

同性間性的接触による感染であった。薬剤耐性遺伝子検査の結果、major mutationとして2例(11.8%)のPR領域にM46Lが検出された(表1)。RT領域およびIN領域にmajor mutationが認められた例はなかったが、ほとんどの症例においてPR領域にはpolymorphismと思われるminor mutationが多数見られ、また3例のRT領域には非核酸系RT阻害剤(NNRTIs)の耐性に関連するminor mutationであるV179D/Iが、1例のIN領域にはE157Qがそれぞれ検出された。

確認検査陽性検体は99例中92例において遺伝子解析が可能であった。薬剤耐性に関連するmajor mutationが9例(9.8%)に認められ、その内訳はPR領域のM46Lが2例、M46Iが1例、RT領域のV108Iが2例、T215リバータントが4例(D2例、LとSが1例ずつ)であった。IN阻害剤に対するmajorな耐性変異は検出されなかった(表1)。

pol および *env* 領域の遺伝子解析によりサブタイプ型別を行ったところ、確認検査陽性検体のうち2例がCRF01_AE(国籍不明男性、国籍性別不明 各1名ずつ)、1例がサブタイプBとCの重複感染疑い(国籍不明男性)、1例がサブタイプBとCRF01_AEのリコンビナント疑い(外国人女性)で、残りはすべてサブタイプBによる感染であった。

2011年の新規HIV-1診断症例について、Calypse HIV-1 BED Incidence EIA kit (BEDアッセイ)を用いておおよその感染時期を推定したところ、医療機関受診症例17例中8例(47.1%)、確認検査陽性検

体95例中36例(37.9%)が感染初期(ODn<0.8、感染後155日以内)と推定された。

Geno2pheno coreceptor サイトを利用して、*env*-V3領域の塩基配列より新規診断症例に検出されたHIVのコレセプター指向性を推測した。FPRのカットオフ値を10%に設定した場合、医療機関受診例17例中5例(29.4%)および確認検査陽性検体95例中13例(13.7%)がコレセプターにCXCR4を利用するX4タイプであると診断された。

D. 考察

2011年にHIV-1感染が判明した新規診断症例(医療機関受診症例17例、確認検査陽性検体92例)について薬剤耐性遺伝子検査を実施したところ、医療機関受診症例の2例(11.8%)、確認検査陽性検体の9例(9.8%)においてmajor mutationが検出された。しかし、それらはすべてPR領域のM46L/IやRT領域のT215Xといった毎年多数検出される1アミノ酸のみの単独変異であり、昨年、一昨年と引き続いて見つかったPR領域のD30N+N88Dのような高度耐性を示唆する変異は認められなかった。

BEDアッセイにより推定される確認検査陽性検体中のrecent(感染初期)率は2008年30.8%、2009年29.0%、2010年25.2%と下降傾向にあったが、今年には37.9%と急上昇した。医療機関受診症例においても、例年十数パーセントであったBED recent率が今年には47%にも上っており、感染早期に検査を受けて医療機関を受診する人が増加していると考えられ

表1 薬剤耐性関連アミノ酸変異が認められた新規HIV-1診断症例(2011年)

	性別	国籍	感染リスク	薬剤耐性アミノ酸変異			サブタイプ (<i>env</i> -C2V3)	BEDアッセイ
				PR	RT	IN		
● 医療機関受診症例 (2/17例)								
1	男性	日本	同性間	<u>M46L</u> , Q58E, L63P, V77I	-	-	B	Recent
2	男性	日本	同性間	<u>M46L</u> , Q58E, L63P, V77I	-	-	B	Recent
● 確認検査陽性検体 (9/92例)								
1	男性	日本	不明	V82I	<u>T215D</u>	-	B	not-Recent
2	男性	日本	不明	L10I, V77I, I93L	<u>V108I</u>	-	B	not-Recent
3	男性	不明	不明	<u>M46L</u> , L63P	-	-	B	not-Recent
4	不明	不明	不明	M36IM, V62I, V77IV	<u>T215L</u>	-	B	not-Recent
5	男性	日本	不明	V62IV, V82I	<u>T215D</u>	-	B	Recent
6	男性	不明	不明	L33I, L63P, A71T, I93L	<u>V108I</u>	-	B	Recent
7	男性	日本	同性間	<u>M46L</u> , Q58E, L63P, V77I	-	-	B	Recent
8	男性	不明	不明	I13V, <u>M46I</u> , I62V, L63P, V77I, I93L	-	-	B	Recent
9	男性	不明	不明	A71V, I93L	<u>T215ST</u>	-	B	not-Recent

注 医療機関受診症例の2と確認検査陽性検体の7は同一人物

た(図1)。しかしながらその一方で、医療機関受診症例、確認検査陽性検体共に geno2pheno による推定 X4 ウイルス検出率も昨年比べて大きく上昇した(図1)。「X4 と推定されるウイルスが検出されること」と実際の病態進行との関わりは明らかではないものの、通常 X4 ウイルスは感染後期に出現するとされていることから、新規診断症例における X4 検出率の上昇は近年の傾向である「いきなりエイズ」の増加と関連している可能性が示唆された。BED recent 率と X4 検出率が共に増加していることは、一見矛盾しているようにも思えるが、検査を受ける時期が感染早期と後期に二極化しているのかもしれない。さらに注目すべきことに、X4 と診断された医療機関受診例 5 例のうち 4 例は抗体検査の結果や本人の申告から急性感染期であることが明らかであり、今後の急速な病態進行の可能性も含めて注意深いフォローが必要と思われた。

E. 結論

2011 年の HIV 新規診断症例について薬剤耐性遺伝子検査を実施した結果、医療機関受診症例 17 例のうち 2 例、確認検査陽性検体 92 例のうち 9 例において major mutation が検出された。また、感染早期にもかかわらず X4 ウイルスが検出される症例が少なからず認められ、今後の病態推移が注目される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 原著論文

- 1) 森 治代：注目されるウイルス感染症と制御対策
8 エイズ (AIDS) 防菌防黴 39:433-442
2011

2. 口頭発表

海外

なし

国内

- 1) 森 治代、小島洋子、川畑拓也：長期治療成功例の残存プロウイルスに検出される薬剤耐性変異の動態 第 25 回日本エイズ学会(東京) 平成 23 年 11 月 30 日 -12 月 2 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

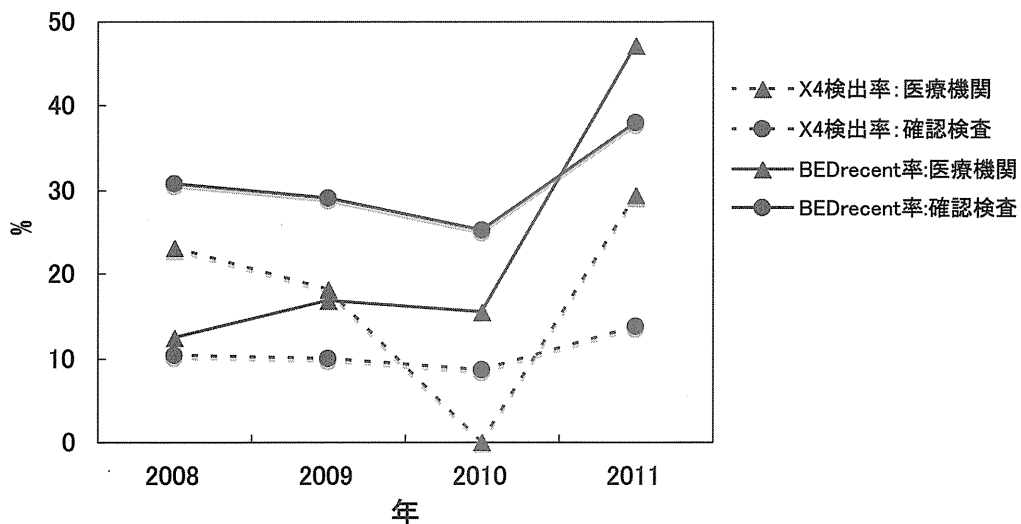


図1 新規診断症例における BEDrecent 率と X4 ウイルス検出率

研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hirano A, Ikemura K, Takahashi M, Shibata M, Amioka K, Nomura T, Yokomaku Y, Sugiura W	Lack of Correlation Between UGT1A1*6, *28 Genotypes, and Plasma Raltegravir Concentrations in Japanese HIV Type 1-Infected Patients	AIDS Res Hum Retroviruses	in press		2011
Revell AD, Wang D, Boyd MA, Emery S, Pozniak AL, De Wolf F, Harrigan R, Montaner JS, Lane C, Larder BA; RDI Study Group* (* RDI Study Group のメンバとして参加)	The development of an expert system to predict virological response to HIV therapy as part of an online treatment support tool	AIDS	25(15)	1855-63	2011
Yotsumoto M, Shinozawa K, Yamamoto Y, Sugiura W, Miura T, Fukutake K	Mutations to the probe of Cobas TaqMan HIV-1 ver. 1.0 assay causing undetectable viral load in a patient with acute HIV-1 infection	J Infect Chemother	17(6)	863-5	2011
Yoshida I, Sugiura W, Shibata J, Ren F, Yang Z, Tanaka H	Change of positive selection pressure on HIV-1 envelope gene inferred by early and recent samples	PLoS One	6(4)	e18630	2011
Ibe S, Sugiura W	Clinical significance of HIV reverse transcriptase inhibitor-resistant mutations	Future Microbiol	6(3)	295-315	2011
Shibata J, Sugiura W, Ode H, Iwatani Y, Sato H, Tsang H, Matsuda M, Hasegawa N, Ren F, Tanaka H	Within-host co-evolution of Gag P453L and protease D30 N/N88D demonstrates virological advantage in a highly protease inhibitor-exposed HIV-1 case	Antivir Res	90(1)	33-41	2011
Fujisaki S, Yokomaku Y, Shiino T, Koibuchi T, Hattori J, Ibe S, Iwatani Y, Iwamoto A, Shirasaka T, Hamaguchi M, Sugiura W	Outbreak of hepatitis B virus genotype A and transmission of genetic drug resistance in cases coinfecting with HIV-1 in Japan	J Clin Microbiol	49(3)	1017-24	2011
杉浦互	HIVの指向性検査(トロピズムアッセイ)	Confronting HIV	40	1-3	2011
杉浦互, 服部純子	HIV 薬剤耐性変異の動向 2003~2010年	病原微生物検出情報	32(10)	8-9	2011
Ichikawa S, Kaneko N, Koerner J, Shiono S, Shingae A, Ito T	Survey investigating homo-sexual behaviour among adult males used to estimate the prevalence of HIV and AIDS among men who have sex with men in Japan	Sexual Health	8(1)	123-124	2011

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Honda M, Ishisaka M, Ishizuka N, Kimura S, Oka S, and behalf of Japanese Anti-HIV-1 QD Therapy Study Group: Watanabe K, Watanabe T, Abe Y, Genka I, Honda H, Yazaki H, Tanuma J, Tsukada K, Gatanaga H, Teruya K, Kikuchi Y, Takano M, Ogata M, Saida M, Naito T, Yokomaku Y, Hamaguchi M, Ido K, Takada K, Miyagawa T, Matsushita S, Sato T, Yoshida M, Tezuka T, Tanabe Y, Sato I, Ito T, Horiba M, Yamada M, Ueda M, Matsumoto K, Fujii T, Sano M, Kawai S, Yoshino M, Shirasaka T, Higasa S, Endo T, Sato N, Fujimoto K, Minami R, Yamamoto M, Nakajima Y	Open-Label Randomized Multicenter Selection Study of Once Daily Antiretroviral Treatment Regimen Comparing Ritonavir-Boosted Atazanavir to Efavirenz with Fixed-Dose Abacavir and Lamivudine	Internal Medicine	50	699-705	2011
Mwimanzi P, Hasan Z, Hassan R, Suzu S, Takiguchi M, Ueno T	Effects of naturally-arising HIV Nef mutations on cytotoxic T lymphocyte recognition and Nef's functionality in primary macrophages	Retrovirology	8	50	2011
Chutiwitoonchai N, Hiyoshi M, Mwimanzi P, Ueno T, Adachi A, Ode H, Sato H, Fackler O.T, Okada S, Suzu S	The identification of a small molecule compound that reduces HIV-1 Nef-mediated viral infectivity enhancement	PLoS ONE	6(11)	e27696	2011
Kogure H, Tsujino T, Yamamoto K, Mizuno S, Yashima Y, Yagioka H, Kawakubo K, Sasaki T, Nakai Y, Hirano K, Sasahira N, Isayama H, Tada M, Kawabe T, Omata M, Harada S, Ota Y, Koike K	Fever-based antibiotic therapy for acute cholangitis following successful endoscopic biliary drainage	J Gastroenterol	46(12)	1411-7	2011
Atsukawa Y, Kawakami S, Asahara M, Ishigaki S, Tanaka T, Ono Y, Nishiya H, Fujisaki R, Koga I, Ota Y, Miyazawa Y	The usefulness of changing focus during examination using Gram staining as initial diagnostic clue for infective tuberculosis	Infect Chemother	17(4)	571-4	2011
Yoshino Y, Kitazawa T, Kamimura M, Tatsuno K, Ota Y, Yotsuyanagi H	Pseudomonas putida bacteremia in adult patients: five case reports and a review of the literature	J Infect Chemother	17(2)	278-82	2011
Watanabe K, Gatanaga H, Escueta-de Cadiz A, Tanuma J, Nozaki T, Oka S	Amebiasis in HIV-1-infected Japanese men: clinical features and response to therapy	PLoS Negl Trop Dis	5	e1318	2011
Nishijima T, Komatsu H, Gatanaga H, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Tsukada K, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S	Impact of small body weight on tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients: a retrospective cohort study of Japanese patients	PLoS One	6	e22661	2011
Nakamura H, Teruya K, Takano M, Tsukada K, Tanuma J, Yazaki H, Honda H, Honda M, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S	Clinical symptoms and courses of primary HIV-1 infection in recent years in Japan	Intern Med	50	95-101	2011

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
加藤真吾	HIV 検査および HIV 関連検査	化学療法の領域	27(3)	71-77	2011
加藤真吾, 今井光信	HIV 検査の新たな展開	日本エイズ学会誌	13(3)	132-136	2011
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
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
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(臨増)	311-316	2011
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
佐藤武幸	性感染症	小児感染症学 (岡部信彦 編)		95-102	2011
Watanabe D, Taniguchi T, Otani N, Tominari S, Nishida N, Uehira T, Shirasaka T	Immune reconstitution to parvovirus B19 and resolution of anemia in a patient treated with highly active antiretroviral therapy: A case report	Journal of Infection and Chemotherapy	17(2)	283-7	2011
Watanabe D, Ibe S, Uehira T, Minami R, Sasakawa A, Yajima K, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Taniguchi T, Kasai D, Nishida Y, Yamamoto M, Kaneda T, Shirasaka T	Cellular HIV-1 DNA levels in patients receiving antiretroviral therapy strongly correlate with therapy initiation timing but not with therapy duration	BMC Infect Dis	11	146	2011
Watanabe D, Koizumi Y, Yajima K, Uehira T, Shirasaka T	Diagnosis and Treatment of AIDS-Related Primary Central Nervous Lymphoma	J Blood Disord Transfus	in press		2011
Imai K, Koibuchi T, Kikuchi T, Koga M, Nakamura H, Miura T, Gono T, Yazawa K, Iwamoto A, and Fujii T	Pulmonary nocardiosis caused by Nocardia exalbida complicating Pneumocystis pneumonia in a HIV-infected patient	J Infect Chemother	17	547-551	2011
Koga M, Koibuchi T, Kikuchi T, Nakamura H, Miura T, Iwamoto A, Fujii T	Kinetics of serum β -D-glucan after Pneumocystis pneumonia treatment in patients with AIDS	Intern Med	50	1397-1401	2011
Narumi T, Arai H, Yoshimura K, Harada S, Nomura W, Matsushita S, Tamamura H	Small molecular CD4 mimics as HIV entry inhibitors	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	19	6735-6742	2011
Honda M, Ishisaka M, Ishizuka N, Kimura S, Oka S and behalf of Japanese Anti-HIV-1 QD Therapy Study Group	Open-Label Randomized Multicenter Selection Study of Once Daily Antiretroviral Treatment Regimen Comparing Ritonavir-Boosted Atazanavir to Efavirenz with Fixed-Dose Abacavir and Lamivudine	Intern Med	50	699-705	2011

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
南留美	HIV 感染者における生活習慣病への対処	化学療法の領域	27(3)	62-69	2011
南留美	HIV 感染症/AIDS と脂質異常症	HIV 感染症と AIDS の治療	2(1)	41-48	2011
森治代	注目されるウイルス感染症と制御対策 8 エイズ (AIDS)	防菌防黴	39	433-442	2011
Yoshino Y, Kitazawa T, Ikeda M, Tatsuno K, Yanagimoto S, Okugawa S, Ota Y, Yotsuyanagi H	Clinical features of Bacteroides bacteremia and their association with colorectal carcinoma	Infection	40(1)	63-7	2012
齊藤誠司, 鍵浦文子, 喜花伸子, 船附祥子, 藤田啓子, 畝井浩子, 藤井輝久, 高田昇, 木村昭郎	HIV/HBV 重複感染症例における HBV に対する治療経験とその考察	日本エイズ学会雑誌	in press		2012
Yoshino M, Yagura H, Kushida H, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Yajima K, Kasai D, Taniguchi T, Watanabe D, Nishida Y, Kuwahara T, Uehira T, Shirasaka T	Assessing recovery of renal function after tenofovir disoproxil fumarate discontinuation	J Infect Chemother	18(2)	169-74	2012
Watanabe D, Yoshino M, Yagura H, Hirota K, Yonemoto H, Bando H, Yajima K, Koizumi Y, Otera H, Tominari S, Nishida Y, Kuwahara T, Uehira T, Shirasaka T	Increase in serum mitochondrial creatine kinase levels induced by tenofovir administration	J Infect Chemother	in press		2012

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」班
平成 23 年度 総括・分担研究報告書

発行日 2012 年 3 月 31 日

発行者 研究代表者 杉浦 互

発行所 研究班事務局
(独) 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター
〒460-0001 名古屋市中区三の丸4丁目1番1号

