

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

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継続した。HIV 対策は自治体の感染症専門部署や拠点病院を中心に行われてきたが、HIV 担当者が他の感染症にも担当する為、コロナ禍では大きな影響を受けた。各自治体の負担軽減のためには、業務の外部委託や対面から Web への移行に加え、先行する成功事例に関する情報共有など自治体の枠を超えた連携体制の構築が有用と考えられた。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。HIV 対策を考える上で早期診断（recent infection）や late presenter の把握は重要な課題である。世界では診断時の CD4 数に加え、いくつかの指標を組み合わせた Multi Assay Algorithm (MAA) が用いられている。我が国の HIV 検査体制に avidity test を組み込むことは現実的ではないため、ウイルスゲノムデータと臨床データのみから recent infection や late presenter の判定を試みた。HIV 検査に関しては、受検経験が全体で 12.2% であり、先行研究の 14.0%（2020 年）、15.0%（2022 年）よりやや低くなったが、母集団の規模の拡大のためと考えられる。PrEP の潜在的ニーズは、統計処理上やや高い推計結果であるが、約 200 万人と推定された。PrEP は、感染リスクのより高い層に届ける必要があるが、わが国では利用できる環境が不十分である。現状では、他の性感染症の増加や HIV 既感染での利用、途中中断等の課題も多く、ヘルスリテラシーを考慮した複合的な予防対策を進めていく必要がある。

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 教授 塩野 徳史

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、外国籍在住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 予防に関して、エイズコロナ時代に対応した取り組みを聴取し、予防指針改定に生かす。

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。本研究班では、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、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 課題に注目した。我々は、エイズ予防指針に基づく施策の実施状況に関して、都道府県を対象としたモニタリング調査を行った。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て、先行研究

B. 研究方法

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、自治体（都道府県）を対象としたモニタリング調査を行った。平成 30 年度から令和 2 年度にかけての 3 年間は、調査用のウェブサイトを構築し、各自治体に ID・パスワードを配布、令和 3 年度分は集計用ファイルを自治体に送付する形で集計を行った。AMED HIV 薬剤耐性動向班で解析中の HIV 伝播クラスタ情報を取得し、2022 年に新規報告が多かった dTC についてベイズ推定法による時間系統樹解析を試みた。新規報告例の臨床マーカーと、系統樹の枝長・分岐点の時間・近縁の症例との採取時期

の差から、それぞれ症例が recent infection かどうかを判断した。late presenter に関して、HIV 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の手法で検討するための研究を計画した。一般成人調査は、個別施策層向けの先行研究の調査項目を応用し、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した。質問項目は HIV 検査行動や予防啓発の認知、PrEP 認知や経験、性感染症既往や性行動とした。第 37 回日本エイズ学会総会にて、「エイズ予防指針・新時代の課題」というシンポジウムを企画、12 名の登壇者を始めとして多くの参加者による討議を行った。

(倫理面への配慮)

伝播クラスター解析は、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対は、解析対象外とした。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を遵守した研究計画書を作成した。自治体を対象とした調査項目には個人を特定できる情報が含まず、回答者個人が特定されないよう配慮した。一般成人調査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

全 47 自治体より 4 年分（平成 30 年度から令和 3 年度）の回答を得た。調査期間を通じて、コロナ禍の影響により多くの自治体において普及啓発、検査、研修など多くの事業が影響を受けていた。検査体制の縮小対策として、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。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たが、透析施設に関しては 2 割弱、福祉サービスは 1 割前後と、連携体制の改善はみられなかった。都道府県を単位とする研修計画は、平成 30 年度および令和元年度は 7 割以上の自治体で策定されており、令和 2 年度には約 5 割まで落ち込んだが、令和 3 年度には 6 割弱まで回復した。HIV 感染症/エイズにかかる個別の施策目標が設定されている自治体は 4 割弱であった。エイズ対策推進協議会は約 6 割の自治体で設置されていたが、令和 2~3 年度は約半数の自治体で協議会が開催されなかった。協議会への個別施策層関係団体の参加

ありとした自治体は 4 割弱に留まった。

2022 年に多くの新規陽性例が報告された国内伝播クラスター (dTC) B-TC2, B-TC3, B-TC21, AE-TC2 について、時間系統樹を推定し、2018 年~2022 年までの登録例のそれぞれの時間系統樹における近隣のウイルス配列との直近共通祖先ノードまでの枝長（日数）を調べた。各症例の枝長はウイルス量と関係が無く、CD4+数は低い値では様々な枝長が混在し高い値では短い枝長に収束した。過去の recency を活用した様々な臨床研究で用いられた Multi Assay Algorithm (MAA) を参考に、CD4+数>200 cells/ul, ウイルス量>400 copies/ml、枝長が 1 年以内のものを recent とし、免疫学的手法を用いない MAA を考案し、4 つの dTC と singleton 例で recent 率を計測した。この指標に沿った dTC 所属症例の recent 率は各年 25~15% の範囲で推移したが、AE-TC2 のアウトブレイク期の recent 率は 40%以上と顕著に高かった。Singleton 例については 15%~6%と低く、年を経るごとに低下した。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の解明のための自由文形式のアンケート調査を構文解析で分析する臨床研究について、コロナ禍でも可能な研究計画書に改訂を行うとともに、被検者の長文テキストを得るためのクラウドによる稼働検証を行った。

一般成人調査の有効回答は 196,045 人 (回収率 83.5%) であり大きな規模となった。基本属性の居住地や年齢層、既婚割合は国勢調査とほぼ同じ割合を示しており、MSM 割合 (5.8%)、SW 割合 (男性 1.3%、女性 4.6%) も先行研究とほぼ同じ割合であった。HIV 検査の受検経験は、全体では 12.2%であり、過去 1 年間では 2.0%で、3.1% (2020 年)、4.2% (2022 年) と比べて著変はみられなかった。受検場所は病院が 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。これまでに 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。個別施策層では MSM 10.3%、セックスワーカー 13.5%であり、上昇傾向にある。MSM における性的に活発な層 (商業施設およびネット利用層) の割合は 56.8%、先行研究よりハッテン場利用層は 26.6%、PrEP 希望は 52.9%であることをふまえると、総務省統計局による令和 4 年の 20 歳-59 歳の男性人口推計 (31,091,000 人) より 778,439 人に PrEP のニーズがある。同様に 20 歳-59 歳の女性人口推計では (30,163,000 人)、1,387,498 人がセックスワーク

に従事している可能性があり、このうちすでに数%が PrEP を利用していることになる。HIV 感染症、性感染症、検査に関する知識の正答率は 18.1%~55.8%であり、50%を越えていたのは感染動向、治療の進歩、重複感染の 3 問であり、30%を下回ったのは検出限界以下、治療の継続が感染可能性をなくすこと (U=U)、最新の治療方法、新規感染の徴候、性感染症と HIV 感染症、ウィンドウピリオド、擬陽性の 7 問であった。予防啓発について、全体では「当事者の生の話を聞いた」20.9%、「テレビ・ラジオなどで視聴した」53.7%、「映画や演劇を観た」35.2%、「小説や本を読んだ」21.3%、「イベントに参加した」6.8%、「手記を読んだり聞いたりした」16.7%、「6ヶ所のコミュニティセンターいずれかに行った」6.0%であった。検査行動との関連について分析したところ「イベント・手記・コミュニティセンター」と受検行動の間に相関がみられた ($R=0.4$)。

D. 考察

これまで HIV 対策は自治体の感染症専門部署や拠点病院を中心に行われてきたが、HIV 担当者が他の感染症にも担当する為、コロナ禍では大きな影響を受けた。各自治体の負担軽減のためには、業務の外部委託や対面から Web への移行に加え、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考えられる。MSM 関連団体と既に良好な協力関係が構築されている自治体もみられたが、協働が機能していない自治体も見られた。感染症対策へのアプローチには当事者団体との連携が必須であり、当事者団体の脆弱性を支援しつつ、自治体と連携する体制の構築が必要である。数年前から沖縄県では医療・行政と CBO を繋ぐコミュニケーターが自治体の雇用により存在している。自治体の負担軽減のためには、オンライン体制の活用に加え、都道府県の枠に縛られず、スムーズに CBO と協働し、生活圏を考慮した広域の対策が有用である。

HIV 対策を考える上で早期診断 (recent infection) や late presenter の把握は重要な課題である。世界では、HIV 感染診断時の CD4 数に加えてウイルス量・抗 HIV 抗体の avidity test・ゲノム多様性解析等を組み合わせた MAA が用いられている。我が国の HIV 検査体制に avidity test を組み込むことは現実的ではないため、ウイルスゲノムデータと臨床データのみから recent infection や late presenter の判定を試みた。今

後この判定を教師データとして耐性班で得られるデータの AI 解析を行い、系統樹解析を行わずに recency を判定できる手法を開発したい。一方、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可能となる。

HIV 検査に関しては、受検経験が全体で 12.2%であり、先行研究の 14.0% (2020 年)、15.0% (2022 年) よりやや低くなったが、母集団の規模の拡大のためと考えられる。PrEP のニーズは統計処理上やや高い推計結果であるが、潜在的には約 200 万人と推定される。感染予防対策としては、より感染リスクの高い層に届ける必要があると考えられるが、わが国では自発的に利用できる環境が不十分である。現状では、他の性感染症の増加や HIV 既感染での利用、途中中断等、課題も報告され、ヘルスリテラシーや経済的事情などを考慮した複合的な予防対策を進めていく必要がある。

E. 結論

エイズ予防指針に定められた各種施策に関して、各自治体で進められていた取り組みは、コロナ禍により大きな影響を受けたが、令和 3 年度以降、復調の兆しがみられた。コロナ禍を契機に開始された様々な取り組みには、成功事例も認められ、自治体間の情報共有や都道府県の枠を超えた連携体制の構築が有用と考えられた。国内の主な HIV-1 伝播クラスタにおいて、臨床指標と時間系統樹解析を行い、recent 率は 20%程度と推定した。一方、late presenter 例が 3 例あった。こうした判定で、把握が困難な hard-to-reach 層を見出せたとしても、検査機会をどのように提供するかについては課題があるため、マーケティング手法を応用して手がかりを得る臨床研究を計画している。一般成人調査の有効回答は 196,045 人と先行研究に比べ大きな規模となり、日本の現状を明らかにすることができた。これまでの HIV 検査の受検経験が全体では 12.2%と微増であり予防啓発の普及にも地域差がみられた。U=U や最新の治療法、検査に関する知識の浸透はいまだに低く、都道府県別にも差異がみられた。PrEP の利用割合は、キーポ

ピュレーションで一定の増加がみられ、コンドームの使用行動は低下しており、現在は医療者主導の体制整備が進められているが、潜在的なニーズに対応するには、WHO や UNAIDS の推奨する当事者主導の PrEP 実装体制の整備が喫緊の課題である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 雑誌

1. Biswas S, Kuwata T, Yamauchi S, Okazaki K, Kaku Y, Hasan MZ, Morioka H, Matsushita S. Idiotopes of antibodies against HIV-1 CD4-induced epitope shared with those against microorganisms. *Immunology*. 2024 Apr;171(4):534-548. doi: 10.1111/imm.13742. Epub 2023 Dec 16. PMID: 38102962.
2. Uno S, Gatanaga H, Hayashida T, Imahashi M, Minami R, Koga M, Samukawa S, Watanabe D, Fujii T, Tateyama M, Nakamura H, Matsushita S, Yoshino Y, Endo T, Horiba M, Taniguchi T, Moro H, Igari H, Yoshida S, Teshima T, Nakajima H, Nishizawa M, Yokomaku Y, Iwatani Y, Hachiya A, Kato S, Hasegawa N, Yoshimura K, Sugiura W, Kikuchi T. Virological outcomes of various first-line ART regimens in patients harboring HIV-1 E157Q integrase polymorphism: a multicentre retrospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2023 Dec 1;78(12):2859-2868. doi: 10.1093/jac/dkad319. PMID: 37856677.
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. 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; Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. 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. *J Int AIDS Soc*. 2023 May;26(5):e26086. doi: 10.1002/jia2.26086. PMID: 37221951; PMCID: PMC10206413.

5. 澤田 華世, 香月 富士日, 金子 典代, ○塩野徳史: ゲイ・バイセクシュアル男性の人生の満足度に影響を与える心理的要因の探索, 日本精神保健看護学会誌, 32 巻 1 号 p. 10-18, 2023.
6. ○塩野徳史: コロナ禍を経た MSM・ゲイコミュニティにおける HIV 感染症の予防 - その影響と有効な対策 -, 保健医療科学 第 72 巻 (2), PP110-118, 2023.

2. 学会発表

海外

1. Teiichiro Shiino, Shuzo Matsushita, Machiko Otani, Tadashi Kikuchi, Kazuhisa Yoshimura, and Wataru Sugiura, Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network: Estimation of recent HIV infections in Japan using a novel testing algorithm with chronological tree. abst.1085, CROI2024, March 3-6, 2024 Denver, Colorado.
2. Machiko Otani, Mayumi Imahashi, Rumi Minami, Atsuko Hachiya, Masakazu Matsuda, Machiko Nishizawa, Teiichiro Shiino, Tetsuro Matano, Yoshiyuki Yokomaku, Yoshimasa Iwatani, Tadashi Kikuchi, Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. A cluster of phylogenetically close strains to the highly virulent variant of HIV-1 subtype B circulating in the Netherlands was detected in Japan. IAS2023, 23 Jul. – 26 Jul. Brisbane, Australia
3. Teiichiro Shiino, Machiko Otani, Tadashi Kikuchi, Kazuhisa Yoshimura, Wataru Sugiura, Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Recent HIV outbreaks in Japan originated from late presenters: Implementation of molecular transmission network analysis. IAS2023, 23 Jul. – 26 Jul. Brisbane, Australia

国内

1. 椎野禎一郎、大谷眞智子、中村麻子、南留美、今橋真弓、吉村和久、杉浦互、菊地正. 国内 HIV-1 伝播クラスタ動向 (SPHNCS 分析) 年報—2022 年. 第 37 回日本エイズ学会学術集会総会. 2023 年 12 月. 京都
2. 河上麻美代、北村有里恵、伊藤仁、黒木絢士郎、小泉美優、藤原卓士、椎野禎一郎、菊地正、長島真美、貞升健志、吉村和久. 東京都内公的検査機関での HIV 検査における HIV-1 陽性例を用いた分子生物学的解析. 第 37 回日本エイズ学会学術集会総会. 2023 年 12 月. 京都
3. 椎野禎一郎、「エイズ予防指針」新時代の課題 第 2 部: エイズ検査体制のこれまでとこれから. (パネリスト). 第 37 回日本エイズ学会学術集会総会. 2023 年 12 月. 京都
4. 塚田 訓久. HIV 感染症の診断・治療・予防. 第 97 回日本感染症学会総会・学術講演会. 2023 年 4 月 (横浜)
5. 塚田 訓久. 非専門医療機関において HIV 陽性

- 者の受け入れを妨げる要因に関する研究. 第 14 回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 2023 年 5 月 (名古屋)
6. 塚田 訓久. PrEP はなぜ必要か? PrEP には何が必要か? 第 14 回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 2023 年 5 月 (名古屋)
7. 塚田 訓久. HIV 感染症を診断したら. 第 72 回日本感染症学会東日本地方会学術集会. 2023 年 10 月 (東京)
8. 塚田 訓久. 今後の HIV 診療を担う医療従事者に求められるもの. 第 37 回日本エイズ学会学術集会総会. 2023 年 12 月 (京都)
9. 塚田 訓久. エイズ医療体制のこれまでとこれから. 第 37 回日本エイズ学会学術集会総会. 2023 年 12 月 (京都)
10. ○塩野徳史. ポストコロナの HIV 感染予防. 日本エイズ学会. 2023 年. 京都.
11. 赤嶺友紀, 玉城祐貴, ○塩野徳史. 若年層 MSM をコミュニティセンターに繋げた事例, 日本エイズ学会. 2023 年. 京都.
12. 澤田華世, 町登志雄, 陰山朋久, 宮階真紀, 森田眞子, 山中京子, 古谷野淳子, ○塩野徳史. 当事者スタッフと専門職員が連携した相談活動の実践と効果, 日本エイズ学会. 2023 年. 京都.
- 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