

**特集：最近話題の検査と診断 (1)****Cascade of HIV care 分析のインパクト****Impact of HIV Care Cascade**

松 下 修 三

Shuzo MATSUSHITA

熊本大学エイズ学研究センター

Center for AIDS Research, Kumamoto University

**はじめに**

2011年は、AIDSのアウトブレイクが報告されて30年の節目の年であった。HIV感染者と非感染者のカップルを集め、感染予防の教育後にすぐ治療開始する群とCD4<250/mm<sup>3</sup>まで治療開始を延期する群間でのパートナーへの感染頻度を比べたHPTN052試験(www.hptn.org)の成果は、大きなインパクトを持って受け入れられた<sup>1)</sup>。早期の治療開始によってパートナーへの感染を96.3%予防できたことを示したCohenらの成果は、treatment as prevention (T as P, 治療が予防になる)と呼ばれ、HIV感染予防戦略の中心に位置づけられた。同年、ローマで開かれた国際AIDS会議の記念講演で、NIAIDのFauci所長は、「HIVの感染予防は、もはや研究のレベルではない、実践のレベルである。」と述べた。すなわち、治療薬へのアクセスを促進すれば、新規感染を減らすことができるとして、国際的な抗ウイルス薬による治療(ART)の普及が本格的に始められた。また、抗ウイルス薬治療ガイドラインでも、パートナーへの感染予防が治療開始の目的に加えられた。しかし、現実には、抗ウイルス薬が十分使用可能な米国においても新規感染は減少していなかったのである。その理由を明確に示したのが、Gardnerらの疫学調査だった<sup>2)</sup>。論文は、「spectrum of care」と題されているが、多くの場合、医療ケアを受けている条件が増えるにつれて、パーセンテージが減少することから、「cascade of care」と呼ばれるようになった。HPTN052のような臨床試験と実際の臨床現場との違いを再認識するとともに、ART時代の感染予防戦略を構築するに当たり、臨床疫学的モニタリングの重要性が示されたのである。

**1. 米国における HIV 感染症の現状と cascade of care のインパクト**

最新のCDCの報告<sup>3)</sup>によると、全米では1,218,400人のHIV感染例があり、そのうち12.8%にあたる156,300人が感染の事実を知らないと報告されている。逆に、87.2%の感染者はすでに抗体検査を受けていることになる。一方、ARTによって、HIV感染例における死亡は年間13,712人まで減少したが、毎年約5万件の新規感染があり、感染者の総数は増え続けている。治療やケアへのアクセスと新規感染の関連を明らかにするために、GardnerらはHIV感染者/AIDS患者を医療介入のレベルによって6段階に分け、その人数を推計した<sup>2)</sup>。これらの段階とは1) HIV感染を知らない、2) 感染を知っているが病院へいかない、3) 病院に行くが、HIVの治療は受けない、4) 治療を受けたが中断、5) 治療開始と中断を繰り返す、6) 治療をきちんと続ける、の6段階である(表1)。実際には、5と6の段階は各症例について、各医療機関が把握しており、治療の状況をより細かく段階分けすることが可能である。すなわち、5) ARTが必要とされている、6) ARTを受けている、7) ARTのアドヒアランスが良好、8) ウイルスが測定感度以下に抑えられている、という細分類が可能である。これらの分析によって、現在の医療体制のどこに問題点があるか考察可能となる。

さまざまな疫学データをもとに予測が行われた結果、図1のようなデータが報告された。2011年当時、米国におけるHIV感染者の総数は1,106,400人、そのうち79%がすでに検査を受け、感染を知っていると推測されている。しかし、医療機関を受診したのは、全体の59%(検査を受けた人の75%)と推測されている。問題なのは、医療機関への受診を継続できる(retention in care)のが、全体の39.5%(検査を受けた人の50%)にすぎない点である。また、医療機関に継続して通院できる中でもARTのアドヒアランスがよく治療が成功するのは半数にすぎない。これらから、ウイルスが検出感度以下に抑制され、それゆえパート

著者連絡先：松下修三(〒860-0811 熊本市中央区本荘2-2-1 熊本大学エイズ学研究センター)

2015年7月15日受付

表 1 HIV 感染者/AIDS 患者の医療介入のレベルによる段階分類

Not in HIV Care 医療ケアを受けていない			Engaged in HIV Care 医療ケアを受けている		
Unaware of HIV infection	Aware of HIV infection (not in care)	Receiving some medical care but not HIV care	Entered HIV care but lost to follow-up	Cyclical or intermittent user of HIV care	Fully engaged in HIV care
感染を知らない	感染を知っているが病院へいかない	病院に行くが、HIV の治療は受けていない	治療を受けたが中断	治療開始と中断を繰り返す	治療をきちんと続ける

文献 2 より改変

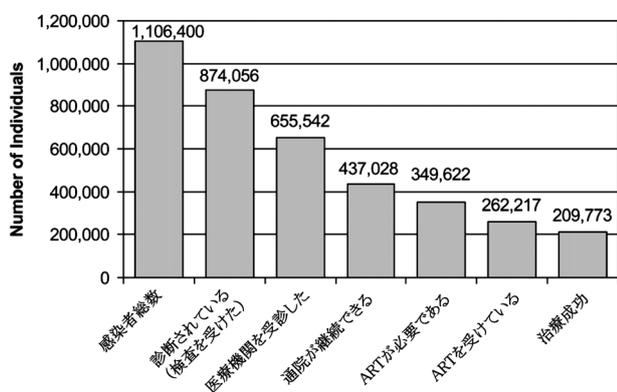


図 1 医療介入レベル分類による HIV 感染症例数の推測値 (文献 2 より改変)

HIV 感染総数から、医療介入のレベルによって患者数が推計された。全米で 110 万人の感染者が存在すると推計されるが、ART によってウイルス量が測定感度以下に抑えられているのはその中の 19% にすぎない。

ナーへの感染も抑制できているのは全体の感染者の 19% にすぎないと報告された。同様の研究は、CDC (center for disease control) のグループでも行われた。Hall らの報告によると (図 2)、米国には 110 万人の HIV 感染者が存在し、その 82% が検査をうけているが、医療機関の受診は 66% で、通院の継続ができるのは全体の 37% にすぎない (診断された症例の 45%) と報告された<sup>4)</sup>。この結果、感染者全体のうちウイルスが検出感度以下に抑制され、それゆえパートナーへの感染も抑制できているのは全体の感染者の 25% にすぎないことになる。

これらのデータは、2010 年頃までの疫学データをもとに計算されているため、最新の STR (single tablet regimen) を含む新規治療薬のインパクトは十分に反映されていない。また、米国内における地域格差も指摘されている。最近、British Columbia において、cascade of care を retrospective にたどった論文が報告され、2004 年頃 30% だった治療成功

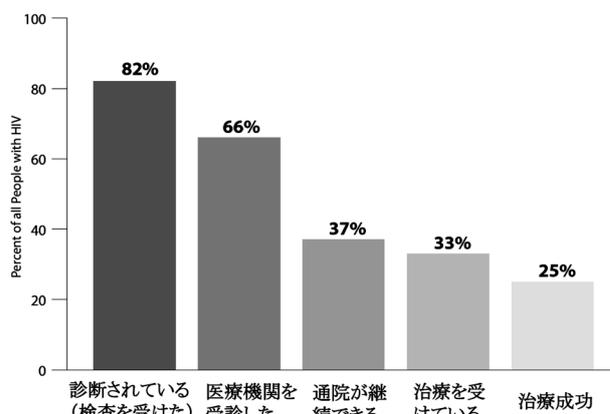


図 2 米国 CDC を中心に行われた cascade of care 分析 (文献 4 より改変)

通院の継続に課題があることが明白に示された。

のグループが、2009 年頃から改善し、現在では 50% を超えていると推測されている<sup>5)</sup>。これらの疫学情報をもとに、医療機関への受診の継続、さらに抗ウイルス薬アドヒアランスを改善するための「単純化」などの方策がとられた。このように、cascade of care 分析は、現在までの HIV 感染症の現状を把握するのに適切なばかりでなく、「test and treat 戦略」による新規感染予防戦略に欠くことのできない重要な疫学情報となった。

## 2. わが国の HIV 感染症の現状と cascade of care

どのような感染症であっても、発生動向調査は重要である。どのような感染ルートで、どのような人々に HIV 感染症が拡大しているかを知ることは、AIDS/HIV 感染症対策を計画・実行する上で欠かせないデータである。わが国でも、エイズ動向委員会が組織され、早期より都道府県を対象とした調査が行われてきた。2014 年の新規報告件数は、HIV 感染者 (1,091 件) および AIDS 患者 (455 件) を併わせて 1,546 件であった。この数字は 2007 年頃より、最近の

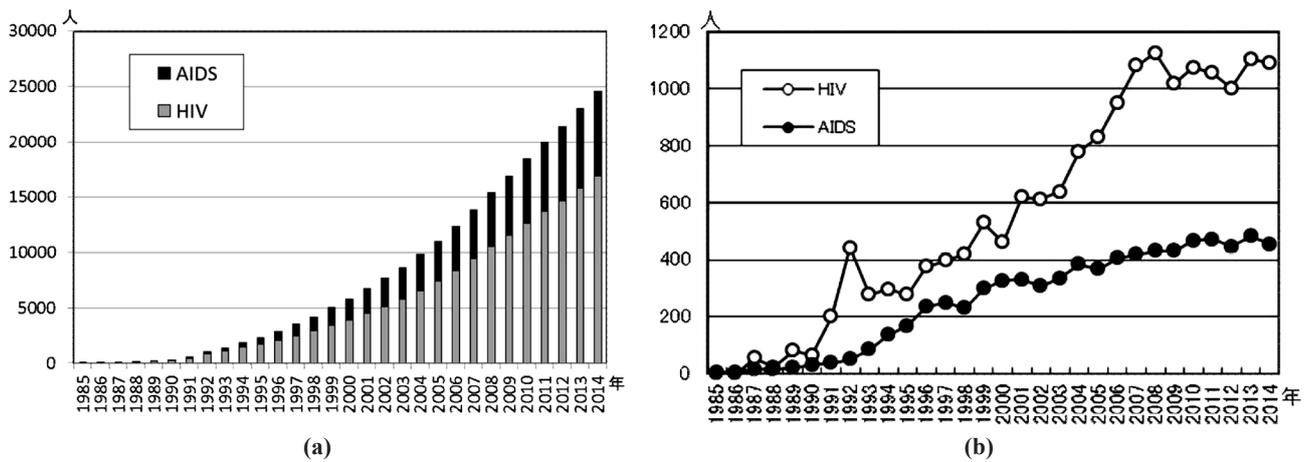


図 3 わが国における HIV 感染症/AIDS の発生动向調査

(a) 2014 年までの累計報告数。(b) 新規 HIV 感染および AIDS 患者報告数の年次推移 (文献 6 より引用)。2007 年より、最近の 7 年間にわたり、毎年、HIV 感染者およそ 1,000 人、AIDS 患者 500 人、併わせて約 1,500 人の新規感染例の報告が続いている。

7 年間はほぼ横ばい状態であり、新規 HIV 感染の 72.3% を占める同性間の性的接触 (MSM) グループでのさらなる感染予防戦略の必要性が明らかとなった (図 3)。一方、AIDS を発症して診断される例がいまだに全体の 30% を占めているのも問題である。早期診断治療の重要性が明らかとなり、エイズ予防のための戦略研究によって NGO 活動が盛んな東京や大阪ではその割合は減っているもののいまだに 20~25% を占めている<sup>6)</sup>。

わが国においては、未検査例を含めた感染者の総数は把握されていないため、cascade of care 分析は行われてこなかった。一方、拠点病院などにおける診療実績から、通院患者の約 90% において治療の成功が得られていると考えられている (図 4)。HIV 感染症の診断の促進は、感染予防啓発教育プログラムや検査の普及啓発など HIV 感染予防指針に基づいて推進されてきたが、10~20 代の最も HIV 感染のリスクがある世代に十分伝わっているかどうかという問題がある。

これらのキャンペーンに加えて、わが国では HIV 検査の選択肢が、米国に比べて少ないという問題が考えられる。わが国では、発症していない感染者は、保健所などの検査センターを訪問して、自ら検査を希望して行う VCT 検査 (Voluntary Counseling and Testing: カウンセリングを伴う自主的な HIV 抗体検査) が行われている。一方、米国では、VCT 検査に加えて、誰にでも感染のリスクがあるという観点から、医療機関で行う opt-out 検査が行われている。Opt-out 検査は、主治医の判断により、本人が拒否しない限り検査ができるとするものである。多くの発症例では、AIDS を発症する前に、軽度の免疫不全による諸症状のため、何度か医療機関を訪れている。このときに診

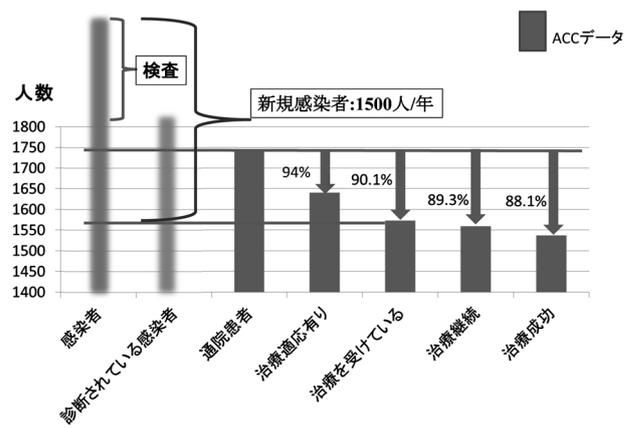


図 4 日本における cascade of care

わが国においては、感染者の総数、診断例の総数は把握されていない。一方、拠点病院などにおける診療実績からは通院患者の約 90% において治療の成功が得られていると考えられている。(国立国際医療センター・エイズ治療研究開発センター 岡慎一先生のご提供による。)

断ができていれば重篤な合併症が起きる前に対応可能な症例が多いと推測される。また、病院や保健所にいかない人々には、郵送検査、自己検査の選択肢がある。また、資格審査を受けた担当者が常駐するコミュニティ関連施設で検査を受けることも可能である。これらの HIV 検査の利便性の工夫によって、米国では 87% という高い診断率が得られていると思われる。わが国でも、どのようにして HIV 検査機会の拡大を図るかは緊急の課題と考えられるが、治療薬の著しい進歩がみられた今日、早期検査、早期治療開

始は、感染者本人とそのパートナーのみならず、社会全体の利益になると考えられる。

### おわりに

UNAIDS では 2020 年までに、全 HIV 感染例の 90% が検査を受け、そのうちの 90% が ART を受け、90% の症例で治療が成功することを目標に、診断率の改善と抗ウイルス薬の早期治療開始を推進している。これによって、全感染例の 73% でウイルスが測定感度以下になり、新規感染が押さえられるというシナリオであり、このモデリングがうまくいくと 2030 年までに、HIV の拡大を阻止できるという計算になる<sup>6)</sup>。2011 年の国際 AIDS 会議で、Fauci 所長が述べたように HIV 感染予防は実践のレベルである。現在考えられる、感染予防戦略の中でも、抗ウイルス薬の世界的アクセスは重要な課題であり、これによって多くの途上国で新規感染例が有意に減少した。しかし、抗ウイルス薬の供給という課題の先には、全体の感染例のうち何% が検査を受け、抗ウイルス薬にアクセスがあるか、さらに抗ウイルス療法が適切に行われているかなどの臨床疫学的な推計が必要だったのである。感染症の研究は発生動向の疫学調査に始まり、病原体の同定、病態の把握の後、治療薬が開発されると、それまでとは異なる疫学調査が必要になる。TasP による感染予防対策は、cascade of care モニタリングによって初めて推進できるのである。

### 文 献

- 1) Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, *et al* : the HPTN 052 Study Team, Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 365 : 493-505, 2011.
- 2) Gardner EM, McLees MP, Steiner JF, Del Rio C, Burman WJ : The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection. *Clin Infect Dis* 52 : 793-800, 2011.
- 3) HIV in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/hiv/statistics/basics/atagance.html> (July 2015)
- 4) Hall HI, Frazier EL, Rhodes P, Holtgrave DR, Furlow-Parmley C, Tang T, *et al* : Differences in human immunodeficiency virus care and treatment among subpopulations in the United States. *JAMA Intern Med* 173 : 1337-1344, 2013.
- 5) Nosyk B, Montaner JS, Colley G, Lima VD, Chan K, Heath K, *et al* : The cascade of HIV care in British Columbia, Canada, 1996-2011 : a population-based retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 14 : 40-49, 2014.
- 6) 厚生労働省エイズ動向委員会 : 平成 26 (2014) 年エイズ発生動向一概要一。エイズ予防情報ネット <http://api-net.jfap.or.jp/status/2014/14nenpo/h26gaiyo.pdf>
- 7) UNAIDS : FAST-TRACK Ending the AIDS epidemic by 2030. 2014. [http://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/JC2686\\_WAD2014repor](http://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/JC2686_WAD2014repor)