

令和5年度(2023年度)
厚生労働科学研究費補助金(エイズ対策政策研究事業)
分担研究報告書
HIV・エイズの早期治療実現に向けての研究
身体障害者手帳認定および諸外国のRapid ARTの実態についての研究

研究分担者 今橋 真弓
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

研究要旨

本研究では、現状の身体障害者手帳認定要件が抗レトロウイルス治療(ART)に与える影響を明らかにするため、名古屋医療センターにおける①初診時未治療患者の治療導入状況、②当院初診時治療導入済み患者の身障手帳の取得状況および海外でのRapid ART(診断後1週間以内に治療開始すること。)の状況について調査した。

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%)であった。14人はそれぞれ4級不可、つまり治療未導入(8人)、海外よりART移送(4人)、限度額認定利用(2人)であった。

Rapid ARTのポリシーを導入している国は99ヶ国に上り、そのうち65ヶ国は国全体でRapid ARTを導入していた。その費用助成は政府・特別なプログラム・健康保険・グローバルファンド等様々な団体により行われていた。またRapid ARTを行っている国々ではARTの種類や処方に制限があることが多かった。

今後本研究で得られた知見をもとに、Rapid ARTを行った場合のシミュレーション、費用対効果研究が促進されることが期待される。

A. 研究目的

HIV感染者が治療を始めるにあたり、費用負担を減らすため、日本では身体障害者手帳申請を行うことが多い。この身体障害者手帳申請はHIV診断後に4週間以上間隔のあいた検査値が2つ以上必要である。検査結果の不備のため、海外で診断後すぐに治療を開始したPLWH(People living with HIV)は障害者手帳を申請できない例がある。障害者手帳制度を用いずにHIV治療を行っているPLWHの実態把握のため、名古屋医療センター専門外来初診時、すでに治療導入済みだが障害者認定を受けていなかった症例について調査を行った。

加えて、日本のHIV治療開始の制度との比較を行うため、海外でのRapid ARTの導入状況および行っている場合はどのような費用助成を行っているかの情報収集を行った。

B. 研究方法

＜名古屋医療センターの状況＞

(1) HIV陽性者の未治療患者の現状

2015年～2019年に名古屋医療センターに初診未治

療で受診した患者434人を対象に患者背景として下記項目をカルテより収集した。

共通情報：初診日・性別・当院初診時年齢・国籍・抗HIV療法の有無・健康保険の有無・就労の有無・
未治療初診患者：初診時CD4数・HIV-RNAコピー数・初診時病期・急性感染の有無・2021年12月時点での治療導入の有無・治療開始日・居住自治体名・未治療であればその理由

治療の有無および治療導入までの日数については多変量解析によって関連する因子を解析した。統計学的有意差は、 $p<0.05$ で有意差ありとした。統計解析はStata(ver15.0)にて行った。

身体障害者認定までの日数で自治体ごとの差があるかを解析するため、患者住所を地図上にプロットし、空間的自己相関分析を行った。解析にはArcGIS(ver10.8)を使用した。統計学的有意差は、 $p<0.05$ で有意差ありとした。

(2) 初診時治療導入済み患者の解析

2015年～2019年に名古屋医療センターに初診時治療導入済みで受診した患者134人を対象に、患者背景として下記項目をカルテより収集した。

初診日・性別・当院初診時年齢・国籍・抗HIV療

法の有無・身体障害者手帳の有無・自立支援医療利用の有無・身体障害者手帳非申請理由・海外 HIV 診断の有無・薬剤調達方法

<諸外国の Rapid ART 導入>

WHO ウェブサイト上に事務局のメールアドレスの記載があった 53 ヶ国の WHO 事務局に Rapid ART の有無とその費用負担者について尋ねるメールを送付した。5 か国の WHO 事務局より返事をいただいた。

(倫理面への配慮)

名古屋医療センター研究倫理審査委員会の倫理審査を受審の上、本研究を実施した。(2021-079)

C. 研究結果

<名古屋医療センターの状況>

(1) HIV陽性者の未治療患者の現状

434人の未治療新患患者のうち33人が2021年12月時点でも未治療または治療の有無不明となっていた。

1) 患者背景 (表1)

性別・初診時病期・急性感染の有無については両群(2021年12月時点で治療導入群と未導入群)で有意差を認めなかったが、年齢・国籍(日本国籍か外国籍か)・健康保険の有無・就労の有無・初診時CD4数・初診時ウイルス量については両群で有意差を認めた。

2) 治療開始までの日数 (図1)

30日刻みでの治療開始までの日数を示した。治療導入までの日数の中央値は42日、最頻値は0~30日以内で31人であった。治療導入者の90%は初診から161日以内に治療が開始されていた。

3) 治療未導入の理由

未治療者33人のうち受診中断・転院を理由としてデータが認められなかったのは9人(27.2%)、身体障害者手帳4級取得不可が8人(24.2%)、4級は取得可能であったが治療導入されていなかったのは16人(48.5%)であった。4級取得不可となった8人のうち7人はウイルス量・CD4数どちらも4級の認定要件に該当しなかった。4級取得可能ではあるが、治療導入されていなかった16人のうち、11人は3級要件待ちであった。3級要件待ちのうち2021年12月時点で受診継続している患者は5人、転院が3人、受診中断に至ったのは3人であった。よって初診未治療患者434人のうち4級取得要件を満たさないのは8人(1.8%)であった。

4) 治療導入の有無に関連のある因子 (表2)

治療導入の有無に関連のある因子は国籍・健康保険の有無・就労の有無・初診時CD4数であった。国籍は外国籍の場合日本国籍患者と比べて治療導入ありのオッズ比が0.21であった。

5) 治療導入日数に関連のある因子 (表3)

治療導入日数に関連のある因子は性別と診断時CD4数であった。性別は男性でない、つまり女性の方が治療導入までの日数が短い傾向があった。

6) 患者居住地(住民票住所)と治療日数

治療導入までの日数の中央値42日で群分けを行い、それぞれの群の患者居住地を地図上にプロットし、空間的自己相関分析を行った。Moran Indexは0.08で $p=0.74$ となり、患者居住地と治療日数の相関は認められなかった。

(2) 初診時治療導入済み患者の解析

2015年~2019年に名古屋医療センターに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。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(図3)。前年度の研究結果では初診時未治療患者における、身体障害者手帳4級取得できない人数は8人であった。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(図4)。

<諸外国の Rapid ART 導入>

WHO の ウ ェ ブ サ イ ト (https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/who-hiv-policy-adoption-in-countries_2023_slides.pdf) によると 2023 年時点で、Rapid ART のポリシーを導入している国は 99 ヶ国(回答があった国の 81%)であり、2020 年と比較して 68 ヶ国から 46%上昇した。99 ヶ国の

うち 65 ヶ国は国全体で Rapid ART を導入していた。

メールで直接返事があった国はガーナ・ナミビア・ジンバブエ・フィリピン・オーストラリアであった。どの国も Rapid ART を導入していた。その費用は政府・PEPFAR・Global Fund・健康保険により無料または減額程度に賄われると回答していた。国別の状況では米国では Ending the HIV Epidemic (EHE)、Ryan White HIV/AIDS program(DAP)、Medicaid、企業からの Starter pack (期間限定)、臨床研究など様々な提供ソースがあった。南アフリカでは 2017 年より Rapid ART の費用助成は政府が行うこととされていた。タイではタイ赤十字社が SDART サービスと称して、Rapid ART を実施していることが分かった。

D. 考察

海外では「診断即治療」が行われていることが多く、2 ポイントの CD4 やウイルス量の検査結果が揃わないことが多い。また、たとえ検査結果が揃っていたとしても、2 ポイント目の採血が治療後のため、ウイルス量がすでに検出感度未満を達成し、身体障害者手帳の要件の 1 つである「ヒト免疫不全ウイルス-RNA 量について 5,000 コピー/ml 以上の状態が 4 週以上の間隔をおいた検査において連続して 2 回以上続く」点が該当しないことが多い。

本研究では、身体障害者手帳を取得できず影響を受けている患者の割合は全初診患者の 2.5%であることが明らかになった。今後本研究で得られた知見をもとに、「診断即治療」を行った場合のシミュレーション、費用対効果研究が促進されることが期待される。

諸外国では Rapid ART (診断即治療または 1 週間以内に治療開始) を行っている国の方が多く、診断時に ART に先立ち治療の必要のある AIDS 指標疾患がないかスクリーニングを行ってから Rapid ART 開始を決めていた。

Rapid ART を行っている国々では ART の種類や処方制限があることが多く (レジメンはガイドラインのもののみ、など)、開始時に特に処方制限のない現状の日本の治療開始状況とは大きく異なる。

Rapid ART 導入を日本で検討する場合は、検査体制の充実とセットで行うことでより Rapid ART 適応となる PLWH が増えることが予想される。

E. 結論

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%) であった。Rapid ART のポリシーに賛同している国は 99 ヶ国に上るが、その資金源は様々であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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 harbouring 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.
2. Masuda M, Ikushima Y, Ishimaru T, **Imahashi M**, Takahashi H, Yokomaku Y. [Current Issues of Laws Concerning HIV/AIDS Control in the Workplace]. *Sangyo Eiseigaku Zasshi.* 2023 Nov 25;65(6):366-369. Japanese. doi: 10.1539/sangyoeisei.2023-007-W. Epub 2023 Jul 6. PMID: 37407485.
3. 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.
4. Kawatsu L, Kaneko N, **Imahashi M**, Kamada K, Uchimura K. Practices and attitudes towards tuberculosis and latent tuberculosis infection screening in people living with HIV/AIDS among HIV physicians in Japan. AIDS Res Ther. Dec 3 2022;19(1):60. doi:10.1186/s12981-022-00487-8
 5. Kawatsu L, Uchimura K, Kaneko N, **Imahashi M**. Epidemiology of coinfection with tuberculosis and HIV in Japan, 2012-2020. Western Pac Surveill Response J. Jan-Mar 2022;13(1):1-8. doi:10.5365/wpsar.2022.13.1.896
 6. Matsuoka K, Imahashi N, Ohno M, et al. SARS-CoV-2 accessory protein ORF8 is secreted extracellularly as a glycoprotein homodimer. J Biol Chem. Mar 2022;298(3):101724. doi:10.1016/j.jbc.2022.101724
 7. Mori M, Ode H, Kubota M, et al. Nanopore Sequencing for Characterization of HIV-1 Recombinant Forms. Microbiol Spectr. Aug 31 2022;10(4):e0150722. doi:10.1128/spectrum.01507-22
 8. Ode H, Nakata Y, Nagashima M, et al. Molecular epidemiological features of SARS-CoV-2 in Japan, 2020-1. Virus Evol. 2022;8(1):veac034. doi:10.1093/ve/veac034
 9. Shigemi U, Yamamura Y, Matsuda M, et al. Evaluation of the Geenius HIV 1/2 confirmatory assay for HIV-2 samples isolated in Japan. J Clin Virol. Jul 2022;152:105189. doi:10.1016/j.jcv.2022.105189
 10. **今橋真弓**, 金子典代, 高橋良介, 石田敏彦, 横幕能行. 名古屋市無料匿名性感染症検査会受検者における性感染症既往認識と検査結果. 日本感染症学会誌, 31(1), 2020.
 11. 蜂谷 敦子, **今橋 真弓**, 岩谷 靖雅, 横幕 能行. HIV-1 陽性検体を用いた Alinity m システムによる HIV-1 ウイルスの核酸定量検査の検討. 医学と薬学. 77(10):1443-8.2020.
 12. Hashiba C, **Imahashi M**, Imamura J, Nakahata M, Kogure A, Takahashi H, Yokomaku Y. Factors Associated with Attrition: Analysis of an HIV Clinic in Japan. Journal of immigrant and minority health. 2020. doi: 10.1007/s10903-020-00982-y (Online ahead of print)
2. 学会発表
口頭発表
1. **今橋真弓**「「めざせ!「三方良し」のHIV 検査体制」令和5年度第1回中国・四国ブロックエイズ治療拠点病院等連絡協議会 2023年7月21日 (広島)
 2. **今橋真弓**「HIV診療を通してみる在日外国人の医療」シンポジウム7 第93回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第71回日本化学療法学会西日本支部総会合同学会 2023年11月10日 (富山)
 3. **今橋真弓**「iTesting を用いたHIV 検査から見えてきた「壁」」【社会】シンポジウム5、第37回日本エイズ学会学術集会・総会. 2023年12月4日 (京都)
 4. **今橋真弓**「HIV診療医が「セクシャルヘルス」を考えてみた。～HIV知識のアップデート～」第15回教育関係者・保健医療担当者向けシンポジウム 2024年1月25日 (名古屋)
 5. **Mayumi Imahashi**, Teiichiro Shiino, Noriyo Kaneko, Yoshiyuki Yokomaku, and Chieko Hashiba. Geographic and risk variation in transmission clusters of HIV test recipients in Nagoya, Japan., IAS 2022, July 29-Aug 1, 2022, Montreal, Quebec, Canada
 6. **今橋真弓**「アンケート自由記載から読み取る検査を受ける側の本音」【社会】シンポジウム2、第36回日本エイズ学会学術集会・総会. 2022年11月18日～20日 (浜松)
 7. **今橋真弓**「PLWHと一緒に考える長時間作用型注射剤の位置づけ」【基礎・臨床】シンポジウム9、第36回日本エイズ学会学術集会・総会. 2022年11月18日～20日 (浜松)
 8. **今橋真弓**「行政とコラボして進めるHIV検査体制～iTesting Channelの試み～」令和4年度北海道HIV/AIDS医療者研修会 (WEB開催) 2022年6月18日
 9. **Imahashi, M.**, Ishimaru, T., Ikushima Y., Takahashi, H., Iwatani, Y., Yokomaku. Y.

The road to change in HIV testing policy in Japan based on anonymous free-of-charge HIV testing preventing SARS-CoV-2 infection. APHA 2021 Annual Meeting & Expo, Oct 24-27, 2021, Denver, U.S.A

10. 今橋真弓. 「iTesting：新型コロナウイルス感染拡大期における保健所 HIV 等検査の実施体制の確立に向けた研究」第 1 回 First-Track Cities Workshop Japan. 2021 年 7 月 10 日（東京）
11. 今橋真弓、石丸知宏、生島嗣、高橋秀人、岩谷靖雅、横幕能行. 「iTesting：新型コロナウイルス感染拡大期における保健所 HIV 等検査の実施体制の確立に向けた研究」第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2021 年 11 月 21 日～23 日（東京）
12. 今橋真弓、石丸知宏、生島嗣、高橋秀人、岩谷靖雅、横幕能行. 「iTesting: The anonymous free-of-charge HIV/STI testing preventing COVID-19」第80回日本公衆衛生学会総会. 2021年12月21日～23日（東京）なし

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

表1 患者背景

	治療導入あり n=401	治療導入なし n=33	p
性別			
男性(%)	94.3	93.9	0.939
年齢			
中央値(yo)(range)	30 (19-72)	37 (18-78)	<0.05
国籍			
外国籍(%)	12	33.3	<0.05
健康保険			
あり(%)	97	87.9	<0.05
就労			
あり(%)	83	66.7	<0.05
初診時病期			
AIDS(%)	34.2	18.2	0.06
急性感染の有無			
あり(%)	11.5	9.1	0.88
初診時CD4数			
200未満(%)	53.6	24.2	<0.05
初診時ウイルス量			
中央値(copies/ml)	2.25*10 ⁴	8.0*10 ⁴	<0.05
(range)	(45-3.1*10 ⁶)	(34-2.8*10 ⁷)	

図1 治療開始までの日数

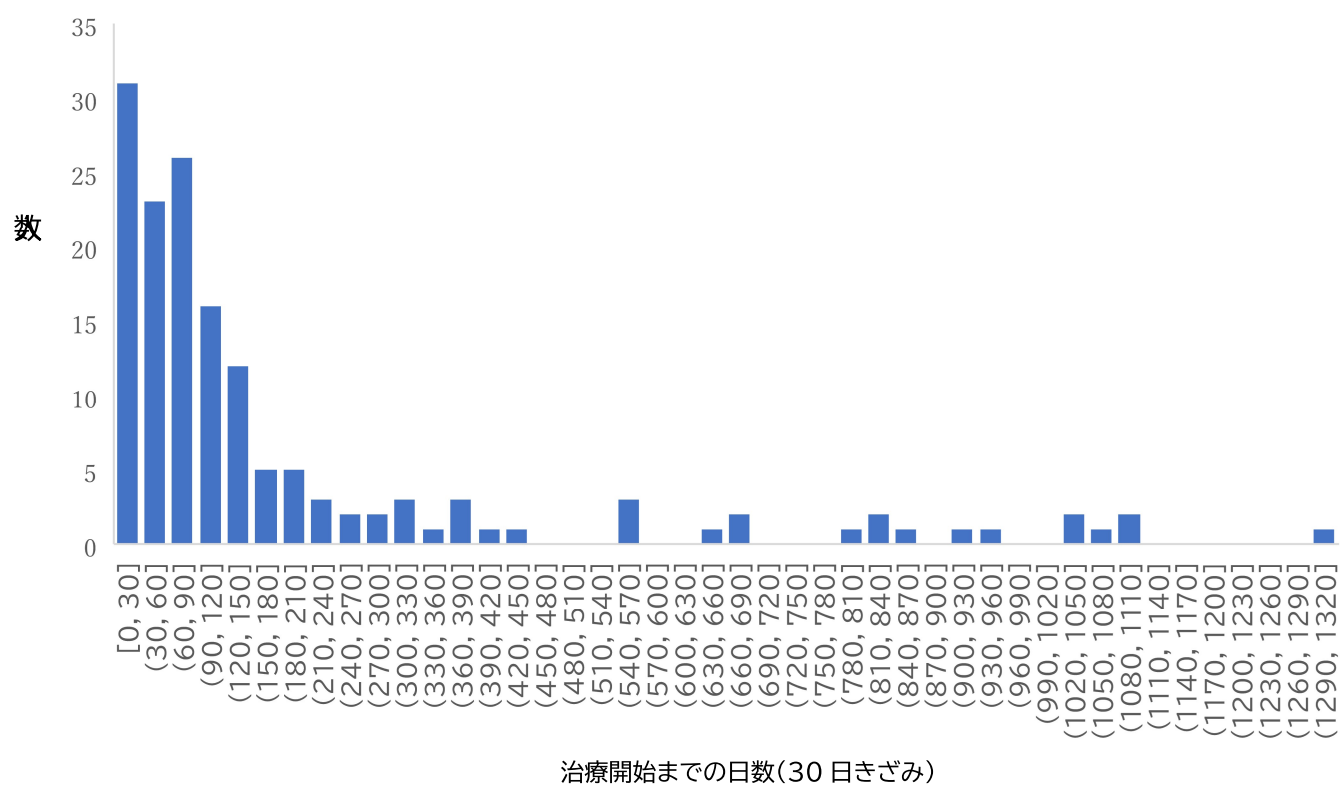


図2 治療未導入の理由



表2 治療導入の有無に関連のある因子 (赤字は有意差を認めた因子)

	Odds Ratio	[95% Conf.Interval]
性別	1.67	[0.32-8.82]
国籍	0.21	[0.09-0.50]
健康保険の有無	5.62	[1.41-22.5]
就労の有無	2.55	[1.06-6.14]
診断時病期	0.99	[0.26-3.84]
急性感染の有無	1.17	[0.32-4.24]
CD4 数<200	4.73	[1.39-16.1]

表3 治療導入日数に関連のある因子 (赤字は有意差を認めた因子)

	Coef.	[95% Conf. Interval]
性別	-83.19145	[-154.2, -12.2]
国籍	-1.550715	[-53.8, 50.7]
健康保険の有無	61.91352	[-50.7, 174.5]
就労の有無	-9.149876	[-53.5, 36.2]
診断時 CD4 数	0.4132507	[0.31, 0.52]
診断時ウイルス量	-4.63E-06	[-0.000015, 5.2*10 ⁻⁶]
診断時病期	-22.1301	[-64.8, 20.5]
急性感染の有無	-13.22912	[-68.3, 41.8]

図3 初診時既治療かつ身体障害者手帳なしのPLWHについて

初診時治療導入済み＋身障なし 26人

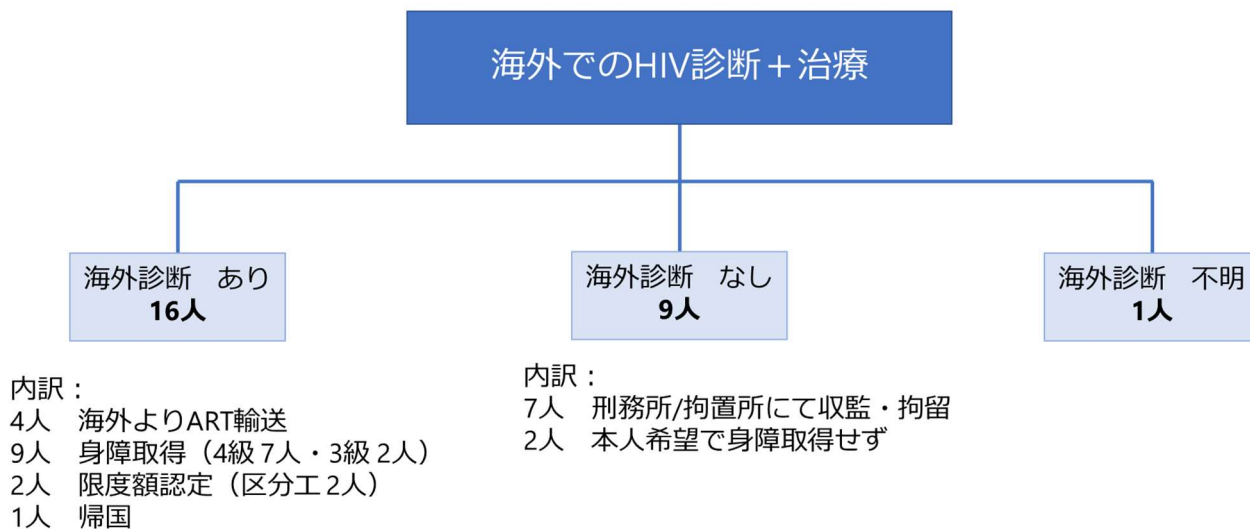


図4 現行の制度で身体障害者手帳を取得できず影響を受けているPLWH

