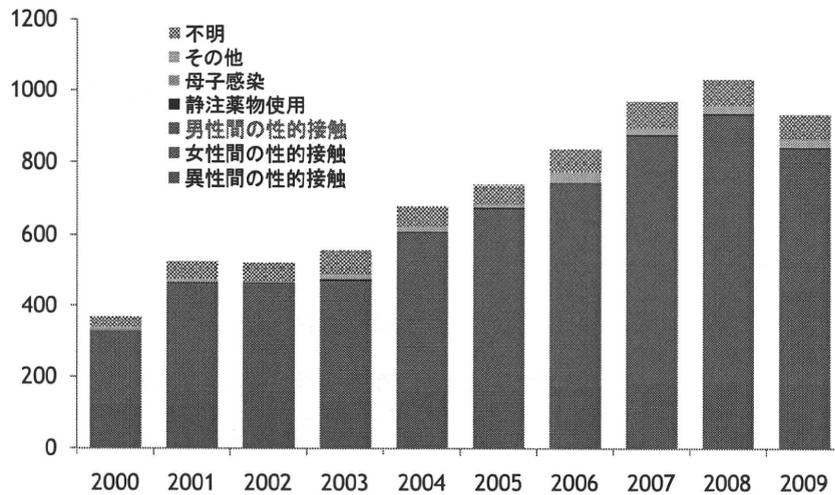


1. 我が国はconcentrated epidemic: しかし正確な感染率は不明

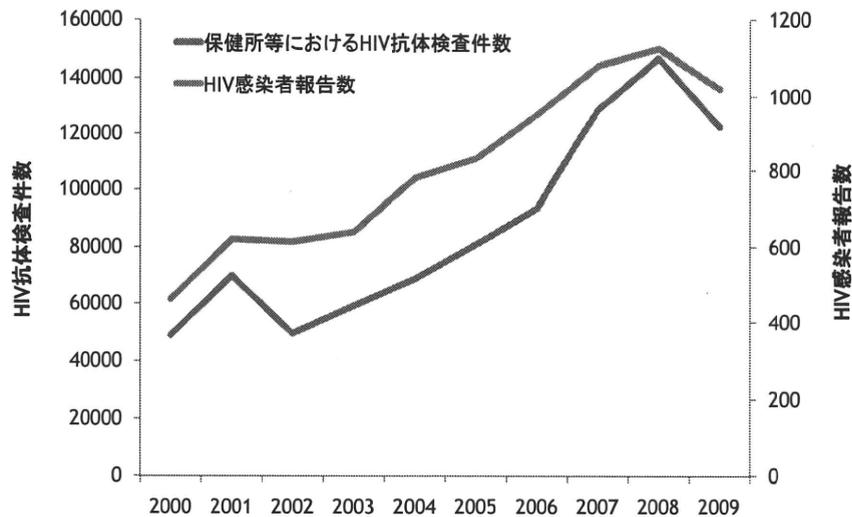
日本国籍の男女HIV感染者内訳



THE UNIVERSITY OF TOKYO

出典: エイズ動向委員会報告2010

2. HIV検査数や感染者数報告の増減でHIV対策の効果は測れない



THE UNIVERSITY OF TOKYO

出典: エイズ動向委員会報告2010

3

キャンペーンによる検査件数の増進が解決策？

2つの仮説

1. キャンペーンによりHIV感染リスクの高い人々の自発的な検査が増加する。
2. キャンペーンによりHIV感染リスクを低下させる行動変容が促進される。

HIV予防的介入

エビデンスに乏しい行動変容介入から効果のある医学的介入へ

- 包茎手術（男性）
- 殺ウイルス薬外用（女性）
- HIV陽性者のARVの早期療法開始（女性・男性）
- 暴露前発症予防（女性・男性）
- 暴露後発症予防（女性・男性）

3. エビデンスに基づいた介入戦略が行われていない

過去5年における厚生科研HIV行動介入研究

年度	タイトル(主任研究者)	研究デザイン	系統的レビュー	感染率調査	アウトカム	予算
2008	若年者等におけるHIV感染症の性感染予防に関する学際的研究(木原雅子)	準実験デザイン(比較群付き前後比較試験)、RCT	×	×	知識・意識・行動	91,700,000円(2006-2008)
2008	同性愛者等への有効な予防介入プログラムの普及に関する研究(嶋田憲司)	準実験デザイン(比較群なし前後比較調査)	×	×	知識・性行動・リスク要因	7,400,000円(2006-2008)
2008	男性同性間のHIV感染対策とその介入効果に関する研究(市川誠一)	リポート横断研究(一部の対象者は縦断)	×	○無料MSM検査会(1.8%)	知識、行動、プログラム認知・HIV検査行動・予防行動の変化	49,040,000円(2008-2010)
2006	エイズ対策におけるテラーメイド予防啓発介入の効果の定量的評価(松田智大)	Non-RCT介入前、後、1ヶ月後調査評価	○	×	Misovichによるエイズ予防の動機・スキル・行動	4,000,000円(2006-2007)
2005	HIV感染予防対策の効果に関する研究(池上千寿子)	横断研究	×	×	コンドーム装着実践、他者告知に関する状況	49,500,000円(2003-2005)
2005	HIV感染症の動向と予防モデルの開発・普及に関する社会疫学的研究(木原正博)	比較群付き前後比較、横断研究、モニタリング研究	×	○STDクリニック受診者(0%)	知識・コンドーム使用行動態度・性行動・性感染症検査	253,022,000円(2003-2005)
2005	同性愛者等のHIV感染リスク要因に基づく予防介入プログラムの開発及び効果に関する研究(大石敏寛)	比較群なし前後比較調査 介入前、後、1ヶ月後	×	×	感染に関わる知識・リスク・行動	7,000,000円(2003-2005)



THE UNIVERSITY OF TOKYO

今日のトピック

1. 3つのパラドックス
2. 我が国のHIV検査戦略の課題
3. 今後に向けて



THE UNIVERSITY OF TOKYO

7

HIV 調査に関するWHOガイドライン

Guidelines for the Second Generation HIV Surveillance (WHO 2000)

- 国・地域のHIV流行について経時的な経過が観測できること
- HIV感染に関するリスク行動について情報が得られること
- 特にHIV感染に脆弱なグループに焦点を当てたサーベイランスであること
- HIV流行の状況や必要性に応じて適応性があること
- 予防活動やケアなどの施策の立案や理解について役に立つものであること

ハイリスク群におけるHIV検査戦略の課題

MSMを対象としたHIV感染有病率・リスク要因分析(現状把握)が必要

1. 日本ではMSMの人口レベルのHIV抗体陽性有病率調査は未だ行われていない(G8では我が国のみ)。
2. HIV/AIDSに関する疫学情報は以下の2点のみ:
 - 届出疾患としての報告数
 - HIV感染の有無に関して自己報告のインターネット調査、イベントやバーやクリニックなどの施設ベースの感染率調査。
3. 人口レベルの基本的な疫学情報がないということは、本当に流行が拡大しているのか、これまで行われてきたHIV感染予防のための施策が有効であるかどうか評価できない。

今日のトピック

1. 3つのパラドックス
2. 我が国のHIV検査戦略の課題
3. 今後に向けて

MSM感染予防戦略の系統的レビュー:文献選択

医学文献データベースから検索により抽出:
2269文献

一次選択・文献手配:書誌情報をもとに
採用不採用を判断

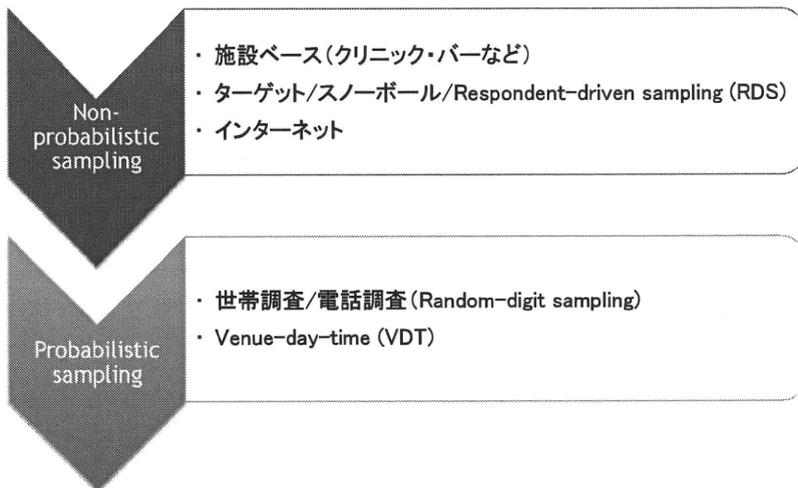
フルテキストを入手:188文献

MSMのHIVのprevalence調査方法に関する69文
献、109,833名のMSMを対象にした調査を採用

厚生労働科学研究費「HIV感染症の疫学的研究:メタ分析とコホート研究」

有効なMSMのHIV 感染有病率調査方法

先行研究レビューの結果より、世帯調査やVDTが推奨される



日本での感染率調査の導入の検討

Venue Day Time sampling 法

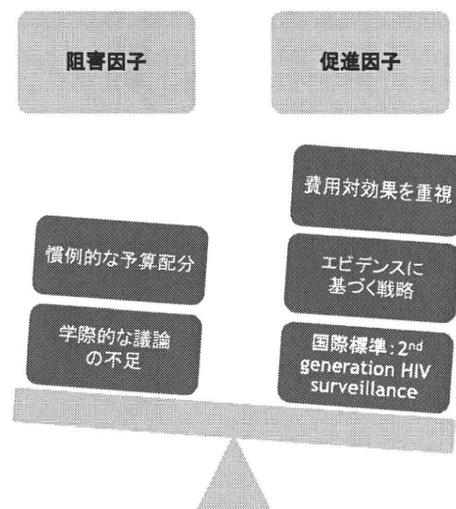
- 調査が困難である若いMSMを対象とした調査方法として、1996年ごろから報告されてきた。バイアスは比較的少なく、代表性に優れている。
- MSMがよく訪れる場所、曜日、時間に、効率的にサンプリングする。
- 手順としては、以下の4段階を経る。
 1. 対象者が集まる場所のマッピング
 2. VDT Unitの算出
 3. 参加可能性・対象者のサンプル数などの考慮から、調査対象場所・曜日・時間などの決定
 4. HIV 抗体陽性有病率調査を行う。

3つの提言

我が国のエイズ検査戦略を再考する時期に来ている

1. 国際標準である第2世代のHIVサーベイランスの考え方にに基づき、人口レベルでの疫学的情報の継続的収集。
2. HIV感染に関するリスク要因を抽出し、1次予防、2次予防に有効で費用対効果の高い保健介入案の系統的レビューと介入研究の実施。
3. 基礎・臨床・社会医学、数理統計学、公共政策学、法学などとの連携によるエイズ対策の効果を科学的に把握するシステムの構築。

まとめ



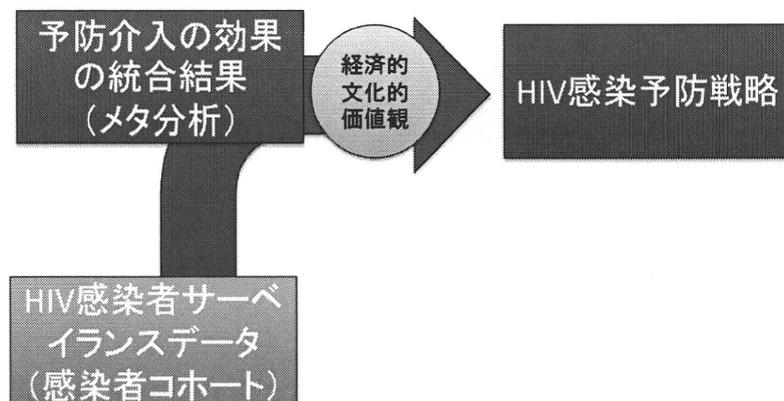
資料3

エイズ成果報告会スライド

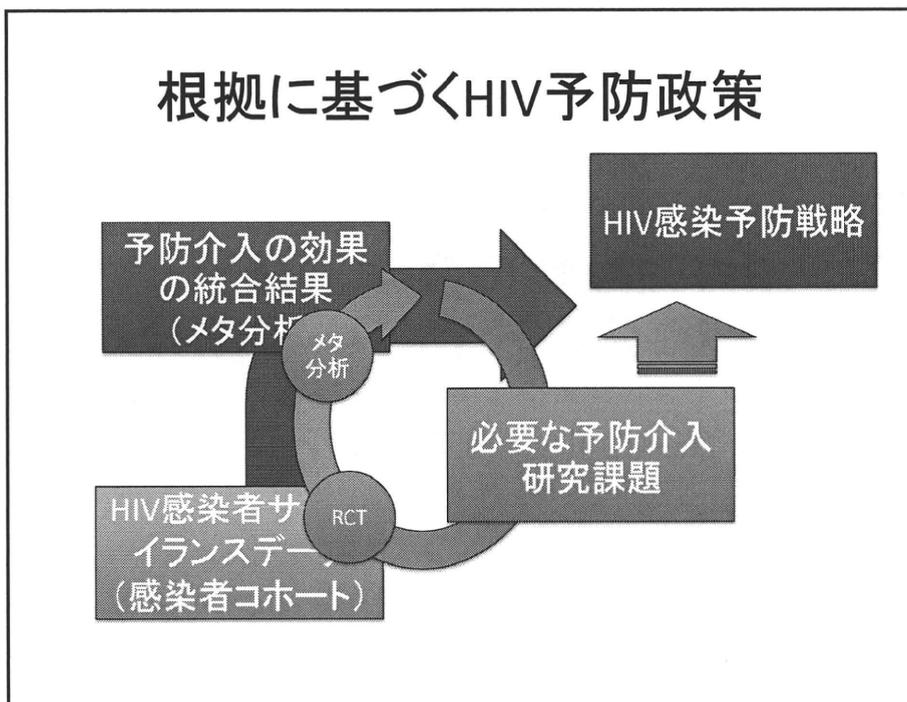
HIV感染症の疫学的研究： メタ分析とコホート研究

渋谷健司・森臨太郎・野内英樹

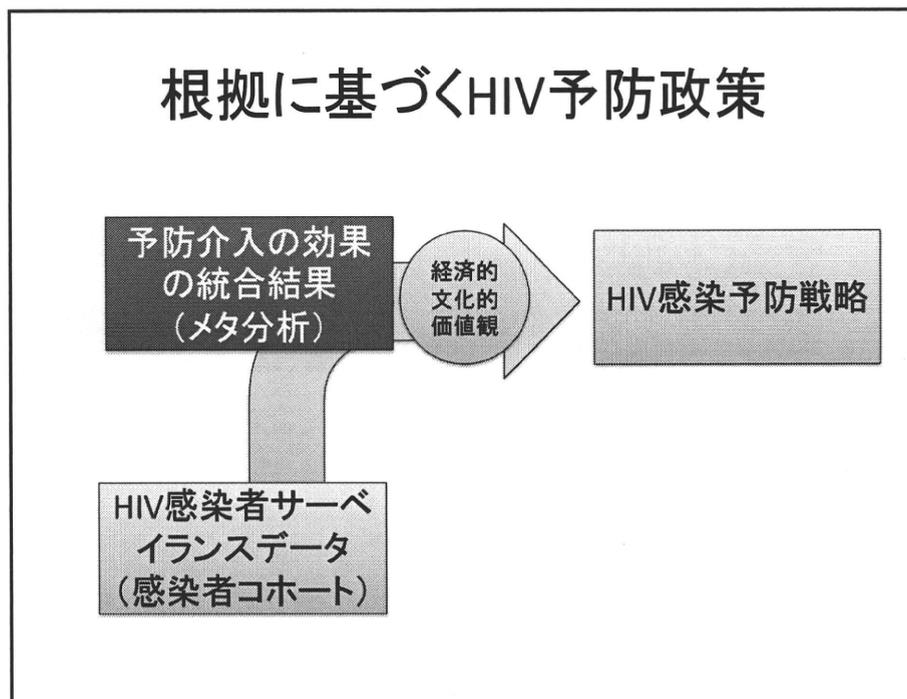
根拠に基づくHIV予防政策



根拠に基づくHIV予防政策



根拠に基づくHIV予防政策



成果(メタ分析)

Ota E, Wariki WMV, Hori N, Mori R, Shibuya K. Behavioral interventions to reduce the transmission of HIV infection among sex workers and their clients in high-income countries. [protocol] *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 10. Art. No.: CD006045.

• Review submitted

Wariki WMV, Ota E, Hori N, Mori R, Shibuya K. Behavioral interventions to reduce the transmission of HIV infection among sex workers and their clients in low-income and middle-income countries. [protocol] *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 10. Art. No.: CD005272.

• Protocol published

Structural and community-level interventions for increasing condom use to prevent HIV and other sexually transmitted infections.

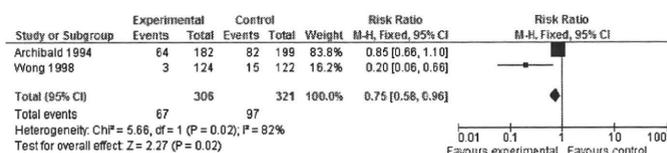
• Protocol submitted

Interventions for preventing mother-to-child HIV transmission (Cochrane overview)

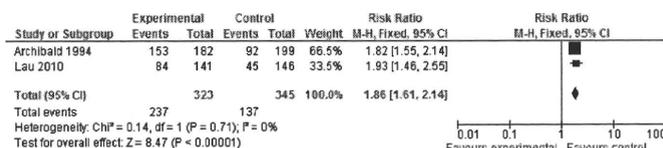
• Protocol drafted

結果(メタ分析)

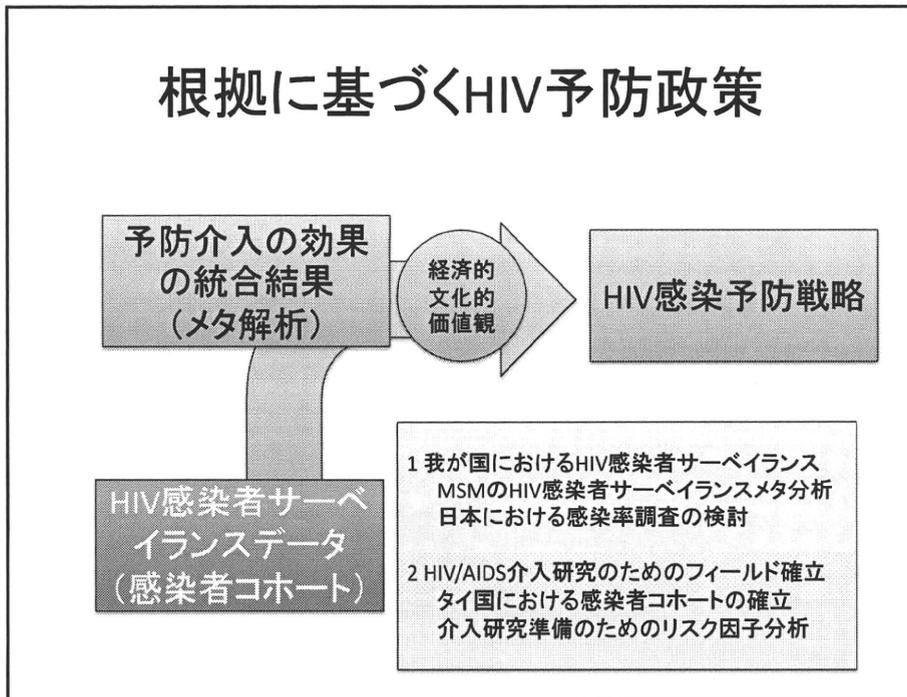
性感染症罹患



HIV感染に関する知識



根拠に基づくHIV予防政策



MSMを対象とする調査方法について 系統的レビューとメタ回帰分析

網羅的検索:
2269文献

一次選択:
188文献

批判吟味後:
71文献

	相関係数	95% 信頼区間	P値
研究数	71		
Adjusted R ² (%)	19.8		
サンプリング手法			
世帯調査	0		
Time-location	-0.05	-0.11 to 0.01	0.12
Facility-based	-0.09	-0.17 to -0.02	0.02
Targeted/Snowball/RDS	-0.09	-0.16 to -0.02	0.02
Internet	-0.10	-0.19 to -0.002	0.05

我が国での調査検討

- Venue Day Time sampling 法
- MSMがよく訪れる場所、曜日、時間に、効率的にサンプリング
 - 対象者が集まる場所のマッピング
 - 参加可能性・対象者のサンプル数などから、調査対象場所・曜日・時間などの決定
 - HIV 抗体陽性有病率調査

我が国での調査検討

- Venue Day Time sampling 法
- MSMがよく訪れる場所、曜日、時間に、効率的にサンプリング

新たな我が国におけるサーベイランスは
– 当該研究班の範囲ではないが、
 当該研究班の研究成果から、
 次への優先研究課題と考えられた

フィールド・コホート研究

- タイ国チェンライで県レベルのコホート設定
 - 国家エイズ治療計画登録(27,894名)
 - エイズ患者登録 (36,308名)
- 健康保険や死亡届データベースより予後
- 基礎研究者との共同研究の為の検体追加

HIV・AIDS治療促進・障害要因分析

- 治療レジメ変更
 - HAART開始1年以内での治療薬変更は約15%
 - 関与因子として、薬剤副作用、女性、3剤目がEFV、県病院での治療、2008年の治療開始等
 - 治療結果は変更群で低下
- VCTのハイリスク群への普及
- HAART開始時CD4と予後の相関
- HAART普及時における長期予後
- HIV感染者における脂肪・糖質代謝異常のリスク

成果(英文ピアレビュー誌)

メタ分析		コホート研究	
• Cochrane Database of Systematic review	2	• Lancet	1
• Internal Medicine	1	• J Clin Endocrinol Metab	1
		• Clin Infect Dis	2
		• Int J STD AIDS	1
		• Pediatr Infect Dis J	1
• 論文投稿中	1	• AIDS Res Hum Retroviruses	1
• 投稿準備中	1	• Am J Clin Nutr.	1
• 研究解析中	2	• 論文投稿中	2
		• 投稿準備中	1
		• 研究解析中	3

最終年度へ向けて

- 論文などにより成果を公表して社会へ還元
- 現時点でのエイズ予防戦略のまとめ
- 介入研究をするためのフィールド確立
- 我が国における質の高い調査準備

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 公益財団法人結核予防会複十字病院臨床検査部 科長
分担研究者 小柳 愛 東京大学大学院医学系研究科国際保健政策学 助教

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）を構築している。(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、エイズ対策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提供を目指す。

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）の構築を行っている。

B. 研究方法

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、タイ国チェンライ県の県レベルのデータベースを作成して、倫理委員会の許可を昨年度得て、

エイズ対策介入による検査並びに治療への促進・阻害要因研究を進めている。

(2)については、これまでHIV結核研究の各種コホートで収集されてきた検体をタイNIHに集約し、研究用の検体バンクとして、HIVおよび結核研究者に活用を促している。応募手順として、各研究の当初の研究者が、当初の倫理審査委員会に提出して進めるのでは、オープンに使用できないので、医科学局としての倫理委員会を兼ねている機関審査委員会(IRB: Institutional Review Board)を経由する方式も可能とする。

(倫理面への配慮)

タイ国保健省の倫理ガイドラインに従い、倫理委員会に承認されたプロトコルに基づいて、研究を実施している。

コホート研究の検査残余検体は、タイのガイドラインのみならず、日本臨床検査医学会の当該倫理指針(臨床病理 2010:58:2:101-103)にも従い、ゲノム解析をする場合はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する3省倫理指針を遵守している。

日本への検体の移送が必要な場合は、別途にタイ科学省がプロトタイプを作成したMTA: Material Transfer Agreementを締結し、知的財産権等で問題が生じない様にしている。

C. 研究結果

(1) 地域を特定した臨床疫学データベースシステムとして、タイ側の倫理委員会を通過して、HIV感染研究では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)を実施し、データベースの精度を上げエイズの一次・二次予防方策評価、特にHIV・AIDSの検査並びに治療の促進・阻害要因の解析を試みた。

最初のテーマとして、Predictors of antiretroviral therapy regimen changes, Chiang Rai, 2006-2008という英文タイトルで「HAARTの開始1年以内での治療薬変更の頻度と関与因子」について検討した。以下に要約を示す。

背景と目的:

世界的に抗HIV薬の治療薬変更については、国際的にも議論が分かれている。WHOは2010年のHIV治療の治療ガイドラインで出来る限り2次治療薬を控えることを推奨している。米国、英国、ヨーロッパなどの先進国では、更なる薬剤耐性の増加を防ぐ為に、治療薬変更のガイドラインが示されている。タイ国では、独自に治療薬変更について2007年にガイドラインを作成し、2008年と2010年に改訂している。タイ国の抗HIV治療ガイドラインでは、2008年に、1次治療薬であるD4T/3TC/NVPの合剤(GPO-VIR S 30)と AZT/3TC/NVPの合剤(GPO-VIR Z 250)と、D4T+3TC+EFV が推奨されている。臨床での治療薬変更の際は、オペレーショナル・リサーチを実施し問題点を修正していく事が国際的に推奨されているが、Nevirapin (NVP) を中心とした1次治療薬の変更についての研究は少ない。従って、タイ国での抗HIV薬治療薬変更の頻度と関与因子について、HIVコホートに現れた新規治療開始群で非変更群と変更群を比較する事で同定した。

研究方法：

対象は、2006年から2008年までにタイ国チェンライ県の17のHIV外来で、国家エイズ治療計画コホートに新規登録された15歳以上で、1年以上の死亡なくフォローアップされている抗HIV薬未治療患者群とした。治療開始時より2次治療薬が使用されている患者は除外した。

治療薬変更に関しては1年以内を対象とし、投与量の変更ではなく、少なくとも1剤が変更された物と定義した。

研究結果：

4,891人のHAART初回治療群(36歳が年齢中央値で、42%が女性、全てタイ人種)で解析した。HIV感染者は無症候ながらCD4値200未満で当時の治療ガイドラインに則ってHAARTを開始された例が多かった。全体としてのこの地域でのHAART治療薬の変更率は15.4%(95%信頼区間14.4-16.4%)であり、他国と比較して低かった。

関与因子については、表1.1.の記述的解析の後、表1.2.に示す様にCox-proportional hazard modelを活用して多変量解析で求めた。女性が男性と比して高く調整ハザード比AHR(adjusted hazard ratio) =1.48(95%信頼区間1.28-1.72)であった。他に3剤目がEFVである事AHR=1.48(95%信頼区間1.19-1.84)、D4T+3TCがNTRIのバックボーンである事AHR=1.44(95%信頼区間1.17-1.77)、県病院と比較しての郡病院での治療AHR=0.71(95%信頼区間0.6-0.84)、2006年より2007年AHR=1.72(95%信頼区間1.14-2.6)、2008年の治療開始AHR=2.28(95%信頼区間1.49-3.49)が統計的に有意な因子として同定された。

直接の理由としては、薬剤副作用が83.5%(639名)が最高で、他に薬剤耐性(5.5%;42名)、薬の相互作用(3.1%;24名)、B型肝炎重複感染(2.1%;16名)、妊娠(1.3%;10名)他であった。

考察：

治療薬変更の頻度の15.4%は、スイスで行われたコホートの37.0%、イタリアでの36.1%、カリブ・中南米の28.0%と比較して低かった。治療変更理由としては、他国と比較して、ウイルス量測定を基にした治療失敗同定よりも、副作用によるものが多く、それが関与因子にも現れている。

2つめのテーマとして、「Voluntary Testing and Counseling (VCT)プログラムにおけるハイリスク群への普及」の検討を進めている。日本同様、一般人口のHIV罹患率が低くなった際に、戦略的に進められている。表2.1.と表2.2.に示す様に、リスクがない群のHIV感染率0.2%に比して、性産業訪問者は26.5%、MSMは32.9%、IDUは33.3%と高く、VCTを推進していく必要がある。

他に、県単位で公衆衛生対策としての抗HIV薬プログラムの普及の死亡率やHIV患者数、HIV関連疾患罹患率に与える影響を評価する研究、HAART開始時CD4と予後の相関に関する研究を始めている。将来的には、HIV感染者における脂肪・糖質代謝異常のリスクと予防を考えたい。

(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については、コホートの臨床情報

の存在にて検体の意義を高めて基礎研究者と新しい予防策を作る研究を進めている。結核患者のコホートでは日本では多くのサンプルが得難い HIV 陽性結核患者 637 名、多剤耐性結核 16 名 (20 人回のフォローアップをしている)、再治療例 502 名の検体を含む 3000 名を超す検体バンク (血漿と実験用末梢血単核球 (PBMC)) が保存されている。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 例、投与後 686 例、投与なし 547 例の検体バンク (投与前と後の検体があるので、人数としては 1388 名) の保存が得られている。検体バンクを、PBMC、Plasma、全血保存 (TERUMO の EDTA チューブによる)、Buffy Coat の形態毎に整理すると共に、現在も継続的に、特にサンプル数が少ない群について増加させている。

D. 考察

タイ NIH はチェンライ県のサンプルも活用し、理化学研究所との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.) にて、ネビラピン皮膚疹での遺伝マーカー (HLA-B*5701 を持つ群で OR=18.96 (95%CI = 4.87-73.44) を同定するなどバイオマーカーが明らかしてきた。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前向き無作為臨床試験 (RCT) が必要とされている。今回のチェンライ県での

治療薬変更の解析は、その前向き研究に基礎データを提供した。将来的には、類似のオーダーメイド医療の研究開発を HIV 合併結核で進めたい。遺伝学的スクリーニングの活用をするオーダーメイド医療は、人種により差があるので、直接は日本や他国に活用し難いが、方法論は応用できる。

倫理的な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。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。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。

HIV コホートでは、結核感染をツベルクリン反応や、結核特異抗原に対するインターフェロニン γ 産生能を見る QuantiFERON-TB で測定してあるので、新たな潜在性結核のバイオマーカーと結核感受性遺伝子検討の研究開発が進められている。

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