

総 説

Undetectable=Untransmittable (U=U) とは何か：「ゼロ」の論理について

大北 全俊¹⁾, 井上 洋士²⁾, 山口 正純³⁾, 白阪 琢磨⁴⁾

¹⁾ 東北大学大学院医学系研究科, ²⁾ 国立がん研究センター,

³⁾ 武南病院, ⁴⁾ 国立病院機構大阪医療センター

どのような行為に感染のリスクがあるか否かのラインを明確にすることは HIV/AIDS 対策の根幹をなす。「血中のウイルス量が検出限界値未満の ART 療養中の HIV 陽性者は HIV の性感染リスクを無視することができる」という U=U: Undetectable=Untransmittable は、この線引きを更新し HIV/AIDS の語り方を変容すること、いわば HIV/AIDS のこれまでの常識を刷新することを企図したメッセージである。本論考では、U=U の目的などの概要、科学的根拠およびリスクを「ゼロ」とみなす論理、そして留意すべき懸念事項を確認する。U=U の目的は、HIV/AIDS にまつわるスティグマの低減と陽性者の生活の質の向上をもって HIV 感染症そのものの終焉を企図するものである。科学的根拠およびリスクを「ゼロ」と判断する論理的枠組みとしては 2008 年の Swiss Statement がもともになっている。Swiss Statement ではそれまでの疫学的研究と生理学的研究および日常生活での HIV 感染リスク判断の論理をもとにウイルス量が抑制されている陽性者からの性感染リスクを無視できるものと判断した。Swiss Statement に対する批判的応答として HPTN052, PARTNER, Opposites Attract などの諸研究が実施され科学的根拠が補強され U=U に至っている。U=U に対する懸念としては、陽性者の分断、治療の義務化、他の性感染症の増加などがあげられている。日本では、Swiss Statement から U=U へ至る 10 年ほどの批判的応答の経緯がよく知られているとは言いがたいため、これまでの議論の確認をはじめ、メッセージの趣旨および懸念事項もおさえながら、広く議論されていくことが求められていると考える。

キーワード：Undetectable=Untransmittable (U=U), スティグマ, 人権, 感染リスク, treatment as prevention

日本エイズ学会誌 22 : 19-27, 2020

はじめに：U=U の概要を確認する必要性

どのような行為に感染のリスクがあるのか、またないのかというラインを明確にすることは HIV/AIDS 対策の根幹をなすと言っていいだろう。感染拡大を防止するという公衆衛生の必要を満たしつつ、陽性者に対する差別や排除を撤廃すること、そして陽性者を含むすべての人々の行動を不合理に制限しないという倫理・人権上の要請を満たすこと、以上の 2 つの要請に応えることが、生涯にわたる療養を必要とする感染症への対策には求められる。

これまで感染リスクの有無に関する線引きは、大きくは、性行為と「日常生活」との間に引かれていた。さらに性行為の中で、コンドームの適切な使用の有無に線を引き予防啓発活動は進められてきた。Undetectable=Untransmittable: U=U とはこの線引きを更新し、HIV/AIDS の捉え方、語り方 narrative を変容すること、いわば HIV/AIDS のこれまでの常識を刷新することを企図したメッセージである。よって U=U とは、「予防としての治療 Treatment as prevention: TasP」や「Test & Treat」「90=90=90」といった予防戦略の

変容に収まるメッセージではない。第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会において、日本エイズ学会が U=U の支持を表明したが¹⁾、いまだその意味するところを知る人は多くはないと考える。本論考では、U=U について、その概要、科学的エビデンスおよびリスクを「ゼロ」とみなす論理、そして留意すべき懸念事項を確認する。

U=U の概要²⁾

U=U は、Prevention Access Campaign (以下 PAC) という活動家と研究者のグループが主体となり提示したコンセンサス声明 (表 1) へ、賛同する団体などがコミュニティを形成し広がっていくキャンペーンである。コンセンサス声明の骨子は、「血中のウイルス量が検出限界値未満の ART 療養中の HIV 陽性者は HIV の性感染リスクを無視することができる」というものであり、U=U とは Undetectable (検出限界値未満)=Untransmittable (感染力が無い) をまとめたものである。ただし、「検出限界値未満 undetectable」の状態とは、1) 血中のウイルス量が 200 copies/mL 未満の状態を、2) 6 カ月以上維持している状態であることを意味する。また、もう一点留意すべき点として、「無視することができる negligible」という表現は、U=U の基礎となっている Swiss Statement を踏襲したものであるが、その後

著者連絡先：大北全俊 (〒980-8575 仙台市青葉区星陵町 2-1 東北大学大学院医学系研究科)

2019 年 8 月 13 日受付；2019 年 8 月 19 日受理

の科学的エビデンスの蓄積を受けて2018年より「事実上リスクがない effectively no risk」「感染させえない cannot transmit」「感染しない do not transmit」の表現を用いるべきとの注意書きが加筆されている。なお、表1の和訳は、2018年の注意書きに基づき、「無視することができる」と表記している。

U=Uの目的とするところは上記のように、効果的な服薬治療を継続している陽性者にはもはや他者に対して性感染させるリスクがないことを明言することによって、HIV感染症にまつわるスティグマと感染そのものを終焉させることとされている。より詳細には、HIVの性感染に関する恐怖を低減し自然妊娠という選択肢も増えることで陽性者

の生活を改善すること、HIVそのもののスティグマを解消すること、陽性者を治療に動機づけることで陽性者とそのパートナーの健康を維持すること、治療への普遍的なアクセスを後押しする運動を強化すること、以上の諸効果によってHIV感染症そのものを終焉に近づける、そのような「自由と希望」を与えるメッセージというようにPACはU=Uを位置付けている。

現在U=Uを支持しコミュニティ・パートナーを形成しているのは、2019年8月11日現在98カ国896団体にのぼる。日本でもぶれいす東京とMASH大阪、そして日本エイズ学会が参画している。U=Uの明確な支持、あるいはコンセンサス声明同様の定義を支持している機関としては、

表1 U=Uコンセンサス声明 (U=U Japan Project による和訳)²⁾

ウイルス量が検出限界値未満である HIV とともに生きる人（陽性者）からの HIV 性感染リスクについて
基本メッセージとコンセンサス声明

抗レトロウイルス薬による治療（Antiretroviral Therapy : ART）を受け、少なくとも6カ月間血中ウイルス量が検出限界値未満を維持した陽性者（person living with HIV）からの HIV 感染リスクは、存在しないと考えるまで無視することができるということが、今や科学的根拠に基づき確証されている。HIV は検出可能なウイルス量の場合でさえ常に感染するというわけではないが、HIV 陽性者のウイルス量が検出限界値未満の場合は、陽性者自身の健康の保持と新しい HIV 感染の予防の両方をもたらす。

しかしながら、陽性者、医療提供者そして潜在的に HIV 感染のリスクにある人々の多くは、有効な治療が HIV 感染をどの程度予防するのかということ認識していない。HIV 感染リスクに関するメッセージの多くは、時代遅れとなった研究に基づいたものであり、関係する組織や資金の制約、そして性に対する否定的な態度、HIV に関連するスティグマや差別を永続させるような政策によって影響を受けている。

ウイルス量が検出限界値未満となった陽性者からの HIV 感染リスクに関する以下のコンセンサス声明は、当該課題を検証する先導的な各研究の主任研究者によって支持されている。陽性者、そして陽性者の親密なパートナーと医療提供者が、ART を有効なまま継続している人からの HIV の性感染リスクについて正確な情報を有することは重要なことである。

同時に、多くの陽性者が、治療アクセスを制限する諸要因（例えば、不十分な保健医療システム、貧困、人種主義、拒絶、スティグマ、差別、そして犯罪化）、先行した ART 治療による耐性ウイルスの発生、あるいは ART 毒性のために、検出限界値未満の状態に達することができない状態にあるということ認識することも重要である。治療を受けないという選択をする人や治療を開始する準備が整っていないという人も存在する。

有効な ART は感染を予防するということを理解することで、HIV に関するスティグマを低減し、陽性者が有効な治療計画を開始し維持することを促進することができる。

【コンセンサス声明】

抗レトロウイルス薬による治療により血中のウイルス量が検出限界値未満を6カ月以上持続できている HIV 陽性者は、性行為によって他の人に HIV が感染するリスクはない。受ける治療薬の種類にもよるが、ウイルス量が検出限界値未満になるのにはおよそ6カ月かかる。HIV を持続的かつ確実に抑制するには、適切な治療薬と優れたアドヒアランスが必要である。HIV ウイルス量が抑制されているかをモニターすることは、患者個人の健康にとっても、公衆衛生上の利益にとっても必要なことである。

注釈：HIV ウイルス量が検出限界値未満の場合に予防できる感染はセックスによる性的パートナーに対するもののみである。コンドームは依然として HIV 感染症と同じく他の性感染症（STI）や妊娠を防ぐことができる。HIV の予防方法の選択は、その人の性行為や環境、そして性的パートナーとの関係性によって異なってくるだろう。例えば、HIV など性感染症の予防のために一般にセーフセックスが勧められる原則は変わらない。

UNAIDS や米国 CDC, 英国 NHS, International AIDS Society : IAS などがあげられる (表2)。

感染リスク判断の論理と科学的根拠について

PAC は Swiss Statement, HPTN052, PARTNER, Opposites Attract の四つを U=U の主な科学的根拠としてあげている (表3)。U=U は 2008 年の Swiss Statement を起点に, 不足していると指摘されたエビデンスを補強しながら提言されるに至った。まずは, Swiss Statement の概要と論理的枠組みを確認し, そのうち補強された科学的根拠について確認する。

1. Swiss Statement

Swiss Statement とは, 2008 年, Pietro Vernazza を筆頭とするスイス連邦エイズ委員会 Swiss National AIDS Commission が国内の HIV/AIDS 専門医の委員会および公衆衛生の連邦事務局の要請を受けて提示した声明であり, ドイツ語とフランス語で記載されている³⁾。

声明の概要は, いかなる性感染症にも罹患しておらず, さらに効果的な ART 療法によりウイルス量が抑制されている陽性者は HIV を性感染させることはない, というものである。他の性感染の罹患の有無を条件としている点と抑制されているウイルス量として 40 copies/mL 未満を参考

表 2 U=U およびコンセンサス声明同様の定義を支持している主な機関等・各機関によるリスク表現

国	機関等	採用しているリスク表現
国際	UNAIDS	Does not transmit
国際	The Lancet	Cannot transmit, Zero chance
国際	World Health Organization : WHO	"No evidence" of sexual transmission
国際	International AIDS Society : IAS	Undetectable = Untransmittable, Do not transmit
US	Centers for Disease Control : CDC	Effectively no risk, Prevents sexual transmission
US	National Institute of Health : NIH	Effectively no risk
US	New York State Department of Health ^{*1}	Undetectable = Untransmittable, Will not sexually transmit, Prevents transmission, Negligible
US	AIDS United Public Policy Committee	Cannot sexually transmit, No risk of transmitting
US	National Association of State & Territorial AIDS Directors : NASTAD	Cannot transmit, Do not transmit, Does not transmit
US	National Association of City and Country Health Officials : NACCHO	Undetectable = Untransmittable, Effectively makes them incapable of, Effectively no risk
UK	UK National Health Service : NHS	Undetectable = Untransmittable, Isn't possible
UK	London HIV Prevention Programme — the official public health HIV prevention	Undetectable = Untransmittable, Cannot pass on
CAN	Canadian AIDS Treatment Information Exchange : CATIE	Undetectable = Untransmittable, Not infectious, Won't pass, Does not transmit
CAN	AIDS Committee of Toronto : ACT	Will not pass
FR	AIDES	Cannot share the virus, Cannot pass on
FR	City of Paris	Does not transmit
AU	The State of Victoria	Undetectable = Untransmittable, Cannot transmit
AU	Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine	Undetectable = Untransmittable, negligible

^{*1} U=U を採用している US における公衆衛生の公的機関は, 州レベルで New York 州を含む 12 州, 都市・地域レベルで 20 カ所にのぼる (PAC web, March11, 2019 現在)。

PAC, Example of core U=U messaging in public health communications July 2016 to Current, Aug. 8 2018 より一部抜粋²⁾。

表 3 U=U の科学的根拠である主な研究

研究名称	発表年	筆頭研究者・組織	方法	主要結果 (U=U に関係するもの)
Swiss Statement ³⁾	2008	・ Vernazza P ・ Swiss National AIDS Commission	・ 14 件の疫学的データと 12 件の生理学的データのレビュー ・ 1986 年当時のディープキスを含む「日常生活」に関する感染リスク判断とのアナロジー	・ 他のいかなる性感染症にも罹患しておらず、効果的な ART 療法を継続し、半年以上ウイルス量が検出されない陽性者から性的な感染は起きない ・ 感染リスク評価 ^{*1} : 1/100 patient years
HPTN052 ^{11,12)}	2011 (中間報告), 2016 (最終報告)	・ Cohen MS ・ The HIV Prevention Trials Network	・ 非盲検ランダム化比較試験 (June 2007~2011/~May 2015) ・ 1,763 組のセロディスコダント・カップルをランダムに 2 群に振り分け ・ 早期治療開始群と遅延する群 (当時の服薬開始レジメンに基づく) と感染発生率を比較 ・ 2011 年の中間解析時点で 96% の予防効果が明確になったため遅延する群も服薬開始 ・ 2015 年まで感染発生を観察 ・ 感染発生した場合は登録したカップル間の発生か否か遺伝子解析によって明確化	・ 観察結果: ウイルス量が抑制されている陽性者パートナーからの感染は 0 件
PARTNER study 1 ¹⁴⁾	2016	・ Rodger A ・ PARTNER Study Group	・ 前向きコホート研究 (Sep. 2010~ May 2014) ・ ヨーロッパ 14 カ国 75 カ所の医療機関を拠点 ・ コンドームなしの性行為を行っている, 陽性者のウイルス量が 200 copies/mL 未満に半年以上抑制されている 1,166 組のディスコダント・カップルを対象 (4 割が MSM) ・ カップル間での感染発生を観察 ・ 感染発生した場合は登録したカップル間の発生か否か遺伝子解析によって明確化	・ 観察結果: 1,238 CYFU, 約 58,000 回のコンドームなしの性行為で陽性者パートナーからの感染は 0 件 ・ 感染リスク評価 ^{*1} : ヘテロセクシュアル・カップル 0.46/100 CYFU MSM・カップル 0.84/100 CYFU ・ MSM・カップルのみ検出力不足により観察研究継続 (PARTNER Study 2)
Opposites Attract Study ¹⁵⁾	2018	・ Bavinto B/Grulich A ・ The Opposites Attract Study Group	・ 前向きコホート研究 (May 2012~ Mar. 2016) ・ オーストラリア, ブラジル, タイの 3 カ国 13 カ所の医療機関を拠点 ・ 陽性者のウイルス量が 200 copies/mL 未満に抑制されている 343 組の MSM のディスコダント・カップルを対象 ・ カップル間での感染発生を観察 ・ 感染発生した場合は登録したカップル間の発生か否か遺伝子解析によって明確化	・ 観察結果: 全体として 588.4 CYFU, コンドームなしのオナルセックスが約 16,800 回のうち陽性者パートナーからの感染は 0 件 ・ 感染リスク評価 ^{*1} : 0.66/100 CYFU
PARTNER study 2 ¹⁶⁾	2019	・ Rodger A ・ PARTNER Study Group	・ 前向きコホート研究 (2014~April 2018) ・ Study 1 からの継続と合計して 782 組の MSM カップルを対象 ・ カップル間での感染発生を観察 ・ 感染発生した場合は登録したカップル間の発生か否か遺伝子解析によって明確化	・ 観察結果: 1,593 CYFU, 76,088 回のコンドームなしの性行為で陽性者パートナーからの感染は 0 件 ・ 感染リスク評価 ^{*1} : 0.23/100 CYFU

*1 効果的な ART 療法により陽性パートナーのウイルス量が抑制されている状態でのディスコダント・カップル間の感染リスクについて 95% 信頼区間の上限値。

値としてあげている点はU=Uと異なるが、6カ月以上のウイルス量抑制期間を条件とするなどU=Uの基礎となる声明である。

Swiss Statementは、科学的・論理的根拠と社会的・倫理的必要に基づいて提示された。科学的根拠として、2008年当時までの陽性者と陰性者のカップル（セロディスコードナント・カップル serodiscordant couple）間での感染発生に関するデータを含む14件の疫学的データと、ART療法による精液など性分泌液中のウイルス量に関する12件の生理学的データのレビューに基づき、効果的なART療法下のHIV性感染の可能性はないと帰結した。また、リスク判断の論理的根拠として、ディープ・キスを含む日常生活でのHIV感染リスクに関する判断とのアナロジーをあげている。1980年代後半に、ディープ・キスを含む日常生活によるHIV感染リスクについて、Swiss Statementよりも観察期間の限定された疫学的データに基づきながら感染リスクはないと判断され、長らくそのリスク判断に基づいてHIV/AIDS対策は進められてきた。Swiss Statementのリスク判断はより充実した観察期間を持つ疫学的データに基づく判断であると主張されている³⁻⁵。また、Vernazzaらは、Swiss Statementとは別の論考で米国CDCによるC型肝炎に関するリスク判断もアナロジーの参照例としてあげている。米国CDCは、C型肝炎の性感染リスクについて、長期間安定したカップル間では特に性行為を変える必要はないと判断しているが、HIV感染症に関するリスク判断とは用いられている基準にギャップがあると指摘している^{4,6}。

Swiss Statementを提示する社会的・倫理的必要性について、Vernazzaらは、主に2点あげている。1つは、不合理な感染リスクを根拠に陽性者に対して刑事罰を科す法制度がスイスを始め世界中に存在していたが、そのような法制度の変容を促すこととされている。次にあげられている点は、挙児希望をもつセロディスコードナント・カップルに対して自然妊娠が可能であるということを情報提供することは倫理的に求められるべきだという主張である⁴。Swiss Statementは、陽性者が可能な限り「普通 normal」に近い性生活を送れるように促し、陽性者を含めすべての人が抱える恐怖を軽減することを企図したものとされている³。

しかしながら、Swiss Statementは声明が提示されてから世界的な議論の的となり、以下の2点について批判を向けられることとなる。1つは、科学的根拠が不十分であるという批判である。疫学的データとして質量とも何をもって十分と判断するのか議論の分かれるところと考えられるが、Swiss Statementが根拠とした前向き観察研究のレビューでは、感染の観察事例は0件であったとしても声明に基づく感染リスクの95%信頼区間の上限は1/100 patient yearsに及ぶこと⁴、また科学的エビデンスとして質の高いランダ

ム化比較試験の必要性が主として指摘された^{4,7}。よって、Swiss StatementのU=Uコンセンサス声明に至るまでに、ランダム化比較試験に基づくエビデンス（HPTN052）と95%信頼区間の上限が一定の許容可能なリスク以下に収まるまでの疫学的データが要請された。

ちなみに、Swiss Statementに対する科学的根拠について、批判を提示した研究者の中には、のちにSwiss Statementを補完する重要な研究の中心的な研究者となり、また、U=Uの支持者としてコンセンサス声明に名前を掲載している人もいる。まず、HPTN052の筆頭研究者であるMyron S. Cohenがあげられる。CohenはSwiss Statementの重要性は認めつつも、生理学的論拠に対する疑義と、臨床および集団レベルでのTasPを支持しうるデータの必要性を主張していた⁸。もう一人は、Opposites attract studyの主導的な研究者であるAndrew E. Grulichである。Grulichは筆頭ではなく共同著者という位置付けの論文ではあるが、Swiss Statementが提示された2008年に同声明を強く批判している。Swiss Statementがその科学的根拠としているRakai cohort⁹の研究結果をモデルにシミュレーションを行い、Swiss StatementおよびTasPの影響としてセロディスコードナント・カップルがコンドームを使用しなくなった場合、従来のコンドームに基づく予防戦略と比較して感染発生件数は4倍になると主張していた¹⁰。このように、Swiss Statementに批判的だった研究者自身が、同声明を補完する重要な研究を遂行し、かつエビデンスを提示することで自身の見解を修正し、U=Uのコンセンサス声明そのものの支持者になるという経緯は、科学的根拠に基づく合意形成のあり方として別途論じられるべき事項と考える。

もう1つの批判は、かりにSwiss Statementが科学的に正しいとしても公開するべきではないというものである。これは、声明がかえってリスクの高い性行為を助長することでHIV感染症や他の性感染症を増加させるという懸念（リスク・コンペンセーション risk compensation という）に基づいている⁴。これは、U=Uについても同様に指摘されているものであり、U=Uの留意点として後述する。

2. Swiss Statementを補強する科学的根拠

まずランダム化比較試験であるHPTN052のエビデンスがあげられる。1,763組のセロディスコードナント・カップルを早期に治療を開始する群と治療開始を遅延する群（CD4が250以下になるかAIDS発症するまで治療を開始しない）の2群にランダムに振り分け、ART療法による感染予防効果を調べたものである。中間解析が実施された2011年の時点でART早期開始による96%の予防効果が明確になったため、比較試験を取りやめ全対象者にART療法を開始することとなった¹¹。その後2015年までカップル間での感染の有無について観察を行った結果、ART療法下で継続

的にウイルス量が抑制されているカップル間での感染は観察されなかった¹²⁾。ちなみに ART 療法下でのカップル間で感染が観察された例はいずれも、遺伝子解析の結果、陽性者パートナー以外の第三者からの感染であるか、治療が早期でウイルス量が検出可能な状態であったか、いずれかであった。

エビデンスの質の高いランダム化比較試験による結果であったため、2011 年の中間解析の段階で大きなインパクトを HIV/AIDS 対策に対して与え、TasP や 90=90=90 などの新しい予防戦略へと世界的にポリシー転換を促した。しかしながら、HPTN052 は参加カップルの 98% がヘテロセクシュアルカップルであり MSM カップル間での感染予防効果についてはエビデンスとして十分ではなく、また Swiss Statement の検証として求められる ART 療養下でコンドームなしの性行為に関する観察期間としては、2011 年の段階では 63.4 PY と限定的であった^{11,13)}。

Swiss Statement を検証し U=U の主な科学的根拠とされているのは前向きコホート研究の PARTNER study である。PARTNER study は前半の PARTNER 1 (2010~2014) と後半の PARTNER 2 (2014~2018) に分けられる。まず PARTNER study は、個人のライフスパンの 2 倍にあたる期間に 1 回、つまり 200 人・年の観察期間に 1 回未満の感染発生を受容可能なリスクと位置づけ、観察結果の 95% 信頼区間の上限が 0.5/100 PY を下回るか否かを基準に設定した¹³⁾。ヨーロッパ 14 カ国 75 カ所の医療機関を拠点に、コンドームなしの性行為を行っている、陽性者のウイルス量が 200 copies/mL 未満に半年以上抑制されている 1,166 組のディスコダント・カップルを対象とし、カップル間での感染の有無を観察した。また、HPTN052 における MSM のエビデンス不足を補うように参加カップルのうち 4 割が MSM カップルであった。その結果、1,238 couple-years follow up : CYFU の観察期間で約 58,000 回のコンドームなしの性行為が観察されたが、遺伝子解析も併用した結果カップル間での感染は 0 であった¹⁴⁾。95% 信頼区間の上限は、ヘテロセクシュアルのカップル間では 0.46/100 CYFU で基準を満たしていたが、MSM では 0.84/100 CYFU と基準を満たさず検出力不足として、MSM カップルのみを対象とする PARTNER 2 の実施に至った^{7,14)}。

ただし、MSM カップル間の感染リスクの評価については、PARTNER 1 と並行して実施されていた同じく前向きコホート研究の Opposites attract study がそのエビデンスを補うことになる。オーストラリア、ブラジル、タイの 3 カ国で、同様に陽性者のウイルス量が 200 copies/mL 未満に抑制されている 343 組の MSM のディスコダント・カップルを対象とし、カップル間の感染の有無を観察した。2016 年までフォローアップした結果、588.4 CYFU の観察期間

で、感染リスクの高いコンドームなしのアナルセックスが約 16,800 回観察されたが、遺伝子解析を併用した結果カップル間の感染は発生していなかった (95% 信頼区間の上限は 0.66/100 CYFU)¹⁵⁾。

おおむね以上の科学的根拠をもって、Swiss Statement の検証に耐え、U=U コンセンサス声明へと至っている。さらに、MSM のみを対象として継続されていた PARTNER 2 は、2018 年に観察を終了し、PARTNER 1 からの継続と合わせて 782 組の MSM カップルにより 1,593 CYFU の観察期間で 76,088 回のコンドームなしの性行為が観察されたが、同様に遺伝子解析を併用した結果、カップル間の感染は観察されなかった。これにより 95% 信頼区間の上限が 0.23/100 CYFU となり、PARTNER study の設定した受容可能なリスクの基準を満たし研究は終了した¹⁶⁾。調査結果は 2018 年 7 月にアムステルダムで開催された国際エイズ会議 International AIDS Conference で筆頭研究者の Alison Rodger によって発表された。Rodger A は「(U=U 支持をためらう姿勢に対して) もはや言い訳をする時期は終わった The time for excuses is over」と述べ、明確な U=U 支持表明を行った²⁾。

3. PAC によるリスクに関する記述について

PAC は上記の科学的根拠をもとに U=U とするリスク判断は明確であると述べつつ、より正確には、「理論的にはリスクは極めてゼロに近い割合である。科学的にゼロリスクを証明することは不可能であるため、理論的なリスクに焦点を当てることは有用ではない」と表明している。そして科学者コミュニティに U=U は支持されており、「リスクは科学的にゼロと同等である」としている²⁾。米国 CDC をはじめとする公的機関で最も多く使用されている「事実上リスクはない effectively no risk」という表現は、上記のようなりリスク判断をより正確に記述したものと言えるだろう。

U=U に対する主な懸念

これまで U=U の概要とそのリスク判断の科学的・論理的根拠を中心に確認した。以下に U=U について指摘されている懸念など留意点を確認する。懸念としては、倫理的および人権の観点からのものと公衆衛生の観点からのものがある。

1. 陽性者の間に新たな分断線を引く可能性

Global Network of People Living with HIV (GNP⁺) が主に指摘している懸念であり、陽性者のスティグマ低減を目的としている U=U キャンペーンとしては、最も留意すべき指摘であるだろう。

ART 療法によるウイルス量抑制に至っていない人々、さらに ART 療法へのアクセスそのものがいまだできていない人々が世界的に多く残されている状態で、U=U という

メッセージは、かえってそのような人々を感染可能性の残されている人々として新たに差別化する可能性があるという懸念である。陽性者のスティグマ解消など HIV/AIDS の人権上の対策は、治療の有無にかかわらず全陽性者に対する不当な恐怖や排除そのものを否定するメッセージであるべきだと GNP⁺ は主張する¹⁷⁾。

もっとも、GNP⁺ 自身も U=U が陽性者のスティグマ低減に有効であることは認めている。PAC としても、上記の指摘に対して、U=U は陽性者の分断ではなく ART 療法へのユニバーサル・アクセスを促進させる、少なくともそのアドボカシーになりうるメッセージだと主張している。また、たとえば日本国内に限定すれば、ART 療法へのアクセスは、国際的な状況に比べればより保障されており、陽性者の分断のリスクもより少ないものと判断しうるかもしれない（ただし、現在の身体障害認定制度に基づく服薬支援の状態では、一定期間服薬を留保せざるを得ない人がいることは看過するべきではない）。

しかし、ウイルス量つまりは感染可能性の有無で陽性者を分断するという U=U が内包するリスクは本質的な課題と思われる。いわば、U=U は感染可能性がないゆえに陽性者を差別するべきではない、というメッセージでもあり、逆に言えば、感染可能性のある人を差別することはある程度合理的だとする枠組みを共有している、という指摘もありうる。

2. ART 療法が陽性者の義務となる可能性

これも上記の GNP⁺ が指摘している懸念であり、また U=U に限定せず TasP 全般に当てはまる懸念である。

たしかに、SMART 試験¹⁸⁾をはじめとする数多くのエビデンスに基づき、早期に ART 療法を開始することは陽性者自身の生命予後等メリットが大きいとして、CD4 数に限らず早期に開始することが推奨されている¹⁹⁾。公衆衛生上の利益のみならず陽性者自身の身体上の利益も含めて、早期治療開始は推奨されている。

しかし、治療を受けるか否かは患者・陽性者の自己決定に基づくべき事項であり、HIV/AIDS においても長らくそのように位置付けられてきた^{20,21)}。このような陽性者の自己決定権が、感染予防効果という公衆衛生上の必要を理由に制限されるという懸念が表明されている。実際に、そのような自己決定権を制限するような動きが報告されている。たとえば、カナダでは医療機関の受診や ART 療法を中断し続けている陽性者に対して公衆衛生当局が ART 療養を実施するよう介入したという報告もある²²⁾。結核患者に対する DOTS（直視監視下短期化学療法 Directly Observed Treatment Short-course）に類似するような対策を思わせる。

感染予防効果が明確になることで公衆衛生および第三者保護の必要性から服薬を義務化するような動きが加速する

という可能性は十分に考えられる。こうした動きは感染予防の責任を陽性者にのみ負わせるものであり、GNP⁺ は U=U にその危険性があると指摘している。今一度、感染予防の責任は誰にあるのかという点について留意する必要がある。

3. U=U がかえって他の性感染症を増加させる可能性

U=U がコンドーム使用など safer sex の実践は不要というメッセージと受け取られ、梅毒など他の性感染症の増加を招きうる、という指摘である。これも U=U に限らず、むしろ予防戦略としての TasP などで指摘されてきた懸念である。これまでのコンドーム使用など safer sex を主とする予防啓発とのつながりをどのように考えるか、という重要な課題である。

Swiss Statement および PAC によるメッセージのいずれも、U=U は予防戦略を変容させるためのものではなく、また HIV に限定したメッセージであり他の性感染症には有効ではないこと、特に個人レベルでは引き続きコンドーム使用など safer sex が有効であるとしている^{2,3)}。PAC はあくまで陽性者やディスコダント・カップルに対して、HIV 感染リスクのない行為として、コンドームを使用しない性行為も選択肢となりうることを示しているにすぎないとしている。U=U の普及と同時に safer sex の啓発も継続されるべきと多くは考えられているだろう。

しかし、U=U がその試みどおりにインパクトを持つに至った場合、よりコンドームを使用しない性行為の頻度は増加し、もって他の性感染症が増加するというリスク・コンペンセーションが発生する可能性は十分にありうる。たとえリスク・コンペンセーションが発生したとしても、他の性感染症の予防のために、HIV 感染症に関する情報アクセスを制限することは倫理的に許容されるのか、他の性感染症予防は別途検討すべき事案ではないか、という倫理および人権上の価値を重視する考えと、性感染症の拡大防止という公衆衛生上の価値を重視する考えとどのようにバランスを取るべきか、今後さらなる議論が必要と思われる。

ま と め

以上のように U=U というメッセージは、本来、予防戦略の変更を求めるものではなく、感染症としての HIV の捉え方を変更するもの、なかでも他者感染リスクに関する陽性者の位置付けを変容するものである。現時点での医療技術では HIV そのものを体内から除去することはほぼ不可能であるとしても、効果的な ART 療法を継続していれば、性感染リスクに関して、他者への感染リスクのない陰性者と変わらない存在であるとみなすことを意味するものである。

国際的には、1990 年代の抗 HIV 薬による母子感染予防

技術の開発を端緒に、Rakai cohort などにより明らかとなったウイルス量と感染率の相関、ART 療法とディスコークン ト・カップルにおける感染率の相関に関する観察研究の蓄積、そして Swiss Statement をめぐる世界的な議論と本論考で確認をしたエビデンスの補完的集積によって TasP、さらに U=U へと HIV/AIDS の捉え方が時間をかけ段階を経て変容してきた。当然ながら日本でも同時並行的に、最新の科学的知見およびポリシー変化について少なからぬ専門職者が知悉し関わってきている。しかしながら、特に Swiss Statement, TasP など U=U へ至るまでの議論について知悉している、あるいは少なくとも馴染んでいるとまで言える人は、そう多くないのではないと思われる。U=U のメッセージを前にして、さながら、11 年前の Swiss Statement が提示された当時、世界で沸き起こったような懐疑、抵抗、批判が日本で生じたとしても、それは自然なことと言える。現在の日本では、先に U=U に対する三つの懸念事項について記述したが、それらの懸念事項に加えて、Swiss Statement から U=U へと至る科学的根拠に基づく合意形成の過程を今一度確認し、議論する必要があるかもしれない。

U=U については、「信じる、あるいは信じない」「受け入れるべき、あるいは受け入れるべきではない」というように拙速な選択をするよりも前に、これまでの海外での議論の経緯を確認し、そのメッセージの趣旨と懸念事項もおさえながら、広く議論されていくことが現在の日本では何よりも求められているものと考えられる。

謝辞

U=U Japan Project の賛同者に感謝いたします。なお、本研究は平成 30 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」（主任研究者：白阪琢磨）の一環として実施しました。

利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 一般社団法人日本エイズ学会 2018 年度第 1 回理事会議事録. 日本エイズ学会誌 21 : 62-64, 2019.
- 2) Prevention Access Campaign (PAC) サイト. <https://www.preventionaccess.org> (2019 年 8 月 11 日アクセス). (以下 U=U の概要について特に文献を示していないものは PAC サイトを参照.)
- 3) Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, *et al* : HIV-positive individuals not suffering from any other STD and adhering to an effective antiretroviral treatment do not transmit HIV sexually. *Bull Med Suisses* 89 : 165-169, 2008 (in French).
- 4) Vernazza P, Bernard E : HIV is not transmitted under fully suppressive therapy : The Swiss Statement—eight years later. *Swiss Med Wkly* 146 : w14246, 2016.
- 5) Friedland GH, Saltzman BR, Rogers MF, *et al* : Lack of transmission of HTLV-III/LAV infection to household contacts of patients with AIDS or AIDS-related complex with oral candidiasis. *N Engl J Med* 314 : 344-349, 1986.
- 6) CDC. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR RR* 19 : 1-39, 1998.
- 7) Eisinger RW, Dieffenbach CW, Fauci AS : HIV viral load and transmissibility of HIV infection : undetectable equals untransmittable. *JAMA* 321 : 451-452, 2019.
- 8) Cohen MS : HIV treatment as prevention and “The Swiss Statement” : in for a dime, in for a dollar ? . *CID* 51 : 1323-1324, 2010.
- 9) Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, *et al* ; Rakai Project Study Group : Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 342 : 921-929, 2000.
- 10) Wilson DP, Law MG, Grulich AE, *et al* : Relation between HIV viral load and infectiousness : a model-based analysis. *Lancet* 372 : 314-320, 2008.
- 11) Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, *et al* ; HPTN052 Study Team : Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 365 : 493-505, 2011.
- 12) Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, *et al* ; HPTN052 Study Team : Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 375 : 830-839, 2016.
- 13) Rodger A, Bruun T, Vernazza P, *et al* ; PARTNER Study Group : Further research needed to support a policy of anti-retroviral therapy as an HIV prevention initiative. *Antivir Ther* 18 : 285-287, 2013.
- 14) Rodger A, Cambiano V, Bruun T, *et al* ; PARTNER Study Group : Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA* 316 : 171-181, 2016.
- 15) Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, *et al* ; Opposites Attract Study Group : Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples : an international, prospective, observational, cohort study. *Lancet HIV* 5 : e438-e447, 2018.
- 16) Rodger A, Cambiano V, Bruun T, *et al* ; PARTNER Study Group : Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner

- taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER) : final results of a multicenter, prospective, observational study. *Lancet* (published online May 2, 2019). [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30418-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30418-0)
- 17) Global Network of People Living with HIV (GNP⁺) : Follow up on previous article : on fear, infectiousness, undetectability 15 Feb. 2017. <http://www.gnpplus.net/follow-up-on-previous-article-on-fear-infectiousness-undetectability/> (2019年8月11日アクセス)
- 18) EL-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, *et al* ; Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group : CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 355 : 2283-2296, 2006.
- 19) H30年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業・HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究班：抗HIV治療ガイドライン2019年3月：12-17, 2019. <https://www.haart-support.jp/pdf/guideline> 2019.pdf (2019年8月11日アクセス)
- 20) 厚生労働省：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30年改正), 2018. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000191837.pdf> (2019年8月11日アクセス)
- 21) World Health Organization : Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, recommendations for a public health approach, 2nd ed, 2016. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf;jsessionid=212ADE2096B693A3CE73563898B88AE8?sequence=1 (2019年8月11日アクセス)
- 22) CBC : Vancouver man charged with ignoring medical health officer's orders for HIV treatment 24 Aug. 2018. <https://www.cbc.ca/news/canada/british-columbia/hiv-medical-public-health-risk-1.4795491> (2019年8月11日アクセス)

What Is Undetectable=Untransmittable (U=U) ?: The Logic behind Zero Risk of Infection

Taketoshi OKITA¹⁾, Yoji INOUE²⁾, Masazumi YAMAGUCHI³⁾ and Takuma SHIRASAKA⁴⁾

¹⁾ Tohoku University Graduate School of Medicine, ²⁾ National Cancer Center Japan,

³⁾ Bunan Hospital, ⁴⁾ National Hospital Organization Osaka National Hospital

The foundation of strategies against HIV/AIDS is to define a line between behaviors have an infectious risk and those that do not. Undetectable=Untransmittable (U=U) ought to alter the line for risky behaviors, change the narrative of HIV/AIDS, and transform current commonsensical ideas about HIV/AIDS. In this article, we review an outline of U=U, including the purpose, scientific evidence, rationale regarding an infectious risk of sexual transmission as "zero," and notable concerns. The purpose of U=U is to aim for the end of HIV infection itself by reducing the stigma associated with HIV/AIDS and improving the quality of life of positive persons. The 2008 Swiss Statement is the basis for the scientific and logical framework for judging a risk as "zero." Based on epidemiological and biological studies as well as the logic of HIV infection risk assessment in daily life, the Swiss Statement judged that the risk of sexually transmitted infections from positive individuals whose viral load is suppressed is negligible. Studies such as "HPTN 052," "PARTNER," and "Opposites Attract" have been conducted as critical responses to the Swiss Statement, and the scientific evidence reinforces U=U. Concerns about U=U include breaking up the community of HIV positive people, obliging treatment, and a possible increase in other sexually transmitted diseases. In Japan, because this background of the development of U=U from the Swiss Statement does not seem to be well known, widespread discussion of the process, purpose, and surrounding issues of U=U should be required.

Key words : Undetectable=Untransmittable (U=U), stigma, human rights, infectious risk, treatment as prevention