

原 著

ダイアライザー膜を用いたC型肝炎ウイルス除去 — 4ヶ月間の観察 —

島 健 二*¹⁾ 五十嵐 眞 二*¹⁾ 矢 嶋 晃 仁*¹⁾
長谷川 伸*²⁾ 倉 持 元*²⁾

近年、HCVを保有する血液透析患者において、血液透析療法によって血中HCV RNA量が減少することが報告されている。しかしいずれの報告も単回の血液透析に関してのものであり、長期間にわたる観察はいまだなされてない。そこで今回、我々は血中にHCV RNAを認めた血液透析患者に対して6種類のダイアライザー（ポリスルホン膜、EVAL膜、PAN膜、セルローストリアセテート膜、PMMA膜、セルロースジアセテート膜）を使用し、4ヶ月間の観察における血中HCV RNA量の推移を検討した。各種ダイアライザーを4ヶ月間継続使用し、その期間の開始時と4ヶ月後に血液透析施行前の血液を採取し、また同時に透析中に濾液も採取した。使用したダイアライザーいずれの膜においても期間前後で有意な変化は認められなかった。また各ダイアライザー膜における濾液には、いずれもHCV RNAは検出されなかった。これらの結果は血液透析療法が血液透析患者の血中HCVの動的平衡を維持するのに有用である可能性を示唆するものと思われた。今後、さらに長期にわたる血液透析患者のHCVの動的平衡の推移とC型肝炎の発症との関連について検討が必要と思われた。

キーワード：C型肝炎ウイルス、血液透析、ダイアライザー膜

【緒 言】

近年、日本透析医学会統計調査委員会の調査において、血液透析患者のC型肝炎ウイルス（HCV）抗体の陽性率は、一般人に比較して非常に高率であると報告され¹⁾、血液透析患者はHCV感染のハイリスクグループである事が実証された。その理由として、エリスロポエチンが臨床で使用される以前には、腎性貧血に対して頻回の輸血が行われており、これが主要な感染経路となったと考えられている。しかし輸血のない血液透析患者においても透析導入後にHCV抗体が陽性化する症例や、透析期間の長期化に伴って抗体陽性率が高率となることから^{2) 3)}、輸血以外の感染経路の存在も指摘されている。これらの事実より、院内感染予防およびHCV保有患者への対応が透析施設において大きな問題となってきた。

HCVは遺伝子としてRNAを持つRNAウイルス（粒子径30~60nm）で、約9400の塩基からなりフラビウイルス科に分類されている⁴⁾。実際にHCV抗体陽性を示す患者の大部分がHCV RNAを血中に保持している。最近、これらのHCVを保有する血液透析患者において、血液透析施行後に血中HCV RNA量が減少することが報告されている⁵⁾。我々も各種ダイアライザー膜を用いてHCV RNAの除去を検討し、ダイアライザー通過後に血中HCV RNA量の減少を認め報告した⁶⁾。しかし、いずれの研究も単回の血液透析についての報告であり、長期間にわたる観察はいまだ報告されてない。そこで今回、各種ダイアライザー膜を用いた血液透析を長期間施行し、血中HCV RNA量の推移について検討した。

【対象と方法】

当院通院中の安定期維持血液透析患者のうち、HCV抗体陽性を示し、血中にHCV RNAを認めた9名（男性7名・女性2名；平均年齢65±6歳；透析歴176±29ヶ月）を対象とした。原因疾患は慢性糸球体腎炎5例、糖尿病性腎症2例、腎硬化症2例であった。すべての患者において肝機能障害は認められなかった。血液透析療法施行時に各種ダイアライザー膜（ポリスルホン膜：PS-1.3H[®]、カワスミ、東京）、（EVAL膜：KF-12C[®]、カワスミ、東京）、（PAN膜：PAN-130SF[®]、旭メディカル、東京）、（セルローストリアセテート膜：FB-110U[®]、ニプロ、大阪）、（PMMA膜：BG-1.3U[®]、東レメディカル、東京）、（セルロースジアセテート膜：TFD120K[®]、テイジン、東京）を各4ヶ月間継続使用し、各ダイアライザー使用開始時と4ヶ月後に血液透析施行前の血液を採取した。さらにダイアライザーへの透析液の供給を停止してカプラーをはずし、ダイアライザーの透析液流路を大気開放にして得られた濾液を200ml廃棄し、その後に検体とする濾液を採取した。各血液、濾液のHCV RNA量はRT-PCR法（SRT社、東京）により測定した。各データは平均値±SEMで示し、統計処理はpaired t-testを用いて行った。

【結 果】

表1に、今回の検討で使われた各種ダイアライザーの仕様および性能を示した。表1に示したように今回の検討では、ダイアライザーの膜素材が異なるほかは、その仕様、性能面でほぼ同等のダイアライザーを使用するように留意した。図1に開始時と4ヶ月後の血中HCV RNA量を示した。各種ダイアライザーの4ヶ月間の使用期間前後での血中HCV RNA量の比較では、ポリスルホン膜、EVAL膜、PAN膜、セルローストリアセテート膜、PMMA膜、セルロースジアセテ

*¹⁾〒945-8535 新潟県柏崎市北半田2丁目11番3号
刈羽郡総合病院人工透析室
*²⁾同内科

表1 各種ダイアライザーの仕様と性能特性

	PS-1.3H [®]	KF-12C [®]	PAN-130SF [®]	FB-110U [®]	BG-1.3U [®]	TFD-120K [®]
ファイバー本数	7680	8580	7000	8400	8400	8900
ファイバー内径 (μm)	200	175	250	200	200	200
膜厚 (μm)	40	25	35	15	30	12
膜面積 (㎡)	1.25	1.2	1.3	1.1	1.3	1.2
プライミングボリューム (ml)	70	85	96	65	76	75
UFR (ml/hr/mmHg)	23.9	8.9	30.0	21.8	26.0	11.0
尿素クリアランス (ml/min)	184	174	194	190	183	175
Cre クリアランス (ml/min)	170	153	189	179	160	146

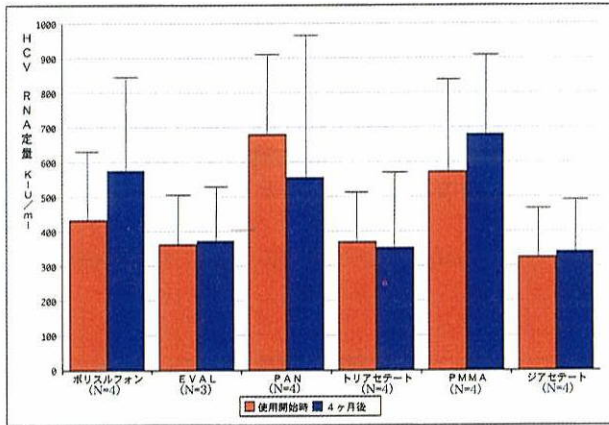


図1 各種ダイアライザー膜の4ヶ月間使用前後の血中HCV RNA量

ト膜のいずれの膜も一定の傾向は認められず、また有意な変化も認められなかった。また、いずれの膜においても濾液中にHCV RNAは検出されなかった。

【考 察】

近年、Okudaらは単回の血液透析において、透析前と比較して透析後に血中HCV RNA量が減少し、その理由としてHCVが限外濾過圧によりダイアライザー膜面で捕らえられ、または破壊される事によって生じるのではないかと報告した⁵⁾。我々の検討においては各種ダイアライザーの血液入口側に比較して出口側で血中HCV RNA量が減少し、さらに濾液中にHCV RNAが検出されなかったことからダイアライザー膜でのHCVの吸着が考えられた⁶⁾。HCVの粒子径30~60nmに対し通常のダイアライザーの膜孔径は1~10nm⁷⁾と小さいため、血液透析における拡散および濾過によるHCV除去の可能性は考え難く、今回の検討においてもいずれのダイアライザーで得られた濾液にもHCV RNAが検出されなかった。このことは血液透析における拡散および濾過によるHCV除去を否定する根拠となり得ると思われた。しかしダイアライザー膜孔径には孔径分布の発生が避けられず、この不均一さの存在がHCVの膜による吸着のおこりうる可能性を示唆するのではないかと考えられた。ことに膜表面のスキン層でのみ粒子のふるい分けが行われるPAN膜、ポリスルフォン膜等よりも、膜の厚み全体で粒子をふるい分けるセルロース系膜やEVAL膜やPMMA

膜においてHCVの吸着の可能性が高いのではないかと推測した。以前、我々の検討においてもPMMA膜とセルロースジアセレート膜ダイアライザーを使用した血液透析施行時に、ダイアライザー血液入口側に比較して出口側で有意に血中HCV RNA量が減少することが確認された⁶⁾。

しかしながら、今回の4ヶ月間の観察においては、いずれの膜を用いた血液透析においても血中HCV RNA量に特に変化は認めなかった。この結果については、生体内におけるウイルスの増殖と、血液透析によるウイルスの除去の両面から検討する必要があると思われた。HCVはその性質として遺伝的多様性を有しており、分離株間の遺伝子変異が高頻度に認められる。そしてHCVが持続感染している生体内においては、新たな変異体の出現と、それに対する宿主の免疫応答が絶えず繰り返され、動的な平衡状態が成立していると言われて^{8) 9)}。今回、血中HCV RNA量の変化が認められなかった理由としては、血液透析ごとのダイアライザー膜への吸着によるHCVの除去程度では、生体内でのHCVの動的平衡状態を変化させることが難しいからではないかと推測された。しかしながら、維持血液透析患者のHCV感染では一般患者にくらべて進行は遅く¹⁰⁾、経過中肝機能障害を認めない症例が多いとの報告もあり¹¹⁾、このことは定期的な血液透析ごとのHCVの除去がこの動的平衡状態の維持、つまりHCVの増殖および肝障害の進展を抑制している一つの要因となり得るのではないかと考えられた。一般のHCV感染患者では、約20年の経過で慢性肝炎を経て肝硬変にいたり、肝細胞癌へと進行するとも言われている¹²⁾。維持血液透析患者の長期生存が可能となった現在、HCV感染血液透析患者への対応が重大な問題となりつつあり、血液透析によるHCVの除去についても、より長期的視点に立った研究が必要であると思われた。

【結 語】

血中にHCV RNAを認めた維持血液透析患者に対して、各種ダイアライザー膜を使用し4ヶ月間の観察を行ったが、血中HCV RNA量に有意な変化は認められなかった。このことは血液透析療法が生体内におけるHCVの動的な平衡状態を維持するのに関与している可能性を示唆するものと思われた。

【文 献】

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会, 我が国の慢性透析療法の現況; 1999.
- 2) 林 圭介, 中野善之, 小林 衛, 他, 透析患者のC型肝炎一予防と対策. 腎と透析 1997; 42: 647-651.
- 3) Kobayashi M, Tanaka E, Oguchi H, et al. Prospective follow up study of hepatitis C virus in patients undergoing maintenance hemodialysis: Comparison among hemodialysis units. J. Gastroenter Hepatol 1998; 13: 604.
- 4) Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute viral hepatitis. In: Fauci As, Braunwold E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds), Principles of internal medicine, 14th ed., chapt 295, New York, St Louis, San Francisco, Bogota Caracas, Lisbon, Madrid, Mexico City, Milan, Montoreal, New Delhi, San Juan, Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto: McGraw

- Hill Co. 1998 ; 1677-1692.
- 5) Okuda K, Hayasi H, Yokozeki K. Destruction of hepatitis C virus particles by hemodialysis : The Lancet 1996 ; 347 : 909-910.
 - 6) Gen Kuramochi, Kenji Shima. Reduction of hepatitis C virus by dialysis membrane : J Artif Organs (in press)
 - 7) 横木正信. セルロース中空糸膜によるウイルス分離. 繊維学会誌 1999 ; 55 (10) : 338-342.
 - 8) Weiner AJ, Geysen HM, Christopherson C, et al. Evidence for immune selection of hepatitis C virus (HCV) putative envelope glycoprotein variants: potential role in chronic HCV infections. Proc Natl Acad Sci USA 1992 ; 89 : 3468-3472.
 - 9) Kato N, Sekiya H, Ootsuyama Y, et al. Humoral immune response to hypervariable region 1 of the putative envelope glycoprotein (gp70) of hepatitis C virus. J Virol 1993 ; 67 : 3923-3930.
 - 10) 小野利彦, 橋本哲也. 肝硬変・肝癌. 臨床透析 1995 ; 11 : 1553-1558.
 - 11) 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 1992 ; 25 : 847-851.
 - 12) 飯野四郎. C型肝炎研究の現状. 臨床透析 1993 ; 9 : 1535-1540.

Original article

4 months follow up study of the reduction of hepatitis C virus by dialysis membrane

Kenji Shima^{*1)}, Shinji Igarashi^{*1)}, Akihito Yajima^{*1)},
Shin hasegawa^{*2)} and Gen Kuramochi^{*2)}

Recently, it has been reported that hepatitis C virus (HCV) in blood is reduced after single hemodialysis procedure in hemodialysis patients with HCV. However, the long-term follow up study of the reduction of HCV in blood by dialysis membrane has not yet been done. In the present study, we used 6 different dialyzers for 4 months, which made of polysulfone, ethylenevinylalcohol, polyacrylonitril, cellulose triacetate, polymethylmethacrylate, and cellulose diacetate. We examined whether HCV RNA levels in blood were altered by each dialysis membrane after 4 months in hemodialysis patients with HCV. We took an aliquot of blood before the start of the study and after 4 months, and the filtrate was collected during hemodialysis session to measure their HCV RNA levels. HCV RNA levels in blood remained unchanged after 4 months in all dialysis membranes. Also, HCV RNA in the filtrate was not detected. These results suggest a possibility that hemodialysis procedure is useful to maintain the dynamic balance of HCV in blood. Thereafter, the further long-term study about the correlation between the change in the dynamic balance of HCV in blood and the progression of hepatitis C in hemodialysis patients was needed.

Key words : hepatitis C virus, hemodialysis, dialysis membrane

^{*1)}Hemodialysis room, Kariwagun General Hospital
Kitahanda 2-11-3, Kashiwazaki, Niigata 945-8535

^{*2)}Department of Medicine, Kariwagun General Hospital