

学 位 論 文 題 名

血液透析患者におけるC型肝炎ウイルス感染の検討

学位論文内容の要旨

（目的）

血液透析(HD)患者では、高率にC型肝炎ウイルス（HCV）の感染が報告されているが、感染経路やHCV抗体陽性HD患者の臨床像については明らかではない。著者らはこれらの点を明らかにするため、多数のHD患者の血清HCV関連マーカーの検出率、血液生化学的所見を健康診断（健診）受診者と対比して検討した。併せて、HD患者のHCV-RNA量と alanine aminotransferase(ALT)との相関、透析前後でのHCV-RNA量の変化についても検討した。

（対象）

10透析施設の血液透析患者584例(男性 378例,女性206例)を対象とした。平均年齢は52.9歳、平均透析期間は91.2月で、輸血歴を有する患者は41.3%であった。透析期間は3群(Group I：5年未満、Group II：5年以上10年未満、Group III：10年以上)に分けて検討した。対照は某施設の健診受診者1,442例(男性962例、女性480例、平均年齢50.1歳、輸血歴の有る率8.3%)とした。

（方法）

(1)HCV-RNAの測定：

患者血清からAGPC法にてRNAを抽出した後、逆転写を行いc-DNAを合成し、two stage RT-PCRを行った。1st PCRでは40cycle施行し、2nd PCRは25cycle施行した。PCR産物はアガロースゲルで電気泳動後、エチジウムブロマイドにて染色を行い、紫外線下に観察し、目的のサイズのbandを認めるものをHCV-RNA陽性と判定した。

(2)HCV genotype の測定：

Okamotoらに準じcore領域に4種類のtype specific primerを設定しRT-PCRを行い、電気泳動後、得られたPCR産物のサイズからI, II, III, IV型に分類した。

(3)HCV-RNAの半定量：

HD患者20例とC型慢性肝疾患16例の血清中HCV-RNA量をend point dilution法にて半定量した。原血清をHCV-RNA陰性血清で1:10倍～1:10⁶倍に希釈し、RT-PCRを施行した。HCV-RNA量はHCV-RNA陽性と判定される最高希釈倍率で表示した。

(4)血液透析前後のHCV-RNA量とALT値：

血液透析がHCV-RNA量とALT値に及ぼす影響を検討するためHD患者4例については透析前・後の血漿のHCV-RNA量とALT値の変化と、透析排液中のHCV-RNAとALTの有無を測定した。

(成績)

(1) 施設別の背景因子とHCVマーカー陽性率：

施設間でHCV抗体陽性率は0～41.2%、HCV-RNA陽性率は0～27.9%と差がみられた。HCVマーカー陽性率が高い施設では輸血歴の有る率が高い傾向にあった。

(2) HD患者におけるHCVマーカー陽性率：

HD患者ではHCV抗体陽性率22.0%、HCV-RNA陽性率12.3%で、健診受診者の2.1%、1.5%に比較し有意に高率であった。輸血歴を有する群で、HD患者のHCV抗体陽性率39.8%、HCV-RNA陽性率22.0%であり、健診受診者ではそれぞれ6.7%、5.8%であった。輸血歴の無い群では、HD患者のHCV抗体陽性率9.6%、HCV-RNA陽性率5.5%、健診受診者ではそれぞれ1.7%、1.1%と、輸血歴の有無に関わらずHCVマーカー陽性率はHD患者で有意に高率であった。HCV抗体陽性例中のHCV-RNA陽性率は、HD患者55.8%、健診受診者70%とHD患者で低率であった。

(3) 透析期間別の背景因子とHCVマーカー陽性率：

透析期間が長期になるにつれ、輸血歴は高率となりHCV抗体、HCV-RNA陽性率は高率となる傾向にあった。輸血歴の有無別に検討しても同様の結果であった。

(4) HCV-RNA陽性例のHCVgenotypeの分布：

HD患者で特徴的なgenotypeの分布はみられなかった。

(5) HD患者と慢性HCV感染におけるHCV-RNA量とALT値の相関

HD患者と慢性HCV感染例においてHCV-RNA量とALT値の間に正の相関が認められた。相関係数は、それぞれ $r=0.603$, $r=0.626$ ($p<0.01$)であった。

(6) 透析前後でのHCV-RNA量：

検索した4例全例で血漿HCV-RNA量は、透析の後では前の1/10に減少し、透析排液にHCV-RNAが検出された。ALT値は透析前後で差は見られず、透析排液中のALT値は全例測定感度以下であった。

(7) HCVマーカー別のALT値異常率：

HD患者ではALT値が異常を示す頻度は、HCVマーカー陽性例で有意に高率であった。HD患者と健診受診者のHCV-RNA陽性例のALT値が異常を示す率は、HD患者で低率であった。

(考按)

HD患者のHCV抗体、HCV-RNA陽性率は、健診受診者比較して有意に高率であり、HD患者はHCV感染のhigh risk groupと考えられた。

HD患者のHCVの主な感染経路は頻回にわたる輸血がであることが示唆されたが、輸血歴の無い群でもHD患者のHCV抗体、HCV-RNA陽性率は、輸血歴の無い健診受診者に比較して有意に高率であり、透析期間が5年以上と長期になると高率となることから、輸血以外の感染経路の存在する可能性が示唆された。この経路として輸血によるHCV感染者の多い治療環境での水平感染、過去の医療機器の消毒上の問題などが考えられた。

HD患者のALT異常率はHCVマーカー陰性群より陽性群で高率であり、HD患者の肝機能障害の主な原因はHCV感染によると考えられた。

透析の前後でHCV-RNA量を測定すると透析後では前より約1/10に減少しており、透析排液からもHCVが検出されることから、透析の過程で血中からHCVが一部排除されると考えられた。また、HD患者とC型慢性肝疾患とで、HCV-RNA量とALT値には正の相関が認められる事実より、HD患者のHCV抗体陽性例におけるHCV-RNA陽性率が低いこと、およびHCV-RNA陽性例でALT異常率が低いことに、透析によるHCV排除の関与している可能性が示唆された。

(結語)

HD患者におけるHCV感染について健康診断受診者を対照に検討して以下の成績を得た。

(1) HD患者584例のHCV抗体陽性率は22%であり、その約半数でHCV-RNAが検出された。

(2) HCVの主な感染経路は、頻回、多量の輸血にあると考えられた。しかしHD患者では輸血歴の無い例でもHCVマーカー陽性率は健診受診者や透析期間の短い群に比較し高率であることから輸血以外の医療行為が原因となるHCV感染が示唆された。

(3) HD患者とC型慢性肝疾患例の、血中HCV-RNA量と血清ALT値には正の相関性が認められた。

(4) HD患者では健診受診者に比し、HCV抗体陽性例中のHCV-RNA陽性率が低率で、さらにHCVマーカー陽性例におけるALT異常率も低かった。これらの成績には、透析の過程でHCVの一部が排除されることが関与すると考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 川 上 義 和

副 査 教 授 皆 川 知 紀

副 査 教 授 細 川 真澄男

学 位 論 文 題 名

血液透析患者におけるC型肝炎ウイルス感染の検討

(目的)

血液透析(HD)患者では、高率にC型肝炎ウイルス(HCV)の感染を受けていることが報告されているが、HCVの感染経路やHCV抗体陽性のHD患者の臨床像については明らかではない。これらの点を明らかにするため、多数のHD患者の血清を対象として、HCV関連マーカーの検出率、血液生化学的所見を健康診断受診者と対比して検討した。

(対象)

10透析施設のHD患者584例(男性378例,女性206例)を対象とした。平均年齢は52.9歳、平均透析期間は91.2ヵ月で、輸血歴を有する患者は41.3%であった。

比較対照はHD患者と年齢、性別に差の無い健診受診者1,442例(輸血歴の有る率8.3%)とした。

(方法)

HCV-RNAの測定は、患者血清からAGPC法にてRNAを抽出した後、逆転写を行いcDNAを合成し、two stage RT-PCRを行った。

HCV-RNA量は、原血清をHCV-RNA陰性血清で10倍～10⁷倍に希釈し、RT-PCRを施行し、HCV-RNA陽性と判定される最高希釈倍率で表示した。

(成績、考案)

1.施設間でHCV抗体陽性率は0～41.2%、HCV-RNA陽性率は0～27.9%と差がみられた。HCVマーカー陽性率が高い施設では輸血歴の有する率が高い傾向にあった。

2.HD患者ではHCV抗体陽性率22.0%、HCV-RNA陽性率12.3%で、健診受診者の2.1%、1.5%に比較し有意に高率であった。HCV抗体陽性例中のHCV-RNAの陽性率は、HD患者55.8%、健診受診者70%とHD患者で低率であった。

3.輸血歴を有する群では、HD患者のHCV抗体陽性率は39.8%、HCV-RNA陽性率は22.0%であり、健診受診者ではそれぞれ6.7%、5.8%であった。輸血歴の無い群では、HD患者のHCV抗体陽性率は9.6%、HCV-RNA陽性率は5.5%であり、健診受診者ではそれぞれ1.7%、1.1%と、輸血歴の有無に関わらずHCVマーカー陽性率はHD患者で有

意に高率であり、HCV感染のhigh risk groupと考えられた。

4.透析期間が長期になるにつれ、輸血歴の有無にかかわらず、HCV-RNA陽性率は高率となった。したがってHD患者のHCVの主な感染経路は頻回の輸血であると考えたが、輸血以外の感染経路の存在も示唆された。この経路として輸血によるHCV感染者の多い治療環境での水平感染、過去の医療機器の消毒上の問題などが示唆された。

5.HD患者20例とC型慢性肝疾患16例の血清中HCV-RNA量を半定量し、血清ALT値との相関を検討し、HCV-RNA量とALT値の間には、正の相関が認められた。(r=0.603, r=0.626、p<0.01)。

6.血液透析が血中HCV-RNA量とALT値に及ぼす影響を検討するためHD患者4例については透析前・後の血漿のHCV-RNA量とALTの変化と、透析排液中のHCV-RNAとALTを測定した。検索した4例全例で血漿中HCV-RNA量は、透析後ではその前の約1/10に減少し、透析排液にHCV-RNAが検出されることから、透析の過程で血中からHCVが一部排除されると示唆された。ALT値は透析前後で差は見られず、透析排液中のALT値は全例測定感度以下であった。

7.HD患者ではALT値異常率は、HCVマーカー陽性例で有意に高率であり、HD患者の肝機能障害の主な原因はHCV感染にあると考えられた。HD患者と健診受診者のHCV-RNA陽性例のALT異常率は、HD患者で低率であった。

HD患者とC型慢性肝疾患とで、HCV-RNA量とALT値には正の相関が認められる事実より、HD患者のHCV-RNA陽性例でALT異常率が低いことに、透析によるHCVの排除の関与している可能性が示唆された。

(結語)

HD患者におけるHCV感染について健康診断受診者を対照に検討して以下の成績を得た。

(1) HD患者584例のHCV抗体陽性率は22%であり、その約半数でHCV-RNAが検出された。

(2) HCVの主な感染経路は、頻回、多量の輸血にあると考えられた。しかしHD患者では輸血歴の無い例でもHCVマーカー陽性率は健診受診者や透析期間の短い群に比較し高率であることから輸血以外の医療行為が原因となるHCV感染が示唆された。

(3) HD患者とC型慢性肝疾患例の、血中HCV-RNA量と血清ALT値には正の相関が認められた。

(4) HD患者では健診受診者に比し、HCV抗体陽性例中のHCV-RNA陽性率が低率で、さらにHCVマーカー陽性例におけるALT異常率も低かった。これらの成績には、透析の過程でHCVの一部が排除されることの関与が示唆された。