

令和元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
(R1-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	室長
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	主任研究官
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	協力研究員
	加納和彦	国立感染症研究所	感染症疫学センター	主任研究官
	高橋琢理	国立感染症研究所	感染症疫学センター	主任研究官
	土橋西紀	国立感染症研究所	感染症疫学センター	主任研究官
	白阪琢磨	国立病院機構大阪医療センター	臨床研究センター長	
	渡邊大	国立病院機構大阪医療センター	HIV感染制御研究室長	
	健山正男	琉球大学医学部感染病態制御学講座	准教授	
	尾又一実	国立国際医療センター	数理疫学研究室長	
	梯正之	広島大学大学院医系科学研究科	健康情報学	教授
	松山亮太	広島大学大学院医系科学研究科	助教	

研究要旨 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 罹患者数 (PLHIV) の推定や病態を踏まえた HIV/AIDS 発生動向の把握について、感染症発生動向調査の改善という具体的な行政施策を絡めて取り組んだ。砂川グループにおいては、感染症発生動向調査において、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だ。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、複数地域を対象に実施した (大阪、沖縄)。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、行政検査を受検し 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 (Incidence assay) を実施した。松岡グループの結果では、HIV 診断後の海外転出数、死亡者数を考慮すると日本国内の未診断率は 15% 以上であり、診断率が 85% 以下になることから、First90 は達成されていないことが示唆された。

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 はケアカスケードに基づく 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り、日本においても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。精度の高い累積 HIV 感染者数（HIV/AIDS 報告総数＋未診断 HIV 陽性者数）の推定をベースに、診断率、治療率、治療の成功率を正しく分析することが喫緊の課題である。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」）。

本分担班のうち、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った。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、複数の地域（大阪府、沖縄県）からの情報に絞って、国内の累積 HIV 感染者数をパイロット的に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 感染者の推計値（一部、各地域における推計値を含む）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。また、二年目以降には、2019 年 1 月から HIV/AIDS の感染症発生届出に診断時 CD4 値の項目が追加されたことから、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。そのための、CD4 値の報告状況の評価と改善に向けての対策を検討する。

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、地域別調査の基づき未診断数を含む HIV 新規発生数及び累計 HIV 感染者数の推定を目的とする。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、ケアカスケード分析に繋げる。

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、ケアカスケードに基づく累積 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、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かなり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共同研究として行っていく体制を整えた。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) 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) BMC Public Health 16: 329. (<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-modelling-tool>))。解析担当: 梯正之 (広島大学大学院医系科学研究科 健康情報学 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)
(4) US 法 (Song R et al. (2017) J Acquir Immune Defic Syndr. 74(1):3-9.) : CD4 数減少モデル (CD4 depletion model) に基づく逆算法。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。手法 (1)、(2) 及び(4)で共通のデータを用いる。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約 2,250 件
・琉球大学医学部感染病態制御学講座: 約 250 件

使用データ (以下共通データを各解析方法に入力): 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 ($/\mu\text{L}$)、診断時ウイルス量 (copies/mL)、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)

一方、主に (4) US 法で用いるための国内における CD4 減衰研究については、CD4 値 $200/\mu\text{L}$ (2000 年)、 $350/\mu\text{L}$ (2007 年) または $500/\mu\text{L}$ (2009 年) まで治療導入がされていなかった時代において、経時的に CD4 値が測定され、経過観察されていた、1985 年 1 月 1 日~2018 年 12 月 31 日までに協力施設を受診した HIV/AIDS 感染者を対象にマルチレベル解析を行うことを予定し、必要な手続きや調整を行っている。

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、行政検査を受検し 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(Incidence assay)を実施した（研究協力機関；東京都健康安全研究センター、大阪府健康安全基盤研究所、福岡市環境衛生研究所、福岡県環境衛生研究所）。

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 群に群別した。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した。

（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した。

C. 研究結果

砂川グループでは、今年度、B. 研究方法 (1) ~ (4) の手法による累積 HIV 感染者数の全国の推計値が暫定的に得られた（表）。4 つの方法に共通する制限としては、①一部地域の CD4 分布を全国にあてはめた粗推計であること、②CD4 減少速度は人種によって異なる可能性があるが、海外の研究で得られたパラメータを用いていることが挙げられる。CD4 数減少速度を始めとするパラメータの調整や、推計値に対する評価に関する検討が引き続き必要な状況である。

推定法	推計対象	推計値	使用データ	備考
(1)	日本国籍のみ	37,255	大阪	・エイズ指標疾患発症までを11年と仮定した場合
		37,236	琉球	
		33,681	大阪	・エイズ指標疾患発症までを9年と仮定した場合
		33,677	琉球	
(2)	外国籍含む	38,956	大阪	・E CDC Toolを使用した場合
		40,663	琉球	
		37,681	大阪	・独自にベイズ推定を行った場合
		41,002	琉球	
(3)	外国籍含む	34,362	デフォルト	パラメータはデフォルト値を使用
(4)	日本国籍のみ	32,232	大阪	・米国のCD4 depletion modelを使用した場合
		32,867	琉球	
		30,498	大阪	・CD4数350まで2.9年とするモデルを使用した場合
		31,275	琉球	

また、感染症発生動向調査の HIV/AIDS の届出における診断時 CD4 値報告状況の評価を行った。2020 年 1 月 8 日時点では、2019 年に診断・届出された 1225 症例のうち、CD4 値の記入があった症例の割合は 54% (661 例) であった。届出機関種別に見ると、エイズ治療拠点病院からの届出では 69% (546/787 例)、エイズ治療拠点病院以外の病院・診療所からの届出では 31% (86/280 例)、保健所等からの届出では 18% (29/158 例) であった。なお分類は届出の「従事する病院・診療所の名称」に基づいて行なった。

松岡グループにおいては、地域別調査から得られた早期診断率は東京都約 35%、福岡県 20%でほぼ横ばい、大阪は概ね 25%で

やや減少傾向が認められ、かつエイズ発生動向の新規報告数に占める AIDS 患者の割合にも改善傾向はみられなかった。このことから HIV 感染から診断に至るまでの期間は 10 年間短縮されていないことが示唆される。さらに早期診断率実測値をエイズ動向委員会報告数に外挿し算出した 2015 年末時点の未診断推定値は 4495 件 (95%IC, 4093-5201)であった。この推定値を踏まえ、HIV 診断後の海外転出数、死亡者数を考慮すると日本国内の未診断率 (4500/(26,000+4,500))は 15%以上であり、診断率が 85%以下になることから、First90 は達成されていないことが示唆された。

D. 考察

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、どのように継続的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、診断時 CD4 値を感染症発生動向調査に含める技術的な議論として、HIV/AIDS が 5 類感染症であることから、運用面の課題が保健所を始めとして大きいことが考えられた。具体的に、感染症発生動向調査の HIV/AIDS 届出における CD4 値の記入状況 (2020 年 1 月時点)は、エイズ治療拠点病院においても CD4 値の記入がない届出が 3 割強を占め、届出票に CD4 値の項目が追加されたことの周知や、既に届出された症例の CD4 値の追加記入を依頼

するなど、記入割合の改善に向けた対策が必要と考えられた。また、診断した医療機関において治療や CD4 値の測定が実施されるとは限らないため、他院での CD4 値の検査結果の取得や追加報告のための仕組みを考えることも重要である。保健所から届出された症例においても同様のことが言える。

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、病態を踏まえた HIV/AIDS 発生動向の把握や、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。

F. 健康危険情報

研究班全体として特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nagashima M, Kumagai R, Kitamura Y, Matsuoka S, Imamura A, Chiba T, Sadamasu K. Examination of the efficient HIV confirmatory testing protocol using HIV-1/2 antibody differentiation assay. *Jpn J Infect Dis.* 2020.73, 173-175.

2) Ishii H, Matsuoka S, Ikeda N, Kurihara K, Ueno T, Takiguchi M, Naruse TK, Kimura A, Yokoyama M, Sato H, Matano T. Determination of a T cell receptor of potent CD8+ T cells against simian immunodeficiency virus infection in Burmese rhesus macaques. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020.521:894-8

3) Matsuoka S, Nagashima M, Sadamasu K,

Mori H, Tawahata T, Zaitso S, Nakamura A, de Souza M, Matano T. Estimating HIV-1 incidence in Japan from the proportion of recent infections. *Prev. Med. Rep.* 2019;16 : 100994.

4) Adusei-Poku MA, Matsuoka S, Bonney EY, Abana CZ, Duker EO, Nii-Trebi NI, Ofori SB, Mizutani T, Ishizaka A, Shiino T, Kawana-Tachikawa A, Ishikawa K, Ampofo WK, Matano T. Human leukocyte antigen-associated HIV-1 CRF02_AG gag and vif polymorphisms in Ghana. *Jpn J Infect Dis.* 2019;72(6), 374-380.

5) Takahashi N, Matsuoka S, Thi Minh TT, Naruse TK, Kimura A, Shiino T, Kawana-Tachikawa A, Ishikawa K, Matano T, Ngyyen Thi LA. Human leukocyte antigen associated gag and nef polymorphisms in HIV-1 subtype A/E-infected individuals in Vietnam. *Microbes and Infection.* 2019. 21(2):113-118.

2. 学会発表

1) 加納和彦、松井佑亮、土橋西紀、高橋琢理、菊地正、砂川富正. 診断時 CD4 値の HIV/AIDS サーベイランス導入後の状況と課題. 第 68 回日本感染症学会東日本地方会、2019 年、宮城.

2) 松岡佐織. 日本国内 HIV 発生動向に関する研究. 第 33 回日本エイズ学会学術集会、2019 年、熊本.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし