原 著

腎移植患者におけるC型肝炎ウイルス感染

安村 忠樹 中井 一郎 吉村 了勇 大森 吉弘
岡 隆 宏

京都府立医科大学第2外科

key words: 腎移植, C型肝炎, 肝機能障害, HCV 抗体

〈要旨〉

腎移植後に発症する慢性肝機能障害は、主にウイルス性肝炎によるものであり、高頻度に発症する。これに関連する死亡は、肝不全10例、肝不全と感染症の合併2例、肝不全と心筋梗塞の合併1例、肝癌4例の計17例で、移植腎生着中死亡49例のうち34.7%を占める。ウイルス性肝炎のうち、B型肝炎の比率は減少したが、C型肝炎は依然高率に発症する。そこで腎移植後における感染率、感染時期について検討した。移植腎生着中の198例のうち、HCV抗体陽性例は37例(18.7%)であり、HCV抗体のみ陽性であった34例中17例(50.0%)に遷延するALT異常を認めた。HCV抗体陽性例と陰性例との間で臨床経過を比較すると、陽性例では移植前、移植後ともに高率にALT異常を認めており、平均透析期間が有意に長く、輸血量も有意に多かった。また男女比、平均年齢、移植後の輸血量には差は認めなかった。移植前の輸血量および透析期間についてはHCV抗体陽性率との間に相関関係が認められた。移植時期別にHCV抗体陽性率を見ると、年次推移による変化は認めなかったが、透析導入時期別に見ると1991年以降の患者ではHCV抗体陽性率は急速に低下し0%となった。これらの結果より、腎移植患者におけるHCV感染は主に移植前の透析中あるいはそれ以前に起こっており、今後新たに透析に導入される患者におけるHCV抗体の陽性化は少ないと推測されるが、現在、HCV抗体陽性の腎移植希望者も多く、HCVに対する早急な対策が必要である。

Hepatitis C infection in renal transplant recipients

Tadaki Yasumura, Ichiro Nakai, Norio Yoshimura, Yoshihiro Ohmori, Takahiro Oka

Second Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

Kidney transplant recipients have a high incidence of chronic liver disease (CHD), which sometimes results in death. The causes of death in 17 (34.7%) of 49 kidney transplant recipients with a functioning graft were highly correlated with CHD, including hepatic failure in 10, hepatic failure with serious infection in 2, hepatic failure with myocardial infarction in one and hepatoma in 4. While the incidence of hepatitis B virus infection has been declining, the incidence of CHD has not decreased proportionately.

Hepatitis C virus (HCV) infection seems to be responsible for this. To determine the prevalence of antibodies to HCV (anti-HCV) using a second generation ELISA test, a retrospective study was performed on 198 kidney transplant recipients with a functioning graft. Three of the 198 recipients were positive for both anti-HCV and HBs antigen, 7 were HBs antigen-positive and anti-HCV-negative, 34 were positive for anti-HCV alone and 154 recipients were negative for both. A long-standing serum transaminase (ALT) abnormality occurred in all recipients positive for both anti-HCV and HBs antigen, and in 17 (50%) of 34 anti-HCV-positive recipients. The group of anti-HCV-positive recipients had been on hemodialysis significantly longer and had received a significantly higher number of blood transfusions prior to transplantation than the anti-HCV-negative recipients. There were no significant differences in age, sex or a number of blood transfusions after receiving the kidney graft. When the anti-HCV-positive rates in groups of recipients categorized according to year of institution of hemodialysis therapy were compared, no positive cases were found in the groups of recipients placed on hemodialysis therapy

安村 忠樹 京都府立医科大学第2外科 〒602 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町 465 (075-251-5111)

〔受付:平成6年4月7日, 受理:平成6年7月25日〕

since 1991. These findings show that viral transmission to anti-HCV-positive recipients mainly occurred while on hemodialysis therapy.

はじめに

腎移植後の肝機能障害は発症頻度が高く、中には肝硬変に進行し肝不全、消化管出血、肝癌などで致命的となる患者も少なくない。移植後の肝機能障害の原因は、免疫抑制剤などによる薬剤性のもの、脂肪肝、ヘモクロマトーシスなどの代謝性のもの、B型、C型肝炎ウイルス、サイトメガロウイルス (CMV) 感染などによるものがあるが、B型、C型肝炎ウイルスによるものが長期間遷延し、患者の予後を悪化させる。最近、C型肝炎ウイルス (HCV) 感染の指標として HCV 抗体や HCV-RNA などの測定が普及し、C型肝炎の実態が明らかになろうとしている。腎移植は輸血の機会が多い透析を基盤としているため、HCV 抗体陽性例の比率も高いと考えられる。そこで移植腎が生着中の症例を対象として、HCV 抗体陽性例の実態を把握し、肝機能障害との関連について retrospective に検討した。

対象症例

対象とした症例は、1970 年 4 月から 1993 年 12 月までに、京都府立医科大学第 2 外科で腎移植を行った 400 例中、現在移植腎が生着している 217 例 (54.2%, 生着期間 23 年～6 か月) である。これらの症例に対し、1992 年 8 月から HCV 第二世代抗体 (使用抗原：C-11、C-7、ELISA 法) を測定した。今回の検討では遠隔地に居住しているため他施設で管理されている 19 例を除き、198 例について検討した。

これら 198 例のうち男性は 134 例、女性 64 例、移植時平均年齢は 30.0±10.1 歳 (平均±標準偏差) 透析期間は平均 30.4±41.7 か月、移植前の輸血量は 3.76±4.68 単位 (1 単位：200 ml) であった。HLA の適合度は identical-sibling が 12 例、one haploidentical が 157 例、非血縁者間生体腎移植が 5 例、死体腎移植が 24 例である。また再移植例が 10 例含まれている。初期免疫抑制療法は、アザチオプリン (AZ) とプレドニゾロン (PSL) の併用が 58 例、シクロスポリン (CsA) と PSL の併用が 52 例、CsA、AZ、PSL の併用が 74 例、FK506 と PSL の併用が 4 例、RS61443 と CsA、PSL の併用が 5 例、ABO 式血液型不適合者間の腎移植のため CsA、AZ、PSL に加え、デオキシスパーガリン、抗リンパ球抗体を併用したものが 5 例である。平均生着期間は 95.9±68.9 か月、移植後現在までの輸血量 (凍結血漿を含む) は平均 1.42±5.80 単位であった。

結果

1. 腎移植後の肝臓関連疾患による死亡

図 1 腎移植後の死亡原因

表 1 HBs 抗原, HCV 抗体の陽性率と肝機能障害

HBs 抗原	HCV 抗体	症例数	肝障害			
			移植前	%	移植後	%
陽性	陽性	3 例	0 例	0%	3 例	100%
陽性	陰性	7 例	0 例	0%	3 例	42.9%
陰性	陽性	34 例	5 例	14.7%	17 例	50.0%
陰性	陰性	154 例	1 例	0.6%	3 例	1.9%

現在までに京都府立医科大学第 2 外科で移植を行った 400 例のうち、移植腎が生着中に死亡した 49 例の直接死亡原因を図 1 に示した。感染症が 14 例と最も多いが、このうち 2 例は基礎疾患として肝不全があり、この経過中に感染症で死亡した症例である。ついで肝不全が 10 例、悪性腫瘍 8 例であるが、悪性腫瘍中 4 例が肝癌 (HCV 抗体陽性 1 例) であった。また肝不全に心筋梗塞を合併した例が 1 例 (HCV 抗体陽性例) ある。このように肝機能障害に関連した死亡症例は 49 例中 17 例と 34.7% を占めており、肝機能障害は腎移植にとって重大な合併症といえる。

2. 移植腎生着例における ALT 異常と肝炎ウイルスマーカー

移植腎が生着している 217 例中、他施設管理の 19 例を除く 198 例における HBs 抗原、HCV 抗体の陰陽性の別と ALT 異常の有無を表 1 に示した。HBs 抗原陽性例は 10 例であるが、HCV 抗体もともに陽性であったものは 3 例で全例に、また HCV 抗体が陰性であった 7 例中 3 例 (42.9%) に ALT 異常が認められた。HBs 抗原陰性の 188 例中、HCV 抗体陽性例が 34 例で 17 例 (50%) に ALT 異常を認め、陰性であった 154 例では 3 例 (1.9%) に ALT 異常を認めたが、その原因は脂肪肝が 2 例、ヘモクロマトーシスが 1 例であった。

表 2 HCV 抗体陰性、陽性例の臨床経過

	HCV 抗体陰性		HCV 抗体陽性
移植前肝障害	1/154	p<0.001 #	5/34
移植後肝障害	3/154	p<0.001 #	17/34
男女比	107/47	NS#	20/14
平均年齢	30.2±10.4 歳	NS*	29.3±8.6 歳
平均透析期間※	23.6±29.6 か月	p<0.001 *	63.8±69.0 か月
生着期間※	99.7±67.6 か月	NS*	106.8±75.6 か月
移植前輸血量※	2.8±4.0 単位	p<0.001 *	8.3±5.3 単位
移植後輸血量※	1.0±2.5 単位	NS*	3.1±6.3 単位

※再移植例 10 例除外（陰性/陽性：147/31）

χ^2 検定 * Student' t 検定

図 2 透析期間別 HCV 抗体陽性率

図 3 移植前輸血量別の HCV 抗体陽性率

3. HCV 抗体陽性例の臨床経過

現在、移植腎が生着し、HCV 抗体を測定した症例のうち、HBs 抗原陽性例を除く 188 例に対し、その臨床経過について retrospective に検討した（表 2）。HCV 抗体陽性例、陰性例間で、男女比、平均年齢には差は認めていないが、移植前、移植後の ALT 異常発症例の比率、輸血経験例の比率、移植前平均透析期間、移植前の平均輸血量に差を認めた。また、移植後の移植腎生着期間、移植後の平均輸血量に差は認めていない。

4. 移植前の透析期間と HCV 抗体陽性率

移植前透析期間の長さによる HCV 抗体陽性率の変化を図 2 に示した。透析を経験せずに腎移植を受けた 15 例には HCV 抗体陽性例はなく、透析期間の長期化とともに陽性例の比率は増加し、10 年以上の透析経験例では 60% が陽性であった。

5. 移植前の輸血量と HCV 抗体陽性率

移植前の輸血量別に HCV 抗体陽性例の比率を見ると（図 3）、輸血経験のない 66 例では 2 例が HCV 抗体陽性であり、輸血量の増加とともに陽性例の比率は増加し、11 単位以上の例では 62.5% が陽性であった。

6. 腎移植施行時期別の HBs 抗原、HCV 抗体陽性率

腎移植後、B型肝炎のマーカーについては移植時にほとんど（387/400, 96.8%）の症例でその陰、陽性が明らかとなっているが、C型肝炎が判定可能となったのは第二世代 HCV 抗体測定が臨床的に普及してからである。京都府立医科大学第 2 外科では、1992 年 8 月から第二世代抗体を用い腎移植後の患者の検索を行ってきた。このため、これ以前に死亡した症例、拒絶反応で透析に再導入された症例を除き可能な限り検索した症例に関して検討した（図 4）。

腎移植を行った時期別に HBs 抗原、HCV 抗体陽性率を retrospective に検討すると、HBs 抗原については年々陽性率の減少を見ており、1991 年以降ではわずかに 1 例（1.8%）に過ぎない。一方、HCV 抗体の測定を行う以前に死亡あるいは透析に再導入された症例を高率に含む 1980 年以前は別にして、1981 年以降の HCV 抗体陽性率は 16.2% から 18.4% であった。

7. 透析導入時期別の HBs 抗原、HCV 抗体陽性率

腎移植患者の透析導入時期別に HBs 抗原、HCV 抗体陽性率を見ると（図 5）、HBs 抗原については 1975 年以前に導入されたものでは 20.7% であったが、その後漸減し 1991 年以降の透析導入例では 0% であった。HCV 抗

図4 移植時期別の HBs 抗原・HCV 抗体陽性率

体については1990年以前は15%前後の陽性率であったが、1991年以降の透析導入例では陽性例は認めていない。

考察

腎移植後の肝機能障害は発症頻度も高く、長期経過後に肝不全、肝癌などに進行し、患者の生命予後を悪化させるため、腎移植後の重大な合併症である。今回報告したように、移植腎生着中に死亡した39例中、肝臓関連疾患によって死亡した症例は17例と34.7%を占めた。この多くはHBs抗原陽性でB型肝炎によるものであるが、HCV抗体陽性の肝硬変例が1例、肝癌例が1例あり、計2例がC型肝炎によるものであった。C型肝炎では経過中肝機能検査異常を認めない症例も比較的多く¹⁾、感染後20年前後の長期の経過で肝硬変、肝癌に進展するとされている²⁾。腎移植後10年以上生着し、その後死亡した患者の死亡原因が肝不全と悪性腫瘍である³⁾ことから推測すると、今後腎移植成績が向上し長期生着例が増加すればするほど、B型肝炎に代わりC型肝炎による肝機能障害が腎移植後の重大な問題となると予測される。

HCV抗体陽性の血液透析患者のうち、ALT異常を呈する患者の比率は比較的少なく0~18%と報告²⁾されている。Zeldisら⁴⁾もHCV抗体陽性でALT異常を示した患者の比率は陰性のそれと差を認めなかったと報告している。一方、腎移植例について自験例では、移植前透析中に肝機能障害を認めたものは34例中5例(14.7%)であったが、移植後は17例(50%)と増加した。また他施設の報告では29~36.8%^{5~7)}であり、透析患者より高率にALT異常を認めている。この原因が腎移植後の免

図5 透析導入時期別の HBs 抗原・HCV 抗体陽性率

疫抑制療法にあるのか否かについては明らかではないが、ALT異常と肝の組織学的病変の進行との間に相関関係が認められている⁸⁾こと、肝機能障害を認めたHCV抗体陽性腎移植患者の肝生検で27例中14例に肝硬変、慢性活動性肝炎を認めたというMoralesの報告⁹⁾からも、腎移植後のC型肝炎は透析患者より深刻な問題といえる。

移植腎生着患者におけるHCV抗体の陽性率は、自験例では198例中37例(18.7%)であり、移植前の透析期間、輸血量と相関を認めた。他施設の報告では10.6~25.3%^{5,6,9,10)}であり、移植前の透析期間、輸血量の他、人種差、麻薬覚醒剤の常用との間に関連性が認められている。一方透析患者におけるHCV抗体の陽性率については、欧米では12~16%^{4,11)}、わが国では23.9%¹²⁾であり、腎移植患者同様、透析期間と輸血に有意な関連を認める¹⁾。

移植患者におけるHCVの感染時期について、移植前の透析中、移植ドナーからの持ち込み、移植後の経過中の3時期があげられる。この問題について検討する場合、移植直前の保存血清に対するHCV抗体の測定が必要である。今回の検討では、血清が保存されていなかったため厳密な検討はできなかったが、この問題について推測すると、HCV感染の主な感染経路が輸血であり、移植後より透析期間中の方が輸血の機会が多いこと、自験例でもHCV陽性例と陰性例との間で、移植前の輸血量には有意差は認められたが、移植後の輸血量に有意差を認めなかったこと、また移植前輸血歴のない症例のうち2.9%がHCV抗体陽性であったが、輸血経験のない透析患者でもHCV抗体陽性例が認められ²⁾、これは穿刺などの透析操作によって感染すると考えられること、献血システムにHCVのスクリーニングがすでに行われていた

1991 年以降に透析導入されその後移植を受けた患者では HCV 抗体陽性例がないことなどから、HCV 感染は主として透析中に起こったものと考えられる。

一方、腎移植特有の感染の機会といえばドナーからの持ち込みであろう。しかし献血ドナーにおける HCV 抗体陽性率は、欧米では 0.9~1.4%¹³⁾、わが国でも 1.4%¹⁴⁾と報告され、透析患者の陽性率の方が圧倒的に高い。死体臓器提供者の HCV 抗体陽性率について 6.4%¹⁵⁾、11.8%⁷⁾と高率な陽性率が報告されているが、自験例では 8 割以上が生体腎移植であり、移植前、提供者に肝機能障害がないことが確認されているため、ドナーからの HCV の持ち込みはないとはいえないが、極めて低頻度であろう。

透析技術の改良やエリスロポエチンの普及により透析患者に輸血を行う機会が減少したこと、献血ドナーに対する HCV のスクリーニングが徹底されたことなどから、新たに透析に導入される患者における HCV 感染は激減すると予測されるが、腎移植を希望している患者のうちすでに HCV に感染しているものも多い。したがって今後、これらの患者に対する早急な治療対策が必要である。

本研究は平成 4 年度厚生科学研究・腎不全医療研究の一環として行った。

文献

- 1) 阪本直哉, 佐藤千史 : C 型肝炎ウイルスと慢性血液透析. 透析会誌 25 : 847-851, 1992
- 2) 飯野四郎 : C 型肝炎研究の現状. 臨床透析 9 : 1535-1540, 1993
- 3) 安村忠樹, 秋岡清一, 岡本雅彦, 安井 仁, 満尾 学, 赤見敏和, 大坂芳夫, 中井一郎, 吉村了勇, 鈴木茂敏, 大森吉弘, 岡 隆宏 : 腎移植後長期生着例の成績と問題点. 移植 29 : 314-323, 1994
- 4) Zeldis JB, Depner TA, Kuramoto IK, Gish RG, Holland PV : The prevalence of hepatitis C virus antibodies among hemodialysis patients. Ann Intern Med 112 : 958-960, 1990
- 5) Morales JM, Munoz MA, Castellano F, Colina F, Fuertes A, Andres A, Campo C, Blasco A, Hernandez E, Rodicio JL : Impact of hepatitis C in long-term renal transplants : A clinicopathological follow-up. Transplant Proc 25 : 1450-

- 1453, 1993
- 6) Ynares C, Johnson HK, Kerlin T, Crowe D, MacDonell R, Richie R : Impact of pretransplant hepatitis C antibody status upon long-term patient and renal allograft survival — A 5 and 10 year follow up. Transplant Proc 25 : 1466-1468, 1993
- 7) Huang CC, Lai MK, Lin MW, Pao CC, Fang JT, Yao DS : Transmission of hepatitis C virus by renal transplantation. Transplant Proc 25 : 1474-1475, 1993
- 8) 飯野四郎, 安田清美, 日野邦彦 : 無症候性 HCV 抗体陽性者の管理の進めかた. Medical Practice 9 : 817-821, 1992
- 9) Stempel CA, Lake J, Kuo G, Vincenti F : Hepatitis C — Its prevalence in end-stage renal failure patients and clinical course after kidney transplantation. Transplantation 55 : 273-276, 1993
- 10) Cheng IKP, Chan DTM, Lok ASF : Hepatitis C infection among renal transplant recipients : A comparative study using first and second-generation anti-HCV EIA and HCV detection by nested PCR. Transplant Proc 25 : 1460-1462, 1993
- 11) Jeffers LJ, Perez GO, deMedina MD, Ortiz-Interian CJ, Schiff ER, Reddy KR, Jimenez M, Bourgoignie JJ, Vaamonde CA, Duncan R : Hepatitis C infection in two urban hemodialysis units. Kidney Int 38 : 320-322, 1990
- 12) 秋葉 隆, 川口良人, 黒田満彦, 二瓶 宏, 日台英雄, 山川 真, 山崎親雄, 丸茂文昭 : 日本の透析施設における HCV 感染に関する実態調査. 透析会誌 27 : 77-82, 1994
- 13) Stevens CE, Taylor PE, Pindyck J, Choo QL, Bradley DW, Kuo G, Houghton M : Epidemiology of hepatitis C virus : a preliminary study in volunteer blood donors. JAMA 263 : 49-53, 1990
- 14) 吉沢浩司 : 供血者のスクリーニングと輸血後 C 型肝炎発生率の推移. 治療 75 : 1201-1207, 1993
- 15) Aeder ML, Shield CF, Tegtmeyer GE, Bayer W, Luger AM, Nelson PW, Pierce GE, Polito A, Wilber JC, Johnson P, Ross G, Bryan CF : Incidence and clinical impact of hepatitis C virus-positive donors in cadaveric transplantation. Transplant Proc 25 : 1469-1471, 1993