

## 総 説

## 新規感染者における薬剤耐性 HIV 拡散の危機

## Alert for Outbreak of Drug Resistance HIV-1 in Newly Infected Population

杉 浦 互

Wataru SUGIURA

国立感染症研究所エイズ研究センター

National Institute of Infectious Diseases

キーワード：新規感染者，薬剤耐性 HIV-1，疫学調査

日本エイズ学会誌 7 : 117-120, 2005

## はじめに

1985年に満屋裕明博士の手により zidovudine が見いだされ<sup>1)</sup>、HIV/AIDS の治療が実現してから今年で 20 年目にあたるが、この間の治療薬剤と治療法の開発に目覚ましい進歩があったことはこの雑誌の読者には周知の事実であろう。平成 17 年現在、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 7 種類、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 3 種類、そしてプロテアーゼ阻害剤 7 種類、合計 17 種類の薬剤が使用されている。改良された剤形や合剤などを含めると、その数はさらに増え 23 種類になる。現在もケモカインレセプター阻害剤、インテグラーゼ阻害剤などの新たなクラスの薬剤開発が活発に行われており、今後益々治療の選択肢が増えていくことが期待される。特定の病原体に対して、これほど多数の治療薬剤が作られてきた例は他には無く、一つ一つが研究者たちの HIV/AIDS を克服するために尽くしてきた努力の標石といえよう。

皮肉なことに治療薬剤の登場は HIV-1 に薬剤耐性という新たな進化の扉を開き、優れた治療法の実現による死亡者の減少は、私たちから HIV-1 感染症に対する恐れを忘れさせつつあるようである。今日、先進諸国では薬剤耐性 HIV-1 による新たな感染拡大が危惧されているが、これはこのようなウイルス学的そして意識の変化が根底にあると考えられる。あるいは、薬剤耐性株による感染の拡大は HIV に特有の問題ではなく、結核やマラリアなどの薬剤治療が行われている他の感染症においても解決すべき大きな課題となっていることを考えると、今の状況は抗 HIV 薬剤が登場した時から定められていた必然であるとも考える

ことができる。

## 先進諸国における薬剤耐性 HIV-1 による新規感染者の問題

では、薬剤耐性 HIV-1 による新規感染はどのような状況になっているのであろうか。表 1 に日本と同等の治療環境をもつ先進各国で行われた新規感染者における薬剤耐性 HIV-1 の調査結果をまとめた<sup>2-21)</sup>。この表を一瞥して判るのは、ほぼ同時期に調査が行われたにもかかわらず、薬剤耐性 HIV の検出頻度が報告により大きく異なっていることである。一つの説明としては調査毎に薬剤耐性検査法、そして薬剤耐性の定義が異なっていたことが挙げられる。もう一つの説明として調査対象集団（地域、人種、感染経路）が耐性 HIV-1 の拡散を考える際の重要な因子であり、薬剤耐性による感染の拡大が特定の集団に局限していたことも考えられる。

このように薬剤耐性 HIV-1 の検出頻度がばらつく一方で、調査間で共通して見られている事象もある。それは、どの調査においても耐性の検出頻度がヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤で最も高いことである。これは表に示す国々では、調査時点で既にヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤は 10 年近く治療に用いられてきた薬剤となっており、HIV-1 感染者集団内にヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤耐性ウイルスが蔓延しつつあることを反映しているのであろう。これに対して非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤とプロテアーゼ阻害剤に対する耐性検出頻度については調査によって順位が入れ替わっているが、概ね非ヌクレオシド系の耐性検出頻度のほうが高いようである。これら 2 クラスの薬剤はヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤に比べるとまだ使用の歴史が浅い（調査時点で数年程度）ためであろう。

表に示した調査のほとんどが薬剤耐性遺伝子検査によって行われているが、薬剤耐性遺伝子検査と感受性検査を平

著者連絡先：杉浦 互（〒208-0011 武蔵村山市学園 4-7-1  
国立感染症研究所エイズ研究センター）  
Fax : 042-561-7446

2005 年 6 月 20 日受付

行して行った調査が2つある。#2のLittle等と#3のSimon等の調査である。この2つの調査結果における薬剤耐性遺伝子検査と感受性検査の結果を比較して気がつくの

は、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤耐性とプロテアーゼ阻害剤耐性では遺伝子検査と感受性検査で行った調査結果がほぼ一致しているのに対して、ヌクレオシド系逆転写

表 1 諸外国における薬剤耐性による新規感染症例の報告

	Author and Group	country	year	test	N	prevalence				ref	
						Total	NRTI	NNRTI	PI		
	Novak RM										
1	Terry Berin Community Programs for clinical Research on AIDS_058 study team	US	1999-2001	Genotyping	n=491	11.6%	7.8%	3.0%	0.7%	10	
2	Little SJ Richmann DD	USA	1995-1998	Genotyping	n=213	8.0%	8.5%	1.7%	0.9%	4	
				Phenotyping	n=264	3.4%	2.3%	1.9%	0.4%		
			1999-2000	Genotyping	n=88	22.7%	15.9%	7.3%	10.2%		
				Phenotyping	n=114	12.4%	8.5%	7.1%	8.0%		
3	Simon V & Markowitz M	USA	1995-2001	Genotyping	n=76	13.2%	11.8%	2.6%	1.3%	9	
				Phenotyping	n=60	10.0%	8.3%	3.0%	1.7%		
			1999-2001	Genotyping	n=78	19.7%	14.5%	6.6%	5.1%		
				Phenotyping	n=74	10.8%	2.7%	8.1%	5.4%		
4	Wegner S US military	USA	1997-1998	Genotyping	n=95	22.1%	4.0%	15.0%	10.0%	6	
				Phenotyping	n=91	29.7%	8.0%	26.0%	1.0%		
5	Weinstock HS	USA	1997-2001	Genotyping	n=1082	8.3%	6.4%	1.7%	1.9%	12	
6	Hanna GJ D'Aqila RT	USA	1999	Genotyping	n=88	18.0%	14.0%	5.0%	2.0%	11	
7	Boden D Markowiz M	USA	1999	Genotyping	n=80	16.3%	12.5%	7.5%	3.8%	14	
8	Alexander CS	Canada	1997-1998	Genotyping	n=479	6.3%	-----	3.4%	-----	3.8%	2
9	Alexander CS	Canada Vancouver	1996-1998	Genotyping	n=57	19.2%	14.0%	7.0%	1.9%	3	
10	Routy JP	Canada Montreal	1997-2000 2001-2003	Genotyping	n=127	13.0%	11.0%	2.4%	5.5%	15	
				Genotyping	n=53	4.0%	0.0%	1.9%	1.9%		
11	Salomon H Quebec Primary Infection Study	Canada	1997-1999	Genotyping	n=56	NR*	-----	22.0%	-----	12.0%	18
				Genotyping	n=21**	NR	-----	24.0%	-----	24.0%	
12	UK collaborative Group on Monitoring the transmission of HIV Drug Resistance	UK	1994-2000	Genotyping	n=69	14.5%	11.6%	4.3%	1.4%	5	
13	Descamps D ANRS antiretroviral Resistance Study	France	1998	Genotyping	n=391	3.7% (51.1%)	3.3%	0.8%	1.9% (49.2%)	8	
14	Chaix ML	France	1999-2000	Genotyping	n=249	10.0%	8.0%	4.0%	6.0%	7	
15	Duwe	Germany	1996-1999	Genotyping		NR	-----	9.0%	-----	5.0%	16
16	Romano L	Italy	1996-2000	Genotyping	n=116	12.9%	12.9%	0.0%	0.9%	13	
17	Martinez-Picado	Spain	2004	Genotyping	n=182	3.8%	2.2%	1.1%	0.5%	20	
18	Maljkovic I	Sweden	1998-2001	Genotyping	n=100	9.0%	7.0%	5.0%	1.0%	21	
19	Jorgensen LB	Denmark	2000	Genotyping		NR	-----	2.0%	-----	0.0%	19
20	Ammoranond P	Australia	1992-2001	Genotyping		NR	-----	9.0%	-----	0.0%	17

\*NR : Not reported

\*\* : IVDU data

酵素阻害剤耐性では遺伝子検査での結果のほうがかなり高い頻度を示していることである。薬剤耐性 HIV-1 の調査は疫学的な視点から耐性ウイルスの拡散頻度と拡散様式を把握することが目的であるため、主要な耐性変異が1つでも見つければ“耐性ウイルスが感染した”と判定する必要があるが、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤耐性は耐性変異が複数集積しないと薬剤感受性自体は大きく変化しないためにこのような調査結果の開きが生じたのであろう。この2つの調査結果は、新規感染者における薬剤耐性 HIV-1 のサーベイランスには遺伝子検査が適しており、感受性検査では結果を低く見積もる恐れがあることを示している。

## 結 語

HIV-1 の感染成立には体液の物理的な接触が必要である。このような感染症では、教育による危険行為の回避と感染予防が効果を上げるはずである。事実、積極的な啓発活動は優れた成果をあげてきた。その一方で薬剤耐性ウイルスが新規感染者に広がっているという現実には教育・啓発活動に限界があることを示している。今年の初頭に *New York Times* で報道された多剤耐性且つ急速進行性の新型ウイルス騒ぎはニューヨーク市保健局によって、薬剤耐性 HIV-1 が広がりつつあるという現状に人々の関心を向けさせる絶好の話題として演出された。このような報道は新たな差別を助長しかねない最悪のやり方だという批判も出ているようだが、感染者の10人に1人に耐性ウイルスが検出される米国の現実をみると、このような荒療治も必要なのかも知れないと考えさせられる。なお、この症例にはウイルス学的新事実はなく、多剤耐性を獲得した以外には特徴の無いウイルスであったことが明らかにされている。また症例自体も単発であり、急速進行性という特性は感染者の宿主因子に帰すると結論されている<sup>22)</sup>。

わが国における新規感染者の薬剤耐性 HIV-1 については2003年に2つの研究グループの手により調査が行われた。国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センターのグループによる調査では4%、国立名古屋医療センターのグループによる調査では17%という結果が示された<sup>23)</sup>。このように2つの調査結果には大きな開きが認められているが、これは日本においても耐性 HIV-1 による感染が集団に限局していることを強く示唆している。この2つの調査結果を踏まえて平成16年度より厚生労働省エイズ対策事業の1つとして新規感染者における薬剤耐性 HIV-1 のサーベイランスが開始された。調査は HIV-1 診療に携わる全国のブロック拠点、拠点病院の医師、薬剤耐性検査を担当する検査技師、研究者など多くの人々の協力を得て進められている。この調査を行うことにより、日本の新規感染者における薬剤耐性 HIV-1 の広がりが正確に把握でき、

またどのような対策が薬剤耐性 HIV-1 による新たな感染を防ぐために有効か明らかにできると期待している。

## 文 献

- 1) Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, St. Clair MH, Lehrman SN, Gallo RC, Bolognesi D, Barry DW, Broder S : 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U) : an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 82 : 7096-7100, 1985.
- 2) Alexander CS, Dong W, Chan K, Jahnke N, O'Shaughnessy MV, Mo T, Piaseczny MA, Montaner JS, Harrigan PR : HIV protease and reverse transcriptase variation and therapy outcome in antiretroviral-naive individuals from a large North American cohort. *Aids* 15 : 601-607, 2001.
- 3) Alexander CS, Dong W, Schechter MT, O'Shaughnessy MV, Strathdee SA, Mo T, Montaner JS, Harrigan PR : Prevalence of primary HIV drug resistance among seroconverters during an explosive outbreak of HIV infection among injecting drug users. *Aids* 13 : 981-985, 1999.
- 4) Little SJ, Holte S, Routy JP, Daar ES, Markowitz M, Collier AC, Koup RA, Mellors JW, Connick E, Conway B, Kilby M, Wang L, Whitcomb JM, Hellmann NS, Richman DD : Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med* 347 : 385-394, 2002.
- 5) UK Collaborative Group on Monitoring the Transmission of HIV Drug Resistance : Analysis of prevalence of HIV-1 drug resistance in primary infections in the United Kingdom. *BMJ* 322 : 1087-1088, 2001.
- 6) Wegner SA, Brodine SK, Mascola JR, Tasker SA, Shaffer RA, Starkey MJ, Barile A, Martin GJ, Aronson N, Emmons WW, Stephan K, Bloor S, Vingerhoets J, Hertogs K, Larder B : Prevalence of genotypic and phenotypic resistance to anti-retroviral drugs in a cohort of therapy-naive HIV-1 infected US military personnel. *Aids* 14 : 1009-1015, 2000.
- 7) Chaix ML, Descamps D, Harzic M, Schneider V, Deveau C, Tamalet C, Pellegrin I, Izopet J, Ruffault A, Masquelier B, Meyer L, Rouzioux C, Brun-Vezinet F, Costagliola D : Stable prevalence of genotypic drug resistance mutations but increase in non-B virus among patients with primary HIV-1 infection in France. *Aids* 17 : 2635-2643, 2003.

- 8) Descamps D, Calvez V, Izopet J, Buffet-Janvresse C, Schmuck A, Colson P, Ruffault A, Maillard A, Masquelier B, Cottalorda J, Harzic M, Brun-Vezinet F, Costagliola D : Prevalence of resistance mutations in antiretroviral-naive chronically HIV-infected patients in 1998 : a French nationwide study. *Aids* 15 : 1777-1782, 2001.
- 9) Simon V, Vanderhoeven J, Hurley A, Ramratnam B, Louie M, Dawson K, Parkin N, Boden D, Markowitz M : Evolving patterns of HIV-1 resistance to antiretroviral agents in newly infected individuals. *Aids* 16 : 1511-1519, 2002.
- 10) Novak RM, Chen L, MacArthur RD, Baxter JD, Huppler Hullsiek K, Peng G, Xiang Y, Henely C, Schmetter B, Uy J, van den Berg-Wolf M, Kozal M : Prevalence of antiretroviral drug resistance mutations in chronically HIV-infected, treatment-naive patients : implications for routine resistance screening before initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 40 : 468-74. Epub 2005 Jan 10, 2005.
- 11) Hanna GJ, Balaguera HU, Freedberg KA, Werner BG, Steger Craven KA, Craven DE, D'Aquila RT : Drug-selected resistance mutations and non-B subtypes in antiretroviral-naive adults with established human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 188 : 986-991. Epub 2003 Sep 10, 2003.
- 12) Weinstock HS, Zaidi I, Heneine W, Bennett D, Garcia-Lerma JG, Douglas JM, Jr., LaLota M, Dickinson G, Schwarcz S, Torian L, Wendell D, Paul S, Goza GA, Ruiz J, Boyett B, Kaplan JE : The epidemiology of antiretroviral drug resistance among drug-naive HIV-1-infected persons in 10 US cities. *J Infect Dis* 189 : 2174-2180. Epub 2004 May 21, 2004.
- 13) Romano L, Venturi G, Ferruzzi R, Riccio ML, Corsi P, Leoncini F, Vinattieri A, Incandela L, Valensin PE, Zazzi M : Detection of genotypically drug-resistant HIV-1 variants and non-B subtypes in recently infected antiretroviral-naive adults in Italy. *Aids* 14 : 2204-2206, 2000.
- 14) Boden D, Hurley A, Zhang L, Cao Y, Guo Y, Jones E, Tsay J, Ip J, Farthing C, Limoli K, Parkin N, Markowitz M : HIV-1 drug resistance in newly infected individuals. *Jama* 282 : 1135-1141, 1999.
- 15) Routy JP, Machouf N, Edwardes MD, Brenner BG, Thomas R, Trottier B, Rouleau D, Tremblay CL, Cote P, Baril JG, Remis RS, Sekaly RP, Wainberg MA : Factors associated with a decrease in the prevalence of drug resistance in newly HIV-1 infected individuals in Montreal. *Aids* 18 : 2305-2312, 2004.
- 16) Duwe S, Brunn M, Altmann D, Hamouda O, Schmidt B, Walter H, Pauli G, Kucherer C : Frequency of genotypic and phenotypic drug-resistant HIV-1 among therapy-naive patients of the German Seroconverter Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 26 : 266-273, 2001.
- 17) Ammaranond P, Cunningham P, Oelrichs R, Suzuki K, Harris C, Leas L, Grulich A, Cooper DA, Kelleher AD : No increase in protease resistance and a decrease in reverse transcriptase resistance mutations in primary HIV-1 infection : 1992-2001. *Aids* 17 : 264-267, 2003.
- 18) Salomon H, Wainberg MA, Brenner B, Quan Y, Rouleau D, Cote P, LeBlanc R, Lefebvre E, Spira B, Tsoukas C, Sekaly RP, Conway B, Mayers D, Routy JP : Prevalence of HIV-1 resistant to antiretroviral drugs in 81 individuals newly infected by sexual contact or injecting drug use. Investigators of the Quebec Primary Infection Study. *Aids* 14 : F17-23, 2000.
- 19) Jorgensen LB, Christensen MB, Gerstoft J, Mathiesen LR, Obel N, Pedersen C, Nielsen H, Nielsen C : Prevalence of drug resistance mutations and non-B subtypes in newly diagnosed HIV-1 patients in Denmark. *Scand J Infect Dis* 35 : 800-807, 2003.
- 20) Martine-Picado J, Guitierrez C, deMendoza C, Erkcicia I, Domingo P, Camino X, Galindo MJ, Blaonco JL, Leal M, Masabeu A, Guelar A, Baldovi JF, Pedereia JD, Gatell JM, Moreno S, Clotet B, Soriano V, Ruiz J : Presented at the 14th international HIV drug resistance workshop, Quebec City, Canada, June 7-11, 2005. 2005.
- 21) Maljkovic I, Wilbe K, Solver E, Alaeus A, Leitner T : Limited transmission of drug-resistant HIV type 1 in 100 Swedish newly detected and drug-naive patients infected with subtypes A, B, C, D, G, U, and CRF01\_AE. *AIDS Res Hum Retroviruses* 19 : 989-997, 2003.
- 22) Volberding PA : The New York case : lessons being learned. *Ann Intern Med* 142 : 866-868. Epub 2005 Apr 21, 2005.
- 23) Ibe S, Hotta N, Takeo U, Tawada Y, Mamiya N, Yamanaka K, Utsumi M, Kaneda T : Prevalence of drug-resistant human immunodeficiency virus type 1 in therapy-naive patients and usefulness of genotype testing. *Microbiol Immunol* 47 : 499-505, 2003.