

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～

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

研究要旨

過去 3 年において未治療 HIV 患者における HIV の薬剤耐性関連変異について解析, 検討したところ, 部分耐性を含む耐性株保有率は, 2010 年 4.1%, 2011 年 15.7%, 2012 年 14.2%であった。Backbone である核酸系逆転写酵素阻害薬に対する強い耐性ウイルスは認めなかったが, Key drug であるプロテアーゼ阻害薬では, Indinavir, Saquinavir などの比較的以前に処方例が多い薬剤に対する耐性関連変異が散見された。またインテグラーゼ領域では, V72 の変異が急激に増えている。近年 raltegravir, darunavir の処方例が増加しており, 今後これらの薬剤に対する耐性関連変異を注視する必要がある。

A. 研究目的

国内で流行している薬剤耐性ウイルスを全国レベルで把握するために, 広島大学病院では新規 HIV 感染者において薬剤耐性検査を行い, この地域で流行している HIV 遺伝子型 (サブタイプ) や薬剤耐性株を解析している。さらに平成 22 年～24 年における動向を解析し, その間の治療薬の推移などの関連をみることを目的とした。

B. 研究方法

平成 22 年 1 月 1 日から平成 24 年 12 月 31 日までに広島大学病院を受診した未治療 HIV 感染者を対象とした。対象者に対して本研究の目的や方法などを文書によって事前に説明し, 初回は本人から書面で, 2 回目以降は口頭で同意を得て末梢血約 7ml の採血を行った。採血検体は著者または研究協力者が記号化を行い, 患者のプライバシーを保護するように配慮した。採血検体は国立病院機構名古屋医療センターに送付し, そこで HIV のサブタイプ解析及び薬剤耐性遺伝子型検査, またジェノタイプ指向性検査を行った。測定方法は既報の方法で行われた。結

果について患者への処方状況を含むプロファイルと照らし合わせ, 本院で集計し解析した。

解析の際, 米国スタンフォード大学の HIV DRUG RESISTANCE DATABASE (<http://hivdb6.stanford.edu/index.html>) と, 本研究事業成果の一部である HIV 薬剤耐性検査ガイドライン ver.6 を参照した。

3 年間の期間中の試料提供者症例数は, 2010 年 18 例, 2011 年 14 例 (内 2 回目 3 例), 2012 年 21 例 (内 2 回目 6 例) であった。

(倫理面への配慮)

検査が同一対象者で 2 回以上にわたる場合には, その都度説明し同意を得た。検体送付に際しては, 著者または研究協力者が連結可能匿名化を行い, 患者のプライバシーに抵触しないように配慮した。

C. 研究結果

(1) 薬剤耐性検査件数の年次推移及び耐性関連変異の年次推移

年次別の試料提供者症例数と再検数の推移を

【表 1】に示す。実際に検査依頼をしたものはこの

数より多いが、既治療例は除いた。本院の中でも本研究が認知され、新規未治療患者にはルーチンにこの研究に入る体制をとった2010年より対象症例数が増えているのが分かる。しかし一方で、“いきなりエイズ”例が増えてきており、治療を急ぐ余り、十分な説明とそれに対する同意が得られず、商業ベースの検査に提出するケースもままある。

耐性関連変異の年次推移を【表2】に示す。

逆転写酵素領域では、TAM と呼ばれる変異 (M41L, D67N, K70R, L210W, T215F/Y, K219Q/E) は、全例検出されず、V179 の変異が散見される程度である。2012年にはT215の変異は1例みられたが、TAMではなかった。この患者は3年前に東京で感染し、その後無治療で経過し転居に伴い本院に初診となった。プロテアーゼ領域にも多くの耐性関連変異があり、感染者からの伝播を疑わせた。インテグラーゼ

表1 年次別試料提供者数, 再検査件数の推移

	試料提供者数	内再検査件数
2004	17	0
2005	11	0
2006	4	2
2007	7	0
2008	11	0
2009	18	0
2010	24	0
2011	14	3
2012	21	6
合計	125	11

表2 初回検査で検出された変異部位の年次推移

年	数	逆転写領域			プロテアーゼ領域														*				
		T69S	V179D/I	T215I/L	L10I/V/F	I15V	G16E	K20M/I/R	D30N	M36I/L	R41K	M46I/L	D60E	I62V	L63P	A71V/T	V77I	L89M/I	E157Q	V72I	L74M		
04	10		1		2			1		2								3	3				
05	10				2			1		2								3	5				
06	3				2					1		3											
07	4				1							4						1	1				
08	9	1			1	2	1			1					1			1	3				
09	12	1			3	3	1		1	4			1	1	2			2	3	1			
10	18	1	1		3	10						6	3	1	8	4		6	4	2	1		
11	11		2		4	5	2			4				2	5	1		4	1	3	1	7	
12	15		1	1	7	12	2	1		3			2	3	9	3		6	3		2	14	1
計	83	3	5	1	25	32	6	3	1	17	16	6	7	25	8	26	23	6	4	21	1		

*インテグラーゼ領域

領域の変異は E157Q が 2010 年から出現しているが、ここ 2 年は V72I がよく認められるようになった。

プロテアーゼ領域であるが、大きく 3 つのタイプに分かれる。①以前よりよくあるもの、②最近よくみられるもの、③ある年のみ多くみられるもの、である。①は L10, M36, A71, V77 などの変異である。②は G16E, I62, L89 の変異、③は I15, R41, L63 の変異である。また多くの未治療患者において、何らかの耐性関連変異は治療前に既に存在しているようで、2012 年には 1 例を除き全て変異を認めた【図 1】。しかし部分耐性 (PR) も含めた未治療者における耐性率は、2010 年 4.1%, 2011 年 15.7%, 2012 年 14.2%であった。

(2) 広島大学病院における抗 HIV 薬使用の推移
【図 2-1, 2-2】

日本で初めてインテグラーゼ阻害薬が承認された 2008 年からの広島大学病院における抗 HIV 薬の処方推移を示す。なお各年 1 月 1 日の時点の服薬とした。2012 年に初めて処方例が 100 人を超え、2013 年 1 月 1 日現在では、114 人が抗 HIV 薬を使用している。核酸系逆転写酵素阻害剤である Key drug では、期間中 ddI の処方量が 0 になり、AZT も 1 例のみである。代わって ABC/3TC の合剤である epzicom が処方例を伸ばし、2013 年には TDF/FTC(turuvada) を逆転した。また 1 剤も Key drug を服用していない者は 4 例いた。

一方、Key drug では、インテグラーゼ阻害薬である raltegravir の処方量が 46 例と急激に増加している。非核酸系逆転写酵素阻害薬の nevirapine は 2011 年に処方例が 0 になったのをはじめ efavirenz も使用

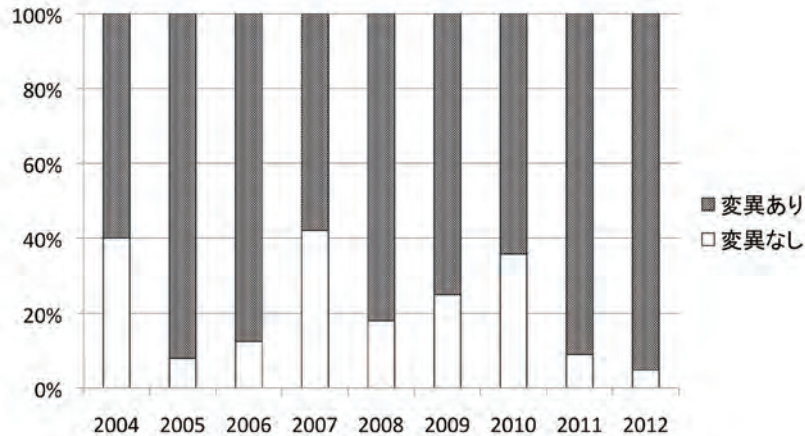


図 1 未治療患者での耐性関連変異発現率の年次推移

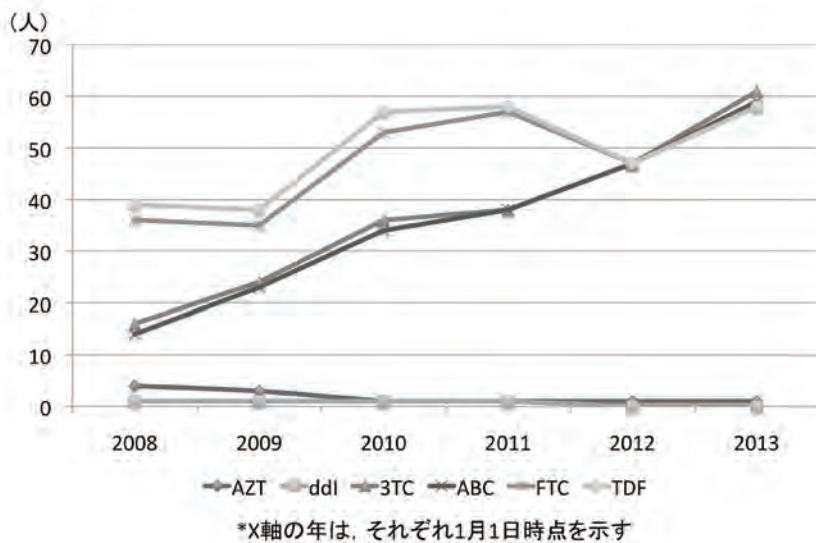


図 2-1 広島大学病院における Back bone 薬服用者数の推移

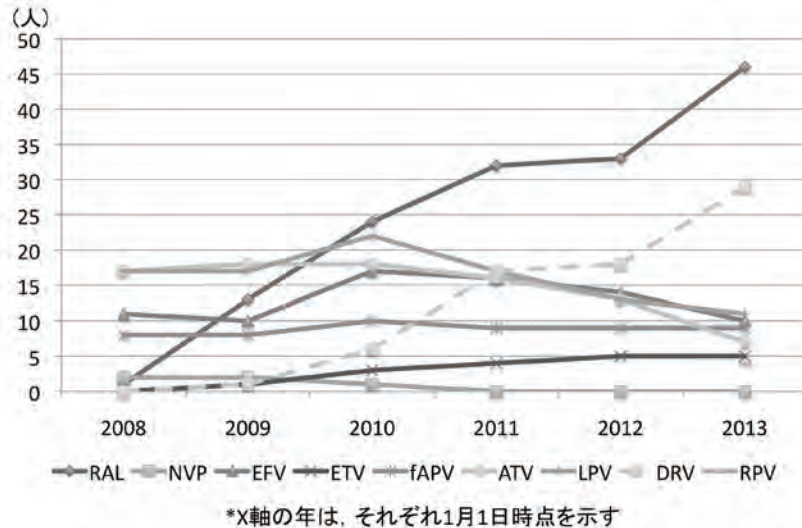


図 2-2 広島大学病院における Key drug 服用者数の推移

が頭打ちとなっている。しかし最近は主に salvage 療法として etravirine の使用 (5 例) や、2012 年に承認された rilpivirine が増えている (4 例)。特に rilpivirine は 1 日 1 回、食直後服用なので darunavir や atazanavir と同じでありながら、相互作用で問題となる ritonavir が不要というメリットがある。プロテアーゼ阻害薬は数年前に最も使用頻度が多かった lopinavir や atazanavir は減少し、darunavir が増えている (29 例)。

D. 考察

本院での未治療 HIV 感染者の薬剤耐性関連変異は様々であるが、一方で類似点も多い。例えば、TAM は検出されなかった、プロテアーゼ領域では L10, M36, A71, V77 などの変異が以前から多くみられる、近年プロテアーゼ領域の G16E, I62, L89 の変異やインテグラーゼ領域の V72I が多くみられるようになった、などである。TAM 以外の核酸系逆転写酵素阻害薬耐性変異として既知の K65R や M184V は認めていない。epzicom に 3TC が turuvada に emtriva が含まれているが、本院の未治療者には現在のところ、どちらを選んでもこれらの薬剤は効いていると思われる。また似た関連変異が多いということは、東京や名古屋など特異な変異プロファイルを持つ者からの感染ではなく、比較的西日本に多くみられる野生型からの感染であることが伺える。しかし、図 1 の通り年々変異がある頻度は増加しており、実際の耐性率も漸増している。今後既治療者の耐性株の伝播が進み、治療に難渋するケースが発生

することも予想されるため、治療前にこの研究に参加して、変異を確認しておくことが大切である。加えて図 2-1, 図 2-2 のように、使用する薬剤の変動により変異のプロファイルも変わっていくことが十分に予想される。自施設で薬剤耐性検査を行っていない本院としては、今後もこの研究に協力を継続し、そのアウトカムを解析することで患者の薬物治療に役立てて行く必要がある。

E. 結論

2010～2012年に本院を受診した未治療 HIV 患者においてその薬剤耐性関連変異パターン及び処方薬の推移について考察した。部分耐性を含め耐性株保有者は未治療患者で期間中 7 名認められた。また本院の耐性関連変異は似通っており、比較的西日本を中心に流行している野生型の感染が多いことが示唆された。しかし、東京からの転居例や外国人では、変異パターンが明らかに異なっている。今後もこの研究を継続して国内で流行しているウイルス株をモニターしていくことが重要と思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 原著論文

- 藤井輝久, 感染症 ウイルス性肝炎—HIV 感染症に伴う肝胆道系合併症, 日本臨床別冊肝・胆道系症候群 I, 64-69, 2010.
- 藤井輝久, エイズ検査の勧め方, 広島市医師会だ

より, 531:4-6, 2010.

3. 藤井輝久, エイズ/HIV 感染症の概略と検査の勧め方, 広島市医師会だより, 543:11-13, 2011.
4. 齋藤 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, 14(2):111-117, 2012.
5. 藤井輝久, 中国四国地方における HIV 感染症の動向と現状, 医学の門, 53(4):262-267, 2012.
6. 藤井輝久, エイズ/HIV 感染症の概略と検査の勧め方 - 実習を通じて -, 広島市医師会だより, 554(6):7-9, 2012.

2) 学会発表

1. 太刀掛咲子, 畝井浩子, 関野由希, 藤田啓子, 齋藤誠司, 藤井輝久, 高田昇, 木村昭郎, 木平健治, 広島大学病院におけるラルテグラビルの使用状況と精神症状の副作用調査, 第 24 回日本エイズ学会学術集会(平成 22 年 11 月 24 日~26 日, 東京)
2. 関野由希, 藤田啓子, 太刀掛咲子, 畝井浩子, 藤井輝久, 齋藤誠司, 木村昭郎, 高田昇, 木平健治, 院外処方せん応需薬局における抗 HIV 薬処方に対する意識調査について, 第 24 回日本エイズ学会学術集会(平成 22 年 11 月 24 日~26 日, 東京)
3. 喜花伸子, 品川由佳, 内野悌司, 兒玉憲一, 濱本京子, 船附祥子, 鍵浦文子, 藤井輝久, 木村昭郎, 広島県内の新規派遣カウンセラー養成の取り組みー HIV 告知直後カウンセリングに携わる不安軽減を目指してー, 第 24 回日本エイズ学会学術集会(平成 22 年 11 月 24 日~26 日, 東京)
4. 齋藤誠司, 鍵浦文子, 小川良子, 藤井輝久, 高田昇, 木村昭郎, ART 施行例における脂質異常症合併例の考察, 第 24 回日本エイズ学会学術集会(平成 22 年 11 月 24 日~26 日, 東京)
5. 藤田啓子, 関野由希, 太刀掛咲子, 畝井浩子, 村上信行, 豊見雅文, 藤井輝久, 齋藤誠司, 木村昭郎, 高田昇, 木平健治, HIV 感染症及び抗 HIV 薬処方せんに対する薬局薬剤師に対する意識について, 第 20 回日本医療薬学会(平成 22 年 11 月 13~14 日, 千葉)
6. 服部純子, 椎野禎一郎, 瀧永博之, 林田庸総, 吉田 繁, 千葉仁志, 小池隆夫, 佐々木悟, 伊藤俊広, 内田和江, 原孝, 佐藤武幸, 上田敦久, 石ヶ坪良明, 近藤真規子, 今井光信, 長島真美, 貞升健志, 古賀一郎, 太田康男, 山元泰之, 福武勝幸, 加藤真吾, 藤井毅, 岩本愛吉, 西澤雅子, 仲宗根正, 岡慎一, 伊部史朗, 横幕能行, 上田幹夫, 大家正義, 田邊嘉也, 渡辺香奈子, 渡邊大, 白阪琢磨, 小島洋子, 森治代, 中桐逸博, 藤井輝久, 高田昇, 木村昭郎, 南留美, 山本政弘, 松下修三, 藤田次郎, 健山正男, 杉浦互, 新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性頻度の動向, 第 25 回日本エイズ学会学術集会(平成 23 年 11 月 30 日~12 月 2 日, 東京)
7. 齋藤誠司, 鍵浦文子, 藤井輝久, 高田昇, 木村昭郎, HIV 感染症に関連した甲状腺機能異常症 8 例の考察, 第 25 回日本エイズ学会学術集会(平成 23 年 12 月 30 日~12 月 2 日, 東京)
8. 藤井輝久, 齋藤誠司, 鍵浦文子, 高田昇, 本院のエイズ患者における免疫再構築症候群の現状と考察, 第 86 回日本感染症学会学術集会(平成 24 年 4 月 25 日~4 月 26 日, 長崎)
9. 鍵浦文子, 藤井輝久, 齋藤誠司, 高田昇, 広島大学病院 HIV/AIDS 患者の初診時における梅毒罹患の状況, 第 86 回日本感染症学会学術集会(平成 24 年 4 月 25 日~4 月 26 日, 長崎)
10. 藤田啓子, 藤井健司, 畝井浩子, 鍵浦文子, 藤井輝久, 齋藤誠司, 高田昇, 木平健治, 当院における HIV 感染者に対する B 型肝炎ワクチン接種の効果について, 第 86 回日本感染症学会学術集会(平成 24 年 4 月 25 日~4 月 26 日, 長崎)
11. 高田昇, 齋藤誠司, 藤井輝久, 藤田啓子, 藤井健司, 畝井浩子, 木平健治, 広島大学病院の抗 HIV 療法の変遷, 第 82 回日本感染症学会西日本地方会学術集会(平成 24 年 11 月 5 日~11 月 7 日, 福岡)
12. 西島健, 高野操, 石坂美千代, 瀧永博之, 菊池嘉, 遠藤知之, 堀場昌英, 金田暁, 鯉渕智彦, 内藤俊夫, 吉田正樹, 立川夏夫, 横幕能行, 藤井輝久, 高田清式, 山本政弘, 松下修三, 健山正男, 田邊嘉也, 満屋裕明, 岡慎一, 初回治療でアタザナビル/リトナビルを固定しエブジコムとツルバダを無作為割付するオープンラベル多施設臨床試験:ETstudy 96 週結果, 第 26 回日本エイズ学会学術集会(平成 24 年 11 月 24 日~11 月 26 日, 横浜)
13. 福武勝幸, 篠澤圭子, 味澤篤, 岩本愛吉, 菊池嘉, 白阪琢磨, 藤井輝久, 花房秀次, 三間屋純一, 関根祐介, 山元泰之, エイズ治療薬研究班の活動(1996 年から 2011 年), 第 26 回日本エイズ学会学術集会(平成 24 年 11 月 24 日~11 月 26 日, 横浜)
14. 四本美保子, 篠澤圭子, 山元泰之, 青木眞, 関根祐介, 味澤篤, 岩本愛吉, 菊池嘉, 白阪琢磨, 藤井輝久, 花房秀次, 福武勝幸, 本邦における HIV 感染症患者のアトバコン使用状況と副作用, 第 26 回日本エイズ学会学術集会(平成 24 年 11 月 24 日~11 月 26 日, 横浜)
15. 高田昇, 齋藤誠司, 木下一枝, 西坂理絵, 鍵浦文子, 杉原清香, 藤井輝久, 広島大学病院の HIV 感染症の疾病統計, 第 26 回日本エイズ学会学術集会(平成 24 年 11 月 24 日~11 月 26 日, 横浜)
16. 服部純子, 瀧永博之, 渡邊大, 長島真美, 貞升健志, 近藤真規子, 南留美, 吉田繁, 森 治代, 内田和江, 椎野禎一郎, 加藤真吾, 千葉仁志, 佐藤典宏, 伊藤俊広, 佐藤武幸, 上田敦久, 石ヶ坪良明, 古賀一郎, 太田康男, 山元泰之, 福

武勝幸、古賀道子、岩本愛吉、西澤雅子、岡慎一、伊部史朗、松田昌和、林田庸総、横幕能行、上田幹夫、大家正義、田邊嘉也、白阪琢磨、小島洋子、藤井輝久、高田昇、山本政弘、松下修三、藤田次郎、健山正男、杉浦互、新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV の動向、第 26 回日本エイズ学会学術集会（平成 24 年 11 月 24 日～11 月 26 日、横浜）

17. 齋藤誠司、鍵浦文子、木下一枝、西坂理絵、喜花伸子、石原麻彩、藤井健司、藤田啓子、畝井浩子、中村毅、藤井輝久、高田昇、ART 施行例の動脈硬化症評価における PWV/ABI の有用性について、第 26 回日本エイズ学会学術集会（平成 24 年 11 月 24 日～11 月 26 日、横浜）
18. 松井加奈子、柴秀樹、鍵浦文子、木下一枝、西坂理絵、岩田倫幸、高田昇、齋藤誠司、藤井輝久、広島大学病院における HIV 陽性者の歯科医療への取り組み、第 26 回日本エイズ学会学術集会（平成 24 年 11 月 24 日～11 月 26 日、横浜）
19. 藤井輝久、杉原清香、齋藤誠司、鍵浦文子、木下一枝、高田昇、CD4 数増加しない症例において CD4/CD8 比率のモニタリングは有用である、第 26 回日本エイズ学会学術集会（平成 24 年 11 月 24 日～11 月 26 日、横浜）

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし