

## 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 熊本大学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4年度の解析で、わが国の HIV-1 伝播クラスタは、2021年においてもコロナ禍の影響を受けていることが明らかとなった。伝播クラスタ解析によって、地域でのアウトブレイクや late presenter の新規検出が可能となったが、これらの結果は、HIV 検査体制の地域差を反映していると考えられた。Late presenter の多いクラスタの特徴を、迅速なネットワーク解析で見いだせたことは、予防対象の中心である hard-to-reach 層を見出す鍵となると考えられる。こうした層へ検査機会の提供について、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。各自治体の取り組みは、コロナ禍により大きな影響を受けていたが、経年的調査で、令和4年度には様々な工夫による回復の兆しも見えた。コロナ禍を契機に開始された試みの中には、コロナ後にも活用できる対策も認められ自治体の枠を超えた連携の構築の必要性が示唆された。医療体制では、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。「正しい知識の普及啓発」に関するモニタリング方法として、一般成人を対象とした調査を行った。本調査の有効回答は 196,045 人（回収率 83.5%）であり大きな規模の母集団となった。HIV 検査数は若干低下を認めた。また、「U=U」の認知度は低いままであった。「PrEP」の使用経験は全体では、1.3%（2020）と 1.5%（2023）と著変はなかったが、個別施策層では徐々に認知されるようになり、MSM 10.3%、セックスワーカー 13.5% となった。我が国における PrEP の体制整備は急務である。

## 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  
 国立病院機構東埼玉病院 臨床研究部長 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。本研究は、平成30年1月に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、課題抽出を行い、次期改訂のための探索を行うことを目的とする。これまでの取り組みから 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課題を優先順位が高い課題として報告した。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の実施状況のモニタリング調査を継続した。一方、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、エイズ発症例を含む late presenter を理解し、HIV 感染の当事者が置かれている現状や心理的状況を踏まえて、伝播クラスタの再解析を行い、こうした感染から診断まで長期間かかっていると思われる感染者層の集積を塩基配列から推定した。また、エイズ施策の状況を把握し、予防啓発の浸透を比較評価するために、一般成人を対象とした経年的なアンケート調査を実施した。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、性感染症やサル痘対策等も考慮し、エイズコロナ時代に対応した取り組みを討議した。

**B. 研究方法**

エイズ発症例を含む late presenter 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

ラストの再解析を行い、こうした層が集積する伝播クラスタを塩基配列から推定した。本年度は、2021年の塩基配列データを加え2003年以降の我が国のサブタイプBとCRF01\_AEの全情報を取得し、ネットワーク解析を行うとともに、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。ネットワークの形状、密度、次数の集中度と、各検体の最初の分岐(ノード)からの枝長を比較し、感染から検査に訪れるまでの時間と伝播ネットワークの特性の関係を検証した。一方、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を計画し、その基盤構築を行った。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継続した。令和3年度に実施した調査(平成30年度から令和2年度にかけての3年間の施策実施状況)と同様の内容について、各自治体の担当者に調査用ファイルを配布し、令和4年度分の実績調査を実施した。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、性別と居住する都道府県、年齢階級の三段階層化抽出法を用いて質問紙調査を実施する。質問項目はHIV抗体検査行動や予防啓発普及の認知、PrEP認知や経験、性感染症既往や性行動とし、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

薬剤耐性班で集められた2021年までのサブタイプBおよびCRF01\_AEのすべての検体のprotease-RT領域の塩基配列を用いて伝播クラスタ解析を行った。HIV抗体検査件数は、2020年に引き続き2021年度も減少した。HIV-1の伝播クラスタの伝播傾向はコロナ禍のもとで大きなクラスタの検出例が減少したが、アウトブレイク例やlate presenterの多いクラスタでの新規感染例が報告され、検査の地域差が大きいことが示唆された。伝播クラスタ(dTC)に所属しない症例が増加する一方で、サブタイプBのdTC所属例は減少した。一方、CRF01\_AEは、AETC2のアウトブレイクが継続中である影響から、全体に対するdTC所属例の割合が増えていた。2021年は、関東地方のB-TC21とAE-TC2・沖縄地方のB-340が大きなアウトブレイク例として検出された。一方、未診断の感染者を内包したTC165やTC316でも、新たな感染者の報告があった。報告例の感染時期の最大推定値を伝播クラスタの時間系統樹推定を用いて計算したところ、その多くは5年以内の比較的最近の感染者であった。また、未診断の感染者を内包したdTCでは、10年以上の長い枝長に繋がる症例が、ネットワークの放射状部分と関連することが判明し、その中心にはlate presenterがまだ存在すると考えられた。これらの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解明するため、自由文形式のアンケート調査を構文解析にて分析するマーケティング理論を応用した臨床研究を計画した。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手法で解析する計画を立てた。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。

令和3・4年度は、新型コロナウイルス感染症の流

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、連携会議や研修の縮小・中止など大きな影響がみられた。これに対応するため、業務の外部委託やインターネット・ICTの活用など、各自治体で新たな取り組みが行われていた。令和4年度の施策実施状況調査では、前年度より状況が改善していたが、検査や対面イベントの開催などへの影響は残存していた。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は継続されていた。他領域との連携に関して、歯科診療所との連携体制は約3分の2の自治体で構築されていたが、透析施設に関しては2割弱、福祉サービスに関しては1割前後と、連携体制構築は不十分なままであった。研修に関してはCOVID-19流行の影響により実施率が低下したが、令和3年度はやや復調、エイズ対策推進協議会は、半数で令和2年度以降開催できていなかった。

令和4年度末に実施した一般成人調査の有効回答は196,045人（回収率83.5%）であり大きな規模の母集団となった。HIV検査の受検経験は、これまでの受検経験が全体では12.2%であり、男性では10.6%、女性では13.7%であった。先行研究の14.0%（2020年）、15.0%（2022年）に比較するとやや低下したが、母集団の規模による可能性が考えられた。受検場所では、病院が36.8%と最も高く、次いで保健所27.7%、クリニック・医院・診療所26.1%、郵送検査・自己検査キット5.2%であった。HIV感染症に関する知識の正答率は、感染動向、治療の進歩、重複感染では50%以上であったが、U=U、最新の治療方法などについては低いままであった。しかしながら、個別施策層別における正答率は高く、キーポピュレーションに対する普及啓発の効果が確認できた。PrEPの使用経験がある人は1.5%であり、1.3%（2020）と3.5%（2022）と比べ著変はなかったが、個別施策層ではMSM10.3%、セックスワーカー13.5%であり、我が国におけるPrEPの体制整備は急務であると考えられた。

#### D. 考察

伝播クラスタ解析で昨年報告したコロナ禍における新規未治療診断者のHIV伝播動向の質的な変化は、2021年も継続していた。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を示唆する。クラスタの増加が検出できた地域のばらつきは、検査体制が縮小された地域と継続されている地域があることを反映している。

一方、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中高年に多いことはこれまでも報告されたが、ネットワーク解析によってhard-to-reach層が集積する伝播クラスタを迅速に同定可能と判明した。これらの解析は、NGO等による把握が困難な層への早期検査勧奨施策に貢献できる。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アプローチである。情報が近くにありながら、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は、学術的のみならず社会的な意義は極めて大きい。

多くの自治体において、エイズ予防指針に定められた施策の実施を担っているのは感染症関連部署であるが、そのリソースは十分ではなく、他の感染症の流行によりHIV関連の対策が大きな影響を受けることが明らかになった。新型コロナウイルスの流行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。一般への正しい知識の普及に関する調査では、社会全体で予防啓発普及の効果はまだ低く、MSM層では啓発普及認知は一般成人と比較し3倍程度の効果があるものの、早期発見・早期治療・スティグマ低減にはつながっていないと考えられた。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。一方で、WHOやUNAIDSが提唱する当事者を主体とした予防啓発を確立するには、日本のCBOの脆弱な基盤をマンパワーや予算の面からエンパワメントする取り組みが必要である。

#### E. 結論

2021年の我が国のHIV-1伝播クラスタは、検査体制へのコロナ禍の影響が継続していることを示唆した。地域アウトブレイクやlate presenterの新規検出

は、検査体制の地域差異を反映している。このような late presenter の多いクラスタを迅速なネットワーク解析で見いだせたことは、NGO 等による把握が困難な hard-to-reach 層に対する施策立案の鍵となる。わが国の先行研究を収集し、MSM やセックスワーカー、薬物使用者、HIV 感染当事者を対象とした量的調査の中から、可能な限り合致した質問項目の作成を行った。年度末に向けて一般成人を対象に、二段層化抽出法を用いて調査を実施した。本研究は、モニタリング手法として確立可能であり、調査結果の解析は、次世代のエイズ予防指針に貢献する。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### (論文発表)

1. Otani M, Shiino T, Hachiya A, Gatanaga H, Watanabe D, Minami R, Nishizawa M, Teshima, T, Yoshida S, Ito T, Hayashida T, Koga M, Nagashima M, Sadamasu K, Kondo M, Kato S, Uno S, Taniguchi T, Igari H, Samukawa S, Nakajima H, Yoshino Y, Horiba M, Moro H, Watanabe T, Imahashi M, Yokomaku Y, Mori H, Fujii T, Takada K, Nakamura A, Nakamura H, Tateyama, M, Matsushita S, Yoshimura, K, Sugiura, W, Matano T, Kikuchi T. Association of demographics, HCV co-infection, HIV-1 subtypes and genetic clustering with late HIV diagnosis: A retrospective analysis from the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network, JIAS 2023, in press.
2. Amano M, Ichikawa Y, Uemura Y, Matsumoto S, Maeda K., Matsushita S, Shimada S, Mitsuya H. Comparison of neutralization activity against Omicron BA.2/BA.5 in sera from HCWs receiving heterologous/homologous COVID-19 vaccines. *Journal of Infection* 2023 in press.
3. Matsumoto K, Kuwata T, Tolbert WD, Richard J, Ding S, Prévost J, Takahama S, Judicate GP, Ueno T, Nakata H, Kobayakawa T, Tsuji K, Tamamura H, Smith AB 3rd, Pazgier M, Finzi A, Matsushita S. Characterization of a Novel CD4 Mimetic Compound YIR-821 against HIV-1 Clinical Isolates. *J Virol*. 2023. 31;97(1):e0163822. doi:10.1128/jvi.01638-22
4. Amano M, Otsu S, Ichikawa Y, Higashi-Kuwata N, Matsushita S, Shimada S, Mitsuya H. Restoration of Neutralization Activity Against Omicron BA.2 and BA.5 in Older Adults and Individuals With Risk Factors Following the Fourth Dose of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 BNT162b2 Vaccine. *J Infect Dis*. 2023; 227(1):161-163. doi: 10.1093/infdis/jiac393.
5. Kaku Y, Matsumoto K, Kuwata T, Zahid Md H, Biswas S, Gorny MK and Matsushita S. Development and characterization of a panel of antiidiotype antibodies to 1C10 that cross neutralize HIV-1

subtype B viruses. *Front. Virol*. 2022, 2:932187. doi: 10.3389/fviro.2022.932187.

6. Matsuura K, Yamaura M, Sakawaki H, Himeno A, Pisil Y, Kobayakawa T, Tsuji K, Tamamura H, Matsushita S, Miura T. Sensitivity to a CD4 mimic of a consensus clone of monkey-adapted CCR5-tropic SHIV-MK38C. *Virology*. 2022, 578:171-179. doi: 10.1016/j.virol.2022.12.004. Online ahead of print. PMID: 36580864.
7. Wang R, Tsuji K, Kobayakawa T, Liu Y, Yoshimura K, Matsushita S, Harada, Tamamura H, Hybrids of small CD4 mimics and gp41-related peptides as dual-target HIV entry inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 2022, 117083. doi.org: 10.1016/j.bmc. doi: 10.1016/j.bmc.2022.117083

### (学会発表)

1. CD4 類似化合物 YIR-821 の臨床株に対する有効性の検討. 松本佳穂, 桑田岳夫, 高濱正吉, Judicate GP, 上野貴将, 小早川拓也, 玉村啓和, 松下修三. 第30回抗ウイルス療法学会学術集会・総会, 2022/09/17, 国内, 口頭.
2. CD4 類似化合物 YIR-821 は多くの HIV-1 臨床株に有効である. 松本佳穂, 桑田岳夫, 高濱正吉, Judicate GP, 上野貴将, 小早川拓也, 玉村啓和, 松下修三. 第36回日本エイズ学会学術集会・総会 2022/11/19, 国内, 口頭.
3. The CD4 mimetic compound YIR-821 is broadly effective against HIV-1 clinical strains. Kaho Matsumoto, Takeo Kuwata, Shokichi Takahama, George P Judicate, Takamasa Ueno, Takuya Kobayakawa, Kohei Tsuji, Hirokazu Tamamura and Shuzo Matsushita. 24th Kumamoto AIDS Seminar, Parea Kumamoto Prefectural Community Center, 2022/10/31-11/2, 国内, 口頭.
4. Antibodies against CD4 induced epitope of HIV-1 evolve from B cells primed by gut microbiome Shashwata Biswas, Kyo Okazaki, Soichiro Yamauchi, Takeo Kuwata, Hiroshi Morioka and Shuzo Matsushita. 24th Kumamoto AIDS Seminar, Parea Kumamoto Prefectural Community Center, 2022/10/31-11/2, 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