

## 診療における HIV-1/2 感染症の診断ガイドライン案の検討

研究分担者 貞升 健志 東京都健康安全研究センター微生物部  
研究協力者 長島 真美<sup>1</sup>、佐藤 哲郎<sup>1,8</sup>、吉村 和久<sup>1</sup>、天野 景裕<sup>2</sup>、加藤 眞吾<sup>3</sup>、  
川畑 拓也<sup>4</sup>、立川 夏夫<sup>5</sup>、塚田 訓久<sup>6</sup>、東條 尚子<sup>7</sup>、福武 勝幸<sup>2</sup>、  
松岡 佐織<sup>8</sup>、和田 秀穂<sup>9</sup>、今村 顕史<sup>10</sup>

<sup>1</sup> 東京都健康安全研究センター、<sup>2</sup> 東京医科大学病院臨床検査医学科

<sup>3</sup> (株) ハナ・メディテック、<sup>4</sup> (地独)大阪健康安全基盤研究所

<sup>5</sup> 横浜市立市民病院 感染症内科、<sup>6</sup> 国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター、<sup>7</sup> 東京都教職員互助会三楽病院臨床検査科

<sup>8</sup> 国立感染症研究所、<sup>9</sup> 川崎医科大学血液内科学、<sup>10</sup> 都立駒込病院

### 研究要旨

現行の HIV 検査ガイドラインとして利用されている「診療における HIV-1/2 感染症の診断ガイドライン 2008」が発出してから既に 10 年が経過した。また新たな HIV-1/2 抗体確認検査試薬の日本での承認もなされたことから、今回、「診療における HIV-1/2 感染症の診断ガイドライン 2020 (案)」を作成した。本改訂案は新たな HIV-1/2 抗体確認検査法と核酸増幅検査法 (NAT) の解釈を中心に記載し、郵送検査陽性例の扱いや地方衛生研究所が実施する HIV 検査にも触れている。本改訂案は日本エイズ学会のホームページ上におけるパブリックコメントを経て (2 か月間)、正式なガイドライン案としていく計画である。

### A. 研究目的

日本の HIV 感染症の診療・検査においては、HIV スクリーニング検査陽性例に対し、主にウエスタンブロット (WB) 法等の抗体検査法と HIV-1 核酸増幅検査法 (HIV-1 NAT 法) を同時に実施する確認検査が行われてきた。近年は HIV-1 抗原と HIV-1/2 抗体の同時スクリーニング検査法 (HIV 抗原抗体同時スクリーニング検査法) による検査が標準となり、加えてイムノクロマトグラフィ (IC) 法による簡易検査試薬も病院・クリニックにおいて広く利用されている。

このような検査試薬の進歩・使用に対し、日本エイズ学会では HIV-1/2 感染症の診断法を 2003 年に提唱し、また、2008 年には日本臨床検査医学会と共同で標準推奨法として改訂を行

ってきた。医療現場ではまだ使用には至っていないものの (2020 年 3 月現在)、従来の検査法である WB 法に加え、IC 法を原理とした HIV-1 と HIV-2 抗体を同時に検出可能な HIV-1/2 抗体確認検査法が承認された。また、HIV-1 核酸増幅検査 (NAT) 法として、リアルタイム PCR 法以外の原理である TMA 法による検査試薬も承認され、測定結果の客観化と測定感度の向上が図られている。

現行の HIV-1/2 感染症の診断ガイドライン 2008 版は発出から既に 10 年以上経過していることもあり、2018 年 6 月 11 日のエイズ学会理事会において、現行の診断ガイドラインを改訂することが議題となった。

2008 年版の特徴を保持しつつ、日本エイズ学会と日本臨床検査医学会とで共同し、さらに最

新の検査法を利用した HIV-1/2 感染症の正確な診断手順が早期に広く普及するよう、診療における新しい推奨検査手順を「HIV-1/2 感染症の診断ガイドライン 2020 年版（案）」として作成することとした（別紙 1）。

## B. 案作成の経緯(研究方法)

今までの経緯を簡単に記載すると、2018 年から日本エイズ学会の小委員会として改訂案を検討し、2019 年より「HIV 検査体制の改善と効果的な受検勧奨のための研究班」の研究として実施してきた。具体的には、HIV 検査に係る専門家を中心に検討会を実施するとともに、メール会議を通じて、HIV-1/2 感染症の診断ガイドライン 2020 年版（案）を作成することとなった。

### 1. エイズ学会推奨法案検討会

2019 年 10 月 10 日に東京都健康安全研究センターにて、エイズ学会推奨法案検討会を行った。診療における HIV-1/2 感染症の診断ガイドライン 2008 年版、新しい確認検査法に関する論文 (Kondo M. et al.)、および 2014 年 CDC 推奨法日本語訳（別紙 2）等を配布資料とし 2008 年版の改訂の方向性を含めた議論を行った。

### 2. メール会議

2020 年版事務局案を作成後、メール会議にて問題点に対する議論を行い、詳細な検討の後、改訂案を作成した。

### 3. 日本エイズ学会理事会への案の提出

2019 年 11 月 26 日の日本エイズ学会理事会に、改訂案を 2019 年案として提出した。出席した理事からの意見を頂戴し、修正後、2020 年案として日本エイズ学会ホームページ上で広くコメントを募集することとなった（2020 年 1 月 6 日（月）から 3 月 6 日（土）までの間）。

## E 結論

「診療における HIV-1/2 感染症の診断ガイドライン 2008」の発出から既に 10 年を経過し、さらに新たな HIV 抗体確認検査法の承認も伴い、「診療における HIV-1/2 感染症の診断ガイド

ライン 2020（案）」を作成することとした。本改訂案は今後流通するであろう新たな抗体確認検査法と NAT 法による解釈を中心に記載した。さらに、郵送検査陽性例の扱いや地方衛生研究所が実施する HIV 検査にも触れている。

本改訂案は日本エイズ学会のホームページ上におけるパブリックコメントを経て（2 か月間）正式なガイドライン案としていく計画である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nagashima M., Kumagai R., Kitamura Y., Matsuoka S., Imamura A., Chiba T., Sadamasu K.: Examination of the efficient HIV confirmatory testing protocol using HIV-1/2 antibody differentiation assay, JJID, 73, 2020 (in press)
- 2) 貞升健志、長島真美、吉村和久、川畑拓也、佐野貴子、近藤真規子、松岡佐織、立川 愛、草川 茂、病原体検査マニュアル「後天性免疫不全症候群/HIV 感染症」改訂の経緯、病原微生物検出情報、40、10、166-167、2019

### 2. 学会発表

- 1) 長島真美、北村有里恵、熊谷遼太、新開敬行、千葉隆司、城所敏英、吉村和久、貞升健志: 東京都の HIV 無料匿名検査における WB-1 法判定保留例、陰性例における Geenius HIV1/2 キットの使用経験、第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会(熊本市)
- 2) 貞升健志、長島真美、北村有里恵、熊谷遼太、松岡佐織、今村顕史、新開敬行、千葉隆司、吉村和久: IC 法の確認検査としての Geenius HIV1/2 キットの有用性の検討、第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会(熊本市)
- 3) 貞升健志: 新しい HIV 確認検査法を我々はどのように使用していくべきか、エイズ学会推奨検査法改訂に向けたポイント、第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会(熊本市)

# (別紙1) 診療における HIV-1/2 感染症の診断ガイドライン 2020 版 (案)

(日本エイズ学会・日本臨床検査医学会 標準推奨法)

2020 年〇月

日本エイズ学会 理事長 松下修三  
日本臨床検査医学会 理事長 矢富 裕

## I. はじめに

日本の HIV 感染症の診療において、HIV スクリーニング検査陽性例に対し、主にウエスタンブロット (WB) 法等の抗体検査法と HIV-1 核酸増幅検査法 (HIV-1 NAT 法) を同時に実施する確認検査が行われてきた。最近では、HIV-1 抗原と HIV-1/2 抗体の同時スクリーニング検査法 (HIV 抗原抗体同時スクリーニング検査法) による検査が標準となり、加えて、イムノクロマトグラフィ (IC) 法による簡易検査試薬も病院・クリニックにおいて広く利用されている。

日本エイズ学会では HIV-1/2 感染症の診断法を 2003 年に提唱し<sup>1)</sup>、また 2008 年には日本臨床検査医学会と共同で標準推奨法<sup>2)</sup>として改訂を行った。近年、抗体確認検査法として従来の検査法である WB 法の他に、IC 法を原理とした HIV-1 と HIV-2 抗体を同時に検出可能な HIV-1/2 抗体確認検査法が承認された。また、HIV-1 NAT 法としてリアルタイム PCR 法や TMA 法が導入され、測定値の安定と測定感度の一層の向上が図られている。

日本エイズ学会と日本臨床検査医学会は、最新の検査法を利用した HIV-1/2 感染症の正確な診断手順が早期に広く普及するよう、最新の医学知識に則し、診療における新しい推奨検査手順を「HIV-1/2 感染症の診断ガイドライン 2020 年版」として改訂し公表することとした。なお、地方衛生研究所が関与する無料匿名検診における HIV 検査は他のマニュアル<sup>3)</sup>を参考とされたい。

## II. 2020 版推奨法設定の考え方

スクリーニング検査として、HIV 抗原抗体同時スクリーニング検査法が普及し、検査の感度・特異度が向上した。一方、HIV-1/2 抗体確認検査法を含む抗体確認検査法では感染から間もない急性感染期の場合は、抗体価が低いために、判定では「保留」または「陰性」となり、HIV-1 感染を見落とす場合がある。この見落としを防ぐために HIV-1 NAT 法を利用した HIV-1RNA の検出を確認検査として行う必要があり、本ガイドラインでは確認検査の段階で同時に行うこととする。

従来の抗体確認検査法である 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。また、低い感度や相互の交差反応による判定困難な事案もあり、種々の問題が生じ

ていたが、新たに開発された IC 法を原理とする HIV-1/2 抗体確認検査法は HIV-1 と HIV-2 の同時検査が可能であり、検出感度も改善された。さらに、検査手技が比較的簡単に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。

抗原抗体同時スクリーニング検査法が陽性で、抗体確認検査法が陰性または判定保留であり、HIV-1RNA が検出される場合には、急性 HIV-1 感染期と考えられる。このような HIV-1 NAT 法の単独陽性で確定診断した場合は、後日、適切な時期 (2 週間後以降) に HIV-1/2 抗体確認検査法により陽性を確認する必要がある。

HIV-1 NAT 法が検出感度以下であっても必ずしも HIV-1 感染を否定するものではなく (定量限界未満の場合も検出判定の場合があり、当ガイドラインではこれを含めて陽性と表記する)、低血中ウイルス量感染者を念頭に置き、感染リスクが認められる例では期間を開けた再検査を必要とした。さらに、抗 HIV-1 治療中の場合があることも考慮した。

HIV-2 感染については、国内でも少ないながらも感染者が確認されており、抗体確認検査法で HIV-2 が陽性の場合には、HIV-2 感染症として対応する必要がある。

## III. 診断法の実際

### 1. スクリーニング検査

(1) 原則として、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 (ヒト免疫不全症ウイルス 1 p24 抗原・HIV 抗体キット) を使用する。スクリーニング検査陽性・判定保留には偽陽性が含まれていることに注意する必要がある (留意事項参照)。

(2) 現在市販されている抗原抗体同時スクリーニング検査法は、抗体については HIV-1/2 両者に対応しているが、抗原は HIV-1 のみの対応である。

(3) 診断試薬によっては、判定として「陰性」と「陽性」の他に「判定保留」の存在するものがあるが、スクリーニング検査結果の取扱いにおいては「判定保留」は、「陽性」と同様に確認検査を実施する。

(4) スクリーニング検査の結果判定とその後対応は以下の通りとなる。

## A. 「陰性」の場合

- ①感染のリスクがない例はこの時点で「非感染（感染はない）」と診断する。
- ②感染のリスクがある場合や急性感染期を疑う症状がある場合は、ウィンドウ期の可能性があるため、HIV-1RNA を検出する NAT 法による検査を行うべきである（現時点では、この目的のためには保険適用はない）。
- ③上記の②の結果、HIV-1RNA を検出しなかった場合でも、感染のリスクが有る場合は期間をあけて再度スクリーニング検査から行う必要がある。

## B. 「陽性/判定保留」の場合

本人への結果とその意味（偽陽性の可能性を含む）を十分に説明の上、確認検査を実施する。

### 2. 確認検査

確認検査として HIV-1/2 抗体確認検査法及び HIV-1 NAT 法を実施し、フローチャート（図）に示す検査結果により診断する。HIV-1/2 抗体確認検査法は、検査の精度保証や施設間差を防ぐ観点から、最終判定は目視ではなく、専用の読み取り装置を使用して判断すべきと考える。なお、WB 法により抗体確認検査を実施せざるを得ない場合には、診療における HIV-1/2 感染症の診断 ガイドライン 2008<sup>2)</sup>に従うこととする。

(1) 抗体確認検査の HIV-1 に係る結果が「HIV-1 陽性」

#### ①「HIV-2 陽性」の場合

抗体確認検査の結果は HIV 陽性とする。HIV-1 NAT 法で陽性の場合には HIV-1 及び HIV-2 重複感染者、HIV-1 NAT 法陰性の場合には HIV-2 感染者、もしくは HIV-1 感染者（低ウイルス量感染者または HIV 感染症治療患者の可能性）と考える。

#### ②「HIV-2 判定保留」または「HIV-2 陰性」の場合

抗体確認検査の結果は HIV-1 陽性とする。HIV-1 NAT 法で陽性の場合には HIV-1 感染者、NAT 法陰性の場合には HIV-2 の重複感染検体でセロコンバージョン途中段階の可能性もしくは HIV-1 感染（低ウイルス量感染者または HIV 感染症治療患者の可能性）を考える。

(2) 抗体確認検査の HIV-1 に係る結果が「HIV-1 判定保留」

#### ①「HIV-2 陽性」の場合

抗体確認検査の結果は HIV-2 陽性とする。HIV-1 NAT 法陽性の場合には急性 HIV-1 と HIV-2 の重複感染、HIV-1 NAT 法陰性の場合には HIV-2 感染者と考える。

#### ②「HIV-2 判定保留」の場合

抗体確認検査の結果は HIV 判定保留とする。HIV-1 NAT 法で陽性の場合には HIV-1 急性感染者と考える。ただし、確定診断

には、後日、適切な時期（2 週間後以降）に HIV-1/2 抗体確認検査法等の陽性を確認する必要がある。このような症例に遭遇した場合は、専門医に相談することを推奨する。

#### ③「HIV-2 陰性」の場合

抗体確認検査の結果は HIV-1 判定保留とする。HIV-1 NAT 法で陽性の場合には HIV-1 急性感染者と考える。ただし、確定診断には、後日、適切な時期（2 週間後以降）に HIV-1/2 抗体確認検査法等の陽性を確認する必要がある。HIV-1 NAT 法陰性の場合には、抗体確認検査試薬の偽反応による可能性も考え、後日、適切な時期（2 週間後以降）に HIV-1/2 抗体確認検査法等を実施する。

(3) 抗体確認検査の HIV-1 に係る結果が「HIV-1 陰性」

#### ①「HIV-2 陽性」の場合

抗体確認検査の結果は HIV-2 陽性とする。HIV-1 NAT 法陽性の場合、急性 HIV-1 感染者及び HIV-2 重複感染者の可能性を考える。HIV-1 NAT 法陰性の場合には HIV-2 感染者と考える。

#### ②「HIV-2 判定保留」の場合

抗体確認検査の結果は HIV-2 判定保留とする。HIV-1 NAT 法で陽性の場合には HIV-1 急性感染者と考える。確定診断には、後日、適切な時期（2 週間後以降）に HIV-1/2 抗体確認検査法等の陽性を確認する必要がある。HIV-1 NAT 法陰性の場合には抗体確認検査試薬の偽反応による可能性も考え、後日、適切な時期（2 週間後）に再度検査を実施する必要がある。

HIV-2 を否定するためには HIV-2 抗体検査が必要とされているが<sup>4)</sup>、我が国での承認試薬はないため、スクリーニング検査に使用した検査試薬と同等以上の感度のスクリーニング検査試薬で再検査し、陰性を確認する方法がある。

#### ③「HIV-2 陰性」の場合

抗体確認検査の結果は HIV 陰性とする。HIV-1 NAT 法で陽性の場合には HIV-1 急性感染者と考える。ただし、確定診断には、後日、適切な時期（2 週間後以降）に HIV-1/2 抗体確認検査法等の陽性を確認する必要がある。HIV-1 NAT 法陰性の場合には HIV 非感染者とする。ただし、感染リスクがある場合には、後日、適切な時期（2 週間後）に再度の確認検査をする必要がある。

(3) 母子感染の診断

母親から児への移行抗体が存在するため、抗体検査は有用でない。児の血液中の HIV-1 NAT 法が陽性の場合には HIV-1 感染と診断する。

[留意事項]

スクリーニング検査における注意点

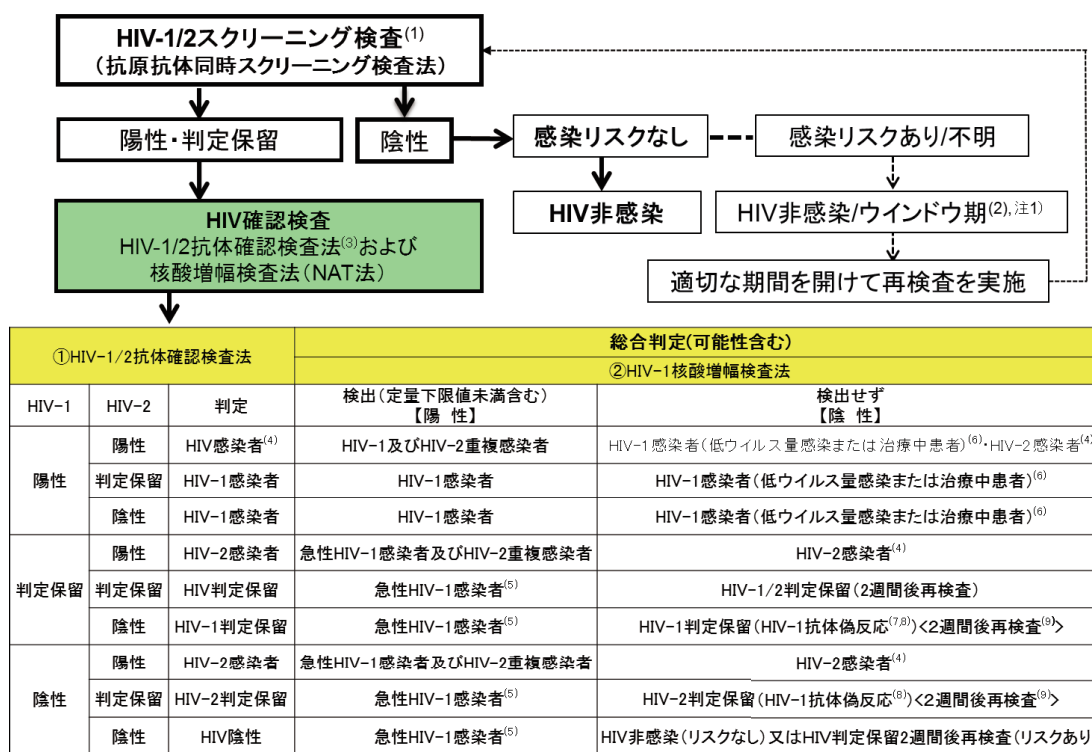
① HIV-1/2 スクリーニング検査は感度・特異度が向上した現在でも、診断薬により異なるが偽陽性反応（陰性者を陽性と判定する）が発生する。実際の献血検体での偽陽性率は CLIA 法等で 0.09-0.13%（2019 年 11 月 10 日現在、PMDA 体外診断用医

薬品情報検索に掲載されている添付文書に献血検体の特異性の記載がある 4 試薬）とされている。偽陽性反応の重要性は、被験者の置かれた集団の有病率に大きく影響される。例えば、感染リスクの低い集団である日本の献血者（有病率 0.001%）を対象に、仮に偽陽性率 0.13%の方法で検査を行った場合、スクリーニング検査陽性 130 人のうち真の感染者は 1 人であり他は偽陽性となる。

② 近年、被験者がろ紙に採血した検体を検査会社に郵送する

HIV 郵送検査の利用が増えている。我が国では郵送検査はプレ検査として位置づけられており、郵送検査で陽性と判定された人が HIV 検査を受診する場合には、スクリーニング検査から実施しなければならない。

図 HIV-1/2検査のためのフローチャート2020 案（HIV-1/2抗体確認検査法用）



- (1) HIV-1/2 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。明らかな感染のリスクがある場合や急性感染を疑う症状がある場合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 核酸増幅検査法（HIV-1 NAT 法）による検査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 検査の保険適用がない）。
- (2) 急性感染を疑って検査し、HIV-1/2 スクリーニング検査、HIV-1/2 抗体確認検査法が陰性または保留であり、しかも、HIV-1 核酸増幅検査法（NAT 法）が陽性であった場合は、HIV-1 の急性感染と診断できるが、後日、HIV-1/2 スクリーニング検査と HIV-1/2 抗体確認検査法にて陽性を確認する。
- (3) 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、ウエスタンブロット法（感度 98.6%、特異度 81.5%）よりも優れているが<sup>5)</sup>、偽反応は存在するため、注意が必要である。
- (4) HIV 感染者として扱うが、HIV-1 と HIV-2 の型別や HIV-2 感染の確定については、国立感染症研究所または地方衛生研究所等と相談する。
- (5) 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。
- (6) HIV-1 感染者において HIV-1 NAT 法で「検出せず」の場合は、低ウイルス感染または治療中の患者の可能性が高い。
- (7) IC 法によるスクリーニング検査陽性・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<sup>5)</sup>。
- (8) HIV-1/2 抗原抗体同時スクリーニング検査（第 4 世代）陰性 130 例のうち HIV-1 判定保留 1 例、HIV-2 判定保留 1 例あったとの報告がある<sup>5)</sup>。
- (9) 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 抗体確認検査が陰性/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、血液検査では陰性となり、感染していることが検査では分らない時期がある。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、13～42 日としている。

[https://www.cdc.gov/hivrisk/how\\_know/window\\_period.html](https://www.cdc.gov/hivrisk/how_know/window_period.html)

注 2 スクリーニング検査陽性には 0.15% 程度の偽陽性が含まれる。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。

注3 母子感染の診断は、移行抗体が存在するため抗体検査は有用でなく、児の血液中の HIV-1 を HIV-1NAT 法により確認する必要がある。

【引用文献】

- 1) 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
  - 2) 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
  - 3) 長島真美、貞升健志、川畑拓也、近藤真規子、佐野貴子、草川茂、立川愛、松岡佐織、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 2019 年 11 月改訂、<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/HIV20191122.pdf>
  - 4) Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection : updated recommendations、CDC、  
<https://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447>
  - 5) Kondo M, Sudo K, Sano T, Kawahata T, Itoda I, Iwamuro S, Yoshimura Y, Tachikawa N, Kojima Y, Mori H, Fujiwara H, Hasegawa N, Kato S. 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. 2018 Oct 31;13(10):e0198924.
- (本ガイドラインは発出後 2 年以内に見直しを含めて検証することとする)

「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

所 属	名 前
東京医科大学病院 臨床検査医学科	天野 景裕 <sup>*1,2</sup>
東京都立駒込病院 感染症科	今村 顕史 <sup>*1,3</sup>
(株)ハナ・メディテック	加藤 真吾 <sup>*1</sup>
地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所	川畑 拓也 <sup>*1</sup>
東京都健康安全研究センター	貞升 健志 <sup>*1</sup>
横浜市立市民病院 感染症内科	立川 夏夫 <sup>*1</sup>
国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター	塚田 訓久 <sup>*1</sup>
東京都教職員互助会三楽病院 臨床検査科	東條 尚子 <sup>*2</sup>
東京都健康安全研究センター	長島 真美 <sup>*1</sup>
東京医科大学病院 臨床検査医学科	福武 勝幸 <sup>*1,2</sup>
国立感染症研究所 エイズ研究センター	松岡 佐織 <sup>*1</sup>
東京都健康安全研究センター	吉村 和久 <sup>*1</sup>
川崎医科大学 血液内科学	和田 秀穂 <sup>*1,2</sup>

(五十音順)

※1:一般社団法人 日本エイズ学会

※2:一般社団法人 日本臨床検査医学会

※3:HIV検査体制の改善と効果的な受検勧奨のための研究班(研究代表者:今村 顕史)

(別紙2)

# Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection : updated recommendations

(HIV 感染症診断のための検査室における検査 : 最新推奨法)

2014年6月27日発行

著者

Bernard M. Branson, MD<sup>a</sup>

S. Michele Owen, PhD<sup>a</sup>

Laura G. Wesolowski, PhD<sup>a</sup>

Berry Bennett, MPH<sup>b,c</sup>

Barbara G. Werner, PhD<sup>b,d</sup>

Kelly E. Wroblewski, MPH<sup>b</sup>

Michael A. Pentella, PhD<sup>b,e</sup>

a Division of HIV/AIDS Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, and TB Prevention

b Association of Public Health Laboratories, Silver Spring, Maryland

c Florida Bureau of Public Health Laboratories, Jacksonville, Florida

d Massachusetts Department of Public Health Bureau of Infectious Disease, Boston, Massachusetts

e Massachusetts Bureau of Laboratories, Boston, Massachusetts



# Centers for Disease Control and prevention

**COI の開示：** 疾病管理予防センター（CDC）と私たち専門家は、商業的製品の製造者、商業的サービスの供給者、あるいは商業的支持者と金銭的利益あるいは他の関係を持たないことを開示する。 外部の査読者は、バイアスがないことを確認するために内容を見直した。

商品名は識別目的でのみ使用する。 それらの使用は、CDC または米国保健社会福祉省による承認を意味するものではない。

**推奨引用：** 疾病管理予防センターおよび公衆衛生研究所協会。 HIV 感染症の診断のための実験室内検査推奨法の更新 <http://dx.doi.org/10.15620/cdc.23447> から入手できる。 2014 年 6 月 27 日に公開

**PDF ファイルナビゲーションのヒント：** この文書には、文書の他のセクションにある関連トピックへのハイパーリンクが含まれている。 関連トピックに移動するには、ハイパーリンクをクリックする。 トピックからハイパーリンクの場所に戻るには、キーボードの **Alt +左矢印キー** を押す。

## 内容

- 略語リスト・・・4
- A. 要旨・・・5
- B. 導入・・・8
- C. 対象・・・8
- D. 適応範囲・・・8
- E. 背景と理論的根拠・・・8
- F. 最新の推奨法を作成するためのプロセス・・・13
- G. 文学レビューと主な質問・・・16
- H. HIV 感染症の診断のための臨床検査推奨法・・・17
- I. 推奨アルゴリズムのテストを使用できない場合の代替テストシーケンス・・・19
- J. 推奨される実験室内検査アルゴリズムの限界・・・20
- K. これらの推奨法を裏付ける証拠の制限・・・22
- L. これらの更新された推奨事項が以前の推奨事項とどう違うか・・・23
- M. その他の考慮事項・・・24
- N. HIV の実験室内診断のための推奨アルゴリズムの結果報告・・・25
- O. これらの推奨法を更新するための計画・・・27
- 付録 1. HIV 感染の診断のための実験室内検査の最新推奨法を作成したワーキンググループのメンバー・・・29
- 付録 2. 分析フレームワーク、検索戦略、および証拠の要約・・・30
  - A. 分析フレームワーク・・・30
  - B. 出版された文献および会議の要旨を検索するための戦略・・・32
  - C. エビデンスの質・・・33
  - D. 推奨法を裏付けるエビデンスのまとめ・・・35
  - E. エビデンスの表・・・44

## 略語リスト

Ab：抗体

Ag：抗原

Ag/Ab：抗原/抗体

AIDS：後天性免疫不全症候群

APHL (Association of Public Health Laboratories)：公衆衛生研究所協会

ART：抗レトロウイルス治療

CDC：米国疾病管理予防センター

CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988)：

臨床検査 1988 年改定案

FDA：米国食品医薬品局

HIV：ヒト免疫不全ウイルス

IA：免疫測定検査法

IFA (indirect immunofluorescence assay)：間接蛍光抗体法

IgG：イムノグロブリン G

IgM：イムノグロブリン M

NASTAD (National Alliance of State and Territorial AIDS Directors)：

州地域エイズ担当者全国連合

NAT：核酸テスト

RNA：リボ核酸

STD：性感染症

USPHS (United States Public Health Service)：米国公衆衛生局

WB：ウェスタンブロット法

### A. 実務的な要旨

この文書は、米国の検査機関による HIV 検査の推奨法を更新し、検査結果を HIV 検査の依頼者および公衆衛生関連部署に報告するためのアプローチを提供する。推奨されるアルゴリズムは、血清または血漿検体の検査に基づいて、HIV の実験室内診断の精度を向上させるために組み合わせて使用される一連の検査である。CDC は 1989 年に HIV-1 型感染の血清診断のガイドライン、1992 年に HIV-2 の抗体検査のガイドライン、2004 年に反応性迅速抗体検査の結果を確認するためのプロトコルを発表した。HIV のリスクが高い集団からの研究では、抗体検査だけでは検出可能な HIV 感染のかなりの割合を見逃す可能性があることが実証されているため、最新の推奨法には HIV 抗原および HIV 核酸の検査も含まれている<sup>4-10</sup>。

CDC と公衆衛生研究所 (APHL) は、2012 年 12 月に FDA によって承認された HIV 検査と、2007 年から 2013 年 12 月までに収集された科学的証拠、検査室における経験、専門家の意見に基づいてこれらの推奨法を発表した。これらの推奨法には、2013 年 8 月に FDA によって承認された迅速 HIV-1/2 抗原/抗体併用検査（アルゴリズムの性能の証拠が不十分である）または HIV-2 核酸検査 (NAT) は含まれず、FDA の承認はない。

HIV 検査のためのこれら最新の推奨法は、以下の理由のために必要とされる。

- ・以前の免疫測定検査法よりも感染後より早く HIV の検出を可能にするよう改良された HIV 測定検査法の FDA 承認<sup>11-14</sup>

- ・反応初期の免疫測定検査法の結果を確認するためにウエスタンブロットまたは IFA 法に頼ることは、HIV 感染の過程の早い段階での偽陰性または不確定な結果を生む可能性があるという証拠<sup>4-6, 15-18</sup>
- ・急性および早期感染者からの HIV 感染の危険性は、感染が確定した感染者からの HIV 感染の危険性よりもはるかに高いという認識
- ・急性感染症の患者を含むすべての HIV 感染者の抗レトロウイルス治療（ART）による臨床的有益性に関する最近の知見<sup>23-26</sup>
- ・入手可能な HIV 抗体免疫測定検査法で検出された HIV-2 感染の大部分が、HIV-1 ウエスタンブロットによって HIV-1 として誤って分類されていることの証明<sup>27-29</sup>

この報告書は、成人および 24 ヶ月以上の子供の HIV 感染の診断のための FDA 承認測定検査法の使用に関する検査室における検査への推奨法を提供する（Box 1）。手短かに言えば、検査は、HIV-1 および HIV-2 抗体ならびに HIV-1 p24 抗原を検出する組み合わせの免疫測定法から始まる。この最初の測定検査法で陽性のすべての検体は、HIV-1 と HIV-2 抗体を識別する免疫測定検査法による追加の検査を実施する。

最初の免疫測定検査法で反応し、HIV-1/2 抗体識別検査法では非反応性または未確定の検体は、解決に向けて HIV-1 核酸検査に進む。このアルゴリズムの結果は、治療から恩恵を受ける可能性が高い人を特定し、感染していない人を安心させ、公衆衛生関連部署に HIV 感染の証拠を報告するために使用されるかもしれない。

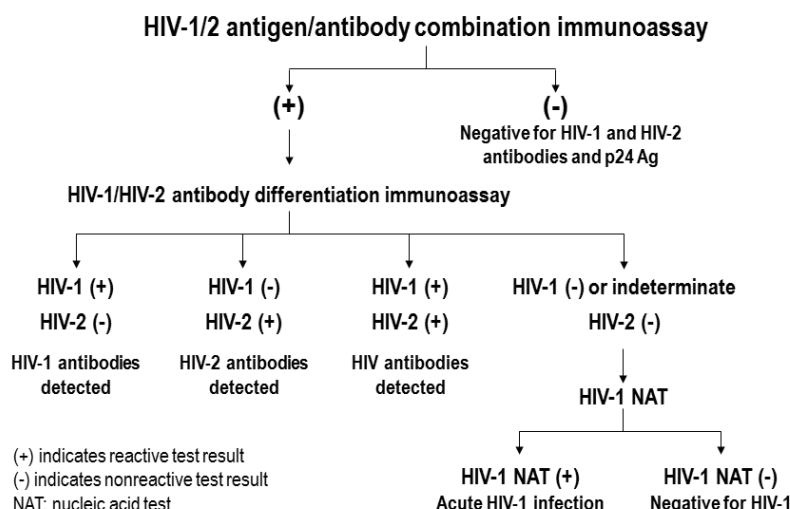
推奨されるアルゴリズムは、以前の推奨法よりも次のような優れた点がある

- ・より正確な急性 HIV-1 感染の検査室における診断
- ・同等に正確な HIV-1 の既感染の検査室における診断
- ・より正確な HIV-2 感染の検査室における診断
- ・より少ない判定保留の結果
- ・ほとんどのテスト結果に対する所要時間の短縮化

以前に HIV-1 感染の検査室の診断を行うために推奨されていた HIV-1 ウエスタンブロットおよび HIV-1 IFA は、もはや推奨アルゴリズムの一部ではなくなった。推奨されたアルゴリズムからの陽性の結果は、HIV-1 感染の存在を確認するため、HIV の病期分類のため、初期抗レトロウイルス薬レジメンの選択を支援するために、HIV 医療や追加の検査（例えば、HIV-1 ウイルス量、CD4 陽性 T リンパ球測定、および抗レトロウイルス耐性測定検査法）の必要性を示唆している<sup>23</sup>。HIV 感染症のすべてのケースで診断試薬やアルゴリズムが完全に正確である訳ではないため、臨床的な評価中に得られた矛盾または矛盾する検査結果がフォローアップ検体の追加検査の根拠となる可能性がある。

検査室の検査技術の継続的な改善を見越して、CDC と APHL は HIV 感染症の診断測定検査法の導入と FDA 承認を監視し、必要に応じてこれらの推奨法を更新する。CDC と APHL は、少なくとも 5 年ごとに、検査室の検査アルゴリズムの性能を監視し、推奨されるアルゴリズムの性能を見直しつづけるであろう。

Box 1. 血清または血漿検体に対する推奨検査室 HIV 検査アルゴリズム



1. 検査機関は HIV の最初の検査を、HIV-1 または HIV-2 抗体と HIV-1 p24 抗原を検出する FDA 承認の抗原/抗体同時免疫測定法を用いて実施し、HIV-1、HIV-2 または急性 HIV-1 感染をスクリーニングする。最初の免疫測定検査法で反応しない検体については、それ以上の検査は不要である。

2. 抗原/抗体同時免疫測定検査法で反応性の検体（あるいは繰り返し反応性、もし製造業者が推奨する検査または規制当局による要求がある場合には）は、HIV-1 抗体と HIV-2 抗体を識別する FDA 承認抗体免疫測定検査法で検査を行う。最初の抗原/抗体同時免疫測定法および HIV-1/HIV-2 抗体識別免疫測定法に関する反応結果は、HIV-1 抗体、HIV-2 抗体、について陽性、または HIV 抗体について陽性、未分類と解釈されるべきである。

3. 最初の抗原/抗体同時免疫測定法に反応し、HIV-1 / HIV-2 抗体識別免疫測定法に反応しない、または不確定な検体は、FDA 承認の HIV-1 核酸検査 (NAT) で検査する必要がある。

・HIV-1 NAT に反応性の結果および HIV-1 / HIV-2 抗体識別免疫測定検査法に非反応性の結果は、急性の HIV-1 感染に対する検査室での証拠を示している。

・HIV-1 NAT に反応性の結果および未確定の HIV-1 / HIV-2 抗体識別免疫測定検査法の結果は、HIV-1 NAT によって確認された HIV-1 感染の存在を示している。

・HIV-1 NAT の結果が陰性で HIV-1 / HIV-2 抗体の識別が不確定の場合、最初の免疫測定検査法で偽陽性の結果を示している。

4. 検査室は、迅速 HIV 検査で反応性（予備的陽性）が認められた後に検査用に提出された血清または血漿検体についても、抗原/抗体同時免疫測定法から始めて、これと同じ検査アルゴリズムを使うべきである。

<sup>a</sup>例外：2014 年 4 月現在、アルゴリズムの最初の測定検査法として FDA 承認の単回使用迅速 HIV-1/HIV-2 抗原/抗体併用免疫測定検査法の使用を推奨するにはデータが不十分である。

<sup>b</sup>HIV-2 の急性感染症に関連する問題については、セクション M 「その他の考慮事項」 参照のこと

## B. 序論

2010 年の時点で、米国で推定 1,100 万人が HIV に感染しており、その内推定 181,000 人は感染に気付いていない<sup>30</sup>。毎年およそ 49,000 人の新たな HIV 感染と診断される者が CDC に報告されており、推定の新規感染者数は 2008 年から 2010 年の間は年間約 5 万人と横ばいである<sup>31,32</sup>。2009 年の時点で、18 歳から 64 歳の成人約 8,300 万人が HIV 検査を受けたと報告されている<sup>33</sup>。HIV の正確な検査診断は、治療の利益を受けられる人を認識する為にも、感染していない人を安心させる為にも、HIV 感染を減らす為にも不可欠である<sup>34</sup>。

## C. 対象

これらの推奨法は急性 HIV-1 感染、HIV-1 感染既往と HIV-2 感染の検査診断に用いることで、検査室における測定検査法のタイプと連続性を記述している。これらの推奨法は、血清または血漿検体を、適正または 1988 年の臨床検査改正案 (CLIA) の元で高度に複合された測定検査法を実施する検査室で利用されることを意図したものである<sup>35</sup>。

## D. 適用範囲

これらの最新版の推奨法は成人または 2 歳以上の子どもの血清または血漿検体にのみ適用される。なぜなら HIV に感染している母親から生まれた HIV に感染していない幼児には、母親の抗 HIV 抗体 (移行抗体) が検出される可能性があるためである<sup>36,37</sup>。幼児の HIV 感染診断の有無を確立する特定の推奨法はどこにでも記述されている<sup>38</sup>。本最新版の推奨法は HIV 感染の為の血液スクリーニングや臓器提供の方法や戦略は扱っていない。この件に関して、FDA と USPHS はガイダンスと推奨法を個別に発行している。

## E. 背景と理論的根拠

HIV 感染の正確な検査室における診断は、一連の検査を行い、一致しない検査結果を解決する為の決定のための規則を適用することによって、総合的に感度と特異度を最大限にする検査アルゴリズムにより成り立っている<sup>42</sup>。1989 年から CDC と APHL により推奨された米国の HIV 検査アルゴリズムは、感受性 HIV-1 抗体の免疫測定検査法と共に始まった。初期の免疫測定検査法に何度も反応する検体は、更に特異的な HIV-1 抗体検査、HIV-1 ウェスタンブロット法や間接蛍光抗体法 (IFA) でも、これらの結果を確認できた<sup>1</sup>。1992 年に、もし人口動態的あるいは行動学的な情報が HIV-2 感染の存在を示唆するのである場合、もし HIV-1 抗体の陽性の検査がない状況下での HIV 症状の臨床的証拠や疑い例がある場合、そして HIV-1 のウェスタンブロット法が通常ではない判定保留のパターンを示している場合、CDC は HIV-1、HIV-2 の両抗体に特異的な検査を推奨している<sup>2</sup>。同時に CDC は、検査室の検査に HIV-1/HIV-2 抗体免疫測定検査法を追加して行い、HIV-1 ウェスタンブロットの結果が陰性か判定保留の時に、抗 HIV-2 抗体の存在を検出する更に特異的な検査をするよう推奨している<sup>2</sup>。

2004 年、CDC は実施された可能性のある免疫測定検査法の結果に関係なく、迅速な HIV 検査で反応した全ての検体を HIV-1 ウェスタンブロット法あるいは HIV-1 IFA で確認することを推奨した<sup>3</sup>。これらの推奨法が発行されてから、改良された免疫測定検査法 (Box 2) と HIV-1 NAT と HIV-1 抗体を HIV-2 抗体から識別する免疫測定検査法は、HIV 感染の診断の為の FDA 承認を得た<sup>43,44</sup>。これらの進歩は HIV 診断検査法の推奨法の再評価を促した。

### Box 2. HIV 免疫測定検査法技術の進化

異なる設計原理に基づく HIV 免疫測定検査法は、一般的に「世代」で分類される：

- ・第 1 世代 - HIV 抗体を結合するために使用されるすべての抗原は、細胞培養で増殖した HIV-1 ウイルスの溶解物由来である。間接免疫測定検査法フォーマットは、IgG 抗体の検出のために標識抗ヒト IgG を使用する。細胞タンパク質混入物との交差反応性を克服するためには、かなりの検体希釈が必要である。2014 年 5 月の時点で米国で市販されている例には、HIV-1 ウェスタンブロットおよび HIV-1 IFA が含まれる。
- ・第 2 世代 - 合成ペプチドまたは組換えタンパク質抗原を単独で、またはウイルス溶解物と組み合わせて、HIV 抗体と結合させる。間接免疫測定検査法フォーマットは、IgG 抗体の検出のために標識抗ヒト IgG またはプロテイン A (これは高親和性で IgG に結合する<sup>45</sup>) を使用する。特異的抗原性エピトープの設計は、HIV-1 O 群および HIV-2 に対する感受性を改善する。ウイルス溶解物を汚染する細胞抗原を排除することは、細胞タンパク質との交差反応性を排除することによって特異性を改善する。2014 年 5 月の時点で米国で市販されている試薬には、1 社の HIV-1 酵素免疫測定法および 6 社の迅速 HIV 抗体検査が含まれる。

・第3世代 - 合成ペプチド抗原または組換えタンパク質抗原を使用して、免疫測定抗原サンドイッチ形式で HIV 抗体を結合する（検体中の HIV 抗体は、測定検査法基板上の HIV 抗原および指標分子に結合した抗原に結合する）。これにより IgM および IgG 抗体の検出が可能になる。より低いサンプル希釈および IgM 抗体（これは IgG 抗体の前に発現される）を検出する能力は、早期の血清変換中の感度を増加させる。2014年5月の時点で米国で市販されている試薬には、1社の HIV-1 / HIV-2 酵素免疫測定法および2社の HIV-1 / HIV-2 化学発光免疫測定法が含まれる。

・第4世代 - 合成ペプチドまたは組換えタンパク質抗原は、IgM および IgG 抗体を検出するための第3世代測定検査法と同じ抗原サンドイッチフォーマットで使用され、モノクローナル抗体も p24 抗原を検出するために含まれている。p24 抗原捕捉を含めることは、セロコンバージョン前の HIV-1 感染の検出を可能にする<sup>10,12,46,47</sup> これらの測定検査法（「コンボ」測定検査法と呼ばれる）は通常、抗体反応性と抗原反応性を区別しない。2014年5月の時点で米国で市販されている試薬には、1社の HIV-1/HIV-2 酵素免疫測定法、1社の HIV-1/HIV-2 化学発光免疫測定法および1社の HIV-1/HIV-2 迅速検査が含まれる。

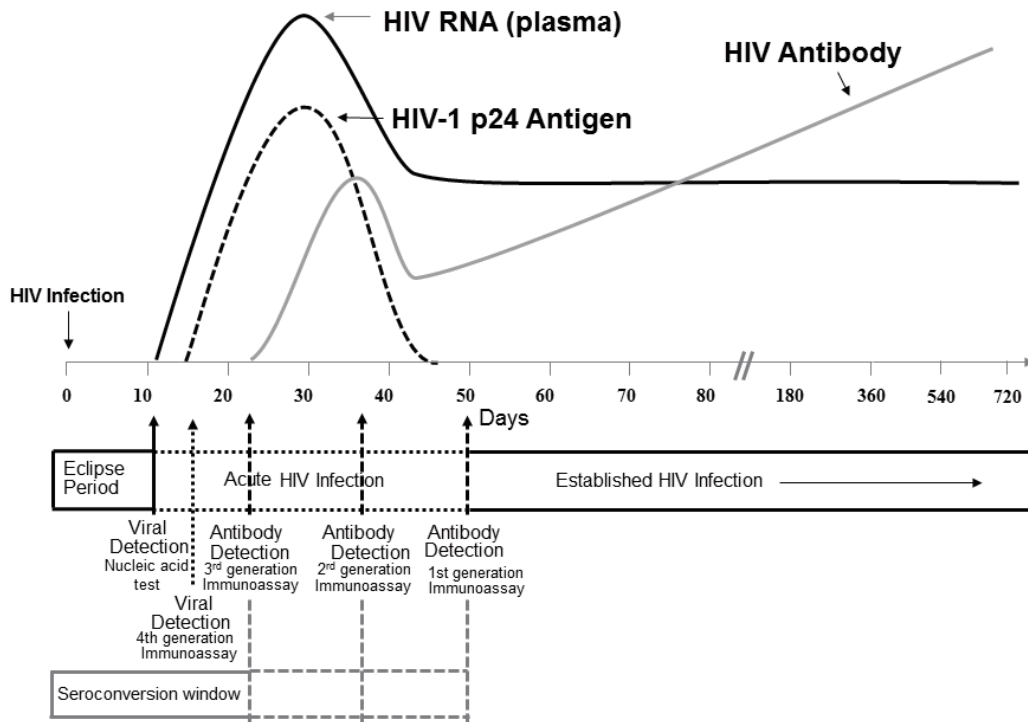
### 診断試薬による HIV 感染の検査マーカーとその検出

セロコンバージョンパネルを用いた検体の分析により、感染後の HIV-1 ウイルス血症の動態および異なる検査マーカーの連続的な出現が確認された。異なるデータソースから推定される、異なるマーカーが出現するおおよその時間は、図1に図式的に概説する。

HIV 感染直後は、低レベルの HIV-1 RNA（リボ核酸）が断続的に存在している可能性があるが、血漿中にウイルスマーカーは一貫して検出されない<sup>51</sup>。感染後約10日で、HIV-1 RNA は血漿中の NAT によって検出可能になり、量は非常に高いレベルまで増加する<sup>52-56</sup>。次に、HIV-1 p24 抗原が発現され、HIV-1 RNA の最初の検出後4～10日以内に第4世代免疫測定検査法により検出され得るレベルに抗原量が上昇する<sup>46-48</sup>。しかしながら、抗体が発生し始めるとそれらは p24 抗原に結合し、そして測定検査法が抗原・抗体複合体を破壊する工程を含まない限り p24 測定検査法検出を妨害する免疫複合体を形成するので、p24 抗原検出は一時的である<sup>57-60</sup>。次に、p24 抗原が最初に検出されてから3～5日後、ウイルス RNA の出現から10～13日後に、第3世代および第4世代の免疫測定検査法によって検出され得る免疫グロブリン（Ig）M抗体が発現される<sup>46,48,49,61</sup>。最後に、IgG 抗体が出現し、HIV 感染の過程を通じて持続する。IgG 抗体のみを検出するように設計された第一世代および第二世代免疫測定検査法は、初期感染の間にそれらの感度にかかなりの変動性を示し、ウイルス RNA の最初の検出後18～38日以上反応性になる<sup>46,48,49,62,63</sup>。検査マーカーの出現パターンは非常に一貫しており、HIV 感染を異なる検査室段階に分類することを可能にする<sup>48,64</sup>。

- ・暗黒期（エクリプス期）は、検査室マーカーが一貫して検出されない HIV 感染後の最初の期間である。
- ・セロコンバージョンウィンドウ期間は、HIV 感染と抗体の最初の検出の間の期間のことである。その期間は、抗体免疫測定検査法の設計およびセロコンバージョン中の免疫測定検査法の感度に依存する。
- ・急性 HIV 感染は、検出可能な HIV RNA の出現と最初の抗体検出との間の期間である。その期間は、また、抗体免疫測定検査法の設計およびセロコンバージョン中の免疫測定検査法の感度にも依存する。
- ・HIV 既感染はウエスタンブロット陽性または IFA についての陽性基準を満たすのに十分な IgG 抗体の免疫応答によって特徴付けられる段階である<sup>1,61,65</sup>。

図 1. HIV-1 感染症の検査室マーカーの出現順序



注意；縦軸の単位は、大きさが RNA、p24 抗原、および抗体で異なるため、記載されていない。MP Busch、GA Satten (1997)<sup>50</sup> から修正され、Fiebig (2003)<sup>48</sup>、Owen (2008)<sup>49</sup>、および Masciotra (2011、2013)<sup>46,66</sup> からの最新データ。

## HIV-1 および HIV-2 感染症の検査室における診断に関する最新推奨法の必要性

再検査で陽性の免疫測定検査法、そして HIV-1 ウェスタンブロットまたは HIV-1 IFA の陽性からなる以前のアルゴリズムは、1989 年以来、米国における HIV-1 感染の臨床検査のためのゴールドスタンダードであった。この組み合わせによる偽陽性はまれである<sup>67</sup>。米国では引き続き HIV-2 感染はまれであり、確定的な基準は推奨されていない<sup>27</sup>。5 つの分野における開発および観察により、CDC は HIV-1 および HIV-2 感染症の検査推奨法を更新することとなった。

### 1. 従来の検査アルゴリズムでは急性の HIV-1 感染を同定することができない

1999 年以来、第 3 世代免疫測定検査法で陽性とならなかったドナーにおける急性 HIV 感染の同定のために、米国の血液スクリーニングセンターはプールされた HIV-1 NAT 検査を使用している<sup>68</sup>（コストを削減するために、複数の検体を 1 回の NAT でスクリーニング用にプールする。陽性プールの検体は HIV-1RNA のある検体を識別するために個別 NAT 検査を受ける）。HIV 検査を求める人々の間で、抗体免疫測定検査法で陰性結果の後にプールされた NAT を使用したプログラムでは、検査された母集団および免疫測定検査法の世代にもよるが、10,000 人あたり 2 から 1,000 人あたり 2 の HIV-1 RNA が検出可能であった<sup>6,8,16,18</sup>。急性 HIV 感染を表す結果である抗体免疫測定検査法で陰性で、NAT 結果で陽性の検体は、一部の集団、特に MSM(男性と性行為がある男性)において、検査時のすべての新規 HIV 診断例の 4~32%と記載されている<sup>4,6,8,10</sup>。ハイリスク者検体の遡及的検査では、HIV-1 ウェスタンブロット陰性であるが NAT 陽性の検体の 20~37%において、第 3 世代免疫測定検査法が陽性であり<sup>69-71</sup>、NAT 陽性であったが、第 4 世代より前の免疫測定検査法では陰性であった 62%から 83%の検体は 4 世代免疫測定検査法で陽性であることを示した<sup>71-73</sup>。

## 2. HIV-1 感染を早期に検出する測定検査法は現在広く利用されている

早期の HIV-1 感染を検出するために感度が改善された新しい世代の免疫測定検査法は、感染時期と最初の免疫測定検査法で陽性となる時期の間隔を狭めることができる (Box 2, Figure 1)。2006 年には、米国の公衆衛生研究所の 74% が第 1 世代または第 2 世代の免疫測定検査法を以前のアルゴリズムの最初の検査として使用していた<sup>74</sup>。2012 年には、92% の公衆衛生研究所が従来のアルゴリズムの最初の検査として第 3 世代または第 4 世代の免疫測定検査法を使用した<sup>75</sup>。しかしながら、これらの免疫測定検査法は、HIV-1 ウエスタンブロットが陽性になる数日から数週間前に陽性となる<sup>46,49</sup>。これらの免疫測定検査法の確認検査で HIV-1 ウエスタンブロット法を使用すると、セロコンバージョン中に偽陰性の結果が生じる可能性がある<sup>10,76</sup>。

## 3. 急性および感染初期の人からの HIV-1 感染の危険性は既感染の人よりはるかに高い。

極端に高レベルの感染性ウイルスは、急性 HIV-1 感染の間に血清および性器の分泌物から検出可能になり、10～12 週間持続する<sup>77-79</sup>。コホート研究からのデータに基づくモデルでは、急性感染の間の性感染の割合が HIV-1 既感染の 26 倍高いことを示している<sup>20</sup>。急性 HIV-1 感染は、短期間であるにもかかわらず、特に複数の同時性のセックスパートナーまたはパートナーの変化率が高い人では、すべての新規 HIV-1 感染の 10%～50% を占めている可能性がある<sup>19,21,22,80</sup>。

## 4. HIV-1 感染の初期段階で抗レトロウイルス療法 (ART) を開始することは患者に利益をもたらし、HIV 感染を減らすことができる

ART 併用による急性および早期 HIV-1 感染の治療は、疾患進行の検査室マーカーを改善する<sup>81,82</sup>。限られたデータであるが、急性 HIV-1 感染症の治療は急性疾患の重症度を下げ、ウイルス量のセットポイントを下げ、治療を中止した場合の疾患進行速度を遅くし、ウイルス貯蔵の大きさを減らし、そしてウイルスの複製の抑制や免疫機能を維持することによるウイルスの変異率を減少する<sup>23-26,83</sup>。非常に高レベルの血液中のウイルスおよび性器分泌物は急性 HIV 感染の最中および直後に感染性を増加させるので、急性感染の間に治療を開始することで HIV-1 感染のリスクを実質的に減らすこともできる<sup>23,77,84</sup>。2012 年 3 月、米国保健社会福祉省の成人および青少年のための抗レトロウイルスガイドラインパネルは、病気の進行のリスクを減らし HIV 感染を予防するために、HIV-1 感染症のすべての人に対して ART の開始を推奨した<sup>23</sup>。

## 5. 従来のアルゴリズムでの HIV-1 ウエスタンブロットの使用は、HIV-2 感染の大部分を誤って分類する

HIV-2 感染を正しく特定することは困難な場合が多いが、HIV-1 に対して有効な抗レトロウイルス薬 (非ヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬やプロテアーゼ阻害薬を含む) は HIV-2 に対しては有効ではないため、正確な診断は臨床的に重要である<sup>85,86</sup>。かなりの血清学的交差反応が HIV-1 と HIV-2 の間にあるが、HIV-1 抗体についての検査のみを用いたスクリーニングでは、HIV-2 感染の 15%～53% を検出することができなかった<sup>49</sup>。2014 年 5 月現在、すべての FDA 承認済みの第 3 世代および第 4 世代免疫測定検査法には、HIV-1 と HIV-2 の両方に対する抗体を検出するための特異的抗原が組み込まれている<sup>87</sup>。CDC の従来の推奨法では、HIV-1 / HIV-2 免疫測定検査法が繰り返し陽性を示す場合で、陰性または判定保留の HIV-1 ウエスタンブロット結果を有する検体についての HIV-2 の特異的検査を推奨していた<sup>2</sup>。

しかし、2010 年と 2011 年に発表された研究では、HIV-2 に感染していることが判明した人から検体の 46～85% において、HIV-1 ウエスタンブロットが陽性であると解釈された<sup>27-29</sup>。HIV-1 と HIV-2 抗体を正確に識別するためのアルゴリズムでの使用のために、2013 年に FDA によって承認された迅速免疫測定検査法では、HIV-1 ウエスタンブロット法による HIV-1 陽性として誤分類された検体を含む抗体陽性検体における HIV-1 および HIV-2 感染の両方の大部分を正しく分類している<sup>28,29,47,76,88</sup>。



## F. 最新の推奨法を作成するためのプロセス

最新の推奨法は、長く、多段階の過程の成果物である。2004年にCDCとAPHLはHIV検査の実践を監視し、HIV検査試薬の性能または入手可能性に関する問題・報告を調査し、評価するため、HIV検査試薬がFDAの承認を受けた時に、新しい測定検査法としての潜在的な影響を評価するために、HIV運営委員会（HIV診断の経験のあるCDCおよび公的検査機関職員からなる）を設立した。

以前のHIV検査の推奨法の欠点が明らかになった時<sup>5,9,16,18</sup>、委員会は2006年8月にCDC、APHL、FDA、国家州連合エイズ局長（NASTAD）、HIV検査プログラム管理者、および学術、病院、商業研究所の科学者、そしてHIV、免疫学、臨床検査、診断テストの評価をする献血スクリーニング事業関係者からの代表者とともにワーキンググループを立ち上げた（付録1）。HIV運営委員会はワーキンググループに対し、検査室でのHIV診断のためのHIV測定検査法の性能と従来のアルゴリズムの証拠を検証し、精度を最大にし、FDA承認の検査試薬で信頼性があり、コストと費用対効果を考慮したHIV診断の新しいアルゴリズムを提案するよう求めた。このワーキンググループは、これらの推奨法を起草した執筆グループとなった（付録1）。

ワーキンググループは、HIV感染者および未感染者からの血漿検体のパネルおよびセロコンバージョン初期の人からの一連の検体に対する利用可能なFDA承認測定検査法の性能を評価できるCDC研究室の科学者からの支援を求めた。2回のテストおよび3回のテストアルゴリズムでテストの組み合わせを分析した。そしてこれらの結果を1989年のHIV-1診断のアルゴリズムの結果と比較した。ワーキンググループは、HIV検査の性能特性とHIV-1診断のための組み合わせでのそれらの使用に関して非体系的な文献レビューを行い、CDCおよび他の公衆衛生研究所での研究によって作成された未発表データを試験した。

ワーキンググループは、文献レビュー、未発表データ、および専門家の意見からの情報に基づいて、いくつかのHIV診断アルゴリズム候補を提案し、アルゴリズム候補の詳細な説明、およびアルゴリズムの評価を求めて、2007年HIV診断会議の抄録を勧誘した<sup>89</sup>。会議では新しい研究結果が発表され、討議された。そして作業部会は、公衆衛生局のHIV検査プログラム、臨床、商業および公衆衛生関連研究所の科学者、献血プログラム、ならびにHIV検査および検査機器の製造業者といった会議の出席者から新しいテスト戦略の実現可能性、利点、欠点、そしてコストについて口頭でコメントを得た。

ワーキンググループは、文献レビュー、専門家の意見、および2007年のHIV診断会議で発表されたFDA承認免疫測定検査法のセロコンバージョン中の相対感度のHIV-1ウエスタンブロットとの比較を含む新しい研究結果に基づいて、2009年4月に発行されたHIV Testing Algorithmsというステータスレポートで、候補となるアルゴリズムとその制限について説明している。このレポートでは、各アルゴリズム候補の重要な要素、利用可能なパフォーマンスデータ、潜在的な利点と欠点、およびアルゴリズムを実証および改良するために必要な追加データについて概説した。その報告の中で、ワーキンググループは、候補となるアルゴリズムのどれも以前の推奨法に対して明確な利点を提供しなかったことを認めた。例えば、すべての抗体検査陰性の結果の後にNATを実施することは急性HIV-1感染を検出することができるが、その日常的な使用は非実用的で費用がかかるであろうこと。さらに、ほとんどのアルゴリズムは依然としてHIV-1ウエスタンブロットを含んでおり、追加の検査の必要性を示唆する可能性がある人口統計学的、行動的または臨床的情報の収集なしには急性HIV-1感染またはHIV-2感染を一貫して検出できなかった。さらに、第4世代測定検査法などの新しいテストは商品化に近づいており、それらの日常的な使用はアルゴリズム候補を時代遅れにする可能性がある。

2009年7月に、HIV運営委員会は、2010年HIV診断会議の抄録を募集して、アルゴリズム候補の性能および第4世代の免疫測定検査法に関する追加データを求めた<sup>91</sup>。2010年3月の会議では、アメリカ微生物学会、アメリカ病理学会、FDA、NASTAD、汎アメリカ臨床ウイルス学会、公衆衛生部門のHIV検査プログラム、および臨床、商業分野からの科学者の代表者が参加した。そして、公衆衛生関連研究所、献血プログラム、そして診断業界は、調査結果とそれらが新しいテストアルゴリズムに与える影響についてレビューし議論がなされた

(会議発表の原稿は査読のために提出され、Journal of Clinical Virology の 2011 年 12 月の付録に掲載された)<sup>92</sup>。専門家の意見に基づき、会議で発表された新しいデータ (HIV-1 ウエスタンブロットによる HIV-2 感染の誤分類の証拠を含む)、および米国における第 4 世代免疫測定検査法の商品化の見込みに基づいて 新しい診断アルゴリズムは、第 4 世代の HIV-1/2 抗原抗体の組み合わせ免疫測定検査法 (2010 年および 2011 年に FDA によって承認されたもの) および HIV-1/HIV-2 抗体識別測定検査法を含んでいた。提案されたアルゴリズムは、臨床検査情報、行動情報または検査室で日常的に利用可能ではない人口統計学的情報がない場合の急性 HIV-1 感染および HIV-2 感染の正確な診断を改善することを目的とした<sup>93</sup>。補足検査のために提案されたアルゴリズムを検証するために、CDC と公衆衛生関連研究所は提案されたアルゴリズムによって特定された順序で利用可能な既存の検査結果を遡及的に適用した<sup>46,66</sup>。その後、運営委員会は、2012 年に HIV 診断会議の抄録の募集を利用して、新しい検査の実施および提案されたアルゴリズムに関する追加のデータを求めた。3 人の CDC 執筆グループメンバー (Branson、Owen、Wesolowski) は、会議中に、提案されたアルゴリズムと、提案されたアルゴリズムのものと異なる測定検査法が置き換えられた場合に起こり得るバリエーションについて説明する図と草案を作成した<sup>95</sup>。CDC の執筆グループメンバーは、2012 年 12 月の HIV 診断会議に参加した関係者 (HIV 検査や HIV 検査プログラムを実施する民間・公衆衛生関連研究所、HIV 検査および検査機器の製造業者) から提案されたアルゴリズムについて口頭でのコメントを求めた。提案されたアルゴリズムについての彼らの意見は、提案されたアルゴリズムのパフォーマンス、コストおよび費用対効果を従来のアルゴリズムおよび代替案との比較が、会議の発表を通じて共有された<sup>97-99</sup>。会議のプレゼンテーションの原稿は査読のために提出され、2013 年 12 月の Journal of Clinical Virology (supplement)<sup>100</sup> に掲載された。CDC の執筆グループメンバーも、アメリカの CDC-HRSA 諮問委員会の会議で提案されたアルゴリズムについて口頭でのコメントを臨床化学会、医学研究所免疫学会、アメリカ病理学会、および汎アメリカ臨床ウイルス学会に求めた。利害関係者が提案された推奨法に対する支持を表明した後、執筆グループは推奨法を最終決定した。推奨案とその根拠となる証拠は、推奨法の策定に関与していない 3 人の独立した HIV 検査専門家 (連邦政府からの影響力のある科学情報のピアレビューのための管理局と予算規則に従って) と CDC、FDA、および保健社会福祉省の職員によってレビューされた。

## G. 文献レビューと主な質問

CDC/APHL ワーキンググループのメンバーは、FDA に承認された HIV 診断測定検査法の性能および急性および HIV-1 感染症既往の検査室における診断のための組み合わせでの使用を評価するために、2009 年に文献の非体系的レビュー、未発表データ、会議の抄録および発表資料、添付文書を添付した。3 人の CDC 執筆グループメンバー (Branson、Owen、Wesolowski) は、2013 年に 10 の重要な質問に焦点を当てた系統的な文献レビューでこれを更新した。

1. 人からの検体における個々の測定検査法の感度は何か?
  - a. HIV-1 既感染と HIV-2 既感染について?
  - b. 急性 HIV-1 感染について?
2. 未感染者の検体における個々の測定検査法の特異度とは何か?
3. ヒトからの検体中の測定検査法の組み合わせに基づくこれまでおよび推奨されているアルゴリズムの精度とは何か?
  - a. HIV-1 既感染について?
  - b. 急性 HIV-1 感染について?
  - c. HIV-2 既感染について?
  - d. HIV-1 にも HIV-2 にも感染していないヒトについて?

4. HIV-1 感染症および HIV-2 感染症の検査室における診断の正確性を最大化し、不確定または決定的でない検査結果を伴う検体数を最小化するために、どのアルゴリズムが最小数の測定検査法を必要とするか？

5. HIV 感染症の診断のために提案されたアルゴリズムの費用と費用対効果は、従来のアルゴリズムの費用と費用対効果と異なるか？

6. 提案された診断アルゴリズムに関連した患者のための利益と害は従来の診断アルゴリズムに関連した利益と害と異なっているか？

証拠をレビューした 3 人の CDC 執筆グループのメンバーは、研究成果の評価のために以下の定義と参照基準を使用した：

- ・ HIV-1 既感染：繰り返し反応性の免疫測定結果および HIV-1 ウエスタンブロットまたは HIV-1 IFA 陽性結果
  - ・ 急性 HIV-1 感染：HIV-1 NAT 陽性および、陰性または未確定の HIV-1 抗体免疫測定検査法、HIV-1 ウエスタンブロットまたは HIV-1 IFA の結果
  - ・ 偽陽性の免疫測定検査法結果：再検査陽性の免疫測定検査法結果、陰性または不確定の HIV-1 ウエスタンブロットまたは HIV-1 IFA の結果、HIV-1 NAT 陰性、HIV-2 検査陰性
  - ・ 偽陰性の免疫測定結果：免疫測定結果陰性および HIV-1 NAT 陽性
  - ・ 偽陰性 NAT の結果：再検査陽性の免疫測定検査法結果、HIV-1 ウエスタンブロット陽性、HIV-1 NAT 陰性
  - ・ HIV-2 既感染：各研究に記載された検査の結果に基づく専門家の解釈（2014 年 5 月現在、HIV-2 感染の存在を確認するための決定的な診断アルゴリズムおよび FDA 承認検査は存在しない）
  - ・ アルゴリズムの正確度：入手可能なすべての検査結果と追跡情報に基づいて、HIV-1 感染、HIV-2 感染、または HIV 非感染の正しい検査結果をもたらした、特定のアルゴリズムからの全検体の数または割合 感染。真陽性および真陰性の結果は正しい検査室における診断として分類された。偽陰性、偽陽性および未確定の結果、ならびに HIV-1 として誤って分類された HIV-2 感染は、誤った検査室における診断として分類された。
- 付録 2 は、検索戦略の詳細、および主要な質問に関連する発表済み研究の詳細な要約と証拠の表を示す。

## H. HIV 感染症の診断のための検査室における検査推奨法

CDC および APHL は、HIV 感染症の正確な診断のために、検査室で血清または血漿検体を用いて以下の一連の測定検査法を行うことを推奨している。各推奨事項は、その推奨事項の論理的根拠を列挙し、付録 2 の対応する要約と証拠表の追加の証拠と制限を参照している。血清または血漿検体の検査に関するこれらの最新の推奨法は、HIV-1 感染症の血清学的診断における HIV-1 ウエスタンブロットの解釈および使用に関する 1989 年の推奨に代わる<sup>1</sup>。1992 年米国における HIV-2 に対する抗体検査の推奨事項<sup>2</sup>および 2004 年には迅速 HIV 検査の確認のためのプロトコルを推奨している<sup>3</sup>。推奨されるアルゴリズムの測定検査法として、口腔液または乾燥血液スポット検体の使用はいずれも FDA 承認されていないため、これらの最新の推奨事項は FDA 承認による HIV-1 の乾燥血液スポットまたはこれらの検体タイプに対する HIV-1 ウエスタンブロットのための口腔液のテストに関する従来の推奨事項に取って変わらない。

1. 検査機関は、HIV-1 または HIV-2 抗体と HIV-1 p24 抗原を検出する FDA 承認の抗原抗体の組み合わせ（第 4 世代）免疫測定検査法\*を用いて、HIV の最初の検査を実施し、HIV-1 または HIV-1 か HIV-2 の既感染および急性 HIV-1 感染症をスクリーニングする<sup>2</sup>。最初の免疫測定検査法で反応しない検体については、それ以上の検査は不要。

理論的根拠：第 4 世代抗原抗体併用免疫測定法による初回検査は、第 3 世代抗体免疫測定法による初回検査よりも多くの急性 HIV-1 感染を検出し、同程度の特異性で同数の HIV-1 および HIV-2 既感染を同定する。

証拠根拠 (付録 2) : 1.a.1, 1.a.2, 1.b.1, 2.a, 2.b, 3.a, 3.b, 3.c, 4.a, 4.b, 5

2. 抗原抗体併用免疫測定検査法陽性の結果 (または製造業者によって推奨されている場合、または規制当局によって要求されている場合は繰り返し検査する) を有する検体は、HIV-1 抗体を HIV-2 抗体と識別する FDA 承認抗体免疫測定検査法で検査する。

最初の抗原抗体併用免疫測定法および HIV-1/HIV-2 抗体識別免疫測定法に関する反応結果は、HIV-1 抗体、HIV-2 抗体について判定保留、または HIV-1 および HIV-2 抗体について陽性と解釈されるべきである。

理論的根拠 : 反応性のある第 4 世代 HIV-1 / HIV-2 抗体免疫測定検査法後の HIV-1 / HIV-2 抗体識別測定検査法の使用は、HIV-1 ウェスタンブロットよりも早く HIV-1 抗体を検出し、判定保留の結果を減らし、HIV-2 感染を同定する。検査結果の所要時間は短く、コストは HIV-1 ウェスタンブロットと比較して HIV-1 / HIV-2 抗体識別測定検査法の方が低くなる。利用可能な証拠は、免疫測定識別検査法において HIV-1 および HIV-2 抗体に対して二重反応性である検体に対して、臨床的な追跡調査なしに特定の追加検査を推奨するには不十分である (J セクション参照 : Limitations of the Recommended Laboratory Testing Algorithm)

証拠根拠 (付録 2) : 1.a.3, 1.b.2, 2.c, 3.a, 3.c, 3.d, 4.a, 4.b, 4.c, 5, 6

3. 最初の抗原/抗体併用免疫測定法に反応し、HIV-1 / HIV-2 抗体識別免疫測定法に反応しない、または不確定な検体は、FDA 承認の HIV-1 NAT 試薬で検査する必要がある。

- ・ HIV-1 NAT 陽性の結果および HIV-1 / HIV-2 抗体陰性の免疫測定識別検査法の結果は、急性 HIV-1 感染に対する検査室での証拠を示している。

- ・ HIV-1 NAT 陽性の結果および HIV-1 / HIV-2 抗体判定保留の免疫測定識別検査法の結果は、HIV-1 NAT によって確認された HIV-1 抗体の存在を示している。

- ・ HIV-1 NAT の結果が陰性であり、非反応性または判定保留の HIV-1 / HIV-2 抗体の識別検査法の結果は最初の免疫測定検査法の偽陽性であることを示している。†

理論的根拠 : HIV-1 NAT の結果は、抗原抗体免疫測定検査法の陽性および HIV-1 / HIV-2 抗体識別測定検査法陰性の結果を伴う検体における最初の免疫測定検査法偽陽性の結果から急性 HIV-1 感染を区別することができる。HIV-1 NAT は HIV-2 を検出せず、HIV-2 NAT は FDA 承認を受けていない。利用可能な証拠は、非反応性 HIV-1 NAT 結果後の急性 HIV-2 感染の検査を推奨するには不十分である。(K セクション参照 : Limitations of the Evidence Supporting These Recommendations)

証拠根拠 (付録 2) : 1.b.1, 2.e, 3.b, 3.d, 4.a, 4.b, 5, 6

†急性 HIV-2 感染に関連する問題については、セクション M 「その他の考慮事項」を参照。

4. 検査室は、迅速 HIV 検査からの陽性 (予備的陽性) 結果の後に検査用に提出された血清または血漿検体を用いる場合、同じ検査アルゴリズムを使用し、検査室ベースの抗原抗体併用免疫測定法から始めるべきである。

理論的根拠 : 以前は、初期の検査室における免疫測定検査法の結果にかかわらず、迅速 HIV 検査結果陽性の後に補足検査 (HIV-1 ウェスタンブロットまたは HIV-1 IFA) が推奨されていた。これは、迅速 HIV 抗体検査よりもセロコンバージョン中に反応性が高まった、初期世代の免疫測定検査法 (もはや米国では市販されていない) からのいくつかの偽陰性結果の観察に基づいていた<sup>3</sup>。推奨されるアルゴリズムを使用して、FDA 承認の検査室ベースの抗原抗体併用免疫測定法は、迅速 HIV-1 / HIV-2 検査を含む、2014 年 5 月現在の米国で利用可能な迅速 HIV 検査のいずれよりも早く血清変換中の HIV 感染を検出する。したがって、推奨されているアルゴリズムの最初の免疫測定検査法で反応しない検体については、追加検査は不要である。

証拠根拠 (付録 2) : 1.a.1, 1.b.1, 4.d

## I. 推奨アルゴリズムの試薬が使用できない場合の代替検査工程

推奨法についてのレビューおよびコメントの際に、関係者は推奨されたアルゴリズムでのいくつかの測定検査法の実行を遅らせるまたは妨げる可能性がある状況について説明した。関係者とワーキンググループのエビデンスレビュー専門家の意見に基づいて、執筆グループの CDC メンバーは、代替 FDA 承認測定検査法が推奨されるアルゴリズムで指定された測定検査法のためにいずれかのクラスに代用された場合に、HIV 感染の検査室における検査を改善するために使用される検査工程を特定した。推奨されている測定検査法を交換すると、検査アルゴリズムの精度を低下させる可能性がある下記の制限がある。

・初期検査としての第 4 世代抗原抗体併用免疫測定法の代わりに第 3 世代 HIV-1/2 抗体免疫測定法の使用：推奨されるアルゴリズムに明記されているようにその後の検査を実施する。

制限事項：この方法では、抗体陰性者における第 4 世代の抗原抗体併用免疫測定法で検出される急性 HIV-1 感染症が見逃される。

裏付けとなる証拠（付録 2）：*1.a.1, 1.a.3, 1.b.1, 1.b.2, 3.a, 3.b, 3.c, 3.d, 4.a, 5, 6*

・ HIV-1/HIV-2 抗体識別免疫測定検査法の代わりに HIV-1 ウェスタンブロットまたは HIV-1 IFA をアルゴリズムの第 2 の検査として使用する：検査結果が陰性または未確定の場合、HIV-1 NAT を実施する。HIV-1 NAT が陰性の場合、HIV-2 抗体免疫測定検査法を実施する。

制限事項：この方法では、一部の HIV-2 感染を HIV-1 感染として誤って分類する可能性があり、より多くのテストが必要で、テスト結果の納期が長くなる。

裏付けとなる証拠（付録 2）：*1.a.3, 1.b.2, 2.c, 3.b, 3.c, 3.d, 4.a, 4.c, 5, 6*

・ HIV-1 / HIV-2 抗体識別免疫測定検査法の代わりに HIV-1 NAT を第 2 の検査として使用する：HIV-1 NAT の結果が陰性の場合、HIV-1 / HIV-2 抗体識別免疫測定検査法またはその他の FDA 承認のものを実施する。HIV-1 追加抗体検査の結果が無反応または不明の場合は、HIV-2 抗体検査を実施する。

制限事項：この方法では、HIV-1 既感染と急性 HIV-1 感染とを区別できず、検査結果の所要時間が長くなり、追加の費用が発生する。

裏付けとなる証拠（付録 2）：*1.a.2, 2.e, 3.b, 4.b, 5, 6*

・ 第 3 世代または第 4 世代の免疫測定検査法が陰性後の HIV-1 NAT（またはプールされた HIV-1 NAT）の使用：反応性 NAT の結果は急性 HIV-1 感染の証拠を提供するが、偽陽性の結果が生じる。検査室での HIV 診断が HIV-1 NAT の結果のみに基づいている場合には、セロコンバージョンを文書化するために追跡検査を実施すべきである。

制限事項：HIV 診断のためのプール検査に FDA が承認した HIV-1 NAT はない。個別またはプールされた HIV-1 NAT は、第 4 世代免疫測定検査法では検出されない急性感染症を検出できるが、場合によっては偽陽性の結果が得られ、各検体でより多くの検査が必要になり、検査結果の所要時間が長くなり、推奨アルゴリズムより費用がかかる。

裏付けとなる証拠（付録 2）：*2.e, 4.b, 5, 6*

## J. 推奨される検査室における検査アルゴリズムの限界

1. HIV 感染症のすべての場合において、診断検査やアルゴリズムが完全に正確というわけではない。検出可能な HIV RNA にもかかわらず抗体が持続的に陰性のままであった人々の稀な例も報告されている<sup>102</sup>。偽陽性の HIV 検査結果は検体の汚染、誤表示および自己免疫性疾患に起因する。新たに採取した検体の追跡検査で調査する。

2. 製造元が推奨するすべての検査手順を完了した後、HIV-1 / HIV-2 抗体識別測定検査法で判定保留の結果（HIV-1 および HIV-2 抗体に対して二重反応性）を示す検体が少数ある。米国における HIV-1 / HIV-2 抗体の識別測定検査法に関する二重反応の結果の頻度は不明であり、追跡調査データは限られている。1 件の研究では、

再検査で陽性の免疫測定検査法の結果を含む 993 検体のうち 5 検体 (0.50%) が、2013 年 3 月の時点で FDA によって承認された HIV-1 / HIV-2 抗体識別測定検査法と二重反応性であった。反応性は、HIV-2 ウエスタンブロットによって陰性であり、全ての HIV-1 ウエスタンブロットバンドについて陽性であった。HIV-1 と HIV-2 の両方の指標に対して強い反応性を示す 1 つの検体は、HIV-2 ウエスタンブロットで陽性であった。HIV-2 RNA が検出され、HIV-1 RNA は検出されなかった。HIV-1 と HIV-2 の両方の指標に対する反応性が弱い 5 番目の標本では、最終的な解決に十分な量が不足していた。著者らは、HIV-2 の指標における強い反応性は、より特異的な HIV-2 検査の必要性を示唆していると結論付けた<sup>107</sup>。

HIV-2 感染が流行しており、HIV-1 / HIV-2 の重複感染が最も多いと報告されている西アフリカからの公表データおよび遺伝子型分析は、ほとんどの検体が HIV-1 および HIV-2 抗体に対して二重反応性であることを示している。HIV-2 抗原に対する交差反応性を持つ HIV-1 感染を表す<sup>108,109</sup>。アメリカでは、HIV-2 感染のガンビア出身の人との性的接触を報告した患者で報告されている。専門家の意見、米国における HIV-2 感染の有病率の低さおよび HIV-2 に対する FDA 承認の NAT の欠如に基づいて、検査室は二重反応性検査結果を区別できない HIV 抗体に対しては陽性として報告すべきである。HIV-1 または HIV-2 であり、臨床的に示唆されている場合 (例えば、初期の医療検査の一環として実施されたウイルス量測定検査法で HIV-1 RNA が検出されない場合) HIV-2 感染に関連する情報については、セクション M、追加の考慮事項を参照のこと。

3.更新された推奨アルゴリズムの測定検査法では、口腔液または乾燥血液スポット検体での使用はいずれも FDA 承認がされていません。検査室ではこれらの検体タイプについて、FDA が承認した HIV-1 免疫測定検査法および HIV-1 ウエスタンブロットを使用するための 1989 年の推奨 (<http://stacks.cdc.gov/view/cdc/7344>) に従うべきである。

4.推奨されるアルゴリズムは、暴露前または暴露後予防のために ART を受けている人には評価されていない。前曝露および曝露後予防のために ART を受けている人において、遅延型セロコンバージョンの発生が報告されている<sup>112</sup>。2014 年 5 月現在、追加の追跡検査が ART を受けている人に対して示されるかどうかを決定するデータは不十分である。

5.推奨されるアルゴリズムは、抗レトロウイルス療法による長期の HIV 抑制を有する人からの検体では評価されていない。特に感染の急性期の初期に開始された抗レトロウイルス療法の後に、検出不可能なレベルの HIV を維持する少数の患者において、抗体レベルが減少し、いくつかの免疫測定検査法が非反応性になり、HIV-1 ウエスタンブロットが不確定に戻ることが研究により証明されている。強力な早期の抗レトロウイルス療法による急速で効果的なウイルス学的抑制は、HIV-1 特異的抗体反応の発症および維持には不十分なレベルの抗原刺激をもたらす可能性があるとして推定されている。承認された HIV-1 / HIV-2 抗体識別測定検査法は、2014 年 5 月現在、抗レトロウイルス療法にさまざまなレベルの曝露と、長期にわたるウイルス抑制を維持している抗レトロウイルス療法を受けた患者において反応性が維持されている。

6.推奨されているアルゴリズムは急性 HIV-1 感染を検出する能力を高めるが、検査後すぐに HIV 感染を検出することはできない。感染から HIV RNA の出現までのエクリプス期の長さは臨床研究では明確に定義されておらず、感染経路、感染量および HIV-1 核酸の検出に使用される NAT の感度によって異なる可能性がある。

## K.これらの推奨法を裏付ける証拠の限界

1. 検査試薬の評価は、HIV-1 ウエスタンブロット陽性、HIV-1RNA の存在またはその両方からなる HIV 感染の存在についての複合標準との比較に基づいている。追跡評価からの臨床的証拠は、真の HIV 状態を記録するために利用できる機会はめったにない (例えば、HIV-1 NAT に対してのみ反応性の検体の後の抗体セロコンバージョン検体、またはその後の HIV 陽性と分類された検体における HIV-1 RNA の検出、HIV-1/HIV-2 識別測定検査法による HIV-1 抗体)。そのため、機能評価で偽陽性の結果が検出されなかった可能性が潜在的にある。

2. 2012年12月現在、HIV診断について承認されているHIV-1/HIV-2抗原抗体併用免疫測定法2種類、HIV-1/HIV-2抗体識別免疫測定法1種類およびHIV-1 NAT 1種類のみ(付録2、表2)。推奨される診断テストアルゴリズムのすべての性能評価は、これらの測定検査法で行われた。新しい測定検査法が導入され、FDAの承認を受けると、追加の評価が必要となる。

3. 発表された研究では、FDA承認のHIV-1/HIV-2抗体識別免疫測定検査法で陽性を示した検体の0.8~1.4%の判定保留の結果(合成gp41ペプチドまたは組換えgp41タンパク質のみに対する反応性、両方ではない)が報告されている。判定保留の結果を示す検体の11~15%はHIV陰性であることが証明されている<sup>76,118</sup>。検出可能なHIV-1 RNAを含む検体の判定保留の結果が急性感染の間の抗体の産生と一致する抗体反応を表しているかどうか、あるいは既感染の間に判定保留の結果が持続する人々がいるかどうかを決定するための追跡調査データの公表はない。

4. 米国におけるHIV-2感染後または急性HIV-2感染発生後の抗体産生のタイミングに関する証拠はほとんど存在せず、FDA承認のHIV-2 NATはない。第4世代の抗原/抗体併用測定検査法では、HIV-1とHIV-2の両方に対するIgM抗体とIgG抗体、さらにHIV-1に特異的なp24抗原を検出するが、HIV-2の対応コアタンパク質であるp26/27は検出しない。HIV-1/HIV-2抗体識別測定検査法は、HIV-1およびHIV-2に対するIgG抗体のみを検出する。したがって、HIV-2に対するIgM抗体が少数の検体中に存在し、非反応性HIV-1/HIV-2に基づいてHIV陰性として分類された反復反応性の第4世代免疫測定検査法結果を示した可能性がある。抗体識別測定検査法の結果および陰性HIV-1 NAT、急性HIV-2感染に関連する問題については、セクションM「その他の考慮事項」を参照されたい。

5. 抗原抗体併用検査では一時的に非反応性に戻る早期のセロコンバージョン中に、「セカンドウィンドウ」という稀な症例が米国外で報告されており、FDAが承認したものよりも古いバージョンの第4世代試薬の検査においてである。頻繁なRNA検査で同定された急性のサブタイプ非BのHIV感染を伴うアフリカおよびタイの28人の患者の研究で、8日の期間の「セカンドウィンドウ」の症例が観察されている。この場合FDA承認の第4世代測定検査法は、RNA検出後9日目に抗原に対して陽性となり、その後17~25日目の間陰性となり、第3世代測定検査法によって検出された抗体レベルが始まる29日目に再び陽性となった。おそらくこの現象は、抗体が結合した抗原が測定検査法による抗原または抗体のいずれかの検出を阻害している間に抗体が出現し始めるときの短い間隔によるものであった。FDAが承認した第4世代免疫測定検査法でサブタイプB感染症の患者で一過性のセロコンバージョンが起こるかどうか、またはどれくらいの頻度で起こるかを予測するにはあまりにもエビデンスが限られている。

## L. 更新された推奨法は以前の推奨法とどう違うか

以前の検査の推奨法と比較して、最新のアルゴリズムはHIV-1とHIV-2の両方に対する抗体と、抗体が発生する前に検出される可能性のあるHIV-1 p24抗原の両方を検出する最初の免疫測定検査法を含むことによって、急性HIV-1感染に対する感度を高めている。

更新されたアルゴリズムは、最初の免疫測定検査法では陽性であるが、2回目の免疫測定検査法では抗体陰性である検体にHIV-1 NATを使用することによって急性HIV-1感染を同定する。

以前推奨されていたHIV検査アルゴリズムは、HIV-1抗体のスクリーニングに基づいていた<sup>1</sup>；HIV-2抗体に対する特殊な検査は限られた状況にあった<sup>2</sup>。アップデートされたアルゴリズムは、HIV-1とHIV-2抗体の両方をスクリーニングし、単一の補足的な抗体識別免疫測定検査法を用いてHIV-2抗体とHIV-1を区別した。この診断アプローチは、HIV-2曝露の可能性を示唆する臨床、人口統計、または行動に関する情報への検査室のアクセスに依存しなくなったため、CDCの1992年の推奨法よりもより単純でより正確である。推奨されるアルゴリズムは、追加検査としてHIV-1 ウェスタンブロットまたはHIV-1 IFAに依存しなくなったため、数ヶ月後に行わ

れたフォローアップ検査による解決を必要とする不確定な結果を伴う検体数が減少した。

以前は、たとえ最初の検査室における免疫測定検査法が陰性であったとしても、迅速 HIV 検査陽性の後に検査のために提出されたすべての検体に対して、HIV-1 ウェスタンブロットまたは HIV-1 IFA による追加検査が推奨された。最新の推奨法により、反応性のある迅速 HIV 検査結果（初期の迅速検査として使用される場合は HIV-1 / HIV-2 抗体識別測定検査法、および HIV-1 / HIV-2 抗原抗体併用迅速検査を含む）は、他のすべての検体と同じアルゴリズムに従って検査される。最初の抗原抗体併用免疫測定法の結果が陰性であるならば、さらなる追加検査は必要としない。

## M. その他の考慮事項

### 医学的評価とフォローアップ検査

HIV 感染の検査室における診断は、HIV 医療のための必要性を示している。まれに、検体の混同や原因不明の交差反応が、以前あるいは推奨されるアルゴリズムのいずれかで誤った臨床検査をもたらす可能性がある<sup>76,123</sup>。成人の HIV および青少年のための抗レトロウイルスガイドラインに関する保健社会福祉省の研究班は治療に入る前に HIV 感染患者ごとに完全な病歴、理学的検査、および血漿 HIV-1 RNA ウイルス量、CD4 測定、および抗レトロウイルス薬剤耐性測定検査法を含む検査室における評価、HIV 感染の存在を確認するための段階的な HIV 疾患といったベースライン評価を推奨している。もし HIV-1 RNA が測定検査法の検出限界を下回っている場合は、HIV 感染の診断を検証するために繰り返すまたは追加の検査が必要である。

### HIV ワクチン検査の参加者

HIV ワクチンの受給者は、反応性 HIV 抗体検査結果を生み出すワクチン誘導抗体を持っている可能性がある<sup>244</sup>。検査機関は、反応性免疫測定検査法の結果が得られたワクチン受給者には、HIV 感染状態を判断するために必要な専門的検査のためにワクチン治験実施施設に連絡するよう奨励すべきである<sup>125</sup>。

### HIV-2 感染

HIV-2 の症例定義の基準は 2014 年まで指定されていなかったが、米国では 200 件未満の HIV-2 症例が 2009 年までに CDC に報告された。アフリカ、特に西アフリカで生まれたが、出生地がインド、北アメリカ、ヨーロッパである人の 12% が HIV-2 と診断されている<sup>27,28</sup>。専門家の意見および米国における HIV-2 感染の低い罹患率に基づけば、非反応性 HIV-1/HIV-2 抗体識別測定検査法および HIV-1 NAT の結果を行った上での HIV-1/HIV-2 抗原抗体併用免疫測定検査法の結果で、この一連の検査結果は、偽陽性の初期免疫測定検査法結果を示す可能性が最も高い。検査室は、そのような検査結果が HIV-1 感染の検査所見を示していないことを報告し、臨床的に示されている場合には HIV-2 の追跡検査を示唆する。HIV-2 株は HIV-1 を抑制するために開発されたいくつかの抗レトロウイルス薬に対して自然に耐性があるので、HIV-2 の正確な診断は臨床的に重要であるが、HIV-2 の診断で、問題となり得る急性 HIV-2 感染の報告は 2 件だけである。どちらも西アフリカで発生し、セロコンバージョンについて文書化されている<sup>128,129</sup>。急性 HIV-2 感染中の HIV-2 NAT の信頼性は不明である。セロコンバージョン後 5~6 ヶ月で得られた検体では、HIV-2 陽転者の血漿中 HIV-2 ウイルス量は、同等の HIV-1 陽転者の 28 倍低かった。確定診断には、プロウイルス DNA の検査が必要となる場合がある<sup>131,132</sup>。FDA の承認を受けた HIV-2 RNA または DNA の検査はない。HIV-2 の追加検査が必要な場合、分析性能・特性が示された HIV-2 NAT 試薬は、研究所、市または州の公衆衛生関連研究所または CDC から入手可能である。

### 検体の採取と保管の要件

新たに採取した血清または血漿検体は最も正確な HIV 検査結果をもたらす。HIV-1 / HIV-2 識別免疫測定検査



法と HIV-1 NAT の両方による検査を必要とする検体はより多くの容量が必要となるため、検体の容量も推奨されるアルゴリズムの実行に影響を与える。推奨されるアルゴリズムですべての測定検査法を実施するのに必要な血清または血漿を少なくとも 2 ml 得るには、少なくとも 5 ml の静脈穿刺検体（全血）が必要である。いくつかの研究室は NAT のために別の検体を必要とする。推奨されるアルゴリズムで使用できる特定の測定検査法は、検体の採取、保存温度および血清または血漿から細胞を分離する必要性またはタイミングについて異なる要件がある。これらの要件は製造元によって指定されており、場合によっては変更される。正確な結果を保証するための検査室が必要である。

- ・各測定検査法の添付文書に記載されている製造元の説明書をよく読み、許容される検体の種類（血清、血漿）、容量、採集管、抗凝固剤、細胞分離、保管および出荷の要件、納期についての要件を確認する。
- ・検査のために検体を提出する人にこれらの特定の要求事項を伝達する。
- ・すべての検査が同じ検体に対して実行できない場合は、2 番目の静脈穿刺からの別の検体の採取を要求する。
- ・追加検査のために検体をリファレンスラボに送る前に、取扱い、保管および出荷要件を確認する。

## N. HIV の検査室における診断のための推奨アルゴリズムの結果報告

HIV 検査を依頼した人に検査結果の結果・解釈を提供するために検査室の行うことは一般に以下の通りである。

- ・測定検査法製造元の取扱説明書（製品添付文書に記載）
- ・規制または科学機関および専門家協会からのガイダンスまたは推奨事項
- ・地域の臨床診療ニーズ（施設の臨床診療委員会からの依頼を通じて伝達される）
- ・検査室情報システムの要求事項
- ・電子カルテの要件

表 1 は、ニューヨーク州臨床検査室評価プログラムによって開発されたものから適応させた、推奨検査アルゴリズムのそれぞれの潜在的な結果を HIV 検査を依頼する人および保健部門の監視プログラムに報告するための推奨解釈を要約している。APHL の <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/22423> および Clinical Laboratory Standards Institute から入手できる<sup>136</sup>。

## HIV 検査結果を HIV 検査依頼者に報告する

検査の専門家は、検査結果の報告と解釈のいくつかの要素を確認し、それが HIV 検査を注文した人を導き、解釈の誤りを避けるのに役立つ。HIV 検査を依頼した人への報告は以下の事項とすべきである。

- ・使用したすべての測定検査法
- ・各測定検査法の結果
- ・結果の解釈
- ・提出が必要な既存の検体または新しい検体を使用することが推奨される追加の検査
- ・推奨されている測定検査法またはアルゴリズムに代わるものが使用されている場合、使用されている測定検査法と推奨されているアルゴリズムと比較したこれらの検査またはプロトコルの限界

検査室はすべての検査が完了したときに最終結果を報告するべきであるが、利用可能になったときにアルゴリズムで使用される個々の検査の検査結果も報告することができる。全ての検査の結果が一度に報告されない場合は、どの検査結果が保留中であるかをレポートで指定する必要がある。検査室は急性 HIV 感染のような検査結果の報告を迅速に通知するために、HIV 検査を依頼した人および公衆衛生関連部署ならびに急性感染者や彼らの性および薬物注射パートナーへのサービス提供を促進する方法を確立すべきである。

## 公衆衛生関連部署への HIV 検査結果の報告

すべての州、コロンビア特別区およびアメリカ合衆国の領土および扶養地域では、検査室が患者の居住地の管轄区域内で公衆衛生関連部署に、推奨されるアルゴリズムの各潜在的な結果に対して HIV 感染を示す検査結果を報告することを義務付けている。ただし、州または地方の保健部門の特定の要件は異なる場合がある。以下の報告原則は、正確な症例報告を容易にする。

1. 総合的に否定的な結論を下した（すなわち、患者が感染していないことを示している）推奨される臨床検査アルゴリズムの結果は報告されるべきではない。
2. 検査室における診断検査アルゴリズムの結論が肯定的であり、HIV 感染の存在を示している場合、検査室は同じデータを公衆衛生関連部署に送信する必要がある。
  - a. 検査室におけるアルゴリズムの全体的な結果または結論
  - b. 実行された各検査の結果（否定的/非反応的または未確定の結果を含む）
3. 推奨された検査室における診断検査アルゴリズムが完了せず、全体的な結論が決定されなかった場合（追加検査または追跡調査を必要とする可能性のある HIV 感染を示す）、検査室は不完全または決定的結果を報告するための地域の要求に従うべきである。

## O. これらの推奨法を更新するための計画

臨床検査技術の継続的な改善を見越して、CDC は HIV 感染症の診断測定検査法の導入と FDA 承認を監視し、必要に応じてこれらの推奨法を更新する。APHL と共同で、HIV、ウイルス性肝炎、STD および結核予防のための国立機関である CDC の HIV/AIDS 予防部門は、少なくとも 5 年ごとに、検査室における検査アルゴリズムの性能を監視し、推奨するアルゴリズムを見直す。

表 1. HIV 検査の依頼者および公衆衛生関連部署への HIV 診断検査アルゴリズムの結果の報告

実施した検査	検査結果	供給者報告の最終解釈	公衆衛生当局に報告される検査結果
1. HIV-1/2 抗原抗体併用イムノアッセイ	1. 反応せず	HIV-1 抗原および HIV-1 / HIV-2 抗体には陰性です。 実験室での HIV 感染の証拠はない。 急性の HIV 感染が疑われる場合は、HIV-1 RNA の検査を検討してください。	この検査結果を報告する必要はありません
1. HIV-1/2 抗原抗体併用イムノアッセイ	1. 反応あり	HIV-1 抗体陽性。HIV-1 感染既往と一致する検査所見が存在する。	検査結果 1 と 2 を報告する
2. HIV-1/2 抗体分化イムノアッセイ	HIV-1 反応あり、HIV-2 反応なし		
1. HIV-1/2 抗原抗体併用イムノアッセイ	1. 反応あり	HIV-2 抗体陽性。HIV-2 感染の検査所見が存在する。	検査結果 1 と 2 を報告する
2. HIV-1/2 抗体分化イムノアッセイ	HIV-1 反応なし、HIV-2 反応あり		
1. HIV-1/2 抗原抗体併用イムノアッセイ	1. 反応あり	HIV 抗体は確認されず、HIV-1 RNA は検出されなかった。 検査室での HIV-1 感染の証拠はありません。 臨床的に示されている場合は、HIV-2 の追跡検査を実施する必要があります。	この検査結果を報告する必要はありません
2. HIV-1/2 抗体分化イムノアッセイ	無反応または不確定		
3. HIV-1 RNA アッセイ	RNA 検出せず		
1. HIV-1/2 抗原抗体併用イムノアッセイ	1. 反応あり	HIV-1 陽性。急性 HIV-1 感染と一致する検査所見が存在する。	検査結果 1、2 と 3 を報告する
2. HIV-1/2 抗体分化イムノアッセイ	無反応		
3. HIV-1 RNA アッセイ	RNA 検出あり		
1. HIV-1/2 抗原抗体併用イムノアッセイ	1. 反応あり	HIV-1 抗体陽性。HIV-1 RNA による HIV-1 感染の検査所見	検査結果 1、2 と 3 を報告する
2. HIV-1/2 抗体分化イムノアッセイ	不確定		
3. HIV-1 RNA アッセイ	RNA 検出あり		
1. HIV-1/2 抗原抗体併用イムノアッセイ	1. 反応あり	HIV 抗体陽性 HIV 感染の検査所見が存在する。 HIV 抗体は、HIV-1 または HIV-2 として区別することができなかった。 臨床的に示されている場合は、HIV-1 RNA または HIV-2 RNA の追加検査を実施する必要があります。	検査結果 1 と 2 を報告する
2. HIV-1/2 抗体分化イムノアッセイ	HIV-1 反応あり、HIV-2 反応あり		
1. HIV-1/2 抗原抗体併用イムノアッセイ	1. 反応あり	HIV-1 抗体は確認されておらず、 HIV-1 RNA 検査は行われていない。 この検体の検査は不完全です。 HIV 抗体と HIV-1 RNA の追跡検査はできるだけ早く推奨されます。	検査結果 1 と 2 を報告する
2. HIV-1/2 抗体分化イムノアッセイ	無反応または不確定		

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染に対する新しい診断検査アルゴリズムの使用に関する検査室のための暫定ガイドラインから改作された。 ニューヨーク州保健局より 135

付録 1 HIV 感染の診断の検査室における検査の最新推奨法を作成したワーキンググループのメンバー

**Project Leader:** Bernard M Branson, MD, CDC

**External Members:** Berry Bennett, MPH, Florida Bureau of Laboratories and APHL; Barbara G. Werner, PhD, Massachusetts Department of Public Health Bureau of Infectious Disease and APHL; Kelly E. Wroblewski, MPH, APHL; Michael A Pentella, PhD, Massachusetts Bureau of Laboratories and APHL.

**CDC Writing Group Members:** Bernard M. Branson, MD; S. Michele Owen, PhD; Laura G. Wesolowski, PhD; Kathleen Irwin, MD, MPH; Priya Jakhmola, MS, MBA.

**Additional Contributors:** Pollyanna Chavez, PhD; Steven Ethridge, MT (ASCP); Kristen Mahle Gray, MPH, CDC; Monica Parker, Wadsworth Center, New York State Department of Health and APHL.

#### **CDC/APHL Working Group on Laboratory HIV Diagnostic Testing Algorithms**

##### **External Representatives**

Berry Bennett MPH, Florida Bureau of Public Health Laboratories; Robert Boromisa PhD, New York State Department of Health; Michael Busch MD, PhD, Blood Systems Research Institute; Sheldon Campbell MD, Yale University School of Medicine; Elliott Cowan PhD, Food and Drug Administration; Richard Hodinka PhD, University of Pennsylvania School of Medicine; Sally Liska DrPH, San Francisco Public Health Laboratory; Brian Louie, San Francisco Department of Public Health; William Meyer PhD, Quest Diagnostics; Robert Myers PhD, Maryland Department of Health and Mental Hygiene Laboratories; Robert O'Connell MD FACP, Walter Reed Army Institute of Research; Mark Pandori PhD, San Francisco Public Health Laboratory; Sheila Peel PhD, Walter Reed Army Institute of Research; Michael Pentella PhD, University of Iowa; Liisa Randall PhD, National Alliance of State and Territorial AIDS Directors; Barbara Werner PhD, Massachusetts Department of Public Health.

##### **CDC Representatives**

Bernard Branson MD; Salvatore Butera DVM, PhD; David Cross MS; Kevin Delaney MPH; Steven Ethridge MT (ASCP); Joanne Mei PhD; Michele Owen PhD; Pragna Patel MD MPH; Mark Rayfield PhD.

##### **External Peer Reviewers**

Kathleen G. Beavis, MD, University of Chicago, Chicago, IL; Christine Ginocchio, PhD, MT (ASCP), Hofstra North Shore-LIJ School of Medicine, Hempstead, NY; Eric Rosenberg, MD, Harvard Medical School, Boston, MA; John L. Schmitz, PhD, University of North Carolina, Chapel Hill, NC; Paul D. Swenson, Ph.D., Public Health Seattle-King County, Seattle, WA. (External peer review process described at [http://www.cdc.gov/hiv/pdf/Peer\\_Review\\_Plan\\_final.pdf](http://www.cdc.gov/hiv/pdf/Peer_Review_Plan_final.pdf).)

#### 付録 2. 分析フレームワーク、検索戦略、および証拠の要約

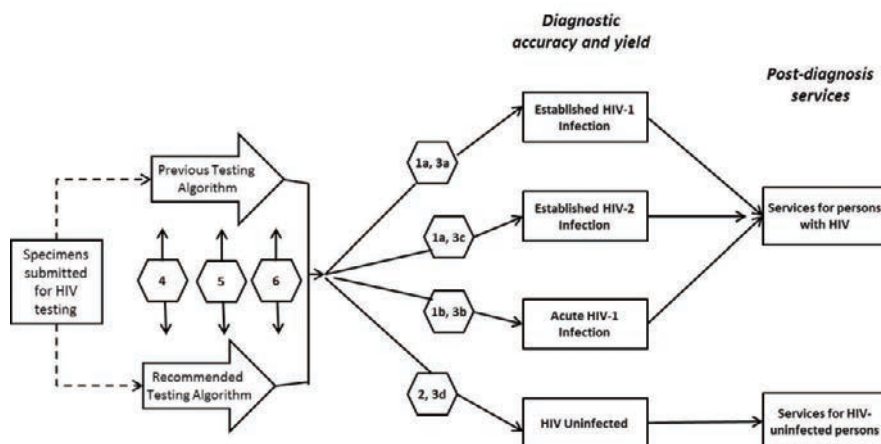
##### **A. 分析フレームワーク**

3 人の CDC 執筆グループメンバー (Branson、Owen、Wesolowski) は重要な疑問点を特定し、正確な HIV 検査結果が患者にとって重要な結果であるという前提に基づいて、以前および提案されたアルゴリズム推奨法の結果を比較するための系統的文献レビューを実施した<sup>138,139</sup>。CDC ワーキンググループのメンバーは、重要な質問に答えるために必要な研究デザインのタイプに適合した基準と、主要な質問を個々の測定検査法の実行および組み合わせでの使用に関連する結果に結び付ける分析フレームワークを使用して証拠を評価した (図 2)。

エビデンスの作成には、診断の正確さと歩留まりに対する従来から推奨されている検査アルゴリズムの相対的な影響に焦点を当てた。CDC レビューアーは、検体を HIV-1 または HIV-2 の真陽性または真陰性として患者への有

益性として分類し、偽陽性または偽陰性として分類されるか、不確定または結論に至らない結果を有害として分類する検査またはアルゴリズムを検討した。彼らは追加検査や追跡検査の必要性から、診断期間を短縮し、診断を遅らせることを害と見なしている 42,139,140。どの検査アルゴリズムに関わらず、HIV 感染者および未感染者の診断後のサービスが必要である。

図 2.分析フレームワーク：HIV 感染の正確な診断のための検査室における検査



## 主な質問

1a.HIV-1 および HIV-2 に感染している人の検体における個々の測定検査法の感度は？

1b.急性 HIV-1 感染者の検体における個々の測定検査法の感度は？

感染していない人からの検体における個々の測定検査法の特異性は何か？

3a.HIV-1 感染が確認されている人の検体中の測定検査法の組み合わせに基づくアルゴリズムの精度はどの程度か？

3b.急性 HIV-1 感染者からの検体中の測定検査法の組み合わせに基づくアルゴリズムの精度はどの程度か？

3c.HIV-2 感染既往者からの検体中の測定検査法の組み合わせに基づくアルゴリズムの精度はどの程度か？

3d.HIV に感染していない人からの検体中の測定検査法の組み合わせに基づくアルゴリズムの精度はどの程度か？

4.精度を最大にし、不確定または決定的でない検査結果を最小にするために必要な測定検査法の数が最も少ないアルゴリズムはどれか。

5.HIV 感染症の診断のために提案されたアルゴリズムの費用と費用対効果は、従来のアルゴリズムの費用と費用対効果と異なるか？

6.提案された診断アルゴリズムに関連した患者のための利益と害は、従来の診断アルゴリズムに関連した利益と害と異なるか？

## B.出版された文献および会議の要旨を検索するための戦略

CDC の執筆グループのメンバーは PubMed で、レトロウイルスと日和見感染症に関する会議からの抄録とプレゼンテーション、および 2007 年、2010 年、および 2012 年の HIV 診断会議からの抄録とプレゼンテーションの検索を行った (<http://hivtestingconference.org> で入手可能)。彼らはまた、FDA に提出され、製造業者の FDA 承認の添付文書に掲載されたデータを調べた。執筆グループは、HIV-2 に関する質問を除いて、英語で報告され、米国の集団からの検体を用いて実施された研究のみを評価した。承認されていない、または FDA による検討中の測定検査法の結果を報告した研究は除外した。

CDC 執筆グループのメンバーは、抗体測定検査法、抗原抗体併用測定検査法、急性 HIV 感染検査、臨床診断、血清学的検査、第 3 世代測定検査法、第 4 世代測定検査法、生成測定検査法、p24 抗原、セロコンバージョン、不確定、偽陽性、偽陰性、核酸検査、核酸増幅検査、RNA 測定検査法、ウエスタンブロット、費用および費用対効果と HIV、HIV-1、および HIV-2 を組み合わせた用語を用いた文献検索を行った。CDC の執筆グループのメンバーは、取り出された記事にリストされている参考文献を調べることで、追加の公表された報告書を特定した。2012 年 12 月の時点で FDA によって承認された検査室における測定検査法（表 2）を評価した 2000 年 1 月から 2013 年 12 月までに発表された、または発表が認められた研究のみが証拠合成に含まれた。

文献検索により、関連性のある可能性のある記事の 1,858 件の抄録が特定された。これらのうち、1,778 件は背景記事である、測定検査法性能データが含まれていない、または FDA に承認されていない評価済み測定検査法であるため除外された。残りの 80 のうち 39 の記事には、個々の測定検査法または HIV の診断アルゴリズムを評価するための重要な質問に関連するデータが含まれていた。費用または費用対効果に関する 4 件の研究、未確定の HIV 検査結果による潜在的な害に関する 2 件の研究、14 の研究は特定の測定検査法を同定することなく、HIV のウイルス動態および一般的な検査マーカーを記載していた。6 件の研究は FDA に承認されていない測定検査法を用いた HIV-2 の分布と診断について述べていた。3 件の研究が乳児の HIV-1 診断を評価した。7 件の研究が急性 HIV-1 感染に起因する伝播をモデル化していた。5 件の研究で、急性 HIV-1 感染に対する抗レトロウイルス療法の潜在的な利点が評価されていた。

HIV 診断検査の研究を経験した 3 人の CDC 執筆グループメンバーは、それぞれ独立して研究をレビューした。各研究に関して、1 人のメンバーが研究デザイン、検体の出所、評価された測定検査法、および研究結果に関する詳細を抽象化した。3 人の CDC 執筆グループメンバーのうちのもう 1 人は、データ抽象化の正確さについてレビューした。エビデンスの適用の可能性または研究の限界に関する矛盾は、合意によって解決された。

表 2.エビデンス合成に含まれる FDA 承認測定検査法

アッセイ階級	商標名(製造元)	表で使用されている略語
HIV-1/HIV-2イムノアッセイ 第3世代	Advia Centaur HIV 1/O/2 Enhanced (Siemens Healthcare Diagnostics, Malvern, PA)	Advia
	GS HIV-1/HIV-2 PLUS O EIA (Bio-Rad Laboratories, Redmond, WA)	GS Plus O
	Vitros Anti-HIV 1+2 Assay (Ortho Clinical Diagnostics, Rochester, NY)	Vitros
HIV-1/HIV-2抗原抗体混合 イムノアッセイ 第4世代	Architect HIV Ag/Ab Combo (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL)	Architect Ag/Ab
	GS HIV Combo Ag/Ab EIA (Bio-Rad Laboratories, Redmond, WA)	GS Ag/Ab
HIV-1ウエスタンブロット	GS HIV-1 Western Blot (Bio-Rad Laboratories, Redmond, WA)	WB
	Cambridge Biotech HIV-1 Serum Western Blot (Maxim Biomedical, Inc. Rockville, MD)	WB
HIV-1/HIV-2分化アッセイ	Multispot HIV-1/HIV-0 Rapid Test (Bio-Rad Laboratories, Redmond, WA)	Multispot
HIV-1核酸増幅試験	APTIMA HIV-1 RNA Qualitative Assay (Hologic Gen-Probe Inc., San Diego, CA)	APTIMA
	Procleix Ultrio (Novartis Diagnostics, Cambridge, MA)	Procleix

- a. アルゴリズムの一部としてその性能を評価した研究がなかったため、2013 年 8 月に FDA によって承認された決定 HIV-1/2 抗原抗体併用迅速検査は証拠合成に含めなかった。
- b. HIV 診断用に FDA 承認された APTIMA、および献血をスクリーニングするために FDA 承認された Procleix Ultrio は、同じ定性的 RNA 測定検査法の 2 つのブランド名である。

## C.エビデンスの質

個々の HIV 検査またはアルゴリズムの成績を比較する利用可能な研究の質は本質的に限られていた。個々の測定検査法またはアルゴリズムを比較する無作為化対照検査は、未知の感染状態を有する集団からの検体を用いて行われなかった。限界は文献レビュー中に確認された多くの研究に影響を及ぼし、エビデンスごとに各研究について確認されている。(付録 2、セクション E)

- ・文献レビュー中に確認されたほぼすべての研究は、以前に検査された検体を使用し、同じ研究では互いに直接ではなく異なる検査で検査結果を参照標準と比較した横断分析であった。米国における急性 HIV-1 感染および HIV-2 感染の有病率は極めて低いため、米国において HIV 感染についてスクリーニングされた人々を代表する集団からの検査検体は、これらの感染症の非常に少ない症例をもたらすであろう。したがって、研究は、既知の急性 HIV-1 感染または HIV-2 感染の症例からの検体を豊富に含む検体コレクションを使用して、より少数の検体およびより短い時間枠を使用した性能評価を可能にした。これらは正確さの問題や実行可能に答えることができる唯一の研究デザインであった。しかしそのような研究は選択バイアスの影響を受ける可能性がある。

- ・入手可能な研究では、HIV-1 または HIV-2 感染の臨床検査診断のためのさまざまな参照標準に対する検査およびアルゴリズムが評価された。使用された HIV-1 NAT または HIV-2 測定検査法のいくつかは、HIV 診断に関して FDA 承認されていない。参照標準の違いは、異なる研究で評価された指数検定の結果の比較可能性を低下させる可能性がある。

- ・全ての検体に対して全ての測定検査法を実施した研究は存在しない。ある研究は異なる免疫測定検査法による検査を開始し、反復反応免疫測定検査法の結果に基づいて追加検査のための検査片を選択するか、または免疫測定検査法陰性検査片に対してプールされた HIV-1 NAT を実施した。いくつかの研究は、HIV-1 ウェスタンブロットまたは HIV-1 IFA のみを実施した。他の人たちは HIV-1 NAT も行った。これらの手順は選択の偏りをもたらし、インデックス検査の結果の比較可能性を低下させる可能性がある。

- ・以前に検査された検体セットの研究では、インデックス検査を実施する前に、検査担当者が以前の検査の結果に気付いていない(「盲検」)かどうかを特定していなかった。これは、特に HIV-1 ウェスタンブロットおよび HIV-1 / HIV-2 抗体識別測定検査法のような、結果の主観的解釈を必要とする測定検査法に関して、検査結果の解釈の偏りをもたらしたかもしれない。

- ・血清変換パネルのような HIV-1 感染の自然史に関する経時的データを提示する研究は、対象者が数週間または数ヶ月間にわたって複数の血液検体を提供しなければならないため、通常少数の対象者で実施する。少数は HIV 感染の危険にさらされている人口の中のすべての人の代表ではない可能性がある。

- ・第 4 世代の抗原抗体併用免疫測定法は最近臨床用途で FDA に承認されたばかりである。これは、これらの検定を評価する研究の数と規模を制限したため、いくつかの研究では点推定値の信頼区間が広がった。

感度、特異性および正確性を体系的に評価した研究(主な質問 1、2、および 3)は、エビデンスの表に示されている。正確な検査室における診断を得るために必要な最小測定検査法数を体系的に評価した研究(重要な質問 4)、または従来のおよび推奨されたアルゴリズムの害と利点を比較した研究(重要な質問 6)は存在しない。3つのモデルが費用と費用対効果を調べた(重要な質問 5)が、従来のおよび推奨されたアルゴリズムの費用を直接比較した観察研究はなかった。重要な質問 4、5、および 6 に関連する入手可能なデータがエビデンスの要約に含まれ、引用されている。

12 件の研究が、同じ検体に対する 2 つ以上の異なる免疫測定検査法を直接比較していた 18,46,47,49,63,66,70,71,76,94,123,141。これらのうち 4 つは、異なる時点でのセロコンバージョンパネルからの同じ検体を検査した 46,47,49,66。14 の研究は、異なる検体コレクションを用いて異なる免疫測定検査法とアルゴリズムの性能を評価し、その結果を参照標準と比較した 18,29,47,71,72,76,88,107,142-147。

1 回の感染では、プールされた HIV-1 RNA スクリーニングプログラムによって同定され、製造業者によって測

定検査法に指定された要件と一致するように採取および保存された検体を使用した<sup>18,62,71,72</sup>。結果は、HIV-1/HIV-2 識別測定検査法および HIV-1 NAT を用いた遡及検査を実施したが、検体が保存され取り扱われたかどうかについての情報は、HIV-1 NAT 測定検査法の要件と一致していなかった<sup>148,149</sup>。

CDC 執筆グループのメンバーは、検査前の確率が異なる集団からの検体コレクションを使用して、同じまたは異なるクラスの異なる測定検査法（すなわち、3 世代および 4 世代 2 免疫測定検査法）で研究を行ったため、プールデータ分析を行わなかった。HIV-1 または HIV-2 感染の既知の検査室における診断による血統検体の濃縮。エビデンスの要約および表中の値について報告されている有効数字の数は、最初の研究で発表されたものと同じである。執筆グループは、再計算や巡視は行わなかった。

正確な検査結果が患者にとって重要な結果を改善すると推論することは、効果的な治療の利用可能性、予後情報による幸福の改善、そして不吉な診断を排除することによる不安の減少を必要とする。異なる集団における HIV のスクリーニングおよび診断検査、HIV 感染者に対する治療の有効性、および HIV 陰性者に対する介入に関連する利点と欠点<sup>23,150-156</sup>。

## D. 推奨法を裏付けるエビデンスのまとめ

### 1. 個々の測定検査法の感度

a. 確立された HIV-1 および HIV-2 感染に対する個々の測定検査法の感度はいくらか？

1.a.1. HIV-1 感染既往および HIV-2 感染に対する免疫測定検査法の感度は非常に高く、すべての FDA 承認の第 3 世代および第 4 世代免疫測定検査法に匹敵する。HIV-1 感染既往症に対する FDA 承認第 3 世代測定検査法の感度は、99.80% から 100%（4 研究と 3 製品インサート）<sup>46,47,49,94,157-159</sup>、および FDA 承認第 4 世代の範囲であった。99.76% から 100% の測定検査法（4 件の研究および 2 件の製品インサート）<sup>46,47,72,143,160,161</sup> ほとんどの独立した研究が HIV-2 に対する感受性を検討していない。第 3 世代 HIV-1/HIV-2 免疫測定検査法および第 4 世代 HIV-1/HIV-2 併用免疫測定検査法を用いた 1 つの研究で評価された研究では、HIV-2 に対して 100% の感度が認められた。第 3 世代または第 4 世代 HIV-1/HIV-2 免疫測定検査法は、HIV-2 に対して 100% 感度が高い。

1.a.2 HIV-2 RNA を検出しない HIV-1 RNA の NAT のみが FDA に承認されている。HIV-1 感染既往に対する HIV-1 NAT の感度は、免疫測定検査法のそれよりも低い。2 件の横断的研究および 2 件の前向き研究では、HIV-1 RNA NAT は 3 日目に反応性があった検体の 2~4% において陰性の結果をもたらした。検出不能な RNA を含む検体の中には、ART を受けている人のものであるかもしれないが、ある研究では、ART を受けていない人の抗体陽性者からの NAT 陰性検体が記録されている。陰性検体は ART なしで HIV 複製を抑制する人（いわゆる エリートコントローラー）に由来するかもしれない<sup>163,164</sup>。しかし、この現象は HIV 感染者 300 人のうち 1 人だけに起こると推定されている。

1.a.3 HIV-1 を HIV-2 抗体から識別するための FDA 承認済み測定検査法は 1 つだけである。2013 年 3 月に改訂された肯定的解釈の基準では、測定検査法を補助検査として使用する場合、両方の HIV-1 指標（合成 gp41 ペプチドおよび組換え gp41 タンパク質）の存在が必要である。1 つの指標のみの存在は、不確定な結果として解釈される<sup>166</sup>。9 件の研究における HIV-1 感染既往に対する鑑別検定の感度は、98.5%~100% の範囲であった<sup>29,47,63,76,88,107,118,146,147</sup>。両方の指標を必要とした 2 つの研究では、13 の検体のうち 11（85%）と、1 つの HIV-1 指標のみを持つ 9 の検体のうち 8（89%）が HIV-1 ウェスタンブロット結果または検出可能な HIV-1 RNA が陽性であった。<sup>76,118</sup>

4 件の研究が、HIV-1 ウェスタンブロットおよび HIV-1/HIV-2 抗体識別測定検査法を用いた検体の並行検査の結果を報告した。第 3 世代または第 4 世代の免疫測定検査法で繰り返し反応する 993 検体の 1 つの前向き研究は、抗体識別測定検査法でのみ HIV-1 に反応性の 882 検体を同定した<sup>107</sup>。HIV-1 ウェスタンブロットは 871 検体で陽性、11 検体で不確定であった。結果が不確定の 11 人の患者のうち 6 人が最終的に追跡され、血清学的

に確認された HIV-1 感染を有することが判明した。この同じ研究で抗体識別測定検査法において、3 検体が HIV-2 に対して反応性であり、そして 5 検体が HIV-1 および HIV-2 の両方に対して反応性であった（HIV-1 および HIV-2 の両方に対して強い反応性を有する。 HIV-1 および弱い HIV-2 指標、および HIV-1 および HIV-2 の両方に対して弱い反応性を有する）<sup>107</sup>。

HIV-2 のみに対して反応性の 3 つの検体および強い二重反応性を有する検体は HIV-2 免疫ブロットにより陽性で、HIV-1 NAT によって陰性であった。二重反応性検体も検出可能な HIV-2 RNA を有していた<sup>107</sup>。4 つの HIV-2 検体すべてが HIV-1 ウェスタンブロット上で 3 または 4 つのバンドを示し、3 検体を HIV-1 陽性と分類し、1 検体を不確定と分類するのに十分であった。強い HIV-1 反応性および弱い HIV-2 反応性を有する 3 つの標本は、HIV-1 ウェスタンブロット上のすべてのバンドに対して反応性であり、HIV-2 免疫ブロット上で陰性であった。 HIV-1 および HIV-2 の両方に対して反応性が弱い検体は、HIV-1 ウェスタンブロット上の gp160 バンドに対してのみ反応性であり、HIV-2 免疫ブロットによって陰性であった。 HIV-1 NAT には容量が足りなかった。

#### b.急性 HIV-1 感染に対する個々の検査の感度は？

1.b.1.第 3 世代 HIV-1/HIV-2 検査、第 4 世代 HIV-1/HIV-2 抗原抗体併用検査および HIV-1 RNA 検査はそれぞれ急性 HIV-1 感染に対する感度の漸進的改善をもたらす。ハイリスク者からの検体の遡及的試験では、第 3 世代の免疫検査では 20%から 37%の反応性であり HIV-1 ウェスタンブロットで陰性であったが HIV-1 NAT で反応性である検体の 62%から 83%が第 4 世代検査試薬では反応性であった<sup>69, 70, 72, 73</sup>。26 の市販 HIV-1 セロコンバージョンパネルからの 228 検体の研究では、HIV-1 ウェスタンブロットは 56 検体（25%）で陽性であった。3 つの異なる第 3 世代 HIV 検査は、それぞれ 102（44.7%）、108（47.4%）、および 111（48.6%）の検体で反応性があり、2 つの異なる第 4 世代 HIV 検査は 131（57.5%）および 135（59.2%）で反応性があった検出可能な HIV-1 RNA を有するが非反応性の第 3 世代抗体検査を有する 42 個のサンプルの 3 回の後ろ向き研究において、62%~77%が第 4 世代 HIV-1 / HIV-2 抗原抗体併用免疫検査によって反応性であった。第 1 世代または第 2 世代の免疫抗体検査陰性後に HIV-1 NAT 反応性の 74 検体の遡及的試験を行った研究では、ウェスタンブロットは 12.5%で陽性、第 3 世代抗体検査では 42.2%の反応性であり、第 4 世代免疫検査では 89.1%が反応性であった。HIV 免疫検査、HIV-1 ウェスタンブロット、プール NAT でスクリーニングした 99,111 検体のある研究では、1,186 検体が HIV-1 ウェスタンブロットまたは HIV-1 NAT のいずれかによって陽性だった<sup>18</sup>。プールされた HIV-1 NAT は、反応性のない第 3 世代 HIV 検査の検体では新たな HIV 診断の 2.2%、非反応性の第 4 世代免疫検査試薬を用いた検体では 0.7%収量を増加させた。

1.b.2. HIV-1 / HIV-2 抗体識別検査は、HIV-1 ウェスタンブロットよりも早く HIV-1 感染を検出する。1 つの前向き研究では、マルチスポット（試薬）は HIV-1 ウェスタンブロットでは確定できなかった 11 個の標本の HIV-1 に対して反応性であった。11 人中 6 人の患者が最終的に追跡され、血清学的に HIV-1 を有することが確認された。

15 の陽転者からの 183 の検体の 2 つの研究は、HIV-1 ウェスタンブロットの前に HIV-1 / HIV-2 識別検査が反応するようになったことを実証した<sup>46, 49</sup>。HIV-2 識別検査は、HIV-1 ウェスタンブロットで陰性であった 19 検体中 3 検体（15.8%）および HIV-1 ウェスタンブロットにより不確定である 63 検体中 11 検体（17.5%）において HIV-1 に対して陽性であった。HIV-1 / HIV-2 抗体識別検査に陽性の場合、HIV-1 NAT では反応性があるか、HIV-1 NAT の反応性が陰性または不確定である、第 3 世代または第 4 世代免疫検査では陽性となる検体がある<sup>47, 76, 107, 148, 149</sup>。



## 2. 非感染者由来検体における個々の検査の特異度とは何か？

ほとんどの研究は免疫検査陰性または HIV-1 ウェスタンブロットの結果で HIV に対して陰性と定義された検体と比較した。したがって、そのような研究からの免疫検査の特異度の推定値は、ウェスタンブロットによって陰性であると誤分類された急性または最近の HIV 感染者からの検体によって人為的に下げられるかもしれない<sup>63-70</sup>。

a. 3 つの FDA 承認の第 3 世代検査試薬の特異度は 99.13% から 100% の範囲であった (6 研究、3 製品掲載)<sup>46、47、49、94、141、157-159、168</sup>。

b. 2 つの FDA 承認済みの第 4 世代検査試薬の特異度は 99.50% から 100% の範囲であった (6 研究、2 製品掲載)<sup>46、47、72、141、143、160、161、168</sup>。

c. HIV-1 / HIV-2 識別検査の特異度は 99.03% から 99.93% の範囲であった (3 研究、製品掲載)<sup>46、63、166、169</sup>。

d. 最近の研究では、以前の繰り返し反応性免疫測定法の結果なしに検体中のウェスタンブロットの結果を調べたものはない。1990 年の研究では、健常成人の 32% がウェスタンブロットの結果が不確定であることが示された。

e. HIV-1 感染症に対する HIV-1 NAT の特異度は、513 件の参照陰性検体を用いた 1 件のレトロスペクティブな研究で 99.6%、HIV-1 抗体陰性検体のプール NAT スクリーニングの 2 件の研究で 99.9% であった。プール NAT スクリーニングでは、NAT 反応性検体の追跡調査結果が報告された。まず、8,505 人の抗体陰性の検体からの NAT 反応性の結果を持つ 5 人のうち 1 人は抗体が陽転化しなかった。次に 16 人のスクリーニングされた 54,000 検体からの NAT 反応性の結果を持つ 15 人のうち 3 人は陽転化しなかった。

## 3. 検査の組み合わせに基づくアルゴリズムの精度

a. HIV-1 感染が確認されている人の検体の検査の組み合わせに基づくアルゴリズムの精度はどの程度か？

6 件の研究は、HIV-1 感染既往を正しく分類するために推奨されるアルゴリズムの精度が従来のアルゴリズムの精度と同等またはそれ以上であることを示している。また、不確定な結果も少なくなっている。ニューヨーク州の研究所の日常検査アルゴリズムは、第 3 世代免疫検査とそれに続くウェスタンブロットおよび HIV-1 / HIV-2 抗体識別検査の両方で、前向きにテストされ、HIV-2 陰性、ウェスタンブロット陰性、または未確定検体の HIV-1 RNA NAT 38,257 個の検体について推奨および従来のアルゴリズムを直接比較した。推奨されたアルゴリズムは、1,578 (100%) 検体を HIV-1 陽性として正しく分類した。従来のアルゴリズムでは、1,546 (98%) 検体が HIV-1 陽性、4 検体が陰性、28 検体が不確定と分類されていた<sup>76</sup>。300 以上の HIV-1 ウェスタンブロット陽性検体の 4 件の後ろ向き研究で、推奨アルゴリズム開始時の正しい結果第 4 世代免疫検査を用いた遡及的試験を開始した 4,200 の HIV-1 ウェスタンブロット陽性検体についての統計学的有意差は、第 3 世代免疫検査では 99.8% から 100% の範囲であった<sup>47、70、94、123</sup>。4,200 の HIV-1 ウェスタンブロット陽性検体に対して第 4 世代免疫検査による遡及試験を開始した 3 件の同様の研究では、推奨結果と以前のアルゴリズムの結果の間に統計学的有意差は示されなかった<sup>46、47、123</sup>。

b. 急性 HIV-1 感染者からの検体中の検査の組み合わせに基づくアルゴリズムの精度はいくらか？

同じセロコンバージョンパネルからの 230 検体を用いた 2 件の研究では、初期試験として 2 つの第 3 世代検査試薬を用いた新しいアルゴリズムは、それぞれ 14 (6.1%) 検体および 12 (5.2%) 検体で急性 HIV-1 感染を正しく同定した。初期検査としての 2 つの第 4 世代検査試薬では、推奨されるアルゴリズムは、それぞれ 36 (15.7%) と 41 (17.8%) の検体で急性 HIV-1 感染を同定した。1 つの進行中の前向き研究は、第 4 世代抗原抗体免疫検査で繰り返し反応する 654 検体を同定した<sup>10</sup>。HIV-1 / HIV-2 抗体識別検査の結果は 555 (84.9%) 検体で反応性であり、陰性または不確定 99 (15.1%) 検体 HIV-1 RNA NAT は、これら 99 検体のうち 55 (55.6%) 検体、

陰性の 90 検体のうち 47 (52.2%) 検体、および 9 検体のうち 8 (88.9%) 検体が不確定な HIV-1 / HIV-2 抗体識別免疫検査の結果を示した<sup>118</sup>。反復反応性の第 4 世代抗原抗体併用免疫検査の結果 37 人の患者を対象とした 1 件の研究で、11 件中 29.7% の検体で検出可能な HIV-1 RNA が同定された。それは、ウエスタンブロット陰性であるか、または HIV-1 / HIV-2 識別検査および HIV-1 NAT を用いた反復反応性の第 3 世代検査の後では不確定であった。1 つには、これら 2 つの補足検査を適用したところ、3273 検体中 184 検体 (5.6%) で HIV-1 感染が確認された。96 (2.9%) 検体が急性 HIV-1 感染であった<sup>148</sup>。2 番目の研究では、公衆衛生関連研究所から入手した 570 検体のうち、2 つの補足検査の適用により 55 (9.6%) 検体に HIV-1 感染が確認された。フロリダ州公衆衛生研究所の推奨検査アルゴリズムを使用した最初の 5 ヶ月間の 51000 検体の前向き分析では、推奨アルゴリズムは 922 の HIV-1 感染を検出した。マサチューセッツ州の 7984 検体で推奨アルゴリズムを実施した後の前向き分析では、258 検体の HIV-1 感染のうち 8 (3.1%) 検体が急性であった。

#### c. HIV-2 感染既往者由来検体における検査の組み合わせに基づくアルゴリズムの精度はいくらか？

HIV-2 に対する FDA 承認の NAT はなく、HIV-2 感染症の研究では異なる診断基準が使用されていたため、この質問に直接回答することはできなかった。従来の推奨法によれば、HIV-1 ウエスタンブロット陽性の検体は、HIV-2 についての特異的試験を受けないであろう；2 つのアルゴリズムを評価する研究は、HIV-1 感染として誤分類された HIV-2 感染のエビデンスを伴う検体を含んだ。前向き研究において、識別検査および HIV-1 ウエスタンブロットの両方を用いた並行試験により、8,678 個の HIV-1 ウエスタンブロット陽性標本のうち 26 個 (0.29%) が HIV-2 として分類された。後ろ向き研究では、推奨されるアルゴリズムは、HIV-1 ウエスタンブロット陽性結果を有する 493 検体のうち 2 (0.4%) を HIV-2 として再分類した。

#### d. HIV に感染していない人からの検体中の検査の組み合わせに基づくアルゴリズムの精度はいくらか？

推奨されるアルゴリズムは、不確定なテスト結果を伴う検体の数を減らすことによって、従来のアルゴリズムよりも HIV に感染していない人を正確に分類する。同じ検体について最初の第 3 世代免疫検査後の推奨および従来のアルゴリズムを直接比較したニューヨーク州の分析では、推奨アルゴリズムは以前のアルゴリズムによる 36,649 件 (99.95%) と比較して、36661 (99.98%) 検体を陰性として分類した。この研究では、48 件 (2.9%) の検体が従来のアルゴリズムでは不確定な HIV-1 ウエスタンブロット結果を示した。推奨されたアルゴリズムからの試験結果を適用すると、提出された試験は NAT 試験に不適であったため、これら 48 件のうち 9 件 (0.5%) のみが推奨アルゴリズムによって陰性と決定的ではないと分類された。HIV 陽性率の低さから、少なくとも 1 つの第 3 世代または第 4 世代の検査試薬に繰り返し反応する 13 件 (0.1%) の検体が同定された<sup>47</sup>。2 件の検体は従来のアルゴリズムと推奨アルゴリズムの両方によって HIV-1 陽性と分類された。1 件の検体が第 3 世代検査試薬のみによって反応性を繰り返し、8 つの検体が第 4 世代検査試薬のみによって反応性を示した。1 つの検体が第 3 世代検査試薬のみによって反応性を繰り返し、8 つが第 4 世代検査試薬のみによって反応性を示したが、両方のアルゴリズムによって陰性であった。1 つの検体が第 3 世代検査試薬のみによって反応性を示し、1 つの検体が第 4 世代検査試薬によってのみ反応性を示した<sup>47</sup>。

4. 精度を最大にし、不確定または決定的でない検査結果を最小にするために必要な検査が最も少ないアルゴリズムはどれか。

#### a. 必要な補足検査

推奨されるアルゴリズムは、ほとんどの検体で HIV-1 と HIV-2 の正確な検査結果を得るために、従来のアルゴリズムよりも少ない数の検査を必要とする。従来のアルゴリズムと推奨されるアルゴリズムはどちらも、1 回の初期検査と 1 回または 2 回の補足検査を含む。HIV-1 または HIV-2 抗体が存在する場合、推奨されるアルゴリズムは 1 つの補足検査を必要とする。それは、HIV-2 抗体について検査するために第 2 の補足検査を使用する必

要性を排除する。最初の補足検査の結果が陰性または不確定の場合、急性の HIV-1 感染を検査し、未確定の結果を排除するために、2 番目の補足検査、HIV-1 NAT が必要である。3 件の研究では、急性 HIV-1 感染または偽陽性の抗体検査の結果を同定するために、全検体のわずか 0.1~0.2%が NAT テストを必要としたことが示されている<sup>47, 123, 167</sup>。この最初の補足検査の結果が陰性または不確定である場合は、HIV-2 抗体を検査するために 2 番目の補足検査が必要である。従来のアルゴリズムは急性 HIV-1 感染を識別することができず、そして HIV-2 抗体に対して陰性である未確定検体は HIV-1 のための追跡検査を必要とする。3 つの研究は、従来のアルゴリズムが反応性の高い第 3 世代または第 4 世代の免疫血清検査で、1.9%から 4.5%の検体で不確定な結果をもたらすことを示している<sup>29, 76, 118</sup>。両方のアルゴリズムで、HIV-1 抗体陽性検体は 2 つの検査で分離される。初期検査で偽陽性の検体には 3 つの検査が必要である。

#### b. HIV 抗体陰性検体の HIV-1 NAT スクリーニング

陰性の第 3 世代または第 4 世代の免疫抗体検査後の HIV-1 NAT スクリーニングは第 4 世代の免疫抗体検査よりも急性の HIV 感染を同定することができるが、HIV-1 NAT で HIV-1 感染既往検体の 2~4%、および HIV-2 感染が認められた全ての検体は HIV-1 NAT 陰性であるため、全ての検体に抗体免疫検査も用いなければならない<sup>18, 49, 145</sup>。HIV-1 NAT がアルゴリズムの 2 番目の検査として使用された場合、急性と感染既往を区別できない。HIV-1 および HIV-2 抗体の検査は、HIV-1 NAT の結果が陰性の検体に対しては依然として必要とされるだろう。アルゴリズムの 1 回目または 2 回目のテストとして HIV-1 NAT を使用すると、正確な診断に必要な検査が増え、最終結果が出るまでの所要時間が長くなり、コストは増加する<sup>142, 171</sup>。

#### c. HIV-1 / HIV-2 識別検査

推奨アルゴリズムの補足検査として HIV-1 / HIV-2 抗体識別検査を使用すると、単一ステップで HIV-1 および HIV-2 抗体を識別できるため、分析数を減らすことができる。識別検査はまた HIV-1 の 2 つの異なる抗原決定基（合成 gp41 ペプチドおよび組換え gp41 タンパク質）を組み込んでいるので、HIV-1 の検査室診断は 3 つの一致する反応性試験結果に基づく（初期免疫検査および両方の HIV-1 決定基）<sup>76, 88, 149, 166</sup>。CLIA は FDA 承認の識別検査を「中程度の複雑さ」<sup>166</sup> として分類しているため、ウエスタンブロットのような複雑性の高い検査を実施することが認証されていない検査室でも実施可能であり、検査室の数が増加する。これは、推奨されるアルゴリズムで初期検査と補足検査の両方を実行できることを示す。

#### d. 自由に使える反応性迅速 HIV 検査結果の後に提出された検査検体

初期の検査室における検査の結果に関わらず、HIV-1 ウエスタンブロットまたは HIV-1 IFA によるすべての反応性迅速検査を確認するという CDC の 2004 年の推奨法は、検査室免疫検査の偽陰性結果の観察に基づいていた。2013 年 12 月の時点で FDA によって承認されたすべての HIV 検査を 16 の陽転者からの同じ 166 の血漿検体について実施した 3 つの研究は、2014 年 5 月現在 FDA 承認の検査について抗体検査は、第 4 世代の抗原抗体の組み合わせによる迅速 HIV 検査を含む、自由に使用できる迅速 HIV 検査のいずれよりも早期の感染に反応性になり<sup>46, 49, 63</sup>、推奨されたアルゴリズムによって正しく分類されていた<sup>123</sup>。反応後の非反応性抗原抗体併用免疫測定法の結果、迅速 HIV 検査結果は偽陽性の迅速 HIV 検査結果を示し、追加の補足検査を実施する必要性を回避する。

5. HIV 感染症の診断に推奨されるアルゴリズムの費用と費用対効果は、従来のアルゴリズムの費用と費用対効果とは異なるか。

検査費用を検査室間で比較するのは困難である。検査費用は検査室ごとに異なり、検査量も異なるため、時間

の経過とともに変化する。検査費用はまた、検査された検体における急性 HIV 感染既往の有病率（したがって必要とされる補足検査の数）にも依存する<sup>99</sup>。研究者らは HIV-1 感染症の検体がより多く同定された、17 ヶ所の臨床および公衆衛生関連研究所から費用情報を収集し、従来のアルゴリズムと推奨されるアルゴリズム（このモデルには、HIV-2 感染症の検査室診断の費用や有効性は含まれていなかった）による費用を検討した。従来の HIV 抗体陽性検体のアルゴリズムよりも低コストだったが、急性感染または偽陽性初期免疫検査の結果を評価するために HIV-1 NAT を必要とした検体のサブセットにはより費用がかかった<sup>99</sup>。両方の HIV 感染数の推定検出された検査室全体の検査費用は、従来のアルゴリズムよりも推奨アルゴリズムの方が高かった<sup>99</sup>。HIV-1 感染既往の 1%の有病率および 0.1%の急性 HIV-1 感染の有病率の検体（高リスク集団の検体の特徴）のモデルは、従来のアルゴリズムと比較して、検出された追加の HIV-1 感染あたりの増分コストは 5,027 ドルから 14,400 ドルの範囲であると推定された。対照的に、HIV 感染既往と急性 HIV-1 感染の有病率がそれぞれ非常に低い（それぞれ 0.01%と 0.001%）検体では、推奨アルゴリズムの増分費用対効果は、従来のアルゴリズムと比較して検出された追加感染あたり 10 万ドルを超えた。結果として HIV 感染の早期発見によって回避された症例の費用を含む別の費用対効果モデルは、HIV 検査 1 回あたりの費用が 22,903 ドルを超えるまで、HIV 検査は費用節約のままであると結論付けた<sup>172</sup>。

他の 2 つの米国モデルは、プールされた HIV-1 NAT が最初の非反応性の第 3 世代免疫検査に直接従うであろう代替アルゴリズムの費用対効果を評価した。両方とも結果として、品質調整後 1 年間の費用を使用した。2 つ目のモデルでは、第 4 世代免疫検査によるスクリーニングの方がより経済的であることを証明した。両方の研究において、それぞれの戦略の費用対効果は、診断未確定の HIV 感染の有病率と再検査の頻度（急性 HIV 感染検体の割合に影響する）によってかなり変化した。

## 6.提案された診断アルゴリズムに関連した患者のための利益と害は、従来の診断アルゴリズムに関連した利益と害と異なるか？

推奨されるアルゴリズムは、従来のアルゴリズムよりも追加の利点および患者への悪影響が少ないことに関連している。偽陰性で不確定な結果や誤分類された HIV-2 感染の数を減らすことによって、推奨されるアルゴリズムはより正確となる。従来のアルゴリズムは、追加の追跡検体の検査を必要とする、反応性の高い第 3 世代または第 4 世代試薬を実施する人の 2~4.5%の不確定な結果をもたらす。診断、検査を受ける人への不安、および検査を増やすために追加の検体を集めることの不便さと費用がかかる<sup>174, 175</sup>。推奨されるアルゴリズムは、追加の検体を必要とすることはめったにない。たとえば、HIV-1 NAT が必要で、元の検体が不適切な場合等のみであるが、これは不便となり、検査を受けた人に不安を引き起こす。しかしながら、検体の配送を迅速化するために新しい出荷サービスを開始したある検査プログラムで、検査に不適切な提出された検体の 1.6%しか検査室が考慮していないことを発見している。

推奨アルゴリズムは、従来のアルゴリズムに比べて検査結果の所要時間を短縮すること可能である。推奨アルゴリズムを使用しているある公衆衛生関連研究所は、検体を従来のアルゴリズムで試験した場合の 22%と比較して、2 営業日以内に 96%の抗体陽性試験結果を報告することができたとしている。推奨アルゴリズムは検体採取と検査結果の定期的な通知との間隔を 1 週間短縮することができた<sup>167</sup>。検査結果の所要時間は、アルゴリズムの一部として HIV-1 NAT 検査を必要とした検体ではより長い NAT 結果を取得するために必要である。

## E.エビデンスの表

以下の表は、感度、特異度、正確度に関する具体的な研究とその限界と強みを示している（重要な質問 1a、1b、2、3a、3b、3c、3d）。エビデンスの表は、以下の鍵を使用して各研究によって提供されたエビデンスの質に影響を及ぼした限界と長所を示している。

## 制限事項

**A.選択の偏りの可能性**：検体の選択は連続的でもランダムでもなかった。検査済の HIV-1 感染症、急性 HIV-1 感染症、または HIV-2 感染症の検査で診断されている検体を含む検体コレクションは、米国の異なる集団におけるこれらの感染の検査前の確率を反映しない。

**B.不完全な情報または査読の欠如**：製造業者の製品挿入物からの情報のフォーマットが、検体の出所または参照標準として使用されるすべての検査の同一性、または未発表データの要約などの解釈に必要な詳細情報を提供しなかった場合（FDA の専門家以外による）独立した査読の対象とならなかった研究に基づいている。

**C.試験成績の間接比較**：ある試験が参照標準に対して 1 つの指標検査のみを評価する場合、エビデンスの質は低下するが、同じ検査の同じ検体に対する他の指標検査とは直接比較することはできない。間接的な比較は選択の偏りを招きがちとなる。

**D.異なる、複合的な、または不特定の参照標準との比較**：異なる参照標準が採用されている場合（例えば、HIV-2 感染について公表されている標準がない場合）、同じ標準がすべてに使用されない場合、エビデンスの質は低下する検体（例：HIV-1 NAT が陰性または未確定で陽性の HIV-1 ウェスタンブロット結果が得られない検体に適用された場合）、または研究がすべての検体に使用される参照標準を定義しなかった場合。

**E.試験の完全性に関する不確実性**：以前に検査された試験の取扱いまたは保管が、その後の指数検査または参照検査による信頼性検査結果の要件と矛盾するかどうかについての不確実性が存在する場合、エビデンス品質は低下する。

**F.検体コレクションのサイズが小さい**：検体数が 100 未満の検査では、点推定値を中心に非常に広い信頼区間が得られ、選択バイアスの影響を受ける可能性がある。

## 長所

**AA.診断検査のために前向きに採取された検体**：日常的な診断検査の一部として得られた検体セットに対して検査を行った研究は、推奨されるアルゴリズムを用いて検査される集団をより代表し、選択バイアスによる影響を受けにくい。

**BB.製造業者の添付文書を除いて、評価されたすべての研究は査読の対象となった。**したがって、ピアレビューはどの研究にとっても強みとして示されておらず、BB はエビデンス表の強みの欄には載っていない。

**CC.同じ検体セットに対する異なる検査の直接比較**：直接比較は、インデックステストの機能比較の妥当性を高める。

**DD.同じ参照標準との比較**：研究のすべての検体を同じ参照標準と比較し、結果を同じ参照標準を適用した他の研究と比較すると、エビデンスの質が向上する。

**EE.検体の取り扱いが不確かな場合には弱点として指摘されているが、信頼できる検査結果を得ることと一致す**

る検体の適切な取り扱いおよび保管は特に強さとして示されていない。したがって、EE はエビデンス表の「長所」欄の項目ではない。

**FF.大きなサンプルサイズ**：1000 を超える検体の検査では、点推定値の周りに狭い信頼区間がある。

[注意事項]

- ① 本訳は Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection : updated recommendations (<http://dx.doi.org/10.15620/cdc.23447>) を原本とし、日本語訳を試みたものです。解釈が異なる場合がありますので、必ず原本をご参照下さい。
- ② 文献番号は載せてありますが、引用文献は載せておりません。
- ③ 詳細な部分の日本語訳のニュアンスは原本とは異なる場合もあることをご理解いただきたく存じます。

東京都健康安全研究センター 微生物部 佐藤哲郎、長島真美、貞升健志