

南アフリカのHIV流行に対する抗レトロウイルス薬への広範なアクセス の潜在的影響の年齢構成モデル

Bull. Math. Biol. 72 (2010) 2180 – 2198

[hal : 01349881](#)

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement、ボンディ、フランス
nicolas.bacaer@ird.fr

Carel Pretorius

SACEMA、DST /

南アフリカのステレンボッシュ大学の疫学分析およびモデリングにおけるNRFセンターオブエクセレンス

Bertran Auvert

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris、ベルサイユ大学、INSERM U687、パリ、フランス

概要

Granich et al. [ランセット373 (2009) 48–57]最近、単純な数学的モデルを用いて、毎年HIV陽性の個人が検出され、抗レトロウイルス薬で直ちに治療されるHIV検査により、南アフリカでの流行が長期的に減少する可能性があることが示唆された。それは数年で何百万もの命を救うことができました。しかし、このモデルは、この低下はより少ない頻度のテストでは達成できないことを示唆しています。多くのオブザーバーは、毎年のテストは実際には非常に難しいと指摘しています。それにもかかわらず、小規模な試験が準備されています。この記事では、より現実的な年齢構成モデルを使用します。このモデルは、最近報告された高レベルのコンドームの使用が南アフリカのHIVの長期的な減少にすでにつながる可能性があることを示唆しています。モデルはまた、たとえば毎年20%の人口をテストする試験も興味深いものになると示唆しています。死亡率と発生率の低下という点では、メリットは少ないですが同様です。彼らはより大きな人口に一般化する方がはるかに簡単です。彼らはHIVの長期的な持続につながらないでしょう。

私たちのシミュレーションは、南アフリカでの発生率の年齢分布が過去20年間で大幅に変化したことを最終的に示唆しています。これは、UNAIDSがその推定に使用するソフトウェアであるEPP / Spectrumが現在使用している仮説に疑問を投げかけます。

1.はじめに

現在南アフリカだけでも500万人以上のHIV陽性者がいる[10, p. 35]。毎年30万人以上がエイズで亡くなっています[10, p. 35] HIV状態が検出され、CD4数が200未満の人々に治療を提供する抗レトロウイルスプログラムにもかかわらず、南アフリカでの治療の推奨は、このしきい値を350に上げる可能性があります。HIVに感染している多くの人がCD4数がすでに350または200をはるかに下回っている感染の非常に遅い段階で自分の状態を無視して病院に行くという問題が残っています。

モデリング作業[14]により、毎年検出されたすべての人がCD4の数に関係なく抗レトロウイルス薬で直ちに治療されるHIV検査により、HIVの流行が長期的に減少する可能性があることが示唆されています。それは何百万もの命を救うでしょう。モデルはまた、テストの頻度を下げるだけではこの低下には不十分であるが、それでもかなりの数の命を救うことができることを示唆しています。[14]で使用されているモデルの構造と仮定は、比較的単純で多少楽観的でした。しかし、結果は驚くべきものであり、多くの専門家が抗レトロウイルス薬を治療としてだけでなく、可能な予防方法としても検討し始めました。

2009年に、世界保健機関は[14]によって提案された戦略の費用と利益をよりよく理解するために、いくつかの会議を招集しました。抗レトロウイルス薬（医療モニタリングを含む）の費用は、患者1人あたり年間数百ドルです[14]。新しい「テストと治療」戦略が数百万人の命を救うことができたとしても、導入後少なくとも10~2年は年間数十億ドルの費用がかかります。モデリングは、そのような高価なプロジェクトを試す価値があるかどうかを資金提供機関が決定するのに役立ちます。

この記事では、年齢構成モデルを使用して、[14]の「テストと治療」戦略を研究します。ピラミッドの年齢、HIV感染率、死亡率の統計が南アフリカの国家レベルと同じである、平均的な仮想コミュニティを検討します。このモデルには、HIV感染以降の時間の変数と、HIV介入の履歴を考慮したさまざまなパラメーターも含まれています。もちろん、モデルにどのような詳細を含めるべきかという問題には議論の余地があります。中央アフリカや西アフリカと比較して、なぜ南アフリカで伝染病が急速に拡大したのかについては、コンセンサスはありません。

[16]によれば、鉱山で働いている移民男性とそれに関連するセックスワーカーの大規模な人口は、重要な要素でした。これが事実である場合、これは原則として、いくつかのグループがリスクにさらされている、私たちのものとは異なるモデルを必要とします。しかし、それはセックスワーカーとそのクライアントの間の初期の流行の結果であると言って、私たちは比較的高い初期のHIV感染率を取り上げます。他の著者は男性の割礼のレベルが低い[28]、または初婚の年齢が比較的に遅いという事実を主張している[4]。これらの要因は、HIV感染の確率と性的パートナーの年齢別ローテーション率を介して暗黙的にのみ考慮されます。

HIVにはすでに多数の年齢構成モデルがあります。たとえば、[2, 17, 18, 23]を参照してください。私たちの目標は、2008年の人口調査を含め、南アフリカのHIVの有病率と死亡率の年齢データに合わせて調整できる最も単純な年齢構成モデルの開発を試みることです[21]。したがって、結果は中程度の複雑さになります。最初のモデルとは異なり、抗レトロウイルス薬[2]を使用しますが、[17]のリスクグループがなく、[18]の

ペアのペアがなく、発生率のメカニズム仮説があります。[23]とは異なり。私たちのモデルの主な課題の1つは、1990年代初頭の流行の急速な成長と、南アフリカで観察されたレベルでの最近の安定化を再現することです。

セクション2では、モデルのパラメーターについて説明します。方程式は付録に記載されています。セクション3は、モデルが履歴データにどのように適合するかを示しています。また、次の10年間の予測を3つのシナリオで示しています。現在の抗レトロウイルスプログラムの継続、毎年20%の人口がテストされる中程度の「テストと治療」戦略、およびほぼ集中的な「テストと治療」戦略[14]と同様ですが、人口の50%が毎年テストされています。結果は、最近報告された高レベルのコンドームの使用が現実からそれほど遠くなく、継続している場合、すべてのシナリオがHIVの長期的な減少につながることを示唆しています。しかし、セクション4に示すように、追加の「テストと治療」戦略により、次の10年間でかなりの数の命を救うことができ、この数はテストの頻度とともに増加します。そのため、[14]で要求される年次テストは、将来のテストの成功にとってそれほど重要ではない可能性があります。

私たちのモデルは、南アフリカで過去10年間に発生率の年齢分布が大幅に変化したことも示唆しています。これは、おそらくコンドームの使用が他のグループよりも若い成人の間ではるかに速く増加したためです。これは、EPP / SpectrumソフトウェアがHIVの年齢別発生率を計算するために使用する方法に疑問を投げかけます。EPP / SpectrumはUNAIDSがその推定のために使用するソフトウェアです。

2.モデル

モデルの方程式とパラメーター値の概要は付録にあります。当社のコンピュータプログラムはwww.ummisco.ird.fr/perso/bacaer/SAHIV.sciで入手でき、Scilab (<http://www.scilab.org>)と一緒に実行されます。これは、MatLabに非常によく似た無料ソフトウェアです。

2.1人口統計

モデルには0歳から100歳までの人が含まれます。シミュレーションは1986年に始まりました（この選択の説明については、以下のセクション2.4を参照してください）。南アフリカ全体と同じ年齢構成のコミュニティを想像します。これには、米国国勢調査局の国際データベース[26]が使用されます（図1a）。[26]は5歳のグループの人口を与えるので、スムーズな年齢ピラミッドを得るために、年齢が各グループに分散されました。年齢ピラミッドは、1986年に男性20名、女性20名に再スケーリングされました。したがって、コミュニティには約1400人が含まれています。

シミュレーションは1986年に感染者から開始されて以来（セクション2.4を参照）、これは成人の最初のHIV陽性率が約1/1000であることを意味します。倍加時間が1年の場合、HIVの有病率は4年間で1%に達する可能性があります。10万人とって、最初は1人しか感染していないより大きなコミュニティを考えた場合、有病率が同じレベルに達するには10年かかります。しかし、有病率は1986年には非常に低く、1991年にはすでに比較的高かった（セクション3を参照）。つまり、この流行には2つの段階があると想像できます。

- 1986年頃に全国のセックスワーカーが関与する非常に急速な浸透プロセスで、多くのコミュニティで1/1000のオーダーが流行している。
- 1986年以降の一般的な流行。

この第2フェーズのみをモデル化します。

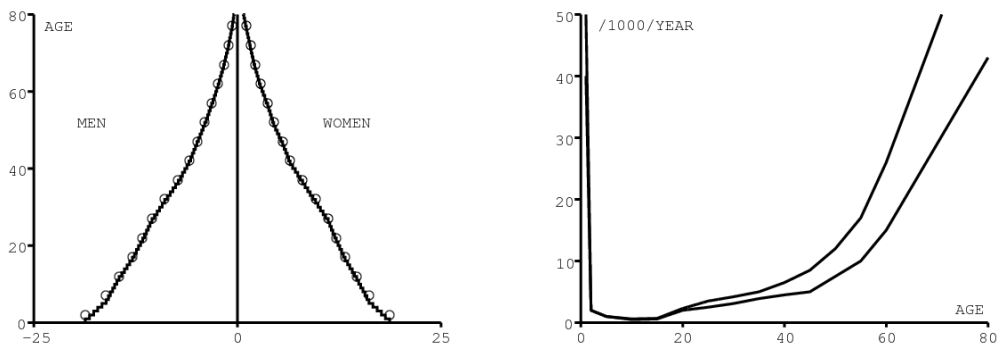


図1. (a) 1986年の年齢ピラミッド。(b) 年齢別のAIDSを除いた男性の死亡率（上の曲線）と女性の死亡率（下の曲線）。

典型的な曲線が使用されます[1, p. 6] 15歳以上のHIV陰性者の死亡率。[25]によれば、1990年に生まれた子供のために

- 43/1000の女の子の乳児死亡率（1年前）
- 57/1000の女の子の5年前の死亡率
- 47/1000男の子の乳児死亡率
- 5年前の63/1000の男の子の死亡率。

5歳から15歳の間で、妥当な選択をしようとした（図1b）。

南アフリカでは過去20年間に人口動態の変化がありました。これをモデル化するのは難しいため、1986年以降に報告された年間出生数を単純に採用し、[26]までに2020年まで推定しています。具体的には、1986年と比較して、出生数の比例的な減少が考慮されます（図2a）。

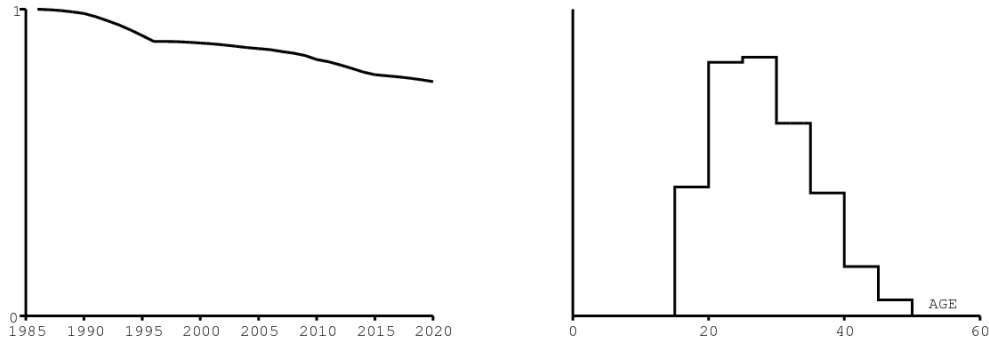


図2. (a) 1986年と比較した、1986年から2020年までの年間出生数の報告および予測される減少。

誕生プロセスは機械論的にモデル化されていませんが、HIVの母子感染を推定するには、年齢標準化された女性の生殖能力が依然として必要です。5歳の年齢層の曲線は[25]から取られ、図2bに示されています。簡単にするために、出生率は各年齢層で均一であると想定されています。

2.2 性行動

図3aでは、男性の性的パートナーの回転率が女性の年齢の関数として与えられていると仮定します。したがって、ヨハネスブルグ近郊のスラム、オレンジファームで15歳から30歳の女性を対象にした調査で測定された男性の性的パートナーの累積数に比較的よく適合しています（図3b、Bertran Auvert）。南アフリカでのHIVの蔓延の急速な成長は、性的パートナーの数の大幅な過少報告を考慮しない場合、モデルでのシミュレーションで再現することは困難です。したがって、以下のセクション2.5で説明するように、補正係数が使用されます。

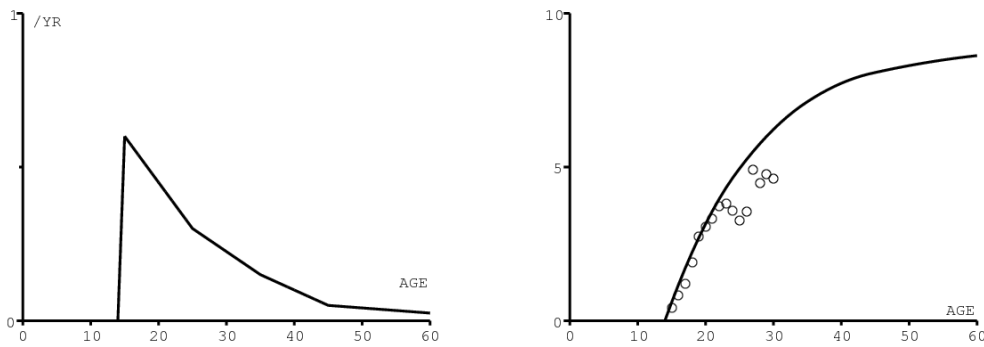


図3. (a) 女性の年齢に応じた男性の性的パートナーの回転率。 (b) 女性の年齢に応じた男性の性的パートナーの累積数。 (a) および (b) 過少報告を無視します。

x 歳の女性が y 歳の男性の性的パートナーをどのように選択するかを表す関数が三角確率分布であると仮定します。

- 0に等しい $y < x_{\min}(x)$ そして $y > x_{\max}(x)$ 、
- 最大で $y = x_{\text{opt}}(x)$ 、
- 断片的に線形（図4aおよび図4bの実線）。

$x_{\min}(x)$ 、 $x_{\max}(x)$ そして $x_{\text{opt}}(x)$ は、2つの都市からのデータに適合した関数です。ケープタウンの都市の近くのGuguletu（図4a、M.カムピラとL.マイヤーからの個人的なコミュニケーション）とヨハネスブルグの西のカールトンビル（図4b、B.ウィリアムズ）。

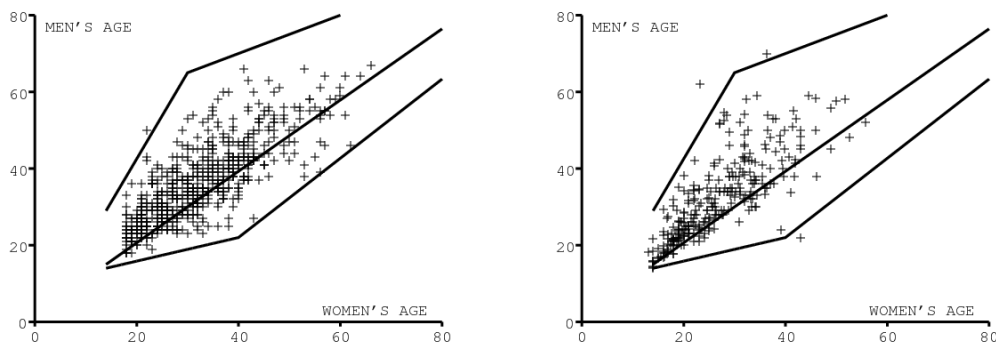


図4 女性の年齢に応じた男性パートナーの選択。3つの線は、最小年齢、優先年齢、および最大年齢に対応しています。データはGuguletu (a) とCarletonville (b) からのものです。

2.3 コンドームの使用

2002年、2005年、および2008年の全国調査には、最後の性交時のコンドームの使用に関する統計が含まれています[21、p. 45]。女性から報告されたコンドームの使用率とその信頼区間は、年齢層15～24（白い円）、25～49（図5a）の図5aおよび図5bに示されています（ブラックダイヤモンド）および50年以上（ホワイトダイヤモンド）。1998年の15歳から24歳と25歳から49歳の年齢層のデータは、人口統計と健康調査のデータの平均です[6、p. 89]。男性によって報告されたコンドームの使用に関する統計は考慮されていないことに注意してください[21、p. 45]、これは15～24歳のグループで有意に高いです。

私たちのモデルでは、簡単にするために、使用は女性の年齢の関数であり、男性の年齢の関数ではないと仮定しています。データが示唆するように、それは14歳での最初の性交後の年齢の直線的に減少する関数です[21、p. 45]。コンドームの最大使用量は、1987年から1995年にかけて0～10%、1995年から2007年にかけて10%～80%まで直線的に増加し、その後も一定であると想定されています。コンドームの使用は、年齢とともに指数関数的に減少すると想定されています。年齢とともに減少する割合自体は、データへのより良い適合を得るために時間とともに減少すると想定されています。付録の詳細を参照してください。

コンドームの使用は依然としてすべての年齢層で増加する可能性があります。しかし、保守的には、すでに高かった2008年に報告されたレベルに留まると想定されています。図5aは、モデルの20、35、60歳でのコンドーム使用のレベル（15歳から24歳、25歳から49歳、50歳以上の年齢層を表す）を時間の関数として示しています。（実線）。

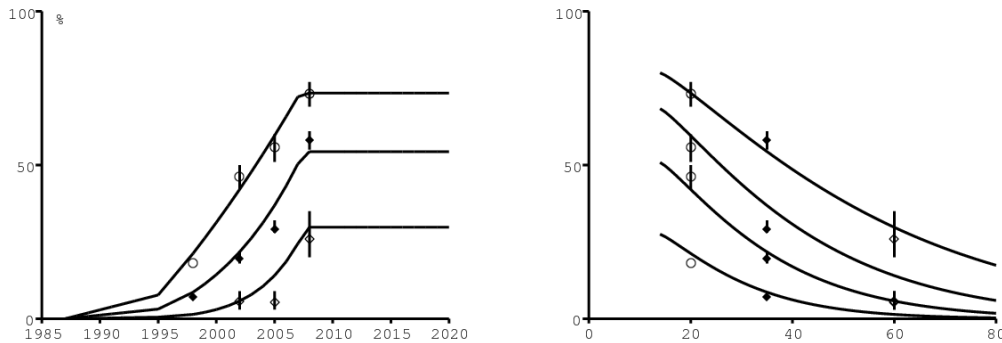


図5. (a) 15歳から24歳、25歳から49歳、50歳のモデルのモデルとデータにおける、20歳、35歳、60歳での時間の関数としてのコンドームの使用（実線、上から下）も。 (b) 1998年、2002年、2005年、2008年の年齢に応じたコンドームの使用（下から上へ）。データは (a) と同じ年齢層のもです。

図5bは、コンドームの使用の同じレベルを示していますが、1998年、2002年、2005年、および2008年の年齢別です。性的パートナーの数については、報告されたレベルにおそらく統計的バイアスがありますコンドームの使用、過剰報告へのバイアス。簡単にするために、性的パートナーの数に対するバイアスのみを調整します。

2.4 HIV、母子感染の予防および抗レトロウイルス薬

抗レトロウイルス薬を使用していないHIV陽性者のAIDS関連死亡率は、感染後の時間に依存しますが、大人および5歳以上の子供には影響しません。より正確には、これは[14]のように2.25に等しい形状パラメーターを持つワイブル生存曲線に対応すると想定します。ただし、図8aによりよく適合するため、平均寿命は11年ではなく10年です。図6aは、20歳の感染女性の自然死亡率とAIDS死亡率の両方を組み合わせた生存曲線を示しています。5歳未満のHIV陽性の子供では、人生の最初の年に30%の追加の過剰死亡率があります。超過死亡率は、5年後に直線的に成人と同じレベルに戻ると想定しています。この仮説は、[13]のデータとかなりよく一致します。したがって、図6aは出生時に感染した少女の生存曲線を示しています。

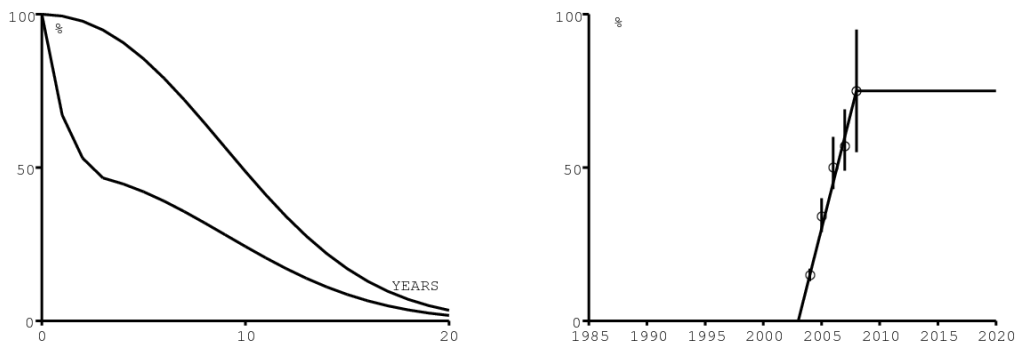


図6. (a) 感染時の時間の関数としての出生時の感染した少女の生存曲線（下の曲線）と20歳の感染した女性の生存曲線（上の曲線）。 (b) 母子感染防止へのアクセス。

南アフリカでは、ネビラピンは2002年から公立病院で利用可能になっています。HIVの母子感染の可能性を40%から5%に減らすと考えられています（詳細は[23]を参照）。また、2003年から2008年の間に、母子感染防止へのアクセスが0から75%に増加し、その後も一定に保たれています（図6b）。図6bの2004～2008年のデータと信頼区間は、[24、p. 278]と[27、p. 101]。

現在の抗レトロウイルスプログラムへのアクセスは、2003年から2007年の間に0から100%に増加したと想定されています（下の図7a、点線）。このプログラムでは、感染後の年齢と時間に関係なく、HIV感染者の40%のみが抗レトロウイルス薬を投与されると想定されています。この割合は、抗レトロウイルス薬を投与された人の総数に合うように選択されました（下の図8bを参照）。抗レトロウイルス薬を投与されている男性と女性の数に関する個別のデータがある場合、女性は妊娠訪問後に抗レトロウイルス薬を投与できるため、女性の数は確かに多くなります。異なるパーセンテージを使用できます。治療開始時の平均CD4数はすでに200をはるかに下回っているため、抗レトロウイルス薬を投与されるHIV患者の割合にそれほど大きな変化はないはずです。HIVに感染した人が非常に気分が悪くなり始めて初めて初めて病院に行き、検査を受け、最終的に治療を受けます。

[14]のように、少し楽観的であったとしても、抗レトロウイルス薬を受けた人は、受けていないHIV患者よりも100倍感染力が低いと想定されています。

最後に、抗レトロウイルス薬を投与された個人は、治療を開始する直前の死亡率の半分に等しい一定のエイズ関連死亡率を持っていると想定されています。たとえば、感染から10年後に抗レトロウイルス薬を開始した人は、エイズによる死亡率が13.6%から6.8%に低下し、平均15年間生存します。15年間の感染後に抗レトロウイルス薬を開始した人は、AIDSによる死亡率が年間22%から年間11%に低下し、平均9年間生存します。これらの仮説を、HIV陰性の人々の間で変動することを考えると、CD4数の観点から解釈することは困難です[14、補足、図1]。[14]のように、毎年1.5%の人が治療を中止すると想定されています。

1986年に最初の感染者がモデルに到着したと想定します。1986年に行われた大規模な調査では、南アフリカではHIVがほとんど存在していなかったことが示されています[12]。最初の感染者は16歳の女性であるといくらか恣意的に想定されています。ただし、年配の女性から、したがって男性の性的パートナーの離職率が低いほど、流行曲線は数年シフトすることに注意してください。もちろん、最初のケースも男性である可能性があります。

2.5 感染の確率、性的パートナーの過少報告および調整の方法

モデルが再現しなければならない南アフリカの流行の2つの特徴があります。最初の非常に急速な成長と10年のスペースでの高い有病率レベルでの安定化です。[14]の年齢構造のないモデルでは、これは初期の再現性が高く、行動の変化により発生率が有病率とともに指数関数的に減少すると仮定することによって得られました。これはまた、介入により有病率が低下すると発生率が増加する傾向があることを意味します。モデルはロジスティック曲線を作成したため、HIVデータに適合するように2つまたは3つのパラメーターを調整するだけで十分でした。[3]は同じ方法を使用しました。

私たちのより機械的なモデルでは、シミュレーションにより、図3aのように、性的パートナーの回転の速度で流行の始まりの急速な成長を再現することは困難であることが示唆されました。感染の力には、この率とカップルによる感染の確率の積が含まれます（一般に、男性と女性、女性と男性では異なります）。

カップルによる感染確率の高い値を選択した場合でも（男性から女性へ85%、女性から男性へ50%）、男性の性的パートナーの真の累積数は図3bで報告されている値の2倍。これにより、生涯を通じて男性の性的パートナーの累積数が8ではなく16になる傾向があります。したがって、2002年、2005年、および2008年には、HIVの年齢別の有病率を適切に調整できます[21]。

3. シミュレーション

2010年から3つのシナリオを試しました。

- 現行の抗レトロウイルスプログラム（HIVのある人が検査を受けるために病院に来るのを待つ）の最初のもの
- もう一つは、人口の20%が毎年テストされる「テストと治療」戦略です。
- 3つ目は、人口の50%が毎年テストされる「テストと治療」戦略です。

元の「テストおよび処理」戦略では、[14]の連続時間モデルで1年に1に等しいテスト率が提案されました。これは、モデルでは（1年の時間ステップで）63%に等しい年間カバレッジに対応します（ $1 - e^{-1} \approx 63\%$ ）。「テストアンドトリート」戦略の実装では、2010年から2012年の間に線形的に増加する採用を0から100%に想定しています（図7a、実線）。

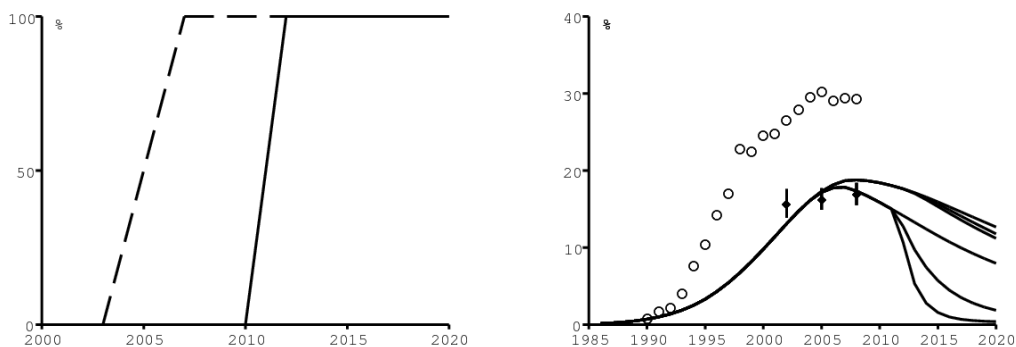


図7. (a) 現在の抗レトロウイルスプログラム（点線）と「テストおよび治療」戦略（実線）へのアクセス。(b) 出産前診療所（円）および15～49歳の人口におけるHIVの有病率（モデルの上から3本の実線、[21]のデータ）。下の3つの実線は、15～49歳の人口における抗レトロウイルス薬を使用せずにHIVと共に生きている人々の有病率を示しています。

まず、集計統計に焦点を当てましょう。図7bは、出産前診療所でのHIV陽性率、15歳から49歳までの人口におけるHIV陽性率、および15歳から49歳までの人口における抗レトロウイルス薬を使用しないHIV陽性者の罹患率を示しています（上から下）。1990-2008年の出生前診療所（白丸）のデータは、[10, p. 7]。15~49歳の人口の黒い点は、[21, p. 31]。図7bの上部にある実線（3つのシナリオを区別するのは難しい）はモデルから取ったもので、15歳から49歳の人口の有病率を示しています。

新しい感染の数の減少はエイズによる死亡率の減少によって相殺されるため、2つの「テストと治療」戦略はHIVの全体的な流行にほとんど影響を与えません。図7bの下の3つの実線は、抗レトロウイルス薬を含まないHIV陽性集団を表す。最も低い曲線は、テストの頻度が最も高い戦略に対応しています。[14, 図4B]とは異なり、「テストと治療」戦略のないベースラインシナリオでも、HIVの有病率は低下します（漸近的にゼロに収束します）。もちろん、これは新しい介入の必要がないという意味ではありません。

図8aは、死亡率、総死亡数を総人口で割ったものです。白いひし形は記録された死亡[22]に対応し、白い円は[1]によって推定された死に対応し、黒いひし形は[26]によって推定された死に対応しています。死亡記録の処理が遅れているため、登録された最新の死亡者数（白いひし形、2007年）はおそらく来年修正されるでしょう。私たちのモデルは、非AIDS死亡率の継続的な減少を考慮していません。これは、[26]によると、1990年代初頭の死亡率のわずかな減少の原因でした（この減少は1980年代により明白で、データは示していません）。明らかに、テストの頻度が最も高い「テストと治療」戦略は、死亡率を最も低下させます。

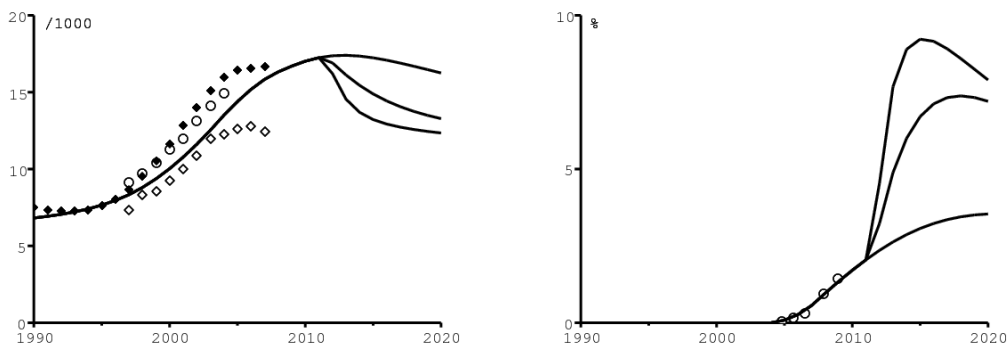


図8. (a) 死亡率。 (b) 抗レトロウイルス薬を投与されている総人口の割合。

図8bは、モデルが抗レトロウイルス薬を投与されている総人口の割合のデータにどのように適合するかを示しています。報告されているように[11, p. 16]、2004年10月に公衆衛生部門から抗レトロウイルス薬を受け取っている人は19,500人、2005年7月には78,000人、2006年3月には14万人でした。[27, p. 56]、抗レトロウイルス薬を受けている人の数は、2007年12月に458,951に達し、2008年12月に700,500に達しました。総人口の対応する比率は、これらの数を[26]。抗レトロウイルス薬を服用している人の数は、最も集中的な「テストと治療」戦略で2015年以降すでに減少し始めています。

図9aは、3つのシナリオによる成人（15歳以上）のHIV発生率を示しています。2008年の曲線の傾きの急激な変化は、2008年以前のコンドーム使用の増加と、2008年以降のコンドーム使用は一定であるという私たちの仮定によるものです（図5）。図9aの円（黒点）は、成人の発生率に対する2008年のUNAIDS（ASSA、南アフリカのアクチュアリー協会）からの推定を表します[10, p. 35]。私たちのモデルによれば、現在の抗レトロウイルスプログラムの発生率は依然として0.5を超えます% 2020年の年間。

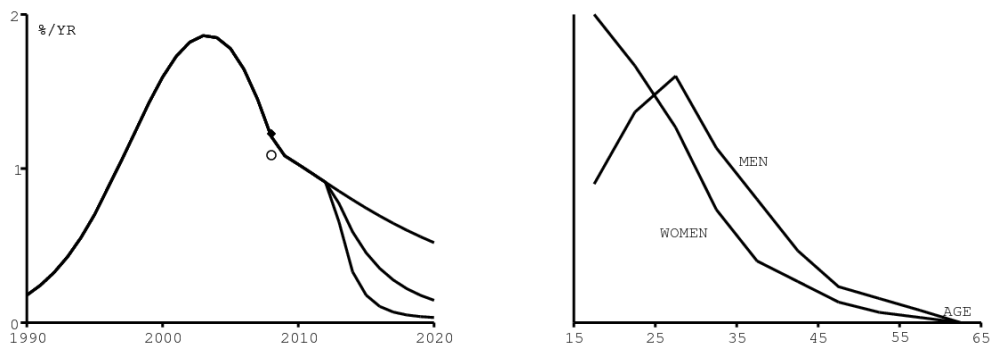


図9. (a) モデルにおける成人（15歳以上）のHIV発生率、およびUNAIDS（円）とASSA（黒点）からの2008年の推定[10, p. 35]。

(b) SpectrumソフトウェアによるHIV発生率の標準化された年齢分布に関する仮説[23, p. 16]一般的な流行について（縦軸は示されていない）。

これらの集計された統計の後で、年齢で構成された統計を見てみましょう。まず、UNAIDSが推定に使用するソフトウェアであるSpectrumは、男性と女性のHIV発生率の標準化された年齢分布が時間とともに一定であると想定していることを思い出してください（図9b）。総発生率の時間的変動は、別のソフトウェアEPP [23, p. 16]。

対照的に、図10は、モデルでのHIV発生率の年齢分布の経時変化を示しています。かなり重要な変更があります。男性（図10a）でも女性（図10b）でも、発生率が最も高い年齢は、1990年から2010年にかけて年齢の増加にシフトします。これは、コンドームの使用の増加によるものです。図5によれば、この成長は高齢者よりも若年成人の方が速かったです。

スペクトラムで使用される男性の分布（図9b）は2000年に得られた分布に近く、最大発生率は25年から30年の間に到達することに注意してください。しかし、私たちのシミュレーションでは、ピークは2010年に35前後に到達することを示唆しています（図10a）。同様に、スペクトラムが女性に使用する分布（図9b）は1990年に得られた分布に近く、発生率は年齢とともに減少します。しかし、2000年と2010年のディストリビューションはまったく異なります。

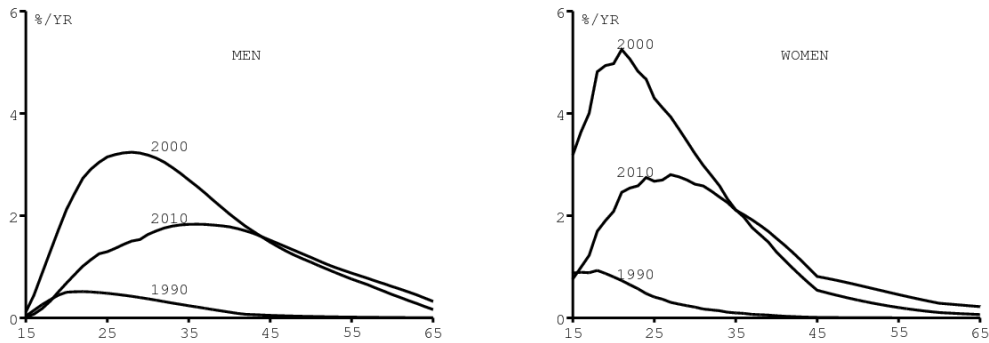


図10. (a) 1990年、2000年、2010年の男性のHIV発生率の年齢分布。(b) 女性の場合も同じ。

図11は、モデルによって生成された年齢ピラミッドを示しています。5年ごとのピラミッドと[26]で与えられたピラミッド（白い円）を比較して確認します。年齢ごとに集計データと非集計データの両方を調整できるようにするには、正しい年齢構造を持っていることが重要です。

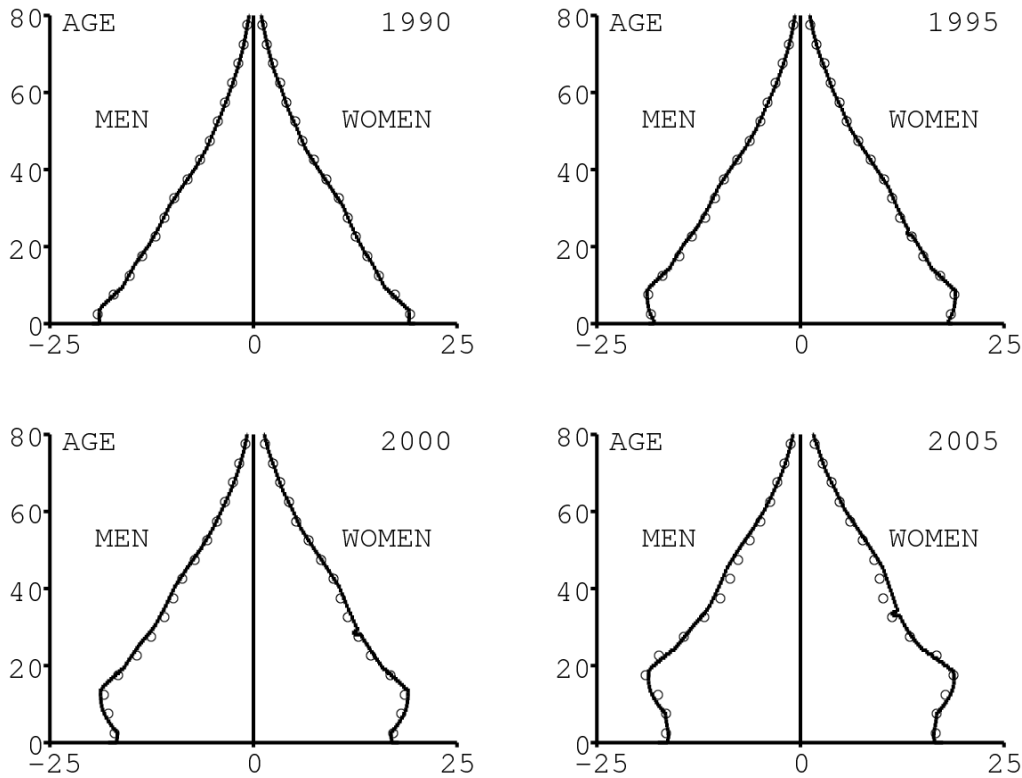


図11. 1990年、1995年、2000年、2005年の年齢ピラミッド。

図12は、1991年から2008年までの5歳の年齢グループによるHIV有病率の年齢別データにモデルがどのように適合するかを示しています。図7aを思い出してください。私たちの3つのシナリオは2010年を過ぎるまで変化し始めません。2つのデータセットがあります。最初のシリーズは、出産前診療所の女性におけるHIVの有病率を表しています。1991年から1997年まで信頼区間なしで[8、p。8]および[5]では1998～2000年の信頼区間、[7、p。9]、[9、p。13]と2006～2008年の[10、p。8]。

2番目のデータセットは、2002年[19]、2005年[20]および2008年[21]に実施された3つの全国調査からのものです。彼らは女性だけでなく男性と子供もカバーしています。信頼区間は、図12の横棒で表されています。データは、2歳から14歳の年齢グループにグループ化されている2002年と2008年の子供を除いて、5歳の年齢グループのデータです。図12のポイントは、年齢グループの年齢の中央値に設定されています。出生前診療所のデータは、2002年、2005年、および2008年に見られるように、同じ年齢層の女性の有病率を過大評価しています。母集団データに合わせてモデルのパラメーターを調整しました。したがって、出産前診療所からのデータは、シミュレートされた有病率の上限です。図12のデータへの適合は完全ではありません。HIV陽性率は、2002年の高齢女性では明らかに過小評価されており、2005年の若い女性では過大評価されています。2008年のデータとの調整は非常に良好です。

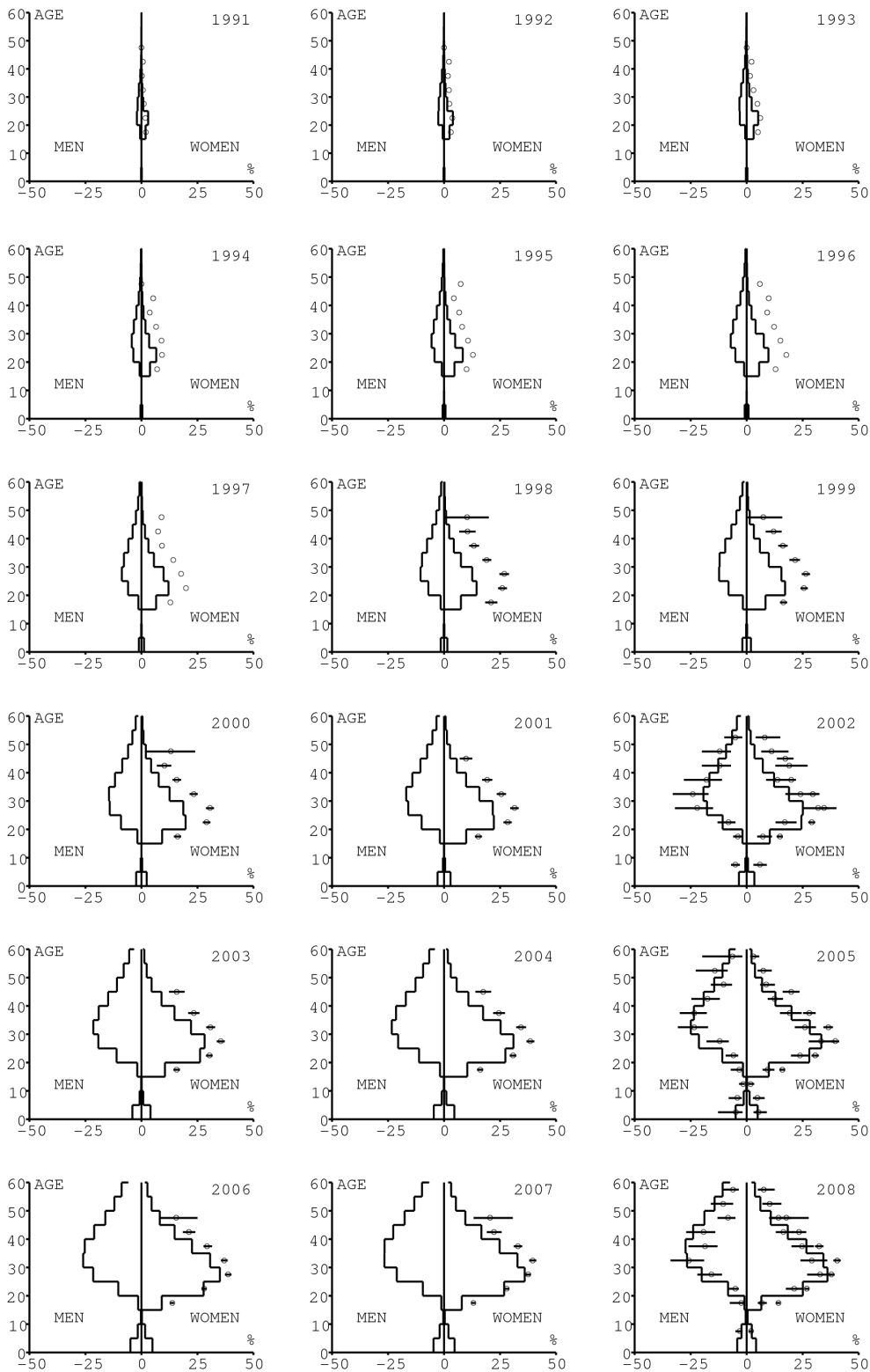


図12. 1991年から2008年までの年齢（縦軸）による男女間のHIVの有病率。データは出生前診療所（1991-2008）および人口調査（2002、2005および2008）。

図13は、モデルが5歳の年齢グループの年齢別死亡率データにどのように適合するかを示しています。再び2つのデータセットがあります。

- 1997-2007年に記録された一連の死亡[22, p. 45~48]、
- 1997-2004年にのみ修正された一連の死の数[1, p. 169]。

このデータに対応する死亡率は、[26]に従って、特定の年の5歳の年齢グループの死亡数をこの年齢グループの人口で割ることによって計算されました。修正された死亡率でモデルを調整しようとした。特に5歳未満の子供については、登録された死亡による死亡率とは有意差があります。

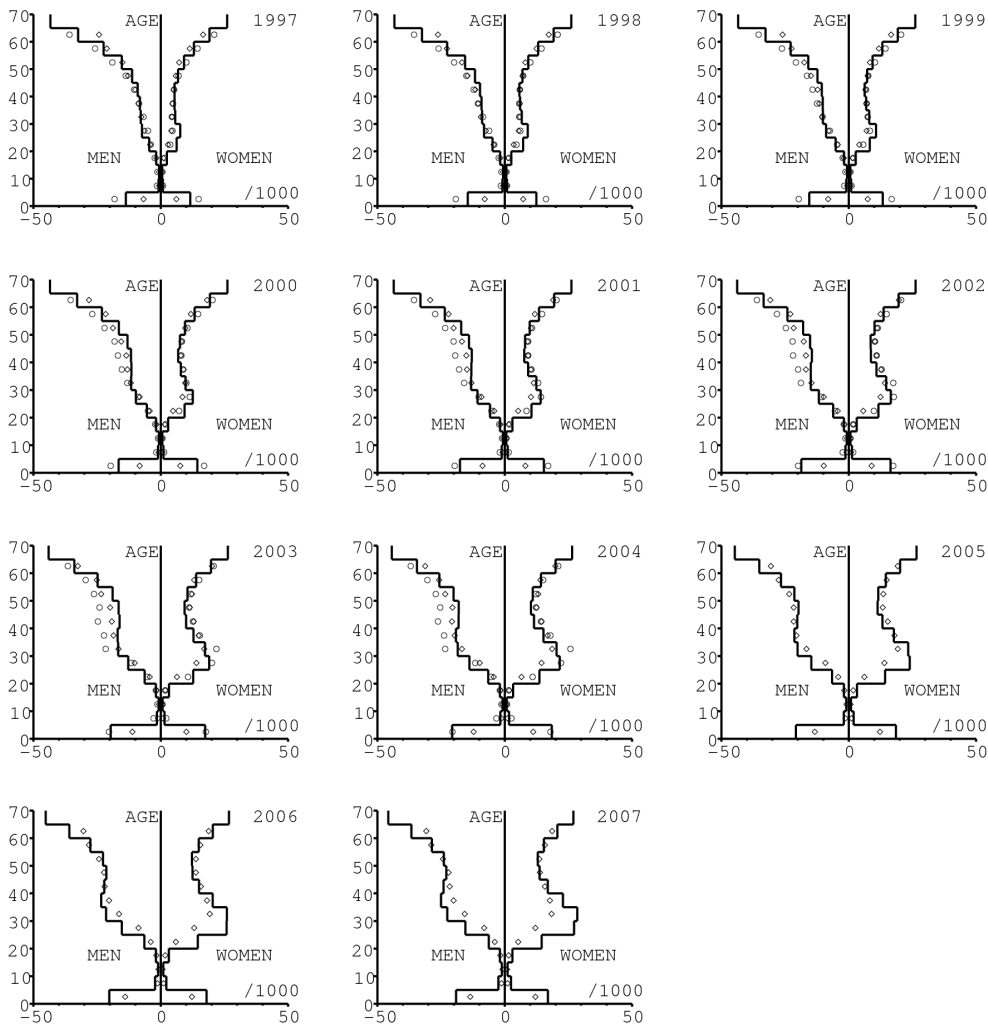


図13. 1997年から2007年までの年齢（縦軸）の関数としての男性と女性の死亡率。データは、登録死亡（1997-2007）と修正死亡（1997-2004）に対応しています。

4. 議論

図9aの曲線の違いをHIVの発生率について南アフリカの成人人口全体（約3500万人）に拡張します。人口の20%を毎年テストする「テストと治療」戦略は、2010～2020年の期間にわたる現在の抗レトロウイルスプログラムと比較して、850,000の新しい感染を防止します。毎年50%の人口をテストする戦略は、140万人の新しい感染を防止します。

次に、死亡率について図8aの曲線を比較します。南アフリカの総人口は約4800万人です。人口の20%を毎年テストする「テストおよび治療」戦略は、2010～2020年の期間にわたる現在の抗レトロウイルスプログラムと比較して、100万人の死亡を防止します。毎年50%の人口をテストする戦略は、150万人の死亡を防ぐ

最後に、抗レトロウイルス薬の有病率について図8bの曲線を比較し、これを南アフリカの総人口の規模に戻します。1行目（場合によっては2行目）の抗レトロウイルス薬と医療フォローアップのコストは年間約1,000ドルであると想定されています（詳細については[14]を参照）。

人口の20%を毎年テストする「テストと治療」戦略は、2010～2020年の期間にわたる現在の抗レトロウイルスプログラムよりも約1,400万人×抗レトロウイルス薬の年数に相当します。それはさらに140億ドルかかるでしょう。節約される追加のライフコストは約14,000ドルになります。人口の50%をテストすると、数字は2,200万人×年、220億ドル、15,000ドルになります。

これらの結論は[14]の結論に似ています。しかしながら、私たちのモデルは、HIVの長期除去のために[14]が要求する毎年の検査頻度はおそらくそれほど重要ではないことを示唆している。「検査と治療」戦略の目的は、現在南アフリカに住んでいる500万人の中から最大のHIV陽性者を検出し、今後数年間に予測できる死を回避することです。より実用的な観点から、そのような戦略は多くの問題を引き起こします。しかし、私たちの結果は、毎年コミュニティの20%だけがテストされる状態で試験を開始することは興味深いことを示唆しています。毎年、すべての成人の4分の1をテストすることは、南アフリカにおける2007～2011年の国家戦略計画の目標でした（<http://www.info.gov.za/otherdocs/2007/aidsplan2007/>）。

私たちのモデルからの2番目の教訓は、HIV発生率の年齢分布は南アフリカでは大きく異なる可能性があるということです。これは、UNAIDSが世界中のHIV統計の推定に使用しているEPP / Spectrumソフトウェアの現在のバージョンで使用されている仮説に疑問を投げかけています。具体的には、スペクトラムは、HIV発生率の年齢分布は流行中に変化しないと想定しています。Spectrumソフトウェアでは、発生率の時間と年齢の依存性は、モデルとは異なり、機械論的仮説では計算されません（付録の式（1）～（2）を参照）。代わりに、Spectrum（またはEPPソフトウェアによって生成された成人の発生率）を使用します。この発生率は時間に依存しますが、年齢には依存しません。集計された有病率データにフィッティングすることで得られます。次に、スペクトラムは、国におけるHIVの有病率を示す人口統計および健康調査がない場合、発生率の年齢分布は図9bのようであると仮定します。1つまたは2つの調査がある場合、1年の発生率の年齢分布はこれらの調査から計算されます[15]。しかし、このようにして

得られた年齢分布は、流行が始まってから一定のままであると考えられている[23, p. 15-17]。したがって、スペクトラムは、EPPによって与えられた成人の発生率をさまざまな年齢層に分散させることができます。図10は、発生率の年齢分布が、流行中にかなり変動する可能性があることを示しています。要約すれば、私たちのモデルは、Spectrumが経時的に発生率の年齢分布を計算する方法を変更することを提案しています。私たちのモデルのような機械論的アプローチが代替案になる可能性があります。

付録：モデル方程式

インデックス k は、女性 ($k=f$) または男性 ($k=m$) を示します。

- $S_k(t, x)$ セックスの健全な集団である K 年齢クラスの x は時間で ≥ 1 をトン ($t \geq t_0$)。年齢クラス x は実際には、正確な年齢が $x-1$ と x の間の人に対応します。
- $I_k(t, x, y)$ セックスの集団である k は年齢クラスでの x 時間でトンのためのHIV陽性のされているの y 年と抗レトロウイルス薬なし ($1 \leq Y \leq X$)。
- $A_k(t, x, y)$ セックスのHIV陽性集団である K 年齢クラス内の x 時間でトン抗レトロウイルス薬を受け取り、誰が費やしてきた Y ($1 \leq Y < X$) 感染とが、治療せずに。言い換えれば、感染者が治療を受けていないときに、時間とともにカウンタ y が増加します。治療中は一定です。治療が中止されると、その人はコンパートメント I に戻り、メーターは時間とともに再び成長します。

便宜上、以下を定義します

$$I_k^*(t, x) = \sum_{y \leq x} I_k(t, x, y), \quad A_k^*(t, x) = \sum_{y < x} A_k(t, x, y),$$

そして $N_k(t, x) = S_k(t, x) + I_k^*(t, x) + A_k^*(t, x)$ 。

表1は、さまざまなパラメーターとその値を定義しています。より具体的には、エイズによる過剰死亡率は

$$\rho(x, y) = \rho_0(1 - x/4) + \rho_1(y)x/4$$

と $\rho_0 = 0,4$ として

$$(1 - \rho_1(1))(1 - \rho_1(2)) \cdots (1 - \rho_1(y)) = \exp(-0,0039 y^{2,25}).$$

さもないと、

$$c(t, x) = c_0(t) \exp(-c_1(t)(x - 14)^{1,2}), \quad \forall x \geq 14.$$

パラメータが $c_0(t)$ 1987年から1995年までは0から10%まで直線的に増加し、1995年から2007年までは10%から80%まで直線的に増加し、その後は一定のままです。パラメータ $c_1(t)$ 1998年まで0.03に等しく、2008年には直線的に0.01まで減少し、その後は一定のままです。HIV陽性の子供たちの生存曲線の望ましい形 (図6a) およびコンドームの使用に関するデータ (図5a, b) が与えられているため、このような面倒な仮定を回避することは困難です。

表1.表記法とパラメーター値。

k	性別 (女性または男性)	f または m	
t_0	HIVの導入の年	1986	[12]
t	時間	$t \geq t_0$	
ω	考慮される最大年齢	100年	
x	年齢	$1 \leq x \leq \omega$	
y	抗レトロウイルス薬なしで感染してからの時間	$1 \leq y \leq x$	
x_0	最初に感染した女性の年齢	16歳	選択
$b(t_0)$	当時の男性 (および女性) の年間出産 t_0	20	調整
p_f	HIV感染の確率 (男性から女性)	85%	調整
p_m	HIV感染の確率 (女性から男性)	50%	調整
q_0	母子感染の確率	40%	[23]
q_1	予防を伴う母子感染の確率	5%	[23]
ϵ	抗レトロウイルス薬に対する人々の相対的感染力	1%	[14]
ϕ	抗レトロウイルス薬の中止	1.5%	[14]
τ	HIVのためにテストされた年間比率	0、20、50%	
$N_k(t_0, x)$	時代のピラミッド t_0	図1a	[26]
$\mu_k(x)$	HIV陰性の場合の死亡率	図1b	[1]
$b(t)/b(t_0)$	誕生の進化	図2a	[26]
$\beta(x)$	正規化された女性の生殖能力	図2b	[25]
u	男性の性的パートナーの過少報告	0.5	調整
$u r(x)$	男性の性的パートナーの離職率	図3	B. Auvvert

$s(x, y)$	男性の性的パートナーの選択	図4	データ
$c(t, x)$	コンドーム使用	図5	[6, 21]
$\rho(x, y)$	エイズによる過剰死亡	図6a	[13]
$\rho_1(y)$	成人のエイズによる過剰死亡	図6a	[14]
$\sigma(y)$	抗レトロウイルスによる死亡	$\rho_1(y)/2$	
$h_1(t)$	母子感染防止へのアクセス	図6b	[27]
$h_2(t)$	現在の抗レトロウイルスプログラムへのアクセス	図7a	
$h_3(t)$	「テストと治療」へのアクセス	図7a	
ψ	現在の抗レトロウイルス薬の割合	40%	調整

[14]の表記を維持して設定 $J_k(t, x) = I_k^*(t, x) + \varepsilon A_k^*(t, x)$ 。感染の力は

$$\lambda_f(t, x) = 1 - \exp\left(-p_f(1 - c(t, x))r(x) \sum_z s(x, z) J_m(t, z)/N_m(t, z)\right),$$

$$\lambda_m(t, x) = 1 - \exp\left(-p_m \sum_z (1 - c(t, z))r(z) s(z, x) J_f(t, z)/N_m(t, x)\right).$$

$\lambda_f(t, x)$ そして $\lambda_m(t, x)$ HIVと抗レトロウイルス薬の有病率が低い場合、

$$\lambda_f(t, x) \simeq -p_f(1 - c(t, x))r(x) \sum_z s(x, z) J_m(t, z)/N_m(t, z), \quad (1)$$

$$\lambda_m(t, x) \simeq -p_m \sum_z (1 - c(t, z))r(z) s(z, x) J_f(t, z)/N_m(t, x). \quad (2)$$

に関して $\lambda_f(t, x)$ 、

- x 歳の女性の男性の性的パートナーの回転率は $r(x)$ 、
- 確率で $s(x, z)$ 、男性パートナーの年齢は z
- 確率で $J_m(t, z)/N_m(t, z)$ 、この男性のパートナーは伝染性です。

に関して $\lambda_m(t, x)$ 、

- z 歳の女性が x 歳の男性を確率で選択 $s(z, x)$
- x 歳の男性がシェアを持っている $1/N_m(t, x)$ x 歳の男性のための「性的要求」の。

このモデルは、女性の選択によって完全に導かれます。これにより、男性と女性の好みのバランスをとる問題が回避されます。ある意味では、出生数が男性の数ではなく女性の数に依存する古典的な人口統計モデル、または蚊が特定の割合で人間に刺さる媒介動物感染症のモデルのように見えます[2]。

新生児がHIV陽性になる確率は

$$\pi(t) = \left(q_0(1 - h_1(t)) + q_1 h_1(t)\right) \frac{\sum_x \beta(x) I_f^*(t, x)}{\sum_x \beta(x) N_f(t, x)},$$

これは、数年間抗レトロウイルス薬を服用している女性がHIVを子供に感染させないことを意味します。

抗レトロウイルス薬の開始率は

$$\theta(t, x, y) = h_2(t) \rho(x, y) \psi / (1 - \psi) + h_3(t) \tau.$$

現在の抗レトロウイルスプログラム ($h_2 = 1$ として $h_3 = 0$)、HIV陽性の人々は同時に2つのリスクにさらされています：その割合で死亡するリスク $\rho(x, y)$ そしてその比率で抗レトロウイルス薬を開始するリスク（またはむしろチャンス） $\rho(x, y) \psi / (1 - \psi)$ 。したがって、 ψ 画分は最終的に抗レトロウイルス薬を開始します。

時間の初期条件を定義する t_0 。 $N_k(t_0, x)$ すべての $1 \leq x \leq \omega$ に対して与えられます。

- すべて $1 \leq x$ のための $x \leq \omega$ 、 $S_k(t_0, x) = N_k(t_0, x)$ そして $S_m(t_0, x_0) = N_m(t_0, x_0) - 1$ 。
- すべて $1 \leq Y \leq X \leq \omega$ 、 $I_k(t_0, x, y) = 0$ そして $I_m(t_0, x_0, 1) = 1$ 。
- $A_k(t_0, x, y) = 0$ 全て $1 \leq Y < X \leq \omega$ 。

と $t \geq t_0$ そして $1 \leq x \leq \omega - 1$ 、健康な人口は

$$S_k(t+1, 1) = b(t)(1 - \pi(t)),$$

$$S_k(t+1, x+1) = (1 - \mu_k(x))(1 - \lambda_k(t, x))S_k(t, x).$$

治療を受けていない感染者は $t \geq t_0$ そして $1 \leq y \leq x \leq \omega - 1$ 沿って

$$I_k(t+1, 1, 1) = b(t)\pi(t),$$

$$I_k(t+1, x+1, 1) = (1 - \mu_k(x))\lambda_k(t, x)S_k(t, x),$$

$$I_k(t+1, x+1, y+1) = (1 - \mu_k(x))(1 - \rho(x, y))(1 - \theta(t, x, y))I_k(t, x, y) + \phi(1 - \mu_k(x))(1 - \sigma(y))A_k(t, x, y).$$

治療中の人口は $t \geq t_0$ そして $1 \leq y \leq x \leq \omega - 1$ 沿って

$$A_k(t+1, x+1, y) = (1-\phi)(1-\mu_k(x))(1-\sigma(y))A_k(t, x, y) \\ + (1-\mu_k(x))(1-\rho(x, y))\theta(t, x, y)I_k(t, x, y),$$

そして $A_k(t, 1, 1) = 0$ すべての t について。

ありがとう

この記事の一部は、WHOワーキングミーティング [によるARTの結核とHIVへの影響のモデリング](#) (2009年11月4~6日のジュネーブ) とUNAIDSミーティング「*Developing Models for HIV Estimates*」(ロンドン、2010年1月19~20日、<http://www.epidem.org>)。データを共有してくれたBrian WilliamsとMercy Kamupiraに特に感謝します。

参考文献

1. B. A. Anderson, H. E. Phillips, (2006), Adult mortality (age 15–64) based on death notification data in South Africa : 1997–2004, Report No. 03–09–05, Statistics South Africa, Pretoria. <http://www.statssa.gov.za>
2. R. M. Anderson, R. M. May, (1990), *Infectious Diseases of Humans : Dynamics and Control*, Oxford University Press, Oxford.
3. Bacaër, N., Ouifki, R., Pretorius, C., et coll., 2008. Modeling the joint epidemics of TB and HIV in a South African township. *J. Math. Biol.* 57, 557–593.
4. Bongaarts, J., 2007. Late marriage and the HIV epidemic in sub-Saharan Africa. *Popul. Stud. (Camb.)* 61(1), 73–83.
5. Department of Health of South Africa, (2001), National HIV and Syphilis Sero-prevalence Survey of women attending Public Antenatal Clinics in South Africa 2000.
6. Department of Health, Medical Research Council, Measure DHS+, (2002), South Africa Demographic and Health Survey 1998, Department of Health, Pretoria.
7. Department of Health of South Africa, (2003), National HIV and Syphilis Antenatal Sero-prevalence Survey in South Africa 2002.
8. Department of Health of South Africa, (2004), National HIV and Syphilis Antenatal Sero-prevalence Survey in South Africa 2003.
9. Department of Health of South Africa, (2006), National HIV and Syphilis Antenatal Sero-prevalence Survey in South Africa 2005.
10. Department of Health of South Africa, (2009), 2008 National Antenatal Sentinel HIV and Syphilis Prevalence Survey, South Africa.
11. R. Dorrington, L. Johnson, D. Bradshaw, et coll., (2006), The demographic impact of HIV/AIDS in South Africa : National and Provincial Indicators for 2006, Centre for Actuarial Research, South African Medical Research Council and The Actuarial Society of South Africa.
12. Dusheiko, G. M., Brink, B. A., Conradie, J. D., et al., 1989. Regional prevalence of hepatitis B, delta, and human immunodeficiency virus infection in southern Africa : a large population survey. *Am. J. Epidemiol.* 129, 138–45.
13. Ferrand, R. A., Corbett, E. L., Wood, R., et al., 2009. AIDS among older children and adolescents in Southern Africa : projecting the time course and magnitude of the epidemic. *AIDS* 23, 2039–2046.
14. Granich, R. M., Gilks, C. F., Dye, C., et al., 2009. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission : a mathematical model. *Lancet* 373(9657), 48–57.
15. Hallett, T. B., Zaba, B., Todd, J., et al., 2008. Estimating incidence from prevalence in generalized epidemics : Method and validation. *PLoS Med.* 5(4) : e80.
16. Hargrove, J., 2008. Migration, mines and mores : the HIV epidemic in southern Africa. *South African J. Sci.* 104, 53–61.
17. Johnson, L. F., Dorrington, R. E., 2006. Modelling the demographic impact of HIV/AIDS in South Africa and the likely impact of interventions. *Demogr. Res.* 14, 541–573.
18. Johnson, L. F., Dorrington, R. E., Bradshaw, D., et al., 2009. Sexual behaviour patterns in South Africa and their association with the spread of HIV : Insights from a mathematical model. *Demogr. Res.* 21, 289–339.
19. O. Shisana, L. Simbayi, (2002), Nelson Mandela HSRC Study of HIV/AIDS, HSRC Press, Le Cap, Afrique du Sud.
20. O. Shisana, T. Rehle, L. Simbayi, et coll., (2005), South African National HIV Prevalence, HIV Incidence, Behaviour and Communication Survey 2005, HSRC Press, Le Cap, Afrique du Sud.
21. O. Shisana, T. Rehle, L. Simbayi, et coll., (2008), South African National HIV Prevalence, Incidence, Behaviour and Communication Survey 2008, HSRC Press, Le Cap, Afrique du Sud.
22. Statistics South Africa, (2009), Mortality and causes of death in South Africa, 2007 : Findings from death notification.
23. J. Stover, (2009), AIM : A computer program for making HIV/AIDS projections and examining the demographic and social impacts of AIDS, Futures Group International, Washington.
24. ONUSIDA, (2008), Report on the global AIDS epidemic.
25. United Nations Statistics Division, (2009), UNData.
26. US Census Bureau, (2009), International Database.
27. OMS, ONUSIDA, UNICEF, (2009), Towards universal access, scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector, progress report 2009.
28. Williams, B. G., Lloyd-Smith, J. O., Gouws, E., et coll., 2006. The potential impact of male circumcision on HIV in Sub-Saharan Africa. *PLoS Med.* 3(7), 1032–1040.