

HIV感染症診断ガイドラインの進歩と確認検査の新展開

—日本エイズ学会 診療におけるHIV-1/2感染症の診断ガイドライン2020版—

Advancement of a guideline for HIV testing and new development of confirmatory test
—Guideline for diagnosis of HIV-1/2 infection in 2020, The Japanese Society for AIDS Research—

ふく たけ かつ ゆき
福 武 勝 幸
Katsuyuki FUKUTAKE

はじめに

HIV感染症の診断法のガイドラインとして日本国内で最初に作成されたものは、「HIV-1/2感染症の診断法2003版、日本エイズ学会推奨法」であった。その後、抗原と抗体の同時検出が可能なスクリーニング検査が一般化したのを受けて2008年に改訂され、大きな変化がなく経過していたが、今回、新たな確認法が登場したことから久しぶりのガイドライン改訂となった。最近のHIV感染症の状況を、新型コロナウイルス感染症の流行の影響も踏まえて考察するとともに、新しい検査フローチャートの概説とその応用について提案する。

I. HIV感染者の状況

1. 世界の状況

国連合同エイズ計画（UNAIDS）が発表した2020年末時点での世界のエイズの流行の報告によると、世界のHIV感染者数は3,760万と推定されている。新たな感染及び死亡者数は減少傾向にあるものの、2020年の1年間に新たに150万人がHIVに感染し、69万人がエイズ関連疾患で死亡したとされている。最近の4年間の経過を図1に示すと、感染者総数は増加しているが、新規感染者と死亡者数は徐々に減りつつある¹⁾。

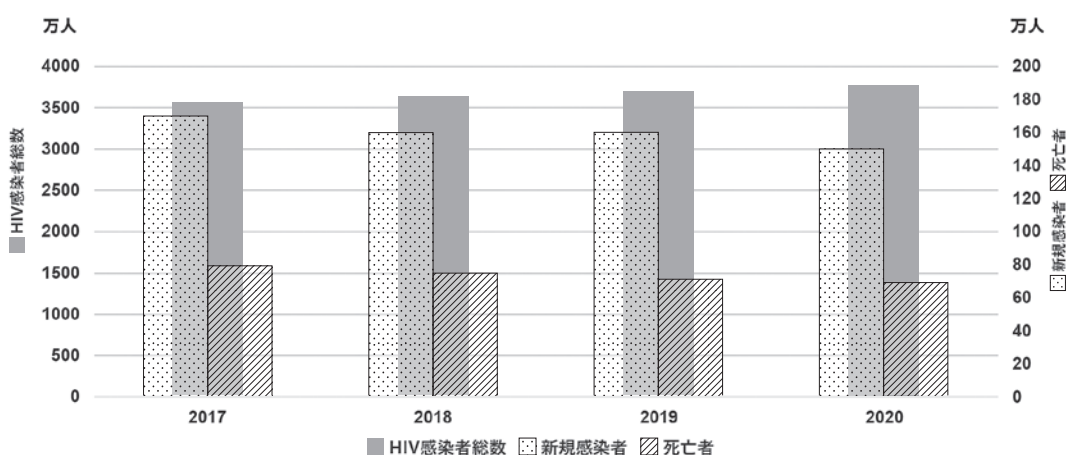


図1 世界のエイズの流行の報告（国連合同エイズ計画（UNAIDS）2020年末時点）
（文献1）を参考にして作成）

2. 日本の近況

日本では、2020年1年間に報告されたHIV感染者は750人、AIDS患者は345人で、それぞれ前年は903人と333人であった(図2)。HIV感染者年間新規報告数は4年連続減少し、かつ2020年は大幅な減少を認めたが、AIDS患者年間新規報告数は12人ではあったものの2016年以来4年ぶりに増加した。HIV感染者とAIDS患者を合わせた新規報告数に占めるAIDS患者の割合は2020年は31.5%となり、前年の26.9%より4.6%と大きく増加しており、HIV感染者の早期診断の遅れを危惧する結果となった。

3. コロナ禍の特別な事情

先に述べたように、日本では、2020年1年間に報

告されたHIV感染者は750件と、前年比83%、AIDS患者は345件で前年より12人増加とパラドキシカルな様相を示した。特にHIV感染者数は前年より153人少ないが、単純には喜べないことは明らかで、コロナ禍による検査件数の減少が大きく影響した可能性がある。2020年の保健所におけるHIV検査件数と自治体を実施する保健所以外のHIV検査件数の合計は68,998件、また、保健所等における相談件数は66,519件と前年がそれぞれ142,260件と129,695件であったのに対し大きく減少した(図3)²⁾。コロナ禍によるHIV感染症への関心の低下や検査の機会が減少し、診断の遅れによるAIDS発症者が増加して、重症化する可能性が危惧される。

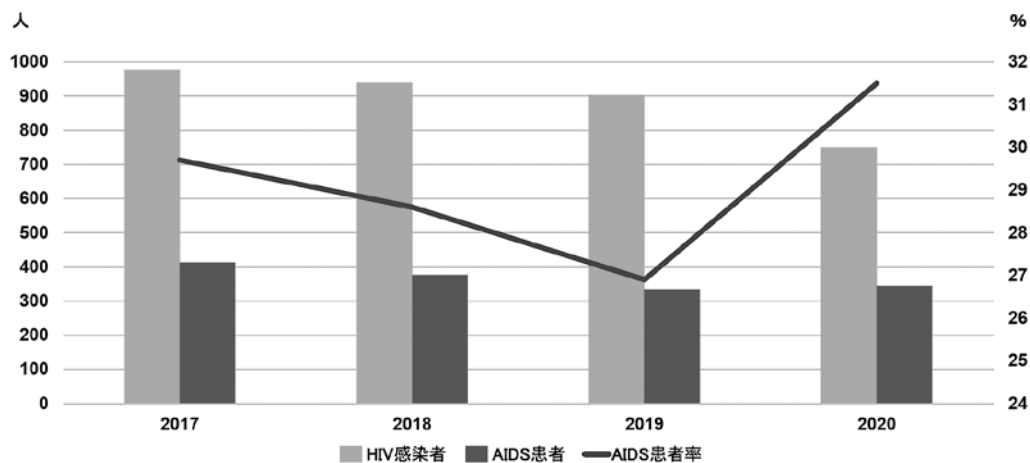


図2 日本の年間HIV感染者、AIDS患者、AIDS患者率

(文献2)を参考にして作成)

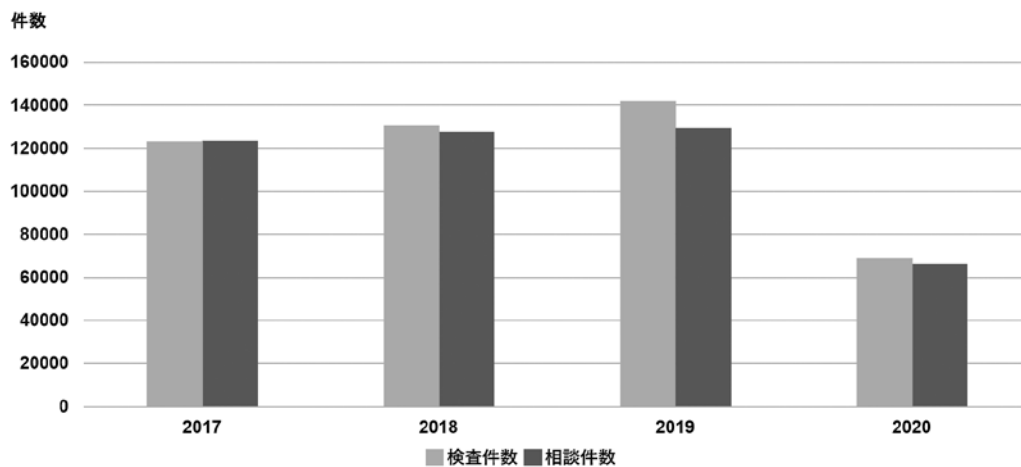


図3 保健所等HIV検査件数と相談件数

(文献2)を参考にして作成)

II. 早期診断・早期治療の効果

現在は治療法が進歩し、早期に診断して治療を開始できれば免疫能が低下することは避けられる。しかし、免疫能が低下して感染症を発症するまで気付かずにいると、様々な日和見疾患に罹患する可能性が出てくる。特に CD4 陽性 T リンパ球が 200 個/ μ L を下回ると、エイズ発症例の代表的な原因疾患であるニューモシスチス肺炎を発症するリスクが高くなり、その診断が遅れると、重篤化して生命を脅かす場合も多い。国内の死亡者数は 1996 年の年間 116 人をピークとして、多剤併用療法と早期診断の普及と抗ウイルス療法の進歩により、最近では年間 20 人以下の死亡に抑えられてきた。

III. 診断法の開発と普及

HIV 感染症を診断する臨床検査が医療現場に登場したのは、1985 年のサンドイッチ ELISA 法からであり、初期の抗体検査では偽陰性と偽陽性の両方の問題があった。偽陰性を抑えるために偽陽性が多くなり、ウエスタンブロット法により特異抗体を確認する必要があった。現在の第 4 世代スクリーニング検査では HIV-1 と HIV-2 の抗体、HIV-1p24 抗原を同時に検出し、感度を高めながら偽陰性も最小限にとどめている。しかし、確認検査も重要であり、HIV-1 と HIV-2 のウエスタンブロット法で両者の鑑別を行うと共に、急性感染例も RT-PCR 法で HIV-1 の RNA を高感度に検出して診断している。一方で、スクリーニング検査にイムノクロマト法 (IC 法) などの短時間で実施可能な簡易検査法が登場し、確認試験の迅速性も感染者のドロップアウトを最小限に抑えるために求められていた。

IV. 学会推奨法の確立

HIV 検査の実施と結果判定については、2003 年に「HIV-1/2 感染症の診断法 2003 版 (日本エイズ学会推奨法)」³⁾ が初めて提示され、その後、抗原と抗体の同時検出が可能なスクリーニング検査が一般化したのを受けて、2008 年に「診療における HIV-1/2 感染症の診断 ガイドライン 2008 (日本エイズ学会・

日本臨床検査医学会) 標準推奨法」⁴⁾ へ改訂されたが、その後は大きな変化がなく経過した。今回、新たな確認法が登場したことから 12 年ぶりに改訂された。これまでのウエスタンブロット法は手間と時間がかかり、精度管理も容易でなかったが、新しい特異抗体の確認法は IC 法を応用し HIV-1 と HIV-2 の同時迅速検査が可能である。専用機器での自動判定と画像保存も可能であり、客観的な検査結果を記録し残すことが出来ることから利便性が高い。抗原のみ陽性の急性感染者の確認には、NAT 法 (RT-PCR 法等) で HIV-1 の RNA の検出が必要であるが、新法は多くを占める抗体陽性者の確認には、ウエスタンブロット法に代わる、簡便、迅速、信頼性を備えており、様々な場面で威力を発揮すると考えられる。

V. 日本エイズ学会

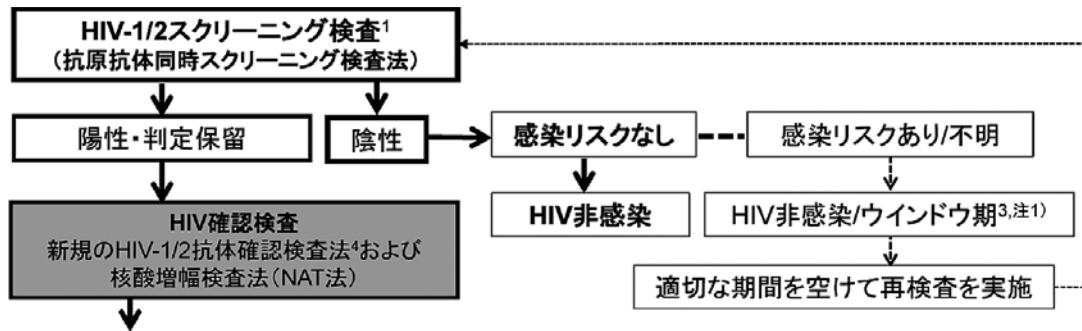
「診療における HIV-1/2 感染症の診断ガイドライン 2020 版」⁵⁾ の概要

「診療における HIV-1/2 感染症の診断ガイドライン 2020」ワーキンググループによって作成された今回のガイドラインは、全体として従来よりきめ細かい記載となっているが、従来の基本的な考え方を全て踏襲しており基本原理には変わりはない。スクリーニング検査には HIV 抗原抗体同時スクリーニング検査法を用いることを原則とし、確認検査は特異抗体確認検査と HIV-1 NAT 法を利用した HIV-1RNA の検出の両方を確認検査の段階で同時に行うこととしている。但し、特異抗体確認検査として、従来の WB 法では HIV-1 と HIV-2 を別々に実施しなければならなかったため、非特異反応や交差反応による判定困難事例も少なくなかったことから、新たに開発された IC 法を原理とする HIV-1/2 抗体確認検査法の利用が明確化されている。新たに開発された IC 法を原理とする HIV-1/2 抗体確認検査法では、同時に両者の検査の実施が可能であり、検査手技が簡単で短時間で結果が得られ、画像読み取りによる自動結果判定と判定画像の電子記録と保管が可能であるとの記載が追加された。診療における HIV-1/2 感染症診断のためのフローチャート (図 4)⁵⁾ においても、HIV 確認検査として新規の HIV-1/2 抗体確認検査法及び核酸増幅検査法と記載されており、より優れた性能を示す新規の方法を用いることが原則となっている。

VI. 新たな確認検査法の導入と 検査現場での活用

無料匿名化で行われている自発検査における迅速検査を想定すると、第4世代のHIV簡易検査法⁶⁾でスクリーニング検査を行った場合、検査時間は約20

分であり、結果が陰性であれば結果を説明して終了となる。もし、スクリーニング検査が陽性であった場合、新規IC法⁷⁾で抗体確認検査を行うと、検査時間は約30分であるので、多くの感染者は抗体陽性であるため、この段階で感染が判明し、2時間以内に感染していることを伝えることが出来るため、陽性者への対応が大きく向上する。この段階で結果が



①HIV-1/2抗体確認検査法			総合判定(可能性含む)	
			②HIV-1核酸増幅検査法	
HIV-1	HIV-2	判定	検出(定量下限値未満含む) 【陽性】	検出せず 【陰性】
陽性	陽性	HIV感染者 ²⁾	HIV-1及びHIV-2重複感染者	HIV-1感染者(低ウイルス量感染または治療中患者) ^{6,注2)} ・HIV-2感染者 ²⁾
	判定保留	HIV-1感染者	HIV-1感染者	HIV-1感染者(低ウイルス量感染または治療中患者) ^{6,注2)}
	陰性	HIV-1感染者	HIV-1感染者	HIV-1感染者(低ウイルス量感染または治療中患者) ^{6,注2)}
判定保留	陽性	HIV-2感染者	急性HIV-1感染者及びHIV-2重複感染者	HIV-2感染者 ²⁾
	判定保留	HIV判定保留	急性HIV-1感染者 ⁵⁾	HIV-1/2判定保留(2週間後再検査)
	陰性	HIV-1判定保留	急性HIV-1感染者 ⁵⁾	HIV-1判定保留(HIV-1抗体偽反応 ^{7,8,注3)} <2週間後再検査>
陰性	陽性	HIV-2感染者	急性HIV-1感染者及びHIV-2重複感染者	HIV-2感染者 ²⁾
	判定保留	HIV-2判定保留	急性HIV-1感染者 ⁵⁾	HIV-2判定保留(HIV-1抗体偽反応 ^{7,8,注3)} <2週間後再検査>
	陰性	HIV陰性	急性HIV-1感染者 ⁵⁾	HIV非感染(リスクなし)又はHIV判定保留2週間後再検査(リスクあり)

図4 診療におけるHIV-1/2感染症診断のためのフローチャート2020

NOTE

- スクリーニング検査(抗原抗体同時スクリーニング検査)は、感度が高く、特異性が優れている検査試薬を使用する。
 - HIV感染者として扱う。HIV-2 NATは保険収載されていないため、HIV-1とHIV-2の確定診断については国立感染症研究所または地方衛生研究所等に相談する。
 - 感染リスク(不特定多数との性交渉、海外での輸血、注射器・注射針の共用による薬物注射、医療現場による針刺し事故等)はあるが、スクリーニング検査が陰性の場合、適切な期間をあけて、再度スクリーニング検査から行う。明らかな感染リスクがある場合や急性感染を疑う症状がある場合には、抗原抗体同時検査法によるスクリーニング検査に加えHIV-1 NAT法による検査の追加も考慮する必要がある(ただし、現時点ではスクリーニング検査陰性者に対するHIV-1 NAT検査の保険適応がない)。
 - HIV-1/2抗体確認検査法はHIV-1の検査において、感度99.3%、特異度98.5%と、WB法(感度98.6%、特異度81.5%)よりも優れているが⁶⁾、偽反応は存在する。
 - 後日、適切な時期にHIV-1/2抗体確認検査法で陽性を確認する。
 - 抗体確認検査法より確定したHIV-1感染者においてHIV-1 NAT法で「陰性」の場合は、治療中の患者または低ウイルス感染の可能性が高い。
 - IC法によるスクリーニング検査が陽性でHIV-1 NAT陰性の10例中2例でHIV-1/2抗体確認検査においてHIV-1判定保留との報告がある⁶⁾。
 - 2週間後以降の再検査において、スクリーニング検査が陰性であるか、再度HIV-1/2の確認検査が陰性/保留であれば、初回のスクリーニング検査は偽陽性であり、「非感染(感染はない)」と判定する。
- 注1 HIVの感染初期には検査で陰性となり、感染していることが検査では分からない時期がある。これを「ウィンドウ期(ピリオド)」と言う。CDCでは第4世代の試薬のウィンドウ期は多くの場合、感染暴露後から約13～42日としている。
https://wwwn.cdc.gov/hivrisk/how_know/window_period.html
- 注2 HIV-1治療中の患者では血中HIV-1 RNA量が検出せざることを示すことが多い。HIV-1感染者においても稀に未治療でも血中HIV-1 RNAが検出されないことがある。HIN-1 NAT検査は2020年において3社から発売されている。定量検出感度(95%以上の検出率が得られるRNA濃度)は20～40コピー/mLであり、「検出せず」または「検出されず」となるRNA濃度は各社毎に異なる場合がある。
- 注3 スクリーニング検査陽性には検査法によっては0.47%程度の偽陽性が含まれる可能性がある。感染リスクのない妊婦健診、術前検査等の場合にはスクリーニング検査陽性例の多くが偽陽性反応によるため、その結果説明には注意が必要である。

(文献5)より転載)

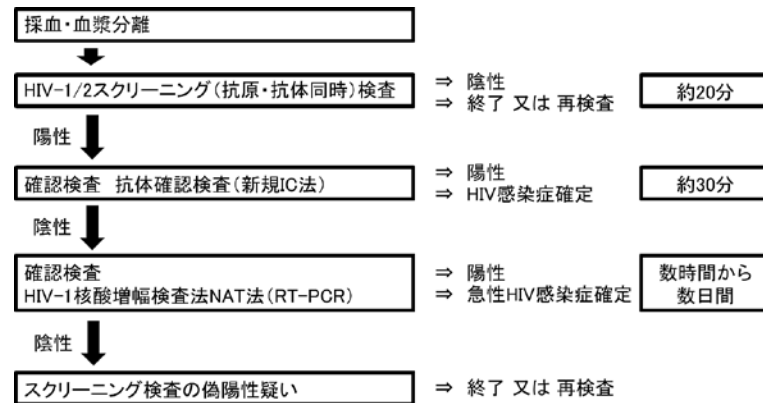


図5 新規IC法の迅速検査体制への導入と結果報告までの所要時間

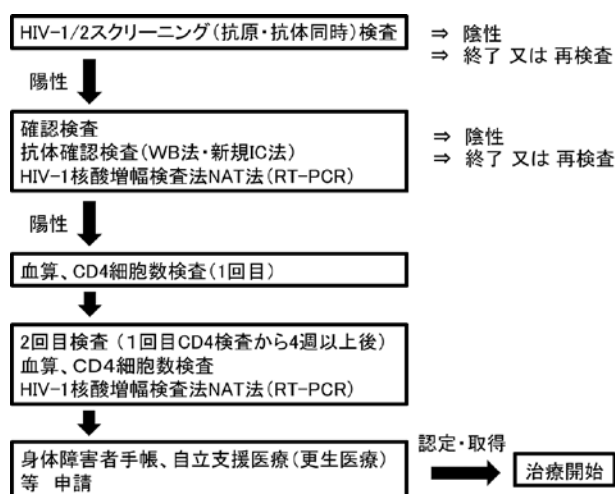


図6 診断から治療開始までの流れ

陰性であった場合は、急性 HIV 感染症かスクリーニング検査の偽陽性の疑いとなるため、HIV-1 核酸増幅検査法 (NAT 法) の結果を待つ必要がある。NAT 法の検査所要時間は施設によって異なり、数時間から数日の幅があるため、検査結果の報告には現在と同程度の期間を要する (図 5)。

おわりに

2003 年に「HIV-1/2 感染症の診断法 2003 版 (日本エイズ学会推奨法)」³⁾ を作成した際に、日本の患者数、感染拡大の状況、社会の現状や健康保険制度に適した方法の開発を目指した。確認試験として WB 法と核酸増幅検査を同時に行うことは日本独自の方法として提唱した。これにより、検査通院の回数を減らし、診断から治療開始までの期間を最短にして、

感染者でありながら治療の流れから逸脱する患者数を最小にすることを目的とした。また、HIV 感染症の治療は高額な内服薬を必要とし、万一、入院が必要な病態になると医療費はさらに高額になるため、医療費の助成制度を活用することが重要である。これはヒト免疫不全ウイルスによる免疫機能障害として認定を受け、身体障害者手帳の交付を受けることができる。免疫状態を表す CD4 陽性細胞数や HIV-1 RNA 等の検査を 4 週間以上あけて 2 回実施した上で、検査値や症状等が認定基準を満たす必要がある (図 6)。このため、現在の制度下では治療開始前に検査を確実に実施し、認定条件を満たすことを確認しないと、治療効果により病態が改善して認定を受けられなくなるので注意が必要である。診療における HIV-1/2 感染症の診断ガイドライン 2020 版の活用によって、診断の確定から社会制度の利用までの期間が短縮し、さらに円滑に治療が開始されるようになることを期待する。

文 献

- 1) UNAIDS FACT SHEET 2021, EMBARGOED UNTIL THURSDAY, 3 JUNE 2021, 10:00 AM NEW YORK TIME https://embargo.unaids.org/static/files/uploaded_files/UNAIDS_2021_FactSheet_en_em.pdf(引用 2021/10/24)
- 2) 厚生労働省エイズ動向委員会 令和 2(2020)年エイズ発生動向年報 <https://api-net.jfap.or.jp/status/japan/nenpo.html> (引用 2021/10/19)
- 3) 福武 勝幸 HIV-1/2 感染症の診断法 2003 版 日本エイズ学会推奨法、日本エイズ学会誌 5、136-140、2003
- 4) 山本 直樹、宮澤 幸久 診療における HIV-1/2 感染症の診断 ガイドライン 2008(日本エイズ学会・日本臨床検査医学会標準推奨法)日本エイズ学会誌 11、70-72、2009

- 5) 松下修三、村上正己 診療におけるHIV-1/2感染症の診断ガイドライン2020版(日本エイズ学会・日本臨床検査医学会標準推奨法)
<http://jaids.jp/wpsystem/wp-content/uploads/2021/01/guideline2020.pdf>
- 6) エスプラインHIVAg/Ab添付文書
https://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ivd/PDF/670773_22000AMX02418000_A_01_06.pdf
(引用2021/10/24)
- 7) Geenius HIV 1/2キット添付文書
https://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ivd/PDF/530492_23000EZX00058000_A_01_01.pdf
(引用2021/10/24)