

令和 4 年度 (2022 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
 数理疫学研究室室長

研究要旨

早期 ART の効果を検討するために、数理モデルの手法を用いて、わが国の HIV 感染者数について推計を行った。現状では、HIV 感染の診断から治療開始までの日数は 40 日程度であり、将来、この日数を短縮していくと、感染拡大の抑制に期待が持てることを示した。モデルへの入力値の調整が必要だが、年間新規感染者数を現状よりおよそ 45%減少させられる可能性がある。検査率アップ、安全な性行為の指導などほかの感染対策との共用によりその効果は増すと期待できる。

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 β 率と呼ぶことにする。

β 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、

$$\begin{aligned} & \text{モデル推計新規(年)} \\ &= \beta \text{率} \times ((\text{モデル推計累計(年-1)} \\ & \quad - \text{余命累計(年-1)}) \times (1 \\ & \quad - \text{検査補足率} \times \text{加療率})) \end{aligned}$$

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、D、A、T はそれぞれ未感染者集団 (Susceptible)、感染者集団 (Infectious)、診断済未加療感染者集団 (Diagnosed)、AIDS 発症者集団 (AIDS)、加療集団 (Treated) を表す。

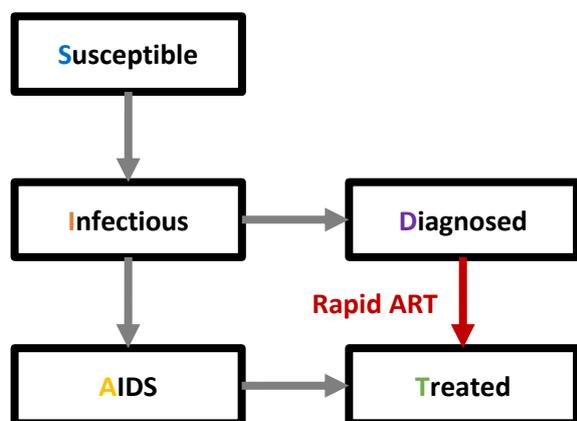


図 1: 本研究で用いるコンパートメント・モデル。4 つのコンパートメント、未感染者集団 (Susceptible)、感染者集団 (Infectious)、診断済未加療感染者集団 (Diagnosed)、AIDS 発症者集団 (AIDS)、加療集団 (Treated) からなる。

各コンパートメントの大きさの時間変化は下記の微分方程式で記述される。

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

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

$$\frac{dD}{dt} = \gamma_I I - \gamma_D D - \delta_D D$$

$$\frac{dT}{dt} = \gamma_D D + \gamma_A A - \delta_T T$$

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

ここで、S、I、A、T はそれぞれの集団の大き

さ ($N = S + I + D + A + T$)、 β 、 μ 、 σ はそれぞれ感染率、MSM コミュニティへの参入率、AIDS 発症率、 δ_S 、 δ_I 、 δ_A 、 δ_T は各集団での死亡率、 γ_I は未発症感染者の診断実施率、 γ_D 、 γ_A はそれぞれ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、HIV 感染の診断から治療開始までの日数については名古屋医療センターのデータを参照した。

(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、個人情報の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

本稿では、手法 2 による推計結果を示す。図 2 の横軸は HIV 感染の診断から治療開始までの平均日数 ($1/\gamma_D$) を表しており、縦軸はその日数を維持したときに、どのような結果に漸近するかを示す。治療開始までの平均日数を減らしてゆくと、年間新規感染者数 (a)、感染者総数 (b)、AIDS 発症者 (c) はともに減少する。治療開始までの日数 42 日のときは、年間新規感染者数は 1,000 人弱であるが、この日数を 0 日 (即時治療開始) に変更すると、500 人程度まで減少する。比率で考えると 45% の減少である。同様に、感染者総数は、約 16,000 強から 4,000 人弱に減少し、比率では 80% の減少、エイズ発症者総数は約 2,500 人が約 1,300 人になり、40% 以上減少すると推計された。また、感染者の減少により未感染 MSM は増加し (図 2d)、10,000 人以上増えて、比率では 1% 以上増加すると推計された。

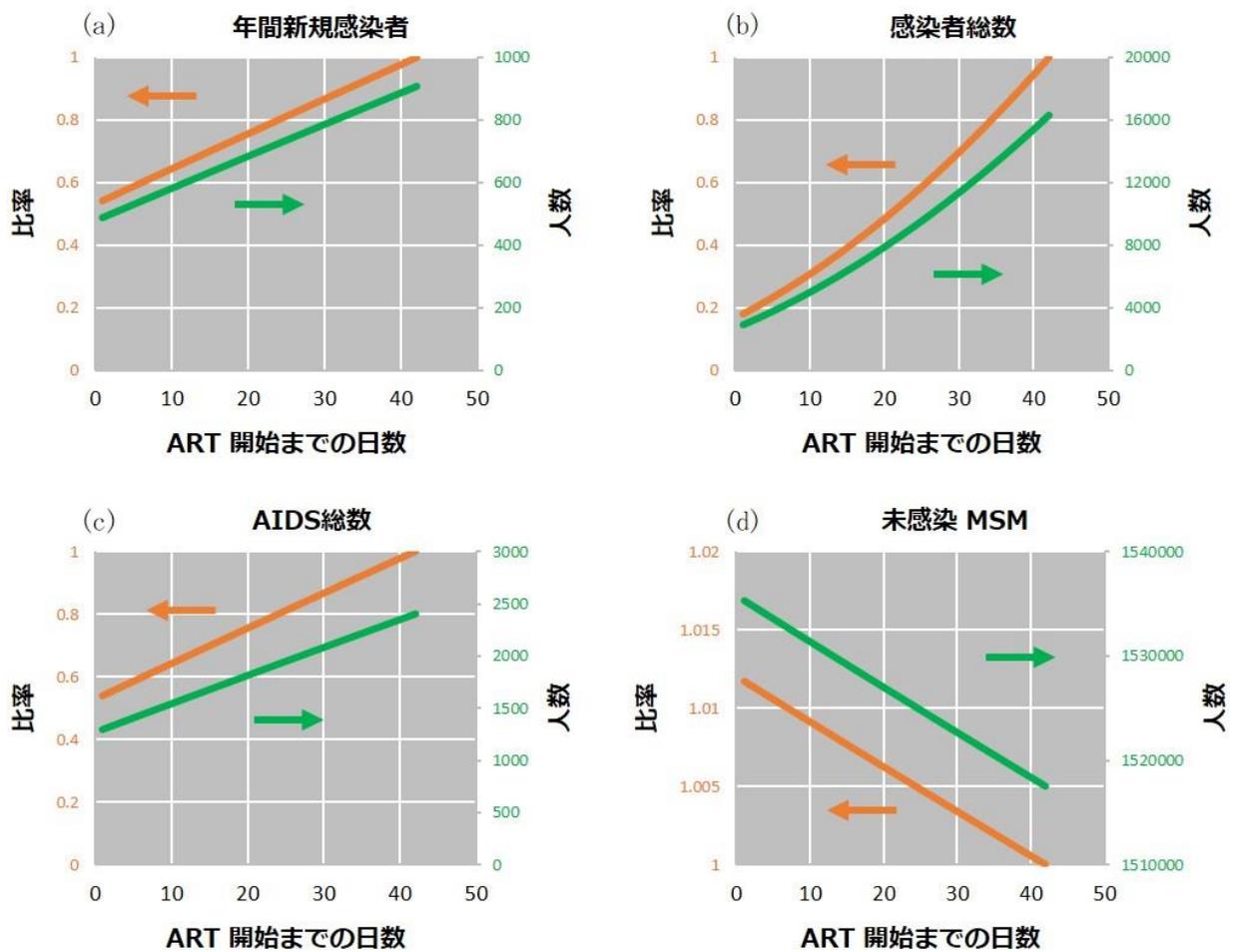


図 2 : 手法 2 による推計結果。横軸は HIV 感染の診断から治療開始までの平均日数を表しており、縦軸はその日数を続けたときにどのような結果に漸近するかを示す。(a) 新規感染者数、(b) 感染者総数、(c) エイズ発症者総数、(d) 未感染 MSM 総数。緑およびオレンジのプロットはそれぞれ人数(右目盛)と比率(左目盛)を表す。

D. 考察

本研究による推計は、診断から治療開始までの平均日数を数十日短縮するだけでも、これを維持することができれば、HIV 感染拡大の抑制に大きな効果がある可能性があることを示しており、早期 ART の重要性が指摘できる。

諸外国のいくつかの研究でも主張されているように、Rapid (or Early) ART は、他の感染対策（検査率アップ、安全な性行為の指導など）と共用することによりその効果を増すと見られており、これはわが国においても同様であろう。

数理モデルへの入力値の調整と評価は、充分に行う必要がある。MSM の実数、MSM コミュニティに新規に参入する人数は詳しい調査を行うことによって把握する必要があり、また、各感染段階における死亡率も、HIV 感染以外の因子による死亡などを考慮して、より現実に近い入力値を設定しなければならない。

本稿では、感染状態(CD4 数)の層別化についてはエイズ発症のみを考えたが、CD4 数を 500、350、200 で区切る、より詳しい推計の実施は興味深い。この場合、モデルに必要な入力値が増えて、たとえば、層から層への移り変わりがどの程度の頻度で生じるのかといった数値が必要となるが、それをデメリットと捉えても、より現実的な推計結果が得られるというメリットの方が大きいかもしれない。

上記の手法 1 である Back Calculation を利用する方法は、早期 ART の効果についての国内外の研究で見かけることがない。このことは、手法 1 が独創的な研究方法であるとみなすこともでき、手法 1 による分析も続けてゆく。コンパートメントモデルを用いる手法 2 と併用することにより、推計の精度を高めてゆく計画である。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

コンパートメントモデルを使い、名古屋医療センターのデータを参照して、診断から ART 開始までの日数を 42 日以下に短縮した場合の、わが国における感染者数削減の効果を計算した。数十日短縮するだけでも、これを続けていけば HIV 感染の減少に大きな効果がある可能性があることを示唆した。早期 ART のこの効果は、UNAIDS 95-95-95 検査・治療目標の 2 番目と 3 番目の 95 に関連しており、最初の 95 の実施とともに、重要な HIV 感染制御手段になる可能性がある。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

論文発表：

1. Ando N, Mizushima D, Omata K, Nemoto T, Inamura N, Hiramoto S, Takano M, Aoki T, Watanabe K, Uemura H, Shiojiri D, Yanagawa Y, Tanuma J, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S. Combination of Amoxicillin 3,000 mg and Probenecid versus 1,500 mg Amoxicillin Monotherapy for Treating Syphilis in Patients with HIV: an Open-Label, Randomized, Controlled, Non-Inferiority Trial. (2023) under review.
2. Omata K, Shimazaki A. Wavelet analysis of COVID-19 pandemic. J. Adv. Simul. Sci. Eng. (2023) in press.
3. Takamatsu Y, Omata K, Shimizu Y, Kinoshita-Iwamoto N, Terada M, Suzuki T, Morioka S, Uemura Y, Ohmagari N, Maeda K, Mitsuya H. SARS-CoV-2-neutralizing humoral IgA response 1 occurs earlier but modest and diminishes faster compared to IgG response. Microbiology Spectrum 10, e02716-22 (2022). <https://doi.org/10.1128/spectrum.02716-22>.
4. Amano M, Otsu S, Maeda K, Uemura Y, Shimizu Y, Omata K, Matsuoka M, Shimada S, Mitsuya H. Neutralization activity of sera/IgG preparations from fully BNT162b2 vaccinated individuals against

SARS-CoV-2 Alpha, Beta, Gamma, Delta, and Kappa variants. Scientific Reports 12, 13524 (2022).

5. Kawanami R, Fujiwara S, Nakamura H, Omata K. Linear response theory-based theoretical approach to structural changes in a polymer induced by beta-decay of substituted tritium. Jpn. J. Appl. Phys. 62 SA1001 (2022). DOI 10.35848/1347-4065/ac7379.

プロシーディングス（査読有り）：

1. Kazumi Omata. Wavelet analysis of COVID-19 pandemic. JSST 2022. The 41th JSST Annual International Conference on Simulation Technology. pp. 209-212. September 1-3, 2022.

国際学会発表：

1. K Omata, A Shimazaki, H. Mitsuya. Wavelet analysis of COVID-19 pandemic. The 41st JSST Annual International Conference on Simulation Technology. 2022 Online.
2. K Omata, A Shimazaki, H. Mitsuya. Wavelet analysis of the COVID-19 pandemic. The 43rd Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics (ISCB43) 21-25 August 2022 in New Castle upon Tyne, UK.
3. K Omata, Y Kikuchi, T Taniguchi, T Noda, M Imahashi, S Oka, H Mitsuya. Mathematical-Model Analyses of the Effects of Rapid ART on HIV and AIDS. The 43rd Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics (ISCB43) 21-25 August 2022 in New Castle upon Tyne, UK.

国内学会・研究会発表：

1. 尾又一実, 菊池嘉, 谷口俊文, 野田龍也, 今橋真弓, 岡慎一, 満屋裕明. HIV 感染拡大に対する Rapid ART の効果. 第 36 回エイズ学会学術集会・総会 2022 年 11 月 18 日(金)~20 日(日)アクトシティ浜松/Web.
2. 島崎あゆみ, 尾又一実, 満屋裕明. HIV 感染拡大と文化的背景に関するリテラチャーレビュー. 第 36 回エイズ学会学術集会・総会 2022 年 11 月 18 日(金)~20 日(日)ア

クトシティ浜松/Web.

3. 尾又一実, 島崎あゆみ, 満屋裕明. COVID-19 パンデミックの数理疫学的検証. 抗ウイルス療法学会 2022 京都.

その他口頭発表：

1. 尾又一実 「数理疫学研究について」 日本シミュレーション学会・ナチュラバイオコンピューティング委員会 2023. 3. 31 中野坂上ハーモニータワー-SICK 社.
2. 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 2023. 3. 1
3. 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 2022. 11. 30.
4. 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 2022. 8. 15.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。