
 総 説

“Treatment as Prevention : The HPTN 052 Multinational Randomized Controlled Trial” に関する考察

A Consideration of “Treatment as Prevention : The HPTN 052 Multinational Randomized Controlled Trial”

鎌倉 光宏

Mitsuhiro KAMAKURA

慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科・慶應義塾大学医学部感染制御センター

Graduate School of Health Management and Infection Control Center School of Medicine, Keio University

1. はじめに

HIV ワクチンの開発は、1983年のHIV（当時はLAV/HTLV-Ⅲといった名称）の発見直後から開始されたが、根治薬と同様、実用レベルのワクチンは現在に到るまで開発されていない。1993年に著者自身が行った厚生科学研究（曾田研二グループ長）のDelphi法（専門家グループなどが持つ直観的意見や経験的判断を反復型アンケートを使って、組織的に集約・洗練する意見収束技法）の結果¹⁾では、有効なHIVワクチンが開発・認可され、一般実用されると予測される時期の中央値は2005年であったが、さらに5年以上経過した現在においても、その段階には達していない。HIVワクチンの開発を阻む要因としては、HIVゲノムの高度の多様性、感染個体中のウイルスの多様性（準種性, quasispecies）、ウイルス複製能力が高いこと、潜在感染力を有しかつ免疫応答からの種々のエスケープ機序を有することによって慢性持続感染という病態を示すこと等が考えられるが、何よりHIVの主標的が免疫担当細胞自体であって機能不全・破壊を引き起こすことが大きな障壁である。

一方、流行については、公衆衛生学的には長期間をかけた病原体の毒力（virulence）の低下や集団免疫の形成によって罹患（新規発生）率と有病率がいずれも低値でかつその変化が少なくなったときに当該感染症の「安定化」が成立したと考えられるが、世界のHIV流行は安定化傾向を認める段階にはいまだ到っていない。

以上のような状況下、2011年7月、ローマで開催されたInternational AIDS Society (IAS) の6th IAS Conference on

HIV Pathogenesis, Treatment and Preventionにおいて、Cohenらの臨床試験報告 Antiretroviral treatment to prevent the sexual transmission of HIV-1 : results from the HPTN 052 multinational randomized controlled trial²⁾が、感染者の早期治療によりパートナーへのHIV-1感染率を低下させることができる事実を従来の研究報告よりも信頼の置ける手法で証明したとして注目を浴びた。

2. The HPTN 052 multinational randomized controlled trial

HPTN 052 試験は、“the HIV Prevention Trials Network” (HPTN) が、血清における感染状況が一致しないカップル (serodiscordant couple)、つまり被験者の片方のみがHIVに感染しているカップルを対象に、そのHIV感染者に対する早期からの抗HIV療法が非感染パートナーへの二次感染を予防する効果があるかどうかを検証することを目的にデザインされた臨床試験であり、9カ国（ボツアナ、ケニア、マラウイ、南アフリカ共和国、ジンバブエ、インド、タイ、ブラジル、米国）の13都市から1,763組のカップルが参加して実施された。CD4陽性リンパ球数 $350\sim 550/\text{mm}^3$ のHIV感染者とそのHIV非感染パートナーのカップルを、(1) HIV感染者への抗レトロウイルス療法をただちに開始する群 (early therapy) と (2) HIV感染者のCD4数が $250/\text{mm}^3$ 未滿またはAIDS指標疾患を発症してから抗レトロウイルス療法を開始する群 (delayed therapy) の2群に無作為に割り付け、パートナーへの二次感染の有無を比較したところ、early therapy群ではdelayed therapyに比べて二次感染が96%減少 (0.11%対3.02%) していたことが明らかになった ($p < 0.001$)³⁾。

著者連絡先：鎌倉光宏（〒252-0883 藤沢市遠藤4411 慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科）

2012年6月18日受付

3. The HPTN 052 trial の評価

The HPTN 052 trial の疫学的な価値は、無作為化試験であること、従来の同種の研究が 200 組に満たないカップルを対象としていたのに対して本研究では 1,763 組ものカップルが追跡されている点、対象とした国が発展途上国のみではない点などに見出される。しかしながら、考察にもその一部が述べられている研究デザインの限界も認められる。本試験は各 HIV 感染者の特定の安定した関係にあるパートナーへの HIV 感染の有無だけを追跡しており、それ以外の不特定の性交渉相手への HIV 感染の有無は不明であるし、そもそも特定の安定した関係にある性的パートナーを持たない HIV 感染者は本臨床試験の対象外である。また、試験に参加したカップルの大半、約 97% がヘテロセクシャルのカップルであり、男性同士のカップルは僅かである。カウンセリング内容の理解、コンドーム使用、他の STI の治療、その他の薬剤の使用など抗レトロウイルス薬投与以外の感染予防に関わる要因について検討されているものの、各事例の情報が必ずしも正確にとらえられない可能性があることも方法論上の限界である。

以上のことから、HPTN 052 試験に参画したカップルが標本として HIV 感染の実態の全体像をどこまで反映しているのかは不明である。また、本試験を通じてセーフセックスの指導とそのモニタリングが行われているものの、その影響を正確に把握することには自ずと限界がある。一方で、本試験は無作為化試験であり、バイアスの多くは、早期治療群、治療待機群にほぼ同様に働いていると考えられるので、抗レトロウイルスの早期治療に二次感染予防効果があることは、少なくとも異性間のカップルにおいては示されたと考えられる。

4. わが国における応用の可能性

本試験のプロトコルの適用には、CD4 陽性リンパ球数が $350/\text{mm}^3$ 以上の感染者を早期発見することが前提となるが、わが国の臨床例は初診時に CD4 数がかなり減少してしまっているものが多く、すでに AIDS 発症の診断基準を充たしてしまっている例も少なくない。現行の感染症法では感染者・患者の病変報告は任意であり、同法が施行開始された 1999 年 4 月からの「キャリア等→AIDS」の累積報告数は 117 例にすぎない⁴⁾。また、HPTN 052 試験は調査対象のほとんどが異性間のカップルで、さらにその特定のパートナーへの二次感染を調べての結果であり、より感染効率が高いと考えられる同性間の性的接触が感染経路別感染者報告の中で最大の割合（凝固因子製剤による感染例を除いた 2010 年末までの累積報告において 52.8%、2011 年報告例において 68.4%^{5,6)}）を示すわが国において、

同様の結果が期待できるか否かは不明である。また、その判定方法についても、協力を得られる大規模集団の設定や多額の経費を要する研究計画の実行がむずかしい。異性間の効果を判定する場合、性感染症予防というよりは避妊目的が主ではあるものの、わが国ではコンドーム使用率が他先進国に比して依然として高いという特徴がある。HPTN 052 試験で得られた早期抗レトロウイルス療法の高い HIV 感染予防効果が、現在の日本の状況においてどの程度得られるかは不明であるが、どちらかといえば下方に傾く可能性が高いと考えられる。

5. おわりに

前述のように結果の解釈にいくつかの注意点はあがあるが、二次感染を防ぐという意味においても抗レトロウイルス療法によってウイルス量を低下させることの重要性が科学的に示された意義は大きい。HPTN 052 のモニタリング委員会は 2011 年の初め、当初の研究終了まで 4 年を残した時点で、倫理的判断も入れ、研究に参加した全感染者に即座の抗レトロウイルス療法開始が適切であると判断して、研究終了の宣言をただちに行うことを勧告した。研究成果が Science 誌の 2011 年の Breakthrough of the Year の一つに選ばれたことは将来の対策に与える影響も考慮されたものと考えられる^{7,8)}。HPTN 052 試験の結果は米国保健社会福祉省の「成人および青少年 HIV-1 感染者における抗レトロウイルス薬の使用に関するガイドライン」にもただちに反映された。表 1 に未治療 HIV 感染症患者に対する治療開始基準の変遷を示したが⁹⁻¹²⁾、2012 年 3 月 27 日の改正において、以前とは切り口の異なる条項、「有効な抗レトロウイルス療法を行うことで感染者から未感染の性的パートナーへの HIV 伝播を抑制できることが明らかにされている。したがって、性的パートナーへの伝播リスクが懸念される患者には抗レトロウイルス療法が施されるべきである。(A I [異性愛者] または A III [その他の伝染リスク群])」が加えられたことは、臨床にも大きな影響を与えている。表 1 に示されたこれまでの変遷を見ると、わが国においてもより早期の治療開始が推進される方向に向かうと考えられるが、その前提となる HIV 感染者の早期発見については、診断年と報告年のズレはわが国では顕著ではないので⁵⁾、新規 HIV 感染者報告数が同じ年の抗体検査絶対数に大きく影響を受ける状況（図 1）を考えると検査・相談体制の更なる充実が求められるところである。自発的検査件数の増加には限界が見込まれるため、既往歴、HBc 抗体陽性、梅毒 TPHA 陽性、带状疱疹などの現症などから HIV 感染が少しでも疑われる場合は HIV 検査を積極的に行う「医療者（提供者）主導型の HIV 検査とカウンセリング」（Provider-Initiated Testing and Counseling :

表 1 米国保健社会福祉省「成人および青少年 HIV-1 感染者における抗レトロウイルス薬の使用に関するガイドライン」における未治療 HIV 感染症患者に対する治療開始基準の変遷

2012年3月27日より	2011年1月10日より	2009年12月1日より	2007年12月1日より	2005年4月7日版
抗レトロウイルス療法は全ての HIV 感染者に推奨される。推奨の強さは治療開始前の CD4 数によって異なる。CD4 数 350/mm ³ 未満 (A I) CD4 数 350~500/mm ³ (A II)	AIDS と定義される疾患の既往があるか、CD4 数が 350/mm ³ 未満の全ての患者に対して抗レトロウイルス療法を開始すべきである (A I)。	AIDS と定義される疾患の既往があるか、CD4 数が 350/mm ³ 未満の全ての患者に対して抗レトロウイルス療法を開始すべきである (A I)。	抗レトロウイルス治療は、AIDS 指標疾患の既往歴のある患者、あるいは CD4<350 cells/mm ³ の患者で開始することが推奨される。CD4<200 cells/mm ³ あるいは AIDS の既往歴がある患者に対しては (A I)、CD4 が 200~350 cells/mm ³ の患者 (A II) に対してよりも推奨度が高い。	AIDS と定義される疾患の既往または重篤な HIV 感染の症状にある患者に対しては、CD4+T リンパ球数に関係なく、抗レトロウイルス療法を開始すべきである (A I)。無症候性ながら CD4+T リンパ球数が 200/mm ³ 未満の患者についても、抗レトロウイルス療法を開始すべきである (A I)。 CD4+T リンパ球数が 201~350/mm ³ の無症候性の患者に対しては、治療開始を検討すべきである (B II)。
	CD4 数が 350~500/mm ³ の間にある患者にも抗レトロウイルス療法を推奨するが、推奨の度合いは委員によって異なり、委員の 55% が強い推奨度とし、45% は中程度の推奨 (B) としている。(A/B II)。	CD4 数が 350~500/mm ³ の間にある患者にも抗レトロウイルス療法を推奨するが、推奨の度合いは委員によって異なり、委員の 55% が強い推奨度とし、45% は中程度の推奨 (B) としている。(A/B II)。	CD4>350 cells/mm ³ で無症状の患者における治療開始時期については、明らかではない。これらの患者で治療を開始するかどうかは、治療に伴うリスクと恩恵、合併症および長期治療に対するアドヒアランスへの患者の準備状況と意思を考慮に入れるべきである。	CD4+T リンパ球数が 350/mm ³ 以上であっても、血漿中 HIV RNA 量がすでに 100,000 copies/mL を超えている無症候性患者に対しては、経験豊かな医師の多くは治療開始を延期すると思われるが、治療開始を検討する医師もいる (C II)。
CD4 数が 500/mm ³ を上回る場合 (B III)	CD4 数が 500/mm ³ を上回る患者については、委員の 50% が抗レトロウイルス療法の開始を支持し (B)、残りの 50% の委員はこの段階での治療は任意 (C) としている (B/C III)。	CD4 数が 500/mm ³ を上回る患者については、委員の 50% が抗レトロウイルス療法の開始を支持し (B)、残りの 50% の委員はこの段階での治療は任意 (C) としている (B/C III)。		CD4+T リンパ球数が 350/mm ³ 以上で血漿中 HIV RNA 量が 100,000 copies/mL 未満の患者に対しては、治療開始を延期すべきである (D II)。
CD4 数にかかわらず、以下の状態の患者には抗レトロウイルス療法が強く推奨される。 妊娠中の場合 (A I) (詳細は「周産期ガイドライン」を参照) AIDS と定義される疾患の既往 (A I) HIV 関連腎症 (A II) HIV/HBV 混合感染 (A II)	治療基準を充たしていない妊婦にも、周産期感染予防のために抗レトロウイルス薬併用療法を実施することが望ましい (A I)。 CD4 数にかかわらず、次のような患者については、抗レトロウイルス療法を開始すべきである。 HIV 関連腎症 (A II) HBV との混合感染患者で B 型肝炎の治療の適応となる患者 (A III)	CD4 数にかかわらず、次のような患者については、抗レトロウイルス療法を開始すべきである。 妊婦 (A I) HIV 関連腎症 (A II) HBV との混合感染患者で B 型肝炎の治療の適応となる患者 (A III)	以下の患者に対しては CD4 の値にかかわらず治療を推奨する。 妊婦 (A I) HIV 関連腎症を有する患者 (A I) HBV 混合感染を有し、それに対する治療を必要とする患者 (B II)	
有効な抗レトロウイルス療法を行うことで感染者から未感染の性的パートナーへの HIV 伝播を抑制できることが明らかにされている。従って、性的パートナーへの伝播リスクが懸念される患者には抗レトロウイルス療法が施されるべきである。(A I [異性愛者]または A III [その他の伝染リスク群])。				

推奨度 A : 抗レトロウイルス療法開始を強く推奨する
推奨度 A/B : 委員の間で「抗レトロウイルス療法開始を強く推奨する」と「抗レトロウイルス療法開始を推奨する」に意見が分かれた
推奨度 B : 抗レトロウイルス療法開始を推奨する
推奨度 B/C : 委員の間で「抗レトロウイルス療法開始を推奨する」と「任意」に意見が分かれた
推奨度 C : 抗レトロウイルス療法開始は任意あるいは特に言及なし
推奨度 D : 抗レトロウイルス療法開始を推奨しない

I : 無作為化対照試験から得られたデータ
II : 長期的な臨床的判定基準を設定した適切なデザインの非無作為化対照試験あるいは長期的な臨床的判定基準を設定したコホート観察研究
III : 専門家の意見

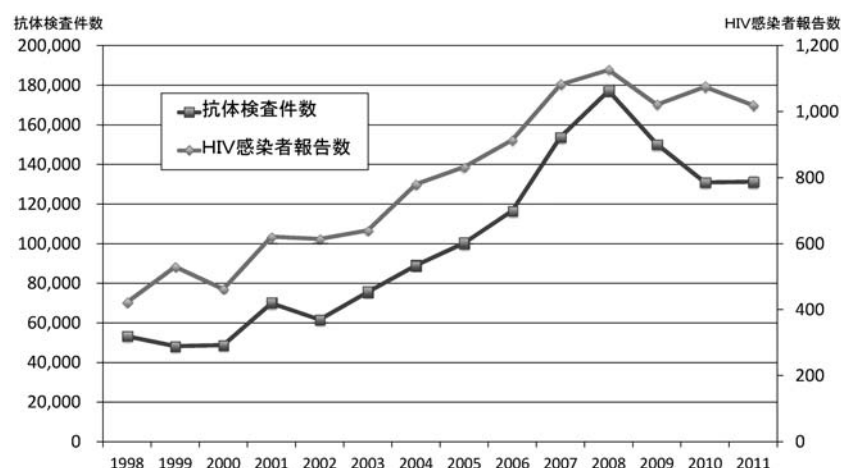


図 1 保健所等における HIV 抗体検査件数と HIV 感染者報告数の年次推移 (日本全国)

PITC) を大都市圏の病院や STI クリニックを中心にもっと拡充すべきであるという意見¹³⁾が多いが、テストの陽性反応適中度を高めるために不可欠な一定の HIV 感染率の数値を 0.5~1.0% を中心にどの程度で踏み切る基準とするかは、地域特性や研究者によっても意見の分かれるところであろう。

早期抗レトロウイルス療法が新規感染の減少に与える影響は今後のコホート研究の結果を待たなければならないが、高感染率地域の履歴研究の解析では予想したほどの減少には到っていない¹⁴⁾。国民皆保険制度と免疫機能障害に対する医療費助成制度が備わっているわが国においても身体障害者手帳の等級により助成の範囲や受けられるサービス内容が異なり、治療開始時の CD4 数によっては助成制度が適用されない場合も考えられる。個人が負担する医療費を考えると、早期治療開始という選択に踏み切れない事例が出てくることも予想される。また、アドヒアランスの不備により薬剤耐性ウイルスが増加し、新規感染者からも耐性 HIV が多く見つかってくるような事態は避けなければならない。世界のどの地域においても感染者早期発見の適切なシステムと持続的服薬が可能な環境がともに揃わないと、HPTN 052 で示された効果は期待できないことを認識すべきであろう。

文 献

- 1) 鎌倉光宏, 島田直樹, 曾田研二: Delphi 法によるわが国における AIDS 患者数, HIV 感染者数の予測ならびに関連する社会医学的諸問題の予測に関する研究. 平成 5 年度厚生科学研究費エイズ対策研究推進事業「HIV の疫学と対策に関する研究」研究報告書, pp 43-47, 1994.
- 2) Cohen MS et al : Antiretroviral treatment to prevent the sexual transmission of HIV-1 : Results from the HPTN 052 multinational randomized controlled trial, 6th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 2011. (<http://pag.ias2011.org/Abstracts.aspx?AID=4735>)
- 3) Cohen MS et al : Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 365 : 493-505, 2011.
- 4) 厚生労働省エイズ動向委員会: 第 129 回エイズ動向委員会報告, 2012.
- 5) 厚生労働省エイズ動向委員会: 平成 22 年エイズ発生動向年報, 2011.
- 6) 厚生労働省エイズ動向委員会: 平成 23 年エイズ発生動向概要, 2012.
- 7) Alberts B : Editorial ; Science breakthrough. *Science* 23 : 1604, 2011.
- 8) Cohen C : Breakthrough of the year ; HIV treatment as prevention. *Science* 23 : 1628, 2011.
- 9) U.S. Department of Health & Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents—A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council : Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, October 10, 2006.
- 10) U.S. Department of Health & Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents—A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council : Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, December 1, 2009.
- 11) U.S. Department of Health & Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents—A

- Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council : Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, January 10, 2011.
- 12) U.S. Department of Health & Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents—A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council : Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, March 27, 2012.
- 13) 山本泰之 : 医療者主導の HIV 検査. *Confronting HIV* 41 : 4-5, 2012.
- 14) Tanser F, Baminghausen T, Grapsa E, Newell M-L : Effect of ART Coverage on Rate of New HIV infections in a Hyper-endemic, Rural population : South Africa, 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection, 2012.