

課題番号 : 28指2

研究課題名 : モンゴルにおける男性同性愛者 (MSM) コホートを利用した HIV および肝炎研究

主任研究者名 : 岡 慎一

分担研究者名 : 岡 慎一、杉山真也、市川誠一

キーワード : モンゴル、HIV、肝炎、男性同性愛者、コホート、行動学

研究成果 :

【本研究の背景】本研究は、3つの柱からなる。(柱3) NGO とつながりを持つ新規 MSM のコホートへの取り込みを目的として NGO の活動をサポートする。(柱1) このコホートを利用し、HIV 研究では WHO が掲げる全例治療の新規感染者抑制効果の検証を目的として分子疫学研究を実施。他の STD の動向も同時に検証する。(柱2) B型肝炎研究では、遺伝子型の異なる HBV が重複感染するかどうかを検証し、HBV ワクチン施策への提言を目的として分子疫学研究を実施。C型肝炎研究では、モンゴル政府により DAA を用いた HCV 治療が始まるが、その治療効果予測を目的として遺伝子型を検討する。

【柱1】本研究の MSM コホートは、814 名が登録され 1951 回の検査が実施されている。複数回の検査が増え、コホートとしての重要性が増している。このコホートには、柱3の NGO も予防介入を行っており、その成果が検証できる。本コホートの MSM における HIV と梅毒の有病率は、それぞれ 8.8%、12.9% と高いが、コホート内の HIV 新規感染者は、2014 年 2.44%、2015 年 0.61%、2016 年 0.21% と減少傾向にある。一方、梅毒の罹患率は、2014 年 2.35/100PY、2015 年 5.35/100PY、2016 年 11.94/100PY と増加しており、リスクの高い性行動が続いていることを示している。HIV に関しては、予防としての治療の効果が出つつある可能性がある。一方、National Data を見ると、2015 年には、特に MSM において新規感染者が減少傾向である。しかし、2014 年に新たに出現したクラスター2は、全塩基配列解析からシンガポールで同定された CRF51 と同じで、新たにモンゴルに侵入後拡大しているものと推定された。梅毒の罹患率が上昇していることから類推すると、危険な性行動はまだ続いており、非感染者の予防投薬 (PrEP) など次の施策が必要と考えられた。また、感染者も MSM から女性への拡大も見せ始めており、より包括的な予防施策が必要である。

【柱2】モンゴルにおいては、遺伝子型 D が地域特有の遺伝子型であったが、MSM 集団からは A や C が観察された。海外からの流入が疑われた。まだ、superinfection のデータは、得られていない。複数回来場した被験者の 401 人中 20 人は、新規に HBV もしくは HCV に感染していた (約 5%)。ハイリスク集団に対する啓蒙が必要と考えられた。HBs 抗原陽性率は、6-20% であった。HBc 抗体陽性率は、世代ごとに増加していた。モンゴルでは、20 代までは、ユニバーサルワクチンの対象者であるはずだが、HBV ワクチンの定着率は、世界的な水準からすると、極めて低い割合であった。ワクチン接種に至るまでの製品品質の確認、接種プログラムの再考が必要といえる。モンゴル MSM の HCV 遺伝子型は GT1b と GT2a であり、LDV/SOF で治療が可能と考えられた。

【柱3】NGO 啓発活動とコホート研究における HIV 検査受検行動を促進するための啓発資材による広報、繰り返し HIV 検査を受検することを促進する “Re-testing Campaign” などを展開し、NGO は、“啓発による受検行動の促進⇒HIV 等の検査受検の増加⇒HIV 治療” の流れとするコホート研究の構築を進めた。NGO は、2016 年に延べ 1092 件 (2017 年 3 月の報告会時点) の検査を MSM に提供し、HIV 陽性数 5 件、HCV 陽性数 12 件、HBV 陽性数 15 件、梅毒陽性数 26 件を得た。1092 件のうち 806 件はコホート研究に参加し、受検回数別の分布は、1 回受検が 316 件、2 回受検 276 件 (138 人)、3 回受検 174 件 (58 人)、4 回受検 40 件 (10 人) で、延べ 522 人であった。また、806 件の受検場所は、Together Center (TC) が 604 件 (74.9%)、NGO 実施のイベント (MSM Forum など) 会場が 57 件 (7.1%)、NCCD が 145 件 (18.0%) であった。25 歳未満の若年層 MSM を対象とした MSM Forum では参加者 55 名中 15 名に HIV 検査を提供するなど、TC 以外のイベント会場でも VCT の機会を提供した。受検者の 80% 以上が NGO の実施する検査を利用しており、コホート研究における NGO 活動の有効性がみられた。“We are living under the same sky (LUSS)” 関連の活動では、MSM や HIV 陽性者への偏見、差別を低減し、HIV/AIDS の身近間を持たせることで、自発的な検査行動を促すことを目的に、従来の LUSS の展開に加え、以下の活動を実施した。①LUSS の視点で制作した Short Film “Wings” を MSM やその周辺社会で上映する。②若い層を対象とする大学等での講演会で LUSS を紹介する。2 月 18 日の①では 150 名を集め 21 名に VCT を提供した。

Subject No. : 28 D 2  
Title : Studies on HIV and viral hepatitis in Mongolian MSM cohort  
Researchers : Shinichi Oka, Masaya Sugiyama, Seiichi Ichikawa  
Key word : Mongolia, cohort, men who have sex with men (MSM), HIV infection, hepatitis B, sexually transmitted infections (STD)  
Abstract :

#### **<Study outline and MSM cohort>**

This study consists of 3 pillars; P1 [HIV treatment as prevention], P2 [Superinfection of hepatitis B with different genotype of HBV in MSM], P3 [Prevention of HIV infection in MSM through NGO]. We have established an MSM cohort collaborating with local NGOs that have been supporting MSM. We have developed the cohort by using a deep finger vein authentication system that can register participants anonymously. This system has connected with all sites both in Mongolia and Japan. Therefore, we can check all data including status of registration, prevalence of STIs, and laboratory data, from every site simultaneously. There were 814 participants registered as of May 2017 and diagnostic tests were performed in 1951 persons, indicating the number of person who received the tests repeatedly has been increasing.

#### **<P1: HIV treatment as prevention>**

Prevalence of HIV was 8.9%, and syphilis 12.9%. When we look at the annual trend of HIV prevalence in 2014, 2015, and 2016, they were 2.44%, 0.61% and 0.21%, respectively, indicating HIV epidemic has been decreasing in this MSM cohort. However, in case of syphilis, the incidence increased from 2.35/100PY in 2014 to 5.35/100PY in 2015, and 11.94/100PY in 2016, that directly means MSM in this cohort are still practicing risky sexual behaviors.

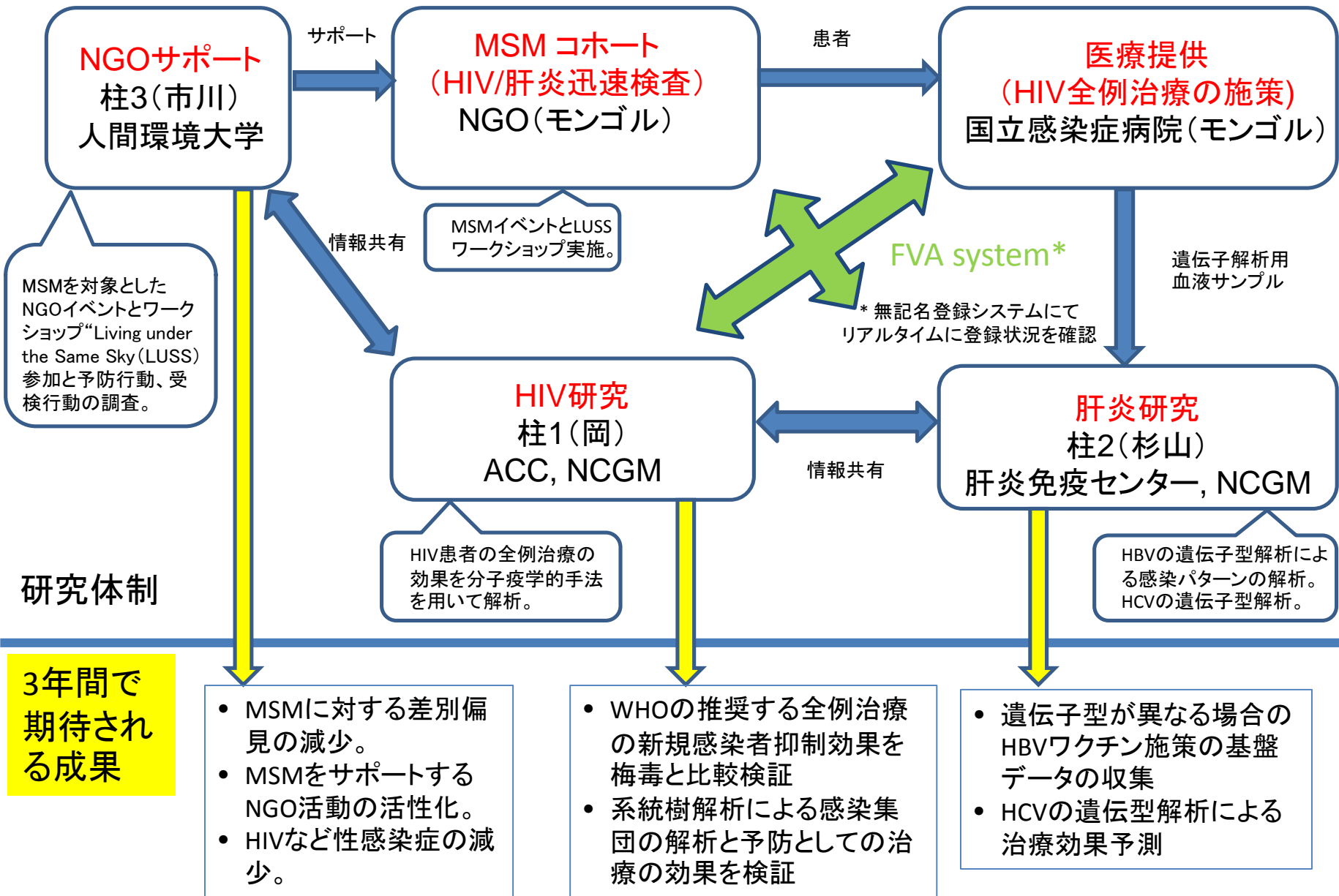
#### **<P2: Superinfection of hepatitis B with different genotype of HBV in MSM>**

In P3, the purpose of the study was to explore whether or not superinfection with different genotypes occur in HBV. Among 401 repeatedly tested persons, 13 persons newly infected with HBV and 7 infected with HCV. HBV genotype were analyzed and detected in 67 cases. We found 47 patients with genotype D (Mongolian type), 13 with genotype C2 (Asian type), 2 with genotype A1 (African type) and 5 with genotype A2. However, we did not identify the superinfection so far.

#### **<P3: Prevention of HIV infection in MSM through NGO>**

Prof Ichikawa has been conducting several campaigns against risky sexual behaviors with production of safer sex promotion materials. Histories of HIV testing in MSM participating in this cohort were high. This study group emphasized “re-testing campaign” this year. The specific event named “we are living under the same sky (LUSS)”, in which HIV positive persons talk their experiences and their sexuality, also continued. As the efficacy of LUSS was well recognized by MOH and related organizations, it applied to general population to reduce stigma and discrimination against HIV/AIDS. However, those MSM who did not join LUSS had low rate of condom use and HIV testing. These data clearly indicated that there was still high stigma against HIV/AIDS and the reported cases of HIV/AIDS in MSM were the tip of ice-berg. We should pay more effort recruit new MSM population.

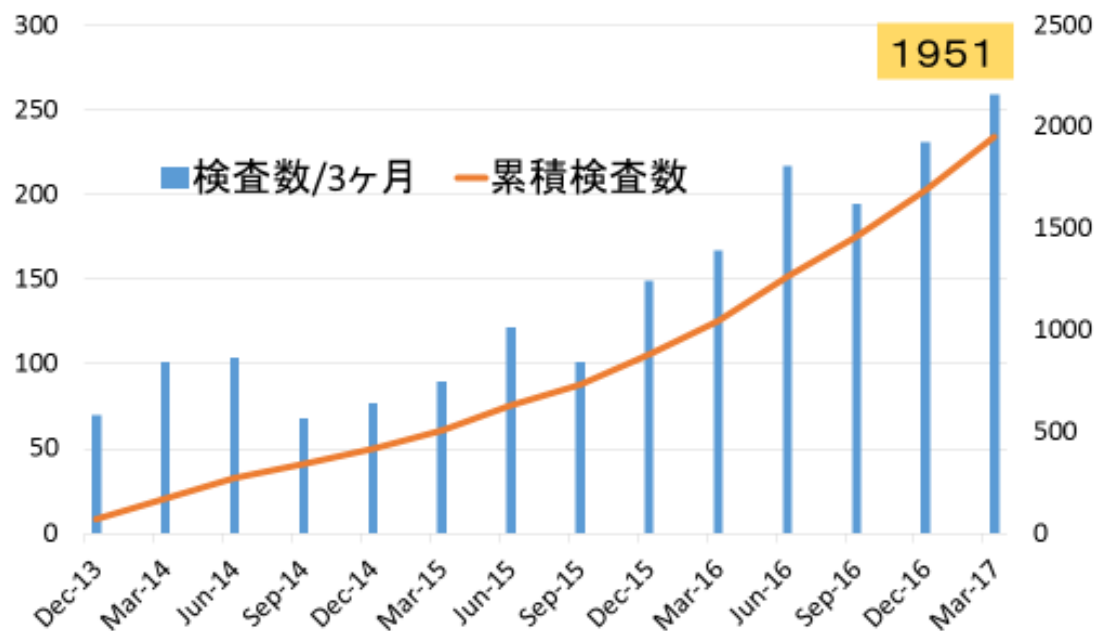
モンゴルにおける男性同性愛者 (MSM) コホートを利用した HIV および 肝炎 研究



# モンゴル研究ロードマップ

	2008-2012	2013-2015	2016-2018
予備研究(2007年 STD疫学調査)	先行研究	前期研究	本研究
柱1:HIVの予防としての治療に関する研究	HIV分子疫学 全員治療の提言	MSM cohort構築 全員治療の開始 新規感染者の監視	予防としての治療の効果を 検証、HIV系統樹解析 他のSTDとの比較
柱2:MSMにおける異なる遺伝子型HBVによる共感染に関する研究	遺伝子型DによるHBVの蔓延を 発見	遺伝子型AのHBVによる superinfectionの解析	HBV superinfection解析の 継続 HCVの解析
柱3:NGOを通じたMSMのHIV予防活動の研究	MSMをサポートするNGOと共同研究の構築	MSMへのHIV予防介入	ウランバートルからアジア に向けた予防活動の展開
2005年 WHO STD調査		2014年 WHO MSM調査	2015年- (米国NIH) HCV大規模介入研究 2015-2017年(Global Fund) MSM cohort

MSMコホート登録数と検査数の推移



登録数 70 298 500 757 814

本研究のMSMコホートは、814名が登録され1951回の検査が実施されている。複数回の検査が増え、コホートとしての重要性が増している。このコホートには、柱3のNGOも予防介入を行っており、その成果が検証できる。

## MSMコホート参加時の有病率

HIV 8.9% (67/757)

TPHA 12.9% (98/757)

## 検査実人数に対する新規HIV感染者の割合

2014 6 / 245 (2.44%)

2015 2 / 327 (0.61%)

2016 1 / 467 (0.21%)

梅毒罹患率(TPHAが陽転化した症例より計算)<sup>32人</sup>

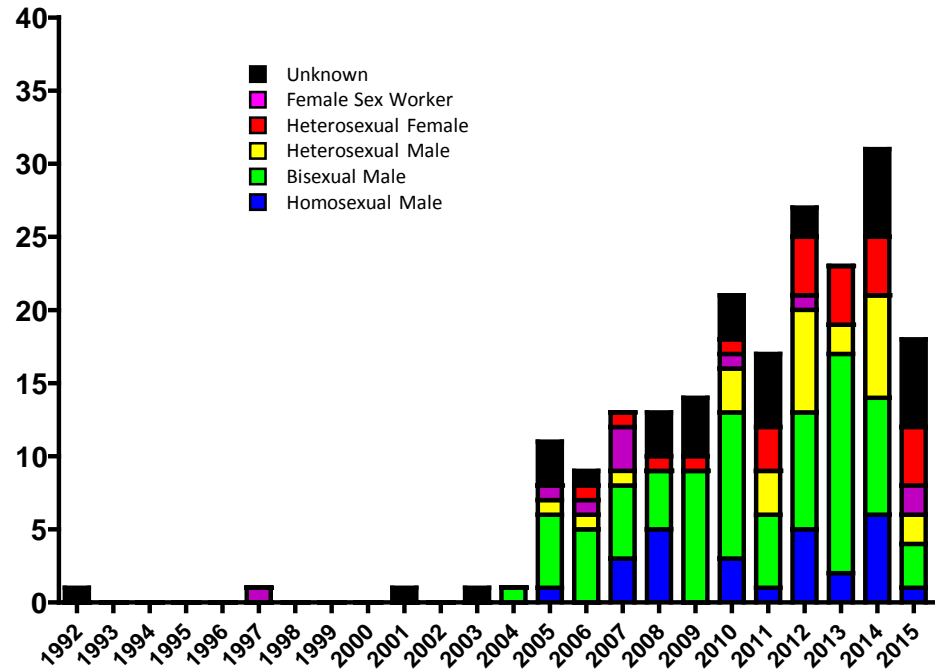
2014 3/46564day 2.35/100PY

2015 10/68177day 5.35/100PY

2016 19/58076day 11.94/100PY

本コホートのMSMにおけるHIVと梅毒の有病率は、それぞれ8.8%、12.9%と高いが、コホート内のHIV新規感染者は減少傾向にある。一方、梅毒の罹患率は増加しており、リスクの高い性行動が続いていることを示している。HIVに関しては、予防としての治療の効果が出つつある可能性がある。

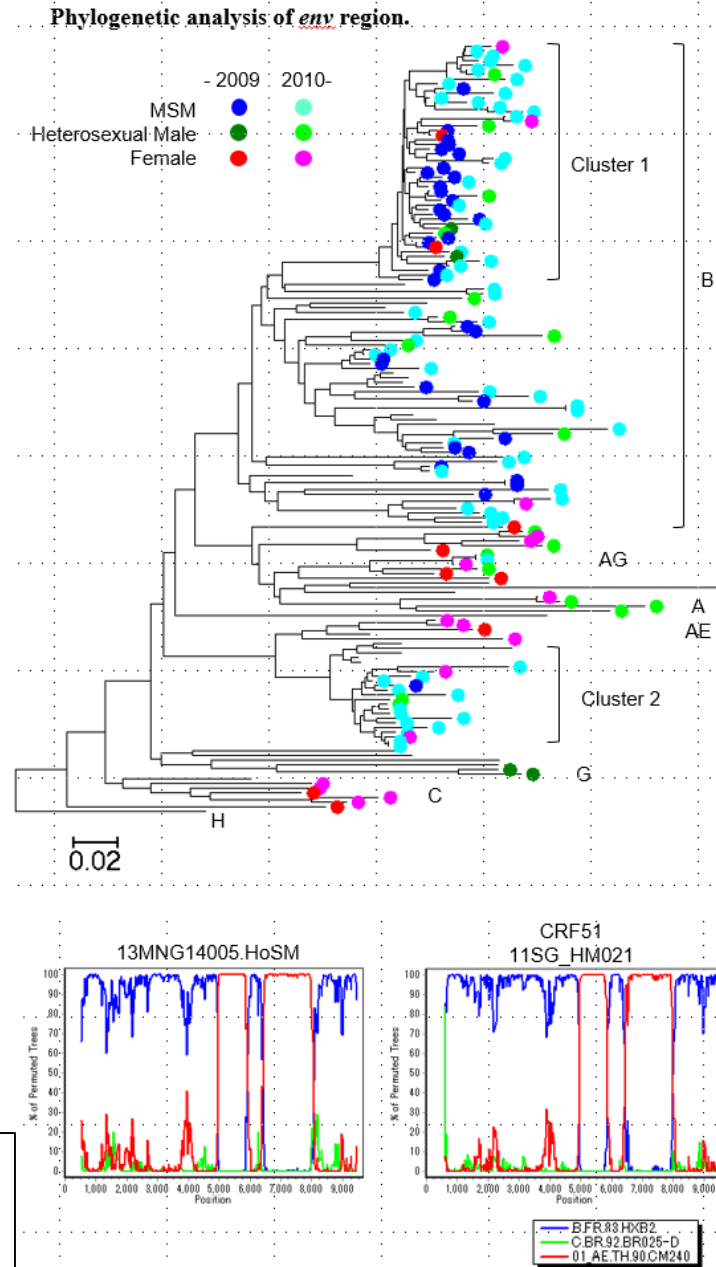
図1: モンゴルNational Dataからの新規HIV感染者数と感染ルート



\* 2016年のデータがまだ未発表のため2015年までのデータ

図3: クラスタ2のHIV全塩基配列解析による組み換えウイルス同定

図2: HIV/ENV領域の系統樹解析



モンゴルでは、この10年HIV感染者が急増している。2007年に我々が同定したクラスタ1に対する予防介入を現地NGOの協力で開始(柱3)。さらに、我々の提言で、2013年からHIV感染者に対する全例治療が開始された。

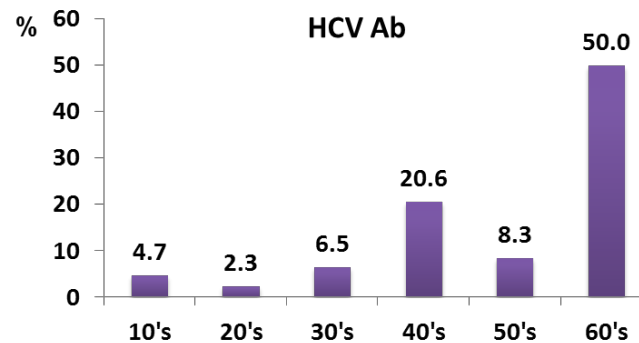
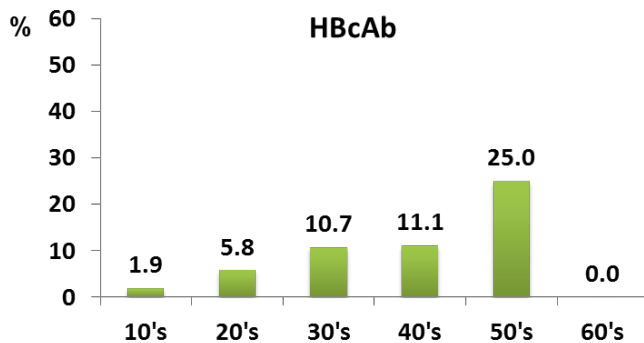
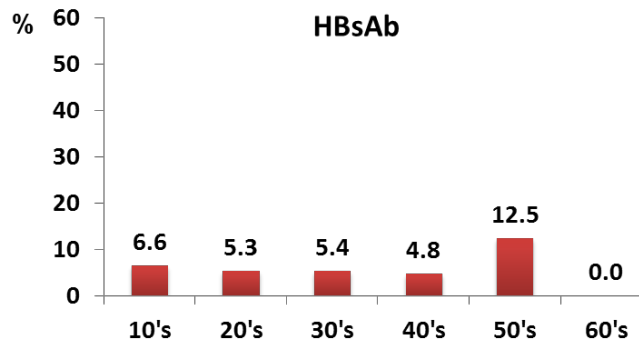
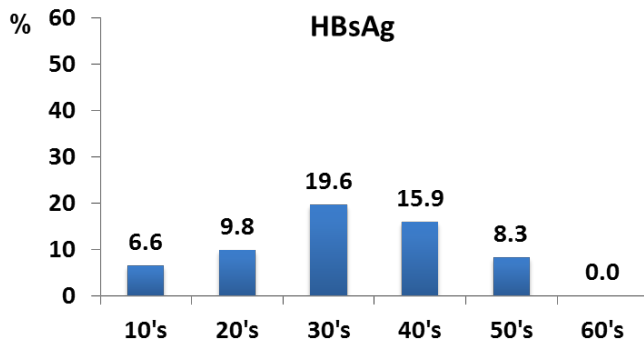
National Data(図1)を見ると、2015年には、特にMSMにおいて新規感染者が減少傾向である。しかし、2014年に新たに出現したクラスタ2(図2)は、全塩基配列解析(図3左)からシンガポールで同定されたCRF51と同じ(図3右)で、新たにモンゴルに侵入後拡大しているものと推定された。

梅毒の罹患率が上昇していることから類推すると、危険な性行動はまだ続いており、非感染者の予防投薬(PrEP)など次の施策が必要と考えられた。また、感染者もMSMから女性への拡大も見せ始めており、より包括的な予防施策が必要である。



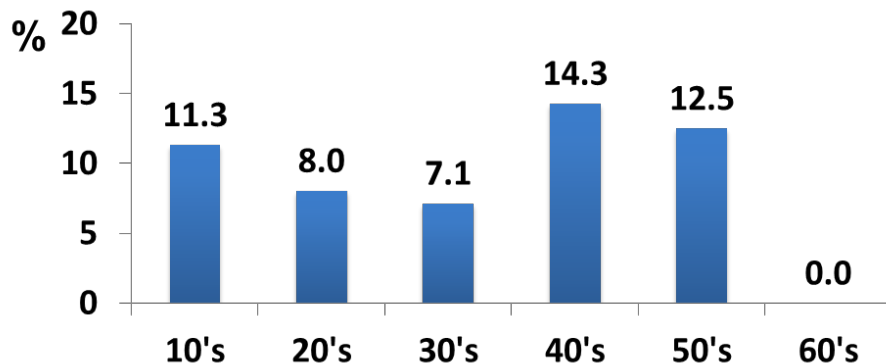
## HBVもしくはHCVマーカー陽性率 (N=763)

28指2:柱2 溝上



- HBs抗原陽性率は、6-20%であった。
- HBc抗体陽性率は、世代ごとに増加していた。
- HCVキャリア率も、世代ごとに増加していた。  
(60代は被験者が少なかったため参考値)

## HBVワクチンの成功率 (N=763) (集計対象: HBsAb+ & HBsAg- & HBcAb-)



- 20代までは、ユニバーサルワクチンの対象者であるはずだが、HBVワクチンの定着率は、世界的な水準からすると、極めて低い割合であった。
- ワクチン接種に至るまでの製品品質の確認、接種プログラムの再考が必要といえる。  
(60代は被験者が少なかったため参考値)

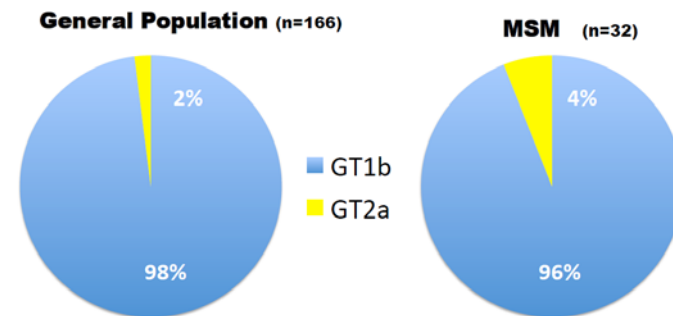
**HBV遺伝子型の分布**  
**対象者: HBsAg+ or HBcAb+**

28指2:柱2 溝上

HBV genotypes	Results
A1	2
A2	5
C2	13
D	47
N.D.	416

Detection limit is 100 copy/mL in this test.

**HCV GT distribution in Mongolia**



モンゴル  
 MSMのHCV  
 遺伝子型は  
 GT1bとGT2a  
 であり、  
 LDV/SOFで  
 治療が可能

**経過観察中に新規感染を確認した件数**

401 persons  20 persons  
**Positive change  
 (new infection)**

**New infection**

**HBsAg+: 6 cases**  
**HBcAb+: 10 cases**  
**HCV Ab+: 7 cases**

Three are a double positive of HBsAg and HBcAb.

- モンゴルにおいては、遺伝子型Dが地域特有の遺伝子型であったが、MSM集団からはAやCが観察された。海外からの流入が疑われた。
- 複数回来場した被験者の401人中20人は、新規にHBVもしくはHCVに感染していた(約5%)。ハイリスク集団に対する啓蒙が必要と考えられた。



分担研究者：市川誠一(人間環境大学大学院看護学研究科) 研究協力者：高久道子(人間環境大学大学院看護学研究科), 塩野徳史, 金子典代(名古屋市立大学看護学部), Erdenetuya, G. (Together Center NGO, Mongolia), Myagmardorj D.(Youth for Health Center NGO, Mongolia), Nyampurev, G.(Human Rights Youth Health Support NGO, Mongolia), Davaalkham, J.(National Center for Communicable Disease AIDS/STI Surveillance and Research Department, Mongolia)

【研究の概要】

2015年までの研究では、日本-モンゴルのNGO間交流で開発され、実施してきた“*We are living under the same sky (LUSS)*”を軸とする予防啓発プログラムは、モンゴルのMSMにおいてHIV/AIDSについての対話経験やHIV陽性者の身近感を促し、予防行動や検査行動を向上させる効果を示していた。その一方で、NGOのプログラム非参加のMSMは、過去6カ月のコンドーム常用率が40%未満、生涯のHIV受検経験率も50-70%と低いことが示されていた。NGOは、これまでにリーチできていないMSM層に対して、さらに啓発を拡大することが必要であった。

本研究では、モンゴルのMSMにおけるHIV感染拡大を抑えることを目的に、NGOが接触できていないMSM層への新たなアウトリーチ活動を展開し、MSMにおける予防行動および受検行動を促進する啓発普及を進める。またMSMおよび周辺社会、ウランバートル(UB)や他地域でLUSSを展開しMSMやHIV/エイズへの偏見・差別を低減する。さらに、これらのNGOの啓発活動を、主任研究者が構築したHIV検査およびHIV

医療体制に連動させることで、MSMの検査・医療アクセスを進め、コホート研究の構築を図る(図1)。

初年度は接触困難なMSM層として若年層へのアウトリーチ、啓発活動と検査・医療体制が連動するコホート体制の構築、繰り返し検査を受検することを促す広報活動、MSMやHIV/AIDSへの偏見・差別を低減することを目的としたプログラム開発と周辺社会および地方への取り組みを計画し、実施した。

2016年度の実施内容と主な成果を、表1に時系列で示した。

【研究結果】

1.NGO啓発活動とコホート研究におけるHIV検査受検数

2016年度にモンゴルNGOが実施した主な啓発活動とHIV、HBV、HCV等の受検件数、コホート研究への参加数を図2に示した。HIV検査受検行動を促進するための啓発資材による広報、繰り返しHIV検査を受検することを促進する“*Re-testing Campaign*”などを展開し、NGOは、“啓発による受検行動の促進⇒HIV等の検査受検の増加⇒HIV治療”の流

図1 研究の流れ-モンゴルのNGOを通じたMSMコミュニティへのHIV予防介入の研究

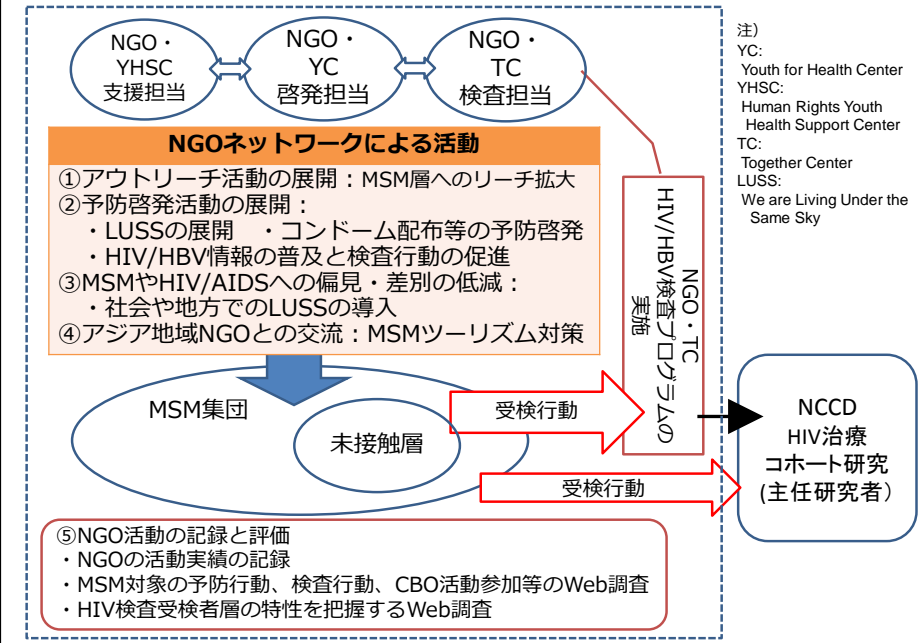


図2 モンゴルNGOのMSMコミュニティへのアウトリーチ活動とHIV検査受検者数

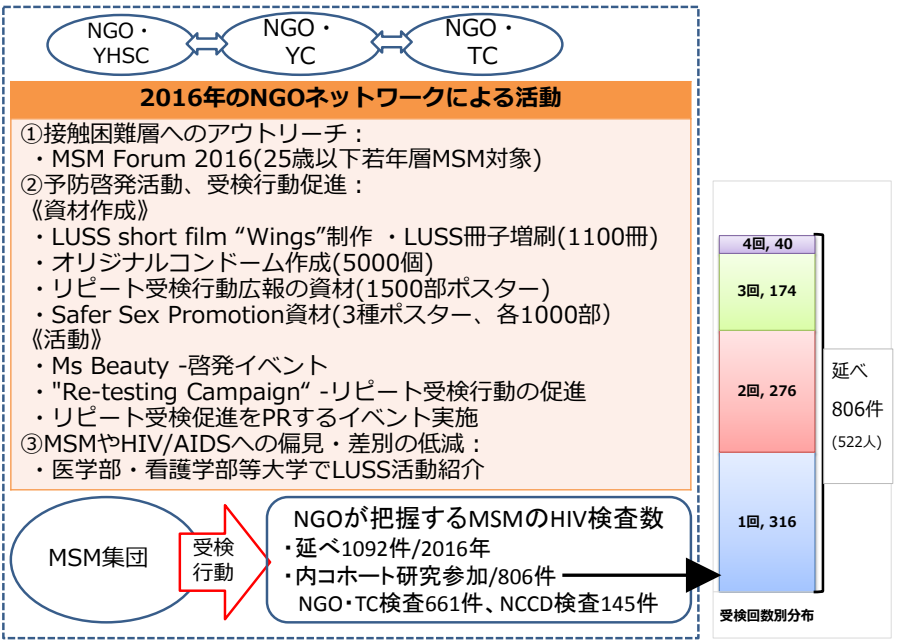


表1 2016年度の研究実施内容

れとするコホート研究の構築を進めた。  
NGOは、2016年に延べ1092件(2017年3月の報告会時点)の検査をMSMに提供し、HIV陽性数5件、HCV陽性数12件、HBV陽性数15件、梅毒陽性数26件を得た。

1092件のうち806件はコホート研究に参加し、受検回数別の分布は、1回受検が316件、2回受検276件(138人)、3回受検174件(87人)、4回受検40件(10人)で、延べ522人であった。また、806件の受検場所は、Together Center(TC)が604件(74.9%)、NGO実施のイベント(MSM Forumなど)会場が57件(7.1%)、NCCDが145件(18.0%)であった。25歳未満の若年層MSMを対象としたMSM Forumでは参加者55名中15名にHIV検査を提供するなど、TC以外のイベント会場でもVCTの機会を提供した。受検者の80%以上がNGOの実施する検査を利用しており、コホート研究におけるNGO活動の有効性がみられた。

2. "We are living under the same sky (LUSS)"関連の活動  
MSMやHIV陽性者への偏見、差別を低減し、HIV/AIDSの身近間を持たせることで、自発的な検査行動を促すことを目的に、従来のLUSSの展開に加え、以下の活動を実施した。①LUSSの視点で制作したShort Film "Wings"をMSMやその周辺社会で上映する。②若い層を対象とする大学等での講演会でLUSSを紹介する。2月18日の①では150名を集め21名にVCTを提供した。

#### 【次年度研究の展望】

本年度に続き、①接触困難層へのアウトリーチ活動の展開、②Safer sex & HIV testing promotionの広報、Re-testing Campaignによる繰り返し受検の促進、③啓発活動と連動したHIV検査と早期医療の展開によるコホート研究の促進、④"LUSS"および"Wing"上映を様々な場面、地域で展開し、予防行動・受検行動の促進および偏見・差別の低減を図る。また、⑤MSMの予防行動、検査行動等を評価する調査をタブレットPCによりアウトリーチや啓発プログラム実施会場で実施する。

活動内容	場所・時期など
1 2016年度研究計画に関するインターネット会議	4月から適宜
2 MSM層へのアウトリーチ拡大のための活動の継続	通年
3 日本人研究者のモンゴル訪問/研究報告と打ち合わせ ・新規研究における研究目的の共有・確認、研究計画、活動内容、予算、日程調整についての討議（主任研究者及び現地研究協力者との研究調査に関する研究・検討会議） ・地方の生活状況を知る社会調査の実施（8/21～24）	8月19日～8月26日
4 MSMにおける接触困難層へのアウトリーチ拡大のための新たなNGO活動の手法の検討・試行 (1) MSM Forum 2016の開催 目的：15歳から25歳のモンゴル人若年層MSMをターゲットとして開催	10月22、23日、参加者55名 内15名VCT(HIV、HBV、HCV)
5 MSMに訴求する予防啓発の実施と予防行動・受検行動の促進 1) "We are living under the same sky (LUSS)"関連活動 (1) LUSS Short Film "Wings"の制作および上映 目的：モンゴル社会におけるHIV/AIDSへの偏見・差別を低減する。 HIVの身近間を醸成し、HIV検査行動を促す。 (2) LUSS 冊子の増刷（1100冊） (3) 医学部・看護学・医療関連大学（UB市内）でLUSSの取り組みを紹介(4回)： International Univ. of UB, Mongolian National Univ. of Medical Science, CSMS Univ. of Science and Technology 目的：将来医療従事者となる大学生を対象に、LUSSの活動を紹介するとともに LGBTやHIVへの差別や偏見について啓発する。	制作：10-12月 上映会：1月28日LGBT54名 2月3日HIV関係者35名 11月 10月26日、12月1・5・10日 ウランバートル市内 聴講学生 計約450名
2) Ms. Beauty 2016の開催 モンゴルのMSMおよびTGを対象にした啓発イベント(10年目)を実施した。 参加者を対象にしたアンケート調査から、29歳以下が73%を占めていた。	12月2日、参加者約125名
6 モンゴル研究協力者の招へいと研究打ち合わせ (1) 本年度研究および啓発活動の進捗状況報告と研究計画の検討 (2) 東京NPO aktaとの啓発プログラム交流 (3) 厚労省MSM研究会議での活動報告および情報共有	愛知県大府市、東京都 12月22-28日
7 コンドーム・ローションパッケージ制作	12月(招へい者帰国時持参)
8 啓発活動と連動したHIV検査による"Treatment as prevention"の実施体制(コホート研究)の構築 "Re-testing Campaign" リポート受検行動の促進 (1) リポート受検行動促進の資材作成と広報活動(1500部ポスター) (2) リポート受検促進をPRするためのイベントの実施：LUSS映画"The Wings"の上映 VCT検査広報用：Safer Sex Promotion資材(3種のポスター) 作製、各1000部	2月11日～3月25日期間中のVCT 検査受検者：353名 2月11日40名 18日150名(内21名会場でVCT) 2月
9 日本人研究者のモンゴル訪問/初年度研究成果発表と次年度の研究打ち合わせ MSM対象の予防行動・検査行動調査-Internet surveyの次年度実施打ち合わせ	2017年2月28日～3月4日

研究発表及び特許取得報告について

課題番号 28指2

研究課題名： モンゴルにおける男性同性愛者（MSM）コホートを利用したHIVおよび肝炎研究

主任研究者名： 岡 慎一

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Human immunodeficiency virus and hepatitis B genotype G/A2 recombinant co-infection: a case study.	Adachi E, <u>Sugiyama M</u> , Shimizu S, Kodama K, Kikuchi T, Koga M, Mizokami M, Koibuchi T.	Springer plus	5(1):1502.	2016
タイトル	発表者	学会名	場所	年月
HCV genotype and Direct Acting Antivirals	Uemura.H	The Japan-Mongolia collaborating symposium on HIV/hepatitis in Mongolian MSM. Ulaanbaator, Mongolia	Ulaanbaator, Mongolia	March, 2017
A Survey of Hepatitis B Virus/Hepatitis C Virus Infection in a Men who have Sex with Men Cohort in Ulaanbaatar	Mizokami.M	The Japan-Mongolia collaborating symposium on HIV/hepatitis in Mongolian MSM. Ulaanbaator, Mongolia	Ulaanbaator, Mongolia	March, 2017
Some interesting characteristics of the situation of HIV/STIs/Hepatitis viral infections in Mongolia	Zayasaikhan.S	The Japan-Mongolia collaborating symposium on HIV/hepatitis in Mongolian MSM. Ulaanbaator, Mongolia	Ulaanbaator, Mongolia	March, 2017
Treat-all strategy decreased HIV infection but increased syphilis in a community-based MSM cohort in Ulaanbaatar in 2015	Takano M, Gombo E, Erdene B, Zayasaikhan S, Jagdagsuren D, <u>Ichikawa S</u> , <u>Sugiyama M</u> , Mizokami M, <u>Oka S</u> .	1st Asia Pacific AIDS & Co-infections Conference	Hong Kong	June, 2016
Genotype distribution of hepatitis C virus among men who sex with men in Mongolia.	Uemura H, Takano M, Tsuchiya K, Gombo E, Jagdagsuren D, Gatanaga H, <u>Sugiyama M</u> , Mizokami M, <u>Oka S</u>	American Society of Microbiology 2016	Boston, USA	June, 2016
モンゴルにおけるHIV-1の分子疫学的研究	林田庸総, 金山奈緒美, Zayasaikhan S, Jagdagsuren D, 土屋亮人, 高野操, 湯永博之, <u>岡慎一</u>	第30回日本エイズ学会学術集会・総会	鹿児島	2016年11月
Results of Internet Survey to Assess "Engagement of Sexuality Minority Men with NGO Activities", 2013-2014	Myagmardorj D., Michiko Takaku, <u>Seiichi Ichikawa</u> , Erdenetuya G., Nyampurev G., satoshi Shiono, Noriyo Kaneko, Davaalkham J., <u>Shinichi Oka</u>	8th Congress of the Asia Pacific Society for Men's Health and Aging	Ulaanbaatar, Mongolia	2016年8月

特許取得状況について ※出願申請中のものは( )記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。  
 ※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと