

201518015A

厚生労働科学研究費補助金

エイズ対策研究事業

(エイズ対策政策研究事業)

HIV感染症予防指針に関する研究

平成27年度総括研究報告書

研究代表者 松下修三

平成28年 3月

目 次

I. 総括研究報告

HIV 感染症予防指針に関する研究	1
松下 修三 (熊本大学エイズ学研究センター 教授)	

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	11
--------------------------	----

III. 添付資料

1. HIV 感染症予防指針に関する研究「エイズ予防指針」改定に向けた意見交換会 2015年12月2日 議事録	13
2. MSM オールジャパンでの新たな予防戦略の導入を見据えた MSM 向けエイズ対策に おける中・長期的計画の策定 2015年12月30日 議事録	29
3. 大阪地域 CBO による新たな予防戦略についてのコンセンサスビルディングに 関する研究	37
4. PrEP 等新たな予防策導入下での HIV 予防と受検促進に向けた コミュニティセンターの役割再構築の検討に関する研究	45
5. エイズ予防指針改定に向けた調査アンケート用紙	59
6. 平成 24 年の予防指針に基づく施策に関する調査 (Part 1) 「エイズ予防指針」改定に向けた意見聴取 (Part 2)	63

総合研究報告書

HIV 感染症予防指針に関する研究

研究代表者 松下 修三 熊本大学エイズ学研究センター・教授

研究要旨

HIV 感染症/エイズは、明らかに新しい時代に突入している。抗ウイルス薬の進歩に伴い、早期治療開始で生命予後が非感染例と同等となったばかりでなく、抗ウイルス療法が適切に行われれば、パートナーへの感染も最小に抑えられると報告された。平成 24 年の予防指針改定では、感染の可能性が疫学的に高く、特別な配慮を要する「個別施策層」に着目し、重点的に取り組む対策が挙げられ、保健所・行政は約半数が取り組みは強化されたと回答したが、拠点病院関係者では 20-30%に過ぎない。地域的な問題もあるが、実際に来院する患者の約 7-8 割が、自発的検査（VCT）での判明ではなく、何らかの症状を持ち、病院や診療所から紹介されてくる実態に変わりがないところに原因があると考えられる。一方、未感染であれば、PrEP で 86% 感染予防ができることが明らかとなり、safer sex 教育と共に PrEP を感染予防の選択肢として提供すべきであると WHO/UNAIDS によって提言されている。これらの事実は、我が国でも病院や診療所での opt-out 検査の導入、郵送検査、オラクイックなどの導入の必要性とともに、PrEP などの新規感染予防法を導入する必要性を示唆する。しかしながら、これらの新規検査システムや PrEP などの予防法には、慎重な意見も多く集まっており、まずはこの領域にかかわる、保健医療従事者、NGO/NPO、行政担当者の理解と幅広い議論が必要である。

A. 研究目的

エイズ動向委員会の最新の報告によると、我が国の新規登録患者数は、エイズ発症者と HIV 感染者を合わせて、ここ 8 年ほど毎年約 1500 名というレベルで推移している。我が国のエイズ対策は、予防指針に基づいた 7 つの柱の下に計画され、実行されてきた。確かに、平成 20 年以降、新規感染症例の増加は抑制されたものの、平成 24 年の指針改定で、さらに有効な予防対策が行われたとは言い難い状況である。この間、抗ウイルス薬の多剤併用療法（cART）の進歩により、HIV 感染症の生命予後は著しく改善された。平成 23 年には、cART の早期開始でパートナーへの感染を予防できるとする、「治療が予防になる」という結果が発表された（Cohen MS et al., N Engl J Med. 2011）。米国では、cART が普及しているにもかかわらず新規感染が減少しない理由に関し“cascade of care 分析”が行われ、HIV 感染症例の診療継続困難の問題が明らかとなり、新たな AIDS 対策のよりどころとなった（Gardner EM et al., Clin Infect Dis. 2011）。本研究では、これらの最新の進歩を我が国のエイズ対策に反映させるため、モニタリング項目を設定し、次期指針改定に必要な基礎データを得る。近年の cART の進歩により、AIDS/HIV 感染症を取り巻く環境は大きく変化している。本研究は、「治療が予防になる時代」の我が国のエイズ対策に関わる全ての人の拠り所となる新指針を目指し、関係者のコンセンサスを得ることが目

標である。これにより、新規 AIDS/HIV 感染症の症例数の減少を目指した新たな施策の立案が可能となり、我が国における保健医療に貢献できるばかりか、本感染症にかかわる医療費の抑制につながる。本研究の目的は、平成 24 年 1 月に改正された後天性免疫不全症候群に関する特定感染症予防指針（平成 18 年厚生労働省告示第 89 号）に基づく施策を検証すると共に、最近の HIV 感染動向、および HIV 感染予防・治療の進歩に鑑み、必要なモニタリングを行い、平成 29 年 1 月に予定されている次期改定のポイントを明らかにするところにある。

B. 研究方法

臨床疫学研究者、拠点病院関係者、行政関係者、NPO/NGO 並びにコミュニティセンター関係者を一堂に集め、「エイズ予防指針改定に向けて」と題した討論会を開催するとともに、NGO/NPO で感染予防に資する研究テーマに関して共同研究を行い、市川班の班会議に連動して会議を行なった。さらに東京、大阪、福岡のコミュニティセンターにおいて予防指針に関する意見交換を行った。また、拠点病院や保健所などの行政機関さらに NGO/NPO を対象として、現行の予防指針の課題に関するアンケート調査を行った、さらに海外の専門家の指導を受け、我が国におけるケアカスケードの予測を行った。（倫理面への配慮）

本研究は、拠点病院および都道府県のエイズ対策にかかわる既存の疫学データを収集して行うもの

であり、申請時点で倫理的な問題を含まないと考えられる。

C. 研究結果

1. 「エイズ予防指針」改定に向けた意見交換会

2015年12月2日；東京ドームホテル（添付資料1）

意見交換会趣旨

後天性免疫不全症候群に関する特定感染症予防指針の改定に向けて、これまでの施策に基づく活動を検証し、指針の改定に必要な情報や意見を集約し、拠点病院、コミュニティセンター・行政・NGOの役割、新たな取り組みに関して意見交換する。

意見交換会次第

- 1) 予防指針改定に向けた世界的な研究の背景（松下；熊本大学）
- 2) ACCにおける新規診断症例の診断契機の検討（西島、ACC, NCGM）
- 3) MSM伝播ネットワークの感染拡大パターン（椎野；国立感染症研究所）
- 4) T as Pを実践するためHIV検査拡大のための方策
 - ①拠点病院の役割（横幕；名古屋医療センター）
 - ②コミュニティセンターの役割（岩橋、AKTA, 町MASH大阪）
- 5) PrEP導入に向けたコミュニティセンターの役割に関して（牧園、LAF）
- 6) 「エイズ予防指針」改定に向けた提言（立川、横浜市立市民病院）
- 7) 討論総括および中学高校などのSexualityに関する教育（LGBT）の促進（池上、NPO法人ふれいす東京）

1) 予防指針改定に向けた世界的な研究の背景（松下；熊本大学）

2015年はHIV感染症の感染予防にとって大きな進歩がみられた年であった。HPTN052の最終データが報告され、早期治療開始により、パートナーのHIV感染が93%抑制されると報告された。一方、それまで、必ずしも有効性の評価が確立していなかったTDF/FTC (tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine)を用いたPrEPについて二つの臨床試験が行われ、ハイリスクMSMでの有効性が示された。これらの臨床試験の結果が与えたインパクトは大きく、2015年9月にWHOから出された、HIVに関する治療ガイドラインにはPrEPの推奨が含まれたのである。

WHO/UNAIDSが毎年発表する疫学統計を見ると、HIV感染症/AIDSが歴史の転換点に立っていることが理解できる。HIVの感染ルートとして同性間・異性間のコンドームを使用しない性行為やIVDU (intravenous drug user: 静注性麻薬常習者)による注

射針の共有が感染拡大の原因であることが明らかとなり、各国で感染予防対策が取られた。その3本柱は、正しい知識の普及と感染予防教育、HIV検査・相談体制の充実、コンドームの支給を含めたsafer sex campaignや行動変容のためのコミュニティ活動などである。これらの取り組みの効果があらわれ、新規感染数は1998年ごろから減少に転じた。2014年の新規感染は、2000年の310万人から35%減少し200万人となった。一方、AIDSによる死亡者数も2008年前後から減少に転じ、2014年には120万人となり、最も死亡数の多かった2004年から42%減少した。抗ウイルス薬の途上国に対する支援も、2010年の23%から2014年には41%へと上昇した。世界的なHIV感染/AIDS対策の成果が数字に表れてきたところだが、新規感染者数が死亡数を上回っているため、HIV感染者総数は毎年増加し、現在3690万人と推計されている。これらのデータを踏まえ、さらに新規感染数を減少させることが急務であるとの認識から、これまでの予防戦略に加え、男性の割礼の普及、抗ウイルス薬による暴露前予防 (Pre-exposure Prophylaxis; PrEP)、さらに「予防としての治療」の観点から、早期・全員の抗ウイルス薬治療開始を中心に据えた取り組みが強化されている。

PrEPの導入には多くの議論が繰り返されてきた。中でも、「多数のパートナーとコンドームを使わない性行為を行う最もリスクの高いMSMに、PrEPだからといって高いアドヒアランスを求めるのは実現性がない。HIV感染は減らず、かえってリスク行動が増えて性病が増えるだけではないか」という批判的意見があり、PrEP導入に慎重な関係者も多い。一方、PrEPの有効性には期待できることから、当面、serodiscordant couplesに限って適応すべきであるという意見もある。しかし、2015年のCROIで、ハイリスクのMSMに対するPrEPに関して、以下の画期的な発表が行われた。

その一つがPROUD試験で、ハイリスクMSMとして、過去90日間にコンドームを使用しない肛門性行為をしたMSMを対象とした。Web上で、組み入れられたらすぐにPrEPを開始する群とPrEPを一年間延期する群に分けられた。同じようにリスク行動に関する指導が行われたが、1年間の経過観察中に延期群では19例のHIV感染が確認されたのに対し、PrEP即開始群では3例のみであり、結果的に86%感染予防効果が得られた。対象となったハイリスクMSMでは、教育による行動変容は得られず、両群にほぼ同数の性感染症が認められたが、PrEP群で86%のHIV感染阻止が得られたことになった。一方、フランスとカナダのグループは、IPERGAY試験といわれるオンデマンドのPrEPを行った。この試験は、PrEPのアキレス腱ともいえるアドヒアランスを改善することを目的とした。対象としたの

は、HIV 抗体陰性で、コンドームを使用しない肛門性行為を最近の6カ月に2人以上のパートナーと行ったハイリスクのMSMで、Placebo群を含む二重盲検試験で行われた。

オンデマンド服薬スケジュールとは、性行為が行われる2から24時間前にTDF/FTCを2錠服薬し、その24時間後に1錠、また最初の服薬から48時間後に1錠服薬するというものである。最終的にHIV感染はPlacebo群が14例認められたのに対し、TDF/FTC群は2例のみであり、86%の感染抑制が得られた。アドヒアランスの見地から両群で、月平均16錠の薬剤が服用されたが、プロトコル通りの服用ができたのは43%に過ぎず、29%は服用量不十分、28%は服用していなかった。この臨床試験に入ってから、両群とも性行為の頻度は変わらず、コンドーム利用率も30%代のままであった。性病の罹患率は高く、TDF/FTC群で38%、Placebo群で32%であった。このように、この臨床試験でもハイリスクMSMに行動変容は起こらず、性感染症は両群とも効率に見られたが、PrEP群はHIV感染が86%抑制されたという結果になった。

新たな感染予防が必要とされる理由と導入のプロセス

近年の抗ウイルス薬の進歩によって、HIV感染症の予後は劇的に改善した。しかし、現在の抗ウイルス薬では、治癒は得られないため、ARTは生涯にわたって継続されなければならない。わが国ではHIV感染で報告されるのがおよそ1000件、AIDS発症と報告されるのが400~500件で合計1400~1500人の新規感染例が報告されている。最近のARTにかかる費用は、一年間で250万円位と想定され、20代から30代の感染者が40年治療を継続するとすると、毎年1500億円ずつ医療費の負担が増加していることになる。治療下にある症例からの新規感染は少ないと考えられているが、HIV検査を受けず、ハイリスクな性行為を繰り返しているMSMは少なくとも数千人存在している。これらの人々に関心を持たせ、HIV検査を受けて、陽性なら即治療開始、陰性なら感染予防教育を受け、PrEPプログラムを選択できるというシステムの構築が望まれる。その第一歩はハイリスク性行動を行っているMSMを対象としたPrEPの”demonstration project”または臨床研究を行うことではないか考えられる。

PrEPは非感染者を対象とする一方、抗ウイルス薬を用いるため、副作用や薬剤耐性などの医学的リスクを伴う点から、医師や薬剤師、臨床検査技師などの関与が不可欠である。また、日常生活やsafer sexのための指導やカウンセリングさらにsexual minorityとしての配慮も必要である。ハイリスクの人々へのアプローチには、NGOやコミュニティセンター関係者の積極的関与が必要不可欠である。これ

らの複合的要素は、これまでの医療システムとも保健所システムとも異なり、これにかかる費用の膨大さと共に、PrEPの導入を困難なものにしている。しかしながら、HIV感染を予防し新規感染例を減らすことは、我が国のみならず世界の保健医療にとって重要な意味を持つものであり、最も高い優先順位で推進されるべきである。

性感染症であるHIV感染症に関してはコンドームの使用が適切である。しかし、わが国におけるコンドーム使用は、これまでの多くの努力にもかかわらず、MSM研究班の調査でも30~50%とのことである。「予防としての治療」の観点からは、WHOの推進する90-90-90 by 2020が達成されれば、新規感染はコントロールされるはずだが、PrEPによる感染予防がなければ、未検査の陽性者は常に増加し、いつまでたってもこの目標が達成できないことになりかねない。PrEPの導入に向けて努力するべき時である。

2) ACCにおける新規診断症例の診断契機の検討(西島;ACC, NCGM)

新規感染の予防に役立てるため、当センターの新規受診例の診断に至った契機を検討した。

HIV感染の診断にいたる検査を受けた契機を5つに分類

1. 自発的検査(保健所、医療施設をHIV検査目的に訪れた場合、郵送検査等を含む)
2. AIDS指標疾患の発症
3. 性感染症の発症
4. AIDS指標疾患・性感染症以外の疾患発症
5. 入院時・術前・妊娠時スクリーニング

自発的検査の場合は、性交渉を持ったパートナーがHIVに感染したのが検査の契機だったかどうかを問診し確認する。

自発的な検査でHIVの診断に至ったのは32%(そのうちの25%はパートナーがHIVに感染したのが検査の契機だった)と10年前の35%から変わりがなかった。また、ACCにおける、新患の52%はHIVの検査歴がなかった。AIDS指標疾患でHIVの診断がついた例では74%にHIV検査歴がなかった。HIV検査歴がない例の27%は性感染症の既往があったがその際にHIV検査は行われていなかった。これらから以下の考察が可能である。

- 東京都において自発的検査がHIV感染のハイリスク層に広まっていない。
- 性的活動性の高いMSMなどのハイリスク層に対するHIV検査の普及に加えて、重パートナー検診や性感染症発症例へのHIV検査の徹底が早期診断に重要。

3) MSM 伝播ネットワークの感染拡大パターン (椎野;国立感染症研究所)

薬剤耐性検査の匿名化されたデータベースを用いた。2003年から5018例の解析例中4386のsubtype Bのウイルスに限定して、系統樹解析した。日本国内で感染がつながっていることが明らかな集団をトランスミッションクラスター(TC: transmission cluster)と呼ぶ。研究では312のTCがあると考えられる、そのうち121が5人以上のグループ、2人や3人で構成されているクラスターが多い。一方、44ケースは20人以上のグループになっている。20人以上はアウトブレイクになる。どのクラスターにも、主要な感染の場所がある。ウイルスが近縁のものを結び付けてネットワーク解析すると、ある患者さんから特定のクラスターに至るときに必ず通過するカギになる症例がある。クラスターが発生した時間が古いと、いくつものサブクラスターを作る。クラスターの成長には一定のパターンがある。密で伝播の主役が少数いるコミュニティ内のネットワークから始まって、クロスオーバー個体を介して地域外のサブネットワークに広がっていくパターンが見られる。このような方々が検査を受け、ART治療を受けることが重要である。

結果は以下のようにまとめられる：

- 国内のMSM集団のサブタイプBは、地域ごとに複数の独立した感染クラスター(TC)を形成している
 - TCの多くは90年代にコミュニティに導入された
 - TCは初期には地域内のMSMの密な関係の中で拡大する
 - TC内のウイルスはある段階で少数の「クロスオーバー個体」を介してほかのコミュニティに飛び火し、結果として密度と集中度の低いネットワークが形成される
 - 我が国のHIV感染の予防に関する問題の一つに、検査検出率の低さがある
 - この問題に対する、今回の結果の寄与：
- I. ネットワーク成長初期および後期周辺地域⇒コミュニティへの積極的な啓発等で新規感染者を効率的に検査へと導くことができる
- II. 後期の感染中心部⇒クロスオーバー個体を作らない対策(TasP等)

4) TasPを実践するため、HIV検査拡大のための方策

①拠点病院の役割 (横幕;名古屋医療センター)

名古屋医療センターでの無料匿名検査会：昨年度は2回6月(NLGR)、12月MSM向け(M研)検査会を行った。Sexual minorityに対して4種のSTDに関して、少なくとも翌日までに確認検査ができるようにする。保健所検査の陽性判明率が0.3%に対し

て1~2%陽性が出るという成果があり、陽性と出た人は医療機関につなげることが容易である。NLGRは15年目となり、毎年500人以上の受験者がある。一方、M検は、2009年からで、毎年130人くらいの受験者数である。国立名古屋医療センターの初診受診者はAIDS発症は20%と少ないがCD4数が200/mm³を切った人が50%であり、早期発見ができていたとは言い難い。保健所検査で分かったのは20%程度であった。M検に来られる方々と初診の方々を見ると全然違う人々との印象がある。新患で来られるのは、ほとんどが他の医療機関から送られてきた方、検査を受けて早期に分かった方はほとんどなかった。M検は、40台未満のゲイまたはbisexualの方々が多く、過去に受けている方々である。一方、初診の60%は、HIV検査を受けるのは初めてであった。初診の方の30%は梅毒陽性であるが、M研に来られる方の梅毒は5%程度である。

②コミュニティセンターの役割

(1)岩橋;akta

コミュニティセンターaktaを起点とした、郵送検査の試み“HIV Check”を行っている。国立国際研究センターの研究班に入って行っている。aktaにて、研究参加の同意書を取り、簡単なアンケート調査に協力していただき、検査キットの説明をする。Web検査で結果がわかる仕組みで、Accessとcare(確認検査)医療機関へのリンクをモニターできる。相談ニーズのある方々へのカウンセリングやサポートはプレイス東京のスタッフの協力を仰いでいる。研究の目的はUNAIDSの90-90-90 by 2020の実現のために、検査率を上げるための試みの一つである。

10月末日まで配布211キットが配布され、138件検体が検査された。65%の回収率となる。これまでの陽性件数は3件であった。検査を受けたのは20~30代が多い、74%が検査経験者であったが、初めての受験者は4分の1強であった。45%は一年以内に受けていた。半数以上は一年以上前の検査経験者であった。検査動機に関しては、定期検査、新しいパートナーができた、友人の勧め、体調不良などであった。

(2)町;MASH Osaka

「distaでちえっくん」は、MASH大阪と大阪市の共同で2015年1月に行った。「検査の敷居を下げる」のが目的で、採血などは、アクセスしやすいと考えられる土曜の午後15時にdistaで行った。チェックシートにアンケートに記入していただいて採血した。採血は、distaの開館時間内に行ったが、結果はプライバシーを考慮して時間をずらして行った。医療従事者、機材は大阪市、カウンセリングなどのサポートは、NPO法人CHARMにお願いした。受験は60名、1名梅毒は2名、ゲイ75%、大阪府68%、海

外出身者 8.3%でした多くはアジア出身であった。ゲイバーや発展場、出会い系アプリの利用者が多く、過去 6 か月における肛門性行為時のコンドーム使用は 34%であった。初受験者は 35%と高かった。保健所検査との満足度は同等であった。今年度 8 月から 3 回検査会を行いそれぞれ 25 名（陽性者 0 名）27 名（陽性者 3 名）23 名（陽性者 4 名）（総数 75 名うち 7 名陽性判明：9.3%）。検査機会の提供は有意義と考えられ、継続していく予定である。

5) PrEP 導入に向けたコミュニティセンターの役割に関して (牧園;LAF)

10 代 20 代の若者、高齢で症状が出るまで受験されない方々など、HIV 感染に関して情報が届いていない MSM がある。コミュニティセンターという枠の中で、どういう取り組みが可能かというなかで、海外における。感染予防の動向を踏まえて、今後何ができるのかを PrEP の事例を考えて議論する必要がある（詳細は添付資料の 4）

6) 「エイズ予防指針」改定に向けた提言 (立川：横浜市立市民病院)

我々が対象としているのが性感染症 (STD) であることをもう一度考え直す必要があると思う。その意味で、人類は STD を根絶したことはないのではないかと考えられる。はっきりしたデータは公表されていないが、中国では、一年間で 7 万人の新規 HIV 感染者が発生していると言われている。総数は 100 万人を超えている。日本は、島国で外国の動向と無関係ではない。実際、横浜医療センターにも中国を行き来する陽性例がある。一方、我が国の MSM については、現場では、井上先生の Future Japan 報告書にある「safer sex fatigue」は本当だと思う。報告書にある 33.5%程度はそうになっている。もう安全なセックスにつかれたと言っている。一方、患者さんと話して、みな sexual contact はあるようである。陽性者だけの集まりというのもあると聞いている。HIV 診療をしていて思うのは、MSM コミュニティは、大変幅広く一つのコミュニティにはくくれない。すべての性的志向者には多様性がある。MSM が一つの network、community に属することはありえない。すなわち network を介する到達には限界がある。必ず自主検査を希望しないグループが存在することを認識すべきである。

まとめると以下のような目標が考えられる：

HIV と共存する社会を目指して

- 同意・カウンセリングから Opt-Out へ
- STD 検査への統合 (HIV+HBV+Syphilis)
- OraQuick の販売
- 医師・医療者への STD 学習の必修化＝他学会への浸透
- 委員会報告は累計数を表示する (各年度だけで

はなく)

- スクリーニング陽性→スクリーニング要確認と呼ぶ

7) 討論総括および中学高校などの Sexuality に関する教育 (LGBT) の促進 (池上、NPO 法人ぶれいす東京)

若年者の感染予防教育が重要という点では、教育現場ということになるが、教育現場には期待できないのではないかと思う。先生方は教科書に書いていないことは言えないし、高校の教科書ではどの教科書にも同性愛に関して書いていない。さらに、男女共同参画基本法では、5 年ごとに改定されるが、今年改定された。以前は個人の尊重と避妊に関する教育ということがあったが、家族の日を設けるというような内容に後退した。4 月 30 日に文科省が学校での GID の子供がいたら配慮しなさいという通達が出されたとき、「その他の性的少数派」という言葉が使われたことには期待を持ったが、いまだに現場では整理ができないままで、十分な対応ができていないと言えない。これらは、若い MSM への情報教育、性教育そのものがないことを示している。あるいは、MSM そのものが、存在しないことになっている。教育現場には期待できないというのがこの 10 年間の実感であり、コミュニティやネットでもなんでも駆使して、若年者の予防啓発活動を皆さんと推進していくしかないと思う。

2. 東京、大阪、福岡のコミュニティセンターにおいて予防指針に関する意見交換

①MSM オールジャパンでの新たな予防戦略の導入を見据えた MSM 向けエイズ対策における中・長期的計画の策定 2015 年 12 月 30 日、akta 東京 (議事録、添付資料 2)

「エイズ予防指針改定」にむけて、コミュニティセンターの果たす役割に関して現状の共有から、今後の課題まで話し合われた。特にゲイツリズムを考えると、もはや地域毎の予防対策では追いつかない場合が想定でき、コミュニティセンターのない地域も含めてカバーできる仕組みが必要となるのではないかという話題が出た。(詳細は添付資料 2)

②大阪地域 CBO による新たな予防戦略についてのコンセンサスビルディングに関する研究 2016 年 2 月 7 日、dista 大阪 (議事録：添付資料 3)

大阪地域の CBO による HIV 感染に対する新たな予防戦略についてのコンセンサスビルディングに関する課題を整理するために、関係者にアンケート調査を行い、KJ 法にて分類した研究。(詳細は添付資料)

③PrEP 等新たな予防策導入下での HIV 予防と受検促進に向けたコミュニティセンターの役割再構

築の検討に関する研究 2016年1月29日、2月28日、九州医療センター、福岡（議事録：添付資料4）

「エイズ予防指針改定」にむけて、これからのコミュニティセンターの役割に関する討議を行った。Future Japan project の調査結果などを参考とした。（詳細は添付資料4）

3. 平成24年の予防指針に基づく施策に関する調査

平成24年の予防指針改定では、感染の可能性が疫学的に高く、特別な配慮を要する「個別施策層」に着目し、重点的に取り組む対策が示された。すなわち1)「検査・相談体制の充実」の位置付け強化、2) 個別施策層に対する検査の目標設定、3) 地域における総合的な医療提供体制の充実、4) NGO等との連携の重要性である。

本研究では、これらの施策がどのように実行に移され、どのような成果が得られ、どのような問題点があるかなどに関して各担当者（ブロック拠点病院、都道府県）にアンケート調査をおこなった。アンケートで問題点を抽出し、前述の各専門家会議に挙げて、次期予防指針の参考資料とする（調査項目については添付資料5を参照）。

【平成24年の予防指針に基づく施策に関する調査】インターネットを通じて、全国のブロック拠点病院、中核拠点病院、保健所を含む行政関係者、CBO(NGO/NPO)を対象としてアンケート調査を行った。内容は大きく分けると「個別施策層」に着目した重点的に取り組む対策に関するものと、今後の日本が目指すHIV感染症/AIDS対策の展望、また、どのような感染予防対策を推進していくべきかに関して意見聴取した。解析した287件の回答から以下の点が明らかとなった。まず、【1. 平成24年度以降、「検査・相談体制の充実」の位置付けは、】「強化された」という回答が38%、「強化されなかった」が29%、「どちらともいえない」が、30%とほぼ1/3ずつに分かれた。検査数や利便性の向上によって検査数が増加したなどの答えが多く、保健所・行政機関では「強化された」が48%、一方、拠点病院などの医療機関は30%であった。【2. 平成24年度以降、地域における総合的な医療提供体制の充実に向けた取り組み】は、「順調に進んでいる」が、49%、「行われていない」が44%、医療機関も行政機関も50%が順調に進んだと評価した。一方、【3. 平成24年度以降、NGO・NPO等との連携】に関しては、「推進された」との回答は38%、「推進されていない」が、58%であった、特に、保健所・行政機関では、「推進された」が、56%であったのに対し、医療機関では20%であり、NGO・NPO等との連携の行政の取

り組みの中に、医療機関との連携が含まれていなかったことが推察される。【4. 【行政機関の方への質問】平成24年度以降、個別施策層に対する検査の目標設定】の間に関して、保健所・行政機関に伺ったところ、「設定された」が、17%、「設定されていない」が、80%であった。さらに検査の選択肢を増やす取り組みとして【2-1. 検査機会の拡大の方法opt-out検査の導入】について尋ねたところ、「導入すべき」は38%、様々な問題点の指摘の上「それ以外」としたのが52%であった。医療機関では56%が導入すべきとしたのに対し、保健所・行政機関では、19%であった。WHOが2015年9月に推奨を発表した【2-2. PrEP、およびPEPの導入】に関しても、全体では「導入すべき」は38%、様々な問題点を指摘する慎重論から、「それ以外」としたものが50%であった。こちらも拠点病院の47%が「導入すべき」としたのに対し、保健所・行政機関では、29%にとどまった。

アンケート調査におけるまとめ（詳細は添付資料5、6参照）

1) 日本のHIV感染症/AIDS対策の概観

「これまで日本が成し遂げてきたこと」として、多くの意見が寄せられたなかで、拠点病院体制をはじめとした医療体制の整備、更生医療(自立支援医療)・重度医療による医療費の補助、派遣カウンセリングシステム構築や医療担当者の研修制度などによって、我が国のHIV陽性者が世界最高水準の医療やケアを受けられることは、多くの関係者に評価された。また、全国で無料・匿名のHIV検査・相談体制が整備されたことや、検査普及月間・エイズデーを中心とした予防啓発活動、さらにコミュニティセンターの事業化などによる、「個別施策層」を対象とした検査の普及感染予防戦略は、感染拡大防止に一定の効果を果たして来たと評価された。一方、今後の課題としては、以下のように多岐にわたる指摘があった。

【治療体制・医療面】

抗ウイルス薬の進歩に伴い、HIV陽性者も長期にわたり一般の社会生活を送ることが可能となった。一方、患者の高齢化から、他疾患の治療や高齢者施設への入所等に係る地域連携が必要となっているが、感染の不安や正しい知識の不足等により、受け入れ可能な医療機関や施設が不足している。HIV陽性者の一般診療も含めた医療全般を、拠点病院で対応する体制が続いたことにより、一般医療機関の意識や検査診断技術の向上を困難としたという意見もある。感染判明後の早期治療開始を徹底する必要性。HIV感染症担当医師の養成が課題と感じる。

【HIV検査】

言葉が不自由な外国人が匿名で検査を受けられる

施設が少ない。HIV 検査の普及、感染の予防という長期的な目標を達成するために、多様なセクシュアリティの若年者に向けた取り組みが必要である個別施策層に対する取り組みがまだ不足している。検査の機会は増やすべきであり、その一つの方法として拠点病院での検査補助事業があるのだが、むしろ非拠点病院や開業医に広めていくべきではないかと思われる。HIV 感染/エイズリスク面だけでなく、早期発見・早期治療のメリットを強調した周知が必要。いまだに感染リスクの高い集団へのアプローチが不十分であり、今後の課題と考える。

【予防面】

世界的な潮流である TasP、PrEP を含む予防対策に関してはこれまで議論されていないのではないかと。また、医療体制に関しては、まだ整っていないのが現状ではないかと考える。HIV 感染症に向けた国民の関心は薄まっており、新規感染を予防するために、より効果的な啓発が必要である。一方、HIV 感染症への誤解・偏見は解消されておらず、HIV 陽性者が社会から差別を受けることも依然多い。また、過度の恐怖心等から早期に HIV 検査受検につながらず、エイズを発症するケースもなかなか減少しない。HIV 陽性者の問題は、性的少数者 (LGBT) や社会的弱者 (低所得、低学歴、家庭環境の悪化) の問題と重複することも多く、これらの対策を並行して行う必要がある。特に MSM を中心とした個別施策層に対する重点的な取り組みを継続しつつ、従来からエイズ対策に関わる拠点病院や NPO 等にとどまらず、一般医療機関、福祉機関、企業等が主体的に、社会全体で理解・受け入れを促進する活動を展開することが必要である。予防啓発には、小学高学年、中学までの教育現場で、性教育と性の多様性についてきちんと伝えることがまず大切。すべての教師が理解し、保健の授業だけでなく、すべての科目の授業の中で伝えることが大事。などであった。

4. 我が国におけるケアカスケードの予測

オーストラリアの疫学研究者の Dr. D. Wilson 博士のご指導を受け Back Calculation Method による未検査感染例の推計を試みた。推計を行うに当たり、我が国には基礎データがないことから、オーストラリアの基礎データを用い、動向委員会の使用可能なデータを用いて推計したところ、2014 年時点での未検査 HIV 陽性例は、9292 人と計算された。いくつもの仮説とオーストラリアの基礎データを基にしたものであるが、現在の感染例が、24,561 人であることから、総数で 33,853 人の感染例があり、73% の診断率となる。報告数の中には相当数の死亡例と重複例があると推測されるが、実態は不明である。ただし、診断され治療を受けている症例の 87.8% は測定感度以下になっていると考えられ、通院継続も

87.8% とすると全体では 56.2% の抑制達成率となる。

D. 考察

我が国におけるエイズ対策は、「エイズ予防指針」の策定によって推進され、3 本柱として、「正しい知識の普及啓発及び教育」「検査・相談体制の充実」「医療の提供」が挙げられ、一定の成果を果たしたと評価されている。しかし、ここ 8 年余り、新規感染者がほぼ一定の数で報告されることから、平成 24 年の予防指針改定では、感染の可能性が疫学的に高く、特別な配慮を要する「個別施策層」に着目し、重点的に取り組む対策として以下の 4 点が挙げられた。1) 「検査・相談体制の充実」の位置付け強化、2) 個別施策層に対する検査の目標設定、3) 地域における総合的な医療提供体制の充実、4) NGO 等との連携の重要性。これらの項目に関し、保健所・行政は約半数が取り組みは強化され、連携が促進されたと回答したが、拠点病院関係者では 20-30% に過ぎない、これは地域的な問題もあると考えられるが、実際に来院する患者感染者の約 7-8 割が、保険所や検査会の VCT 検査での判明ではなく、何らかの症状を持ち、病院や診療所経由で紹介されてくる実態に変わりがないところにあると思われる。

2014 年時点での未検査 HIV 感染例を全国で 9292 人と推計したが、動向委員会の報告によると、実際の HIV 報告数は 1091 人であったことから、陽性判明率は 11.7% と推測される。東京地域の感染者を全国の 40% と推計すると、未検査 HIV 感染例は 3716 人となり、実際の HIV 報告数は 410 人でやはり 11% となる。ACC で西嶋らが行った調査によると、2011 年から 2014 年の間の新規感染例で自発的検査 (VCT) によって診断された例は 32% (190/598) に過ぎない。そのうちの 25% はパートナー告知によるものであることを勘案すると純粋に VCT 検査を受けたのは 23% (143/598) となる。これから推計すると、HIV 感染で未検査例の 2.5% のみが VCT で見つっている計算となる。同じ比率かどうかは議論があるところだが、現行の検査システムは一定の効果はあったと考えられるものの現在までに VCT 検査を受けていない感染者がこのシステムの検査を受ける可能性は高くないと推察される。これらのデータは、病院や診療所での opt-out 検査の導入、郵送検査、オラクイックなどの導入の必要性を強く示唆するものである。一方、添付資料 6 に示すように、これらの新規検査や PrEP などの新規感染予防法には解決できていない問題点も多い、まずはこの領域にかかわる、保健医療従事者、CBO、行政担当者の理解と幅広い議論が必要である。アンケート調査の中で現行のサーベイランスの限界を指摘するものがあつた。米国で変更されたよう

に、届け出制度の内容を充実させ、症例登録とすることも考慮されるべきである。現行の方法ではこれ以上のデータは出てこない。地方では感染者の3分の1が転出し、転入する。このため症例の追跡ができない。転症例の報告は信頼性に欠ける、などの問題点があり、care cascadeを含めた疫学的解析が難しい。今後のエイズ対策のためには、国際的に標準的なサーベイランスを取り入れた根本的改革が必要である。

E. 結論

HIV 感染症/エイズは、明らかに新しい時代に突入している。これまでの「エイズ予防指針」も根本的に考え直されるべきである。抗ウイルス薬の進歩に伴い、早期治療開始で生命予後が非感染例と同等となったばかりでなく、抗ウイルス療法が適切に行われれば、パートナーへの感染も最小に抑えられると報告された。この事実を、未検査感染例にどのように伝えるかを検討するとともに、利便性の良い検査法の提供を行うべきである。一方、未感染であれば、PrEPで86%感染予防ができることを広報し、safer sex教育と共に選択肢として提供すべきである。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

(論文発表)

1. Miyazaki N, Sugiura W, Gatanaga H, Watanabe D., Yamamoto Y., Yokomaku Y., Yoshimura K., Matsushita S, the Japanese HIV-MDR Study Group. High antiretroviral coverage and viral suppression prevalence in Japan: an excellent profile for downstream HIV care spectrum. *Jpn. J. Infect. Dis.*, in press, 2016
2. Maruta Y., Kuwata T., Tanaka K., Alam M., Ramirez-Valdez K-P., Egami Y., Yoshiaki Suwa Y., Morioka H., Matsushita S. Cross-neutralization activity of single-chain variable fragment (scFv) derived from anti-V3 monoclonal antibodies mediated by post-attachment binding. *Jpn. J. Infect. Dis.*, in press, 2016
3. Ohashi N., Harada S., Mizuguchi T., Irahara Y., Yamada Y., Kotani M., Nomura W., Matsushita S., Yoshimura K., Tamamura H. Small molecular CD4 mimics containing mono-cyclohexyl moieties as HIV entry inhibitors. *ChemMedChem*, 2016 19;11(8):940-6.

4. Mizuguchi T., Harada S., Miura T., Ohashi N., Narumi T, Mori H.; Irahara Y; Yamada Y.; Nomura W., Matsushita S., Yoshimura K, Tamamura H. Minimally cytotoxic CD4 mimic as an HIV entry inhibitor. *Bioorg Med Chem Lett.* 26:397-400, 2016.
5. Boonchawalit, S., Harada, S, Shirai, N., Gatanaga, H., Oka, S., Matsushita, S., and Yoshimura, K. Impact of maraviroc-resistant mutation M434I in the C4 region of HIV-1 gp120 on sensitivity to antibody-mediated neutralization. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 69, 236–243, 2016.
6. Kuwata, T., Enomoto, I., Baba, M., Matsushita, S. : Incompatible natures of HIV-1 envelope in resistance to the CCR5 antagonist cenicriviroc and neutralizing antibodies. *Antimicrob Agents Chemother.(AAC)*. 60: 437-450, 2015.
7. Matsushita, S., Yoshimura, K., Ramirez, K.P., Pisupati, J., Murakami, T., and the KD-1002 Study Group. Passive transfer of neutralizing mAb KD-247 reduces plasma viral load in patients chronically infected with HIV-1. *AIDS*. 29:453-462, 2015.
8. Kirby, K.A., Ong Y.T., Hachiya, A., Laughlin, T.G., Chiang, L.A., Pan, Y., Moran, J.L., Marchand, B., Singh, K., Gallazzi, F., Quinn, T.P., Yoshimura, K., Murakami, T., Matsushita, S., Sarafianos, S.G.. Structural basis of clade-specific HIV-1 neutralization by humanized anti-V3 monoclonal antibody KD-247. *The FASEB Journal*. 29: 70-80, 2015.

(学会発表)

1. Tanaka, K., Kuwata, T., Maruta, Y., Ramirez, K., Alam, M., Egami, Ikumi Y., Enomoto, I., Kawanami, Y., Matsushita. S. Potent and broad neutralizing activity of small antibody fragments targeting CD4i (CD4-induced) epitope. The 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention (IAS 2015) the Vancouver 19-22 July 2015. Vancouver, Canada.
2. Kuwata, T., Shimizu, M., Matsushita, S.: Impact of gp41 mutations for escape from a broad neutralizing antibody against SIV. 16th Kumamoto AIDS Seminar. October 7-9, 2015. Kumamoto.
3. Hirata, I., Kuwata, T., Maruta, Y., Tanaka,

- K., Alam, M., Matsushita, S.: Epitope analysis of anti-V3 monoclonal antibodies using phage display library. 16th Kumamoto AIDS Seminar. October 7-9, 2015. Kumamoto.
4. Alves, G., Kuwata T., Tanaka Y., Ariumi, Y., Maruta, Y., Tanaka, K., Alam, M., Stanoeva, K., Hirata, I., Matsushita, S.: Constitutive expression of anti-HIV-1 scFv intrabodies transduced by an HIV-1-based Lentivirus vector. 16th Kumamoto AIDS Seminar. October 7-9, 2015. Kumamoto.
 5. Tanaka, K., Kuwata, T., Maruta, Y., Ramirez K., Alam, M., Kawanami, Y., Matsushita S.: Enhanced neutralization of HIV-1 primary isolates by the small antibody fragments targeting CD4-induced (CD4i) epitope. 16th Kumamoto AIDS Seminar. October 7-9, 2015. Kumamoto.
 6. Alam, M., Kuwata, T., Maruta, Y., Ramirez K., Tanaka, K., Shimura, K., Oishi, S., Fujii, N., Matsuoka, M., Matsushita, S.: HIV-1 gp41 mutations against fusion inhibitor C34 showed enhanced sensitivity to neutralizing antibodies. 16th Kumamoto AIDS Seminar. October 7-9, 2015. Kumamoto.
 7. Maruta, Y., Kuwata, T., Tanaka, K., Ramirez, K., Alam, M., Egami, Y., Suwa, Y., Morioka, H., Matsushita, S.: Post-attachment neutralization by single-chain variable fragments targeting the V3 loop of HIV-1 envelope. 16th Kumamoto AIDS Seminar. October 7-9, 2015. Kumamoto.
 8. Stanoeva, K., Fukuda, A., Kawanami, Y., Kuwata, T., Satou, Y., Matsushita, S.: Levels of integrated proviral HIV-1 DNA load in Japanese patients on long-term ART. 16th Kumamoto AIDS Seminar. October 7-9, 2015. Kumamoto.
 9. Stanoeva K., Fukuda A., König A., Satou Y, Matsushita, S. "Towards HIV reservoir measurements in ART-treated patients: integrated DNA quantification and HIV-1 clone expansion in a Japanese cohort" 37th International Workshop HIV Persistence during Therapy. Marriott Biscayne Bay, Miami, Florida, U.S.A. 12/8-11, 2015.
 10. Kuwata T., Enomoto I., Baba M., Matsushita S. Incompatibility of HIV-1 Resistance to Both Cenicriviroc and Neutralizing Antibodies Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 22-25, 2016 Boston, Massachusetts
 11. 桑田岳夫、田中和樹、丸田泰広、松下修三. Neutralization of HIV-1 by single chain antibody fragments (scFv) against gp120. 白馬シンポジウム in 米子. 2015年6月19日-20日, 米子市.
 12. 田中和樹、桑田岳夫、丸田泰広、松下修三. Potent and broad neutralizing activity of small antibody fragments targeting CD4i (CD4-induced) epitope. 白馬シンポジウム in 米子. 2015年6月19日-20日(土).米子市.
 13. 松下修三、中本泰充、池田篤史、Pozniak, A、Arribas, J、Gupta, S、Post, F、Fordyce, M. 軽度から中等度の腎機能障害がある HIV 1 感染症患者に E/C/F/TAF を投与した第 III 相臨床試験におけるアジア人での有効性及び安全性の評価. 第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2015年11月30日-12月1日, 東京.
 14. Muntasir, A., Kuwata, T., Ramirez, K., Maruta, Y., Tanaka, K., Shimura, K., Oishi, S., Fujii, N., Matsuoka, M., Matsushita, S. Effect of gp41 mutations on the sensitivity to neutralizing antibodies against HIV. 第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2015年11月30日-12月1日, 東京.
 15. 平田 泉、桑田岳夫、丸田泰広、田中和樹、Muntasir, A., 松下修三 フェージ・ライブラリーを用いた抗 V3 単クローン抗体のエピトープ解析. 第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2015年11月30日-12月1日, 東京.
 16. Kuwata, T., Shimizu, M., Matsushita, S. Impact of gp41 mutations on resistance to B404, a broad neutralizing antibody reactive against a conformational epitope of SIV gp120. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会. 2015年11月22日-24日, 福岡市.
 17. Tanaka, K. Kuwata T., Maruta, Y., Muntasir, A., Kawanami, Y. , Matsushita, S. Enhanced neutralization by small antibody fragments targeting CD4i (CD4-induced) epitope on HIV-1 envelope glycoprotein. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会. 2015年11月22日-24日, 福岡市.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Miyazaki N, Sugiura W, Gatanaga H, Watanabe D., Yamamoto Y., Yokomaku Y., Yoshimura K., Matsushita S, the	High antiretroviral coverage and viral suppression prevalence in Japan: an excellent profile for downstream HIV care spectrum.,	Jpn. J. Infect. Dis.	in press		2016
Maruta Y., Kuwata T., Tanaka K., Alam M., Ramirez-Valdez K-P., Egami Y., Yoshiaki Suwa Y., Morioka H., Matsushita S.	Cross-neutralization activity of single-chain variable fragment (scFv) derived from anti-V3 monoclonal antibodies mediated by post-attachment binding	Jpn. J. Infect. Dis.	in press		2016
Ohashi N., Harada S., Mizuguchi T., Irahara Y., Yamada Y., Kotani M., Nomura W., Matsushita S., Yoshimura K., Tamamura H.	Small molecular CD4 mimics containing mono-cyclohexyl moieties as HIV entry inhibitors	Chem.Med. Chem	19	940-6	2016
Boonchawalit, S., Harada, S, Shirai, N., Gatanaga, H., Oka, S., Matsushita, S., Yoshimura, K.	Impact of maraviroc-resistant mutation M434I in the C4 region of HIV-1 gp120 on sensitivity to antibody-mediated neutralization	Jpn. J. Infect. Dis.,	69	236-243	2016
Kuwata, T., Enomoto, I., Baba, M., Matsushita, S.	Incompatible natures of HIV-1 envelope in resistance to the CCR5 antagonist cenicriviroc and neutralizing antibodies	Antimicrob Agents Chemother	60	437-450	2015
Matsushita, S., Yoshimura, K., Ramirez, K.P., Pisupati, J., Murakami, T., and the KD-1002 Study Group	Passive transfer of neutralizing mAb KD-247 reduces plasma viral load in patients chronically infected with HIV-1	AIDS	29	453-462	2015
Kirby, K.A., Ong Y.T., Hachiya, A., Laughlin, T.G., Chiang, L.A., Pan, Y., Moran, J.L., Marchand, B., Singh, K., Gallazzi, F., Quinn, T.P., Yoshimura, K., Murakami, T., Matsushita, S., Sarafianos, S.G.	HIV-1 neutralization by humanized anti-V3 monoclonal antibody KD-247	The FASEB Journal.	29	70-80	2015

平成27年度厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策政策研究事業
HIV 感染症予防指針に関する研究「エイズ予防指針」改定に向けた意見交換会

日 時：平成27年12月2日（水）10:30～12:30

場 所：東京ドームホテル42階 [アリエス]（〒112-8562 東京都文京区後楽1-3-61）

趣旨

後天性免疫不全症候群に関する特定感染症予防指針の改定に向けて、これまでの施策に基づく活動を検証し、指針の改定に必要な情報や意見を集約し、拠点病院、コミュニティセンター・行政・NGOの役割、新たな取り組みに関して意見交換する。

内容

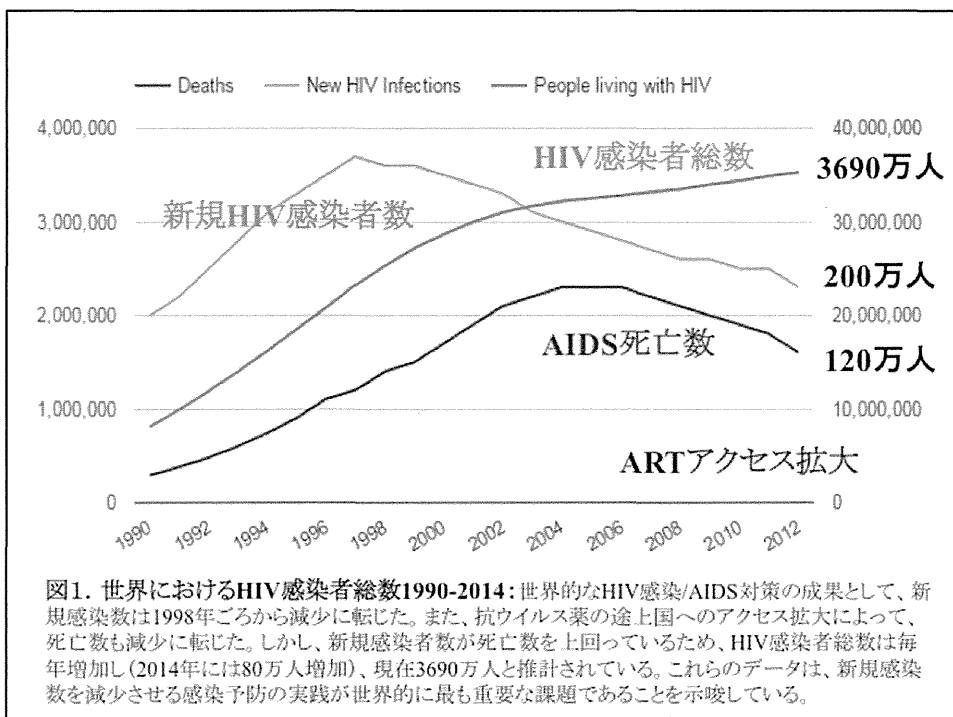
1. 予防指針改定に向けた世界的な研究の背景
2. ACCにおける新規診断症例の診断契機の検討
3. MSM伝播ネットワークの感染拡大パターン
4. T as Pを実践するため、HIV検査拡大のための方策 拠点病院の役割
5. コミュニティセンターの役割
6. PrEP導入に向けたコミュニティセンターの役割に関して
7. 「エイズ予防指針」改定に向けた提言
8. 討論総括および中学高校などのSexualityに関する教育（LGBT）の促進

1. 予防指針改定に向けた世界的な研究の背景（松下修三；熊本大学）

HIV 感染予防の新時代

2015年はHIV感染症の感染予防にとって大きな進歩がみられた年であった。2011年に、Cohenらによって「予防としての治療（T as P）」の可能性を示すHPTN052の最終データが報告され、早期治療開始によりパートナーのHIV感染が93%抑制されることが証明された^{1,2)}。一方、それまで、必ずしも有効性の評価が確立していなかったTDF/FTC（tenofovir disoproxil fumarate/ emtricitabine）を用いたPrEPについて二つの臨床試験が行われ、ハイリスクグループでの有効性が示された^{3,4)}。これらの臨床試験の結果が与えたインパクトは大きく、2015年9月にWHOから出された、HIVに関する治療ガイドラインにはPrEPの推奨が含まれたのである⁵⁾。

WHO/UNAIDSが毎年発表する疫学統計を見ると、HIV感染症/AIDSが歴史の転換点に立っていることが理解できる⁶⁾。HIVの感染ルートとして同性間・異性間のコンドームを使用しない性行為やIVDU（intravenous drug user: 静注性麻薬常習者）による注射針の共有が感染拡大の原因であることが明らかとなり、各国で感染予防対策が取られた。その3本柱は、正しい知識の普及と感染予防教育、HIV検査・相談体制の充実、コンドームの支給を含めたsafer sex campaignや行動変容のためのコミュニティ活動などである。図1に示すように、これらの取り組みの効果があらわれ、新規感染数は1998年ごろから減少に転じた。世界では、特にリスクグループへの積極的介入が有効だった実例が報告されている。



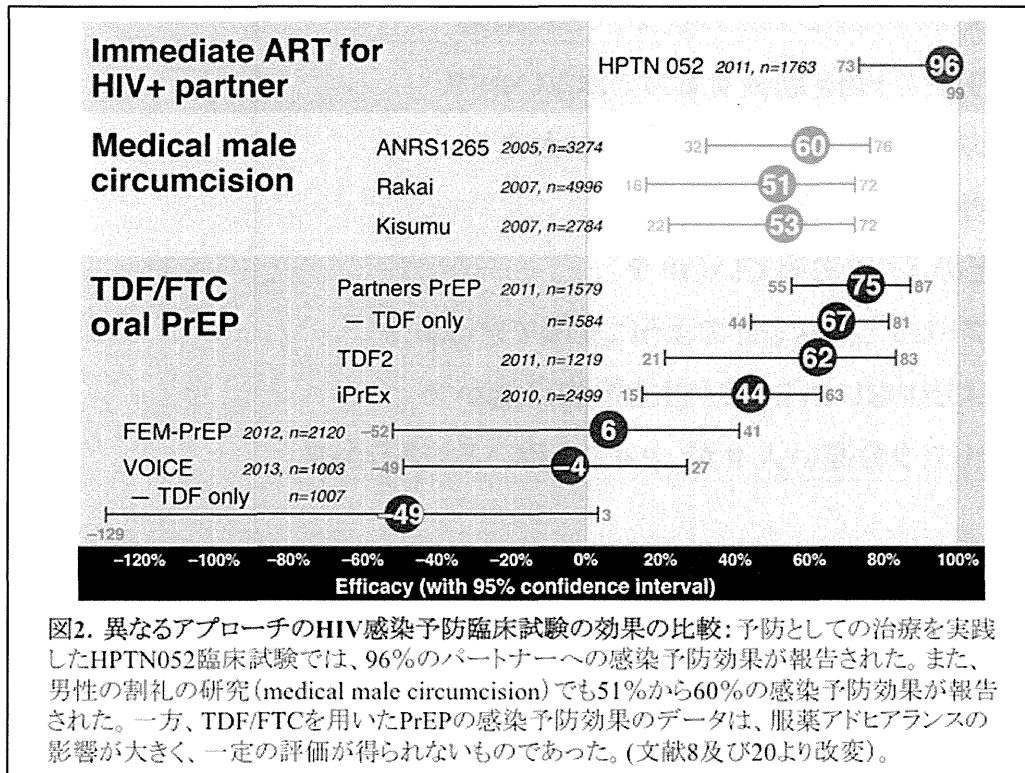
例えば、性産業従事者 (commercial sex workers: CSW) へのきめ細やかな介入や IVDU を対象とした注射針交換プログラム (needle exchange program)、さらに MSM を対象としたコミュニティセンター事業の拡大などである。2014 年の新規感染は、2000 年の 310 万人から 35% 減少し 200 万人となった。一方、AIDS による死亡者数も 2008 年前後から減少に転じ、2014 年には 120 万人となり、最も死亡数の多かった 2004 年から 42% 減少した。抗ウイルス薬の途上国に対する支援も、2011 年の HPTN052 試験の結果によって促進され、2010 年の 23% から 2014 年には 41% へと上昇した。

このように、世界的な HIV 感染/AIDS 対策の成果が数字に表れてきたところだが、新規感染者数が死亡数を上回っているため、HIV 感染者総数は毎年増加し (2014 年には 80 万人増加)、現在 3690 万人と推計されている。これらのデータを踏まえ、さらに新規感染数を減少させることが急務であるとの認識から、これまでの予防戦略に加え、男性の割礼の普及、抗ウイルス薬による暴露前予防 (Pre-exposure Prophylaxis; PrEP)、さらに「予防としての治療」の観点から、早期・全員の抗ウイルス薬治療開始を中心に据えた取り組みが強化されている⁷⁾。感染予防効果を比較したデータを図 2 に示すが、「予防としての治療」を実践した HPTN052 臨床試験では 96% のパートナーへの感染予防効果が報告された。また、いくつかの男性の割礼の臨床研究 (medical male circumcision) でも 51% から 60% の感染予防効果が報告された。一方、PrEP の感染予防効果のデータは、一定の評価が得られないものであった⁸⁾。

これまでの PrEP の開発と課題

これまで TDF/FTC または TDF のみを用いて、様々な PrEP の臨床試験が行われてきた。対象となったのは、カップルのどちらかが HIV に感染している serodiscordant couples、異性間の性的志向の男女、同性間の性的志向の男性 (men who have sex with men: MSM)、IVDU、トランスジェンダー女性 (Transgender women: TG) などの HIV 感染リスクの高い人々である⁹⁻¹⁶⁾。抗ウイルス薬を毎日服薬し、HIV 感染が placebo 群に比較してどのくらい抑制されるか検討された。図 2 に示すように、PrEP の感染予防効果に関しては、様々なデータが報告された。それぞれの臨床研究で、テノホビルの血中濃度の測定が行われ、そのデータからアドヒアランスが良好と判定された研究では、有意差を持って PrEP は有効と考

えられた。この結果を受けて、2012年のWHOのガイドラインでは、serodiscordant couples、MSMとTGに対し、適切な指導のもとにPrEPを行うことが推奨された¹⁷⁾。一方、2015年のガイドラインでは、リスクグループという概念ではなく、それぞれの地域で、HIV感染リスクの高い対象者に対してPrEPを推奨するという表現に変わっている。すなわち、PrEPには、一人一人の対象者にどのくらいのリスクがあるかを検討することが求められている。



2014年に南アフリカのAbdool Karim博士は、メルボルンの国際AIDS会議でPrEPに関する講演を行った。南アフリカの場合、PrEPは特に女性をHIV感染から守ることを目標としているが、なかなか一般化しないという内容だった。当時は、そもそも、TDF/FTCの服用で感染予防ができるかどうか議論のあるところであった。図2に示すように、serodiscordantの男女を対象としたPartners PrEPでは、感染阻止効果が62-75%と、PrEPの有効性が明らかに示された。一方、MSMを対象としたiPrEx試験は44%の予防効果が認められた。女性を対象としたFEM-PrEPやVOICE試験では全く有効性が示されていない。これには二つの理由がある。一つは、アドヒアランスである。カップルのどちらかがHIVに感染しているserodiscordant couplesは、感染予防の意識も高くアドヒアランスも良好でPrEPの有効性も納得できる。一方、女性を対象としたFEM-PrEPやVOICE試験では、指示通りの服薬はほとんど守られておらず、MSMを対象としたiPrExはその中間であった。もう一つは薬物動態にかかわる因子で、TDFは直腸粘膜に長く検出されるため、肛門性行為をするMSMの感染予防には多少の、怠業があっても有効性が期待できる(これをforgivenessと呼んでいる)一方、女性器の方では有効濃度が保たれず、24時間ごとの定期的な服薬管理が求められることが分かった。実際にTDFの薬物濃度を測定してみると有効性に比例したデータが報告されている^{18,19)}。

PrEPの導入には多くの議論が繰り返されてきた。その一部を表1にまとめた。中でも、「多数のパートナーとコンドームを使わない性行為を行い、薬物使用歴もある最もリスクの高いMSMに、PrEPだからといって高いアドヒアランスを求めるのは実現性がない。HIV感染は減らず、かえってリスク行動が増えて性病が増えるだけではないか」という批判的意見には説得力があり、PrEP導入に慎重な意見を

持つ医療従事者も多い。一方、PrEPの有効性には期待できることから、当面、serodiscordant couplesに限って適応すべきであるという意見もある。確かに、これまでの臨床試験は、ハイリスク MSM を対象にしたものはなかった。しかし、2015年のCROIで、ハイリスクのMSMに対するPrEPに関して、以下の画期的な発表が行われた。

表1. PrEP導入に際して繰り返されてきた議論

- PrEPはリスク行動を助長するのではないか？
- PrEP中の感染で薬剤耐性にならないか？
- PrEPの長期的な安全性は？
- PrEPをどのように広めていくか？
- PrEPのアドヒアランスをどのように支援できるか？
- QD連日より少ないPrEPで、感染予防可能か？
- 最も感染リスクの高い人々が、PrEPを用いるだろうか？

ハイリスク MSM を対象とした臨床試験

「予防指針改定に向けた研究」で、コミュニティセンターで活動している方々と意見交換をする機会があり、これまでの地道な感染予防活動が実を結び、複数のパートナーを持つMSMの中にもきちんとしたsafer sexを実践し、定期的なHIV検査を受けながら健康な生活をされている方が多数存在することを確認した。一方、わが国においても、HIV感染予防に関する情報が十分に届いていない、最も感染リスクの高いMSMもたくさん残っていることも事実である。これほど情報にあふれた社会となったが、若い世代のMSMに情報が十分届いていないことが認識されている。欧米においてすら、これらのMSMへのアプローチは容易ではないといわれている。抗ウイルス薬の進歩、PrEPの進歩が真に社会的インパクトを持つためには、ハイリスク行動をとる若いMSMへのアプローチは避けて通れない課題であり、MSMにかかわるNGOやコミュニティセンターの果たす役割はますます重要になった。

PROUD 試験³⁾

感染リスクが有意に高いと考えられるMSMを対象としたPrEPの臨床試験が英国で行われた。先行して行われたiPrEx試験の結果は44%の感染抑制という結果であったが、参加者には感染リスクの少ない参加者がふくまれており、実態を反映していないのではないかと考えられていた。一方、PROUD試験では、ハイリスクMSMとして、過去90日間にコンドームを使用しない肛門性行為をしたMSMを対象とした。参加の条件としてHIV抗体検査が陰性であること、血清クレアチニンの検査を行うこと、3か月ごとにHIV抗体検査に加えて、梅毒、HCV、淋病、クラミジア検査を行うこと、リスク行動に対して、行動変容を促す教育をうけること、などが挙げられた。また、webを用いて参加者自身が性行動やパートナーの数などを入力するシステムがとられた。

まず、Web上で、組み入れられたらすぐにPrEPを開始する群とPrEPを一年間延期する群に分けられた。組み入れPrEP即開始群で評価可能だったのは267人、延期群は256名であった。同じようにリス

ク行動に関する指導が行われたが、1年間の経過観察中に延期群では19例のHIV感染が確認されたのに対し、PrEP即開始群では3例のみであり、結果的に86%感染予防効果が得られた。薬剤耐性変異としてM184V/Iの変異は3例で認められたが、K65R変異は認められなかった。性感染症に関しては、両群とも頻度が高く50例以上が何らかの性感染症に罹患したが、有意差はなかった。パートナーの数とコンドーム使用に関するアンケートの結果では、PrEP延期群では、プログラムエントリー時に10人だったパートナーが8人に減っているが、PrEP即開始群では10人のまま変わらなかった。コンドームの使用頻度は、両群間に全く有意差がなく、このリスクグループでは、safer sexを含む感染予防教育によっても、またPrEP開始の有無にかかわらず、ハイリスク行動に変化は認められなかった。まとめると、対象となったハイリスクMSMでは、教育による行動変容は得られず、両群にほぼ同数の性感染症が認められたが、PrEP群で86%のHIV感染阻止が得られたことになった。この結果を受けて、臨床試験は早期に中断され、全員がPrEPを受けることになった。

IPERGAY 試験⁴⁾

一方、フランスとカナダのグループは、オンデマンドのPrEPを行った。この試験は、PrEPのアキレス腱ともいえるアドヒアランスを改善することを目的としたが、これによって安全性やコストが改善し、PrEPがより魅力的になると考えられた。対象としたのは、HIV抗体陰性で、コンドームを使用しない肛門性行為を最近の6カ月に2人以上のパートナーと行ったハイリスクのMSMで、腎機能が保たれている(eGFR>60mL/min)ことを条件として、Placebo群を含む二重盲検試験で行われた。

オンデマンド服薬スケジュールとは、性行為が行われる2から24時間前にTDF/FTCを2錠服薬し、その24時間後に1錠、また最初の服薬から48時間後に1錠服薬するというものである。一回の性行為ごとにTDF/FTCを4錠服用する計算になる。HIV検査(第4世代の抗原抗体の両方を検出する検査)の結果によって、有効性を判定するが、安全性・認容性、アドヒアランス、リスク行動(コンドーム使用の有無、パートナーの数、性行為の頻度など)、性感染症の頻度なども検査する。アドヒアランスやリスク行動に関しては、参加者自ら端末から入力するcomputer-assisted self-interviews(CASIs)によってなされた。患者背景に差はないが、過去4週間に平均10回の性行為があり、過去2カ月のパートナー数は10名、半数が薬物使用者で約3割は抗ウイルス薬の暴露後予防(Post exposure prophylaxis: PEP)を受けた経歴があるというハイリスク群であることが分かった。

安全性委員会がデータをモニターし、PrEP群に比較してコントロール群でのHIV感染が明らかに多かったため、治験は早期に終了し、Placebo群の参加者にも実薬が配られることになった。二重盲検試験が解除されるとTDF/FTC群が206名、Placebo群が208名であることが分かった。最終的にHIV感染はPlacebo群が14例認められたのに対し、TDF/FTC群は2例のみであり、86%の感染抑制が得られたと報告された(図3)。アドヒアランスの見地から両群で、月平均16錠の薬剤が服用されたが、プロトコル通りの服用ができたのは43%に過ぎず、29%は服用量不十分、28%は服用していなかった。有害事象は問題になるものはないが、TDF/FTC群の方に消化器症状が多く認められ、軽度のクレアチニンの上昇も実薬群に14%とPlacebo群の7%に比較して多くみられた。この臨床試験に入ってから、両群とも性行為の頻度は変わらず、コンドーム使用率も約30代のままであった。性病の罹患率は高く、TDF/FTC群で38%、Placebo群で32%であった。このように、この臨床試験でもハイリスクMSMに行動変容はおこらず、性感染症は両群とも効率に見られたが、PrEP群はHIV感染が86%抑制されたという結果になった。

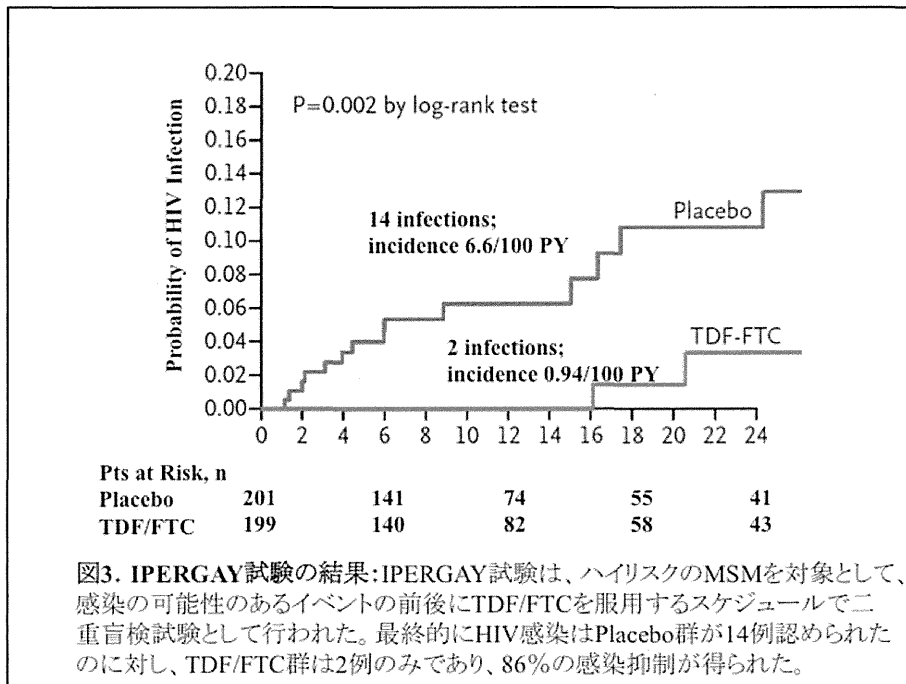


図3. IPERGAY試験の結果:IPERGAY試験は、ハイリスクのMSMを対象として、感染の可能性のあるイベントの前後にTDF/FTCを服用するスケジュールで二重盲検試験として行われた。最終的にHIV感染はPlacebo群が14例認められたのに対し、TDF/FTC群は2例のみであり、86%の感染抑制が得られた。

(文献4より引用)

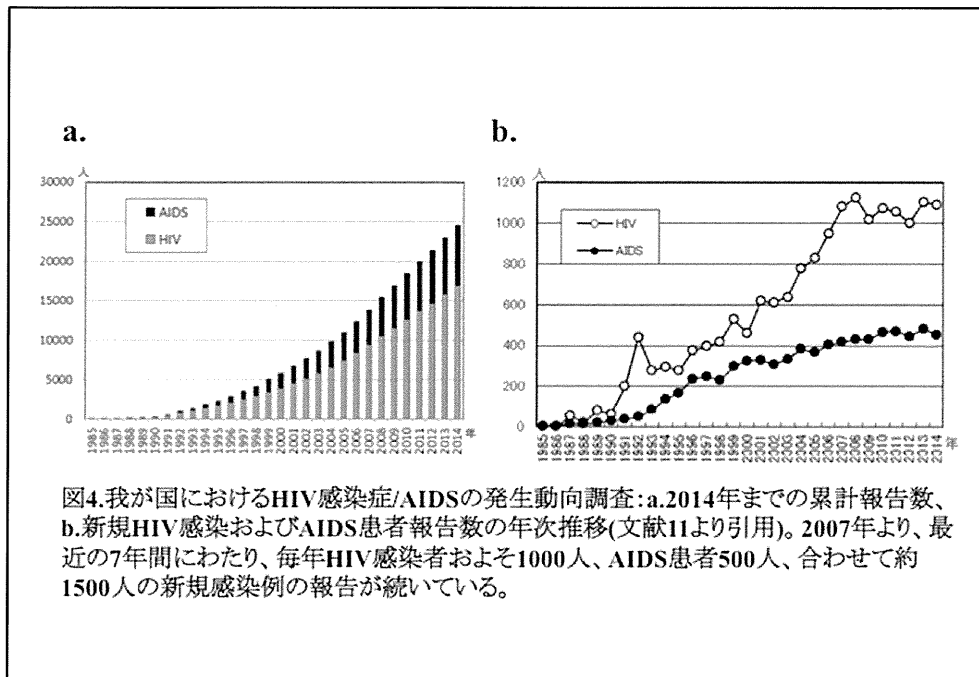
新たな感染予防が必要とされる理由と導入のプロセス

近年の抗ウイルス薬の進歩によって、HIV感染症の予後は劇的に改善した。しかし、現在の抗ウイルス薬では、治癒は得られないため、ARTは生涯にわたって継続されなければならない。わが国ではHIV感染で報告されるのがおよそ1000件、AIDS発症と報告されるのが400~500件で合計1400~1500人の新規感染例が報告されている(図4)。最近のARTにかかる費用は、一年間で250万円位と想定され、20代から30代の感染者が40年治療を継続するとなると、毎年1500億円ずつ医療費の負担が増加していることになる。治療下にある症例からの新規感染は少ないと考えられているが、HIV検査を受けず、ハイリスクな性行為を繰り返しているMSMは少なくとも数千人存在している。これらの人々に関心を持たせ、HIV検査を受けて、陽性なら即治療開始、陰性なら感染予防教育を受け、PrEPプログラムを選択できるというシステムの構築が望まれる。その第一歩はハイリスク性行動を行っているMSMを対象としたPrEPの”demonstration project”または臨床研究を行うことではないか考えられる。

PrEPは非感染者を対象とする一方、抗ウイルス薬を用いるため、副作用や薬剤耐性などの医学的リスクを伴う点から、医師や薬剤師、臨床検査技師などの関与が不可欠である。また、日常生活やsafer sexのための指導やカウンセリングさらにsexual minorityとしての配慮も必要である。ハイリスクの人々へのアプローチには、NGOやコミュニティセンター関係者の積極的関与が必要不可欠である。これらの複合的要素は、これまでの医療システムとも保健所システムとも異なり、これにかかる費用の膨大さと共に、PrEPの導入を困難なものにしている。しかしながら、HIV感染を予防し新規感染例を減らすことは、我が国のみならず世界の保健医療にとって重要な意味を持つものであり、最も高い優先順位で推進されるべきである。

ウイルス感染予防には、有効なワクチンが期待されるが、HIVワクチン開発のめどは立っていない。性感染症であるHIV感染症に関してはコンドームの使用が適切である。しかし、わが国におけるコンドーム使用は、これまでの多くの努力にもかかわらず、MSM研究班の調査でも30~50%とのことである。「予防としての治療」の観点からは、WHOの推進する90-90-90 by 2020が達成されれば²⁰⁾、新規感染

はコントロールされるはずだが、PrEP による感染予防がなければ、未検査の陽性者は常に増加し、いつまでもこの目標が達成できないことになりかねない。今こそ、PrEP の導入に向けて努力するべき時である。



2. ACCにおける新規診断症例の診断契機の検討(西島 健; ACC, NCGM)

背景と目的

- 当センターは東京都の新規 HIV 感染報告例の約 3 分の 1 を診療する。
- 新規感染の予防に役立つため、当センターの新規受診例の診断に至った契機を検討した。

HIV 感染の診断にいたる検査を受けた契機を 5 つに分類

1. 自発的検査(保健所、医療施設を HIV 検査目的に訪れた場合、郵送検査等を含む)
2. AIDS 指標疾患の発症
3. 性感染症の発症
4. AIDS 指標疾患・性感染症以外の疾患発症
5. 入院時・術前・妊娠時スクリーニング

自発的検査の場合は、性交渉を持ったパートナーが HIV に感染したのが検査の契機だったかどうかを問診し確認する。

表 2 に示すように、自発的な検査で HIV の診断に至ったのは 32% と 10 年前の 35% (表 3) から変わりがなかった。また、ACC における、新患の 52% は HIV の検査歴がなかった。

AIDS 指標疾患で HIV の診断がついた例では 74% に HIV 検査歴がなかった。HIV 検査歴がない例の 27% は性感染症の既往があった(図 5) がその際に HIV 検査は行われていなかったなどの発表があった。これらから以下の考察が可能である。

- 東京都において自発的検査が HIV 感染のハイリスク層に広まっていない。

- 性的活動性の高いMSMなどのハイリスク層に対するHIV検査の普及に加えて、重パートナー検診や性感染症発症例へのHIV検査の徹底が早期診断に重要。

表2. 当院新患がHIVの診断に至った契機

自発的検査	32%
AIDS発症	22%
性感染症	8%
AIDS・性感染症以外の疾患発症	23%
入院・術前・妊娠時検査	15%

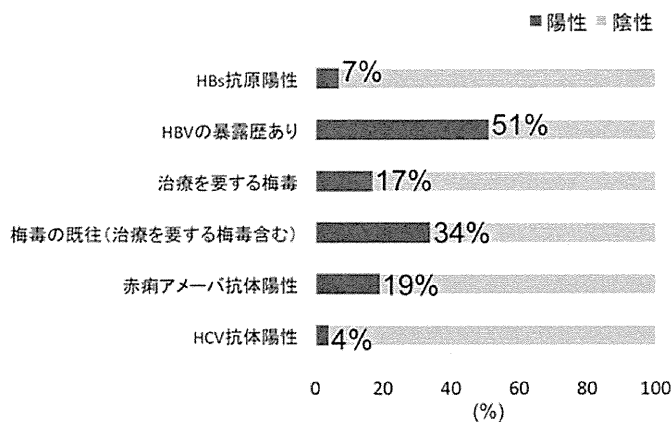
自発的検査でHIVの診断に至った例の25%は性的パートナーがHIV感染したことを契機に検査を受けた
Nishijima, Takano, Kikuchi, Oka, Gatanaga et al. PLOS ONE 2015 10(11)

表3. 当院新患がHIVの診断に至った契機
(2000-5年と比較)

	2000-2005年 (n=654) ²⁾	2011-2014年 (n=598)
自発的な検査	230 (35%)	190 (32%)
何らかの疾患発症 (AIDS指標疾患、非AIDS疾患、性感染症)	338 (52%)	318 (53%)
術前もしくは入院時検査	86 (13%)	90 (15%)

2) Takano Int J STD AIDS 2012 23

図5. 対象症例における性感染症合併率(n=598)



HBV暴露歴: HBs抗原・Hbc抗体・HBs抗体のいずれか陽性と定義
治療を要する梅毒: RPR \geq 8と定義