

薬剤耐性HIVの動向把握のための 調査体制確立及びその対策に関する研究



研究代表者
杉浦 亙

国立感染症研究所
エイズ研究センター

平成21(2009)年3月

平成20年度
厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

薬剤耐性HIVの動向把握のための調査体制確立及び
その対策に関する研究

－平成20年度 総括・分担研究報告書－

研究代表者 杉浦 亙

平成21(2009)年3月

薬剤耐性HIVの動向把握のための調査体制確立及びその対策に関する研究

研究者名	分担	所属	役職
杉浦 互	研究代表者	国立感染症研究所 エイズ研究センター	研究員
栗原 健	研究分担者	(独)国立病院機構南京都病院 薬剤科	科長
金田 次弘	研究分担者	(独)国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター	客員研究員
加藤 真吾	研究分担者	慶応義塾大学医学部 微生物学免疫学教室	助教
仲宗根 正	研究分担者	国立感染症研究所 エイズ研究センター 第1研究グループ	主任研究官
石ヶ坪良明	研究分担者	横浜市立大学大学院医学研究科 病態免疫制御内科学	教授
伊藤 俊広	研究分担者	(独)国立病院機構仙台医療センター 血液内科	医師
湯永 博之	研究分担者	国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター	室長
小池 隆夫	研究分担者	北海道大学大学院医学研究科 病態内科学講座第2内科	教授
巽 正志	研究分担者	国立感染症研究所 エイズ研究センター 第2室	室長
藤井 毅	研究分担者	東京大学医科学研究所 先端医療研究センター・感染症分野	助教
白阪 琢磨	研究分担者	(独)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
福武 勝幸	研究分担者	東京医科大学 臨床検査医学講座	主任教授
上田 幹夫	研究分担者	石川県立中央病院 血液病治療部	部長
南 留美	研究分担者	(独)国立病院機構九州医療センター 免疫感染症内科臨床研究部	医師
田邊 嘉也	研究分担者	新潟大学医歯学総合病院 第2内科	助教
貞升 健志	研究分担者	東京都健康安全研究センター 微生物部	副参事
松下 修三	研究分担者	熊本大学エイズ学研究センター 病態制御分野	教授
森 治代	研究分担者	大阪府立公衆衛生研究所 ウイルス課	主任研究員
近藤真規子	研究分担者	神奈川県衛生研究所 微生物部	主任研究員
佐藤 武幸	研究分担者	千葉大学医学部附属病院 感染症管理治療部	准教授
健山 正男	研究分担者	琉球大学大学院医学研究科 感染病態制御学講座分子病態感染症学分野	准教授
木村 昭郎	研究分担者	広島大学原爆放射線医科学研究所 ゲノム疾患治療研究部門血液内科	教授
原 孝	研究分担者	茨城県衛生研究所 遺伝子科学部	部長

目次

総括研究報告書

薬剤耐性HIVの動向把握のための調査体制確立およびその対策に関する研究 2

研究代表者	杉浦 互 国立感染症研究所 エイズ研究センター 研究員
研究分担者	柴原 健 ¹ 、加藤 真吾 ² 、仲宗根 正 ³ 、石ヶ坪良明 ⁴ 、伊藤俊広 ⁵ 、湯永 博之 ⁶ 、 金田 次弘 ⁷ 、小池 隆夫 ⁸ 、巽 正志 ⁹ 、藤井 毅 ¹⁰ 、白阪 琢磨 ¹¹ 、福武 勝幸 ¹² 、 上田 幹夫 ¹³ 、南 留美 ¹⁴ 、田邊 嘉也 ¹⁵ 、貞升 健志 ¹⁶ 、森 治代 ¹⁷ 、松下 修三 ¹⁸ 、 近藤真規子 ¹⁹ 、佐藤 武幸 ²⁰ 、健山 正男 ²¹ 、木村 昭郎 ²² 、原 孝 ²³
研究協力者	吉田 繁 ²⁴ 、千葉 仁志 ²⁴ 、芦野 有悟 ²⁵ 、荒井 邦彦 ²⁶ 、大石 毅 ²⁷ 、中村 朗 ²⁸ 、 金田 暁 ²⁹ 、佐藤 武幸 ³⁰ 、比嘉 勝司 ³¹ 、堀場 昌英 ³² 、畠山 修治 ³³ 、味澤 篤 ³⁴ 、 大西 健児 ³⁵ 、藤田 明 ³⁶ 、本郷 偉元 ³⁷ 、塚田 訓久 ³⁸ 、椎野 慎一 ³⁹ 、西澤 雅子 ³⁹ 、 藤野 真之 ³⁹ 、加藤 雅子 ⁴⁰ 、乾 陽洋 ⁴¹ 、山元 泰之 ⁴² 、堀野 哲也 ⁴³ 、中村 仁美 ⁴⁴ 、 藤 純一郎 ⁴⁵ 、花房 秀次 ⁴⁶ 、柳 富子 ⁴⁷ 、野崎 高正 ⁴⁸ 、田所 昌夫 ⁴⁹ 、岡井 隆広 ⁴⁹ 、 山中 晃 ⁵⁰ 、上田 敦久 ⁵¹ 、須田 昭子 ⁵¹ 、松井 周一 ⁵¹ 、瀧 正志 ⁵² 、長江 千愛 ⁵² 、 高山 陽子 ⁵³ 、高山 義浩 ⁵⁴ 、玉島 貞宏 ⁵⁵ 、高嶋 能文 ⁵⁶ 、矢野 邦夫 ⁵⁷ 、横幕 能之 ⁵⁸ 、 山崎 雅英 ⁵⁹ 、上田 良弘 ⁶⁰ 、日笠 聡 ⁶¹ 、澤田 暁宏 ⁶¹ 、古西 満 ⁶² 、藤井 輝久 ⁶³ 、 野田 昌昭 ⁶⁴ 、尾崎 修治 ⁶⁵ 、南 留美 ⁶⁶ 、林 純 ⁶⁷ 、古庄 憲浩 ⁶⁷ 、白幡 聡 ⁶⁸ 、 佐藤 哲司 ⁶⁸ 、和山 行正 ⁶⁹ 、松田 昌和 ⁷⁰

¹ (独) 国立病院機構南京都病院 薬剤科科长

² 慶應義塾大学医学部微生物免疫学教室 助教

³ 国立感染症研究所 エイズ研究センター 第1研究グループ 主任研究官

⁴ 横浜市立大学医学部医学部 教授

⁵ (独) 国立病院機構仙台医療センター 血液内科 医長

⁶ 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 室長

⁷ (独) 国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター 客員研究員

⁸ 北海道大学大学院医学研究科病態制御学講座 教授

⁹ 国立感染症研究所 エイズ研究センター 第2室 室長

¹⁰ 東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 助教

¹¹ (独) 国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター センター長

¹² 東京医科大学臨床検査医学講座 主任教授

¹³ 石川県立中央病院 血液病治療部 部長

¹⁴ (独) 国立病院機構九州医療センター 感染症対策室 医師

¹⁵ 新潟大学医歯学総合病院 第2内科 助教

¹⁶ 東京都健康安全研究センター 微生物部 副参事

¹⁷ 大阪府立公衆衛生研究所 ウイルス科 主任研究員

¹⁸ 熊本大学エイズ学研究センター 病態制御分野 教授

¹⁹ 神奈川県衛生研究所 微生物部 主任研究員

²⁰ 千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部 准教授

²¹ 琉球大学大学院医学研究科感染症病態制御学講座 准教授

²² 広島大学原爆放射線医科学研究所ゲノム疾患治療研究部門 血液内科 教授

²³ 茨城県衛生研究所 部長

²⁴ 北海道大学病院

- 25 東北大学病院
- 26 済生会宇都宮病院
- 27 東京医科大学霞ヶ浦病院
- 28 国保旭中央病院
- 29 (独) 千葉医療センター
- 30 千葉大学病院
- 31 君津中央病院
- 32 (独) 東埼玉病院
- 33 大久保病院
- 34 東京都立駒込病院
- 35 東京都立墨東病院
- 36 東京都立府中病院
- 37 武蔵野赤十字病院
- 38 国立国際医療センター
- 39 国立感染症研究所
- 40 公立昭和病院
- 41 順天堂大学附属順天堂医院
- 42 東京医科大学病院
- 43 東京慈恵会医科大学病院
- 44 東京大学医科学研究所附属病院
- 45 東京女子医科大学病院
- 46 荻窪病院
- 47 社会保険中央総合病院
- 48 日本大学練馬光が丘病院
- 49 河北総合病院
- 50 新宿東口クリニック
- 51 横浜市立大学附属病院
- 52 聖マリアンナ医科大学病院
- 53 北里大学病院
- 54 佐久総合病院
- 55 聖隷浜松病院
- 56 静岡県立こども病院
- 57 県西部浜松医療センター
- 58 (独) 名古屋医療センター
- 59 金沢大学医学部附属病院
- 60 洛西ニュータウン病院
- 61 兵庫医科大学病院
- 62 奈良県立医科大学病院
- 63 広島大学病院
- 64 広島市立広島市民病院
- 65 徳島大学病院
- 66 (独) 九州医療センター
- 67 九州大学病院
- 68 産業医科大学病院
- 69 北里大塚
- 70 三菱化学メディエンス

薬剤耐性発生機序に関する研究	8
研究分担者 杉浦 互 国立感染症研究所エイズ研究センター 研究員	
研究協力者 西澤 雅子 国立感染症研究所エイズ研究センター 研究官	
抗HIV薬剤血中濃度モニタリング	12
研究分担者 葉原 健 独立行政法人国立病院機構京都病院薬剤科 科長	
研究協力者 高田 寛治 ¹ 、杉岡 信幸 ¹ 、芝田 信人 ² 、加藤 真吾 ³ 、田中 理恵 ³ 、上平 朝子 ⁴ 、白阪 琢磨 ⁴ 、吉野 宗宏 ⁵ 、矢倉 裕輝 ⁵ 、平林 義弘 ⁶ 、照屋 勝治 ⁶ 、土屋 亮人 ⁶ 、林田 庸総 ⁶ 、小田 原隆 ⁷ 、味澤 篤 ⁸ 、今村 顕史 ⁸ 、牧江 俊雄 ⁹	
¹ 京都薬科大学薬物動態学教室	
² 同志社女子大学薬学部生物薬剤学教室	
³ 慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室	
⁴ 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科	
⁵ 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター薬剤科	
⁶ 国立国際医療センターエイズ治療研究開発センター	
⁷ 東京大学医科学研究所感染免疫内科	
⁸ 東京都立駒込病院感染症内科	
⁹ 医薬品医療機器総合機構	
東海ブロックにおける薬剤耐性HIVの調査研究	20
—2008年 未治療患者から検出された薬剤耐性アミノ酸変異の出現頻度とそのサブタイプ—	
研究分担者 金田 次弘 国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター 客員研究員	
研究協力者 服部 純子 ¹ 、重見 麗 ² 、保坂 真澄 ³	
¹ 財団法人エイズ予防財団 リサーチレジデント	
² 国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター 研究補助員	
³ 国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター 研究補助員	
血液、唾液、毛髪中の抗HIV薬定量	22
—臨床検体を用いたPCR-MS法による微量薬剤耐性変異ウイルスの検出と定量—	
研究分担者 加藤 真吾 慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室 専任講師	
耐性遺伝子超高感度定量法の開発及び潜在的薬剤耐性HIV発掘調査	28
研究分担者 仲宗根 正 国立感染症研究所・エイズ研究センター・主任研究官	
研究協力者 杉浦 互 ¹ 、西澤 雅子 ¹ 、Sarah Palmer ² 、Siriphan Saeng-aroon ³	
¹ 国立感染症研究所・エイズ研究センター	
² 米国NCI	
³ タイ国NIH	
横浜および近郊における薬剤耐性HIVの調査研究	32
研究分担者 石ヶ坪良明 横浜市立大学大学院医学研究科 病態免疫制御内科 教授	
研究協力者 上田 敦久 横浜市立大学附属病院 リウマチ血液感染症内科 准教授	

東北ブロックにおける薬剤耐性HIVの調査研究	36
研究分担者 伊藤 俊広 仙台医療センター血液内科医長	
研究協力者 佐々木 悟 仙台医療センター臨床検査技師	
ACCにおける薬剤耐性HIVの調査研究	38
研究分担者 湯永 博之 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 治療開発室長	
研究協力者 林田 庸総 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター リサーチレジデント	
北海道ブロックにおける薬剤耐性HIVの調査研究	42
研究分担者 小池 隆夫 北海道大学大学院医学研究科病態内科学講座・第2内科 教授	
研究協力者 千葉 仁志 北海道大学大学院保健科学研究所病態解析学分野 教授	
吉田 繁 北海道大学大学院保健科学研究所病態解析学分野 助教	
本邦感染者由来薬剤耐性ウィルス感染性分子クローンパネル整備	
－薬剤耐性ウィルス由来感染性クローンによるHIV薬剤耐性検査の標準化－	44
研究分担者 巽 正志 国立感染症研究所エイズ研究センター 室長	
多剤耐性HIVの調査研究	50
研究分担者 藤井 毅 東京大学医科学研究所感染免疫内科 講師	
研究協力者 宮崎菜穂子 国立感染症研究所 リサーチレジデント	
近畿ブロックにおける薬剤耐性HIVの調査研究	54
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長	
研究協力者 渡邊 大 ¹ 、山本 信夫 ² 、新田 幸一 ² 、管尾 龍彦 ² 、佐子 肇 ² 、常松 裕子 ² 、溝上 泰司 ² 、 松永加奈江 ² 、真能 正幸 ² 、吉野 宗宏 ³	
¹ 大阪医療センター・HIV感染制御研究室	
² 大阪医療センター・臨床検査科	
³ 大阪医療センター・薬剤科	
東京医大における薬剤耐性HIVの調査研究	
－HIV-1 RNA測定法のリアルタイムPCR法への変更に伴う問題点－	58
研究分担者 福武 勝幸 東京医科大学臨床検査医学講座 主任教授	
研究協力者 四本美保子、山元 泰之、清田 育男、大瀧 学、藤田 進、鈴木 隆史、天野 景裕、 香川 和彦	
東京医科大学 臨床検査医学講座	
北陸ブロックにおける薬剤耐性HIVの調査研究	62
研究分担者 上田 幹夫 石川県立中央病院 血液免疫内科 診療部長	
研究協力者 金田 智子 財団法人エイズ予防財団	
九州ブロックにおける薬剤耐性HIVの調査研究	64
研究分担者 南 留美 国立病院機構九州医療センター 免疫感染症科 医師	
山本 政弘 国立病院機構九州医療センター 感染対策室長	

関東甲信越ブロックにおける薬剤耐性HIVの調査研究	68
—新潟県および隣接地域における薬剤耐性発生の状況—	
研究分担者 田邊 嘉也 新潟大学医歯学総合病院 第2内科 助教	
研究協力者 大家 正泰 新潟大学・大学院医歯学総合研究科 地域疾病制御医学専攻・ 国際感染医学講座 ウイルス学分野 助教	
東京および近郊における薬剤耐性HIVの調査研究	
—2008年に東京都内保健所等検査で検出されたHIV-1のProteaseおよび Reverse Transcriptase遺伝子の解析—	72
研究分担者 貞升 健志 東京都健康安全研究センター 微生物部 副参事	
研究協力者 長島 真美、新聞 敬行、尾形 和恵、仲真 晶子、矢野 一好 東京都健康安全研究センター	
多剤耐性HIV治療の最適化研究	76
研究分担者 松下 修三 熊本大学エイズ学研究センター 病態制御分野 教授	
大阪府および近郊における薬剤耐性HIVの調査研究	80
研究分担者 森 治代 大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課 主任研究員	
研究協力者 小島 洋子、川畑 拓也 大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課 主任研究員	
神奈川県における薬剤耐性HIVの調査研究	84
研究分担者 近藤真規子 神奈川県衛生研究所 微生物部 主任研究員	
研究協力者 倉井 華子 ¹ 、立川 夏夫 ¹ 、相楽 裕子 ¹ 、岩室 紳也 ² 、井戸田 一朗 ³ 、今井 光信 ⁴ ¹ 横浜市立市民病院 ² 厚木市立病院 ³ しらかば診療所 ⁴ 神奈川県衛生研究所	
千葉県および近郊における薬剤耐性HIVの調査研究	
—千葉県におけるHIV抗体検査啓発の新たな試み—	88
研究分担者 佐藤 武幸 千葉大学医学部附属病院 感染症管理治療部 准教授	
沖縄県における薬剤耐性HIVの調査研究	90
研究分担者 健山 正男 琉球大学大学院医学研究科 感染病態制御学講座 分子病態感染症学分野 准教授	
研究協力者 日比谷健司 ¹ 、仲村 秀太 ¹ 、田里 大輔 ¹ 、原永 修作 ¹ 、比嘉 太 ¹ 、藤田 次郎 ¹ 、宮城 京子 ² ¹ 琉球大学大学院医学研究科感染病態制御学講座 分子病態感染症学分野 ² 同 看護部	
中国・四国ブロックにおける薬剤耐性HIVの調査研究	94
研究分担者 木村 昭郎 広島大学原爆放射線医科学研究所 ゲノム疾患治療研究部門血液内科 教授	
研究協力者 高田 昇 広島大学病院輸血部 准教授	

首都圏および近郊における薬剤耐性HIVの調査研究 101

研究分担者 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、人見 重美²、大石 毅³、今井 一穂⁴、片岡 俊輔⁵、内田 和江⁶、浅川 洋美⁷、
畔上 由佳⁸

¹茨城県衛生研究所微生物部

²筑波大学大学院人間総合科学研究科感染症講座

³東京医科大学霞ヶ浦病院感染症科

⁴栃木県保健環境センター微生物部

⁵宇都宮市衛生環境試験所微生物担当

⁶埼玉県衛生研究所ウイルス担当

⁷山梨県衛生公害研究所微生物部

⁸長野県環境保全研究所保健衛生部

研究成果の刊行に関する一覧 103

1. 総括研究報告書



薬剤耐性HIVの動向把握のための調査体制確立及びその対策に関する研究

研究代表者 杉浦 亙 国立感染症研究所 エイズ研究センター 研究員
 研究分担者 栗原 健¹、加藤 真吾²、仲宗根 正³、石ヶ坪良明⁴、伊藤俊広⁵、
 湯永 博之⁶、金田 次弘⁷、小池 隆夫⁸、巽 正志⁹、藤井 毅¹⁰、
 白阪 琢磨¹¹、福武 勝幸¹²、上田 幹夫¹³、南 留美¹⁴、田邊 嘉也¹⁵、
 貞升 健志¹⁶、森 治代¹⁷、松下 修三¹⁸、近藤真規子¹⁹、佐藤 武幸²⁰、
 健山 正男²¹、木村 昭郎²²、原 孝²³

¹ (独) 国立病院機構 東京都病院 薬剤科 科長

² 慶應義塾大学 医学部 微生物免疫学教室 助教

³ 国立感染症研究所 エイズ研究センター 第1研究グループ 主任研究官

⁴ 横浜市立大学 医学部 医学部 教授

⁵ (独) 国立病院機構 仙台医療センター 血液内科 医長

⁶ 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 室長

⁷ (独) 国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター 客員研究員

⁸ 北海道大学 大学院 医学研究科 病態制御学講座 教授

⁹ 国立感染症研究所 エイズ研究センター 第2室 室長

¹⁰ 東京大学 医科学研究所 先端医療研究センター 助教

¹¹ (独) 国立病院機構 大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター センター長

¹² 東京医科大学 医学部 臨床検査医学科 教授

¹³ 石川県立中央病院 血液病治療部 部長

¹⁴ (独) 国立病院機構 九州医療センター 感染症対策室 医師

¹⁵ 新潟大学 医歯学総合病院 第2内科 助教

¹⁶ 東京都健康安全研究センター 微生物部 副参事

¹⁷ 大阪府立公衆衛生研究所 ウイルス科 主任研究員

¹⁸ 熊本大学 エイズ学研究センター 病態制御分野 教授

¹⁹ 神奈川県衛生研究所 微生物部 主任研究員

²⁰ 千葉大学 医学部 附属病院 感染症管理治療部 准教授

²¹ 琉球大学 大学院 医学研究科 感染症制御学講座 准教授

²² 広島大学 原爆放射線医科学研究所 ゲノム疾患治療研究部門 血液内科 教授

²³ 茨城県衛生研究所 部長

研究要旨

多剤併用療法は標準的なHIV/AIDS治療法として定着しHIV感染者の予後を大きく改善した。しかしその一方で治療薬剤による薬剤耐性HIVの誘導が治療を進める上での大きな障害となっている。また先進諸国では薬剤耐性ウイルスによる新たな感染が広がりつつあり、その頻度は新規診断症例の10～15%に達するとされている。我が国でも2003年から2005年の調査で新規HIV/AIDS診断症例の約5%に薬剤耐性変異が確認されている。本研究班では我が国における薬剤耐性HIVの発生動向把握とその増加を抑制することを目的とし、以下4項目の研究に取り組んだ。

(1) 薬剤耐性調査研究：新規診断および既治療HIV/AIDS症例における薬剤耐性HIVの発生動向の把握を行った。2008年上半年期(1月～6月)新規感染症例371例を捕捉し、29例(7.8%)薬剤耐性変異を認めた。多剤耐性症例を把握するためにアンケート調査を行い、多剤耐性で治療困難に陥っている症例の頻度が2%以下であることを明らかに

した。(2) 薬剤耐性 HIV 発生機序に関する研究：感染時期を推測するために BED アッセイを実施した。2008 年の実施率は 74% であった。潜在的な薬剤耐性の検出のために定量 PCR を用いた高感度検出法および LC-MS を応用した方法を開発した。(3) 薬剤耐性検査の質的管理：研究班推奨法と研究班実用校正サンプルを確定した。(4) 薬剤血中濃度測定研究：平成 20 年 11 月までに累積 7648 件の HP へのアクセスがあり、また 638 件の血中濃度測定検査が行われた。

A. 研究目的

本研究班は我が国における薬剤耐性 HIV の発生動向の把握とその増加を抑制するために必要な対応を明確にすることを目的とし、その達成のために以下 4 項目の研究に取り組む。

(1) 薬剤耐性調査研究

これは本邦における新規 HIV/AIDS 診断症例および既治療症例における薬剤耐性 HIV の発生動向の把握と調査体制確立を目標とする研究で、薬剤耐性 HIV の現状を正確に把握するために必要である。

(2) 薬剤耐性 HIV 発生機序の解析研究

これは薬剤耐性 HIV の伝播形式などの解明を目標とする研究で、調査情報の質を高め、疫学状況の理解を深めるために必要である。

(3) 薬剤耐性検査の質的管理

これは薬剤耐性 HIV 検査の外部精度管理と検査標準化を目標とする研究で、全国同質の薬剤耐性検査の実施を実現するために必要な研究である。

(4) 薬剤血中濃度測定研究

これは薬剤耐性血中濃度測定検査の提供と情報発信を目標とする研究で、適切な抗 HIV 療法を実践し、薬剤耐性の発生を抑えるために必要な研究である。

B. 研究方法

研究全期間を通じて協力施設を増やし調査対象の拡大を目指し国内を網羅する調査ネットワークの完成を目指していく。研究協力は研究分担者の推薦・紹介を通じて募っていくほか研究班のホームページ (HP) を開設し、調査情報の発信と協力受付等を行う。収集する疫学情報の質と量を上げてより詳細な実態の把握を目指していく。

(1) 薬剤耐性調査研究

新規診断症例の捕捉とその薬剤耐性検査およびサブタイピングを実施する。薬剤耐性検査については従来のプロテアーゼと逆転写酵素領域に加えて、新

薬の標的であるインテグラーゼ領域の解析も実施する。遺伝子解析方法は参加施設毎に若干の相違があるが、いずれの施設も研究班が過去に実施した 2 回のヴァリデーションに参加し、その精度が担保された方法を用いている。治療を受けている症例の薬剤耐性に関しては平成 19 年度に実施した予備調査に基づき、リストアップされた多剤耐性症例についてより詳細な情報を入手し、多剤耐性にいたる背景、臨床経過、遺伝子配列の変化について解析を進めていく。新規診断症例、耐性症例ともに収集した遺伝子情報を管理するデータベースを完成させる。

(2) 薬剤耐性 HIV 発生機序の解析研究

HIV 感染症は感染成立時に特徴的な自覚兆候がないため感染時期の特定が困難な疾患である。しかし現在発生している新たな感染の状況を理解するには感染時期の特定・推測とその情報が必須である。本研究班では米国 CDC が開発した血清中の HIV 特異的 IgG の総量から感染時期を推測する BED アッセイを調査のルーチン検査項目として実施し、捕捉した新規診断症例を最近感染した症例と慢性感染症例に分類して比較する。研究班では主に医療機関で診断の確定した症例を調査対象としているが、一部施設では医療機関に到達するより早いサンプリングポイントである確認検査で陽性となった検体も対象に調査を実施している。これら二つのラインで採取される検体の相違を比較・考察し新規な感染の動向に迫りたい。また通常の薬剤耐性検査法では検出できない、潜在する薬剤耐性ウイルスの検出法を定量 PCR、LC/MS を基盤に開発を進めており、調査項目に加えていく。

(3) 薬剤耐性検査の質的管理

平成 19 年度に研究班実用校正サンプルとして作製した感染性クローン薬剤耐性検査実施機関に送付し、其々の施設毎のプロトコルに則って薬剤耐性遺伝子検査を実施してもらう。その結果を元にプロテアーゼ、逆転写酵素、インテグラーゼ各領域の研究班推奨基準測定法の作成を進める。

(4) 薬剤血中濃度測定研究

HPを介しての検査受付と情報発信を行う。さらに研究班で提案された非侵襲且つアドヒアランスを客観的に評価する毛髪検査、唾液による血中濃度の推定などの新たな技術開発をさらに進める。

(倫理面への配慮)

薬剤耐性調査研究では全ての検体が匿名化されるため、万が一の情報漏えいの事態においても個人情報流出は起こりえない。また実施に当たっては疫学研究に関する倫理指針(平成19年8月16日改定)で定めた倫理規定等を遵守すると共に必要に応じて施設ごとの倫理委員会の承認を得るものとする。薬剤耐性HIVの発生機序に関する研究では実施にあたり臨床研究に関する倫理指針(平成16年厚生労働省告示第459号)で定めた倫理規定等を遵守するとともに、必要に応じて施設ごとの倫理委員会の承認を得るものとする。本体研究は国立感染症研究所の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

研究班2年目として以下の成果を挙げた。

(1) 薬剤耐性調査研究

平成20年上半年(1月～9月)で新規感染症例371例を捕捉し、その薬剤耐性検査を実施した。捕捉した症例のプロファイルは性別(男:353例、女:17例)、感染経路(同性間:194例、異性間:54例、同異性間:6例、不明:23例)、サブタイプ(B:333例、AE:18例、C:4例、AG:5例、その他:3例)であった。薬剤耐性変異に関しては全体29例(7.8%)、NRTI:12例(3.2%)、NNRTI:11例(3.0%)、PI:6例(1.6%)であった。治療症例の薬剤耐性に関しては平成19年度に実施した予備調査をもとに感染研で過去に薬剤耐性と診断された症例の追跡調査および全国60施設を対象にしたアンケートによる現状調査を実施した。追跡調査では3クラス耐性に陥った症例ではサルベージ療法の成功率が低いことと、死亡率も高いことが明らかになった。またアンケート調査からは新規薬剤を使用する必要のある多剤耐性症例の頻度が約2%であることを明らかにした。

(2) 薬剤耐性HIV発生機序の解析研究

平成20年度は74%の症例に対してBEDアッセイを実施した。昨年同様実施検体の30%前後の症例がBED陽性と判定された。潜在する薬剤耐性ウイルスを検出するために定量PCR等を応用した検出法を調

査に導入するために昨年度末から本年度上半期にかけて研究協力者一名を米国CDCに派遣し、共同研究としてCRF01_AEの主要な耐性変異(PR:L90M, RT:M41L, K65R, K70R, K103N, Y181C, M184V, T215Y/F)を検出する方法を開発した。既にCDCで開発されているサブタイプBの測定系と合わせて調査への導入を検討している。このほか新たな手法としてLC-MSを応用した微小集団の検出法を開発した。PR:L90M, RT:K103N, M184V, T215Y其々の変異について作成し、0.1～1%程度の微小集団の検出に成功した。今後二つの方法の比較検討を行い、調査に合致した方法を調査に取り入れていく。

(3) 薬剤耐性検査の質的管理

平成19年度に研究班実用構成サンプルとして作成した感染性クローンを独自の検査プロトコルを持つ薬剤耐性検査実施4機関(公的機関2か所、検査会社2か所)に送付し、解析結果を比較検討し、研究班推奨基準測定操作法を決定した。

(4) 薬剤血中濃度測定研究

平成20年度11月までに7648件のHPへのアクセスがあり、また638件の検査が行われた。平成20年に新たに承認されたインテグラーゼ阻害剤については現在測定法を検討中である。また血中濃度が高く維持されている症例を対象にロピナビル・リトナビル(LPV/r)の服薬を1日2回、1回2錠投与(BID)を1日1回、1回4錠投与(QD)に切り替えたときの安全性と有効性について検討を行った。その結果QDに切り替えても安全性と有効性を確認することができた。

D. 考察

欧米各国からの報告では新規HIV/AIDS診断症例の15%以上に何らかの耐性変異を持つものが認められ、初回治療の薬剤の選択に大きな障害となりつつある。わが国では平成15年から新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性変異の全国調査を実施しているが、平成15年:4.9%、16年:5.5%、17年:6.4%、18年:6.6%、19年:9.1%とこの5年間で観察頻度がほぼ倍増しており、診断時に薬剤耐性検査を実施することの重要性とモニタリングを継続することの必要性について昨年報告した。本年度は本抄録執筆時点で平成20年度上半期380例の新規感染者のデータを収集しており、最終的には昨年度同様に500症例前後の収集が見込まれる。現時点での薬剤耐性変異の観察頻度は7.8%となっており、昨年度よりは低い頻度となっている。興味深い点としてはNNRTI耐性変

異の検出頻度が上がってきていることである。過去5年間の調査では耐性変異観察頻度はNRTI>PI>NNRTIの順位で推移しており、このパターンは我が国の特徴でもあった。しかし2008年におけるデータではNRTI>NNRTI>PIとNNRTIとPIの順位が逆転している。当然のことながら治療患者における処方が新規感染者で観察される薬剤耐性変異のパターンにも影響を及ぼしているはずで、PIよりも速く承認されたNNRTIの影響が観察される時期に来ていると推測される。感染経路と薬剤耐性の観察頻度であるが、同性間性的接触で2.7%、異性間で1.1%と今年は同性間で多く観察された。昨年度は反対に異性間で多く観察されており、現在までの調査では年によって傾向が異なり、特に薬剤耐性の伝播と強く関連するリスクファクターは明確ではない。薬剤耐性HIV発生機序の解析研究で進めているBEDアッセイは擬陽性が多いため、次年度からは改良版である avidity assay を取り入れることとした。治療中のHIV/AIDS症例における薬剤耐性HIVの状況調査からは薬剤耐性がHIV感染症の予後を決める大きな因子であることと、HAART以前より治療を受けてきた症例で深刻なことを浮き彫りにした。

E. 結論

新規HIV/AIDS診断症例の薬剤耐性を調査する全国規模の調査体制を構築し、2008年に新規にHIV/AIDS診断がなされた371例について解析を行った。その結果、7.8%に薬剤耐性HIVが確認された。平成19年の同頻度9.3%と比較すると低い値だが、まだ上半期の結果であり最終的なものではない。また、アンケート調査からは薬剤耐性HIVがHIV/AIDSの予後を左右する大きな因子であることが改めて確認され、保険収載により民間検査会社で行われるようになった薬剤耐性検査の結果を効率よく収集し、疫学的研究および予防啓発活動に活用していく体制の構築が重要と考えられた。

F. 健康危険情報

健疾発第0203001号

平成21年2月3日

「医療機関及び保健所にたいするHIV-2感染症例の周知について」

G. 研究発表

各研究分担者の報告書および巻末業績一覧を参照

H. 知的所有権の出願・取得状況

特許出願

- 1) 発明の名称:遺伝子変異検出システム及び遺伝子変異検出方法。発明者:加藤真吾、須藤弘二。
発願年月日:平成20年5月19日。
出願番号:特願2008-131243号

研究協力者(56名)

吉田 繁²⁴、千葉仁志²⁴、芦野有悟²⁵、荒井邦彦²⁶、大石 毅²⁷、中村 朗²⁸、金田 暁²⁹、
 佐藤 武幸³⁰、比嘉勝司³¹、堀場 昌英³²、畠山 修司³³、味澤 篤³⁴、大西 健児³⁵、藤田 明³⁶、
 本郷 偉元³⁷、塚田 訓久³⁸、椎野 慎一朗³⁹、西澤 雅子³⁹、藤野 真之³⁹、加藤 雅子⁴⁰、乾 陽洋⁴¹、
 山元 泰之⁴²、堀野 哲也⁴³、中村 仁美⁴⁴、藤 純一郎⁴⁵、花房 秀次⁴⁶、柳 富子⁴⁷、野崎 高正⁴⁸、
 田所 昌夫⁴⁹、岡井 隆広⁴⁹、山中 晃⁵⁰、上田 敦久⁵¹、須田 昭子⁵¹、松井 周一⁵¹、瀧 正志⁵²、
 長江 千愛⁵²、高山 陽子⁵³、高山 義浩⁵⁴、玉嶋 貞宏⁵⁵、高嶋 能文⁵⁶、矢野 邦夫⁵⁷、横幕 能行⁵⁸、
 山崎 雅英⁵⁹、上田 良弘⁶⁰、日笠 聡⁶¹、澤田 暁宏⁶¹、古西 満⁶²、藤井 輝久⁶³、野田 昌昭⁶⁴、
 尾崎 修治⁶⁵、林 純⁶⁶、古庄 憲浩⁶⁶、白幡 聡⁶⁷、佐藤 哲司⁶⁷、和山 行正⁶⁸、松田 昌和⁶⁹

²⁴北海道大学病院²⁵東北大学病院²⁶済生会宇都宮病院²⁷東京医科大学霞ヶ浦病院²⁸国保旭中央病院²⁹(独)千葉医療センター³⁰千葉大学病院³¹君津中央病院³²(独)東埼玉病院³³大久保病院³⁴東京都立駒込病院³⁵東京都立墨東病院³⁶東京都立府中病院³⁷武蔵野赤十字病院³⁸国立国際医療センター³⁹国立感染症研究所⁴⁰公立昭和病院⁴¹順天堂大学附属順天堂医院⁴²東京医科大学病院⁴³東京慈恵会医科大学病院⁴⁴東京大学医科学研究所附属病院⁴⁵東京女子医科大学病院⁴⁶荻窪病院⁴⁷社会保険中央総合病院⁴⁸日本大学練馬光が丘病院⁴⁹河北総合病院⁵⁰新宿東口クリニック⁵¹横浜市立大学附属病院⁵²聖マリアンナ医科大学病院⁵³北里大学病院⁵⁴佐久総合病院⁵⁵聖隷浜松病院⁵⁶静岡県立こども病院⁵⁷県西部浜松医療センター⁵⁸(独)名古屋医療センター⁵⁹金沢大学医学部附属病院⁶⁰洛西ニュータウン病院⁶¹兵庫医科大学病院⁶²奈良県立医科大学病院⁶³広島大学病院⁶⁴広島市立広島市民病院⁶⁵徳島大学病院⁶⁶九州大学病院⁶⁷産業医科大学病院⁶⁸北里大塚⁶⁹三菱化学メディエンス

II. 分担研究報告書



研究要旨

薬剤耐性発生機序に関する研究

研究分担者 杉浦 亙 国立感染症研究所エイズ研究センター 研究員
 研究協力者 西澤 雅子 国立感染症研究所エイズ研究センター 研究員

2008年度はi) 新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性HIVの調査、およびii) 定量PCRを応用した高感度薬剤耐性検出法の開発に取り組んだ。2008年度に感染症研究所において受け付けた薬剤耐性検査は224検体、このうち99例が新たにHIV/AIDSの診断がなされた症例であった。高感度薬剤耐性HIV検出法は通常のHIV薬剤耐性遺伝子検査で行われているダイレクトシーケンス法では検出が難しい、ごく微量に血中に存在する薬剤耐性HIVの検出を目的とした。日本でHIV流行の約20%を占めるCRF01_AEの7種類の耐性変異41L、K70R、K103N、Y181C、Y184V、T215F/Yを検出する高感度薬剤耐性検査法の開発に成功した。

A. 研究目的

我が国における薬剤耐性HIVの発生動向を把握するために以下2項目の研究に取り組んだ。

i) 新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性HIVの調査

我が国における薬剤耐性HIVの伝播の状況を把握するために新規にHIV/AIDSと診断された症例を対象に薬剤耐性遺伝子検査を実施し、耐性変異の観察頻度について解析を行った。

ii) 定量PCRを応用した高感度薬剤耐性検出法の開発

血中に微量集族として存在する薬剤耐性HIVがHIV治療の成否に影響を及ぼす可能性について検討するために、CRF01_AEを対象とした高感度薬剤耐性検査法の開発を試みた。また日本国内で採取された未治療患者血漿をこの開発した検査法で検査し、ダイレクトシーケンスでは検出できなかった微量薬剤耐性HIVが検出されるか検討した。

B. 研究方法

i) 新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性HIVの調査

患者血漿よりHIV RNAを抽出し、RT-PCRにて目

的とするプロテアーゼおよび逆転写領域を増幅し、シーケンス反応後ABI3730を用いて配列解析を行った。耐性変異の定義はIAS-USAに準じた。

ii) 定量PCRを応用した高感度薬剤耐性検出法の開発

患者血漿からHIV RNAを抽出し、RT-PCRでPCR産物を得た。これを鋳型にウイルス量を測定する為の特異的プライマーとTaqman probe及び薬剤耐性特異的プライマーとTaqman probeを用いて定量PCRを行い、それぞれの反応のCt値の差を Δ Ct値として値を求めた。M41L、Y181C、M184V、T215YについてはCRF01_AE特異的プライマーを設計した。K70R、K103N、T215Fはすでに報告されているものを用いた。(Johnson et al.) 尚この開発はエイズ予防財団の外国への日本人研究者派遣事業推進事業により協力研究者西澤雅子を米国CDCに派遣し、Heneine W博士およびJohnson J博士の指導のもとにて行われた。

C. 研究結果

i) 新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性HIVの調査

2008年は224検体の薬剤耐性検査を受け付けたが、このうち99検体が新規に診断された症例であった。

ii) 定量PCRを応用した高感度薬剤耐性検出法の開発

CRF01_AEを特異的に増幅できるM41L、Y181C、M184V、T215Yに対するプライマーを設計した(図1)。今回検討した7種の薬剤耐性変異をもつ逆転写酵素(RT)領域をTAクローニングでベクター上にクローニングし、陽性コントロールとした。この陽性コントロールに薬剤耐性を持たない野生型のRT領域をクローニングしたプラスミドも構築し陰性コントロールとした。それぞれの陽性コントロールと陰性コントロールを比率を変えて混合し、これらの薬剤耐性変異に対するプライマーの検出限界を測定した。その結果M41Lの検出限界は0.04%、K70Rは0.004%、K103Nは0.05%、Y181Cは0.03%、M184Vは0.05%、T215Yは0.4%、T215Fは0.3%だった(図2)。未治療患者で、ダイレクトシーケンス法でRT

領域に薬剤耐性変異が検出されなかった患者検体と、ダイレクトシーケンスでRT領域に薬剤耐性が検出された治療患者検体を用い、臨床上的カットオフ値の決定を試みた。その結果からM184Vでは ΔCt 値8.5、その他の6薬剤耐性変異では ΔCt 値10をカットオフ値とした。耐性変異有の検体と無の検体では、 ΔCt 値に大きな差が見られた(図3)。未治療患者検体で、ダイレクトシーケンスでは検出されなかったが高感度法でY181Cが検出された検体が1例あった。この検体を高感度検査法で増幅した増幅産物をシーケンス解析した結果、高感度法による増幅産物にY181Cが認められた(図4)。本研究で開発した高感度薬剤耐性検査法はダイレクトシーケンスでは検出不可能な微量の薬剤耐性HIVを検出できる事が示された。

Primers for CRF01_AE

Mutation	FWD primer	Name of each primer	%	REV primer	Name of each primer	%	Probe
M41L	AE-RT-M41L Ver3(FWD)	M41L 1 1F	30	Com4BR	-	-	41-70 2p
		M41L 2 1F	18				
		M41L 3 1F	25				
		M41L 4 1F	27				
K65R	-	-	-	-	-	-	-
K70R	WD 5F(Subtype B primer)	-	-	min1F	-	70	41-70 2p
		-	-	mix2F	-	30	
K103N	6.2 mix(Subtype B primer)	HIV-B-103N 1 1F	40	Com4BR	-	-	3.1p(80%)+3.2p(20%)
		HIV-B-103N 4.12F	12				
		HIV-B-103N 0 4F	10				
		HIV-B-103N 1 9F	27				
		HIV-B-103N T 10F	11				
Y181C	AE-RT-181C Ver1F	Y181C 1F	55	181-190.1 4R	-	-	1.1p(20%)+5.2p(80%)
		Y181C 2F	15				
		Y181C 3F	30				
		184V 1.1 1F	15				
M184V	AE-RT-184V Ver12F	184V 1.2 2F	21	181-190.1 4R	-	-	1.1p(20%)+5.2p(80%)
		184V 1.2 3F	10				
		184V 4F	35				
		184V 5F	19				
T215Y	Com2F	-	-	AE-215Y Ver7R	-	80	3.1p(80%)+3.2p(20%)
T215F	Com2F	-	-	T215F mix(Subtype B primer)	-	40	3.1p(80%)+3.2p(20%)

図1

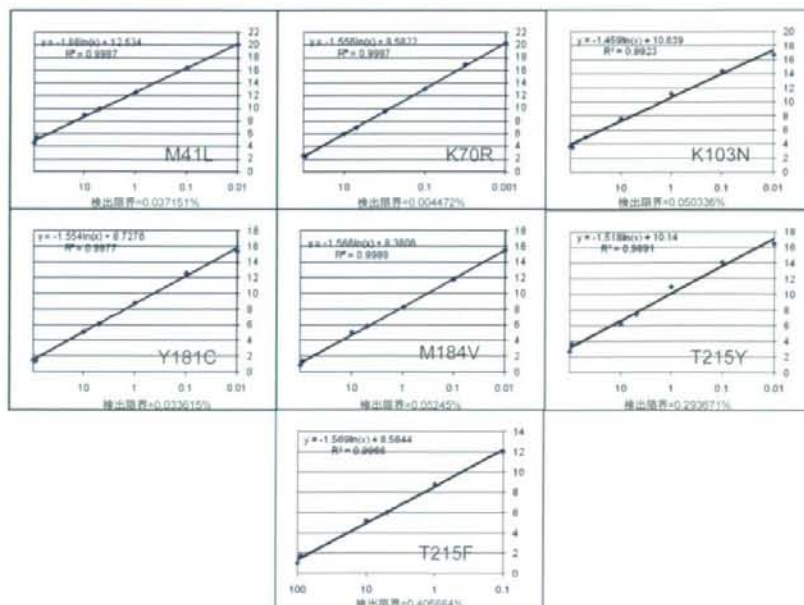


図2

D. 考察

今回確立した高感度薬剤耐性検査法は、CRF01_AEのM41L、K70R、K103N、Y181C、M184V、T215F/Yの7変異を、サンプル中に1%以下の含有量でも検出可能であった。従来のダイレクトシーケンス法では血中に20%以下で存在する耐性HIVは検出困難とされていることから、高感度薬剤耐性検査法は、より正確に薬剤耐性検査を行う上で有効である事が示された。

E. 結論

CRF01_AEを検査対象とした高感度薬剤耐性検査法をCRF01_AEのM41L、K70R、K103N、Y181C、Y184V、T215F/Yの7変異に対して構築した。

F. 研究危険情報

該当事項なし

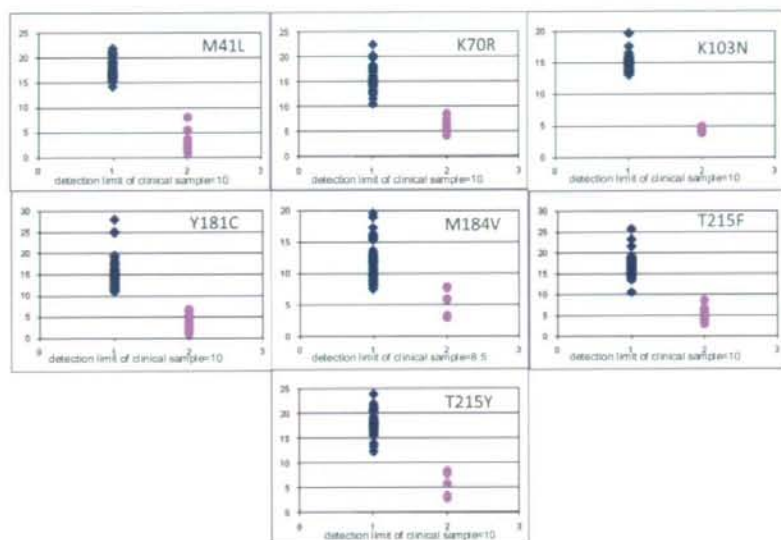


図3

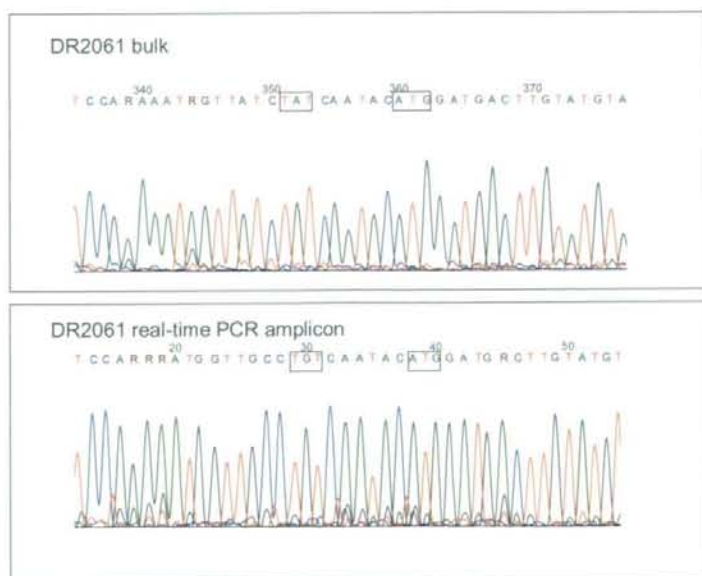


図4

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Deforche K, Camacho RJ, Grossman Z, Soares MA, Van Laethem K, Katzenstein DA, Harrigan PR, Kantor R, Shafer R, Vandamme AM, non-B Workgroup.: Bayesian network analyses of resistance pathways against efavirenz and nevirapine. *AIDS*. 22:2107-15, 2008
2. Furuya K, Omura M, Kudo S, Sugiura W, Azuma H.: Recognition profiles of microsporidian *Encephalitozoon cuniculi* polar tube protein 1 with human immunoglobulin M antibodies. *Parasite Immunol. Jan*;30(1):13-21, 2008
3. S Yoshida, H Gatanaga, T Itoh, M Fujino, M Kondo, K Sadamasu, T Kaneda, F Gejyo, T Shirasaka, H Mori, M Ueda, N Takata, R Minami, W Suigura and the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network.: Prevalence of drug resistance associated mutations in newly diagnosed HIV/AIDS patients in Japan from 2003-2007. *Antiviral Therapy*. 13(3):A162, 2008
4. Okuma K, Tanaka R, Ogura T, Ito M, Kumakura S, Yanaka M, Nishizawa M, Sugiura W, Yamamoto N, Tanaka Y.: Interleukin-4-Transgenic hu-PBL-SCID Mice: A Model for the Screening of Antiviral Drugs and Immunotherapeutic Agents against X4 HIV-1 Viruses. *J Infect Dis*. 197:134-41, 2008
5. Rajintha M Bandaranayake, Moses Prabu-Jeyabalan, Junko Kakizawa, Wataru Sugiura, and Celia Schiffer. :Structural Analysis of Human Immunodeficiency Virus Type 1 CRF01_AE Protease in Complex with the Subtype p1-p6. *Journal of Virology*, 82(13),2008

2. 学会発表

1. S Yoshida, H Gatanaga, T Itoh, M Fujino, M Kondo, K Sadamasu, T Kaneda, F Gejyo, T Shirasaka, H Mori, M Ueda, N Takata, R Minami, W Suigura and the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network.: Prevalence of drug resistance associated mutations in newly diagnosed HIV/AIDS patients in Japan from 2003-2007. XVII International HIV Drug Resistance Workshop. Jun. 10-14, 2008, Sitges, Spain.
2. Rajintha Bandaranayake, M Prabu-Jeyabalan, J Kakizawa, W Sugiura and C Schiffer.: The Effect of Sequence Polymorphisms on CrF01_AE Protease Structure. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Feb.3-6,2008, Boston, USA.
3. 岩谷靖雅、吉居廣朗、武田 哲、杉浦 互: HIV-1 Vif 依存的な APOBEC3G のユビキチン化サイトの同定. 第56回日本ウイルス学会学術集会. 2008年10月26～28日,岡山
4. 宮崎菜穂子、松下修三、藤井 毅、岩本愛吉、杉

- 浦 互: 既治療患者における薬剤耐性 (多剤耐性) HIV の現状調査. 第22回日本エイズ学会学術集会. 2008年11月26～28日,大阪
5. 巽 正志、梅木優子、竹川菜穂、松田昌和、橋本修、西澤雅子、石古博昭、杉浦 互、山本直樹: 薬剤耐性ウイルスの感染性分子クローン軸にした Genotype と Phenotype をつなぐ実験解析系. 第22回日本エイズ学会学術集会. 2008年11月26～28日,大阪
6. 岩谷靖雅、吉居廣朗、武田 哲、杉浦 互: APOBEC3G の HIV-1 Vif に依存したユビキチン化サイトに関する研究. 第22回日本エイズ学会学術集会. 2008年11月26～28日,大阪
7. 柴田潤子、岩谷靖雅、任 鳳蓉、田中 博、杉浦 互: HIV-1 ゲノム RNA における poly (A) 付加部位に関する研究. 第22回日本エイズ学会学術集会. 2008年11月26～28日,大阪
8. 大出裕高、横山 勝、佐藤裕徳、伊部史朗、藤崎誠一郎、間宮均人、濱口元洋、杉浦 互、横幕能行: HIV-1 プロテアーゼにおける耐性変異 L89V の立体的影響. 第22回日本エイズ学会学術集会. 2008年11月26～28日,大阪
9. 椎野禎一郎、貞升健志、長島真美、杉浦 互: HIV-1 薬剤耐性変異の感染者集団における固定/消失時間の解析. 第22回日本エイズ学会学術集会. 2008年11月26～28日,大阪
10. 正岡崇志、梁明秀、巽 正志、杉浦 互、森下了、澤崎達也、山本直樹: 酵素活性を指標とした新規 HIV プロテアーゼ薬剤耐性検査法の開発. 第22回日本エイズ学会学術集会. 2008年11月26～28日,大阪
11. 星野忠次、辰巳絢子、篠原祐子、大出裕高、杉浦 互: コンピューターによる薬剤耐性 HIV-1 に対する薬効予測の試み. 第22回日本エイズ学会学術集会. 2008年11月26～28日,大阪
12. 横幕能行、大出裕高、間宮均人、濱口元洋、伊部史朗、藤崎誠一郎、藤崎菜穂子、金田次弘、杉浦 互: Enfuvirtide (T-20) +raltegravir (RAL) +darunavir (DRV) +etravirine(TMC125)+lamivudine (3TC) の多剤高度耐性 HIV-1 感染症に対する治療効果. 第22回日本エイズ学会学術集会. 2008年11月26～28日,大阪
13. 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、藤井 毅、岩本愛吉、藤野真之、仲宗根 正、巽 正志、椎野禎一郎、岡 慎一、林田庸純、服部純子、伊部史朗、藤崎誠一郎、金田次弘、濱口元洋、上田幹夫、大家正泰、田邊嘉也、渡辺香奈子、渡邊 大、白阪琢磨、栗原 健、森 治代、小島洋子、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: 2003-2007年の新規 HIV-1 感染者における薬剤耐性頻度の動向. 第22回日本エイズ学会学術集会. 2008年11月26～28日,大阪