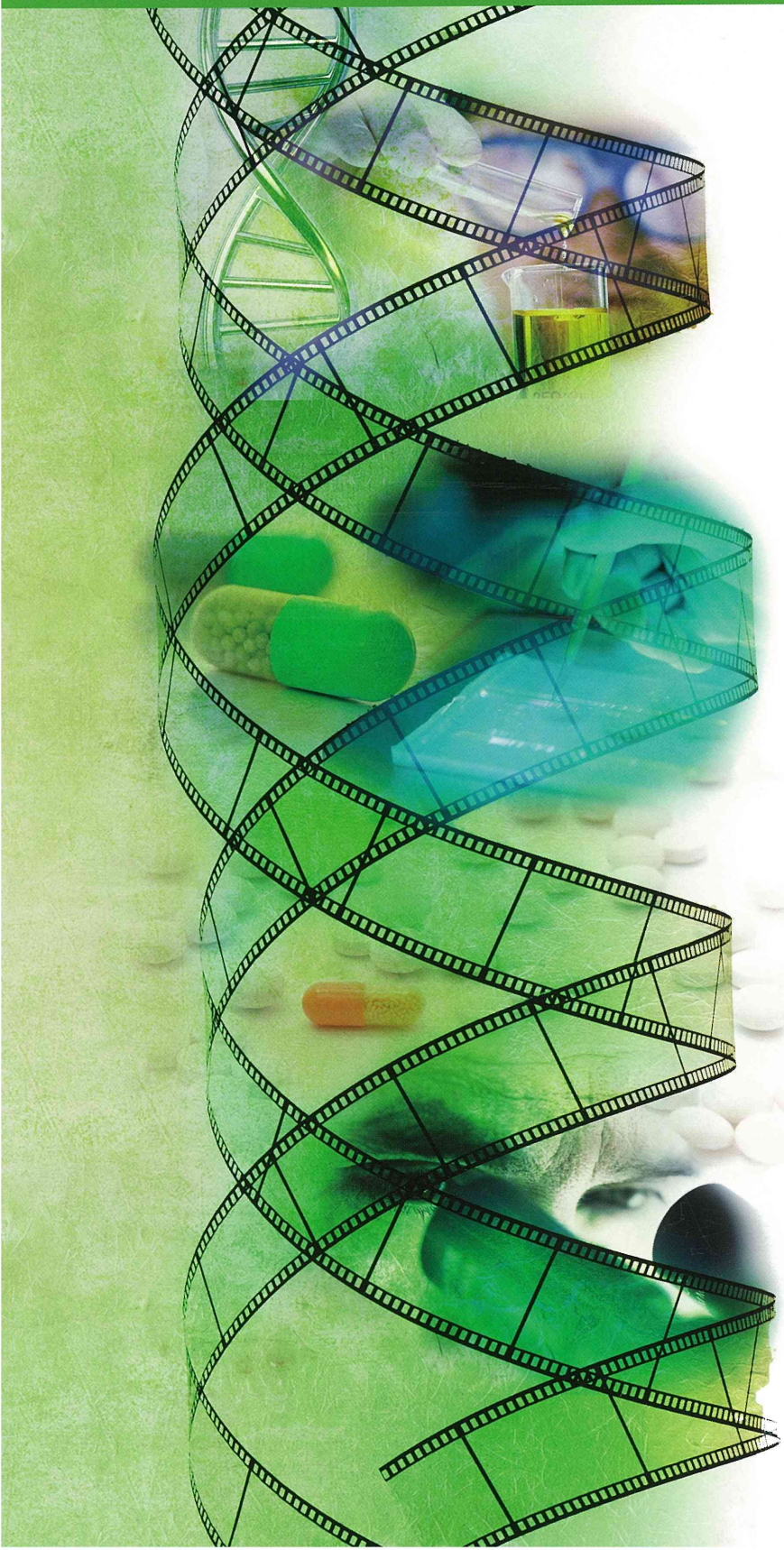


201226004A

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業平成24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 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

平成 25(2013)年3月

平成 24 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 24 年度 総括・分担研究報告書—

研究代表者 杉浦 亙

平成 25(2013) 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 亙	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
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
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
上野 貴将	研究分担者	熊本大学エイズ学研究センター	准教授
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
太田 康男	研究分担者	帝京大学医学部内科学講座	教授
瀧永 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
古賀 道子	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	助教
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
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
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
佐藤 典宏	研究分担者	北海道大学病院高度先進医療支援センター	教授
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
高田 清式	研究分担者	愛媛大学医学部附属病院総合臨床研修センター・感染症内科	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
健山 正男	研究分担者	琉球大学大学院医学研究科 感染症・呼吸器・消化器内科学	准教授
田中 靖人	研究分担者	名古屋市立大学大学院医学研究科病態医科学（ウイルス学）	教授
田邊 嘉也	研究分担者	新潟大学医歯学総合病院感染管理部	准教授
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
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
藤井 輝久	研究分担者	広島大学病院 輸血部	准教授
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
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
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
吉野 宗宏	研究分担者	(独) 国立病院機構大阪医療センター	調剤主任
渡邊 大	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	HIV 感染制 御研究室長

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、上野 貴将⁴、内田 和江⁵、太田 康男⁶、
瀧永 博之⁷、加藤 真吾⁸、古賀 道子⁹、近藤 真規子¹⁰、貞升 健志¹¹、佐藤 武幸¹²、
佐藤 典宏¹³、椎野 禎一郎¹⁴、高田 清式¹⁵、巽 正志¹⁶、健山 正男¹⁷、田中 靖人¹⁸、
田邊 嘉也¹⁹、西澤 雅子²⁰、福武 勝幸²¹、藤井 輝久²²、松下 修三²³、南 留美²⁴、
森 治代²⁵、吉野 宗宏²⁶、渡邊 大²⁷

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 熊本大学エイズ学研究センター 准教授

⁵ 埼玉県衛生研究所ウイルス担当 専門研究員

⁶ 帝京大学医学部内科学講座 教授

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 慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室 専任講師

⁹ 東京大学医科学研究所先端医療研究センター 助教

¹⁰ 神奈川県衛生研究所微生物部 主任研究員

¹¹ 東京都健康安全研究センター微生物部 科長

¹² 千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部 部長

¹³ 北海道大学病院高度先進医療支援センター 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 愛媛大学医学部附属病院総合臨床研修センター 教授

¹⁶ 国立感染症研究所エイズ研究センター 室長

¹⁷ 琉球大学大学院医学研究科 感染症・呼吸器・消化器内科学 准教授

¹⁸ 名古屋市立大学大学院医学研究科 教授

¹⁹ 新潟大学医歯学総合病院感染管理部 准教授

²⁰ 国立感染症研究所エイズ研究センター 研究員

²¹ 東京医科大学医学部臨床検査医学講座 主任教授

²² 広島大学病院 輸血部 准教授

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

²⁶ (独)国立病院機構大阪医療センター薬剤科 調剤主任

²⁷ (独)国立病院機構大阪医療センター臨床研究センター
HIV 感染制御研究室長

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

～東海ブロックにおける薬剤耐性検査体制確立のための研究～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^{1,2}、松田昌和^{1,2}、重見 麗¹、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 公益財団法人エイズ予防財団 リサーチレジデント

横浜および近郊における薬剤耐性 HIV の動向調査研究16

研究分担者 石ヶ坪 良明 横浜市立大学大学院医学研究科 病態制御免疫内科 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

東北ブロックにおける薬剤耐性 HIV の動向調査研究18

研究分担者 伊藤 俊広 (独) 国立病院機構仙台医療センター感染症内科 医長

研究協力者 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20

研究分担者 上田 幹夫 石川県立中央病院免疫感染症科 部長

免疫制御が HIV 流行株および耐性獲得に及ぼす影響24

研究分担者 上野 貴将 熊本大学エイズ学研究センター 准教授

首都圏近郊における薬剤耐性 HIV の動向調査研究

～首都圏及び近郊における HIV 流行株の遺伝子型及び薬剤耐性株の動向把握に関する研究～28

研究分担者 内田 和江 埼玉県衛生研究所ウイルス担当

研究協力者 鈴木 典子¹、宇野 優香²、原 孝³、人見 重美⁴、岡本その子⁵、
池ヶ谷美穂⁶、大沼 正行⁷、嶋崎 真実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

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～32

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

ACC における薬剤耐性 HIV の動向調査研究36

研究分担者 瀧永 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 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	
～服薬アドヒアランスの評価法の開発に関する研究～	40
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	
研究協力者 須藤 弘二 慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室	
吉野 宗宏 (独) 国立病院機構大阪医療センター	
栗原 健 (独) 国立循環器病研究センター	
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	44
研究分担者 古賀 道子 東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 助教	
研究協力者 宮崎 菜穂子 東京大学医科学研究所 感染症国際研究センター	
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 (2012 年) ～	46
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 ⁶	
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	
⁶ 田園調布学園大学	
東京都及び近郊における薬剤耐性 HIV の動向調査研究	
～ HIV 検査陽性例の HIV-1 薬剤耐性遺伝子の解析 (2012 年) ～	50
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	
千葉県及び近郊における薬剤耐性 HIV の動向調査研究	
～ HIV 母子感染予防における薬剤耐性 HIV 検査についての研究～	54
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	
北海道ブロックにおける薬剤耐性 HIV の動向調査研究	58
研究分担者 佐藤 典宏 北海道大学病院高度先進医療支援センター 教授	
研究協力者 吉田 繁 北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野 助教	
HIV の分子進化学的解析	60
研究分担者 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	
愛媛県及び近郊における薬剤耐性 HIV の動向調査研究	
～四国ブロックにおける薬剤耐性 HIV の動向調査研究～	66
研究分担者 高田 清史 愛媛大学医学部付属病院総合臨床研修センター・感染症内科 教授	
研究協力者 村上 雄一 愛媛大学医学部附属病院 感染症内科	
井門 敬子 愛媛大学医学部附属病院 薬剤部	

薬剤耐性ウイルス感染性分子クローンの整備

～国内 HIV-2 感染症例及び多剤耐性 HIV-1 感染症例からの標準株クローン整備～.....70

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

研究協力者 伊部史朗、梅木優子、永井美智、横幕能行、岩谷靖雄、杉浦 互

沖縄における薬剤耐性 HIV の動向調査研究

～平成 23 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～76

研究分担者 健山 正男 琉球大学大学院医学研究科 感染症・呼吸器・消化器内科学 准教授

研究協力者 田里 大輔¹、仲村 秀太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、仲里 愛¹、島袋末美²、上地 幸平²、
宮城 綾乃²、名護 珠美²、山根 誠久²、宮城 京子³、前田 さおり³

¹ 琉球大学大学院医学研究科 感染症・呼吸器・消化器内科学

² 同 検査部

³ 同 看護部

HIV 存在下における HBV および HCV 遺伝子解析

～ HIV 存在下における HBV 治療法の検討～80

研究分担者 田中 靖人 名古屋市立大学大学院医学研究科 教授

研究協力者 渡邊 綱正 名古屋市立大学大学院医学研究科 講師

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 2012 ～82

研究分担者 田邊 嘉也 新潟大学医歯学総合病院感染管理部 准教授

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

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～90

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 研究員

東京医大における薬剤耐性 HIV の動向調査研究

～抗レトロウイルス療法 (cART) 中の患者に見られる低レベル HIV-1 RNA の意義と耐性ウイルス発現との関係に関する研究～96

研究分担者 福武 勝幸 千東京医科大学臨床検査医学講座 主任教授

研究協力者 一木 明人、大瀧 学、尾形 享一、塩塚 美歌、篠澤 圭子、鈴木 隆史、清田 育男、近澤 悠志、
萩原 剛、備後 真登、村松 崇、山元 泰之、四本 美保子
東京医科大学臨床検査医学講座

中国四国ブロックにおける薬剤耐性 HIV の動向調査研究

～広島大学病院における未治療 HIV 感染者における薬剤耐性の解析～ 102

研究分担者 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

研究協力者 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

治療患者における薬剤耐性 HIV 調査・サブタイプの調査 108

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

九州ブロックにおける薬剤耐性 HIV の動向調査研究

～九州地区における薬剤耐性 HIV-1 の動向～ 114

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
AIDS/HIV 総合治療センター センター長

大阪市及び近郊における薬剤耐性 HIV の動向調査研究 118

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

抗 HIV 薬の薬物動態に関する臨床研究

～抗 HIV 薬剤血中濃度モニタリング～ 122

研究分担者 吉野 宗宏 (独)国立病院機構大阪医療センター薬剤科 調剤主任
研究協力者 加藤 真吾¹、須藤 弘二¹、鯉渕 智彦²、上平 朝子³、白阪 琢磨³、
矢倉 裕輝⁴、櫛田 宏幸⁴、照屋 勝治⁵、土屋 亮人⁵、林田 庸総⁵、
高橋 昌明⁶、栞原 健⁷、味澤 篤⁸、今村 顕史⁸、牧江 俊雄⁹
¹ 慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室
² 東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科
³ 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター感染症内科
⁴ 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター薬剤科
⁵ 独立行政法人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 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター薬剤科
⁷ 独立行政法人国立循環器病研究センター薬剤部
⁸ 東京都立駒込病院感染症内科
⁹ 大阪大学大学院医学系研究科

近畿ブロックにおける薬剤耐性 HIV の動向調査研究

～近畿地区における薬剤耐性検査体制確立のための研究～ 132

研究分担者 渡邊 大 (独)国立病院機構大阪医療センター臨床研究センター HIV 感染制御研究室長
研究協力者 白阪 琢磨¹、上平 朝子²、鈴木 佐知子³、岡本 瑛里子³、蘆田 美紗³
¹ 大阪医療センター・エイズ先端医療研究部
² 大阪医療センター・感染症内科
³ 大阪医療センター・エイズ先端医療研究部

東京医科大学病院（山元 泰之）
都立駒込病院（味澤 篤）
荻窪病院（花房 秀次）
東京大学医科学研究所附属病院（岩本 愛吉）
香川県立中央病院（川上 公宏）
県立広島病院（宮本 真樹）
市立広島市民病院（野田 昌昭）
茨城東病院（角田 義弥）
佐久総合病院（鄭 真徳）
東京医科大学茨城医療センター（大石 毅）
横浜市立大学附属病院（渡辺 玲光）
北里大学病院（高山 陽子）
日本医科大学附属病院（松村 次郎）
順天堂大学医学部附属順天堂医院（乾 啓洋）
都立多摩総合医療センター（藤田 明）
筑波大学附属病院（人見 重美）
県西部浜松医療センター（矢野 邦夫）
社保中央総合病院（柳 富子）
武蔵野赤十字病院（本郷 偉元）
京都大学附属病院（高折 晃丈）
県立南部医療センター・こども医療センター（嘉数 光一郎）
岐阜大学医学部附属病院（鶴見 寿）
東邦大学医療センター大森病院（本田 なつ絵）
藤枝市立総合病院（池谷 健）
山口大学医学部附属病院（藤井 康彦）
安城更生病院（黒田 浩一）
健愛クリニック（濁川 博子）
東海大学医学部附属病院（柳 秀高）
さいたま赤十字病院（天野 雅子）
名古屋市立大学病院（松浦 健太郎）
聖隷三方原病院（清水 美千絵）
多摩北部医療センター（藤田 明）
帯広厚生病院（小林 一）
杏林大学医学部附属病院（佐野 彰彦）
防衛医科大学校病院（前田 卓哉）
茨城県立中央病院（大石 毅）
おだ内科クリニック（高田 昇）
日本大学附属板橋病院（小林 寿美子）
順天堂大学浦安病院（南條 友央太）
亀田総合病院（馳 亮太）
埼玉医科大学病院（山口 敏行）
札幌医科大学附属病院（安井 寛）
西群馬病院（馬渡 桃子）
新潟県立新発田病院（関 義信）
富山県立中央病院（彼谷 裕康）
福井大学病院（岩崎 博道）
三重県立総合医療センター（谷口 晴記）

I. 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 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、上野 貴将⁴、内田 和江⁵
太田 康男⁶、瀧永 博之⁷、加藤 真吾⁸、古賀 道子⁹、近藤 真規子¹⁰
貞升 健志¹¹、佐藤 武幸¹²、佐藤 典宏¹³、椎野 禎一郎¹⁴、高田 清式¹⁵
巽 正志¹⁶、健山 正男¹⁷、田中 靖人¹⁸、田邊 嘉也¹⁹、西澤 雅子²⁰
福武 勝幸²¹、藤井 輝久²²、松下 修三²³、南 留美²⁴、森 治代²⁵
吉野 宗宏²⁶、渡邊 大²⁷

- 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 内科医長
 - 3 石川県立中央病院 免疫感染症科・血液内科 診療部長
 - 4 熊本大学エイズ学研究センター 准教授
 - 5 埼玉県衛生研究所・ウイルス担当 専門研究員
 - 6 帝京大学医学部内科学講座 教授
 - 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 慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室 専任講師
 - 9 東京大学医科学研究所先端医療研究センター 助教
 - 10 神奈川県衛生研究所微生物部 主任研究員
 - 11 東京都健康安全研究センター 微生物部 科長
 - 12 千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部 部長
 - 13 北海道大学病院高度先進医療支援センター 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 愛媛大学医学部附属病院総合臨床研修センター 教授
 - 16 国立感染症研究所エイズ研究センター 室長
 - 17 琉球大学大学院医学研究科 感染症・呼吸器・消化器内科学 准教授
 - 18 名古屋市立大学大学院医学研究科 教授
 - 19 新潟大学医歯学総合病院感染管理部 准教授
 - 20 国立感染症研究所エイズ研究センター 研究員
 - 21 東京医科大学医学部臨床検査医学講座 主任教授
 - 22 広島大学病院輸血部 准教授
 - 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
 - 26 (独) 国立病院機構大阪医療センター薬剤科 調剤主任
 - 27 (独) 国立病院機構大阪医療センター HIV 感染制御研究室長
- 研究協力者：巻頭の一覧参照 (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 24 年は新規感染症例 474 例(中間集計)を捕捉し、38 例(8.1%)に薬剤耐性変異を認めた。(2) 薬剤耐性 HIV 発生機序の解析研究：HIV に合併する HBV では PEG-IFN add-on 療法が有効な場合が認められた。subtype B 症例の Env V3Tip 領域の配列は中和抗体による選択圧を受けて大きく 2 つのタイプに分類できることを明らかにした。また nef 遺伝子も宿主免疫の選択圧をうけて変化していることを明らかにした(3) 薬剤耐性検査の質的管理：4 回目外部精度管理を実施した。(4) 薬剤血中濃度測定研究：HP アクセス数は H24:1574 回で累積 14948 回に達している。パスワード取得者は H24:17 名で累積 235 名。測定検査数は H24:458 件であった。(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 DB の基本構成は完成した。DDBJ への配列登録を進めている。

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。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 HIV 動向調査研究

新規診断症例等における薬剤耐性 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 subtype の同定、指向性の解析、感染時期の推定、肝炎等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。

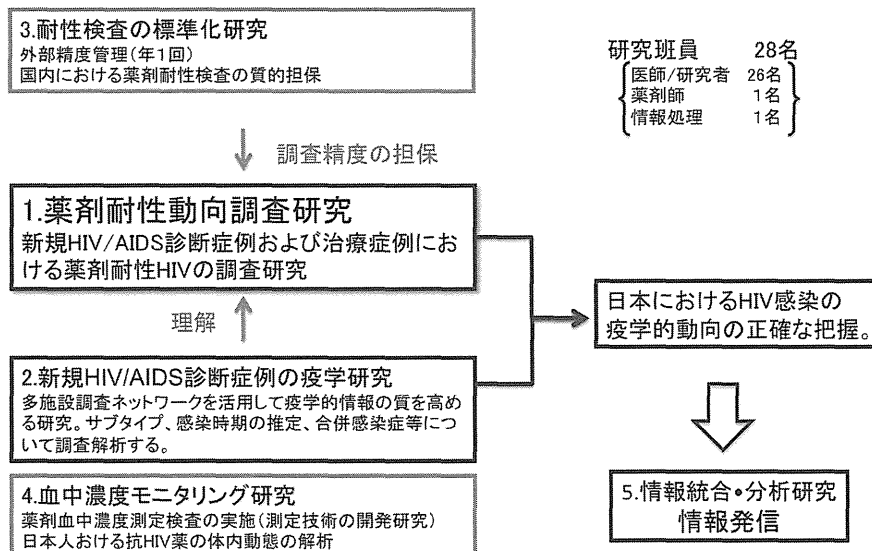


図 1 研究班の構成

(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。

(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

調査研究で得られる膨大な情報を統合するデータベースを構築し、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 HIV 動向調査研究

新規 HIV/AIDS 診断症例を対象に薬剤耐性 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。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検査制度を担保する。

(2) 新規 HIV/AIDS 診断症例の疫学研究

HIV 感染症の実態把握を目的に次の研究を行う。

(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 C2V3 領域の配列を用いて指向性の判定を行う。

(ii) 微少薬剤耐性集属の検出法の改良

潜在する薬剤耐性株の検出技術開発を行う。特に初回治療薬剤の選択の際に重要な 3TC/FTC 耐性変異 M184V の検出法の開発に取り組む。

(iii) 合併する感染症の調査

HIV に合併する B 型肝炎の病態、遺伝子型、肝炎の程度等について調査を行う。

(iv) 免疫選択圧が流行株の形成に及ぼす影響

宿主液性免疫が V3 領域に及ぼす選択圧と CTL による nef 領域の選択圧が流行株形成に及ぼす影響を明らかにする。

(3) 薬剤耐性検査の質的管理研究

第 4 回の外部精度管理を実施する。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を送付し、各施設における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) 薬物動態解析研究

近年新たに発売された抗 HIV 薬は、全て迅速承認され、国内治験を行っていないため日本人における体内薬物動態は不明である。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。

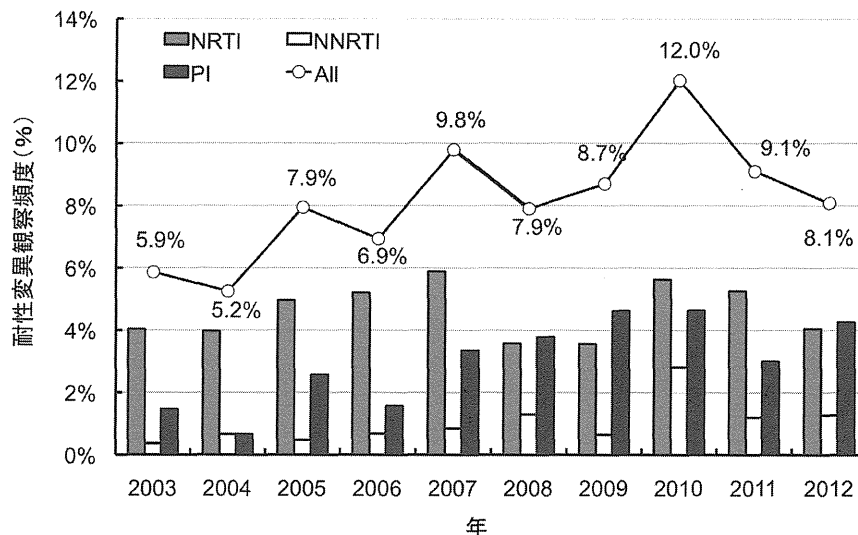


図 2 新規 HIV/AIDS 症例の薬剤耐性変異の動向

(5) 情報統合・分析研究

以下の研究を行う。

(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) 感染ネットワーク分析研究

収集した遺伝子情報を解析し、バイオインフォマティクス学的解析を施す事により我が国における HIV 感染ネットワークを明らかにする。

(iii) HP を介しての情報提供

本研究班の調査に関する情報および文献等から収集した情報を HP を介して紹介する。

(倫理面への配慮)

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

平成24年度は以下の成果を上げた。詳細については各分担研究者の項を参照されたい。

(1) 薬剤耐性 HIV 動向調査研究

(杉浦、佐藤(典)、貞升、近藤、南、古賀、健山、

石ヶ坪、瀧永、渡邊、加藤、森、太田、田邊、伊藤、内田、藤井、福武、上田(幹)、佐藤(武)、高田、吉田、上田(敦) 服部、松田)

新規 HIV/AIDS 診断症例については平成(H)24(9月までの中間値)年は474例の HIV 遺伝子情報が収集された。そのうち38例(8.1%)に薬剤耐性症例が同定された。薬剤クラス別内訳は核酸系 RT 阻害剤(NRTI):19例(4.0%)、プロテアーゼ阻害剤(PI):20例(4.3%)、非核酸系 RT 阻害剤(NNRTI):6例(1.3%)であった。尚 IN 阻害剤(INSTI) 耐性変異を有する症例は認められなかった。2クラス以上の耐性を持つ症例 H24:6例(1.2%)であった。個別の耐性変異をみると AZT 耐性変異の T215X 13例(2.8%)、3TC 耐性変異 M184V2例(0.4%)、PI 耐性変異の M46I/L:17例(3.6%)、そして NNRTI 耐性変異の K103N3例(0.6%)等があげられる(図2)。

(2) 薬剤耐性 HIV 発生機序の解析研究

(杉浦、佐藤(典)、貞升、近藤、南、古賀、健山、石ヶ坪、瀧永、渡邊(大)、加藤、森、太田、田邊、伊藤、内田、藤井、福武、上田(幹)、佐藤(武)、高田、吉田、上田(敦)、渡邊(綱)、服部、松田)

(i) 本邦では HIV 感染の主体は日本人(91.4%)、男性(94.9%)、MSM(63.3%)、Subtype B(88.7%)だが、女性において non-B subtype が高く、推測される感染経路により流行する HIV 株が異なる事が示された。日本人女性に限ると、近年 non-B サブタイプの比率は減少傾向にあると推測される(図3)。(服部)

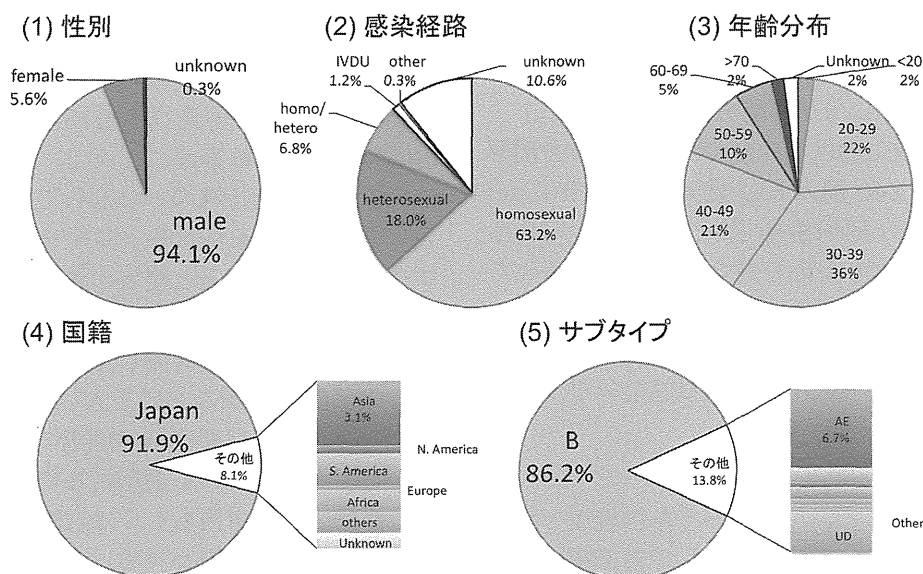


図3 調査から明確になる我が国の HIV 感染症の実像 -1
2010-2012 の調査結果 (N=1802)

- (ii) 指向性検査については Env C2V3 領域の遺伝子配列からの評価プログラム Geno2Pheno(G2P) による推測を取り入れており、subtype B 症例 629 検体について行った結果、FPR 10% のカットオフでは 73.4% が R 5 指向性と判定された。CRF01_AE については 109 例中 54% が X4 指向性と判定され、subtype B に比して X4 と判定される頻度が高い事が明らかになった。これは AE における G2P の評価アルゴリズムの精度の問題と考えられ、精度をあげるために更なる解析が必要と思われる。(横幕、松田)
- (iii) 微少集族に潜む薬剤耐性ウイルスに関しては 2008 年から 2009 年にかけて名古屋医療センターで薬剤耐性検査を行った新規未治療患者の Subtype B 149 症例を解析した結果、6 種類の微少集族耐性変異が検出された症例が 1 例存在した。(西澤)
- (iv) 研究班では情報収集力を活用して、合併感染症に関する情報の収集を行ってきた。特にウイルス性肝炎は MSM や IVDU において感染が拡大しつつ有る事から重要な関心を持っている。その結果 H24 の HBV、HCV それぞれの合併率が 8.8%、4.2% であった。HIV に合併した HBV の病態は非 HIV 感染者に比して自然発症の急性肝炎の頻度が低く 32% に留まる事を明らかにした。尚、ART の開始後 54% が免疫再構築症候群を呈し、その中には HBs 抗体が陽性化する症例が認められた。PEG-IFN add-on 療法が有効な場合が認められた。(田中、渡邊(綱))
- (v) HIV-1 の進化の方向を理解するために HIV-1 envelope シークエンスの V3 領域 315 番目の codon usage に着目して subtype 分類を行った結果 classical B/evolved B と non-subtype B/recombinant B に分類可能であった。(松下)
- (vi) 流行株の形成における免疫選択圧の影響を理解するために 240 例の HIV 感染者を対象に nef タンパク質の配列解析を行った結果、HLA-A2402 と A0206 との有意な相関が認められた(上野)
- (vii) 国内 HIV-2 感染症例よりウイルスを分離し、HIV Trapping System により感染分子クローンを作成した。(巽、伊部)

(3) 薬剤耐性検査の質的管理

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施設に対して外部精度管理第 4 回を実施した。(吉田、加藤、服部、松田)

(4) 薬剤血中濃度測定研究

HP アクセス数は H24:1574 回で累積 14948 回に

達している。一方パスワード取得者は H24:17 名で累積 235 名となっている。測定検査数は H24:458 件であった。(吉野)

(5) 情報統合・分析研究

国内で流行する HIV の詳細なサブタイプ解析を行った。non-B subtype に関しては最も多いのが CRF01_AE(7.8%) であり、subtype C (1.0%)、CRF02_AG(0.34%) と続く。それ以外に既知のサブタイプあるいは組替え体が 0.8%、そして興味深い事に、判定不能のモザイク (URF) が 0.7% 見いだされた。URF に関しては組替え体なのか、異なる subtype の重感染を見ているのか詳細な解析が必要である。(椎野)

研究班で収集した遺伝子情報を統合するデータベースはほぼ完成しており、班員へのデータベース公開のためのアプリケーション開発に着手している。情報公開に関しては DDBJ への配列登録作業を進めており、論文に掲載されたデータについては各年順次登録を目指している。(服部)。

D. 考察

新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV の動向は我々が過去に報告してきた H15 からの調査も合わせると 10 年間のデータが蓄積されている。合わせてデータを見ると H15:5.9%、H16:5.2%、H17:7.9%、H18:6.9%、H19:9.8%、H20:8.1%、H21:8.7%、H22:11.9%、H23:9.1%、24:8.1% と H22 年をピークにやや下がりつつ有る。これは感染者集団において治療の導入が早まっていることと、最近の強力な抗 HIV 薬剤の導入によりある程度の耐性変異を持っている場合でもウイルスの複製が十分抑えられていることの影響が現れていると推測される。一方観察される変異の種類を見ると、毎年必ず検出される耐性変異 (RT:M184V, T215X, K103N, PR:M46I/L) があるが、このような変異を有する HIV 株は既に流行株の一つとして定着し、感染が拡大していると考えられる。国内で流行する HIV のサブタイプを解析すると複数の異なるサブタイプが検出される。薬剤耐性検査の質的管理に関しては第 4 回の外部精度管理を実施した。血中濃度測定研究に関しては臨床現場において大いに活用されている。新規 HIV/AIDS 診断症例の調査に関しては、微少集族として潜伏している薬剤耐性株の問題も有り、今後は高感度法の併用もしくは次世代シーケンサの導入の検討が必要と思われる。また、補足率が高く緻密な感染ネットワークの分析が可能であることから、さらなる bioinformatics 研究者等との連携が必要と思われる。また、得られた情報の活用のために

予防介入等を担当する研究班等との研究連携について検討していきたい。

E. 結論

HIV 感染者に対する早期の治療導入、そして近年抗 HIV 薬剤による予防戦略「Treatment as Prevention」の実現が世界的に謳われ HIV の予防と治療に対する考え方が大きな転換期を迎えている今日、薬剤耐性 HIV による新規感染がどのような影響を受けるのか、反対に薬剤耐性 HIV の蔓延がどのように影響を及ぼすのか、引き続き薬剤耐性 HIV の動向に注意をしていく事が重要と思われる

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

各分担研究者の項を参照

H. 知的所有権の出願・取得状況

該当なし

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

～東海ブロックにおける薬剤耐性検査体制確立のための研究～

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}、松田昌和^{1,2}、重見 麗¹、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 公益財団法人エイズ予防財団 リサーチレジデント

研究要旨

2012 年 1 月～12 月の期間に名古屋医療センターにおいて 112 例の HIV-1 感染者が新規に診断された。この内 92 例の新規未治療患者について東海ブロックにおける HIV 感染症の動向把握を目的として HIV-1 遺伝子配列の解析を施行し、薬剤耐性 HIV-1 及びアミノ酸変異の検出頻度、HIV-1 サブタイプの判定を行なった。その結果、プロテアーゼ阻害剤耐性変異 M46I、核酸系逆転写酵素阻害剤耐性 T215 リバータント、非核酸系逆転写酵素阻害剤耐性変異 K103N、P225H を有する耐性株が計 14 症例 (15.2%) から検出された。サブタイプは B が 93.5% (85 症例) を占め、non-B では AE が 4 症例 (4.3%)、A と AD がそれぞれ 1 症例 (1.1%) という分布を示した。東海地区における薬剤耐性 HIV の検出頻度は全国平均と比較して高い傾向があり、長期にわたる調査の重要性が示唆された。

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、東海ブロックにおける新規 HIV/AIDS 診断症例を対象に薬剤耐性 HIV-1 及び薬剤耐性変異の出現頻度、流行する HIV サブタイプを調査した。これに加え、BED アッセイを施行し感染時期の推定を試みた。また、全国の施設より依頼のあった検体について同様の検査を施行していることから、全国における HIV-1 の動向把握として調査を実施した。

B. 研究方法

2012 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された HIV-1 感染症例、及び同期間に全国いずれかの HIV 診療科を受診し検査依頼のあった症例を対象として、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ズ法で決定し、薬剤耐性変異の有無を判定した。同様

の方法を用いて 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 遺伝子領域の塩基配列から系統樹解析を行いサブタイプの決定を行なった。また、残余血漿を用いて、HIV-1 gp41 特異的な抗体の力価を BED アッセイにより測定し、感染後 155 日以内 (recent) かそれ以上経過している (long-term) かを判定した。

(倫理面の配慮)

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

名古屋医療センターを新規に受診した 138 症例中、他施設にて既に治療を開始していた転院例を除く 112 例の HIV-1 感染症例が新規登録された。この内 92 例の未治療症例について薬剤耐性検査、