東京都公的HIV検査の動向とHIV陽性検体の薬剤耐性遺伝子解析

（2019年1月～2024年3月）

河上　麻美代[a]，小泉　美優[b]，北村　有里恵[b]，三宅　啓文[a]，長島　真美[b]，貞升　健志[c]
（外部機関査読者：安井　善宏[d]）

2019 年 1 月から 2024 年 3 月までに東京都公的 HIV 検査機関で採血され，東京都健康安全研究センターで実施した HIV 検査数の推移を調べた．新型コロナウイルス感染症流行下の 2020 年，2021 年は検査数が著しく減少したが，2023 年には 2019 年と同程度の水準にまで回復した．また，都内で流行している HIV を調査することを目的に，東京都健康安全研究センターで実施した HIV 検査において，HIV-1 陽性となった検体を用いて遺伝子解析を行い，サブタイプ型別ならびに薬剤耐性関連変異を検索した．HIV-1 陽性 492 件のうち，遺伝子解析が可能であった 273 件のサブタイプ型別を行った結果，サブタイプ B が約 75%であり，次いで CRF01_AE が約 15%を占めていた．薬剤耐性関連変異については，プロテアーゼ領域および逆転写酵素領域の変異が認められ，また，毎年 T215-revertant も検出されていた．都内での HIV 流行株は年により変化が見られることから，HIV 流行状況の把握のためにも新規 HIV 陽性検体に対してサブタイプや薬剤耐性関連変異について調査することが重要である．

キーワード：ヒト免疫不全ウイルス，後天性免疫不全症候群，HIV検査，薬剤耐性関連変異

は　じ　め　に

ヒト免疫不全ウイルス（Human Immunodeficiency Virus ；HIV）はレトロウイルス科レンチウイルス属に属する RNA ウイルスであり，後天性免疫不全症候群（Acquired Immunodeficiency Syndrome ；AIDS）の病原体として知られている[1]．2022 年の世界の新規 HIV 感染者数は約 130 万人と推定されており，2010 年の約 210 万人と比較して約 38%減少しているが，未だに新規感染者の発生を抑制するには至っていない[2]．日本においては，2023 年の新規 HIV 感染者数は 2022 年より増加し，669 人と報告されており，6 年連続での減少から増加に転じた[3]．東京都における HIV 感染者数も年々減少していたが，2023 年には 7 年ぶりに増加した[4]．

東京都では，保健所での HIV 検査事業の他に，1993 年 9 月に東京都南新宿検査・相談室（2021 年 3 月東京都新宿東口検査・相談室に移転・改称）を，2005 年 4 月に東京都多摩地域検査・相談室を開設し，積極的な HIV 検査相談事業を行っている．

HIV 検査は，スクリーニング検査と確認検査の 2 段階で構成されている[5]．まず HIV 抗原抗体同時検出試薬を用いてスクリーニング検査を行い，スクリーニング検査で陽性と判定された検体に対して確認検査を実施する．確認検査法には抗体確認検査と核酸増幅検査（NAT 法）があり，HIV 感染後は抗体を産生し続けることから，まず抗体検査を実施する．しかし，HIV に感染後 6～8 週間は HIV 抗体産生量が充分でないため，抗体検査では判定できない「ウインドウ期」が存在する．このため，スクリーニング検査で陽性となり，抗体確認検査法では抗体の検出が困難な場合には，NAT 法を実施し，最終判定を行っている．

HIV 感染症の治療では，抗 HIV 薬を 2 剤あるいは 3 剤以上併用した抗 HIV 療法（ART）が行われている[6]．抗 HIV 治療薬には核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTI），非核酸系逆転写酵素阻害薬（NNRTI），プロテアーゼ阻害薬（PI），インテグラーゼ阻害薬（INSTI）および侵入阻害薬が承認されており，臨床使用されている．近年，薬剤治療を受けている HIV 患者数の増加に伴い，薬剤耐性変異を有する HIV の出現が懸念されている．また，新規感染者が薬剤耐性変異株に感染している事例も報告されており[7]，薬剤耐性 HIV の蔓延を制御するためには都内の新規感染者における薬剤耐性 HIV の出現状況を把握することは重要である．

今回，東京都健康安全研究センター（以下，健安研）において HIV 検査を実施した際に検出された，2019 年 1 月から 2024 年 3 月までの HIV-1 陽性例を対象に，都内における新規 HIV 感染者における薬剤耐性 HIV の出現状況を解析したので報告する．

実　験　方　法

1. 供試材料

2019 年 1 月から 2024 年 3 月までに新宿東口検査・相談

[a] 東京都健康安全研究センター微生物部食品微生物研究科
169-0073 東京都新宿区百人町3-24-1
[b] 東京都健康安全研究センター微生物部ウイルス研究科
[c] 東京都健康安全研究センター微生物部
[d] 愛知県衛生研究所

室ならびに区保健所から，健安研に搬入されたヒト血清70,299 件（新宿東口検査・相談室 60,146 件，区保健所10,153 件）を供試材料とした．

また，薬剤耐性遺伝子解析については，健安研の確認検査で HIV-1 陽性となった 492 検体を供試材料とした．検査依頼書に記載されている性別および年齢の情報も解析に用いた（倫理的配慮：東京都健康安全研究センター倫理委員会にて承認されている，30 健研健第 782 号，3 健研健第466 号）．

2. 測定方法

1）東京都健康安全研究センターでのHIV通常検査

健安研では病原体検出マニュアル[5]を踏まえ，図1に示す検査フローチャートに従いHIV検査を実施している．

(1) スクリーニング検査 まず，ELISA法試薬（ジェンスクリーンHIV Ag-Ab ULT：バイオラッド）により一次スクリーニング検査を実施して判定した．陽性の場合は，補助的検査としてIC法（ダイナスクリーン・HIV Combo：アボット ダイアグノスティクス メディカル）を行った．IC法陰性の場合は，感染初期または一次スクリーニング検査の偽陽性の可能性があるため，ELFA法試薬（バイダスアッセイキットHIVデュオII：ビオメリュー・ジャパン［～2022年11月］）または，CLIA法試薬（ルミパルスHIV Ag/Ab：富士レビオ［2022年12月～］）による二次スクリーニング検査を実施した．二次スクリーニング検査が陰性の場合には，スクリーニング検査陰性と判定し，陽性の場合には確認検査を行った．

(2) 確認検査 スクリーニング検査陽性の場合，まず，抗体確認検査を実施した．抗体確認検査はWB法（ラブ・ブロット1およびラブ・ブロット2：バイオラッド［～2022年3月］）または，確認IC法（Geenius HIV 1/2キット：バイオラッド［2022年4月～］）を実施し，抗体確認検査にて判定保留または陰性となった検体について核酸増幅検査であるNAT法（コバスTaqMan HIV-1「オート」：ロシュ・ダイアグノス ティックス［～2020年6月］／Virus test kit：タカラバイオ［2020年7月～］，リアルタイムPCR機器：QuantStudio™ 12K Flex（Thermo Fisher Scientific）／アプティマ HIV-1：ホロジックジャパン［2021年1月～］）を行い，陽性になった検体をHIV検査陽性とした．

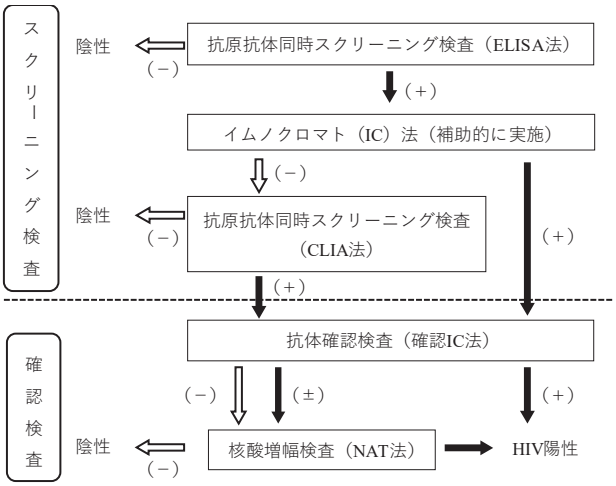

図 1. 東京都健康安全研究センターにおける HIV 検査プロトコール

2）薬剤耐性遺伝子解析

HIV-1 陽性血清 140 µL から QIAamp Viral RNA Mini Kit（QIAGEN）を用いて核酸抽出を行い，RNA 抽出液 60 µL を作製した．プロテアーゼ（PR）領域および逆転写酵素（RT）領域を RT-nested-PCR 法により増幅後，PCR 産物は ExoSAP-IT（Applied Biosystems）を用いて精製し，Big Dye Terminator v3.1 Cycle Sequence Kit（Applied Biosystems）によるシークエンス反応を行った．反応産物は，Centri-Sep Spin Colums（PRINCETON SEPARATIONS）を用いて精製し，ABI 3500 Genetic Analyzer（Thermo Fisher Scientific）により塩基配列を決定した．塩基配列を決定した後，Stanford 大学の HIV Drug Resistance Database を用いてサブタイプおよび薬剤耐性関連変異を解析した．薬剤耐性変異の有無については IAS-USA の報告に基づき判定した[8]．

結 果 と 考 察

1.東京都公的検査機関におけるHIV検査数と陽性数

東京都新宿東口検査・相談室におけるHIV検査数は，2019年は12,897件であったが，2020年と2021年は約10,000件まで減少した（図2）．一方で，2022年以降，増加傾向を示し，2023年は12,749件と2019年の水準にまで回復した．また，2019年から2023年までの特別区保健所から健安研への依頼検査数は，東京都新宿東口検査・相談室と同様な増減の推移を示した．2019年は3,569件であったが，2020年から減少し，2021年には627件と最も少ない件数であった（図2）．2023年には，2,645件と2019年の件数より約900件少ないが前年よりも増加に転じた．特に2020年および2021年における検査数の減少は，新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の影響を受け，保健所等のHIV検査の縮小や中止，また受検希望者の検査控えなどが要因と考

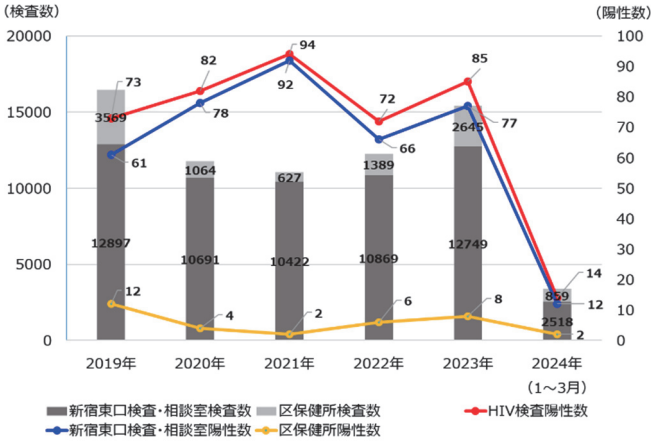

図 2. 東京都における HIV 検査数と陽性数の推移（健康安全研究センターに搬入された検体）

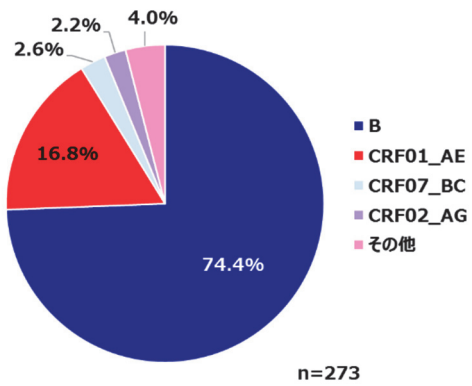

図 3. HIV-1 サブタイプの検出割合
（2019 年～2024 年 3 月）

えられる．

しかし，HIV-1陽性数に着目すると，2020年および2021年には，区保健所の陽性数が減少していた中，東京都新宿東口検査・相談室の陽性数は，2019年よりも増加していた（図2）．東京都新宿東口検査・相談室においては，COVID-19流行下においても検査室を開設しており，HIV陽性率に着目すると2019年が0.47%であった一方で，検査数が大幅に減少した2020年，2021年においてはHIV陽性率が0.73%，0.88%と高く推移していた．これは，COVID-19流行下において保健所等のHIV検査縮小や中止に伴い，HIV検査受検希望者の受け皿として機能していた可能性が推察された．

エイズ動向委員会のエイズ発生動向年報では，保健所等におけるHIV抗体検査数が2020年は前年よりも約27,000件の減少に続き，2021年には前年よりもさらに約11,000件減少しており，全国規模でHIV検査数の減少が報告された[9-11]．その一因としてCOVID-19の流行の影響による保健所等での検査控えの可能性が挙げられている．

2.都内で検出されるHIV-1のサブタイプ

HIV-1 陽性となった 492 件のうち RT-nested-PCR 法により増幅がみられた 273 件を対象にサブタイプ型別を行った．その結果，203 件（74.4%）がサブタイプ B，70 件（25.6%）が non-B に分類された（図 3）．Non-B の内訳は，46 件（16.8%）が CRF01_AE，7 件（2.6%）が CRF07_BC，6 件（2.2%）が CRF02_AG，その他が 11 件（4.0%）であった．その他には，サブタイプ A（1.5%）やサブタイプ C（1.1%）等が含まれていた．各年毎に比較すると，サブタイプの割合に変動が見られた（図 4）．2019 年はサブタイプ B が約 70%，CRF01_AE が 20%，それ以外のサブタイプが 10%の比率であったが，2020 年はサブタイプ B の割合が増加し，全体の 90%を占めた．2021 年以降はサブタイプ B が約 70%を占め，CRF01_AE が約 20%を占める傾向にあった．また，近年，中国などで流行している CRF07_BC が 2019 年には 4 件，2022 年には 1 件，2023 年では 2 件認められた．COVID-19 流行下では人流が抑制され，特に 2020 年はサブタイプ B が約 90%を占める特徴的な傾向が示されていた

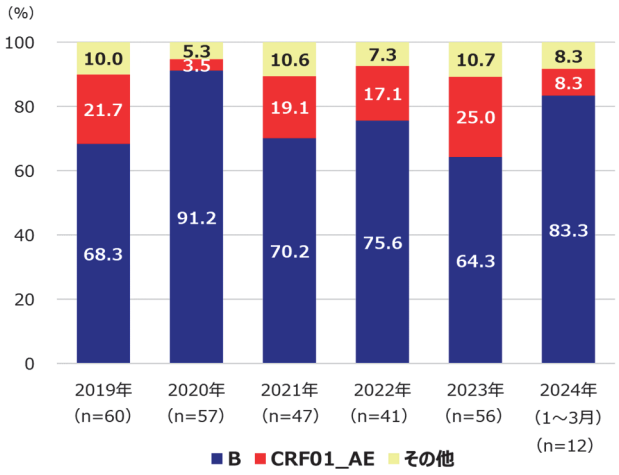

図 4. HIV-1 サブタイプの検出割合の年次推移
（2019 年～2024 年 3 月）

が，今後，ヒトの往来が再開し，海外からの HIV 流入も活発化することも推測される．したがって，引き続き遺伝子解析を行い，都内の HIV 流行状況の把握に努めることが重要であると考える．

3.都内で検出される HIV-1 の薬剤耐性関連変異

HIV-1 陽性となった 492 件のうち RT-nested-PCR 法により増幅がみられた 273 件について，PR 領域および RT 領域の遺伝子解析を実施し，薬剤耐性関連変異の有無を調べた．その結果，全体では 19 件（7.0%）検出された（表 1）．PR 領域では，PI に対する変異である Q58E のアミノ酸変異が 3 件（1.1%）検出された．RT 領域では，NRTI 耐性変異が 4.0%（T215-revertant（T215X）が 6 件，M184V/T215X が 1 件，M184V が 1 件，A62AV が 2 件，K70KR が 1 件）検出された．また，NNRTI 耐性変異が 2.6%（V108I が 2 件，E138A が 2 件，Y188L が 1 件，G190A が 1 件，M230I が 1 件）検出された．薬剤耐性関連変異が検出された 19 件のうち 17 件は単独の変異であったが，複数のアミノ酸変異を同時に保有する検体が 2 件あった（NRTI 耐性変異：M184V/T215S と NNRTI 耐性変異：E138A および NRTI 耐性変異：T215E と NNRTI 耐性変異：M230I）．

薬剤耐性変異保有率の年次推移に注目したところ，2022 年が 12.2%であり，2019 年から 2023 年の間で最も高い値を示した（図 5）．全国の HIV 薬剤耐性変異保有率を参照したところ，2019 年から 2022 年の期間中，2022 年は 10.4%であり，4 年ぶりに 10%を超えており，東京都も全国と同様な傾向を示していることが判明した[12]．また，T215X は 2019 年から 2023 年までの 5 年間で毎年検出されており，全体で 7 件認められた．このことから，T215X を有する HIV が東京都内においても定着している可能性が示唆された．また，NRTI 耐性変異である M184V 変異は B 型肝炎治療の際に使用する薬の影響で耐性変異が生じると以前から報告があるものの[13]，近年，HIV 感染症治療薬の

表 1. 検出された HIV 薬剤耐性関連変異の種類

年	性別	年齢	サブタイプ	薬剤耐性関連変異		
				PI	NRTI	NNRTI
2019	M	34	B	Q58E	—	—
	M	27	B	—	—	V108I
	M	41	B	—	T215S	—
	M	29	B	—	T215D	—
2020	M	28	B	Q58E	—	—
	M	30代	B	—	—	G190A
	M	27	B	—	T215C	—
	M	48	B	—	T215C	—
2021	M	28	B	—	T215S	—
	M	32	B	—	—	V108I
2022	M	36	B	Q58E	—	—
	M	19	CRF01_AE	—	A62AV*	—
	M	27	CRF01_AE	—	K70KR*	—
	M	30	B	—	—	Y188L
	M	32	B	—	M184V・T215S	E138A
2023	M	53	B	—	A62AV*	—
	M	33	A	—	—	E138A
	M	59	B	—	T215E	M230I
2024	M	24	B	—	M184V	—

＊アミノ酸変異の表記はStanford HIV Drug Resistance Databaseの表記方法に従った

予防内服である曝露前予防（Pre-Exposure Prophylaxis：PrEP）を使用している場合にも認められると報告されている [14]．PrEP にはテノホビルとエムトリシタビンの合剤（TDF/FTC）やテノホビルアラフェナミドとエムトリシタビンの合剤（TAF/FTC）が使用されており，M184V 変異はエムトリシタビン（FTC）に対する耐性変異である．実際に，2022 年に M184V 変異が検出された検体は，PrEP を使用していることを事前情報として得られていた検体であった．なお，2024 年にも M184V 変異を有する検体が 1 件検出されているが，この検体の疫学情報は得られていない．

抗 HIV 薬の PrEP 普及の影響を受け，薬剤耐性変異の出現状況が変化していく可能性があり，東京都においても引き続き遺伝子解析を行っていく必要がある．

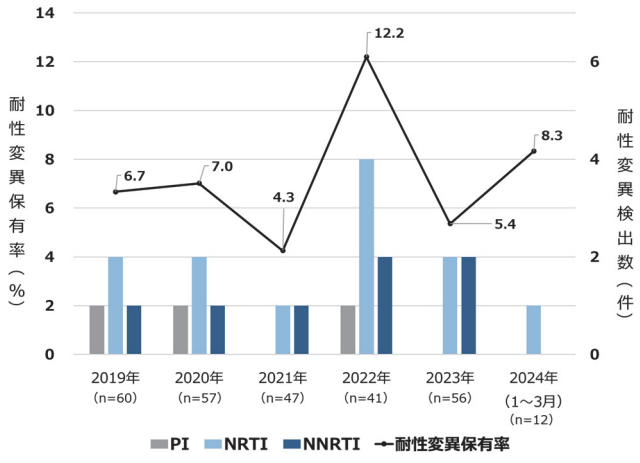

図 5. HIV 陽性検体における耐性変異保有率および検出数の年次推移（2019 年～2024 年 3 月）

ま と め

新型コロナウイルス感染症流行下の 2020 年，2021 年は東京都公的検査機関での HIV 検査数が著しく減少したが，2023 年は 2019 年と同程度の水準にまで回復した．健安研で実施した HIV 検査において，HIV-1 陽性となった検体を用いて遺伝子解析を行った．サブタイプ型別の結果，全体ではサブタイプ B が約 75%であり，次いで CRF01_AE が約 15%を占めた．また，PR 領域および RT 領域について薬剤耐性関連変異を検索した結果，全体では 19 件（7.0%）検出され，毎年 T215-revertant も検出されていた．都内での HIV 流行株は年により変化が見られることから，HIV 流行状況の把握のためにも，新規 HIV 陽性検体に対してサブタイプや薬剤耐性関連変異について引き続き解析することが重要である．

文 献

1) 国立感染症研究所：AIDS（後天性免疫不全症候群）とは，
https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/400-aids-intro.html
（2024 年 7 月 12 日現在．なお本 URL は変更または抹消の可能性がある）

2) UNAIDS FACT SHEET 2023:
https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UN

AIDS_FactSheet_en.pdf
（2024 年 7 月 12 日現在．なお本 URL は変更または抹消の可能性がある）

3) 厚生労働省エイズ動向委員会：四半期報告　2024 年［令和 6 年］委員長コメント，https://api-net.jfap.or.jp/status/japan/data/2024/2403/20240326_coment.pdf
（2024 年 7 月 12 日現在．なお本 URL は変更または抹消の可能性がある）

4) 東京都保健医療局感染症対策：AIDS News Letter, エイズ 2024 年 4 月号概要編

5) 国立感染症研究所：病原体検出マニュアル　後天性免疫不全症候群（エイズ）/HIV 感染症（2019 年 11 月改訂），https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/HIV20191122.pdf（2024 年 7 月 12 日現在．なお本 URL は変更または抹消の可能性がある）

6) HIV 感染症「治療の手引き」第 27 版，http://www.hivjp.org/guidebook/hiv_27.pdf
（2024 年 7 月 12 日現在．なお本 URL は変更または抹消の可能性がある）

7) Gatanaga H., Ibe S., Matsuda M., *et al*.: Antiviral Res, **75**, 75-82, 2007.

8) Wensing A.M., Calvez V., Ceccherini-Silberstein F., *et al*.: Top Antivir Med, **30**, 559-574, 2022.

9) 第 155 回エイズ動向委員会　委員長コメント，https://api-net.jfap.or.jp/status/japan/data/2019/nenpo/coment.pdf
（2024 年 7 月 12 日現在．なお本 URL は変更または抹消の可能性がある）

10) 第 157 回エイズ動向委員会　委員長コメント ，https://api-net.jfap.or.jp/status/japan/data/2020/nenpo/coment.pdf
（2024 年 7 月 12 日現在．なお本 URL は変更または抹消の可能性がある）

11) 第 159 回エイズ動向委員会　委員長コメント，https://api-net.jfap.or.jp/status/japan/data/2021/nenpo/coment.pdf
（2024 年 7 月 12 日現在．なお本 URL は変更または抹消の可能性がある）

12) 菊地　正：病原微生物検出情報, **44**, 159-160, 2023.

13) 蜂谷敦子：病原微生物検出情報, **38**, 181-182, 2017.

14) 日本における HIV 感染予防のための曝露前予防（PrEP）利用の手引き【第１版】，https://jaids.jp/wpsystem/wp-content/uploads/2022/11/tebiki-1Pver.pdf
（2024 年 7 月 12 日現在．なお本 URL は変更または抹消の可能性がある）

Trends in public HIV testing and analysis of HIV-1 drug-resistance mutations in Tokyo from January 2019 to March 2024

Mamiyo KAWAKAMI[a], Miyu KOIZUMI[a], Yurie KITAMURA[a], Hirofumi MIYAKE[a],
Mami NAGASHIMA[a], and Kenji SADAMASU[a]
(Reviewed by Yoshihiro YASUI[b])

This study investigated the trend in the number of human immunodeficiency virus (HIV) tests conducted at the Tokyo Metropolitan Institute of Public Health from January 2019 to March 2024. The number of tests significantly decreased in 2020 and 2021 during the COVID-19 pandemic but recovered to the same level as 2019 in 2023. In addition, the HIV epidemic in Tokyo was examined by conducting a genetic analysis of HIV-1-positive specimens from HIV tests performed at the Tokyo Metropolitan Institute of Public Health to search for subtypes and drug-resistance-associated mutations. Of the 492 HIV-1-positive specimens, 273 were genotyped for subtype B (75%), followed by CRF01_AE (15%). Mutations were found in the protease and reverse transcriptase regions, and T215-revertant mutations were detected every year. Because HIV prevalence in Tokyo varies from year to year, the subtypes and drug-resistance-associated mutations in new HIV-positive specimens should be investigated to understand the HIV epidemic status.

Keywords: human immunodeficiency virus, acquired immunodeficiency syndrome, HIV testing, drug resistance mutation

[a] Tokyo Metropolitan Institute of Public Health,
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073, Japan
[b] Aichi Institute of Public Health