

HIV 検査を通じた感染予防効果に関する疫学的推定

研究分担者 西浦博 北海道大学
研究協力者 坂本洋平 北海道大学

研究要旨

HIV 感染症の早期治療が、患者の予後を改善し、二次感染の予防にもつながることが明らかとなり、これまで以上の早期診断が求められている。しかし、我が国における診断の遅れは深刻な状況が続いており、検査体制の更なる取組の検討が喫緊の課題となっている。本研究では、検査所の利便性向上、受検アクセスの改善、HIV 診断検査の充実を図り、検査の質を丁寧に高めていく。そして、自治体行政との連携モデルを構築することで、日本全体の検査体制を向上させ、HIV 陽性者の早期診断をすすめることを目的とする。特に、分担研究では HIV 診断検査の向上やそれに伴う HIV 感染症制御の効果について十分に推定することを目的とする。特に、本分担研究では地域レベルのデータ分析を通じた共同研究を含めて、全国と自治体レベルの両方において診断向上の取り組みを対象として疫学的評価を行う。

初年度は、検査所の利便性向上、受検アクセスの改善、HIV 診断検査の充実を目指して、それぞれの分担研究が検査の質を丁寧に高めていくように計画された本研究班の中で、各セクターの努力に関して定量化を進めるとともに事業としても機能していくように計画がされているため、日本における各検査の今後の方向性についての提言や、各地方の現状に合った質の高い検査体制が整備につなげられていくことを期して数理モデルを活用した研究の優先度を設定した。本研究班によって構築されていく検査体制は、長期的な戦略としても、我が国における HIV 早期診断に直接的な影響を与えていくことが期待される。その結果として、エイズ発症者を減少、早期治療による長期合併症予防、さらに感染拡大を防ぐという、我が国のエイズ対策における大きな目標に貢献する、社会的意義の高いものであると考えられる。その中において、疫学的研究では検査拡大をすすめると同時に、HIV 感染症の社会啓発に寄与する効果の推定にも取り組むべく研究計画を打ち立てた。

A. 研究目的

HIV 感染症の早期治療が、患者の予後を改善し、二次感染の予防にもつながることが明らかとなり、これまで以上の早期診断が求められている。しかし、我が国における診断の遅れは深刻な状況が続いており、検査体制の更なる取組の検討が喫緊の課題となっている。本研究では、検査所の利便性向上、受検アクセスの改善、HIV 診断検査の充実を図り、検査の質を丁寧に高めていく。そして、自治体行政との連携モデルを構築することで、日本全体の検査体制

を向上させ、HIV 陽性者の早期診断をすすめることを目的とする。特に、分担研究では HIV 診断検査の向上やそれに伴う HIV 感染症制御の効果について十分に推定することを目的とする。特に、本分担研究では地域レベルのデータ分析を通じた共同研究を含めて、全国と自治体レベルの両方において診断向上の取り組みを対象として疫学的評価を行う。

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、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いる。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。

本研究の 3 か年は次のように計画している。まず、初年度は、地域ごとの HIV 未診断者の推定を取り纏める。令和 2~3 年度は、地域レベルでの検査機会の拡大に伴う疫学的インパクトの推定に取り組む。最終年度には、さらに MSM や外国人など特定のリスクグループ別の診断比率や検査拡充の効果も検討する。

地域別の推定においては、前年度までに実施した数理モデルを利用した未診断 HIV 感染者数の推定モデルを用いて全国をブロック別に分けて観察データを分析し、推定される未診断 HIV 感染者数と診断者割合をリアルタイムでフォローアップできる状態を築いた。それに伴い、都市部と遠隔地域など、特定の地域によって検査受検を勧めることが可能となり、診断向上を図るべき具体像が明確になりやすいと考えられる。加えて、日本赤十字社との共同研究を締結し、献血者中の HIV 感染者比率に関する統計学的推定に着手することとした。

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。それらのデータ生成過程のプロセスについて偏微分方程式系を利用して記述をおこなった。

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。

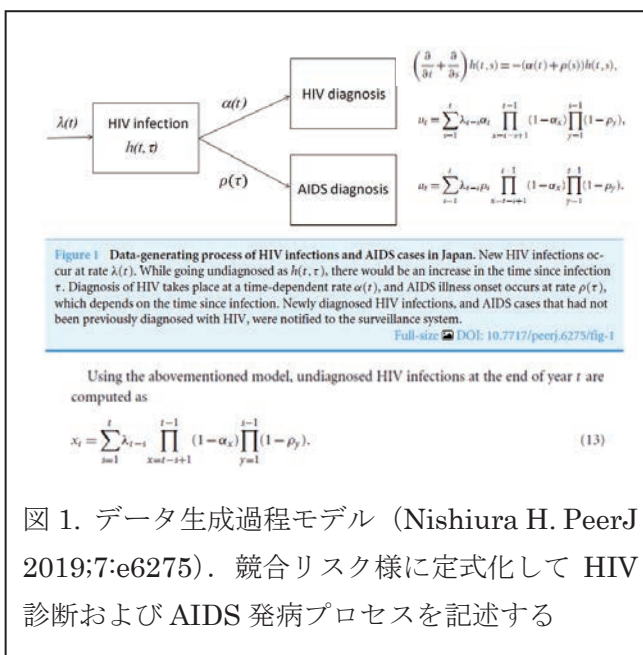
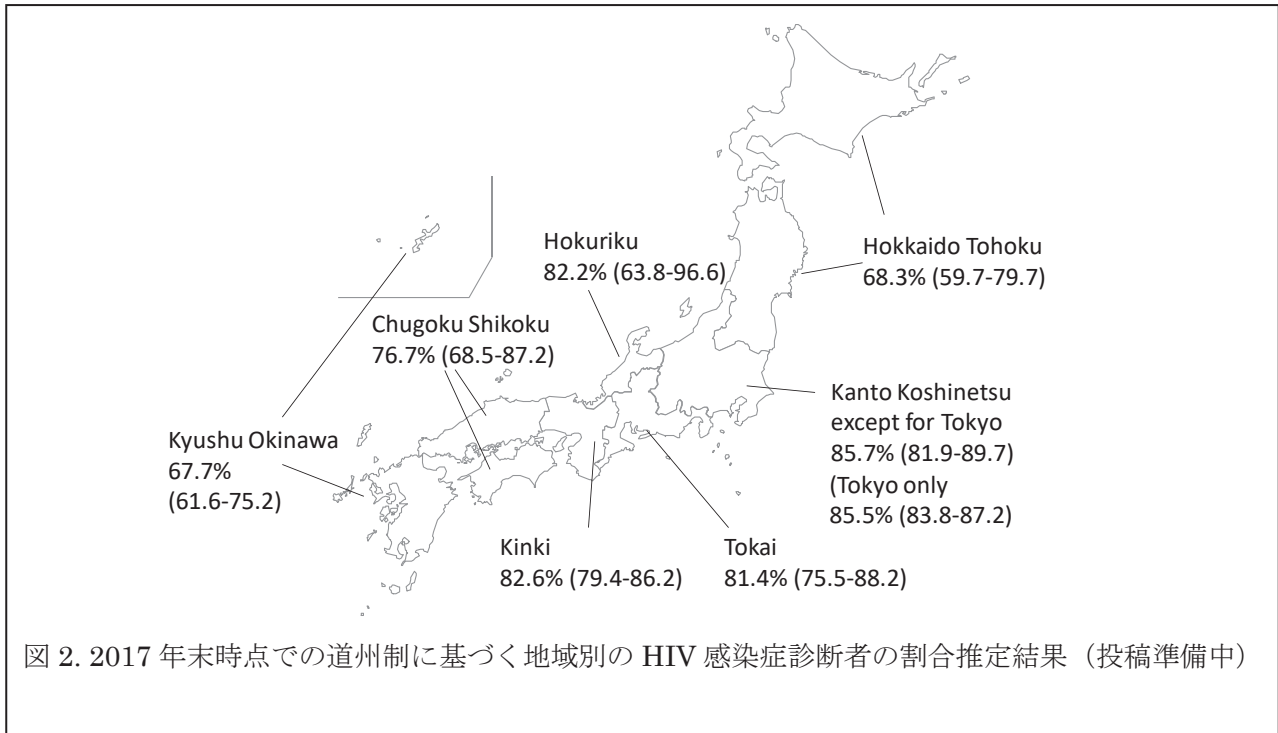


図 1. データ生成過程モデル (Nishiura H. PeerJ 2019;7:e6275). 競合リスク様に定式化して HIV 診断および AIDS 発病プロセスを記述する

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。

(倫理面への配慮)

本研究は、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・公開された 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ものである。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いものと考えられた。



C. 研究結果

(i) 診断割合の地域別推定

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、以下の点がわかった：

- (1) 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
- (2) 大都市を含む 3 地域（関東甲信越、東海、近畿）で 80%以上と高く、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
- (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 85.5%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。

現在までのこの成果に関して論文での取り纏めを実施しているところであり、令和 2 年度中には図 2 のような推定値が出版物として公開可能なよう努力して参る所存である。

(ii) 梅毒の診断割合の推定

本研究班における HIV 診断の普及啓発は梅毒の診断と無関係ではない。そのことから、本研究班の研究インフラ整備の一環で梅毒の診断率および感染者数の推定を可能にすべく常微分方程式系を利用した数理モデルによる推定研究を実施した。

基本的には HIV の拡張型の逆計算と同様の原理で梅毒感染者数の推定を実施した (図 3)。その結果、近年の梅毒感染者数の増加は自然感染の増加に伴って増えていることを明らかにし、診断率の向上による感染者数の増加ではないことを明確に示すことができた。また、年毎の梅毒の診断率を推定可能にし、今後の流行動態の評価を可能にした。

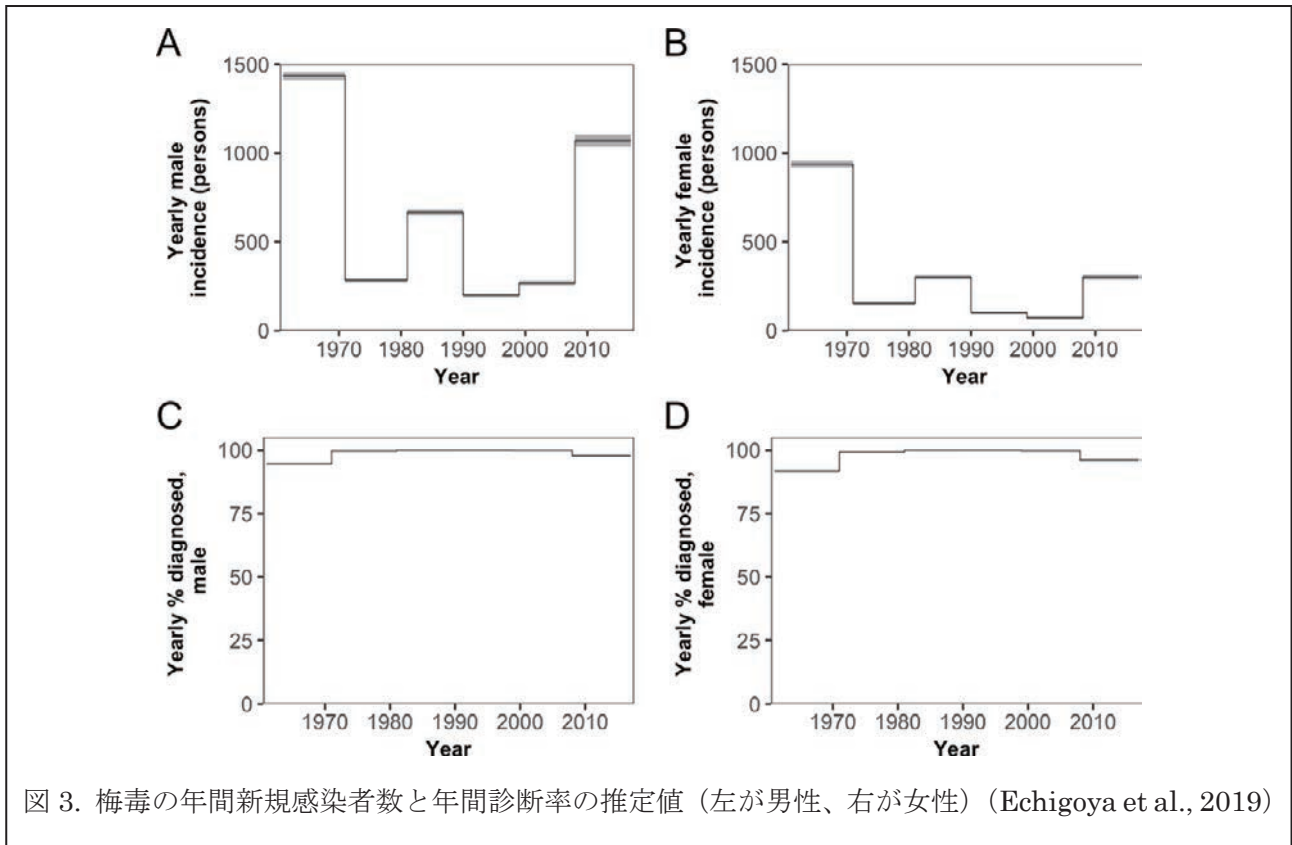


図 3. 梅毒の年間新規感染者数と年間診断率の推定値（左が男性、右が女性）(Echigoya et al., 2019)

(iii)外国人における HIV 感染者割合の推定

外国人は移動を伴うため、その HIV 感染者数の割合は単純な逆計算では不可能である。また、CD4 陽性 T 細胞数や分子生物学的マーカーを用いた推定も同様に適切ではない。

そこでバランス方程式を用いた推定を試みてその推定結果を原著論文として発表を行った。日本人と比較して外国人は 55%程度と診断率が低い問題が浮き彫りとなった (図 4)。

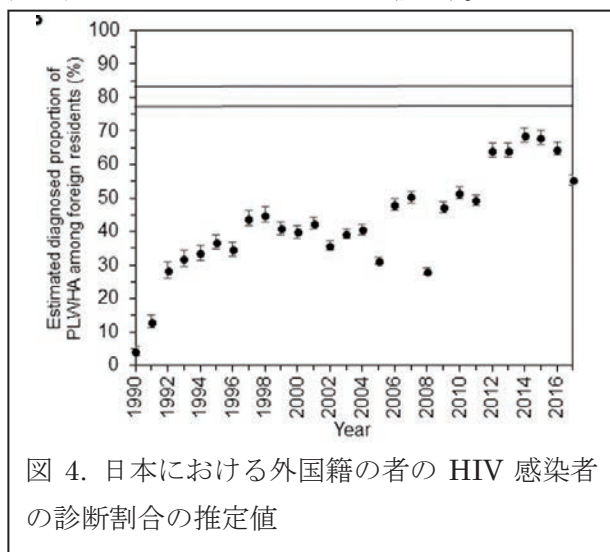


図 4. 日本における外国籍の者の HIV 感染者の診断割合の推定値

(iv)A 型肝炎の流行啓発の効果評価

2018-19 年に男性同性愛者を中心として A 型肝炎の流行を認めた。その制御のためにはプライバシーを十分に担保した検査体制が効いており、診断の向上が流行の制御に深く関与することが知られている。本研究班の目的に深く関わる課題として今村顕史研究代表者と共同研究に取り組んだ。

(v)HIV 感染者数推定手法の整理

診断率の推定や診断に伴う疫学的インパクトの推定のためには直接に観察することが大変困難である HIV 感染症の推定手法・数理モデルに関して熟知しておくことが欠かせない。

そこで令和元年度には研究手法の整理として、現行のデータに適合するために用いられたことのある全ての推定モデルに関して整理を実施し、その系統的検討の結果を総説論文として発表した。単なるショーケースに留まらず、わが国における HIV 研究の更なる推進に役立つものとして期待される (図 5)。

REVIEW

Open Access

Modeling methods for estimating HIV incidence: a mathematical review

Xiaodan Sun¹, Hiroshi Nishiura^{2*} and Yanni Xiao¹



Abstract

Estimating HIV incidence is crucial for monitoring the epidemiology of this infection, planning screening and intervention campaigns, and evaluating the effectiveness of control measures. However, owing to the long and variable period from HIV infection to the development of AIDS and the introduction of highly active antiretroviral therapy, accurate incidence estimation remains a major challenge. Numerous estimation methods have been proposed in epidemiological modeling studies, and here we review commonly-used methods for estimation of HIV incidence. We review the essential data required for estimation along with the advantages and disadvantages, mathematical structures and likelihood derivations of these methods. The methods include the classical back-calculation method, the method based on CD4+ T-cell depletion, the use of HIV case reporting data, the use of cohort study data, the use of serial or cross-sectional prevalence data, and biomarker approach. By outlining the mechanistic features of each method, we provide guidance for planning incidence estimation efforts, which may depend on national or regional factors as well as the availability of epidemiological or laboratory datasets.

Keywords: statistical estimation, HIV/AIDS, CD4, Biomarker, Mathematical model

図 5. HIV 感染者数と診断割合の推定に関する数理モデルの総説論文 (Sun et al., 2020)

D. 考察

初年度の研究成果として、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く(80%以上)、北海道東北と九州沖縄で低い(70%未満)
3. 未診断の HIV 感染者数を実数で比較すると、近畿、九州沖縄、関東甲信越の順で多い。
4. 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。
5. 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。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。

本年度は新型コロナウイルスの流行などで取り纏めが十分でなかったが、上記までの成果を令和 2 年度の早期に取り纏めて発表する予定である。また、日本赤十字社との共同研究を締結し、献血者中の HIV 感染者比率に関する統計学的推定を実施することを 2 年度目に目標として定める。地域レベルの検査機会に関する検討では、九州地方や北海道・東北地方など診断者割合が必ずしも高くないであろう地域を対象により詳細に数理モデルを検討するとともに、診断時 CD4 カウントデータやバイオマーカーなどを利用した感染者数の推定など地域に特化した研究に着手する。また、エイズ相談マップのアクセスログ解析を通じて日本国内の検査受検者数や HIV 新規感染者数の推定の可能性を模索する。イベントベースのサーベイランスデータとしての価値を検討し、その結果を予測モデル構築にも活用する試みとなる。

E. 結論

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実現するために具体的なモデルの定式化とパラメータ推定に取り組んだ。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、プレ検査に引き続き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。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を評価する体系を打ち立てる。

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、今後の研究計画の相談を兼ねて多くのインプット・ご助言をいただきました。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

- 1) Nishiura H: Estimating the incidence and diagnosed proportion of HIV infections in Japan: a statistical modeling study. PeerJ 2019;7:e6275.
- 2) Echigoya Y, Yamaguchi T, Imamura A, Nishiura H. Estimating the syphilis incidence and diagnosis rate in Japan: A mathematical modeling study. Sex Transm Infect. 2020; in press. pii: sextrans-2019-054421. doi: 10.1136/sextrans-2019-054421.

- 3) Sun X, Nishiura H, Xiao Y. Modeling methods for estimating HIV incidence: a mathematical review. Theor Biol Med Model. 2020 Jan 22;17(1):1. doi: 10.1186/s12976-019-0118-0.
- 4) Shimizu K, Nishiura H, Imamura A. Investigation of the Proportion of Diagnosed People Living with HIV/AIDS among Foreign Residents in Japan. J Clin Med. 2019;8(6). pii: E804. doi: 10.3390/jcm8060804.

2. 学会発表

- 1) 西浦博. HIV感染者における地域および国籍別の診断割合の推定. 第78回日本公衆衛生学会総会、かるぽーと高知（高知市）、2019年10月
- 2) 西浦博. Geographic heterogeneity of HIV diagnosis in Japan. 第30回日本疫学会学術総会、京都大学百周年時計台記念館（京都市）、2020年1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