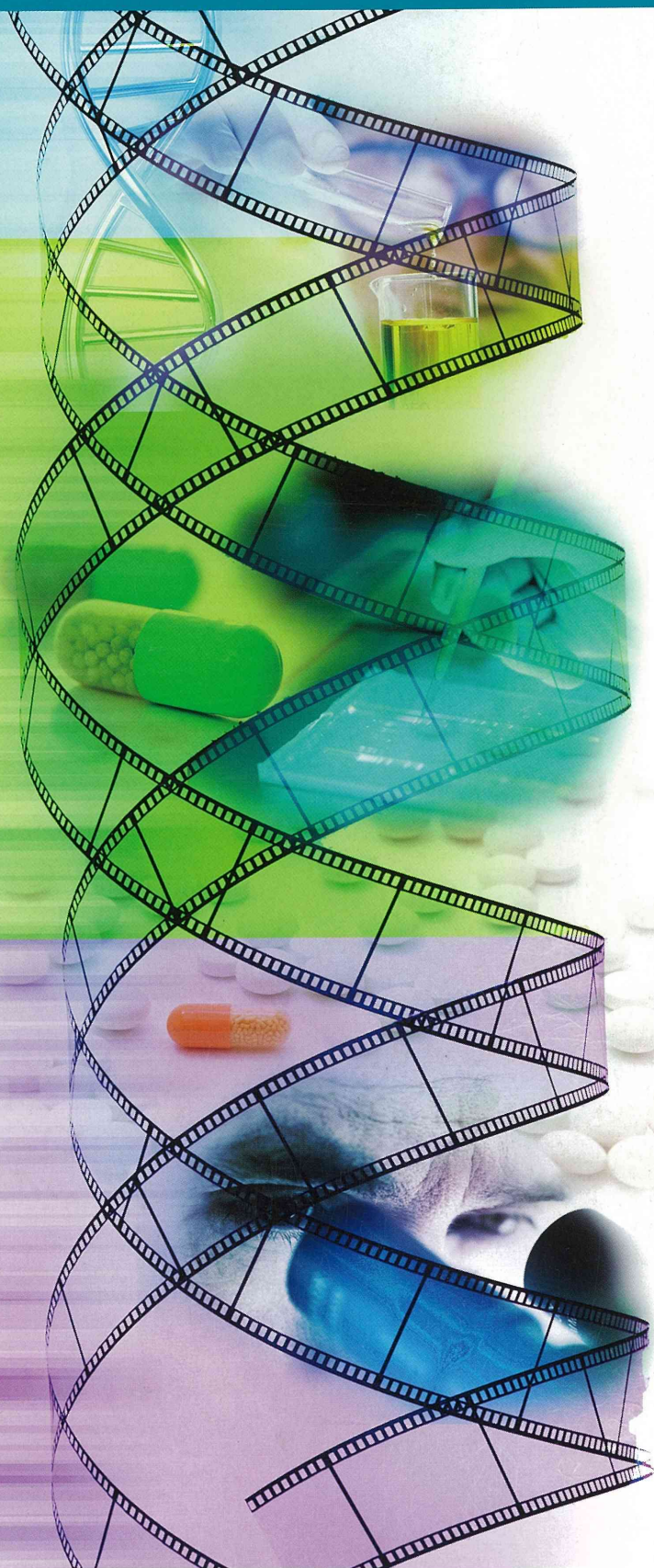


201226004B

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業平成22-24年度総合研究報告書

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25(2013)年3月

平成 22-24 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 22-24 年度 総合研究報告書—

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 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
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
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
栗原 健	研究分担者	(独) 国立循環器病研究センター薬剤部	部長
小池 隆夫	研究分担者	北海道大学病院医学研究科	教授
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
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
高田 清式	研究分担者	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
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	新潟大学歯学総合病院感染管理部	准教授
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	主任研究官
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
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
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、木村 昭郎⁹、榎原 健¹⁰、小池 隆夫¹¹、古賀 道子¹²、近藤 真規子¹³、貞升 健志¹⁴、
佐藤 武幸¹⁵、佐藤 典宏¹⁶、椎椎野 禎一郎¹⁷、白阪 琢磨¹⁸、高田 清式¹⁹、巽 正志²⁰、健山 正男²¹、
田中 靖人²²、田邊 嘉也²³、仲宗根 正²⁴、西澤 雅子²⁵、福武 勝幸²⁶、藤井 輝久²⁷、藤井 毅²⁸、
松下 修三²⁹、南 留美³⁰、森 治代³¹、吉野 宗宏³²、渡邊 大³³

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

¹⁰(独) 国立循環器病研究センター薬剤部 部長

¹¹北海道大学病院医学研究科 教授

¹²東京大学医科学研究所先端医療研究センター 助教

¹³神奈川県衛生研究所微生物部 主任研究員

¹⁴東京都健康安全研究センター 微生物部 科長

¹⁵千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部 部長

¹⁶北海道大学病院高度先進医療支援センター 教授

¹⁷国立感染症研究所感染症情報センター 主任研究官

¹⁸(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

¹⁹愛媛大学医学部附属病院総合臨床研修センター 教授

²⁰国立感染症研究所エイズ研究センター 室長

²¹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

²²名古屋市立大学大学院医学研究科 教授

²³新潟大学医歯学総合病院感染管理部 准教授

²⁴国立感染症研究所エイズ研究センター 主任研究官

²⁵国立感染症研究所エイズ研究センター 研究員

²⁶東京医科大学医学部臨床検査医学講座 主任教授

²⁷広島大学病院輸血部 准教授

²⁸東京大学医科学研究所先端医療研究センター 講師

²⁹熊本大学エイズ学研究センター 教授

³⁰(独) 国立病院機構九州医療センター免疫感染症科 医師

³¹大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課 主任研究員

³²(独) 国立病院機構大阪医療センター薬剤科 調剤主任

³³(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～12

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^{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24

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28

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 葛西 淳 (独) 国立病院機構仙台医療センター 臨床検査技師
山本 善彦 (独) 国立病院機構仙台医療センター 一内科医師 (平成 22 年度)
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 (平成 22、24 年度)

北陸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 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38

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～44

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、今井 一穂⁵、岡本その子⁵、
池ヶ谷美穂⁶、大沼 正行⁷、畔上 由佳⁸、小林 広記⁸、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48

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	54
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 ～次世代シーケンサーを用いた HIV-1 細胞指向性解析法の開発～.....	58
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	
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 ～多剤耐性 HIV の全国調査研究を含む～.....	66
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 (現 東京医科大学八王子医療センター感染症科 教授)	
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 (2010年-2012年)～.....	72
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 ～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 (2010-2012年)～.....	78
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 ～針刺し・暴露事故対応と母子感染予防よりみた薬剤耐性検査の意義～.....	82
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	86
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	90
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～..... 104

研究分担者 高田 清式 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
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

～血漿からのウイルス分離と感染性分子クローン樹立標準法～..... 108

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

～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～..... 112

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 遺伝子解析と治療法の検討～..... 118

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～..... 122

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～..... 130

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

～第一研究 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～

～第二研究 東京医科大学病院における最新の診療状況の把握と治療体制の確立に関する研究～

～第三研究 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～

..... 138

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 天野 景裕¹、一木 昭人¹、大瀧 学¹、尾形 享一¹、塩塚 美歌¹、
篠澤 圭子²、鈴木 隆史¹、清田 育男¹、近澤 悠志¹、萩原 剛¹、
備後 真登¹、村松 崇¹、山元 泰之¹、四本 美保子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附講座

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年次推移とその考察～ 148

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 (平成 24 年度)
木村 昭郎 広島大学原爆放射線医科学研究所血液・腫瘍内科 教授 (平成 22,23 年度)
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 154

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～ 162

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 166

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～ 172

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、鯉淵 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～ 188

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

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、木村 昭郎⁹、栞原 健¹⁰、小池 隆夫¹¹、古賀 道子¹²、
近藤 真規子¹³、貞升 健志¹⁴、佐藤 武幸¹⁵、佐藤 典宏¹⁶、椎野 禎一郎¹⁷、
白阪 琢磨¹⁸、高田 清式¹⁹、巽 正志²⁰、健山 正男²¹、田中 靖人²²、
田邊 嘉也²³、仲宗根 正²⁴、西澤 雅子²⁵、福武 勝幸²⁶、藤井 輝久²⁷、
藤井 毅²⁸、松下 修三²⁹、南 留美³⁰、森 治代³¹、吉野 宗宏³²、渡邊 大³³

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 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

10 (独) 国立循環器病研究センター薬剤部 部長

11 北海道大学病院医学研究科 教授

12 東京大学医科学研究所先端医療研究センター 助教

13 神奈川県衛生研究所微生物部 主任研究員

14 東京都健康安全研究センター 微生物部 科長

15 千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部 部長

16 北海道大学病院高度先進医療支援センター 教授

17 国立感染症研究所感染症情報センター 主任研究官

18 (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

19 愛媛大学医学部附属病院総合臨床研修センター 教授

20 国立感染症研究所エイズ研究センター 室長

21 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

22 名古屋市立大学大学院医学研究科 教授

23 新潟大学医歯学総合病院感染管理部 准教授

24 国立感染症研究所エイズ研究センター 主任研究官

25 国立感染症研究所エイズ研究センター 研究員

26 東京医科大学医学部臨床検査医学講座 主任教授

27 広島大学病院輸血部 准教授

28 東京大学医科学研究所先端医療研究センター 講師

29 熊本大学エイズ学研究センター 教授

30 (独) 国立病院機構九州医療センター免疫感染症科 医師

31 大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課 主任研究員

32 (独) 国立病院機構大阪医療センター薬剤科 調剤主任科

33 (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。新規 HIV/AIDS 診断症例については平成 (H)22:656 例、H23:672 例、H24(9 月までの中間値)：474 例、3 年間総計 1802 例の HIV 遺伝子情報が収集された。そのうち H22:78 例 (12.0%)、H23:61 例 (9.1%)、H24:38 例 (8.1%)、3 年間総計 176 例 (9.8%) の薬剤耐性症例が同定された。新規診断症例の調査に加えて、我が国における HIV 流行の動向を理解するために、分子疫学的研究、バイオインフォマティクス学的研究、合併するウイルス肝炎の動向についても解析に取り組んだ。薬剤耐性検査の質的な担保の為に外部精度管理を実施し、我が国ではどの地域においても質の高い検査を受けることができることを明らかにした。薬剤血中濃度測定は臨床現場で指摘治療を進めるための情報として定着している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構築に取り組んだ。

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。

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。

(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

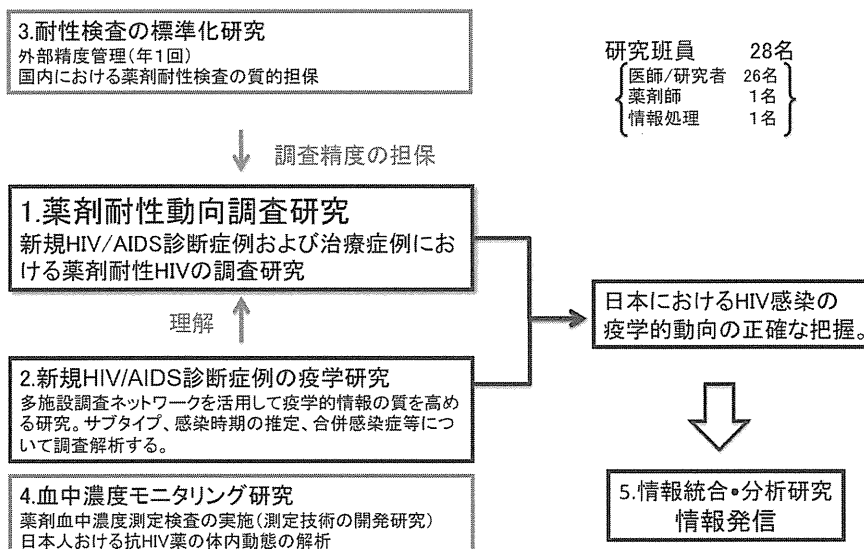


図 1 研究班の構成

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) 感染時期の推測

BED アッセイによる感染時期の推測、(recent(R) 群と long-term(LT) 群の判別) を行なう。

(iii) 微量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複数の異なる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

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。

(v) 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

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。

(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

3 年間の研究の結果、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)

本研究で構築してきた調査ネットワークはエイズ動向委員会で報告される新規 HIV/AIDS 症例の 4 割

を捉えており、本邦における HIV/AIDS の正確な動向把握に成功している。薬剤耐性 HIV の調査は各国で行われているが、捕捉率が一国の新規感染者の 40%に達する調査は我々の研究班のみである(図2、図3)。

新規 HIV/AIDS 診断症例については平成 (H)22:656 例、H23:672 例、H24(9月までの中間値): 474 例、3年間総計 1802 例の HIV 遺伝子情報が収集された。そのうち H22:78 例 (12.0%)、

H23:61 例 (9.1%)、H24:38 例 (8.1%)、3年間総計 176 例 (9.8%) の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) が何れの年も最も高く (4.0-5.5%)、プロテアーゼ阻害剤 (PI) が続き (3.0-4.6%)、最も低いのが非核酸系 RT 阻害剤 (NNRTI) であった (1.2-2.8%)。尚 IN 阻害剤 (INSTI) 耐性変異を有する症例は3年間の調査で 1 例も認められなかった(図4)。2クラス以上の耐性を持つ症例は少なく、H22:6 例 (0.9%)、H23:2 例 (0.3%)、

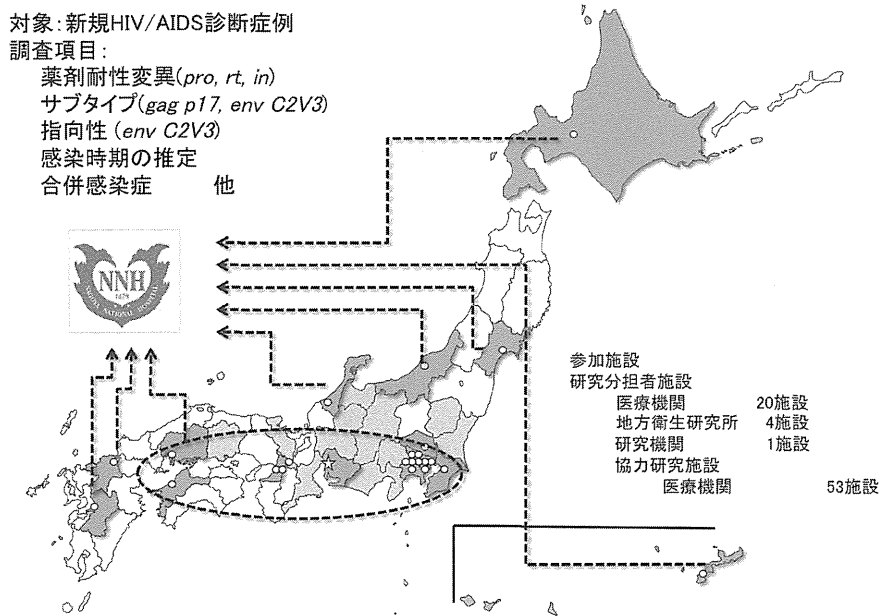


図2 薬剤耐性 HIV 調査ネットワーク

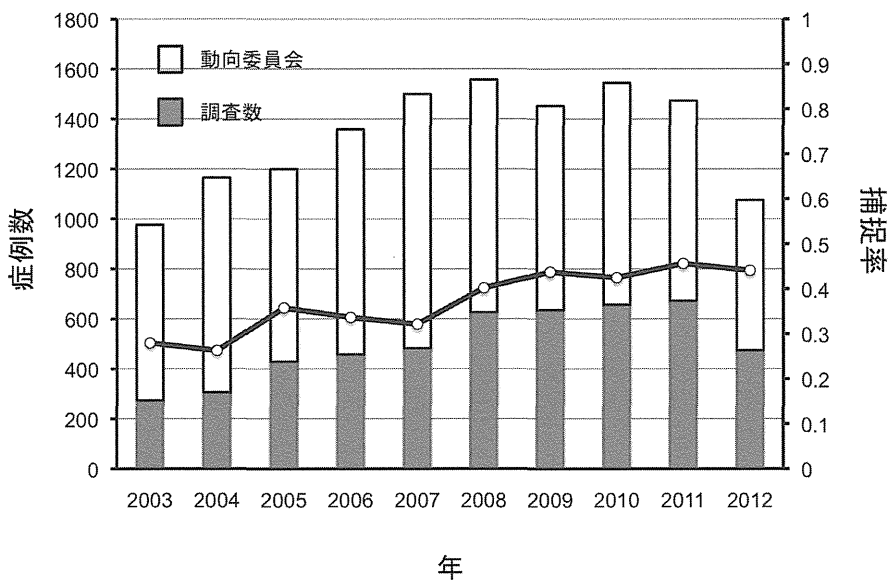


図3 調査ネットワークによる新規 HIV/AIDS 症例捕捉率

- 動向委員会に報告された HIV/AIDS 症例の約 40%の遺伝子情報を収集 -

H24:6 例 (1.2%) であった。個別の耐性変異をみると毎年必ず確認されるものとして AZT 耐性変異の T215X (2.8-3.9%)、3TC 耐性変異の M184V (0.2-0.4%)、PI 耐性変異の M46I/L (2.1-3.5%)、そして NNRTI 耐性変異の K103N (0.6-2.0%) 等があげられる (図 5)。

(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、潟永、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、男性、MSM、

Subtype B だが、女性において non-B subtype が 40-60% と高く、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。但し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 6)。尚、耐性変異の検出頻度は subtype B (8.7-12.5%) が non-B subtype (3.1-9.1%) よりも高い傾向が認められた。(服部)

(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。

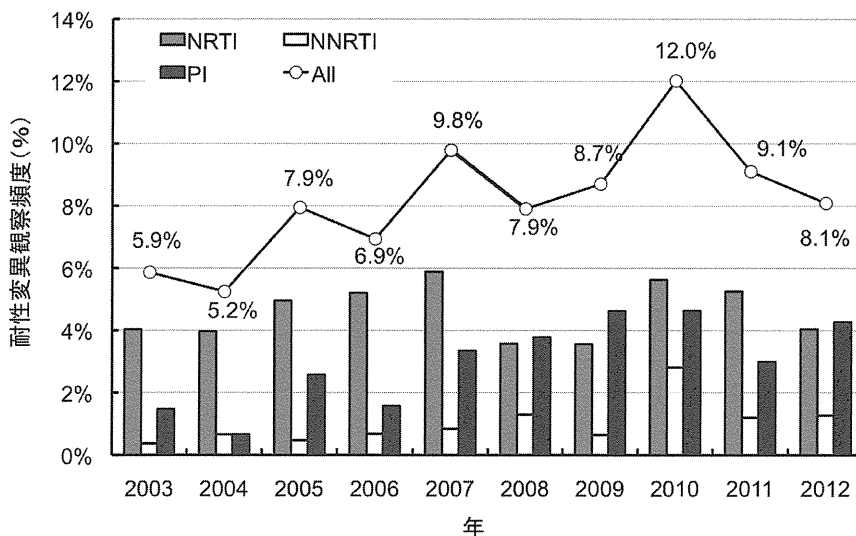


図 4 新規 HIV/AIDS 症例の薬剤耐性変異の動向

NRTI resistant mutation

TAM (M41L、D67N/G/E、K70R/E、L210W、T215X、K219Q/E/N/R)
M184V/I
K65R、T69D、69INS、L74V/I、V75A/M、Y115F

NNRTI resistant mutation

L100I、K101E、K103N、V106A/M、Y181C/I/V、G190E/A、
P225H、M230L

PI resistant mutation

L23I、L24I、D30N、V32I、M46I/L、I47V/A、I50V、I54V/T、G73S、
V82A/L/C、I84V、I85V、N88D/S、L90M

図 5 新規 HIV/AIDS 感染者に観察される耐性変異は多様である

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) 薬剤耐性 HIV 伝播の背景について明らかにするために、感染時期を推測する BED アッセイは現時点で 640 例に実施した。男性、日本人、同性愛者は有意に R 群が高いことが明らかにな

った。R 群と LT 群における薬剤耐性の頻度は 6.0%、9.0% であり、両者には有意の差がない事が明らかになった(図7)。(服部)

(iv) 微少集族に潜む薬剤耐性ウイルスに関しては幾つかの重要と思われる耐性変異について名古屋医療センターで新規に診断された 98 例を対象に異なる 2 法(高感度定量 PCR 法と LC-MS 法)で解析をしており、両者合致する結果を得ているが、その結果、通常法では見落とされていた耐性ウイルス株が存在し、耐性獲得症例の頻度

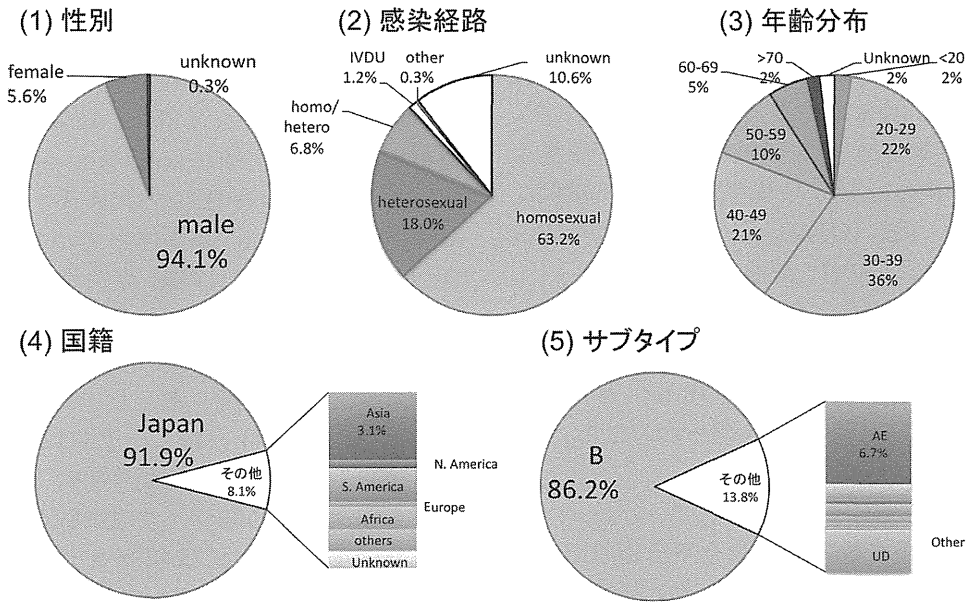


図6 調査から明確になる我が国の HIV 感染症の実像 -1
2010-2012 の調査結果 (N=1802)

	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 性感染	24	70	
その他	7	11	
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	

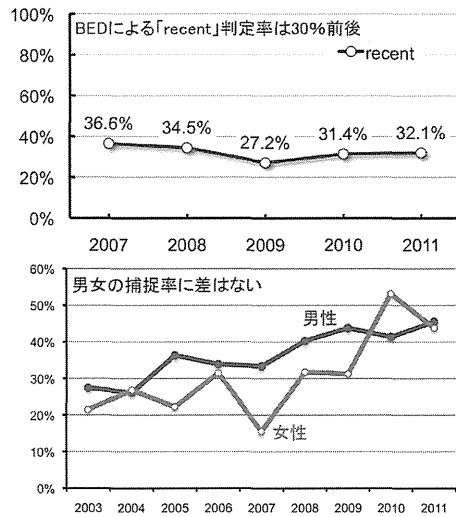


図7 調査から明確になる我が国の HIV 感染症の実像

がおよそ 3 倍 (通常法 5.1% → 高感度法 15.3%) に跳ね上がる事が明らかになった。新たな手法として次世代シーケンサーによる方法を開発したが、この手法により 0.5% までの微小集族の検出に成功した。(西澤、加藤)

- (v) 研究班では情報収集力を活用して、合併感染症に関しても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 HBV、HCV それぞれの合併率が 8.2-11.9%、3.0-4.6% で有る事を明らかにした。また HIV に合併する B 型肝炎は 89% が Genotype A であり、従来日本で流行してきた Genotype C とは異なる事、更に 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))
- (vi) 本邦の流行株の形成に細胞性免疫および液性免疫による選択が作用していることを、各々アクセサリ領域の CTL エピトープの変化と env 領域の V3 領域の配列解析から明らかにした。(松下、上野)

(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を 2 回 (第 3 回、第 4 回) 実施した。第 3 回は参加 11 施設に対して、患者血清 4 サンプルと感染性クローン由来 trRNA3 検体の合計 7 検体を送付した。trRNA3 検体では微小集族の検出率を評価するために 2 つのクローンを 10%、30%、50% の比率で混合したものを用いた。11 施設の耐性変異検出率は 97% 以上と極めて高く国内における薬剤耐性検査の精度は極めて高い事が実証された。第 3 回では RNA コピー数の高いサンプルを使用した。第 4 回ではコピー数が低い検体 (< 400) の場合の増幅率、耐性検出を主眼に実施中である。本抄録執筆時点では予備試験として、7 サンプルを 4 施設に送付して、送付サンプルの試験検体としての妥当性を検証中である。(吉田、加藤、服部)

(4) 薬剤血中濃度測定研究

HP アクセス数は H22:1288 回、H23:745 回、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 H22:18 名、H23:10 名、H24:17 名で累積 235 名となっている。測定検査数は H22:867 件、H23:1199 件、H24:458 件であった。

処方トレンドに一致して raltegravir と darunavir の測定依頼が増加している。Darunavir、raltegravir、etravirine の日本人における血中濃度データの収集を行った。CCR5 阻害剤 Maraviroc および新しい NNRTI、rilpivirine の HPLC を用いた血中濃度測定系の構築を行った。

(5) 情報統合・分析研究

国内における HIV 感染ネットワークを遺伝子配列の系統分析より明らかにした。異なる subtype は理論上別のネットワークを形成していることから、subtype B、CRF01_AE、その他の non-B subtype に分けて分析を行った。Subtype B 症例 678 例の解析では scale-free network を形成しており、84 の遺伝的に有意な感染クラスターが同定された。これらのクラスターには地域特異性、薬剤耐性特異性がある事が明らかになった。CRF01_AE 症例 244 例の解析でも CRF01_AE 症例が scale-free network を形成しており、29 個の有意なクラスターが同定された。AE は heterosexual が主体のネットワークであり、且つクラスターの中心に IVDU 症例が存在する事が明らかになり、heterosexual と IVDU の繋がりが強く示唆された。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。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。(椎野、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につつ有る。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。事実これらの変異をもつ症例はネットワーク解析において有意のクラスタを形成している場合が多く、特定の集団において広がっていることを示している。憂慮すべきは高感度法で耐性検出頻度が跳ね上がることである。これは微小集族として薬剤耐性 HIV が潜伏している症例が以外と多い事を示しており、その原因の一つとして感染者同士では防御された性行為が行われていないため薬剤耐性 HIV の重感染が発生していることが危惧される。この事は複数の異なるサブタイプが検出され、一見モザイクにみえる症例が頻度は少ないものの (0.7%) 観察される事実からも垣間みる事ができる。また、M184V と K103N は高度耐性変異であり、特に M184V は治療の backbone として用いられている FTC、3TC に影響する重要な変異であり、治療開始前に必ずその有無を確認する事が重要であろう。昨年米国で登場した Stribird は TDF、FTC、elvitegravir、cobicistat の合剤で、近い将来本邦初の 1 日 1 回 1 錠の治療薬として期待を集めると思われるが、この使用に際しては M184V の有無を確認する事は必須と思われる。薬剤耐性検査の質的管理に関しては 2 回の外部精度管理の実施により国内において極めて高い精度で薬剤耐性検査が実施されている事が確認された。血中濃度測定研究においては研究機関内に登場した新薬 (etravirine、rilpivirin、maraviroc) の測定法を迅速に開発・対応しており、臨床現場において大いに活用されてきた。情報統合に関しては感染ネットワーク解析の結果、HIV 感染症が subtype を問わず scale-free network を形成している事を明らかにするとともに、介入ポイントの推測に成功している。以上本研究班の目的は達成したと考えている。

新規 HIV/AIDS 診断症例の調査に関しては、微小集族として潜伏している薬剤耐性株の問題も有り、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

