診療における HIV-1/2 感染症の診断ガイドライン 2020 版

（日本エイズ学会・日本臨床検査医学会　標準推奨法）

2020 年 6 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　村上 正巳

Ⅰ.はじめに

日本における HIV 感染症の診断では、HIV スクリーニング検査陽性例に対し、ウエスタンブロット（WB）法等の抗体検査と HIV-1 核酸増幅検査（HIV-1 NAT 法）を実施する確認検査が行われてきた。近年のスクリーニング検査は、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）が標準となり、加えて、イムノクロマトグラフィー（IC）法による簡易検査試薬が病院・クリニックにおいても広く利用されている。

日本エイズ学会は HIV-1/2 感染症の診断法を 2003 年に提唱し[1)]、2008 年には日本臨床検査医学会と共同で標準推奨法[2)]として改訂した。最近、従来の抗体確認検査法である 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 抗体確認検査法が我が国でも承認されている。また、HIV-1 NAT 法ではリアルタイム PCR 法以外に TMA 法を原理とする検査試薬も認可され、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 HIV-1/2 感染症の診断ガイドライン 2020 版」として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[3)]を参考とされたい。

Ⅱ.2020 版推奨法の考え方

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・特異度が向上するとともにウインドウ期（注 1）が短縮されている。一方、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、判定では「保留」または「陰性」となり、HIV-1 感染を診断できない場合がある。この問題を解決するためには 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抗体確認検査と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ず、低い感度や交差反応による判定困難な事例もあり、様々な問題が生じていた。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 を同時に行う検査であり、検出感度も改善されている。さらに、専用機器の使用により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-1 NAT 法により 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い。「定量限界未満（検出）」とは定量的精度はないが微量の検出を意味しており、当ガイドラインではこれを含めて陽性と表記した。また、HIV 感染症治療患者（曝露前予防内服 PrEP 例を含む）の検査は、診断に苦慮する注意すべき検査対象となりうる。加えて、感染リスクが認められる陰性例は適切な期間をあけた再検査を考慮する必要がある。

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１ｐ２４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①参照）。

(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) 検査試薬によっては、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必要がある。

(4) スクリーニング検査の結果判定とその後の対応は以下の通りとなる（図参照）。

A.「陰性」の場合

①感染のリスク（NOTE 1参照）がない場合はこの時点で「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、ウインドウ期（注1）の可能性もあるため、HIV-1 NAT法による確認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や、リスクの聴取が出来ず少しでも不安がある場合に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[2)]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。この場合の多くは抗HIV-1抗体によるHIV-2の交差反応により起こる。HIV-1 NAT法陽性の場合はHIV-1感染者またはHIV-2重複感染者、HIV-1 NAT法陰性の場合はHIV-2感染者、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）の交差反応と考える。

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法で陽性の場合はHIV-1感染者、NAT法陰性の場合は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）もしくは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法陽性の場合は急性HIV-1とHIV-2の重複感染者、HIV-1 NAT法陰性の場合は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法で陽性の場合は急性HIV-1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法陰性の場合はHIV-2判定保留として、後日適切な時期に再度検査を実施する必要がある。

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法で陽性の場合は急性HIV-1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）に再度検査等を実施する。

(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法陰性の場合はHIV-2感染者と考える。HIV-2の確定診断については、国立感染症研究所または地方衛生研究所等と相談する（NOTE 2）。

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法で陽性の場合は急性HIV-1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。

海外ではこのような例でHIV-2を否定するためには、HIV-2抗体検査試薬の使用が必要とされているが[4)]、我が国での

HIV-2 専用試薬の承認はないため、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、陰性を確認する必要がある。

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 法で陽性の場合は急性 HIV-1 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）に再度の検査を実施する必要がある 。

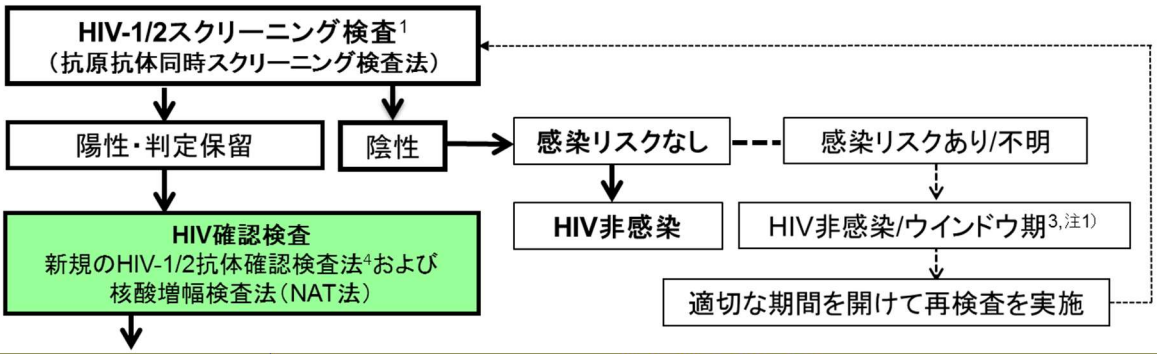
［留意事項］

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（非感染者を陽性と判定する）が発生する。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特異性の記載がある診断薬の偽陽性率は、供血者で 0.04-0.23%、臨床検体/入院患者検体で 0-0.47%、妊婦で 0-0.18%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 郵送検査の利用者が増えている。我が国では郵送検査はプレ HIV 検査として位置づけられており、郵送検査で陽性（判定保留を含む）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。

③ 母子感染診断においては、母親から児への移行抗体が存在するため、新生児の感染診断に抗体検査は有用ではない。母親が HIV-1 感染者の場合、出産後、児の血液で HIV-1 RNA が陽性であれば HIV-1 感染と診断する。母親が HIV-2 感染者の場合には HIV-2 NAT 法が必要となるため、国立感染症研究所または地方衛生研究所に相談する。



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

【NOTE】

1. 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。
2. HIV 感染者として扱う。HIV-2 NAT は保険収載されていないため、HIV-1 と HIV-2 の確定診断については、国立感染症研究所または地方衛生研究所等に相談する。

3. 感染リスク（不特定多数との性交渉、海外での輸血、注射器・注射針の共用による薬物注射、医療現場による針刺し事故等）はあるが、スクリーニング検査が陰性の場合は、適切な期間をあけて、再度、スクリーニング検査から検査を行う。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には、抗原抗体同時検査法によるスクリーニング検査に加えHIV-1 NAT法による検査の追加も考慮する必要がある（ただし、現時点ではスクリーニング検査陰性者に対するHIV-1 NAT検査の保険適用がない）。
4. HIV-1/2抗体確認検査法はHIV-1の検査において、感度99.3%、特異度98.5%と、WB法（感度98.6%、特異度81.5%）よりも優れているが[6)]、偽反応は存在する。
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. 抗体確認検査法より確定したHIV-1感染者においてHIV-1 NAT法で「陰性」の場合は、治療中の患者または低ウイルス感染の可能性が高い。
7. IC法によるスクリーニング検査が陽性でHIV-1 NAT陰性の10例中2例でHIV-1/2抗体確認検査においてHIV-1判定保留との報告がある[6)]。
8. 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の感染初期には検査で陰性となり、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「ウインドウ期（ピリオド）」と言う。CDCでは第4世代のスクリーニング検査試薬のウインドウ期は多くの場合、感染暴露後から約13～42日間としている。https://wwwn.cdc.gov/hivrisk/how_know/window_period.html

注２　HIV-1治療中の患者では血中HIV-1 RNA量が検出せずを示すことが多い。HIV-1感染者においてもまれに未治療でも血中HIV-1 RNAが検出されないことがある。HIV-1 NAT検査は2020年において３社から発売されている。定量検出感度（95%以上の検出率が得られるRNA濃度）は20～40コピー/mLであり、「検出せず」または「検出されず」となるRNA濃度は各社毎に異なる場合がある。

注３　スクリーニング検査陽性には検査法によっては0.47%程度の偽陽性が含まれる可能性がある。感染リスクのない妊婦健診、術前検査等の場合にはスクリーニング検査陽性例の多くが偽陽性反応によるため、結果の説明には注意が必要である。

【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) 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、国立感染症研究所 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) Nagashima M, Kumagai R, Kitamura Y, et al. Examination of Efficient HIV Confirmatory Testing Protocols Using an HIV-1/2 Antibody Differentiation Assay. Jpn J Infect Dis. 2020 Mar 24;73(2):173-175.
6) Kondo M, Sudo K, Sano T, Kawahata 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. PLoS One. 2018 Oct 31;13(10):e0198924.
7) Geenius™ HIV 1/2 Supplemental Assay Instructions For Use. A Qualitative Assay for the Confirmation and Differentiation of Individual Antibodies to HIV-1 and HIV-2 in Whole Blood, Serum, or Plasma Specimens. (Bio-Rad 3, boulevard Raymond Poincaré-B.P.3　92430 Marnes-la-Coquette-France)　https://www.fda.gov/media/116818/download

（本ガイドラインはHIV-1/2抗体確認検査試薬の国内販売後に使用することとし、発出後2年以内に見直しを含めて検証することとする）

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

（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）