

検査機会の拡大による疫学的影響の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 今村颯史（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）

研究要旨

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。その効果は主に個人レベルに留まるものであるが、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。即ち、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。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予定であり、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た。HPTN052 研究のような着実な観察に基づく文献の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。また、今後の検査拡大について検査の詳細の別でシナリオ分析・数値シミュレーションを実施することによって、日本版の早期診断・早期治療に関する科学的根拠を提供する。更に、長期合併症を加味した治療継続の影響や地域レベルの検査体制の改善に伴う地域全体への疫学的波及効果などに関しても疫学的検討を行う。

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。公的な集団レベルの効果があることは喜ばしいことであるが、他方、それが理由となって診断と治療は最早個人レベルの問題ではなく、地域あるいは国としての HIV 感染症予防戦略として集団の問題としても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的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)既存の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る。

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

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。今年度の本研究課題で

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) 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。初年度は、年3回の研究班会議を通じて東京都を中心とするHIV/AIDS担当者と名刺を交換し、ブレインストーミングのための具体的なアイデアについて議論を行った。

(倫理面への配慮)

本研究の初年度は、2次データと数理モデルを利用した理論疫学研究であり、個人情報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）の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

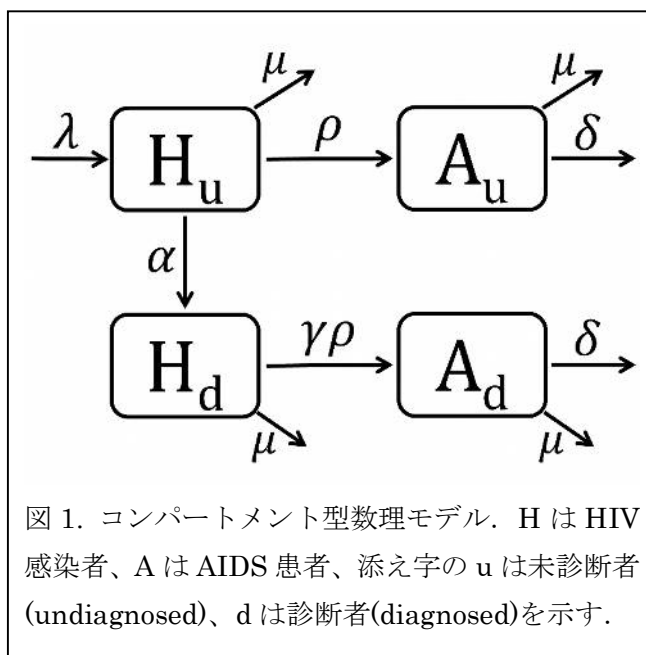


図1. コンパートメント型数理モデル. HはHIV感染者、AはAIDS患者、添え字のuは未診断者(undiagnosed)、dは診断者(diagnosed)を示す.

スクの低下。これらの効果を考慮し、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 β 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 ρ 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、 γ 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 μ 、AIDS に伴う超過死亡率は δ である。パラメータ α 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。 β 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
 選者数の平均値、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

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

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/ μ l** 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
 体の **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

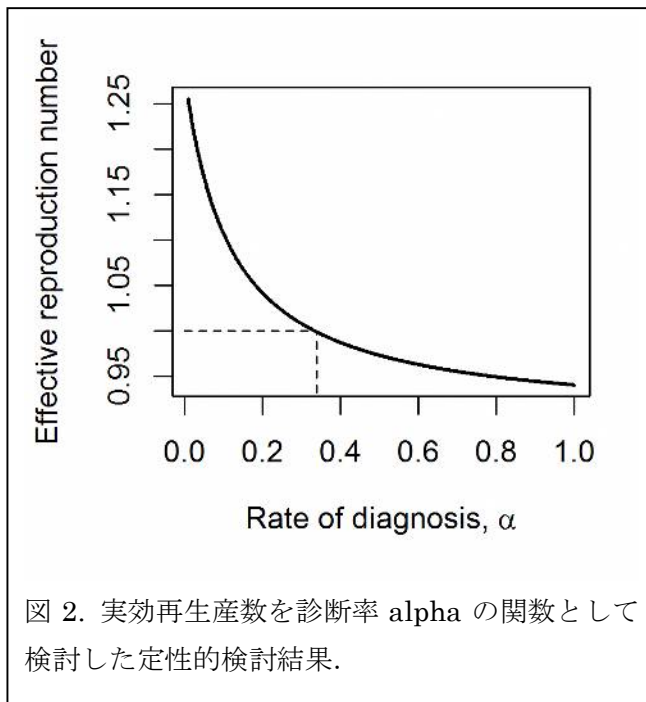
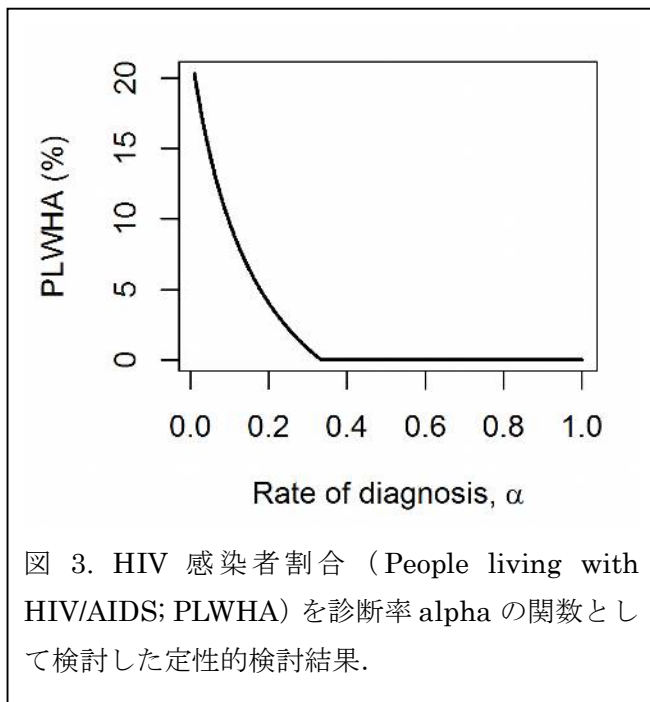


図 2. 実効再生産数を診断率 α の関数として
 検討した定性的検討結果.

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（検査頻度、治療の行き渡る
 割合および **ART** 開始時の感染後経過時刻）など
 について議論が行われた。

図 2 は上述の数理モデルを用いてシナリオ分析
 を実施した結果を示している。実効再生産数の診
 断率 α の関数として感度を分析した結果、一定の
 パラメータ想定範囲内においては診断率が特定
 の値を超えたところで $R_c < 1$ を達成することが可
 能であり、その際には **test and treat** 戦略によっ
 て **HIV** が十分に制御可能であることが強く示唆
 された。図 3 は同様の図を人口中の **HIV** 感染者
 割合に関して検討した結果である。実効再生産数
 と同様に感染者割合もある値を契機に低下する
 ことが明確に示されている。これは **UNAIDS** に
 よる **90-90-90** という世界戦略が理論的・定性的

に支持されることを指し示しており、検査と治療による HIV 流行制圧を目指すには十分に高い診



断率と継続治療を達成することが求められ、その場合には顕著な人口レベルのインパクトが期待される、というものである。

他方、test-and-treat 戦略の重要な落とし穴として頻繁に議論されるのが、その長期的な効果である。例えば、HIV 感染者割合は上述の通りで必ずしも test and treat 戦略によって減少することは確約されていない。複数の研究において HIV 新規感染者数は減少させやすいことが支持されているが、HIV 感染者割合は場合によっては増大することが指摘されてきた。HIV 感染者割合が増加するか減少するかを決定するのは主に治療効果であり、治療下にある者の相対的感染性が未診断者のそれよりも十分に小さい場合において減少が期待できることが知られている。

HIV 感染者割合が増大する状況下では、Opt-out 検査の毎年実施と診断次第の治療開始は必ずしも最も費用対効果に優れた戦略ではなく、長期的には ART に要する費用を増大させ得ることが指摘されており、この点では Granich 他オリジナル研究は過剰に楽観的であったと考えら

れている。理論的には、そういった逆説的な増加は診断された者から生み出されたはずの 2 次感染を高い効果を有する治療の認識と感染状態の認識に伴うハイリスクな性的活動の抑止などによって減少せしめることは可能と考えられる。

数理モデル研究がそういった詳細に関連して発見した最も重要な現実的貢献は、性的パートナーのネットワーク特性や HIV 感染の疫学的動態、治療の頻度・割合・時期など地域毎の疫学的な特性によって変化することである。そのため、国や地域ごとにヒト接触行動に関するデータを収集してモデル妥当性を高めることによって、鍵となる入力情報の質と量を担保した上でモデル化することが必要であると考えられている。

D. 考察

Test and treat 戦略は高い診断率と治療率・継続治療を要するため、国および地域のそれぞれでまずケアカスケードを明らかにすることが不可欠である。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。

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しう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。

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。その効果は主に個人レベルに留まるものであるが、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。即ち、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。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予定であり、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ることを計画している。また、今後の検査拡大について検査の詳細の別でシナリオ分析・数値シミュレーションを実施することによって、日本版の早期診断・早期治療に関する科学的根拠を提供する。更に、長期合併症を加味した治療継続の影響や地域レベルの検査体制の改善に伴う地域全体への疫学的波及効果などに関しても疫学的検討を行う。

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

投稿予定原稿

- 1) Nah 他. Test-and-treat approach to HIV/AIDS: A primer for mathematical modeling. Theoretical Biology and Medical Modelling 平成 28 年度内提出予定
- 2) Nishiura 他. Estimating the effective reproduction number of HIV/AIDS in Japan. 平成 28 年度内提出予定

2.学会発表

なし（本分担研究は初年度である）

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