

# 日本のエイズの動向とHIV感染者数の推定について\*

稲 葉 寿

## I はじめに

1981年に最初の症例が報告されて以来、エイズ (AIDS: acquired immunodeficiency syndrome) は世界的な流行病となり、なお流行は急激な拡大を続けている。1994年6月末のWHO報告によればエイズ患者は190ヶ国で累計98万5千人が確認されているが、未確認のものを含めれば400万に達すると推定されている。周知のようにエイズはHIV (ヒト免疫不全ウイルス: human immunodeficiency virus) の感染によっておこるが、HIVは8年から10年におよぶ自覚症状に乏しい潜伏期間を持っている。従ってこの間、HIV抗体検査を受けない限り感染者として公式統計上報告されなため、HIV感染の広がりとは把握されない。エイズの動向を考えていくうえでこの未知のHIV感染者数の規模を推定することが基本的な問題となる所以である。WHOでは1994年半ばにおける全世界のHIV感染者数は1700万以上になると推計している<sup>1)</sup>。

エイズの世界的流行 (pandemic) は、死亡率の上昇を通じて局地的な人口構造の変動をひきおこす可能性がある一方で、ホスト人口集団の社会学的・人口学的構造が流行の動向を左右する。すなわち人口変動とエイズ流行は、その強い相互作用の故にいずれか一方の影響を無視して他方を考えることのできない問題であり、保健衛生上の問題を越えて、人口問題の一環として総合的にとらえるべき段階に入りつつあるといえよう。学問的な観点からも、これまで人口学が扱ってきた安定人口モデル等の年齢構造を持つ人口の再生産モデルがHIV感染人口の再生産過程を理解するうえで有効であり、人口学的モデルと疫学的モデルの接合を図っていく必要がある。

本稿ではまず過去5年間の厚生省エイズサーベイランス委員会報告にもとづいて日本のエイズ流行の動向を分析する。ついで指数関数的感染拡大の仮定のもとでBack-calculationの原理によって感染者数を推定する方法を示す。またエイズの診断過程のモデルに基づいて、我国で従来用いられてきた転症率を利用した順計算法の問題点を明らかにする。最後にHIV感染人口の再生産モデルによって流行のコントロールの可能性を考察する。

## II 日本のエイズ流行状態—指数関数的感染拡大期—

日本のエイズは1985年に最初の症例が報告され、以後しだいにその数を増してきたが、1989年5月にエイズ予防法が施行されてエイズサーベイランスシステムが確立した後、定期的な観察報告が行われてきている。以後厚生省のエイズサーベイランス委員会は二ヶ月ごとに新たに報告されたHIV感

\* 本稿は第46回日本人口学会 (1994年6月3日-4日、明海大学) における口頭報告および第10回国際エイズ/STD会議 (1994年8月7日-12日、横浜) Poster Session における筆者の展示報告を基に加筆・修正したものである。以下参照: H. Inaba, *The Exponential Phase of HIV/AIDS Epidemic in Japan*, (Working Paper Series No.20), Institute of Population Problems, Tokyo, 1994.

1) WHO, *The HIV/AIDS Pandemic: 1994 Overview*, World Health Organization, Global Programme on AIDS, 1994.

染者数およびエイズ患者数を要因別に公表している。しかしながらこの感染者報告数は全国的な標本抽出疫学調査によるものではなく、自発的に抗体検査を受けた人のなかから発見された感染例の報告であるから、これによって日本のHIV陽性率を直接知ることはできない。すなわち報告された症例は氷山の一角であってその背後には多くの未報告・未自覚の感染者が伏在していると考えられる。

しかし1994年6月末までに報告された患者・感染者累計3388は総人口の0.027パーミルにすぎず、WHOの推計による全世界人口の平均陽性率（約2.5パーミル）の100分の1程度であり、感染者捕捉割合の低さを考慮してもスタート以来10年を経る日本のエイズの流行はアフリカ諸国、北米、中南米および西欧諸国に比べてその拡大のテンポは緩慢なものであるといえよう。ただし報告された累積感染者数<sup>2)</sup>の成長率は年平均49パーセントであるから、10倍増となるのに5年しかかからないことに注意すべきである（図1）。

感染者の性別年齢分布をみると（表1）、男性感染者の約85パーセントが20代、30代、40代にほぼ均等に分布しているが、女性感染者はその75パーセントが20代に集中している点で著しい対照をみせている。このことは女性感染者の8割は外国人であり、男性感染者においては外国人割合は1割未満であることが影響していると考えられるが、性的アクティビティの男女間でのパターンの相違にも関連していよう。

エイズ症例数の報告についてみると、エイズの診断・定義が確立してきた今日では、HIV感染者数報告と異なりほぼ「報告数=実際の患者数」と考えてさしつかえないであろう。日本の累積エイズ患者数の時間的推移は極めて明瞭な指数関数的増大の傾向を示している。すなわち1980年代後半における西欧諸国と同様に日本は現在、指数関数的感染拡大期（*Exponential Phase*）<sup>3)</sup>にあるとあって良いであろう。1989年5月のエイズ予防法施行以後1994年5月に至るまでの5年間に報告された累積エイズ症例数を  $C(t)$  とすれば、その自然対数の時間

図1 日本の報告された累積HIV感染者数（血液製剤による感染例を除く）

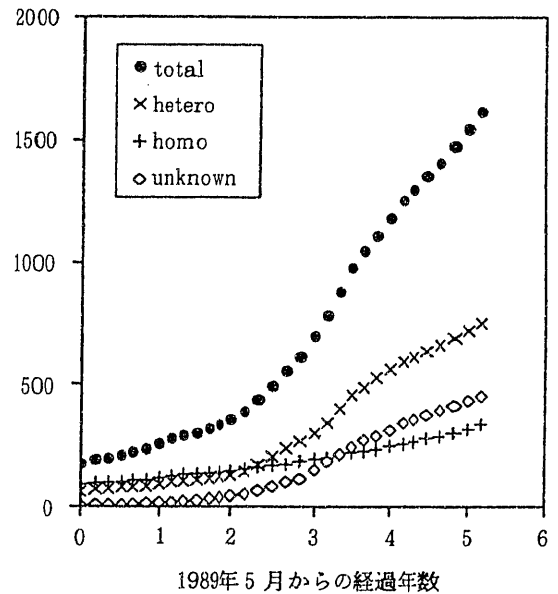


表1 1989年5月から1994年6月末の間に報告された患者・感染者1478名の年齢分布

年齢区分	実 数		分 布	
	男 性	女 性	男 性	女 性
20歳未満	10	83	1.27	11.99
20 — 29	215	514	27.35	74.28
30 — 39	260	64	33.08	9.25
40 — 49	196	17	24.94	2.46
50歳以上	104	9	13.23	1.30
年齢不明	1	5	0.13	0.72
合 計	786	692	100.00	100.00

2) 以下ではHIV感染者数、エイズ患者数ともに凝固因子製剤による症例（約1800）を含めない。これは凝固因子製剤がもはや新たな感染源とならないと考えられるためである。

3) 以下参照：J. J. Gonzalez, M. G. Koch, D. Dörner, J. L'age-Stehr, M. Myrtveit and L. Vavik, "The prognostic analysis of the AIDS epidemic: mathematical modelling and computer simulation", In *Statistical Analysis and Mathematical Modelling of AIDS*, J. G. Jager and E. J. Ruitenberg (eds.), Oxford University Press: Oxford 1988, pp. 123-143.

的推移は一次関数によって良く近似される(表2・図2)。すなわち凝固因子製剤以外の性的接触、薬物濫用、母子感染、輸血等による累積エイズ総症例数は年率約36パーセントで指数関数的に増加をしてきており、その倍增時間は2年未満である。

表2 感染経路別累積エイズ症例数の自然対数の回帰直線： $t$ は1989年5月からの経過年数

感 染 経 路	$\log_e$ 〔累積エイズ症例数〕 への回帰直線	$R^2$
総 数	$3.893 + 0.359t$	0.998
異性間性的接触	$2.463 + 0.412t$	0.989
男性同性愛	$3.420 + 0.223t$	0.988
経 路 不 明	$1.400 + 0.621t$	0.977

累積エイズ症例数の平均年間成長率を1989年5月以降2ヶ月毎にデータを追加して再計算した結果をみると、過去2～3年にわたって36%付近で安定していることがわかる(図3)。また二ヶ月毎のエイズ発生報告数の推移をみても、この場合は少数例で揺らぎが大きく適合度は小さい( $R^2=0.69$ )が、ほぼ年率37パーセントで増えてきている。

感染経路としては感染者数、患者数の双方において異性間の性的接触によるケースの占める割合が一貫して上昇してきており、1991年9月には異性間の性的接触によるHIV感染者累積値が男性同性愛による感染の累計値をうわまわり、1994年1月にはエイズ患者累積値において同様なことがおこった。現在までの累積値では感染者数ではその約46パーセント、患者数では33パーセントが異性間性的接触によるものとなっている。

日本では男性同性愛によるエイズ患者は総症例数の30パーセントを占めるが、累積症例数の成長率は年率22パーセントで異性間性的接触による累積症例数の成長率(年率約41パーセント)の半分程度でしかない。これは同性愛集団においてより急速な流行の拡大を経験した欧米諸国とは全く逆である。したがってそのシェアは今後ますます低くなると予測され、異性間の性的接触が日本におけるHIVの主要な感染経路となろう。

HIV/AIDS流行が1980年代に進行した欧米の経験や、数理疫学モデルの予測するところからすればこうした指数関数的成長率はやがてスローダウンすることが期待される。例えばEU諸国やカナダでは倍增時間が1年未満の

図2 日本の累積エイズ症例数の自然対数の推移

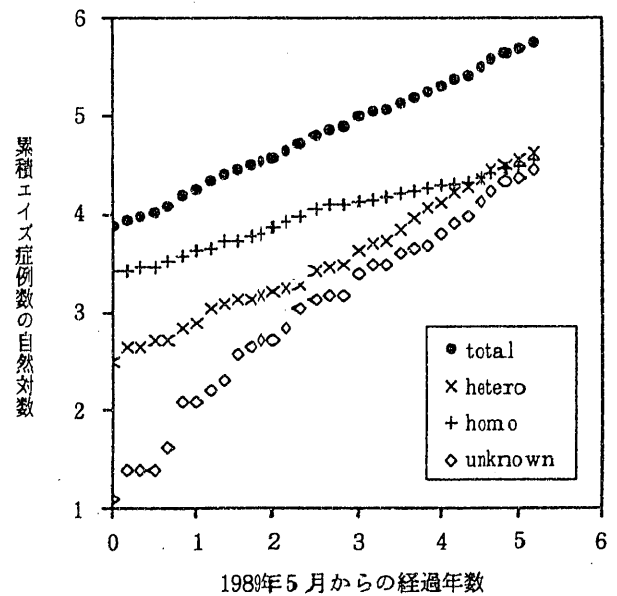
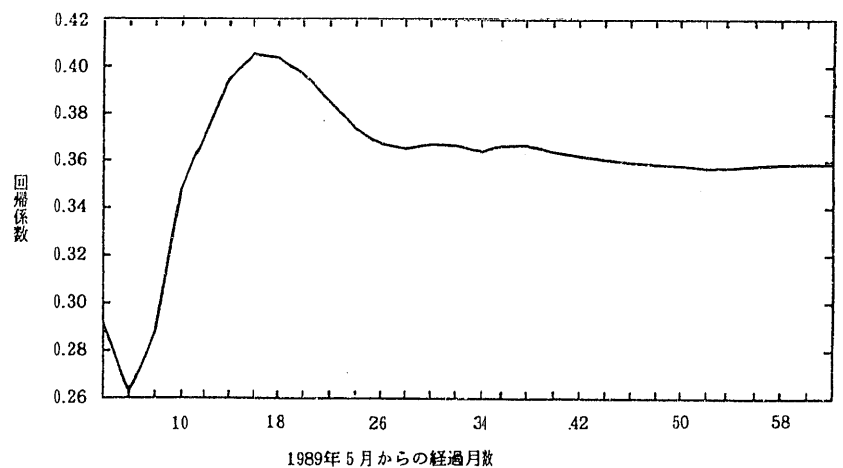


図3 回帰係数の推移



急速な指数関数的成長が数年持続した後、成長率の鈍化が始まっている<sup>4)</sup>。また1980年代初期の数年間におけるサンフランシスコのエイズ流行においては $r=0.9$ という高い成長率を示したという<sup>5)</sup>。日本の場合、初期成長率が欧米諸国のそれに比べて半分以下である一方、指数関数的増大のパターンはより堅牢かつ長期化するよう観察される。これは我国においては、欧米諸国においてエイズの急速な拡散の場となった性的活動性の高い同性愛集団や麻薬常習者集団の規模が小さく、異性間性的交渉が主要な感染ルートになってきていることが要因として考えられよう。

### III HIV感染者数の推定

以下では比較的信頼性の高い累積エイズ症例数のデータにもとづいてHIV/AIDS流行が指数関数的拡大期にあるという仮定をおき、感染者数を逆算推定する方法を考察する。 $i(t, \tau)$ を時刻 $t$ 、感染からの持続時間 $\tau$ のHIV感染人口の密度関数とする。したがって $t$ 時刻におけるHIV感染者総数は以下で与えられる：

$$I(t) = \int_0^{\infty} i(t, \tau) d\tau \quad (1)$$

以下簡単のため感染からの経過時間 $\tau$ を感染個体の「d-年齢」(disease-age)と呼ぶ。最近ではHIVに感染しながら長期にわたって生存している例が発見されてきている。そこでHIV感染者は必ずしも全てがエイズに至るとは限らないと考え、 $\alpha$ をHIV感染者のなかでエイズを発症する者の割合であるとし、自然死亡率を無視すれば以下が成り立つ<sup>6)</sup>：

$$i(t, \tau) = (\alpha \ell(\tau) + (1-\alpha)) B(t-\tau) \quad (2)$$

ここで $B(t)$ は単位時間あたりの新規感染者の発生数、 $\ell(\tau)$ は最終的にはエイズを発症するHIV感染者がd-年齢 $\tau$ において未発症状態に残存している確率であり、 $\gamma(\tau)$ をd-年齢 $\tau$ における瞬間的なエイズ発症率とすれば $\ell(\tau) = \exp(-\int_0^{\tau} \gamma(\sigma) d\sigma)$ となる。また $F(\tau) := \alpha(1-\ell(\tau))$ は全感染者に対する潜伏期間分布を与える。 $C(t)$ を時刻 $t$ での累積エイズ症例数、 $A(t)$ を単位時間あたりのエイズ患者発生数と定義すれば以下が成り立つことが容易に示される。

$$C(t) = \int_0^{\infty} F(\tau) B(t-\tau) d\tau \quad (3)$$

$$A(t) = \frac{dC(t)}{dt} = \int_0^{\infty} F'(\tau) B(t-\tau) d\tau \quad (4)$$

$C(t)$ を与えたときに(3)によって $B(t)$ を推定する方法が逆計算法 (Backcalculation method) である<sup>7)</sup>。しかし一般にBackcalculationの結果は潜伏期間分布 $F(\tau)$ の選定に強く左右され、不安

4) 前掲(注3) Gonzalez, et al., 1988

5) N. T. J. Bailey, "Simplified modelling of the population dynamics of HIV/AIDS", *J. R. Statistical Society, Series A*, 151 Part 1, 1988, pp.31-43.

6)  $\alpha$ は90%前後と考えられているが、時間的に不変なパラメータとは限らないであろう。以下参照：山本直樹, 「エイズ研究の現状」, 『科学』, Vol. 67 No. 4, 1988, : 413-416.

7) Backcalculation methodについては以下を参照：R. Brookmeyer and M. H. Gail, *AIDS Epidemiology: A Quantitative Approach*, Oxford, Oxford University Press, 1994; M. H. Gail and R. Brookmeyer, "Methods for projecting course of acquired immunodeficiency syndrome epidemic", *Journal of the National Cancer Institute* 80 (12), 1988, pp.900-911; M. H. Gail and P. S. Rosenberg, "Perspectives on using backcalculation to estimate HIV prevalence and project AIDS incidence", In *AIDS Epidemiology: Methodological Issues*, N. P. Jewell, K. Dietz and V. T. Farewell (eds.), Boston, Birkhäuser, 1992, pp. 1-38.

定であることが知られている。実際、 $F(0)=0$ でありかつ $\tau=0$ の近傍では $F(\tau)$ は極めて小さい値をとるから、与えられたデータが $C(t)$ ,  $t \in (-\infty, t_0]$ という形態であれば、現在時点 $t=t_0$ の直近過去での新感染者の発生率 $B(t)$ はほとんど $C(t)$ に影響を与えない。従って与えられた $C(t)$ のデータとその精度の範囲で $B(t)$ をユニークに推定することは困難ということになる。このため、 $B(t)$ にあらかじめ何らかの関数を想定する(パラメトリックモデル)か、関数のなめらかさ等の拘束条件を課する(ノンパラメトリックモデル)ことによって感染率 $B(t)$ の推定がなされるのが通常である。

以下では感染率 $B(t)$ は指数関数で与えられるという非常に単純なパラメトリックな仮定を採用する。これは日本の患者数の指数関数的拡大に矛盾しない最も単純な関数であり、また流行初期における指数関数的成長がHIV流行の再生産過程の動的モデルの線形化によって常に予測される挙動であることに依拠している。ただし無論、こうした仮定が妥当であるのは感染予防の影響や非線形効果があらわれる前の流行初期の比較的限られた年数でしかない。

そこで $B(t)=B(0)e^{rt}$ とおけば $I(t)$ ,  $C(t)$ も同じ成長率 $r$ で指数関数的に増大し、(1)-(4)から以下の関係が成り立つことが容易に示される。

$$a := \frac{A(t)}{I(t)} = \frac{r\alpha\kappa}{r+(1-\alpha)\kappa} \quad (5)$$

$$b := \frac{B(t)}{I(t)} = \frac{r(r+\kappa)}{r+(1-\alpha)\kappa} \quad (6)$$

$$c := \frac{C(t)}{I(t)} = \frac{\alpha\kappa}{r+(1-\alpha)\kappa} \quad (7)$$

ここで $\kappa$ はすべてがエイズ発症の可能性を持つHIV感染者集団の粗エイズ発症率であり、以下で与えられる：

$$\kappa := \frac{\int_0^\infty e^{-r\sigma} l(\sigma) \gamma(\sigma) d\sigma}{\int_0^\infty e^{-r\sigma} l(\sigma) d\sigma} \quad (8)$$

$a$ は指数関数的成長下でのHIV感染者集団における粗エイズ発症率であり、 $b$ は感染者集団が二次感染者を再生産すると考えた場合の「粗出生率」に相当する。特に $\alpha=1$ であれば $r=b-a$ となる。またこの場合、HIV感染者の $d$ -年齢分布は時間的に不変であり、以下で与えられる：

$$\frac{i(t, \tau)}{I(t)} = b e^{-r\tau} (1 - F(\tau)) \quad (9)$$

(5)-(8)より潜伏期間分布が知られれば $\kappa$ が計算され、 $a$ ,  $b$ ,  $c$ , が各々算出され、感染者数が

$$I(t) = \frac{C(t)}{c} = \left[ \frac{1}{a} \left( \frac{r}{\kappa} + 1 \right) - 1 \right] C(t) \quad (10)$$

として推定されることになる。HIVの潜伏期間分布はいまだ不明の点も多く、long-term survivorの存在に見られるように、感染者のすべてがエイズとなるかどうかはわからない。また明らか

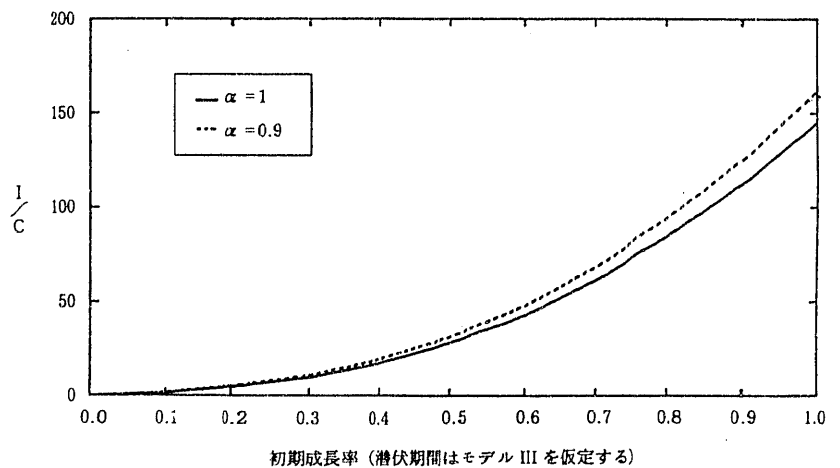
表3  $r = 0.359, \alpha = 0.9$  と仮定した場合の基本パラメータ

model type	survival function	$e_0$	$\kappa$	$a$	$b$	$c$
I	$l(\tau) = \exp(-0.004 \tau^{2.438})$	8.5	0.03895	0.03468	0.39368	0.09660
II	$l(\tau) = \exp(-0.0021 \tau^{2.65})$	9	0.03151	0.02811	0.38711	0.07831
III	$l(\tau) = \exp(-0.0021 \tau^{2.516})$	10	0.02592	0.02316	0.38216	0.06453
IV	$l(\tau) = \frac{1}{1 + (0.1 \tau)^{3.08}}$	11	0.02423	0.02166	0.38066	0.06033

に治療の進歩とともに発症は遅延されるであろう。そこで、ここでは試算のために生残率曲線として表3のようなワイブル分布とログロジスティック分布を用いることとする<sup>8)</sup>。ここで  $r=0.359, \alpha = 0.9$  と仮定した。表3において  $e_0 := \int_0^\infty l(\tau) d\tau$  は最終的にエイズを発症するHIV感染者の発症に至る平均待機時間である。WHOは一つの感染コホートにおける累積エイズ発症率は10年間で50%としているが、これはほぼモデルIII(標準ワイブル分布)のケースに相当すると考えられる。

以上からエイズ症例はもれなく報告されていると考え、エイズを発症しない感染者の割合を10%と見込んで  $\alpha = 0.9$  と仮定すれば、日本の Exponential Phaseにおける未知のHIV感染者数は各時点における累積エイズ症例数の10倍から17倍と推定される。この比  $I/C$  は感染者の平均待機時間(潜伏期間)が長いほど大きく、HIV感染者が必ずしもエイズ発症に至らないと仮定できる場合、 $\alpha$  が小さいほど大となる。また成長率

図4 成長率と比  $I/C$  の関係



$r$  が増加するにつれ比  $I(t)/C(t)$  は急速に増大し、サンフランシスコの例のように  $r=0.9$  程になると100倍以上になることがわかる(図4)。

日本においては  $\alpha = 0.9$  と仮定すれば、1994年7月時点では  $C(\text{July, 1994})=314$  であるから約3200~5200の感染者がいると考えられ、このときサーベイランスによる累積感染者捕捉率は30~50パーセントと評価されることとなる。また感染者数の時間的推移は以下のように推定される。

$$I(t) \approx \left( \frac{3.59}{9\kappa} + \frac{1}{9} \right) \exp(3.893 + 0.359t) \quad (11)$$

発症率  $\kappa$  は潜伏期間に比較的鋭敏に反応することが確認されるから、推定結果は  $l(\tau)$  の選定に強く依存している。またこうしたエイズ症例数に基づいて感染者数を逆算する方法は、国内のエイズ発症例として捕捉されない感染者(例えば一時的に滞在する外国人感染者)はカウントされないこと

8) 前掲(注7), Brookmeyer and Gail, 1994; Gail and Brookmeyer, 1988; Gail and Rosenberg, 1992, 等を参照。

に注意しなければならない。エイズサーベイランス報告における感染者数の6割、エイズ患者数の3割が外国国籍である。この外国人比率の差は日本人と外国人の診断率の変化の差によるのか、外国人感染者の流入・流出の効果によるものであるかは不明であるが、仮に1992年以後における外国人感染者報告数の急増が実体的な感染者数の増加であったとしても、その影響は現在までのエイズ症例数にはほとんど反映されない。従ってそうした場合はエイズ症例数に基づく感染者数の逆算推定値は過小評価という可能性があるが、一方、この増大が単に診断率の一時的向上によるものであれば必ずしも推計結果を左右するものではないであろう。

#### IV HIV感染者数の捕捉比と転症比

感染者数の推定方法としては、欧米においては先に述べた Backcalculation method (逆計算法) の様々なバリエーションの使用が一般的に確立してきている。一方、我国では橋本ら<sup>9)</sup>によって、我国独自の「転症率<sup>10)</sup>に基づく順計算法」が提案され、各所で紹介されてきている<sup>11)</sup>。「順計算法」はサーベイランスシステムを利用して、まず感染者捕捉比(全感染者において報告された感染者の占める割合)を推定し、サーベイランスデータの報告感染者数を捕捉比で除することで感染者数を推定するという方法であり、捕捉比を評価する仕方としては「転症例」による方法が使用される。

感染報告された後にエイズを発症して患者報告されたものを「病変例」と言うが、ここから患者診断と感染診断がほぼ同時期、あるいは患者診断の後に感染報告された例を除いたものが転症例である。このとき患者報告が完全であり(仮定1)、感染者の発病率が感染報告された感染者と未報告の感染者の間で相違がなければ(仮定2)、患者報告数に占める転症例の割合(転症比)が感染者捕捉比となるという。

明らかに、順計算法の妥当性の全ては捕捉比を推定する方法に懸かっているといつてもよいが、この転症例による捕捉比の推定法に関しては様々な批判がありうる。まず当然のことながら転症比は時間的に安定しているわけではない。事実、転症比は年々増加してきており、それにつれて推計値は再計算されている。また転症例においては感染診断から転症に至る待機時間が比較的短いケースが多いことが報告されている<sup>12)</sup>。これは、(1)病変例のなかで感染初期(d-年齢の若い時期)にHIV陽性診断をされたものが少ない、または(2)現在のエイズ患者はそもそもHIVの潜伏期間が比較的短いケースが多い、ことを意味していよう。エイズを発症に至る過程は非常に個体差が大きく、感染集団の性質によって異なり得るから(2)の可能性は排除できないが、観察された待機時間はこの点を考慮してもなお短かすぎると思われ、常識的に考えて(1)の理由がより大きな要因と推察される。すなわち感染者が抗体検査を受ける確率は過去10年の間にエイズに関する一般の認識が進むにつれ、時間とともに増大してきているであろうが、人々の間でエイズへの認識がうすく、診断体制の整備されていなかった過去においては感染者が感染診断される割合は低かったために、近年において発生しつつあるエイ

9) 橋本修二, 福富和夫, 森尾眞介, 市川誠一, 山本尚子, 苗村光広, 曾田研二, 「HIV感染者数とAIDS患者数の将来推計」, 『日本公衆衛生学雑誌』, 第40巻第10号, 1993年, pp.926-933.

10) 厳密には以下でみるように「転症率」は無次元数であり、「転症比」または「転症割合」と称するべきと思われるので以下では「比」に統一する。捕捉率も同様である。

11) 広瀬弘忠, 『人類にとってエイズとは何か』, (NHK BOOKS [692]), 日本放送出版協会, 1994; 塩川優一 [監修]・NHK取材班, 『エイズ危機』, NHK出版, 1992.

12) 『HIVの疫学と対策に関する研究』平成6年3月: 厚生科学研究費HIV疫学研究班平成五年度報告書; 橋本修二, 福富和夫, 森尾眞介, 市川誠一, 山本尚子, 苗村光広, 曾田研二, 「エイズサーベイランス報告に基づくHIV感染者数とAIDS患者数の動向」, 『日本公衆衛生学雑誌』, 第40巻第12号, 1993年, pp.1184-1195.

ズ患者の中で「病変例」としてカウントされなかった症例が占める割合が多く、転症比が過小に評価（従って感染者数は過大評価）されている可能性が高い。さらに橋本らによって指摘されているように、感染診断と患者診断において診断する医療機関が異なれば転症例としてカウントされないことも過小評価の一因であろう。

しかしながらより根本的な問題は、かりに未報告の感染者が抗体検査を受ける確率が時間的に不変であるような理想的観測状況を想定しても、転症比による順計算法の仮定2は一般には満たされないため、「転症比=捕捉比」は成立せず、転症比に基づく順計算法は成り立たないということなのである。この点を以下で単純なモデルを用いて明らかにしておきたい。

今  $i_0(t, \tau)$  を時刻  $t$  における未報告（抗体検査を受けていない）感染者の  $d$ -年齢密度関数とする。簡単のため未報告の感染者は時間的に不変な一定の率で抗体検査を受けると仮定しよう。単位時間あたりの抗体検査を受ける率（診断率：force of diagnosis）を  $h$  とし、自然死亡率および移住は無視して、感染者はすべてエイズ発症の可能性をもつと仮定すれば以下の McKendrick-Von Foerster 方程式を得る：

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \tau}\right) i_0(t, \tau) = -(\gamma(\tau) + h) i_0(t, \tau) \quad (12)$$

$$i_0(t, 0) = B(t) \quad (13)$$

ただしここで  $B(t)$  は単位時間あたりの新感染者発生数、 $\gamma(\tau)$  は  $d$ -年齢  $\tau$  においてエイズへ進展する推移強度（瞬間的発症率）である。これよりただちに以下を得る：

$$i_0(t, \tau) = e^{-h\tau} \ell(\tau) B(t - \tau) \quad (14)$$

一方、 $j(t, a; \tau_0)$  を  $d$ -年齢  $\tau_0$  において抗体検査をうけて陽性診断された感染者で、時刻  $t$  において陽性診断から  $a$  時間を経過したものの密度とする。ただし HIV 感染者の抗体検査による陽性診断率は100パーセントと仮定しておく。このとき

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a}\right) j(t, a; \tau_0) = -\gamma(a + \tau_0) j(t, a; \tau_0) \quad (15)$$

$$j(t, 0; \tau_0) = h i_0(t, \tau_0) \quad (16)$$

従って

$$j(t, a; \tau_0) = h i_0(t - a, \tau_0) \frac{\ell(\tau_0 + a)}{\ell(\tau_0)} \quad (17)$$

$t$  時刻におけるすでに報告された感染者の  $d$ -年齢密度関数を  $i_1(t, \tau)$  とすれば

$$\begin{aligned} i_1(t, \tau) &:= \int_0^\tau j(t, a; \tau - a) da \\ &= \int_0^\tau h e^{-h(\tau - a)} \ell(\tau - a) B(t - \tau) da = (1 - e^{-h\tau}) \ell(\tau) B(t - \tau) \end{aligned} \quad (18)$$



時刻  $t$  における病変例の発生数を  $U(t)$ , エイズ発症数を  $A(t)$ , 感染者総数を  $I(t)$ , 報告された感染者総数を  $J(t)$  とすれば

$$A(t) = \int_0^{\infty} \gamma(\tau) i(t, \tau) d\tau \quad (19)$$

$$U(t) = \int_0^{\infty} \gamma(\tau) d\tau \int_0^{\infty} j(t, a; \tau - a) da \quad (20)$$

$$I(t) = \int_0^{\infty} i(t, \tau) d\tau \quad (21)$$

$$J(t) = \int_0^{\infty} d\tau \int_0^{\infty} j(t, a; \tau - a) da \quad (22)$$

従って時刻  $t$  における転症比を  $T(t)$ , 捕捉比を  $H(t)$ , 病変例の粗発生率を  $K_1(t)$ , 粗エイズ発症率を  $K_2(t)$  とすれば以下を得る:

$$T(t) := \frac{U(t)}{A(t)}, \quad H(t) := \frac{J(t)}{I(t)}, \quad K_1(t) := \frac{U(t)}{J(t)}, \quad K_2(t) := \frac{A(t)}{I(t)}. \quad (23)$$

従って特に

$$T(t) = \frac{K_1(t)}{K_2(t)} H(t) \quad (24)$$

$$K_1(t) = \frac{\int_0^{\infty} (1 - e^{-h\tau}) \gamma(\tau) \ell(\tau) B(t - \tau) d\tau}{\int_0^{\infty} (1 - e^{-h\tau}) \ell(\tau) B(t - \tau) d\tau} \quad (25)$$

$$K_2(t) = \frac{\int_0^{\infty} \gamma(\tau) \ell(\tau) B(t - \tau) d\tau}{\int_0^{\infty} \ell(\tau) B(t - \tau) d\tau} \quad (26)$$

以上から明らかに  $K_1(t) \neq K_2(t)$  であり, 従って  $T(t) \neq H(t)$  である. 実際はある有限の時間間隔において累積された病変例, 患者数から転症比が計算されるが, 上記の事情は本質的にかわらない.

すなわち現実の診断過程においては新規感染者が診断を受けるまでには待機時間が必ずあるため,  $d$ -年齢が「若い」感染者は常にほとんど捕捉されず, 陽性診断された感染者の  $d$ -年齢分布は全体の感染者のそれよりも老齢化しているであろう. エイズは  $d$ -年齢の高い感染者に集中して発生すると考えられるから, 現実的なデータでは  $K_1(t) > K_2(t)$  であり,  $T(t) > H(t)$  であると考えられる. 後にみるように, 一般に  $T$  と  $H$  は大きく異なっていて近似的にすら等しくない (表4).

実際のエイズ診断過程におけるように  $h$  が時間に依存して変化している場合も

表4 診断率, 転症比と捕捉比の例 ( $r = 0.359$  と標準ワイブル分布を使用)

診断率 $h$	0.025	0.050	0.100	0.200	0.300	0.400
転症比 $T$	0.123	0.227	0.391	0.603	0.727	0.803
捕捉比 $H$	0.057	0.108	0.196	0.330	0.426	0.499

上記の議論は基本的に変わらず適用されることは明かであろう。いずれにせよ「転症比=捕捉比」は報告感染者と全感染者のd-年齢分布が一致するような例外的ケース以外成り立たない。例えば感染報告が全国的な標本抽出疫学調査などによってなされる場合がこれにあたるが、その場合H I V陽性率は直接測定されるので上記のような推定問題自体が発生しない。

さらにいま新規感染者は指数関数的に増大していると想定しよう。  $B(t) = B_0 e^{rt}$  と仮定すれば  $H$  および  $T$  は時間的に不変であり、以下を得る：

$$T : = 1 - \int_0^{\infty} e^{-h\tau} \phi(\tau) d\tau \quad (27)$$

$$H : = 1 - \int_0^{\infty} e^{-h\tau} \psi(\tau) d\tau \quad (28)$$

ここで

$$\phi(\tau) : = \frac{e^{-h\tau} \gamma(\tau) \ell(\tau)}{\int_0^{\infty} e^{-hx} \gamma(x) \ell(x) dx} \quad (29)$$

$$\psi(\tau) : = \frac{e^{-h\tau} \ell(\tau)}{\int_0^{\infty} e^{-hx} \ell(x) dx} \quad (30)$$

上式で  $\phi(\tau)$  は指数関数的成長率  $r$  の感染人口集団のエイズ発症数の d-年齢パターン、  $\psi(\tau)$  は感染人口の d-年齢分布である。さらに

$$\phi_1 : = \int_0^{\infty} \tau \phi(\tau) d\tau, \quad \phi_2 : = \int_0^{\infty} \tau^2 \phi(\tau) d\tau \quad (31)$$

とすれば  $\phi_1$  はマルサスの成長しつつある全感染人口の平均 d-年齢であり、  $\phi_2$  はこの成長下での平均エイズ発症 d-年齢である。  $h$  が小であれば  $T \approx h \phi_1$ 、  $H \approx h \phi_2$  であるが、  $\phi_2 > \phi_1$  であるからやはり  $T > H$  を得る。

前節で使用した標準ワイブル分布（モデルⅢ）と我国におけるH I V感染人口の指数関数的成長率  $r=0.359$  を用いれば、捕捉比、転症比が表4のように計算される。従ってもし先の感染者数推計に従って感染者捕捉比が30~50%であると仮定すれば、診断率は20~40%、転症比は60~80%となる。一方、実際にこれまで日本で観測された転症比は11%とされているが、これはいま観測されている転症例が流行のごく初期に感染した人々であり、それらが感染診断されるようになってきたのはようやく最近になってからであること、すなわち診断率が一定ではなく、H I Vの侵入初期には極めて低かったためであろう。そうした状況下では、転症比が小さくとも、必ずしも現時点での捕捉比の低さを意味しない。

## V H I V感染者の基本再生産比と流行抑止戦略

以下ではH I V感染者はエイズへ進展しない限り感染源であり続け、エイズを発症した場合はもはや感染源とならないと仮定する。新規感染者は感染者からH I Vを伝達されることで発生するが、陽性診断を受けた感染者と未診断の感染者では診断の前後で行動パターンの変化があるため二次感染者

を生み出す確率は異なると仮定しよう。最良の場合、陽性診断後は二次感染を引き起こさないと仮定できる。またH I Vの感染力はd-年齢によって大きく変化すると考えられているから、感染確率をd-年齢別に設定することが必要である。そこでd-年齢 $\tau$ の未診断感染者が単位時間あたり再生産する二次感染者の期待数(未報告感染者の「d-年齢別感染者再生産率」)を $\beta_0(\tau)$ 、報告された感染者のそれを $\beta_1(\tau)$ とすれば、

$$B(t) = \int_0^{\infty} \beta_0(\tau) i_0(t, \tau) d\tau + \int_0^{\infty} \beta_1(\tau) i_1(t, \tau) d\tau \quad (32)$$

性的接触による感染の場合、 $\beta_j(\tau)$  ( $j=0,1$ ) は一回の接触あたりのH I V感染確率と単位時間あたりの感受性人口との性的接触回数との積と考えられる。以下簡単のため $\alpha=1$ とすれば、(14)と(18)から以下の再生方程式(Lotkaの積分方程式)を得る：

$$B(t) = \int_0^{\infty} [e^{-h\tau} \beta_0(\tau) + (1-e^{-h\tau}) \beta_1(\tau)] l(\tau) B(t-\tau) d\tau \quad (33)$$

このとき、この感染者人口再生産過程の基本再生産比(basic reproduction ratio)  $R_0$  は以下であたえられる<sup>13)</sup>：

$$R_0 = \int_0^{\infty} [e^{-h\tau} \beta_0(\tau) + (1-e^{-h\tau}) \beta_1(\tau)] l(\tau) d\tau \quad (34)$$

$R_0$  は一人の感染者がその全感染期間に感染させた二次感染者の期待数であるから、 $R_0 > 1$  (super-critical) であれば感染拡大が生じ、 $R_0 < 1$  (subcritical) であれば流行はやがて自然消滅する(閾値定理)。従って流行を抑止する戦略は $R_0 < 1$  という条件を実現するように設計されねばならない。

基本再生産比 $R_0$ は一つの感染者人口集団の成長特性をきめる最も重要な指標である。例えば先に述べた感染者数計算においては外部からの感染者の流入の効果を考察しなかったが、感染者の外部からの流入は流行の引き金になり得るが、その持続的拡大の十分条件ではない。一般的に言って単位時間あたりの移民感染者数が有界であれば「劣臨界」 $R_0 < 1$ である限り感染人口は一定規模以下にとどまることがわかる<sup>14)</sup>。従って感染爆発がおこるか否かはあくまで「過臨界」条件 $R_0 > 1$ が持続するか否かに依存してしまっている。外部からの感染者流入が再生産構造を変化させて $R_0$ を増大させない限り、その効果は感染者ストックを増加させるだけであって増加率を加速させることはない。逆に移民、隔離等によって感染者ストックを一時的に削減しても、それが感染者集団を確率論的な絶滅に至らせるほどの縮減でない限り、臨界を超える再生産力をもつ感受性人口と感染人口の相互作用系が残存すれば流行はふたたび再発することになる。

H I Vの流行は明らかに人々の感染リスク行為が抑制され、 $R_0$ を減少させることができればコントロール可能である。予防キャンペーンは未感染人口におけるリスク行為の回避による感受性人口集団の減少をもたらすであろうし、診断率の向上は、感染者が感染の自己認識によって二次感染を防ぐことを通じてH I V流行抑止の効果をもっていると思われる。(34)から明かなように陽性診断後の二次感染発生率 $\beta_1(\tau)$ が条件

$$\int_0^{\infty} \beta_1(\tau) l(\tau) d\tau < 1 \quad (35)$$

を満たせば、サーベイランスシステムによる診断率 $h$ を増加させれば劣臨界条件を達成できることになる。今、最良のケースとして $\beta_1(\tau) \equiv 0$ とし、サーベイランスシステムによる診断率が零に近い段階で患者、感染者の指数関数的増大がおこっていると仮定してみよう。このとき指数関数的成長率 $r_0$

13)  $R_0$  は人口学における純再生産率(NRR)に他ならない。

14) H. Inaba (1988), "Asymptotic properties of the inhomogeneous Lotka-Von Foerster system", *Mathematical Population Studies*, 1 (3) : 247-264.

は感染者集団（マルサス人口集団）の自然成長率に他ならず，以下のLotkaの特性方程式を満たすはずである。

$$1 = \int_0^{\infty} e^{-r_0 t} \beta_0(t) l(t) dt \quad (36)$$

従って診断率をマルサス径数よりおおきく ( $h > r_0$ ) できれば，(34)-(35) から基本再生産比は1より小さくなり，流行は消滅にむかう。

日本の場合，マルサス径数が年36%と考えれば，診断率が年40%程度になれば，陽性診断された感染者のリスク行動が抑制されるという前提のもとで，劣臨界条件が達成されることになろう。診断率は直接観測できないが，新たに発生するエイズ患者の転症比によって間接的に推定できるであろう。

## VI 考察

日本のHIV感染者数についてはすでに様々な立場から推計が行われてきているが<sup>15)</sup>，1994年7月において凝固因子製剤によるものを除いて約5000名程度，サーベイランスによる感染者捕捉率にして30%から50%という本稿の試算値はなかでももっとも低めの値であろう。これはここでの推計値が国内でのエイズ発症・報告に結びつく感染者のみを逆算していることが一因である。従って過小推定の可能性は大きいですが，今後の流行の動向を考えるうえでは，短期的な滞在者による感染者ストックの増減はそれほど問題でなく，より重要な点は観測された成長率の安定性である。というのも流行初期における感染者数の成長率は与えられた環境系におけるHIV感染人口の自然成長率（マルサス径数）であり，その再生産力を指示していると考えられるからである。外部からの感染者の流入はこの再生産構造を変更して成長率を増大させるものでなければ，その効果は過渡的なものにとどまり，流行の諸相を本質的に変えるものではないであろう。

日本のエイズ流行の将来動向について言えば，先にのべたように流行の始まりから10年近く経過していることと，欧米の初期流行の経過から判断して今後成長率が高まることは考えにくく，感染予防への認識が広まるに従ってむしろスローダウンすると想定するのが自然ではないかと思われる<sup>16)</sup>。そうであれば広瀬(1994)<sup>17)</sup>が指摘するように日本が欧米なみの流行にみまわれる可能性は低いと言えよう。しかし欧米での初期成長率の高さは，性的アクティビティの高い同性愛者や静脈注射薬物乱用者等の伝染速度<sup>18)</sup>の早い人口集団において流行が開始されたためであり，そうした集団での流行が飽和し，より伝染速度の遅い異性間の性交渉が主要な感染ルートになるに従って成長率の低下がおこったと考えるならば，そうした欧米の流行モードの経験則は日本には当てはまらないかもしれない。というのも我国における初期成長率の低さは，リスク集団の構成の違いが一つの要因であるとともに，日本の男性同性愛による症例の成長率の低さに見られるように，一つのリスク集団内部においても性

15) 前掲(注9)，橋本ほか(1993)；松山幸弘(1994)，『新・エイズ戦争』，東洋経済新報社；宗像恒次・田島和雄[編著](1992)，『エイズとセックスレポート/JAPAN-感染爆発のきざし-』，日本評論社，1992；宗像恒次・森田眞子・藤澤和美，『日本のエイズ』，明石書店，1994。

16) 本稿ではいまのところ指数関数的感染拡大は終わっていないと考えて感染率曲線としては指数関数を用いたが，宗像ら(1994)(前掲，注15)は1992年前後のエイズキャンペーンがSTDの減少に効果をあげていることから，92年以降新たなHIV感染の発生は減少していると想定して，感染率曲線としてガンマ関数を用いるWHOのEpi-modelによる推計をおこなっている。

17) 前掲(注11)。

18) 「伝染速度が早い」とは感染者が自己の感染から二次感染を引き起こすまでの平均待機時間が短いということである。

的な活動性やパターンが欧米諸国のそれと異なっているためとも考えられるからである。そして一方で、異性愛集団におけるHIV流行は既にアジア・アフリカ諸国に見られるように、場合によっては急速な拡大の可能性もあるから楽観はできない。最大のリスク集団である異性愛集団におけるHIV流行過程を理解し、有効な流行抑止戦略を打ち出すための研究がとりわけ必要とされよう。

ただしいずれにせよ、過去数年間の新規感染者の動向は今後数年先までのエイズ患者数の動向にほとんど影響をおよぼさないから、この間の日本のエイズ患者数の将来推計としては、表2に示したような指数曲線の延長で十分有効であると思われる。一方、HIV感染者数の推計結果は潜伏期間分布の推定に強く依存しており、今後治療の進展とともに潜伏期間は延長されることも考えられる。従って国内感染者に対するコホートの観測による、日本の状況に適合的な潜伏期間モデルの推定が重要な課題である。

また潜伏期間が長大(8~10年)であることは増加しつつあるHIV感染者人口が大きな成長モメントを持っていることを意味している<sup>19)</sup>。例えば指数関数的感染拡大期が現在直ちに中断され、感染者の発生が今後ゼロとなったという最良の仮定のもとでも、既存の感染者ストックから発生する新規症例数は今世紀末まで増え続けるであろうし、エイズ症例数は累積値は当然のことながら、生存患者数においても今後10年間程度は増加を続けると予想される。

## On Trends of AIDS and an Estimate for the Number of HIV Infecteds in Japan

Hisashi INABA

In this paper we first observe the growth trends of number of HIV/AIDS cases in Japan based on the AIDS surveillance data. We can observe that the cumulated AIDS incidence in Japan has been growing exponentially since the AIDS surveillance system was established in May 1989. Let  $C(t)$  be the cumulated AIDS incidence by time  $t$  (years since May 1989). Then we have

$$C(t) \approx \exp(3.893 + 0.359 t) \tag{1}$$

where  $R^2 = 0.998$ . Our observations strongly support that the number of newly infecteds is also growing exponentially. That is, AIDS in Japan is in the *exponential phase* as European countries in the late 80th.

Next we develop a method to estimate the number of HIV infecteds in the exponential phase. Let  $\gamma(\tau)$  be the force of developing AIDS at disease-age (duration since infection)  $\tau$ , let  $\ell(\tau) := \exp(-\int_0^\tau \gamma(\sigma) d\sigma)$  be the survival function and let  $\alpha$  be the proportion of newly infecteds who eventually develop AIDS. Then the incubation distribution for infecteds is given by  $F(\tau) := \alpha(1 - \ell(\tau))$ . Let  $I(t)$  be the number of HIV infecteds at time  $t$  and let  $B(t)$  be the number of newly infecteds per unit yime at time  $t$ . Then we hve

<sup>19)</sup> 稲葉寿 (1994), 「流行初期におけるHIV感染者数の推定とコントロール戦略」, 『人口問題研究』, 第49巻4号: 23-33.

$$I(t) = \int_0^{\infty} (1 - F(\tau)) B(t - \tau) d\tau \quad (2)$$

$$C(t) = \int_0^{\infty} F(\tau) B(t - \tau) d\tau \quad (3)$$

If we assume that the epidemic is in the exponential phase, that is,  $B(t) = B(0)e^{rt}$ , and the infected population is closed, it is easily shown that

$$I(t) = \left[ \frac{1}{\alpha} \left( \frac{r}{\kappa} + 1 \right) - 1 \right] C(t) \quad (4)$$

where  $\kappa$  denotes the crude rate of developing AIDS given by

$$\kappa = \frac{\int_0^{\infty} e^{-r\sigma} \ell(\sigma) \gamma(\sigma) d\sigma}{\int_0^{\infty} e^{-r\sigma} \ell(\sigma) d\sigma} \quad (5)$$

In order to estimate the number of HIV infecteds in Japan, we assumed that  $\ell(\tau)$  is given by some Weibull distributions with different average incubation period (8.5 years [model I], 9 years [model II] and 10 years [model III]) or by a long-logistic distribution (model IV, its average incubation period is 11 years). Using the above estimation formula (4) and assumed survival functions, we conclude that the number of infected individuals is about from 10 times (model I) to 17 times (model IV) as much as the size of cumulated AIDS incidence in Japan. This means that the number of HIV infecteds (excluding about 1800 cases infected by contaminated blood products) at the end of June 1994 in Japan is estimated to be about from 3200 to 5200. However even if the report of AIDS incidence is complete, this estimate would be an underestimate, since it does not take into account infected short-term stayers who emigrate to home countries before developing AIDS in Japan and the average incubation period could be longer.

Thirdly if we assume that infected individuals are diagnosed as HIV positives with a constant rate, it is proved that the disease-age structure of reported HIV infecteds is *ageing* in compare with that of total HIV infecteds. Then the crude rate of developing AIDS for the reported HIV infected individuals would be very different from the crude rate of developing AIDS in all of infecteds. As a result, it follows that the proportion of reports of HIV infection to the unknown total HIV infection cannot be estimated as the proportion of the reported AIDS cases who develop AIDS after diagnosed as HIV positives to the total AIDS cases.

Finally we formulate the Lotka's integral equation for HIV infecteds and calculate the basic reproduction ratio  $R_0$  for the HIV infection. We show that if the basic reproduction ratio of the reported HIV infecteds becomes zero, the subcritical condition  $R_0 < 1$  could be attained by making the rate of diagnosis larger than the Malthusian parameter of the HIV infecteds.