

厚生労働科学研究費補助金

エイズ対策政策研究事業

日本におけるHIV感染症の発生動向に関する研究

令和2年度～4年度 総合研究報告書

研究代表者 松岡佐織

令和5年（2023年）3月

目 次

I. 総合研究報告書

- I. 2. 1 研究総括、および早期診断率の評価に関する研究 研究代表者 松岡佐織
- I. 2. 2 HIVに関する感染症発生動向調査の改善と国内HIV疾病負荷推定 研究分担者 砂川富正
- I. 2. 3 国内 HIV 感染者数推定における数理モデルの活用に関する研究 研究分担者 西浦博
- I. 2. 4 早期診断率の評価に関する研究 研究分担者 櫻木淳一
- I. 2. 5 地方におけるCD4値に基づく早期診断率・感染者数の推定 研究分担者 松山亮太

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

総合研究報告書（令和2年－令和4年度）
厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）
「日本におけるHIV感染症の発生動向に関する研究」
総合研究報告書

日本におけるHIV感染症の発生動向に関する研究

研究代表者	松岡佐織	国立感染症研究所エイズ研究センター	主任研究官
研究分担者	砂川富正 貞升健志 長島真美 西浦 博 櫻木淳一 松山亮太	国立感染症研究所実地疫学研究センター 東京都健康安全研究センター微生物部 東京都健康安全研究センター微生物部 京都大学医学研究科 神奈川県衛生研究所微生物部 酪農学園大学獣医学類	センター長 部長 ウイルス科長 教授 部長 助教
研究協力者	城所敏英 森 治代 渡邊 大 土橋西紀 梯 正之	東京都新宿東口検査・相談室 大阪府健康安全基盤研究所微生物部 国立大阪医療センター 国立感染症研究所実地疫学研究センター 広島大学大学院保健学研究科	室長 ウイルス科長 科長 室長 教授

研究要旨 HIV感染症の拡大防止に向け、早期診断の達成度合いを正確に評価することは重要である。本研究では東京都の新規HIV診断者の血清学データおよび診断時CD4数を基にCD4群別早期診断者割合を算出し、さらに東京以外の地域の診断時CD4数分布と比較を基に、血清学的調査の難しい地域における早期診断率を推定し、本研究により算出したCD4群別早期診断者割合は、日本の流行株および宿主因子の特性を反映した指標であることが示唆された。

A. 研究目的

日本国内における HIV 感染拡大抑制に向け、精度の高い HIV 発生動向の把握が重要である。WHO は HIV 感染後の早期診断・早期治療を推進し、その数値目標としてケアカスケードに基づく 95-95-95 戦略を発表した。これは、診断)、診断者の治療率(治療率)、治療者のウイルス複製抑制を達成率(治療成功率)のすべてを 95%に達成し、集団における感染拡大防止に結びつけることを目標としている。現在はこの日本のエイズ発生動向調査では新規報告数の約 3 割がエイズ発症により見出されており、上記 3 項目のうち特に診断率が目標値に達していない可能性が高い。診断率の把握のためは精度の高い HIV 感染者数の推定が極めて重要である。現在、国際的には WHO 主導のもと HIV 感染者数の推定法に関するガイドラインの整備が進んでおり、診断時の特定の抗 HIV 抗体結合力または CD4 数のバイオマーカーを指標に組み込んだ方法論等が主

に推奨されている。我々は先行研究(厚生労働科学研究費補助金エイズ対策政策研究事業)において新規 HIV 診断者にしめる早期診断者割合の把握に向けた地域別血清学的調査を実施する連携体制を構築し、この早期診断率を指標に我が国において診断率が 90%に達していないことを示した。この報告はバイオマーカーを指標とした国内初の HIV 感染者数の推定値である。その一方で、血清学的地域が実施不可能な地域の推定値に課題が残っている。本研究ではこの高い独創性を維持・活用し、血清学的調査を基盤とした早期診断率の評価を継続するとともに、2019 年から報告が開始された診断時 CD4 数を活用し、更に精度の高い国内 HIV 発生動向把握を目指した。

B. 研究方法

(1) 大都市圏における早期診断率の推定 WHO/UNAIDS にて方法論の標準化に関する検討が進み、かつ National Surveillance へ

の導入が始まっている HIV Incidence assay を活用し、東京都、大阪府、福岡県において血清学的調査を実施し、新規 HIV 診断者にしめる早期診断者率の解析を推進した。血清学的調査は東京都健康安全研究センター、独立行政法人大阪健康安全研究所、福岡県環境保健研究所、福岡市環境保健研究所にて2006年以降に HIV 陽性が同定された血液検体を解析対象とし、Sedia HIV-1 Limiting Antigen Avidity EIA を用いて HIV 感染後半年以内と推定される検体数の割合を調査した。

(2) 診断時 CD 数の把握、および情報収集体制の強化に対する研究

2019年よりエイズ動向調査の調査項目として追加された診断時 CD 数について、2021年3月31日時点で報告され、集計・公開されている情報を基にその属性を解析した。2021年3月時点で保健所等の HIV 行政検査等で診断・報告され、診断時 CD4 数が未登録であった機関に対しては東京都医師会、東京都福祉保健局の全面的にご協力いただき、診断時の情報(診断後のウイルス量、過去の検査歴、ART 歴等)として収集した。

2. 地域別早期診断率の推定

東京都健康安全研究センターが血清学的手法により同定した早期診断者、長期感染者の CD4 数等の診断時 CD4 数の分布、ウイルス量等の関連分析を実施し、CD4 群別早期診断者割合を算出した。更にこの実験で求めた値の妥当性を検討するため、大阪府、福岡県の新規診断者の診断時 CD4 数から推定される早期診断者割合と血清学的手法により同定した早期診断者割合を比較検討した。

また大阪府、福岡県については保健所等の無料匿名検査にて HIV 陽性が判明した残余検体を用いて血清学的手法にて早期診断者を同定し、暦年の新規診断者に占める早期診断者割合を評価した。

(倫理面への配慮)

国立感染症研究所倫理委員会、および各関連機関の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

本研究において 2016 年以降東京都新宿

東口検査・相談室(行政委託検査)にて新たに HIV 陽性が判明したものの、エイズ発生动向調査に CD4 値の報告がなかった HIV 診断者のデータを収集した。診断時 CD4 値は医療機関で診断され NESID に報告された CD4 値 $336/\text{mm}^3$ と比較するとやや高いものの統計学的有意差は認められなかった。更に血清学的手法における HIV 感染後の期間と診断時 CD4 数の相関解析において、CD4 高値群において早期診断者割合が高く相関傾向を示した。本研究で算出した CD4 群別早期診断者割合の妥当性を検証するため、東京都のデータから算出した CD4 群別早期診断率を大阪府、福岡県の CD4 報告値分布の外挿により算出した推計早期診断率と、血清学的手法により直接評価したところ、早期診断者割合を比較により算出した推計値は概ね一致した。

D. 考察

本研究により算出した CD4 群別早期診断者割合は、日本の流行株および宿主因子の特性を反映した指標であることが示唆される。直接的に早期診断率の把握が難しい地域においても、本指標は活用可能であることが期待される。

E. 結論

東京都の新規 HIV 診断者の血清学データおよび診断時 CD4 数を基に CD4 群別早期診断者割合を算出した。本研究により算出した CD4 群別早期診断者割合は、日本の流行株および宿主因子の特性を反映した指標であることが示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

論文発表

1. Kagiura F, Matsuyama R, Watanabe D, Tsuchihashi Y, Kanou K, Takahashi T, Matsui Y, Kakehashi M, Sunagawa T, Shirasaka T. Trends in CD4+ cell counts, viral load, treatment, testing history, and sociodemographic characteristics of newly diagnosed HIV patients in Osaka, Japan, from 2003 to 2017: a descriptive study. *Journal of Epidemiology*, 2023.33:256-261.
2. Minh TTT, Hikichi Y, Miki S, Imanari Y,

- Kusagawa S, Okazaki M, Dang TTT, Shiino T, Matsuoka S, Ohashi J, Yamamoto H, Hall WM, Matano T, Lan Anh Nguen LA, Kawana-Tachikawa A. Protective role of HLA-B*57:01/58:01 is impaired in HIV-1 CRF01_AE infection. *Int. J Infect. Dis.*, 2023. 128 :20-31.
3. Hau TTT, Phan MH, Nishizawa M, Kanno Y, Nomura T, Matsuoka S, Harada S, Kawana-Tachikawa A, Hall WW, Matano T, Nguyen LAT, Yamamoto H. Association of Envelope-specific B-cell differentiation and viral selective pressure signatures in HIV-1 CRF01_AE infection. *AIDS*, 2022. 36(12): 1629-1641.
 4. Nii-Trebi NI, Matsuoka S, Kawana-Tachikawa A, Bonney EY, Abana CZ, Ofori SB, Mizutani T, Ishizaka A, Shiino T, Ohashi J, Naruse TK, Kimura A, Kiyono K, Ishikawa K, Ampofo WK, Matano T. Super high-resolution single-molecule sequence-based typing of HLA class I alleles in HIV-1 infected individuals in Ghana. *PLoS ONE*, 2022. 17(6): e0269390.
 5. Matsuoka S, Adusei-Poku MA, Abana CZ, Duker EC, Bonney EY, Ofori SB, Parbie PB, Okazaki M, Kawana-Tachikawa A, Ishikawa K, Ampofo WK, Matano T. Assessment of the proportion of recent HIV-1 infections in newly-diagnosed cases in Ghana. *Jap. J Infect. Dis.*, 2022. 75(4):395-397.
 6. Nagashima M, Kumagai R, Kitamura Y, Matsuoka S, Imamura A, Chiba T, Sadamasu K. Examination of the efficient HIV confirmatory testing protocol using HIV-1/2 antibody differentiation assay. *Jpn J Infect Dis*, 2020.73:173-175.
 7. 松岡佐織. エイズ発生動向調査に報告された診断時 CD4 値の分析. 病原体検出情報 (IASR) 43 :224-225. 2022.
 8. 河上麻美代、北村有里恵、伊藤 仁、黒木絢士郎、藤原卓士、三宅啓文、長島真美、貞升健志. 東京都の HIV 検査における HIV-1 陽性例を用いた HIV-1/2 抗体確認検査法の有用性の検討. 病原体検出情報、43, 226-227, 2022.
 9. 藤本万理恵、西浦博. 感染症数理モデルの感染症対策への活用. 小児内科, 2022. 54:110-115.
 10. 笹波美咲、西浦博. 新興感染症と理論疫学. *Geriatric Medicine*, 2022. 60-109-113.
 11. 松岡佐織. 感染症:HIV・エイズにおけるモニタリング指標と達成状況. *保健医療科学*, 2022. 30:248-251.
 12. 草川茂、松岡佐織、立川愛、俣野哲. In-house HIV-1 核酸増幅検査法精度管理. 病原微生物検出情報 (IASR), 2020.41 :179-180.
 13. 松岡佐織. 早期診断率に基づく日本国内 HIV 感染者数の推計. 病原体検出情報 (IASR), 2020.41 :177.
 14. 鈴木絢子、西浦博. 感染症の数理モデルと対策. *日本内科学会雑誌*, 2020. 109:2276-2280.
- 学会発表
1. 松岡佐織. HIV感染症およびSTIの発生動向. 第36回日本感染症学会学術集会総会. 11月18-20日、2022年、浜松.
 2. 河上麻美代、山崎貴子、北村有里恵、青木 均、中澤柁哉、柴田伸一郎、野本竜平、仁平 稔、柿田徹也、藤原卓士、三宅啓文、長島真美、鈴木 淳、貞升健志、吉村和.HIV スクリーニング検査偽陽性検体を用いた HIV-1/2 抗体確認検査法の目視判定に関する検討.日本エイズ学会、2022年、静岡
 3. 長島真美. HIV-1/2 抗体確認検査試薬 (HIV 確認 IC 法) の特徴と課題. 日本エイズ学会、2022年、静岡.
 4. 西浦博. 感染症の数理モデル. 第37回日本環境感染学会総会・学術集会、2022年、横浜.
 5. 西浦博. 疫学モデルを活用した新興感染症対策の科学的助言:過去と未来. 京大オリジナル: 京都大学文理融合サロン【Life, Human, Society】、2022年、京都.
 6. 松山亮太、渡邊大、土橋西紀、鍵浦文子、加納和彦、高橋琢理、松井佑亮、白阪琢磨、砂川富正、梯正之. CD4細胞数データとインシデンス法を利用した日本におけるHIV感染者数の推定. 第31回日本疫学会学術総会、2021年、佐賀 (オンライン開催) .
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
該当なし
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
該当なし

総合研究報告書（令和2年－4年度）
厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）
「日本におけるHIV感染症の発生動向に関する研究」
分担研究報告書

HIVに関する感染症発生動向調査の改善と国内HIV疾病負荷推定

研究分担者	砂川富正	国立感染症研究所	実地疫学研究センター	センター長
研究協力者	松井佑亮	国立感染症研究所	実地疫学研究センター	協力研究員
	加納和彦	国立感染症研究所	品質保証・管理部	主任研究官
	高橋琢理	国立感染症研究所	感染症疫学センター	主任研究官
	土橋西紀	国立感染症研究所	実地疫学研究センター	室長
	光嶋紳吾	国立感染症研究所	実地疫学研究センター	研究員
	笠松亜由	国立感染症研究所	感染症疫学センター	研究員
	宮崎彩子	国立感染症研究所	実地疫学研究センター	協力研究員
	白阪琢磨	国立病院機構大阪医療センター	臨床研究センター	長
	渡邊大	国立病院機構大阪医療センター	HIV感染制御研究室	長
	頼藤貴志	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科疫学衛生学分野		教授

研究要旨

HIV感染拡大抑制に向け早期診断・早期治療は重要戦略である。本研究グループでは、国際的に提唱されるカスケードケアに基づく95-95-95達成の指標となる、我が国のHIV-RNA罹患者数（PLHIV）の推定やHIV/AIDSのより正確な病態の把握について、感染症発生動向調査の改善という具体的な行政施策を絡めて取り組んでいる。

感染症発生動向調査において、2019年1月1日から診断時CD4値を含めることを皮切りとして、発生届出の改善に取り組んできた。一方、累積HIV感染者数についてよりよい推定を行う必要がある。日本におけるCD4減衰速度の推定値を得るため、抗レトロウイルス薬の多剤併用療法（ART）開始前に経時的にCD4検査のなされた国立病院機構大阪医療センターでの症例を用いて、CD4減衰速度のパラメータに関する検討を行った。今後、将来的に全国推計の安定的な実施に必要な情報として活かすことができると考える。

A. 研究目的

HIV感染拡大抑制に向け早期診断・早期治療は重要戦略であり、WHOはケアカスケードに基づく95-95-95達成を目指すことを推奨している。これは、HIV陽性者が感染の状況について自らの診断を知っている率（診断率）、診断者の治療率、治療の成功率のいずれも95%以上を各国が目指すものであり、日本においてもこれらの把握が必要である。国内では、HIV/AIDSは後天性免疫不全症候群として5類感染症に指定されて

おり、毎年の新規HIV/AIDS報告件数が継続的に把握されている。精度の高い累積HIV感染者数（HIV/AIDS報告総数＋未診断HIV陽性者数）の推定をベースに、診断率、治療率、治療の成功率を正しく分析することが喫緊の課題である。

本研究では、①HIV/AIDSの感染症発生動向調査の改善と②国内HIV感染者の推計の2つの課題に取り組んできた。

これまで①については、2019年1月からHIV/AIDSの感染症発生動向調査（NESID）

届出に診断時CD4値の項目が追加することを皮切りとして届出の改善に取り組んできた。また、②については数理モデル研究者と共に既存の複数の方法（(1) ケンブリッジ法、(2) ECDC法、(3) スペクトラム法、(4) US法）に基づく累積HIV感染者数の推定について、複数地域を対象に実施し（大阪、沖縄）、以下の結果を得た。

推定法	推計対象	推計値	使用データ	備考
(1)	日本国籍のみ	37,255	大阪	・エイズ指標疾患発症までを11年と仮定した場合
		37,236	琉球	
		33,681	大阪	・エイズ指標疾患発症までを9年と仮定した場合
		33,677	琉球	
(2)	外国籍含む	38,956	大阪	・ECDC Toolを使用した場合
		40,663	琉球	
		37,681	大阪	・独自にベイズ推定を行った場合
		41,002	琉球	
(3)	外国籍含む	34,362	デフォルト	パラメータはデフォルト値を使用
(4)	日本国籍のみ	32,232	大阪	・本国のCD4 depletion model を使用した場合
		32,867	琉球	
		30,498	大阪	・CD4数350まで2.9年とするモデルを使用した場合
		31,275	琉球	

これらの届出状況や、推計方法を鑑みるに、長期的には、NESIDを用いて、継続的・安定的に国内の累積HIV感染者数の推計値を出すことを考慮に入れた推計法の導入についても検討を行うことが有用ではないかと考えた。

国内累積HIV感染者数の推計にあたり、これまで本研究班で推計してきた方法に共通する制限として、CD4減衰速度は人種によって異なる可能性があるが、海外の研究で得られたパラメータを用いていることが挙げられていた。推計の精度を上げるためには、CD4減衰速度をはじめとするパラメータの調整の検討が必要である。

また、国内累積HIV感染者数の推計にNESIDを用いる場合、診断時CD4値を活用する必要がある、このためには診断時CD4値の報告割合を上昇させる必要がある。このような背景から、本研究は以下の2点を目的に実施した。

- 1) NESIDにおける診断時CD4値報告割合の向上
- 2) CD4減衰速度の推定値の検討

これらの研究の推進は、累積 HIV 感染者数の推計を含めた HIV 対策の基礎的なデータの質向上に直接寄与するものと考えている。

B. 研究方法

今年度、1) NESID における診断時 CD4 値報告割合の向上、2) CD4 減衰速度の推定値の検討の2点に主に取り組んだ。

1) NESID における診断時 CD4 値報告割合の向上

感染症発生動向調査の HIV/AIDS の届出における診断時 CD4 値報告状況（2019 年～2021 年診断症例）の評価を行い、必要に応じて各自治体への問い合わせを行った。また、NESID の HIV/AIDS の届出における診断時 CD4 値（2019 年～2021 年）に関する記述疫学を行った。

2) CD4減衰速度の推定値の検討

これまで、累積 HIV 感染者数の推計には複数の推計方法が用いられてきた。本研究グループでは、これらの推計方法の中でも、特に US 法（Song R et al. JAIDS. 2017. 74(1):3-9.）：CD4 数減少モデル（CD4 depletion model）に基づく逆算法）を用いた推計を将来的にできるようになることをめざしている。US 法を用いてより精度の高い推計するには、日本における CD4 減衰速度の推定値を得る必要がある。

デザイン：後方視的コホート研究

対象者：1985 年～2018 年に大阪医療センターを受診した HIV/AIDS 感染者のうち、経時的に CD4 値が測定され、経過観察されていた者

収集項目：

- ・初診年月日・診断年月日・診断時年齢
- ・性別・国籍・感染経路（MSM, 異性間, 静脈薬物使用, 母子感染, その他）・病型・HIV 抗体検査が最終陰性であった年月日・初め

て HIV 抗体検査が陽性であった年月日・初めて PCR 検査が陽性であった年月日・抗レトロウイルス薬の多剤併用療法 (ART) 開始までの検査値 (各採血年月日、各 CD4 陽性 T 細胞数 (μL)、各ウイルス量 (copies/mL))・ART 開始年月日・死亡年月日 (もし分かれば)

解析方法：CD4 減衰速度の推定にあたり、CD4 値の平方根において線形混合モデルを利用した。時間の開始位置は、推定されたセロコンバージョンした日とした。これには、Song¹⁾ で用いられた Lodi ら²⁾ の方法を参考にした。

(倫理面への配慮)

累積 HIV 感染者数の算出、及び未診断者の動向に関する解析、HIV 感染者、診断者の動向把握に関する解析について、国立感染症研究所内、各研究協力機関を始めとする関係機関において倫理申請を実施した (国立感染症ヒトを対象とする医学研究倫理審査令和 2 年 8 月 3 日承認済 (受付番号 1160))

C. 研究結果

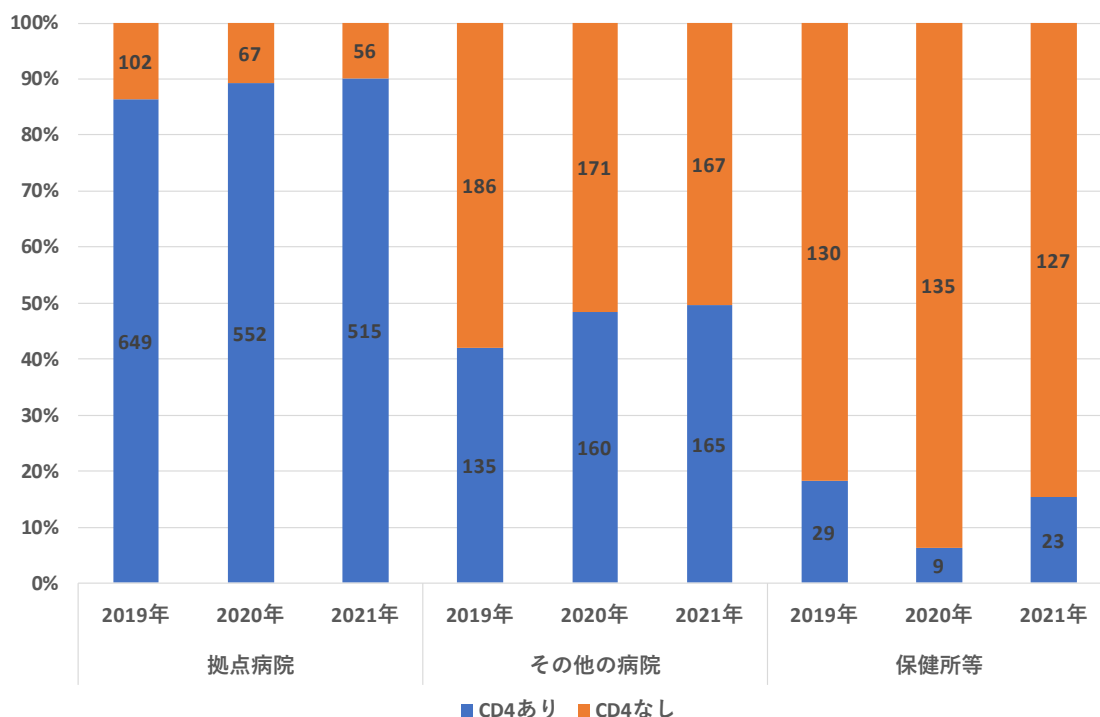
1) NESID における診断時 CD4 値報告割合の向上 (図)

NESID の HIV/AIDS の届出における診断時 CD4 値報告状況の評価を行った。

2020 年 1 月時点、2021 年 9 月時点、2022 年 9 月点 CD4 値が未記入であったそれぞれ 2019 年、2020 年、2021 年の診断症例について自治体に問い合わせを行った結果、CD4 値記入症例の割合が 2019 年は、54% (661/1,225 例) から 66% (813/1,231 例)、2020 年は 56% (613/1,096 例) から 66% (721/1,094 例)、2021 年は 55% (575/1,052 例) から 67% (703/1,053 例) へと改善した (2021 年、2022 年、2023 年のそれぞれ 5 月時点)。毎年、追加の問い合わせを行うことにより入力割合を 10%程度増加させることができた。そして、2019~2021 年 3 年分の届出の CD4 の記入割合は 66% (2,237/3,378) となった。

届出機関種別に見ると、2019~2021 年の

図. NESID における診断時 CD4 値報告割合 (届出医療機関種別)、2019 年~2021 年



届出では、CD4 の記入割合は、エイズ治療拠点病院 88% (1,716/1,941 例)、エイズ治療拠点病院以外の病院・診療所からの届出では 47% (460/984 例)、保健所等からの届出では 13% (61/453 例) に CD4 値の記入があり、エイズ拠点病院の届出において記入割合が高い傾向は前年と同様であった。なお分類は届出項目の「従事する病院・診療所の名称」に基づいて行った。

報告割合は、エイズ治療拠点病院以外の病院・診療所や保健所等からの届出が低く、自施設で CD4 値を測定できないこと、診断後紹介後に CD4 値を測定することになること等が原因と考えられた。しかし、一部の施設では CD4 値を報告していることから、今後どのような仕組みでそれらが行われているのか等の状況把握を行う必要があると考える。

2) CD4減衰速度の推定値の検討

1985 年～2018 年に大阪医療センターを受診した HIV/AIDS 感染者のうち、経時的に CD4 値が測定され、経過観察されていた者のうち、推定のセロコンバージョンした日が算出可能であった者を対象とした。但し、以下の条件を一つでも満たす者は除外した。

(除外基準)

- ・ 15 歳以下
- ・ 女性
- ・ HIV 抗体検査結果が最終陰性であった日から最初に陽性であった検体採取日までの期間が 3 年以上の者

- ・ ART 開始日が不明の者
 - ・ 感染経路が同性間 (MSM : Male to male sexual contact) 以外の者
 - ・ 急性期に診断を受けた者
 - ・ AIDS を発症して、診断を受けた者
- また、推定のセロコンバージョンした日から検体採取日までの期間が 28 日以内、または 10 年以上の CD4 値の検査結果は除外した。

なお、「推定のセロコンバージョンした日」は、HIV 抗体検査結果が最終陰性であった日と、最初に陽性であった検体採取日の中間の日と設定した (参考文献 2 参照)。

これらの条件を満たした症例は 293 名を用いて、CD4 減衰速度の推定を行った。パラメータは各年齢層 (16-19 歳、20-24 歳、25-34 歳、35-44 歳、44-54 歳、55 歳以上) ごとに算出した (表)

$$\sqrt{CD4} = \text{切片} + \text{傾き} \times \text{時間} + \text{誤差}$$

(参考文献)

1) Ruiguang R, et al. Using CD4 Data to Estimate HIV Incidence, Prevalence, and Percent of Undiagnosed Infections in the United States. JAIDS 74(1):3-9, 2017.

2) Sara Lodi, et.al., Time from human immunodeficiency virus seroconversion to reaching CD4+ cell count thresholds <200, <350, and <500 Cells/mm³: assessment of need following changes in treatment guidelines, CID, 53: 8, 2011. 817-825

表. CD4減衰モデルのパラメータ (Male to male sexual contact)

年齢	人数	CD4測定累計回数	切片 (標準偏差)	傾き (標準偏差)
16-19 歳	5	106	22.1 (2.04)	-0.16(0.40)
20-24 歳	52	532	19.8 (0.65)	-0.67(0.17)
25-34 歳	129	1,374	19.7 (0.41)	-0.86(0.10)
35-44 歳	80	749	20.0 (0.52)	-1.84(0.15)
45-54 歳	20	136	20.9 (1.04)	-2.05(0.37)
55歳以上	7	45	21.1 (1.76)	-1.21(0.62)

E. 結論

累積HIV感染者数の算出を、どのように継続的に全国推計を行うかという議論は、我が国としての95-95-95の算出や、国としてのHIV/AIDS対応に直結しており重要である。本グループではより精度の高いHIV感染者数の推計値を将来的に算出できるよう日本の医療機関のデータを用いて、CD4減衰速度の算出を目的にした研究に取り組んだ。また、継続的・安定的に国内の累積HIV感染者数の推計値を算出するには、NESIDの診断時CD4値を活用したUS法による算出が有用と考え、診断時CD4値の報告割合を上昇させるための取り組みを行った。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表

Kagiura F, Matsuyama R, Watanabe D, Tsuchihashi Y, Kanou K, Takahashi T, Matsui Y, Kakehashi M, Sunagawa T, Shirasaka T. Trends in CD4+ cell counts, viral load, treatment, testing history, and sociodemographic characteristics of newly diagnosed HIV patients in Osaka, Japan, from 2003 to 2017: a descriptive study. *J Epidemiol*,2021. Online ahead of print.

学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

総合研究報告書（令和2年－令和4年度）
厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）
「日本におけるHIV感染症の発生動向に関する研究」
分担研究報告書

東京都におけるHIV感染発生動向分析

研究分担者	長島真美	東京都健康安全研究センター	微生物部
研究協力者	藤原卓士	東京都健康安全研究センター	微生物部
	河上麻美代	東京都健康安全研究センター	微生物部
	山崎貴子	東京都健康安全研究センター	微生物部
	北村有里恵	東京都健康安全研究センター	微生物部
	伊藤 仁	東京都健康安全研究センター	微生物部
	黒木絢士郎	東京都健康安全研究センター	微生物部

研究要旨 令和元年（2019年）から令和4年（2022年）の東京都新宿東口検査・相談室の検査数は、2019年13,197件、2020年10,685件、2021年10,422件、2022年10,869件であり、陽性数（陽性率）は、2019年61件（0.46%）、2020年78件（0.73%）、2021年92件（0.88%）、2022年66件（0.61%）で、2020年以降は、検査数、陽性数、陽性率ともにほぼ維持されており、COVID-19流行下であっても、都内のHIV検査相談事業はある程度維持できていたと考えられる。

新宿東口等の都内公的HIV検査機関でHIV陽性となった検体を対象とし、抗HIV抗体結合力を利用した感染時期の推定試薬を用い調査した。HIV陽性確定時期が抗体陽転後130日以内と推定された感染者の割合は、（早期診断率）は2019年、2020年は約3割、2021年は40割を超え、COVID-19流行の中でも同様の診断率が維持されていたことが示唆された。

A. 研究目的

WHOは2020年までの目標として、HIVの診断率、治療率、治療成功率がそれぞれ90%を達成できれば（90-90-90）、感染拡大に歯止めがかかるとしてきた。日本のエイズ発生動向調査では、HIV感染者数は依然として横ばい傾向で、新規報告数の約3割がエイズ発症の状態と報告されており、十分な診断率に達していない可能性が高い。そのような中で、今後は2025年の95-95-95の達成に向け、新たな歩みを進めなければならない。そのためには、日本国内におけるHIV感染拡大抑制に向けて、精度の高いHIV発生動向の把握が重要である。日本においては保健所等を中心とした無料匿名検診が重要な役割を担っており、WHOの示す最初の90の達成を把握するうえで重要な要素となる。

今回、東京都内の公的HIV検査機関における検査数および陽性率の解析を行うとともに、HIV陽性となった検体を対象に、血清学的手法を用い早期診断率の把握を行った。

1. 都内公的検査機関におけるHIV検査数および陽性率の解析

2019年から2022年の新宿東口の検査数

B. 研究方法

1. 都内公的検査機関におけるHIV検査数および陽性率の解析

東京都新宿東口検査・相談室（前・東京都南新宿検査・相談室：2021年3月より名称変更〔以下、新宿東口〕）や保健所等の都内公的HIV検査機関で採取された試料（血清）を用いて、HIV検査を行い、検査数および陽性率の解析を行った。

2. 都内公的HIV検査機関のHIV陽性例に占める感染初期の割合

2019年から2021年に新宿東口等の都内公的HIV検査機関でHIV陽性となった検体を対象として、抗HIV抗体結合力を利用した感染時期の推定試薬（Sedia® HIV-1 LAg-Avidity EIA, Sedia Biosciences）を用い調査を行った。なお、感染時期の推定は、添付書に従い実施した。

（倫理面への配慮）

本研究は、東京都健康安全研究センター倫理審査委員会にて承認されている（3健研健第626号）。

C. 研究結果

をみると、2019年13,197件、2020年10,685件、2021年10,422件、2022年10,869件であり、陽性数（陽性率）は、2019年61件

(0.46%)、2020年78件(0.73%)、2021年92件(0.88%)、2022年66件(0.61%)であった。

2. 都内公的 HIV 検査機関の HIV 陽性例に占める感染初期の割合

新宿東口等の都内公的 HIV 検査機関で HIV 陽性となった検体を対象とした。抗 HIV 抗体結合力を利用した感染時期の推定試薬を用い調査した。HIV 陽性確定時期が抗体陽転後 130 日以内と推定された感染者の割合は、2019 年は 2019 年、2020 年は約 3 割、2021 年は 40 割を超えた。

D. 考察

東京都は日本国内で最も新規 HIV 感染者数が多く、都内 HIV 感染者の発生动向を分析することは HIV 感染者数の推定において極めて重要である。

2019 年 12 月に中国で新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) が報告されて以降、世界的流行が続いている。コロナ禍において、公衆衛生の基盤を成す保健所は COVID-19 に関する業務に追われ、COVID-19 以外の事業を縮小せざるを得ず、HIV 検査相談業務もその対象となっていた。このような状況下で、新宿東口が都内の HIV 検査相談業務維持を図るべく業務を続けていた。2019 年に比べ、2020 年は検査数が減少したが、10,600 件前後で横ばいを維持していた。一方で陽性数はコロナ禍前の数が維持され、2021 年には 92 件で 2019 年 (61 件) の 1.5 倍であった。COVID-19 流行下であっても、都内の HIV 検査相談事業はある程度維持できていたと考えられる。

また、2019 年から 2021 年における新宿東口等の都内公的 HIV 検査機関の HIV 陽性例の早期診断率は 3 割を超え、特に 2021 年は 4 割以上が早期診断者であった。COVID-19 流行の中でも高い早期診断率が維持されていたと思われる。

COVID-19 を経験し、保健所が公衆衛生上、様々な役割を担うことを改めて認識し、HIV 検査相談事業を維持するうえで、特設検査機関を維持することが重要であることを感じた。今後の HIV 検査相談体制を考えるうえで、大きなきっかけとなると思われる。

E. 結論

2019 年から 2021 年の都内公的検査機関における HIV 検査数、陽性率、早期診断率を調査した結果、COVID-19 流行開始直後は検査数の減少がみられたものの、その後は、ほぼ横ばいで推移した。また、特設検査

機関が継続して開設されていたため、陽性数、陽性率、早期診断率もほぼ維持されていた。COVID-19 流行下であっても、都内の公的検査機関での HIV 検査事業は、ある程度維持されていたことが明らかとなった。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

論文発表

1. 河上麻美代、北村有里恵、伊藤 仁、黒木絢士郎、藤原卓士、三宅啓文、長島真美、貞升健志：東京都の HIV 検査における HIV-1 陽性例を用いた HIV-1/2 抗体確認検査法の有用性の検討、IASR, 43(10), 226-227, 2022

学会発表

1. 河上麻美代、山崎貴子、北村有里恵、藤原卓士、三宅啓文、長島真美、鈴木 淳、貞升健志、吉村和久：東京都の HIV 検査における WB 法判定保留例または陰性例を用いた Geenius HIV 1/2 キットの有用性の検討、第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会、2021 (東京)
2. 菊地 正、西澤雅子、小島潮子、長島真美、貞升健志、他：国内新規診断未治療 HIV 感染者・AIDS 患者における薬剤耐性 HIV-1 の動向、第 35 回日本エイズ学会学術集会・総会、2021 (東京)
3. 河上麻美代、山崎貴子、北村有里恵、伊藤 仁、青木 均、中澤柁哉、柴田伸一郎、野本竜平、仁平 稔、柿田徹也、藤原卓士、三宅啓文、長島真美、鈴木 淳、貞升健志、吉村和久：HIV スクリーニング検査偽陽性検体を用いた HIV-1/2 抗体確認検査法の目視判定に関する検討、第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、2022 (静岡)
4. 菊地 正、西澤雅子、小島潮子、長島真美、貞升健志、他：2021 年の国内新規診断未治療 HIV 感染者・AIDS 患者における薬剤耐性 HIV-1 の動向、第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、2022 (静岡)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

総合研究報告書（令和2年－令和4年度）
厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）
「日本におけるHIV感染症の発生動向に関する研究」
分担研究報告書

国内 HIV 感染者数推定における数理モデルの活用に関する研究

研究分担者 西浦博 京都大学
研究協力者 藤本万理恵 京都大学
研究協力者 藤原聖子 京都大学

研究要旨 HIV感染症の流行を制御するためには、妥当性の高い数理モデルを使用して、HIV感染症の発生動向を確実に把握することが必要である。国連エイズ合同計画 (UNAIDS)は、HIV感染後の早期診断・早期治療を推進しており、90-90-90戦略を発表した。この戦略は、HIV陽性者が診断を受け自らの感染事実を知り（診断率）、治療者が治療を受ける（治療率）、治療者がウイルス複製を抑制することを達成する（治療成功率）の全てを90%に達成することを目標としている。これにより、感染拡大防止に貢献することを目指している。日本のエイズ発生動向調査によると、新規報告数の約3割がエイズ発症によるものであり、治療の継続やウイルス量の抑制には比較的貢献しているとされている。しかし、特に診断率が90%に達していない地域もある可能性が高いため、診断率の把握のためには制度の高いHIV感染者数の推定が極めて重要である。このため、早期に診断を行い、治療科におくことで2次感染を減らし、HIV感染症の流行を抑制するTest and Treat戦略が広く知られている。WHOも同様に、HIVの早期診断・早期治療を推進し、2030年をその達成目標としている。

本研究1年度目である令和2年度においては、それまでは早期診断率と診断時CD4値の分析と、それら情報に基づく早期診断率および感染者数の推定を担当することとされてきた。その中で、国内HIV感染者数推定における数理モデルの活用に関する研究とその発展を目指しつつ研究の進捗を図った。研究期間中、期せずして新型コロナウイルス感染症の流行が起こったため、当初から予定してきた文献的検討に加えて、HIV感染者のAIDS発症に関して年齢別の自然史の定量化に関する情報を収集することに務めた。また、血友病や現行サーベイランスにおけるAIDS発症までの時間の遅れについてのデータ保有状況について把握する作業に着手した。本研究2年度目である令和3年度においては、期診断率と診断時CD4値の分析と、それら情報に基づく早期診断率および感染者数の推定を担当することとされてきた。その中で、国内HIV感染者数推定における数理モデルの活用に関する研究とその発展を目指している。2年度目である令和3年度には、CD4陽性T細胞数を利用した数理モデルの定式化に注力して研究に取り組んだ。早期診断率と診断時のCD4値の分析と、それらの情報に基づく早期診断率および感染者数の推定について方法論を検討してきた。その中で、国内HIV感染者数推定における数理モデルの活用に関する研究とその発展を目指すものとしている。令和4年度には、新型コロナウイルス感染症の流行が継続し、CD4陽性T細胞数を利用した数理モデルの定式化に注力して研究を継続した。

A. 研究目的

HIV感染症においては、早期の治療は患者の予後を飛躍的に改善するとともに感染拡大を防ぐ重要な手段であることが明らかになっている。しかし、わが国においては早期診断がまだまだ十分に行き

届いておらず、HIV感染症の抑制戦略のために診断の拡充と促進が求められる。国内におけるHIV感染拡大抑制のためには、妥当性の高い数理モデルを用いてHIV感染症の発生動向を正確に把握することが欠かせない。国連エイズ合同計画 (UNAIDS)

は、HIV感染後の早期診断・治療を推進し、ケアカスケードに基づく90-90-90戦略を提示している。つまり、HIV陽性者が診断を受け自らの感染状態を把握し（診断率）、治療を受ける割合が高くなること（治療率）、治療によるウイルス複製抑制を達成する割合が高くなること（治療成功率）を全て90%以上にすることを目標としている。日本のエイズ発症動向調査では、新規報告数の約3割がエイズ発症を契機として診断がなされているが、HIV感染症の制御には依然として課題が残っていることが示唆されている。特に診断率を向上させることが急務であり、その科学的根拠として診断率を正確に把握するためには、精度の高いHIV感染者数の推定が必要とされる。

本分担研究1年目では早期診断率と診断時CD4値の分析と、それら情報に基づく早期診断率および感染者数の推定を目指して、その数理的技術に相当する部分を担当することとされてきた。その中で、国内HIV感染者数推定における数理モデルの活用に関する研究とその発展を目指している。初年度である令和2年度には、期せずして新型コロナウイルス感染症の流行が起こったため、当初から予定してきた文献的検討を中心に実施した。

本分担研究2年目では早期診断率と診断時CD4値の分析と、それら情報に基づく早期診断率および感染者数の推定に関する方法論を検討した。その中で、国内HIV感染者数推定における数理モデルの活用に関する研究とその発展を目指している。2年度目である令和3年度には、当初から予定してきた文献的検討に加えて、HIV感染者のAIDS発症に関して年齢別の自然史の定量化に関する情報を収集することに務めた。

本分担研究3年目では、新型コロナウイルス感染症の流行が継続し、CD4陽性T細胞数を利用した数理モデルの定式化に注力して研究を継続した。

B/C. 研究方法と研究結果

1. 診断割合の地域別推定の方法論レビュー

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た逆計算法について数理的な再検討を行った。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

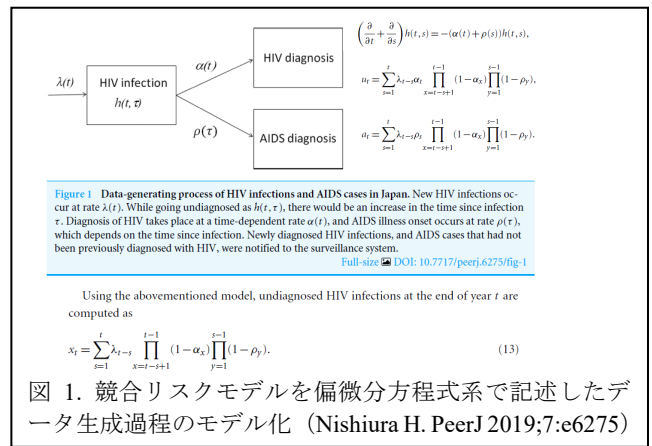


図 1. 競合リスクモデルを偏微分方程式系で記述したデータ生成過程のモデル化 (Nishiura H. PeerJ 2019;7:e6275)

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が構築されていることを再確認した。

2. 診断時の CD4+T 細胞数を取り入れたモデリング

今日までに診断時の CD4+T 細胞カウントに係るデータが広く手に入るようになった。いくつかの疫学研究ではマルコフ過程モデルを用いて CD4+T 細胞カウントに基づく HIV 感染症の進展について記述が行われており、それを基に HIV の新規関連者数を推定する枠組みが考えられてきた。CD4 によるステージ構造化モデルは診断時の CD4 陽性 T 細胞カウントを用いる。CD4 陽性 T 細胞カウントのデータは HIV 感染診断後 3 カ月以内の CD4 の状態を反映するとする。通常、モデルでは $[[500, \text{infinity}], [350, 500], [250, 300], [0, 200]]$ のように 4 つの離散的グループに分類して考えることが多く、その後に AIDS と定義することが多い。

感染者は CD4 陽性 T 細胞数の単調な現象を経験すると想定される。それぞれの CD4 陽性 T 細胞数カウントのステージにおいて診断される確率を $d_j = (d_{1j}, d_{2j}, d_{3j}, d_{4j})$ とする。また、それぞれのステージでの未診断の感染者数を $e_j = (e_{1j}, e_{2j}, e_{3j}, e_{4j})$ とする。ある時間間隔 j において期待される HIV 感染および AIDS 患者の新規診断数を $\mu_{\text{HIV}}\{j\}$ および $\mu_{\text{AIDS}}\{j\}$ とすると、

$$e_j = P_j^T e_{j-1} + (\lambda_j, 0, 0, 0)^T.$$

のように記述される。ここで

であり、 λ_j は時間間隔 j における HIV 新規感染者数の期待値である。 P_j を HIV 感染症のステージ進行に係る推移確率行列とする。

$$(P_j)_{k,l} = \begin{cases} (1 - d_{k,j})(1 - \rho_{k,k+1}) & k = l, \\ (1 - d_{k,j})\rho_{k,k+1} & k = l - 1, \\ 0 & \text{otherwise.} \end{cases}$$

ここで $\rho_{k,k+1}$ はステージが k から $k+1$ へと進展する推移確率を表す。 X_j を時間 j の AIDS 診断数、 Y_j を HIV 診断数とする。それぞれ独立にポアソン分布に従うとすると、不明パラメータ（特に λ_{μ_j} ）を推定するための尤度関数は以下で与えられる。

$$L_1(\mathbf{X}, \mathbf{Y}; \mathbf{h}, \mathbf{d}) \propto \prod_{j=1}^L (\mu_j^{AIDS})^{X_j} \exp(-\mu_j^{AIDS}) \times (\mu_j^{HIV})^{Y_j} \exp(-\mu_j^{HIV}).$$

このように、推定メカニズムは Backcalculation そのものであり違いはない。ただし、Backcalculation では潜伏期間の想定値を必要としており、それが無い一方で診断時の CD4 陽性 T 細胞数の値がある場合には潜伏期間分の不確実性を埋め合わせる役割を担う存在となり得ることを示している。特に次の過程が興味深い。

診断時の CD4 陽性 T 細胞の値について、それぞれのステージに相当するのが $C_j = (C1_j, C2_j, C3_j, C4_j)$ とする。 N_j はその合計値であるとする。それぞれのステージでの HIV 陽性者数が多項分布に従うとする。

$$C_j \sim \text{Multinomial}(N_j, \mathbf{r}_j),$$

ここで \mathbf{r}_j は

$$\mathbf{r}_j = \{r_{kj} : k = 1, 2, 3, 4\}, r_{kj} = \frac{e^{k_j - 1} d_{k,j}}{\mu_j^{HIV}}, j = 1, 2, \dots, L.$$

のように記述されるポアソン分布に従う観察確率である。診断時の CD4 陽性 T 細胞カウントの観察確率に基づく尤度はとなる。

$$L_2(\mathbf{C}|\mathbf{D}; \mathbf{h}, \mathbf{d}) \propto \prod_{j=1}^L \prod_{k=1}^4 r_{kj}^{C_{kj}}.$$

L_1 と L_2 をあわせたトータルの尤度は以下で与えられる。

$$L(\mathbf{X}, \mathbf{Y}, \mathbf{C}; \mathbf{h}, \mathbf{d}) = L_1(\mathbf{X}, \mathbf{Y}; \mathbf{h}, \mathbf{d}) L_2(\mathbf{C}|\mathbf{D}; \mathbf{h}, \mathbf{d}).$$

3. CD4+T 細胞減少モデルに基づく診断時 CD4+T 細胞数データを使用したモデリング

逆計算法に加えて、もう一つの主要な HIV 発生率推定法は、HIV 診断データと最初の CD4 カウントデータの二つを CD4+T 細胞減少モデルを用いて利用することである。この方法では、まず診断の遅れ（感染から診断までの時間）の分布を推定し、次に CD4+T 細胞の減少から HIV の発生率を推定する。ここで、HIV の発生率は、研究期間の終わりにて診断された感染と診断されていない感染の重宝を含む、各時間間隔における新規感染者数を意味する。CD4+T 細胞の減少モデルは、次の式で記述される。

ここで、 t は感染から最初の CD4+T 細胞のカウントが決定された日までの時間を指す。その後、個人

$$T_i = \frac{\sqrt{\text{firstCD4}} - a_i}{b_i}.$$

i の感染日から CD4 検査までの時間を推定するこ

$$\sqrt{\text{CD4}(t)} = a_i + (b_i \times t) + e_{it},$$

とが可能である。

a_i と b_i は個人 i によって異なると仮定され、二変量正規分布 $N[(a,b), (\sigma_a, \sigma_b), \rho]$ に従うとする。標準的な生存分析を利用して、診断が遅延する確率 $P(x)$ を推定した。これは、感染後 x 時間単位にないに感染者が診断される確率である。未診断の感染を統計的に推定するために、本研究ではさらに診断遅延の重みを $W(x) = 1/P$ と定義した。

t_0 と t_N を研究期間の開始時間と終了時間とする。診断された個人の推定感染時間は t_0 の前と後である場合がある。 t_0 の後の i 年目に推定される感染数を n_i (CD4+T 細胞減少モデルを使用) とし、各ケースの感染時間を $DI_j, j=1, 2, \dots, n_i$ とする。次に t_0 の i 年目の新規感染数を推定できる。

t_0 より前に診断されていないまま感染している

$$\lambda_i = \sum_{j=1}^{n_i} W(t_N - DI_j).$$

人々が一定数存在すると仮定する。 U をそのような個人の数とする。これらの個人は、 t_0 から t_N の間に診断されることがあれば、 t_N の終わりまで診断されない場合もある。 $i=1, 2, \dots$ についてこれらの人々の新たに診断された症例の数を u_i とする。そして、 $U = \sum_{i \geq 1} u_i$ は研究期間中に観察された診断の総数です。さらに $i > N$ の場合、 u_i は研究期間の終わりにて診断されない症例とする。 H_i は t_0 以降の i 年間に診断された症例 (t_0 前および t_0 後に感染した人を含む) の総数と定義され、 $i=1, \dots, N$ となる。したがって、 $r_i = u_i/H_i$ は、 t_0 以降の i 年に診断された新規症例の t_0 めに感染した割合である。 H_i と r_i の両方は時間 t の線形回帰関数として扱われるため、 $i > N$ の場合の H_i と r_i を予測でき、 u_i は最後に $u_i = H_i \times r_i$ として計算できる。 t_0 の前に感染しているが診断されていない人に対して別の診断遅延の重みである $W = U / \sum_{i=1}^N u_i$ が定義される。仮定するに、 t_0 前の i 年間の推定感染数が CD4 減少モデルを使用して m_i であるとする。そのため、 t_0 の前の i 年間の新規感染数は以下のように推定できる。

実際、CD+4 細胞消耗モデルに基づく方法は、感染者の感染時期を逆計算法を用いて、HIV/AIDS または CD4T 細胞数の診断結果も使用するため、逆計算法の一つだと捉えることができる（拡張逆計算法とも呼ばれる）。これは、感染者の感染時期を逆計算するために、HIV/AIDS または CD4+細胞数を診断時に使用するためである。古典的な逆計算法では、HIV/AIDS 総症例数のみが必要である。拡張逆計算法では、個人レベルで診断時の CD4+T 細胞数が必要である。非専門家にとっては、古典的な逆計算法に比べて計算量が少ないため、拡張逆計算法の方が実施しやすい。ただし、古典的な逆計算法と同様に、拡張逆計算法の妥当性は、CD4+T 細胞減少モデルに高度に依存する。多くの国や地域では、CD4+T 細胞減少モデルのパラメータを推定するために必要な経験的データが極めて乏しい。例えば中国では、test and treat 戦略が普及した後、ART

がない自然感染時の CD4+T 細胞数の観察が格段に困難になった。

(倫理面への配慮)

(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。

今後、個体に関わる情報を取り扱う場合には所属先(京都大学大学院医学研究科)における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。

D. 考察

研究期間中、期せずして新型コロナウイルス感染症の流行が起こったため、当初から予定してきた文献的検討に加えて、HIV 感染者の AIDS 発症に関して年齢別の自然史の定量化に関する情報を収集することに務めた。

2、3 年度目である令和 3、4 年度には、新型コロナウイルス感染症の流行が継続したため、当初から予定してきた文献的検討に加えて、CD4 陽性 T 細胞数を利用した数理モデルの定式化に注力して研究に取り組んだ。今後、その利点・難点を整理し、更に、現在までに更に方法論的發展を認めている関連研究の情報収集を図る予定である。

$$v_i = m_i W.$$

E. 結論

日本における HIV 感染症の流行動態を明らかにするための CD4 陽性 T 細胞数を活用した逆計算に

関する文献的検討に取り組んだ。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などに取り組み、診断者割合をモニタリング可能な状態を築く体制を敷けるよう更なる方法論的土台を積み上げることを引き続き検討していく。

F. 健康危険情報
該当なし

G. 研究発表
論文発表

2. 鈴木絢子、西浦博. 感染症の数理モデルと対策. 日本内科学会雑誌 2020;109:2276-2280.
3. 藤本万理恵、西浦博. 感染症数理モデルの感染症対策への活用. 小児内科 2022;54(1):110-115
4. 笹波美咲、西浦博. 新興感染症と理論疫学. Geriatric Medicine 2022;60(2):109-113.

学会発表

5. 西浦博. 新興感染症の制御と数理モデル. 第 79 回日本公衆衛生学会総会、京都市、2020 年 10 月 21 日(口頭)
6. 数理モデルを利用した流行動態分析, 西浦博. 国立感染症研究所創立記念シンポジウム開催, 2021/5/21, 国内, 口頭.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし。

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし。

総合研究報告書（令和2年—令和4年度）
 厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）
 「日本におけるHIV感染症の発生動向に関する研究」
 分担研究報告書

研究分担者 櫻木 淳一 神奈川県衛生研究所 微生物部・部長

研究要旨 神奈川県におけるHIVの早期診断率・感染者数の推定を行うにあたり、一次情報となる2019—2021年の県内の後天性免疫不全症候群発生届け出数およびCD4値記載数の推移について検証を行った。また、上記推定の一助とすべき新たな指標設定の基礎情報として、神奈川県衛生研究所所有の血清検体を使用しての抗HIV抗体総結合力の評価を行い、CD4値との相関等についての検討を行った。

A. 研究目的

HIVの早期診断率・感染者数の推定のために重要なデータの一つとして検査時のCD4値が挙げられる。神奈川県において後天性免疫不全症候群発生届け上に記載されるCD4値に着目し、3年間の届け出数および記載数の推移について追跡調査を行った。また、推定の一助とすべき新たな指標設定の基礎情報として、神奈川県衛生研究所所有の血清検体を使用しての抗HIV抗体総結合力の評価を行い、抗体PA値との相関等についての検討を行った。

B. 研究方法

①NESID上の後天性免疫不全症候群発生届けから神奈川県分を抽出し、総数とCD4値の記載数を算出した。

②Sedia社から上市されている HIV-1 LAg-Avidity EIAキットは、感染者血中の抗HIV-1抗体のアビディティを測定することで、感染時期の推定を行う。アビディティとは抗原抗体反応の累積親和度であり、長く抗原に感作されるほど強くなると考えられるため、感染時期を反映する良い指標となる。このキットを用いて、神奈川県衛生研究所で保管する2019-2021年の陽性検体について測定を行った。

（倫理面への配慮）

匿名化した検体もしくはデータベース上の入力値から情報を得ており、個人特定につながる情報は含まれていない。

C. 研究結果

①神奈川県内のHIV感染者のCD4値NESID入力数に関する情報捕捉率の推移

県内の発生届け出数は以下ようになった。

	届出数	うち無症候	うちAIDS	うちその他
2019年	71	38	28	5
2020年	65	23	32	10
2021年	67	34	32	10

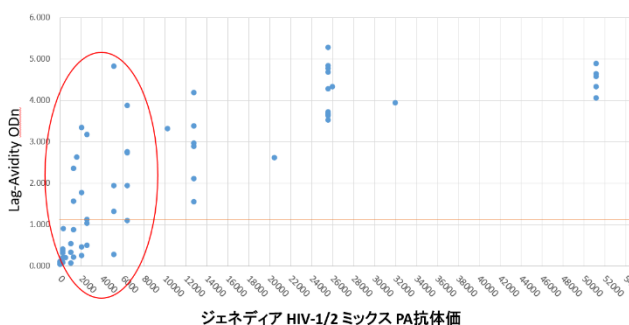
また、CD4 値記載数・記載率の推移は以下の通りであった。

	翌年1月集計数	翌々年1月集計数	増加率
2019年	40 (56%)	50 (70%)	14ポイント
2020年	47 (72%)	50 (77%)	5ポイント
2021年	48 (72%)	52 (78%)	6ポイント

②HIV感染者血清中抗体のアビディティ測定

得られたデータをHIV-1のPA抗体価とともにプロットした結果、PA抗体価10000倍以上であれば例外なくアビディティは長期感染者と判定されることが明らかとなった。このことからPA抗体価10000倍未満の検体のみLAg-Avidityの測定を行うことで、効率の良いアビディティ判定が可能であり、感染時期推定に資するメソッドとなることが期待された。

ODn値とPA抗体価との相関



D. 考察

診断時 CD4 数は 2019 年からエイズ発生動向の届出項目として追加された。2019 年の翌年1月集計での記載率は 56%であったが、2021 年は 72%と 17 ポイントの増加が見られた。このことから、発生届への CD4 値の記載の必要性が周知されつつ

あると思われた。

CD4 値の記載数は、年集計の1年後に再集計を行うと増加が見られたことから、発生届提出後の修正報告による入力例もあることも分かった。

2023年3月より、感染症サーベイランスシステムの保健所入力画面にCD4値記入欄が追加されたことから、CD4値の入力漏れが減少し、記載数の増加が期待される。今後の動向にも注視したい。

その一方で、依然としてCD4値の入力漏れのあ
る程度の発生は避けられないとも考えられる。今
回の研究において試行したアビディティ測定によ
る長期感染者判定は、入力漏れ例においても手元
にある検体を用いて振り返り検証することが可能
であり、データ欠落を補完する手段として有望で
あると考えられた。

E. 結論

本調査研究により、神奈川県HIV感染者捕捉状況の一端が明らかとなった。研究当初より要望していたNESID上のCD4値記入欄の独立設置が、2022年度末にようやく実現したことで、今後CD4値記載率の向上が強く期待される。また、感染者血清中の抗体アビディティの測定によっても定性的ではあるが長期感染者判定が可能であることが示唆され、CD4値データの欠落を補完する指標となりうる可能性が示唆された。引き続き感染者数の推定に資するデータのさらなる収集に取組みたい。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Inhibitory and Stimulatory Effects of IL-32 on HIV-1 Infection.

Nasser H, Takahashi N, Eltalkhawy YM, Reda O, Lotfi S, Nasu K, Sakuragi JI, Suzu S.
J Immunol. 2022 Sep 1;209(5):970-978. doi: 10.4049/jimmunol.2200087. Epub 2022 Aug 5.
PMID: 36130125

2. Cell response analysis in SARS-CoV-2 infected bronchial organoids.

Sano E, Suzuki T, Hashimoto R, Itoh Y, Sakamoto A, Sakai Y, Saito A, Okuzaki D, Motooka D, Muramoto Y, Noda T, Takasaki T, Sakuragi JI, Minami S, Kobayashi T, Yamamoto T, Matsumura Y, Nagao M, Okamoto T, Takayama K.
Commun Biol. 2022 May 30;5(1):516. doi: 10.1038/s42003-022-03499-2.
PMID: 35637255.

3. Isolation of SARS-CoV-2 from COVID-19 Patients and an Asymptomatic Individual.

Hishiki T, Usui K, An T, Suzuki R, Sakuragi JI, Tanaka Y, Matsuki Y, Kawai J, Kogo Y, Haya shizaki Y, Takasaki T.
Jpn J Infect Dis. 2022 May 24;75(3):277-280. doi: 10.7883/yoken.JJID.2021.292. Epub 2021 0

ct 29.

PMID: 34719530.

4. 神奈川県及び全国HIV検査動向とCOVID-19パンデミックについて. 佐野貴子、近藤真規子、櫻木淳一、中澤ようこ.

IASR(病原微生物検出情報) 2021 v.42 No.10 (No.500) 217-218.

5. Identification of a Novel Cis-Acting Regulator of HIV-1 Genome Packaging. Sakuragi S, Kotani O, Yokoyama M, Shioda T, Sato H, Sakuragi JI.

Int J Mol Sci. 2021 Mar 26;22(7):3435. doi: 10.3390/ijms22073435. PMID: 33810482

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

総合研究報告書（令和2年—令和4年度）
厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）
「日本におけるHIV感染症の発生動向に関する研究」
分担研究報告書

大都市圏における早期診断率とCD4値の関連に関する解析および
地方におけるCD4値に基づく早期診断率・感染者数の推定

研究分担者 松山亮太 酪農学園大学獣医学群獣医学類 助教

研究協力者 梯 正之 広島大学医系科学研究科 教授
鍵浦文子 広島大学医系科学研究科 助教

研究要旨 初診時のCD4細胞数情報は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染者の感染時期を推定することに役立つ。分担者らは令和2-3年度に大阪府におけるエイズ診療拠点病院における初診時CD4細胞数の解析を実施するとともに、CD4細胞数データを利用したHIV感染者数の推定手法（ECDCインシデンス法）の検討を実施した。また、令和4年度には、2019年からエイズ発生動向調査に導入された初診時CD4細胞数の情報を利用して、東京都、大阪府、およびその他の地方圏を対象に、累積感染者数と診断率の推定をおこなった。これらの分析を通じて、診断率の値とその変化傾向は年や地域で異なることが明らかになった。各地域レベルで受診に消極的な集団の特徴を明らかにし、受診の促進にむけた対策を講じるべきだと考えられた。

A. 研究目的

HIV患者集団におけるCD4細胞数の分布は、HIVの流行動態を理解するための重要な指標として世界的に利用されている。本研究ではエイズ診療拠点病院等に保管されている初診時CD4細胞数のデータ（CD4データ）や、2019年からエイズ発生動向調査に導入された初診時CD4細胞数の報告値を用い、大都市および地方におけるHIV感染者数と診断率について精度の高い推定を実現する。また、HIV感染者数や未診断者の割合（未診断率）について地域間の差異を把握することを目的とする。

B. 研究方法

1. 大阪府におけるエイズ診療拠点病院における初診時CD4細胞数の解析

大阪府のエイズ診療拠点病院で記録されたHIV患者の初診時CD4データを集計し、記述疫学的に分析した。分析項目はCD4細胞数の分布、患者の属性、ウイルス負荷、転帰、診断から抗レトロウイルス治療（ART）開始までの時間間隔の変化であり、それらを研究期間の前半（2003年から2010年）と後半（2011年から2017年）で比較した。

2. 大阪府のエイズ診療拠点病院における初診時CD4細胞数データを利用した国内の新規HIV感染者数の推定手法の検討

都市圏および地方の国内HIV感染者数の背景情報を得るため、HIV感染後のCD4細胞数の低減率を利用した状態空間モデルに

よる推定法（ECDCインシデンス法：van Sigham et al., 2015）を適用し、HIV感染者数の推定を実施した。本手法では、HIV感染者の状態を感染後のCD4細胞数とAIDS発症に基づき5つのステージ（ \geq CD4値500、CD4値350-499、CD4値200-349、CD4値 $<$ 200、AIDS発症）に区分し、各ステージの遷移と診断による状態の変化を数理モデルで記述して推定することで、感染者数と診断割合を推定する。2018年以前のCD4細胞数のデータは日本全体でのサーベイランスである感染症発生動向調査で取得されていなかったため、日本全体レベルでのCD4細胞数のステージに属する患者数は課題1で抽出した大阪府のエイズ拠点病院の外来患者における初診時CD4細胞数データを利用し、各ステージの患者割合を日本全体の患者数に按分することで推定した。1985年から2017年までのHIV感染およびAIDS発症の報告件数は、エイズ動向委員会が公表したエイズ発生動向年報に記載された日本国籍の患者の値を用いた。新規感染者数の分散は不明であるが、各年の新規感染者数がポアソン分布あるいは負の二項分布に従うことを仮定し、1985年から2017年までの新規感染者数を推定した。

3. 大都市圏における早期診断率とCD4値の関連に関する解析

東京都および大阪府のHIV感染者の初診時CD4データを使用し、診断率の推移と感染者数推定をECDCインシデンス法により

実施した。エイズ動向委員会が公表している令和 3 (2021) 年エイズ発生動向年報に記載されている東京都および大阪府の HIV 症例報告数と AIDS 症例報告数、および新規報告 HIV 感染者における診断時の CD4 値分布を利用した。大阪府における CD4 値の分布については公表値がなかったため、近畿圏の値を利用した。HIV 感染症例および AIDS 症例データは 1985 年から 2021 までの全期間を、また CD4 値分布は 2019 年から 2021 年までの 3 年間分を利用した。ECDC インシデンス法の計算では観測値と推定値との誤差分布にポアソン分布を仮定し、観測期間を 1985-1991 年、1992-1999 年、2000-2009 年、2010-2019 年、2019-2021 年の 5 期に区分して、各期間で診断率の変化を許すモデルを用いた。2019-2021 年については CD4 細胞数が①500 を超えるグループ (CD4 値>500 群)、②350 を越えて 499 以下のグループ (CD4 値 350-499 群)、③200 を越えて 349 以下のグループ (CD4 値 200-349 群)、④200 未満のグループ (CD4 値<200 群) の 4 群に分けて、各 CD4 ステージにおける診断率を算出した。本課題では早期診断率を CD4 値>500 群の診断率と定義し、東京都および大阪府の 2 都市間で CD4 値>500 群の診断率を比較した。また、1985 年から 2021 年までの累積感染者数を用い、全国の HIV 罹患者に占める死亡者の数を約 2500 人および 3000 人と仮定した場合の未診断割合を、東京都および大阪府について推定した。

4. 大都市圏における早期診断率と CD4 値の関連に関する解析

地方における CD4 値に基づく早期診断率・感染者数の推定
北海道・東北、北陸、中国・四国および九州の HIV 感染者の初診時 CD4 データ報告値を使用した感染者数推定を実施した。本課題では北海道・東北、北陸、中国・四国および九州の HIV 感染症例報告および AIDS 症例の報告値をそれぞれ合計し、東京および大阪に属さない地方圏として分析した。推定手法は課題 3 と同様の方法で実施した。

(倫理面への配慮)

課題 1 および 2 について、大阪府のエイズ拠点病院における初診時 CD4 数の解析とその利用について、広島大学の疫学研究倫理審査委員会における審査を受け、受理されている (受理番号 No. E-2199)。課題 3 と 4 については既に公表されているデータを使用した二次分析であり、倫理面に配慮すべき項目は見当たらなかった。

C. 研究結果

1. 大阪府におけるエイズ診療拠点病院における初診時 CD4 細胞数の解析

研究期間において来訪した外来患者数の総数は 2250 名にのぼり、2010 年に来訪者数のピークがあった (n=211)。CD4 細胞数の分布は、研究期間の前半 (2003~2010 年) と後半 (2011 年~2017 年) の間に有意に変化していた ($\chi^2=20.42$, $p<0.001$)。前期と比較して、後期では CD4 細胞数<200 cell/mm³ の割合が増加 (2003 年の 38.8% から 2017 年の 45.9%) し、CD4 細胞数 \geq 500 cell/mm³ が減少した (2003 年の 19.4% から 2017 年の 12.2%) ことが明らかになった。また、年齢層の分布、HIV のスクリーニング検査歴、患者の転帰、HIV ウイルス量、及び診断から ART 開始までの時間間隔についても、研究期間の前半と後半で有意に変化したことが明らかになった (それぞれ $\chi^2=25.55$, $p<0.001$; $\chi^2=8.37$, $p=0.015$; $\chi^2=6.07$, $p=0.014$; $\chi^2=13.36$, $p=0.020$; $\chi^2=173.76$, $p<0.001$)。

2. 大阪府のエイズ診療拠点病院における初診時 CD4 細胞数データを利用した、国内の新規 HIV 感染者数の推定

新規感染者数がポアソン分布あるいは負の二項分布に従うことを仮定して、ART が本格導入された年 (1997 年)、感染症法改正により AIDS 患者の報告内容が変化した年 (1999 年) などの 4 つの変化点を考慮したモデルを構築してモデル選択をした結果、最も予測の良いモデルで 33 年間の累積感染者数は 33,503 人、診断割合は 71.1% であった。その他のモデルにおいても累積感染者数は 3 万 1 千人から 3 万 7 千人の間の値をとり、診断割合は 71% から 75% の間の値を示した。

3. 大都市圏における早期診断率と CD4 値の関連に関する解析

CD4 値が把握されている 2019 年から 2021 年について、大阪府では CD4 値>500 群の診断率が単調増加傾向であったのに対し、東京では単調減少傾向であった。大阪府と東京都の CD4 値>500 群の診断率の中央値を比較すると、2019 年では大阪府が 0.10 であるのに対し東京都が 0.14、2020 年では大阪府が 0.11 であるのに対し東京都が 0.11、2021 年では大阪府が 0.12 であるのに対し、東京都が 0.08 であった。

1985 年から 2021 年までの累積感染者数の推定値は大阪府で 4642 (95%信用区間: 4032-5116) 人、東京都で 10719 (95%信用区間: 10250-11684) 人であった。2021 年時点の全国の HIV 患者の死者を 2500 人と仮定した際の各地の死者数 (大阪府: 315 人、東京都: 850 人) を考慮した場合の未診断率

は、大阪府で 21.6%、東京都で 14.3%であった。また、2021 年時点の全国の HIV 患者の死者を 2500 人と仮定した際の各地の死者数(大阪府:378 人、東京都:1020 人)を考慮した場合の未診断率は、大阪府で 22.0%、東京都で 14.6%であった。

4. 地方における CD4 値に基づく早期診断率・感染者数の推定

CD4 値が把握されている 2019 年から 2021 年について、北海道・東北、北陸、中国・四国、九州を合わせて定義した地方圏では、CD4 値>500 群の診断率が単調減少傾向を示した。CD4 値>500 群の診断率の中央値は、2019 年では 0.08、2020 年では 0.07、2021 年では 0.05 であった。1985 年から 2021 年までの累積感染者数の推定値は 6744 (95%信用区間:6135-8021) 人であった。2021 年時点の全国の HIV 患者の死者を 2500 人および 3000 人仮定した際の死者数(456 人および 545 人)を考慮した場合の未診断率は、それぞれ 26.5%と 26.9%であった。

D. 考察

課題 1 で確認された CD4 細胞数<200 cell/mm³ の割合の増加については、①HIV の感染イベントの減少、あるいは②HIV の診断の遅れが原因として考えられた。しかし、近年は診断から ART 開始までの時間が短くなっていること、CD4 細胞数が 200-499cell/mm³ の層の割合が減少しており全体的に感染経過が進んだ患者が増えていること、スクリーニング受診率が上昇していること、急性 HIV 感染症の報告数が減少していることから、HIV の感染イベント自体が減少している可能性が高いと判断された。本課題で解析した患者集団の特徴は、日本全国レベルのエイズ発生動向調査で報告された集団の特徴と類似の傾向を示していたため、全国規模でも同様の現象が生じている可能性が示唆された。

課題 2 で選択された最も予測の良いモデルでは、1992 年と 1997 年に診断率の変化点があり、2003 年以降は CD4 値<200 群と CD4 値 200-349 群の診断率に単調増加傾向をみとめ、CD4 値 350-499 群と CD4 値>500 群の診断率に単調減少傾向を認めていた。全国規模での解析では、早期診断率が減少しているため、向上させるための対策の必要が示唆されている。

課題 3 および 4 を通じて、東京都、大阪府、地方の 3 地域で CD4 値>500 群の診断率および未診断率率異なることが明らかになった。東京都は他の 2 地域と比較して未診断率が低いが、CD4 値>500 群の診断率が低下している可能性が示唆された。大

阪府は東京と地方の中間の未診断率を示し、CD4 値>500 群の診断率は上昇傾向を示した。地方においては未診断率が都市圏と比較して高く、また CD4 値>500 群の診断率も減少傾向を示していた。東京都や大阪府のような都市圏と比較して地方では検査の受診率が低く、また、近年の早期診断率も低下してきている可能性が示唆された。

E. 結論

大阪種々の AIDS 診療拠点病院の CD4 データに関する記述疫学分析の結果、2017 年時点で HIV の発生率が低下している可能性が示唆された。一方で、ECDC インシデンス法を用いた全国規模データの数理解析の結果、CD4 値 350-499 群と CD4 値>500 群の診断率に単調減少傾向を認めた。全国規模での解析で、早期診断率が減少しているため、向上させるための対策の必要性が示唆された。

エイズ動向委員会への CD4 報告データを利用した地域別分析の結果、地域間で HIV 流行動態や診断率の異質性が認められたため、地域ごとの HIV 流行動態と受診傾向を把握することが重要であると考えられた。都市部では診断率が高く未診断率が低い傾向があり、特に東京都でその特徴が顕著であった。一方で、東京都であっても HIV 患者のうち診断を受けている者の割合が 85%程度と推定され、目標である 95%を達成できていないという結果を得た。各地域で受診に消極的な集団の特徴を明らかにし、受診の促進に向けた対策を講じるべきと考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

論文発表

5. Kagiura F, Matsuyama R, Watanabe D, Tsuchihashi Y, Kanou K, Takahashi T, Matsui Y, Kakehashi M, Sunagawa T, Shirasaka T. Trends in CD4+ Cell Counts, Viral Load, Treatment, Testing History, and Sociodemographic Characteristics of Newly Diagnosed HIV Patients in Osaka, Japan, From 2003 through 2017: A Descriptive Study. *Journal of Epidemiology*, 2021. advance publication. <https://doi.org/10.2188/jea.JE202101>
50

学会発表

7. 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他
該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
貞升健志	ヒト免疫不全ウイルス抗体 HIV関連遺伝子検査 HIVジェノタイプ薬剤耐性検査	高久史麿	臨床検査データブック2021-2022	医学書院	東京都文京区	2021	598-604

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
Nagashima M, Kumagai R, Kitamura Y, Matsuoka S, Imamura A, Chiba T, Sadamasu K	Examination of the efficient HIV confirmatory testing protocol using HIV-1/2 antibody differentiation assay	Jpn J Infect Dis	73	173-175	2020
松岡佐織	早期診断率に基づく日本国内HIV感染者数の推計	病原微生物検出情報 (IASR)	41	177	2020
草川茂、松岡佐織、立川愛、俣野哲朗	In-house HIV-1核酸増幅検査法精度管理	病原微生物検出情報 (IASR)	41	179-180	2020
鈴木絢子、西浦博	感染症の数理モデルと対策	日本内科学会雑誌	109	2276-2280	2020
貞升健志	HIV感染症の診断ガイドライン	HIV感染症とAIDSの治療	11	24-26	2020
松岡佐織	2020年の日本国内HIV発生動向	病原微生物検出情報	42	216	2021

松岡佐織	感染症:HIV・エイズにおけるモニタリング指標と達成状況	保健医療科学	30	248-251	2021
佐野貴子、近藤真紀子、櫻木淳一、中澤ようこ	神奈川県及び全国のHIV検査動向とCOVID-19パンデミックについて	HIASR(病原微生物検出情報)	42	217-218	2021
Nii-Trebi NI, Matsuoka S, Kawana-Tachikawa A, Bonney EY, Abana CZ, Ofori SB, Mizutani T, Ishizaka A, Shino T., Ohashi J, Naruse TK, Kimura A, Kiyono K, Ishikawa K, Ampofo WK, Matano T	Super high-resolution single-molecule sequence-based typing of HLA class I alleles in HIV-1 infected individuals in Ghana	PLoS One	17 (6)	e0269390	2022.
Matsuoka S, Adusei-Poku MA, Abana CZ, Duker EC, Bonney EY, Ofori SB, Parbie PB, Okazaki M, Kawana-Tachikawa A, Ishikawa K, Ampofo WK, Matano T	Assessment of the proportion of recent HIV-1 infections in newly-diagnosed cases in Ghana	Jap. J Infect. Dis.	75 (4)	395-397	2022.
松岡 佐織	エイズ発生動向調査に報告された診断時CD4値の分析	IASR	43	224-225	2022.
藤本万理恵、西浦博.	感染症数理モデルの感染症対策への活用	小児内科	54	110-115	2022
笹波美咲、西浦博	新興感染症と理論疫学	Geriatric Medicine	60	109-113	2022

<p>Hau TTT, Phan MH, Nishizawa M, Kanno Y, Nomura T, Matsuoka S, Harada S, Kawana-Tachikawa A, Hall WM, Matano T, Nguyen LAT, Yamamoto H.</p>	<p>Association of Envelope-specific B-cell differentiation and viral selective pressure signatures in HIV-1 CRF01_AE infection.</p>	<p>AIDS</p>	<p>36</p>	<p>1629-1641</p>	<p>2022</p>
<p>Minh TTT, Hikichi Y, Miki S, Imanari Y, Kusagawa S, Okazaki M, Dang TTT, Shinno T, Matsuoka S, Ohashi J, Yamamoto H, Hall WM, Matano T, Lan Anh Nguen LA, Kawana-Tachikawa A.</p>	<p>Protective role of HLA-B*57:01/58:01 is impaired in HIV-1 CRF01_AE infection.</p>	<p>Int. J Infect. Dis</p>	<p>128</p>	<p>20-31.</p>	<p>2023.</p>
<p>Kagiura F, Matsuyama R, Watanabe D, Tsuchihashi Y, Kanou K, Takahashi T, Matsui Y, Kakehashi M, Sunagawa T, Shirasaka T.</p>	<p>Trends in CD4+ cell counts, viral load, treatment, testing history, and sociodemographic characteristics of newly diagnosed HIV patients in Osaka, Japan, from 2003 to 2017: a descriptive study</p>	<p>Journal of epidemiology</p>	<p>33</p>	<p>256-261</p>	<p>2023.</p>