

HIV 検査・相談における疫学的な現状評価にかかる研究 その1

研究分担者 西浦 博 (京都大学医学研究科)
研究協力者 藤原 聖子 (京都大学医学研究科)
研究協力者 小林 鉄郎 (京都大学医学研究科)

研究要旨

HIV 感染症の流行対策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が主流である。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。これに関連して、国連エイズ合同計画では test and treat 戦略の一環として 90-90-90 をスローガンに掲げていた。それは、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%以上とする戦略である。加えて 2030 年を目標に新たに 95-95-95 にスローガンは更新された。しかし、わが国における HIV 感染症の診断は十分とはいえない状況が続いており、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促進していく必要がある。

本分担研究「HIV 検査・相談における疫学的な現状評価にかかる研究 その1」では、日本における HIV 感染者中の診断者の割合に関して疫学的研究に取り組み、特に COVID-19 流行下での HIV 感染症への影響評価を行いつつ、地域レベルでの推定を実施した。

全国および地域別での推定は完了し、2022 年における全国の年間新規 HIV 感染者数は 559 人 (95%CI : 341, 778)と推定された。2022 年における未診断 HIV 感染者数は 3209 人と推定され、全 HIV 感染者のうち診断を受けている割合は 90.0% (AIDS 未発症者に限れば 86.2%)と推定された。2022 年末までの地域別の推定においては中国・四国地方で 80.1%、九州・沖縄地方で 80.2%と全国と比較すると低く、一方で東京、近畿地方、北陸地方では 90%を超えていた。

地域別推定の結果から、地方において年間新規 HIV 診断率の低下、年間新規 HIV 感染者数の増加が新型コロナウイルス感染症流行下において認められたため、地域別のアプローチの仕方を考える必要性が示唆される。日本の新規感染者数は減少傾向が継続と思われるが、今後もアクセスしやすい検査へと導く努力を行う必要性が考えられる。

A.研究目的

HIV の感染によって引き起こされる AIDS は、日和見感染症や悪性腫瘍を伴う免疫不全を主病態とする症候群の総称である。2022 年末までに、日本では合計 20,003 例の HIV 診断と 8,983 例の AIDS 患者が報告されている。HIV 流行対策として、早期発見し、診断次第に免疫低下の進行を待たずして抗レトロウイルス薬治療(ART)を開始することで、HIV 陰性パートナーへの感染のリスク

を下げることや、免疫力の指標である CD4 陽性型リンパ球の数がより高くなるということを目指す戦略がとられている。これにより、近年ではこれまで以上の早期診断が求められ、いわゆる test and treat 戦略と treatment as prevention が HIV/AIDS の予防策として世界的にも推奨されている。また、6 ヶ月以上 200 コピー/ml 以下のウイルス量を抑えることで、検出不可能 (Undetectable)なウイルスレベルの HIV 感染者

は 2 次感染の可能性が極めて限定的 (Untransmittable)とされ、その状況を達成したものを、頭文字を取って U=U と呼び、これも推奨されている。

国連エイズ合同計画 (UNAIDS) は2020年までに、HIVに感染している90%が自分のHIV感染を認識し、HIV 診断を受けた人の 90%が抗レトロウイルス療法 (ART) へとアクセスし、ART を受けている人の 90%がウイルス量を抑制するというスローガンである「90-90-90」を掲げた。これを達成することで感染者個々の感染予後が改善するだけでなく、2 次感染が防がれることで人口レベルの制御が期待できる。加えて、2030 年を目標とした「95-95-95」が設定され、引き続き HIV/AIDS の流行根絶を現実視する努力が継続されている。2016 年における世界の現状は、HIV 患者のうち検査を受けて陽性を認知している割合は 70%程度で、そのうち治療開始している者は 77%、ウイルス抑制ができていない者は 82%程度だったが、2020 年にはそれぞれ 84%、87%、90%にまで改善している。日本国籍の感染者については 2017 年末の時点で、最初の 90 について 80.3% (95% CI: 78.7%, 82.0%)と推定されており、目標達成には至っていない。

わが国においては、HIV 感染症の診断が必ずしも十分ではない状況が続いている。感染者実数の把握と、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。特に、HIV 診断検査の向上やそれに伴う HIV 感染症制御の効果について十分に推定することが鍵になり、地域性を含む詳細な異質性を把握することが課題となっている。

また、2020 年からの新型コロナウイルス感染症によるパンデミックの影響により、新規 HIV 診断率にたいして影響が及ぼされた可能性がある。

保健所としてはパンデミック対応に追われることになり、HIV の検査体制への影響が出た可能性が予想され、地域別にもその影響が異なる可能性が考えられる。

本研究の主目的は HIV 診断検査の向上やそれに伴う HIV 感染症制御の効果について地域別に疫学的定量化をすることである。また COVID-19 流行下における地域レベルでの検査機会の拡大に伴う疫学的インパクトの推定を実施した。

B.研究方法

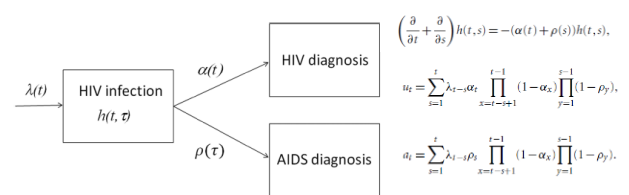


Figure 1 Data-generating process of HIV infections and AIDS cases in Japan. New HIV infections occur at rate $\lambda(t)$. While going undiagnosed as $h(t, \tau)$, there would be an increase in the time since infection τ . Diagnosis of HIV takes place at a time-dependent rate $\alpha(\tau)$, and AIDS illness onset occurs at rate $\rho(\tau)$, which depends on the time since infection. Newly diagnosed HIV infections, and AIDS cases that had not been previously diagnosed with HIV, were notified to the surveillance system.

Full-size [DOI: 10.7717/peerj.6275/fig-1](https://doi.org/10.7717/peerj.6275/fig-1)

Using the abovementioned model, undiagnosed HIV infections at the end of year t are computed as

$$x_t = \sum_{s=1}^t \lambda_{t-s} \prod_{x=t-s+1}^{t-1} (1 - \alpha_x) \prod_{y=1}^{s-1} (1 - \rho_y). \quad (13)$$

図 1. データ生成過程モデル (Nishiura H. PeerJ 2019;7:e6275)

(i)疫学的データ

本研究においては、エイズ動向委員会が公開している 1985 年から 2022 年末までの日本国籍の HIV 新規診断者および AIDS 新規患者数を地域毎に分析した。地域は東京、北海道・東北、関東・甲信越、北陸、東海、近畿、中国・四国、九州・沖縄毎に都道府県を分割した。

(i)逆計算法をもちいたモデリング

地域毎に逆計算法を実施した。潜伏期間は先行研究より中央値を 10 年とし、感度分析として 7.5 年、12.3 年といった仮定に基づいても実施した。それぞれの中央値に基づくパラメータを固定した Weibull 分布のハザード関数をモデル内で使用した。

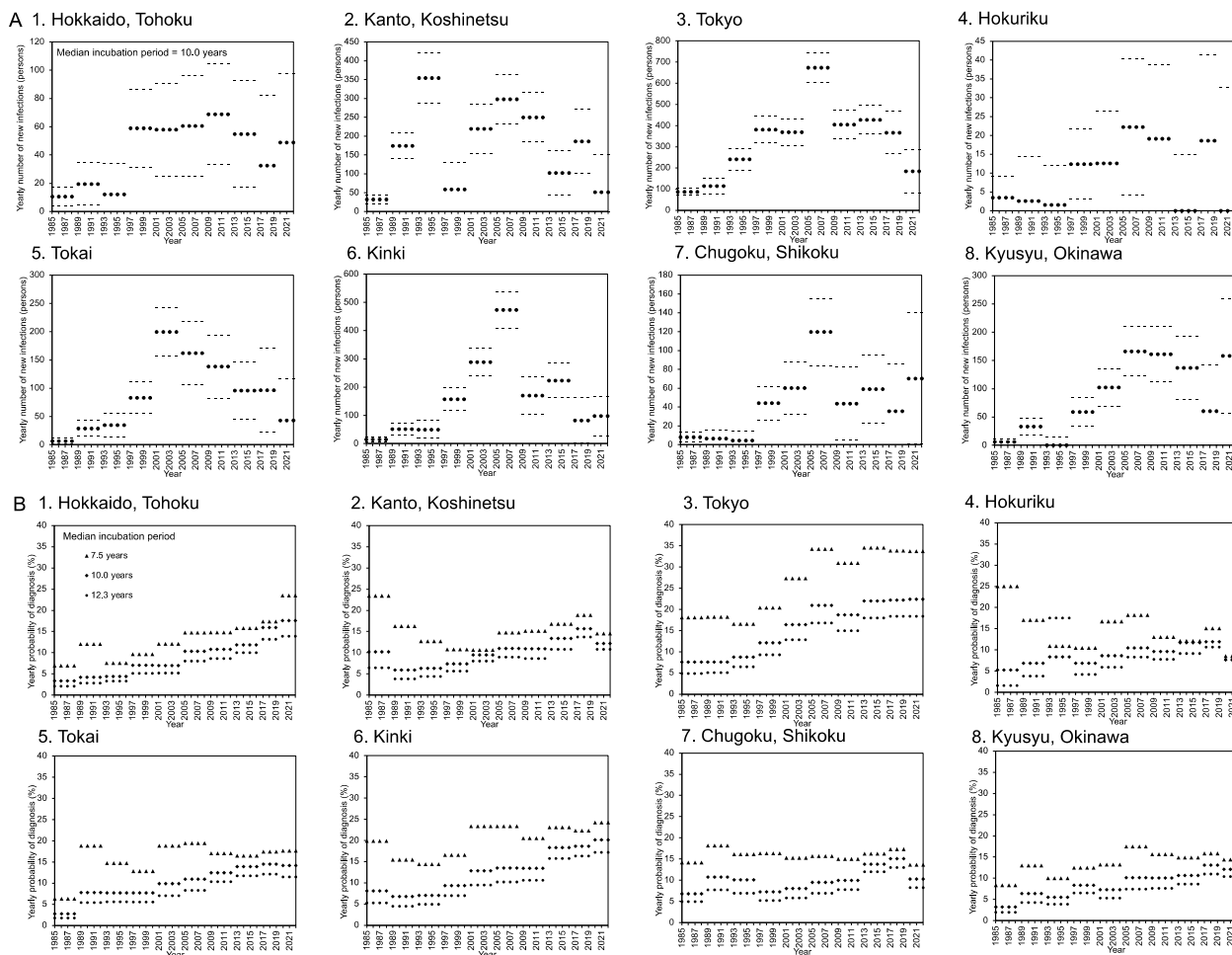


図 2. 西浦・藤原. 2022 年末の地域別の年間新規 HIV 感染者数 (A)および年間新規 HIV 診断率 (B)

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、以下のような偏微分方程式を利用して記述をおこなった。

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

ここで、 $h(t, s)$ は時点 t における感染年齢 s の未診断 HIV 感染者、 $\alpha(t)$ は時点 t における単位時間あたりの HIV 診断ハザード、 $\rho(s)$ は感染年齢 s における AIDS 発症(診断)のハザードである。この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、上記したように潜伏期間は既知として想定し、新規 HIV 感染者数と新規 HIV 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。

(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

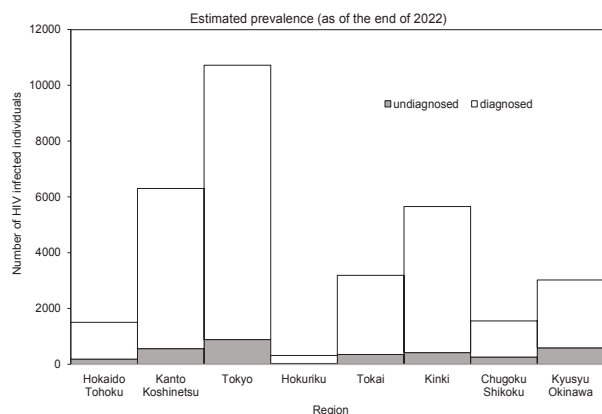


図 3. 西浦・藤原. 2022 年末の地域別の未診断 HIV 感染者数割合

個人情報に掲載されておらず、個人情報を扱う倫理面への配慮を必要としない。

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）における医の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。

C. 研究結果

図 2A は年間新規 HIV 感染者数の推定値とその 95%信頼区間、図 2B は潜伏期間の中央値を 7.5 年、10.0 年、12.3 年とした時の年間新規 HIV 診断率をそれぞれ三角(▲)、菱形(◆)、丸(●)で示している。年間新規 HIV 感染者数は関東 51.3 人/年(95% CI: 0, 151.4)、東京 183.9 人/年 (95% CI:82.0, 285.9)、北陸 0 人/年 (95% CI:0, 32.8)、東海 43.1 人/年 (95% CI: 0, 117.6)以外は増加傾向が認められている。特に九州・沖縄では 2017 から 2019 年時の推定値 60.3 人/年 (95% CI:0, 142.5)と比較して、2020 から 2022 年時の推定値 158.0 人/年(95% CI:57.3, 258.7)と大幅に増加している。図 2B の年間新規 HIV 診断率については 2020 から 2022 年の北海道・東北で 17.6% (95% CI:9.9%, 25.4%)、近畿で 20.1% (95% CI:14.9%, 25.4%)と上昇傾向にあるが、それ以外の地域ではほぼ横ばい、低下傾向が認められた。特に中国・四国地方においては 10.3% (95% CI: 5.2%, 15.3%)まで低下している。

図 3 は累計 HIV 感染者のうちの未診断 HIV 感染者数の割合を示している。未診断 HIV 感染者数

としては東京 886.7 人、九州・沖縄 588.8 人、関東・甲信越 567.1 人の順で多くなっている。未診断 HIV 感染者数の割合としては九州・沖縄 19.5%、中国・四国 16.7%、北海道・東北 12.5%の順で大きい。

図 4A は地域別の年間新規 HIV 診断率の動向を、図 4B は未診断 HIV 感染者数を示しており、地域毎に色分けして示している。2019 年から 2022 年までのデータを用いて逐次解析しており、その別を線の種類で区別して示している。2019 年以降の推定値のリアルタイムの逐次での更新を示している。図 4A においては診断率は全地域において増加傾向が認められているが、2021 年末のデータを使用した解析の場合は、東海・関東甲信越、近畿、東京、北海道・東北で低下傾向が認められた。しかし、2022 年末までのデータで解析した場合は低下傾向は認められなくなった。ただし、中国・四国地方では低下傾向が認められ、2022 年では 83.2%となっている。さらに九州・沖縄では 2020 年で 80.8%、2022 年で 80.5%とわずかに減少する結果となった。

図 5 では 2022 年末での累計 HIV 感染者数に占

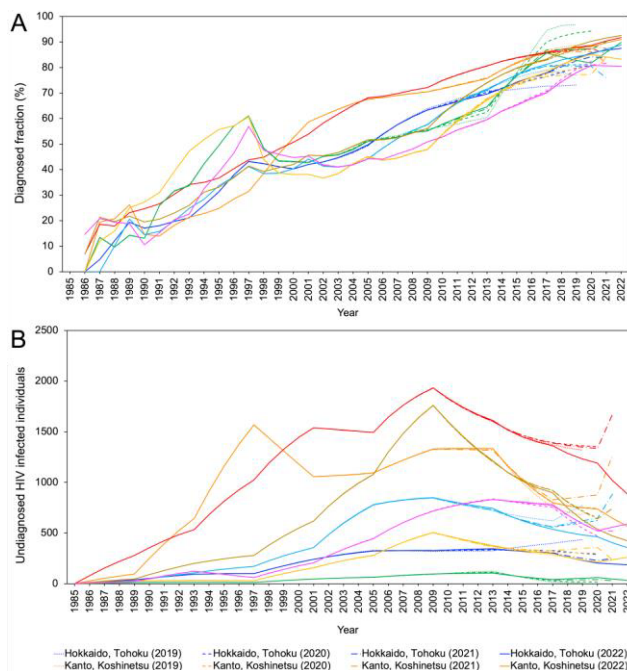


図 4. 西浦・藤原. 2022 年末の地域別の累計 HIV 感染者数に対する未診断 HIV 感染者数割合 (A)と未診断 HIV 感染者数の推移 (B)

める既診断者数割合の推定値を地域別に示している。診断率は東京 91.7% (95% CI: 90.6%, 93.3%)、関東・甲信越 91.0% (95% CI: 87.3%, 97.8%)、近畿 92.5% (95% CI: 90.4%, 95.9%)でのみ 90%を超えた。一方で中国・四国 83.3% (95% CI: 75.1%, 98.7%)、九州・沖縄 80.5% (95% CI: 73.9, 91.0)と 80%前半として推定された。

D. 考察

スローガン 90-90-90 については、HIV 感染症の診断者の割合に相当する最初の 90 が全国的には達成された。今後 2030 年までの 95-95-95 の目標達成まで引き続き診断率を低下させない努力が必要かと考えられる。

新型コロナウイルス感染症の流行によって保健所業務が逼迫したことによる検査件数、相談件数の減少が、ここまでに見られた地域別の診断率低下の要因である可能性が考えられる。特に中国・四国、九州・沖縄では年間の新規感染者数と年間の診断率の両方の悪化が認められ、保健所業務の逼迫に加えて、性的な接触はパンデミック下の接触を制限する対策のもとでも減っていなかった可能性がある。地域ごとの流行動態を踏まえたアプローチを行うことによって診断率の地域格差是正と 95%までの引き上げにつながる可能性がある。

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み、地域別の推定を行なった。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。今後、地域別や年齢群別の推定を推し進めることで成果を取り纏め、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

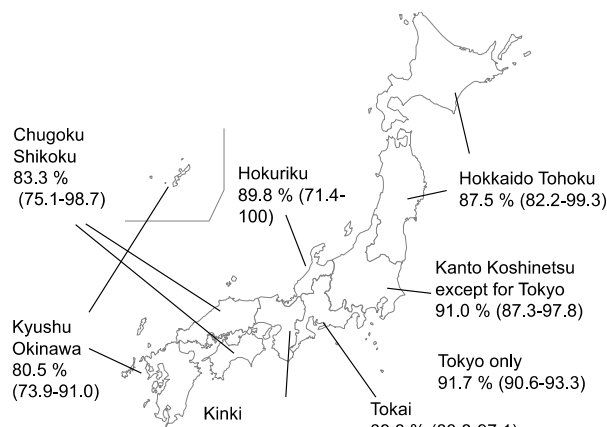


図 5. 西浦・藤原. 2022 年末の地域別の累計 HIV 感染者数に対する未診断 HIV 感染者数割合

体系を打ち立てていく。

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

なし

2. 学会表

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

① 特許取得

なし

② 実用新案登録

なし

③ その他

なし