

腎臟移植與C型肝炎

陳孟財 劉耀隆 黃秋錦

中國醫藥大學附設醫院 腎臟科

透析患者較一般人容易感染C型肝炎，感染C型肝炎不但會造成慢性肝臟疾病更會產生腎絲球腎炎，降低透析患者的存活率。腎移植患者免疫抑制劑的使用會讓腎移植後C型肝炎病毒大量複製，降低腎移植患者及移植腎的存活率。本文章將就C型肝炎在透析及腎臟移植患者的盛行率，診斷，臨床表現，疾病病程及治療作分析與討論

關鍵詞：C型肝炎，腎移植

前言

慢性肝臟疾病是影響腎移植患者存活率一個重要的因素，約有8~28%腎移植的患者因為慢性肝臟疾病而導致死亡[1]。其中C型肝炎(HCV, chronic hepatitis C)是造成腎移植患者慢性肝臟疾病最主要的原因。因此C型肝炎是影響腎移植患者及移植腎存活率重要因素之一。C型肝炎的高盛行率及容易造成腎臟移植患者死亡及降低移植腎存活率，所以透析及腎臟移植患者C型肝炎治療的重要性不可言喻。

盛行率

C型肝炎在血液透析患者的盛行率因各地區而有所不同；C型肝炎的盛行率在血液透析患者要比一般患者高出許多。影響透析患者感染C型肝炎的因素有輸血的次數，透析時間的

長短及透析的種類[2]。輸血次數越多，透析時間越長及血液透析的患者都較易感染C型肝炎。根據統計C型肝炎在長期接受血液透析患者的盛行率約是3.4~32.1% [3]透析患者中，C型肝炎帶原者較非C型肝炎帶原者有較高的死亡率(33.0% versus 23.2%)；死亡原因中，C型肝炎帶原者較非C型肝炎帶原者有較高的比率因為肝癌及肝硬化而死亡(分別是5.5% versus 0.0%及8.8% versus 0.4%) [4]。

而C型肝炎在腎移植患者的盛行率約10到49% [5]，大部分患者為腎臟移植前在透析過程中即已感染C型肝炎，有些患者是因術前輸血或器官移植感染C型肝炎。腎移植後患者1年及3年的存活率，C型肝炎帶原者為81.4%及68.5%；非C型肝炎帶原者為97.1%及92.9%。腎移植後移植腎1年及3年的存活率，C型肝炎帶原者為81.2%及64.1%；非C型肝炎帶原者為93.2%及84.1%。C型肝炎帶原的腎移植患者中，接受屍腎，之前有過腎移植，腎移植前患有糖尿病以及有較高的Knodell score (末期肝臟疾病組織學的評估指標，分數越高表示越嚴

通訊作者：黃秋錦 副院長
地址：台中市北區育德路2號
中國醫藥大學附設醫院腎臟科
電話：(04) 22052121-2902
Email：cch@mail.cmuh.org.tw

重)死亡率較高[6]，C型肝炎病毒的基因型不影響等待腎移植透析患者的存活率[7]，目前尚無研究指出C型肝炎病毒的基因型是否會影響C型肝炎帶原腎移植患者的存活率。

診斷

肝指數在慢性C型肝炎的患者不一定會升高，尤其是透析患者；因此C型肝炎的診斷必須靠檢驗anti-HCV antibody (EIA,enzymes immunoassays)或 HCV RNA。Anti-HCV antibody是懷疑C型肝炎病毒感染的常規檢查；而HCV RNA是用來確診C型肝炎病毒的活性。肝臟切片仍是評估疾病嚴重程度的標準檢查[8]。

臨床表現

一、肝臟疾病

C型肝炎是腎移植後一個重要的問題。腎移植後所使用的免疫抑制劑會加速C型肝炎病毒的複製而惡化肝臟的疾病。腎移植後不僅C型肝炎病毒的病毒量會增加，肝指數正常的患者比例也會顯著下降。所以建議尚在透析階段，腎移植前治療C型肝炎，使HCV RNA在腎移植前能夠轉為陰性。腎移植後肝臟疾病的進展和腎移植前肝疾病的嚴重程度，罹病時間的長短，組織病理學變化，是否合併B型肝炎的感染和免疫抑制劑使用的種類有密切的相關[9]。使用抗淋巴球製劑(Anti-lymphocyte preparations)的患者更容易誘發肝疾病。根據一項研究，分析209個C型肝炎帶原的腎移植患者，肝臟切片顯示50個患者呈現慢性活性肝炎(Chronic active hepatitis)，8個患者呈現肝硬化，2個患者呈現纖維化膽汁鬱積性肝炎[10]。

二、纖維化膽汁鬱積性肝炎(fibrosing cholestatic hepatitis)

是一種罕見但嚴重的肝疾病，表現為膽汁鬱積(cholestasis)合併輕微到中等程度肝指數異常；肝功能惡化非常快速，常導致肝衰竭。當C型肝炎的患者呈現膽汁鬱積合併肝功能急速惡化，應立即實施肝臟切片檢查[11]。

三、C型肝炎相關的腎絲球疾病

C型肝炎病毒除了會造成慢性肝臟疾病，也會造成腎絲球疾病。和C型肝炎病毒相關的腎絲球疾病有第一型膜性增生性腎絲球腎炎合併或不合併冷球蛋白血症(Type I membranoproliferative GN (MPGN) with or without cryoglobulinemia)；另外還有比較少見的膜性腎絲球腎炎(membranous GN)。C型肝炎帶原的腎臟移植患者的移植腎也會出現C型肝炎導致的腎絲球疾病。臨床上以腎功能異常、蛋白尿及血尿來表現[12]。

四、C型肝炎和腎移植後新發生糖尿病的關係

腎移植患者約有兩到三成在腎移植後三年內新罹患糖尿病[13]。研究發現C型肝炎和腎移植後糖尿病的發生有很強的關聯性[14]。其他的因素包括類固醇及免疫抑制劑(calcineurin inhibitor，尤其是tacrolimus)的使用也會促成腎移植後糖尿病的發生。C型肝炎的感染也會增加胰島素的抗性。所以或許治療C型肝炎病毒可以降低腎移植後糖尿病發生的機會。

治療

C型肝炎的治療主要包括兩種藥物，干擾素(Interferon)及Ribavirin。干擾素(Interferon)及Ribavirin的合併療法對於C型肝炎的治療效果最好。其中干擾素(Interferon)又分為Pegylated及non-Pegylated，最主要的差別在於藥效的長短。Non-Pegylatedinterferon為傳統的、短效的

干擾素，一個星期注射三次；而Pegylated interferon，又分為peg-IFN α 2a和peg-IFN α 2b，是傳統的干擾素加polyethylene glycol，為長效型的干擾素，一個星期只需注射一次。干擾素對於腎移植患者最主要的副作用是造成移植腎的急性排斥，降低移植腎的存活率。

Ribavirin是經由腎臟排除，主要的副作用為溶血性貧血，會加重腎臟移植患者的貧血，因此需要更高劑量的紅血球生成素(recombinant human erythropoietin; rHuEPO)或輸血。

治療C型肝炎不但可以降低透析患者腎移植前後慢性肝臟疾病所帶來的長期併發症；因C型肝炎導致的腎絲球腎炎亦可以因為病毒的清除而使腎功能穩定，並能預防腎移植之後腎絲球腎炎的復發及腎移植後糖尿病發生的機會。

由於腎臟移植後使用干擾素治療C型肝炎容易造成移植腎的急性排斥，所以一般建議在腎臟移植之前先治療C型肝炎。(圖1)干擾素的單一療法是透析患者C型肝炎的標準治療，傳統的干擾素(Nonpegylated IFN)三百到五百萬單位，一周三次，總共24到48周對於感染C型肝炎的血液透析患者有中等程度的效果。我們可以在治療三個月(12周)之後測HCV PCR，如果HCV PCR仍然維持陽性，代表治療效果

不好，此時應該終止干擾素的治療。至於non-pegylated 和pegylated interferon哪一種效果較好，目前尚無定論[16]。

另外有許研究提出使用干擾素合併低劑量的ribavirin來治療感染C型肝炎的透析患者；ribavirin的劑量為每天到每周三次200 mg。治療過程中通常需要較高劑量的rHuEPO或輸血來治療ribavirin造成的貧血。

目前針對腎移植患者不建議常規治療C型肝炎，主要是考量干擾素會誘發急性排斥。但某些特殊情況之下，接受抗C型肝炎病毒治療認為是有幫助的；譬如腎移植之後發生C型肝炎相關的腎絲球腎炎，以及前面所提到的嚴重的膽汁鬱積性肝炎。

腎移植之後何時治療C型肝炎會影響急性排斥發生的機率。腎移植後的第一年，產生急性排斥的機率原本即偏高，若此時再使用干擾素治療C型肝炎，更易產生移植腎的急性排斥。一般建議腎移植之後幾年，移植腎功能穩定也沒有產生排斥，再來考慮治療C型肝炎。

目前針對腎移植患者沒有randomized controlled的研究來比較干擾素及ribavirin合併療法和干擾素單一療法對於C型肝炎治療的效果，但從合併療法對於非腎移植患者有較佳的療效的經驗，治療腎移植患者的C型肝炎，合併療

表1. 干擾素單一療法及干擾素加Ribavirin合併療法對於C型肝炎治療病毒反應率的比較[15]

持續病毒反應率 ¹ (Virologic response)	干擾素		干擾素(α -2b)合併Ribavirin	
	24周	48周	24周	48周
治療結束時 ² (End of treatment)	29%	24%	53%*	50%*
追蹤結束時 ² (End of follow-up)	6%	13%	31%*	38%*#

¹ Virologic response 的定義為血清中偵測不到HCV RNA

² 在治療的最後一個星期及結束治療後24個星期評估反應率

*和干擾素的各組比較P<0.001

#和干擾素及Ribavirin合併療法治療24周比較P=0.05

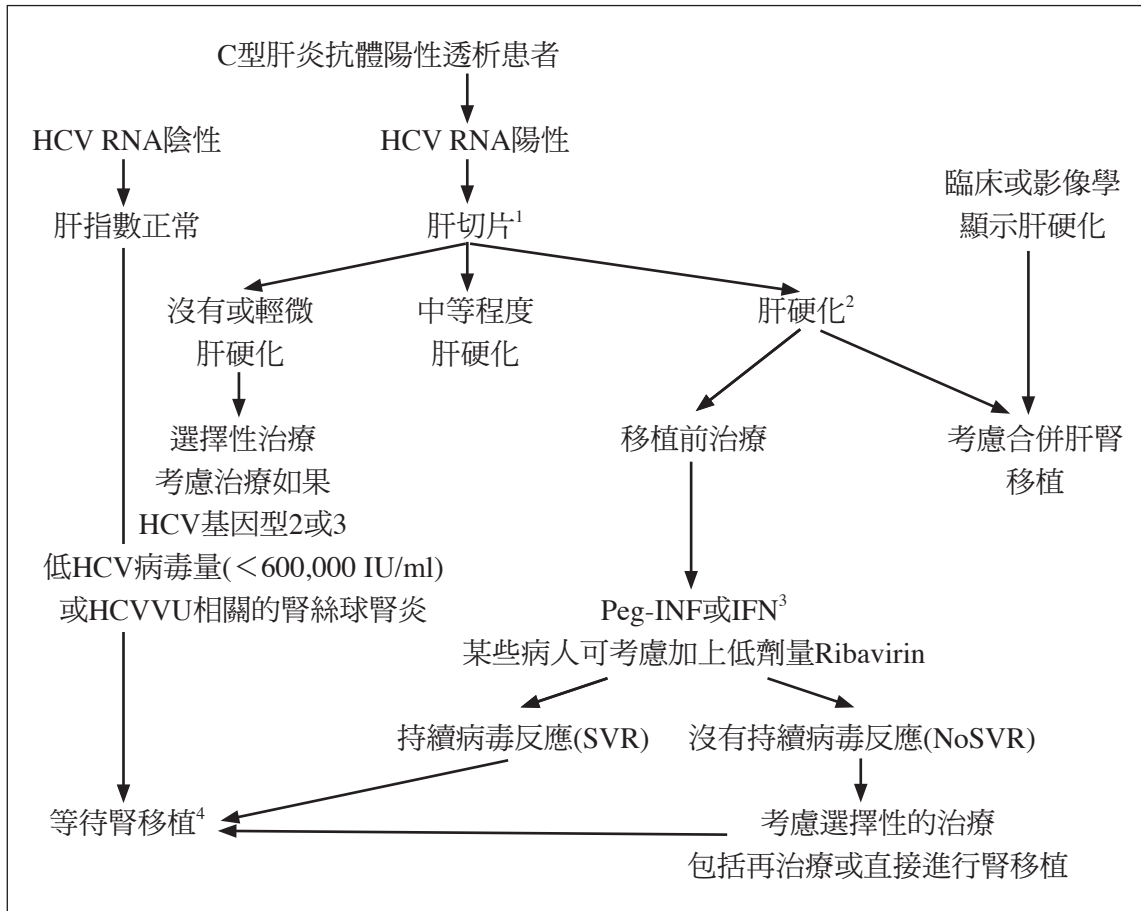


圖1. C型肝炎帶原的透析患者腎移植前的評估與治療建議流程圖[17]

- ¹ 若患者有C型肝炎相關的腎絲球腎炎，為了預防移植後腎絲球腎炎復發，建議在腎移植前治療C型肝炎。
- ² 透析患者合併肝硬化應接受肝腎移植或只做腎移植，因各醫院而有不同的做法。
- ³ 一般治療時間是12個月，若在治療6個月之後，仍無法達到偵測不到的HCV RNA level，即使繼續治療仍有很高的機率無法達到持續病毒反應(Sustained Viral Response, SVR)，因此建議停止治療。
- ⁴ 若等待腎移植時間太久，為了確認是否還有C型肝炎感染，建議腎移植前重新檢驗HCV RNA level；另外離前次肝切片時間超過3年，建議考慮腎移植前再做一次肝切片檢查。理想追蹤肝切片的時間尚無定論，一般患者建議每3到5年做一次肝切片檢查。

法似乎是比較好的選擇。Ribavirin主要是經由腎臟排泄，在腎功能不好的患者會在體內累積劑量，因此ribavirin使用在腎移植患者需根據移植腎的功能來做劑量調整[18]。

結論

罹患有C型肝炎的腎移植患者有較低的移植腎存活率，建議透析患者在腎移植前治療C型肝炎。腎移植前治療C型肝炎不但可以降低腎移植後腎功能異常的機會，還可以降低腎移植後肝臟疾病的惡化。目前針對透析患者，干擾素的單一療法是治療的首選，干擾素中non-pegylated和pegylated哪一個治療效果較好，目前尚無定論。至於干擾素合併低劑量ribavirin的療法仍需要更多的研究來評估。

由於容易造成移植腎的急性排斥，除非在腎移植後發生C型肝炎所導致的腎絲球腎炎，纖維化膽汁鬱積性肝炎及嚴重的肝疾病，腎移植患者不建議使用干擾素治療C型肝炎。干擾素合併ribavirin的治療效果最好，但ribavirin須要根據腎功能調整劑量。此外，腎移植後應調整免疫抑制劑，追蹤有無蛋白尿及肝臟疾病惡化。未來需要更多大型，多醫學中心的臨床試驗來研究透析及腎移植患者C型肝炎最適當的處理及治療。

參考文獻

1. Seyed Mohammadmehdi Hosseini Moghaddam, Seyed Moayed Alavian and Nahid Arjmand Kermani: Hepatitis C and renal transplantation: a review on historical aspects and current issues. *Rev. Med. Virol.* 2008; 18: 375-86.
2. Pereira BJG: Hepatitis C in organ transplantation: Its significance and influence on transplantation policies. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 912-22.
3. Fabrizi F, Bunnapradist S, Lunghi G, Aucella F, Martin P: Epidemiology and clinical significance of hepatotropic infections in dialysis patients. Recent evidence. *Minerva Urol Nefrol* 2004; 56: 249-57.
4. Eijun Nakayama, Takashi Akiba, Fumiaki Marumo, and Chiefumi Sato: Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patient on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1896-902.
5. Pereira BJ, Levey AS: Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 51: 981-99.
6. Daniel G Maluf, Robert A Fisher, Anne L King, et al: Hepatitis C virus infection and kidney transplantation: predictors of patient and graft survival. *Transplantation* 2007; 83: 853-7.
7. Svetlozar N Natov, Johnson YN Lau, Borin Ruthazer, et al: Hepatitis C virus genotype does not affect patient survival among renal transplant candidates. *Kidney Int* 1999; 56: 700-6.
8. Pawlotsky JM: Diagnosis tests for hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31[Suppl 1]: 71-9.
9. Vosnides GG: Hepatitis C in renal transplantation. *Nephrology Forum. Kidney Int* 1997; 52: 843-61.
10. A Aroldi, P Lampertico, G Montagnino, et al: Natural history of hepatitis C virus infection in adult renal graft recipients. *Transplantation Proc* 2005; 37: 940-1.
11. Munõz de Bustillo E, Ibarrola C, Colina F, Castellano G, Fuertes A, Andres A, Aguado JM, Rodicio JL, Morales JM: Fibrosing cholestatic hepatitis in hepatitis C virus-infected transplant recipients. *Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1109-13.
12. Morales JM, Campistol JM, Andres A, Rodicio JL: Glomerular diseases in patients with hepatitis C virus infection after renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6: 511-5.
13. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM: Post-transplant diabetes mellitus: Increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int* 2001; 59: 732-7.
14. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Kanwal F, Dulai G: Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: Meta-analysis of clinical studies. *Am J Transplant* 2005; 5: 2433-40.
15. John G McHutchison, Stuart C Gordon, Eugene R Schiff, et al: Inteferon Alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92.
16. Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P: Meta-analysis: Interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1071-81.
17. Norah A Terrault, Deborah B Adey: The Kidney Transplant Recipient with Hepatitis C Infection: Pre- and Post transplantation Treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 563-75.
18. Rostaing L, Izopet J, Baron E, Duffaut M, Puel J, Durand D, Suc JM: Preliminary results of treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10[Suppl 6]: 93-6.