

Discussion

The intracellular cytokine synthesis by mononuclear cells was studied after stimulation with LPS or PMA and ionomycin. Monocytes derived from CKD patients were hyporeactive to *ex vivo* LPS stimulation compared with those from healthy control subjects. Moreover, the development of helper T cells into both Th1 and Th2 subsets was significantly reduced in those patients. In contrast, PMNLs and monocytes from CKD patients exhibited normal phagocytic activity. No renal parameters exhibited a significant correlation to this hyporesponsiveness in cytokine synthesis. These findings suggest that the local pro-inflammatory cytokine response of immune cells against invasive pathogens is impaired in chronically uremic patients before the initiation of dialysis.

The reduced capacity of monocytes to synthesize pro-inflammatory cytokines, such as TNF- α , IL-1 β , IL-6, and IL-8, in response to an inflammatory stimulus may result in vulnerable host defense in uremia patients. Cytokines act as autocrine or paracrine mediators in exerting their major physiologic and pathophysiologic effects. Insufficient or delayed cytokine release into the local environment may decrease the immune response and increase the risk of infection [4, 9, 10]. In fact, several studies have shown that a reduction of pro-inflammatory monokine synthesis in response to stimuli, even though the plasma level is quite high, is correlated with a higher mortality in septic patients [11, 12]. In addition to the relevance to host defense, this lower cytokine response in local lesions could be a possible cause of the ineffective low-grade inflammation which is frequently observed in uremic patients [13]. There is scant data regarding the inhibitory mechanisms regulating peripheral mononuclear cell production of cytokines in response to stimuli under acute and chronic uremia [14]. Although we postulated that residual GFR or degree of uremia may affect the cytokine response, our results did not demonstrate any significant correlation between the *in vitro* cytokine responses and clinical parameters for kidney function on bivariable analyses (data not shown). Our study did not address the profile of anti-inflammatory cytokines or the balance between pro- and anti-inflammatory cytokine responses such as the ratio of IL-10 to TNF- α which also need to be considered in host defense. We believe, however, that the reduction of pro-inflammatory monokines is directly relevant to the susceptibility to bacterial infections [9–12].

Our study showed that the PMA/mitomycin-induced polarization of helper T cells into both subsets was re-

duced in the CKD patients. Our results are not consistent with a report by Sester et al. [17] showing that helper T polarization in HD patients is skewed towards a Th1 direction. HD induces significant systemic inflammatory changes in immune cells, which may be responsible for the difference between the two studies. Moreover, when both data are compared, it should be considered that PMA/mitomycin can stimulate the differentiated T cells as well as naïve T cells and thus the amount of Th1 and Th2 cells evaluated by this method might in part reflect the number of Th1 and Th2 cells which were already present. Among Th1 cytokines, IFN- γ is placed in a pivotal position in the immune networks induced by microbial invasion. This cytokine amplifies the innate immune defense by activating macrophages and neutrophils. It also orchestrates a number of biological events that are related to the progression of innate to adaptive host responses. Thus, the decreased polarization into Th1 cells and number of Th1 cells in CKD patients is not conducive to acquired immunity. The antibody response to hepatitis B vaccination and skin testing for tuberculosis with tuberculin-purified protein derivative (PPD) have been used as sensitive markers for the extent of individual immune incompetence. Hyporesponsiveness to these tests is confirmed in uremic patients suggesting impairment of both cellular and humoral immunity [18, 19]. However, the mechanisms underlying these clinical phenomena are unclear. It is conceivable that reduced differentiation of helper T cell into both subsets is in part responsible for hyporesponsiveness of CKD patients in these clinical tests.

Phagocytic activity as determined with Phagotest was comparable to control subjects. Phagocytosis by PMNLs and monocytes constitutes an essential arm of host innate defense against bacterial and fungal infections. The phagocytic process can be separated into four major stages: chemotaxis (migration of phagocytes to inflammatory sites), attachment of particles to the cell surface of phagocytes, ingestion (phagocytosis) and intracellular killing by oxygen-dependent and oxygen-independent mechanisms. Phagotest can investigate both the attachment process and the ingestion capability under simulated *in vivo* conditions. Our results mean that at least two stages in the phagocytic process may be preserved in CKD patients. In contrast, there are several papers indicating impaired phagocytotic activity by PMNLs in HD patients [3, 20, 21]. Nevertheless, data derived from HD patients do not always hold true for pre-dialysis CKD patients since dialysis sessions inevitably change cellular functions through the contact of immune cells with dia-

lyzer membranes [2, 3, 17, 20–22]. To date, there have been no thorough studies testing phagocytic activity in pre-dialysis CKD patients. The analysis of other phagocytic stages such as chemotaxis and intracellular bactericidal activity was not examined in this study and it will be necessary to make a total assessment of phagocytic activity in CKD patients.

In conclusion, ex vivo stimulated whole blood was employed in this study to understand the capacity of peripheral blood mononuclear cells to synthesize proinflammatory cytokines under natural infectious conditions [4, 12]. Our results indicate that pre-dialysis CKD patients

exhibit inadequate innate immunity with respect to the ability to generate appropriate cytokine synthesis against invading pathogens. This compromised cytokine response may represent a reason why uremia is involved in infectious diseases.

Acknowledgement

We sincerely thank Dr. Yoko Ando in the Clinic of the Kantoh-Shinetsu National Tax Administration, Japan, for her help in collecting blood samples from healthy subjects.

References

- 1 United States Renal Data System: ASN 2003 USRDS presentations & posters. Infectious complications of hemodialysis, peritoneal dialysis, transplant, and chronic kidney disease patients. in USRDS 2003 Annual Report (http://www.usrds.org/presentations_2003.htm)
- 2 Descamps-Latscha B, Herbelin A, Nguyen AT, et al: Immune system dysregulation in uremia. *Semin Nephrol* 1994;14:253.
- 3 Cohen G, Haag-Weber M, Horl WH: Immune dysfunction in uremia. *Kidney Int* 1997;52(suppl 62):S79–S82.
- 4 Bienvenu J, Monneret G, Fabien N, Revillard JP: The clinical usefulness of the measurement of cytokines. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:267–285.
- 5 Ando M, Shibuya A, Yasuda M, Azuma N, Tsuchiya T, Akiba T, Nitta K: Innate cellular response to ex-vivo stimuli is impaired in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2497–2504.
- 6 Jung T, Schauer U, Heusser C, et al: Detection of intracellular cytokines by flow cytometry. *Immunol Methods* 1993;159:197–207.
- 7 Picker LJ, Singh MK, Zdraveski Z: Direct demonstration of cytokine synthesis heterogeneity among human memory/effector T cells by flow cytometry. *Blood* 1995;86:1408–1419.
- 8 Openshaw P, Murphy EE, Hosken NA, Maino V, Davis E, Murphy K, O'Garra A: Heterogeneity of intracellular cytokine synthesis at the single-cell level in polarized T helper 1 and T helper 2 populations. *J Exp Med* 1995;182:1357–1367.
- 9 Netea M, van der Meer JM, van Deuren M, Kullberg BJ: Proinflammatory cytokines and sepsis syndrome: not enough, or too much of a good thing? *Trends Immunol* 2003;24:254–258.
- 10 Riedemann NC, Guo R-F, Ward PA: Novel strategies for the treatment of sepsis. *Nat Med* 2003;9:517–524.
- 11 Wolfgang E, Kremer J-P, Kenny J, Steckholzer U, Jarrar D, Trentz O, Schildberg FW: Downregulation of proinflammatory cytokine release in whole blood from septic patients. *Blood* 1995;85:1341–1347.
- 12 Flach R, Majetschak M, Heukamp T, et al: Relation of ex vivo stimulated blood cytokine synthesis to post-traumatic sepsis. *Cytokine* 1999;11:173–178.
- 13 Tspiranlis G: The pattern of inflammation and a potential new clinical meaning and usefulness of C-reactive protein in end-stage renal failure patients. *Kidney Blood Press Res* 2005;28:55–61.
- 14 Himmelfarb J, Le P, Klenzak J, Freedman S, McMenamin WE, Ikizler TA, the PICARD group: Impaired monocyte cytokine production in critically ill patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2004;66:2354–2360.
- 15 Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RGJ, Kwappenberg K, Frolich M: Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet* 1998;351:950–953.
- 16 Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skontelis A: Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 2000;181:176–180.
- 17 Sester U, Sester M, Hauk M, Kaul H, Kohler H, Girndt M: T-cell activation follows Th1 rather Th2 pattern in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1217–1223.
- 18 Weinstein T, Chagnac A, Boaz M, Ori Y, Herman M, Zevin D, Schmilovitz-eiss H, Gafer U: Improved immunogenicity of a novel third-generation recombinant hepatitis B vaccine in patients with end-stage renal diseases. *Nephron Clin Pract* 2004;97:c67–72.
- 19 Wauters A, Peetermans WE, Van den Brande P, De Moor B, Evenepoel P, Keuleers H, Kuypers D, Stas K, Vanwalleghem, Maes BD: The value of tuberculin skin testing in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:433–438.
- 20 Vanholder R, Ringoir S, Dhondt A, Hakim R, Waterloos M-A, van Lantschoot N, Gung A: Phagocytosis in uremic and hemodialysis patients: a prospective and cross sectional study. *Kidney Int* 1991;39:320–327.
- 21 Iida T, Umezawa K, Tanaka K, Koga Y, Nakazawa H, Satoh T: Polymorphonuclear cells in chronic hemodialysis patients have intact phagocytotic and impaired bactericidal activities. *Nephron* 1997;75:41–47.
- 22 Decamps-Latscha B, Jungers P: New molecular aspects of chronic uraemia and dialysis-related immunocompetent cell activation. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(suppl 2):S121–S124.

Patterns in the prevalence of hepatitis C virus infection at the start of hemodialysis in Japan

Yuko Iwasa · Shigeru Otsubo · Orié Sugi · Keitaro Sato · Yukari Asamiya · Aya Eguchi · Tomihito Iwasaki · Nami Matsuda · Kan Kikuchi · Norisato Ikebe · Naoko Miwa · Naoki Kimata · Keiko Uchida · Shigeharu Uchida · Kosaku Nitta · Takashi Akiba

Received: 15 March 2007 / Accepted: 6 September 2007 / Published online: 5 January 2008
 © Japanese Society of Nephrology 2008

Abstract

Background Although hepatitis C virus (HCV) infection is a persistent public health concern in hemodialysis patients, there seem to have been only a few reports on the prevalence of HCV at the start of hemodialysis. In this study we investigated whether patients starting on hemodialysis therapy are positive for anti-HCV antibody or not.

Methods The 400 patients who began regular hemodialysis between February 2003 and June 2007 were enrolled in this study. Clinical data such as age, anti-HCV antibody and primary cause of end-stage kidney disease (ESKD) were examined. As healthy controls we used 70,717 healthy blood donors in 2005 whose data were obtained from Tokyo Metropolitan Red Cross Blood Center. Anti-HCV antibody was used as an indicator of HCV infection. Since the prevalence of HCV infection is affected by age in Japan, we classified the patients by age group.

Results The anti-HCV antibody prevalence rate among the patients who were new to hemodialysis was 7.3%, as opposed to 0.15% in the healthy volunteers. The prevalence of HCV in the 31–45-, 46–60-, and 61-year-old

groups was significantly higher among the hemodialysis patients than among the healthy volunteers ($P = 0.0209$, <0.0001 , and <0.0001 , respectively). The prevalence rate of anti-HCV antibody was higher among men (10.0%) than among women (1.5%, $P < 0.0001$) in the hemodialysis patients. The anti-HCV-antibody-positive patients were significantly older than the anti-HCV-antibody-negative patients (66.4 ± 14.3 years versus 58.6 ± 16.6 years; $P = 0.0152$). Diabetic nephropathy was a more frequent cause of ESKD among the anti-HCV-antibody-positive patients (30.4%) than among the anti-HCV-antibody-negative patients (19.9%, $P = 0.0122$). Among the anti-HCV-antibody-positive patients, 55.2% had received a blood transfusion. The rate was significantly higher than that among the anti-HCV-antibody-negative patients (19.4%, $P < 0.0001$).

Conclusion The results showed a much higher rate of anti-HCV antibody positivity in patients new to hemodialysis than in healthy volunteers. Older age, blood transfusion, male gender, and diabetic nephropathy seemed to be risk factors for anti-HCV antibody positivity in Japan.

Keywords Hepatitis C · Hemodialysis · Diabetic nephropathy · Diabetes mellitus · End-stage kidney disease (ESKD) · Liver chirrhosis

Y. Iwasa · S. Otsubo (✉) · O. Sugi · K. Sato · Y. Asamiya · A. Eguchi · N. Matsuda · K. Uchida · K. Nitta
 Department of Medicine, Kidney Center,
 Tokyo Women's Medical University,
 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan
 e-mail: sotsubo@kc.twmu.ac.jp

T. Iwasaki · K. Kikuchi · N. Ikebe · N. Miwa · N. Kimata · T. Akiba
 Department of Blood Purification, Kidney Center,
 Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

S. Uchida
 Tokyo Metropolitan Red Cross Blood Center, Tokyo, Japan

Introduction

Hepatitis C virus (HCV) infection is a persistent public health concern in hemodialysis patients. Unlike hepatitis B virus (HBV), no vaccine is available for HCV [1]. Patients infected with HCV often have minimal clinical evidence of disease [1, 2], but HCV infection has been associated with greater morbidity and mortality in ESKD patients [2–4].

The number of patients on hemodialysis infected with HCV is rather high [5], mostly as a result of nosocomial infection. Recent dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS) have revealed a mean facility prevalence in France, Germany, Italy, Japan, Spain, the UK, and the US of 13.5% and the mean prevalence according to country ranged from 2.6 to 22.9% [6]. The main causes of nosocomial infection by HCV in hemodialysis patients are filter reuse, use of contaminated hemodialysis machines, and contamination of medical staff's hands [7].

Nevertheless, there seem to have been only a few reports on the prevalence of HCV at the start of hemodialysis. Some ESKD patients may be at risk of exposure to HCV associated with medical treatment, including blood transfusion, and ESKD patients are thought to be susceptible to HCV infection because of the decline in immune response. Hepatitis C is both a cause and a complication of chronic kidney disease. Chronic infection with HCV can lead to the immune complex syndromes of cryoglobulinemia and membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN). Management of HCV-related cryoglobulinemia and MPGN is difficult: antiviral therapy is effective in clearing HCV infection in a proportion of patients, but these conditions can be severe and resistant to antiviral therapy [8]. Glomerular abnormalities in liver cirrhosis patients are also known, even though their renal insufficiency is generally mild.

An overview of regular dialysis treatment in Japan revealed that the proportion of patients who had been on hemodialysis therapy for less than 2 years who were positive for anti-HCV antibody was 7.6% [9], a higher rate than in the general population in Japan.

We therefore hypothesized that HCV infection is already relatively widespread at the start of hemodialysis therapy, and in the present study, we investigated whether patients who start hemodialysis therapy are already anti-HCV-antibody-positive.

Materials and methods

The 400 patients who started on regular hemodialysis in our kidney center at Tokyo Women's Medical University Hospital between February 2003 and June 2007 were enrolled in this study.

Age, gender, HBs antigen (Ag), HBs antibody (Ab), treponema pallidum latex immuno assay (TPLA), and primary cause of ESKD were examined. The proportions of patients starting on hemodialysis after having been on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) or having received a renal transplant were also examined. The blood chemistry, peripheral blood count and whether they had signs of liver fibrosis or hepatocellular carcinoma on

Table 1 Prevalence of HCV in patients new to hemodialysis therapy

	Ant-HCV Ab positive	Ant-HCV Ab negative	P value
Number	29	371	–
Age ^a (years)	66.4 ± 14.3	58.6 ± 16.6	0.0152
Gender (M/F)	27/2	242/129	<0.0001
CAPD ^b (%)	0	3.2	n.s.
Transplantation ^b (%)	10.3	7.8	n.s.
Positive for HBs Ag (%)	0	1.08	n.s.
Positive for HBs Ab (%)	34.8	19.1	n.s.
Positive for TPLA (%)	7.1	1.64	n.s.

CAPD continuous ambulatory peritoneal dialysis, Ag antigen, Ab antibody

TPLA treponema pallidum latex immuno assay mean ± SD

^a Age at the start of hemodialysis therapy

^b Rate of patients switching to hemodialysis from CAPD or transplantation

abdominal echo examinations or had ever received a blood transfusion were examined.

As healthy controls for the prevalence of HCV we used 70,717 healthy first-time blood donors in 2005 whose data were obtained from Tokyo Metropolitan Red Cross Blood Center [10]. Since the prevalence of HCV infection is affected by age, we classified the patients into the following age groups (years): under 31, 31–45, 46–60, and 61–70.

Data are reported as means ± SD. The chi-square (χ^2) test was used for comparisons between categorical variables. Fisher's exact test was used when the criteria for the χ^2 test could not be applied. Student's *t*-test was used for comparisons between continuous variables. All statistical calculations were performed with Stat View J 5.0 software. A *P* value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

The overall anti-HCV antibody prevalence rate among patients new to hemodialysis was 7.3%. Table 1 compares the anti-HCV-antibody-positive and anti-HCV-antibody-negative patients. The anti-HCV-antibody-positive patients were significantly older than the anti-HCV-antibody-negative patients (66.4 ± 14.3 years versus 58.6 ± 16.6 years; *P* = 0.0152). The prevalence rate of anti-HCV antibody was higher among men (10.0%) than among women (1.5%, *P* < 0.0001) in the hemodialysis patients. The proportions of patients starting on hemodialysis after having been on CAPD or having received a transplant were similar in both patients, and the prevalence of HBs Ag or HBs Ab was also similar in both patients. The proportion

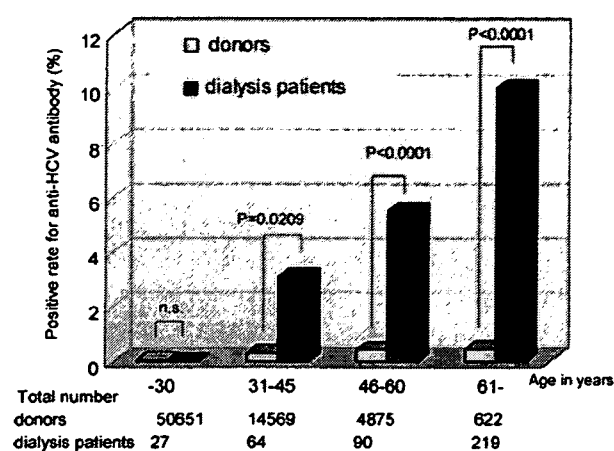


Fig. 1 Comparison between the prevalence of HCV in blood donors in Tokyo in 2005 and a new hemodialysis population in whole gender. Data on the prevalence in blood donors in Tokyo were obtained from the Tokyo Metropolitan Red Cross Blood Center

positive for TPLA tended to be higher in anti-HCV-antibody-positive patients than in the anti-HCV-antibody-negative patients, but the difference was not statistically significant.

The anti-HCV antibody prevalence rate among the 70,717 blood donors in Tokyo in 2005 was 0.15%. Figure 1 compares the prevalence of HCV in the blood donors and the patients new to hemodialysis therapy. None of the patients new to hemodialysis in the under 31-year-old group were positive for anti-HCV antibody, whereas in the 31–45-, 46–60-, and 61-year-old groups the prevalence of HCV was significantly higher in the hemodialysis patients than in the healthy volunteers ($P = 0.0209$, <0.0001 , <0.0001 , respectively).

Among the 37,624 healthy male volunteers, 72 (0.19%) were positive for anti-HCV antibody, while among the 33,093 healthy female volunteers, 36 (0.11%) were positive. Similar to the trend among hemodialysis patients, the prevalence rate of anti-HCV antibody was also significantly higher among healthy male volunteers than among healthy female volunteers ($P = 0.005$). As only two women were positive for anti-HCV antibody among the hemodialysis patients, we could not compare the difference in HCV prevalence between female hemodialysis patients and female healthy volunteers. Figure 2 compares the prevalence of HCV among the blood donors and patients new to hemodialysis therapy among men. The result was similar to the overall trend for both genders.

Table 2 shows the primary causes of ESKD. Diabetic nephropathy was a more frequent cause of ESKD in the anti-HCV-antibody-positive patients (37.9%) than in the anti-HCV-antibody-negative patients (18.6%, $P = 0.0122$).

Table 3 shows the blood chemistry results, peripheral blood count, results of abdominal echography, and the

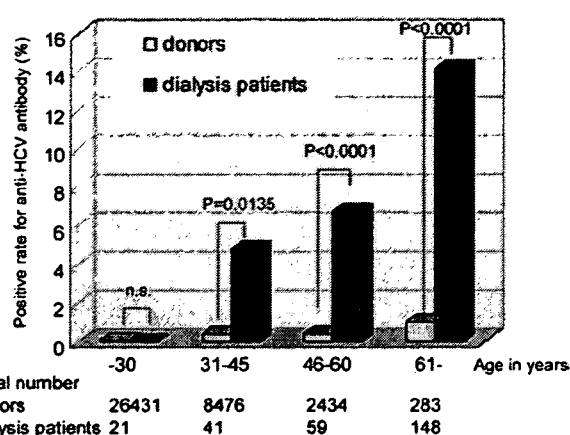


Fig. 2 Comparison between the prevalence of HCV in blood donors in Tokyo in 2005 and a new hemodialysis population in men. Data on the prevalence in blood donors in Tokyo were obtained from the Tokyo Metropolitan Red Cross Blood Center

history of blood transfusion for the anti-HCV-antibody-positive and anti-HCV-antibody-negative patients new to hemodialysis therapy. The total bilirubin and aspartate aminotransferase levels were statistically higher among anti-HCV-antibody-positive patients (0.4 ± 0.4 mg/dl and 28.9 ± 23.3 IU/l, respectively) than among anti-HCV-antibody-negative patients (0.3 ± 0.2 mg/dl; $P = 0.0012$,

Table 2 Primary cause of end-stage kidney disease

Cause of ESKD (%)	Ant-HCV antibody positive	Ant-HCV antibody negative	P value
Chronic glomerulonephritis	6 (20.7%)	150 (40.4%)	n.s.
Chronic pyelonephritis	0 (0%)	1 (0.3%)	n.s.
RPGN	1 (3.4%)	9 (2.4%)	n.s.
Nephropathy of toxemia of pregnancy	0 (0%)	3 (0.8%)	n.s.
Other unclassified nephritis	1 (3.4%)	6 (1.6%)	n.s.
Polycystic kidney disease	1 (3.4%)	14 (3.8%)	n.s.
Nephrosclerosis	1 (3.4%)	51 (13.7%)	n.s.
Diabetic nephropathy	11 (37.9%)	69 (18.6%)	0.0122
Lupus nephritis	2 (6.9%)	4 (1.1%)	n.s.
Urate nephropathy	0 (0%)	2 (0.5%)	n.s.
Urolithiasis	0 (0%)	3 (0.8%)	n.s.
Tumor of kidney or urinary tract	1 (3.4%)	3 (0.8%)	n.s.
Obstructive uropathy	0 (0%)	1 (0.3%)	n.s.
Myeloma kidney	0 (0%)	2 (0.5%)	n.s.
Renal dysplasia	0 (0%)	2 (0.5%)	n.s.
Unknown	0 (0%)	8 (2.2%)	n.s.
After renal transplantation	3 (10.3%)	29 (7.8%)	n.s.
Others	2 (6.9%)	14 (3.8%)	n.s.

RPGN rapidly progressive glomerulonephritis

Table 3 Characteristics of patients new to hemodialysis therapy

Category	Ant-HCV antibody positive	Ant-HCV antibody negative	<i>P</i> value
Total bilirubin (mg/dl)	0.4 ± 0.4	0.3 ± 0.2	0.0012
Asparate aminotransferase (IU/l)	28.9 ± 23.2	18.6 ± 16.7	0.0022
Alanine aminotransferase (IU/l)	25.2 ± 17.4	17.3 ± 25.5	n.s.
Fe (μg/dl)	58.4 ± 60.8	59.4 ± 35.3	n.s.
Total iron binding capacity (μg/dl)	222 ± 58	227 ± 51	n.s.
Ferritin (ng/ml)	354 ± 273	305 ± 472	n.s.
White blood cell count (μl)	6,400 ± 3,240	6,750 ± 2,720	n.s.
Red blood cell count (×10 ⁶ /μl)	2.78 ± 0.58	2.85 ± 0.54	n.s.
Hemoglobin (g/dl)	8.4 ± 1.4	8.6 ± 1.6	n.s.
Hematocrit (%)	25.5 ± 4.6	26.2 ± 4.9	n.s.
Platelet count (×10 ⁴ /μl)	17.0 ± 7.1	19.8 ± 8.2	n.s.
Liver fibrosis (%)	25.0	4.9	0.0002
Hepatocellular carcinoma (%)	17.9	1.4	<0.0001
Blood transfusion (%)	55.2	19.4	<0.0001

Mean ± SD

18.6 ± 16.7 IU/l; *P* = 0.0022). The alanine aminotransferase level tended to be higher among the anti-HCV-antibody-positive patients (25.2 ± 17.4 IU/l) than among the anti-HCV-antibody-negative patients (17.3 ± 25.5 IU/l). Iron-related markers like the Fe level, the total iron-binding capacity, and the ferritin level were almost the same among anti-HCV-antibody-positive and anti-HCV-antibody-negative patients. Similarly, the white blood cell count, hemoglobin and hematocrit levels were almost the same, but the platelet count tended to be lower among the anti-HCV-antibody-positive patients (17.0 ± 7.1 × 10⁴/μl) than among the anti-HCV-antibody-negative patients (19.8 ± 8.2 × 10⁴/μl). The rates of liver fibrosis and hepatocellular carcinoma were statistically higher among anti-HCV-antibody-positive patients (25.0% and 17.9%) than among anti-HCV-antibody-negative patients (4.9%; *P* = 0.0002, 1.4%; *P* < 0.0001). Among the anti-HCV-antibody-positive patients, 55.2% had received a blood transfusion. This rate was significantly higher than that among the anti-HCV-antibody-negative patients (19.4%, *P* < 0.0001).

Discussion

The prevalence of HCV infection at the start of hemodialysis therapy has never been clearly described in Japan. A

study in Italy reported an anti-HCV-antibody-positive rate at the start of hemodialysis therapy of 13% [11]. An anti-HCV prevalence rate of 14.4% at the start of hemodialysis therapy was reported by a study in the US, and age, race, gender, and drug abuse were all independent predictors of anti-HCV antibody positivity in that study population [12]. The US study reported that age (50+) was a significant predictor, that younger patients were more likely to be infected with HCV, and that black men and former or current drug abusers were more likely to test positive for anti-HCV antibody. Presumably, such high-risk behaviors as drug abuse are more common among younger patients, men, and blacks, thereby contributing to the high frequency of HCV infection in incident dialysis patients belonging to these patient groups [12]. The prevalence of anti-HCV antibody among patients new to hemodialysis in our study was 7.3%. As Fig. 1 shows, the prevalence of anti-HCV antibody was significantly higher among patients new to hemodialysis than among the healthy controls in subjects over the age of 31 years. Similar to the results of a study conducted in the US, male gender was a risk factor for anti-HCV-antibody positivity in this study. On the other hand, the anti-HCV-antibody-positive patients were older than the anti-HCV-antibody-negative patients at the start of hemodialysis, and the rate of patients who had received a blood transfusion was higher among the anti-HCV-antibody-positive patients than among the anti-HCV-antibody-negative patients. In contrast to the US, older age and blood transfusion may be risk factors in Japanese patients. Donor blood was not routinely screened for HCV infection in Japan until 1989. Older patients may have received unscrubbed blood that transmitted HCV infections.

HCV infection may cause ESKD, but none of the patients had ever undergone a renal biopsy and been diagnosed with HCV-related glomerulonephritis. The frequent presence of glomerular abnormalities in patients with liver cirrhosis was first noted during the 1940s. The renal insufficiency is generally mild in such patients. Twenty-five percent of patients positive for anti-HCV antibody already had liver fibrosis. The total bilirubin and asparate aminotransferase levels were statistically higher among the anti-HCV-antibody-positive patients than among the anti-HCV-antibody-negative patients. The alanine aminotransferase level tended to be higher, and platelet count tended to be lower among the anti-HCV-antibody-positive patients than among the anti-HCV-antibody-negative patients. Renal dysfunction secondary to liver fibrosis may have affected their renal survival even though the primary cause of the ESKD was something else, for example diabetic nephropathy.

Our hospital has two hemodialysis rooms, one in the kidney center and the other in the diabetes center. The subjects of this study were patients who started

hemodialysis in the kidney center, so the percentage of patients who started on hemodialysis for ESKD secondary to diabetic nephropathy was relatively low.

A high prevalence of HCV has been reported in patients with type-two diabetes mellitus (DM) [13]. The high prevalence may be related to increased vulnerability to HCV infection because of impaired immune defence mechanisms in DM. Also, some patients with various forms of liver disease are predisposed to impaired glucose tolerance because of corticosteroid and hydrochlorothiazide therapy or the presence of hemochromatosis [14]. In addition to these known risk factors, there are emerging epidemiological data suggesting that HCV infection may also contribute to the development of diabetes [15]. Two reports have mentioned the high prevalence of HCV infection among hemodialysis patients with diabetes mellitus [13, 16]. Our study revealed that diabetic nephropathy was a more frequent cause of ESKD among Japanese patients who were anti-HCV-antibody positive at the start of hemodialysis (37.9%) than among those who were anti-HCV-antibody negative (18.6%, $P = 0.0122$).

The prevalence of HCV was not very high among the patients starting on hemodialysis after having been on CAPD or who had received a transplant. Previous CAPD or transplantation was not a risk factor for HCV infection in this study.

Low levels of iron and ferritin are advantageous for the activity of hepatitis because of the reduced reactive oxidative stress. However, no differences in the iron and ferritin levels were observed between the anti-HCV-antibody-positive and the anti-antibody-negative patients.

One of the limitations of this study is that Tokyo Metropolitan Red Cross Blood Center accepts volunteers who do not have history of blood transfusion, history of viral hepatitis, or other risk factors as blood donors. So the volunteer blood donors, even first time ones, have been documented to have lower infection rates than the general population.

An overview of regular dialysis treatment in Japan reported a 7.6% anti-HCV antibody-positive rate among patients who had been on hemodialysis therapy for less than 2 years [9], and there were no statistical differences between the patients with less than 2 years hemodialysis in their study and the patients new to hemodialysis in our study. Acquisition of hepatitis C from nosocomial sources after starting on dialysis therapy appears to be much less of a factor now.

Conclusion

The results of this study showed a much higher rate of anti-HCV antibody positivity in patients new to hemodialysis than in healthy volunteers. Older age, blood transfusion, male gender, and diabetic nephropathy seemed to be risk factors for anti-HCV antibody positivity in Japan.

References

1. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2001;345:41–52.
2. Fabrizi F, Poordad FF, Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology*. 2002;36:3–10.
3. Nakayama E, Akiba T, Marumo F, Sato C. Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:1896–1902.
4. Maisonneuve P, Agodoal L, Gellert R et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet*. 1999;354:93–9.
5. Kikuchi K, Yoshida T, Kimata N, Sato C, Akiba T. Prevalence of hepatitis E virus infection in regular hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2006;10:193–7.
6. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, Rayner HC, Greenwood RN, Akiba T, Young E. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: The DOPPS. *Kidney Int*. 2004;65:2335–42.
7. Fabrizi F, Poordad FF, Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology*. 2002;36:3–10.
8. Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:631–57.
9. An overview of regular dialysis treatment in Japan as of December 31, 2006. Japanese society for dialysis therapy: 2007.
10. Tokyo Metropolitan Blood Center. 2006 annual report of Japanese Red Cross Tokyo Metropolitan Blood Center: Tokyo, Japan, 2006; 1–6.
11. Petrosillo N, Gilli P, Serraino D, Dentico P, Mele A, Ragni P, Puro V, Casalino C, Ippolito G. Prevalence of infected patients and understaffing have a role in hepatitis C virus transmission in dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2001;37:1004–10.
12. Bergman S, Accortt N, Turner A, Glaze J. Hepatitis C infection is acquired pre-ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:684–9.
13. Ocak S, Duran N, Kaya H, Emir I. Seroprevalence of hepatitis C in patients with type 2 diabetes mellitus and non-diabetic haemodialysis. *Int J Clin Pract*. 2006;60:670–4.
14. Petrides AS. Liver disease and diabetes mellitus. *Diabetes Rev*. 1994;2:2–18.
15. Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L, Guo L, Jacob S, Regenstein FG, Zimmerman R, Everhart JE, Wasserfall C, Maclaren NK, Perrillo RP. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 1999;29:328–33.
16. Saxena AK, Panhotra BR. The susceptibility of patients with type-2 diabetes to hepatitis C virus infection during long-term haemodialysis. *Swiss Med Wkly*. 2003;133:611–8.

◆巻頭クローズアップ
トピック (2)

海外感染対策事情

[連載 - 8]

ドイツにおける 感染対策

森兼 啓太 (Keita MORIKANE)

国立感染症研究所 感染症情報センター

◇はじめに

本トピックスで取り上げる海外情報は、日本が属するアジアを除けばアメリカに偏っている。筆者の興味および情報ソースの偏りもその一つの要因であるが、感染制御においてアメリカの果たす役割は大きく、色々な意味でアメリカが世界をリードしていることは間違いない。

まず、国の組織である疾病予防制御センター (CDC) がガイドラインとサーベイランスを基軸に据えた確固たる感染制御活動の基礎を築いている。ガイドラインは医療関連感染制御に関するほぼすべての項目を網羅し、逐次改訂されている。サーベイランスは医療関連感染の中で効率的に監視することが可能な項目を規定し、その定義や必要なデータ収集項目などの手法を標準化している。両者は世界標準と言ってもよいほど、アメリカを含む世界中で受け入れられ、使用されており、各々の医療機関は CDC のガイドラインとサーベイランス手法を使うことによって効率的かつ効果的な感染対策を実行することができる。

医療関連感染を主に取り扱っている学会やそれに準ずる組織も二つ (SHEA と APIC) あり、研究面と感染対策の実践の両面からアメリカの感染制御を支えている (詳細については本誌バックナンバー^{1,2)} を参照)。

SHEA と APIC の両学会・協会はそれぞれ学術雑誌 (ICHE と AJIC) を発行しているが、これらと並び評される感染制御分野の学術雑誌が、Journal of Hospital Infection (JHI) である。この雑誌はイギリスの病院感染協会 (Hospital Infection Society, HIS)

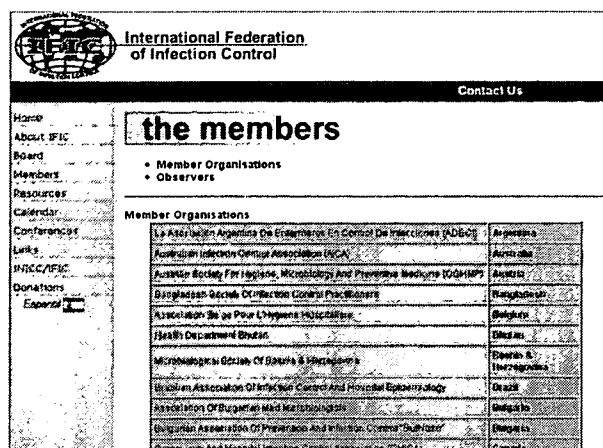


図 1 国際感染制御連盟 (International Federation of Infection Control, IFIC) のホームページ。

が発行している。HIS は SHEA や APIC ほどアクティブとは言えないが、前述の学術雑誌に加えて 4 年に 1 度程度大規模な学術集会を開いており、20 数年の歴史もある。イギリスにおける感染制御はアメリカ同様長い歴史をもち、その実情も徐々に紹介されつつある。

では、アメリカとイギリス以外の国における感染制御はどういった状況なのであろうか？ その国の感染制御のレベルを知る一つの指標が学会・協会活動である。政府機関にいくらしっかりした組織があっても、医療施設レベルで感染対策が熱心に行なわれていなければ、実質的な感染制御のレベルが高いとは言いがたい。そして、施設レベルでの熱心な感染対策の結果が、学会や論文発表などにつながることは言を待たない。

◇ドイツの感染制御関連学会

今回、ドイツの病院を訪問する機会を得た。その主な目的は透析施設における感染対策の視察と調査であったが、これを機にドイツの感染制御に関する情報を集約してみたい。

まず、学会・協会活動であるが、ドイツの感染制御に関する学会に関する情報は限られている。文献検索で見ると、英文ジャーナルは存在せず、ドイツの感染制御に関する学術集會に参加したという話は全く耳に入っていない。以前、ドイツの院内感染サーベイランスシステムである KISS (Krankenhaus Infektion Surveillance System) について調べるため、ベルリンの Robert Koch Institute を訪問したが、その際にも学会に関する話は全く出なかった。

感染制御の学会に関する情報の拠り所のひとつが、国際感染制御連盟 (International Federation of Infection Control, IFIC) である。この連盟は、世界の感染制御関連学会・協会を会員とするいわば「学会の寄り集まり」であり、それ自体も年次大会を開催している。SHEA や APIC, JHI をはじめとする世界各国の感染制御に関する学会や協会は基本的に IFIC のメンバーである。ちなみに日本の環境感染学会もメンバーである。IFIC のウェブサイト (図 1: 前頁) を見ると、アメリカとイギリス以外の様々な国に感染制御関連の学会が存在することがわかる。つまり、世界中の様々な国で、少なくとも医療施設レベルでは熱心な感染対策が行なわれていると言ってよいだろう。ただ、これらの多くはホームページを持っていないか、持っている情報も英語以外であったり、我々にとっては実情の見えにくいものとなっている。今回紹介するドイツも、そのような国の一つである。

IFIC のウェブサイトによれば、IFIC に加盟しているドイツの学会は下記 2 つである。

■ Die Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene (DGKH)

英語に訳すと German Society for Hospital Hygiene, 日本語ではドイツ病院衛生学会という訳になる。そ

のウェブサイト (<http://www.dgkh.de/>) からは断片的な情報しか得ることができないが、学術大会が今年第 9 回目であり、歴史のさほど深くない会であると思われる。

■ Vereinigung der Hygiene-Fachkräfte der Bundesrepublik Deutschland e. V. (VHD)

英語に訳すと Union of the hygiene specialists of the Federal Republic of Germany, 日本語ではドイツ連邦共和国衛生専門家連盟という訳になる。ホームページからすると小さな団体のようであるが、ドイツの感染制御専門家である Hygienist と呼ばれる人々の団体であると思われる。

これらの学会や連盟に関する情報はほとんどなく、ドイツにおける感染対策の実情を知る機会はあまりない。少々大げさな表現ではあるが、ドイツの感染制御はベールに包まれている。今回、ドイツの透析施設における感染対策を見学する機会を得た。透析医療における感染対策を紹介することで、ドイツの感染制御の理解への第一歩としたい。なお、特筆した以外のドイツに関する情報ソースは、今回の見学を通じてインタビューなどで得られたものであり、著者が面談した人の個人的見解や誤謬も含まれている可能性があることをご了解頂きたい。

◇ドイツの医療制度

1990 年に東西統一を果たし、ヨーロッパの中でも経済的・政治的に主要国と言えるこの国は、日本とほぼ同じ面積の国土 (35.7 万平方キロメートル) に日本の約 3 分の 2 の人口 (8243 万人, 2005 年末) が住んでいる。経済大国であり、GDP はアメリカ、日本について世界第 3 位であるが、失業率が 10% 程度と高い。財政赤字も深刻であり、医療改革を行なっているとされる (以上、日本国外務省ウェブサイト上の情報による)。

医療保険制度は簡単に言えば、公的保険と民間保険が並行している。これを聞くとアメリカの Medicare (高齢者向けの公的保険) や Medicaid (低所得者向けの公的保険) を思い浮かべる人がいるかもしれない。ドイツの公的保険は、希望すれば誰でも

入れる国民皆保険制度である。公的保険で標準的な医療を受けることができ、大多数の人がこれによりカバーされている。しかしそれに満足せず、高い保険料や自己負担を払ってでもより「上のクラス」の医療を受けたいと思う人が、民間保険に加入する。「上のクラス」とは、差額ベッドや特定の医師などを指し、逆に医師によっては民間保険の患者しか診療を行なわないものもいる。

◇ドイツの透析医療

現在約6万人が血液透析を受けている。透析医療に関する費用はすべて公費負担であり、患者の自己負担はない。さらに、自宅から透析医療施設への往復の交通費も公費負担される。その代わりに、患者は透析施設を原則として選べず、住まいの最寄りの施設に割り当てられることになる。

透析医療施設は集約化・標準化が進んでいる。透析医療を担当する最大の非営利団体（NPO）である Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. (KfH) は、ドイツの透析患者人口の約30%を受け持つ巨大な組織である（写真1）。KfHの各透析医療施設では透析医療の質の標準化を図っており、若干の相違はあるもののKfHで透析を受けている人は同じ質の医療を受けられる。

透析医療に対して、公的保険から透析医療施設に支払われる報酬は、外来透析で週約520ユーロである。1回の透析あたりにすると約170ユーロであるが、報酬の支払い単位は週なので、週3回の透析を行なわなくても透析医療施設には1患者に対して同額が支払われる。これでは、透析をなるべく週2回で済ませようという動きを推進してしまうので、公的保険から支払いを受ける要件として以下の4条件が義務付けられている。これらを満たさなければ外来透析に対する報酬を請求することができないので、透析医療施設にとっては法的義務に等しい。

■施設で透析している総患者の80%以上が、週3回の透析を受けていること

■同じく85%以上が、血中ヘモグロビン値10以上であること

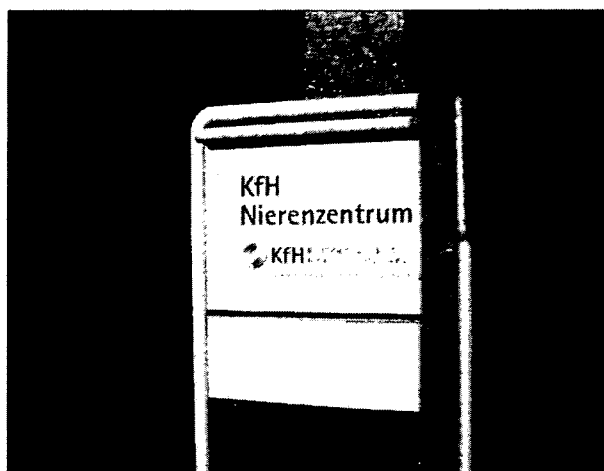


写真1 KfHの看板

■同じく85%以上が、KT over V（透析に関する血液動態の指標）が1.2以上

■同じく85%以上が、4時間以上かけて透析を受けていること

いずれの条件も、透析に関する手間を省略して同じ報酬を受け取ろうという医療施設に対する抑止要件となり、透析医療の基本的な質を保証するものとなっている。

一方、入院透析に対しては、1回の透析あたり約360ユーロと、外来透析の2倍近い報酬が支払われる。入院施設を使用し、スタッフなどの人的資源を使用することがその理由である。医療施設にとっては患者を入院させて透析を行なう方が一見有利であるが、その他の入院に関連する医療費も考慮すると、必ずしもそうとは言えない。また、入院透析の報酬請求の際に透析医療施設は入院透析が必要な理由を記述しなければならない。

日本の診療報酬点数は、2008年1月現在で外来透析1回あたり2250点である。これにダイアライザ（透析膜）や再診料などが加算できるので、週あたりにすると8000～9000点くらいになる。1ユーロ160円で換算すると、ドイツと日本の透析医療に対する公的保険からの報酬はさほど変わらないと言える。なお、エリスロポエチンが算定できないのは日独共通である。



写真2 広いベッドスペース

入院透析になると、日本はドイツと逆に点数が下がる（1590点）。他の医療に対する点数も発生するので一概には言えないが、日本の入院透析は診療報酬との関連で非常に厳しい状況にあるのではないだろうか。

◇透析医療における感染対策の一般論

血液媒介感染症であるB型肝炎やC型肝炎の透析医療における伝播リスクは、通常の医療におけるリスクよりも高いと考えられている。CDCの透析関連感染防止ガイドライン³⁾における解説の章立ては、B型肝炎、C型肝炎、その他の血液媒介感染症、細菌感染症、器材となっており、肝炎の伝播が透析医療現場で大きな問題であることを示している。

しかし、CDCガイドラインでもこれらが別々に記載されていることからわかるとおり、これらの感染症は伝播力やワクチンによる予防可能性に相違があり、それを踏まえて透析医療における各感染症への対策が異なっている。

B型肝炎は伝播力が強いが、ワクチンによる予防が可能である。従って、透析患者にはB型肝炎ワクチンを接種するのが基本であり、しかも一旦透析導入されると免疫を獲得しにくくなるので、透析導入の前にワクチンを接種する。免疫が付与された患者に対しては、抗体価が下がった時にワクチンの再

接種を行なう。一方、免疫がつかない患者もいるので、B型肝炎罹患患者（キャリアも含む）は個室にて透析し、透析機も患者専用とする³⁾。医療従事者も感染源および感染伝播被対象者になりうるので、同様にワクチン接種や定期的なB型肝炎関連の検査を行なう³⁾。アメリカ以外の国々も概ねこのような対策をとっている。

一方、C型肝炎は伝播力がさほど強くないが、ワクチンによる予防は現時点で不可能である。また、インターフェロンなどによる治療の選択肢もある。従って、透析患者に対して定期的にC型肝炎感染の有無を検査し、陽性転化した患者はC型肝炎の治療を考慮する。感染対策については、個室にて透析し、透析機を患者専用とする方針を打ち出している国は少ないようであり、CDCも個室と専用透析機を推奨していない³⁾。

HIVについてはさらに感染力が弱いので、血液媒介性感染症に対する基本的な感染対策（標準予防策に近い）を遵守していればまず感染することはないと考えられる。

◇ドイツの透析医療における感染対策

前述の非営利団体であるKfHの透析施設を2箇所見学した。両者に共通していることは、とにかくスペースが広いことである。入口、更衣室、廊下、すべてが広い。そして、透析スペースそのものが広い。患者ベッドの間隔は最低でも1.2mはあり、2mくらいあるところもあった（写真2）。前述の公的負担に関連する規制により、ベッド間隔は最低1mなければならない、とのことであった。また大部屋での透析はあまりないようで、基本的には4床部屋か6床部屋であるが、後述の隔離が必要な患者（後述）は個室または2床部屋で透析を行なう。

B型肝炎の伝播防止については前述の方針に近い。患者はワクチン接種を義務付けられ、スタッフもほぼ100%の接種率である。費用はどちらも医療施設が負担する。スタッフは2年ごとに抗体価の検査を受け、検出限界以下であればブーストのためのワクチン接種を行なう。Hbs抗原陽性患者は個

室（同じ時間帯に2人いる場合は2人部屋）で透析を行ない、透析機はその患者専用としている。

C型肝炎についても、感染対策はB型肝炎とほぼ同様である。個室で透析し、透析機も患者専用である。しかし、筆者が見学した施設で聞いた話では、他の施設がすべてこのようにしているとは限らない、とのことであった。事実、ドイツの透析医療に関するガイドライン（英語化されていない）では、C型肝炎患者の透析の個室化は不要と述べている。

KfHの透析施設では、B・C型肝炎の患者を個室で透析するだけでなく、これらの患者とB・C肝炎以外の患者の動線は完全に分離され、透析施設内部で会うことはありえない（写真3）。徹底した分離策により、他の患者にB・C型肝炎を伝播させない方針である。さらに、B・C型肝炎の患者の部屋に入る際も手袋・ガウンを着用し、全体として接触予防策に準じた感染対策を行っている。しかし、なぜかガウンが再使用可能な布製のものであった（写真4）。洗濯頻度を聞いてみたところ、1日に1回交換しているとのことであった。B・C型肝炎以外の病原体による感染伝播が気になったが、遂に言い出すことができずに施設を後にした。

後日別の場所でオランダにおける感染対策の講義を聴く機会があったが、そこでも同じ患者に対して入室の際のガウンを壁にかけておく話を聞いた。これはヨーロッパの文化なのかもしれない。アメリカであれば地球環境のことなど気にせず、迷わずディスプレイのものを使用するだろう。

◇血液媒介感染症よりも重要なもの

透析施設で隔離されて透析を受けるのは、B・C型肝炎患者の他にもHIV感染症などの血液媒介感染症患者がいる。しかしそれだけではない。血液媒介感染症ではないメチリシン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の感染患者、さらには保菌患者までもが、ドイツでは透析医療の隔離対象になっているのである。

ヨーロッパでは各国で差はあるものの、アメリカに比べてMRSA耐性率（黄色ブドウ球菌に占め

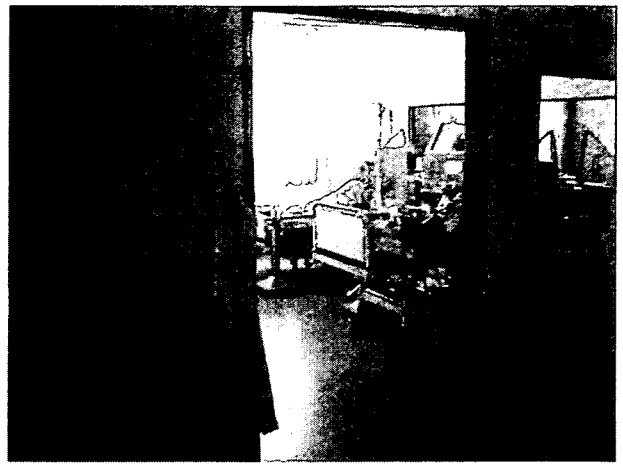


写真3 透析施設内部での分離。手前がB・C型肝炎患者、奥が一般患者の領域。双方の領域には施錠されたドアがあり、スタッフですら自由に行き来できない。

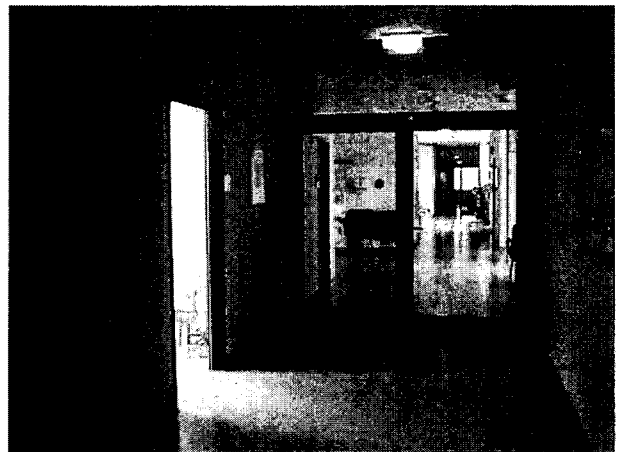


写真4 B型肝炎患者の部屋と、入口にかかるとガウン

るMRSAの割合）が低いことは有名であり、なかでも北欧諸国とオランダは耐性率が1%を下回る状況である。これを維持するために、例えばオランダのMRSA対策ガイドラインではMRSA感染・保菌患者やその可能性が高い患者の厳格な隔離と積極的スクリーニング、陽性患者の除菌が強く推奨されている⁴⁾。

B・C型肝炎の患者を一般患者と異なる領域で管理していることは述べたが、B・C型肝炎の患者は同一領域で透析を受ける（部屋は別）。ところが、

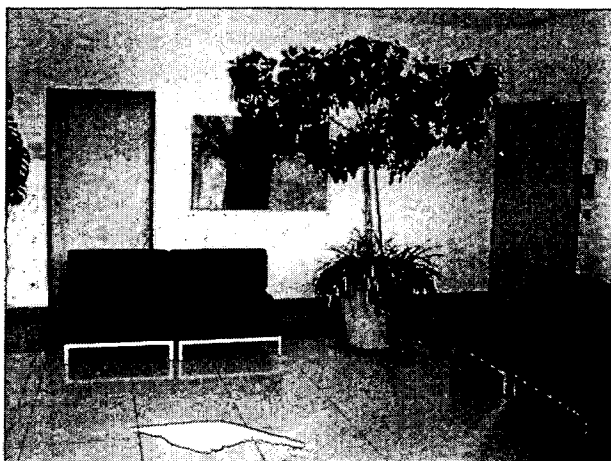


写真5 写真右のドアがMRSA、左のドアがB・C型肝炎患者の専用入口。写っていないがこの左側が一般患者の入口。



写真6 本日のMRSA領域担当の男性看護師。常にガウンとマスク、手袋を着けて患者ケアにあたる。ガウンは当日に限りリユースの布製。

MRSA感染・保菌の患者は一般患者のみならず、B・C型肝炎患者とも動線を別にしている。透析施設の入口から違っており(写真5)、その意気込みが感じられよう。さらに驚いたのは、MRSA患者の透析領域を担当するスタッフ(写真6、男性看護師)は、勤務時間帯に一度もこの領域から出ないという。食事もこの領域で摂り、他のスタッフや一般患者と全

く行き会うことがない。

B・C型肝炎伝播対策を重要視するのはわかるが、なぜMRSAのしかも保菌者に対してここまで厳密な感染対策をしなければならないのか。オランダの厳格なMRSA対策を知っている筆者ではあったが、ドイツのMRSAは90年代には耐性率10%以下であったのが、最近では15%程度になっていると聞く。そうだとすると、MRSA保菌者も結構な数いることであろう。それに対してこの透析施設の感染対策担当者は、「上昇する耐性率を何としても押さえ、また透析患者におけるMRSA血流感染を一例でも減らしたいがための対策である」との説明してくれた。地理的に北欧やオランダに近いこともあろうが、国としてMRSAを制御していく姿勢の一端を垣間見た思いであった。

[参考文献]

- 1) 森兼啓太 SHEAの活動とSHEA 2007. 感染制御 3(3), 205-210, 2007
- 2) 森兼啓太 APIC:その設立から今後の展開まで. 感染制御 2(4), 301-304, 2006
- 3) Anonymous. Recommendations for Preventing Transmission of Infections Among Chronic Hemodialysis Patients. MMWR 50 RR-5 1-43, 2001
- 4) 満田年宏 オランダWIPによるガイドライン INFECTION CONTROL 16(12) 1136-1139, 2007

著者連絡先

森兼 啓太 (Keita MORIKANE)

国立感染症研究所 感染症情報センター主任研究官
(Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases)

〒162-8640 東京都新宿区戸山 1-23-1

(1-23-1 Toyama Shinjuku-Ku, Tokyo 162-8640)

検査データを読み取ろう

武蔵野赤十字病院腎臓内科部長 安藤亮一

① 透析効率に関するデータ (表1)

透析効率とは、「透析が効果的に行われているかどうか」の指標です。透析が効果的に行われていなければ、尿毒症の症状が現れたり、合併症が起こる可能性があります。透析効率を上げるには、血流量の増加、クリアランスの高いダイアライザの選択、透析時間の延長、透析回数の増加が有効です。以下に示す透析効率に関するデータを参考に、これらの因子を調節して透析効率を一定以上に保つ必要があります。

A 血中尿素窒素、クレアチニン

透析効率をみるためのもっとも簡便なデータは、血中尿素窒素 (BUN) とクレアチニン (Cr) です。

BUNは、蛋白質の老廃物の量を示す値です。週はじめの透析前のBUNでは、60～90mg/dLが目標となります。BUNは検査する日や透析前・後によっても変わりますので、1週間のBUN値を時間的に平均した値をTAC_{BUN}とよび、透析量の指標とします。これは、週はじめの透析後の値と、週半ばの透析前の値の平均から求めます。予後調査の結果からは、TAC_{BUN} 65mg/dL未満が目標となります。BUNは透析効率が不良、あるいは透析不足の場合に高値を示します。また、蛋白質を多く摂取したり、大手術の後に重症感染症に罹患してステロイドを投与した場合など、蛋白異化の亢進がある場合にも高値を示しますので、解釈には患者の状況を考慮する必要があります。逆に、蛋白質摂取量や蛋白異化率 (栄養状態が一定であれば、蛋白質摂取量と同じ) が低下するとBUNは低値となり、見かけ上は「透析効率が良好である」と判断されてしまいます。前述したTAC_{BUN}が65mg/dL未満でも、蛋白異化率が0.9g/kg (標準体重) /day以上でなければ、予後が良好とはいえません。

Crは主として筋肉より産生される小分子量物質で、腎機能を表す代表的な数値です。透析導入されてからの血清Cr濃度は、Crの産生速度と透析によるCrの除去量、および残存腎機能に影響されます。男性で10～15mg/dL、女性で8～13mg/dLが、通常の透析患者の目安です。Crの産生速度は筋肉量に比例し、蛋白栄養状態の良否を示します。すなわち、Cr値が低すぎると蛋白栄養状態が不良である可能性があります。

表11 透析効率に関するデータの基準値・異常値

検査項目	透析患者における基準値	異常値を認める場合	基準値を不問する場合
BUN	60~90mg/dL	透析不足 蛋白質の大量摂取 蛋白異化亢進（大手術、感染症など）	蛋白質摂取不足 肝不全 妊娠 残存腎機能が良好
Cr	10~15mg/dL（男性） 8~13mg/dL（女性）	透析不足 筋肉量が多い	筋肉量不足 蛋白栄養不良 残存腎機能が良好
Kt/V	1.2以上	十分な透析	透析不足

B Kt/V

Kt/Vは標準化透析量で、「透析により総体液量（体の水分全体）の何倍の血液量を透析したか」を示す値です。ダイアライザの尿素クリアランス（K）、透析時間（t）、尿素の分布スペース（V、総体液量の60%）から計算します。無尿で週3回血液透析をしている患者では、次のDaugirdasの式より計算できます（lnは自然対数を表します）。

$$Kt/V = -\ln \left(\frac{\text{透析後BUN}}{\text{透析前BUN} - 0.008 \times \text{透析時間}} + (4 - 3.5 \times \frac{\text{透析後BUN}}{\text{透析前BUN}}) \times \left(\frac{\text{除水量}}{\text{透析後体重}} \right) \right)$$

除水量がわからない場合は、次の式で近似することもできます。

$$Kt/V = 1.18 \times \ln \left(\frac{\text{透析後BUN}}{\text{透析前BUN}} \right)$$

また、Kt/Vは蛋白異化率とともに、日本透析医学会の統計調査のために配布されているフロッピーに入っているワークシートにデータを入力することによっても計算できます。Kt/Vの目標値は少なくとも1.2以上が必要で、理想的なのは1.4~1.6です。

2 感染症に関するデータ（表2）¹⁾

透析施設において、感染症を早期に正しく診断することは、早期治療や隔離、感染経路遮断など、院内感染対策上で非常に重要です。日ごろからの定期検査や症状発現時の検査を、効率よく施行する必要があります。また、検査結果や診断は、プライバシー保護に努めながらスタッフに周知徹底し、患者本人にも告知することが必要です。

A ウイルス性肝炎

GOT（AST）、GPT（ALT）などの肝酵素の基礎値は、透析患者では健常人よ

表2 透析患者感染症の検査・診断の要点 (文献1より引用)

[B型肝炎]

- 肝酵素の上昇：軽微ないし正常なこともある
- HBs抗原陽性：現在の感染状態
- HBc抗体高力価：キャリア
- IgM-HBc抗体：急性感染
- HBe抗原：ウイルスの増殖状態で感染性を示す
- HBe抗体：ウイルスの非増殖状態で非感染性を示す (HBe抗原非産生変異株の場合は感染性)
- HBV-DNA：ウイルスの直接証明、治療効果の推測
- HBV関連DNAポリメラーゼ：ウイルス量と相関

[C型肝炎]

- 肝酵素の上昇：軽微ないし正常なこともある
- HCV抗体：高値なら現在の感染、低値なら過去の感染
- HCV-RNA：ウイルスの直接証明、治療効果を予測
- HCVサブタイプ：治療効果を予測、感染経路の検索

[結核]

- 感染の既往の有無
- 胸部レントゲン、リンパ節腫脹、コンピュータ断層撮影 (CT)
- ツベルクリン反応：透析患者では反応低下
- 塗抹検査、培養検査、PCR検査：陰性でも否定できない
- 胸水、腹水：滲出液、ADAが高値であれば診断的価値が高い

[MRSA]

- 血液、髄液、胸水：コンタミネーションが否定されれば診断価値が高い
- 喀痰、皮膚、尿、便、鼻腔、咽頭、開放性分泌物：所見によっては感染と判断する

り低値であり、肝炎の際の上昇も軽微です。日本透析医学会の統計では、GPTの正常平均値は14 IU/mLであるとし²⁾、NakayamaらもHCV抗体陰性の透析患者のGOTが平均12.6 IU/mL、GPTは平均15.3 IU/mLであるのに対し、HCV抗体陽性患者も各々22.9 IU/mL、22.7 IU/mLと正常範囲内にとどまっていると報告しています³⁾。そのためウイルス性肝炎の診断は、おもに後述する肝炎ウイルスマーカーによってなされます。

1) B型肝炎

HBs抗原はB型肝炎ウイルスの感染状態であることを示し、急性B型肝炎では、肝機能異常に2～4週間先立って認められます。HBc抗体はB型肝炎感染後早期よりみられ、急速に上昇して生涯持続します。HBc抗体の抗体価が高値であればB型肝炎ウイルスの持続感染を、低値であれば一過性の過去の感染を示します。急性または最近の感染は、感染後6ヵ月間に限って認められるIgM-HBc抗体により診断します。免疫能の正常な成人では、多くの場合、2～3ヵ月で

HBs抗原が排除されて回復期にHBs抗体が上昇しますが、免疫能の低下した透析患者では持続感染に移行することがまれではありません。6ヵ月以上の間隔においてHBs抗原が検出されれば、持続感染と考えます。HBe抗原はウイルスの一部が切断されて血中に放出されたもので、血中ウイルスの量と相関し、感染性の強さを表します。HBe抗体はウイルス量の減少に関連し、これが陽性の患者は感染性が弱く、大部分が無症候性キャリアです。しかし、B型肝炎ウイルスに変異を来して、HBe抗原を産生しないウイルス株もあり、その場合は劇症肝炎の原因となるので、HBe抗原陰性・HBe抗体陽性の場合でも安心はできません。HBV-DNAは、この変異したウイルスでもウイルス量が評価でき、B型肝炎の活動性や抗ウイルス剤の効果判定に有用です。

2) C型肝炎

HCV抗体は複数のウイルス抗原に対応する第3世代になって、特異性、感度ともに良好となり、HCV感染のスクリーニング検査に用いられています。ただし、HCVの感染が成立してから、HCV抗体が陽性を示すまでの期間（window period）は約2～3週間ですので、後述するように急性感染の際には注意が必要です。HCV-RNA検査はウイルス自体を検出し、HCV感染を診断するにはHCV抗体よりも優れています。ウイルス量が多いほど治療抵抗性が高いため、HCV-RNAの定量検査は治療効果の予測、および治療後の経過観察に有用です。また、急性C型肝炎の際にはHCV-RNAのほうがより早く陽性化するので、迅速な診断にはHCV-RNAが有用です。HCV抗体陽性でHCV-RNAが陰性を示す場合、①HCVの一過性感染の後、ウイルスが感染後消失してもHCV抗体が陰性化するのに時間がかかる、②血液以外の肝臓、単核球にウイルスが存在する、③ウイルスが間欠的に血中に認められる、④ウイルス量が少なく、HCV-RNA検査の測定感度以下、⑤輸血でHCV抗体が一時的に移入された、などが考えられます。逆に、HCV抗体陰性でHCV-RNAが陽性を示す場合、①急性感染でHCV抗体がまだ出現していない、②HCV-RNAのコンタミネーション、③免疫能の低下によりHCV抗体反応がみられない、④HCV抗体価が低くて検出できない、⑤HCV抗体検査がある種のジェノタイプには反応しない抗原を用いている、などが考えられます。

3) 院内感染対策としての肝炎ウイルス検査

B型肝炎ウイルス（HBs抗原）、C型肝炎ウイルス（HCV抗体）については、年2回の定期検査がすすめられています。HBs抗原陽性者についてはHBe抗原・HBe抗体・HBc抗体検査を、HCV抗体陽性患者に対してはHCV-RNA検査も施行する必要があります。

もともと肝炎ウイルスが陰性であった患者が、肝機能検査（月1～2回）で通常の値よりも高値を示す際には、定期外に肝炎ウイルスマーカーを検査する必要があります。早期診断をするには、B型肝炎ではIgM-HBc抗体、C型肝炎ではHCV-RNAが適当です。

4) HCV持続感染患者への検査

HCV抗体陽性透析患者は有意に死亡率が高く（危険率1.57）、死亡原因としては肝細胞癌、肝硬変が多いといえます。したがって、これらの患者には定期的な肝臓の画像検査（心臓超音波検査〈以下エコー〉、ないしコンピュータ断層撮影〈以下CT〉）で経過を観察する必要があります。

B 結核

免疫能の低下した透析患者では、とくに重要な感染症について、早期発見が求められます。透析患者では、肺外結核が結核の約半数を占めるほど多く、粟粒結核も比較的多いのが特徴です。肺外結核の部位としてはリンパ節がもっとも多く、腎・尿路、腹膜、肝臓、骨関節が続きます。発病時期は透析導入6ヵ月前後がもっとも多く、発見の動機症状として多いのは、一般抗生物質無効の発熱、リンパ節腫脹、倦怠感、膿尿などです。肺結核に関しては、原因不明の発熱や咳が2～3週間以上持続する際には、胸部レントゲン撮影、喀痰検査などを行う必要があります。確定診断には結核菌を証明することが必要ですが、透析患者では結核菌が検出されないことも少なくありません。ツベルクリン反応で陽性を示した場合は結核感染を疑いますが、ツベルクリン反応は免疫能の低下した透析患者では陽性になることが少ないので、陰性だからといって結核を否定することはできません。胸水、腹水では、アデノシンデアミナーゼ（adenosine deaminase；ADA）が高値だと診断的価値が高くなります。

C メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）による感染症では、敗血症、肺炎、腸炎などが臨床的に重要です。本来無菌の部位（血液、髄液、胸水など）よりMRSAが検出された場合、採取の際の菌の混入さえ否定できれば感染の可能性が高いといえます。一方、本来非無菌の部位（喀痰、皮膚、尿、便、鼻腔、咽頭、開放性分泌物）より検出された場合、①菌数が多い（喀痰で107/mL以上、尿で105/mL以上）、②グラム染色で白血球貪食像がみられる、③膿性所見、④発熱や局所の感染症状がある、⑤白血球増加、⑥C反応性蛋白質（C-reactive protein；CRP）上昇などの所見を伴えば、MRSA感染と判断します。

表2 骨代謝に関するデータの基準値・異常値

検査項目	正常範囲・基準値	基準値を超える場合	基準値を下回る場合
P	3.5~6.0mg/dL	P過剰摂取、透析不足、ビタミンD製剤、高度の二次性副甲状腺機能亢進症	栄養不良
補正Ca	8.4~10.0mg/dL	薬剤性（ビタミンD、Ca製剤、ビタミンA） 副甲状腺機能亢進症（原発性、三次性） 結核、サルコイドーシス、悪性腫瘍、不動、甲状腺機能亢進症	腎不全、二次性副甲状腺機能亢進症、低Ca透析液の使用、副甲状腺機能低下症、薬剤（ビスフォネート、カルシトニン）
Intact-PTH	60~180pg/mL	二次性副甲状腺機能亢進症	無形成骨症
ALP	68~220 IU/L	二次性副甲状腺機能亢進症	無形成骨症

3 骨代謝に関するデータ (表3)

腎不全になると、腎臓で活性化される活性型ビタミンD₃が不足したり、リン(P)、カルシウム(Ca)のバランスが崩れるために、副甲状腺ホルモン(PTH)をはじめ、骨代謝にさまざまな影響が出ます。以前はこれらを総称して、腎性骨異常栄養症、あるいは腎性骨症とよんでいましたが、最近ではこれらの異常が骨のみでなく血管を含む全身の石灰化(異所性石灰化とよびます)を介して生命予後を左右することがあきらかとなり、慢性腎不全に伴う骨ミネラル代謝異常(CKD-MBD)とよぶようになりました。透析患者では、これらCKD-MBDに関するデータを注意深く観察して、骨の状態を保つだけでなく、異所性石灰化を予防する必要があります。2006年、日本透析医学会から代表的なCKD-MBDである二次性副甲状腺機能亢進症(2HPT)治療のガイドラインが発表されました⁴⁾。これは、生命予後を考慮して、血清P、Ca、PTHの順にコントロールを優先させることが基本となっています。

A リン、カルシウム

Pはおもに腎臓で排泄されますが、腎不全になると貯留してきます。透析で除去できるPには限界があり、食事のP制限のみではコントロール不能であることがほとんどで、大半の透析患者にP吸着薬の投与が必要となります。高P血症は、異所性石灰化の主要な原因となり、2HPTを悪化させる要因ともなります。P摂取の過剰、透析不足、高度の2HPTによる骨からのPの遊出が原因として考えら

れます。逆に低P血症では、食事摂取量の低下、制酸剤の過剰投与などを考慮する必要があります。低P血症は骨軟化症の原因となります。

一方、CaはビタミンD₃の欠乏や高P血症のため、腎不全では低下していることが多いのですが、活性型ビタミンD₃やP吸着薬である炭酸Caなどにより高値となることも少なくありません。高Ca血症はかゆみ、食思不振、嘔気、意識障害を来すことがあります。長期的には異所性石灰化の原因ともなります。そのほか、不動（寝たきり状態）、悪性腫瘍、結核、サルコイドーシスなども高Ca血症の原因となります。低Ca血症はPTH分泌の刺激となるほか、高度であればテタニーをひき起こします。

血清P、Ca濃度の目標値は、血清P 3.5～6.0mg/dL、補正Ca 8.4～10.0mg/dLです。これらは、PTH濃度を目標値内に維持することよりも優先されます。測定は最低月1～2回とし、目標値から逸脱した場合、あるいはその危険が高い場合は、安定するまで毎週測定すること、低アルブミン（Alb）血症がある場合（4g/dL未満）はAlb補正を行い、補正值を用います（補正Ca濃度＝実測Ca濃度＋〈4－Alb濃度〉）。血清P値が7.0mg/dL、補正Ca値が10.5mg/dLを超える場合は、すみやかに治療の変更を考慮しなければなりません。Ca・P積は異所性石灰化と関連の深いデータですが、血清Ca、Pを目標値内に維持することで適正レベル（60未満）にコントロールされます。

B 副甲状腺ホルモン

PTHは副甲状腺から分泌され、骨の代謝回転（骨回転ともいいます。骨の新陳代謝のことです）をつかさどっています。PTHは84個のアミノ酸からなり、intact-PTH（i-PTH）という測定方法が従来主流でした。しかしこの方法では、本来のアミノ酸が84個のPTH（1-84PTH）以外に、78個のアミノ酸からなるPTHの断片（7-84PTH）も測定してしまいます。本来のPTH（1-84PTH）のみを測定する方法（whole PTH、bio-intact PTH）が開発されましたが、まだi-PTHのほうが主流ですし、1-84PTHを使った成績が少ないので、PTHの基準などはi-PTHで記載され、1-84PTHとの関係は次の式で換算して使用します。

$$i\text{-PTH} = 1\text{-84PTH} \times 1.7$$

PTHの測定は通常3ヵ月に1回ですが、ビタミンDパルス療法、経皮的エタノール注入療法（percutaneous ethanol injection therapy；PEIT）、副甲状腺摘出術などを行ったときには、少なくとも3ヵ月間は月1回測定することが推奨されています。

透析患者では、骨のPTH抵抗性があるため、健常者のi-PTHの正常値（10～