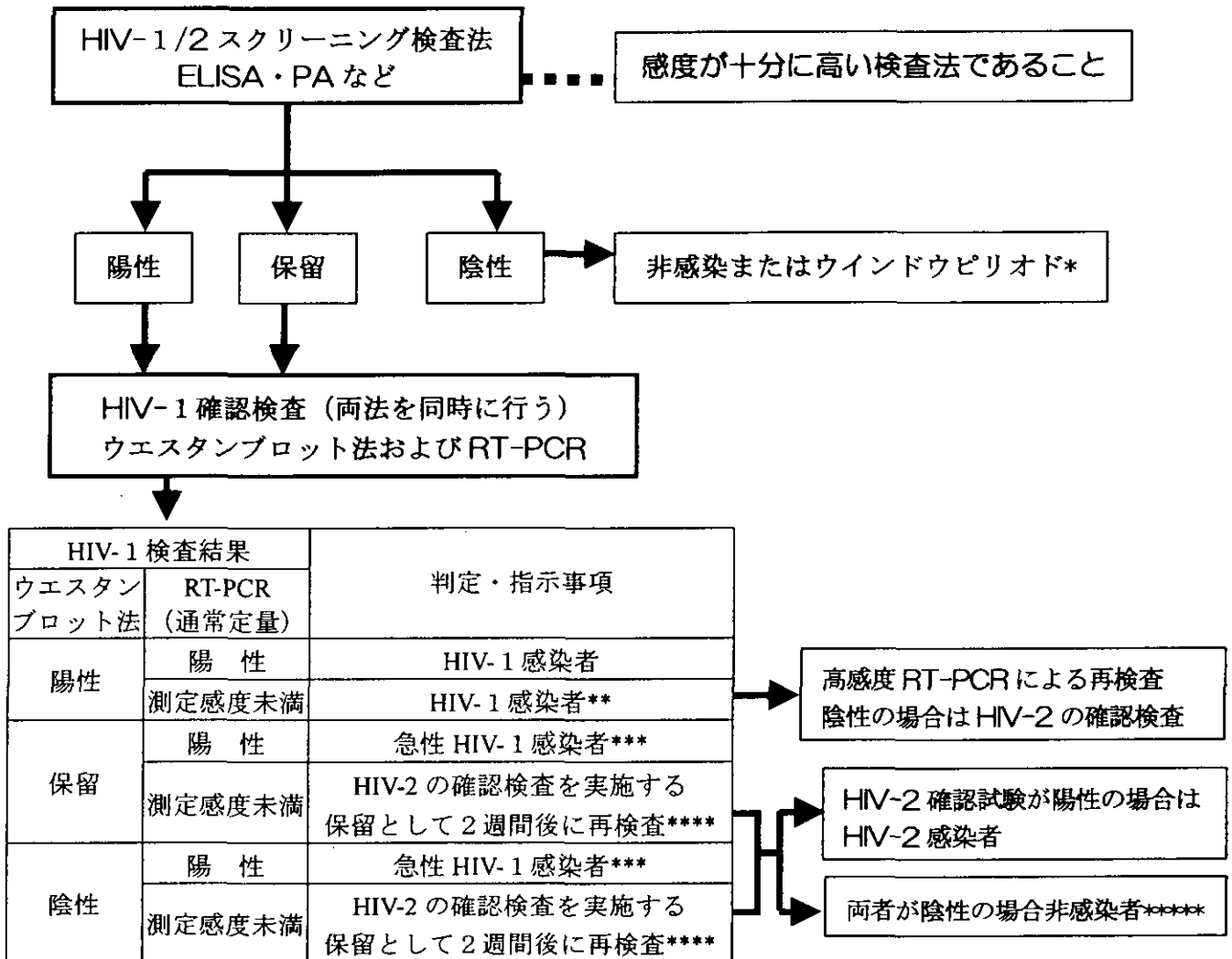


H I V - 1 / 2 感染症診断のためのフローチャート

H I V - 1 / 2 感染症の診断法 2003版 (日本エイズ学会推奨法)



* 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 RT-PCR による確認検査を行う必要がある。(ただし、現時点では保険適応がない)

** HIV-1 感染者とするが、高感度 RT-PCR 法による再確認を推奨する。高感度 RT-PCR 法も測定感度未満の場合は、HIV-2 ウエスタンブロット法を実施し、陽性であれば HIV-2 の感染者であることが否定できない (交差反応が認められるため)。HIV-2 ウエスタンブロット法も陰性または保留の場合は、HIV-1 プロウイルス DNA (PCR 法) を測定する。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。

*** 後日、ウエスタンブロット法の陽性を確認する必要がある。

**** 2週間後の再検査において、スクリーニング検査が陰性であるか、HIV-1/2 の確認検査が陰性/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)」と判断する。

***** 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保留として再検査が必要である。また、同様な症状をきたす他の原因も平行して検索する必要がある。

注1 急性感染者を疑って検査し、HIV-1/2 スクリーニング検査とウエスタンブロット法が陰性または保留で、RT-PCR 法の陽性により感染と診断した場合は、後日、HIV-1/2 スクリーニング検査とウエスタンブロット法にて陽性を確認する。

注2 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 抗原、HIV-1RNA または HIV-1 プロウイルス DNA の検査により確認する必要がある。

(資料) 健康保険に記載されている HIV1/2 関連検査法の種類と特徴

1. スクリーニング検査法 (抗体測定, 抗体・抗原同時測定)

診療報酬点数報酬表における HIV-1 抗体価 [150 点] および HIV-1, 2 抗体価 [160 点] であり, 酵素抗体法 (ELISA), 粒子凝集法 (PA), 免疫クロマトグラフィー法 (IC) などによる, 「HIV-1 抗体価または HIV-1, 2 抗体価検査」と ELISA による 「HIV-1, 2 抗体価と HIV-1 抗原同時測定検査」がある。抗体・抗原同時測定系ではウインドウピリオドが短縮される。検査法は日々進歩しており, スクリーニング検査にはその時点で最も感度の高い方法を採用することが重要である。スクリーニング検査法には感度 (感染者を見落とさない能力) が高いことが要求されるため, 逆に特異度 (非感染者を陽性としない能力) は犠牲にせざるを得ず偽陽性が生じやすいため, 確認検査が重要である。

2. 確認検査法

a. ウエスタンブロット法

診療報酬点数報酬表における HIV-1 抗体価精密測定 [370 点], HIV-2 抗体価精密測定 [430 点] であり, HIV-1 と HIV-2 それぞれの確認検査である。ウイルスに対する特異性は高いが検出感度は低く, 抗体検査のため感染初期には利用できないことが欠点である。また, HIV-1 と HIV-2 の間で交差反応があるため HIV-1 の感染者における HIV-2 感染の判定には細心の注意が必要である。

b. RT-PCR 法 (アンプリコア HIV-1 モニター)

診療報酬点数報酬表における HIV-1 核酸増幅定量精密検査 [620 点] である。PCR 法と核酸ハイブリダイゼーション法を組み合わせた方法であり, HIV-1 の RNA を高感度に検出することができる。急性感染症の診断には不可欠であるが, 偽陽性のリスクがあるため, 最終確定診断には適切な時期にウエスタンブロット法の陽性を確認する必要がある。母子感染の診断は後述の HIV-1 核酸同定検査 [430 点] に保険適応があるが, ほとんど普及しておらず現実的には本法に依存することになる。本法は HIV-1 に特異的であり HIV-2 は検出できない。

3. その他の HIV 関連検査法

HIV-1 核酸同定検査 [430 点] は PCR 法による HIV-1 プロウイルス DNA の検出法であり確認検査として利用できる。検体としてリンパ球が必要となるため日本ではほとんど普及していない。母子感染の早期診断に保険適応がある。HIV-1 抗原精密測定 [600 点] は ELISA 法による HIV-1 抗原の検出法で, HIV-1 感染者の経過観察と急性感染の診断に適応があるが, 感度が十分でないことからあまり利用されていない。HIV envelope 抗体価および HIV core 抗体価精密測定 [640 点] は, 現在はほとんど用いられていない。

Ⅲ. 感染妊婦に対する対応

1. 妊娠継続にかかわる自己決定の支援

HIV 感染症の病態・治療の進歩についてはいまだ社会一般に周知されていないため、当初のエイズに対する恐怖感をそのまま持ち合わせている HIV 感染妊婦の中には、HIV 感染症をかかえながらの妊娠・出産・育児に対する漠然とした不安を理由に、妊娠継続を躊躇するケースも多い。

医療従事者には、

HIV 感染妊婦自身が、

- (i) HIV 感染症の病態や治療の概要を理解し、
- (ii) 今後の療養の見通しのもとに妊娠を継続するか否かを自己決定できるよう支援することが求められている。

HIV 感染妊婦の自己決定支援のポイントを以下にまとめた。

<妊娠継続の自己決定支援のポイント>

- ① 告知と情報提供
- ② パートナーへの対応
- ③ 提供した情報に対する理解の確認と個別的な問題に対する助言
- ④ パートナーや家族など、支援体制の調整

① 告知と情報提供

- ・担当医師から HIV 感染症の告知後、できるだけ早期に HIV 感染症の病態や治療についての情報提供を行い、不安や疑問を受け止めながら、今後の療養生活の見通しを立てられるように支援する。
- ・担当医師から、妊娠継続した場合と継続しない場合の両方の経過について説明する。妊娠継続した場合については、母子感染予防対策でもある抗 HIV 療法を開始し選択的帝王切開術により出産するまでの経過に加え、出産後の母児の経過等も説明する。
- ・妊娠継続に関する自己決定に際しては、母子感染予防の開始時期や中絶可能な時期にも配慮する。
- ・妊娠継続の可否およびその方法について、最終的には妊婦本人が決定したことが尊重され、この決定に基づいた最善の医療が保障されることを説明する。

② パートナーへの対応

- ・HIV 感染をパートナーに知らせていない場合は、パートナーへの病名告白を患者自身が決定できるよう支援する。(X. 1. サポート形成の支援 79 ページ参照)

③ 提供した情報に対する理解の確認と個別的な問題に対する助言

- ・上記①の情報を提供した後に、妊婦とパートナーのそれぞれについて、疾患に関する受け止め方や妊娠継続を決定できる情報が整理されているかを必ず確認する。その上で、感染妊婦が自分自身の価値観に基づき決定できるように、当人の個人的な問題にも適宜相談を受け対応する。

④ パートナーや家族など、支援体制の調整

- ・パートナーや家族などの病気について知らされた支援者が、妊婦の相談役となり妊婦の自己決定を支えられるようになるために、支援者に対しても同じ内容の情報を提供する。
- ・生活の基盤や支援者の有無などを考慮し、妊娠を継続する際の診療施設をはじめ、妊娠・出産後の将来も見据えた療養環境の調整を行う。

文 献

- 1) 大金美和, 福山由美ら:「妊娠と同時に HIV 感染が判明したケースの支援から」, 医学書院, 助産雑誌, Vol.57 No.12 2003 年 12 月
- 2) 池田和子:「エイズ患者に対するコーディネーター等の活動の効果的介入に関する研究」, 平成 13 年度厚生労働省エイズ医療共同研究

2. HIV 感染妊娠に必要な妊娠初期検査

妊娠継続を選択した場合以下の項目につき検討する (**太字**は HIV 感染症特有)。

血液検査

血算 (白血球分画を含む), **CD4% (CD4 陽性リンパ球数)**, **CD8% (CD8 陽性リンパ球数)**, **HIV ウイルス量**
凝固系

生化学 (腎機能, 肝機能, 血糖, 脂質系)

他の感染症: STS, TPHA, Hbs 抗原, HCV 抗体, トキソプラズマ抗体, **サイトメガロウイルス抗体 (抗 CMVlgG)**, HTLV-1

血液型

尿一般検査

胸部 X 線 (結核の疑いや呼吸器症状がある場合)

眼底検査 (CMV 感染症の検査として: 特に CD4 陽性細胞数 < 100/μl の場合は積極的に)

子宮腔部細胞診

膣分泌物培養

クラミジア検査

淋菌検査 (必要時)

* 太字は HIV 感染症診療に特有の検査

3. 母子感染予防のための抗 HIV 薬投与

現時点での治療法として, 2003 年 11 月に米国 CDC より発表されたガイドライン

(*Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States November 26, 2003*) にそった方法を紹介する。

PACTG076

1994 年に発表された AZT を用いた Pediatric AIDS Clinical Trial Group (PACTG) 076 (最終報告は 1996 年) は, 初めて抗ウイルス薬を用いて母子感染率を低下させた臨床研究¹⁾で, 現時点では安全性の面でも信頼できる成果が得られている²⁻⁴⁾。現在でも母子感染予防を行うにあたっては PACTG076 に沿った治療が基本となっている。

PACTG 076 の治療成績, 安全性

- ・登録された 419 例の母子感染率は, AZT 投与群で 7.6%, プラセボ投与群で 22.6% であり, AZT 投与により母子感染率を 66% 抑制することが示された¹⁾。
- ・胎内での AZT 曝露によって児の先天異常の発生率は増加しなかった²⁾。
- ・平均 4.2 歳 (3.2 ~ 5.6 歳) まで観察できた非感染児の出生後の経過について, 発育, 神経発達, 免疫状態のいずれも両群間に差はなかった³⁾。
- ・胎内で AZT 曝露を受けた 727 人以上の児の中で, 6 歳までの間に悪性腫瘍が発生した例は報告されていない⁴⁾。

母子感染予防を行うにあたっては PACTG に沿った治療が基本となっている。

可能な症例については AZT を含んだ治療薬を選択する。

PACTG076 AZT 療法

| AZT 開始時期 | 投与方法 |
|----------|--|
| 分娩前 | 妊娠 14～34 週に処方開始，全妊娠期間を通じて継続。 オリジナルは AZT500mg 分 5 だが，600mg 分 2 で投与。 |
| 分娩中 | 分娩開始とともに静注用の AZT2mg/kg* を 1 時間静脈内投与し，引き続き 出産まで 1mg/kg/時 を持続的に静脈内投与する。 |
| 分娩後 | 出産後 8～12 時間までに，新生児に対して AZT シロップ，2mg/kg を 6 時 間毎に投与し，生後 6 週間まで続ける。経口投与できない場合は，1.5mg/kg を 6 時間毎に静脈内投与する**。 |

* わが国では静注用 AZT や AZT シロップはいまだ認可されていないため，厚生労働省・エイズ治療薬研究班（57 ページ 点滴用 AZT，AZT シロップの入手法参照）より入手されたい。

** 35 週未満で出生した場合は 1.5mg/kg 静脈内投与または AZT シロップ，2mg/kg を 12 時間毎の投与を行う。その後 30 週以上，35 週未満で出生した場合は，2 週間後に，30 週未満で出生した場合は，4 週間後に 8 時間毎の投与に増量する。

文 献

1. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*, 1996. 335(22):1621-9.
2. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2003. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2003.
3. Culnane M, Fowler MG, Lee SS, et al. Lack of long term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *JAMA*, 1999. 281(2):151-7.
4. Hanson IC, Antonelli TA, Sperling RS, et al. Lack of tumors in infants with perinatal HIV-1 exposure and fetal/neonatal exposure to zidovudine. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1999. 20(5):463-7.

4. 抗 HIV 薬の選択と開始時期

(注) 下記にその概要を記すが，決して産科医師のみで決定し投薬するのではなく，妊娠中であっても抗 HIV 薬の選択と投与時期の決定は内科感染症専門医に委ねるべきである。

- ・ 抗 HIV 薬を選択，開始する際には，①患者の CD4 値，②HIV ウイルス量，③今までの治療歴の有無，④妊娠週数を考慮する。
- ・ 妊婦であっても非妊婦の治療適応基準と同様に治療を行う。(2003 年 7 月のガイドラインでは CD4 値 < 350/μl，ウイルス量 55,000 コピー以上が治療開始基準となっている。Guidelines for the use of Antiretroviral Agents HIV-1 infected Adults and Adolescents . Nov 10, 2003. <http://AIDSinfo.nih.gov> を参照)
- ・ 治療薬は AZT (AZT が副作用や耐性があり使用できない場合でなければ) を含んだ 2 剤の核酸系逆転写酵素阻害薬とプロテアーゼ阻害薬，または非核酸系逆転写酵素阻害薬を組み合わせた HAART (highly active antiretroviral therapy) を行う。
- ・ HAART を選択時には，催奇形性のある Efavirenz (ストックリン®) や乳酸アシドーシスを起こしやすい d4T (ゼリット®) + ddI (ヴァイデックス EC®) といった組み合わせは避ける。
- ・ 治療基準を満たさない場合でもウイルス量が 1,000 コピー以上の妊婦に対しては垂直感染予防として HAART を選択する。
- ・ 治療薬の選択にあたっては患者と十分に相談のうえ決定する。

* HIV 感染が判明した妊娠週数に応じて，下記の抗 HIV 薬の投与を開始する。

(1) 抗 HIV 薬を内服していない妊婦で HIV 感染が判明した場合

胎児に対する影響を考慮して妊娠 14 週までは抗 HIV 薬を内服せずに待ち、それ以降に AZT を用いた抗 HIV 薬を開始する。ウイルス量が 1,000 コピー以上の症例については AZT を含んだ HAART を選択する。出産直前まで抗ウイルス薬を内服し、出産時には AZT の点滴を行い、児には AZT シロップを内服させる。

(2) 抗 HIV 薬を内服している女性で妊娠が判明した場合

- ・抗 HIV 薬を内服中の感染者カップルが挙児を希望される場合は、事前に母子感染率や予防対策、薬物の胎児への影響などについての説明を受け、妊娠に向けた抗 HIV 薬の変更や、パートナーへの感染の危険を回避する手段 (IX. 参照) などを担当の医療従事者と相談されることが望ましい。
- ・抗ウイルス薬を内服中に妊娠が判明した場合は以下のように対応する。

妊娠 14 週以降に判明した場合は抗 HIV 薬を続行する。可能であれば AZT を含んだ治療薬に変更する。

妊娠 14 週以前に判明した場合は、抗 HIV 薬を継続するか、器官形成期の間 (妊娠 14 週まで) 一時休薬するかを、それぞれリスクを十分に説明のうえ、話し合い決定する。一時休薬する場合には、ウイルスのリバウンドや耐性ウイルス出現のリスクを避けるために 3 剤すべてを同時に中止することが必要である。一時的な休薬は再開後の母体治療を困難なものとする危険性が高く、可能であれば抗 HIV 薬の投与を注意深く継続することが望ましい。継続する場合も一時休薬の後再開する場合も、出産直前まで抗 HIV 薬を内服し、出産時には AZT の点滴を行い、児には AZT シロップを内服させる。

(3) 分娩時に HIV 感染が判明した場合

母子感染防止に対しある程度の有効性が確認されている抗 HIV 薬短期間投与法が報告されている (参考 3. 母子感染防止を目的とした抗 HIV 薬の短期療法)。

- ・分娩中 AZT 点滴 + 児に AZT を 6 週間投与する。
- ・分娩中 AZT+3TC を内服し、児に AZT+3TC を 1 週間投与する。
- ・ネビラピンを陣発時に 1 回内服し、48 時間以内に児にネビラピンを 1 回内服させる。
- ・上記のネビラピン投与に加え、AZT 点滴も行い、児に AZT を 6 週間投与する。

どの方法を選択するかは、その施設にある薬剤 (たとえば AZT の点滴があるか)、児に薬剤を内服させることができるか、短期療法により耐性が出現する可能性があるため児や母が母子感染予防以降の継続的治療が必要かなどを考慮し決定する。

(4) 分娩後に母親の HIV 感染が判明した場合

出産後 6 ~ 12 時間以内に児に AZT シロップを内服させ、その後 6 週間内服を行う。

参考 1. 点滴用 AZT, AZT シロップの入手法 (57 ページ参照)

参考 2. AZT 単剤投与と HAART (多剤併用療法) の比較

わが国では HIV 感染妊娠症例数が極めて少なく、したがって国内の数少ない臨床データから妊娠中の抗 HIV 薬投与について言及することは差し控え、米国 CDC (Public Health Service Task Force) より発表された推奨法に準拠した投与法を本マニュアルに掲載した。

1994 年来、米国では母子感染予防の観点から、妊娠中・分娩時の母体 AZT 投与と出生した児への AZT 投与 PACTG 076 が推奨されており、妊娠中に AZT の投与を受けた母体から出産した児のこれまでのフォローアップの結果では、成長・発達ともに正常であり、AZT が原因と考えられる副作用は発現していないようである (思春期から成人に至る過程での影響や、生殖能力、腫瘍原性などに対する評価は今後の問題である)。

一方、AZT 単剤投与では薬剤耐性ウイルスが高頻度に出現することが明らかとなった。薬剤耐性ウイルスは、投与可能な抗 HIV 薬の選択肢を狭めるため、感染者の予後をも左右する大きな問題である。現在、わが国でも繁用されている HAART は、血中ウイルス量を速やかにかつ極めて低値 (検査における測定感度以下) にまで減少させることが可能であり、かつ単剤投与に比較して薬剤耐性ウイルスの出現頻度もきわめて低い。したがって、妊婦以外の一般感染者に対する抗 HIV 療法のほとんどは HAART であり、AZT 単剤投与を行う例は数少ない。

また、HAART により得られる母体血中ウイルス量の低下が母子感染予防においても効果的であることから、母体への HIV 治療および母子感染の予防という母児双方に対する治療目的から、米国では AZT を主体とした HAART が極めて有効な治療法と考えられ推奨されている。

しかし、妊娠中に HAART を受けた母体から出生した児に対する抗 HIV 薬の影響に関しては、AZT 単剤投与に比べ未だデータが少なく、したがって児に対する影響については不明の点が多い。欧米における最近までの経験では、出生時には HAART の児に対する影響は少ないようである。しかし、就学期から成人までの成長過程までの影響については、数年あるいは十数年先の評価を待つことになる。

したがって、HIV 感染妊婦への抗 HIV 薬の投与にあたっては、上記ふたつの治療法の比較を感染妊婦およびその家族に明確に提示した上で、個々の血中ウイルス量や CD4 値の評価から選択すべき治療法 (現時点では、多くの場合 HAART が勧められるものとする) につき十分な説明を行うことが肝要と考える。

(HAART と比較した) AZT 単剤投与の

長所：児に対する安全性の評価が HAART より高い。

欠点：感染母体に対する治療効果が低い。

血中ウイルス量が減少しにくい。

薬剤耐性ウイルスが出現しやすい。

(AZT 単剤投与比較した) HAART の

長所：感染母体に対する治療効果が高い。

血中ウイルス量が速やかに減少。

薬剤耐性ウイルスが出現しにくい。

欠点：児に対する安全性の評価が AZT 単剤投与ほど高くない。

重篤な副作用が報告されている (38 ページ参照)。

参考3. 各種抗HIV薬の安全性：FDA（米国食品医薬品局）の基準

| 抗ウイルス薬 | FDA基準 | 添付文書の記載 | 胎盤通過性 〔児/母血中 濃度比〕 | 腫瘍原性 | 催奇形性 |
|--------|-------|---------|-------------------------|------|------|
|--------|-------|---------|-------------------------|------|------|

○核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTI）

| | | | | | |
|---------------------------------------|---|-------------------|---------------------|------------------|---|
| アバカビル（ABC） 商品名： ザイアジェン | C | 慎重投与 (治療上の有益性) | する（ラット） | データなし (実験中) | 陽性（人体投与量の35倍量を器官形成期投与でネズミに全身浮腫、骨格系の異常出現、ウサギにはみられなかった） |
| ジダノシン（ddI） 商品名： ヴァイデックスEC | B | 原則禁忌 (治療上の有益性) | する（ヒト） 〔0.5〕 | 陰性 | 陰性 |
| Emtricitabine 商品名：Emtriva 日本未発売 | B | | 不明 | データなし (実験中) | 陰性 |
| ラミブジン（3TC） 商品名：エビビル | C | 慎重投与 (治療上の有益性) | する（ヒト） 〔～1.0〕 | 陰性 | 陰性 |
| サニルブジン（d4T） 商品名：ゼリット | C | 原則禁忌 (治療上の有益性) | する（サル） 〔0.76〕 | データなし (実験中) | 陰性（しかしネズミで胸骨のカルシウム低下がみられた） |
| Tenofovir DF 商品名：Viread 日本未発売 | B | | する (ラットとサル) | データなし (実験中) | 陰性（高用量を若いサルに投与し骨軟化症が起こった） |
| ザルシタピン（ddC） 商品名：ハイビット | C | — (治療上の有益性) | する（サル） 〔0.3～0.5〕 | 陽性（ネズミに胸腺のリンパ腫） | 陽性（高容量でネズミに水頭症がみられた） |
| ジドブジン（AZT） 商品名：レトロビル | C | — (治療上の有益性) | する（ヒト） 〔0.85〕 | 陽性（ネズミに非侵襲性上皮腫瘍） | 陽性（高容量でネズミに） |

○非核酸系逆転写酵素阻害薬（NNRTI）

| | | | | | |
|--------------------------------|-------|-------------------|--------------------------|----------------|-----------------|
| ネビラピン（NVP） 商品名：ピラミューン | C | 慎重投与 (治療上の有益性) | する（ヒト） 〔～1.0〕 | データなし (実験中) | 陰性 |
| エファビレンツ（EFV） 商品名：ストックリン | C | 慎重投与 (治療上の有益性) | する（サル、ラット、ウサギ） 〔～1.0〕 | データなし (実験中) | 陽性（サルに脳形成異常） |
| デラビルジン（DLV） 商品名： レスクリプター | C | 禁忌 | 不明 | データなし (実験中) | 陽性（ネズミに心室中隔欠損症） |
| 抗ウイルス薬 | FDA基準 | 添付文書の記載 | 胎盤通過性 〔児/母血中 濃度比〕 | 腫瘍原性 | 催奇形性 |

○プロテアーゼ阻害薬（PI）

| | | | | | |
|---|---|----------------|-----------------|----------------|--|
| アンブレナビル（APV） 商品名：プローゼ | C | — (治療上の有益性) | 不明 | データなし (実験中) | 陰性（しかし骨格系の異常と胸腺延長がラットとウサギにみられた） |
| アタザナビル（ATV） 商品名：レイアタツ | B | — (治療上の有益性) | 不明 | データなし (実験中) | 陰性 |
| インジナビル（IDV） 商品名：クリキシバン | C | — (治療上の有益性) | Minimal (ヒト) | データなし (実験中) | 陰性（しかし余分な肋骨形成がマウスにみられた） |
| ロピナビル・リトナビル 配合剤（LPV/RTV） 商品名：カレトラ | C | — (治療上の有益性) | 不明 | データなし (実験中) | 陰性（しかし、中毒量で投与したところ骨の石灰化の遅れ、骨格の変異がラットでみられた） |

Ⅲ. 感染妊婦に対する対応

| | | | | | |
|--------------------------------|---|----------------|-----------------|----------------|----------------------|
| ネルフィナビル (NFV) 商品名：ビラセプト | B | — (治療上の有益性) | Minimal (ヒト) | データなし (実験中) | 陰性 |
| リトナビル (RTV) 商品名：ノービア | B | — (治療上の有益性) | Minimal (ヒト) | 陽性(マウスに肝腫瘍) | 陰性(しかしマウスに停留率丸がみられた) |
| サキナビル (SQV) 商品名： フォートベイス | B | — (治療上の有益性) | Minimal (ヒト) | データなし (実験中) | 陰性 |

○ Fusion inhibitor

| | | | | | |
|---------------------------|---|--|----|----------------|----|
| Enfuvirtide 商品名：fuzeon | B | | 不明 | データなし (実験中) | 陰性 |
|---------------------------|---|--|----|----------------|----|

* FDA (米国食品医薬品局) 基準

- A: 1st trimester (~14週) およびそれ以降に妊婦に投与しても胎児に危険のないことが、比較検討試験の結果明らかなもの。
 B: 動物実験で胎児に影響がないことがわかっているが、ヒトでの比較検討試験の情報がないもの。
 C: ヒトでの妊娠期間中の安全性が不明で、かつ動物実験で胎児への影響が認められるまたは未実施なもの。このカテゴリーの薬剤はその有益性が危険性を上回る場合にしか使用してはならない。
 D: ヒトでの胎児への危険性が明らかとなっているもの。妊婦への使用による有益性が危険性を上回るなら、その使用を妨げるものではない。
 X: ヒトでの妊娠期間中の使用による危険性が、どの有益性よりも上回るもの。

参考4. 母子感染防止を目的とした抗 HIV 薬の短期療法

| 薬剤 | 根拠 | 分娩中の母への投与 | 出産後の児への投与 | 母子感染率 | 利点 | 欠点 |
|---------|------------------|---|---|-------------------------------------|---|---|
| AZT | 米国での疫学的データ (文献6) | ACTG 076 と同様の AZT 点滴 | ACTG 076 と同様の AZT 内服 6 週間 | 10% (プラセボ27%と比較して62%減) | スタンダードの方法 | 点滴が必要。児に6週間投与するのでアドヒアランスを保つのが困難。児の貧血(可逆性)。 |
| AZT/3TC | アフリカでの臨床試験 (文献5) | AZT 600mg を陣発時に内服し以降、出産まで300mgを3時間ごとに内服。3TC, 150mg を陣発時に内服し以降、出産まで150mgを12時間ごとに内服 | AZT 4mg/kg を経口で12時間ごとと 3TC 2mg/kg を経口で12時間ごとを 7日間投与。 | 6週間目の感染率が9% (プラセボ15%と比較して42%減) | 経口投与。6週間の AZT 投与よりアドヒアランスを保つのが困難ではない。 | 2剤を投与しなくてはならない。 |
| NVP | アフリカでの臨床試験 (文献7) | NVP 200mg を陣発時に1回内服。 | 出産後 48~72 時間後に NVP 2mg/kg を内服 (*) | 6週間目の感染率が12% (AZT投与群, 21%と比較して47%減) | 費用がかからない。シンプルで投与が容易。直接内服するのを確認(DOT)できる。 | NVP 耐性の症例の効果については不明。6週間後に NVP 耐性が19%に出現。46%の児が感染。 |
| AZT/NVP | 理論上 | ACTG 076 と同様の AZT 点滴と NVP 200mg を陣発時に1回内服。 | ACTG 076 と同様の AZT 内服 6 週間と 出産後 48~72 時間後に NVP 2mg/kg を内服。 | データなし | もし母が AZT か NVP に耐性をもっていた場合にも効果がある可能性がある。2剤を用いることの相乗的な効果 | 点滴が必要。児に6週間投与するのでアドヒアランスを保つのが困難。組み合わせによる付加的な効果については不明。AZT や他の薬剤と組み合わせられた場合でも NVP の耐性が6週間後に15%に出現することが報告されている。 |

(*) 母が NVP を内服後 1 時間以内に出産した場合は出産直後に内服し、その 48~72 時間後に内服する。

参考 5. 薬剤耐性

AZTや3TC, NVPなどの短期療法を行った症例から、抗HIV薬に対し耐性を獲得したウイルスが出現することが多数報告されている^{5~8, 10~12, 14)}。したがって、血中ウイルス量が1,000コピー以下と少ないからといって、母子感染予防のための抗HIV薬に際しHAARTではなく単剤または2剤を選択した場合には、いずれ耐性ウイルスが出現し、その後の治療に難渋する危険性も歪めない。将来の治療を行うときには、このことを考慮する必要がある、患者にもそのことについての説明を行う。

ウイルス量>1,000コピーの症例については母子感染予防においてもHAARTが推奨されるが、耐性ウイルスの出現は感染母体のHIV治療の失敗につながるため、妊婦においても非妊婦と同様に耐性検査を施行することがのぞましい。

一般に耐性検査の適応と考えられる状況

- ・急性感染
- ・抗ウイルス薬を開始してもウイルス量が十分に減少しない場合。
- ・パートナーが耐性を獲得しているなど、感染の診断時からすでに耐性を持っている可能性がある場合・・・など。

AZTやそのほかの薬剤に耐性がある妊婦や児への抗ウイルス薬の投与について、現在は統一的な指針がないため、感染症（内科・小児科）専門医と相談しながら薬剤を選択すべきである。

文 献

5. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekecewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. JAMA, 2001. 285(16):2083-93.
6. Eastman PS, Shapiro DE, Coombs RW, et al. Maternal viral genotypic zidovudine resistance and infrequent failure of zidovudine therapy to prevent perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Pediatric AIDS Clinical Trial Group Protocol 076. J Infect Dis, 1998. 177(3):557-64.
7. Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission(HIVNET 012). AIDS, 2001. 15(15):1951-7.
8. Cunningham CK, Chaix ML, Rekecewicz C, et al. Development of resistance mutations in women on standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal HIV-1 transmission: a substudy of pediatric AIDS clinical trials group protocol 316. J Infect Dis, 2002. 186(2): 181-8.
9. Frenkel LM, Wagner LE, Demeter LM, et al. Effects of zidovudine use during pregnancy on resistance and vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. Clin Infect Dis, 1995. 20(5):1321-6.
10. Kully C, Yerly S, Erb P, et al. Codon 215 mutations in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. J Infect Dis, 1999. 179(3): 705-8.
11. Palumbo P, Holland B, Dobbs T, et al. Antiretroviral resistance mutations among pregnant human immunodeficiency virus type 1-infected women and their newborns in the United States: vertical transmission and clades. J Infect Dis, 2001. 184(9):1120-6.
12. Welles SL, Pitt J, Colgrove R, et al. HIV-1 genotypic zidovudine drug resistance and the risk of maternal-infant transmission in the Women and Infants Transmission Study Group. AIDS, 2000. 14(3):263-71.
13. Johnson VA, Woods C, Hamilton CD, et al. Vertical transmission of multi-drug-resistant human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and continued evolution of drug resistance in an HIV-1-infected infant. J Infect Dis, 2001. 183(11):1688-93.
14. Clarke SM, Mulcahy F, Healy CM, et al. The efficacy and tolerability of combination antiretroviral therapy in pregnancy: infant and maternal outcome. Internat J STD AIDS, 2000. 11(4):220-3.

5. 副作用のモニタリングと対応

(1) 副作用のモニタリング

抗HIV薬の投与開始直後は1～2週間ごと。

服薬が安定後（副作用が認められず、継続して内服が可能）、妊婦健診（初期・中期は4週毎、後期は2週毎）に合わせ、以下の要領で診察を行う。

Ⅲ. 感染妊婦に対する対応

問診：副作用の有無，アドヒアランスの確認

内科的診察：

産科的診察：

血液検査：毎回行う項目…血算，生化学（肝機能，腎機能，脂質，AMY，電解質，血糖）

月1回行う項目…CD4%，CD8%，CD4/CD8比，HIV ウイルス量

必要時に行う項目…鉄，TIBC，UIBC，フェリチン，乳酸*，ピルビン酸

尿検査：尿糖，尿蛋白

*乳酸値の測定に際しては，運動による上昇，駆血による上昇，採血から測定に至る時間による上昇など，様々な要因に注意する。1回だけの採血結果からの診断は危険。

(2) 副作用に対する対応

複数の抗 HIV 薬に共通する副作用と，各抗 HIV 薬に特有の副作用がある。

(i) 抗 HIV 薬に共通する副作用

①嘔気，嘔吐

薬以外の原因（消化器病変，特にカンジダ症。肝機能異常，乳酸アシドーシスなど）の有無をチェックする。また抗 HIV 薬の血中濃度を測定し，治療域を超えていないことを確認する。薬が原因であれば，慣れて症状が改善することもある。重い場合には制吐剤を併用しながら内服を継続する。

②薬疹

ネルフィナビルやアバカビル，ネビラピンなどは皮疹が出現しやすい。アバカビルにより出現する皮疹は，頻度は少ないが重症化しやすい。発熱，筋肉痛などの全身症状を伴う場合にはただちに投与を中止する。ネビラピンでは比較的高頻度に皮疹が出現する。また薬物投与の中止が必要なほど悪化する例も多い。ネルフィナビルの皮疹は軽症例が多く，症状に注意しながら継続投与が可能である。

皮疹を認めた際には，いかなる抗 HIV 薬が原因であっても，バイタルサインや中毒疹（紅皮症，粘膜疹など）の有無を注意深く観察し，継続の可否を検討する必要がある。

③肝機能障害

すべての薬剤で起こり得るが，特にプロテアーゼ阻害薬，ネビラピンでは発症しやすい。また基礎疾患にウイルス性肝炎がある場合には悪化しやすい。軽度の障害ならば経過観察も可能であるが，急激に悪化する場合は，薬剤性肝炎の他に乳酸アシドーシスによる肝脂肪壊死の可能性もあり，速やかな休薬が必要である。

(ii) 各抗 HIV 薬に特有の副作用

①プロテアーゼ阻害薬と高血糖・高脂血症

プロテアーゼ阻害薬では，耐糖能異常や高脂血症が出現することがあるため，血糖，尿糖，脂質を頻回に測定する。妊娠中は耐糖能異常をきたしやすく特に注意が必要である。

②核酸系逆転写酵素阻害薬とミトコンドリア障害

核酸系逆転写酵素阻害薬がミトコンドリアのDNA合成を阻害することで，乳酸アシドーシスが惹起される。発生頻度は ddC > ddI > d4T > AZT > 3TC > ABC の順である。乳酸アシドーシスにより末梢神経障害，肝脂肪壊死，腓炎，ミオパチー，心筋症などを発症する。全体的な頻度は不明だが，d4T と ddI を併用した妊婦から3例の死亡例が報告されており，可能な限り両者の併用は避けるべきである。しびれ，嘔気，倦怠感などの臨床症状や肝機能異常，アミラーゼ上昇の有無を確認し，疑い症例は速やかに乳酸を測定し薬剤を中止するなどの処置をとることが重要である。特に妊婦では死亡例も報告されており，乳酸値の測定をはじめ厳重な注意が必要と考えられる。

③AZTによる貧血

早期には起こりにくい。投与開始後1ヵ月以上経過してから発症し、大球性貧血を呈する。突然、急激な貧血の悪化（ヘモグロビン濃度が1ヵ月で半減）をきたすこともあり、その場合にはAZTの中止が必要となる。妊娠中は鉄欠乏性貧血になりやすいため、鉄の補充を積極的に行い、ヘモグロビン濃度を頻回に測定する。急激に低下した場合はAZTを他の薬剤（d4TやABCなど）に変更する。

6. 分娩週数と分娩方法の選択

(1) 分娩週数

- ① 分娩週数は陣痛発来前が好ましい。
- ② 妊婦の妊娠分娩歴、内診所見や子宮収縮の頻度などの切迫早産徴候などを考慮しながら決定する。具体的には妊娠37週頃を目安に決定する。

(i) 帝王切開術の時期に関する解説

わが国では以前、子宮収縮に伴う母児間輸血により胎内感染をきたす危険を回避する目的で、「妊娠36週まで」に児を娩出することが好ましいと考えられてきた（本マニュアル初版：2000年）。

しかし2002年発行の改訂版において、①欧米では、わが国のように分娩時期を早めに設定してはいないが、同等の成績が得られている（母子感染率約2%）、②妊娠36週以前の帝王切開術により出生した新生児に、沐浴による低体温や、出生時の処置による呼吸障害、AZTシロップの経口摂取困難などが認められたことに配慮し、分娩時期は、子宮収縮による母子感染の危険よりもむしろ児の未熟性の回避を念頭に、妊娠36週にこだわらずに「陣痛発来前」の帝王切開術がよいと考えた。

改訂版発行以後、利用者から分娩時期に関する問い合わせが多数寄せられたことから、今回の改訂に際して帝王切開術の時期を具体的に「妊娠37週頃」と提示した。

37週を推奨する科学的根拠はないが、妊娠38週以降では、手術の予定日以前に自然破水や陣痛発来をきたしやすく、緊急帝王切開術を余儀なくされる危険が増すものと考えられるからである。破水や陣痛がHIV母子感染の危険因子であることに加え、現在行われているHIV感染妊婦の帝王切開術が特別な準備と多くのスタッフを必要とすることから、緊急の帝王切開術を避け予定通りの手術を遂行可能とすることが肝要であり、したがって、妊娠38週に比べこれらの危険が少なく、かつ児の未熟性も回避できる妊娠37週の帝王切開術が好ましいと考えた。

今後、わが国のデータの集積や各国からの報告により、「妊娠37週」という数字が変更される可能性は十分に考えられる。さらに、全例で妊娠37週の帝王切開術を目指すのではなく、子宮収縮が完全に抑制できない例では妊娠37週以前の帝王切開術を、またウイルス量が十分に減少していない例では妊娠38週以降の帝王切開術を検討することも必要である。あくまでも、現時点でわれわれが勧める「一般的に考えられる最良の時期」に過ぎないことにご留意いただきたい。

(ii) 分娩時期に関するこれまでの報告

多剤併用療法の妊娠に及ぼす影響に関して、ヨーロッパ共同研究やスイスのコホート研究の結果から、多剤併用療法では早産の頻度が高い（特にプロテアーゼ阻害薬の投与例や妊娠前から治療を継続した例）と報告されている^{15, 16)}。一方、米国における研究（PACTG 367など）^{17~19, 21)} やフランスからの報告²⁰⁾ では多剤併用療法に早産が多いという結果は得られていない。

したがって、多剤併用療法を行っている妊婦の選択的帝王切開術の時期についても、前者では早産の危険を回避する意味から38週より36週を推奨しているが、米国では必ずしも早めの手術を推奨してはならず一定の解答が得られていない。

文 献

15. Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study. *AIDS*, 1998. 12(18):F241-7.
16. The European Collaborative Study and the Swiss Mother + Child HIV Cohort Study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS*, 2000. 14(18):2913-20.
17. Martin R, Boyer P, Hammill H, et al. Incidence of premature birth and neonatal respiratory disease in infants of HIV-positive mothers. The Pediatric Pulmonary and Cardiovascular Complications of Vertically Transmitted Human Immunodeficiency Virus Infection Study Group. *J Pediatr*, 1997. 131(6):851-6.
18. Leroy V, Ladner J, Nyiraziraje M, et al. Effect of HIV-1 infection on pregnancy outcome in women in Kigali, Rwanda, 1992-1994. Pregnancy and HIV Study Group. *AIDS*, 1998. 12(6):643-50.
19. Brocklehurst P, French R. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998. 105(8):836-48.
20. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA*, 2001. 285(16):2083-93.
21. Tuomala RE, Shapiro D, Mofenson LM, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med*, 2002. 346(24):1863-70.

(2) 分娩方法

陣痛発来前の選択的帝王切開術が望ましい。ウイルス量が検出感度以下であれば、経膣分娩でも選択的帝王切開術分娩と母子感染率は変わらないという報告もある。

しかし、わが国の産科診療の現状では、分娩の準備にかかる時間、スタッフの対応（夜間陣痛発来した場合のスタッフ数の少なさなど）を考慮すると、選択的帝王切開術が望ましいと思われる。

(i) 経膣分娩を選択せざるを得ない場合

- ① 妊婦検診を1度も受けないうまま、陣痛発来や破水で突然来院し、分娩直前に HIV 感染が判明した場合
- ② 選択的帝王切開術予定日前に陣痛発来し、分娩の進行が速やかなため帝王切開術よりも経膣分娩のほうが早く児を娩出できる場合
- ③ 選択的帝王切開術についてのインフォームドコンセントが得られない場合
- ④ 経済的状況（保険未加入などを含め、経済的に帝王切開術が困難な場合）

(ii) 経膣分娩時の対応と注意点

- ① 分娩室は、可能な限り個室（LDR など）を使用することが望ましい。
- ② スタッフの服装は、帝王切開術時の服装に準じる。
- ③ 可能な限り分娩時間を短くする（微弱陣痛の場合は促進剤の投与も考慮）。
- ④ 可能な限り人工破膜を避ける。
- ⑤ 血液、羊水で汚染される可能性がある範囲の床には防水シートを敷く。
- ⑥ 児の処置にかかわる必要物品は帝王切開術時に準じる。
- ⑦ 手技になれたスタッフが担当する。

上記の緊急の事態に備え、日頃より経膣分娩のシミュレーションしておくことが望ましい。

参考：多剤併用療法にてウイルス量を測定感度以下まで減少できた場合の経膣分娩の可否について

妊娠中の AZT 投与と陣痛発来前の選択的帝王切開術が母子感染予防に極めて有効であることが明らかとなったのは、多剤併用療法が繁用される以前でウイルス量の測定も困難な時期のことであった（表）。

近年、ウイルス量の測定が可能となるに至り、ウイルス量が少ないほど母子感染率が低いことが数多く報告さ

れている。また、ウイルス量が極めて低値（あるいは感度以下）の例においては、母子感染予防に対する選択的帝王切開術の有効性を示すデータは得られてはいない。米国产婦人科医会（American College of Obstetricians and Gynecologists : ACOG）では、ウイルス量 >1,000 copies/ml の例について選択的帝王切開術による分娩を推奨している。

ACOG Committee opinion scheduled Cesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection. Number 234, May 2000. *Int J Gynecol Obstet* 2001 Jun; 73(3):279-81

HAART やウイルス量と母子感染に関する報告は、

1. ウイルス量を感度以下 (<500 copies/ml) に下げられた例を集積した4つの報告（それぞれ、22, 23, 24, 25例を集積）のなかで、母子感染例は1例のみであった^{26~29)}。その報告の母子感染率はAZT投与+選択的帝王切開術の母子感染率と同程度になる。
2. ウイルス量が測定感度以下まで減少した例に選択的帝王切開術を行っても、母子感染率のさらなる改善はみられなかった報告が多い^{26~29)}（胎内感染が避けられていないのかもしれない）。
3. 多剤併用療法例での母子感染の報告は、15例中1例（6.7%）、30例中0例、24例中0例だった^{30~32)}。
4. プロテアーゼ阻害薬を含むHAART施行例の母子感染の報告は、153例中0例、187例中2例（1%）、52例中3例（5.8%）だった^{33~35)}。
5. 多剤併用療法により母子感染率が低下する機序については、ウイルス量の低下によるものか、あるいは経胎盤的に胎児に移行した抗HIV薬の作用なのか、説明はされていない。
6. ウイルス量が感度以下まで低下した例からも母子感染の報告が散見されている^{36~39)}。すなわち、ウイルス量がいくら低下しても母子感染を完全に防げるわけでもないようだ。

ウイルス量が感度以下の場合、経膈分娩でも選択的帝王切開術の場合と同等に低い母子感染率が得られることが報告され、選択的帝王切開術の有用性が疑問視されるようになった。

一方米国では、一般に選択的帝王切開術は経膈分娩に比べ、産褥期の母体の異常（産褥子宮内膜炎、肺炎、貧血など）が極めて高率に発生する（状況はわが国でも同様）。HIV感染妊娠例の帝王切開術では、非感染例に比較し産褥期疾患の発生率が多少高率となるとも報告されている^{40~42)}。したがって、母子感染予防に対する有効性が確認されていないウイルス量測定感度以下の例では、選択的帝王切開術について見直しも検討されている。

しかしこれらの術後合併症は、選択的帝王切開術により母子感染を回避できる可能性をも凌駕するほど、高頻度あるいは重篤なものではないと考えられている。

したがって、米国では多剤併用療法によりウイルス量を感度以下まで下げ得た感染者に対しては、

- ・ 経膈分娩を選択しても母子感染率は2%以下まで下げられること。
- ・ 選択的帝王切開術を行ってもこの感染率をさらに下げ得るか否かについて、現時点では解答が得られていないこと。
- ・ 帝王切開術では経膈分娩に比べ産褥期の異常の発生率が高いこと。
- ・ 帝王切開術による母子感染予防の可能性と産褥異常発生の危険性とを比較して分娩方法を決定すべきであること。

を伝え、分娩方法の選択を患者に委ねることが推奨されている。

わが国のHIV感染妊娠診療においても、この点は大いに配慮すべきであると考えられるが、少ない症例に対しHIV感染診療経験を有する医療従事者も少ないわが国の現状では、突然始まる分娩に対し、昼夜を問わず速やかな対応を可能とする体制の保持は極めて困難と考えられる。したがって、経膈分娩を可能とするような体制作りも必要ではあるが、現時点ではウイルス量が測定感度以下でも選択的帝王切開術による分娩が望まれる。

表. Rate of Perinatal Transmission According to Receipt of Zidovudine During Pregnancy and Mode of Delivery

(Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States November 26, 2003より引用)

Transmission rate

| Study design | Therapy | Elective CS | Other modes | Odds ratio (95% CI*) |
|--------------------------|---------|----------------|-----------------|----------------------|
| Observational data ** | No ZDV | 58/559 (10.4%) | 1021/5385 (19%) | 0.49 (0.4–0.7) |
| | ZDV | 4/196 (2%) | 92/1255 (7.3%) | 0.26 (0.07–0.7) |
| Randomized trial *** | No ZDV | 2/51 (4%) | 16/82 (20%) | 0.20 (0–0.8) |
| | ZDV | 1/119 (1%) | 5/117 (4%) | 0.20 (0–1.7) |

* Confidence interval.

** Source: The International Perinatal HIV Group. The Mode of Delivery and the Risk of Vertical Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 - a Meta-Analysis of 15 Prospective Cohort Studies. *N Engl J Med*. 1999. 340(13): 977-87.

*** Source: The European Mode of Delivery Collaboration. Elective cesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet*. 1999. 353(9158): 1035-9.

文 献

22. Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA, et al. Sex differences in nevirapine rash. *Clin Infect Dis*, 2001. 32(1):124-9.
23. Imperiale SM, Stern JO, Love JT, et al. The VIRAMUNE (nevirapine) hepatic safety project: analysis of symptomatic hepatic events. 4th International Workshop on Adverse Events and Lipodystrophy in HIV. San Diego, CA. September 22-25, 2002. (Abstract 87).
24. Burns DN, Landesman S, Muenz LR, et al. Cigarette smoking, premature rupture of membranes and vertical transmission of HIV-1 among women with low CD4+ levels. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1994. 7(7):718-26.
25. Kovacs A, Xu J, Rasheed S, et al. Comparison of a rapid nonisotopic polymerase chain reaction assay with four commonly used methods for the early diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infection in neonates and children. *Pediatr Infect Dis J*, 1995. 14(11):948-54.
26. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehler ER, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med*, 1999. 341(6):385-93.
27. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. *N Engl J Med*, 1999. 341(6):394-402.
28. Van Dyke RB, Korber BT, Popok E, et al. The Ariel Project: A prospective cohort study of maternal-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in the era of maternal antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 1999. 179(2):319-28.
29. Samelson R, Shapiro D, Tuomala RE, et al. HIV vertical transmission rates according to antiretroviral therapy and viral load during pregnancy among 347 mother-child pairs 1998-99 (PACTG 367). Society for Maternal Fetal Medicine Annual Meeting, Miami Beach, FL. Jan. 2000. (Abstract 276).
30. Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study. *AIDS*, 1998. 12(18): F241-7.
31. McGowan JP, Crane M, Wiznia AA, Blum S. Combination antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Obstet Gynecol*, 1999. 94(5):641-6.
32. Clarke SM, Mulcahy F, Healy CM, et al. The efficacy and tolerability of combination antiretroviral therapy in pregnancy: infant and maternal outcome. *Internat J STD AIDS*, 2000. 11(4):220-3.
33. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1 infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 2002. 29(5):484-94.
34. Beckerman KP, Morris AB, Stek A. Mode of delivery and the risk of vertical transmission of HIV-1. (Letter). *N Engl J Med*, 1999. 341(3):205-6.
35. Helfgott A, Eriksen N, Lewis S, et al. Highly active antiretroviral therapy for the prevention of perinatal HIV. Society for Maternal Fetal Medicine Annual Meeting, Miami Beach, FL. Jan. 2000. (Abstract 289). *Lancet*, 1999. 354(9190):1612-3.
36. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*, 1996. 335(22):1621-9.
37. Mayaux MJ, Dussaix E, Isopet J, et al. Maternal virus load during pregnancy and the mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French Perinatal Cohort Studies. *J Infect Dis*, 1997. 175(1):172-5.

38. Burns DN, Landesman S, Wright DJ, et al. Influence of other maternal variables on the relationship between maternal virus load and mother-to-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis*, 1997. 175(5):1206-10.

39. Coll O, Hernandez M, Boucher CA, et al. Vertical HIV-1 transmission correlates with a high maternal viral load at delivery. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1997. 14(1):26-30.

40. The European Mode of Delivery Collaboration. Elective cesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet*, 1999. 353(9158):1035-9.

41. Watts DH, Lambert JS, Stiehm ER, et al. Complications according to mode of delivery among human immunodeficiency virus infected women with CD4 lymphocyte counts of < or =500/microL. *Am J Obstet Gynecol*, 2000. 183(1):100-7.

42. Read JS, Tuomala R, Kpamegan E, et al. Mode of delivery and postpartum morbidity among HIV-infected women: the Women and Infants Transmission Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001. 26(3):236-45.

7. 服薬アドヒアランス育成に対する支援

妊婦治療と母子感染リスクの低減には、血中のウイルス量を測定感度以下に抑え込み続けることが必要である。そのためには、服薬を確実に継続することが求められるが、妊婦にとって容易なことではない（表1）。

表1. 服薬継続が困難な理由

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ① 確実な服薬が求められる（定時、服薬率 95% 以上での継続） ② 治療終了期限がない（一生涯継続） ③ 副作用の出現 ④ 食生活の調整（食前・食後薬との関係） ⑤ 薬剤の形状と数量（大きい・多い） ⑥ 薬剤の保管方法（冷所や除湿） ⑦ 経済的負担 |
|---|

確実な服薬が維持できなければ、投与中の薬剤に対する耐性ウイルスが出現し、血中のウイルス量を抑え込めず、妊婦に対する治療効果と児への感染予防効果を失う危険も生じる。さらに、薬剤耐性ウイルスは他の抗HIV薬にも交差耐性を生じる可能性があり、将来の治療の選択肢を失うことになりかねない。治療の重要さと継続の困難さゆえに、患者自身がそれを十分理解したうえでの主体的な意思に基づいたアドヒアランスが重要である。服薬アドヒアランス形成までの療養者の課題を解決するための服薬開始前の支援プロセスを支援内容と合わせて（図1 44 ページ）に示した。

（注）一般的には上記のプロセスを経て服薬を開始するが、妊婦の場合には早急に服薬を開始することが必要な場合も多く、その場合、病気の説明、服薬オリエンテーション、アセスメントまでを1日で行うこともある。あるいは、来院間隔を短くすることで、上記のプロセスを凝縮して達成する方法もある。

また、服薬開始前の綿密な話し合いと患者の自己決定により始められた服薬でも、実際に服薬を開始すると副作用をはじめ様々な困難に直面することが多い。患者が自己判断で服薬を中断または処方量の調整をすることがないように、服薬開始後も定期的なフォローが必要である。服薬開始後の支援プロセスについては（図2 45 ページ）に示した。

図1. 服薬開始前の支援プロセス

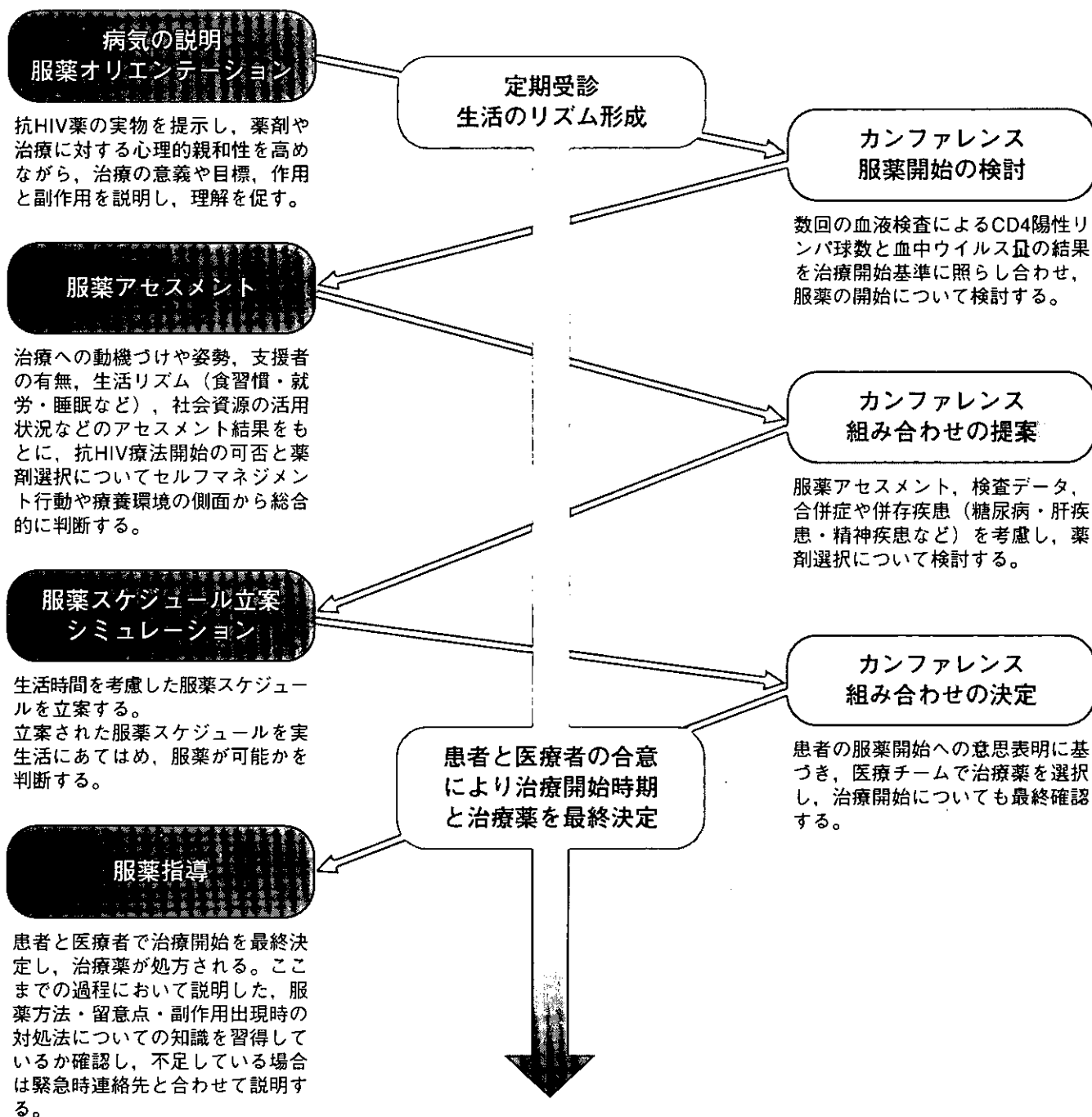
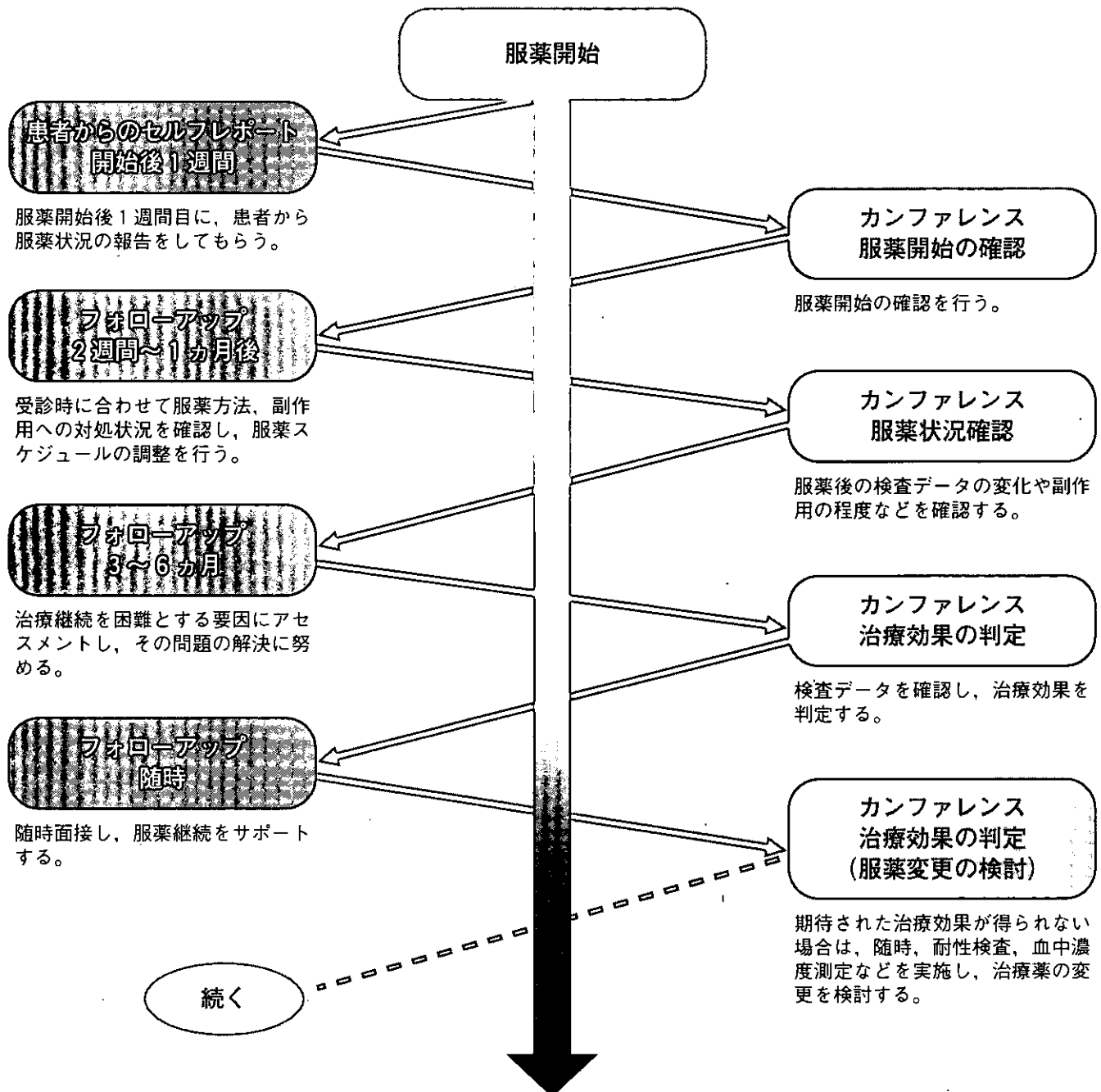


図2. 服薬開始後の支援プロセス



参考 1. 外来診療におけるクリティカルパス (国立国際医療センターの例を改変)

産科担当医師:

内科担当医師:

分娩予定日 (/ /) 入院日 (/ /) 予定帝切日 (/ /)

予定帝切
1~2週間前
管理入院*1)

37週頃
予定帝切

| 週数 | ~13週 | 14週~23週 | 24週~入院時 | 入院時 | 37週 | 分娩後 |
|--------------------------|--|----------------------|----------------------|------------------------------------|----------------------|--------------------------|
| 注意点 | 分娩予定日の決定 | 切迫流早産 IUGR | 切迫早産 IUGR | 切迫早産 IUGR 前期破水 1回/週 | 陣痛発来 破水時の対応 | 授乳禁止 乳腺炎 |
| 妊婦健診 | 1回/2~4週 | 1回/2~4週*2) | 1回/2週 | 1回/週 | | |
| 検査項目 (血液) | 血液型 血算 生化 凝固 梅毒 () HBV () HCV () HTLV-1 () CMV () ウイルス量 () CD4 () | 血算 生化 (乳酸) | 血算 生化 (乳酸) | (術前検査) 血算 生化 凝固 クロスマッチ | | 術後検査 血算 生化 (乳酸) |
| * 3) | 子宮腔部細胞診 () クラミジア () 淋菌 () 臍培 () | ウイルス量 () CD4 () | ウイルス量 () CD4 () | ウイルス量 () CD4 () | ウイルス量 () CD4 () | ウイルス量 () CD4 () |
| 検査項目 (経分泌物など) | 子宮腔部細胞診 () クラミジア () 淋菌 () 臍培 () | 20週前後 臍培 () | | 35週前後 臍培 () GBS () | | |
| 検査項目 (超音波) * 4) | 経臍 | 経腹 | 経腹 | 経腹 | 経腹 | |
| 検査項目 (その他) | (胸部レントゲン) | (胸部レントゲン) | | NST 胸部レントゲン 心電図 | NST | |
| 治療・予防投与 AZTを含むHAARTなど | 内服薬の決定 | | AZT 静注薬, シロツ プの手配 | | 手術当日 AZT 静注 | |

* 1) 手術に関する打ち合わせのための時間的余裕と、陣痛発来・破水時の速やかな対応を可能とするため、可能であれば早期の入院が好ましい。

* 2) 妊娠後HIVが判明した例では、抗HIV薬のアドヒアランスや副作用の確認のため2週ごとの受診が求められる。

* 3) ウイルス量, CD4値の測定は1回/月

* 4) 一般産科外来診療に準じて

参考2. 外来診療におけるケアフローチャート (国立国際医療センターの例を改変)

産科 担当助産師: HIV/AIDS 専任コーディネーター・ナース

| 週数 | ～13週 | 14週～23週 | 24週～入院時 | 入院時 | 分娩(37週) | 分娩後 | |
|------|--|--|--|--|--|--|--|
| 患者目標 | 患者教育 <input type="checkbox"/> HIV/感染症と治療の概要の説明 <input type="checkbox"/> 日和見感染症発症予防と治療の説明 <input type="checkbox"/> 検査データの見方の説明 <input type="checkbox"/> 2次感染予防 <input type="checkbox"/> パートナーの抗体検査の説明 <input type="checkbox"/> 日常生活についての説明 <input type="checkbox"/> セルフケアと対処法 <input type="checkbox"/> 母子感染と予防の説明 <input type="checkbox"/> 妊娠継続に関する自己決定支援 <input type="checkbox"/> 母子保健指導 (外来Ns) <input type="checkbox"/> 妊娠経過を順調に過ごすことができる | <input type="checkbox"/> 生活のリズム形成ができる <input type="checkbox"/> 自分の状態を把握できる (検査データが読める・薬化時に対応ができる) <input type="checkbox"/> 定期受診ができる <input type="checkbox"/> 母子感染予防に関する知識を得ることができる <input type="checkbox"/> 自分が妊娠を継続するかどうか意思表明できる <input type="checkbox"/> 妊娠経過を順調に過ごすことができる | <input type="checkbox"/> 母子保健指導 (外来Ns) <input type="checkbox"/> 病棟Ns紹介 <input type="checkbox"/> 入院オリエンテーション <input type="checkbox"/> 母子保健指導 (病棟Ns) | <input type="checkbox"/> 母子保健指導 (病棟Ns) <input type="checkbox"/> 分娩介助 | <input type="checkbox"/> 分娩介助 <input type="checkbox"/> 退院オリエンテーション | | |
| 患者目標 | <input type="checkbox"/> 服薬に関する知識を得ることができる <input type="checkbox"/> 生活の基礎を確立できる (経済基盤・療養の場の確保・支援者の獲得) <input type="checkbox"/> 事前に必要な治療が受けられる (併存疾患等) <input type="checkbox"/> 服薬継続できる準備を整えられる <input type="checkbox"/> 自分の生活と服薬をすり合わせられる <input type="checkbox"/> 自分が服薬を開始するかどうか意思表明できる <input type="checkbox"/> 服薬が継続できる | 服薬支援 <input type="checkbox"/> 服薬オリエンテーション <input type="checkbox"/> 服薬アセスメント <input type="checkbox"/> 服薬スケジュール立案 <input type="checkbox"/> 服薬シミュレーション | <input type="checkbox"/> 服薬開始の自己決定支援 <input type="checkbox"/> 服薬指導 <input type="checkbox"/> 服薬開始後1週間セルフレポート <input type="checkbox"/> 服薬開始後フォローアップ (内科・産科受診時に随時面談) | <input type="checkbox"/> フォローアップ <input type="checkbox"/> フォローアップ <input type="checkbox"/> フォローアップ | <input type="checkbox"/> フォローアップ <input type="checkbox"/> フォローアップ <input type="checkbox"/> フォローアップ | <input type="checkbox"/> フォローアップ <input type="checkbox"/> フォローアップ <input type="checkbox"/> フォローアップ | |
| 患者目標 | <input type="checkbox"/> 妊娠経過を順調に過ごすことができる <input type="checkbox"/> 連携・調整 <input type="checkbox"/> 内科・産科・小児科と方針決定 <input type="checkbox"/> 各スタッフと情報提供 <input type="checkbox"/> 各診療調整 (必要時) <input type="checkbox"/> 在宅療養支援導入のアセスメント <input type="checkbox"/> オリエンテーション <input type="checkbox"/> 同意 <input type="checkbox"/> 保健師等への情報提供 <input type="checkbox"/> 3者面談・在宅ケアプラン立案 <input type="checkbox"/> 訪問・評価 <input type="checkbox"/> サポート形成支援 <input type="checkbox"/> 社会資源の紹介 <input type="checkbox"/> 生活の基盤を確立できる (経済基盤の確保) (支援者の獲得) <input type="checkbox"/> 療養環境調整 | <input type="checkbox"/> 妊娠経過を順調に過ごすことができる <input type="checkbox"/> 連携・調整 <input type="checkbox"/> 内科・産科・小児科と方針決定 <input type="checkbox"/> 各スタッフと情報提供 <input type="checkbox"/> 各診療調整 (必要時) <input type="checkbox"/> 在宅療養支援導入のアセスメント <input type="checkbox"/> オリエンテーション <input type="checkbox"/> 同意 <input type="checkbox"/> 保健師等への情報提供 <input type="checkbox"/> 3者面談・在宅ケアプラン立案 <input type="checkbox"/> 訪問・評価 <input type="checkbox"/> サポート形成支援 <input type="checkbox"/> 社会資源の紹介 <input type="checkbox"/> 生活の基盤を確立できる (経済基盤の確保) (支援者の獲得) <input type="checkbox"/> 療養環境調整 | <input type="checkbox"/> 合同カンファレンス | <input type="checkbox"/> 合同カンファレンス | <input type="checkbox"/> 合同カンファレンス | <input type="checkbox"/> 合同カンファレンス | |

平成13年度 エイズ医療共同研究報告書「一般改変」
「エイズ患者に対するコーディネーター等の活動の効果的介入に関する研究」