

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
令和5年度 総括研究報告書
「HIV・エイズの早期治療実現に向けての研究」
研究代表者名：谷口 俊文（千葉大学医学部附属病院・准教授）

研究要旨：レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）を用いて HIV に関する医療費を推計する基礎データを作成する。HIV 感染症の治療の現状把握と医療費の算出、HIV 感染者における併存疾患の罹患率とリスク因子の推定をする。

野田龍也・公立大学法人奈良県立医科大学・
公衆衛生学講座・准教授
尾又一実・国立研究開発法人国立国際医療研究センター・
データサイエンス部・数理疫学研究室長
今橋真弓・独立行政法人国立病院機構名古屋医療
センター・臨床研究センター感染免疫研究部・感染症
研究室長

A. 研究目的

世界各国では国連が提唱している90-90-90を達成するためにHIV感染者の治療をCD4細胞数の値に関わらず、すべての感染者を対象を開始することを提言している。岩本らが2017年に発表した日本の90-90-90を推計した論文ではHIV感染者の86%が診断されており、またその中の83%がART (anti-retroviral therapy) による治療中であるとしている。そして治療中の99%の感染者はウイルス抑制を達成している。ナショナルデータベース (NDB) を用いた抗HIV薬の解析では約25,500人がARTで治療を受けている。そこから逆算すると、約5,000人が診断されておらず、約5,400人が診断されているがARTによる治療を受けていないことになる。すなわち、約10,400人のプールから新規HIV感染者が生まれていることが想定される。

新規HIV感染者を減らすためには、HIV感染者の診断を増やすこと（検査体制）、HIVと診断された感染者をなるべく多くARTで治療すること（治療体制）が重要であるとされる。本研究ではHIV感染者をなるべく多くARTで治療する治療体制の構築のために、Rapid ARTの効果について基礎資料を作成することを目的とする。

B. 研究方法

1) Rapid ART により新規感染者やエイズ発症症例がどの程度減少するのかをシミュレーション・モデルにて検証

担当：尾又一実（研究分担者）、野田龍也（研究分

担者）、谷口俊文（研究代表者）

- ① Rapid ART により新規感染者やエイズ発症症例がどの程度減少するのかをシミュレーション・モデルにて検証：令和4年度ではHIV感染症に対する早期治療（Rapid ART）の効果として①年間の新規感染者数、②感染者総数、③エイズ発症者数、④未感染 MSM (Men who have Sex with Men) の人数を推測した。本研究では逆算法（Back Calculation）およびコンパートメント・モデルの二つの数理モデルによる推計方法を用いている。令和3～4年度ではエイズ動向委員会から発表される新規 HIV 感染者数とエイズ発症者数、国立国際医療研究センターにおける診療情報を入力値として使用、また HIV 感染の診断から治療開始までの日数については名古屋医療センターのデータを参照した。
- ② NDB から得られた感染者数などを数理モデルの前提条件などに当てはめてキャリブレーションを行う。そして Rapid ART により新規感染者やエイズ発症症例がどの程度減少するのか報告する。

2) NDB から得られるデータに基づいた医療経済的な効果の算出

担当：谷口俊文（研究代表者）、野田龍也（研究分担者）

- ① NDB から得られる HIV 感染者のコホートで一人あたりの年間の総医療費などを算出する。また NDB 上の HIV 感染者のうち、エイズ指標疾患を発症している患者のコホート化する。エイズ発症に伴う入院医療費などを計算する。
- ② (1) の数理モデルより得られた Rapid ART により回避できた**新規 HIV 感染者**および**エイズ発症例**の予測モデルと前年度までに算出した医療費により、Rapid ART による医療経済効果を推計する。

3) Rapid ART 実現のための経済的実態調査

担当：今橋真弓（研究分担者）、谷口俊文（研究代表者）

本分担研究では Rapid ART 実現による健康や水平感染のリスクの実態調査を行う

①以下の実態調査と推計を行う

- ・ HIV と診断されてから、治療開始までにかかる期間
- ・ Rapid ART を導入した場合、治療開始までにかかる治療費用
- ・ 自費診療や助成制度利用のない保険診療などを利用して治療している感染者数の推計、(i)これら感染者が治療している場合に負担している費用の実態把握、(ii)治療していない感染者数と感染させるリスクの推計
- ・ 海外で治療を受けていたが日本では治療を受けていないあるいは自費診療や助成制度利用のない保険診療などで治療している人の数の推計、(i)どうやって治療をしているのか実態調査（治療中断・自己輸入など）、(ii)日本で治療している場合に負担する費用の実態把握

②海外での情報収集（国毎に保険は異なるものの、Rapid ARTを行っていない国はあるのか、行っている場合にはどのような費用の助成をしているのか）

（倫理面への配慮）

本研究ではHIV感染症という希少疾患を扱うため、個人情報保護法、文部科学省・厚生労働省・経済産業省：ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、文部科学省・厚生労働省：疫学研究に関する倫理指針、厚生労働省：臨床研究に関する倫理指針、経済産業省：情報システムの信頼性向上に関するガイドライン、民間部門における電子計算機処理に係る個人情報の保護に関するガイドラインなどを順守して研究計画の立案・遂行を行う。調査・研究の実施に際しては、各施設の倫理委員会に諮り、許可を申請する。

C. 研究結果

① 数理モデルの作成：

(a)逆算法 (Back Calculation) を使用して Rapid ART による新規感染者数の推計を行った。2023 年に Rapid ART を積極的に開始することを想定し、検査による感染者捕捉率は現状のままとした。加療してウイルス量を抑制する割合を 81%とした場合には(黒実線)、2025 年以降の感染者数はほぼ横ばいと計算された。ここで、81%というのは、加療率 90%とウイルス抑制率 90%、すなわち UNAIDS 90-90-90 の 2 番目と 3 番目の目標達成を想定し

た数値である。加療×ウイルス抑制率を 90%とすると、Rapid ART 開始に伴い新規感染者数は断続的に速やかに減少した後、緩やかな現象が見られた。100%とした場合は、Rapid ART 開始直後の断続的減少幅はさらに大きくなり、その後の減少も大きくなる。

(b)コンパートメント・モデルによる推計でも 2023 年に Rapid ART を積極的に開始することを想定し、検査による感染者捕捉率は現状のままとした。Rapid ART の実施率を表す係数 γ_1 を 1/2.0とすると(診断から ART 開始までの平均期間 2 年)、感染者数の減少に対する効果はほとんど見られなかった。しかし、 γ_1 を 1/0.5とすると(診断から ART 開始までの平均期間半年)、新規感染者数は 2025 年までに速やかに減少した後、徐々に減少し、これに伴い、累計感染者数も減少した。

(c)また治療開始までの平均日数を減らしてゆくと、年間新規感染者数①、感染者総数②、AIDS 発症者③はともに減少する。治療開始までの日数 42 日のときは、年間新規感染者数は 1,000 人弱であるが、この日数を 0 日(即時治療開始)に変更すると、500 人程度まで減少する。比率で考えると 45%の減少である。同様に、感染者総数は、約 16,000 強から 4,000 人弱に減少し、比率では 80%の減少、エイズ発症者総数は約 2,500 人が約 1,300 人になり、40%以上減少すると推計された。また、感染者の減少により未感染 MSM は増加し、10,000 人以上増えて、比率では 1%以上増加すると推計された。

(d)現在の HIV 感染者数の流行状況を組み込んだモデルでは、すでに 2014 年をピークに減少しつつあり、これを踏まえたモデルに組み込んだ際には感染規模の小さい国では早期治療を導入することによる新規感染者数への影響は限定的であることがわかった。しかしながら感染が拡大している国に早期治療の数理モデルを当てはめた場合、新規感染者数の減少に大きく寄与することが判明した。

② NDB データからエイズ発症者の解析：全体・AIDS 発症群・AIDS 未発症群ごとの、性別、年齢(5 歳階級)別、AIDS の診療開始日から抗 HIV 薬処方開始までの期間別 (day -180 to 0 の 30 日間ごと)、AIDS 指標疾患の種類別の患者数を算出した。

(a)全体・AIDS 発症群・AIDS 未発症群のいずれにおいても、男性が女性より多く、35~44 歳に患者数のピークがあった。また、AIDS 発症群における AIDS の診療開始日から抗 HIV 薬処

方開始までの期間別患者数は1～30日と31～60日がほぼ同数(1000人程度)であった。AIDS指標疾患の種類別の患者数はニューモシスティス肺炎が2304人で最多であった。

- (b) **入院外来を合わせた医療費**では、AIDS発症群(エイズ指標疾患の診断と同時期に抗HIV薬の処方が始まった患者群)において、AIDS未発症群(抗HIV薬の初処方時点でエイズ指標疾患の診断がない患者群)よりも基準月における医療費平均は若干高かったが、医療費の中央値及び年齢調整医療費は低かった。一方、基準月より後では、第2月から第12月まで一貫して、医療費の平均値、中央値、年齢調整値のすべてでAIDS発症群がAIDS未発症群よりも高かった。
- (c) **入院医療費**においては、基準月(第0月)から第12月のすべてにおいて、医療費の平均値、中央値、年齢調整値はAIDS発症群がAIDS未発症群よりも高かった。
外来医療費においては、基準月(第0月)から第2月において、医療費の平均値、中央値、年齢調整値はAIDS発症群がAIDS未発症群よりも低かった。一方、第3月以降は、AIDS発症群がAIDS未発症群よりも各医療費がおおむね高かったが、第3月と第6月の平均医療費と年齢調整医療費については、AIDS発症群がAIDS未発症群よりも低かった。
- (d) **HIV感染者を特定する技術(現在継続的に投薬を受けている患者数)の精緻化**: 現在継続的に投薬を受けているHIV感染者数をNDBで集計する手法につき、従来行われてきた集計方法を検討し、論点を整理するとともに、集計方法の改善を検討した。従来の手法では、HIV感染者に投与される抗HIV薬を定め、以下の条件を満たす患者を「現在継続的に投薬を受けている」とみなしていた。(1)ある年(X年)の12月からX+1年3月までの4ヶ月間に抗HIV薬が処方されている。(2)X-3年12月からX年11月末までの3年間に抗HIV薬が処方されている。この従来の手法の制約として、以下の4つが挙げられる:1. 期間(1)の制約により、直近4ヶ月間にたまたま抗HIV薬の処方を受けなかった患者が集計から除外される、2. 期間(2)の条件により、直近4ヶ月間に継続的な投薬が始まった新規患者は集計から除外される、3. 期間(2)の条件により3年間以上の期間をあけて抗HIV薬の処方が再開した患者が集計から除外される、4. 期間(1)の始期近くと期間(2)の終期近くで1回ずつ抗HIV薬の処方を受け、その前後で抗HIV薬の処方を受けなかった患者(非継続投薬の感染者)を継続投薬者として算入する過

誤が発生する。それらの対応として、期間1について、4ヶ月間を6ヶ月間に延長し、「直近6ヶ月間で3回以上投薬が行われている患者」とする、期間1と期間2を半年間程度離すなどなどの改善が考えられた。

③ Rapid ART 実現のための経済的実態調査:

- (a) 2015年～2019年に**初診未治療**で受診した434人のうち33人は2021年12月時点でも未治療または治療導入の有無が不明であった。患者背景として未治療導入群と導入群では年齢・国籍・健康保険および就労の有無・初診時CD4数およびウイルス量で有意差を認めた。**治療導入までの日数の中央値は42日であった。**未治療導入者33人のうち、身体障害者手帳4級取得の要件を満たさない患者は8人(全未治療初診患者の1.8%)であった。治療導入の有無に関連する因子は国籍・健康保険/就労の有無・初診時CD4数であった。治療導入までの日数に関連する因子は性別と初診時CD4数であった。居住地で治療導入までの差は認められなかった。
- (b) また**初診時治療導入済み**で受診した患者数は134人であった。そのうち、身体障害者手帳を取得していたのは108人(80.5%)、障害者手帳を取得していなかったのは26人(19.4%)であった。手帳を取得していなかった26人のうち、海外でのHIV診断があったのは16人(61.5%)、海外診断なしが9人(34.6%)、不明が1人(3.8%)であった。
- (c) **海外診断**があった16人のうち9人はその後データを診断地より取り寄せる等で7人が身体障害者4級を取得、2人が3級を取得していた。4人は海外より抗HIV薬の輸送を受けていた。2人は限度額認定を受け、治療を行っていた。限度額認定は2人とも「区分エ」であった。残る1人は帰国していた。海外診断がなかった9人のうち7人は刑務所または拘置所にて収監・拘留されているため身体障害者を取得していなかった。残る2人は本人希望で身体障害者手帳を取得していなかった。
- 以上より、現行の制度で身体障害者手帳を取得できず影響を受けている患者割合は、2016年～2019年当院初診患者568人のうち、14人(2.5%)(4級不可:8人、海外よりART移送:4人、限度額認定利用:2人)であることが判明した。
- (d) **諸外国における早期治療の実態**: WHOによると2023年時点で早期治療を導入している国は99ヶ国であり、健康保険のほか、政府による公的補助、また途上国においてはPEPFARや

Global Fundなどが財源となっている。すなわち早期治療を導入しているほとんどの国ではCD4値やHIV-RNA量など日本の身体障害者手帳を申請するために必要な「4週間あいた2つの検査値」が揃わないまま治療が始められ、すぐにHIV-RNA量が検出感度以下になる。ゆえに、日本以外の国で治療を開始されたHIV陽性者は公費申請をすることができない実態が明るみとなった。

D. 考察

本研究では検査による捕捉率が重要な因子であることは当然であるが、診断から治療までの時間を研究で採用した名古屋医療センターにおけるコホートの中央値である42日から短縮することで①年間の新規感染者数、②感染者総数、③エイズ発症者数を減らすことができることを示した。ただしその影響は現在の新規感染者の流行曲線を当てはめた数理モデル上では少なく、逆にHIV蔓延国ではより有効性が高まるという結果であった。2014年から減少傾向にある新規感染者数を理論的にモデリングすることはできていないが、CD4値に関わらず身体障害者の基準を満たし治療可能なHIV陽性者に関しては治療が進んだことが一因なのではないかと推察される。

NDBを用いた研究では、HIV感染者のコホートから、ARTを開始した前後12か月間にエイズ指標疾患を発症した人を同定した。本定義によるエイズ発症者は28%と推定された。発生動向委員会ではいきなりエイズ率が全国平均で31.5%（令和2年度）と多少の乖離があるが、大まかには合致していると考えている。またエイズ発症者は医療費が多くなることも示すことができた。

現行の公費による治療の基準が当てはまらずにARTを開始できないのが1.8%と実態調査で明らかになった。またART開始までの日数の中央値が42日であり、160日以内に90%がARTを開始できていた。またすでに治療済みであった患者の中でも現行の制度（身体障害者手帳）の取得をしていない人がおり、多くの国で早期治療がすでに導入されているが故、海外で診断を受けた場合の、現行制度によるHIV診療の難しさが明らかとなった。

E. 結論

早期治療を導入することにより、加療率を向上させ、診断から治療までの時間を短くすることにより新規感染者数、総感染者数、エイズ発症者総数が減少に転じるが、日本は新規感染者数が少ない低蔓延国であり、そのような場合には早期治療が新規感染者数に与える影響は少ないことが数理モデルにより示された。高蔓延国であれば、早期治療による効果は大きく出る。

エイズ発症者に関しては医療費が非エイズ発症者より多いこともあり、エイズ発症者の現象では医療費の削減も見込むことができる。公費の基準を満たさないために約1.8%の患者が治療を受けられない状況が判明し、また治療済みの患者でも海外で診断を受けた場合に公費による治療を受けられない人がいるため、こうした患者への医療支援を検討すべきである。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Igari H, Sakao S, Ishige T, **Taniguchi T**, et al. Dynamic diversity of SARS-CoV-2 genetic mutations in a lung transplantation patient with persistent COVID-19. *Nat Commun* **2024**; 15:3604.
2. Sakai Y, **Taniguchi T**, Herai Y, et al. Fungemia With *Wickerhamomyces anomalus*: A Case Report and Literature Review. *Cureus* **2024**; 16(2): e53550.
3. Herai Y, Yahaba M, **Taniguchi T**, Murata S, Chiba H, Igari H. Factors Influencing the Indeterminate Results in a T-SPOT.TB test: A Matched Case-control Study. *Intern Med* **2023**; 62:3321–3326.
4. Uno S, Gatanaga H, Hayashida T, **Taniguchi T**, et al. Virological outcomes of various first-line ART regimens in patients harbouring HIV-1 E157Q integrase polymorphism: a multicentre

retrospective study. J Antimicrob Chemother
2023; 78:2859–2868.

5. Otani M, Shiino T, Hachiya A, **Taniguchi T**, et al. 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**; 26:e26086.
6. Mizushima D, Nagai Y, Mezzio D, **Taniguchi T**, et al. Cost-effectiveness analysis of HIV pre-exposure prophylaxis in Japan. Journal of Medical Economics **2023**; 26:886–893.

2. 学会発表

1. **谷口俊文**. NDB データを用いた HIV 感染者の医療費分析 エイズ発症群と未発症群の比較. 第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会. (2023 年 12 月 3 日) 口頭発表.
2. **谷口俊文**. HIV 診療体制の地域連携強化に向けた病院の課題と可能性 感染対策向上加算算定病院に対する全国アンケート調査. 第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会. (2023 年 12 月 3 日) 口頭発表.

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