

ケアカスケードの推定と対策評価に関する疫学研究

研究分担者 西浦 博 京都大学大学院医学研究科

研究要旨

【目的】 ケアカスケードの推定と対策評価に関する疫学研究では、日本全国の HIV 感染者および AIDS 患者発病に関する感染動態を推定値を地域別、できれば地方自治体別で実施し、ピアレビューされた原著論文の出版を通じて HIV 診断者割合の推定値の提供を図る。また、男性および女性の HIV 発生データを収集し、HIV の感染動態と、同性・両性間接触者・異性間接触者の男性における性的パートナー選択のアソタティビティを調査した。さらに、HIV の感染動態から推定したパラメータを梅毒の発生率に適用し、異性間接触者および同性・両性間接触者の男性、そして異性間接触者の女性における梅毒の感染伝播の可能性を解析した。

【方法】 地域別および出生年別の推定を実施することによって都市部と地域の別で異なる感染動態（例えば遠隔地で年長者の診断率が低い点など）を把握し、対策を重点的に講じるべき対象を把握するべく分析を実施した。また、国立感染症研究所が公式発表している梅毒患者の報告数を 2001 年度まで遡って収集し、早期梅毒（1 期梅毒 + 2 期梅毒）の報告数のみを抽出した。次に、梅毒および HIV の感染者を性的指向および性別に基づいて 4 グループに分類し、各グループ間の次世代行列を求めることで、梅毒および HIV の感染経路の内訳を推定した。また、各疾患の実効再生産数を経時的に推定した。

【結果】 2022 年末時点の未診断の HIV 感染者数は 3209 人（95% CI:2642, 3710）と推定された。全 HIV 感染者のうち 89.3%（95% CI:87.8, 91.0）が診断されていたものと推定された。梅毒患者全体の実効再生産数は 2021 年度は 1.37 で、性的指向によるグループ別にみると、ホモセクシュアル男性同士、バイセクシュアル男性から女性へ、女性とテロセクシュアル男性同士で実行再生産数が 1.0 を超えていた。

【考察・結論】 九州沖縄地方と中国四国地方、北海道東北地方の診断比率は低く、それらの地域では新型コロナウイルス感染症のパンデミックに影響を受けやすかった。ヘテロセクシュアル男女のグループに HIV 感染が持ち込まれた場合、今後も流行が維持される可能性があることが示された。

研究協力者

小林 鉄郎 京都大学大学院医学研究科
藤原 聖子 京都大学大学院医学研究科

A. 研究の背景と目的

ケアカスケードの推定と対策評価に関する疫学研究では、日本全国の HIV 感染者および AIDS 患者発病に関する感染動態を推定値を地域別、できれば地方自治体別で実施し、ピアレビューされた原著論文の出版を通じて HIV 診断者割合の推定値の提供を図る。これまでに都市部に偏在しがちな気軽に受検可能な検査機会の分布不均衡や高齢化しつつある HIV 感染者の中での未発病感染者の実態をより精密に捕捉するための基盤を築く。

梅毒とヒト免疫不全ウイルス（HIV）は、特に男

性間性交渉者（MSM）の間で、性交渉を通じて同時感染することが多い [Lancet Infect Dis 2004;4:456-66, Clin Infect Dis 2007;44:1222-8]。実際、梅毒は感染初期に性器潰瘍を引き起こし、これが皮膚のバリアを破り、HIV などのウイルス病原体が侵入しやすくなる [JAMA. 2003; 290: 1510-1514, Indian J Sex Transm Dis. 1992; 13: 71-73, J Clin Microbiol. 2001; 39: 601-605, AIDS 1988; 2:47-50, JAIDS 2006;42: 116-22, Curr HIV Res 2003;1:69-86]。

また、他の研究では、HIV は異性間接触者の男女間の陰性交よりも、MSM 間の肛門性交によって感染しやすいことが示唆されている [J Homosexuality, 47(1), 1-16., Am J Public Health, 88(8), 1265-1266., AIDS and Behav, 19, 422-430., JAIDS, 2000, 24.4:

393-398., Aids, 1999, 13.12: 1525-1533]。このような感染の特徴は、性的結びつきのパターン、すなわち性的アソータティビティ（類似性を持った相手を選ぶ傾向）によって説明できる。HIV と梅毒はいずれも、MSM コミュニティ内でランダムな相手選択ではなく、類似した性行動を持つ相手との関係を持つ傾向がある。そのため、梅毒と HIV の疫学的な傾向は一般的に正の相関を示す [Clin Infect Dis 2013;57(2):298-309., Sci Rep 2016;6:31081]。

日本においては、2007 年まで HIV、梅毒、淋病、クラミジアなどの性感染症（STI）は同様の流行傾向を示し、性交渉ごとの感染リスクが比例することを示していた。しかし、日本最大の HIV 治療専門クリニックで行われた研究では、HIV 陽性の MSM における梅毒の発生率が 1,000 人年あたり 43.7 であるのに対し、一般人口では 1,000 人年あたり 0.1 と非常に低いことが報告されている [PLOS ONE 2016;11:e0168642]。一方で、HIV の年間発生率は過去 20 年間で減少傾向を示しているのに対し、梅毒は 2010 年以降、逆の傾向を示し、指数関数的に増加している [www.niid.go.jp/niid/ja/syphilis-m-3/syphilis-idwrc/11612-idwrc-2242.html]。国立感染症研究所によると、過去 15 年間で梅毒の感染は MSM コミュニティだけでなく、異性間接触者の男女の間にも広がっている [www.niid.go.jp/niid/images/epi/syphilis/2023q2/syphilis2023q2.pdf]。日本のある研究では、特に 20 ～ 30 代の若い女性で感染増加が観察されており [Sex Transm Dis 2018; 45(3): 139-143, WPSAR 2019;10(1): wpsar.2017.8.2.006]、MSM コミュニティから異性間接触者コミュニティへと感染が拡大している可能性が示唆されている。例えば、感染した男性と性交渉を持った両性間接触者の男性が、その後異性間接触者の女性と性交渉を持つことで感染が拡大する可能性が考えられる。しかしながら、HIV の発生率が 2007 年をピークに減少している一方で、なぜ梅毒が増加傾向を示しているのかは依然として不明である。

日本の感染症法では、梅毒と HIV はいずれも 5 類感染症に分類されており、診断されたすべての症例と最も考えられる感染経路（同性間または異性間の接触）は、最寄りの保健所に報告されることが義務付けられている。しかし、実際の同性間感染の数は過小評価されている可能性がある。これは、同性間の性的指向をインタビュー時に隠す傾向があるためである。

本分析課題では、男性および女性の HIV 発生データを収集し、HIV の感染動態と、同性・両性間接触者・異性間接触者の男性における性的パートナー選択の

アソータティビティを調査した。さらに、HIV の感染動態から推定したパラメータを梅毒発生率に適用し、異性間接触者および同性・両性間接触者の男性、そして異性間接触者の女性における梅毒の伝播可能性を解析した。

B. 研究方法

地域別および出生年別の推定を実施することによって都市部と地域の別で異なる感染動態（例えば遠隔地で年長者の診断率が低い点など）を把握し、対策を重点的に講じるべき対象を把握するべく分析を実施した。特に、新型コロナウイルス感染症の流行前と流行中での時間当たりの診断ハザードの変化と、それに伴う全 HIV 感染者中の診断者の割合の変化について統計学的推定を実施し、あわせて地域別の推定を実装した。

また、次の分析として、国立感染症研究所が公式発表している梅毒患者の報告数を 2001 年度まで遡って収集し、早期梅毒 (1 期梅毒 + 2 期梅毒) の報告数のみを抽出した。HIV に関しても同様。次に、梅毒および HIV の感染者を性的指向および性別に基づいて以下の 4 グループに分類した。

- M: 男性（性的指向に関わらず）
- Mh: 同性間接触者の男性（ホモセクシュアル男性）
- Mb: 両性間接触者の男性（バイセクシュアル男性）
- Mt: 異性間接触者の男性（ヘテロセクシュアル男性）
- F: 女性

また、週別の報告数、性交渉の頻度、各グループの人口割合、アソータティビティを下記のように表現する。

- $i_M^{(t)}$: 週 t における男性の早期梅毒の症例数
- $i_M^{(t)}$: 週 t における女性の早期梅毒の症例数
- $c_{Mh}, c_{Mb}, c_{Mt}, c_F$: 同性間接触者の男性、両性間接触者の男性、異性間接触者の男性、女性の相対的な性行動頻度 ($C_{Mm}=1, C_{Mb}=0.8, C_{Mt}=0.5$ を仮定 [Wall KM et.al. J Homosex 2013;60:1520-38])

$$\begin{pmatrix} c_{Mh} \cdot \left\{ 1 - \left(\frac{c_{Mb}}{c_{Mh}} \cdot (1 - \theta_1) \cdot \theta_2 \cdot \frac{n_{Mb}}{n_{Mh} + n_{Mb}} \right) \right\} & c_{Mb} \cdot \left\{ (1 - \theta_1) \cdot \frac{n_{Mb}}{n_{Mh} + n_{Mb}} \right\} \theta_2 & 0 & 0 \\ c_{Mh} \cdot \left(\frac{c_{Mb}}{c_{Mh}} \cdot (1 - \theta_1) \cdot \theta_2 \cdot \frac{n_{Mb}}{n_{Mh} + n_{Mb}} \right) & c_{Mb} \cdot \left\{ \theta_1 + (1 - \theta_1) \cdot \frac{n_{Mb}}{n_{Mh} + n_{Mb}} \right\} \theta_2 & 0 & c_F \cdot \frac{n_{Mb}}{n_{Mh} + n_{Mt}} \\ 0 & 0 & 0 & c_F \cdot \frac{n_{Mt}}{n_{Mh} + n_{Mt}} \\ 0 & c_{Mb} \cdot (1 - \theta_2) & c_{Mt} & 0 \end{pmatrix}$$

- $n_{Mh}, n_{Mb}, n_{Mt}, n_F$: 同性間接触者の男性、両性間接触者の男性、異性間接触者の男性、女性の人口割合
- θ_1 : 同性間接触者の男性と両性間接触者の男性の間の性的接触のアソータティビティ。ここでは 0.95 を仮定。
- θ_2 : 両性間接触者の男性が他の男性と持つ性的接触の割合

相対的な性的接触行列 S を以下のように定義する。
次に、 S をその固有値 $\rho(S)$ で割り、正規化する。

$$\tilde{S} = \frac{S}{\rho(S)}$$

これに梅毒の1接触あたりの感染確率行列 P_S および接触頻度行列 Q との要素ごとの積を求めることで、次世代行列 K_S を定義する。

$$K_S(t) = \tilde{S} \odot P_S \odot Q(t)$$

この時、 P_S と Q はそれぞれ以下になる：

$$P_S = \begin{pmatrix} p_{S_{MhMh}} & p_{S_{MhMb}} & 1 & 1 \\ p_{S_{MbMh}} & p_{S_{MbMb}} & 1 & p_{S_{MbFt}} \\ 1 & 1 & 1 & p_{S_{MtFt}} \\ 1 & p_{S_{FtMb}} & p_{S_{FtMt}} & 1 \end{pmatrix}$$

$$※p_{S_{MhMh}} = p_{S_{MhMb}} = p_{S_{MbMh}} = p_{S_{MbMb}} = 0.014 \text{ と仮定}$$

$$※p_{S_{MbFt}} = p_{S_{MtFt}} = p_{S_{FtMb}} = p_{S_{FtMt}} = 0.010 \text{ と仮定}$$

[Gray RT et.al. Sex Transm Dis, 2010, Patel P et al. AIDS, 2014]

$$Q(t) = \begin{pmatrix} \kappa_M(t) & \kappa_M(t) & 1 & 1 \\ \kappa_M(t) & \kappa_M(t) & 1 & \kappa_F(t) \\ 1 & 1 & 1 & \kappa_F(t) \\ 1 & \kappa_F(t) & \kappa_F(t) & 1 \end{pmatrix}$$

※各 κ は疫学週 t ($t=1 \sim 52$) の階段パラメータ $\kappa_M(t)$ および $\kappa_F(t)$ で記述。

次世代行列 K_S を用いた最生産方程式を以下のように記述した。

$$\begin{aligned} I_{Mh}(t) &= \sum_{\tau=1}^{52} \{ (I_{Mh}(t-\tau) \cdot K_S(t-\tau)_{(1,1)} + I_{Mb}(t-\tau) \cdot K_S(t-\tau)_{(1,2)}) \cdot g_S(\tau) \} \\ I_{Mb}(t) &= \sum_{\tau=1}^{52} \{ (I_{Mh}(t-\tau) \cdot K_S(t-\tau)_{(2,1)} + I_{Mb}(t-\tau) \cdot K_S(t-\tau)_{(2,2)} + I_F \cdot K(t-\tau)_{(2,4)}) \cdot g_S(\tau) \} \\ I_{Mt}(t) &= \sum_{\tau=1}^{52} (I_F(t-\tau) \cdot K_S(t-\tau)_{(3,4)}) \cdot g_S(\tau) \\ I_F(t) &= \sum_{\tau=1}^{52} \{ (I_{Mb}(t-\tau) \cdot K_S(t-\tau)_{(4,2)} + I_{Mt}(t-\tau) \cdot K_S(t-\tau)_{(4,3)}) \cdot g_S(\tau) \} \end{aligned}$$

観測された早期梅毒の症例数 i_M および i_F は、ポアソン分布に従うと仮定し、各年各週のパラメータ $\kappa_M(t)$ および $\kappa_F(t)$ を推定した。

最後に、HIV および梅毒の世代時間（1次感染から2次感染までの時間差）をそれぞれ D_H 、 D_S とした時の値を [Hollingsworth TD et al. J Infect Dis, 2008] を参考に、下記式を用いて梅毒の次世代行列 K_S から HIV の次世代行列 K_H を推定した。

$$K_H(t) = \left(\frac{K_S(t)}{P_S} \odot P_H \right) \cdot \frac{D_H}{D_S}$$

求めた各次世代行列を用い、梅毒および HIV の感染経路の内訳を求め、各疾患の実効再生産数を経時的に推定した。

(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、公開データには個人情報とは記載されておらず、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。

C. 研究結果

2022 年末時点の未診断の HIV 感染者数は 3209 人 (95% CI:2642, 3710) と推定された。全 HIV 感染者のうち 89.3% (95% CI:87.8, 91.0) が診断されていたものと推定され、AIDS 未発症者に限れば 86.2% が診断されているものと推定された。COVID-19 パンデミック中の 2020-22 年、年間診断確率は低下し、16.5% (95% CI:14.9, 18.1) が1年に診断されているものと推定された。地域別では東京都で 91.7%、関東甲信越で 91.0%、近畿で 92.5% と高かったが、他方で、中国四国地方で 83.3%、九州沖縄地方で 80.5% であった。図 1 により細かな範囲での地域別推定を実施した結果を示す。推定値は 2022 年末時点である。

図 2 の A が推定された男女梅毒の実測値 (点で表記) と推定値 (折れ線) で、網掛け部分が 95% 信頼区間である。一方、B は性別および性的指向別の内訳である。これらを基に推定した梅毒患者全体の実効再生産数は 2021 年度は 1.37 であった。

また、性的指向によるグループ別にみると、ホモセクシュアル男性同士の全体の実効再生産数は 1.28、バイセクシュアル男性同士が 0.39、バイセクシュアル男性から女性へが 1.39、女性からバイセクシュアル男性が 0.03、女性からヘテロセクシュアル男性へが 1.33、ヘテロセクシュアル男性から女性へが 1.29 であった (図 3 参照)。

一方、HIV については、男性同士 (ホモセクシュアルおよびバイセクシャル) の性交渉による実効再生産数 (水色で表示) はこの 20 年の間はおおよそ 2.5 ~ 5.0 の間を推移しているのに対し、異性同士の性交渉 (オレンジ) では 1.0 未満を維持している (図 4 参照)。

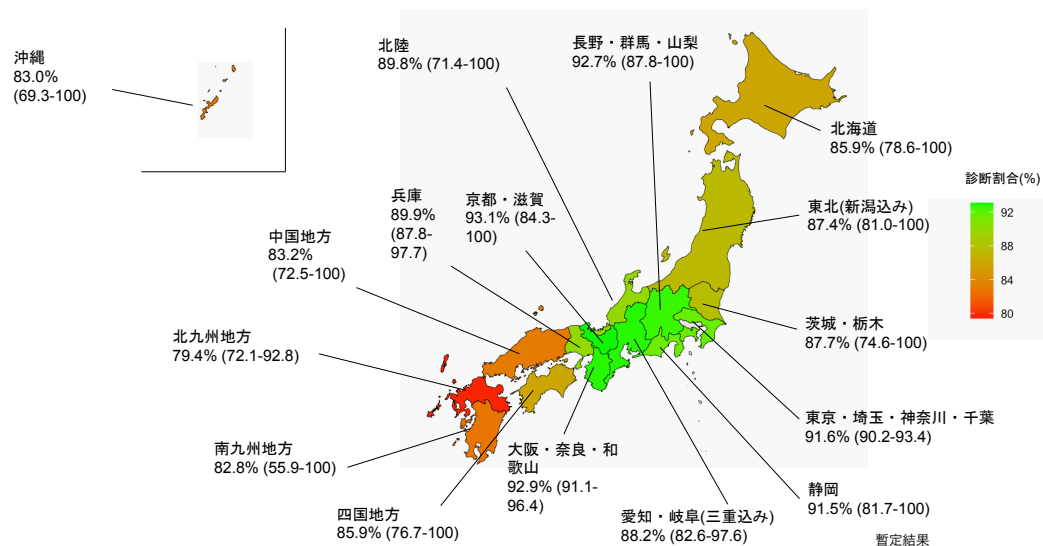


図 1. 地域別の HIV 感染状態を知る者の推定割合 (2022 年末)

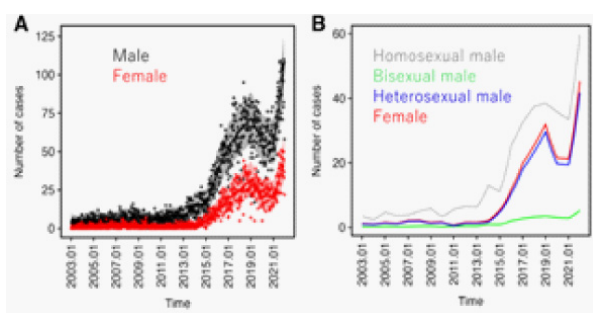


図 2. (A) 男女梅毒の期待値 (点) と実測値 (線)、
(B) 性的指向および性別の感染者数の内訳

	Mm	Mb	Mt	F
Mm	1.28	0.01	0.00	0.00
Mb	0.01	0.39	0.00	0.03
Mt	0.00	0.00	0.00	1.33
F	0.00	1.39	1.29	0.00

図 3. 性的指向および性別の各グループ間での梅毒の実効再生産数

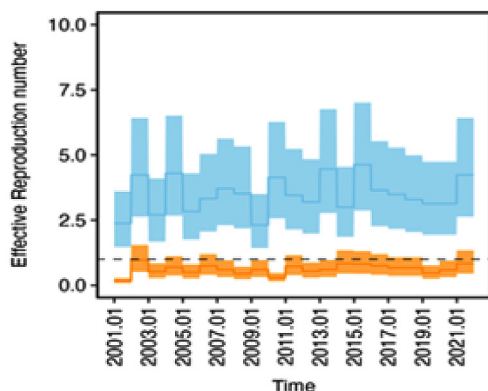


図 4. 男性同士および異性間の HIV の実効再生産数の推移

D. 考察

過去 5 年間の間に HIV 感染者中の診断比率が 9% 増加していることを考えると、分析時点 (2023 年末) までに日本では HIV 感染者の診断率 90% を達成している可能性が高いものと考えられた。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って診断率が 1 年あたり 16.5% まで低下した。九州沖縄地方と中国四国地方、北海道東北地方の診断比率は低く、それらの地域では新型コロナウイルス感染症のパンデミックに影響を受けやすかった。今後、都道府県別の疫学動向の分析に際して、特に診断体制や検査へのアクセスに関する分析において細かな地域別推定結果をアップデートしつつ相談を進めていくことに研究班内外で活用する予定である。

また、梅毒の解析から性指向の異なる集団間の伝播動態の経時的な推移の解明をした。解析の結果、梅毒は 2015 年頃よりヘテロセクシュアル男性による伝播の影響が増強しており、2021 年の増加の程度は 2015 年と同程度であった。ヘテロセクシュアル男女のグループに HIV 感染が持ち込まれた場合、今後も流行が維持される可能性があることが示された。

現実のホモセクシュアル男性間の HIV 感染症の動向との乖離は、性交渉曝露前の抗レトロウイルス薬の予防投与 (PreP)、早期診断などによるものと考えられた。

梅毒の分析に関する限界として、以下が挙げられる。

- 解析対象は 2 期梅毒までで、3 期以降の梅毒や神経梅毒は含まれていないこと

- 性的指向および性別で4群に大別したが、同じ集団内での異質性(輸入感染やハイリスク行動)が加味されていないこと。
- 女性の性的指向の多様性は無視していること。
- 性的接触頻度と性的指向の人口を他文献より引用したが、それらパラメータの不確実性が加味されていないこと。
- 地域による性交渉や性的指向の異質性が異なることを加味していない
- HIV の診断の不確実性

E. 結 論

全国および地域別の HIV 感染者中の診断者比率について、疫学データを基に実施可能な推定について論文化を含めて達成できた。他の分担研究者及び研究代表者と相談を進めつつ、都道府県別に分解可能な地域別推定値を得た上で、それを通じた地域ごとの特性についてまず理解できるよう検討を実施する予定である。また、既に着手している年齢群別推定と更なる精緻化および Late presenter の推定などに取り組む。

加えて、梅毒の女性内での流行の観測データから異なる性的指向集団における HIV の流行動態を再構築した。日本においては Homosexual 男性間以外での大きな流行は未だ観測されていないが、Heterosexual 男女間の実効再生産数はわずかに 1 を切っているだけであり、性的活動度が上昇した場合、十分に HIV の流行可能性が現実的であることが定量化された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishiura H, Fujiwara S, Imamura A, Shirasaka T. Regional variations in HIV diagnosis in Japan before and during the COVID-19 pandemic. *Infect Dis Model*. 2024 Aug 16;10(1):40-49. doi: 10.1016/j.idm.2024.08.004. PMID: 39319285; PMCID: PMC11419811.
2. Nishiura, H., Fujiwara, S., Imamura, A., & Shirasaka, T. (2024). HIV incidence before and during the COVID-19 pandemic in Japan. *Mathematical biosciences and engineering : MBE*, 21(4), 4874-4885. <https://doi.org/10.3934/mbe.2024215>

2. 学会発表

1. 西浦博, わが国における地域別の HIV 感染者の新規感染者数と診断割合の推定. 2024 年度日本衛生学会学術総会 ポスター発表. 2024 年 3 月.
2. 藤原聖子, 西浦博. 年齢構造化モデルを用いた日本国内の地域別未診断 HIV 感染者数の推定. 第 83 回日本公衆衛生学会学術総会, 口頭発表, 2024 年 10 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし