

H I V検査機会の拡大に伴う疫学的インパクト推定と政策評価研究

研究分担者 西浦 博 (京都大学大学院医学研究科)

研究協力者 小林 鉄郎 (京都大学大学院医学研究科)

研究要旨

HIV 感染症の流行対策のメインストリームは早期の検査を通じて感染を診断し、その感染者を継続的に治療下に置きつつウイルス量の抑制を行うことである。それが2次感染の予防に間接的に繋がり、結果として人口レベルで HIV 感染症の流行を抑制する決め手となることが知られている。それに関連して、国連エイズ合同計画では 90-90-90 をスローガンに掲げ、診断されている者の割合、治療下にある者の割合、そしてウイルス量が抑制されている者の割合を全て 90%以上とする戦略が敷かれている。ただし、我が国における HIV 感染症の診断の遅れは深刻な状況が続いており、実数の把握と、その向上のための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。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、検査の質を高めていき、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が肝要である。

本分担研究「H I V検査機会の拡大に伴う疫学的インパクト推定と政策評価研究」では、日本における HIV 感染者中の診断者の割合に関して疫学的研究に取り組み、わが国全体の推定値に関する現状を把握しつつ、また、疫学研究データを基に実施できる推定手法の改善を図るべく研究に取り組んだ。2年度目となる令和2年度には、検査機会の拡大に伴う疫学的インパクトの検討を行い、最終年度となる令和3年度にかけては 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を検討する。017年の未診断の HIV 患者数は4000-6500人と見積もられ、2020年および2021年における新規感染者数は639人(95%信頼区間:130,1149)と推定された。2021年における未診断の HIV 感染者数は3891人と推定され、全 HIV 患者のうち診断を受けている割合は83.7%(AIDS未発症者に限れば78.0%)と推定された。

他方、梅毒についても同様の数理モデルの実装を行った。2008年から2016年にかけて男性および女性の梅毒の新規患者数はそれぞれ1070人(95%CI1037,1104)および302人(95%CI287,318)であり、1999~2007年の269人(95%CI256,282)および71人(95%CI64,78)と比して増加傾向がみられる。これにより、診断時報告率(diagnosis-and-reporting rate)の経時的変動はあまりみられなかった。そして、2016年における潜伏ないし早期梅毒(1期あるいは2期梅毒)で未診断の感染者数は男性262人(95%CI249,275)で女性79人(95%CI74,84)であった。

現時点で90-90-90の2番目、3番目の90は既に達成されているものの最初の90(診断されている割合)が達成されていない(83.7%)。日本の新規感染者数は減少傾向が継続と思われるが、今後も検査の受検の勧奨を続け、実効再生産数が1未満の状態を維持継続することが求められる。梅毒については、診断時報告(diagnosis-and-report)の著明な改善は認めなかったものの、梅毒患者の未報告数を推定することができた。COVID-19が流行し始めた2020年以降保健所の検査件数、相談件数が減少したが、感染リスクの大小にかかわらず持続可能な検査機会の提供の拡充が求められる。

A. 研究目的

HIV や梅毒などの性感染症は、比較的長い潜伏期間(HIV は数年、梅毒は数週間)の間でも感染性を持ち不顕性に二次感染を引き起こしてしまうことから、流行の制御が困難である。

そのため、まず HIV 感染については早期発見し次

第、免疫低下の進行を待たずして抗レトロウィルス薬治療(ART)を開始することで、HIV 陰性パートナーへの感染のリスクを27分の1にまで下げるという研究や、免疫力の指標である CD4 陽性型リンパ球の数がより高くなるという報告がある。これにより、近年ではこれまで以上の早期診断が求められ、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ている。HIV 感染症の流行対策のメインストリームは早期の検査を通じて感染を診断し、その感染者を継続的に治療下に置きつつウイルス量の抑制を行うことである。それが 2 次感染の予防に間接的に繋がっており、結果として人口レベルで HIV 感染症の流行を抑制する決め手となることが知られている。それに関連して、国連エイズ合同計画では 90-90-90 をスローガンに掲げ、診断されている者の割合、治療下にある者の割合、そしてウイルス量が抑制されている者の割合を全て 90%以上とする戦略が敷かれている。2016 年における世界の現状は、HIV 患者のうち検査を受けて陽性を認知している割合は 70%程度で、そのうち治療開始している割合は 70%程度で、そのうち治療開始している者は 77%、ウイルス抑制ができていた者は 82%程度だったが、2020 年にはそれぞれ 84%、87%、90%にまで改善している。

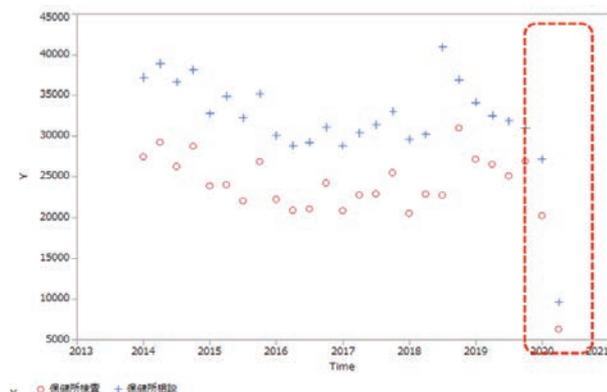


図 1 保健所等における検査件数、相談件

我が国においては、HIV 感染症の診断の遅れは深刻な状況が続いており、実数の把握と、その向上のための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。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、検査の質を高めていき、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が肝要である。特に、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が鍵になる。

一方、梅毒については、ペニシリンによる早期の治療が有効である。これにより多くの国における梅毒の患者数は 20 世紀中に激減した。しかし 2010 年に日本やその他の国における梅毒の報告数が上昇傾向にある。日本では梅毒は第 5 類感染症に指定され、診断してから 7 日以内の報告が義務付けられている。しかしながら、プライバシーの問題などから多くの患者が未診断あるいは未報告のままである。それゆえ、診

断時報告(diagnosis-and-report)が、診断および報告率向上のために重要である。

本研究は 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疫学的に定量化することを主目的とする。また、数理モデルを用いて梅毒の診断時報告率(diagnosis-and-report rate)を推定し、実際の梅毒罹患数が増加傾向にあるのか否かを求める。

B.研究方法

診断率の推定においては、これ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く。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奨励した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。

(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に掲載されておらず、個人情報を扱う倫理面への配慮を必要としなかった。

C.研究結果

(HIV)

時点 t における感染年齢 τ の未診断 HIV 感染者を $h(t, \tau)$ 、時点 t における単位時間あたりの HIV 診断ハザードを $a(t)$ 、感染年齢 τ における AIDS 発症(診断)のハザードを $\rho(\tau)$ とすると、以下が成り立つ。

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial s}\right) h(t, s) = -(a(t) + \rho(s))h(t, s)$$

$$\frac{d}{dt} u(t) = a(t) \int_0^{\infty} h(t, s) ds$$

$$\frac{d}{dt} a(t) = \int_0^t \rho(s)h(t-s, s) ds$$

この時の潜伏期間の分布は既知のものを採用した (Boldson et al., 1988; Brookmeyer & Goedert, 1989; Munoz & Xu, 1996)。これを用いた結果、2017 年の未診断の HIV 患者数は 4000-6500 人と見積もられ (図 2 および Nishiura H. PeerJ 2019;7:e6275.)、2020 年および 2021 年における新規感染者数は 639 人(95%信頼区間: 130, 1149)と見積もられた(図 3)。同様に、推定された 1 年あたりの診断率は 2020 年および 2021 年において 14.8% (95%信頼区間: 13.0, 16.6)と推定された(図 4)。これを用いると、未診断の HIV 感染者数は 2009 年に約 7700 人をピークに減少傾向にあり、2021 年には 3891 人と推定され、これは全 HIV 患者のうち 83.7% (AIDS 未発症者に限れば 78.0%)が診断を受けていない計算と推定された。

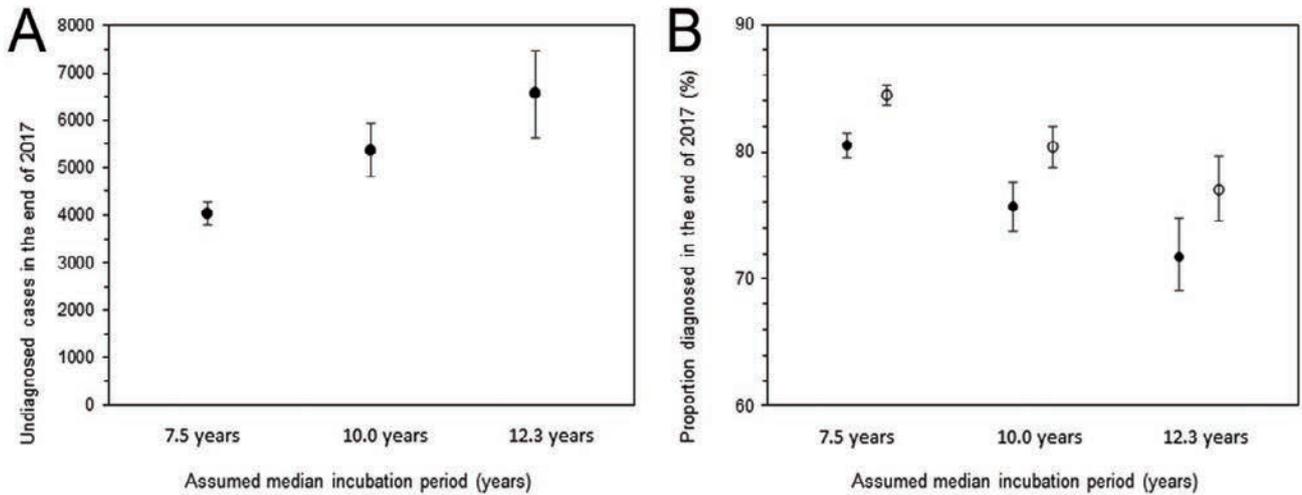


図2 2017年末のHIV未診断人数の推定値(A)および診断率(B)

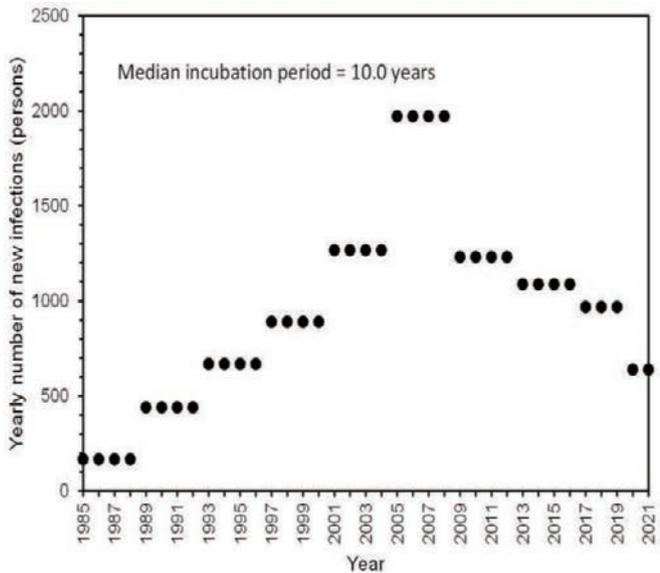


図3 推定された毎年の新規感染者数

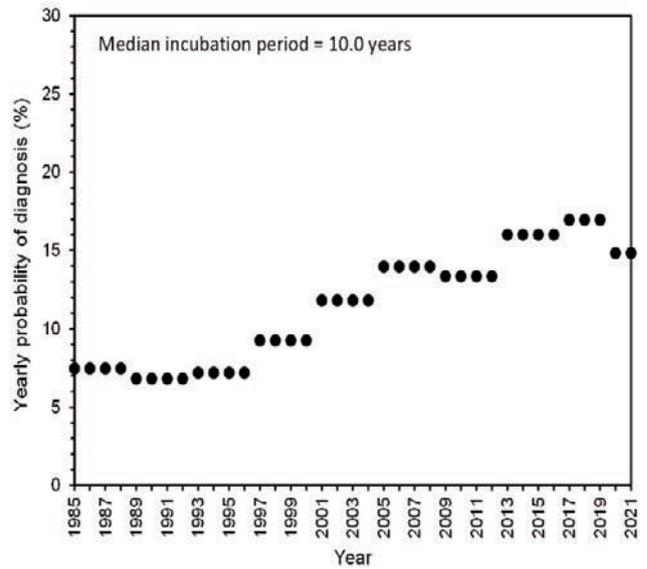


図4 推定された毎年の診断率

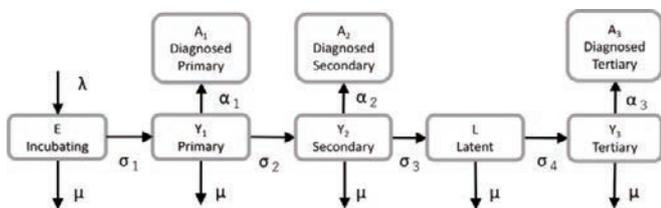


図5 梅毒の病期、診断、報告のコンパートメントモデル

(梅毒)

図5のようなコンパートメントモデルを用いて、各年度 t における、1期、2期および3期梅毒と診断された患者数をそれぞれ A_1 、 A_2 、 A_3 と定義し、以下のような微分方程式を立てた。

$$\begin{aligned}
 \frac{dE_s(t)}{dt} &= \lambda_s(t) - (\sigma_1 + \mu) E_s(t), \\
 \frac{dY_{1s}(t)}{dt} &= \sigma_1 E_s(t) - (\alpha_{1s}(t) + \sigma_2 + \mu) Y_{1s}(t), \\
 \frac{dY_{2s}(t)}{dt} &= \sigma_2 Y_{1s}(t) - (\alpha_{2s}(t) + \sigma_3 + \mu) Y_{2s}(t), \\
 \frac{dL_s(t)}{dt} &= \sigma_3 Y_{2s}(t) - (\sigma_4 + \mu) L_s(t), \\
 \frac{dY_{3s}(t)}{dt} &= \sigma_4 L_s(t) - (\alpha_{3s}(t) + \mu) Y_{3s}(t), \\
 \frac{dA_{1s}(t)}{dt} &= \alpha_{1s}(t) Y_{1s}(t), \\
 \frac{dA_{2s}(t)}{dt} &= \alpha_{2s}(t) Y_{2s}(t), \\
 \frac{dA_{3s}(t)}{dt} &= \alpha_{3s}(t) Y_{3s}(t).
 \end{aligned}$$

これにより、2008年から2016年にかけて男性および女性の梅毒の新規患者数はそれぞれ1070人(95% CI 1037, 1104)および302人(95% CI 287, 318)であり、1999~2007年の269人(95% CI 256, 282)および71人(95% CI 64, 78)と比して増加傾向がみられる。これにより、診断時報告率(diagnosis-and-reporting rate)の経時的変動はあまりみられなかった。そして、2016年における潜伏ないし早期梅毒(1期あるいは2期梅毒)で未診断の感染者数は男性262人(95% CI 249, 275)で女性79人(95% CI 74, 84)であった。

COVID-19流行が2020年に始まり、保健所を中心としたこれまでの相談や検査の件数が都市部を中心に激減した。保健所における相談および受検件数に関して統計モデルを用いて時系列解析をすることで、COVID-19流行中における両者の件数がおおよそ半減以上したことを明らかにした。また、検査減少を加味しつつHIV診断率の推定値をアップデートした。その結果、全国的に見ると新規HIV感染者数は継続的に減少傾向であると考えられたが、時間あたりの診断ハザードは減少していることが明らかとなった。また、エイズ動向委員会による日本国籍HIV診断者数とAIDS患者数を用いて、時刻毎の新規感染者数と診断率の推定を地域別で実施した。2017年末時点でHIV感染を認識している割合は、関東地方で85.7%、東海地方81.4%、北陸地方82.2%、近畿地方82.6%と高いが、北海道・東北地方で68.3%、四国地方76.7%、九州地方67.7%と低く、地域差が顕著であった。この地域差はCOVID-19流行中に拡大傾向を認めた。

D. 考察

スローガン90-90-90について言えば、HIV感染症の診断者の割合に相当する最初の90が達成されていない(83.7%)ことが明らかとされ、特に、それは都市部で高い一方で北海道東北地方や九州沖縄地方のように達成が厳しい地域差を認めることがわかった。また、COVID-19を通じて保健所の検査件数、相談件数が激減していることは一因であるかもしれない。また、日本の新規感染者数は減少傾向が継続と思われる。

一方、梅毒については、診断時報告(diagnosis-and-report)の著明な改善は認めなかったものの、梅毒患者の未報告数を推定することができた。

E. 結論

COVID-19が流行し始めた2020年以降保健所の検査件数、相談件数の推定のための具体的なモデルの定式化に取り組んだ。真の意味で気軽に相談が可能な検査機会の提供や相談体制の改善が引き続き鍵となる。今後もデータを収集し、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で、流行対策の策定支援の基盤的データを提供をするために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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Echigoya Y, Yamaguchi T, Imamura A, Nishiura H. Estimating the syphilis incidence and diagnosis rate in Japan: a mathematical modelling study. *Sex Transm Infect.* 2020 Nov;96(7):516-520. doi: 10.1136/sextrans-2019-054421.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・取得状況(予定を含む)

なし