

原 著

国内 HIV-1 伝播クラスタの 2022 年の動向：
薬剤耐性 HIV 調査ネットワークによる SPHNCS 年報

椎野 禎一郎^{1,2)}, 湯永 博之³⁾, 今橋 真弓⁴⁾, 渡邊 大⁵⁾, 南 留美⁶⁾, 蜂谷 敦子⁴⁾, 西澤 雅子²⁾,
林田 庸総³⁾, 吉田 繁⁷⁾, 豊嶋 崇徳⁸⁾, 伊藤 俊広⁹⁾, 古賀 道子¹⁰⁾, 貞升 健志¹¹⁾, 佐野 貴子¹²⁾,
宇野 俊介¹³⁾, 谷口 俊文¹⁴⁾, 猪狩 英俊¹⁴⁾, 寒川 整¹⁵⁾, 中島 秀明¹⁵⁾, 吉野 友祐¹⁶⁾, 堀場 昌英¹⁷⁾,
茂呂 寛¹⁸⁾, 渡邊 珠代¹⁹⁾, 阪野 文哉²⁰⁾, 川畑 拓也²⁰⁾, 藤井 輝久²¹⁾, 高田 清式²²⁾, 中村 麻子²³⁾,
仲村 秀太²⁴⁾, 松下 修三²⁵⁾, 吉村 和久¹¹⁾, 杉浦 互¹⁾, 菊地 正²⁾, 薬剤耐性 HIV 調査ネットワーク

¹⁾ 国立国際医療研究センター臨床研究センター, ²⁾ 国立感染症研究所,

³⁾ 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, ⁴⁾ 名古屋医療センター,

⁵⁾ 大阪医療センター, ⁶⁾ 九州医療センター, ⁷⁾ 北海道医療大学, ⁸⁾ 北海道大学,

⁹⁾ 仙台医療センター, ¹⁰⁾ 東京大学医科学研究所, ¹¹⁾ 東京都健康安全研究センター,

¹²⁾ 神奈川県衛生研究所, ¹³⁾ 慶應義塾大学医学部感染症学, ¹⁴⁾ 千葉大学, ¹⁵⁾ 横浜市立大学,

¹⁶⁾ 帝京大学, ¹⁷⁾ 東埼玉病院, ¹⁸⁾ 新潟大学, ¹⁹⁾ 石川県立中央病院, ²⁰⁾ 大阪健康安全基盤研究所,

²¹⁾ 広島大学病院, ²²⁾ 愛媛大学病院, ²³⁾ 福岡県保健環境研究所, ²⁴⁾ 琉球大学, ²⁵⁾ 熊本大学

背景: 薬剤耐性 HIV 調査ネットワークでは、新規診断者の HIV-1 プロテアーゼ～逆転写酵素領域の塩基配列を用いて国内伝播クラスタ (dTC) を検索・同定しデータベース化する情報システム“SPHNCS”を開発した。本稿では、SPHNCS の解析結果に基づく 2022 年の本邦 HIV-1 流行動向を報告する。

方法: 2022 年に報告のあった 336 件を SPHNCS に投入し、サブタイプ B と CRF01_AE の dTC を同定した。その他のサブタイプについては過去の報告配列とともに BEAST による時間系統樹を行って dTC を特定した。

結果: 2022 年は、サブタイプ B の dTC 所属例が 65.3% であり、CRF139_02B を含む CRF02_AG 系列の dTC 所属例が前年より高い割合 (3.1%) で検出され、CRF01_AE の dTC 所属例は 4% に減少した。dTC 所属例の検出数は、B-TC2 が最大で、ついで B-TC21・B-TC3・B-TC77・B-TC33・B-TC230 の順だった。B-TC2 は九州地方で、B-TC21 は関東地方で検出数が増加していた。2022 年に検出された B-TC77 と B-TC98 の報告例は、コロナ禍以前と遺伝的に近縁だった。B-TC33 と B-TC230 は九州地方で多く報告され、共通祖先の推定存在時間が古い報告例を多く含む dTC だった。2019～2021 年にアウトブレイクした AE-TC2 は、7 件と数を減らした。その他のサブタイプでは、CRF139_02B の一系統である 02-TC2 と、北海道における CRF07_BC の増加が目立った。

考察: 2022 年の本邦の HIV 感染動向は、新たな亜型も含み、地域における dTC 所属例の増加が目される。コロナ禍が終息し始めた 2022 年のアウトブレイクや過去の感染の診断例の集積の観察は、リスク集団の行動変容や検査再開の影響かもしれない。地域ごとに異なる個別施策層への注意喚起が求められるだろう。

キーワード: 国内伝播クラスタ, 分子疫学, 感染動向, 2022 年

日本エイズ学会誌 26: 139-150, 2024

序 文

抗 HIV 療法 (Anti-Retroviral Therapy: ART) の進歩に伴い、治療が予防と患者の予後の改善を両面で促進することの優位性が示されてきた^{1,2)}。これらの科学的根拠をきっかけに、国連合同エイズ計画 (UNAIDS) は、People with HIV: PWH の 95% 以上が感染を自覚し、診断された PWH

の 95% 以上が治療を受け、治療中の PWH の 95% 以上が血中ウイルス量の抑制に成功することで流行の終息を目指すよう 90-90-90 戦略をアップデートする 95-95-95 目標を打ち出した^{3,4)}。この目標のもとで HIV 予防対策が各国で進められる中、本邦では約 1,000 人の HIV 陽性者が毎年新たに報告されており、新規報告数は 2013 年をピークとして 2022 年まで減少傾向であったが、2023 年 (速報値) に 7 年ぶりに増加した。新型コロナウイルス感染症の流行に伴う検査機会の減少等の影響で無症状感染者が十分に診断されていない可能性に留意する必要がある。2022 年の

著者連絡先: 椎野 禎一郎 (〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1 国立国際医療研究センター)

2024 年 4 月 23 日受付; 2024 年 6 月 12 日受理

エイズ動向委員会による年報によると、同年の新規報告数のうちエイズ発症を伴っていたものは28.5%であり、東京都と大阪府を除くと35.8%となり、特に地方で高い^{5,6)}。本邦におけるPWHの総数を推定したいくつかの研究では、国の基準による検査陽性者の総数は感染者の85%程度であると推定されている^{7,8)}。これらの結果は、95-95-95目標の最初の95が達成できていないことを示している。昨今の新型コロナウイルスの流行は、検査機会の減少を生み出し、目標の達成をさらに難しいものにした。PrEP等のより進んだ予防対策の選択肢が現実的になる中で、検査陽性者の早期治療・治療継続・ウイルス抑制とともに、診断されていないPWHを多く含むいわゆるkey populationへの検査・診断機会、予防・検査パッケージの提供が急務となっている。そのためには流行動向や薬剤耐性動向の詳細な把握や、薬剤耐性や副作用のリスクを最小化する至適薬の継続が不可欠である。

本邦の近年新たに報告されるPWHは男性と性交渉する男性(MSM)が大半を占め日本人男性がその大部分を占めるが、近年の分子疫学的解析の結果を用いた研究では、地域ごとに異なる特徴を持ったkey populationがいることが指摘されている⁹⁾。多様なkey populationにおける流行動向をリアルタイムに把握しハイリスク群に適切なタイミングで予防介入や検査勧奨を行うために、欧米ではHIVの薬剤耐性遺伝子検査に伴うウイルスゲノムの解析を、法に基づく疫学サーベイランスの1つに組み込んだうえで塩基配列を使って伝播ネットワークを同定し、公衆衛生学的な種々の対策に役立てている^{10~12)}。薬剤耐性HIV調査ネットワーク^{13~15)}では、2003年から全国で新規に診断された検査陽性者の臨床情報と薬剤耐性遺伝子型検査の結果を収集してデータベース化している。薬剤耐性HIV調査ネットワークでは、これらのほとんどの登録例について耐性検査の際に調べられたプロテアーゼ・逆転写酵素領域の塩基配列情報を得ており、その集積数は2003年から2022年の間に10,711本となっている。これは1984年から2022年末までにエイズ発生动向調査で報告されたPWHの累計の約30%に相当する。われわれは、これらの長期にわたって蓄積された塩基配列情報を詳細に分子系統樹解析することで、サブタイプBとCRF01_AEにおいて国内伝播クラスター(dTC)を同定し^{9,16)}、外国人MSMの増加や外国由来の流行株の国内での定着など異なる視点での報告を行った^{9,16~18)}。この基本情報を用い、新規報告例のHIV-1 pol領域の塩基配列を投入することでそのウイルスが所属するdTCを検索・集積する「HIV伝播クラスター検索プログラム“Search Program of HIV Nation-wide Cluster by Sequence (SPHNCS)”」を開発し、本邦HIV-1感染の詳細な伝播クラスター・ネットワーク解析が可能となっている。本稿で

は、SPHNCSの2022年の分析結果からみた、dTCの動向と伝播ネットワーク解析の特徴について報告する。

方 法

1. 研究対象者と材料

本邦におけるHIV-1の感染状況と薬剤耐性遺伝子の動向を調査している薬剤耐性HIV調査ネットワークは、全国の協力機関で診断されたHIV陽性者の人口学的属性、臨床指標、薬剤耐性の有無、およびHIV-1プロテアーゼ・逆転写酵素領域の塩基配列等の情報を収集している。2003年1月から2022年12月までの間に登録されたHIV-1新規報告例のうち、プロテアーゼ・逆転写酵素領域(PR-RT領域HXB2: 2,253~3,269)の塩基配列が完全に得られた合計10,711例を対象とした。検体採取の方法、ウイルス遺伝子の分離と配列解析の方法については、先行研究の論文に記述がある^{9,16,19)}。得られた遺伝子配列を後述のSPHNCSに投入し、200塩基のウィンドウを動かしながら4つ以上のサブタイプ基準配列と塩基置換率を計算することで領域ごとにサブタイプを同定する同システムの機能を用いてサブタイプ同定を行った。その結果、サブタイプBかCRF01_AEと判定された10,089配列について、SPHNCSによるdTCの同定と伝播ネットワーク解析を行った。また、それ以外のサブタイプ、CRFs, URFs (non-B/non-AE)については、2003~2022年の報告例のうち対象領域の塩基配列が完全に解析できた622配列について、新たにベイジアンMCMC法による時間系統樹を推定した。SPHNCSに実装されたサブタイプ判定プログラムでCRF02_AGかCRF07_BCと判定された192配列について時間系統樹によりdTCを決定した。なお、この判定プログラムはCRF02_AG等が対象配列の大部分を占める新たな近縁CRFを元のCRFと区別できないため、以後これらの分類群をCRF02_AG系列等と呼ぶ。

2. 国内伝播クラスターの定義と同定

われわれは、海外からの輸入例もしくはパンデミックの初期に国内で感染した報告例を起源として、その後おおむね国内で検出された報告例の間で伝播が続いていると推定されるウイルス集団をdTCと定義している。本研究で示すすべてのdTCは、サブタイプB⁹⁾とCRF01_AE¹⁷⁾ですすでに同定されたものを起点に、SPHNCSで新規報告例から解読されたウイルス遺伝子配列を追加したものである。起点となるdTCの同定法は、先行研究の論文⁹⁾において公開されている。手短かに言うと、標本配列と少なくともその3倍の数の海外からの参照配列を最尤法とベイジアンMCMC法という2つの異なる分子系統樹推定法で解析し、同時に単系統と推定されたクラスターのうち、その直近に海外配列が位置するか、その集団内平均塩基多様度がクラス

タの構成配列とそれ以外の配列との間の遺伝的距離の分布の下位 10%になる場合を dTC としている。先行研究において 2012 年の時点で同定された 312 個のサブタイプ B の dTC については、B-TC の後に同定時に所属した配列数の多い順に番号を付け、その後は SPHNCS において検出された順に番号を付与して dTC 名とした。また、CRF01_AE については 88 番目までは配列数の多い順に番号を付けその後は検出された順、CRF02_AG 系列、CRF07_BC 系列については、配列数の多い順に番号が付いている。最尤法による系統樹の推定および塩基多様度の計算は田村と根井による方法²⁰⁾を置換モデルとして MEGA X²¹⁾を、ベイジアン MCMC 法による時間系統樹の推定は GTR+G+I, Coalescent Bayesian Skyline plot and relaxed clock with an uncorrelated lognormal-distribution を置換モデルとして BEAST1.9²²⁾を用いて行った。

3. SPHNCS による dTC メンバの同定

SPHNCS は、薬剤耐性 HIV 調査ネットワークに登録されたサブタイプ B と CRF01_AE のすべての PR-RT 領域の塩基配列を dTC 所属情報とともにデータベース化している。SPHNCS に未治療新規報告例から得られた PR-RT 領域配列を入力すると、データベースの中で遺伝的距離の最も近い配列が検索され、遺伝的距離が <1.5% の場合にはその配列を持つ報告例と伝播関係が近い可能性が示唆される^{23,24)}。検索された報告例が既知の dTC に所属する場合、投入した報告例も同じ dTC に所属するとされ、既知の報告例が dTC を形成しない場合 (singleton と呼ぶ) 新たなペア dTC とされる。入力された新たなウイルス塩基配列と dTC 情報をデータベースに登録することで、dTC 情報は雪だるま式に更新される。本報告では、2021 年 12 月までにサブタイプ B か CRF01_AE に感染した 9,799 例の新規報告例のデータが登録された SPHNCS に対して、2022 年の 336 例を逐次投入し、すべての報告例に対してサブタイプを同定するとともに、サブタイプ B か CRF01_AE と判定された 290 例について dTC/singleton 情報を取得したうえで新たに SPHNCS に登録した。

4. dTC 所属例の系統樹解析と統計解析

SPHNCS あるいは時間系統樹の推定による dTC の同定の終了後に、2022 年に dTC に新規に所属した配列数を検出された地域ブロックごとに集計した。dTC の伝播ネットワークグラフは、SPHNCS に統合された統計ソフト R の SNA package²⁵⁾を用いて伝播リンク 1.5% の基準で算出した。また、そのグラフ形状の指標となる密度・次数中心性集中度・媒介中心性集中度も計算した。伝播ネットワークの形状指数から長期未治療感染者を内包すると推測できるサブタイプ B の dTC では、塩基配列と解析対象者の血液検体採取日から BEAST1.9²²⁾ ベイジアン MCMC 法で、

系統樹の主要な分岐に存在した共通祖先ウイルスの存在時期 (Time to the most recent common ancestor, tMRCA) の中央値を算出した。

5. dTC 所属配列の PR-RT 領域の伝播性薬剤耐性変異保有率

注目した dTC について、dTC 所属配列の PR-RT 領域における、サーベイランスのための伝播性薬剤耐性変異²⁶⁾の有無を dTC ごとに集計した。

6. 倫理的配慮

本研究は、国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会 (承認番号: 1645) および国立病院機構名古屋医療センター臨床研究審査委員会 (承認番号: 2010-310) の承認の上、実施された。研究実施に関する同意については、倫理審査委員会の承認に基づき研究参加者からインフォームドコンセントを受けるか、公開・オプトアウトの措置を講じた。

結 果

HIV の塩基配列が集められ本研究でサブタイプ/dTC 同定の対象となった新規報告例は、2003 年から 2022 年 12 月までの 10,711 例であり、これは同時期のエイズ発生活動向調査における新規報告数 26,725 件の 40.1% であった。過去 5 年間の対象報告例は、2018 年から 2022 年まで 492 件、554 件、467 件、465 件、355 件で推移していた。2022 年には、SPHNCS において 274 件がサブタイプ B、39 件が CRF01_AE と判定され、登録された。残りの 42 件は過去に報告された non-B/non-AE 配列とともに系統樹で解析された。サブタイプ B の dTC に所属する配列は、232 件 (65.3%) と例年同様に最も多数を占めており、サブタイプ B の singleton は 42 件 (11.8%) で前年と同程度だった。一方、CRF01_AE は、dTC 所属配列が前年より頻度を減らして (8 → 4%) おり、singleton は前年とほぼ同じ率 (6 → 7%) で検出された (図 1)。SPHNCS のサブタイプ同定法では CRF02_AG 系列となる (実際には CRF139_02B を含む) dTC 所属例は、前年より高い割合 (1.5 → 3.1%) で検出された (図 1)。それ以外のサブタイプでは、サブタイプ C が 5 件、上記以外の組換え体が 12 件検出された。

2022 年に新たに同定された dTC は、サブタイプ B が 11 個、CRF01_AE が 2 個であった。2022 年末の時点で累積のサイズが最も大きい dTC は B-TC2 であり、748 配列を内包していた。B-TC2 の配列が検出された報告例のうち 97.3% は男性、80.3% が感染経路を同性間性的接触と報告された。B-TC2 はまた、2022 年の年間登録数が最も多い dTC であり (図 2A)、その多くは九州地方の特定のサブクラスタに由来していた。年間登録数が 2 番目に多かったの

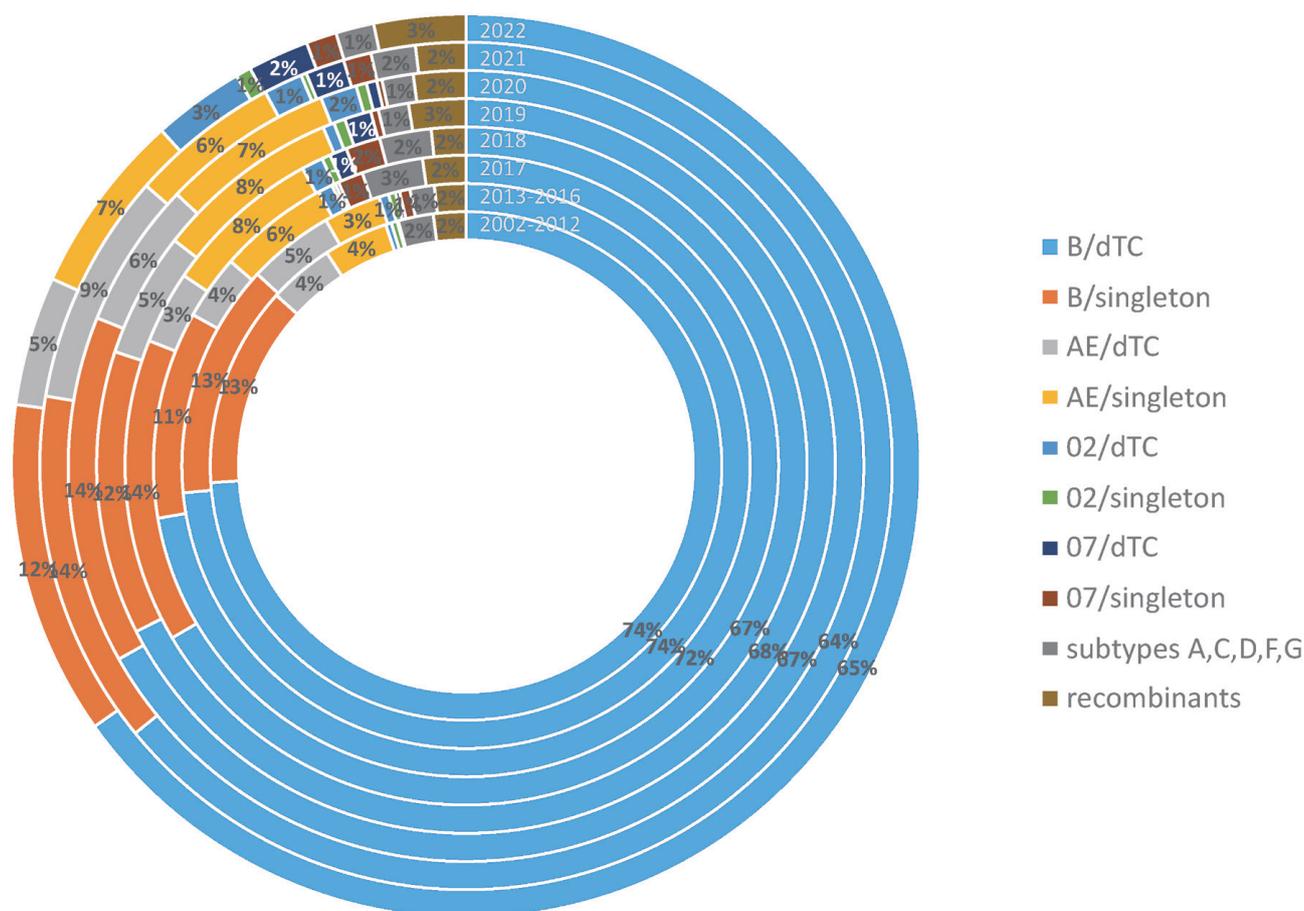


図 1 本研究で同定されたサブタイプおよび dTC の採取年ごとの動向

サブタイプ B, CRF01_AE, CRF02_AG 系列, CRF07_BC 系列の dTC に所属する報告例としないもの (singleton), および dTC の同定をしていないサブタイプ A, C, D, F, G, 組換え体の各年の全報告数に対する割合を示した。組換え体には, CRF01_AE, CRF02_AG 系列 (CRF139_02B を含む), CRF07_BC 系列以外のすべての CRF とそれ以外のものが含まれる。2003 年から 2012 年までの 10 年間と, 2013 年から 2016 年までの 4 年間は, 期間中の各分類群の割合を記した。

は B-TC21 であった。これは, 日本人男性が 99.5% を占める MSM 主体の dTC で, 関東地方 (86.6%) で主に検出されていた。次に報告数が多かった B-TC3 は, 東海地方を起源に持つサブクラスタが増加していた。年間報告数が多い dTC は, ついで B-TC77・B-TC33・B-TC230 の順に少なくなっていた。CRF01_AE では, 年間登録数 1 位は AE-TC2 だった。AE-TC2 は, 2019 年から関東地方で報告数が急増していたが, 2021 年の 20 例に対して 2022 年は 7 例と大幅に数を減らしていた (図 2B)。今回注目した subtype B と CRF01_AE の dTC (B-TC2・B-TC21・B-TC3・B-TC77・B-TC33・B-TC230・AE-TC2) について, PR-RT 領域に何らかの伝播性薬剤耐性変異を保有する割合は 1.3% (B-TC3)~6.3% (B-TC33) だった。

B-TC21 の伝播ネットワークは, 主に大小 2 つのサブクラスタに分かれていた。2022 年に報告された配列の多く

は, このうち小さいほうのサブクラスタに所属していた (図 3)。B-TC77 の時間系統樹は, 最近の報告例の配列が 3 配列を除き同じ系譜内に広がっていることを示した (図 4 A)。B-TC77 は北海道で主に流行している dTC であるが, 2022 年に検出された配列と直近の祖先を共有する過去の配列の多くは, 2022 年か 2019 年以前の報告であった (図 4 A)。また, 2022 年の報告例に急性感染はなかった。こうした現象は, 東海地方で主に流行する B-TC98 でも観察された (図 4B)。一方, B-TC33 と B-TC230 は九州地方特有の dTC だが, 時間系統樹解析によると 2022 年の報告例における直近の祖先配列が存在した時期がこれらよりさらに古いことが示された。また, 2021 年の年間報告数 4 位で, 同年に沖縄で報告数が急増したことが確認されている B-TC340 は, 2022 年には 5 例と数を減らしていた (図 2A)。

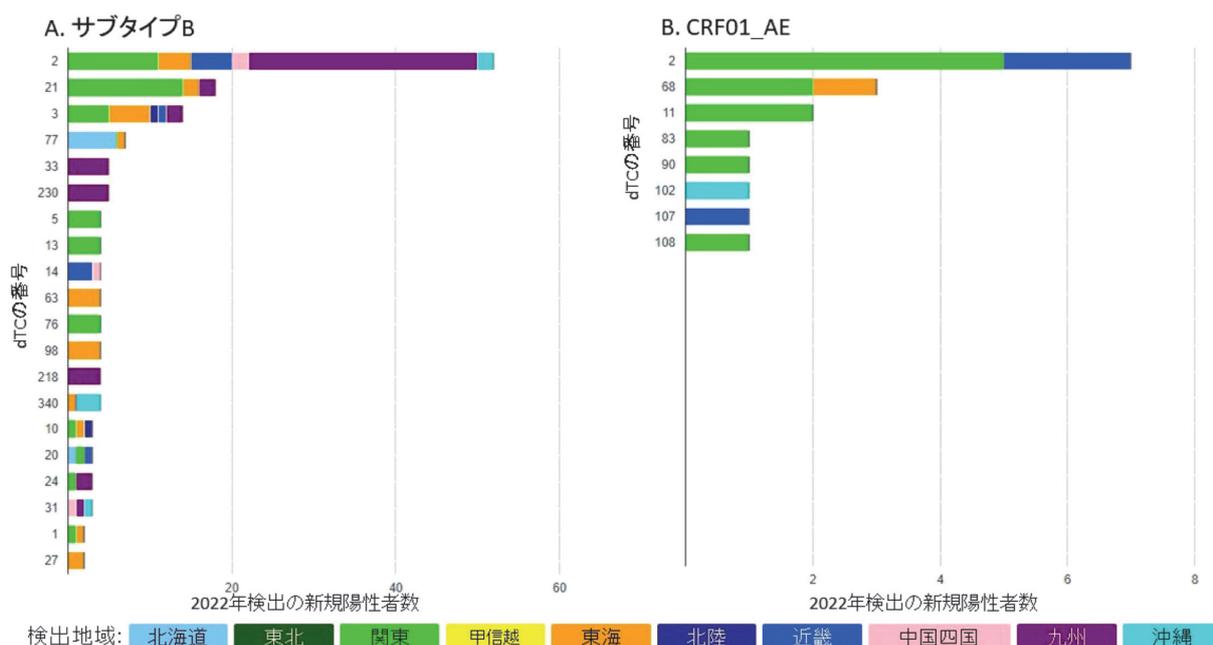


図 2 2022 年に新規に報告例が検出された dTC の検出数とその地域
 SPHNCs の年報集計機能出力した、2022 年の各ブロックおよび地域からの年間報告数を示す。dTC を検出数が多い順に並べ、検出された地方（ブロック）ごとに色付けして棒グラフで示した。SPHNCs では、甲信越・北陸および沖縄を、一般的な 7 地方区分（ブロック）と分けて数えている。地方ブロックおよび地域と色の対応を下部に示した。
 (A) サブタイプ B に属する dTC の年間検出数。(B) CRF01_AE に属する dTC の年間検出数。

2022 年に dTC 所属例が前年比で 2 倍になった CRF02_AG 系列には 5 つの dTC において合計 11 配列が同定された (表 1)。その中には、実際には林田らが新たな CRF としてロスアラモス HIV データベース²⁷⁾ に報告した CRF139_02B に所属する dTC (02-TC2) があり、そこに同定された 10 配列中の 6 配列が 2022 年に報告されていた。この dTC は、時間系統樹の結果短期間に主に関東地方の MSM の間で流行が拡大したことが示唆された。また、外国人の比率がさわめて高く、かつその出身地が多様であった (図 5)。Non-B/non-AE のなかで近年報告数が増加しているもう 1 つのサブタイプである CRF07_BC には、今回の解析で 6 つの dTC が同定された。そのうち、07-TC1 と 07-TC2 は 2022 年に報告された配列を 2 つずつ内包していた (表 1)。これらの配列が検出された PWH はすべて関東地方の MSM で、前者はミャンマーと中国、後者は中国出身者を 1 名ずつ含んでいた。これら以外に、dTC の定義には合致しないが北海道の MSM から検出された配列が多くを占める大きな単系統群が 1 つ見出された (表 1)。この単系統群の配列が検出された PWH は、台湾出身者 1 名以外はほとんどが日本人で、1 名を除き北海道から検出されていた (表 1)。また、CRF02_AG 系列と CRF07_BC においては、伝播性薬剤耐性変異を保有する dTC はなかった。

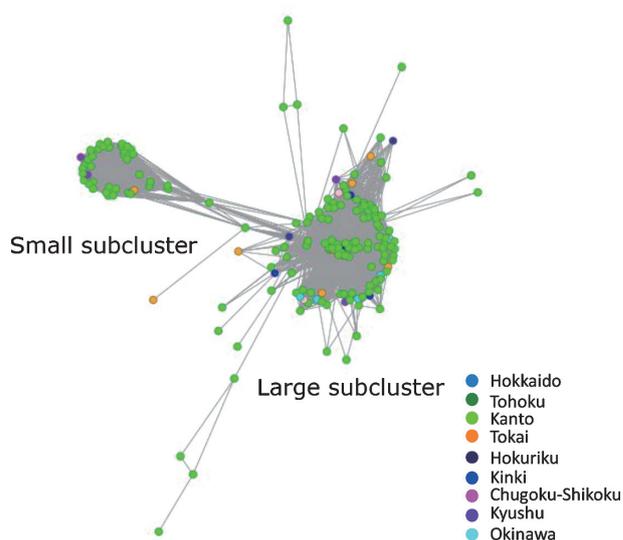


図 3 B-TC21 の伝播ネットワークと時間系統樹
 SPHNCs が出力した、2022 年末までの報告例による伝播ネットワーク。○は報告例のノードを、ノード間の線は遺伝子距離 1.5% 以内の伝播リンクを、ノードの色は地方ブロックを示した。

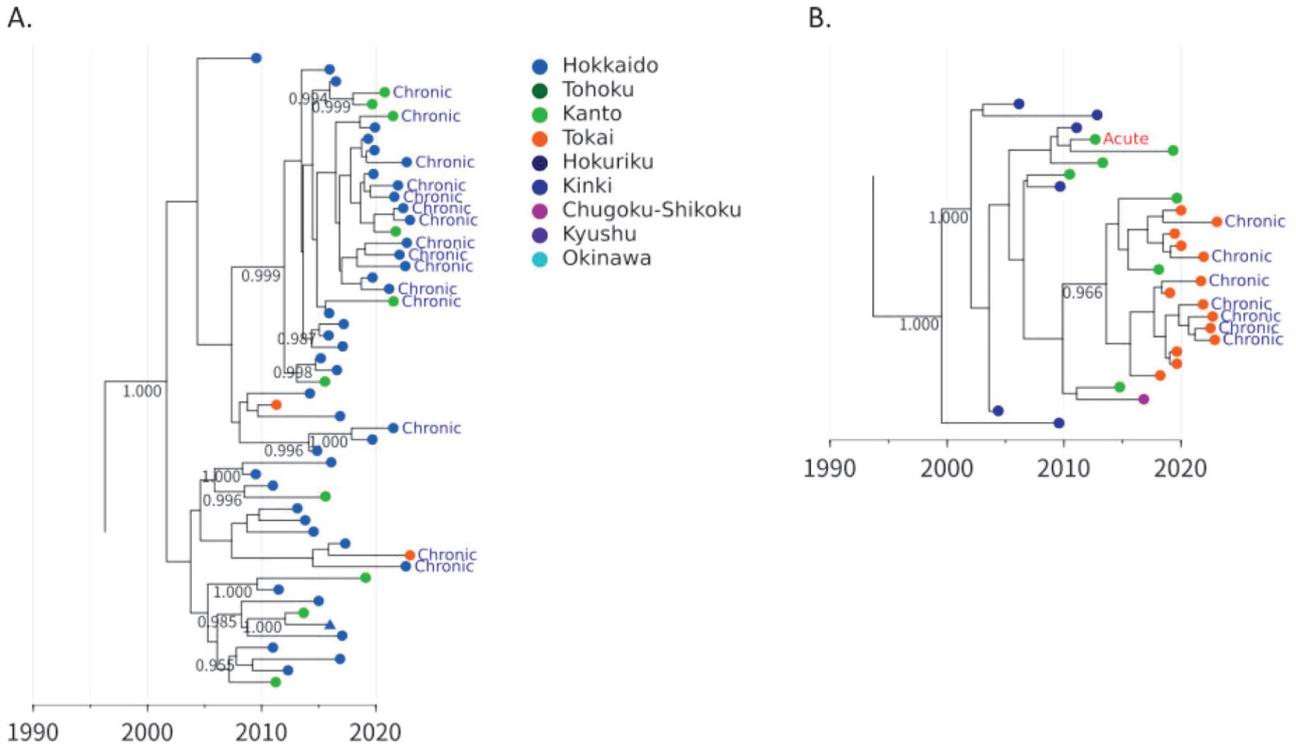


図 4 コロナ禍で検出が遅れたことが推測される 2 つの dTC の時間系統樹
 各報告例のシンボルは、●は MSM、▲は異性間性的接触(男性)である。シンボルの色で地方ブロックを示した。系統樹の横軸は検体の採取日と時間系統樹における推定進化時期を年で示した。シンボルの右側に、急性例の場合は赤で“Acute”，慢性例の場合は青で“Chronic”と付与した。Bayesian clade credibility tree の posterior probability が 0.5 より大きい場合、それをノードに示した。(A) 北海道を主要な流行地とする B-TC77。(B) 2022 年に東海地方で検出が多かった B-TC98.

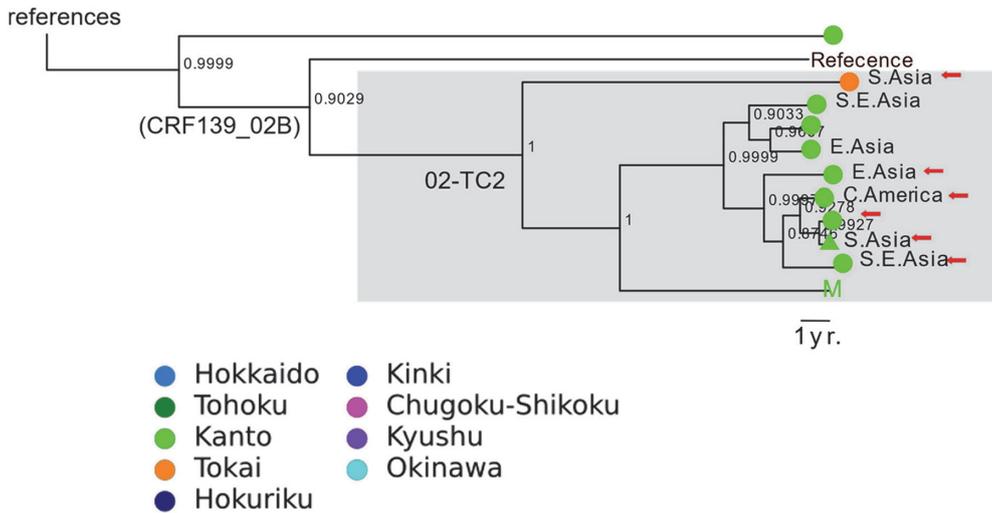


図 5 2022 年に新規の検出例が多かった CRF139_02B の dTC である 02-TC2 の時間系統樹
 各報告例のシンボルは、●は MSM、M はリスク不明の男性、Reference は HIV-DB に登録された海外で採取された塩基配列である。シンボルの色で地方ブロックを、赤色の矢印で 2022 年報告例を示した。ノード下の数字は、posterior probability、網掛けは 02-TC2 の範囲を示す。

表1 CRF02_AGとCRF07_BCのdTCの特徴

CRF	dTC	総報告数	2022年 報告数	男性の 割合	年齢 中央値	MSMの 割合	地域 ブロック	出身地
CRF02_AG	2*	11	6	1.00	34.5	0.91	関東=10, 東海=1	日本, 東アジア, 東南アジア, 南アジア, 中米
	12	9	2	0.11	38.0	0.00	関東=8, 東海=1	日本, 西アジア, アフリカ
	1	15	1	0.86	43.0	0.73	東海=10, 近畿=7, 関東=2, 九州, 北海道	日本, 南米
	6	5	1	0.50	35.0	0.33	九州	日本
	11	2	1	0.50	42.5	0.00	関東	南アジア, アフリカ
CRF07_BC	1	6	3	1.00	26.0	1.00	関東	日本, 東アジア, 東南アジア
	2	5	2	1.00	28.0	1.00	関東	日本, 東アジア
	未同定	13	3	1.00	35.5	1.00	北海道=12, 関東	日本, 東アジア

* 02-TC2 は, 実際には CRF139_02B のサブクラスタである。

考 察

2020年1月に発生した新型コロナウイルス感染症のパンデミックの影響で, 2022年の保健所や自治体が保健所以外の特設検査相談施設で実施するHIV検査の件数は2019年の約半数の73,104件であったが, 2021年(58,172件)より回復傾向にある²⁸⁾。検査数が減少した2020年以降, 多くのdTCが報告数を減じたが, B-TC77やB-TC98の時間系統樹解析は, これらの報告例における実際の感染事象がコロナ禍以前に生じている可能性を示した。こうした事例が, コロナ禍以前にも一般的に観察されていたかどうかは検証できていないが, 一部のdTCにおける検出数の上昇はコロナ禍によって検査が遅れているPWHの一部が検査体制の回復とともに検出されたためかもしれない。B-TC77は北海道で, B-TC98は東海地方で固有に流行しているが, これらの地域にはまだ検査が遅れているPWHが内包されているかもしれず, 注意が必要である。一方, 2021年以前は沖縄・関東地方でそれぞれアウトブレイクを起こしていたB-TC340, AE-TC2は, 2022年には検出数が減っていた。これらのdTCが真に抑制されたのかどうかについても, ひき続き注意すべきであろう。

2022年に登録数が多かったdTCは, 従来の傾向と同様にMSMを主要な感染リスクとしている^{9,16)}が, SPHNCSで同定されたdTCごとに主要な地域や国籍は異なってい

た。それらは, 伝播ネットワークの特徴から地域性が強いが各地域間の交流もある程度存在することがわかる。あるdTCの所属例の年間増加は, 前述の2例のような検査の遅れたPWHが何らかの理由で固まって陽性判定されたケース, 地域で進行中のアウトブレイクが検出されたケース, 過去の感染の広がりの中で検査が遅れた一定数の報告例が慢性的な二次・三次感染を繰り返しているケース等が考えられる。一般に, ヒト集団の関係性はスケールフリー・ネットワークとなることが多く, 性感染症の伝播ネットワークも集団内で平衡に達した場合にはスケールフリー性を帯びる^{29,30)}。スケールフリー・ネットワークは次数分布がべき乗則に従うため, ウイルスの宿主集団への伝播と消失が釣り合い初めているdTCでは密度と中心性集中度が低くなる一方, アウトブレイク例ではこれらが高い。この特徴から, B-TC21は関東地方におけるアウトブレイク検出例であることがわかる。また, CRF139_02BのdTCも関東地方のアウトブレイク例かもしれないが, 注意が必要である。2022年は, 例年と比較してこれら以外に明確なアウトブレイク例は少なかった。これはこの期間にHIV検査機会が減少していたことに起因する報告数の減少があり, またコロナ禍の最中で人的交流をある程度控えていた人が多かったためかもしれない。一方, B-TC2, B-TC3はすでに伝播の平衡状態に近いと言えるため, 伝播の連鎖が抑えきれていない例である。これらのdTCの

伝播クラスタを観察すると、B-TC2は九州地方を中心にいくつかの地方の若年層に伝播していた。若年層は一般に、HIV感染に対する予防意識が低い一方で性的に活発でアウトブレイクを起こしやすいことが指摘されているため³¹⁻³⁵、平衡に近づいた大きなdTCでの二次・三次感染は若年層中心に再拡大しているのかもしれない。このことから、九州地方や東海地方の若年層ではHIV-1の急速な拡大についてモニタリングを続ける必要があるだろう。B-TC33, 230, 218も同様に二次・三次感染が推測される例だが、感染は主に九州地方で限定された。これらのdTCでは、ベイズ法による時間系統樹解析で報告配列間の共通祖先の推定存在時間が古く、dTCの中に古い推定感染事象をある程度含むことが示唆されるため、検査が遅れた感染者をより多く内包しているのかもしれない。長期未受診のPWHがHIV感染の再燃に寄与する危険は、95-95-95におけるHIV予防対策の懸念点の1つであり、コロナ禍でさらに深刻化しつつある^{36,37}。わが国ではAIDS患者として報告される新規陽性者が多く、これらのdTC以外にも長期未受検感染者が多くいることは明白である。また、singleton例の背後にも長期未受検感染者が存在する可能性がある。地域において、未受検者を多く含むdTCやsingleton例の存在を知り、再燃を未然に防ぐためにそれらに関連する人々の検査を促す施策が望まれるだろう。

本研究で対象とした、薬剤耐性HIV調査ネットワークによってPR-RT領域の遺伝子配列情報が解析できた10,712例は、2022年末までの累積報告数の30%弱にあたる。この捕捉率は比較的高く、また19年間という長期にわたって全国から収集した世界的にも稀有なサーベイランスの結果だが、無作為に抽出しているわけではない。母集団を十分に反映していない標本である可能性があることは、本研究の制約である。一方、SPHNCSのルールに従って同定された伝播クラスタは、宿主個体内のウイルス多様性に影響を受けている可能性もある。感染してから診断までの間が長く、その間にウイルスの遺伝的多様性が増した結果伝播クラスタ同定の遺伝的距離の閾値(1.5%)の範囲を超えてしまった場合には、本来所属していたはずの伝播クラスタに属すると判断されない。これは、同様のルールを採用しているHIV-TRACE等でも指摘されている³⁸、簡易伝播クラスタ同定法に共通する制約である。また、SPHNCSに実装されているサブタイプ判定アルゴリズムは、dTC判定対象のサブタイプの検出感度を上げているため、その側系統にあたるサブタイプ(たとえばサブタイプBに対するDやCRF01_AEに対するA)の検出感度が低い。このため、現在のSPHNCSによる解析では、薬剤耐性HIV調査ネットワーク^{15,16}サブタイプA等の報告数が多い。さらに、SPHNCSでは、プロテアーゼ・逆転

写酵素領域の限られた塩基配列によってサブタイプと伝播クラスタを同定しているため、解析されたウイルス塩基配列がこの領域外や両端近傍部にブレイクポイントを持つ組換え体である場合に、組換え体と判定できない。このため、国内流行の兆候があるCRF139_02Bが、CRF02_AGと判定されてしまう等のいくつかの難点を抱えている。SPHNCSで同定されるサブタイプの精度が低いことと、伝播クラスタの一部が既知または未知の組換え体の一部である可能性があることには、注意が必要である。

薬剤耐性HIV調査ネットワークが収集した耐性検査のウイルス遺伝子情報をSPHNCSによってモニタリングすることで、わが国のHIVの伝播過程を把握することができる。その最終的な目標は、地域の伝播ネットワークの動向をほぼリアルタイムに観察することで、地域ごとに感染を広げていくHIVのような感染症への予防の取り組みに対して、よりよい選択肢を与えることである。SPHNCSではこれまでサブタイプBとCRF01_AEに限ってdTC同定を行ってきたが、今回個別解析を行ったCRF02_AG, CRF139_02B, CRF07_BCについても、来年からはSPHNCS単独でのdTC同定ができるようになる。これによって、アウトブレイクの懸念のあるCRF139_02Bサブクラスタ(02_TC2)や北海道のCRF07_BCの動向も、より観察しやすくなるだろう。今後も、日本エイズ学会誌を用いて定期的に本報告を行っていくとともに、SPHNCSの解析結果の利活用について取り組みを進めていきたい。

謝辞

薬剤耐性HIV調査ネットワークの趣旨に賛同して、検体の提供と情報の利用を許可していただいたHIV陽性者の皆さんに深く感謝をいたします。また、研究にご協力いただいた以下の先生方をはじめ、日本全国の協力して下さった医療機関の先生方に、この場を借りて御礼申し上げます。薬剤耐性HIV調査ネットワーク、国内流行HIV及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究にご協力いただいた先生方(敬称略): 菊池嘉, 照屋勝治, 田沼順子, 渡辺恒二, 青木孝弘, 水島大輔, 上村悠, 安藤尚克, 中本貴人, 阿部静太郎, 小泉吉輝, 塩尻大輔, 源河いくみ, 矢崎博久, 高野操, 土屋亮人, 井上恵理, 川島亮, 増田純一, 岡慎一(国立国際医療研究センター); 岩谷靖雅, 横幕能行, 松田昌和, 重見麗, 岡崎玲子, 山村喜美, 大林由美子, 平野淳, 服部純子(国立病院機構名古屋医療センター); 白阪琢磨, 上平朝子, 西田恭治, 上地隆史, 廣田和之, 松村拓朗, 矢倉裕輝(国立病院機構大阪医療センター); 高濱宗一郎, 中嶋恵美子, 小松真梨子, 蒲牟田靖司, 岩本礼奈, 寺脇健太(国立病院機構九州医療センター); 佐藤かおり, 藤澤真一, 遠藤知之(北海道大学);

加藤英明, 仲野寛人, 副島裕太郎 (横浜市立大学); 矢幅美鈴, 戸来依子 (千葉大学医学部附属病院); 山崎尚也 (広島大学病院); 小谷岳春, 田辺命 (石川県立中央病院); 饒平名聖, 山川奈津子, 健山正男, 藤田次郎 (琉球大学); 菅野芳明, 齋藤真, 池内和彦, 山本真也, 大谷天人, 安達英輔, 小田原隆, 堤武也, 四柳宏 (東京大学医科学研究所); 今村淳治, 佐々木悟 (国立病院機構仙台医療センター); 北沢貴利, 若林義賢 (帝京大学医学部); 中田浩智, 上野貴将 (熊本大学); 高橋雅彦 (新潟大学); 長谷川直樹, 藤原宏, 上糞義典, 南宮湖, 吉藤歩, 三木田馨, 加藤真吾 (慶應義塾大学); 長島真美, 河上麻美代, 伊藤仁 (東京都健康安全研究センター); 近藤真規子 (神奈川県衛生研究所); 浜みなみ, 森治代 (大阪健康安全基盤研究所); 白野倫徳, 森田諒 (大阪市立総合医療センター); 四本美保子, 木内英, 天野景裕, 萩原剛, 村松崇, 関谷綾子, 備後真登, 近澤悠志, 一木昭人, 山口知子, 上久保淑子, 宮下竜伊 (東京医科大学病院); 柳富子 (JCHO 東京山手メディカルセンター); 田頭保彰, 具芳明, 岡本耕, 栗田崇, 井手聡, 佐藤ルブナ (東京医科歯科大学); 吉澤定子, 宮崎泰斗, 前田正, 佐藤高広, 森岳雄, 中村雄介 (東邦大学); 畠山修司, 岡本耕 (東京都立大久保病院); 高折晃史, 白川康太郎 (京都大学医学部附属病院); 秋根大 (茨城県立中央病院); 鶴見寿, 石原正志 (岐阜大学医学部附属病院); 田島靖久, 矢野邦夫 (浜松医療センター); 織田錬太郎, 立石哲則, 畠山修司 (東京都立多摩総合医療センター); 畠山修司, 石岡春彦, 南建輔 (自治医科大学附属病院); 畠山修司 (自治医科大学附属さいたま医療センター); 長尾梓, 福武勝幸, 山口知子, 備後真登 (荻窪病院); 土谷良樹, 松永伸一 (東京勤労者医療会東葛病院); 岩崎博道, 平野陽子, 林咲希 (福井大学医学部附属病院); 白木克哉, 児玉秀治, 寺尾さくら (三重県立総合医療センター); 彼谷裕康 (富山県立中央病院); 漆原崇司 (国保直営総合病院君津中央病院); 花見健太郎 (産業医科大学病院); 小島潮子, Lucky Runtuwene, 大谷真智子, 清水最子, 俣野哲朗 (国立感染症研究所); 本研究は2022~2024年度日本医療研究開発機構エイズ対策実用化研究事業「国内流行 HIV 及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究」(研究分担者: 榎野禎一郎, 課題番号 23fk0410050) の一環として実施した。

文 献

- Gardner EM, McLees MP, Steiner JF, del Rio C, Burman WJ: The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection at the end of 2006, 1.1 million adults and adolescents were living with HIV infection in the United States. *Clin Infect Dis* 5:793-800, 2011. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/52/6/793/362421>
- Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, Hakim JG, Kumwenda J, Grinsztejn B, Pilotto JH, Godbole SV, Mehendale S, Chariyalertsak S, Santos BR, Mayer KH, Hoffman IF, Eshleman SH, Piwowar-Manning E, Wang L, Makhema J, Mills LA, de Bruyn G, Sanne I, Eron J, Gallant J, Havlir D, Swindells S, Ribaud H, Elharrar V, Burns D, Taha TE, Nielsen-Saines K, Celentano D, Essex M, Fleming TR: Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 6:493-505, 2011.
- 厚生労働省エイズ動向委員会: 令和3(2021)年エイズ発生動向年報. <https://api-net.jfap.or.jp/status/japan/data/2021/nenpo/r03gaiyo.pdf>. 2021
- Infectious Diseases Surveillance Center: HIV/AIDS in Japan, 2021. *Infect Agents Surveill Rep* 43:221-223, 2022.
- Infectious Diseases Surveillance Center: HIV/AIDS in Japan, 2022. *Infect Agents Surveill Rep* 44:152-153, 2023.
- 厚生労働省エイズ動向委員会: 令和4(2022)年エイズ発生動向年報. <https://api-net.jfap.or.jp/status/japan/data/2022/nenpo/r04gaiyo.pdf>. 2022
- Matsuoka S, Nagashima M, Sadamasu K, Mori H, Kawahata T, Zaitu S, Nakamura A, de Souza MS, Matano T: Estimating HIV-1 incidence in Japan from the proportion of recent infections. *Prev Med Rep* 16: 2019 (cited 2022 May 2). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2019.100994>
- Iwamoto A, Taira R, Yokomaku Y, Koibuchi T, Rahman M, Izumi Y, Tadokoro K: The HIV care cascade: Japanese perspectives. *PLoS One* 12:1-13, 2017. PMID: 28319197
- Shiino T, Hachiya A, Hattori J, Sugiura W, Yoshimura K: Nation-wide viral sequence analysis of HIV-1 subtype B epidemic in 2003-2012 revealed a contribution of men who have sex with men to the transmission cluster formation and growth in Japan. *Frontiers in reproductive health*. 2:10, 2020. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/frph.2020.531212>
- Wertheim JO, Murrell B, Mehta SR, Forgione LA, Kosakovsky Pond SL, Smith DM, Torian LV: Growth of HIV-1 molecular transmission clusters in New York City. *J Infect Dis Predict HIV Cluster Growth • JID* 2018:218, 1943. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/218/12/1943/5053881>
- Kostaki EG, Nikolopoulos GK, Pavlitina E, Williams L, Magiorkinis G, Schneider J, Skaathun B, Morgan E,

- Psichogiou M, Daikos GL, Sypsa V, Smyrnov P, Korobchuk A, Malliori M, Hatzakis A, Friedman SR, Paraskevis D: Molecular analysis of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected individuals in a network-based intervention (Transmission Reduction Intervention Project): Phylogenetics identify HIV-1-Infected individuals with social links. Available from: <http://www.hiv.lanl.gov>
- 12) Volz EM, le Vu S, Ratmann O, Tostevin A, Dunn D, Orkin C, O'Shea S, Delpech V, Brown A, Gill N, Fraser C: Molecular epidemiology of HIV-1 subtype B reveals heterogeneous transmission risk: implications for intervention and control. *J Infect Dis.* O卷 : 1522-1529, 2018. PMID: 29506269
 - 13) Gatanaga H, Ibe S, Matsuda M, Yoshida S, Asagi T, Kondo M, Sadamasu K, Tsukada H, Masakane A, Mori H, Takata N, Minami R, Tateyama M, Koike T, Itoh T, Imai M, Nagashima M, Gejyo F, Ueda M, Hamaguchi M, Kojima Y, Shirasaka T, Kimura A, Yamamoto M, Fujita J, Oka S, Sugiura W: Drug-resistant HIV-1 prevalence in patients newly diagnosed with HIV/AIDS in Japan. *Antiviral Res* 75:75-82, 2007. PMID: 17194486
 - 14) Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Yoshida S, Watanabe D, Minami R, Sadamasu K, Kondo M, Mori H, Ueda M, Tateyama M, Ueda A, Kato S, Ito T, Oie M, Takata N, Hayashida T, Nagashima M, Matsuda M, Ibe S, Ota Y, Sasaki S, Ishigatsubo Y, Tanabe Y, Koga I, Kojima Y, Yamamoto M, Fujita J, Yokomaku Y, Koike T, Shirasaka T, Oka S, Sugiura W: Trends in transmitted drug-resistant HIV-1 and demographic characteristics of newly diagnosed patients: nationwide surveillance from 2003 to 2008 in Japan. *Antiviral Res* 88:72-79, 2010. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2010.07.008> PMID: 24931164
 - 15) Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Mori H, Minami R, Uchida K, Sadamasu K, Kondo M, Sugiura W: Characteristics of transmitted drug-resistant HIV-1 in recently infected treatment-naive patients in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr* 71:367-373, 2016. PMID: 26428230
 - 16) Otani M, Shiino T, Kondo M, Hachiya A, Nishizawa M, Kikuchi T, Matano T: Phylodynamic analysis reveals changing transmission dynamics of HIV-1 CRF01_AE in Japan from heterosexuals to men who have sex with men. *Intern J Infect Dis* 108:397-405, 2021. PMID: 34082091
 - 17) Otani M, Shiino T, Kondo M, Hachiya A, Nishizawa M, Kikuchi T, Matano T: Phylodynamic analysis reveals changing transmission dynamics of HIV-1 CRF01_AE in Japan from heterosexuals to men who have sex with men. *Intern J Infect Dis* 2021. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971221004690>
 - 18) Hosaka M, Fujisaki S, Masakane A, Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Shigemi U, Okazaki R, Hachiya A, Matsuda M, Ibe S, Iwatani Y, Yokomaku Y, Sugiura W; Team the JDRH 1 SN. HIV-1 CRF01_AE and Subtype B Transmission Networks Crossover: A new AE/B recombinant identified in Japan. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 32:412-419, 2016 (cited 2019 Mar 20). Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/aid.2015.0192>
 - 19) Shiino T, Hattori J, Yokomaku Y, Iwatani Y, Sugiura W, Ajisawa A, Chiba H, Fujii T, Fujikawa Y, Fujita A, Fukutake K, Gatanaga H, Goto T, Hatakeyama S, Hongo I, Horiba M, Kondo M, Konishi M, Matsushita S, Matsuura M, Minami R, Miyazaki N, Mori H, Noda M, Otani C, Sato T, Shirahata S, Taki M, Tamashima S, Tateyama M, Tei M, Uchida K, Watanabe D, Yamamoto Y, Yano K, Yotsumoto M, Yoshida S: Phylodynamic analysis reveals CRF01-AE dissemination between Japan and neighboring Asian countries and the role of intravenous drug use in transmission. *PLoS One* 9, 2014. PMID: 25025900
 - 20) Tamura K, Nei M: Estimation of the number of nucleotide substitutions in the control region of mitochondrial DNA in humans and chimpanzees. *Mol Biol Evol* 10, 1993. Available from: <https://academic.oup.com/mbe/article/10/3/512/1016366/Estimation-of-the-number-of-nucleotide> PMID: 8336541
 - 21) Kumar S, Stecher G, Li M, Knyaz C, Tamura K: MEGA X: Molecular Evolutionary Genetics Analysis across Computing Platforms. Available from: <https://www.lazarus->
 - 22) Drummond AJ, Rambaut A: BEAST: Bayesian evolutionary analysis by sampling trees. *BMC Ecol Evol* 7:214, 2007. PMID: 17996036
 - 23) Little SJ, Pond SLK, Anderson CM, Young JA, Wertheim JO, Mehta SR, May S, Smith DM: Using HIV networks to inform real time prevention interventions. *PLoS One* 9:1-8, 2014. PMID: 24901437
 - 24) Kosakovsky Pond SL, Weaver S, Leigh Brown AJ, Wertheim JO: HIV-TRACE (TRANSMISSION Cluster Engine): a tool for large scale molecular epidemiology of HIV-1 and other rapidly evolving pathogens. Available from: www.hivtrace.org
 - 25) Butts CT: sna: Tools for Social Network Analysis. 2020.
 - 26) Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D, Kuritzkes DR, Fleury H, Kiuchi M, Heneine W, Kantor R, Jordan MR, Schapiro

- JM, Vandamme AM, Sandstrom P, Boucher CAB, van de Vijver D, Rhee SY, Liu TF, Pillay D, Shafer RW: Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update. *PLoS One Publ Lib Sci* 4, 2009. PMID: 19266092
- 27) Apetrei C, Hahn B, Rambaut A, Wolinsky S, Brister JR, Keele B, Faser C: HIV Sequence Compendium 2021. LA-UR-23-22840. NM: Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory, 2021.
- 28) 厚生労働省エイズ動向委員会：令和2（2020）年エイズ発生動向年報。 <https://api-net.jfap.or.jp/status/japan/data/2020/nenpo/r02gaiyo.pdf>. 2020
- 29) Jones JH, Handcock MS: Social networks: Sexual contacts and epidemic thresholds. *Nature* 423:605-606, 2003 (cited 2022 May 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12789329/> PMID: 12789329
- 30) Reed WJ: A stochastic model for the spread of a sexually transmitted disease which results in a scale-free network. *Math Biosci* 201(1-2):3-14, 2006. PMID: 16466750
- 31) Bumgarner KF, Pharr J, Buttner M, Ezeanolue E: Interventions that increase the intention to seek voluntary HIV testing in young people: a review. *AIDS Care* 29:365-371, 2017 (cited 2022 May 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27871185/> PMID: 27871185
- 32) Peralta L, Deeds BG, Hipszer S, Ghalib K: Barriers and facilitators to adolescent HIV testing. *AIDS Patient Care STDS* 21:400-408, 2007 (cited 2022 May 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17594249/> PMID: 17594249
- 33) Champion JD, Harlin B, Collins JL: Sexual risk behavior and STI health literacy among ethnic minority adolescent women. *Appl Nurs Res* 26:204, 2013 (cited 2022 May 2). Available from: [/pmc/articles/PMC4430192/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23867137/) PMID: 23867137
- 34) Hyden C, Allegrante JP, Cohall AT: HIV testing sites' communication about adolescent confidentiality: potential barriers and facilitators to testing. *Health Promot Pract* 15:173-180, 2014 (cited 2022 May 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23966274/> PMID: 23966274
- 35) Schnall R, Rojas M, Travers J: Understanding HIV testing behaviors of minority adolescents: a health behavior model analysis. *J Assoc Nurses AIDS Care* 26:246, 2015 (cited 2022 May 2). Available from: [/pmc/articles/PMC4336838/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25283353/) PMID: 25283353
- 36) Brugnaro P, Morelli E, Cattelan F, Petrucci A, Colombo F, Caputo S, Laurino L, Panese S: The serious threat of late presenters HIV-infected patients in the context of the COVID-19 pandemic. *Le Infezioni Med*, n. 1:119-123, 2022.
- 37) Battagay M, Fluckiger U, Hirschel B, Furrer H: Late presentation of HIV-infected individuals. 1359.
- 38) Fujimoto K, Bahl J, Wertheim JO, Del Vecchio N, Hicks JT, Damodaran L, Hallmark CJ, Lavingia R, Mora R, Carr M, Yang B, Schneider JA, Hwang LY, McNeese M: Methodological synthesis of Bayesian phylodynamics, HIV-TRACE, and GEE: HIV-1 transmission epidemiology in a racially/ethnically diverse Southern U.S. context. *Scie Rep* 123AD;11:3325. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82673-8>

Trends in HIV-1 Transmission Clusters in 2022: Annual Report of SPHNCS by the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network

Teiichiro SHIINO^{1,2)}, Hiroyuki GATANAGA³⁾, Mayumi IMAHASHI⁴⁾, Dai WATANABE⁵⁾, Rumi MINAMI⁶⁾, Atsuko HACHIYA⁴⁾, Masako NISHIZAWA²⁾, Tsunefusa HAYASHIDA³⁾, Shigeru YOSHIDA⁷⁾, Takanori TESHIMA⁸⁾, Toshihiro ITO⁹⁾, Michiko KOGA¹⁰⁾, Kenji SADAMASU¹¹⁾, Takako SANO¹²⁾, Shunsuke UNO¹³⁾, Toshibumi TANIGUCHI¹⁴⁾, Hidetoshi IGARI¹⁴⁾, Sei SAMUKAWA¹⁵⁾, Hideaki NAKAJIMA¹⁵⁾, Yusuke YOSHINO¹⁶⁾, Masahide HORIBA¹⁷⁾, Hiroshi MORO¹⁸⁾, Tamayo WATANABE¹⁹⁾, Fumiya BANNO²⁰⁾, Takuya KAWAHATA²⁰⁾, Teruhisa FUJII²¹⁾, Kiyonori TAKADA²²⁾, Asako NAKAMURA²³⁾, Hideta NAKAMURA²⁴⁾, Shuzo MATSUSHITA²⁵⁾, Kazuhisa YOSHIMURA¹¹⁾, Wataru SUGIURA¹⁾, Tadashi KIKUCHI³⁾, and
Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network

- ¹⁾ Center for Clinical Sciences, National Center for Global Health and Medicine, ²⁾ National Institute of Infectious Diseases, ³⁾ AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine, ⁴⁾ NHO Nagoya Medical Center, ⁵⁾ NHO Osaka National Hospital, ⁶⁾ NHO Kyushu Medical Center, ⁷⁾ Health Sciences University of Hokkaido, ⁸⁾ Hokkaido University Hospital, ⁹⁾ National Hospital Organization Sendai Medical Center, ¹⁰⁾ Institute of Medical Science, the University of Tokyo, ¹¹⁾ Tokyo Metropolitan Institute of Public Health, ¹²⁾ Kanagawa Prefectural Institute of Public Health, ¹³⁾ Department of Infectious Diseases, Keio University School of Medicine, ¹⁴⁾ Chiba University Hospital, ¹⁵⁾ Yokohama City University School of Medicine, ¹⁶⁾ Teikyo University School of Medicine, ¹⁷⁾ NHO Higashisaitama National Hospital, ¹⁸⁾ Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, ¹⁹⁾ Ishikawa Prefectural Central Hospital, ²⁰⁾ Osaka Institute of Public Health, ²¹⁾ Hiroshima University Hospital, ²²⁾ Ehime University Hospital, ²³⁾ Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences, ²⁴⁾ University of the Ryukyus, ²⁵⁾ Kumamoto University

Background : Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network has developed a search program of HIV nationwide cluster by sequence (SPHNCS), which identifies the domestic transmission cluster (dTC) of HIV-1 using protease reverse-transcriptase (PR-RT) nucleotide sequences. Here we present HIV-1 trends in Japan in 2022 based on the analysis of SPHNCS.

Methods : We registered PR-RT sequences of 336 newly diagnosed HIV-1 cases reported in 2022 to SPHNCS, and identified the associated dTC for subtype B and CRF01_AE. For other subtypes, we identified dTCs through a chronological phylogeny along with all previously reported sequences.

Results : In 2022, cases belonging to subtype B dTCs accounted for 65.3%, those belonging to CRF02_AG and CRF139_02B dTCs were a higher proportion (3.1%) than in 2021, and CRF01_AE dTCs decreased to 4%. Most cases belonging to dTC were detected in B-TC2, followed by B-TC21, B-TC3, B-TC77, B-TC33 and B-TC230. New cases in B-TC77 and B-TC98 were genetically related to the cases reported before COVID-19 pandemic. B-TC33 and B-TC230, which were common in Kyushu, contained many older cases at the time of infection. AE-TC2, which was outbreak in 2019-21, decreased in number to 7 cases. Among other subtypes, CRF139_02B, and CRF07_BC in Hokkaido were notable.

Discussion : The trend of HIV-1 epidemics in Japan in 2022 is remarkable for local outbreaks of some dTCs and other CRFs. The accumulation of the late diagnosed cases may be due to changes in the testing behavior of the at-risk population after the pandemic. Alerts to the key populations will need to be different for each region.

Key words : domestic transmission cluster, molecular epidemiology, infection trends, 2022