

透析患者における B・C 型肝炎診断と治療の特殊性および問題点

銭谷幹男

東京慈恵会医科大学大学院医学研究科 器官病態・治療学消化器内科

key words : 血液透析, C 型肝炎, インターフェロン

要 旨

C 型肝炎ウイルス感染に対するインターフェロン治療の進歩により、多くの症例でウイルス駆逐が可能となってきた現在、C 型肝炎ウイルス感染血液透析症例への治療方策確立が求められてきている。わが国で開発された β インターフェロンは静脈投与可能であり、また安全性が高いことから、透析症例に対して有用な治療戦略となる。治療適応については、さらなる検討が必要ではあるが、自験症例で β インターフェロンが有用であることから、ウイルス駆逐が期待できる症例については、積極的に治療を考慮すべきである。また、病態の把握に有用な、著者らが行っている経静脈的肝生検についても紹介した。

はじめに

予防医学の発達により、わが国のウイルス肝炎発症頻度は劇的に改善している。従来、高頻度であった B 型肝炎ウイルスの母子感染はワクチン接種によりほぼゼロとなり、ウィンドウ期の問題はあるが、輸血後 C 型肝炎もほぼ制圧されている。しかし、中高年以降での既感染者は、治療の努力にもかかわらず高率であり、肝障害の進展した肝硬変、およびその合併症として重要な肝細胞癌は増加、男女とも重要な死亡原因となっている¹⁾。

透析治療法の進歩も目覚しく、透析開始後 20 年以上の長期透析は日常化しており、透析症例の高齢化も

臨床的問題となってきた。高齢化透析症例の多くは、C 型肝炎ウイルスが発見される以前に透析導入された症例であり、加えて、エリスロポエチンの治療導入以前に輸血が透析維持に必要であったこともあり、C 型肝炎罹患率は同年代に比し明らかに高率である。

多くの C 型肝炎ウイルス感染自然死の検討により、C 型肝炎ウイルス感染は、感染が成立すると 70% は慢性化し、20 年から 30 年の経過を経て慢性肝炎から肝硬変へと至ることが明らかにされている。興味あることに、肝硬変に至る自然経過は 20 年から 30 年とされているにもかかわらず、多くの症例は 60 歳以降に肝硬変に至っているという事実があり、この要因として、ある年代を過ぎてからの進展は、若年時に比し急速であることが指摘されている。

肝硬変へと至った C 型肝炎はほぼ年率 7% で肝細胞癌を発症することが報告されており²⁾、しかも、肝細胞癌合併症例の予後は非合併症例に比し明らかに不良である。事実、肝硬変症例の死因を検討すると、かつて三大死因とされた肝不全、食道静脈瘤破裂、肝細胞癌のうち、肝不全、食道静脈瘤による死亡は明らかに低下し、C 型肝炎肝硬変の予後は肝細胞癌が規定するともいえる。したがって、肝硬変への進展、肝細胞癌発症の阻止が、C 型肝炎治療においては最も重要となる。

C 型肝炎ウイルス感染者が中高年に多いというわが国においては、対象が癌年齢であることもあり、その対策が重要であり、国をあげての診断・治療施策がとられてきている。当初その効果が満足すべきではなか

表 1 血液透析症例の 1 年生存率における相対危険度

	相対危険度	95% confidence interval	P-value
HCV-RNA (-) HCV-Ab (-)	1.000		
HCV-RNA (-) HCV-Ab (+)	1.366	1.154~1.616	0.0003
HCV-RNA (+) HCV-Ab (+)	1.202	1.007~1.431	0.041
HCC (-) LC (-)	1.000		
HCC (-) LC (+)	2.892	2.303~3.632	0.0001
HCC (+) LC (-)	4.868	2.664~8.8897	0.0001
HCC (+) LC (+)	62.07	36.22~106.4	0.0001

(文献 3 より引用)

ったインターフェロン治療も、インターフェロンの血中濃度が長期に維持可能となったポリエチレングリコール化インターフェロン、およびインターフェロンの C 型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス効果を増強するリバビリンの臨床応用が可能となり、C 型肝炎駆逐率は 60% 以上となっている。

こうした状況を踏まえて、透析治療を余儀なくされている慢性腎不全症例という原疾患を有す C 型肝炎症例についても、C 型肝炎に対する治療方策を明確にすることが求められている。特に、わが国では優秀な透析技術の恩恵と腎移植数の低迷により、透析期間が長期にわたる症例が多いことが問題である。良好な透析期間が長期化すれば、その期間は C 型肝炎ウイルス感染による病態進展、ことに肝硬変への進展を容易に許容する期間となり、症例の予後はむしろ C 型肝炎が握るとい状態が生じるからである。

肝細胞癌が出現すれば予後不良となることは言うまでもないが、肝硬変に至った場合でも、水・電解質、さらには蛋白代謝など、透析困難を生じる多くの要因が出現することは明らかであり、透析症例に対する C 型肝炎の対応確立は急務であるといえる。表 1³⁾ に C 型肝炎ウイルスが感染した場合の透析症例の相対危険度を示した。表で容易に理解できるように、C 型肝炎ウイルス感染のみの相対危険度はそう高くないように見えるが、1 年生存率での危険度であることに留意すると、重要な危険因子であることが理解できる。

本稿では、C 型肝炎ウイルス感染透析症例の診断と治療について、著者らの経験を中心に概説する。

1 C 型肝炎ウイルス感染透析症例の診断と問題点

C 型肝炎の診断は通常血清抗体でなされる。抗体であるので、感染初期には陰性となるため、輸血用血液の診断としては完全とはいえないが、慢性感染者では現在汎用されている測定法では 99% 以上の感染が捕捉される。しかし、長期透析症例では、稀ではあるが、免疫状態の変化により、抗体産生が低下している場合があり、感染が成立しているにもかかわらず C 型肝炎抗体が陰性を示す場合があることに留意する必要がある⁴⁾ (表 2)。抗体陰性であっても、血清 ALT の上昇や、過去の輸血歴、腹部超音波所見から肝障害が疑われる場合には HCV-RNA 定性試験を行う必要がある。

一般に、C 型肝炎は無症状であり、臨床例の半数以上はなんら症状が無く、健康診断あるいは他疾患の際、施行された血液検査の異常により発見される。透析症例でも同様であるが、腎不全症例では、血清 ALT、AST 値が病態により低値を示し、C 型肝炎に罹患していても多くが基準値以内を示すという問題がある。C 型肝炎ウイルス陽性と陰性の透析症例を比較した検討では、25 単位以上を示す症例は明らかに C 型肝炎ウイルス罹患群に多いということも報告されている⁵⁾ (図 1)。また、基準値で判定するのではなく、基準値

で実測値を除き、その値が 0.5 以上であれば一応肝障害の存在の可能性を考慮すべきとの報告もなされている⁶⁾ (表 3)。したがって、透析症例の C 型肝炎感染の診断は、通常の一般健康診断でのガイドラインとは明確に異なることに十分に留意する必要がある。

C 型肝炎ウイルス感染の診断がいたら、ついでその病期、病態を把握することが必要となる。慢性の肝炎に伴い生じる脾腫などにより、線維化の進展があ

れば血小板の低下が認められ、病期の判断に有用である。また、IV 型コラーゲン、ヒアルロン酸なども参考になる。しかし、長期透析症例では、透析自体による変動もあることを十分勘案する必要がある。腹部超音波検査は、肝の変形、肝内エコーの不均一、肝門部リンパ節の腫大などから、慢性肝疾患の存在を知ることが可能である。

C 型肝炎の進展は、肝の炎症所見の程度で規定されるが、この状態を端的に表すのは血清 ALT である、ALT は病態進展の指標として有用で、ALT が高値であれば進展は速やかで、低値であれば進行は緩徐となる。したがって、ALT、AST が基準値以内なら、進展速度は限りなくゼロに近いことになる。しかし、前述のように慢性腎不全症例では、血清 ALT、AST の測定値は低値を示すので、この重要な事実を単純には当てはめられない。治療適応を明確にするためには、肝生検が最も良い方法となる。事実、血清 ALT が正常を持続した C 型肝炎ウイルス感染透析症例の肝生検では線維化や炎症が認められ、確実な病態診断には生検が重要であることを示す報告がある⁷⁾。

慢性透析症例は定期的に抗凝固薬を使用し、また貧血もあることから、肝生検が病態把握に最も適切な手技であっても、その施行は躊躇われる場合が多い。著者らはこの点を勘案し、経静脈的肝臓カテーテルを利

表 2 透析症例における C 型肝炎ウイルスマーカー

ウイルスマーカー	症例数	陽性率(%)
HCVAb(+), HCV-RNA(+)	65	12.5
HCVAb(+), HCV-RNA(-)	21	4.0
HCVAb(-), HCV-RNA(+)	2	0.4
HCVAb(-), HCV-RNA(-)	433	83.1

(文献 4 より引用)

表 3 透析症例^{†1)}における血清 ALT 実測値/正常上限

(n=217)	
ALT/ULN ^{†2)}	
HCV 抗体陽性者	0.77±0.57
HCV-RNA 陽性者	0.81±0.57
HCV 抗体陰性者	0.38±0.23
HCV-RNA 陰性者	0.37±0.23

†1 平均年齢：51.2 歳 60% 男性
HCV 抗体陽性者：18 (8.3%)
HCV-RNA 陽性者：17 (7.8%)

†2 HCV 抗体陽性者、HCV-RNA 陽性者は比が 0.5 以上を呈す。

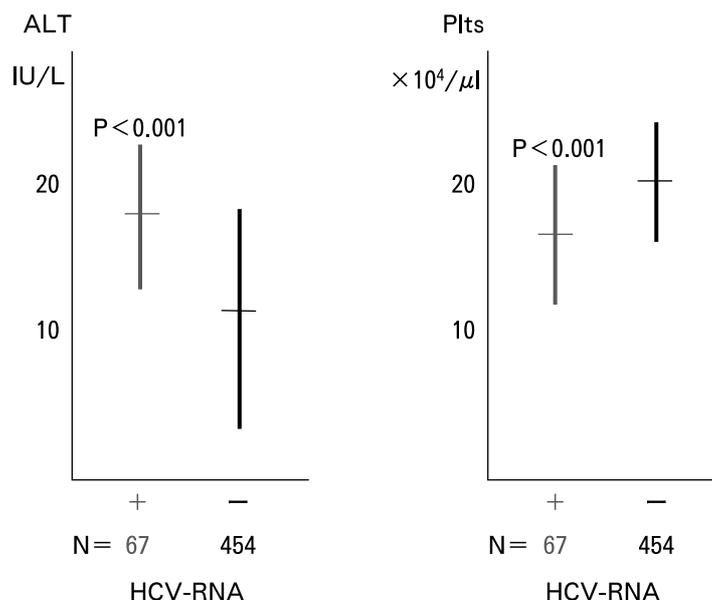


図 1 HCV 感染者と非感染者透析症例の血清 ALT と血小板数

血清 ALT 値はともに基準値以下であるが、HCV 感染者の方が高値である。血小板は逆に感染者が低値である。

(文献 4 より引用)

用した肝生検を施行している。この手技では外頸静脈から肝内肝静脈にカテーテルを挿入、肝静脈を介して肝生検を行うため、血液を体外に漏出させること無しに生検が可能である。当然、入院での検査になるが、著者らは、治療目的も兼ねて入院することとしている。

2 C型肝炎の治療

表4に過去に報告されている透析症例に対するインターフェロン単独療法での成績のまとめを示した。表で明らかなように、現在使用されているインターフェロン量に比し低容量の治療がほとんどであり、ウイルスの遺伝子型が不明であるが、ウイルス駆逐率は非透析者の同時代の治療成績に勝るとも劣らない。しかし、非透析者に比し治療中断が多いことも事実である。投与期間は、経験的にはなるが非透析者と同様に48週が妥当であることが示唆される。欧米の報告はすべて α インターフェロン製剤での治療であるが、 α 製剤は筋注あるいは皮下中の投与であり、「うつ」などの合併症が多いとされている。わが国で開発された β インターフェロンは静注製剤であり、「うつ」の合併は少なく、病態から勘案して「うつ」が心配される慢性透析症例にとっては、 α 製剤に比し明らかに有利である。しかも、著者らは β インターフェロンを透析回路内に投与してもその効果には変化が無いことを確認している（投稿中）。

インターフェロンは投与後発熱、倦怠感など種々の初期副作用を呈すが、透析開始後速やかにインターフェロンを投与すれば、透析時間内に多くの副作用は対応可能であり、副作用対策としても有用である。現在までにこの β インターフェロン（ β モチダ600万単位、あるいは300万単位）を用いた6カ月以上の治療を行い良好な成績が得られている。図2に自験例を示す。透析症例のインターフェロン治療として、一定の地位を占めるものと考えている。

C型肝炎ウイルスには遺伝子多型が存在し、わが国の症例の多くは遺伝子型1b型である。この1b型は厄介なことにほかの遺伝子型2a, 2b型に比し、インターフェロン治療抵抗性が強いという事実がある。当初わが国で、インターフェロン単独治療が保険収載になった時の治療成績がきわめて悪かったのはこれが原因である。その後、リバビリン内服、長期作用型のポリエチレングリコール化インターフェロン製剤（Peg化インターフェロン）の併用により、治療効果は格段に良好となり、現在では治療症例の60%以上でウイルス駆逐が得られている。透析症例でもわが国の非透析症例と同様に遺伝子型1b型が多く、治療が奏功しない症例が少なくないと考えられる。

透析症例に対するPeg化インターフェロンの効果についてはいまだ明らかではなく、その有用性は表5⁸⁾に示す米国のガイドラインでも明らかではないとされ

表4 透析症例に対するIFN単独治療の報告

報告者	年	症例数	IFN	投与量 (MU/W)	期間 (W)	SVR (%)	脱落率 (%)
Koenig	1994	37	α	5	16	32	38
Okuda	1995	15	α -2a	6~3	24	53	33
Pol	1995	19	α -2b	3	24	20	5
Raptopoulou	1995	19	α -2b	3	24	63	32
Chan	1997	11	α -2b	3	24	27	0
Femandez	1997	14	α -2b	1.5~3	24	14	21
Izopet	1997	23	α -2b	3	24 or 48	52	13
Rodrigues	1997	7	α -2b	3	24	14	14
Benci	1998	10	α -nl	1	48	20	10
Uchihara	1998	9	α -2b	3 or 6	24	33	33
Compistol	1999	19	α -2b	3	24	42	53
Huraib	1999	17	α -2b	3	48	71	NR
Tokumoto	1999	6	α -nl	5 or 6	24	50	NR
Casanovas	2001	29	α -nl	3~1.5	48	59	28
Epinosa	2001	13	α -2b	3	48	46	23
Dgos	2001	37	α -2b	3	48	19	51
Hanrotel	2001	12	α -2b	3	48	33	8

(文献7より)

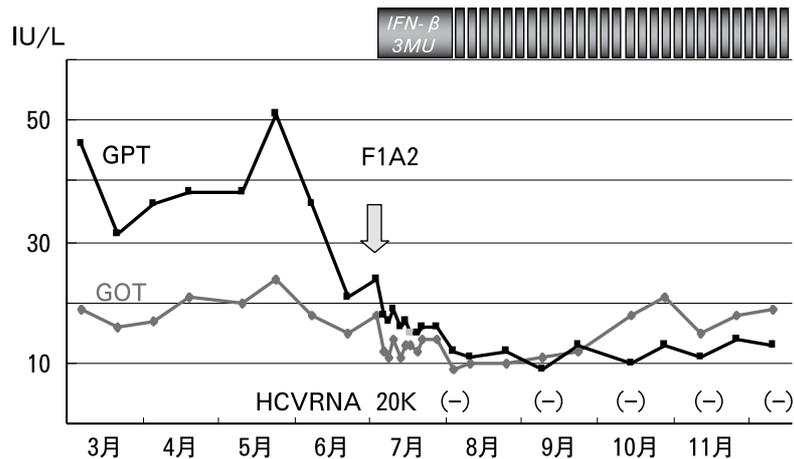


図2 自験症例における β インターフェロン療法著効症例

37歳，男性．ウイルス遺伝子型は1b型であったが，血清HCV-RNA量は20 KIU/Lと低く， β インターフェロン300万単位2週間連続投与後週3回透析時の投与にてウイルス駆逐が得られている．大きな副作用は見られていない．

表5 米国肝臓学会のC型肝炎治療に関するコンセンサス
(腎障害症例について)

1. 腎障害，もしくは終末腎障害が合併していても治療が望ましい。
HCV感染者はIFNで治療しうる。
2. 透析中の場合は経過観察しながら135 μ g/W IFN α -2aを考慮するが，Peg-IFN単独治療の科学的根拠は未だ示されていない。
3. 腎不全症例にはリバビリンを投与すべきではない。
4. 成長因子は使用可能である。

(文献8より)

ている．また，Peg化インターフェロンが使用困難な症例では，安全性が優れている β インターフェロンを使用すべきとしている報告もある⁹⁾．自験症例では，症例数はすくないものの，腎排泄の少ない高分子量Peg化インターフェロン(Pegasys，中外)の使用は可能で，有効性もあることが確認されている(未発表)しこの事実を支持する報告もある¹⁰⁾．

その併用によりインターフェロン効果を飛躍的に上昇したりバビリンは，血清蛋白には結合せず，赤血球に蓄積するという特異な薬物動態を示し，副作用として貧血が大きな問題となる．このため，リバビリンの併用は慢性腎不全，透析症例では用いるべきでないといわれている．

遺伝子型1b以外では前述の β インターフェロン投与で十分な効果が期待できるので，こうした症例では積極的に治療を行うべきである．しかし遺伝子型1b症例では， β インターフェロン単独では治療効果が十分でない症例も存在することも事実である．著者らは，

当初 β インターフェロンで投与開始，C型肝炎ウイルスの低下を観察し，Peg化インターフェロンに切り替えることも行っている．この際，皮下，筋注になるので出血，血腫形成などには十分留意することは言うまでもない．しかし，要因は明らかではないが，インターフェロン単独治療による透析症例の有効率は比較的良好であるので，副作用を勘案して， β インターフェロンをまず第一に考慮することは妥当であろう．

インターフェロンの治療効果の判定は治療開始後の血中C型肝炎ウイルスの減少率により判定する．12週以内に血清HCV-RNAが陰性化すれば，完全駆逐が期待でき，それより早期に陰性化すれば，完全駆逐の確率はさらに高まる．血清HCV-RNAが陰性化しても肝細胞内にはC型肝炎ウイルスが存在するので，投与期間は6カ月以上，通常は1年であるが，インターフェロン効果が得られやすい1b型以外では，6カ月以内の治療でも十分の場合がある．しかし，多くの症例は遺伝子型1bであることが多いので，1年投与が標準で，有効な併用薬であるリバビリン使用が困難な透析症例ではさらに長期の投与も必要である． β インターフェロンについては4年までの治療が安全と報告されている¹¹⁾．

インターフェロン投与中は，すでに多くの報告があるように，多くの副作用が出現する．糖尿病悪化，甲状腺機能異常，間質性肺炎などについては十分な配慮をすべきであるが，糖尿病，甲状腺機能異常については，それぞれの疾患に対する治療を加えることにより対応可能である．貧血に関しては，米国のガイドライ

ンの記載にもあるように、エリスロポエチン製剤を積極的に使用することが必要である。

なお、将来、腎移植を希望する症例においては C 型肝炎の治療は重要である。HCV 遺伝子型が 1b 型で、血清 HCV-RNA が高値を示す場合には、前述の β インターフェロン単独での治療奏功は望みがたい。その使用が禁忌となっているリバビリンではあるが、1/2 量以下での投与は可能であり、Peg 化インターフェロンとの併用により、高い抗ウイルス効果が得られることを著者らは経験していることを付記する。ただし、エリスロポエチン製剤の積極的使用は不可欠であり、あくまでも例外的対応であることを留意することが重要である。

インターフェロン治療適応の年齢についても透析症例では考慮が必要である。非透析症例では 65 歳までは治療適応が十分あり、個人の健康状態によっては 70 歳までも治療は十分可能である。透析症例では、原疾患とその合併症の状態を十分勘案し、少なくとも 60 歳までは治療適応が十分あるとすべきであるし、状態によっては 65 歳までも治療は可能である。

おわりに

透析症例における C 型肝炎の診断と治療について著者らの経験をもとに概説した。透析治療は確立された安全な治療法であり、その予後は劇的に改善している。長期予後が得られた結果として、C 型肝炎の自然死がその期間の中に包含されることとなり、C 型肝炎に対する対応が必要となってきた。事実、C 型肝炎感染が存在すれば、その症例の 1 年生存率に対する相対危険度が増加することが報告されている。興味あることに、インターフェロン単独治療でも透析者の治療効果は不良ではなく、わが国独自の β インターフェロン製剤を静注で用いることにより、比較的安全にウイルス駆逐を目指した治療が可能であることが明らかになってきている。今後は治療抵抗性症例に対するよ

り強力な治療をいかに安全に行うかが課題である。

文 献

- 1) 日本肝臓学会：肝がん白書 平成 11 年度；日本肝臓学会，1999.
- 2) Kiyosawa K, Umemura T, Tanaka E, et al.: Hepatocellular carcinoma recent trends in Japan. *Gastroenterology*, 127; S17-26, 2004.
- 3) Nakai S, Shinzato T, Akiba T, et al.: The Current State of Chronic Dialysis Treatment in Japan (as of December 31, 2000). *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 7; 3-35, 2003.
- 4) 田中元子, 藤山重俊, 富田公夫, 他: 磁性抽出法を用いた HCV-RNA 定性・定量法による血液透析患者の HCV 感染状況についての検討. *日腎会誌*, 45; 91-97, 2003.
- 5) 菊池 勘, 秋葉 隆: 透析患者における HCV 感染肝胆膵, 43; 747-753, 2001.
- 6) Lopes EP, Gouveia EC, Albuquerque AC, et al.: Determination of the cut-off value of serum alanine aminotransferase in patients undergoing hemodialysis, to identify biochemical activity in patients with hepatitis C viremia. *J Clin Virol*, 35; 298-302, 2006.
- 7) Meyers CM, Seef LB, Hoofnagle JH, et al.: Hepatitis C and Renal Disease: An Update. *Am J Kidney Dis*, 42; 631-657, 2003.
- 8) Strader DB, Wright T, Seff LB, et al.: Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. *Hepatology*, 39; 1147-1171, 2004.
- 9) Pellicano R, Craxi A, Almasio PL, et al.: Interferon beta-1a alone or in combination with ribavirin: a randomized trial to compare efficacy and safety in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*, 11; 4484-4489, 2005.
- 10) Kokoglu OF, Ucmak H, Hosoglu S, et al.: Efficacy and tolerability of pegylated-interferon alpha-2a in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*, 21; 575-580, 2006.
- 11) Gold R, Rieckmann P, Chang P, et al.: The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. *Eur J Neurol*, 12; 649-656, 2005.