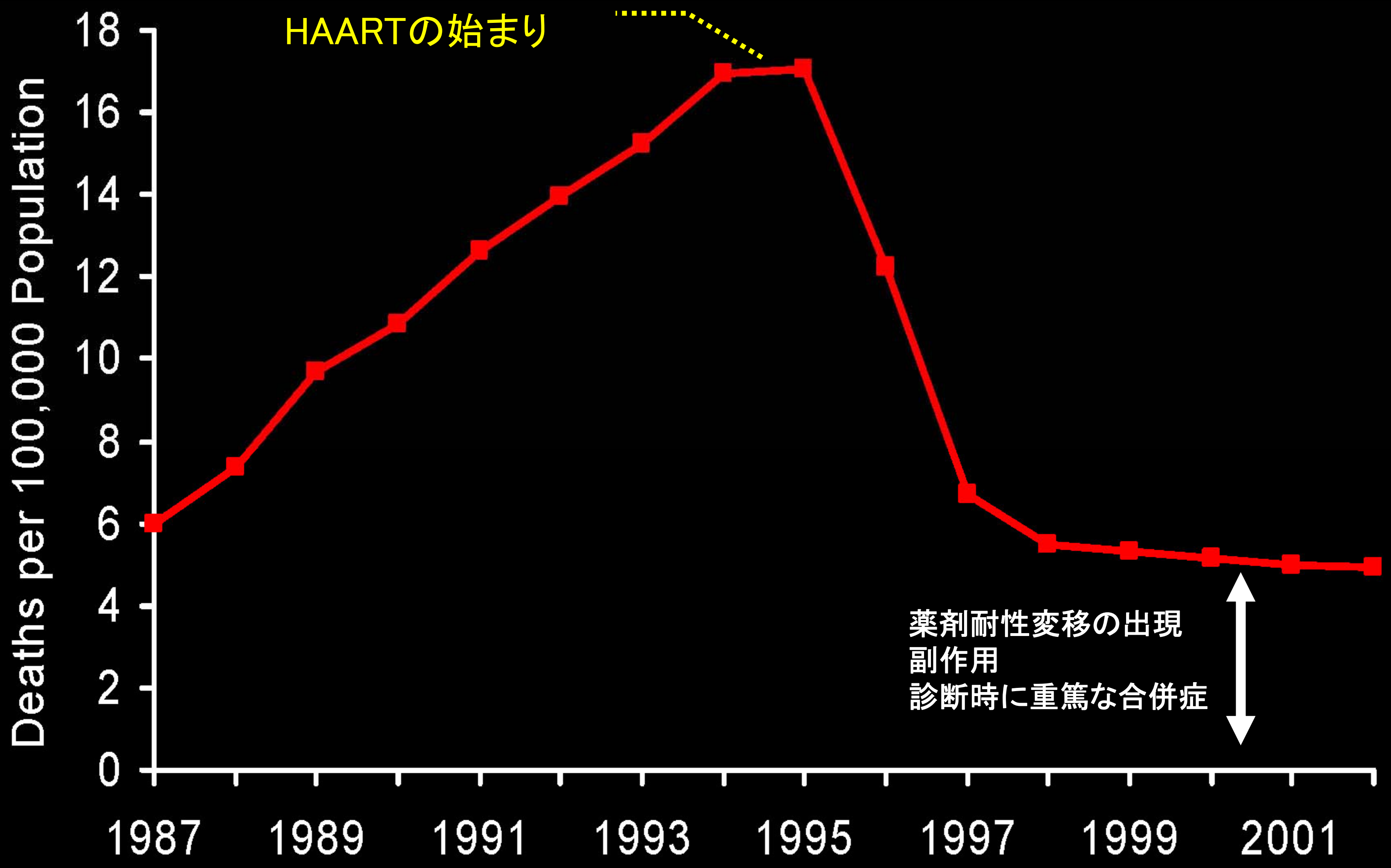
抗HIV薬耐性検査の意義と使い方

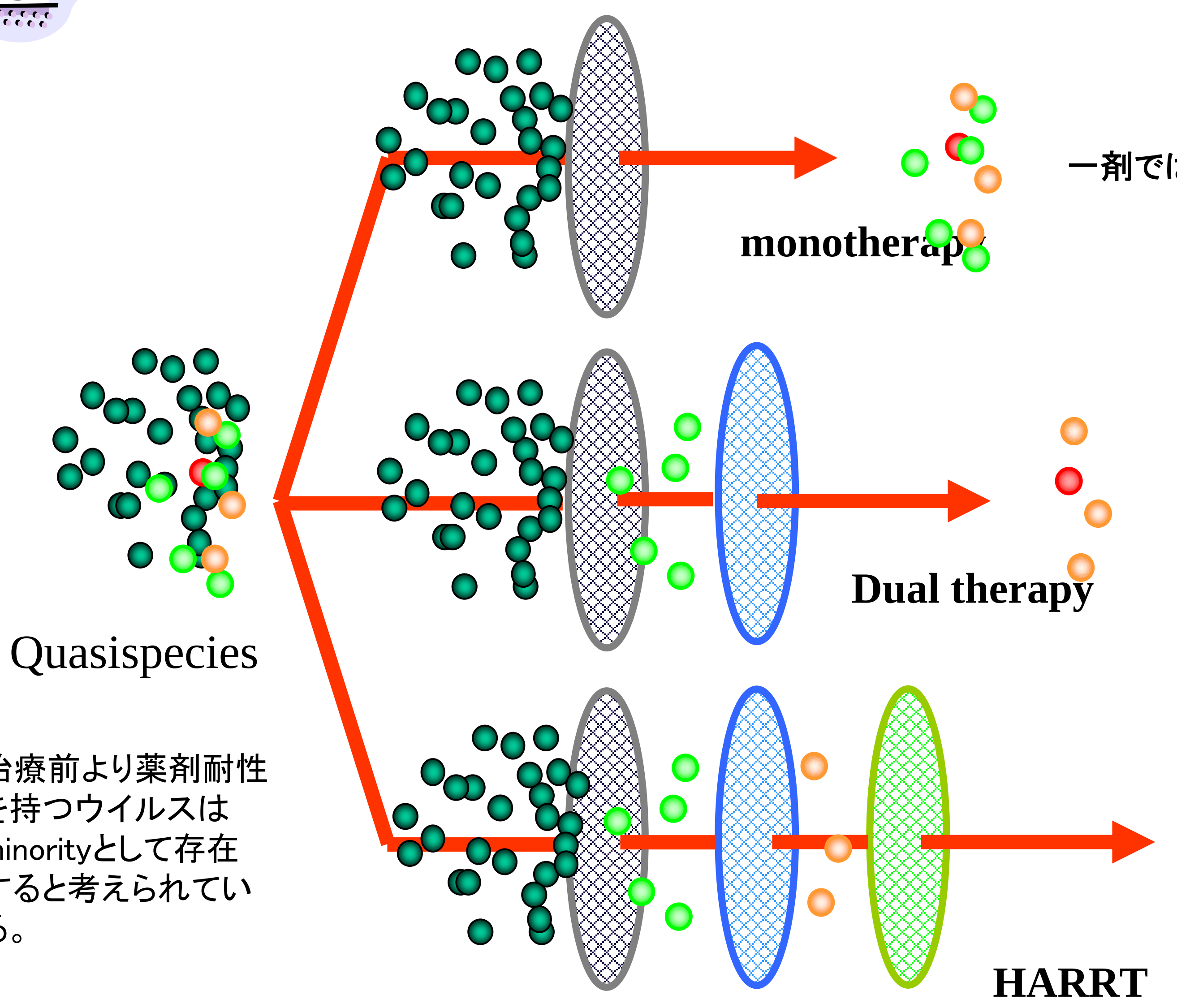
国立感染症研究所エイズ研究センター
第二研究グループ

HAARTの開始によりAIDSで死亡する症例は劇的に減少した

--米国におけるHIV-1感染症による死亡数の推移（人口10万人あたり）--



多剤併用療法は阻害効果が強力であるだけでなく、ウイルスが薬剤から逃避する確率を低下させる



一剤では容易にエスケープが生じる

二剤にするとエスケープの確立は低下する

三剤になるとエスケープははほとんど無くなる

治療前より薬剤耐性を持つウイルスはminorityとして存在すると考えられている。

HIV-1は多様性に富む、動的な集団を形成する
(Quasispecies)

低い逆転写精度	$3X10^{-5}$ mutations/ cycle
活発なウイルス新生	$10^{9} – 10^{10}$ /day

$3 X 10^{4}$ - $3 X 10^{5}$ New variants

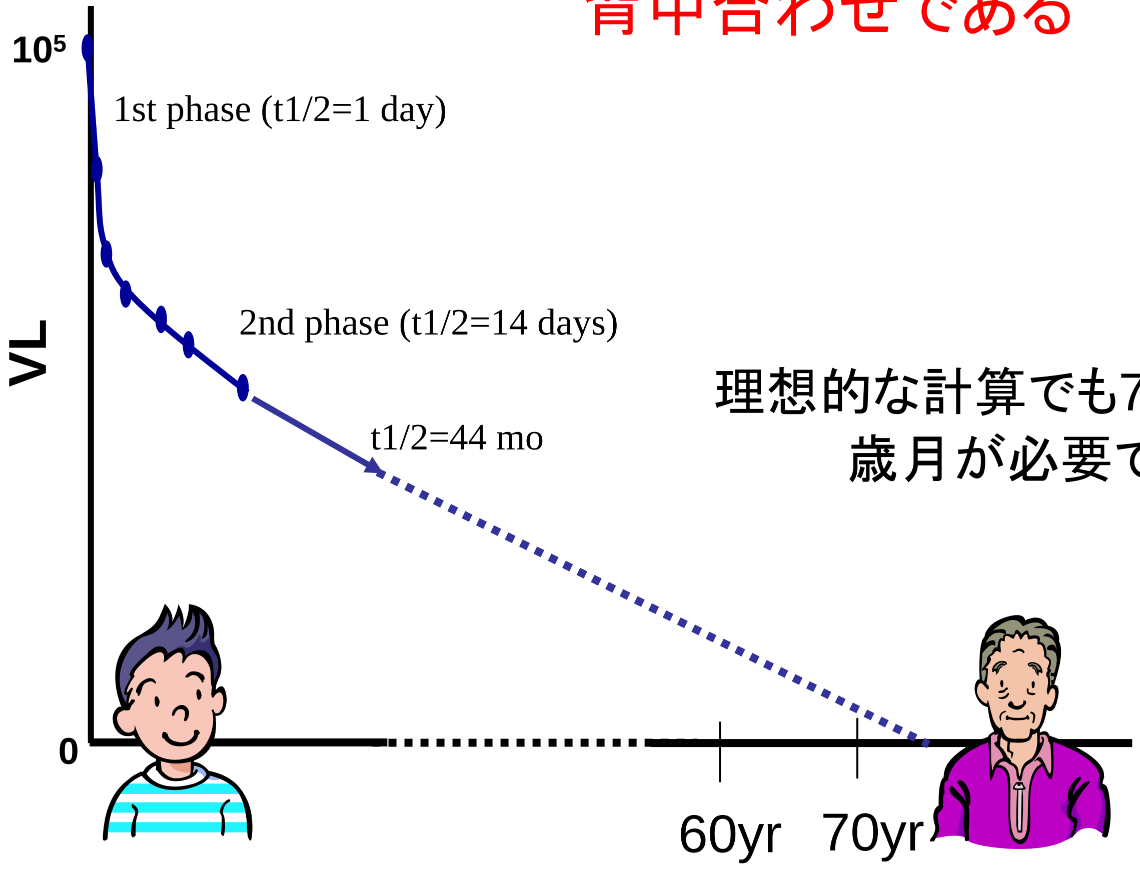
選択圧 (host immunity, ART)

Quasispecies

(薬剤耐性の温床)

HIVは根治できるのか？

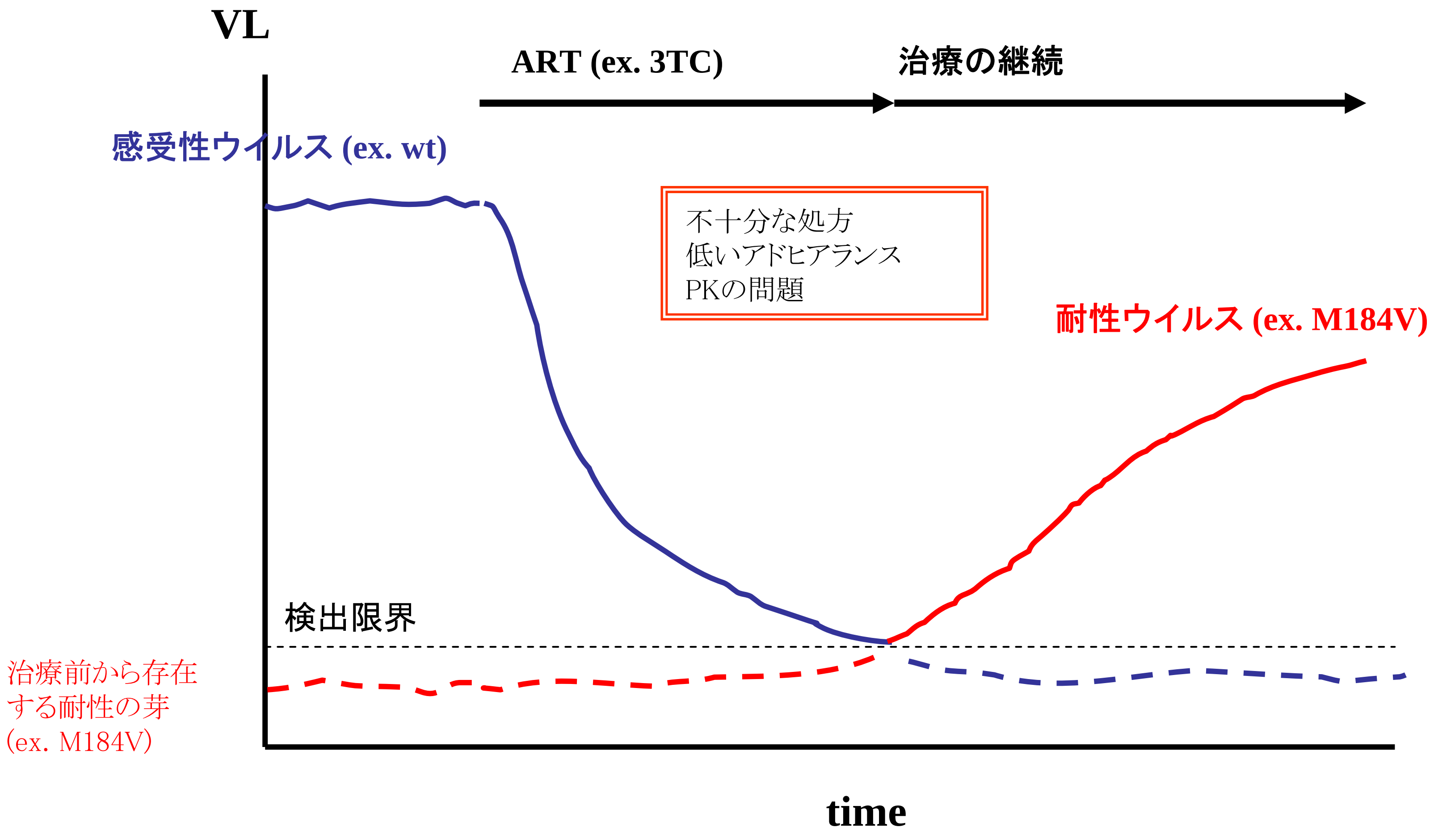
長期間にわたる治療は常に薬剤耐性のリスクと
背中合わせである



理想的な計算でも70年以上の
歳月が必要である

治療は終生続けなければならない

薬剤耐性は治療失敗の大きな原因である



多剤併用療法の問題点

現在用いられている治療薬剤では、どんなに強力な組み合わせを用いても潜伏感染細胞は長期にわたり残存し、実質上治癒は不可能である

長期間にわたる治療の継続は、

①常に薬剤耐性ウイルス出現のリスクと背中合わせである。

②高いアドヒアランスを持続させるのは難しい。

③治療薬物の慢性毒性による副作用が現れることがある。

過量・不要な治療薬の投与を極力避けることが重要である。このためには次の専門的な検査による治療支援が望ましい

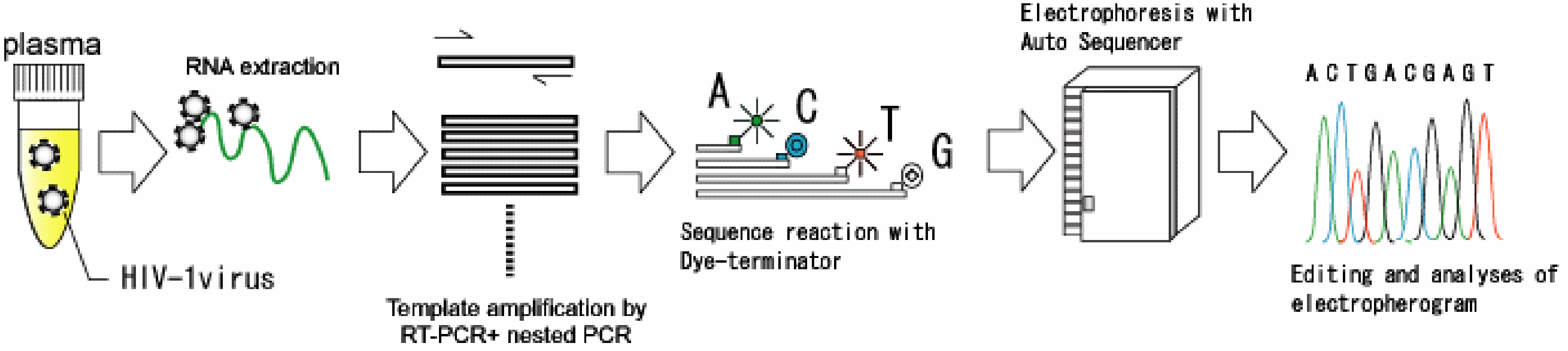
①治療薬剤血中濃度モニタリングによる至適薬剤量のコントロール

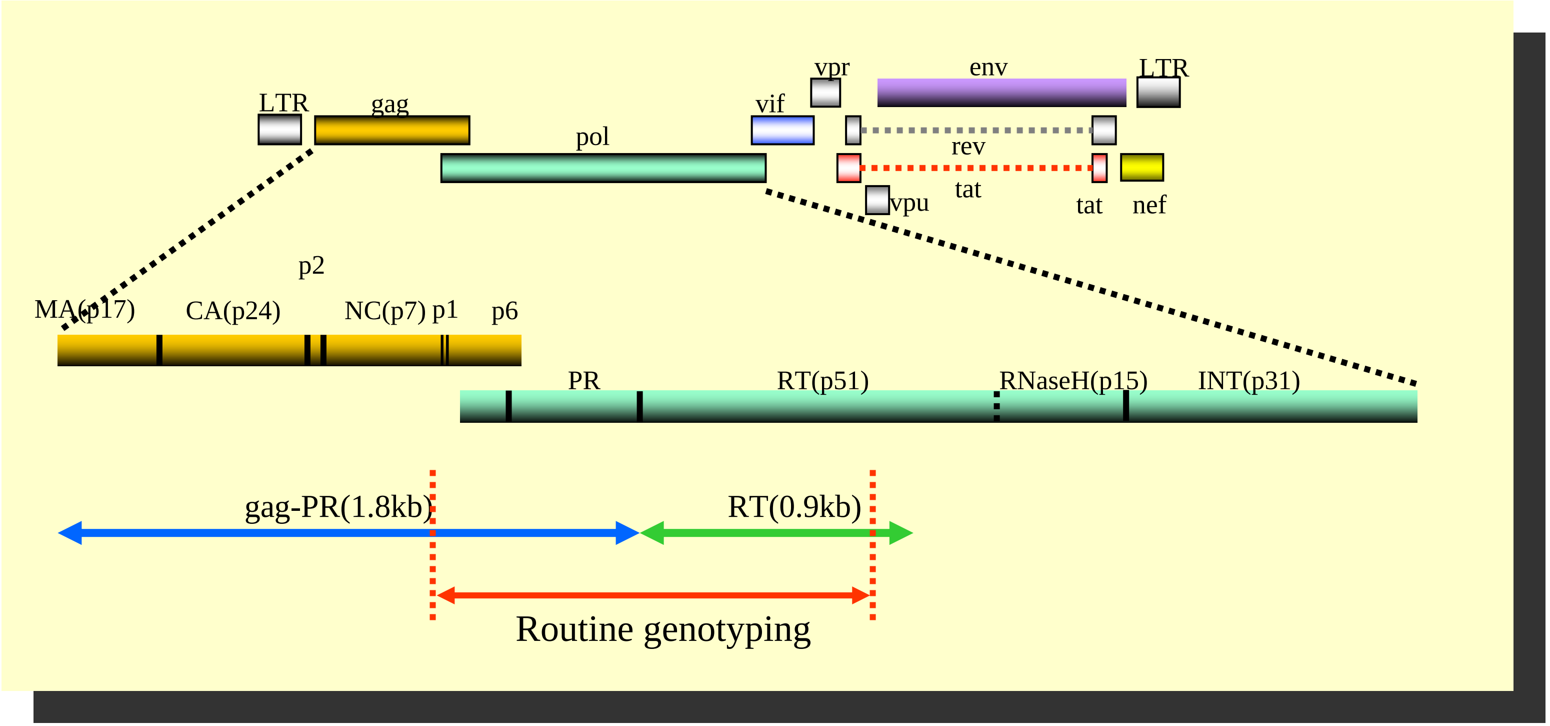
②薬剤耐性検査による効果の期待できる薬剤の選択

③遺伝的宿主要因の排除

薬剤耐性遺伝子検査

EDTA　採血





抗HIV-1薬剤と誘導される耐性変異と耐性変異の読み方(例)

（**太字** = 赤枠で示された変異）

	codon No.	41	44	62	65	67	69	70	74	75	77	100	103	106	108	115	116	118	151	181	184	188	190	210	215	219	225	230	236
	A.A in wild type	M	E	A	K	D	T	K	L	V	F	L	K	V	V	Y	F	V	Q	Y	M	Y	G	L	T	K	P	M	P
NRTIs	レトロビル(AZT)	L	D			N		R										I						W	Y/F	QE			
NRTIs	ヴァイデックス(ddI)				R				V																				
NRTIs	ハイビット(ddC)				R		D		V												V								
NRTIs	ゼリット(d4T)	L	D		R	N		R										I						W	Y/F	QE			
NRTIs	Emtriva(FTC)				R																V								
NRTIs	エピビル(3TC)				R																V								
NRTIs	ザイアジェン(ABC)				R				V							F					V								
NRTIs	ビリアード(TDF)				R																								
multi-nRTI	151 comlex			V						I	L						Y		M										
multi-nRTI	69 ins complex	L		V			ins	R																W	Y/F	QE			
multi-nRTI	multi-nRTI	L	D			N		R										I						W	Y/F	QE			
	A.A in wild type	M	E	A	K	D	T	K	L	V	F	L	K	V	V	Y	F	V	Q	Y	M	Y	G	L	T	K	P	M	P

	codon No.	41	44	62	65	67	69	70	74	75	77	100	103	106	108	115	116	118	151	181	184	188	190	210	215	219	225	230	236
	A.A in wild type	M	E	A	K	D	T	K	L	V	F	L	K	V	V	Y	F	V	Q	Y	M	Y	G	L	T	K	P	M	P
NNRTIs	ビラミューン(NVP)											I	N	A/M	I					C/I		C/L/H	A						
NNRTIs	ストックリン(EFV)											I	N	M	I					C/I		L	S/A				H		
NNRTIs	レスクリプター(DLV)												N	M						C		L							L
NNRTIs	multi-NNRTI												N	M								L							
NNRTIs	multi-NNRTI											I		A						C/I			S/A					L	
	A.A in wild type	M	E	A	K	D	T	K	L	V	F	L	K	V	V	Y	F	V	Q	Y	M	Y	G	L	T	K	P	M	P
	codon No.	41	44	62	65	67	69	70	74	75	77	100	103	106	108	115	116	118	151	181	184	188	190	210	215	219	225	230	236

	codon No.	10	13	16	20	24	30	32	33	35	36	43	46	47	48	50	53	54	58	60	62	63	69	71	73	74	77	82	83	84	85	88	90	93
	A.A in wild type	L	I	G	K	L	D	V	L	E	M	K	M	I	G	I	F	I	Q	D	I	L	H	A	G	T	V	V	N	I	I	N	L	I
PIs	ｲﾝﾋﾞﾗｰｾﾞ/ﾌｫｰﾄﾍﾞｲｽ(SQV)	I/R/V													**V**			V/L						V/T	S		I	A		V			**M**	
PIs	ノービア(RTV)	F/I/R/V			M/R			I	F		I		I/L			V		V/L						V/T			I	**A/F/T/S**		**V**			M	
PIs	クリキシバン(IDV)	I/R/V			M/R	I		I			I		**I/L**					V						V/T	S/A		I	**A/F/T**		**V**			M	
PIs	ビラセプト(NFV)	F/I					**N**				I		I/L											V/T			I	A/F/S/T		V		D/S	**M**	
PIs	ﾌﾟﾛｰｾﾞ(APV)/ﾚｸｼｳﾞｧ(fos-APV)	F/I/R/V						I					I/L	V		**V**		L/V/M							S			A/F/S/T		**V**			M	
PIs	カレトラ(LPV/RTV)	F/I/R/V			M/R	I		I	F				I/L	**V/A**		V	L	V/L/A/M/T/S				P		V/T	S			**A/F/T/S**		V			M	
PIs	レイアタッツ(ATV)	I/F/V		E	M/R/I	I		I	I/F/V		I/L/V		I/L		V	**L**		L/V/M/T		E	V			V/I/T/L	C/S/T/A			A/T		**V**	V	**S**	M	L
PIs	Tipranavir/ritonavir	V	V		M/R				F	G	I	T	L	V				A/M/V	E				K			P		**L/T**		**V**	V	**S**	M	
	A.A in wild type	L	I	G	K	L	D	V	L	E	M	K	M	I	G	I	F	I	Q	D	I	L	H	A	G	T	V	V	N	I	I	N	L	I
	codon No.	10	13	16	20	24	30	32	33	35	36	43	46	47	48	50	53	54	58	60	62	63	69	71	73	74	77	82	83	84	85	88	90	93

核酸系逆転写酵素阻害剤に対する耐性変異として知られる。当初ヴァイデックス(ddI)、ゼリット(d4T)などの耐性変異として知られていたがビリアード認可以来はビリアードに対して数倍の耐性を与える耐性変異として最近注目されている。

核酸系逆転写酵素阻害剤に対する耐性変異として知られる。69番目スレオニン→セリンの変異を伴い2つのセリン、セリン-グリシンあるいはセリン-アラニンが挿入される。

非核酸経逆転写酵素阻害剤(NNRTI)に対する耐性変異は1つの耐性変異の獲得により同クラスの薬剤に対して体制を獲得するケースが多い(交叉耐性)。例として181番目のチロシンがシステインに置換すると全てのNNRTIに対して高度耐性を獲得する。

レトロビル、ゼリットなど核酸系逆転写酵素阻害剤を使用したときに出現する薬剤耐性変異の一群でTAMと呼ばれる。1つの変異では高度耐性を示さないが変異の集積で高度耐性を獲得する。

エピビル・に対する耐性変異としてよく知られる耐性変異である。TAMと異なり1つの変異導入でラミブジン・Emtrivaに対して高度耐性を付与する。

核酸系逆転写酵素阻害剤に対する耐性変異として知られる。最初151番目のメチオニンがグルタミン酸に置換した後に残りの4つの変異が導入され核酸系逆転写酵素阻害剤に対して高度耐性を獲得する。

プロテアーゼ耐性変異の特徴

□(赤枠)：メジャー変異：薬剤投与後最初に出現することが多い変異であり、且つ薬剤感受性に大きく影響を及ぼすもの。

□(黒枠)：マイナー変異：メジャー変異に続いて出現してくる変異であり、メジャー変異との組み合せで耐性レベルを上げる。

遺伝子配列

↓

評価アルゴリズム

Stanford	-------	スコアリング＋加算
Virco	-------	データベース照合
ANRS	-------	論理的評価
RDI	-------	neural network

↓

検 査 結 果

どの評価方式をとっても85％以上一致する

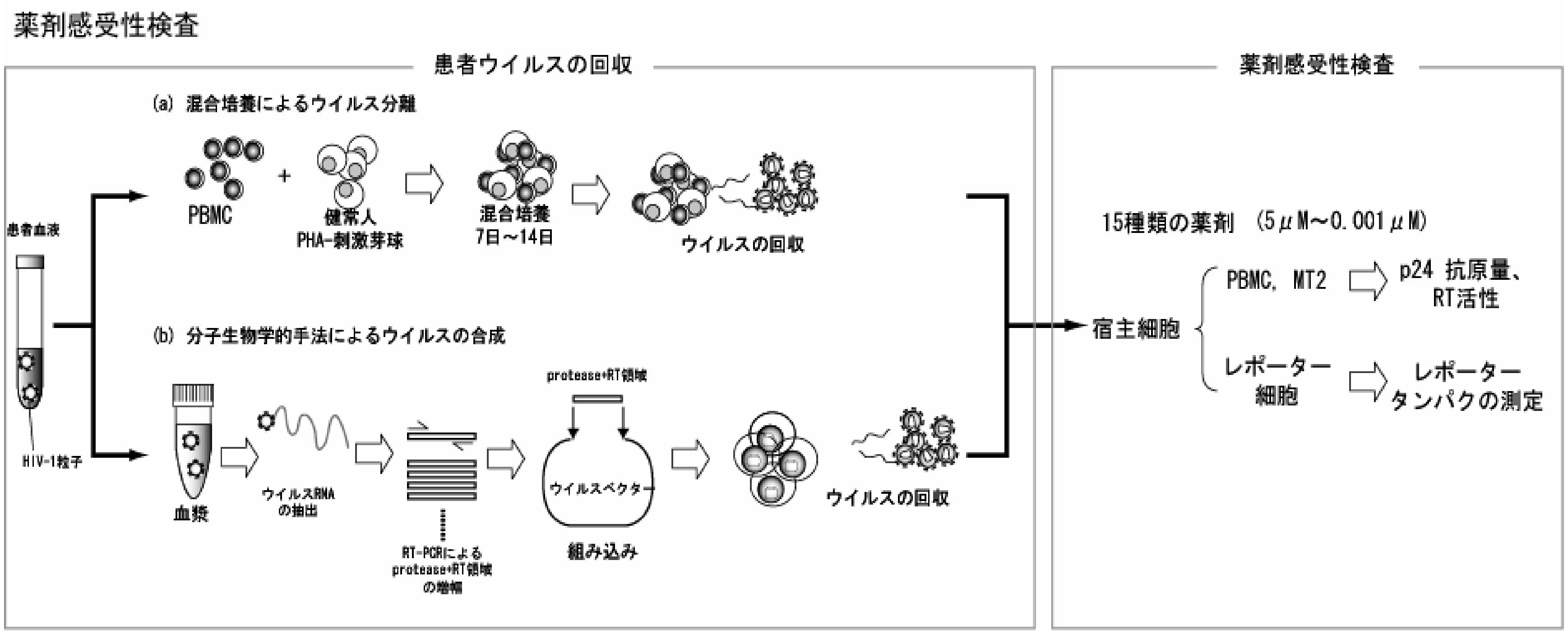
薬剤耐性検査は治療を進める上で有効な指標である

Study	Test	Method	Results	N	Duration
VIRADAPT	Geno	prospective	Geno>Pheno	108	3mo, 6mo
GART	Geno	prospective	Geno > SOC	153	8 weeks
ARGENTA	Geno	prospective	Geno>SOC	174	6 mo, 12mo
HAVANA	Geno	prospective	Geno+expert>SOC	274	24 weeks
VIRA3000	Pheno	prospective	Pheno>SOC	271	16weeks
Narval Trial	Pheno	prospective	No adavantage in Pheno to Geno/SOC	541	24 weeks

薬剤感受性検査の必要性

遺伝子検査による<u>90～95%</u>は耐性の予測が可能である。
残り<u>5～10%</u>については感受性検査が必要となる。

1.長期間の治療により耐性変異および付随する変異が多数在り、変異同士の相互干渉がどのように影響するか予想できない
2. Quasispeciesの問題:遺伝子検査だけでは捉えられていないminority populationの影響
3.新たな薬剤で耐性変異が必ずしも確定していない場合



薬剤耐性遺伝子検査と感受性検査それぞれの長所と限界

	遺伝子検査	感受性検査
長　所	P2実験室で行える 感受性検査より安価 技術的にQCを取りやすい 感受性検査と概ね(95%<)一致する	直接的な評価であり、理解しやすい
限　界	間接的な評価である 時に(5%)感受性検査と一致しないことがある	高度安全実験室が必要である 総合的な高い技術が必要である 結果が出るのに時間がかかる 臨床的なカットオフが必ずしも明確でない

↓

遺伝子検査、感受性検査を合わせておこなうことにより互いに補いあうことが重要である。

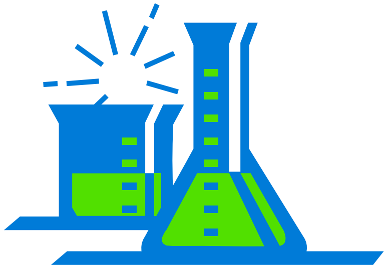
本年4月以降の薬剤耐性検査の取り扱い

保険上の規定

「HIV-ジェノタイプ薬剤耐性検査は、
抗HIV治療の選択及び再選択の目的で行った
場合に、3月に1回を限度として算定できる。」

保険点数=6000点

患者負担=18000円



各国の薬剤耐性ガイドライン

	IAS-US	DHHS	EuroGuidelines Panel
Primary/Acute	Recommend	Recommend	Recommend
Suboptimal response	Recommend	Recommend	Recommend
Chronic	Recommend*	Consider	Recommend
Failure	Recommend	Recommend	Recommend
Pregnancy	Recommend	Recommend	Recommend

[1] Hirsch MS et al. *CID* 2003;37:113-28. *Recommend testing within 1st 2 years.
[2] DHHS. *Guidelines for Adults & Adolescents,* July 2003; *for Pregnant Women*, June 2003. http://AIDSinfo.nih.gov
[3] Vandamme A-M et al. European HIV Drug Resistance Guidelines Panel. Luxembourg meeting. March 2003.

HIV-ジェノタイプ薬剤耐性検査の実施が推奨される事例

(1) 新規診断時（急性感染症例を含む）

(2) 治療開始(再開)時
治療前のベースライン検査として必要

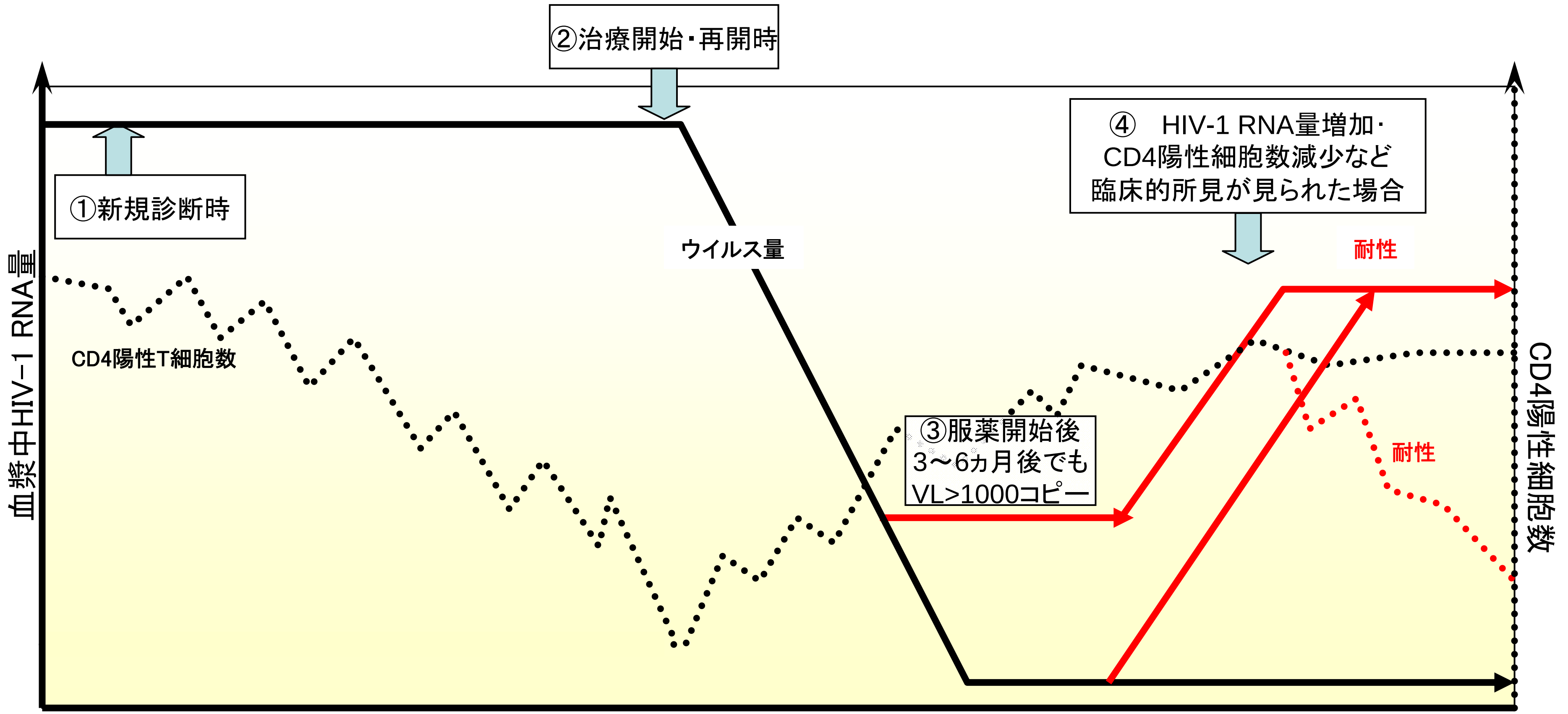
(3) 治療開始後
3ヶ月から 6ヶ月を経過してもコピー数が1000未満に到達していない場合

(4) 治療中
薬剤耐性の出現が疑われる場合

(5) 母子感染
垂直感染予防を目的として母親に抗HIV薬の予防投与を行う際
児への感染が確認された際
予防投与歴のある母親の治療を開始する際

(6) 針刺し事故など感染者血液に曝露した場合の予防的投与措置
HIV感染血液への曝露が発生した場合

薬剤耐性検査を行うタイミング



注1：初診時と再診時で時間が経った場合、あるいは服薬開始直前の場合は推奨する。
注2：薬の効果が思わしくない（血漿中HIV RNA量の低下が十分でない）場合は検査を行う。
注3：血漿中HIV RNA量が定量限界以下に保たれていれば必ずしも必要ではない。

保険点数化による利点の問題点

利点：

民間検査会社が参入することにより供給が増える
希望者が誰でも受けることができる。

問題点：

検査費用の自己負担が発生する。
研究という視点が希薄になる
調査研究がやりにくくなる

今後の課題

- 保険収載に伴う検査・調査体制の再構築
  - 疫学調査の継続が必要
- 検査の標準化作業
- 検査価格の低下
  - 新たな耐性検査技術開発の必要性−