

特集 透析医療における臨床研究の現状と課題

Ⅱ 透析合併症

(5) ウイルス性肝炎

林 布紀子* 洞 和彦** 樋口 誠*
上條 祐司* 松本 晶浩**

要旨 B型肝炎ウイルス（HBV）感染、C型肝炎ウイルス（HCV）感染は、慢性透析患者の生命予後を規定する一因である。このため、透析患者では感染予防の徹底と、慢性肝炎患者に対する治療がより重要となる。しかし透析患者では、① 通常の感染スクリーニング法では不十分な場合がある、② 活動性肝炎の評価が難しい、③ 治療法が統一されていない、④ 施設間で感染予防対策に差がある、⑤ HBワクチン接種率が低い、など課題が多く残っている。今後、長期透析患者の増加により、HBV・HCV感染はさらに重要な問題になると考えられ、より積極的な対応が求められる。また、データの集積により、透析患者のHBV・HCV感染に対する検査法・治療法が確立されることが望まれる。

(key point)

はじめに

エリスロポエチン製剤導入による輸血減少、輸血スクリーニングの強化、院内感染予防の徹底などにより、慢性血液透析患者のB型肝炎ウイルス（HBV）・C型肝炎ウイルス（HCV）の感染率は大幅に減少したが、2003年の日本透析医学会の統計調査¹⁾によれば、血液透析患者のHBs抗原陽性率は1.9%、HCV抗体陽性率は12.1%と、一般献血者のそれぞれ0.9%、0.56%に比し依然高率であり、感染予防のさらなる徹底が求められている。最近では、HBV・HCV感染により透析患者の生命予後や腎移植後の腎予後が悪化することが示され²⁾、治療の重要性も高まっている。本稿では、HBV・HCV感染のスクリーニング法、治療法および予防対策を中心に解説する。

Key words HBV 感染症、HCV 感染症、透析患者、感染対策

* 信州大学医学部附属病院腎臓内科 ** 同 消化器内科

** 北信総合病院腎臓内科

I. HBV 感染症

ここでの重要なポイント

- HBV の潜伏感染が HBc 抗体例に多く存在するエビデンスに基づき、HBs 抗原と HBc 抗体の測定を必須とし、HBs 抗原陰性でも HBc 抗体陽性の場合には HBV DNA を測定することが有効と考えられている。
- 透析患者の IFN 治療は報告例が少なく確立した投与方法もなく、有用性を支持する明確なエビデンスも示されていない。
- 核酸アナログ製剤は、投与量の調節により透析患者にも比較的 safely 投与でき治療効果もあるようであるが、透析患者での報告例が少なく長期成績などは不明である。

1. HBV 感染のスクリーニング

多くの透析施設では、スクリーニング検査として HBs 抗原が測定されている。しかし、HBs 抗原陰性の輸血や HBs 抗原陰性ドナーからの肝移植で HBV 感染が発生したことから HBV の潜伏感染が注目され³⁾、とくに透析患者ではこの潜伏感染が多いとの報告もあり⁴⁾、HBs 抗原陰性透析患者に対するさらなるスクリーニング法が課題とされている。透析患者全例で HBV DNA 測定が推奨されているが、経費的負担が大きい。このため、HBV の潜伏感染が HBc 抗体例に多く存在するエビデンスに基づき⁵⁾、HBs 抗原と HBc 抗体の測定を必須とし、HBs 抗原陰性でも HBc 抗体陽性の場合には HBV DNA を測定することが有効と考えられている。しかし、透析患者では一般的にウイルス量が少なく、HBs 抗原陽性例でも HBV DNA が常に陽性とは限らない⁶⁾。

潜伏感染

HBV DNA
測定が推奨

HBV は一度感染すると、肝炎が治癒しても、閉鎖状完全二重鎖 DNA (cccDNA) としてウイルス遺伝子が肝細胞核内に持続し潜伏感染状態となる。この潜伏感染自身は肝障害の原因とはならないが、宿主が免疫抑制状態になると HBV 増殖が起こり、肝炎の再燃 (*de novo* B 型肝炎) がみられることがあるので注意が必要である。*de novo* 肝炎の予測や予防には肝細胞中の cccDNA 量を測定するのが理想であるが、一般の臨床では困難である。間接的に HBV cccDNA 量を反映すると考えられる core 関連抗原測定法 (HBcrAg) も開発されているが⁷⁾、潜伏感染の検出や *de novo* B 型肝炎の予防に使えるかは今後の検討課題である。

de novo B
型肝炎

cccDNA

2. B 型慢性肝炎の治療

透析患者においても、厚生労働省研究班による「B 型慢性肝炎の治療ガイドライン」⁸⁾ (表 1) に基づき治療されることが望ましい。治療法は年齢、HBe 抗原の有無、HBV DNA 量で分類され、ALT 正常な無症候性キャリアは適応外となっている。しかし、前述どおり透析患者の多く

表1 B型慢性肝炎の治療指針

1) 35歳未満

HBV DNA 量	≥7 log copies/ml	<7 log copies/ml
e 抗原陽性	IFN 長期間欠	IFN 長期間欠
e 抗原陰性	経過観察	経過観察
	進行例はエンテカビル	

2) 35歳以上

HBV DNA 量	≥7 log copies/ml	<7 log copies/ml
e 抗原陽性	① エンテカビル ② IFN 長期間欠	エンテカビル
e 抗原陰性	エンテカビル	エンテカビル

〔厚生労働省研究班：B型慢性肝炎の治療ガイドライン（平成18年度版）⁹⁾より引用〕

表2 腎機能障害患者に対する核酸アナログ製剤の投与方法

	Cr<10 (ml/min)	Cr10~<30 (ml/min)	Cr30~<50 (ml/min)	Cr≥50 (ml/min)	HD
ラミブジン	初回35mg, その後 1日1回, 1回15mg	初回100mg, その後 1日1回, 1回25mg	初回100mg, その後 1日1回, 1回50mg	1日1回 1回100mg	初回35mg, その後 1日1回, 1回10mg
アデフォビル	投与禁忌	3日に1回 1回10mg	2日に1回 1回10mg	1日1回 1回10mg	7日に1回 1回10mg
エンテカビル	7日に1回 1回0.5mg	3日に1回 1回0.5mg	2日に1回 1回0.5mg	1日1回 1回0.5mg	7日に1回 1回0.5mg, 透析後
ラミブジン耐性株への エンテカビル投与時	7日に1回 1回1mg	3日に1回 1回1mg	2日に1回 1回1mg	1日1回 1回1mg	7日に1回 1回1mg, 透析後

〔核酸アナログ製剤は経口投与〕

低ウイルス量
ALT 値の
基準値が低い
IFN
核酸アナログ製剤

は低ウイルス量で、ALT 値の基準値も低く活動性肝炎の診断が難しいため、ALT 値が30 IU/l 以上あるいは正常上限の0.75倍以上が持続するときには肝生検施行が推奨される⁹⁾。

治療の中心は抗ウイルス薬であり、インターフェロン（IFN）と核酸アナログ製剤（ラミブジン、アデフォビル、エンテカビル）からなる。透析患者のIFN治療は報告例が少なく確立した投与方法もなく、有用性を支持する明確なエビデンスも示されていない。核酸アナログ製剤は、投与量の調節（表2）により透析患者にも比較的安全に投与でき治療効果もあるようであるが、透析患者での報告例が少なく長期成績などは不明である。B型慢性肝炎では治療効果や治療中止時期の判定が難しく、耐性株出現や肝炎再燃の問題もあるため、肝臓専門医に相談のうえ慎重に治療を行うことが望まれる。

II. HCV 感染症

ここでの重要なポイント●

- スクリーニングには HCV 抗体を測定し、抗体陽性の場合には HCV RNA、または HCV コア抗原を測定する。
- 感染後早期と考えられる場合には HCV 抗体陰性でも HCV RNA を測定。
- IFN および Peg-IFN は投与量の減量により使用可能であるが、リバビリンは腎機能障害により血中濃度が上昇し、赤血球中のリバビリンは血液透析で除去できず、溶血性貧血の副作用のため原則禁忌となっている。
- リバビリンの血中濃度をモニタリングし、投与量の調節を行うと比較的安全に投与できるとの報告もある。

1. HCV 感染の診断

HCV RNA、
または
HCV コア
抗原を測定

HCV に感染すると、平均 8～9 週後から遅くとも 9 カ月後までに 97 % 以上が HCV 抗体陽性となる¹⁰⁾。このため、スクリーニングには HCV 抗体を測定し、抗体陽性の場合には HCV RNA、または HCV コア抗原を測定する。透析患者では HCV RNA が陰性となることがあり¹¹⁾、繰り返し測定する必要がある。また HCV RNA は感染 1～2 週間には陽性となるため、感染後早期と考えられる場合には HCV 抗体陰性でも HCV RNA を測定する必要がある。

real-time
PCR 法

現在、HCV RNA の測定にはウイルス血症の有無を判定する定性法とウイルス量を測定する定量法があるが、近い将来、real-time polymerase chain reaction (PCR) 法で定性法と定量法が一元化される予定である。

2. HCV 感染の治療

肝生検を考
慮する
抗ウイルス
薬
肝保護薬

透析患者の HCV 感染では 90 % 以上が慢性の経過をとり、HCV 感染患者では肝硬変・肝癌のリスクが非感染者より高率で、生命予後も悪化することが示されている²⁾。ALT 異常がある HCV 感染例すべてが治療適応であるが、透析患者では、① 活動性肝炎、② 低ウイルス量、③ genotype 2、④ 腎移植を考えている症例で有効性が高いと考えられる。また、HBV 感染同様に透析患者では ALT 値による活動性の評価が難しく、肝炎が疑われた場合には肝生検を考慮すべきである¹²⁾。

Peg-IFN
とリバビリン
の併用療法

治療は抗ウイルス薬 (IFN、リバビリン) と肝保護薬であり、IFN 治療では HCV の排除ができなくとも発癌率が低下するとされている。最近では、ペグインターフェロン (Peg-IFN) が、HCV 排除効果に優れ、副作用も少ないことから広く用いられるようになり、健腎者では Peg-IFN とリバビリンの併用療法が治療効果の面で優れている。

一般的な治療指針として、厚生労働省研究班による「C 型慢性肝炎の

表3 C型慢性肝炎の治療指針

初回投与の場合	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 1 Meq/ml 100 KIU/ml 300 fmol/l 以上	Peg-IFN α 2b+リバビリン (48週間) Peg-IFN α 2a+リバビリン (48週間)	Peg-IFN α 2b+リバビリン (24週間)
低ウイルス量 1 Meq/ml 100 KIU/ml 300 fmol/l 未満	IFN (24週間) Peg-IFN α 2a (24~48週間)	IFN (8~24週間) Peg-IFN α 2a (24~48週間)

※高ウイルス量でリバビリン非適応例では、IFN 長期療法が必要

〔厚生労働省研究班：C型慢性肝炎の治療ガイドライン（平成18年度版）⁸⁹より引用〕

治療ガイドライン⁹⁰（表3）があるが、透析患者への治療法は確立していない。透析患者では、IFN および Peg-IFN は投与量の減量により使用可能であるが、リバビリンは腎機能障害により血中濃度が上昇し、赤血球中のリバビリンは血液透析で除去できず、溶血性貧血の副作用のため原則禁忌となっている。しかしながら、リバビリンの血中濃度をモニタリングし、投与量の調節を行うと比較的安全に投与できるとの報告^{139,140}もあり、菊地らは十分なインフォームドコンセントを行ったうえで、genotype 1 で高ウイルス量の透析患者へのリバビリン併用を推奨している¹⁵⁰。

III. HBV・HCV 感染予防

ここでの重要なポイント

- ① すべての透析患者を対象とする、② 感染スクリーニングの徹底、③ 感染患者の隔離（個室透析、透析機器・用具や透析スタッフも専用とする）、④ 大容量のバイアルや点滴ボトルの使い回しの禁止、⑤ スタッフは、各患者や各透析機器に接触した後に十分な手洗いや手袋の交換を行う、⑥ 患者の手洗い・消毒を徹底し、自己止血の際には手袋を使用する。
- HBV 感染予防のため、すべての透析患者・透析スタッフに HB ワクチンの接種が推奨される。
- 腎不全・透析患者へのワクチン接種は“earlier is better strategy”が重要である。

1. 感染予防の注意点¹⁶⁰

感染予防対策としては、① すべての透析患者を対象とする、② 感染スクリーニングの徹底、③ 感染患者の隔離（個室透析、透析機器・用

具や透析スタッフも専用とする), ④ 大容量のバイアルや点滴ボトルの使い回しの禁止, ⑤ スタッフは, 各患者や各透析機器に接触した後に十分な手洗いや手袋の交換を行う, ⑥ 患者の手洗い・消毒を徹底し, 自己止血の際には手袋を使用する, などである。また, HBV は常温下で環境表面に少なくとも 7 日間生存可能であり, 実際, 透析器のスイッチや鉗子, 透析施設内のドアノブなどから HBs 抗原や HCV RNA も検出されている。このため, 血液に汚染されている可能性がある環境表面の消毒 (次亜塩素酸ナトリウムが効果的) を徹底することも重要である。

2. HB ワクチン

HBV 感染予防のため, すべての透析患者・透析スタッフに HB ワクチンの接種が推奨される。透析患者では, ワクチンによる HBs 抗体陽性率が 50~60 % と, 一般人の 95 % 以上に比し著しく低く, またワクチンの効果も持続しない。HCV 感染透析患者では, ワクチンの効果はさらに劣る。ワクチンの効果は年齢と相関し, 腎機能障害の程度と逆相関するため, 腎不全・透析患者へのワクチン接種は “earlier is better strategy” が重要である。

HB ワクチンには, 沈降 B 型ワクチンと組換え沈降 B 型ワクチンがある。透析患者へは 3 回あるいは 4 回投与されることが多く, それぞれの有効率は 64 % (34~88 %), 86 % (40~98 %) である¹⁷⁾。最終投与の 1 カ月後に HBs 抗体を測定し, 無効例では追加投与を行う。また透析患者では少なくとも毎年 HBs 抗体を測定し, HBs 抗体価を 10 mIU/ml 以上に保つように追加接種を行うことが推奨されている¹⁷⁾。また, HB ワクチンも改良され, 最近注目されている HB-AS 04 では, 透析患者でワクチンの有効率および効果の持続期間が改善したと報告されている¹⁸⁾。

おわりに

慢性透析患者と肝炎ウイルス感染の歴史は長く, 今後長期透析患者の増加により透析患者の生命予後および QOL に与える影響は大きくなると考えられる。しかし, 透析患者では肝炎ウイルス感染に対するスクリーニング法や治療方法は未だ確立しておらず, 今後さらなる検討が必要である。

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会: わが国の慢性透析療法の現況 (2002 年 12 月 31 日現在)。透析会誌 2003; 31: 1-43
- 2) Nakayama, E., Akiba, T., Marumo, F., et al.:

Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. J. Am. Soc. Nephrol. 2000; 11: 1896-1902

- 3) Uemoto, S., Sugiyama, K., Marusawa, H., et al.: Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation* 1998; 65: 494-499
- 4) Minuk, G. Y., Sun, D. F., Greenberg, R., et al.: Occult hepatitis B virus infection in a North American adult hemodialysis patient population. *Hepatology* 2004; 40: 1072-1077
- 5) Br  chot, C., Thiers, V., Kremsdorf, D., et al.: Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely occult? *Hepatology* 2001; 34: 194-203
- 6) Fabrizi, F., Lunghi, G., Alongi, G., et al.: Biological dynamics of hepatitis B virus load in dialysis population. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: 1278-1285
- 7) Kimura, T., Rokuhara, A., Sakamoto, Y., et al.: Sensitive enzyme immunoassay for hepatitis B virus core-related antigens and their correlation to virus load. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40: 439
- 8) 熊田博光: 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 (肝炎分野), B型及びC型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究, 平成18年度総括・分担研究報告書, 2007
- 9) Wong, P. N., Fung, T. T., Mak, S. K., et al.: Hepatitis B virus infection in dialysis patients. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 20: 1641-1651
- 10) Alter, M. J., Margolis, H. S., Krawczynski, K., et al.: The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1899-1905
- 11) Umlauf, F., Gruenewald, K., Weiss, G., et al.: Patterns of hepatitis C viremia in patients receiving hemodialysis. *Am. J. Gastroenterol.* 1997; 92: 73-78
- 12) 洞 和彦: ウィルス性肝炎, 血液浄化療法 (下巻)―基礎理論と最新臨床応用, 2004, 280-285, 日本臨牀社, 大阪
- 13) Bruchheld, A., Lindahl, K., Reichard, O., et al.: Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in hemodialysis patients. *J. Viral Hepatitis* 2006; 13: 316-321
- 14) Sulowicz, W., Radziszewski, A., Chowaniec, E., et al.: Hepatitis C virus infection in dialysis patients. *Hemodial. Int.* 2007; 11: 286-295
- 15) 菊地 勘, 秋葉 隆: 透析患者のC型肝炎とインターフェロン治療, 臨牀透析 2007; 23: 479-487
- 16) 秋葉 隆: 厚生労働科学研究費補助金医薬安全総合研究事業, 分担研究「透析に関する院内感染対策」, 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 (改訂版第2刷), 2004
- 17) CDC: Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR* 2001; 50 (No. RR-5): 1-40
- 18) Tong, N. K., Beran, J., Kee, S. A., et al.: Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2005; 68: 2298-2303

Summary

Viral hepatitis

Fukiko Hayashi*, Kazuhiko Hora**¹,
Makoto Higuchi*, Yuji Kamijo*
and Masahiro Matsumoto**

Hepatitis B virus (HBV) and/or hepatitis C virus (HCV) infections have an influence on the prognosis of chronic dialysis patients. Therefore, the prevention of and therapy for these infections are both very important. However, those patients receiving dialysis have many problems, such as 1) optimal screening regimens are unclear, 2) disease activity is hard to evaluate, 3) treatment for chronic hepatitis has not been standardized, 4) inoculation rates for HB vaccines are low. With the increase in the number of long term dialysis patients, it is thought that HBV and/or HCV infection will become a more important problem in the future. Because of this, more positive correspondence is demanded. In addition, it is hoped that screening methods and a cure for HBV and HCV infections in dialysis patients may be established through the accumulation of data.

Key words: HBV infections, HCV infection, dialysis patient, preventing transmission of infection

*Division of Artificial Kidney, **Department of Gastroenterology, Shinshu University Hospital

¹Department of Nephrology, Hokushin General Hospital