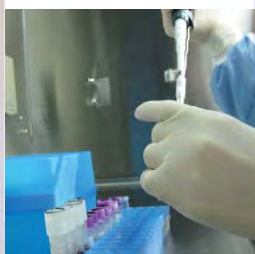
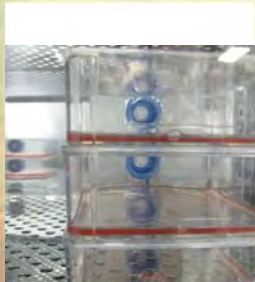
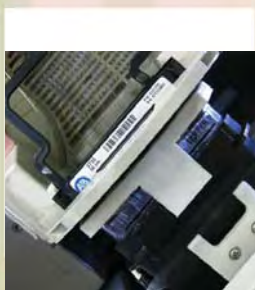


HIV薬剤耐性検査 ガイドライン VER.5

平成22年度 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
HIV感染症の医療体制の整備に関する研究

研究分担者：杉浦 亙 国立病院機構名古屋医療センター
臨床研究センター

研究代表者：山本 政弘 国立病院機構九州医療センター
臨床研究センター



はじめに・・・1

薬剤耐性遺伝子(ジェノタイプ)検査推奨事例・・・2

解説・・・4

1. 新規診断時(急性感染症例および慢性経過症例を含む)
 2. 治療開始時
 3. 治療開始後十分な治療効果が認められない時
 4. 治療中薬剤耐性の出現が疑われた時
 5. ウイルス学的失敗以外の理由で薬剤を変更する時
 6. 治療の中断と再開時
 7. HIV感染妊婦において予防投与を行う時
- 補足:1 針刺し事故など感染者血液に曝露した場合の予防的措置
補足:2 血中HIV RNAコピー数が 10^2 のレベルで維持して検出される場合

付録・・・11

- 薬剤耐性遺伝子検査の流れ
- 薬剤耐性変異のリストとその読み方
- DHHSガイドラインのpreferred、alternativeあるいはacceptable regimenで記載される薬剤の耐性変異について
- 薬剤耐性遺伝子検査の評価方法
- Stanford大学Medical Centerの研究チームが公開しているHIV薬剤耐性データベースの利用方法
- 耐性症例に対する新薬の使用状況について
- 我が国における耐性症例の予後

参考文献・・・26

HIV薬剤耐性検査に関する問い合わせ先・・・32



はじめに

HIV/AIDSの治療を進める際に治療薬剤を選択する指標として薬剤耐性遺伝子検査が有効であることは多くの研究により実証されている。従来薬剤耐性遺伝子検査は全国各地のウイルス研究所等で実施されてきたが、平成18年4月の薬剤耐性遺伝子検査の保険収載^{*}に伴い民間検査会社等に委ねられる事になった。

本ガイドラインではHIV/AIDSの診療現場においてどのような時に薬剤耐性遺伝子検査の実施が推奨されるのかについて記す。

2011年3月

平成22年度 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
HIV感染症の医療体制の整備に関する研究

研究分担者：杉浦 亙（国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター）








研究代表者：山本政弘（国立病院機構九州医療センター臨床研究センター）

*** 保険上の規定**

HIV－薬剤耐性遺伝子（ジェノタイプ）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ヶ月に1回を限度として算定できる。保険点数6000点。

薬剤耐性遺伝子（ジェノタイプ）検査推奨事例

以下の項目の事例では薬剤耐性遺伝子検査の実施が望ましい。

-  **1** HIV感染の新規診断時（急性感染症例および慢性経過症例を含む）
-  **2** 治療開始時
-  **3** 治療開始後十分な治療効果が認められない時
-  **4** 治療中薬剤耐性の出現が疑われた時
-  **5** ウイルス学的失敗以外の理由で薬剤を変更する時
-  **6** 治療の中断と再開時
-  **7** HIV感染妊婦において予防投与を行う時

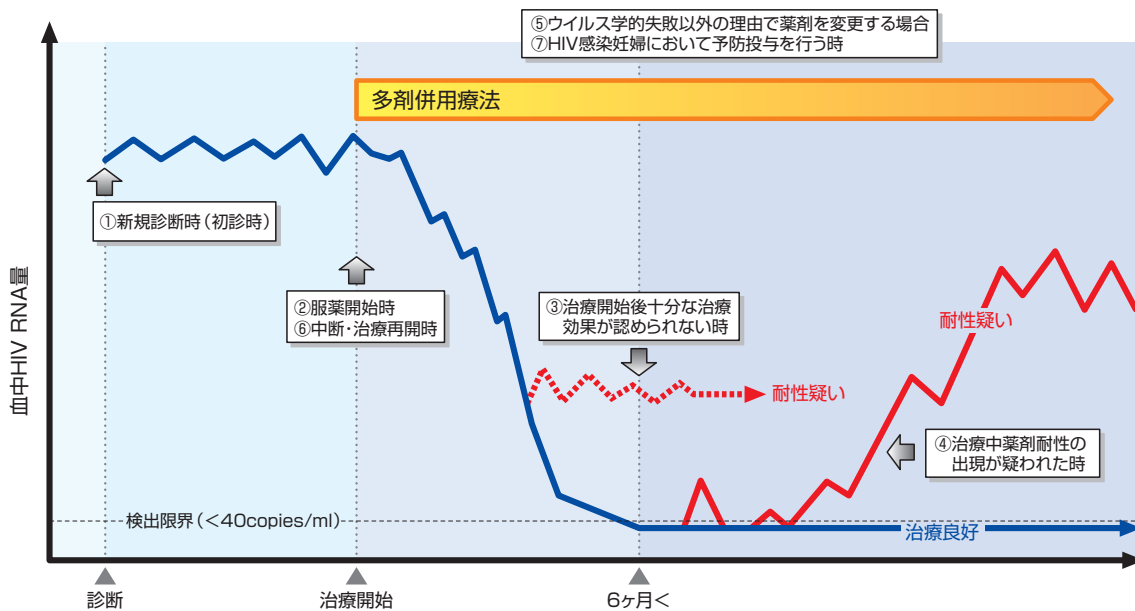


図1 HIV感染症の経過と薬剤耐性遺伝子検査を行うタイミング

この図は典型的なHIV感染症例の経過と薬剤耐性遺伝子検査の実施ポイントを示したものである。

青実線： 治療が成功した時のVLの変動

赤点線： 治療開始後6ヶ月を経ても十分な治療効果が認められず、薬剤耐性が疑われる場合のVLの変動

赤実線： 一旦治療が成功しVLが検出限界以下に抑え込まれたが、その後再びVLが増加を始め、薬剤耐性の出現が疑われた場合のVLの変動



解説

HIV薬剤耐性遺伝子検査は治療を適切に進める指標として必要な検査である。薬剤耐性遺伝子検査の治療における有用性については今まで多くのコホート研究が行われてきたが、その多くが薬剤耐性遺伝子検査の実施が良い治療成績に繋がったと報告している（表1）^(8, 15, 16, 18, 20, 27, 54, 78)。我が国では多剤併用療法（Antiretroviral therapy: ART）の導入と同じ頃から国立感染症研究所エイズ研究センターや各地の衛生研究所等において実施されてきたが、平成18年4月に保険収載されたのに伴い薬剤耐性遺伝子検査は検査を必要とする感染者に広く供給されることになった。しかしその一方で、従来は研究として無料で実施されてきたこの検査は、保険収載されたことにより1回あたり60000円、3割負担で18000円の個人負担が発生し、特に医療費の助成を受けていない患者では医療費の自己負担が大きくなることになる^(註1)。また、必要以上の検査の実施は医療費の無駄遣いを招くことから慎まなければならない。本ガイドラインは検査の適切な使用を目的に作成したが、以下、前頁で示した推奨される事例について解説をしていく。

表1 薬剤耐性検査の実施は良い治療効果を得る上で有効である

報告されているコホート研究

研究名	検査	N	追跡期間	結論	Ref
VIRADAPT	Geno	108	3mo, 6mo	GenoのほうがSOCより良好	16, 27
GART	Geno	153	8 weeks	GenoのほうがSOCより良好	8
ARGENTA	Geno	174	6 mo, 12mo	GenoのほうがSOCより良好	15, 20
HAVANA	Geno	274	24 weeks	Geno+専門家の意見のほうがSOCより良好	78
VIRA3000	Pheno	271	16weeks	PhenoのほうがSOCより良好	18
Narval Trial	Pheno	541	24 weeks	Genoの方がSOCより良好、PhenoとGenoは変わらず	54

Geno： HIV薬剤耐性遺伝子検査を指標にした治療

Pheno： 感受性検査を指標にした治療

SOC： 通常の治療

註1： 医療費などの問題で薬剤耐性遺伝子検査の実施が困難な場合は本ガイドライン巻末に記載されている検査実施施設などに相談することを薦める。

1 新規診断時（急性感染症例および慢性経過症例を含む）

多剤併用療法が標準的な治療法として定着して15年余りとなるが、治療薬剤に対して耐性を獲得したウイルス（薬剤耐性ウイルス）が出現し、適切な治療の障害として問題となっている。近年、未だ治療を始めていない新規に感染あるいは感染が診断された者の中にも薬剤耐性を獲得した症例が確認されており、治療感染者集団からの薬剤耐性ウイルスの感染拡大が危惧されている。新規診断症例における薬剤耐性HIV-1の出現頻度の疫学的調査研究は欧米各国



で行われており、その頻度は地域や集団により数%~24.1%と広い分布を示す（図2）^(1, 2, 5, 6, 9, 10, 13, 14, 25, 28, 30, 33, 35, 36, 38, 42, 44, 49, 58, 59, 63, 67, 68, 71, 72, 79, 80, 81, 82, 87, 88, 90)。我が国においても2003年より新規未治療症例における薬剤耐性症例の全国調査が行われており、年ごとに増減はあるものの基本的に増加傾向を示している（図3）^(33, 35, 36)。

治療前における薬剤耐性の有無は初回治療の選択に極めて重要な情報であるが^(45, 64, 70)、薬剤耐性を獲得したウイルスは往々にして薬に対して感受性を保持したウイルスよりも増殖能力などが劣ることなどから、未治療の環境下では野生型に隠れて通常の遺伝子検査法では確認されない場合がある。この事実は高感度検出法を用いた研究により確認されている^(7, 37, 53)。従ってHIV感染診断確定後は直ちに抗HIV療法を開始しない場合でも、将来の適切な抗HIV療法選択の指標の一つとして薬剤耐性遺伝子検査を行うことが医学的に望ましい。事実Little等は診断時に薬剤耐性変異の有無を確認することが、治療開始後の治療の成否に影響を及ぼすと報告している⁽⁴⁷⁾。

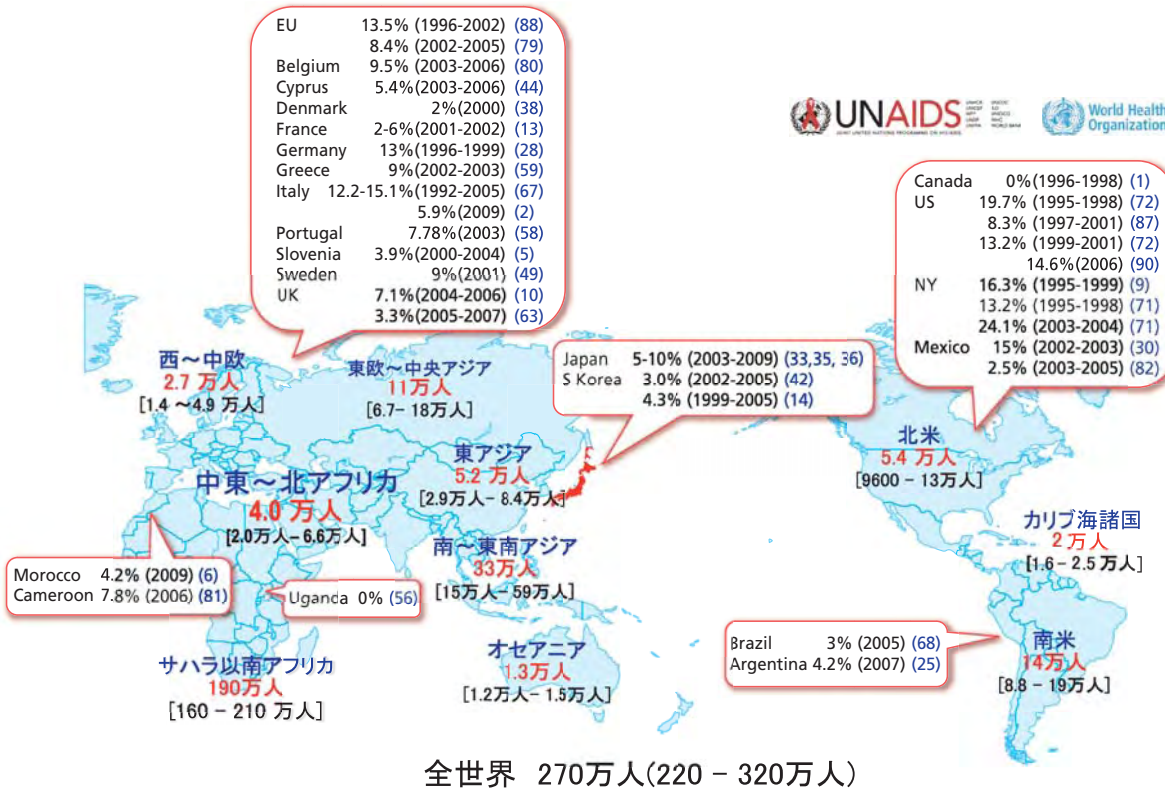


図2 2007年 新たにHIV/AIDSが判明した症例数および報告されている薬剤耐性HIV検出頻度
 () 内は参考文献番号

ただし、当該患者にとって診断確定時の薬剤耐性遺伝子検査に緊急性があるとは言えないことから薬剤耐性遺伝子検査を実施の際は費用やその意義について患者に十分な説明を行い、了承を得ることは必須である。早期に医療費助成制度を利用することを考える場合には、その後に薬剤耐性遺伝子検査を行う選択肢もある。あるいは巻末に示した薬剤耐性遺伝子検査の実施設に相談をすることも検討されたい。

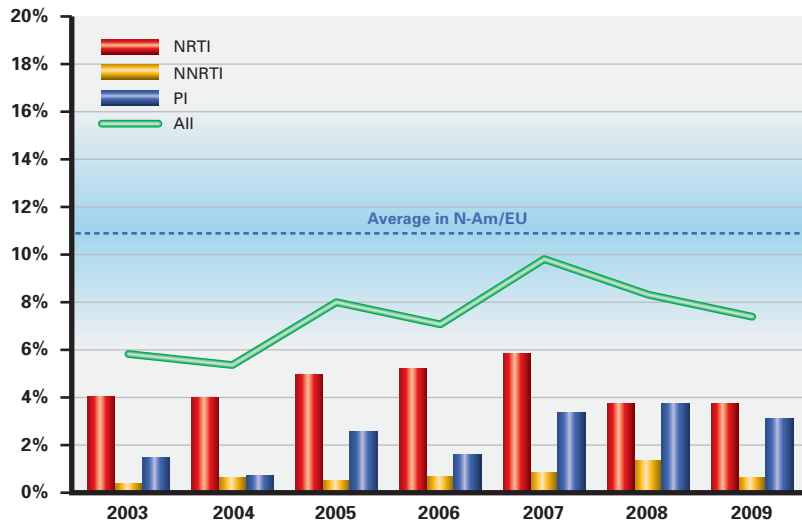


図3 新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性変異の検出頻度（2003-2009）

2 治療開始時

治療開始時に薬剤耐性遺伝子検査を実施する事は急性、慢性感染を問わず治療薬剤投与前の基本的な臨床情報として必要であり、またこの時点での薬剤耐性獲得の有無の確認は適切な抗HIV薬剤を選択するために有効である^(45, 64, 70)。但し、薬剤耐性遺伝子検査の結果を待つために治療の開始を遅らせることは避けるべきである。



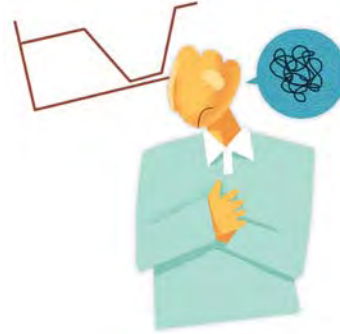
3 治療開始後十分な治療効果が認められない時

治療開始後、6ヶ月を経過しても2回以上の測定において血中HIV RNAコピー数が200以上を示す場合、あるいは治療中にコピー数が200未満に到達していない場合、薬剤耐性ウイルスの存在が疑われる。薬剤耐性遺伝子検査を行い至適な薬剤を選択するための指標にすることが推奨される。



4 治療中薬剤耐性(HIV)の出現が疑われた時

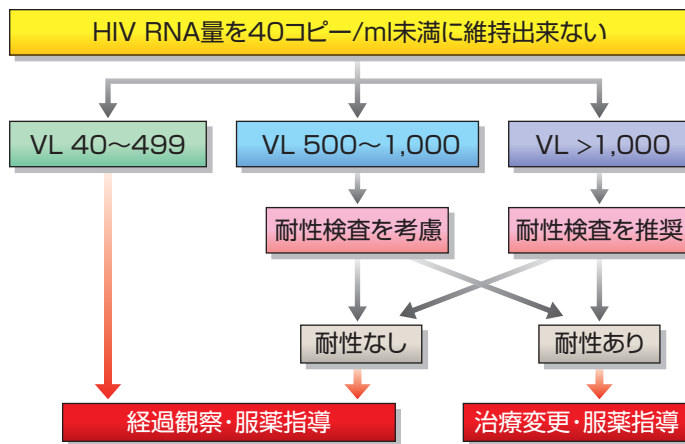
治療中に以下の事態を観察した場合には、薬剤耐性遺伝子検査を行い、薬剤耐性変異の有無とそのパターンを判定し、効果の高い薬剤を選択するための参考とすることが推奨される。



1. 血中HIV RNAコピー数が検出限界以下 (<40コピー/ml) に到達していたが、治療中に増加して200コピー/ml以上となった場合。尚、血中HIV RNAコピー数が200~1000コピーの場合は薬剤耐性検査の成功率が1000コピー以上の場合に比して低くなるが、その場合でも耐性検査を試みて耐性の有無を確認することが推奨される(図4)(註2)。
2. 安定していた血中HIV RNAコピー数が1 log以上増加した場合：

この場合は、薬剤の継続的な投与による薬剤耐性の獲得および関連する変異の集積のみならず、アドヒアランスが低下した事態も考えられることから、服薬状況について患者の状況を確認することが必要である。アドヒアランスに問題が認められた場合の対応についてはアドヒアランスのガイドラインを参照のこと。また稀な事例として薬剤耐性ウイルスによる重感染も考えられる。

血中HIV RNAコピー数のモニタリングでは、時に一過性の上昇を経験することがある(blip)。上昇が一過性である場合、その次の採血機会に薬剤耐性遺伝子検査が提出されたとしてもHIV遺伝子の検出ができないことがある。従って、血中HIV RNA量の上昇を見た場合には、どの時点で薬剤耐性遺伝子検査を行うか、慎重な判断が要求される。専門家の意見を聞くことも考慮すべきである。



VL:血中HIV RNA量

図4 血中HIV RNA量が検出感度以上の時の対応の目安

註2：薬剤耐性遺伝子検査はPCRによるプロテアーゼ、逆転写酵素およびインテグラーゼ遺伝子増幅産物の配列解析を基本とする検査法である(図5)。このため目的とする遺伝子産物の増幅に成功しないと解析を行うことはできない。DHHSのガイドラインおよび本ガイドラインで検査実施の閾値としている記載している1000コピー/mlは現在用いられているHIV RNA定量検査の実状と薬剤耐性遺伝子検査を行う際の実用感度の目安を示すものである。<1000 コピー/mlの場合でも遺伝子配列解析は可能であるが、その場合は成功率が低くなる。また超遠心操作等の濃縮により、遺伝子配列解析が可能になることもある。反対に>1000 コピー/mlの場合でも遺伝子産物の増幅ができず、解析できないこともある。これはHIV本来の特性である遺伝的多様性等による。いずれの場合も巻末に示した薬剤耐性遺伝子検査を実施可能な施設に相談をすることも検討されたい。

5

ウイルス学的失敗以外の理由で薬剤を変更する時

2007年から2008年にかけて認可されたダルナビル（商品名プリジスタ）⁽⁴³⁾、ラルテグラビル（商品名アイセントレス）⁽⁵¹⁾、マラビロク（商品名シーエルセントリ）⁽²⁶⁾、そしてエトラビルン（商品名インテレンス）⁽³⁴⁾いずれの薬剤も既存の治療薬剤との交叉耐性が無い事から既存の薬剤に対して耐性を獲得した症例の治療に期待される薬剤である。

これらの新規抗HIV薬を、サルベージ療法を目的として処方する際には、併用薬選択などの観点からも事前に薬剤耐性遺伝子検査を実施することを強く推奨するが（前述「(4) 治療中薬剤耐性の出現が疑われたとき」に相当）、副作用等別の理由で変更する場合も、万が一ウイルス学的失敗に陥った際に新規薬剤の耐性変異情報が次の治療薬を選択する貴重な指標になることから、薬剤耐性遺伝子検査を実施することが望ましい。この様な事例では血中HIV RNAコピー数が低いために検査が困難なことも想定されるので巻末の研究施設あるいは検査会社に相談することが望ましい^(註2)。

1. 2回目以降の治療変更

初回治療で獲得された薬剤耐性変異の有無の確認（強く推奨）

2. 初回治療（推奨）



6

治療の中断と再開時

何らかの理由により治療が中断された場合は、（血中HIV RNA量 >500 コピー/ml と考えられるので）、将来の治療再開の際の治療薬選択の指標として薬剤耐性遺伝子検査を行うことが推奨される。中断期間が長ければ野生型に隠れて通常の遺伝子検査では耐性変異の有無が確認されないことがあるため、できれば中断から早い時期の検査を推奨するが、中断から長い期間が経過した場合や、中断時期が明確でない場合も耐性検査を行うことが望ましい。治療再開時も薬剤耐性遺伝子検査を実施することが推奨される。しかし、現在の保険上の規定では薬剤耐性遺伝子検査の頻度は3ヶ月に一度までとなっていることに留意する。なお再開時の薬剤選択の際には、薬剤耐性遺伝子検査の結果だけでなく、治療中断に至った理由も重要な情報となる。



7 HIV感染妊婦において予防投与を行う時

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には薬剤耐性遺伝子検査を実施し、治療歴と併せて至適薬剤選択の指標にすることが推奨される。また予防投与歴のある母親の治療を開始する際には予防投与で使用した薬剤歴および薬剤耐性遺伝子検査を実施し、その結果を参考にして治療薬剤を選択することが推奨される。

児への感染が確認された際は薬剤耐性遺伝子検査を実施し、母親の治療歴と併せて至適な薬剤選択の指標にすることが推奨される。



補足1：針刺し事故など感染者血液に曝露した場合の予防的措置

針刺し事故などHIV感染血液への曝露が発生した場合は、針刺し事故に対するガイドラインに準ずる対応を基本とする。但し、薬剤耐性症例の血液に曝露した場合は、事故の状況に応じて、個別に対応していく。この事例は検査の主目的が薬剤耐性遺伝子検査被験者の診断・治療ではないことから補足とした。薬剤耐性遺伝子検査に基づく被曝後薬剤予防投与と薬剤の選択が感染予防にどれほど有効であるかは、現時点では報告事例がほとんどないことから明確ではない。今後の事例の収集が肝心である。

補足2：血中HIV RNAコピー数が 10^2 のレベルで持続して検出される場合

十分な服薬が達成できているのにも関わらず、数百コピーで血中HIV RNAコピー数が持続的に検出されるが、薬剤耐性遺伝子検査で耐性変異が確認されない症例に遭遇する事が稀にあるが、その場合は通常の薬剤耐性遺伝子検査法以外の方法で精査をする必要があることから、専門研究機関に相談することを推奨する。





付録

薬剤耐性遺伝子検査の流れ ●

HIV薬剤耐性遺伝子検査は体内で増殖しているHIVの遺伝子解析を行い、検出したアミノ酸変異のパターンをデータベースや評価アルゴリズムと照合して薬剤耐性の度合いを間接的に評価する方法である。

測定手順はまず検体からのウイルス核酸（RNA）の抽出を行う。抽出には200～500μLの血漿（血清も可）が必要である。次に精製したHIV RNAからRT-PCR法により標的遺伝子の増幅を行い、ダイレクトシーケンスで塩基配列を決定するのが一般的である。尚HIV RNA定量検査（TaqMan PCR法;ロシュ）は血漿のみ受付としているため、同時に依頼する際には採血方法・量を各検査施設に問い合わせしておく必要がある。

現在検査対象となっているのはpol領域のプロテアーゼ（PR）、逆転写酵素（RT）前半部およびインテグラーゼ（IN）である。検出感度については、血中HIV RNA定量値が1000コピー/ml以上であればサブタイプに関係なく検査可能である。しかしPCR法の特徴として、遺伝子増幅用プライマーのミスマッチのため定量値が1000コピー/mlより高い場合でも遺伝子増幅が出来ない場合がある。また現在のところIN領域はPR/RT領域に比べて知見が少なく、測定技術が成熟していない。

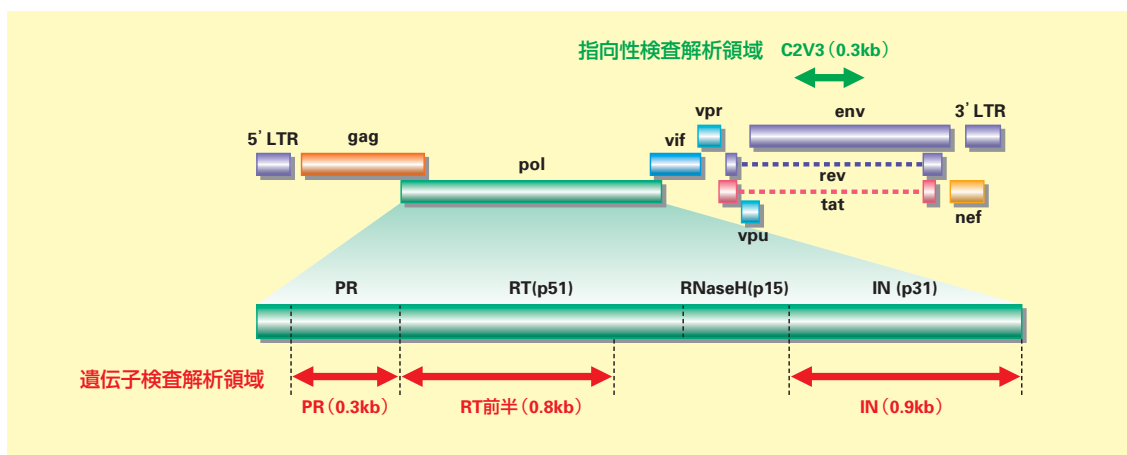


図5 HIV-1遺伝子と薬剤耐性遺伝子検査と指向性検査の解析領域

薬剤耐性変異のリストとその読み方

各薬剤とそれに対する薬剤耐性変異の一覧を示す。この表では薬剤によって誘導される耐性変異と薬剤に対して耐性を示す変異の区別はされていない。またこの表では耐性レベルの評価は考慮されていない。耐性レベルの評価については次の項を参照のこと。

a) 逆転写酵素阻害剤に対する耐性変異 (DHHS等のガイドラインにおいて preferred regimen とされている薬剤)

codon No.		41	62	65	67	69	70	74	75	77	90	98	100	101	103	106	108	115	116	138	151	179	181	184	188	190	210	215	219	225	230
A.A in wild type		M	A	K	D	T	K	L	V	F	V	A	L	K	K	V	V	Y	F	E	Q	V	Y	M	Y	G	L	T	K	P	M
NRTIs	エムトリバ (FTC)			R	(1)																				VI	(2)					
	エピビル (3TC)			R																					VI						
	ザイアジェン (ABC) ⁽³⁾			R				V										F							V						
	ビリアード (TDF)			R			E																								

b) 逆転写酵素阻害剤に対する耐性変異 (DHHS等のガイドラインにおいて alternative regimen とされている薬剤)

codon No.		41	62	65	67	69	70	74	75	77	90	98	100	101	103	106	108	115	116	138	151	179	181	184	188	190	210	215	219	225	230
A.A in wild type		M	A	K	D	T	K	L	V	F	V	A	L	K	K	V	V	Y	F	E	Q	V	Y	M	Y	G	L	T	K	P	M
NRTIs	レトロビル (AZT)	L			N		R																					W	Y/F/Q/E	(4)	
	ゼリット (d4T) ⁽⁶⁾	L		R	N		R															M					W	Y/F/Q/E			
	multi-nRTI (TAMs)	L		(6)	N		R																				W	Y/F/Q/E			
	69 ins complex	L	V			ins	R																				W	Y/F/Q/E			
	ヴァイデックス (ddl)			R				V																							(5)
151 complex	V									I	L										Y		M								

c) 非核酸系逆転写酵素阻害剤に対する耐性変異

codon No.		41	62	65	67	69	70	74	75	77	90	98	100	101	103	106	108	115	116	138	151	179	181	184	188	190	210	215	219	225	230
A.A in wild type		M	A	K	D	T	K	L	V	F	V	A	L	K	K	V	V	Y	F	E	Q	V	Y	M	Y	G	L	T	K	P	M
NRTIs	ストックリン (EFV)												I	P	N	M	I							C/I		L	S/A				H
	ビラミューン (NVP)											(8)	I	P	N	M	I							C/I		C/H	A				
	インテレンス (ETV)											I	G	I	E/H/P	(7)	I					A/G/K		D/F/T	C/W		S/A				L

a) プロテアーゼ阻害剤に対する耐性変異 (DHHS等のガイドラインにおいて preferred regimen とされている薬剤)

codon No.		10	11	13	16	20	24	30	32	33	34	35	36	43	46	47	48	50	53	54	58	60	62	63	64	69	71	73	74	76	77	82	83	84	85	88	89	90	93	
A.A in wild type		L	V	I	G	K	L	D	V	L	E	E	M	K	M	I	G	I	F	I	Q	D	I	L	I	H	A	G	T	L	V	V	N	I	I	N	L	L	I	
PIs	カレトラ (LPV/r)	F/R/R				M/R	I		I	F		(11)	V/L	V/A		V	L	V	L	V	A	M/T/S		P		V/T	S		V		A/F/T/S		V					M		
	レイアタツツ (ATV)/r	V/F/V/C		E	M/R/V/T	I		I	V	F/V	Q		V/L	V/L		V	L	L	Y	L	M/T/A	E	V		L	M	V	V	T/L	C/S/T/A			A/T/F/I		V	V	S		M	L/M
	プリジスタ (DRV)/r		I						I	F			(12)	V		V	(13)	M/L										P	V					V				V		

b) プロテアーゼ阻害剤に対する耐性変異 (DHHS等のガイドラインにおいて alternative regimen とされている薬剤)

codon No.		10	11	13	16	20	24	30	32	33	34	35	36	43	46	47	48	50	53	54	58	60	62	63	64	69	71	73	74	76	77	82	83	84	85	88	89	90	93
A.A in wild type		L	V	I	G	K	L	D	V	L	E	E	M	K	M	I	G	I	F	I	Q	D	I	L	I	H	A	G	T	L	V	V	N	I	I	N	L	L	I
PIs	インビラーゼ (SQV)/r	V/R/V					I										V			V/L		V				V/T	S			I	A/F/T/S		V					M	
	クラキシバン (IDV)/r	V/R/V			M/R	I		I					I	V/L						V						V/T	S/A		V	I	A/F/T		V		(14)			M	
	ピラセプト (NFV)	F/I					N						I	V/L												V/T				I	A/F/S/T		V			D/S			M
	レクシヴァ (fAPV)/r	F/R/R					(14)	I						V/L	V		V			L/M							S		V		A/F/S/T		V					M	
	Tipranavir/r (TPV)r	V		V		M/R				F			G	V/W	T	L	V				A/M	E					K/R			P			L/T	D	V			M/A	M

プロテアーゼ耐性変異の特徴 一次変異：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。
 二次変異：一次変異に続いて出現してくる変異であり、一次変異と組み合わせることにより耐性レベルを上げる。

インテグラーゼ阻害剤に対する耐性変異

codon No.		66	92	138	140	143	147	148	155	157
A.A in wild type		T	E	E	G	Y	S	Q	N	E
INSTIs	アイセントレス (RAL)	V/A/K	Q		S	R/H/C	H/K/R	H		Q
	elvitegravir (EVG)	V/A/K	Q	K	C/S		G	H/K/R	H	

融合阻害剤に対する耐性変異

codon No.		36	37	38	39	40	42	43
A.A in wild type		G	I	V	Q	Q	N	N
F	FUZEON (Enfuvirtide)	D/S	V	A/M/E	R	H	T	D

アミノ酸一覧 (一文字表記)

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

表2 抗HIV-1薬剤と誘導される耐性変異と耐性変異の読み方

- (1) K65RはAZT以外の全てのNRTIに対して耐性を呈する。AZTに対してはむしろ感受性を高めるとされる⁽⁹¹⁾。
Thymidine analogue resistant mutation (TAM)との共存がしにくい事が報告されている^(60, 61)。それ以外にもM184V^(24, 31)、K70Eとも共存しにくい事が報告されている⁽³⁹⁾。また、この変異は Subtype C、CRF01_AEにおいて出やすいと報告されている⁽¹¹⁾。
- (2) M184Vは単一で3TCとFTCに対して高度耐性を呈する事が知られている。
ABCに対してはM184V単独では数倍程度の耐性しか示さない。M184VはK65RによるTDF耐性を相殺する。しかしddIとABCの耐性レベルは増強するとされる。さらにM184VとK65Rの共存はfitnessを著しく落とすことが報告されている⁽⁹²⁾。
- (3) ABC 耐性は単独ではK65R+Y115F+M184Vという組み合わせを取るが、この組み合わせは高い耐性を呈する。3TC存在下ではL74V +M184V を取るとされる⁽⁵⁰⁾。またL74V/Y115F/M184Vの組み合わせもABC耐性を呈する⁽⁶⁶⁾。
- (4) AZT により選択される変異thymidine analogue related mutations (TAM) M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219QはAZT特異的にexcision効率を高め耐性を示すが、他の全ての核酸系逆転写酵素阻害剤に対して、ある程度excision効率を高め耐性になる事が知られている⁽⁵⁵⁾。
- (5) 近年新規にHIV/AIDSと診断された症例においてT215C/Dなどの変異が観察されることがある。感染したウイルスが既に有していたと推測されるが、この変異自体は耐性変異では無い。その起源についてはT215YがAZT等の投薬中止後にrevertしたものと考えられている。T215C/Dを有するHIVはAZT耐性変異であるT215Y/Fを選択しやすいという報告もあるが、まだ正確な意義は確定していない。
- (6) TAMの集積によりd4T耐性になるが、d4TはTAM を誘導しない。d4Tが誘導する耐性変異は長らく不明であったが、近年CRF01_AEではK65Rが選択されてくるという報告がなされている。
- (7) K103NはEFVとNVPに対して高度耐性を呈する。我が国における新規HIV/AIDS診断症例の調査では2-3%の症例に観察されており、新規診断時もしくは治療開始時に薬剤耐性検査を行い、この変異が見られた際はEFVの投与を避けることが望ましい。
- (8) A98Gはsubtype CとCRF02_AGに於いて頻度が高いとされている⁽⁴⁰⁾。A98Sはsubtype Cに於いて耐性とする報告もあるが、IAS-USAでは取り上げられていない⁽²³⁾。
- (9) V106Mはsubtype CとCRF01_AEに於いて頻度が高いとされている⁽⁴⁰⁾。
- (10) LPV, ATV,DRVは複数の変異が集積することにより耐性を呈するようになる^(22, 41, 85)。
- (11) M36Iはnon-B subtypeでは野生型である^(4, 40)。
- (12) M46I/Lは近年新規診断症例において観察されることがある変異である。この変異は単独では高い耐性を呈することはないため、この変異の有無で治療を変えることは不要である⁽³⁵⁾。
- (13) I50L変異はAPVに対してはむしろ感受性を高める方向に働くとされる⁽⁸⁶⁾。
- (14) CRF01_AEではD30Nは出現しない。N88SはCRF01_AEで耐性を呈する⁽⁴⁾。



DHHSガイドラインのpreferred、alternativeあるいは
acceptable regimenで記載される薬剤の耐性変異について ●

核酸系逆転写酵素阻害剤 (nucleos(t)ide analogue RT inhibitor:NRTI)

テノフォビル tenofovir (TDF) (商品名: ビリアード)

- 高度耐性: (1)K65R
(2)T69ins + T215Y + (M41L, A62V, K70R, L210Wの内少なくとも2つ)
中度耐性: (1)T69S

ラミブジン lamivudine (3TC) (商品名: エピビル)

エムトリシタビン emtricitabine (FTC) (商品名: エムトリバ)

- 高度耐性: (1)M184V/I
(2)T69ins + T215Y + (M41L, A62V, K70R, L210Wの内少なくとも2つ)
中度耐性: (1)T69ins + T215Y
軽度耐性: (1)E44D/A + V118I
(2)Q151M complex
(3)K70E
(4)T69ins

アバカビル abacavir (ABC) (商品名: ザイアジェン) ⁽¹²⁾

- 高度耐性: (1)M41L + D67N + L74V + M184V/I + L210W + T215Y/F
(2)Q151M + F77L + (A62V, V75I, F116Yの内少なくとも1つ)
(3)T69ins + T215Y + (M41L, A62V, K70R, L210Wの内少なくとも2つ)
中度耐性: (1)M184V + (K65R, L74V, Y115Fの内2つ以上)
(2)T69ins + T215Y
(3)Q151M + F77L
軽度耐性: (1)M41L + E44D + D67N + L210W + T215Y/F
(2)M41L + D67N + V118I + L210W + T215Y/F
(3)M41L + D67N + L210W + T215Y/F
(4)Q151M complex
(5)T69ins

非核酸系逆転写酵素阻害剤 (non-nucleoside RT inhibitor:NNRTI)

エファビレンツ efavirenz (EFV) (商品名: ストックリン)

- 高度耐性: (1)L100I, K103N, V106M, Y188L, G190C/Q/T/Sの内少なくとも1つ
軽度耐性: (1)G190E, M230L

エトラビルン etravirine (ETV) (商品名: インテレンス)

エトラビルンは 2008年12月に承認された新しい非核酸系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)である⁽³⁾。野生株ならびに既存のNNRTIであるネビラピン・エファビレンツに対して薬剤耐性を獲得したHIVを標的に開発された。可塑性に富むdiarylpyrimidine(DAPY)構造をもち、ネビ

ラピン・エファビレンツ耐性変異獲得により変形したNNRTI結合ポケットにも結合する事が確認されている。*In vitro*では既存のNNRTI耐性ウイルスの97%に対して有効性を呈しており、またDUET studyでは既存のNNRTI耐性症例に対する有効性が確認されている⁽⁴⁶⁾。エトラビリンに耐性を呈する変異としてはL100I, V179F/I, Y181C, G190F, M230L, Y318Fが挙げられるが、いずれも単独ではそれほど高い耐性を示さず、V179F+Y181C (130倍)、L100I+K103N+Y181C (43倍)のように複数の変異が集積する事により臨床的に問題となる耐性レベルを呈する様になる。従って、ネビラピンやエファビレンツの様に単独の変異で高い耐性を呈する薬剤に比較して、耐性を獲得し難い薬剤といえる^(76, 83, 84)。

中～高度耐性：(1)V90I, A98G, L100I, K101E/H/I/P/R, V106I, V179D/F/I/L/M/Tの内4個以上の集積

(2)Y181C/I, G190A/S, M230L

(3)L100I + K103N + Y181C

(4)V179F + Y181C

(5)Y181C + H221Y

(6)Y181V

軽度耐性：(1)L100I, V179F/I, Y181C, G190F, M230L, Y318Fの内少なくとも一つ

プロテアーゼ阻害剤 (protease inhibitor:PI)

現在用いられているPIは2000年以降に登場してきたものであるが、それ以前のサキナビル、インジナビル、ネルフィナビルの様に一つのmajor変異の獲得により耐性を獲得するのではなく、複数の耐性変異の集積により臨床的に問題となる耐性を呈することが特徴的である^(22, 41, 85)。

アタザナビル atazanavir (ATV) (商品名：レイアッツ) ⁽¹⁹⁾

中～高度耐性：(1)L101I/V/F, K20R/M/I, L24I, L33I/F/V, M36I/L/V, M46I/L, G48V, I54V/L, L63P, A7IV/T/I, G73C/S/T/A, V82A/F/S/T, I84V, L90Mの内5個以上の集積

ロピナビル lopinavir (LPV) (商品名：カレトラ) ⁽⁶²⁾

中～高度耐性：(1)(I50V, I54A/M/S/T/V, V82A/F/Sの内いずれか1つ) + (L10F/I, G16E, K20I/M, V32I, L33F, E34Q, K43T, M46I/L, I47V, G48M/V, I50V, I54A/M/S/T/V, Q58E, L63T, G73T, T74S, V82A1F/S, L89I/Mの内5個以上の集積)

(2)L10F/I, G16E, K20I/M, V32I, L33F, E34Q, K43T, M46I/L, I47V, G48M/V, I50V, I54A/M/S/T/V, Q58E, L63T, G73T, T74S, V82A/F/S, L89I/Mの内7個以上の集積

ダルナビル darunavir (DRV) (商品名：プリジスタ)

ダルナビルは2006年、アメリカFDAで承認され、本邦でも2007年に承認された新しいPIである。ダルナビルはプロテアーゼの活性中心である29番目、30番目のアスパラギン酸を標的と



して設計された、新しいコンセプトの抗HIV薬剤である⁽⁴³⁾。ダルナビルは薬剤耐性の出現比率が他の薬剤に比して低く、またサキナビル、インジナビル、ネルフィナビルといった初期から用いられているPIに対して高度耐性を示す臨床分離株に対しても高い抗HIV活性を持ち、また既存のPIと比較して低いIC₅₀を示す。既存のPIを含むHAART治療で治療失敗を経験した患者のHIVの耐性検査を行いダルナビルに対する耐性変異の頻度を調査した結果、一次変異のI50V、I54M、L76V、I84V、あるいは二次変異のV11I、V32I、L33F、I47V、I54L、G73S、L89Vを併せて3個以上持つHIVの頻度は6.7%と低く、PIを含むHAART治療に失敗した患者にダルナビルを含むHAARTが有効である事が示唆された^(17, 21, 48)。当初サルベージ療法に用いる薬剤として認可されたが、その後初回治療での使用も認可され、HAARTにおけるkey drugとして広く使用されることが期待される。

中～高度耐性：(1)I50VもしくはV32I + I47V

(2)I50V + I54L + L76V

(3)L33F + I54M + I47V + T74P + I84V

(4)V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89Vの内4個以上の集積

軽度耐性：(1)V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89Vの内3個以上の集積

インテグラーゼ阻害剤 (integrase inhibitor:INI)

ラルテグラビル *raltegravir* (商品名：アイセントレス)

逆転写酵素、プロテアーゼに続く治療薬剤の標的として注目・研究されてきたのがHIV遺伝子の宿主遺伝子への「組み込み」を担う酵素インテグラーゼである。2007年にラルテグラビル⁽⁵¹⁾が米国において世界初のインテグラーゼ阻害剤として認可され、本邦においても2008年8月に認可された。ラルテグラビルの耐性化は薬剤の結合部であるインテグラーゼのコア・ドメインに誘導され、現在のところ、Y143C/H/R、Q148R/H/KとN155H変異が耐性に寄与することが知られている⁽³²⁾。ラルテグラビル効果確認のために実施された臨床試験 (BENCHMRK1&2)⁽⁷⁵⁾の結果ではQ148R/H/Kの経路で耐性を獲得した症例の方が多いようである。いずれの変異もHIVの増殖能力を著しく低下させることが知られているが、Q148R/H/Kの場合はG140Sが加わることにより増殖能力が回復すると報告されている⁽⁵²⁾。興味深いのはN155Hを獲得した症例でもその後の経過の中でG140S + Q148R/H/Kに切り替わっている症例が報告されていることである⁽³²⁾。

ラルテグラビル登場後、ウイルス学的失敗ではなく副作用や服用のし易さなどを理由にPIを含む治療からの切り替え例が目立っている。カレトラ + 2NRTI療法からラルテグラビル + 2NRTI療法に切り替えたSWITCHMRK-1,-2試験ではラルテグラビルに切り替えることにより24週目の脂質パラメータの改善は認められたもの、<50コピー/mlを維持できたのはロピナビル + 2NRTI療法を継続した群で93.8%に対してラルテグラビル + 2NRTI療法に切り替えた群では88%とウイルス学的な非劣性は確認できなかったと報告されている。その後の詳細な解析で、過去に治療失敗の履歴がある症例ではラルテグラビル変更による失敗率が高い事が明らかにされた。一方、治療失敗履歴の無い症例では有意な差は認められなかった⁽²⁹⁾。

高度耐性：(1)Y143C/H/R
(2)G140S+Q148R/H/K
(3)N155H

CCR5阻害剤

マラビロク maraviroc (MRV) (商品名：シーエルセントリ)

HIVはCD4とケモカイン受容体（CCR5またはCXCR4）の2種類の分子と結合した後、標的細胞に侵入するため、この過程をブロックするとウイルスは増殖できない。この結合（侵入）阻害には、ウイルス側を標的にするものと、受容体側を標的とするものの2通りが考えられる。特に、宿主側の受容体をターゲットとする薬剤は、抗ウイルス効果の強さや、これまでの薬剤と作用点が全く違うことなどから、抗HIV薬として大きな期待が寄せられてきた。マラビロクは、2007年にCCR5阻害剤として初めて米国で認可され⁽²⁶⁾、その後日本でも臨床使用が可能となった。しかし、マラビロクはCCR5指向性ウイルス（R5ウイルス）にのみ有効と考えられるため、投与前にウイルスの「指向性検査」が必要とされた。又、たとえR5ウイルスと判定されても、検査時に見つからなかったCXCR4指向性ウイルス（X4ウイルス）が選択される可能性もある。それらを差し引いても、既存の薬剤に高度耐性になったウイルスに対してR5ウイルスであれば、ウイルス量を1/100にまで減らせるということは、多剤耐性症例におけるサルベージ治療の一翼を担う薬剤として有望であることを意味する。一方、最新のDHHS治療ガイドラインで、マラビロクはファーストラインの治療薬として「選択可能な組み合わせ」にリストされている。

これまでのマラビロクの耐性研究で、治療前から存在していたX4ウイルスに置き換わることを除けば、マラビロク耐性を付与する変異部位はgp120のV3領域および、CCR5のN末端が結合するV3の基部周辺（V4など）と報告されている^(77, 89)。但し、実験で使用されたウイルスや症例数がまだ限られており、マラビロク耐性変異のメカニズムはいまだ不明な部分が多い。又、これまで報告されている耐性研究の多くは、開発中の他のCCR5阻害剤ビクリピロクを用いたものであり⁽⁵⁷⁾必ずしもマラビロクに当てはまるとはいえない。そのため、今後*in vivo*および*in vitro*におけるマラビロクの耐性機序の研究が急務である。又、マラビロクと他の薬剤との組み合わせに関する研究も、より詳細に行われる必要がある。

「指向性検査」：

マラビロクの使用にあたっては「指向性検査」を行いCCR5指向性（R5）ウイルスの感染であることを確認する必要がある。これまで、「指向性検査」として米国モノグラムバイオサイエンス社が「Trofile」というフェノタイプ試験を行ってきたが、Beerenwinkel等⁽⁷³⁾は、遺伝子型と表現型が一致した1100例のデータに基づき、遺伝子型からX4指向性の確率を評価するGeno2Pheno (coreceptor)、を構築した (<http://coreceptor.bioinf.mpi-inf.mpg.de/>) (図6)。このサイトでは、HIVのgp120のV3領域を含む塩基配列を入力すると自動的にCXCR4指向性(X4)の確率をFalse Positive Rate(FPR)として表示する。又、指定したFPR cut offに従いCCR5阻害剤が有効かどうか（結果例-図7a,b）の結果を表示する。Cut offに関してはMOTIVATE (2.5-5%)、German-Austria Recommendation (20%)、KAISER (5-10%)などの報告があるが、「Trofile」との比較データから5%が妥当と考えられる。





Geno2pheno [Coreceptor]

Page: Input Results Help | Contacts Team Links Changes References Contact

new April 20th, 2010: geno2pheno(coreceptor) is now also available for 454-data: <http://zoe-454.bioinf.mpi-inf.mpg.de>

On submitting below a sequence containing the V3 region of the HIV-1 envelope protein gp120, you will obtain a sequence alignment to the reference strain H9B2 and a prediction whether the corresponding virus is capable of using CXCR4 as a coreceptor (R504 or X4 variants) or not (R5 variants).

1. Identifier (optional): Do not use patient names!

2. Significance Levels: Please select how conservative the detection of CXCR4 usage should be. Optimized cutoffs based on analysis of clinical data from MOTIVATE (2k and 5.75k FFR) False positive rate is the probability of classifying an R5-virus falsely as X4. [\[Help\]](#)

upload from file (plain sequence or FASTA format):
or paste in:

3. Sequence containing the V3 region of gp120:

4. Additional parameters: Viral load: Additional markers can help improving the predictions. Please use the major (over) lowest level) of CD4-CD8-cell counts and CD4 percentages. [\[Help\]](#)
CCR5-genotypic:
CD4 percentages:
CD4-cell counts:
CD8-cell counts:

5. Action: Align and Predict

You will make prediction Nr 188186. Service started June 1, 2004.

図6

3. Aligned V3 region

```

100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000
Consensus B: C T R P N N N T R K S I R I O P G Q A F Y A T G D I I G D I R Q A H C
Query: C T R P N N N T R S I P L O P G K A I Y A T G A I I G D I R K A Y C

```

4. Predicted phenotype

Model	Prediction	FFR	Remarks
Clonal	CCR5-antagonist like 18crviroc or 18crviroc are likely to be effective.	17.1%	

This prediction is based on clonal training data and V3-sequences alone.

図7a

3. Aligned V3 region

```

100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000
Consensus B: C T R P N N N T R K S I R I O P G Q A F Y A T G D I I G D I R Q A H C
Query: C T A V S F R P U S F N N N T R K S Q I H P V S L F G P G Q R A V I M F L Y A T D R I I G D I K R Q A H C

```

4. Predicted phenotype

Model	Prediction	FFR	Remarks
Clonal	CCR5-antagonist like 18crviroc or 18crviroc are not likely to be effective.	7.1%	The 11/05 rule would predict this sequence as an R5-virus.

This prediction is based on clonal training data and V3-sequences alone.

図7b

薬剤耐性遺伝子検査の評価方法

薬剤耐性遺伝子検査によって得られる情報は感染者血中ウイルスのプロテアーゼ、逆転写酵素、あるいはインテグラーゼに観察されたアミノ酸置換の種類となるが、そのままではどの程度の耐性を示すのか判断は難しい。

薬剤耐性遺伝子検査の結果をより理解し易くするために用いるのが、薬剤耐性評価のアルゴリズムである。

獲得した変異のパターンから薬剤耐性のレベルを評価する研究は競争の激しい分野であり、多くのグループが独自の考え方に基づいてアルゴリズムを考案している。

一般に公開され使用が可能なものとしては以下が挙げられる。

1. スタンフォード薬剤耐性データベース (<http://hivdb.stanford.edu/>)
2. The Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS)薬剤耐性評価 (<http://www.hivfrenchresistance.org/table.html>)
3. Rega Institute in Leuven、Belgiumの研究グループが開発したもの

スタンフォード薬剤耐性データベースの評価は薬剤耐性に寄与する度合いによって変異毎に点数が決められており、これを合計することによる総合点数の大小で耐性レベルを判定する（スコアリング）。

これに対して、ANRSとREGAのものは耐性変異の組み合わせのパターンに基づき耐性を推定する。

一般には公開されていないが、この他に検査会社や薬剤耐性遺伝子検査キットを販売している会社が独自に開発した評価方法が幾つかある。ユニークなものとして米国VIRCO社が開発したヴァーチャル・フェノタイピングがある。この方法は同社が提供している薬剤感受性検査の結果と遺伝子検査の結果を対比させるかたちでデータベースに登録し、遺伝子配列の最も近いものを検索して推測する方法である（データベース検索）。

この他、新たな試みとしてneural network を用いた、薬剤耐性症例の治療結果予測システムを開発している英国の研究グループHIV resistance response database initiative (RDI)がある (<http://www.hivr.org/>)。

使用する評価方法により同じアミノ酸配列であっても異なる結果が導き出されることがある。今までに幾つかの研究グループがアルゴリズム間の違いを解析し報告をしている。Revela等は4つのアルゴリズム（ANRS, Stanford, Rega and Bayer）を用いて同じアミノ酸配列の評価を行った⁽⁶⁵⁾。その結果評価が4つのアルゴリズム全てで一致したものは66.4%、結果が多少乖離したもの（感受性が軽度耐性、軽度耐性が耐性）は29.2%であった。つまり95%ほどの方法を用いても概ね一致した評価が得られたことになる。その一方で5%については全く異なる評価結果（感受性が耐性）が得られており、更なる解析プログラムの精度の向上が必要と思われる。現在のところいずれの評価アルゴリズムもサブタイプBを主に作られており、サブタイプの違いが評価の結果を左右することが指摘されている⁽⁷⁴⁾。我が国ではサブタイプBに次いでCRF01_AE症例が多いことから、今後CRF01_AEの評価方法について取り組んでいくことが必要と思われる。

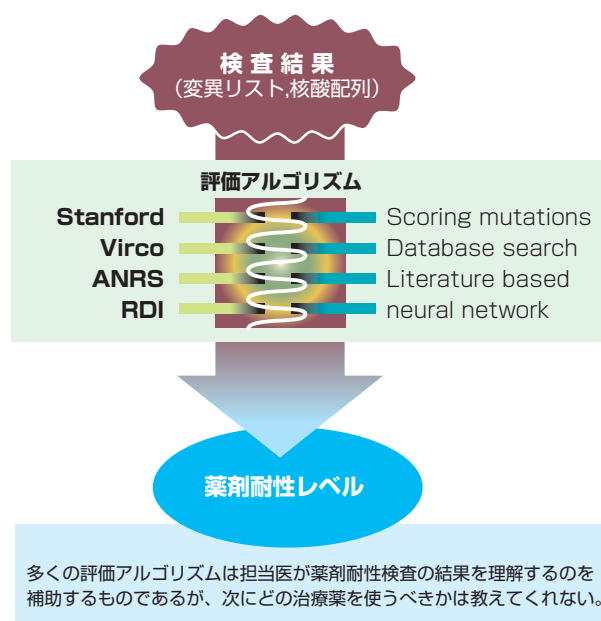


図8 HIV薬剤耐性遺伝子検査結果の評価

Stanford大学Medical Centerの研究チームが公開している HIV薬剤耐性データベースの利用方法

HIVの薬剤耐性検査には、抗HIV薬剤の標的である逆転写酵素、プロテアーゼ、あるいはインテグラーゼの遺伝子配列を解析し、薬剤ごとに特異的に出現する遺伝子変異を解析して薬剤耐性を判別する遺伝子検査(ジェノタイピング)が広く用いられている。遺伝子配列から薬剤耐性を判定するアルゴリズムが幾つか公開されているが、その中でも操作法が簡便で広く用いられている、Stanford大学medical centerの研究チームが公開しているHIV Drug resistance databaseの利用法と概略について紹介する。

まずインターネットに接続したコンピューターからブラウザ (Internet Explorerなど) を起動する。ブラウザのアドレスウインドウにStanford 大学Medical centerが公開しているホームページのアドレス (http://hivdb.stanford.edu) を入力してウェブサイトアクセスすると、図9のようなトップページがコンピューターの画面上に表示される。

トップページ右上に表示される「HIV db PROGRAM」のアイコンをクリックすると、図10のような薬剤耐性解析のためのページに切り替わる。



図9 HIV薬剤耐性データベースのトップページ

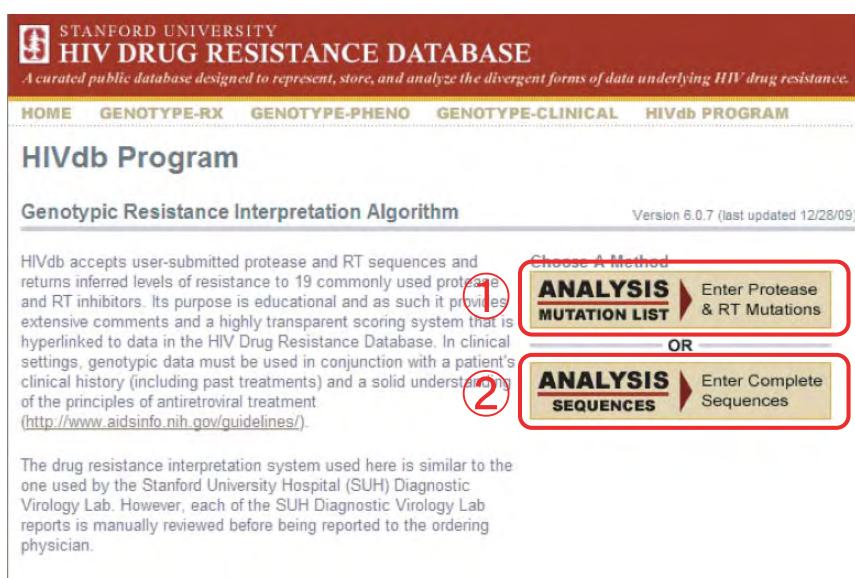


図10 解析方法の選択画面

薬剤耐性を判定するために、このウェブサイトでは2種類の方法が準備されている。1つ目は薬剤耐性変異を起こす事が知られているアミノ酸配列を一つ一つ解析者が入力し耐性を判定する方法である。この方法は、すでに薬剤耐性アミノ酸変異の情報を持っている場合には便利な方法である。またこの方法で、既知の薬剤耐性変異がどの薬剤に対してどれくらいの薬剤耐性を与えるのかを調べることも出来る。図10の①の「ANALYSIS MUTATION LIST」のアイコンをクリックすると、図11の解析画面に切り替わる。ここで、それぞれのアミノ酸配列のプルダウンメニューを操作して、どのアミノ酸がどのように変化したかを入力する。(例：逆転写酵素(Reverse transcriptase, RT)の65番目のリシン(K)がアルギニン(R)に変異した場合、RTの65番目のアミノ酸のプルダウンメニューをクリックし、リストの中に現れる「R」を選ぶ。③を参照のこと。)アミノ酸の入力が終わったら、画面右下にある黄色いアイコン④の「ANALYSIS」をクリックすると、結果画面(図12)が現れる。左下の「Identifier」の欄には必要に応じてサンプル名を入力できる。同じく左下の「Date」の欄には解析日などを入力できる。

STANFORD UNIVERSITY
HIV DRUG RESISTANCE DATABASE
A curated public database designed to represent, store, and analyze the divergent forms of data underlying HIV drug resistance.

HOME GENOTYPE-RX GENOTYPE-PHEN0 GENOTYPE-CLINICAL HIVdb PROGRAM

HIVdb Program: Mutation List Analysis

Protease, RT, and integrase mutations can be entered using either the text box or pull down menu ([detailed usage is found below](#)).

The output can then be customized to display mutation comments, mutation scores, and an optional identifier and date. For further explanations and sample datasets please see the [Release Notes](#).

Reverse Transcriptase

Enter Mutation List:

OR

Use The Pulldown Menus:

41	44	82	85	7	89	70	74
75	77	90	95	100	101	103	108
105	115	118	18	116	151	179	181
184	188	190	110	206	219	221	225
227	230	234	236	238	318	333	348

Protease

Enter Mutation List:

OR

Use The Pulldown Menus:

10	11	13	18	20	23	24	30
32	33	35	36	43	46	47	48
50	53	54	56	60	62	63	71
73	74	76	77	82	83	84	85
88	89	90	93				

Integrase

Enter Mutation List:

OR

Use The Pulldown Menus:

51	54	65	66	74	92	95	97
114	121	125	128	138	140	143	145
148	147	148	151	153	154	155	157
163	203	230	263				

Identifier (Optional):

Date (Optional):

Output Analysis:

Mutation Scores Mutation Comments

RESET ANALYZE

図11 薬剤耐性変異アミノ酸の入力画面

結果画面（図12）は逆転写酵素阻害剤に対する結果を表示しているが、プロテアーゼ阻害剤に対する耐性度に関しても同様の結果を表示出来る。薬剤耐性度のレベルは薬剤ごとに表示され、Susceptible、Potential low-level resistance、Low-level resistance、Intermediate resistance、High-level resistanceの5段階で評価される。このレベルは図12下段のMutation Scoringの表の中のスコアで計算されており、スコアが0～9がSusceptible、10～14がPotential low-level resistance、15～29がLow-level resistance、30～59がIntermediate resistance、60以上がHigh-level resistanceとなっている。このスコア表の数値は別リンクとなっており、数値をクリックすると別ウィンドウで各薬剤に対する耐性変異に関する情報や文献が表示される。文献へのリンクも貼ってあり、PubMedでの文献取得も一部は可能である。

もう一つの方法は、解析したHIVの逆転写酵素、プロテアーゼ、あるいはインテグラーゼの遺伝子配列をアミノ酸配列に置換して解析することはせず、遺伝子配列のデータをFASTA形式で直接ウェブサイトに入力して薬剤耐性度を解析する方法である。この方法では、遺伝子配列をアミノ酸配列に置換する必要が無く、またサブタイプについても逆転写酵素、プロテアーゼ、あるいはインテグラーゼについて各々解析する事が可能である。図10の②のアイコンをクリックすると、図13に示すようなデータ入力画面が表示される。データの入力方法については図13のよう

**STANFORD UNIVERSITY
HIV DRUG RESISTANCE DATABASE**
A curated public database designed to represent, store, and analyze the divergent forms of data underlying HIV drug resistance.

HOME GENOTYPE-RX GENOTYPE-PHENO GENOTYPE-CLINICAL HIVdb PROGRAM

HIVdb: Genotypic Resistance Interpretation Algorithm
Report: Date: 12-Apr-2010 23:01:32 PDT

Drug Resistance Interpretation: RT

NRTI Resistance Mutations: K65R
NNRTI Resistance Mutations: None
Other Mutations: None

薬剤耐性度の結果表示

Nucleoside RTI			Non-Nucleoside RTI		
lamivudine (3TC)	Intermediate resistance		delavirdine (DLV)	Susceptible	
abacavir (ABC)	Intermediate resistance		efavirenz (EFV)	Susceptible	
zidovudine (AZT)	Susceptible		etravirine (ETR)	Susceptible	
stavudine (D4T)	Low-level resistance		nevirapine (NVP)	Susceptible	
didanosine (DDI)	Intermediate resistance				
emtricitabine (FTC)	Intermediate resistance				
tenofovir (TDF)	Intermediate resistance				

RT Comments

変異の説明

- NRTI
 - K65R causes intermediate resistance to ddl, ABC, 3TC, FTC, and TDF, and low-level resistance to d4T. K65R causes AZT hypersusceptibility.

Mutation Scoring

判定に用いたスコアの詳細

RT	3TC	ABC	AZT	D4T	DDI	FTC	TDF	DLV	EFV	ETR	NVP
K65R	30	30	-5	15	30	30	40	-	-	-	-
Total:	30	30	-5	15	30	30	40	0	0	0	0

Team

- Citing the HIV Drug Resistance Database
- People
- Terms of Use / FAQs
- Publications
- Acknowledgements
- News

Resources

- User Guide & Database Documents
- Database Statistics
- HIV Treatment Websites
- RT, protease and integrase structures
- Additional Resources

© 1998-2010. All Rights Reserved. Questions? Contact HIVDB

図12 薬剤耐性度の結果表示画面

逆転写酵素遺伝子配列にK65Rという薬剤耐性変異が導入された場合の結果を示している。K65RがTDF、FTC、3TC、DDIといった薬剤に対して中～高度耐性を与える事が分かる。

に「A」、「B」、「C」の3通りの方法がある。簡便なのは「A」の「TEXT INPUT」で、白枠(⑤)の中に解析した逆転写酵素やプロテアーゼの遺伝子塩基配列を直接カット&ペーストで入力する方法である。遺伝子配列を入力後、右下の黄色いアイコン⑥の「ANALYSIS」をクリックすると、結果画面が現れる。左下の「Identifier」の欄には必要に応じてサンプル名を入力できる。同じく左下の「Date」の欄には解析日などを入力できる。結果画面は図12とほぼ同様で、遺伝子配列から読み取った薬剤耐性変異アミノ酸と各薬剤に対する耐性度が5段階で評価される。またMutation Scoringの表も同様に表示され、各薬剤に対する耐性変異に関する情報へのリンクも表示できる。また「ANALYSIS MUTATION LIST」とは異なり遺伝子配列から解析したHIVのサブタイプも同時に解析して同じ画面内に表示する。複数の遺伝子配列を同時に⑤の白枠に入力しても、FASTA形式になっていれば別々の配列として解析が行われサブタイプも各々の配列について解析される。逆転写酵素遺伝子配列かプロテアーゼ遺伝子配列かも自動的に判別される。また別の方法としては、解析したい遺伝子配列をFASTA形式で保存したファイルを「B」のTEXT FILE UPLOADを使用して入力することも出来る。この時は「B」の参照ボタンを利用して、解析したい配列を保存したファイルの名前を自分のコンピューターのメモリ内から選択する。

図13 シーケンスデータの入力画面

耐性症例に対する新薬の使用状況について(93, 95)

2008年以降、多剤耐性症例に対するサルベージ療法を主目的とした新規抗HIV薬が相次いで承認・発売され、薬剤耐性症例を取り巻く状況は刻々と変わってきている。我々は現在のこれらの新規薬剤の使用状況を把握し、治療困難症例が直面する問題を明らかにすべく、HIV診療拠点病院、及びクリニックの全377施設に対し緊急全国調査を実施した(調査実施期間2009年6月～12月)。

調査対象は、現在、新規抗HIV薬(ダルナビル、ラルテグラビル、エトラビリン、マラビロク、T-20、Tiplranavir)を投与中の患者とし、調査内容は、新規抗HIV薬の選択に至る背景、及び予後を中心に①現在の新規抗HIV薬メニュー、及びその開始年月、②患者背景(生年月、性別、感染経路)、③新薬使用直前及び、直近の検査値(CD4数、HIV-RNA量)、④切り替える直前の抗HIV薬メニュー、⑤新規抗HIV薬処方理由、⑥新規抗HIV薬処方前の耐性検査実施の有無、⑦現在までの使用薬剤とした。

回答を得た211施設(56.0%)における通院症例数は9040名、総服薬症例数6296名(69.6%)、そのうち新規ARV使用症例数は280症例(4.4%)であった。この280症例のうち、ウイルス学的失敗による変更(MDR群)は97症例(34.6%)、副作用などの他の理由での変更・導入(non-MDR群)は180症例(64.2%)であった。従って、薬剤耐性により既存の治療薬剤のみでは治療に難渋している症例の頻度は $97/6292=1.5\%$ で有る事が明らかにされた。また治療経験者における耐性症例では、長期治療・かつ多数の薬剤使用経験があったが、新規抗HIV薬への変更により治療が奏功していることも明らかとなった。更に、耐性症例のサルベージ治療を成功させるためには、耐性検査が重要であることも改めて明らかにすることができた。

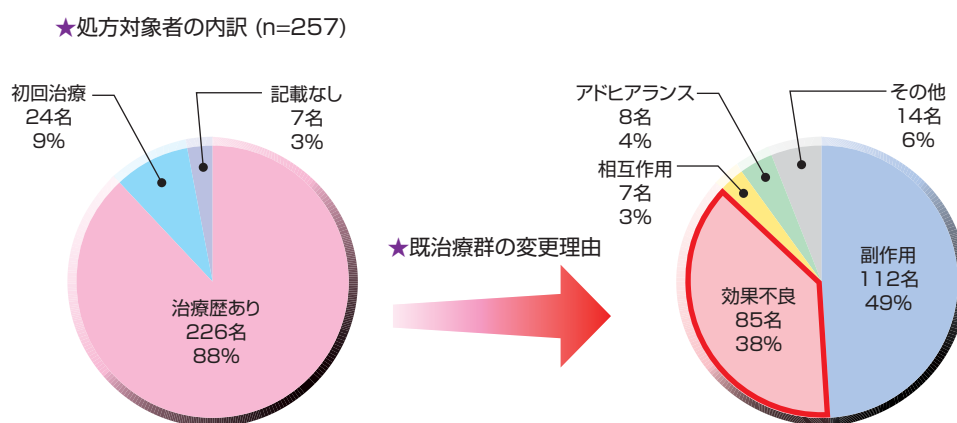


図14 新薬の使用理由

我が国における耐性症例の予後 (94)

2005年度まで薬剤耐性検査を担当してきた国立感染症研究所で、2005年度以前に多剤耐性と判定された症例について、2009年時点での耐性検査実施状況および転帰を全国50施設で調査した。調査内容は、①2006年（保険収載年）以降の耐性調査回数、②転帰、③治療中の抗HIV薬、④直近のCD4陽性Tリンパ球数、⑤直近のHIVウイルス量とした。

まず、これらの症例のその後の経過を見てみると、1クラス耐性症例ではNRTIあるいはNNRTI耐性症例で75～80%、PI耐性症例で約50%、2クラス耐性症例では75%前後の症例で血中HIV RNAコピー数が400コピー/ml以下にコントロールされていることが明らかになった。これに対して3クラス耐性症例では400コピー/ml以下の症例は30%まで低下し、死亡率も26%までに増加しており、薬剤耐性が予後を左右する大きな因子であることが確認された。しかしながらその後の薬剤耐性遺伝子検査の実施率は低く（図15）、死亡率が高かった3クラス耐性を持つ症例で耐性検査を再検していたのは43%に留まっていた。2クラス、あるいは1クラスの薬剤に対する耐性変異HIVに感染した症例では、耐性検査の実施率は更に低く、平均で30%程度に留まっている事が明らかになった（図16）。

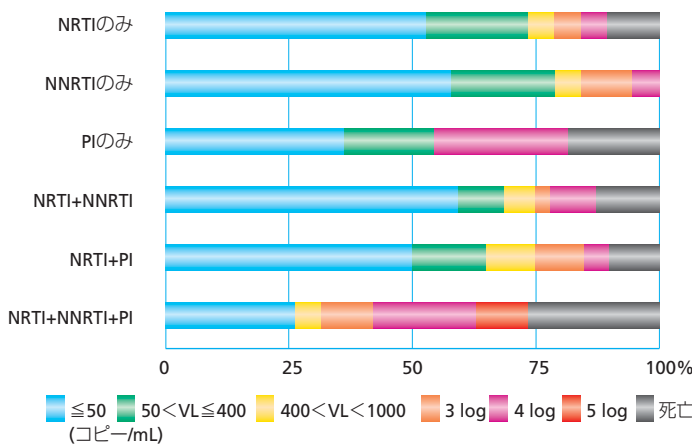


図15 薬剤耐性診断症例の転帰

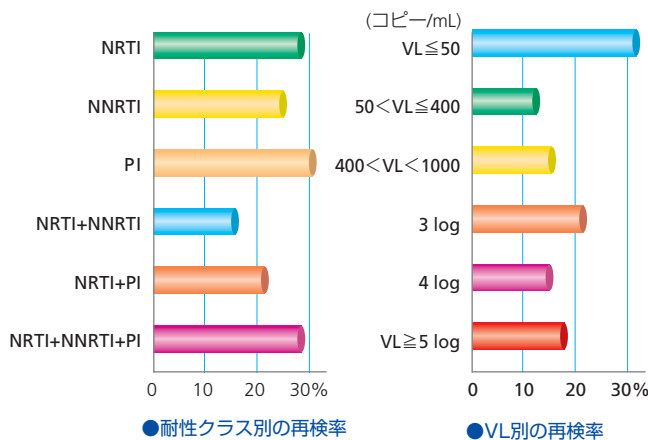


図16 薬剤耐性診断症例の再検率

参考文献

1. Alexander, C. S., W. Dong, M. T. Schechter, M. V. O'Shaughnessy, S. A. Strathdee, T. Mo, J. S. Montaner, and P. R. Harrigan. 1999. Prevalence of primary HIV drug resistance among seroconverters during an explosive outbreak of HIV infection among injecting drug users. *AIDS* 13:981-985.
2. Alteri, C., V. Svicher, C. Gori, R. D'Arrigo, M. Ciccozzi, F. Ceccherini-Silberstein, M. Sella, S. A. Bardacci, M. Giuliani, P. Elia, P. Scognamiglio, R. Balzano, N. Orchi, E. Girardi, and C. F. Perno. 2009. Characterization of the patterns of drug-resistance mutations in newly diagnosed HIV-1 infected patients naive to the antiretroviral drugs. *BMC Infect Dis* 9:111.
3. Andries, K., H. Azijn, T. Thielemans, D. Ludovici, M. Kukla, J. Heeres, P. Janssen, B. De Corte, J. Vingerhoets, R. Pauwels, and M. P. de Bethune. 2004. TMC125, a novel next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor active against nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 48:4680-4686.
4. Ariyoshi, K., M. Matsuda, H. Miura, S. Tateishi, K. Yamada, and W. Sugiura. 2003. Patterns of point mutations associated with antiretroviral drug treatment failure in CRF01_AE (subtype E) infection differ from subtype B infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 33:336-342.
5. Babic, D. Z., M. Zelnikar, K. Seme, A. M. Vandamme, J. Snoeck, J. Tomazic, L. Vidmar, P. Karner, and M. Poljak. 2006. Prevalence of antiretroviral drug resistance mutations and HIV-1 non-B subtypes in newly diagnosed drug-naive patients in Slovenia, 2000-2004. *Virus Res* 118:156-163.
6. Bakhouch, K., A. Oulad-Lahcen, R. Bensghir, M. Blaghen, K. M. Elfilali, S. Ezzikouri, O. Abidi, M. Hassar, and L. Wakrim. 2009. The prevalence of resistance-associated mutations to protease and reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive (HIV1)-infected individuals in Casablanca, Morocco. *J Infect Dev Ctries* 3:380-391.
7. Balduin, M., M. Oette, M. P. Daumer, D. Hoffmann, H. J. Pfister, and R. Kaiser. 2009. Prevalence of minor variants of HIV strains at reverse transcriptase position 103 in therapy-naive patients and their impact on the virological failure. *J Clin Virol* 45:34-38.
8. Baxter, J. D., D. L. Mayers, D. N. Wentworth, J. D. Neaton, M. L. Hoover, M. A. Winters, S. B. Mannheimer, M. A. Thompson, D. I. Abrams, B. J. Brizz, J. P. Ioannidis, and T. C. Merigan. 2000. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS* 14:F83-93.
9. Boden, D., A. Hurley, L. Zhang, Y. Cao, Y. Guo, E. Jones, J. Tsay, J. Ip, C. Farthing, K. Limoli, N. Parkin, and M. Markowitz. 1999. HIV-1 drug resistance in newly infected individuals. *JAMA* 282:1135-1141.
10. Booth, C. L., A. M. Garcia-Diaz, M. S. Youle, M. A. Johnson, A. Phillips, and A. M. Geretti. 2007. Prevalence and predictors of antiretroviral drug resistance in newly diagnosed HIV-1 infection. *J Antimicrob Chemother* 59:517-524.
11. Brenner, B. G., M. Oliveira, F. Doualla-Bell, D. D. Moisi, M. Ntemgwa, F. Frankel, M. Essex, and M. A. Wainberg. 2006. HIV-1 subtype C viruses rapidly develop K65R resistance to tenofovir in cell culture. *AIDS* 20:F9-13.
12. Brun-Vezinet, F., D. Descamps, A. Ruffault, B. Masquelier, V. Calvez, G. Peytavin, F. Telles, L. Morand-Joubert, J. L. Meynard, M. Vray, and D. Costagliola. 2003. Clinically relevant interpretation of genotype for resistance to abacavir. *AIDS* 17:1795-1802.
13. Chaix, M. L., D. Descamps, S. Mouajjah, C. Deveau, P. Andre, J. Cottalorda, D. Ingrand, J. Izopet, E. Kohli, B. Masquelier, K. Parmentier, C. Poggi, S. Rogez, A. Ruffault, V. Schneider, A. Schmuck, C. Tamalet, M. Wirden, C. Rouzioux, L. Meyer, F. Brun-Vezinet, and D. Costagliola. 2003. French National Sentinel Survey of antiretroviral resistance in patients with HIV-1 primary infection and in antiretroviral-naive chronically infected patients in 2001-2002. XII International HIV drug resistance workshop.
14. Choi, J. Y., E. J. Kim, Y. K. Park, J. S. Lee, and S. S. Kim. 2008. National survey for drug-resistant variants in newly diagnosed antiretroviral drug-naive patients with HIV/AIDS in South Korea: 1999-2005. *J Acquir Immune Defic Syndr* 49:237-242.
15. Cingolani, A., A. Antinori, M. G. Rizzo, R. Murri, A. Ammassari, F. Baldini, S. Di Giambenedetto, R. Cauda, and A. De Luca. 2002. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). *AIDS* 16:369-379.
16. Clevenbergh, P., J. Durant, P. Halfon, P. del Giudice, V. Mondain, N. Montagne, J. M. Schapiro, C. A. Boucher, and P. Dellamonica. 2000. Persisting long-term benefit of genotype-guided treatment for HIV-infected patients failing HAART. The Viradapt Study: week 48 follow-up. *Antivir Ther* 5:65-70.
17. Clotet, B., N. Bellos, J. M. Molina, D. Cooper, J. C. Goffard, A. Lazzarin, A. Wohrmann, C. Katlama, T. Wilkin, R. Haubrich, C. Cohen, C. Farthing, D. Jayaweera, M. Markowitz, P. Ruane, S. Spinosa-Guzman, and E. Lefebvre. 2007. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet* 369:1169-1178.
18. Cohen, C. J., S. Hunt, M. Sension, C. Farthing, M. Conant, S. Jacobson, J. Nadler, W. Verbiest, K. Hertogs, M. Ames, A. R. Rinehart, and N. M. Graham. 2002. A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS* 16:579-588.
19. Colonna, R. J., A. Thiry, K. Limoli, and N. Parkin. 2003. Activities of atazanavir (BMS-232632) against a large panel of human immunodeficiency virus type 1 clinical isolates resistant to one or more approved protease

- inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 47:1324-1333.
20. De Luca, A., S. Di Giambenedetto, A. Cingolani, A. Bacarelli, A. Ammassari, and R. Cauda. 2006. Three-year clinical outcomes of resistance genotyping and expert advice: extended follow-up of the Argenta trial. *Antivir Ther* 11:321-327.
 21. Delaugerre, C., D. Mathez, G. Peytavin, H. Berthe, K. Long, T. Galperine, and P. de Truchis. 2007. Key amprenavir resistance mutations counteract dramatic efficacy of darunavir in highly experienced patients. *AIDS* 21:1210-1213.
 22. Descamps, D., S. Lambert-Niclot, A. G. Marcelin, G. Peytavin, B. Roquebert, C. Katlama, P. Yeni, M. Felices, V. Calvez, and F. Brun-Vezinet. 2009. Mutations associated with virological response to darunavir/ritonavir in HIV-1-infected protease inhibitor-experienced patients. *J Antimicrob Chemother* 63:585-592.
 23. Deshpande, A., V. Jauvin, N. Magnin, P. Pinson, M. Faure, B. Masquelier, V. Aurillac-Lavignolle, and H. J. Fleury. 2007. Resistance mutations in subtype C HIV type 1 isolates from Indian patients of Mumbai receiving NRTIs plus NNRTIs and experiencing a treatment failure: resistance to AR. *AIDS Res Hum Retroviruses* 23:335-340.
 24. Deval, J., K. L. White, M. D. Miller, N. T. Parkin, J. Courcambeck, P. Halfon, B. Selmi, J. Boretto, and B. Canard. 2004. Mechanistic basis for reduced viral and enzymatic fitness of HIV-1 reverse transcriptase containing both K65R and M184V mutations. *J Biol Chem* 279:509-516.
 25. Dileria, D. A., L. Lourtau, A. M. Gomez, J. Ebenrstejin, J. J. Toibaro, C. T. Bautista, R. Marone, M. Carobene, S. Pampuro, M. Gomez-Carrillo, M. H. Losso, and H. Salomon. 2007. Drug-resistance surveillance among newly HIV-1 diagnosed individuals in Buenos Aires, Argentina. *AIDS* 21:1355-1360.
 26. Dorr, P., M. Westby, S. Dobbs, P. Griffin, B. Irvine, M. Macartney, J. Mori, G. Rickett, C. Smith-Burchnell, C. Napier, R. Webster, D. Armour, D. Price, B. Stammen, A. Wood, and M. Perros. 2005. Maraviroc (UK-427,857), a potent, orally bioavailable, and selective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broad-spectrum anti-human immunodeficiency virus type 1 activity. *Antimicrob Agents Chemother* 49:4721-4732.
 27. Durant, J., P. Clevenbergh, P. Halfon, P. Delgiudice, S. Porsin, P. Simonet, N. Montagne, C. A. Boucher, J. M. Schapiro, and P. Dellamonica. 1999. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 353:2195-2199.
 28. Duwe, S., M. Brunn, D. Altmann, O. Hamouda, B. Schmidt, H. Walter, G. Pauli, and C. Kucherer. 2001. 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.
 29. Eron, J. J., B. Young, D. A. Cooper, M. Youle, E. Dejesus, J. Andrade-Villanueva, C. Workman, R. Zajdenverg, G. Fatkenheuer, D. S. Berger, P. N. Kumar, A. J. Rodgers, M. A. Shaughnessy, M. L. Walker, R. J. Barnard, M. D. Miller, M. J. Dinubile, B. Y. Nguyen, R. Leavitt, X. Xu, and P. Sklar. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 375:396-407.
 30. Escoto-Delgadillo, M., E. Vazquez-Valls, M. Ramirez-Rodriguez, A. Corona-Nakamura, G. Amaya-Tapia, N. Quintero-Perez, A. Panduro-Cerda, and B. M. Torres-Mendoza. 2005. Drug-resistance mutations in antiretroviral-naive patients with established HIV-1 infection in Mexico. *HIV Med* 6:403-409.
 31. Frankel, F. A., C. F. Invernizzi, M. Oliveira, and M. A. Wainberg. 2007. Diminished efficiency of HIV-1 reverse transcriptase containing the K65R and M184V drug resistance mutations. *AIDS* 21:665-675.
 32. Fransen, S., S. Gupta, R. Danovich, D. Hazuda, M. Miller, M. Witmer, C. J. Petropoulos, and W. Huang. 2009. Loss of raltegravir susceptibility by human immunodeficiency virus type 1 is conferred via multiple nonoverlapping genetic pathways. *J Virol* 83:11440-11446.
 33. Gatanaga, H., S. Ibe, M. Matsuda, S. Yoshida, T. Asagi, M. Kondo, K. Sadamasu, H. Tsukada, A. Masakane, H. Mori, N. Takata, R. Minami, M. Tateyama, T. Koike, T. Itoh, M. Imai, M. Nagashima, F. Gejyo, M. Ueda, M. Hamaguchi, Y. Kojima, T. Shirasaka, A. Kimura, M. Yamamoto, J. Fujita, S. Oka, and W. Sugiura. 2007. Drug-resistant HIV-1 prevalence in patients newly diagnosed with HIV/AIDS in Japan. *Antiviral Res* 75:75-82.
 34. Gruzdev, B., A. Rakhmanova, E. Doubovskaya, A. Yakovlev, M. Peeters, A. Rinehart, K. de Dier, P. Baede-Van Dijk, W. Parys, and G. van 't Klooster. 2003. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TMC125 as 7-day monotherapy in antiretroviral naive, HIV-1 infected subjects. *AIDS* 17:2487-2494.
 35. Hattori, J., T. Shiino, H. Gatanaga, S. Yoshida, D. Watanabe, R. Minami, K. Sadamasu, M. Kondo, H. Mori, M. Ueda, M. Tateyama, A. Ueda, S. Kato, T. Ito, M. Oie, N. Takata, T. Hayashida, M. Nagashima, M. Matsuda, S. Ibe, Y. Ota, S. Sasaki, Y. Ishigatsubo, Y. Tanabe, I. Koga, Y. Kojimai, M. Yamamoto, J. Fujita, Y. Yokomakua, T. Koike, T. Shirasaka, S. Oka, and W. Sugiura. 2010. 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.
 36. Hattori, J., S. Yoshida, H. Gatanaga, M. Kondo, K. Sadamasu, T. Shirasaka, H. Mori, R. Minami, W. Sugiura, and t. J. D. R. H.-S. Network. 2009. Presented at the The 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montreal, Canada.
 37. Johnson, J. A., J. F. Li, X. Wei, J. Lipscomb, D. Irlbeck, C. Craig, A. Smith, D. E. Bennett, M. Monsour, P. Sandstrom, E. R. Lanier, and W. Heneine. 2008. Minority HIV-1 drug resistance mutations are present in antiretroviral treatment-naive populations and associate with reduced treatment efficacy. *PLoS Med* 5:e158.
 38. Jorgensen, L. B., M. B. Christensen, J. Gerstoft, L. R. Mathiesen, N. Obel, C. Pedersen, H. Nielsen, and C. Nielsen. 2003. Prevalence of drug resistance mutations and non-B subtypes in newly diagnosed HIV-1 patients in Denmark. *Scand J Infect Dis* 35:800-807.
 39. Kagan, R. M., T. S. Lee, L. Ross, R. M. Lloyd, Jr., M. A. Lewinski, and S. J. Potts. 2007. Molecular basis of antagonism between K70E and K65R tenofovir-associated mutations in HIV-1 reverse transcriptase. *Antiviral Res*




75:210-218.

40. Kantor, R., D. Katzenstein, B. Efron, and A. Carvalho. 2005. Impact of HIV-1 subtype and antiretroviral therapy on protease and reverse transcriptase genotype: results of a global collaboration. *PLoS Med* 2:e112.
41. Kempf, D. J., J. D. Isaacson, M. S. King, S. C. Brun, Y. Xu, K. Real, B. M. Bernstein, A. J. Japour, E. Sun, and R. A. Rode. 2001. Identification of genotypic changes in human immunodeficiency virus protease that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitor-experienced patients. *J Virol* 75:7462-7469.
42. Kim, C. O., B. S. Chin, S. H. Han, H. S. Lee, S. J. Jeong, H. K. Choi, J. Y. Choi, Y. G. Song, J. S. Lee, and J. M. Kim. 2008. Low prevalence of drug-resistant HIV-1 in patients newly diagnosed with early stage of HIV infection in Korea. *Tohoku J Exp Med* 216:259-265.
43. Koh, Y., H. Nakata, K. Maeda, H. Ogata, G. Bilcer, T. Devasamudram, J. F. Kincaid, P. Boross, Y. F. Wang, Y. Tie, P. Volarath, L. Gaddis, R. W. Harrison, I. T. Weber, A. K. Ghosh, and H. Mitsuya. 2003. Novel bis-tetrahydrofuranylurethane-containing nonpeptidic protease inhibitor (PI) UIC-94017 (TMC114) with potent activity against multi-PI-resistant human immunodeficiency virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 47:3123-3129.
44. Kousiappa, I., D. A. van de Vijver, I. Demetriades, and L. G. Kostrikis. 2009. Genetic analysis of HIV type 1 strains from newly infected untreated patients in cyprus: high genetic diversity and low prevalence of drug resistance. *AIDS Res Hum Retroviruses* 25:23-35.
45. Kuritzkes, D. R., C. M. Lalama, H. J. Ribaldo, M. Marcial, W. A. Meyer, 3rd, C. Shikuma, V. A. Johnson, S. A. Fiscus, R. T. D'Aquila, B. R. Schackman, E. P. Acosta, and R. M. Gulick. 2008. Preexisting resistance to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors predicts virologic failure of an efavirenz-based regimen in treatment-naive HIV-1-infected subjects. *J Infect Dis* 197:867-870.
46. Lazzarin, A., T. Campbell, B. Clotet, M. Johnson, C. Katlama, A. Moll, W. Towner, B. Trottier, M. Peeters, J. Vingerhoets, G. de Smedt, B. Baeten, G. Beets, R. Sinha, and B. Woodfall. 2007. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 370:39-48.
47. Little, S. J., and D. M. Smith. 2005. HIV treatment decisions and transmitted drug resistance. *Clin Infect Dis* 41:233-235.
48. Madruga, J. V., D. Berger, M. McMurchie, F. Suter, D. Banhegyi, K. Ruxrungtham, D. Norris, E. Lefebvre, M. P. de Bethune, F. Tomaka, M. De Pauw, T. Vangeneugden, and S. Spinosa-Guzman. 2007. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet* 370:49-58.
49. Maljkovic, I., K. Wilbe, E. Solver, A. Alaeus, and T. Leitner. 2003. 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.
50. Margot, N. A., J. M. Waters, and M. D. Miller. 2006. In vitro human immunodeficiency virus type 1 resistance selections with combinations of tenofovir and emtricitabine or abacavir and lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 50:4087-4095.
51. Markowitz, M., J. O. Morales-Ramirez, B. Y. Nguyen, C. M. Kovacs, R. T. Steigbigel, D. A. Cooper, R. Liporace, R. Schwartz, R. Isaacs, L. R. Gilde, L. Wenning, J. Zhao, and H. Tepler. 2006. Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naive HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 43:509-515.
52. Metifiot, M., K. Maddali, A. Naumova, X. Zhang, C. Marchand, and Y. Pommier. Biochemical and pharmacological analyses of HIV-1 integrase flexible loop mutants resistant to raltegravir. *Biochemistry* 49:3715-3722.
53. Metzner, K. J., S. G. Giulieri, S. A. Knoepfel, P. Rauch, P. Burgisser, S. Yerly, H. F. Gunthard, and M. Cavassini. 2009. Minority quasispecies of drug-resistant HIV-1 that lead to early therapy failure in treatment-naive and -adherent patients. *Clin Infect Dis* 48:239-247.
54. Meynard, J. L., M. Vray, L. Morand-Joubert, E. Race, D. Descamps, G. Peytavin, S. Matheron, C. Lamotte, S. Guiramand, D. Costagliola, F. Brun-Vezinet, F. Clavel, and P. M. Girard. 2002. Phenotypic or genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: a randomized trial. *AIDS* 16:727-736.
55. Miller. 2001. *Antivir Ther*.
56. Ndambi, N., F. Lyagoba, B. Nanteza, G. Kushemererwa, J. Serwanga, E. Katongole-Mbidde, H. Grosskurth, and P. Kaleebu. 2008. Transmitted antiretroviral drug resistance surveillance among newly HIV type 1-diagnosed women attending an antenatal clinic in Entebbe, Uganda. *AIDS Res Hum Retroviruses* 24:889-895.
57. Ogert, R. A., L. Ba, Y. Hou, C. Buontempo, P. Qiu, J. Duca, N. Murgolo, P. Buontempo, R. Ralston, and J. A. Howe. 2009. Structure-function analysis of human immunodeficiency virus type 1 gp120 amino acid mutations associated with resistance to the CCR5 coreceptor antagonist vicriviroc. *J Virol* 83:12151-12163.
58. Palma, A. C., F. Araujo, V. Duque, F. Borges, M. T. Paixao, and R. Camacho. 2007. Molecular epidemiology and prevalence of drug resistance-associated mutations in newly diagnosed HIV-1 patients in Portugal. *Infect Genet Evol* 7:391-398.
59. Paraskevis, D., E. Magiorkinis, A. Katsoulidou, E. Hatzitheodorou, A. Antoniadou, A. Papadopoulos, G. Poulakou, V. Papanizos, C. Botsi, N. Stavrianeas, M. Lelekis, M. Chini, P. Gargalianos, N. Magafas, M. Lazanas, G. Chryssos, G. Petrikos, G. Panos, T. Kordossis, M. Theodoridou, V. Sypsa, and A. Hatzakis. 2005. Prevalence of resistance-associated mutations in newly diagnosed HIV-1 patients in Greece. *Virus Res* 112:115-122.
60. Parikh, U. M., L. Bachelier, D. Koontz, and J. W. Mellors. 2006. The K65R mutation in human immunodeficiency virus type 1 protease is associated with resistance to lopinavir. *J Virol* 80:1215-1218.

ciency virus type 1 reverse transcriptase exhibits bidirectional phenotypic antagonism with thymidine analog mutations. *J Virol* **80**:4971-4977.

61. Parikh, U. M., S. Zelina, N. Sluis-Cremer, and J. W. Mellors. 2007. Molecular mechanisms of bidirectional antagonism between K65R and thymidine analog mutations in HIV-1 reverse transcriptase. *AIDS* **21**:1405-1414.
62. Parkin, N. T., C. Chappey, and C. J. Petropoulos. 2003. Improving lopinavir genotype algorithm through phenotype correlations: novel mutation patterns and amprenavir cross-resistance. *AIDS* **17**:955-961.
63. Payne, B. A., E. F. Nsutebu, E. R. Hunter, O. Olarinde, P. Collini, J. A. Dunbar, M. S. Basta, J. W. Elston, M. L. Schmid, H. Thaker, and D. R. Chadwick. 2008. Low prevalence of transmitted antiretroviral drug resistance in a large UK HIV-1 cohort. *J Antimicrob Chemother* **62**:464-468.
64. Pillay, D., K. Bhaskaran, S. Jurriaans, M. Prins, B. Masquelier, F. Dabis, R. Gifford, C. Nielsen, C. Pedersen, C. Balotta, G. Rezza, M. Ortiz, C. de Mendoza, C. Kucherer, G. Poggensee, J. Gill, and K. Porter. 2006. The impact of transmitted drug resistance on the natural history of HIV infection and response to first-line therapy. *AIDS* **20**:21-28.
65. Ravela, J., B. J. Betts, F. Brun-Vezinet, A. M. Vandamme, D. Descamps, K. van Laethem, K. Smith, J. M. Schapiro, D. L. Winslow, C. Reid, and R. W. Shafer. 2003. HIV-1 protease and reverse transcriptase mutation patterns responsible for discordances between genotypic drug resistance interpretation algorithms. *J Acquir Immune Defic Syndr* **33**:8-14.
66. Ray, A. S., A. Basavapathruni, and K. S. Anderson. 2002. Mechanistic studies to understand the progressive development of resistance in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase to abacavir. *J Biol Chem* **277**:40479-40490.
67. Riva, C., A. Lai, I. Caramma, S. Corvasce, M. Violin, L. Deho, F. Prati, C. Rossi, M. C. Colombo, A. Capetti, M. Franzetti, V. Rossini, G. Tambussi, M. Ciccozzi, B. Suligo, C. Mussini, G. Rezza, and C. Balotta. Transmitted HIV Type 1 drug resistance and Non-B subtypes prevalence among seroconverters and newly diagnosed patients from 1992 to 2005 in Italy. *AIDS Res Hum Retroviruses* **26**:41-49.
68. Rodrigues, R., L. C. Scherer, C. M. Oliveira, H. M. Franco, R. D. Sperhake, J. L. Ferreira, S. M. Castro, I. M. Stella, and L. F. Brigido. 2006. Low prevalence of primary antiretroviral resistance mutations and predominance of HIV-1 clade C at polymerase gene in newly diagnosed individuals from south Brazil. *Virus Res* **116**:201-207.
69. Romano, L., G. Venturi, R. Ferruzzi, M. L. Riccio, P. Corsi, F. Leoncini, A. Vinattieri, L. Incandela, P. E. Valensin, and M. Zazzi. 2000. Detection of genotypically drug-resistant HIV-1 variants and non-B subtypes in recently infected antiretroviral-naive adults in Italy. *AIDS* **14**:2204-2206.
70. Sax, P. E., R. Islam, R. P. Walensky, E. Losina, M. C. Weinstein, S. J. Goldie, S. N. Sadownik, and K. A. Freedberg. 2005. Should resistance testing be performed for treatment-naive HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis* **41**:1316-1323.
71. Shet, A., L. Berry, H. Mohri, S. Mehandru, C. Chung, A. Kim, P. Jean-Pierre, C. Hogan, V. Simon, D. Boden, and M. Markowitz. 2006. Tracking the prevalence of transmitted antiretroviral drug-resistant HIV-1: a decade of experience. *J Acquir Immune Defic Syndr* **41**:439-446.
72. Simon, V., J. Vanderhoeven, A. Hurley, B. Ramratnam, M. Louie, K. Dawson, N. Parkin, D. Boden, and M. Markowitz. 2002. Evolving patterns of HIV-1 resistance to antiretroviral agents in newly infected individuals. *AIDS* **16**:1511-1519.
73. Sing, T., A. J. Low, N. Beerenwinkel, O. Sander, P. K. Cheung, F. S. Domingues, J. Buch, M. Daumer, R. Kaiser, T. Lengauer, and P. R. Harrigan. 2007. Predicting HIV coreceptor usage on the basis of genetic and clinical covariates. *Antivir Ther* **12**:1097-1106.
74. Snoeck, J., R. Kantor, R. W. Shafer, K. Van Laethem, K. Deforche, A. P. Carvalho, B. Wynhoven, M. A. Soares, P. Cane, J. Clarke, C. Pillay, S. Sirivichayakul, K. Ariyoshi, A. Holguin, H. Rudich, R. Rodrigues, M. B. Bouzas, F. Brun-Vezinet, C. Reid, P. Cahn, L. F. Brigido, Z. Grossman, V. Soriano, W. Sugiura, P. Phanuphak, L. Morris, J. Weber, D. Pillay, A. Tanuri, R. P. Harrigan, R. Camacho, J. M. Schapiro, D. Katzenstein, and A. M. Vandamme. 2006. Discordances between interpretation algorithms for genotypic resistance to protease and reverse transcriptase inhibitors of human immunodeficiency virus are subtype dependent. *Antimicrob Agents Chemother* **50**:694-701.
75. Steigbigel, R. T., D. A. Cooper, H. Tepler, J. J. Eron, J. M. Gatell, P. N. Kumar, J. K. Rockstroh, M. Schechter, C. Katlama, M. Markowitz, P. Yeni, M. R. Loutfy, A. Lazzarin, J. L. Lennox, B. Clotet, J. Zhao, H. Wan, R. R. Rhodes, K. M. Strohmaier, R. J. Barnard, R. D. Isaacs, and B. Y. Nguyen. Long-term efficacy and safety of Raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. *Clin Infect Dis* **50**:605-612.
76. Tambuyzer, L., J. Vingerhoets, H. Azijn, B. Daems, S. Nijs, M. P. de Bethune, and G. Picchio. 2010. Characterization of genotypic and phenotypic changes in HIV-1-infected patients with virologic failure on an etravirine-containing regimen in the DUET-1 and DUET-2 clinical studies. *AIDS research and human retroviruses* **26**:1197-1205.
77. Tilton, J. C., C. B. Wilen, C. A. Didigu, R. Sinha, J. E. Harrison, C. Agrawal-Gamse, E. A. Henning, F. D. Bushman, J. N. Martin, S. G. Deeks, and R. W. Doms. 2010. A maraviroc-resistant HIV-1 with narrow cross-resistance to other CCR5 antagonists depends on both N-terminal and extracellular loop domains of drug-bound CCR5. *J Virol* **84**:10863-10876.
78. Tural, C., L. Ruiz, C. Holtzer, J. Schapiro, P. Viciano, J. Gonzalez, P. Domingo, C. Boucher, C. Rey-Joly, and B. Clotet. 2002. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS* **16**:209-218.
79. Vercauteren, J., I. Derdelinckx, A. Sasse, M. Bogaert, H. Ceunen, A. De Roo, S. De Wit, K. Deforche, F.



- 
- Echahidi, K. Fransen, J. C. Goffard, P. Goubau, E. Goudeseune, J. C. Yombi, P. Lacor, C. Liesnard, M. Moutschen, D. Pierard, R. Rens, Y. Schrooten, D. Vaira, A. van den Heuvel, B. van der Gucht, M. van Ranst, E. van Wijngaerden, B. Vandercam, M. Vekemans, C. Verhofstede, N. Clumeck, A. M. Vandamme, and K. van Laethem. 2008. Prevalence and epidemiology of HIV type 1 drug resistance among newly diagnosed therapy-naive patients in Belgium from 2003 to 2006. *AIDS Res Hum Retroviruses* 24:355-362.
80. Vercauteren, J., A. M. Wensing, D. A. van de Vijver, J. Albert, C. Balotta, O. Hamouda, C. Kucherer, D. Struck, J. C. Schmit, B. Asjo, M. Bruckova, R. J. Camacho, B. Clotet, S. Coughlan, Z. Grossman, A. Horban, K. Korn, L. Kostrikis, C. Nielsen, D. Paraskevis, M. Poljak, E. Puchhammer-Stockl, C. Riva, L. Ruiz, M. Salminen, R. Schuurman, A. Sonnerborg, D. Stanekova, M. Stanojevic, A. M. Vandamme, and C. A. Boucher. 2009. Transmission of drug-resistant HIV-1 is stabilizing in Europe. *J Infect Dis* 200:1503-1508.
 81. Vergne, L., S. Diagbouga, C. Kouanfack, A. Aghokeng, C. Butel, C. Laurent, N. Noumssi, M. Tardy, A. Sawadogo, J. Drabo, H. Hien, L. Zekeng, E. Delaporte, and M. Peeters. 2006. HIV-1 drug-resistance mutations among newly diagnosed patients before scaling-up programmes in Burkina Faso and Cameroon. *Antivir Ther* 11:575-579.
 82. Viani, R. M., K. Hsia, P. Hubbard, J. Ruiz-Calderon, R. Lozada, J. Alvelais, M. Gallardo, and S. A. Spector. 2007. Prevalence of primary HIV-1 drug resistance in pregnant women and in newly diagnosed adults at Tijuana General Hospital, Baja California, Mexico. *Int J STD AIDS* 18:235-238.
 83. Vingerhoets, J., H. Azijn, E. Fransen, I. De Baere, L. Smeulders, D. Jochmans, K. Andries, R. Pauwels, and M. P. de Bethune. 2005. TMC125 displays a high genetic barrier to the development of resistance: evidence from in vitro selection experiments. *J Virol* 79:12773-12782.
 84. Vingerhoets, J., L. Tambuyzer, H. Azijn, A. Hoogstoel, S. Nijs, M. Peeters, M. P. de Bethune, G. De Smedt, B. Woodfall, and G. Picchio. 2010. Resistance profile of etravirine: combined analysis of baseline genotypic and phenotypic data from the randomized, controlled Phase III clinical studies. *AIDS* 24:503-514.
 85. Vora, S., A. G. Marcelin, H. F. Gunthard, P. Flandre, H. H. Hirsch, B. Masquelier, A. Zinkernagel, G. Peytavin, V. Calvez, L. Perrin, and S. Yerly. 2006. Clinical validation of atazanavir/ritonavir genotypic resistance score in protease inhibitor-experienced patients. *AIDS* 20:35-40.
 86. Weinheimer, S., L. Discotto, J. Friberg, H. Yang, and R. Colonna. 2005. Atazanavir signature I50L resistance substitution accounts for unique phenotype of increased susceptibility to other protease inhibitors in a variety of human immunodeficiency virus type 1 genetic backbones. *Antimicrob Agents Chemother* 49:3816-3824.
 87. Weinstock, H. S., I. Zaidi, W. Heneine, D. Bennett, J. G. Garcia-Lerma, J. M. Douglas, Jr., M. LaLota, G. Dickinson, S. Schwarcz, L. Torian, D. Wendell, S. Paul, G. A. Goza, J. Ruiz, B. Boyett, and J. E. Kaplan. 2004. The epidemiology of antiretroviral drug resistance among drug-naive HIV-1-infected persons in 10 US cities. *J Infect Dis* 189:2174-2180.
 88. Wensing, A. M., D. A. van de Vijver, G. Angarano, B. Asjo, C. Balotta, E. Boeri, R. Camacho, M. L. Chaix, D. Costagliola, A. De Luca, I. Derdelinckx, Z. Grossman, O. Hamouda, A. Hatzakis, R. Hemmer, A. Hoepelman, A. Horban, K. Korn, C. Kucherer, T. Leitner, C. Loveday, E. MacRae, I. Maljkovic, C. de Mendoza, L. Meyer, C. Nielsen, E. L. Op de Coul, V. Ormaasen, D. Paraskevis, L. Perrin, E. Puchhammer-Stockl, L. Ruiz, M. Salminen, J. C. Schmit, F. Schneider, R. Schuurman, V. Soriano, G. Stanczak, M. Stanojevic, A. M. Vandamme, K. Van Laethem, M. Violin, K. Wilbe, S. Yerly, M. Zazzi, and C. A. Boucher. 2005. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. *J Infect Dis* 192:958-966.
 89. Westby, M., C. Smith-Burchnell, J. Mori, M. Lewis, M. Mosley, M. Stockdale, P. Dorr, G. Ciaramella, and M. Perros. 2007. Reduced maximal inhibition in phenotypic susceptibility assays indicates that viral strains resistant to the CCR5 antagonist maraviroc utilize inhibitor-bound receptor for entry. *J Virol* 81:2359-2371.
 90. Wheeler, W. H., R. A. Ziebell, H. Zabina, D. Pieniazek, J. Prejean, U. R. Bodnar, K. C. Mahle, W. Heneine, J. A. Johnson, and H. I. Hall. Prevalence of transmitted drug resistance associated mutations and HIV-1 subtypes in new HIV-1 diagnoses, U.S.-2006. *AIDS* 24:1203-1212.
 91. White, K. L., J. M. Chen, J. Y. Feng, N. A. Margot, J. K. Ly, A. S. Ray, H. L. Macarthur, M. J. McDermott, S. Swaminathan, and M. D. Miller. 2006. The K65R reverse transcriptase mutation in HIV-1 reverses the excision phenotype of zidovudine resistance mutations. *Antiviral therapy* 11:155-163.
 92. White, K. L., N. A. Margot, T. Wrin, C. J. Petropoulos, M. D. Miller, and L. K. Naeger. 2002. Molecular mechanisms of resistance to human immunodeficiency virus type 1 with reverse transcriptase mutations K65R and K65R+M184V and their effects on enzyme function and viral replication capacity. *Antimicrob Agents Chemother* 46:3437-3446.
 93. 宮崎菜穂子, 松下修三, 藤井毅, 岩本愛吉, and 杉浦互. 2009. Presented at the 第23回日本エイズ学会学術集会総会抄録集, 名古屋.
 94. 宮崎菜穂子, 松下修三, 藤井毅, and 杉浦互. 2009. 抗HIV療法を受けている患者における薬剤耐性HIVの現状と問題点. *日本エイズ学会誌* 11:146-151.
 95. 宮崎菜穂子, and 杉浦互. 2010. 我が国における抗HIV治療と多剤耐性症例の現状. *IASR* 31:233-234.



HIV薬剤耐性遺伝子検査に関する問い合わせ先

- 札幌** 北海道大学大学院医学研究科・高度先進医療支援センター
011-706-5915
佐藤 典宏
- 仙台** 独立行政法人 国立病院機構 仙台医療センター
022-293-1111
伊藤 俊広
- 新潟** 新潟大学医歯学総合病院第2内科
025-227-2129
田邊 嘉也
- さいたま** 埼玉県衛生研究所ウイルス担当
048-853-5034
内田 和江
- 東京** 東京都健康安全研究センター微生物部
03-3363-3231
貞升 健志
国立感染症研究所エイズ研究センター
042-561-0771
杉浦 亙
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
03-3201-7181
瀧永 博之
- 茅ヶ崎** 神奈川県衛生研究所微生物部
0467-83-4400
近藤 真規子
- 横浜** 横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学
045-787-2628
上田 敦久
- 名古屋** 独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター
052-951-1111
杉浦 亙
- 金沢** 石川県立中央病院
076-237-8211
上田 幹夫
- 大阪** 独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター
06-6942-1331
白阪 琢磨
大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課
06-6972-1321
森 治代
- 福岡** 独立行政法人 国立病院機構 九州医療センター
092-852-0700
南 留美
- 沖縄** 琉球大学大学院 感染症・呼吸器・消化器内科学
098-895-1144
健山 正男

謝 辞

本ガイドラインの作成に当たっては下記の先生方をはじめ多くの先生方にご意見を頂きました。
この場を借りて御礼申し上げます。

味澤 篤 (駒込病院感染症内科)
加藤 真吾 (慶應義塾大学医学部)
和山 行正 (北里大塚バイオメディカルアッセイ研究所)
鯉淵 智彦 (東京大学医科学研究所)
瀧永 博之 (国立国際医療研究センター)
白阪 琢磨 (国立病院機構大阪医療センター)
西澤 雅子 (国立感染症研究所エイズ研究センター)
橋本 修 (三菱化学メディエンス)
服部 純子 (国立病院機構名古屋医療センター)
福武 勝幸 (東京医科大学)
松下 修三 (熊本大学エイズ学研究センター)
宮崎菜穂子 (国立感染症研究所エイズ研究センター)
横幕 能行 (国立病院機構名古屋医療センター)
吉田 繁 (北海道大学大学院保健科学研究院)