

201029028A

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業平成22年度総括・分担研究報告書

国内で流行するHIV遺伝子型および 薬剤耐性株の動向把握と 治療方法の確立に関する研究



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

平成23(2011)年3月

平成22年度
厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

国内で流行するHIV遺伝子型および
薬剤耐性株の動向把握と治療方法の確立に関する研究

－平成22年度 総括・分担研究報告書－

研究代表者 杉浦 互

平成23(2011)年3月

国内で流行するHIV遺伝子型および薬剤耐性株の動向把握と治療方法の確立に関する研究

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	副参事研究員
南 留美	研究分担者	(独)国立病院機構九州医療センター 免疫感染症科臨床研究部	医師
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
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
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
潟永 博之	研究分担者	(独)国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター	治療開発室医長
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
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
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
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
椎野禎一郎	研究分担者	国立感染症研究所感染症情報センター	主任研究官
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
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
太田 康男	研究分担者	帝京大学医学部 内科学講座	教授
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
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	医長
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
内田 和江	研究分担者	埼玉県衛生研究所 ウイルス担当	専門研究員
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
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	主任教授
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

目 次

総括研究報告書

国内で流行するHIV遺伝子型および薬剤耐性株の動向把握と治療方法の確立に関する研究 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、
瀧永 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、椎野 禎一郎¹⁴、白阪 琢磨¹⁵、巽 正志¹⁶、健山 正男¹⁷、田邊 嘉也¹⁸、
仲宗根 正¹⁹、西澤 雅子²⁰、福武 勝幸²¹、藤井 毅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学 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埼玉県衛生研究所ウイルス担当 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(独) 国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター 治療開発室医長

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 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 副参事研究員

¹³千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部 准教授

¹⁴国立感染症研究所感染症情報センター 主任研究官

¹⁵(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

¹⁶国立感染症研究所 エイズ研究センター第2室 室長

¹⁷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

¹⁸新潟大学医歯学総合病院第2内科 助教

¹⁹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

²⁰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

²¹東京医科大学医学部臨床検査医学講座 主任教授

²²東京大学医科学研究所先端医療研究センター 講師

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免疫感染症科臨床研究部 医師

²⁵大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課 主任研究員

本邦における薬剤耐性HIVの動向調査研究

- ～2010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～ 12
- 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, 2}、保坂 真澄¹、岡崎 玲子¹
¹(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
²財団法人エイズ予防財団 リサーチレジデント

抗HIV薬の薬物動態に関する臨床研究 18

- 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 芝田 信人¹、加藤 真吾²、田中 理恵²、上平 朝子³、白阪 琢磨³、
吉野 宗宏⁴、矢倉 裕輝⁴、照屋 勝治⁵、土屋 亮人⁵、林田 庸総⁵、
高橋 昌明⁶、小田原 隆⁷、味澤 篤⁸、今村 顕史⁸、牧江 俊雄⁹
¹同志社女子大学薬学部生物薬剤学教室
²慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室
³(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
⁴(独) 国立病院機構大阪医療センター薬剤科
⁵(独) 国立国際医療研究センターエイズ治療研究開発センター
⁶(独) 国立病院機構名古屋医療センター薬剤科
⁷三菱東京UFJ銀行健康管理センター
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の動向調査研究 26

- 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

東京都及び近郊における薬剤耐性HIVの動向調査研究

- ～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(2010年)～ 28
- 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 副参事研究員
- 研究協力者 長島 真美、新開 敬行、林 志直、甲斐 明美
東京都健康安全研究センター

九州ブロックにおける薬剤耐性HIVの動向調査研究 32

- 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臨床研究部 医師
- 山本 政弘 (独) 国立病院機構九州医療センター センター長

神奈川県における薬剤耐性HIVの動向調査研究

- ～神奈川県における薬剤耐性HIV-1発生動向把握調査研究(2010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 吉村 幸浩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

国内で流行するHIV株および薬剤耐性HIV株の動向把握調査研究

- 40
- 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 国立感染症研究所エイズ研究センター
(財)エイズ予防財団 リサーチレジデント

近畿ブロックにおける薬剤耐性HIVの動向調査研究

- 44
- 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、鈴木 佐知子³、岡本 瑛里子⁴、
蘆田 美紗³、佐子 肇⁴、真能 正幸⁴
- ¹(独)国立病院機大阪医療センターHIV感染制御研究室
²(独)国立病院機大阪医療センター感染症内科
³(独)国立病院機大阪医療センターエイズ先端医療研究部
⁴(独)国立病院機大阪医療センター臨床検査科

横浜及び近郊における薬剤耐性HIVの動向調査研究

- 52
- 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学 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

ACCにおける薬剤耐性HIVの動向調査研究

- 56
- 研究分担者 潟永 博之 (独)国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター
治療開発室 医長
- 研究協力者 林田 庸総 (独)国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター

次世代シーケンサーによる薬剤耐性HIVの遺伝的多様性解析に関する研究

- 60
- 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

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～ 70
- 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

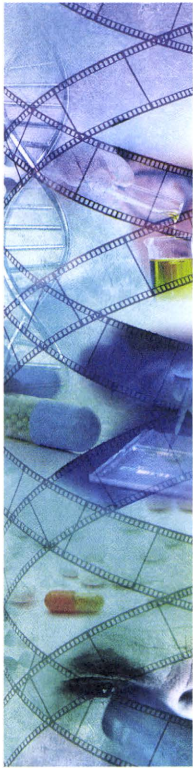
既治療患者における薬剤耐性HIV調査・サブタイプの調査	74
研究分担者 松下 修三 熊本大学エイズ学研究センター病態制御分野 教授	
研究協力者 吉村 和久 熊本大学エイズ学研究センター 准教授	
薬剤耐性ウイルス感染性分子クローンの整備	
～Pseudovirusによる薬剤耐性試験標準ウイルス作成～	80
研究分担者 巽 正志 国立感染症研究所エイズ研究センター第2室 室長	
HIVの分子進化的解析	86
研究分担者 杉浦 互 (独)国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター 感染・免疫研究部 部長	
研究協力者 椎野 禎一郎 国立感染症研究所感染症情報センター 主任研究官	
新規手法・数珠多クローン遺伝子解析法を用いた潜在的薬剤耐性HIVの発掘調査	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 Walid Heneine 米国疾病予防制御センター 室長	
大阪市及び近郊における薬剤耐性HIVの動向調査研究	96
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の動向調査研究	
～平成22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～	100
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 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 、宮城 綾乃 ² 、名護 珠美 ² 、 又吉 拓 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病態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病態制御学講座検査部	
³ 琉球大学大学院医学研究科感染病態制御学講座看護部	
帝京大学における薬剤耐性HIVの動向調査研究	
～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～	104
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	
関東甲信越ブロックにおける薬剤耐性HIVの動向調査研究	
～新潟県における状況2010～	108
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	

東北ブロックにおける薬剤耐性HIVの動向調査研究	114
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 医長	
研究協力者 山本 善彦 (独) 国立病院機構仙台医療センター内科 医師	
佐々木 悟 (独) 国立病院機構仙台医療センター 臨床検査技師	
葛西 淳 (独) 国立病院機構仙台医療センター 臨床検査技師	
北陸ブロックにおける薬剤耐性HIVの動向調査研究	116
研究分担者 上田 幹夫 石川県立中央病院血液病治療部 部長	
研究協力者 古谷 智慧 (財)エイズ予防財団 リサーチ・レジデント	
首都圏近郊における薬剤耐性HIVの動向調査研究	120
研究分担者 内田 和江 埼玉県衛生研究所ウイルス担当 専門研究員	
研究協力者 鈴木 典子 ¹ 、宇野 優香 ² 、原 孝 ³ 、人見 重美 ⁴ 、今井 一穂 ⁵ 、 池ヶ谷 美穂 ⁶ 、大沼 正行 ⁷ 、畔上 由佳 ⁸	
¹ 埼玉県衛生研究所ウイルス担当	
² さいたま市健康科学研究センター保健科学科	
³ 茨城県衛生研究所ウイルス部	
⁴ 筑波大学大学院人間総合科学研究科	
⁵ 栃木県保健環境センター微生物部	
⁶ 宇都宮市衛生環境試験所微生物担当	
⁷ 山梨県衛生環境研究所微生物部	
⁸ 長野県環境保全研究所感染症部	
中国四国ブロックにおける薬剤耐性HIVの動向調査研究 ～広島大学病院で検出された未治療HIV感染者の薬剤耐性遺伝子変異とその特徴～	124
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 藤井 輝久 広島大学病院輸血部 准教授 エイズ医療対策室 室長	
齋藤 誠司 広島大学病院輸血部 助教 エイズ医療対策室	
高田 昇 広島文化学園大学看護学部 教授	
東京医大における薬剤耐性HIVの動向調査研究 ～コバスTaqMan HIV-1 ver.1.0による測定の問題点とその対策の検討～	128
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 主任教授	
研究協力者 福武 勝幸 ^{1,2} 、四本 美保子 ¹ 、篠澤 圭子 ² 、天野 景裕 ^{1,2} 、大瀧 学 ¹ 、尾形 享一 ¹ 、 鈴木 隆史 ¹ 、清田 育男 ¹ 、近澤 悠志 ¹ 、萩原 剛 ¹ 、村松 崇 ¹ 、山元 泰之 ¹	
¹ 東京医科大学臨床検査医学講座	
² 東京医科大学血液凝固異常症遺伝子研究寄付講座	
千葉県及び近郊における薬剤耐性HIVの動向調査研究 ～国内で流行するHIV遺伝子型および薬剤耐性株の動向把握と治療方法の確立のために～	132
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	
研究成果の刊行物に関する一覧	135

平成22年度に薬剤耐性検査及び調査にご協力いただいた先生方 (敬称略)

東京大学医科学研究所附属病院 (鯉淵智彦 岩本愛吉)
東京医科大学付属病院・臨床検査医学科 (山元泰之)
都立駒込病院 (味澤 篤)
荻窪病院 (花房秀次)
奈良県立医科大学附属病院 (宇野健司)
産業医科大学 小児科 (白幡 聡)
聖マリアンナ医科大学 小児科 (瀧 正志)
国立病院機構千葉医療センター (金田 暁)
市立広島市民病院 (野田昌昭)
国立病院機構茨城東病院 (角田義弥)
佐久総合病院 (鄭 真徳)
北里大学病院 (和田達彦)
国立病院機構東埼玉病院 (堀場昌英)
都立府中病院 (藤田 明)
聖隷浜松病院 (大谷知穂 玉嶋貞宏)
国立病院機構京都医療センター (金井 修 佐々木義行)
県西部浜松医療センター (矢野邦夫)
武蔵野赤十字病院 (本郷偉元)
京都大学医学部附属病院 (高折晃史)
滋賀医科大学 血液内科 (小泉祐介)
県立南部医療センター・こども医療 (嘉数光一郎)
東邦大学医療センター大森病院 (本田なつ絵)
神戸大学医学部附属病院 (内田大介 岩田健太郎)
愛媛大学医学部附属病院 (井門敬子 高田清式)

1. 総括研究報告書



国内で流行するHIV遺伝子型および薬剤耐性株の 動向把握と治療方法の確立に関する研究

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、瀧永博之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、椎野禎一郎¹⁴、白阪琢磨¹⁵、
巽正志¹⁶、健山正男¹⁷、田邊嘉也¹⁸、仲宗根正¹⁹、西澤雅子²⁰、
福武勝幸²¹、藤井毅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学 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埼玉県衛生研究所ウイルス担当 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国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター 治療開発室医長

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 薬剤科科長

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 副参事研究員

¹³千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部 准教授

¹⁴国立感染症研究所感染症情報センター 主任研究員

¹⁵(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

¹⁶国立感染症研究所エイズ研究センター第2室 室長

¹⁷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

¹⁸新潟大学医歯学総合病院第2内科 助教

¹⁹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

²⁰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

²¹東京医科大学医学部臨床検査医学科 教授

²²東京大学医科学研究所先端医療研究センター 講師

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免疫感染症科臨床研究部 医師

²⁵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 目次 ix ページ

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。平成22年は新規感染症例524例を捕捉し、64例(12.5%)薬剤耐性変異を認めた(速報集計)。本年度の検体の捕捉率は35%である。また新規にHIV/AIDSと診断された感染者集団は日本人、男性、MSMであり、この傾向は調査開始以来変わっていない(2) 薬剤耐性HIV発生機序に関する研究：本年度よりenv C2V3領域の遺伝子配列からの指向性の推測を開始した。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した(3) 薬剤耐性検査の質的管理：11施設に対して外部精度管理を実施した。(4) 薬剤血中濃度測定研究：平成20年11月までに累積12144件のHPへのアクセスがあり、また626件の血中濃度測定検査が行われた。(5) 情報統合・分析研究：ベイズ法に基づく遺伝子配列の系統解析を行った結果subtype B感染症例、CRF01_AE感染症例ともにscale-free networkを形成していることが明らかになった。

A. 研究目的

我が国における薬剤耐性HIVの発生動向とその分子疫学を明らかにし、それを踏まえて薬剤耐性HIV発生の予防法と薬剤耐性症例の治療法を立案する。

(必要性と目標)

目的達成のために以下5項目の研究に取り組む(図1)。

(1) 薬剤耐性動向調査研究

新規診断及び既治療症例における薬剤耐性HIVの発生動向の把握を行うが、これは我が国で流行する薬剤耐性HIVの現状を正確に把握する上で必要な研

究である。

(2) 新規HIV/AIDS診断症例の疫学研究

HIVサブタイプの同定、指向性の解析、感染時期の推定、肝炎などの合併感染症の有無を調査するが、これは疫学調査情報の質を高め、HIV感染症の現状を理解するために必要な研究である。

(3) 薬剤耐性遺伝子検査の標準化研究

本研究では薬剤耐性HIV遺伝子検査の外部精度管理の実施と検査標準化を目指す。我が国における薬剤耐性検査の質を維持する上で必要な研究である。

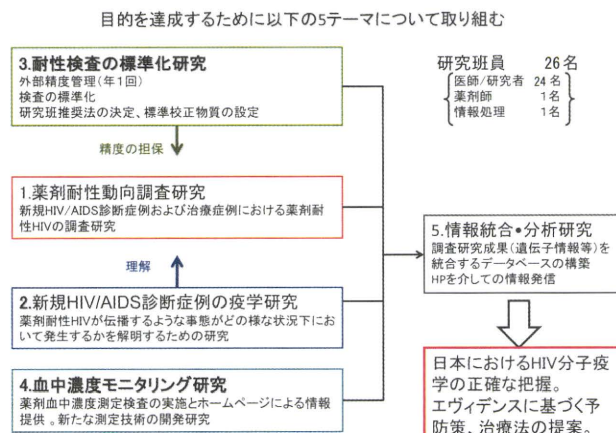


図1 研究流れ図

(4) 薬剤血中濃度モニタリング研究

本研究では新薬を含め薬剤血中濃度測定検査の提供とデータの解析を実施するが、これは適切な服薬実現に必要である。

(5) 情報統合・分析研究

調査・研究成果を統合するデータベースを構築するが、調査研究で得られる膨大な情報処理ならびに調査結果からの有益な情報の抽出に必要である。

B. 研究方法

本研究は目的を達成するために以下の計画に沿ってそれぞれの研究項目を遂行する。

(1) 薬剤耐性動向調査研究

我が国における薬剤耐性HIVの動向を把握するために新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性HIV調査を実施する。新規にHIV/AIDSと診断された症例を対象にプロテアーゼ (PR) 領域 (297bps)、逆転写酵素 (RT) 領域 (720bps)、インテグラーゼ (IN) 領域 (864bps) の遺伝子配列解析を行う。薬剤耐性変異の判定には Stanford database と International AIDS Society-USA の基準を合わせたものを用いる。自施設で薬剤耐性検査を実施する場合は以下項 (3) で実施する外部精度管理への参加を義務づける。

(2) 新規HIV/AIDS診断症例の疫学研究

我が国におけるHIV感染症の実態を正確に把握するために次の研究を行う。(i) 新規HIV/AIDS診断症例のサブタイピング：Env C2V3領域 (300bps) およびGag p17領域 (480bps) の遺伝子配列解析と系統樹解析を行う。また、Env配列を用いて指向性を調査する。(ii) 感染時期の推測：BEDアッセイとavidityアッセイによる感染時期の推測を実施する。(iii) 微少薬剤耐性集属の検出：潜在する薬剤耐性株の検出技術開発および調査を行う。代表的なPRとRT阻害剤耐性変異を対象に高感度PCR、LC-MS、次世代シーケンサFLEXシステムなど複数の手法を用いての解析を実施する。(iv) 合併する感染症の調査：特にB型肝炎、C型肝炎の合併の有無について調査を行う。

(3) 薬剤耐性検査の質的管理研究

今までに決定したPR領域およびRT領域の遺伝子配列解析の研究班推奨基準測定法と研究班実用校正物質の確認を行う。さらに、IN領域等の遺伝子配列解析についても研究班推奨基準測定法と研究班実用校正物質を作成し標準化を進めていく。年1回の外

部精度管理の実施を予定している。自施設で薬剤耐性検査を実施している機関に試験サンプル (3~5検体) を送付し、検査法の確認と検査精度の評価を行う。

(4) 薬剤血中濃度モニタリング研究

抗HIV薬剤の血中濃度を指標に至適治療の実践するために次の検査?研究を実施する。(i) 血中濃度測定検査の提供：ホームページ (HP) を利用した血中濃度測定検査を提供する。(ii) 技術開発研究：新薬の血中濃度測定法を開発する。(iii) 薬物動態解析研究：新薬の薬物動態を解析することで、日本人に対する抗HIV薬剤の用法用量の妥当性について検討する。

(5) 情報統合・分析研究

膨大な調査研究データを統合し、分析することにより有益な情報を抽出し、薬剤耐性HIVの予防法と治療法の立案に活用するために次の研究を行う。(i) データベースの構築：研究班として薬剤耐性検査等の結果を登録管理するためのデータベースを構築する。(ii) HPを介しての情報提供：薬剤耐性検査HPでは本研究班の調査に関する情報提供を、薬剤血中濃度測定HPでは相互作用データベースに抗HIV薬剤に関する情報の提供を、またそれぞれのHPで最新の学会報告、文献等から収集した情報を掲示する。

(倫理面への配慮)

研究の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。

C. 研究結果

研究班1年目として以下の成果を上げた。

(1) 薬剤耐性動向調査研究

新規HIV/AIDS診断症例については本抄録執筆時点では速報値であるが524症例の遺伝子配列が集められている。検体の捕捉率は全体としては35%であり (図2)、男女別、国籍別にみると外国人男性の捕捉が低い。また例年に比して日本人女性の捕捉が低下している (図3)。新規にHIV/AIDSと診断された感染者は日本人、男性、MSMであり、この傾向は調査開始以来変わっていない (図4、表1)。平成22

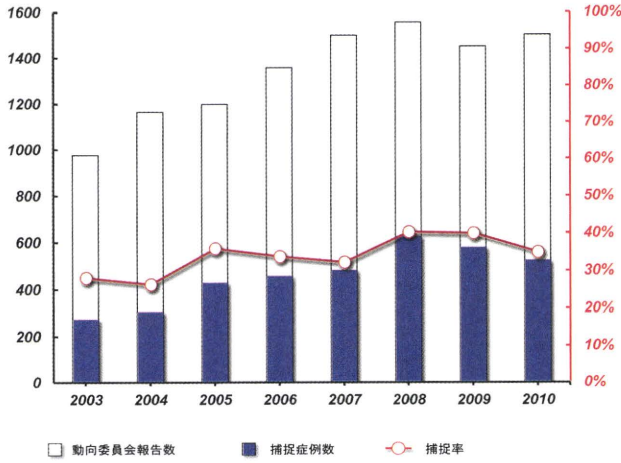


図2 研究班による新規HIV/AIDS症例捕捉率

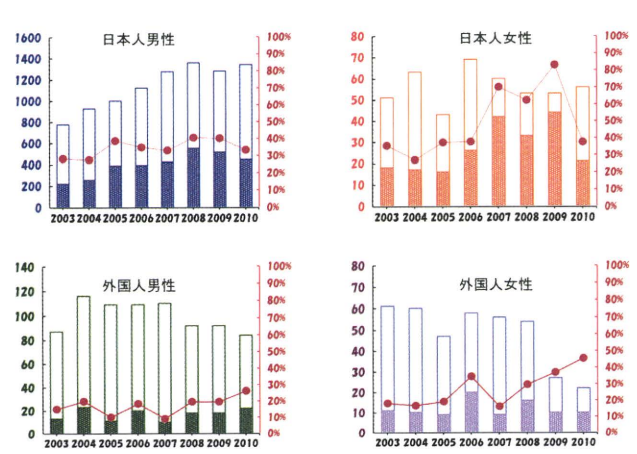


図3 国籍・性別捕捉率

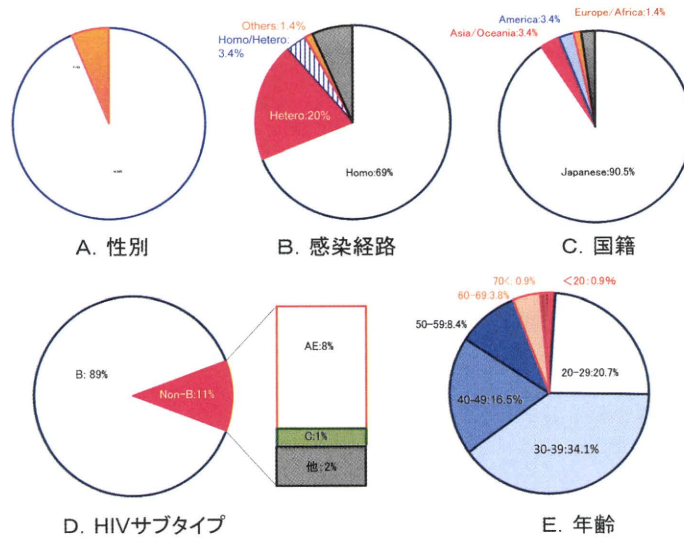


図4 症例プロフィール (n = 3688)

表1 新規HIV/AIDS診断症例のプロフィール

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
n=	273	306	429	457	482	626	591	524
Gender								
male	248 (90.8%)	272 (88.9%)	409 (95.3%)	417 (91.2%)	463 (96.1%)	587 (93.8%)	561 (94.9%)	492 (93.9%)
female	24 (8.8%)	34 (11.1%)	20 (4.7%)	40 (8.8%)	19 (3.9%)	34 (5.4%)	29 (4.9%)	32 (6.1%)
Age								
average	36.7	37.4	37.1	37.9	37.4	37.7	38.4	37.3
median	34	35	35	35	36	36	36	36
mode	32	31	35	35	29	35	37	25
Route of Transmission								
homosexual	182 (66.7%)	196 (64.1%)	308 (71.8%)	294 (64.3%)	355 (73.7%)	438 (70.0%)	412 (69.7%)	359 (68.5%)
heterosexual	68 (24.9%)	78 (25.5%)	81 (18.9%)	109 (23.9%)	82 (17.0%)	103 (16.5%)	109 (18.4%)	89 (17.0%)
homo/hetero	7 (2.6%)	14 (4.6%)	14 (3.3%)	7 (1.5%)	11 (2.3%)	22 (3.5%)	21 (3.6%)	30 (5.7%)
blood products	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
MTCT	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
IVDU	1 (0.4%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	0 (0.0%)	6 (1.1%)
other	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	22 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)	0 (0.0%)
unknown	13 (4.8%)	17 (5.6%)	22 (5.1%)	21 (4.6%)	33 (6.8%)	57 (9.1%)	46 (7.8%)	38 (7.3%)
Nationality								
Japan	232 (85.0%)	278 (90.8%)	398 (92.8%)	411 (89.9%)	431 (89.4%)	569 (90.9%)	532 (90.0%)	488 (93.1%)
Asia	12 (4.4%)	14 (4.6%)	8 (1.9%)	14 (3.1%)	14 (2.9%)	21 (3.4%)	25 (4.2%)	10 (1.9%)
Oceania	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0 (0.0%)
N. America	1 (0.4%)	1 (0.3%)	4 (0.9%)	4 (0.9%)	3 (0.6%)	4 (0.6%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)
S. America	10 (3.7%)	6 (2.0%)	5 (1.2%)	13 (2.8%)	14 (2.9%)	10 (1.6%)	6 (1.0%)	5 (1.0%)
Europe	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)	3 (0.6%)	2 (0.3%)	4 (0.7%)	1 (0.2%)
Africa	3 (1.1%)	5 (1.6%)	4 (0.9%)	5 (1.1%)	5 (1.0%)	4 (0.6%)	5 (0.8%)	5 (1.0%)
Unknown	13 (4.8%)	2 (0.7%)	8 (1.9%)	8 (1.8%)	11 (2.3%)	14 (2.2%)	14 (2.4%)	14 (2.7%)
HIV-1 Subtype								
B	216 (81.5%)	254 (83.3%)	379 (90.0%)	353 (86.9%)	434 (90.2%)	558 (90.3%)	525 (89.3%)	470 (90.9%)
AE	40 (15.1%)	35 (11.5%)	33 (7.8%)	35 (8.6%)	29 (6.0%)	38 (6.1%)	44 (7.5%)	28 (5.4%)
C	4 (1.5%)	7 (2.3%)	2 (0.5%)	4 (1.0%)	8 (1.7%)	5 (0.8%)	4 (0.7%)	7 (1.4%)
A	2 (0.8%)	5 (1.6%)	3 (0.7%)	4 (1.0%)	4 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	4 (0.8%)
AG	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	4 (1.0%)	2 (0.4%)	10 (1.6%)	4 (0.7%)	3 (0.6%)
D	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	5 (1.0%)
F	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
G	1 (0.4%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	2 (0.3%)	5 (0.9%)	0 (0.0%)
Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)	0 (0.0%)
Undetermined	8	1	8	51	1	8	3	7

*Gender was unknown in 1 and 5 cases.
**Duplicated route in 1 case.

年に薬剤耐性変異が観察された新規HIV/AIDS症例は64例（12.5%）に達しており明らかな増加傾向を示している。薬剤クラス別内訳は核酸系RT阻害剤（NRTI）：29例（5.7%）、NNRTI：12例（2.4%）、PI：29例（5.7%）、INI：0例（0%）（図5）、また2クラス以上の耐性を持つ症例が6例（1.1%）であった。興味深い事に今回のデータでは耐性変異の検出頻度に明確な地域差が認められており、東海地方に24.5%と他の地域と比して著しく高い値が確認された（各地域の詳細に関しては分担研究者の報告を参照）。

観察された耐性変異はNRTI耐性7種類、NNRTI耐性4種類、PI耐性5種類が観察されている（表2）。

(2) 薬剤耐性HIV発生機序の解析研究

本年度より *env* C2V3 領域の遺伝子配列からの評価プログラム（Geno2Pheno）による推測を開始しており、116検体について行った結果89%がR5指向性、11%がX4指向性と判定された。肝炎の合併率はHBVが11.5%、HCVが4.4%であった（図6、表3）。潜在する薬剤耐性ウイルスの検出に関しては今までの解析から耐性検出頻度が約1.5倍高くなる事が明らかになっており、名古屋医療センターで平成22年に診断された症例について定量PCR法で解析中である。新たな手法としてultra deep sequencingによる方法を開発したが、この手法により0.5%までの微小集簇の検出に成功した。（詳細に関しては加藤分担研究者の報告を参照）

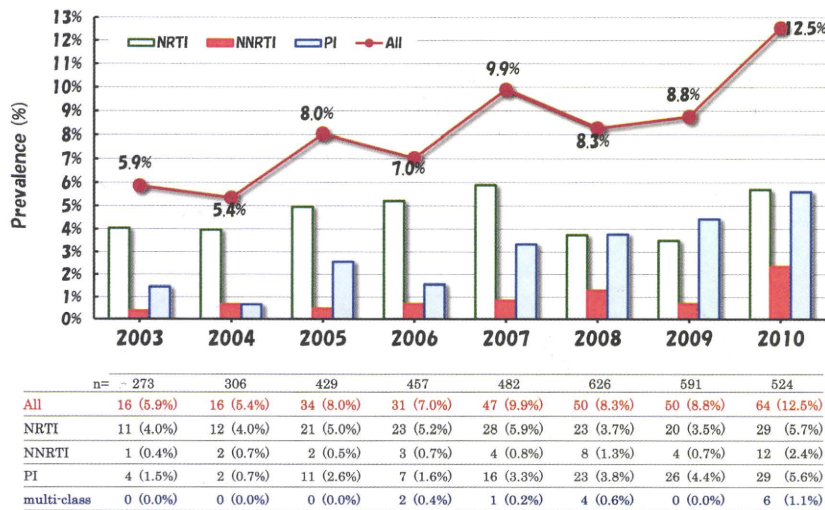


図5 新規HIV/AIDS診断症例における耐性変異観察頻度の動向

表2 検出された薬剤耐性変異

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
n=	273	306	429	457	482	626	591	524
NRTI								
M41L	3 (1.1%)	2 (0.7%)	(-)	3 (0.7%)	3 (0.6%)	(-)	3 (0.5%)	5 (1.0%)
K65R	(-)	(-)	(-)	1 (0.2%)	(-)	(-)	(-)	1 (0.2%)
D67N/G/E	(-)	1 (0.3%)	(-)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	4 (0.6%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
T69D	(-)	1 (0.3%)	4 (0.9%)	1 (0.2%)	(-)	2 (0.3%)	(-)	2 (0.4%)
69INS	(-)	(-)	(-)	(-)	1 (0.2%)	(-)	(-)	(-)
K70R/E	(-)	(-)	1 (0.2%)	(-)	(-)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	(-)
L74V/I	(-)	(-)	(-)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	(-)
V75A/M	(-)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Y115F	(-)	(-)	(-)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	(-)	(-)	(-)
M184V/I	1 (0.4%)	3 (1.0%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	4 (0.6%)	(-)	2 (0.4%)
L210W	1 (0.4%)	1 (0.3%)	(-)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	(-)	(-)	(-)
T215X	8 (2.9%)	6 (2.0%)	13 (3.1%)	18 (4.1%)	21 (4.4%)	15 (2.4%)	15 (2.6%)	21 (4.1%)
K219Q/E/N/R	(-)	1 (0.3%)	(-)	1 (0.2%)	(-)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	3 (0.6%)
NNRTI								
L100I	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	1 (0.2%)	(-)	(-)
K101E	(-)	(-)	(-)	(-)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	(-)	(-)
K103N	1 (0.4%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)	6 (1.0%)	4 (0.7%)	9 (1.8%)
V106A/M	(-)	1 (0.3%)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Y181C/I/V	(-)	(-)	(-)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	(-)	1 (0.2%)
G190E	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	2 (0.4%)
P225H	(-)	(-)	(-)	1 (0.2%)	(-)	(-)	(-)	2 (0.4%)
PI								
L24I	(-)	1 (0.3%)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
D30N	(-)	(-)	2 (0.5%)	(-)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	(-)	8 (1.5%)
V32I	(-)	(-)	(-)	1 (0.2%)	(-)	2 (0.3%)	(-)	(-)
M46I/L	4 (1.5%)	1 (0.3%)	3 (0.7%)	6 (1.3%)	12 (2.5%)	18 (3.0%)	21 (3.6%)	18 (3.5%)
I47V/A	(-)	(-)	(-)	1 (0.2%)	(-)	1 (0.2%)	(-)	(-)
I50V	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	1 (0.2%)
I54V	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	1 (0.2%)	(-)
G73S	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	2 (0.4%)
V82A/L	(-)	(-)	1 (0.2%)	(-)	1 (0.2%)	(-)	(-)	(-)
I85V	(-)	(-)	5 (1.2%)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
N88D/S	(-)	(-)	2 (0.5%)	(-)	1 (0.2%)	4 (0.7%)	3 (0.5%)	8 (1.5%)
L90M	(-)	(-)	(-)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	(-)	1 (0.2%)	(-)

(3) 薬剤耐性検査の質的管理 (図7)

本研究班に参加している施設のうち自施設で薬剤耐性検査を実施している9施設および民間検査会社2社の合計11施設が参加し、外部精度管理を実施した。参加各施設に5サンプル送付し、検査精度の評価を行った。その結果いずれの施設も精度の高い検

査を実施している事が確認された(詳細に関しては小池分担研究者の報告を参照)。

(4) 薬剤血中濃度測定研究 (図8)

平成22年度11月末までに12144件のHPへのアクセスがあり、パスワード取得者は202名になった。

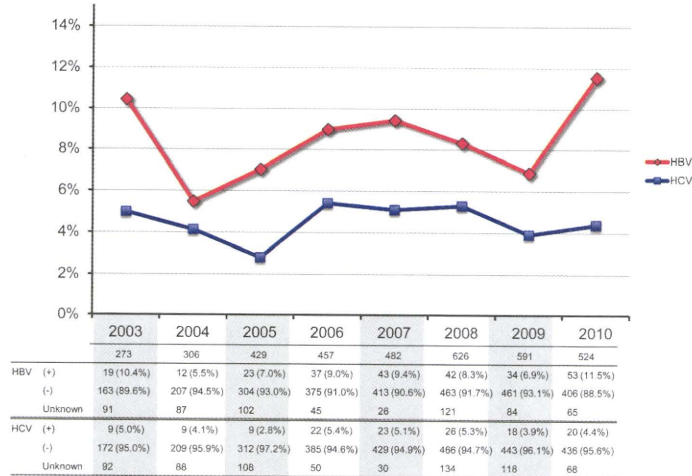


図6 HBV、HCV合併率の推移、表3

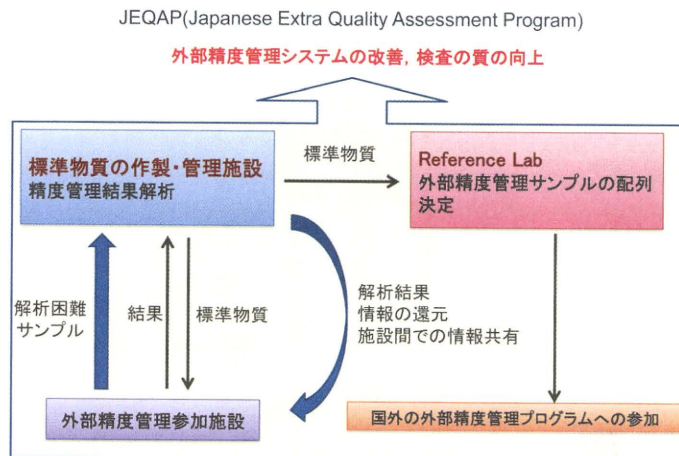


図7 薬剤耐性検査標準化の試み

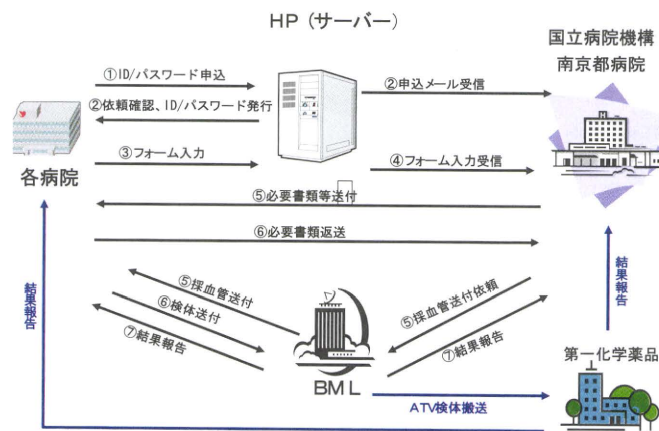


図8 血中濃度依頼から結果報告までの流れ

また平成22年4月～11月末までで626件の検査が行われた(図9)。CCR5阻害剤マラビロックに関して血中濃度測定が可能となり、運用を開始した(詳細に関しては桑原分担研究者の報告を参照)。

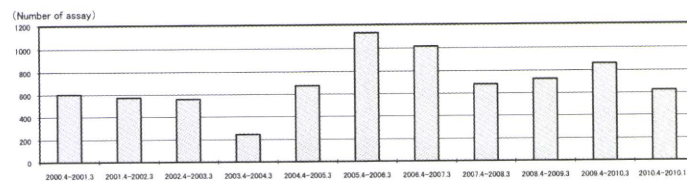
(5) 情報統合・分析研究

研究班で収集した遺伝子情報を統合するデータベースの作製に着手した。また、効率よく情報を登録するためのインターフェースについても作製し、班員に配布した。登録インターフェースについては班員が使用した上でより使いやすいものに変更・修正をかけていく予定である。既に収集された情報のうちsubtype B症例678例、CRF01_AE症例280例を用いて、ベイズ法に基づく遺伝子配列の系統解析を行った。その結果subtype B症例、CRF01_AE症例ともscale-free networkを形成していることが明らかになった。また、CRF01_AE症例では、その感染間拡大の中心にIVDU症例が存在する事が推測された(図10)

(詳細に関しては椎野分担研究者の報告を参照)。

D. 考察

新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性HIVの調査研究は、高い捕捉率を維持してきたが、本年度は35%程度に留まっている。研究班には全国の主要なHIV/AIDS医療機関が殆ど参加している事を考えると、班員以外の施設にHIV/AIDS患者が拡散しつつある事を示していると思われる。新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性の動向調査は本研究班としては初年度だが、既に我々が報告してきた平成15年からの調査も合わせると8年間のデータが蓄積されている。過去のデータを見てみると平成15年：5.9%、16年：5.1%、17年：8.0%、18年：7.0%、19年：9.9%、20年：8.3%、21年：8.7%と平成20年以降は8～9%の間で推移しており耐性変異の検出頻度は頭打ちに見えていたが、本年度の結果は再び増加に転じているように危惧され



平成22年4月～平成22年11月までの測定件数：626件

国立国際医療研究センター、愛媛大学、横浜市市民、魯田総合、京都大学、熊本大学、群馬大学、公立昭和、広島大学、高松市民、国保旭中央、国立病院機構、東京病院、市立堺、慈重医大、鹿児島大学、沼津市立、新潟大学、聖隷浜松、仙臺医療センター、大久保病院、都立駒込、都立多摩総合医療センター、奈良県立医大、福井大学、兵庫医大、北海道大学、大阪医療センター(27施設)

図9 血中濃度測定件数の推移(総数)

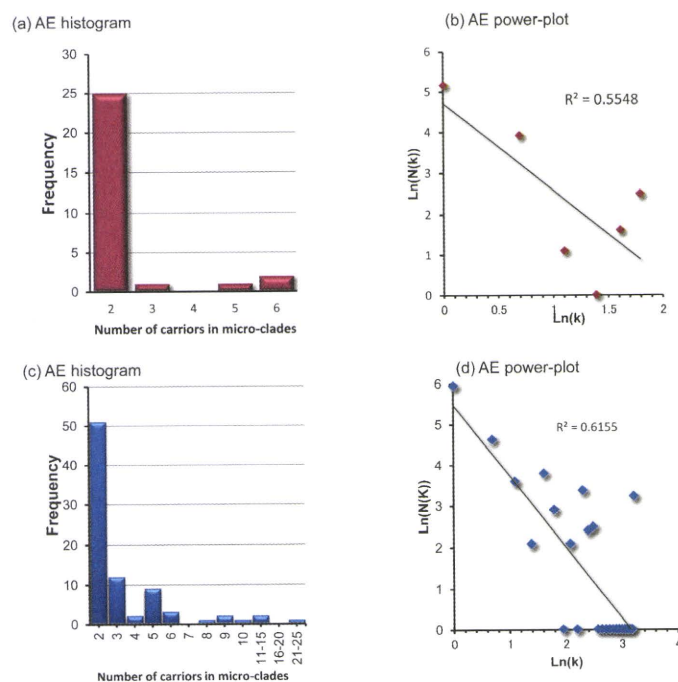


図10 BとAEのnetwork解析

る。観察される変異の種類を見ると毎年必ず検出されるものがある。NRTI耐性ではT215x：21例（4.1%）とM184V：2例（0.4%）、NNRTI耐性ではK103N：9例（1.8%）、PI耐性ではM46I/L：18例3.5（%）が之に相当する。これらの変異は流行株として広がりつつあると推測される。また本年度の特徴としてD30N/N88Dを獲得したものが8例（1.5%）検出された事である。D30N/N88Dはnelfinavir耐性変異として知られているが、nelfinavirは今日ではもう使用されていない薬剤である。M184V、T215X、K103NそしてM46I/Lはいずれも抗HIV療法を受けている集団においても高い頻度で観察されるものであるが、これは薬剤耐性変異株の源が抗HIV薬治療群であることを考えると妥当な相関と考えられる。同様にD30N/N88Dも治療集団において潜在的に頻度が高いと推測される。高感度薬剤耐性変異検出法では検出頻度が1.5倍に跳ね上がるが、その臨床的な意義に関しては今後の臨床経過を追跡する必要がある。指向性解析では約1割がX4指向性と判定されたが、対象症例がいずれも新規HIV/AIDS診断症例である事を考えると興味深い結果である。BEDの結果とも付き合わせて感染時期の確認をする事が必要と思われる。CRF01_AE症例のベイズ法による遺伝子系統解析ではCRF01_AEの感染がscale-free networkであることが推測され、そのネットワークのハブとしてIVDUの存在が浮かび上がってきた。これは予防啓発を担う研究班との連携も視野に結果の考察と活用について検討をしていく必要があると考えている。同様の解析をsubtype Bについても実施し、そのハブ（恐らくsubtype Bでもscale-free networkの形をとると予測される）がどこにあるか探索したい。薬剤耐性検査の質的管理に関しては外部精度管理を実施し、参加11施設のいずれにおいても高い精度で検査が実施されており、我が国では全国どこでも同質の耐性検査を受けることができることが確認された。血中濃度測定研究についてはマラビロックの測定法が完成し、臨床現場においても活用されており目的は達成した。情報統合に関してはデータベースや入力インターフェースの設計・構築が順調に進められている。また分析としては臨床並びに予防啓発活動現場に有益な情報の抽出に取り組んでいる。以上本研究班初年度の目的は概ね達成したと考えている。

E. 結論

新規HIV/AIDS診断症例および治療中の症例の薬剤耐性の調査を実施した。薬剤耐性検査の標準化作業と外部精度管理を実施し、本邦ではいずれの地域においても同質の薬剤耐性検査が実施されている事が確認された。血中濃度測定に関しては検査の受付とHPでの情報公開を行った。

F. 研究発表

各分担研究者報告書および巻末の刊行物一覧を参照

G. 知的所有権の出願・取得状況

各分担研究者報告書を参照

II. 分担研究報告書



本邦における薬剤耐性HIVの動向調査研究

～2010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¹

研究協力者 服部 純子^{1, 2}、保坂 真澄¹、岡崎 玲子¹

¹(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

²財団法人エイズ予防財団 リサーチレジデント

研究要旨

2010年1月～12月の期間に名古屋医療センターにおいて118名のHIV-1感染者が新規診断された。この内104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検出頻度、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、検出された薬剤耐性HIVの大多数はプロテアーゼ領域のM46I/Lや逆転写酵素領域のT215リバータント変異を有するものであった。その他にD30N、I50V、N88D、K65R変異もそれぞれ1～2症例ずつから認められ、薬剤耐性HIVの検出頻度は26.0% (27/104症例) であることが明らかとなった。

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

2010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に診断登録された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EDTA加血より分離した血漿200 μ L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、この4遺伝子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。

本研究は名古屋医療センターの研究倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

(1) 名古屋医療センターにおける新規HIV/AIDS診断症例について：

名古屋医療センターにおいて118例のHIV-1感染症例が新規登録された。この内104例の未治療症例について薬剤耐性検査、サブタイピング解析を施行した。これら104症例の内訳は、男性が92.3% (96症例)、日本人が91.3% (95症例) と日本人男性が大部分を占めていた (図1a-b)。推定される感染経路は男性同性間の性接触による感染が42.3% (44症例) と最も高く、不明の1症例を除いて全例において性接触による感染であった。しかし、この内5例については静注薬物使用を併用しており、はっきりとした感染経路は断定できない (図1c)。

今回解析した104症例のサブタイプについては、サブタイプBが94症例 (90.4%) と最も多く、次いでAEが5症例、Cが4症例、Aが1症例という分布を示した (図1d)。

薬剤耐性変異は27症例 (26.0%) から検出された (図2a)。薬剤クラス別の内訳は、プロテアーゼ阻害剤耐性変異が16症例 (M46I/Lが14症例、D30Nが2