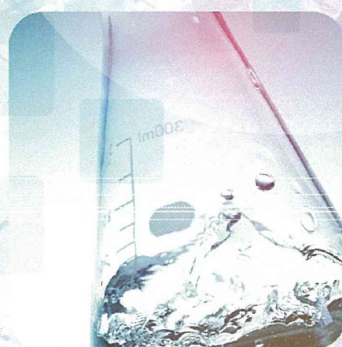
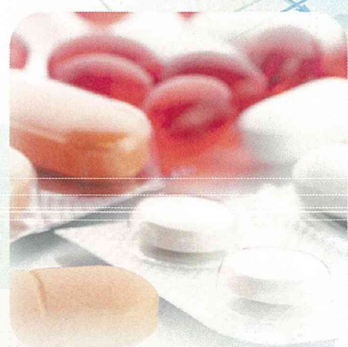


201319023A

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 平成25年度総括・分担研究報告書

国内で流行する HIV と その薬剤耐性株の動向把握に関する研究



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 26(2014)年3月

平成 25 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 とその薬剤耐性株の動向把握に関する研究

—平成 25 年度 総括・分担研究報告書—

研究代表者 杉浦 互

平成 26(2014) 年 3 月

国内で流行する HIV とその薬剤耐性株の動向把握に関する研究

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	HIV/AIDS 包括 医療センター長
上田 幹夫	研究分担者	石川県立中央病院血液病治療部	診療部長
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
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	室長
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	専門研究員
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
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
豊嶋 崇徳	研究分担者	北海道大学大学院医学研究科	教授
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	研究員
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	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
山元 泰之	研究分担者	東京医科大学医学部・臨床検査医学講座	臨床准教授
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
渡邊 綱正	研究分担者	名古屋市立大学大学院医学研究科	講師

目次

総括研究報告書

国内で流行する HIV とその薬剤耐性株の動向把握に関する研究.....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、瀧永 博之⁶、
加藤 真吾⁷、古賀 道子⁸、近藤 真規子⁹、貞升 健志¹⁰、椎野 禎一郎¹¹、高田 清式¹²、
豊嶋 崇徳¹³、健山 正男¹⁴、田邊 嘉也¹⁵、西澤 雅子¹⁶、藤井 輝久¹⁷、松下 修三¹⁸、
南 留美¹⁹、森 治代²⁰、山元 泰之²¹、吉野 宗宏²²、渡邊 大²³、渡邊 綱正²⁴

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 HIV/AIDS 包括医療センター長

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 (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 室長

⁷ 慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室 専任講師

⁸ 東京大学医科学研究所先端医療研究センター 助教

⁹ 神奈川県衛生研究所微生物部 主任研究員

¹⁰ 東京都健康安全研究センター微生物部 科長

¹¹ 国立感染症研究所感染症情報センター 主任研究官

¹² 愛媛大学医学部附属病院総合臨床研修センター 教授

¹³ 北海道大学大学院医学研究科 教授

¹⁴ 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

¹⁵ 新潟大学医歯学総合病院感染管理部 准教授

¹⁶ 国立感染症研究所感染症情報センター 研究員

¹⁷ 広島大学病院 輸血部 准教授

¹⁸ 熊本大学エイズ学研究センター 教授

¹⁹ (独)国立病院機構九州医療センター免疫感染症科 医師

²⁰ 大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課 主任研究員

²¹ 東京医科大学医学部・臨床検査医学講座 臨床准教授

²² (独)国立病院機構大阪医療センター薬剤科 調剤主任

²³ (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

²⁴ 名古屋市立大学大学院医学研究科 講師

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 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 蜂谷敦子^{1,2}、松田昌和^{1,2}、重見 麗¹、保坂真澄¹、岡崎玲子¹、服部純子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 20

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 24

研究分担者 伊藤 俊広 (独) 国立病院機構仙台医療センター HIV/AIDS 包括医療センター長

研究協力者 佐々木 悟 (独) 国立病院機構仙台医療センター 臨床検査科細菌主任
成田 弘 (独) 国立病院機構仙台医療センター 臨床検査科技師長

北陸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 上田 幹夫 石川県立中央病院免疫感染症科 部長

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 と薬剤耐性株の動向把握に関する研究～ 30

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、永田 紀子³、人見 重美⁴、岡本その子⁵、
長島 史子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～ 34

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 38

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 室長

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～	42
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	
小谷 宙 慶應義塾大学医学部感染制御センター 慶應義塾大学病院薬剤部	
藤原 宏 慶應義塾大学医学部感染制御センター 慶應義塾大学病院呼吸器内科	
長谷川直樹 慶應義塾大学医学部感染制御センター 慶應義塾大学病院呼吸器内科	
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	50
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 附属病院薬剤部	
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 (2013 年) ～	52
研究分担者 近藤 真規子 神奈川県衛生研究所微生物部 専門研究員	
研究協力者 吉村 幸浩 ¹ 、立川 夏夫 ¹ 、岩室 紳也 ² 、井戸田 一朗 ³ 、山中 晃 ⁴ 、佐野 貴子 ⁵ 、加藤 真吾 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 慶應義塾大学医学部	
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 (2013 年) ～	58
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、宮川明子、新開 敬行、林志直、甲斐 明美 東京都健康安全研究センター	
HIV の分子進化学的解析	62
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～	68
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	
北海道ブロックにおける薬剤耐性 HIV の動向調査研究	72
研究分担者 豊嶋 崇徳 北海道大学病院血液内科 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	
研究協力者 佐藤かおり 北海道大学病院検査・輸血部 主任臨床検査技師	

沖縄における薬剤耐性 HIV の動向調査研究

～平成 25 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～74

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 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、翁長 薫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^{2,5}、宮城 京子³、前田 さおり³、新江 裕貴⁴

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 ⁴ 同 薬剤部 ⁵ 先進検査医学講座

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 2013 ～80

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

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～96

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

山崎 尚也 広島大学病院輸血部医科診療医・血液内科

治療患者における薬剤耐性 HIV 調査・サブタイプの調査 102

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～ 110

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 114

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 大阪府立公衆衛生研究所 ウイルス課

川畑 拓也 大阪府立公衆衛生研究所 ウイルス課

東京医大における薬剤耐性 HIV の動向調査研究 118

研究分担者 山元 泰之 東京医科大学臨床検査医学講座 准教授

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～ 120

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、矢倉 裕輝³、櫛田 宏幸³、照屋 勝治⁴、
土屋 亮人⁴、林田 庸総⁴、柴田 雅章⁵、栴原 健⁶、味澤 篤⁷、今村 顕史⁷

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薬剤科

⁴ 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

⁵ 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター薬剤科

⁶ 独立行政法人国立循環器病研究センター薬剤部

⁷ 東京都立駒込病院感染症内科

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～ 130

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¹、蘆田 美紗¹

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

HIV 存在下におけるHBV およびHCV 遺伝子解析

～HBV 培養感染系を用いた核酸系逆転写酵素阻害剤のHBV 感染阻止効果の検討～ 136

研究分担者 渡邊 綱正 名古屋市立大学大学院医学研究科 講師

平成 25 年度に薬剤耐性検査及び調査にご協力いただいた施設

名古屋大学医学部附属病院
愛媛大学医学部附属病院
京都大学医学部附属病院
富山大学附属病院
がん・感染症センター都立駒込病院
医療法人財団荻窪病院
東京大学医科学研究所附属病院
東京医科大学病院
広島大学病院
国立病院機構千葉医療センター
広島市立広島市民病院
国立病院機構茨城東病院
北海道大学病院
佐久総合病院
横浜市立大学附属病院
北里大学病院
日本医科大学付属病院
石川県立中央病院
順天堂大学医学部附属順天堂医院
長野赤十字病院
岡山大学附属病院
群馬大学医学部附属病院
琉球大学医学部第一内科
横浜市立市民病院
浜松医療センター
東京大学医学部附属病院
東京山手メディカルセンター
武蔵野赤十字病院
沖縄県立南部医療センター・こども医療センター
岐阜大学医学部附属病院
東邦大学医療センター大森病院
藤枝市立総合病院
山口大学医学部附属病院
神戸大学医学部附属病院
さいたま赤十字病院
総合病院聖隷三方原病院
杏林大学医学部附属病院
おだ内科クリニック
順天堂大学医学部附属浦安病院
伊勢赤十字病院
藤田保健衛生大学病院
洛和会音羽病院
静岡県立総合病院
千葉大学医学部附属病院
札幌医科大学附属病院
いわき市立総合磐城共立病院
新潟大学医歯学総合病院
長野県立須坂病院
獨協医科大学病院
富山県立中央病院
福井大学医学部附属病院
三重大学医学部附属病院
三重県立総合医療センター
静岡市立静岡病院

I. 総括研究報告書

国内で流行する HIV とその薬剤耐性株の動向把握に関する研究

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、内田 和江⁴、太田 康男⁵、
潟永 博之⁶、加藤 真吾⁷、古賀 道子⁸、近藤 真規子⁹、貞升 健志¹⁰、
椎野 禎一郎¹¹、高田 清式¹²、豊嶋 崇徳¹³、健山 正男¹⁴、田邊 嘉也¹⁵、
西澤 雅子¹⁶、藤井 輝久¹⁷、松下 修三¹⁸、南 留美¹⁹、森 治代²⁰、
山元 泰之²¹、吉野 宗宏²²、渡邊 大²³、渡邊 綱正²⁴

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 HIV/AIDS 包括医療センター長

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 (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 室長

⁷ 慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室 専任講師

⁸ 東京大学医科学研究所先端医療研究センター 助教

⁹ 神奈川県衛生研究所微生物部 主任研究員

¹⁰ 東京都健康安全研究センター微生物部 科長

¹¹ 国立感染症研究所感染症情報センター 主任研究官

¹² 愛媛大学医学部附属病院総合臨床研修センター 教授

¹³ 北海道大学大学院医学研究科 教授

¹⁴ 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

¹⁵ 新潟大学医歯学総合病院感染管理部 准教授

¹⁶ 国立感染症研究所感染症情報センター 研究員

¹⁷ 広島大学病院 輸血部 准教授

¹⁸ 熊本大学エイズ学研究センター 教授

¹⁹ (独) 国立病院機構九州医療センター免疫感染症科 医師

²⁰ 大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課 主任研究員

²¹ 東京医科大学医学部・臨床検査医学講座 臨床准教授

²² (独) 国立病院機構大阪医療センター薬剤科 調剤主任

²³ (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

²⁴ 名古屋市立大学大学院医学研究科 講師

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っており、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 3 項目の研究に取り組んだ。(1) 分子疫学調査研究：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 25 年は新規感染症例 569 例(中間集計)を捕捉し、47 例(8.3%)に薬剤耐性変異を認めた。(2) 薬剤血中濃度モニタリング研究：HP アクセス数は H25:1694 回で累積 16642 回に達している。パスワード取得者は H25:14 名で累積 249 名。測定検査数は H25 は 269 件であった。(3) 情報分析研究：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

近年、抗 HIV 療法 (antiviral therapy:ART) と HIV 感染予防戦略は大きく変化した。まず合併症の観点から ART の早期開始が推奨されるようになり、更に積極的な ART の導入が HIV 感染者からの新たな感染拡大を防ぐことに有効であることが実証され (HPTN052 試験)、感染予防戦略の軸がワクチン開発から抗 HIV 薬剤の活用に転換された (treatment as prevention: TASP)。我が国においても TASP は実現可能な戦略として考慮されるべきだが、その実現にあたっては、HIV 感染症の現状、すなわち国内に流行する HIV 株の特徴と対象集団の疫学的特徴等を詳細に把握する事が必須である。本研究班では全国を網羅する調査ネットワークを活用して、本邦の HIV 感染動向を把握する事を目的としており、その実現のために以下 3 つの研究を行う。

(1) 分子疫学調査研究

参加施設において新規に診断される HIV/AIDS 症例を対象に薬剤耐性検査 (protease 領域、RT 領域、integrase 領域)、指向性検査 (env C2V3 領域)、サブタイピング (env C2V3 領域、gag p17 領域)、遺伝子配列の質的担保のための外部精度管理、次世代シーケンサー等を用いた微量薬剤耐性集属の検出、B 型肝炎等の合併する感染症の調査等に取り組む。年間 700 症例の登録を目標とする。

(2) 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した至適治療を実現するために、血中濃度測定検査の提供、迅速審査で承認された新薬の日本人における薬物動態解析研究、新薬の血中濃度測定システムの開発を行なう。年間 900 検体の測定を目標とする。

(3) 情報分析研究

収集した HIV 遺伝子配列と疫学データを統合し分析することにより HIV 感染動向を正確に把握し、感染予防策や新薬開発に有益な情報の抽出を目指す。遺伝子配列管理のためにデータベースの設置、遺伝子配列データの公的データベースへの登録と段階的な公開を進めていく。ベイズ理論に基づく HIV 感染ネットワークの構造を探索、HP を介しての情報提供に取り組んでいく。

B. 研究方法

(1) 分子疫学調査研究

調査参加施設において新規に診断される HIV/AIDS 症例を対象とする。

①薬剤耐性検査：プロテアーゼ領域 (297bps)、逆転写酵素領域 (720bps)、インテグラーゼ領域 (864bps) の遺伝子配列解析を実施。薬剤耐性変異の判定には Stanford database と IAS-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外部精度管理 (以下項④) への参加を義務づけ検査精度を担保する。

②指向性検査：指向性を決定するために遺伝子検査に基づく指向性の推測を行う。env C2V3 領域 (300bps) の配列解析を plasma RNA もしくは proviral DNA を鋳型に行い、指向性の推測には Geno2Pheno アルゴリズムを使用する。CRF01_AE では Geno2Pheno による指向性の推測が現状困難であり、一部 in house 感受性検査の実施も検討する。

③サブタイピング：env C2V3 領域および gag p17

領域 (480bps) の配列解析を行う。Env 領域に関しては②の指向性検査で用いた配列を利用する。

- ④薬剤耐性検査の外部精度管理：収集する遺伝子配列の質的担保のために薬剤耐性検査実施施設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。
- ⑤微量薬剤耐性集属の検出：高感度の検出法を用いると新規 HIV/AIDS 症例からの薬剤耐性株の検出頻度は高くなる。これは微量集属として薬剤耐性ウイルスが潜伏している事を示しており、高感度 PCR 法もしくは次世代シーケンサーによる解析を実施する。
- ⑥合併する感染症の調査：HIV に合併する B 型肝炎 (HBV) の有病率、遺伝子型、肝炎病態進展の検討 (HBV-DNA 量、線維化の評価、生化学的な肝炎の程度の評価等) について本邦の状況を把握するための調査を行う。

(2) 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した至適治療を実現するために、次の検査・研究を実施する。

- ①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。
- ②薬物動態解析研究：近年発売された抗 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のデータが不足している。本研究では日本人のデータを補う為に血中

濃度のデータを収集し解析する。

- ③新薬 (elvitegravir 等) の血中濃度測定システムの開発を行なう。

(3) 情報分析研究：

収集した HIV 遺伝子配列と疫学データを統合・分析することにより HIV 感染症動向を正確に把握し、感染予防策や新薬開発に有益な情報の抽出を目指す。

- ①データベースの構築：遺伝子配列管理のためにデータベースを設置する。遺伝子配列データについては公的データベースを介した一般公開を段階的に行なう。
- ② バイオインフォマティクス学的解析：ベイズ理論に基づき遺伝子配列情報に基づく HIV 感染ネットワークの構造を探索していく。
- ③ HP を介しての情報提供：本研究班の調査、薬剤血中濃度測定に関する情報の提供を行う。

(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。

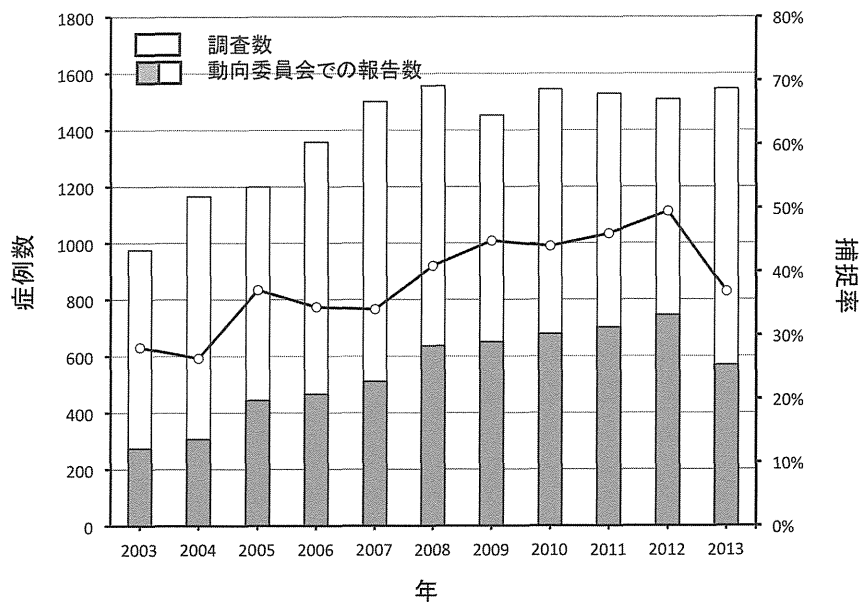


図 1 新規 HIV/AIDS 症例の調査数と捕捉率

C. 研究結果

本年度は以下の成果を上げた。

(1) 分子疫学調査研究

新規 HIV/AIDS 診断症例については平成 (H)25 年 12 月の時点で 569 例が収集された (中間報告値)。同時点の捕捉率は 37% であった (図 1)。収集された症例の主体は日本人、男性、30-40 歳台、MSM そしてサブタイプ B(B) であり、この傾向は 2003 年に調査を開始して以来一貫している (図 2,3)。何らかの薬剤耐性変異を有するものは 47 例 (8.3%) 確認された (図 4)。薬剤クラス別内訳では核酸系 RT 阻害剤 (NRTI) : 25 例 (4.4%)、プロテアーゼ阻害剤 : (PI) 15 例 (2.6%)、非核酸系 RT 阻害剤 (NNRTI) : 7 例 (1.2%) であった。インテグラーゼ阻害剤 (INSTI) に関しては新薬の登場により新たな変異が確認対象となった事から、1 例 (0.2%) 見いだされた。個別の耐性変異をみると 2013 年の調査でも AZT 耐性変異の T215X : 16 例 (2.1%)、3TC 耐性変異の M184V : 1 例 (0.2%)、PI 耐性変異の M46I/L : 8 例 (2.1-3.5%)、そして NNRTI 耐性変異の K103N : 5 例 (0.6%) 等が観察されており、過去に報告してきた様にこれらの変異を保有する株は既に流行株の一つとして集団に定着したことを裏付けている。その他特記すべき変異としては PI 耐性変異の D30N が 1 例、この変異は nelfinavir 特異的な耐性変異である、そ

して新しい INSTI である elvitegravir に特異的な耐性変異 T66I が 1 例見いだされた事である (表 1)。

微少集族における薬剤耐性変異の検出に関して、本年度は M184V 検出系のプライマーの調整を行い検出感度の改良に成功した。本調査の中で国内で発生したと推測される新たな B と CRF01_AE(AE) の組換え体が同定され流行株として感染が広がりつつある事が確認された。この新しい組換え体は Los Alamos HIV Sequence Database より確認・承認され、CRF69_01B という番号を発行された。

外部精度管理に関しては 2012 年に実施した精度管理の再分析を行い、精度に影響を及ぼす因子の特定を試みた。その結果、使用するプライマー配列による影響が強い事が明らかになり、推奨法のプライマーは流行株の変遷を見極めながら、常に更新していく事が必要と思われた。

HIV に重複するウイルス性肝炎については HBsAg 陽性率が 8.4%、HCV-Ab 陽性率は 2.2% であった。また、核酸系逆転写酵素阻害剤の投与による HBV 感染防御の可能性について in vitro で解析を行い cccDNA の産生が阻害されないことを明らかにした。

(2) 薬剤血中濃度モニタリング研究

HP アクセス数は H25 年 10 月時点で累積 16642 回に達している。パスワード保有者数は総計 249 名に達した。血中濃度測定件数は H25 年 10 月時点

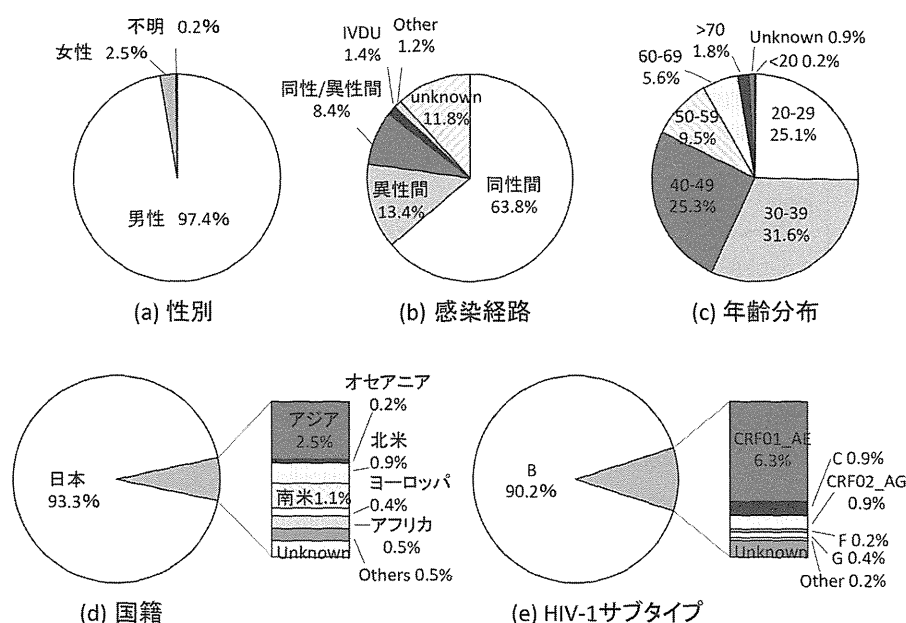


図 2 調査から明確になる我が国の HIV 感染症の実像
2013 の調査結果 (n=569)

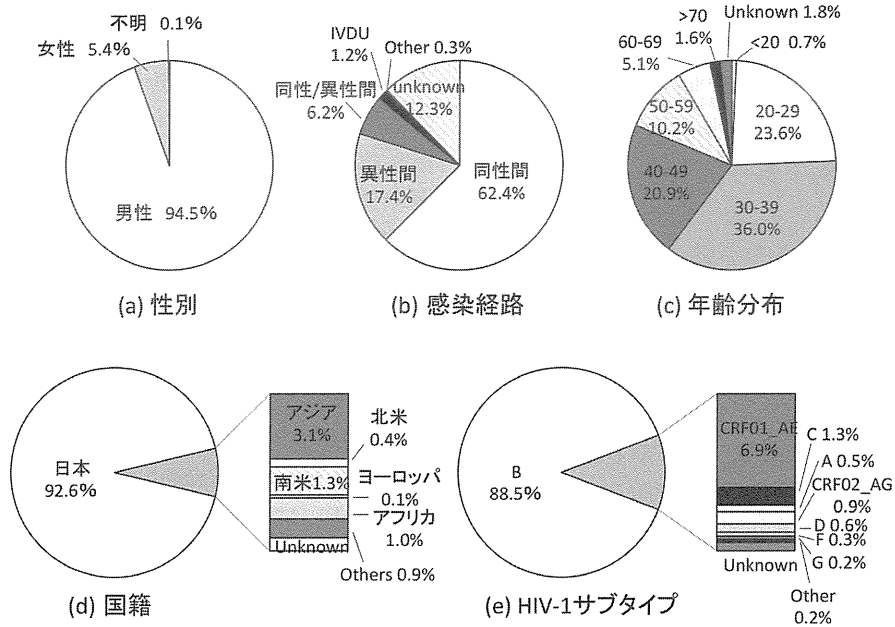


図 3 調査から明確になる我が国の HIV 感染症の実像
2010-2012 の調査結果 (n=2127)

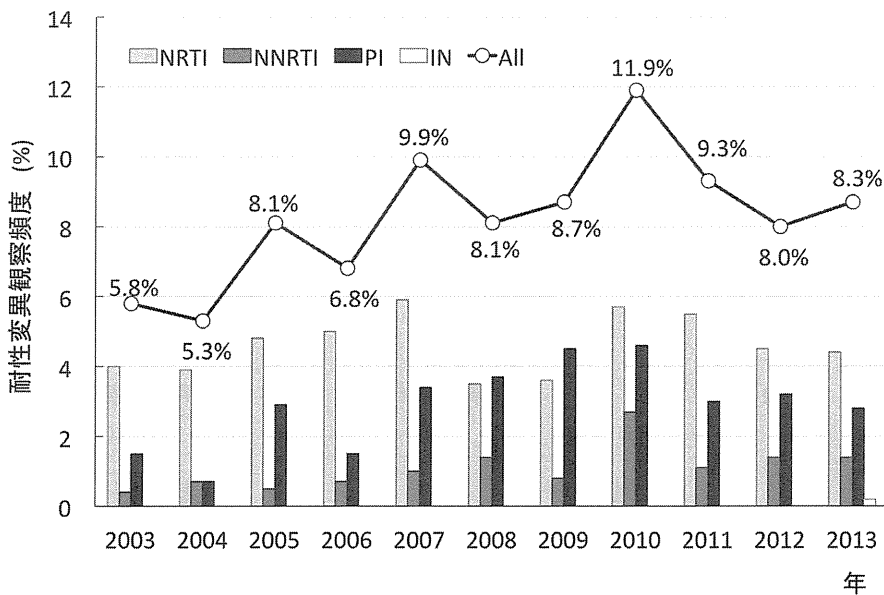


図 4 新規 HIV/AIDS 症例の薬剤耐性変異の動向

表 1 検出された薬剤耐性変異

エリア	性別	年齢分布	感染経路	推定感染場所	国籍	サブタイプ	Mutation	エリア	性別	年齢分布	感染経路	推定感染場所	国籍	サブタイプ	Mutation
NRRT耐性変異								NNRT耐性変異							
関東甲信越	M	40-49	同性間	国内	日本	B	RT M41L	九州	M	30-39	同性間	国内	日本	B	RT K101E/Y181C
関東甲信越	M	60-69	同性間	国内	日本	不明	RT M41L	関東甲信越	M	20-29	同性間	国内	日本	B	RT K103N
東海	M	30-39	異性間	国内、ブラジル	ブラジル	B	RT M41L/T215S	関東甲信越	M	30-39	同性間	不明	日本	B	RT K103N
東海	M	30-39	同性間	不明	日本	B	RT D67N	関東甲信越	M	30-39	同性間	国内	日本以外	B	RT K103N
関東甲信越	M	30-39	異性間	国内	日本	B	RT D67N/T215E	九州	M	40-49	同性間	国内	日本	B	RT K103N
関東甲信越	M	30-39	同性間	国内	日本	B	RT D67N/K219Q	東海	M	20-29	同性異性間・MDU	国内	日本	B	PR M46L/RT K103N
近畿	M	40-49	同性間	国内	日本	B	RT T69D	東海	M	20-29	同性異性間	国内	日本	B	RT G190E
関東甲信越	M	30-39	同性間	国内	日本	B	RT Y115F/F116Y	P耐性変異							
近畿	M	70-79	不明	国内	日本	B	RT M164V	東海	M	20-29	同性間	国内	日本	B	PR D30N/N88D
北海道	M	60-69	同性異性間	国内	日本	B	RT L210W	東海	M	40-49	同性異性間	国内	日本	B	PR M46I
近畿	M	20-29	同性間	国内	日本	B	RT L210W	東海	M	20-29	同性間	不明	日本	B	PR M46I
近畿	M	30-39	異性間	国内	日本	B	RT T215C	東海	M	60-69	異性間	国内	日本	B	PR M46I
関東甲信越	M	40-49	不明	国内	日本	B	RT T215C	東海	M	40-49	異性間	国内	日本	B	PR M46I
東海	M	20-29	同性間	国内	日本	B	RT T215C	近畿	M	50-59	同性間	国内	日本	B	PR M46I
関東甲信越	M	30-39	不明	不明	日本	B	RT T215C	関東甲信越	M	30-39	不明	不明	日本	B	PR M46L
関東甲信越	M	40-49	不明	不明	日本	B	RT T215C	関東甲信越	M	30-39	同性間	国内	日本	B	PR M46L
東海	M	20-29	異性間	国内	日本	B	RT T215D	関東甲信越	M	30-39	同性間	国内	日本	B	PR M46L
関東甲信越	M	20-29	同性間	国内	日本	B	RT T215E	関東甲信越	M	40-49	不明	不明	日本	01_AE	PR M2A
関東甲信越	M	20-29	同性間	不明	日本	B	RT T215E	関東甲信越	M	40-49	異性間	不明	日本	B	PR V82A
近畿	M	30-39	同性間	国内	日本	B	RT T215E	中国四国	M	30-39	同性間	国内	日本	B	PR V82A
東海	M	30-39	同性間	国内	日本	B	RT T215E	九州	F	20-29	異性間	国内	日本	B	PR V82L
北海道	M	30-39	同性間	国内	日本	B	RT T215E	九州	M	30-39	異性間	国内	日本	B	PR V82L
関東甲信越	M	50-59	異性間	国内	日本	B	RT T215E	IN耐性変異							
近畿	M	50-59	異性間	国内	日本	B	RT K219Q	中国四国	M	30-39	異性間	国内	日本	B	IN T66I
九州	M	40-49	同性間	国内	日本	B	RT K219Q								

で、269例と前年同時期（458例）と比して大幅に減少した。これは研究予算の削減により、例年通りの検査実施が困難となりH25年8月より比較的処方症例数が少ない lopinavir、efavirenz、fosamprenavi、atazanavir等の測定を中止したことによる。本年度はHIV/HCV重複感染症例において抗HCV薬 terapevir の投与が抗HIV薬 etravirine の血中濃度に及ぼす影響について検討を加えた。検討症例ではETRの血中濃度が異状に高値を示したため terapevir の代謝が促進され非常に低い値を示している事が明らかにされた。この結果からは抗HIV薬と抗HCV薬の併用に際しては血中濃度のモニタリングが必須と考えられた。

(3) 情報分析研究

本邦における各サブタイプの流行形成の過程について4393例の遺伝子配列を用いて分析を試みた。その結果、Bは1990年代後半に現在のMSMを主体とする流行の形態が形成され、AEに関しては1990年代と2000年頃の2波の国外からの流入株により形成されている事が推定された。また、流行形成を検討する上で重要な基本再生産数(R0)の推定をサブタイプ毎に試みた。その結果、BとAEが2-4人程度であったのに対してsubtype GとCRF02_AGでは6-8人と有意に高い値を呈する事が示された。また、envelopeから見た本邦における流行株の形成の分析からは中和抗体の標的であるgp120V3領域のcodon usageから、ウイルスを二つに大別出来る事が明らかにされた。このようなV3配列の選択・進化は中和抗体による淘汰の結果であると推測されるが、更に症例を増やして行く事が必要と考えられた。遺伝子情報の公開については2012年までの登録を完了している。

D. 考察

我々はH15年より新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性HIVの動向を調査してきたが、H22年までは観察される薬剤耐性変異を有する症例の頻度は明確に増加傾向を示してきた(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%)しかしH22年以降、この増加傾向は止まり、横ばいに転じつつある。本年度は本報告書執筆時点で8.3%と昨年同時期(8.1%)とほぼ同じ頻度を示している。考えられる要因としては早期治療開始による新規感染の予防が薬剤耐性HIVの伝播の拡大に抑制的に影響していると推測される。結果にも記載した様にT215X、M46I/LそしてK103Nを保有する株は流行株の一つとして確立していると考えられるが、M46I/Lについては現在薬剤耐性変異のリストから外す事が検討されている。これはM46I/Lの観察頻度がいずれの国でも高く、現在の治療薬では殆ど問題とならない事から、HIVの多様性として再定義しようと言う動きである。しかし過去のデータを遡るとPI登場以前・直後にはほとんど観察されない変異であり、人為的に形成された変異であると認識しておく事は重要である。興味深い変異としてnelfinavirの特異的耐性変異D30Nにも注視している。Nelfinavirは過去には使用頻度が高かったが、最近数年は殆ど国内で処方されていない薬剤である。それにも関わらずD30Nは2010年以降毎年1-2例継続して観察されており、この変異を有する株も流行株として定着しつつあることが危惧される。本年度特筆すべき変異としてはElvitegravirの主要な耐性変異であるT66Iを有する症例が初めて検出されたことである。Elvitegravirの認可時期が

ら考えて、この薬剤の投与を受けている患者からの伝播等は考えにくく、国外からの流入、あるいは T66I が minority として存在している可能性が考えられる。

E. 結論

今後我が国においても早期治療の環境が更に整備され、いずれは診断と同時に治療を開始するようになると予想されるが、この影響が薬剤耐性株の伝播にどのように影響するかを見極めていく事が重要である。また WHO の HIV Drug Resistance Report (<http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/report2012/en/index.html>) に見る様に先進諸国における治療患者の薬剤耐性 HIV の情報は明らかに不足しており、日本における治療患者の薬剤耐性 HIV の現状調査により得られる情報は貴重である。収集した膨大な遺伝子情報の分析のためには国内国外の bioinformatics 研究者等との更なる連携が必要と思われる。外部精度管理までに関しては推奨法を日本臨床検査標準協議会での審議に申請していく事を検討したい。薬剤血中濃度測定に関しては、今後は抗 HCV 薬との相互作用を考慮する事が重要であり、特に汚染凝固製剤で感染した症例では HCV の合併率が高く、十分なモニタリングが必要である。

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