

平成28年度 厚生労働科学研究費補助金
エイズ対策研究事業 (H26-エイズ-若手-004)
「発生動向を理解するためのHIV感染者数の推定手法の開発」

代表総合研究報告書

主任研究者： 西浦 博 北海道大学大学院医学研究科 社会医学講座

研究要旨：

日本における感染症数理モデル研究全体の実用化は未だ十分ではない。一方、国外におけるHIV/AIDS発生動向の検討においては独立グループとして雇用された数理モデルの専門家が招かれ、国家の公式推定の研究基盤を支えている。本研究の目的は、日本におけるHIV感染者数の推定手法を開発し、複数の推定手法の妥当性や推定値の不確実性を比較・評価しつつ、推定値をエイズ発生動向の理解に役立てることである。

発生動向の理解に資するモデル構築を目指して、3年間の計画で年度別に内容を段階化して研究を遂行する予定で計画してきた。平成28年度まで段階的に研究を遂行した。初年度は基本モデルを構築する段階とし、複数の数理モデルを利用して日本全体のHIV感染者数を推定し、その妥当性、信頼性と推定値の不確実性を検討した。その後、2年度目として、初年度に検討した基本モデルの推定結果を出版・報告し、また、異なるモデル（競合リスクモデル・隠れマルコフモデル）も検討して、より詳細な観察データに適用するべく研究作業に取り組んだ。特に、病変報告制度の変化など、日本の発生動向データの特性に応じた推定を行なうための検討を実施した。3年度目には、地域別の診断率・報告率の同時推定も試み、推定のルーチン化のためのプログラム完了を目指して、個々の作業に取り組んだ。個々の結果が出揃い次第に、推定方法と結果についてHIV/AIDS専門家に発表・報告する機会をいただけるよう依頼し、批判・フィードバックを受けてモデル構造に改善を図ってきた。

研究終了後の1年間を通じて、エイズ発生動向が理解されることで、以下の点に一定の回答を寄せることができることを目標に据えている。

- (1) いま日本全体で何名が感染しているのか。
- (2) いま日本全体および特定地域や集団で感染が増えているのか、減っているのか。
- (3) どのような基本特性（年齢、性、都道府県、感染経路）で増減が顕著か。
- (4) 特定の感染対策や治療は有効か。どれくらい有効か。
- (5) 特定の対策や治療は費用対効果が肯定されるのか。

即ち「いま、増えているのか」に対して明示的な回答を寄せることに加え、流行動態の詳細な把握をすることで流行対策や治療の効果についてモデルに基づく客観的見解を寄せることが出来る。感染動態の詳細な理解はリスク集団の特定と予防の考案に直結する。エイズ発生動向委員会で参考にしていただけるような推定の基礎的土台を築き、専門家の批判に耐えうるモデル化の達成に尽力する所存である。

A. 研究目的

日本のHIV/AIDS疫学の発生動向には、欧洲や米国のそれと比較して技術的に相当の遅れを認める。特に、国際的に妥当と考えられる方法に基づいて公式に認められたHIV感染者数の推定値が未だ明らかでない状態にある。HIVの新規感染は時々刻々と変化し、現在では既に欧米と同様に減少傾向に転化した可能性があるが、それさえ明示的に示されていない。HIV新規感染の動態がわからなければ流行対策がどの程度有効であるのかを明示的に評価することも難しい。AIDSの潜伏期間は約10年があるので、AIDS発生動向だけでは約10年前の新規感染の状況しか知ることができない。HIV感染者数の推定を厚生労働省の研究プログラムとして実施することが必要な所以である。

本研究の目的は、日本におけるHIV感染者数の推定手法を開発し、複数の推定手法の妥当性や推定値の不確実性を比較・評価し、推定値をエイズ発生動向の理解に役立てることである。最終産物として、推定研究の論文報告に加え、原著論文と共に推定のオープンソースコードを共有することも視野に入れて研究に取り組んだ。

推定には主に2つの異なるモデリング手法を用いる。1つが逆計算 (backcalculation) というAIDS潜伏期間を利用した畳み込み式によるHIV感染者数の推定である。抗ウイルス療法の変遷も加味したモデルを構築する。もう1つが多状態モデル (multi-state model) を利用した推定であり、HIV感染の進行を数理的に描写したモデルを用いる。日本全体は当然のこと、HIV感染者数は感染経路別・年齢別・地域別（都道府

県別）に推定可能である。さらに、診断・報告率の同時推定、特に都道府県別の報告率の異質性などの推定に取り組むことも可能である。予定通りに研究が進めば「いきなりエイズ」という捕捉比に変わる、より頑健で簡便な疫学的指標の提供も検討することを視野に入れつつ作業に取り組んだ。

B. 研究方法

方法と計画：研究は年度毎で段階に分けて計画を進めてきた。以下に概要を説明する。

初年度（平成26年度）－基本となる数理モデルを構築し、**多状態モデル (multi-state model)** を利用した推定を実施した。これは、HIV感染の進行を数理的に描写したコンパートメント型モデルである。抗ウイルス療法の変遷も加味する方法を検討した。上述の通り、同モデルを利用した研究成果は投稿中である、報告書執筆時の現在も査読下にある。

2 年度目－ 基本モデルを日本の観察データに適用する応用の段階である。初年度のモデルに加えて、推定にさらに**2つの異なるモデリング手法を用いた**。そのうちの1つが競合リスクモデルに基づく**逆計算 (backcalculation)** という AIDS 潜伏期間を利用した畳み込み式による HIV 感染者数の推定である。逆計算では、時刻に依存した潜伏期間の短縮を加味したモデル化を検討し、海外でも見られているが、日本の AIDS 潜伏期間が従来知られていたものよりも顕著に短いことが指摘されている（例えば、Nakamura H et al. Intern Med 2011;50:95-101）。これは抗ウイルス療法の選択圧による進化の可能性として考えられ、

日本特有の HIV 感染症の特性のうちモデル化可能な現象について出来る限りにモデル内に取り込むことを目指してきた。モデルの妥当性と信頼性はシミュレーションを用いて評価する。この間、HIV/AIDS 領域のモデル総説を作成し、世界各国の推定手法について日本国内で紹介する機会を設けさせていただいた。

上記モデルのうち、より優れた方法を利用して全国データの分析を行う予定である。逆計算の基本構造について簡単に描写する。時刻 t における新規発病者数を $c(t)$ とし、時刻 t の新規感染者数を $i(t)$ とする。潜伏期間は確率密度 $f(s)$ の分布に独立に従うものとする。これらは

$$c(t) = \int_{-\infty}^{\infty} i(t-s) f(s) ds$$

の畳み込みで記述することができる。つまり、潜伏期間が既知であれば発病時刻の分布を基に感染時刻を推定可能である。しかし、日本の潜伏期間は時刻に依存して短縮した可能性があり、かつ、1990 年代後半から抗ウイルス療法が実施され潜伏期間が延長した。また、病変報告制度の変更によって、特定の時点を境に全 AIDS 患者数を把握することが困難である。本研究ではこれら問題に対応した逆計算を実施する。エイズ発病のハザード h に加えて診断ハザード h' を考慮した競合リスクモデルを基本構造とし、さらにハザードの時刻依存異質性を仮定する（右上図 1）。

競合リスクモデルとして記述する利点は、それが積分方程式として書ける点にある。積分方程式として記述することができれば、それは EM アルゴリズムなどを活用

したノンパラメトリック推定に繋げることが可能であり、時刻に依存する各年度の

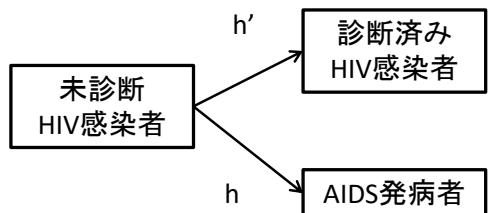


図 1. 感染状態の診断と AIDS 発病の両方を加味した HIV 感染者数の推定

新規感染率を推定することも現時的に可能である。

日本全国での推定は、異質性を無視する上に診断・報告率を有病割合と同時に推定できない。そのため、2 年度目後半では、**感染経路別・地域別（都道府県別）の推定**を実施する。潜伏期間の同時推定による不確実性の増大程度にもよるが、都道府県別・感染経路別で診断率・報告率の異質性を同時推定する枠組みを加味したモデルに着手した。その際の推定には Iteration が必要となるのでデータ同化の中でも粒子フィルタリングのテクニックを利用した推定モデルも考案中であり、それらの点に関して改善が求められた。

3 年度目— 推定のルーチン化のためのプログラム完了の段階である。上記推定に加えて年齢別異質性を捉えたモデルを構築すべく作業に取り組んだ。また、**推定プログラムのコード公開**も視野に入れ、推定ルーチン化を準備する。予定通り研究が進めば「いきなりエイズ」に替わる、頑健な疫学的指標も検討することを計画して作業に取り組んだ。

工夫一 結果が出揃い次第に、推定方法と結果について HIV/AIDS 専門家に発表・

報告する機会を依頼し、批判・フィードバックを受けてモデル構造について改善を図るべく発表機会を予定している。

C. 研究結果

初年度には研究体制を構築した。本研究は若手育成枠で採用いただき、研究代表者の西浦博（1名）（及び、一部の期間に限定して、同研究室で雇用される研究補助員）で構成した。まず、2次データの整理のため、学術支援職員として、研究代表者の指導の下で職員を短期間雇用した。追加データの整理のために、2年度目も謝金として同様の研究補助に対する人件費を活用してデータ整理を進めた。最初の2年度は、数理モデリング基盤を築き、日本の疫学データ特性を捉えたモデル構築を実施しつつ、海外研究者を含む疫学及びHIV感染症専門家との共同研究を構築する前段階と位置づけてプロジェクトの展開を開始した。

観察データに関しては、基盤作りを兼ねつつ推定研究を展開することを予定しているため、本研究中では公開された2次データ（サーベイランスデータ）を基に分析を開始した。具体的には、新規HIV感染者診断数、AIDS患者報告数を性・年齢・都道府県および感染経路別で分類しつつ分析している。適時、HIV/AIDS及び疫学専門家の意見を収集しつつ研究を実施した。

数理的な研究方法に関しては研究内容に直結するため、その内容は年度ごとで段階に分けた。初年度は、基本となる数理モデルを1つ構築し、その妥当性を検討する段階と位置づけた。具体的には、推定のために多状態モデル（multi-state model）を利用し、

HIV感染の進行を数理的に記述したコンパートメント型モデルを構築した。これは、より単純な数理的メカニズムで記述される逆計算法（backcalculation）というAIDSの潜伏期間を利用した畠み込み式によるHIV感染者数の推定に加えて、さらにHIV診断者のデータも利用し、新規感染率と診断率を同時推定するモデルである。同モデルの使用により、全感染者数および感染経路別の感染者数、更に、それぞれの診断率について同時推定を行った。推定には最尤推定法を使用した。

2年度目は、各専門家（HIV専門家、公衆衛生専門家、数理科学専門家など）の各学会およびエイズ発生動向委員会に持ち寄って提示し、フィードバックを受けた箇所について修正を加える作業に取り組んだ。また、それと同時に同モデルを原著論文としてまとめ、国際誌に投稿した。

D. 考察

日本における感染症数理モデル研究全体の実用化は未だ十分ではない。一方、国外におけるHIV/AIDS発生動向の検討においては独立グループとして雇用された数理モデルの専門家が招かれ、国家の公式推定の研究基盤を支えている。本研究の目的は、日本におけるHIV感染者数の推定手法を開発し、複数の推定手法の妥当性や推定値の不確実性を比較・評価しつつ、推定値をエイズ発生動向の理解に役立てることである。

助成期間の終了後1年程度を通じて、HIV感染者数の推定値（年度別、年齢別・地域別）および診断・報告率の推定値を提供する。エイズ発生動向が理解されることで、

以下の点に一定の回答を寄せることができよう成果創出を徹底する。

- (1) いま日本全体で何名が感染しているのか。
- (2) いま日本全体および特定地域や集団で感染が増えているのか、減っているか。
- (3) どのような基本特性（年齢、性、都道府県、感染経路）で増減が顕著か。
- (4) 特定の感染対策や治療は有効か。どれくらい有効か。
- (5) 特定の対策や治療は費用対効果が肯定されるのか。

即ち「いま、増えているのか」に対して明示的な回答を寄せることに加え、流行動態の詳細な把握をすることで流行対策や治療の効果についてモデルに基づく客観的見解を寄せることが出来る（本稿末尾の図2参照）。感染動態の詳細な理解はリスク集団の特定と予防の考案に直結する。エイズ発生動向委員会で参考にしていただけような推定の基礎的土台を築き、専門家の批判に耐えうるモデル化の達成に尽力する所存である。

E. 結論

本研究では推定モデルの応用研究を国際的批判に晒した上で、推定結果を英文原著論文として報告することを最低限の目標に据えている。研究途中に、エイズ発生動向委員会へ研究をご紹介しつつ、最終的には助成期間後に推定の計算過程もプログラムコードとして公開できるよう、日本版の推定・予測システムの基盤作りを目指す。モデルは①確率性とリスク依存性、及び②潜伏期間の時刻依存性において既存のモデルよりも現実をより捉えたものになるよう、引き

続き努力して参る所存である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1.論文発表

西浦博. 直接に観察できない感染イベント. 数学セミナー. 54(2):72-78, 2015.

2. 学会発表

国際

- 1) Hiroshi Nishiura, Keisuke Ejima. Estimating the number of HIV-infected individuals in Japan using a mathematical model. Theory of Biomathematics and Its Applications XI, September 16-19, 2014, Kyoto, Japan.
- 2) Hiroshi Nishiura. Estimation of HIV-infected individuals using a model with competing risks of diagnosis and illness onset. Theory of Biomathematics and Its Applications XII, November 24-27, 2015, Kyoto, Japan.
- 3) Hiroshi Nishiura, Tomoki Nakaya, Masayuki Kakehashi. Estimates of HIV-infected individuals with and without antiretroviral treatment in Japan. 日本公衆衛生学会、2014年、栃木。
- 4) Hiroshi Nishiura. Estimate of HIV prevalence in Japan. 日本エイズ学会、2014年、大阪
- 5) Hiroshi Nishiura . Real-time forecasting of HIV/AIDS epidemic in Japan. 日本エイズ学会学術総会、2015

年、東京。

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

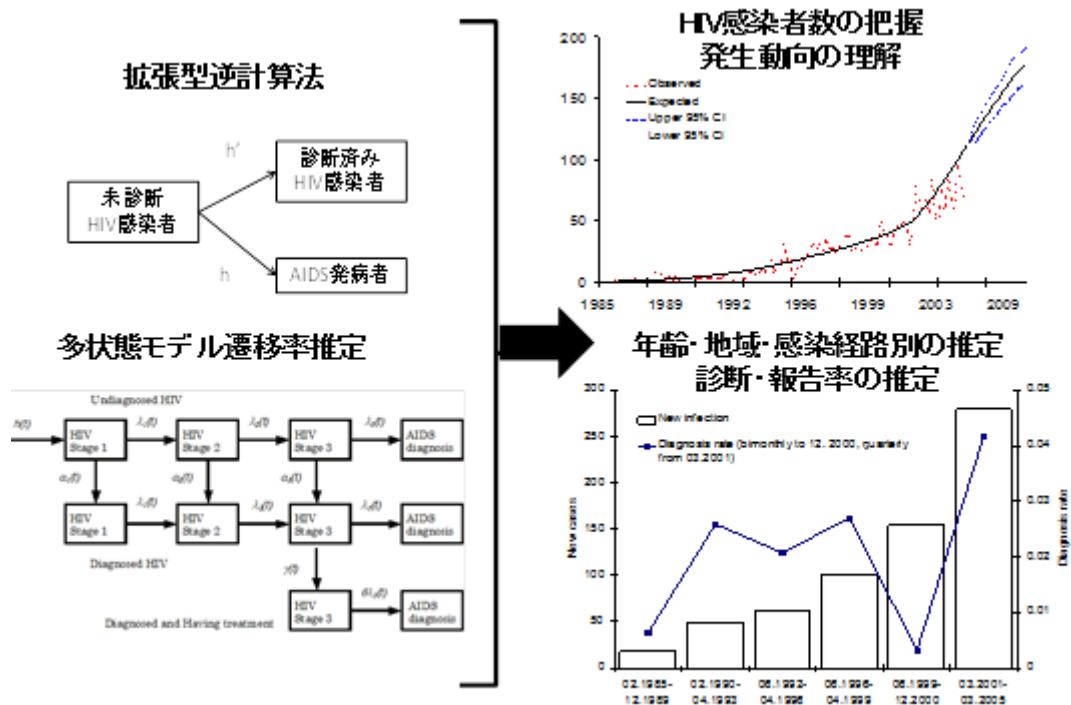


図 2. プロジェクトの概略図