



福岡医発第2266号(地)
令和2年11月26日

各 医 師 会 長 殿

福 岡 県 医 師 会
会 長 松 田 峻一良
(公 印 省 略)

「病原微生物検出情報（2020年10月号）」の送付について

標記の件につきまして、日本医師会感染症危機管理対策室より、別紙のとおり情報提供がありましたのでお知らせいたします。

また、本病原微生物検出情報は、下記の国立感染症研究所のホームページに掲載されておりますので、ご参照ください。

記

国立感染症研究所ホームページ

URL : <http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>

小郡三井医師会より

感染症対策担当理事 橋本朋也
会長 島田昇二郎

病原微生物検出情報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr.html>
月報
Vol.41 No.10 (No.488)
2020年10月発行

 国立感染症研究所
厚生労働省健康局
結核感染症課

事務局 感染研感染症疫学センター

〒162-8640 新宿区戸山1-23-1

Tel 03 (5285) 1111

(禁、無断転載)

早期診断率に基づく日本国内 HIV 感染者数の推定 3, 2019 (平成31) 年の後天性免疫不全症候群発生届 (HIV 感染症を含む) の様式変更 4, In-house HIV-1 核酸増幅検査法精度管理 5, 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 流行下の社会活動 6, 2019 年の日本の伝播性薬剤耐性 HIV の動向 8, 国内 HIV 感染者の宿主・ウイルスゲノムのデータベースとその二次利用の課題 9, ガーナ野口記念医学研究所-国立感染症研究所エイズ研究センターとの国際共同研究 11, 札幌市・小樽市における新型コロナウイルス感染症の感力ラオケ関連事例における感染リスク因子 11, 航空機内での感染が疑われた新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のクラスター事例 13, 富山県における新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のゲノム解析所見 14

本誌に掲載された統計資料は、1) 「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく感染症発生動向調査によって報告された、患者発生および病原体検出に関するデータ、2) 感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された：保健所、地方衛生研究所、厚生労働省医薬・生活衛生局、検疫所。

<特集> HIV/AIDS 2019年

わが国は、1984年9月にエイズ発生動向調査を開始し、1989年2月～1999年3月はエイズ予防法、1999年4月からは感染症法の下に施行してきた。診断した医師には全数届出が義務付けられている（届出基準は <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01.html>）。本特集の届出患者の統計は、厚生労働省エイズ動向委員会：令和元（2019）年エイズ発生動向年報に基づいている（同年報は厚生労働省健康局結核感染症課より公表されている；<http://api-net.jfap.or.jp/status/japan/nenpo.html>）。

届出患者は、HIV感染者とAIDS患者に分類される（定義は次ページ脚注*の通り）。1985～2019年の累積報告数（凝固因子製剤による感染例を除く）は、HIV感染者21,739（男性19,216、女性2,523）、AIDS患者9,646（男性8,793、女性853）である（図1）。なお、「血液凝

固異常症全国調査」（2019年5月31日現在）によると、血液凝固因子製剤による感染者は累積1,440（死亡者720）である。2019年、世界中で約3,800万人のHIV感染者/AIDS患者がおり、年間約170万人の新規感染者、約69万人の死亡者が出ていると推定されている（UNAIDS FACT SHEET 2020; <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>）。

本邦の2019年のHIV/AIDS報告数：HIV感染者とAIDS患者を合わせた年間新規報告数は、2006年以降1,300を超え、2013年の1,590をピークとして減少傾向となっており、2019年の新規報告数は、HIV感染者903（男性857、女性46）、AIDS患者333（男性318、女性15）であった（図2）。HIV感染者903中、日本国籍者は770（男性741、女性29）、外国国籍者は133（男性116、女性17）で、日本国籍男性がHIV感染者の82%（741/903）を占めている。外国国籍男性のHIV感染者新規報告数は2015年から増加傾向であったが、2017年以降はほぼ横ばいである。HIV感染者の中では、男性同性間性的接触（両性間性的接触を含む）による感染が全体の72%（651/903）〔日本国籍男性HIV感染者の中

図1. HIV感染者およびAIDS患者の累積報告数, 1985～2019年

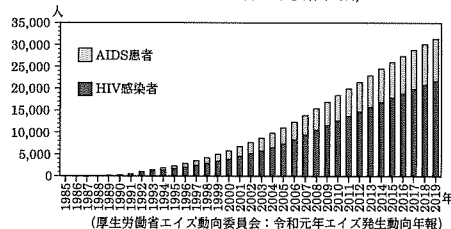


図2. HIV感染者およびAIDS患者報告数の年次推移, 1985～2019年

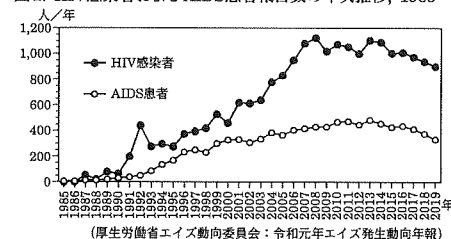


図3. 日本国籍男性HIV感染者/AIDS患者報告数の感染経路別年次推移, 1985～2019年

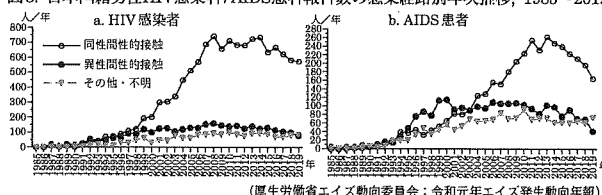
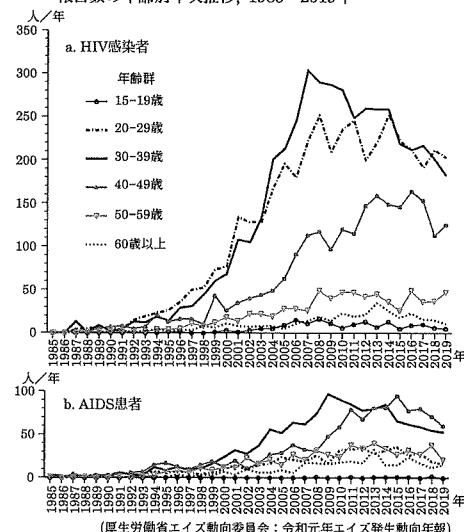


図4. 同性間性的接触による日本国籍男性HIV感染者/AIDS患者報告数の年齢別年次推移, 1985～2019年



(特集つづき)

表. 新規HIV感染者・AIDS患者報告数上位10位の自治体, 2019年

a. HIV感染者上位自治体

自治体	報告数*	自治体	人口10万対
1 東京都	335 (351)	1 東京都	2.406
2 大阪府	106 (116)	2 大阪府	1.203
3 愛知県	66 (76)	3 愛知県	0.874
4 神奈川県	44 (53)	4 福岡県	0.862
4 福岡県	44 (39)	5 沖縄県	0.757
6 埼玉県	31 (18)	6 佐賀県	0.736
7 千葉県	30 (36)	7 群馬県	0.721
8 北海道	27 (21)	8 香川県	0.628
9 兵庫県	19 (21)	9 木島	0.569
10 群馬県	14 (6)	10 徳島県	0.549

b. AIDS患者上位自治体

自治体	報告数*	自治体	人口10万対
1 東京都	71 (72)	1 福岡県	0.568
2 大阪府	34 (41)	2 沖縄県	0.551
3 愛知県	29 (26)	3 東京都	0.510
3 福岡県	29 (33)	4 滋賀県	0.424
5 神奈川県	27 (26)	5 大阪府	0.386
6 埼玉県	15 (14)	6 愛知県	0.384
7 北海道	12 (8)	7 大分県	0.352
8 千葉県	11 (15)	7 岐阜県	0.352
9 静岡県	8 (13)	9 鹿児島県	0.312
9 沖縄県	8 (7)	10 神奈川県	0.294

*()内は2018年の報告数

(厚生労働省エイズ動向委員会：令和元年エイズ発生動向年報)

での同性間性的接触の割合は78% (575/741) (前ページ図3))で、その大多数は20~40代であった (前ページ図4)。これに対し男性の異性間性的接触による感染は全体の11% (99/903), 日本国籍男性HIV感染者の中での異性間性的接触の割合は11% (81/741) であった。日本国籍女性HIV感染者29のうち, 異性間性的接触が27, その他不明が2であった。日本国籍男性の静注薬物使用は, 2001年以降2013, 2017, 2018年を除き, 毎年1~5件報告されており, 2019年は2件であった。

HIV感染者の推定感染地域: 1992年までは海外での感染が主であったが, それ以降は国内感染が大部分である。2019年のHIV感染者の推定感染地域は, 国内感染が全HIV感染者の82% (742/903), 日本国籍者の87% (667/770) であった。

報告地 (医師により届出のあった地): 東京都を含む関東・甲信越 (HIV感染者480, AIDS患者143), 近畿 (HIV感染者149, AIDS患者52), 九州 (HIV感染者84, AIDS患者55), 東海 (HIV感染者89, AIDS患者49) に多い。人口10万対では, HIV感染者およびAIDS患者報告数上位10位に九州の5県が含まれる (表)。

参考情報1 献血者のHIV陽性率: 2019年には, 献血件数4,859,253件中38件 (男性37件, 女性1件) の陽性者がみられ, 献血10万件当たり0.782 (男性1.057, 女性0.074) であった (図5)。

参考情報2 自治体が実施したHIV抗体検査と相談: 自治体が実施する保健所等におけるHIV抗体検査実施件数は, 2019年には142,260件で, 前年 (130,759件) より増加した (図6)。陽性件数は437件 (2018年385件), 陽性率は0.31% (2018年0.29%) であった。うち保健所での検査陽性率は0.24% (258/105,859), 自治体が実施する保健所以外での検査における陽性率は0.49% (179/36,401) で, 後者での検査の陽性率が高かった。また, 2019年の相談件数は129,695件で前

図5. 献血におけるHIV抗体確認検査陽性件数の年次推移, 1987~2019年 (厚生労働省医薬食品局血液対策課)

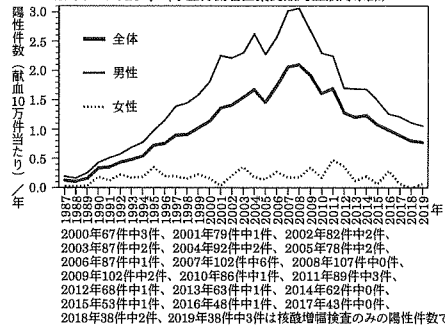
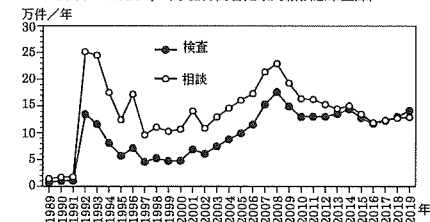


図6. 保健所等におけるHIV抗体検査・相談件数, 1989~2019年 (厚生労働省健康局結核感染症課)



年 (127,830件) より増加した。

まとめ: 2019年のHIV感染者数とAIDS患者数を合わせた年間新規報告数は, 1,236 (2018年1,317) であった。2019年の報告数の27%がAIDS発症によりHIV感染が判明していることから, 自身の感染を知らないHIV感染者の存在が示唆される。エイズ予防指針に基づき, HIV感染の予防や早期発見の啓発と, それを推進するケアカスケード (本号3ページ) をふまえた効果的な対策を立案・実施し, 感染拡大の抑制・早期治療の促進を図ることが重要である。対策が重要な男性間で性的接触を行う者, 性風俗産業の従事者などが受けやすい時間帯や場所での検査・相談の提供, 受診しやすい環境整備における工夫が引き続き望まれる。なお, 対策を講ずる際には, 人権への配慮や必要な関係者 (医療関係者, NGO, 教育関係者等) と協力して実行することが重要である。

本邦のHIV感染症克服に向けては, グローバルなHIV感染拡大抑制に結びつく取り組みに加え, 国内の感染動向の把握, 予防啓発, 早期診断・治療に向けた取り組みが必要となる。抗HIV薬治療の導入はAIDS発症抑制を可能にしたが, ウイルスの体内からの完全な排除は現状では望めない。長期投薬継続が必要となり, 薬剤耐性株出現や, 抗HIV薬治療下のウイルス複製抑制状態における神経認知障害, 骨粗鬆症, 心血管障害等の進行が問題となってきた。

*HIV感染者: 感染症法に基づく届出基準に従い「後天性免疫不全症候群」と診断されたもののうち, AIDS指標疾患 (届出基準参照) を発症していないもの。

*AIDS患者: 初回報告時にAIDS指標疾患が認められAIDSと診断されたもの (既にHIV感染者として報告されている症例がAIDSと診断された場合には含まれない)。ただし, 1999 (平成11) 年3月31日までのAIDS患者には病状変化によるAIDS患者報告が含まれている。

＜特集関連情報＞

早期診断率に基づく日本国内HIV感染者数の推定

HIV感染拡大防止に向け、精度の高い動向把握は極めて重要である。HIV感染後の早期診断・早期治療は感染者個人の病態進行阻止に結びつくだけでなく、新たな感染を防止する効果 (treatment as prevention) があることから、検査・診断数のみならず治療についても国内の状況を数値化し評価することが現在、世界的に重要な予防戦略の1つとなっている。この検査から治療成績までの一連およびその評価をHIVケアカスケードと呼ぶ。2014年UNAIDS (国連合同エイズ計画) は具体的な達成目標として、未診断者を含むHIV感染者を100とした場合、診断に結びつく人の割合 (診断率)、診断後に治療を受ける割合 (治療率)、さらに治療により血中ウイルス量が抑制される割合 (治療成功率) の各数値を90%以上とし、新規感染者の発生を抑制するという90-90-90戦略を発表した。上記3項目のうち、日本国内では特に診断率が90%に達していない可能性が高いことが指摘されている。我々は地域別調査の実施により早期診断率を評価するとともに、実際に調査から得られた早期診断率を指標として2006～2015年の日本国内HIV発生数 (incidence) を推定したので、本稿で紹介する¹⁾。

2006年以降、日本国内でHIV感染を診断され、エイズ発生動向調査に報告された年間報告数は1,500件前後で推移し、2015年末までの10年間で累計14,959件が報告された。このうち、東京都から4,765件、大阪府から2,147件、福岡県から538件の報告があり、この3都府県の報告数は全国の約半数 (14,959件中7,450件, 49.8%) を占めた。新規報告数のうち診断時すでにAIDS指標疾患を発症していた報告数の割合 (AIDS患者比) は東京都で20%であったのに対し、大阪府で25%, 福岡県で34%であった。

次に早期診断者の割合を評価するため、HIV incidence assayを行った。HIV incidence assayは特定の抗HIV抗体量が感染期間に応じて変動することを応用し、HIV感染後半年以内の感染者を同定することが可能である。日本では大規模調査は実施されていないものの、諸外国では動向把握の重要な手段の一つとしてNational surveillanceに組み込まれている^{2,3)}。我々は2006年以降に東京都、大阪府、福岡県のHIV行政検査においてHIV陽性が確定した検体を対象にHIV incidence assayを行い、新規HIV陽性確定数に占める早期診断者の割

合を2年ごとに評価した。本研究では、抗HIV抗体陽性かつHIV incidence assay陽性、もしくは抗HIV抗体陰性かつHIV核酸増幅検査陽性であったHIV陽性検体数を早期診断者と定義した。2006年以降、東京都の早期診断率は平均38.6% (95%信頼区間: 32.5-44.8%) であるのに対し、大阪府は30.1% (24.9-35.3%), 福岡県は20.4% (16.7-24.0%) であった。さらに東京都と福岡県の早期診断率に明らかな増減傾向はなかったのに対し、大阪府では2008年以降減少傾向が認められたことから、いずれの地域においても2006年以降の早期診断率は改善していないことが示唆された。

地域別調査により得られた早期診断率と、エイズ発生動向調査より算出したAIDS患者比を基に、HIV感染から診断に至るまでの期間に関する確率密度分布を定義し、この分布をエイズ発生動向報告数に外挿し、逆算法により2006年以降のHIV感染者数を推定した。結果の概要を表に示した。2015年までの東京都の推定HIV感染者は4,990人、大阪府は2,387人、福岡県は760人であり、このうち2015年末時点での未診断者数は東京都で895人、大阪府で537人、福岡県で289人であった。さらにこれまでの結果から各都府県の早期診断率とAIDS患者比が逆相関すること、かつ東京都を除く地域と福岡県のAIDS患者比はともに34%であることから、福岡県の早期診断率を東京都以外の地域の報告数に外挿しHIV感染者数を逆算した。東京都と東京都以外の地域の推計値の合計を日本全国の推定値とすると、2006～2015年の日本国内新規HIV感染者数は16,294件であり、このうち2015年末時点での未診断者は4,495人 (28%) であった。本研究では死亡者数、海外転居数を考慮していない。しかし2015年末時点の累計報告数が26,000件であることから、2015年末時点での国内未診断率は少なくとも15%以上 [(4,500/(4,500+26,000-海外転居者数等))] であり、日本においては診断率が90%に達していないことが示唆された。

本研究は国立感染症研究所、東京都健康安全研究センター、大阪健康安全基盤研究所、福岡市保健環境研究所、福岡県保健環境研究所の共同研究として実施した。研究にご協力いただいた先生方にこの場をお借りし感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Matsuoka S, *et al.*, Prev Med Rep 16: 100994, 2019
- 2) Public Health England, HIV in the United Kingdom: Toward zero transitions by 2030, 2019 Report

3) UNAIDS/WHO working group on global HIV/AIDS and STI surveillance, Estimating HIV incidence using HIV case surveillance, 2017

国立感染症研究所

エイズ研究センター 松岡佐織

表. 2006～2015年の日本国内の推定HIV感染者数

	東京都	大阪府	福岡県	東京都以外	日本全国
推定HIV感染者数 (a)	4,990	2,387	760	11,304	16,294
診断された感染者数 (b)	4,095	1,850	471	7,704	11,799
AIDS発症前の検査により診断された感染者数 (c)	3,665	1,494	334	5,804	9,469
AIDS発症による診断数 (b-c)	430	356	137	1,900	2,330
未診断者数 (a-b)	895	537	289	3,600	4,495
未診断率 [(1-b/a)×100] (%)	18	22	38	32	28
HIV感染から診断に至るまでの期間 (中央値、年)	1.0	1.8	2.9		

<特集関連情報>

2019 (平成31) 年の後天性免疫不全症候群発生届
(HIV 感染症を含む) の様式変更

診断時の CD4 陽性リンパ球数 (CD4 値) の追加等、表 1 に示す項目の発生届の様式が改正され、2019 年 1 月 1 日より適用された¹⁾。本稿では発生届の改正点のうち、特に CD4 値の追加と感染原因・感染経路の性的接触の分類について説明する。

CD4 値の追加

CD4 値が追加された背景として、HIV 感染者と AIDS 患者を合わせた新規報告数に占める AIDS 患者の割合が 30% 前後で推移していた中で、早期診断の推進に向けて感染から診断までに要した時間の推定に資する代替指標として、診断時 CD4 値の把握を目指したものである^{2,3)}。2019 年の新規報告における CD4 値の集計はエイズ発生動向年報で発表されている⁴⁾。CD4 値の記載のあったものは HIV 感染者で 50.8% (459/903) であり、欠損値が多いことに注意が必要である。

CD4 値は診断確定後にはほとんどすべての HIV 感染者・AIDS 患者で測定されるが、診断時には測定されない場合も多く、診断から 7 日以内の届出時点では CD4 値を記載できないことも多い。CD4 値が不明な場合も届出を滞ることなく行うことが重要であり、届出時の CD4 値の欠損は避けられない。また、診断後に他機関へ紹介する場合などで、紹介先で測定する CD4 値の結果を把握できないこともある。CD4 値の結果を把握できる場合には追加報告を行う等、CD4 値記入割合の改善に向けた取り組みを検討することは重要であると考えられる。

感染原因・感染経路の性的接触の分類

感染原因・感染経路は表 2 に示す通り 1) - 6) の 6 つに分類されており、そのうち「1) 性行為感染」は「ア. 異性間性的接触」、「イ. 同性間性的接触」の 2 つに分類されていたが、2019 年の改訂で「ア. 同性間」、「イ. 異性間」、「ウ. 不明」の 3 つの分類となった。これは梅毒等の HIV 以外の性感染症の発生届と書式をそろえる方向への改訂である。

本項目の集計の流れとしては、診断・届出を行う医師が問診等で推定し、発生届に記載し、発生届に基づいて各保健所が感染症サーベイランスシステム (NESID) に入力し、NESID に入力されたデータを国立感染症研究所が集計している。

発生届の感染原因・感染経路の「1) 性行為感染」で「ア. 同性間」と「イ. 異性間」の両者にチェックされている場合は、両性間性的接触 (エイズ発生動向年報では同性間に含む) として分類している。

一方で、性的接触が感染経路と推定されるものの、同性間か異性間か不明な場合は、2018 年までの発生届には「1 性的接触 ウ. 不明」という項目はなかったため、「5) その他」にチェックされ、自由記載で「性行為感染が推定されるが、異性間性的接触か同性間性的接触かは不明」などと、その他のカッコ内に記載されることがあり、エイズ発生動向の集計でも感染経路その他に分類されていた。2019 年のエイズ発生動向年報においてもこの分類の連続性を維持するため、「1 性的接触 ウ. 不明」については感染経路その他に分類している。

HIV 感染者と AIDS 患者を合わせた新規報告における感染経路その他の件数の推移は、2016 年 39 件 (うち性的接触の不明 11 件)、2017 年 44 件 (うち性的接触の不明 19 件)、2018 年 35 件 (うち性的接触の不明 16 件)、2019 年 62 件 (うち性的接触の不明 44 件) であり、性

表 1. 2019 年 1 月 1 日から適用された後天性免疫不全症候群発生届 (HIV 感染症を含む) の変更点

・ 5-1 診断方法、確認検査から IFA 法を削除
・ 6 診断時の症状等に「②診断時の CD4 値」を追加
・ 12 感染原因・感染経路・感染地域、「①推定される感染原因・感染経路」を「①感染原因・感染経路 (確定・推定)」に変更
・ 「1) 性行為感染 ア. 異性間性的接触 イ. 同性間性的接触」を「1 性的接触 (ア. 同性間 イ. 異性間 ウ. 不明)」に変更
・ 「3) 母子感染」を「3 母子感染 (ア. 胎内・出産時 イ. 母乳)」に変更
・ 「②推定される感染地域」を「②感染地域 (確定・推定)」に変更
・ 「1) 日本国内」を「1 日本国内 (都道府県 市区町村)」に変更
・ 「2) その他」を「2 国外 (国名: 詳細地域:)」に変更
・ 13 感染症のまん延の防止及び当該者の医療のために必要な事項として厚生労働大臣が定める事項 ②国籍、「2) その他」を「2 その他 ()」に変更

表 2. 2019 年 1 月 1 日から適用された後天性免疫不全症候群発生届
(HIV 感染症を含む) の感染原因・感染経路の変更点

旧	新
①推定される感染原因・感染経路	①感染原因・感染経路 (確定・推定)
1) 性行為感染	1 性的接触
ア. 異性間性的接触 イ. 同性間性的接触	(ア. 同性間 イ. 異性間 ウ. 不明)
2) 静注薬物使用	2 静注薬物使用
3) 母子感染	3 母子感染
4) 輸血	(ア. 胎内・出産時 イ. 母乳)
5) その他 ()	4 輸血・血液製剤
6) 不明	(輸血・血液製剤の種類・使用年月・状況:)
	5 その他 ()
	6 不明

的接触の不明は2019年に増加した。今まで異性間、同性間、あるいは両性間として報告されていたものが、発生届に1性的接触のウ. 不明の欄ができたことにより、性的接触の不明（エイズ発生動向年報では感染経路の他に分類）の報告が増加した可能性がある。

本邦のHIV感染者・AIDS患者の発生動向は1985年から集計されており、35年に及ぶ。その間、検査法および治療法の目覚ましい発展があり、また社会的な状況も大きく変化している。届出の項目や分類は明確で一貫していることが動向調査には重要であるが、数十年以上に及ぶ調査では、連続性をできる限り保つたうえで状況に応じた変更が必要な場合がある。2019年の改正ではこの他に、確認検査として現在使用されていないIFA法の削除、母子感染の感染経路の詳細、輸血・血液製剤の詳細、感染地域の詳細、国籍その他の内訳などの記載が追加された。本発生届の各項目は推定の情報も含め、流行状況の把握と対策のために重要である。

参考文献

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課長通知（健感発1018第2号）2018（平成30）年10月18日
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc3701&dataType=1&pageNo=1
- 2) 第5回エイズ・性感染症に関する小委員会 平成30（2018）年4月17日
- 3) 第24回厚生科学審議会感染症部会 平成30（2018）年4月26日
- 4) 令和元年エイズ発生動向年報 表14
<http://api-net.jfap.or.jp/status/japan/nenpo.html>
 国立感染症研究所
 エイズ研究センター 菊地 正

<特集関連情報>

In-house HIV-1 核酸増幅検査法精度管理

HIV検査は、スクリーニング検査と、スクリーニング検査陽性検体に対して実施される確認検査からなる¹⁾。即日検査に使用されるイムノクロマト法を原理とする診断薬を含め、現在市販されているほとんどのHIVスクリーニング検査用診断薬は、抗HIV-1/2抗体に加えHIV-1抗原を検出することができる¹⁾。

抗体確認検査用として、ウイルスタンパクに特異的な抗体を検出するウエスタンブロット法を原理とする診断薬が市販されている¹⁾。抗原抗体同時検出診断薬陽性で抗体確認検査が陰性の場合、あるいはイムノクロマト法診断薬で抗原のみ陽性でHIV-1感染急性期が疑われる場合には、核酸増幅検査法（NAT）を実施する必要があるが¹⁾、現在市販されているHIV-1 NAT診断薬は専用の高価な反応・測定機器が必要なため、外注あるいはin-house NATで対応している施設もあ

る。外注では高度な精度管理のもとで測定された結果を得ることが期待できるが、結果報告までに日にちを要する。in-house NATは、試薬のキット化や機器の進歩に伴い、導入が容易な方法になってきている一方、高感度であるがゆえに、試験方法が標準化されていることと、精度管理が適切に行われていることが強く求められる。

地方衛生研究所（地衛研）では、保健所や医療機関から依頼を受けた検体のHIVスクリーニング・確認検査に加え、即日検査において陽性判定の検体（要確認検査検体）の確認検査が業務の1つとなっている。しかしながら導入およびランニングコストの問題で、市販のHIV-1 NAT診断薬採用は難しく、in-house NATで対応する施設も多い。

これまで地衛研におけるHIV-1 NATについては統一的な評価は行われていなかった。そこで2018（平成30）～2019（令和元）年度にかけ、定量値や検出下限の検討に資する目的で、不活化HIV-1株をHIV陰性血漿にスパイクして作製したHIV-1 NAT用標準物質「18-00」（ 3.81×10^6 copies/mL）を配布し、その希釈系列の測定を依頼するとともに、ブラインド検体を配布、異なる日にちに同じ検体セットを3回測定した結果の提出をお願いした。これらの測定結果から、各施設におけるin-house NATの精度管理評価を行った。

定性法で参加した3施設の標準物質「18-00」希釈系列測定結果から、2施設の検出下限は 3.81×10^2 copies/mLあるいはそれ以下であった。これらの施設はブラインド検体の判定結果もすべて一致しており、非常によく管理された検査を行っていることが確認できた。残る1施設は、測定間で結果は安定し、ブラインド検体の判定結果もすべて一致していたが、標準物質希釈列作製のミスに由来すると思われる結果が示されたため、検出下限の評価は保留とした。

定量法で参加した10施設すべてで、HIV-1陽性検体は特異的な増幅を検出、HIV陰性検体は検出されていなかった。HIV-1 RNAコピー数の定量結果については、10施設中1施設はすべての測定において市販の診断薬と遜色ない結果が得られ、別の4施設も測定間誤差が少なく比較的良好な定量値が得られていた。一方、3施設では測定間の誤差が大きく、2施設では検量線の傾き、決定係数に問題がみられ、試薬・機器・標準プロトコルについて原因を特定、改善を図る必要があると考えられた。

以上の結果を報告書としてまとめ、参加各施設にフィードバックした。

地衛研におけるHIV-1 NATの第一義的な目的は、要確認検査検体の確認検査である。今回の外部精度管理評価ではブラインド検体の誤判定がみられなかったことから、参加施設のNAT検査室の管理や基本的な

PCRの技術に問題は無いと思われた。しかしながら定量法においては、条件のわずかな変動が結果に大きな影響を及ぼすため、定量値に問題が散見された。市販HIV-1 RNA定量診断薬の検出下限・定量下限は10から数10copies/mLである。この性能に近づけるため、血漿(血清)中のウイルスや核酸を濃縮する工夫を行っている施設もみられたが、HIVスクリーニング検査用診断薬のHIV-1抗原検出下限をRNAコピー数で換算すると、感度が良い製品でも 10^4 copies/mL台であり、要確認検査検体の確認検査を目的とする場合、必ずしも市販の診断薬と同等の性能を目指す必要はない。特にNATの場合、操作の無理な高度化・煩雑化は誤判定を招く可能性がある。2019年7月の衛生微生物技術協議会HIV関連レファレンス会議、および2019年12月に実施した地衛研HIV検査技術研修会において説明し、技術的な問題、コントロール検体や定量スタンダード整備、試薬や機器の精度管理を含めたコスト・労力等の事情も踏まえたうえで、各施設で実施する検査法について検討をお願いした。

検査精度確保のために、検査施設では以下の3項目の実施が望ましい。

1. 内部精度管理の実施
2. 外部精度管理調査への参加
3. 検査業務従事者への教育訓練

これら3項目への対応として、引き続き以下の協力を行っている。

1. 各施設におけるHIV-1 NAT検査の精度管理・評価用検体として標準物質「18-00」の配布を継続。
2. 今回の精度管理評価研究に参加いただいた施設の改善状況の確認、参加いただけなかった施設の精度管理評価のため、2020(令和2)年度も引き続き外部精度管理評価研究を実施。
3. 技術研修や病原体検出マニュアルを通じて、要確認検体確認検査用HIV-1 NATについて情報提供を行い、さらに実地訓練用の検体供与を開始。

すでにHIV-1 NATを実施している地衛研の精度管理に協力していくとともに、NAT導入を考えている施設とのコミュニケーションを確立し、対応できる施設数を増やしていきたい。

謝辞: 本研究は、厚生労働科学研究費「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究」(研究代表者 宮崎義継)の助成によって行われました。本研究に参加、検体の測定にご協力いただきました地方衛生研究所の皆様へ感謝いたします。

参加施設

新潟県保健環境科学研究所, 神奈川県衛生研究所, 静岡市環境保健研究所, 富山県衛生研究所, 名古屋市衛生研究所, 京都府保健環境研究所, 大阪健康安全基

盤研究所, 堺市衛生研究所, 兵庫県立健康科学研究所, 姫路市環境衛生研究所, 福岡県保健環境研究所, 鹿児島県環境保健センター

参考文献

- 1) 後天性免疫不全症候群(エイズ)/HIV感染症 病原体検出マニュアル
<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/HIV20191122.pdf>

国立感染症研究所

エイズ研究センター

草川 茂 松岡佐織 立川 愛

俣野哲朗

<特集関連情報>

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)流行下の社会活動

ぶれいす東京は、HIV感染を不安に思う人たちの相談を年間に4,000件、HIV陽性者たちからの相談を2,300件ほど受けている。HIV陽性者とそのパートナー・家族のミーティングには、年間延べ1,000人ほどが参加している。2020年4月7日にCOVID-19に対する緊急事態宣言が発令され、4月16日には対象を全国に拡大した。5月25日には首都圏1都3県と北海道の緊急事態宣言が解除され、およそ1カ月半ぶりに全国で解除されることになった。そうした中、HIVとCOVID-19関連の相談が様々な形で寄せられた。その経験をここで共有させていただきたい。

1) 「HIV感染不安相談」への相談

電話相談には、「HIV検査を受けたいが保健所で検査提供していない。どこで受けられるのか」という相談が多数寄せられた。全国の保健所でCOVID-19への対応が最重要課題となり、通常のHIV検査が休止となったり、HIV検査月間のイベントが中止になったりした。東京都ではHIV検査は東京都南新宿検査・相談室、東京都多摩地域検査・相談室は運営されていたが、23区の保健所の多くがHIV検査を休止していた。

こうした状況下で、感染不安の電話相談には、HIV検査機会がなくなっているという相談や、テレビでSARS-CoV-2のPCR検査の精度についての話を聞き、HIV検査でも精度が悪いのかという、検査の信頼性に疑問を覚えるという声が寄せられた。

2) HIV陽性者等のためのミーティング

2月後半から陽性者を対象にしたピア・ミーティングはCOVID-19予防の観点から、参加者数の多いミーティングは中止、少ないミーティングはソーシャル・ディスタンスを取り開催していた。しかし、4月からは、対面でのミーティングは原則、中止している。

代替手段としてオンラインでのミーティングを開催

したのだが、遠方からでも参加できるなど、意外なメリットがわかった。一方、「感染してから半年以内の陽性者のためのミーティング」のように、できればリアルで開催したいがやむをえずオンライン開催に踏み切ったもの、オンラインでは開催が難しいミーティングもあった。

3) HIV 陽性者とそのパートナー、家族向けの相談サービスの提供

フリーダイヤルの電話相談は従前通りで実施。相談には、HIV 陽性者はコロナに感染し、重症化しやすいのかという相談が、本人よりむしろ周囲の人から寄せられた。また、拠点病院への通院を控えるべきかといった相談や、3 カ月に 1 度の通院が電話診療になったという報告、さらには「半年も血液検査をしないことになるので、心配だ」といった声も聞かれた。

対面相談も感染予防を徹底して実施しているが、相談数は減少している。しかし、職を失い、家を無くした陽性者など、より深刻な相談が寄せられていた。そして、もう 1 つ増加しているのが、外国籍の陽性者からの相談だ。

最初は、2020 年 1 月末～2 月上旬、日本に旅行中の中国人 HIV 陽性者からの相談が数件寄せられた。上海と湖北省などの旅行者たちからであった。

母国の空港が閉鎖され、飛行機がキャンセルになるなどの状況で、手持ちの抗 HIV 薬が足りなくなったという相談であった。中には過去に日本に定住し、現在は中国に帰国している HIV 陽性者が現地の主治医から、「自分の患者が日本を旅行中で、飛行機が飛ばずに薬が不足し困っている。相談先を教えて欲しい」と依頼され、主治医からの情報で連絡してきた事例もあった。関西で旅行中の相談者には、自費で抗 HIV 薬を薬価ベースで処方してくれる医療機関を探して紹介したのだが、湖北省からの来日で、武漢空港を利用していたため、受診の受け入れが難しいという医療機関もあった。

3 月に入ってから、大きく様子が変わってきた。各国が入国制限を始めたことで、日本国内で就労、就学しているなどの定住者たちからの相談が、アジア諸国、欧米出身者からと地域が広がり、数も増加した。話を聞くと、これまでは、数カ月～半年に一度、母国に戻り、無料で抗 HIV 薬を調達していたという。

日本という COVID-19 流行国から母国に帰国すると、2 週間の待機が求められる。飛行機さえ飛んでいない事例もあった。仮に帰国したとしても、日本への帰路において 2 週間の待機、公共交通機関を使わない移動を要請される。こうした状況で、母国に帰り抗 HIV 薬を調達するのは、かなりの時間と労力が必要になり、日本に戻るかも不明で、日本での定住生活への影響も大きく、どうしたらいいかという相談であった。

日本の健康保険、福祉制度の案内をしつつ、既に加えている会社の健康保険、国民健康保険、福祉制度などを利用することを案内して、どうしたら安定して働き/勉強を続けられるかを一緒に考えた。また、HIV 陽性が判明した当時の状況などを聞き、必要に応じて母国から初診時のデータを取り寄せてもらった。電話やメールだけでは対応してくれない医療機関もあり、母国の家族や知人に動いてもらった人たちもいた。

抗 HIV 薬は薬価ベースで月に 20 万円前後する。健康保険に加入している場合でも、3 割の自己負担金は約 6～7 万円になる。医療費の助成を受けるためには、障害認定を受けることが必要になる。しかし、障害認定の要件が、海外で陽性が判明し、すでに治療を開始している人たちを想定していないため、不都合が生じている。諸外国の中には、陽性と判明したら即治療を開始する国も存在し、4 週のうちに数値が回復してしまう例もあり、要件を満たすのが難しい事例もある。

数年前、日本エイズ学会は、厚生労働省に身体障害認定の基準の改訂を要望している。また、2017 年 7 月には、おれいす東京は日本 HIV 陽性者ネットワーク・ジャンププラス (JaNP+) とともに、副大臣宛に「ヒト免疫不全ウイルスによる免疫機能障害の認定基準に関する要望書」を提出している。この COVID-19 流行下で、再び、障害認定基準に関する課題が表面化している。

4) 地域の中での取り組み

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の出現とともに、HIV の予防啓発もそれを踏まえて考えていく必要に迫られている。海外の性交渉と COVID-19 に関する文献を翻訳し、web にアップしたところ、かなりのアクセスが寄せられた。また、新宿 2 丁目には数百軒のゲイバーが密集している。このバー経営者、運営者たちがコロナ対策に乗り出した。MSM (men who have sex with men) を対象にしたコミュニティセンター akta が中心となり情報発信を行っており、おれいす東京も協力をしている。

SARS-CoV-2 とともに生きていくために、新たな取り組みにチャレンジする機会が増えている。これをきっかけとして、前向きに組織やサービスのあり方を見直しているただ中にある。数年後には、こうした努力がより成熟したサービスにつながっていると信じていたい。

(認定) 特定非営利活動法人
おれいす東京
代表 生島 嗣

＜特集関連情報＞

2019年の日本の伝播性薬剤耐性HIVの動向

抗HIV治療歴のないHIV感染者において、薬剤耐性変異をもつHIVが検出される場合があり、これらの伝播性薬剤耐性および治療前薬剤耐性の疫学動向は、初回推奨抗HIV療法の選択や予防投与の選択に重要な基礎情報である。

全国の医療機関の協力のもと、2003年から研究班において新規未治療HIV感染者の伝播性薬剤耐性の動向調査を行っており¹⁾、2019年(1～12月)は合計514例を解析した。2019年末までにその解析総数は9,820例にのぼる。これは、この期間にエイズ発生動向調査で報告されたHIV感染者とAIDS患者の合計を分母とすると約40%に相当する。

本邦での新規未治療HIV感染者の伝播性薬剤耐性変異の動向を図に示す。サーベイランスのための伝播性薬剤耐性変異のリストは、プロテアーゼ阻害薬(PI)、核酸系逆転写酵素阻害薬(NRTI)、非核酸系逆転写酵素阻害薬(NNRTI)については2009年に世界保健機関(WHO)等で提唱されたものを用いた²⁾。インテグラーゼ阻害薬(INSTI)については2019年にWHOのワーキンググループによるリストが作成されたが³⁾、本解析では既存のStanford HIV Drug Resistance Database of the Surveillance Drug Resistance Mutationのリスト⁴⁾を用いている。

図にはNRTI、NNRTI、PI、INSTIの4つのクラスの伝播性薬剤耐性変異の動向を、それぞれを色分けして示した。4クラスのいずれかの伝播性薬剤耐性変異を保有する率は、8～10%前後で近年推移していたが、2018年4.9%、2019年6.4%へと減少した。

2019年の薬剤クラス別内訳では、NRTI 3.7% (19/514)、NNRTI 1.0% (5/514)、PI 1.8% (9/514)、INSTI 0.2% (1/514)であった。

その内訳で頻度の高いものをみると(表1)、NRTIのジドブジン(AZT)やスタブジン(d4T)に対する

表1. 2019年新規未治療HIV感染者における伝播性薬剤耐性変異の頻度 (n=514*)

クラス	変異	例数	保有率
NRTI	M41L	1	(0.2%)
	K65R	1	(0.2%)
	T69D	2	(0.4%)
	V75M	1	(0.2%)
	M184V	1	(0.2%)
	L210W	3	(0.6%)
	T215X	11	(2.1%)
NNRTI	K101E	1	(0.2%)
	K103N	3	(0.6%)
	G190A	1	(0.2%)
	P225H	1	(0.2%)
PI	L24I	1	(0.2%)
	D30N	1	(0.2%)
	M46I/L	4	(0.8%)
	I85V	3	(0.6%)
	N88D	1	(0.2%)
INSTI	G140S	1	(0.2%)

サーベイランスのための伝播性薬剤耐性変異のリストはPI、NRTI、NNRTIについてはBennett, *et al.*(参考文献2)、INSTIについてはStanford HIV Drug Resistance DatabaseのSurveillance Drug Resistance Mutationのリスト(参考文献4)による
*INSTIについてはn=510

耐性変異(thymidine analog mutation: TAM)の1つで、その復帰変異であるT215Xが2.1%、同様にTAMのL210Wが0.6%、比較的古い世代のPIに対する耐性変異のM46I/Lが0.8%、NNRTIのエファビレンツおよびネビラピンに対する耐性変異のK103Nが0.6%であった。これらの変異を有する株の一部は流行株の1つとして日本国内で定着しているものの、これらは比較的古い世代の抗HIV薬に対する耐性変異である。現在の初回治療の第一選択の抗HIV薬の組み合わせに対して影響を与える主要な耐性変異は、わずかであった。ただし、B型肝炎ウイルス(HBV)先行治療に起因すると考えられる耐性変異も、ほぼ毎年検出されており、HBV治療前のHIV検査は必須である⁵⁾。

その他、サーベイランスのための伝播性薬剤耐性変異にリストされていないpolymorphic mutationも含めたminor mutationを次ページ表2に示す。これらは単独で薬剤耐性に与える影響は限定的であるものの、比較的頻度の高いものが含まれる。

今後の曝露前予防内服(PrEP)の普及、海外での耐性動向、抗HIV薬の使用動向等の影響を受け、本邦の薬剤耐性動向は変化していく可能性がある

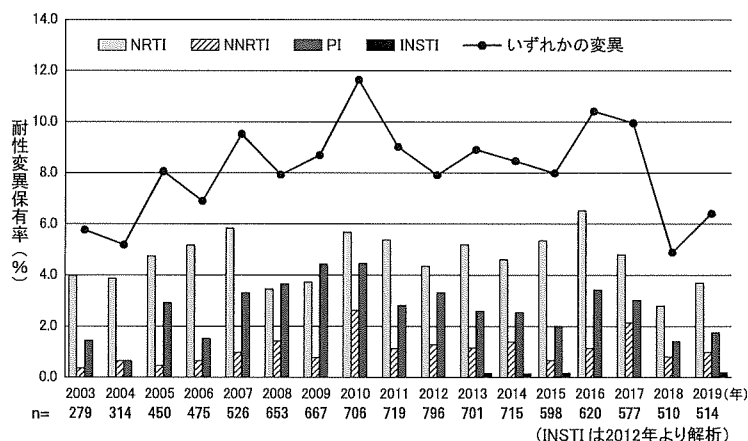


図. 本邦の新規未治療HIV感染者における伝播性薬剤耐性変異保有率の動向

表2. 2019年新規未治療HIV感染者における表1以外の耐性関連変異の頻度(n=514*)

クラス	変異	例数	保有率
NRTI	K70T	1	(0.2%)
NNRTI	V106I	22	(4.3%)
	V108I	7	(1.4%)
	E138A/G	4	(0.8%)
	E138K	2	(0.4%)
	V179D/E	48	(9.3%)
	K238T	3	(0.6%)
PI	L10F	4	(0.8%)
	K20T	1	(0.2%)
	L33F	5	(1.0%)
INSTI	T97A	6	(1.2%)
	E138K (注)	1	(0.2%)
	E157Q	28	(5.4%)
	G163R	2	(0.4%)

1例以上認められた耐性関連変異で Stanford HIV Drug Resistance Database において単独で耐性スコアのあるもののうち、表1にリストされていないものを挙げた。

(注) インテグラーゼ E138K は Tzou, *et al.* (参考文献3) のサーベイランスのための伝播性薬剤耐性変異リストに含まれる。

*INSTIについては n=510

り、動向を引き続き注視する必要がある。

本研究は日本医療研究開発機構エイズ対策実用化研究事業「国内流行 HIV 及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究」により行われた。

参考文献

- 1) 薬剤耐性 HIV インフォメーションセンター
<https://www.hiv-resistance.jp/>
- 2) Bennett, *et al.*, Plos One 4724, 2009
- 3) Tzou, *et al.*, J Antimicrob Chemother 75 (1): 170-182, 2020
- 4) Stanford HIV Drug Resistance Database
<https://hivdb.stanford.edu/pages/surveillance.html>
- 5) 蜂谷敦子, IASR 38: 181-182, 2017
国立感染症研究所
エイズ研究センター 菊地 正
薬剤耐性HIVネットワーク

<特集関連情報>

国内 HIV 感染者の宿主・ウイルスゲノムのデータベースとその二次利用の課題

はじめに

国内の新規 HIV 感染者等の年間報告数は、近年1,500件前後から減少していない。生涯にわたり抗ウイルス剤療法を続けている長期療養感染者においては、薬剤耐性や副作用の他、慢性炎症による疾患・神経認知障害・発癌リスク等の非エイズ疾患の促進等が問題視されている。新規感染者の下げ止まりによって、この問

題は拡大している。HIV の病態進行には、HLA をはじめとした宿主ゲノム因子が強く影響している。HIV ゲノムも、宿主因子の選択圧からの逃避によってゲノム多様化を獲得している。ウイルス・宿主ゲノムの多様性の把握は、HIV 感染症克服に向けた基礎研究の土台となるとともに、伝播性薬剤耐性変異の流行把握や伝播クラスターの同定を通じて、HIV の予防対策にも寄与する。HIV 感染症例の臨床ゲノム情報をデータベース (DB) 化して広く利用できれば、HIV と宿主ゲノムの多様性・関連性のより深い理解が可能となり、こうした研究の加速が期待できる。一方、HIV 感染症の当事者に対する根強い差別と偏見により、DB でのゲノム情報の収集・公開・二次利用は倫理的・法的・社会的な観点において課題がある。本稿は、わが国における HIV 感染者の臨床ゲノム情報の二次利用体制の整備を目的として体制整備が進められている国内 HIV 感染者の臨床ゲノム DB の研究を紹介するとともに、HIV 関連ゲノムデータの公開・二次利用の課題について解説する。

AMED 臨床ゲノムプロジェクトと HIV 臨床ゲノムデータベースの開発研究

過去のヒトゲノム解析で得られたビッグデータを使って「ゲノム医療」を行おうという取り組みは、臨床分野で盛んに進められている。2017 (平成29) 年5月には「医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律」も施行された。このために、日本医療研究開発機構 (AMED) は「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」を興し、疾患分野におけるゲノム解析・臨床ゲノムデータストレージ (DS) 開発・情報共有のための情報システム (非制限公開DB “MGeND” および制限公開・共有DB “AGD”) の整備を行ってきた (次ページ図1)。HIV 感染症分野では、同事業の「HIV 感染症に関する臨床ゲノム情報データストレージの構築に関する研究 (臨床ゲノム DS 班)」が、2017 年より感染者のゲノム情報収集の基盤体制を整備し、HIV 感染者の HLA 型をはじめとする宿主側の臨床ゲノム情報の収集・解析を行ってきた (次ページ図2)。一方、感染者の臨床情報と HIV ウイルスゲノム情報は、AMED エイズ対策実用化研究事業「国内流行 HIV 及びその耐性変異株の長期的動向把握に関する研究 (HIV 薬剤耐性班)」等において長年収集されており、国内感染者の約4割の患者情報と遺伝子配列情報がデータ化されている。これらのゲノムデータの公開に向けた課題を検討するため、2019 年より AMED 「HIV ゲノム・宿主ゲノム等のデータベース構築・公開に向けた体制整備のための研究 (HIV ゲノム DB 班)」が行われている。

HIV 臨床ゲノムデータストレージシステム

臨床ゲノム DS 班は、HIV 感染者の DS として Genome Database of People Living in Japan with AIDS/

HIV “GenPLJAH”を開発し、HIV薬剤耐性班の持つ症例データのうち機微でない部分を共有したうえで、研究班等で解析された宿主ゲノム情報を付けて保管している。GenPLJAHはまた、臨床ゲノム共有システムMGeND、AGDにデータを送信するパイプライン機能も担っている(図2)。HIVゲノムDB班では、倫理面を重視し、2019年度からGenPLJAHのデータ構造の見直しを進めている。DSの基盤となる症例には、患者同意の関係で二次利用できないものが多いが(後述)、DSの共有可能なデータの上にフラグが付けられ、MGeND、AGDに渡せるデータをシステムが自動判定できるように改修された。こうした臨床ゲノムデータの管理には、医療機関・研究者・HIV感染当事者間での情報共有や議論の積み重ねが欠かせないため、コラボレーションシステムを構築して関係者との議論を続けている。

HIVの臨床ゲノムの二次利用の抱える課題

GenPLJAHはMGeND、AGDを通じて情報共有のパイプラインでもあるが、保有する症例は様々な時期に行われた研究事業で採取されており、患者への同意事項も様々である。このため、現在は臨床ゲノムDS班で既に患者合意がある1,192名以外の情報共有はできない。HIVゲノムDB班は、症例情報を提供してきた163施設に対して過去の同意書取得状況に関する調査を行った。その結果、担当医の異動・施設の閉鎖等の理由で2,948症例が同意書の内容確認も再同意も困難な状況にあることが分かった。残りの7,946件(98施設)も、66%は「臨床研究に関する倫理指針」が定められた2003年近辺に集中して登録されており、患者同意に不確実な事項があるため、薬剤耐性班によるopt-out等での患者との再合意が必要である。

倫理的課題に関する議論を関係医療機関や当事者の間で進めた結果、公開には別の課題があることが分かってきた。HIVと共に生きている、あるいは関連のある人は、「スティグマ」と呼ばれる低評価プロセスに晒されており、これが彼らに対する差別や偏見を生じさせている。スティグマは、陽性者が感染を他者に知られることへの恐れに繋がる。たとえば、ゲノム診断が身近に施行されるようになった将来、HIV感染者の臨床ゲノム情報が匿名で公開されていると、ゲノム診断で判明したゲノム配列と照合することで診断され

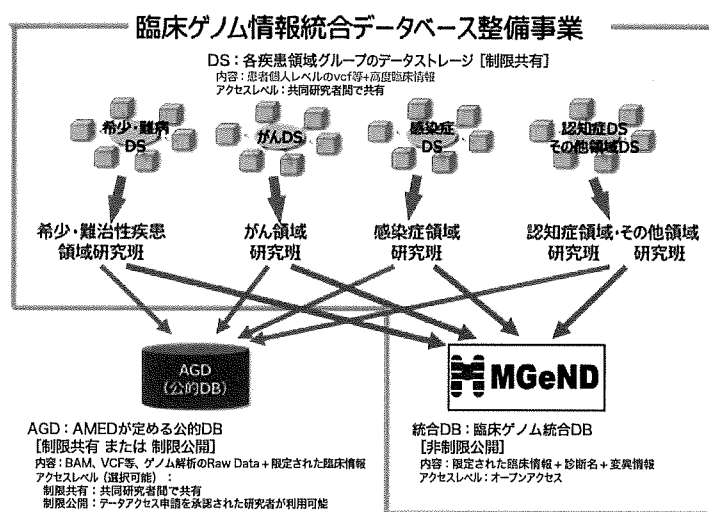


図1. 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業の概要

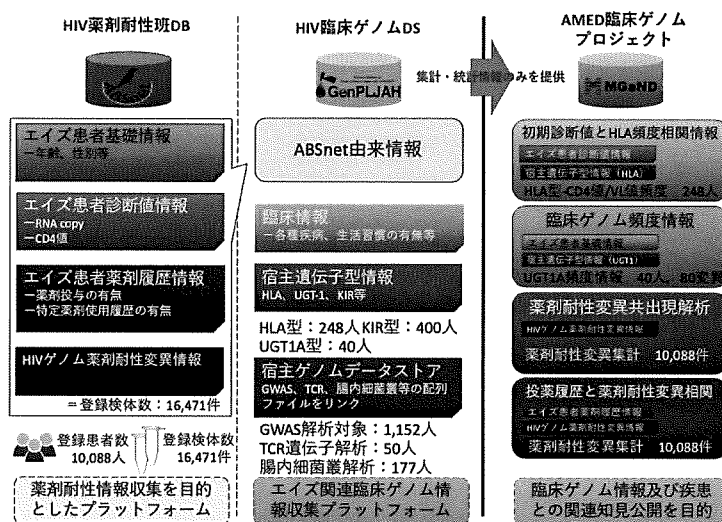


図2. HIV臨床ゲノム情報のデータフローと各段階の症例・検体数

た人が感染者であることが分かってしまうかもしれない。また、HIV遺伝子が個人・グループが特定できる形で公開されると、伝播クラスターの解析がMSM (men who have sex with men) コミュニティへの差別につながる懸念がある。実際、米国ではHIV配列の公共データベースの公開は既に禁止されており、その他の国でも無作為に選んだ少数配列を登録するなど、制限が課されつつある。わが国でも、個人識別符号となる規模のヒトゲノム情報や付帯情報付きのHIV遺伝子配列情報を感染者の同意なしに二次利用することは困難であろう。非制限公開システムMGeNDは集計データのみを公開するため危険性は低い、AGDは難しい。一方で、ゲノム医療の発展や伝播クラスターの予防対策への活用など、ゲノム情報をDB化することの意義は大きい。HIV臨床ゲノム情報の活用には、本来の保有者である当事者の意思を反映させるための継続的な対話が欠かせない。今後、前述のコラボレーション

システム等も活用して当事者との十分な話し合いを行い、「HIV 臨床データ活用のための倫理指針 (案)」を策定していく。

国立感染症研究所
品質保証・管理部第三室長
椎野禎一郎

<特集関連情報>

ガーナ野口記念医学研究所—国立感染症研究所エイズ研究センターとの国際共同研究

国立感染症研究所 (感染研) では、前身の国立予防衛生研究所の時代より、海外との連携を進めてきた。1979 年、ガーナ共和国に日本の ODA (政府開発援助) により設立された野口記念医学研究所においても、山崎修道博士 (元所長)、佐多徹太郎博士 (元感染病理部長)、筆者 (エイズ研究センター主任研究官) 等、短期・長期滞在専門家派遣も含め、下痢症・ポリオ・麻疹・HIV 等の感染症研究に貢献してきた。感染研エイズ研究センターでは、1993 年より毎年、国際協力機構 (JICA) と共同で、アフリカ・アジア等の技術者・研究者を対象とする感染症診断検査技術等の講習 [毎年10数名、約 6 週間 (写真 1)] を行い、現在に至っている。

2012 年からは、ガーナ大学野口記念医学研究所ウイルス研究部門と感染研エイズ研究センターとの国際共同研究として、ガーナで流行する HIV のウイルスゲノムと感染者 HLA 遺伝子型の解析を開始した。この連携をさらに発展させることにより、野口記念医学研究所・Ghana Health Service (GHS)、東京大学医科学研究所、三重大学、感染研の連携体制を構築し、地球規模課題対応国際科学技術協力 (SATREPS) プロジェクトに進展している (写真 2)。本研究の進展により、まずは、ガーナにおいて次世代シーケンズ (NGS) 技術を用いた高精度の HLA タイピングシステムを導入し、新規 HLA アレルの発見に結びつけている。また、HIV 感染者における HLA 遺伝子型情報を蓄積するとともに、HIV ウイルスゲノム情報も収集し、HLA 関連 HIV ゲノム変異同定に至っている。一方、糞便サンプルの収集も進め、ガーナにおける健常者および HIV 感染者の糞便マイクロバイオーム解析を推進し、数々の知見を得てきているところである。今後の進展により、病原体ゲノム・宿主ゲノム・腸内マイクロバイオーム間の相互作用の解明に結びつくことを期待している。

本研究と関連して、ガーナからの若手研究者をエイズ研究センターで受け入れ、熊本大学とも連携し、人材育成にも努めている。本邦で学位 (博士) を取得してガーナに帰国した 2 名は、ガーナ大学や野口記念医学研究所で、研究・講義・検査等の業務で活躍してい



写真 1



写真 2

る。アフリカ CDC との連携も含め、今後も野口記念医学研究所が西アフリカ感染症研究拠点として発展していけるよう共同研究体制を維持・発展させていきたいと考えている。

国立感染症研究所
エイズ研究センター 石川晃一

<速報>

札幌市・小樽市における新型コロナウイルス感染症の昼カラオケ関連事例における感染リスク因子

札幌市では、2020 年 4 月より、日中にカラオケスナックやカラオケ喫茶などでカラオケを楽しむ「昼カラ」に関連した新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) クラスターが複数確認され、6 月には隣接する小樽市においても確認された。今回、昼カラ関連症例の COVID-19 感染リスク要因を明らかにするため、札幌市・小樽市における昼カラ関連 COVID-19 症例の昼カラ利用者を対象に症例対照研究を実施した。さらに、店舗営業形態による感染リスクの違いを明らかにするため、昼カラ店舗の営業状況を調べた。

症例を 2020 年 5 月 16 日～7 月 3 日の間に発症前 2 週間以内に札幌市・小樽市の昼カラを利用した者で

表. 札幌市と小樽市の昼カラ関連の COVID-19 症例と検査陰性濃厚接触者の特性と昼カラでの行動、2020年6～7月

	症例 n=38 (札幌18、小樽20)	対照 n=52 (札幌16、小樽36)	OR	(95%CI)	aOR	(95%CI)
性別 女性	23/38 (61%)	32/52 (62%)	1.0	(0.4-2.7)		
年齢 歳	74.9 [7.2]	68.0 [12.8]	1.1	(1.02-1.1)	1.0	(0.99-1.1)
訪問回数、月当たり	3.6 [3.6]	2.7 [2.9]	1.1	(0.9-1.2)		
滞在時間、時	3.1 [1.0]	2.1 [1.2]	2.2	(1.4-3.3)	1.7	(1.1-2.7)
歌う	37/38 (97%)	38/52 (73%)	13.6	(1.9-591.6)	11.2	(1.2-101.3)
ダンスあり	2/24 (8%)	10/43 (23%)	0.3	(<0.1-1.6)		
店内で飲食あり	37/38 (97%)	46/52 (88%)	4.8	(0.5-227.8)		
トイレの使用あり	33/38 (87%)	39/51 (76%)	2.0	(0.6-8.1)		
他人との距離1m以内	18/27 (67%)	25/49 (51%)	1.9	(0.7-5.8)		
店内でマスク着用なし	30/38 (79%)	24/51 (47%)	4.2	(1.5-12.6)	3.7	(1.2-10.9)
歌唱時マスク着用なし	26/27 (96%)	39/42 (93%)	2.0	(0.1-109.0)		

連続変数は平均値[標準偏差]、カテゴリ変数は分子/分母(割合)

OR: odds ratio オッズ比、CI: confidence interval 信頼区間、aOR: adjusted odds ratio 調整オッズ比

RT-PCRで新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)が検出された者、濃厚接触者を症例の感染可能期間に同一店舗を利用した者でRT-PCRでSARS-CoV-2が検出されなかった者と定義した。臨床医により診断された疑い症例に加え、濃厚接触者が健康観察期間中に把握された場合は、鼻咽頭検体によるRT-PCR検査が実施された。症例および濃厚接触者のうち、情報収集が包括的行われた9店舗(札幌5店舗、小樽4店舗)の利用者とオーナーに、電話で基本情報と昼カラでの行動歴を聴取した。曝露の比較は χ^2 検定とロジスティック回帰分析で行った。有意水準は両側 $p < 0.05$ とした。また、症例が感染可能期間に利用した昼カラ店舗の営業状況について、オーナーと利用者聞き取りを行い、その店舗で感染した可能性が高い症例が5例以上の店舗(大規模流行)と、5例未満の店舗(小規模流行)で店舗運営状況を比較した。

症例は38例、濃厚接触者(検査陰性)は52例が該当した(表)。症例は女性(23例, 61%)が多く、年齢は平均75歳で、7月3日時点の有症状者は29例(76%)であった。30例(79%)が無職であった。情報がとれた人のほぼ全員が飲食しており(97%)、歌唱時はマスク非着用であった(96%)。両群に性差はなく、症例はより高齢(症例、濃厚接触者: 平均年齢75歳, 68歳)で、長時間滞在(同: 平均滞在時間3.1時間, 2.1時間)、歌う[同97% (37/38), 73% (38/52)]、店内でマスク着用なし[同79% (30/38), 47% (24/51)]の割合が高かった。これら4項目を相互調整した結果、滞在時間[1時間ごとの調整オッズ比(aOR) 1.7, 95%信頼区間(95%CI) 1.1-2.7]、歌う(aOR 11.2, 95%CI: 1.2-101.3)、店内でマスク着用なし(aOR 3.7, 95%CI: 1.2-10.9)が有意に症例と関連していた。

店舗営業状況については、10店舗(大規模6、小規模4)で情報が聴取できた。大規模流行店舗では、オーナーの感染(大規模、小規模: 6/6, 0/4)、利用者の多くがマスク非着用(同3/3, 1/3)、利用者制限な

し(同4/6, 1/4)の店舗が多かった。また、実際にオーナーが発症しているにもかかわらず営業していた店舗があった。

昼カラは、店舗の騒音対策で換気が難しく、密閉、密集、密接の3密が揃いやすく、重症化しやすい高齢者の利用が多い、という特徴がある。今回の解析で、昼カラでの歌唱でCOVID-19に罹患しやすくなることが示唆された。大声での歌唱は飛沫を広範囲に拡散させ、会話に比べ多く人数に感染させる可能性があることが報告されている¹⁾。歌唱する人ではマスクを外す時間が長くなるなどの理由で、罹患リスクにも影響している可能性がある。また、長時間滞在が高いオッズを示しており、より安全に昼カラ店を利用するためには、短時間の利用に留めることが重要であると考えられた。マスクに関しては、店内でマスクを着用していない場合、高いオッズを示していた。ただし、歌唱中のマスク着用は、症例も濃厚接触者も大多数の人が行っていなかった。そして、感染が広がらなかった小規模店舗では、利用者の多くがマスクを着用していた。歌唱者を含む利用者全員のマスク着用が、本人の感染予防と店舗での感染拡大防止に繋がる可能性がある。オーナーが感染した店舗では、感染者が多数確認されたが、オーナーが食事や飲み物を自ら提供する可能性があることや、滞在時間が長いことなどから、この結果は妥当と考えられた。店舗でのパーティションの設置、換気、マイクの清掃、手指消毒薬の設置に関しては、本調査では効果を確認できなかったが、これらにより感染が予防できる可能性があり、さらなる評価が必要である。

本調査の制約として、利用客の情報が乏しく店舗名を公表し広く利用者に名乗り出てもらう方針を取った店舗と、客を追跡できていた非公表店舗があり、症例探索方法に違いがあった。店舗名を公表した店舗の利用者では、有症状者が自己申告しやすく、濃厚接触者に比べ症例がより多く把握されていた可能性がある。

さらに、初発例が不明の事例が多く、罹患リスクの評価対象に初発例が含まれていた可能性がある。また、重症者や死亡者からは、行動歴などの情報が得られなかった。最後に、陽性だったが検査時に陰性であった人が誤分類されている可能性がある。

昼カは高齢者にとって、精神的、身体的な活動性の維持に重要とされている。昼カでの感染拡大を予防するため、体調不良時には利用しないこと、店内ではマスクを着用し、なるべく短時間の利用に留めること、店舗側は利用者にマスクの着用を勧め、オーナー(従業員)は体調不良時には休むことが重要である。

参考文献

- 1) Hamner L, et al., Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 69 (19): 606-610, 2020

札幌市保健所

山口 亮 高木悠太 東 小太郎
千葉紘子 寺田健作 中西香織
藤川知子 斉藤佳代子 三背 雄
矢野公一

小樽市保健所

田中宏之 渋谷朋子 山谷智美
葛間明美 津田信一郎 貞本晃一

北海道保健福祉部

石井安彦 大原 宰 人見嘉哲
廣島 孝

国立感染症研究所

実地疫学専門家養成コース (FETP)

中下愛実 中村晴奈 鵜飼友彦
芹沢悠介

同感染症疫学センター

島田智恵 砂川富正 鈴木 基

同薬剤耐性研究センター

山岸拓也

<国内情報>

航空機内での感染が疑われた新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のクラスター事例

一般的に航空機内における飛沫感染を感染経路とする感染症に対する接触者調査は、発症者の前後左右2列を対象とするが、今回その範囲を超える乗客への感染が疫学調査で疑われ、ウイルスゲノム解析でも矛盾しない結果が得られた事例を経験したので報告する。

端 緒

2020年3月26日、管内の医療機関からCOVID-19確定例(#1)が届けられた。症例は管内在住、発症日は3月23日であった。3月20日から空路で関西地方へ渡航し、3月23日に帰宅した。発症前14日間の行動

歴は、沖縄県内および今回の関西地方への旅行で、COVID-19確定例や上気道炎症のある者との接触歴はなかったが、感染機会としては沖縄県内または関西地方への旅程が疑われた。

那覇市保健所の対応

#1に対して、「新型コロナウイルス感染症患者に対する積極的疫学調査実施要綱(令和2年3月12日版)」に基づき調査した結果、濃厚接触者を、同居家族と復路(関西地方A空港から那覇空港へのB便、飛行時間約2時間)の搭乗者とした。#1の同居家族の1名が26日に発熱しPCR検査を実施したところ、28日に陽性と判明した。B便の搭乗者(客席数177席、#1を含め乗客乗員計148名)に関しては当初、前および左右2列を濃厚接触者とし、27日に航空会社から対象者の氏名と連絡先を入手した。28日に連絡がとれた濃厚接触者3名中2名が発熱を呈していたため、居住する自治体へ情報提供しPCR検査を依頼した。なお、これらの濃厚接触者によると、#1は機内で激しい咳をしていたがマスクは未着用であった。当該2名が、ともに陽性と判明したため、4月1日に調査対象を前3列、後1列、左右2列へと拡大し13名に連絡をしたところ、連絡のついた10名中3名が発熱等の症状を訴えていた。その後、うち2名がそれぞれの居住自治体で陽性と診断された。さらに2日には、C県より同県の確定例について、B便を利用し、3月23～28日の旅程で沖縄を訪問していた旨の情報提供があった。そこで、国立感染症研究所(感染研)に助言を求め、接触者調査の対象を左右および後列3列まで拡大した。連絡がついた9名中2名が発熱等の症状を訴えたため、それぞれ居住自治体へ対応を依頼し、いずれも陽性と診断された。さらに、調査対象外であったが、対象者の代理として連絡がついたB便搭乗者が発熱しており、後日PCR検査で陽性と判明した。このため、再度感染研に助言を求め、乗員乗客全員へ調査対象を広げた。最終的に調査対象141名のうち122名に連絡がとれ、沖縄県を含む7府県に居住する計14名の確定例が確認された(図1および次ページ図2)。

これら7府県における3月1～23日のCOVID-19発生状況について、3府県で累計10-30例、1県で3例、

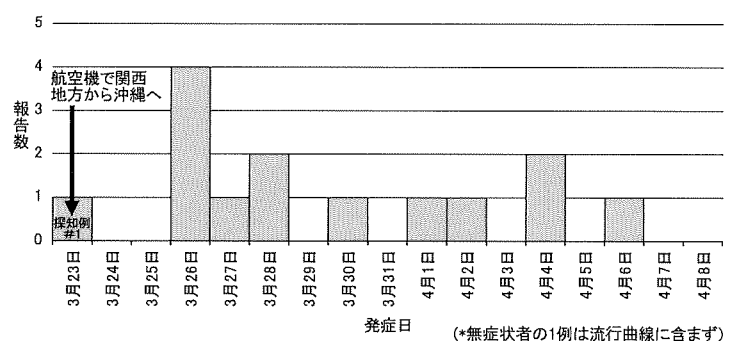


図1. 乗客における流行曲線 (n=15*, 2020年3月18日～4月8日)

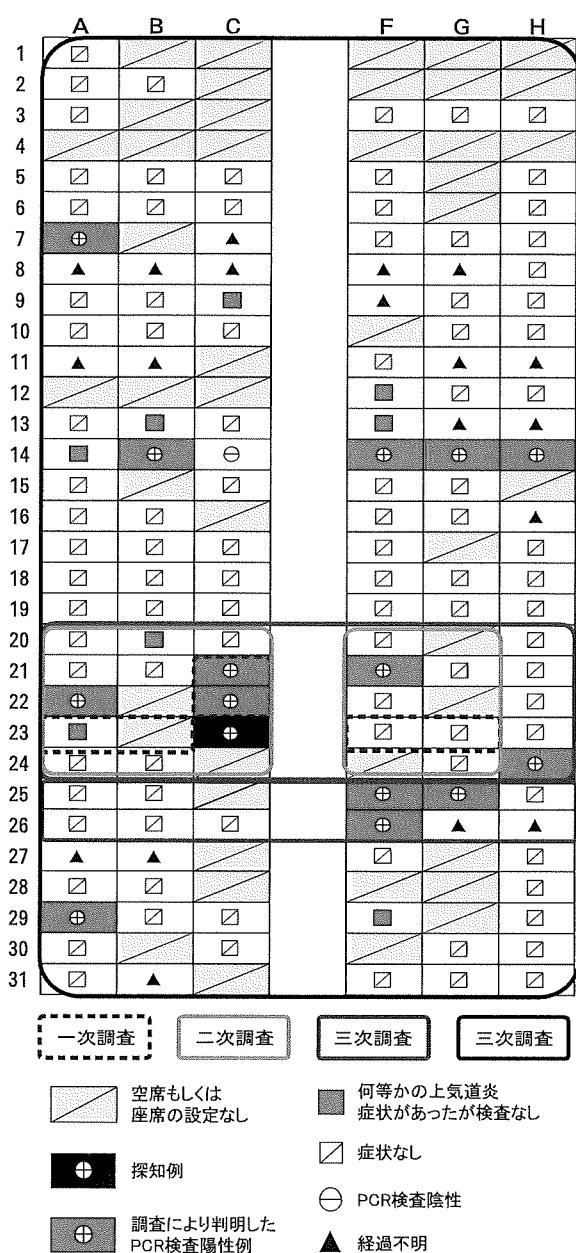


図2. 調査対象者の機内における座席の位置

沖縄県を含む3つの県ではそれぞれの県内での感染が疑われた報告例がなかった¹⁾ ことと、発症の経過から、#1から他の搭乗者への感染が疑われた。疫学調査を補完するため、感染研・病原体ゲノム解析研究センターにて#1を含む7府県の確定例のウイルスゲノム情報を解析した結果、13例においてウイルスゲノム配列を確定でき、#1のウイルスゲノム配列と同一もしくは1塩基変異のみ示すことが判明、同一の配列系統であることがわかり、機内での感染として矛盾しない結果であった。

考 察

航空機乗客における接触者調査では、国際的にもい

わゆる「2-row rule」が適用されることが多く、実際にその範囲での感染が確認された事例もある²⁾。しかし、本調査では、前後左右2列を超える座席からも確定例を認めた。今回の調査では、利用した航空機器材の空調や換気の状態、#1の機内での行動範囲、搭乗前後の乗客同士の接触歴、が把握できていないが、確定例の座席の分布から、飛沫感染およびマイクロ飛沫感染の可能性が疑われた。探知例の症状やマスクの着用状況などを勘案したうえで、場合によっては搭乗者全員を調査対象とする必要があると思われる。

航空機の搭乗者に対する積極的疫学調査は、自治体や国をまたぐことになる。調査対象者へ迅速かつ確実に連絡が取ることができるよう、搭乗者へ従前通りメールアドレスや電話番号の登録を求めることに加えて、接触者アプリ(COCoA)の利用を勧めることも有用と思われる。また、公共交通機関の利用時にはマスクを着用すること、発熱・咳嗽などの症状がある者は公共交通機関の利用を控えることの啓発も引き続き必要である。

謝辞：調査にご協力いただいた各自治体本庁、保健所、地方衛生研究所へ深謝いたします。

参考文献

- 1) JX通信社/FASTALERTによる公表データ
- 2) Hoehl S, *et al.*, JAMA Netw Open 3 (8), 2020
doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.18044

那覇市保健所

豊川貴生 速水貴弘 瑞慶山躍司
藤原隆幸 屋宜千明 石底早弥香
崎枝 隼 安田弥耶子 中村裕子
国吉真永 東 朝幸 仲宗根 正

沖縄県地域保健課

岡野 祥 久高 潤

沖縄県衛生環境研究所

柿田徹也

国立感染症研究所感染症疫学センター

島田智恵

同病原体センター

関塚剛史 黒田 誠

<国内情報>

富山県における新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のゲノム解析所見(2020年3月30日～5月18日)

はじめに

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の全国的な流行が継続する中、富山県では2020年3月30日に最初の症例が確認された。その後、8月30日までに385例の症例が報告されている。今回、3月30日～5月18日までに報告された227例のうち厚生労働省通知(健

図. 富山県内で発生したCOVID-19症例のゲノムネットワーク

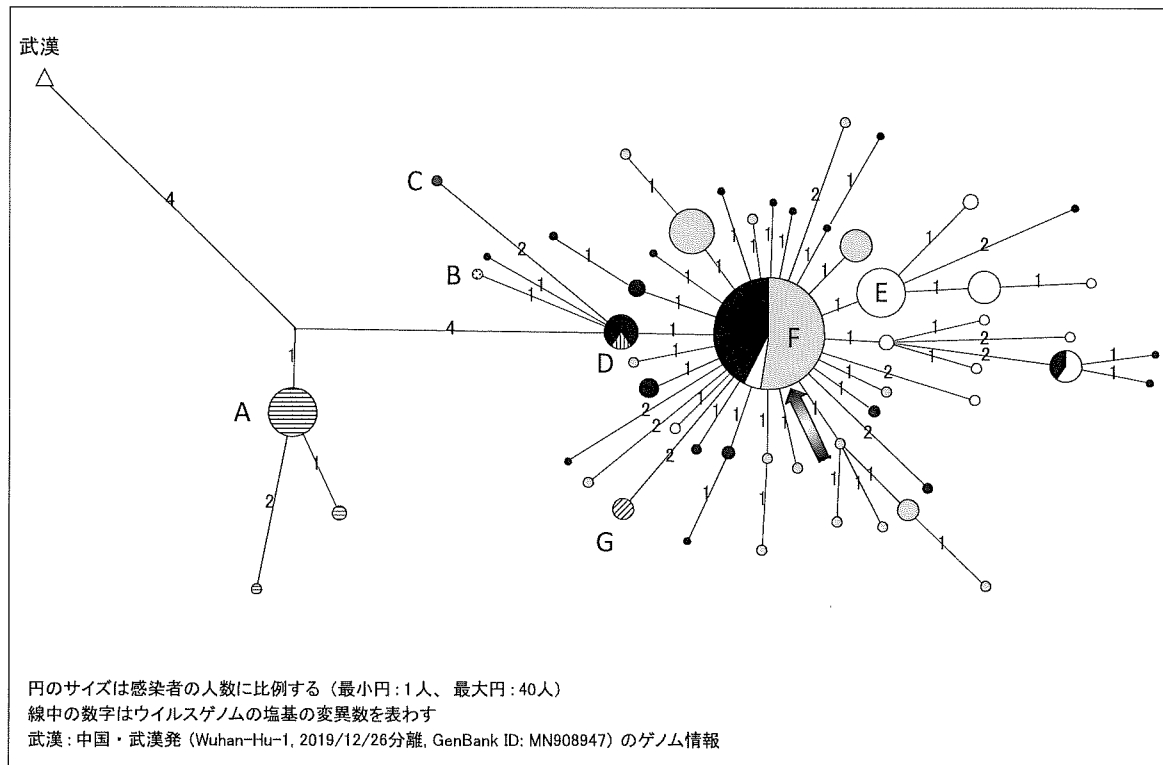


表. 富山県内で発生したCOVID-19発症例の概要（ゲノム解析を行った145例）

事例名	事例の疫学情報*
⊖	A 県外由来（初発例のリンク判明）
⊙	B 県外由来と推定（当該例のリンク不明：発症5日前に県外滞在歴あり）
●	C 県外由来と推定（当該例のリンク不明：発症4日前に県外滞在歴あり）
⊕	D 県外由来（当該例のリンク判明）
○	E 医療機関（クラスター関連、初発例のリンク不明）
⊗	F 高齢者入居施設（クラスター関連、初発例のリンク不明）
⊘	G 高齢者通所施設（クラスター関連、初発例のリンク不明）
●	- その他（上記以外の症例）

*疫学情報は富山県および富山市の報道発表資料から作成

感発0316第3号）に沿ってゲノム解析を国立感染症研究所（感染研）病原体ゲノム解析研究センターに依頼し、ゲノム確定できた145例について塩基変異を基にしたゲノムネットワークを図にまとめたので報告する。感染研では、ダイヤモンドプリンセス号でのCOVID-19のクラスター発生、国内でのCOVID-19の流行についてゲノムネットワーク解析によるウイルスゲノム解析の評価を実施している^{1,2)}。積極的疫学調査にゲノム情報を統合することで感染経路の解明の一助になることが期待される。

方 法

3月30日～5月18日の期間に富山県内でCOVID-19と疑われた2,407例について、感染研で公表されてい

る定法³⁾に従って、定量リアルタイムRT-PCR法（以下、PCR）を行った。全ゲノム確定には、 10^3 コピー（N領域で換算）/ μL 濃度以上のゲノム量が必要なため、おおそCt値32以下の検体を分析対象として用いた。感染者の鼻咽頭ぬぐい液、もしくは喀痰からQIAGEN Viral RNA Mini Kitを用いて精製された検体RNAの残余液を感染研病原体ゲノム解析研究センターへ送付し、multiplex PCR法によりウイルスゲノム全長を増幅して⁴⁾、次世代シーケンサーによりゲノム配列を確定した後、ゲノムネットワーク図を作成した。

結果と考察

富山県内で調査期間中に発生した227例のうち原因

ウイルス145株のゲノムネットワークを前ページ図に示した。前ページ表には本図で用いる事例(A-G)と、それぞれの事例に関する疫学情報を示した。

県内の流行初期にあたる3月下旬～4月上旬に、疫学情報から県外由来もしくは県外由来と推定される事例A-Dに関連したウイルス株による症例が発生した。

このうち、事例Aに関連する症例について以下に記載する。当該症例の接触者調査において、非濃厚接触者の中から1例の感染例が検出された。調査時点では、当該症例と同症例との関連性は疑問視された。しかしながら、ゲノム解析の結果は当該症例と近接のウイルスゲノムであったことから、当該症例からの感染事例であることが推察された。また、施設①において当該症例の二から四次感染が発生し、結果的に4例の感染者が発生した。一方、施設②(施設①から直線距離で12km離れている)においても1名の感染者(ゲノム情報なし)が確認され、さらにその濃厚接触者2名から事例Aの主要なゲノム配列とは1塩基異なるウイルスゲノムが検出された。このことから、施設①と施設②の疫学リンクは不明であったが、この2施設間でのウイルス伝播の可能性が推察された。結果的に本事例では当該症例を含め14例の感染が確認され、12例から事例Aに関連するウイルスゲノムが検出された。

前述の事例Aの原因ウイルス株は、前ページ図の右側中央に位置する県内の主要事例Fを含む40症例(矢印)およびE, Gの原因ウイルスとは少なくとも6塩基の違いがあった。一方、事例Dを含む5例の原因ウイルス株と事例Fを含むウイルス株は1塩基のみの違いであったことから、事例Dを含む症例の原因ウイルスが県内固有の流行株となった可能性が示唆された。

また、県内の3月下旬～5月に発生した事例E, F, Gの原因ウイルスには1-3塩基の違いしか認められなかったことから、この間にほぼ同一のウイルス株が県内の感染伝播に関与していたことが推察された。この所見は、県による外出自粛要請や政府の緊急事態宣言により、県民がこの期間に県境を越える移動を控えたことが影響したと考えられた。また、疫学調査では事例E, F, G間には明確な疫学リンクは認められなかったが、原因ウイルス株がほぼ同一であった所見から、無症候あるいは軽症の感染者が市中でのウイルス拡散に関与した可能性が示唆された。

疫学的に患者間でウイルスが絶え間なく感染と増殖を続けたと仮定した場合、塩基が1カ所変異するのに約15日を要すると推定されている⁵⁾。この所見は、本調査期間(約2カ月)に認められた県内確認の流行ウイルス株の塩基変異数が1-4塩基以内であった所見と矛盾しない。

結 論

今回のウイルスゲノム解析により、3月下旬に県外

由来のウイルス株が流入し、その後の4月上旬～5月下旬にかけて、県内では固有のウイルス株による感染伝播が維持されていたことが推測された。また、ウイルスゲノム解析が積極的疫学調査を補完するツールとなることが示された。

緊急事態宣言解除後、7月に入ってから発生している感染例についても、引き続きゲノムネットワーク解析を進めている。この期間には県外から持ち込まれているリンク不明例も多いことから、初期の流行とは異なるゲノムネットワーク図が予測される。今後も実地疫学に基づいた患者情報だけでなく、ゲノム情報も積極的に活用することで感染経路の特定に活用したい。

参考文献

- 1) Sekizuka T, *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 117 (33): 20198-20201, 2020
- 2) Sekizuka T, *et al.*, medRxiv <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.01.20143958v1>
- 3) Shirato K, *et al.*, Jpn J Infect Dis 73 (4): 304-307, 2020
- 4) Itokawa K, *et al.*, bioRxiv <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.10.985150v4>
- 5) Nextstrain SARS-CoV-2 resources <https://nextstrain.org/ncov?l=unrooted>

富山県衛生研究所

板持雅恵 稲崎倫子 佐賀由美子
 嶋田嵩久 五十嵐笑子 名古屋真弓
 米田哲也 長谷川澄代 田村恒介
 谷 英樹 前西絵美 内田 薫
 金谷潤一 磯部順子 綿引正則
 木全恵子 川尻千賀子 大石和徳

国立感染症研究所

病原体ゲノム解析研究センター

関塚剛史 黒田 誠

富山県COVID-19疫学研究グループ

彼谷裕康 山本善裕 野村 智
 竹田慎一 廣田幸次郎 伊藤博行
 市川智巳 浦風雅春 島多勝夫
 梶 博久 明石拓也 野田八嗣
 堀江幸男 狩野恵彦 山城清二

協力機関・施設

富山県厚生部健康課
 新川厚生センター
 高岡厚生センター
 砺波厚生センター
 中部厚生センター
 富山市保健所