

20160717 腎移植認定医第11回集中教育セミナー

カテゴリ-2: 生体腎移植

東京医科大学病院本館6階臨床講堂

腎移植前後のC型肝炎に対する治療

後藤憲彦

名古屋第二赤十字病院 腎臓病総合医療センター 移植外科



日本臨床腎移植学会 COI 開示

筆頭発表者名: 後藤憲彦

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません

どのような人に治療をするか？

- ✓ 他の疾患で生存年数が1年未満と予想される人を除いて、慢性C型肝炎（HCVPCRが6カ月以上陽性）すべてに対して治療は考慮すべき

Hepatology 2015; 62(3): 932-54

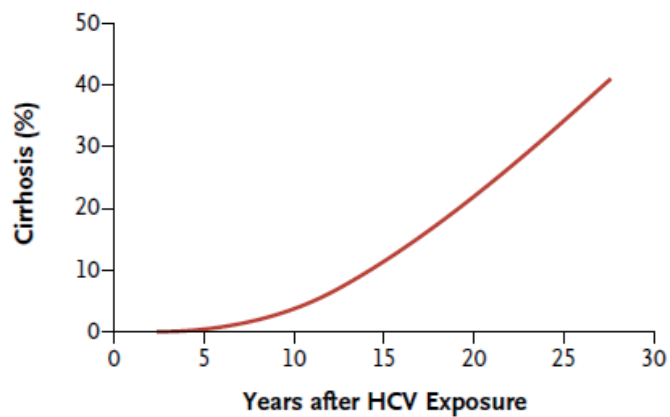
治療目標は？

SVR (sustained virologic response)がHCV治療のゴールである

- 治療終了から12から24週間後に血中HCVPCR陰性と定義
- 長期にHCVPCR陰性が続く確率は99%であり、治癒と判断される

Gastroenterology 2010; 139(5): 1593-601

HCV感染の経過



N Engl J Med 2011; 364: 2429-38

非代償性肝硬変前にSVRを獲得すると

肝関連

- 死亡(すべての原因)、肝関連死、肝移植の必要性、肝癌発症率
肝関連疾患を減少させる

Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(11):923

Hepatology. 2010;52:428A

Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2010;4(5):535

Hepatology. 2010;52(3):833

J Hepatol. 2010;52(5):652

Ann Intern Med. 2007;147(10):677

JAMA. 2012; 308(24):2584-93

Ann Intern Med. 2013;158(5 Pt 1):329

Clin Infect Dis. 2013;57(2):230

BMJ Open. 2013;3(9):e003231

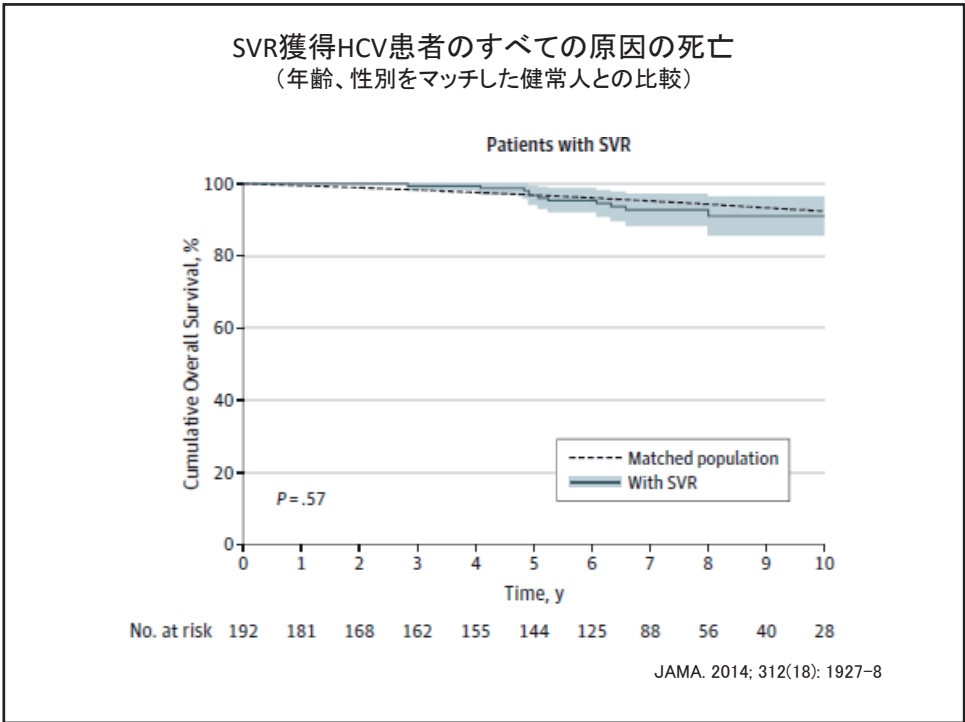
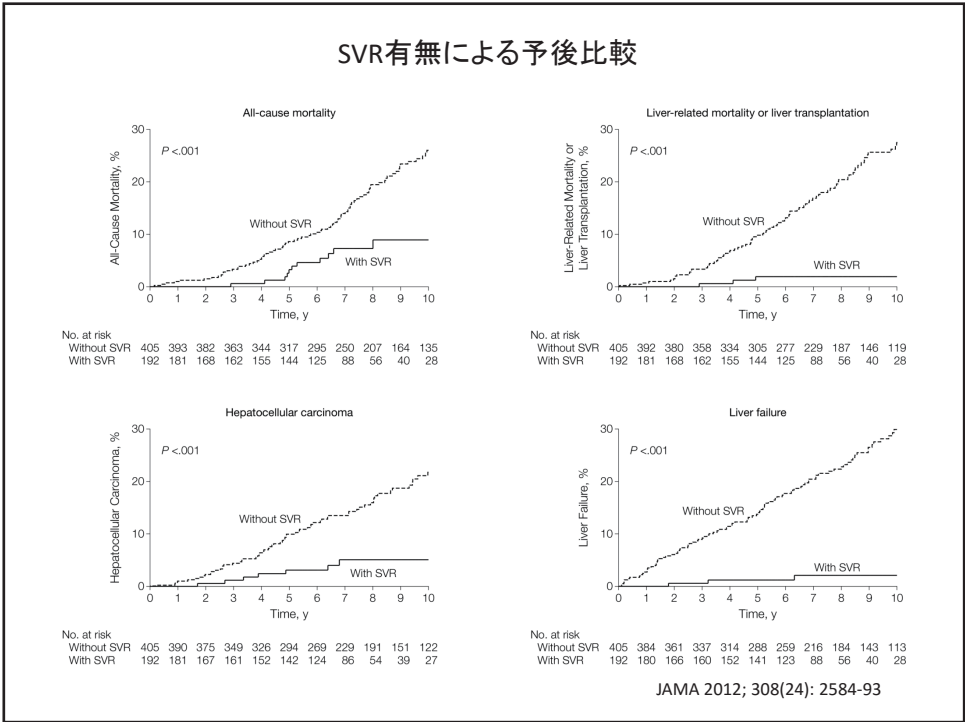
Gut. 2014; 63(3):506-14

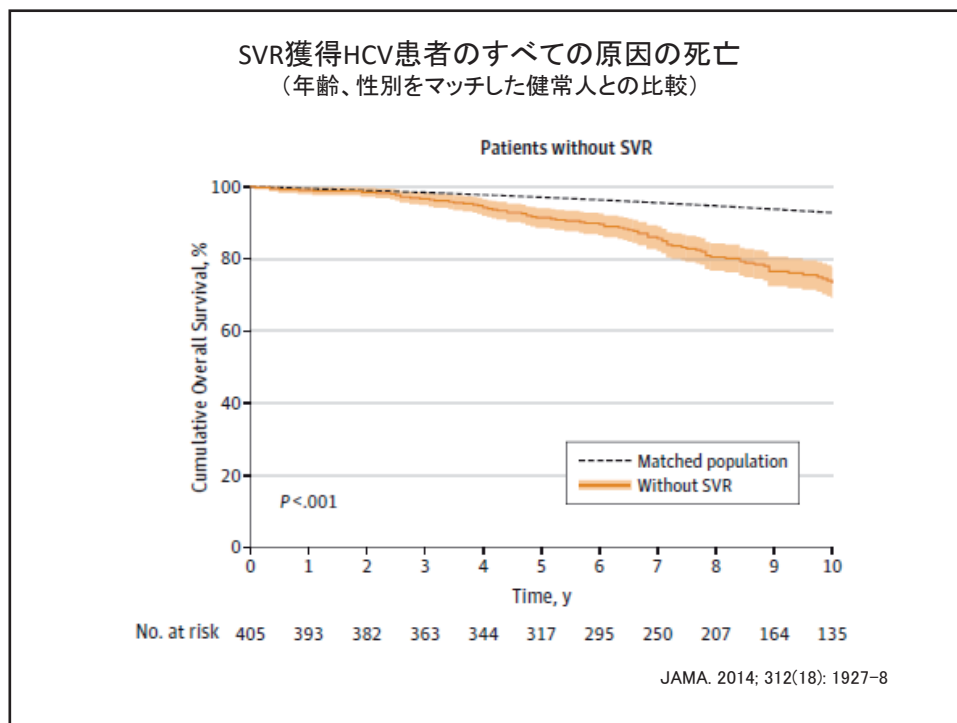
JAMA Intern Med. 2014;174(2):204

JAMA. 2014; 312(18): 1927-8

Hepatology. 2015; 62(2): 355-64

Clin Infect Dis. 2015; 61(5): 730-40





非代償性肝硬変前にSVRを獲得すると

肝関連以外

- クリオグロブリン血症やリンパ腫などの血液疾患
- 甲状腺炎などの自己免疫性疾患
- 腎疾患
- 扁平苔癬や皮膚ポルフィリン症などの皮膚疾患

Ann Intern Med. 1995;123(8):615

Hepatology. 1994;19(4):841

Medicine (Baltimore). 2000;79(1):47

Hepatology. 2002;36(6):1439

- 糖尿病

J Hepatol. 2008; 49(5): 831-44

J Hepatol. 1994;21(6):1135

Isr J Med Sci. 1996;32(7):526

Gastroenterol Clin Biol. 1996;20(6-7):544.

Am J Gastroenterol. 1996;91(7):1480

Hepatology. 1999;29(2):328

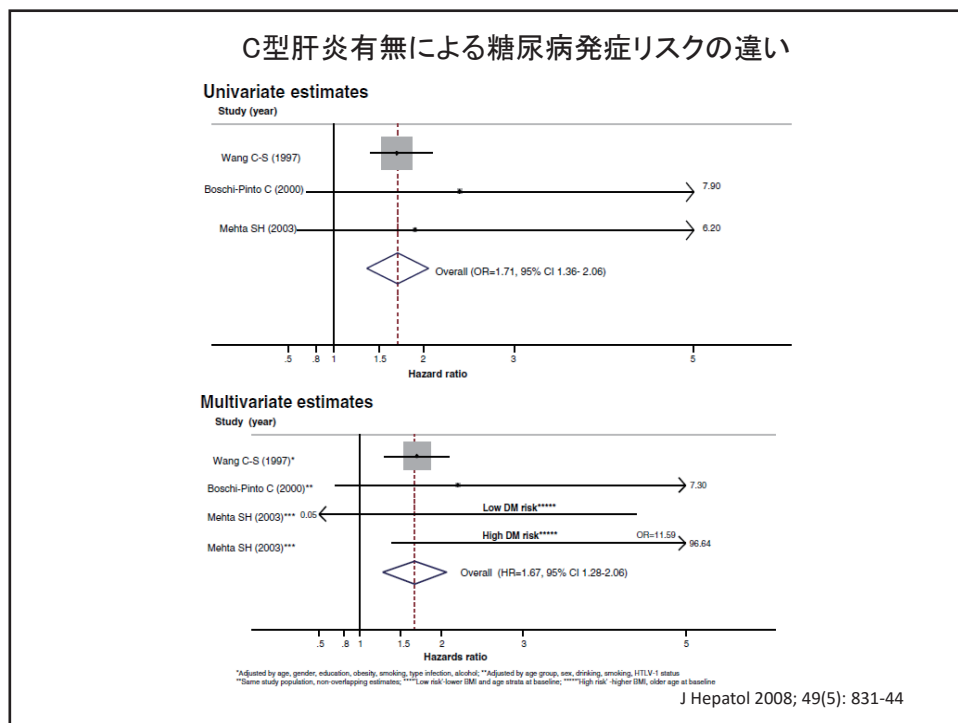
Hepatology. 1999;30(4):1059

Ann Intern Med. 2000;133(8):592

Hepatology. 2003;38(1):50

Am J Gastroenterol. 2005;100(1):48

Gastroenterology. 2004;126(3):840



HCV治療の進歩 (2010年まで)

- ✓ ペグインターフェロン(Peg-IFN) + リバビリン(RBV) 治療しかなかった
- ✓ Genotype1に対するPeg-IFN + RBV治療により、治療後6カ月でRNA消失 (SVR) するのは40-50%

N Engl J Med. 2011; 364(25): 2429-38

HCV治療の進歩（2011年から）

- ✓ HCV培養が出来るようになったことにより、2011年からDirect-acting agent (DAA)が登場した。HCV治療は、Peg-IFN+RBV+DAAのインターフェロン節約レジメンになり、HCV治療は一変した

N Engl J Med. 2013; 368(20): 1907-17

HCV治療の進歩（2014年から）

- ✓ 2014年からIFNを使わないDAA (Direct Acting Antiviral agent) のみの治療が始まり、2015年にはガイドラインとして治療レジメンになった
初回治療のSVRは、90-95%
- ✓ 治療の副作用からドロップアウトする割合が少なくなり、治療期間も短くなった

Lancet. 2014; 384(9956): 1756-65

N Engl J Med. 2013;368(20):1878-87

Am J Gastroenterol. 2014;109(5):628-35; quiz 36

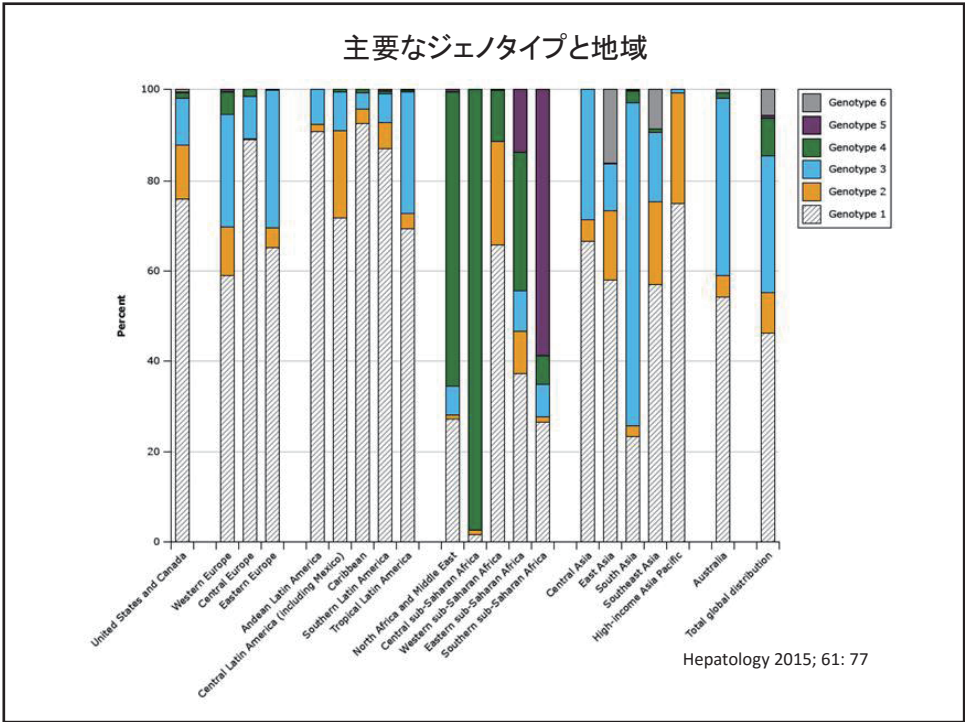
以前(IFNベースのレジメン)のHCV治療歴

- ✓ Treatment-naïve
 - 今まで治療を受けていない患者
- ✓ Prior relapsers
 - 治療終了時にはPCR陰性となるが、SVR獲得できなかった患者
- ✓ Partial responders
 - 治療12週までで2ログの低下を認めるものの、PCR陰性とならない
- ✓ Null responders
 - 治療4週で1ログの低下or12週までで2ログの低下を認めない患者

ジェノタイプ

- ✓ HCVは7個のgenotypeがあり、そのうちの6つが研究されている
- ✓ 北米やヨーロッパでは1aが多い
- ✓ 本邦では、1bが70-85%とほとんどで、2aが10-15%、2bが5%
1bはインターフェロンが効きにくい
- ✓ 使用するDAAsもそれぞれ違う

Transplantation 2015; 99(12): 2458-66



ジェノタイプとDAA

Genotype 1a	Genotype 4
ledipasvir + sofosbuvir ABT-450 + ritonavir + ombitasvir + dasabuvir sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirin	ledipasvir + sofosbuvir ABT-450 + ritonavir + ombitasvir + dasabuvir + ribavirin sofosbuvir + ribavirin sofosbuvir + ribavirin + pegylated interferon sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirin
Genotype 1b	Genotype 5
ledipasvir + sofosbuvir ABT-450 + ritonavir + ombitasvir + dasabuvir +/- ribavirin sofosbuvir + simeprevir	sofosbuvir + ribavirin pegylated interferon + ribavirin
Genotype 2	Genotype 6
sofosbuvir + ribavirin	ledipasvir + sofosbuvir sofosbuvir + ribavirin + pegylated interferon
Genotype 3	
sofosbuvir + ribavirin sofosbuvir + ribavirin + pegylated interferon	

Transplantation 2015; 99(12): 2458-66

本邦のジェノタイプ

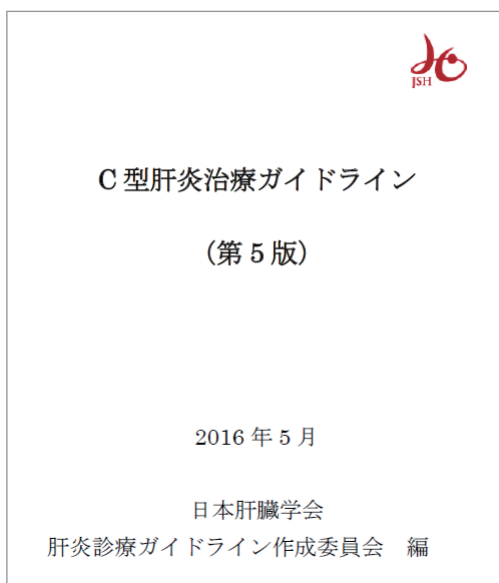
セロタイプ	ジェノタイプ	本邦における割合
1グループ	1a	－
	1b	70-85%
2グループ	2a	10-15%
	2b	5%

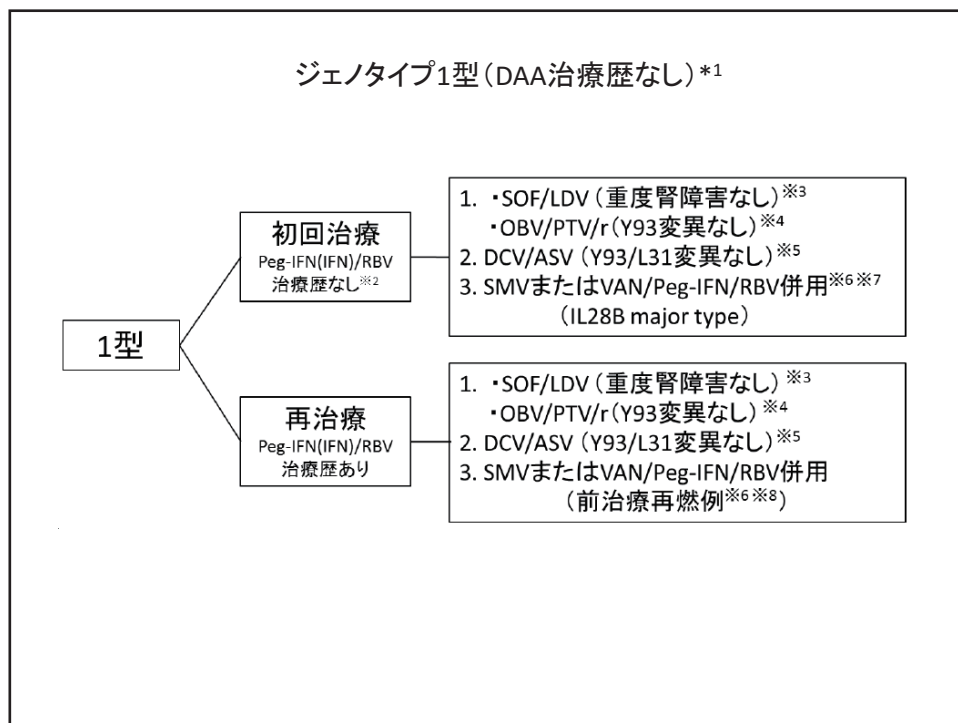
✓ ジェノタイプ測定は保険未収載

セロタイプ

- ✓ 2群以外のHCVによる感染時は判定不能
- ✓ 1群と2群の抗体価がほぼ同等の場合は判定保留
- ✓ HCV抗体中のC14抗体を保有しない時は判定不能

本邦でのHCV治療





ジェノタイプ1型(DAA治療歴なし)*1

*1 高齢者、線維化進展例などの高発癌リスクは早期に抗ウイルス療法

*2 RBV併用をしないPeg-IFN(IFN)単独の既治療例は初回治療

*3 重度の腎機能障害(eGFR<30mL/分/1.73m2)又は透析を必要とする腎不全の患者に対するSOFの投与は禁忌

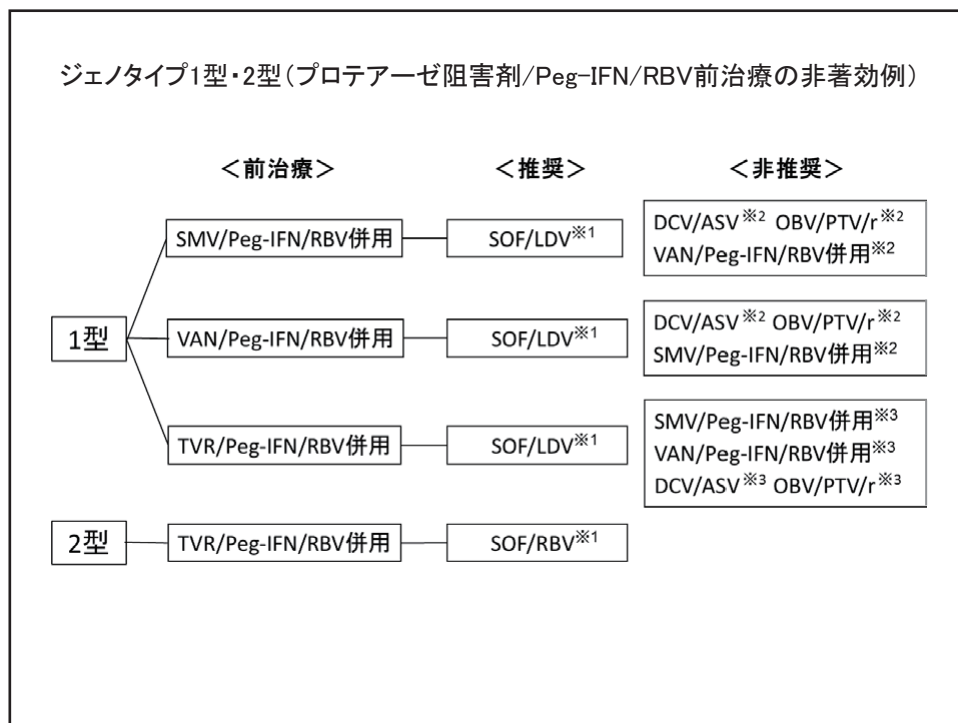
*4 Genotype1aに対するOBV/PTV/rの有効性は確立していない。OBV/PTV/r治療前には、極力Y93変異を測定し、変異がないことを確認する。OBV/PTV/r治療が非著効となった場合に惹起される多剤耐性ウイルスに対しては、現時点で確立された有効な治療法はないことを考慮

*5 Genotype1bはDCV/ASVも選択肢となる。ただし、DCV/ASV治療前には、極力Y93/L31変異を測定し、変異がないことを確認する。また、DCV/ASV治療が非著効となった場合に惹起される多剤耐性ウイルスに対しては、現時点で確立された有効な治療法はないことを考慮

*6 治療法の選択においては、IFN-based therapyには発癌抑制のエビデンスがあることを考慮

*7 IFN未治療の低ウイルス量例は適応外

*8 Peg-IFN(IFN)単独療法ならびにRBV併用療法の再燃例

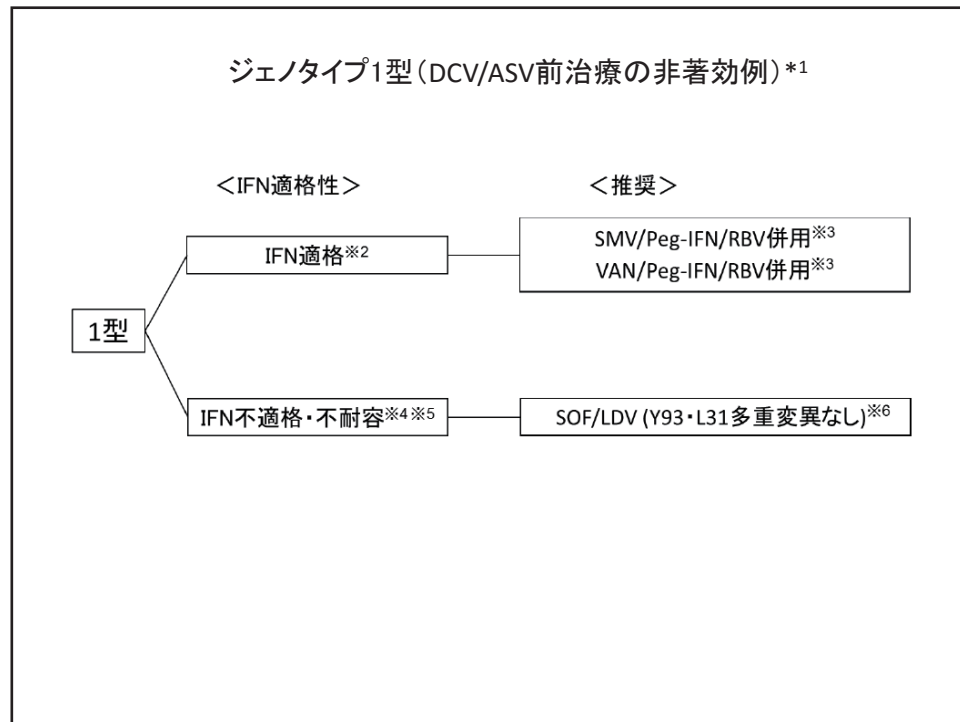


ジェノタイプ1型・2型(プロテアーゼ阻害剤/Peg-IFN/RBV前治療の非著効例)

*1 重度の腎機能障害(eGFR<30mL/分/1.73m²)又は透析を必要とする腎不全の患者に対するSOFの投与は禁忌

*2 前治療により誘導されたD168変異をもつ症例ではDCV/ASV療法の著効率が低いことが想定され、またVANあるいはSMV/Peg-IFN/RBV併用治療に対するD168変異の影響についてのエビデンスがないため、原則として推奨されない

*3 再治療の効果についてのエビデンスがないため、推奨されない。ただし、テラプレビル併用療法の副作用のため薬剤投与量が不十分であった症例では選択肢となる



ジェノタイプ1型(DCV/ASV前治療の非著効例)*1

*1 DCV/ASV治療の非著効例で、既にY93/L31変異が惹起されている症例への対応には、難易度が高い総合的な判断を要するため、このような症例の適応判断ならびに治療方針は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師によって検討

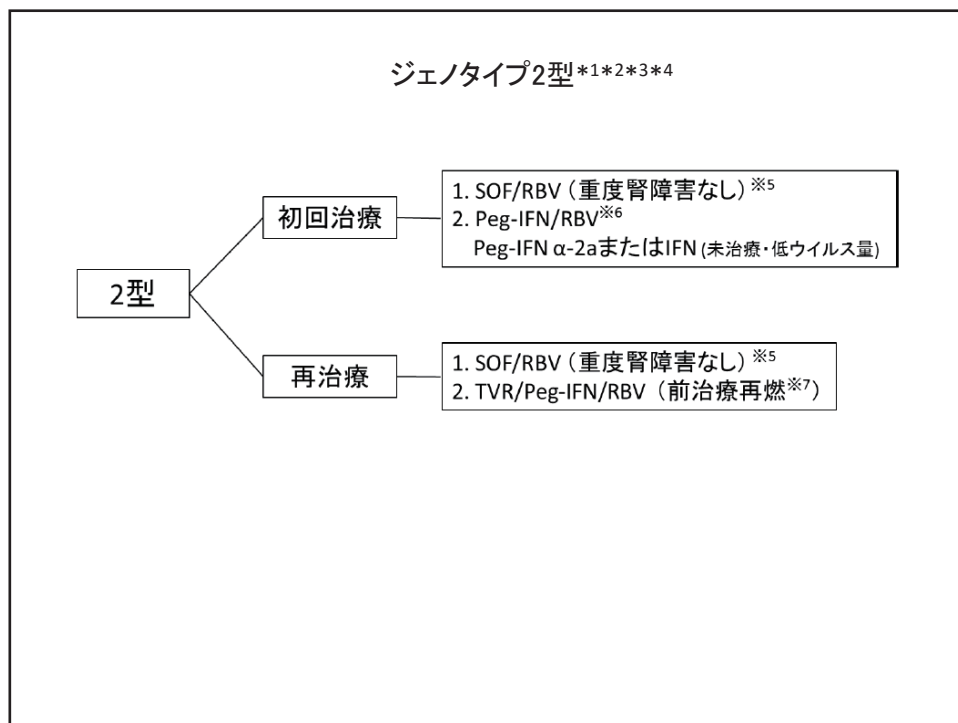
*2 IFN投与が可能である場合には、薬剤耐性変異の存在が問題とならないIFN-based therapyを行なう

*3 SMVまたはVAN/Peg-IFN/RBV治療を行う場合には、D168変異を測定し、D168変異がないことを確認

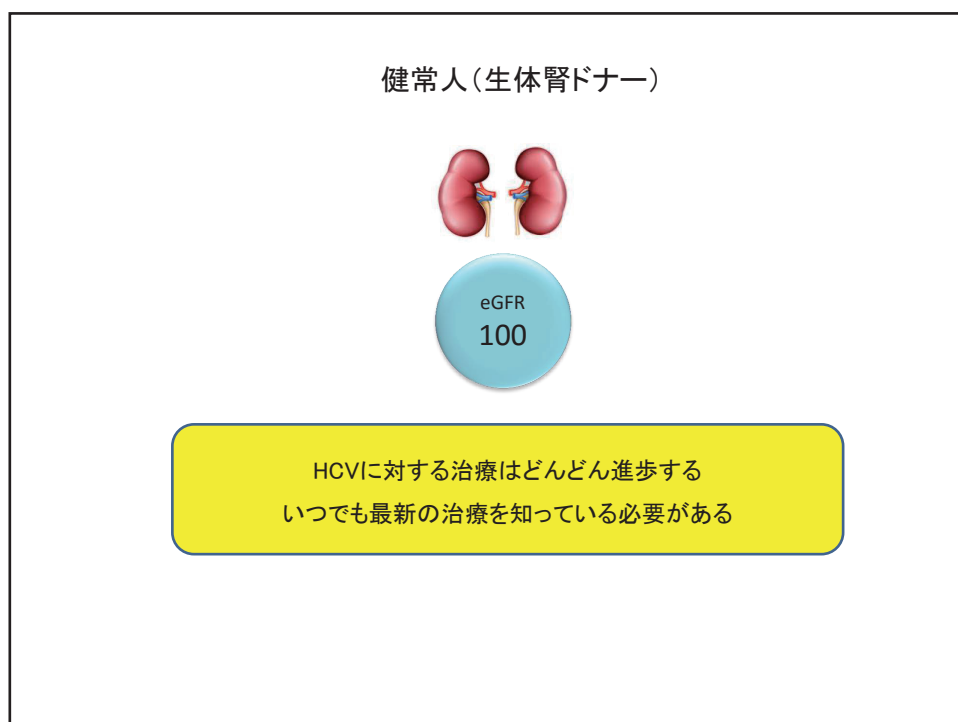
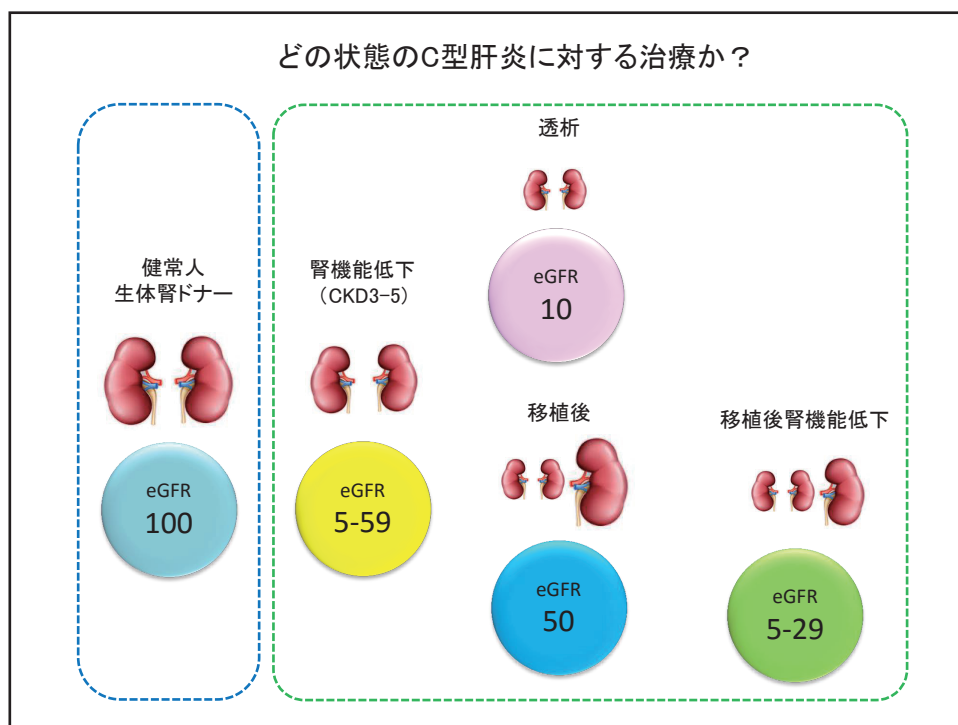
*4 IFNが使用できない場合には、さらなる複雑な薬剤耐性変異の出現を防ぐため、詳細な薬剤耐性を精査しその結果を踏まえた上で適切な治療を選択

*5 DCV/ASV治療と同部位に変異が惹起される可能性があるOBV/PTV/r治療は推奨されない

*6 SOF/LDV治療を選択する場合には、Y93/L31変異を含めた耐性変異を詳細に測定し、少なくともL31・Y93多重変異がないことを確認する。DCV/ASV治療により誘導されたL31・Y93多重変異をもつ症例ではSOF/LDV治療の有効性は確認されておらず、再治療の効果についてのエビデンスがない。このような症例の適応判断ならびに治療方針は、発癌リスクならびに変異例に対してSOF/LDV治療を行う場合の著効率とさらなる複雑な多剤耐性獲得のリスクを十分に勘案して方針を決定



- ジェノタイプ2型 *1*2*3*4
- *1 治療法の選択においては、IFN-based therapyに発癌抑制のエビデンスがあることを考慮
 - *2 高齢者、線維化進展例などの高発癌リスク群は早期に抗ウイルス療法を行う
 - *3 RBV併用をしないPeg-IFN(IFN)単独の既治療例は初回治療に含む
 - *4 1型と2型の混合感染の治療は、1型に準じてSOF/LDVで治療する
 - *5 重度の腎機能障害 (eGFR<30mL/分/1.73m²) 又は透析を必要とする腎不全の患者に対するSOFの投与は禁忌
 - *6 IFN未治療・高ウイルス量の保険適応は、Peg-IFN α-2b/RBVのみ
 - *7 Peg-IFN(IFN)単独療法ならびにRBV併用療法の再燃



HCVPCR陽性で生体腎ドナー候補になり得るか？

- ✓ 抗ウイルス療法終了後少なくとも12週HCVPCR陰性を確認してSVRとし、HCV感染が治ったと判断する

J Viral Hepat 2013 Aug;20(8):524-9

- ✓ SVRを獲得しやすく治療期間も短くなったことから、HCVPCR陽性生体腎ドナー候補を治療してから移植することは意味がある
- ✓ またHCVPCR陽性レシピエント候補者への移植も、superinfectionを避けることができる

本邦では、抗ウイルス治療終了後24週におけるHCVRNA陰性をSVRと定義

本当に大丈夫か？

- ✓ 伝播の可能性がないわけではない
- ✓ 可能性としては、SVR判定を12週の短い期間でおこなった擬陰性の結果か、オカルトHCV感染(血中陰性であるが、肝臓、末梢血単核球、骨髓などの組織に陽性)のケースが想定される
- ✓ しかし、オカルトHCV感染からの伝播は証明されていない

Am J Transplant. 2013; 13(10): 2773-4

HCVPCR陽性で生体腎ドナー候補になり得るか？

American Journal of Transplantation 2013; 13: 2773-2774
Wiley Periodicals Inc.

© Copyright 2013 The American Society of Transplantation
and the American Society of Transplant Surgeons

Letter to the Editor

doi: 10.1111/ajt.12400

Successful Treatment of Chronic HCV Infection Should Not Preclude Kidney Donation to an HCV Negative Recipient

抗ウイルス治療終了後24週のPCR陰性を確認できれば、生体腎提供可能であろう

腎機能低下 (CKD3-5)



CKDとHCV感染

- ✓ CKDにおけるHCV感染率は一般人口より高く、3.9%–7.9%と報告されている

J Am Soc Nephrol. 1994; 5(2): 186–92

PLoS One. 2014; 9(6): e100790

Nephron Clin Pract. 2008;108(2):c135–40

- ✓ CKDステージが進行するほどHCV抗体陽性率が上昇する

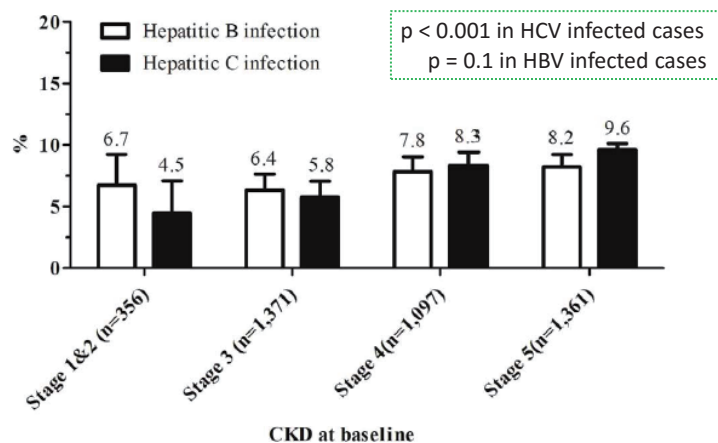
J Am Soc Nephrol. 1994; 5(2): 186–92

PLoS One. 2014; 9(6): e100790

- ✓ CKD患者において、HCV感染は腎機能低下のリスクである

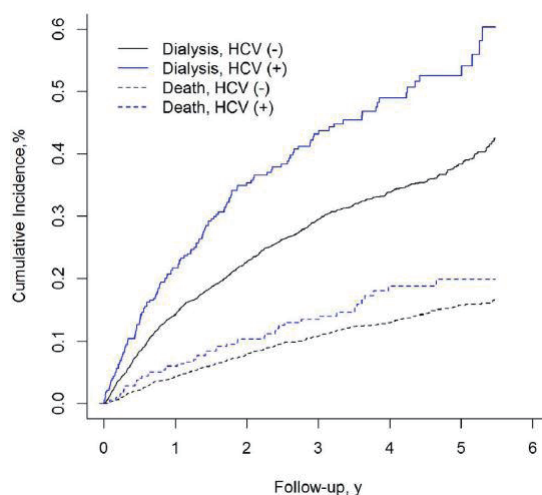
PLoS One. 2014; 9(6): e100790

CKDステージとHCV抗体陽性率



PLoS One 2014; 9(6): e100790

HCV感染の有無でのESRD発症率



The 5-year cumulative incidence rate of ESRD adjusted by competing for death plot was significantly higher among HCV infection patients than those without HCV infection (52.6% vs. 38.4%, modified log-rank, $p < 0.001$)

PLoS One 2014; 9(6): e100790

CKDステージ別のDAA治療

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	SOF/LDV	SOF/LDV	SOF/LDV	なし	なし	なし
GT1 NS5A変異なし ^{*1}	1. SOF/LDV OBV/PTV/r 2. DCV/ASV	1. SOF/LDV OBV/PTV/r 2. DCV/ASV	1. SOF/LDV (OBV/PTV/r ^{*2}) 2. DCV/ASV	DCV/ASV	DCV/ASV	DCV/ASV
GT2	SOF/RBV	SOF/RBV	(SOF/RBV ^{*3})	なし	なし	なし

*1 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

*2 OBV/PTV/rの国内第3相試験ではeGFR 50mL/分/1.73m²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がない

*3 SOF/RBVはCCrが50 mL/分以下の症例では禁忌

腎機能によるHCV治療薬の調整(米国)

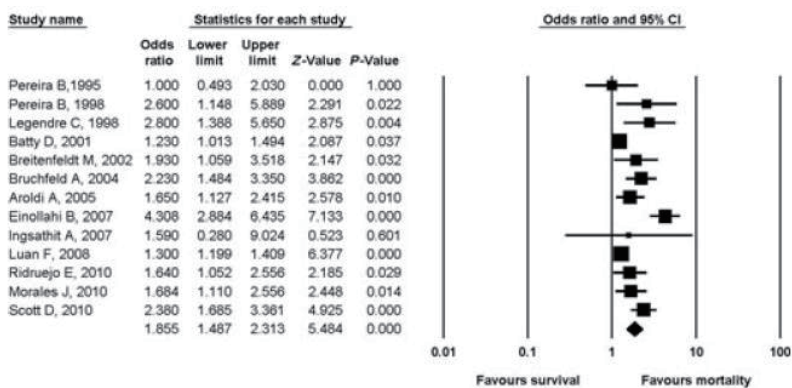
Renal Impairment	eGFR / CrCl level (mL/min)	PEG-IFN	RBV	Sofosbuvir	Ledipasvir	Daclatasvir	Ombitasvir	Dasabuvir	Paritaprevir	Simeprevir
Mild	50-80	PEG-IFN (2a) 180 µg; PEG-IFN (2b) 1.5 µg/kg	Standard	Standard	Standard	Standard	Standard	Standard	Standard	Standard
Moderate	30-50	PEG-IFN (2a) 180 µg; PEG-IFN (2b) 1 µg/kg (25% reduction)	Alternating doses 200 mg and 400 mg every other day	Standard	Standard	Standard	Standard	Standard	Standard	Standard
Severe	<30	PEG-IFN (2a) 135 µg; PEG-IFN (2b) 1 µg/kg (50% reduction)	200 mg/d	Limited data available	Data not available	Limited data available	Limited data available	Limited data available	Limited data available	Standard
ESRD with HD		PEG-IFN (2a) 135 µg/wk or PEG-IFN (2b) 1 µg/kg/wk or standard IFN 3 mU 3x/wk	200 mg/d	Limited data available	Data not available	Limited data available	Limited data available	Limited data available	Limited data available	Limited data available

Changes made on February 24, 2016. Hepatology. 2015 Sep;62(3):932-54

Abbreviations: CrCl, creatinine clearance; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end-stage renal disease; HD, hemodialysis

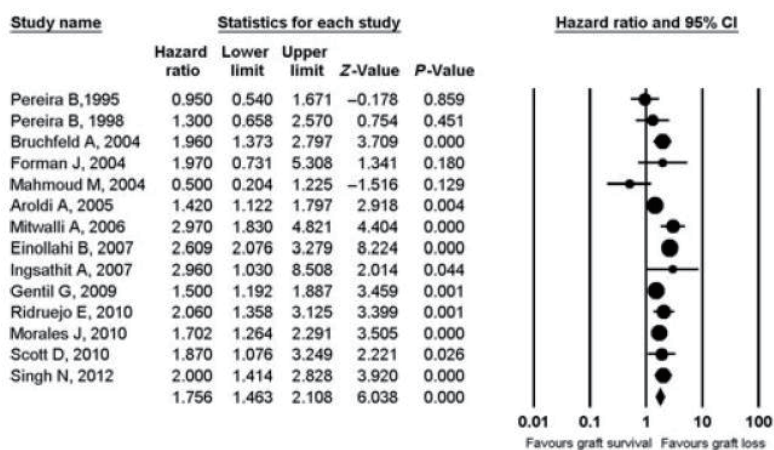
免疫抑制薬は、移植後のHCV複製を加速させる

HCVと患者生存率



J Viral Hepat 2014; 21(5): 314-24

HCVと移植腎生着率



(5): 314-24

可能な限り、移植前治療が良い

CKDステージ1-2で治療開始できていれば良いが

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	SOF/LDV	SOF/LDV	SOF/LDV	なし	なし	なし
GT1 NS5A変異なし ^{*1}	1. SOF/LDV OBV/PTV/r 2. DCV/ASV	1. SOF/LDV OBV/PTV/r 2. DCV/ASV	1. SOF/LDV (OBV/PTV/r ^{*2}) 2. DCV/ASV	DCV/ASV	DCV/ASV	DCV/ASV
GT2	SOF/RBV	SOF/RBV	(SOF/RBV ^{*3})	なし	なし	なし

腎移植希望患者を移植施設へ紹介するタイミング

- ✓ GFR 30mL/minのCKD4になったらすぐ

Am J Kidney Dis 2002; 39: S1-266

- ✓ 糖尿病がある患者はGFR 30~40mL/minのCKD3後半

Am J Kidney Dis 2004; 44: 529-542

- ✓ 腎臓内科初診時にCKD5か透析を開始している患者はすぐ

Clin J Am Soc Nephrol, 2008; 3: 471-480

PEKT希望があるCKDステージ3(DAA治療)

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	SOF/LDV	SOF/LDV	SOF/LDV	なし	なし	なし
GT1 NS5A変異なし ^{*1}	1. SOF/LDV OBV/PTV/r 2. DCV/ASV	1. SOF/LDV OBV/PTV/r 2. DCV/ASV	1. SOF/LDV (OBV/PTV/r ^{*2}) 2. DCV/ASV	DCV/ASV	DCV/ASV	DCV/ASV
GT2	SOF/RBV	SOF/RBV	(SOF/RBV ^{*3})	なし	なし	なし

PEKT希望があるCKDステージ3(DAA治療)

✓ ジェノタイプ1

- ✓ NS5A変異あり; SOF/LDV
- ✓ NS5A変異なし; ① SOF/LDV (OBV/PTV/r) ② DCV/ASV

✓ ジェノタイプ2

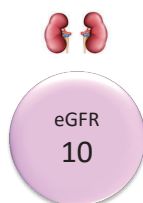
- ✓ CCr 51-59mL/分; SOF/RBV
- ✓ CCr 30-50mL/分; 治療なし →腎移植先行

ジェノタイプ2の時は、ドナーとの体格ミスマッチにより
移植後CCr 50mL/分を確保できるか考慮

CKDステージ4-5(DAA治療)						
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	SOF/LDV	SOF/LDV	SOF/LDV	なし	なし	なし
GT1 NS5A変異なし ^{*1}	1. SOF/LDV OBV/PTV/r 2.DCV/ASV	1. SOF/LDV OBV/PTV/r 2. DCV/ASV	1. SOF/LDV (OBV/PTV/r ^{*2}) 2. DCV/ASV	DCV/ASV	DCV/ASV	DCV/ASV
GT2	SOF/RBV	SOF/RBV	(SOF/RBV ^{*3})	なし	なし	なし

PEKT希望があるCKDステージ4-5(DAA治療)	
✓ ジェノタイプ1	
✓ NS5A変異あり; なし →腎移植先行	
✓ NS5A変異なし; DCV/ASV	
✓ ジェノタイプ2	
✓ なし →腎移植先行	
ジェノタイプ2の時は、ドナーとの体格ミスマッチにより 移植後CCr 50mL/分を確保できるか考慮	

透析(CKD5D)



透析とHCV感染

- ✓ 本邦の透析患者におけるHCV持続感染者は6.5%

J Epidemiol. 2010; 20: 30-9

- ✓ 男性、透析歴が長い患者ほどHCV抗体陽性率が高い

Gastroenterology. 2010; 138: 116-22

Kidney Int. 2004 Jun;65(6):2335-42

- ✓ 透析患者ではHCV感染すると生命予後が不良で相対的リスクは1.34
肝細胞癌や肝硬変など肝疾患に関連した死因が5.89倍多い

J Viral Hepat. 2007; 14: 697-703

透析患者においても積極的に抗ウイルス治療をおこなうべき

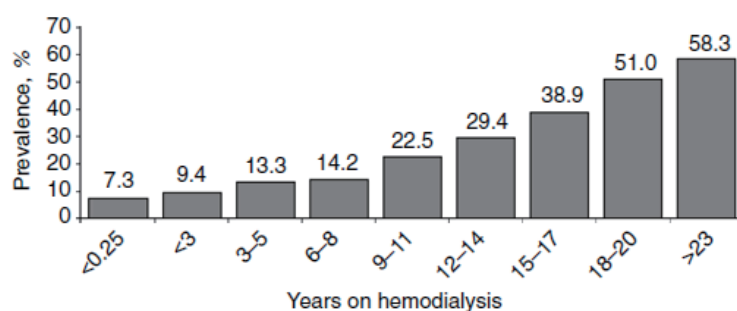
世界の透析患者とHCV抗体陽性率

Country	Unadjusted prevalence %	Adjusted prevalence* % (95% CI)
France	14.7	10.4 (9.7–11.2)
Germany	3.9	3.8 (3.3–4.4)
Italy	22.2	20.5 (19.4–21.7)
Japan	19.9	14.8 (14.0–15.6)
Spain	22.2	22.9 (21.7–24.1)
United Kingdom	2.7	2.6 (2.1–3.2)
United States	14.4	14.0 (13.6–14.5)

* Adjusted for the average of each of the following patient characteristics: age, gender, race, time on end-stage renal disease (ESRD), and alcohol or drug abuse in the past 12 months

Kidney Int. 2004; 65(6): 2335-42

透析歴とHCV抗体陽性率



Kidney Int. 2004; 65(6): 2335-42

IFN時代のHCV治療

- ✓ IFNにより、拒絶反応が惹起され腎喪失が増えるため、腎移植前にHCV治療をする必要があった
- ✓ IFN治療終了後28日以降でないと腎移植することができない
献腎移植待機中に治療する時は、待機をいったんインアクティブとしなければならず、予定して治療できる生体腎移植と違い、移植を受けるチャンスを奪うことにもなっていた。

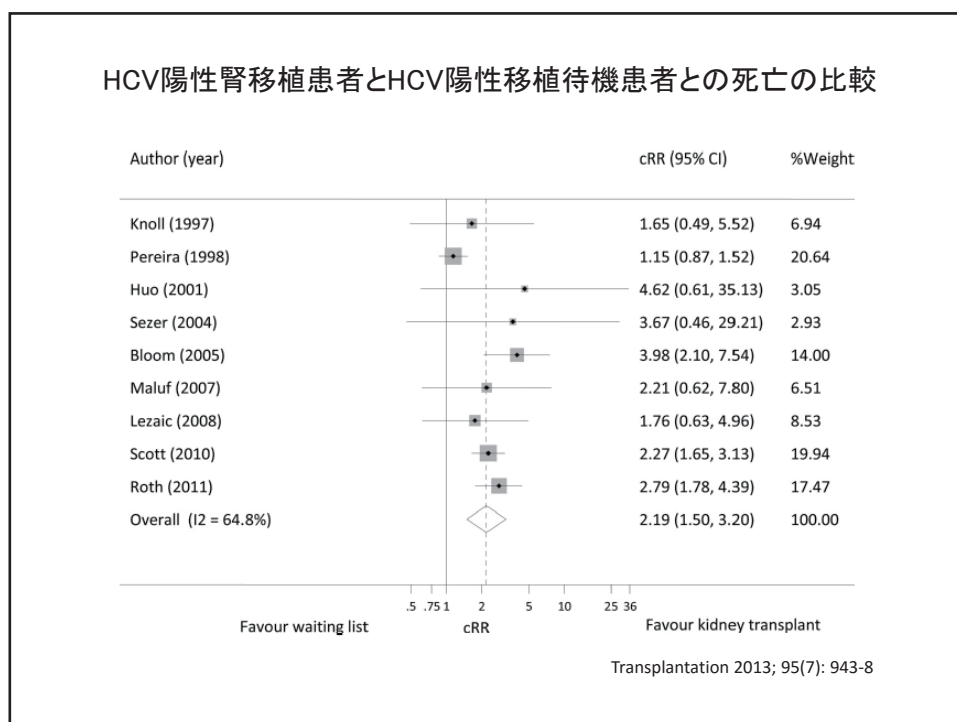
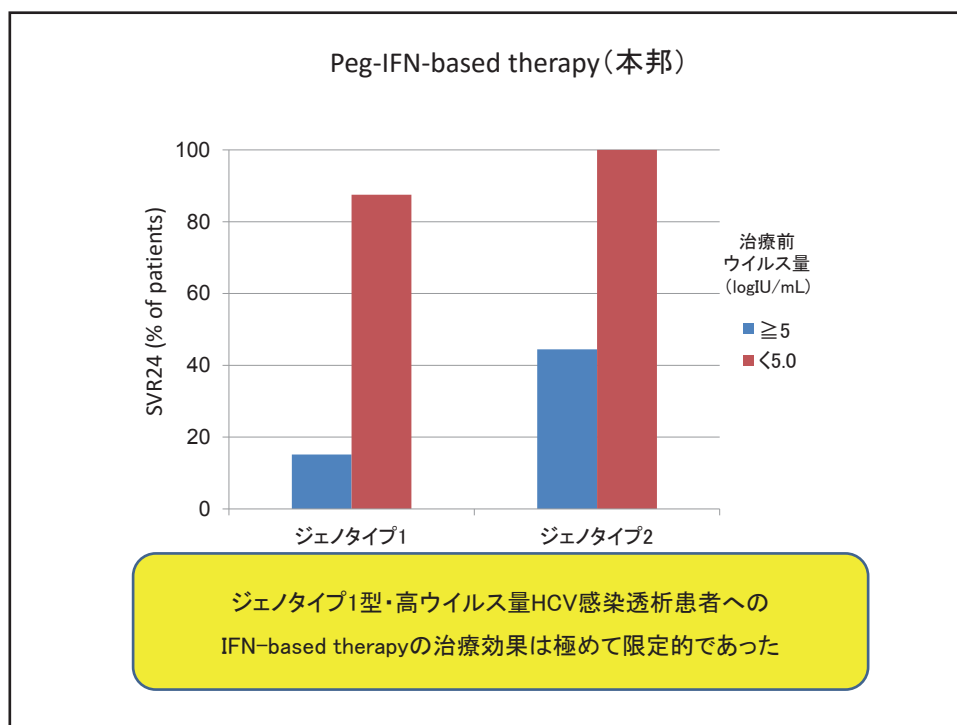
Kidney Int Suppl. 2008(109):S1-99

- ✓ HCV陽性のまま腎移植をしたレシピエントは多く、HCV陽性透析患者の1%のみが抗HCV治療を受けているだけであった

Am J Nephrol. 2013;38(5):405-12

IFN時代のHCV治療

- ✓ Ccr50mL/分以下のCKD患者、透析患者に対するリバビリン使用は禁忌
- ✓ HCVジェノタイプ1感染透析患者のPeg-IFN+リバビリンのSVRIは29%で、71%が貧血で治療中止
Int J Artif Organs. 2008; 31: 295-302
- ✓ HCV感染透析患者への抗ウイルス療法をまとめたメタ解析 (IFN単独459例、Peg-IFN38例、Peg-IFN+リバビリン併用49例) では、全体のSVRIは41%、ジェノタイプが多い集団 (≥50%) では38%、治療前ウイルス量の多い症例 (≥800000IU/mL) では34%
Am J Kidney Dis. 2008; 51: 263-77
- ✓ ジェノタイプ2で治療前のHCV-PCRが6.5LogIU/mL未満であれば、Peg-IFN α 2a単独でも高い効果が期待できる
Ther Apher Dial. 2014; 18: 603-11



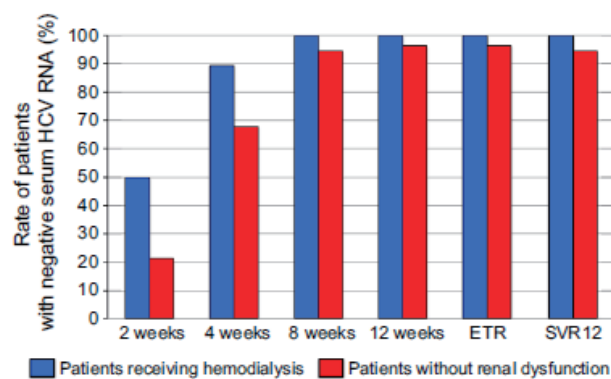
腎移植希望があるCKDステージ5D(DAA治療)

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	SOF/LDV	SOF/LDV	SOF/LDV	なし	なし	なし
GT1 NS5A変異なし ^{*1}	1. SOF/LDV OBV/PTV/r 2.DCV/ASV	1. SOF/LDV OBV/PTV/r 2. DCV/ASV	1. SOF/LDV (OBV/PTV/r ^{*2}) 2. DCV/ASV	DCV/ASV	DCV/ASV	DCV/ASV
GT2	SOF/RBV	SOF/RBV	(SOF/RBV ^{*3})	なし	なし	なし

ジェノタイプ1

- ✓ DCV/ASVやOBV/PTV/rは肝代謝
OBV/PTV/rは国内でCKD4ステージ以上のエビデンスがない
J Gastroenterol. 2016 Jan 14
J Gastroenterol. 2016 Feb 12
- ✓ 本邦における検討では、HCVジェノタイプ1感染透析患者に対するDCV/ASV
併用療法のSVR12達成率は95%以上と治療効果は高い
J Gastroenterol. 2016 Jan 14
J Gastroenterol. 2016 Feb 12
- ✓ DCV/ASV併用療法前にY93/L31変異を測定し、変異がないことを確認する
J Gastroenterol. 2016 Jan 14
J Gastroenterol. 2016 Feb 12
- ✓ 肝機能障害による中止例の頻度は腎機能正常患者と同程度であり、透析例
においても原則としてDCV/ASVの用量調整は必要ない
J Gastroenterol. 2016 Feb 12

DCV/ASVによるHCVPCR推移(透析患者と腎機能正常)



J Gastroenterol. 2016 Feb 12

HCVジェノタイプ1感染腎移植希望透析患者に対するDAA治療

- ✓ NS5A変異あり; 治療なし → 腎移植先行
- ✓ NS5A変異なし; DCV/ASV併用療法12週 → SVR24を確認してから腎移植

ジェノタイプ2

- ✓ SOF/RBVは腎代謝であり透析患者にも禁忌
- ✓ 治療前のHCV-PCRが6.5LogIU/mL未満であれば、Peg-IFN α 2a単独でも高い効果が期待できる

Ther Apher Dial. 2014; 18: 603-11

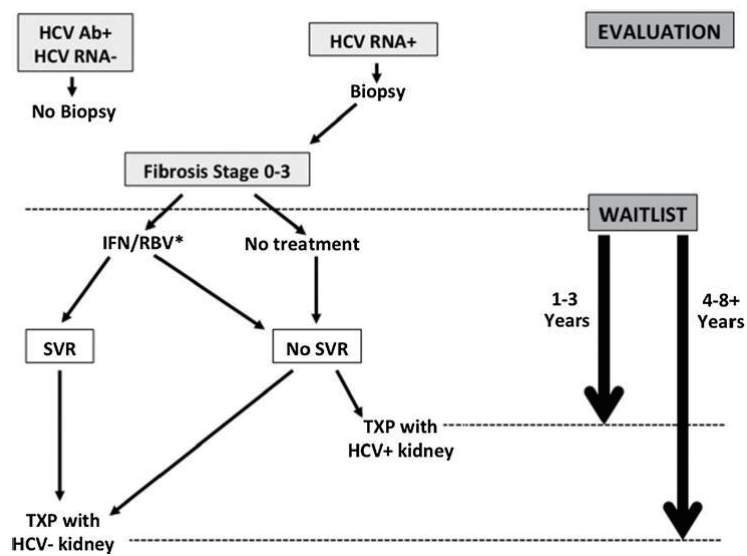
HCVジェノタイプ2感染腎移植希望透析患者に対するDAA治療

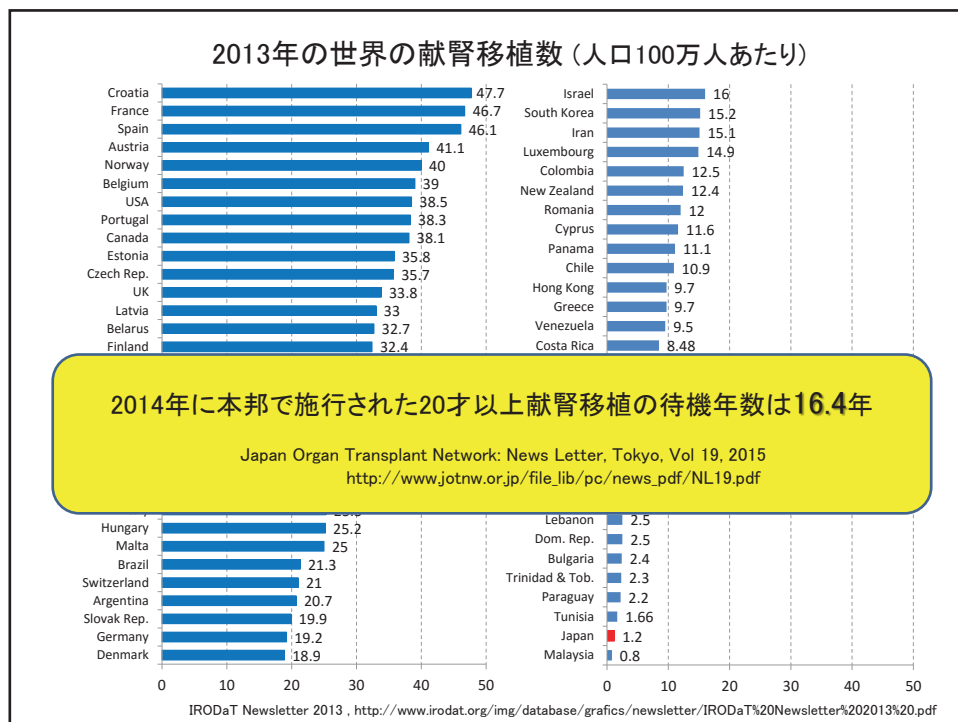
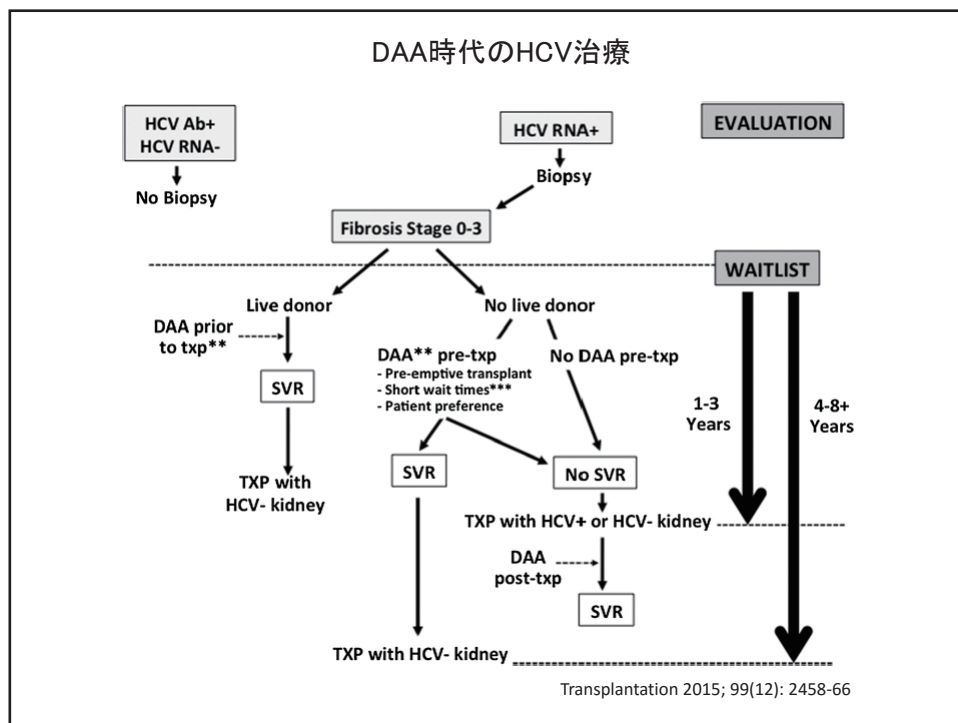
- ✓ 腎移植を先行して、移植後にDAA治療
- ✓ ドナーとの体格ミスマッチなどにより、移植後CCr 50mL/分の確保が難しいときは、Peg-IFNでSVR24を確認してから腎移植も考慮する

生体ドナーが誰かによって、将来の治療計画を立てる必要がある

生体腎ドナー候補者がいなく、献腎移植希望の時は？

IFN時代のHCV治療





HCV陽性ドナーからHCV陽性レシピエントへの移植 (2000/1/1-2016/1/31)

腎単独移植 2572名中 8名(0.3%)

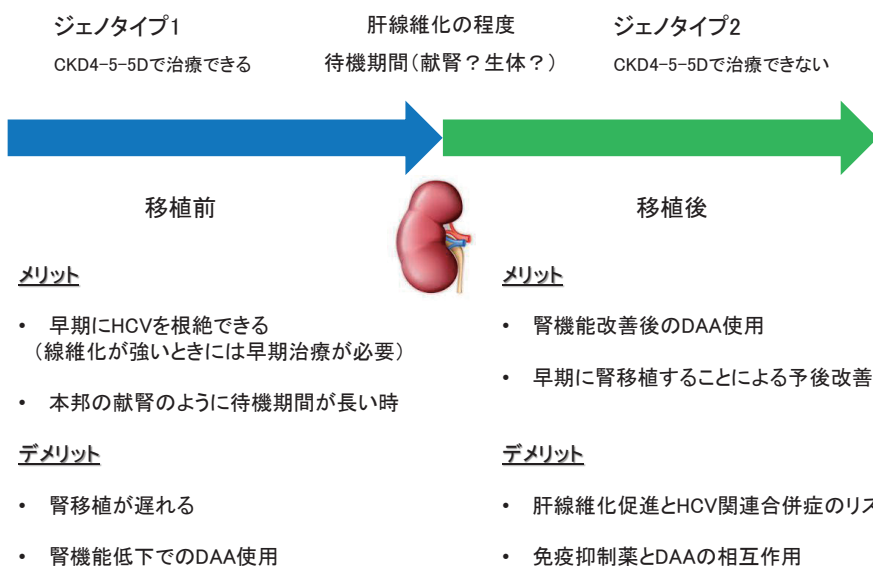
待機期間は13.2年

Japan Organ Transplant Network: News Letter, Tokyo, Vol 19, 2015

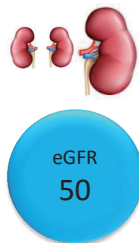
http://www.jotnw.or.jp/file_lib/pc/news_pdf/NL19.pdf

日本臓器移植ネットワークからのデータ提供

どのタイミングで治療に入るか？



腎移植後



腎移植後はIFN free DAAで治療をおこなうべきである

IFN時代

- ✓ HCV感染腎移植レシピエントにとって、抗ウイルス療法による利益が明らかにそのリスクを上回る場合、IFN療法を考慮

Am J Transplant. 2009; 9 Suppl 3: S1-155

IFN free DAA時代

- ✓ IFNは拒絶を惹起するために使うべきでない

J Med Virol. 2014; 86(6):933-40

PLoS One. 2014; 9(4):e90611

腎移植後のHCV関連疾患

✓ 腎疾患

- 膜性増殖性腎炎(再発or新規、クリオグロブリン有無にかかわらず)

Am J Transplant. 2001;1(2):171

- 膜性腎症

- 腎血栓性微小血管症(TMA)

- 移植糸球体症(TGP; Transplant glomerulopathy)

Kidney Int. 2011; 80(8): 879-85.

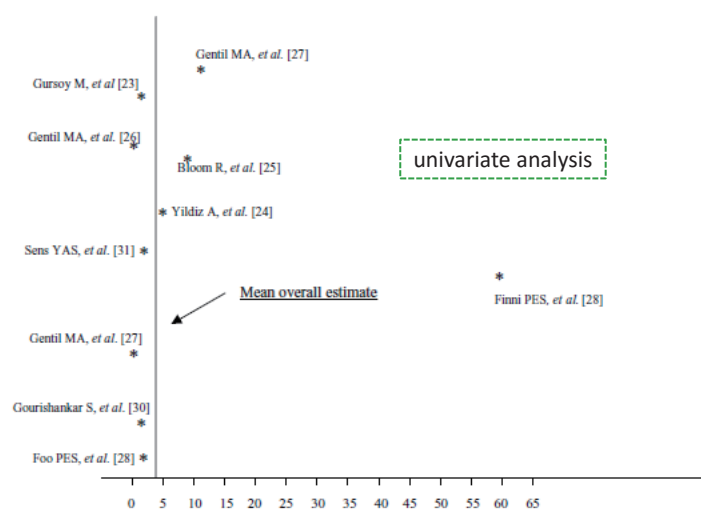
✓ NODAT

Am J Transplant. 2005 ;5(10): 2433

✓ 移植後リンパ増殖性疾患(PTLD)

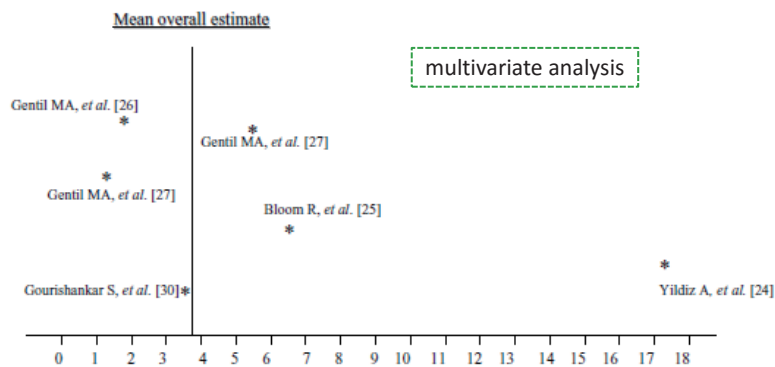
Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006; 18(10): 1065-70

移植後糖尿病(PTDM)とHCV抗体陽性のメタ解析



Am J Transplant. 2005; 5(10): 2433-40

移植後糖尿病(PTDM)とHCV抗体陽性のメタ解析



Am J Transplant. 2005; 5(10): 2433-40

IFN-free DAAの併用禁忌と併用注意薬

	薬剤名	主な商品名	DCV	ASV	SOF	Harvoni (SOF/LDV)	Viekirax (OBV/PTV/r)
消化器系薬							
H ₂ 受容体拮抗薬	■ 併用禁忌 □ 併用注意						
	ファモチジン	ガスター				■	
	ラニチジン	ザンタック				■	
	シメチジン	タガメット				■	
	ロキサチジン	アルタット				■	
	ニザチジン	アシノン				■	
	ラファチジン	プロテカジン				■	
プロトンポンプ拮抗薬	オメプラゾール	オメプラール オメプラゾン				■	■
	ランソプラゾール	タケプロン				■	
	ポノプラザン	タケキャブ				■	
	ラベプラゾール	バリエット				■	
	エソメプラゾール	ネキシウム				■	
代謝系薬							
スタチン	アトルバスタチン	リビトール、 カデュエット	■	■			■
	シンバスタチン	リボバス等	■	■			■
	ピタバスタチン	リバロ	■	■			■
	プラバスタチン	メバロチン	■	■			■
	フルバスタチン	ローコール	■	■			■
	ロスバスタチン	クレストール	■	■			■

IFN-free DAAの併用禁忌と併用注意薬

	薬剤名	主な商品名	DCV	ASV	SOF	Harvoni (SOF/LDV)	Viekirax (OBV/ PTV/r)
抗菌薬							
	エリスロマイシン	エリスロシン					
	クラリスロマイシン	クラリス、クラリシッド					
抗真菌薬							
	イトラコナゾール	イトリゾール					
	ケトコナゾール	(経口・注射は国内未承認)					
	フルコナゾール	ジフルカン					
	ミコナゾール	フロリード					
	ホスフルコナゾール	プロジフ					
	ボリコナゾール	ブイフェンド					
抗ウイルス薬							
	テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	テノゼット、ビリアード、ツルバダ					
	テラプレビル	テラビック					

IFN-free DAAの併用禁忌と併用注意薬

	薬剤名	主な商品名	DCV	ASV	SOF	Harvoni (SOF/LDV)	Viekirax (OBV/ PTV/r)
循環器薬							
Caチャネル拮抗薬							
	アムロジピン	アムロジン、ノルバスク					
	アゼルニジピン	カルブロック					
	塩酸ニカルジピン	ニコデール、ベルジピン					
	ニソルジピン	バイミカード					
	ニフェジピン	アダラート					
	フェロジピン	スプレンジール、ムノバール					
	ジルチアゼム	ヘルベッサ					
	ベラパミル塩酸塩	ワソラン					
	アラニジピン	サプレス					
	塩酸エホニジピン	ランデル					
	塩酸バルニジピン	ヒボカ					
	塩酸ベニジピン	コニール					
	塩酸マニジピン	カルスロット					
	シルニジピン	アテレック					
	ニトレンジピン	バイロテンシン					
	ニルバジピン	ニバジール					

IFN-free DAAの併用禁忌と併用注意薬

	薬剤名	主な商品名	DCV	ASV	SOF	Harvoni (SOF/LDV)	Viekirax (OBV/ PTV/r)
中枢神経系薬							
抗てんかん薬	カルバマゼピン	テグレート					
	フェニトイン	アレビアチン					
	フェノバルビタール	フェノバル					
免疫抑制薬							
	シクロスポリン	サンディムン、ネオール					
	デキサメタゾン全身投与	デカロン					
	タクロリムス水和物						

■ 併用禁忌 □ 併用注意

C型肝炎治療ガイドライン(第5版)2016/5

移植前から予定されていた、移植後HCV治療

✓ ジェノタイプ1

✓ NS5A変異あり; 移植後にSOF/LDV

✓ ジェノタイプ2

✓ 移植後にSOF/RBV

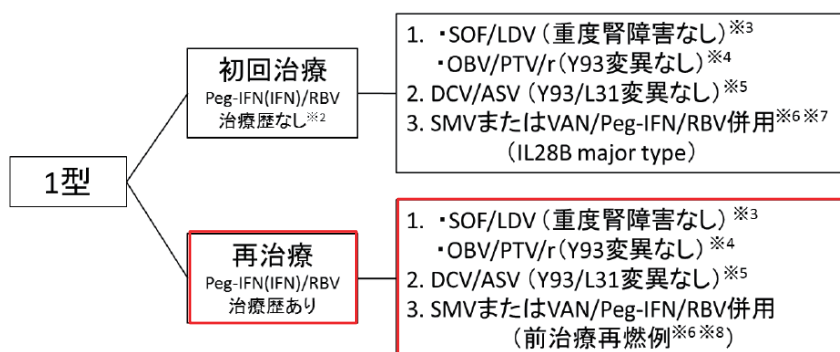
いずれも、カルシニューリン阻害薬との相互作用はあまり考えなくてよい

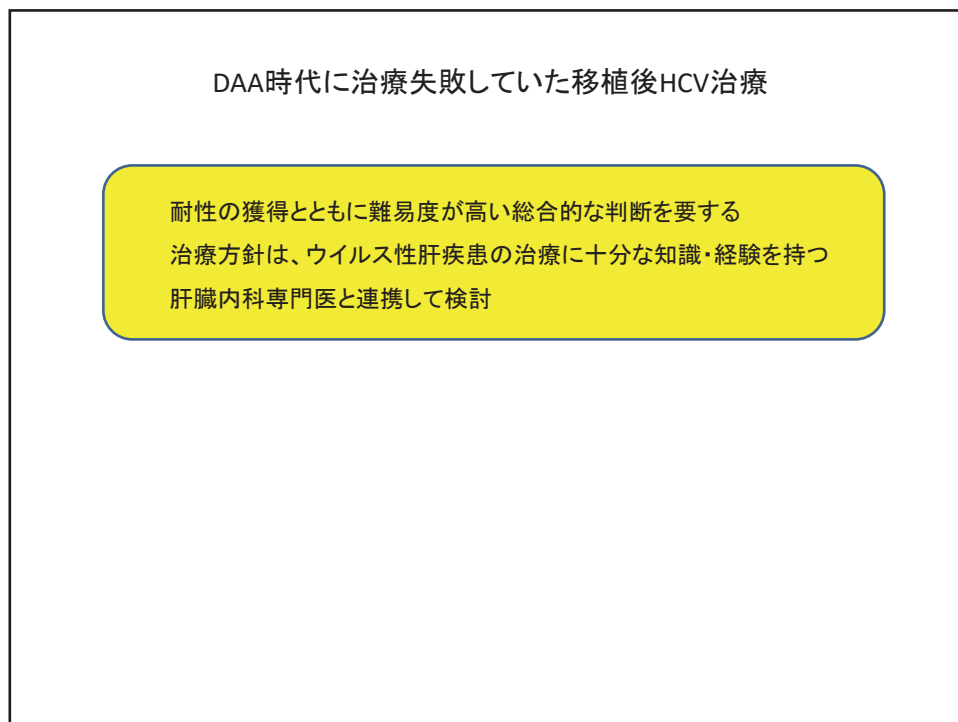
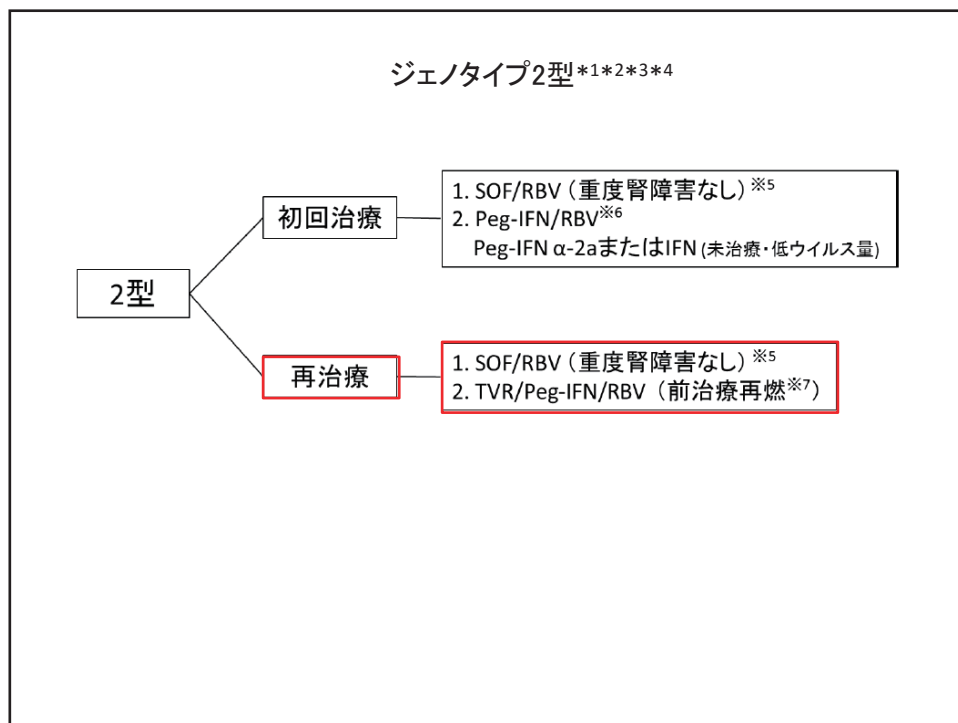
IFN時代に治療失敗または治療拒否していた移植後HCV治療

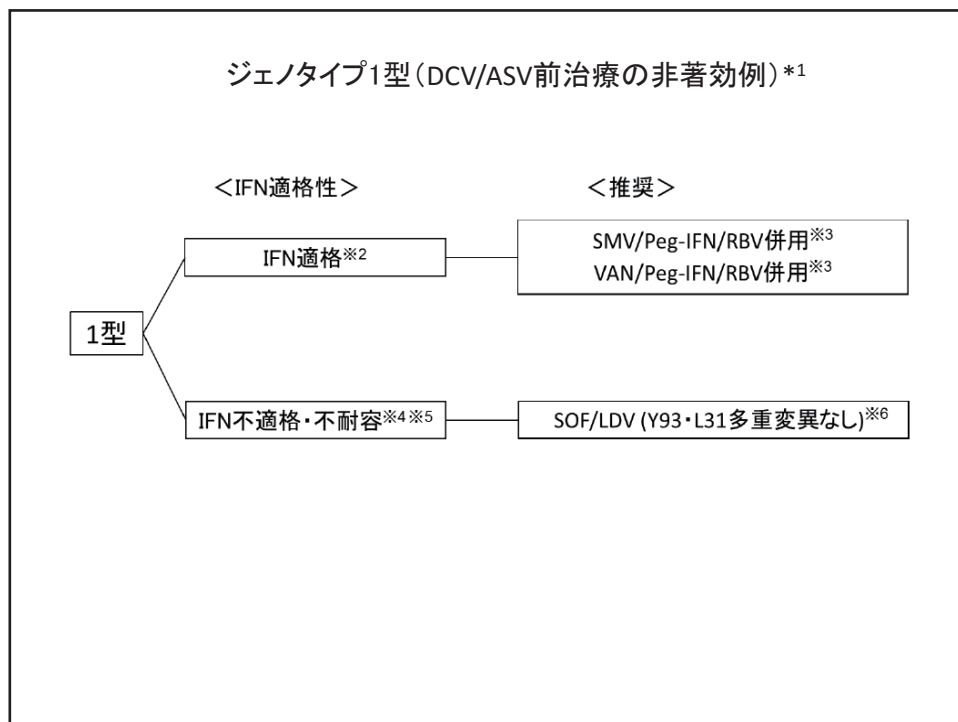
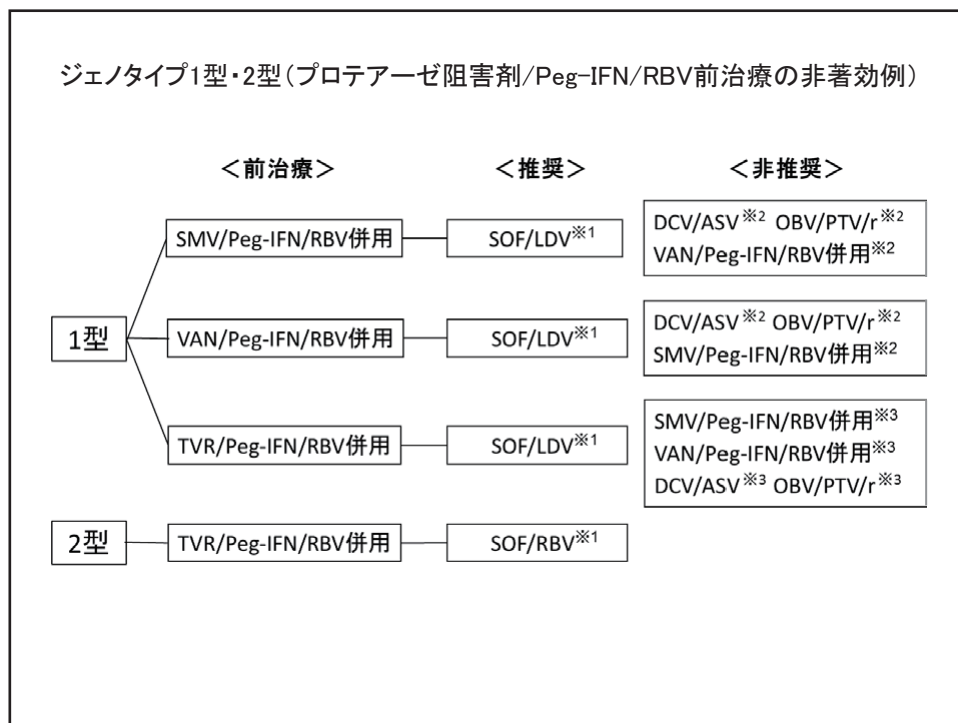
- ✓ ジェノタイプ1
 - ✓ SOF/LDV
- ✓ ジェノタイプ2
 - ✓ SOF/RBV

いずれも、カルシニューリン阻害薬との相互作用はあまり考えなくてよい

ジェノタイプ1型(DAA治療歴なし)*1







IFN-based DAAの併用禁忌と併用注意薬

	薬剤名	主な商品名	TVR	SMV	VAN
免疫抑制薬					
	シクロスポリン	サンディミュン、 ネオール			
	デキサメタゾン 全身投与	デカドロン			
	プレドニゾン (全身投与)				
	タクロリムス水和物				
	メチルプレドニゾン (全身投与)				
	メトトレキサート				
	エベロリムス				

■ 併用禁忌 □ 併用注意

C型肝炎治療ガイドライン(第5版)2016/5

腎移植後どのタイミングでDAA治療をしても良いか？

- ✓ 免疫抑制療法による肝線維化を防ぐためには早いほうが良いが、
DAA開始の時期に関しては記載がない

当科では、術日から1ヵ月に治療開始できるように
退院後初回移植外来受診時に消化器内科受診としている

移植後腎機能低下



CKDステージ4T以下への低下(DAA治療)

✓ ジェノタイプ1

- ✓ NS5A変異なし; DCV/ASV → 透析再導入後の治療も可能
- ✓ NS5A変異あり; 治療なし → 2回目も腎移植も考慮

✓ ジェノタイプ2

- ✓ 治療なし → 2回目も腎移植も考慮

今まで治療に対する反応が良好であったジェノタイプ2

- ✓ 今後、腎機能低下に使用できる新たなDAAが出てくることにより、治療が変わる可能性はある
- ✓ 2回目の生体腎ドナーとの体格ミスマッチにより、移植後Ccr50mL/分が難しいとき、HCV-PCRが 6.5 LogIU/mL 未満であれば、2回目をPEKTでなく、透析導入してPeg-IFN単独治療後に腎移植する可能性も考慮
- ✓ IFNを使用することによる廃絶腎に対する拒絶反応にも注意が必要

J Hepatol. 2008; 49(3): 461-2
Nephrol Dial Transplant. 2008; 23(3): 1043-7

Take home messages

- ✓ HBVと違い、RNAウイルスであるHCVは、治療により体内から完全に排除できるため、すべての患者に対して、治療によりSVRを目指すべきである
- ✓ DAAの特徴を理解したうえで、慢性腎不全、透析、腎移植、透析再導入、再移植それぞれの状態をうまく利用してHCV治療を考慮する
- ✓ 移植前における腎臓内科医との連携も必要であろう
- ✓ DAAはさらに進歩する可能性がある。肝臓内科医と連携をしつつ、移植医も、常に最新情報を把握しなければいけない