

- 2011;25:36-43.
- 5) Ozier Y, Klinck JR. Anesthetic management of hepatic transplantation. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21:391-400.
 - 6) 菅原寧彦, 折井 亮, 江川裕人, 瀬川 一, 三原基弘, 橋倉泰彦, 小田切徹太郎. 症例検討 生体肝移植再び. *Lisa 東京 メディカル・サイエンス・インターナショナル.* 2004;516-534.
 - 7) 松崎 孝, 森松博史, 林 真雄, 松三昌樹, 佐藤哲文, 佐藤健治, 中塚秀輝, 森田 潔. 生体肝移植の麻酔 (当院における術中麻酔管理). *東京 丸石製薬株式会社.* 2008;12:3-8.
 - 8) 佐藤健治. 特殊症例手術 (臓器移植手術、産科手術) における麻酔管理. *レミフェンタニル麻酔の実際.* 森田潔編. *東京 克誠堂出版.* P. 129-139.
 - 9) Wang CH, Chen CL, Cheng KW, Huang CJ, Chen KH, Wang CC, Concejero AM, Cheng YF, Huang TL, Chiu KW, Wang SH, Lin CC, Liu YW, Jawan B. Bispectral index monitoring in healthy, cirrhotic, and end-stage liver disease patients undergoing hepatic operation. *Transplant Proc.* 2008;40:2489-91.
 - 10) Kang JG, Ko JS, Kim GS, Gwak MS, Kim YR, Lee SK. The relationship between inhalational anesthetic requirements and the severity of liver disease in liver transplant recipients according to three phases of liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42:854-7.
 - 11) Gao L, Ramzan I, Baker B. Rocuronium plasma concentrations during three phases of liver transplantation: relationship with early postoperative graft liver function. *Br J Anaesth.* 2002;88:764-70.
 - 12) Biancofiore G, Critchley LA, Lee A, Yang XX, Bindi LM, Esposito M, Bisà M, Meacci L, Mozzo R, Filipponi F. Evaluation of a New Software Version of the FloTrac/Vigileo (Version 3.02) and a Comparison with Previous Data in Cirrhotic Patients Undergoing Liver Transplant Surgery. *Anesth Analg.* 2011.
 - 13) Biais M, Nouette-Gaulain K, Rouillet S, Quinart A, Revel P, Sztark F. A comparison of stroke volume variation measured by Vigileo/FloTrac system and aortic Doppler echocardiography. *Anesth Analg.* 2009;109:466-9.
 - 14) Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Togashi J, Kishi Y, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Prevention of renal impairment by continuous infusion of human atrial natriuretic peptide after liver transplantation. *Transplantation* 2005;80:1093-8.
 - 15) 武富太郎. 肝臓移植と血液凝固. 武田純三, 田中健一編. 「麻酔科医・集中治療医に必要な血液凝固, 抗凝固, 線溶系がわかる本」. *東京 新興交易 (株) 医書出版部.* 2011;127-139.
 - 16) 日本赤十字社 血液事業本部. 「輸血療法の実施に関する指針」(改定版)及び「血液製剤の使用指針」(改定版)2009.
 - 17) Trzebicki J, Flakiewicz E, Kosieradzki M, Blaszczyk B, Kołacz M, Jureczko L, Pacholczyk M, Chmura A, Lagiewska B, Lisik W, Wasiak D, Kosson D, Kwiatkowski A, Lazowski T. The use of thromboelastometry in the assessment of hemostasis during orthotopic liver transplantation reduces the demand for blood products. *Ann Transplant.* 2010;15:19-24.
 - 18) Pivalizza EG, Escobar MA. Thrombelastography-guided factor VIIa therapy in a surgical

- patient with severe hemophilia and factor VIII inhibitor. *Anesth Analg*. 2008;107:398-401.
- 19) Kobayashi T, Wada H, Usui M, Sakurai H, Matsumoto T, Nobori T, Katayama N, Uemoto S, Ishizashi H, Matsumoto M, Fujimura Y, Isaji S. Decreased ADAMTS13 levels in patients after living donor liver transplantation. *Thromb Res*. 2009;124:541-5.
 - 20) Hori T, Kaido T, Oike F, Ogura Y, Ogawa K, Yonekawa Y, Hata K, Kawaguchi Y, Ueda M, Mori A, Segawa H, Yurugi K, Takada Y, Egawa H, Yoshizawa A, Kato T, Saito K, Wang L, Torii M, Chen F, Baine AM, Gardner LB, Uemoto S. Thrombotic microangiopathy-like disorder after living-donor liver transplantation: a single-center experience in Japan. *World J Gastroenterol*. 2011;17:1848-57.
 - 21) 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会. インヒビターのない血友病患者の急性出血、処置・手術における凝固因子補充療法のガイドライン. *日血栓止血会誌* 2008;19:510-9.
 - 22) Guglielmone H, Jarchum G, Minoldo S. Liver transplantation in a patient with mild haemophilia A and low-titre of factor VIII inhibitors treated with recombinant factor VIIa. The first Argentinean case. *Haemophilia*. 2011;17:312-316.
 - 23) Ota S, Yamada N, Ogihara Y, Tsuji A, Ishikura K, Nakamura M, Wada H, Ito M. High plasma level of factor VIII: an important risk factor for venous thromboembolism. *Circ J*. 2011;75:1472-5.
 - 24) 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会. インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン. *日血栓止血会誌* 2008;19:520-39.
 - 25) Jureczko L, Kołacz M, Trzebicki J, Szyszko G, Pacholczyk M, Łagiewska B, Chmura A, Rowiński W, Mayzner-Zawadzka E. Perioperative use of recombinant activated factor VII in liver transplantation. *Ann Transplant*. 2003;8:40-2.
 - 26) Kenet G, Lubetsky A, Luboshitz J, Ravid B, Tamarin I, Varon D, Martinowitz U. Lower doses of rFVIIa therapy are safe and effective for surgical interventions in patients with severe FXI deficiency and inhibitors. *Haemophilia*. 2009;15:1065-73.
 - 27) Giangrande PL, Wilde JT, Madan B, Ludlam CA, Tuddenham EG, Goddard NJ, Dolan G, Ingerslev J. Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII [eptacog alfa (activated); NovoSeven] in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2009;15:501-8.
 - 28) 賀来隆治, 松三昌樹, 市山正子, 梶原秀年, 藤井洋泉, 大橋一郎, 溝渕知司, 森田潔. B型肝硬変に対する生体肝移植術中に大量出血をきたした2症例. *麻酔* 52:11:1195-1199.
 - 29) Massicotte L, Denault AY, Beaulieu D, Thibeault L, Hevesi Z, Roy A. Aprotinin versus tranexamic acid during liver transplantation: impact on blood product requirements and survival. *Transplantation*. 2011;91:1273-8.
 - 30) Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, Tenvergert EM, Slooff MJ, Porte RJ. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2007;7:185-94.

8

移植後の免疫抑制療法

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 教授

江口 晋

- ART との併用によるカルシニューリン阻害薬 (CNI) の著明な血中濃度上昇が問題になるため、授与量、授与間隔の工夫が必要である。
- 最近ラルテグラビルなど、CNI と拮抗しない ART 薬剤が開発されたことにより、今後の使用報告が増えると考えられる。
- 今後、テラプレビルなどの抗HCV薬が導入されていくと考えられるが、ART 薬剤と同様CNI との拮抗が問題となる。

HIV 陽性患者でも、ART による HIV コントロールにて CD4 リンパ球数の維持がなされ、肝移植後の T 細胞数と急性拒絶反応との関係も論じられている¹⁾。通常の HCV による肝硬変患者の肝移植後の免疫抑制はカルシニューリン阻害薬 (CNI: タクロリムスもしくはサイクロスポリン)、ステロイドで導入し、その後ステロイドを漸減し、CNI 単剤で維持することが多い。またはステロイドを使用せず、CNI のみで導入するレジメもある。しかし、HIV/HCV 重複感染者の場合は ART 薬剤と CNI の代謝酵素が拮抗するため、CNI の血中濃度が異常高値となることが多い。

現在までのところ、通常のタクロリムスの投与期間、投与量を調節することで、ART との併用療法が行なわれている。共同研究を行ったマイアミ大学での実際の個々の患者の免疫抑制剤の投与量、トラフ値と ART 薬剤の投与タイミングをグラフ化した。各症例でトラフ値は様々であったが、初期の症例では過剰投与によるタクロリムストラフ値の overshoot 傾向がみられた (図 1)。最近では、経験値の上昇により、1 週間に 1 回投与などの工夫により通常の免疫抑制レベルで落ち着いている症例が多

かった (図 2)。投与開始は当日、翌日から行われていた。

最近 CNI と代謝拮抗しない新しい ART 薬剤活発され、その移植患者における使用が報告され始めてきている。Raltegravir (RAL) は新規インテグラーゼ阻害薬であり、CYP450 と関与しない (表 1)。RAL を用いた免疫抑制療法が 8 人の肝移植、5 人の腎移植患者に行われた報告では、CNI のトラフは HIV 陰性の患者と同様な設定で行われ、RAL の tolerability は良好であったとされている。9 カ月の観察期間で全例グラフト状態良好で、RAL+2NRTI による ART 療法の有効性が示唆されている。

また、肝毒性も少ない Enfuvirtide も同様に使用されている。11 例の肝移植例で使用され、対照群と比し、術後 CD 値、移植後肝機能データも遜色なく、CNI のコントロールが良好であったとされている²⁾。

他には Rapamycin 単剤への変更による免疫抑制³⁾ やステロイド不使用による移植後感染症立低下を示す報告もある⁴⁾。

このように種々の薬剤、プロトコルの開発にて今後の移植成績の向上が望まれる。

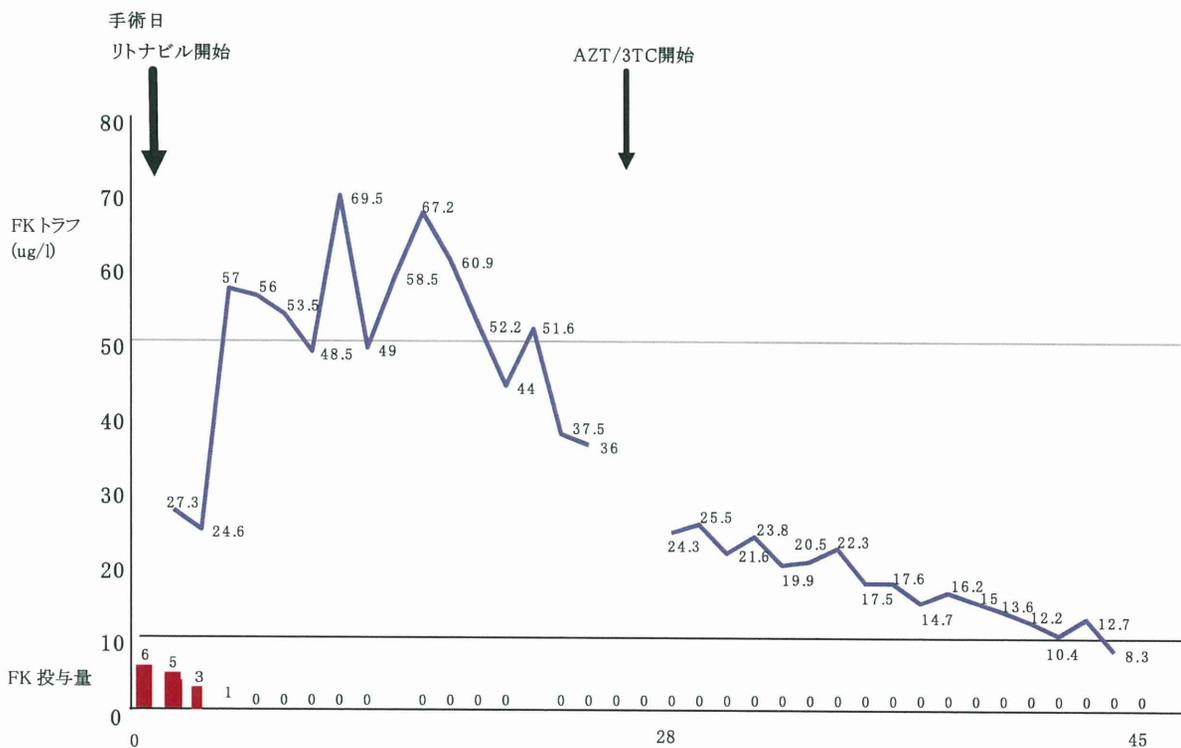


図 1. 術後 FK506 血中濃度の推移

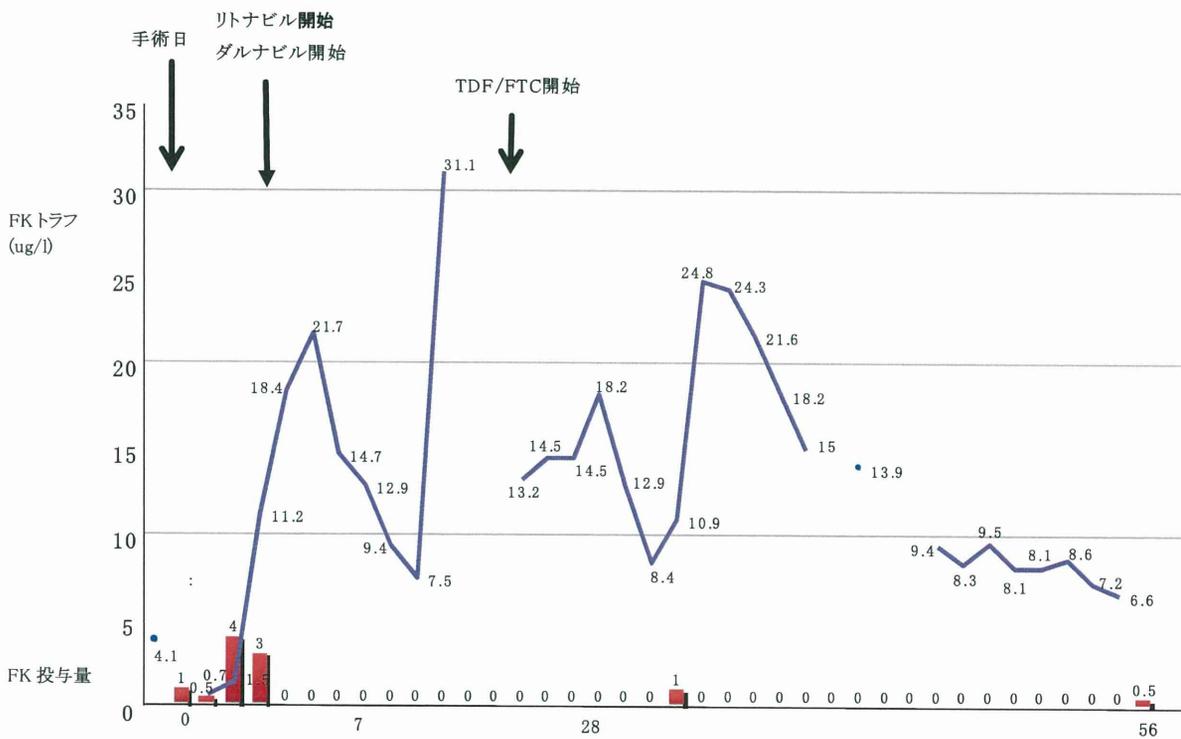


図 2. 術後 FK506 血中濃度の推移

	Change in CNI Level
Protease Inhibitor	
Ritonavir	↑↑↑
Lopinavir / ritonavir	↑↑
Tipranavir	↓↓
Saquinavir	↑↑
Darunavir	↑↑
Fosamprenavir	↑↑
NNRTIs	
Efavirenz	↓↓
Nevirapine	↓↓
Integrase inhibitor	
Raltegravir	↔

表 1. Antiretroviral Medications and Their Effects on CNI Levels

(文献 5 より引用)

{ 文献 }

- 1) Reiberger T, Rasoul-Rockenschaub S, Rieger A, Ferenci P, Gangl A, Peck-Radosavljevic M. Efficacy of interferon in immunocompromised HCV patients after liver transplantation or with HIV co-infection. *Eur J Clin Invest.* 2008;38:421-9.
- 2) Teicher E, Abbara C, Duclos-Vallée JC, Antonini T, Bonhomme-Faivre L, Desbois D, Samuel D, Vittecoq D. Enfuvirtide: a safe and effective antiretroviral agent for human immunodeficiency virus-infected patients shortly after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15:1336-42.
- 3) Di Benedetto F, Di Sandro S, De Ruvo N, Montalti R, Ballarin R, Guerrini GP, Spaggiari M, Guaraldi G, Gerunda G. First report on a series of HIV patients undergoing rapamycin monotherapy after liver transplantation. *Transplantation.* 2010;89:733-8.
- 4) Rafecas A, Rufi G, Figueras J, Fabregat J, Xiol X, Ramos E, Torras J, Lladó L, Serrano T. Liver transplantation without steroid induction in HIV-infected patients. *Liver Transpl.* 2004;10:1320-3
- 5) Joshi D, O'Grady J, Taylor C, Heaton N, Agarwal K. Liver transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients. *Liver Transpl.* 2011; 18(8): 881-90.

9

肝移植術後のヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus: HIV) の管理と治療

長崎大学病院 感染制御教育センター HIV 感染症・院内感染対策 教授

安岡 彰

<研究協力者> 長崎大学病院 感染制御教育センター 助教

栗原 慎太郎

- ・ウイルス量の長期的な抑制が達成されている段階での ART 中止と再開が特徴。
- ・免疫抑制剤との薬物相互作用に注意が必要。
- ・ART に選択する各薬剤の特徴的な副作用や相互作用を考慮して検査計画を立てる。
- ・薬剤血中濃度測定など、適切な指標を治療計画に使用する

【はじめに】

肝移植周術期には Anti-Retrovirus Therapy (ART) の中断が必要となり、その間 HIV の増殖抑制が解除されることになる。これは移植によらない場合であっても、薬剤の無効、副作用、アドヒアランスの低下などの理由によって中断した後、再開する場合と同様の対策が求められる。

しかし全く同様ではなく、肝移植の場合の特性として、

① ウイルス量の長期的な抑制が達成されている段階での中止

② 免疫抑制剤との薬物相互作用などが挙げられる。

上記以外にも肝移植医療そのものに伴う病態の変化が、種々に影響を及ぼすことも考えられる。いずれにしても ART の中断と再開については個人差が大きく、症例毎に治療計画を検討する必要

があると考えられる。また HIV 以外のウイルスにも留意が必要であり、HIV のみを管理するだけでなく、総合的な医療が実施される必要がある。

I. 抗 HIV 治療 (ART) の目的

ウイルス量が十分に抑制されていた症例の治療中止後の再開であるという特徴があるものの、ART の目的は変わらない^{1),2)}。

II. 肝移植周術期の ART 中止、開始時期

肝移植後から ART 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が、ART の中止後 3-30 日で HIV ウイルスの増加³⁾が見られることも報告されている。治療再開の基準が CD4 陽性リンパ球数や血中ウイルス量などではなく、経口摂取が可能になるなど HIV 感染症以外の要因が多く存在する。

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⁴⁾となることが前提であり、移植後第2週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⁵⁾。

III. ART 再開に伴う検査計画

ART 再開に際しては、HIV 感染症治療の有効性を確認するとともに、各薬剤に特有の副作用にも注意し、特に肝障害には留意する必要がある。ART 実施する場合の一般的な検査計画²⁾において、最低限必要な検査項目を肝移植医療の経過に合わせて改変したものを表1に示す。

薬物相互作用の影響や移植医療後の服薬アドヒアランスの低下、薬剤変更の影響、副作用などの要因で治療経過は手術前と同様ではない可能性があるため、表に示す検査がすべてではないが、少なくとも実施した方がよい検査として示す。実際には肝移植の経過をみるため、生化学など一般的検査はより頻回に実施されることになる。

	肝移植前	ART 再開直前	ART 再開後 2-8 週	3-6 ヶ月ごと	6 ヶ月ごと	1 年ごと
CD4 陽性 リンパ球数	○	○		○		
HIV ウイルス量	○	○	○ (ウイルス量が十分に 下がらない場合は 4-8 週ごとに再検査)	○		
薬剤耐性検査		○				
指向性検査		マラビロクを 考慮するとき				
生 化	○	○	○	○		
血 算	○	○	ジドブジンを 使用する場合	○		
肝 機 能	○	○	○	○		
脂 質	○	○	薬剤を変更した場合は 4-8 週目に測定		高脂血症が疑わ れる場合に実施	○
血 糖	○	○		糖尿が疑われる 場合に実施	○	
検 尿	○	○			テノホビルを 使用する場合	

表 1. 肝移植後の ART と関連する検査
(必要最低限の検査について記載)

1) ART の効果および HIV 感染症の評価の指標
ART の有効性を判定する基準としては、①CD4 陽性リンパ球数 ②血中ウイルス量の経過が必要であり、治療開始直前に検査を行い、移植による影響を反映した前値を測定する必要がある。

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/ μ l 以上であり、HIV ウイルスが検出限界以下であること、ART 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⁶⁾。ただし肝移植に関しては、CD4 陽性リンパ球数について100/ μ l 以上⁷⁾を満たす場合には対象とすることが報告されている。

CD4 陽性リンパ球数は十分な治療がなされていた場合には、年間に100/ μ l 程度ずつ増加する⁸⁾とされており、さらに ART 治療を開始した後早期の増加は再分布の影響も否定できないなど、ART 初期の治療効果判定としては用いられない。肝移植による中止後の再開の場合にも、短期的な ART の有効性の評価としては用いることができない。ART の有効性の評価には血中ウイルス量の抑制を確認する必要がある。初回治療の場合は 0.5log₁₀ コピー/ml 以上の増減で有意と考えられ、治療開始後2-8週で1.0log₁₀ コピー/ml 以上の減少が求められており、検出限界以下を16-24週までには達成すること²⁾が求められている。短期間であっても ART の中止により血中ウイルス量が急速に増加する可能性もあることから、治療再開前の状態を確認し、できるだけ早期に検出限界以下を達成、維持できることが最も重要な点である。

2) 薬剤耐性検査

薬剤耐性検査は ART 中止後、再開する場合には実施すべき⁹⁾検査である。測定時のウイルス量が少ない場合には検査結果が得られないことがある一方、中断からの期間が十分に長くなると、増殖速度が早い野生型ウイルスが優位となり、耐性株が確認できないことがある。耐性検査の実施は ART

再開までの期間が長くない限り、再開直前に実施する。

ただし、今回の対象者において薬剤の中止は十分に配慮された中止であり、アドヒアランスの低下や治療効果不十分な症例での中止とは異なっていることから、薬剤耐性検査を実施したが結果が出てない段階でも、検査結果を待たずに ART を再開すべきである。

3) 指向性検査¹⁰⁾

HIV が宿主免疫細胞に感染するために必要なコレセプターとして CCR5 や CXCR4 といったケモカイン受容体があるが、利用する受容体はウイルスによって異なっており、CCR5 指向性ウイルスと CXCR4 指向性ウイルス、両者に指向性のあるウイルスに分類される。

マラビロクは CCR5 指向性のみを示すウイルスに有効である。そのためマラビロクを使用する可能性がある場合には、指向性検査(トロピズムアッセイ)を実施する必要がある。

また本剤は肝薬物代謝酵素 CYP3A4 の基質であり、CYP3A4 阻害作用のある抗 HIV 薬(Tipranavir/リトナビルを除くプロテアーゼ阻害薬など)との併用による血中濃度の上昇を考慮するなど用量を調節する必要がある。

4) 薬剤血中濃度測定

①薬剤血中濃度測定

肝移植周術期には、免疫抑制剤など薬物相互作用を考慮すべき薬剤の投与に加えて、移植手術に伴う全身状態の変化、移植肝、あるいは抗 HIV 薬による薬剤性肝障害など、抗 HIV の血中濃度に対して影響する因子が多く存在する。

一方で、抗 HIV 薬の血中濃度の低下は、HIV 感染症治療の目標が達成できないだけでなく、耐性をも獲得するリスクがある。さらに血中濃度が高すぎる場合には、副作用などのリスクを有する。これらはいずれも HIV 感染の管理失敗となること

から、血中濃度を計画的に測定していく必要がある。

②血中濃度測定の時期

ART 開始直後は、薬剤の影響が安定しないため、血中濃度測定を行っても評価は難しく、投与開始後約 2 週間を経過した段階で測定を行う。入院中であれば測定するポイントはトラフ値とピーク値の 2 ポイントを測定する。外来などの診療中に測定する場合には、少なくともトラフ値は測定する。

③血中濃度の目標値

抗 HIV 薬では NRTI、NNRTI、PI、インテグラーゼ阻害剤、CCR5 阻害剤が使用可能であるが、NNRTI、PI については血中濃度と効果の相関^{11),12)}が明らかとなっており、インテグラーゼ阻害剤¹³⁾、CCR5 阻害剤は臨床研究の結果から血中濃度測定が有用であると考えられている。NRTI については、細胞内でのリン酸化によって効果を発現する薬剤であり、血中濃度が与える影響については結論が出ていない。

表 2 に測定の効果が示されている 4 系統について目標となるトラフ値あるいはトラフ値の範囲と中央値²⁾を示す。

Drug	目標トラフ値 (ng/mL)
ホスアンプレナビル (TPV)	400 (アンプレナビルとして)
アタザナビル (ATV)	150
インディナビル (IDV)	100
ロピナビル (LPV)	1,000
ネルフィナビル (NFV)	800
サキナビル (SQV)	100-250
エファビレンツ (EFV)	1000(投与 14 時間後)
ネビラピン (NVP)	3,000
マラビロク (MVC)	>50
Tipranavir(TPV)	20,500

Drug	目標トラフ値 (ng/mL)
ダナビル (DRV) 600mg×2/日	3,300 (1,255-7,368)
エトラビルン (ETR)	275(81-2,980)
ラルテグラビル (RAL)	72(29-118)

表 2. 抗 HIV 薬と目標となるトラフ値

5) 副作用の評価

肝移植後には、ART 再開あるいは変更による薬物性肝障害に注意を要する。NNRTI、PI と一部の

NRTI に肝毒性の危険性が指摘されている。加えて ART による薬剤性肝障害はすべての薬剤で報告されており¹⁴⁾、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¹⁵⁾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¹⁶⁾機序として考慮されている。いずれにしても肝関連酵素の上昇に注意し、C 型肝炎ウイルス (HCV) あるいは B 型肝炎ウイルス (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¹⁷⁾ことに留意する。

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、ART を中止することを考慮しなければならない。移植後の ART 再開に関連する薬物性肝障害につい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。

肝障害以外にも、表 1 には AZT 使用に伴う血球減少や TDF による腎障害など各薬剤に特徴的な副作用について、使用に際して検査すべき時期を記載している。

6) HCV 感染との相互作用

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。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 ART に用いられる薬剤と相互作用を起こす可能性がある。

RBV と AZT との併用で貧血の頻度が増加するとされており併用は避けたほうが良い。また、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¹⁸⁾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¹⁹⁾。

一方で ddI や d4T のような NRTI では RBV によって NRTI 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²⁰⁾、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いる²¹⁾。

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²²⁾。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 ART の検討が必要である。

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。

ddI とリバビリンの併用	ddI の細胞内濃度が増加し、膵炎や乳酸アシドーシスを危険があり併用禁忌
ddI 以外の NNRTI とリバビリンの併用	細胞内濃度増加リスク
IFN と EFV の併用	精神神経症状
AZT とリバビリン併用	貧血

表 3. HIV/HCV 重複感染の ART における注意点

IV. 薬物相互作用

肝移植後の ART 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。HIV/HCV 重複感染者への肝移植後に用いられる免疫抑制剤は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 ART 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²³⁾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²⁴⁾、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報告されている。

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²⁵⁾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。

	薬剤略語	CNI	m-TOR inhibitor
PI	RTV	↑↑↑	↑↑↑
	IDV	↑↑	↑↑
	SQV	↑↑	↑↑
	NFV	↑↑	↑↑
	LPV/r	↑↑	↑↑
	ATV	↑↑	↑↑
	DRV	↑↑	↑↑
	FPV	↓↓/↑	↓↓/↑
	EFV	↓↓/↑	↓↓/↑
NNRTI	NVP	↓↓	↓↓
	ETR	↓↓	↓↓
	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: ロピナビル/リトナビル、ATV: アタザナビル、DRV: ダルナビル、
 FPV: ホスアンプレナビル、EFV: エファビレンツ、NVP: ネビラピン、
 ETR: エトラビリン、DLV: デラビルジン

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²⁶⁾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²⁷⁾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 日となり、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^{28),29),30)}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 ART 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、開始後は免疫抑制剤および抗 HIV 薬の血中濃度測定を臨床変化に応じて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。

一方で新規作用機序を有するインテグラーゼ阻害剤であるラルテグラビル (RAL) は、薬物相互作用が少なく、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。このため薬物相互作用が少なく、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。

肝移植周術期の ART として、今後 RAL をキードラッグとする治療へ変更を考慮する事例も増加すると考えられるが、長期的な使用経験がないことなどを考慮し、十分な観察が必要である。

{ 文献 }

- 1) HIV 感染症治療研究会 HIV 感染症「治療の手引き」第 14 版 2010 年 12 月
- 2) United States Department of Health and Human Services (DHHS) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents - January 10, 2011.
- 3) Garcia F, Plana M, Vidal C, Cruceta A, O'Brien WA, Pantaleo G, Pumarola T, Gallart T, Miro JM, Gatell JM Dynamics of viral load rebound and immunological changes after stopping effective antiretroviral therapy. AIDS. 1999 Jul 30;13(11):F79-86.
- 4) Guy WN, Andrew B, Andreas GT, Margaret R, Dushyantha J, Eugene RS, Obaid S, John JF ; Orthotopic Liver Transplantation in Patients With Human Immunodeficiency Virus and End-Stage Liver Disease. Liver Transplant. 2003;9(3):239-47.
- 5) Castells L, Escartin A, Bilbao I, et.al Liver transplantation in HIV-HCV Coinfected Patients : A Case-Control Study. Transplantation. 2007;83(3):354-58.

- 6) Huprikar S. Solid organ transplantation in HIV-infected individuals: an update. *Rev Med Virol*. 2009 Nov;19(6):317-23.
- 7) Stock PG, Roland ME, Carlson L, Freise CE, Roberts JP, Hirose R, Terrault NA, Frassetto LA, Palefsky JM, Tomlanovich SJ, Ascher NL. Kidney and liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients: a pilot safety and efficacy study. *Transplantation*. 2003 Jul 27;76(2):370-5.
- 8) Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, Opravil M, Furrer H, Telenti A, Hirschel B, Ledergerber B, Vernazza P, Bernasconi E, Rickenbach M, Egger M, Battegay M; Swiss HIV Cohort Study Group. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2003;163(18):2187-2195.
- 9) 平成 22 年度 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究」班 HIV 薬剤耐性検査ガイドライン VER5 2011 年 3 月.
- 10) Dorr P, Westby M, Dobbs S, Griffin P, Irvine B, Macartney M, Mori J, Rickett G, Smith-Burchnell C, Napier C, Webster R, Armour D, Price D, Stammen B, Wood A, Perros M. Maraviroc (UK-427,857), a potent, orally bioavailable, and selective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broad-spectrum anti-human immunodeficiency virus type 1 activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Nov;49(11):4721-32.
- 11) Liu X, Ma Q, Zhang F. Therapeutic drug monitoring in highly active antiretroviral therapy. *Expert Opin Drug Saf*. 2010 Sep;9(5):743-58.
- 12) Duong M, Golzi A, Peytavin G et.al Usefulness of therapeutic drug monitoring of antiretrovirals in routine clinical practice. *HIV Clin Trials*. 2004 Jul-Aug;5(4):216-23.
- 13) Wenning L, Hwang1 E, Nguyen1 B-Y, et al. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Analyses for Raltegravir (RAL) in Phase III Studies in Treatment Experienced HIV-Infected Patients Following 48 Weeks of Treatment [abstract #H-4054]. 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting; 2008 October 25-28. Washington DC, USA.
- 14) Abrescia N, D'Abbraccio M, Figoni M, Busto A, Maddaloni A, De Marco M. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs. *Curr Pharm Des*. 2005;11(28):3697-710.
- 15) Moyle G. Toxicity of antiretroviral nucleoside and nucleotide analogues: is mitochondrial toxicity the only mechanism? *Drug Saf*. 2000 Dec;23(6):467-81.
- 16) Spengler U, Lichterfeld M, Rockstroh JK. Antiretroviral drug toxicity -- a challenge for the hepatologist? *J Hepatol*. 2002 Feb;36(2):283-94.
- 17) Den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, Jurriaans S, Weel J, van Leeuwen R, Pakker NG, Reiss P, Danner SA, Weverling GJ, Lange JM. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS*. 2000 Dec 22;14(18):2895-902.
- 18) Vogt MW, Hartshorn KL, Furman PA, Chou TC, Fyfe JA, Coleman LA, Crumpacker C, Schooley RT, Hirsch MS. Ribavirin antagonizes the effect of azidothymidine on HIV replication. *Science*. 1987 Mar 13;235(4794):1376-9.

- 19) Salmon-Ceron D, Lassalle R, Pruvost A, Benech H, Bouvier-Alias M, Payan C, Goujard C, Bonnet E, Zoulim F, Morlat P, Sogni P, Perusat S, Treluyer JM, Chene G; CORIST-ANRS HC1 Study Group. Interferon-ribavirin in association with stavudine has no impact on plasma human immunodeficiency virus (HIV) type 1 level in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: a CORIST-ANRS HC1 trial. *Clin Infect Dis*. 2003 May 15;36(10):1295-304.
- 20) Duclos-Vallee JC, Vittecoq D, Teicher E, Feray C, Roque-Afonso AM, Lombes A, Jardel C, Gigou M, Dussaix E, Sebah M, Guettier C, Azoulay D, Adam R, Ichai P, Saliba F, Roche B, Castaing D, Bismuth H, Samuel D. Hepatitis C virus viral recurrence and liver mitochondrial damage after liver transplantation in HIV-HCV co-infected patients. *J Hepatol*. 2005 Mar;42:341-9.
- 21) Quereda C, Corral I, Moreno A, et al. Effect of treatment with efavirenz on neuropsychiatric adverse events of interferon in HIV/HCV-coinfecting patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Sep 1;49(1):61-3.
- 22) Poizot-Martin I, Marimoutou C, Benhaim S, Drogoul-Vey MP, Dinh T, Vion-Dury F, Frixon-Marin V, Tamalet C, Gastaut JA. Efficacy and tolerance of HCV treatment in HIV-HCV coinfecting patients: the potential interaction of PI treatment. *HIV Clin Trials*. 2003 Jul-Aug;262-8.
- 23) Walubo A The role of cytochrome P450 in antiretroviral drug interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2007 Aug;3(4):583-98.
- 24) Frassetto L, Baluom M, Jacobsen W, Christians U, Roland ME, Stock PG, Carlson L, Benet LZ. Cyclosporine pharmacokinetics and dosing modifications in human immunodeficiency virus-infected liver and kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2005 Jul 15;80(1):13-7.
- 25) Malfo K, Greenstein S. Antiretroviral and Immunosuppressive Drug-Drug Interactions in Human Immunodeficiency Virus-infected Liver and Kidney Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*. 2009;41:3796-99.
- 26) Jain AK, Venkataramanan R, Shapiro R, Scantlebury VP, Potdar S, Bonham CA, Ragni M, Fung JJ. The interaction between antiretroviral agents and tacrolimus in liver and kidney transplant patients. *Liver Transpl*. 2002 Sep;8(9):841-5.
- 27) Jain AB, Venkataramanan R, Eghtesad B, Marcos A, Ragni M, Shapiro R, Rafail AB, Fung JJ. Effect of coadministered lopinavir and ritonavir (Kaletra) on tacrolimus blood concentration in liver transplantation patients. *Liver Transpl*. 2003 Sep;9(9):954-60.
- 28) Frassetto LA, Browne M, Cheng A, Wolfe AR, Roland ME, Stock PG, Carlson L, Benet LZ. Immunosuppressant pharmacokinetics and dosing modifications in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2007 Dec;7(12):2816-20. Epub 2007 Oct 19.
- 29) Teicher E, Vincent I, Bonhomme-Faivre L, Abbara C, Barrail A, Boissonnas A, Duclos-Vallee JC, Taburet AM, Samuel D, Vittecoq D. Effect of highly active antiretroviral therapy on tacrolimus pharmacokinetics in hepatitis C virus and HIV co-infected liver transplant recipients in the ANRS HC-08 study. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(11):941-52.
- 30) Frassetto L, Baluom M, Jacobsen W, Christians U, Roland ME, Stock PG, Carlson L, Benet LZ. Cyclosporine pharmacokinetics and dosing modifications in human immunodeficiency virus-infected liver and kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2005 Jul 15;80(1):13-7.

第9章

肝移植術後のヒト免疫不全ウイルス
(HIV)の管理と治療

10

肝移植後の HCV 再感染例に対する インターフェロン治療の現況と、 HIV/HCV 重複感染患者に対しての課題

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 消化器病態制御学 教授

中尾 一彦

<研究協力者> 長崎大学病院 消化器内科 准教授

市川 辰樹

- 肝移植後の IFN 治療は、HCV 関連症例の長期生存と肝線維化進行抑制に寄与するが、その抗 HCV 治療のタイミングは移植後に限らない。
- 移植前から IFN 治療の開始の時期を伺い、移植後に HCV が存在すれば、術後早期に体力の回復を待ち予防的に peg-IFN+Rib 併用療法を検討し、IFN 治療終了後にも肝機能と HCV 量の変動を充分観察しなければならない。
- またレシピエント、ドナー共に IL28BSNP の評価も移植前に行い、移植前の少量 IFN 治療、移植後の予防的な peg-IFN+Rib 併用療法の開始の適応を検討しなければならない。
- 新規抗 HCV 薬剤であるテラプレビルについては免疫抑制剤との相互作用があり投薬方法の検討が必要である。
- HIV/HCV 重複感染例ではより詳細な薬物相互作用の検討を行わなければならないと思われる。

第10章

肝移植後の HCV 再感染例に対するインターフェロン治療の現況と、
HIV/HCV 重複感染患者に対しての課題

I. はじめに

HCV 感染関連肝硬変、肝癌は肝移植適応疾患のうち最大数も占めるに至っている。しかし、その予後は成人例の他疾患と比べても劣っており、その原因として HCV のグラフトへの再感染が挙げられている。そのため、HCV 関連肝移植例では移植後にインターフェロン (IFN) 療法がおこなわれることが多く、最近ではペグ化 IFN (peg-IFN) とリバビリン (Rib) 併用療法が多く行われている。残念ながら当初、移植例に対する peg-IFN+Rib 併用療法は種々の理由より十分な成績を収めていなかったが、

近年治療期間の延長によって非移植例と遜色のない成績を上げるまでに至っている。さらに今後プロテアーゼ阻害剤の登場で HCV 感染に対する治療はその選択肢を広げる可能性がある。

HIV/HCV 重複感染患者では、肝移植後の肝病変の進行が速いため、それを抑制するために、IFN 療法が必要となってくる。現在までの肝移植関連抗 HCV 療法の問題とその解決方法を検証し、今後行われるであろう HIV/HCV 重複感染例に対する肝移植後の抗 HCV 療法の課題を明らかにしその対策を検討することをこの項では目的とする。

II. 当院における HCV 関連肝移植の抗 HCV 療法

1997年8月4日に当院で初めての生体肝移植が行われた。その後、20番目に生体肝移植が行われた(2002年8月12日、成人としては12番目)症例が当院で行われた初めてのHCV関連疾患であった^{1),2)}。この患者は肝硬変が移植適応であり、HCVの遺伝子型は1b、移植前のHCV量は7.8logcopies/μLと高値、HTLV-1感染をドナー、レシピエント共に合併していた。タクロリムスで免疫抑制を行い、移植後経過は良好であったが移植後11週目に肝障害とHCV量の上昇、肝生検にて慢性肝炎の再発(F1A1)を認め第1回目のIFN治療を試みた。用いたIFNはIFNα2b+Ribの併用療法であり、6か月間非移植例と同じIFN、Rib量を用い治療を行ったがHCVは一度も血清から消失することなく経過し、Null Responderであった。その後も肝機能は軽度変動を続け、移植後141週目に2回目のIFN治療を開始した。その時の肝組織はF2に進行していた。使用したIFNはpeg-IFNα2b、Ribを併用、免疫抑制剤はサイクロスポリンに変更した。この時も経過中にHCVは消えることなく、IFN治療開始12W目のHCV量は1/10の減少も認められず、48週間の治療を行い、2回目IFN治療もNull Responderと判定された。この経過で、HTLV-1関連脊椎症類似対麻痺や Sjögren 症候群を発症した。しかし、肝障害は軽快し、肝生検でもF1の評価でありHCVによる進行は止まっていたが、HCV排除を目的とした3回目のIFN治療を肝移植後209週目に開始した。peg-IFNα2aとRibを併用、免疫抑制剤はサイクロスポリンを使用した。残念ながらIFN治療開始12週目にはHCV量は1/1000にまで減少したが、消失することなく、48週間の治療で終了するに至った。この治療後にIL28BのSNPがレシピエント、ドナー共にマイナー型であること、HCVのコア領域70番のアミノ酸が変異型であることが判明した。現在、肝機能は低値変動しているが、肝線維化の進行は認めていない(2011年F1)。

本症例の様に、種々の合併症は移植後のIFN治療

の場合発症するものの肝病変の進展は、複数回のIFN治療により抑えられており、長期生存にIFN治療が寄与していると考えている。他にもカルシニューリン阻害剤の副作用でIFN治療が充分行えない例もあるが³⁾、その様な症例でもHCVによる肝線維化の進行は、IFNの使用もあり抑制されると考えられている。副作用対策を行いつつ、IFN治療は、IL28BSNPに関わらず、必要な症例に行っていかなければならない。

当初、当院では、IFN治療を導入する際に使用する免疫抑制剤はタクロリムスを用いていたが、我々の基礎的な検討により、IFN使用時の免疫抑制剤はサイクロスポリンが適していることが判明した⁴⁾。その結果をもとに、移植後はタクロリムスで開始し、IFN使用時にはサイクロスポリンに変更するようにしている。この変更が拒絶反応を誘発することなく、安全にIFN治療が行われている⁵⁾。IFN治療にはその時に使用できる最も有効な薬剤を使用することにしており、通常の慢性C型肝炎治療と同じ薬剤量を使用するように心がけている。しかし、免疫抑制剤のせい、肝再生のためか、原因は不明だが、移植後のIFN治療は通常の慢性肝炎治療とくらべ、HCVの減少率が悪く、治療効果が劣ることが分かっている⁶⁾。この点を解決するため、治療中にHCVが消失する例に対しては、消失してから1年間治療を継続する方針をとっている。

移植例でのIFN開始時期については現在、HCVによる肝炎が起こる前に行う予防的な投与か、HCVによる肝炎発症を確認後行う治療、に2分される。当科では予防的に、すなわち肝線維化が進行する前に移植後IFN治療を可及的速やかにpeg-IFNとRib併用療法で開始する方針で治療を行ってきた。それに加え、移植術前にIFN投与が可能な症例は少量のIFN投与を行い、HCV量を可能な限り減少せしめてから移植を行い、移植中に最もHCVが減少する時期を迎える方法も試みている。4例に術前IFN少量投与を行い、2例でHCVの駆除(Sustained viral response: SVR)に成功している。術前のIFN投与

できる症例は限られており、可能な症例でも副作用は甚だしいが、移植直前に HCV-RNA は陽性でも、移植後に IFN 治療なく HCV-RNA 陰性化した症例も経験しており⁷⁾、試みてみるべき治療法と考えている。

また、IFN 治療が終了した後にも、再び IFN 治療導入の好機が訪れる例も認めている。IFN 治療終了時には HCV-RNA 陰性であっても、終了後に急激な HCV 量の増加をみる場合、肝機能異常を伴う場合がある。この時期を詳細を観察すると、一旦上昇した HCV 量は肝障害の後減少していく。この HCV の低下する時期が IFN 治療の好機である。特に最も HCV 量が下がった時期に IFN 治療を行うのが最適な時期とされており、我々も peg-IFN+Rib でこのリバウンド現象が起き peg-IFN 単剤治療で SVR になった例を経験している⁸⁾。

近年最も HCV 治療に関係すると言われているのが、IL28B 遺伝子領域の一塩基多型 (SNP) である。現在の peg-IFN+Rib の治療効果を占う最も有効な因子として登場し、実際メジャー型である TT (75%) では SVR が期待できるが、マイナー型である TG+GG (25%) では治癒は期待できない。これは肝移植後の IFN 治療においても、ドナーとレシピエント、双方、もしくは一方がマイナー型であれば同様の結果であり^{9,10,11)}、当科の SVR 例は全例 TT 型 (レシピエント、ドナー共に) であることからその重要性が認識される。今後、特に移植前に IFN 単剤で加療を検討する場合や移植後早期に予防的 peg-IFN+Rib 治療を導入する場合、IL28BSNP をドナー、レシピエント共に調べ、マイナータイプの IFN 導入は慎重になるべきと考えている。

肝移植後の IFN 治療は HCV 関連症例にとって長期生存に寄与すると思われるが、その治療のタイミングは多彩である。術前から治療開始の好機を伺い、移植後体力の回復を待ち治療開始し、終了後にも肝機能と HCV 量を充分観察しなければならない。そして、レシピエント、ドナー共に IL28BSNP の評価も移植前に行っておく必要がある。

III. これからの肝移植後の抗 HCV 療法の課題

近年、HCV 治療には新薬が次々に導入されている。特にテラプレビル (テラビック、東京田辺製薬) は本邦でも使用可能となるプロテアーゼ阻害剤である。現行の peg-IFN-α2b+Rib2 剤併用療法に 12 週間上乘せする治療で、SVR 率は遺伝子型 1b で 70% が期待できるとされている。しかし、このプロテアーゼ阻害剤はミトコンドリアの P4503A4 が基質となり代謝される。そして、肝移植後にどちらかが必ず使用されるカルシニューリン阻害剤 (CNI) であるタクロリムスとサイクロスポリンもまた、P4503A を基質としている。このことはテラプレビルと CNI を併用すると CNI の血中濃度が上昇することが予想され、事実その様なデータも報告されており、肝移植後の抗 HCV 療法にテラプレビルを使用するのはまだ検討が必要であると、結論づけられている¹²⁾。CNI の血中濃度上昇は免疫抑制のレベルが強くなり感染症になりやすくなることに加え、種々の副作用が起きる可能性が高くなる。テラプレビルの使用に関しては CNI の投薬方法の検討が必要である。プロテアーゼ阻害剤では現在開発試験中の薬剤も P4503A を基質とする薬剤があり、肝移植では CNI とプロテアーゼ阻害剤の併用は今後の検討が必要である。HIV 治療にもプロテアーゼ阻害剤を使用するため CNI とは薬剤間の総合作用に注意が必要であり、またリバビリンと相互作用が報告されている抗 HIV 薬もあり¹³⁾、HIV 関連肝移植の場合、より詳細な薬剤間の相互作用の検討が必要となる。

IV. まとめ

肝移植後の抗 HCV 治療は peg-IFN+Rib2 剤併用療法が現在基本である。抗 HCV 治療は、HCV 関連症例の長期生存と肝線維化進行抑制に寄与するが、その抗 HCV 治療のタイミングは移植後に限らない。移植前からレシピエントの移植時期を評価して移植前少量 IFN 治療の開始を検討する必要がある。また、