

2009J2028A

厚生労働科学研究費補助金

エイズ対策研究事業

HIV感染症の疫学的研究：メタ分析とコホート研究に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

主任研究者	渋谷 健司	東京大学大学院医学系研究科国際保健政策学
研究分担者	野内 英樹	財団法人結核予防会複十字病院
	森 臨太郎	東京大学大学院医学系研究科国際保健政策学
研究協力者	本田 美奈子	国立国際医療研究センター
	矢野 晴美	自治医科大学
	八重 ゆかり	東京大学大学院薬剂疫学
	河津 里沙	結核予防会結核研究所
	大田 えりか	財団法人エイズ予防財団
	Windy Wariki	東京大学大学院医学系研究科国際保健政策学

平成22（2010）年 5月

## 目 次

I 章. 厚生労働科学研究費補助金 (エイズ対策) 総括研究報告 HIV感染症の疫学的研究: メタ分析とコホート研究に関する研究 渋谷 健司	1
II 章. 分担研究報告 HIVと結核対策プログラム介入効果評価の為の研究フィールドと保健情報システム整備 野内 英樹	11
【添付資料】 資料名	
1. 表 1 チェンライ県の結核登録	
2. 表 2 HIV 陰性結核患者に対する Provider Initiated Counseling & Testing (PICT) の評価-HIV 陰性患者の HIV 陽転化に関連した因子分析	
3. 表 3 タイ北部チェンライ県全域の死亡統計 (県レベルでの直接入力個票データ)	
4. 表 4 検体バンク (Specimen banking) のリスト between 19 February 2002 and 03 May 2010	
5. 添付資料 1 英文概念書 Development of the field laboratory system to study systemically the HIV and TB interventions	
6. 添付資料 2 Provider-initiated testing and counseling (PITC) の評価 に関する文献的研究と研究計画書	
7. 添付資料 3 Death Certificate	
III 章. 分担研究報告 HIV/AIDS 予防のため系統的レビューに関する研究 森 臨太郎	49
【添付資料】 資料名	
1. 添付資料 1 新たな ODA 保健戦略にむけて コメント	
2. 添付資料 2 Systematic reviews on prevention of HIV infection 網羅的検索結果	
3. 添付資料 3 コクランレビュー・ワークショップ	
4. 添付資料 4 HIV/AIDS 予防戦略研究ミーティング 本国にとってベストの HIV 予防戦略を考える	
5. 添付資料 5 HIV/AIDS Group topic list	
6. 添付資料 6 コクランレビュープロトコール	
1. Behavioral interventions to reduce the transmission of HIV infection among commercial sex workers and their clients in high-income countries	
2. Behavioral interventions to reduce the transmission of HIV infection among commercial sex workers and their clients in low and middle-income countries	
7. 添付資料 7 コクランレビュープロトコール	
1. Changes in out-of-pocket payments on utilisation of health care services	

# I 章

I 章 厚生労働科学研究費補助金 (エイズ対策研究事業)  
総括研究報告書

HIV感染症の疫学的研究：メタ分析とコホート研究

主任研究者 渋谷 健司 東京大学大学院国際保健政策学 教授

研究要旨

第I章では、HIV感染症の疫学的研究：メタ分析とコホート研究について概説し、日本のエビデンスに基づくHIV疫学研究の指針を探り、他章（第II章、第III章）の総括を行う。

第II章の実証研究では本格的なコホート調査を開始し、情報システムの整備とリンクし、将来的にランダム化臨床試験を行いうる体制の構築を検討する。最終年度は、これまでの学際的な研究活動を集大成し専門誌へ投稿準備を進めるとともに、海外のエイズ専門家とともに今後のエイズ予防のための指針を提言する。第III章では、昨年度に作成した国内外のエイズ予防に関する保健介入リストに基づき、系統的かつ詳細なメタ分析を行い、最新のエイズ予防に関するエビデンスを提供する。

研究は計画通り順調に進捗しており、成果も現れている。研究が来年度以降も順調に進むことで、国内外におけるエイズ予防のための保健介入の効果のエビデンスの構築、継続的なエビデンスの提供とモニタリングと評価の重要性をエイズ予防領域において推進することができると思われる。

分担研究者

野内 英樹	結核予防会複十字病院
森 臨太郎	東京大学大学院国際保健政策学
研究協力者	
本田 美奈子	国立国際医療研究センター
矢野 晴美	自治医科大学
八重 ゆかり	東京大学大学院薬剤疫学
河津 里沙	結核予防会結核研究所
大田 えりか	財団法人エイズ予防財団
Windy Wariki	東京大学大学院国際保健政策学

その効果に関してはさまざまな結果が出ており、人口レベルでの有効性に関しては更なる検討の余地があることが指摘されている。VCTのHIV陰性被験者に対する効果にしても互いに反駁し合う報告がある。また、男性の包茎手術やセックスパートナー数を減らすための介入など、有効なエビデンスの示されている保健介入に関しては、わが国でもあまり積極的な導入がなされていない。また、わが国のエイズ実証研究は、多くの場合サンプル数の限られた一時的な横断的聞き取り調査に終始することが多い。それは継続的なコホート研究等の縦断研究を行うためのフィールドが皆無であり、それが欧米と比べてわが国でエイズに関する実証研究を発展させない大きな阻害要因となっている。従ってわが国も危険な行動要因に関するコホート研究や予防や治療の保

1. 背景・研究目的

世界的にエイズ対策は大きな転換期にある。本年度の世界エイズ会議では治療から予防へ再び大きな舵がとられ、エイズ治療への傾倒から予防と治療のバランスのとれたエイズ対策に世界の注目が集まっている。しかし予防に関する保健介入には未だ多くの議論があり、理論的分析が必要である。例えば、コンドーム、自発的カウンセリングと検査（VCT）、そして性行為感染症の治療といった伝統的なエイズ予防介入も

健介入のランダム化臨床試験を行うための共通基盤であるフィールドを確保し適切な情報システムを導入したうえで、継続的なエイズ研究をオールジャパンで行う時期に来ている。

以上を鑑み、本研究は二つの大きな目的を持つ：1) 本年度に作成した国内外のエイズ予防に関する保健介入リストに基づき、系統的かつ詳細なメタ分析を行い、最新のエイズ予防に関するエビデンスを提供する。2) 本年度に準備してきたコホート研究やランダム化臨床試験を行うための研究フィールドとエイズ保健情報システムを用いて、エイズ予防介入による検査並びに治療への促進・阻害要因を継続的に分析し早期検査並びに早期・継続的治療を進展させる為のエビデンスを発信していく。

この理論的研究と実践的フィールド研究をさらに推進し、我が国よりエイズ予防に関するエビデンスに基づく提言を国内外に対して行う。また、我が国における政策に直結した継続的エイズ理論実証研究を行うための知的・人的貢献の拠点作成も視野に入れ、我が国のエイズ疫学研究において先駆的な役割を果たす。

第I章では、HIV感染症の疫学的研究：メタ分析とコホート研究について概説し、日本のエビデンスに基づくHIV疫学研究の指針を探り、他章（第II章、第III章）の総括を行う。

第II章の実証研究では本格的なコホート調査を開始し、情報システムの整備とリンクし、将来的にランダム化臨床試験を行う体制の構築を検討する。最終年度は、これまでの学際的な研究活動を集大成し専門誌へ投稿準備を進めるとともに、海外のエ

イズ専門家とともに今後のエイズ予防のための指針を提言する。

第III章では、昨年度に作成した国内外のエイズ予防に関する保健介入リストに基づき、系統的かつ詳細なメタ分析を行い、最新のエイズ予防に関するエビデンスを提供する。

## 2. 研究方法

### 1). 研究体制

東京大学医学系研究科国際保健政策学教室に研究事務局を置く。研究代表者(渋谷)は Global Burden of Disease プロジェクトや世界保健機関において、保健アウトカム分析、保健プログラムの評価・モニタリング、そして保健システム評価手法の開発と実証分析を行ってきた。森(東大)は、英国のガイドライン作成やコクラン共同計画に参画し、メタ分析にかかわってきた。コホート研究等の縦断研究のためのタイ国のフィールドの整備と保健情報システムの構築には野内(複十字病院)、渋谷(東大)が行っている。

海外の研究協力者としては、保健システム評価・疫学分析に定評のある米国ワシントン大学の Christopher Murray、エイズコホート研究のためのフィールドを管理しているアフリカの INDEPTH ネットワーク事務局長の Osman Sankoh、エイズ研究を自ら実践してきた、FETP のネットワークにも卒業生として参加しているタイ保健省 NIH 所長の Pathom Sawanpanyalert の協力を得る。

### 2). 研究計画

系統的レビューに関しては、現在までに評価されたエイズ感染予防に関する予防介

入のリスト作成するため、医療系データベースの網羅的検索を行い、ランダム化比較試験の論文で、コクランレビューで検討されていない123件の研究についてさらに詳細な検討を行った。この成果を基に、厚生労働科学研究費補助金（地球規模保健課題推進研究事業）MDG4・5を達成するための保健システム強化に関する研究（主任研究者：渋谷健司）と連携して、外務省の新保健外交政策への提言のための迅速レビューを行った。この際、政策としてのバランスをとるため、MDG6として、HIV/AIDSだけではなく、マラリアおよび結核を加えて検討した。

また、厚生労働科学研究費補助金（地球規模保健課題推進研究事業）MDG4・5を達成するための保健システム強化に関する研究（主任研究者：渋谷健司）と連携して、コクランレビューのワークショップを東京にて開催し、上記の介入に関して、系統的レビューのゴールドスタンダードといわれるコクランレビューの手法で検討する準備を行った。

コホート研究に関しては、タイにおけるフィールドサイトを訪問し、現地研究協力者と会合しプロトコルの完成し、現地保健機関を訪問し、保健情報システムの整備を行い、ベースライン調査の準備を行った。またタイにて、本領域の研究者と最先端の学術的交流を深めるとともに、研究の方向性や将来ビジョンについて国際連携をはかった。上記成果は11月に名古屋で開かれた日本エイズ学会の際に、公開セミナーを開き発表し、国内関連機関・団体との連携と積極的な意見交換を行った。フィールド・ラボラトリーを使い、(1)地域を特定した臨

床疫学データベースシステムと、(2)先進的技術を使う基礎研究者と共同研究をする臨床情報とリンクした検体バンク、の2つを作成する。(1)ではフィールド・ラボラトリーを活用して、渋谷班のSystematic Reviewにて検討されたエイズの一次・二次予防の介入に関しての評価を検討する。この2つのデータベースは、よりオープンにして国立感染症研究所、東京大学や他機関の研究者も参画を促し共同研究を推進する。

平成21年度は、班会議を2回開催し、研究目標および役割分担と連携を確認し（東京）、進捗状況の報告と今後の方向性の確認も行った（名古屋）。

平成22年度の予定は、以下の通りである。

1. 班会議（5月）：全体会議を毎年2回開催する。うち1回では同時に小規模な国際会議を開催し専門家を招へいする。
2. 各研究協力者の研究の中間報告（11月）：特に、メタ分析は最初の分析結果を積極的に学会などで発表する。実証研究は本格的なコホート調査を開始し、情報システムの整備とリンクし、将来的にランダム化臨床試験を行いうる体制の構築を検討する。
3. 各分担研究者の研究の実施：研究計画を実施する。
4. 専門誌投稿用の草稿の準備を行う。最終年度（平成23年度）は、これまでの学際的な研究活動を集大成し専門誌へ投稿準備を進めるとともに、海外のエイズ専門家とともに今後のエイズ予防のための指針を提言する。

#### （倫理面への配慮）

研究開始にあたり、データの取り扱いには指針等を順守することとし、個人データなどの取り扱いには十分に注意を払う。ま

た、東京大学の研究倫理審査委員会の審査による承認を得る。将来的に臨床研究を視野に入れるので、GCP等の基準を考慮する。

### 3. 研究結果

班会議(5月東京および11月名古屋)を開催し、3年間の総目標と年度別の研究目標および個別の研究協力者の役割分担と連携を確認し(東京)、進捗状況の報告と今後の方向性の確認も行った(名古屋)。

系統的レビューに関しては、現在までに質の高い科学的根拠として評価されたエイズ感染予防に関する予防介入を漏れなくリスト作成するため、Pubmed、Cochrane Library、EMBASE、PsycINFO等を使用して、網羅的検索を行い、合計エイズ感染予防を検討したランダム化比較試験の論文452ヒット中、重複を除き、現在までコクランレビューで検討されていない123件の研究についてさらに詳細な検討を行った。おもに行動変容の変化により性交渉による感染を予防する介入と、母子垂直感染予防、血液接触による感染の予防法などが示された。

HIV/AIDS：従来ANCにおける妊婦の有病率からHIV感染率の推計が行われていたが、近年の世帯調査により(DHS+)、以前の推計は過大評価であったことが明らかになっている。例えば、カンボジアの最新のHIV感染率は2005年の世帯調査によると0.6%に過ぎず、それ以前の推計値である1.2%は明らかに過大評価であった。これは、インドでも同様であり、世界全体のHIV感染率の推計値は、近年30%程度引き下げられた。

多くの場合ハイリスク群に感染が限定されるアジア地域に比べて、アフリカでは依

然として異性間感染が多く、一般人口に広がっている。しかし、アフリカといってもすべての国でHIV感染率が高いわけではないことに注意したい。

感染率が高い国は南部アフリカに多く、アフリカにおけるHIV/AIDS死亡の約4分の1は南アフリカ一國で起こっているのが現状である。その他の地域では多くの場合、HIVは全死因の7.4%を占めるにすぎず、循環器疾患、母子関連疾患、マラリアなどによる死亡のほうが多い。

UNAIDSなどによる推計によると、HIVの新規感染は既に10年以上前にピークを迎えている一方で、HIVに感染している人の数は増え続けている。HIVによる死亡者数は減少し始めているが、これは、HIV感染の自然経過と世界基金やPEPFARなどの資金による抗レトロウイルス剤(ARVs)の普及によるものと考えられている。2008年末の時点で、400万人の感染者がARVsの恩恵を享受していると推計されている。

2008年の国際エイズ会議を境に、世界のエイズ対策は感染予防へ大きくかじを切り始めた。しかし、効果の証明されたエイズ予防介入は少なく、特に、危険な性行為の行動変容による予防効果は極めて限られている。その一方で、ARVsの配布は大きな効果を上げ始めており、予防効果が限定的な中、治療効果が上がれば、HIV感染者の平均余命は延長し、感染者数は増え続けていく可能性がある。さらに、治療的介入によりHIV感染者の生活の質が向上する一方、行動変容がなされないままであれば、感染性が低下したとしても危険な性行為が増加し、その結果HIV感染が増加する可能性がある。これに関する断定的なエビデンスは

今のところ存在しないが、治療的介入によるHIV感染増加のパラドクスの可能性は否定できない。また、昨今の経済危機などの影響を鑑みると、治療的介入を続けていくための財政的裏付けが厳しいことは明らかである。

マラリア：マラリアの正確な診断は実際には困難であり、マラリアの被害が増加しているか減少しているかの確固たるデータは、今のところ存在しないのが実情である。一部の専門家は、マラリアによる被害は悪化していると考えている。その理由としては、クロロキン耐性の増加、途上国のベクターコントロールとマラリアコントロールプログラムへの予算の低下、マラリア死亡数低下の確固とした証拠がないことがあげられる。

クロロキン耐性によりACTへの転換が勧告されていたが、ACTのコストによりその転換は遅れた。しかし、度重なる批判によって、2004年に世界基金はACTを用いるように勧告し、また世界銀行も2005年よりマラリア対策への支出を増やしている。殺虫剤塗布蚊帳が、ランダム化比較試験で証明された標準的予防的介入であり、現在そのカバー率は急激に増加している。しかし、2007年のビル・ゲイツによるマラリア根絶宣言に対する議論が沸騰する中で、現在マラリア対策は新たな局面を迎えている。実際のマラリア対策では、ACTに対する耐性が東南アジアで出現しており、ACTの有効性がいつまで続くかどうか予断を許さない。また、ランダム化比較試験地域以外の人口レベルでの殺虫剤塗布蚊帳のインパクトに関するエビデンスは、今のところ乏しい。

結核：WHOによる結核の地球規模緊急課

題宣言が出されて16年経つ。この間に、DOTSの浸透による明らかな成果（途上国では年率1-3%の低下）が挙げられた。現在の結核対策には、二つの大きな課題がある。

一つ目はHIVとの共感染である。現在の結核の世界的増加は、明らかにアフリカ地域での、HIVとの共感染によるものである。二つ目は、多剤耐性結核菌（MDR-TB）の拡散である。結核の高罹患国では、MDR-TBの割合は1-14%と報告されており、その中でも超多剤耐性結核（XDR-TB）の割合は21%と報告されている。本年4月に北京で行われた関連閣僚会合では、結核の高罹患27国において、2009年から2015年の間に140万人のMDRおよびXDRの結核感染者の治療が必要と推測された。

DOTSの主な問題点は、a) MDR-TBが顧みられずに続けられてきたこと、b) HIVの感染率の高い地域では、結核の新たな症例が増え続けていること、c) 直接監視は必ずしも必要でなく、その制約により症例の発見への努力が妨げられる可能性があること、d) 予防的介入が軽視されていること、e) 症例の発見を新規症例の50%以上に増やすためには、結核対策のみならず包括的な保健システム強化が必要となること、である。結核のDOTS戦略は明らかに再考の余地があるが、保健システム強化の潮流の中で、施設ベースでの医療的介入と保健システム強化との接点になりうると考えられ、わが国が施設を中心に援助を行う際には、母子保健以外にもシナジーを考慮すべき案件であろう。

エイズ感染予防に関して現在までされた研究の成果として、保健介入の対象、検証された研究の質、効果の有無、費用対効果



比、実際に提供した際に個人の行動等に影響される幅（コンプライアンス）を示した（第Ⅲ章参照）。

エイズ予防においては、行動変容を伴う保健介入の効果は極めて限定的である。実際、質の高い研究で効果が確かめられていて、コンプライアンスの幅も狭く、投資の効果が比較的確かで高いと考えられるものは、包茎手術と母子感染予防（PMTCT）のみである。ただし、PMTCTは介入の対象に限られており、根本的なエイズ予防となる保健介入とはいえない。

一方、コンドーム使用はコンプライアンスの幅が大きく、アフリカでの効果は限定的である。これは、VCTにも当てはまり、人口レベルでの効果に関するエビデンスは乏しい。しかしながら、UNAIDSなどの予算配分を検討すると、効果が証明されている介入に重点的に配分されているとはいえ、効果的な財政戦略がとられているとはいえないことが分かる。効果が確実に挙げられる予防戦略に集中投資せず、効果の定かでない介入を場当たり的に行っていることが、現在の世界のエイズ予防戦略の最大の問題点であろう。

コクランHIV/AIDSグループと連携し、以下の二件のレビューを登録し、プロトコルを作成している。

1. Behavioral interventions to reduce the transmission of HIV infection among commercial sex workers and their clients in high-income countries
2. Behavioral interventions to reduce the transmission of HIV infection among commercial sex worke

rs and their clients in low-income and middle-income countries

さらに、HIV・AIDS予防においては効果的な介入には、効果的な導入手法も検討する必要があるため、コクランEffective Practice and Organization of Careと協力し、out of pocket paymentに関連して、以下のタイトルを登録して、プロトコルを作成した。

1. Changes in out-of-pocket payments on utilisation of health care services

コホート研究に関しては、データ・ベース整備と様々なデータベースのリンケージのプロトコル作成し、倫理的なクリアランスを中心にした。タイ国チェンライの地域レベルのデータ・ベースとして、(1)結核登録、(2)エイズ・サーベイランス個人票情報、(3)県レベル死亡統計情報、(4)国家エイズ治療計画登録情報、のアクセスを確保した。

(1)のタイ国チェンライ県は、結核登録によるコホートで、1996-2008年に36,650の結核登録があった。

HIV陰性結核患者に対する Provider Initiated Counseling & Testing (PICT) の評価の為、13桁の医療現場に使われるCID(citizen ID)を持つ者を追ひ、(2)のエイズ・サーベイランス個人情報(36,308登録)とリンクをして、結果を得た。14,997人のHIV陰性結核よりHIV陽性結核になった症例は、現在まで162例(1.1%)発見された。男性が108例(66.8%)であった。HIV陽性になった段階で平均42歳とHIV陽転化しなかった群の47歳と比して有意に若年で

あった( $p < 0.001$ )。HIV 陰性時の初回結核治療結果は、治療中断が 28 例(17.3%)と HIV 陽転化しなかった群の 12.8%と比して有意に高率であった( $p = 0.009$ )。

(3)の死亡統計は、20-39 歳の死亡がチェンライ県での死亡(特に初期は男性が優位である)が顕著で、エイズの影響によると考えられる。近年、HIV の新規感染は減少しているが、抗 HIV 薬の普及により死亡が減少して、相対的に医療サービスでケアを必要とする HIV 感染者の数が増加し、2 次予防の必然が増えている点を具体的に定量解析している。

タイにおけるフィールドサイトを訪問し、現地研究協力者と会合を重ねて、プロトコルを完成し関係者で共有し調整を行い、保健省や現地保健機関、病院等を訪問し、保健情報システムの整備のための調整を行い、ベースライン調査の準備を行った。

またタイにて疫学手法を活用した政策あるいは保健戦略策定にかかわっている国際的専門家との会合を持ち、本領域の研究者と最先端の学術的交流を深めるとともに、研究の方向性や将来ビジョンについて国際連携をはかった。

上記成果は 11 月に名古屋で開かれた日本エイズ学会の際に、「エイズ予防戦略ミーティング」と題して公開のセミナーを開いて発表し、国内関連機関・団体との連携と積極的な意見交換を行った。

#### 4. 考察

研究は計画通りに進み、疫学手法を活用したエイズ予防戦略策定の重要性や本研究班の方向性への理解と啓発が進んだ。

MDG6、特に三大感染症分野においては、

わが国も設立当初より積極的に参画している世界基金が最もインパクトのある活動を行っており、この分野におけるパイの比較優位性は(米国のPEPFARなどを除き)極めて乏しい。特に、現在JICAが積極的に行っているアフリカでのVCTをはじめとしたエイズ予防のための行動変容は、その効果のエビデンスに乏しく、再考を要する。実際、効果をあげているのは、世界基金を筆頭としたmulti-stakeholder partnershipsにおける効果的介入のスケールアップであり(A RVs、DOTSやITNs)、我が国も世界基金などを通して、今後も積極的に対応していくことがより効率的である。それでは、我が国はmulti-stakeholder partnershipsの中で、どのようにして比較優位性を生かし存在感を示すことができるのであろうか。

それは、パイを効果的に利用し、multi-stakeholder partnershipsとの相乗効果を得るような案件を行うことである。たとえば、カンボジアの結核対策が良い例である。DOTSの効果を知るためには、従来のWHOのモデルによる推計ではなく、代表的なサンプルによる結核の有病率の世帯調査が最も信頼性が高いが、時間と資金がかかるために、国レベルではなかなか定着しない。我が国のパイはカンボジアでの結核対策には欠かせない存在となり、日本の結核研究所とJICAの尽力のもと、2002年に第一回目の結核有病率世帯調査を行い、非常に付加価値の高いデータを提供した。このデータは、世界基金のインパクト評価をはじめ、各種評価においてもベースライン・データとして常に参照されている。2010年に予定される、第2回目の結核有病率世帯調査では、さらに世界基金やその他のmulti-stakeholder pa

partnershipsやパイも巻き込み、本邦がリーダーシップをとることが期待されている。そして、結核研究所とJICAの名において、世界的一流雑誌にその成果が載れば、KEMRIにおける失敗を挽回できるであろう。

このように、パイによるMDG6における保健介入自体は、PEPFARのような巨額の資金がなければ、大きなインパクトを与えることはできない。しかし、国とmulti-stakeholder partnershipsにとって公共財となるような案件（モニタリング）、保健介入のスケールアップに欠かせない案件（人材育成やTQM）を、パイを通して行うことは、我が国の比較優位を積極的に活用できる戦略となりうる。

健康日本21では、人口レベルでの予防医学の効果を生み出す為に、従来の高リスク群にのみ着目したハイリスク・ストラテジーのみならず、低リスク群にアプローチするポピュレーション・ストラテジーが考えられている。

日本のHIV対策も、同性愛者等のハイリスク群に対する自発的HIV検査（VCT: Voluntary HIV Counseling and Testing）の戦略研究による推奨がされている。ハイリスク群はどうしても人口に占める割合が低い為、一般人口での新たなHIV感染を予防できた「数」としてのインパクトが限られる可能性がある。米国の同性愛者では、VCTはHIV感染状況のチェックに使われており、HIV一次予防に関する効果には疑いがある。

医療従事者の主導にて、様々な機会にてHIV検査がなされており、WHOではこれをよりHIV予防の機会に活用すべく、PITC: Provider Initiative Testing and

Counselingの概念が推奨している。途上国では、結核発症時におけるHIV検査や、妊産婦のHIV検査などがこの概念でプログラムとして推奨されている。

HIV蔓延地域では、結核患者中のHIV陽性者の割合は減少傾向であるが、PITCの概念で結核患者の対するHIV検査が普及してきている。抗HIV薬の結核患者に対する併用が普及してきた2005年以来に顕著であるので、HIV陽性結核患者の予後改善への期待が未検査を減らしていると考えられる。更に、HIVの一次予防への活用が期待される。結核患者はHIV陽性化すると再発しやすいと理論的に考えられるが、結論付けるには、治療中断の影響や薬剤耐性等の再発リスクの有無、比較群としてのHIV陽性化しても結核にならなかった例の分析が必要である。

妊産婦は日本でのHIV予防対策のグループとして、非常に限られていると考えられた。しかし、世界的に考えると貢献は大きく、日本でもHIV検査の社会的コンセンサスが得られていて、政策的に無料化が進められている。途上国においては、結核患者の人口は多いので、そのPITCは公衆衛生的なインパクトをもちえるが、日本においてはその少なさやHIVリスク・グループと重なっていない問題がある。今後の課題として、内視鏡検査・手術時のHIV検査は、健康保険上はUniversal Precaution普及により認められなくなっているが、妊産婦外来でのPITCプログラム、自由診療である検診時のHIV検査や他のPITCのグループも検討する。

期待される成果として、わが国のエイズ疫学研究が進展しない大きな理由は、実証的研究の為のコホート研究・ランダム化臨床試験を行うためのフィールドが皆無であ

るからである。タイNIHの調整の基にこのフィールド・ラボラトリーの検体を活用し、フィールド・ラボラトリー情報システムを構築することにより、日本の基礎研究者が新しいHIV一次・二次予防方策を打ち立てる研究ができる基盤を作成する。わが国のエイズ研究の発展の為に、わが国の研究者が共同で活用できるような縦断的なコホートに基づくサンプルを提供できることが可能となる。

上記のバイオバンク・ジャパンとタイの検体バンクの連携によるタイNIHと理化学研究所による国際共同研究により、ネビラピン薬疹に関する免疫遺伝疫学研究 (HLA-B\*3505 allele is a strong predictor for nevirapine-induced skin adverse drug reactions in HIV-infected Thai patients. *Pharmacogenet Genomics*. 2009 Feb; 19(2): 139-46.) とそれを活用した一塩基多型 (SNP: Single Nucleotide Polymorphism) スクリーニングによるオーダーメイド医療プログラムの臨床試験が始まるが、類似の研究開発をHIV合併結核等を進める。

他の国際的なネットワーク (INDEPTHネットワーク : An International network of HDSS sites involved in demographic and health research in developing countries) に参画することで、我が国の国際的プレゼンスと我が国の研究レベルの向上に寄与すると考えられる。さらに、委託機関のタイ国保健省・医科学局衛生研究所 (Thai NIH: National Institute of Health, Ministry of Public Health, Thailand) は、東南アジア地域のネットワークのハブとして活動しており、同様の機能

を持つベトナム保健省NIHE (National Institute of Hygiene and Epidemiology) との連携発展が期待される。

## 6. 結論

研究は計画通り順調に進捗しており、成果も現れている。研究が来年度以降も順調に進むことで、国内外におけるエイズ予防のための保健介入の効果のエビデンスの構築、継続的なエビデンスの提供とモニタリングと評価の重要性をエイズ予防領域において推進することができると考えられる。研究終了時に期待される成果は、国内外におけるエイズ予防のための保健介入の効果のエビデンスの構築、継続的なエビデンスの提供とモニタリングと評価の重要性をエイズ予防領域において推進することである。また、エイズ研究においては、「データの収集、評価分析、メタ分析、エビデンス形成、政策提言」といったサイクルを考慮しなければならない。本研究班はそれぞれのサイクルの専門家を集結させ、国内外の専門家集団との連携を通じ、知識の共有とネットワークを形成し、我が国における知的・人的貢献のプールを作ることである。

中長期的に期待される成果としては、今後我が国がエイズ予防・治療研究のためのコホート研究や臨床試験を行うためのフィールドを確保・整備し、継続的にエビデンスの提供をしていくためのシステムが確保され、将来的にも我が国の研究者が共同で利用できるような体制を構築する。

## 7. 研究発表

- 1) . 論文発表  
投稿予定

## 2). 学会発表

野内英樹、山田紀男、吉山崇 結核患者における医療従事者主導のHIV検査(PITC: Provider Initiative Testing and Counseling)によるHIVの一次予防と二次予防、第85回日本結核病学会総会、京都、2010年5月

## 8. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

### 2. 実用新案登録

### 3. その他

該当なし。

野内英樹、山田紀男、吉山崇、結核患者における医療従事者主導のHIV検査(PITC: Provider Initiative Testing and Counseling)によるHIVの一次予防と二次予防、第85回日本結核病学会総会、京都、2010年5月

野内英樹、山田紀男、吉山崇、結核患者における医療従事者主導のHIV検査(PITC: Provider Initiative Testing and Counseling)によるHIVの一次予防と二次予防、第85回日本結核病学会総会、京都、2010年5月

野内英樹、山田紀男、吉山崇、結核患者における医療従事者主導のHIV検査(PITC: Provider Initiative Testing and Counseling)によるHIVの一次予防と二次予防、第85回日本結核病学会総会、京都、2010年5月

野内英樹、山田紀男、吉山崇、結核患者における医療従事者主導のHIV検査(PITC: Provider Initiative Testing and Counseling)によるHIVの一次予防と二次予防、第85回日本結核病学会総会、京都、2010年5月

## II 章

## II章 分担研究報告書

HIVと結核対策プログラム介入効果評価の為の研究フィールドと保健情報システム整備

分担研究者 野内英樹 結核予防会複十字病院臨床検査部 科長

### 研究要旨

日本の研究開発力とアジアのフィールドを結んだ国際共同研究チームを作り、既存の不完全なデータシステムを改善し、HIVと結核対策プログラム介入効果評価の為のフィールド・ラボラトリー情報システム（検体バンクを含む包括的データベース）を構築した。(1)地域を特定した臨床疫学データベースシステムによるHIV・AIDSの一次・二次予防の介入に関する評価を検討する、(2)先進的技術を使う基礎研究者と共同研究をする臨床情報とリンクした検体バンク、の2つを進めている。

### A. 研究目的

厚生労働科学エイズ対策研究、渋谷班：「HIV感染症の疫学的研究：メタ分析とコホート研究」は、二つの大きな目的を持つ。一つ目は、分担研究者の森が中心となり、国内外のエイズ予防に関する各種保健介入に対する系統的かつ詳細なメタ分析を通じ、最新のエイズ予防に関するエビデンスを提供することである。二つ目は、本分担研究として、コホートに基づく実証研究を行うための研究フィールドと保健情報システムの整備を行い、エイズ予防介入による検査並びに治療への促進・阻害要因を継続的に分析し、早期検査並びに継続的治療を進展させることである。この研究により、国内外において政策に直結するエビデンスを計測的に提供し、わが国のこの分野におけるプレゼンスと知的貢献の強化を行うことができる。

エイズ対策は多剤併用療法によるHAARTの次の戦略が必要である。結核に対しても、世界保健機構(WHO)の提唱する現在の抗結核薬の直接監視下投薬(DOT: Directly Observed Therapy)を中心としたDOTS戦略では不十分であり、新たなブレイクスルーが研究開発に伴って必要である。世界的にはエイズ・結核の共感染対策がこの分野における最優先課題の一つである。こうした状

況に鑑み、本研究では、現在、日本の研究開発力とアジアのフィールドを結んだ国際共同研究チームを作り、既存の不完全なデータシステムを改善し、HIVと結核対策プログラム介入効果評価の為のフィールド・ラボラトリー情報システム（検体バンクを含む包括的データベース）の構築を行う。

### B. 研究方法

フィールド・ラボラトリー(添付1に英文の概念を示す。(1)地域を特定した臨床疫学データベースシステムと、(2)先進的技術を使う基礎研究者と共同研究をする臨床情報とリンクした検体バンク、の2つを作成する。(1)ではフィールド・ラボラトリーを活用して、渋谷班のSystematic Reviewにて検討されたエイズの一次・二次予防の介入に関する評価を検討する。この2つのデータベースは、よりオープンにして国立感染症研究所、東京大学や他機関の研究者も参画を促し共同研究を推進する。

具体的には、(1)として、医療従事者主導のHIV検査の効果についての評価研究を進めている。プロトコールを添付2に示すが、この研究は既にタイ側の倫理委員会を通過している。(2)については、東京大学大学院医学研究科人類遺伝学教室とHIV合併結核

については、ネビラピンとリファンピシンの相互作用や免疫再構築症候群の様な難題があるので、十分な検体数に基づく研究開発を計画している。死亡等の非成功の治療成績が多い理由として様々な原因がありうるが、宿主側の遺伝子等の要因、栄養素等も検討が必要である。東京大学の徳永等と遺伝子は、タイ人の結核患者の多くの遺伝子で結核感受性を見ているので、新たに結核の治療成績を対象のフェノタイプとして解析する。HIV感染者、HIV感染結核患者とコントロールとなる通常の結核患者と正常タイ人検体の検体バンクを増加させる必要がある。

(倫理面への配慮)

今回、倫理委員会の承認を所得したので、HIV感染研究では倫理的に困難であった精密なフォローアップ(タイ国は13桁の国民総背番号制があるので、死亡データを含む様々なデータがリンク可能である)を実施し、データベースの精度を上げる。エイズの一次・二次予防方策の評価をすると共に、検体の意義を高めて基礎研究者と新しい予防策を作るフィールド・ラボラトリー構築を進める。倫理的問題が比較的少ないHIV非感染の結核に関しては、基礎研究者との共同研究を含め当研究チームは様々な実績を作ってきた。具体的なプロトコル作成の為、Provider Initiated Counseling & Testing (PICT)、Prevention from Mother to Child Programme (PMTCP)、Voluntary counseling and testing (VCT)、Mobile VCTに有効性Evidenceがあるかという課題の班での実施の手助けになる様に、結核のPITCを入れて文献研究に基づきプロトコルを2009年9月に完成させた(添付2)。その上で

タイNIH所長のパトム氏、タイFETP指導者で過去チェンライでの妊産婦、入院患者HIV検査DB等、献血者DBを活用して、ロンドン大の博士を取ったポチャマン氏、チェンライ県衛生局長と面会して、研究の了解を得て、倫理委員会に提出して承認を得た。

### C. 研究結果

本2009年度は、データ・ベース整備と様々なデータベースのリンケージのプロトコル作成し、倫理的なクリアランスを中心にした。タイ国チェンライの地域レベルのデータ・ベースとして、(1)結核登録、(2)エイズ・サーベイランス個人情報(サーベイランス表を添付2に示す)、(3)県レベル死亡統計情報、(4)国家エイズ治療計画登録情報、のアクセスを確保した。

(1)のタイ国チェンライ県での結核登録では、表1の様に結核登録によるコホートで、結核登録が1995-2008年に28,945登録あった(1985年からは36,650登録)。登録時のHIV感染状況は、1995年1,555登録でHIV陽性32.0%、陰性28.5%、未検査39.5%、1998年の2,031登録でHIV陽性45.1%、陰性28.1%、未検査26.8%、2004年2,322登録でHIV陽性36.7%、陰性40.8%、未検査22.4%、2008年2,098登録でHIV陽性28.6%、陰性63.5%、未検査7.85%であった。

HIV陰性結核患者に対するProvider Initiated Counseling & Testing (PICT)の評価の為、13桁の医療現場に使われるCID(citizen ID)を持つ者を追い、(2)のエイズ・サーベイランス個人情報(36,308登録)とリンクをして、表2の様に以下の結果を得た。14,997人のHIV陰性結核よりHIV陽性結核になった症例は、現在まで162例



(1.1%)発見された。男性が108例(66.8%)であった。HIV陽性になった段階で平均42歳とHIV陽転化しなかった群の47歳と比して有意に若年であった( $p < 0.001$ )。HIV陰性時の初回結核治療結果は、治療中断が28例(17.3%)とHIV陽転化しなかった群の12.8%と比して有意に高率であった( $p = 0.009$ )。

162人の内、HIV陽性結核としてエイズ発症をした者が、118名(72.8%)であったのは特筆され、HIVカウンセリングの際に「結核の再発をしない為にも、HIV感染をしない様に」というメッセージが考えられる。

付随して、結核登録とエイズ・サーベイランス個票情報とのリンクを見た。12,055人のHIV陽性結核例は基本的にエイズとして、全例がエイズ・サーベイランスにも登録されているべきであるが、4,142人(34.3%)は登録されておらず、結核対策とエイズ対策のサーベイランスやサービスでの協調が必要と考えられる。

(3)の死亡統計は、添付3の個票より取られている。表3にタイ北部チェンライ県全域の死亡統計の初期解析結果を示す。20-39歳の死亡がチェンライ県での死亡(特に初期は男性が優位である)が顕著で、エイズの影響によると考えられる。データのロスがなく、全数は正確である3.1.内務省経由の統計と死亡原因についてより正確な情報が得られる3.2.県レベルで直接入力した個票データとを補完的に活用して、(1)-(4)の他のデータも活用して分析を進める。近年、HIVの新規感染は減少しているが、抗HIV薬の普及により死亡が減少して、相対的に医療サービスでケアを必要とするHIV感染者の数が増加し、2次予防の必然が増えている点を具体的に定量解析している。

(4)国家エイズ治療計画登録情報は、ART歴を含む詳細データであるが、CIDが特殊に匿名化されており、リンクが直接は出来ない。病院のカルテ番号はあるので、病院データベース入手をして、CIDを回復してリンクを進める。

検体バンクとしては、これまでの蓄積により、表4に示す様に保持している。既に結核患者のコホートではHIV陽性結核患者637名、HIV陰性結核患者1,746名、HIV感染不明結核患者434名の検体バンク(血漿と実験用末梢血単核球(PBMC))を保存されている。また、HIV感染者グループ(Day Care)のコホートでは、抗HIV薬投与前752名、投与後686名、投与なし547名の検体バンクを保存している。

今回の活動により整備されるフィールド・ラボラトリーのデータベースと検体バンクの実績を基に、タイNIHはバイオバンク・ジャパン<http://www.biobank.jp.org/>と類似した、タイ・バイオバンクとして発展させている。バイオバンク・ジャパンは東京大学や理化学研究所に拠点を置き、結核予防会複十字病院等の協力医療機関の参加の基に運営されている。日タイ双方のフィールド・検体を使う連携研究の進展が期待される。バイオバンク・ジャパンの規定に類似して、オープンな形態でのプロトコール募集を考える事をタイ側と協議した。

#### D. 考察

健康日本21では、人口レベルでの予防医学の効果を生み出す為に、従来の高リスク群にのみ着目したハイリスク・ストラテジーのみならず、低リスク群にアプローチするポピュレーション・ストラテジーが考え

られている。

日本の HIV 対策も、同性愛者等のハイリスク群に対する自発的 HIV 検査 (VCT: Voluntary HIV Counseling and Testing) の戦略研究による推奨がされている。ハイリスク群はどうしても人口に占める割合が低い為、一般人口での新たな HIV 感染を予防できた「数」としてのインパクトが限られる可能性がある。米国の同性愛者では、VCT は HIV 感染状況のチェックに使われており、HIV 一次予防に関する効果には疑いがある。

医療従事者の主導にて、様々な機会にて HIV 検査がなされており、WHO ではこれをより HIV 予防の機会に活用すべく、PITC: Provider Initiative Testing and Counseling の概念が推奨している。途上国では、結核発症時における HIV 検査や、妊産婦の HIV 検査などがこの概念でプログラムとして推奨されている。

HIV 蔓延地域では、結核患者中の HIV 陽性者の割合は減少傾向であるが、PITC の概念で結核患者の対する HIV 検査が普及してきている。抗 HIV 薬の結核患者に対する併用が普及してきた 2005 年以來に顕著であるので、HIV 陽性結核患者の予後改善への期待が未検査を減らしていると考えられる。更に、HIV の一次予防への活用が期待される。結核患者は HIV 陽性化すると再発しやすいと理論的に考えられるが、結論付けるには、治療中断の影響や薬剤耐性等の再発リスクの有無、比較群としての HIV 陽性化しても結核にならなかった例の分析が必要である。

妊産婦は日本での HIV 予防対策のグループとして、非常に限られていると考えられた。しかし、世界的に考えると貢献は大き

く、日本でも HIV 検査の社会的コンセンサスが得られていて、政策的に無料化が進められている。途上国においては、結核患者の人口は多いので、その PITC は公衆衛生的なインパクトをもちえるが、日本においてはその少なさや HIV リスク・グループと重なっていない問題がある。今後の課題として、内視鏡検査・手術時の HIV 検査は、健康保険上は Universal Precaution 普及により認められなくなっているが、妊産婦外来での PITC プログラム、自由診療である検診時の HIV 検査や他の PITC のグループも検討する。

期待される成果として、わが国のエイズ疫学研究が進展しない大きな理由は、実証的研究の為のコホート研究・ランダム化臨床試験を行うためのフィールドが皆無であるからである。タイ NIH の調整の基にこのフィールド・ラボラトリーの検体を活用し、フィールド・ラボラトリー情報システムを構築することにより、日本の基礎研究者が新しい HIV 一次・二次予防方策を打ち立てる研究ができる基盤を作成する。わが国のエイズ研究の発展の為に、わが国の研究者が共同で活用できるような縦断的なコホートに基づくサンプルを提供できることが可能となる。

上記のバイオバンク・ジャパンとタイの検体バンクの連携によるタイ NIH と理化学研究所による国際共同研究により、ネビラピン薬疹に関する免疫遺伝疫学研究 (HLA-B\*3505 allele is a strong predictor for nevirapine-induced skin adverse drug reactions in HIV-infected Thai patients. *Pharmacogenet Genomics*. 2009 Feb;19(2):139-46.) とそれを活用した一塩基多型 (SNP: Single Nucleotide

Polymorphism) スクリーニングによるオーダーメイド医療プログラムの臨床試験が始まるが、類似の研究開発をHIV合併結核等で進める。

他の国際的なネットワーク (INDEPTHネットワーク : An International network of HDSS sites involved in demographic and health research in developing countries ) に参画することで、我が国の国際的プレゼンスと我が国の研究レベルの向上に寄与すると考えられる。さらに、委託機関のタイ国保健省・医科学局衛生研究所(Thai NIH: National Institute of Health, Ministry of Public Health, Thailand)は東南アジア地域のネットワークのハブとして活動しており、同様の機能を持つベトナム保健省NIHE (National Institute of Hygiene and Epidemiology)との連携発展が期待される。

#### E. 結論

HIVと結核対策プログラム介入効果評価の為の研究フィールドと保健情報システム整備を初年度に実施した。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

投稿予定

##### 2. 学会発表

野内英樹、山田紀男、吉山崇 結核患者における医療従事者主導のHIV検査 (PITC : Provider Initiative Testing and Counseling) によるHIVの一次予防と二次予防、第85回日本結核病学会総会、京都、2010年5月

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他  
該当なし。

表 1

チェンライ県の結核登録