

200932006A

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 平成21年度総括・分担研究報告書

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

(独)国立病院機構
名古屋医療センター

平成22(2010)年3月

平成21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21年度 総括・分担研究報告書－

研究代表者 杉浦 亙

平成22(2010)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	(独)国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター感染・免疫研究部	部長
栞原 健	研究分担者	(独)国立病院機構南京都病院 薬剤科	薬剤科長
小池 隆夫	研究分担者	北海道大学大学院医学研究科内科学講座・第二内科	教授
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	科長
南 留美	研究分担者	(独)国立病院機構九州医療センター 免疫感染症科	医師
西澤 雅子	研究分担者	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	研究官
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
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
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
加藤 真吾	研究分担者	慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学教室	専任講師
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	講師
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
松下 修三	研究分担者	熊本大学エイズ学研究センター	教授
瀧永 博之	研究分担者	国立国際医療センター戸山病院エイズ治療・研究開発センター	治療開発室長
福武 勝幸	研究分担者	東京医科大学医学部 臨床検査医学講座	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
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
田邊 嘉也	研究分担者	新潟大学医歯学総合病院	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
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	内科医長
太田 康男	研究分担者	帝京大学医学部 内科学講座	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	教授
上田 幹夫	研究分担者	石川県立中央病院 血液内科	診療部長
内田 和江	研究分担者	埼玉県衛生研究所	専門研究員
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
堀 成美	研究分担者	聖路加看護大学	助教

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及びその対策に関する研究 2

研究代表者 杉浦 互 (独)国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター感染・免疫研究部 部長

研究分担者 石ヶ坪良明¹, 伊藤 俊広², 上田 幹夫³, 内田 和江⁴, 太田 康男⁵, 加藤 真吾⁶,
 潟永 博之⁷, 木村 昭郎⁸, 栗原 健⁹, 小池 隆夫¹⁰, 近藤真規子¹¹, 貞升 健志¹²,
 佐藤 武幸¹³, 白阪 琢磨¹⁴, 巽 正志¹⁵, 健山 正男¹⁶, 田邊 嘉也¹⁷, 仲宗根 正¹⁸,
 西澤 雅子¹⁹, 福武 勝幸²⁰, 藤井 毅²¹, 堀 成美²², 松下 修三²³, 南 留美²⁴,
 森 治代²⁵

¹横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科 教授

² (独)国立病院機構仙台医療センター血液内科 内科医長

³石川県立中央病院血液内科 診療部長

⁴埼玉県衛生研究所 専門研究員

⁵帝京大学医学部内科学講座 教授

⁶慶應義塾大学医学部微生物学免疫学教室 専任講師

⁷国立国際医療センター戸山病院エイズ治療・研究開発センター 治療開発室長

⁸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 教授

⁹ (独)国立病院機構南京都病院薬剤科 薬剤科長

¹⁰北海道大学大学院医学研究科内科学講座・第二内科 教授

¹¹神奈川県衛生研究所微生物部 主任研究員

¹²東京都健康安全研究センター微生物部 科長

¹³千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部 准教授

¹⁴ (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

¹⁵国立感染症研究所エイズ研究センター第2室 室長

¹⁶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

¹⁷新潟大学医歯学総合病院 助教

¹⁸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

¹⁹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 研究官

²⁰東京医科大学医学部臨床検査医学講座 教授

²¹東京大学医科学研究所先端医療研究センター 講師

²²聖路加看護大学 助教

²³熊本大学エイズ学研究センター 教授

²⁴ (独)国立病院機構九州医療センター免疫感染症科 医師

²⁵大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課 主任研究員

分担研究報告書

薬剤耐性HIV発生機序に関する研究

- ～2009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～ 10
- 研究分担者 杉浦 互 (独)国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター感染・免疫研究部 部長
- 研究協力者 服部 純子¹, 重見 麗², 保坂 真澄², 岡崎 玲子²
- ¹ (独)国立病院機構名古屋医療センター リサーチレジデント
- ² (独)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

抗HIV薬剤血中濃度モニタリング 14

- 研究分担者 栗原 健 (独)国立病院機構南京都病院薬剤科 薬剤科長
- 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)国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科
- ⁵ (独)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

北海道ブロックにおける薬剤耐性HIVの調査研究 22

- 研究分担者 小池 隆夫 北海道大学大学院医学研究科内科学講座・第二内科 教授
- 研究協力者 千葉 仁志¹, 吉田 繁²
- ¹北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野 教授
- ²北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野 助教

東京および近郊における薬剤耐性HIVの調査研究

- ～南新宿検査・相談室等のHIV検査陽性例のHIV-1薬剤耐性遺伝子の解析(2009年)～ 24
- 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 科長
- 研究協力者 長島 真美, 高野 智香, 新開 敬行, 保坂 三継, 甲斐 明美
東京都健康安全研究センター

九州沖縄ブロックにおける薬剤耐性HIVの調査研究 28

- 研究分担者 南 留美 (独)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 (独)国立病院機構九州医療センター感染対策室長

高感度薬剤耐性HIV検査法を用いた微小集族薬剤耐性HIVの検出と存在比率に関する研究

- ～定量PCRを応用した高感度薬剤耐性検査法の開発～ 32
- 研究分担者 西澤 雅子 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 研究官

神奈川県における薬剤耐性HIVの調査研究

～神奈川県における薬剤耐性HIV-1発生動向把握調査研究(2009年)～	36
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 , 山中晃 ⁴ , 佐野貴子 ⁵ , 今井光信 ⁵
	¹ 横横浜市立市民病院
	² 厚木市立病院
	³ しらかば診療所
	⁴ 新宿東口クリニック
	⁵ 神奈川県衛生研究所

本邦感染者由来薬剤耐性ウイルス感染性分子クローンパネル整備

～薬剤耐性ウイ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～	40
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第2室 室長

横浜および近郊における薬剤耐性HIVの調査研究

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

血中、唾液、毛髪中の抗HIV薬定量

～PCR-MS法を用いたHIV感染者血漿中の薬剤耐性微小集団の定量～	50
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

多剤耐性HIVの調査研究

研究分担者	藤井毅 東京大学医科学研究所先端医療研究センター 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

研究分担者	白阪琢磨 (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
研究協力者	渡邊大 ¹ , 上平朝子 ² , 山本信夫 ³ , 新田幸一 ³ , 管尾龍彦 ³ , 佐子肇 ³ , 常松裕子 ³ , 溝上泰司 ³ , 松永加奈江 ³ , 真能正幸 ³ , 吉野宗宏 ⁴
	¹ 大阪医療センターHIV感染制御研究室
	² 大阪医療センター感染症内科
	³ 大阪医療センター臨床検査科
	⁴ 大阪医療センター薬剤科

多剤耐性HIV治療の最適化研究

研究分担者	松下修三 熊本大学エイズ学研究センター 教授
-------	------------------------

ACCにおける薬剤耐性HIVの調査研究	70
研究分担者 潟永 博之 国立国際医療センター戸山病院エイズ治療・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	
東京医大における薬剤耐性HIVの調査研究	74
～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とその改善～	74
研究分担者 福武 勝幸 東京医科大学医学部臨床検査医学講座 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	
大阪府および近郊における薬剤耐性HIVの調査研究	78
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	
沖縄における薬剤耐性HIVの調査研究	82
～平成21年度沖縄県における薬剤耐性HIV-1 調査体制確立のための研究～	82
研究分担者 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 仲村 秀太 ¹ , 田里 大輔 ¹ , 日比谷健司 ¹ , 前城 達次 ¹ , 原永 修作 ¹ , 比嘉 太 ¹ , 藤田 次郎 ¹ , 木佐貫京子 ² , 山根 誠久 ² , 宮城 京子 ³ ¹ 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 ² 琉球大学大学院医学研究科感染症制御学講座検査部 ³ 琉球大学大学院医学研究科感染症制御学講座看護部	
関東甲信越ブロックにおける薬剤耐性HIVの調査研究	86
～新潟県および隣接地域における薬剤耐性発生の状況～	86
研究分担者 田邊 嘉也 新潟大学医歯学総合病院 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感染医学講座	
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	92
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第1研究グループ 主任研究官	
研究協力者 阪井 弘治, 武田 哲 国立感染症研究所エイズ研究センター	
東北ブロックにおける薬剤耐性HIVの調査研究	94
研究分担者 伊藤 俊広 (独)国立病院機構仙台医療センター血液内科 内科医長	
研究協力者 佐々木 悟, 葛西 淳 (独)国立病院機構仙台医療センター臨床検査技師	

首都圏における薬剤耐性HIVの調査研究

- ～帝京大学医学部附属病院における新規HIV症例の薬剤耐性の解析～ 98
研究分担者 太田 康男 帝京大学医学部内科学講座 教授
研究協力者 古賀 一郎 帝京大学医学部内科学講座 助教

中国四国ブロックにおける薬剤耐性HIVの調査研究

- ～広島大学病院で検出された抗HIV薬剤耐性遺伝子変異の種類と特徴～ 102
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 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同エイズ医療対策室

北陸ブロックにおける薬剤耐性HIVの調査研究 106

- 研究分担者 上田 幹夫 石川県立中央病院血液内科 診療部長

首都圏近郊における薬剤耐性HIVの調査研究 108

- 研究分担者 内田 和江 埼玉県衛生研究所 専門研究員
研究協力者 原 孝¹, 増子 京子², 人見 重美³, 今井 一穂⁴, 田中 伸昌⁵, 浅川 洋美⁶,
畔上 由佳⁷
¹茨城県衛生研究所遺伝子科学部
²茨城県衛生研究所微生物部
³筑波大学大学院人間総合科学研究科
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山梨県衛生公害研究所微生物部
⁷長野県環境保全研究所保健衛生部

千葉県および近郊における薬剤耐性HIVの検査研究 112

- 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

分子疫学情報の予防施策への還元

- ～国内女性におけるHIV感染症のモニタリング・疫学的評価・予防施策提言のための検討～ 116
研究分担者 堀 成美 聖路加看護大学 助教

研究成果の刊行に関する一覧 123

「多剤耐性HIVの調査研究」にご協力いただいた施設及び先生方 (敬称略)

- 市立小樽病院 (林 敏昭)
(独)国立病院機構北海道がんセンター
(黒澤光俊)
札幌医科大学附属病院
(石田禎夫、安井 寛、國本雄介)
市立札幌病院 (滝沢慶彦)
北海道大学病院 (吉田 繁、小池隆夫)
(独)国立病院機構札幌南病院 (網島 優)
市立旭川病院 (三宅高義)
(独)国立病院機構道北病院 (藤兼俊明)
JA北海道厚生連帯広厚生病院 (小林 一)
総合病院釧路赤十字病院 (西川哲裕)
釧路労災病院 (宮城島拓人)
市立釧路総合病院 (高橋文彦)
北見赤十字病院 (吉田茂夫)
青森県立中央病院 (久保恒明)
八戸市立市民病院 (前田俊一)
弘前大学医学部附属病院 (玉井佳子)
(独)国立病院機構盛岡病院 (佐藤正男)
(独)国立病院機構岩手病院 (千田圭三)
東北大学病院 (芦野有悟)
(独)国立病院機構西多賀病院 (三浦 明)
(独)国立病院機構仙台医療センター (伊藤俊広)
宮城県立循環器・呼吸器病センター (麻生 昇)
秋田赤十字病院 (三浦一樹)
秋田大学医学部附属病院 (斉藤宏文)
大館市立総合病院 (高橋義博)
山形大学医学部附属病院 (田嶋克史)
鶴岡市立荘内病院 (小池千里)
地方独立行政法人山形県酒田市病院機構
日本海総合病院 (齊藤宗一)
公立大学法人福島県立医科大学附属病院
(小川一英)
公立岩瀬病院 (大谷 弘)
財団法人湯浅報恩会寿泉堂総合病 (鴻野 浩)
財団法人竹田総合病院 (森川恒基)
(独)労働者健康福祉機構福島労災病院
(白石佳久)
社団医療法人呉羽会呉羽総合病院 (窪田幸男)
南相馬市立総合病院 (金澤幸夫)
総合病院土浦協同病院 (鴨下昌晴)
(独)国立病院機構霞ヶ浦医療センター
(額賀光太郎)
筑波大学附属病院 (人見重美)
茨城西南医療センター病院 (松村 壮)
水戸赤十字病院 (小原克之)
- (独)国立病院機構茨城東病院 (斉藤武文)
(独)国立病院機構栃木病院 (中山成一)
栃木県立岡本台病院 (富山三雄)
芳賀赤十字病院 (外島正樹)
自治医科大学附属病院 (外島正樹)
群馬大学医学部附属病院 (内海英貴)
(独)国立病院機構東埼玉病院 (堀場昌英)
埼玉医科大学病院 (山口敏行)
防衛医科大学校病院 (相澤雄介)
(独)国立病院機構千葉東病院 (佐々木結花)
国保直営総合病院君津中央病院 (畦元亮作)
東京大学医科学研究所附属病院
(岩本愛吉、藤井 毅、宮崎菜穂子)
順天堂大学医学部附属順天堂医院 (齐田瑞恵)
東京大学医学部附属病院
(畠山修司、北沢貴利、今井陽一)
都立駒込病院
(味澤 篤、堀 成美、佐野俊彦)
財団法人東京都保健医療公社東部地域病院
(浅野正直)
東京都立墨東病院 (大西健児、相澤佳子)
東邦大学医療センター大森病院 (吉澤定子)
財団法人東京都保健医療公社荏原病院
(角田隆文)
都立広尾病院 (渋谷泰寛)
(独)国立病院機構東京医療センター (青木泰子)
東京医科大学病院 (山元泰之、福武勝幸)
慶應義塾大学病院 (長谷川直樹、小谷 宙)
東京女子医科大学病院 (相野田祐介)
しらかば診療所 (井戸田一郎)
東口クリニック (山中 晃、金子 恵)
医療法人財団荻窪病院
(花房秀次、木内 英、小島賢一)
都立大塚病院 (石田留美)
帝京大学医学部附属病院 (古賀一郎)
杏林大学病院 (河合 伸)
都立府中病院 (藤田 明)
財団法人東京都保健医療公社
多摩北部医療センター (村井善郎)
国家公務員共済組合連合会立川病院 (菊池正夫)
町田市民病院 (佐伯 潤)
(独)国立病院機構東京病院 (永井英明)
川崎市立川崎病院 (中島由紀子、坂本光男)
聖マリアンナ医科大学病院
(加野さやか、山下敦己、三浦偉久男)
北里大学病院
(和田達彦、東野俊洋、石川 章)

横浜市立みなと赤十字病院（萩山裕之）
横浜市立大学附属市民総合医療センター
（大野 滋）
神奈川県立汐見台病院（豊田 茂）
横浜市立大学附属病院
（石ヶ坪良明、上田敦久）
(独)国立病院機構横浜医療センター
厚木市立病院（岩室紳也）
秦野赤十字病院（藤井信一郎）
神奈川県立足柄上病院（加藤佳央）
東海大学医学部附属病院（福田竜基）
長岡赤十字病院（西堀武明）
新潟県立中央病院（太田求磨）
新潟市民病院（塚田弘樹）
新潟大学医学部附属病院
（田邊嘉也、茂呂 寛、川口玲）
新潟県立新発田病院（関 義信）
都留市立病院（鈴木正史）
長野赤十字病院（増渕 雄）
長野県立須坂病院（齊藤 博）
長野県厚生農業協同組合連合会
佐久総合病院（鄭 真徳）
信州大学医学部附属病院（牛木淳人）
諏訪赤十字病院（蜂谷 勤）
(独)国立病院機構医王病院（大野一郎）
石川県立中央病院（上田幹夫、山田三枝子）
(独)国立病院機構石川病院（関 雅博）
国民健康保険小松市民病院
公立能登総合病院（水上徳博）
福井大学医学部附属病院（岩崎博道）
福井県立病院（森永浩次）
(独)国立病院機構福井病院（井上 仁）
岐阜大学医学部附属病院（鶴見寿、石原正志）
木沢記念病院（石原 哲）
高山赤十字病院（浮田雅人）
沼津市立病院（吉田康秀）
順天堂大学医学部附属静岡病院（小池道明）
(独)国立病院機構静岡医療センター（小嶋俊一）
富士宮市立病院（米村克彦）
静岡赤十字病院（本多正典）
静岡県立こども病院（高嶋能文）
静岡市立清水病院
焼津市立総合病院（飛田 規）
市立島田市民病院（中坊幸晴）
社会福祉法人聖隷福祉事業団
総合病院聖隷浜松病院（大谷知穂）
県西部浜松医療センター（矢野邦夫）
社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院
聖隷三方原病院（志智大介）

共立湖西総合病院（菊池 献）
磐田市立総合病院（飛田 規）
豊橋市民病院（山本景三）
岡崎市民病院（鈴木久三）
(独)国立病院機構名古屋医療センター
（横幕能行）
名古屋市立大学病院（野尻俊輔）
藤田保健衛生大学病院（吉田俊治）
愛知医科大学病院（三原英嗣）
愛知県立循環器呼吸器病センター（石黒さとみ）
三重県立総合医療センター
（森 尚義、谷口晴記）
(独)国立病院機構三重中央医療センター
（稲吉隆行）
三重大学医学部附属病院（松本剛史）
滋賀医科大学附属病院
（小泉祐介、南口仁志、木藤克之）
京都府立医科大学附属病院（藤田直久）
京都第一赤十字病院（大野聖子）
京都大学医学部附属病院（高折晃史）
洛西ニュータウン病院（上田良弘）
(独)国立病院機構舞鶴医療センター
公立南丹病院（岡本昭夫）
大阪市立総合医療センター
（後藤哲志、塩見正司、中村匡宏）
(独)国立病院機構大阪医療センター
（渡邊 大、白阪琢磨、上平朝子）
大阪市立大学医学部附属病院
(独)国立病院機構刀根山病院（中 宣敬）
大阪大学医学部附属病院（嶋 良仁）
近畿大学医学部附属病院（前田裕弘）
(独)国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
（露口一成）
りんくう総合医療センター市立泉佐野病院
（玉置俊治）
神戸大学医学部附属病院（岩田健太郎）
(独)国立病院機構神戸医療センター（堀啓一郎）
兵庫県立尼崎病院（内田三千彦）
兵庫医科大学病院
（日笠聡、澤田暁宏、徳川多津子）
公立豊岡病院組合立豊岡病院（坪井豊志）
(独)国立病院機構姫路医療センター（望月吉郎）
和歌山県立医科大学附属病院（園木孝志）
鳥取県立中央病院（田中孝幸）
島根大学医学部附属病院（井上政弥）
島根県立中央病院（若山聡雄）
岡山大学病院（草野展周）
(独)国立病院機構岡山医療センター（朝倉昇司）
岡山労災病院（矢野朋文）

川崎医科大学附属病院（和田秀穂）
津山中央病院（近藤祥代）
財団法人倉敷中央病院（石田 直）
(独)国立病院機構福山医療センター（坂田達朗）
広島市立広島市民病院（野田昌昭）
広島県立広島病院（竹内啓祐）
広島大学病院（鍵浦文子、高田 昇）
(独)国立病院機構呉医療センター（新美宣正）
(独)国立病院機構関門医療センター（佐藤 穰）
(独)国立病院機構山口宇部医療センター
（村上一生）
徳島大学病院（尾崎修治）
香川県立中央病院（川上公宏）
香川大学医学部附属病院（窪田良次）
愛媛県立中央病院（中西徳彦）
松山赤十字病院（藤崎智明）
松山記念病院（佐伯真穂）
(独)国立病院機構愛媛病院（松田俊二）
愛媛大学医学部附属病院（高田清式）
愛媛県立新居浜病院（田村達司郎）
西条中央病院（高田泰治）
村上記念病院（高岡洋子）
市立八幡浜総合病院（菊池和幸）
(独)国立病院機構高知病院（岩原義人）
高知大学医学部附属病院（武内世生、小松直樹）
高知県立安芸病院（安藤 徹）
高知県立幡多けんみん病院（川村昌史）
(独)国立病院機構九州医療センター
（南 留美、山本政弘、高濱宗一郎）
九州大学病院（村田昌之、林 純、古庄憲浩）
福岡大学病院（高田 徹）
佐賀県立病院好生館（富永正樹）
佐賀大学医学部附属病院（青木洋介）
長崎大学医学部・歯学部附属病院
（有吉紅也、松木啓）
(独)国立病院機構長崎医療センター
（吉田真一郎）
佐世保市立総合病院（森田幸美）
(独)国立病院機構熊本医療センター（長倉祥一）
熊本大学医学部附属病院
（宮川寿一、満屋裕明、松下修三）
熊本市立熊本市市民病院（津田弘之）
(独)国立病院機構大分医療センター（仲間 薫）
(独)国立病院機構別府医療センター
（末永康夫）
(独)国立病院機構西別府病院（菊池 博）
大分大学医学部附属病院（平松和史）
宮崎県立宮崎病院（菊池郁夫）

鹿児島大学病院（古川良尚）
(独)国立病院機構鹿児島医療センター
（大塚真紀）
県民健康プラザ鹿屋医療センター
（日高史郎）
鹿児島県立大島病院（有村仁志）
出水総合医療センター（吉井 博）
沖縄県立南部医療センター・
こども医療センター（嘉数光一郎）
琉球大学医学部附属病院（健山正男、藤田次郎）
沖縄県立中部病院（椎木創一）

I. 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

(独) 国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター感染・免疫研究部 部長

研究分担者

石ヶ坪良明¹、伊藤 俊広²、上田 幹夫³、内田 和江⁴、太田 康男⁵、加藤 真吾⁶、渦永 博之⁷、木村 昭郎⁸、榎原 健⁹、小池 隆夫¹⁰、近藤真規子¹¹、貞升 健志¹²、佐藤 武幸¹³、白阪 琢磨¹⁴、巽 正志¹⁵、健山 正男¹⁶、田邊 嘉也¹⁷、仲宗根 正¹⁸、西澤 雅子¹⁹、福武 勝幸²⁰、藤井 毅²¹、堀 成美²²、松下 修三²³、南 留美²⁴、森 治代²⁵

¹横浜市立大学医学部 教授

²(独) 国立病院機構仙台医療センター 血液内科 医長

³石川県立中央病院 血液病治療部 部長

⁴埼玉県衛生研究所 専門研究員 ⁵帝京大学医学部内科学講座 教授

⁶慶應義塾大学医学部微生物免疫学教室 助教

⁷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

⁸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

⁹(独) 国立病院機構南京都病院 薬剤科科長

¹⁰北海道大学大学院医学研究科病態制御学講座 教授

¹¹神奈川県衛生研究所 微生物部 主任研究員

¹²東京都健康安全研究センター微生物部 副参事

¹³千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部 准教授

¹⁴(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

¹⁵国立感染症研究所 エイズ研究センター 第2室 室長

¹⁶琉球大学大学院医学研究科感染病態制御学講座 准教授

¹⁷新潟大学医歯学総合病院 第2内科 助教

¹⁸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

¹⁹同 第2研究グループ研究官 ²⁰東京医科大学医学部臨床検査医学科 教授

²¹東京大学医科学研究所先端医療研究センター 助教

²²聖路加看護大学 助教 ²³熊本大学エイズ学研究センター病態制御分野 教授

²⁴(独) 国立病院機構九州医療センター感染症対策室 医師

²⁵大阪府立公衆衛生研究所ウイルス科 主任研究員

研究協力者：巻頭の一覧参照

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。しかしその一方では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っており、その頻度は新規診断症例の10～15%に達するとされている。我が国でも平成15年から17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。平成21年は新規感染症例390例を捕捉し、29例(7.4%)薬剤耐性変異を認めた(中間集計)。新薬の使用状況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1.6%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。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、これらの方法を使用すると、耐性変異を有する症例数が約1.5倍に増加する事が明らかになった(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10507件のHPへのアクセスがあり、また408件の血中濃度測定検査が行われた。(5) 予防施策への還元:調査で捕捉率が低い女性症例の調査について予防施策と絡めて検討を行った。

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5項目の研究に取り組む(図1)。

(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。

(5)予防施策への還元

研究成果の薬剤耐性HIV発生予防策に結び付けていくために必要な研究である。薬剤耐性HIVの増加を抑制するために必要な対応および完成した調査体制の今後の活動方針について明らかにすることを目標とする。

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す。研究協力は研究分担者の推薦・紹介を通じて募っていく。また本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(PR)と逆転写酵素(RT)領域に加えて、新薬の標的であるインテグラーゼ(IN)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20年～21年にかけて新たに承認された新薬、インテグラーゼ阻害剤(INI)ラルテグラビル、プロテアーゼ阻害剤(PI)ダルナビル、非核酸系RT阻害剤(NNRTI)エトラビリンそしてCCR5阻害剤マラビロックの使用状況に関する調査を実施した。調査協力依頼については研究班の紹介のために開設したHP(<http://www.hiv-resistance.jp/>)にも掲載する。

(2)薬剤耐性HIV発生機序の解析研究

薬剤耐性HIVの伝播の背景を探るために、収集した症例情報(国籍、性別、感染経路、ウイルスサブタイプ、BEDアッセイの結果)を元に統計学的解析を行う。平成20年度までに開発し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(定量PCR法あるいはLC/MS法)を用いて平成20年度に新規にHIV/AIDSと診断された症例の解析を行う。通常の薬剤耐性検査(通常法)、定量PCR法とLC/MS法の三法による結果を比較し、検査法の精度と潜在する薬剤耐性HIVを検出する意義について

検討する。

(3)薬剤耐性検査の質的管理

平成20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ン3サンプル程度を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。その結果を元に平成20年度より検討して来たPR、RT、IN領域の遺伝子配列解析の研究班推奨基準測定法の決定を行う。

(4)薬剤血中濃度測定研究

HP(<http://www.psj.com/>)を介しての検査受付と情報発信を行う。さらに平成20年以降に承認された新規抗HIV薬剤の血中濃度測定法の開発と検査体制の確立を行う。その他至適治療実践のための血中濃度測定に関する臨床研究を実施する。

(5)予防施策への還元

当初調査を始めた時点ではさほど顕著ではなかったが、調査が継続されデータが累積されるにつれて、研究班の調査集団においては動向委員会の報告と比して「外国人」と「女性」の捕捉率が低い事実が明らかになって来た。これを是正し、より正確な状況把握を実現するために、本年度は特に女性の捕捉率を上げるためにはどの様な調査が求められているかの文獻的調査を行った。

(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3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21年は新規感染症例390例を捕捉し、そのうち29例(7.4%)の薬剤耐性症例が同定された(中間集計)。薬剤クラス別内訳は核酸系RT阻害剤(NRTI)：27例(6.9%)、NNRTI：11例(2.8%)、PI：15例(3.8%)、INI:0例(0%)であった(図2)。新規薬剤の使用状況に関しては全国377施設を対象に郵送アンケートによる調査を実施し203施設7692症例について回答を得た。その結果5474症例が現在HAARTを受けており、そのうち260症例に新規薬剤が使用されていることが明らかになった。新薬使用理由としては副作用による事例が114症例と最も多く、次いで薬剤耐性による効果不良が85症例であった。従って $85 \div 5474 = 1.6\%$ が薬剤耐性症例であることが明らかになった。この値は平成20年度に行った治療患者における薬剤耐性HIV調査結果1.9%未満と合致するものであった。

(2)薬剤耐性HIV発生機序の解析研究

集積した調査情報より本邦における薬剤耐性HIV伝播の背景について解析を行った。その結果、薬剤耐性HIVの伝播はサブタイプB感染症例に有意に多い事が明らかになった($p < 0.01$)。個別の耐性変異を見ていくとNRTI耐性変異T215X, M184V/I, NNRTI耐性変異K103N, PI耐性変異M46I/Lは毎年継続的に検出されており、流行する薬剤耐性株として既に定着していると推測される。

潜在する薬剤耐性ウイルスの検出法の確立とその意義を検討するために、名古屋医療センターで平成20年に新規にHIV/AIDSと診断された症例105例について、通常法、定量PCR法、LC/MS法の3法間の比較を行った。その結果、定量PCR法では4例(K65R:1例、K70R:1例、K103N:1例、T215X:1例)、LC/MS法では11例(K103N:1例、M184V:2例、T215X:7例、PR L90M:1例)通常法で検出できなかった薬剤耐性変異を同定した(下線は当該手法のみで実施)。反対に通常法のみで確認された変異は無かった(図3)。

(3)薬剤耐性検査の質的管理

研究班実用構成サンプルとして作成した感染性クロン3検体を先ず、主要な薬剤耐性検査実施4機関(公的機関2か所、検査会社2か所)に送付して確認した(図4)。

(4)薬剤血中濃度測定研究

平成21年度11月までに10507件のHPへのアクセスがあり、パスワード取得者は189名になった。また平成21年度は408件の検査が行われた(図5)。平成20年に新たに承認されたインテグラーゼ阻害剤ラルテグラビルについては平成21年12月から、新規NNRTIであるエトラピリンについては21年9月からそれぞれ測定体制が整い検査の受付を行っている。またエファビレンツの剤型がカプセルから錠剤に変更された事から、それに伴う血中濃度の動態の変化と有害事象について検討を行い、日本人における安全性を確認した。

(5)予防施策への還元

諸外国(米国、英国、インド)において過去に実施された女性を対象とした疫学調査、さらに我が国において過去に行われた疫学調査情報を収集・分析し、実施可能な調査について検討を行った。その結果i)既にある健診システムの利用、ii)性的に活発な若年女性の疫学調査、iii)医療機関を受診した感染ハイリスク層を対象とした調査、エイズ拠点病院を受診した女性症例の分子疫学的検討・調査、などが必要と考えられた。

D. 考察およびE. 結論

HAARTを受けている症例において選択・誘導された薬剤耐性HIVによる新たな感染が問題となっている。欧米諸国では新規HIV/AIDS症例の10~15%に薬剤耐性変異が報告されている。我が国では平成15年より新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性HIVの動向調査を実施しているが、その結果、平成15年:4.9%、16年:5.5%、17年:6.4%、18年:6.6%、19年:9.1%、20:21年:年と6年間で薬剤耐性HIVが観察される頻度がほぼ倍増している。薬剤耐性変異には毎年一定の頻度で継続的に検出されるものがあり、このような耐性HIV株は既に流行株の一つとして定着したと考えられる。流行株として定着したと推測される変異M184Vは3TC/FTCに、K103Nはエファビレンツに対して高度耐性を呈する事から、初回治療前に薬剤耐性検査を実施してその有無を判定することは重要である。さらに、高感度薬剤耐性変異検出法ではM184VとK103Nともに微少集族中に潜在している症例が同定されることから、流行株としての定着が疑われる耐性変異に関しては高感度法の適応についても今後その有効性を検討する必要がある。

薬剤耐性HIV伝播の背景因子についてはサブタイプB感染との有意の関連が見いだされたが、BEDアッセイの結果、国籍、感染経路等では差が認められず、薬剤耐性HIVによる伝播・感染が幅広く様々な感染経路で発生している事が推測された。注目すべきは、検出される耐性変異の種類がHAART初期に用いられた抗HIV薬剤に対するものが多く、現在使用されている新規薬剤に対する耐性変異は殆どない事である。治療症例における薬剤耐性の発生頻度が1.6%と低い我々の調査結果が示す様に、現在使用されている抗HIV薬剤は強力な抗HIV活性と薬剤耐性を獲得しにくい特性を有しており、今後治療症例における薬剤耐性症例の減少が新規診断症例における薬剤耐性にどのように影響するのか今後の動向が注目される。現在の調査での捕捉が低い、女性症例の調査体制を構築していることは一方で予防施策を実現する事と表裏一体であり、検討の結果たどり着いた結論、拠点病院の女性感染者の調査は次年度以降の課題としたい。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

各研究分担報告書および巻末の一覧を参照

H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

1. 特許取得

仲宗根 正

1. 国立感染症研究所発明委員会審査中：高速多クロン遺伝子解析法(仮称)
2. 特許出願中：高速多クロン遺伝子解析法(仮称)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

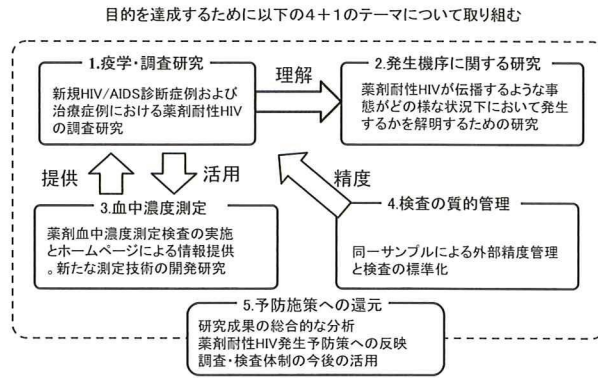
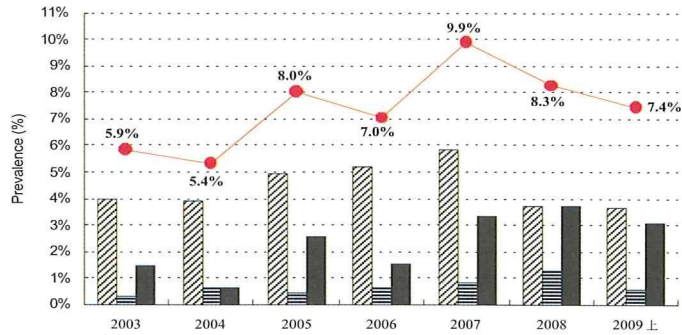


図1 研究実施体制

1.疫学・調査研究

新規HIV/AIDS診断症例調査—薬剤耐性の観察頻度



- 1.全国の主要都市をカバーする調査ネットワークは骨格が完成
- 2.新規診断症例に観察される耐性変異の頻度は高まりつつある。

図2 薬剤耐性の観察頻度

2.発生機序に関する研究

Direct sequencing、Q-PCR法、PCR-MS法の比較

対象：新規未治療患者症検体105症例中Q-PCRで対応可能なサブタイプB、AE
合計98症例

ID	Subtype	VL	direct Seq	Q-PCR	PCR-MS
			NRRT	変異	L98M
1411	B	3.10E+05	T215L	T215F(T215L)	T215L(97%), Y(3%)
1439	B	4.10E+05	T215S	T215F(T215L)	T215S(95%), L(2%)
1495	B	1.20E+05	T215S	T215F	T215S(98%), L(2%)
1719	B	6.90E+02	T215L	T215F(T215L)	T215L(81%), Y(13%)
1739	B	-	K103N	K103N	K103N(94%)
1475	B	6.80E+02	-	T215Y	T215I(98%)
1477	B	7.10E+04	-	T215F	T215L(21%)
1637	B	1.80E+06	-	K103N	K103N(58%)
1639	B	4.60E+04	-	T215F	T215L(77%), Y(5%)
1649	B	1.00E+04	-	T215F	T215L(93%), Y(6%)
1651	B	1.20E+03	-	T215F	T215Y(28%)
1725	B	2.20E+04	-	T215Y	T215Y(50%)
1727	B	1.90E+05	-	-	L98M(1%)
1393	AE	4.60E+05	V179I	T215Y	T215Y(2%)
1619	AE	1.60E+04	-	M184V	M184V(3%)
1659	AE	3.70E+04	-	M184V	M184V(4%)

サブタイプB 5症例については全
ての方法で同一の変異が検出さ
れた。
耐性症例の頻度=5/98=5.1%

通常のシーケンシングでは検出され
なかったが
Q-PCRで10例
(耐性頻度=5+10/98=15.3%)
PCR-MSでは11例
(耐性頻度=5+11/98=16.3%)
にminority population中の耐性変異
が検出された

Minority populationの耐性を考慮すると耐性症例の頻度は高くなる。
治療への影響は今後の検証課題である。

図3 対象症例

4.検査の質的管理

HIV薬剤耐性検査の標準化と外部精度管理

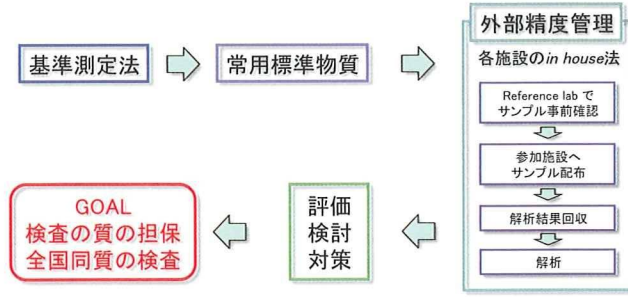


図4 薬剤耐性の観察頻度

3.血中濃度測定

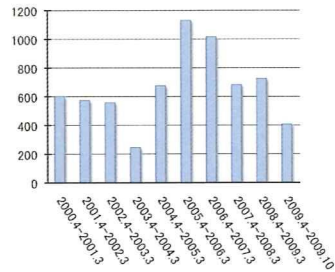
血中濃度測定

血中濃度測定件数の推移（総数）

平成19年:683
 平成20年:727
 平成21年:408

HPの運用状況（H21年11月16日現在）

HPアクセス数:10,507件
 パスワード取得者数:189名



新薬への対応状況

Darunavir (PI): H21年7月から測定受付開始
 Etravirine (NNRTI): H21年9月から測定受付開始
 Raltegravir (Integrase Inhibitor): H21年12月から測定受付開始
 抗HIV薬 一括同時アッセイ法: 検討中

図5 血中濃度測定

II. 分担研究報告書



研究要旨

薬剤耐性HIV発生機序に関する研究

～2009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 杉浦 亙

(独) 国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター感染・免疫研究部 部長

研究協力者 服部 純子¹、重見 麗²、保坂 真澄²、岡崎 玲子²

¹国立病院機構名古屋医療センター 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

2009年1月～12月の期間に名古屋医療センターにおいて100名のHIV-1感染者が新規診断された。この内91名の新規未治療患者に加え、他施設からの依頼検体について薬剤耐性検査を施行し、薬剤耐性HIV-1及びアミノ酸変異の頻度、HIV-1サブタイプの動向を把握することを目的として研究を行なった。その結果、12症例(13.3%)から薬剤耐性HIV-1が検出された。観察された変異はプロテアーゼ領域ではM46I、I85V、L90M、逆転写酵素領域ではT215E/D、K219Q/Rであった。サブタイプは、Bが86.7%、AEが5.6%、その他サブタイプC、CRF06_cpx、D、F、Gが1～2%という分布を示した。

A. 研究目的

本邦における薬剤耐性HIV-1の発生動向把握の一環として、東海地区における新規HIV感染症例を対象にHIVサブタイプ、薬剤耐性HIV-1及び薬剤耐性変異の出現頻度を調査することを目的とした。

B. 研究方法

2009年1月から12月の間に名古屋医療センターを受診し新規登録されたHIV-1感染症例を対象として以下の方法で薬剤耐性遺伝子検査を施行した。患者より採取したEDTA添加血液より分離した血漿200μlからウイルスRNAを抽出し、RT/nested-PCRによりHIV-1プロテアーゼ領域、逆転写酵素領域、インテグラーゼ領域を増幅した。得られた増幅産物の塩基配列をダイレクトシーケンスで決定し、薬剤耐性変異の有無を判定した。

同様の方法により *gag* p17領域及び *env* C2/V3領域の塩基配列についても解析し、*pol*領域と併せ、この3領域について系統樹解析を行いサブタイプの決定を行なった。

(倫理面への配慮)

担当医から患者に研究の説明を行い、文書により

同意が得られた患者についてのみ検査を行なった。

C. 研究結果

(1) 名古屋医療センターの依頼検体

名古屋医療センターにおいて100例のHIV-1感染症例が新規登録された。この内91例の未治療症例について薬剤耐性検査、サブタイピングを施行した。これら91症例の内訳は、男性が92.3% (84症例)、日本人が86.8% (79症例)と大部分を占めていた。感染経路は男性同性間の性接触による感染が61.5% (56症例)と最も高く、不明の2症例を除いて全例において性接触による感染であった。

解析可能だった90症例のサブタイプの分布については、サブタイプBが78症例 (86.7%)と最も多く、次いでAEが5症例、C、CRF06_cpxがそれぞれ2症例、D、F、Gがそれぞれ1症例観察された。

薬剤耐性HIV-1は12症例 (13.3%)から検出された。薬剤クラス別の内訳は、プロテアーゼ阻害剤耐性変異が8症例 (M46I/Lが6症例、I85Vが1症例、L90Mが1症例)、核酸系逆転写酵素阻害剤耐性変異が4症例 (T215E/Dが2症例、K219Q/Rが2症例)であり、非核酸系逆転写酵素阻害剤耐性変異は検出されなかった。また、多剤耐性変異を持つHIV-1の存