

厚生労働科学研究費補助金
エイズ対策研究事業
(エイズ対策政策研究事業)

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

平成 28 年度 総合研究報告書
研究代表者 西浦 博

平成 29 (2017) 年 5 月

目 次

I. 研究班構成-----	5
II. 総合研究報告	
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-----	9
西浦 博 北海道大学大学院医学研究科 教授	
III. 分担研究報告	
1. 西浦 博 北海道大学大学院医学研究科 教授	
逆計算法を利用した HIV 感染者数の推定手法の検討-----	23
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	29
V. 研究成果の刊行物・原稿あるいは別刷-----	33
1. Theory of Biomathematics and Its Applications XI, 2014	
2. 数学セミナー（抜粋）	
3. 日本エイズ学会総会における口頭発表スライド	
4. Theory of Biomathematics and Its Applications XII, 2015	
V. 参考資料-----	71
平成 27 年度中間報告における抄録	
平成 28 年度最終報告における抄録	
HIV/AIDS のモデル化に関する総説論文原稿	

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な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、欧州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年であるので、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」という捕捉比が変わる、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 $d(t)$ 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

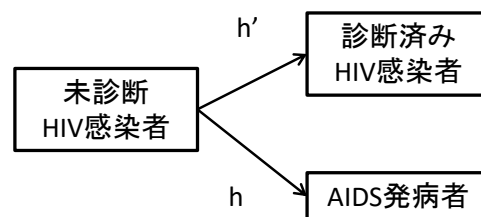


図 1. 感染状態の診断と AIDS 発病の両方を加味した HIV 感染者数の推定

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— 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畳み込み式による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る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（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。

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

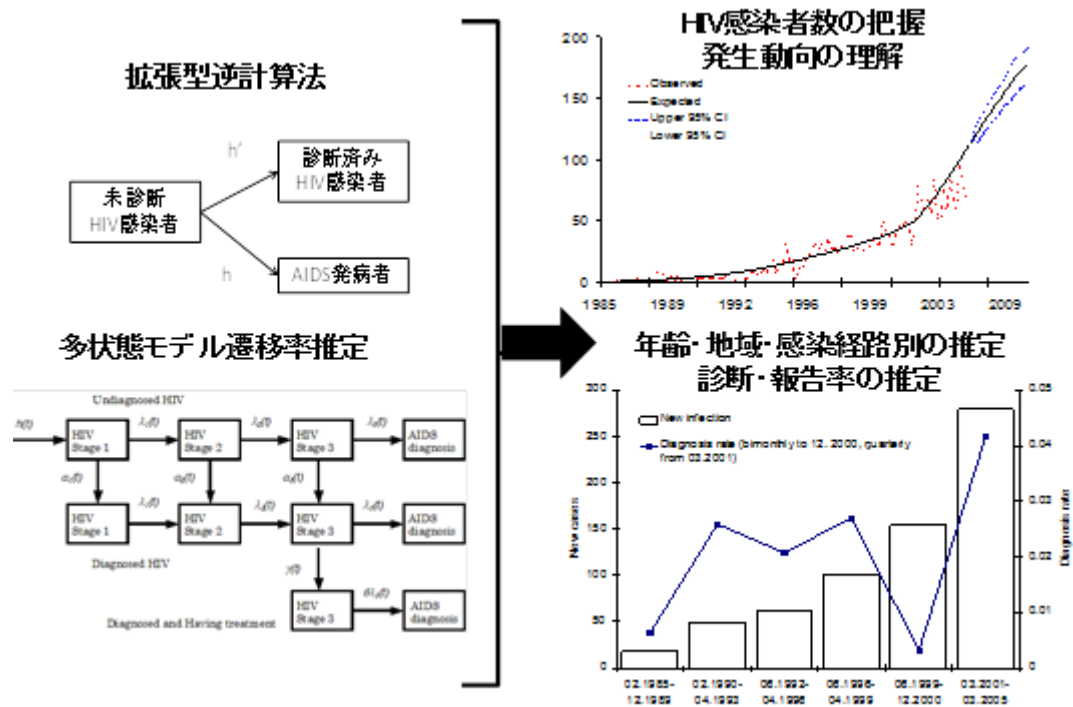


図2. プロジェクトの概略図

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」：代表研究者・西浦博

分担研究報告書

逆計算法を利用した HIV 感染者数の推定手法の検討

研究代表者： 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 HIV 感染症の発生動向を理解するための数理モデルを利用した推定研究の第1段目のモデル化と推定を実施した。日本全国で約3万人相当の日本人感染者がいるものと推定され、感染経路別での感染者数および診断率が推定された。2年度目以降、同モデルの原著論文出版に続いて、異なるモデル2件の研究実施に加え、妥当性の検証を着実に進めていく所存である。

A. 研究目的

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専門家が、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、推定値をエイズ発生動向の理解に役立てること。

B. 研究方法

研究体制：本研究は若手育成枠で採用いただいております。研究代表者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）で構成しています。データ整理のため、研究補助員・協力者を短期間雇用しています。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を展開しています。

研究環境:特別な実験設備は必要とせず、
現有の研究環境における解析的な数理モ
デルの定式化・尤度方程式の導出と、ワー
クステーションを利用した計算環境で推
定研究を展開している。推定に要する計算
量が大幅に増える場合は他研究計画で獲
得したクラスタを使用する予定である。研
究費は人件費とプログラム開発用の書籍
を除けば、主に成果発表に要するオープン
アクセス論文の出版費用(年2編)と学会
旅費(年1回)を計上している。

観察データ: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)を基に分析を実施してい
る。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ている。

数理的な研究方法:研究は年度ごとで段
階的に課題を分けて、研究の遂行に当っ
ている。

初年度では、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。推定には多状態モデル

(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
メント型モデルを用いた。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
伏期間を利用した畳み込み式による 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。また、短期予測を行ったが、
統計学的推定に最尤推定法を利用してい
るため、分散-共分散行列を用いて正規近
似の仮定の下でパラメータ不確実性を加
味した予測区間の計算を実施した。

C. 研究結果

多状態モデルを利用することにより、病
変報告制度の改訂に対応した尤度方程式
が導出された。また、連続時間モデルを積
分することによって報告期間の改訂に対
応した。

2014年10月時点での日本国内の日本国
籍の者における HIV の累積感染者数は
28249人(95%信頼区間:27550-30142人)
と推定された。全感染者を対象としたとき
の診断率は1986-1990年は時間当たり
0.073(95%信頼区間:0.055、0.091)だ
ったが、2006-2011年には0.154(95%信
頼区間:0.148、0.160)まで改善した。感
染経路別に検討すると、同改善はMSMの者
で顕著であった。新規感染の頻度はMSM
の者において2006-2011年の区間を最後
に最近までに新規感染者数は減少傾向に
転じたものと考えられた。

D. 考察

日本における HIV 感染症の発生動向を理解するための数理モデルを利用した推定研究の第 1 段目のモデル化と推定を実施した。日本全国で約 3 万人相当の日本人感染者がいるものと推定され、それに加えて、感染経路別での感染者数および診断率が推定された。その結果、MSM の新規感染者数は既に減少に転じているものと推測され、一方で異性間接触による感染者は依然として増加傾向にあるものと考えられた。

同モデルに関するフィードバックを得るために、HIV 専門家(エイズ学会)、公衆衛生専門家(公衆衛生学会)、数理科学者(生物数学ワークショップ)で本研究の成果発表を行なった。また、第 138 回エイズ発生動向委員会に出席して、同研究の成果を報告させていただき、フィードバックをいただいた。

初年度に 1 つ目のモデル(多状態モデル)を活用した研究の投稿段階まで到達することができた。インパクトファクターを有する海外専門誌に掲載する予定である。今後も国際的批判に耐える論文として報告を続けていく所存である。それにより、国連エイズ基金(UNAIDS)など国連機関等にも参照いただけるような推定値の提供を実現する。

社会的意義:日本エイズ学会で同研究を報告し、H 発生動向委員会の情報だけでなく、推定に基づく全感染規模を知ることの

重要性を共有できた。また、罹患率など動的な推定に加え、感染経路別の診断率の検討が予防に直結することを強調した。今後も、推定研究の重要性と位置づけ、問題点を非専門家とも共有し、社会に発信していきたい。

E. 結論

日本における HIV 感染症の発生動向を理解するための数理モデルを利用した推定研究の第 1 段目のモデル化と推定を実施した。日本全国で約 3 万人相当の日本人感染者がいるものと推定され、感染経路別での感染者数および診断率が推定された。2 年度目以降、同モデルの原著論文出版に続いて、異なるモデル 2 件の研究実施に加え、妥当性の検証を着実に進めていく所存である。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

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

1) 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.

G. 知的所有権の取得状況の出願・登録
状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

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)
「発生动向を理解するための HIV 感染者数の推定手法の開発」

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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巻2号	72-78	2015
Nishiura H, Ejima K	Resume: Estimating the number of HIV-infected individuals in Japan using a mathematical model	Proceedings of Theory of Biomathematics and Its Applications XI	NA	154-156	2015

学会発表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	時期	場所
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
Hiroshi Nishiura, Tomoki Nakayama, Masayuki Kakehashi	Estimates of HIV-infected individuals with and without antiretroviral treatment	日本公衆衛生学会総会	2014年11月	栃木
Hiroshi Nishiura	Estimate of HIV prevalence in Japan	日本エイズ学会年次総会	2014年12月	大阪
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
Hiroshi Nishiura	Real-time forecasting of HIV/AIDS epidemic in Japan.	日本エイズ学会年次総会	2015年12月	東京