

200932006B

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 平成19-21年度総合研究報告書

# 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 互

(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19-21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19-21年度 総合研究報告書—

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

<sup>1</sup>横浜市立大学医学部 教授

<sup>2</sup> (独) 国立病院機構仙台医療センター 血液内科 医長

<sup>3</sup>石川県立中央病院 血液病治療部 部長

<sup>4</sup>埼玉県衛生研究所 専門研究員

<sup>5</sup>帝京大学医学部内科学講座 教授

<sup>6</sup>慶應義塾大学医学部微生物免疫学教室 助教

<sup>7</sup>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

<sup>8</sup>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

<sup>9</sup> (独) 国立病院機構南京都病院 薬剤科科長

<sup>10</sup>北海道大学大学院医学研究科病態制御学講座 教授

<sup>11</sup>神奈川県衛生研究所 微生物部 主任研究員

<sup>12</sup>東京都健康安全研究センター 微生物部 副参事

<sup>13</sup>千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部 准教授

<sup>14</sup> (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

<sup>15</sup>国立感染症研究所 エイズ研究センター 第2室 室長

<sup>16</sup>琉球大学大学院医学研究科感染病態制御学講座 准教授

<sup>17</sup>新潟大学医歯学総合病院 第2内科 助教

<sup>18</sup>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

<sup>19</sup>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

<sup>20</sup>東京医科大学医学部臨床検査医学科 教授

<sup>21</sup>東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 助教

<sup>22</sup>聖路加看護大学 助教

<sup>23</sup>熊本大学エイズ学研究センター 病態制御分野 教授

<sup>24</sup> (独) 国立病院機構九州医療センター 感染症対策室 医師

<sup>25</sup>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

## 分担研究報告書

### 薬剤耐性HIV発生機序に関する研究 ..... 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<sup>1</sup>、重見 麗<sup>2</sup>、保坂 真澄<sup>2</sup>、岡崎 玲子<sup>2</sup>

<sup>1</sup>財団法人エイズ予防財団 リサーチレジデント

<sup>2</sup>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 ..... 20

研究分担者 栗原 健 (独)国立病院機構東京都病院薬剤科 薬剤科長

研究協力者 高田 寛治<sup>1</sup>、杉岡 信幸<sup>1</sup>、芝田 信人<sup>2</sup>、加藤 真吾<sup>3</sup>、田中 理恵<sup>3</sup>、上平 朝子<sup>4</sup>、白阪 琢磨<sup>4</sup>、吉野 宗宏<sup>5</sup>、矢倉 裕輝<sup>5</sup>、平林 義弘<sup>6</sup>、照屋 勝治<sup>6</sup>、土屋 亮人<sup>6</sup>、林田 庸総<sup>6</sup>、小田 原隆<sup>7</sup>、味澤 篤<sup>8</sup>、今村 顕史<sup>8</sup>、牧江 俊雄<sup>9</sup>

<sup>1</sup>京都薬科大学薬物動態学教室

<sup>2</sup>同志社女子大学薬学部生物薬剤学教室

<sup>3</sup>慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室

<sup>4</sup>(独)国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科

<sup>5</sup>(独)国立病院機構大阪医療センター薬剤科

<sup>6</sup>国立国際医療センターエイズ治療研究開発センター

<sup>7</sup>東京大学医科学研究所感染免疫内科

<sup>8</sup>東京都立駒込病院感染症内科

<sup>9</sup>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 ..... 39

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

研究協力者 千葉 仁志<sup>1</sup>、吉田 繁<sup>2</sup>

<sup>1</sup>北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野 教授

<sup>2</sup>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(2005-2009)～ ..... 42

研究分担者 貞升 健志 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 ..... 46

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

研究協力者 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検査法を用いた微少集簇薬剤耐性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～ ..... 50

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2007-2009年（3年間のまとめ）～ ..... 56
- 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<sup>1</sup>, 立川夏夫<sup>1</sup>, 相楽裕子<sup>1</sup>, 岩室紳也<sup>2</sup>, 井戸田一朗<sup>3</sup>, 山中晃<sup>4</sup>,  
佐野貴子<sup>5</sup>, 今井光信<sup>5</sup>  
<sup>1</sup>横浜市立市民病院  
<sup>2</sup>厚木市立病院  
<sup>3</sup>しらかば診療所  
<sup>4</sup>新宿東口クリニック  
<sup>5</sup>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～ ..... 62
- 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 ..... 70

- 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～ ..... 74
- 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

- ～既治療患者に対するサーベイランス（多剤耐性）～ ..... 84
- 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 ..... 90

- 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<sup>1</sup>, 上平朝子<sup>2</sup>, 山本信夫<sup>3</sup>, 新田幸一<sup>3</sup>, 管尾龍彦<sup>3</sup>, 佐子肇<sup>3</sup>,  
常松裕子<sup>3</sup>, 溝上泰司<sup>3</sup>, 松永加奈江<sup>3</sup>, 真能正幸<sup>3</sup>, 吉野宗宏<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>大阪医療センターHIV感染制御研究室  
<sup>2</sup>大阪医療センター感染症内科  
<sup>3</sup>大阪医療センター臨床検査科  
<sup>4</sup>大阪医療センター薬剤科

## 多剤耐性HIV治療の最適化研究 ..... 96

- 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** ..... 104

研究分担者 湯永 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**

～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の検討～ ..... 110

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** ..... 116

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**

～琉球大学附属病院におけるHIV-1薬剤耐性検査に関する研究～ ..... 120

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 仲村 秀太<sup>1</sup>, 田里 大輔<sup>1</sup>, 日比谷 健司<sup>1</sup>, 前城 達次<sup>1</sup>, 原永 修作<sup>1</sup>, 比嘉 太<sup>1</sup>,  
藤田 次郎<sup>1</sup>, 木佐貫 京子<sup>2</sup>, 山根 誠久<sup>2</sup>, 宮城 京子<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>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  
<sup>2</sup>琉球大学大学院医学研究科感染病態制御学講座検査部  
<sup>3</sup>琉球大学大学院医学研究科感染病態制御学講座看護部

**関東甲信越ブロックにおける薬剤耐性HIVの調査研究**

～新潟県および隣接地域における薬剤耐性発生の状況～ ..... 124

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国際感染医学講座

**耐性遺伝子超高感度定量法の開発及び潜在的薬剤耐性発掘調査** ..... 130

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 杉浦 互<sup>1</sup>, 西澤 雅子<sup>1</sup>, 阪井 弘治<sup>1</sup>, 武田 哲<sup>1</sup>, Sarah Palmer<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>国立感染症研究所エイズ研究センター  
<sup>2</sup>米国NCI

**東北ブロックにおける薬剤耐性HIVの調査研究** ..... 134

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～ ..... 138  
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

- ～未治療HIV感染者の初回検査での薬剤耐性変異の年次推移～ ..... 142  
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<sup>1</sup>, 藤井輝久<sup>1</sup>, 齊藤 誠司<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>広島大学病院輸血部  
<sup>2</sup>広島大学病院エイズ医療対策室

## 北陸ブロックにおける薬剤耐性HIVの調査研究

- ..... 146

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

- ..... 150

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<sup>1</sup>, 増子 京子<sup>2</sup>, 人見 重美<sup>3</sup>, 大石 毅<sup>4</sup>, 今井 一穂<sup>5</sup>, 千野根純子<sup>5</sup>, 田中 伸昌<sup>6</sup>,  
片岡 俊輔<sup>6</sup>, 浅川 洋美<sup>7</sup>, 山上隆也<sup>7</sup>, 畔上 由佳<sup>8</sup>  
<sup>1</sup>茨城県衛生研究所遺伝子科学部  
<sup>2</sup>茨城県衛生研究所遺伝子科学部 微生物部  
<sup>3</sup>筑波大学大学院人間総合科学研究科  
<sup>4</sup>東京医科大学霞ヶ浦病院感染症科  
<sup>5</sup>栃木県保健環境センター微生物部  
<sup>6</sup>宇都宮市衛生環境試験所微生物担当  
<sup>7</sup>山梨県衛生公害研究所微生物部  
<sup>8</sup>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の調査研究

- ..... 154

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～ ..... 158  
研究分担者 堀 成美 聖路加看護大学 助教

## 集 計

- ..... 163

研究協力者 服部 純子  
(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 リサーチ・レジデント

## 研究成果の刊行に関する一覧

- ..... 177



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

<sup>1</sup>横浜市立大学医学部 教授

<sup>2</sup>(独)国立病院機構仙台医療センター 血液内科 医長

<sup>3</sup>石川県立中央病院 血液病治療部 部長

<sup>4</sup>埼玉県衛生研究所 専門研究員 <sup>5</sup>帝京大学医学部内科学講座 教授

<sup>6</sup>慶應義塾大学医学部微生物免疫学教室 助教

<sup>7</sup>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

<sup>8</sup>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

<sup>9</sup>(独)国立病院機構南京都病院 薬剤科科長

<sup>10</sup>北海道大学大学院医学研究科病態制御学講座 教授

<sup>11</sup>神奈川県衛生研究所 微生物部 主任研究員

<sup>12</sup>東京都健康安全研究センター 微生物部 副参事

<sup>13</sup>千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部 准教授

<sup>14</sup>(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

<sup>15</sup>国立感染症研究所 エイズ研究センター 第2室 室長

<sup>16</sup>琉球大学大学院医学研究科感染病態制御学講座 准教授

<sup>17</sup>新潟大学医歯学総合病院 第2内科 助教

<sup>18</sup>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

<sup>19</sup>同 第2研究グループ研究官 <sup>20</sup>東京医科大学医学部臨床検査医学科 教授

<sup>21</sup>東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 助教

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

<sup>24</sup>(独)国立病院機構九州医療センター 感染症対策室 医師

<sup>25</sup>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。我が国でも平成15年から平成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5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。2007年～2009年上半期(1月～6月)新規感染症例1498例を捕捉し、125例(8.3%)薬剤耐性変異を認めた。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4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。H20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ーン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。

### (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年間の活動として以下の成果を挙げた。(3)(4)の詳細については各分担研究報告書を参照のこと。

### (1)薬剤耐性調査研究

平成19年482例、20年626例、21年390例の新規感染症例を捕捉した。新規HIV/AIDS診断症例の多くは日本人、男性、MSMであった(図2)。薬剤耐性HIVの検出頻度は平成19年9.9%例、20年8.3%、21年7.4%でやや頭打ちもしくは減少傾向のようにも見えるが、平成21年のデータについては本報告書を執筆時点で上半期のみであり、最終的な結果は判っていない(図3)。薬剤クラス別に見ると最も良く

観察されたのは核酸系RT阻害剤(NRTI)の耐性変異であり3.8~5.7%、ついでプロテアーゼ阻害剤耐性変異3.5~3.9%、そしてNNRTIが0.8~1.3%であった。薬剤耐性HIVとの関連が有意とされたのはサブタイプB感染だけであった。

新規薬剤の使用状況に関しては平成19年度に予備調査を実施、平成20年度には予備調査結果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1.9%未満であることを明らかにした。

平成21年度は新薬の使用状況という視点から全国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、BEDアッセイによる感染時期の推測から、男性、日本人、MSMは感染後早期に病院を受診する傾向が認められた。しかし耐性の伝播の頻度にはrecentとnot recent間に差は無く、耐性の伝播は常に一定の頻度でおきている事が示唆された(図4)。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( $p < 0.01$ ) (図5)。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(図6)、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平成19年度末から平成20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（定量PCR法）。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行った。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(PCR/MS法)。平成20年度は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、PCR/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)、PCR/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7)。

### (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。平成21年度は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。今後薬剤耐性検査を自施設で実施している機関に送付し外部精度管理の実施を予定している(図8)。

### (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。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であるエトラビリンについては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

新規診断症例における薬剤耐性HIVの調査研究は、高い捕捉率により本邦の動向を正確に把握しており、調査体制の確立とともに3年間の目的を達成した。諸外国をみても捕捉率が半数近くに達するような調査研究は我々の研究班のみであり、HIV感染症の伝播病態等を理解し、感染モデルの構築、病原性等の変化について研究するうえで学術的に貴重な情報である。またHIV感染症の拡大予防対策などの戦略を立てる上でも重要な情報であり、その社会的重要性は高いと思われる。治療中のHIV/AIDS症例における薬剤耐性の状況については、HIV/AIDSの診療に携わる医療機関の約半数の協力により、薬剤耐性HIVによる治療困難症例の頻度を正確に割り出す事に成功した。薬剤耐性HIVの薬剤耐性HIV発生機序の解析研究についてはBEDアッセイの実施率が7割を超えており、その結果からは本邦における啓発活動がHIV感染者の病院早期受診に効果を示していることが推測された。また潜在的な薬剤耐性の検出法の開発についてはCDCが開発した方法の導入や、LC/MSを利用した方法を開発したが、まだ臨床検体での評価には到達しておらず、今後症例数を増やしての解析が必要と思われた。薬剤耐性検査の標準化作業では検査標準物質と研究班推称基準測定操作法を決定した。国内何処でも同質の薬剤耐性検査を受けられる検査体制の実現は間もないと思われる。血中濃度測定研究については新規薬剤の測定法が全て完成し、臨床現場においても活用されており目的は達成した。以上本研究班の目的は完全に達成していると考えている。

### F. 研究発表

各研究分担者の報告書および巻末の一覧を参照のこと。

## G. 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）  
特許出願中：高速多クロン遺伝子解析法（仮称）出願年月日：平成19年11月15日、公開番号：特願2007-295896
2. 発明の名称：「HIV-1プロウイルス定量法」  
発明者：近藤真規子、加藤真吾  
出願年月日：平成19年11月15日、公開番号：特願2007-295896
3. 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

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

目的を達成するために以下の4+1のテーマについて取り組む

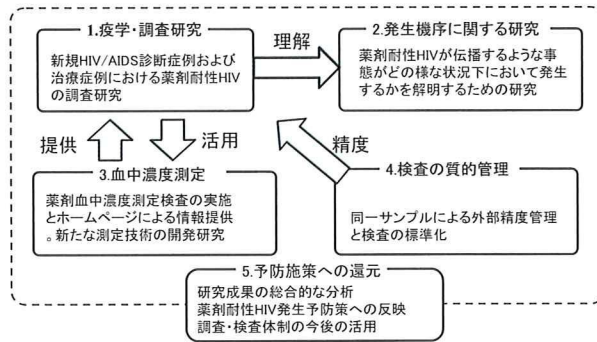
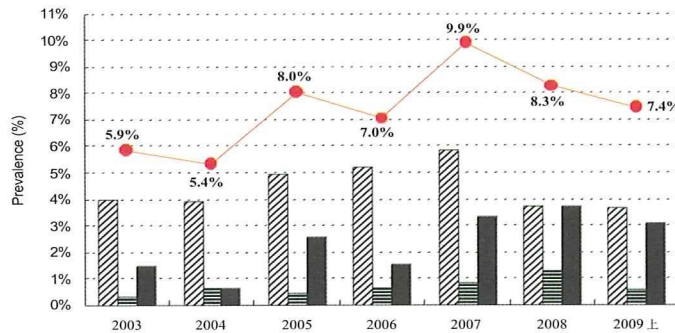


図1 研究実施体制

本邦における主なHIV/AIDS症例は日本人、男性、MSM、サブタイプBである

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
n=	273	306	429	457	482	626	390
性別							
男	248 (90.8%)	272 (88.9%)	409 (95.3%)	417 (91.2%)	463 (96.1%)	587 (93.8%)	376 (96.4%)
女	24 (8.8%)	34 (11.1%)	20 (4.7%)	40 (8.8%)	19 (3.9%)	34 (5.4%)	14 (3.6%)
年齢							
平均	36.7	37.4	37.1	37.9	37.4	37.7	38.3
感染経路							
MSM	182 (66.7%)	196 (64.1%)	308 (71.8%)	294 (64.3%)	355 (73.7%)	438 (70.0%)	287 (73.6%)
異性間	68 (24.9%)	78 (25.5%)	81 (18.9%)	109 (23.9%)	82 (17.0%)	103 (16.5%)	60 (15.4%)
性感染	7 (2.6%)	14 (4.6%)	14 (3.3%)	7 (1.5%)	11 (2.3%)	22 (3.5%)	11 (2.8%)
その他	3 (1.1%)	2 (0.7%)	4 (0.9%)	26 (5.7%)	1 (0.2%)	6 (1.0%)	1 (0.3%)
不明	13 (4.8%)	17 (5.6%)	22 (5.1%)	21 (4.6%)	33 (6.8%)	57 (9.1%)	31 (7.9%)
国籍							
日本	232 (85.0%)	278 (90.8%)	398 (92.8%)	411 (89.9%)	431 (89.4%)	569 (90.9%)	347 (89.0%)
外国	28 (10.3%)	26 (8.5%)	23 (5.4%)	38 (8.3%)	40 (8.3%)	43 (6.9%)	0 (0.0%)
不明	13 (4.8%)	2 (0.7%)	8 (1.9%)	8 (1.8%)	11 (2.3%)	14 (2.2%)	0 (0.0%)
HIV-1 Subtype							
B	216 (81.5%)	254 (83.3%)	379 (90.0%)	353 (86.9%)	434 (90.2%)	558 (90.3%)	327 (90.8%)
AE	40 (15.1%)	35 (11.5%)	33 (7.8%)	35 (8.6%)	29 (6.0%)	38 (6.1%)	22 (6.1%)
その他	9 (3.4%)	16 (5.2%)	9 (2.1%)	18 (4.4%)	18 (3.7%)	22 (3.6%)	11 (3.1%)
不明	8 (3.0%)	1 (0.3%)	8 (1.9%)	51 (12.6%)	1 (0.2%)	8 (1.5%)	30 (8.3%)

図2 対象症例



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3 薬剤耐性の観察頻度

	Recent n= 233 (36.4%)	Not recent 407 (63.6%)	Odds ratio
性別			
男	229	377	3.79**
女	4	25	
国籍			
日本人	220	351	2.31**
外国人	13	48	
感染経路			
MSM	189	293	1.67*
異性間	24	70	
性感染	7	11	
その他	0	4	
サブタイプ			
B	224	350	5.64**
non-B	6	53	
薬剤耐性			
有り	14	37	0.64
無し	219	370	

男性、日本人、MSM は感染後早期に病院を受診する傾向がある。→ 啓発活動の成果？

図4 BEDアッセイ

サブタイプB感染症例に薬剤耐性の伝播は多い  
薬剤耐性変異

	薬剤耐性変異		Odds ratio
	(+)	(-)	
性別			
男	183	2214	1.92
女	7	163	
国籍			
日本人	173	2146	1.05
外国人	16	209	
感染経路			
MSM	130	1643	0.91
異性間	37	484	
性感染	15	60	
その他	1	40	
サブタイプ			
B	180	2014	2.36**
non-B	11	291	

図5 薬剤耐性伝播の背景因子

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
n=	273	306	429	457	482	626	390
核酸系逆転写阻害剤							
TAM	12 (4.4%)	11 (3.6%)	14 (3.3%)	24 (5.3%)	27 (5.6%)	22 (3.5%)	15 (3.8%)
(T215X)	8 (2.9%)	6 (2.0%)	13 (3.0%)	18 (3.9%)	21 (4.4%)	15 (2.4%)	10 (2.6%)
M184V/I	1 (0.4%)	3 (1.0%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	4 (0.6%)	(-)
その他	(-)	2 (0.7%)	5 (1.2%)	4 (0.9%)	4 (0.8%)	3 (0.5%)	(-)
非核酸系逆転写阻害剤							
K103N	1 (0.4%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	6 (1.0%)	1 (0.3%)
その他	(-)	1 (0.3%)	(-)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)
プロテアーゼ阻害剤							
M46I/L	4 (1.5%)	1 (0.3%)	3 (0.7%)	6 (1.3%)	12 (2.5%)	18 (2.9%)	10 (2.6%)
その他	(-)	1 (0.3%)	10 (2.3%)	4 (0.9%)	5 (1.0%)	9 (1.4%)	2 (0.5%)

図6 薬剤耐性の観察頻度

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
			NRII	変異	L90M
1411	B	3.10E+05	T215L	T215F(T215L)	T215L(97%),L,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	-	-	L90M(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

図7 Direct sequencing、Q-PCR法、PCR-MS法の比較

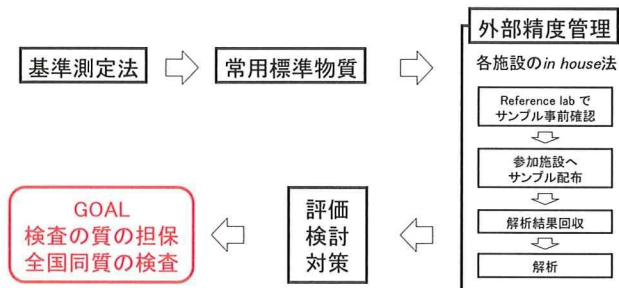
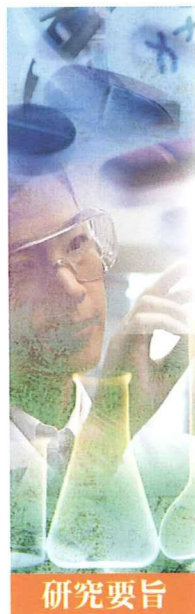


図8 HIV薬剤耐性検査の標準化と外部精度管理



## 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

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<sup>1</sup>、重見 麗<sup>2</sup>、保坂 真澄<sup>2</sup>、岡崎 玲子<sup>2</sup>

<sup>1</sup>財団法人エイズ予防財団 リサーチレジデント

<sup>2</sup>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

2007年1月～2009年12月の3年間に名古屋医療センターにおいて332症例のHIV-1感染者が新規診断された。これらに加え、他施設からの依頼検体373症例(このうち新規診断症例は209症例)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、名古屋医療センターを受診した症例では14%、院外依頼検体では10.2%から薬剤耐性HIV-1が検出された。また調査を進める過程で5症例のHIV-2感染者が確認された。この内2名は日本人女性で国内での感染が強く疑われた。

### A. 研究目的

HIV感染症は抗HIV療法の進歩により慢性疾患として捉えられるようになったが、その一方で薬剤耐性HIVが出現する症例も認められる。更に近年では新規感染者における薬剤耐性HIVの蔓延が世界各国で懸念されている。

新規感染者における薬剤耐性HIVの発生動向を把握するための全国調査の一環として、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

2007年1月から2009年12月の3年間に名古屋医療センターを受診し新規登録された新規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。

2008年、及び2009年の症例についてはBEDアッセイを施行し、感染時期の推定を行い検討に加えた。

### (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受診者

名古屋医療センターを受診した未治療HIV/AIDS感染患者は2007年には123名、2008年は109名、2009年は100名と減少傾向にあった。厚生労働省エイズ動向委員会の動向年報によれば、東海地区のHIV/AIDS報告数はそれぞれ198名、163名、130名であることから、62～77%の感染者が名古屋医療センターを受診していることが判明した。

上記受診者332名の内、301名(2007年; 113名、2008年; 97名、2009年; 91名)について薬剤耐性検査を施行した。この301名の内訳(表1)は、男性275名(91.4%)、女性26名(8.6%)、年齢の分布は30代が112名(37.2%)と最も多くを占め、次い

で20代が71名(23.6%)、40代が53名(17.6%)、50代が38名(12.6%)、60代以上が26名(8.6%)、10代以下は1名(0.3%)であった。感染経路別においては同性間性接触209名(69.4%)、異性間59名(19.6%)、その他性接触21名(7.0%)と性接触による感染が96.0%を占めた。

解析可能だった300症例のサブタイプの分布については、サブタイプBが269症例(89.7%)と最も多く、次いでAEが16症例(5.3%)、その他AG、C、D、F、CRF06\_cpxを含むサブタイプが15症例に認められた。

薬剤耐性HIV-1は2007年には19症例(16.8%)、2008年には11症例(11.3%)、2009年には12症例(13.3%)と3年間で42症例(14.0%)から検出された(図1)。薬剤クラス別の内訳は、プロテアーゼ阻害剤耐性変異が20症例(6.7%)、核酸系逆転写酵素阻害剤耐性変異が20症例(6.7%)、非核酸系逆転写酵素阻害剤耐性変異が2症例(0.7%)から検出され

た。多剤耐性変異を持つHIV-1の存在は認められなかった。

## (2) 他施設からの依頼検体

名古屋医療センターでは、2008年7月より東海地区以外の施設から薬剤耐性検査の依頼検体を受け付けている。2008年7月～2009年12月までに373検体(2008年；140検体、2009年；233検体)について検査依頼があり、その内209検体(2008年；66検体、2009年；143検体)が未治療症例であった。これら症例の内訳は、男性が94.3%、日本人が91.9%と大多数を占めており、同性間の性接触による感染が69.4%と最も多い感染経路であった。

薬剤耐性HIV-1は10.2%(21/205)に認められた。高頻度で検出された薬剤耐性変異はプロテアーゼ領域内のM46I/L(n=9)、次いで逆転写酵素領域内のT215リバータント(n=6)であり、東海地区と類似した結果であった。

表1. 名古屋医療センターにおける新規HIV/AIDS感染者の内訳

	n=		
	2007 113	2008 97	2009 91
性別			
男性	106 (93.8%)	85 (87.6%)	84 (92.3%)
女性	7 (6.2%)	12 (12.4%)	7 (7.7%)
年齢			
～20	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
20～29	31 (27.4%)	22 (22.7%)	18 (19.8%)
30～39	38 (33.6%)	36 (37.1%)	38 (41.8%)
40～49	23 (20.4%)	19 (19.6%)	11 (12.1%)
50～59	13 (11.5%)	11 (11.3%)	14 (15.4%)
60～	8 (7.1%)	8 (8.2%)	10 (11.0%)
感染経路			
同性間性接触	84 (74.3%)	65 (67.0%)	60 (65.9%)
異性間性接触	20 (17.7%)	17 (17.5%)	22 (24.2%)
同性/異性間性接触	5 (4.4%)	8 (8.2%)	8 (8.8%)
不明	4 (3.5%)	7 (7.2%)	1 (1.1%)

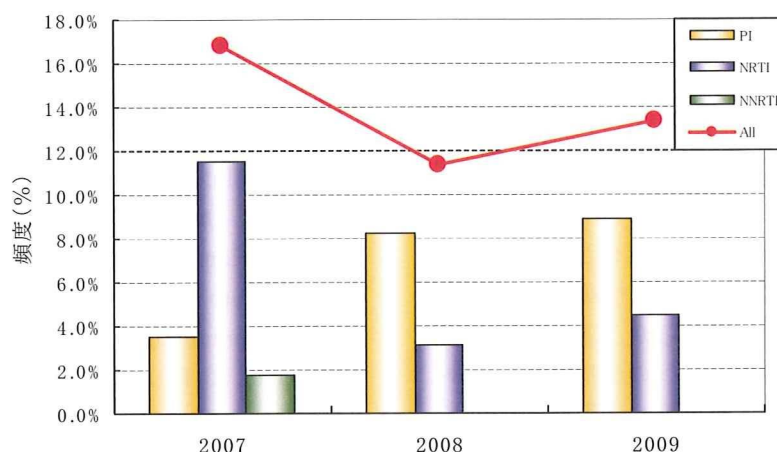


図1 薬剤耐性HIVとクラス別薬剤耐性変異の出現頻度

BEDアッセイにより、検体採取日が感染から155日以内か (recent) それ以上経過しているか (not recent) の推定を行った結果、名古屋医療センターの症例において2008年は36.8% (35/95)、2009年は39.4% (26/66) がrecentと判定された。他施設の症例においては、2008年は36.3% (24/66)、2009年は30.4% (42/138) がrecentであった。

### (3) HIV-2感染症例の確認

名古屋医療センターでは2004年から2009年にかけて5症例のHIV-2感染者が見いだされた。いずれもAIDSを来院時にAIDSを発症していた。3名は西アフリカ出身者であるが、残り2名は日本人女性で国内における感染が強く疑われた。本邦国内におけるHIV-2感染拡大の危惧があることから健康危険情報として報告した。

## D. 考察および結論

名古屋医療センターにおいて新たにHIV/AIDSと診断された新規HIV-1感染症例について薬剤耐性検査を施行した結果、2007年～2009年の3年間で14.0%に薬剤耐性HIVが認められ、また2007年の16.8%から減少傾向にあることが明らかとなった。検出された薬剤耐性変異に着目すると、近年では処方数の少ないIDVに対し耐性を示すM46I/L、或いはNRTI耐性のT215リバータント変異が大多数を占めており、現在処方数の多い抗HIV薬に対する耐性変異の検出数は若干数のみであった。これら耐性変異を保持するHIVは未治療患者体内においても増殖能が低下しないで増幅できることが未治療症例において高頻度に検出される理由だと思われる。

BEDアッセイの実施により、感染155日以内と判明される症例が2008年の36.8%から39.4%に増加しており、HIV感染の早期発見、早期受診を実行する感染者が増加していることを示唆した。これは名古屋における予防啓発活動が効果的であり、高リスクグループのHIV感染症に対する意識が高まったためだと考えられる。また過去3年間の新規受診者数が毎年30数例ほど減少していることから裏づけされる。

2009年に入り新規薬剤であるインテグラーゼ阻害剤の処方が増えており、当施設においても服用中にインテグラーゼ阻害剤耐性変異が出現してしまった症例が既に2症例検出されている。今後も新薬が開発・承認されることが予想されるが、服薬に伴い薬剤耐性HIVの出現と未治療症例への伝播の恐れがあり、また全国的には依然として感染者数が増加していることから、引き続き薬剤耐性検査の実施、全国

規模の調査が重要であると思われる。

## E. 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」

## F. 研究発表

### 1. 論文発表 (英文)

- Matsuyama S, Aydan A, Ode H, Hata M, Sugiura W, Hoshino T. Structural and energetic analysis on the complexes of clinically isolated subtype C HIV-1 proteases and approved inhibitors by molecular dynamics simulation. *J Phys Chem B*. 114(1): 521-30. 2010
- Land S, Cunningham P, Zhou J, Frost K, Katzenstein D, Kantor R, Chen YM, Oka S, DeLong A, Sayer D, Smith J, Dax EM, Law M; TAQAS Laboratory Network. TREAT Asia Quality Assessment Scheme (TAQAS) to standardize the outcome of HIV genotypic resistance testing in a group of Asian laboratories. *J Virol Methods*. 159(2): 185-93. 2009
- Hasegawa N, Sugiura W, Shibata J, Matsuda M, Ren F, Tanaka H. Inferring within-patient HIV-1 evolutionary dynamics under anti-HIV therapy using serial virus samples with vSPA. *BMC Bioinformatics*. 10: 360. 2009
- Iwatani Y, Chan DS, Liu L, Yoshii H, Shibata J, Yamamoto N, Levin JG, Gronenborn AM, Sugiura W. HIV-1 Vif-mediated ubiquitination/ degradation of APOBEC3G involves four critical lysine residues in its C-terminal domain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 106(46): 19539-44. 2009
- 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(1): 134-41. 2008
- 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*. 30(1): 13-21. 2008
- Yoshida S, Gatanaga H, Itoh T, Fujino M, Kondo M, Sadamasu K, Kaneda T, Gejyo F, Shirasaka T, Mori