

る抗 HIV 薬は、すべて希少疾病用医薬品として迅速承認の対象とされており、国内での治験を行わずに承認されている。本研究ではこれら抗 HIV 薬の薬物動態について調査・検討し、日本人 HIV 感染症患者における抗 HIV 薬の血中濃度の推移について確認し、より適切な治療が行えるよう血中濃度測定に必要なデータを収集することで、抗 HIV 療法の治療効果を高めることを目的とする。また、抗 HIV 薬の組み合わせは近年、多岐に渡っており、薬剤の組み合わせによる相互作用情報や血中濃度に関する情報は少ないことから、抗 HIV 薬の相互作用情報を収集し、データベースを作成し最新の情報を提供する必要がある。

抗 HIV 薬の血中濃度測定は、HPLC や LC-MS 等の高度な専門機器や専門知識を有する人材が必要であることから、一般診療を行う施設での測定が難しい。国内の臨床医が簡便に血中濃度測定を行えるよう、ホームページを利用した血中濃度測定システムを構築・供給し、また、EFV 血中濃度に関連する遺伝子多型検査システムを開発し提供を行うことで抗 HIV 薬を安全に使用し、治療の効果を高めることを目的とした。

### 1. 研究班のホームページ (HP) について

研究班のホームページを開発し、国内で HIV 感染症治療を行う医師を対象として血中濃度測定が容易に測定できるシステムを開発し、血中濃度の臨床応用を可能にすると共に、血中濃度データを広く収集することを目的とした。

### 2. エトラビルン、ダルナビル、ラルテグラビルの血中トラフ値と海外データとの比較

抗 HIV 薬は 1998 年 11 月 12 日医薬審発第 1015 号により、国内での治験は行わず、海外データのみで迅速承認申請が可能であることから、発売当初にお

ける日本人での体内動態や副作用発現率は不明である。さらに Protease Inhibitor (PI) や Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) は、Cytochrome P450 (CYP) の基質であると同時に、その活性を阻害・誘導する作用があるため、CYP で代謝される併用薬との間で様々な相互作用の問題がある。承認直後の抗 HIV 薬は、国内での安全で有効な使用方法が十分検討されていない上に情報は少ない。国内における均質かつ良質な抗 HIV 薬による治療を提供するためには、抗 HIV 薬の医薬品情報を初めとする、様々な情報の収集・提供・共有化が求められる。2011 年 1 月 10 日付けで改訂された DHHS ガイドラインには、ETR、DRV、RAL の過去の臨床試験で測定されたトラフ濃度の中央値とその範囲が示された。厚生労働科学研究費補助金エイズ対策事業「抗 HIV 薬の血中濃度に関する臨床研究」では、システムを構築し血中濃度測定支援を行っている。今回我々は米国保健省 (以下:DHHS) ガイドラインで示されたデータと、国内で収集した血中濃度トラフデータの比較検討を行ったので報告する。

## B. 研究方法

### 1. 研究班のホームページ (HP) について

研究班のホームページを利用した血中濃度測定提供システムは次の通り。血中濃度測定を希望する医師は氏名、所属施設等を HP に入力し ID、パスワードを取得する。測定希望薬剤名、本数等を入力し送信すると、(株) BML より測定依頼伝票、採血管等が送付される。研究班事務局からは調査用紙等が送付される。医師は患者血液を採取後検体を (株) BML に送る。同時に調査用紙を研究班事務局に郵送。結果は (株) BML より医師・研究班事務局あて郵送される。なお、MVC、NVP は名古屋医療センターで測定を行った (図 1)。

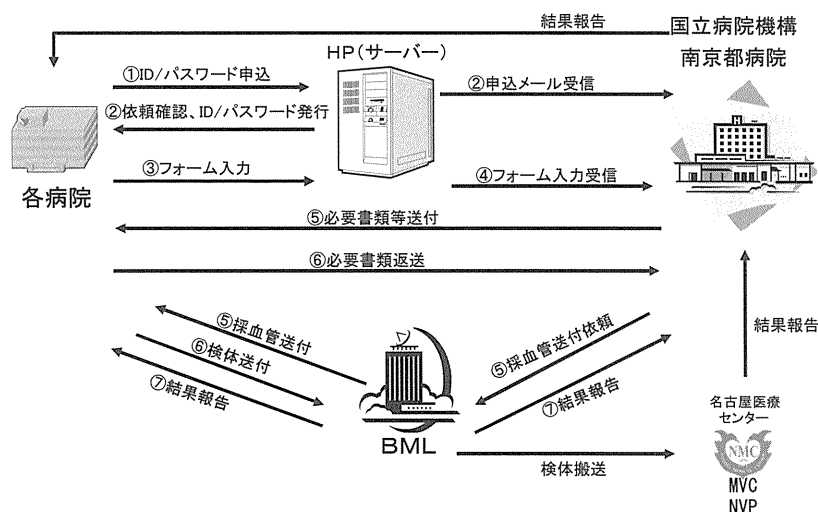


図 1 依頼から結果報告までの流れ

## 2. エトラビルン、ダルナビル、ラルテグラビルの血中トラフ値と海外データとの比較

血中濃度測定支援システムのホームページサーバは、Web 容量 300MB を確保し、ドメイン名「psaj.com」を取得。ホームページは Web 標準に基づき、ページ構造を Hyper Text Markup Language (HTML) 並びに Cascading Style Sheets (CSS) で記述した。血中濃度測定については (株) BML と委託契約を締結した。血液検体はヘパリン入り採血管に 1 薬剤あたり全血 1 回 3mL を採取し、遠心分離で (10℃以下、3000 回転で 10 分間) した後、得られた血漿を分注 (1.0mL 以上) し、-20℃以下の冷凍庫にて凍結保存後、(株) BML に提出。HPLC にて測定を行った。

2008 年 8 月から 2011 年 10 月までに、当研究班で収集した ETR、DRV (QD)、RAL の血中濃度データからトラフ値のみを抽出し、中央値 (範囲)、標準偏差を算出し、DHHS ガイドラインに示されたトラフ濃度の中央値と比較した。

## C. 研究結果

### 1. 研究班のホームページ (HP) について

研究班が開設したホームページは平成 23 年 11 月末現在、通算アクセス数 13344 件、パスワード取得者 218 名 (図 2)。平成 23 年 4 月～平成 23 年 11 月までの月間平均アクセス数は 361 件であった (図 3)。各ホームページの中では、相互作用と情報掲示板の閲覧件数が多かった (図 4)。平成 23 年 4 月～平成 23 年 11 月末までに研究班が (株) BML に委託し測定した検体の測定件数は 1161 件で、29 施設 (国立国際医療研究センター、石川県立中央病院、茨城県立こども病院、愛媛大学病院、香川大学病院、鹿児島大学病院、亀田総合病院、川崎医科大学病院、北里大学病院、京都大学病院、国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、群馬大学病院、佐賀大学病院、札幌医科大学病院、滋賀医科大学病院、市立堺病院、国立病院機構仙台医療センター、獨協医科大学病院、長崎大学病院、名古屋大学病院、新潟大学病院、兵

平成23年11月末現在 HPアクセス数 13,344

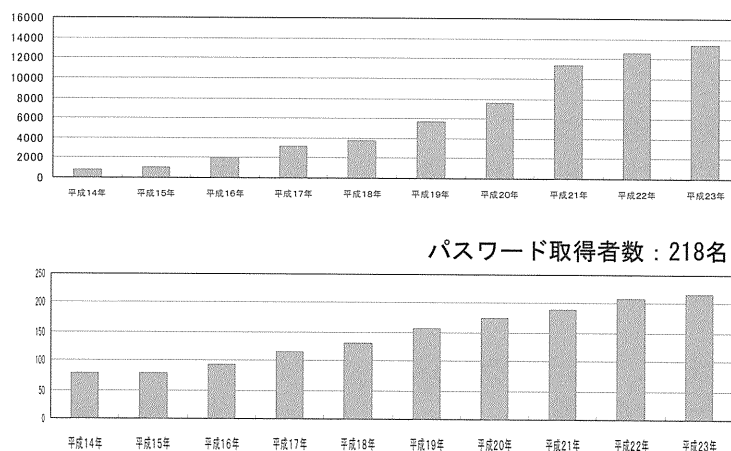


図 2 研究班で開設したホームページの運用状況

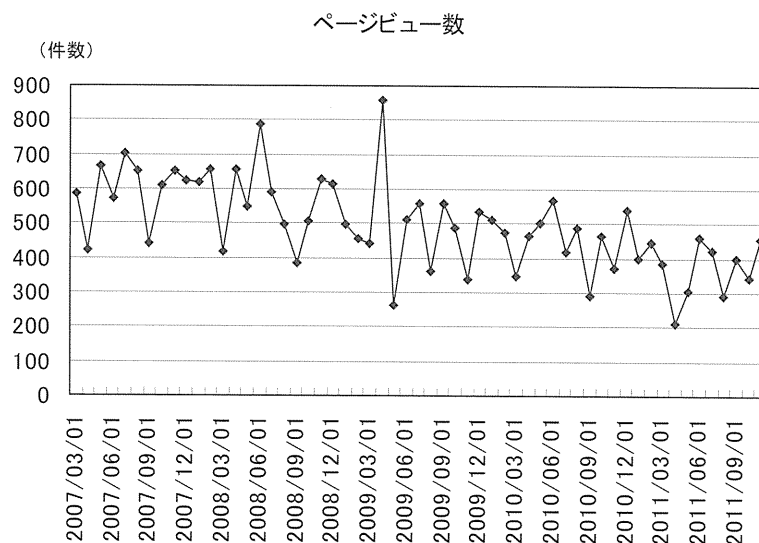


図 3 ホームページへの月別アクセス状況

庫医科大学病院、広島大学病院、福井大学病院、三重県立総合医療センター、山口大学病院、横浜市立市民病院、琉球大学病院、国立病院機構大阪医療センター)からの利用があった。件数の内訳はラルテグラビル :279、リトナビル :220、ダルナビル :219、ロピナビル :181、テノホビル :148、エファビレンツ

:42、アタザナビル :29、エトラビリン :22、ホスアンプレナビル :9、ネルフィナビル :1、マラビロク :11であった。また、CYP2B6 遺伝子検査の今年度依頼件数は1件であった。血中濃度測定件数の年度別推移と薬剤別血中濃度測定件数の年度別推移は図5-7の通り。

期間:2007年2月15日~2011年11月30日

ページ	備考	ページビュー	セッション
1 トップページ		12846	7708
2 抗HIV薬の相互作用		4679	2658
3 情報掲示板		2103	1222
4 研究の目的		1291	891
5 ID/パスワードの申し込み		901	633
6 依頼・送付の流れ	メンバーのみ	697	432
7 血中濃度測定依頼	メンバーのみ	559	304
8 抗HIV薬の相互作用-スタンドアロン版ダウンロード		494	404
9 CYP2B6遺伝子検査について	メンバーのみ	469	295
10 血中濃度測定-申請書ダウンロード	メンバーのみ	422	278
11 抗HIV薬の相互作用-Windows版プログラムのダウンロード		171	158
12 CYP2B6の遺伝子型に基づくEFVの減量投与について	メンバーのみ	146	105
13 CYP2B6遺伝子検査-ご確認	メンバーのみ	98	67
14 測定できる薬品名	メンバーのみ	96	64
15 抗HIV薬のTDMIについて		91	73
16 CYP2B6遺伝子検査-お申し込み	メンバーのみ	88	57
17 メールマガジン希望/停止	メンバーのみ	80	58

ページ別訪問数とは? :訪問者数。ユーザーがWebサイトにアクセスした回数をページごとに集計。同じユーザーが一度の訪問でそのページを3回見ても、訪問数は1。  
 ページビューとは? :そのページが何回見られたのかを示す指標。同じユーザーが一度の訪問でそのページを3回見れば、3になる。

図4 ホームページへのアクセス状況

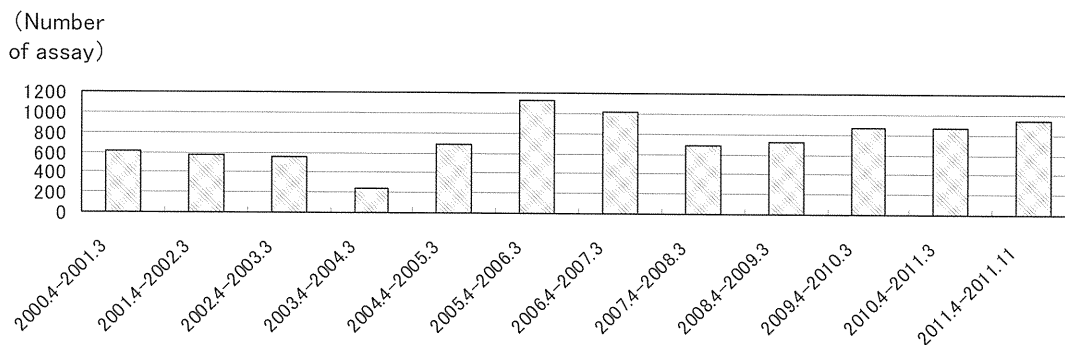


図5 血中濃度測定件数の推移 (総数)

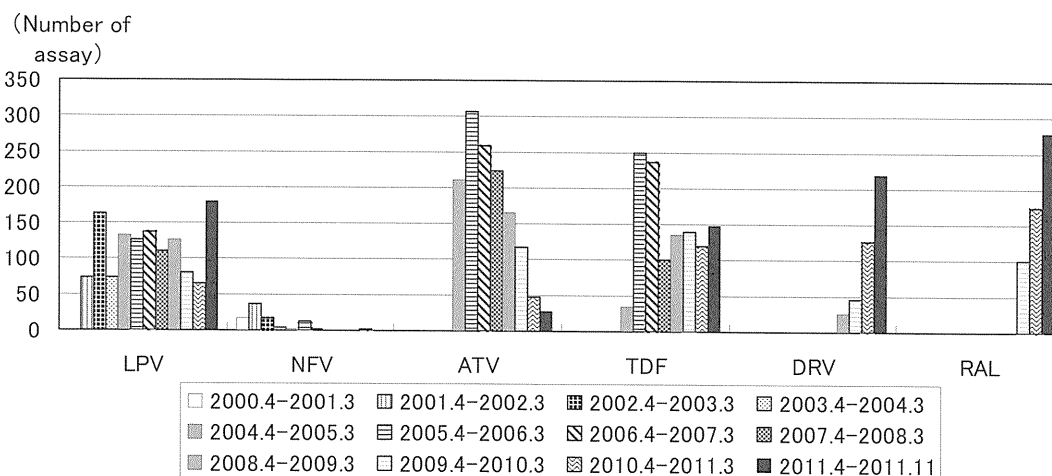


図6 血中濃度測定件数の推移 その1 (薬剤別)

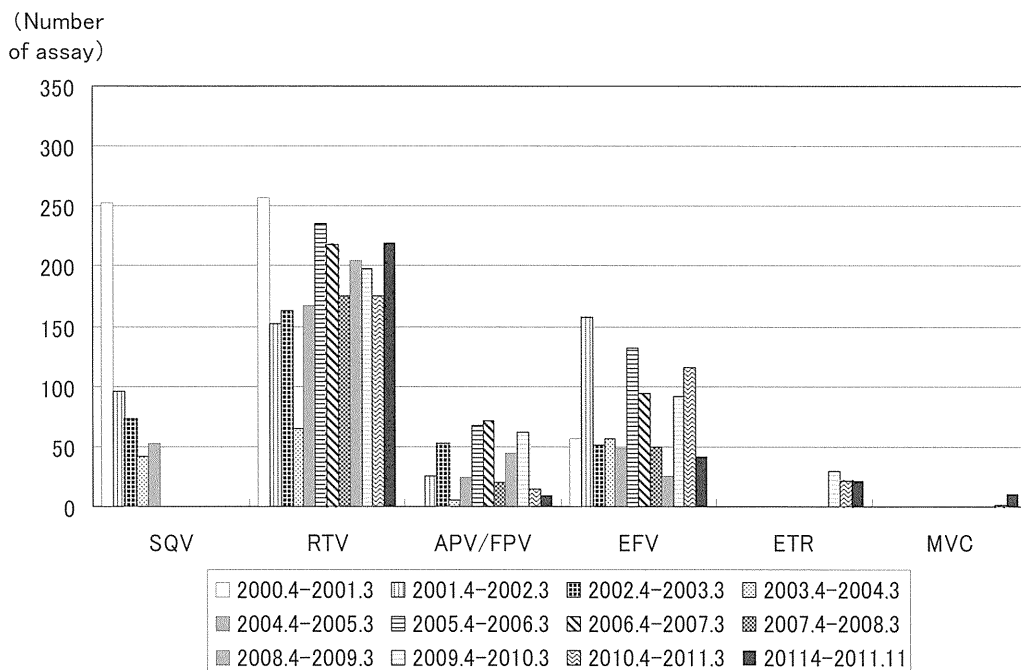


図 7 血中濃度測定件数の推移 その 2 (薬剤別)

## 2. エトラビリン、ダルナビル、ラルテグラビルの血中トラフ値と海外データとの比較

結果を表 1 に示す。なお参考までに、研究班で集積したアタザナビル、エファビレンツ、ロピナビル、テノホビルの血中トラフ値について表 2 に示す。

### D. 考察

#### 1. 研究班のホームページ (HP) について

今年度、研究班に血中濃度測定の依頼があった薬剤は主にラルテグラビル、リトナビル、ダルナビル、ロピナビル、テノホビルであった。これら薬剤は、国内における治療の中心薬であることから、治療効果の確認等に貢献できたものと思われた。HP へのアクセス数も年々増加傾向にあり、抗 HIV 薬の血中濃度測定に関する関心の高さが伺えた。新薬の治療効果を確認するために、本研究班が提供する血中濃度測定システムは、有用な臨床データの提供を行ったものと思われた。臨床医が容易に血中濃度測定にアクセスできたことで、抗 HIV 療法の治療効果を高め、副作用の軽減に寄与できたものと思われた。

#### 2. エトラビリン、ダルナビル、ラルテグラビルの血中トラフ値と海外データとの比較

ETR、RAL のトラフ血中濃度の中央値は、DHHS ガイドラインに示されたデータに比べて、約 2 倍の高値を示した。血中濃度が高値を示す患者において、現在、重大な副作用等に関する報告はないことから、現時点での問題は特にないものと思われた。

DRV のトラフ血中濃度の中央値は、QD、BID 共に、

海外で行われた臨床試験の結果、並びに、DHHS ガイドラインに示されたデータとほぼ同様の値を示したことから、トラフ濃度で検討する限り、外国人と日本人の薬物動態は、ほぼ同じであると推察された。

参考として示した ATV 血中濃度では、RTV 併用群が ATV 単独群に比べ有意に高かったことから、RTV は ATV の代謝を阻害し、ATV の血中濃度を有意に上昇させていることが確認できた。LPV/r カプセルと錠剤の比較では、有意な差を認めた。LPV/r 錠は第 1 相比較試験において、服薬時の食事に含まれる脂肪等、食事の内容による AUC の差異が認められていることから、食事の内容による影響について、今後検討する必要があると思われた。

国内で使用経験の少ない抗 HIV 薬を安全かつ効果的に使用するために、血中濃度測定支援システムの提供とデータの収集は有用であると思われた。1998 年 11 月 12 日医薬審第 1015 号によって、抗 HIV 薬は国内での治験は行わず、海外データのみで迅速承認申請が可能となっているため、発売当初における日本人での副作用発現率や治療効果は不明である。海外でも抗 HIV 薬は迅速承認の対象とされていることから、抗 HIV 薬は国内での発売当初における日本人での体内動態は不明である。特に、新規抗 HIV 薬が発売された直後等は、患者の安全を確保するために、より頻回に血中濃度を測定するなど、慎重に治療を進める必要があると考える。承認時に不明な日本人における抗 HIV 薬の薬物動態を明らかにすることで、安全で効果的な治療効果の向上を図ることが可能になると思われた。

表 1

Drugs	n	Median (ng/mL)	S.D. (ng/mL)	Minimum (ng/mL)	Maximum (ng/mL)
ETR	28	609	410	164	1,914
(DHHS)	( - )	(275)	( - )	(81)	(2980)
DRV (QD) (DRV800mg +RTV100mg × 1)	117	1,797	2,119	175	11,101
C211(ARTEMIS)	(335)	(2,041)	( - )	(368)	(7,274)
DRV (BID) (DRV600mg +RTV100mg × 2)	10	3,907	1,176	2,150	5,690
(DHHS)	(119)	(3,300)	( - )	(1,255)	(7,368)
RAL	164	184	414	15	3,140
(DHHS)	( 6 )	(72)	( - )	(29)	(118)

Limit of detection : ETR &gt; 10 ng/mL , DRV &gt; 40 ng/mL , RAL &gt; 10 ng/mL

表 2 (参考) ATV, EFV, LPV/r, TDF トラフ値 DHHS ガイドラインとの比較

Drugs	n	Median (ng/mL)	S.D. (ng/mL)	Minimum (ng/mL)	Maximum (ng/mL)	DHHS Target trough (ng/mL)
ATV alone	68	195	374	N.D.	2,600	150
ATV + RTV	315	570	654	N.D.		
EFV (Trough)	29	4,193 (nM)	5,376 (nM)	N.D.	22,700 (nM)	
EFV (10-14h)	568	8,176 (nM)	5,849 (nM)	980 (nM)	49,970 (nM)	3,170 (nM)
LPV/r (capsule)	195	5,810	3,502	N.D.	18,800	1,000
LPV/r (tablet)	297	4,320	4,163	N.D.	31,050	
TDF	552	78	47	N.D.	554	( - )

\* : p &lt; 0.01

Limit of detection : ATV &gt; 100 ng/mL , EFV &gt; 317 nM , LPV &gt; 10 ng/mL , TDF &gt; 20 ng/mL

## E. 健康危険情報

該当なし

## F. 研究発表

- 1) 榎原 健、矢倉裕輝、吉野宗宏、上平朝子、白阪琢磨、杉浦 互：エトラビリン、ダルナビル、ラルテグラビルの血中トラフ値と海外データとの比較 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会 東京 2011 年 12 月
- 2) 榎原 健、小島賢一、日笠 聡、白阪琢磨：拠点病院における抗 HIV 療法と薬剤関連アンケート調査結果 (2011 年) 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会 東京 2011 年 12 月
- 3) 日笠 聡、榎原 健、小島賢一、白阪琢磨：抗

HIV 療法と服薬援助のための基礎的調査－治療開始時の抗 HIV 薬処方動向調査 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会 東京 2011 年 12 月

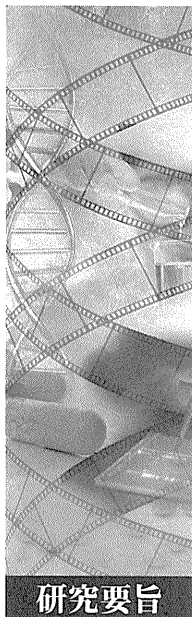
- 4) 小島賢一、榎原 健、日笠 聡、白阪琢磨：抗 HIV 療法と服薬援助のための基礎的調査－抗 HIV 薬の薬剤変更状況調査 (2011 年) 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会 東京 2011 年 12 月
- 5) 渡邊 大、吉野宗宏、矢倉裕輝、廣田和之、米本仁史、坂東裕基、矢嶋敬史郎、小泉祐介、大寺 博、富成伸次郎、西田恭治、榎原 健、上平朝子、白阪琢磨：Tenofovir の投与による血中ミトコンドリア CK 活性の上昇に関する研究 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会 東京 2011 年 12 月

- 6) 吉野宗宏、矢倉裕輝、櫛田宏幸、廣田和之、米本仁史、坂東裕基、矢嶋敬史郎、小泉祐介、大寺博、富成伸次郎、渡邊大、栞原 健、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：1日1回投与 darunavir/ritonavir の使用成績 第25回日本エイズ学会学術集会・総会 東京 2011年12月
- 7) 矢倉裕輝、吉野宗宏、櫛田宏幸、上平朝子、白阪琢磨、栞原 健：抗HIV薬の簡易懸濁法適用に関する検討 第25回日本エイズ学会学術集会・総会 東京 2011年12月
- 8) 矢倉裕輝、吉野宗宏、櫛田宏幸、廣田和之、米本仁史、坂東裕基、矢嶋敬史郎、小泉祐介、大寺博、富成伸次郎、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨、栞原 健：Ritonavir の剤形変更に伴う薬物動態の比較検討および自覚症状の変化に関する調査 第25回日本エイズ学会学術集会・総会 東京 2011年12月
- 9) 矢倉裕輝、吉野宗宏、櫛田宏幸、廣田和之、米本仁史、坂東裕基、矢嶋敬史郎、小泉祐介、大寺博、富成伸次郎、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨、栞原 健：Ritonavir の剤形変更に伴う薬物動態の比較検討および自覚症状の変化に関する調査 第25回日本エイズ学会学術集会・総会 東京 2011年12月
- 10) 須藤弘二、吉野宗宏、栞原 健、白阪琢磨、加藤真吾：LC-MS/MS を用いた毛髪中および血液中の抗HIV薬の定量 第25回日本エイズ学会学術集会・総会 東京 2011年12月

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし





## 研究要旨

# 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 (2011 年)～

研究分担者 **近藤 真規子** 神奈川県衛生研究所 主任研究員

研究協力者 **吉村 幸浩**<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>6</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、<sup>6</sup> 田園調布学園大学

新規 HIV-1 感染者における薬剤耐性 HIV-1 の出現状況を調査するため、2011 年の 1 年間に主として神奈川県および東京都内の医療機関に来院した新規 HIV 感染者 81 名について薬剤耐性変異の解析を行った。IAS-USA (2008) リスト、Shafer's criteria、スタンフォードデータベースに基づき薬剤耐性変異の有無を調べた結果、RT 領域に薬剤耐性関連変異を有する症例が 5 例検出され、薬剤耐性変異出現頻度は 6.2%であった。耐性関連変異の検出された 5 例の内 2 例は AZT 耐性変異 T215Y/F のリバータント T215D/S が検出され、この内 1 例は同時に M41L、L210W も存在し、NRTI に中レベル耐性と判定された。この他、V108I 変異が 2 例、T69D、V75L、K101Q の 3 つの変異を持つ 1 例が検出された。

耐性関連変異の認められた 5 例は全て日本男性、サブタイプ B で、感染経路は同性間性行為 1 例、不明 4 例であった。

異性間性行為による外国人感染者よりサブタイプ B と CRF01\_AE 組換え (以下、B/01AE と略す) 疑い例の 3 例を確認した。B/01AE 組換えウイルスは、昨年、日本人の男性感染者 2 名からも検出された。また、2010 年から 2011 年の 2 年間で、男性同性間感染、感染経路不明の日本男性 139 例から CRF01\_AE が 10 例 (7.2%)、B/01AE 組換え体、あるいは重複感染が 3 例 (2.2%) 検出された。2007 年から 2009 年に調査した同性間、感染経路不明の日本男性において CRF01\_AE の検出率は 1.4%にすぎなかったが、この 2 年間の CRF01\_AE の増加は顕著である。今後は、日本男性において、サブタイプ B だけでなく、CEF01\_AE および CRF01\_AE/B 組み換え HIV-1 の流行も危惧され、最近の流行の詳細な解析が重要である。

## A. 研究目的

HIV-1 感染者の治療は多剤併用療法 (HAART) の普及により飛躍的に進歩し、HIV-1 感染者の病態の進行をコントロールすることが可能となった。その一方で、薬剤の長期投与に伴い薬剤耐性 HIV-1 株を保有する感染者が増加し、新規感染者が薬剤耐性株に感染している症例も見つかってきている。欧米では薬剤耐性ウイルスによる感染が広がりつつあり、新規感染者の数%から十数%が何らかの抗 HIV 薬に対する耐性変異が認められると報告されている。日

本においては 2004 年から調査が開始され、当施設における 2004 年から 2005 年の調査では新規 HIV 感染者の薬剤耐性変異検出率は約 5%であったが、その後も漸増傾向にあることが明らかとなった。日本でのこの数字は欧米に比べまだ低いものの、薬剤耐性ウイルスの蔓延を制御するためにも継続した調査は重要である。

我々は、薬剤耐性 HIV の発生動向把握とその増加を抑制するため全国規模での調査に参加し、主として神奈川県および東京都内の医療機関を受診した



HIV 感染者についてサブタイプおよび薬剤耐性変異の解析を行うとともに流行株の特徴を解析した。

## B. 研究方法

### 1) 調査対象

2011 年の 1 年間に主として神奈川県および東京都内の医療機関に来院した未治療の新規 HIV 感染者 81 名について、薬剤耐性変異検査を実施した。

### 2) HIV-1 薬剤耐性変異の解析

患者血漿より HIV-1 遺伝子を抽出（ハイピュア Viral RNA 抽出キット：ロシュ・ダイアグノスティックス）し、RT nested PCR 法（One step RNA PCR キット：タカラバイオ）によりプロテアーゼ（PR）、逆転写酵素（RT）およびインテグラーゼ（IN）領域の 3 カ所を増幅後、ダイレクトシーケンス法（BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit：アプライドバイオシステムズ）により塩基配列を決定した。PCR プライマーおよび PCR 条件は国立感染症研究所の方法に従った。

IAS-USA (2008) リスト、Shafer's criteria、スタンフォードデータベースを基にプロテアーゼ阻害剤（PRI：IDV、LPV、RTV、SQV、NFV、FPV、ATV、DRV、TPV）、核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI：AZT、d4T、ddI、3TC、ABC、TDF、FTC）、非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI：DLF、EFV、ETR、NVP）、インテグラーゼ阻害剤（INI：RAL、EVG）に關与する薬剤耐性変異について解析した。

また、同時にスタンフォードデータベース（インターネット上で公開）を用い各種抗 HIV 薬に対する耐性度の判定と PR、RT、IN 領域のサブタイプ型別を行った。スタンフォードデータベースの耐性度は

susceptible、potential low-level resistance、low-level resistance、intermediate resistance、resistance の 5 段階評価で示される。

env C2V3 領域については塩基配列決定後、neighbor-joining 法による系統樹を作成しサブタイプを決定した。

### （倫理面への配慮）

主治医から患者に研究内容について説明を行い、研究への同意の得られた症例について研究を実施した。患者名はすべて記号化して扱っており、プライバシーの流出防止など患者の人権保護に十分配慮した。尚、本研究は当研究所の倫理委員会で承認されている。

## C. 研究結果

IAS-USA (2008) リスト、Shafer's criteria、スタンフォードデータベースに基づき 81 名の HIV-1 pol 領域のアミノ酸について解析した結果、RT 領域に 5 例に薬剤耐性関連変異が認められ、PR 領域、IN 領域の耐性変異は認められなかった。2011 年の耐性検出頻度は 6.2% であり、2010 年の 7.5% に比べて減少したが、前研究班（2007 年から 2009 年）での調査とほぼ同様の結果であった（表 1、表 2）。耐性関連変異の認められた 5 例は全て日本男性、サブタイプ B で、感染経路は同性間 1 例、不明 4 例であった。

検出頻度の高い AZT 耐性変異 T215Y/F のリバータント変異は 2011 年も 2 例検出されたが、このうち 1 例は M41L、L210W も同時に検出され、スタンフォードデータベースにより NRTI の ABC、AZT、D4T、DDI、TDF に Intermediate resistance と判定された。

表 1 新規 HIV 感染者検出された薬剤耐性関連変異検出頻度（2010 年 -2011 年）

陽性判明年	解析数 (人)	耐性変異 出現頻度	感染経路 サブタイプ	薬剤耐性関連変異		
				Pro	RT	IN
2010年	80	6*(7.5%)	同性間 B	—	T215E	—
			不明 B	—	T215E	—
			同性間 B	—	K70KR	—
			不明 B	—	K101E	—
			同性間 B	—	K103N	—
			同性間 B	M46L	—	—
2011年	81	5*(6.2%)	同性間 B	—	T69D,V75LV,K101Q	—
			不明 B	—	T215S	—
			不明 B	—	V108I	—
			不明 B	—	V108I	—
			不明 B	—	M41L,L210W,T215D	—

\*すべて日本男性

V108I が検出された 2 例は NVP に低レベル耐性、T69D、V75L、K101Q が検出された 1 例は NRTI の D4T、DDI に低レベル耐性と判定された。また、polymorphism と考えられる V179E/D 変異が検出された 4 例は NNRTI に、低レベル耐性と判定された。

IN 領域については 52 例の解析を行った結果、Y143R/H/C、Q148H/K/R、N155H の高度耐性変異は認められなかったが、Minor 変異の E157Q が 1 例検出された。

81 例の感染経路別サブタイプを表 3 に示した。サブタイプの内訳は、サブタイプ B が 69 例 (85.2%) と最も多く、次いで CRF01\_AE が 6 例で、CRF02\_AG が 3 例、CRF01\_AE とサブタイプ B の組換え疑似例 (PR-RT 領域がサブタイプ B、IN 領域が CRF01\_AE) が 3 例確認された。サブタイプ B と CRF01\_AE の組換えウイルスは、昨年も 2 名の日本男性から検出したが、2011 年は 3 例とも東南アジア出身者であった (ラオス 2 名、タイ 1 名)。

感染経路別サブタイプを見てみると、男性同性間性行為感染と感染経路不明の日本男性 69 例のうち内 64 例はサブタイプ B であったが、CRF01\_AE が 5 例検出された。2007 年～2009 年新規 HIV 陽性者 190 例の解析では、同性間、感染経路不明の日本男性において CRF01\_AE は 2009 年の 2 例のみであったが (表 4)、2010 年は 8 例 (内 2 例はサブタイプ B との組換え体、1 例は詳細を解析中)、2011 年には 5 例検出された (表 5)。

#### 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、主として神奈川県および東京都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。2011 年の調査では、81 例中 5 例 (6.2%) に薬剤耐性関連変異が確認され、検出頻度は昨年に比べ若干減少したが、2007 年から 2009 年間とほぼ同

表 2 新規 HIV 感染者 190 名から検出された薬剤耐性関連変異検出頻度 (2007-2009 年)

陽性判明年	解析数 (人)	耐性変異 出現人数	感染経路 サブタイプ*	薬剤耐性関連変異	
				Pro	RT
2007年	47	3(6.4%)	同性間 B	—	T215D
			異性間 A#	M46I	—
			同性間 B	—	D67DN
2008年	69	4(5.8%)	同性間 B	D30N	—
			同性間 B	—	T215D
			同性間 B*	—	K103N
			異性間 B	D30N, L33F	—
2009年	74	4(5.4%)	同性間 B	—	K103N
			同性間 B	—	T215E
			同性間 B	M46L	—
			不明 B	M46ML	—
合計	190	11(5.8%)			

\*USA、男性、#日本女性、他すべて日本男性

表 3 新規 HIV 感染者 81 名の感染経路とサブタイプ (2011 年)

感染経路		合計	HIV-1サブタイプ ( <i>env</i> C2V3, Pr, RT)			
			B	AE	AE/B*	AG
男性同性間	日本	29	29			
	外国	1	1			
異性間 男性	日本	2	2			
	外国	2		1	1	
異性間 女性	日本	2		1	1	
	外国	2		2		
不明 男性	日本	40	35	5		
	外国	3	2		1	
合計		81	69	6	3	3

\* protease/RT/integrase: B/B/AE

様であった。これら5例のサブタイプはすべてBであり、感染経路は男性同性間性行為1例、不明4例で、昨年までと同様の傾向にあった。

耐性関連変異の検出された5例の内2例はAZT耐性変異T215Y/FのリバータントT215D/Sを有していた。リバータントT215Xは、2004年から2011年までの神奈川の調査において耐性関連変異が検出された28例中12例と高率に検出されている。T215Xは全国調査においても比較的高頻度に検出されており、polymorphismの可能性も考えられるが、スタンフォードデータベースによるとNRTIに低レベル耐性であり、薬剤選択の際には考慮する必要があると考えられた。

IN領域にMajor変異は検出されなかったが、E157Q変異が52例中1例に認められた。この変異は耐性関連変異として報告されていないが、スタンフォードデータベースではINIに低レベル耐性と判定される。E157Q変異は2010年の調査で比較的高

率(53例中4例、7.5%)に認められており、動向を注目する必要があると考えられた。

サブタイプBとCRF01\_AEの組換え疑い例を、ラオスとタイ出身者の3例に確認した。サブタイプBとCRF01\_AEの組換えウイルス(以下、B/01AE組換え体と略す)は、東南アジアでの流行が報告されているが、昨年は、日本男性2名から検出され、その組換えパターンは東南アジアでの流行株とは異なっていた。B/01AE組換え体は日本では数株報告されているに過ぎないが、当研究所では2004年に外国女性1例、この2年間においては6例確認した。

また、2010年から2011年の2年間で、男性同性間感染、感染経路不明の日本男性139例からCRF01\_AEが10例検出された。2007年～2009年新規HIV陽性者190例の解析では、同性間、感染経路不明の日本男性においてCRF01\_AEは2009年の2例のみであり、この2年間のCRF01\_AEの増加は顕著である。日本男性感染者で流行しているHIV-1の

表4 新規HIV感染者190名の感染経路とサブタイプ(2007-2009年)

感染経路	合計	サブタイプ(envC2V3, Pr, RT)				
		B	E	A	AG	D
男性同性間	日本	112	110	2		
	外国	8	7	1		
異性間 男性	日本	14	9	3		2
	外国	5	1	3		1
異性間 女性	日本	5	1	2	1	1
	外国	10	2	6		1
不明 男性	日本	36	36			
合計		190	166	17	1	5

表5 新規HIV感染者80名の感染経路とサブタイプ(2010年)

感染経路	合計	HIV-1サブタイプ (env C2V3, Pr, RT)			
		B	AE	AE/B*	C
男性同性間	日本	46	42	3	1
	外国	1	1		
異性間 男性	日本	2	1	1	
	外国	2	1		1
異性間 女性	日本	1			1
	外国	4	1	3	
不明 男性	日本	24	20	2	2**
合計		80	66	9	3

\*: protease/RT/env: B/B/AE

\*\* : 内1例は詳細を解析中

サブタイプの多くは B であるが、今後は CRF01\_AE および B/01AE 組換え体の流行も危惧され、最近の流行の詳細を解析し、感染予防対策を講ずることが重要であると考えられた。

## E. 結論

2011 年 1 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 81 名について薬剤耐性変異を解析した結果、RT 領域にのみ薬剤耐性関連変異を有する症例が 5 例検出され、耐性変異の出現率は 6.2% であった。耐性関連変異の検出された 5 例の内 2 例は AZT 耐性変異 T215Y/F のリバータント T215D/S が検出され、この内 1 例は M41L、L210W を同時に有しており、NRTI に中レベル耐性と判定された。耐性関連変異の認められた 5 例は全て日本男性、サブタイプ B で、感染経路は同性間性行為 1 例、不明 4 例であった。

異性間性行為による外国人感染者より B/01AE 組換え疑い例、3 例を確認した。B/01AE 組換え体は、昨年、日本人の男性感染者 2 名から検出された。また、2010 年から 2011 年の 2 年間で、男性同性間感染、感染経路不明の日本男性 139 例から CRF01\_AE が 10 例 (7.2%) 検出された。2007 年から 2009 年に調査した同性間、感染経路不明の日本男性において CRF01\_AE の検出率は 1.4% にすぎなかったが、この 2 年間の CRF01\_AE の増加は顕著である。今後は、日本男性において、サブタイプ B だけでなく、CEF01\_AE および CRF01\_AE/B 組み換え HIV-1 の流行も危惧され、最近の流行の詳細を解析し、感染予防対策を講ずることが重要であると考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 近藤真規子、佐野貴子、今井光信、加藤真吾：日本における HIV 検査体制：病原微生物検出情報、32(10)、287-288、2011

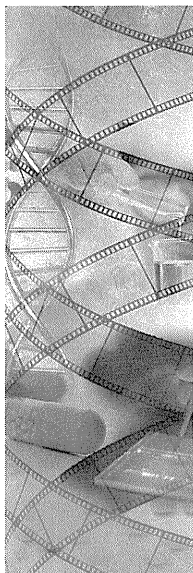
### 2. 学会発表

- 1) 近藤真規子、佐野貴子、井戸田一郎、山中 晃、岩室紳也、相楽裕子、立川夏夫、今井光信、加藤真吾：2010 年新規感染者から検出された CRF01\_AE/B リコンビナント HIV-1 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会 2010 年 11 月 30 ～ 12 月 2 日 東京
- 2) 服部純子、近藤真規子、杉浦 互 他：新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV の動向 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会 2010 年 11 月 30 ～ 12 月 2 日 東京
- 3) 椎野禎一郎、近藤真規子、杉浦 互 他：国内感染者集団の大規模塩基配列解析 2：Subtype B の

動向と微少系統群の同定 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会 2010 年 11 月 30 ～ 12 月 2 日 東京

- 4) 佐野貴子、近藤真規子、須藤弘二、根岸昌功、山中 晃、井戸田一郎、今井光信、加藤真吾：HIV 迅速検査試薬の検討および即日検査への応用 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会 2010 年 11 月 30 ～ 12 月 2 日 東京
- 5) 伊部史郎、近藤真規子、今村淳治、岩谷靖雅、横幕能行、杉浦 互：ウエスタンブロット法により HIV-1 / HIV-2 重複感染が疑われた症例の精査解析 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会 2010 年 11 月 30 ～ 12 月 2 日 東京





## 研究要旨

# 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(2011 年)～

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、新開 敬行、林 志直、甲斐 明美  
東京都健康安全研究センター

近年の HIV 感染症治療の大きな進歩の反面、東京都における新規 HIV 感染者数の減少傾向は未だ認められず、感染者数減少のためにも新たな努力が必要となっている。

都内で流行している HIV 株を遺伝子学的に調査する目的で、南新宿検査・相談室等の検査陽性例より検出された HIV のサブタイプ型別並びに Protease (PR)、Reverse transcriptase (RT) および Integrase (INT) 領域における薬剤耐性変異の有無を検索した。

2012 年の HIV 検査陽性例 107 例について調査した結果、検出された HIV の 89.8% がサブタイプ B であり、薬剤耐性変異については RT 領域で L210W、M184V の変異を有する例が各 1 例 (0.9%)、V108I が 2 例、RT 領域で T215-revertant 変異が 8 例 (7.4%) で認められた。

## A. 研究目的

近年、HIV 感染症治療が大きな進歩を遂げた反面、東京都における新規 HIV 感染者数の減少傾向は未だ認められず、感染者数減少のためにも新たな努力が必要となっている。

都内で流行している HIV 株を、薬剤耐性を中心とし遺伝子学的に調査する目的で、南新宿検査・相談室 (南新宿) 等の HIV 検査陽性例を対象とし、サブタイプ型別、薬剤耐性 HIV の検出率を調査することを本研究の目的とする。

## B. 研究方法

### 1. 塩基配列の決定

2011 年に南新宿検査・相談室 (南新宿) 等の HIV 検査で陽性となった検体 (血清) 107 例を供試した。各検体 200 $\mu$ L よりウイルス核酸 RNA を抽出後、RT-nested PCR 法により Protease (PR)、Reverse transcriptase (RT) および Integrase (INT) 領域を増幅し、特異バンドの精製を行い、精製 DNA を得た。Dye-terminator-cycle-sequencing 法を用いた Direct-Sequencing 法により精製 DNA の塩基配列を決定し、

IAS-USA panel 等を基に、得られたアミノ酸配列の薬剤耐性関連変異の有無を検索した。

### 2. PR、RT および INT 領域の解析

サブタイプ型別は、得られた RT 領域の塩基配列を基に、遺伝子解析ソフト MEGA4 を用いて系統樹を作成し決定した。

薬剤耐性関連変異の有無については IAS-USA および Shafer の報告に基づき、PR 領域については 1～90 番目、RT 領域では 41～236 番目、INT 領域については 1～288 番目のアミノ酸変異の有無により判定した。また、T215 については revertant 変異の調査を行った。

### 3. BED assay による感染時期の推定

血清を 101 倍に希釈し、Aware<sup>TM</sup> BED<sup>TM</sup> EIA HIV-1 Incidence Test (Calypste 社) を用いて検査を実施し、ODn 値 $\leq$  0.8 となったものを、感染初期 (155 日以内) と判定した。尚、検査の実施手順はキットの取り扱い説明書に準じた。

(倫理面の配慮)

本研究はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針等の倫理規定に準拠して実施した。本研究は個人が特定できるようなデータを含まない、連結不可能匿名化されている検体から抽出した HIV 遺伝子の解析を目的とした調査研究であり、東京都健康安全研究センター倫理審査委員会において承認されている (21 健研管第 1955 号)。

C. 研究結果

1. サブタイプ型別

南新宿等の HIV 検査で HIV-1 陽性となった 107 例の RT 領域の分子系統樹解析を実施した結果、96 例 (89.7%) がサブタイプ B で non-B 型は 10.3%を

占めた。non-B 型のうち、8 例 (7.5%) が CRF01\_AE で、C が 2 例、G が 1 例で認められた (図 1)。過去 7 年間で、non-B が 10%を超えたのは 2011 年が初めてである。

2. PR および RT 領域の薬剤耐性変異

RT 領域では 4 例 (3.7%) に薬剤耐性変異を認め、nRTI の耐性変異である L210W、M184V がそれぞれ 1 例、NNRTI の耐性変異である V108I および V108IV が認められた。また、107 例中 8 例 (7.5%) で T215-revertant 変異が認められ、T215D、T215S がそれぞれ 3 例、T215C、T215L が各 1 例であった (図 2)。

一方、PR 領域については近年ほぼ毎年検出されていた薬剤耐性変異 M46I または L の変異は認められなかった (図 2)。

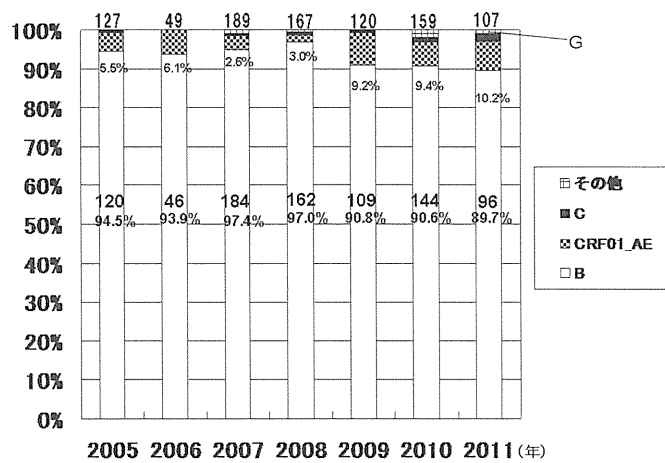


図 1 HIV サブタイプ型別 (2005 ~ 2011 年)

Drug resistance	year (N)	2005 (127)	2006 (49)	2007 (189)	2008 (163)	2009 (120)	2010 (159)	2011 (107)	N=914 (%)
Drug resistance	multi			I84V,L90M/D67N,K70R,M184V,T215V,K219Q M46I,L90M/M41L,D67N,K70K/R,T215F,K219Q			M46I,T215S,K219Q		0.3
	nRTIs			M41L M41L M41L		L74LV		L210W M184V	0.7
	NNRTIs		V108I	K103N K103N	V108I K103N		K103N K103N	V108I V108IV	1.0
	PI	M46L M46L		V32V/I M46I M46I M46I/L M46L M46L M46L M46L		M46I M46I M46L M46L M46L M46L		M46I M46I	2.6
Revertant	T215D T215D T215D T215E		T215D	T215C T215D T215D		T215C T215D T215D T215E T215C T215E T215E T215E T215E T215E T215E T215E T215E		T215D T215D T215D T215C T215S T215S T215S T215S T215S T215L	4.2

図 2 HIV 薬剤耐性変異の検出 (2005 ~ 2011 年)

### 3. INT 領域の薬剤耐性変異

Y143R/H/C、Q148H/K/R および N155H の耐性変異は認められなかったが、L74I が 2 例 (1.9%)、E157Q が 6 例 (5.6%)、G163 E/R/T が 9 例 (8.3%) で認められた。

### 4. 薬剤耐性変異・T215-revertant 出現率

2011 年の薬剤耐性変異率は 3.7% と 2005 年～2010 年までの 6 年間平均 (4.7%) よりも低かったものの、2010 年 (3.1%) よりもやや増加した (図 3)。一方、T215-revertant 変異については 7.4% と 6 年間の平均値 (3.7%) および 2010 年 (2.5%) よりも大幅に増加していた。全体としては 11.1% の変異であり、6 年間の平均値 (8.4%) よりも高く、2009 年 (12.5%) に次ぐ出現率を示している。

### 5. BED assay による感染時期の推定

BED assay により血清学的に感染初期 (ODn 値 ≤

0.8) と判定された例は、33 例 (30.8%) であり、2005 年の検査開始以降最も低い値であった (図 4)。

BED 陽性 33 例中、薬剤耐性変異が認められたものではなく、T215-revertant は 1 例 (3.0%) と、感染初期における耐性変異は著しく低かった。

### D. 考察

2011 年に南新宿等の HIV 検査で陽性となった 107 例より検出された HIV -1 の PR、RT および IN 領域の遺伝子解析を実施した結果、89.7% がサブタイプ B で、12 例 (3.6%) に RT 領域における薬剤耐性関連の変異を認めたが (nRTIs 変異 2 例、NNRTIs 変異 2 例、revertant 変異 8 例)、PR 領域および IN 領域での変異は認められなかった。

今回の検討で特徴的な点は、サブタイプ B の占める割合が減少傾向にあること、言い換えれば non-B の占める割合が年々増加していること、さらに、薬剤耐性関連変異の検出数がまた増加傾向にあること

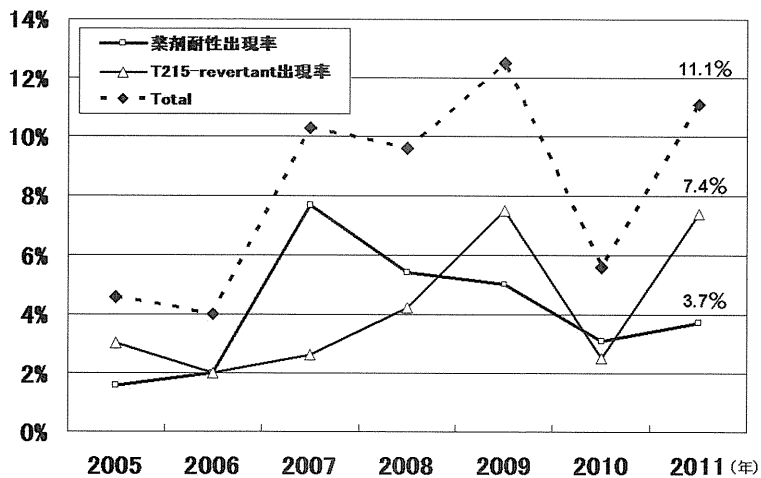


図 3 薬剤耐性変異・revertant 出現率

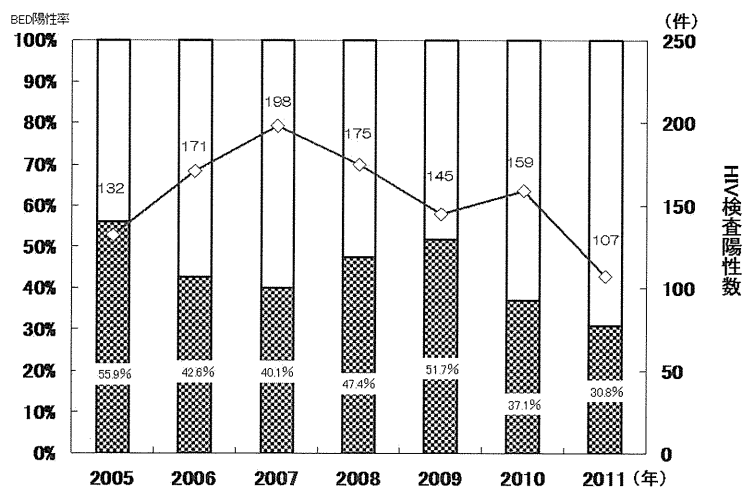


図 4 BED 陽生率の推移 (2005～2011 年)



が挙げられる。ただし、これらの薬剤耐性は nRTI、NNRTI や T215-revertant の検出数が多く、近年使用されているインテグラーゼ阻害薬等での変異が認められていない。

## E. 結論

2011 年に南新宿等の HIV 検査陽性例から検出された HIV の薬剤耐性関連変異の出現頻度は 3.7% で、T215-revertant 変異が認められた例 (7.4%) を加えると 11.1% であった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

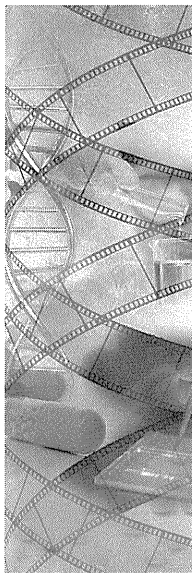
- 1) 長島真美、新開敬行、尾形和恵、吉田 勲、原田幸子、林志直、貞升健志、甲斐明美：東京都健康安全研究センターにおける HIV 検査成績 (2005-2010 年) 東京都健康安全研究センター年報 62、65-69、2011 東京

### 2. 学会発表

- 1) 長島真美、新開敬行、尾形和恵、吉田 勲、原田幸子、清水美穂、林志直、貞升健志、甲斐明美：東京都内公的検査機関での HIV 検査陽性例における Integrase 遺伝子の解析 第 25 回日本エイズ学会学術集会 2011 東京
- 2) 長島真美、新開敬行、尾形和恵、吉田 勲、原田幸子、清水美穂、林志直、貞升健志、甲斐明美：東京都内公的検査機関における HIV 検査件数の解析 (2009-2011 年) 第 25 回日本エイズ学会学術集会 2011 東京

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



## 研究要旨

# 千葉県及び近郊における薬剤耐性 HIV の動向調査研究 ～拠点病院以外の HIV 患者フォロー：針刺し・暴露事故対応と 薬剤耐性動向把握～

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 部長

HIV 感染者のフォローの多くは拠点病院で行われ、針刺し・暴露事故対応において、患者情報に基づき種々の抗 HIV 薬での対応が可能となっている。しかし、自院では対応できない診療・介護などのため、拠点病院以外の機関でフォローされる例が増加し、それぞれの機関で針刺し・暴露事故対応についての関心が高まっている。千葉県では拠点病院以外の地域機関病院（7カ所）・各保健所にツルバダ、カレトラが配布されているが、近年の薬剤耐性株の増加より体制の見直しが求められる。今後拠点病院以外の医療機関での HIV 感染者フォローの協力を得られるためにも、針刺し・暴露事故対応を充実させる必要性があり、そのためにも薬剤耐性動向把握は不可欠である。

## A. 研究目的

千葉県内の拠点病院が連携し、拠点病院以外の機関にて長期・定期的にフォローされる実態を調査し、針刺し・暴露事故対応における薬剤耐性動向を反映させる方策を検討する。同時に初診時における薬剤耐性検査の重要性を拠点病院において認識する。

## B. 研究方法

千葉県内拠点病院 10 機関に聞き取り調査を行い、拠点病院以外の機関にて長期・定期的にフォローされる実態、およびこれら機関に対する啓発活動を調査し、拠点病院会議にて検討を行った。

## C. 結果および考察

### 1. 千葉県内の HIV 診療実態（図 1）

千葉県内の 10 拠点病院でフォローされている HIV 感染者数は 410 名程度であり、内 350 名程度が抗 HIV 薬投与を受けている（2009 年 12 月調査）。身体障害者手帳は抗 HIV 薬投与を受けている患者のほぼ全例が取得し、抗 HIV 薬投与前の患者はほぼ全例が未取得である点より、手帳取得者は抗 HIV 療法中の患者数と考えてよい。また患者が在住する自治体より発行され、発行数はホームページ上で公開されており、実態の把握は確実かつ容易である。2011

年 6 月追加の聞き取りを行い、県内全体で 50 例程増加していた。図中で千葉県北西部の拠点病院は 2011 年に新たに指定された病院であり、本病院に関しては 2011 年末段階の数字をあげた。

### 2. 拠点病院以外での長期・定期的フォロー実態

#### (1) 歯科診療

拠点病院 10 病院中 7 病院に歯科があり、患者数の多い病院の中では 1 病院のみが歯科診療に障害が出ている。しかし、歯科を有する病院においても、遠隔地より来院する患者にとっては頻回の通院を有する歯科治療を全て自院で行うことは、患者負担につながり、地域での歯科診療の拡大が求められる。しかし、ごく一部が県内の歯科大学病院等拠点病院以外での診療を受けているが、HIV 患者の歯科診療の受け皿は狭いのが現状である。

そこで、千葉県・千葉県歯科医師会と連携し、地域毎の研修会を開催し、HIV 感染者の歯科治療機関の拡大をはかった。現在 3 カ所で開催し、1 カ所は計画されており、今後順次拡大する予定である。

#### (2) その他の機関

基本的に患者数は少なく、また ART の発展より問題となる患者は多くはない。しかし、患者数の増加・高齢化に伴い今後の必要性は増加すると思われ、

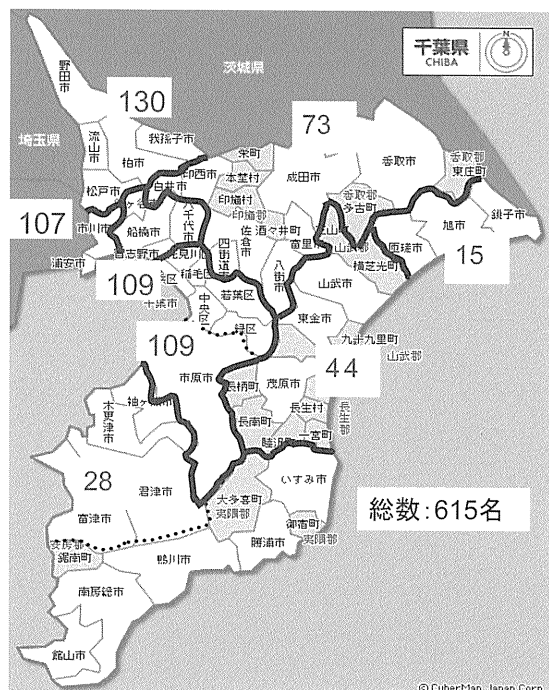


図 1-A 身体障害者手帳に基づく HIV 感染者数 (2009 年)

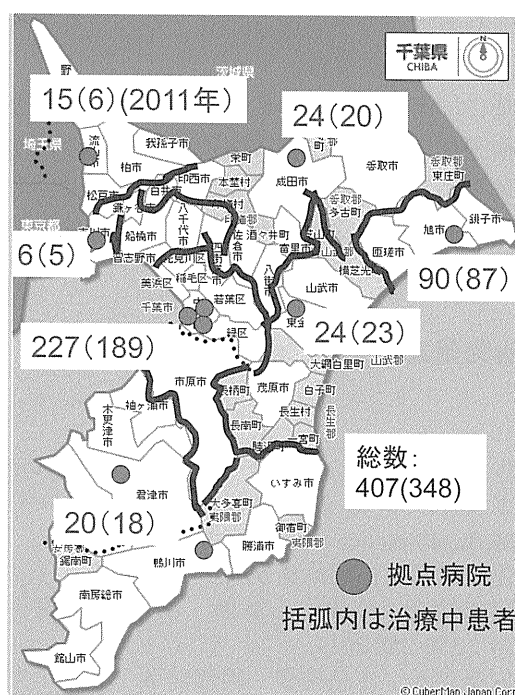


図 1-B 千葉県内でフォロー中の HIV 感染者数 (治療中) (2009 年)

今から準備していく必要がある。

人工透析は拠点病院 10 か所中 5 か所で可能であり、常時 2-3 名が受けている。透析は頻回の通院が必要であり、患者の社会的・身体的状況により、通院困難な状況が認められる例もある。2011 年に地域の民間透析施設で 1 名が透析可能となり、今後の拡大に期待が持てるようになった。

身よりのない高齢者・寝たきり患者(PML 後遺症)・歩行困難者などについても、民間介護施設での入所が 4 名あった。

協力的な家族がいる場合は、身体的障害があっても自宅介護が可能であるが、その場合でも訪問看護(医療)・ヘルパーの必要はあり、常時 3-4 名が利用していた。

民間リハビリ施設を利用している患者も 1 名いた。

以上については、患者紹介に当たり、受け入れ機関の関係者との連携をとり、患者プライバシーに配慮しながら、病院内カンファレンスに赴くなどスタッフの理解を平行して行なわれていた。

慢性疾患管理(糖尿病など)も患者の事情により地域の一線病院で複数の患者が行われていた。

### 3. 針刺し・暴露事故対応と薬剤耐性動向把握

拠点病院以外との連携で最も問題となった点は、針刺し・暴露事故対応とプライバシーの 2 点であった。今回は薬剤耐性との関連で前者について検討した。紹介された本人を暴露源とする針刺し・暴露事故では、本人の経過がよいのであれば、原則的に本

人が服用している抗 HIV 薬で対応することで、了解いただいていた。本人服用中の薬であれば緊急時の入手も容易であり、1 回目の服薬を優先し、その後主治医に相談可能となる。

連携の過程で、自身の HIV 陽性を知らない人も多数いる事、さらに肝炎など他の血液感染リスクについての認識が深まり、標準予防策の遵守と同時に一般的な血液暴露事故対応の必要性が高まる結果が得られた。

HIV 陽性血液暴露事故対策として、千葉県では拠点病院 10 施設(県内全域で車で 1 時間以内で連絡可能)に加え、地域基幹病院(7 施設)と各保健所にツルバダおよびカレトラをそれぞれ 2 日分と 1 日分配備し、さらにきめ細かな緊急対応に備えている。カレトラは来年度アイセントレスへの変更も検討中である。

当研究班での検討成果として、診断時の耐性変異検出頻度が年々増加傾向であり、最近は全体で 11%、NRTI で 6% 台、NNRTI で最大 3% 弱と 10 年前の全体で 5% 程度と比べ明らかに増加している。今後も診断時の薬剤耐性変異の検討結果を注視し、血液暴露事故対策における備蓄薬剤または初回使用薬剤選択に生かす必要がある。

### D. 結論

HIV 感染者の増加・高齢化に伴い地域の様々な機関との連携が強く求められる。それに伴い血液暴露事故対策は不可欠であり、その中で薬剤耐性変異は

備蓄薬剤選択などで重要な情報となり、今後も継続的な調査が求められる。

同時に、調査対象の拡大も求められ、可能なら全例の検査を目標とすべきである。そのためにも診断者全員を網羅できる体制構築が必要であり、千葉県では拠点病院での診断時全数登録により耐性検査漏れのない体制をめざしている。

## E. 研究発表

### 論文

### 和文

- 1) 佐藤武幸：日和見感染 新版 感染症診療実践ガイド 有効な抗菌薬の使いかたのすべて Medical Practice 28 巻臨増 311-316 2011.
- 2) 佐藤武幸：性感染症が疑われるとき 子どもの臨床検査 症候から診断・治療へ 小児科診療 74：252-258 2011.
- 3) 佐藤武幸：性感染症 岡部信彦 編 小児感染症学 診断と治療社 東京 2011 PP95-102.

## F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし