

3. PEG-IFN+リバビリン併用療法

2009 年までに報告された透析患者に対する PEG-IFN+リバビリン併用療法の報告は、4 研究がある²⁸⁻³¹⁾。PEG-IFN α -2a の初回投与量は 135 を週 1 回、PEG-IFN α -2b の初回投与量は 50 μ g を週 1 回皮下注射で行われている。SVR 率は 29~97%、中止は 0~71%で、中止理由は輸血が必要となるような重篤な貧血が多い。ただし、SVR が高率である報告は治療中断も少なく、赤血球造血刺激因子 (erythropoiesis stimulating agent; ESA) 製剤の増量やリバビリンを隔日投与にするなど工夫がなされている。

また、リバビリンは腎排泄で、クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満では、AUC が腎機能正常者の 3 倍以上に上昇し、血液透析で有効に除去できないことが報告されており³²⁾、透析患者への投与は禁忌である。

4. 透析患者への IFN 療法の指針

1) 薬剤と投与方法

- PEG-IFN α -2a 90~135 μ g 週 1 回皮下注射、総投与期間 24~48 週
- 天然型 IFN α または遺伝子組み換え型 IFN α -2b 300~600 万単位 1 日 1 回 皮下または筋肉注射週 3 回、総投与期間 24~48 週
- 天然型 IFN β 300~600 万単位 1 日 1 回 点滴静脈注射 (30~60 分) 週 3 回、総投与期間 24~48 週

2) 治療指針の解説

透析患者に対する IFN 療法は、腎機能正常者と比較し、SVR 率は同等以上であるが、治療の中止率も高い。SVR を得るために重要な因子とし、ウイルス量が少ない、genotype 1 以外、PEG-IFN を使用する、早期のウイルス学的反応がある、肝線維化が少ないことがあげられる。

治療を継続できた症例での SVR 率は高いが、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る。貧血の際は早期に ESA 製剤を高用量使用する、好中球減少時は顆粒球コロニー形成刺激因子 (G-CSF) を併用する、IFN の投与量を減量するなどし、治療を完遂することが SVR を得るために重要となる。

また、透析患者でのリバビリンの併用療法は、投与量および投与回数を減らして治療した場合、中止率が低く、高い SVR 率が得られた報告がある。単独療法が無効であった再治療の症例、genotype 1 で高ウイルス量の症例などへの治療に有効である可能性が高い。しかし、透析患者では蓄積性があり血液透析で除去できないことから、添付文書で禁忌となっており、投与しないことを推奨した。

したがって、透析患者に対する抗ウイルス療法は、IFN α または IFN β での単独療法を推奨する。IFN α 単独療法の薬剤選択では、RCT の結果から、PEG-IFN α 製剤の SVR 率が高く、副作用が少なく、治療中止も少ないことが報告されている。IFN α 製剤で単独療法を行う際の薬剤選択は、PEG-IFN α を推奨する。PEG-IFN α には、PEG-IFN α -2a と PEG-IFN α -2b の 2 剤があり、本邦では PEG-IFN α -2a の単独療法が保険適用となっている。

5. その他の治療

1) 肝庇護薬

腎機能正常者では、IFN 療法が施行できない、または無効であった肝機能障害症例に、肝庇護薬である、強力ネオミノファーゲンシー® (SNMC)、ウルソデオキシコール酸 (UDCA, ウルソ®) の投与が行われる。腎機能正常者での RCT や前向き研究で、死亡および肝硬変・肝癌を抑制したエビデンスは少なく^{33,34)}、透析患者におけるエビデンスはない。また、肝庇護薬での抗ウイルス効果は認められず、肝庇護薬を投与する場合、肝機能障害症例の ALT の低下を目標とし投与を行う。

投与方法：

- ① 強力ネオミノファーゲン®注 1 回 40~100 mL 静脈注射、透析ごと
- ② ウルソ® (100 mg) 6~9 錠 分 3 連日内服

2) Virus removal and eradication by DFPP (VRAD) 療法

VRAD の保険適用は、IFN 再治療、genotype 1b、HCV-RNA 量が 100 KIU/mL 以上の患者を対象とし、施行回数は 5 回までである（血漿処理量、施行時間、施行間隔、施行回数に関するエビデンスはない）。

非透析患者を対象とした、他施設共同前向き試験が施行されており、PEG-IFN+リバビリン療法（30 人）と PEG-IFN+リバビリン+DFPP 療法（74 人）の SVR が比較されている³⁵⁾。SVR が評価可能であった症例のみ対象とし、PEG-IFN+リバビリン療法 50.0%（29/58）、PEG-IFN+リバビリン+DFPP 療法 70.8%（17/24）、 $p=0.094$ と、DFPP 併用群で SVR が高率であったが、有意な SVR の上昇は得られなかった。透析患者を対象とした IFN 療法と DFPP 併用療法の SVR を比較した報告はなく、エビデンスはない。しかし、透析患者でのリバビリン投与は禁忌であり、IFN 再治療を施行する場合の併用療法とし、VRAD の効果が期待されることから、今後の臨床研究の集積により検討が必要となる。

【HCV 感染腎移植レシピエントの解説】

1. HCV 感染と腎移植

Mathurin らは、10 の臨床研究、腎移植患者 2,502 人を対象とした meta-analysis を行い、HCV 抗体陽性患者と陰性患者の腎移植後の糖尿病発症率を報告した³⁶⁾。HCV 抗体陽性患者の糖尿病発症は、7.9~50.0%と報告により差はあるが、Odds Ratio 3.97 (95% confidence interval 1.83-8.61, p -value=0.047) で、陰性患者の発症率と比較し有意に高率であった。このことが HCV 抗体陽性患者の移植腎の生着率に関与している可能性を指摘している。

Fabrizi らは腎移植患者 834 人（HBs 抗原陽性 128 人、HCV 抗体陽性 216 人）を対象に、10 年後の生存率と腎生着率を報告した³⁷⁾。腎移植 10 年後の生存率は HCV 抗体陽性患者 $65 \pm 5\%$ 、陰性患者 $80 \pm 3\%$ ($p < 0.001$)、腎生着率は HCV 抗体陽性患者 $49 \pm 5\%$ 、陰性患者 $63 \pm 3\%$ ($p < 0.0001$) と HCV 抗体陽性患者は生存率、腎生着率ともに低率であることが示されている。

2. 移植前の IFN 療法

Kamar らは 55 人の HCV 抗体陽性・HCV-RNA 陽性の血液透析患者を対象に、従来型 IFN 療法を施行した³⁸⁾。21 人（38%）が SVR で、この中の 16 人（76%）が腎移植を施行した。22.5 か月（2~88 か月）の観察期間、全例で HCV-RNA 陰性が持続し、1 人も移植後の糖尿病発症はなかった。

Cruzado らは腎移植を施行した HCV 抗体陽性透析患者 78 人（移植前に IFN 療法施行 15 人、未施行 63 人）を対象に、移植後腎炎の発症を検討³⁹⁾。IFN 療法群では 10/15（67%）が SVR を達成し、達成できなかった患者の 1 人のみに移植後腎炎が発症した [1/15（6.7%）]。未施行群では 12/63（19%）に移植後腎炎が発症した。移植前の IFN 療法で移植後腎炎の発症が減少する。

Mahmoud らは、HCV-RNA 陽性の腎移植患者 50 人を対象に、移植前の IFN 治療が移植後の拒絶や腎機能に与える影響を報告した⁴⁰⁾。IFN 治療 group 18 人、非 IFN 治療 group 32 人で、非 IFN 治療 group の慢性拒絶は有意に高く、移植 5 年後の腎機能も有意に低かった。

移植前の IFN 治療が移植腎の生着率に重要である。

3. 移植後の IFN 療法

Fabrizi らは腎移植後に従来型 IFN 療法および従来型 IFN+リバビリン併用療法を施行した 12 研究（102 人）を対象とし、meta-analysis を行った⁴¹⁾。SVR は 18.0%（95% CI 7.0-29.0%）、drop-out は 35.0%（95% CI 20-50%）で、最も多い副作用は移植腎の機能障害であった。移植後の IFN 療法は有効性・安全性ともに乏しい。

4. 腎移植患者の IFN 療法の指針

HCV 感染腎移植レシピエントは、移植後の糖尿病発症が高率で、腎生着および生存率が低下する。移植前の IFN 療法の施行で、移植後糖尿病の発症率が低下し、移植後腎炎の発症率が低下し、慢性拒絶が減少する。しかし、腎移植後の IFN 療法は、SVR が低く、drop-out が多く、移植腎の拒絶を誘発する。

したがって、腎移植を予定している HCV 感染透析患者に対し、移植前に IFN 療法を施行すべきである。そして、HCV 感染腎移植レシピエントは、IFN 療法によって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 [fibrosing cholestatic hepatitis (FCH) など]。

【アブストラクトテーブル】

論文コード	対象	方法	結果
1. Casanovas-Taltavull T, Am J Gastroenterol, 2001 コホート研究	29 人の C 型慢性肝炎の透析患者	IFN α 3 MU, 週 3 回の治療を 6 か月間行った。	23 人が治療を完遂し, SVR 率は 62% (18/29) であった。
2. Degos F, Nephrol Dial Transplant, 2001 コホート研究	37 人の C 型慢性肝炎の透析患者	IFN α 3 MU, 週 3 回の治療を 12 か月間行った。	12 人が治療を完遂し, SVR 率は 18.9% (7/37) であった。
3. Rocha CM, Liver Int, 2006 コホート研究	46 人の C 型慢性肝炎の透析患者	IFN α 3 MU, 週 3 回の治療を 12 か月間行った。	29 人が治療を完遂し, SVR 率は 22% (10/46) であった。
4. Buargub M, Saudi J Kidney Transplant, 2006 コホート研究	35 人の C 型慢性肝炎の透析患者	IFN α 3 MU, 週 3 回の治療を 12 か月間行った。	23 人が治療を完遂し, SVR 率は 25.7% (9/35) であった。
5. Yildirim B, Scand J Gastroenterol, 2006 コホート研究	37 人の C 型慢性肝炎の透析患者	IFN α 2a 3 MU, 週 3 回の治療を 6 か月間行った。	SVR 率は 54% (20/37) であった。
6. Fabrizi F, J Viral Hepat, 2008 Meta-analysis	28 個の研究, 645 人の C 型慢性肝炎の透析患者 (24 個の研究は従来型の IFN, 4 個の研究は PEG-IFN)	Meta-analysis を行った。	IFN 単独療法全体で, SVR 率は 39%, 中止率は 19%. PEG-IFN に限定した場合, SVR 率は 31%, 中止率は 27%. PEG-IFN の優位性はなかったが, 症例数が少なく限界がある。腎機能正常者の SVR は 7~16%, 中止率は 5~9% であり, 透析患者の効果は高いが, 中止率も高い。
7. Gordon CE, Am J Kidney Dis, 2008 Meta-analysis	25 個の研究, 510 人の C 型慢性肝炎の透析患者 (20 個の研究が従来型の IFN, 3 個の研究が PEG-IFN 単独療法, 2 個の研究が PEG-IFN とリバビリンの併用療法)	Meta-analysis を行った。	IFN 単独療法, SVR 率は 41%, 中止率は 26%. PEG-IFN, SVR 率は 37%, 中止率は 28%. PEG-IFN の優位性はなかったが, 症例数が少なく限界がある。非透析者の SVR は 10~20%, 中止率は 9~14% であり, 透析患者の効果は高いが, 中止率も高い。
8. Uchihara M, Nephron, 1998 非ランダム化比較研究	C 型慢性肝炎の透析患者 4 人と 6 人の非透析患者	透析患者は IFN α 2b 300 万単位, 非透析患者は IFN α 2b 600 万単位を筋肉注射し, 血中濃度を測定	透析患者の半減期は 10 時間であり, 非透析患者の 6 時間よりも有意に長く, AUC も 756 IU \cdot h/mL vs. 324 IU \cdot h/mL で倍の濃度であった。
9. Zeniya M, Hepatol Res, 2010 記述研究	20 人の C 型慢性肝炎の透析患者	IFN β 300~600 万単位を週 3 回, 点滴静脈注射を行い, 24~48 週間の投与	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。

論文コード	対象	方法	結果
10. Nakayama H, Clin Nephrol, 2001 記述研究	5 人の C 型慢性肝炎の透析患者	IFN β 600 万単位を静脈注射し血中濃度を測定	半減期は 6.91 ± 2.80 で、IFN β の投与量は減量する必要がない。
11. Nakajima F, Ther Apher Dial, 2007 記述研究	42 歳の C 型慢性肝炎の透析患者	IFN β 300 万単位を週 3 回、透析時に静脈注射。24 週間の治療を継続した。	HCV-RNA は 6 週で陰性となり、その後、SVR となった。治療中に測定した IFN β の半減期は 65 分であった。
12. 梅田 優, 透析会誌, 1994 記述研究	49 歳の C 型慢性肝炎の透析患者	IFN β 300 万単位の静脈注射を連日、2 週間。以後、週 3 回、透析時に 6 週間。5 週間の休薬後さらに 4 週間と治療を行った。	HCV-RNA は 4 週で陰性となり、その後、SVR となった。治療中に測定した IFN β の半減期は HD 日 10.3 ± 0.3 分、非 HD 日 13.2 ± 0.1 分で、蓄積は認めなかった。
13. 立花直樹, 透析会誌, 2000 記述研究	36 歳の C 型慢性肝炎の透析患者, genotype 2a, HCV-RNA 8.4 Meq/mL	IFN β 300~600 万単位を静脈注射または点滴で治療を行い、透析日・非透析日の血中濃度を測定。腎機能正常者との薬物動態を比較。	IFN β 600 万単位を非透析日に 3 分間で静脈注射を施行した場合、最高血中濃度 25,600 IU/mL (腎機能正常者の 36 倍) と異常高値を認め、悪心・嘔吐、血圧低下を認めた。IFN β 300~600 万単位を、30~60 分間で点滴注射した場合、最高血中濃度は $254 \pm 102 \sim 303 \pm 132$ IU/mL と腎機能正常者より高値であったが、治療継続許容範囲内であった。蓄積性はなく、透析性もなかった。投与開始 71 日目に頭痛と精神症状のため治療中止。
14. 荒岡利和, 透析会誌, 2009 記述研究	症例 1: 38 歳の C 型慢性肝炎の透析患者, セロタイプ 1, HCV-RNA 1,700 KIU/mL 症例 2: 58 歳の C 型慢性肝炎の透析患者, セロタイプ 2, HCV-RNA 5.9 LogIU/mL	IFN β 600 万単位の 30 分間の点滴注射で治療を行い、透析日・非透析日の血中濃度を測定。	IFN β 600 万単位の 30 分間の点滴注射で、最高血中濃度は 261.6 ± 41.5 IU/mL (症例 1) と 259.6 ± 43.9 IU/mL (症例 2) と個体差なく、蓄積性もなかった。症例 1 は初回治療で SVR なく、再治療は 2 年間投与を継続したが SVR は得られなかった。ただし、2 年間に大きな副作用なく治療が継続できた。症例 2 は 24 週投与で SVR, 8 週目に IFN β の関与が疑われる血圧低下を認め 300 万単位に減量。
15. Teta D, Nephrol Dial Transplant, 2005 記述研究	3 人の C 型慢性肝炎の透析患者	PEG-IFN α -2a 135 μ g/週単独療法を 48 週間施行	Case 1 は genotype 1b・ウイルス量 290 (KIU/mL), case 2 は genotype 3a・ウイルス量 253 (KIU/mL), case 3 は genotype 1b・ウイルス量 594 (KIU/mL) であった。Case 2 と 3 は副作用のため PEG-IFN α -2a 90 μ g/week に減量を必要とした。Case 1 と 3 は SVR が得られ、case 2 は無効であった (SVR 2/3 (67%))。
16. Sporea I, World J Gastroenterol, 2006 記述研究	10 人の C 型慢性肝炎の透析患者	PEG-IFN α -2a 180 μ g/週単独療法を 48 週間施行	患者のウイルス量は 4,090~1,000,000 (IU/mL) 以上で、genotype は不明であった。10 人中 6 人が 48 週間の治療を終了し、3 人が SVR を得られた (SVR 3/10 (30%))。
17. Covic A, J Nephrol, 2006 コホート研究	78 人の C 型慢性肝炎の透析患者	PEG-IFN α -2a 135 μ g/週単独療法を 48 週間施行	SVR 率は 14.1% で、有害事象は 83% (インフルエンザ症状や血球減少など) に発生した。SVR 率は低く、有害事象が高率に発生した。
18. Kokoglu OF, J Gastroenterol Hepatol, 2006 非ランダム化比較試験	25 人の C 型慢性肝炎の透析患者	コントロール群 13 人と PEG-IFN α -2a 135 μ g/週群 12 人で、48 週間治療を継続した。	コントロール群は genotype 1a 5 人, genotype 1b 8 人, ウイルス量 8.1 ± 5.9 ($\times 10^5$ copy/mL), PEG-IFN α -2a 群は genotype 1a 3 人, genotype 1b 9 人, ウイルス量 8.4 ± 5.3 ($\times 10^5$ copy/mL)。SVR 率は、PEG-IFN α -2a 群で 75% (9/12) 観察群で 7.1% (1/13) であった。血球減少や倦怠感など副作用を認めたが、脱落した患者はいなかった。PEG-IFN α -2a 療法は効果が高く、副作用が少ない。

論文コード	対象	方法	結果
19. Chan TM, Nephrology, 2007 記述研究	6 人の C 型慢性肝炎の透析患者	PEG-IFN α -2a 135 μ g/週を 48 週間施行	2 人が 48 週間の治療を継続し、4 人は中断した。SVR 率は 33.3% (2/6) であった。中断の理由は、ウイルス学的効果がないため中止、胆石症、虚血性心疾患、副作用と関係なく中止が各 1 人だった。
20. Casanovas-Taltavull T, Transplant Proc, 2007 コホート研究	12 人の C 型慢性肝炎の透析患者	PEG-IFN α -2a 135 μ g/週単独療法を 48 週間施行	SVR 率は 25% (3/12) と低く、治療を継続できなくなる有害事象が 33% (4/12) に発症、さらに 1 人は脳卒中で 10 週間目に死亡した。
21. Ayaz C, World J Gastroenterol, 2008 非ランダム化比較試験	36 人の C 型慢性肝炎の透析患者	コントロール群 14 人と PEG-IFN α -2a 135 μ g/週群 22 人で、48 週間治療を継続した。	SVR 率は、PEG-IFN α -2a 群で 50% (11/22) 観察群で 7.1% (1/14) であった。PEG-IFN α -2a 群の中止率は 22.7% (5/22) で、中止理由は貧血、脱力感、出血であった。
22. Akhan SC, Infection, 2008 コホート研究	12 人の C 型慢性肝炎の透析患者	PEG-IFN α -2a 135 μ g/週で治療	7/12 (58%) が 12 週の 2 log drop を達成し、50% が SVR となった。血小板減少が強かった。
23. Russo MW, Nephrol Dial Transplant, 2006 非ランダム化比較試験	16 人の C 型慢性肝炎の透析患者	PEG-IFN α -2b 1.0 μ g/kg (9 人) と 0.5 μ g/kg (7 人) に無作為割り付けを行い、48 週間治療を継続した。	SVR 率は 1.0 μ g/kg で 22%, 0.5 μ g/kg で 0%, $p=0.47$, 中止率は 1.0 μ g/kg で 56%, 0.5 μ g/kg で 28%, $p=0.36$ であった。投与量により SVR 率や中止率に有意差はなかったが、両群ともに低い SVR 率と高い中止率であった。
24. Tan SS, Hepatology, 2007 コホート研究	34 人の C 型慢性肝炎の透析患者	PEG-IFN α -2b を 0.5 μ g/kg/週から開始し、0.25 μ g/kg/週ずつ増量しゲノタイプ 1 型には 48 週間、ゲノタイプ 2/3 型には 24 週間の治療を行った。	32% が有害事象のため治療を完遂できず貧血がもっとも顕著で 65% に輸血を要したが、50% の例で SVR が得られた。
25. Liu CH, Gut, 2007 ランダム化比較試験	50 人の C 型慢性肝炎の透析患者	PEG-IFN α -2a 135 μ /週 (25 人) と IFN α -2a 3 MU 週 3 回 (25 人) に無作為割り付け、24 週間治療を行い ITT 解析を行った。	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。 RVR 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。 多変量解析で SVR に寄与する因子とし PEG-IFN α -2a 製剤の使用 ($p=0.02$), HCV-RNA が 800 KIU/mL 未満 ($p=0.007$) が有意な要因であった。
26. ペガシス 医薬品インタビューフォーム (改定第 10 版), 2008 非ランダム化比較試験	腎機能障害患者および健康成人 30 人	腎機能障害患者および健康成人に PEG-IFN α -2a 90 μ g を単回皮下投与。透析患者に PEG-IFN α -2a 45, 90, 135, 180 μ g を単回皮下投与。薬物動態を検討。	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、曝露量は用量比例的に増加し、135 μ g 投与した時の曝露量は健康成人に 180 μ g 投与した場合と同様であった。

論文コード	対象	方法	結果
27. 秋葉 隆, 厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業 B 型及び C 型肝炎の疫学及び検診を含む肝炎対策に関する研究 平成 17 年度分担研究報告書; 2006 コホート研究	4 人の C 型慢性肝炎の透析患者	2 人は PEG-IFN α -2a 45 μ g, 2 人は PEG-IFN α -2a 90 μ g を週に 1 回皮下注射	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も 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.
28. Bruchfeld A, J Viral Hepat, 2006 記述研究	6 人の C 型慢性肝炎の透析患者 (genotype 1 は 4 人, genotype 1 以外は 2 人, 投与前のウイルス量は不明)	PEG-IFN+リバビリン併用療法を施行	PEG-IFN α -2a 135 μ g/週+リバビリン 1,200~1,800 mg/週併用療法群は, genotype 1 が 1 人, genotype 1 以外が 1 人で SVR 2/2 (100%) であった. PEG-IFN α -2b 50 μ g/週+リバビリン 1,400~2,000 mg/週群は, genotype 1 が 3 人, genotype 1 以外が 1 人で SVR 1/4 (25%) であった. 全体での drop-out は 50% (3/6) であった.
29. Rendina M, J Hepatol, 2007 症例対象研究	35 人の C 型慢性肝炎の透析患者	PEG-IFN α -2a 135 μ g/週+リバビリン 200 mg/日併用療法を行った.	genotype 1 の患者は 16 人, ウイルス量 $392,893 \pm 174,963$ (copy/mL) で 48 週間の併用療法後, SVR 15/16 (94%), genotype 1 以外の患者は 19 人, ウイルス量 $280,188 \pm 249,798$ (copy/mL) で 24 週間の併用療法後, 19/19 (100%) であった. 35 人の背景をマッチさせたコントロールグループは SVR 0% だった. 副作用の貧血に対しては, EPO 40,000 単位/週まで増量し, リバビリンの内服を連日から隔日に変更, 白血球減少に対しては G-CSF を使用し, drop-out を減少させた.
30. van Leusen R, Nephrol Dial Transplant, 2008 記述研究	7 人の C 型慢性肝炎の透析患者	PEG-IFN α -2a 135 μ g/週と 200 mg/日のリバビリン内服を行い, ゲノタイプ 1 型と 4 型は 48 週間, ゲノタイプ 2 型と 3 型は 24 週間の治療を行った.	SVR はゲノタイプ 1/4 で 60% (3/5), ゲノタイプ 2/3 で 100% (2/2) であった. エリスロポエチンと輸血を必要とする副作用がみられたが, 治療を完遂できた.
31. Carriero D, Int J Artif Organ, 2008 コホート研究	15 人の C 型慢性肝炎の透析患者	PEG-IFN α -2a 135 μ g/週と 200 mg/日のリバビリン内服	SVR は 4/14 (28.6%) であった. 3 例はリバビリン中止. 10/14 (71.4%) が drop-out となり, 原因の大多数が貧血であった. 7 例は輸血を要した.
32. レベートル 医薬品インタビューフォーム (改定第 3 版), 2005 非ランダム化比較試験	腎機能正常者 (Ccr 90 mL/min 以上, Ccr 61~90 mL/min, Ccr 31~60 mL/min, Ccr 10~30 mL/min) の CKD 患者および, 血液透析患者, 各群 6 人	空腹時にリバビリン 400 mg を単回経口投与	リバビリンはクレアチニークリアランスが 30 mL/min 未満では AUC が Ccr 90 mL/min 以上の人の 3 倍以上に上昇するので, 禁忌である. さらに血液透析で有効に除去できない.
33. Kumada H, Oncology, 2002 コホート研究	SNMC 40~100 mL/日, 連日投与を受けている, C 型慢性肝炎患者 181 人	患者背景を合わせた, SNMC が投与されていない C 型慢性肝炎患者 221 人を対象とし, 肝硬変および肝癌の発症率を比較	SNMC 投与を受けている患者では, ALT 正常化の割合は有意に高く, 肝硬変および肝癌の発症率は有意に低かった.
34. Omata M, Gut, 2007 ランダム化比較試験	596 人の IFN 療法が無効であった C 型慢性肝炎患者	無作為に UDCA 150 mg/日, 600 mg/日, 900 mg/日の 3 群に割り付け, 24 週間内服. AST, ALT, GGT の変化を比較.	AST, ALT は, 150 mg 群と比較し, 600 mg 群・900 mg 群で有意に低下していたが, 600 mg 群と 900 mg 群で差はなかった. GGT は, 150 mg 群・600 mg 群と比較し, 900 mg 群で有意に低下していた. すべての群で HCV-RNA 量に変化はなかった.

論文コード	対象	方法	結果
35. Fujiwara K, Hepatol Res, 2007 非ランダム化比較試験	C 型慢性肝炎難治症例 193 人を対象に, 患者希望で DFPP 併用群と非併用群に割り付け.	各群での HCV-RNA 減少量, SVR を比較.	PEG-IFN+リバビリン療法 (30 人) と PEG-IFN+リバビリン+DFPP 療法 (74 人) の SVR を比較. SVR が評価可能であった症例のみ対象とし, PEG-IFN+リバビリン療法 50.0% (29/58), PEG-IFN+リバビリン+DFPP 療法 70.8% (17/24), $p=0.094$ と, DFPP 併用群で SVR が高率であったが, 有意な SVR の上昇は得られなかった.
36. Mathurin P, Hepatology, 1999 Meta-analysis	10 の臨床研究, 腎移植患者 2,502 人	Meta-analysis を行い, HCV 抗体陽性患者と陰性患者の腎移植後の糖尿病発症率を比較	HCV 抗体陽性患者の糖尿病発症率は, 7.9~50.0%と報告により差はあるが, Odds Ratio 3.97 (95% confidence interval 1.83-8.61, $p\text{-value}=0.047$) で, 陰性患者の発症率と比較し有意に高率であった.
37. Fabrizi F, Am J Transplant, 2005 コホート研究	腎移植患者 834 人 (HBs 抗原陽性 128 人, HCV 抗体陽性 216 人)	10 年後の生存率と腎生着率を比較	腎移植 10 年後の生存率は HCV 抗体陽性患者は $65\pm 5\%$, 陰性患者は $80\pm 3\%$ ($p<0.001$), 腎生着率は HCV 抗体陽性患者は $49\pm 5\%$, 陰性患者は $63\pm 3\%$ ($p<0.0001$) と HCV 抗体陽性患者は生存率, 腎生着率ともに低率であった.
38. Kamar N, J Am Soc Nephrol, 2003 コホート研究	55 人の HCV 抗体陽性・HCV-RNA 陽性の血液透析患者	移植前に IFN 療法を施行し, 腎移植後, 免疫抑制中での, HCV-RNA を評価	21 人 (38%) が SVR で, この中の 16 人 (76%) が腎移植を施行した. 22.5 か月 (2~88 か月) の観察期間, 全例で HCV-RNA 陰性が持続し, 1 人も移植後の糖尿病発症はなかった.
39. 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 人 (移植前に IFN 療法施行 15 人, 未施行 63 人)	de novo glomerulonephritis の発症を比較	IFN 療法群では 10/15 (67%) が SVR を達成し, 達成できなかった患者の 1 人のみに de novo glomerulonephritis が発症した [1/15 (6.7%)]. 未施行群では 12/63 (19%) に de novo glomerulonephritis が発症した. 移植前の IFN 療法で de novo glomerulonephritis の発症が減少する.
40. Mahmoud IM, Nephron Clin Pract, 2005 コホート研究	HCV-RNA 陽性の腎移植患者 50 人	移植前の IFN 治療が移植後の拒絶や腎機能に与える影響を検討	IFN 治療 group 18 人, 非 IFN 治療 group 32 人で, 非 IFN 治療 group の慢性拒絶は有意に高く, 移植 5 年後の腎機能も有意に低かった.
41. Fabrizi F, Aliment Pharmacol Ther, 2006 Meta-analysis	腎移植後に従来型 IFN 療法および従来型 IFN+リバビリン併用療法を施行した 12 研究 (102 人)	Meta-analysis を行い, SVR および drop-out を検討	SVR は 18.0% (95% CI 7.0-29.0%), drop-out は 35.0% (95% CI 20-50%) で, 最も多い side-effect は移植腎の機能障害であった. 移植後の IFN 療法は有効性・安全性ともに乏しい.

文献

- 1) Casanovas-Taltavull T, Baliellas C, Benasco C, Serrano T, Casanova A, Pérez JL, Guerrero L, González MT, Andres E, Gil-Vernet S, Casais LA : Efficacy of interferon for chronic hepatitis C virus-related hepatitis in kidney transplant candidates on hemodialysis : results after transplantation. Am J Gastroenterol 96 : 1170-1177, 2001
- 2) Degos F, Pol S, Chaix ML, Laffitte V, Buffet C, Bernard PH, Degott C, Carnot F, Riffaud PC, Chevrete S : The tolerance and efficacy of interferon-alpha in hemodialysis patients with HCV infection : a multicentre, prospective study. Nephrol Dial Transplant 16 : 1017-1023, 2001
- 3) Rocha CM, Perez RM, Ferreira AP, Carvalho-Filho RJ, Pace FH, Silva IS, Pestana JO, Lanzoni VP, Silva AE, Ferraz ML : Efficacy and tolerance of interferon-alpha in the treatment of chronic hepatitis C in end-stage renal disease patients on hemodialysis. Liver Int 26 : 305-310, 2006
- 4) Buargub M, El Huni S, Tagdi M : Tolerance and efficacy of interferon-alpha in hemodialysis patients in Tripoli. Saudi J Kidney Transplant 17 : 338-343, 2006
- 5) Yildirim B, Durak H, Ozaras R, Canbakan B, Ozkan P, Ozbay G, Senturk H : Liver steatosis in hepatitis C positive hemodialysis patients and factors affecting IFN-2a treatment. Scand J Gastroenterol 41 : 1235-1241, 2006
- 6) Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P : Interferon monotherapy of chronic hepatitis C in dialysis patients : meta-analysis

- of clinical trials. *J Viral Hepat* 15 : 79-88, 2008
- 7) Gordon CE, Uhlig K, Lau J, Schmid CH, Levey AS, Wong JB : Interferon treatment in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection : a systematic review of the literature and meta-analysis of treatment efficacy and harms. *Am J Kidney Dis* 51 : 263-277, 2008
 - 8) Uchihara M, Izumi N, Sakai Y, Yauchi T, Miyake S, Sakai T, Akiba T, Marumo F, Sato C : Interferon therapy for chronic hepatitis C in hemodialysis patients : increased serum levels of interferon. *Nephron* 80 : 51-56, 1998
 - 9) Zeniya M, Yokoyama K, Imamura N, Murai S, Ishikawa T, Hokari A, Koike K, Takahashi H, Sadaoka S : Significance of interferon- β for the treatment of hepatitis C virus infection in hemodialyzed patients. *Hepatol Res* 40 : 862-869, 2010
 - 10) Nakayama H, Shiotani S, Akiyama S, Gotoh H, Tani M, Akine Y : Pharmacokinetic study of human natural beta-interferon in patients with end-stage renal failure. *Clin Nephrol* 56 : 382-386, 2001
 - 11) Nakajima F, Fukui M, Kitamura T, Sakaida A, Sakaguchi M, Oka H, Morimoto S, Masaki H, Yamahara H, Shibahara N, Inoue T : A case report of interferon beta monotherapy for high hepatitis C viral load in dialysis patients. *Ther Apher Dial* 11 : 306-308, 2007
 - 12) 梅田 優, 南 英利, 泉 暢英, 山本光浩, 貫野 徹, 尾崎祐吉 : インターフェロン β による C 型肝炎合併血液透析患者の 1 治療例. *透析会誌* 27 : 63-68, 1994
 - 13) 立花直樹, 赤穂伸二, 出浦 正, 樋口 誠, 洞 和彦, 小口寿夫, 袖山 健, 白鳥勝子, 清澤研道 : C 型慢性肝炎に対しインターフェロン- β 治療を行った透析患者の 1 例—IFN β 薬物動態の検討—. *透析会誌* 33 : 61-67, 2000
 - 14) 荒岡利和, 竹岡浩也, 西岡敬祐, 岸 誠司, 荒木 真, 岸 史, 繁田令子, 村上太一, 近藤直樹, 松浦元一, 吉川和寛, 美馬 晶, 長井幸二郎, 高橋利和, 安部秀齊, 池田昌樹, 近藤麻紀子, 杉山あずさ, 菅野雅彦, 土井俊夫 : C 型慢性肝炎合併維持血液透析患者に対する安全かつ効果的なインターフェロン- β 治療法の検討. *透析会誌* 42 : 393-402, 2009
 - 15) Teta D, Luscher BL, Gonvers JJ, Francioli P, Phan O, Burnier M : Pegylated interferon for the treatment of hepatitis C virus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 20 : 991-993, 2005
 - 16) Sporea I, Popescu A, Sirli R, Golea O, Totolici C, Danila M, Vernic C : Pegylated-interferon alpha 2a treatment for chronic hepatitis C in patients on chronic haemodialysis. *World J Gastroenterol* 12 : 4191-4194, 2006
 - 17) Covic A, Maftai ID, Mardare NG, Ioniță-Radu F, Totolici C, Tuță L, Golea O, Covic M, Volovăț C, Gusbeth-Tatomir P, Mircescu G : Analysis of safety and efficacy of pegylated-interferon alpha-2a in hepatitis C virus positive hemodialysis patients : results from a large, multicenter audit. *J Nephrol* Nov-Dec 19 : 794-801, 2006
 - 18) Kokoglu OF, Ucmak H, Hosoglu S, Cetinkaya A, Kantarceken B, Buyukbese MA, Isik IO : Efficacy and tolerability of pegylated-interferon alpha-2a in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 21 : 575-580, 2006
 - 19) Chan TM, Ho SK, Tang CS, Tse KC, Lam MF, Lai KN, Yung S : Pilot study of pegylated interferon-alpha 2a in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection. *Nephrology (Carlton)* 12 : 11-17, 2007
 - 20) Casanovas-Taltavull T, Baliellas C, Llobet M, Cruzado JM, Castellote J, Casanova A, Niubó J, Valls C, Serrano T : Preliminary results of treatment with pegylated interferon alpha 2A for chronic hepatitis C virus in kidney transplant candidates on hemodialysis. *Transplant Proc* 39 : 2125-2127, 2007
 - 21) Ayaz C, Celen MK, Yuce UN, Geyik MF : Efficacy and safety of pegylated-interferon alpha-2a in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 14 : 255-259, 2008
 - 22) Akhan SC, Kalender B, Ruzgar M : The response to pegylated interferon alpha 2a in haemodialysis patients with hepatitis C virus infection. *Infection* 36 : 341-344, 2008
 - 23) Russo MW, Ghalib R, Sigal S, Joshi V : Randomized trial of pegylated interferon alpha-2b monotherapy in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 21 : 437-443, 2006
 - 24) Tan SS, Abu Hassan MR, Abdullah A, et al. : Treatment of hemodialysis (HD) patients with chronic hepatitis C (CHC) using an escalating dose regimen of pegylated interferon (PEG-IFN) alpha-2b. *Hepatology* 46 : 363^a-364^a, 2007
 - 25) Liu CH, Liang CC, Lin JW, Chen SI, Tsai HB, Chang CS, Hung PH, Kao JH, Liu CJ, Lai MY, Chen JH, Chen PJ, Kao JH, Chen DS : Pegylated interferon alpha-2a versus standard interferon alpha-2a for treatment-naïve dialysis patients with chronic hepatitis C : a randomized study. *Gut* 57 : 525-530, 2007
 - 26) ベガシス 医薬品インタビューフォーム (改定第 10 版). p23, 2008
 - 27) 秋葉 隆, 菊地 勘 : 慢性血液透析中の C 型慢性肝炎患者に対するベグインターフェロン- α -2a 製剤の有効性および投与法に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業 B 型及び C 型肝炎の疫学及び検診を含む肝炎対策に関する研究 平成 17 年度分担研究報告書 : 5-11, 2006
 - 28) Bruchfeld A, Lindahl K, Reichard O, Carlsson T, Schvarcz R : Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in haemodialysis patients. *J Viral Hepat* 13 : 316-321, 2006
 - 29) Rendina M, Schena A, Castellaneta NM, Losito F, Amoroso AC, Stallone G, Schena FP, Di Leo A, Francavilla A : The

- treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in haemodialysed patients awaiting renal transplant. *J Hepatol* 46 : 768-774, 2007
- 30) van Leusen R, Adang RP, de Vries RA, Cnossen TT, Konings CJ, Schalm SW, Tan AC : Pegylated interferon alfa-2a (40 kD) and ribavirin in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 23 : 721-725, 2008
 - 31) Carriero D, Fabrizi F, Uriel AJ, Park J, Martin P, Dieterich DT : Treatment of dialysis patients with chronic hepatitis C using pegylated interferon and low-dose ribavirin. *Int J Artif Organ* 31 : 295-302, 2008
 - 32) レベトール 医薬品インタビューフォーム (改定第3版). p2, 2005
 - 33) Kumada H : Long-term treatment of chronic hepatitis C with glycyrrhizin [stronger neo-minophagen C (SNMC)] for preventing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Oncology* 62 : 94-100, 2002
 - 34) Omata M, Yoshida H, Toyota J, Tomita E, Nishiguchi S, Hayashi N, Iino S, Makino I, Okita K, Toda G, Tanikawa K, Kumada H : Japanese C-Viral Hepatitis Network : A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 56 : 1747-1753, 2007
 - 35) Fujiwara K, Kaneko S, Kakumu S, Sata M, Hige S, Tomita E, Mochida S : The Virus Reduction Therapy Study Group : Double filtration plasmapheresis and interferon combination therapy for chronic hepatitis C patients with genotype 1 and high viral load. *Hepatol Res* 37 : 701-710, 2007
 - 36) Mathurin P, Mouquet C, Poynard T : Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplant outcome. *Hepatology* 29 : 257-263, 1999
 - 37) Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Kanwal F, Dulai G : Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation : meta-analysis of clinical studies. *Am J Transplant* 5 : 2433-2440, 2005
 - 38) Kamar N, Toupance O, Buchler M, Sandres-Saune K, Izopet J, Durand D, Rostaing L : Evidence that clearance of hepatitis C virus RNA after alpha-interferon therapy in dialysis patients is sustained after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 14 : 2092-2098, 2003
 - 39) 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
 - 40) Mahmoud IM, Sobh MA, El-Habashi AF, Sally ST, El-Baz M, El-Sawy E, Ghoneim MA : Interferon therapy in hemodialysis patients with chronic hepatitis C : study of tolerance, efficacy and post-transplantation course. *Nephron Clin Pract* 100 : 133-139, 2005
 - 41) Fabrizi F, Lunghi G, Dixit V, Martin P : Meta-analysis : anti-viral therapy of hepatitis C virus-related liver disease in renal transplant patients. *Aliment Pharmacol Ther* 24 : 1413-1422, 2006

5. 血液透析施設における HCV 感染の予防

【ステートメント】

1. 血液透析施設において HCV を含む血液感染する病原体の感染を予防するために厳格な感染コントロール手順を適応実施するよう推奨する。(エビデンスレベル: Very low, 推奨度: 強)
2. 厳格な感染コントロール手順に加えて HCV 感染患者の固定ないし隔離と、専用の透析機器(コンソール)の使用を行うよう推奨する。(エビデンスレベル: Very low, 推奨度: 強)
3. 感染コントロール手順は、血液または体液の患者間の直接的または汚染された手袋、医療材料、機器を介した伝播を効果的に予防できる衛生上の注意事項を含むよう推奨する。(エビデンスレベル: Very low, 推奨度: 強)
4. 血液透析施設における HCV ウイルス肝炎感染防止策の成績を評価する場合、感染対策の実施状況の観察と、感染状況の定期的な監視と、感染状況に応じた感染コントロール策の見直しを含めることを推奨する。(エビデンスレベル: Very low, 推奨度: 強)

【解説】

1. 血液透析施設において HCV を含む血液感染する病原体の感染を予防するために厳格な感染コントロール手順を適応実施するよう推奨する。(エビデンスレベル: Very low, 推奨度: 強)

HCV ウイルスの院内感染が透析施設内で起きていることは、疫学的にも、ウイルス分子生物学的にも記述されている^{1,2)}。そのもっとも頻度の高い患者間の感染ルートは、感染コントロールに違反した操作による、投与される薬品の汚染や手袋を含む透析施設内の機器や物品の表面の汚染が原因となっている^{1,2)}。現在の設備では、透析機器内での感染の伝播は考えにくい³⁾。ほかの原因としては、患者同士の直接の接触による感染や、透析施設外での医療行為、たとえば輸血⁴⁾などがあげられるもののその頻度は低いものと推測される。したがって、HCV 感染を防止するためには、効果的な感染コントロール手順を決定し順守すること、また定期的に感染コントロール手順を見直して修正を加えていくことが求められる^{a,b,c,d)}。わが国では、透析施設における感染コントロール手順を定めたものとしては厚生労働省の厚生科学研究費補助金により作成された「透析医療における標準的な透析操作と院内感染予防に関するマニュアル」^{e)}が広く用いられている。

2. 厳格な感染コントロール手順に加えて HCV 感染患者の固定ないし隔離と、専用の透析機器(コンソール)の使用を行うよう推奨する。(エビデンスレベル: Very low, 推奨度: 強)

倫理的な制限から、感染実験が行えず、ほとんど観察研究の結果に頼らざるを得ない。本邦の HCV 感染罹患率は、欧米より明らかに高い⁵⁾。HCV 新規感染率 HCV 罹患率の高い施設で高い、隔離透析を行えるステーション数が多いと新規感染が少ないなどの多施設観察研究の成績⁵⁾、HCV 感染患者隔離を行う施設では行わない施設より感染が少ないなどの観察研究⁶⁾、多施設介入研究⁷⁾から、HCV 患者の隔離(isolation)ないしはベッド固定(dedicated HD machines)を行うよう推奨する。このステートメントはアメリカ合衆国の CDC ガイドライン^{a)}とは異なるものの、わが国の HCV 罹患率の高さや、本邦の HCV 陽性透析患者の生命予後を悪化しているとの観察⁸⁾から、また、ドイツ臨床腎臓ワーキンググループ 2006 の記載^{d)}などから必要な感染コントロール手順と判断される。

3. 感染コントロール手順は、血液または体液の患者間の直接的または汚染された手袋、医療材料、機器を介した伝播を効果的に予防できる衛生上の注意事項を含むよう推奨する。(エビデンスレベル: Very low, 推奨度: 強)

厚生労働省によれば各病院は「感染対策マニュアル」を感染対策委員会により独自に作成しなければならないとされている。しかしながら、小規模施設では、病院ごとにマニュアルを作成し、感染状況をサーベイしながら修正を加えていくことは至難である。そこで、透析施設の感染コントロール手順として、「透析医療における標準的な透析操作と院内感染予防に関するマニュアル」が厚生労働省科学研究費補助金を受けて、日本透析医会、日本透析医学会、日本臨床工学技士会、日本腎不全看護学会の協力をうけて創られ⁴⁾、その作成の「手本」として用いられている⁹⁾。さらにその遵守により HCV 新規感染率が低下したとの観察も報告されている¹⁰⁾。

ダイアライザーの再使用は、専門業者によるか、専門機器を用いしっかりした感染コントロール手順を遵守して施行することで感染のリスクは増加しないとの報告も散見されているが、わが国には専門業者も専門機器も存在しないし、保険償還される透析器は再使用が認められていない。十分な注意を払ってこのような条件下で施行しなければ感染の増加が起こる⁹⁾ことは十分予想されるので、再使用しないことを推奨する。

4. 血液透析施設における HCV ウイルス肝炎感染防止策の成績を評価する場合、感染対策の実施状況の観察と、感染状況の定期的な監視と、感染状況に応じた感染コントロール策の見直しを含めることを推奨する。(エビデンスレベル: Very low, 推奨度: 強)

2003 年 11 月にスペインの 9 透析施設の透析作業を観察した結果では、透析施設スタッフの手袋の装着率は決められた手技の 93%であったものの、患者接触後の手洗いは 36%、患者接触前の手洗いはわずかに 14%しかなかった¹¹⁾。集団発生後に行われた感染コントロール手技がどのように行われているかを直接観察した調査では¹²⁾、①手洗い手技の不徹底、②手袋交換の不徹底、とくに緊急の動静脈瘻止血などの場合、③血液汚染された回路を透析室内を袋に入れずに持ち運ぶ、④血液汚染された透析装置を定期的に除染する作業を怠る、⑤汚染された圧トランスデューサープロテクタの交換を怠る、など問題点がみつまっているが、スタッフに聞き取り調査を行った場合にはほとんど発見されない¹³⁾。

血液透析施設における HCV ウイルス肝炎感染防止策の成績を評価する場合、感染対策の実施状況の観察と、感染状況の定期的な監視と、感染状況に応じた感染コントロール策の見直しを含めることを推奨する。

【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	Kokubo S, J Viral Hepat, 2002 観察研究	2000 年 3 月に起きた HCV 集団感染 10 例	HCV-E1 領域 (411-bp) の解析と phylogenetic-tree analysis, 疫学的検討	この解析で患者 10 例とキャリア 1 例の類似性が明らかになり、疫学的検討から、ヘパリンバイエルの汚染による集団感染と確認された。
2	Furusyo N, Infect Control Hosp Epidemiol, 2004 観察研究	2000 年 9 月に起きた HCV 感染 5 例	HCV の PCR と 5'NC 領域の検討を行った。	5 症例の 5'NC 領域はその前に治療を受けたキャリア 1 例と一致し、ヘパリン生食液の汚染によると確認された。
3	Noiri E, Am J Kidney Dis, 2001 実験研究	透析中の血圧低下のない HCV 陽性血液透析患者 12 例	High Flux Polysulphon 透析器で Qb 180~250 mL/min, Qd 200 mL/min で透析を施行し、採血・採液し RT-PCR 法で検討した。	臨床的に用いられる TMP<18.75 mmHg では、透析液に HCV が検出されることはない。

	著者, 雑誌, 発行年	対象	方法	結果
4	Stramer SL, N Engl J Med, 2004 観察研究	アメリカ合衆国の 7,164,054 件の献血	“minipools” 法により HIV-1 and HCV-RNA を検出した.	12 症例が HIV-1 RNA 陽性, 170 症例 が HCV-RNA 陽性と判明し, 輸血実行 が阻止された. 輸血による HIV, HCV 感染リスクは 200 万件に 1 回程度に抑 えられた.
5	Fissell RB, Kidney Int, 2004 観察研究	7 か国 308 透析施設 の血液透析患者	無作為に抽出した血液 透析患者を prospective に観察した.	HCV の罹患率は 2.6~22.9% (平均 13.5%), 新規感染は透析期間が長い, 罹患率が高いと多く, 訓練されたス タッフが多いと少なかった.
6	dos Santos JP, Nephrol Dial Transplant, 1996 後ろ向き観察研究	ポルトガルの 71 血 液透析施設	1994 年に HCV に関す るアンケート調査を 行った.	北部の私立施設で, HCV 患者隔離また は固定透析を行い, 再使用する場合は 隔離室で再生している施設で新規感染 が少なかった.
7	Shamshirsaz AA, BMC Nephrol, 2004 無作為化介入研究	イランの 12 透析施 設 1,035 名の多施設 RCT	HCV 専用コンソールと する施設と共用とする 施設に無作為に割り付 けて HCV 感染率を観 察した.	HCV 専用コンソールを用いた施設で は HCV 陽性化率は 1.6%, 共用とした 施設では 4.7% だった.
8	Nakayama E, J Am Soc Nephrol, 2000 観察研究	わが国の 16 施設の 血液透析患者 1,470 名	HCV 抗体の有無と予後 を前向きに 7 年間観察 した研究	HCV 抗体陽性患者は 276 例中 91 例, 陰性患者は 1,193 例中 277 例死亡した ($p < 0.01$), 死因は陽性患者に肝硬変肝 癌が多かった.
9	安藤亮一, 透析会誌, 2009 観察研究	我が国の全慢性透析 施設	アンケート形式で, 各 透析施設の感染コント ロール手順を調査した.	おおむね「透析医療における標準的な 透析操作と院内感染予防に関するマ ニュアル」を遵守した手順が行われ, 改善傾向があるが, 人手を要する規定 などは遵守率が低かった.
10	鶴田良成, 日本透析医会雑誌, 2002 観察研究	愛知県 44 施設 2,766 名の血液透析 患者とキャリア 1 例	アンケートによる「感 染予防マニュアル」順 守状況調査と感染頻度 調査	HCV 新規感染 2000 年 11 名 (0.33%) が 2001 年 2 名 (0.07%) と有意に減少, マニュアル順守状況は改善した.
11	Arenas MD, Nephrol Dial Transplant, 2005 観察研究	スペインの 9 透析施 設	2003 年 11 月に 9 透析 施設の透析作業を観察 した.	透析施設スタッフの手袋の装着率は 93% で, 患者との接触後の手洗いは 36%, 患者と接触前の手洗いは 14% し かなかった.
12	Delarocque-Astagneau E, Infect Control Hosp Epi- demiol, 2002 観察研究	血液透析施設 (患者 数 90 名)	2a/2c の HCV ウイルス 肝炎症例のケースコン トロール研究	透析機器を通じた感染である可能性が 示唆された. これに対する防御策を講 じたところその後の感染がないことも これを示唆する.
13	Izopet J, J Medical Virology, 1999	1 施設の血液透析患 者 70 名	1994 年 1 月から前向き に観察して 11 例の HCV ウイルス新規感染 例を確認した.	感染は 3 グループに分かれ, それぞれ が, 同一既感染者からのウイルスによ り, 感染同一シフト同一透析室で治療 されていたことが明らかになった. HCV 感染患者の隔離透析が必要では ないかと示唆する.

文献

- 1) Kokubo S, Horii T, Yonekawa O, Ozawa N, Mukaide M: A phylogenetic-tree analysis elucidating nosocomial transmission of hepatitis C virus in a haemodialysis unit. J Viral Hepat 9: 450-454, 2002
- 2) Furusyo N, Kubo N, Nakashima H, Kashiwagi K, Etoh Y, Hayashi J: Confirmation of Nosocomial Hepatitis C Virus Infection in a hemodialysis unit. Infect Control Hosp Epidemiol 25: 584-590, 2004
- 3) Noiri E, Nakao A, Oya A, Fujita T, Kimura S: Hepatitis C virus in blood and dialysate in hemodialysis. Am J Kidney Dis 37: 38-42, 2001
- 4) Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, Strong DM, Caglioti S, Wright DJ, Dodd RY, Busch MP: National Heart, Lung, and Blood Institute Nucleic Acid Test Study Group: Detection of HIV-1 and HCV Infections among Antibody-Negative Blood Donors by Nucleic Acid-Amplification Testing. N Engl J Med 351: 760-768, 2004

- 5) Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, Rayner HC, Greenwood RN, Akiba T, Young EW : Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents : The DOPPS. *Kidney Int* 65 : 2335-2342, 2004
- 6) dos Santos JP, Loureiro A, Cendoroglo Neto M, Pereira BJ : Impact of dialysis room and reuse strategy on the incidence of hepatitis C virus infection in haemodialysis units. *Nephrol Dial Transplant* 11 : 2017-2022, 1996
- 7) Shamshirsaz AA, Kamgar M, Bekheirnia WR, Ayazi F, Hashemi SR, Bouzari M, Habibzadeh WR, Pourzahedgilani N, Broumand V, Shamshirsaz AA, Moradi M, Borghei M, Haghighi NN, Broumand B : The role of hemodialysis machines dedication in reducing Hepatitis C transmission in the dialysis setting in Iran : A multicenter prospective interventional study. *BMC Nephrol* 5 : 13-17, 2004
- 8) 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
- 9) 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関する院内感染防止対策の現況. *透析会誌* 42 : 423-433, 2009
- 10) 鶴田良成, 渡邊有三, 山崎親雄, 前田憲志 : 愛知県の透析施設における B 型および C 型肝炎ウイルス感染の現況 (第 2 報). *日本透析医会雑誌* 17 : 422-429, 2002
- 11) Arenas MD, Sanchez-Paya J, Barril G, García-Valdecasas J, Gorris JL, Soriano A, Antolin A, Lacueva J, García S, Sirvent A, Espinosa M, Angoso M : A multicentric survey of the practice of hand hygiene in haemodialysis units : factors affecting compliance. *Nephrol Dial Transplant* 20 : 1164-1171, 2005
- 12) Delarocque-Astagneau E, Baffoy N, Thiers V, Simon N, de Valk H, Laperche S, Couroucé AM, Astagneau P, Buisson C, Desenclos JC : Outbreak of hepatitis C virus infection in a hemodialysis unit : potential transmission by the hemodialysis machine? *Infect Control Hosp Epidemiol* 23 : 328-334, 2002
- 13) Izopet J, Pasquier C, Sandres K, Puel J, Rostaing L : Molecular evidence for nosocomial transmission of hepatitis C virus in a French hemodialysis unit. *J Medical Virology* 58 : 139-144, 1999

参考としたガイドラインやマニュアル

- a) Recommendations for Prevention and Control of Hepatitis C Virus (HCV) Infection and HCV-Related Chronic Disease. *MMWR* 47(RR19) : 1-39, 1998
- b) Recommendations for preventing transmission of infection among chronic hemodialysis patients. *MMWR* (RR05) : 1-43, 2004
- c) 透析医療における標準的な透析操作と院内感染予防に関するマニュアル (三訂版). 平成 19 年厚生労働科学研究費補助金により肝炎等克服緊急対策研究事業, 東京, 2007
- d) Überarbeitung der hygienerelevanten Abschnitte des Dialysestandard, 2006

透析患者における B 型肝炎ウイルスマーカー 測定の意味

田中 榮司

信州大学医学部内科学第二

key words : B 型肝炎ウイルス, 再活性化, HBV DNA, B 型肝炎, 病期

要 旨

透析患者は血液を介して感染するウイルスのハイリスクグループであり、B 型肝炎ウイルス (HBV) もその 1 つである。透析施設における HBV 感染の制御や、すでに透析を受けている HBV キャリアの診療にはウイルスマーカーの測定が欠かせない。近年、治療法の変化やマーカー測定法の進歩に伴い、ウイルスマーカーに対する考え方も変化している。このため、HBV マーカーの新しい理解は透析医にとっても重要な課題である。

はじめに

透析治療では、常に観血的処置を伴う医療行為を集団で行っており、透析患者は血液を介して感染する肝炎ウイルスのハイリスクグループである。さらに、透析患者では免疫能が低下しているため、感染の病態も健常者とは異なる可能性があり、診療にさいしては注意が必要である。

血液を介して感染する B 型 (HBV) および C 型肝炎ウイルスに対する感染対策は進歩し、最近では透析患者における感染の危険性は大きく低下した。しかし、透析患者がハイリスクグループであることには変わりなく、新規感染に対する対策は常に行う必要がある。また、透析患者では過去に感染したキャリアも多く、肝炎に対する対策も重要な課題である。

以前より透析施設では、患者および医療従事者に肝

炎の集団発生がみられていたが、その大部分が HBV 感染に伴うものである。また、透析患者での HBV 感染率は一般健常者に比較し高いことが知られている。さらに、透析患者の生命予後が大きく改善されると、ウイルス肝炎に伴う肝発癌の危険性も大きな問題となってきた。

肝炎ウイルス感染の監視やウイルス肝炎の診療には、関連したウイルスマーカーの測定が必須である。近年、治療法の変化やマーカー測定法の進歩に伴い、ウイルスマーカーに対する考え方も新しくなってきた。さらに、B 型肝炎は複雑な病態を示すため多くのウイルスマーカーが使用されている¹⁾。これらのことから、HBV マーカーの理解は、非専門医には容易ではない領域と言える。

本稿では、透析医のために、透析患者の診療に必要な HBV マーカーの臨床的意義をできるだけわかりやすく解説する。

1 B 型肝炎の病期と自然経過

HBV キャリアはその自然経過の中で、無症候性キャリア、慢性肝炎、肝発癌、急性増悪、再活性化などの多彩な病態を示す。これらの病態の変化はウイルス増殖と免疫応答の関係の変化に起因するものであり、B 型肝炎の臨床ではこれらを十分理解する必要がある²⁻⁴⁾。HBV キャリアの自然経過は、ALT 値、HBe 抗原、HBV DNA 量、予測される免疫状態などから病期が分類されており、代表的なものを表 1 に示した³⁾。

Clinical significance of hepatitis B viral markers in patients on hemodialysis

Department of Medicine, Shinshu University School of Medicine

Eiji Tanaka

表1 HBV キャリアの病期とウイルスマーカー

病 期	肝 炎	血 中			肝 臓 cccDNA	免疫状態
		DNA 量	HBe 抗原	HBs 抗原		
免疫寛容期	—	8~11	+	+	+	免疫寛容
慢性肝炎	eAg (+)	6~10	+	+	+	免疫排除
	eAg (-)	3~8	—	+	+	
非活動性キャリア	—	<4	—	+	+	免疫監視
回復期	—	—	—	—	+	免疫監視

HBV DNA 量 : log copies/ml

1-1 免疫寛容期

免疫寛容期では HBV 増殖は活発であるが ALT 値は正常で、組織学的にも正常か軽度の炎症にとどまる。周産期に HBV に感染した場合、免疫寛容期は思春期～若年成人まで続くことが多い。宿主の免疫は HBV を非自己とは認識せず、これを排除しようとしていないと考えられるので、この時期は免疫寛容期と呼ばれる。

1-2 免疫排除期

HBe 抗原陽性の慢性肝炎では、HBV 排除に働く宿主の免疫反応が起こり肝炎が惹起される。HBe 抗原陽性の慢性肝炎が長期に続くと肝硬変へ進行するが、多くの患者では HBe 抗体へセロコンバージョンし非活動性キャリアとなる。

HBe 抗原陰性になると総じて予後が良いと考えられていた。しかし、最近、逆に予後が悪い病態が報告され、重要な病期の一つとして分類されている。この HBe 抗原陰性慢性肝炎は、HBe 抗原が抗体へセロコンバージョンしても HBV DNA 量が十分低下せず慢性肝炎が持続する場合や、一旦非活動性キャリアとなった後に肝炎の再活性化が起こる場合がある⁵⁾。特徴としては、HBV DNA 量は中等度の範囲で変動し、間欠的に激しい肝炎を起こす傾向がある。また、この肝炎は HBe 抗原非産生変異株により惹起され、肝硬変や肝癌へ進行しやすいことが報告されている。

1-3 免疫監視期

非活動性キャリア期では HBV に対する宿主の免疫が優位になり、HBV の増殖は持続的に低下する。この結果、肝炎は沈静化し肝発癌率も低いので予後は良いと考えられている。しかし、自然経過または宿主の免疫抑制により、B 型肝炎の再活性化がみられること

があるので経過観察は必要である。

非活動性キャリアを経過した後、一部では HBs 抗原が陰性化し、回復期となる。この時期は肝炎はなく肝発癌率も低いとされている。しかし、高齢者や肝硬変の HBs 抗原消失例では肝発癌に対する注意が必要である。また、HBs 抗原は陰性化しても肝細胞の核内に cccDNA の形で HBV が残存するので、HBV が完全に排除されたことにはならない^{6,7)}。

2 HBV 感染の診断、HBs 抗原と IgM-HBc 抗体

HBV キャリアの診断には HBs 抗原の測定が最も優れている (表 2)。HBs 抗原は HBV の表面抗原であり、ビリオンの表面に存在する。しかし、これ以外にも HBs 抗原粒子として血中に大量に分泌されるため、診断に用いられている。HBs 抗原が陽性であるということは現在 HBV に感染していることを示す。通常、HBV キャリアでは HBc 抗体も陽性である。

近年、HBs 抗原の測定は非常に高感度となり、感度不足による偽陰性の危険性は大きく低下した。このため、キャリアと非キャリアの鑑別は HBs 抗原の測定のみで十分とされている。ただし、HBs 抗原検査試薬には一般測定用と精密測定用があり、前者は経済的であるが感度の点でやや劣るので、厳密に HBV 感染を確認する場合には後者を用いる必要がある。

急性肝炎の診断には HBs 抗原に加え IgM-HBc 抗体を同時に測定する必要がある。この理由の一つは、急性肝炎では HBs 抗原が早期に陰性化することがあり、HBs 抗原だけの測定では診断ができない場合があるためである。このような場合でも IgM-HBc 抗体は陽性 (高力価) となるので、急性肝炎の診断が可能となる。第二の理由は、キャリアからの急性増悪との鑑別である。過去の感染状況が不明の場合、この急性増悪と急性肝炎を臨床的に鑑別することは困難であり、

表 2 B 型肝炎ウイルスマーカーの臨床的意義

マーカー	臨床的意義
HBs 抗原	HBV に感染している (通常 HBc 抗体も陽性)
HBs 抗体	HBV の感染既往 (多くは HBc 抗体も陽性) HBV ワクチン接種後
HBc 抗体	HBV の感染既往 (多くは HBs 抗体も陽性) HBV に感染している (HBs 抗原も陽性)
IgM-HBc 抗体	B 型肝炎 (高力価) B 型肝炎の急性増悪 (低力価)
HBe 抗原	HBV の増殖力が強い
HBe 抗体	HBV の増殖力が弱い
HBV DNA	HBV 量を反映
HB コア関連抗原	
核酸アナログ非使用時	HBV 量を反映
核酸アナログ使用時	肝細胞中 HBV cccDNA 量を反映
HBV 遺伝子型	感染経路や予後を推定
HBV 遺伝子変異	病態や予後を推定

IgM-HBc 抗体の測定が役立つ。すなわち、急性肝炎では抗体が高力価陽性 (10.0 COI 以上) となるのに対し、キャリアの急性増悪では陽性となっても低力価である。

3 HBV の活動性を示すマーカー

B 型肝炎の診療では、HBV の活動性を測定するマーカーは欠くことができない。これは、キャリアの病期は HBV の活動性と肝炎の有無から判断されることや、抗ウイルス療法の効果判定にはこの測定が欠かせないからである。HBV 活動性の指標としては、HBe 抗原・抗体系が古くから用いられてきたが、最近では HBV DNA 量がより重要視されるようになった。

3-1 HBe 抗原・抗体

HBe 抗原は HBV 感染肝細胞から血中へ分泌されるたんぱく質で、ウイルス粒子とは別に存在する。HBV にとっての HBe 抗原の役割は必ずしも明らかではないが、HBV の持続感染化と関連していると考えられている。

HBe 抗原は臨床的に HBV 増殖を反映するマーカーとして用いられており、陽性者では HBV の増殖は盛んである (表 2)。免疫寛容期では、基本的に HBe 抗原陽性でウイルス量が多い。免疫排除期において、HBe 抗原から HBe 抗体にセロコンバージョンするとウイルス量は低下し肝炎が沈静化する。このため、

HBe 抗原のセロコンバージョンは B 型肝炎の経過の中で大きな意味を持つ現象であり、重要な治療目標の一つである。しかし、HBe 抗体陽性となってもウイルス量が十分低下しない症例や重症肝炎が惹起される症例もあり、セロコンバージョンだけでは不十分な場合もある。これが HBe 抗原陰性の慢性肝炎であるが、HBe 抗原陽性の慢性肝炎に比較し病変の進行が早いことがあり注意が必要な病態である。

3-2 血中 HBV DNA 量

血中 HBV DNA 量の測定は病態の把握や予後の予測に有用である。さらに、抗ウイルス療法の適応を決定したり治療効果を判定するのにも用いられる、最も重要なマーカーである。以前の HBV DNA 量測定法は感度が低く、その有用性は限られていた。しかし、高感度で定量域の広い測定法の開発により、核酸アナログ治療にも対応する測定法となった。現在は Taq-Man PCR 法 (2.1~9.0 log copy/ml) が、測定レンジがさらに広く感度も良いことから、臨床で広く使用されている。

HBV DNA 量とその後の臨床経過には強い関連がある。すなわち、ウイルス量が多いほどその予後は悪く、肝硬変進展率や肝発癌率が高くなる^{8,9)}。逆に、HBV DNA 量が 4.0 log copy/ml 未満になると肝炎は沈静化し肝発癌率も低下する。非専門医には定量値の意義を記憶することは苦痛と思われるので、図 1 に HBV

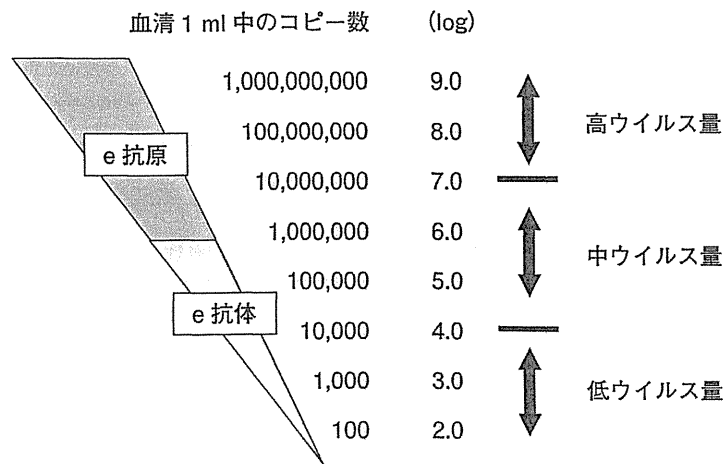


図1 HBV DNA 量と HBe 抗原・抗体

DNA 量のイメージ図を示した。7.0 log copy/ml 以上は高ウイルス量で、抗ウイルス療法にも抵抗することが多い。4.0~7.0 log copy/ml は中ウイルス量であり、4.0 log copy/ml 未満が低ウイルス量となる。治療目標は低ウイルス量で安定させることである。市民講座などでは「イー、スー、チャー」で覚えるように話している。

4 核酸アナログ薬治療と HBV マーカー

2000 年に核酸アナログ薬が導入され、B 型肝炎の治療は大きく進歩した。核酸アナログ薬は HBV に対して強い抗ウイルス効果を有し、免疫能が低下した透析患者でも HBV の増殖を強力に抑制する。核酸アナログ薬の治療効果は血中 HBV DNA 量を測定して判定する。すなわち、核酸アナログ薬投与開始後速やか

に HBV DNA 量は低下し、多くの症例では陰性化する。また、耐性株出現時には最初に HBV DNA 量の増加がみられる。

核酸アナログ薬治療の問題点は、抗ウイルス効果が強力であっても最終的に HBV を完全に駆除することは困難であり、この結果として耐性株の出現や治療中止後の肝炎の再燃が起こることである。この問題を理解するために、HBV の複製過程と HBV cccDNA について、さらにこの cccDNA 量を反映するコア関連抗原量について説明する。

4-1 HBV の複製と肝細胞中 cccDNA

HBV の複製過程を図 2 に示した。HBV は肝細胞に感染後、不完全 2 重鎖の DNA 遺伝子が閉環し cccDNA (covalently closed circular DNA) となる。この cccDNA

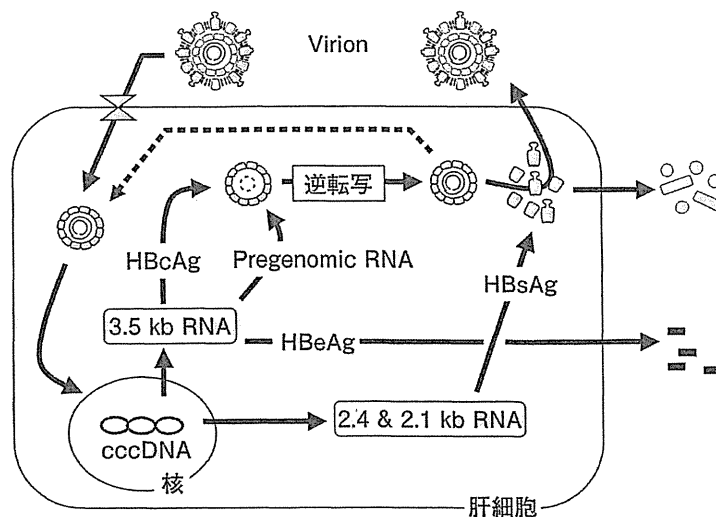


図2 HBV 複製過程と逆転写

が核内に蓄積され、ここから pregenome RNA や mRNA が作られウイルスが複製される¹⁰⁻¹²⁾。

HBV cccDNA は HBV の複製の起点であり、この存在が耐性株出現や治療中止後の肝炎の再燃と深くかかわっている。また、ミニ染色体とも言える安定した構造であり、長期に肝細胞中に残存することから、この存在が HBV の駆除を困難にしている。肝細胞中の cccDNA 量を直接測定することは技術的に可能であるが、肝生検を要するため実際的ではない。このため、cccDNA 量を反映する血清マーカーとして HB コア関連抗原測定系が開発された。

4-2 血中 HB コア関連抗原量

HB コア関連抗原測定系は、HBV のプレコア・コア遺伝子から転写・翻訳されるすべての抗原 (c 抗原、e 抗原、等) をリニアエピトープとして同時に測定する方法である^{13, 14)}。自然経過では、血中のコア関連抗原量と HBV DNA 量は直線的に相関するので、ウイルス量の判定に使用可能である。これに対し、核酸アナログ投与下では HBV DNA 量と異なった動きを示す。すなわち、核酸アナログ投与開始後 HBV DNA 量は速やかに低下するのに対し、HB コア関連抗原量は緩徐に低下する。この HB コア関連抗原量の低下は肝細胞中の HBV cccDNA 量の低下と相関し、核酸アナログ薬投与下において、HB コア関連抗原量は HBV cccDNA 量と有意に相関する^{15, 16)}。

HBV コア関連抗原量の特性を、HBV 複製過程との関連で説明すると以下のようなになる。HBV の複製で逆転写の過程が阻害されると血中へウイルス粒子が分泌されず、血中 HBV DNA 量は低下する。これに対し、HB コア関連抗原は、cccDNA から転写される mRNA から直接翻訳されるので核酸アナログ薬の影響は受けにくい。この差が核酸アナログ薬投与下での HBV DNA 量とコア関連抗原量の推移の差に出ると考えられる。HB コア関連抗原量測定の有用性に関してはこれまで以下のものが報告されている¹⁶⁻²⁰⁾。HB コア関連抗原が低い症例では高い症例に比較して、①耐性株出現率が低い、②中止後の肝炎の再燃が弱い、③組織学的に進行しにくい、④肝発癌率が低いなどである。

5 その他のマーカー

5-1 HBs 抗体

HBs 抗原に対する抗体であり、中和抗体として HBV に対する感染防御機能をもつ。HBs 抗体が陽性であることは過去に HBV 感染を受けたこと、または HB ワクチン接種を受けたことを示す (表 2)。時には HBIG 投与後、輸血・血液製剤使用後などにもこの抗体が陽性となる。HBs 抗体は定量的に測定することが可能であり、WHO の勧告では HBs 抗体価が 10 mIU/ml 未満になった時、追加のワクチン接種が推奨されている。

5-2 HBc 抗体

これは HBc 抗原に対する抗体であり、感染の比較的早期から血中に出現し、長年月持続する。HBV 感染者を既往者も含めて最も広く拾い出す検査である (表 2)。

既往感染者は低抗体価で、通常 HBs 抗体も同時に陽性である。HBV キャリアでは通常高抗体価であるが、肝炎を経験していない症例では低抗体価陽性または陰性である。従来より、HBc 抗体を低抗体価と高抗体価に分けることにより HBV 感染状態の把握を行ってきた。しかし、その後の研究や測定系の進歩により、この分類の意義は失われている。具体的には、HBV 感染の判定には HBs 抗原の精密測定が、また急性肝炎かキャリアの急性増悪かの鑑別には後述の IgM-HBc 抗体の測定が優れている。臨床的には、HBc 抗体は定性レベルで陽性か陰性かの判定が重要である。すなわち、HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性の場合は、HBs 抗体の有無にかかわらず HBV の既往感染であることを示す。

5-3 HBV 遺伝子型

HBV の遺伝子型は A~H の 8 型に分類されている。日本では遺伝子型 B と C がほとんどで、前者は後者に比較し自然経過での予後は良く、抗ウイルス治療に対する反応性も良い。また、近年海外から持ち込まれた遺伝子型 A では、成人の初感染でもキャリア化しやすいことが知られている。

5-4 プレコア変異, コアプロモーター変異

HBe 抗原の合成が停止または減少するプレコアと, コアプロモーターの変異が測定可能である。これらの変異は, HBe 抗原のセロコンバージョン予測や, 急性増悪時の重症化予測などに有用である。

6 B 型肝炎の再活性化

B 型肝炎の再活性化は, HBV の増殖が十分抑制された状態から, なんらかの原因で HBV の増殖が再び活発になり肝炎が再燃することである^{21~23)}。原因の多くは強力な化学療法や免疫抑制療法によるものであるが, 自然経過でも起こる。当然, 腎移植でも再活性化は大きな問題であり, 移植予定の患者は HBs 抗原, HBs 抗体, HBc 抗体の測定を行い HBV の感染状況を確認する必要がある。さらに, HBs 抗原陽性のキャリアが腎移植を受ける場合は HBV の再活性化は必須であり, 核酸アナログ薬による予防を行う。

以前, HBV 既往感染者 (HBs 抗原陰性で HBs 抗体 and/or HBc 抗体陽性) では HBV は完全に排除されたと考えられていたが, その後の研究で, ウイルス遺伝子が cccDNA の形で肝細胞核内に残存していることが明らかになった。通常, 免疫監視により HBV の増殖は起こらないが, 免疫抑制下ではこの cccDNA を起点として HBV の増殖が起こり, 肝炎が再活性化する。この肝炎を de novo B 型肝炎と呼んでいる。

腎移植では, ドナーが HBV 既往感染の場合は de novo B 型肝炎の危険性は低い。これに対し, レシピエントが既往感染の場合は再活性化に対する注意が必要である。この場合, 核酸アナログ薬の予防投与は保険適用ではないので, 現状では定期的な検査 (HBV DNA, HBs 抗原) で HBV 再活性化の早期発見につとめることが推奨される。

医療の進歩に伴い化学療法や免疫抑制療法を行う機会が増え, さらに使用される薬物もより強力なものとなった。この結果, 再活性化による B 型肝炎は増える傾向にある。再活性化による肝炎は劇症化率, 死亡率は共に高く, 重篤な病態を呈する。さらに, 透析を含む多くの診療科が関係するため, 近年注目されている病態である²⁴⁾。

おわりに

以上, B 型肝炎ウイルスマーカーの意義を透析患者

の診療を中心に述べた。ある意味で専門的な領域であり, 透析医がすべてを理解する必要はない。しかし, 透析患者での HBV 感染の危険性を考えると, 基礎的な知識として知っておく意義は大きいと考える。

文 献

- 1) 田中榮司, 池田健次, 泉 並木, 他: 肝疾患における肝炎ウイルスマーカーの選択基準 (4 版)。日本消化器病学会雑誌, 103; 79-88, 2006.
- 2) Fattovich G, Bortolotti F, Donato F: Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors, *J Hepatol*, 48; 335-352, 2008.
- 3) Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, et al.: Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*, 45; 1056-1075, 2007.
- 4) Lok AS, McMahon BJ: Chronic hepatitis B. *Hepatology*, 45; 507-539, 2007.
- 5) Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al.: Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 35; 1522-1527, 2002.
- 6) Mason AL, Xu L, Guo L, et al.: Molecular basis for persistent hepatitis B virus infection in the liver after clearance of serum hepatitis B surface antigen. *Hepatology*, 27; 1736-1742, 1998.
- 7) Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, et al.: The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med*, 2; 1104-1108, 1996.
- 8) Chen CJ, Yang HI, Su J, et al.: Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*, 295; 65-73, 2006.
- 9) Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al.: Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*, 130; 678-686, 2006.
- 10) Kock J, Schlicht HJ: Analysis of the earliest steps of hepadnavirus replication: genome repair after infectious entry into hepatocytes does not depend on viral polymerase activity. *J Virol*, 67; 4867-4874, 1993.
- 11) Tuttleman JS, Pourcel C, Summers J: Formation of the pool of covalently closed circular viral DNA in hepadnavirus-infected cells. *Cell*, 47; 451-460, 1986.
- 12) Tuttleman JS, Pugh JC, Summers JW: In vitro experimental infection of primary duck hepatocyte cultures with duck hepatitis B virus. *J Virol*, 58; 17-25, 1986.
- 13) Kimura T, Rokuhara A, Matsumoto A, et al.: New enzyme immunoassay for detection of hepatitis B virus core antigen (HBcAg) and relation between levels of HBcAg and HBV DNA. *J Clin Microbiol*, 41; 1901-1906, 2003.
- 14) Ishiguro S, Inoue M, Tanaka Y, et al.: Serum aminotransferase level and the risk of hepatocellular carcinoma: a popula-

- tion-based cohort study in Japan. *Eur J Cancer Prev*, 18; 26-32, 2009.
- 15) Suzuki F, Miyakoshi H, Kobayashi M, et al. : Correlation between serum hepatitis B virus core-related antigen and intra-hepatic covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients. *J Med Virol*, 81; 27-33, 2009.
- 16) Wong DK, Tanaka Y, Lai CL, et al. : Hepatitis B virus core-related antigens as markers for monitoring chronic hepatitis B infection. *J Clin Microbiol*, 45; 3942-3947, 2007.
- 17) Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al. : HBcrAg is a predictor of post-treatment recurrence of hepatocellular carcinoma during antiviral therapy. *Liver Int*, 30; 1461-1470, 2010.
- 18) Matsumoto A, Tanaka E, Minami M, et al. : Low serum level of hepatitis B core-related antigen indicates unlikely reactivation of hepatitis after cessation of lamivudine therapy. *Hepatol Res*, 37; 661-666, 2007.
- 19) Rokuhara A, Tanaka E, Matsumoto A, et al. : Clinical evaluation of a new enzyme immunoassay for hepatitis B virus core-related antigen; a marker distinct from viral DNA for monitoring lamivudine treatment. *J Viral Hepat*, 10; 324-330, 2003.
- 20) Shinkai N, Tanaka Y, Orito E, et al. : Measurement of hepatitis B virus core-related antigen as predicting factor for relapse after cessation of lamivudine therapy for chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res*, 36; 272-276, 2006.
- 21) 田中榮司 : B 型肝炎再活性化の病態と対策. *日消誌*, 107; 1417-1425 : 2010.
- 22) Tanaka E, Umemura T : History and prevention of de novo hepatitis B virus-related hepatitis in Japan and the World. *Clin J Gastroenterol*, 1; 83-86, 2008.
- 23) Hoofnagle JH : Reactivation of hepatitis B. *Hepatology*, 49; S156-165, 2009.
- 24) Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K, et al. : Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clin Infect Dis*, 47; e52-56, 2008.