

平成30年度厚生労働科学研究費補助金(エイズ対策政策研究事業)
「日本におけるHIV感染者・エイズ患者の発生動向に関する研究」班(H29-エイズ-一般-005)

総括研究報告書

研究代表者	砂川 富正	国立感染症研究所 感染症疫学センター
研究分担者	松岡 佐織	国立感染症研究所エイズ研究センター
研究協力者	松井 佑亮	国立感染症研究所 感染症疫学センター
	加納 和彦	国立感染症研究所 感染症疫学センター
	高橋 琢理	国立感染症研究所 感染症疫学センター
	白阪 琢磨	独立行政法人国立病院機構大阪医療センター
	健山 正男	琉球大学医学部感染病態制御学講座
	尾又 一実	国立国際医療センター 臨床研究センター
	梯 正之	広島大学大学院医歯薬保健学研究科 健康情報学

研究要旨 HIV感染拡大抑制に向け早期診断・早期治療は世界的な重要戦略である。本研究班全体として、国際的に提唱されるカスケードケアに基づく90-90-90達成の指標となる、我が国のHIV罹患数(PLHIV)の推定やHIV/AIDSのより正確な病態の把握について、感染症発生動向調査の改善という具体的な行政施策も絡めて取り組んでいる。砂川グループにおいては、感染症発生動向調査においてエキスパートオピニオンを元に診断時CD4値を含めることを皮切りとして、発生届出の改善に取り組んでいる。一方、既存の複数の方法に基づく累積HIV感染者数の推定について、複数地域を対象にパイロット調査に取り組んでおり(大阪、沖縄)、データ抽出を経た分析が現在進んでいる。松岡グループにおいては、2006年以降の新たにHIV陽性が判明した血液検体を用いて血清学的解析の実施に向け、抗HIV抗体陽性検体に関するIncidence assayに着手しているほか、早期診断率、新規報告数に占めるAIDS患者の割合を基にHIV感染から診断に至る期間の確率密度分布(PFD)を推定し、感染数理モデルを用いて累積HIV感染者数、年間HIV発生数、未診断者数、診断率を都道府県別に解析する等の活動に取り組んでおり、一部の成果が得られつつある。

A. 研究目的

HIV 感染拡大抑制に向け早期診断・早期治療は重要戦略であり、WHO はカスケードケアに基づく90-90-90 達成を目指すことを推奨している。これは、HIV 陽性者が感染の状況について自らの診断を知っている率(診断率)、診断者の治療

率、治療の成功率のいずれも 90%以上を各国が目指すものである。本邦においても早期診断・早期治療に向け、これらの把握が必要である。国内では、HIV/AIDS は後天性免疫不全症候群として5 類感染症に指定されており、毎年の新規HIV/AIDS 報告件数が継続的に把握されている。

しかし、毎年未診断例も含めて何人が HIV に感染し(HIV 罹患数)、このうち何割が診断されているか(HIV 診断率)の情報は無く、診断率を把握するためには何らかの方法で HIV 罹患数を推計することが必要である。なお、国内累積 HIV 感染者数推定には複数の研究が行われており、松岡らはこれまで、血清学的検査結果をふまえた精度の高い国内 HIV 感染発生数推定法の樹立を進め、東京および大阪における発生数推定に至っている(H26-H28 厚生労働省科学研究費補助金「日本国内の HIV 感染発生動向に関する研究」)。

本分担任のうち、砂川グループでは、「HIV/AIDS の感染症発生動向調査の適正な改正」に資するための活動として、初年度は HIV 感染症の病期・病態を反映すると考えられる診断時の CD4 陽性 T 細胞数の情報を感染症発生届出に入れ込むことの有用性について研究グループとして提言を行う一方、二年目は国際的に用いられている複数の既存の方法を基盤に用いて、特定の地域(大阪府、沖縄県)に絞って累積 HIV 感染者数の推計値を算出することを最大の目標とした。これらは、我が国における国内 HIV 感染者の各地域における推計値を提示するのみならず、分析を進める上で工夫が必要と考えられた運用上のポイントを整理し、全国推計の安定的な実施に必要な情報として活かしていくことを目的としたパイロット調査的な位置付けである。更に、長期的に CD4 陽性 T 細胞数の情報を組み込んだサーベイランス情報を用いて、継続的・安定的に国内の累積 HIV 感染者数の推計値を出すことを考慮に入れた推計法の導入を検討する。

また、松岡グループでは、地域における HIV の年ごとの報告数、診断率等も多様であることを加味して、地域特性が生じる背景や、想定される、世代を含むリスクの分析、さらにはこれらのたすき掛け等の層別化による我が国全体での累積 HIV 感染者数をより詳細に把握することを目的とする。累積 HIV 感染者数の推定に加え、地方衛生研究所と拠点病院の連携により、HIV 感染後の検査から医療機関への受診、治療までの一連の情報を継続的かつ包括的に収集し、カスケードケア分析

に繋げる。

これらの研究の推進により、地域的な発生動向を考慮した国内全体の HIV 疾病負荷や予防戦略を含む介入に関する分析の方法や知見の把握に寄与するものである。また、HIV の感染症発生動向調査の改善は、HIV の診療上必要な初期情報の把握を網羅しつつ、カスケードケアに基づく累積 HIV 感染者数の推定を含めた HIV 対策の基礎的なデータの質向上に直接寄与するものである。

B. 研究方法

砂川グループにおいては、まず国内外で行われているケアカスケードに係わる推計有病率の算出方法に関する情報収集としては、関係する論文のレビューによる情報収集を行った。一方、国レベルを含めた、サーベイランス改訂に向けた需要や課題の抽出を目的として、HIV 感染症診療の専門医師と自治体の感染症の担当者にインタビューの実施を開始した。以上により集めた情報により、既存の複数の解析方法を用いて累積 HIV 感染者数の推計を行うものとした。モデリングの要素が強い分析であることから、「解析担当」として、モデリングの専門家との一部共同研究として行う体制を整えている。以下に推計法(原法の名称)、解析作業担当、解析方法の概略について列挙する。

- (1)ケンブリッジ法(Birrell PJ et al. (2013) HIV incidence in men who have sex with men in England and Wales 2001-10: a nationwide population study. *The Lancet Infectious Diseases* 13: 313-318.): CD4 数を用いた Multistage ベイズ法による逆算法。解析担当:尾又一実(国立国際医療センター臨床研究センターデータサイエンス部 数理疫学研究室長)。
- (2) ECDC 法(ロンドン法): CD4 数減少率(CASCADE)を用いた公開プログラムによる逆算法(Labhardt ND et al. (2016) Same day ART

initiation versus clinic-based pre-ART assessment and counselling for individuals newly tested HIV-positive during community-based HIV testing in rural Lesotho – a randomized controlled trial (CASCADE trial). BMC Public Health 16: 329. (<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-modelling-tool>)。解析担当: 梯正之(広島大学大学院医歯薬保健学研究科 健康情報学教授)。

(3) スペクトラム法(UNAIDS 法): 途上国でも使用の公開プログラムによる推計(CD4 数にて補強)(以下、関連 URL を示す)

<http://www.avenirhealth.org/software-spectrum.php>
http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20160914_Q%26A_UNAIDS_HIV_data.pdf
https://spectrummodel.zendesk.com/hc/en-us/article_attachments/205288888/CD4_Model_of_HIV_and_ART_in_Spectrum.docx。解析担当: 砂川グループメンバー(感染研)。

下記に対象者数、使用データを示す。重複するデータについては、(1)～(3)で共通のものを用いる。

分析対象者: 2003 年～2017 年に下記対象施設を受診した HIV/AIDS 感染者の以下の情報

対象者のデータ提供機関(既に収集されてきた後方視的なデータの提供を行う施設):

- ・国立病院機構大阪医療センター: 2,250 件
 - ・琉球大学医学部感染病態制御学講座: 260 件
- 使用データ(以下共通データを各解析方法に投入):
- ・診断時年齢
 - ・性別
 - ・診断時居住地(都道府県)
 - ・診断日
 - ・診断時 CD4 陽性 T 細胞数(/ μ l)
 - ・診断時ウイルス量(copies/ μ l)
 - ・診断時の AIDS の有無

・感染カテゴリー(MSM, 異性間, 静脈薬物使用, 母子感染, その他)

・死亡日(もし分かれば)

松岡グループにおいては、累積 HIV 感染者数の算出、及び未診断者の動向に関する解析として、2015 年以降の新たに HIV 陽性が判明した血液検体を用いて血清学的解析の実施に向け、HIV 時期を推定する目的で米国 CDC により開発された RITA(Recent Infection testing algorithm)に基づきスクリーニング検査(迅速診断)、確定検査(Western blot、NAT 法)の判定結果を再解析すると共に、抗 HIV 抗体陽性検体に関して Lag-Avidity assay(通称 Incidence assay)に着手した。この結果に基づいて HIV 陽性検体を①抗 HIV 陰性かつ遺伝子検査(NAT 検査)陽性、②抗 HIV 抗体陽性かつ Incidence assay 陽性、③抗 HIV 抗体陽性、Incidence assay 陰性の 3 群に群別する。うち①及び②群の合計を感染後半年以内診断に至った早期診断者と定義する。早期診断率、新規報告数に占める AIDS 患者の割合を基に HIV 感染から診断に至る期間の確率密度分布(PFD)を推定し、エイズ発生動向調査報告数に外挿する。感染数理モデルを用いて累積 HIV 感染者数、年間 HIV 発生数、未診断者数、診断率を都道府県別に解析する。

松岡グループではまた、HIV 感染者、診断者の動向把握に関する解析として、HIV 感染から診断までの期間、および地域差について詳細な解析を行うため、比較的年間新規受診者数が多い広島県、福岡県を抽出し、広島大学医学部付属病院、福岡医療センターの新規受診患者を対象とし過去の検査歴、初診時 CD4 数を調査することを計画している。併せて AIDS 発症前の新規受診患者のみを抽出し、Incidence assay を実施する。更に AIDS 発症前の新規受診者のうち、保健所等の公的検査機関にて HIV 陽性と診断され当該機関に受診した群と、保健所を介さずに直接受診した

群で Incidence assay 陽性率を比較する。

(倫理面への配慮)

累積 HIV 感染者数の算出、及び未診断者の動向に関する解析、HIV 感染者、診断者の動向把握に関する解析について、砂川グループ、松岡グループそれぞれの研究実施のため、国立感染症研究所内、各研究協力機関を始めとする関係機関において倫理申請を実施あるいは開始している。

C. 研究結果

砂川グループでは、初年度は感染症発生動向調査の改訂に向けた需要や課題の抽出のために、文献や学会発表演題の検索を行い、国内外における有病率の推計に関する論文や学会報告から情報を収集した。一部の国内研究者に対してインタビューを実施した。また、インタビュー結果の要約として、現在の届出基準に基づく病期の分類(無症候性キャリアと AIDS)について、保健所で診断された症例については、精密検査が困難なため、大部分が無症候性キャリアとして届け出られている状況にあることが指摘された。診断時の病期は、公衆衛生学的な対応を検討する際に非常に重要な指標であり、そのためにも、診断時 CD4 陽性細胞数を現在の届出に加えてはどうかと提案があった。行政担当者へのインタビューからは、保健所で診断された症例は、HIV/AIDS が 1 週間以内の届出となっていることもあり、無症候性キャリアとして届け出られていることが多く、たとえ検査結果が陽性であっても結果を聞きに来ない症例があるとの情報提供があった。以上については、適宜、厚生労働省等、リスク管理機関との共有を図っている。

二年目においては、既存の複数の解析方法を用いた累積 HIV 感染者数の推計の実施を目標として、まず、国立感染症研究所において倫理申請を実施し、承認された(受付番号:937)。また、同様に、データ提供機関である国立病院機構大阪医療センターと琉球大学医学部感染症態制御学講座においても倫理申請が承認されたため、

情報収集を実施し、データクリーニングを行った。平成 31 年度上半期には、これらデータを用いて、複数の方法(ケンブリッジ法、ECDC 法、スペクトラム法)で大阪府、沖縄県における累積 HIV 感染者数、及び、それらを用いた全国における累積 HIV 感染者数の推計値を算出する予定である。

平成 30 年度の本研究班の大きな研究成果として、平成 31 年 1 月より、感染症発生動向調査において診断時 CD4 陽性細胞数の届け出が開始された。今後、大阪府および、沖縄県の推計により得られた知見を基に、届け出より得られた全国の CD4 陽性細胞数を用いた累積 HIV 感染者数の推計値についても検討を進めていく。

また、二年目においても、海外からの情報収集を目的として、平成 31 年 1 月に米国疾病予防センターを訪問し、National Center for HIV/AIDS, Hepatitis, STD, and TB Prevention の HIV/AIDS prevention 部門の研究者に対して米国での HIV 感染者数の推計方法について情報収集を行った。米国では HIV 感染者数推計方法として、CD4 Method を利用している。この推計には、未治療の HIV 感染者における CD4 値の減衰曲線が必要である。また、CD4 Method に関する資料について情報提供をしていただくとともに、日本における HIV 感染者数推計について、今後も意見交換を行う。この米国の方法は、今後日本でも CD4 値が届け出られることから、応用可能と考えられる。しかし、推計の精度を上げるためには、CD4 値の報告割合の向上が重要である。また、現在進行中の大阪府及び沖縄県での研究について、人口分布や患者の年齢構成を十分に考慮することの重要性について御意見をいただいた。更に、学会等を含む海外の最新情報を収集する予定である。

松岡グループにおいては、「累積 HIV 感染者数の算出、及び未診断者の動向に関する解析」として、2015 年以降、保健所等の公的検査機関で HIV 陽性が診断された血液検体を対象として調査を進めるための研究協力体制を構築した。このうち、平成 31 年 1 月末時点で東京都健康安全研究センター、大阪健康安全基盤研究所、福岡市

環境保健研究所、福岡県環境保健研究所の4施設では既に各研究機関倫理委員会の承認を得て、Incidence assay を開始し、データを蓄積中である。また新たな連携体制を模索し、本年度は沖縄県内の発生動向分析の体制作りを進めた。現時点では那覇市保健所、沖縄県環境衛生研究所、沖縄県内の中核病院の3者間で協議を進めている。

すでに収集された過去10年分(2006年から2015年)の血清学的データに関しては、エイズ発生動向調査報告数とともに統計学的解析を加え、2006年以降の未診断者を含む日本国内の新規HIV感染者(Incidence)数の推定、および新規HIV感染者の診断率を推定し、エイズ発生動向委員会にて参考値として提供した。またこの結果は現在学術誌に投稿中である。

D. 考察

当研究班における初年度にあたる平成29(2017)年度は、研究班開始が夏頃であったことから、実質上の活動は数カ月間であった。その間における砂川グループとしての活動は、エキスパートオピニオンの収集や、総累積HIV感染者数の算出に関する国内外の情報収集であり、これらは次年度以降の準備として有用であった。次年度中に感染症発生動向調査の改訂が行われ、診断時CD4陽性T細胞数の感染症発生動向調査への組み込みが現実となったことは大きな進捗であり、今後の累積HIV感染者数の算出において大きな指標を継続的に得られることになった。しかし、HIV/AIDSが5類感染症であることから、運用面の課題が大きく工夫が必要である。累積HIV感染者数の算出については、砂川グループによる既存の方法を用いる算出、松岡グループによりIncidence assayを用いた方法のいずれも、地域別発生動向に注目しており、今後それらの方法論を元に、どのように全国推計を行うかという議論は我が国としての90-90-90の算出や、国としての

HIV/AIDS対応に直結しており重要である。

なお、研究の達成度合いについては、砂川グループとしての活動は1年目のエキスパートオピニオンの収集、文献・学会等の情報検索の段階を経て、2年目の累積HIV感染者数の推計の実施を目的として研究体制の構築から倫理審査受理、情報収集開始の段階まで漕ぎ着けたが、平成31年1月末時点で学問的な成果は得られていない(砂川グループとしての2年目は40%)。今年度中の具体的なデータ解析が待たれる。

松岡グループにおいては東京都、大阪市・府、福岡市、福岡県との4自治体との研究が進捗しており、Incidence assayの結果について、予備的な情報が得られていることから、松岡グループ2年目としては100%とする。

当研究班全体では今年度70%程度の達成と考えられる。

今後の展望については、砂川グループでは既存の複数方法によるパイロット調査としての地域累積HIV感染者数の算出方法の検討を踏まえた、数年スパンでの全国規模の推定実施(対象地域の拡大~50%?)、スクリーニング検査による届出後の拠点病院等における診断時CD4値のデータ収集改善の工夫(個人情報を含まないコード番号の発行等)、診断時CD4値を元にした5-8年後以降に安定的で費用効果にも優れる全国推計導入について検討する。

松岡グループによる血清学的手法を用いたIncidenceの把握は、累計感染者数推計の基礎データに結びつくのみならず、未診断者の動向把握、感染から診断までの期間を推定するうえで非常に有用なパラメーターとなる。近年では、新規感染者の約8割は自身のHIV感染を自覚していない感染者(未診断者)からの伝播であることが報告されていることから、諸外国においてもサーベイランスにおいて新規診断者数の把握とともに、急性感染者および感染から6か月以内の早期感染者数の把握が感染拡大防止に非常に重要であり、正確に評価しようとする試みが国レベルで始まっている。現在の日本のエイズ発生動向調査からは早期診断者数、急性HIV感染者数は把握しえな

いことから、当グループの研究結果は日本国内の発生動向を考える上で非常に重要なデータとなると考えられる。今後の感染拡大予防の施策に結びつけるために長期的な研究の継続が必要と考えられる。

E. 結論

感染症発生動向調査の改善という具体的な行政施策も絡めて、HIV/AIDSのより適正な病態の把握や、複数の方法に基づく累積HIV感染者数の推定など、本研究班の取り組みは、国としての90-90-90を構築する上で重要である。わが国における未治療のHIV感染者におけるCD4減衰曲線を分析していく方向性など、学術的にも潜在的な意義は大きい。2年目は倫理審査などの諸手続きを経て、現在関係機関との調整が進んでおり、年度内の具体的な進展が期待される。

F. 研究危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(砂川グループ) 該当なし

(松岡グループ)

1. 松岡佐織 2015年以降の日本国内 HIV 感染発生動向病原微生物体検出情報 (IASR). 2018; 29:151
2. 中村麻子、吉富秀亮、小林孝行、芦塚由紀、梶原淳睦、松岡佐織 福岡県の HIV/AIDS 発生動向および保健所 HIV 検査陽性検体の解析. 2018;29: 151-3.
3. 病原体検出マニュアル 後天性免疫不全症候群(2018年10月改訂)
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/labo-manual.html>

2. 学会発表

(砂川グループ) 該当なし

(松岡グループ) 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

J. 健康危険情報

研究班全体として特記事項なし。