

# 国際エイズ会議 2016 参加報告書

東京大学医科学研究所附属病院

菊地 正

## 1. 90-90-90 をどのように達成するか？

今回の会議の主要なテーマの一つは、90-90-90（真の HIV 感染者のうち陽性判明者 90%、うち抗 HIV 薬導入者 90%、うちウイルス抑制者 90%の目標）をどのように実現するかであった。これは早期の test and treat ストラテジーを基本として、現在の HIV 感染者の予後、QOL を改善することに加えて、HIV 流行を制御するという考えに基づく。しかし、現状では最後のウイルス抑制している感染者の割合は全 HIV 感染者の 50%前後（各国でのカスケードの報告、MOSA4003）にすぎない。

一つのヒントとしては、本年 5 月 Plos Medicine に報告された南アフリカでの RapIT study および、今回の AIDS2016 で報告されたハイチでの Same-day ART study (Koenig, WEAE0202) だろう。HIV 検査を受け陽性が判明したその日に抗 HIV 療法 (ART) を開始してしまうという方法である。現状では、検査を受けてから、様々な準備を経て数週間後以降に ART を開始するというのが通常であるが、検査陽性告知から ART 開始までのこの数週間のタイムラグが ART 開始率および ART 継続率に悪影響を与えていることが明らかになりつつある。Same-day ART study では、検査と同日に ART を開始することにより 1 年後の ART 継続率および死亡率を明らかに改善した。

CD4 数に関わらず早期に ART 開始のエビデンスは確立し、制度上もすべての HIV 感染者に ART を開始できるようになりつつある。その場合、CD4 数を測定する意義は低下し、一方で、ART 開始後のアドヒアランスや、薬剤耐性のフォローのためにウイルス量の測定の重要性が増している。むしろ、90-90-90 を達成するためには最後の基準に含まれているウイルス量測定の普及が不可欠と言える。

今回の学会でもコマーシャルサテライトシンポジウムを含めて、ウイルス量測定の decentralization および POC (point of care) が一大テーマになっている。日本でされているようなウイルス量測定系では、検査のための高価な機械と熟練を要し、アフリカなどで現場の小さな医療機関での測定はできず、検査施設の中央化は検査日数や運送などの面でデメリットを抱えている。ある種の検査機器は結核の PCR 検査のために普及しているリアルタイム PCR 機器をカートリッジのみを変更することにより現場で簡易に短時間に測定する機器の普及を目指しているとのことである (MOSA27)。それでもまだ高いコスト、およびウイルス量低値での定量性の問題などが克服できれば、90-90-90 の最後の 90 を達成

するため（それに加えて母子感染の早期診断）の大きな武器となるだろう。

最初の 90 に関して言えば、online supervised self-testing も興味深い方法であった（Phanuphak, WEPL0102）。

## 2. 他の予防策

Test and treat のみでは感染拡大の制御には不十分であり、他の予防策を合わせて推進することが不可欠である。男子への感染率を 60% 低下させる VMMC (voluntary medical male circumcision : 包皮切除) はアフリカの一部地域では施行率が未だに低く、VMMC のカスケードの目標設定も重要である (Krishnarante, MOSA2802)。また、PrEP (pre-exposure prophylaxis) に関しては米国の MSM (Men who have sex with men) での導入が世界でももっとも進んでおり、TDF/FTC による PrEP 導入者数は 2012 年から 2015 年までに 7 倍増加し、すでに累計 8 万人に使用されたとの報告がされた (Rawlings, TUAX0105)。欧米先進国での PrEP (特に On demand PrEP) が比較的良い成績である一方で、アフリカの女性の予防はアドヒアランス不良の問題等を克服する必要がある。Dapivirine 膣内リングによる予防効果は 27% と過去に報告されていたが、今回、リングに残存している Dapivirine の濃度を測定することでアドヒアランスを推定した報告がされた (Brown, TUAC0105)。アドヒアランス良好群では 56% 以上の予防効果があると推定され、アドヒアランスを高める工夫が必要と考えられた。また、良好なアドヒアランスが期待できるリルピピリンの Long-acting Injection が今後 PrEP の候補となりうるが、低濃度で極めて長期間 (18 ヶ月間) 血中濃度が持続するため、薬剤耐性の出現には注意が必要かもしれない (McGowan, TUAC0103)。

## 3. ワクチン

過去の臨床試験で有効性が確認されているワクチンはタイでの RV144 試験のみであるが、これと同様の手法でアフリカの subtype C や他地域の subtype に変えたワクチンの臨床研究が進んでいる (Laher, TUSY0304)。南アフリカの HVTN100 試験は RV144 と同様のカナリアポックスウイルスベクターワクチン (ALVAC) でプライムし、同ウイルスベクターワクチンと Env タンパクでブーストする手法で、かつ、抗原を subtype C とし、Env ブースト時に MF59 アジュバントを用い、ブーストの回数を RV144 よりも 1 年後の 1 回分を増やした手法である (Bekker, TUAX0102)。6.5 ヶ月までの免疫原性の評価の結果が報告され、①Env に対する結合抗体 (主に非中和抗体) 獲得率 > 75%、②Env 結合抗体価幾何平均が RV144 と同等、③Env 特異的 CD4+T 細胞陽性率が RV144 と比較し同等、④Env V1、V2 結合抗体陽性率が 56% 以上という基準を設けていたがすべての基準で RV144 試験の結果よりも優れた免疫応答を認めた。今後は有効性を評価する HVTN702 試験へ進む。この

評価項目が RV144 と同様に予防効果に真に関連するのであれば、有効性が期待できる。

#### 4. 急性期 ART と Cure (治癒)

南アフリカでの超急性期コホート (週 2 回検査する FRESH study) での超急性期の ART 導入例での免疫プロファイルの報告は非常に興味深い。超急性期 ART 導入例ではピークの血中 HIV-RNA 量は低く、CD4 数低下も小さい。ほとんどの例で抗体陽転化せず、HIV 特異的 CD8+T 細胞を検出できない患者もいる。しかし T 細胞の維持に関与すると考えられる HIV 特異的 CD127+CD8+T 細胞は長急性期治療群で多かったとの報告がされた (Ndung'u, TUWS0703)。超急性期の ART 導入患者は免疫プロファイルが良好に保たれており、レザボアサイズも小さいと考えられるため、今後の Cure 研究においてもっとも期待できる対象となるだろう。

急性期に ART が導入された患者に対し、ART に加えてヒストン脱アセチル化酵素阻害薬 vorinostat と CCR5 阻害薬 maraviroc、免疫抑制剤 Hydroxychloroquine を併用することで、レザボアサイズを減らし、Cure を目指した臨床研究が報告されたが、残念ながら ART 中断 2~5 週後に全例でウイルスリバウンドがあり、ART 単独群と差は認められなかった (Ananworanich, TUAX0101)。

Cure に関連する研究の課題の一つは、ART を中断してみないと Cure を評価できないのに、ART 中断自体にリスクがあるという問題である。オランダの急性期 ART のコホートの研究 (Pasternak, TUAA0104) で細胞由来 unspliced RNA が ART 中断後のウイルス抑制に関連していたとの報告がなされ、active なレザボアサイズの指標となりうるかもしれない。また Gag p24 の単分子レベルのタンパク定量系についての報告もされレザボアサイズの新たな指標の一つとして期待できる (Saez-Cirion, TUWS0702)。

#### 5. 南アフリカという場所

日本で HIV 診療に従事していると、どうしても早期老化、長期合併症に目が行きがちである。さらに、Cure が最大の目標と思うこともあるが、今回の南アフリカという流行の最前線で行われた会議に参加して、できる限りの資源の有効な配分とは何か、感染自体の制御をどのように達成するかという観点をより強く意識する経験となった。振り返って、日本の現状は 90-90-90 の目標の最初の 90 はおそらく全く達成できてないが、推計すらできない現状にもどかしい思いがある。また、Cure という最前線の研究について、骨髄移植 (Wensing, THAA0105) や遺伝子治療 (Khalili, THAA0102, Peterson, THAA0103) を南アフリカで語ることはどのようなことか? という哲学的な感慨を持ってしまった。ダーバンで以前同会議が開催されたのは 2000 年であり、その時代の状況との対比が時々発表されていたが、それを見つつ感慨深さがある。すべての持てる現在の資源と知識 (と将来

の技術革新) を駆使して流行制御の近道と患者予後改善を目指さなくてはならないというのは南アフリカでも日本でも同様であり、それを探って今後も診療、研究に従事していきたい。