

**研究要旨：**早期 ART の効果を検討するために、感染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、わが国では 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ことを想定した場合の年間新規感染者数を計算すると、日本のような感染規模が小さい国ではその削減効果は小さいと推論された。早期 ART の効果は、感染規模が大きい国や地域において大きいと示唆された。

### 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、感染対策のための基礎資料を作成するために、感染数理モデルを構築し、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寄与するという期待がある。

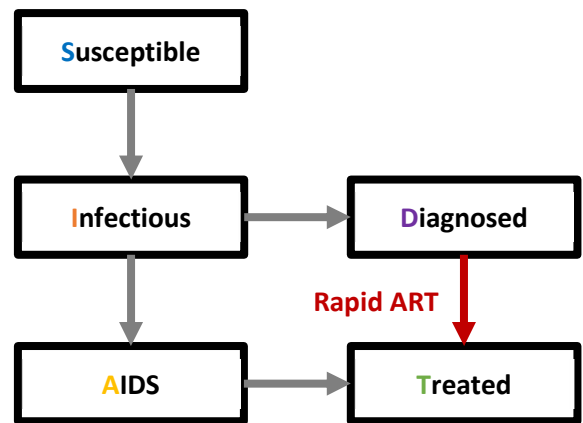
### B. 研究方法

本研究では、早期 ART の効果を検討するために、感染数理モデルの方法を用いた。また、診療情報の解析のために逆算法を用いた。

#### (1) 感染数理モデルの方法

感染数理モデルの一つ、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(略図)。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。早期 ART は、D から T への期間を短縮することである。

図1: 5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)からなるコンパートメント・モデル。

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 ( $N = S + I + D + A + T$ )、 $\beta$ 、 $\mu$ 、 $\sigma$ はそれぞれ感染率、MSM コミュニティへの参入率、AIDS 発症率、 $\delta_S$ 、 $\delta_I$ 、 $\delta_A$ 、 $\delta_T$ は各集団での死亡率、 $\gamma_I$ は未発症感染者の診断実施率、 $\gamma_D$ 、 $\gamma_A$ 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。

## (2) 逆算法

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。

### (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 に日本における理論曲線にあてはめないモデルを示す。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 3 に、1980 年以降の年間新規 HIV 感染者数の時系列データを示す。丸印はわが国の報告数、実線は感染数理モデルによる理論曲線を示す。黒の実線は現状が続いた場合、赤の実線は、2025 年に診断から ART 開始までの期間を現状の 42 日から 1 日に短縮することを想定したときの推計結果である。図 2(a)はわが国についての計算結果、図 2(b)は、感染規模が大きい国や地域を想定した場合の、図 2(a)と同様の計算結果を示す。

## D. 考察

本研究の推計結果から、わが国では、診断から治療開始までの時間を、2025 年以降は 42 日から 1 日にする早期 ART の設定では、将来の年間新規 HIV 感染者数を減少させる効果はごくわずかであると推論される。感染モデルを詳しく吟味すると、早期 ART が感染者数を減少させる効果は、流行規模の大きさに関連することがわかった。したがって、年間新規 HIV 感染者数が数千人規模となるようなセッティングでの計算では、この時間短縮の効果は大きく、2030 年には 7 割程度まで減少するケースがあり得ると推計された。イギリス、フランス、ドイツといった国では、流行規模が日本と同程度であるが、アメリカ、ブラジルなどの流行規模が大きい国では早期 ART が感染者数を減少させる効果は大きいかもしれない。ただし、諸外国における推計を、図 3(b)よりも具体的に行う場合は、感染モデルの入力値などを得るために、その国の HIV 医療の実態と内情について詳しく知る必要がある。また、図 3 の結果では、2022 年までの計算においてパラメーターの入力値は一定としたが、理

論曲線は報告数データによく一致していることがわかる。このことは、わが国における最近約10年間の新規HIV感染者数の減少が、HIV感染に対する良好な医療対応の継続が実を結んできた結果である、という可能性を示唆している。日本は即効性のある強力な感染対策は実施してこなかったかもしれないが、本研究結果は無理のない対策を地道に続けてきたことを反映していると見ることができよう。強力な対策があった場合は、それをコンパートメント・モデルのパラメーターの変化を表す入力値としないと、実データに一致する理論曲線は得られない。感染規模が小さいことも、わが国のような穏やかな感染動向変化の因子である可能性がある。

#### E. 結論

感染数理モデルを使い、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。早期ARTは、感染規模が大きい国や地域において新規感染者の削減に有効であり、日本のような感染規模が小さい国ではその効果は小さい、と推論された。感染規模が小さい国や地域では、感染予防や感染の検査の推奨が、感染者数削減に対して効果を持つと考えられる。しかし、医療的には治療開始は早い方が好ましいといえるかもしれない。

#### F. 研究発表

論文発表：

1. Kazumi Omata, Mayumi Imahashi, Tatsuya Noda, Kiyoto Tsuchiya, Toshibumi Taniguchi. Estimation of the effect of Rapid ART on HIV infection. (2024) in preparation.
2. Omata K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Sugiura W, Oka S, Shirasaka T, Mitsuya H. Zero transmission in HIV/AIDS. (2024) in preparation.
3. Omata K, Shibata H, Fujiwara S, Nakamura H, Ae R. Wavelet analysis of Kawasaki Disease in Japan. (2024) in preparation.
4. 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. *Clinical Infectious Diseases* 77 (2023) 779–787.
5. Omata K, Shimazaki A. Wavelet analysis of COVID-19 pandemic. *J. Adv. Simul. Sci. Eng.* 10 (2023) 214-220.
6. 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>.
7. 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).
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Fujiwara S, Kawanami R, Li H, Nakamura H, **Kazumi Omata**. 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.
- 国際学会発表：
1. **K Omata**, M Imahashi, T Noda, M Imahashi, T Taniguchi. Model predictions of the effects of rapid art on hiv and aids. The 44th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics (ISCB44) 27-31 August 2023 in Milano, Italy.
  2. **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.
  3. **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.
  4. **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.
  5. **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.
6. 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.
  7. **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
  8. 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.
  9. 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. **尾又一実**, 菊池嘉, 今橋真弓, 野田龍也, 谷口俊文. HIV 感染症における早期 ART の

効果についての推計. 第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会 2023 年 12 月 3 日(日)～5 日(火)京都.

2. 谷口俊文, 尾又一実, 今橋真弓, 野田龍也. NDB データを用いた HIV 感染者の医療費分析: エイズ発症群と未発症群の比較. 第 37 回日本エイズ学会学術集会・総会 2023 年 12 月 3 日(日)～5 日(火)京都.
3. 尾又一実, 菊池嘉, 今橋真弓, 野田龍也, 谷口俊文. HIV 感染症における早期 ART の効果についての推計. 第 31 回日本抗ウイルス療法学会学術集会・総会 2023 年 9 月 14 日(木)～16 日(土)横浜.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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
8. 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

G. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし。

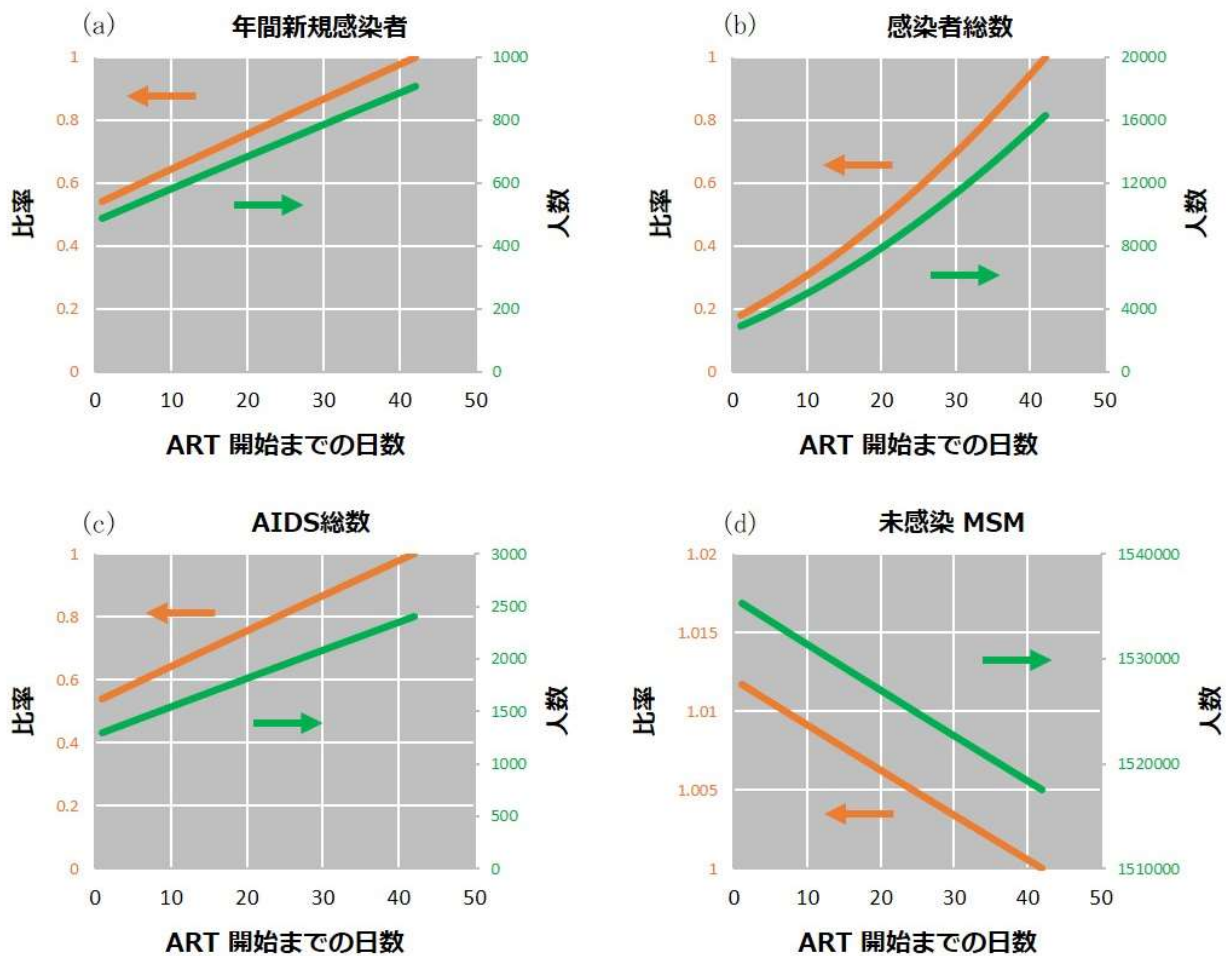


図 2：手法 2 による推計結果。横軸は HIV 感染の診断から治療開始までの平均日数を表しており、縦軸はその日数を続けたときにどのような結果に漸近するかを示す。(a) 新規感染者数、(b) 感染者総数、(c) エイズ発症者総数、(d) 未感染 MSM 総数。緑およびオレンジのプロットはそれぞれ人数(右目盛)と比率(左目盛)を表す。

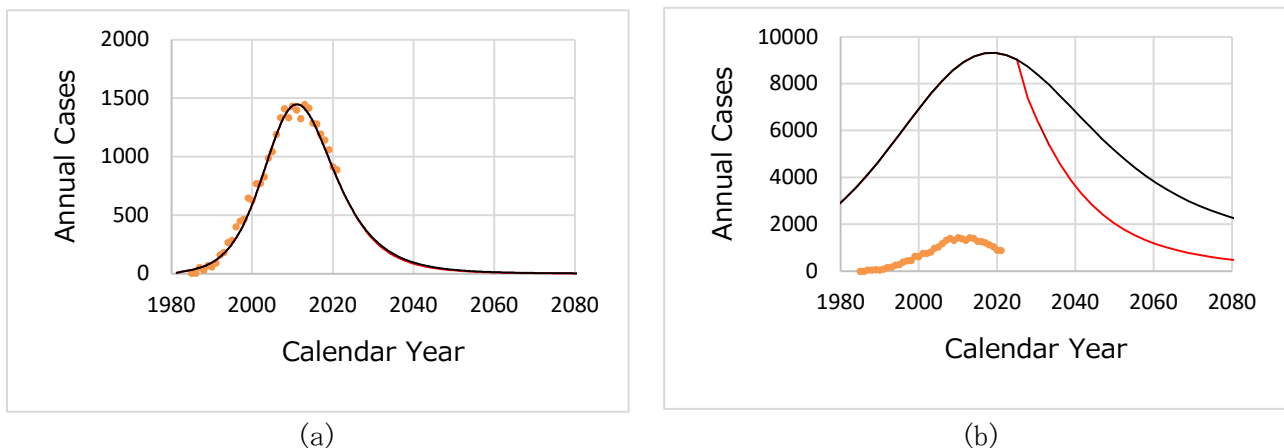


図 3：感染数理モデル(コンパートメント・モデル)による推計結果。年間新規 HIV 感染者数のわが国の報告値(丸印)と理論曲線(実線)。黒の実線は現状が続いた場合、赤の実線は、2025 年に診断から ART 開始までの期間を現状の 42 日から 1 日に短縮することを想定したときの推計結果。(a) わが国についての計算結果、(b) 感染規模が大きい国や地域を想定した場合の計算結果。