

特集：オリンピックと感染症予防**PEP/PrEP について****—東京オリンピックに向けた課題—****PEP/PrEP-Toward Tokyo Olympic**

水 島 大 輔

Daisuke MIZUSHIMA

国立研究開発法人国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター

National Center for Global Health and Medicine, AIDS Clinical Center

日本エイズ学会誌 21 : 7-11, 2019

世界的 HIV 感染症の予防戦略は、近年、急速に変化している。本稿では、2020 年に東京オリンピックを迎えるに当たり、対応が必要となる可能性がある PEP (Post-exposure prophylaxis : 曝露後予防投薬) と、近年、世界的に取り組みが急速に進行している PrEP (Pre-exposure prophylaxis : 曝露前予防投薬) を中心に紹介する。

PEP : 曝露後予防投薬

PEP (曝露後予防投薬) は、HIV の曝露後速やかに抗 HIV 療法 (Antiretroviral therapy : ART) を予防的に受けることにより、HIV 感染を防ぐ方法である。日本では主に医療従事者における針刺し等の HIV 曝露に対する予防 (Occupational PEP : oPEP) のための、労働災害の対応として普及している。近年、海外では、非職業従事者、特に HIV 感染の高リスク・グループにおいてコンドームを使用しない unsafe sex 後の救急医療的な予防措置としても普及しており、non occupational PEP (nPEP) と呼ばれる。PEP に関するエビデンスは、その事後的性質上、限られている。主な論文として、AZT の曝露後予防投薬によって、80% HIV 感染が予防できたというもの¹⁾と (表 1 参照)、マカクサルへの Simian immunodeficiency virus (SIV) を感染させた実験で、SIV への抗ウイルス薬である PMPA を用いた PEP により、少なくとも曝露後 24 時間以内に、内服期間は 28 日間を行ったもので感染が予防できたというもの²⁾が基礎となっている (図 1 参照)。

2013 年に改訂された米国の公衆衛生局のガイドラインによると³⁾、ART の組み合わせは、アイセントレス (RAL) とツルバダ (TDF/FTC) の組み合わせが推奨されており、内服

期間は 28 日間とされている。曝露から内服までの期間は 72 時間以内とされているが、当然、早ければ早いほうが良いと考えられる。近年の ART は副作用が少ないが、副作用で PEP 継続が困難なときには、リスクとベネフィットを考慮して中止することもあり得る。フォロー期間に関しては、同ガイドラインによると、第 4 世代の抗原・抗体検査であれば、ベースライン、6 週間後、4 カ月後のフォローで問題なければ、フォロー終了可能である。

これに加え、2016 年にキー・ポピュレーションにおける高リスク行為への nPEP のガイドラインが疾病管理予防センター (CDC) より発表されているが⁴⁾、PEP の予防薬および投与期間に関しては occupational と non-occupational PEP で大きな違いはない。nPEP では推奨される ART が RAL+TDF/FTC に加えて、テビケイ (DTG)+TDF/FTC も推奨に加わっている。また、occupational との大きな違いは、高リスク行為を繰り返し nPEP が再度考慮される対象に対しては、unsafe sex を減らすための行動変容と PrEP への移行が推奨されることである。同ガイドラインでは、nPEP 開始の適応条件は、unsafe sex 等の HIV 感染の実質的なリスクが存在し、リスク行為が 72 時間以内の出来事であることである。リスク行為の相手が、HIV 陽性であれば nPEP が推奨されるが、HIV のステータスが不明の場合はケースバイケースの判断になるとされ、多くのケースにおける nPEP の適応は現場の医師の判断によると思われる。

PEP の効果に関しては、その性質上、ランダム化試験を行うことは難しいが、一般的には、適切に実施されれば感染することはないと考えられている。oPEP に関して、医療従事者の曝露による HIV 感染に関する米国の疫学データによれば、2010 年以前は、58 名の確定例と 143 例の可能性例が存在したが、TDF/FTC±カレトラ (LPVr) による PrEP が普及したそれ以降は、1 例のみしか存在せず、この 1 例も、実験室における曝露例であり、一般的な医療に

著者連絡先：水島大輔 (〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1 国立研究開発法人国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター)

2018 年 12 月 10 日受付

表 1 医療従事者の曝露事故における HIV 感染リスク

リスク因子	オッズ比
深い傷	15.0
目に見える血液の付着した器材	6.2
末期 AIDS 患者	5.6
血管内に刺入された後の器具	4.3
AZT による予防内服 (PEP)	0.2

NEJM 337, 1485, 1997

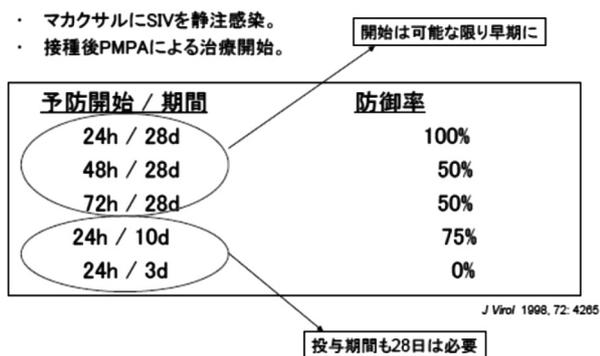


図 1 サルへの SIV 感染を用いた PEP のエビデンス

よる oPEP の失敗例は認められていない。英国による同様の疫学データも、1998 年以前には 5 例の確定例が存在したが、oPEP が普及した以降は、職業的曝露による HIV 感染例は認めておらず oPEP の失敗例は報告されていない。

ART の選択に際して、デシコピ (TAF/FTC) は、粘膜の細胞内濃度が TDF と比較して低いことから、現時点では推奨されていない。PEP においては、ランダム化試験は非現実的であることから、現在進行中の PrEP における TAF の HIV 予防効果が判明するまでは、ツルバダが問題なく使用可能な環境であれば、PEP でのデシコピは避けることが無難であるかもしれない。また、oPEP の費用に関しては、労働災害として処理されることになるが、nPEP に関しては、保険適応外で自費のため、高額な負担が求められることになることに留意が必要である。当院においては、高額にもかかわらず、nPEP に関するサービスの情報公開をホームページで公開した 2017 年以降、nPEP の利用者は急増しており、都内の nPEP のニーズは高いと思われる (図 2 参照) (当院における nPEP の運用に関しては、当科ホームページを参照：http://www.acc.ncgm.go.jp/general/pep_jpn.html)。

PrEP：曝露前予防投薬

曝露前予防投薬 (Pre-exposure prophylaxis : PrEP) は、定

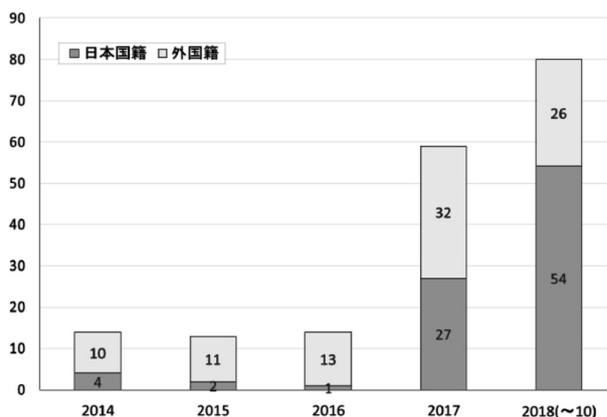


図 2 ACC における nPEP 施行症例数

期的に抗 HIV 薬を内服することにより、HIV 感染を防ぐ方法である。PrEP に関するエビデンスは 2010 年の iPrEX study⁵⁾ を皮切りに、数多く存在し、医学的にはその有効性・安全性はすでに証明されている。PrEP の具体的な方法として、最もエビデンスが集積されているのが、ツルバダ一回内服の daily PrEP で多くの国で推奨されている。性行為の 2 時間から 24 時間前にツルバダを 2 錠内服し、つづく二日間一日一錠内服し、性行為があるたびにこれを繰り返す on demand PrEP という方法も国によっては採用されている。PrEP では開始後 1 カ月で腎機能障害の副作用と HIV 感染のチェックを行い、以後 3 カ月ごとのフォローを行う。フォローで重要なことは、性感染症 (STI : Sexually transmitted infection) に関して、梅毒のみならず、直腸のクラミジア・トラコマティス (CT)/淋菌感染の罹患率が高いことが知られており、これらの検査を行うことが推奨されている。日本では、直腸の STI は顧みられていないのが現状であり、当院の HIV 感染男性間性交渉者 (MSM : Men who have sex with men) および非 HIV 感染 MSM における直腸 CT 感染症の有病割合は、それぞれ 15.5% (561 名中 87 名)、16.6% (447 名中 74 名) と著しく高く、米国の 5 都市の MSM における報告⁶⁾ の 8.9% と比較し倍近い有病割合であることは注目に値する。一方で咽頭のクラミジア感染の有病割合は、当院および米国の MSM のデータ⁷⁾ でそれぞれ、3.3%、2.3% と直腸感染ほどの隔たりはなく、直腸の STI が日本では neglected disease として他者への感染源となっている可能性があり早急な対応を要する。PrEP の対象は、各国の疫学により異なるが、先進国ではリスクの高い性行為を行う MSM が対象となる。60mL/min/1.73m² 以下の腎機能障害があると PrEP は禁忌であり、PrEP 開始前に HIV 感染症が陰性であることを確認する必要があり、特に、急性感染を疑う状況ではこれを除外することが重要である。予防期間は、リスク行為がある間は継

	MSM	Heterosexual (F/M)	IDU
HIV感染リスクからの適応	HIV感染パートナー 肛門の細菌性STI 多数の性的パートナー 不十分なコンドーム使用 CSW	HIV感染パートナー 肛門の細菌性STI 多数の性的パートナー 不十分なコンドーム使用 CSW 感染率の高い地域/集団	HIV感染静注パートナー 注射針の共有 最近の薬物療法後の再使用
予防内服薬に関する適応	PrEP開始前のHIV検査が陰性 急性HIV感染症の症状がない 腎機能正常・併用薬なし HBV status・HBワクチン接種歴が明らかである		
処方内容	FTC/TDF 1日1錠連日内服(処方日数は90日以内)		
処方以外の対応	少なくとも3ヶ月毎の外来で下記を行う: HIV検査・服薬アドヒアランスの評価・リスク軽減の支援・副作用評価・STIの徴候の評価 PrEP開始後3ヶ月および以後8ヶ月毎に腎機能の評価 3-6ヶ月毎に細菌性STIを評価		
	口腔・肛門の STIスクリーニング	拳児希望の評価 3ヶ月毎の妊娠検査	清潔な針/シリンジ・薬物療法 プログラムへのアクセス

図 3 CDC PrEP ガイドライン 2017 年

続することが推奨される (図3)。

エビデンスに関しては前述のとおりで、効果・安全性に関してはすでに証明されているが、近年では、MSMを対象にした大規模試験として2016年末、2017年初めに発表された、仏・加のIPERGAY研究 (on demand PrEP)、英国のPROUD研究 (daily PrEP)で、ともに、86%と同じ高い予防効果を示している^{8,9)}。前者は、400名のMSMを対象にしたツルバダ on demand PrEP群とプラセボ群との無作為ランダム化比較試験で、中間値9.3カ月のフォロー期間で16例がHIVに感染し、うち2例がツルバダ群、14例がプラセボ群で (予防効果86%, $p=0.002$)、重篤な有害事象は両群で有意差はなかった。後者は、544名のMSMをリクルートした、ツルバダのdaily PrEP群とプラセボ群による無作為ランダム化比較試験で、かつ早期開始群と1年後の遅延群に分けた1:1:1:1の4群による比較試験である。243人年のフォロー期間で23例がHIVに感染し、3例が早期開始群、20例が遅延群であり (予防効果86%, $p=0.0001$)、重篤な有害事象は両群で有意差はなかった。PrEPの臨床研究および実臨床においてもアドヒアランスが良好であれば感染者はさきわめて少なく、最近のエビデンスに関しては、個人のHIV感染予防効果だけでなく、コミュニティーの感染者の減少を示す疫学情報も出始めている。

現時点での世界的な課題は、いかに内服遵守率を高め、通院の継続率を維持するかという行動学的な問題や、誰がPrEPの費用を払うのか、ツルバダの予防用の適応承認の問題という政治経済的・制度的問題、高リスク者のPrEPへのアクセスをいかに確保するかという人権問題となって

いる。PrEPの世界における普及の現状に関して、ツルバダ (ジェネリック薬も含む) のPrEP用の適応を承認した国の数は、近年急増している。2017年の10月時点でも24カ国でツルバダのPrEP用の適応承認が認められていたが、2018年4月時点では42カ国へと倍増に近い増加を認めている (図4参照)。保険適応に関しては、各国の医療制度・状況によってさまざまである。

PrEPに関する懸念としては、PrEPを導入することにより、コンドームを使用しない高リスク行為が増加し、その結果としてHIV以外のSTIが増加することが懸念されている。実際、PrEP後にSTIが増加しているという報告が認められる一方で、従来、見逃されていた梅毒や直腸のSTI (淋菌・クラミジア) が定期的に検査されることによって、将来的には、減少するという数学的な試算もある。現時点での、医学的なコンセンサスとしては、PrEPの導入によりSTIは増加するかもしれないが、それがPrEPを差し控える理由にはならず、PrEPを行う際にはSTIの検査を定期的実施すべきである、ということに集約される。また、その他の懸念として、薬剤耐性ウイルスの出現があるが、適切にPrEPを実施していれば、ほとんどのHIV感染は防ぐことができ、多くの薬剤耐性ウイルスの出現は、PrEP参加時の急性HIV感染症が診断できずPrEPを開始してしまった例で多く認められているため、PrEP開始前に急性感染を除外することと、アドヒアランスを高く保つ (MSMでは週に4日以上の内服) ことが重要である。PrEPが実臨床で広まりつつある中での、新たな懸念は、PrEPの継続率の低さであり、リスクが高くアドヒアランスが良

Regulatory Status of Truvada for PrEP



<https://www.avac.org/infographic/regulatory-status-tdfttc-prep>

図 4 ツルバダの PrEP としての適応承認状況 (2018 年 4 月)

好な集団をいかに PrEP の対象として実施するかが課題となる。一方、PrEP に付随する HIV 感染予防効果以外の副産物として、PrEP 使用者の性行為にまつわる不安感が軽減し、安心感を得ているという数字にはならないメリットを強調する専門家もいる。海外では、PrEP を実施するかどうかという議論を超えて、PrEP をいかに公平に普及するかという公正性に議論が移行している地域もある。

東京オリンピックに向けて

2020 年の東京オリンピックに際して、海外からの多数の訪問者が想定される。オリンピックのいくつかの主要施設は、MSM のコミュニティーである新宿 2 丁目と近接しており、HIV の予防体制の拡充が必要と考えられる。その対応に関しては、国内在住者と海外からの来訪者の予防対策がそれぞれ考慮される。国内の在住者に対する将来的対応としては、先進国における HIV 予防対策の近年の潮流と、それに呼応して PrEP を希望する MSM 等の当事者の声が増加していることを考慮すれば、HIV 感染対策のキー・ポピュレーションである MSM, transgender women 等への PrEP の導入が議論されるべきであるが、制度的・経済的な問題からも、限られた期間内での対応は困難が予想される。海外からの来訪者に関しては、2020 年頃には一部の HIV 予防の先進国では、PrEP の制度が進展して、ハイリスク層の来訪者の多くがすでに PrEP を実施している可能性があるが、一方で、PrEP を実施していない来訪者および国内在住者のハイリスク行為による曝露後予防

(nPEP) の東京近郊における提供体制を拡充する必要があると思われる。

また、東京オリンピックにおける HIV 以外の STI への対応に関しては、過去のオリンピックにおけるエビデンスが参考になる。マス・ギャザリング (mass gathering) に関する研究として、ロンドンオリンピックでの STI に関する研究では、オリンピック関連の受診者は現地の STI クリニック新規受診者の 1% に相当したが、STI と診断された人はオリンピック関連の受診者のほうが少なく (Odds Ratio : 0.69, 95% CI 0.48-0.98, $p=0.04$)、オリンピックのインパクトはそれほど大きくないので、通常と同様の対応で十分であると報告がされている¹⁰⁾。実際、オリンピックの開催期間が 3 週間程度なのに対し、特に、梅毒などの潜伏期間がある程度長い性感染症に関しては、発症までにすでに帰国している可能性が高い。一方で、国内在住者に関しては、STI の感染者がオリンピック後に増加することは、理論的には想定されるために、通常どおり、または通常以上の HIV 予防対策、STI 対策が重要である。特に HIV に関する対応として、国内における PrEP の導入が理想的ではあるが、同時期までの対応は現実的に困難であることが予想され、現実的には、東京近郊における nPEP の対応施設の更なる強化が最低限必要であると思われる。

利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Cardo DM, Culver DH, Bell DM, *et al* : A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med* 337 : 1485–1490, 1997.
- 2) Tsai CC, Emau P, Morton WR, *et al* : Effectiveness of postinoculation (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine treatment for prevention of persistent simian immunodeficiency virus SIV_{mac} infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment. *J Virol* 72 : 4265–4273, 1998.
- 3) Kuhar DT, Henderson DK, Panlilio AL, *et al* : Updated U.S. public health service guidelines for the management of occupational exposures to human immunodeficiency virus and recommendations for postexposure prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34 : 875–892, 2013.
- 4) CDC : Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis after Sexual, Injection-Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV–United States. 2016.
- 5) Park J, Marcus JL, Bernstein KT, *et al* : Sentinel surveillance for pharyngeal chlamydia and gonorrhea among men who have sex with men–San Francisco. *Sex Transm Dis* 39 : 482–484, 2012.
- 6) CDC : Clinic-based testing for rectal and pharyngeal *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infections by community-based organizations–five cities, United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58 : 716–719, 2009.
- 7) Grant RM, Lama JR, Glidden DV, *et al* : Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 363 : 2587–2599, 2010.
- 8) Molina JM, Capitant C, Delfraissy JR, *et al* : On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 373 : 2237–2246, 2015.
- 9) McCormack S, Dunn DT, Gill ON, *et al* : Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD) : effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 387(10013) : 53–60, 2016.
- 10) Sile B, Mohammed H, Brook G, *et al* : Epidemiology of sexually transmitted infections in visitors for the London 2012 Olympic Games : a review of attendees at sexual health services. *Sex Transm Dis* 42 : 710–716, 2015.