

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 陽性者がいたら, 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)

【解 説】

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)

透析患者の肝機能検査の血清トランスアミナーゼ (AST, ALT) は腎機能正常者より低値を示すことが報告されている。透析患者の ALT は 15.6 ± 12 IU/L で正常対照者は 22.7 ± 18 IU/L であり, 透析患者の ALT の正常上限に関しては 27 IU/mL とした報告¹⁾や正常上限を 25 IU/L とすると透析患者の ALT は 67% が正常であったとの報告²⁾がある。また, 健常人と透析患者の AST は, それぞれ 22.3 (22.0 ± 22.7), 20.6 (21.6 ± 23.6), ALT は 20.3 (19.9 ± 20.7), 16.3 (15.3 ± 17.3) であり, HCV 感染を予測する cut off 値は AST: 18, ALT: 16 であるとの報告がある³⁾。透析患者では一般人の基準値より低値で, 血清トランスアミナーゼ値を低く設定する必要がある。以前より尿毒症患者の血清トランスアミナーゼは低値で血中尿素窒素と逆相関を示すことが観察されており⁴⁾, 透析によって血清トランスアミナーゼが上昇することより, 患者血清中に血清トランスアミナーゼ活性を抑制する因子が蓄積しているとの報告がある⁵⁾。一方, pyridoxal-5'-phosphate (PLP) と AST, ALT には正の相関があり, PLP 欠乏群は正常群に比し AST は 9.2 ± 0.3 vs. 13.4 ± 0.7 , ALT は 8.6 ± 0.6 vs. 11.4 ± 0.9 と血清トランスアミナーゼが有意に低かった。また, PLP の補充は PLP 欠乏群のみで AST, ALT が上昇したことより透析患者の血清トランスアミナーゼが低値を示す理由としてトランスアミナーゼの coenzyme として働く pyridoxal-5'-phosphate の欠乏が一部関与しているとの報告がある⁶⁾。尿毒症病態においては尿素により形成されるシアン塩により PLP のリジン結合部位がカルバミル化され酵素活性が失われるとの報告もある⁷⁾。一方, 透析患者の Vit B6 レベルおよび PLP レベルは正常であり Vit B6 欠乏では説明できないとする報告もある^{8,9)}。

したがって, 今までの臨床的観察および尿毒症病態における酵素活性異常の面から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といえる。

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)

透析患者の血清トランスアミナーゼは HCV 抗体陰性および陽性にかかわらず正常範囲であるが、ALT は HCV 抗体陽性者で 22.7 ± 20.0 、陰性者で 12.5 ± 8.8 であり、HCV 抗体陽性透析患者の ALT は HCV 抗体陰性例に比し高値である¹⁰。特に HB 抗原と HCV-RNA 陽性の共存は ALT の上昇と関連していた。また、HCV 抗体陽性透析患者の ALT は男性: 32.4 ± 24.2 、女性: 33.7 ± 27.2 、陰性はそれぞれ 17.0 ± 11.4 、 13.9 ± 6.1 であり、HCV-RNA の有無では同様に陽性例で高値との報告がある。ただし、HCV genotype とは関連がなかった¹¹。HCV 抗体陽性と陰性および HCV RNA 陽性と陰性の ALT/ALT 正常上限比は、それぞれ 0.77 ± 0.57 、 0.38 ± 0.23 および 0.81 ± 0.57 、 0.37 ± 0.23 であった。Receiver operating characteristic curve からの HCV 抗体陽性の ALT の cutoff 値は正常上限の 50% (感度: 67%, 特異度: 83%) で、HCV-RNA 陽性は 45% (感度: 71%, 特異度: 80%) であった。また、HCV-RNA 陽性者での ALT の実測値/正常上限値が HCV-RNA 陰性者に比し明らかに高値を呈した¹²。さらに肝炎がない群では差がないが、肝炎がある群ではない群より高値であり、HCV-RNA 陽性透析患者の ALT は肝生検による肝障害のマーカーになるとの報告がある¹³。一方、肝生検による HCV 陽性透析患者の組織所見は HCV 陽性の正常腎機能者に比して軽く、ALT も低値との報告もある^{14,15}。

したがって、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と考えられる。

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)

透析患者における血清トランスアミナーゼの測定頻度に関してのエビデンスはないが、HCV 抗体陽性および HCV-RNA 陽性患者は血清トランスアミナーゼ値や ALT の患者/正常上限値比が陰性患者より高値であり^{10-12,16}、HCV-RNA 陽性腎移植患者では 51% のみに ALT の上昇がみられたが、肝生検所見より肝組織障害度と関連し、ALT は HCV-RNA 陽性腎移植患者の肝組織障害のマーカーになるとの報告がある¹³。したがって、血清トランスアミナーゼが基準値内であっても、定時検査で血清トランスアミナーゼの動きを観察することにより、HCV 感染を早期に発見できる可能性があると考えられ、基準値内での変動であっても HCV 感染の可能性を常に考慮する必要がある。

通常、透析患者では月に 1 回定期検査として肝機能検査を施行することになっており、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と考えられる。

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)

HCV 陽性の慢性腎炎では膜性増殖性腎炎が 54% と最も多く、クリオグロブリン血症を 54% に認め、cryoprecipitation の 66% に、また凍結切片の 22% に HCV-RNA を認めた報告がある¹⁷。腎生検では糸球体に免疫複合体が認められ、クリオグロブリンなどが関与した膜性増殖性腎炎などの慢性腎炎の病因になっていることが明らかになってきた¹⁸⁻²¹。腎疾患患者は 7.9% に HCV 抗体陽性で健常人の 1.03% より高く、特に糸球体腎炎患者で高く (16.6%)、また Ccr が 30 mL/min 以上より以下で高く (13% 対 2.7%)、HCV 感染が糸球体腎炎の病因に関与しているとの報告がある²²。また、CKD 患者 1,041 名のうち HCV 陽性者は 3.9% で、その内 95% はウイルス血症であり CKD 患者では HCV 陽性頻度が高いとの報告がある²³。また、透析患者の HCV 抗体陽性の 12.7% のうち NIDDM では 20.8% で非 DM の 10% に比し高く²⁴、また NIDDM 患者の HCV 陽性頻度は 19.5% と高い報告がある²⁵。以上より慢性腎臓病の病因として HCV 感染が関与していることが十分に考えられる。したがって、透析患

者においては透析導入時に HCV 抗体陽性率が 7.3%²⁶⁾ や 14.4%²⁷⁾ と高い報告がある。さらに DOPPS の報告では参加国の HCV 陽性率は 2.6~22.9% の間で、HCV 陽性の増加は透析期間、男性、黒人、糖尿病、HBV 感染、腎移植、アルコールおよび薬物依存に関連していた。その他の多くの報告から透析患者の HCV 抗体陽性率および HCV 抗体陽転化には施設間により大きく差があることが明らかになっている^{28,29)}。特に HCV 陽性頻度が高い施設では HCV 陽転化の頻度が高いと報告されている³⁰⁾。したがって、導入時および転院時に HCV 抗体または HCV-RNA 検査を行うことが推奨される。

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)

透析患者の HCV 抗体検査の頻度に関するエビデンスはないが、ALT の異常から HCV 陽性は 2 世代 EIA で 70 日 (36~210 日)、3 世代 EIA では 49 日 (27~119 日) で検出ができたとの報告がある。また、急性 HCV 肝炎では HCV-RNA は HCV 感染後 1~2 週で検出可能となり、少なくとも 6 か月以上 HCV-RNA が持続すると慢性 HCV 肝炎である。慢性化率は 55~85% である。急性 HCV 肝炎では ALT は感染後 2~8 週間で上がり始める。症状は 3~12 週 (平均 7 週) に出現し、同時に少し遅れて HCV 抗体が陽性となる。慢性になると ALT が上昇し変動する。免疫不全者では HCV 感染が起こっても HCV 抗体が陰性のことがある³¹⁾。4 年間観察した報告では HCV-RNA 陽性頻度は 12.9% から 15.7% に増加しており、この期間に 1 例の de novo HCV 感染がみられ HCV 陽転化率は 0.33%/年であり、5 例は初回検査が window 期だったと考えられ、HCV 院内感染を減少させるには HCV-RNA 検査が月 1 回必要としている³²⁾。

また、CDC の標準予防策を遵守し 6 か月間隔で HCV 抗体陽性化を検討したところ陽性化率が 0.44%/年であった報告がある³³⁾。したがって、KDIGO のガイドラインでは HCV 抗体陰性患者は 6 から 12 か月に 1 回は HCV 抗体検査を行うように推奨している (中等度の推奨)³⁴⁾。また、KDIGO では HCV 罹患率が低い施設では酵素抗体法で、罹患率が高い施設では核酸増幅法による検査を推奨している (中等度の推奨)³⁴⁾。

以上のことより、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と考えられる。

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)

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には、HCV に感染した可能性がある。透析患者では HCV 抗体が陰性でも 9% は HCV-RNA 陽性であった報告があり、これらの患者はウイルス量が少なく、透析患者などの免疫不全症例ではウイルス量が少ないことがあり注意が必要である³⁵⁾。したがって、HCV 抗体陰性でも HCV 感染は否定できないために必要に応じて HCV-RNA 検査を施行する。HCV-RNA 定量検査はリアルタイム PCR が感度に優れており推奨される^{36,37)}。また、HCV 感染から 2 日で HCV コア抗原が陽性となり、一方 HCV 抗体は 50.8 日で陽性となった報告があり、高感度 HCV コア抗原測定は安価であり短時間で HCV 感染を判定でき HCV 感染の診断に有用で、HCV 抗体陽性になるまでの window period の時期の診断に用いられる^{38,39)}。なお、KDIGO では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核酸増幅法を用いた HCV 検査を行うべきであると推奨している (強い推奨)³⁴⁾。また HCV-RNA 定量検査によるウイルス量や HCV の genotype を測定することにより、その結果はインターフェロン療法の反応性に関連してくる³⁶⁾。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には、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が推奨される。

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)

新たに HCV 抗体検査の陽性患者が出たら、HCV の院内感染のアウトブレイクが起こっていないかを検証する必要がある。ステートメント 6 の解説で述べたように、曝露された可能性があると考えられる患者は HCV 抗体陰性でも HCV 感染は否定できない。また HCV 感染の window period も把握するためには HCV-RNA 検査あるいは HCV コア抗原検査を行う必要がある。なお、KDIGO では院内感染と思われる HCV 陽性者がでたら、核酸増幅法を用いた HCV-RNA 検査を用いて院内感染が起こっていないかサーベイランスを行うことを推奨している (強い推奨)。また初回検査で陰性でも 2~12 週内に再検することを推奨している (弱い推奨)³⁴⁾。

したがって、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が推奨される。

【アブストラクトテーブル】

論文コード	対象	方法	結果
1. Espinosa M, Clin Nephrol, 2000 観察研究	維持透析症例: 251 例, 肝炎なし: 218 例, HCV 抗体陽性で HCV-RNA 陰性: 9 例, HCV 抗体および HCV-TNA 陽性: 24 例, その他腎機能正常対象者: 88 例.	血液生化学検査を HCV 抗体を月 1 回施行. HCV 抗体は Imx HCV assey, HCV-RNA は PCR にて測定. 各群で ALT を測定し比較研究した.	透析患者では ALT は正常対照者より低い (15.6 ± 12 IU/L vs. 22.7 ± 18 IU/L). 肝炎がない群では差がなく, 肝炎がある群ではない群より高い (38.5 ± 39 IU/L). 透析患者の ALT の上限値は (平均 ± 2 SD) は 27 IU/L であり, ALT 27 IU/L 以上の HCV ウイルス血症の感度は 50%, 特異度は 100% である.
2. Yuki N, J Clin Gastroenterol, 2000 観察研究	HCV 陽性透析患者 111 名と HCV 陽性の献血者 66 名.	ALT のレベルと肝炎の活動性を比較検討した. 透析患者では非透析患者の平均 ± 2 SD から ALT の上限を 25 IU/L に調整して検討した.	透析患者の ALT は 93% が 45 以下の正常で, 献血者では 52% であった. HCV genotype の頻度には差がなかったが, HCV ウイルス血症は透析患者で低かった. 2 年間の観察で ALT は透析患者の 67% で, 献血者の 26% で正常であった. 調整した ALT レベルでは透析患者では初回は 66% が正常で, 21% は正常を維持した.
3. Guh JY, Nephron, 1995 観察研究	透析患者 217 名と健常人 804 名.	血清トランスアミナーゼ (AST, ALT) と HCV の有無の関連を検討. ROC 曲線による HCV 抗体の有無の cutoff 値を検討した.	透析患者と健常人の AST および ALT の平均値はそれぞれ 22.3 ($22.0 \sim 22.7$) と 22.6 ($21.6 \sim 23$), 20.3 ($19.9 \sim 20.7$) と 16.3 ($15.3 \sim 17.3$) であった. ROC 曲線からは HCV を有する cut off 値は ALT 16 IU/L で AST は 18 IU/L であった. 通常の正常値より低値で, 血清トランスアミナーゼ値を低く設定する必要がある.
4. Cohen GA, Ann Int Med, 1976 観察研究	5,030 名を高窒素血症レベルの 5 群に分けて検討.	SGOT を測定し, 比較検討した. 透析の影響についても調査した.	SGOT が 10 IU 以下の著明低値が 6% に認められ, その内 71% は高窒素血症患者であった. SGOT は血中尿素窒素と逆相関を示した. 16 名の透析患者では, 透析後 6 SGOT は有意に上昇した.
5. Crawford DR, Nephron, 1978 観察研究	透析患者 16 名と健常人 8 名.	SGOT を二つの方法 (SMA, Karman) で測定し比較検討した. 患者血清を透析し, <i>in vitro</i> の実験を行った.	透析は SGOT および SGPT 活性を有意に上昇させた. <i>In vitro</i> 実験では血清を透析すると活性が上昇した. トランスアミナーゼ活性に対する inhibitor の蓄積が考えられた. <i>In vitro</i> の実験結果はこの inhibitor の除去によると考えられた.

論文コード	対象	方法	結果
6. Ono K, Clin Nephrol, 1995 観察研究	透析患者 52 名.	5 週間 Pyridoxin HCl (30 mg) を投与し, AST, ALT, pyridoxal-5'-phosphate (PLP) を測定した.	透析患者の 17 名 (33%) は PLP 欠乏, 35 名 (67%) は正常であった. PLP と AST, ALT には正の相関があった. PLP 欠乏群は正常群に比し AST (9.2 ± 0.3 vs. 13.4 ± 0.7), ALT (8.6 ± 0.6 vs. 11.4 ± 0.9) と有意に低かった. PLP の補充は PLP 欠乏群のみで AST, ALT が上昇した. 補充をやめると再び下がった.
7. Van Lente F, Clin Chem, 1986 基礎実験	尿毒症患者のプール血清	尿毒症患者のプール血清をシアン塩と反応させ holo-AST と apo-AST を測定した.	シアン塩の存在で apo-AST の活性がなくなった. シアン塩は PLP のリジン結合部位をカルバミル化し apo-AST の活性をなくす.
8. Heaf JG, Nephron, 1982 観察研究	76 名の尿毒症患者と 65 名の透析患者.	肝機能 (AST, ビルルビン, LDH, ALP), Hb, クレアチニン, 一部に Vit B6 を測定した.	AST は尿毒症の増悪に伴い低下した. 透析患者の Vit B6 レベルは正常か正常以上であった. AST の低下は Vit B6 の欠乏では説明できない.
9. Yasuda K, Gastroenterology, 1995 観察研究	556 名に健常人と 304 名の透析患者.	長期透析患者 AST, ALT レベルに関連した Vit B6 および coenzyme レベルを HPLC にて評価した.	透析患者 304 人の HB 陰性および HCV 陰性の AST, ALT はそれぞれ 9.2 ± 2.4 , 7.4 ± 1.7 であった. 556 名の健常人の AST および ALT はそれぞれ 2.7 ± 5.4 , 18.0 ± 4.0 であった. 透析患者の Vit B6 および PLP レベルは健常人に比し低くなかった.
10. Nakayama E, J Am Soc Nephrol, 2000 コホート研究	16 透析施設の 1,470 名の透析患者 (HCV 抗体陽性患者 267 名と陰性患者 1,194 名) の 6 年間のコホート研究である.	6 年間の間, 対象患者の背景因子と生命予後 (生存率, 死亡原因, 肝硬変, 肝細胞癌の発生) を調査検討した.	透析患者の AST, ALT は HCV 抗体陽性患者で陰性患者より高値である. ALT は HCV 陽性患者で 22.7 ± 20.0 , 陰性患者で 12.5 ± 8.8 であった. 透析患者の HCV 抗体陽性者の死亡率は高く, 死亡のリスクファクターとしての補正相対危険比は 1.57 であった. 肝硬変と肝臓による死亡は HCV 抗体陽性患者に多かった.
11. Fabrizi F, Nephrol Dial Transplant, 1997 観察研究	北イタリア 4 施設の 506 名の透析患者.	HCV 抗体と ALT の関連を検討.	HCV-RNA 陽性は AST および ALT と相関し, 性とフェリチン値が AST と相関した. HB 抗原と HCV 陽性の共存は ALT の上昇と関連していた. HCV 陽性患者は, 陰性の患者より AST および ALT は高値を示した. HCV genotype とは関連がなかった.
12. Lopes EP, J Clin Virology, 2006 観察研究	2002 年ブラジル北西部病院で透析を少なくとも 6 か月以上受けている透析患者 217 名.	ALT, HCV 抗体, HCV-RNA を測定した. ALT 値/ALT 正常上限値の比を検討, また ROC 曲線から ALT の cut off 値を検討.	HCV 抗体陽性の ALT は男性: 32.4 ± 24.2 , 女性: 33.7 ± 27.2 . 陰性はそれぞれ 17.0 ± 11.4 , 13.9 ± 6.1 で, HCV-RNA の有無では同様に陽性例で高値であった. HCV 抗体陽性と陰性および HCV-RNA 陽性と陰性の ALT/ALT 正常上限比は, それぞれ 0.77 ± 0.57 , 0.38 ± 0.23 および 0.81 ± 0.57 , 0.37 ± 0.23 であった. HCV 抗体陽性の ALT の ROC 曲線からの cut off 値は正常上限の 50% (感度: 67%, 特異度: 83%) で, HCV-RNA は 45% (感度: 71%, 特異度: 80%) であった.
13. Perez RM, Clin Transplant, 2005 観察研究	HCV-RNA 陽性腎移植患者 53 名.	HCV 陽性腎移植患者に肝生検を施行し, 組織障害度と ALT 値との関連を検討.	HCV 陽性腎移植患者の 51% のみに ALT の上昇がみられ, 肝組織障害度と相関した. ALT は HCV 陽性腎移植患者の肝組織障害のよいマーカーである.

論文コード	対象	方法	結果
14. Sterling RK, Am J Gastroenterol, 1999 観察研究	移植待機の末期腎不全および透析患者で HCV 陽性の 50 名と対照として HCV 陽性の腎機能正常な ALT 正常および上昇群のそれぞれ 43 例を対象とした。	肝生検を施行し, HCV-RNA 量を PCR で定量した。	末期腎不全の患者の ALT は 94% は正常であった。HCV-RNA 定量では末期腎不全で腎機能正常な対照者より高値であった。肝生検組織の活動度は ALT 正常対照者より同程度で, ALT 低かった高値対照者より軽度であった。ALT, HCV-RNA などとは相関しなかった。
15. Trevisoli JE, Clin J Am Soc Nephrol, 2008 観察研究	背景を一致させた HCV 陽性の腎移植待機中の透析患者 36 名と腎機能正常な HCV 陽性患者 37 名。	肝生検前の 6 か月に ALT を 3 回測定した。HCV 抗体は第 3 世代 EIA を用い, HCV-RNA は PCR を用いた。肝生検組織は線維化と活動性を評価した。	透析患者の ALT は腎機能正常者に比し低く, ウイルス量も有意に少なかった。肝線維化および活動性は腎機能正常者において強く, 透析患者の肝組織の炎症のリスクは 1/4 であった。
16. Salama G, J Med Virol, 2000 多施設観察研究	25 透析施設の 1,323 名を対象にした検討。	HCV 抗体は二つの第 3 世代で測定し, HCV-RNA はアンプリコアにて測定した。ALT は ALT/ALT 上限値比を検討。	両方の検査で HCV 抗体陽性は 16.3%, 不一致は 2.3%, 両方陰性は 81.4% であった。両方陽性の 70%, 不一致の 3% が RNA 陽性であった。RNA 陽性患者の ALT は陰性患者より高値であった。HCV 感染の活動性を ALT/ALT 上限値比でみると, 健常人より低く, HCV-RNA 陽性者は高値であった。
17. Sabry AA, Nephrol Dial Transplant, 2002 その他	HCV 陽性の 303 名のうち糸球体腎炎がみられた 50 名。	腎生検所見にて電顕による viral particle の検索および RT-PCR, HCV core antigen の検索を行った。	HCV (genotype 4) と糸球体腎炎の関連が示唆された。MPGN が最も多く 54% で, クリオグロブリン血症を 54% に認めた。cryoprecipitation の 66% に, また凍結切片の 22% に HCV-RNA を認めた。
18. Johnson RJ, N Eng J Med, 1993 その他	HCV 抗体陽性で蛋白尿を有する 8 名の患者。	ウイルス学的検索および腎生検による病理学的検索を行った。	全例 HCV-RNA 陽性でクリオグロブリンおよび流血中免疫複合体を認め, 腎生検病理所見は全例膜性増殖性腎炎であった。
19. Ohta S, Clin Exp Nephrol, 1997 観察研究	HCV 抗体陽性の慢性肝疾患 100 名。	29 例に腎生検を施行し, 腎生検標本の HCV 関連抗原の検索を行った。	10 例は肝性糸球体硬化症, 9 例はメサンギウム増殖性腎炎, 4 例は膜性増殖性腎炎であった。糸球体に HCV 関連抗原の沈着を認めた。日本における HCV 関連糸球体疾患の頻度は 2% でまれであった。
20. Kamar N, Clin Nephrol, 2008 その他	Review	Review	HCV 関連腎炎では type II クリオグロブリン血症を伴う膜性増殖性腎炎がもっとも多く, 膜性腎症および巣状糸球体硬化症はそれより少なかった。糖尿病に関連しており進行にかかわっていることが考えられた。抗ウイルス薬および免疫抑制薬による治療が有用である。
21. Perico N, Clin J Am Soc Nephrol, 2009 その他	Review	Review	HCV 関連腎炎ではクリオグロブリン血症を伴う膜性増殖性腎炎がもっとも多く, 腎生検では糸球体に免疫複合体が認められる。HCV 陽性患者は末期腎不全になるリスクが高い。
22. Darcia-Valdecases J, J Am Soc Nephrol, 1994 観察研究	226 名の腎疾患, 健常人 1,244 名および免疫不全の 124 名。	HCV 抗体を EIA (第 2 世代) にて, 四つの HCV 抗原を recombinant immunoblot assay で測定した。	腎疾患患者は 7.9% に HCV 抗体陽性で健常人の 1.03% より高く, 特に糸球体腎炎患者で高かった (16.6%)。また, 特に Ccr が 30 mL/min 以上より以下で高かった (13% 対 2.7%)。HCV 感染が糸球体腎炎の病因に関与していることが示唆された。

論文コード	対象	方法	結果
23. Lomes LB, Nephron Clin Pract, 2008 コホート研究	CKD 患者 1,041 名	HCV 抗体と HCV-RNA および ALT を測定. HCV 陽性者と陰性者のリスクファクター, ALT レベルを比較検討した.	CKD 患者 1,041 名のうち HCV 陽性者は 3.9% で, その内 95% はウイルス血症であった. HCV 陽性輸血歴や静脈注射常習者が多く, ALT は高く, HCV genotype は 1 型が多かった.
24. Ocak S, J Clin Pract, 2006 観察研究	267 名の HCV 感染透析患者のうち 67 名の NIDDM と 200 名の非 DM.	第二世代 EIA 法および PCR-RNA を測定した. 透析患者における HCV 感染と NIDDM との関連を検討.	透析患者の HCV 抗体陽性は 12.7%, HCV-RNA 陽性は 10.1% であった. NIDDM では 20.8% で非 DM の 10% に比し高く, 透析歴は短かった (43.9 vs. 59.7).
25. Soma J, J Am Soc Nephrol, 2008 観察研究	3,643 名の腎生検例のうち 2,370 例を検索.	2,370 例の腎生検症例の HCV 感染を検討	II 型糖尿病患者の HCV 感染が高く (19.5%), 腎生検後の腎機能の低下は HCV 陽性例が陰性例より大きかった. 腎生検していない 545 例のうち HCV 陽性の 56 例で (10.3%) 蛋白尿が強かった.
26. Iwasa Y, Clin Exp Nephrol, 2008 観察研究	400 名の透析導入患者と 70,717 名の献血者を対象.	HCV 抗体検査を行った.	HCV 抗体陽性頻度は健常人では 0.15% であったのに対して透析導入患者では 7.3% であった. 男性, 高齢者, 糖尿病, 輸血歴で有意に高かった.
27. Bergman S, Am J Kidney Dis, 2005 前向き観察研究	末期腎不全患者で透析導入時の 860 名.	HCV 抗体検査を行い, 臨床的検討を行った.	HCV 抗体陽性率は 16.8% で, 透析導入時に HCV 抗体は 14.4% に陽性であった. HCV 抗体陽転化率は 2.5% であった. 特に若い男性で黒人, 薬物依存症で高かった.
28. Fissell RB, Kidney Int, 2004 前向き観察研究	DOPPS による世界 308 透析施設の透析患者の観察研究.	HCV 陽性頻度と陽性化率の検討.	HCV 陽性率は 13.5% で, 2.6% ~ 22.9% の間であった. HCV 陽性の増加は透析期間, 男性, 黒人, 糖尿病, HBV 感染, 腎移植, アルコールおよび薬物依存に関連していた. 観察期間中の 55.6% で陽性化はみられなかったが, 各国間で HCV 陽性頻度と陽性化率に差がみられた. 日本は HCV 陽性頻度は 14.8% で陽性化率は 3.0% であった.
29. Izopet J, J Med Virol, 2005 前向き観察研究	フランスの 23 透析施設の 1,323 名.	HCV 感染を HCV 抗体および HCV-RNA 検査で検討.	16.3% に HCV 陽性を認め, HCV の陽転化率は年間 0.4% であった.
30. Sypsa V, Am J Kidney Dis, 2005 コホート研究	5 透析施設の 562 名の透析患者を対象に検討.	HCV 抗体 (第 2, 第 3 世代) 測定, ALT レベルを測定し, 陽転化例は HCV-RNA を測定した.	HCV 抗体陽性者は 29% で, その内ウイルス血症は 67.5% であった. HCV 陽転化は 6.2/100 患者・年であった. HCV 陽性頻度が高い施設では HCV 陽転化の頻度が高い. HCV 陽転化時に ALT が 45 以上の上昇は 18.8% のみであった. ALT の異常から HCV 陽転化は 2 世代 EIA で 70 日 (36~210 日), 3 世代 EIA は 49 日 (27~119 日) であった. HCV-RNA では 2 世代 EIA および 3EIA よりそれぞれ 246 (91~350) 日および 154 (77~219) 日前に検出できた. 透析患者の HCV 感染の広い window 期から強力な感染コントロールが必要である.

論文コード	対象	方法	結果
31. Hoofnagle JH, Hepatology, 2002 その他	Review	Review	急性 HCV 肝炎では HCV-RNA は HCV 感染後 1~2 週で検出可能となり, 少なくとも 6 か月 HCV-RNA が持続すると慢性 HCV 肝炎である. 慢性化率は 55~85% である. ALT は感染後 2~8 週間で上がり始める. 症状は 3 から 12 週 (平均 7 週) に出現し, 同時か少し遅れて HCV 抗体が陽性となる. 慢性になると ALT が上昇し変動する. 免疫不全者では HCV 抗体が陰性のことがある.
32. Kumagai J, J Med Virol, 2005 前向き観察研究	透析 9 施設の 2,744 名の透析患者	4 年間 HCV-RNA 検査を定期的に行い HCV 感染を検討.	4 年間で HCV-RNA 陽性頻度は 12.9% から 15.7% に増加していた. この期間に 16 例の denovo HCV 感染がみられ 0.33%/年であった. 8 例は新しい感染で 3 例は再感染であった. 5 例は初回検査が window 期だったと考えられた. HCV 院内感染を減らすには HCV-RNA 検査が月 1 回必要である.
33. Fabrizi F, Nephrol Dial Transplant, 1994 前向き観察研究	235 例の透析患者 (185 例は HCV 陰性, 52 例は HCV 陽性).	6 か月おきに前透析患者の HCV 抗体を 29.5 か月 (6~49) 間追跡調査した.	観察開始時に 183 例は HCV 抗体陰性であったが, 2 例に陽転化がみられたのみであった. HCV 抗体陽性は観察期間中 HCV 抗体持続陽性であった. HCV-RNA は PCR で 41% が陽性であった. 予防策を遵守することにより HCV 抗体の陽転化は 0.44%/年と低かった.
34. KDIGO, Kidney Int, 2008 ガイドライン	KDIGO Guidline	KDIGO Guidline	1.2.2. 初期検査で HCV 抗体陰性だった患者では, 以後半年から 1 年間隔で再検査を酵素抗体法 (HCV 抗体検査) により行うことが推奨される.
35. Hanuka N, J Viral Hepat, 2002 前向き観察研究	310 透析患者	HCV 抗体と HCV-RNA, HCV genotype を測定.	透析患者の 14% が HCV 透析抗体が陽性でそのうち 86% に HCV-RNA 患者が陽性であった. HCV 抗体が陰性でも 9% は HCV-RNA 陽性であった. これらの患者はウイルス量が少なかった. 免疫不全症例ではウイルス量が少ない例があり注意が必要である.
36. Takeuchi T, Gastroenterol, 1999 その他	C 型肝炎ウイルスゲノム	リアルタイム PCR 検出システムを用いた.	リアルタイム PCR 検出システムの定量の幅は $10^1 \sim 10^8$ コピーであった. アンプリコアよりも 10~100 倍感度が高かった. HCV 抗体を有する慢性肝炎患者の 98%, 肝硬変患者の 95.8%, 肝癌患者の 100% にウイルスゲノムを検出できた.
37. Chevaliedz S, Int J Med Sci, 2006 その他	Review	Review	HCV の血清学的検査およびウイルス学的検査は HCV 感染の診断, 治療決定, 抗ウイルス治療のウイルス学的反応を評価するための管理に必要である. HCV-RNA assay には real time PCR の感度が優れている.
38. Courouze AM, Transfusion, 2000 観察研究	28 名の透析患者の 135 検体と HCV6 名抗体の陰性で HCV-RNA の陽性の献腎者 6 名.	HCV 抗体および HCV-RNA および HCV core 抗原を測定.	献腎者の 5 名は HCV core 抗原陽性であった. 透析患者の最初の 43 検体は HCV-RNA は陰性であった. HCV-RNA 陽性の 92 例のうち 81 例 (88%) は HCV core 抗原陽性であった. HCV1 感染から 2 日で HCV core 抗原が陽性となり, HCV 抗体は 50.8 日で陽性となった.
39. Bouzgarrou N, J Med Virol, 2005 観察研究	128 名の HCV 陽性および/または HCV-RNA 陽性の透析患者.	HCV core 抗原 EIA 法, HCV-RNA を RT-PCR で検査.	HCV core 抗原検査の感度は 84% で, 特異度は 89% であった. 安価で確実に特異性が高い.

文献

- 1) Espinosa M, Martin-Malo A, Alvarez de Lara MA, Soriano S, Aljama P : High ALT levels predict viremia in anti-HCV-positive HD patients if a modified normal range of ALT is applied. *Clin Nephrol* 54 : 151-156, 2000
- 2) Yuki N, Ishida H, Inoue T, Tabata T, Matushita Y, Kishimoto H, Kato M, Matuzawa M, Sasaki Y, Hayashi N, Hori M : Reappraisal of biochemical hepatitis C activity in hemodialysis patients. *J Clin Gastroenterol* 30 : 187-194, 2000
- 3) Guh JY, Lai YH, Yang CY, Chen SC, Chuang WL, Hsu TC, Chen HC, Chang WY, Tsai JH : Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron* 69 : 459-465, 1995
- 4) Cohen GA, Goffinet JA, Donabedian RK, Conn HO : Observation on decreased serum glutamic oxalacetic transaminase (SGOT) activity in azotemic patients. *Ann Int Med* 84 : 275-280, 1976
- 5) Crawford DR, Reyna RS, Weiner MW : Effect of in vivo and vitro dialysis on plasma transaminase activity. *Nephron* 22 : 418-422, 1978
- 6) Ono K, Ono T, Matumata T : The pathogenesis of decreased aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase activity in the plasma of hemodialysis patients : The role of vitamin B₆ deficiency. *Clin Nephrol* 43 : 405-408, 1995
- 7) Van Lente F, McHugh A, Pippenger CE : Carbonylation of Apo-Aspartate Aminotransferase : A possible mechanism for enzyme inactivation in uremic patients. *Clin Chem* 32 : 2107-2108, 1986
- 8) Heaf JG : Liver function tests and pyridoxine levels in uremia. *Nephron* 30 : 131-136, 1982
- 9) Yasuda K, Okuda K, Endo N, Ishiwatari Y, Ikeda R, Hayashi H, Yokozeki K, Kobayashi S, Irie Y : Hypoaminotransferemia in patients undergoing long-term hemodialysis : Clinical and biochemical appraisal. *Gastroenterology* 109 : 1295-1300, 1995
- 10) Nakayama E, Akiba T, Marumo F, Sato C : Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 11 : 1896-1902, 2000
- 11) Fabrizi F, Lunghi G, Audrulli S, Faranna P, Pagano A, Locatelli : Influence of hepatitis C virus viremia upon serum aminotransferase activity in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 12 : 1394-1398, 1997
- 12) Lopes EP, Gouveia EC, Albuquerque ACC, Sette LHBC, Mello LA, Moreira RC, Coelho MRCD : Determination of the cut-off value of serum alanine aminotransferase in patients with hepatitis C viremia. *J Clin Virology* 35 : 298-302, 2006
- 13) Perez RM, Ferreira AS, Medina-Pestana JO, Lanzoni VP, Silva AE, Ferraz ML : Is alanine aminotransferase a good marker of histologic hepatic damage in renal transplant patients with hepatitis C virus infection? *Clin Transplant* 19 : 622-625, 2005
- 14) Sterling RK, Syntal AJ, Luketic VA, Stravitz RT, King AL, Post AB, Scott Mills A, Contes MJ, Shiffman ML : Chronic Hepatitis C Infection in Patients With End Stage Disease : Characterization of Liver Histology and Viral Load in Patients Awaiting Renal Transplantation. *Am J Gastroenterol* 94 : 3576-3582, 1999
- 15) Trevizoli JE, Menezes RP, Velasco LFR, Amorim R, Carvaiho MB, Mendes LS, Neto CJ, Des Macedo JR, Assis Rocha Neves F : Hepatitis C is less aggressive in hemodialysis patients than in nonuremic patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 3 : 1385-1390, 2008
- 16) Salama G, Rostaing L, Sandres K, Izopet J : Hepatitis C virus infection in French hemodialysis units : a multicenter study. *J Med Virol* 61 : 44-51, 2000
- 17) Sabry AA, Sobh MA, Irving WL, Grabowska A, Wagner BE, Fox S, Kubesia G, El Nahas AM : A comprehensive study of the association between hepatitis C virus and Glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 17 : 239-245, 2002
- 18) Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CB, Hartwell P, Causer W, Corey L, Wener MH, Aippers CE, Willson R : Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Eng J Med* 328 : 465-470, 1993
- 19) Ohta S, Yokoyama H, Furuichi K, Segawa C, Hisada Y, Wada T, Takasawa K, Kobayashi K : Clinicopathologic feature of glomerular lesion associated with hepatitis C virus infection in Japan. *Clin Exp Nephrol* 1 : 216-224, 1997
- 20) Kamar N, Izopet J, Alric L, Guilbeaud-Frugier C, Rostaing L : Hepatitis C virus-related kidney disease : an overview. *Clin Nephrol* 69 : 149-160, 2008
- 21) Perico N, Cattaneo D, Bikbov B, Ramuzzi G : Hepatitis C infection and chronic renal diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 4 : 207-220, 2009
- 22) Darcia-Valdecases J, Baml C, Garcia F, Cerazo S, Umana WO, Albertini BV, Kimmei PL : Epidemiology of hepatitis C virus infection in patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 5 : 186-192, 1994
- 23) Lemos LB, Perez RM, Lemos MM, Draibe SA, Silva IS, Silva AE, Ferraz ML : Hepatitis C among predialysis patients : Prevalence and characteristic in a large Cohort of patients. *Nephron Clin Pract* 108 : c135-c140, 2008
- 24) Ocak S, Duran N, Kaya N, Emir I : Seroprevalence of hepatitis C in patients with type 2 diabetes mellitus and non-diabetic on hemodialysis. *J Clin Pract* 60 : 670-674, 2006

- 25) Soma J, Saito T, Taguma Y, Chiba S, Sato H, Sugimura K, Ogawa S, Ito S : High prevalence and adverse effect of hepatitis C virus infection in type II diabetic-related nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 11 : 690-699, 2000
- 26) Iwasa Y, Otsubo S, Sugi O, Sato K, Asamiya Y, Eguchi A, Iwasaki T, Matuda N, Kikuchi K, Ikebe N, Miwa N, Kimata N, Uchida K, Uchida S, Nitta K, Akiba T : Patterns in the prevalence of hepatitis C virus infection at the start of hemodialysis in Japan. *Clin Exp Nephrol* 12 : 53-57, 2008
- 27) Bergman S, Accortt N, Tumer A, Glaze J : Hepatitis C infection is acquired pre-ESRD. *Am J Kidney Dis* 45 : 684-689, 2005
- 28) Fissell RB, Bergg-Gresham JL, Woods JD, Jadouel M, Gillespie B, Hedderwick SA, Rayner HC, Greenwood RN, Akiba T, Young EW : Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion on hemodialysis units from three continents : The DOPPS. *Kidney Int* 65 : 2335-2342, 2004
- 29) Izopet J, Sanders-Sauno K, Kamar N, Salama N, Dubois M, Pasquier C, Rostaing L : Incidence of HCV infection in French hemodialysis units : A prospective study. *J Med Virol* 77 : 70-76, 2005
- 30) Sypsa V, Psychogiou M, Katsoulidou A, Skoutelis G, Moutafis S, Hadlikonstantinou V, Kakavas J, Kalapothaki V, Boleites J, Hatzakis A : Incidence and patterns of hepatitis C virus seroconversion in a cohort of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 45 : 334-346, 2005
- 31) Hoofnagle JH : Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 36 : S21-S29, 2002
- 32) Kumagai J, Komiya Y, Tanaka J, Katayama J, Tatsukawa Y, Yorioka N, Miyakawa Y, Yoshizawa H : Hepatitis C virus infection in 2744 hemodialysis patients followed regularly at nine centers in Hiroshima during November 1999 through February 2003. *J Med Virol* 76 : 498-502, 2005
- 33) Fabrizi F, Lungi G, Guarnori I, Raffaele L, Crepardi M, Pagona A, Locatelli F : Incidence of seroconversion for hepatitis C virus in chronic haemodialysis patients : a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 9 : 1611-1615, 1994
- 34) KDIGO : KDIGO Clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int* 73(Suppl 109) : S10-S19, 2008
- 35) Hanuka N, Sikuler D, Tovbin D, Mostoslavsky M, Hausman M, Orgel M, Yaari A, Shemer-Avni Y : Hepatitis C virus infection in renal failure patients in the absence of anti-hepatitis C virus antibodies. *J Viral Hepat* 9 : 141-145, 2002
- 36) Takeuchi T, Katsume A, Tanaka T, Abe A, Inoue K, Koyahara K, Kawaguchi R, Tanaka S, Kohara M : Real-time detection system for quantification of hepatitis C virus genome. *Gastroenterol* 116 : 636-642, 1999
- 37) Chevaliez S, Pawlotsky JM : Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. *Int J Med Sci* 3 : 35-40, 2006
- 38) Courouce AM, LeMarrec N, Bouchardeau F, Razer A, Maniez M, Laperche S, Simon N : Efficacy of HCV core antigen detection during the preserconversion period. *Transfusion* 40 : 1193-1220, 2000
- 39) Bouzgarrou N, Fodha I, Orthman SB, Achour A, Grattard F, Trabelsi A, Pozzetto B : Evaluation of a total core antigen assay for the diagnosis of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *J Med Virol* 77 : 502-508, 2005

参考資料

- 1) 泉 並木 編 : C 型・B 型肝炎, 肝癌の診療. 南江堂, 東京, 2008
- 2) 日本肝臓学会 編 : 慢性肝炎の治療ガイド 2008. 文光堂, 東京, 2008
- 3) 日本消化器病学会関連研究会 肝臓機能研究会 編. 肝炎ウイルスマーカー・肝機能検査法の選択基準. 文光堂, 2007
- 4) 厚生労働省科学特別研究事業「C 型肝炎の診療ガイドライン策定について」に関する研究班. C 型肝炎診療ガイドライン. 医学書院, 2007
- 5) KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Evaluation and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 73(Suppl 109) : S10-S19, 2008
- 6) 日本透析医学会統計調査委員会 編 : わが国の慢性透析療法の現況. 2008 年 12 月 31 日
- 7) 平成 19 年度厚生労働省科学研究費補助金 (肝炎等克服 1 緊急対策研究事業) 透析施設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 20 年
- 8) 厚生労働省科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策事業. 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究. 平成 19 年度総括研究報告書 分担研究報告書. 2008 年 3 月