

2017年 HCV genotype に応じた HCV 抗体陽性ドナー及び HCV 抗体陽性レシピエントの取り扱い

日本臨床腎移植学会ガイドライン委員会

2017/8/30

はじめに

従来、HCV 抗体陽性ドナーから HCV 抗体陽性レシピエントに日本臓器移植ネットワークが腎臓提供をあっせんすることは問題ないとされていた。

近年、C 型肝炎治療薬開発の進歩により、極めて高い治療成績を示す薬剤 (direct acting antivirals: DAA) が登場した。また、これらの薬剤の一部は透析患者や末期腎不全患者でも安全に使用可能となった。

そこで、HCV ゲノタイプに応じた HCV 抗体陽性ドナー及び HCV 抗体陽性レシピエントの腎臓移植に関して新たな取り扱い基準が必要と考えられる。ここに、その基準を提案する。ただし、DAA の進歩は急速に進んでおり、この取り扱い案は現時点のものとして理解していただきたい。

基本的事項

1. HCV 抗体陽性かつ HCV-RNA 陽性のドナーから、HCV 抗体陽性かつ HCV-RNA 陰性のレシピエントへの移植は認めない。
2. HCV 抗体陽性で HCV-RNA 検査の結果が不明の待機レシピエントに関しては、移植までに必ず HCV-RNA、ゲノタイプの検査を受けるべきである。
3. 献腎移植の場合は、HCV-RNA 検査及びゲノタイプの検査が時間的に間に合わないことがある。この場合、医学的かつ倫理的な配慮もして取り扱いを決めた。
4. ここに記載した取り扱い案は、現在 (2017 年 1 月) の DAA の現状を勘案して記載した。2017 年度後半に予想される新たな DAA の出現、特にゲノタイプ 2 型に対する有効な治療薬が出現した場合は、大幅な取り扱い案内容の変更が予想される。

I. 生体腎移植の場合

C 型肝炎抗体陽性ドナーの取り扱い

1. HCV は HBV と違い RNA ウイルスであり潜伏持続感染がない。そのため、HCV-RNA 陰性は、体内からの HCV ウイルスの排除を意味する。HCV 抗体陽性であっても HCV-RNA 陰性であれば、腎提供可能である。
2. C 型肝炎抗体陽性、HCV-RNA 陽性ドナーに関しては、腎提供手術を受ける前に、肝炎治療専門医に相談して治療を受けることを移植の条件とする。
3. 本邦では、ゲノタイプ 1b (70-75%)、2a (10-15%)、2b (5%) の頻度である。ゲノタイプごとの対応が必要である。
4. ゲノタイプ 1 型症例

- 1) DAA を使用して SVR (Sustained virological response) 12 (治療終了後 12 週間、血液中にウイルスが検出されない状態が維持されている時) となればドナーとなりうる。
 - 2) DAA の効果が得られず SVR に至らなかった症例は、同じ C 型肝炎抗体陽性、HCV-RNA 陽性ゲノタイプ 1 型レシピエントにのみ移植可能である。生体腎移植の場合、ドナーとレシピエントのゲノタイプを検査する時間はある、他の生体腎ドナー候補がいれば、ドナーを変更することも考慮する。
5. ゲノタイプ 2 型症例
- 1) DAA+RBV(リバビリン)を使用して SVR12 となればドナーとなりうる。
 - 2) DAA+RBV の効果が得られず SVR に至らなかった症例は、同じ C 型肝炎抗体陽性、HCV-RNA 陽性 (ゲノタイプ 2a は 2a へ、2b は 2b へ) レシピエントにのみ移植は可能である。生体腎移植の場合、ドナーとレシピエントのゲノタイプを検査する時間はある、他の生体腎ドナー候補がいれば、ドナーを変更することも考慮する。

C 型肝炎抗体陽性レシピエントの取り扱い

1. C 型肝炎抗体陽性、HCV-RNA 陽性レシピエントに関しては、移植手術を受ける前に、肝炎治療専門医に相談して治療を受けることを移植の条件とする。HCV-RNA 陰性の時は、そのまま腎移植可能である。
2. ゲノタイプ 1 型症例
 - 1) 移植後の免疫抑制薬による HCV ウイルス複製増加を考え、移植前に DAA による治療を受け SVR12 に至った後にレシピエント候補とすべきである。
 - 2) DAA により SVR に至らなかった場合でも、血液透析や腹膜透析に比べて、腎移植における生命予後は良いため、腎移植を選択すべきである。(文献 1) また、腎移植後に腎機能が回復し異なる種類の DAA による治療を受け SVR に至る可能性がある。
3. ゲノタイプ 2 型症例
 - 1) DAA+RBV は CCr 50mL/分未満は慎重投与、30mL/分未満は禁忌とされている。CCr 50mL/分以下の時は、HCV-PCR が 6.5 LogIU/mL 未満であれば、Peg-IFNα2a 単剤での治療の選択肢があるが (文献 2)、DAA による治療に比べて SVR 達成率は低い
 - 2) 腎移植後に腎機能が回復し DAA+RBV による治療を受け SVR に至る可能性は大きい。しかし、ドナーとの体格差により移植後に CCr 50mL/分を超える移植腎機能が期待できないときには、移植後治療ができないことを考慮すべきである。

II. 献腎移植の場合

C型肝炎抗体陽性ドナーの取り扱い

1. 移植前にドナーの HCV-RNA を確認する。陰性であればそのまま移植可能である。陽性であれば、ゲノタイプを確認し、同じゲノタイプの C型肝炎抗体陽性、HCV-RNA 陽性レシピエントへは移植可能である。
2. 献腎移植では C型肝炎抗体陽性ドナーに対して、HCV-RNA やゲノタイプを測定する時間がないのが通常である。ゲノタイプが不明であるドナー腎を HCV 抗体陽性、HCV-RNA 陰性レシピエントには移植するべきではない。

C型肝炎抗体陽性レシピエントの取り扱い

1. C型肝炎抗体陽性、HCV-RNA 陽性レシピエントに関しては、原則的に移植手術を受ける前に肝炎治療専門医に相談して治療を受けることを移植の条件とする。欧米では、C型肝炎抗体陽性ドナーから C型肝炎陽性レシピエントへの献腎移植により、待機期間を短くして腎不全からの脱却をまず優先することがあるが（文献 3）、献腎移植の待機期間が長い本邦では、献腎移植においても移植前に DAA による治療をすべきと考える。
2. 移植医は、レシピエント候補者が定期検査で HCV 抗体が陰性であることを確認する必要がある。（透析患者であれば透析施設との連携が望ましい。）
3. 移植医は、HCV 抗体陽性、かつ HCV-RNA 陰性レシピエントを把握しておくべきである。（透析患者であれば透析施設との連携が望ましい。）
4. ゲノタイプ 1 型例
 - 1) 移植後の免疫抑制薬による HCV ウイルス複製増加を考え、移植前に DAA による治療を受け SVR12 となることがレシピエント候補として望ましい。
 - 2) DAA により SVR に至らなかった場合でも、血液透析や腹膜透析に比べて、腎移植における生命予後は良いため、腎移植を選択すべきである。また、腎移植後に腎機能が回復した場合、異なる種類の DAA による治療を受け SVR に至る可能性がある。
5. ゲノタイプ 2 型症例
 - 1) DAA+RBV は CCr 50mL/分未満は慎重投与、30mL/分未満は禁忌とされている。CCr 50mL/分以下の時は、HCV-PCR が 6.5 LogIU/mL 未満であれば、Peg-IFNα2a 単剤での治療の選択肢があるが、DAA による治療に比べて SVR 達成率は低い。
 - 2) 腎移植後に腎機能が回復し DAA+RBV による治療を受け SVR に至る可能性は大きい。しかし、ドナーとの体格差により移植後に CCr 50mL/分を超える移植腎機能が期待できないときには、移植後治療ができないことを考慮すべきである。

C型肝炎抗体陽性ドナーと C型肝炎抗体陽性レシピエントの組み合わせで HCV-RNA またはゲノタイプが不明の場合の取り扱い

1. レシピエントの HCV-RNA が陰性あるいは不明の場合は、移植は行うべきではないと考える。

2. 医学的見地からして、HCV-RNA 陽性のレシピエントにドナー由来のゲノタイプが異なる C 型肝炎ウイルスが重複感染した場合は、レシピエントのゲノタイプが変わる場合があり、治療が難しくなることもある。ゲノタイプの異なるドナーとレシピエント間の移植はできるだけ控えるべきである。
3. しかし、献腎移植では、時間的・経済的制約からゲノタイプ検査が間に合わないこともある特殊性を鑑み、レシピエントが HCV-RNA 陽性の場合のみ、ゲノタイプが不明でも移植は可と考える。
4. 表 1 に献腎移植における HCV 抗体陽性ドナーから HCV 抗体陽性レシピエントへの腎移植における可否を記載した。

献腎登録者の HCV-RNA 測定と登録変更について

1. 待機レシピエントの HCV-RNA は測定されるべきである。しかし、測定実施は移植施設での年一度の定期検査、あるいは維持透析施設での検査の中で実施していくことが想定される。2020 年 3 月末までに測定を実施し、腎臓移植希望登録更新用紙に結果を記載するようにする。
2. HCV-RNA は、一度測定しておけば、必ずしも毎年測定結果を更新する必要はない。DAA の治療により陽性から陰性になった場合は JOT への登録内容を変更する必要がある。
3. HCV-RNA が不明の場合は、2020 年 4 月以降はあっせんから外れることになる。

表1. HCV抗体陽性ドナーからのHCV抗体陽性 レシピエント間の腎移植可否について			
ドナー		レシピエント	移植可否
HCV-RNA		HCV-RNA	
陽性	→	陰性	実施すべきではない
陽性	→	陽性	可
陽性	→	不明	実施すべきではない
不明	→	陰性	実施すべきではない
不明	→	陽性	可
不明	→	不明	実施すべきではない

* 実施すべきでない組み合わせは、2020 年 4 月より献腎移植のあっせんから外れる。

参考文献

1. Am J Transplant. 2005;5 (1) :139-44
2. Ther Apher Dial. 2014; 18: 603-11
3. Transplantation 2015; 99(12): 2458-66
4. https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_

参考資料

DAA とは、次の表に示される薬剤を示す。

SVR とは、血中 HCV-RNA 陰性でウイルスが体内から排除された状態

表は 2017 年 4 月の時点で推奨される腎機能別 DAA 治療薬

CKDステージ	1	2	3	4	5	5D
eGFR (mL/分/1.72m ²)	≥90	60-89	30-59	15-29	<15	透析
NS5A変異あり ^{*1}	SOF/LDV EBR+GZR BCV/DCV/ASV ^{*3}	SOF/LDV EBR+GZR BCV/DCV/ASV ^{*3}	SOF/LDV EBR+GZR BCV/DCV/ASV ^{*3}	(EBR+GZR ^{*4})	(EBR+GZR ^{*4})	(EBR+GZR ^{*4})
GT1 NS5A変異なし ^{*2}	1. SOF/LDV OBV/PTV/r EBR+GZR BCV/DCV/ASV ^{*3} 2.DCV+ASV	1. SOF/LDV OBV/PTV/r EBR+GZR BCV/DCV/ASV ^{*3} 2.DCV+ASV	1. SOF/LDV OBV/PTV/r EBR+GZR BCV/DCV/ASV ^{*3} 2.DCV+ASV	DCV+ASV OBV/PTV/r (EBR+GZR ^{*4})	DCV+ASV OBV/PTV/r (EBR+GZR ^{*4})	DCV+ASV OBV/PTV/r (EBR+GZR ^{*4})
GT2	SOF+RBV	SOF+RBV	(SOF+RBV ^{*5})	なし	なし	なし

(文献 4 『日本肝臓学会編 C 型肝炎治療ガイドライン (第 5.4 版) 2017 年 4 月, P96』

URL: https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_c より引用改変)

- *1. SOF/LDV、EBR+GZR ならびに BCV/DCV/ASV 使用前の Y93 変異測定については、現時点で、同変異が及ぼす治療効果への影響が明らかでないことから推奨されていないが、今後、市販後の治療成績が十分に検討される必要がある。
- *2. OBV/PTV/r 使用前には Y93 変異、DCV/ASV 使用前には Y93 変異・L31 変異がないことを確認。
- *3. BCV/DCV/ASV 投与中は毎週肝機能検査を実施し、肝機能の悪化を認めた場合にはより頻回の検査を行い、投与中止を検討。
- *4 .海外では、EBR+GZR の CKD 合併患者(透析例ならびに CKD ステージ 4 以上の症例)を対象とした第 3 相臨床試験が行われ、良好な結果が報告されているが、国内第 3 相試験では、クレアチニンクリアランス (CCr) 50ml/分未満の腎障害患者は対象となっておらず、CKD ステージ 4 以上の症例に対する使用についてのエビデンスはないため、今後、市販後の治療成績が検討される必要がある。
- *5. SOF+RBV は CCr が 50mL/分以下の症例では禁忌。
SOF/LDV ; ソホスブビル+レジパスビル併用療法

EBR+GZR ; エルバスビル+グラゾプレビル併用療法

BCV+DCV+ASV ; ベクラブビル/ダクラタスビル/アスナプレビル 3 剤併用療法

OBV/PTV/r ; オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル併用療法

DCV/ASV ; ダクラタスビル+アスナプレビル併用療法

(文献 4 『日本肝臓学会編 C 型肝炎治療ガイドライン (第 5.4 版) 2017 年 4 月, P96』

URL: https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_c より引用改変)

[各種検査に必要な日数の目安]

HCV-RNA 3-5 日

HCV セロタイプ (群別) 4-6 日

HCV ゲノタイプ 1-2 週

遺伝子変異 2-4 週

[注意点]

HCV ゲノタイプは保険適応でないため、一般臨床ではセロタイプを測定する。

セロタイプ 1 型であればゲノタイプ 1a あるいは 1b (日本ではほぼ 1b)。

セロタイプ 2 型であればゲノタイプ 2a あるいは 2b として取り扱う。

「HCV 陽性ドナーでは同一ゲノタイプでないと移植に用いない」とすると、セロタイプ 2 型であればゲノタイプ測定が必須になる。

肝疾患専門施設の多くはゲノタイプも測定している。(ただし、病院・医局費用などで測定している。)

日本臨床腎移植学会ガイドライン委員会 2017 年 8 月

西 慎一、石塚喜世伸、斎藤和英、酒井 謙、長沼俊秀、谷澤雅彦

謝辞

この取り扱い案の作成に関しては、名古屋第二赤十字病院の後藤憲彦先生、神戸大学大学院消化器内科の矢野嘉彦先生から貴重なアドバイスをいただいた。感謝の意を表す。