

## 厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）

## 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・特任教授

**研究要旨**

令和3年度の解析で、2020年の我が国のHIV-1伝播クラスタが、コロナ禍の影響を受けてこれまでとは違う傾向を示すことが分かった。感染伝播が検出されていた大きなクラスタの減衰は、コロナ禍における検査の脆弱さによって、新規感染の検出が困難になっている可能性を推測させる。一方、アウトブレイク例やlate presenterの多いクラスタに地域差を認めたことは、検査体制が打撃を受けた地域と検査機会が維持されている地域があることを反映した可能性がある。Late presenterの多いクラスタの特徴を、迅速なネットワーク解析のみで見いだせたことは、今後の予防対象の中心であるにもかかわらずNGO等による把握が困難なhard-to-reach層を見出す鍵となる可能性がある。こうした層へ検査機会をどのように提供するかについて、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。エイズ予防指針に基づく施策に関して、都道府県を対象としたモニタリング調査を行った。各自治体の従来の取り組みは、コロナ禍により大きな影響を受けていたが、これを契機に開始された様々な試みの中には、コロナ後にも活用できるものが多く認められた。各自治体の負担軽減のためには、先行する成功事例に関する情報共有や、自治体の枠を超えた連携体制の構築が有用である。「正しい知識の普及啓発」に関するモニタリング方法の一環として、一般成人を対象とした調査を行った。HIV検査数に変化は認められなかったが、「U=U」の認知は低いままであった。「PrEP」に関しては、リスク層には徐々に認知されるようになり、使用経験は1.3%（2020）と3.5%（2022）とわずかながら増加傾向を示した。HIV感染者の高齢化に対応した、医療・福祉・介護などの領域が連携した取り組みが期待されている。

## 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

国立国際医療研究センター データサイエンス部長 椎野 禎一郎  
 国立国際医療研究センター 専門外来医長 塚田 訓久  
 大阪青山大学 准教授 塩野 徳史

**A. 研究目的**

わが国のエイズ対策は、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。エイズ予防指針は、平成30年1月にHIV/AIDS領域の世界的進歩に対応した改定が行なわれた。本研究は、改訂された予防指針に基づき、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、課題抽出を行い、次期改訂のための科学的根拠の探索を行うことを目的とする。これまでの研究班の取り組みによって、改訂予防指針の中でも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課題に注目してきた。近年多様化が著しく、把握の困難な層が多数存在

するMSMの中で、発症して見つかった症例の属性を検討するため、AMED HIV薬剤耐性動向班で解析した伝播クラスタの再解析を行い、こうした層の集積を塩基配列から推定できるかどうかを検討した。一方で、クラスタの背景にあるMSM集団の実際の行動様式やグループ化傾向を知るため、新たな研究手法を開発した。社会医学系では、我が国におけるエイズ施策の状況を把握し、予防行動やリスク行動のベースラインとするために、一般成人を対象として、先行研究で個別施策層向けに行われている調査項目と内容を一致させ、経年的にアンケート調査を行い、その結果をもとに、HIV陽性者やMSM、セックスワーカー、薬物使用者を対象にした他の調査の結果や当事者および支援団体と、PrEP導入を踏まえた日本におけるコンビネーションHIV予防の普及に関して、ウイズコロナ時代に対応した取り組みを検討する。本年度はまた、コロナ禍によって再構築を余儀なくされているエイズ予防指針に基づく施策に関して、都道府県を対象としたモニタリング調査を行った。

## B. 研究方法

第 35 回日本エイズ学会学術集会にて「エイズ予防指針に生かす新たな予防戦略とは？」と題したシンポジウムを企画し、多くの専門家や当事者を集めて議論を深めた。AMED HIV 薬剤耐性動向班の 2019~20 年の塩基配列データを加えた HIV 伝播クラスタ情報を取得し、ネットワーク解析を行った。この期間にある地域で急速に増加したクラスタ (アウトブレイク例) と、ネットワークの特徴から未受検感染者を含むと考えられるクラスタ (late presenter 例) を抽出し、ベイズ推定法による時間系統樹を推定した。コロナ禍でも地方の HIV 検査でアウトブレイクとして検出できた層と、late presenter となった層の違いを明らかにするため、検査を「当事者への商品提供」と捉えなおし、発症まで検査を受けなかった心理的特徴をマーケティング的手法で検討するための研究の基盤を構築した。エイズ予防指針に定められた各種施策の進捗状況把握のため、都道府県を対象としたモニタリング調査を行った。調査用ウェブサイトを構築し、各自治体のエイズ対策担当者に固有の ID・パスワードを配布して集計を行った。一般成人調査は、先行研究で個別施策層向けに行われている調査項目を検討し、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、居住地と年齢階級の二段層化抽出法を用いて質問紙調査を実施する。本調査はエイズ対策モニタリングの一環として 3 年間実施する。初年度は質問紙構築と調査実施を進める。特にコロナ禍における HIV 抗体検査行動の変化や予防行動、U=U や PrEP 等の新たな知識や意識についての質問項目を設け、他研究のベースラインとなり、比較可能なデータを収集する。

(倫理面への配慮)

伝播クラスタ解析は、完全に匿名化された患者背景情報を用い、一部の直接伝播の蓋然性が高い検体は、個別解析の対象から外した。NGO へのヒアリングに際し、事前に伝播クラスタ解析を実施中であること、解析は匿名化されたデータのみを扱うことを説明し同意を確認した。臨床研究に際しては、ヒトを対象とする生命科学・医学的研究に関する倫理指針 (令和 3 年 7 月 1 日公布) で定めた倫理規定等を遵守した研究計画書を作成し、国立感染症研究所および熊本大学の倫理委員会の承認を得ることを目標とした。都道府県のモニタリング調査項目には個人を特定できる情報を含めぬよう配慮した。また結果の報告に際

しては、回答自治体や回答者を特定できる情報を含めぬよう配慮した。一般成人調査研究は大阪青山大学研究倫理審査委員会より承認を得て実施した。

## C. 研究結果

我々は、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、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。国内の HIV 伝播クラスタは、2000 年代初頭にすでに感染し 2013 年以降に診断されたケースと、2010 年前後に、感染が拡大したと考えられるケースの 2 つに大別できる。前者は中高年の、後者は若年層の症例が多い。この結果について、NGO のスタッフ・当事者に説明したうえで MSM のグルーピングの状況についてのヒアリングを行った。その結果、近年多様化が著しく把握の困難な層が多数存在するという背景が明らかとなった。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 MSM コミュニティとの交流が乏しい層が示唆された。引き続き、2020 年までの症例を含めて伝播クラスタ解析を行った。昨年度の HIV 抗体検査件数は、前年同時期に比べて第 2 四半期で -73% と大きく減少しており、以前とは違う伝播の傾向が観察された。伝播クラスタに所属しない症例が増加する一方で、これまで最も活発な成長を続けてきた TC2 は九州地方のサブクラスタを除いて沈静化し、中国地方では TC8 の再燃が観察された。また、関東地方および九州地方で小さな dTC がいくつかアウトブレイク例として観察され、未診断の感染者を内包した TC165 や TC316 などの新たな late presenter 例も観察された。

一方、引きこもりがちで MSM コミュニティとも交流を持たないグループの早期診断には、今までの視点とは違う「HIV 検査の売り込み」が必要と考え、検査が遅れがちな陽性者の特徴を示す一般的なパーソナリティ変数を、自由文形式のアンケート調査とその構文解析を用いて分析し、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マーケティング研究を計画した。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いくつかの一般的事項に対する感染者の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誠意を AI 手法で解析することとした。今年度は、研究倫理委員会の承認を得るための研究計画書の改訂と、被検者の長文テキストを得るための情報システムのクラウド化を行った。

エイズ予防指針に基づく施策に関して、都道府県を対象としたモニタリング調査を行った。47 自治体に ID・パスワードを配布し、回答期限までに 38 自治体より回答を得た。検査体制に関しては、令和 2 年度の新型コロナウイルスの流行により、多くの自治体において検査・啓発イベントの中止、保健所の業務逼迫に伴う検査体制の縮小を余儀なくされており、外出控えの影響も加わって検査件数が減少したことが多くの自治体から報告された。歯科・透析施設との連携に関しても、調査対象期間中に新たに歯科・透析施設との連携の取り組みが開始された自治体が複数あったが、コロナ流行に伴い協議会が中止される等の影響がみられていた。外国人対応に関しては、通訳派遣に加え、電話通訳やタブレット・電子通訳デバイスを用いて対応を行っている自治体も多くみられた。検査体制縮小への対応として、一般医療機関への検査委託、郵送検査の活用など、従来の枠組みを超えた取り組みがなされていた。検査会場での密の回避のため、Web 予約システムを導入した自治体もあった。対面イベントの縮小に対しても一部の自治体で Web 開催などの対応がなされていたが、新たな問題も指摘された。各自治体で従来から進められていた取り組みは新型コロナウイルス感染症の流行により大きな影響を受けていたが、これを契機に開始された様々な試みの中には、コロナ収束後にも活用できると思われるものが多く含まれた。各自治体の負担軽減のためには、先行する成功事例に関する情報共有や、自治体の枠を超えた連携体制の構築が有用であると思われた。

「正しい知識の普及啓発」に関するモニタリング方法の一環として、個別施策層に対して行ってきた先行研究より質問項目を抽出し、一般成人を対象とした調査を開始した。調査は、47 都道府県と年齢階級によって層化し 20 歳から 59 歳の一般成人を比例配分し、その割合に基づき二段層化抽出法を用いて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、過去 1 年間に、妊娠以外の目的で性交渉をしたことがあると回答した人を対象に実施した。本調査の有効回答は 2,000 人であり、男性 1,011 人、女性 989 人であった。このうち、同性と性交渉のある男性 (MSM) は 4.2%

(成人男性のうち 8.3%、セックスワーカーは 9.4%) であった。HIV 陽性であると回答した人は 0.3% で全て男性であった。HIV 検査の受検経験は、14.0% (2020) と 15.0% (2022) であり、過去 1 年間では 3.1% (2020) と 4.2% (2022)、U=U の認知割合は 27.2% (2020) と 28.1% (2022) であり、著変はみられなかった。PrEP の認知割合は 12.0% (2020) と 17.7% (2022) であり微増していた。服薬意図がある人は 26.1% (2020) と 19.5% (2022) であり著変はみられなかった。これまでの使用経験は 1.3% (2020) と 3.5% (2022) であり微増していた。

分析では HIV 陽性であると回答した 0.3% を除き「U=U」の認知および「U=U」の信頼度によって 4 群間にわけてクロス集計を行った。また、PrEP の認知および「PrEP」使用に対する認識によって 4 群間にわけてクロス集計を行った。「U=U」を知っているかつ信用していない人は 11.5%、「U=U」を知っているかつ信用している 16.4% であり、信用している人の割合は、信用していない人の割合よりも低いことが示された。また、PrEP の認知および「PrEP」使用に対する認識では、「PrEP」を知っているかつ一般的に使用は悪いと回答した人は 4.6%、「PrEP」を知っているかつ一般的に使用は良いと回答した人は 12.9% であり、認知は低いが、有効性に関する情報はある程度得られていると考えられた。

第 35 回日本エイズ学会では、「エイズ予防指針に生かす新たな予防戦略とは？」と題した討議を行い多くの有意義な知見が得られた。また、予防指針に大きく関連がある課題として、「HIV 感染者の高齢化に係る諸問題」が挙げられる。HIV 感染に加えて障害を持つ高齢症例の状況に合わせて最適な療養施設が必要となっている。このような施設での療養に関しては「医療」だけでなく「介護」さらに「生活」までサポートが必要になると考えられる。これには、医療と行政、地域の医師会や介護施設などの連携した取り組みが必要とされている。

## D. 考察

ウイルス遺伝子配列による伝播クラスタ解析は、コロナ禍の新規未治療診断者の HIV 伝播動向に質的な変化があったことを示唆した。定常的に感染伝播を検出できていた大きなクラスタの減衰は、コロナ禍における検査の脆弱さによってクラスタ感染が検出できなくなっている可能性を示唆する。一方、クラスタの増加が検出できた地域にばらつきがあることは、検査体制が打撃を受けた地域と検査機会が維持されている地域があることを反映した可能性がある。一方、中高年が主流のクラスタにおいては、検査行動が促進されず病状が進行してから感染が発覚するケ

ースが多いことはわかっていたが、今回ネットワークの構造解析で、こうした層が集積する2つの伝播クラスタを同定した。これらの伝播クラスタは、コロナ禍でも新規感染の発生が示唆され、こうした hard-to-reach 層が実際にもつ特徴や必要な対策の方向性を調査する必要性を示した。彼らの検査忌避行動の本質は、啓発の不備というよりスティグマの克服や無関心にあることが過去の研究で示されているが、実際に彼らを検査に誘導するために必要な情報は得られていない。今回計画書が作成された HIV 感染者へのフリーテキストによるマーケティング調査研究は、「正しい知識の普及・啓発」や「検査勧奨」が届かないとされてきた人々を理解し、早期診断・早期治療開始を可能にする施策の立案につなげるための一つのアプローチである。情報が近くにあるながら、検査行動につながらない根本的な問題、特に心の問題を明らかにし、検査行動に向けた心理的支援などの可能性を探ることができれば、学術的のみならず社会的な意義は極めて大きい。

多くの自治体や拠点病院では HIV 領域を担当するスタッフが他の感染症対応も担っており、コロナ禍の拡大により HIV 領域が大きな影響を受けるという懸念が現実化した。今回、コロナ禍への対応を進める中で、従来の自治体と拠点病院との連携に加え、自治体から一般医療機関や NGO への依託の流れが生じたことは、感染症流行時にも安定した体制を維持するとともに、平時の負担を軽減するうえでもヒントとなると考えられた。MSM 関連団体との連携については、既に良好な協力関係が構築されていると回答した自治体も多くみられたが、管内の関連団体の状況を把握できていない自治体も複数みられた。都市部と地方部では、本来は求められる体制も異なるはずである。また、自治体の規模や想定される陽性者数によっては、各自治体で個別に体制を整備することが現実的でない場合も想定される。コロナ流行を契機に整備が進んだオンライン体制の活用に加え、自治体の枠を超えた連携体制の整備が鍵となる可能性がある。

本年度の一般成人を対象とした調査においては、HIV 検査の受検経験は、これまでの受検経験は 14.0% (2020 年 12 月, n=1,984) と 15.0% (2022 年 3 月, n=2,000) であり、過去 1 年間では 3.1% (2020 年 12 月) と 4.2% (2022 年 3 月) であり著変はみられなかった。コロナ禍にあって、検査件数が著減しているデータと異なっているが、このサンプルサイズでは減少傾向をとらえることができない可能性がある。一方、U=U の認知割合は「よく知っている」、「少し知っている」が合わせて 9.5% これに「あまり知らない」

の 18.6% を加えても 28.1% (2022) であり、2 年前の 27.2% (2020) から不変である。一方、PrEP の認知割合は「とてもよく知っている・具体的には知らないが、聞いたことはある」を合わせて 12.0% (2020) と 17.7% (2022) と低いレベルのままであった。PrEP に関しては、これまでの使用経験は 1.3% (2020) と 3.5% (2022) と微増していた。行動を伴うような啓発介入では肯定的な感情とともに情報が伝えられる可能性が考えられる。そのため、わが国で進められてきた「Living together」のメッセージ性や HIV 感染の REAL、可視化等は「U=U」をさらに浸透していくために有効であると考えられる。

## E. 結論

2020 年の我が国の HIV-1 伝播クラスタは、コロナ禍の影響を受けてこれまでとは違う傾向を見せた。拡大していた大きなクラスタの減少は、検査控えの症例の存在を危惧させた。一方、地域によってはアウトブレイク例や late presenter の多いクラスタでの新規検出例が見いだされており、地域による差異が大きいことが示唆された。Late presenter の多いクラスタの特徴を、迅速なネットワーク解析のみで見いだせたことは、NGO 等による把握が困難な hard-to-reach 層を見出す鍵となる。こうした層へ検査機会をどのように提供するかについて、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。エイズ予防指針に定められた各種施策に関して従来から各自治体で進められていた取り組みは、新型コロナウイルス感染症の流行により大きな影響を受けていたが、これを契機に開始された様々な取り組みの中には、コロナ収束後にも活用できると思われるものが多く含まれた。各自治体の負担軽減のためには、先行する成功事例に関する情報共有や、自治体の枠を超えた連携体制の構築が有用であるものと思われた。U=U の浸透はいまだに低い一方で、PrEP 使用割合は増えてきていることが示唆される。U=U や PrEP の啓発に関しては、感染リスクの高い一部の層で普及しつつあるが、今後も周囲の規範を意識しつつ、当事者やコミュニティの中から広げていくことが必要である。ウイズコロナ、ウイズエイズを前提としたコンビネーション HIV 予防の枠組みには、当事者を含む社会のボトムアップから構築することが必要である。本調査を実施し、結果を当事者に還元、意見交換を行うことで、我が国が進むべきエイズ対策の方向性を

明らかにし、次世代のエイズ予防指針の政策形成に貢献すると考えられる。

#### F. 健康危険情報 特になし。

#### G. 研究発表 (論文発表)

1. Tsuji K, Kobayakawa T, Konno K, Masuda A, Takahashi K, Ohashi N, Yoshimura K, Kuwata T, Matsushita S, Harada S, Tamamura H. Exploratory studies on soluble small molecule CD4 mimics as HIV entry inhibitors. *Bioorg Med Chem*. 2022 Feb 15;56:116616. doi: 10.1016/j.bmc.2022.116616. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35063895.
2. Katsuya H, Cook LBM, Rowan AG, Melamed A, Turpin J, Ito J, Islam S, Miyazato P, Jek Yang Tan B, Matsuo M, Miyakawa T, Nakata H, Matsushita S, Taylor GP, Bangham CRM, Kimura S, Satou Y. Clonality of HIV-1- and HTLV-1-Infected Cells in Naturally Coinfected Individuals. *J Infect Dis*. 2022 Jan 18;225(2):317-326. doi: 10.1093/infdis/jiab202. Erratum in: *J Infect Dis*. 2021 Dec 04;: PMID: 33844021.
3. Matsuda K, Islam S, Takada T, Tsuchiya K, Tan BJY, Hattori S, Katsuya H, Kitagawa K, Kim KS, Matsuo M, Sugata K, Delino NS, Gatanaga H, Yoshimura K, Matsushita S, Mitsuya H, Iwami S, Satou Y, Maeda K. A widely distributed HIV-1 provirus elimination assay to evaluate latency-reversing agents in vitro. *Cell Reports Methods* 1, 100122, December 20, 2021, [doi.org/10.1016/j.crmeth.2021.100122](https://doi.org/10.1016/j.crmeth.2021.100122).
4. Md Zahid H, Kuwata T, Takahama S, Kaku Y, Biswas S, Matsumoto K, Tamamura H, Matsushita S. Functional analysis of a monoclonal antibody reactive against the C1C2 of Env obtained from a patient infected with HIV-1 CRF02\_AG. *Retrovirology*. 2021 Aug 21;18(1):23. doi: 10.1186/s12977-021-00568-y. PMID: 34419098; PMCID: PMC8379604.
5. Kaku Y, Kuwata T, Zahid HM, Hashiguchi T, Noda T, Kuramoto N, Biswas S, Matsumoto K, Shimizu M, Kawanami Y, Shimura K, Onishi C, Muramoto Y, Suzuki T, Sasaki J, Nagasaki Y, Minami R, Motozono C, Toyoda M, Takahashi H, Kishi H, Fujii K, Tatsuke T, Ikeda T, Maeda Y, Ueno T, Koyanagi Y, Iwagoe H, Matsushita S. Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by antibodies induced in convalescent patients with COVID-19. *Cell Rep*. 2021 Jul 13;36(2):109385. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109385. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34237284; PMCID: PMC8226103.
6. Judicate GP, Barabona G, Kamori D, Mahiti M, Tan TS, Ozono S, Mgunya AS, Kuwata T, Matsushita S, Sunguya B, Lyamuya E, Tokunaga K, Ueno T. Phenotypic and Genotypic Co-receptor Tropism Testing in HIV-1 Epidemic Region of Tanzania Where Multiple Non-B Subtypes Co-circulate. *Front Microbiol*. 2021 Jul 7;12:703041. doi:

10.3389/fmicb.2021.703041. PMID: 34305873; PMCID: PMC8292895.

7. 郭 悠、桑田岳夫、松下修三、「抗体療法を目指した変異株に有効な SARS-CoV-2 中和モノクローナル抗体の分離」、学会誌「ウイルス」第 71 巻 2 号 (2021 年 12 月号) 特集

#### (学会発表)

1. 抗イデオタイプ抗体を用いた HIV 中和抗体誘導の為の段階的ワクチン戦略、郭悠、Zahid Md H、Biswas S、松本佳穂、桑田岳夫、松下修三、第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会シンポジウム、東京、2021 年 11 月 21-23 日、国内、口頭。
2. COVID-19 回復者で誘導された抗体に対する SARS-CoV-2 変異株の中和抵抗性、桑田岳夫、郭悠、清水美紀子、Zahid Md H、Biswas S、松本佳穂、松下修三、第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会シンポジウム、グランドプリンスホテル高輪、東京、2021 年 11 月 21-23 日、国内、口頭。
3. 回復患者より抽出した SARS-CoV-2 中和抗体の検討、郭悠、松本佳穂、Zahid Md H、Biswas S、桑田岳夫、松下修三、第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会シンポジウム、グランドプリンスホテル高輪、東京、2021 年 11 月 21-23 日、国内、口頭。
4. CD4 類似化合物 YIR-821 によるサブタイプ B HIV-1 患者抗体の活性増強効果、松本佳穂、桑田岳夫、Zahid Md H、郭悠、Biswas S、高濱正吉、玉村啓和、松下修三、第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会シンポジウム、グランドプリンスホテル高輪、東京、2021 年 11 月 21-23 日、国内、口頭。
5. Anti-Idiotypic antibodies as sorting probes to isolate anti-CD4i antibodies、Biswas S、Yamauchi S、Morioka H、Kaku Y、Kuwata T、Matsushita S、第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会シンポジウム、グランドプリンスホテル高輪、東京、2021 年 11 月 21-23 日、国内、ポスター。

#### 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