

20142/017A

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 平成26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 27(2015)年3月

平成 26 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 26 年度 総括・分担研究報告書—

研究代表者 杉浦 互

平成 27(2015) 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	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 包括医療センター室長
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食品微生物研究科	統括課長
椎野 禎一郎	研究分担者	国立感染症研究所感染症疫学センター	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	北海道大学病院血液内科	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
中谷 安宏	研究分担者	石川県立中央病院免疫感染症科	診療部長
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	主任研究官
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	医長
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) 国立病院機構姫路医療センター 薬剤科	副薬剤科長
渡邊 大	研究分担者	(独) 国立病院機構大阪医療センター	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<sup>1</sup>、伊藤 俊広<sup>2</sup>、内田 和江<sup>3</sup>、太田 康男<sup>4</sup>、瀧永 博之<sup>5</sup>、加藤 真吾<sup>6</sup>、  
古賀 道子<sup>7</sup>、近藤 真規子<sup>8</sup>、貞升 健志<sup>9</sup>、椎野 禎一郎<sup>10</sup>、高田 清式<sup>11</sup>、豊嶋 崇徳<sup>12</sup>、  
健山 正男<sup>13</sup>、田邊 嘉也<sup>14</sup>、中谷 安宏<sup>15</sup>、西澤 雅子<sup>16</sup>、藤井 輝久<sup>17</sup>、松下 修三<sup>18</sup>、  
南 留美<sup>19</sup>、森 治代<sup>20</sup>、山元 泰之<sup>21</sup>、吉野 宗宏<sup>22</sup>、渡邊 大<sup>23</sup>、渡邊 綱正<sup>24</sup>

<sup>1</sup> 横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科 教授

<sup>2</sup> (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 室長

<sup>3</sup> 埼玉県衛生研究所ウイルス担当 専門研究員

<sup>4</sup> 帝京大学医学部内科学講座 教授

<sup>5</sup> (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

<sup>6</sup> 慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室 専任講師

<sup>7</sup> 東京大学医科学研究所先端医療研究センター 助教

<sup>8</sup> 神奈川県衛生研究所微生物部 主任研究員

<sup>9</sup> 東京都健康安全研究センター微生物部食品微生物研究科 統括課長

<sup>10</sup> 国立感染症研究所感染症疫学センター 主任研究官

<sup>11</sup> 愛媛大学医学部附属病院総合臨床研修センター 教授

<sup>12</sup> 北海道大学病院血液内科 教授

<sup>13</sup> 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

<sup>14</sup> 新潟大学医歯学総合病院感染管理部 准教授

<sup>15</sup> 石川県立中央病院免疫感染症科 診療部長

<sup>16</sup> 国立感染症研究所エイズ研究センター 主任研究官

<sup>17</sup> 広島大学病院 輸血部 准教授

<sup>18</sup> 熊本大学エイズ学研究センター 教授

<sup>19</sup> (独)国立病院機構九州医療センター免疫感染症科 医長

<sup>20</sup> 大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課 主任研究員

<sup>21</sup> 東京医科大学医学部・臨床検査医学講座 臨床准教授

<sup>22</sup> (独)国立病院機構姫路医療センター薬剤科 副薬剤科長

<sup>23</sup> (独)国立病院機構大阪医療センター HIV 感染制御研究室長

<sup>24</sup> 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～ .....10

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 蜂谷敦子<sup>1,2</sup>、松田昌和<sup>1,2</sup>、重見 麗<sup>1</sup>、保坂真澄<sup>1</sup>、岡崎玲子<sup>1</sup>、  
<sup>1</sup> (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  
<sup>2</sup> 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 .....20

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 包括医療センター室長

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

### 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～ ..... 24

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<sup>1</sup>、宇野 優香<sup>2</sup>、永田 紀子<sup>3</sup>、人見 重美<sup>4</sup>、鈴木 兼一<sup>5</sup>、  
長島 史子<sup>6</sup>、大沼 正行<sup>7</sup>、藤井ますみ<sup>8</sup>

<sup>1</sup> 埼玉県衛生研究所 ウイルス担当

<sup>2</sup> さいたま市健康科学研究センター保健科学科

<sup>3</sup> 茨城県衛生研究所ウイルス部

<sup>4</sup> 筑波大学大学院人間総合科学研究科

<sup>5</sup> 栃木県保健環境センター微生物部

<sup>6</sup> 宇都宮市衛生環境試験所 微生物担当

<sup>7</sup> 山梨県衛生環境研究所 微生物部

<sup>8</sup> 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～ ..... 28

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 .....32

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

～ population-based sequencing により決定した塩基配列と次世代シーケンサーを用いて決定した deep sequencing による塩基配列群との比較～ ... 34

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 ..... 42

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 (2014 年) ～ ..... 44

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<sup>1</sup>、立川 夏夫<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>、加藤 真吾<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> 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 (2014 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  
研究協力者 長島 真美、北村 有里恵、林志直、甲斐 明美  
東京都健康安全研究センター

## HIV の分子進化的解析 ..... 54

研究分担者 椎野 禎一郎 国立感染症研究所・感染症疫学センター 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～ ..... 62

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 ..... 66

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～ .....70

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<sup>1</sup>、前城 達次<sup>1</sup>、原永 修作<sup>1</sup>、比嘉 太<sup>1</sup>、藤田 次郎<sup>1</sup>、翁長 薫<sup>1</sup>、島袋末美<sup>2</sup>、  
上地 幸平<sup>2</sup>、宮城 綾乃<sup>2</sup>、名護 珠美<sup>2</sup>、要 匡<sup>2,5</sup>、宮城 京子<sup>3</sup>、前田 さおり<sup>3</sup>、新江 裕貴<sup>4</sup>

<sup>1</sup> 琉球大学大学院医学研究科 感染症・呼吸器・消化器内科学

<sup>2</sup> 同 検査部 <sup>3</sup> 同 看護部 <sup>4</sup> 同 薬剤部 <sup>5</sup> 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 2014 ～ ..... 74

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 藤井雅寛<sup>1</sup>、樋口雅也<sup>1</sup>、高橋雅彦<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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

## 北陸ブロックにおける薬剤耐性 HIV の動向調査研究 ..... 82

研究分担者 中谷 安宏 石川県立中央病院 免疫感染症科 診療部長

## 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～ ..... 88

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 主任研究官

## 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～ .....90

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 ..... 96

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～ ..... 102

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 .....106

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..... 110

研究分担者 山元 泰之 東京医科大学臨床検査医学講座 準教授

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～ ..... 112

研究分担者 吉野 宗宏 (独)国立病院機構姫路医療センター薬剤科  
研究協力者 加藤 真吾<sup>1</sup>、鯉渕 智彦<sup>2</sup>、矢倉 裕輝<sup>3</sup>、櫛田 宏幸<sup>3</sup>、富島 公介<sup>3</sup>、照屋 勝治<sup>4</sup>、土屋 亮人<sup>4</sup>、  
林田 庸総<sup>4</sup>、増田 純一<sup>4</sup>、水谷 実花<sup>5</sup>、高橋 昌明<sup>6</sup>、梶原 健<sup>7</sup>、今村 顕史<sup>8</sup>

- <sup>1</sup> 慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室
- <sup>2</sup> 東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科
- <sup>3</sup> 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター薬剤科
- <sup>4</sup> 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
- <sup>5</sup> 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター薬剤科
- <sup>6</sup> 独立行政法人国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター薬剤科
- <sup>7</sup> 独立行政法人国立循環器病研究センター薬剤部
- <sup>8</sup> 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 ..... 126

研究分担者 渡邊 大 (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 白阪 琢磨<sup>1</sup>、上平 朝子<sup>2</sup>、鈴木 佐知子<sup>1</sup>、蘆田 美紗<sup>1</sup>、松本絵梨奈<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> 大阪医療センター・エイズ先端医療研究部
- <sup>2</sup> 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

～抗レトロウイルス療法による HBV 暴露後感染予防効果の検討～ ..... 132

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 26 年度に薬剤耐性検査及び調査にご協力いただいた施設

---

安城更生病院  
石川県立中央病院  
茨城東病院  
愛媛大学医学部附属病院  
荻窪病院  
沖縄県立南部医療センター  
おだ内科クリニック  
北里大学病院  
岐阜大学医学部附属病院  
京都大学医学部附属病院  
釧路労災病院  
群馬大学医学部附属病院  
県西部浜松医療センター  
県立広島病院  
佐久総合病院  
自治医科大学附属埼玉医療センター  
順天堂大学医学部附属浦安病院  
しらかば診療所  
聖隷三方原病院  
多摩北部医療センター  
千葉大学医学部附属病院  
東京医科大学病院  
東京大学医科学研究所  
東京大学医学部附属病院  
東京都立駒込病院  
東京都立多摩総合医療センター  
東京山手メディカルセンター  
東邦大学医療センター大森病院  
獨協医科大学  
富山県立中央病院  
富山大附属病院  
都立駒込病院  
名古屋大学附属病院  
南部医療センター・こども医療センター  
広島市立広島市民病院  
広島大学病院  
福井大学医学部附属病院  
藤枝市立総合病院  
北海道大学病院  
三重県立総合医療センター  
三重大学医学部附属病院  
武蔵野赤十字病院  
山口大学医学部附属病院  
横浜市立大学病院  
横浜市立大学附属病院  
琉球大学

# 1. 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<sup>1</sup>、伊藤 俊広<sup>2</sup>、内田 和江<sup>3</sup>、太田 康男<sup>4</sup>、瀧永 博之<sup>5</sup>、  
加藤 真吾<sup>6</sup>、古賀 道子<sup>7</sup>、近藤 真規子<sup>8</sup>、貞升 健志<sup>9</sup>、椎野 禎一郎<sup>10</sup>、  
高田 清式<sup>11</sup>、豊嶋 崇徳<sup>12</sup>、健山 正男<sup>13</sup>、田邊 嘉也<sup>14</sup>、中谷 安宏<sup>15</sup>、  
西澤 雅子<sup>16</sup>、藤井 輝久<sup>17</sup>、松下 修三<sup>18</sup>、南 留美<sup>19</sup>、森 治代<sup>20</sup>、  
山元 泰之<sup>21</sup>、吉野 宗宏<sup>22</sup>、渡邊 大<sup>23</sup>、渡邊 綱正<sup>24</sup>

<sup>1</sup> 横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科 教授

<sup>2</sup> (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 室長

<sup>3</sup> 埼玉県衛生研究所ウイルス担当 専門研究員

<sup>4</sup> 帝京大学医学部内科学講座 教授

<sup>5</sup> (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

<sup>6</sup> 慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室 専任講師

<sup>7</sup> 東京大学医科学研究所先端医療研究センター 助教

<sup>8</sup> 神奈川県衛生研究所微生物部 主任研究員

<sup>9</sup> 東京都健康安全研究センター微生物部食品微生物研究科 統括課長

<sup>10</sup> 国立感染症研究所感染症疫学センター 主任研究官

<sup>11</sup> 愛媛大学医学部附属病院総合臨床研修センター 教授

<sup>12</sup> 北海道大学病院血液内科 教授

<sup>13</sup> 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

<sup>14</sup> 新潟大学医歯学総合病院感染管理部 准教授

<sup>15</sup> 石川県立中央病院免疫感染症科 診療部長

<sup>16</sup> 国立感染症研究所エイズ研究センター 主任研究官

<sup>17</sup> 広島大学病院 輸血部 准教授

<sup>18</sup> 熊本大学エイズ学研究センター 教授

<sup>19</sup> (独) 国立病院機構九州医療センター免疫感染症科 医長

<sup>20</sup> 大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課 主任研究員

<sup>21</sup> 東京医科大学医学部・臨床検査医学講座 臨床准教授

<sup>22</sup> (独) 国立病院機構姫路医療センター薬剤科 副薬剤科長

<sup>23</sup> (独) 国立病院機構大阪医療センター HIV 感染制御研究室長

<sup>24</sup> 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 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 542 例(中間集計)を捕捉し、45 例(8.5%)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 H26:1607 回で累積 18249 回に達している。パスワード取得者は H26:16 名で累積 265 名。測定検査数は H26 は 489 件と H24 と同等のレベルに回復していた。(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。H24 までの収集配列の DDBJ への配列登録を完了した。

### A. 研究目的

今日世界各国において薬剤耐性 HIV による感染が報告されている。その頻度は ART が充足している欧米先進諸国で 10-15%、未だ治療薬が不足する途上国では <5%とされる。本研究班では我が国の薬剤耐性 HIV の発生動向調査を主軸に国内で流行する HIV 株の動向と薬剤耐性 HIV 感染拡大等の背景等を明らかにし、今後の HIV 感染拡大予防策に有益な情報の抽出とその活用を目的とし、以下 3 項目の研究に取り組む。

#### (1) 分子疫学調査研究

新規 HIV/AIDS 診断症例および治療中患者を対象に、薬剤耐性変異の種類と頻度、サブタイプ、指向性、微小集簇の検出、B 型肝炎等合併感染症など様々な側面から本邦における HIV 感染症の変遷とトレンドを明らかにしていく。700 症例 / 年の収集を目標とする。本研究は我が国の HIV/AIDS の現状を分子疫学的に把握する上で必要な研究である。

#### (2) 薬剤血中濃度モニタリング研究

至適服薬の実現の為に薬剤血中濃度測定検査の提供を行う。年間 900 検体の解析を目標とする。近年登場した抗 HCV 薬は抗 HIV 薬とは相互作用があるため HIV と HCV の重複感染症例では血中濃度をモニターしながらの治療が必要となる。また新規承認薬の日本人における体内薬物動態解析等を行う。この研究は至適服薬の実現に必要な研究である。

#### (3) 情報分析研究

収集した HIV 遺伝子配列情報と疫学的情報をバイオインフォマティクス学的手法を用いて分析する。

この研究は HIV 感染症の分子疫学的動向を社会疫学的動向と統合して理解するのに必要である。

### B. 研究方法

#### (1) 分子疫学調査研究

対象：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。

本研究班の分担研究施設以外の施設にも調査への協力を依頼する。新規 HIV/AIDS 診断症例に関しては参加施設の診療実績から予測して年間 700 症例の登録を目標とする。本年度は治療中患者の薬剤耐性についても現状調査を実施する。

調査項目：

- 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と調査の精度を担保する。
- ②指向性検査：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。配列解析は triplicate で行う。Geno2Pheno は CRF01\_AE の場合は、指向性の推測が困難であることから、Geno2Pheno 開発グループとの共同研究および一部は in house 感受性

検査を用いての解析を行なう。

- 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。
- 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 PCR 法による薬剤耐性検出法を確立する。
- ⑥次世代シーケンサーによる薬剤耐性検査技術の実用化：従来実施して来たサンガー法による遺伝子配列解析法と併行して次世代シーケンシングによる配列解析を行なう。
- ⑦合併する感染症の調査：HIV 感染者における HBV G/A 組換え体の発生伝播を系統樹学的に解析し更なる発生の予防策を検討する。抗 HIV 薬剤による HBV 感染予防が可能か検討する。HIV 合併 HBV においてペグインターフェロンの追加投与による HBs 抗原陰性化の機序を解析する。

(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、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。900 検体の測定を目標とする②薬物動態解析研究：近年発売された抗 HIV 薬は希少疾病用医薬品として迅速承認され、国内治験を行っていないため日本人における薬物動態のデータが不足している。本年度は elvitegravir、dolutegravir の測定系を確立し、データ収集・解析する。③抗 HCV 薬との相互作用等の解析を行う。

(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感染予防策や新薬開発に有益な情報の抽出を目指す。①近隣接合法と最尤法を用いた国内感染クラスターの同定、tMRCA の推定、集団のサイズの推定、基本再生産数を探索していく。② env 分子マーカーの解析：env 配列による本邦流行株の変遷を統計学的に分析する。③ HP を介しての本研究班の調査結果の公表を速やかに進めてい。

(倫理面への配慮)

実施にあたっては疫学研究に関する倫理指針 (平成 20 年 12 月 1 日一部改正)、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 25 年 2 月 8 日全

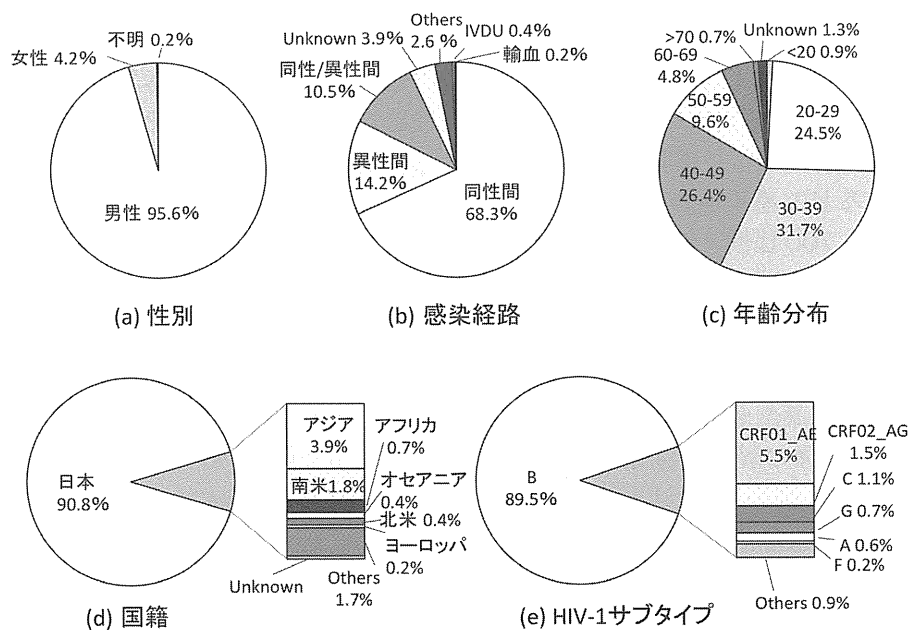


Fig.1 調査から明確になる我が国の HIV 感染症の実像 2014 の調査結果 (n=542)

面改正)、臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日全面改正)を遵守するものとする。本研究において収集される検体および情報は各医療機関では連結可能匿名化、地方衛生研究所等では連結不可能匿名化される。本研究全体については名古屋医療センターにおいてヒトゲノム・遺伝子解析研究審査委員会の、分担研究者の施設においては分担研究内容について施設毎に倫理委員会等の承認を受けるものとする。

### 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:678例、H26年:542例(中間報告)が収集された。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(Figure 1)。何らかの薬剤耐性変異を有するものはH25:62例(9.2%)、H26:45例(8.5%)確認された。薬剤クラス別内訳では核酸系RT阻害剤(NRTI):1 H25:35例(5.2%)、H26:24例(4.6%)、プロテアーゼ阻害剤(PI)1 H25:17例(2.6%)、H26:14例(3.8%)、非核酸系RT阻害剤(NNRTI):H25:8例(1.2%)、H26:6例(1.5%)であった。インテグラーゼ阻害剤(INSTI)

H25:1例(0.2%)、H26:0例(0%)見いだされた(Figure 2)。個別の耐性変異をみるとAZT耐性変異のT215X:H25:18例(2.7%)、H26:20例(3.7%)、3TC耐性変異のM184V:H25:4例(0.6%)、H26:0例(0%)、PI耐性変異のM46I/L:H25:10例(1.5%)、H26:11例(2.0%)、そしてNNRTI耐性変異のK103N:H25:6例(0.9%)、H26:2例(0.6%)等が観察されており(Figure 3)、過去にも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。多剤耐性の頻度に関してはH25:1例(0.1%)、H26:2例(1.0%)と低く、いずれも2クラス耐性であった。本年度は既治療症例における薬剤耐性の状況についても調査を実施した。全国の拠点病院389施設にアンケートを送付し、現時点で回収率は55.1%、約14000人の情報を収集している。微少集族における薬剤耐性変異の検出に関しては定性的高感度PCRを用いてARTを受けている患者を対象に後方視的に解析を行った結果、K103N、M184V等の変異は通常のdirect sequencingで検出されるよりも早期に、また長期間にわたり微少集族として存在することが明らかになった。また次世代シーケンサーを用いた全長ゲノム解析法を開発したが、この方法でも0.1-1%の頻度の微少集族の定量的な検出が可能であった。外部精度管理に関しては国内11施設が参

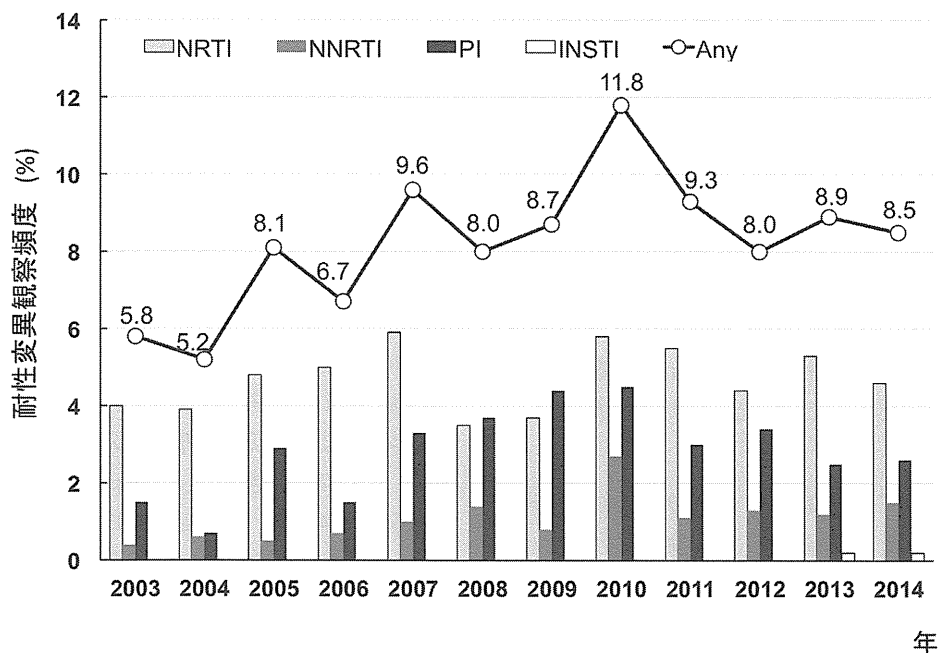


Fig.2 新規 HIV/AIDS 症例の薬剤耐性変異の動向

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
<b>NR1耐性変異</b>								<b>NNRT耐性変異</b>							
九州	M	40-49	同性間	国内	日本	M41L	O1_AE	関東甲信越	M	40-49	同性間	国内	日本	L100E	B
東海	M	30-39	IVDU	国内	日本	V75A	B	北海道大学	M	20-29	同性間	国内	日本	K101E	B
中国四国	M	40-49	同性間	国内	日本	L210W	B	関東甲信越	M	30-39	同性間	国内	日本	K103N	B
東海	M	40-49	同性/異性間	国内	日本	L210W	B	東海	M	50-59	同性間	国内	日本	K103N	B
関東甲信越	M	30-39	同性間	国内	日本	T215C	B	東海	M	30-39	IVDU	国内	日本	G190A	B
関東甲信越	M	30-39	同性間	国内	日本	T215D	B	関東甲信越	M	40-49	同性間	不明	日本	G190E	B
関東甲信越	M	30-39	同性間	不明	日本	T215D	B	<b>PI耐性変異</b>							
九州	M	20-29	同性間	国内	日本	T215D	B	近畿	M	30-39	同性間	国内	日本	M46I	B
九州	M	30-39	同性間	国内	日本	T215D	B	近畿	M	30-39	同性間	国内	日本	M46I	B
東海	M	30-39	同性間	国内	日本	T215E	B	関東甲信越	M	50-59	同性間	国内	日本	L24I	B
関東甲信越	M	20-29	同性間	不明	日本	T215E	B	東海	M	50-59	同性間	国内	オーストラリア	D30N	B
関東甲信越	M	30-39	同性間	不明	日本	T215E	B	関東甲信越	M	30-39	同性/異性間	国内	日本	V32I	B
東海	M	20-29	異性間	国内	日本	T215E	B	東海	M	60-69	異性間	国内/韓国	日本	M46I	B
近畿	M	30-39	同性間	国内	日本	T215E	B	東海	M	30-39	異性間	国内	日本	M46I	B
近畿	M	20-29	同性間	国内	日本	T215E	B	近畿	M	20-29	同性間	国内	日本	M46I	B
関東甲信越	M	50-59	同性/異性間	国内	日本	T215I	B	東海	M	30-39	同性/異性間	国内	日本	M46I	B
関東甲信越	M	40-49	同性間	国内	日本	T215I	B	関東甲信越	M	20-29	同性間	国内	日本	M46I	B
東海	M	20-29	同性/異性間	国内/アメリカ	日本	T215S	B	関東甲信越	M	30-39	同性間	国内	日本	M46L	B
関東甲信越	M	30-39	同性間	国内	日本	T215S	B	関東甲信越	M	30-39	異性間	不明	日本	M46L	B
関東甲信越	M	60-69	同性/異性間	国内	日本	T215S	B	東海	M	30-39	同性間	国内	日本	M46L	B
大阪公衆衛生	M	20-29	同性間	国内	日本	T215S	B	<b>INST耐性変異</b>							
東海	M	60-69	異性間	国内	日本	T215S	B	関東甲信越	M	20-29	同性間	不明	日本	IN 66I	B
東海	M	60-69	同性/異性間	国内	日本	T215S	B	<b>多剤耐性変異</b>							

Fig.3 検出された薬剤耐性変異

加して第 5 回目を実施した。その結果微少集族の検出能力に施設間格差がある事が明らかにされた。今までの結果を分析してそれを元に本年度内に第 6 回目の外部精度管理の実施を計画している。HIV に重複するウイルス性肝炎については HBsAg 陽性率が H25: 7.6%、H26:8.5%、HCV-Ab 陽性率は H25: 2.9%、H26:4.0% であった。

(2) 薬剤血中濃度モニタリング研究

HP アクセス数は H26 年 10 月時点で累積 18249 回に達している。パスワード保有者数は総計 265 名と前年度より 16 名増加した。血中濃度測定件数は H26 年 10 月時点で、489 例と H24 年度と同じレベルにまで回復している。これは H26 年度になり血中濃度実施予算が回復し中止していた一部薬剤の測定が再開したことによる。本年度は LC-MS を用いた DTG の血中濃度測定法を新たに開発し、臨床での応用を開始した。DTG の血中濃度は、Cmin、Cmax : 0.079 ~ 4.012 μg/mL の濃度範囲において直線性が得られた。日本人 HIV-1 感染患者を対象とした DTG の血中濃度-時間曲線、Cmax 値、Cmin 値は、外国人を対象としたデータとほぼ一致した。

(3) 情報分析研究

本邦のサブタイプ B 感染者ネットワークのクラスター構造を解明するため本研究班で収集した 2002 年 ~ 2012 年の新規未治療患者の 4398 検体を用いた。その結果 227 の感染クラスターが同定された。クラスターサイズは最大で 365 検体であり、大きなクラスターはすべて男性患者で構成され、主な感染リスクは MSM 行動であった。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い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。また本邦で 2 番目に多い CRF01\_AE 感染者のネットワーク解析ではサブタイプ B とは対照的に異性間性的接触が主体であり、更に IVDU がネットワークの中心に位置してる事が明らかになった。

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%、H24:8.1%、H25:9.2%) しかし H22 年以降、この増加傾向は止まり、8 から 12% の間で推移している。治療症例に於ける薬剤耐性が激減している中で、新規感染者における薬剤耐性の動向は乖離しており、考えられる要因として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。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は遺伝子学的にも近隣関係にあり、特定のリスク集団の中で維持されていることが推測される。INSTI 耐性変異に関しては H25 年に T66I が 1 例報告されているのみで、2007 年の登場から 6 年たつが、増加の兆しは認められない。これはそもそも既治療症例においても INSTI 耐性症例は極めて少ないことによると考えられる。但し、ART の Key drug が NNRTI や PI から急速に INSTI にシフトしており、今後緩慢ではあるが既治療患者集団には INSTI 耐性が集積し、いずれは新規感染者にも観察される様になると危惧され、今後のモニタリングの継続が重要である。薬剤血中濃度の測定は検査を復活してから急速に検体数を戻しており、治療の指標として現場のニーズが高い事が改めて確認された。

#### 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



## 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 蜂谷敦子<sup>1,2</sup>、松田昌和<sup>1,2</sup>、重見 麗<sup>1</sup>、保坂真澄<sup>1</sup>、岡崎玲子<sup>1</sup>、

<sup>1</sup> (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

<sup>2</sup> 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

東海地区で流行する伝播性薬剤耐性 HIV の動向を調査するため、2014 年 1 月から 12 月に名古屋医療センターにおいて新規診断された HIV 感染患者 90 症例を対象に HIV-1 の *gag*, *pol*, *env* 遺伝子配列の解析を施行し、薬剤耐性変異の検出頻度、HIV-1 サブタイプ、ウイルスの細胞指向性を解析した。また同期間、全国の施設から同様の検査依頼のあった新規 HIV/AIDS 診断症例 191 例を比較対象とした。東海地区での患者背景はこれまでの報告と変わらず、日本人、男性、サブタイプは B が大半を占めていた。また伝播性耐性変異の出現頻度は 16.7% であり、全国の施設の出現頻度 8.9% に比べ、比較的高い傾向が認められた。また東海地区で検出された変異の種類は、プロテアーゼ阻害剤に対し D30N、M46I/L、核酸系逆転写酵素阻害剤に対し V75A、L210W、T215 リバータント、非核酸系逆転写酵素阻害剤に対し K103N、G190A と多様な薬剤耐性変異が検出された。また注目すべき点として 2012 年から東海地区における耐性変異出現頻度が 2 倍に上昇し継続して検出されることから、今後も伝播性薬剤耐性ウイルスの動向を注意深く調査していく必要性があると考えられた。

### A. 研究目的

東海地区における新規 HIV/AIDS 感染患者の背景分析と伝播性薬剤耐性 HIV の動向調査を行い、HIV 流行株の把握を目的とした。そのため名古屋医療センターの新規 HIV/AIDS 診断症例を対象に、薬剤耐性遺伝子検査、細胞指向性検査、サブタイプ検査を施行した。また全国の施設から当センターに依頼された検体についても同様の検査を施行しており、東海地区で流行するウイルスの傾向と比較をした。

### B. 研究方法

2014 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 HIV-1 感染と診断された症例 (90 例)、ならびに全国いずれかの診療科を受診し、新規 HIV/AIDS 診断症例として検査依頼があったもの (191 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。2014 年より PCR の成功率を

高めるため使用する検体量を増やした。患者 EDTA 加血より分離した血漿 400  $\mu$  l を用い、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 (1 amino acid [aa] - 99 aa)、逆転写酵素領域 (1 aa - 240 aa)、インテグラーゼ領域 (1 aa - 288 aa) 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ス法で決定し、薬剤耐性変異の有無を判定した。伝播性薬剤耐性変異は、Shafer R.W. *et al.* の Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 Drug resistance : 2009 update (*PLoS One*, 2009, 4(3), e4724) に定義されているものとした。またインテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異は、Wensing A.M. *et al.* の 2014 Update of the drug resistance mutations in HIV-1 (*Top Antivir Med*, 2014, 22, 642-50) に報告されている主要耐性変異を定義した。同様の方法を用いて *env* C2/V3 領域の塩基配列についても決定

し、指向性検査 (geno2pheno [coreceptor] 2.5, <http://coreceptor.bioinf.mpi-inf.mpg.de/>) を行い、ウイルスの細胞指向性を予測した。 *gag* (p17)、 *pol* (protease [PR]-reverse transcriptase [RT]、 integrase [IN])、 *env* (C2/V3) 領域を対象に、系統樹解析 (MEGA 6.0、 Neighbor Joining 法、 bootstrap 100) を行いサブタイプの決定を行なった。

(倫理面の配慮)

担当医から患者に本研究の説明を行い、文書での同意が得られた患者のみ検査を行なった。また本研究は名古屋医療センター、ならびに各施設の研究倫理委員会の承認を得ている。

### C. 研究結果

#### 1) 東海地区における新規 HIV/AIDS 診断症例

名古屋医療センターで 2014 年に HIV-1 感染症例と新規診断された 90 例の未治療症例を対象に、薬剤耐性検査、サブタイピング解析、指向性検査を施行した。

まず患者背景として、男性が 92.2% (n=83)、日本人が 87.8% (n=79) と日本人男性が大部分を占めていた (Fig. 1)。推定される感染経路は男性同

性間の性接触による感染が 35.6% (n=32)、同性異性間のいずれかの性接触は 31.1% (n=28) であった。また不明の 12 例は性接触以外に静注薬物使用や刺青といった複数の要因が疑われ、はっきりとした感染経路の断定はできなかった。PR-RT 領域におけるサブタイピング解析の結果、サブタイプ B が 86.7% と最も多く、その他 CRF01\_AE が 7.8%、CRF02\_AG が 3.3%、C が 2.2% であった (Fig. 1)。ウイルスの細胞指向性では、R5 指向性が 80% (n=72)、X4 指向性が 20% (n=18) であった (Fig. 2)。

伝播性薬剤耐性変異の出現頻度は 16.7% (n=15) から検出された (Fig. 2)。作用機序別に分けると、プロテアーゼ阻害剤耐性変異が 5.6% (D30N 1 例、M46I/L 4 例)、核酸系逆転写酵素阻害剤耐性変異が 7.8% (V75A 1 例、L210W 1 例、T215 リバート 5 例)、非核酸系逆転写酵素阻害剤耐性変異が 2.2% (K103N、G190A 各 1 例) であり、インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異は検出されなかった (Fig. 2)。また多剤耐性ウイルスとして、プロテアーゼ阻害剤耐性変異 (M46I/L) と非核酸系逆転写酵素阻害剤耐性変異 (K103N) を有するウイルスが 1 例、見出された。

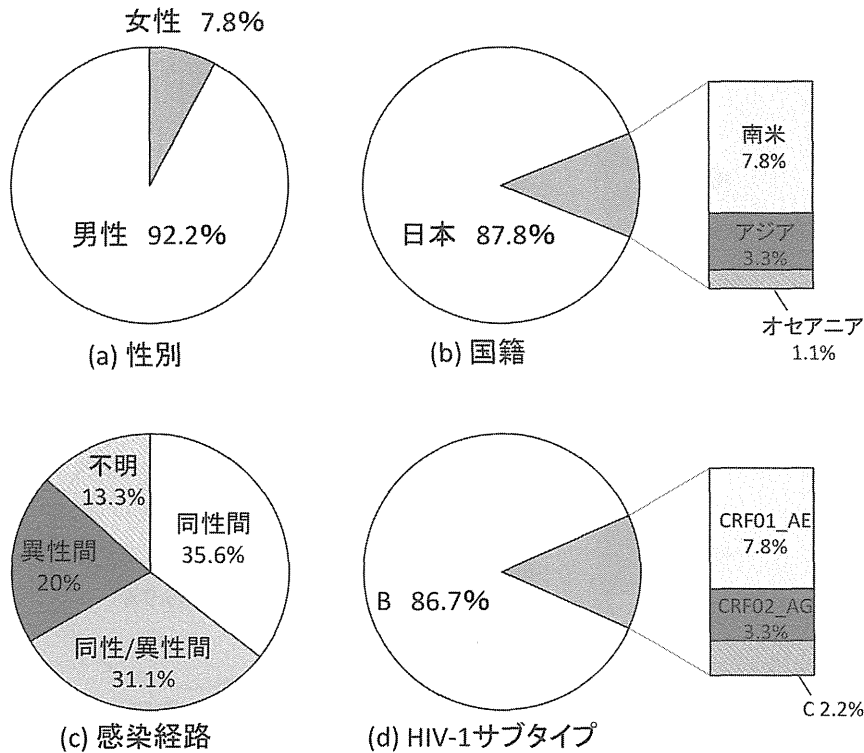


Fig 1. 東海地区における新規 HIV/AIDS 診断症例の背景 (n=90)

2) 他施設 (全国) における新規 HIV/AIDS 診断症

2014 年に 45 施設から当センターに検査依頼 (n=306) があり、その内 191 検体が診断後 1 年以内に受診した未治療症例であった。患者背景は、97.9% (n=187) が男性、92.1% (n=176) が日本人であった (Fig. 3)。感染経路は、同性間の性接触による感染が 69.1% (n=132)、異性間の性接触が 11% (n=21)、同性 / 異性いずれかの性接触が 11% (n=21) であり、静注薬物使用と性接触といった複数要因が疑われる申告はなかった。また新興国 (アフリカ) での医療行為による感染が疑われる症例が 1 例あった (Fig. 3)。PR-RT 領域のサブタイピング解析の結果、サブタイプ B が 91.6% と大部分を占め、次いで CRF01\_AE 4.2%、C 1.6%、CRF02\_AG 1%、A 1% が検出された (Fig. 3)。ウイルスの細胞指向性では、R5 指向性が 85.9% (n=164)、X4 指向性が 14.1% (n=27) であった (Fig. 2)。

この群での伝播性薬剤耐性変異の出現頻度は 8.9% であった (Fig. 2)。作用機序別に分けると、プロテアーゼ阻害剤 2.1% (L24I 1 例、V32I 1 例、M46I/L 2 例)、核酸系逆転写酵素阻害剤 5.2% (M41L 1 例、L210W 1 例、T215 リバートント 8 例)、非核酸系逆転写酵素阻害剤 1.1% (K101E、

K103N 各 1 例) といった耐性変異が検出された。多剤耐性ウイルスは核酸系逆転写酵素阻害剤耐性変異 (K219Q) と非核酸系逆転写酵素阻害剤耐性変異 (Y181C) を有するウイルスが 1 例検出された。

D. 考察および結論

東海地区における 2014 年の新規 HIV/AIDS 診断症例の伝播性薬剤耐性変異の出現頻度は 16.7% であった。2011 年の報告での伝播性薬剤耐性ウイルスの検出頻度は 8.3% であったが、2012 年 (15.2%) より約 2 倍に上昇し、その後継続して高い頻度で検出されていることが明らかとなった。また全国の他施設での伝播性薬剤耐性変異の出現頻度は 8.9% と比べても、東海地区における出現頻度は高い傾向であった。2012 年からの動向に大きく変化があったことから、今後注意深く調査が必要であると考えられた。東海地区でほぼ毎年検出される M46L/I と K103N の多剤耐性ウイルスが 2014 年も新たに 1 例検出された。これまでに東海地区で解析したウイルスによる分子系統樹解析によると、これら多剤耐性ウイルスは同一のクラスターに属することから、散発的に治療者から伝播しているのではなく、東海地域でのある一定のリスクグループ内で多剤耐性ウ

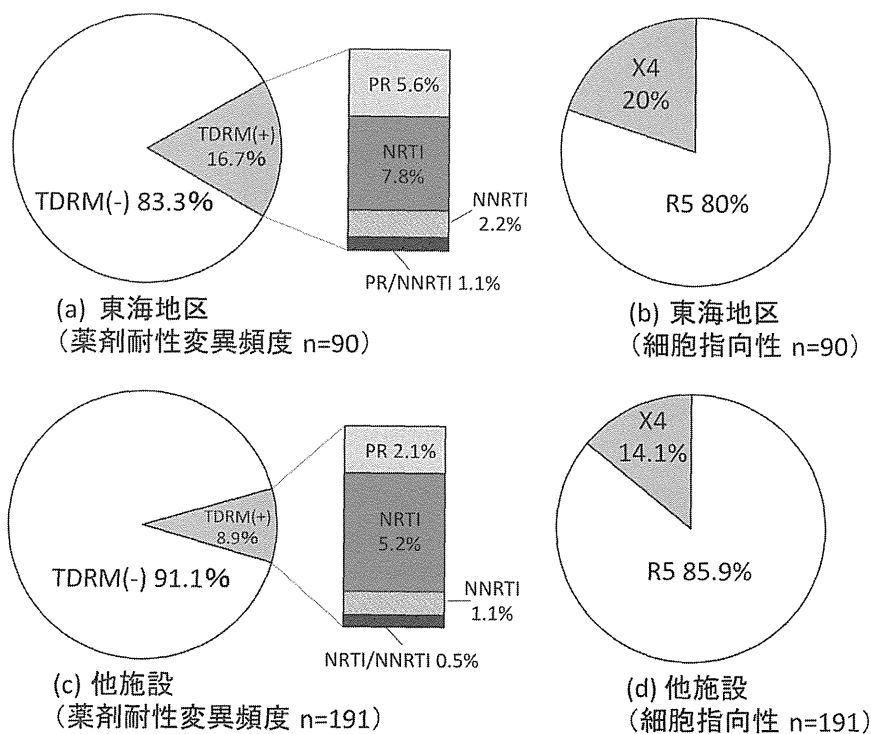


Fig 2. 薬剤耐性変異出現頻度と細胞指向性