

話題の感染症

# 新規HIV感染者ゼロを目指して：検査と予防の重要性

## Toward the new HIV zero: Importance of HIV test and prevention

おか しん いち  
 岡 慎 一  
 Shinichi OKA

### はじめに

エイズが、初めて論文として世に出たのが1981年である<sup>1)</sup>。僕が医師になったのが1982年であるので、自分自身の医師としてのキャリアとHIV感染症の歴史はほぼ重なることになる。自分自身が初めてエイズ患者を診たのは、1986年の夏で、東大医科研の附属病院に転送されてきたバクタアレルギーの重症のカリニ肺炎患者であった。3日ほどで、なすすべもなく亡くなり、エイズの怖さに圧倒された。以後、2023年の今日までHIV感染症を専門として36年間余り経つことになった。当時は、「エイズ=死」を意味し、悲惨な病気であったが、今や1日1回1錠の薬を飲めば、ほぼ普通の人と変わらぬ生涯を送れるまでになった。昨年からは、2か月に1回の注射でHIVをコントロールできる治療法さえ可能になっている。この様な驚くべき進歩の陰には、世界中でHIV感染症に対する研究が成されてきたためであり、まさに、医科学の進歩を間近に見る幸

運に恵まれた医師としての40年であった。その時々、どのようなことが問題となり対処してきたのかに関し簡単に述べてみたい。

### I. HIV感染症の歴史

1981年のエイズ発見から現在までを図1に示す。1996年頃までは、有効な治療法は無く、まさにエイズ暗黒時代であった。1987年に初めての抗HIV薬である逆転写酵素阻害薬(NRTI)のAZTが開発された<sup>2)</sup>が、単剤治療ではすぐに耐性ウイルスが出現し、予後の改善にはつながらなかった。その後、予後の改善につながる治療法ができる1997年まで、10年を待たなければならなかった。そのため、この時代は、HIVそのものに対する治療というより、合併する日和見感染症への診断、治療、予防がエイズ研究の主たる対象であった。僕自身が、この時期、特に力を入れていた研究対象はカリニ肺炎であった。1990年少し前から研究に使われ出したPCRを応用し、カリニ肺炎の迅速診断法を開発<sup>3)</sup>した。ま

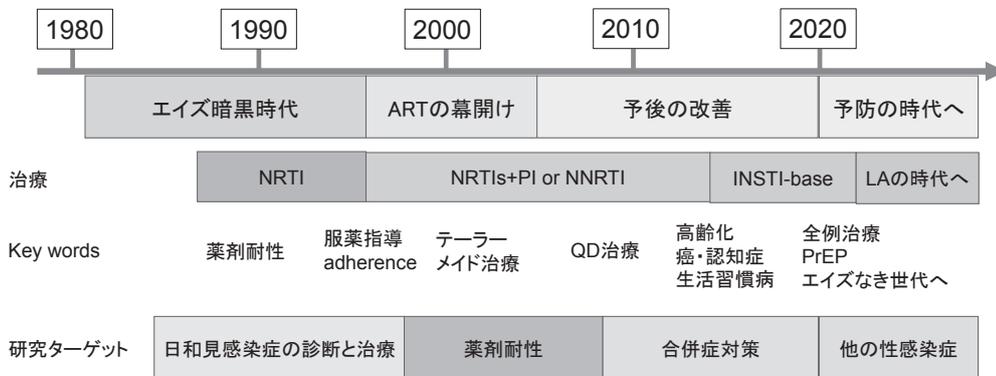


図1 HIV/AIDSの歴史

たこの頃、遺伝子解析の研究から *P. carinii* (現在の *P. jirovecii*) は、それまで考えられていた原虫では無く真菌の仲間であるとの報告<sup>4)</sup>があった。真菌であるのであれば、細胞壁にマンナンやグルカンを多く持つであろうという予測から、マンナン阻害薬がカリニ肺炎に効く<sup>5)</sup>ことや、カリニ肺炎患者の血中に  $\beta$ -D-glucan が出ていること<sup>6)</sup>などを世界で初めて報告することができた。また、PCRによる遺伝子解析で、院内感染が起こることなども証明し、特に、腎移植患者では、カリニ肺炎予防を行うよう提言した<sup>7)</sup>。

1996年には、もう一つ大きな出来事があった。3月29日にいわゆる血友病エイズ裁判の和解があり、HIV感染症治療の恒久対策を確約するという和解条項のもと、1997年4月に国立国際医療研究センターにエイズ治療・研究開発センター (ACC) が設立された。1997年頃より、非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) やプロテアーゼ阻害薬 (PI) が次々と開発され、3剤を併用した多剤併用抗レトロウイルス療法 (ART) が可能になり、治療効果は劇的に改善した。ACC 設立は、ちょうど ART の幕開け時期と重なったのである。これまでの研究は、日和見感染症が主体であった事は先に述べたが、治療が不十分であった分、HIV の変異とウイルスの病原性に関するウイルス学<sup>8,9)</sup>や、その変異に関連する病状の自然経過<sup>10)</sup>を学ぶことができた期間でもあった。

日本において、エイズ暗黒時代の感染者の大半は、HIV に汚染された血液製剤を輸注して感染した血友病患者であり、その人数は、1,500 人にも上った。多くの血友病 HIV 感染者は、NRTI の単剤あるいは2剤の治療を受けていたが、治療効果が不十分であるため、薬剤耐性ウイルスを持っていた。当時 MSM はまだ少数であった。HIV 感染者が増え始めたのは2000年少し前で、その頃から感染経路として MSM が主流となっていった。2004年に年間新規感染者数が1,000人を超え、2005年には累計の感染者数が1万人を超えた。

1997年を境に多剤併用療法が可能になったとはいえ、当時は一日に服用しなければいけない薬剤の錠数も多く、副作用も強かったため、治療の継続は極めて困難であった。飲み忘れなども頻発し、NRTI だけでなく NNRTI や PI に対する薬剤耐性も頻発した。このため、服薬指導の重要性が強調され、服

薬 Adherence という言葉も生まれた。何とか副作用を軽減して治療を継続させるために、患者の体質に応じたテーラーメイド治療<sup>11)</sup>や休薬を盛り込んだ治療法の試み<sup>12)</sup>なども盛んに行われた。当然、この時期の研究としては、薬剤耐性検査法の改良や個人の遺伝子点変異 (SNPs) に対するものが主流となった。薬剤耐性検査としては、遺伝子配列を調べるだけでなく分離したウイルスの薬剤感受性を簡便に調べる方法を開発<sup>13)</sup>し、その後の多くのウイルス学的な研究に寄与<sup>14~16)</sup>した。SNPs に関する研究では、われわれは、当時最もよく使われていた efavirenz の血中濃度に関連する SNPs が、チトクローム P450 の 2B6 に存在することを発見した<sup>17)</sup>。また、NRTI によって引き起こされるミトコンドリア障害に関連する SNPs が、polymerase- $\gamma$  に存在することも世界で初めて報告した<sup>18)</sup>。

2000年を過ぎる頃から治療薬も改良され、服薬が楽になり、予後の改善が見られるようになった。デンマークコホートの報告では、ART を受けており HCV など併発していない25歳の HIV 感染者の平均余命は約40年に達し、一般人との差が10年程度にまで近づいていた<sup>19)</sup>。2010年頃になると1日1回の治療が主流になり、ますます予後の改善が見られるようになっていったが、逆に患者の高齢化が進み、生活習慣病、癌、認知症などが新たな問題として浮上してきた。

2010年に米国の HIV 関連認知症 (HIV-associated neurocognitive disorder: HAND) を調べた Charter study にて、治療を受けても細かな神経心理検査を組み合わせると、半数近くに HAND を診断される患者が存在することが報告<sup>20)</sup>され衝撃を与えた。予後が改善されても、認知症になってしまっただけでは生活の質が低下することになる。日本においても HAND の実態調査を行うため、全国17施設での共同研究を実施した。この研究にあたり神経心理テストの組み合わせを決め、各施設での患者リクルートを厳正にランダム化して行った。この結果、日本では、HAND の頻度は25%であることが明らかとなった<sup>21)</sup>。時間経過と共に病状の進行がどうなのか、治療法はあるのかなど、まだまだ問題解決のための課題は残されている。2020年以降は、HIV の予防やその他の性感染症などの問題が大きくなってきたが、現在の問題点も含め順次述べることにする。

II. 予後解析

血友病 HIV 感染者は、1997 年以前の治療法の無かった時代から現在まで HIV 感染症とつきあってきた。このため、血友病 HIV 感染者の死亡原因を見るとその時代の問題点がわかりやすい。図 2 に血友病 HIV 感染者の死亡原因を示す<sup>22)</sup>。

全体での死亡数は、エイズが一番多いが、1997 年前後で分けるとその違いが明らかとなる。ART ができなかった 1997 年以前では、エイズによる死亡が

83%を占めていたが、ART が可能となった 1997 年以降は 10%にまで低下している。代わって増加しているのが HCV 関連死であるが、C 型肝炎の進行による肝硬変、肝臓癌が 40%を占めるようになってきている。しかし、C 型肝炎治療が可能となり、全例治療を終えた現在、今後 HCV 関連死は減少すると期待される。

HIV 感染者全体で見ても、予後が改善されたとはいえ、死亡する感染者はゼロではない。その時々での死亡原因を解析することは、その時点での問題点を明らかにする上で非常に重要である。図 3 に、2014

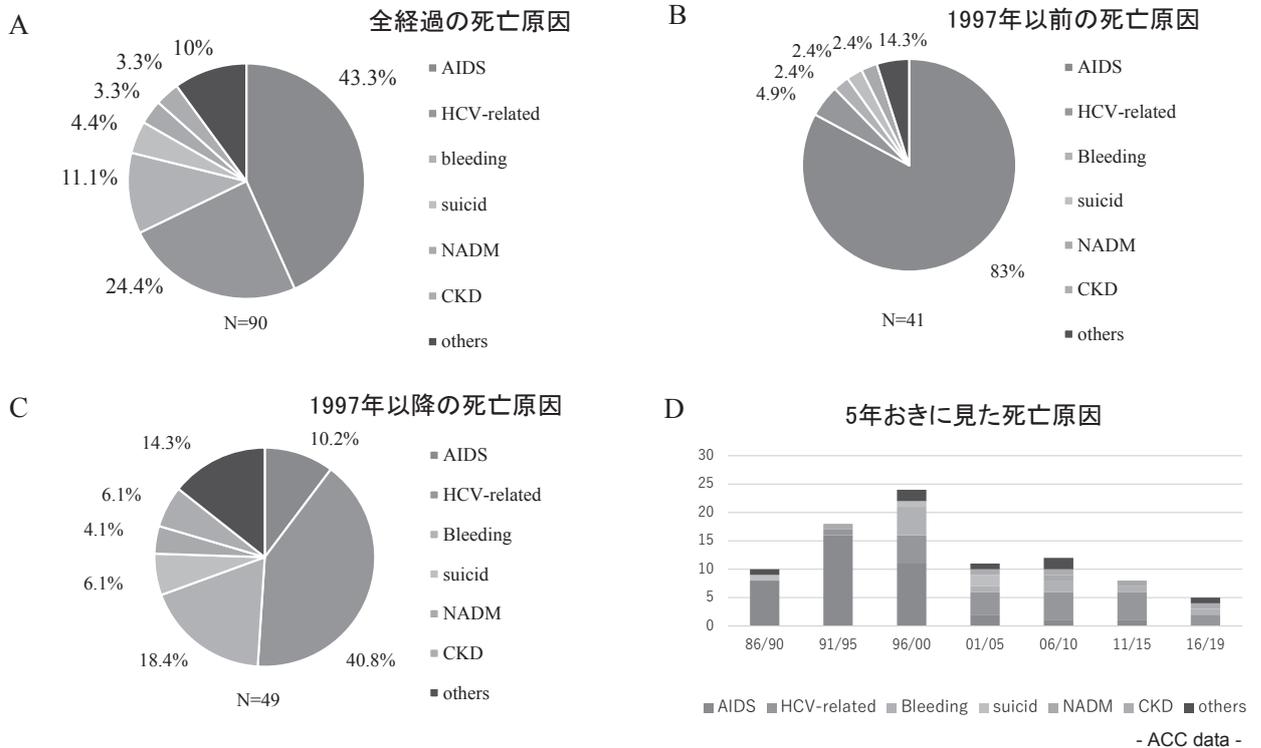


図 2 血友病 HIV 感染者の死亡原因

(図 2 は巻末にカラーで掲載しています)

死亡原因は、NADM、心・腎・血管系やMental Health関連に移りつつある

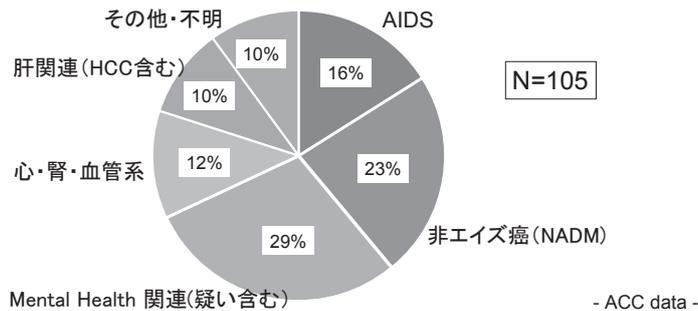


図 3 ACCに登録された HIV 感染者 2014-2019 年 6 年間の死亡原因

年から2019年までのACCに登録されたHIV感染者の死亡原因を示す。この間追跡できる範囲で105名の方が亡くなったが、死亡原因の第1位はエイズではなく、自殺などを含むMental Health関連であった。もちろん、自宅で死亡が発見され原因が明らかでない疑い例も含むが、エイズ関連死の倍近くであった。次に多かったのは、エイズに関連しない悪性疾患(non-AIDS defining malignancy: NADM)が続く。血友病 HIV 感染者同様肝関連死は、C型肝炎の治療が可能となったため、減ってくると考えられ、今後は、NADM、心・腎・血管系、Mental Health 関連がますます重要になってくるであろう。

### Ⅲ. 癌スクリーニング

HIV感染者の悪性疾患には、いわゆるエイズ指標疾患となっているカポジ肉腫や悪性リンパ腫などエイズに関連する悪性腫瘍(AIDS defining malignancy:

ADM)と、その他のNADMに分類することができる。ADMとNADMの比率を見てみると、ARTが可能になった1997年以降NADMが増加していることは明らかである(図4)。これらのNADMの内訳は、消化管の癌は多いが、その他は膵臓癌、甲状腺癌、膀胱癌、皮膚癌など極めて多彩であった。しかも、平均年齢は54歳と一般の癌年齢に比べると10年以上も若年発症であった。

現在の血友病 HIV 感染者の平均年齢は、まもなく50歳に達する。HCV関連死が激減した血友病 HIV 感染者にとって、今後の死亡原因としてNADMが重要になると予想された。このため、血友病 HIV 感染者に対する癌スクリーニングを2016年から6年間、計4回実施した。スクリーニングの内容は、HIV感染者に多く見られたNADMをカバーすべく、胃カメラ、便潜血による消化管スクリーニングと甲状腺、前立腺を含む胸腹部CTで行った。

結果を図5に示す。1回目のスクリーニングを行っ

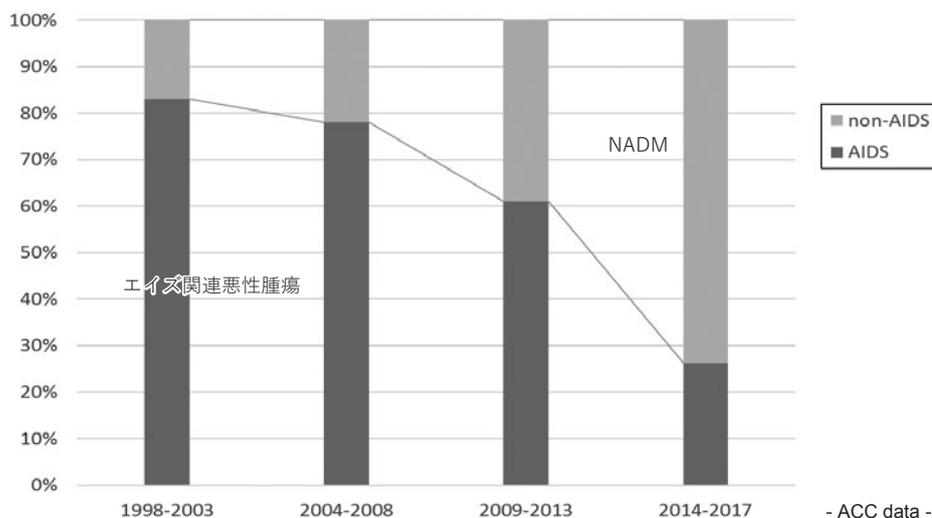


図4 NADMの比率が増加している

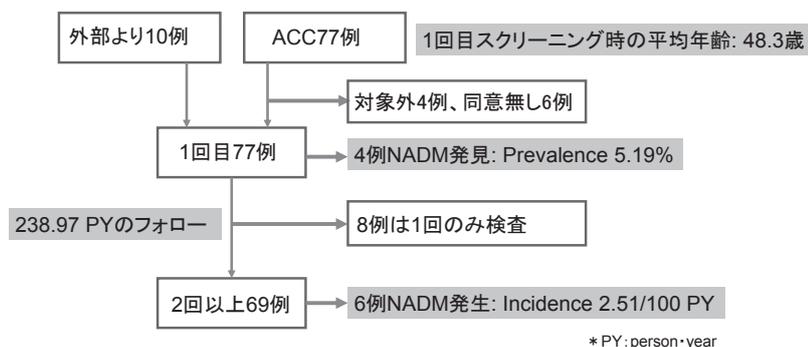


図5 血友病 HIV 感染者に対する癌スクリーニング研究

た時点の平均年齢は 48.3 歳であった。1 回目のスクリーニングを行った 77 名中 NADM が 4 名に見つかり、血友病 HIV 感染者の NADM の prevalence は、5.19% であった。

69 例に 2 回以上（原則 4 回）の癌スクリーニングを行い、238.97 人年のフォローで新たに 6 例の NADM が発見された。したがって、血友病 HIV 感染者の NADM の incidence は、2.51/100 人年という結果となった。現在全国で 700 名弱の血友病 HIV 感染者が生存しているが、この結果を当てはめれば、既に未発見の NADM が約 35 名存在し、毎年新たに約 18 名の NADM が発症していることになる。これらの結果は、血友病 HIV 感染者に対する癌スクリーニングの重要性を示唆するものであり<sup>23)</sup>、癌スクリーニングの手引きを発行し下記 QR コードで検索可能とした。



癌スクリーニングの手引きを検索するためのQRコード

#### IV. Mental Health の重要性

予後解析の項でも述べたが、近年では死亡原因として Mental Health 関連が最も多くなっている。表 1 に 2019 年の死亡原因を具体的に示すが、17 名の死亡の中で 7 名 41% が Mental Health 関連に分類された。ART の進歩により予後が改善されたにもか

かわらず、Mental Health 関連での死亡が多い理由として、長期にわたる薬剤の飲み疲れや、1 日 1 回 ART を服用することにより、1 日 1 回 HIV 感染のことを思い出す精神的苦痛が挙げられている。自分のパートナーに HIV を感染させてしまうかもしれないという恐怖心や、生活上の制限などを負担に感じ徐々に鬱傾向になっている感染者が増えてきていることは事実である。

2021 年に、1 か月もしくは 2 か月に 1 回の注射で HIV をコントロールできる治療法（Long Acting: LA 治療）が保険適用となった。ACC もこの治験に参加していたが、治療の有効性では現在最も良く使われている 1 日 1 回 1 錠の治療との間で非劣性が証明された<sup>24)</sup>。LA 治療に対する治験参加者の満足度調査では、1 日 1 回 1 錠の治療と LA 治療のどちらを選ぶかという質問には 98% が LA 治療を選ぶと回答し、4 週間に 1 回と 8 週間に 1 回ではどちらを選ぶかという問いには、94% が 8 週間に 1 回と回答していた。その大きな理由の一つに、LA 治療であれば、注射日以外は HIV 感染症のことを忘れることができるというものがあった。LA 治療が Mental Health の改善につながることを期待している。

もう一つ、Mental Health にとって負荷になっているのが、パートナーに HIV を感染させてしまうのではないかという不安と、そのために性行為時に常にコンドームを使用しなければならないという行動制限である。これに対し、ART をしっかりと服用し、血中のウイルス量を検出限界以下に抑えてい

表 1 2019 年の死亡原因 N=17

| 症例 | 年代 | 感染原因   | 死亡場所 | 死亡原因         | 死因分類          |
|----|----|--------|------|--------------|---------------|
| 1  | 20 | MSM    | NCGM | PML+ヘルペス脳脊髄炎 | AIDS          |
| 2  | 30 | Hetero | NCGM | アスペルギルス肺炎後遺症 | AIDS関連        |
| 3  | 30 | MSM    | 自宅   | 自殺?          | Mental Health |
| 4  | 40 | Hetero | 自宅   | 自殺?          | Mental Health |
| 5  | 40 | MSM    | 施設   | パーキンソン病      | 非AIDS合併症      |
| 6  | 40 | MSM    | 院外   | 自殺?          | Mental Health |
| 7  | 50 | MSM    | NCGM | 不整脈          | 心血管系合併症       |
| 8  | 50 | MSM    | 自宅   | 喘息           | 非AIDS合併症      |
| 9  | 50 | MSM    | NCGM | 肺高血圧症        | 心血管系合併症       |
| 10 | 50 | 血友病 A  | 自宅   | 腎不全          | 心血管系合併症       |
| 11 | 60 | MSM    | 院外   | 不明           | Mental Health |
| 12 | 60 | MSM    | 他院   | 肺癌           | 非AIDS癌        |
| 13 | 60 | Hetero | 自宅   | DVあり?        | Mental Health |
| 14 | 70 | MSM    | 院外   | 自殺?          | Mental Health |
| 15 | 70 | MSM    | 自宅   | 肝癌           | 非AIDS癌        |
| 16 | 70 | MSM    | 自宅   | アルコール依存・心不全  | Mental Health |
| 17 | 80 | Hetero | 他院   | 肺炎           | 非AIDS合併症      |

- ACC data -

れば、最も危険といわれている肛門性交であっても、コンドームなど使用しなくても相手に HIV を感染させないことが証明された<sup>25)</sup>。それ以前にも、夫婦間で同じような研究結果が報告<sup>26)</sup>されており、予防としての治療 (Treatment as Prevention: TasP) が重視され、Undetectable equals Untransmittable (U=U) キャンペーンへとつながっていく。U=U であれば、性行為においても何ら制限は無くなり、感染者の心の負担の軽減につながることを期待される。今後、いかに Mental Health 関連死を減らしていくかということが、ますます重要になってくる中、日本でももっと U=U キャンペーンを活性化させなければならぬ。

## V. HIV検査オプションの拡大へ

予防、治療ともその玄関口に当たるのは検査である。検査なくして予防も治療も無しである。日本においては、HIV 検査は無料・匿名で受けることができる保健所検査が推奨されている。しかし、保健所検査は必ずしも user friendly とはいえず、曜日や時間の制限があったりする。また、保健所職員は HIV 検査以外にも業務が多いため、HIV 検査が制限されることもある。2000 年以降 HIV 検査件数は順調に増加していたが、2008 年の年間約 15 万件がピークであり、2009 年のメキシコに端を発した新型イン

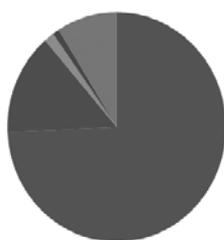
フルエンザの時に検査件数が減少、それ以後 10 万件前後と回復していない。また、近年では、新型コロナの影響で 2020 年の HIV 検査件数は、2019 年と比べ半数以下に減少してしまった。HIV 検査のオプションを広げていくことが急務である。日本における HIV 検査の問題を図 6 にまとめておく。まず第一点目は、日本では MSM が感染経路の大半を占めるが、MSM に特化した検査がない。匿名検査を実施しているため、HIV の incidence がわからず、感染者数の把握もできていない。また、実際 HIV が見つかる場所として、保健所は必ずしも多くはないということである。

一方、民間会社による郵送検査の検査件数は増加の一途をたどり、最近では年間 10 万件を上回り、保健所での検査件数を凌駕している。ただし、郵送検査の普及に対する大きな問題点は、郵送検査で用いるろ紙血が薬事承認を得ていないということであった。そこで、ろ紙血の検査検体としての基礎検討を行うと共に<sup>27)</sup>、実際に郵送検査を行う上での問題点も整理するため、2015 年から 2016 年にかけて NGO と共同で新宿 2 丁目を中心に、MSM を対象としたパイロット研究も行った<sup>28)</sup>。この研究では、約 1,400 件の検査を実施し、HIV 陽性率は、3.4%であった。この数字は、新宿近辺での MSM における HIV 感染率を示したものであろう。

日本の HIV は、

- 感染者数が把握されていない
- MSM が 80% を占める
- 保健所検査は進んでいない
- MSM の検査向上が重要

### 感染経路



- MSM
- Hetero
- Hemophilia A
- DU
- unknown

### ACCへの紹介元

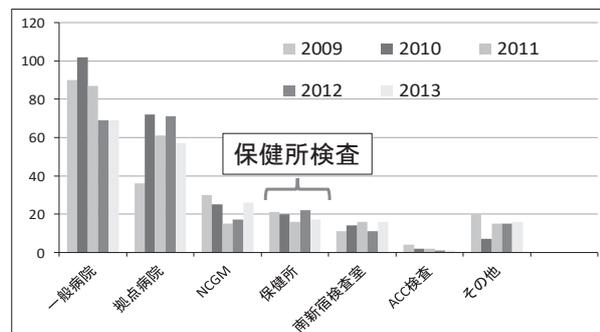


図 6 日本の HIV 感染症疫学の現状と問題点

(図 6 は巻末にカラーで掲載しています)

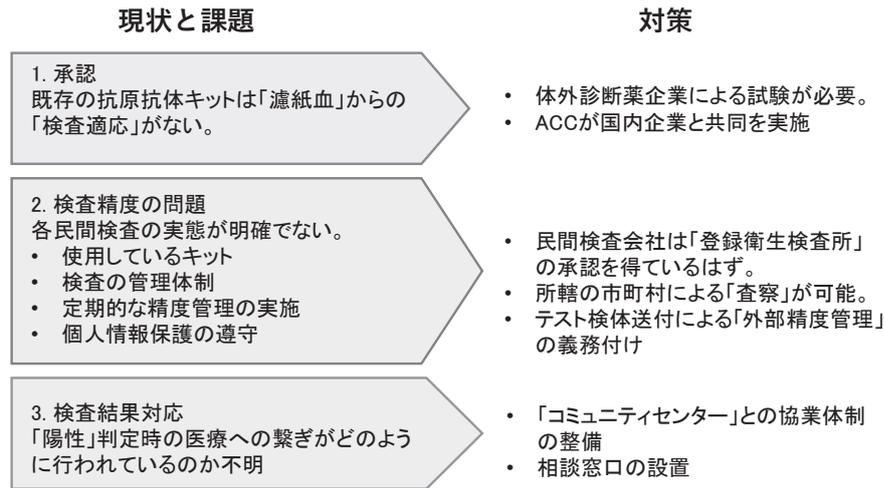


図7 HIV/AIDS郵送検査の現状と課題

ろ紙血を利用するときの注意点は、乾燥ろ紙血から血液成分を溶出するときに、約250倍希釈されるため、感度はその分低下することである。そのため、基礎検討では、カットオフ値を0.5に下げて検討した。また、検査キットによっては、低い抗体価に照準を合わせたものと、抗体価の高いところに照準を合わせたものなど種々存在する。今回検討した中では、富士レビオのキットがカットオフ値近くでの陽性率が高く、ろ紙血を用いた検査に適していた。しかし、それでもなお、ACCで陽性者とわかった50名の検討で、1名偽陰性が出た。この患者は、10年以上治療を受けウイルス量が検出限界以下に抑えられていた患者で、抗体価が下がっていたために、ろ紙血による検討で陰性になってしまった極めて例外的な症例と考えられた。実際、この患者の血液を用いた検査での抗体価も低下していた。実際には、感染直後の抗体価の低い場合など、血液検査に比べよりウィンドウピリオドが長くなることが予想される。感染リスクのあった人は、繰り返し検査することが重要であり、この点の広報も必要である。郵送検査の現状と課題を図7にまとめておく。

2021年12月、HIV検査にろ紙血を用いる事が薬事承認された。今後、ろ紙血を用いた郵送検査の普及を含め、検査オプションの拡大に期待する。

**VI. 新規感染者ゼロを目指して**

TasPやU=Uといわれるように、感染者に対してはARTによりウイルス量を検出限界以下に抑えるこ

とで、性行為の相手への感染を防ぐことができることは既に述べた。また、次に述べる曝露前予防(Pre-Exposure Prophylaxis: PrEP)により、感染リスクのある人は、性行為による感染を防ぐことができる<sup>29)</sup>。新規感染者をゼロにしていくための方法論は確立されてきたといってもよい。あとは、それをどう実行に移していくかという社会実装が重要である(図8)。

PrEPは、2010年以前より欧米を中心に始まり、2015年にはWHOから途上国に向けてもPrEPのガイドラインが発信され、2019年末において既に77ヶ国で実施、60万人以上の人々がPrEPを実施、2023年末には600万人に達すると予想されている<sup>30)</sup>。しかし、日本では、未だ認可すらされていない。日本エイズ学会からPMDAに対する薬事承認への申請は出されており、PrEPに向けた手引きも公開されている。世界に比べすでに周回遅れではあるが、日本でも一日も早い薬事承認が望まれる。

ACCでは、日本におけるPrEPの実施に向け、2017年よりSexual Health外来(SH外来)を開設、HIV陰性のMSMを定期的にフォローするコホート

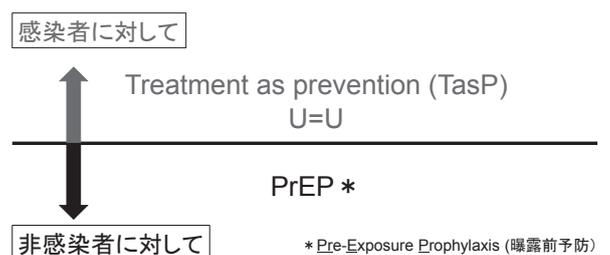


図8 新規HIV感染者ゼロを目指して

表2 SH外来における各種STDの有病率(Prevalence)と罹患率(incidence)

| STD   | Prevalence(%) | Incidence(/100人年) |
|-------|---------------|-------------------|
| HIV   | 2.7           | 3.45              |
| 梅毒    | 4.7           | 4.2               |
| クラミジア | 17.3          | 23.8              |
| 淋菌    | 7.4           | 12.1              |
| A型肝炎  | -             | 0.31              |
| B型肝炎  | 1.4           | 0.92              |
| C型肝炎  | 0.23          | 0.04              |

- ACC data -

を開始、2018年よりパイロット研究として124名に対してのPrEPを実施した。PrEPの効果に関しては予想通りPrEP userからの感染者はゼロであったが、コントロール群では318.9人年のフォローで3.45/100人年の感染率であった<sup>31)</sup>。

SH外来のもう一つの大きな成果は、HIVを含めた各種性感染症(STD)のIncidenceが明らかとなったことである。従来、保健所等でのHIV検査は無記名であったため、Prevalenceは出てもIncidenceは出せなかった。また、各種STDも性病クリニックへは、感染時にしか受診しないため、Incidenceを出すことは不可能であった。このため、感染予防の対策を立てたとしても、その効果が出ているのかどうかを、Incidenceをもとに科学的に検証することができなかった。今回のSH外来におけるこれらの数字は、非常に重要な数字となるであろう。

例えば、HIVのIncidenceが3.45ということは、100人を1年間フォローすると3.45人感染するということである。逆に100人にPrEPを行えば、年間3.45人の感染を防ぐことができるということになる。この10年来(新型コロナの影響がある2020-2022年を除く)都内でのMSMの年間新規感染者は、400名前後である。これをゼロに近づけるには、都内で $400/0.0345=11,594$ 、すなわち約12,000人にPrEPを行えば良いということになる。現在3,000名前後はGenericのTVDを用いたPrEPが行われていると推定されているので、すでに都内のMSMの新規感染者は100人程度減少していることになる。

### おわりに

新規感染者ゼロまで、あと一息である。繰り返しになるが、日本でも1日も早くPrEPの薬事承認がなされ、PrEPがより普及していくことを願っている。

## 文 献

- Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med. 1981; **305**: 1425-1431.
- Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, et al. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): An antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/ lymphadenopathy-associated virus in vitro. Proc Natl Acad Sci USA 1985; **82**: 7096-7100.
- Kitada K, Oka S, Kimura S, et al. Detection of *Pneumocystis carinii* sequences by polymerase chain reaction: Animal models and clinical application to noninvasive specimens. J Clin Microbiol. 1991; **29**: 1985-1990. 1991.
- Edman JC, Kovacs JA, Masur H, Santi DV, Elwood HJ, Sogin ML. Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. Nature. 1988; **334**: 519-522.
- Yasuoka A, Oka S, Komuro K, et al. Successful treatment with benanomicin A (ME 1451) of *Pneumocystis carinii* pneumonia in mice. Antimicrob Agent Chemother. 1995; **39**: 720-724.
- Yasuoka A, Oka S, Tachikawa N, et al. (1->3)  $\beta$ -D-glucan as a quantitative serological marker for *Pneumocystis carinii* pneumonia. Clin Diag Lab Immune. 1996; **3**: 197-199.
- Yazaki H, Goto N, Uchida K, et al. Outbreak of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in renal transplant recipients: *P jirovecii* is contagious to the susceptible host. Transplantation 2009; **88**: 380-385.
- Fenyö EM, Morfeldt-Månson L, Chiodi F, et al. Distinct replicative and cytopathic characteristics of human immunodeficiency virus isolates. J Virol. 1988; **62**: 4414-4419.
- Shioda T, Oka S, Ida S, et al. A naturally occurring single basic amino-acid substitution in the V3 region of HIV-1 ENV protein alters the cellular host range and antigenic structure of the virus. J Virol 1994; **68**, 7689-7696.
- Ida S, Gatanaga H, Shioda T, et al. HIV-1 V3 variation dynamics *in vivo*. Long-term persistence of NSI genotypes and transient presence of SI genotypes during the course of progressive AIDS. AIDS Res Hum Retrovirus 1997; **13**: 1597-1609.
- Gatanaga H, Hayashida T, Tsuchiya K, et al. Successful dose reduction of efavirenz in HIV-1-infected cytochrome P450 2B6 \*6 and \*26 holders. Clin Infect Dis. 2007; **45**: 1230-1237.
- Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren J, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. N Engl J Med. 2006; **355**: 2283-2296.
- Hachiya A, Aizawa S, Tanaka M, et al. Rapid and simple phenotypic assay for drug susceptibility of human immunodeficiency virus by using CCR5 expressing HeLa/

- CD4+ cells clone 1-10 (Magic 5). *Antimicrob Agents Chemother* 2001; **45**: 495-501.
- 14) Matsuoka-Aizawa S, Sato H, Hachiya A, et al. Isolation and molecular characterization of a nelfinavir (NFV)-resistant human immunodeficiency virus type 1 that exhibits NFV-dependent enhancement of replication. *J Virol* 2003; **77**: 318-327.
  - 15) Hachiya A, Kodama E, Sarafianos SG, et al. Amino acid mutation, N348I, in the connection subdomain of HIV-1 reverse transcriptase confers multi-class resistance to NRTIs and NNRTIs. *J Virol* 2008; **82**: 3261-3270.
  - 16) Gatanaga H, Ode H, Hachiya A, et al. Impact of HLA-B\*51-restricted CTL Pressure on Mutation Patterns of Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Resistance. *AIDS (Fast Track)* 2010; **24**: F15-22.
  - 17) Tsuchiya K, Gatanaga H, Tachikawa N, et al. Homozygous *CYP2B6* \*6 (Q172H and K262R) correlates with high plasma efavirenz concentrations in HIV-1 patients treated with standard efavirenz-containing regimens. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; **319**: 1322-1326.
  - 18) Yamanaka H, Gatanaga H, Kosalaraksa P, et al. Novel mutation of human polymerase  $\gamma$  associated with mitochondrial toxicity induced by anti-human immunodeficiency virus treatment. *J Infect Dis* 2007; **195**: 1419-1425.
  - 19) Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med*. 2007; **146**: 87-95.
  - 20) Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR Jr, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*. 2010; **75**: 2087-2096.
  - 21) Kinai E, Komatsu K, Sakamoto M, et al. for HIV-associated neurocognitive disorders in Japanese (J-HAND study group). Association of age and time of disease with HIV-associated neurocognitive disorders: a Japanese nationwide multicenter study. *J Neurovirol*. 2017; **23**: 864-874.
  - 22) Oka S, Ikeda K, Takano M, et al. Pathogenesis, clinical course, and recent issues in HIV-1-infected Japanese hemophiliacs: a three-decade follow-up. *Global Health & Medicine*. 2020; **2**: 9-17.
  - 23) Oka S, Ogata M, Takano M, et al, the Cancer Screening in Hemophiliac/HIV Patient Study Group. Non-AIDS-defining malignancies in Japanese hemophiliacs with HIV-1 infection. *Global Health & Medicine*. 2019; **1**: 49-54.
  - 24) Orkin C, Oka S, Philibert P, et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine for treatment in adults with HIV1 infection: Week 96 results of the randomised, open-label, Phase 3 FLAIR study. *Lancet HIV* 2021; **8**: e185-196.
  - 25) Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. 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 multi-centre, prospective, observational study. *Lancet*. 2019; **393**: 2428-2438.
  - 26) Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med*. 2016; **375**: 830-839.
  - 27) Hayashida T, Takano M, Tsuchiya K, et al. Validation of mailed via postal service dried blood spot cards on commercially available HIV testing systems. *Global Health and Medicine* 2021; **3**(6): 394-400.
  - 28) Takano M, Iwahashi K, Satoh I, et al, and HIV check study group. Assessment of HIV prevalence among MSM in Tokyo using self-collected dried blood spots delivered through the postal service. *BMC Infect Dis* 2018; **18**: 627.
  - 29) McCormack S, Dunn DT, Desai M, 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*. 2016; **387**: 53-60.
  - 30) Schaefer R, Schmidt HMA, Ravasi G, et al. Adoption of guidelines on and use of oral pre-exposure prophylaxis: a global summary and forecasting study. *Lancet HIV* 2021; Online July 12.
  - 31) Mizushima D, Takano M, Ando N, et al. A four-year observation of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men before and during pre-exposure prophylaxis in Tokyo. *J Infect Chemother* 2022; **28**(6): 762-766.

話題の感染症

「新規HIV感染者ゼロを目指して：検査と予防の重要性」

岡 慎一

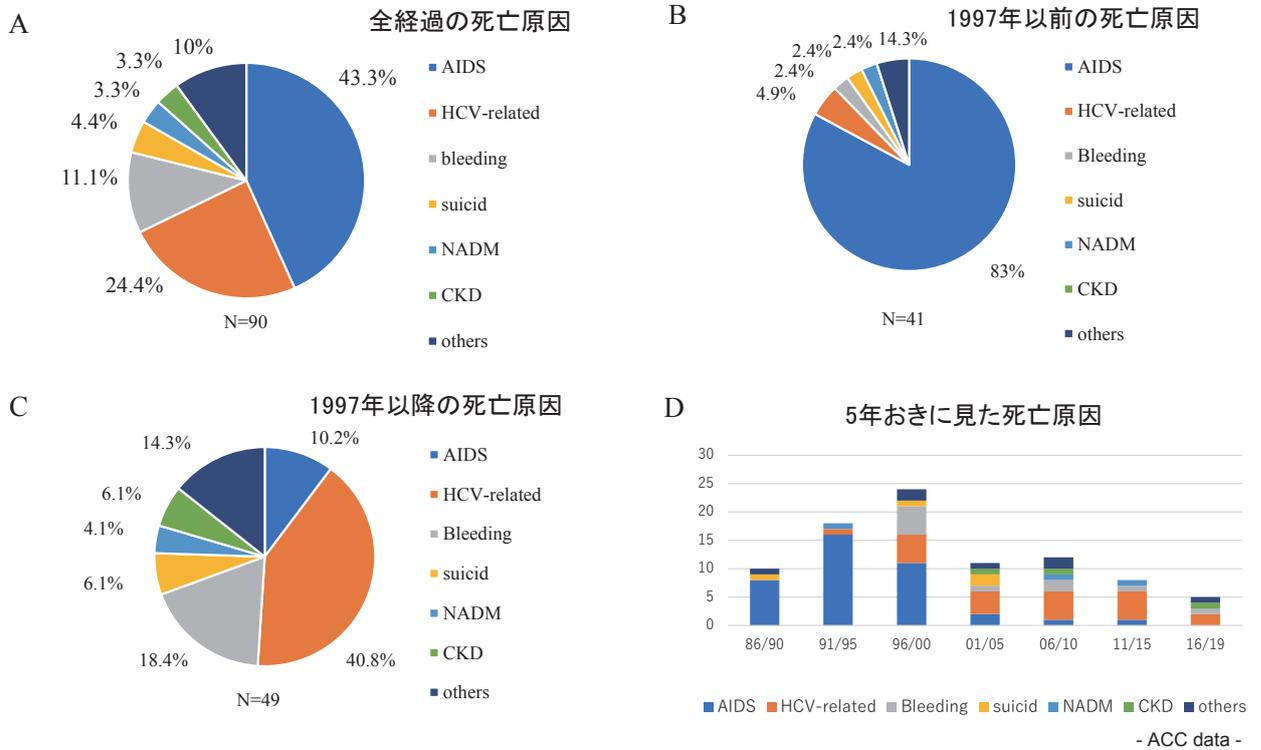
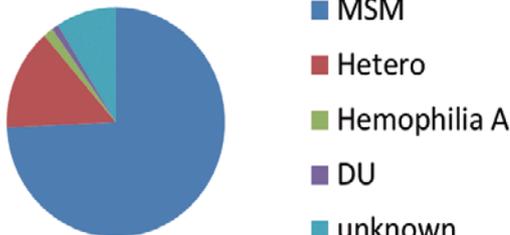


図2 血友病 HIV 感染者の死亡原因

日本のHIVは、

- 感染者数が把握されていない
- MSMが80%を占める
- 保健所検査は進んでいない
- MSMの検査向上が重要

感染経路



ACCへの紹介元



図6 日本の HIV 感染症疫学の現状と問題点