

人にはPR領域の耐性変異 (M46I) が認められた。

D. 考察

我々は、薬剤耐性HIVの発生動向を把握するため、2004年より全国規模での調査に参加し、主として神奈川県内の医療機関に来院した新規HIV-1感染者について薬剤耐性変異の解析を行っている。2006年から2007年の調査において、薬剤耐性変異が5例に確認され、この内RT領域での耐性関連変異が4例に検出され、内3例はAZT耐性変異である215YFのリバートアント215Xを有していた。215Xは2005年までの調査においても3例中2例に確認され、また東京、大阪、名古屋等でも検出されており、日本において比較的頻度の高い耐性関連変異であると考えられた。

RT領域にV179E変異を持つ症例が1例認められた。この変異はIAS-USA (2007) リストおよびShafer's criteriaには登録されていないが、スタンフォードデータベースではNNRTIの耐性変異として登録されており、この症例の耐性度はNNRTIにresistance Potential low-level resistanceと判定された。解析に用いるデータベースにより判定が異なる場合があり、薬剤を選択する際には患者の病態や血中ウイルス量等のパラメーターを考慮する必要があると考えられた。

PR領域に耐性変異を有する症例を1例確認した。この症例はMajor変異の他、ATV耐性HIV株に出現する確率の高い変異L33V、I62V、I93Lを有しており、ATV投与歴のある症例からの感染の可能性が大きいと考えられた。しかし、この症例はアメリカ国籍で日本以外での感染が疑われており、この変異株の日本での浸淫はまだ少ないと思われる。

薬剤耐性関連変異の認められた5例の感染経路は4例が同性間性行為であったが、1例は異性間性行為によるものであった。2004年からの耐性変異の調査において、初めて異性間性行為による感染例が確認された。また、今回の調査では2005年までの調査に

比べ、耐性変異の出現頻度が若干増加 (3例→5例) 傾向にあること、NNRTIに対する耐性変異に加え、NNRTIやPRIに対する耐性変異も検出され、変異の種類が多様化している傾向が認められた。今後、薬剤耐性株の蔓延が危惧され、薬剤耐性株の動向把握と蔓延防止の対策がますます重要であると考えられる。

E. 結論

2006年から2007年の2年間に主として神奈川県内の医療機関に来院した新規HIV感染者97名について薬剤耐性変異を解析した結果、薬剤耐性関連変異を有する症例が5例 (RT領域4例、PR領域1例) 検出され、薬剤耐性変異の出現頻度は5.2%であった。

薬剤耐性関連変異の出現頻度は、2005年までの調査に比較して増加傾向にあること、耐性変異の種類が多様化している傾向が見られること等から、今後は薬剤耐性株の実態を把握するとともに耐性株の蔓延を防御する対策も重要になってくると考えられる。

F. 研究発表

1. 学会発表

1. 近藤真規子、嶋 貴子、杉浦 互、武部 豊、今井光信：日本、特に首都圏において流行しているHIV-1の遺伝子学的特徴、第55回日本ウイルス学会学術集会 (2007年10月21～23日)
2. 近藤真規子、宮崎裕美、須藤弘二、佐野貴子、倉井華子、相楽裕子、岩室紳也、杉浦 互、武部 豊、今井光信：日本で流行しているHIV-1サブタイプBのdiversity、第21回日本エイズ学会学術集会・総会 (2007年11月28～11月30日、広島)
3. 佐野貴子、近藤真規子、須藤弘二、宮崎裕美、倉井華子、相楽裕子、岩室紳也、今井光信：抗HIV抗体とHIV-1p24抗原が同時検出可能なHIV迅速検査試薬の検討、第21回日本エイズ学会学術集会・総会 (2007年11月28～11月30日、広島)

表3 未治療HIV感染者97名の感染経路とサブタイプ (2006-2007年)

感染経路	合計	サブタイプ(C2V3領域)				
		B	E	A	C	D
男性同性間	43	43				
日本	4	4				
外国						
異性間 男性	23	16	5	2		
日本	5		4		1	
外国						
異性間 女性	7		3	3	1	
日本	4	1	3			
外国						
その他 女性	3	2				1
不明 男性	8	7	1			
合計	97	73	16	5	2	1

4. 宮崎裕美、佐野貴子、近藤真規子、須藤弘二、今井光信：ろ紙を用いたドライスポット法によるHIV検査法の検討、第21回日本エイズ学会学術集会・総会（2007年11月28～11月30日、広島）
5. 須藤弘二、宮崎裕美、佐野貴子、近藤真規子、加藤真吾、今井光信：HIV郵送検査に関する実態調査と検査精度の調査、第21回日本エイズ学会学術集会・総会（2007年11月28～11月30日、広島）
6. 木内英、岩室紳也、近藤真規子、今井光信、花房秀次、加藤真吾：母児感染予防における出生児へのHAARTの安全性の検討、第21回日本エイズ学会学術集会・総会（2007年11月28～11月30日、広島）
7. 上西理恵、正兼亜季、近藤真規子、長谷彩希、小野木成美、今井光信、上田幹夫、相楽裕子、花房秀次、加藤真吾、草川茂、武部豊：CRF01とサブタイプBからなる新規組換えウイルス株（URF）の同定とその公衆衛生上の意義、第21回日本エイズ学会学術集会・総会（2007年11月28～11月30日、広島）



研究要旨

千葉県および近郊における薬剤耐性HIVの調査研究

分担研究者 佐藤 武幸 千葉大学医学部付属病院 感染症管理治療部部長

薬剤耐性HIV検査研究推進のため、治療中のHIV感染症者数をほぼ正確に反映する身体障害者手帳保有者の地域分布、および千葉県内でのHIV診療実態を検討した。東京都に隣接した都会地域は、農村地域と比べ人口に比した保有者数が多かった。県内施設でフォローされている治療中の患者は57%であったが、非治療者は19%のみと推定された。今後拠点病院間の連携を深め、各施設受診のHIV感染者の全数登録を通して、HIV医療全体の拡充と共に薬剤耐性HIV検査研究を推進したい。

A. 研究目的

薬剤耐性HIV検査研究推進のため以下の2点を調査し、調査体制確立の方策を検討する。

1. 身体障害者手帳を有するHIV感染者の地域分布

HIV感染者の実態は、5類感染症の全数把握にも関わらず、保健所での匿名検査を含め必ずしも地域毎の状況は明らかではない。しかし、身体障害者手帳の交付は市町村レベルで行われているため、発行状況を調べることで、この層における分布は把握可能である。一方千葉県は東京に隣接した都会地域と房総半島などの農村部と中間地域に大別されるため、全国のモデルとなりうる。

2. 千葉県内でのHIV診療実態

千葉県は20年前より血液腫瘍医を中心としてHIV関連の検討会が開催され、お互いの連携をとってきた歴史がある。最近では血液専門医よりHIVを専任とする医師の集まりに変化してきたが、現在まで継続しての連携がとれているため、実態調査が可能である。今回は受診者数と治療の有無について調査した。

B. 研究方法

1. 身体障害者手帳を有するHIV感染者の地域分布

千葉県のホームページ上に報告されている市町村

毎の免疫機能異常で申請されている身体障害者数と人口を調べ地域毎に集計した。公開されている内容は数字のみであり、個人が特定される情報は含まれていない。

2. 千葉県内でのHIV診療実態

千葉県内でHIV診療を行っている施設に電話にて担当医に直接問い合わせた。内容には個人情報含まれず、抗HIV治療者数と非治療者数のみ集計した。

3. 治療の有無

一般に、治療費が高いため治療中の患者はほぼ100%身体障害者手帳を申請し、一方治療開始レベルにならないと申請条件に達しないため非申請者はほぼ100%非治療者と考えられている。今回の千葉県内の調査結果でも数名の例外を除き立証された。従って身体障害者手帳申請者はほぼ100%治療者、非申請者はほぼ100%未治療者として扱った。

C. 研究結果

1. 身体障害者手帳を有するHIV感染者の地域分布

(1) 地域区分と地域特性

A. 東京近郊の都会地域（3地域）

- 1) 松戸市、柏市など主に常磐線・地下鉄など

で東京に連絡する地域

- 2) 市川市・浦安市など主に総武線・京葉線・地下鉄などで東京に連絡する地域
- 3) 船橋市・習志野市など

B. 中間地域 (2地域)

- 1) 千葉市・市原市など
- 2) 成田市・佐倉市など

C. 農村地域 (3地域)

- 1) 木更津市・鴨川市・館山市など房総半島南部地域
- 2) 茂原市・東金市など九十九里中部地域
- 3) 旭市・銚子市など東北部地域

(2) 地域毎の身体障害者手帳申請状況 (平成19年3月現在) (図1~3)

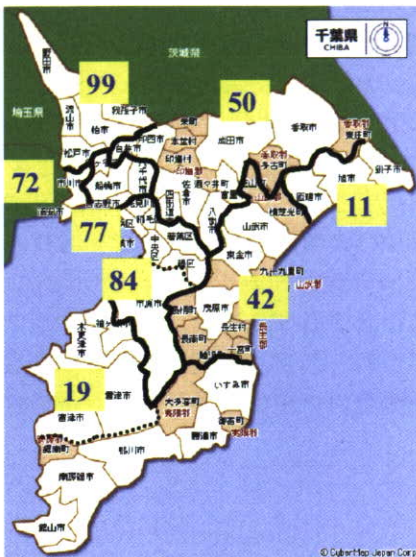


図1 千葉県における身体障害者手帳に基づくHIV感染者数 (地域別) (平成19年3月31日現在) 総数：464名

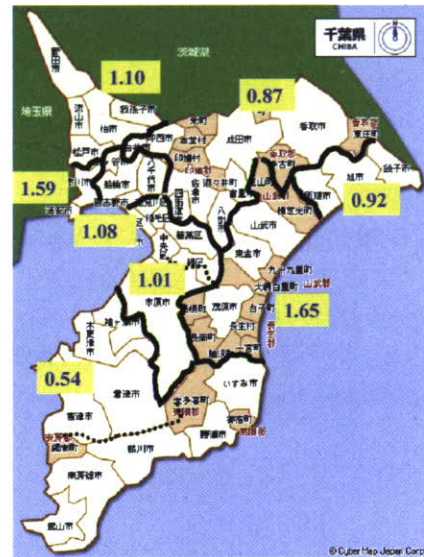


図3 千葉県における身体障害者手帳に基づくHIV感染者数：15~64歳人口1万人当たりの人数 (地域別) (平成19年3月31日現在)

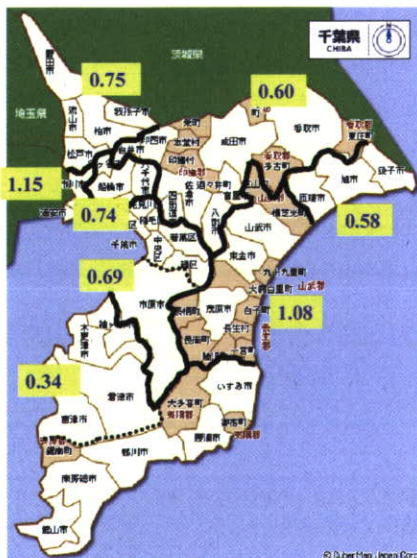


図2 千葉県における身体障害者手帳に基づくHIV感染者数：人口1万人当たりの人数 (地域別) (平成19年3月31日現在)



図4 千葉県内でフォローされているHIV感染者数 (地域別) (平成19年6月現在) 地域内に複数の病院がある場合は、合計した結果を表示。かっこ内は治療中の患者人数 総数：322(264)名

図1に申請実数、図2に人口1万人当たりの申請数、図3に15歳~64歳人口1万人当たりの申請数を地域毎に示した。図2と図3では傾向に大きな差はなかった。最も都会的な浦安・市川地域が、他地域と比べ人口当たりの申請数が多かった。他の都会地域と中間地域では差はなかったが、最も農村地域の特徴を有する房総南部は明らかに低かった。九十九里中部地域が人口当たりでは突出しているが、原因としては地域内に外国人風俗が多く年配者の異性間感染が多かったためと推察される。

2. 千葉県内でフォローされている患者実態 (図4)

千葉県の拠点病院は千葉市に3施設、房総南部に2施設、九十九里中部と九十九里北部の1施設ずつ

の合計7施設である。成田市の施設は拠点病院ではなかったが、血液担当医が病院の理解の下 HIV 診療にあたってきていた。

東京近郊の2地域には拠点病院はなく、過去には2病院でのフォロー患者が若干いたが、現在は図に示されるようにほとんどいない。

千葉県は以前より血液関連医師の連携体制が整っていたため、HIV 医療の現状把握が比較的容易であり、上記に示した数字がほぼ現状を示していると思われる。かっこ内は抗 HIV 薬治療中の患者数であり、千葉・市原地域を除き治療中の患者が多いのが特徴である。

3. 千葉県の HIV 感染者数(表1)

厚生労働省エイズ動向調査委員会の集計より千葉県の感染者数は772名と推定されている。しかし、この中には千葉県在住者が東京都の保健所などで検査を受け東京都から報告されている数も含まれ、また転居例もあり、概数と考えねばならない。

4. 県内施設でのフォローと治療の有無(表2)

現在の千葉県在住感染者数は表1より得られるデータ以外なく、これを基に推定値を計算した。すなわち太字で示した人数は今回の調査で得られた実数を示しているが、その他の人数は表1の概数(772名)より計算された推定値である。

県内施設でのフォロー患者では治療中の患者は約80%(264/322)となるが、県外施設でのフォロー患者では約44%(200/450)(推定値)となる。一方治療中の患者では57%(264/464)が県内施設でフォローされているが、非治療者は19%(58/308)が県内施設でフォローされているにすぎない。残りの81%は県外施設でフォローされているか、全く医療機関でのフォローを受けていない感染者である。

表1 都道府県別 HIV 感染者数

1	東京都	4381名
2	大阪府	1022名
3	神奈川県	972名
4	千葉県	772名
全国合計		12340名

厚生労働省エイズ動向委員会(平成18年)
上位4都府県と全国合計を表記

D. 考察

【千葉県の HIV 医療の実態】

東京隣接地域の3地域に多数の治療患者がいるが、その地域の施設でフォローされている患者は極めて少ない(図1)。この地域の患者は千葉市内の拠点病院か、東京都の病院に2分されるが、交通の便より船橋市・習志野市は千葉県内も比較的多いが、市川市・浦安市および松戸市・柏市などはほとんどが東京都の病院となっている(データ略)。

県内施設フォロー中の患者322名中治療者は264名で、非治療者は残りの54名となる(図4)。県内施設フォロー患者の約80%が治療患者となる(表2)。県内在住の治療中の患者464名を、千葉県内の総感染者772名(表1)を基に計算すると県内在住患者の推定治療者率は61%となり、県内フォローされている患者に治療中の患者が多いのが分かる(表2)。治療中の患者について検討すると464名中264名(57%)が千葉県内でフォローされていることになる。治療者は必ず医療機関の受診者である点より、残りの43%が県外施設のフォロー患者となる。

未治療患者については、推定未治療感染者308名中58名(16%)のみしか県内施設でフォローされていない。未治療患者の解析は現状では困難であるが、多くの感染者が県外施設のフォローを受けていることを願いたい。しかし自身の感染事実を知らず全く医療機関のフォローを受けていない感染者も多いと懸念される。

【薬剤耐性 HIV 検査研究推進のための調査体制確立】

調査体制確立のための問題点は以下の3点に要約される。

1. 県内施設受診者の薬剤耐性検査の徹底

県内施設受診者の全数登録制を検討中である。血液腫瘍の分野で成功してきた方法であり、貴重な症例の貴重なデータが各施設のみの経験として埋没させない方法である。初診時から3回目位までの受診

表2 HIV 感染者の千葉県内施設でのフォローと治療の有無

県内施設でのフォロー	治療(+)	治療(-)	合計
+	264	58	322
-	200	250 [※]	450 [※]
合計	464	308 [※]	772 [※]

太字は今回調査により得られた実数(図1.4)

※: 厚生労働省エイズ動向調査委員会による772名(表1)をもとに計算された推定値

の後、必要なデータを網羅したチェックリストを完成させ、事務局で管理する方法である。この中の一項目として薬剤耐性検査を加えることにより、検査漏れを防ぐことが可能となる。その後は大きなエピソードのみについて事務局へ報告することにより、貴重なデータの集積が可能となる。例えば薬剤耐性に関連した点では、HIV-RNAの上昇時の薬剤耐性検査結果と変更薬剤の報告などである。

現在、国際医療センターによるA-ネットが稼働しているが、カルテの共有化など目的が膨大であり、セキュリティーも含め参加にはハードルの高さがある。

事務局への報告は、割り振られた症例番号を用い、個人情報への配慮が必要とされる。筆者は、血液腫瘍分野における全数登録によるグループ研究についての経験が豊富であり、この経験を生かして慎重な情報管理の下、HIVの領域でも全数登録に基づくグループ研究を推進させたいと計画を実行中である。

2. 県内施設受診率の向上

千葉県は東京に隣接しており、これらの地域では東京への受診の方が、交通の便がよいため通院しやすい状況がある。千葉県の立場としては、現状でも少なくとも県外で治療されている患者を受け入れられる余地があるが、患者が転院しやすい環境づくりは必要である。

県外通院者でも専門施設外でフォローされている感染者については、データの散逸を招く可能性もあり、全例登録をめざす県内施設への転院が可能となるような体制づくりをすすめていきたい。

3. 隠れたHIV感染者の診断

HIV検査実施者を増やすことにより、隠れたHIV感染者の掘り起こしが求められている。様々な試みがなされているが、全例登録を通じてパートナーと他の性感染症患者へのHIV検査の推進により、新規感染者の診断をすすめ、薬剤耐性HIV研究推進のための体制を強化する。

E. 結論

千葉県在住で抗HIV薬治療を千葉県内施設で受けている患者は57%であり、残りは県外施設で受けている。現在初診患者の全例登録をすすめており、チェック項目に薬剤耐性項目を入れることにより薬剤耐性HIV検査研究の推進をはかる。

県内施設受診率の向上、新規感染者の発掘の推進も調査体制確立に寄与すると思われる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権

なし。



沖縄における薬剤耐性HIVの調査研究

分担研究者 **健山 正男** 琉球大学大学院医学研究科 感染症制御学講座
分子病態感染症学分野 准教授

研究協力者 **比嘉 太、原永 修作、田里 大輔、仲村 秀太、前城 達次、山城 剛、宮城 京子、日比谷 健司、藤田 次郎**

今回、我々は前回に引き続き当地での薬剤耐性の現状を把握するため、新規感染者における薬剤耐性サーベイランスを実施した。対象期間は2007年2月1日～2008年1月31日で、同期間に22人が当院にHIVキャリアー/AIDS患者として初診外来受診した。新規感染者の定義を満たすのは19人であり、13人に薬剤耐性HIV検査を施行した。プロテアーゼ阻害薬では耐性に関連する変異が多数認められたが、薬剤耐性HIV-1は検出されなかった。当院はエイズ中核拠点病院として県内の患者の70%を診療しており当院における検査結果は県内の状況を反映していると考えられ、沖縄県は今回の検査結果からは薬剤耐性HIV-1の未浸淫地域と推定された。

A. 研究目的

沖縄県の新規患者の70%を診療する当院における新規HIV-1感染者における薬剤耐性変異の頻度を調査し、本県のHIV-1薬剤耐性の浸淫度を明らかにする。

B. 研究方法

1. 当院を日本薬剤耐性HIV-1調査研究グループとして登録した。
2. 新規登録患者の定義：対象期間内（2007年2月1日以降2008年1月31日）の期間に初めて感染が確認された者。
3. 検体のサンプリングポイント。下記のいずれかで行った。
 - a) 初診時
 - b) 治療開始時
4. 新規登録患者において、本調査の参加の同意を文書にて取得した。
5. 3. a)または b)のポイントで採血し国立感染症研究所エイズ研究センター第2研究グループにて

薬剤耐性HIV-1検査を行った。

6. 倫理面での配慮

- 1) 個人情報の取得について
利用目的を明確にしたうえで、必要とする範囲内に限り、適法かつ公正な手段によって、個人情報を取得した。
- 2) 個人情報の利用について
個人情報を取得する際に示した本研究の範囲内で、研究の遂行上、必要な限りにおいて利用した。
- 3) 個人情報の第三者提供について
取得した個人情報は、適切に管理し、個人情報保護法に定める例外事項を除き、本人の同意を得ることなく、第三者に提供、開示しなかった。
- 4) 個人情報の開示・訂正・削除・利用停止について
本人から自己の個人情報について、開示・訂正・削除・利用停止などの申し出を受けた場合は、すみやかに必要な措置をとる旨説明したが、研究の全期間を通して申請者はいなかった。
- 5) 個人情報の管理について
個人情報の紛失、流出、改ざんおよび漏洩などを防ぐため、個人情報を保有するのは研究代表者のみとし、情報管理上問題は発生しなかった。
- 6) 法令等の順守について

個人情報保護に関して適用される法令、国のガイドラインを熟読し順守した。

C. 研究結果

対象期間内に当院外来を受診した HIV/AIDS 患者は 22 人であった。その内、新規登録患者の定義を満たした 19 人中、13 人を今回の調査に登録し検査を施行した。

当院で検査を施行しなかった 6 人の理由は 1 人は、他病院にて急性 HIV 感染症後に抗 HIV 薬を投与されており、残りの 5 人は CD4 数が高く、更生医療の適応とならないため医療費負担の問題から検査を施行しなかった。検体のサンプリングポイントは、全員、治療開始前に設定した。

薬剤耐性 HIV-1 検査を施行した 13 人の背景と結果を表 1 に示した。性別では全員が男性で平均年齢は 36.8 歳であった。感染経路は 12 人が同性間、1 人が異性間感染であった。病期は HIV キャリアーが 8 人、AIDS が 5 人であった。CD4 数の平均値は HIV キャリアーは 193.0/μl, AIDS は 100.0/μl であった。一方 HIV-RNA 定量の平均値は、HIV キャリアーは 5.31 × 10⁴ コピー/ml、AIDS は 1.02 × 10⁵ であった。また薬剤耐性 HIV-1 薬剤耐性検査では逆転写酵素阻害薬に対しては、耐性に関連する遺伝子変異は認められなかったが、プロテアーゼ阻害薬では耐性に関連する変異が多数認められた。

薬剤感受性の評価では耐性は認めなかった。HBV との重複感染は 2 人に認めた。

D. 考察

沖縄県における HIV 感染者の増加は 1999 年より顕著となり、2007 年の人口 10 万人あたりの新規感染者は 2.58 人と全国で 2 番目に高い陽性率となった。

琉球大学附属病院はエイズ拠点病院として県内の患者の 70% 以上を診療しており当院における検査結果は県内の状況を反映していると思われるので、今回の検査結果から沖縄県は現時点において薬剤耐性 HIV-1 の未浸淫地域と推定された。しかしながらプロテアーゼ阻害薬に対する耐性関連変異は施行した全員に認められたので、今後の動向に注視する必要がある。当院の初診患者の届出地は 21% が県外であり、沖縄県全体の患者では県外患者が 30% を占めている。本県は観光地でありため国内、国外からの人の入域が活発であり、薬剤耐性 HIV-1 が持ち込まれる可能性が危惧されている。引き続き新規登録患者の薬剤耐性調査を行うことが必要と思われた。

E. 結論

新規患者における薬剤耐性 HIV-1 検査を施行した 13 人ではプロテアーゼ阻害薬に対する HIV-1 耐性関連変異は認めたが、薬剤耐性 HIV-1 は検出されなかった。沖縄県は現時点 (2008 年 1 月 31 日現在) において薬剤耐性 HIV-1 の未浸淫地域と推定された。

F. 健康危機情報

なし

表 1 HIV 薬剤耐性に関する変異検査結果

No	Stage	age	subtype	CD4	HIV-1 RNA copies/ml	薬剤耐性に関連する Protease mutation
1.	HIV	38	B	173	1.9x10E2	A71T, V77I. R41K/R, L63P
2.	AIDS	45	AE	29	1.4x10E5	M36I. E35I. E35D. R41K. G16G/E
3.	AIDS	33	B	95	2.5x10E5	L63P, V77I
4.	HIV	31	B	269	2.4x10E4	E35D, I62V L63P, A71V
5.	HIV	35	B	123	2.0x10E4	I62I/V. E35D. R41K. L63P
6.	HIV	27	B	220	1.7x10E3	L10V. R41K
7.	HIV	49	B	47	1.0x10E5	R41K, A71T/A, V77I/V
8.	HIV	34	B	364	2.7x10E5	L10I, V77I
9.	AIDS	26	B	168	3.3x10E4	77I
10.	AIDS	52	B	176	6.4x10E4	M36I, L63P
11.	HIV	39	B	213	2.3x10E4	M46I. V77I. I62V
12.	HIV	19	ND	268	3.8x10E3	M36I. L10V. I62V. G16E
13.	AIDS	51	ND	32	2.1x10E4	A71T, V77I, L10I

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 日比谷健司、比嘉太、健山正男、藤田次郎：人獣共通感染症としての抗酸菌症. *Kekkaku*. 2007, 82:539-550.
2. 日比谷健司、比嘉太、健山正男、藤田次郎：Mycobacterium avium complex感染症の病態と進展機序. *Kekkaku*. 82:903-918.

2. 学会発表

1. 原永修作、曾木美佐、當山真人、新里 敬、比嘉太、健山正男、齋藤 厚：上腸間膜静脈および門脈血栓症をきたしたAIDS症例の1例. *感染症誌*, 79:217-218, 2005.
2. 原永修作、古堅 誠、城間留奈、當山真人、新里 敬、比嘉太、健山正男、齋藤 厚：当院における肺限局の免疫再構築症候群の検討. *日呼吸会誌*, 43:250, 2005.
3. 比嘉太、原永修作、屋良さとみ、古堅 誠、城間留奈、當山真人、東 正人、新里 敬、仲村浩明、健山正男、兼島 洋、齋藤 厚：ニューモシスチス肺炎における気管支内視鏡診断. *気管支学*. 27:201, 2005.
4. 原永修作、健山正男. HAART開始後に二度の免疫再構築症候群をきたしたと考えられる肺MAC症の1例. *日本エイズ会誌*. 7:316, 2005.
5. 仲村秀太、那覇 唯、宮城一也、原永修作、比嘉太、健山正男、藤田次郎：Tenofovir (TDF) 過量内服にて急性腎不全を呈し血液透析にて改善した1. *日本エイズ会誌*. 8:350, 2006.
6. 那覇 唯、原永修作、仲村秀太、宮城一也、比嘉太、健山正男、藤田次郎：免疫再構築症候群を呈したAIDS合併Kaposi肉腫の1例. *日本エイズ会誌*. 8:367, 2006.
7. 藤野真之他：2003-2005年の新規HIV-1感染者における薬剤耐性頻度の動向. *日本エイズ会誌*. 8:409, 2006.
8. 宮城京子、健山正男、当真美奈子他：当院におけるHIV/AIDS看護の意識調査. *日本エイズ会誌*. 8:387, 2006.
9. 宮城一也、原永修作、仲村秀太、比嘉太、健山正男、藤田次郎：CHOP療法が奏功したAIDS合併anaplastic T cell Lymphomaの1例. *日本エイズ会誌*. 8:379, 2006.
10. 辻真理子、山本政弘、城崎真弓、井上 緑、健山正男：ブロック拠点病院、拠点病院、行政間の連携における出張研修の効果. *日本エイズ会誌*. 8:334, 2006.
11. 當間 智、山城 剛、伊禮史朗、小橋川ちはる、渡辺貴子、井濱 康、上間恵理子、富盛 宏、仲村将泉、前田企能、前城達次、岸本一人、仲本 学、平田哲生、金城 渚、外間 昭、佐久川 廣*、金城福則、健山正男、藤田次郎：C型肝炎ウイルス増殖に関するHIV Protease Inhibitorの作用. 第49回日本消化器病学会総会.

日本消化器病学会誌. 104:A684. 2007.

12. 田里大輔、仲村秀太、那覇 唯、原永修作、比嘉太、健山正男、藤田次郎：ST合剤による2次予防中に再燃をきたしたAIDS合併ニューモシスチス肺炎の一例—免疫再構築症候群と日和見感染症再燃の異同について—. *日本エイズ会誌*. 9:518, 2007.
13. 宮城京子、健山正男、諸見牧子、松茂良庸子、石郷岡美穂、大城市子、石川章子、田里大輔、仲村秀太、比嘉太、藤田次郎：離島病院の医療体制構築に向けて. *日本エイズ会誌*. 9:548, 2007.
14. 健山正男. MSM向け感染対策における医療者の情報の活用—シンポジウム—. *日本エイズ会誌*. 9:352, 2007.
15. Kenji Hibiya, Kunitaro Miyagi, Yoko Oda, Eiji Oda. Epidemiological study on. Mycobacterium avium infection in pigs. 7th International congress on AIDS in Asia and the pacific (Koube, July, 2005)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



中国四国ブロックにおける薬剤耐性HIVの調査研究

—無治療状態でHIVの薬剤耐性遺伝子変異は変化するか—

分担研究者 **木村 昭郎** 広島大学原爆放射線医科学研究所 血液内科 教授

研究協力者 **高田 昇**¹、**藤井 輝久**¹、**齊藤 誠司**²

¹広島大学病院輸血部、²広島大学病院エイズ医療対策室

抗HIV薬による治療を行っていない時期に耐性検査を実施したところ、安定して変化がない例、変異体の数が増加する例、変異体の数が減少する例がみられた。増加する例は治療開始時期が迫っていることを示していると考えられた。急性感染症の時期に認められた変異数が慢性期には減少する例がみられた。治療を開始したあとに耐性変異が再出現する可能性がある。急性感染時の耐性検査を治療開始に拘わらず推奨すべきか、前向きな試験をすることが望ましい。

A. 研究目的

背景

これまで抗HIV薬耐性遺伝子型検査（以後、“耐性検査”と略す）は抗HIV薬による治療開始前、そして治療への抵抗性を示すときに実施すべきと考えられてきた。しかし、HIVは変異が激しいウイルスであり、感染時に複数の変異体の感染があった可能性がある。また経過中に主流を占める変異体の変遷があるとすれば、抗HIV薬治療中に隠れた耐性HIV変異体が再出現する可能性がある。

抗HIV薬を使用されていない状態としては、急性感染症の時期、慢性期、そして治療開始直前がある。この時期に遺伝子型が経時的に変化するかどうかを知ることは、検査のタイミングや治療戦略を考える上で重要と思われる。

目的

抗HIV薬を開始する前に耐性検査を複数回実施したもので、経時的な変化の有無を知ることが目的として後ろ向き調査を行った。

B. 研究方法

1997年2月から2007年12月にかけて、広島大学病院血液内科から国立感染症研究所エイズ研究センタ

一杉浦研究室に提出した遺伝子型耐性検査の検体数は426件であった。この中から、“抗HIV療法の経験がない”患者で、“治療開始前に複数回の検査が行われた”ものの結果を、後ろ向きに検査間隔、感染経路、CD4数、HIV RNA量とともに分類し考察を加えた。本研究での「日」は初回検査日を0日として計算した。初回検査日が推定感染日から半年以内と思われる症例は、急性感染例として付表の症例番号に「*」を付した。

遺伝子型検査は国立感染症研究所で血漿から既報の方法により分析され、HIVの遺伝子配列から逆転写酵素領域（RTと略す）と、プロテアーゼ領域（Prと略す）のアミノ酸変異を同定した。

判定については、変異の数で分類した。すなわち、

A群. 判定不能：2回以上の検索で、増幅不良などのため検出不能であったもの。

B群. 変異なし変化なし：2回以上の検索で、RTとPr両方とも耐性に関連した変異が認められなかったもの。

C群. 変異なし変化なし：初回検査で何らかの変異がみられたが、2回目以降の検査で変化がなかったもの。

D群. 変異数増加：2回目以降の検査での変異数が初回検査に比べて増加したもの。

E群. 変異数減少：2回目以降の検査での変異数が初回検査に比べて減少したもの。

本研究の限界

本研究の対象患者は、いずれも治療待機例である。つまり初診日から短い間に治療が開始されたエイズ発症例は含まれていない。また後ろ向き調査である。つまり治療開始の方針は観察時期によって変化しているため、検査のタイミングや回数は統一した考え方に基づいていない。対象患者以外に、長期間無治療で観察されながら、複数回の検査が実施されなかった例もあるが除外されている。

(倫理面への配慮)

本検査の目的や方法などを文書によって検査前に説明し、初回は本人から書面で、2回目以降は口頭で同意を得た。検体は研究協力者が記号化を行い、患者のプライバシーに触れることがないように配慮した。

C. 研究結果

1. 検体の背景について

約10年間に“抗HIV療法の経験がない”かつ“治療開始前に複数回の検査が行われた”という条件にあう患者は22人で、合計68検体が提出されていた。提出時のCD4細胞数は493 ± 241 (範囲128-1173) /μL、HIV RNAは50257 ± 113144 (範囲83-870000) copy/mLであった。初回検査から2回目以降の検査

までの経過日数は738 ± 499日 (n = 46, 範囲28-1986)であった。

2. 各判定群別の結果

2-1.A群について

[Table 1]に示すように検査の上で増幅が十分に得られず、検出不能のために判定不能となったものは症例1と2の2人であった。症例1は400日以上検査間隔でHIV RNAが1000 copy/mL未満であり、かつCD4細胞数も600/μL以上のいわゆる“長期非進行者”であった。

症例2は2回検出不能がありA群としたが、B群に分類するべきかもしれない。

2-2.B群について

該当は症例3と4の2人であった。症例3は長期非進行者であった [Table 1]。

症例4は急性感染後HIV RNA量が10の5乗レベルを続け、CD4細胞数の減少も早く、このあと抗HIV療法を開始するに至った。RT系Pr系に変異が観察されず、野生型HIVが盛んな増殖をしているものと解釈した。

2-3.C群について

該当は4人である。症例5では394日安定した変異で現在も無治療である。症例6では800日、症例7では425日変化せず、その後二人とも無治療のまま他の地域に転出した。症例8では474日にわたり安定した変異であったが、CD4数が低値であるため後日治療を開始した [Table 1]。

[Table 1] 経過中変異数に変化がなかったもの

Group	Case	Risk	Days	CD4	RNA	Mutation
A	1	Hemo	0	603	303	Undetectable
			483	637	83	Undetectable
	2	HeteroF	0	372	2700	Undetectable
			138	431	3900	Pr L63P
			509	299	6300	Pr L63P
			700	438	1700	Undetectable
1036	524	3500	Pr L63P			
B	3	Hemo	0	856	503	None
			425	918	958	None
	4*	MSM	0	468	250000	None
			308	225	120000	None
C	5*	MSM	0	915	870000	RT L210F, Pr L63A, A71V
			394	973	17000	RT L210F, Pr L63A, A71V
	6	MSM	0	817	18000	Pr L63A, A71V
			345	912	5000	Pr L63A, A71V
	7	MSM	800	624	11000	Pr L63A, A71V
			0	564	4800	None
	8	Hemo	28	564	4800	Pr L63L/P
			425	488	12000	None
8	Hemo	0	277	28000	Pr K20K/M	
		474	252	41000	Pr K20K/M	

[Abbreviations]

- Hemo: Hemophilia
- HeteroF: Heterosexual female
- HeteroM: Heterosexual male
- MSM: Man who has sex with man

2-4.D群について

該当は8人であった。症例9は96日にPrのN88Dが、1139日に同V77Iが出現したが、1986日には検出されなかった。その後2716日にABC/3TC+LPV/rで治療開始したが、反応は良好である [Table 2]。

症例10は689日にPrのV118IとV77Iが出現している。その後結核でエイズを発症した。現在はTDF+3TC+EFVで治療を行い、反応は良好である。

症例11は1408日までPrのL63Aのみであったが、1877日にPrのR41KとI62Vが出現した頃に悪性リンパ腫を発症した。R-CHOP療法に引き続き、ABC/FTC+FPVで抗HIV療法を開始した。

症例12は742日にRTのK103Rが検出されたが無治療で経過観察している。

症例13は血友病の長期非進行者である。初回にPrのM36Iがみられたが296日にV77Iが出現した。現在も無治療で経過観察中である。

症例14は初回、Prで4つの変異がみられ、1272日にはE35Dが加わった。最近CD4細胞数の低下傾向があり、抗HIV療法開始の準備を行っている。

症例15は537日にPrでM36Iが検出されなくなり、代わってK20Mが検出された。無治療で経過観察中である。

症例16は急性感染の時には変異なしで、777日にR41Kが検出された。HIV RNA量が高くCD4細胞数の低下傾向から抗HIV療法の開始が検討されている。

変異数が増加したD群の8人中5人は、経時観察で抗HIV療法を開始したり、開始準備中の例が多い。新しい変異が検出される機序は不明であるが、病気進行の可能性を想起させ、予後不良な予測因子と考えられた。

2-5.E群

該当の6人のうち4人が急性感染例である。症例17は初回RTのT69D、M184V、PrのL63Pが検出されたが、70日以後はPrのL63Aのみとなった。このあと2080日にTDF/FTC+EFVで抗HIV療法を開始したが、反応は良好であった [Table 3]。

[Table 2] 経過中変異数の増加したもの

Group	Case	Risk	Days	CD4	RNA	Mutation
D	9	MSM	0	362	9600	Pr L63P
			96	462	9000	Pr L63P, N88D
			315	454	2600	Pr L63P
			1139	583	2300	Pr L63P, V77V/I
			1517	682	3600	Pr L63P
			1986	436	7900	Pr L63P
	10	MSM	0	529	59700	Pr L63P
			689	395	200000	RT V118V/I, Pr L63P, V77I
			1018	340	68000	RT V118V/I, Pr L63P, V77I
	11	MSM	0	142	3500	Pr L63A
			237	214	120000	Pr L63A
			658	323	43000	Pr L63A
			1043	215	23000	Pr L63A
			1408	240	15000	Pr L63A
			1877	292	76000	Pr R41K, I62I/V, L63A
	12	HeteroM	0	1173	2300	None
427			985	5400	None	
742			707	6900	RT K103K/R	
13	Hemo	0	488	1400	Pr M36I, L63C	
		296	320	2100	Pr M36I, L63C, V77V/I	
14	MSM	0	561	3000	Pr L10V, L63P, A71T, V77I	
		460	791	10000	Pr L10V, L63P, A71T, V77I	
		1272	338	100000	Pr L10V, E35D, L63P, A71T, V77I	
15	MSM	0	646	4400	Pr M36M/I	
		537	683	771	Pr K20K/M	
16*	MSM	0	698	74000	None	
		777	375	88000	Pr R41K	

[Table 3] 経過中変異数の減少したもの

Group	Case	Risk	Days	CD4	RNA	Mutation
E	17*	MSM	0	299	25000	RT T69T/D, M184M/V, Pr:L63P
			70	203	33000	Pr L63A
			355	209	35000	Pr L63A
			1160	324	97000	Pr L63A
			1715	227	150000	Pr L63A
	18	MSM	0	391	25900	Pr L10L/I, L63P
			577	302	16000	Pr L63P, V77V/I
			787	387	13000	Pr L63P, V77V/I
			1487	337	28000	Pr L63P
			1795	357	21000	Pr L63P
	19	MSM	0	291	68000	RT V179D/V, Pr L63P, A71V
			553	299	58000	RT V179D/E/V, Pr L63P, A71V
	20*	MSM	852	206	140000	Pr A71V, V77I
			0	379	58000	Pr L10L/I, L63P, A71A/V
	21*	MSM	413	128	160000	Pr L63P, A71V
			0	516	1600	RT K103T, V179D, Pr L63A
22*	MSM	380	622	36000	RT V179D, Pr L63A	
		597	594	51000	RT V179D, Pr L63A	
22*	MSM	0	975	38000	RT V179V/I, Pr L63A, A71V	
		259	904	20000	Pr L63A, A71V	

症例18は初回にPrのL63Pに加えてL10Iが検出されたが、577日にはV77Iに変わり、その後L63Pのみとなった。無治療で経過観察中である。

症例19は初回に検出されたRTのV179Dが553日には検出されなくなった。PrのA71Vは不変だが初回に検出されたL63Pが消失し、852日にはV77Iが加わった。その後TDF/FTC+ATV/rで治療開始し反応は良好である。

症例20はPrのL10Iが413日には消失しA71Vのみとなった。その後TDF+3TC+ATV/rで治療を開始し良好な経過である。

症例21は初回RTのK103Tが413日にRTのV179DとPrのL63Aのみとなった。経過観察中である。

症例22は初回RTのV179Iがみられたが、259日にはPrのL63AとA71Vのみとなった。その後ABC/3TC+LPV/rで治療を開始し良好な経過である。

E群の6人中4人がその後治療開始に至ったので、変異数の減少は良好な予後の予測因子とはいえない。

D. 考察

治療開始前に観察される変異はそのまま経過するのか、新たな変異を付加するのか、あるいは当初みられた変異が表面上消失するのであろうか。また増加や減少は不良な予測因子であろうか。観察された結果は「どれもある」というものであった。

HIVは常に増殖し、そのたびに存続可能な多型が発生する。医療機関を受診する頃には感染者の体内には多様な変異体が入り交じった、いわゆるQuasispeciesの状態となっている。ある変異体は増殖が早く、ある変異体は遅く、生体側の免疫排除を受けながら集団の中での占有率は動的に変化する。本検査で検出できるのは変異体が20%以上の占有率を占める場合とされているので、20%より少ない変異体は“消失した”と判定される可能性がある。

症例4, 5, 16, 17, 20, 21, 22の6症例は感染から半年以内と考えられた症例である。症例4, 5は変化なしであったが、E群の症例17, 20, 21, 22では変異数の減少がみられた。つまり、初回感染したときにすでに複数の変異体が侵入した可能性があり、時間経過と共にある変異体は表面上消失したのと考えられる。

観察中に変異数が増えるD群では、治療開始が検討される例が多く、病気進行の予後因子である可能性がある。今回の検討では、初回検査および経時的な検査で明らかに抗HIV薬耐性と結びつく異常が観

察された患者はなかった。これは薬物による選択圧が加わっていなかったためと考えられる。

今回の検討対象は、複数回の耐性検査を実施すると、HIVの変異体は動的に変化していることが明らかとなった。変異が変化しないで安定している例に比べ、変異数が増えていく例では、治療開始が近づいているサインとも受けとめられた。

急性感染例では、その後変異数が一見減るように見られるものがある。これは必ずしも“抗HIV薬を服用していた患者からの感染”とは限らない。少なくとも野生型のHIVの増殖力が強いため、検出できない占有率に低下したのと考えられる。消失した変異の中に明かな抗HIV薬耐性があれば、その後開始した抗HIV薬により薬剤耐性変異が早期に出現するかもしれない。

わが国の薬剤耐性検査ガイドラインによると、急性感染例を含む新規診断時には、治療開始が迫っていても検査を実施すべきと推奨されている。新規未治療症例の約4%に耐性変異が報告された。仮に急性感染時の検査で耐性変異があっても、抗HIV薬が使用さなければ経過中に検出不能になる可能性がある。今回の検討は、急性感染時の薬剤耐性検査を行う根拠になるであろう。

E. 結論

抗HIV薬による治療を行っていない時期に耐性検査を実施したところ、安定して変化がない例、変異体の数が増加する例、変異体の数が減少する例がみられた。増加する例は治療開始時期が迫っていることを示していると考えられた。急性感染症の時期に認められた変異数が慢性期には減少する例がみられた。治療を開始したあとに耐性変異が再出現する可能性がある。急性感染時の耐性検査を治療開始に拘わらず推奨すべきか、前向きな試験をすることが望ましい。

F. 健康危険情報

特にない。

G. 研究発表

特にない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特にない。



研究要旨

首都圏および近郊における薬剤耐性HIVの調査研究

分担研究者 原 孝 茨城県衛生研究所 遺伝子科学部長
 研究協力者 増子京子¹、大石 毅²、千野根 純子³、片岡 俊輔⁴、山上 隆也⁵、
 畦上 由佳⁶

¹茨城県衛生研究所微生物部、²東京医科大学霞ヶ浦病院感染症科、

³栃木県保健環境センター微生物部、⁴宇都宮市衛生環境試験所微生物担当

⁵山梨県衛生公害研究所微生物部、⁶長野県環境保全研究所保健衛生部

茨城県、栃木県、山梨県及び長野県を合わせた首都圏近県地域におけるHIV/AIDSの累積報告数は、全国の10.9% (1,465/13,470人) を占め、東京都に次いで多い。

今回、5県市の地方衛生研究所及びエイズ拠点病院から得られた2006年から2007年の未治療例の18検体について耐性変異の検出を試みた結果、薬剤耐性に関する変異は認められなかった。しかし、捕捉率が21.7% (2006年) にすぎないため、耐性変異の発生動向を正しく反映していないおそれがあり、調査体制の一層の充実を図ることが急務である。サブタイプはB型が60%と最も多く、CRF01_AEが33%、CRF02_AGが7%であった。

HIVとHBVの重複感染の状況を併せて調査したところ、HBVキャリアは認められなかった。

A. 研究目的

関東甲信越ブロックには、首都圏以外にも、茨城県をはじめとして我が国におけるHIV/AIDS報告数の多い県が集積している。そのため、茨城県、栃木県、宇都宮市、山梨県及び長野県（以下、首都圏近県地域という）にわたる薬剤耐性HIV-1の調査体制を確立して薬剤耐性変異株の発生動向を把握し、エイズ対策のための資料とする。

B型肝炎ウイルス (HBV) の重複感染の状況について、併せて調査する。

B. 研究方法

1. 対象

2006年から2007年に各県市の衛生研究所でHIV陽性と判定された保健所由来の保存血清及びエイズ拠点病院で採取された血清、合計18検体 (17症例) について解析した。

2. 解析方法

A 薬剤耐性変異

ViroSeq HIV-1 Genotyping System Version2.0 (アボット社) を用いて500µlの血清からRNAを抽出し、

逆転写反応後にPCR反応を行ってプロテアーゼ領域 (PR領域) の全領域と逆転写酵素領域 (RT領域) の一部の約1.8kbを増幅した。増幅産物は、Agilent2100 (Agilent社) と専用のゲルチップを用いて確認し、精製後にキット付属の7つのプライマーとBigDye3.1 (ABI) によりシーケンス反応を行った。それぞれの反応物を精製後、ABI PRISM 3100 (ABI) で泳動した。解析には、ViroSeq HIV-1 Genotyping System Software v2.6 (アボット社) を用いたが、このソフトウェアでは7つのシーケンスから1本のコンセンサスシーケンスにアッセンブル、そしてアミノ酸への変換までが瞬時に行われる。その後、波形と塩基配列をモニター上で読み直すことによって、極めて短時間で塩基配列とアミノ酸配列を確定することができる。そのようにして得られたプロテアーゼ全領域と逆転写酵素領域のコドン1から335までをリファレンス株 (HXB2) と比較し、耐性変異の検出を試みた。変異の検出にあたっては、使用したソフトウェアと併せてIAS-USAの2007年版チャートに基づき判定した。

ViroSeq HIV-1 Genotyping System Version2.0によって増幅産物の得られなかった検体については、杉浦

らの方法を用いて解析を試みた。

イ HIVサブタイプ

アで得られたコンセンサスシーケンスについて、参照株とともにDBDJのClustal Wを利用して系統樹解析を行い、TreeView32で描画してサブタイプを決定した。

ウ HBV関連検査

HBs抗原検査とHBV-DNA検査を行った。抗原検査はイムノクロマト法、DNA検査は岡本らの考案したコンセンサス・プライマーを用いてPCR法により行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、事前に茨城県疫学研究合同倫理審査委員会の承認を受けて実施した。保健所由来の検体は、保健所で匿名で受け付けられたものである。また、臨床資料（試料及び情報）の提供を受けるにあたっては、研究対象者からインフォームド・コンセントを受け、また、資料を匿名化するなど、対象者に不利益が生じないように十分に配慮した。

C. 研究結果

1. 薬剤耐性変異

ViroSeq HIV-1 Genotyping System Version2.0によって18検体のうち16検体（15症例）について解析が可能であった。2検体については遺伝子の増幅がみられず、解析出来なかった。これらについては、杉浦らの方法でも同様であった。

16検体のいずれからも、PR領域及びRT領域から薬剤耐性に関する変異は検出されなかった。

PR領域においては、すべてのサンプルに13のminor mutationのうちのいずれか1つ以上が認められた。とくにM36I、I13V、H69Kが、それぞれ56.3%（9例）、50%（8例）、43.8%（7例）と高い頻度でみられた（表）。

2. サブタイプ

検査した16検体のうち重複例を除いた15例のサブタイプは、9例（60%）がB、5例（33%）が

CRF01_AE、残りの1例（7%）はCRF02_AGであった。国籍別にみると、10例は日本人、5例が外国人であった。日本人のうち2例（20%）はCRF01_AEであったが、残りはすべてBであった。一方、外国人では3例がCRF01_AEで、BとCRF02_AG（カメルーン国籍）がそれぞれ1例ずつであった。

サブタイプ別にminor mutationの出現頻度をみたところ、M36I、H69K及びI13VはCRF01_AEの全例に検出された。

3. HBV関連検査

16検体についてHBs抗原検査とHBV-DNA検査を行ったが、それぞれ、すべて陰性であった。

D. 考察

首都圏近県地域は、茨城県をはじめとしてHIV/AIDSの報告数または人口10万人当たりの報告数の多い地域である。累積報告数は1,465人（平成19年9月末日現在）にのぼり、我が国全体の報告数13,470人の10.9%を占める。そのため、当地域における薬剤耐性HIVの発生動向を調査することは極めて重要である。

今回の調査では、薬剤耐性に関する変異は1例も検出されなかった。茨城県衛生研究所が2002年度に独自に行った調査（19検体）及び昨年度に本研究班で実施した調査（37検体）からも薬剤耐性に関する変異は認められなかった。したがって、これまでのところ70検体について解析を行っているが、未だ薬剤耐性変異は検出されていない。

2006年に協力研究機関等で行われたHIV確認検査数は、同時期の報告数の21.7%（23/106）に過ぎないため、本調査結果は首都圏近県地域の薬剤耐性変異の発生動向を正しく反映していない虞がある。本調査で用いた資料は、保健所由来のものがそのほとんどを占めていることから、茨城県衛生研究所は捕捉率を高めるためにエイズ拠点病院との連携を推進していた。しかし、薬剤耐性検査が2006年4月に保険適応となったことにより、連携のあり方について再検討の必要が生じた。これまで拠点病院から試料

表 未治療HIV感染者のサブタイプ別の変異検出数（16検体）

	プロテアーゼ領域												逆転写酵素領域	
	L101/V	I13V	G16E	K20I	M36I	D60E	I62V	L63P	I64M/V	H69K	V77I	V82I	I93L	V179D
B (9検体)	2	1	2		2	2	3	2	1		3	1	4	1
CRF01_AE (6検体)	3	6	3		6					6	1			2
CRF02_AG (1検体)		1		1	1				1	1				
全体	5	8	5	1	9	2	3	2	2	7	4	1	4	3

の提供を受けていたが、今後は試料にかわり、拠点病院の検査で得られる波形データの提供を受けることも含めて連携システムの構築を図ることが急務であると考えられる。

PR領域の minor mutation については、I13V、M36I、H69K が多くの検体に認められたが、これらは CRF01_AE に特異的な minor mutation 又は polymorphism である可能性が高いと考えられた。

HBV 感染症に用いられる抗ウイルス薬は HIV 感染症の治療にも使用されているため、HBV の重複感染は HAART 遂行上大きな問題となっている。そのため、HBV の感染状況についても調査を行ったが、今回の調査では HBV キャリアは認められなかった。しかし、昨年度の調査では 14.8% の症例が HBV キャリアであったことから、今後も HBV の重複感染の状況について調査を行っていく必要がある。

E. 結論

- (1) 16 検体 (15 例) の検査結果からは薬剤耐性に関係する変異は認められなかったが、調査体制の充実を図り、今後とも注意深く監視していく必要がある。
- (2) サブタイプは、B 型が 9 例 (60%) と最も多く、次いで CRF01_AE が 5 例 (33%)、CRF02_AG 型が 1 例 (7%) であった。
- (3) HIV と HBV の重複感染例は認められなかった。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

学会発表

1. 杉浦 互、湯永博之、吉田 繁、千葉仁志、小池隆夫、伊藤俊広、原 孝、佐藤武幸、石ヶ坪良明、上田敦久、近藤真規子、今井光信、貞升健志、長島真美、福武勝幸、山本泰之、田中理恵、加藤真吾、宮崎菜穂子、岩本愛吉、藤野真之、仲宗根正、巽 正志、椎野禎一郎、岡慎一、林田庸総、服部純子、伊部史朗、藤崎誠一郎、金田次弘、浜口元洋、上田幹夫、正兼亜季、大家正義、下条文武、田邊嘉也、渡辺香奈子、白阪琢磨、榎原 健、森 治代、小島洋子、中桐逸博、高田 昇、木村昭郎、南 留美、山本政弘、松下修三、健山正男、藤田次郎：2003-2006 年の新規 HIV-1 感染者における薬剤耐性頻度の動向、第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会、広島、2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

研究成果の刊行物に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文 タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
杉浦 互	感染症の治 療と薬剤耐 性.		生体防御医学辞典.	朝倉書店		2007	66-71

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
H Suzuki, M Fujino, M Matsuda, H Yan, Y Iwatani, W Sugiura.	Effects of Protease and reverse transcriptase inhibitor-resistance mutations on integrase polymorphism in multidrug resistance cases.	Antiviral Therapy.	12(1)	S4	2007
J Shibata, F Ren, M Nishizawa, M Fujino, Y Iwatani, M Matsuda, H Miura, H Tanaka and W Sugiura.	Interference between Gag non-cleavage site mutation P453L and HIV-1 protease non-drug resistance mutation E35D.	Antiviral Therapy.	12(1)	S143	2007
Okuma K, Tanaka R, Ogura T, Ito M, Kumakura S, Yanaka M, Nishizawa M, Sugiura W, Yamamoto N, Tanaka Y.	Interleukin-4-Transg enic hu-PBL-SCID Mice: A Model for the Screening of Antiviral Drugs and Immunotherapeutic Agents against X4 HIV-1 Viruses.	J Infect Dis.	Jan 1:197(1)	134-41	2008

Saeng-Aroon S, Yoshida LM, Ariyoshi K, Taguchi M, Pathipvanich P, Rojanawiwat A, Matsuda M, Kannagi M, Sawanpanyalert P, Sugiura W, Auwanit W.	An Efficient Tool for Surveying CRF01_AE HIV Type 1 Resistance in Thailand to Combined Stavudine-Lamivudine-Nevirapine Treatment: Mutagenically Separated PCR Targeting M184I/V.	AIDS Res Hum Retroviruses.	Dec;23(12)	1461-8	2007
Satoh E, Li XK, Hara Y, Ogata K, Guo L, Kitazawa Y, Funeshima-Fuji N, Satoh T, Miyagi T, Sugiura W, Yamamoto N, Teramoto K, Arie S, Kimura H.	Sensitization to enhanced green fluorescence protein minor histocompatibility antigen by gene transduction into dendritic cells and peritoneal exudate macrophages.	Transpl Immunol.	Nov;18(2)	73-84	2007
Iwatani Y, Chan DS, Wang F, Maynard KS, Sugiura W, Gronenborn AM, Rouzina I, Williams MC, Musier-Forsyth K, Levin JG.	Deaminase-independent inhibition of HIV-1 reverse transcription by APOBEC3G.	Nucleic Acids Res.	35(21)	7096-108	2007
Ode H, Matsuyama S, Hata M, Hoshino T, Kakizawa J, Sugiura W.	Mechanism of drug resistance due to N88S in CRF01_AE HIV-1 protease, analyzed by molecular dynamics simulations.	J Med Chem.	19;50(8)	1768-77	2007
Chiba-Mizutani T, Miura H, Matsuda M,	Use of new T-cell-based cell lines	J Clin Microbiol.	45(2)	477-87	2007

Matsuda Z, Yokomaku Y, Miyachi K, Nishizawa M, Yamamoto N, Sugiura W.	expressing two luciferase reporters for accurately evaluating susceptibility to anti-human immunodeficiency virus type 1 drugs.				
K.Furuya, M.Omura, S.Kudo, W. Sugiura, H. Azuma.	Recognition Profiles of microsporidian Encephalitozoon cuniculi polar tube protein 1 with human immunoglobulin M antibodies.	Parasite Immunology.	30	13-21	2008
Mako Omura, Koji Furuya, Shinichi Kudo, Wataru Sugiura, Hiroshi Azuma.	Detecting Immunoglobulin M Antibodies against Microsporidian Encephalitozoon cuniculi Polar Tubes in Sera from Healthy and Human Immunodeficiency Virus-Infected Persons in Japan.	Clinical and Vaccine Immunology.	14(2)	168-172	2007
Afewerk Kassu, Masayuki Fujino, Masakazu Matsuda, Masako Nishizawa, Fusao Ota, Wataru Sugiura.	Molecular Epidemiology of HIV-1 in Treatment Naïve Patients in North Ethiopia	AIDS Research and Human Retroviruses	23(4)	564-568	2007