

Matsuda. the specific phase of membrane-spanning helix of hiv-1 gp41 is critical for intracellular transport of env. CSH Meeting on Retroviruses, May 22-27, 2007, Cold Spring Harbor, NY (poster)

- (6) Iun Komano. Characterization of neutralizing antibodies purified from Japanese LTNP hemophiliacs, US-Japan Cooperative Medical Science Program 20th Joint Meeting of the AIDS Panels September 13-14, 2007 & NHPM2007 Presentation at AIDS Panel: Sept 14, 2007, Monterey, CA

国内

- (1) Emiko Urano, Saki Shimizu, Makiko Hamatake, Yuko Morikawa, Naoki Takahashi, Hidesuke Fukazawa, Naoki Yamamoto, and Iun Komano. Cyclin K/CPR4 による HIV-1 複製抑制とそのメカニズムの解析. 第 5 回日本ウイルス学会学術集会 2007 年, 札幌
- (2) Toru Aoki, Saki Shimizu, Emiko Urano, Yuko Futahashi, Makiko Hamatake, Hirokazu Tamamura, Kazuo Terashima, Tsutomu Murakami, Naoki Yamamoto and Iun Komano. Gag タンパク質の形質膜輸送シグナルがミリスチル化であることのウイルス学的意義について. 第 21 回日本エイズ学会学術集会, 2007 年, 広島
- (3) 浦野 恵美子, 奥長 造之, 森川 裕子, 駒野 淳. Co-chaperone タンパク質 DNA J/HSP40 family による HIV-1 複製抑制. BMB2007 (第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会 合同大会), 2007 年, 横浜
- (4) 浜武 牧子, 二橋 悠子, 青木 徹, 山本 直樹, 駒野 淳. Biophysical analysis of homotypic interaction facets that mediate the clustering of the G-protein-coupled receptor CXCR4 in the absence of SDF-1alpha. BMB2007 (第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会 合同大会), 2007 年, 横浜
- (5) Toru Aoki, Saki Shimizu, Emiko Urano, Yuko Futahashi, Makiko Hamatake, Hirokazu Tamamura, Kazuo Terashima, Tsutomu Murakami, Naoki Yamamoto and Iun Komano. 非ミリスチル化 Gag を用いたレトロウイルス Gag の Vps 輸送経路を通過することによる影響およびそのウイルス学的意義. BMB2007 (第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会 合同大会), 2007 年, 横浜

分担研究者 星野 忠次

原著論文による発表

欧文

- (1) Takaoka T, Mori K, Okimoto N, Neya S, Hoshino T. Prediction of the structure of complexes comprised of proteins and glycosaminoglycans using docking simulation and cluster analysis. J.Chem.Theor.Comput. 3:2347-2356,2007
- (2) Ode H, Matsuyama S, Hata M, Neya S, Kakizawa J, Sugiura W, Hoshino T. Computational Characterization of Structural Role of the Non- active Site Mutation M36I of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Protease. J.Mol.Biol.370: 598-607.2007
- (3) Ode H, Matsuyama S, Hata M, Hoshino T, Kakizawa J, Sugiura W. Mechanism of Drug Resistance Due to N88S in CRF01_AE HIV-1 Protease Analyzed by Molecular Dynamics Simulations. J. Med. Chem. 50:1768 - 1777.2007
- (4) Kanari Y, Shoji Y, Ode H, Miyake T, Tanii T, Hoshino T, Ohdomari I. Protein Adsorption on Self-Assembled Monolayers Induced by Surface Water Molecule. Jpn.J.Appl.Phys.46:6303-6308.2007

学会発表

- (1) 藤秀義, 辰巳絢子, 栗田明宙, 駒野淳, 星野忠次: コンピュータ支援による HIV-1 治療薬の開発. レトロウイルス研究会夏期セミナー-2007 プログラム 2007 年
- (2) 中里俊文, 高村斉, 大出裕高, 清水愛, 杉浦 互, 星野忠次. L90M 変異体に阻害作用をもつ抗 HIV 薬の設計・合成. 第 21 回日本エイズ学会学術集会, 2007 年, 広島
- (3) 松山翔, 大出裕高, 柿澤淳子, 杉浦互, 星野忠次. 臨床検体由来 SubtypeC HIV-1 protease の薬剤耐性機構に関する構造化学的研究. 第 21 回日本エイズ学会学術集会, 2007 年, 広島
- (4) 辰巳絢子, 藤秀義, 駒野淳, 根矢三郎, 星野忠次. HIV-1 の RNaseH を標的とした新規抗 HIV 薬の設計・評価・合成. 日本薬学会第 128 年会, 2008 年

研究課題：HIV 感染予防における経粘膜ワクチンの開発

課題番号：H18-エイズ一般 006

主任研究者：廣井 隆親（財団法人・東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所

免疫感染症研究分野 花粉症プロジェクト プロジェクトリーダー）

分担研究者：横田 恭子（国立感染症研究所 免疫部 感染免疫学 室長）

高橋 秀実（日本医科大学 免疫・微生物学講座 教授）

1. 研究目的

HIV は世界で感染者数が劇的に増え続けている感染症であるが、未だ有効なワクチンが存在しない。本研究は HIV 感染を最初の感染経路である粘膜面で阻止するために、膣粘膜上に細胞性ならびに液性免疫の両方を誘導する新規粘膜ワクチンの開発を目的とする。また現在マウスに感染する HIV 種が存在しないため、ヒトの免疫系をマウス内で再構築した Hu-SCID マウスを作成しそのマウスを用いて、開発したワクチンの生体内における感染防御の効果を検討するシステムを確立する。

2. 研究方法

本研究では、粘膜免疫学を用いて HIV 感染に対する新規の粘膜ワクチンを開発する。具体的にはワクシニアウイルス Modified Vaccinia Ankara (MVA) をベクターとして用い、HIV-1 の Gag, Env, Pol をワクチン抗原とし、また当研究室で粘膜アジュバントとしての可能性を見出したヒト IL-15 を共発現させたウイルスベース HIV ワクチンを開発する。未感染のマウスに今回開発するワクチンを各種経粘膜により感染させて、従来の注射型のワクチンでは成し得ていない膣粘膜上ならびに大腸粘膜上皮の HIV 特異的な免疫反応を誘導する。さらにヒト臍帯血から採取した造血幹細胞を免疫不全マウス (NOD/SCID/IL-2Rrc^{-/-}) マウスに移入してヒトの免疫系を再構築したマウス (hu-SCID) を作成し、実際にワクチン投与した hu-SCID マウスに対する HIV 感染実験を行うことで開発したワクチンの能力評価する。

（倫理面への配慮）

本研究では、主に実験用マウスならびに分離した細胞を使用して経粘膜 HIV ワクチンの開発を行う。マウスの使用にあたっては、財団法人東京都臨床医学総合研究所動物実験施設指針ならびに厚生労働省国立感染症研究所動物実験施設指針を厳守する。また組み換えウイルスを使用するに当たり、（財）東京都医学研究機構、東京都臨床医学総合研究所遺伝子組み換え指針に準じて研究を遂行する。さらに本研究は HIV 菌体を使

用するため国立感染症研究所において P3 レベルの実験室にて施設安全基準を厳守して研究を遂行する。また理化学研究所からのヒト臍帯血から採取した幹細胞を用いるため東京都臨床医学総合研究所ならびに国立感染症研究所におけるヒトからのサンプルを取り扱う所内の倫理委員会の決定に準じて研究を遂行する。

3. 研究結果

前年度は HIV を用いた組み換えワクシニアウイルス作成を行うために文部科学省の大臣確認申請を行い研究実行の許可を得た。その後、組み替えワクシニアウイルス作成用プラスミドベクター 6 種類を大腸菌を用いた遺伝子組み換えにて作成しその塩基配列を確認した。その 6 種類とも目的の遺伝子の挿入された発現ベクターを作成しワクシニアウイルスに組み込んだ。本年度においては、作成された組み換え MVA を皮下、経鼻、経膣、経直腸において Balb/c マウスに摂取した。摂取量は経粘膜投与においては 1×10^7 PFU を最大として、投与回数や投与期間の検討を行った。対照としてワクシニアウイルスの野生株である WR を用いた。その結果、野生株である WR を摂取した群全てにおいて gp120 に対する血清中の IgG 抗体価は優位に上昇していた。また粘膜免疫アジュバントとしてヒト型 IL-15 を組み込んだ WR を摂取することにより、若干の抗体産生能の更新が認められた。さらに gp120 特異的テトラマーを用いて脾臓中の CD8⁺T 細胞の出現頻度を検索した結果、IL-15 を組み込んだ WR を摂取した群が優位に抗原特異的 CD8⁺T 細胞の増加が認められた。一方、MVA を摂取した場合は、WR と比較して強い抗体誘導は認められなかったが、2 週間ごとに計 3 回摂取することにより優位な gp120 特異的な血清中の IgG 抗体誘導が認められた。血清中の抗体価の上昇に伴い糞便中の抗原特異的分泌型 IgA 量の上昇が認められた。特に血清ならびに分泌液中において抗体誘導に効果的であった投与方法は、皮下注射と経鼻免疫であった。しかしながらこの場合における組み込んだ IL-15 の顕著な効果は認められなかった。

4. 考察

HIV 粘膜ワクチンの開発において、機能的な粘膜アジュバントは必須であり、我々はヒトに適応可能な新規粘膜アジュバントの開発を目指し、IL-15 を用いて HIV に対する免疫応答を各種経粘膜投与で増強するか否かを試みた。その結果、ワクチンとして感染増殖が弱い MVA は抗原特異的な抗体誘導を引き起こすものの粘膜免疫アジュバントとしての IL-15 の作用が明確に示すことができなかつた。一方、野生株の WR に組み込んだ IL-15 の効果は抗体産生ならびに抗原特異的な CTL 活性の解析などにより明確に示すことができた。いずれに於いても IL-15 の影響により脾臓中に CD8 陽性細胞が増加している事実は、感染防御に働く細胞障害活性 T 細胞 (CTL) を IL-15 が強く誘導する可能性を示唆し、HIV に対する粘膜ワクチンの開発を強くサポートするものである。しかしながら、組み込んだライブベクターの違いによって得られた結果が異なつたのは、生体内で増殖する WR において IL-15 の生理作用が長期間持続するためであると考えられた。MVA は異種感染の立場から非常にヒトの生体には安全なライブベクターであるが、免疫誘導においてはある一定の時間と免疫源力が必要であることを考えると、IL-15 の作用が発揮される前に生体からクリアランスされているのではないかと考えられた。腸管粘膜上皮においてはその上皮細胞のターンオーバーは 3 日から 4 日とも言われており、この期間で経粘膜投与された MVA からの免疫誘導を成立し確固たる免疫誘導を確立するには更なる改良が必要であると考えられる。そこで我々は、粘膜免疫アジュバントの一種であるコレラ毒素のコンポーネントで毒性の少ない CT-B に注目し、この分子と IL-15 を組み込んだ MVA を製作して HIV 粘膜ワクチンの開発を行っていく予定である。

5. 自己評価

1) 達成度について

今年度は作成された各種組み換えワクシニアウイルスを主に経粘膜投与における IL-15 の機能解析を行い、IL-15 には抗原特異的な CD8⁺T 細胞を増加させる機能があることを明らかにした。また大臣申請に非常に時間を必要とした前年度の遅れを取り戻しつつあり、最終年度である次年度においては総括的な研究データの構築を目標とする。また MAV における抗原特異的な CD8⁺T

細胞を検出する有効なテトラマーが完成していないので、動物実験を進行しながらこのテトラマーの開発を早急に行うようにする。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本実験の研究成果は組み換えワクシニアウイルスが経粘膜投与により HIV に対する細胞性ならびに体液性免疫の誘導が認められたことは新しい発見である。特に IL-15 が抗原投機的な CD8⁺T 細胞をリンパ節に増加させることを明らかにした点は今後のワクチン開発には重要な知見であると考えられる。

3) 今後の展望について

今回の IL-15 を組み込んだワクシニアウイルスの経粘膜ワクチン研究の結果により IL-15 の各種粘膜固有層におけるリンパ球への影響に関する知見が得られたが、今年度は実際に誘導された体液性免疫の抗体の機能、すなわち中和活性などを検査する。また細胞性免疫においては誘導された CD8⁺T 細胞の細胞傷害活性についても詳細な検討を行う。

また引き続き、投与量、投与方法、投与ルートなどの条件検討を詳細に行い、HIV 特異的な免疫反応の誘導における至適条件を見出す。また最終年度に行う予定の HIV 感染マウスモデルの作成の為に Hu-SCID マウスを作成してワクチンモデルの研究にも取り掛かる。

6. 結論

初年度である今年度は主に組み換えワクシニアウイルスの作成用のプラスミド構築ならびに、組み換えウイルス作成のための大臣確認の申請を行った。本年度は、作成された組み換えワクシニアウイルスをマウスに経粘膜投与したところ組み込まれたヒト IL-15 の生理活性により gp120 特異的な体液性免疫と細胞性免疫が誘導された。これは IL-15 をアジュバントとして利用したとき粘膜面に HIV 特異的な免疫反応を誘導する可能性を示唆する新規の知見である。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定も含む)

現在のところ予定なし。

研究発表

2007年度における原著論文による発表

廣井隆親(主任研究者)

1. Nochi, T., Takagi, H., Yuki, Y., Yang, L., Masumura, T., Mejima, M., Nakanishi, U., Matsumura, A., Uozumi, A., Hiroi, T., Morita, S., Tanaka, K., Takaiwa, F., and Kiyono, H.: From the Cover: Rice-based mucosal vaccine as a global strategy for cold-chain- and needle-free vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2007)104, 10986-91
2. Mori, A., Ogawa, K., Someya, K., Kunori, Y., Nagakubo, D., Yoshie, O., Kitamura, F., Hiroi, T., and Kaminuma, O.: Selective suppression of Th2-mediated airway eosinophil infiltration by low-molecular weight CCR3 antagonists. *Int Immunol.* (2007)19:913-21
3. Kaminuma, O., Kitamura, F., Kitamura, N., Hiroi, T., Miyoshi, H., Miyawaki, A and Miyatake, S: Differential contribution of NFATc2 and NFATc1 to TNF- α gene expression in T cells, *J. Immunol.* (2008)180:319-26.

横田恭子(分担研究者)

1. Tsunetsugu-Yokota Y., Ato M, Takahashi Y, Hashimoto S, Kaji T, Kuraoka M, Yamamoto K, Mitsuki YY, Yamamoto T, Oshima M, Ohnishi K, Takemori T.: Formalin-treated UV-inactivated SARS coronavirus vaccine retains its immunogenicity and promotes Th2-type immune responses. *Jpn J Infect Dis.* (2007) 60(2-3):106-12.
2. Takayanagi R, Ohashi T, Yamashita E, Kurosaki Y, Tanaka K, Hakata Y, Komoda Y, Ikeda S, Tsunetsugu-Yokota Y., Tanaka Y, Shida H.: Enhanced replication of human T-cell leukemia virus type 1 in T cells from transgenic rats expressing human CRM1 that is regulated in a natural manner. *J Virol.* (2007) 81(11):5908-18
3. Nitahara-Kasahara Y, Kamata M, Yamamoto T, Zhang X, Miyamoto Y, Muneta K, Iijima S, Yoneda Y, Tsunetsugu-Yokota Y., Aida Y.: Novel nuclear import of Vpr promoted by importin alpha is crucial for human immunodeficiency virus type 1 replication in macrophages. *J Virol.* (2007) 81(10):5284-93

高橋秀実(分担研究者)

1. Takahashi M., Watari E., Shinya E., Shimizu T., Takahashi H. (2007) Suppression of virus replication via down-modulation of mitochondrial short chain enoyl-CoA hydratase in human glioblastoma cells. *Antiviral Res.*, 75: 152-158.
2. Nakagawa Y., Kikuchi H., Takahashi H. (2007) Molecular analysis of TCR and peptide/MHC interaction using P18-I10-derived peptides with a single D-amino acid substitution. *Biophysical J.*, 92:2570-2582.

研究課題：HIV 感染症の治療開発に関する研究

課題番号：H18-エイズ-一般012

主任研究者：滝口 雅文（熊本大学エイズ学研究センター センター長/教授）

分担研究者：岡 慎一（国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター センター長）、満屋 裕明（熊本大学大学院医学薬学研究部 教授）、馬場 昌範（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授）、松岡 雅雄（京都大学ウイルス研究所附属エイズ研究施設 教授）、松下 修三（熊本大学エイズ学研究センター 教授）

1. 研究目的

薬剤耐性ウイルスの出現というエイズ治療における大きな問題が出現してきた。このため、耐性ウイルスに対応できるような新規薬剤の開発や薬剤以外の新たな治療法の開発が強く求められている。本研究班では、1) 柱1：耐性ウイルスに対応できる新規薬剤の研究開発、2) 柱2：HIV-1 特異的免疫を用いた新しい治療法の研究開発の2つの柱を置き、この両面からエイズの治療に貢献できる成果を目指した研究をおこなう。

2. 研究方法

1) 柱1：耐性ウイルスに対応できる新規薬剤の研究開発
・既に米国で認可された新規プロテアーゼ阻害剤 darunavir の日本国内で認可申請をする。また darunavir の阻害機序を解明する。

・HIV-1 プロウイルス DNA からの遺伝子発現を抑制する薬剤を探索した

・インテグラーゼ阻害剤の耐性変異の酵素学的、構造学的解析をおこなった。

2) 柱2：HIV-1 特異的免疫を用いた新しい治療法の研究開発

・Replication suppression assay を使い、強い HIV-1 増殖抑制能を有した CTL を同定する。更にこの CTL に耐性な HIV-1 の出現を調べ、更にその逃避ウイルスに対する CTL の誘導を調べる。

・強い中和活性を有した KD-247 の逃避変異エピトープの解析をおこなう。また新たな中和単クローン抗体を作製する。

（倫理面への配慮）

現時点では柱2の免疫療法の開発が対象となるが、既にその一部は各施設の倫理委員会の承認を受けている。患者の血液を用いて行なう研究に関しては、これらの倫理委員会が規定する指針に従って行なう。国立国際医療センター：今までの基礎検討となる研究は、以下の国立国際医療センター倫理委員会の承認を得てきた。1) AIDS に併発した悪性リンパ腫に対する免疫細胞療法 平成 15 年 6 月 13 日承認（承認番号 162）・DC ワクチンによる免疫誘導法の開発、2) HIV 感染症の進行阻止に関わる宿主因子の探索 平成 14 年 10 月 8 日（遺伝子解析研究 承認番号 45）・長期未発症者に関する遺伝子解析 熊本大学：HLA の遺伝子解析に関しては、以下の熊本大学倫理

委員会の承認を得ている。HIV 感染の免疫防御に関わるヒト遺伝子の検索研究 平成 16 年 7 月 16 日（ヒトゲノム 48 号）

3. 研究結果

1) 柱1：耐性ウイルスに対応できる新規薬剤の研究開発
新規のプロテアーゼ阻害剤 darunavir は、臨床試験 Phase III を経て 2006 年 6 月に米国 FDA に新薬として認可されたが、今年度日本でも認可申請が承認されて実用化が実現した。一方、darunavir のプロテアーゼ阻害機序を調べたところ、プロテアーゼの重合阻害であることが明らかになった。新規ナフトレン誘導体の JTK-101 に選択的な抗 HIV-1 効果を同定した。JTK-101 は Tat による HIV-1 の活性化を強力に阻害すること、その抗ウイルス効果と細胞内 cyclin T1/CDK9 の発現量に強い相関がみられたことなどから、JTK-101 は Tat の cofactor に作用するものと思われた。インテグラーゼ阻害剤に対する耐性一次変異はインテグラーゼの立体構造上、酵素活性中心近傍に導入されており、同時に LTR 組み込み活性 (strand transfer activity) を低下させていた。二次変異が一次変異の外側に導入されており、酵素活性を補正すると考えられた。JTK303 に対する耐性変異が、他のジケト構造を有するインテグラーゼ阻害剤に対して交叉耐性を有することを明らかにした。

2) 柱2：HIV-1 特異的免疫を用いた新しい治療法の研究開発

細胞性免疫を用いた治療法の開発の研究では、Nef による HLA クラス I 抗原の発現低下の影響を受けない強い HIV-1 増殖抑制能を有した 5 種類の CTL の存在を明らかにしたが、このうち HLA-A*2402 拘束性 CTL エピトープである Nef138 に対する CTL から逃避する HIV-1 に対する新たな CTL の誘導を確認し、免疫逃避ウイルスに対する治療法の可能性を示唆した。また急性 STI 患者を用いた研究で、この CTL は感染 1 年程度では HIV-1 の増殖抑制に関与しているが、その後逃避変異が出てくるとウイルス抑制に関与しないことが分かった。

抗体を用いた治療法の研究開発では、KD-247 に対する中和逃避ウイルスの誘導をおこない、抗体濃度が比較的低濃度の時は、V2 の変異により中和抗体から逃避し、高濃度になると V3-tip に変異が入る事がわかった。V2 領域の P175L という変異が、エンベロープ 3 量体構造を変え

ことにより、中和抵抗性を与えることを証明した。また、交叉中和活性の強い長期非進行症例から20種類の中和単クローン抗体を樹立した。

4. 考察

まず柱1の耐性ウイルスに対する新規薬剤の開発では、満屋によって開発された新規のプロテアーゼ阻害剤 darunavir が、2006年6月に米国FDAの新薬として承認されたのに引き続き、2007年11月に日本も新薬承認がされ実用化が実現した。このことは本班の大きな成果といえる。またこの darunavir がプロテアーゼの二量体を阻害する新たな機序による薬剤であることを明らかにしたことは今後のプロテアーゼ阻害剤の開発に大きな将来性を上げたと考えられる。

柱2では、強い HIV-1 増殖抑制能を示す Nef138 特異的 CTL は逃避変異が見られない時期にはウイルス量を低下させるが、逃避変異が出現するとこれを認識する CTL が誘導されるのも関わらずウイルス量が低下させることが出来ないことが明らかになった。このためこの逃避ウイルスに対して新たに認識する CTL による治療法の開発をどのように進めるか今後の課題であり、他のエピトープに關しての解析も重要である。中和抗体の研究では、KD-247 の逃避エピトープの解析も進み、更に新たな中和抗体クローンの作成に成功し、多角的に中和抗体の解析が必要である。

5. 自己評価

1) 達成度について

柱1「耐性ウイルスに対応できる新規薬剤の研究開発」は、満屋により新規プロテアーゼ阻害剤の開発に成功しており、きわめて順調に推移している。またこのPIが新たな機序によるものであることを解明した。前臨床試験レベルではあるが、いくつかの新規薬剤が選びだされてきており、本研究班終了までに臨床試験に達する薬剤の選択が強く期待される。このように柱1は、満屋を中心に極めて順調に薬剤による耐性研究が進展している。

柱2「HIV-1 特異的免疫を用いた新しい治療法の研究開発」では、免疫逃避ウイルスに新たに反応する CTL の存在も明らかにした。また中和抗体の解析も進み、新たな中和抗体のクローニングにも成功している。中和抗体は、現在米国での臨床試験を実施中であり、順調に進展している。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

幅広い耐性株に効果がある darunavir は、日本でも承認され、国際的にも高く評価されている。すでに使用されており、社会的意義があるのは言うまでもない。また、新たに開発している薬剤、特に進入阻害剤は耐性が出にくいと考えられ、その開発はきわめて重要である。

免疫療法による HIV-1 の治療はまだ世界中で成功例はなく、その開発はきわめて難しいと考えられる。CTL に

より HIV-1 の増殖を抑制するのが難しいのは、多くの HIV-1 特異的 CTL による HIV-1 増殖抑制能が極めて弱いからである。今回、非常に強い HIV-1 増殖抑制能を示す CTL が、逃避変異が出現するまではウイルス量を抑える効果が見られることが明らかになったことは、今後の治療法の開発にきわめて意義があることである。

3) 今後の展望について

本研究班によって展開される研究により、今後2-4年間に新規の機序による薬剤の開発が期待される。特にプロテアーゼの二量体形成を阻害する薬剤が開発される可能性があり、これが可能になれば、幅広い耐性ウイルスに効果がある薬剤になると考えられる。

また免疫療法に関しては、非常に HIV-1 増殖抑制能が強い CTL や免疫逃避した HIV-1 を認識する CTL を誘導する治療法の開発や中和抗体との組み合わせの療法が期待される。

6. 結論

1) 新規のプロテアーゼ阻害剤 darunavir は、2006年6月に米国FDAに新薬として認可された後、2007年11月に日本でも新薬として承認された。

2) 新規ナフタレン誘導体の JTK-101 に、選択的な抗 HIV-1 効果を同定した。この JTK-101 は Tat の cofactor に作用するものと思われた。

3) 強い HIV-1 増殖抑制能を持った Nef138 特異的 CTL は、逃避変異が出るまではウイルス量を低下させること、またこの逃避 HIV-1 に対する新たな CTL の誘導を確認した。

4) KD-247 の逃避エピトープを明らかにした、また20種類の新たな中和抗体をクローニングした。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

満屋裕明 Methods and Compositions for Treating HIV Infections. US Patent and Trade Office, Application Number: 60866786; Inventors: Arun K. Ghosh, Hiroaki Mitsuya, and Yasuhiro Koh. Filed by Kevin L. McLaren/Joyce Hamilton on November 21, 2006.

松岡雅雄 「抗 HIV 剤」特願 2001-297963, 「導入遺伝子のサイレンシングを回避する方法」特願 2003-078202, 「4' -C-置換-2-ハロアデノシン誘導体」特願 YP2004-007, 「4' -C-エチルプリンヌクレオチド化合物特願」2000-137982, 「4' -C-エチルピリミジンヌクレオチド化合物」特願 2000-137975, 「4' -C-シアノ-2' -デオキシプリンヌクレオチド」特願 2002-038078, 「4' -C-置換-2-ハロアデノシン誘導体」特願 2004-007, 「4' -C-シアノ-2' -デオキシプリンヌクレオチド」国際出願 (国際公開番号 WO 03/068796 A1) 松下修三 特許出願; 「HIV-1 中和単クローン抗体」平成 19 年 11 月 27 日

研究発表 (2007~in press 本研究班課題に関連したもののみ抜粋)

主任研究者

滝口雅文

- 1) Kawashima, Y., Satoh, M., Oka, S., Shirasaka, T., and Takiguchi, M. Different immunodominance of HIV-1-specific CTL epitopes among three subtypes of HLA-A *26 associated with slow progression to AIDS. *Biochem Biophys Res Commun.* in press
- 2) Ueno, T., Motozono, C., Douki, S., Mwimanzi, P., Rauch, S., Fackler, O.T., Oka, S., and Takiguchi, M. Cytotoxic T lymphocyte-mediated selective pressure influences dynamic evolution and pathogenic functions of HIV-1 Nef. *J Immunol.* in press
- 3) Fujiwara, M., Tanuma, J., Koizumi, H., Kawashima, Y., Honda, K., Mastuoka-Aizawa, S., Dohki, S., Oka, S., and Takiguchi, M. Different Ability of Escape Mutant-Specific Cytotoxic T Cells to Suppress Replication of Escape Mutant and Wild-type HIV-1 in New Hosts. *J Virol.* 82: 138-147, 2008.
- 4) Fujiwara, M., and Takiguchi, M. HIV-1-Specific CTLs Effectively Suppress Replication of HIV-1 in HIV-1-infected Macrophages. *Blood* 109:4832-4838, 2007.
- 5) Ueno, T., Idegami, Y., Motozono, C., Oka, S., and Takiguchi, M. Altering effects of antigenic variations in HIV-1 on antiviral effectiveness of HIV-specific CTLs. *J Immunol.* 178: 5513-5523, 2007.

分担研究者

岡 慎一

- 1) Vasilescu, A., Terashima, Y., Enomoto, M., Heath, S., Poonpiriya, V., Gatanaga, H., Do, H., Diop, G., Hirtzig, T., Charneau, P., Marullo, S., Oka, S., Kanegasaki, M., Lathrop, M., Matsushima, K., Zagury, J.F., and Matsuda, F. A haplotype of the human CXCR1 gene protective against rapid disease progression in HIV-1 patients. *PNAS* 104: 3354-3359, 2007.
- 2) Kawashima, Y., Satoh, M., Oka, S., Shirasaka, T., and Takiguchi, M. Different immunodominance of HIV-1-specific CTL epitopes among three subtypes of HLA-A *26 associated with slow progression to AIDS. *Biochem Biophys Res Commun.* in press
- 3) Ueno, T., Motozono, C., Douki, S., Mwimanzi, P., Rauch, S., Fackler, O.T., Oka, S., and Takiguchi, M. Cytotoxic T lymphocyte-mediated selective pressure influences dynamic evolution and pathogenic functions of HIV-1 Nef. *J Immunol.* in press
- 4) Fujiwara, M., Tanuma, J., Koizumi, H., Kawashima, Y., Honda, K., Mastuoka-Aizawa, S., Dohki, S., Oka, S., and Takiguchi, M. Different Ability of Escape Mutant-Specific Cytotoxic T Cells to Suppress Replication of Escape Mutant and Wild-type HIV-1 in New Hosts. *J Virol.* 82: 138-147, 2008.
- 5) Ueno, T., Idegami, Y., Motozono, C., Oka, S., and Takiguchi, M. Altering effects of antigenic variations in HIV-1 on antiviral effectiveness of HIV-specific CTLs. *J Immunol.* 178: 5513-5523, 2007.

満屋裕明

- 1) Amano, M., Koh, Y., Das, D., Wang, Y.-F., Boross, P.I., Li, J., Leschenko, S., Weber, I.T., Ghosh, A.K., and Mitsuya, H. A novel bis-tetrahydrofuranylurethane-containing nonpeptidic protease inhibitor (PI) GRL-98065 potent against multi-PI-resistant HIV in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 51: 2143-2155, 2007.
- 2) Harada, S., Hazra, R., Tamiya, S., Zeichner, S.L., and Mitsuya, H. Emergence of human immunodeficiency virus type 1 variants containing the Q151M complex in children receiving long-term antiretroviral chemotherapy. *Antiviral Res.* 75:159-166, 2007.
- 3) Koh, Y., Matsumi, S., Amano, M., Das, D., Davis, D., Li, J., Leschenko, S., Baldrige, A., Shioda, T., Yarchoan, R., Ghosh, A.K., and Mitsuya, H. Non-peptidyl small molecule inhibitors of HIV-1 protease dimerization. *J. Biol. Chem.* 282: 28709-28720, 2007.
- 4) Nakata, H., Amano, M., Koh, Y., Kodama, E., Yang, G., Bailey, C.M., Kohgo, S., Hayakawa, H., Matsuoka, M., Anderson, K.S., Cheng, Y.-C., and Mitsuya, H. Antiviral activity against HIV-1, intracellular metabolism, and effects on human DNA polymerases of 4'-ethynyl-2'-fluoro-2'-deoxyadenosine. *Antimicrob. Agents Chemother.*

51:2701-2708, 2007.

- 5) Ghosh, A. K., Chapsal, B. D., Weber, I. T., and Mitsuya, H. Design of HIV Protease Inhibitors Targeting Protein Backbone: An Effective Strategy for Combating Drug Resistance. *Acc Chem Res* (Epub ahead of print on Aug 28, 2007)
- 6) Mitsuya, H., Maeda, K., Das, D., and Ghosh, A.K. Development of protease inhibitors and the fight with drug-resistant HIV-1 variants. *Advances in Pharmacol.* 56:169-197. 2007.
- 7) Ohru, H., Kohgo, S., Hayakawa, H., Kodama, E., Matsuoka, M., Nakata, T., and Mitsuya, H. 2'-Deoxy-4'-C-ethynyl-2-fluoroadenosine: a nucleoside reverse transcriptase inhibitor with highly potent activity against wide spectrum of HIV-1 strains, favorable toxic profiles, and stability in plasma. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 26: 1543-6, 2007.
- 8) Ghosh, A.K., Dawson, Z., and Mitsuya, H. Darunavir, a conceptually new HIV-1 protease inhibitor for the treatment of drug-resistant HIV. *Bioorg. Med. Chem.* 15: 7576-80, 2007.

馬場昌範

- 1) Baba, M., Miyake, H., Wang, X., Okamoto, M., and Takashima, K. Isolation and Characterization of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Resistant to the Small-Molecule CCR5 Antagonist TAK-652. *Antimicrob. Agents Chemother.* in press.
- 2) Painsil, E., Dutchman, G.E., Hu, R., Grill, S., Lam, W., Baba, M., Tanaka, H., and Cheng, Y-C. Intracellular metabolism and persistence of the anti-human immunodeficiency virus activity of 2',3'-didehydro-3'-deoxy-4'-ethynylthymidine, a novel thymidine analog. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51:3870-3879, 2007.
- 3) Shi, M., Wang, X., De Clercq, E., Takao, S., and Baba, M. Selective inhibition of porcine endogenous retrovirus (PERV) replication in human cells by acyclic nucleoside phosphonates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51: 2600-2604 2007.
- 4) Hsu, C-H., Hu, R., Dutschman, G.E., Yang, G., Krishnan, P., Tanaka, H., Baba, M., and Cheng Y-C. Comparison of phosphorylation of 4'-ethynyl-2',3'-dihydro-3'-deoxythymidine with that of other anti-human immunodeficiency virus thymidine analogs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51: 1687-1693, 2007.
- 5) Wang, X., Yamataka, K., Okamoto, M., Ikeda, S., and Baba, M. Potent and selective inhibition of Tat-dependent HIV-1 replication in chronically infected cells by a novel naphthalene derivative JTK-101. *Antiviral Chem. Chemother.* 18: 201-211, 2007.

松岡雅雄

- 1) Shimura, K., Kodama, E., Sakagami, Y., Matsuzaki, Y., Watanabe, W., Yamataka, K., Watanabe, Y., Ohata, Y., Doi, S., Sato, M., Kano, M., Ikeda, S., and Matsuoka, M. Broad Anti-Retroviral Activity and Resistance Profile of a Novel Human Immunodeficiency Virus Integrase Inhibitor, Elvitegravir (JTK-303/GS-9137). *J Virol.* in press
- 2) Nakata, H., Amano, M., Koh, Y., Kodama, E., Yang, G., Bailey, C.M., Kohgo, S., Hayakawa, H., Matsuoka, M., Anderson, K.S., Cheng, Y-C., and Mitsuya H. Antiviral Activity against HIV-1, Intracellular Metabolism, and Effects on Human DNA Polymerases of 4'-Ethynyl-2'-fluoro-2'-deoxyadenosine. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51: 2701-2708, 2007.

松下修三

- 1) Shibata, J., Yoshimura, K., Honda, A., Koito, A., Murakami, T., and Matsushita, S. Impact of V2 mutations for escape from a potent neutralizing anti-V3 monoclonal antibody during in vitro selection of a primary HIV-1 isolate. *J. Virol.* 81:3757-3768, 2007.

MMWRTM

Morbidity and Mortality Weekly Report

Recommendations and Reports

September 22, 2006 / Vol. 55 / No. RR-14

医療機関における成人・若年者・妊婦の HIV検査に関する勧告改訂版

*Revised Recommendations for HIV Testing
of Adults, Adolescents, and Pregnant Women
in Health-Care Settings*



Department of health and human services
Centers for Disease Control and Prevention

平成19年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究班

はじめに	2
背景	2
医療機関受診時および妊婦に対する HIV検査の勧告の変遷	3
HIV感染症スクリーニングのルーチン化の妥当性	4
新しい勧告の妥当性	4
成人および若年者に対する勧告	8
HIV感染のスクリーニング	8
再スクリーニング検査	8
同意と検査前の情報	8
HIV感染症診断のための検査	9
これまでの成人および若年者に対する勧告との差異	9
妊婦に関する勧告	10
妊婦とその新生児に対するHIV検査	10
これまでの妊婦に対する勧告との差異	11
HIVスクリーニングに関する追記事項	13
検査結果	13
HIV感染者への医療	13
パートナーの相談と紹介	14
若年者に対する特別な配慮	14
HIV陰性者に対する予防	14
HIV/AIDSサーベイランス	14
継続観察と評価について	15
医療機関以外の場所で行われる一次予防と HIV検査について	15
規則および法的問題について	15
その他のガイドライン	15

Introduction	2
Background	2
Evolution of HIV Testing Recommendations in Health-Care Settings and for Pregnant Women	2
Rationale for Screening for HIV Infection	4
Rationale for New Recommendations	4
Recommendations for Adults and Adolescents	7
Screening for HIV Infection	7
Repeat Screening	7
Consent and Pretest Information	7
Diagnostic Testing for HIV Infection	8
Similarities and Differences Between Current and Previous Recommendations for Adults and Adolescents	8
Recommendations for Pregnant Women	8
HIV Screening for Pregnant Women and Their Infants	9
Similarities and Differences Between Current and Previous Recommendations for Pregnant Women and Their Infants	10
Additional Considerations for HIV Screening	10
Test Results	10
Clinical Care for HIV-Infected Persons	11
Partner Counseling and Referral	11
Special Considerations for Screening Adolescents	11
Prevention Services for HIV-Negative Persons	12
HIV/AIDS Surveillance	12
Monitoring and Evaluation	12
Primary Prevention and HIV Testing in Nonclinical Settings	12
Regulatory and Legal Considerations	13
Other Guidelines	13
Acknowledgment	13
References	13

平成19年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業
エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究班

主任研究者：木村 哲（東京通信病院）

研究協力者：本田美和子（国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター）
（翻訳者）

本書に関するご意見は 〒102-8798 千代田区富士見2-14-23
東京通信病院 病院長室
電話 03 (5214) 7000
FAX 03 (5214) 7600 にお寄せ下さい。

医療機関における成人・若年者・妊婦の HIV 検査に関する勧告改訂版 2006 年 9 月 22 日 MMWR 55 (RR14); 1-17

Prepared by

Bernard M. Branson, MD¹
H. Hunter Handsfield, MD²
Margaret A. Lampe, MPH¹
Robert S. Janssen, MD¹
Allan W. Taylor, MD¹
Sheryl B. Lyss, MD¹
Jill E. Clark, MPH³

¹Division of HIV/AIDS Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention (proposed)

²Division of STD Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention (proposed) and University of Washington, Seattle, Washington

³Northrup Grumman Information Technology (contractor with CDC)

要約

このHIV検査に関する勧告は、病院の救急部、予約不要の救急外来、入院治療、薬物濫用治療外来、公共医療施設の外来、地域の外来(診療所)、薬物濫用更生施設ならびに一般外来などの公的・私的医療機関で働く医療従事者向けに作成されたものである。この勧告は医療機関におけるHIV検査についてに限られており、現行のHIVカウンセリング、検査、HIV感染リスクの高い個人の医療機関以外(例;地域ごとの団体、福祉活動、移動検査車など)への紹介に関するガイドラインには影響を与えない。この勧告の目的は、医療機関において妊婦も含めたHIVスクリーニングの数を増やすこと、HIV感染の早期発見を可能にすること、自分がHIVに感染していることを知らない個人にその事実を知らせ彼らの相談を受け、医療機関もしくは予防機関へ紹介すること、アメリカ合衆国における母子感染を将来にわたって減少させることである。これらの改訂版の勧告は、医療機関におけるHIV検査および妊婦のスクリーニングに関する現行の勧告の更新となる。(CDC. Recommendations for HIV testing services for inpatients and outpatients in acute-care hospital settings. MMWR 1993; 42 (RR2) 1-10, CDC. Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral. MMWR 2001; 50 (RR19): 1-62, CDC. Revised recommendation for HIV screening of pregnant woman. MMWR 2001; 50 (RR19): 63-85)

既刊のガイドラインからの主な改訂点は次の通りである:

すべての医療機関における患者に対し

- HIV 検査は、本人へ検査を行うことを知らせた後に、本人が検査を断らない限り(Opt-Out スクリーニング)すべての医療機関受診機会において行うことを推奨する。
- HIV 感染のリスクの高い個人に対しては、少なくとも年 1 回の検査を行うべきである。
- HIV 検査に関して独立した同意書を求めるべきではない。医療行為に関する一般的な同意に HIV 検査も含まれる。
- HIV 感染症診断のための検査および医療機関における HIV スクリーニングプログラムに、予防に関する相談を含めるべきではない。

妊婦に対し

- HIV 検査はすべての妊婦に対して、妊婦検診の項目に含まなければならない。
- HIV 検査は、本人へ検査を行うことを知らせた後に、本人が検査を断らない限り(Opt-Out スクリーニング)実施することを推奨する。
- HIV 検査に関して独立した同意書を求めるべきではない。医療行為に関する一般的な同意に HIV 検査も含まれる。
- 妊婦の HIV 感染率の高い地区では、妊娠後期に再度 HIV 検査をすることを推奨する。

はじめに

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症と後天性免疫不全症候群(AIDS)は米国において疾患および死亡原因の筆頭であり続けている。2004年12月現在、944,306人がAIDSと診断されており、その56%にあたる529,113人が既に死亡している(文献1)。1994年以降、年間のAIDS発症および死亡は確実に減少しつつあったが、1999年から2004年にかけては横ばいである(文献1)。しかしながら、黒人、人種的・民族的マイノリティ、異性間の性的接触を持つ者に関しては、1994年以降年間の新規感染者は増加傾向にある。垂直感染によるHIV感染によって生じたAIDSの小児の数は1992年に945人とピークを迎えたのち、2004年には48人と95%の減少となった(文献1)。これは第一にHIVに感染している妊婦の早期発見、及び予防的抗HIV治療薬の使用によりHIVの母子感染を減らすことができたことによる(文献2)。

2002年までに、米国在住の成人の38-44%がHIV検査を受けており、18-64歳の1600万人から2200万人が毎年検査を受けている(文献3)。しかしながら、2003年末までに、100万人から120万人と推計されるHIV感染者のうち、約4分の1(252,000-312,000人)は自分がHIVに感染していることを知らずにおり、それゆえ健康を保ち死にいたる危険を減らすための医療を受ける機会を逃している(文献4)。これらの人々は、自分が知らないうちにHIVを他に感染させてしまっている可能性もある(文献5)。

HIVの治療は生存率を劇的に向上させたが、とりわけ、1995年に導入された強力な抗HIV治療薬(HAART)の効果は顕著なものであった(文献6)。しかしながら、感染の早期診断に関する進歩はまだ十分ではない。1990年から1992年にかけて、初めてHIVに感染していることが判明してからAIDSと診断されるまでの期間が1年未満であった者の割合が51%であったのに対し(文献7)、1993年から2004年にかけてのこの群の改善はわずかであり、2004年では39%にとどまっている(文献1)。疾患の診断が遅れる患者の傾向として、黒人もしくはヒスパニックであり、異性間の性的接触による者であることが挙げられた。初めてのHIV陽性結果が急性期医療機関あるいは紹介先で実施された検査による者が87%であり、65%は何らかの疾患があることを理由としてHIV検査を受けていた(文献8)。

今回の勧告は、従来の医療機関におけるHIV検査(文献9、10)および妊婦へのHIV検査(文献11)の改訂である。これらの勧告の目的は、妊婦および医療機関におけるHIVスクリーニング検査を増やし、疾患の早期発見を実現し、自分がHIVに感染していることを知らない者に対してそれを明らかにするとともに相談に乗って医療および予防のサービスへと連携させ、将来的には米国における母子感染を減少させることである。

この勧告の印刷版はCDCの米国予防情報ネットワークにて無料で手に入れることができる。(電話1-800-458-5231、月曜から金曜 東部時間午前9:00から午後8:00まで)

<背景>

ことばの定義

診断的検査: HIV感染を疑う臨床症状・症候を有する人にHIV検査を行うこと。

スクリーニング: 特定の人口に対して、属するすべての人を対象としてHIV検査を行うこと。

対象を定めた検査: 特にその行動、臨床症状、居住地において、HIV感染の危険の高い群に属する人にHIV検査を行うこと。

説明の上の同意: 自分がHIV検査を受けるか、受けることを辞退するかについて患者が選択できるように、患者と医療従事者との間でやりとりを行う一連の情報交換。同意に関する項目は口頭または書面によって、HIVに関する情報、検査に関するリスクと利益、HIV検査結果の意味すること、結果の伝達方

法、及び質問の機会についてを含む。

Opt-Out スクリーニング：患者に1)検査が行われること、2)患者は検査の辞退もしくは延期を選ぶことができること、を告げた後で HIV スクリーニングを実施すること。患者が辞退しない限り同意したとみなす。

HIV 予防相談：リスクの評価、HIVに感染するもしくは感染させるリスクを高める特定行動を明らかにする、リスクを軽減させるための計画立案などについて双方向的に話し合うこと(文献 13)。

<医療機関受診時および妊婦に対する HIV 検査の勧告の変遷>

HIV 検査が初めて実現した 1985 年、検査の主目的は血液製剤の安全性の確保であった。次いで HIV に感染しているかどうかを知るための血液銀行の利用を防ぐために、その代替としての検査機関が設立された。当時、HIV 検査の陽性結果が性行為のパートナーおよび母子間の伝播と関連しているかどうか統一見解がなく、HIV 検査の価値と HIV 検査受検の推奨に関して専門家の中でも意見はわかれていた(文献 14)。効果的な治療法は当時存在せず、検査を受けた者に対するカウンセリングは、陽性の結果が意味することが明確でないことを周知するようつくられたものであった。

これに続く二年間のうちに HIV 検査の陽性結果が意味することは明らかになり、1997 年米国公衆衛生局(USPHS)は、感染している可能性の高い者または感染リスクの高い行為を行っている者に対する感染予防戦略として、HIV カウンセリングと検査を最優先事項としたガイドラインを制定し、性行為感染症の治療を要する者に関しては全例、“ルーチン”検査を実施することを推奨した(文献 15)。“ルーチン”検査とはすべての対象者に対して検査を実施することを知らせたのちに行うことと定義された。(文献 15)。

1993 年、CDC は病院の入院患者、救急部も含めた急性期医療機関の外来受診者までを対象とした、自発的な HIV カウンセリングと検査を推奨した(文献 10)。HIV 抗体検査の陽性率が 1%を超える、または病院退院者 1000 人中に AIDS 患者が 1 人以上いる病院は、15 歳から 54 歳のすべての患者に対して HIV カウンセリングと検査をルーチンで行う方針を定めることを推奨した。急性期医療機関の医療従事者は、守秘義務、任意検査、検査結果の医学的意味づけについての基礎的情報を網羅した検査手順を作成し、さらに詳細な情報の入手方法、同意の記録について体制を整えることが求められた(文献 10)。1994 年には、リスクの高い行動をとる者に対して特異的な予防のゴールを定め、個々のケースに対応したカウンセリング(対象者中心のカウンセリング)と検査に関するガイドラインが制定された(文献 16)。1995 年には周産期の女性と新生児への zidovudine 投与で母子感染を減少させることが明らかになり、米国公衆衛生局(USPHS)はすべての妊婦に対して HIV に関するカウンセリングと自発的抗体検査を推奨した(文献 17、18)。

2001 年、CDC は妊婦に対しての HIV スクリーニングを一般の妊婦検診に含め、検査前カウンセリングが受検の妨げとならぬよう簡便にし、検査同意に多様性を持たせるよう勧告を改訂した(文献 11)。さらに 2001 年版の医療機関における HIV 検査についての推奨では、HIV カウンセリングと検査に関して受検者の利便性を図るために、私的もしくは公衆衛生的な機関などさまざま場所へと医療関連の検査機会を拡大していた(文献 9)。CDC 勧告は HIV 有病率の高い医療機関においてはルーチンにすべての患者に勧めることを推奨していた。有病率の低い機関の場合は、対象者が感染している可能性が低いので、HIV に感染している比較的少ない人を見つけるために適した方法として、リスク・スクリーニングに基づいた検査を推奨していた(文献 9)。

2003 年には、CDC は HIV 予防推進策「疾患流行を変えるための新戦略」を発表した(文献 19)。この推進策は 1) HIV 検査をその他の診断的・スクリーニング的な自発的検査と同様に扱って医療行為に組み込む、2) すべての妊婦に HIV 検査を行い、妊婦検診で HIV 検査を受けていない者に対しては周産期・産褥期に迅速検査を実施して、母子感染を減少させる、という 2 つの大きな戦略であった(文献 19)。実務上のガイダンスとして、CDC は HIV 感染のリスクがある者すべてに対してカウンセリングは望ましいものではあるが、このようなカウンセリングはすべての場合に適切であるというわけではないことを明らかにしてい

る(文献 20)。時間的制約やリスク行為について患者と語り合うことの難しさから医療従事者の中には予防に関するカウンセリングと同意書の作成が検査普及の障壁となっていると考える者もあり(文献 12、21-23)、この推進策は簡素化した方法を支持していた。

2004年3月、CDCはとりわけHIV感染者の人数が多く、有病率が高い急性期医療機関においてHIV検査を広く普及させるために医療従事者、関係専門機関、地域公衆衛生担当者らを招いた会議を招集し意見を聴取した。会議参加者からは受検しやすく、費用負担も少なく、疑う症状がある患者に対してより頻回に実施できるよう、HIVスクリーニング手順をできるだけ単純化することが推奨された。2005年4月には、医療機関におけるHIV検査に関する文献のレビューを行い、発表されたエビデンスと、CDCの資金援助のもとに実行された医療機関におけるHIVスクリーニングで得た結果を踏まえて、これらの戦略に関する勧告作成の準備を開始した。2005年8月、CDCは医療従事者、公衆衛生担当者、地域機関担当者、HIV感染者を招き、勧告の大枠についての意見を求めた。2005年11月、CDCは研究者、医療従事者団体、医師、HIV感染者、地域団体の代表、HIV患者支援団体を招きCDCの勧告に関する草稿についての評価を求めた。勧告の最終稿決定に先立ち、CDCは研究者、医療従事者向けの国内会議において発表し、2006年3月には関係部署による科学的評価のために行政管理予算局の法令順守要求に従い、複数の専門家や地域活動の団体から意見を募った。勧告の確定稿はこれらの専門家たちの意見を反映させて完成された。

<HIV感染症スクリーニングのルーチン化の妥当性>

従来のCDCおよび米国予防医療専門委員会のHIV検査に関するガイドラインでは、HIVに感染しているリスクの高い者に対して、およびHIV有病率が1%以上の急性期医療機関においては、ルーチンのカウンセリングと検査を推奨していた(文献9、10、24)。これらのガイドラインでは1)HIVスクリーニング費用が保険で賄われないこと、2)多忙な医療の現場で働く医療従事者は感染リスクの評価に要する時間を十分にとることができず、カウンセリングが求められていることが検査実施の障壁となっていること、3)HIV有病率に関する明確な情報がないため、スクリーニングを実施すべき状況の選択ができないことから、実務的に困難であることが判明した(文献25-29)。

CDCの改訂版ガイドラインでは、HIVスクリーニングを一般診療と同様に扱い、その他の治療可能な疾患のスクリーニングと同様に行うことを推奨している。スクリーニングとは、まだ認識されていない健康状態を明らかにすることで症状が進行する前に治療の提供を可能にする基本的な公衆衛生の手法であり、感染症においては、感染蔓延の危険を下げるために有効な介入となる(文献30)。

HIV感染症は以下のスクリーニングの根拠となるすべての基準を満たしている。1)HIV感染症は重篤な疾患であるが、症状が出現する前に診断することができる。2)HIVは信頼性が高く、安価で、侵襲性の低い検査法で診断することができる。3)症状が出現する前に、早めに治療を導入することによって感染者の予後を改善させることができる。4)予想される利益に対して費用は妥当である(文献30)。妊婦に対しては、リスクに応じた検査実施に比べスクリーニングの方が感染を疑われていない妊婦の感染を明らかにし、母子感染を防ぐために有効であることが判明している(文献31-33)。

<新しい勧告の妥当性>

しばしばHIV感染者はその診断がつく何年も前に医療機関(例:病院、救急外来、性行為感染症診療所など)を受診しているが、HIVの検査を受けていない(文献34-36)。1980年代以降、米国のHIV/AIDS感染の状況は変化を遂げた;20歳未満、女性、人種的・民族的少数派、大都市圏から離れた地域の居住者、異性間の性的接触を持つ男女、というような自分がHIV感染のリスクが高いと認識していない人々が感染者に占める割合が増大している(文献37)。この結果、リスクに応じた検査の実施は、HIV感染者を見つけるにあたって有用ではなくなってきた(文献34、35、38、39)。

広く実施するHIVスクリーニングと組み合わせた感染予防の戦略は、大変高い効果を示している。たと

HIV 検査に関連した予防カウンセリングの有効性は明らかではない。HIV 検査とともに行うカウンセリングは、HIV 感染者にとってはより安全な性行動をとり、リスクの高い行動を減らすので有効だとされているが、HIV 陰性者にとっては検査に伴うカウンセリングはあまり有効ではない(文献 89)。しかしながら、無作為割付試験では、予防カウンセリングはそのやりかたや期間によって効果が異なるという結果が出ている(文献 90、91)。十分に計画された理論に基づいた性行為感染症診療所での予防カウンセリングを受けた HIV 陰性の者は、医療従事者から予防に関するメッセージを受けとっただけの者に比べると、リスクの高い行為をより減らすことができる(文献 90)。理論に基づいた 10 回の個人を対象にしたカウンセリングを行い、次いで 3 か月ごとに持続カウンセリングを行うという、リスクの高い HIV 陰性の MSM に対するより詳しい介入では、このカウンセリングを受けた者は、一般的な予防カウンセリングを年 2 回のみ受けた者と比べると、HIV に感染している、または HIV に感染しているかどうかわからないパートナーと無防備な性的接触を行う者の数は、明らかに減少した(文献 91)。

HIV 検査を時期を逸さずに受けることは健康の改善にもつながる。医療機関における HIV 検査は約半数の新規感染者の発見の機会となっている。2000 年から 2003 年にかけて米国 16 州において HIV/AIDS と報告された者を対象としたインタビューでは、44% が病気のために HIV 検査を受けたと答えている(文献 8)。入院後に HIV 検査を受けた者と比べると、入院前に救急部において HIV 迅速検査を受けた者は入院期間がより短く、より多くの患者が退院前に自分が HIV に感染していることを知っており、外来通院への移行に成功するものが多かった(文献 92)。しかしながら、少なくとも 28 の州では、たとえ HIV 検査結果が患者の診断または治療に関して資する可能性があっても、患者が HIV 検査の同意ができない場合に医療従事者が HIV 検査を実施することを制限する法律または規則を制定している(文献 93)。

毎年新たに HIV に感染している 4 万人の中で、約 40–90% は急性 HIV 感染症の症状を経験し(文献 94–96)、そのうちの少なからずは医療機関を受診する。しかしながら、急性 HIV 感染症はその症状がインフルエンザ、伝染性単核球症やその他のウィルス感染と酷似しているためにプライマリケアの医師には見逃されがちである(文献 97)。急性 HIV 感染症は HIV 抗体検査が陰性または判定保留の場合血清中の HIV-RNA 量を測定することによって診断できる。全国外来診療調査に基づいた研究では、発熱・発疹を主訴として外来受診した患者の 0.5–0.7% は HIV 急性感染であった、という結果がある(文献 98)。急性 HIV 感染症に対する抗 HIV 治療の長期効果はまだ結論が出ていないが(文献 99)、HIV 新規感染を明らかにすることは、急性感染期に HIV を周囲に蔓延させてしまうことを防ぐことができる(文献 100、101)。

HIV 母子感染は起こり続けており、とりわけ妊婦検診を受けていない者、妊娠期間中に自発的な HIV カウンセリングと検査を受けていない者に多い。米国では年間 144–236 例の母子感染が HIV 検査の時期を逸し、妊婦の治療ができなかったことにより起こっていると考えられる(文献 102)。HIV 検査を阻む要因は、言語の壁、妊婦検診の遅れ、医療従事者による患者のリスクが低いとの認識、分娩・出産中の迅速検査における検査・カウンセリングのための時間の不足、検査に際してカウンセリングや独立した同意を求める州の規制などさまざまである(文献 103)。ノースカロライナ州の産科医 653 人を対象とした調査では、全員が HIV 検査の一律な実施に賛成したわけではなかった。妊婦に検査を勧めるかどうか、また検査を受けた女性の人数は、医師の患者に対するリスク評価に基づくものであった(文献 21)。調査資料では、HIV 検査が一般検査項目セットに含まれている場合には検査受検率は高くなった(文献 52、69、104)。医療従事者が強く HIV 検査を勧めた場合にはより多くの女性が検査を受けていた(文献 105)。一律に妊婦への検査を行うことが広がるに連れて、出産時に HIV に感染していることがわからなかった妊婦の中で、妊娠中に HIV 抗体が陽性となっていた割合が増えていることがあきらかになった(文献 106)。HIV 有病率の高い(年間 10 万人あたり 17 例以上)地域では、2 回目の HIV 検査を妊娠後期に実施することは費用対効果が高く、母子感染防止にも資する(文献 107)。

すべての母子感染は健康に関する事象の目安となり、予防機会の逸失や、さらにまれではあるが母子感染予防介入の失敗の指標となる。このような感染が起きた場合、すべての妊婦が HIV 検査を受け、もし陽性であれば母子感染を防ぐための適切な介入を受け、妊婦とその子供の健康を守ることを確実なものとする戦略改善の必要性を強く訴えるものとなる。

施率はより高い(文献 52, 68-74)。妊婦は opt-out スクリーニングの方が不安が少なく、検査辞退も困難ではなかった、としている(文献 68, 74)。2006 年には、調査対象となった米国成人の 65%が HIV 検査はその他の疾患と同様にスクリーニングされるべきで、患者の同意書への署名など特別な手順を必要とするべきではないことに同意した(文献 75)。

13 歳から 19 歳の若年者は、現在新たなリスクの高い群と認識されており、若年者世代に対する予防に関する努力は繰り返し行う必要がある(文献 63)。「2005 年青年におけるリスク行為調査」では高校生の 47%が 1 回以上の性行為を経験しており、性行為を行っている高校生の 37%は一番最近の性行為でコンドームを使用していなかった(文献 76)。HIV に感染している若年者の半分以上は、検査を受けておらず、自分が感染していることを知らないと推定される(文献 77, 78)。同性との性的接触をもつ 18 歳から 24 歳までの若い男性を対象とした調査では、14%が HIV に感染しており、その中の 79%は自分が感染していることを知らなかった(文献 56)。米国内小児科学会は、青年の患者から性的活動についての情報を得、HIV の予防について知らせることを臨床医に推奨している(文献 79)。調査結果によれば、青年はこの情報を自分の両親や教師、友人からよりも、医療従事者から知られることをより好んでいる(文献 80)。しかしながら、このような情報をもたらす医師は半分以下である(文献 81)。医療従事者の勧めは、青年が検査を受ける決心に影響をあたえている。かかりつけ医をもつ 528 人の青年の 58%が自分が HIV 検査を受けた理由を医師の勧めと答えている(文献 82)。

米国予防医療専門委員会は、最近医師に感染リスクを持つすべての成人と青年に HIV スクリーニングを行うことを推奨した。その理由は HIV 感染症を早く診断し、最適のタイミングで介入を行い、とりわけ HAART を導入することで、健康状態を改善させ、疾患の進行を遅らせ死亡率を下げることができるからである(文献 24)。予防医療専門委員会は妊婦に対しても同様にリスクにかかわらずスクリーニングを行うことを推奨したが、HIV に関するリスクを問わず無症状の成人や青年にルーチン HIV スクリーニングを行うことは推奨しなかった。予防医療専門委員会はそのようなスクリーニングでみつかるとは患者はいるだろうが、その数はわずかであり、スクリーニングで得られる利益は、プライマリケアの負担増大や一般的な HIV スクリーニングのプログラムに対して邪魔になる可能性を凌駕しないと結論付けた(文献 24, 83)。このような勧告を作成するにあたり、予防医療専門委員会はスクリーニング後 3 年間にエイズ発症もしくは死亡を防ぐことができるために、何人のスクリーニングが必要かを考慮している。その調査の中での根拠では、予防医療専門委員会は患者から起こる二次感染の予防についてはその効果を計算することができていない(文献 84)。しかしながら、最近の多重解析では、HIV 感染者は自分が感染していることを知ってからリスクの高い行為を減らしていることが明らかになった(文献 5)。HIV 感染にとって、HIV ウィルス量は最も重要な HIV 感染の生物学的因子であるので(文献 85)、治療のタイミングを逃さない抗 HIV 治療薬の導入は、たとえ感染者が自分のリスクの高い行為を改めることがなくても、新たな感染を減少させることができる(文献 86)。自分が感染していることを知らない者は知っている者に比べると推計される伝播は 3.5 倍高く、米国における新規感染者に与える影響は極めて高い(文献 87)。理論的には、すべての HIV 感染者が自分が感染していることを知り、感染していることをすでに知っている人々と同じように性的行動を変えれば、新規感染者を年間 30%以上減らすことができるとされる(文献 87)。

最近の研究では、自発的なスクリーニング検査は HIV 有病率の低い医療機関においても、費用対効果が高いことが明らかになった(文献 26, 27, 86)。未診断の HIV 感染が 0.1%以上である人口では、高血圧、大腸癌、乳がんと同様に慢性疾患に対するスクリーニングプログラムは費用対効果が高い(文献 27, 86)。HIV 感染の早期発見によって重篤な免疫不全が出現する前に治療を開始することができるので予後が改善するために、性行為のパートナーに感染させる危険を下げる公衆衛生的重要性を含まなくとも、スクリーニングは費用対効果の従来の水準に到達している(文献 86)。

HIV 感染を知らされた患者を予防と治療に結びつけることは必須である。このような結びつきのない HIV スクリーニングは、患者にとってほとんどもしくは全く意味を持たない。患者が医療行為を受ける場合には費用が発生するが、その費用を正当化するだけの十分な予後の改善となる。たとえ HIV 陽性の結果を知らされた者のうち医療機関へつながった者がわずかであっても、スクリーニングに費やされた費用の 1 ドル当たりの生存利益は大変高いものであるといえる(文献 26, 27, 88)。

HIV 検査に関連した予防カウンセリングの有効性は明らかではない。HIV 検査とともに行うカウンセリングは、HIV 感染者にとってはより安全な性行動をとり、リスクの高い行動を減らすので有効だとされているが、HIV 陰性者にとっては検査に伴うカウンセリングはあまり有効ではない(文献 89)。しかしながら、無作為割付試験では、予防カウンセリングはそのやりかたや期間によって効果が異なるという結果が出ている(文献 90、91)。十分に計画された理論に基づいた性行為感染症診療所での予防カウンセリングを受けた HIV 陰性の者は、医療従事者から予防に関するメッセージを受けとっただけの者に比べると、リスクの高い行為をより減らすことができる(文献 90)。理論に基づいた 10 回の個人を対象にしたカウンセリングを行い、次いで 3 か月ごとに持続カウンセリングを行うという、リスクの高い HIV 陰性の MSM に対するより詳しい介入では、このカウンセリングを受けた者は、一般的な予防カウンセリングを年 2 回のみ受けた者と比べると、HIV に感染している、または HIV に感染しているかどうかわからないパートナーと無防備な性的接触を行う者の数は、明らかに減少した(文献 91)。

HIV 検査を時期を逸さずに受けることは健康の改善にもつながる。医療機関における HIV 検査は約半数の新規感染者の発見の機会となっている。2000 年から 2003 年にかけて米国 16 州において HIV/AIDS と報告された者を対象としたインタビューでは、44%が病気のために HIV 検査を受けたと答えている(文献 8)。入院後に HIV 検査を受けた者と比べると、入院前に救急部において HIV 迅速検査を受けた者は入院期間がより短く、より多くの患者が退院前に自分が HIV に感染していることを知っており、外来通院への移行に成功するものが多かった(文献 92)。しかしながら、少なくとも 28 の州では、たとえ HIV 検査結果が患者の診断または治療に関して資する可能性があっても、患者が HIV 検査の同意ができない場合に医療従事者が HIV 検査を実施することを制限する法律または規則を制定している(文献 93)。

毎年新たに HIV に感染している 4 万人の中で、約 40–90%は急性 HIV 感染症の症状を経験し(文献 94–96)、そのうちの少なからずは医療機関を受診する。しかしながら、急性 HIV 感染症はその症状がインフルエンザ、伝染性単核球症やその他のウィルス感染と酷似しているためにプライマリケアの医師には見逃されがちである(文献 97)。急性 HIV 感染症は HIV 抗体検査が陰性または判定保留の場合血清中の HIV-RNA 量を測定することによって診断できる。全国外来診療調査に基づいた研究では、発熱・発疹を主訴として外来受診した患者の 0.5–0.7%は HIV 急性感染であった、という結果がある(文献 98)。急性 HIV 感染症に対しての抗 HIV 治療の長期効果はまだ結論が出ていないが(文献 99)、HIV 新規感染を明らかにすることは、急性感染期に HIV を周囲に蔓延させてしまうことを防ぐことができる(文献 100、101)。

HIV 母子感染は起こり続けており、とりわけ妊婦検診を受けていない者、妊娠期間中に自発的な HIV カウンセリングと検査を受けていない者に多い。米国では年間 144–236 例の母子感染が HIV 検査の時期を逸し、妊婦の治療ができなかったことにより起こっていると考えられる(文献 102)。HIV 検査を阻む要因は、言語の壁、妊婦検診の遅れ、医療従事者による患者のリスクが低いとの認識、分娩・出産中の迅速検査における検査・カウンセリングのための時間の不足、検査に際してカウンセリングや独立した同意を求める州の規制などさまざまである(文献 103)。ノースカロライナ州の産科医 653 人を対象とした調査では、全員が HIV 検査の一律な実施に賛成したわけではなかった。妊婦に検査を勧めるかどうか、また検査を受けた女性の人数は、医師の患者に対するリスク評価に基づくものであった(文献 21)。調査資料では、HIV 検査が一般検査項目セットに含まれている場合には検査受検率は高くなった(文献 52、69、104)。医療従事者が強く HIV 検査を勧めた場合にはより多くの女性が検査を受けていた(文献 105)。一律に妊婦への検査を行うことが広がるに連れて、出産時に HIV に感染していることがわからなかった妊婦の中で、妊娠中に HIV 抗体が陽性となっていた割合が増えていることがあきらかになった(文献 106)。HIV 有病率の高い(年間 10 万人あたり 17 例以上)地域では、2 回目の HIV 検査を妊娠後期に実施することは費用対効果が高く、母子感染防止にも資する(文献 107)。

すべての母子感染は健康に関する事象の目安となり、予防機会の逸失や、さらにまれではあるが母子感染予防介入の失敗の指標となる。このような感染が起きた場合、すべての妊婦が HIV 検査を受け、もし陽性であれば母子感染を防ぐための適切な介入を受け、妊婦とその子供の健康を守ることを確実なものとする戦略改善の必要性を強く訴えるものとなる。

成人および若年者に対する勧告

CDC は HIV の診断およびスクリーニングのための検査に関して、本人が辞退する余地を残し、医療および予防について最良の結果を得るために患者と医療者の関係を確実にしつつ、すべての医療機関で通常の医療行為のひとつとして実施することを勧告する。この勧告は病院の救急部、救急外来、入院、STD 外来や STD に関する医療を提供する機関、結核外来、薬物濫用治療外来、その他公共の医療機関、地域の外来、薬物濫用更生施設、一般のプライマリケアの外来などすべての医療機関で働く医療従事者に向けて発表されたものである。このガイドラインは医療機関における HIV 検査に限られ、HIV 感染のリスクの高い個人に対する医療機関以外での(例:地域の団体、福祉事業、移動検査車など)相談、検査、医療機関への紹介に関する現行のガイドラインに影響を与えるものではない。

<HIV 感染のスクリーニング>

- すべての医療機関において、13 歳から 64 歳の全患者に対して HIV スクリーニング検査は実施されるべきである。医療従事者は感染がまだ判明していない HIV 感染者の有病率が 0.1%未満であると証明されていない限りは検査を実施すべきである。有病率についてのデータがない場合には、有病率が 1,000 人に 1 人未満であることが判明するまで自発的 HIV 検査を継続する。1,000 人に 1 人未満であればスクリーニング検査が必要とされない。
- 結核治療を受けているすべての患者は HIV 検査を受けるべきである。
- 性行為感染症の外来受診患者を含め、性行為感染症の治療を必要とするすべての患者は、新たな主訴で受診するごとに、本人の HIV 感染リスクの高い行為の有無にかかわらず HIV 検査を受けるべきである。

<再スクリーニング検査>

- 医療従事者は HIV 感染リスクの高い個人に対して、少なくとも年に 1 回の HIV 再検査を実施すべきである。HIV 感染リスクの高い者としては、静脈麻薬濫用者もしくはその性的接触のパートナー、金銭および麻薬と引き換えに性的接触を行う者、HIV 感染者の性的接触パートナー、自身もしくは性的接触のパートナーが前回の HIV 検査以降に複数の相手と性的接触を行った、男性間の性的接触者もしくは異性間の性的接触者が挙げられる。
- 医療従事者は患者とその性的接触のパートナーになる人に対して、新しく性的関係を結ぶ前に HIV 抗体検査を行うことを勧めるべきである。
- HIV 感染のリスクが高くない個人に対しては、臨床的判断に基づいて再検査を行うかどうかを判断する。
- 個人の血液や体液によって医療従事者が職業上の曝露を受けた場合には、当人の最近の HIV 検査の結果がすぐわかる場合を除き、直ちに曝露について当人へ知らせ、HIV 抗体検査を実施する。

<同意と検査前の情報>

- スクリーニング検査は自発的でなくてはならず、本人が HIV 検査が実施されることを知り、理解しなければ行ってはならない。
- 患者は本人が辞退しない限り、口頭でまたは文書によって HIV 検査が実施されることを知らされなければならない。口頭または文書による説明には HIV 感染および陽性・陰性の検査結果の意味に関する内容が含まれ、また本人には質問の機会および検査を辞退する機会が与えられなければならない。このような通知を行った後、HIV 検査の同意を医療行為におけるその他のスクリーニングや診断に関する一般の同意に含めて取得する。独立した HIV 検査の同意書の使用は推奨されない。
- その地域の住民がよく使う言語による、簡単に理解できる情報が利用できるように準備する。英語の理解が十分でない者に対しては、言語理解のために通訳もしくは当該言語を話す医療従事者を手配する。

- ・ 本人が HIV 検査を辞退した場合には、その旨を医療記録に記載する。

<HIV 感染症診断のための検査>

- ・ HIV 感染に関連した症状もしくは AIDS に関連した日和見感染症を持つ患者はすべて HIV 検査の対象となる。
- ・ 急性 HIV 感染 (HIV 感染症急性期) に見られる臨床症状を呈する患者や最近ハイリスク行為があったことを告げる患者すべてに対して、医師は HIV 感染の疑いを強く持つべきである。急性感染症候群が疑われる場合には、急性感染を明らかにするために HIV 抗体検査だけでなく血漿 RNA 検査も実施する。
- ・ 患者もしくは患者の受療に責任をもつ者は、口頭で HIV 検査の実施が予定されていること、検査実施の理由と結果の陰性・陽性の意味について説明を受け、質問の機会をもち、検査辞退の機会を与えられなければならない。このような通知をもって、HIV 検査に関しては患者の医療行為に関する一般的な同意で十分であると認められる。

<これまでの成人および若年者に対する勧告との差異>

これまでの勧告について以下の点では変化はない:

- ・ HIV 検査は自発的に行われなければならない、強制してはならない。本人に知らせずに検査を行ってはならない。
- ・ HIV 検査は、性行為感染症外来を受診した者または性行為感染症の治療のためにその他の医療機関を希望している者に対して、ルーチンに実施することが推奨される。
- ・ HIV 検査陽性者に対しては、医療、予防相談、援助事業の提供が最も重要である。

これまでの勧告と異なる点:

- ・ 本人が辞退しない限り HIV 検査を行う (Opt-Out) 旨を知らせた後、スクリーニング検査を実施することはすべての医療機関において推奨される。HIV 検査のための署名をとまなう独立した同意書は必要としない。HIV 検査についての説明と同意は一般的な医療行為に関する説明と同意に含まれる。
- ・ HIV 感染リスクの高い者については少なくとも年一回 HIV 検査を行う。
- ・ HIV 検査結果の通知はその他の検査結果の通知と同様の方法で行うべきである。
- ・ 医療機関における HIV 検査には感染予防カウンセリングを含めるべきではない。HIV 感染の危険の高い者に対しては危険行為を評価する場 (例: 性行為感染症外来など) において予防カウンセリングを行うことが強く勧められるが、これは HIV 検査と関連付けて行う必要はない。
- ・ HIV 感染早期発見のための HIV 検査は、感染の危険の高い非感染者に対する予防活動としての HIV 相談および検査とは別物として扱われるべきである。

妊婦に関する勧告

今回のガイドラインは現行の妊娠初期における妊婦全員に対する HIV スクリーニングの再確認であるが、スクリーニング過程をできるかぎり単純にし、妊娠中に HIV 感染の有無について知る機会を最大限に広げ、HIV 検査を辞退する機会を確保し、医療および予防において最良の結果を得るために患者医師関係を確実にするためのものである。すべての女性は成人および若年者に対する勧告に基づいた HIV スクリーニング検査の対象となる。HIV スクリーニング検査はすべての妊娠前医療に含まれるべきであり、これによりすべての女性が妊娠に先立ち自分の HIV 感染の有無を知る機会を最大限に広げることが可能となる。さらに、妊娠早期にスクリーニング検査を受けることによって、本人ならびに胎児が時期を逃さず適切な医療を受けることができるようになる。(例: 抗 HIV 治療薬の服用、予定帝王切開、授乳の回避) これらの勧告は妊婦および新生児にかかわる医師および健康政策立案者に対して発表されたものである。

<妊婦とその新生児に対する HIV 検査>

全員に対する Opt-Out スクリーニング

- 米国内のすべての妊婦は HIV スクリーニング検査を受けるべきである
- スクリーニングはすべての妊婦への HIV 検査が推奨されていることを本人に説明し、一般的な妊娠に関する検査項目の中に HIV 検査が含まれており、本人が辞退しない限り実施されることを説明した後に行われなければならない。(Opt-Out スクリーニング)
- HIV 検査は自発的に、また強制されることなく行われなければならない。本人が知らないうちに検査を行ってはならない。
- 妊婦は口頭または文書によって HIV 感染症に関する説明、母子感染を減少させるための方法、検査結果の陽性・陰性の意味に関して説明を受け、質問の機会および検査の辞退の機会も与えられなければならない。
- HIV 検査に当たっては、その他の一般的な妊娠期の検査に用いられる同意書以外の様式を要求されるべきでない。
- 本人が HIV 検査を辞退した場合にはその旨を医療記録に記載する。

検査辞退者への対応

- 医療従事者は HIV 検査辞退の理由について本人と話し合わなければならない。(例: 危険の認知の欠如、疾患への恐怖、パートナーからの暴力・偏見や差別に関する懸念)
- 以前の検査で陰性だったことを理由に検査を辞退する場合には、妊娠のたびに再検査を行う重要性について説明する。
- 物理的な理由による困難(予定が合わないなど)については解決されなければならない。
- 当初 HIV 検査を辞退した女性も本人の懸念について話し合った後に検査を受ける場合がある。HIV 検査を辞退し続ける場合には本人の意思を尊重し、その旨を医療記録に記載する。

検査のタイミング

- 本人に告知し最良の時期に治療を行うために、医療従事者は各妊娠のできるだけ初期に HIV 検査を行うべきである。当初 HIV 検査を辞退した女性に対しても再度検査を勧める。
- 妊娠後期、理想的には 36 週未満に、たとえ有病率が低い地域であっても、再度 HIV 検査を実施することが費用対効果が高く、すべての妊婦に考慮されるべきである。妊娠後期の 2 度目の HIV 検査は以下の項目が 1 つ以上合致する場合には推奨される。
 - 15 歳から 45 歳の HIV および AIDS の発生率の高い地域で医療行為を受ける女性。2004 年には以下の地域が該当した。アラバマ、コネチカット、デラウェア、コロンビア特別区、フロリダ、ジョージア、イリノイ、ルイジアナ、メリーランド、マサチューセッツ、ミシシッピ、ネバダ、ニュージャー