

## 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 浅井雄介 北海道大学

研究協力者 坂本洋平 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べく、その土台作りに 3 年間をかけて取り組んだ。特に、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べく個々の研究を計画し、取り組んだ。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土台の形成を行った。

また、最終年度は、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、地域別に検討した場合でも 90%を達成している道州制地域は未だ存在しなかった。診断されている者の割合は大都市を含む 3 地域（関東甲信越、東海、近畿）で 80%以上を達成しており高いが、一方、北海道東北地方と九州沖縄地方では 70%未満であり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 2017 年末までの間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未だ増加傾向にあることを明らかにした。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。

一連の研究を徐々に成果として取り纏めらることができ、少なくとも診断者割合を日本全国と地域別でモニタリングすることが可能な状態を築くことができた。これは今後時系列の分析においてもアップデートして提供する予定である。また、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ことが可能な体制を敷くことができた。

## 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、別の例を挙げるとすればヘリコバクター・ピロリ菌の胃感染に対する根絶化学療法もそれに含まれる。この 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、感染者は全員を治療下に置いた場合、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。つまり、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を期待される。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。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のおよび医療経済学的に検討しており、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。

初年度は、(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、(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、(iii)現存の 2 次データの内容確認と分析相談、を実施したので、主に(i)の点を中心に本報告をまとめた。

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)の暫定結果をまとめた。

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基盤を作り上げた。

## 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。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) 診断割合の地域別推定

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。

(iv)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。3年間を通じて、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。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。

（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。

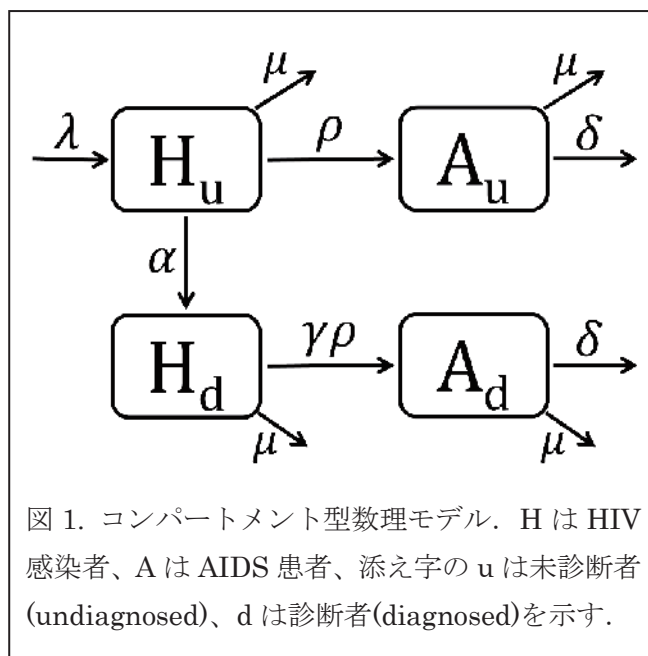
そのため、公開データには個人情報掲載されず、個人情報を扱う倫理面への配慮を必要

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

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ことが明白であり、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している。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。

今日まで、観察研究に基づくエビデンスでは、ART の拡大を実施することによって HIV/AIDS の疫学に関わるほとんど全ての側面においてリスク減少が認められることが指摘されている。例えば、カナダにおける拡大 ART では新規発病、新規死亡および新規 HIV 感染の全てにおいて減少を認めており、同国の HIV 診断と治療政策は現在までのところ高く評価されている。他方、HIV 感染者の感染性の低下は HIV の新規感染を減らしめることが強く期待される一方で、ART は

HIV 感染者の生存年数を大幅に延長させるために HIV 感染者割合を上昇させ得ることが知られている。より最近の研究では、90-90-90 の一部でも大幅に達成されなければ test-and-treat 戦略を講じても HIV の新規感染者さえも減少しないことが観察されており、上記の目標達成を厳格にする必要性を示唆している。Treatment as prevention の良い点と悪い点をより良く理解する重要性を指し示しているともいえる。

ここで、図 1 の数理モデルを利用して test-and-treat のインパクトについて具体的にシナリオ分析を実施する。人口を HIV 感染症に感受性を持つ者と感染者の 2 者に分ける。AIDS を未発病の感染者は  $H$  と記述し、AIDS 患者数を  $A$  と記述する。 $H$  と  $A$  はさらに診断の状態によって 2 つに分類し  $H_u$  と  $A_u$  は未診断感染者と未診断状態から発病したエイズ患者、 $H_d$  と  $A_d$  は診断済み感染者と患者である。図 1 のモデルでは全ての診断者は ART 下となるよう想定している。

感受性を有する者は感染者の関数として記述される感染力（感染ハザード） $\lambda(t)$  で新規に感染を経験する。ART のない下では HIV 感染者は率  $\beta$  で 2 次感染を起こし、それが ART 下になると  $\varepsilon\beta$  に 2 次感染率が低下するとする。これは治療の直接的効果と感染状態の把握によるハイリスクの性的接触の減少の両方の影響を反映している。治療が行われない場合、感染者は  $\rho$  の率で AIDS を発病するが、他方、治療者は  $\gamma\rho$  の率で発病するものとし、 $\gamma$  はその発病の遅延度合を示し、治療者の間における相対的な発病リスクと解釈できるものである。自然死亡率は  $\mu$ 、AIDS に伴う超過死亡率は  $\delta$  である。パラメータ  $\alpha$  は診断率を表し、 $1/\alpha$  は感染者全体が診断までに要する平均待機時間を与える。以上のプロセスを上微分方程式で記述した数理モデルが以下で与えられる。

$$\frac{dH_u}{dt} = \lambda(t)(1 - H_u(t) - A_u(t) - H_d(t) - A_d(t)) - (\alpha + \rho + \mu)H_u(t),$$

$$\frac{dA_u}{dt} = \rho H_u(t) - (\mu + \delta)A_u(t),$$

$$\frac{dH_d}{dt} = \alpha H_u(t) - (\gamma\rho + \mu)H_d(t),$$

$$\frac{dA_d}{dt} = \gamma\rho H_d(t) - (\mu + \delta)A_d(t),$$

ここで、感染ハザードは

$$\lambda(t) = \beta H_u(t) + \varepsilon\beta H_d(t).$$

で与えられるものとする。 $\beta$ は接触当たりの感染性を反映するだけでなく、単位時間あたりの性的接触の頻度も反映したパラメータである。

Treatment as prevention のコンセプトを最も単純に理解するために、ここで提示するモデルにおいては性的活動のパートナーシップ等に関する詳細を無視している。AIDS 患者は自身の感染状態に気付いていることから、感染ハザードにはエイズ患者は影響せず、AIDS 患者からの 2 次感染者はいないものと近似的に想定する。

診断とそれに引き続く治療が一切ないような場合を仮想的に想定すると、それに伴う基本再生産数  $R_0$ 、すなわち全ての者が感受性を有するような人口において 1 人の感染者が生み出す 2 次感染者数の平均値、が導出される。それは上記のシステムを Disease-free equilibrium の近傍で線形化することによって得られ、

$$R_0 = \frac{\beta}{\rho + \mu}$$

で与えられる。診断と治療の存在下における実効再生産数  $R_c$  は、診断・治療が一部の感染者に介在する下での 1 人の感染者あたりが生み出す 2 次感染者数の平均値であり、上記と同様の方法をとることにより

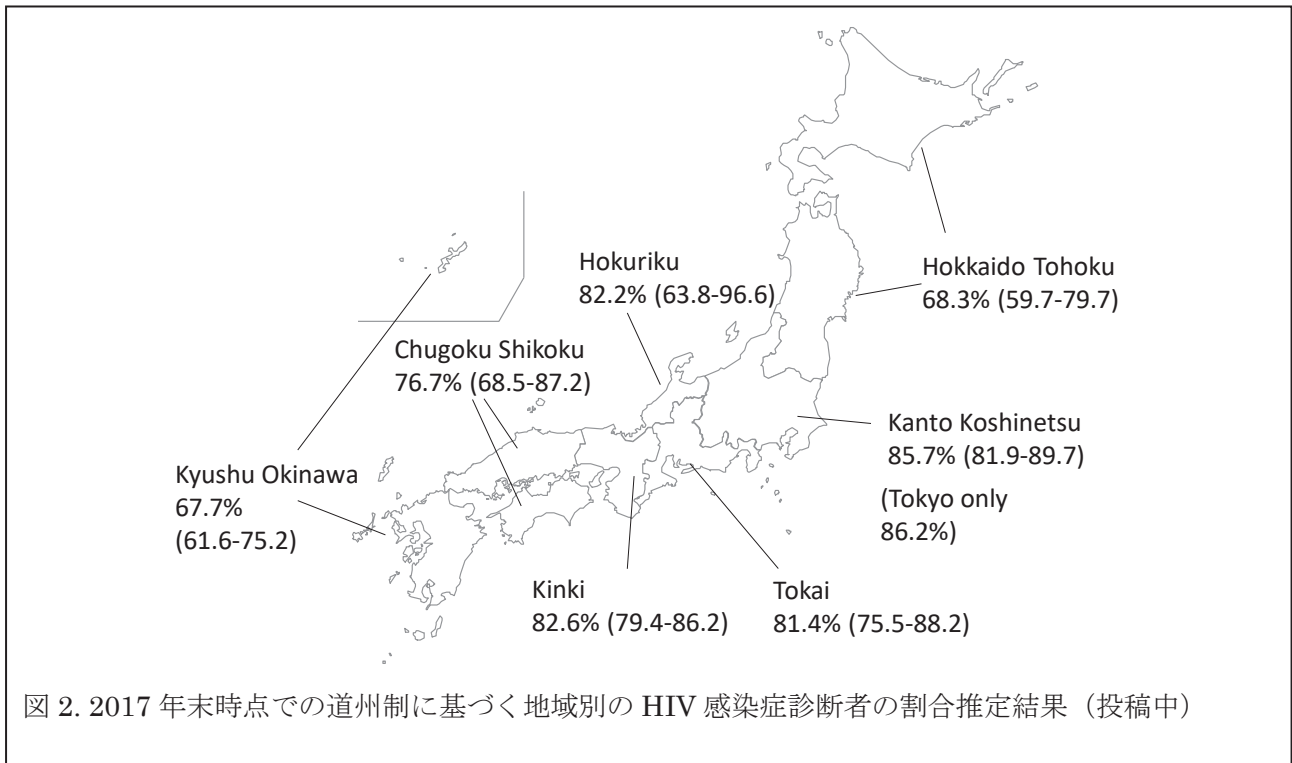
$$R_c = \frac{\beta}{\alpha + \rho + \mu} + \frac{\varepsilon\beta}{\gamma\rho + \mu} \frac{\alpha}{\alpha + \rho + \mu}$$

と導出される。

Test-and-treat 戦略を数理モデルで評価するためには、複数の疫学的評価指標を検討することが望ましい。使用される頻度の高い指標は、(i)実効再生産数、(ii)HIV 新規感染者数及び人口中の感

染者割合 (prevalence)、(iii)数理モデルを基に得られる費用対効果比、などが挙げられる。

異なるスクリーニング手段は異なる人口レベルでの treatment as prevention の影響を与える。異なるスクリーニングのパターンは数多くあり、例えば HIV 検査の実施頻度、ウィンドウピリオドにある者を探知するような分子生物学的手法を利用するか否か、ハイリスク集団に焦点を当てた検査の実施、異なる感染後経過時刻での治療の開始、等の複合的要因によってスクリーニングの集団レベルでのインパクトが異なる。Granich 他は検査に関する Opt-in と Opt-out の費用および費用対効果を比較した。Opt-in は感染者の全てが診断後に保健医療サービスを受診し、CD4 陽性 T 細胞カウントが 350 細胞/mL を下回ったところで ART を開始するものである。他方、オリジナルの Opt-out 戦略は 1 年に 1 度の人口全体の構成員全ての HIV 検査を実施し、感染が診断されると即座に ART を開始する、というものである。2009 年のオリジナル研究では Opt-in 戦略のコストは継続的に増加するが、他方で Opt-out 戦略のコストは HIV/AIDS をいずれ人口レベルで制御することに導くため、長期的に減少傾向で済む、と主張した。Opt-out 戦略を実施すると最も楽観的なオリジナルの数理モデルでは HIV は 10 年間で制圧されるが、その現実性および実効可能性に関しては盛んな議論が交わされた。少なくとも Granich 他オリジナル研究およびそれに引き続く研究では HIV の制圧に成功するための閾値が数理的に導出され、HIV 制圧を実効可能にするための検査・治療条件などについて議論が行われた。



次に、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 2）。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。

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。関東では未診断者数は 1997 年頃に最大となっ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おり、検査・診断が行き届かずにいる可能性が示唆された。

さらに、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 人程度と比較的にすくないものと推定された。地域に応じて診断比率と未診断者数の実数が異なるため、その実態に応じた対応が必要であると考えられる。

#### 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。

現実的な設定においては、発展途上国におけるART実施とスケールアップのためのインフラ整備が重視されがちであるが、日本のように診断後の受療と治療の体制が整備されている設定では接触・対話することが困難なリスクグループにおける診断率をスケールアップすることの困難が鍵となる可能性が高い。性的接触パターンやHIVの新規感染率・感染者割合のような疫学動態、そして異質性の高いリスクグループなどの疫学的特徴を地域レベルで十分に検討した上で、臨床医や検査医学専門家、公衆衛生専門家、疫学者および数理モデル専門家らが協力することを通じて定量的なアプローチを模索することが必要と考えられた。

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。

## 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. 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

## G.知的所有権の取得状況

### ①特許取得

なし

### ②実用新案登録

なし

### ③その他

なし