

令和 5 年 5 月 22 日現在

機関番号：17401

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2022

課題番号：21K19657

研究課題名（和文）途上国HIV治療プログラム脱落者の追跡、復帰啓発と病態解析

研究課題名（英文）Tracking of defaulters from HIV treatment programs in developing countries

研究代表者

上野 貴将（UENO, Takamasa）

熊本大学・ヒトレトロウイルス学共同研究センター・教授

研究者番号：10322314

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：国連エイズ合同計画（UNAIDS）の主導で抗ウイルス薬へのアクセスが全世界で改善されたが、2030年AIDS Zeroには不十分である（UNAIDS報告）。治療プログラムからの脱落が原因の一つと考えられるが、脱落者を追跡した研究は少ない。本研究では、タンザニア全土に渡るHIV陽性者の治療実績を定量的に解析した。その結果、成人では著効率が95%以上に達していたが、小児（母子感染者を含む）では90%に達してなかった。さらに脱落者を電話、SNSや訪問等により積極的に追跡したところ、数名の治療プログラム脱落者の紐づけに成功した。質問票などをもとに治療プログラムへの復帰を促す啓発・介入の方策を検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

国連エイズ合同計画（UNAIDS）は2030年AIDS Zeroミッションの達成を主導している。エイズによる死亡者の激減などの効果は認められたものの、アフリカ地域の新規感染者の減少は滞っている（UNAIDSレポート）。現状のHIV治療では感染者は服薬を継続する必要があるため、HIV陽性者数が増加するなかで「Treat for all」を継続することに対しては、財政的な問題など多くの懸念が提起されている。AIDS Zeroを実現するためには、服薬継続に依存しない新たな革新的なケア・治療プログラムの開発が喫緊の課題である。本研究では、現行の治療プログラムの実態と、そこから脱落するケースを追跡する。

研究成果の概要（英文）：United Nations Programme on AIDS (UNAIDS) initiative has improved access to antiviral drugs worldwide, but this is insufficient for the 2030 AIDS Zero (UNAIDS report). Dropout from treatment programs is one possible reason, but few studies have tracked dropouts. In this study, we quantitatively analyzed the treatment performance of HIV-positive individuals across Tanzania. The results showed that the marked efficiency reached more than 95% for adults, but not 90% for children (including those infected from mother to child). Furthermore, we actively tracked dropouts by phone, SNS, and home visits, and were able to successfully link several dropouts to the treatment program. Based on the questionnaires and other data, we examined awareness-raising and intervention measures to encourage return to the treatment program.

研究分野：感染免疫学

キーワード：HIV-1/AIDS

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

国連エイズ合同計画 (UNAIDS) が主導する「Treat for all」によって、サブサハラアフリカなどの貧困地域においても抗ウイルス薬へのアクセスが急速に改善され、全世界で HIV 陽性者の約 7 割がウイルス量を抑制するに至った。しかし現状レベルでは、2030 年 AIDS Zero という野心的なミッションの達成には不十分と推定されている (UNAIDS 報告)。その要因の一つとして、20 ~ 30% に及ぶ治療プログラムからの脱落が挙げられる。治療中断者の多くは病状が悪化すると考えられるが、治療プログラム脱落の要因や治療中断後の感染病態など、「Treat for all」脱落者を追跡した研究は極めて少ない。一方、欧米ではごく稀に HIV 再活性化が起こらない治療中断例が報告されたのを機に、服薬の計画的な中断を考慮した新しい治療プログラムの探索研究が始まっている。

### 2. 研究の目的

本研究では、(1) HIV 感染者が成人の 4 - 5 % におよびタンザニアにおいて、これまで共同研究パートナーシップを築いてきたムヒンビリ健康科学大学の研究者と、タンザニアにおける抗レトロウイルス療法の有効性を検証する研究を実施する。(2) 小児の HIV 陽性者 (多くは母子感染) では抗レトロウイルス療法の有効性が低いと言われているため、この点についての検証も合わせて実施する。(3) 脱落者を電話、SNS や訪問等により積極的に追跡して、治療プログラム脱落者の実態を調査する。(4) 血液検体が得られた被験者を対象として、感染免疫病態の解析を実施する。

### 3. 研究の方法

ムヒンビリ健康科学大学の微生物学教室の研究者 (Doreen Kamori ら) との共同研究で、タンザニア全土に渡るサーベイランスを実施した。全国 35 施設から、1,173 名の成人と 866 名の小児 (15 歳未満) を合わせて 2,039 名をリクルートした (図 1)。

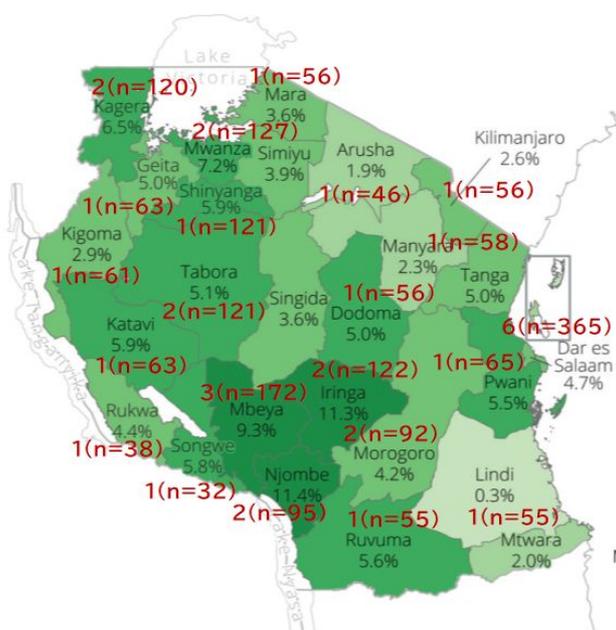


図 1 本研究でリクルートした被験者と医療施設

ムヒンビリ健康科学大学のスタッフと被験者のリクルートから、同意書の取得、血液検体の採取に至るプロトコールを作成するとともに、各医療機関のスタッフに対して、トレーニングを行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) リクルートした被験者の臨床データ

35施設からリクルートした1,173名の成人と866名の小児(15歳未満)のデータを図2にとりまとめた。

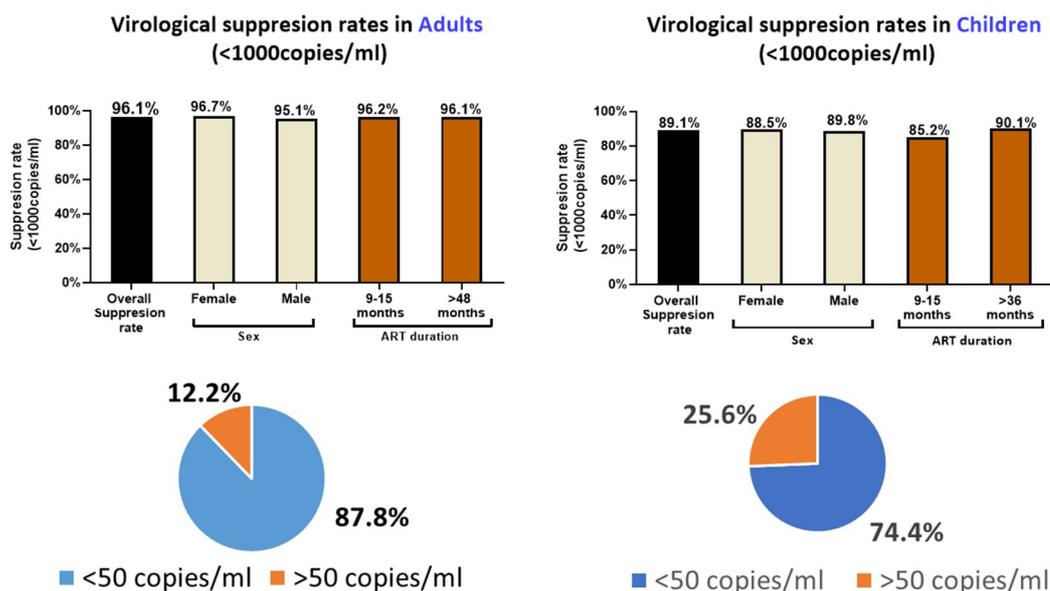
図2 被験者の臨床データ

Characteristic	Frequency(%)	
	Adults	Children
<b>Age in years</b>		
2 to 7		247 (28.5)
8 to 10		221 (25.5)
11 to 14		398 (46.0)
15-25	116 (9.9)	
26-30	83 (7.1)	
31-35	143 (12.2)	
36-45	376 (32.1)	
45+	455 (38.8)	
<b>Sex</b>		
Female	761 (64.9)	461 (53.2)
Male	412 (35.1)	405 (46.8)
<b>Duration on ART</b>		
9-15months	455 (38.8)	166 (19.2)
48+	718 (61.2)	700 (80.8)

##### (2) 治療効果の解析

被験者から得た血液検体を用いて血漿ウイルス RNA コピー数を測定し、治療効果の判定を行った(図3)。治療効果はWHOが推奨する1,000copy/mlを基準とした。その結果、成人ではWHOが目指す95%以上の著効率を示したが、小児ではこのレベルに届かなかった。また、ウイルスコピー数の判定を検出限界である50copy/mlとした場合には、成人の12%および小児の25%超で、HIV RNAが検出された。

図3 成人および小児における抗レトロウイルス治療効果



### (3) 服用薬剤による著効率の違い

本研究の検体収集を実施した時点で、タンザニアでは大きく3つの服用薬剤プログラムが多く処方されている。長く続けられてきている第1選択の NNRTI（非ヌクレオシド系を含む併用）、第2選択の PI（プロテアーゼ阻害剤を含む併用）と、2021年より始まった第1選択として DRG（インテグラーゼ阻害剤を含む併用）である。図4にあるように、第1選択では、成人の場合 NNRTI・DRG どちらの場合も著効率は95%超であった。一方、第2選択の PI では著効率が著しく低下していた。これは、第1選択で効果が認められなかった患者が第2選択に移行するため、もともと抗レトロウイルス薬への応答が悪くなかったものと示唆された。その原因の1つとして、ウイルスによる薬剤耐性変異の獲得が考えられた。一方、小児では第1選択 NNRTI 以外では著効率が総じて悪いことが明らかとなった。

Current ART regimen	Suppression rates (<1000 copies/ml)	
	Adults (N=1113)	Children (N=755)
1 <sup>st</sup> line NNRTI-Based	33 (97.1%)	29 (96.7%)
1 <sup>st</sup> line DTG based	983 (95.1%)	457 (88.7%)
2 <sup>nd</sup> line PI based	26 (78.8%)	200 (83.3%)
Others	5 (71.4%)	10 (71.4%)
Missing	66 (98.5%)	59 (88.1%)

図4 服用薬剤による著効率の違い

### (4) 薬剤耐性変異の解析

血漿ウイルス RNA コピー数が 1000 copy/ml 以上であった症例（137例）について、HIV-1 RNA ゲノムを用いて薬剤耐性変異の解析を進めた（図5左）。治療を失敗した成人の60%および小児の80%で薬剤耐性変異が見つかった（図5右）。これらのことから、治療失敗の要因として薬剤耐性変異が主であると示唆された。

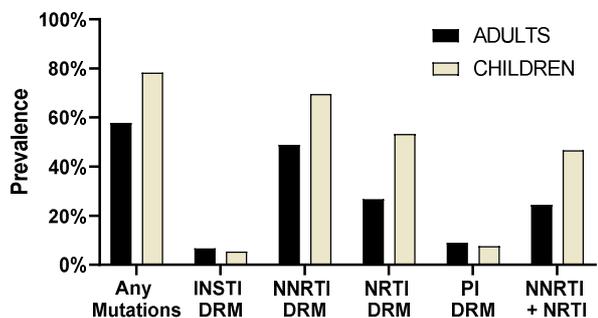
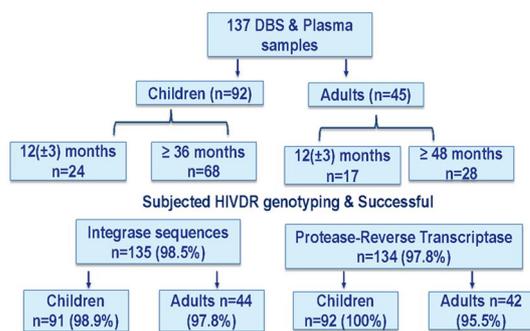


図5 薬剤耐性変異の解析

### (5) 治療脱落者の追跡

Mnazi Mmoja Hospital (Dr Lucy Massawe)でリクルートした初診の患者（計170名）を対象として、リクルートした翌年に患者の追跡を試みた。同じ病院に通院していなかった場合は、カルテに残されていた連絡先をもとに、メッセージアプリ、電話、あるいは個別訪問による追跡調査

を試みた。その結果、約 8 割が治療プログラムを継続し、約 2 割が脱落者であった。追跡不能(3名)を除き、20名(12%)が自ら服薬を中断していた。興味深いことに、うち6名(全体の3.5%)は健康なため治療は不必要ということであった。以上から、治療プログラムからの脱落者を追跡可能であること、および治療中断者の中には予後が良い感染者が一定数含まれることが明らかとなった。

図7 共同研究体制



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Rugemalila Joan, Kamori Doreen, Maokola Werner, Mizinduko Mucho, Barabona Godfrey, Masoud Salim, Mlunde Linda B, Mutagonda Ritah Francis, Ruhago George, Mushi Jeremiah, Sambu Veryeh, Ueno Takamasa, Mutayoba Beatrice, Njau Prosper, Nagu Tumaini, Aboud Said, Sunguya Bruno F	4. 巻 11
2. 論文標題 Acquired HIV drug resistance among children and adults receiving antiretroviral therapy in Tanzania: a national representative survey protocol	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e054021 ~ e054021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2021-054021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Kamori Doreen, Joachim Agricola, Mizinduko Mucho, Barabona Godfrey, Mahiti Macdonald, Kibwana Upendo, Majigo Mtebe, Masoud Salim, Mwandigha Ambele M., Ueno Takamasa, Mmbaga Elia, Lyamuya Eligius	4. 巻 2021
2. 論文標題 Seroprevalence of Human Herpesvirus Infections in Newly Diagnosed HIV-Infected Key Populations in Dar es Salaam, Tanzania	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Microbiology	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2021/4608549	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Barabona Godfrey, Mahiti Macdonald, Toyoda Mako, Kamori Doreen, Masoud Salim, Judicate George P., Sunguya Bruno, Lyamuya Eligius, Ueno Takamasa	4. 巻 18
2. 論文標題 Advanced baseline immunosuppression is associated with elevated levels of plasma markers of fungal translocation and inflammation in long-term treated HIV-infected Tanzanians	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 AIDS Research and Therapy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12981-021-00381-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Judicate George P., Barabona Godfrey, Kamori Doreen, Mahiti Macdonald, Tan Toong Seng, Ozono Seiya, Mgunya Amina Shaban, Kuwata Takeo, Matsushita Shuzo, Sunguya Bruno, Lyamuya Eligius, Tokunaga Kenzo, Ueno Takamasa	4. 巻 12
2. 論文標題 Phenotypic and Genotypic Co-receptor Tropism Testing in HIV-1 Epidemic Region of Tanzania Where Multiple Non-B Subtypes Co-circulate	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2021.703041	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kamori Doreen, Hasan Zafrul, Carlson Jonathan, Kawana-Tachikawa Ai, Gatanaga Hiroyuki, Oka Shinichi, Ueno Takamasa	4. 巻 37
2. 論文標題 Impact of Human Leukocyte Antigen-Associated Polymorphisms on Variability of HIV-1 Accessory and Regulatory Proteins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 AIDS Research and Human Retroviruses	6. 最初と最後の頁 962 ~ 966
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/aid.2021.0055	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
タンザニア	ムヒンビリ健康科学大学	国立ムヒンビリ病院	