

## 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 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、それは感染者への発病阻止を含む予後の大幅な改善を含む医療の提供につながる。加えて、感染を認識することを通じてリスクの高い接触を避けることが期待できることから、2 次感染の予防に繋がるのが期待される。つまり、診断の効果は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。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ため、近年までに HIV 感染症を集団レベルで制御するために、大規模な診断と早期治療をパッケージにした流行制御の政策が実施されてきた。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のである。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。

同方針に基づく HIV 感染症の制御を成功せしめるためには、集団の特性に応じた検査の実施を図ることが欠かせない。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べく研究を進めてきた。最終年度となる平成 30 年度では診断が実施された者の割合を日本の地域別で把握する数理モデルの実装とその研究成果の取り纏めに注力して取り組んだ。その結果、日本全体の HIV 感染者のうち感染状態について把握している者は 90%に満たないことを示し、また、それは大都市を含む 3 地域（関東甲信越、東海、近畿）で高いが、一方で北海道東北地方と九州沖縄地方で低いことを明らかにした。加えて、未診断感染者数が上記の大都市を含む 3 地域では減少傾向であるのに対して、北海道東北と九州沖縄では増加傾向にあることを明らかにした。一連の研究を通じて、診断者割合をモニタリング可能な状態を築くことができたので、今後きめ細やかな検査拡大に伴う疫学的インパクトの検討に着手する予定である。

### 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予後改善を期待して実施することが多いが、感染状態を認識することによる 2 次感染の予防効果も期待される。HIV/AIDS に対する **test-and-treat** 戦略はそれを

代表するものである。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。つまり、診断の効果は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。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ため、近年までに HIV 感染症を集

団レベルで制御するために、大規模な診断と早期治療をパッケージにした流行制御の政策が実施されてきた。

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のである。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。

これを達成するには、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。

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。

最終年度となる平成 30 年度は、全 HIV 感染者数のうちで感染状態を認識している者を推定することはもちろんのこと、その診断が実施された者の割合を日本の地域別で把握する数理モデルの実装とその研究成果の取り纏めに注力して取り組んだ。これによって診断割合をモニタリング可能にし、今後の具体的な検査拡大の影響をモデ

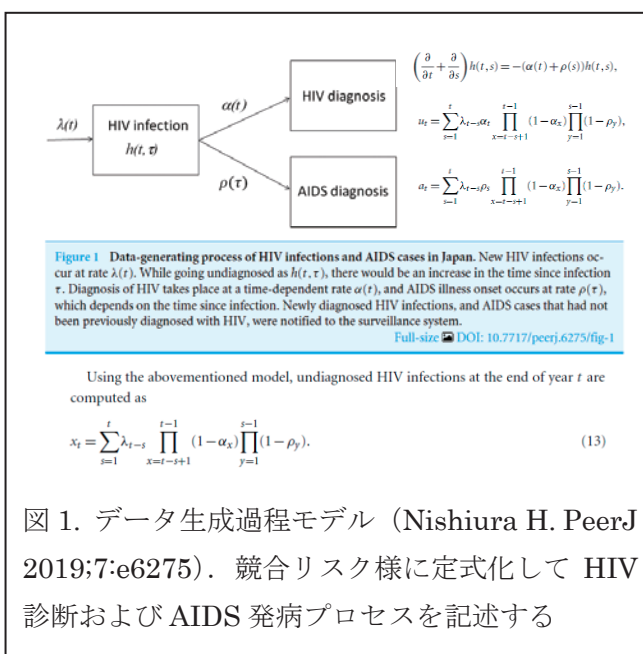
ル化することが可能な基盤を作り上げることとした。

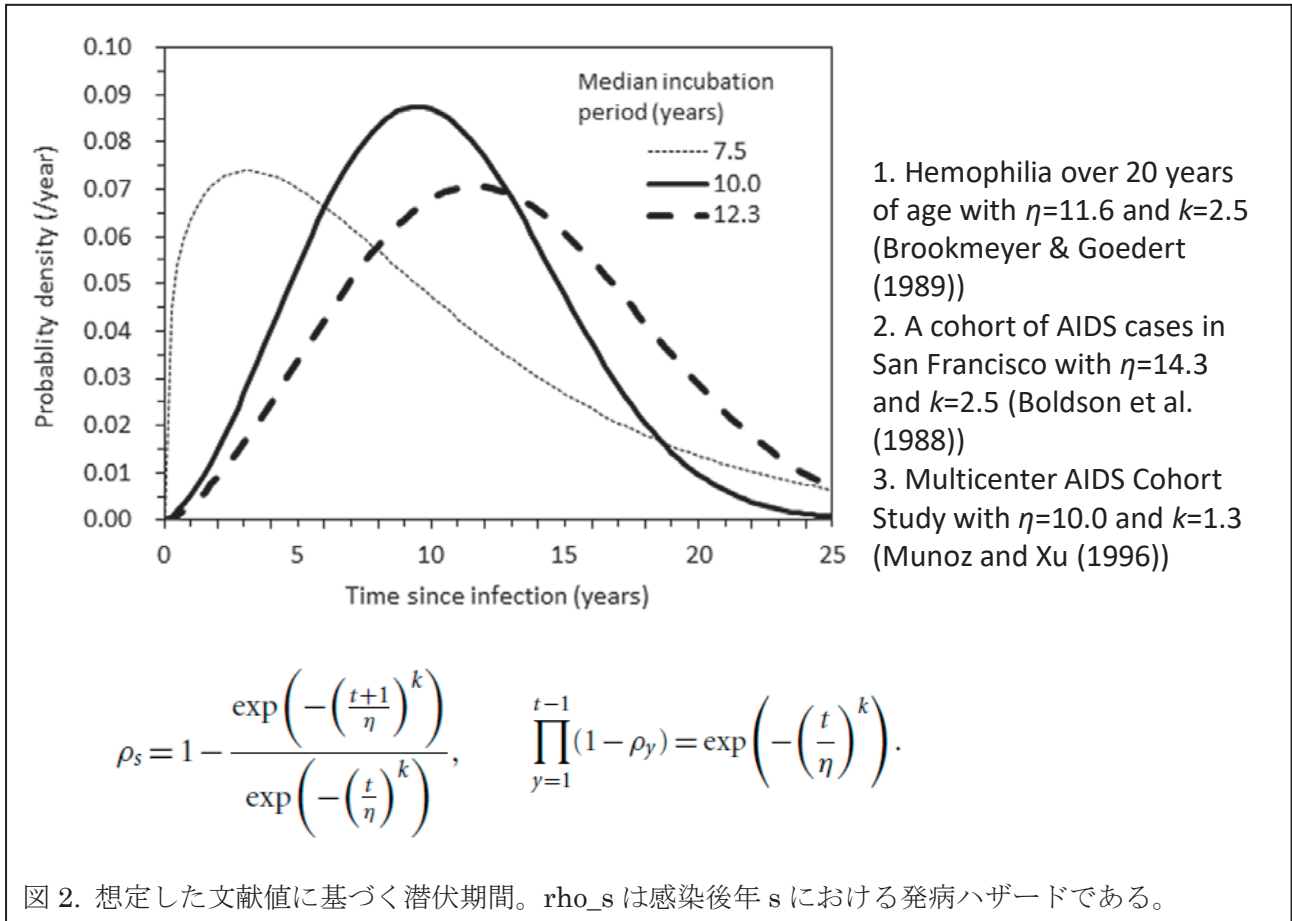
## B.研究方法

### (i)診断割合の地域別推定

図 1 のような競合リスクモデルに類するデータ生成過程をマッケンドリック偏微分方程式系モデルを利用して定式化した。日本におけるエイズ動向委員会が発出するデータは HIV 感染症の初診断か或は AIDS の初発病（過去に HIV 感染症を未診断）のいずれかであり、そのいずれもが未診断 HIV 感染者から生じる。そのプロセスは偏微分方程式系で記述可能である。

マッケンドリック方程式を特性線に沿って解析的に解くと、HIV 感染症の初診断と AIDS 発病のそれぞれに関する積分方程式が得られる。その積分方程式は、推定したい時間当たりの新規 HIV 感染者数と HIV 感染から発病までにかかるハザード（潜伏期間を構成する）、HIV 感染から診断までにかかるハザード（時刻に依存する診断率とする）から成る。これらのうち、潜伏期間は既知として想定し、新規感染者数と診断率の推定問題として積分方程式を適合することで現在の日本における未診断者数および総感染者数を逆算することができるシステムを構築した。





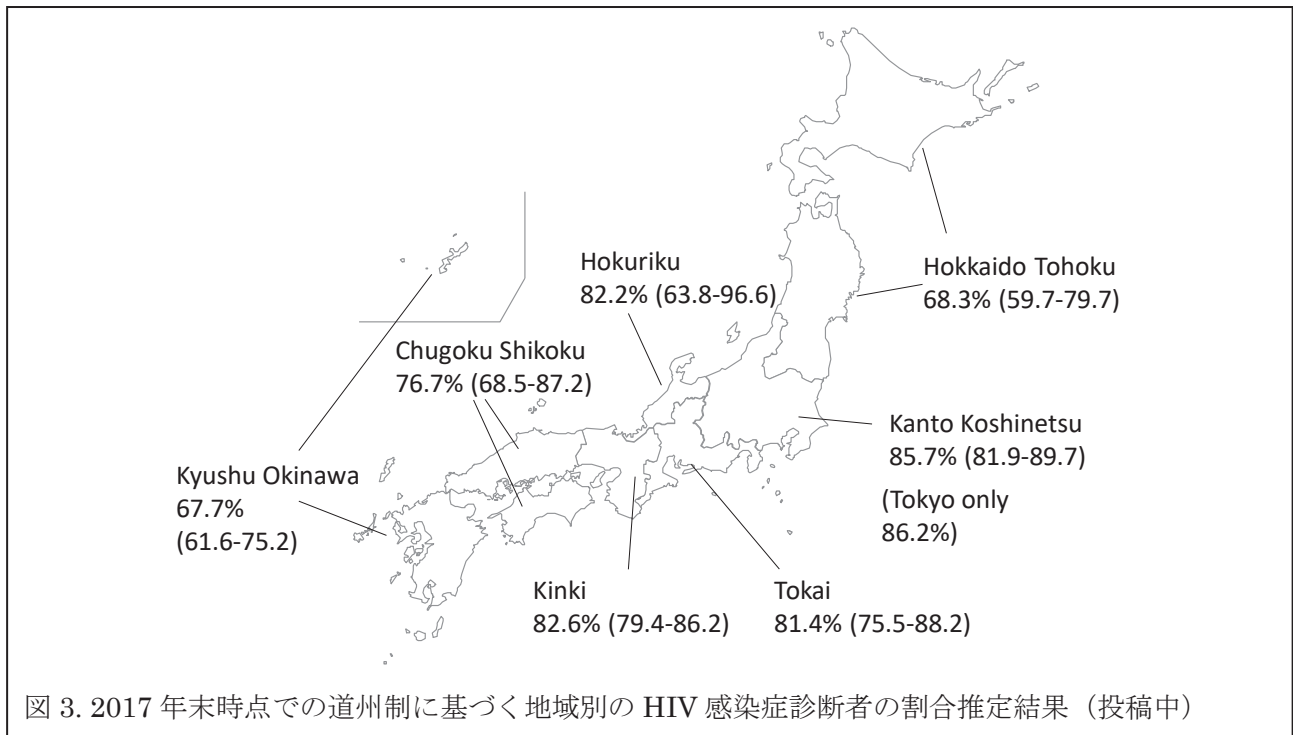
潜伏期間は固定して分析することが必要であったが、日本国内における観察値が十分ではない。そのため、米国における観察値を用いたが、単一の該当情報を外挿すると、それが推定値に与える影響が多くなってしまふ。そこで図 2 のように異なる 3 つの大規模な観察研究に基づく推定値を活用し、潜伏期間を直接観察することができない不確実性に対応することとした。

本研究班では地域別の未診断 HIV 感染者数の推定に注力した。地理的情報に関する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いる。しかし、エイズ動向委員会によって発表されている地理的情報は届け出医療機関が属する届出地に基づくものである。この場合、近隣の都道府県に住所を構えるものが別の都道府県で診断されて届け出られることもあるため、本研究では道州制の解像度に基づく地域別推定に取り組んだ。

(ii) 現存の 2 次データの内容確認と分析相談

上記に加えて、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進めた。具体的に着手した研究として以下が挙げられる：

- ・エイズ動向委員会でない情報源に基づく HIV 感染者数の推定
- ・地域別推定：血液検査機会に関する観察情報の検討を進めている。
- ・外国人における HIV 感染者数の診断割合の推定：法務省出入国管理局の統計情報を用いて国籍別の在留者数が得られるが、加えて、UNAIDS および IHME (ヘルスメトリクス評価研究所) による国別の HIV 新規感染者数と HIV 感染或は AIDS 患者の有病者数 (People living with HIV/AIDS; PLWHA) が得られる。これらを用いた日本の HIV 感染者数の推定を実施している。
- ・HIV 検査マップのアクセスログ情報を用いた検査機会情報と実際の検査あるいは感染との関係に関する疫学的分析。



上記に加えて、入手可能な観察データに基づく検討可能な事項の相談や、政策実装研究としての影響の検討など、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を徹底した。最終年度も年 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い、今後の検討結果について詰めて相談を行った。

(倫理面への配慮)

本研究の最終年度は、既に厚生労働省エイズ動向委員会によって年報として発表された 2 次データを用い、主に数理モデルを利用した理論疫学研究を展開した。

そのため、公開データには個人情報掲載されておらず、個人情報を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）における北海道大学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

診断が実施された者の割合を日本の地域別で把握する数理モデルの実装とその研究成果の取り纏めに注力して取り組んだ。その結果、日本全体の HIV 感染者のうち感染状態について把握している者は 90% に満たないことを示し、また、それは大都市を含む 3 地域（関東甲信越、東海、近畿）で 80% 以上と高いが、一方で北海道東北地方と九州沖縄地方でいずれも 70% 未満と低いことを明らかにした（図 3）。東京単独でみると潜伏期間の中央値を概ね 10.0 年とした場合の診断者割合は 86.2% と推定された。しかし、道州制レベルの解像度で地域を検討すると、いずれの地域においても 90% 以上の診断率を達成した箇所はないことが明らかとなった。

ただし、診断率は時系列で改善傾向にあり、近畿地方に代表されるように最近までに飛躍的に診断が改善しているものと考えられる地域も多い。大都市を含む地域を中心に HIV 感染者中における診断者割合は地域別にみても大局的に増加傾向にあり、これまでの検査拡大の努力が反映されているものと考えられた。



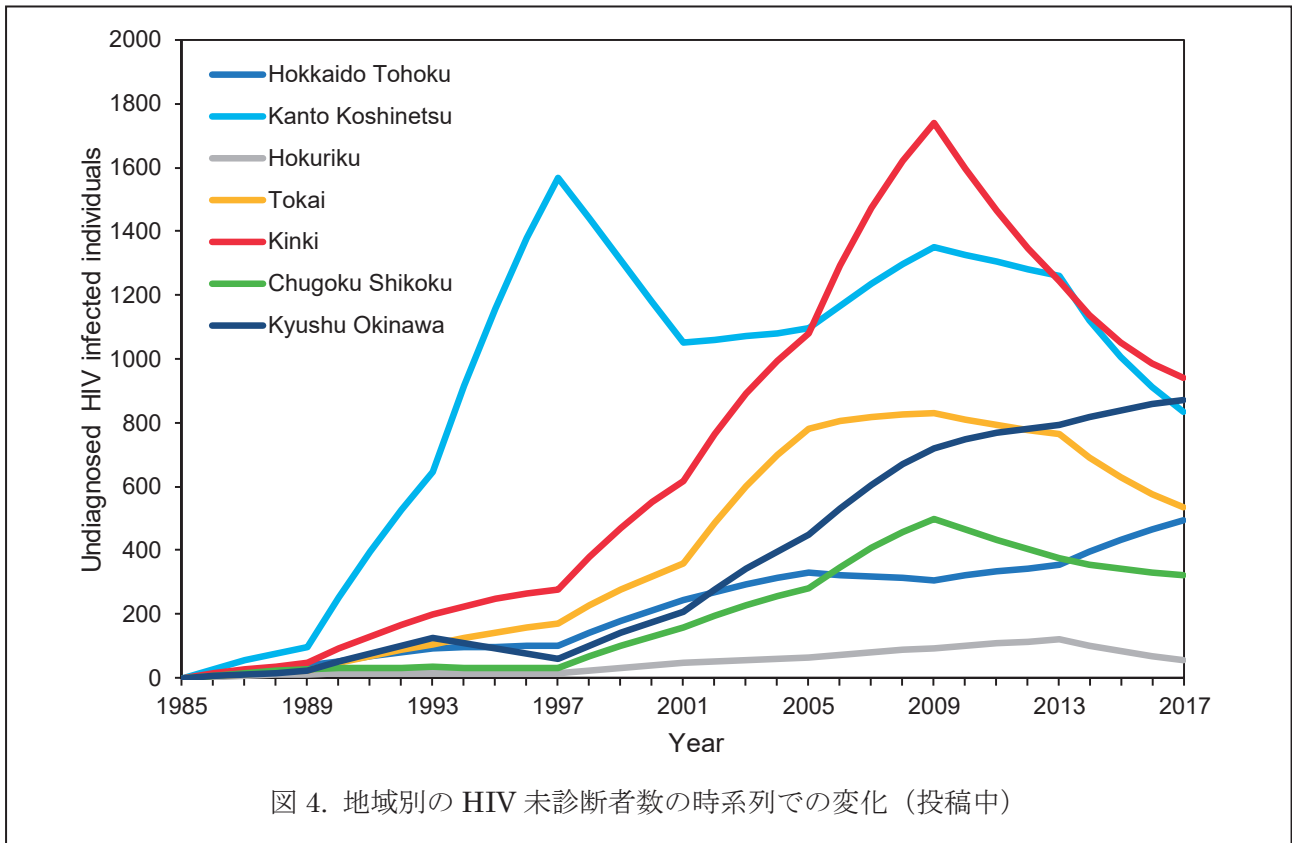


図 4. 地域別の HIV 未診断者数の時系列での変化（投稿中）

加えて、未診断感染者数が上記の大都市を含む 3 地域では 2017 年よりも前に既に減少傾向に転じているのに対して、北海道東北と九州沖縄では増加傾向にあることを明らかにした（図 4）。関東では未診断者数は 1997 年頃に最大となつてその後減少する傾向があったのに対して、近畿地方では 2009 年ごろにピークを迎えてその後減少しているものと考えられた。東海地方や中国四国地方でも 2007-8 年頃に最大を記録したが、その後減少傾向に転じるという結果を得た。他方、北海道東北と九州沖縄では単調な増加が続いているように見て取れる増加が続いており、検査・診断が行き届かずにいる可能性が示唆された。

加えて、未診断 HIV 感染者数の実数では近畿、九州沖縄、関東甲信越の 3 地域の順に多く、それぞれ約 900-950 人の未診断感染者が 2017 年末時点で存在するものと考えられた。他方、北海道東北地域では診断率は低いものの、未診断者数の実数は約 500 人程度であると推定された。

(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。同分析を相談しつつ進めていき、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。本分担研究では一連の研究を通じて、診断者割合をモニタリング可能な状態を築くことができた。さらに、属性別（性別、国籍別、年齢別、きめ細やかな地域推定など）の検討を進め、今後きめ細やかな検査拡大に伴う疫学的インパクトの検討に着手する予定である。

地域別での HIV 感染者中の診断者割合の推定結果は以下のようにまとめられる：

1. 日本全国および地域別の両方で未診断 HIV 感染者の割合は 90%に満たない。
2. 関東、近畿、東海で診断者割合が高い（80%以上）。北海道東北と九州沖縄で低い（70%未満）。
2. 未診断の HIV 感染者数を実数で比較すると、近畿、九州沖縄、関東甲信越の順で 900–950 人と多い。
3. 診断割合を時系列で検討すると、長期的には全国で改善（増加）傾向が顕著であり、次第に診断が改善していることが示唆される。
4. 未診断の感染者数の実数を検討すると、関東、近畿、東海では 2017 年末までに減少傾向に転じていると考えられたが、北海道東北と九州沖縄では増加傾向にあるものと考えられた。

上記の分析に加えて、HIV 感染症の実効再生産数の推定を検討している。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ため、今後も検討を続けていく所存である。

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に取り組むところである。今後の方向性として、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、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してきた。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べくベースラインの定量化に務めてきた。

日本全体の HIV 感染者のうち感染状態について把握している者は 90%に満たないことを示し、また、それは大都市を含む 3 地域（関東甲信越、東海、近畿）で高いが、一方で北海道東北地方と九州沖縄地方で低いことを明らかにした。加えて、未診断感染者数が上記の大都市を含む 3 地域では減少傾向であるのに対して、北海道東北と九州沖縄では増加傾向にあることを明らかにした。一連

の研究を通じて、診断者割合をモニタリング可能な状態を築くことができたので、今後きめ細やかな検査拡大に伴う疫学的インパクトの検討に着手する予定である。

#### 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).

Yamamoto N, Ejima K, Nishiura H: Modelling the impact of correlations between condom use and sexual contact pattern on the dynamics of sexually transmitted infections. *Theoretical Biology and Medical Modelling* 2018;15:6.

Nishiura H: Estimating the incidence and diagnosed proportion of HIV infections in Japan: a statistical modeling study. *PeerJ* 2019;7:e6275.

(投稿原稿)

Sun X, Nishiura H, Xiao Y. Modeling methods for estimating HIV incidence: a

mathematical review. Submitted (査読中)  
(投稿原稿)

Echigoya Y, Yamaguchi T, Imamura A, Nishiura H. Estimating the syphilis incidence and diagnosis rate in Japan: A mathematical modeling study. Submitted (査読中)

(投稿原稿)

Nishiura 他. Spatial heterogeneity in the diagnosed proportion of HIV infection in Japan. 平成 30 年度内著者確認予定  
(投稿予定原稿)

Nishiura 他. Estimating the effective reproduction number of HIV/AIDS in Japan. 平成 30 年度内目標で著者確認予定

##### 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.

西浦博. 日本国内における地域別の HIV 感染者数の推定. 第 89 回日本衛生学会学術総会、名古屋大学 (愛知県名古屋市)、2019 年 2 月

#### 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