

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)
茅野 大志 (京都大学大学院医学研究科)
坂本 洋平 (北海道大学)

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。

本研究において、まず令和元年度(初年度)は、①地域ごとの HIV 未診断者の推定の取り纏めを行い、令和 2 年度は、②第 1-2 四半期の保健所における相談件数と検査件数の減少による HIV 感染症の新規診断者数の減少について定量化を実施した。HIV 未診断者の推定を取り纏め、地域レベルでの検査機会の減少に伴う疫学的インパクトの推定に取り組んだ。そして、最終年度の令和 3 年度には、③HIV の診断比率や検査拡充の効果と梅毒の診断時報告(diagnosis-and-report)による診断および報告率向上を検討した。また、さらに継続が予想される COVID-19 の社会的な影響をもたらすいわゆる「夜の街」の男性同性愛者(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方法論も検討した。

2017 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)と見積もられた。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)と見積もられた。これを用いると、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。一方、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。

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%) ことが分かった。また、日本の新規感染者数は減少傾向が継続と思われる。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。

A.研究目的

日本における HIV 感染に関する保健所相談件数は年間を通して 12000~15000 件程度に上り、うち実際にスクリーニング検査が行われた件数は 9000~12000 件程度ある。しかしながら、2020 年 1 月に新型コロナウイルス (COVID-19) が流行したことにより、保健所相談や病院受診などの自主規制を余儀なくされ、本来であれば相談・検査を受けるはずの HIV 感染疑いの人たちの多くが検査を受けられないでいることが危惧される。

国連エイズ合同計画では世界各国で HIV 感染者の「90%が自分が陽性であることを知り、うち 90%が抗レトロウイルス治療を受け、更にその 90%が血液内ウイルス量が検出感度以下を維持する」ことを達成目標とすることで流行制御を成し遂げるための 90-90-90 を掲げているが、その設定目標とは程遠い継続的治療率に落ち込むことが予想される。更には、早期診断・治療が遅れることによって、HIV の二次感染の拡大が加速することも危惧される。

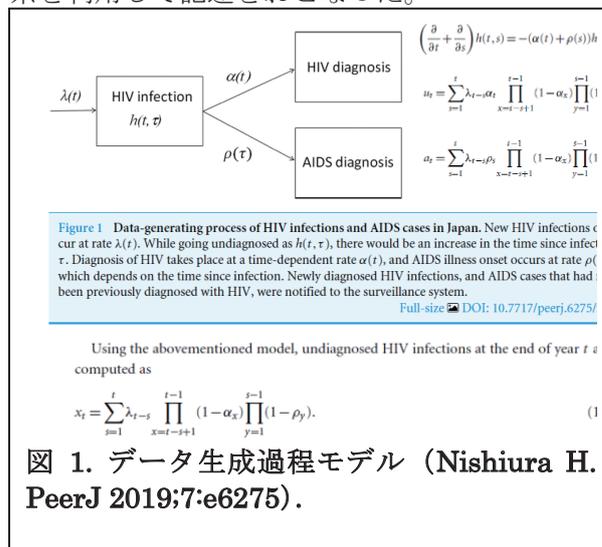
本研究において、まず令和元年度(初年度)は、①地域ごとの HIV 未診断者の推定の取り纏めを行い、令和 2 年度(第 2 年度)は、②第 1-2 四半期の保健所における相談件数と検査件数の減少による HIV 感染症の新規診断者数の減少について定量化を実施した。HIV 未診断者の推定を取り纏め、地域レベルでの検査機会の減少に伴う疫学的インパクトの推定に取り組んだ。そして、最終年度である令和 3 年度には、③HIV の診断比率や検査拡充の効果と梅毒の診断時報告(diagnosis-and-report)による診断および報告率向上を検討した。また、さらに継続が予想される COVID-19 の社会的な影響をもたらすいわゆる「夜の街」の男性同性愛者(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方法論も検討した。また、さらに継続が予想される COVID-19 の社会的な影響をもたらすいわゆる「夜の街」の男性同性愛者(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方法論も検討した。

B.研究方法

①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。

②地域ごとの HIV 未診断者の推定

2013 年第 1 四半期~2020 年第 2 四半期までの日本全国の保健所相談数及び検査数を図 1 に示す。COVID-19 が流行し始める直前(2019 年第 4 四半期)までのデータを利用し、2020 年の落ち込みを推定した。流行前までの各数値の推移は周期的に上下を繰り返していると想定した各年において、世界エイズデーなどで第 4 四半期での検査数が増加する。そのような相談・検査の多い時期と少ない時期が 1 回ずつある

(季節性が生じる)と仮定することで、角速度 $2\pi/12$ の三角関数を用いた回帰直線を考えた。また、観察期間を通じて異なる年同士での実測値にもまた増減傾向がみられることも加味する必要がある。まず、一定の増加(ないし減少)を仮定した一次関数を考え、先程の三角関数と組み合わせた以下の1次式を用いることとした。

$$E(X_t) = \alpha_0 + \alpha_1 t + \beta_1 \cos\left(\frac{2\pi t}{12}\right) + \beta_2 \sin\left(\frac{2\pi t}{12}\right)$$

また、同時に2017年前後を頂点としたUの字型の曲線を仮定した二次関数とを組み合わせた以下の2次式も考えた。

$$E(X_t) = \alpha_0 + \alpha_1 t + \alpha_2 t^2 + \beta_1 \cos\left(\frac{2\pi t}{12}\right) + \beta_2 \sin\left(\frac{2\pi t}{12}\right)$$

いずれも t の単位は月である。これらの曲線を用いることで、2020年の第1及び第2四半期における、相談数および検査数の期待値を求めることができる。実測値との差を求めることで、更にHIV感染者数発見の減少数を計算した。ここで得た結果を用い、検査頻度の相対的頻度を利用して2020年第1～第2四半期における新規HIV感染者数を補正して計算を実施した。その際に以下の2つの仮定を行った。

仮定1. 従来の受検者全体の中で受検行動とHIV感染の間は独立である(感染による受検の傾向は他の受検者と異ならずランダムである)

仮定2. HIV感染者のほうが非感染者と比較して3・4倍程度受検しやすい。

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、HIV感染症専門家内で議論を行いつつ検討を進めた。

③HIVおよび梅毒の診断比率や検査拡充の効果

(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。

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

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

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

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)。

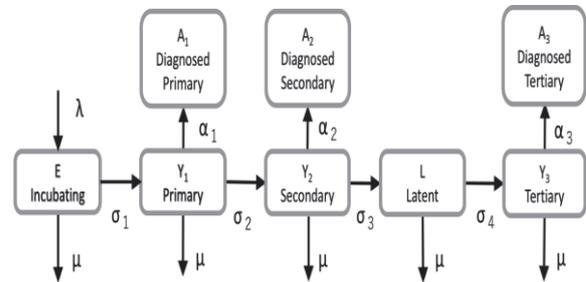


図2 梅毒の病期、診断、報告のコンパートメントモデル

(梅毒) また、図2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ることにより、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上昇傾向にあるのか否かを求めた。

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

(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かった。

C. 研究結果

①診断割合の地域別推定

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、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) 東京単独で見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と考えられた。

また、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3）。

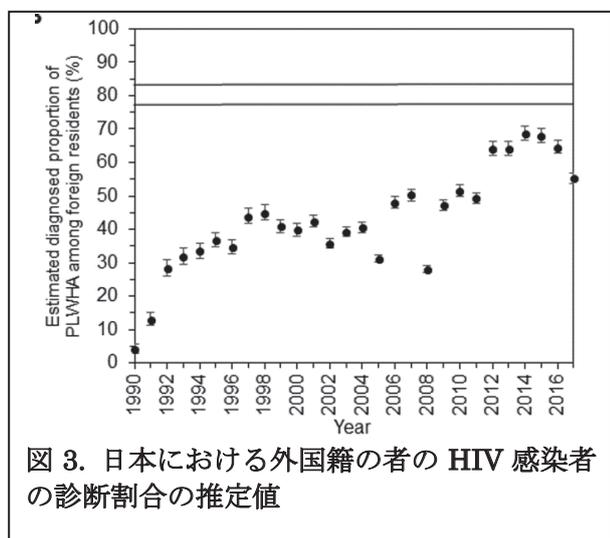


図3. 日本における外国籍の者のHIV感染者の診断割合の推定値

②地域ごとのHIV未診断者の推定

保健所における相談件数と検査件数の減少によるHIV感染症の新規診断者数の減少割合(%)について数式を用いて推測した結果、図2のような曲線に当てはめられた。これを利用して、020年の第1及び第2四半期における相談・検査件数の予測に対する相対的頻度(%)を計算し

たところ、表1のような結果を得た。

	相談件数		検査件数	
	2次式	1次式	2次式	1次式
第1四半期	79.0%	90.3%	69.4%	83.0%
第2四半期	27.0%	31.9%	21.7%	27.5%

上記結果をもとに、感染者数の推定を行った。まず、仮定1(受検行動とHIV感染の間は独立)を基に計算した結果、表2の如く、第1四半期の推定感染者数は250人前後、第2四半期のそれは700人前後となる(実際に報告された新規感染者数との差はそれぞれ50人前後と500人前後)。

	実際の報告数	推定感染者数	
		2次式	1次式
第1四半期	181	261 (80人差)	218 (37人差)
第2四半期	166	764 (598人差)	604 (438人差)

しかし、最近5年間の新規感染者数が200~300人程度で推移していることを考えると、この数字では多すぎ、受検行動と感染は独立ではないことが推測された。

次に、仮定2(HIV感染者は3-4倍受検しやすい)を用いて、2020年第2四半期の感染者数の推定した結果を表3に示す。

	実際の報告数	推定感染者数	
		2次式	1次式
3倍を仮定	166	255 (89人差)	201 (35人差)
4倍を仮定	166	191 (25人差)	151 (-15人差)

この相対的受検率は感染者数推定とあわせてHIV感染者数からも推定可能であり、現在明示的な推定を検討中である。そ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3年度中には表2のような推定値が原著研究として出版物として公開可能なよう努力して参る所存である。

③HIVおよび梅毒の診断比率や検査拡充の効果

(HIV) 2017年の未診断のHIV患者数は4000-6500人と見積もられ(図4およびNishiura H. PeerJ 2019;7:e6275.)、2020年および2021年に

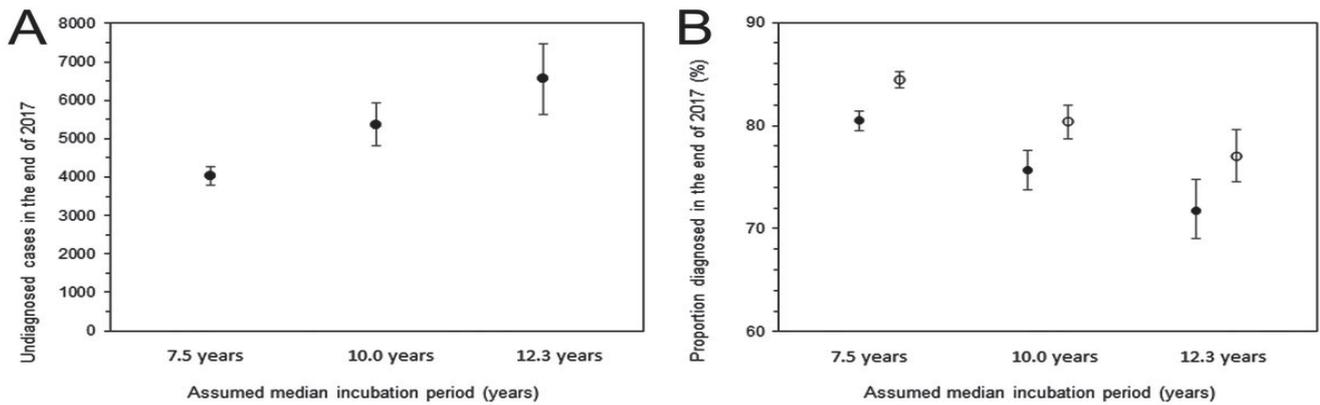


図4 2017年末のHIV未診断人数の推定値(A)および診断率(B)

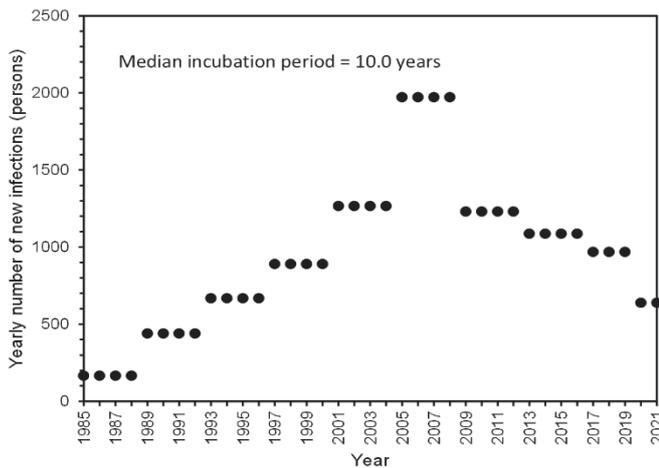


図5 推定された毎年の新規感染者数

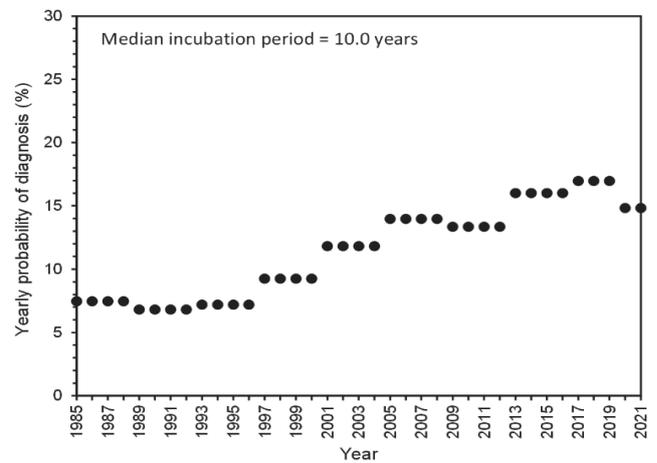


図6 推定された毎年の診断率

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5)。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5)。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6)。これを用いると、未診断のHIV感染者数は図7のように推定され、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になる。

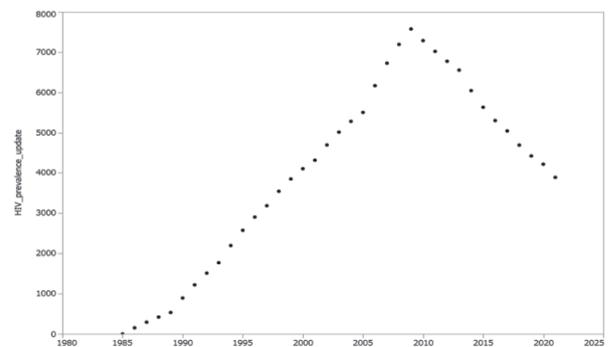
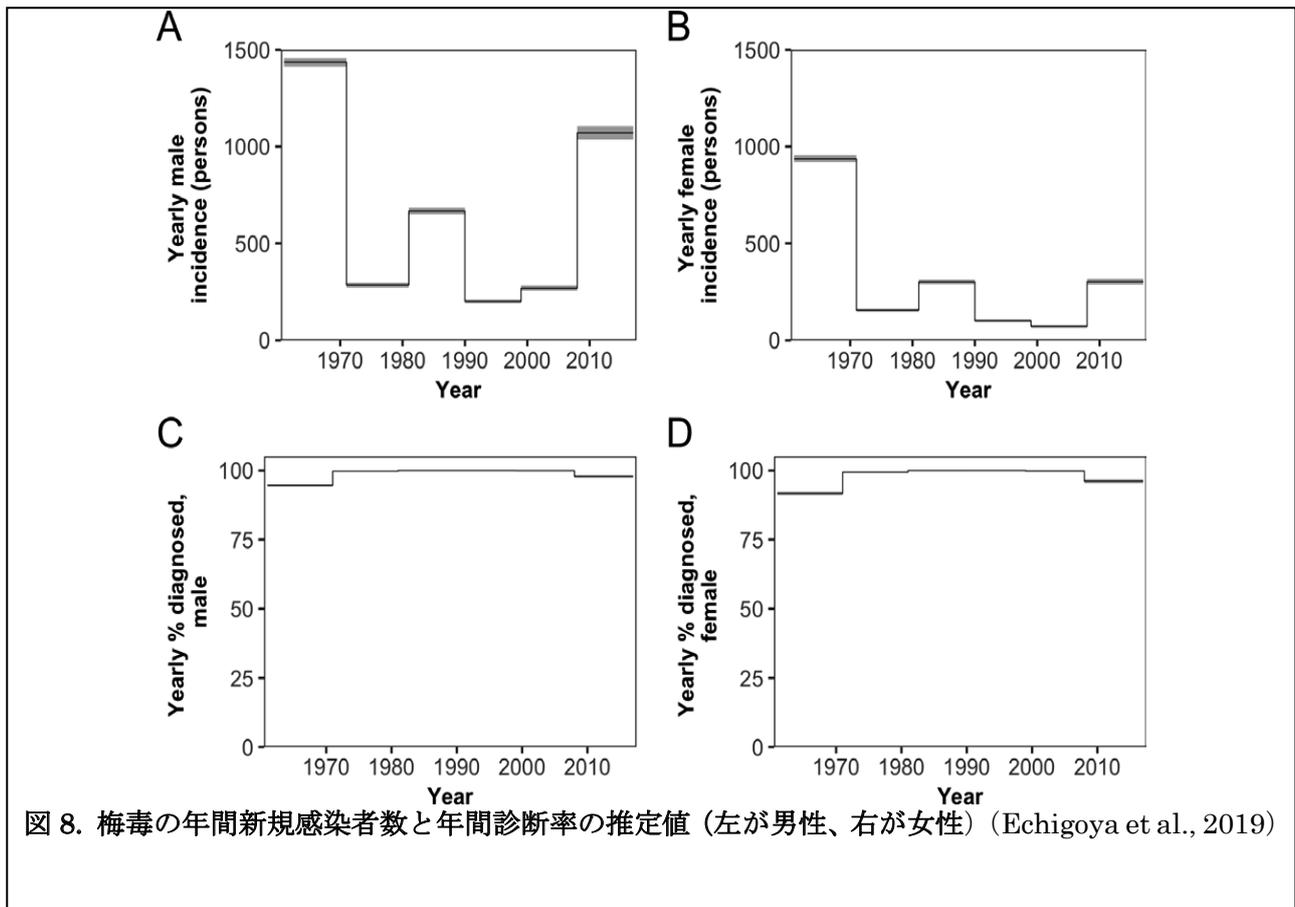


図7 診断されていないと思われるHIV感染者

(梅毒) 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(図8)。そして、2016年



における潜伏ないし早期梅毒(1期、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

令和 2 年度の 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. 保健所における検査および相談件数は、それぞれ第 1 四半期で前年の 7-8 割および 8-9 割程度に減少した。第 2 四半期でいずれも前年の 2-3 割程度に減少した。
2. 保健所における検査および相談件数の減少で推定すると感染者数が多い傾向を認めた (∵感染していない者のほうがより検査機会を失う傾向を認めた)
3. 感染者が非感染者よりも 3-4 倍受検しやすいと仮定すると、第 2 四半期において多いと 89 人程度が診断の機会を失ったと考えられるが、その程度は相対的受検率に依存するものと考えられた。
4. 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%) ことが分かった。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。

5. 梅毒について診断時報告(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 の流行の影響により「本来 HIV 陽性が発見できなかったはずの感染者」が多く見逃がされていることが浮き彫りになった。HIV 感染の発見が遅れると、抗レトロウイルスによる治療の導入が遅れるだけでなく、パートナーとの性交渉などを介して二次感染の拡大の抑制も遅れてしまう。そのため、HIV 感染が特に強く疑われるハイリスクグループ(不特定多数と性交渉を重ねている MSM など)に十分なケアをして安心して受検できる検査体制を構築することが必要である。

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。

(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. 知的財産権の出願・取得状況(予定を含む)

なし