

令和4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）
「日本におけるHIV感染症の発生動向に関する研究」
分担研究報告書

HIVに関する感染症発生動向調査の改善と国内HIV疾病負荷推定

研究分担者	砂川富正	国立感染症研究所	実地疫学研究センター	センター長
研究協力者	松井佑亮	国立感染症研究所	実地疫学研究センター	協力研究員
	加納和彦	国立感染症研究所	品質保証・管理部	主任研究官
	高橋琢理	国立感染症研究所	感染症疫学センター	主任研究官
	土橋西紀	国立感染症研究所	実地疫学研究センター	室長
	光嶋紳吾	国立感染症研究所	実地疫学研究センター	研究員
	笠松亜由	国立感染症研究所	感染症疫学センター	研究員
	宮崎彩子	国立感染症研究所	実地疫学研究センター	協力研究員
	白阪琢磨	国立病院機構大阪医療センター	臨床研究センター	室長
	渡邊大	国立病院機構大阪医療センター	HIV感染制御研究室	室長
	頼藤貴志	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科疫学衛生学分野		教授

研究要旨

HIV感染拡大抑制に向け早期診断・早期治療は重要戦略である。本研究グループでは、国際的に提唱されるカスケードケアに基づく95-95-95達成の指標となる、我が国のHIV-RNA罹患者数（PLHIV）の推定やHIV/AIDSのより正確な病態の把握について、感染症発生動向調査の改善という具体的な行政施策を絡めて取り組んでいる。

感染症発生動向調査において、2019年1月1日から診断時CD4値を含めることを皮切りとして、発生届出の改善に取り組んでいる。一方、累積HIV感染者数についてよりよい推定を行う必要がある。日本におけるCD4減衰速度の推定値を得るため、抗レトロウイルス薬の多剤併用療法（ART）開始前に経時的にCD4検査のなされた国立病院機構大阪医療センターでの症例を用いて、CD4減衰速度の検討を行った。今後、将来的に全国推計の安定的な実施に必要な情報として活かすことができると考える。

A. 研究目的

HIV感染拡大抑制に向け早期診断・早期治療は重要戦略であり、WHOはケアカスケードに基づく95-95-95達成を目指すことを推奨している。これは、HIV陽性者が感染の状況について自らの診断を知っている率（診断率）、診断者の治療率、治療の成功率のいずれも95%以上を各国が目指すものであり、日本においてもこれらの把握が必要である。国内では、HIV/AIDSは後天性免疫

不全症候群として5類感染症に指定されており、毎年の新規HIV/AIDS報告件数が継続的に把握されている。精度の高い累積HIV感染者数（HIV/AIDS報告総数＋未診断HIV陽性者数）の推定をベースに、診断率、治療率、治療の成功率を正しく分析することが喫緊の課題である。

本研究では、①HIV/AIDSの感染症発生動向調査の改善と②国内HIV感染者の推計の2つの課題に取り組んできた。

2019年1月からHIV/AIDSの感染症発生動向調査（NESID）届出に診断時CD4値の項目が追加された。国内累積HIV感染者数の推計に診断時CD4値を活用するためには報告割合を上昇させる必要があるため、本診断時CD4値の報告状況の評価と改善に向けての対策について検討を行う。

長期的には、NESIDを用いて、継続的・安定的に国内の累積HIV感染者数の推計値を出すことを考慮に入れた推計法の導入について検討を行う。これまで本研究班で推計してきた累積HIV感染者数の方法に共通する制限としては、CD4減衰速度は人種によって異なる可能性があるが、海外の研究で得られたパラメータを用いていることが挙げられる。推計の精度を上げるためには、CD4減衰速度をはじめとするパラメータの調整の検討が必要である。

これらの研究の推進は、累積 HIV 感染者数の推計を含めた HIV 対策の基礎的なデータの質向上に直接寄与するものと考えている。

B. 研究方法

今年度、1) NESID における診断時 CD4 値報告割合の向上、2) CD4 減衰速度の推定値の検討の 2 点に主に取り組んだ。

1) NESID における診断時 CD4 値報告割合の向上

感染症発生動向調査の HIV/AIDS の届出における診断時 CD4 値報告状況（2021 年診断症例）の評価を行い、必要に応じて各自治体への問い合わせを行った。また、NESID の HIV/AIDS の届出における診断時 CD4 値について記述疫学を行った。

2) CD4減衰速度の推定値の検討

これまで、累積 HIV 感染者数の推計には複数の推計方法が用いられてきた。本研究

グループでは、これらの推計方法の中でも、特に US 法（Song R et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2017,74(1):3-9）：CD4 数減少モデル（CD4 depletion model）に基づく逆算法）を用いた推計を将来的にできるようになることをめざしている。US 法を用いてより精度の高い推計するには、日本における CD4 減衰速度の推定値を得る必要がある。

デザイン：後方視的コホート研究

対象者：1985 年～2018 年に大阪医療センターを受診した HIV/AIDS 感染者のうち、経時的に CD4 値が測定され、経過観察されていた者

収集項目：

- ・初診年月日・診断年月日・診断時年齢
- ・性別・国籍・感染経路（MSM, 異性間, 静脈薬物使用, 母子感染, その他）・病型・HIV 抗体検査が最終陰性であった年月日・初めて HIV 抗体検査が陽性であった年月日・初めて PCR 検査が陽性であった年月日・抗レトロウイルス薬の多剤併用療法（ART）開始までの検査値（各採血年月日、各 CD4 陽性 T 細胞数（/ μ L）、各ウイルス量（copies/mL））・ART 開始年月日・死亡年月日（もし分かれば）

解析方法：CD4 減衰速度の推定にあたり、CD4 値の平方根において線形混合モデルを利用した。時間の開始位置は、推定されたセロコンバージョンした日とした。これには、Song¹⁾ で用いられた Lodi ら²⁾ の方法を参考にした。

（倫理面への配慮）

累積 HIV 感染者数の算出、及び未診断者の動向に関する解析、HIV 感染者、診断者の動向把握に関する解析について、国立感染症研究所内、各研究協力機関を始めとする

関係機関において倫理申請を実施した（国立感染症ヒトを対象とする医学研究倫理審査令和2年8月3日承認済(受付番号1160)）

合が高い傾向は前年と同様であった。なお分類は届出項目の「従事する病院・診療所の名称」に基づいて行った。

表1. 症例の属性（暫定結果）

		セロコンバージョン日の設定できた症例* (n=407)	
男性		402	(99)
女性		5	(1)
感染経路	同性間	376	(92)
	異性間	28	(7)
	静脈注射	1	(0.2)
	その他/不明	2	(0.5)
診断年	2003年-2006年	74	
	2007年-2009年	88	
	2010年-2018年	245	
セロコンバージョン年	2002年-2006年	91	
	2007年-2009年	103	
	2010年-2018年	213	
セロコンバージョンした年齢		32	(26-38)
初回 CD4値 (cells/mm3)		352	(254-453)
症例ごとのCD4測定回数		5	(2-12)
セロコンバージョンした日からART開始日		519	(280-1,311)
診断日からART開始日		243	(68-1,159)

*度数 (%) or 中央値 (四分位範囲)

C. 研究結果

1) NESID における診断時 CD4 値報告割合の向上

NESID の HIV/AIDS の届出における診断時 CD4 値報告状況の評価を行った。2022 年 9 月時点で CD4 値が未記入であった 2021 年の診断症例について自治体に問い合わせを行った結果、CD4 値記入症例の割合が 55% (575/1052 例) から 67%(703/1053 例)へと改善した(2023 年 5 月現在)。2021 年の診断症例は、届出機関種別に見ると、エイズ治療拠点病院からの届出では 90% (515/571 例)、エイズ治療拠点病院以外の病院・診療所からの届出では 50% (165/332 例)、保健所等からの届出では 15% (23/150 例) に CD4 値の記入があり、エイズ拠点病院の届出において記入割

2) CD4減衰速度の推定値の検討

1985 年～2018 年に大阪医療センターを受診した HIV/AIDS 感染者のうち、経時的に CD4 値が測定され、経過観察されていた者のうち、推定のセロコンバージョンした日が算出可能であった者を対象とした。

但し、以下の条件を一つでも満たす者は除外した。

(除外基準)

- ・ 15 歳以下
- ・ HIV 抗体検査結果が最終陰性であった日から最初に陽性であった検体採取日までの期間が 3 年以上の者
- ・ ART 開始日が不明の者

また、推定のセロコンバージョンした日から検体採取日までの期間が 28 日以内、または 10 年以上の CD4 値の検査結果は除

外した。

なお、「推定のセロコンバージョンした日」は、HIV抗体検査結果が最終陰性であった日と、最初に陽性であった検体採取日の中間の日と設定した (Sara L, et al. CID, 53:8, 2011,817-825)。

これらの条件を満たした症例は 407 名であった (表 1)。

CD4 減衰速度の推定は、この 407 名のうち、大部分を占めた男性、感染経路が同性間 (MSM: Male to male sexual contact) の症例に限定し、また、急性期症例と診断時 AIDS を発症していた者を除外した 293 名を対象に実施した。パラメータは各年齢層 (16-19 歳、20-24 歳、25-34 歳、35-44 歳、44-54 歳、55 歳以上) ごとに算出した (表 2)

$$\sqrt{CD4} = \text{切片} + \text{傾き} \times \text{時間} + \text{誤差}$$

(参考文献)

1) Song R, et al. Using CD4 Data to Estimate HIV Incidence, Prevalence, and Percent of Undiagnosed Infections in the United States. JAIDS 74:1, 3-9, 2017.

2) Lodi S, et al. Time from human immunodeficiency virus seroconversion to reaching CD4+ cell count thresholds <200, <350, and <500 Cells/mm³: assessment of need following changes in treatment guidelines. CID, 2011;53(8):817-825.

E. 結論

累積HIV感染者数の算出を、どのように

継続的に全国推計を行うかという議論は、我が国としての95-95-95の算出や、国としてのHIV/AIDS対応に直結しており重要である。日本のHIV感染者数の推計では、日本独自のCD4減衰速度が存在しないことから、これまで海外で算出されたCD4減衰速度を用いて行われている。本グループではより精度の高いHIV感染者数の推計値を将来的に算出できるよう日本の医療機関のデータを用いて、CD4減衰速度の算出を目的にした研究に取り組んだ。海外の減衰モデル¹⁾では、傾きは、それぞれ15-19歳:-1.0、20-24歳:-0.9、25-34歳:-1.1、35-44歳:-1.2、44-54歳:-1.4、55歳以上:-1.2であった。このことから、海外と比較すると、日本は、CD4の減少する傾きは、44歳以下で小さく、45歳以上で大きい結果となった。

本調査の制限として、セロコンバージョンを推定する際、HIV抗体検査結果が最終陰性であった日を用いているが正確な日付を把握することが難しかったこと、対象人数が少ないことがあげられる。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表 該当なし

学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

表2. CD4減衰モデルのパラメータ (Male to male sexual contact)

年齢	人数	CD4測定累計回数	切片 (標準偏差)	傾き (標準偏差)
16-19 歳	5	106	22.1 (2.04)	-0.16(0.40)
20-24 歳	52	532	19.8 (0.65)	-0.67(0.17)
25-34 歳	129	1,374	19.7 (0.41)	-0.86(0.10)
35-44 歳	80	749	20.0 (0.52)	-0.84 (0.15)
45-54 歳	20	136	20.9 (1.04)	-2.05(0.37)
55歳以上	7	45	21.1 (1.76)	-1.21(0.62)

2. 実用新案登録

該当なし

該当なし

3. その他

令和4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）
「日本におけるHIV感染症の発生動向に関する研究」
分担研究報告書

東京都における HIV 感染発生動向分析 

研究分担者 長島真美 東京都健康安全研究センター 微生物部
研究協力者

藤原卓士 東京都健康安全研究センター 微生物部
河上麻美代 東京都健康安全研究センター 微生物部
北村有里恵 東京都健康安全研究センター 微生物部
伊藤 仁 東京都健康安全研究センター 微生物部
黒木絢士郎 東京都健康安全研究センター 微生物部

研究要旨 令和2年（2020年）から令和4年（2022年）の東京都新宿東口検査・相談室の検査数は、2020年10,685件、2021年10,422件、2022年10,869件であり、陽性数（陽性率）は、2020年78件（0.73%）、2021年92件（0.88%）、2022年66件（0.61%）で、令和元年以降 COVID-19 流行下において、検査数は横ばいで維持されており、都内の HIV 検査相談事業はある程度維持できていたと考えられる。新宿東口等の都内公的 HIV 検査機関で HIV 陽性となった検体を対象とし、抗 HIV 抗体結合力を利用した感染時期の推定試薬を用い調査した。HIV 陽性確定時期が抗体陽転後 130 日以内と推定された感染者の割合は 2020 年は落ち込んだものの、2021 年は 4 割を超えた。

A. 研究目的

WHO は 2020 年までの目標として、HIV の診断率、治療率、治療成功率がそれぞれ 90% を達成できれば (90-90-90)、感染拡大に歯止めがかかるとしてきた。日本のエイズ発生動向調査では、HIV 感染者数は依然として横ばい傾向で、新規報告数の約 3 割がエイズ発症の状態と報告されており、十分な診断率に達していない可能性が高い。そのような中で、今後は 2025 年の 95-95-95 の達成に向け、新たな歩みを進めなければならない。そのためには、日本国内における HIV 感染拡大抑制に向けて、精度の高い HIV 発生動向の把握が重要である。日本においては保健所等を中心とした無料匿名検診が重要な役割を担っており、WHO の示

す最初の 90 の達成を把握するうえで重要な要素となる。

今回、東京都内の公的 HIV 検査機関における検査数および陽性率の解析を行うとともに、HIV 陽性となった検体を対象に、血清学的手法を用い早期診断率の把握を行った。

B. 研究方法

1. 都内公的検査機関における HIV 検査数および陽性率の解析

東京都新宿東口検査・相談室（前・東京都南新宿検査・相談室：2021年3月より名称変更 [以下、新宿東口]）や保健所等の都内公的 HIV 検査機関で採取された試料（血清）を用いて、HIV 検査を行い、検査数および陽性率の解析を行った。

2. 都内公的 HIV 検査機関の HIV 陽性例に占める感染初期の割合

2021 年に新宿東口等の都内公的 HIV 検査機関で HIV 陽性となった検体を対象として、抗 HIV 抗体結合力を利用した感染時期の推定試薬 (Sedia® HIV-1 LAg-Avidity EIA、Sedia Biosciences) を用い調査を行った。なお、感染時期の推定は、添付書に従い実施した。

(倫理面への配慮)

本研究は、東京都健康安全研究センター倫理審査委員会にて承認されている (3 健研健第 626 号)。

C. 研究結果

1. 都内公的検査機関における HIV 検査数および陽性率の解析

2020 年から 2022 年の新宿東口の検査数をみると、2020 年 10,685 件、2021 年 10,422 件、2022 年 10,869 件であり、陽性数 (陽性率) は、2020 年 78 件 (0.73%)、2021 年 92 件 (0.88%)、2022 年 66 件 (0.61%) で、2022 年は 2021 年に比べ検査数が 400 件ほど増加したが、陽性数、陽性率は減少した。

2. 都内公的 HIV 検査機関の HIV 陽性例に占める感染初期の割合

新宿東口等の都内公的 HIV 検査機関で HIV 陽性となった検体を対象とした。抗 HIV 抗体結合力を利用した感染時期の推定試薬を用い調査した。HIV 陽性確定時期が抗体陽転後 130 日以内と推定された感染者の割合は、2021 年は 4 割を超えた。

D. 考察

東京都は日本国内で最も新規 HIV 感染者数が多く、都内 HIV 感染者の発生動向を分析することは HIV 感染者数の推定において極めて重要である。

令和元年 12 月に中国で新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) が報告されて以降、世界的流行が続いている。コロナ禍において、公衆衛生の基盤を成す保健所は COVID-19 に関する業務に追われ、COVID-19 以外の事業を縮小せざるを得ず、HIV 検査相談業務もその対象となっていた。このような状況下で、新宿東口が都内の HIV 検査相談業務維持を図るべく業務を続けていた。2021 年の新宿東口の検査数は 2020 年より減り、2.5 ポイント減であったが、2022 年は、2021 年と比較し 4.3 ポイント増であった。一方、陽性率は、2022 年は、0.61% で、2021 年 (0.88%) よりも低かった。令和元年以降 COVID-19 流行下において、検査数は横ばいで維持されており、都内の HIV 検査相談事業はある程度維持できていたと考えられる。

新宿東口等の都内公的 HIV 検査機関の HIV 陽性例の早期診断率は、2021 年は 4 割を超えた。COVID-19 流行の中でも高い早期診断率が維持されていたと思われる。

E. 結論

2020 年から 2022 年の HIV 検査数、陽性率、早期診断率を調査した結果、COVID-19 流行前よりも検査数は減少しているものの、3 年間の検査数は維持されていた。陽性数、陽性率は減少した一方で、早期診断率が例年に比べ高かった。都内の公的検査機関での HIV 検査事業は、ある程度維持されていたことが明らかとなった。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

論文発表

1. 河上麻美代、北村有里恵、伊藤 仁、黒木絢士郎、藤原卓士、三宅啓文、長島真美、貞升健志：東京都の HIV 検査における HIV-1 陽性例を用いた HIV-1/2 抗体確認検査法の有用性の検討、IASR, 43(10), 226-227, 2022
2. 菊地 正、西澤雅子、小島潮子、長島真美、貞升健志、他：2021 年の国内新規診断未治療 HIV 感染者・AIDS 患者における薬剤耐性 HIV-1 の動向、第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、2022（静岡）

学会発表

1. 河上麻美代、山崎貴子、北村有里恵、伊藤 仁、青木 均、中澤征哉、柴田伸一郎、野本竜平、仁平 稔、柿田徹也、藤原卓士、三宅啓文、長島真美、鈴木 淳、貞升健志、吉村和久：HIV スクリーニング検査偽陽性検体を用いた HIV-1/2 抗体確認検査法の目視判定に関する検討、第 36 回日本エイズ学会学術集会・総会、2022（静岡）

H. 知的財産権の出願・登録状況 （予定を含む。）

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

令和4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）
「日本におけるHIV感染症の発生動向に関する研究」
分担研究報告書

国内 HIV 感染者数推定における数理モデルの活用に関する研究

研究分担者 西浦博 京都大学
研究協力者 藤本万理恵 京都大学
研究協力者 藤原聖子 京都大学

研究要旨 日本国内におけるHIV感染症の流行を抑えるためには、早期診断と治療が不可欠であり、そのためにはHIV感染者数を正確に推定する必要がある。国連エイズ合同計画（UNAIDS）と世界保健機関（WHO）は90-90-90戦略をスローガンとして発表し、2030年までにHIV陽性者のうち90%が診断され、治療を受け、ウイルス複製抑制を達成することを目指している。日本でも同様にこの戦略目標を達成することを推進しており、新規報告数の約3割程度が継続的にエイズ発症により診断される状況である。しかし、HIV感染者に占める診断比率はいまだ日本全国で90%に達していないため、正確なHIV感染者数の推定が極めて重要である。未診断者などの推定において妥当性の高い数理モデルを用いて、HIV感染症の発生動向を確実に把握することが望まれる。また、日本のエイズ発生動向調査によると、治療継続やウイルス量の抑制には比較的貢献しているものの、診断率がまだ不十分であることが示唆されている。

本分担研究では早期診断率と診断時のCD4値の分析と、それらの情報に基づく早期診断率および感染者数の推定について検討してきた。一連の過程を通じて、国内HIV感染者数推定における数理モデルの活用に関する研究とその発展を目指すものとしている。3年度目である令和4年度には、新型コロナウイルス感染症の流行が継続し、CD4陽性T細胞数を利用した数理モデルの定式化に注力して研究を継続的に実施したのでここに報告する。

A. 研究目的

HIV 感染症においては、早期の治療は患者の予後を飛躍的に改善するとともに、感染拡大を防ぐ重要な手段であることが明らかになっている。しかし、わが国においては早期診断がまだまだ十分に行き届いておらず、HIV 感染症の抑制戦略のために早期診断を促進することが求められている。国内における HIV 感染拡大抑制のためには、妥当性の高い数理モデルを用いて HIV 感染症の発生動向を正確に把握することが欠かせない。国連エイズ合同計画（UNAIDS）は、HIV 感染後の早期診断・治療を推進し、ケアカスケードに基づく 90-90-90 戦略をスローガン（目標）として提示してきた。つまり、HIV 陽性者が診断を受け自らの感染状態を把握し（診断率）、治療を受ける割合が高くなること（治療率）、治療によるウイルス複製抑制を達成する割合が高くなること（治療成功率）を全て90%以上にすることを目標としている。日本のエイズ発生動向調査では、新規報告数の約3割がエイズ発症を契機として診断がなされているが、高い診断比率を達成できないことは HIV 感染症の制御として依然として大きな課題があることが示唆されてきた。診断率を向上させることは急務であ

り、その科学的根拠として診断率を正確に把握するためには、精度の高い HIV 感染者数の推定が必要とされる。

3年度目である令和4年度には、新型コロナウイルス感染症の流行が継続する中ではあったが、CD4陽性T細胞数を利用した数理モデルの定式化に注力して研究を継続して実施した。

B/C. 研究方法と研究結果

逆計算法に加えて、もう一つの主要な HIV 発生率推定法は、HIV 診断データと最初の CD4 カウントデータの二つを CD4+T 細胞減少モデルを用いて利用することである。この方法では、まず診断の遅れ（感染から診断までの時間）の分布を推定し、次に CD4+T 細胞の減少から HIV の発生率を推定する。ここで、HIV の発生率は、研究期間の終わりにまで診断された感染と診断されていない感染の重宝を含む、各時間間隔における新規感染者数を意味する。CD4+T 細胞の減少モデルは、次の式で気j津可能である。

$$v_i = m_i W.$$

$$\sqrt{CD4(t)} = a_i + (b_i \times t) + e_{it},$$

ここで、 t は感染から最初の CD4+T 細胞のカウントが決定された日までの時間を指す。その後、個人 i の感染日から CD4 検査までの時間を推定することが可能である。

$$T_i = \frac{\sqrt{\text{firstCD4}} - a_i}{b_i}.$$

a_i と b_i は個人 i によって異なると仮定され、二変量正規分布 $N[(a,b), (\sigma_a, \sigma_b), \rho]$ に従うものと仮定すると数理的な取り扱いが便利である。

標準的な生存分析を利用して、診断が遅延する確率 $P(x)$ を推定する。これは、感染後 x 時間単位に感染者が診断される確率である。未診断の感染を統計的に推定するために、本研究ではさらに診断遅延の重みを $W(x) = 1/P$ と定義した。

ここで t_0 と t_N を研究期間の開始時刻と終了時刻とする。診断された個人の推定感染時間は t_0 の前と後である場合がある。 t_0 の後の i 年目に推定される感染数を n_i (CD4+T 細胞減少モデルを使用) とし、各ケースの感染時間を $DI_j, j=1, 2, \dots, n_i$ とする。次に t_0 の i 年目の新規感染数を推定できる。

t_0 より前に診断されていないまま感染している

$$\lambda_i = \sum_{j=1}^{n_i} W(t_N - DI_j).$$

人々が一定数存在すると仮定する。 U をそのような個人の数とする。これらの個人は、 t_0 から t_N の間に診断されることがあれば、 t_N の終わりまで診断されない場合もある。 $i=1, 2, \dots$ 、についてこれらの人々の新たに診断された症例の数を u_i とする。そして、 $U = \sum_{i \geq 1} u_i$ は研究期間中に観察された診断の総数です。さらに $i > N$ の場合、 u_i は研究期間の終わりまでに診断されない症例とする。 H_i は t_0 以降の i 年間に診断された症例 (t_0 前および t_0 後に感染した人を含む) の総数と定義され、 $i=1, \dots, N$ となる。したがって、 $r_i = u_i / H_i$ は、 t_0 以降の i 年に診断された新規症例の t_0 めに感染した割合である。

H_i と r_i の両方は時間 t の線形回帰関数として扱われるため、 $i > N$ の場合の H_i と r_i を予測でき、 u_i は最後に $u_i = H_i \times r_i$ として計算できる。 t_0 の前に感染しているが診断されていない人に対して別の診断遅延の重みである $W = U / \sum_{i=1}^N u_i$ が定義される。仮定するに、 t_0 前の i 年間の推定感染数が CD4 減少モデルを使用して m_i であるとする。そのため、 t_0 の前の i 年間の新規感染数は以下のように推定できる。

実際、CD+4 細胞消耗モデルに基づく方法は、感染者の感染時期を逆計算法を用いて、HIV/AIDS または CD4T 細胞数の診断結果も使用するため、逆計算法の一つだと捉えることができる (拡張逆計算法とも呼ばれる)。これは、感染者の感染時期を逆計算するために、HIV/AIDS または CD4+細胞数を診断時に使用するためである。古典的な逆計算法では、HIV/AIDS 総症例数のみが必要である。

拡張逆計算法では、個人レベルで診断時の

CD4+T 細胞数が必要である。非専門家にとっては、古典的な逆計算法に比べて計算量が少ないため、拡張逆計算法の方が実施しやすい。

ただし、古典的な逆計算法と同様に、拡張逆計算法の妥当性は、CD4+T 細胞減少モデルに高度に依存してしまうことに注意を要する。多くの国や地域では、CD4+T 細胞減少モデルのパラメータを推定するために必要な経験的データが極めて乏しい。例えば中国では、test and treat 戦略が普及した後、ART がない自然感染時の CD4+T 細胞数の観察が格段に困難になった。

(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いものと考えられた。

今後、個体に関わる情報を取り扱う場合には所属先 (京都大学大学院医学研究科) における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。

D. 考察

3 年度目である令和 4 年度には、新型コロナウイルス感染症の流行が継続したため、当初から予定してきた文献的検討に加えて、CD4 陽性 T 細胞数を利用した数理モデルの定式化に注力して研究に令和 3 年度より継続して取り組んだ。

E. 結論

日本における HIV 感染症の流行動態を明らかにするための CD4 陽性 T 細胞数を活用した逆計算に関する文献的検討に取り組んだ。今後の方向性として、年齢別の未診断者の割合の推定を実施することなどに取り組み、診断者割合をモニタリング可能な状態を築く体制を敷くよう更なる方法的土台を積み上げていく。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

論文発表

該当なし

学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

令和4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）
「日本におけるHIV感染症の発生動向に関する研究」
分担研究報告書

CD4値に基づく早期診断率・感染者数の推定に関する研究

研究分担者 櫻木 淳一 神奈川県衛生研究所 微生物部・部長

研究要旨

神奈川県におけるCD4値に基づく早期診断率・感染者数の推定を行うにあたり、一次情報となる2019-2021年の県内の後天性免疫不全症候群発生届け出数およびCD4値記載数の推移について検証を行った。

A. 研究目的

HIV の早期診断率・感染者数の推定のために重要なデータの一つとして検査時のCD4値が挙げられる。神奈川県において後天性免疫不全症候群発生届け上に記載されるCD4値に着目し、3年間の届け出数および記載数の推移について追跡調査を行った。

B. 研究方法

NESID 上の後天性免疫不全症候群発生届けから神奈川県分を抽出し、総数とCD4値の記載数を算出した。

（倫理面への配慮）

前述の通り、得た情報は数値のみであり、個人特定につながる情報は含まれていない。

C. 研究結果

県内の発生届け出数は以下ようになった。

	届出数	うち無症候	うちAIDS	うちその他
2019年	71	38	28	5
2020年	65	23	32	10
2021年	67	34	32	10

また、CD4 値記載数・記載率の推移は以下の通りであった。

	翌年1月集計数	翌々年1月集計数	増加率
2019年	40 (56%)	50 (70%)	14 ポイント
2020年	47 (72%)	50 (77%)	5 ポイント
2021年	48 (72%)	52 (78%)	6 ポイント

D. 考察

診断時CD4数は2019年からエイズ発生動向の届出項目として追加された。2019年の翌年1月集計での記載率は56%であったが、2021年は72%と17ポイントの増加が見られた。このことから、発生届へのCD4値の記載の必要性が周知されつつあると思われた。

CD4値の記載数は、年集計の1年後に再集計を行うと増加が見られたことから、発生届提出後の修正報告による入力例もあることも分かった。

2023年3月より、感染症サーベイランスシステムの保健所入力画面にCD4値記入欄が追加されたことから、CD4値の入力漏れが減少し、記載数の増加が期待される。今後の動向にも注視したい。

E. 結論

本調査研究により、神奈川県内のHIV感染者捕捉

状況の一端が明らかとなった。研究当初より要望していたNESID上のCD4値記入欄の独立設置が、2022年度末にようやく実現したことで、今後CD4値記載率の向上が強く期待される。引き続き感染者数の推定に資するデータのさらなる収集に取組みたい。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nasser H, Takahashi N, Eltakhawy YM, R eda O, Lotfi S, Nasu K, Sakuragi JI, Suzu S. Inhibitory and Stimulatory Effects of IL-32 on HIV-1 Infection. *J Immunol.* 2022;209(5):970-978.
2. Sano E, Suzuki T, Hashimoto R, Itoh Y, Sakamoto A, Sakai Y, Saito A, Okuzaki D, Motooka D, Muramoto Y, Noda T, Takasa

ki T, Sakuragi JI, Minami S, Kobayashi T, Yamamoto T, Matsumura Y, Nagao M, Okamoto T, Takayama K. Cell response analysis in SARS-CoV-2 infected bronchial organoids. *Commun Biol.* 2022;5(1):516.

3. Hishiki T, Usui K, An T, Suzuki R, Sakuragi JI, Tanaka Y, Matsuki Y, Kawai J, Kogo Y, Hayashizaki Y, Takasaki T. Isolation of SARS-CoV-2 from COVID-19 Patients and an Asymptomatic Individual. *Jpn J Infect Dis.* 2022;75(3):277-280.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

令和4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）
「日本におけるHIV感染症の発生動向に関する研究」
分担研究報告書

大都市圏における早期診断率とCD4値の関連に関する解析および
地方におけるCD4値に基づく早期診断率・感染者数の推定

研究分担者 松山亮太 酪農学園大学獣医学群獣医学類 助教

研究協力者 梯 正之 広島大学医系科学研究科 教授
鍵浦文子 広島大学医系科学研究科 助教

研究要旨 2019年からエイズ発生動向調査に導入された初診時CD4細胞数とこれまでに報告されてきたHIV感染症例数とAIDS症例数を利用して、東京都、大阪府、およびその他の地方圏を対象に、ECDCインシデンス法による診断率、累積感染者数、および未診断者の割合の推定をおこなった。診断率の値とその変化傾向は各地で異なり、未診断率も大きく異なったことから、HIV検査の受診傾向には地理的な異質性を伴う可能性が示唆された。本結果から、各地域で受診に消極的な集団の特徴を明らかにし、受診の促進にむけた対策を講じるべきと考えられた。

A. 研究目的

2019年からエイズ発生動向調査に導入された初診時CD4細胞数について報告数を把握して、報告されたCD4値に関して統計学的手法を用いて大都市圏および地方における診断率、未診断者の割合（未診断率）とHIV感染者数を推定し、地域間の差を把握することを目的とした。

B. 研究方法

1. 大都市圏における早期診断率とCD4値の関連に関する解析

東京都および大阪府のHIV感染者の初診時CD4データを使用し、診断率の推移と感染者数推定をECDCインシデンス法により実施した。エイズ動向委員会が公表している令和3（2021）年エイズ発生動向年報に記載されている東京都および大阪府のHIV症例報告数とAIDS症例報告数、および新規報告HIV感染者における診断時のCD4値分布を利用した。大阪府におけるCD4値の分布については公表値がなかったため、近畿圏の値を利用した。HIV感染症例およびAIDS症例データは1985年から2021ま

での全期間を、またCD4値分布は2019年から2021年までの3年間分を利用した。ECDCインシデンス法の計算では観測値と推定値との誤差分布にポアソン分布を仮定し、観測期間を1985-1991年、1992-1999年、2000-2009年、2010-2019年、2019-2021年の5期に区分して、各期間で診断率の変化を許すモデルを用いた。2019-2021年についてはCD4細胞数が①500を超えるグループ（CD4値>500群）、②350を越えて499以下のグループ（CD4値350-499群）、③200を越えて349以下のグループ（CD4値200-349群）、④200未満のグループ（CD4値<200群）の4群に分けて、各CD4ステージにおける診断率を算出した。本課題では早期診断率をCD4値>500群の診断率と定義し、東京都および大阪府の2都市間でCD4値>500群の診断率を比較した。また、1985年から2021年までの累積感染者数を用い、全国のHIV罹患者に占める死亡者の数を約2500人および3000人と仮定した場合の未診断割合を、東京都および大阪府について推定した。

2. 地方における CD4 値に基づく早期診断率・感染者数の推定

北海道・東北、北陸、中国・四国および九州の HIV 感染者の初診時 CD4 データ報告値を使用した感染者数推定を実施した。本課題では北海道・東北、北陸、中国・四国および九州の HIV 感染症例報告および AIDS 症例の報告値をそれぞれ合計し、東京および大阪に属さない地方圏として分析した。推定手法は課題 1 と同様の方法で実施した。

(倫理面への配慮)

本研究は既に公表されているデータを使用した二次分析であり、倫理面に配慮すべき項目は見当たらなかった。

C. 研究結果

1. 大都市圏における早期診断率と CD4 値の関連に関する解析

CD4 値が把握されている 2019 年から 2021 年について、大阪府では CD4 値>500 群の診断率が単調増加傾向であったのに対し、東京では単調減少傾向であった。大阪府と東京都の CD4 値>500 群の診断率の中央値を比較すると、2019 年では大阪府が 0.10 であるのに対し東京都が 0.14、2020 年では大阪府が 0.11 であるのに対し東京都が 0.11、2021 年では大阪府が 0.12 であるのに対し、東京都が 0.08 であった。

1985 年から 2021 年までの累積感染者数の推定値は大阪府で 4642 (95%信用区間: 4032-5116) 人、東京都で 10719 (95%信用区間: 10250-11684) 人であった。2021 年時点の全国の HIV 患者の死者を 2500 人と仮定した際の各地の死者数 (大阪府: 315 人、東京都: 850 人) を考慮した場合の未診断率は、大阪府で 21.6%、東京都で 14.3%であった。また、2021 年時点の全国の HIV 患者

の死者を 2500 人と仮定した際の各地の死者数 (大阪府: 378 人、東京都: 1020 人) を考慮した場合の未診断率は、大阪府で 22.0%、東京都で 14.6%であった。

2. 地方における CD4 値に基づく早期診断率・感染者数の推定

CD4 値が把握されている 2019 年から 2021 年について、北海道・東北、北陸、中国・四国、九州を合わせて定義した地方圏では、CD4 値>500 群の診断率が単調減少傾向を示した。CD4 値>500 群の診断率の中央値は、2019 年では 0.08、2020 年では 0.07、2021 年では 0.05 であった。1985 年から 2021 年までの累積感染者数の推定値は 6744 (95%信用区間: 6135-8021) 人であった。2021 年時点の全国の HIV 患者の死者を 2500 人および 3000 人仮定した際の死者数 (456 人および 545 人) を考慮した場合の未診断率は、それぞれ 26.5%と 26.9%であった。

D. 考察

東京都、大阪府、地方の 3 地域で CD4 値>500 群の診断率および未診断率異なることが明らかになった。東京都は他の 2 地域と比較して未診断率が低いが、CD4 値>500 群の診断率が低下している可能性が示唆された。大阪府は東京と地方の中間の未診断率を示し、CD4 値>500 群の診断率は上昇傾向を示した。地方においては未診断率が都市圏と比較して高く、また CD4 値>500 群の診断率も減少傾向を示していた。東京都や大阪府のような都市圏と比較して地方では検査の受診率が低く、また、近年の早期診断率も低下してきている可能性が示唆された。

E. 結論

地域間で HIV 流行動態や診断率の異質性が認められたため、地域ごとの HIV 流行動態と受診傾向を把握することが重要である。都市部では診断率が高く未診断率が低い傾向があり、特に東京都でその特徴が顕著であった。一方で、東京都であっても HIV 患者のうち診断を受けている者の割合が 85%程度と推定され、目標である 95%を達成できていないという結果を得た。各地域で受診に消極的な集団の特徴を明らかにし、受診の促進に向けた対策を講じるべきと考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

論文発表

該当なし

学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

実用新案登録

該当なし

その他

該当なし