

2030年までに HIV 流行を終結するための 政策提言

2024年3月31日

ベトナムにおける治療成功維持のための“bench-to-bedside
system”構築と新規 HIV-1 感染阻止プロジェクト



この政策提言は、「ベトナムにおける治療成功維持のための“bench-to-bedside system”構築と新規 HIV-1 感染阻止プロジェクト」（実施期間：2019 年 4 月 3 日～2024 年 4 月 2 日）の Output 1 「An effective ART monitoring system is established at target health facilities in Northern Vietnam」および Output 2 「Causes of PrEP failure are analyzed」に資する活動に参加したプロジェクトメンバーが政策提言書策定部会を設立し、審議を行ったものである。

政策提言書策定部会

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

岡 慎一（プロジェクト代表者）名誉センター長

田沼 順子 医療情報室長

松本 祥子 上級研究員

SATREPS プロジェクト

永井 萌子 専門家

今井 淳一 業務調整員

国立熱帯病病院

Pham Ngoc Thach（カウンターパート代表者）院長

Tran Van Giang 総合計画局長

ハノイ医科大学

Le Minh Giang 准教授

要約

ベトナムでは、HIV 診療への国際的支援プログラムが減少し、HIV 診療にかかる財源を社会保険へと移行させている。この制度変更は、診療費の患者負担の発生や都市部から地方への転院を伴い、それにより治療アドヒアランスの低下や不十分な治療による治療失敗例の増加、薬剤耐性ウイルスの増加、さらには耐性ウイルスによる新規感染者への伝播の増加が危惧された。また、2017 年にはハイリスク集団に対する曝露前予防内服（Pre-exposure prophylaxis, PrEP）提供プログラムが導入された。PrEP は HIV 治療と同じ薬剤を用いるため、抗レトロウイルス療法（antiretroviral therapy, ART）失敗に伴う薬剤耐性ウイルスの発生とその伝播・蔓延により、PrEP プログラムの効果が制限される懸念があった。

こうした背景の下、本プロジェクトは以下の 3 つの活動を実施した。

1. ART を受ける HIV 陽性者におけるウイルス学的モニタリングおよび新規感染者における伝播性薬剤耐性頻度のモニタリング
2. PrEP 登録者における HIV 罹患率および薬剤耐性頻度のモニタリング
3. 検査結果の臨床利用を促進するモニタリングシステムの構築

モニタリング結果に基づき、プロジェクトは以下の通りベトナム国家戦略達成のための政策を提言する。

提言① Dolutegravir (DTG) の普及および安定供給を促進する。年に 1 度のウイルス学的モニタリングを保障し、HIV 医療・ケアの施設間格差を解消する。

- 切れ目ない HIV 診療・ケアを達成に向けた柔軟な制度改革
- 治療にかかる自己負担額を低く抑えるための措置を継続
- DTG のさらなる普及、在庫切れ問題の早期解決と安定供給
- Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 使用者における尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン検査の活用と腎機能障害の早期発見
- 腎機能障害がある患者に対する TDF からテノフォビルアラフェナミド（tenofovir alafenamide, TAF）への変更
- 病院レベル間における HIV 診療・ケアの質の格差を是正
- 年 1 回の HIV ウイルス量の測定と非核酸系逆転写酵素阻害薬（NNRTI）使用者における治療失敗時の薬剤耐性検査の保障

提言② PrEP 使用者のサービスエンゲージメントと服薬アドヒアランスを向上し、効果的

な PrEP の拡大を推進する。

- PrEP 使用者のサービスエンゲージメントと服薬アドヒアランスを向上
- PrEP に対する理解と自律性を促す教育プログラムの強化
- HIV 予防のキープレイヤーであるコミュニティ組織との協働
- PrEP サービス提供者間のカウンセリングスキルの格差を解消
- 既存の PrEP 開始時カウンセリング標準手順の普及・徹底
- PrEP 使用中に HIV 感染した者に対する薬剤耐性検査の実施
- PrEP 提供施設間の横断的な連携強化と PrEP 使用者の継続的なモニタリング

提言③ HIV 情報システムの統合と強化

- HIV 関連データシステムを H-MED に統合
- 予防から治療のカスケードを追跡することが可能な情報システムの開発
- 臨床の患者管理目的をもった情報システム (Bench-to-bedside システム) の開発

前言

ベトナムにおける治療成功維持のための“bench-to-bedside system”構築と新規 HIV-1 感染阻止プロジェクト (SATREPS プロジェクト) は、日本とベトナム両国政府合意の元、2018 年 11 月 1 日付 Record of Discussion、及び 2019 年 10 月 28 日付けベトナム保健省決定 5046 号の元に実施されている。同プロジェクトのプロジェクト目標を測る指標の 4 つ目として「Final report including policy recommendation is submitted to Ministry of Health」が規定されている。今回の政策提言書はこの Final report にあたるものとしてプロジェクトメンバーにより作成され、ベトナム保健省に提出されるものである。

背景

HIV 感染症は、昨今の治療薬の劇的な進歩によって、もはや不治の病ではなく、コントロール可能な病であり、早期発見・早期治療がなされた場合の HIV 陽性者の平均余命は一般の方とほぼ変わらないことが報告されている。国連合同エイズ計画「世界エイズ戦略 2021-2026」¹では、2025 年までに 95%の診断率、95%の治療率、95%のウイルス抑制達成率を満たす「95-95-95」(HIV ケアカスケード)を掲げ、最終的には 2030 年までに HIV 流行を終結する目標を発表した。また、HIV 流行終結のためには、HIV 陽性者の診断と治療だけではなく、HIV 感染予防も重要である。「U=U(効果的な治療を続けていれば感染しない)」やコンドーム使用、曝露前予防内服 (Pre-exposure prophylaxis, PrEP) など複合的予防策に関する啓発や予防策の提供も含めた HIV ケアカスケードの充実が求められている。これに沿う形で、ベトナム HIV/AIDS 国家戦略²も予防啓発のためのコミュニケーション、予防サービスカバレッジの拡大、多様な方法による HIV 検査の拡大、HIV 治療カバレッジの拡大と質の向上等の目標を掲げている。

ベトナム HIV/AIDS 国家戦略(NATIONAL STRATEGY TO END THE AIDS EPIDEMIC BY 2030)

General objective:

Strengthening HIV/AIDS prevention and control activities to reduce the number of new HIV infections and AIDS-related deaths, ending the AIDS epidemic in Viet Nam by 2030, and minimizing the consequences of HIV/AIDS on socio-economic development.

Specific objectives:

(1) Scaling up and innovating communication activities, harm reduction interventions and prevention, achieving 80% of people at high-risk accessing HIV prevention services by 2030.

- (2) Scaling up and diversifying forms of HIV testing and counseling, promoting community-based HIV testing services and HIV self-testing; achieving 95% of people living with HIV in the community knowing their HIV status by 2030; closely monitoring the developments of HIV/AIDS epidemic among groups at high-risk.
- (3) Scaling up and improving the quality of HIV/AIDS treatment, achieving 95% of people living with HIV who know their status receiving antiretroviral therapy (ART), achieving 95% of people on ART with viral suppression; ending mother-to-child transmission of HIV by 2030.
- (4) Reinforcing and strengthening the capacity of the HIV/AIDS prevention and control system at all levels; ensuring human resources for HIV/ AIDS prevention and control; ensuring sustainable financing for HIV/AIDS prevention and control.

これまでベトナムは、国家戦略に従い、HIV 流行終結に向け前進し続けてきた。しかし、経済成長により中所得国に認定されたことで、検査や治療薬等の HIV 診療への国際的支援プログラムが減少している。ベトナム政府は HIV 診療にかかる財源を 2016 年より国際的支援プログラムから社会保険へ移行させ、ユニバーサルヘルスカバレッジ（Universal Healthcare Coverage, UHC）の原則を維持するための努力を続けている。本プロジェクトはそのような構造的財政改革の最中に実施された。社会保険を財源とした HIV 診療の提供においては、診療費の患者負担が発生し、保険証を登録した居住地域の医療施設への通院が原則とされていることから、一部の患者に都市部から地方へ転院を強いる可能性があった。

ベトナムで長年 HIV 治療の中心的役割を果たしてきた国立病院での治療成功率³や患者捕捉率⁴は、先進国に比べても遜色がない程良好であった。しかし、このような制度変更に伴い、治療アドヒアランスの低下や不十分な治療による治療失敗例の増加、薬剤耐性ウイルスの増加、さらには耐性ウイルスによる新規感染者への伝播の増加が危惧されている。

こうした背景の中、本プロジェクトでは以下の 3 つに焦点を絞った活動を実施した。

1. 抗レトロウイルス療法（ART）を受ける HIV 陽性者におけるウイルス学的モニタリングおよび新規感染者における伝播性薬剤耐性頻度のモニタリング

北ベトナムにおける HIV 診療の中核病院（国立熱帯病病院）と 10 か所の省・郡レベルの地方病院で既治療の HIV 感染者コホートを確立し、6 か月毎に HIV ウイルス量をモニタリングした。HIV ウイルス量が 1000 コピー/mL 以上の場合は、薬剤耐性検査を実施した。また、10 か所の省・郡レベルの地方病院で新規 HIV 感染者の HIV ウイルス量測定と薬剤耐性検査を実施した。

2. PrEP 登録者における HIV 罹患率および薬剤耐性頻度のモニタリング

ハノイ医科大学の PrEP コホートをを用いて、PrEP 開始後の HIV 新規感染をモニタリングし、新規 HIV 感染者の薬剤耐性検査を実施した。

3. 検査結果の臨床利用を促進するモニタリングシステムの構築

上記 1. で測定した HIV ウイルス量と薬剤耐性検査結果を保存し、データの持続的な監視と診療現場への迅速なデータフィードバックを可能とするシステムを構築した。

プロジェクトの結果と今後の課題

1. ART を受ける HIV 陽性者におけるウイルス学的モニタリングおよび新規感染者における伝播性薬剤耐性頻度のモニタリング

良好な治療成績の維持

2019 年～2021 年の間に、2,233 名の既治療 HIV 感染者からなるコホートを確立し、2023 年 9 月まで HIV ウイルス量と薬剤耐性を継続的にモニタリングした。

HIV 診療の社会保険への移行が進み、2020 年～2021 年には新型コロナウイルス感染症の影響を受けたが、観察期間中、90%以上のウイルス抑制率（HIV ウイルス量 50 コピー未満）を維持し、何らかの薬剤耐性変異が見られたのは（32 名/2,233 名、1.4%）にとどまった（2023 年 8 月時点）。また、伝播性薬剤耐性（Transmitted Drug Resistance, TDR）については、2019 年 12 月から 2023 年 3 月までに 601 名の新規感染者がプロジェクトに登録され、ART 開始前に薬剤耐性検査を受けた。新規感染者における TDR を有する者の割合率は 2019/2020 年が 5.9%、2021 年が 4.8%、2022 年が 5.6%、2023 年が 3.9%で、2017 年～2018 年に実施された国のサーベイランス結果（5.8%）と同様^{5,6}、低く抑えられていた。最も一般的な TDR 変異は、非核酸系逆転写酵素阻害薬（NNRTI）関連であり、インテグラーゼ阻害薬に対する変異は認められなかった。

HIV 診療の社会保険への移行

良好な治療成績が維持され、薬剤耐性 HIV の発生や伝播が増加しなかった背景には、HIV 診療の社会保険への移行が当初想定していたほど急激に進まなかったことにある。治療費の自己負担については、貧困層の負担額を無くし、自己負担分を地方省人民委員会が負担する等の措置が取られた。現在プロジェクトに登録した 11 病院全てで、ART を無料で受けることが可能である。また、ART 継続のために、患者が保険証を登録した地元の病院（主に郡やコミュニオンレベルの病院）へ転院しなければならないという原則は、その後の法改正により省レベルの病院へのアクセスの自由化も認められた。こうしたベトナムの実情に即した柔軟かつ漸進的な制度改革が、我々が懸念したような治療失敗例の増加や薬剤耐性ウイ

ルスの発生・伝播を防いだと考える。

ドルテグラビル (Dolutegravir, DTG) の導入

一方、WHO の推奨を受け、2017 年よりインテグラーゼ阻害薬である DTG がベトナムで新たに導入された。2021 年のベトナム保健省 HIV 治療ガイドライン(5968/QD-BYT) では、10 歳以上の患者で DTG を含む ART レジメンに変更することが推奨されており、DTG の使用拡大が進んでいる。プロジェクト期間中には、既治療患者 1,891 名が DTG を含むレジメンへ変更したが、DTG 内服後ウイルス量 200 コピー、1000 コピー以上の発生率は、それぞれ、2.82/100 person-years、1.09/100 person-years と低く、DTG のウイルス抑制効果が確認された (2023 年 8 月時点)。また、既治療患者においても、DTG に対する薬剤耐性はこれまで 1 例も見られていない。ウイルス抑制効果および薬剤耐性に対するジェネティックバリアの高い DTG の拡大は、ベトナムの HIV 治療成績のさらなる向上と、2030 年までにエイズを撲滅するという国家戦略目標に向かっての大きな前進と言える。

しかし DTG の使用拡大は、全ての地域や施設レベルで均一的に進んでいるわけではない。プロジェクトに登録した 11 病院では、施設間で DTG の処方状況にばらつきがあった (DTG 使用患者割合: 1.0~98.4%)。また、プロジェクト期間中に DTG を含むレジメンに変更した 1,891 名の内、292 名 (15.4%) は DTG 中断を経験したが、DTG の在庫切れが最も多い中断理由であった (236 名, 80.8%)。さらに、在庫切れを理由に DTG を中断した 1 つの病院では、その後ウイルス量が 200 コピー以上に増加する症例が急増した。このことから、ウイルス抑制を維持するために、DTG の安定調達が喫緊の課題であることが示唆された。さらに、DTG は tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/lamivudine (3TC)/DTG の合剤として使用されることが多く、DTG の中断理由では、腎機能不全が DTG の在庫切れの次に多かった。TDF の腎への影響は、欧米人と比較し体重の少ないベトナム人ではより大きい可能性がある^{7,8}。TDF/3TC/DTG の合剤を使用する際には、腎機能障害のモニタリングが重要であることが確認された。

上記の通り、HIV 診療の社会保険への移行が進む中、ウイルス抑制効果の高い DTG の使用拡大の後押しもあり、ベトナムは良好な HIV 治療成績を維持してきた。今後 DTG の安定供給とさらなる DTG の拡大が期待される。

病院レベル間の HIV 診療・ケアの格差

一方で、プロジェクトでは、断続的にウイルス量が高い症例も確認した。国レベルの病院に比べ、省レベル、郡レベルと病院レベルが低くなるほど治療失敗 (ウイルス量 200 コピー以上または 1000 コピー以上) と関連していた。効果的なアドヒアランス支援や HIV ウイルス量や薬剤耐性検査の結果に基づいた ART レジメンの選択など、HIV 治療成績に関わる HIV 診療・ケアの質において、病院レベル間で格差が生じている可能性もある。特に DTG

の安定的な調達や使用が進んでいない下位レベルの施設では、HIV ウイルス量や薬剤耐性ウイルスの継続的なモニタリングが必要であり、包括的なアドヒアランス支援や効果的な ART マネジメントスキルの向上を図る必要がある。2023 年 6 月末には、The United States President's Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR) から国立熱帯病病院 (NHTD) への治療薬の無償供給が終了し、NHTD に通院する患者も社会保険を使って ART を受けることとなった。それに伴い、省レベル、郡レベル病院への転院が増加していることから、良好な治療成績を維持するためには病院レベル間のケアの格差是正が重要である。

さらに、治療失敗者の薬剤耐性結果を見ると、約 3 割では薬剤耐性がない、もしくは薬剤耐性はあるがファーストラインの継続が可能であった。このようなケースはアドヒアランス支援が特に重要である。しかし、アドヒアランスや効果的な ART マネジメントの阻害要因は患者個人や家族だけにとどまらない。医療者のスキル不足、人材不足、医療チームの連携不足など病院に関連した要因や、医療体制、差別偏見など政策、社会に関連した要因など多様である。そこで本プロジェクトでは、病院レベルの要因に着目し、2022 年～2023 年にかけて医療従事者を対象としたトレーニングワークショップを開催し、参考書 (HIV 薬剤耐性 Knowledge book) にまとめた。これらの活動は、ベトナム保健省エイズ予防局 (the Vietnam Administration of HIV/ AIDS Control, VAAC) やベトナム人 HIV 専門家とともに行われた。

ウイルス学的モニタリングの阻害要因

その他、プロジェクト活動の中でウイルス学的モニタリングに関する課題も見聞きした。まず、2021 年の HIV 治療ガイドライン (5968/QD-BYT) では、ART 開始後 6 か月後、12 か月後、その後は 12 か月ごとに HIV ウイルス量を検査すること規定されているが、すべての患者にガイドライン通りのウイルス量検査が提供されていない。また薬剤耐性検査は複数の ART レジメンに曝露したケースで、セカンドラインまたはサードラインレジメンへ変更する前に実施が推奨されているが、臨床目的で薬剤耐性検査が実施されるケースは稀である。その背景として、薬剤耐性検査は社会保険の対象となっていないため、検査は全額自己負担であることや、ベトナムにおける HIV ウイルス量測定や薬剤耐性検査をできる施設の数に限られていることが挙げられる。HIV ウイルス量検査は主に省レベル以上の病院で実施されるが、測定機器がある病院においても、試薬購入の財源不足などで測定機器が有効活用できていない場合もある。薬剤耐性検査は、薬剤耐性 HIV のサーベイランスを行っている 2 つの研究機関 (National Institute of Hygiene and Epidemiology, NIHE と Pasteur Institute of Ho Chi Minh City, PI HCCM) 以外の施設では殆ど行っていない。ウイルス量検査が自施設で不可能な場合には、他施設へ検査を依頼することもできるが、検体の輸送コストは社会保険の対象とはなっていない。さらに、ベトナム社会保険 (Vietnam Social Security, VSS) からの検査費用の払い戻しが滞るために、検査を実施できない事態も発生し

ている。こうした構造的な要因が継続的な HIV ウイルス量および薬剤耐性ウイルスのモニタリングを妨げている。

課題・結果のまとめ

結果	課題
<ul style="list-style-type: none"> ● HIV 診療の社会保険へ移行期において、2019 年から 2023 年までのウイルス量は低いレベルで維持され、薬剤耐性発生率も低かった。 ● 2019 年から 2023 年にかけて、新規感染者への薬剤耐性 HIV の伝播は低いレベルで抑えられていた。 ● DTG の使用拡大が進み、DTG の高いウイルス抑制効果と薬剤耐性へのジェネティックバリアが証明された。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 一部の施設では DTG の使用・安定調達が制限され、治療失敗の要因となっている。 ● TDF/3TC/DTG の合剤を使用する際には、腎機能障害のモニタリングが重要である。 ● 施設間の HIV 診療・ケアスキルの格差が治療失敗の要因となっている。 ● 検査施設数の不足、試薬購入・検体輸送コストの財源不足、未熟な社会保険システムなどの構造的な要因がウイルス学的モニタリングの妨げとなっている。

2. PrEP 登録者における HIV 罹患率および薬剤耐性頻度のモニタリング

ハノイ医科大学の PrEP コホート (HMU-PrEP) 参加者 4,254 名における PrEP 開始後の HIV 新規感染のモニタリングが実施されている。2019 年 5 月から 2023 年 3 月 31 日までの期間に、3,111 名が 2 回以上の HIV 検査をうけており、観察期間 (総観察人年 3,408 人年) 中で HIV 新規感染者数は 31 名、HIV 感染率は 0.91/100 人年であった。PrEP 使用中の HIV 感染率は国や地域、プログラムによって差がみられるが⁹⁻¹⁵、PrEP を処方どおりに服用すると性行為による HIV 感染のリスクを約 99% 削減することを鑑みると、ベトナム HMU-PrEP における HIV 感染率は決して低いとは言えない。

観察期間中に HIV 感染した 31 名のうち、7 名 (22.6%) は PrEP 開始後 90 日以内に感染が判明しており、PrEP 開始時に既に HIV 感染していた可能性もある (初回検査が偽陰性)。また 22 名が薬剤耐性検査を受けたが、そのうち 5 名 (22.7%) から何らかの薬剤耐性変異が検出された。2 名 (9.1%) からは PrEP で使用する薬剤 (3TC) に高度耐性を示す M184V が確認された。この 2 名は、PrEP 開始から 36 日目と 83 日目で HIV 感染しており、PrEP 内服による HIV 耐性の獲得か、耐性株に感染したのか (TDR) を判断することはできない。

一方、HMU-PrEP では、PrEP 開始 12 か月後の受診継続率は約 4 割まで低下し、HIV 感

染が判明した 31 名中 15 名 (48.4%) は、PrEP 開始時以降、HIV 感染判明まで一度も受診していなかった。処方履歴からは、31 名中 23 名(74.2%)で HIV 感染判明前に処方薬を使い切っていた可能性が示唆され、PrEP に使用する薬剤 (TDF と 3TC) の血中薬剤濃度もほとんどのケースで低かった。このことから、PrEP 使用中の HIV 感染は、薬剤耐性ウイルスの伝播による感染よりも、PrEP 開始時の HIV 初期感染の見逃しや、PrEP 開始後の服薬中断や薬剤アドヒアランスの不良に起因するケースが多いと言える。PrEP プログラム離脱後に HIV 感染したが未報告の事例を含めると、PrEP 登録後の HIV 感染率はさらに上昇する。PrEP 開始時の急性 HIV 感染症のスクリーニングと有効な服薬カウンセリングの強化が求められる。

さらに HMU-PrEP では、PrEP プログラムへのリクルート方法によって、その後の離脱率に差が見られた。移動型クリニック、コミュニティ密着型組織 (Community-based organization, CBO)、アウトリーチ活動を通じて PrEP を開始した者は、クリニックや他の PrEP 使用者からの紹介で開始した者と比較して、PrEP からの離脱率は低かった。PrEP 開始時の PrEP への正しい理解や意欲、自律性がその後の PrEP 継続に影響を与えている可能性もある。また、PrEP サービス提供者間のカウンセリングスキルの格差を解消していく努力が必要である。

2017 年の開始以来、ベトナムの PrEP は 29 省の 200 以上の施設に拡大し、2022 年までに 6 万人以上が PrEP を利用した。しかし、PrEP を提供する施設間での情報共有は不十分で、HMU-PrEP から離脱した者がその他の施設で PrEP を継続している可能性もある。PrEP の有効性や継続率を検証し、PrEP の効果を最大限に引き出すためには、PrEP 提供施設間の横断的な連携を強化し、PrEP 使用者の継続的なモニタリングが必要である。

課題・結果のまとめ

結果	課題
<ul style="list-style-type: none"> ● PrEP 使用中の HIV 感染率は低い (0.91/100 人年)。 ● PrEP 使用中の HIV 感染の原因は、PrEP 開始時の HIV 初期感染の見逃しや、PrEP 開始後の服薬中断や薬剤アドヒアランスの不良が多い。 	<ul style="list-style-type: none"> ● PrEP 開始時の急性 HIV 感染症のスクリーニングと有効な服薬カウンセリングが不十分である。 ● PrEP サービス提供者間のカウンセリングスキルの格差が PrEP からの離脱率に影響を与えている。 ● PrEP を提供する施設間の横断的な連携がなく、PrEP 開始後の継続的なモニタリングが出来ていない。

3. 検査結果の臨床利用を促進するモニタリングシステムの構築

本プロジェクトでは NHTD と北ベトナムにある 10 か所の地方病院を繋ぐ、HIV Data Network system (HDN)というクラウドネットワークシステムを構築した。HDN はサンプル輸送、検査実施、結果までのステータスが明確に示されるシステムであり、検査機関が入力したウイルス量検査結果が臨床現場に適時に共有される。また、過去から現在までのウイルス量一覧に加え、抗ウイルス薬 (ARV) 使用歴も表示され、患者管理に有用である。さらに、HDN は薬剤耐性関連のデータを収集する機能もある。検査機関がシークエンスデータを入力すると、HDN が Stanford University HIV Drug Resistance Database (<https://hivdb.stanford.edu/>) にアクセスし、薬剤耐性検査結果が自動で表示される。ウイルス量同様、適時の結果共有が可能であり、検査機関が結果票を作成する手間も省くことができる。このような機能は、迅速な検査結果の返却と臨床現場での患者管理に役立つとベトナム医療従事者から高い評価を得た。

VAAC は HIV/AIDS 対策プログラムのマネジメントを目的としたシステムである H-MED を開発し、全国の ART 外来で運用している。今後、ベトナムの HIV データシステムは H-MED に一本化される方針である。H-MED は、ARV 在庫管理、ART 使用歴、ウイルス量、結核、肝炎、PrEP など様々なデータを収集する機能を有しているが、薬剤耐性検査に関するデータを収集する機能がなく、サーベイランス情報しかもっていなかった。そこで、プロジェクトは HDN の薬剤耐性検査に関する機能を H-MED へ統合した。これにより、H-MED を使って各病院で薬剤耐性検査結果が閲覧できるようになり、VAAC は臨床で実施された薬剤耐性検査データの蓄積が可能となった。また、プロジェクトが収集した HIV シークエンスデータを VAAC へ譲渡することができた。

しかし、未だ ART 外来で使用されているデータシステムには課題が残る。まず、複数のデータシステムを使用していることである。H-MED に加え、HIV info 4.0、PDMA など VAAC が開発したもの、HDN のような各プロジェクトが開発したもの、社会保険を使った医療費精算に必要なもの、などである。患者に関する情報を複数のシステムに入力する必要があるため、医療者の負担が大きいことに加え、HIV ウイルス量検査に関しては H-MED を参照、その他検査や項目に関する情報は別のシステムを参照、など複数のシステムを参照する必要がある。次に、PrEP、HIV 検査と ART のシステムがリンクしていないため、予防から治療のカスケードを一つのシステムで追うことができない。さらに、システムの使用目的が、集計データの報告 (WHO 指標データの報告) といった国の HIV/AIDS 対策プログラムマネジメントに限られているという点である。システムに入力されたデータを臨床の患者管理に役立てることが困難である。例えば、過去の検査結果が一覧として表示されないため患者経過を追うことが容易ではない。

課題・結果のまとめ

結果	課題
----	----

<ul style="list-style-type: none"> ● HDN は迅速な検査結果の返却と臨床現場での患者管理に役立つと高い評価を得た。 ● HDN の薬剤耐性に関するデータ収集機能が H-MED に統合され、HDN の特徴である適時の結果共有および臨床で実施された薬剤耐性検査データの蓄積が可能となった。 	<ul style="list-style-type: none"> ● ART 外来では複数のデータシステムを使用していることから、データ入力に関わる医療従事者の負担が大きい。 ● PrEP、HIV 検査と ART のシステムがリンクしていないため、予防から治療のカスケードを一つのシステムで追うことができない。 ● システムの使用目的が HIV/AIDS 対策プログラムのマネジメントに限られており、システムに入力されたデータを臨床の患者管理に役立てることができない。
---	---

政策提言

提言① DTG の普及および安定供給を促進する。年に 1 度のウイルス学的モニタリングを保障し、HIV 医療・ケアの施設間格差を解消する。

プロジェクトの結果より、ベトナム政府による柔軟かつ漸進的な HIV 診療の構造的財政改革は、我々が懸念したような治療失敗例の増加や薬剤耐性ウイルスの発生・伝播を防ぎ、効果的な治療の維持に貢献したと言える。HIV 診療の社会保険財政への移行における HIV 感染者の最大の関心事は、通いなれた病院に継続通院することや、質の高い HIV 診療・ケアを継続して受けること、HIV 感染者であることを地元住民に知られないことである¹⁶。こうした HIV 感染者の心配や不安に向き合い、切れ目ない HIV 診療・ケアを達成できるよう、柔軟な制度改革を進めていくことが今後も望まれる。特に、治療にかかる自己負担額を低く抑えるための措置を継続することはウイルス抑制率の維持につながると考えられる。

本プロジェクトでは、DTG の高いウイルス抑制効果と薬剤耐性へのジェネティックバリアが証明された。ベトナムにおける DTG のさらなる普及と安定供給は、国家戦略達成に向けた重要な鍵となる。調達に関わる各機関の役割と連携、法やガイドラインの整備など、DTG 安定確保の阻害要因を見極め、在庫切れ問題の早期解決が求められる。さらに、TDF/3TC/DTG の合剤を使用する際には、腎機能障害のリスクが高くなる。国立国際医療研究センターでは、本プロジェクト以前に NHTD との共同研究の中で、腎機能障害の前段階である尿管管障害の検出マーカーとして尿中 beta 2 microglobulin (β 2MG) の有用性を確認した⁷。腎機能障害の早期発見マーカーとして、TDF 使用者における尿中 β 2MG のモニタリングの検討を推奨する。腎機能障害がある患者に対しては、TDF からテノフォビルアラフェナミド (tenofovir alafenamide, TAF) への変更が望ましい。

また、DTG が普及し、安定的に使用可能となるまでは、現在の治療ガイドラインで規定された年1回のHIVウイルス量の測定は継続するべきである。特に、キードラックにNNRTIを使用している患者においては、適切な治療薬の選択や服薬支援を適切なタイミングで実施できるよう、治療失敗時の薬剤耐性検査も望まれる。薬剤耐性検査の診療現場での普及や社会保険の対象とする薬剤耐性検査の条件について再考すべきである。また、本プロジェクトで見聞されたウイルス学的モニタリングを妨げる構造的な要因についても、さらなる調査と適切な対応が求められる。

ウイルス学的モニタリングは、モニタリング結果の適切な解釈と治療・ケアへの適用があって初めて臨床的な意義をなす。特に、HIV治療の最大の鍵は服薬アドヒアランスである。効果的なアドヒアランス支援や適切なARTレジメンの選択など、HIV治療成績に関わるHIV診療・ケアの質において、病院レベル間で生じている格差を是正する努力を継続する必要がある。本プロジェクトで作成したHIV薬剤耐性Knowledge bookの普及と活用が望まれる。

この提言は、国家戦略目的(3)(4)の達成に貢献する。

提言② PrEP 使用者のサービスエンゲージメントと服薬アドヒアランスを向上し、効果的な PrEP の拡大を推進する。

プロジェクトを通じた得た情報では、PrEP使用中のHIV感染は決して少ないとは言えず、HIV感染の最大の原因は、PrEP開始時のHIV初期感染の見逃しや、PrEP開始後の服薬中断や薬剤アドヒアランス不良であることが明らかとなった。PrEPプログラムの開始から5年以上経過した今、ベトナムはPrEPサービスへのアクセスの向上から一歩前進し、PrEP予防効果の最大化に重点を置いた「効果的なPrEPサービス」の拡大を目指すべきである。

PrEPの有効性は処方どおりに薬を服用することを前提に確保され、PrEPサービスへのエンゲージメントがPrEP成功の鍵となる。PrEPを開始するか否か、服薬を継続するか否か、服用方法、内服中のリスク行動、パートナーとの関係等は、PrEP対象者本人の自由意志に委ねられ、様々な自己決定が求められる。対象者がPrEPを正しく理解し、自身のHIV予防ニーズを適切に評価することや、ニーズに基づいてPrEPの必要性や服薬方法を自己決定すること、PrEP服用を可能とする生活環境や人間関係を整えることなど、PrEPに対する理解と自律性を促す教育プログラムを継続的に実施する事が求められる^{17,18}。特に、ベトナムのHIV予防のキープレイヤーであるコミュニティ組織（Community Based Organization, CBO）との協働が期待される。

また、HMU-PrEPでは、PrEPプログラムへのリクルート方法がその後の離脱率に影響していた。PrEPの継続を阻害する要因（社会経済的状況、副作用、スティグマ等）は使用者毎に様々である¹⁹⁻²¹。PrEPサービス提供者間のカウンセリングスキルの格差を解消し、

個別のニーズに対応した全人的アプローチで PrEP の継続を支援していく必要がある。格差の解消にはまず、既存の PrEP 開始時カウンセリング標準手順を普及・徹底することが重要である。PrEP サービスへのエンゲージメントの向上は、HIV 感染の早期発見と早期治療にもつながる。

HMU-PrEP では、PrEP 使用開始後に HIV 感染し薬剤耐性検査を受けた 22 名者のうち 5 名に何らかの薬剤耐性変異が検出され、そのうち 2 名から PrEP に使用した薬剤に関連した薬剤耐性変異 (M184V) が検出された。この 2 名が、PrEP 内服による HIV 耐性の獲得か、耐性株に感染したのかを判断することは困難であり、今後も継続的に評価・検討を行う必要がある。近年発表されたアメリカの HIV 新規感染者のデータでは、PrEP の使用履歴と M184I/V の発現に強い関連が見られた²²。ベトナムにおける PrEP の急激な拡大と、HMU-PrEP で観察された不十分な服薬アドヒアランスを鑑みると、PrEP 使用中に HIV 感染した者に対しては、WHO が推奨するように薬剤耐性検査を実施することが望ましい²³。薬剤耐性検査を実施する事によって、適切なファーストライン治療薬の選択が可能となるだけでなく、薬剤耐性 HIV が PrEP の効果に及ぼすインパクトを評価することができる。

ベトナムで PrEP が急速に拡大する中、PrEP 提供施設間の横断的な連携は不十分である。VAAC が HIV/AIDS 対策プログラムのマネジメントを目的に開発した H-MED では、PrEP に関する情報を管理することが可能である。しかし、H-MED は全ての PrEP 提供施設で使用されておらず、自施設に通院する PrEP 使用者の情報のみを閲覧・編集できるため、PrEP 使用者が別の施設で PrEP プログラムに登録された場合や ART を開始した場合、その情報をシステム上で確認することはできない。PrEP プログラムからの離脱者が多い現状では、PrEP 提供施設間の横断的な連携を強化し、PrEP 使用者が 1 つのプログラムから離脱後も継続的にモニタリングされるような工夫が必要である。

この提言は、国家戦略目的(1)(4)の達成に貢献する。

提言③ HIV 情報システムの統合と強化

収集データの重複を避け、医療者の入力負担を軽減するため、VAAC の決定通り、HIV 関連データシステムを H-MED に統合し一本化を進めるべきである。また、PrEP、HIV 検査と ART のデータシステムを統合し、予防から治療のカスケードを追跡することが可能なシステムの開発を推奨する。WHO は、HIV ケアのギャップを特定し適切に繋げるため、カスケードデータの使用を推奨している²⁴。さらに、集計データの収集といったプログラムマネジメント目的のシステムだけでなく、臨床の患者管理目的をもったシステム (Bench-to-bedside システム) の開発を考慮することを提案する。患者管理目的のシステムは、医療者を支援し、データの臨床での利用を促進することで医療サービスの質を向上させることができる²⁵。H-MED を今後、患者管理も可能なシステムとする、あるいは患者管理のためのシステムを別途開発する等を協議し、保健情報システム強化に関わる計画を立案するこ

とを提案する。プログラムマネジメントシステムと患者管理システムは相互運用性 (interoperability) を持つことが望ましい。これにより医療者のデータ入力にかかる負担を軽減し、臨床現場を反映したデータの蓄積が可能となる^{26,27}。

この提言は、国家戦略目的(4)の達成に貢献する。

参考文献：

- 1 UNAIDS. Global AIDS Strategy 2021–2026-End Inequalities. End AIDS. (2021).
- 2 Government of Vietnam. National Strategy to End the AIDS Epidemic by 2030. (2020).
- 3 Tanuma, J. et al. Long-term viral suppression and immune recovery during first-line antiretroviral therapy: a study of an HIV-infected adult cohort in Hanoi, Vietnam. *Journal of the International AIDS Society* 20, doi:10.1002/jia2.25030 (2017).
- 4 Matsumoto, S. et al. High Treatment Retention Rate in HIV-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy at Two Large HIV Clinics in Hanoi, Vietnam. *PloS one* 10, e0139594, doi:10.1371/journal.pone.0139594 (2015).
- 5 Dat, V. Q. et al. The prevalence of pre-treatment and acquired HIV drug resistance in Vietnam: a nationally representative survey, 2017-2018. *Journal of the International AIDS Society* 25, e25857, doi:10.1002/jia2.25857 (2022).
- 6 Tanuma, J. et al. Low prevalence of transmitted drug resistance of HIV-1 during 2008-2012 antiretroviral therapy scaling up in Southern Vietnam. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 66, 358-364, doi:10.1097/qai.000000000000196 (2014).
- 7 Mizushima, D. et al. Tenofovir disoproxil fumarate co-administered with lopinavir/ritonavir is strongly associated with tubular damage and chronic kidney disease. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy* 24, 549-554, doi:10.1016/j.jiac.2018.03.002 (2018).
- 8 Mizushima, D. et al. Low body weight and tenofovir use are risk factors for renal dysfunction in Vietnamese HIV-infected patients. A prospective 18-month observation study. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy* 20, 784-788, doi:10.1016/j.jiac.2014.08.015 (2014).
- 9 Wahome, E. W. et al. PrEP uptake and adherence in relation to HIV-1 incidence among Kenyan men who have sex with men. *EClinicalMedicine* 26, 100541, doi:10.1016/j.eclinm.2020.100541 (2020).
- 10 Laurent, C. et al. Human Immunodeficiency Virus Seroconversion Among Men Who Have Sex With Men Who Use Event-Driven or Daily Oral Pre-Exposure Prophylaxis (CohMSM-PrEP): A Multi-Country Demonstration Study From West Africa. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 77, 606-614, doi:10.1093/cid/ciad221 (2023).
- 11 Grant, R. M. et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *The Lancet. Infectious diseases* 14, 820-829, doi:10.1016/s1473-3099(14)70847-3 (2014).
- 12 Molina, J. M. et al. Daily and on-demand HIV pre-exposure prophylaxis with emtricitabine

- and tenofovir disoproxil (ANRS PREVENIR): a prospective observational cohort study. *The lancet. HIV* 9, e554-e562, doi:10.1016/s2352-3018(22)00133-3 (2022).
- 13 Koss, C. A. et al. HIV incidence after pre-exposure prophylaxis initiation among women and men at elevated HIV risk: A population-based study in rural Kenya and Uganda. *PLoS medicine* 18, e1003492, doi:10.1371/journal.pmed.1003492 (2021).
- 14 Grulich, A. E. et al. Long-term protection from HIV infection with oral HIV pre-exposure prophylaxis in gay and bisexual men: findings from the expanded and extended EPIC-NSW prospective implementation study. *The lancet. HIV* 8, e486-e494, doi:10.1016/s2352-3018(21)00074-6 (2021).
- 15 Vuylsteke, B. et al. Daily and event-driven pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men in Belgium: results of a prospective cohort measuring adherence, sexual behaviour and STI incidence. *Journal of the International AIDS Society* 22, e25407, doi:10.1002/jia2.25407 (2019).
- 16 Matsumoto, S. et al. The patient voice: a survey of worries and anxieties during health system transition in HIV services in Vietnam. *BMC international health and human rights* 20, 1, doi:10.1186/s12914-019-0221-7 (2020).
- 17 Zhai, Y., Isadore, K. M., Parker, L. & Sandberg, J. Responding to the HIV Health Literacy Needs of Clients in Substance Use Treatment: The Role of Universal PrEP Education in HIV Health and Prevention. *International journal of environmental research and public health* 20, doi:10.3390/ijerph20196893 (2023).
- 18 Toledo, L., McLellan-Lemal, E., Henderson, F. L. & Kebaabetswe, P. M. Knowledge, Attitudes, and Experiences of HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) Trial Participants in Botswana. *World journal of AIDS* 5, 10-20, doi:10.4236/wja.2015.51002 (2015).
- 19 Kimani, M. et al. "I wish to remain HIV negative": Pre-exposure prophylaxis adherence and persistence in transgender women and men who have sex with men in coastal Kenya. *PloS one* 16, e0244226, doi:10.1371/journal.pone.0244226 (2021).
- 20 MacDonald, J. et al. Improving HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) adherence and retention in care: Process evaluation and recommendation development from a nationally implemented PrEP programme. *PloS one* 18, e0292289, doi:10.1371/journal.pone.0292289 (2023).
- 21 Jalil, E. M. et al. Low PrEP adherence despite high retention among transgender women in Brazil: the PrEPParadas study. *Journal of the International AIDS Society* 25, e25896, doi:10.1002/jia2.25896 (2022).
- 22 Misra, K. et al. Pre-exposure prophylaxis (PrEP) use history in people with antiretroviral resistance at HIV diagnosis: Findings from New York City HIV surveillance and partner

- services, 2015-2022. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, doi:10.1093/cid/ciad699 (2023).
- 23 HIV drug resistance surveillance in countries scaling up pre-exposure prophylaxis. (2020).
- 24 World Health Organization. HIV strategic information for impact: cascade data use manual: to identify gaps in HIV and health services for programme improvement: user manual. (2018).
- 25 The office of the National Coordinator for Health Information Technology (ONC). Health IT and Health Information Exchange Basics. (2017).
- 26 Karunganwa, N. et al. Fostering interoperability for Data Exchange across Health Information Systems in Uganda. (2022).
- 27 Bigten R. et al. Integrating Electronic Medical Records Data into National Health Reporting System to Enhance Health Data Reporting and Use at the Facility Level. 15th International Conference on Social Implications of Computers in Developing Countries (ICT4D) (2019).