

3. フォローアップ

HCV 感染透析患者では、肝硬変の同定、肝細胞癌の早期発見を目的とした定期的なフォローアップを実施することを推奨する。(エビデンスレベル: High, 推奨度: 強)

HCV 感染透析患者では肝硬変、肝細胞癌の発症が HCV 非感染患者透析患者より多く、HCV 感染透析患者では、肝硬変の同定、肝細胞癌の早期発見を目的とした定期的なフォローアップが必要である。

肝障害の進展(肝線維化、肝硬変、肝細胞癌)をみるための検査としては、AST、ALT、 γ -GTP、総ビリルビン、アルブミン、血小板数、AST/血小板数比などの血液検査および腹部超音波や造影 CT などの画像検査などがある。

AST、ALT は肝障害の有無にかかわらず透析患者では低値を呈することから、透析患者のフォローアップには AST、ALT のほかに、特に肝線維化を反映する血液検査が必要である。一般の C 型慢性肝炎患者では血小板数が肝の線維化を反映することが報告されている⁴¹⁾。血小板数は透析患者においても肝の線維化のマーカーとして有用である⁴⁾。HCV 感染透析患者では、HCV 非感染透析患者に比べて有意に血小板が経年的に減少するとともに、ALT の上昇と血小板の減少が経年変化でも関連することが報告されている⁴²⁾。

一般に肝線維化のマーカーとして、血小板低値とともに AST 高値が関連しており、AST (IU/L)/血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$) 比が有用であるが、透析患者でもこのマーカーは有用で、0.40 未満では線維化が少なく、0.95 以上は線維化を示唆する^{4,7)}。

肝硬変合併例では、血小板低値のほかに、ALT 高値、アルブミン低値、総コレステロール低値、白血球低値を示すことが報告されている³⁶⁾。

超音波検査による肝障害の診断は透析患者においても有用とされ、ヒアルロン酸、血小板数も超音波検査の所見に相関する³⁵⁾。

肝細胞癌の腫瘍マーカーである、 α フェトプロテイン、および PIVKA-II は、腎機能正常者と同様に解釈できる^{43,44)}。

透析患者では腎機能正常者と同様に、HCV 抗体陽性患者でも、HCV-RNA が陰性の患者が一定の割合いるので、HCV 抗体陽性の場合、HCV-RNA 検査をする必要がある。

フォローアップのための検査の測定頻度に関するエビデンスはない。

わが国の透析患者のウイルス肝炎に対する検査の施行状況の実態に関しては、特に肝細胞癌発見のための検査について、2009 年に全国調査されている⁴⁷⁾。それによると、80%の施設で肝炎ウイルス陽性患者に対して定期的なエコー、CT などの画像検査が行われており、検査の頻度は、年 1 回未満 5.4%、年 1 回 56.5%、年 2 回 28.8%、年 3 回以上 9.3%と年 1 回が最多であった。また、腫瘍マーカー検査を定期的に行っている施設は 48.9%にとどまっており、今後、ガイドラインに沿ったフォローアップの計画や体制が整備されることを期待したい。

KDIGO のガイドラインでは、肝硬変のある患者では半年ごと、肝硬変のない患者では 1 年ごとの HCV に関連した合併症(肝硬変、肝細胞癌など)に関する検査を行うこととされている⁴⁵⁾。

一方、本ワーキンググループでは、日本肝臓学会で推奨している C 型慢性肝炎患者のフォローアップ⁴⁶⁾に準じて、肝細胞癌発見のために次のようなフォローアップ案を提案する。

慢性肝炎患者、血小板数が 10 万/ μL 以上の患者

検査: AFP, PIVKA-II, 腹部超音波検査 (半年~1 年に 1 回程度)

肝硬変患者、血小板数が 10 万/ μL 未満の患者

検査: AFP, PIVKA-II, 腹部超音波検査 (3 か月に 1 回程度)

造影 CT (半年に 1 回程度)

なお、造影 CT が行えない場合や診断に苦慮する場合、透析患者では原則として使用せず他の検査で代替すべきとされている少量のガドリニウムを含む EOB-MRI 検査を考慮する。

いずれの場合も、AFP が高値の場合、AFP-L3 分画検査を考慮する。

4. 鉄剤の投与

鉄は肝細胞障害性を有し、過剰な肝内鉄沈着が C 型慢性肝炎の増悪因子であり、肝発癌促進に作用する可能性を考慮すると、HCV 感染透析患者における鉄剤投与に際しては、鉄過剰状態にならないようにすることが望ましい。(エビデンスレベル: Low, 推奨度: 弱)

鉄はヘモグロビン合成に必須の微量元素であり、腎性貧血管理上、鉄欠乏に対する鉄剤の投与は慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドラインにも、必要な処置として記載されている⁴⁸⁾。

血中の余剰な鉄は肝臓に蓄えられる。肝臓に蓄えられた鉄は必要に応じて肝臓から血中に放出される。鉄は肝細胞障害性を有し、過剰な肝内鉄沈着が C 型慢性肝炎の増悪因子であり、肝発癌促進に作用することが明らかにされている。C 型慢性肝炎患者では肝組織への鉄の過剰沈着が認められ、肝細胞障害、脂肪変性、線維化、発癌などの各段階に鉄依存性の酸化ストレスが関与することが指摘されている。また、肝臓への鉄の沈着はインターフェロンへの反応性の低下にも関連することが、腎機能正常者で報告されている⁴⁹⁾。さらに、C 型肝炎患者に鉄枯渇療法を行うと、有意に肝細胞癌の発生が減少することが報告されている⁵⁰⁾。

血液透析患者においても HCV 抗体陽性例では血清フェリチン値と AST, ALT 値には有意の正相関が認められる⁵¹⁾。透析患者において HCV 感染患者に対する鉄投与の肝障害への影響を検討した大規模な臨床研究はない。少数例の検討であるが、栗原ら⁵²⁾は HCV 抗体陽性透析患者に静注用鉄剤を血清フェリチン値 200~300 ng/mL を目標として、1 年間投与し、肝機能の経過を観察し、HCV 抗体陰性透析患者と比較している。これによると、HCV 抗体陽性患者 7 例中 2 例で AST, ALT が上昇したが、強力ミノファゲン C の投与により改善しており、ウイルス量、コリンエステラーゼ、血小板など他のマーカーには変化がなく、HCV 抗体陽性患者への鉄剤投与は安全であると報告した。しかし、彼らの研究では、組織学的な検討はされていず、長期の影響も不明である。また、Kato ら⁵³⁾は、HCV 感染透析患者では、酸化ストレスのマーカーが高く、鉄剤投与により、さらに酸化ストレスマーカーが増加することを示した。

一方で、HCV 感染透析患者では、内因性のエリスロポエチン濃度が高く、エリスロポエチンの必要量が少ないことが示されている⁵⁴⁾。これは、肝細胞の再生の過程で、肝細胞からのエリスロポエチンの産生が増加するためとされる。また、同じ報告で、鉄剤の投与も少なく済むことが示されている。これは、肝細胞が炎症により、細胞内に貯蔵された鉄が血中に放出され、フェリチンが増加することによると考えられる。

以上より、HCV 感染透析患者における鉄剤投与に際しては、鉄過剰状態にならないように留意すべきである。したがって、HCV 感染透析患者の場合、鉄剤の投与は ESA 製剤の最大投与量を使用しても貧血が改善しない場合に限定すべきである。

なお、静注鉄剤は添付文書上、重篤な肝障害を有する場合は投与禁忌となっている。

【アブストラクトテーブル】

	著者, 雑誌, 発行年	対象	方法	結果
1	Espinosa M, Clin Nephrol, 2000 症例対照	1997 年 12 月 31 日現在, 維持透析を行っている症例 251 名. 肝炎なしが 218 例, HCV 抗体陽性 HCV-RNA 陰性 9 例, HCV 抗体, HCV-RNA いずれも陽性が 24 例. その他 88 例が腎機能正常の対照群.	血液生化学検査を月 1 回施行. 各群での ALT を比較検討	ALT は透析患者で正常対照より低い. 透析患者間では, C 型肝炎のあるほうがない群よりも高い. 透析患者の ALT の正常値の上限は平均 ± 2 SD で, 27 IU/mL が透析患者の正常値に相当する.

	著者, 雑誌, 発行年	対象	方法	結果
2	Alric L, Gastroenterol, 2002 コホート	感染時期, 性, 年齢 などをマッチさせた C型肝炎の腎移植患 者 30 例, 透析患者 30, 非腎疾患患者 30 例.	肝生検組織像を比較, 腎移植患者と非腎疾患 患者は間隔をあけて 2 回肝生検	肝組織像における線維化が, 腎移植患 者, 透析患者では軽い. 腎移植患者で は, 2 回の肝生検における線維化の進 行も非腎疾患患者よりも遅い. ウイル ス量は同程度.
3	Cotler SJ, J Clin Gastroenterol, 2002 症例対照	腎移植待機中の透析 患者 46 例と年齢, 性, 人種をマッチさ せたコントロール 46 例	肝生検所見の比較, 肝 生検所見と非侵襲的検 査との関連性を検討	透析患者は肝生検上, 炎症所見が軽く, 肝硬変ないし bridging fibrosis が少な い (13% vs. 30%).
4	Shiavon LL, Hepatology, 2007 コホート	1993~2006 年に HCV で登録され透析患者 455 名のうち, 肝生 検を施行し, 生検半 年以内の血液デー タがそろった 203 例	肝生検の線維化のグ レードと血液検査の関 連を後ろ向きに検討し た.	F2-F4 は 23.7% にみられ, AST 高値, 血小板低値が有意な独立変数. AST/ 血小板が有用な指標で, 0.40 未満では, 線維化は少なく (PPV 93%), 0.95 以 上は線維化を示唆する (PPV 66%). F3-F4 の頻度は少なく, 透析患者では, 肝線維化が軽い.
5	Trevizoli JE, Clin J Am Soc Nephrol, 2008 ¹ 症例対照	腎臓移植待機中の 36 例の HCV 透析患 者と性, 年齢, 感染 時期をマッチさせて 37 例の HCV 腎機能 正常患者	肝機能検査, 肝生検所 見の炎症, 線維化を比 較	ALT は透析患者で有意に低い. ウイ ルス量も有意に少ない. 肝生検所見で, 炎症, 線維化が透析患 者で有意に軽度. 炎症は約 1/4 にな る. ALT と線維化は相関しない. 肝生検が肝臓評価に有用.
6	Hu KQ, Am J Gastroenterol, 2005 単一施設の症例対照	1999~2003 年の単一 施設で移植待機中の HCV 透析患者 91 例 と年齢, 性, アルコ ール歴, HCV 感染期 間をマッチさせた腎 機能正常 (Cr<1.3 mg/dL) の HCV 患 者 159 例	血液検査, 肝生検所見 を比較検討	透析患者の C 型肝炎は, DM の比率が 高く, 肥満が少なく, 脂肪変性, 高度の 肝線維化が少ない. 肝脂肪変性および 血小板減少は透析患者の高度の肝線維 化に関連する. AFP 高値は高度の線 維化に関連なし.
7	Sterling RK, Am J Gastroenterol, 1999 症例対照	腎移植待機患者で, HCV 陽性の 50 例. 腎機能正常の HCV 陽性透析患者, ALT 正常 43 例と ALT 高値 43 例を対照と した.	肝生検組織と HCV- RNA の titer との関連 を検討	透析患者は 94% が ALT 正常で, HCV- RNA 量は対照よりも高値. 肝生検の 組織学的活動度 (線維化と肝硬変の割 合 (22%)) は, ALT 正常の対照と同程 度で, ALT 高値の対照より軽度. 透析 患者で線維化の軽重と ALT, HCV- RNA 量, 透析歴, HCV に曝露されて からの期間には, 差がない. 透析患者 の肝障害の評価には肝生検が必須である.
8	Becker VR, Eur J Gastroenterol Hepatol, 2009 症例対照	移植前の評価をした HCV 感染透析患者 214 名	肝生検を施行し, 線維 化の程度と関連する因 子を検討	肝線維化と関連する独立した因子は, 感染期間, 感染した際の年齢, HBV と の重複感染, AST 値であった. 線維化 進行速度は 0.09 fibrosis unit/年
9	de Paula Farah K, Nephrol Dial Transplant, 2007 症例対照	HCV 抗体, HCV- RNA 陽性の透析患 者 72 名と献血者 65 名	検査結果, HCV のジェ ノタイプ, 肝生検所見 を比較	Genotype 1 が最多, genotype 2 の割合 が透析患者では多い. 肝生検の炎症, 線維化は同等だが, トランスアミナー ゼ (ALT, AST) は透析患者で低い. 透析患者では, 鉄沈着が多かった. 肝 生検で重篤な合併症が 13.2% と多かつ た.
10	Martin P, Transplantation, 2000 症例対照	腎移植待機 HCV 患 者 37 例, うち, 透析 患者 28 例と保存期 腎不全患者 9 例. 罹 病期間は平均 14.4 年	肝生検所見と他の因子 との関連を検討	全例で生検上, 肝障害あり. 透析患者 では保存期よりも軽度. 線維化は透析 患者の 79% で, 肝硬変も 3 例 (11%). トランスアミナーゼレベルと肝組織は 相関しない.

	著者, 雑誌, 発行年	対象	方法	結果
11	Pol S, Kidney Int, 1993 症例対照	61例の腎移植待機患者で, HCV抗体陽性患者	HCV-RNA, 肝機能検査を施行. トランスアミナーゼは正常上限の1.5倍以上を高値とした. 17例は肝生検施行.	52例(85.2%)でHCV-RNA陽性. 高トランスアミナーゼ(正常上限の1.5倍)血症は30.8%. 肝生検は16例中14例で慢性肝炎, うち2例で肝硬変. HCV-RNA陽性の15例中14例で肝生検上慢性肝炎, HCV-RNA陽性の15例中高トランスアミナーゼ血症は4例(26.7%).
12	Mathurin P, Hepatology, 1999 コホート	834名の腎移植患者, うち, 128名がHBs抗原陽性128名, HCV抗体陽性216名, いずれも陰性490名	10年間の生存, 移植腎生着率を比較	5年では, 生存率に差がないが, 10年で有意差あり. 年齢, 移植年, 肝生検で診断した肝硬変, HCV抗体の存在が独立した危険因子. 症例対照では, HCV抗体, HBs抗原が生存, 移植腎生着率に独立して関与.
13	Gentil MA, Nephrol Dial Transplant, 1999 後ろ向きコホート	死体腎移植を受けた335例のうち移植前と後にHCV抗体検査をした320例(HCV抗体陽性が85例26.6%)	腎予後, 生命予後をHCV抗体陽性群と陰性群で比較	腎生存率, 生存率いずれもHCV抗体陽性群の方が有意に低い. 多変量解析でも, HCV抗体陽性が独立した予後不良因子(腎予後3.0, 生命予後3.1). 主要な死因は肝臓疾患や感染症でなく, 心血管病.
14	Zylberberg H, Nephrol Dial Transplant, 2002 症例対照	HCV-RNA陽性の腎移植患者28名とHCV-RNA陽性のコントロール28名	平均7年の間隔で肝生検を施行し, 肝病変の進行を比較した.	腎移植患者のほうが有意に肝組織の肝炎の活動性, 線維化の進行が早い. 腎移植患者では6名が肝硬変へ進行し, 3名が死亡. 対照は1名が肝硬変となり, 死亡はなし.
15	Caramelo C, Am J Kidney Dis, 1993 症例対照	肝生検を施行した33名のHCV抗体陽性の透析患者	肝組織病変と臨床データの関連を検索	4/33で肝硬変ないし線維化. 肝組織と検査データは相関しない.
16	al-Wakeel J, Nephrol Dial Transplant, 1996 症例対照	83例の透析患者のうち, HBs抗原陰性でHCV抗体陽性の19例(8例は透析開始時よりHCV抗体陽性, 11例は透析施行中に陽性となった)	17例で肝生検施行. トランスアミナーゼは正常上限の1.5倍以上高値を有意とする.	肝生検時3例のみが肝機能異常. 1例が肝硬変, 2例がCAH, 4例がCPH, 3例が非特異的変化, 3例がヘモジデロシス, 4例が正常. 輸血のない4例は肝生検では, 軽い変化ないし正常. 肝機能と肝生検の結果は一致しない. 肝生検がHCV抗体陽性の透析患者の予後を評価するのに唯一確かな方法.
17	Pawa S, Clin Gastroenterol Hepatol, 2007 症例対照	78人のHCV透析患者と性, 年齢, 人種をマッチさせた241人の非腎不全のHCV患者	1996~2004年に施行された肝生検の合併症の比較	透析患者でも, 副作用の出現は増加せず, 安全に肝生検ができる. 出血時間の測定やAVPは不要である.
18	Simon N, Kidney Int, 1994 コホート	一施設で1980~1992年の間に, 一年以上経過観察した透析患者217例	肝機能, HCV抗体, HCV-RNAをフォローアップ	217例中nonA, nonB肝炎が86例みられ, そのうち67例がHCV抗体陽性で, 90%以上は慢性化. 45例は透析中の新規発症で, 1例を除き, 慢性化した.
19	Kalantar-Zede K, J Am Soc Nephrol, 2007 コホート研究	アメリカデータベースに登録された透析施設の外来患者で3年間隔でHCV抗体検査を受けた13,644名の透析患者	HCV抗体の有無で3年間の生存率, 心血管病死を比較. 出血時間を測定せず, AVPも投与しなかった.	HCV抗体陽性率は12%で, HCV抗体陽性だと, 生命予後が1.25倍悪化する. 透析歴の短い群でその比が大きい. 心疾患死も多い.
20	Nakayama E, J Am Soc Nephrol, 2000 前向きコホート	16施設1,470人の透析患者, うちHCV抗体陽性患者276名, 陰性患者1,194名	6年間にわたり, 死亡, 肝硬変, 肝細胞癌の発生を調査	6年間の死亡率はHCV抗体陽性患者のほうが陰性患者よりも有意に高い(33.0% vs. 23.2%). 死亡の補正相対危険比は1.57で有意. 死亡の原因として, 肝細胞癌, 肝硬変が多かった.
21	Stehman-Breen CO, Am J Kidney Dis, 1998 前向きコホート	1992年に6か月以上透析を継続している200例. うち, 44例がHCV抗体陽性, 35例がHCV-RNA陽性.	1996年にスクリーニングを行い, 死亡, 移植, 追跡不能となるまで, あるいは1997年までフォローアップした.	年齢, 透析歴, 移植, 人種でadjustすると, HCV-RNA陽性患者で, 1.78倍, HCV抗体陽性で1.97倍, 有意に死亡率が高い. HCV抗体陽性, HCV-RNA陰性の4名は4年たっても, HCV-RNAは陰性が続いた.

	著者, 雑誌, 発行年	対象	方法	結果
22	Pereira BJ, Kidney Int, 1998 症例対照	腎移植待機リストに 載った HCV 抗体陽 性透析患者 287 名と 対照の HCV 抗体陰 性透析患者	平均 73 か月フォロー アップして, 予後を比 較. 腎移植した患者と 透析を継続した患者も 含めた.	HCV 抗体陽性患者の相対リスクは全 死亡で 1.41, 肝臓疾患あるいは感染症 による死亡で 2.39. 腎移植は長期 (半 年~4 年) の生命予後がよいが, その効 果は HCV 抗体の有無に影響されない.
23	Goodkin DA, J Am Soc Nephrol, 2003 コホート	米, 欧, 日 7 か国 8,615 名の透析患者	合併症, 死亡を最長 5 年間フォローアップ	C 型肝炎は US で 7.4%, 欧で 11.5%, 日で 13.4%. C 型肝炎は独立した予後 決定因子 (リスク比 1.17)
24	Di Napoli A, Am J Kidney Dis, 2006 コホート研究	1995~2003 年に登 録された 6,412 名の 患者	HCV 抗体を継続して測 定し, 陽性率, 陽転率, 生存率を 9 年間調査	陽性率は 30.6→15.1%へ低下. 陽転率 は最初の年から約 2%低下し, その後 は一定. 9 年間の生命予後に関して HCV 陽性あるいは陽転は他の因子を 調整してハザード比が 1.29.
25	Nakai S, Ther Apher Dial, 2002 コホート	1999 年末に日本透 析医学会のアンケー ト調査に登録された 206,134 名のうち, HCV-RNA/HCV 抗 体調査は 32,245 名, 肝硬変/肝細胞がん 調査は 78,316 名	HCV-RNA/HCV 抗体, 肝硬変/肝細胞がんの有 無で 1 年生存に関する 相対危険比を性, 年齢, 透析歴, DM の有無で 補正して比較.	1 年生存の相対危険比は HCV-RNA 陽 性で陰性に対して 1.366 と HCV 抗体 陽性で陰性に対して 1.201. 肝硬変あ り/肝細胞がんなしで 2.892, 肝硬変な し/肝細胞がんありで 4.868, 肝硬変あ り/肝臓がんありで 62.07 となる.
26	Fabrizi F, J Viral Hepat, 2007 メタアナリシス	HCV 透析患者の予 後を検討した七つの 臨床研究 (二つの症 例対照研究と五つの コホート研究) をメ タアナリシス, 11,589 例	観察期間は 24~96 か 月. 一次エンドポイン トは全死亡, 二次エン ドポイントは, 肝疾患, 心血管病, 感染症によ る死亡を HCV 抗体陽 性群と陰性群を比較	HCV 抗体の存在は, 生命予後のリスク 因子となる (相対リスク 1.34). 死亡 原因では, 肝臓がんと肝硬変が非 HCV 患者よりも多かった. 肝疾患に関連し た死亡は 5.89 倍高かった.
27	Al Meshari K, Am J Kidney Dis, 1995 記述	HCV 抗体あるいは HCV-RNA 陽性透 析患者 55 名	43 例が肝生検	30 例 (70%) で慢性肝炎の所見で, う ち 3 例が肝硬変, 10 例 (23%) は非特 異的変化, 3 例 (7%) が正常.
28	秋葉 隆, 透析会誌, 1994 症例対照	血液透析患者 67,970 名, CAPD 患 者 3,188 名	1993 年に日本透析医学 会の施設会員 2,309 施 設へアンケート調査	3 年間に経験した肝硬変は HCV 抗体 陽性患者 1,000 人 1 年あたり 8.57 人, 肝癌は HCV 抗体陽性患者 1,000 人 1 年あたり 3.87 人であった.
29	Okuda K, World J Gastroenterol, 2004 症例対照	189 例の HCV 抗体 陽性透析患者. 年 齢, 性, 観察期間を マッチさせた対照例 が 2 倍.	4 年以上経過 (15 年以 上が 25 例, 10~15 年 が 94 例, 4~10 年が 70 例) 観察した. ウイル ス量の変動も観察. ALT のレベルで活動性 を評価	透析患者では, C 型肝炎の活動性が低 い. 透析患者で, 肝硬変例はなく (対 照は 1/4~1/3), 進行が少ない. ウィ ルス量も少なく, 経過中 50%以上低下 する例が 41%. ウィルス量と活動性が 比例する.
30	Ishida H, Artif Organs, 2001 コホート	314 の透析施設の 41,500 名の透析患 者のうち, HCV 抗 体陽性の 6,366 名	アンケート調査で肝硬 変, 肝細胞癌の頻度を 計算	肝硬変は 8.6%, 肝細胞癌は 1.8%にみ られた. 報告されている腎機能正常者 よりも頻度が少ない. いずれも男性の ほうが女性よりも頻度が多い.
31	Espinosa M, Nephrol Dial Transplant, 2001 前向きコホート	1992 年に透析を 6 か月間以上施行した 175 例	8 年間の死亡および肝 硬変への進行を HCV 抗体の有無で比較. 肝 硬変の診断は臨床的あ るいは組織学的	HCV 抗体陽性患者の 8 年間の生存率 は陰性患者よりも有意に低い (32% vs. 52%). 年齢, DM, 移植とともに HCV 抗体 (相対危険度 1.62) が独立した予 後因子. 17.5%が透析開始平均 10 年, 最初の ALT 上昇より 7 年で肝硬変へ 進行. 通常患者よりも進行が早い.
32	Yoshida H, Ann Intern Med, 1999 前向きコホート	肝生検を受けた 2,890 人の慢性 C 型 肝炎患者	肝生検における線維化 の程度. インターフェ ロン治療と肝癌発生率 を平均 4.3 年観察	肝線維化が進むほど肝癌発生率が増加 (F4: 肝硬変では年率 7.9%). イン ターフェロン治療により, F2, F3 で有 意に肝癌発生率が低下.

	著者, 雑誌, 発行年	対象	方法	結果
33	Buccianti G, Int J Cancer, 1996 コホート	イタリアのロンバル ディで登録された透 析患者で, 透析開始 後1年以上経って悪 性腫瘍が発症した 479名	同じ地域で登録された 悪性腫瘍患者を対照と して, 年齢, 性で補正し て, オッズ比を出した.	腎機能正常者に比して原発性肝細胞癌 の発症オッズ比は 2.41 (腎臓癌は 2.82, 甲状腺癌 2.22, 悪性リンパ腫 2.19, 多発性骨髄腫 2.39)
34	Iseki K, Am J Kidney Dis, 1993 コホート	沖縄で登録された透 析患者のうち, 悪性 腫瘍を併発した 91 名と沖縄の腎機能正 常者の統計	癌罹患の相対危険度を 算出	癌罹患の相対危険度は男性 2.48, 女性 3.99. 肝細胞癌の透析患者の有病率は 男性は一般人と同等, 女性は一般人よ り低い.
35	Furusyo N, Dig Dis Sci, 2000 前向きコホート	1989年に233例の3 年以上維持透析を受 けている透析患者 80例がHCV抗体陽 性, 153例が陰性	HCV抗体検査は第2世 代を使用. ALTは36 IU/L超を異常とした. HCV-RNA, 血清HA, IV-C, エコー検査も施 行. 10年間経過観察し た.	10年間でHCV抗体陽性透析患者は 61.3%が半年以上のALT異常を示し た. 1998年には11.3%が異常値を示 した. 10年間で3例が肝癌発症 (0.53%/年). エコー検査所見はHCV 抗体陽性で悪化し, HA, 血小板数と相 関. エコーとHA, 血小板数が透析患 者の肝臓の障害度を推測するのに有 用.
36	わが国の慢性透析療法 の現況 (1999年末), 2001 コホート	1999年末に日本透 析医学会のアンケ ート調査に登録され た197,213名のうち, HCV-RNA/HCV抗 体と肝硬変/肝細胞 癌のデータのある 138,298名	HCV抗体, HCV-RNA を測定し, 肝硬変, 肝細 胞癌との関連を検討す る.	HCV抗体陽性患者, HCV-RNA陽性 患者の肝硬変合併率は各々, 8.25%, 11.84%, 肝細胞がん合併率は各々, 2.16%, 2.59%. HCV抗体とHCV- RNAがともに陽性であると, 肝硬変合 併率 12.2%, 肝細胞がん合併率は 2.7%. 肝硬変合併者は年齢が高く, 透 析歴が短く, GPTが高く, 血小板数が 少なかった. ほかに, 白血球数低値, アルブミン低値, コレステロール低値, クレアチニン産生速度低値が有意で あった. 肝臓がんは同じような傾向で あるが, 透析歴が逆に有意に長かった.
37	Rampino T, Kidney Int, 1999 症例対照	C型肝炎罹患時期, Genotypeをマッチ させた透析患者10 例と腎機能正常者 11例	肝機能, ウイルス量, 肝 生検組織像, HGFを比 較. 透析患者では, HGFを透析前後で比較	透析患者で, 肝機能よく, ウイルス量 が少なく, 肝組織像も軽い. HGFは同 レベルだが, 透析患者では, 透析によ り上昇し, 24時間後まで高い. 透析患 者で肝予後が良好な原因は透析中の HGFの上昇による.
38	Furusyo N, Am J Gastroenterol, 2000 コホート研究	HCV陽性の透析患 者98例と腎機能正 常者228例	HCV-RNAはPCRで 測定, 定量は分子鎖 DNAプローベアッセイ で測定. 3年間前向き に調査	HCV-RNA定量は透析患者で有意に低 い. Genotype Ibの20例では, 透析 後にHCV-RNAウイルス量が低下. Genotype Ibの47例の透析患者では 3年間でHCV-RNAウイルス量が有意 に低下. 腎機能正常者は変化なし.
39	Azevedo HA, J Nephrol, 2007 症例対照	HCV-RNA陽性の 透析患者66名と腎 機能正常者264名	ウイルス量, Genotype を比較	透析患者はHCVウイルス量, Geno- typeは腎機能正常者と同等
40	Butt AA, J Hepatol, 2006 コホート研究 (横断研 究)	USRDSの1997~ 1998年の登録患者 で, HCVと診断され ている5,737例と 透析開始月をマッチ させた非HCV 11,228例	医学的, 精神的合併症 (薬物, アルコール中毒) について比較検討した.	年齢, 性, 人種で補正すると, HCV透 析患者は, 非HCV患者と比して, 高血 圧, B型肝炎, 肝硬変, 消耗, 貧血, HIV感染が多く, 冠動脈疾患, 脳卒中 が少なかった.
41	Matsumura H, J Viral Hepat, 2000 後ろ向きコホート	527名のC型肝炎肝 炎患者のうち, 輸血 の既往のある239名	輸血から肝生検の年数 で肝線維化の程度を割 り, 線維化の速度を諸 因子間で検討	肝線維化の強いものほど, 年齢が高く, 血小板数が低値. 線維化の進行速度は 輸血の年齢が高い (30歳以上) と早い.

	著者, 雑誌, 発行年	対象	方法	結果
42	Nishida C, J Gastroenterol, 2009 後ろ向きコホート	17 施設の HCV 感染 透析患者 84 名と HCV 非感染透析患 者 154 名	3 年間後ろ向きに血小 板, AST, ALT の経過 を観察.	HCV 感染透析患者では, HCV 非感染 透析患者に比べて有意に血小板が経年 的に減少するとともに, ALT の上昇と 血小板の減少が経年変化でも関連あ る.
43	Odagiri E, Am J Nephrol, 1991 記述研究	悪性腫瘍のない 144 名の透析患者	七つの腫瘍マーカーを 透析前後で測定	アルファフェトプロテインは正常範囲 であった.
44	Kato A, Clin Nephrol, 2002 記述研究	86 名の HCV 陽性お よび 8 名の HBs 抗 原陽性の透析患者	PIVKA-II を測定し, 異 常高値の割合を検討	PIVKA-II 陽性率は 5.6% で腎機能正 常者と変わらなかった.
45	Gordon CE, Am J Kidney Dis, 2008 ガイドライン			2.3.2 SVR が得られたらその状態が継 続するかどうか NAT を 6 か月ごとに 行う. 2.3.3 治療の有無にかかわらず, 肝硬変のある患者は肝臓医にコンサル トしながら 6 か月ごと, 肝硬変のない 患者は 1 年ごとに HCV に関連した合 併症 (肝細胞がん, 肝硬変, その他の合 併症) のフォローアップをする.
46	日本肝臓学会編: 慢性 肝炎の治療ガイド, 2008			C 型肝炎 (超危険群) では, 3~4 か 月ごとの超音波検査と AFP と PIV- KA-II の交互測定が必要. C 型肝炎 診療実態に関するアンケート調査 超超音波検査で腫瘍性病変あるとき, ダ イナミック CT.
47	安藤亮一, 透析会誌, 2009 記述	全国の透析医学会会 員施設 3,589 のうち 1,817 の透析施設 (回答率 50.63%). 維持血液透析患者数 129,793 名.	ウイルス肝炎感染防止 および, ウイルス肝炎 診療実態に関するアン ケート調査	ウイルス性肝炎に対する院内感染防止 対策は, 2000 年より改善が認められ たが, 改善する余地が残っている. また, 透析患者のウイルス性肝炎の診療は十 分とはいえない.
48	2008 年版日本透析医学 会「慢性腎臓病患者に おける腎性貧血治療の ガイドライン」 透析会誌, 2008 ガイドライン			鉄の状態を評価し, 赤血球造血に必要 十分な鉄を補充することが ESA 療法 時の目標 Hb 値の達成, 維持と ESA 投 与量を適正化するために重要である. 一方, 鉄過剰状態を回避することはウ イルス性肝炎の増悪を防ぎ, 易感染性 や臓器障害の回避など, 副作用の観点 から重要であると考えられる.
49	Clemente MG, J Pediatr, 1994 症例対照	65 名のサラセミア と慢性活動性 C 型 肝炎の小児	インターフェロン治療 の効果と原子吸光ある いは組織検査で得られ た肝組織への鉄沈着と の相関を検討	インターフェロンの効果と肝組織鉄沈 着の程度とは負の相関がある.
50	Kato J, J Gastroenterol, 2007 コホート研究	1994~1996 年に, 肝 生検で C 型肝炎が 証明された 75 名の 患者	瀉血+鉄制限療法群 (35 名) と 40 名の対照群 (前 記治療を拒否した群)	5 年間の肝細胞癌の発生は, 低鉄群で 5.7%, 対照群で 17.5%, 10 年間で各々 8.6%, 39% で多変量解析で低鉄療法が 肝細胞がんのリスクを有意に低減 (Odds ratio 0.57)
51	Caramelo C, Nephrol Dial Transplant, 1996 症例対照	HCV 抗体陽性透析 患者 39 名と陰性透 析患者 66 名	血清フェリチンとトラ ンスアミナーゼとの相 関を検討	HCV 陽性では正の相関あり. 陰性で は相関なし. 組織障害の程度とは関連 しない.
52	栗原 功, 日腎会誌, 2002 症例対照	HCV 抗体陽性透析 患者 7 名と陰性透析 患者 25 名	鉄剤の肝機能への影響 を比較検討	HCV 抗体陽性患者 7 例中 2 例で AST, ALT が上昇したが, 強力ミノ ファーゲン C の投与により改善. ウイ ルス量, コリンエステラーゼ, 血小板 などの他のマーカーには変化がなく, HCV 抗体陽性患者への鉄剤投与は安 全.

	著者, 雑誌, 発行年	対象	方法	結果
53	Kato A, Kidney Int, 2003 症例対照	HCV 抗体陽性の透 析患者 85 例, HCV 抗体陰性の透析患者 59 例, 正常対照 9 例	血清 TRX を測定し, 各 群で比較. 鉄剤投与の 影響も検討	血清 TRX は HCV 抗体陽性の透析患 者 > HCV 抗体陰性の透析患者 > 正常 対照. 鉄剤投与により, HCV 抗体陽性 透析患者の TRX はさらに高値.
54	Altintepe L, Clin Nephrol, 2004 症例対照	49 名の透析患者, う ち 11 名が HCV 抗 体陽性	血中 EPO 濃度, フェリ チン濃度, EPO と鉄剤 の投与量を比較	HCV 抗体陽性の透析患者のほうが, EPO 濃度が高く, EPO および鉄剤の 必要量が少ない.

文献

- 1) Espinosa M, Martin-Malo A, Alvarez de Lara MA, Soriano S, Aljama P : High ALT levels predict viremia in anti-HCV-positive HD patients if a modified normal range of ALT is applied. Clin Nephrol 54 : 151-156, 2000
- 2) Alric L, Di-Martino V, Selves J, Cacoub P, Charlotte F, Reynaud D, Piette JC, Péron JM, Vinel JP, Durand D, Izopet J, Poynard T, Duffaut M, Rostaing L : Long-term impact of renal transplantation on liver fibrosis during hepatitis C virus infection. Gastroenterol 123 : 1494-1499, 2002
- 3) Cotler SJ, Diaz G, Gundlapalli S, Jakate S, Chawla A, Mital D, Jensik S, Jensen DM : Characteristics of hepatitis C in renal transplant candidates. J Clin Gastroenterol 35 : 191-195, 2002
- 4) Schiavon LL, Schiavon JL, Filho RJ, Sampaio JP, Lanzoni VP, Silva AE, Ferraz ML : Simple blood tests as noninvasive markers of liver fibrosis in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 46 : 307-314, 2007
- 5) Trevizoli JE, de Paula Menezes R, Ribeiro Velasco LF, Amorim R, de Carvalho MB, Mendes LS, Neto CJ, de Deus Macedo JR, de Assis F, Neves R : Hepatitis C is less aggressive in hemodialysis patients than in nonuremic patients. Clin J Am Soc Nephrol 3 : 1385-1390, 2008
- 6) Hu KQ, Lee SM, Hu SX, Xia VW, Hillebrand DJ, Kyulo NL : Clinical presentation of chronic hepatitis C in patients with end-stage renal disease and on hemodialysis versus those with normal renal function. Am J Gastroenterol 100 : 2010-2018, 2005
- 7) Sterling RK, Sanyal AJ, Luketic VA, Stravitz RT, King AL, Post AB, Mills AS, Contos MJ, Shiffman ML : Chronic hepatitis C infection in patients with end stage renal disease : characterization of liver histology and viral load in patients awaiting renal transplantation. Am J Gastroenterol 94 : 3576-3582, 1999
- 8) Becker VR, Badiani RG, Lemos LB, Perez RM, Medina-Pestana JO, Lanzoni VP, Ferreira AP, Silva AE, Ferraz ML : Factors associated with the progression of hepatic fibrosis in end-stage kidney disease patients with hepatitis C virus infection. Eur J Gastroenterol Hepatol 21 : 1395-1399, 2009
- 9) de Paula Farah K, Carmo RA, de Figueiredo Antunes CM, Serufo JC, Nobre Júnior VA, Fonseca de Castro LP, Leite VH, Silva RA, Alvares MC, Corrêa GO, Busek SC, Lambertucci JR : Hepatitis C, HCV genotypes and hepatic siderosis in patients with chronic renal failure on haemodialysis in Brazil. Nephrol Dial Transplant 22 : 2027-2031, 2007
- 10) Martin P, Carter D, Fabrizi F, Dixit V, Conrad AJ, Artinian L, Peacock V, Han S, Wilkinson A, Lassman CR, Danovitch G : Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates. Transplantation 69 : 1479-1484, 2000
- 11) Pol S, Romeo R, Zins B, Driss F, Lebki B, Carnot F, Berthelot P, Bréchet C : Hepatitis C virus RNA in anti-HCV positive hemodialyzed patients : significance and therapeutic implications. Kidney Int 44 : 1097-1100, 1993
- 12) Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, Sylla C, Benalia H, Fretz C, Thibault V, Cadranet JF, Bernard B, Opolon P, Coriat P, Bitker MO : Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. Hepatology 29 : 257-263, 1999
- 13) Gentil MA, Rocha JL, Rodríguez-Algarra G, Pereira P, López R, Bernal G, Muñoz J, Naranjo M, Mateos J : Impaired kidney transplant survival in patients with antibodies to hepatitis C virus. Nephrol Dial Transplant 14 : 2455-2460, 1999
- 14) Zylberberg H, Nalpas B, Carnot F, Skhiri H, Fontaine H, Legendre C, Kreis H, Bréchet C, Pol S : Severe evolution of chronic hepatitis C in renal transplantation : a case control study. Nephrol Dial Transplant 17 : 129-133, 2002
- 15) Caramelo C, Ortiz A, Aguilera B, Porres JC, Navas S, Marriott E, Alberola ML, Alamo C, Galera A, Garrón MP, et al : Liver disease patterns in hemodialysis patients with antibodies to hepatitis C virus. Am J Kidney Dis 22 : 822-828, 1993
- 16) al-Wakeel J, Malik GH, al-Mohaya S, Mitwalli A, Baroudi F, el Gamal H, Kechrid M : Liver disease in dialysis patients with antibodies to hepatitis C virus. Nephrol Dial Transplant 11 : 2265-2268, 1996
- 17) Pawa S, Ehrinpreis M, Mutchnick M, Janisse J, Dhar R, Siddiqui FA : Percutaneous liver biopsy is safe in chronic hepatitis C patients with end-stage renal disease. Clin Gastroenterol Hepatol 5 : 1316-1320, 2007
- 18) Simon N, Couroucé AM, Lemarrec N, Trépo C, Ducamp S : A twelve year natural history of hepatitis C virus infection in hemodialyzed patients. Kidney Int 46 : 504-511, 1994

- 19) Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Miller LG, Daar ES, Gjertson DW, Kopple JD, Greenland S : Hepatitis C virus and death risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 18 : 1584-1593, 2007
- 20) 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* 11 : 1896-1902, 2000
- 21) Stehman-Breen CO, Emerson S, Gretch D, Johnson RJ : Risk of death among chronic dialysis patients infected with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 32 : 629-634, 1998
- 22) Pereira BJ, Natov SN, Bouthot BA, Murthy BV, Ruthazer R, Schmid CH, Levey AS : Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int* 53 : 1374-1381, 1998
- 23) Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, Wolfe RA, Akiba T, Andreucci VE, Saito A, Rayner HC, Kurokawa K, Port FK, Held PJ, Young EW : Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States : the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 14 : 3270-3277, 2003
- 24) Di Napoli A, Pezzotti P, Di Lallo D, Petrosillo N, Trivelloni C, Di Giulio S : Lazio Dialysis Registry : Epidemiology of hepatitis C virus among long-term dialysis patients : a 9-year study in an Italian region. *Am J Kidney Dis* 48 : 629-637, 2006
- 25) Nakai S, Shinzato T, Sanaka T, Kikuchi K, Kitaoka T, Shinoda T, Yamazaki C, Sakai R, Omori H, Morita O, Iseki K, Kubo K, Tabei K, Masakane I, Fushimi K, Wada A, Miwa N, Akiba T : The Current State of Chronic Dialysis Treatment in Japan (as of December 31, 2000). *Ther Apher Dial* 7 : 3-35, 2002
- 26) Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G, Dixit V, Messa P, Martin P : The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients : meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat* 14 : 697-703, 2007
- 27) Al Meshari K, al Ahdal M, Alfurayh O, Ali A, De Vol E, Kessie G : New insights into hepatitis C virus infection of hemodialysis patients : the implications. *Am J Kidney Dis* 25 : 572-578, 1995
- 28) 秋葉 隆, 川口良人, 黒田満彦, 二瓶 宏, 日台英雄, 山川 真, 山崎親雄, 丸茂文昭 : 日本の透析施設における HCV 感染に関する実態調査. *透析会誌* 27 : 2777-2782, 1994
- 29) Okuda K, Yokosuka O : Natural history of chronic hepatitis C in patients on hemodialysis : case control study with 4-23 years of follow-up. *World J Gastroenterol* 10 : 2209-2212, 2004
- 30) Ishida H, Agishi T, Koyama I, Sawada T, Murakami T, Utsumi K, Tsuji K, Kawase T, Ishii Y, Ishimori I, Kaneko I, Tojimbara T, Nakajima I, Mineshima M, Fuchinoue S, Yoshioka T : Hemodialysis paradox : survey on the incidence rate of hepatocellular carcinoma in antihepatitis virus C-antibody-positive chronic hemodialysis patients. *Artif Organs* 25 : 58-60, 2001
- 31) Espinosa M, Martin-Malo A, Alvarez de Lara MA, Aljama P : Risk of death and liver cirrhosis in anti-HCV-positive long-term haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 16 : 1669-1674, 2001
- 32) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, Inoue O, Yano M, Tanaka M, Fujiyama S, Nishiguchi S, Kuroki T, Imazeki F, Yokosuka O, Kinoyama S, Yamada G, Omata M : Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma : national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. *Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. Ann Intern Med* 131 : 174-181, 1999
- 33) Bucciante G, Maisonneuve P, Ravasi B, Cresseri D, Locatelli F, Boyle P : Cancer among patients on renal replacement therapy : a population-based survey in Lombardy, Italy. *Int J Cancer* 66 : 591-593, 1996
- 34) Iseki K, Osawa A, Fukiyama K : Evidence for increased cancer deaths in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 22 : 308-313, 1993
- 35) Furusyo N, Hayashi J, Kanamoto-Tanaka Y, Ariyama I, Etoh Y, Shigematsu M, Kashiwagi S : Liver damage in hemodialysis patients with hepatitis C virus viremia : a prospective 10-year study. *Dig Dis Sci* 45 : 2221-2228, 2000
- 36) 日本透析医学会 : わが国の慢性透析療法の現況 (1999 年 12 月 31 日現在). 34 : 1-31, 2001
- 37) Rampino T, Arbustini E, Gregorini M, Gullini P, Libetta C, Maggio M, Ranzano A, Silini E, Soccio G, Dal Canton A : Hemodialysis prevents liver disease caused by hepatitis C virus : role of hepatocyte growth factor. *Kidney Int* 56 : 2286-2291, 1999
- 38) Furusyo N, Hayashi J, Ariyama I, Sawayama Y, Etoh Y, Shigematsu M, Kashiwagi S : Maintenance hemodialysis decreases serum hepatitis C virus (HCV) RNA levels in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 95 : 490-496, 2000
- 39) Azevedo HA, Villela-Nogueira CA, Perez RM, Segadas-Soares JA, Takahashi C, Gaburo N, Pessoa I, Coelho HS : Similar HCV viral load levels and genotype distribution among end-stage renal disease patients on hemodialysis and HCV-

- infected patients with normal renal function. *J Nephrol* 20 : 609-616, 2007
- 40) Butt AA, Evans R, Skanderson M, Shakil AO : Comorbid medical and psychiatric conditions and substance abuse in HCV infected persons on dialysis. *J Hepatol* 44 : 864-868, 2006
 - 41) Matsumura H, Moriyama M, Goto I, Tanaka N, Okubo H, Arakawa Y : Natural course of progression of liver fibrosis in Japanese patients with chronic liver disease type C--a study of 527 patients at one establishment. *J Viral Hepat* 7 : 268-275, 2000
 - 42) Nishida C, Uto H, Oketani M, Tokunaga K, Nosaki T, Fukumoto M, Oku M, Sogabe A, Moriuchi A, Ido A, Tsubouchi H : Clinical significance of alanine aminotransferase levels and the effect of ursodeoxycholic acid in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2009 Nov 5. [Epub ahead of print]
 - 43) Odagiri E, Jibiki K, Takeda M, Sugimura H, Iwachika C, Abe Y, Kihara K, Kihara Y, Itou M, Nomura T, Kubo K, Sugino N, Ohta K, Demura R, Demura H : Effect of hemodialysis on the concentration of the seven tumor markers carcinoembryonic antigen, alpha-fetoprotein, squamous cell carcinoma-related antigen, neuron-specific enolase, CA125, CA19-9 and CA15-3 in uremic patients. *Am J Nephrol* 11 : 363-368, 1991
 - 44) Kato A, Yasuda H, Togawa A, Yamamoto T, Yonemura K, Maruyama T, Maruyama Y, Hishida A : Measurement of des-gamma-carboxy prothrombin levels in hemodialysis patients positive for anti-hepatitis virus C antibody. *Clin Nephrol* 58 : 296-300, 2002
 - 45) Gordon CE, Balk EM, Becker BN, Crooks PA, Jaber BL, Johnson CA, Michael MA, Pereira BJ, Uhlig K, Levin A : KDOQI US commentary on the KDIGO clinical practice guideline for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in CKD. *Am J Kidney Dis* 52 : 811-825, 2008
 - 46) 日本肝臓学会編 : 慢性肝炎の治療ガイド 2008, 文光堂, 東京, 2008
 - 47) 安藤亮一, 秋葉 隆 : 血液透析施設におけるウイルス性肝炎に対する院内感染防止対策の現況. *透析会誌* 42 : 423-433, 2009
 - 48) 日本透析医学会 : 2008 年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」. *透析会誌* 41 : 661-716, 2008
 - 49) Clemente MG, Congia M, Lai ME, Lilliu F, Lampis R, Frau F, Frau MR, Faa G, Diana G, Dessì C, et al. : Effect of iron overload on the response to recombinant interferon-alfa treatment in transfusion-dependent patients with thalassemia major and chronic hepatitis C. *J Pediatr* 125 : 123-128, 1994
 - 50) Kato J, Miyanishi K, Kobune M, Nakamura T, Takada K, Takimoto R, Kawano Y, Takahashi S, Takahashi M, Sato Y, Takayama T, Niitsu Y : Long-term phlebotomy with low-iron diet therapy lowers risk of development of hepatocellular carcinoma from chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 42 : 830-836, 2007
 - 51) Caramelo C, Albalade M, Bermejillo T, Navas S, Ortiz A, de Sequera P, Casado S, Carreno V : Relationships between plasma ferritin and aminotransferase profile in haemodialysis patients with hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant* 11 : 1792-1796, 1996
 - 52) 栗原 功, 斉藤喬雄 : HCV 抗体陽性血液透析患者に対する鉄剤静注療法の意義. *日腎会誌* 44 : 389-395, 2002
 - 53) Kato A, Odamaki M, Nakamura H, Yodoi J, Hishida A : Elevation of blood thioredoxin in hemodialysis patients with hepatitis C virus infection. *Kidney Int* 63 : 2262-2268, 2003
 - 54) Altintepe L, Kurtoglu E, Tonbul Z, Yeksan M, Yildiz A, Türk S : Lower erythropoietin and iron supplementation are required in hemodialysis patients with hepatitis C virus infection. *Clin Nephrol* 61 : 347-351, 2004

3. 透析患者における抗ウイルス療法の治療の適応

【ステートメント】

1. 生命予後の期待できる HCV 感染透析患者に対しては、積極的に抗ウイルス療法を行うことを推奨する。(エビデンスレベル：Very low, 推奨度：強)
2. 腎移植が予定されている HCV 感染患者に対しては、抗ウイルス療法を行うことを推奨する。(エビデンスレベル：High, 推奨度：強)
3. 透析患者が急性の HCV 感染に罹患した場合、12 週間以内にウイルスが排除されない場合は抗ウイルス療法を行うことが望ましい。(エビデンスレベル：High, 推奨度：なし)

【解 説】

1. 生命予後の期待できる HCV 感染透析患者に対しては、積極的に抗ウイルス療法を行うことを推奨する。(エビデンスレベル：Very low, 推奨度：強)

透析患者は HCV 感染のハイリスクグループであり、HCV の持続感染により慢性肝炎を罹患している患者が多い。C 型慢性肝炎は、その長い罹病期間の末に肝硬変や肝細胞癌を発症する危険性が高い^{1,2)}。透析患者において HCV 感染症が存在すると肝硬変や肝細胞癌による死亡率が高くなることが報告されているが、肝病変の有無にかかわらず生命予後が悪いことも明らかとなっている³⁻⁵⁾。わが国では、透析歴 20 年以上の長期透析患者はまれではなく⁶⁾、予後に影響を与える HCV 感染症の管理は重要である。

インターフェロン (IFN) を用いた抗ウイルス療法により HCV の排除が可能であり、それは肝炎の沈静化、ひいては肝硬変や肝細胞癌への進展阻止に繋がる。過去には透析患者の HCV 感染症に対して抗ウイルス療法の導入が躊躇される傾向がみられたが、これからは長期生存が見込める透析患者症例に対しては積極的に抗ウイルス療法を行うべきであると考えられる。日本透析医学会の調査では、HCV 抗体陽性透析患者の 48% が HCV-RNA 陽性であり⁷⁾、この HCV-RNA 陽性患者の相当数が抗ウイルス療法の対象に該当する。抗ウイルス療法は HCV 感染者本人の生命予後を改善するのみならず、感染源をなくすという意味もある。現在、透析患者の新規 HCV 感染のほとんどは院内感染と考えられており⁸⁾、院内感染防止の観点からも HCV 感染者への抗ウイルス療法を検討すべきである。

腎機能正常者の C 型慢性肝炎における抗ウイルス療法の適応については基本的なコンセンサスが得られている^{9,10)}。しかし、腎機能が低下している C 型慢性肝炎患者に対する抗ウイルス療法の適応については、症例ごと、個別に判断する必要がある、明確な指針は示されていない。最近、慢性腎臓病患者における C 型肝炎治療ガイドライン¹¹⁾が KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcome) より発表され、生命予後が期待される患者は積極的な抗ウイルス療法の適応とされた。KDIGO ガイドラインでは、生命予後が期待される患者とは、重篤な心血管合併症がなく、年齢が若く、最低 5 年の生存が見込めるものと定義されている。わが国のガイドラインもこの案に沿って作成する。

抗ウイルス療法の治療患者選択にあたり、肝障害の程度、年齢、合併症の存在、治療の忍容性が重要な因子であり、治療効果、患者の状態を考慮して治療対象を決定する^{11,12)}。費用対効果の面から IFN の効果が見込める患者はとくに積極的な治療対象となる。非透析患者で集積された IFN 治療効果の予測因子をまとめると、I. HCV の因子として、1) ウイルス量が少ない、2) HCV のジェノタイプが、1a, 1b 以外、II. 宿主の因子として、1) 線維化が進行していない (新犬山分類で ≤F3) 2) 年齢 45 歳未満、3) 感染期間 5 年以内、4) 肥満でない、5) γ GTP が低値は IFN の著効すなわち SVR (ウイルス学的著効) が期待される^{13,14)}。わが国のデータでは、IFN 治療により SVR

が達成できなくても、肝発癌の抑制が期待できる¹⁴⁾。なお、肝の線維化の評価については、肝生検の信頼性が高いが、血小板数、肝線維化マーカー、AST/血小板比、腹部超音波診断などによっても肝線維化をある程度推測可能である¹⁾。

抗ウイルス療法を行う際の年齢制限はないというのが現在のコンセンサスであるが、65歳以上の症例は、IFNの有効率が低く副作用の出現頻度が高いため、積極的に治療を行うかどうかは、予後との関連で慎重に検討すべきである。また、重篤な合併症、たとえばうつ病などの精神疾患、重症高血圧、心不全、冠動脈疾患、コントロール不良な糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、甲状腺疾患、非代償性肝硬変、悪性腫瘍などの存在は治療の禁忌となる^{11,12)}。コンプライアンスの乏しい患者や小児も対象外である。腎機能正常者における抗ウイルス療法では、ペグインターフェロン (PEG-IFN) とリバビリンの併用が一般的であるが、リバビリンは腎排泄性で透析できないため、透析患者では原則禁忌であり、一般にはPEG-IFN単独療法が勧められる。PEG-IFNによる透析患者のSVR率は非透析患者と同等以上であるが、副作用の発現頻度および治療の脱落率はやや高い¹⁵⁻¹⁷⁾。

最近、腎機能正常者で血清ALT値が持続正常のHCVキャリア (PNALT) にも抗ウイルス療法が行われるようになってきた¹⁸⁾。これはALTの値にかかわらず血小板15万/mm³以下の患者では、肝線維化進展例すなわち肝発癌のリスクが高い症例が多いことがわかってきたためである¹⁹⁾。わが国ではPNALTに対し、ALT 30 IU/mLと血小板15万/ μ Lをcut off値とする治療ガイドライン⁹⁾がすでに作成されている。透析患者のALT値は腎機能正常者に比べ有意に低値であり、ALT値が低くても肝障害が存在する。このため、抗ウイルス療法はALTの値にかかわらず考慮すべきである。

2. 腎移植が予定されているHCV感染患者に対しては、抗ウイルス療法を行うことを推奨する。

(エビデンスレベル: High, 推奨度: 強)

腎移植待機者の多くは若年で、重大な合併症がほとんどなく、長期予後が期待される集団である。また、移植腎が機能した場合の患者の生命予後は透析患者よりも期待できる。このため、腎移植待機者は抗ウイルス療法の治療対象群として積極的に推奨される。

HCV抗体陽性の腎移植患者では生存率、腎生着率ともHCV抗体陰性者に比べ低下していることが報告されている^{20,21)}。腎移植後の抗ウイルス療法は、拒絶反応を誘発する可能性や肝障害の増悪の危険があり基本的には勧められない。しかし、腎移植待機者に抗ウイルス療法を行いHCVを排除しておくこと、移植後の肝炎の増悪抑制、C型肝炎関連腎症や急性拒絶反応の発症予防によるグラフトロスの回避、新規糖尿病の発症抑制に効果があり、さらには生命予後の改善が期待される^{22,23)}。

3. 透析患者が急性のHCV感染に罹患した場合、12週間以内にウイルスが排除されない場合は抗ウイルス療法を行うことが望ましい。(エビデンスレベル: High, 推奨度: なし)

C型急性肝炎に対するIFNの治療効果は高い。とくに発症早期にIFN治療を行えばより有効で、高いSVR率が期待できる^{24,25)}。一方、C型急性肝炎は発症後12週までに自然治癒する症例がみられる²⁶⁾。その確率は一般人で30~50%と報告されている^{26,27)}。しかしながら、発症後12週以降は自然治癒することはまれで、多くは慢性化する。このため、発症後12週までにHCV-RNAが陰性化しない症例に対しては、慢性化阻止のため早急にIFN治療を開始すべきで、とくにジェノタイプ1ではできるだけ早期の治療開始が必要である²⁵⁾。治療開始時期が20週を過ぎると慢性肝炎の病態に近づきSVR率が低下する²⁵⁾。IFNの治療期間は長いほどSVR率が向上し、ジェノタイプ1の場合は24週、他のジェノタイプでは8~12週の投与が必要である²⁸⁾。透析患者のC型急性肝炎の頻度は高く、自然治癒率は5~30%¹⁾と一般人よりも低い。このため、透析患者のC型急性肝炎に対しては、一般人以上に積極的なIFN治療が望まれる。透析患者のIFN治療の有効性を示す報告はいくつかみられるが、SVR率は腎機能正常者よりは低い傾向がみられる^{29,30)}。C型急性肝炎に対する抗ウイルス療法は有用であるが、わが国では保険適応とはなっていないため推奨度はなしとした。

【アブストラクトテーブル】

論文コード	対象	方法	結果
1. Seeff LB, Hepatology, 2002 システマティック レビュー			HCV 感染症は 20 年以内に 20% が肝硬変になるが、若年女性に限っていえば 5% 未満であり、年齢と性により進行速度が異なる。HCV 感染が発症し、ウイルスが駆逐される可能性は一般人では高く見積もっても 50%、透析患者で 5~30% であり、透析患者は慢性化しやすい。
2. Kiyosawa K, Hepatology, 1990 コホート研究	231 例の HCV 患者 (慢性肝炎 96 例, 肝硬変 81 例, 肝細胞癌 54 例)	輸血後に発症した C 型肝炎の経過をみた。	輸血後平均 10 年で慢性肝炎, 21.2 年で肝硬変, 29 年で肝細胞癌を発症した。
3. Nakayama E, J Am Soc Nephrol, 2000 コホート研究	HCV 抗体陽性の血液透析患者 276 例と HCV 抗体陰性の透析患者 1,194 例	6 年間の追跡調査	全体の死亡率は HCV 抗体陽性患者で 33.0%, HCV 抗体陰性患者で 23.2%, 肝硬変による死亡率は HCV 抗体陽性で 8.8%, HCV 抗体陰性で 0.4%, 肝細胞癌による死亡率は HCV 抗体陽性で 5.5%, HCV 抗体陰性で 0%。透析患者の HCV 抗体陽性は予後不良因子である。HCV 抗体陽性患者の死亡の相対危険度は 1.57 であった。
4. Espinosa M, Nephrol Dial Transplant, 2001 コホート研究	血液透析患者 175 例 (HCV 抗体陽性 57, HCV 抗体陰性 118)	追跡調査	8 年生存率は HCV 抗体陽性患者では 32% と HCV 抗体陰性患者の 52% に比し、有意に低かった。さらに HCV 抗体陽性患者 57 例中 10 例 (17.5%) が肝硬変を発症した。
5. Fabrizi F, J Viral Hepat, 2007 観察研究	血液透析患者	7 研究 11,589 例の維持透析患者の死亡相対危険度を調べた。	HCV 抗体陽性患者の死亡の相対危険度は 1.34~1.38, 死因としては肝細胞癌と肝硬変が多かった。
6. 日本透析医学会 統計調査委員会 函説わが国の慢性 透析療法の現況 (2008 年 12 月 31 日現在), 2009 コホート研究	1983 年以降に透析導入された患者	1983 年以降導入患者の毎年の生存率を調べた。	20 年生存率は 17.4%, 25 年生存率は 16.7% であった。
7. 日本透析医学会 統計調査委員会 函説わが国の慢性 透析療法の現況 (1999 年 12 月 31 日現在), 2000 コホート研究	HCV 抗体が測定された透析患者 113,297 例	HCV-RNA との関連を調べた。	HCV 抗体陽性者の 48.3% が HCV-RNA 陽性。HCV-RNA 陽性者 94.5% が HCV 抗体陽性。
8. Kobayashi M, J Gastroenterol Hepatol, 1998 コホート研究	302 例 (HCV 抗体陰性 179 例, HCV 抗体陽性 123 例) の血液透析患者	6 年間のフォローアップ。新規 HCV 抗体陽転率をみた。	179 例中 9 例が HCV 抗体陽性となり HCV-RNA も検出され、院内感染と考えられた。研究開始時に HCV 抗体陽性者が多い透析施設の新規陽転率は 2.2%/年に対し、HCV 抗体陽性者の少ない施設のそれは 0.2%/年であり、有意差がみられた。

論文コード	対象	方法	結果
9. Patel KP, BMJ, 2006 システマティックレビュー			IFN 治療が推奨される患者について概説 [コンセンサスの得られている対象] 18 歳以上, ALT 持続高値, 代償性肝疾患 (T. Bil < 25 mol/L, ALB > 3.4 g/dL, Plt > 75000 × 10 ⁶ /L, PT-INR < 1.5, 肝性脳症なし, 消化管出血, 静脈瘤破裂なし, 腹水なし). 肝生検で門脈域の線維化と中等度の炎症を伴う慢性肝炎 [個別適応] ALT 正常域, 肝生検で線維化や活動性が低い, C 型急性肝炎, 18 歳未満, 肝移植後 [熟慮または禁忌] うつ病など精神疾患のコントロールが不良, 自己免疫性疾患の存在, 臓器移植後, 妊娠, 重篤な合併症 (特に心肺疾患), 非代償性肝疾患, 貧血, 悪性疾患の疑いまたは存在, 慢性腎不全
10. Shamoun DK, Semin Gastro-intest Dis, 2000 システマティックレビュー			IFN 治療に反応しそうな患者 組織所見が軽度, 治療前のウイルス量が少ない, HCV 感染の期間が短い, 比較的若年, ジェノタイプ 1 以外, IFN 治療をすべきでない患者, 非代償性肝疾患, IFN に過敏, 血球減少症, 重症なうつ病, 自己免疫性疾患, 透析患者の IFN
11. Girndt M, Drugs Aging, 2008 システマティックレビュー			C 型慢性肝炎合併透析患者に対して IFN 治療のよい適応は, 1) ALT が上昇している, 2) 肝に炎症所見がある, 3) 若年者, 4) HCV ジェノタイプが 1 以外, 5) 腎移植を考慮している患者である.
12. Pol S, Semin Nephrol, 2002 システマティックレビュー			C 型急性肝炎, 線維化ステージの高い重篤な肝障害, クリオグロブリン血症, 肝病変の重症度に限らず腎移植待機患者は IFN 治療の適応である. しかし, IFN α は腎移植後の患者には禁忌である.
13. Matsumoto A, Dig Dis Sci, 1994 コホート研究	C 型慢性肝炎患者 36 例	IFN α 2b の治療効果予測因子を統計学的に検討 HCV ジェノタイプ, 肝障害インデックス, IFN 使用量, HCV ウイルス量を多変量解析	HCV ジェノタイプ, 肝障害インデックス, IFN 使用量が IFN 治療予測因子として重要
14. Yoshida H, Ann Intern Med, 1999 コホート研究	肝生検が施行された 2,890 例の C 型慢性肝炎患者 (2,400 例が IFN 治療, 490 例は未治療)	肝の線維化, IFN 治療効果, 肝発癌との関連を調べた.	肝細胞癌は IFN 治療群で 89 例, 未治療群で 59 例みられた. IFN 治療群では肝細胞癌の発症を有意に抑制した. SVR 達成群, ALT 正常化群での risk ratio はともに 0.197, IFN 無効と考えられる群でも risk ratio は 0.358 まで低下していた. 未治療群での検討で, 肝発癌は肝線維化ステージが上昇するごとに増大した.
15. Russo MW, Am J Gastroenterol, 2003 メタ解析	1996 年から 2001 年の間に IFN 単独療法が行われた透析患者	17 研究の分析	11 研究 213 例の患者. 1 回 3 MU 週 3 回投与での SVR は 33%, ジェノタイプ 1 の患者は 26%, 8 研究 152 名の患者のうち 45 名 (29.6%) が副作用のため IFN 治療を継続できなかった.

論文コード	対象	方法	結果
16. Fabrizi F, J Viral Hepatol, 2008 メタ解析	IFN 治療を受けた血液透析患者	28 研究 645 症例の分析.のうち 6 研究は controlled trial	全体で SVR は 39%, IFN 治療の脱落率は 19%. ジェノタイプ 1 に限ると SVR は 33%. また PEG-IFN に限ると SVR は 39%, 治療脱落率は 27%であった. 最も多い副作用は感冒様症状, 胃腸障害, 血球減少症であった. 年齢と治療脱落率とは相関した.
17. Gordon CE, Am J Kidney Dis, 2008 メタ解析	IFN 治療を受けた血液透析患者	治療 6 か月後の SVR, 副作用による脱落, 治療効果に及ぼす因子について検討.	20 研究 459 症例が IFN. 3 研究 38 症例が PEG-IFN, 2 研究 49 症例が PEG-IFN+リバビリン治療を受けていた. 全体の SVR は IFN で 41%, PEG-IFN で 37%, 脱落率は IFN で 26%, PEG-IFN で 28%であった. SVR は IFN 週 3 回投与の場合に 1 回使用量が 3 MU 以上, HCV-RNA が低値, 肝硬変の割合が低い, HCV 遺伝子型が 1, ALT が高値の群で高い傾向にあったが有意差はなかった. 治療脱落率は IFN 使用量が多い研究で高かった.
18. Okanou T, J Hepatol, 2005 観察研究	ALT 値 30 IU/mL 以下で血小板数 15 万以上の PNLALT の HCV キャリア	平均 8.5 年の観察期間で肝生検所見, 血清フェリチンを検討した.	肝生検所見は 17 例が正常, 10 例が中等度の慢性肝炎, 102 例が軽度肝炎, フェリチンは全例正常. 69 例中 10 例は ALT は 30 IU/mL 以下, 39 例は一過性の ALT 上昇, 20 例は慢性肝炎に進行. PNLALT の HCV キャリアの 30%は 5 年以内に抗ウイルス療法が必要.
19. Okanou T, Hepatol Res, 2008 観察研究	129 例の PNLALT の HCV キャリア	ALT 値 30 未満, 31~40, 血小板数 15 万未満, 15 万以上の群に分け, 肝組織像と 10 年間の経過を検討した.	全体で線維化ステージの進行は 0.05/年であった. 肝細胞癌の出現はなかった. ALT 40 以下で血小板数 15 以上の群の約 20%が F2-3, これに対し ALT 40 以下で血小板数 15 未満の群では約 50%が F2-4 であった.
20. Mathurin P, Hepatology, 1999 コホート研究	腎移植患者	834 名の腎移植患者 (HCV 抗体陽性 216 例, HCV 抗体陰性 618 例) の 10 年生存率と 10 年生着率を検討した.	10 年生存率は controlled trial で 65%, HCV 抗体陰性で 80%, 10 年生着率は HCV 抗体陽性で 49%, HCV 抗体陰性で 69%と, どちらも HCV 抗体陽性で有意に低下していた.
21. Fabrizi F, Am J Transplant, 2005 メタ解析	腎移植患者	8 研究 (6 研究はコホート研究, 2 研究は controlled trial) 6,345 症例の解析	HCV 抗体陽性者の死亡の相対危険度は 1.79, グラフトロスの相対危険度は 1.56 であった. 死亡原因としては肝細胞癌と肝硬変が多かった.
22. Cruzado JM, Am J Transplant, 2003 コホート研究	腎移植を施行した HCV 抗体陽性透析患者 78 例	移植前に IFN 治療した 15 例と治療しなかった 63 例の移植後の腎炎の発症を検討	IFN 治療の 15 例中 10 例が SVR となった. SVR が達成できなかった症例 5 例中の 1 例のみに移植後腎炎が発症した. 非治療群では 12 例 (19%) に移植後腎炎が発症した. 移植前の IFN 治療は移植後腎炎の発症を有意に抑制する.
23. Gursoy M, Transplant Proc, 2000 観察研究	腎移植を施行した HCV 抗体陽性透析患者 54 例	移植前に IFN 治療した 14 例と治療しなかった 40 例の移植後の糖尿病の発症を検討	IFN 治療の 14 例中糖尿病を発症したのは 7% (1/14), これに対し非治療群での糖尿病発症は 25% (10/40) であった. 移植前の IFN 治療は新規糖尿病の発症を有意に抑制する.

論文コード	対象	方法	結果
24. Nomura H, Hepatology, 2004 観察研究	C型急性肝炎患者 30例	15例は急性肝炎発症後8週にIFN α 治療開始(早期治療群). 15例は急性肝炎発症後1年後にIFN α 治療開始(後期治療群). IFN α は4週間連日で6MUを投与(短期投与)し, 終了時に再発の徴候があれば, さらに1回6MU週3回を20週間継続した(長期投与).	早期治療群では短期投与のみで15例中13例(87%)にSVRがえられた. 残りの2例も長期投与でSVR(100%)となった. これに対し後期治療群では, 短期投与でSVRは15例中6例(40%), 長期投与でも15例中8例(57%)であり, C型急性肝炎患者に対する早期治療の有効性が示された.
25. Kamal SM, Gastroenterol, 2006 ランダム化比較試験	ALT値が正常上限の5~10倍に上昇し, HCV-RNAとHCV抗体が陽性化した症例168例	27例はIFN治療に同意せずコントロール群となった. IFN治療に同意した141例中, 12例は感染確認後8週以内にHCV-RNAが陰性化したため治療の対象とはならなかった. 陰性化しなかった残りの129例は, 無作為に, 治療開始時期による以下の3群に割り付けられた. A群は感染確認後8週後(n=43), B群は12週後(n=43), C群は20週後(n=43)にIFN治療を開始した. B群の43例中9例とC群の43例中10例はIFN治療開始前にHCV-RNAが陰性となり, 実際のIFN治療は行われなかったが, ITT解析ではこれらの自然治癒例も含めてSVR率が検討された. 治療スケジュールは3群とも同じであり, PEG-IFN α 2b(1.5 μ g/kg)を週1回, 12週間投与した.	IFN治療を希望した129例とコントロールの27例との比較では, ウイルス血症の消失は前者で88%, 後者で30%と, 前者で有意に高率であり, IFN治療を行うこと自身の有用性が示された. 20週目での開始が, 8週目および12週目での開始よりSVR率が有意に低い傾向がみられた. 遺伝子型別にみると, 1型では, 8週目, 12週目, 20週目と, 開始時期が遅くなるにつれ, いずれも有意にSVR率が低下した. これに対し, 2型と3型ではどのタイミングで治療を開始してもSVR率は90~100%と高率であった. 4型では, 8週目と12週目は有意差はなく, 20週目で有意にSVR率が低下した.
26. Gerlach JT, Gastroenterol, 2003 コホート研究	HCV抗体が陽転化した60例	HCV抗体が陽転化した症例の自然経過とIFN治療の効果を検討した.	60例中51例(85%)がC型急性肝炎と診断された. 46例の経過をみたところ, 急性肝炎発症後12週以内に24例(52%)にHCV-RNAの自然消失がみられた. しかし9例は慢性肝炎に進行した. 急性肝炎発症後3か月以上経過した症例の抗ウイルス療法(IFN \pm リバビリン)を施行したところ, SVRが80%の症例で得られた. C型急性肝炎では発症後12週までに自然治癒する症例がかなりみられるが, 3か月以上ウイルスが陽性の患者には抗ウイルス療法を行うべきである.
27. Tanaka E, J Gastroenterol Hepatol, 2000 コホート研究	C型急性肝炎患者	3研究のまとめ. 26例は発症後12か月の経過, 43例は反復肝生検による組織評価, 115例は輸血後発症したC型急性肝炎で長期にわたるフォローアップ	発症後12か月で18例(69%)が慢性化, 8例(31%)がHCV-RNAが消失した. 線維化進行速度は50歳以上で早い.
28. Kamal SM, Hepatology, 2006 ランダム化比較試験	C型急性肝炎患者161例	PEG-IFN α 2b(1.5 μ g/kg)の開始時期を感染確認後8~12週目とし, 8週, 12週, 24週投与する3群(それぞれ34名)で大規模比較試験を行った.	SVR率は8週投与で68%, 12週投与で82%, 24週投与で91%であり, 治療期間の延長に伴いSVR率が高くなる. 遺伝子型別の検討では, 2型, 3型, 4型では8~12週間の投与が, 1型では24週間投与が必要である.

論文コード	対象	方法	結果
29. Urbanek P, Blood Purif, 2004 コホート研究	血液透析中の C 型急性肝炎患者 18 例	血液透析中の C 型急性肝炎患者に対する IFN 治療の有効性と安全性を検討した。IFN α 2b を 10 MU 連日 21 日間投与し、その後 3 MU 週 3 回 12 週投与した。	SVR は 13 例 (72%) にみられた。慢性肝炎症例に比べよいデータである。IFN の副作用は血球減少であったが、重篤なものではなく継続可能であった。
30. Rocha CM, Eur J Gastroenterol Hepatol, 2007 コホート研究	血液透析中の C 型急性肝炎患者	血液透析中の C 型急性肝炎患者に 1) 低用量 (1 回 3 MU, 週 3 回) の IFN α を 12 か月投与 (n=16), または, 2) 高用量 (1 回 5 MU, 週 3 回) の IFN α を 6 か月投与 (n=7) し, IFN の反応性を検討した。	治療終了時, 計 23 例中 16 例 (70%) で HCV-RNA が消失した。その後 6 例 (23%) は再発。SVR を維持できたのは, 10 例 (43%) であった。SVR した症例では, IFN α 低用量群が 38%, 高用量群が 57% で, 高用量群の方が多かった。IFN の忍容性は問題なく, 3 例が途中で脱落したのみであった。血液透析中の C 型急性肝炎患者に対し IFN α 高用量の短期間投与は治療効果も高く, 忍容性も問題なかった。

文献

- 1) Seeff LB : Natural history of hepatitis C. Hepatology 36 : S35-S46, 2002
- 2) Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Gibo Y, Yoshizawa K, Nakano Y, Furuta S, Akahane Y, Nishioka K, Purcell RH : Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma : analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. Hepatology 12 : 671-675, 1990
- 3) Nakayama E, Akiba T, Marumo F, Sato C : Pathogenesis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. J Am Soc Nephrol 11 : 1896-1902, 2000
- 4) Espinosa M, Martin-Malo A, Alvarez de Lara MA, Aljama P : Risk of death and liver cirrhosis in anti-HCV-positive long-term haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 16 : 1669-1674, 2001
- 5) Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G, Dixit V, Messa P, Martin P : The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients : meta-analysis of observational studies. J Viral Hepat 14 : 697-703, 2007
- 6) 日本透析医学会統計調査委員会 : 図説わが国の慢性透析療法の現況 (2008 年 12 月 31 日現在). 22, 2009
- 7) 日本透析医学会統計調査委員会 : 図説わが国の慢性透析療法の現況 (1999 年 12 月 31 日現在). 13, 2000
- 8) Kobayashi M, Tanaka E, Oguchi H, Hora K, Kiyosawa K : Prospective follow-up study of hepatitis C virus infection in patients undergoing maintenance hemodialysis : comparison among hemodialysis units. J Gastroenterol Hepatol 13 : 604-609, 1998
- 9) Patel KP, Muir AJ, McHutchinson JG : Diagnosis and treatment of chronic hepatitis C infection. BMJ 332 : 1013-1017, 2006
- 10) Shamoun DK, Anania FA : Which patients with hepatitis C virus should be treated? Semin Gastrointest Dis 11 : 84-95, 2000
- 11) Girndt M : Viral hepatitis in elderly haemodialysis patients : current prevention and management strategies. Drugs Aging 25 : 823-840, 2008
- 12) Pol S, Vallet-Pichard A, Fontane H, Lebray P : HCV infection and hemodialysis. Semin Nephrol 22 : 331-339, 2002
- 13) Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki T, Ogata H, Kiyosawa K : Viral and host factors that contribute to efficacy of interferon-alpha 2a therapy in patients with chronic hepatitis C. Dig Dis Sci 39 : 1273-1280, 1994
- 14) Yoshida H, Shirotori Y, Moriyama M, Akamatsu Y, Ide T, Sata M, Inoue O, Yano M, Tanaka M, Fujiyama S, Nishiguchi S, Kuroki T, Imazeki F, Yokosuka O, Kinoyama S, Yamada G, Omata M : Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma : national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. Ann Intern Med 131 : 174-181, 1999
- 15) Russo MW, Goldsweig CD, Jacobson IM, Brown RS Jr : Interferon monotherapy for dialysis patients with chronic hepatitis C : an analysis of the literature on efficacy and safety. Am J Gastroenterol 98 : 1610-1615, 2003
- 16) Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P : Interferon monotherapy of chronic hepatitis C in dialysis patients : meta-analysis of clinical trials. J Viral Hepatol 15 : 79-88, 2008
- 17) Gordon CE, Uhlig K, Lau J, Schmid CH, Levey AS, Wong JB : Interferon treatment in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection : a systemic review of the literature and meta-analysis of treatment efficacy and harms. Am J Kidney Dis 51 : 263-267, 2008

- 18) Okanoue T, Makiyama A, Nakayama M, Sumida Y, Mitsuyoshi H, Nakajima T, Yasui K, Minami M, Itoh Y : A follow-up study to determine the value of liver biopsy and need for antiviral therapy for hepatitis C virus carriers with persistently normal serum aminotransferase. *J Hepatol* 43 : 599-605, 2005
- 19) Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Hashimoto H, Yasui K, Yotsuyanagi H, Takehara T, Kumada T, Tanaka E, Nishiguchi S, Izumi N, Sata M, Onji M, Yamada G, Okita K, Kumada H : Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts. *Hepatol Res* 38 : 27-36, 2008
- 20) Mathurin P, Mouquet C, Poynard T : Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplant outcome. *Hepatology* 29 : 257-263, 1999
- 21) Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapsdist S, Dulai G : Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation : meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant* 5 : 1452-1461, 2005
- 22) Cruzado JM, Casanovas-Taitavull T, Torras J : Pretransplant interferon prevents hepatitis C virus-associated glomerulonephritis in renal allografts by HCV-RNA clearance. *Am J Transplant* 3 : 357-360, 2003
- 23) GURSOY M, GUVENER N, KOKSAL R : Impact of HCV infection in development of posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft patients. *Transplant Proc* 32 : 561-572, 2000
- 24) Nomura H, Sou S, Tanimoto H, Nagahama T, Kimura Y, Hayashi J, Ishibashi H, Kashiwagi S : Short-term interferon-alpha therapy for acute hepatitis C : a randomized controlled trial. *Hepatology* 39 : 1213-1219, 2004
- 25) Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, Hockenjios B, Al Tawil A, Khalifa KE, He Q, Koziel MJ, El Nagggar KM, Rasenack J, Afdhal NH : Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C : impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterol* 130 : 632-638, 2006
- 26) Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, Schraut WW, Schirren CA, Waechtler M, Backmund M, Pape GR : Acute hepatitis C : high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterol* 125 : 80-88, 2003
- 27) Tanaka E, Kiyosawa K : Natural history of acute hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 15(Suppl) : E97-104, 2000
- 28) Kamal SM, Moustafa KN, Chen J, Fehr J, Abdel Moneim A, Khalifa KE, El Gohary JA, Ramy AH, Madwar MA, Rasenack J, Afdhal NH : Duration of peginterferon therapy in acute hepatitis C : a randomized trial. *Hepatology* 43 : 923-931, 2006
- 29) Urbanek P, Tesar V, Prochazkova-Francisi E, Lachmanova J, Marecek Z, Svobodnik A : Treatment of early diagnosed HCV infection in hemodialyzed patients with interferon-alpha. *Treatment of hepatitis C. Blood Purif* 22 : 344-350, 2004
- 30) Rocha CM, Perez RM, Narciso JL, Ferreira AP, Lemos LB, Medina-Pestana JO, Silva AE, Ferraz ML : Interferon-alpha therapy within the first year after acute hepatitis C infection in hemodialysis patients : efficacy and tolerance. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 19 : 119-123, 2007

参考にしたガイドラインなど

- a) KDIGO : Clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int* 73(Suppl 109) : S20-S25, 2008
- b) Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB : American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 39 : 1147-1171, 2004
- c) C型慢性肝炎治療ガイドライン 2008 (厚生労働省治療標準化委員会)

4. 透析患者における抗ウイルス療法による治療

【ステートメント】

1. 透析患者の C 型肝炎では抗ウイルス療法であるインターフェロン投与による治療が第一選択である。
2. 透析患者では腎機能正常者と比較し、インターフェロン療法の効果は同等以上であるが、副作用の発現頻度も高いため、十分な観察を行うことを推奨する。(エビデンスレベル: Low, 推奨度: 強)
3. 従来型インターフェロン α 製剤, ペグインターフェロン α 製剤ともに、腎機能正常者の投与量を使用した場合、透析患者では血中濃度が上昇することから、減量することを推奨する。(エビデンスレベル: High, 推奨度: 強)
4. 透析患者へのリバビリンの投与は禁忌であり、投与しないことを推奨する。(エビデンスレベル: High, 推奨度: 強)
透析患者に対する抗ウイルス療法は、インターフェロン単独療法が第 1 選択である。(エビデンスレベル: High, 推奨度: 強)
5. 腎機能正常者の治療ガイドラインでは、ウイルス量とウイルス型により薬剤選択やリバビリン併用の有無が記載されているが、透析患者ではリバビリンの投与が禁忌であるため、ウイルス量とウイルス型による薬剤選択の推奨はない。
6. 透析患者では、従来型インターフェロン α 単独療法に比べ、ペグインターフェロン α 単独療法の効果が高く副作用の頻度が少ない。(エビデンスレベル: High, 推奨度: 強)
7. インターフェロン β 製剤は、腎機能正常者と同量の使用が可能であるが、短時間での静脈注射は、急激な血中濃度の上昇による副作用の懸念があることから、透析患者では 30~60 分の点滴静脈注射での投与を推奨する。(エビデンスレベル: Low, 推奨度: 強)
8. 腎移植を予定している HCV 感染透析患者に対し、移植前にインターフェロン療法を施行することを推奨する。(エビデンスレベル: High, 推奨度: 強)
9. 腎移植レシピエントは、インターフェロン療法により拒絶反応が惹起される可能性が高く、治療の必要性がリスクを上回る場合にのみ施行することを推奨する。(エビデンスレベル: High, 推奨度: 強)

【HCV 感染透析患者に対する治療の解説】

1. インターフェロン (IFN) 単独療法

1) IFN α 単独療法

透析患者に対する IFN 療法の研究は、少数例の症例報告が多く評価が難しい。2000 年以降の、比較的多数例での報告の sustained virological response (SVR, 治療終了 24 週間後の HCV-RNA 陰性) を比較しても、SVR 率は 19~62% と幅がある¹⁻⁵⁾。

これらの論文を含む IFN α 単独療法の meta-analysis の結果を紹介する。Fabrizi らの報告は 28 の研究、645 人の透析患者を対象とし、IFN α 単独療法の SVR 率は 39%、中止率は 19%であった⁶⁾。Gordon らの報告は 20 の研究、459 人の透析患者を対象とし、IFN 単独療法の SVR 率は 41%、中止率は 26%であった⁷⁾。SVR に寄与する重要な因子は IFN α を 3 MU 以上の投与か週 3 回以上の投与、HCV-RNA 量が低い、肝線維化が少ない、genotype 1 型以外であった。いずれの meta-analysis でも、腎機能正常者と比較し透析患者の IFN の効果は同等以上であるが、副作用による中止率が高率であった。腎機能正常者と比較し、透析患者では、血球減少や精神症状から治療の中止が

高率であり、十分な観察や対策が重要である。

また、透析患者での IFN α 2b の薬物動態は、腎機能正常者と比較し、AUC と Cmax は約 2 倍であり、半減期も延長する。透析患者では、腎機能正常者の通常使用量の半量以下に、減量する必要がある⁸⁾。

2) IFN β 単独療法

IFN β 単独療法の研究は、本邦の Zeniya らの報告で、20 人の透析患者を対象とした症例集積がある。Genotype 1 60% (12/20), genotype 2 40% (8/20), HCV-RNA 15~150 KIU/mL の患者を対象とし、90% (18/20) と高い SVR 率であり、投与中に鬱症状などの重大な副作用がなかったことが報告されている⁹⁾。この報告以外に、透析患者での IFN β 療法の多数症例の報告はなく、透析患者での SVR 率は明確ではない。しかし、国内では腎機能正常者に対する多くの使用経験があり、効果・安全性ともに確立されている。

透析患者での IFN β の薬物動態は、静脈注射および点滴静脈注射ともに、最高血中濃度は腎機能正常者と比較し高値となるが、半減期は腎機能正常者と大きな違いはなく蓄積性もないことから、投与量は腎機能正常者と同量での使用が可能と報告されている。ただし、透析患者への短時間での静脈注射は、急激な血中濃度の上昇から頭痛・悪心・血圧低下などの副作用を惹起することが報告されている。したがって、透析患者での IFN β 療法は、30~60 分程度の点滴静脈注射での投与が推奨される^{10~14)}。

2. ペグインターフェロン (PEG-IFN) 単独療法

1) PEG-IFN 単独療法の効果

2009 年までに報告された透析患者に対する PEG-IFN 単独療法の報告は 11 研究あり、PEG-IFN α -2a が 9 研究、PEG-IFN α -2b が 2 研究である。PEG-IFN α -2a の初回投与量は 135~180 μ g を週 1 回、皮下注射で行われており、SVR 率は 14~75%、中止率は 0~73%であった^{15~25)}。おもな副作用は発熱、食欲低下、倦怠感、血球減少、うつ症状である。SVR 率の高い報告では治療の中止率が低く、SVR 率の低い報告では治療の中止率が高い。

2) 従来型 IFN α 単独療法と PEG-IFN α 単独療法の効果比較

従来型 IFN α 単独療法と PEG-IFN α 単独療法を比較した RCT が報告されている²⁵⁾。血液透析患者 50 人を PEG-IFN α -2a 療法と IFN α -2a 療法に無作為割付けを行い、PEG-IFN α -2a 135 μ g/week と IFN α -2a 3 MU \times 3/week を 24 週継続し、解析は intention-to-treat (ITT) で行われた。結果は、PEG-IFN α -2a vs. IFN α -2a で、SVR (48% vs. 20%, $p=0.07$)、発熱 (12% vs. 44%, $p=0.03$)、中止率 (0% vs. 20%, $p=0.04$) であり、PEG-IFN α -2a は従来製剤と比較し、効果が高く副作用が少なかった。多変量解析で SVR に寄与する因子として、PEG-IFN α -2a 製剤の使用 ($p=0.02$)、HCV-RNA が 800 KIU/mL 未満が有意な要因であった。また、rapid virological response (RVR, 治療開始 4 週後の HCV-RNA 陰性) 群での SVR は 65%、非 RVR 群の SVR は 0% ($p<0.001$) であった。PEG-IFN α -2a, IFN α -2a とともに治療開始早期の HCV-RNA 陰性が得られない症例では、SVR が得られないことがわかった。

3) 薬物動態

PEG-IFN α -2a 90 μ g を単回皮下投与した場合の薬物動態は、クレアチニンクリアランスが 20 mL/min 以上の患者では健康成人と同様であった。しかし、透析患者に PEG-IFN α -2a 45, 90, 135, 180 μ g を単回皮下投与した場合、血中濃度は用量比例的に増加し、135 μ g 投与した時の薬物動態が健康成人に 180 μ g 投与した場合と同様であった (海外の患者が対象)²⁶⁾。

国内の患者を対象とした報告では、PEG-IFN α -2a 90 μ g を単回投与時の血中濃度推移は、Cmax, Tmax は健康成人に 180 μ g 投与した場合と同程度であるが、消失速度の遅延を認めた。PEG-IFN α -2a 45 μ g 単回投与では十分な血中濃度の上昇は得られなかった。また、反復投与時の血中濃度推移は、PEG-IFN α -2a 90 μ g の投与が、健康成人に 180 μ g 投与した場合と同程度の薬物動態であった²⁷⁾。したがって、透析患者への PEG-IFN α -2a の投与量は、90~135 μ g に減量する必要がある。