

平成29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

平成29年度 総括分担研究報告書

研究代表者 砂川 富正

平成30(2018)年 3月

## 研究報告書目次

### 目 次

I . 総括研究報告		
国内HIV疾病負荷の分析に関する研究	-----	1
砂川富正		
II . 分担研究報告		
1 . 日本国内HIV感染発生動向の推定に関する研究	-----	4
松岡佐織		
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	6

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）  
平成29年度総括研究報告書

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

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第二室長

**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。本研究班においては、国内外で行われているカスケードケアに係わる推計有病率の算出方法に関する情報収集を開始し、わが国の感染症発生動向調査においてはどのような手法の導入が可能で、HIV感染者、診断者の動向把握に有用か等についての文献的調査やインタビューを通じた検討を行っている。国外では、マルコフ連鎖モンテカルロ法によるベイズ逆算法や、新規の方法としてHIV診断時のCD4陽性細胞数を用いて、正常値からの減少率から感染時期を逆算する数理モデルを用いた推定手法などが用いられてきたことが分かった。また国内では、松岡らが2015年以降のHIV陽性判明血液検体を用いた血清学的解析により、累積HIV発生総数の算出、及び未診断者の動向等に関する分析を都道府県別に解析する準備を行うとともに、HIV感染者、診断者の動向把握に関する地域レベルの解析を進める準備を行っている。

**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

**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。特に本邦では感染症発生動向調査により毎年の新規HIV/AIDS発生報告件数が継続的に把握されているが、同調査の年間新規報告件数の約3割はAIDS発症によりHIV感染が判明したものであり、精度の高い累積HIV発生総数（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、成功率を正しく分析することが喫緊の課題である。それらの累積HIV発生総数については、地域ごと、リスク集団ごとに説明可能なものであることが対策に直結し望ましい。これら数値の向上が対策の基本となる。

国内累積HIV発生総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」）。

本研究においては、地域におけるHIVの年ごとの報告数、診断率等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発生総数をより詳細に把握することを目標とする。累積HIV発生総数の推定に加え、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。また、一連の具体的な情報源として、法に基づき継続的に収集される感染症発生動向調査により得られる情報の有用性と限界は何か、さらに追加で収集すべき疫学情報の整理を行う。

本研究の推進により、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発生総数の推定を含めた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**

1. 累積 HIV 発生総数の算出、及び未診断者の動向に関する解析（松岡）

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C

DC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陽性検体を抗HIV陰性かつ遺伝子検査(NAT検査)陽性、抗HIV抗体陽性かつIncidence assay陽性、抗HIV抗体陽性、Incidence assay陰性の3群に群別する。このうち及び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発生総数、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。

## 2. HIV感染者、診断者の動向把握に関する解析(松岡)

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。

## 3. 感染症発生動向調査の改訂に向けた需要や課題の抽出(砂川、松井、加納)

わが国においても、HIV発生動向をより正確に把握するため、HIV診断数の把握のみならず、罹患率、有病率、検査・治療の実施状況、診断までの経過時間などを把握することが重要と考えられる。わが国の感染症法に基づくエイズ発生動向調査では、HIV感染者・エイズ発症者の診断報告数の情報を収集しているが、ここには未検査感染者が含まれておらず、有病率については推計が必要と考えられる。今回、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。

## (倫理面への配慮)

累積HIV発生総数の算出、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、研究実施のため、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開始している。また、感染症発生動向調査の改訂に向けてパイロット調査の目途が立った時点で倫理申請を計画することで、全体として倫理面について配慮している。

## C. 研究結果

### 1. 累積 HIV 発生総数の算出、及び未診断者の動向に関する解析

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30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に着手している。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。倫理面など研究体制への合意が得られれば、早急に血清学的調査を開始することを検討している。

### 2. HIV 感染者、診断者の動向把握に関する解析

研究の実施に向け、各機関に研究協力体制の合意において倫理申請の準備を進めている。関連施設の承認が得られ次第、調査を開始する。

### 3. 感染症発生動向調査の改訂に向けた需要や課題の抽出

国外では、マルコフ連鎖モンテカルロ法によるベイズ逆算法や、新規の方法としてHIV診断時のCD4陽性細胞数を用いて、正常値からの減少率から感染時期を逆算する数理モデルを用いた推定手法などが用いられていた。米国、英国やオーストラリアなどの診断時CD4陽性細胞数を含めた継続的なサーベイランスが実施されている国地域においては、後者の解析が実際に用いられている。国内でも有病率の推計に関する論文や学会報告をいくつか認めた。一部の研究者に対して、インタビューを実施した。今後、さらにインタビュー対象を拡大予定である。

2017年11月、まず、HIV診療専門家のA医師にインタビューを行った。それによると、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、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。また、90-90-90戦略の2番目の90に位置付けられている受療割合のデータの収集方法についても検討が必要であるとした。データ収集の方法としては、保健所や検査施設で確定診断された場合に、個人情報を含まないコード番号を発行して、それを記載した届出を行い、更に、紹介先の拠点病院への紹介状にもそのコード番号を付記し、拠点病院で同じコード番号を記載した届出を再度届け出るという一案が挙げられた。この方法により、診断施設と治療施設が紐付けされることにより、診断された症例の内どれくらいの割合の人が受療しているか、どの施設が検査を受けるにあたって最もアクセスがよいのか、受診行動に関する情報（診断から受療までの経過時間や地理的な移動）を、正確に把握することが可能となる。

B 県行政の担当者へのインタビューでは、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から、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。

#### D . 考察

累積 HIV 発生総数の算出、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しては、今後の解析の進展が待たれる。特に累積 HIV 発生総数の算出については、地域別発生動向とその統合に関する分析がベースとなることから、大きく期待されるものである。

感染症発生動向調査の改訂に向けた需要や課題の抽出については、診断時のCD4陽性細胞数の届出については、前述したように未検査感染者数の推定に有用とされ

ているのみならず、HIV感染者の明確に分類されることのない病期を表しており、公衆衛生学的な現状評価の観点からも重要な指標になり情報収集は有用であると考えられた。

なお、感染症発生動向調査の改訂に向けては、診断方法に関する、現在の医療体制・検査体制に応じた届出項目への見直しや感染症のまん延及び当該者の医療のために必要な事項に対する、初診時のCD4値を含めることについての具体的な議論も行われた。さらなる情報の収集や整理が必要とされた。

#### E . 結論

累積HIV発生総数の算出、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しては、今後の解析の進展が待たれる。また、感染症発生動向調査の改訂に向けた需要や課題の抽出については、今後も引き続き、エイズ発生動向調査における改善点を検討していく。

#### F . 健康危険情報 特記事項無し

#### G . 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
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  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

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  
分担研究報告書

日本国内HIV感染発生動向の推定に関する研究

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

研究要旨 日本国内のHIV発生動向の地域特性を把握に向けて、より精度の高い日本国内HIV感染発生数推定法の確立を目指した。今年度は報告数の増減傾向が異なる沖縄県、広島県の地域別調査の実施に向けて研究協力体制を構築した。

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。特に本邦では感染症発生動向調査により毎年新規HIV/AIDS発生報告件数が継続的に把握されているが、同調査の年間新規報告件数の約3割はAIDS発症によりHIV感染が判明したものであり、精度の高い累積HIV発生総数（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、成功率を正しく分析することが喫緊の課題である。

我々はこれまで、数理モデルに加えて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いたっている（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」）。しかし、年間新規報告件数におけるAIDSでの判明比率は東京に比べ他の地域では高いことから感染者の診断率等も地域により大きく異なると推測されるものの、地域毎の報告数は比較的少なく年ごとの報告数の変動が大きいことから、流行の状況をより正確に把握するためには継続的かつより詳細な情報の集積が求められる。本研究では精度の高い日本国内HIV感染発生数の把握にむけて、日本国内のHIV発生動向の地域特性を詳細に把握することを目的とした。

B．研究方法

地域別調査の実施に向けて、自治体において主要な検査機関である地方衛生研究所（研究協力者）と研究協力体制を構築し、管轄内における年間無料匿名HIV検査実施

数、HIV 陽性数の把握を進めるとともに、血清診断学的手法を用いた感染時期の推定に関して実験データを収集する。同時に治療の中心的役割を担う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、診断時の臨床情報を継続的かつ包括的に収集する。最終的に上記のデータをパラメーターとし、感染数理モデルをもちいて地域別の HIV 感染者数、未診断者数を算出する。

#### C . 研究結果

平成 29 年度は先行研究の東京都、大阪府に加え、報告数の増減傾向が異なる沖縄県、広島県を重要拠点と考え、広島県（広島市衛生研究所） 沖縄県（那覇市保健所、沖縄県衛生研究所）との研究協力体制の準備を進めている。関連研究機関での倫理審査、承認が下り次第、データ収集に着手する。

#### D . 考察

エイズ発生動向調査では報告数が少ないために流行の状況が鋭敏にとらえにくい地域の HIV 流行の状況の把握のためには、継続的なデータ収集、多角的なデータ分析が重要と考えられる。さらに新規 HIV 報告数の増減の傾向が異なる複数の地域に関して動向分析データを集積すること日本国内の発生動向分析の精度を上げることに直結すると考えられる。平成 30 年度は地域別調査の拡大に向けて、新たな研究協力体制の構築を進めることを計画している。

#### E . 結論

日本国内の HIV 発生動向の地域の特徴を把握に向けて、より精度の高い日本国内 HIV 感染発生数推定法の確立を目指した。今年度は報告数の増減傾向が異なる沖縄県、広島県の地域別調査の実施に向けて研究協力体制を構築した。

#### F . 健康危険情報

該当なし

#### G . 研究発表

##### 論文発表

1. Seki, S., Nomura, T., Nishizawa, M., Yamamoto, H., Ishii, H., Matsuoka, S., Shiino, T., Sato, H., Mizuta, K., Sakawaki, H., Miura, T., Naruse, T.K., Kimura, A., and Matano, T. *In vivo* virulence of MHC-adapted AIDS virus serially-passaged through MHC-mismatched hosts. *PLoS Pathog.* 13:e1006638, 2017.
2. 松岡佐織 . 日本国内 HIV/AIDS 発生動向 update . 病原微生物検出情報 ( IASR ). 38:179, 2017

##### 学会発表

- 1) 松岡佐織 . 日本国内 HIV 発生動向に関する研究 . 第 31 回日本エイズ学会学術集会 . 2017 年 11 月 . 東京 .

#### 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

## 別紙 4

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
	なし						

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Seki, S., Nomura, T., Nishizawa, M., Yamamoto, H., Ishii, H., Matsumoto, S., Shiino, T., Sato, H., Mizuta, K., Sakawaki, H., Miura, T., Naruse, T.K., Kimura, A., and Matano, T.	<i>In vivo</i> virulence of MHC-adapted AIDS virus serially-passaged through MHC-mismatched hosts.	PLoS Pathog.	13	e1006638	2017
松岡佐織	日本国内HIV/AIDS発生動向update	病原微生物検出情報 (IASR)	38	179	2017