

## 検査機会の拡大による疫学的な評価や予測に関する研究

研究分担者 西浦博 北海道大学  
研究協力者 土屋菜歩 東北大学  
研究協力者 今村顕史 東京都立駒込病院  
研究協力者 Kyeongah Nah 北海道大学  
研究協力者 坂本洋平 北海道大学  
研究協力者 浅井雄介 北海道大学

### 研究要旨

HIV 感染症の診断が広く実施されると、それは感染者への医療の保証につながる。ひとたび感染を認識し、抗ウイルス薬を使用した治療が実施されると、それは発病阻止を含む予後の大幅な改善はもちろんのこと、2 次感染の予防に繋がることが期待される。つまり、診断の効果は主に個人レベルの予後の改善に留まらず、集団全体に大きな影響を及ぼすものであり、疫学的には、それは集団免疫の形成と同様の効果が期待されることになる。近年までに HIV 感染症の大規模な診断と早期治療が流行制御に重要な役割を果たすことが明らかにされ、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た。つまり、HIV 感染症の診断は集団レベルの恩恵に繋がる最も重要な機会であり、検査の種類・方法および対象の別でその集団レベルの効果も異なるものと予測される。国連エイズ合同計画では世界各国で HIV 感染の状況が診断され、把握している状態にあるものが 90%以上になることを達成目標としており、それらの者を継続的な治療下に置いて流行制御を成し遂げようとする 90-90-90 を掲げている。

本分担研究では、疫学的インパクトの推定と関連する政策評価研究を実施することを目的に据えており、現状の検査・診断されている者の特徴を日本全国で把握し、また、その検査体制が改善された場合の集団レベルのインパクトについて検討を進める予定である。加えて、早期診断と早期治療が拡充された場合の集団レベルの影響について、疫学モデルを使用した研究を展開すべく個々の研究の進捗を図った。今後、HPTN052 研究のような着実な観察に基づく文献的根拠を活用して数理モデルを構築し、HIV 検査が日本の流行状況に与えるインパクトを定量的に明らかにするとともに、その費用対効果が十分であるかどうかを検証する。また、今後の検査拡大について検査の詳細の別でシナリオ分析・数値シミュレーションを実施することによって、日本版の早期診断・早期治療に関する科学的根拠を提供する。更に、長期合併症を加味した治療継続の影響や地域レベルの検査体制の改善に伴う地域全体への疫学的波及効果などに関しても疫学的検討を行う。

### A.研究目的

疾病の治療は患者個人の治癒あるいは症状の軽減などと言った個人レベルの恩恵を期待して実施することが多いが、直接伝播する感染症の治療は公的な集団レベルの効果が得られることが少なくない。その典型例は HIV/AIDS に対する

test-and-treat 戦略に代表される。HIV 感染症の診断が広く実施されると、それは感染者への医療の保証につながる。ひとたび感染を認識し、抗ウイルス薬を使用した治療が実施されると、それは発病阻止を含む予後の大幅な改善はもちろんのこと、2 次感染の予防に繋がることが期待される。

つまり、診断の効果は主に個人レベルの予後の改善に留まらず、集団全体に大きな影響を及ぼすものであり、疫学的には、それは集団免疫の形成と同様の効果が期待されることになる。

できるだけ多くの感染者を検査・診断し、治療下に置こうとする **test-and-treat** 戦略は 2009 年に国連合同エイズ計画 (UNAIDS) の Granich 他によって提案されたことに端を発する。健常者を含む集団の全員を対象に HIV 感染者のスクリーニングを実施し、感染者が治療を受けると、治療対象者の HIV ウイルス量が抑制されることはもちろんのこと、診断されることによってリスクの高い性交渉を避け、また、治療下でウイルス量が無視できる程度までに抑制されることを通じて、他者が感染機会を失うことに繋がる。

いわゆる **Public effect** として集団レベルの治療の影響が期待されることは喜ばしいことである。しかし、**Public effect** があるということは、HIV 感染症の診断と治療というものが、既に個人レベルだけの問題でなく、地域あるいは国として責任を持って対処しなければならない公共政策問題となったことを意味する。国と地方公共団体が HIV 感染症の検査・診断が集団の問題であると認識した上で、同問題の抜本的改善に取り組まなければならない。それは客観的な科学的根拠に基づいて議論されなければならない。多くの先進国ではそういった集団レベルの効果に関して数理モデルを用いて疫学的および医療経済学的に検討している。本分担研究はその役割の一端を担うべく計画するものである。

2009 年に **Test-and-treat** の最初の提案研究として出版された Granich 他の論文は実践的な汎用性や理論的な落とし穴、過剰に単純化したモデル構造などを理由に何度も批判的に議論されており、数多くの改善案や代替案となるモデル研究が定性的検討と定量的検討の両方で提案されてきた。本分担研究の目的は、疫学的インパクトの推定と関連する政策評価研究を実施し、個別の検査機会の提供の影響を定量化することである。す

なわち、仮に現状の検査体制が改善され、早期診断と早期治療が拡充された場合の集団レベルの影響について、疫学モデルを使用した研究を展開する。疫学的インパクトの推定と関連する政策評価研究を実施することを目的に据えており、現状の検査・診断されている者の特徴を日本全国で把握し、また、その検査体制が改善された場合の集団レベルのインパクトについて検討を進める予定である。

2 年度目は、(i)**test-and-treat** 戦略に関する研究アプローチに関する文献調査と総説の出版を完了し、(ii)検査機会の提供による日本独自の影響を明らかにするための流行ベースラインの定量化を分析完了させることに注力した。上記のうち (i)が完了し、(ii)の暫定結果がまとめられたので以下に報告する。

## B.研究方法

(i)**test-and-treat** 戦略に関する研究アプローチの文献収集を通じた具体的計画の検討

この理論的背景を理解するためには、Granich 他 (2009) をよく理解することは当然だが、原案の国際学会発表以降、既に約 10 年が経過しており、Granich 他の理論的妥当性についてより詳細で汎用性の高い数理モデルを利用して理論的に検証した研究や、観察データを収集して実証を行った研究が多数存在する。本研究では **Web of Science** および **MEDLINE** を用いた文献検索を行い、これまでの文献的理解について **narrative review** を実施した。検索語として **treatment as prevention** および **test and treat** を用いた。理論的頑健性を保つために暴露前の予防的投与 (いわゆる **PrEP** と呼ばれるもの) が関与した研究を除外し、診断と治療が間接的に感染リスクを減少させる効果のみを抽出できる研究に限って検討した。

(ii)検査機会の提供による日本独自の影響を明らかにするための流行ベースラインの定量化

現状、日本の HIV/AIDS の流行動態に関する診断率などを含む詳細な動向が把握できるのは主にサーベイランスデータである。HIV 感染者（未発病者）が感染を診断された場合、および、AIDS 患者が診断された場合に、感染症法に基づいて届け出が実施されている。このデータは届け出地および居住地の別でも届け出がされており、都道府県レベルあるいは地域レベルでの感染者数や診断者割合の実施も期待することができる。

現在の日本では、保健所を中心とした無料検査、医療機関での外科手術や内視鏡検査などの前に実施されるスクリーニング検査、有料の郵送検査、非営利機関による検査機会の提供、献血の検査などが実施されている。これらに加えて何等かの大規模なキャンペーンが実施された場合等について次年度以降検討する予定である。例えば、Granich 他 の原案が提示した opt-out と呼ばれる戦略では毎年の頻度で集団の全員を対象に自発的な大規模検査を実施し、そのうちの感染者は診断され次第に抗レトロウイルス療法（ART）下に置くことが提唱された。これはサハラ以南アフリカの中でも人口中の HIV 感染者割合が 10% を超えるような場所で極めて有効であると考えられている。しかし、それがそのまま日本に適用可能かと言えば必ずしもそうでない。上記のような設定と比べて明らかに感染者割合は低いであろうし、さらに、感染がハイリスクの性的接触活動を経験するものに集中的に起こる傾向がある場合は人口全体を対象にすることは必ずしも効率が良いものではない。

ただし、そういった要素について記述的に議論することは容易であるが、実際に費用対効果として優れた影響が期待されるか否かは個々の検査内容の提案に基づいて、数理モデルを利用して検討することが堅実である。

2 年度目となる本研究課題では、その計算を実装するために日本の現状の流行を再現可能な数理モデルを構築し、それを構成するパラメータの定量化を実施した。

(iii) 現存の 2 次データの内容確認と分析相談

加えて、実装が実現次第に国および地域の両レベルで検査の効果について検討を実施する予定である。そのためには、現在までに公開されているものと非公開のものを合わせて、どのような観察データが検討対象地域で入手可能であり、また、東京都やその他の地方公共団体などで、どういった検査を予定しており、また、政策実装研究としてどういった影響を検討したいのかに関して会話を重ねることによって十分なコミュニケーションを図ることが欠かせない。2 年度は、協力して具体的に分析可能な内容について、年 2 回の研究班会議を通じて各分担研究担当者と相談を行った。

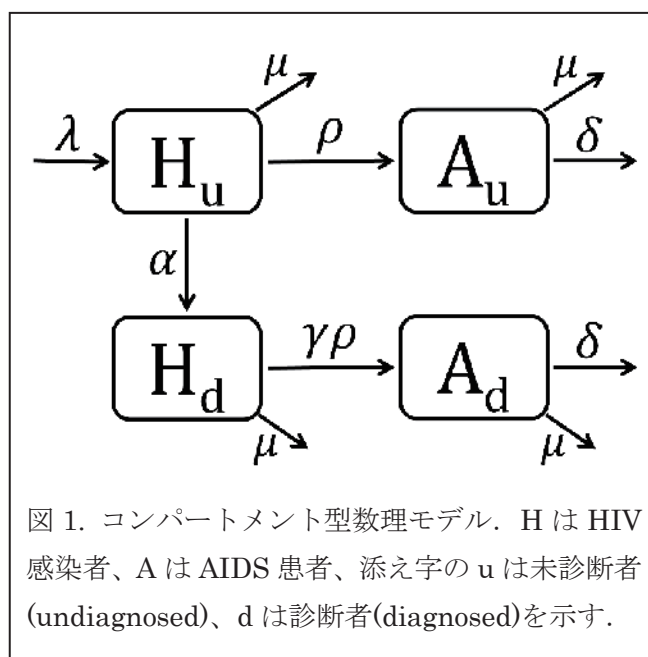


図 1. コンパートメント型数理モデル. H は HIV 感染者、A は AIDS 患者、添え字の u は未診断者 (undiagnosed)、d は診断者 (diagnosed) を示す.

(倫理面への配慮)

本研究の 2 年度目は、2 次データと数理モデルを利用した理論疫学研究であり、個人情報扱う倫理面への配慮を必要としなかった。今後、個体に関わる情報を取り扱う場合には所属先（北海道大学大学院医学研究院）の医の倫理委員会及び共同研究先の同様の判断機関の承認を得た上で実施していく予定である。

## C.研究結果

文献調査の結果、最も単純には test-and-treat 戦略は図1のようなコンパートメント型モデルとして捉えられることがわかった。HIV 感染者は感染後は平均 10 年間で AIDS を発病するが、HIV 感染の発病前診断は感染者を ART 下に置くことができる。有効な ART は感染者の AIDS 発病のリスクを十分に下げることができると明白であり、時代と共に治療内容は改善され続けてきた。理論的には、集団レベルの ART 効果は次の3つに分類することが可能である：(i)2 次感染機会の減少、(ii)接触毎の感染リスクの低下、(iii)寿命の延長による個体の生存期間延長と AIDS 死亡リスクの低下。これらの効能を考慮し、Granich 他は十分な集団免疫（より正確に記述すると集団的治療に伴う間接的効果）が Opt-out のような全個

体検査と ART の拡大によって HIV の新規感染者を減少せしめることができ、流行の制御も達成し得ることを理論的に示した。ただし、その達成のためには何十年の長い年月に渡って HIV 感染者は継続受診者として治療を継続しなければならない。

HIV 感染者のスクリーニングと治療によって、そのような個体の治療を重ねることによる間接的効果を達成するには、次の3点を達成することが欠かせない：(i)HIV 感染者を発見する、(ii)HIV 感染者のケアを維持し、CD4 陽性 T 細胞のカウントやウイルス量などを継続的にモニタリングする、(iii)継続的な受診と ART の成功によるウイルス量の低下。UNAIDS は治療カスケードと呼ばれるコンセプトを導入し、診断、受診、治療などといった HIV 感染者治療のケアに関する要点に

Nah et al. *Theoretical Biology and Medical Modelling* (2017) 14:16  
DOI 10.1186/s12976-017-0062-9

Theoretical Biology  
and Medical Modelling

REVIEW Open Access

Test-and-treat approach to HIV/AIDS: a primer for mathematical modeling

Kyeongah Nah<sup>1,2</sup>, Hiroshi Nishiura<sup>1,2\*</sup>, Naho Tsuchiya<sup>3</sup>, Xiaodan Sun<sup>1,4</sup>, Yusuke Asai<sup>1,2</sup> and Akifumi Imamura<sup>5</sup>

\* Correspondence: nishiura@gmail.com  
<sup>1</sup>Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Kita 15 Jo Nishi 7 Chome, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan  
<sup>2</sup>CREST, Japan Science and Technology Agency, 4-1-8, Honcho, Kawaguchi-shi, Saitama 332-0012, Japan  
Full list of author information is available at the end of the article

**Abstract**  
The public benefit of test-and-treat has induced a need to justify goodness for the public, and mathematical modeling studies have played a key role in designing and evaluating the test-and-treat strategy for controlling HIV/AIDS. Here we briefly and comprehensively review the essence of contemporary understanding of the test-and-treat policy through mathematical modeling approaches and identify key pitfalls that have been identified to date. While the decrease in HIV incidence is achieved with certain coverages of diagnosis, care and continued treatment, HIV prevalence is not necessarily decreased and sometimes the test-and-treat is accompanied by increased long-term cost of antiretroviral therapy (ART). To confront with the complexity of assessment on this policy, the elimination threshold or the effective reproduction number has been proposed for its use in determining the overall success to anticipate the eventual elimination. Since the publication of original model in 2009, key issues of test-and-treat modeling studies have been identified, including theoretical problems surrounding the sexual partnership network, heterogeneities in the transmission dynamics, and realistic issues of achieving and maintaining high treatment coverage in the most hard-to-reach populations. To explicitly design country-specific control policy, quantitative modeling approaches to each single setting with differing epidemiological context would require multi-disciplinary collaborations among clinicians, public health practitioners, laboratory technologists, epidemiologists and mathematical modelers.

図 2. HIV/AIDS に対する test-and-treat 戦略に関する数理モデルを活用した研究の入門的解説論文を報告・出版した。

ついて監視しつつ改善を図ることを提唱し、南アフリカ・ダーバンの第21回国際エイズ会議において2020年までに90-90-90を達成するべきであるとされている。これは、感染者のうちの90%がHIV感染の状態を知っており、そのうち90%が治療に継続的にアクセスしており、その治療者の90%にウイルス量の低下を認める、というものである。2030年までには95-95-95を世界で達成する野望をスローガンとして採用しており、日本においても90-90-90が一体どういった程度のレベルであるのかを理解する必要が高く、今後の対策を考案する上での参考とすべきであると考えられている。

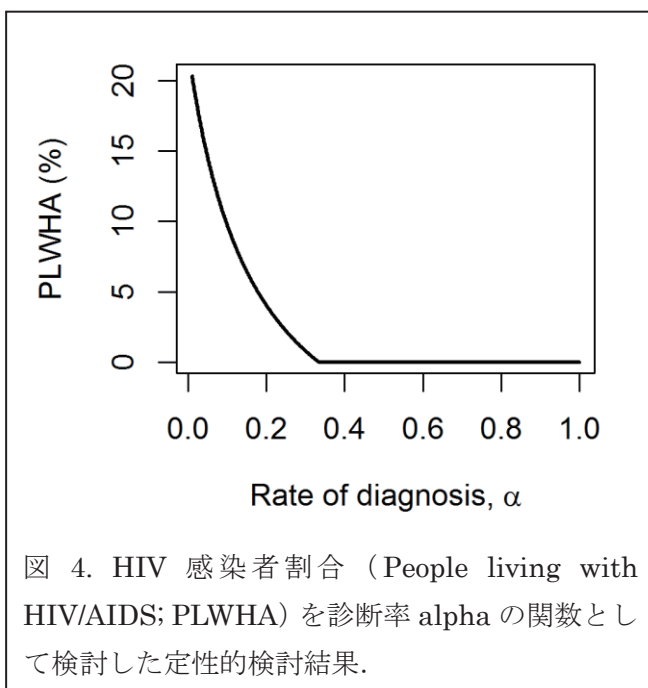
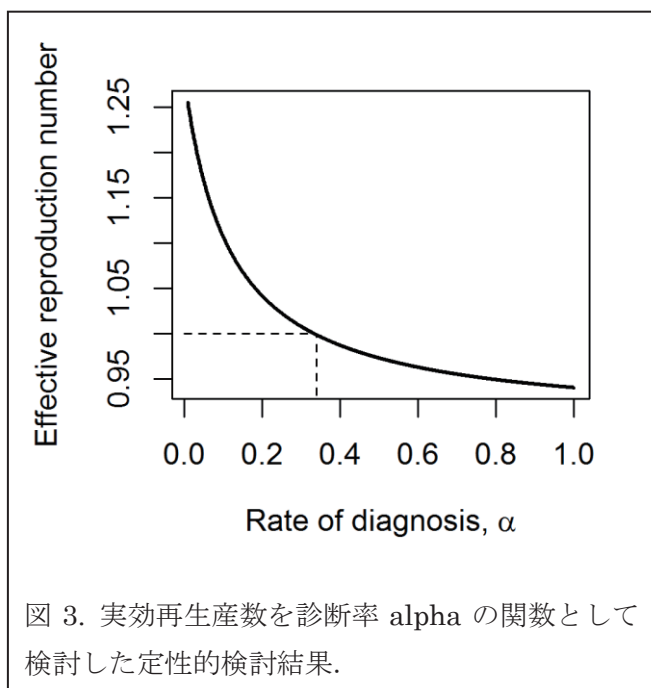
今年度は図2に示すように、HIV/AIDSに対するtest-and-treat戦略に関する数理モデルを活用した研究の入門的な解説論文を提出・出版することができた。

図3は同総説研究の数理モデルを用いてシナリオ分析を実施した結果を示している。実効再生産数の診断率 $\alpha$ の関数として感度を分析した結果、一定のパラメータ想定範囲内においては診断率が特定の値を超えたところで $R_e < 1$ を達成することが可能であり、その際にはtest and treat戦略によってHIVが十分に制御可能であることが強

く示唆された。

図4は同様の図を人口中のHIV感染者割合に関して検討した結果である。実効再生産数と同様に感染者割合もある値を契機に低下することが明確に示されている。これはUNAIDSによる90-90-90という世界戦略が理論的・定性的に支持されることを指し示しており、検査と治療によるHIV流行制圧を目指すには十分に高い診断率と継続治療を達成することが求められ、その場合には顕著な人口レベルのインパクトが期待される、というものである。

他方、test-and-treat戦略の重要な落とし穴として頻りに議論されるのが、その長期的な効果である。例えば、HIV感染者割合は上述の通りで必ずしもtest and treat戦略によって減少することは確約されていない。複数の研究においてHIV新規感染者数は減少させやすいことが支持されているが、HIV感染者割合は場合によっては増大することが指摘されてきた。HIV感染者割合が増加するか減少するかを決定するのは主に治療効果であり、治療下にある者の相対的感染性が未診断者のそれよりも十分に小さい場合において減少が期待できることが知られている。

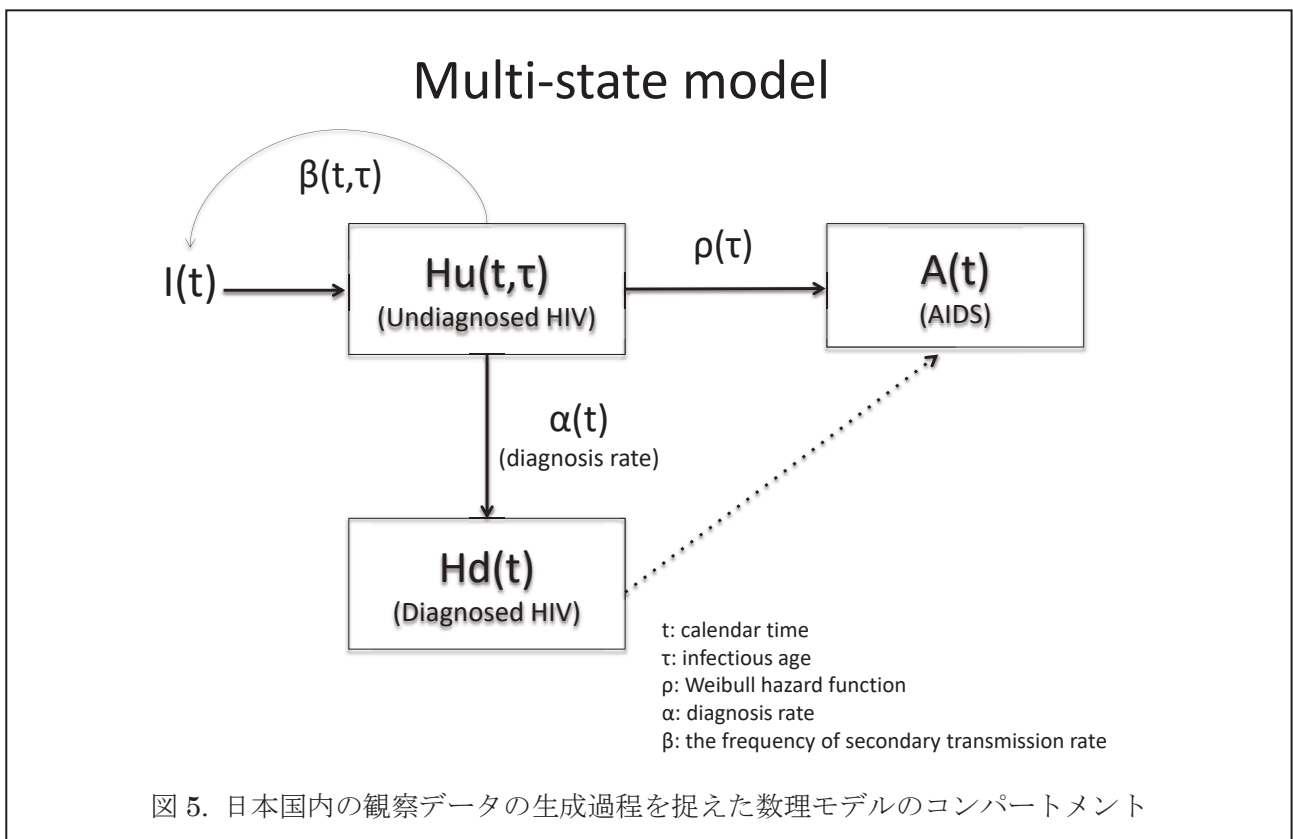


(ii)検査機会の提供による日本独自の影響を明らかにするための流行ベースラインの定量化

現状、日本の HIV/AIDS の流行動態に関する診断率などを含む詳細な動向が把握できるのは主にサーベイランスデータである。HIV 感染者（未発病者）が感染を診断された場合、および AIDS を発病した場合に観察データとして把握できることになり、それをコンパートメント型モデルで

書き記したのが図 5 である。そのような観察データに対応するモデルを構築し、実際のシミュレーションデータとして未診断の HIV 感染者を通じた 2 次感染ダイナミクスをモデル化するような状態空間モデルを作成することが求められる。今年度はその定式化を完了し、暫定的ベースライン推定値を得るまでに至った。

定式化では図 6 にまとめたマッケンドリック方



### McKendrick partial differential equation

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \tau}\right)Hu(t, \tau) = \{-\alpha(t) - \rho(\tau)\} Hd(t, \tau) \quad \dots(1)$$

$$Hu(t, 0) = I(t) \quad \dots(2)$$

$$A(t) = \int_0^t \rho(\tau)Hu(t, \tau)d\tau \quad \dots(3)$$

From equation(1) and (2),  $Hu$  is given by:

$$Hu(t, \tau) = I(t - \tau)\exp\left\{-\int_{t-\tau}^t \alpha(x)dx - \int_0^\tau \rho(y)dy\right\} \quad \dots(4)$$

図 6. マッケンドリック偏微分方程式

程式を利用してモデル化を完了した。最尤推定を用いてパラメータ推定を実施した。推定結果は感度分析を経た上で3年度目の間に出版に至るよう投稿準備を進めているところである。

### (iii) 現存の2次データの内容確認と分析相談

研究班会議を通じて、HIV検査相談マップのWebアクセスログなど間接的情報となり得る情報へのアクセスの可能性について相談させていただいた。新年度を通じて同分析予定を進め、具体的な推定成果が得られるかどうかを吟味した上で有効活用へと繋げたい。

## D. 考察

未だ10年が経過していない理論に基づくTest and treat戦略は高い診断率と治療率・継続治療を要するが、集団レベルの効果は極めて有効であることが観察面でも広く知られつつある。国および地域のそれぞれでケアカスケードを明らかにするために診断率の推定を実施することが望ましい。リスク人口に依存して、リスク行動の認識が異なるはずであり、それによって診断割合も大きく異なることが多い。感染者中で診断されている者の割合、診断者中で継続受診している者の割合、受診者中での治療者割合などをリスク行動別で理解することを通じて、実効再生産数の値が1を下回るのかどうかを検討することができるはずであり、制圧閾値が満たされたのか否かを客観的に分析することが可能である。国や地域ごとの疫学的動態およびその文脈、カスケードに依存してHIV感染検査の最適な頻度は異なることが知られており、Opt-out戦略が例えば日本のHIV流行の制御の一環で最良かと言えば（仮に費用対効果比が高い場合であろうとも）必ずしも最適でないことは想像に難くない。数理モデルはそういった事項を明示的に指し示すツールとして使用可能である。

また、test and treat戦略の長期的な疫学的インパクトは詳細に検討することが必要であり、特に観察データの分析を通じた検討が重要である。

Test and treat戦略の継続の下においてHIV感染者割合と感染者寿命は増えることが多いため、感染者の高齢化にも繋がるのが少なくない。その際、高齢の感染者が慢性疾患に罹患する頻度はより高い者となることが予期される。しかし、継続受診率とARTのアドヒアランスを高い値で維持することに失敗するとHIV新規感染者数は劇的に再上昇することに繋がり得るのがこの政策の最も怖い点であり、その場合には係るARTに要するコストも上昇することに繋がる。長期的な効果に関するもう1つの重要な問題は、薬剤耐性HIVの出現である。特に、発展途上国の中でもアドヒアランスを維持することが困難な設定下において治療中断をする頻度が高くなると、test and treatの実現が危ぶまれており、アドヒアランスのモニタリングはもちろんのこと、そのような地域では薬剤感受性の継続的モニタリングも必要と考えられる。

検査機会の提供による日本独自の影響を明らかにするための流行ベースラインの定量では具体的なモデルの定式化を既に完了し、暫定的な推定値を得るに至った。現在までに研究班会議で研究の方向性として、地域・年齢別の未診断者の割合の推定を実施することと、プレ検査に引き続く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に取り組む予定であり、現在までに作業を進めているところである。

## E. 結論

HIV感染症の診断は感染者個人への医療の提供を保証し、発病阻止を含む予後の大幅な改善を期することに繋がる。予後改善という治療効果は個人レベルに留まるが、他方、感染の認識と抗ウイルス療法は2次感染の減少に繋がる。これまでにHIV感染症の大規模な診断と早期治療が流行制御に重要な役割を果たすことが明らかにされ、いわゆるtest and treat戦略あるいは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。これは、HIV感染

症の検査と診断は集団レベルの恩恵に繋がる最も重要な機会であることを意味する。検査の種類・方法および対象の別でその集団レベルの効果も異なるものと予測される。

本分担研究では、疫学的インパクトの推定と関連する政策評価研究を実施する。特に、現状の検査体制が改善され、早期診断と早期治療が拡充された場合の集団レベルの影響について、疫学モデルを使用した研究を展開すべく個々の研究を計画した。HPTN052 研究のような着実な観察に基づく文献的根拠を活用して数理モデルを構築し、HIV 検査が日本の流行状況に与えるインパクトを定量的に明らかにするとともに、その費用対効果が十分であるかどうかを検証する過程にある。

今後の検査拡大について検査の詳細の別でシナリオ分析・数値シミュレーションを実施することによって、日本版の早期診断・早期治療に関する科学的根拠を提供する。更に、長期合併症を加味した治療継続の影響や地域レベルの検査体制の改善に伴う地域全体への疫学的波及効果などに関しても疫学的検討を行う。

#### 謝辞

本研究を行うに当たっては、東京都立駒込病院の今村顕史先生をはじめ今村班構成員の先生方より多くのご助言をいただき、東京都を含む HIV 担当の皆様方をはじめ今後の研究計画の相談を兼ねて多くのインプット・ご助言をいただいた。記して、感謝申し上げます。

#### F.健康危険情報

なし

#### G.研究発表

##### 1. 論文発表

**Nah K, Nishiura H, Tsuchiya N, Asai Y, Imamura A. Test-and-treat approach to HIV/AIDS: A primer for mathematical modeling. Theoretical Biology and Medical**

**Modelling 2017;14(1):16 (doi: 10.1186/s12976-017-0062-9).**

(投稿予定原稿)

**Nishiura 他. Estimating the effective reproduction number of HIV/AIDS in Japan. 平成 29 年度内著者確認予定**

##### 2.学会発表

**Sakamoto Y, Nishiura H. Estimation of the effective reproduction number of HIV in Japan. Japanese Society for Mathematical Biology, Sapporo, Hokkaido University, November 2017.**

**Nishiura H. Estimation of the number of HIV-infecteds in Japan. Japanese Society for Mathematical Biology, Sapporo, Hokkaido University, November 2017.**

#### H.知的所有権の出願・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