

透析患者における C 型肝炎とその対策

坪内博仁

平成 22 年 7 月 17 日/鹿児島県「第 24 回鹿児島県透析医会総会」

1 はじめに

透析患者では、B型肝炎ウイルス（HBV）やC型肝炎ウイルス（HCV）の感染率が高いことはよく知られているが、患者の予後は原疾患に依存し、肝炎は予後に大きな影響を及ぼさないと考えられてきた。しかし、透析医療の進歩による予後の改善に伴い、肝硬変や肝癌に進展する透析患者がみられるようになった。このような状況から、最近、日本透析医学会により透析患者におけるC型肝炎の治療ガイドラインの作成が進められている。本講演では、C型肝炎の現況と透析患者におけるC型肝炎治療について述べる。

2 わが国における C 型肝炎の現況

2-1 わが国における C 型肝炎の疫学

わが国の肝癌患者死亡者数は、1970年代から増加の一途をたどりピークに達した後、最近、減少傾向に転じているものの、年間約35,000人と多い（図1a）。HBVによる肝癌死亡者数は、この数十年間ほぼ一定で、増加している肝癌はHCVによるものであり、HCV陽性肝癌は全体の約70%を占める（図1b）。HCVに感染すると、約20~30%が自然治癒するが、70~80%が慢性肝炎に移行し、いったん慢性化するとHCVの自然消失の頻度は低く¹⁾、高率に肝硬変、肝癌へと進行し、予後が悪い²⁾。ウイルス性慢性肝炎は、線維化の程度により、F1（軽度）、F2（中等度）、F3（高度）、F4（肝硬変）の4ステージに分類され、

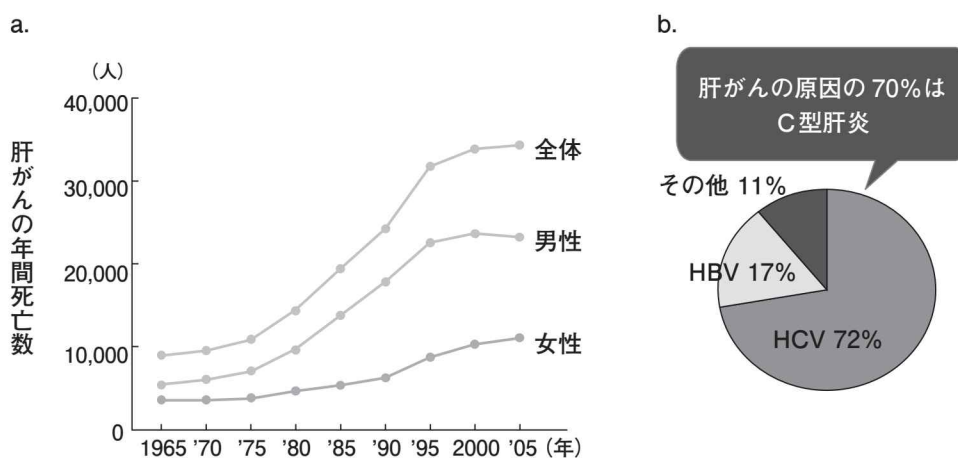


図1 わが国における肝癌患者死亡者数の推移 (a) と原因 (b)

(国立がんセンターがん対策情報センター：人口動態統計によるがん死亡データ（1958～2005年）および日本肝臓学会編 慢性肝炎の治療ガイド2008より改変）

線維化の程度に応じて発がん率が高くなる。ちなみに、HCV 陽性肝硬変における肝癌発がん率は年率 8% とわけて高い。確実な肝線維化の評価には肝生検が必要であるが、血小板数は肝硬変では 10 万以下になることが多く、血小板数の推移は肝線維化の進行を評価するのに簡便で有用である。

HCV のキャリア率は年齢に依存し、高齢になるほど高く、60 歳代では 2~4%、70 歳代では 4% 以上である。C 型肝炎の診断は、まず HCV 抗体検査を行い、陽性であれば必ず HCV RNA 検査によりウイルスの存在を確認する必要がある。一般に、HCV 抗体陽性者の約 70% が HCV RNA 陽性である。

2-2 C 型肝炎の治療

C 型肝炎に対する治療は、ウイルスを駆除することを目的とした抗ウイルス療法と肝炎の進展を抑制する治療に分けられ、前者は IFN を中心とした治療であり、後者は強力ネオミノファーゲン C、ウルソ、瀉血などの治療法である。C 型肝炎に対しては、HCV の駆除を目指した抗ウイルス療法を実施することが原則である。

わが国では、C 型慢性肝炎に対する 24 週間の IFN

単独治療が、世界に先駆け 1992 年に認可された。大まかにいえば、C 型慢性患者 100 人に IFN 治療を開始すると、80 人の患者で HCV レベルが低下し、やがて陰性化し、30 人は治療終了後も HCV 陰性が持続して治癒する (sustained virologic response; SVR, 著効) が、50 人は再燃する (再燃)、20 人は、IFN 治療によってもウイルスの著しい低下や陰性化は得られない (無効) (図 2)。

IFN の治療効果には、HCV 遺伝子型とウイルス量が大きく関与する。わが国の HCV は遺伝子型 1b が 70%、2a が 20%、2b が 10% である (表 1)。遺伝子型とは別にセログループという分類もあり、1b はセログループ 1、2a と 2b を含めてセログループ 2 という。遺伝子型はインターフェロン (IFN) の治療効果と密接に関係し、1b は IFN が効きにくく、2a は効きやすく、2b はその中間である。また、高ウイルス量 (5 log copies/ml 以上) の患者は IFN 治療で SVR が得られにくい。低ウイルス量 (5 log copies/ml 未満) の患者では SVR 率が高い。

遺伝子型 1b で、高ウイルス量の患者における SVR 率はわずか数 % で、難治例と呼ばれている。しかし、難治例に対しても、現在の標準治療であるペグ IFN

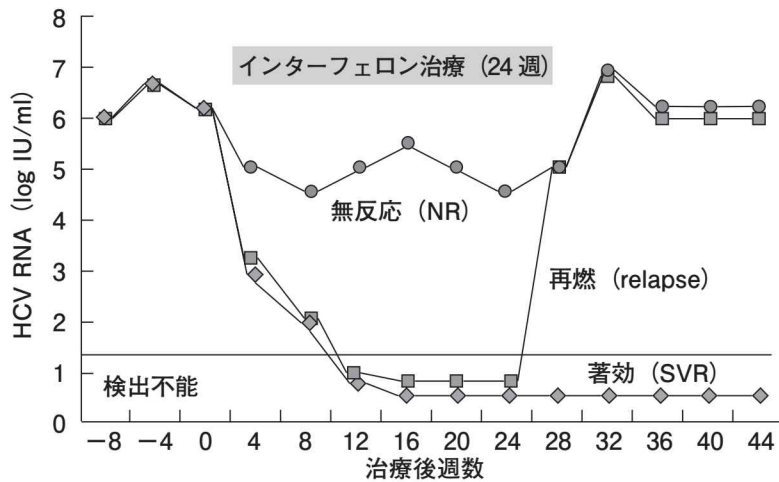
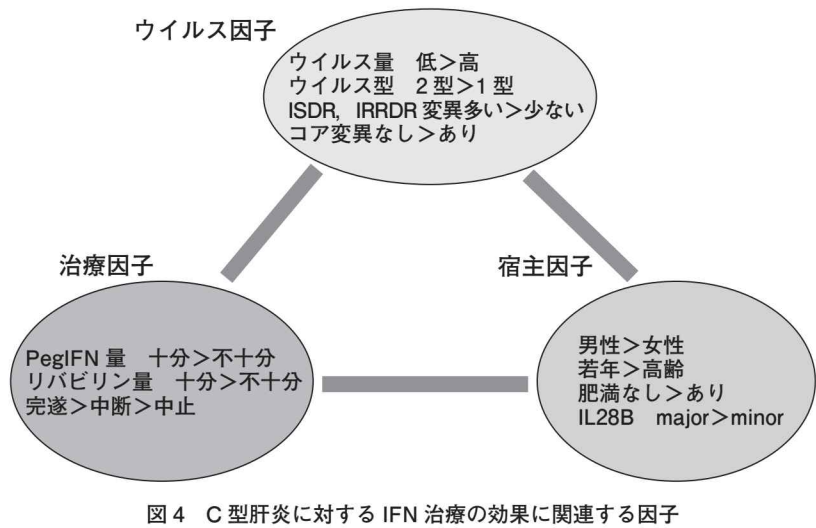
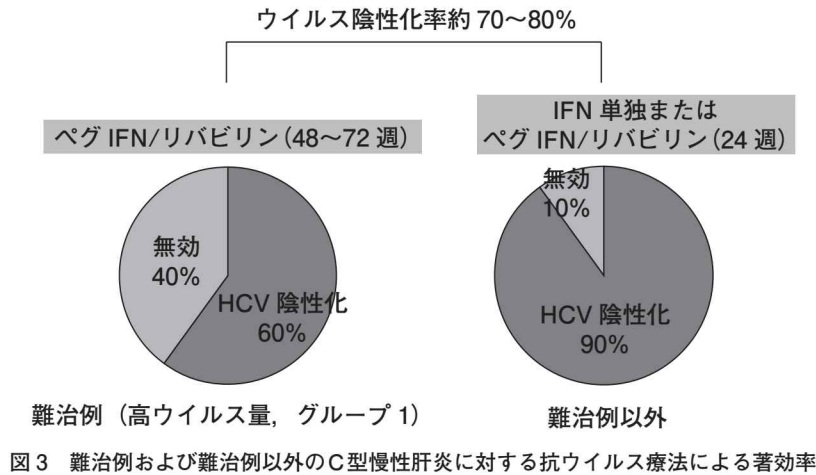


図 2 C 型肝炎の IFN 治療時のウイルスの反応—著効、再燃、無効 (模式図) (日本肝臓学会：慢性肝炎の診療ガイド 2008 より)

表 1 わが国における C 型肝炎の HCV セログループと遺伝子型

セロタイプ	ジェノタイプ	頻度	特徴
1 型	1b	約 70%	IFN が効きにくい 高ウイルス量のことが多い
2 型	2a	約 20%	IFN が効きやすい
	2b	約 10%	低ウイルス量のことが多い

高ウイルス量は 5 log copies/ml 以上、低ウイルス量はそれ未満。



(PegIFN) + リバビリン併用 48 週ないし 72 週治療により、約 60% の SVR 率が得られるようになった³⁾。厚生労働省の熊田班から治療のガイドラインが発表され、それに基づいた治療が行われている⁴⁾。現在では、C 型肝炎の 70~80% が治癒する時代になっている (図 3)。

難治例に対して多くの新薬を開発中で、わが国でも新規の HCV プロテアーゼ阻害薬 (telaprevir) の第 3 相臨床試験が終了し、年内の認可が待たれている。難治例に対する PegIFN + ribavirin + telaprevir の三者併用では、24 週の治療期間で、SVR 率は約 70% と向上している⁵⁾。

IFN 治療の効果に関連する因子として、最近、ウイルス遺伝子 (ISDR, IRRDR, コアアミノ酸配列) などに加えて、宿主因子として IL-28B 遺伝子多型が明らかになり⁶⁾、注目されている (図 4)。実際に、IFN 治療をするかどうかは、治療の必要性、治療効果、副作用などを総合的に評価して判断する。

3 透析患者における C 型肝炎

3-1 透析患者における C 型肝炎の特徴

透析患者における HCV 抗体陽性率は約 10% で、透析歴が長くなると陽性率も高く、20 年以上の透析歴の患者では 20% を超える (図 5)。透析患者に合併した C 型肝炎患者の ALT レベルは、非透析患者の C 型肝炎に比べて低いことが特徴で、正常範囲にあることが多い (図 6)。筆者らの透析関連施設の成績では、HCV RNA 陽性者の平均 ALT は 22.0 IU/L で、HCV RNA 陰性者の平均値 13.1 の約 2 倍で、有意に高い。また、HCV RNA 陽性者の血清ヒアルロンサン、IV 型コラーゲンレベルも、陰性者に比べて有意に高く⁷⁾、透析患者に合併した C 型肝炎の中には線維化が進んだ症例が含まれている可能性が示唆される。経年的な血小板減少率も、HCV RNA 陽性者が、陰性者に比べて有意に大きい。透析患者における血小板減少に関与する因子を多変量解析した成績では、HCV は独立し

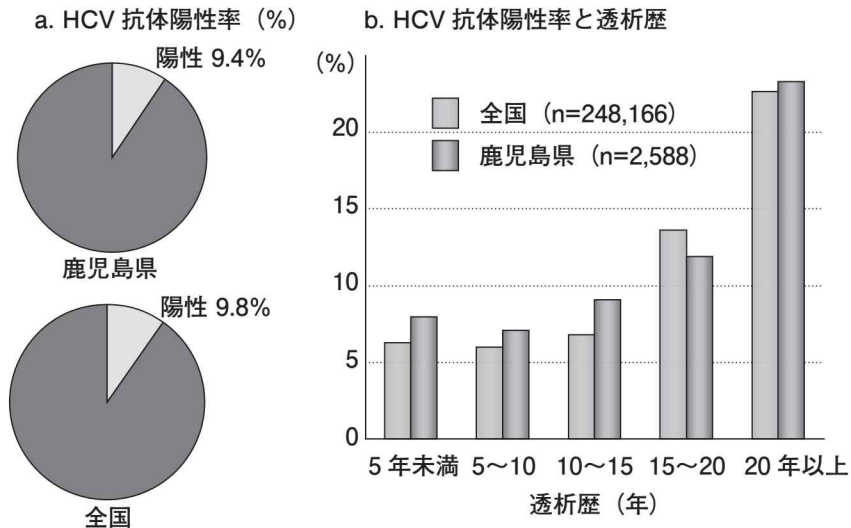


図5 透析患者における HCV 抗体陽性率 (a) と透析歴 (b) —全国と鹿児島県の成績 (全国：日本透析医学会 わが国の慢性透析療法の現況 2007 年度調査)

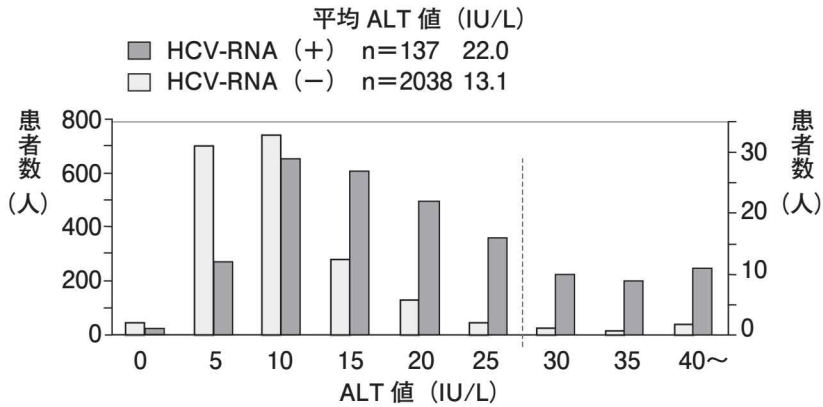


図6 HCV RNA 陽性および陰性の透析患者における血清 ALT 値の分布 (鹿児島大学消化器疾患・生活習慣病学関連透析施設での成績。)

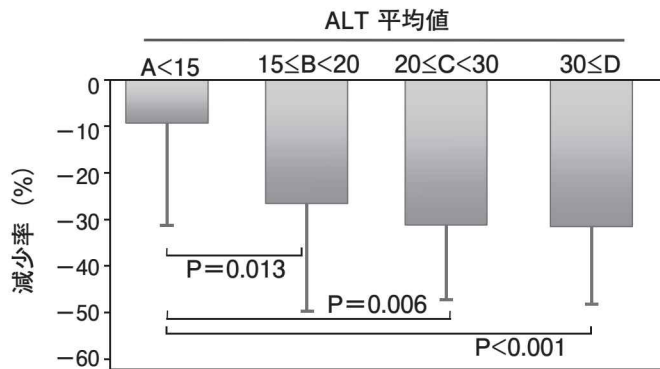


図7 HCV RNA 陽性透析患者における血小板減少率と ALT レベルとの関連 血小板減少率は、ALT レベルが高くなるに伴い大きくなる。(文献7より引用)

た寄与因子であり、血小板減少率は ALT レベルと相関し、ALT レベルが高いと血小板減少率も大きい (図7)⁷⁾。

透析患者に合併した C 型肝炎では、ALT 値が正常

範囲にあることが多いが、組織学的には約 50% が F0 (線維化なし) で、F1~2 が約 40%、異常のある場合が約 50% である⁸⁾。HCV 陽性の透析患者の予後は、HCV 陰性者に比べて有意に悪く⁹⁾、その理由として肝

硬変や肝癌への進展があげられる。

3-2 透析患者におけるC型肝炎の治療

C型慢性肝炎の治療の原則は、抗ウイルス療法であるPegIFNを含むIFN単独、あるいはPegIFN+リバビリン併用療法により、HCVを排除することである。しかし、透析患者にリバビリンを投与すると、非透析患者に比べてその副作用である貧血が著しく、十分な投与ができない。国際的な標準とされている“慢性腎臓病患者のC型肝炎の予防、診断、評価と治療のためのKDIGO診療ガイドライン(KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease)”では、リバビリンの投与は禁忌とはなっていないが¹⁰⁾、最近公表された日本透析医学会のガイド

ラインでは禁忌となっており¹¹⁾、原則的に難治例であっても、IFN単独療法しかできない。また、透析患者におけるIFNの半減期は非透析患者に比べて長く(IFN- α ; 9.6 hr vs 5.3 hr)¹²⁾、IFN自体の投与量も減量する必要がある。透析患者におけるC型肝炎に対するIFN治療のエビデンスは、非透析患者ほどは多くない。現時点ではSVR率は30~50%という報告が多いが^{13~16)}(表2)、治療効果に大きく関与するウイルス量や遺伝子型についての患者背景は揃えられていないことからその評価は困難である。一般に、PegIFNが推奨されており、非透析患者に比べてSVR率はやや高いと考えられている。HCV陽性透析患者では、腎移植後の予後が悪い¹⁷⁾(図8)こと、およびIFN治療により予後が改善することから、腎移植予定患者はあらかじめ抗ウイルス療法によりHCVを陰性化するこ

表2 HCV陽性透析患者に対するIFN治療に関するメタ解析

報告	研究方法	患者数	SVR率(%)		中止率(%)		備考
			従来型 IFN	PegIFN	従来型 IFN	PegIFN	
Clin J Am Soc Nephrol, 4; 1449-1458, 2009	前向き研究	428	45		—		非透析患者での10~20%よりも高い著効率
Am J Kidney Dis, 51; 263-277, 2008	25の研究(20研究は従来型IFN, 5研究はPeg-IFN単独)	510	41	37	26	28	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
J Viral Hepat, 15; 79-88, 2008	28の研究(24研究は従来型IFN, 4研究はPeg-IFN)	645	39	31	19	27	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
J Med Virol, 82; 768-775, 2010	16の研究	254 Peg-IFN (α -2a: 208例, α -2b: 46例)	33		23		

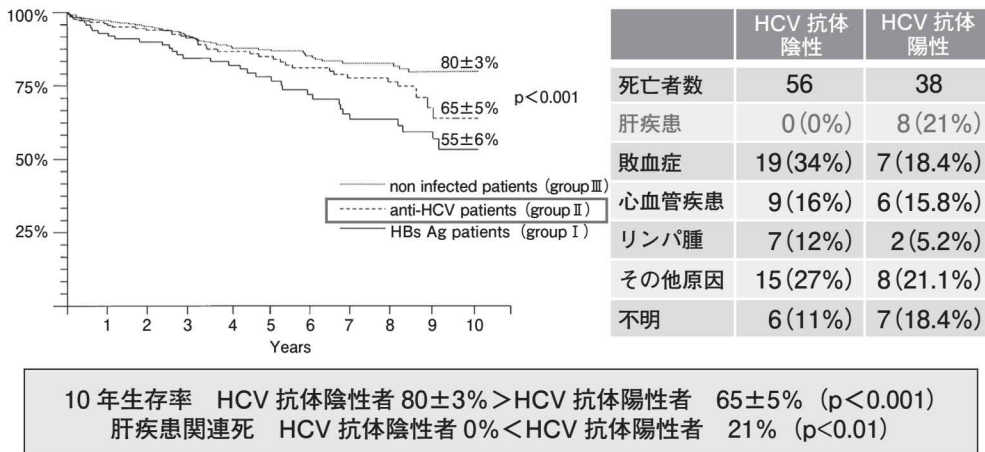


図8 HCV抗体陽性および陰性の腎移植患者の予後 (文献17より引用)

表3 C型肝炎患者の治療適応—積極的な治療対象—

Statement	エビデンスレベル/推奨度
生命予後の期待できる患者	・最低でも5年は生存が見込める患者 (年齢, 合併症を考慮) Very Low/強
腎移植を予定している患者	・HCV排除により, 移植後糖尿病・腎炎の発症を抑え拒絶を抑制する ・IFN治療は移植前の実施が必須, 移植後は拒絶を惹起する High/強
急性C型肝炎	・HCV感染後12週以内にHCV-RNA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 High/なし [†]

† IFNの適応症に“急性C型肝炎”はないため“推奨なし”とした。

【補足】IFNの治療効果が高いと考えられる因子: Genotype 2a, 2b, 肝線維化の程度が軽い, 比較的若年(45歳未満), HCV-RNA低値, ウイルス変異 (ISDR変異あり, Core70置換なし) (文献11より引用改変)

表4 C型肝炎患者の治療—IFN治療を中心に—

Statement	エビデンスレベル/推奨度
1 従来型IFN α 製剤, PEG-IFN 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	High/強
2 透析患者では腎機能正常者と比較し, IFN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	Low/強
3 従来型IFN単独療法に比べ, PEG-IFN単独療法の治療効果は高く, 副作用の発現が少ない	High/強
4 透析患者へのリバビリン投与は禁忌であり, 投与しないことを推奨する	High/強
5 HCV感染透析患者のIFN治療を行う場合, 第1選択としPEG-IFN単独療法を, 第2選択とし従来型IFN α 単独療法を推奨する	High/強
6 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療法を施行することを推奨する	High/強
7 HCV感染人移植レシピエントは, 移植後のIFN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	High/強

IFN- β は, 透析患者と腎機能正常者とのSVR率の比較, 透析患者での他剤とのSVR率の比較はなく, 推奨度は記載できない。(文献11より引用改変)

とが推奨されている。

最近, 日本透析医学会から透析患者におけるC型肝炎診療ガイドライン(案)が公表された¹¹⁾。透析患者におけるC型肝炎の予防, 診断, 予後, 治療(表3, 4), 管理など多方面にわたって対応が述べられており, きわめて有用である。PegIFNが推奨されていること自体は適切であるが, IFN- β はわが国でしか使われていないことから国際的なエビデンスが少ないためか, 使いづらいガイドラインになっている。IFN- β はわが国で開発された肝硬変にも適応のある静脈用IFNで, うつの副作用が少ないという特徴もある。保険で認可されているIFNであり, わが国でのエビデンスの集積が必要であろう。

文 献

- 1) Uto H, Hayashi K, Kusumoto K, et al.: Spontaneous elimination of hepatitis C virus RNA in individuals with persistent infection in a hyperendemic area of Japan. *Hepatology*, 34; 28-34, 2006.
- 2) Uto H, Stuver SO, Hayashi K, et al.: Increased rate of death related to presence of viremia among hepatitis C virus antibody-positive subjects in a community-based cohort study. *Hepatology*, 50; 393-399, 2009.
- 3) Parikh M, Singh A, Sood G: Extended treatment duration for treatment naïve chronic hepatitis C genotype 1 late viral responders: a meta-analysis comparing 48 weeks vs 72 weeks of pegylated interferon and ribavirin. *J Viral Hepat*, 2010; 1365-2893, 2010.
- 4) 厚生労働省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)「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」平成21年度総括・分担研究報告書, 2010.

- 5) Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. : Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med*, 360; 1839-1850, 2009.
- 6) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. : lambda-Interferons and the single nucleotide polymorphisms: A milestone to tailor-made therapy for chronic hepatitis C. *Hepatol Res*, 40; 449-460, 2010.
- 7) Nishida C, Uto H, Oketani M, et al. : Clinical significance of alanine aminotransferase levels and the effect of ursodeoxycholic acid in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*, 45; 326-334, 2010.
- 8) de Paula Farah K, Carmo RA, de Figueiredo Antunes CM, et al. : Hepatitis C, HCV genotypes and hepatic siderosis in patients with chronic renal failure on haemodialysis in Brazil. *Nephrol Dial Transplant*, 22; 2027-2031, 2007.
- 9) 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*, 11; 1896-1902, 2000.
- 10) KDIGO Clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int*, (Suppl109); S1-99, 2008.
- 11) 日本透析学会学術委員会ガイドライン作成小委員会, 透析患者のC型肝炎ウイルス肝炎治療ガイドライン作成ワーキンググループ編: 日本透析医学会透析患者のC型肝炎ウイルス肝炎治療ガイドライン (案), 2010. (注: 現時点では本ガイドラインは案であり, 最終的なものではない)
- 12) Rostaing L, Chatelut E, Payen JL, et al. : Pharmacokinetics of alpha IFN-2b in chronic hepatitis C virus patients undergoing chronic hemodialysis or with normal renal function: clinical implications. *Am J Soc Nephrol*, 9; 2344-2348, 1998.
- 13) Gordon CE, Uhlig K, Lau J, et al. : Interferon for hepatitis C virus in hemodialysis—an individual patient meta-analysis of factors associated with sustained virological response. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4; 1449-1458, 2009.
- 14) Gordon CE, Uhlig K, Lau J, et al. : 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.
- 15) Fabrizi F, Ganeshan SV, Lunghi G, et al. : Antiviral therapy of hepatitis C in chronic kidney diseases: meta-analysis of controlled clinical trials. *J Viral, Hepat*, 15; 600-606, 2008.
- 16) Fabrizi F, Dixit V, Messa P, et al. : Pegylated interferon monotherapy of chronic hepatitis C in dialysis patients: Meta-analysis of clinical trials. *J Med Virol*, 82; 768-775, 2010.
- 17) Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, et al. : Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology*, 29; 257-263, 1999.

*

*

*