

広島大学病院におけるHIV薬剤耐性の現状と推移

広島大学病院 輸血部・エイズ医療対策室

藤井輝久

未治療患者に対する抗HIV療法開始基準

以下の場合には治療開始を推奨

- エイズ発症またはその指標疾患の既往あり
- CD4数 $<350/\mu\text{l}$

以下の場合には、CD4数の値にかかわらず治療開始

- 妊婦，HIV腎症，HBV重複感染者で肝炎治療を必要とする場合

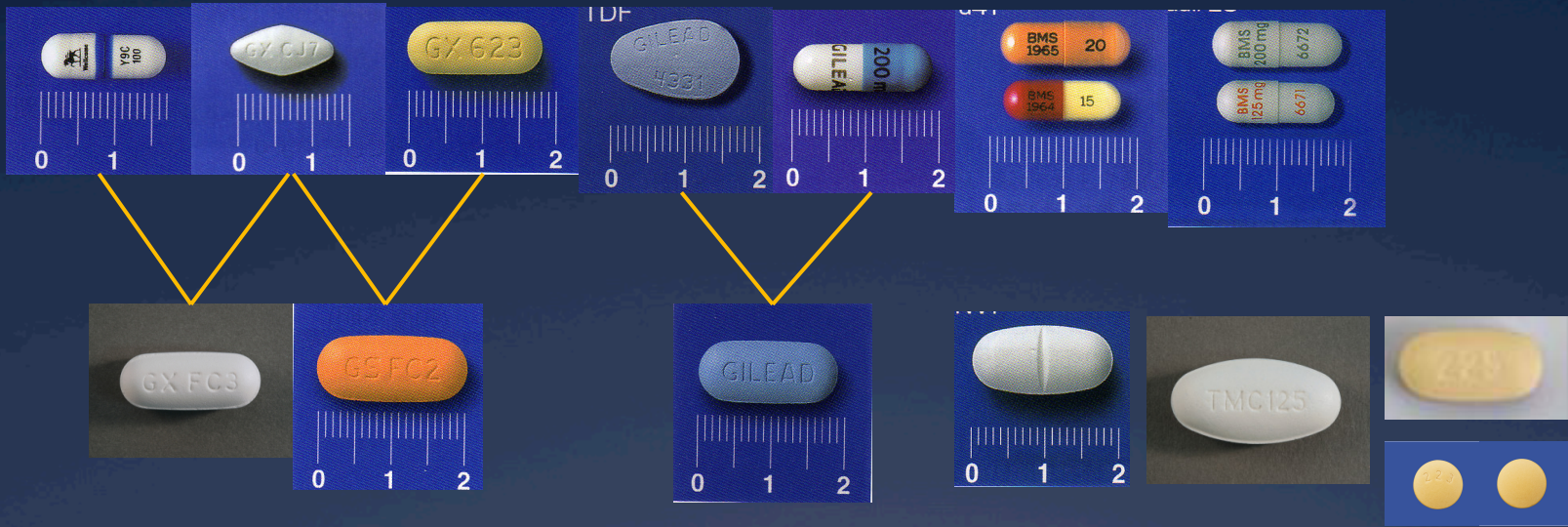
以下の場合には、DHHSガイドラインで推奨度が異なる

- CD4が350~500 : 55%*が強く推奨
- CD4 >500 : 50%*が任意

*DHHSガイドライン作成委員のうち

HIV感染症「治療の手引き」第14版，HIV感染症治療研究会より

市販されている抗HIV薬(2011年1月現在)



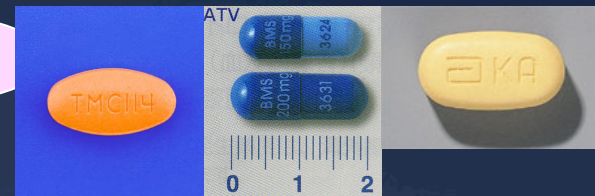
HIVの複製と抗HIV薬の作用点

コンビビル エプジコム ツルバダ ストックリン



逆転写酵素阻害剤

プリジスタ レイアタツ カレトラ



プロテアーゼ阻害剤



gp120

CD4受容体
ケモカイン受容体

接着・癒合

逆転写

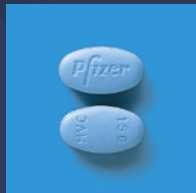
蛋白合成

蛋白分解・修飾

組立て

シーエルセントリ

侵入・癒合阻害剤



組み込み

プロウイルスDNA

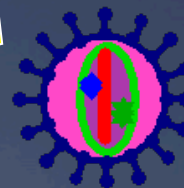
mRNA

HIV RNA

インテグラーゼ阻害剤



アイセントレス



レクシヴァ
発芽・放出

ビラセプト



初回治療に好ましい組み合わせ

バックボーン

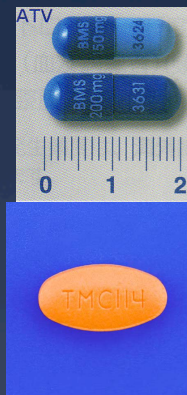


ツルバダ

エプジコム

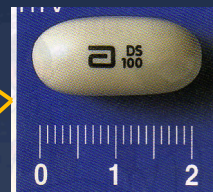


キードラッグ



レイアタツ

プリジスタ(ナイーブ)



ノービア



ストックリン



アイセントレス

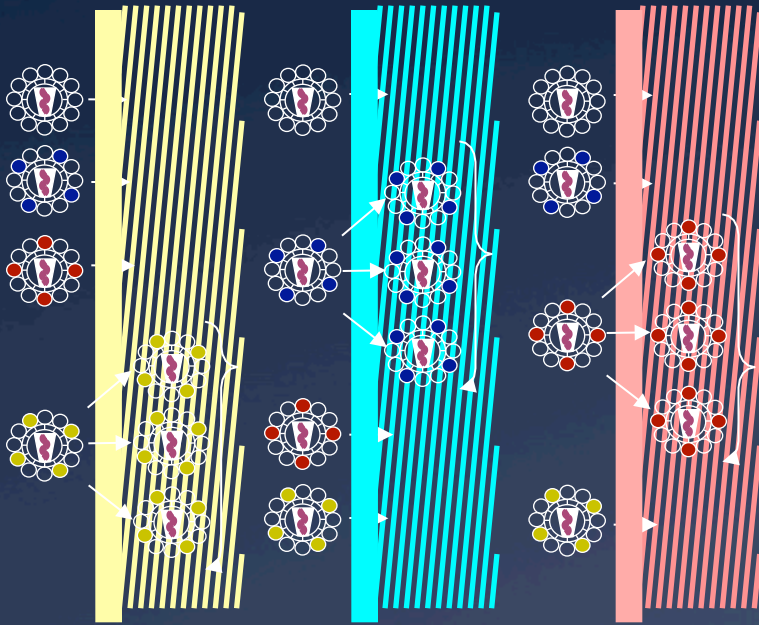
コンビビル



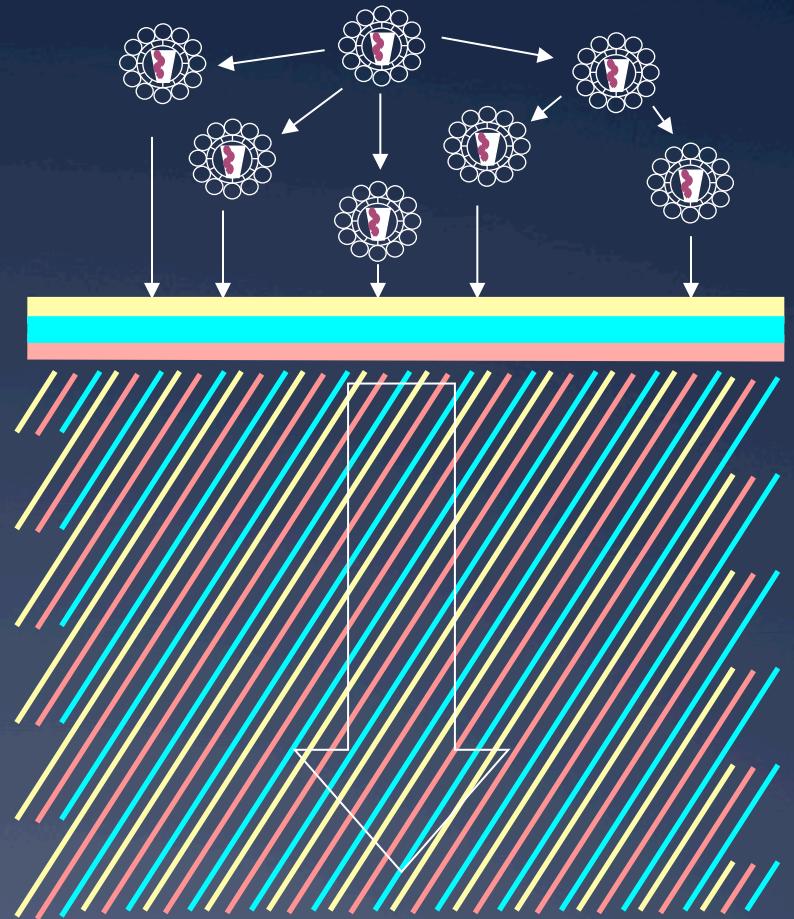
カレトラ

妊婦の場合

薬剤耐性獲得メカニズム

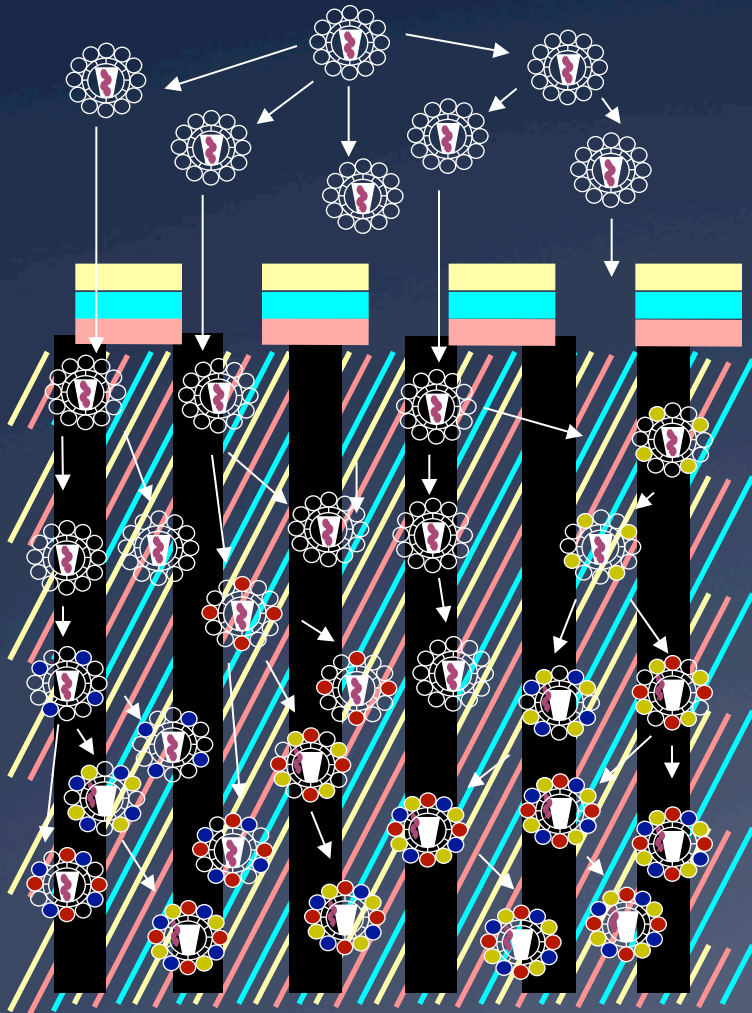


- ウイルスの変異は非常に簡単に起こる
- 1剤だけの服薬では数ヶ月以内に耐性を獲得してしまう



- 少なくとも3種類の薬をきちんと服用することで、ウイルスは増殖抑制され耐性も作りにくくなる

不十分な服薬アドヒアランス



- 不十分な服薬アドヒアランスでは容易に薬剤耐性を獲得してしまう。
- 自然に耐性獲得することもあるが、その変異は薬効を完全になくしてしまうものではない

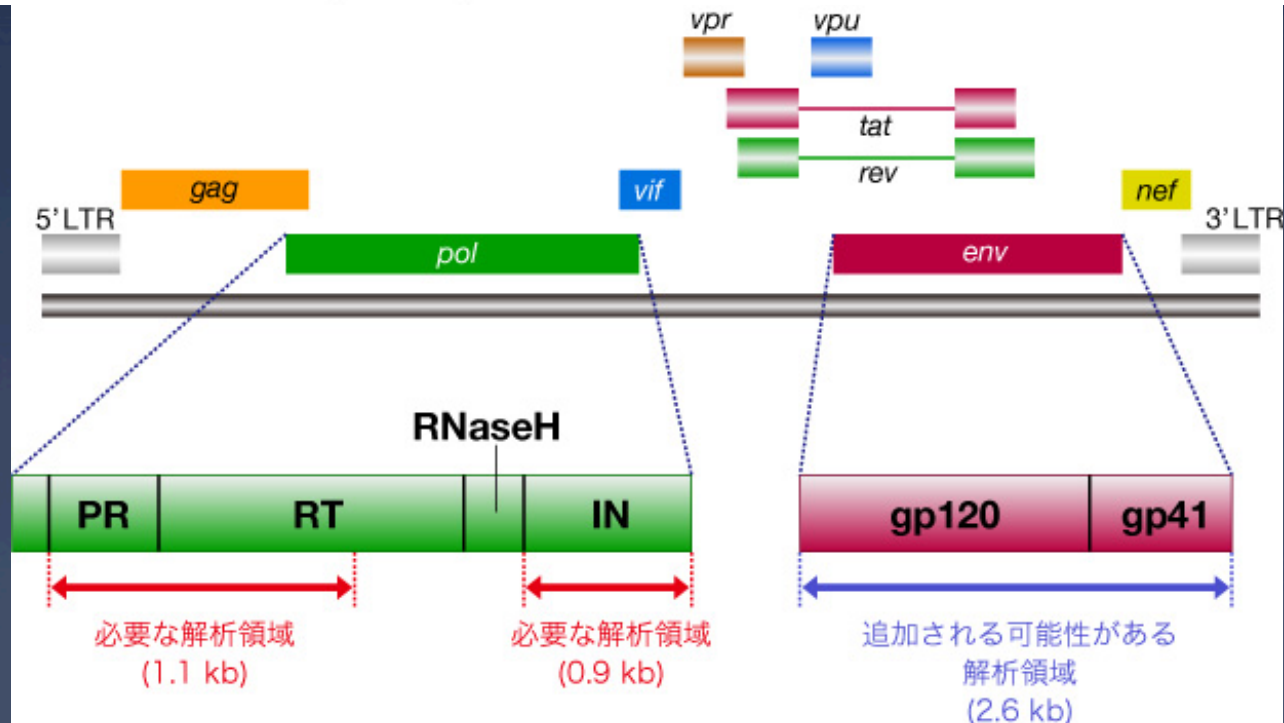
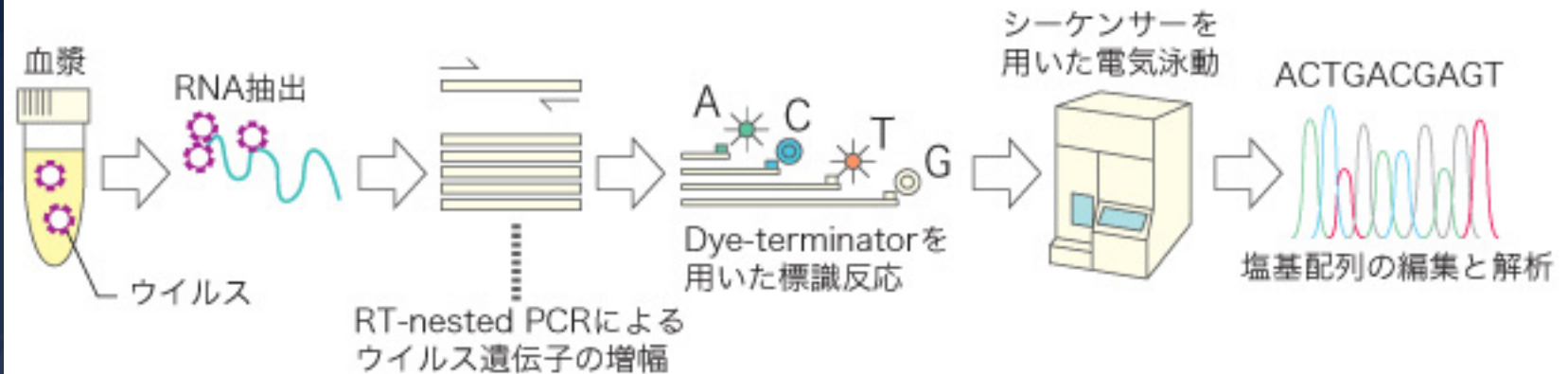
薬剤耐性検査の種類

- * 遺伝子型 (genotype)
 - * 保険収載されている(1回6000点)
 - * 各関連ガイドラインでも推奨されている
 - * 結果の解釈が若干違うので、以下のデータベースで再確認した方がよい

<http://hivdb.stanford.edu/>

- * 表現型 (phenotype)
 - * 保険収載されていない(研究目的)
 - * 遺伝子検査のみの評価が困難な薬剤(侵入阻害剤:CCR阻害剤)のみには有用?

薬剤耐性検査の方法



データの見方

| | | | | | | | | | |
|------|---|---------|---|--------|---|----------|---|---------|---|
| グリシン | G | イソロイシン | I | グルタミン酸 | E | アルギニン | R | チロシン | Y |
| アラニン | A | セリン | S | アスパラギン | N | システイン | C | トリプトファン | W |
| バリン | V | スレオニン | T | グルタミン | Q | メチオニン | M | ヒスチジン | H |
| ロイシン | L | アスパラギン酸 | D | リシン | K | フェニルアラニン | F | プロリン | P |

逆転写領域 M184V → 184番目のメチオニンがバリンに変異

- 変異があれば、即耐性というわけではない
- 実際には「S」(感受性あり)または「R」(耐性)と表示される

耐性検査をいつ行うか？

- * 急性HIV感染症
- * 未治療の慢性HIV感染症
- * 抗ウイルス療法中にウイルス学的効果が失われた場合
 - * 血中ウイルス量が一旦検出感度未満になり、その後再び > 1000 c/ml
- * 治療開始後のウイルス抑制が不十分な場合
 - * 24週以内に < 400 c/mlまたは48週以内に検出感度未満にならない
- * HIV感染妊婦：特にウイルス量が検出されているときに妊娠した場合

広島大学病院の5年毎の新患者数の推移

| | 血液製剤 | 異性間男 | 異性間女 | 同性間男 | 母子間 | 合計 |
|-------|------|------|------|------|-----|-----|
| -1985 | 11 | | | | | 11 |
| -1990 | 25 | 1 | | | | 26 |
| -1995 | 1 | 4 | 2 | 5 | | 12 |
| -2000 | 7 | 3 | 2 | 8 | | 20 |
| -2005 | 4 | 10 | 4 | 30 | 1 | 49 |
| -2010 | 1 | 8 | 3 | 71 | | 82 |
| 合計 | 49 | 26 | 10 | 115 | 1 | 201 |

- 2010年度は12月までの新患者数は15人であった。
- 直近の5年間では男性同性間の性感染が86.6%であった。

薬剤耐性検査人数の年次推移

| | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 |
|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 未治療 | 3 | 3 | 2 | 2 | 3 | 4 | 17 | 11 | 4 | 7 | 11 | 16 | 25 |
| 既治療 | 55 | 53 | 44 | 29 | 30 | 27 | 31 | 16 | 10 | 3 | 7 | 8 | 9 |
| 合計 | 58 | 56 | 46 | 31 | 33 | 31 | 48 | 27 | 14 | 10 | 18 | 24 | 34 |

*数字は検査を行った人数。



2010年は未治療患者での検査人数が過去最高となった

薬剤耐性検査を行った未治療HIV感染者 (2010年1月～5月)

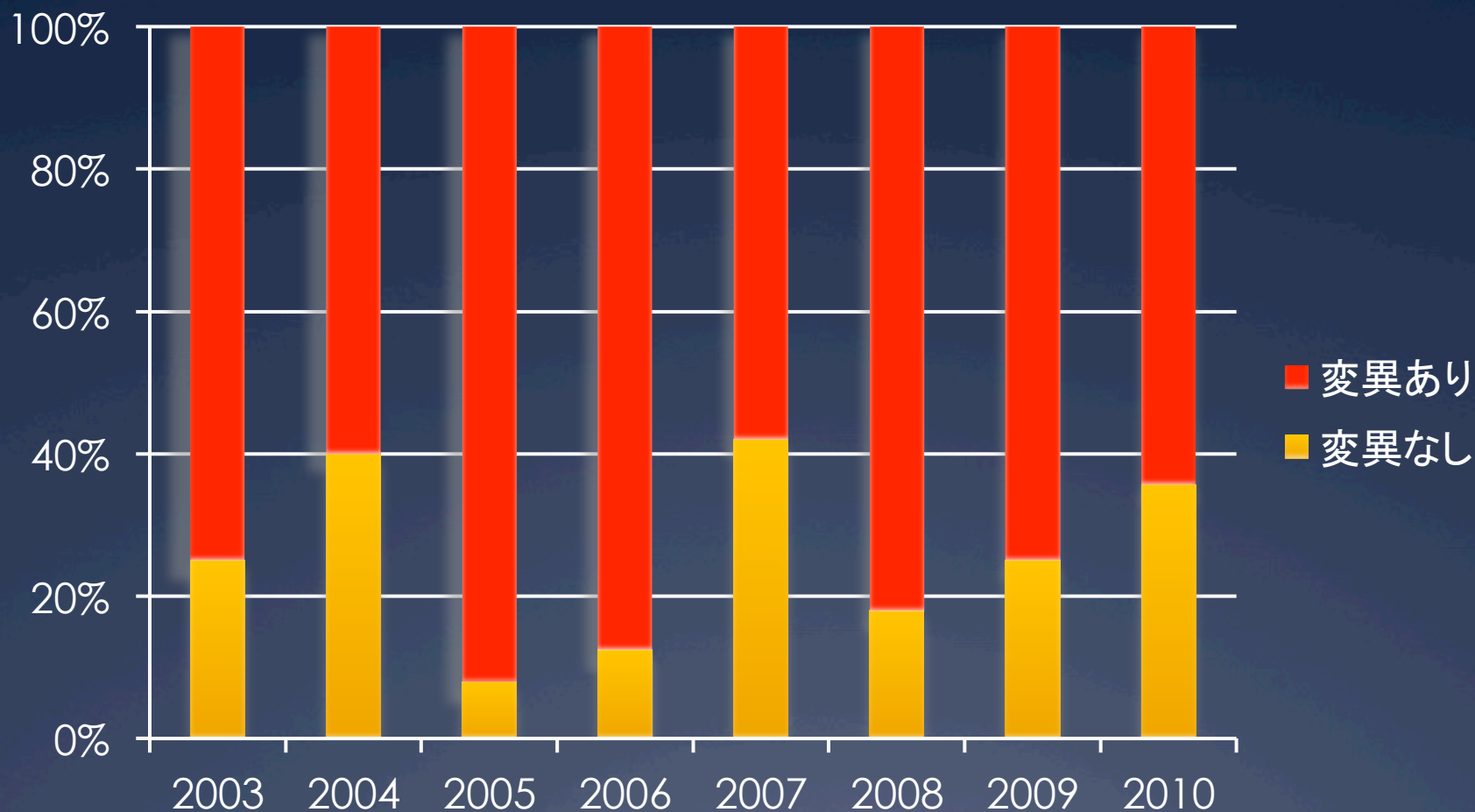
| 日付 | ID | VL (c/ml) | P領域変異 | RT領域変異 | I領域変異 |
|------|----------|-----------|--|---------|-------|
| 1.05 | 0801-240 | 20000 | — | — | — |
| 1.12 | 0801-229 | 6100 | — | — | — |
| 1.12 | 0801-231 | 11000 | — | — | — |
| 1.13 | 0801-272 | 6100 | L10I, L63P, V77I | — | E157Q |
| 1.28 | 0801-273 | 500000 | — | — | — |
| 2.22 | 0801-244 | 370000 | M36I, R41K, M46I, I62V | — | — |
| 3.11 | 0801-190 | 9000 | E35D, R41K, L63P | T69S | — |
| 3.16 | 0801-275 | 140000 | L10F, D30N, L33F, E35D, M36I, I62V, L63P, N88D | — | — |
| 3.25 | 0801-140 | 1100 | M36I, R41K, M46I, | L210L/F | — |
| 3.25 | 0801-276 | 6300 | I62V | — | — |
| 5.27 | 0801-280 | 260000 | — | — | — |

薬剤耐性検査を行った未治療HIV感染者 (2010年6月～11月)




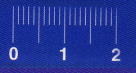









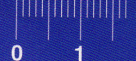
| 日付 | ID | VL (c/ml) | P領域変異 | RT領域変異 | I領域変異 |
|------|----------|-----------|--|--------|-------|
| 6.1 | 0801-282 | 1800000 | L10V, I15V | - | - |
| 6.3 | 0801-279 | 24000 | M36I, H69K, L89M | - | - |
| 6.8 | 0801-283 | 280000 | I15V, I62V, A71T | - | - |
| 6.14 | 0801-284 | 970 | I15V, V77I | - | - |
| 6.21 | 0801-156 | 4100 | I15V, I62V | - | - |
| 6.28 | 0801-281 | 53000 | - | - | - |
| 7.13 | 0801-149 | 4400 | I15V, E35D, M36I, R41K, D60E, I62I/V, L63C | - | - |
| 7.20 | 0801-287 | 300000 | - | - | - |
| 8.9 | 0801-288 | 23000 | I15V, A71V | - | - |
| 8.17 | 0801-289 | 96000 | I15V, A71T, G37S | - | - |
| 8.24 | 0801-290 | 61000 | - | - | - |
| 9.6 | 0801-285 | 2300000 | L10V, I15V | - | - |
| 9.7 | 0801-142 | 99000 | I15V, I62I/V, A71V | - | - |

→今年の未治療HIV感染者における薬剤耐性株は1/24名

未治療患者での変異発現率の年次推移



核酸系逆転写酵素阻害剤における耐性変異

| | | | | | | |
|--|-----------|-----------|-----------|------------|------------|--------------------|
|  | | K | L | Y | M | |
|  | | 65 | 74 | 115 | 184 | |
| | | R | V | F | V | |
|  | | K | L | | | |
|  | | 65 | 74 | | | |
| | | R | V | | | |
|  | | K | | | M | |
|  | | 65 | | | 184 | |
| | | R | | | V I | |
|  | | K | | | M | |
|  | | 65 | | | 184 | |
| | | R | | | V I | |
|  | M | K | D | K | | L T K |
|  | 41 | 65 | 67 | 70 | | 210 215 219 |
| | L | R | N | R | | W Y Q F E |
|  | | K | | K | | |
|  | | 65 | | 70 | | |
| | | R | | E | | |
|  | M | | D | K | | L T K |
|  | 41 | | 67 | 70 | | 210 215 219 |
| | L | | N | R | | W Y Q F E |

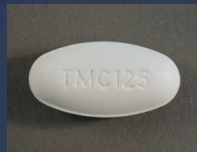
非核酸系逆転写酵素阻害剤における耐性変異



| | | | | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|--|------------|------------|------------|--|------------|
| L | K | K | V | V | | Y | Y | G | | P |
| 100 | 101 | 103 | 106 | 108 | | 181 | 188 | 190 | | 225 |
| I | P | N | M | I | | C | L | S | | H |
| | | | | | | I | | A | | |



| | | | | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|--|------------|------------|------------|--|--|
| L | K | K | V | V | | Y | Y | G | | |
| 100 | 101 | 103 | 106 | 108 | | 181 | 188 | 190 | | |
| I | P | N | A | I | | C | C | A | | |
| | | | M | | | I | L | H | | |



| | | | | | | | | | | |
|----|----|------------|------------|-----|-----|-----|------------|-----|--|-----|
| V | A | L | K | V | E | V | Y | G | | M |
| 90 | 98 | 100 | 101 | 106 | 138 | 179 | 181 | 190 | | 230 |
| I | G | I | E | I | A | D | C | S | | L |
| | | | H | | | F | I | A | | |
| | | | P | | | T | V | | | |

プロテアーゼ阻害剤における耐性変異



| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----------|----|----|----|----|----|----|----|----|-----------|----|-----------|----|----|
| L | G | K | L | V | L | E | M | M | G | I | F | I | D | I | I | A | G | V | I | I | N | L | I |
| 10 | 16 | 20 | 24 | 32 | 33 | 34 | 36 | 46 | 48 | 50 | 53 | 54 | 60 | 62 | 64 | 71 | 73 | 82 | 84 | 85 | 88 | 90 | 93 |
| I | E | R | I | I | I | Q | I | I | V | L | L | L | E | V | L | V | C | A | V | V | S | M | L |
| F | | M | | F | | | L | L | | | Y | V | | | M | I | S | T | | | | | M |
| V | | I | | V | | | V | | | | | | | | V | T | T | F | | | | | |
| C | | T | | | | | | | | | | | | | L | A | | I | | | | | |
| | | V | | | | | | | | | | A | | | | | | | | | | | |



| | | | | | | | | | |
|----|----|----|-----------|-----------|-----------|----|-----------|-----------|----|
| V | V | L | I | I | I | T | L | I | L |
| 11 | 32 | 33 | 47 | 50 | 54 | 74 | 76 | 84 | 89 |
| I | I | F | V | V | M | P | V | V | V |
| | | | | | L | | | | |




| | | | | | | | | | | |
|----|----|----|----|-----------|----|----|----|----|-----------|----|
| L | V | M | I | I | I | G | L | V | I | L |
| 10 | 32 | 46 | 47 | 50 | 54 | 73 | 76 | 82 | 84 | 90 |
| F | I | I | V | V | L | S | V | A | V | M |
| I | | L | | | V | | | F | | |
| R | | | | | M | | | S | | |
| V | | | | | | | | T | | |




| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|----|----|-----------|----|----|-----------|----|----|----|----|----|----|-----------|-----------|----|----|
| L | K | L | V | L | M | I | I | F | I | L | A | G | L | V | I | L |
| 10 | 20 | 24 | 32 | 33 | 46 | 47 | 50 | 53 | 54 | 63 | 71 | 73 | 76 | 82 | 84 | 90 |
| F | M | I | I | F | I | V | V | L | V | P | V | S | V | A | V | M |
| I | R | | | | L | A | | | L | | T | | | F | | |
| R | | | | | | | | | A | | | | | T | | |
| V | | | | | | | | | M | | | | | S | | |
| | | | | | | | | | T | | | | | | | |
| | | | | | | | | | S | | | | | | | |

インテグラーゼ阻害剤および侵入阻害剤における耐性変異



| | Y | Q | N |
|--|-----|-----|-----|
| | 143 | 148 | 155 |
| | R | H | H |
| | H | K | |
| | C | R | |



| |
|----------|
| コンセンサスなし |
|----------|

侵入阻害剤は、CD4細胞膜表面のCCR5レセプターを競合的に阻害するので、遺伝子変異よりも宿主のCCR5レセプターの変異に依存する。

初回検査で検出された変異部位の 年次推移

| 年 | 人 | 逆転写酵素領域 | | | | | | プロテアーゼ領域 | | | | | | | | | | | | | |
|----|----|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|--------------|--------------|----------------------|--------------|--------------|--------------|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------------|--------------|--------------|
| | | T 69 S | K 103 N | V 179 D | M 184 V | L 210 W | K 219 Q | L 10 I/V | I 15 V | G 16 E | K 20 M/ I/R | D 30 N | M 36 I | R 41 K | M 46 I/L | D 60 E | I 62 V | L 63 P | A 71 V/ T | V 77 I | L 89 M |
| 03 | 3 | | | 1 | | 1 | | | | | | | | | | | | | 3 | | |
| 04 | 10 | | | 1 | | | 2 | | | | 1 | | 2 | | | | | | 3 | 3 | |
| 05 | 10 | | | | | | 2 | | | | 1 | | 2 | | | | | | 3 | 5 | |
| 06 | 3 | | | | | | 2 | | | | | | 1 | 3 | | | | | | | |
| 07 | 4 | | 1 | | | | 1 | | | | | | | 4 | | | | | 1 | 1 | |
| 08 | 9 | 1 | | | | | 3 | 2 | 1 | | | 1 | 3 | | | 1 | | | 1 | 3 | |
| 09 | 12 | 1 | | | | | 3 | 3 | 1 | | | 4 | | 1 | 1 | 2 | | | 2 | 3 | 1 |
| 10 | 16 | 1 | | | | | | 10 | | | 1 | 4 | 6 | 3 | 1 | 8 | 4 | | 5 | 4 | 2 |
| 計 | 67 | 3 | 1 | 2 | 0 | 1 | 14 | 15 | 2 | 2 | 1 | 8 | 16 | 4 | 2 | 11 | 4 | 18 | 19 | 3 | |

ストックリン
ネビラピン耐性

プリジスタ以外
のPI耐性変異

ビラセプト
耐性変異

カレトラ
耐性変異

プリジスタ, レ
クシヴァ以外
のPI耐性変異

まとめ

- * HIV薬剤耐性検査は、治療レジメン決定の上で重要な検査である。
- * 未治療患者においても、薬剤耐性ウイルスが検出されることがある。(全国平均は約9%)
- * 本院の未治療初診時患者において、プロテアーゼ領域でD30Nが今年初めて認められた。当該薬剤服薬中の患者からの耐性ウイルス感染も起きている可能性がある。
- * 近年増加しているプロテアーゼ領域の変異は、10,15,41,62,71である。直接耐性変異には関係ないと言えるが、今後の動向を注視する必要がある。