

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

HIV 感染者の末期腎不全に対する腎臓移植の術前評価と体制作り

研究分担者 酒井 英樹
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 腎泌尿器病態学分野

研究要旨 血友病患者で HIV 感染者である生体腎移植希望症例における、移植手術の適応と周術期の問題点を検討した。本症例は HIV のコントロールおよび免疫能については問題なく、移植の適応と考えられたが、HBV のコントロール、感染症の治療およびドナーの合併症を解決する必要があった。HIV 感染者の腎移植は、適応基準の遵守と周術期の問題点に対応できれば予後は良好と考えられ、腎移植を成功させるためには関係部署との緊密な連携が重要である。

共同研究者

錦戸雅春（長崎大学病院血液浄化療法部）

A. 研究目的

HIV 感染者の末期腎不全に対する腎臓移植を安全に行うための術前評価と治療の実際を検討する。

B. 研究方法

血友病患者で HIV 感染者の生体腎レシピエント候補者およびドナー候補者の検査を行い、移植手術の適応を検討するとともに周術期の問題点について評価を行う。

HIV 感染者に対する腎移植の現状と問題点を文献的に考察する。

（倫理面への配慮）

HIV 感染情報については院内マニュアルに従って個人情報の保護を行う。

C. 研究結果

レシピエント候補者は、血友病治療のために投与された血液製剤によって HIV に感染した 30 歳代の男性である。HIV 関連腎症あるいは抗 HIV 薬による慢性腎不全で血液透析を導入され、維持透析を施行中である。現在 HAART 療法中であり、ウイルス学的に HIV RNA 陰性持続中、 $CD4 > 200$

μL 、悪性腫瘍および HIV 関連合併症の既往はなかった。しかし HBs-Ag(+)、HBe-Ag(+)であり、抗 HIV 薬の一部耐性の可能性が示唆された。ドナー候補者については感染症、悪性腫瘍、合併症の検索および分腎機能検査を行った。軽度の糖尿病と高脂血症以外に問題はなく、HLA、クロスマッチ検査も問題なかった。以上より、合併症の治療期間をおけばドナー候補者として問題なしと判断した。今後移植実現にはドナーの合併症治療、レシピエントの全身の感染巣スクリーニング検査と治療、抗 HIV 薬変更による B 型肝炎ウイルスの陰性化が必要と診断して治療を開始することとした。

D. 考察

HAART 療法導入による HIV 感染者の生命予後が改善するとともに HIV 関連腎症あるいは抗 HIV 薬による慢性腎不全が増加し、腎移植を必要とする患者が増えてきている。また、これまでのパイロット研究において HIV 患者の腎移植成績は非 HIV 患者と遜色なく、免疫抑制療法によっても HIV の進

行するエビデンスがないこともわかってきた。これまで HIV 患者の腎移植のまとまった報告は少ないが、移植適応として① 3ヶ月以上 HIV RNA 陰性持続、② CD4>200 μ L、③ AIDS 関連合併症がないことが挙げられている。また実際の移植に際しての問題点として、安全な手術と術後管理へのバックアップはもとより、① 拒絶反応が多い事、② 移植後 HAART の開始時期や HAART に使用される薬剤の免疫抑制薬（シクロスポリン、タクロリムス）との相互作用の問題、③ 薬剤や HIV 活動性による移植腎機能障害、④ 合併する HCV、HBV 感染症の進行、⑤ 日和見感染症予防の投薬などが挙げられる。腎移植の適応に関する多角的な検討と術前評価および術中、術後の問題点への的確な対応が安全な移植の要点と考えられ、関連する診療科および部署との密接な連携が重要である。

E. 結論

HIV 感染者の生体腎移植希望症例における手術適応の検討と術前評価を行った。ウイルス学的には HIV はコントロールされ、免疫能についても移植の適応と考えられた。合併症の治療後に腎移植の予定である。今後、周術期管理について関係部署と緊密な連携を行う必要がある。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

HAART 療法の管理、感染症管理
—HIV 感染症患者に与える外科的侵襲の影響に関する検討—

研究分担者 白阪 琢磨
国立病院機構 大阪医療センター 臨床研究センター エイズ先端医療研究部 部長

研究要旨 HIV 感染症患者の増加に伴い HIV 陽性者が手術を受ける機会も年々増加してきている。現在までの当院における手術症例を解析することにより HIV 感染症患者に対する手術のリスクを評価するとともに、手術が患者の血中 CD4 値や HIV のウイルス量に与える影響を解析し、あわせて術後管理における抗 HIV 療法の有用性に対する検討を行った。

共同研究者 笠井 大介
国立病院機構大阪医療センター感染症内科 医員

A. 研究目的

エイズ動向委員会によれば、近年、わが国においても HIV 陽性者（患者および感染者）の報告数が増加しているおり、今後、HIV 陽性者が手術を受ける機会は増え、術前検査で初めて HIV 陽性と判明する症例の増加も想定される。感染を理由に手術適応を狭められたり、保存的治療を選択されたりする症例も散見されるが、最近登場した HIV 感染症に対する多剤併用療法(Highly Active Anti-retroviral Therapy; HAART)によって、体内での HIV 増殖をほぼ完全に抑制でき免疫能を回復させる事が可能となった。HIV 感染症は医学的なコントロールが可能な慢性疾患となったと言える。治療の進歩による HIV 陽性者の予後の改善と職業曝露後感染予防法の確立によって、患者が HIV 陽性であるという理由だけで手術を忌避あるいは適応から除く事は、もはや正當ではないと考えられる。職業的曝露の危険性をさらに減少させる努力は従来より行われており、本年度の研究では外科的侵襲が HIV 陽性者に及ぼす影響を検討するために、当院における 1998 年以降の HIV 感染症患者の手術症例を対象とし、HIV 陽性者の手術リスクの検討を行った。本研究結果は HIV/HCV 重複感染症患者に対する肝移植を施行する際の参考の一助にし得ると考

えられるので報告する。

B. 研究方法

1998 年から 2009 年 10 月までに当院の手術室で手術を行った症例を診療録から抽出し、年次ごとの手術件数、手術内容に関しての解析を行った。その中からさらに全身麻酔下で施行した開胸手術、開腹手術、胸腔鏡下手術、腹腔鏡下手術の症例を抽出し、それらについて術前・術後の CD4 値、HIV ウイルス量、HAART 導入の有無等に関しての詳細な検討を行った。

（倫理面への配慮）

個人が同定されないように診療情報の取り扱いに関しては注意を払った。参照した診療録からは氏名・住所・カルテ番号等の個人情報の特定に結びつき得る情報は削除してデータを収集した。

C. 研究結果

1 当院の受診 HIV 陽性患者背景
当院は 1997 年に近畿ブロックのエイズ診療における地方ブロック拠点病院に選定され、以後、血液製剤由来 HIV 陽性患者を中心に HIV 感染症の診療を実施し、平成 22 年 1 月末日現在で 1702 名の累積患者数と成った（表-1）。受診患者の性別は男性が 1615 名（94.9%）と大半を占

め、感染経路別では血液製剤由来 HIV による感染者・患者数は 83 名の約 5% であり、多くは男性同性間性的接触（1236 名；72.6%）あるいは異性間性的接触（302 名；17.7%）であった。年齢別では初診時に 30 歳代が 685 名（40.2%）、20 歳代が 472 名（27.7%）、40 歳代が 298 名（17.5%）であり、60 歳未満が 96.4% を占めた。初診時に発症者が 428 名の 25.1%、未発症者（急性感染を含む）が 1274 名の 74.9% と大半が未発症者であった。

性別	年代別(初診時)	
男性	20歳未満	33名
女性	20歳代	472名
	30歳代	685名
	40歳代	298名
	50歳代	152名
	60歳以上	62名
感染経路	病期別(初診時)	
男性同性間	AIDS未発症	1274名
異性間	AIDS発症	428名
血液製剤		
その他		

表1 当院受診 HIV 陽性患者背景

平成 22 年 1 月末日現在における当院に受診した累積患者の内訳を示した。

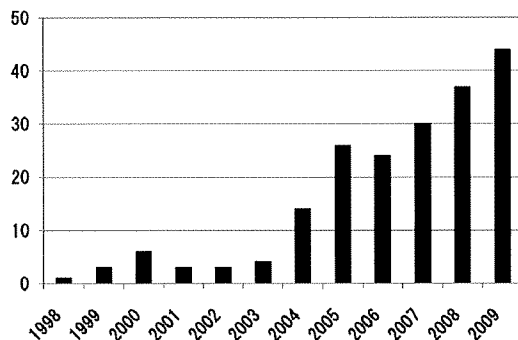


図1 年間手術件数の推移

2 手術症例の解析

1998 年から 2009 年 10 月までの手術症例数の年次推移を図 1 に示した。1998 年から 2003 年までは年間数例程度の手術件数であったが 2004 年以降は年間 10 例以上になっており、近年では年間 30~50 例程度の手術件数となった。手術件数の内訳を表 2 に示したが、各専門領域で複数例以上の手術経験を有していた。

消化器外科領域	30例 (虫垂炎 13例、胆石症 4例、膵炎 3例、胃癌 2例、膵臓摘出 2例、他)
胸部外科領域	9例 (気胸 3例、嚔胸 3例、縦隔気腫 2例、肺癌 1例)
産婦人科領域	21例 (帝王切開 15例、人工妊娠中絶 3例、子宮頸癌 3例)
肛門領域	47例 (コンジローマ 30例、痔核 14例、肛門周囲瘻管 2例、肛門ポリープ 1例、他)
耳鼻科領域	7例 (扁桃摘出 2例、慢性鼻炎 2例、外耳道腫瘍 1例、鼻ポリープ 1例、他)
脳外科領域	18例 (脳生後 14例、脳腫瘍 1例、血腫除去 1例、脳出血 1例、水頭症 1例)
皮膚科領域	5例 (表皮嚔腫 2例、基底細胞癌 1例、眼瞼腫 1例、母斑 1例)
整形外科領域	17例 (骨折 7例、椎間板ヘルニア 3例、化膿性骨髄炎 1例、頸椎症 1例、他)
眼科領域	19例 (白内障 9例、網膜剥離 8例、黄斑円孔 1例、眼内レンズ挿入 1例)
泌尿器科領域	9例 (精巣腫瘍 4例、褐色細胞腫 1例、精巣嚢腫 1例、精巣上体炎 1例、他)
表在リンパ節生検	5例
その他	8例 (シャント作成、壊死性筋膜炎、静脈瘤、ICD埋込み、他)

表2 手術内容の内訳

3 全身麻酔下に施行した胸腹部手術に関する検討

上記の全手術症例のうち、さらに全身麻酔下に胸腹部手術を行った症例を抽出した。手術患者の背景を表 3、図 2 に示す。

手術件数	56例
消化器外科領域	28例
穿孔症例	9例
腹腔鏡下手術	5例
胸部外科領域	9例
胸腔鏡下手術	4例
産婦人科領域	18例
泌尿器科領域	1例
平均年齢	35.9歳 (23-74歳)
平均CD4数	320.9/ μ L (7-1572 μ L)
手術形態	緊急手術 22例
平均CD4数	236.3/ μ L
予定手術	34例
平均CD4数	375.7/ μ L
抗ウイルス療法	
手術前より導入	37例
手術直前・直後に導入	13例
導入なし	6例

表3 全身麻酔下に胸腹部手術を施行した症例の患者背景

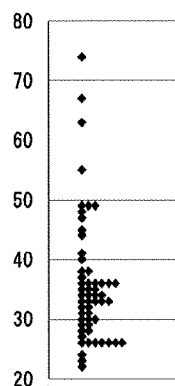


図2 患者年齢分布

このうち幾人かの患者は、再手術歴や複数回の手術歴を有しており、全身麻酔下に胸腹部手術を施行した症例は現在までに延べ 56 症例であった。内訳としては消化器外科

領域が 28 症例、うち 9 例が消化管穿孔症例であった。その他、胸部外科領域が 9 例、産婦人科領域が 18 例(帝王切開による分娩が 15 例、子宮頸癌が 3 例)、泌尿器科領域が 1 例であった。手術時の年齢は平均 35.9 歳、手術形態は緊急手術が 22 例、予定手術が 34 例であった。全症例の平均 CD4 値は $321/\mu\text{l}$ であった。予定手術症例の平均 CD4 値が $376/\mu\text{l}$ に比べ、緊急手術施行時の CD4 値は平均 $236/\mu\text{l}$ と低値を示した。手術時の CD4 値とウイルス量を見ると、治療によってウイルス量が感度未満を維持され良好なコントロールが保たれた状態で手術を施行されている症例もあれば、高ウイルス血症および低 CD4 値での手術症例もあり、手術時の CD4 値とウイルス量は症例ごとにばらつきが大きかった(図 3)。

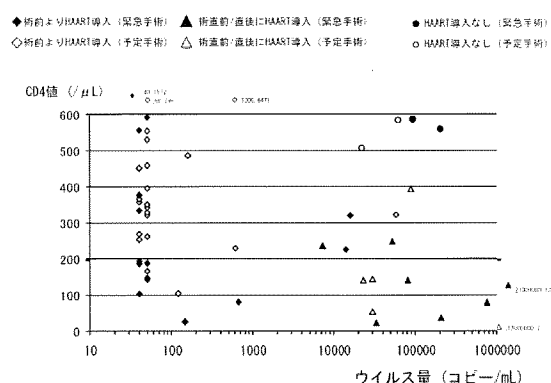


図3 手術患者のHIVウイルス量、CD4値の分布

抗ウイルス療法について見ると、手術の検討以前に導入されていた状態にあった症例が 37 例に対して、手術の直前か直後に導入された症例が 13 例、術後も導入が行われなかった症例が 6 例であった。なお、HIV 陽性妊婦に対しては母子感染予防のための抗 HIV 薬の予防内服を産前より実施する事が治療のガイドラインで勧められており、当院の症例でも妊娠後からウイルス療法が実施されていた。これらの症例は術前より導入の 37 例の中を含めた。なお、CD4 値が高値に保たれていた一部の症例では出産後に抗 HIV 治療を中断していた。

対象 56 症例の術中・術後合併症に付き、診療録の術後経過に関する記載内容を検討した。その中で、HIV 感染が原因となった

と推測される大きな合併症についての記載は見いだせなかった。手術担当科の入院期間は平均 19 日 (6-90 日) で中央値は 13 日であった。

4 術前・術後の CD4 値とウイルス量の推移に関する検討

次に全身麻酔下で胸部あるいは腹部手術の実施症例において、外科的侵襲が CD4 値とウイルス量に与える影響に関して検討を行った。比較には、手術までの一週間以内に測定した CD4 値および HIV ウイルス量 (以下、術前値) と、手術から 1~3 カ月の期間内で最も手術に近い日に測定した CD4 値およびウイルス量 (以下、術後値) を用いた。これらの値の推移を、HAART の実施時期から次の三群に分類し群間で比較した。すなわち、手術の前後で HAART が実施されていたか、いなかったに分類し、前者を術前より既に HAART 導入されていた群と、術前後に初めて導入された群に分けて解析した。

1) 術前より HAART が導入されていた患者群 対象患者 37 例中術前術後の CD4 値とウイルス量が記載されていた 33 例を検討した。これらの患者で CD4 値は術前値と術後値間で大きな変化を認めなかったが、術後に軽度上昇傾向が多く認められた。多くの症例でウイルス量は術前より検出感度未満となっていた (測定した時期により検出感度が 50 コピー/ml もしくは 40 コピー/ml であった)。術前に“感度未満”であった患者は 3 例を除き術後も“感度未満”であった (図 4a)。術後に“感度未満”から“検出”になった 3 例 (図 4a 点線) は、いずれも HIV 陽性妊婦に対する予防投薬例であり、分娩後には抗 HIV 療法を終了していたために“感度未満”から“検出”に変化したものと考えられた。手術によるウイルス量の上昇 (すなわち治療失敗) では無かったと考える。術前に“感度未満”でなかった症例では 1 症例を除いてウイルス量は経過と共に低下傾向にあった。

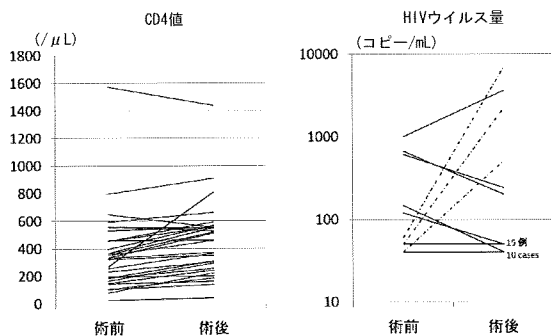


図4a 術前・術後のHIVウイルス量、CD4値の推移
(術前からHAARTが導入されていた患者群)

2) 術直前後に HAART を導入した患者群 対象症例 13 例中術前術後の CD4 値とウイルス量が記載されていた 9 例を検討した。これらの患者では 2 症例を除いて CD4 値の上昇を認めた。術後に CD4 値が低下した 2 症例では低下は軽度であった。ウイルス量については全症例で低下していた(図 4b)。

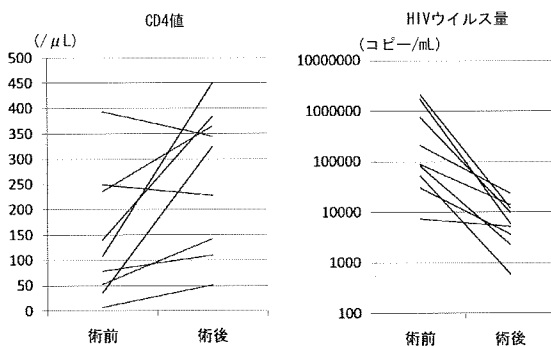


図4b 術前・術後のHIVウイルス量、CD4値の推移
(術前直後にHAARTを導入した患者群)

3) HAART 導入を術後回復期も行わなかった患者群 対象症例 6 例中術前術後の CD4 値とウイルス量が記載されていた 5 例を検討した。本群の患者の CD4 値の推移に関しては一定の傾向を示さなかった。いずれも術後に CD4 値が著明に低下した症例はなく、ウイルス量は全症例で軽度の低下傾向を示した(図 4c)。

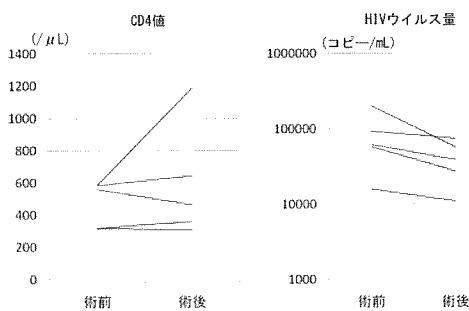


図4c 術前・術後のHIVウイルス量、CD4値の推移
(HAART導入を術後回復期も行わなかった患者群)

D. 考察

当院では HIV 感染症患者に対して 2009 年 10 月までに 195 件の手術が施行され、手術件数は年々増加傾向にある。診療科および手術領域も多岐にわたっており、当院のほとんどの外科系診療科で一科辺り複数例以上の手術が実施されていた。手術内容で見ると、一部の症例で HIV に特異的な疾患に対する手術症例があったが、多くの例で、調査対象となった手術は非 HIV 感染の患者と大きく変わらなかった。当院には移植外科がないので、全身に対する侵襲が比較的大きいと考えられる全身麻酔下の胸部あるいは腹部手術症例を中心に検討を実施した。

まず、手術対象となった患者背景に付き検討した。患者背景の特徴として挙げられるのは、手術時の患者平均年齢が 35.9 歳と比較的若年であることである。その理由として、開腹症例に妊婦の帝王切開が含まれることや、非腫瘍性疾患での手術症例が多いこと、HIV 陽性者が若年層に多いことなどが考えられる。治療の進歩により AIDS 発症に伴う悪性腫瘍の発生自体は減少が見込まれ、さらに、AIDS 関連悪性腫瘍であるカポジ肉腫や悪性リンパ腫の治療は化学療法が主であるので、確定診断のための生検を除けば手術対象となる例は限られると想定される。欧米での研究から、HIV 陽性者に合併する悪性腫瘍については、カポジ肉腫などの AIDS 関連悪性腫瘍の発生だけではなく、HIV 増殖に伴う炎症性変化に伴い HIV 非関連悪性腫瘍として肺癌や大腸癌など固形癌の発生の増加が報告され、HIV 感染自体が、これらの AIDS 非関連悪性腫瘍の危険因子と考えられてきえてきている。さらに治療の進歩による予後の改善は、患者の高齢化を招いており、今後は増加する悪性腫瘍や高齢者での手術症例が増加してくるものと推測される。

次に手術適応と CD4 値との関連に付き検討した。当院での検討では胸腹部手術症例の約 4 割が緊急手術であった。その中には消化管穿孔が 9 例含まれるなど緊急手術の検討が必要なケースが少なくなかった

事も特徴と考える。緊急手術症例の CD4 値は予定手術症例に比較して低い傾向にあった。その要因として、緊急手術が必要とされるほど悪化した病状 (HIV 感染症自体の悪化では無く) に伴った CD4 値の一過性の減少や、HIV 感染症について定期的受診の中断していた患者での緊急手術を要する病状での受診であり、その間、CD4 値が低下していたことが推測された。2000 年以前には HIV 感染症患者の手術成績は非感染者と比較して有意に悪いとの報告が複数なされ、特に CD4 が $200/\mu\text{L}$ 未満の症例では手術適応の決定に注意を要するとされてきた。この結論は、HIV 感染症に対する有効な抗 HIV 療法が当時は確立しておらず、CD4 値が $200/\mu\text{L}$ 未満では HIV 感染症の予後が不良であるため緊急手術以外の手術が HIV 陽性者に及ぼすメリットが余り期待されず、さらに執刀医等での職業的暴露による危険性も考慮した結果ではなかったかと推察される。当時に比べ現在では、HAART の進歩により HIV 感染症自体が手術における独立した危険因子とは成り得ないし、むしろ術前の全身状態が手術成績と相関するとの報告もなされており、職業的暴露後の有効な予防法も提示されている事を考え合わせると、HIV 陽性者の手術適応を再検討すべき時期にあると考える。当院においても CD4 値に拘わらず、病状に応じて手術適応を決定しており、CD4 値が低値の症例に対しても、緊急手術が必要であればリスクを考慮しつつ手術が選択され、実施されてきた。これまでの所、当院で手術した症例では CD4 値が低値であったために手術成績が悪化した傾向は認めておらず、それらの成績は、CD4 値が高い、あるいは非感染者のそれと比べても決して見劣りしない良好な成績と言える。

HAART 導入について検討を行った。CD4 値が $200 (\mu\text{L})$ 未満で手術を行った症例の全症例に対して、遅くとも術後病状が落ち着いた時点までには HAART を導入していた。図 4b にも示す通り、術前もしくは術後早期に HAART を導入することにより速やかに血中ウイルス量を抑制することが可能になるとともに、多くの症例で

数カ月以内に CD4 値の改善も認められた。術前から HAART を導入されていた症例では多くが CD4 値、ウイルス量ともに良好にコントロールされており、術前・術後の計画的な HAART 中断と再開によって、術後も安定したウイルス学的効果を維持することが可能となっていた。これらの結果から、抗ウイルス薬の初回治療を開始することにより薬剤の副作用や免疫再構築が惹起される懸念もあるが、術後なるべく早期に HAART を導入もしくは再開することによって、HIV ウイルス量を抑制でき、そのことは術後管理において極めて重要であると考えられる。CD4 値が保たれている症例の一部では術後も HAART を導入せずに経過観察を行っているが、これらの症例でも術後にはウイルス量の低下傾向にあった。このことは、全身状態の悪化により増加したウイルス量が、手術による全身状態の改善によってウイルス量の抑制に寄与したためと推察された。いずれも症例数が少なく、今後、症例数を増やすなど検討が必要と考えた。

E. 結論

HIV 陽性者の増加に伴い、各診療科において HIV 陽性者が手術を受ける機会が増加している。比較的侵襲が大きいと考えられた胸腹部手術症例での検討の結果、緊急手術の症例や高ウイルス血症例、CD4 低値の症例が多く含まれていたにも関わらず、明らかに HIV 感染が原因となったと考えられる合併症は認められず、良好な手術成績であった。HIV 感染症患者の外科手術においては原因疾患の手術適応を適切に評価すると同時に、適切な抗 HIV 治療の導入が重要である。肝臓などの臓器移植では拒絶反応を抑えるために投与される免疫抑制剤や慢性 C 型肝炎の治療薬と抗 HIV 薬の相互作用や、免疫抑制剤投与と HIV 陽性者の免疫低下状態の関連など検討されるべき事項があるが、少なくとも外科的侵襲という点から、本研究結果は HIV/HCV 患者に対する肝移植に対しても基本的に敷衍しうるものと考ええる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

笠井大介、小川吉彦、坂東裕基、矢嶋敬史郎、谷口智宏、富成伸次郎、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨. 大阪医療センターにおける HIV 陽性患者の手術成績に関する検討. 第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会. 名古屋. 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

生体肝移植術中における第Ⅷ因子活性の推移と凝固機能検査の関係

研究分担者 澄川 耕二
長崎大学大学院 麻酔・蘇生科学 教授

研究要旨 生体肝移植術中における第Ⅷ因子活性を含む内因系、外因系、共通系の凝固因子の推移とプロトロンビン時間、活性化プロトロンビン時間の関係を検討する

共同研究者

趙 成三（長崎大学病院 麻酔科 講師）

A. 研究目的

生体肝移植患者での第Ⅷ因子を含む凝固因子活性の推移と凝固機能検査の関係を検討することで、周術期の適切な凝固因子補充法を検討する。

適切な凝固因子補充の周術期は止血のために必要だが、一方周術期の凝固亢進状態では血栓の発生がある。慣例的な第Ⅷ因子を100%に補充する方法は、生体肝移植患者には適さない可能性がある。

B. 研究方法

生体肝移植患者の周術期に通常行われている凝固機能検査に加えて、第Ⅷ因子を含む凝固因子活性を測定して、その関係を検討する。

（倫理面への配慮）

通常の検査に加えて、計12ccの採血で測定が可能で、患者への影響はほとんどなく、手術前に全ての患者および家族にインフォームドコンセントを行い、医学部の倫理委員会でも承諾されている。

E. 結論

生体肝移植患者への周術期第Ⅷ因子補充は50～60%が適切と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

C. 研究結果

上記の検討で、1) 生体肝移植患者では第Ⅷ因子は他の凝固因子より高い値を示すこと、2) 出血量が多いと第Ⅷ因子がより低下すること、3) 第Ⅷ因子と活性化プロトロンビン時間に強い相関が認められること、4) 第Ⅷ因子が30%以下の症例でも術後の出血にあまり影響がなかったことが確認された。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

肝移植患者における周術期凝固機能検査の推移と出血量の検討. 日本臨床麻酔学会、2009年、浜松

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

D. 考察

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

血友病対策管理

研究分担者 塚崎 邦弘
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 分子治療学 准教授

研究要旨 血液内科学的見地より、血友病、HIV 感染者の肝臓移植適応、周術期管理と長期フォローの問題点の抽出と対策確立、そしてインターフェロンなどとの相互作用研究のため、後方視的解析を行った。長崎在住の血友病患者では、4つのウイルス重複感染によりエイズ、出血、肝疾患のリスクが高まる傾向がうかがえた。

A. 研究目的

血友病患者は、出血傾向に対する輸血、凝固因子製剤輸注の際に混入したウイルスにより、種々の合併症をおこしている。混入したウイルスによりある時期には、HIVは約40%、HCVは約80%の血友病患者に感染したとされる。その他、頻度は低いがHBV、HTLVなどのウイルス感染がある。

今回、当科の血友病症例におけるこれらのウイルス感染症の長期予後について検討した。

B. 研究方法

長崎大学原研内科を1970年代以降に受診した血友病患者16名において、診療録による血友病および合併症の病状経過の調査と、以下の4つのウイルスの感染状況を検討した。

HIV: human immunodeficiency virus

HCV: hepatitis C virus

HBV: hepatitis B virus

HTLV-1: human T-lymphotropic virus type 1

さらには長崎に多いHTLV-1によるadult T-cell leukemia-lymphoma (ATL)の診療について国内外の専門家と合意を形成した。

(倫理面への配慮)

診療録調査後は、連結可能な匿名化のうえ解析を行っている。

C. 研究結果

当科で経験した血友病患者16例中、持続感染をHCV 13例、HIV 10例、HTLV 3例、HBV 3例に認めた。

重複感染が多いと、AIDS、出血、肝疾患による死亡が多い傾向にあった。特にHTLV-1の重複感染はAIDS発症者に多かったが、ATLの発症はなかった。

D. 考察

近年は、HIV、HCVに対する診療の進歩などにより血友病患者の予後が改善しているが、HTLV-1をさらに重複感染している場合の予後は不良であった。

E. 結論

長期生存中の血友病患者における重複ウイルス感染症に対するケアでは、HIV、HCV以外も評価する必要性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし。

2. 学会発表

Kunihiro Tsukasaki: International consensus on the management of ATL. Symposium 3. Recent Progress in

Pathogenesis and Treatment for T/NK-cell Malignancies. The 71st Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する肝移植の移植後 HCV 対策

研究分担者 中尾 一彦
長崎大学大学院 消化器病態制御学 教授

研究要旨 HIV/HCV 重複感染者における肝移植後の問題として、HCV 再感染が上げられる。しかし、肝移植後 HCV 治療の問題点は HIV 非感染例でも明らかではない。今回の検討で問題点はインターフェロン治療開始早期の HCV 減少率にあると考えられた。

共同研究者
市川辰樹（長崎大学病院）

A. 研究目的

HIV/HCV 重複感染者における肝移植後の問題として、HCV 再感染が上げられる。しかし、肝移植後 HCV 治療の問題点は HIV 非感染例でも明らかではない。そこで、まず HIV 感染のない肝移植後の HCV 治療の問題を洗い出すことにした。

B. 研究方法

当科で経験した肝移植後のインターフェロン、リバビリン併用療法 16 例と、移植をしていない C 型慢性肝炎の併用療法 64 例の治療効果、HCV 減少率の比較を行った。（倫理面への配慮）

肝移植後、C 型慢性肝炎、共に保険診療範囲で治療を行い、研究において個人情報外部に漏洩しないようにした。

C. 研究結果

全症例において C 型慢性肝炎の治療率は PP 解析で 80%、移植例は 20% ($p < 0.05$)、血清型 1 型のみでの比較では 53% と 11% ($p < 0.05$)。治療中 HCV 消失率も移植例が少なかった。HCV 減少率を治療早期と比較すると治療開始 1 日目の HCV 減少率が移植例では少ないことが判明した。

D. 考察

今回の検討で改めて、移植後の HCV 治

療は困難であることが示された。また、HCV 減少率の比較では、併用療法開始 1 日目にすでに減少率の差が認められている。インターフェロン治療開始 1 日目に HCV 減少率は感染細胞内の抗ウイルス蛋白発現に依存しており、それは細胞内刺激伝達系の活性と関係が深いと推測される。免疫抑制剤や肝再生シグナルによる刺激伝達系の関与が推測された。

E. 結論

肝移植後の HCV 感染は難治性であり、インターフェロン刺激伝達系との関係が示唆された。HIV 感染例においてもより難治である可能性が推測され、その対策は十分検討しないと行けない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hepatology Research, 39. 856. 2009

2. 学会発表

第 46 回日本消化器免疫学会総会

2009.7.23-7.24 愛媛

ステロイド抵抗性自己免疫性肝炎に対するタクロリムスの効果

第 45 回日本移植学会総会

2009.9.16-18 東京

長崎大学病院における肝移植後原疾患
の再発、特に原因不明肝硬変例につい
て

第 51 回日本消化器病学会大会(DDW)

第 13 回日本肝臓学会大会(DDW)

2009.10.14-17 京都

肝移植後の再発 HCV に対する IFN 単
独療法の位置付け

H. 知的財産権の出願・登録状況（予
定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

移植前後の HAART 管理に関する研究

分担研究者 安岡 彰
長崎大学病院 感染制御教育センター センター長

研究要旨

HIV/HCV 重複感染患者の予後は HAART の登場によって改善してきた。予後の改善は主として AIDS や HIV 感染症のコントロールによるもので、終末期肝障害一方で死亡原因として問題になってきている。終末期肝障害に対する治療としては肝移植が最も有効な治療のひとつであるが、肝移植周術期の HAART 管理方法については必ずしも定まっていない。移植前後の HAART 管理は中止・再開の時期、免疫抑制剤との薬物相互作用、新規作用機序の薬剤の作用など検討すべき項目が残されている。

肝移植前の HAART 中止時期については移植肝の状態と全身状態の改善を前提としてできるだけ早期に開始すべきである。ただし現在第一選択となっている HAART の薬剤であるプロテアーゼ阻害剤（PI）および非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）はいずれも肝移植に主として用いられる免疫抑制剤と薬物相互作用を来し、前者は免疫抑制剤の血中濃度上昇、後者は血中濃度減少に作用するが、個別の薬剤間の差や個人差があり、適切な薬物血中濃度を維持するように用量を調節する必要がある。

一方で新規作用機序を有するインテグラーゼ阻害剤のラルテグラビル（RAL）は、免疫抑制剤と薬物相互作用を示すことがなく、肝移植後の HAART 管理に適していると考えられるが現在臨床的な使用データの蓄積が少なく、今後さらに検討が必要である。

また HCV 感染症は移植後も高率に再発し、抗 HCV 治療が必要になると考えられ、一般的な治療薬剤として用いられるインターフェロン（IFN）とリバビリン（RBV）はそれぞれ HAART に用いられる薬剤と相互作用を示すため、副作用の増強が報告されている核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）のなかでも AST や ddI・d4T などと RBV の併用など忌避できる薬剤の使用に留意すべきである。

共同研究者

栗原 慎太郎（長崎大学病院 感染制御教育センター）

塚本 美鈴（長崎大学病院 感染制御教育センター）

高見 陽子（長崎大学病院 感染制御教育センター）

A. 研究目的

Highly active antiretroviral therapy(HAART)の導入以後、HIV感染者の予後が劇的に改善する一方で、顕在化してきた問題として肝疾患による死亡の増加¹が挙げられる。Weberらによれば¹、HIV感染者の死亡原因として、後天性免疫不全症候群(AIDS)によるものが31.1%であり、続いて肝関連疾患が14.5%、心血管疾患が11%、AIDS指標疾患以外の悪性腫瘍が9.4%などとAIDS以外の原因の最たるものが肝関連疾患である。終末期肝障害を来す要因としては²、B型・C型肝炎ウイルスの重複感染が最も多く、他に薬剤性、悪性腫瘍、代謝性の疾患、自己免疫性疾患、常用薬物などが挙げられている。

これら終末期肝障害に対する治療として肝移植が近年積極的に実施されるようになり、臨床データの蓄積がなされているところであるが、B型肝炎ウイルス(HBV)重複感染やC型肝炎ウイルス(HCV)以外の原因を有するものと比べて、HCVの重複感染者では2年生存率が52%に対してHCV単独感染者では79%とする³など有意に低いとする報告が多い。HIV/HCV重複感染者の肝移植成績が悪い原因のひとつとしてHCV感染症の移植後再発とその重症化が考慮されている⁴。また死亡原因としてもHCVの移植後再発と敗血症が最も頻度が高いと報告されている。

HCVの移植後再発と重症化の原因として現在想定されているひとつ²が、移植後の免疫状態であり、免疫低下がHCVウイルスの増加を来し、急速な重症化や再発後の抗HCV治療の失敗などと関連していると考えられている。移植後の免疫状態に

関与するものとしてHIV感染症の状態、免疫抑制剤による影響、そしてHAARTと免疫抑制剤の相互作用などが考えられ、これらはHIV/HCV重複感染症に特有の問題であり、解決されていない問題である。

一方でHAARTの中止とHIVウイルスの関係では、HAART中止後3-30日でHIVウイルスの急増⁵が見られることも報告されている。肝移植によるHAARTの中止期間が長くなるほど全身への影響が蓄積される可能性が示唆され、移植後のHAART再開時期に関する検討が必要である。またHAARTの中止は、不十分な薬物血中濃度や急速な増殖など薬剤に対する耐性獲得に寄与する可能性が考えられ、肝移植周術期のHAART管理がHIV感染症のコントロールを介して、移植医療の成否に関わることから検討を加えた。

B. 研究方法

① 肝移植周術期のHAART中止、開始時期

肝移植後のHAART再開の時期については必ずしも定まっていない。一方で中止の時期については手術直前までの加療が一般的と考えられるが、HAARTのレジメンによっては考慮すべき点があり、考察を加える。

② 肝移植後のHAARTと免疫抑制剤等の薬物相互作用

現在わが国で承認されている抗HIV薬は合剤を含めて24種類⁶であるが、免疫抑制剤などの肝移植医療に欠かせない薬剤との相互作用が多く報告されている。しかし近年新規作用機序を有するインテグラーゼ阻

害薬や侵入阻害薬（CCR5 阻害薬）、薬物動態や活性が異なり、薬物相互作用が少ない新規薬剤が登場している。現在までの HIV 感染者への臓器移植と HAART に関する報告ではこれら新規薬剤に関する報告は少なく、新規作用機序の薬剤に関する報告は認められない。これらの抗 HIV 薬に関して、特に免疫抑制剤との相互作用をまとめるとともに、薬物相互作用に関して考察を加える。

③ 周術期の HIV 感染症治療と関連する検査内容と時期

周術期の HIV 感染症治療では、HAART の中止や手術などの全身状態への影響、HAART 再開に伴う副作用や HIV ウイルス量の増加、薬剤耐性検査の時期などを決定することが重要と考えられる。

④ 肝移植後 HCV 再発に対する治療と HAART の関連性

HCV の再発例が肝移植患者にとって予後を決定する因子のひとつと考えられており、抗 HCV 感染症治療に関して、特に HAART との関連性について考察する。

C. 研究結果と D. 考察

① 肝移植周術期の HAART 中止、開始時期

肝移植後から HAART 再開までの期間、ウイルスの増殖を抑制することができないため、肝移植前にはできるかぎり治療を実施することが望まれる。しかし、エファビレンツ（EFV）のように他の薬剤と比較し

て非常に半減期の長い薬剤の中止に際しては、同時に中止すると EFV のみ血中に残存し、他の薬剤が代謝・消失したのちは単独の治療となり、耐性獲得に寄与することが報告されている⁷。EFV の中止に際しては、可能であれば 2 週間前には中止し、他の薬剤のみで加療するかあるいはプロテアーゼ阻害剤（PI）へ変更することが必要である。

ただし、生体肝移植においては手術日程からさかのぼって中止することが可能であるが、脳死肝移植の場合には移植の日程を確定できないため、移植を希望する場合には HAART レジメンを予め EFV のような非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNTRI）を中心とするものから PI を中心とするものかあるいは DHHS のガイドライン⁸で第一選択として認められるラルテグラビル（RAL）を中心とする組み合わせへ変更することも考慮する。

移植後の再開の時期については現在のところ明確なデータは示されていない。再開に際しては免疫抑制剤との薬物相互作用や移植後の全身状態、移植肝の機能回復など考慮すべき要因が多い一方で、HIV 感染症の治療としてはできる限り早期に開始することが望まれる。

現在までの報告では、移植後肝機能がほぼ正常化し経口摂取が十分に可能⁹となることが前提であり、移植後第 2 週以降に開始するとの報告が多いが、個人差も多く移植後第 4 日から第 28 日まで（中央値 8 日）に開始したとの報告もある¹⁰。今後は移植医療の実行に伴って研究を継続する必要がある。

② 薬物相互作用を考慮した肝移植周術期

の HAART

肝移植後の HAART 継続の最も大きな問題のひとつは免疫抑制剤との薬物相互作用である。現在の HAART は少なくとも 3 種類以上の薬剤の組み合わせが推奨されており、PI と核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) 2 種類か、あるいは NNRTI 1 剤と NRTI 2 種類が主体である⁵。肝移植周術期であっても HAART の目的達成に必要な十分な抗ウイルス活性や内服コンプライアンスを向上させるための錠数・服用回数の減少などを達成することは遵守されなければならない。

一方で HIV/HCV 重複感染者への肝移植後に用いられる免疫抑制剤としてはコルチコステロイドのボラス投与は HCV 再燃後の重症化を招くとされ、避けるべきだとする意見もあり²、カルシニューリン阻害剤 (CNI) が主体である。さらに mammalian target-of-rapamycin (m-TOR) が用いられることもある。これらは HAART のキードラッグである PI あるいは NNRTI のいずれとも薬物相互作用をしめす。この原因は CNI の代謝経路がチトクローム P450 系の CYP3A4 を介すること¹¹に起因するが、PI はこの CYP3A4 の強力な阻害剤であり、CNI、m-TOR いずれもの代謝を阻害し、薬物濃度を上昇させる。CNI の代謝に関与する報告では、未変化体や代謝物の排泄に関与するトランスポーター (P 糖たんぱく質) に対して PI が阻害剤として作用していると報告されており¹²、排泄が遅延した結果小腸粘膜にある CYP3A4 による代謝が遅延することが薬物相互作用の原因であるとすると PI の薬物動態へ影響がないことも

理解できる。

免疫抑制剤の不適切な使用は、感染症、副作用など生体に悪影響を及ぼすことから、CNI の調整が必要である。一方で NNRTI は CYP3A4 を介した代謝を促進する働きを有しており、CNI、m-TOR の血中濃度を低下させる要因となり、拒絶反応などへの問題が懸念される。

図 1 にわが国で用いられる薬剤と免疫抑制剤の相互作用¹³を示している。図に示す矢印は免疫抑制剤の血中濃度へ与える影響を示している。

		CNIs	m-TOR inhibitor
PI	RTV	↑↑↑	↑↑↑
	IDV	↑↑	↑↑
	SQV	↑↑	↑↑
	NFV	↑↑	↑↑
	LPV/r	↑↑	↑↑
	ATV	↑↑	↑↑
	DRV	↑↑	↑↑
NNRTI	FPV	↓↓/↑	↓↓/↑
	EFV	↓↓/↑	↓↓/↑
	NVP	↓↓	↓↓
	ETV	↓↓	↓↓
	DLV	↑	↑

RTV: リトナビル, IDV: インディナビル, SQV: スキナビル, NFV: ネルフィナビル
LPV/r: ロビナビル/リトナビル, ATV: アタザナビル, DRV: ダルナビル, FPV: エファビレンツ, NVP: ネビラピン, ETV: , DLV:

図1 抗HIV薬と免疫抑制剤の相互作用
矢印の向きは免疫抑制剤の血中濃度へ与える影響を示す

PI のなかでも RTV が最も薬物動態への影響が大きい。他の薬剤で例えば NFV が IDV よりも影響が大きい¹⁴など薬剤間での差異は存在するが、個体差も大きいことに留意する必要がある。

少数例の報告であるが、Ashokkumar ら¹⁵は LPV/r と CNI のひとつであるタクロリムスの併用において、タクロリムスの血中半減期が 10.6 日から 20.6 日であり、AUC は 10 倍になったと報告している。報告例のなかの 1 例は副作用により LPV/r から NFV に変更したところタクロリムスの血中半減期は 20.6 日から 10.3 日になったと

しており、いずれの薬剤を用いても注意深い管理が必要であると示唆している。

一方で NNRTI は CYP3A による代謝を誘導するように働く。図 1 に示したように、一般的に免疫抑制剤の血中濃度低下を来す。しかし、CNI ではシクロスポリンとタクロリムスのそれぞれと NNRTI のなかで EFV の併用に際して、血中濃度の変化に差があることが報告されている^{16,17,18}ため、血中濃度へ与える影響については図中に併記している。EFV とシクロスポリンの併用ではシクロスポリンの濃度が低下し、高用量が必要となる一方で、タクロリムスでは併用によっても血中濃度に差がないと報告されている。

これらの HAART 第一選択薬剤は、いずれも免疫抑制剤の血中濃度に対して影響を及ぼすことから適切な濃度維持の設計が重要であり、開始後は血中濃度測定など頻回に実施する必要がある。肝移植が実施されるようになったころには 1 例に対して 140 回の投与設計変更した例もある。

現在 HAART に用いられるようになった薬剤には、新規作用機序を有するものとしてインテグラーゼ阻害剤であるラルテグラビル (RAL)、と CCR5 接着阻害剤であるマラビロクが登場した。なかでも RAL は DHHS の 2009 ガイドラインでも第一選択の薬剤として挙げられている。

RAL の特徴は、薬物相互作用が少ないことにあり、代謝経路が UGT1A1 によるグルクロン酸抱合であって、CYP の基質とならないことによる。薬物相互作用を認める薬剤として報告されているものとしては、UGT1A1 の誘導剤であるリファンピシン等と UGT1A1 の阻害剤であるアダザナビル

等であり、併用に当たっては注意を要するが、今回問題となっている免疫抑制剤は相互作用の対象となっていない。現在 RAL が市場で用いられるようになって数年が経過したのみであり、長期的な抗ウイルス活性維持や副作用などの臨床情報が集積されていないものの、RAL を中心とした HAART は移植術後のレジメンとして有力である。

肝移植周術期の HAART の候補として① PI + 2 NRTI ② NNRTI + 2 NRTI ③ RAL + 2 NRTI が挙げられるが、前 2 者はそれぞれ免疫抑制剤の血中濃度に影響がある一方で③は新規薬剤であることから移植後の使用に関するデータが蓄積されておらず、今後検討されるべき薬剤である。わが国のガイドラインでは①②を第一選択としていることなどから、HIV/HCV 重複感染している肝移植予定者では、いずれかのレジメンで HAART を実施していることが多いと予想されるが、移植後に③を使用していくことを考慮する場合には薬剤の変更に際して、移植術前から変更する場合と移植術後から変更する場合が想定される。移植後の変更に際しては、RAL に対する薬物耐性などの情報を含めた有効性について改めて検査を実施し、効果を判定する必要がある。

③ 周術期の HIV 感染症治療と関連する検査内容と時期

臓器移植に関する HIV 感染症のコントロールとして少なくとも術前 6 ヶ月の間、CD4 細胞数が $200/\mu\text{l}$ 以上であり、HIV ウイルスが検出限界以下であること、HAART に対するコンプライアンスが良好で

ある、AIDS 指標疾患を認めないことが求められる⁴¹⁾。しかし肝移植に関しては、CD4細胞数について100/ μ l以上¹⁹⁾を満たす場合には対象とすることが報告されている。これは原疾患やHAARTに用いられる薬剤そのものによる影響で目標を達成できないことがあるからである。

肝移植後のHIV感染症治療と関連した検査では、HAART再開あるいは新規開始による薬物性肝障害、HAARTの効果判定とHAARTの有効性に関与するものとして耐性検査が考慮される。

HAARTによる薬剤性肝障害はすべての薬剤で報告されており²⁰⁾、その原因のいくつかは検討されてきている。例えば、NRTIによるミトコンドリアDNA γ ポリメラーゼの阻害を介したミトコンドリア機能異常²¹⁾から結果として起こる血管への中性脂肪の蓄積、ミトコンドリアの酸化障害、NNRTIによる過敏性反応などが²²⁾機序として考慮されている。いずれにしても、結果として起こってくるものとしては肝関連酵素の上昇であり、HCVあるいはHBVとの重複感染では、それ以外と比べて2.4から6倍リスクが高い²³⁾。

薬剤性肝障害の結果としては、肝関連酵素の施設基準値上限の5倍以上の上昇および急性肝炎やミトコンドリア障害、急性の過敏性反応などを認めた場合には、他の原因の検索とともに、HAARTを中止することを考慮しなければならない。移植後のHAART再開に関連する薬物性肝障害に関しても同様の基準が想定され、肝関連酵素などの検査を実施する必要がある。

薬物耐性検査はHAART実施中などウイルス量が十分に少ない場合には必ずしも検

査が有効に実施できない²⁴⁾こともあり、耐性検査の実施は肝移植によるHAART中止後再開する直前に実施することを考慮する。薬剤耐性は、RALであってもすでに報告されており、有効性を確認する方が良い。

そのほか、HIVウイルス量やCD4細胞数などHAARTの有効性に関する指標についてはいうまでもないが、HIV/HCV重複感染者に対する肝移植後には、AIDS指標疾患などの日和見感染症を発症することも報告されていることから、全身状態を注意深く観察することが重要である。

④ 肝移植後 HCV 再発に対する治療と HAART の関連性

HIV 重複感染の場合には肝移植後のHCVの再発が大きな問題であることは前述したが、

再発に対しては抗HCV療法の実施が考慮される。現在抗HCV療法としてはpeg-IFNとリバビリン(RBV)を中心とした治療が一般的である。これらはHAARTに用いられる薬剤と相互作用を起こす可能性がある。

RBVの薬物相互作用としては、AZTのようなピリミジン系のNRTIとの併用においてHIV増殖抑制効果を減弱する²⁵⁾と報告されたが、臨床的には大きな問題とはならなかった²⁶⁾。ただし、RBVとAZTとの併用で貧血の頻度が増加するとされており⁶⁾併用は避けたほうが良い。

一方でddIやd4Tのようなプリン系のNRTIでは、RBVの併用によって抗HIV活性が増強すると考えられたが²⁷⁾、結果的にはRBVによってddIのリン酸化が増加す

るとともにミトコンドリア DNA γ ポリメラーゼの損傷を来し²⁸、ミトコンドリア障害の結果として乳酸アシドーシス、神経障害、心筋障害、膵炎などが報告されており、併用は避けるべきである。IFN に関しては EFV との併用で精神神経症状の増悪を来すことがあり注意が必要であるほか、好中球減少が増強する可能性が示されており、適切な管理が必要である。

IFN と RBV 併用療法と PI の併用は抗 HCV 治療の臨床的効果を減弱する可能性がある。ある小規模の報告²⁹では PI を含む HAART と抗 HCV 治療の併用は、PI を含まない HAART 療法との併用に比較して、HCV の臨床消失が 1/4 であったと報告されている。抗 HCV 療法に用いられる薬剤との副作用の増加とともに臨床効果の増強をもたらす HAART の検討が必要である。

E. 結論

HAART の登場により、HIV 感染者の予後が改善されるとともに、HIV/HCV 重複感染などの原因によって終末期肝障害の増加が顕在してきた。また一方で HAART は移植医療の対象に含まれていなかった HIV 感染者を臓器移植の対象とすることへ貢献した。

HIV/HCV 重複感染への移植医療の発展は、HAART とともにあるとあってよく、HAART の発達が移植医療の成否にも大きく関わってきていると考えられる。HAART の効果が実証されて以後、HIV 感染者への臓器移植医療が積極的に実施されるようになってきており、現在も臨床的なデータが蓄積されている途中である。また新しい作用機序による抗 HIV 治療薬の登場や臨床的

効果など、解決すべき臨床的な問題は多い。

今後は実際の肝移植など移植医療の背景やタイムテーブルに即した HAART に関するフローチャートの作成や新規エビデンスを考慮した投与設計などを検討する必要がある。

¹ Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, Dabis F, Law MG, Pradier C, De Wit S, Akerlund B, Calvo G, Monforte A, Rickenbach M, Ledergerber B, Phillips AN, Lundgren JD. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med.* 2006 ;166(15):1632-41.

² Samuel D, Weber R, Stock P, Duclos-Vallée JC, Terrault N. Are HIV-infected patients candidates for liver transplantation? *J Hepatol.* 2008 May;48(5):697-707.

³ Mindikoglu AL, Regev A, Magder LS. Impact of human immunodeficiency virus on survival after liver transplantation: analysis of United Network for Organ Sharing database. *Transplantation.* 2008 Feb 15;85(3):359-68

⁴ Huprikar S. Solid organ transplantation in HIV-infected individuals: an update. *Rev Med Virol.* 2009 Nov;19(6):317-23

⁵ García F, Plana M, Vidal C, Cruceta A, O'Brien WA, Pantaleo G, Pumarola T, Gallart T, Miró JM, Gatell JM. Dynamics of viral load rebound and immunological changes after stopping effective antiretroviral therapy. *AIDS.* 1999 Jul 30;13(11):F79-86.

⁶ HIV 感染症治療研究会 HIV 感染症「治療の手引き」第 13 版 2009.12

⁷ Gatanaga H HIV-1 polymorphism and development of resistance mutations against non-nucleoside reverse