

症例報告

12日間のダクラタスビル、アスナプレビル併用療法でSVRを達成した腎移植後のC型慢性肝炎の1例

高岡 良成¹、森本 直樹¹、渡邊 俊司¹、津久井舞未子¹、廣澤 拓也¹、村山 梢¹、磯田 憲夫¹、山本 博徳¹¹自治医科大学 消化器・肝臓内科 栃木県下野市薬師寺3311-1

要 約

症例は慢性増殖性糸球体腎炎による慢性腎不全で両側腎移植後の62歳男性。腎移植前に慢性C型肝炎 (Genotype1b) を指摘され、IFN単独療法 (Peg-IFN α -2a 90 μ g, 24週間) 施行したが、治療後1年で再燃し、肝庇護剤やIFN少量長期療法で経過観察していた。直接作用型抗ウイルス薬 (direct acting antivirals : DAAs) が保険適応後、Daclatasvir (DCV) とAsunaprevir (ASV) による治療開始とした。蜂窩織炎が増悪したため、治療開始から13日目にDAAを中断したが、sustained virologic response (SVR) を達成した。セログループ1型のC型肝炎または代償性肝硬変患者に使用されているDCVとASVの併用療法は24週間投与で高いSVRが認められているが、12日間でSVRになった症例はまれであり、また腎移植後の慢性C型肝炎におけるDAAs治療は免疫抑制剤との相互併用があり、若干の文献をふまえて報告する。

(キーワード : DAAs、腎移植後、C型肝炎)

緒言

現在、C型肝炎ウイルス (HCV) に対する治療の主流は、インターフェロン (IFN) から直接作用型抗ウイルス薬 (direct acting antivirals : DAAs) となっている。セログループ1型のC型肝炎または代償性肝硬変患者に使用されているDaclatasvir (DCV) とAsunaprevir (ASV) の併用療法は高いsustained virologic response (SVR) が認められているが、腎移植後の患者に対しては免疫抑制剤との相互作用の影響があり、報告がほとんどない⁽¹⁾。

今回腎移植後のC型肝炎でDCV/ASV併用療法中に、治療導入前からの蜂窩織炎が増悪したため、治療開始から13日目に中断したものの、SVRを達成しえた症例を経験したので報告する。

症例

症例 : 62歳, 男性。

主訴 : C型肝炎ウイルス治療目的

既往歴 : 膜性増殖性糸球体腎炎 (23歳), 慢性腎不全にて血液透析導入 (27歳),

右腸骨窩献腎移植 (32歳), 慢性腎不全で血液透析再導入 (38歳),

左腸骨窩献腎移植 (53歳)

家族歴 : 特記すべきことなし。

現病歴 : 1996年 (42歳時) にHCV感染 (Genotype1b : HCV-RNA量 6.5 LogIU/ml) が指摘されたため、2006年 (52歳時) の左腎移植前にIFN単独療法 (Peg-IFN α -2a 90 μ g, 24週間) 開始となった。IFN治療開始11週目でHCV-RNAはHCVアンプリコア定性では未検出となり、IFN24週終了後、左腸骨窩献腎移植が施行され、移植後からタクロリムス 3mg/日, メチルプレドニン 2mg/日, ミコフェノール酸モフェチル 500mg/日開始となった。

IFN治療終了1年後の2008年 (54歳時) にHCV再燃 (HCV-RNA量 6.0 LogIU/ml) となり、腎移植後であったため、肝庇護剤で経過観察していた。その後も軽度の肝機能障害を認めることから、2011年 (57歳時) に肝機能改善目的にIFN少量長期投与 (Peg-IFN α -2a 90 μ g 2週~6週毎) を約4年間行い、HCV-RNA量は4~5 LogIU/mlで推移していた。DAAsが保険適応後にダイレクトシーケンズ法でNS5A領域のL31, Y93領域の耐性変異がないことを確認して、2015年 (61歳時) にDCV/ASV併用療法 (DCV 60mg/日, ASV 200mg/日) を開始した。

治療前のHCV-RNA量は5.1 LogIU/mlであった (Table 1)。また腎移植後からの免疫抑制剤 (タクロリムス, メチルプレドニン, ミコフェノール酸モフェチル) は導入時より変更なく、継続していた。DAAs開始後13日目に右上肢の蜂窩織炎と診断され、DCV/ASV療法は中止とした。病歴を

Table 1 血液検査 (DCV+ASV 治療開始前)

血算		生化学			
WBC	4200 / μ l	TP	7 g/dl	Na	138 mEq/l
RBC	323×10^4 / μ l	Alb	3 g/dl	K	3.9 mEq/l
Hb	11.4 g/dl	BUN	21 mg /dl	Cl	109 mEq/l
Plt	13.2×10^4 / μ l	Cr	0.76 mg /dl	BS	100 mg /dl
		T-Bil	1.08 mg /dl	T-CHO	128 mg /dl
凝固		D-Bil	0.18 mg /dl	TG	43 mg /dl
PT%	64.5 %	AST	66 IU/l	AFP	6 ng/ml
		ALT	55 IU/l	PIVKA- II	20 mAU/ml
		ALP	367 IU/l	HCV genotype	1b
		γ -GTP	24 IU/l	HCV-RNA	5.1 LogIU/ml
		AMY	80 IU/l	FiB4-index	4.11

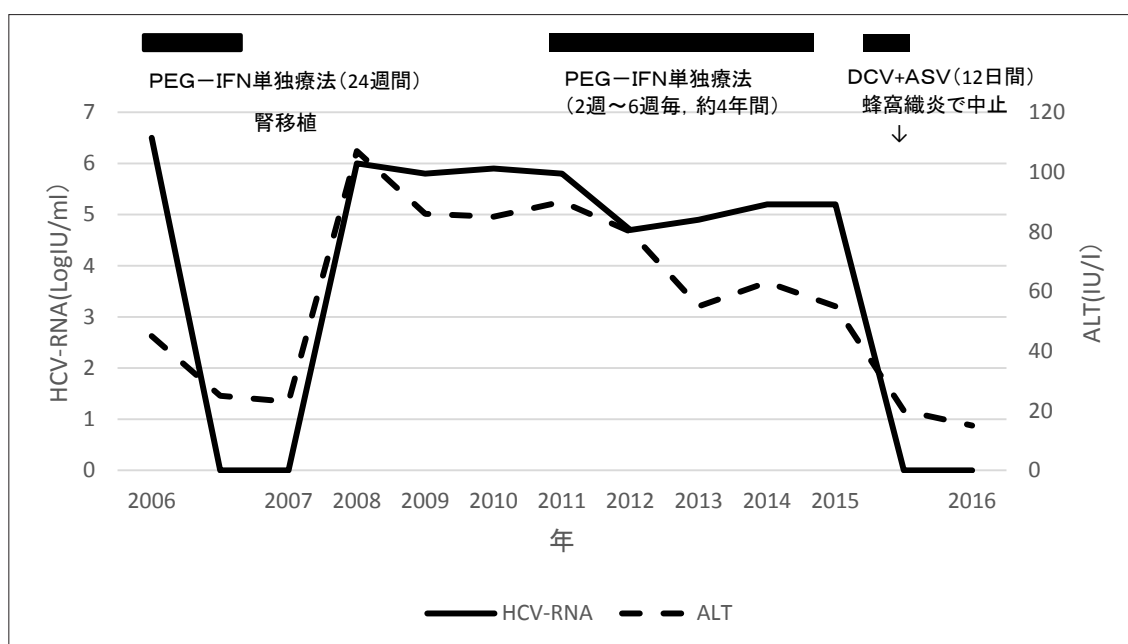


Fig 1 経過 (ALTとHCV-RNA量の推移)

確認すると投与初日より右前腕腫脹と疼痛を認めたが、患者の強い希望でDCV/ASV療法を開始したものであった。蜂窩織炎増悪のため入院し、抗生剤投与にて改善した。抗ウイルス薬は中止のまま経過観察となったが、その後はHCV-RNA量は検出せず、SVRを達成した。現在、治療終了してから1年6か月経過しているが、再燃なく外来にて経過観察中である (Fig 1)。

考察

DAAsの出現により、IFN不応例や困難例などの今まで治療困難であったHCV症例に対しても治療できるようになった。Genotype 1型にはDCV/ASV以外にLedipasvir (LDV)/Sofosbuvir (SOF) 療法, Paritaprevir (PTV)/ritonavir (r)/Ombitasvir (OBV) 療法, Grazoprevir/Elbasvir療法があり、Genotype 2型に対してはSofosbuvir (SOF)/Ribavirin (RBV) 療法, PTV/ (r)/OBV+RBV療法が現在保険適応となっている。DCV/ASV療法はNS5A領域のL31, Y93変異がある場合は効果が乏しいとされ⁽²⁾,

現在ではNS5Aの耐性変異がある症例にも高い効果が期待されるSOFを含んだレジメンが主流になっているが、慢性腎不全や透析患者においてSOFは禁忌であるため、それらの症例で使用できるDAAsは限られている。また腎移植後の場合は免疫抑制剤を使用するため、DAAsと免疫抑制剤との相互作用も問題となる。

現在、免疫抑制剤の改善により腎移植患者の平均余命が延長してきているが、HCV陽性患者であれば腎移植後10年超えると肝硬変や肝細胞癌を発症し、HCV陰性患者と比較して生存率が低下するといわれている⁽³⁾。日本移植学会では、生体腎移植レシピエントの3%がHCV抗体陽性、献腎移植では約15%が陽性と報告しており⁽⁴⁾、腎移植後のHCVに対しての抗ウイルス治療は重要な課題である。

これまでの腎移植後の抗HCV療法はIFN単剤またはIFN/RBV併用治療であったが、貧血や移植腎の機能低下の合併症が多く、SVR率は低率であった⁽⁵⁾。

DAAsが導入されてからはIFNフリーとなったため、移植後でも合併症の発生が少なくなり、SVR率の向上が期待

されるが、免疫抑制剤との相互作用が問題となっており、腎移植後のHCV治療におけるDAA治療に関しては明確なガイドラインなどが無いのが現状である。

本症例は、献腎移植後でタクロリムス投与中、Peg-IFN治療での再燃症例であり、NS5Aの耐性変異がないことを確認してDCV/ASV療法を開始したが、蜂窩織炎の増悪のため、13日目で内服を中止することとなった。DCV/ASV療法の市販後調査によると、NS5Aの耐性変異が無い場合のHCV-RNA陰性化率は治療開始2週間では約32%である⁽⁶⁾。またDCV/ASVの治療では副作用が出現したため中止となったもののうち、SVRを達成した患者の最短投与期間は4週間であった。本症例は内服期間が2週間以内にもかかわらず、SVR24を達成した症例であり、文献では同様な症例は認めなかった。DAAs導入前から、IFN少量長期療法を施行しており、HCV-RNA量が軽度低下していたため、短期間のDAAs内服でSVRになった可能性が考えられる。

DCVはシクロスポリン、タクロリムスとの相互作用はないが、ASVはシクロスポリンとの併用でシクロスポリンのOATP1B1阻害により、ASVの効果を減弱させる可能性があるため、併用禁忌となっている⁽¹⁾。ASVとタクロリムスは併用禁忌ではないため、本症例のように腎移植後で免疫抑制剤としてタクロリムスを使用している場合、NS5Aの耐性変異がなければDCV/ASV療法は移植後のHCV治療のDAAsとして有用であると思われる。2015年11月から導入となったPTV/r/OBV療法は腎機能障害や透析患者でも使用可能なDAAsとして注目されている。しかしritonavirは主に肝チトクロームP450 (CYP3A4) で代謝されるため、CYP3Aで代謝される薬剤の代謝を拮抗的に阻害し、血中濃度を上昇させる可能性が高く、免疫抑制剤（タクロリムス、シクロスポリン）は併用注意薬として分類される。

SOFは腎機能障害や透析患者では禁忌であるが、腎移植後であれば使用できるDAAsであり、海外では腎移植後のHCVに対してSOFを使用してSVRが得られた症例の報告もある⁽⁷⁾。

腎移植後で腎機能が安定していればSOFを用いたDAAsが有用であると思われるが、腎移植後でも腎機能障害を認めることもある。本症例のようにNS5Aの耐性変異がなく、タクロリムスを使用しているGenotype 1型ではDCV/ASV療法は有効な治療と思われる。

利益相反の開示：

なし

文献：

- 1) 黒崎雅之, 泉 並木：治療困難例の対応拡大の可能性。肝胆膵 69：675-680, 2014
- 2) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al : Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. Hepatology 59 : 2083-2091, 2014
- 3) Fabrizi F, Martin P, Dixit V, et al : Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation : meta-analysis of clinical studies. Am J Transplant 5 : 2433-2440, 2005 ;

- 4) 大田和夫, 中 牧子：腎移植臨床登録集計報告。移植 42 : 414-422, 2007
- 5) Hanafusa T, Ichikawa Y, Kishikawa H, et al : Retrospective study on the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant patients over 20 years. Transplantation 66 : 471-476, 1998
- 6) 熊田博光：C型慢性肝炎・肝硬変に対する抗ウイルス治療戦略と今後の課題。消化器の臨床 18 : 551-558, 2015
- 7) Kamar N, Marion O, Rostaing L, et al : Efficacy and Safety of Sofosbuvir-Based Antiviral Therapy to Treat Hepatitis C Virus Infection After Kidney Transplantation. Am J Transplant 11 : 1-6, 2015.

Chronic Hepatitis C viral infection in a kidney-transplant recipient treated for 12 days with daclatasvir combined with asunaprevir

Yoshinari Takaoka¹, Naoki Morimoto¹, Shunji Watanabe¹, Mamiko Tsukui¹, Takuya Hirosawa¹, Kozue Murayama¹, Norio Isoda¹, Hironori Yamamoto¹

¹Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Jichi Medical University, Tokyo, Japan

Abstract

Direct-acting antivirals (DAAs) have changed the treatment for hepatitis C virus (HCV). The sustained virologic response (SVR) was high in patients infected with genotype 1 HCV and treated with daclatasvir and asunaprevir therapy for 24 weeks. However, few reports have described achieving SVR within 24 weeks of therapy or how to manage patients who are administered DAA after receiving a kidney transplant.

We describe a 61-year-old man infected with genotype 1 HCV who received a kidney transplant. He was treated with daclatasvir combined with asunaprevir. Although the treatment was stopped after 13 days due to cellulitis, SVR was achieved.

(Keyword : DAAs, kidney transplantation, chronic hepatitis C virus)