

ウイルス肝炎の話題

— 日本透析医学会「透析患者のC型ウイルス肝炎治療ガイドライン」の刊行 —

秋葉 隆

東京女子医科大学腎臓病総合医療センター血液浄化療法科

key words : C型ウイルス肝炎, ガイドライン, 院内感染, インターフェロン, 肝がん

要 旨

我が国の透析患者におけるC型ウイルス肝炎の罹患率は、年々低下しているものの、2007年末で9.84%と一般人口からみると極端に高い。これは、過去の汚染された売血の大量輸血の影響という歴史的な遺産があるだけでなく、観血的治療による院内感染の結果である。我々は、日本透析医学会学術委員会のガイドライン作成ワーキンググループとして、C型ウイルス肝炎診断治療予防ガイドラインの作成にあたった。本稿では、このガイドラインの全容を紹介する。透析施設のC型肝炎院内感染対策は、①絶え間ないスタッフ教育による標準予防法の遵守、②十分なベッド間隔、ベッド固定、スタッフ固定、プレフィルドシリンジ、感染サーベイなどの採用と実施（HCVに対する感染制御予防策）、③透析導入前からのHCV持込みの防止、④PEG-IFN療法など既感染透析患者からのウイルス排除、の四つの対策を組み合わせることで実

現できる。透析医学会のこのガイドラインが広く利用されて、肝炎撲滅の日も近いものと期待される。

はじめに

ガイドライン作成の目的は次のように言える。慢性透析患者は

- ① 透析患者はHCV感染率が高い（図1）
- ② HCV感染透析患者は非感染患者より予後不良である（図2）¹⁾
- ③ HCV感染予防ないし診断治療により予後改善が期待できる

との3点から慢性透析患者にとって、HCV感染の予防・診断・治療が診療上の重要な課題であることは自明である。

そこで、日本透析医学会の秋澤忠男理事長、平方秀樹学術委員長の指示で、友雅司ガイドライン作成委員長の指導のもと、「透析医や腎臓内科医が、肝臓専門医と連携しながら、透析施設でC型慢性肝炎の治療

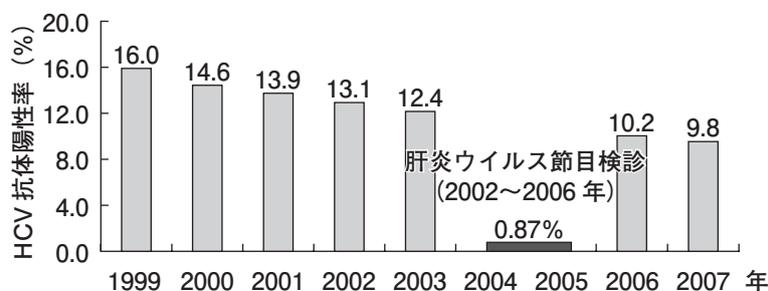


図1 透析患者と一般人口のHCV抗体陽性率

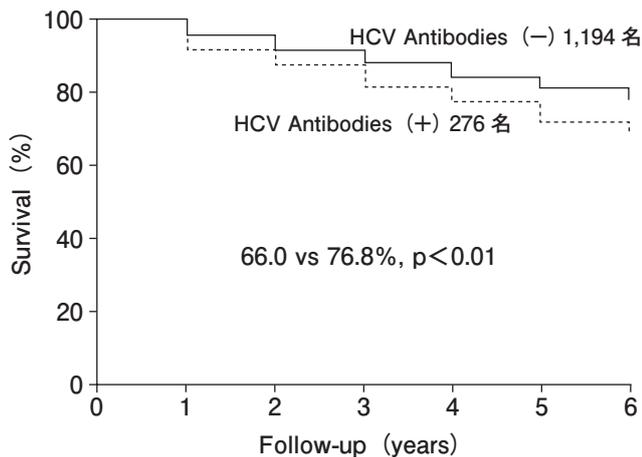


図2 HCV抗体陽性と陰性慢性血液透析患者の生命予後
HCV抗体陽性透析患者は生命予後不良で、かつ肝硬変・肝癌にかかりやすい。(Nakamura, Akiba, et al.: JSN, 2000 より)

や管理を行えるガイドライン」を作成することとなった。この作成にあたって、①対象患者は慢性透析患者、②ガイドラインを使用する対象は透析施設の担当医とした。ただし、肝臓専門医が透析患者でのインターフェロン投与量や開始・減量基準などを参考にできるように作成することとなり、2009年(平成21年)1月6日、第1回透析患者におけるC型肝炎治療ガイドライン作成委員会が開催され策定に着手した。

これに先立つ、2008年4月、KDIGOはKDIGO自身による初めてのガイドライン「KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease」をKidney International誌に発表した²⁾。これはMichel JadoulとDavid Rothに指導された、全107頁にわたる力作で、①CKD患者のHCVの検出とその評価、②HCV感染CKD患者の治療、③透析室におけるHCV感染予防、④腎移植前後のHCV感染患者の治療、⑤HCV関連腎症の診断と治療、の5部にわたり記載されたガイドラインである。ここには、保存期CKDから透析患者、さらに移植患者を対象に、診断・治療・予防に渡って記載されている。ISNはこれを受けて、ISNメンバーに周知するとともに、必ずしも強いエビデンスに基づいていない内容も含むので、各国、地域、施設における実情を考慮したうえで適応(implantation)することを推奨した。

そこで、C型肝炎治療ガイドライン作成ワーキンググループは、透析専門医とHCV肝炎専門医の協力を得て、ガイドラインをKDIGOの項目を参考に、透析

患者のHCV感染の、①診断、②治療、③予防、④移植前後の管理、を含めることとした。さらに透析患者のトランスアミナーゼは低値であり、線維化の評価方法なども決まっていないことから、検査法や診断基準が必要ではないかとの意見が出て、①スクリーニング、②管理(血液検査や画像診断の方法や頻度など)、③抗ウイルス療法の治療の適応、④抗ウイルス療法による治療(腎移植レシピエント予定患者を含む)、⑤血液透析施設におけるHCV感染の予防、の5部構成とすることとなった。

また、透析患者ではしっかりとしたエビデンスが少ないことを考慮し、オピニオンやコンセンサスも採用し、現実の診療に即したガイドラインとするが、そのエビデンスレベルを明らかにし、読者の判断に資するために、参考文献にはアブストラクトテーブルを作成することとした。参考文献は、平成20年(2008年)末までに公刊された英語・日本語文献を主体とし、国内外のガイドラインも参考とした。

エビデンスレベル評価と推奨度は、KDIGOの2006年のposition paper「Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology」³⁾と、2009年11月16日に公表された日本透析医学会の「エビデンスレベル評価と推奨度WG報告書」の記載⁴⁾に準拠して作成した。

ガイドライン作成委員会(表1)は前述の平成21年1月6日に第1回を開催後、平成22年6月20日の第55回日本透析医学会学術集会にてコンセンサスカンファランス「C型肝炎」を、平成22年6月20日に

表1 ガイドライン作成に係わった委員

秋澤忠男	日本透析医学会理事長
平方秀樹	日本透析医学会学術委員会委員長
友 雅司	日本透析医学会ガイドライン作成小委員会委員長 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
委員長	秋葉 隆 (東京女子医科大学)
副委員	長洞和彦 (北信総合病院)
	井廻道夫 (昭和大学)
	佐藤千史 (東京医科歯科大学)
	田中榮司 (信州大学)
	泉 並木 (武蔵野赤十字病院)
	原田孝司 (桜町病院)
	安藤亮一 (武蔵野赤十字病院)
	菊地 勘 (東京女子医科大学)

全員が利益相反の申告書を総務委員会に提出している。

公聴会を東京女子医科大学臨床講堂にて会員に諮り、平成23年2月4日、第8回ガイドライン作成委員会にて最終案をまとめ理事会に答申し承認された。

以下に本ガイドラインの内容を紹介する（「透析患者のC型ウイルス肝炎治療ガイドライン」<http://www.jsdt.or.jp/tools/file/download.cgi/632>）⁵⁾。

1 透析患者におけるC型肝炎患者のスクリーニング

【ステートメント】

1. 透析患者は腎機能正常者に比べて血清トランスアミナーゼが低値である。（エビデンスレベル：High, 推奨度：強）
2. 透析患者ではHCV抗体陽性者は陰性者よりも血清トランスアミナーゼが高値であるが、一般人の基準値が使用できない。（エビデンスレベル：High, 推奨度：強）
3. 透析患者では無症状であっても月に1回以上は血清トランスアミナーゼを測定することが望ましい。（エビデンスレベル：Low, 推奨度：弱）
4. 透析導入期および転入時はHCV抗体検査，必要に応じてHCV-RNA検査を行うことを推奨する。（エビデンスレベル：Low, 推奨度：強）
5. 透析患者は初回検査でHCV抗体が陰性であっても6か月に1回はHCV抗体検査を行うことが望ましい。（エビデンスレベル：Low, 推奨度：弱）
6. 明らかな原因もなく血清トランスアミナーゼが上昇した場合は，臨時にHCV抗体検査に加えてHCV-RNA検査あるいはHCVコア抗原検査を行うことを推奨する。（エビデンスレベル：Low, 推奨度：強）
7. 院内感染と思われるHCV陽性者がでたら，曝露された可能性がある透析患者全員にHCV-RNA検査あるいはHCVコア抗原検査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 透析患者におけるC型肝炎患者の管理

血液検査や画像診断の方法や頻度などについてである。

【ステートメント】

1. 腎機能正常者と同様にHCV感染透析患者の肝臓評価には，肝生検が最も信頼できる方法であり，特に，移植を考慮している場合，実施することが望ま

しい。（エビデンスレベル：Low, 推奨度：弱）

2. HCV感染透析患者はHCV非感染透析患者に比して，有意に生命予後が不良である。（エビデンスレベル：High, 推奨度：なし）（図2）
3. 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）
4. 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）

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）（表2）
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）（図3）

表2 HCV感染患者をインターフェロンで治療した場合に期待される効果

1. HCVの排除
2. 肝硬変・肝細胞癌進展への予防
3. 移植腎慢性拒絶の減少
4. 糖尿病合併の減少
5. 新規HCV感染の減少
6. C型慢性肝炎の有病率の低下

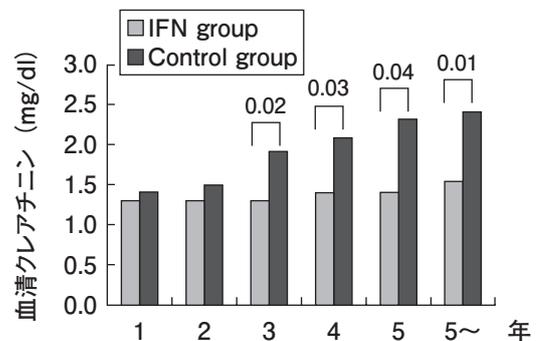


図3 HCV感染患者とインターフェロン治療患者の慢性拒絶の違い（文献6より）

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)

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)
5. 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) (図4)
6. 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。

7. 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)
8. 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)
9. 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)
10. 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)

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) (表3)
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

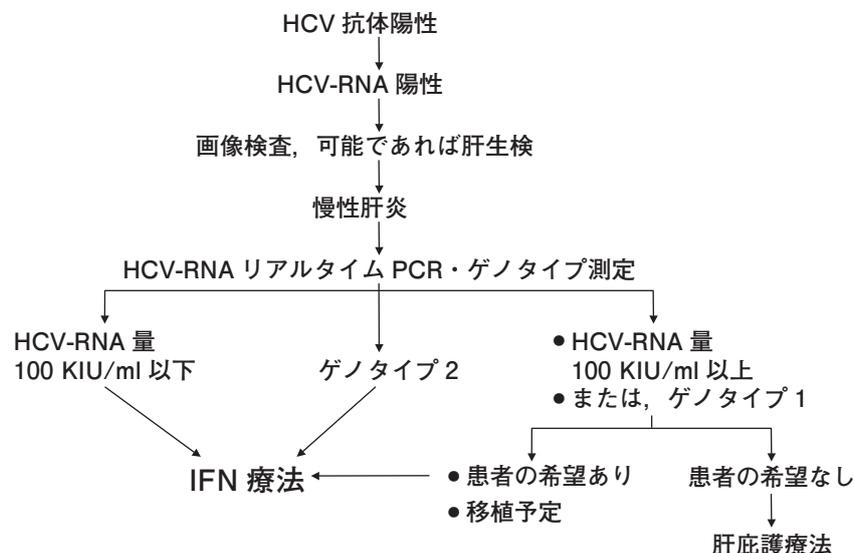


図4 C型慢性肝炎患者の治療方針

表3 透析施設の感染対策

- 透析施設のC型肝炎院内感染対策は、
 1. 絶え間ないスタッフ教育による標準予防法の遵守
 2. 十分なベッド間隔, ベッド固定, スタッフ固定, プレフィルドシリンジ, 感染サーベイなどの採用と実施 (HCVに対する感染制御予防策)
 3. 透析導入前からのHCV持込みの防止
 4. PEG-IFN療法など既感染透析患者からのウイルス排除の4つの対策を組み合わせることで実現できる。
- この対策は他の感染症に適応可能である。

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)⁷⁾

以上、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」のステートメントの概略を紹介した。本ガイドラインには、参考文献とアブストラク

トテーブルが付属しているので、その記載のエビデンスレベルを参照していただくことができる。是非とも透析医学会のWebからダウンロードしていただき一読をお願いする。

文 献

- 1) 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.
- 2) Kidney Disease : Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of Hepatitis C in chronic kidney disease. Kidney Int, 73(Suppl 109); S1-S99, 2008.
- 3) Uhlig K, MacLeod A, Craig J, et al. : Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int, 70; 2058-2065, 2006.
- 4) 深川雅史, 塚本雄介, 椿原美治, 他 : エビデンスレベル評価とガイドライン推奨度について. 透析会誌, 43; 347-349, 2010.
- 5) 社団法人日本透析医学会「透析患者のC型肝炎ウイルス肝炎治療ガイドライン」. 透析会誌, 44(6); 481-531, 2011.
- 6) Mahmoud IM, Sobh MA, El-Habashi AF, et al. : Interferon therapy in hemodialysis patients with chronic hepatitis C : study of tolerance, efficacy and post-transplantation course. Nephron Clin Pract, 100; 133-139, 2005.
- 7) 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る肝炎等克服緊急対策研究事業, 東京, 2007.