当院の血液透析患者 HCV 感染者の治療と今後の展望

宮崎 良一 宮城 恭子 川村 里佳
藤田記念病院内科

キーワード：血液透析患者，HCV 感染，治療

〈要旨〉

血液透析患者の C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体陽性率は、献血や検診等における陽性率よりも高いことが知られている。また HCV 感染を有する血液透析患者の予後は肝臓関連疾患だけでなく心血管系の死亡も多く、その感染は予後不良の因子と報告されている。当院では、2009 年 5 月より血液透析患者でゲノタイプ 2a 型感染の 3 症例に PEG-IFN（Peg-interferon）単独療法を行い全例 SVR（sustained virological response）24 に達した。次に 2014 年 10 月よりゲノタイプ 1b 型感染の 18 症例に daclatasvir/asunaprevir（DCV/ASV）の併用療法を行い 17 例が SVR12 に達した。DCV/ASV で SVR12 に達せず、8 週目に Breakthrough した症例はその後 Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir 併用療法で SVR12 に達した。SVR12 に達した後 3 症例が死亡した。うち 2 症例は心血管系合併症で死亡、1 例は肝不全で死亡した。2009 年以降、死亡した HCV 感染者は 13 例であった。このような取り組みにより 2014 年 6 月には当院では HCV 感染者はいなくなり HCV 感染治療に成功した。今後 HCV 感染の全血液透析患者は治療されるべきと考察した。

Treatment of hepatitis C virus infections in hemodialysis patients at our hospital and future prospects

Ryoichi Miyazaki, Kyoko Miyagi, Rika Kawamura
Fujita Memorial Hospital, Internal Medicine

Keywords: hemodialysis patients, HCV infection, treatment

〈Abstract〉

The prevalence of hepatitis C virus (HCV) infections is higher in hemodialysis patients than in the general population. The prognosis of HCV-infected hemodialysis patients is poor as they frequently develop hepatic and/or cardiovascular disease. At our hospital, since May 2009 we have treated three HCV genotype 2a-infected hemodialysis patients with pegylated interferon (PEG-IFN) monotherapy. All three patients achieved sustained virological responses at 24 weeks (SVR24). Since October 2014, we have treated 18 HCV genotype 1b-infected hemodialysis patients with daclatasvir plus asunaprevir (DCV/ASV). Seventeen of the 18 patients achieved SVR12. The patient who did not achieve SVR12 displayed a breakthrough at 8 weeks. This patient was treated with paritaprevir/ritonavir/ombitasvir and then achieved SVR12. After SVR12 had been achieved, three patients died. Two of the patients died from cardiovascular events, and the other died due to hepatic failure. Since 2009, 13 patients have died. We successfully treated HCV-infected hemodialysis patients at our hospital. From now on, we consider that almost all hemodialysis patients that develop HCV infections should be treated with anti-viral agents.

緒 言

血液透析患者では献血や検診における C 型肝炎ウイ

ルス（hepatitis C virus: HCV）抗体陽性率に比し、その陽性率が高値であることが知られている^{1,2)}。この HCV 持続感染は、肝臓関連疾患（肝不全、肝硬変症に伴う消化管出血・悪液質、肝細胞癌）により死亡率を

宮崎 良一 藤田記念病院内科 〒910-0004 福井県福井市宝永 4-15-7

Ryoichi Miyazaki Tel: 0776-21-1277 Fax: 0776-24-2117

〔受付日：2016 年 11 月 7 日，受理日：2017 年 2 月 17 日〕

表 1 対象の年齢, 性, 透析歴, 原疾患, インターフェロン治療歴

症例	年齢 (歳)	性	透析歴 (月)	原疾患	インターフェロン治療歴
1	56	男	5	2 型糖尿病	あり
2	58	女	156	IgA 腎症	あり
3	63	男	1	2 型糖尿病	あり
4	74	男	465	慢性糸球体腎炎	あり
5	64	男	208	慢性糸球体腎炎	あり
6	62	女	391	慢性糸球体腎炎	あり
7	73	女	384	不明	あり
8	59	男	371	IgA 腎症	あり
9	66	男	242	I 型糖尿病	あり
10	70	女	102	慢性糸球体腎炎	あり
11	78	男	21	2 型糖尿病	なし
12	70	男	10	2 型糖尿病	なし
13	63	男	2	2 型糖尿病	なし
14	66	男	472	慢性糸球体腎炎	なし
15	69	男	220	2 型糖尿病	なし
16	72	女	102	2 型糖尿病	なし
17	76	男	43	慢性糸球体腎炎	なし
18	72	男	2	2 型糖尿病	なし
19	75	男	76	慢性糸球体腎炎	なし
20	72	女	12	2 型糖尿病	なし
21	67	男	1	慢性糸球体腎炎	なし

高めるだけでなく, 心血管系合併症による生存率の低下を招いている^{3~5)}. またその持続感染は針刺し事故などの病院感染対策上も問題となっている. 従来血液透析患者 HCV 感染に対しては PEG-IFN (Polyethyleneglycol-Interferon) 単独療法^{6,7)}が行われていたが, 近年 IFN を使用しない DAA (direct acting antivirals) が登場し, 血液透析患者でもその有用性が報告されている. 今回われわれは, 当院血液透析患者の HCV 感染治療の徹底を目指して, ゲノタイプ 2a の患者には PEG-INF 単独療法をゲノタイプ 1b の患者には DAA を投与し, 最終的に血液透析患者での HCV-RNA 陽性者がいなくなったので, 今後の展望も含め報告する.

I. 対象・方法

1. 対 象

当院の血液透析患者 234 人に対し血算, 肝機能検査, HCV 抗体, HCV-RNA, RNA 陽性者はゲノタイプを測定, また DAA 投与予定者は NS5A 領域の HCV 薬剤耐性遺伝子変異を調べた. HCV-RNA 陽性の 21 人に対し下記の治療を行った. 21 人の背景と治療開始前の臨床検査を表 1 と表 2 に示した. 年齢は 67.9 ± 6.0 歳と高齢者が多かった. 男女比は 15:6 であった. 透析歴は 1~472 か月. 検査成績では HCV ゲノタイプ 2a が 3 人, 1b が 18 人であった. HCV-RNA のウイルス量は $4.7 \pm 1.1 \text{ Log}_{10} \text{ IU/mL}$ で 5 以上を高値とすると高値例は 9/21 例であった. 血小板数は $15.1 \pm 6.3 \text{ 万}/\mu\text{L}$

で 10 万以下は 4/21 例でこの 4 例はいずれも脳症と腹水貯留は認めず, Child-Pugh 分類の A 分類であった. 総 bilirubin 値は全例正常値であった. 血清 Alb 値は $3.6 \pm 0.3 \text{ g/dL}$ で 3.5 g/dL 以下は 8/21 例であった. 透析患者は低栄養状態の症例が多く, 日本透析医学会の集計でも血清 Alb の全体の値は $3.71 \pm 0.36 \text{ g/dL}$ と低値である⁸⁾. PT 値はワーファリンコントロール例以外で異常値を示す症例はなかった.

2. 方 法

以下ゲノタイプに従い治療を開始した.

1) HCV ゲノタイプ 2a に対する治療 (n=3)

PEG-IFN 45 μg ~90 μg /週を 8~24 週投与した.

PEG-IFN は HCV 感染に対し, すでに確立した治療法であったため治療前には, 口頭で治療目的とその副作用について 3 例全例に説明した. なおゲノタイプ 2b の患者はいなかった.

2) HCV ゲノタイプ 1b に対する治療 (n=18)

治療前に NS5A 領域の薬剤耐性変異 (L31, Y93) を検索した. 全例 daclatasvir 60 mg/日と asnaprevir 200 mg/日を 4~24 週経口投与した. 18 例中 16 例は 24 週の治療完遂できたが, 1 例は副作用のため 4 週で投与を中止し, 他の 1 例は 9 週目より breakthrough をきたし, 同 2 剤を中止し, その後 paritaprevir (PTV) 150 mg/日と ritonavir (RTV) 100 mg/日と ombitasvir (OBV) 25 mg/日を 12 週投与した. 治療前には書面でまだ確立していない治療法であることと予想される効果と副作用について 18 例全例に説明した. なおゲノタ

表 2 治療前の基礎データ

症例	HCV Genotype	HCV-RNA 量 (Log ₁₀ /mL)	HCV 薬剤 耐性変異 (NS5A 領域)	血小板数 (10 ⁴ /μL)	Bilirubin 値 (mg/dL)	血清 Alb 値 (g/dL)	PT (INR)
1	2a	4.3	なし	25.4	0.24	3.9	データなし
2	2a	2.1	L31 変異あり	3.7	0.23	3.8	データなし
3	2a	3.4	なし	14.0	0.29	3.1	データなし
4	1b	5.2	L31 変異あり	15.4	0.29	3.4	ワーファリン内服中
5	1b	4.2	なし	13.7	0.44	3.8	1.16
6	1b	5.4	なし	15.6	0.53	3.8	1.09
7	1b	6.1	なし	9.2	0.24	3.4	0.99
8	1b	4.8	なし	21.0	0.20	3.2	ワーファリン内服中
9	1b	2.9	なし	15.1	0.34	3.8	0.96
10	1b	5.8	なし	18.8	0.40	3.8	1.02
11	1b	5.5	なし	7.5	0.43	3.0	1.09
12	1b	4.6	なし	8.9	0.51	3.7	1.19
13	1b	3.9	なし	10.9	0.63	3.8	1.28
14	1b	4.5	L31 変異あり	11.3	0.42	3.4	1.08
15	1b	4.9	なし	15.4	0.45	3.3	0.88
16	1b	6.0	なし	29.4	0.44	3.6	1.09
17	1b	5.4	なし	11.4	0.49	3.8	1.12
18	1b	4.1	なし	27.0	0.33	2.9	0.89
19	1b	3.6	なし	13.3	0.38	3.8	0.96
20	1b	6.3	なし	14.8	0.50	4.2	1.16
21	1b	5.2	なし	14.4	0.38	3.6	0.95

イブ 1a の患者はいなかった。

以上本研究に関しては当院の倫理委員会で承認番号第 34 号にて承認を得た。

II. 結 果

1. ゲノタイプ 2a 症例

症例 3 は蕁麻疹の副作用のため 8 週目で治療を中止した。この症例も含め 3 症例とも SVR24 (治療終了後 24 週時点の sustained virological response) に達し、1 例 (症例 1) はその後生体腎移植を受けた。症例 1 と 3 はほかに大きな合併症はなく、症例 2 は慢性心不全のため在宅酸素療法中であるが、発作性心房細動に対する Ablation 後は酸素化の改善があり在宅酸素離脱を検討中である。蕁麻疹以外の有害事象は 1 例で血小板と好中球減少を認め PEG-IFN 量を 90 μg/週から 45 μg/週に減量した。

2. ゲノタイプ 1b 症例

DCV/ASV による治療は当初 IFN 治療が成功しなかった例もしくは IFN 治療が適さない症例に限られていた。このため本治療を行う前に 9 例に対し IFN 治療を行ったが、7 例は発熱で 2 例は HCV-RNA 量の低下を認めず IFN を中止した。また薬剤耐性変異に関しては、L31 変異を 3 症例に認めたが Y93 変異を示す症例はなかった (表 2)。この L31 変異を有する 3 症例を

含め、18 例中 17 例が SVR12 に達した (図 1)。DCV/ASV 投与 8 週目に breakthrough した 1 症例 (症例 20) は、L31, Y93, D168 変異がないことを確認後、PTV/RTV/OBV 配合剤投与に切り替えその後 SVR12 に達した。SVR12 に達した後 3 症例 (症例 7, 10, 11) が死亡した。症例 7 は非閉塞性腸管動脈狭窄症で、症例 10 は大動脈弁狭窄症に対する大動脈弁置換術後の低心機能で死亡した。症例 11 は悪液質から肝不全となり死亡。また DCV/ASV 投与中の有害事象は 9/18 例に認めたが、それによる中止は 1 例のみであった (症例 19)。症例 7 は本剤内服前より認めていた発作性心房細動を認めた。症例 5, 11 は一過性の下痢、症例 10 は嘔気を認めたがいずれも対症療法で改善した。症例 11 と 13 は肺炎に罹患し入院加療をした。症例 15 は治療 9 週目に腹部 CT 検査で肝細胞癌を認めたが、治療終了後に基幹病院にて肝動脈化学塞栓術 (transcatheter arterial chemoembolization: TACE) 治療を受けた。症例 16 は左大腿骨転子部骨折で骨接合術を受けた。症例 18 は肝障害を認めたが肝庇護剤投与で改善したがその後脳出血に罹患した。症例 19 は高度な食思不振で投与 4 週目で内服を中止した。以上 DCV/ASV 投与と関連したと考えられる有害事象は 5 症例であり、このうち重篤で投与中止に至ったものは症例 19 の高度な食思不振のみであった (表 3)。また 2009 年以降、死亡した HCV 感染血液透析患者は 14 例であり、その死

図 1 DCV/ASV 治療後の HCV-RNA 量の推移

表 3 DCV/ASV の有害事象

症例	事象	発生時期	因果関係	転帰
7	発作性心房細動	14 週目	なし	治癒
5, 11	下痢	1 週目	あり	治癒
10	嘔気	8 週目	あり	改善
11	肺炎	8 週目	なし	治癒
13	発熱/肺炎	12 週目	なし	治癒
6, 7, 8, 9, 12, 14, 17	なし	—	—	—
15	肝細胞癌	9 週目	なし	TACE 治療実施
16	左大腿骨頸部骨折	8 週目	なし	治癒
	肝障害	6 週目	あり	治癒
18	貧血の進行	9 週目	なし	軽快
	脳出血	18 週目	なし	軽快
19	高度の食思不振	直後	あり	薬剤中止で治癒

TACE, 肝動脈化学塞栓療法

因は肝不全が1人, 肝細胞癌が3人, 甲状腺癌が1人, 心血管系疾患が7人, 敗血症が2人であった。

以上の IFN と DAA による治療により当院では HCV-RNA 陽性の血液透析患者は 2016 年 5 月の時点でなくなり当院での HCV 感染は終了した (図 2)。

Ⅲ. 考 察

HCV 感染は血液透析患者で多く, 献血や検診における HCV 抗体陽性率が 1~2% であるのに対し約 9.8% (内 HCV コア抗原陽性率は 6.5%) と高値を示すことが報告されている^{1,9)}。これは献血の HCV スクリーニングされていない ESA 製剤登場前の血液透析患者への輸血が主因と考えるが, 透析歴が長くなるに従い HCV 抗体陽性率が高率となることより一部に病院感染があると考えられ^{1,10)}, HCV 抗体陽性者は病院感染上注意すべき患者群である。またきわめて少ないが針

刺し事故による HCV 感染も報告されている¹¹⁾。また HCV 感染患者は腎障害をきたしやすく, その感染は血液透析へ移行する独立した危険因子と考えられている^{12,13)}。わが国のガイドラインでは HCV 感染患者はベッドを固定することが義務づけられており¹⁴⁾, 透析ベッド管理上も問題となっている。また HCV 抗体陽性の血液透析患者は予後不良で¹⁵⁾, 肝臓関連疾患での死亡が多いことがわかっており^{9,13)}, さらに心血管系合併症での死亡も多いことが多数報告されている^{3~4,9)}。一般患者では IFN 治療で SVR に達した後, 生命予後の改善が認められることはよく知られている¹⁶⁾。しかし血液透析患者での同様の報告はない。また DAA 治療は歴史が浅く, DAA による SVR 後の予後の改善効果については一般患者も血液透析患者も報告がなく, 今後の経過観察が必要である。

従来 HCV 感染の治療は IFN ベースによる治療が基本であった^{6,7)}。透析患者ではリバビリンが禁忌である

図 2 当院の 2016 年 5 月時点での血液透析患者 HCV 感染治療状況
PEG-IFN: Polyethyleneglycol-Interferon, *太字下線が今回の治療対象患者

ため Kikuchi ら¹⁷⁾は REACH 研究で 48 週の PEG-IFN 単独療法の結果を報告している。その結果は全体としての SVR24 率は $22/56=39\%$ でゲノタイプ 1 型では $12/41=29\%$, ゲノタイプ 2 型では $10/15=67\%$ であった。また SVR24 に達する治療前の HCV-RNA 量のカットオフ値に関して, ゲノタイプ 1 型は $<5.7 \log \text{ IU/mL}$, ゲノタイプ 2 型は $<6.5 \log \text{ IU/mL}$ としている。また有害事象での治療中止率は $14/56=25\%$ と高率であった。われわれが今回 PEG-INF 単独で治療したゲノタイプ 2 型の 3 症例はいずれも治療前の HCV-RNA 量が少なかったため少量でかつ短期の治療でも 3 症例とも SVR に達した。しかしそのうち 2 症例での有害事象は比較的高度であった。

IFN フリーの DAA 治療は, 非透析患者では劇的な効果を示しておりその SVR12~SVR24 率は $84.7\sim 100\%$ ときわめて高率であり^{18~20)}, IFN と比し有害事象は少なく肝硬変症例や高齢者でもその SVR 率が低下することはないと報告されている。しかし血液透析患者での DAA の治療の報告はきわめて少なく, 本邦ではいずれも DCV/ASV での結果でわれわれの報告のほか 2 報を認めるのみである^{21~23)}。しかしわれわれの症例を含めて, その治療成績はきわめて良好で SVR12 率は $94\sim 100\%$ であり有害事象も肝障害例が多く, いずれも本剤の中止で肝機能は正常化している。海外では Elbasvir/Grazoprevir でもきわめて良好な成績が示されている²⁴⁾。今回われわれの症例には 3 例 L31 変異を認めたが, この 3 例とも SVR12 に達している。Suda ら²²⁾も 21 例中 3 例に Y93 変異を認めている

がこの 3 例とも SVR12 に達した。非血液透析患者では NS5A 領域に薬剤耐性変異を認める症例では DCV/ASV で SVR に達する症例が少ないことがわかっており¹⁸⁾, このような症例では DCA/ASV 投与は推奨されていない²⁵⁾。血液透析患者では NS5A 領域に薬剤耐性変異を認めても DCA/ASV が有効な可能性があるが, もし DCA/ASV で効果がなければ, その次の DAA でレスキューされる補償がなく, 現時点では NS5A 領域に薬剤耐性変異を認める症例への DCV/ASV 投与は控えるべきと考える。DAA は比較的有害事象が少ないが, DCV/ASV では肝障害が問題であり, その程度が高度であれば治療を中止するか ASV を減量する必要がある。また DAA の中には Sofosbuvir のように腎排泄性の薬剤²⁶⁾があり, このような薬剤は血液透析患者には禁忌である(表 4)。DCV/ASV 両剤はともに肝排泄性であり²⁷⁾, 透析患者では本邦では第 1 選択薬である²⁵⁾。また DAA はさまざまな薬剤との相互作用が知られておりその知識も重要である。DCV/ASV ではマクロライド系薬剤, 抗真菌剤, リファンピシン, HIV 治療薬の多く, ジルチアゼム, ベラパミル, シクロスポリン, 抗てんかん薬の一部など薬剤が併用禁忌である^{25,28)}。また IFN は有害事象が多く今後は透析患者でも DAA 治療主体となると思われるが, ゲノタイプ 2 型に安全かつ有効な DAA が登場しておらず, 今後の進歩に期待したい²⁹⁾。

今回われわれはゲノタイプ 2a 型患者には PEG-INF を投与し, ゲノタイプ 1b 型患者には DAA (主として DCV/ASV) を投与し, 2016 年 4 月の時点で当院の血

表 4 DAA の腎障害あるいは肝障害時と投与量の調節

Drug	Inhibition	Induction	Substrate	Renal Impairment	Hepatic Impairment
Asunaprevir	Moderate inhibitor of CYP2D6	Weak inhibitor of CYP3A4 and P-gp	Substrate of CYP3A4, P-gp, and OATP1B1	No adjustment needed	Should likely be avoided in patients with CTP class B or C disease
Daclatasvir	Moderate inhibitor of P-gp and OATP	NA	Substrate of CYP3A and P-gp	No adjustment needed	No adjustment needed
Ledipasvir	Mild inhibitor of P-gp, BCRP	NA	Substrate of P-gp	No adjustment needed	No adjustment needed
Paritaprevir, ritonavir, and ombitasvir plus dasabuvir	Inhibitor of CYP3A4, CYP2D6, P-gp, OATP, and BCRP	Inhibitor of CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, and CYP2C19 (based on ritonavir pharmacokinetics)	Substrate of CYP3A4, CYP2C8, and CYP2D6	Likely no adjustment needed	Not recommended in patients with CTP class B disease, and contraindicated in patients with CTP class C disease
Simeprevir	Mild inhibitor of intestinal CYP3A and CYP1A2; mild inhibitor of OATP and P-gp	NA	Substrate of CYP3A	No adjustment needed	Should be used with caution in patients with CTP class B or C disease
Sofosbuvir	NA	NA	Substrate of P-gp	Not recommended if GFR < 30 mL/min/1.73m ²	No adjustment needed

BCRP: breast cancer resistance protein, CTP: Child-Turcotte-Pugh, CYP: cytochrome P450, DAA: direct-acting antiviral drugs, GFR: glomerular filtration rate, NA: not available, OATP: organic anion-transporting polypeptide, P-gp: P-glycoprotein. Adapted from Hill L.²⁶⁾

液透析患者で HCV-RNA 陽性者はいなくなり HCV 感染治療に成功した。今後どのような患者を治療すべきかに関しては AASLD/IDSA でのガイドラインでは肝疾患以外での生命予後が限られている患者以外すべての HCV 感染の人が対象とされている³⁰⁾。また日本肝臓学会の最新のガイドラインでは choric kidney disease (CKD) 患者、透析患者においては積極的に抗ウイルス治療を行うべきであると記載されて²⁵⁾おり、今後このような症例に積極的な治療が必要と考察した。

結 語

HCV 感染血液透析患者に対しゲノタイプ 2 型には PEG-INF を投与、ゲノタイプ 1 型には DCV/ASV を主体とした DAA を投与し全例 SVR に達し HCV 感染撲滅に成功した。今後全国的な取り組みに期待したい。

なお、本論文の要旨は第 61 回日本透析医学会学術集会・総会（2016 年 6 月、大阪）にて発表した。

当院倫理委員会の承認番号：第 34 号

利益相反：宮崎良一はブリストル・マイヤーズ スクイブ社より講演料。宮城恭子と川村里佳は申告すべきものなし。

謝辞：本論文の校閲と助言をいただきました福井県済生会病院肝臓専門医の野ツ俣和夫先生に深謝いたします。

文献

- 1) 中井滋, 政金生人, 重松隆, 他. わが国の慢性透析療法の現況 (2007 年 12 月 31 日現在). 透析会誌 2009; 42: 1-45.
- 2) Kwon E, Cho JH, Jang HM, et al. Differential Effect of Viral Hepatitis Infection on Mortality among Korean Maintenance Dialysis Patients: A Prospective Multi-center Cohort Study. PLoS One 2015; 10: e0135476.
- 3) 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 2000; 11: 1896-902.
- 4) Di Napoli A, Pezzotti P, Di Lallo D, et al. Epidemiology of hepatitis C virus among long-term dialysis patients: a 9-year study in an Italian region. Am J Kidney Dis 2006; 48: 629-37.
- 5) Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ, et al. Hepatitis C virus and death risk in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 1584-93.
- 6) Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Meta-analysis: interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 1071-81.
- 7) Fabrizi F, Dixit V, Messa P, et al. Interferon monotherapy of chronic hepatitis C in dialysis patients: meta-analysis of clinical trials. J Viral Hepat 2008; 15: 79-88.
- 8) わが国の慢性透析療法の現況 2012 年末の慢性透析患

- 者に関する基礎集計
<http://docs.jsdt.or.jp/overview/pdf2013/p032.pdf>
- 9) Ohsawa M, Kato K, Tanno K, et al. Seropositivity for anti-HCV core antigen is independently associated with increased all-cause, cardiovascular, and liver disease-related mortality in hemodialysis patients. *J Epidemiol* 2011; 21: 491-9.
 - 10) Marinaki S, Boletis JN, Sakellariou S, Delladetsima IK. Hepatitis C in hemodialysis patients. *World J Hepatol* 2015; 7: 548-58.
 - 11) 秋葉隆, 日台英雄, 川口良人, 他. 日本の慢性透析療法を行っている施設での院内感染防止の現況—院内感染防止に関する透析施設調査アンケートより. *透析会誌* 1995; 28: 847-56.
 - 12) Park H, Adeyemi A, Henry L, Stepanova M, Younossi Z. A meta-analytic assessment of the risk of chronic kidney disease in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2015; 22: 897-905.
 - 13) Chen YC, Lin HY, Li CY, Lee MS, Su YC. A nationwide cohort study suggests that hepatitis C virus infection is associated with increased risk of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014; 85: 1200-7.
 - 14) 透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン (四訂版).
http://www.touseki-kai.or.jp/htm/07_manual/doc/20150512_infection_guideline.
 - 15) Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Miller LG. Clinical characteristics and mortality in hepatitis C-positive haemodialysis patients: a population based study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1662-9.
 - 16) Smith-Palmer J, Cerri K, Valentine W. Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 19. doi: 10.1186/s12879-015-0748-8.
 - 17) Kikuchi K, Akiba T, Nitta K, et al. Multicenter study of pegylated interferon α -2a monotherapy for hepatitis C virus-infected patients on hemodialysis: REACH study. *Ther Apher Dial* 2014; 18: 603-11.
 - 18) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 2014; 59: 2083-91.
 - 19) Kumada H, Chayama K, Rodrigues L Jr, et al. Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. *Hepatology* 2015; 62: 1037-46.
 - 20) Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 645-53.
 - 21) Miyazaki R, Miyagi K. Effect and Safety of Daclatasvir-Asunaprevir Combination Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1b-Infected Patients on Hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2016; 20: 462-7.
 - 22) Suda G, Kudo M, Nagasaka A, et al. Efficacy and safety of daclatasvir and asunaprevir combination therapy in chronic hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2016; 51: 733-40.
 - 23) Toyoda H, Kumada T, Tada T, et al. Safety and efficacy of dual direct-acting antiviral therapy (daclatasvir and asunaprevir) for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients on hemodialysis. *J Gastroenterol* 2016; 51: 741-7.
 - 24) Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015; 386: 1537-45.
 - 25) C型肝炎治療ガイドライン (第5版) 2016年12月
http://www.jsh.or.jp/files/uploads/HCV_GL_ver5.2_final_Dec13.pdf
 - 26) Hill L. Hepatitis C Virus Direct-Acting Antiviral Drug Interactions and Use in Renal and Hepatic Impairment. *Top Antivir Med* 2015; 23: 92-6.
 - 27) Poole RM. Daclatasvir + Asunaprevir: First Global Approval. *Drugs* 2014; 74: 1559-71.
 - 28) Soriano V, Labarga P, Barreiro P, et al. Drug interactions with new hepatitis C oral drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11: 333-41.
 - 29) Asselah T, Boyer N, Saadoun D, Martinot-Peignoux M, Marcellin P. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. *Liver Int* 2016; 36(Suppl. 1): 47-57.
 - 30) AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015; 62: 932-54.