

総括研究報告書

エイズ予防指針に基づく対策の推進のための研究

研究代表者 松下 修三 ヒトレトロウイルス学共同研究センター・教授

研究要旨

新規感染予防における全世界共通の 2 大戦略は「早期診断・早期全例治療」と「高リスク者を対象とした曝露前予防内服（PrEP）」であるが、日本においてはいずれの体制も整備されていない。特に令和 2 年度は、新型コロナウイルス感染症の影響で、これまで予防啓発の基盤としていた MSM コミュニティの活動も一時休止状態となり、保健所での検査機会も減少した。一方で U=U の浸透は低く、PrEP の個人使用は増加した。また HIV 陽性者も新型コロナウイルス感染症拡大の影響を受け、早期受診、定期受診の遅れ、受診中断が増えてくる恐れがあり、継続的に動向を把握し、対応できる体制を整備していく必要がある。また予防啓発に関わる人が日本では圧倒的に少なく、予防啓発の持続的展開には、コミュニティワーカーのような専門家の育成が重要である。これまでの研究で、国内には、二つの大きな伝播クラスタが存在することが明らかとなった。一つは、中高年で小さなグループを形成する群であり、もう一つは比較的若年で従来のコミュニティとの交流が難しい群が想定された。これらの症例の早期発見のため、マーケティング研究の手法を用いたテキストマイニング調査を企画したが、コロナ禍のため実施は延期された。国立国際医療研究センターのデータによると、初診時から全例治療可能となった場合、診断後 3 ヶ月で他者への感染性が失われることが示唆された。予防指針において早期治療導入の検討は国が主体として取り組むべき課題と明記されており、HIV 感染症と診断された全例が早期に抗 HIV 療法を開始し継続できるよう、認定基準の見直し、あるいは身体障害者手帳・自立支援医療制度を補完する新たな医療費負担軽減システムの構築を進める必要がある。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

| | | |
|--------------|--------|--------|
| 国立感染症研究所 | 主任研究官 | 椎野 禎一郎 |
| 国立国際医療研究センター | 医療情報室長 | 塚田 訓久 |
| 大阪青山大学 | 准教授 | 塩野 徳史 |

推進するところにある。令和元年度までに「エイズ予防指針に基づく課題の一覧表」を用いて、優先順位が高い課題に関して、様々な専門家（医療従事者、基礎研究者、NGO 団体関係者等）との討議を深め、課題解決の方策の議論をおこなった。その結果、次の予防指針改定までに議論を深めるべき優先順位が高い課題として、1) 早期診断治療のための仕組み作り、2) エイズ発症例を含む Late Presenter に対する対策、3) PrEP 導入を踏まえた日本におけるコンビネーション HIV 予防の普及の 3 課題が確認された。令和 2 年度はこれらの課題を中心として研究を展開した。

A. 研究目的

世界におけるエイズ/HIV 感染症を取り巻く状況は、抗ウイルス療法（ART）の飛躍的進歩によって大きく変貌した。ART の早期導入は、生命予後の改善ばかりでなく、パートナーへの感染予防効果も示された。また、抗ウイルス薬の曝露前予防（Pre Exposure Prophylaxis: PrEP）の有効性が証明され、WHO によって推奨されるようになった。一方、我が国では毎年、エイズ発症者と HIV 感染者を合わせて約 1400 名というレベルで推移し、感染者総数は増加している。我が国におけるエイズ対策は、後天性免疫不全症候群に関する特定感染症予防指針（エイズ予防指針）に沿って展開されてきたが、これらの世界の動きを踏まえ、平成 30 年 1 月 18 日付けで改定された。本研究の目的は、改定されたエイズ予防指針に基づき、陽性者を取り巻く課題に対する各種施策の効果を経年的に評価するとともに、一元的に進捗状況を把握し、課題抽出を行うことで、一貫したエイズ対策を

B. 研究方法

エイズ予防指針に基づく課題を基礎・臨床・社会の各分担研究者を通じて、研究協力者と各分野の視点で整理し、課題解決のための方策について個別に意見交換した。第 34 回日本エイズ学会学術集会にてシンポジウムを企画し、予防指針にかかわる問題点の整理し、市川先生と生島先生から追加のご意見をいただいた。日本エイズ学会内に、PrEP 導入準備委員会設置し、我が国における導入の課題を整理した。ART 早期治療導入の妨げとなる要因を明らかにするため、診療録を用いた後方視的検討を行った。近年増加を続ける伝播クラスタの背景因子調査の

為、HIV 薬剤耐性班のクラスタについてベイズ推定法による時間系統樹を推定し、患者背景と合わせて解析した。また、クラスタの背景にある MSM 集団の行動様式やグループ化傾向を知るため、NGO にヒアリングを行った。これにより明らかとなったコミュニティの把握困難な層 (hard-to-reach 層) への HIV 検査の普及を「当事者への検査という商品のマーケティング」と捉え、発症まで検査を受けなかった心理的特徴を検討する手法「AI によるフリーテキスト解析」を開発した。

変化する予防啓発の分野における PrEP や U=U などの認知度に関するモニタリングのため、一般成人におけるインターネット調査を試みた。日本のインターネットサイトを運営する A 社が保有するアンケートモニター登録者を対象に二段層化抽出法を用いて質問紙調査を 2020 年 12 月に 2,000 人を対象に実施し、その結果について MSM、MSM 以外の男性、女性、男女のセックスワーカー別 (以下、属性別) に分析を行った。

調査方法は 47 都道府県と年齢階級によって層化し 20 歳から 59 歳の女性を比例配分し、その割合に基づき A 社保有のモニター登録者のうち 20 歳から 59 歳までの一般成人を対象に実施した。

本調査の質問項目は婚姻状況、HIV や性感染症に関する知識、過去 6 ヶ月間の HIV やエイズに関する対話経験、検査行動、性感染症既往歴、U=U の認知、PrEP に関する経験などを尋ね、分析では単純集計および属性別のクロス集計を行い、カイ 2 乗検定を用いて検討した。有意水準を 5%未満とした。データの集計および統計処理には IBM SPSS Statistics 23 (Windows) を用いた。

(倫理面への配慮)

伝播クラスタ解析にあたっては、完全に匿名化された患者背景情報を用い、直接伝播の蓋然性が高い検体対は、対象から外した。NGO へのヒアリングに際しては、事前に伝播クラスタ解析を実施中であること、解析は匿名化されていることを説明したうえで、協力の同意を確認した。インターネット調査研究実施については大阪青山大学研究倫理審査委員会より実施の承認を得た。

C. 研究結果

我々は、「エイズ予防指針に基づく課題の一覧表」に基づき、これまでの HIV 感染症に関する研究、事業、ガイドラインとの関連性を整理し、様々な専門家 (医療従事者、基礎研究者、NGO 団体関係者、行政担当者等) との討議を深めた。その結果、次の予防指針改定までに議論を深めるべき優先順位が高い課題として、1) 早期診断治療のための仕組み作り、

2) エイズ発症例を含む”Late Presenter”に対する対策、3) PrEP 導入を踏まえた日本におけるコンビネーション HIV 予防の 3 課題が確認された。

早期診断の標的集団を明らかにするため、AMED エイズ対策研究・耐性動向班で集められた遺伝子配列を再分析した。近年報告者の蓄積が観察されるサブクラスタと、2013 年以降に孤発例から発生した伝播クラスタの構成症例の背景と伝播の推定発生時期を解析したところ、2000 年代初頭に感染し 2013 年以降に診断されたケースと、2010 年前後に急激に感染を広げたケースの 2 つに大別できることがわかった。前者は中高年の、後者は若年層の症例が多かった。この結果について、NGO のスタッフ・当事者にヒアリングを行った結果、近年多様化が著しく把握の困難な層が多数存在すること、特に中年以上で小さなグループに引きこもりがちな層と、若年層で従来のコミュニティとの交流が難しい層の存在が判明した。これらの中には“Late Presenter”が多く含まれると考えられ、こうした感染者への早期検査を推進するため、AI によるマーケティング調査を応用したアンケート調査を企画した。HIV とは関係ない話題について質問をして回答を得たうえで、その回答を AI で解析することで、感染から検査までの時間と関連する回答文中の因子を探る研究である。具体的には、過去 5 年以内に HIV 検査陽性で当該医療機関に来診し、現在も継続して診療が続けられている感染者に対して、再診時または初診時に検査機会・検査動機・検査前に持っていた HIV に対する印象等の HIV に関する質問と共に、本人の嗜好性等に関する長文の回答をそのまま文章化し、そこに現れた語彙の関連性を AI で解析する手法である。さらに、研究倫理委員会の承認を得るための研究計画書と、患者への十分な合意を取るための患者説明書を作成した。

2019 年の身体障害者手帳未取得の初診例 142 例を解析対象とした。初診時に抗 HIV 療法が行われていたのは 4 例 (すべて外国国籍) で、138 例 (日本国籍 112, 外国籍 26) が未治療であった。AIDS 未発症例において、診断確定から身体障害者手帳の認定要件充足・抗 HIV 療法開始までの日数は中央値 36.5 日、基準充足から抗 HIV 療法開始までの日数は中央値 72 日であった。6 例が認定基準を満たさず、7 例が治療開始までの間に受診中断に至った。拠点病院以外での HIV 感染者の受け入れを妨げる要因についての非専門家を対象とした Web アンケート調査を計

画した。

社会分野として、最終年度は、改訂されたエイズ予防指針に基づく課題を研究協力者と社会系分野の視点で整理し、課題解決のための体制について意見交換する予定であったが、COVID-19 拡大の影響で対面での意見交換ができず、CBO 当事者は様々な対応に追われていた。一般人を対象としたインターネット調査の有効回答は1,984人であり、男性1,009人、女性975人であった。このうち、同性と性交経験のある男性は66人（男性のうちの6.5%）であった。またこれまでに相手からお金をもらって性交渉をした経験を有するものは男性46人（男性のうちの4.6%）、女性53人（女性のうちの5.7%）であった。HIV 検査経験は全体では14.0%であり、MSM、セックスワーカーで31.8%（ $p < 0.01$ ）で属性別に有意差がみられた。2020年2月以降にCOVID-19の影響でHIV検査の回数や頻度が減った割合は14.0%であり、セックスワーカーで23.5%、MSMで19.7%であった（ $p < 0.01$ ）。U=Uの認知は「よく知っている」が1.3%、「少し知っている」が4.8%であり、MSMでは合わせて33.3%と他の群より高かった（ $p < 0.01$ ）。PrEPに関しては「とてもよく知っている」が1.3%であり、使用経験は過去現在の使用をあわせて1.3%であった。

D. 考察

エイズ流行を2030年までに終結することを目指した2016年6月の国連総会では、目標達成に向けた2020年のマイルストーンとして2020年までに90-90-90の達成、及び新規HIV感染者を2010年時点の75%に減少させるという目標が定められた（UNAIDSのHIV Prevention 2020 Road Map）。我が国においては、新規感染者は2010年から増加が止まったものの、減少はしておらず、この目標の達成ができていない。ARTに目覚ましい進歩が認められたなかで、新規感染例として見つかる症例の特徴を伝播クラスタ解析で調べたところ、感染の増加が観察された伝播クラスタは、主に中高年で構成される発症して見つかる感染者群と比較的若年のアウトブレイク例に大別できることが分かった。これらの症例は、個別のコミュニティセンターにおけるヒアリングで確認されたMSMコミュニティが把握困難（hard-to-reach層）とする2類型と一致し、これらのグループへのアプローチが今後の予防対策の鍵であることが示唆された。このような症例は、エイズ発症者として病院やクリニックに通院している

“Late Presenter”を含む人々であり、これらの方々に関する研究が必要とされている。

エイズ予防指針に掲げられた目的を達成するためにはすべてのHIV感染者に早期治療を行うことが必要であるが、日本において治療開始の前提条件となる身体障害者手帳取得のための認定基準は制度制定当時のまま（免疫不全が進行してから治療開始）であり、月単位での治療開始の遅れの原因となっている。また、予防指針には早期診断の重要性が掲げられているが、早期に診断された例ほど認定基準を満たせない可能性が高いという矛盾が明らかとなった。

一般成人を対象とした調査を実施し、日本社会の現状の把握を試みた。本調査の結果ではHIV検査の受検経験は個別施策層であるMSMやSWで3割程度であり、それ以外では1割前後であった。これは先行研究と著変なく、定期的な受検経験も低い割合に留まり、新規の取り込みもできていないことが考えられる。保健所の検査キャパシティは一定に達していると言われているが、新型コロナウイルス感染症拡大の影響で保健所の検査キャパシティが最小になったばかりでなく、MSMやSWの受検行動は減少し、エイズ患者数の増加が示唆されている。本調査でもHIV検査の利用する回数が減ったと回答した人は14.0%であり、受検経験が全体で14.0%であることを考慮すると、その影響は大きかったと考えられる。一般成人を対象としたU=UやPrEPに関する認知度調査では、対象人数が少なく集団の偏りもあるが、U=Uの認知は低く（6.1%）、一方、PrEP使用経験は少ないが、どの集団でもみられるようになった（全体で1.3%）。また、個人輸入等を通して医療者の見守りなしに使用されている現状が示唆された。現時点では、当事者や社会分野における専門家の意見を踏まえた継続的なモニタリング体制がなく、評価体制の整備や評価が政策過程に公的に活用される仕組みが必要である。

E. 結論

HIV-1の国内伝播クラスタの大半が縮小傾向にある一方で、一部のクラスタ内や孤発例を起点として、過去に感染し受検動機が希薄な患者群と、若年層によるアウトブレイク事例の2類型でいまだHIV伝播が止まっていないことを示した。NGOへのヒアリングは、MSMグループの多様化で把握困難な層が存在することを再確認した。MSMの多様なグループへどうアプローチするかについて、マーケティング手法を応用して手がかりを得るための研究手法を検討

した。この調査研究の遂行については、新型コロナウイルス感染症の状況が改善し次第実施したい。日本において抗 HIV 療法開始の必要条件となる身体障害者手帳の認定基準の問題が、予防指針に掲げられた目的を達成するうえでの支障となっており、現状に即した医療費助成制度への修正が必要である。新型コロナウイルス感染症の影響で、これまで予防啓発の基盤としていた MSM コミュニティの活動も一時休止状態となっており、保健所での検査機会も減少している。一方でU=Uの浸透は低く、PrEP使用も増えてきている。また HIV 陽性者にも新型コロナウイルス感染症拡大の影響を受け、早期受診、定期受診の遅れ、受診中断が増えてくることが予測される。そのため、今後も継続的に動向を把握し、対応できる体制を整備していく必要がある。また予防啓発に関わる人が日本では圧倒的に少なく、予防啓発を持続的に広範囲に進めるには、コミュニティワーカーのような、当事者に近い専門性を持ちつつ、当事者性を尊重し、そしてコミュニティの中で動ける専門家の育成が重要であり、その支援策や制度化が必要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

(論文発表)

- Matsuoka S, Kuwata T, Ishii H, Sekizuka T, Kuroda M, Sano M, Okazaki M, Yamamoto Y, Shimizu M, Matsushita S, Seki Y, Saito A, Sakawaki H, Hirsch V, Miura T, Akari H, Matano T. A potent anti-simian immunodeficiency virus neutralizing antibody induction associated with a germline immunoglobulin gene polymorphism in rhesus macaques. *J Virol.* 2021, 95(7): e02455-20
- Kobayakawa T, Tsuji K, Konno K, Himeno A, Masuda A, Yang T, Takahashi K, Ishida Y, Ohashi N, Kuwata T, Matsumoto K, Yoshimura K, Sakawaki H, Miura T, Harada S, Matsushita S and Tamamura H. Hybrids of Small-Molecule CD4 Mimics with Polyethylene Glycol Units as HIV Entry Inhibitors, *J. Med. Chem.* 2021, 64:1481-1496.
- Maeda Y, Takemura T, Chikata T, Kuwata T, Terasawa H, Fujimoto R, Kuse N, Akahoshi T, Murakoshi H, Tran GV, Zhang Y, Pham CH, Pham AHQ, Monde K, Sawa T, Matsushita S, Nguyen TV, Nguyen KV, Hasebe F, Yamashiro T, Takiguchi M. Existence of Replication-Competent Minor Variants with Different Coreceptor Usage in Plasma from HIV-1-Infected Individuals. *J Virol.* 2020; 94(12):e00193-20.
- Pisil Y, Yazici Z, Shida H, Matsushita S, Miura T. Specific substitutions in region V2 of gp120 env confer SHIV Neutralisation Resistance, *Pathogens* 2020, 9(3), 181; doi:10.3390/pathogens 9030181.
- Kaku, Y., Kuwata, T., Gorny M.K., Matsushita, S. Prediction of contact residues in anti-HIV neutralizing antibody by deep learning. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 73, 232-238, 2020.
- Shiino T, Hachiya A, Hattori J, Sugiura W, Yoshimura K. Nation-wide viral sequence analysis of HIV-1 subtype B epidemic in 2003-2012 revealed a contribution of men who have sex with men to the transmission cluster formation and growth in Japan. *Front. Reprod. Health* doi: 10.3389/frph.2020.531212. 2020.
- Takahashi H, Tsukada K, et al. Educational Program for General Physicians to Promote Early Diagnosis and Initiation of Treatment of Human Immunodeficiency Virus Infection. *J AIDS Res* 2020;22:46-50.
- Nishijima T, Tsukada K, et al. Mortality and causes of death in people living with HIV in the era of combination antiretroviral therapy compared with the general population in Japan. *AIDS.* 2020;34:913-921.
- 塚田 訓久. 治療ガイドラインの変遷と現状. *日本エイズ学会誌* 2020;22:13-18.
- 沢田貴志,塚田訓久, 他. 日本におけるHIV陽性外国人の受療を阻害する要因に関する研究. *日本エイズ学会誌* 2020;22:172-181.
- 宮田りりい,塩野徳史,金子典代.MSM(Men who have sex with men)に割り当てられるトランスジェンダーを対象とするHIV/AIDS予防啓発に向けた一考察-ハッテン場利用経験のある女装者2名の事例から. *日本エイズ学会誌.* 23(1) : 18-25, 2021.
- Kaneko N, Shiono S, Hill A O, Homma T, Iwashashi K, Tateyama M, & Ichikawa S. Correlates of lifetime and past one-year HIV-testing experience among men who have sex with men in Japan. *AIDS care.*2020.1-8.

(学会発表)

- Kuwata T, Ishii H, Matsuoka S, Sekizuka T, Kuroda M, Harada S, Matsushita S, Seki Y, Sakawaki H, Miura T, Akari H, Matano T. VH gene polymorphism associated with potent anti-SIV neutralizing antibody induction. The Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2020). 2020.3.8-3.11, Boston USA.(Virtual)
- T. Shiino, A. Hachiya, M. Nagashima, K. Sadamasu, M. Otani, M. Koga, A. Kamisato, K. Yoshimura, T. Kikuchi, on behalf of the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Temporal analysis of HIV sequence among the Japanese population revealed transmission clusters that do not have access to the successful preventive measures which were implemented
- in Japan. 23rd International AIDS Conference, July 6-10, 2020, San Francisco, USA
- 椎野禎一郎, 基礎分野におけるエイズ予防指針の課題: HIVゲノム・ヒトゲノムの研究のHIV予防への応用の有用性とその課題. 第34回日

本エイズ学会学術集会総会. 千葉. 2020. (シンポジウム)

5. 塚田訓久. 臨床分野におけるエイズ予防指針の課題ー早期治療を阻む要因の検討ー. 日本エイズ学会. 2020年, 東京.
6. 塚田訓久. HIV 陽性者のヘルスリテラシーと医師. 日本エイズ学会. 2020年, 東京.
7. 塚田訓久. 症例から学ぶHIV感染症診療のコツ. 日本エイズ学会. 2020年, 東京.
8. 塩野徳史. HIV 予防とヘルスリテラシー. シンポジウム 13 HIV 情報提供とヘルスリテラシー 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会 WEB,2020.11.27-12.25.
9. 塩野徳史. 社会分野におけるエイズ予防指針の課題-予防啓発普及の変容と展望-. 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会 WEB,2020.11.27-12.25.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

I. 特許 なし