

研究分担者 西浦 博 (京都大学 大学院医学研究科)

研究協力者 小林 鉄郎 (京都大学 大学院医学研究科)
藤原 聖子 (京都大学 大学院医学研究科)

研究要旨 我が国における診断の遅れは深刻な状況が続いており、実数の把握と、その向上のための検査体制の更なる取組の検討が喫緊の課題となっている。検査所の利便性向上、受検アクセスの改善、HIV 診断検査の充実を図り、検査の質を高めていき、自治体行政との連携モデルを構築することで、日本全体の検査体制を向上させ、HIV 陽性者の早期診断をすすめることが肝要である。当研究班の課題「日本におけるケアカスケーダの推定に関する疫学研究(西浦博)」では、3年間を通じて、わが国でのいわゆる 90 - 90 - 90 の割合、特に最初の 90 に相当する診断比率を推定し、流行対策の策定支援の基盤的データを提供することを目的とする。初年度となる令和 3 年度には、日本におけるケアカスケーダの推定に関する疫学研究に関して、わが国全体の推定値に関する現状を把握し、また、疫学研究データを基に実施できる推定手法の改善を図り、あわせて献血者における感染リスクなど別途の推定手法とデータ分析体制の構築に努めた。特に、新型コロナウイルス感染症 COVID-19 が流行する中で、保健所の相談件数や検査件数が激減した状態が続いた。その影響の有無について十分に定量化を図ることが求められた。2017 年の未診断の HIV 患者数は 4000-6500 人と見積もられ、2020 年および 2021 年における新規感染者数は 639 人 (95% 信頼区間: 130, 1149) と見積もられた。同様に、推定された 1 年あたりの診断率は 2020 年および 2021 年において 14.8% (95% 信頼区間: 13.0, 16.6) と見積もられた。これを用いると、2021 年における未診断の HIV 感染者数は 3891 人と推定され、全 HIV 患者のうち診断を受けている割合は 83.7% (AIDS 未発症者に限れば 78.0%) と推定された。2 年度目となる令和 4 年度には、地域別推定と年齢別の推定を実施すべく進捗を図った。出生年別の推定によって都市部と地域で異なる感染動態を把握し、対策を重点的に講じるべき対象を把握することを目的として分析を行った。全国での推定は完了し、2020 年および 2021 年における年間新規感染者数は 954 人 (95% 信頼区間: 421, 1487) と推定された。2021 年における未診断の HIV 感染者数は 4360 人と推定され、全 HIV 感染者のうち診断を受けている割合は 86.6% (AIDS 未発症者に限れば 81.7%) と推定された。3 年度目(最終年度)の令和 5 年度には、本研究推定を全国および地域別で完了し、その論文化に取り組んだ。全国および地域別での推定は完了し、2022 年における全国の年間新規感染者数は 559 人 (95% 信頼区間: 341, 778) と推定された。2022 年における未診断の HIV 感染者数は 3209 人と推定され、全 HIV 感染者のうち診断を受けている割合は 89.3% (AIDS 未発症者に限れば 86.2%) と推定された。2022 年末までの地域別の推定においては中国・四国地方で 80.1%、九州・沖縄地方で 80.2% と全国的には低く、一方で東京、近畿地方、北陸地方では 90% を超えていた。分析時点(2023 年末)までに日本全国では HIV 感染者の診断率 90% を達成している可能性が高いものと考えられた。新型コロナウイルス感染症の流行によって保健所業務が逼迫したことによって診断率が低下したと思われるが、日本の新規感染者数は減少傾向は継続しているものと考えられた。また、地域別推定の結果から、地方において診断率の低下、新規感染者数の増加が新型コロナウイルス感染症流行下において認められたため、地域別のアプローチの仕方を考慮する必要がある。日本の新規感染者数は減少傾向が継続と思われるが、今後もアクセスしやすい検査へと導く努力を行うことで、実効再生産数が 1 未満の状態を維持継続することが求められる。

研究の背景と目的

HIV 感染症においては、数年に渡って持続する潜伏期間があり、この期間中も感染力を保持している。感染が顕在化する前に二次感染が起きる危険性があるため、AIDS 発症者飲みに焦点を当てた対策では、疾患の拡散を防ぐのが難しい。今日における HIV/AIDS の流行対策は、感染者の早期発見とともに、診断後直ちに抗レトロウイルス薬治療 (ART) を開始することが重要とされている。この対策は、HIV 陰性のパートナーへの感染リスクを大幅に減少させることが研究で示されており、また CD4 陽性型リンパ球の数を高く保つ効果があると報告されている。その結果、早期診断と治療、および予防としての治療の戦略が、世界的に認められるようになった。早期診断と治療、および予防としての治療の戦略が、世界的に認められるようになった。早期検査による診断と持続的な治療でウイルス抑制を図ることが、HIV 感染の拡散を集団レベルで抑えるための鍵となっている。これが間接的に二次感染の予防につながり、HIV 感染症の抑制に役立つ。国連エイズ合同計画はこの点を踏まえ、2020 年までに 90-90-90 を達成するというスローガンを打ち出した。診断された感染者の 90% 以上が治療を受け、その 90% がウイルス量の抑制に成功することを目指してきた。この目標は 2030 年までに 95-95-95 へと更新される。2016 年の時点で、全世界で HIV 感染者の約 70% が検査を受けて自らの陽性を認識しており、そのうち治療を受けているのは 77%、ウイルスを抑制しているのは 82% であった。しかし、2020 年にはそれぞれ 84%、87%、90% へと改善されたものと推定されている。

HIV 感染を早期発見し次第、免疫低下の進行を待たずして抗レトロウイルス薬治療 (ART) を開始することで、HIV 陰性パートナーへの感染のリスクを 27 分の 1 にまで下げるという研究や、免疫力の指標である CD4 陽性型リンパ球の数がより高くなるという報告がある (NEJM. 2011; 365(6): 493-505, NEJM 2013; 368(3): 218-30)。これにより、近年ではこれまで以上の早期診断が求められ、いわゆる test and treat 戦略と treatment as prevention が HIV/AIDS の予防策として世界的に受け入れられ始めている。

我が国においては 2021 年第 2 四半期までの HIV 累積報告数は約 22800 人、同 AIDS 累積発症者は 10100 人と見積もられている。しかし、我が国における診断の遅れは深刻な状況が続いており、実数の把握と、その向上のための検査体制の更なる取組の検討が喫緊の課題となっている。検査所の利便性向上、受検アクセスの改善、HIV 診断検査の充実を図り、検査の質を高めていき、自治体行政との連携モデルを構築することで、日本全体の検査体制を向上させ、HIV 陽

性者の早期診断をすすめることが肝要である。特に、HIV 診断検査の向上やそれに伴う HIV 感染症制御の効果について十分に推定することが鍵になる。

本研究の主目的は平成 30 年に改定されたエイズ予防指針に基づき、HIV 感染症患者（以下陽性者）を取り巻く課題等に対する各種施策の効果等の経年的評価、一元的な進捗状況把握、そして課題抽出を行い、エイズ予防指針改定に資する資料を作成すると共に、先行研究成果を踏まえ、一般若年層へのエイズ啓発の効果的方法の研究、卒前卒後の医師や薬剤師に向けた HIV 医療の基礎知識を踏まえた教育プログラムの開発、施策立案上も重要なケアカスケードの推定、U=U などの残された倫理的課題の解明を明らかにするなどの研究を通してエイズ対策推進に資することである。特に、当研究班（研究 2）の課題「日本におけるケアカスケードの推定に関する疫学研究（西浦博）」では、わが国でのいわゆる 90-90-90 のそれぞれの割合を定量化し、流行対策の策定支援の基盤的データを提供すべく 3 年間の研究に取り組んだ。本研究の主目的は、HIV 診断検査の向上やそれに伴う HIV 感染症制御の効果について把握するため、ケアカスケードについて疫学的に定量化することを目的とする。

期待できる効果は、ケアカスケード解明により国連エイズ合同計画の Test and treat 戦略に関して日本の状況把握の上で鍵となる情報が得られ、感染予防啓発や早期診断、治療の継続支援などの事項を把握し、エイズ対策推進のための科学的根拠の提供することである。

これらの研究によってエイズ予防指針の現状把握と評価、さらに課題を抽出し、エイズ対策推進に大きな効果が期待できる。

研究方法

研究代表者は研究全体を総括し公益財団法人エイズ予防財団や大阪府医師会などと研究調整を行い、目的に記した研究 1～研究 7 を 6 名の研究者が、それぞれの研究分担者（以下の括弧内に記載）として研究を担ってきた。

当分担研究（西浦博）では、日本におけるケアカスケードの推定に関する疫学研究で、わが国全体の推定値に関する現状を把握し、また、疫学研究データを基に実施できる推定手法の改善を図り、あわせて献血者における感染リスクなど別途の推定手法とデータ分析体制の構築に努めてきた。次年度と最終年度（令和 4－5 年度）は地域別推定と年齢別の推定を実施した。出生年別の推定によって都市部と地域で異なる感染動態を把握し、対策を重点的に講じべき対象を把握すべく検討を実施した。

地域別の診断率の推定においては、これまでに実

施した数理モデルを利用した未診断 HIV 感染者数の推定モデルを用いて全国をブロック別に分けて観察データを分析し、推定される未診断 HIV 感染者数と診断者割合をリアルタイムでフォローアップできる状態を築いてきた。それに伴い、都市部と遠隔地域など、特定の地域によって検査受検を勧奨したり、特定の年齢群にターゲットを絞った対策を考案するなど、診断向上を図るべき具体像が明確になりやすくと考えられる。

各年度の研究成果を基に診療の手引きの案を作成し最終年度に完成させる。研究班全体で最終年度に成果を集積し解析の後、次回のエイズ予防指針改定に資する資料を論文文化を通じて提供してきた。

(倫理面への配慮)

本研究は、既に厚生労働省エイズ動向委員会に

よって年報として発表・公開された2次データを用い、主に数理モデルを利用した理論疫学研究を展開したものである。そのため、公開データには個人情報情報は掲載されておらず、個人情報を扱う倫理面への配慮を必要としないものと考えられた。

研究結果

時点 t における感染年齢 τ の未診断 HIV 感染者を $h(t, \tau)$ 、時点 t における単位時間あたりの HIV 診断ハザードを $a(t)$ 、感染年齢 τ における AIDS 発症 (診断) のハザードを $\rho(\tau)$ とすると、以下が成り立つ。

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial s} \right) h(t, s) &= -(\alpha(t) + \rho(s))h(t, s) \\ \frac{d}{dt} u(t) &= \alpha(t) \int_0^\infty h(t, s) ds \\ \frac{d}{dt} a(t) &= \int_0^t \rho(s) h(t-s, s) ds \end{aligned}$$



図1 2021 年末の HIV 未診断人数の推定値

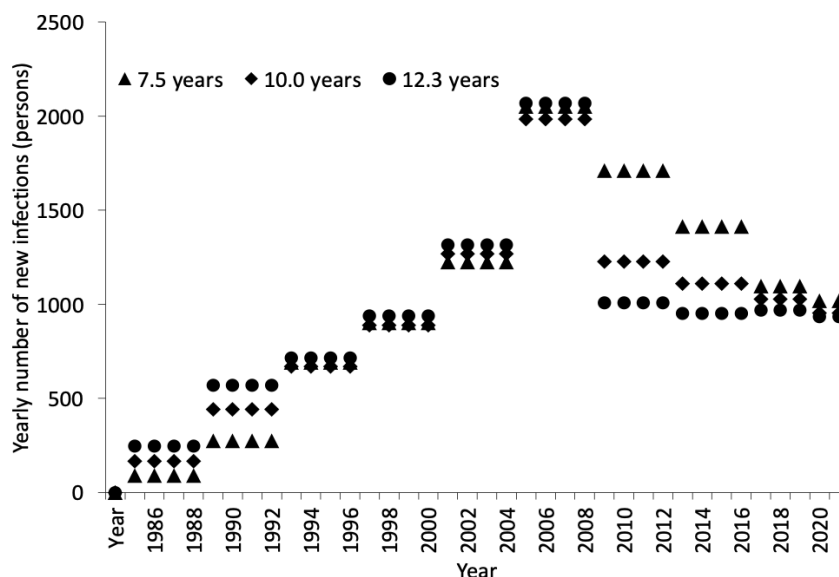


図2 推定された毎年の新規感染者数

この時の潜伏期間の分布は既知のものを採用した (Boldson et al., 1988; Brookmeyer & Goedert, 1989; Munoz & Xu, 1996)。

これを用いた結果、2020 年および 2021 年における未診断の HIV 感染者数は 2009 年に約 7600 人をピークに減少傾向にあり、2021 年には 4360 人と推定され、これは全 HIV 感染者のうち 86.6% (AIDS 未発症者に限れば 81.7%) が診断された状態であると推定された (図 1)。年間の新規感染者数は 954 人 (95%

信頼区間：421, 1487) と推定された (図 2)。同様に、推定された 1 年あたりの診断率は 2020 年および 2021 年において 14.0% (95% 信頼区間：12.4, 15.7) と推定された (図 3)。

また、未だ推定は探索的な結果しか得られていないが、地域別の感染動態に関しては近畿、東京、北海道東北、関東甲信越、東海地方において診断率が低下していること可能性が示唆された。(図 4)

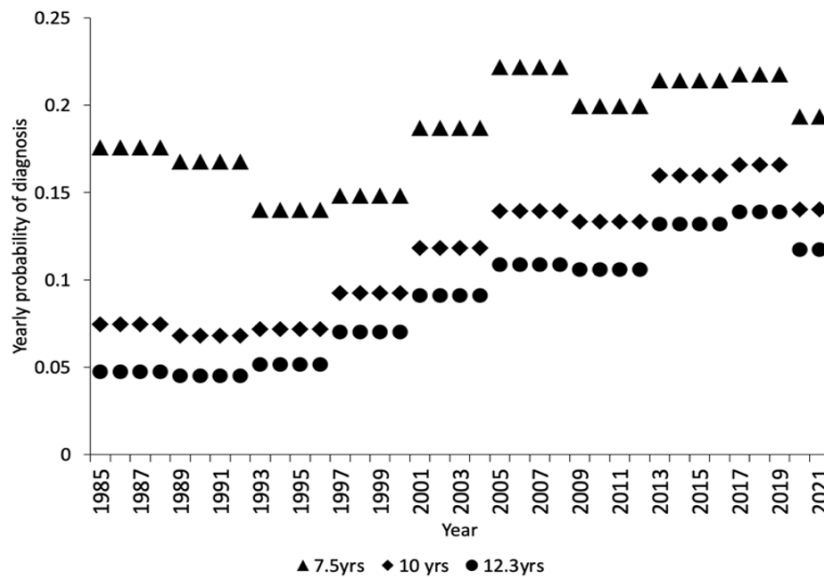


図 3 推定された毎年の診断数

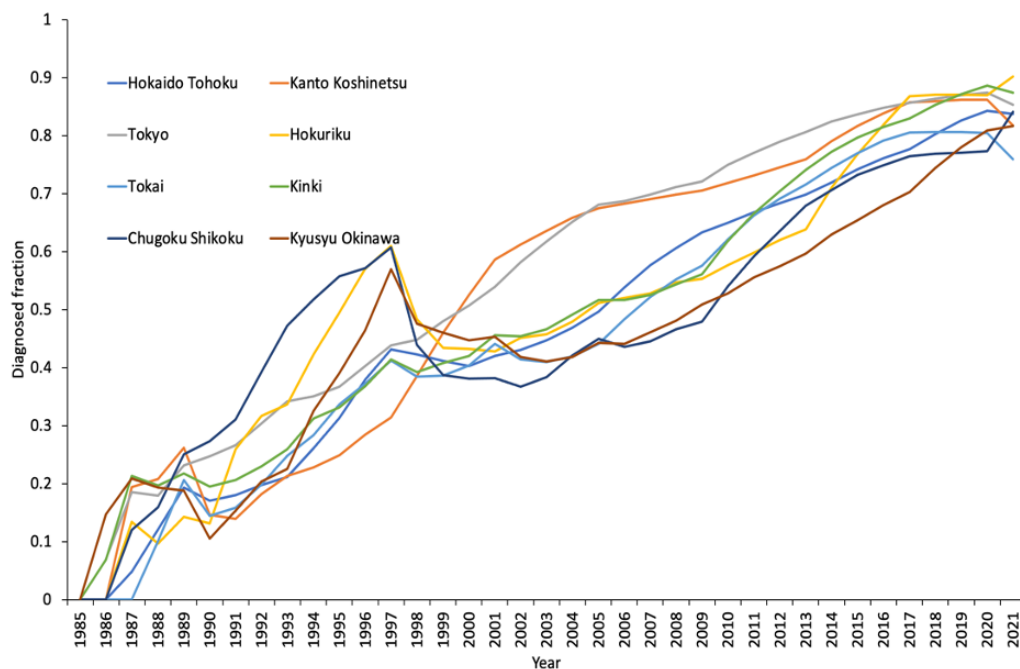


図 4 地域別毎の診断率

また、2022 年末までの観察データで推定を更新した結果、2020 年から 2022 年における年間の新規感染者数は 559 人 (CI:341, 778) と推定された。同様に、推定された 1 年あたりの診断率は 2020 年から 2022 年において 16.5% (95% 信頼区間: 14.9, 18.1) と推定された。これを用いると、未診断の HIV 感染者数は 2009 年に 7575 人をピークに減少傾向にあり、2022 年には 3209 人と推定され、これは全 HIV 感染者のうち 89.3% (AIDS 未発症者に限れば 86.2%) が診断された状態であると推定された。

次に地域別の推定について述べる。図 5A は年間の新規感染者数の推定値とその 95% 信頼区間、図 5B は潜伏期間は 7.5 年、10.0 年、12.3 年とした時の年間の診断率をそれぞれ三角、菱形、丸で示している。新規感染者数は関東 (51.3 人/年, 95% CI: 0, 151.4)、東京 (183.9 人/年, 95% CI:82.0, 285.9)、北陸 (1.0 人/年 95% CI:0, 32.8)、東海 (43.1 人/年 95% CI: 0, 117.6) 以外は増加傾向が認められている。特に九州・沖縄では 2017 から 2019 年時の推定値 60.3 人/年 (95% CI:0, 142.5) と比較して、2020 から 2022 年

時の推定値 158.0 人/年 (95% CI:57.3, 258.7) と大幅に増加している。

診断率については 2020 から 2022 年の北海道・東北で (17.6%, 95% CI:9.9%, 25.4%)、近畿で (20.1%, 95% CI:14.9%, 25.4%) と上昇傾向にあるが、それ以外の地域ではほぼ横ばい、低下傾向が認められた。特に中国・四国地方においては 10.3% (95% CI: 5.2%, 15.3%) まで低下している。

図 6 は HIV 感染者のうちの未診断者数の割合を示している。未診断者数の絶対値としては東京 886.7 人、九州・沖縄 588.8 人、関東・甲信越 567.1 人の順で多くなっている。未診断者数の割合としては九州・沖縄 19.5%、中国・四国 16.7%、北海道・東北 12.5% の順で大きい。

図 7A および図 7B ではそれぞれ、地域別の診断率の動向および、未診断の HIV 感染者数を示している。2019 年から 2022 年までのデータを用いて逐次解析している。2019 年以降の推定値のリアルタイムの逐次での更新を示している。図 3A においては診断率は全地域において増加傾向が認められている

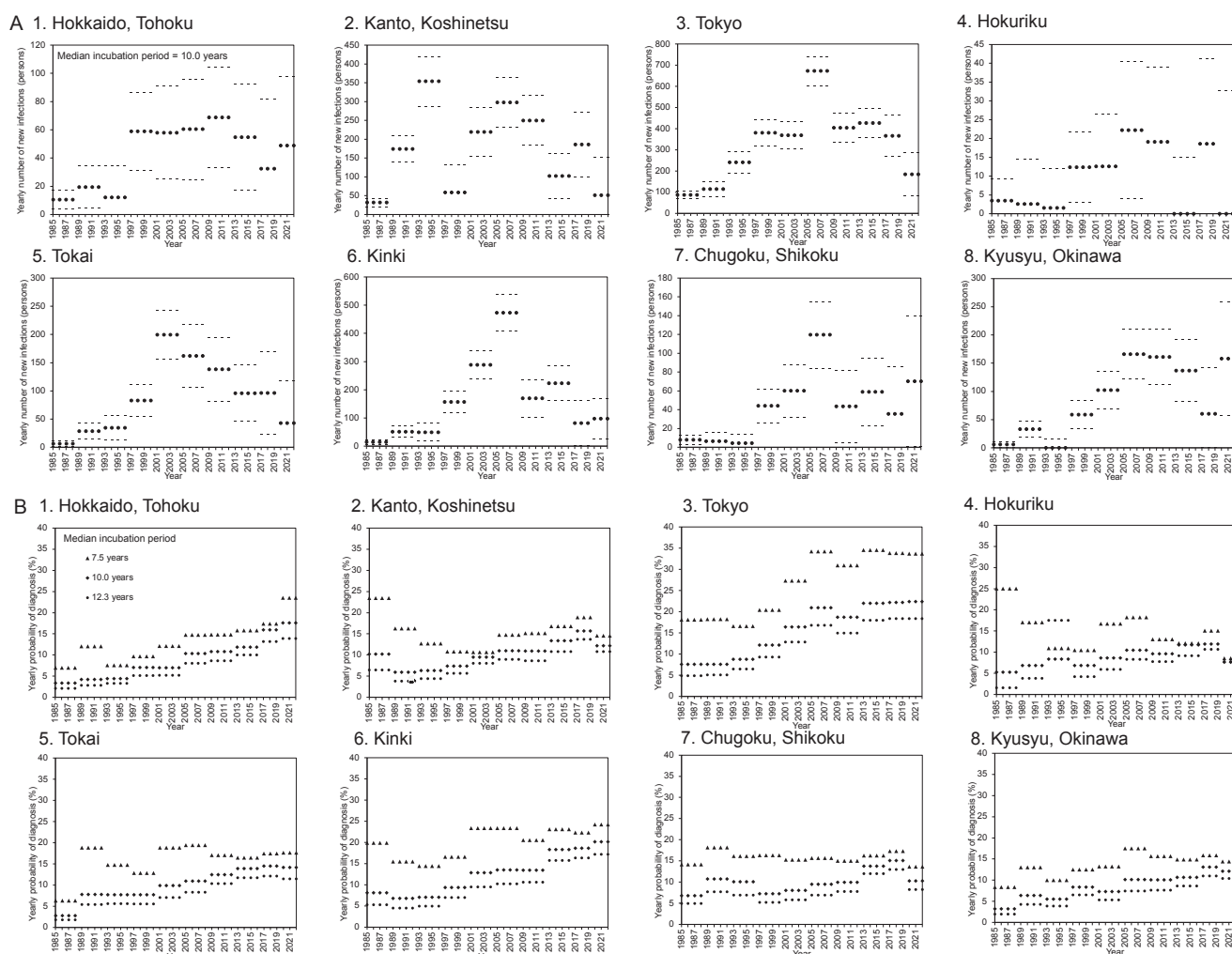


図 5 2022 年末の地域別の年間の新規感染者数および 年間の診断率

が、2021 年末のデータを使用した解析の場合は、東海・関東甲信越、近畿、東京、北海道・東北で低下傾向が認められた。しかし、2022 年末までのデータで解析した場合は低下傾向は認められなくなった。

ただし、中国・四国地方では低下傾向が認められ、2022 年では 83.2% となっている。さらに九州・沖縄では 2020 年で 80.8%、2022 年で 80.5% とわずかに減少する結果となった。

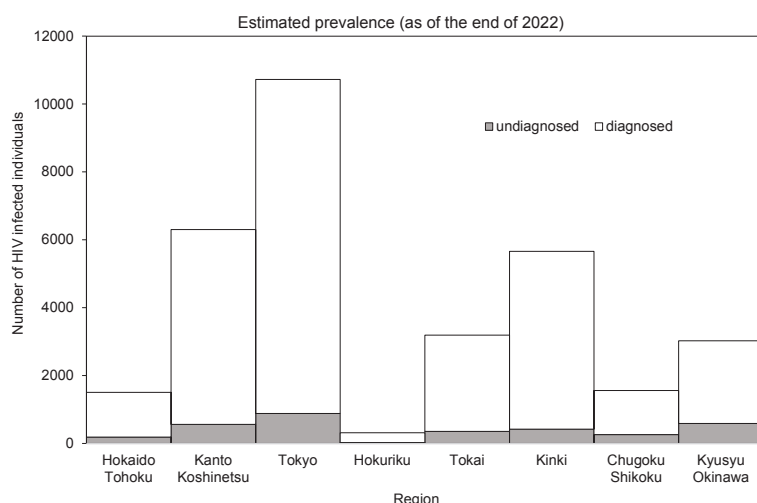


図 6 2022 年末の地域別の未診断者数割合

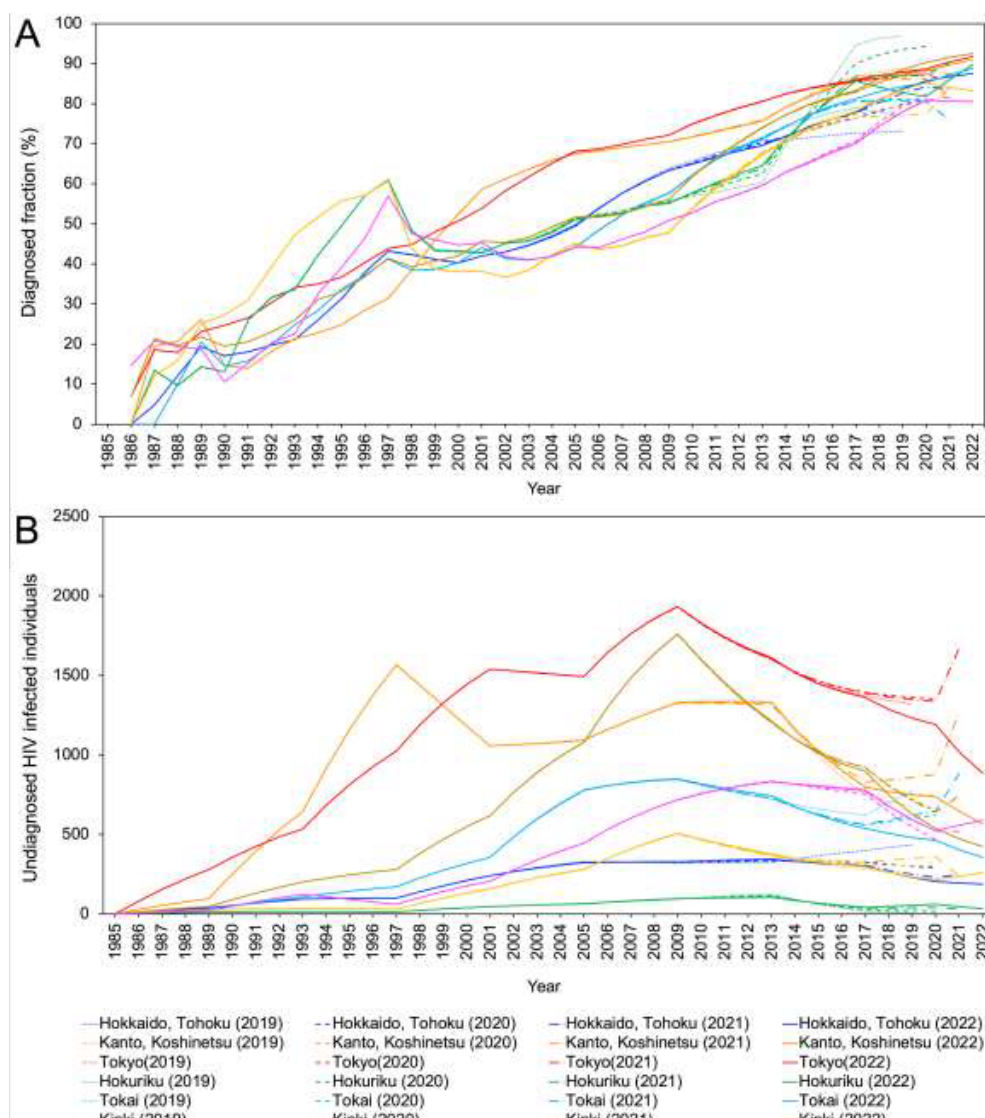


図 7 地域別の診断率および未診断者数の推移

図8では、22年末のHIV感染者の推定診断割合を地域別に示している。診断率は東京(91.7%, 95% CI: 90.6%, 93.3%)、関東・甲信越(91.0%, 95% CI: 87.3%, 97.8%)、近畿(92.5%, 95% CI: 90.4%, 95.9%)でのみ90%を超えた。一方で中国・四国83.3%(95% CI: 75.1%, 98.7%)、九州・沖縄80.5%(95% CI: 73.9, 91.0)と80%前半として推定された。

考 察

スローガン 90-90-90 について言えば、HIV 感染症の診断者の割合に相当する最初の 90 が全国的には執筆時(2023 年末)までに達成されたものと考えられる。今後 2030 年までの 95-95-95 の目標達成まで引き続き診断率を一層向上させる努力が必要である。

新型コロナウイルス感染症の流行によって保健所業務が逼迫したことによる検査件数、相談件数の減少が、ここまでに見られた地域別の診断率低下の要因である可能性が考えられる。特に中国・四国、九州・沖縄では年間の新規感染者数と年間の診断率の両方の悪化が認められ、保健所業務の逼迫に加えて、性的な接触はパンデミック下の接触を制限する対策のもとでも減っていなかった可能性がある。地域ごとの流行動態を踏まえたアプローチを行うことによって診断率の地域格差是正と 95% までの引き上げにつながる可能性がある。

また、日本の新規感染者数は減少傾向が継続しているものと思われる。今後も検査診療体制がアクセスの良いもので居続けられるように整備することで HIV 感染者の予後のみならず、わが国における同感染症の流行対策・制御に役立つものと期待される。

結 論

COVID-19 が流行し始めた 2020 年以降保健所の検査件数、相談件数の推定のための具体的なモデルの定式化に取り組んだ。今後もデータを収集し、保健所の確認検査の重要性を数値的に明らかにすることで、流行対策の策定支援の基盤的データを提供するために作業を進めているところである。一連の研究を通じて、診断者割合をモニタリング可能な状態を築くことができた。今後、地域別や年齢群別の推定を推し進めることで成果を取り纏め、きめ細やかな検査拡大に伴う疫学的インパクトを評価する体系を打ち立てていく所存である。

健康危険情報

なし

研究発表

論文発表 (以下、提出中および提出予定)

○Nishiura H, Fujiwara S, Imamura A, Shirasaka T. HIV incidence before and during the COVID-19 pandemic in Japan. 2023 submitted

○Nishiura H, Fujiwara S, Imamura A, Shirasaka T. Regional variations in HIV diagnosis before and during the COVID-19 pandemic in Japan. 2023 in preparation

2. 学会発表

なし

知的財産権の出願・取得状況 (予定を含む)

なし

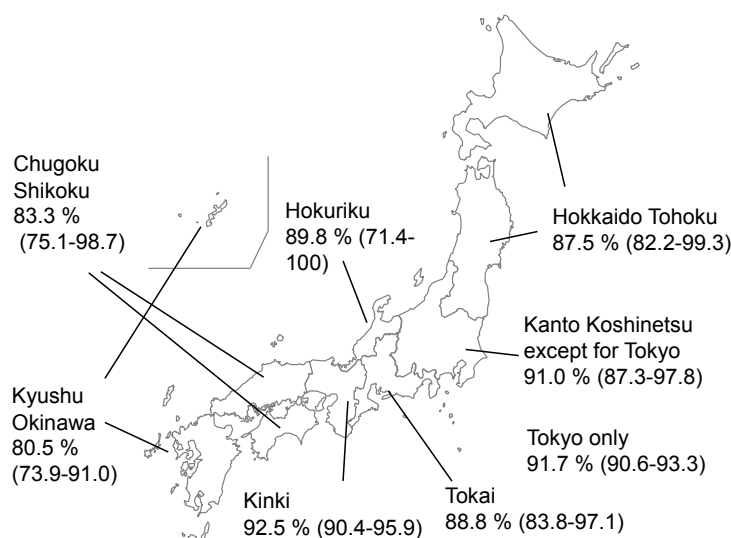


図8 2022 年末の地域別の診断率