

原 著

## 慢性血液透析患者における C 型肝炎ウイルス感染のサーベイランス

東京女子医科大学 医学部<sup>1</sup> 第四内科学, 同<sup>2</sup> 血液浄化療法科菊地<sup>キクヂ</sup> 勘<sup>カン</sup>・秋葉<sup>アキバ</sup> 隆<sup>タカシ</sup><sup>1,2</sup>・新田<sup>ニッタ</sup> 孝作<sup>コウサク</sup><sup>1</sup>

(受理 平成17年12月14日)

## Surveillance of Hepatitis C Virus Infection in Hemodialysis Patient

Kan KIKUCHI<sup>1</sup>, Takashi AKIBA<sup>1,2</sup> and Kosaku NITTA<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Internal Medicine IV and <sup>2</sup>Department of Blood Purification,  
Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

In Japan, the rate of hepatitis C Virus (HCV) infection among hemodialysis patients is high (12.1%); yet, early detection of HCV infection among these patients is limited because their AST/ALT increase is small, an index or a standardized surveillance method is unavailable, the measurement of HCV antibody varies among facilities, and the conventional HCV-RNA test is costly. We applied the public HCV surveillance method to hemodialysis patients and examined its effectiveness. A total of 1,077 hemodialysis patient (690 males, 387 female; mean age  $59.8 \pm 12.8$  years old; dialysis history  $9.1 \pm 6.0$  years) were included. The public HCV surveillance method included a combination of HCV antibody, HCV core antigen, and HCV-RNA tests. Using this method, we detected 151 (14%) HCV antibody-positive patients, of whom the antibody was high in 89, medium in 50, and low in 12 patients. The conventional method would require all HCV antibody positive patients ( $n = 151$ ) to undergo HCV-RNA test; however, we only required 27 patients to undergo HCV-RNA test. The 82.1% reduction in the requirement for further testing shows that our method is cost effective and efficient. The surveillance method should be introduced to help reduce infection in hemodialysis patients.

**Key words:** hemodialysis, hepatitis C virus, surveillance, HCV core antigen, alpha glutathione S-transferase

## 緒 言

わが国の慢性透析患者は年々増加しており, 2003 年末で 237,710 人にのぼり, この透析患者の HCV 抗体陽性率は 12.1% と高率である<sup>1)</sup>. 1993 年に行われた日本透析医学会の調査では, 透析患者の HCV 抗体陽性率は, 23.9% とかなり高率であった. 輸血製剤のスクリーニング, エリスロポエチン製剤の保険適用, デイスポザブル製品の普及により, HCV 抗体の陽性率は年々減少している<sup>2)3)</sup>. しかし, 年あたりの C 型肝炎ウイルス (HCV) 新規感染率は 2001 年で 2.2% と報告されており, いまだに驚くべき高率である<sup>4)5)</sup>.

透析患者は観血的な透析操作, 頻回の通院など HCV に曝露される機会も多く, 透析室内での水平感染の存在も指摘されている<sup>6)</sup>. 透析患者は HCV 感染のハイリスクグループであり, 長期維持透析患

者・高齢透析患者が増加している現状では, 肝硬変・肝細胞癌に進行する症例の増加が危惧される<sup>7)</sup>.

厚生労働科学研究により「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」(感染マニュアル)が作成され, 透析施設での感染対策に注意喚起が促された<sup>8)</sup>. しかし, 依然として各透析施設での HCV 対策には施設間差があり, HCV のサーベイランスも充分に行われていない. また, HCV 抗体が出現する前に HCV 新規感染の兆候をつかまえるとしても, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) の上昇はごくわずかで HCV 感染の指標がないことから<sup>7)</sup>, HCV 新規感染者の早期発見ができ難い状況にある.

厚生労働科学研究により確立した HCV 検診法<sup>9)10)</sup> (図 1) は, 2002 年 4 月より 40 歳以上の一般住民に

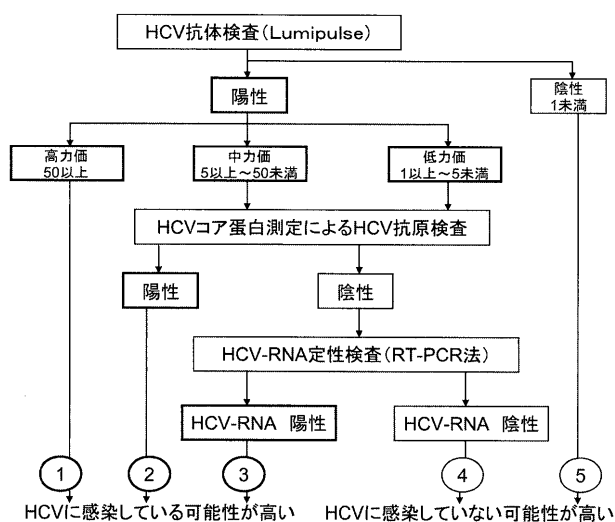


図1 HCVサーベイランス法

対する節目検診に用いられている。HCV抗体検査で陽性と判定された人は、HCVキャリアと感染既往者に大別されることはよく知られている。一般にHCVキャリアはHCV抗体価が高い値（HCV抗体「高力価」陽性）を示すのに対して、感染既往者では低値（HCV抗体「低力価」陽性）を示す。HCV抗体価が中等度の値（HCV抗体「中力価」陽性）を示す集団の中には、HCVキャリアであるにも関わらず、HCV抗体が十分に作られない人と、HCVが身体から排除されて十分に時間が経っていないためにHCV抗体が「低力価」陽性になっていない人が混在することが知られている。このことから、HCVキャリアを見出すための検査手順とし、HCV抗体の測定（HCV抗体陽性の場合には、HCV抗体「高力価」、「中力価」、「低力価」の3群に分別）とHCVの存在診断のためHCVコア抗原の測定、HCV-RNAの測定の三者を組み合わせた方法が採用されている。

しかしこのHCV検診法が、免疫能の異常があり感染リスクの高い血液透析患者のHCV感染のスクリーニングとして使用可能かどうかの報告はない。そこで慢性血液透析患者のHCVサーベイランスとし、一般住民に対するHCV検診法が有用な方法であるか検討した。また、肝逸脱酵素の1つであるalpha glutathione S-transferase<sup>11)</sup> ( $\alpha$ -GST) が透析患者の肝障害マーカーとして使用可能かどうか検討した。

#### 対象および方法

##### 1. 対象

関東地域の基幹病院透析室2施設、無床外来透析施設3施設で3ヵ月以上血液透析を継続している患

者で、検査の同意が得られた症例を対象とした。

##### 2. 方法

この症例で、年齢、性別、透析歴、原疾患および輸血歴を調査した。血液検査は、週初め血液透析前に動脈側より採血し、AST、ALT、 $\alpha$ -GST、 $\gamma$ -glutamyltranspeptidase ( $\gamma$ -GTP)、総ビリルビン (T-Bil)、フェリチン、血算を測定した。全症例にHCV抗体（ルミパルス<sup>®</sup>）検査とHCVコア抗原検査を実施した。HCV抗体が1以上かつHCVコア抗原が20 fmol/l以上の症例ではHCV-RNA定量検査を実施した。HCV抗体が1以上かつHCVコア抗原が20 fmol/l未満では、HCV-RNA定性を実施した。HCV-RNA定性が陽性の症例に対しHCV-RNA定量を実施した。HCV抗体が1未満かつHCVコア抗原が20 fmol/l未満の症例は検査終了とした。この結果をHCV検診法に適用した。

##### 3. 測定

HCV抗体は化学発光酵素免疫測定法試薬、ルミパルス<sup>®</sup>II オーツ<sup>®</sup>HCV（オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス、東京）を使用した。HCV抗体価1以上を陽性とし、低力価1以上5未満、中力価5以上50未満、高力価50以上100以下とした<sup>10)12)</sup>。HCVコア抗原はRIA固相法を測定原理とする、オーソHCV抗原IRMAテスト（オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス、東京）を使用した。オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックスのマニュアルに従い、HCV抗原20fmol/l以上を陽性と判定した<sup>13)</sup>。

HCV-RNA定性・定量検査には、reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) を測定原理とするアンプリコアHCV V2.0（ロシュ・ダイアグノスティックス、東京）を使用した<sup>14)</sup>。定量検査は5KIU/mL以上を陽性とした。 $\alpha$ -GSTは、EIAを測定原理とするBIotrin HEPKIT-Alpha Human GST-Alpha（Biotrin International, Ireland）を使用した<sup>11)</sup>。

##### 4. 統計

データのうち計量値については、平均値 $\pm$ 標準偏差で表示した。統計学的処理には $\chi^2$ 検定、t検定、ピアソンの相関係数および単回帰分析を用いた。p<0.05を有意と判定した

#### 結 果

##### 1. 患者背景と臨床検査成績（表1、2）

患者は1,077例で、性別は男性690人、女性387人、年齢 $59.8 \pm 12.8$ 歳、透析歴 $9.10 \pm 5.95$ 年であつ

表1 HCV抗体陽性・陰性別の原疾患

原疾患	HCV抗体陽性	HCV抗体陰性	計(人)
慢性糸球体腎炎	48	297	345
糖尿病	14	172	186
腎硬化症	2	20	22
多発性のう胞腎	3	16	19
ネフローゼ症候群	1	5	6
その他	18	12	30
不明	65	404	469
計(人)	151	926	1,077

表2 臨床検査結果

	HCV抗体陽性	HCV抗体陰性	p値
血小板(×10 <sup>4</sup> /μL)	16.5 ± 5.7	20.0 ± 6.9	0.009
アルブミン(g/dL)	3.79 ± 0.36	3.93 ± 0.39	0.16
T-Bil(mg/dL)	0.21 ± 0.12	0.21 ± 0.18	< 0.001
AST(U/L)	20.4 ± 8.2	15.0 ± 7.46	< 0.001
ALT(U/L)	18.0 ± 11.4	11.8 ± 7.1	< 0.001
γ-GTP(U/L)	41.0 ± 48.5	31.9 ± 67.8	< 0.001
フェリチン(ng/mL)	1205 ± 165.7	97.3 ± 125.9	< 0.001
α-GST(μg/L)	3.94 ± 2.46	1.90 ± 1.64	0.002

表3 HCV抗体と輸血歴

	HCV抗体陽性	HCV抗体陰性	合計(人)
輸血あり	23	117	140
輸血なし	6	121	127
合計(人)	29	238	267

χ<sup>2</sup>検定 p = 0.002

た、HCV抗体陽性・陰性別の原疾患の人数は表1のごとくであった。HCV抗体陽性患者は151人でHCV抗体陽性率は14.0%であった。臨床検査成績(表2)は総ビリルビンとアルブミン以外のすべての項目に有意差を認めた。肝障害のマーカーであるAST・ALTの平均値は、HCV抗体陽性群・陰性群ともに正常値内であったが、HCV抗体陽性群で有意に上昇していた。肝線維化のマーカーである血小板数は、HCV抗体陽性群で有意に低下していた。また、肝障害マーカーとして測定したα-GSTはHCV抗体陽性群で有意に上昇していた。

2. HCV抗体と輸血歴(表3)

輸血あり群のHCV抗体陽性率は16.4%(23/140)、輸血なし群のHCV抗体陽性率は4.7%(6/127)であった。輸血あり群と輸血なし群のHCV抗体陽性率は、χ<sup>2</sup>検定で有意差(p=0.002)を認めた。

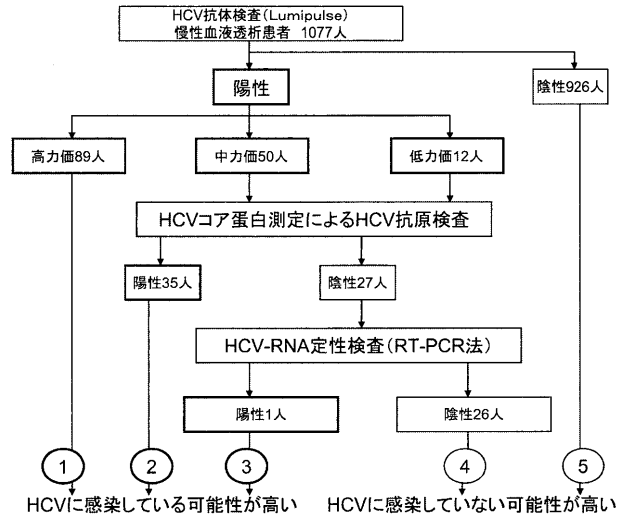


図2 HCVサーベイランスの結果

3. HCVサーベイランスの結果(図2)

HCV抗体陰性患者は926人、HCV抗体陽性患者は151人であった。HCV抗体陰性患者は全症例がHCVコア抗原陰性であった。HCV抗体高力価群は89人で、HCV-RNA定性または定量で88人が陽性、1例はHCV-RNA定性が陰性であった。この陰性症例は12ヵ月後の検査でHCV抗体価が1.6と低下を確認した。中力価群は50人で、HCVコア抗原陰性患者は15人で1例はHCV-RNA定性が陽性であった。HCV抗原陽性患者は35人で、1例はHCV-RNA定性が陰性であった。この症例は12ヵ月後の検査でHCV抗体が1.1と低下を確認した。低力価群は12人で、全症例がHCV抗原・HCV-RNA定性とも陰性であった。

4. HCV抗体と透析歴、年齢の関係(図3, 4)

HCV抗体の陽性率は透析歴とともに上昇し、透析歴とHCV抗体陽性率はr=0.78, p<0.001と強い正相関を認めた。10年ごとの透析期間とHCV抗体陽性率は、10年未満で8.3%、10年以上19年未満で11.0%、20年以上29年未満で42.5%、30年以上で60.0%であった。

HCV抗体の陽性率は年齢とともに低下し、年齢とHCV抗体陽性率はr=-0.44, p<0.001と負の相関を認めた。10歳ごとの年齢とHCV抗体陽性率は、年齢20歳以上29歳未満で22.2%、30歳以上39歳未満で13.6%、40歳以上49歳未満で18.3%、50歳以上59歳未満で14.0%、60歳以上69歳未満で13.1%、70歳以上79歳未満で14.5%、80歳以上で8.2%であった。

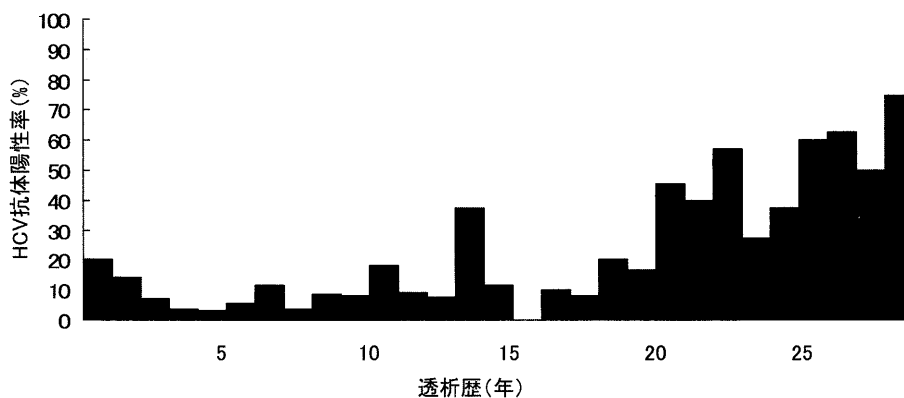


図3 HCV抗体と透析歴

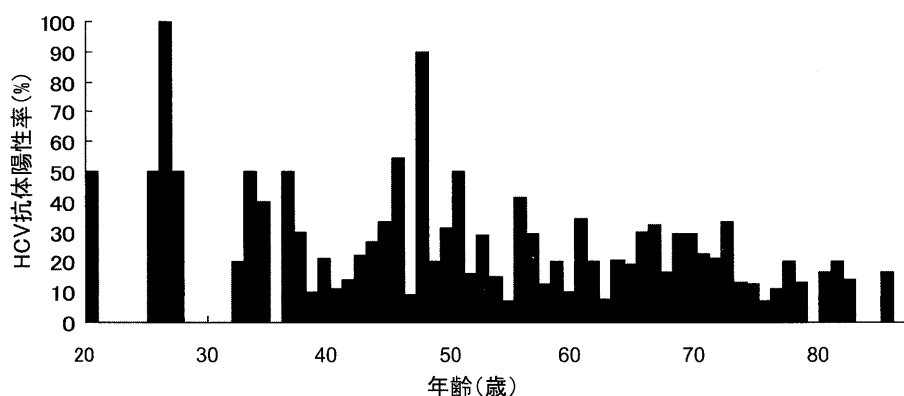


図4 HCV抗体と年齢

### 5. HCV マーカー

HCV抗体とHCVコア抗原は $r=0.50$ ,  $p<0.001$ と正相関を認め、HCV抗原とHCV-RNA定量は $r=0.85$ ,  $p<0.001$ と強い正相関を認めた。

### 6. 肝障害マーカーとHCV抗体陽性率・HCVコア抗原陽性率

HCV抗体陽性率・HCVコア抗原陽性率は、ALTの上昇とともに上昇した。ALTとHCV抗体陽性率・HCVコア抗原陽性率は、ALT値5U/L以上10U/L未満で6.8%・3.9%、10U/L以上15U/L未満で12.5%・9.6%、15U/L以上20U/L未満で18.7%・17.9%、20U/L以上25U/L未満で35.9%・33.3%、25U/L以上30U/L未満で36.4%・27.3%、30U/L以上で43.8%・37.5%であった。特にALT20U/L以上で、HCV抗体陽性率・HCVコア抗原陽性率は有意( $p<0.05$ )に上昇した。

また、HCV抗体陽性率・HCVコア抗原陽性率は、 $\alpha$ -GSTの上昇とともに上昇した。 $\alpha$ -GSTとHCV抗体陽性率・HCVコア抗原陽性率は、 $\alpha$ -GST値2.0 $\mu$ g/L未満で7.6%・3.8%、2.0 $\mu$ g/L以上4.0U/L未満で27.8%・23.7%、4.0 $\mu$ g/L以上6.0U/L未満

で35.5%・35.5%、6.0 $\mu$ g/L以上8.0U/L未満で50.0%・50.0%、8.0 $\mu$ g/L以上10.0U/L未満で55.6%・55.6%であった。特に $\alpha$ -GST2.0 $\mu$ g/L以上で、HCV抗体陽性率・HCVコア抗原陽性率は有意( $p<0.001$ )に上昇した。

### 考 察

2003年末現在の日本における慢性透析患者でのHCV抗体陽性患者数は20,864人で、HCV-RNA定性検査が施行された患者数は6,526人(31.3%)と低率となっている<sup>1)</sup>。感染症マニュアルでは、透析施設での水平感染の予防目的でHCV抗体を年に2回測定し、感染性有無の判断のため、抗体陽性患者全員にHCV-RNA定性検査の施行を推奨している。

本研究の患者1,077例のHCV抗体陽性者は151例(14.0%)であり、感染マニュアルに従うとHCV抗体陽性患者の感染性を評価するために、HCV抗体陽性者151例全員についてHCV-RNA検査を必要とした。しかし、本サーベイランス法では、HCV-RNA検査が必要とされるのは27例と、HCV-RNA検査を82.1%も減少することができた。結果報告までの時間や検査費用を考慮すると、本サーベイラン

ス法は有用であり、普及させるべきと考えられた。

本サーベイランス法では、1,077 例中 2 例の不一致例を認めた。高力価の患者 1 例、中力価・HCV 抗原陽性の患者 1 例が HCV-RNA 定性陰性であった。その原因として、C 型肝炎の自然経過で HCV が陰性化し、HCV 抗体価が低下してくる過程であると考えられた。本サーベイランスを採用すれば、安価な検査費で HCV 感染の有無とその感染性を高い確率で診断が可能となり、透析施設における院内感染予防上、有用な方法である。

非腎不全患者の HCV 抗体陽性率は年齢とともに上昇することが明らかとなっているが、血液透析患者は年齢と逆相関し透析歴と正相関することが明らかとなった。血液透析患者の透析導入平均年齢は年々上昇しており 65.76 歳と高齢である<sup>15)</sup>。透析歴が短期の群では、長期の群と比較し HCV 抗体の陽性率は低率であり、この低率の群が高年齢の群と重なることが逆相関する要因の 1 つと考えられた。

1989 年より輸血製剤の HCV 抗体のスクリーニングが開始され、輸血による HCV 感染の機会が減少し、1990 年よりエリスロポエチン製剤が保険適用となり、輸血の機会も減少した。HCV 抗体のスクリーニング前・エリスロポエチン製剤が保険適用前の長期透析患者は HCV 抗体陽性率が高率であり、輸血歴あり群と輸血歴なし群の HCV 抗体陽性率は有意差を認めたことから、長期血液透析患者の高い HCV 抗体陽性率は輸血が原因と考えられた。しかし、透析歴が短期の群においても、非慢性腎不全患者より HCV 抗体陽性率は高率であり、透析歴とともに抗体陽性率が上昇することから輸血以外の感染の可能性が示唆された。

以前より透析患者の ALT 値は低値であることが知られている。原因として、透析患者の免疫能の低下、透析患者のビタミン B6 の低下、透析による肝細胞増殖因子の上昇、透析によるウイルス量の減少などが考えられている<sup>16)~22)</sup>。本研究においても、慢性血液透析患者の ALT 値は HCV 抗体陽性・陰性に関わらず、非腎不全患者の正常値内の値であった。しかし、陽性患者群の ALT 値は有意に上昇していた。非腎不全患者では ALT 値が高値を示す集団では、HCV に感染している頻度が高いことが知られている<sup>10)</sup>。本研究での ALT 値と HCV 抗体陽性率・HCV 抗原陽性率の関係では、ALT 20U/L 以上で陽性率が有意に上昇することから、正常値内の上昇であっても、血液透析患者は ALT 20U/L 以上で肝炎

の可能性を疑う必要がある。

## 結 語

HCV 感染は慢性血液透析患者の予後を決定する重要な因子の一つであることが明らかとなっている<sup>23)</sup>。効率的なサーベイランス法である本法の普及が、キャリアの把握、新規感染者の発見に寄与するものと考えられる。感染対策による HCV の拡大防止、キャリアの把握で C 型肝炎の早期治療が可能となり、透析施設、患者の双方に貢献できると考えられた。

## 文 献

- 1) 日本透析医学会編：図説わが国の慢性透析療法の現況。日本透析医学会，東京（2003）
- 2) 菊地 勲，秋葉 隆：C 型肝炎—透析患者での増加。総合臨 54: 471-479, 2005
- 3) 菊地 勲，秋葉 隆：透析室の感染対策（透析施設の全国アンケート調査より）。臨透析 8: 1015-1021, 2004
- 4) 秋葉 隆：本邦の血液透析施設における C 型ウイルス肝炎感染の実態調査。日透析医会誌 19: 30-32, 2004
- 5) Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD et al: Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. Kidney Int 65: 2335-2342, 2004
- 6) 菊地 勲，秋葉 隆：透析とウイルス肝炎。臨透析 18: 631-637, 2002
- 7) 菊地 勲，秋葉 隆：透析患者における HCV 感染。肝・胆・脾 43: 747-753, 2001
- 8) 秋葉 隆：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。厚生科学研究報告書：1-60, 2000
- 9) 吉澤浩司：肝がん発生予防に資する C 型肝炎検診の効果的な実施に関する研究。厚生科学研究費補助金（21 世紀型医療開拓推進研究事業）平成 13 年度中間報告書：1-35, 2001
- 10) 吉澤浩司，田中純子：肝炎ウイルス検診の実施と今後に残された課題。日消病会誌 102: 1123-1131, 2005
- 11) Biotron International: Blotrin HEPKIT-Alpha Human GST-Alpha. ppl-14, Biotron International, Ireland (1998)
- 12) 遠藤知弘：ルミパルス 1200 システムによる肝炎ウイルスマーカーの測定。日臨検自動化会誌 19: 243-250, 1994
- 13) 市村尊士，磯 智子，石橋裕子ほか：HCV コア蛋白質測定用キット オーズ HCV 抗原 IRMA テストの基礎的検討。医と薬学 47: 961-969, 2002
- 14) Zeuzem S, Ruster B, Roth WK: Clinical evaluation of a new polymerase chain reaction assay (Amplicor HCV) for detection of hepatitis C virus. Z Gastroenterol 32: 342-347, 1999
- 15) 日本透析医学会編：図説わが国の慢性透析療法の現況。日本透析医学会，東京（2004）
- 16) Gilli P, Cavazzini L, Stabellini N et al: Histological features of non-A non-B hepatitis in hemodialysis patients. Hepatology 17: 5-8, 1993

- 17) 水野真理, 樋口輝美, 上松瀬勝男ほか: 透析患者における C 型肝炎感染症の分子病態学的解析. 日大医誌 **56**: 531-536, 1997
  - 18) **Furusyo N, Hayashi J, Ariyama I et al**: Maintenance hemodialysis decreases serum hepatitis C virus (HCV) RNA levels in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* **95**: 490-496, 2000
  - 19) **Okuda K, Hayashi H, Yokozeki K**: Destruction of hepatitis C particles by hemodialysis. *Lancet* **347**: 909-910, 1996
  - 20) **Sugimura K, Kim T, Goto T et al**: Serum hepatocyte growth factor levels in patients with chronic renal failure. *Nephron* **70**: 324-328, 1995
  - 21) **Rampino T, Libetta C, Simone WD et al**: Hemodialysis stimulates hepatocyte growth factor release. *Kidney Int* **53**: 1382-1388, 1998
  - 22) **Rampino T, Arbustini E, Gregorin M et al**: Hemodialysis prevents liver disease caused by hepatitis C virus: Role of hepatocyte growth factor. *Kidney Int* **56**: 2256-2291, 1999
  - 23) **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
-