

## 第20回日本エイズ学会シンポジウム記録

### HIV検査および検査体制 —技術の進歩と今後の課題—

座長：杉浦瓦，今井光信

発表者：今井光信，中瀬克己，小島弘敬，加藤真吾，  
杉浦瓦，栗原健，白阪琢磨

キーワード：HIV検査，HIV検査相談，検査体制，薬剤体制検査，薬剤血中濃度

#### 1. はじめに

第20回エイズ学会において開催されたシンポジウム“HIV検査および検査体制—技術の進歩と今後の課題”の概要について報告する。

1984年にHIVの抗体検査法が開発されて以来、HIV検査法は抗原検査、遺伝子検査も含め、その検査技術は短期間に目覚しい進展を遂げてきた。HIVスクリーニング検査に関しては、培養HIVを精製して抗原として利用した第一世代の抗体測定キットに続き、合成ペプチドや遺伝子組み替えによる発現ペプタイドを利用した抗体測定キットが開発され、その検査感度、特異度は大きく改善してきた。現在は、抗原・抗体・抗原サンドイッチ法等によりIgM抗体の検出も可能となり、また、抗原と抗体とを同時に検出可能な第4世代の検出キットも開発され、感染から検査で陽性と分かるまでの期間（ウインドウ期間）も大幅に短縮されている。一方、検査の迅速化・簡便化に関してもイムノクロマト法を利用した迅速診断キットが開発されたことにより、検査相談の場で検査をし、その場で結果を返す即日検査相談が可能となるなど、検査相談のあり方も大きく変わりつつある。これら検査法の進展とそれらを活用したHIV検査相談のあり方についてシンポジウムの前半で今井、中瀬、小島らが紹介した。シンポジウムの後半では、1997年の多剤併用療法の開始とともに至適治療のガイドとして実施が推奨されている、ウイルスの定量検査、薬剤耐性検査そして治療薬剤の血中濃度のモニタリング等のフォローアップ検査について、最近の進歩と、治療現場におけるその活用に関して、加藤、杉浦、栗原らが紹介した。

また、HIV関連検査に対する、HIV感染者の治療にあたる医療現場からの要望や課題について白阪が報告した。以下、各シンポジストによる発表内容の概要を報告する。

著者連絡先：杉浦瓦（〒208-0011 東京都武藏村山市学園4-7-1  
国立感染症研究所エイズ研究センター）

2007年9月8日受付

#### 2. 各シンポジストの発表内容

- ① HIV検査相談技術の進歩と今後の課題  
—検査技術の進歩と即日検査の普及—  
今井光信 神奈川県衛生研究所

イムノクロマト等の迅速検査技術の進歩により、HIV検査相談の現場でHIV抗体の迅速検査を行い、その場でスクリーニング検査の結果を返すHIV即日検査の実施が可能となった（図1）。一方、全国のほとんどの保健所でHIV検査が実施されているが、多くの保健所において、HIV検査の利用者数の非常に少ない状況が続いていたため、その打開策が強く求められていた。多くの保健所では週日の昼間の時間帯にHIV検査が設定されているため、多くの受検者にとって2回の保健所訪問はかなりの負担となり、HIV受検者の少ない原因の一つと考えられている。このため、保健所検査への即日検査の導入は受検者の利便性を高める効果があり、受検者増に繋がる効果が期待された。

研究班（HIV検査体制の構築に関する研究班）では、栃木県の県南保健所での即日検査の試験的導入研究を行った結果、導入前の年間検査数130件から導入後1年目には3.5倍（453件）に、2年目には6.3倍（814件）に増加し、その効果を明らかにした（図2）。

また、3年目には、栃木県内の他の保健所においても即日検査が導入されたが、県南保健所の受検者数は767名と若干の減少は見られたが、導入前の5.9倍と高い水準を維持出来ることが確認できた。即日検査の導入による受検者増は、北海道の保健所においてはほぼ2倍であったのに対して、江戸川保健所においては10倍増となるなど、保健所周辺の人口等の環境により大きく異なることも明らかになった。

これら、成果に基づき研究班では保健所等におけるHIV即日検査のガイドラインを作成し、保健所における即日検査の普及とその質の向上に努めている。即日検査の実施保

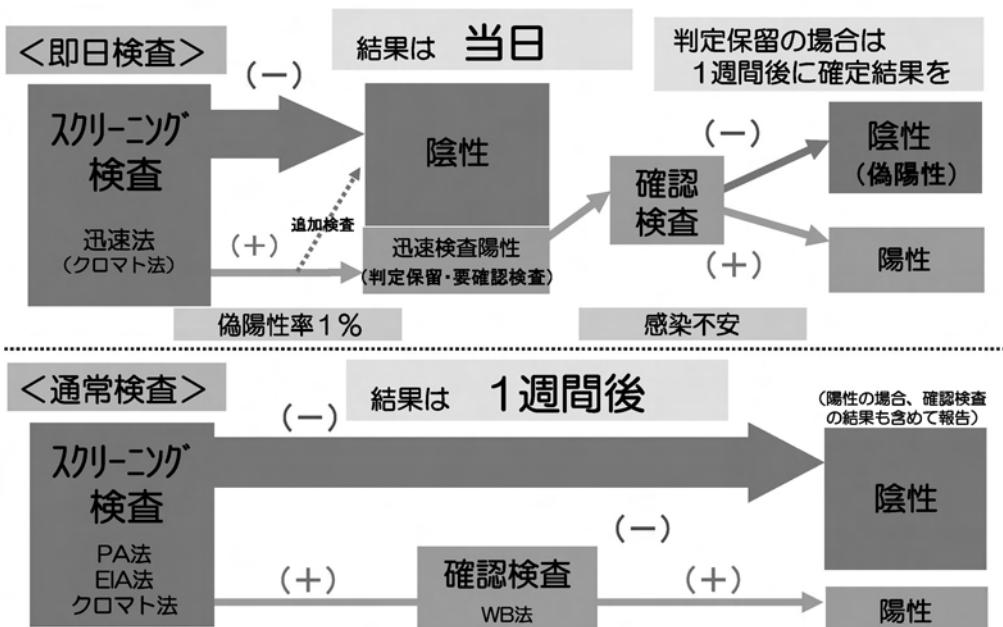


図 1

健所は現在かなりの数になっており、保健所等の無料 HIV 検査数も 2003 年以降は増加傾向にあり、2005 年には 2002 年に比べ 1.6 倍に増加した（図 3）。検査技術に関する今後の課題としては、現在使用されている、迅速検査キットでは、およそ 1% の偽陽性があるため、今後これら偽陽性を出来るだけ除外できる検査システムの構築や偽陽性の少ない迅速検査キットの開発・実用化の早期実現が望まれる。

## ② 即日検査のガイドライン・事例集と今後の課題

一ガイドラインの内容・趣旨と作成に当たっての論点等  
中瀬克己 岡山市保健所

保健所等における HIV 即日検査ガイドライン第 1 版を 2004 年 3 月に、第 2 版を 2005 年に作成し全国の保健所、都道府県担当部局、拠点病院など 1100 箇所以上に配布し、ホームページにも掲載した。また、2006 年には事例集を作成配布した。HIV 即日検査導入保健所数は年々増加し、2005 年 7 月の調査時点で 119 か所、全国保健所の 27% に達し受けやすい検査機会を提供している。

保健所等で行われる HIV 検査は、国際的には Voluntary Counseling and Testing (VCT) という概念で捉えられ、自発性と相談が検査と不可分の要素とされており、本ガイドラインでも VCT の考え方の基本を解説し、より適切な検査相談の普及を目的としている。第 2 版では確実な説明と予防に役立つ相談の解説を充実させ、事例集では先行的に実施している保健所等の現状を紹介することで、説明・相談

での言葉の選び方や検査陽性受検者の紹介体制などをより具体的に示した。

ガイドライン作成に当たっての論点は ① 説明か相談かと ② 予防介入の位置づけであった。説明はインフォームドコンセントに相当し、相談はカウンセリングに相当する。両者とも必要であるが、インフォームドコンセント（説明）は全員に必須であり、相談は利用者の意向や提供側の状況にもよるのでないかとの考えを述べた。

## HIV 即日検査運営上の課題

全国の即日検査導入保健所へのアンケート調査および多数実施保健所担当者との意見交換から明らかとなった運営上の課題は、① 迅速検査（スクリーニング検査）陽性者への説明 ② 確認検査陽性者への説明と紹介医療機関などの体制 ③ 不安神経症など精神保健上の問題を持つ事例への対応、などであった（図 4）。1 回あたり受検者数が 5 人以下の保健所が 75% であり、経験の蓄積が少ないと、即日検査の導入が急速に進んだことが、課題の背景にあると思われる。説明・相談と予防介入実施に必要な担当者の能力確保と精神科や HIV 拠点病院などの紹介体制の充実が課題である。

また、即日検査事業の改善のため、検査陽性者の医療機関受診、相談の効果などの評価が必要である。即日検査導入保健所では、未導入保健所よりこれらの継続把握率が高いものの各々 20%, 10% と十分とは言えず、モニタリングの体制の普及が課題である。

## 保健所HIV検査への即日検査の導入効果（栃木県県南保健所）

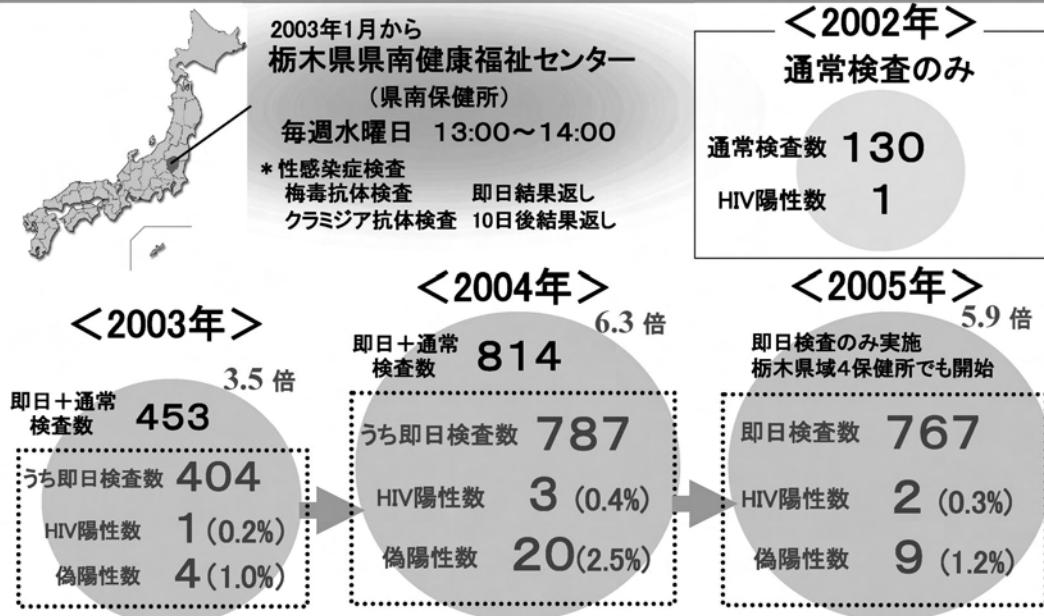


図 2

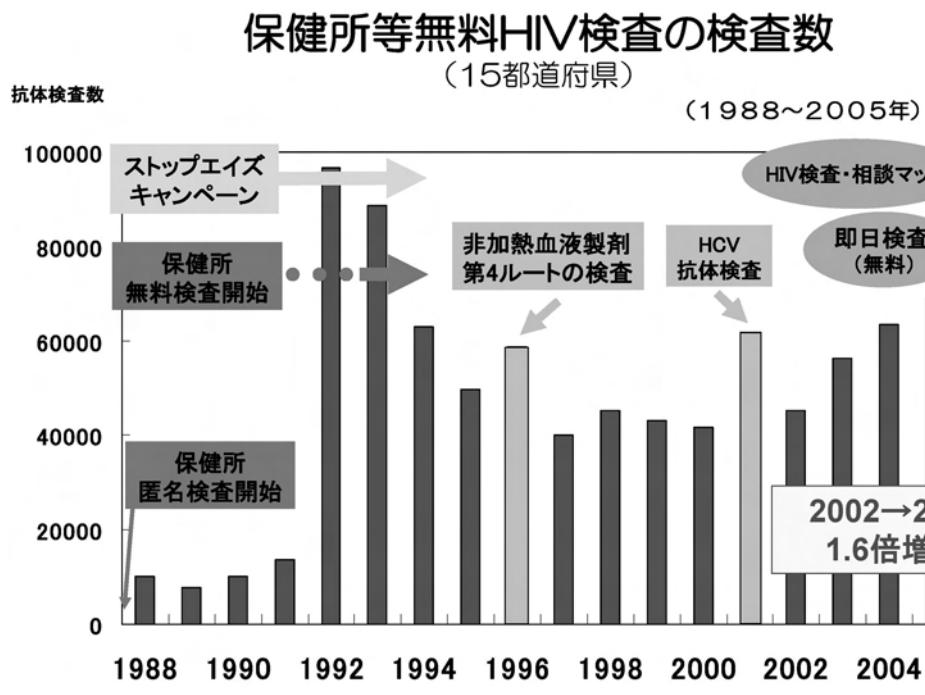


図 3

## HIV即日検査導入保健所で感じる困難 複数回答、'05.7.全国保健所調査、N=96(県型保健所)

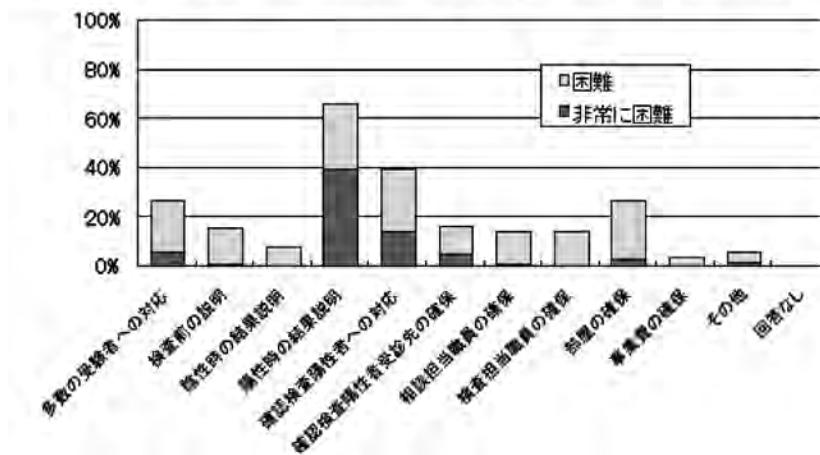


図 4

### ③ HIV 検査相談技術の進歩と今後の課題

—南新宿検査相談室の現状と今後の課題—

小島弘敬 東京都南新宿検査相談室

当室は土日/夜間開設の匿名無料の検査室で、抗原抗体検出の陰性結果及び確認検査後の陽性結果の告知は1週間後である。年間検査数は約1万（男性7,000、女性3,000）、陽性数約100。陽性数は右肩上がりで2006年は121、最近5年間で倍増し、抑制効果は認められず、欧米と相違して日本の対策は不成功を示している。

当室での陽性者のはほぼ全ては肛門性交のある男性で、女性陽性者は最近2年間皆無である。当室の女性陽性者の増加が起これば、日本の感染状況の変化を示す警鐘となると思われる。当室の結果受け取り率は約99%で、低受け取り率による即日検査の必要性とは相反する状況を示している。また、他施設で偽陽性の結果を受けて確認目的で受検に訪れる者が増加している。この事から、迅速検査はその拡大と共に、関わる人材育成の整備（IC法の判定という意味ではなく対人コミュニケーションという意味で）が急務である事を示唆しているといえよう。

海外就労のビザ取得目的で偽陽性（判定保留という表現は、未だ多くの医療現場には浸透していないと思われる）となった、感染機会を持たないある女性は、パニックになりながらもインターネットで検査の知識を得て「自分は偽陽性ではないか」と思い来室された。

当室で陰性を確認したが、就労継続はできず人生が急変した。

日本の検査施設の中で、当室での陽性率約1%が最高で、他施設の陽性率は偽陽性率を大きく下回っている事から、受検者には検査前にこの状況についての十分な説明が不可欠と考えられる。スクリーニング検査における「偽陽性結果による」陽性告知後のパニックは、妊婦についても頻発している。

多数の受検者の要望事項は性感染症（STD）の同時実施である。HIVの陰性交による感染伝達率に比べてSTDは1/3程度と極めて高く、クラミジアの既往を表わす抗体陽性率は一般女性で30%に達する。個別の相談に際して重要なのは、受検者個々のリスクの程度の認識であるが、この把握は短時間の会話では不可能である。

先の約30%のクラミジア抗体陽性者のうち、その時点での感染と、治療の必要性を示すものではない。他方、直近のクラミジア感染を意味し、個々のリスクの指標とも言える。

すなわち30%の抗体陽性者は70%の陰性者と比べて直近のコンドーム使用、パートナー選択においてリスクが高い場合が多い。STDについては高い信頼度の淋菌、クラミジアの尿及び咽頭スワブを検体とする検出、同一検体からの淋菌、クラミジアの同時検出が保険適用とされ診断の不正確さは解決されたが、医学教育にSTDが欠けており、医療従事者の理解は不十分である。

新しく優れた診断技術が駆使・活用されてHIV抑制に役立つ事が期待される。

## (図) 依頼から結果報告までの流れ

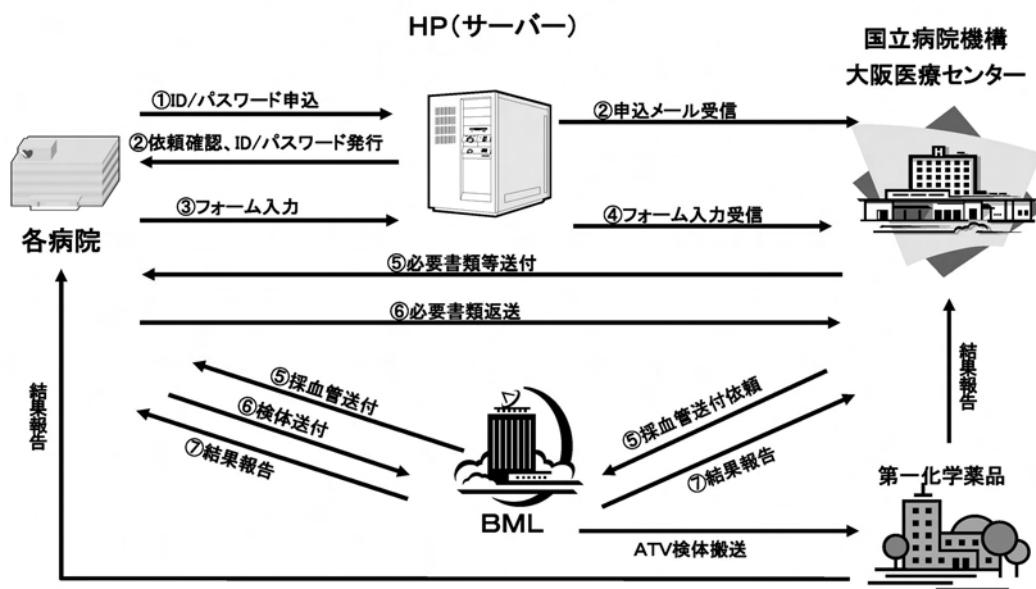


図 5

## ④ 血中薬剤濃度のモニタリングとその意義

来原 健 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター  
薬剤科

## 現在の技術には何があるか

現在、抗 HIV 薬の血中濃度は「抗 HIV 薬の血中濃度測定に関する臨床研究 (<http://www.psaj.com/>)」研究班を経由して無料で測定できる。研究班のホームページにアクセスし、ID・パスワードを取得後、必要事項と測定希望薬剤を入力。採血管は検査委託先の(株)ビー・エム・エルより各施設宛に送付される。同時に国立病院機構大阪医療センターから血中濃度測定に関するプロトコール、報告用ケースカードが送付される(図 5)。日本人における血中濃度関連のデータが不足していることから研究班では、患者の同意が得られた場合、患者のプライバシーに十分配慮した上で、データの解析等を行う。血中濃度測定が臨床上有用である薬剤としては NNRTI と PI があげられ、DHHS (Department of Health and Human Services) ガイドラインでは、PI・NNRTI の推奨目標トラフレベル(服薬直前値)が示されている(表 1)。

## 現在の技術の問題点は

抗 HIV 薬の体内動態試験に関するデータは、主に海外で実施された試験に基づくものが多く、日本人におけるデータが限られていることが問題とされている。新規に申

表 1 Suggested Minimum Target Trough Concentrations for Persons with Wild-Type HIV-1

Drug	Concentration (ng/ml)
APV (FPV)	400
ATV	150
IDV	100 (130 nM)
LPV	1000
NFV	800
RTV	2100
SQV	100–250
EFV	1000 (3170 nM)

DHHS : Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Washington ; October 10, 2006

請される抗 HIV 薬は、すべて希少疾病用医薬品として迅速承認の対象とされており、国内での治験を行わずに承認されていることから、日本人における薬物動態試験は行われず発売されている。また、抗 HIV 薬の血中濃度測定は、HPLC 等高度な専門機器や高度な専門知識を有する人材が必要であることから、一般診療を行う施設での測定が難しい。

## 今後の方向性と課題

治療の失敗が許されない HAART の特性を考えあわせ

ると、治療は慎重に行われるべきであり、治療をより確実なものとするためにも、血中濃度測定は重要であるが、研究として行う血中濃度測定には限界がある。薬物血中濃度測定は一部の抗てんかん薬や抗生物質と同様、保険適応とすべきである。

#### ⑤ 本邦における薬剤耐性検査の現状と今後の展望 杉浦 真 国立感染症研究所エイズ研究センター

我が国で多剤併用療法が導入されてからまもなく 10 年が経つが、多剤併用療法を進める際の重要な指標である薬剤耐性検査は研究という位置づけで行われてきた。このような耐性検査の状況も平成 18 年 4 月の薬剤耐性検査の保険収載により大きく変わることとなった。この発表では薬剤耐性検査の保険収載後の課題についてまとめたい。

保険収載された際の条件は「HIV- ジェノタイプ薬剤耐性検査は、抗 HIV 治療の選択及び再選択の目的で行った場合に、3 月に 1 回を限度として算定できる。」とされている。専門家以外の医師にも検査を適切に運用してもらうためにはどの様な場合に検査を実施すべきかを明確することが求められる。この事から我々は HIV/AIDS 診療に携わる医師や治療研究に取り組む研究者の意見を取り入れながら薬剤耐性検査ガイドライン案の作成に取り組んでいる。表 2 に示すように、新規診断、治療開始前、治療に対する反応が悪い場合、一時期押さえ込んでいた VL が再び検出されるようになって来た場合、妊婦などでは検査が推奨される。

ガイドラインとともに重要なのが、薬剤耐性検査の質の管理である。検査会社、検査施設により薬剤耐性検査の質が異なることのないように、全国どこでも同質の検査が受けられるような検査体制を作り上げることが重要である。このためには薬剤耐性検査の標準化作業が欠かせない。従来施設ごとに行われてきた検査にトレーサビリティーを持たせるために基準測定操作法と、外部コントロールとしての常用標準物質の策定が必要である。また定期的な外部精度管理の実施も必須である。

検査の保険収載は検査の門戸を広げるという利点の一方で、研究という視点が軽視されがちである。また研究の際には容易であった疫学調査のためのデータ入手しにくくなるというマイナスな面もあり、今後調査耐性の建て直しをすることが急務である。

#### ⑥ HIV 定量検査の現状と今後の課題 加藤真吾 慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室

感染者の末梢血中 HIV-1 量は体内におけるウイルス増

表 2 HIV- 薬剤耐性検査の実施が推奨される事例

- (1) 新規診断時（急性感染症例を含む）
- (2) 治療開始（再開）時  
治療前のベースライン検査として必要
- (3) 治療開始後  
3 ヶ月から 6 ヶ月を経過してもコピー数が 1000 未満に到達していない場合
- (4) 治療中  
薬剤耐性の出現が疑われる場合
- (5) 母子感染  
垂直感染予防を目的として母親に抗 HIV 薬の予防投与を行う際  
児への感染が確認された際  
予防投与歴のある母親の治療を開始する際
- (6) 針刺し事故など感染者血液に曝露した場合の予防的投与措置  
HIV 感染血液への曝露が発生した場合

殖の程度を反映しており、エイズ発症の予測や抗 HIV-1 治療の効果判定の指標として用いることができる。HIV-1 の定量法には、定量的ウイルス分離法、p24 抗原測定法、HIV-1 RNA 定量法、プロウイルス DNA 定量法、逆転写酵素活性測定法などがある。これらの方法はそれぞれ異なった側面から見た重要なウイルス量を提供するが、そのうち血漿中 HIV-1 RNA 定量法が最も感度が高く、抗ウイルス治療効果を捉えやすいため、最も一般的に用いられている。単に血中ウイルス量 (viral load) と言った場合、末梢血の血漿あるいは血清中のウイルス RNA 濃度を指している。

代表的な HIV-1 RNA 定量法には RT-PCR、NASBA、branched DNA があり、それぞれの原理に基づいたいくつかの優れた製品が世界的に市販されている。製品間での定量値の格差は国際的標準品の採用によってほとんど是正されており、サブタイプの違いによる問題もほぼ解消されている。我が国では最近まで Amplicor HIV-1 Monitor ver 1.5 (Roche 社) だけが利用可能であったが、リアルタイム方式の Cobas Taqman HIV-1 Manual (Roche 社) と NucliSens HIV EasyQ (BioMérieux 社) が最近認可された。ただし、リアルタイム方式は高価な専用機を必要とするという問題がある。

血中 HIV-1 RNA の検査は感染初期の診断にも有効である。Busch ら (1995) の研究によれば、ウインドウ期間 (HIV に感染した人の 90% で検査結果が陽性になるまでの期間) は抗体検査が 25 日、抗原検査と DNA 検査が 19 日、RNA 検査が 14 日と報告されている。ウェスタンブロット法との併用によって感染初期をより正確に診断できると考えら

れる。日本赤十字社ではすべての献血血液について、プール血漿（20 ロット）を用いて AmpliNAT（Roche 社）による HIV-1 RNA 検査を行っている。

母子感染は WHO のガイドラインによれば、出生後 3～6 ヶ月まで、HIV-1 RNA 検査、HIV-1 DNA 検査、あるいは超高感度抗原検査で診断を行う。HIV-1 RNA 検査は HIV-1 DNA 検査と同等かそれ以上の感度があり、また市販のキットが利用可能である。しかし、母子が抗 HIV 治療を受けている場合、HIV-1 RNA が抑えられるために感染を正しく診断できない可能性がある。HIV-1 DNA 検査は、過去の大規模な臨床研究（Dunn et al., 1995）の結果を参考にできるという利点があるが、市販のキットがないため、この検査を実施できる施設の協力が必要となる。

最後に HIV-1 DNA 定量の意義について述べる。HIV-1 DNA 量は感染細胞数を反映しており、休止メモリー T 細胞、単球、マクロファージなどの HIV-1 潜伏感染細胞によって構成されるリザバーの状態が評価できる。したがって、抗 HIV 治療によって血漿 HIV-1 RNA が検出限界以下になった後の治療効果を追跡することができる。将来、長期治療患者における治療中断時期の判断に利用できる可能性があると思われる。

以上の議論は HIV-1 についてのもので、HIV-2 に関しては定量法の研究・開発はあまり進んでいない。我が国でも HIV-2 の感染例が報告されており、これに対する定量法を専門的研究機関で整備しておくことが必要であると考える。