

令和3年度(2021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)

分担研究報告書

数理モデルによる HIV・エイズの早期治療の効果に関する研究

研究分担者 尾又一実

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター

### 研究要旨:

Rapid ART の効果を検討するために、数理モデルによる 2 通りの手法を用いて、将来の HIV 感染者数の推計を行った。Rapid ART は感染者数の減少に大きく影響を与えることが示されたが、加療率とウイルス抑制率を達成できたとしても、検査による感染者捕捉率が現状のままでは、感染者数の大幅な減少は見込めない可能性があり、検査体制の向上を図る必要があることを示した。また、感染拡大を終息させることまで期待するならば、数十年の時間スケールでこの問題を見ておく必要があるかもしれない。

### A. 研究目的

本研究では、HIV・エイズの早期治療(Rapid ART)の効果についての基礎資料を作成するために、数理モデル、シミュレーション・モデルを構築し、将来の新規感染者数についての推計・検証を行う。Rapid ART とは HIV 診断後、早期(通常1週間以内)に治療を開始することである。治療が感染予防にもつながるという考え(TasP: Treatment as Prevention)があり、Rapid ART は、感染者の治療のみならず、今後の新規感染者の減少と感染拡大の終息に大きく寄与すると期待される。

### B. 研究方法

本研究では、早期 ART の効果を検討するために、2通りの推計方法を用いた。

#### (1) 手法1:逆算法に基づく推計

逆算法(Back Calculation)は、1980年代に考案され、元来は AIDS 発症者の数から、逆算して感染時期を推計する手法であったが、その後、初診時 CD4 測定量に基づいて感染ステージを特定する方法が開発され、本研究でもこれを踏襲する。

時間  $t_i$  における推計新規感染者数  $n(t_i)$  は、時間  $t_j$  における新規受診者数  $i(t_j)$  によって、

$$n(t_i) = \sum_j i(t_j) f(t_j - t_i)$$

と表される。ここで、 $f(t_j - t_i)$  は、感染から受診までの期間  $t_j - t_i$  に対する分布関数である。

次に示す変数を導入し、これを  $\beta$  率と呼ぶことにする。

$$\beta \text{ 率} = \frac{\text{モデル推計新規(年)}}{(\text{モデル推計累計(年-1)} - \text{加療率} \times \text{報告累計(年-1)})}$$

ここで、年-1 は該当する年の前年を表し、加療率にはウイルス抑制率を含めるとする。また、検査による感染者捕捉率として、

$$\text{検査捕捉率} = \left\langle \frac{\text{報告累計(年)}}{\text{推計累計(年)}} \right\rangle_{AV}$$

を定義する。ここで、 $\langle \dots \rangle_{AV}$  は一定期間内の平均値を表す。

推計される年間新規感染者数は、

モデル推計新規(年)

$$= \beta \text{ 率} \times ((\text{モデル推計累計(年-1)} - \text{余命累計(年-1)}) \times (1 - \text{検査捕捉率} \times \text{加療率}))$$

によって計算される。

因みに、逆算法にはいくつかのバリエーションがあり、筆者らはこれまでに、ケンブリッ

ジ法による研究を実施してきた。これはマルコフ連鎖モンテカルロ法を用いる方法で、本研究でも、今後の推計ではケンブリッジ法を利用する予定である。

(2) 手法 2: コンパートメント・モデルを利用した推計

コンパートメント・モデルは、感染症流行の拡大のダイナミクスについて検討するために考案された数理モデルである。このモデルでは、コンパートメントと呼ばれる、いくつかの感染状態にある集団を考え、これらの人数の増減を計算する。

本研究で用いるコンパートメント・モデルを図 1 に示す。ここで、S、I、A、T はそれぞれ未感染者集団 (Susceptible)、感染者集団 (Infectious)、AIDS 発症者集団 (AIDS)、加療集団 (Treated) を表す。

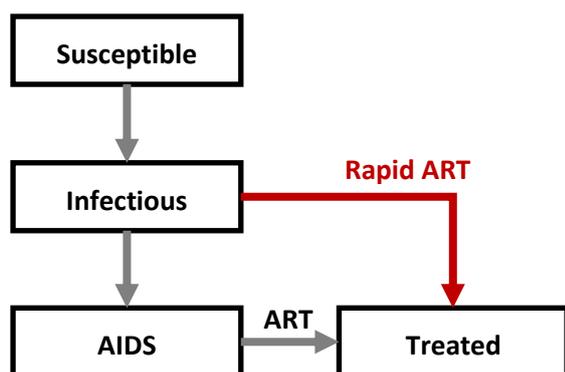


図 1: 本研究で用いるコンパートメント・モデル。4 つのコンパートメント、未感染者集団 (Susceptible)、感染者集団 (Infectious)、AIDS 発症者集団 (AIDS)、加療集団 (Treated) からなる。

各コンパートメントの大きさの時間変化は以下の微分方程式で記述される。

$$\frac{dS}{dt} = -\beta S(I + A) + \mu N - \delta_S S$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta S(I + A) - \sigma I - \gamma_I I - \delta_I I$$

$$\frac{dA}{dt} = \sigma I - \gamma_A A - \delta_A A$$

$$\frac{dT}{dt} = \gamma_I I + \gamma_A A - \delta_T T$$

ここで、S、I、A、T はそれぞれの集団の大きさ ( $N = S + I + A + T$ )、 $\beta$ 、 $\mu$ 、 $\sigma$  はそれぞれ感染率、出生率、AIDS 発症率、 $\delta_S$ 、 $\delta_I$ 、 $\delta_A$ 、 $\delta_T$  は各集団での死亡率、 $\gamma_I$ 、 $\gamma_A$  は未発症感染者および発症者の ART 実施率である。

データ: エイズ動向委員会から発表される新規 HIV 感染者数とエイズ発症者数、国立国際医療センターにおける診療情報を入力値として用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し国立国際医療研究センターの倫理委員会の承認を得て実施する。データは研究を担当するスタッフのみがアクセス可能とし、内容が第三者の目に触れないように、また、データが漏洩しないように、作業方法、作業場所、データ保管方法等を厳重に管理する。匿名化対応表は、企画戦略局長が管理、保管する。データの解析は、個人情報保護のため、また、個人情報が結果の解釈に影響することを避けるため、連結可能匿名化された後に実施する。研究成果の公表に際しては、個人が特定されることのないように配慮する。

C. 研究結果

図 2 に手法 1 による推計結果を示す。2023 年に Rapid ART を積極的に開始することを想定し、検査による感染者捕捉率は現状のままとした。加療してウイルス量を抑制する割合を 81%とした場合には(黒実線)、2025 年以降の感染者数はほぼ横ばいと計算された。ここで、81%というのは、加療率 90%とウイルス抑制率 90%、すなわち UNAIDS 90-90-90 の 2 番目と 3 番目の目標達成を想定した数値である。加療×ウイルス抑制率を 90%とすると(緑実線)、Rapid ART 開始に伴い新規感染者数は断続的に速やかに減少した後(図 2(a) 緑実線)、緩やかな現象が見られた。100%とした場合は(赤実線)、Rapid ART 開始直後の断続的減少幅はさらに大きくなり、その後の減少も大きくなる。

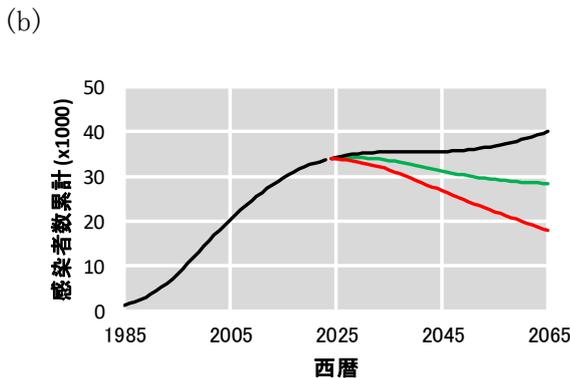
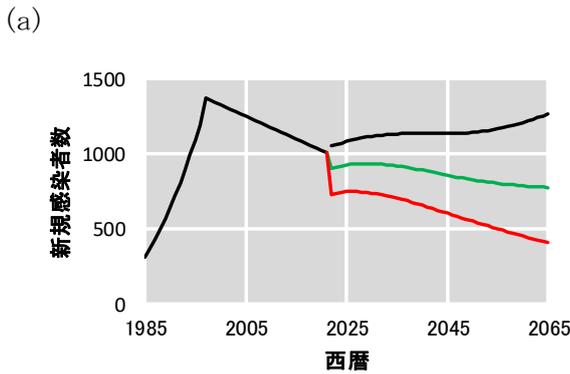


図 2：手法 1 による推計結果。縦軸は感染者集団に対する割合を表す。(a) 新規感染者数、(b) 累計感染者数。黒、緑、赤の実線はそれぞれ、加療してウイルス量を抑制する割合を 81%、90%、100%とした計算結果。

図 3 に手法 2 による推計結果を示す。手法 1 の結果と同様に、2023 年に Rapid ART を積極的に開始することを想定し、検査による感染者捕捉率は現状のままとした。Rapid ART の実施率を表す係数  $\gamma_I$  を  $1/2.0$  とすると（診断から ART 開始までの平均期間 2 年）、感染者数の減少に対する効果はほとんど見られなかった（黒実線）。しかし、 $\gamma_I$  を  $1/0.5$  とすると（診断から ART 開始までの平均期間半年）、新規感染者数は 2025 年までに速やかに減少した後、徐々に減少し（図 3(a) 赤実線）、これに伴い、累計感染者数も減少した（図 3(b) 赤実線）。

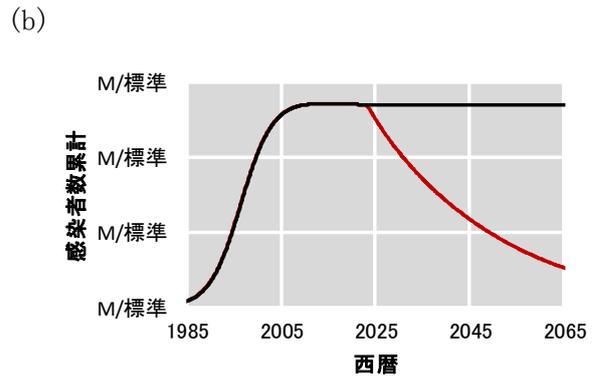
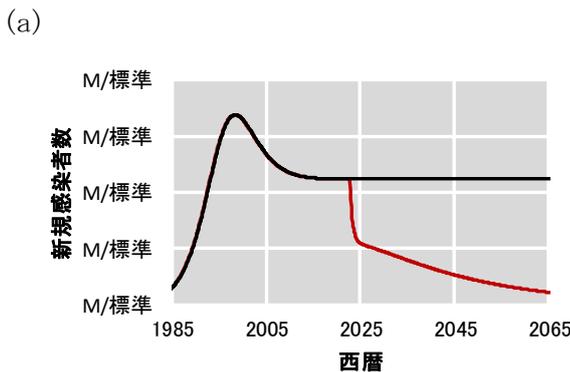


図 3：手法 2 による推計結果。縦軸は感染者集団に対する割合を表す。(a) 新規感染者数、(b) 累計感染者数。黒および赤の実線はそれぞれ  $\gamma_I = 1/2.0$ 、 $1/0.5$  とした場合の計算結果。

#### D. 考察

Rapid ART が TasP としての効果を期待できることは想像に難くないが、本研究の推計でも、感染者数の減少に大きく影響を与えることが示された。しかし、着目すべき点は、検査による捕捉率が現状のままでは、加療率 90%・ウイルス抑制率 90%を達成できたとしても、感染者数は減少に転じない可能性があるということである。見方を変えれば、HIV 感染者の補足率（検査体制）の向上を図るなら、Rapid ART のさらなる効果が期待できると言える。

また、加療率・ウイルス抑制率を上げれば、感染者数を減少させることはできるが、感染を終息させることまで期待するなら、数十年の時間スケールを見ておかなければならない可能性が大きい。

ここで示した推計結果はプレリミナリーなものであり、今後の研究でより緻密な推計を遂行する必要がある。諸外国の感染状況および研究結果について検討し、わが国の状況に適合する数理モデルの構築と推計を実施することが課題の一つである。

本研究において、手法 1 のメリットは、診療情報を利用するのが容易であるという点にある。一方で、デメリットとして、間接的に Rapid ART を導入している、すなわち、ウイルス抑制率を一定として計算するが、ウイルス抑制率は Rapid ART の結果であって、本来、入力値ではないという点がある。これとは逆に、手法 2 のメリットは、Rapid ART の実施率を直接入力値として扱える（実施までの期間を仮定できる）の

で、TasP の効果を自然な形で計算できるという点にある。デメリットは、診療情報との突合せに困難が伴うことである。これらのことを鑑み、今後の研究の展望として、2 つの手法を適切に使いながら、現実的な意味のある推計を実施してゆくことが肝要である。

## E. 結論

Rapid ART を導入することにより、新規感染者数が減少に転じる可能性が大きいことを数理モデルにより示した。ただし、Rapid ART 導入と共に検査体制の向上を図る必要があることと、感染終息には、数十年の時間スケールを考慮すべきであることを示唆した。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

論文発表：

1. Takamatsu Y, Imai M, Maeda K, Nakajima N, Higashi-Kuwata N, Iwatsuki-Horimoto K, Ito M, Kiso M, Maemura T, Takeda Y, **Omata K.** Suzuki T. Highly neutralizing COVID-19 convalescent plasmas potently block SARS-CoV-2 replication and pneumonia in Syrian hamsters. *J. Virol.* 2021; JVI0155121. doi: 10.1128/JVI.01551-21.
2. Igai K, Kitade O, Fu J, **Omata K.** Yonezawa T, Ohkuma M, Hongoh Y. Fine-scale genetic diversity and putative ecotypes of oxymonad protists coinhabiting the hindgut of *Reticulitermes speratus*. *Mol Ecol.* 2021. doi: 10.1111/mec.16309.
3. Fujiwara S, Kawanami R, Li H, Nakamura H, **Omata K.** A theoretical approach to structural change of a polymer induced by beta decays of substituted tritium based on the linear response theory. *Adv. Simulat. Sci. Eng.* 2021; 8:211-222.
4. **尾又一実.** SARS-CoV-2 感染症の流行と数理疫学. *ぶんせき* 2021; (1); 8-13.

プロシーディングス (査読有り)：

1. **Kazumi Omata,** Ryuta Kawanami,

Hiroaki Nakamura and Susumu Fujiwara. Linear response theory applied to molecular dynamics simulations. *JSST 2021. The 40th JSST Annual International Conference on Simulation Technology.* pp. 209-212. September 1-3, 2021

2. Ryuta Kawanami, Susumu Fujiwara, Hiroaki Nakamura and **Kazumi Omata.** Molecular dynamics simulation and numeric calculation of a damaged polyethylene assuming tritium substitution and decay. *JSST 2021. The 41th JSST Annual International Conference on Simulation Technology.* pp. 88-91. September 1-3, 2021
3. Susumu Fujiwara, Haolun Li, Ryuta Kawanami, Kazushi Terakawa, Tomoko Mizuguchi, Hiroaki Nakamura, Yoshiteru Yonetani, **Kazumi Omata,** Seiki Saito, Takuo Yasunaga, Ayako Nakata, Tsuyoshi Miyazaki, Takao Otsuka, Takahiro Kenmotsu, Yuji Hatano and Shinji Saito. Tritium-induced damage on polymers and biopolymers: Molecular dynamics simulations and theoretical calculations. *JSST 2021. The 42th JSST Annual International Conference on Simulation Technology.* pp. 349-351. September 1-3, 2021

その他出版物：

1. **尾又一実,** 島崎あゆみ. コミュニケーションが大事. *NCGM 新型コロナ記録集.* 2021

国際会議発表：

1. **Kazumi Omata** and Hiroaki Mitsuya. Mathematical modelling of COVID-19 epidemics in Tokyo metropolitan and New York City. 42nd Conference of the International Society for Clinical Biostatistics (ISCB). Lyon, France. July 18-22, 2021.
2. Ryuta Kawanami, Susumu Fujiwara, Hiroaki Nakamura, **Kazumi Omata.** Molecular dynamics simulation and numeric calculation of a damaged polyethylene assuming tritium

substitution and decay. The 40th JSST Annual International Conference on Simulation Technology (JSST2021). Online, (P28) (Poster Presentation). September 2, 2021.

3. **Kazumi Omata**, Ryuta Kawanami, Hiroaki Nakamura, Susumu Fujiwara. Linear response theory applied to molecular dynamics simulations. The 40th JSST Annual International Conference on Simulation Technology (JSST2021). Online (Oral Presentation). September 2, 2021
4. Susumu Fujiwara, Haolun Li, Ryuta Kawanami, Kazushi Terakawa, Tomoko Mizuguchi, Hiroaki Nakamura, Yoshiteru Yonetani, **Kazumi Omata**, Seiki Saito, Takuo Yasunaga, Ayako Nakata, Tsuyoshi Miyazaki, Takao Otsuka, Takahiro Kenmotsu, Yuji Hatano, Shinji Saito. Outstanding Presentation Award "Tritium-induced damage on polymers and biopolymers: Molecular dynamics simulations and theoretical calculations". The 40th JSST Annual International Conference on Simulation Technology (JSST2021). Online (Oral Presentation). September 3, 2021.
5. Ryuta Kawanami, Susumu Fujiwara, Hiroaki Nakamura, **Kazumi Omata**. Application of Linear Response Theory to the Relaxation of a Polyethylene Damaged by Substituted Tritium. The 30th International Toki Conference on Plasma and Fusion Research (ITC-30). Online, (Oral Presentation) November 19, 2021

国内学会・研究会発表：

1. 藤原 進, 川波 竜太, LI HAOLUN, 中村

浩章, **尾又一実**. "置換トリチウムのベータ壊変による高分子の構造変化に関する理論・シミュレーション" 第70回高分子学会年次大会 (1Pa027) (ポスター発表) 2021年5月26日

2. 川波 竜太, 藤原 進, 中村 浩章, **尾又一実**. "高分子の構造緩和の線形応答理論による予測" 2021年度核融合科学研究所一般共同研究(研究会)「置換トリチウムのベータ壊変によるDNA構造変化に関する研究会」オンライン開催, (口頭発表) 2022年1月24日

その他口頭発表：

1. **尾又一実** 「不可逆過程の物理」 NIFS 共同研究 第三回ミニ研究会 Online 2021.09.21
2. **尾又一実** 「COVID-19の数理疫学的諸問題」 臨床研究センター NCGM 2021.11.01
3. **尾又一実** 「MDシミュレーションの線形応答理論による解析：高分子のトリチウムによる崩壊過程を事例として」 核融合科学研究所研究会 2021年11月 Online 2021.11.05
4. **尾又一実** 「コロナパンデミック」 藤森サロン 2021年11月 2021.11.16
5. **尾又一実** 「Rapid ARTの効果の推計」 厚生労働省エイズ対策政策研究事業 「HIV・エイズの早期治療に向けての研究」 谷口班 Online 2021.12.15
6. **Kazumi Omata**. Estimate of HIV/AIDS incidence in Japan. The 1st Workshop on UNAIDS Global AIDS Monitoring Japan. Online 2021.12.17

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし。