

## 新しい HIV 検査アルゴリズムの提案

研究分担者 加藤 真吾 (慶應義塾大学医学部)  
研究協力者 佐野 貴子、近藤 真規子 (神奈川県衛生研究所)  
須藤 弘二 (慶應義塾大学医学部)  
藤原 宏、長谷川直樹 (慶應義塾大学病院 感染制御センター)

### 研究要旨

従来の HIV-1/2 検査アルゴリズムにおけるいくつかの問題点を解決するため、最近認可された HIV-1/2 抗体鑑別検査キット Geenius HIV-1/2 Confirmatory assay を取り入れた新しい検査アルゴリズムを提案する。このアルゴリズムを採用することにより、従来に比べて、HIV 感染がより早期に診断され、HIV-2 感染がより正確に判定され、検査にかかる日数が短縮され、検査費用が安くなることが期待される。

### A. 研究目的

HIV 感染の検査は基本的にスクリーニング検査と確認検査からなっている。従来、スクリーニング検査には HIV-1 抗原と HIV-1/2 抗体の同時検査法 (以下「HIV-1/2 抗原抗体同時検査法」という) が使われ、確認検査には (1) HIV-1 ウエスタンブロット法と HIV-1 RNA 検査 (リアルタイム PCR) の両方による測定か、(2) HIV-1 ウエスタンブロット法と HIV-2 ウエスタンブロット法による測定が実施されていた。しかし、確認検査法 (1) では、HIV-1 ウエスタンブロット法と HIV-2 ウエスタンブロットの交差反応性のため HIV-2 感染を正しく判定できないという問題や、比較的検査費用の高い HIV-1 RNA 検査法の使用頻度が高くなるという問題がある。また、確認検査法 (2) では、ウエスタンブロット法の感度が HIV-1/2 抗原抗体同時検査法より感度が低いため急性感染が判定できないという問題や、HIV-1 と HIV-2 のウエスタンブロット法の交差反応性のため HIV-1 感染と HIV-2 感染の判別が困難な場合が生じるという問題がある。

米国疾病予防管理センター (CDC) は 2014 年、

確認検査に HIV-1/2 鑑別抗体検査法と HIV-1 RNA 検査法を用いる新たな HIV 検査アルゴリズムを発表した。これにより、HIV-1 感染と HIV-2 感染がより正確に判別されるとともに、HIV 感染がより早期に診断されると期待されている。このアルゴリズムでは、長年使われてきたウエスタンブロット法はもはや使われていない。

我が国でも、2018 年 11 月、HIV-1/2 鑑別抗体検査法である Geenius HIV-1/2 Confirmatory Assay (バイオラッド社) が PMDA により承認された。そこで、本報告では、CDC の改訂 HIV 検査アルゴリズムを準じた、我が国の現状に合った HIV 検査アルゴリズムを提案する。

### B. 研究方法

我が国の公的機関から発表されている二つの HIV 検査アルゴリズム、「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・日本臨床検査学会推奨法)」<sup>1)</sup>と「後天性免疫不全症候群 (エイズ) /HIV 感染症病原体検出マニュアル (国立感染症研究所)」<sup>2)</sup>、CDC の改訂 HIV 検査アルゴリズム<sup>3)</sup>、及び本研究班の研究成果として発

表した Geenius HIV-1/2 Confirmatory Assay に関する性能評価論文<sup>4)</sup>を含む多くの HIV 検査関連論文を参考にした。

### C. 研究結果

新たに提案する HIV 検査アルゴリズムを図に示す。

まずスクリーニング検査として、一般診療においては自動検査装置による HIV-1/2 抗原抗体同時検査を行う。保健所等において検査結果を迅速に返す場合は、イムノクロマト法による迅速 HIV-1/2 抗原抗体同時検査法を使用してもよい。現時点で抗体検出感度が最も高いキットはダイナスクリーン・HIV Combo (アボット社) である。スクリーニング検査の結果が陰性の場合には HIV-1/2 非感染と判定する。

スクリーニング検査の結果が陽性の場合には HIV-1/2 抗体鑑別検査を行う。現時点でこれに該当するのは Geenius HIV-1/2 Confirmatory Assay のみである。この検査の検体として HIV-1/2 抗原抗体同時検査で用いた検体を使用すると検査の迅速化を図ることができる。この検査で、HIV-1 陽性で HIV-2 陰性あるいは判定保留の場合は HIV-1 感染と判定する。HIV-1 陽性で HIV-2 陰性あるいは判定保留の場合は HIV-1 感染と判定する。HIV-2 陽性で HIV-1 陰性あるいは判定保留の場合は HIV-2 感染と判定する。HIV-1 陽性で HIV-2 も陽性の場合には単に HIV 感染と判定する。ただし、HIV-2 感染の国内発生数を正確に把握するため、専門機関 (例えば、国立感染症研究所) に依頼して HIV-1 感染と HIV-2 感染の鑑別を行う。

HIV-1/2 抗体鑑別検査で、HIV-1 陰性あるいは判定保留、HIV-2 陰性あるいは判定保留の場合は HIV-1 核酸検査を行う。HIV 核酸検査の結果が陽性の場合には急性 HIV-1 感染と判定する。ただし、現在使用されている HIV-1 核酸検査は定量検査であり、定性検査としては承認されていないため、適当な時期に HIV-1/2 抗体鑑別検査で HIV-1 感染を確認する必要がある。将来、定性検査として PMDA に承

認された HIV 核酸検査法が利用可能となることが望まれる。HIV 核酸検査の結果が陰性の場合には HIV-1/2 非感染と判定する。ただし、HIV-1/2 抗体鑑別検査が HIV-2 保留の場合は HIV-2 急性感染の可能性があるので 1 か月後に再検査する。

本アルゴリズムは CDC のアルゴリズムと同じく ウェスタンブロットの代わりに HIV-1/2 抗体鑑別検査である Geenius HIV-1/2 Confirmatory Assay を用いる。このキットは ウェスタンブロットに比べて、抗体検出感度が高く、HIV-1/2 交差反応性が低く、少量 (15  $\mu$ L) の検体で済むという利点がある。これらの特性をもつ検査法を組み込むことにより、今回提案したアルゴリズムは、従来に比べて、HIV 感染をより早期に診断し、HIV-2 感染がより正確に判定し、検査にかかる日数を短縮し、検査費用を安くできると期待される。

### D. 参考文献

1. The Japanese Society for AIDS Research. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: approved guideline 2008. The Journal of AIDS Research. 2009;11:70–72.
2. The National Institute of Infectious Diseases, Japan. Voluntary counseling and testing for the diagnosis of HIV infection: update 2012.
3. Centers for Disease Control and Prevention and 318 Association of Public Health Laboratories. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updated recommendations. 2014.
4. Kondo M, Sudo K, Sano T. et al., Comparative evaluation of the Geenius HIV 1/2 Confirmatory Assay and the HIV-1 and HIV-2 Western blots in the Japanese population. 2018;13:e0198924.

### E. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Yamazaki S, Kondo M, Sudo K, Ueda T, Fujiwara H, Hasegawa N, Kato S. (2016) A Qualitative Real-time PCR assay for HIV-1 and HIV-2 RNA. Japanese Journal of Infectious Diseases. 69:367-372. DOI: [10.7883/yoken.JJID.2015.309](https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2015.309)
  - 2) Kotani H, Sudo K, Naoki H, Fujiwara H, Hayakawa T, Iketani O, Yamaguchi M, Mochizuki M, Iwata S, Kato S. (2016) Possible involvement of distinct phylogenetic clusters of HIV-1 variants in the discrepancies between coreceptor tropism predictions based on viral RNA. Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences. DOI:10.1186/s40780-016-0065-4
  - 3) Ikeno R, Yamada E, Yamazaki S, Ueda T, Nagata M, Takagi R, Kato S. (2017) Factors contributing to salivary human immunodeficiency virus type-1 levels measured by a Poisson distribution-based PCR method. Journal of International Medical Research. DOI:10.1177/0300060517728652. e-pub: November 9, 2017
  - 4) 加藤真吾. (2017) 1.1 免疫の特徴. 1.2 免疫担当細胞と器官. 臨床免疫検査技術教本:2-11
  - 5) Yamada E, Takagi R, Tanabe Y, Fujiwara H, Naoki H, Kato S. (2016) Plasma and saliva concentrations of abacavir, tenofovir, darunavir and raltegravir in HIV-1-infected patients. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. DOI: 10.5414/CP202789. e-pub: April 21, 2017
  - 6) Makiko Kondo, Koji Sudo, Takako Sano, Takuya Kawahata, Ichiro Itoda, Shinya Iwamuro, Yukihiro Yoshimura, Natsuo Tachikawa, Yoko Kojima, Haruyo Mori, Hiroshi Fujiwara, Naoki Hasegawa, Shingo Kato. (2018) Comparative evaluation of the Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay and the HIV-1 and HIV-2 Western blots in the Japanese population. PLoS One. 13(10):e0198924. doi:10.1371/journal.pone.0198924. eCollection . Oct 31, 2018.
- ## 2. 学会発表
- 1) 岡崎玲子, 加藤真吾, 吉村和久ら. 国内新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV-1 の動向. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 鹿児島, 2016 年 11 月.
  - 2) 小谷宙, 加藤真吾, 長谷川直樹ら. NRTI にラルテグラビルおよびダルナビルを含む強化療法を導入した 2 症例. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 鹿児島, 2016 年 11 月.
  - 3) 丸山理恵, 加藤真吾ら. 乾燥濾紙血を用いた HIV-1 RNA 検出法. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 鹿児島, 2016 年 11 月.
  - 4) 矢永由里子, 加藤真吾ら. 「病院に HIV 検査実施ガイドライン」作成と評価分析について. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 鹿児島, 2016 年 11 月.
  - 5) 近藤真規子, 加藤真吾ら. 中国の MSM 間で大流行している HIV-1 CRF01\_AE variant の日本国内への拡散. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 鹿児島, 2016 年 11 月.
  - 6) 星野慎二, 加藤真吾ら. 全国保健所における梅毒検査体制のアンケート調査. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 鹿児島, 2016 年 11 月.
  - 7) 須藤弘二, 加藤真吾ら. HIV 郵送検査に関する実態調査と検査精度調査(2015). 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 鹿児島, 2016 年 11 月.
  - 8) 加藤真吾, 長谷川直樹ら. CDC が推奨する HIV 検査手順の検討と HIV-1/2 鑑別検査キット

- Geenius の検討. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 鹿児島, 2016 年 11 月.
- 9) 佐野貴子, 加藤真吾, 市川誠一ら. HIV 検査・相談マップを用いた HIV 検査相談施設の情報提供およびサイト利用状況の解析. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 鹿児島, 2016 年 11 月.
  - 10) 佐野貴子, 近藤真規子, 加藤真吾ら. 新規 HIV 抗体確認検査試薬である Geenius HIV Confirmatory Assay の検討. 第 31 回日本エイズ学会学術集会・総会, 東京都, 2017 年 11 月.
  - 11) 川畑拓也, 小島洋子, 加藤真吾ら. 新しい HIV 確認検査試薬 Geenius™ の性能評価. 第 31 回日本エイズ学会学術集会・総会, 東京都, 2017 年 11 月.
  - 12) 吉田繁, 加藤真吾, 吉村和久ら. 2016 年度 HIV 薬剤耐性検査外部精度評価の報告. 第 31 回日本エイズ学会学術集会・総会, 東京都, 2017 年 11 月.
  - 13) 岡崎玲子, 加藤真吾, 吉村和久ら. 国内新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV-1 の動向. 第 31 回日本エイズ学会学術集会・総会, 東京都, 2017 年 11 月.
  - 14) 近藤真規子, 加藤真吾, 吉村和久ら. 日本で流行する HIV-1 CRF01\_AE と周辺アジア諸国における流行株との関連. 第 31 回日本エイズ学会学術集会・総会, 東京都, 2017 年 11 月.
  - 15) 佐野貴子, 加藤真吾, 今井光信ら. 保健所等公的検査機関を対象とした HIV 検査相談体制に関するアンケート調査. 第 31 回日本エイズ学会学術集会・総会, 東京都, 2017 年 11 月.
  - 16) 丸山理恵, 須藤弘二, 加藤真吾ら. 乾燥濾紙血を用いた HIV-1 RNA および DNA 検査法. 第 31 回日本エイズ学会学術集会・総会, 東京都, 2017 年 11 月.
  - 17) 須藤弘二, 佐野貴子, 加藤真吾ら. HIV 郵送検査に関する実態調査と検査精度調査 (2016). 第 31 回日本エイズ学会学術集会・総会, 東京都, 2017 年 11 月.
  - 18) K. Sudo, T. Sano, M. Kondo, T. Kawahata, S. Kato, et al. Comparative Evaluation of the Bio-Rad Geenius™ HIV-1/2 Confirmatory Assay and the New LAV Blot 1 and 2 in the Japanese Population. 28th Regional Congress of the International Society of Blood Transfusion (ISBT), Guangzhou(広州), China, 2017.
  - 19) 須藤弘二, 佐野貴子, 近藤真規子, 今井光信, 今村顕史, 加藤真吾. HIV 郵送検査に関する実態調査と検査精度調査(2017). 第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪府, 2018 年 12 月.
  - 20) 近藤真規子, 佐野貴子, 長島真美, 貞升健志, 川畑拓也, 加藤真吾, 今村顕史. 全国地方衛生研究所における HIV 検査実施状況. 第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪府, 2018 年 12 月.
  - 21) 土屋菜歩, 佐野貴子, 近藤真規子, 堅多敦子, 石丸雄二, 城所敏英, カエベタ亜矢, 川畑拓也, 貞升健志, 須藤弘二, 加藤真吾, 大木幸子, 今井光信, 今村顕史. 保健所・検査所における梅毒検査実施状況および陽性率に関するアンケート調査. 第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪府, 2018 年 12 月.
  - 22) 小谷宙, 加藤真吾, 親泊あいみ, 須藤弘二, 丸山理恵, 西松直美, 宇野俊介, 上蓑義典, 藤原宏, 長谷川直樹. 準完全長プロウイルスによる治療効果の新しい評価. 第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪府, 2018 年 12 月.
  - 23) 岡崎玲子, 蜂谷敦子, 佐藤かおり, 豊嶋崇徳, 佐々木悟, 伊藤俊広, 林田庸総, 岡慎一, 瀧永博之, 古賀道子, 長島真美, 貞升健志, 近藤真規子, 椎野禎一郎, 須藤弘二, 加藤真吾, 谷口俊文, 猪狩英俊, 寒川整, 加藤英明, 石

ヶ坪良明, 中島秀明, 吉野友祐, 太田康男, 茂呂寛, 渡邊珠代, 松田昌和, 重見麗, 岩谷靖雅, 横幕能行, 渡邊大, 小島洋子, 森治代, 藤井輝久, 高田清式, 南留美, 山本政弘, 松下修三, 健山正男, 藤田次郎, 杉浦互, 吉村和久, 菊池正. 国内新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV-1 の動向. 第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪府, 2018 年 12 月.

- 24) 丸山理恵, 加藤真吾. HIV RNA と DNA の混合物から RNA を選択的に増幅する RT-PCR 法の開発. 第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪府, 2018 年 12 月.
- 25) 本田徹郎, 久慈直昭, 丸山理恵, 須藤弘二, 加藤真吾. 健康な HIV 陽性男性が陰性女性との間に子供を持つために: 洗浄精子を用いた顕微授精について. 第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪府, 2018 年 12 月.
- 26) 土屋菜歩, 佐野貴子, 近藤真規子, 堅多敦子, 石丸雄二, 城所敏英, カエベタ亜矢, 川畑拓

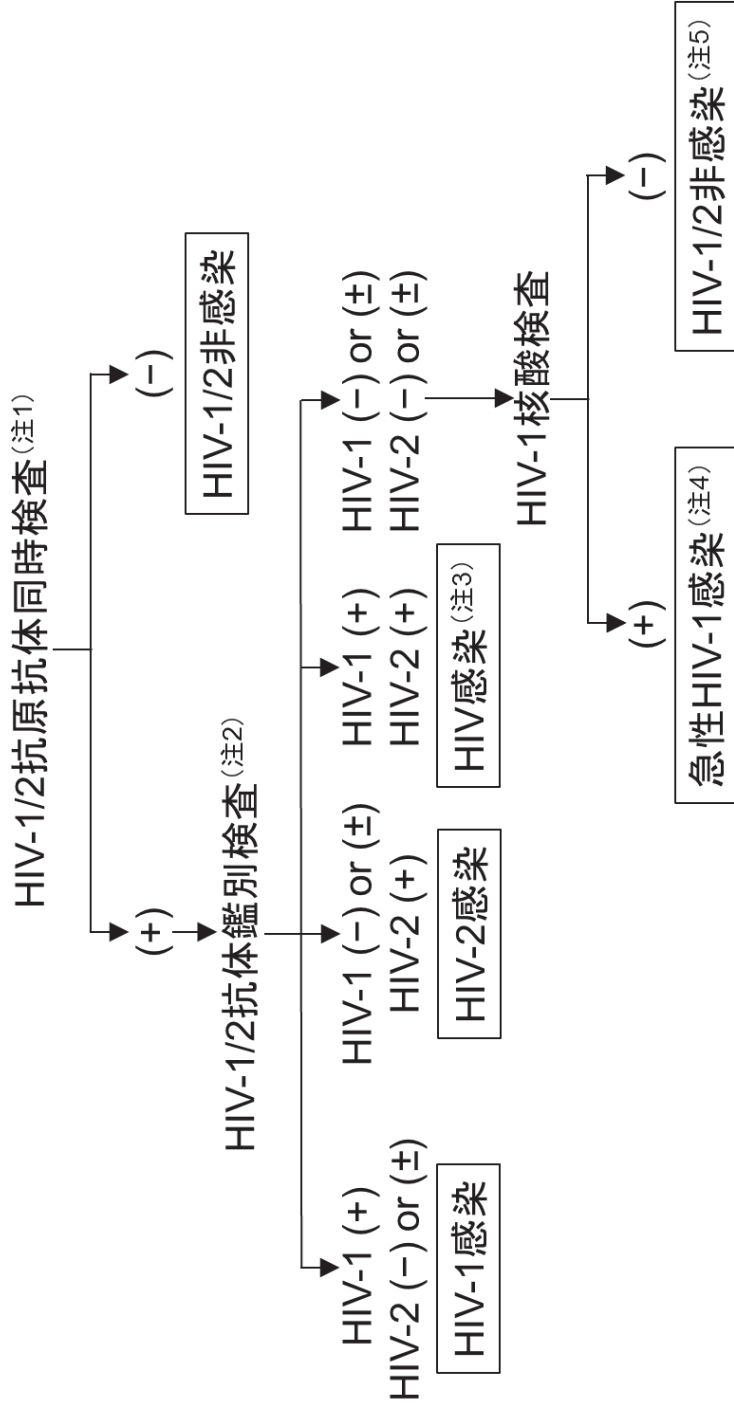
也, 貞升健志, 須藤弘二, 加藤真吾, 大木幸子, 今井光信, 今村顕史. 保健所・検査所における HIV 検査・相談実施状況および陽性率に関するアンケート調査. 第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪府, 2018 年 12 月.

- 27) 佐野貴子, 近藤真規子, 須藤弘二, 今井光信, 加藤真吾, 今村顕史. 民間検査センターにおける HIV 検査実施状況に関するアンケート調査. 第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪府, 2018 年 12 月.
- 28) 川畑拓也, 井戸田一朗, 小島洋子, 近藤真規子, 貞升健志, 佐野貴子, 須藤弘二, 高田昇, 長島真美, 森治代, 加藤真吾, 今村顕史. エビデンスに基づいた専門職向け HIV 検査 Q&A 集の作成. 第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪府, 2018 年 12 月.

#### F. 知的所有権の取得状況

なし

図. 新しいHIV検査アルゴリズム(案)



注1: 自動検査装置を使用する. 保健所等の即日検査ではその時点で最も感度の高いイムノクロマト法を使用する(現時点ではダイナスクリーン・HIV Combo)。

注2: その時点で最も感度の高いHIV-1/2抗体鑑別法を使用する(現時点ではGeenius HIV-1/2 Confirmatory Assay)。HIV-1/2抗原抗体同時検査で用いた検体を使用し、検査の迅速化を図ることができる。

注3: 専門機関(例えば、国立感染症研究所)にHIV-1/2の鑑別を依頼する。

注4: 適当な時期にHIV-1/2抗体鑑別検査でHIV-1感染を確認する。

注5: HIV-1/2抗体鑑別検査HIV-2保留(±)の場合はHIV-2急性感染の可能性があるので1か月後に再検査する。