

す。また、便秘型にはClチャンネル刺激薬であるルビプロストンが有効とされ、器質的疾患を否定したうえでこれらを整腸剤、蠕動調節剤と組み合わせて処方されます。下痢型にはオピオイドレセプター作用薬であるロペラミドが有用であり、さらに、ニューロキニン(NK)1受容体拮抗薬や5HT調節薬の治験も行われています。漢方薬も有効で、便秘型(痙攣性)で寒症には桂枝加芍薬湯が、精神神経症状が強い場合には加味逍遥散や四逆散が有効とされています。下痢型には半夏瀉心湯が、とくに水様便の場合には五苓散を加えると有効性が高まるとされています。面白いことに、西洋医学でも生薬の薄荷(ペパーミント)が有効であるという報告やアーティチョーク抽出物が有効であるとする報告<sup>11)~13)</sup>、さらに、カモミールやイベリス(トキワナズナ)、ミルクシスル、ペパーミントなどからなる生薬製剤STW5(Iberogast)<sup>14)</sup>が有効であるとする報告があります。カモミールは生薬のなかでは代表的な鎮静薬ですが、現代の中枢性作動薬としてSSRIなど、抗うつ薬やロフラゼブ酸エチルなどの抗不安薬が有効とする報告も多く見られます。ただ、西洋・東洋医学ともに、一番大事なのはストレスの軽減でしょう。

では、三成の場合それは可能だったのでしょうか？西軍の実質的責任者となった三成には、戦いを勝ち抜くことしか許されていません。関が原の合戦では午前中は島左近、蒲生郷舎ら歴戦の家臣団と領内国友村に突貫工事で制作させた大口径砲の威力で徳川方を撃退していました。しかし、正午、松尾山の秀秋の裏切りが16世紀最大の陸上戦の趨勢を決めてしまいます。南宮山の毛利・吉川軍は戦闘を放棄して戦場離脱、潰走する西軍のなかで三成は単独となって伊吹山中に落ち延びます。そして、1週間後に捕縛、半月後には処刑という過酷な運命が待っています。

す。

徳川幕府は豊臣家からの政権簞奪を正当化するスケープゴートとして三成を奸臣として宣伝しました。晩年にボケてきた太閤秀吉に甥の関白秀次やライバルの諸将を讒言し、切腹や領地没収をせしめたこと、戦術的にも戦略的にも無謀な朝鮮出兵を後押ししたこと、さらに、淀の方と密通してできた秀頼に天下を取らせようとしたなどというものです。しかし、そのような噂の多くは事実無根であり、太閤記にも「三成は諫に付ては、我が気色取らず。諸事有る姿を好みし者なり。」とあります。筋を通し、主君にも言うべきことは言う人物だったのでしょうか。司馬遼太郎は「三成には、近代人のにおいがする。」としています<sup>15)</sup>。堺屋太一は、「上を立て、人と金を集める日本式プロジェクトメーキング方法の元祖であり、彼がいなければ徳川の安定も明治維新も大阪万博もなかった<sup>16)</sup>」としています。実際、太閤検地の実施や全国的な商業活動の整備、朝鮮半島への兵站管理などは彼でなければ不可能だったでしょう。このような早すぎた現代人が凶らずも天下分け目の大合戦に一方の旗頭となってしまう、そのストレスは計り知れないものがあるでしょう。IBSの強烈な発症因子として矛盾しないと思われます。Petalらは、IBSは患者のQOLを低下させるのみならず、高額な総医療費を通じて社会経済的にも大きな損失を与えているとしています<sup>17)</sup>。日本史のうえでも豊臣氏の滅亡と徳川政権の確立のうえで決定的な役割を果たしたのではないかと思います。

そして、冒頭の柿の話です。三成としてはいかに覚悟のうえとはいえ、おそらく処刑前には極度の緊張状態にあったでしょう。柿は果物の中でもあまり消化のよいほうではありません。ここで、固形物を口にすれば腸管運動の亢進をきたし、処刑場でみっともない姿をさらすこと

になるのではないかという配慮だったのではないかと思います。さらに、水を所望する受刑者に柿を与えるという見当はずれな対応をした(おそらく)三河の田舎侍に対する彼の最後の皮肉だったのかもしれませんが。<sup>注)</sup>

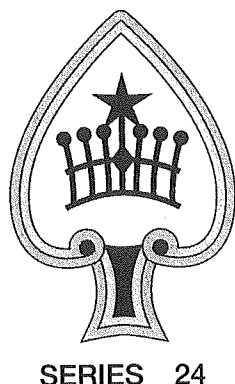
注) 一説には生の柿ではなく干柿だったともいわれます。そうなりますと、本草綱目では「補虚勞不足。消腹中宿血。穢中厚腸。健脾胃氣。開胃滂腸。消痰止渴。云々」とあり、見当はずれではなくなります。ただ、緩下作用と去痰作用は共通しています。

#### 文 献

- 1) 李時珍：本草綱目，大台北出版社，中華民國，1989.
- 2) 今井林太郎：人物叢書；石田三成，吉川弘文館，1988.
- 3) 白川 亨：石田三成とその一族，新人物往来社，1997.
- 4) 桑田忠親：石田三成，講談社文庫，1982.
- 5) 服部敏良：室町安土桃山時代医学史の研究，吉川弘文館，1971.
- 6) Cayley WE Jr: Irritable bowel syndrome. *BMJ* 19: 330 (7492): 632, 2005.
- 7) Frexinos J: Historical viewpoint on the irritable bowel syndrome *Gastroenterol. Clin Biol* 14 (5 Pt 2): 5-8C, 1990.
- 8) Gonsalkorale WM, et al.: Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component? *Gut* 52:91-93, 2003.
- 9) Carvalho AT, et al.: Immunohistochemical study of intestinal eosinophils in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 36:120-125, 2003.
- 10) Crentsil V: Will corticosteroids and other anti-inflammatory agents be effective for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome? *Med Hypotheses* 65:97-102, 2005.
- 11) Walker AF, et al.: Artichoke leaf extract reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a post-marketing surveillance study. *Phytother Res* 15: 58-61, 2001.
- 12) Madisch A, et al.: Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 19: 271-279, 2004.
- 13) Grigoleit HG, Grigoleit P: Gastrointestinal clinical pharmacology of peppermint oil. *Phytomedicine* 12:607-611, 2005.
- 14) Grigoleit HG, Grigoleit P: Peppermint oil in irritable bowel syndrome. *Phytomedicine* 12:601-606, 2005.
- 15) 司馬遼太郎：関ヶ原，新潮文庫，1979
- 16) 堺屋太一：巨いなる企て，毎日新聞社，1980
- 17) Patel RP, et al.: The economic impact of irritable bowel syndrome in a managed care setting. *J Clin Gastroenterol* 35:14-20, 2002.

#### ●著者連絡先

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1  
 日本大学医学部先端医学講座  
 (感染制御科学)  
 早川 智



### 青い血のカルテ

## ジェームズ1世と 嫌煙権

はやかわ さとし  
早川 智 日本大学医学部先端医学講座

米国ではかつて、禁酒法という法律がありました。アルコール中毒による心身の障害から米国人を守るため、1917年、アメリカ連邦議会は禁酒を規定した憲法第18修正案を可決、3年間の猶予の後、1920年1月17日より、全米における酒の醸造・販売・運搬・輸出入が禁止されました。以後約14年間にわたって暗黒の時代が続くこととなります。最もこの法律はザル法で、飲酒自体を禁止したわけではないので、もともと家にある酒を飲む分には適用されません。しかし、貯蔵も底をついた1920年代なかばから街には密造酒と密輸酒があふれ、ギャングたちの貴重な財源になりました<sup>1)</sup>。

21世紀米国の嫌煙権運動の高まりを見ていると、禁煙法が成立するのではないかと友人と話をしていたところ、米国に先駆けてヒマラヤの小国、ブータンで禁煙法が成立したというニュースがありました。ブータンでは、20ある行政区のうち、すでに18区で販売が非合法化されていたのですが、2004年12月17日より首都ティンブーを含む2区でも煙草の販売と所持が非合法化され、世界初の禁煙国家となったのでした。施行後約1年たった現在、どれくらい守られているかはわかりませんが、嫌煙運動家にとっては天国でしょう。ちなみに、喫煙が見つかったら1万ヌルタム(24,000円)の罰金だそうです。一人当たりのGDP(国

内総生産)が730ドル(81,000円)の国です。かなり高額です。

英国の新聞や雑誌は、皮肉たっぷりにこのニュースを報道していましたが<sup>2)</sup>、かつて英国でも禁煙法が議会上程された時期がありました。

チューダー朝の最後を飾る名君、エリザベス1世はVirgin Queenの名の下に生涯結婚せず、また、姉メアリー女王、弟エドワード6世王も子孫を残さなかったため、女王の晩年に後継者が大きな問題となってきました。1603年、老衰のために世を去った女王が死の床で指名したのは、宿命のライバルだったスコットランド女王メアリーの忘れ形見、スコットランド国王ジェームズ6世でした。ヘンリー7世の曾孫という、いささか遠い血縁でしたが、ほかにチューダー王家の血を引くプロテスタントという条件を満たす王侯がいなかったためです。イングランド政府と議会からの就任要請を受けたジェームズは居城エジンバラを後にしてロンドンに入り、ジェームズ1世として即位します。素朴なスコットランドから豪華絢爛たるロンドンの宮廷は驚くことばかりでしたが、彼がどうしても許せなかったのは、廷臣たちがお洒落なクレイパイプでぷかりぷかりと煙草をふかしていることでした。1604年、英国国王の位についてすぐにジェームズは一文をしたためます。

「君にもし一片の羞恥心でもあるならば、喫煙のような愚行はすぐに捨て去るのが賢明である。速やかにあの植物を集めて泥の中に捨て去るがよい。君がかかる悪習を受け入れたのは単なる無知のせいであり、愚かさのためである。もし、君が朕の忠告に耳を傾かないのならば、おそらく君は神罰を蒙り健康を害し、財産を失うばかりか外国人には母国に恥辱を与えるものとしか見えないであろう。煙草は胸をむかつかせ、耐え難い臭いを発し、また、知性にとってまことに有害である。言い換えれば、あの不吉な煙は地獄から渦巻きあがる蒸気である」(煙草排撃論：梅田晴夫、訳)<sup>34)</sup>

そして王はこのように締めくくります。

「この小論の中で喫煙のようなとるに足らぬ事柄に攻撃を加えることは、朕が英国国民の平和と繁栄のためにいかなる労苦をも厭わないという決意を示すものである。」

1605年にはオックスフォード大学で「煙草の害について」の公開シンポジウムが開催され、国王も王妃、王太子ともに招待されました。英国のすごいところは、今から400年前に王権神授説を信奉し、国民の生殺与奪の権を握る国王を一シンポジストとして演壇に上げ、これに対して学長のチェイナー博士が堂々と反論を加えたことです。このシンポジウムでは国王と王を支持する廷臣、侍医団に対し、チェイナー教授を支持するオックスフォードの教授連中が一步もひかず、物別れに終わりました。

当時、イングランドでは「薬用」として広く喫煙が広まっていたが、国内では生産されないため、長年の宿敵スペインの植民地である新大陸から輸入せざるをえず、また、煙草貿易船をエリザベス女王が育てた英国海賊が襲う事態が頻発し、両国間の関係を悪化させていました。1605年、王は煙草の関税を3倍にする煙草法令を公布、輸入量は激減し、価格も高騰しましたが、貴族連中にとっては痛くも痒くも

なく、話べたで融通が利かない田舎者の国王を馬鹿にしながら、故エリザベス女王の寵臣ウォルター・ローリー卿 Sir Walter Raleigh ら貴族どもは、相変わらずブカリプカリと煙を輪にして遊んでいました。これに腹を立てた国王は謀反の疑いで彼をロンドン塔に10年もの間幽閉します。しかし、優れた教養人であったローリー卿に同情した王太子ヘンリーの指示により、彼の受けた待遇は悪いものではなく、牢内でも愛用のパイプを手に、歴史に残る名著「世界史」を書き上げます。1617年、釈放されたローリー卿は新大陸探検隊の責任者に任命され、再び新大陸探検に向かいますが、途中大量の煙草を仕入れるために寄航したギアナでスペイン船とトラブルを起こします。やっとかなった大国スペインとの和平に水を差す行為に激怒した国王は、帰国したローリー卿を逮捕し、1618年10月19日、断頭台に送ります。泰然としてローリー卿は最後の一服を喫し、友人に愛用のパイプを渡して「こいつと家内をよろしく頼む」と言い残し、処刑台に上ったのでした。ちなみに彼のパイプは現在、社宝として、ロンドンのダンヒル本店に展示してあります。

(真偽のほどは不明ですが…)

ローリー卿は背が高くハンサムであったうえに義侠心に富み、故エリザベス女王のみならず多くの宮廷人に愛されました。若き日には大陸のユグノー戦争で少数の手兵で強力なスペイン歩兵団を破り、海戦ではドレイク提督の下にアルマダの来襲を退け、探検家としては北米に肥沃な入植地を築いて女王に奉げ(女王の名をとって Virginia と命名)、新大陸からは煙草のみならずジャガイモをもたらして不作に苦しむアイルランドの農民に分け与えるなど、庶民にも大人気の人物です。彼を可愛がった前女王との遠い血縁で王位についたジェームズにとって、母の仇でもある前女王に寵臣たちは目の上の瘤

以上のものだったのでしょう。ローリー卿の死後も煙草の流行は衰えることなく、1620年、ついに国王は英国内で何人といえども煙草の栽培・所持・譲渡・売買を禁じるという「禁煙法」を布告します。しかし、1621年4月16日、英国下院は絶対的多数でこの法案を否決しました。ジェームズ自身は、1625年3月27日、結核で死亡するまで禁煙法の再成立に意欲を燃やし続けましたが、煙草栽培がヴァージニア植民地の基幹産業となり、煙草の税収が国庫を潤している状況では誰も耳を傾けませんでした。王位を継いだ次男のチャールズは1626年、スペインからの煙草輸入制限を撤廃します。清教徒革命で、そのチャールズ1世が処刑されてからしばらくの間、英国は禁酒禁煙のうえ歌舞音曲も慎むという暗い時代が続きますが、チャールズ2世の王政復古と一緒にフランス宮廷から嗅ぎ煙草の流行も到来します。

もともと、煙草は新大陸原住民の間で、儀式・宗教用、あるいは嗜好品として広く用いられていたものが、コロンブスらによって欧州世界に伝来し、タバコの学名に名を残すポルトガル駐在フランス公使ジャン・ニコは1560年頃、リスボンの薬草園でこれを栽培し、片頭痛の特効薬としてフランス王妃カトリーヌ・ド・メディシスに献上しています。1570年にはセビリアの内科医ニコラス・モナルデス Nicholas Monardes はその著書「薬草誌」の後半を煙草礼賛にあて、空腹や渴きを癒す作用、頭痛、腹痛、熱病、下痢等、あらゆる疾患に対する万能薬としています。同時期に紹介されたコカはその毒性と依存性のため欧州に広く伝播することはありませんでしたが、煙草は欧州のみならず、トルコやアラビア世界へ、また、スペイン人、ポルトガル人、少し遅れてイギリス人やオランダ人商人によってインド、フィリピン、ジャワ、中国、日本へと広がってゆきます。

ローリーの親友だった数学者・哲学者トマス・ハリオットは「その煙は体内にある余分な粘液や有害な体液を一掃する」として、ガレノス的な視点から煙草の効果を喧伝し、ロビンソン・クルーソーで有名なダニエル・デフォーは「瘡」が煙草で治る事実？を報告しています。18世紀には嗅ぎ煙草は上流階級の必需品となり、マリーアントワネットの嫁入り道具には52個の黄金の煙草入れがあったそうです（彼女がニコチン中毒だったのではなく、臣下に下賜されたのでしょう）。19世紀には市民革命とともに、喫煙法も嗅ぎ煙草からパイプや葉巻に移ってゆきます。そして19世紀半ば、ナイチンゲールが活躍したクリミア戦争時に発明された紙巻煙草は2度の世界大戦を経て20世紀には喫煙の主流となりました。

当初は、万能薬として欧州各地の宮廷に流行した煙草ですが、アフメット1世やムラト4世治下のトルコではコーランの教えに背く悪魔の品物として禁止されます。しかし、民衆の間に広まった煙草を禁止するよりは税収を上げるほうが得策と気づいた後のサルタンたちにより、トルコ自体がオリエント種煙草の一大産地となり、今に至っています。清の康熙帝や雍正帝も、禁煙令を発しましたが、皇帝自身が嗅ぎ煙草の愛用者で贅を尽くした煙草入れの収集を行い、より有害な阿片対策のほうが急務となったため死文化してしまいました。ミハイル・ロマノフ治下のロシアでは、「不妊症」の原因として喫煙が禁じられました。実際、ニコチンには直接または間接的なアロマトターゼ阻害作用<sup>6)</sup>があり、IVF非成功例のリスクファクターであること<sup>6)</sup>、月経不順や胎盤機能不全による流産、IUGR<sup>7)8)</sup>が知られていますので、まんざら根拠のないことではなさそうです。1830年代の米国では清教徒の流れを汲む聖職者たちが、「酩酊、錯乱、精神異常、性倒錯、不能、そして、癌」の原因

であるとして禁煙を提唱しています。フランスでも、フローベールは「煙草は脳と脊髄の病気の原因となる」としており、パスツールやロシアのチェーホフも参加した大規模な禁煙法運動が広がり、英国でも1908年には公共の場における青少年の喫煙を禁止する法律が公布されました<sup>9)</sup>。ただ、19世紀英国の嫌煙運動は多分に君主ヴィクトリア女王の趣味によるものだったようで、60歳にして跡をついだエドワード7世(葉巻にその名が残っています)即位後の第一声は「諸君、今日からは吸ってよろしい。Gentlemen, you may smoke!」でした。

大規模な疫学的調査によって、統計的に煙草の有害性が明らかにされたのは20世紀になってからで、1920年代には早くも心筋梗塞や癌との関連に警鐘が鳴らされています。最初に関連性が明白になったのは虚血性心疾患で、喫煙者は非喫煙者の1.8倍(葉巻は1.2倍)とされています<sup>10)11)</sup>。虚血先進疾患のリスクや慢性閉塞性呼吸器疾患のリスクは可逆的で、禁煙により低下するともいわれています。一方、煙草を吸うと肺癌になるというのも有名な話ですが、そのリスクは報告によってまちまちです。もっとも過激なもの、非喫煙者の24倍というものですが、この値はかなり疑問視されており、65歳以上を対象とした場合、喫煙関連癌 smoking related cancers は男性で4.0倍、女性で7.5倍とされています<sup>12)</sup>。ただ、これは紙巻煙草の場合で、葉巻では1日5本以下ならばあらゆる癌で差がないとする報告もあります。また、75歳を過ぎると、喫煙者のほうが非喫煙者よりも平均余命が長いとする調査結果も出ています<sup>13)</sup>。これには、喫煙者にアルツハイマー病が少ない(非喫煙者の1/3)、煙草を吸いながら75歳過ぎまで生きている人はもともと悪性腫瘍や動脈硬化に対する抵抗性があ

る、DNAの修復能力に優れているなどという仮説が提唱されましたが、はっきりした結論はないようです。先ほども申し上げましたアルツハイマー病のほかに、パーキンソン病<sup>14)</sup>や潰瘍性大腸炎<sup>15)16)</sup>やアフタ性口内炎<sup>17)</sup>の予防効果や治療効果があることが報告されています。さすがに非喫煙者に煙草を勧めるわけにはゆきませんので、臨床的にはニコチンガムやニコチンパッチが用いられるようです。中枢神経に及ぼすニコチンの作用はまだ不明な点が多いのですが、マウスの迷路学習モデルでその能力を高めること、培養神経細胞に低酸素侵襲やグルタミン酸負荷<sup>18)</sup>、血清濃度低下などの刺激を加えてアポトーシスに陥らせる系にニコチンを加えると神経細胞死を抑制することが知られています。HIVp 120による培養神経細胞のアポトーシスも抑制されますが<sup>19)</sup>、煙草を吸う吸わないはエイズの進行とは無関係のようです。ニコチンがbcl-2の活性化を介して細胞死を抑制する作用は神経特異的ではありませんので<sup>20)</sup>、消化器における癌化のプロモーターとなるとする仮説も提唱されています。

おもしろいことに、ジェームズ6世の死因となった結核に対しては、煙草がTh1型の免疫応答を抑制し、非特異的な免疫応答を活性化するので、増悪因子になると考えられており<sup>21)</sup>、彼の煙草嫌いは納得できることかも知れません。一方、結核と当時は鑑別が難しかったであろうアレルギー性肺炎に対しては肉芽形成を抑制することから、進行を抑制するのではないかという論文が出ています<sup>22)</sup>。

さて、米国の禁酒法は、1933年に税収の落ち込みと景気の冷え込み(第二次大戦の原因となった大恐慌は1929年10月24日)により、これを無効とする憲法第21修正が採択され、同年12月5日をもって、再び飲酒は合法化されました。禁酒法時代に売られた酒は53

億リットルで、儲けたのは陸続きのカナダの酒造メーカーとギャングだけだったうえに、メタノール入りの悪酒で2,000人近い死者や失明者が出たのだそうです。他人の煙は不愉快ですから、嫌煙権運動は理解できますが、煙草を吸うシーンのある歌や映画、テレビドラマが排撃されたり、本人が好きで吸っておきながら肺癌になると煙草会社を訴え、煙草会社も追及から逃れるためその製品にいちいち害を書き立ててから売るといふ神経は理解できません。また、煙草は昔から不良少年の必須アイテムですが、煙草を吸うから不良少年になるわけではなく、不良少年だから法に触れることをして見せるわけで、彼らは煙草がなければ他のものを吸うでしょう。煙草の作付けと乾燥のための森林伐採が地球温暖化の原因となるという珍説もありますが、他のエネルギー消費に加えれば微々たるものでしょう。煙草がヨーロッパに伝来した16世紀初頭からほぼ、500年がたった現在、煙草に対する評価は毀誉半ばから、悪魔の植物とまではいえないまでも、かなり形勢不利に思われます<sup>23)</sup>。しかし、現在の遺伝子工学をもってすれば、より美味しく、有害作用を除いた煙草を作ることは不可能ではないように思われます。500年後にどのようなになっているか興味あるところです。

#### 文 献

- 1) 岡本 勝：禁酒法—「酒のない社会」の実験，講談社現代新書，1996.
- 2) Ahmad K: The end of tobacco sales in Bhutan. *Lancet Oncol* 6:69, 2005.
- 3) 梅田晴夫：たばこ博物誌，エルム，1976.
- 4) カウント・コーティ岩城利正（訳）：喫煙の歴史，東洋書院，1951.
- 5) Sarasin A, et al.: Adrenal-mediated rather than direct effects of nicotine as a basis of altered sex steroid synthesis in fetal and neonatal rat. *Reprod Toxicol* 17:153-162, 2003.
- 6) Augood C, et al.: Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 13:1532-1539, 1998.
- 7) Kirkham C, et al.: Evidence-based prenatal care: Part I. General prenatal care and counseling issues. *Am Fam Physician* 71:1307-1316, 2005.
- 8) Bouhours-Nouet N, et al.: Maternal smoking is associated with mitochondrial DNA depletion and respiratory chain complex III deficiency in placenta. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288:E171-177, 2005.
- 9) 和田光弘：煙草が語る世界史，世界史リブレット，山川出版社，2004.
- 10) LaCroix AZ, et al.: Smoking and mortality among older men and women in three communities. *N Engl J Med* 324:1619-1625, 1991.
- 11) Iribarren C, et al.: Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular diseases, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men. *N Engl J Med* 340:1773-1780, 1999.
- 12) 橋内 章：そこに酒あり煙草あり，真興公益（株）医書出版部，2003.
- 13) Allam MF, et al.: Parkinson's disease protects against smoking? *Behav Neurol* 15:65-71, 2004.
- 14) Logroscino G.: The role of early life environmental risk factors in Parkinson disease: what is the evidence? *Environ Health Perspect* 113:1234-1238, 2005.
- 15) Danese S, et al.: Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev* 3:394-400, 2004.
- 16) Wu WK, Cho CH: The pharmacological actions of nicotine on the gastrointestinal tract. *J Pharmacol Sci* 94:348-358, 2004.
- 17) Tuzun B, et al.: Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *Int J Dermatol* 39:358-360, 2000.
- 18) Sun X, et al.: Protective effects of nicotine against glutamate-induced neurotoxicity in PC12 cells. *Cell Mol Biol Lett* 9:409-422, 2004.
- 19) Giunta B, et al.: Galantamine and nicotine have a synergistic effect on inhibition of microglial acti-

- vation induced by HIV-1 gp120. Brain Res Bull 64:165-170, 2004.
- 20) Ye YN, et al.: Nicotine promoted colon cancer growth via epidermal growth factor receptor, c-Src, and 5-lipoxygenase-mediated signal pathway. J Pharmacol Exp Ther 308:66-72, 2004.
- 21) Maier LA: Is smoking beneficial for granulomatous lung diseases? Am J Respir Crit Care Med 169:903-909, 2004.
- 22) Bothamley GH: Smoking and tuberculosis: a chance or causal association? Thorax 60:527-528, 2005.
- 23) Carbone JC, et al.: Smoking, health, risk, and perception. J Health Econ 24:631-653, 2005.

● 著者連絡先

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1  
 日本大学医学部先端医学講座  
 (感染制御科学)  
 早川 智

■ 産科と婦人科バックナンバー特集一覧 ■ (価格は税5%込)

第65巻(平成10年)  
 <増刊号> 鑑別診断のための画像の読み方 .....8925  
 第66巻(平成11年)  
 <増刊号> 子宮体部悪性腫瘍の診断と治療 .....8925  
 第11号<特大号> 婦人科がん化学療法 .....5250  
 第67巻(平成12年)  
 <増刊号> 避妊—女性の well-being をめざして .....7875  
 第11号<特大号> 産婦人科感染症のすべて .....6300  
 第68巻(平成13年)  
 第1号 婦人科癌の緩和医療とターミナルケア  
 —21世紀の展望— .....2520  
 第2号 生殖医療—21世紀の展望— .....2520  
 第3号 周産期医療—21世紀の展望— .....2520  
 第4号 産婦人科領域における深部静脈血栓症,  
 肺塞栓症 .....2520  
 <増刊号> 産婦人科ホルモン療法マニュアル .....6720  
 第5号 腫瘍合併妊娠の取り扱い .....2520  
 第6号 不育症診療の新展開 .....2520  
 第7号 自然分娩—多様なニーズへの対応— .....2520  
 第8号 産婦人科手術での妊孕能温存の工夫 .....2520  
 第9号 第40回子宮癌研究会 .....2520  
 第10号 男性不妊症 .....2520  
 第11号<特大号> 産婦人科オフィス診療 .....6300  
 第12号 尿失禁をめぐる諸問題 .....2520  
 第69巻(平成14年)  
 第1号 外陰疾患 .....2520  
 第2号 肥満とやせ .....2520  
 第3号 帝王切開—QOLの向上を考える— .....2520  
 第4号 機能性子宮出血の診断と治療 .....2520  
 <増刊号> 妊婦・新生児スクリーニング検査 .....7350  
 第5号 婦人科癌化学療法法のEBMと新たな展開 .....2520  
 第6号 生殖補助医療をどう考えるか .....2520  
 第7号 多胎妊娠—予後の改善をめざして— .....2520  
 第8号 産婦人科領域における  
 血液製剤の使用法 .....2520  
 第9号 婦人科癌の予防と検診 .....2520  
 第10号 受精のメカニズムをさぐる .....2520  
 第11号<特大号> 産婦人科診療における超音波診断のポイント .....6195  
 第12号 妊娠中毒症 .....2520

第70巻(平成15年)  
 第1号 血管新生と婦人科悪性腫瘍 .....2520  
 第2号 生殖医療よりみた多胎妊娠 .....2520  
 第3号 内科疾患合併妊娠の管理 .....2520  
 第4号 産婦人科医に必要な麻酔の知識 .....2520  
 <増刊号> 産婦人科手術療法マニュアル .....7575  
 第5号 子宮頸癌治療の CONTROVERSY .....2520  
 第6号 難治性不妊症をどう扱うか .....2520  
 第7号 難産を考える .....2520  
 第8号 女性ホルモン補充療法(HRT)の再評価 .....2520  
 第9号 がんと性を科学する .....2520  
 第10号 着床不全の改善をめざして .....2520  
 第11号<特大号> 産婦人科診療 症例から診断・治療へ .....6195  
 第12号 早産・切迫早産を考える .....2520  
 第71巻(平成16年)  
 第1号 内視鏡下手術の適応と限界 .....2520  
 第2号 子宮体癌治療の CONTROVERSY .....2520  
 第3号 GnRH アンタゴニストの臨床応用 .....2520  
 第4号 妊産婦死亡を防ぐ .....2520  
 <増刊号> 検査値をどう読むか .....6825  
 第5号 婦人科がんのリスクファクター .....2520  
 第6号 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)を考える .....2520  
 第7号 妊娠中に行う手術の適応と問題点 .....2520  
 第8号 産科医療におけるパラダイムシフト .....2520  
 第9号 卵巣がん治療の CONTROVERSY .....2520  
 第10号 生殖免疫を考える .....2520  
 第11号<特大号> 女性内科疾患 外来プライマリ・ケア .....7245  
 第12号 胎児 well-being の評価 .....2520  
 第72巻(平成17年)  
 第1号 乳がんの診断と治療 .....2625  
 第2号 抗悪性腫瘍薬の臨床薬理学 .....2625  
 第3号 子宮内膜症をどう扱うか .....2625  
 第4号 骨盤位妊娠を考える .....2625  
 第5号 卵巣明細胞癌を考える .....2625  
 第6号 生殖補助医療と双胎妊娠 .....2625  
 第7号 性感染症の診断・治療と予防 .....2625  
 第8号 周産期のウイルス感染症 .....2625  
 第9号 婦人科がん多施設共同研究の現状と将来像 .....2625  
 第10号 不妊治療と新しい多様な家族のすがた .....2625  
 第11号<特大号> 産科診療マニュアル  
 —産科異常への対応— .....5775

☆お問い合わせ、ご注文は下記へ

〒100-0014 東京都千代田区永田町 2-14-2 山王グランドビル  
 振替 00170-9-30203  
 営業部 E-mail:eigyobu @ shindan.co.jp

TEL 03-3580-2770 (営業) FAX 03-3580-2776  
 (株) 診断と治療社・営業部



## HIV 母子感染対策（ガイドライン）

外川正生\*

Masao Togawa

### はじめに

自然状態の HIV 母子感染 (mother-to-child transmission: MTCT) 率は 30~45% であり, その感染経路・時期<sup>1)</sup>は表 1 のように考えられている。感染児の予後は多剤併用療法 (highly active anti-retroviral therapy: HAART) によって改善されつつあるが, 児の将来に予想される困難と必要な医療・社会資源は甚大である。しかし, 以下に述べる有効な MTCT 予防対策 (preventing MTCT: PMTCT) が実施された場合, MTCT は 1~2% 以下<sup>2,3)</sup>に抑制される。2004 年末全世界の HIV 感染者と AIDS 患者は 3940 万人で, 64% がサハラ以南アフリカに集中し, そこでの女性感染者は 57% あるいは妊婦健診統計上 10~40% にも及んでいる。その他の地域でも成人感染率は平均 1.1% (欧米で 0.3~0.6%) あり, そのうち 15~49 歳女性が 20~50% を占めている (UNAIDS: <http://www.unaids.org/en/default.asp>)。このような浸淫状況のなか, わが国の成人感染率は 0.1% 以下, 妊婦感染率は約 0.01% と世界的には低率であるが, 毎年約 30 例の分娩<sup>3)</sup>があることから PMTCT の重要性に変わりはない。

### MTCT の疫学

1) MTCT 成立時期と経路 妊娠中・周産期・母乳栄養期に感染する。人工乳栄養での感染率は 15~30% で, 妊娠中と周産期の比は約 3:7 である。分娩直前・中・直後のいずれに起こるかの区別は技術的に困難であるが, 生後 48 時間以内に新生児末梢血によって HIV 陽性が確認されるものは

表 1 推定される自然状態での MTCT が起こる時期と確率

時 期	感染率
妊娠中	5~10 %
周産期	10~15 %
母乳栄養期	5~20 %
人工乳栄養での累積	15~25 %
生後 6 か月まで母乳栄養での累積	20~35 %
生後 18~24 か月まで母乳栄養での累積	30~45 %

(De Cock ら<sup>1)</sup>, 2000)

子宮内感染を意味し, 生後 2~4 週に陽性となるものは分娩周辺の感染であると推定される。2 歳まで母乳を与えた場合の累積感染率は 30~45% に上昇する<sup>1)</sup>。

2) MTCT の母体側危険因子 妊娠中の血中ウイルス量 (viral load: VL) 高値, CD4 低値, 破水後の長い経過時間, 母乳投与時の高い VL, 乳腺炎の存在などが MTCT 率を押し上げるが, 分娩前の VL < 400 コピーあるいは CD4 > 400 とウイルス学的・免疫学的指標が良好であっても MTCT は皆無ではない。

3) MTCT 児の自然経過 成人同様 VL は病勢予測因子であるが, 出生から数週間で VL は  $10^5 \sim 10^7$  コピーまで急増し 1~3 か月でピークに達した後, 2~3 歳までに約  $10^5$  まで減少することから治療適応上の解釈は難しい。CD4 は表 2 にあり, 年齢によって正常値が変動するが, 比率 (%) は一定なので免疫学的指標となる。無治療では 1 歳までに 10~50% が重篤化ないし死亡し, 5~6 歳まで年間数% ずつ AIDS を発症するが, この年齢をこえると進行が緩慢となり, 5~10% は軽症ないし無症状のまま思春期を迎えることができる<sup>4)</sup>。乳幼児期の AIDS 指標疾患は, カリニ肺炎,

\* 大阪市立総合医療センター小児内科  
 [〒534-0021 大阪市都島区都島本通 2-13-22]  
 TEL 06-6929-1221 FAX 06-6929-1091  
 E-mail: mtogawa@pop21.odn.ne.jp

表 2 13 歳未満小児 HIV 感染症の年齢別免疫学的分類 (1994, CDC)

免疫能	CD4 陽性リンパ球数/ $\mu$ l (%)		
	1 歳未満	1~5 歳	6~12 歳
低下なし	$\geq 1500$ ( $\geq 25$ )	$\geq 1000$ ( $\geq 25$ )	$\geq 500$ ( $\geq 25$ )
中等度低下	750~1499 (15~24)	500~999 (15~24)	200~499 (15~24)
高度低下	<750 (<15)	<500 (<15)	<200 (<15)

反復重篤細菌感染症, 消耗症候群, 脳症, カンジダ食道炎, サイトメガロウイルス疾患, 非定型抗酸菌症などである。他の特有な症状は乳児期の体重増加不良, カンジダ口内炎, リンパ節や肝脾の腫大, 湿疹, 1 歳以降の歩行障害や耳下腺腫脹, リンパ様間質性肺炎などである。

### PMTCT の進歩

1994 年に公表された Pediatric AIDS Clinical Trial Group (PACTG) 076 のレジメによる AZT 単独の 3 段階投与 (妊娠中期からの内服, 分娩時の点滴, 新生児への生後 6 週までのシロップ内服) (表 3) と人工乳栄養によって MTCT は約 8% まで低下した。その後, 選択的 (予定) 帝王切開による分娩方式がさらに感染率を下げることから, 1990 年代後半から “AZT の 3 段階投与・選択的帝王切開・人工乳栄養” のすべてを実施して先進国の

MTCT は 2% を割った<sup>5,6)</sup>。さらに最近では, 076 レジメを基本に妊娠中も HAART を用いることが主流になっている。2003 年までにわが国で感染女性から出生した児は 221 例, 感染児は 35 例であったが, “AZT の 3 段階投与, 選択的帝王切開, 人工乳栄養” がすべて実施できた 106 例では MTCT は 1 例 (0.9%)<sup>2)</sup> のみであった。

## 1. PMTCT のためのガイドライン

(文献 7 から抜粋)

“AZT の 3 段階投与を基本とした母児への抗 HIV 薬療法 (anti-retroviral therapy : ART), 選択的帝王切開, 人工乳栄養” のすべてを行うことがスタンダードである。

表 3 PACTG 076 レジメを基本とした AZT 単独 3 段階投与法 (人工乳栄養)

母体	分娩前 妊娠 14~34 週から全妊娠期間 AZT 内服。オリジナルは AZT 500 mg 分 5 だが, 600 mg 分 2 で投与
	分娩中 分娩開始から AZT 2 mg/kg* を 1 時間静脈内投与し, 引き続き出産まで 1 mg/kg/時を持続静脈内投与
児	分娩後 出産後 8~12 時間に AZT シロップ 2 mg/kg 6 時間ごと経口投与, を開始し生後 6 週間まで続ける 経口投与できない場合は, 1.5 mg/kg を 6 時間ごとに静脈内投与する**

\* わが国では静注用 AZT や AZT シロップは認可されていないため, 厚生労働省・エイズ治療薬研究班より入手

班長連絡先: 東京医科大学病院臨床検査医学科主任教授 福武勝幸

〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1

TEL 03-3342-6111 (EXT 5086) FAX 03-3340-5448

<http://www.ijinet.or.jp/aidsdrugmhw/mokuji.htm>

\*\* 35 週未満で出生した場合は 1.5 mg/kg 静脈内投与または AZT シロップ 2 mg/kg を 12 時間ごとに投与

30 週以上 35 週未満出生児は 2 週間後に, 30 週未満出生児は 4 週間後に 8 時間ごとの投与に増量

## 1. 妊婦の ART

HIV 感染が判明した妊娠週数に応じて、下記 ART 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 ART 開始は妊娠 14 週まで待ち、それ以降に AZT 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 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。

### 2) 抗 HIV 薬を内服している女性で妊娠が判明した場合

妊娠 14 週以降に判明した場合は ART 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、ART 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の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 ART 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

PMTCT にある程度の有効性が確認されている抗 HIV 薬短期間投与方法<sup>9)</sup>が報告されている。

1) 分娩中 AZT 点滴+児に AZT を 6 週間投与する。

2) 分娩中 AZT+3TC を内服し、児に AZT+3TC を 1 週間投与する。

3) 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。

4) 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。

### 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。

## 2. 分娩の方法

### 1) 分娩週数

分娩週数は妊娠 37 週ころを目安に、陣痛発来や破水が起こる前が好ましい。

### 2) 分娩方法

陣痛発来前の選択的帝王切開が望ましい。VL が検出感度以下であれば、経膈分娩でも MTCT 率は変わらないという報告もあるが、わが国の産科診療の現状では、分娩の準備にかかる時間、スタッフの対応を考慮すると選択的帝王切開が望ましいと思われる。

## 3. 手術室での新生児処置

手洗いをし、マスク付ディスポーザブルガウンを着用、手袋を 2 重につける。新生児受け取り用防水シートを敷く。児を受け取り後、すばやく全身の血液を拭きとり、温生食水や温水で清拭する。口腔内の吸引は粘膜損傷を起こさないように注意して行う。皮膚に傷があるときは傷口をイソジンで消毒する。臍帯は長めに切断（臍静脈カテーテルを挿入する可能性がある場合）。湯温にて通常の沐浴を行う（行わない施設もある）。生理食塩水で洗眼後、抗菌薬の点眼を行う。児の状態が落ち着いていることを確認後、新生児室へ搬出する。

## 4. 新生児の予防的 ART

### 1) AZT シロップ投与方法（表 3）

生後 8~12 時間までに AZT の経口投与（AZT シロップ〔Retrovir™ Syrup〕2 mg/kg を 6 時間ごと）を開始し生後 6 週まで継続する。シロップの内服が不可能な児では AZT 注射薬 1.5 mg/kg を 6 時間ごとに経静脈投与する。

### 2) 妊娠 35 週未満の早産児に対する投与方法

AZT は肝臓でグルクロン酸抱合を通じて不活化されるが、新生児はグルクロン酸抱合の代謝酵素機構が未熟なため AZT の半減期は延長する。早産児ではその代謝機構はさらに未熟で、AZT のクリアランスはさらに延長すると考えられ、妊娠 35 週未満の早産児に対しては次の投与方法を推奨する。

1) 生後 2 週までは AZT 1.5 mg/kg（経静脈）または 2 mg/kg（経口）を 12 時間ごとに投与。

2) それ以後は、妊娠 30 週以上の児では生後 2 週以降、妊娠 30 週未満の児では生後 4 週以降、上記薬用量を 8 時間ごとに投与する。

### 3) AZT 投与による副作用

貧血と顆粒球減少が報告されているため、血液一般検査を AZT 投与中定期的に行う。とくに、出生時すでに貧血が認められる場合や未熟児への投与の際にはさらに注意が必要である。MTCT の診断と併行して早期に AZT 中止を考慮される場合もある。

## 5. 栄養方法

母乳はウイルスやウイルス感染細胞を含むことがあり、MTCT を 15~20% 上昇させる。したがって、母乳は禁止し、人工乳栄養とする。

---

## II. 出生児の追跡観察

---

### 1. MTCT の診断

#### 1) 診断方法

HIV 感染症の診断には血清中の抗 HIV 抗体(粒子凝集法・ELISA 法・WB 法など)や HIV (抗原や遺伝子)の検査が用いられるが、母体移行抗体の存在から、基本的に生後 18 か月までは、RT-PCR 法によって HIV-RNA 遺伝子を検出(RNA-PCR)するのが主流である。MTCT 児における RNA-PCR の検出感度の目安は生後 6 週で 95%、6 か月で 100%<sup>9)</sup>である。

#### 2) 検査時期

RNA-PCR を生後 48 時間以内、14 日、1~2 か月、3~6 か月の計 4 回行う。さらに、HIV 非感染を確定するため、生後 18 か月に抗 HIV 抗体検査を行う。

#### 3) 感染の診断

感染の成立は、2 回の異なる時期の血液検査が陽性の場合(ただし臍帯血を除く)とする。検査結果が陽性であった場合にはただちに新たな検体を用いて再検し診断を確定する。

#### 4) 非感染の診断

生後 1 か月以降に行った 2 回以上の RNA-PCR (1 回は生後 4 か月以降)が陰性であれば感染はほぼ否定できる。生後 18 か月で低ガンマグロブリン

血症がなく、HIV 抗体陰性で、かつ HIV 感染による症候がなく、さらにウイルス学的検査も陰性の場合、感染は完全に否定できる。

### 5) カリニ肺炎 (*Pneumocystis jiroveci* pneumonia : PCP) 予防について

生後 4 ないし 6 週から開始して MTCT が否定されるまで行う。PCP は新生児期からでも発症し、3~6 か月児に最も多く、適切に治療されても致命的となることがあるので、CD4 にかかわらず TMP/SMX (ST 合剤)による予防内服を開始する。TMP として 150 mg/m<sup>2</sup>/日を分 2 で 3 投 4 休(あるいは同量を分 1 で 3 投 4 休、分 2 で連日、分 2 で隔日)の経口投与を行う。

## 2. 非感染児の追跡観察

HIV 母子感染対策の結果、出生児は胎内から生後 6 週まで HAART あるいは AZT の曝露を受け、短・長期的影響を受ける可能性が指摘されている<sup>10,11)</sup>。母体 ART がプロテアーゼ阻害薬を含む HAART では未熟児率が高いとの報告もある。AZT による新生児期の貧血の多くは自然軽快するが HAART 曝露例では顆粒球減少と輸血実施例が増えると懸念されている。一過性の高乳酸血症も観察されることがあるが、臨床的意義は不詳である<sup>12)</sup>。長期的にはミトコンドリア機能障害に由来する神経・筋疾患(無熱性および有熱性けいれん、精神発達遅滞、心筋疾患、肝疾患など)の発症リスクが増加するとの報告があるが否定的意見もあり、今後の検討が必要である。以上より非感染が証明された 18 か月以降も、少なくとも就学年齢頃までは、児が順調に発育・発達を遂げているかを定期的に観察することが望ましい。

### おわりに

最近、わが国では HIV への危機感が薄れ、若年女性 HIV 感染者が増える傾向にある。MTCT が 1~2% まで抑制可能になった以上、医師は妊婦健診で HIV 抗体検査を勧奨・実施し、母体の健康管理と PMTCT によって、HIV 感染症の“elimination”の機会を逃さないようにしたい。

## 文 献

- 1) De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, et al : Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries : Translating research into policy and practice. *JAMA* 283 : 1175-1182, 2000
- 2) 平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策事業「HIV 感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する臨床的・疫学的研究」班 (主任研究者 : 稲葉憲之) 編, 分担研究「HIV 感染妊婦より出生した児の実態調査とその解析」班 (分担研究者 : 外川正生) 研究報告書, 2004 年 3 月
- 3) 平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策事業「HIV 感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する臨床的・疫学的研究」班 (主任研究者 : 稲葉憲之) 編, 分担研究「HIV 感染妊婦の実態調査とその解析」班 (分担研究者 : 喜多恒和) 研究報告書, 2004 年 3 月
- 4) The European Collaborative Study : Fluctuations in symptoms in human immunodeficiency virus-infected children : The first 10 years of life. *Pediatrics* 108 : 116-122, 2001
- 5) 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* 340 : 977-987, 1999
- 6) The European Mode of Delivery Collaboration : Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission : a randomised clinical trial. *Lancet* 353 : 1035-1039, 1999
- 7) 平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する基礎的・臨床的研究」(主任研究者 : 稲葉憲之) 分担研究「わが国独自の HIV 母子感染予防対策マニュアルの作成・改訂に関わる検討」(分担研究者 : 塚原優己) 編 : HIV 母子感染予防対策マニュアル, 3 版 ([http://api-net.jfap.or.jp/siryousiryousiryou\\_Frame.htm](http://api-net.jfap.or.jp/siryousiryousiryou_Frame.htm), p 30-73), 2004
- 8) Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, et al ; for the International PACTG 316 Team : Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission : A randomised trial. *JAMA* 288 : 189-198, 2002
- 9) Cunningham CK, Charbonneau TT, Song K, et al : Comparison of human immunodeficiency virus 1 DNA polymerase chain reaction and qualitative and quantitative RNA polymerase chain reaction in human immunodeficiency virus 1-exposed infants. *Pediatr Infect Dis J* 18 : 30-35, 1999
- 10) Barret B, Tardieu M, Rustin P, et al ; for the French Perinatal Cohort Study Group : Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants : clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS* 17 : 1769-1785, 2003
- 11) The Perinatal Safety Review Working Group : Nucleoside exposure in the children of HIV-infected women receiving antiretroviral drugs : Absence of clear evidence for mitochondrial disease in children who died before 5 years of age in five United States cohorts. *JAIDS* 25 : 261-268, 2000
- 12) Noguera A, Fortuny C, Mun C, et al : Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus uninfected infants who are exposed to antiretrovirals. *Pediatrics* 114 : e 598-e 603, 2004

\* \* \*

# わが国における小児 HIV/AIDS 診療の 現況と問題点

外川正生\*

## 要 旨

わが国の小児 HIV 感染者/AIDS 患者は、厚生労働科研班調査によれば累積 40 例であり、母親のほとんどが HIV 抗体検査未実施から母子感染予防策を施行されず、1984 年から 2000 年にかけて、大都市圏を中心に出生した。3 歳までの乳幼児期に呼吸障害・歩行障害などから感染が診断された症例は、急速に AIDS または死亡の転帰をとったのに対し、初診が 5 歳以上であった群は免疫不全による症状が軽く、かつ進行も緩徐であった。そして、全年齢において多剤併用療法が導入された群は病状が安定していることから、薬剤の最適化・簡略化や服薬支援といった慢性疾患としての管理と告知に関する問題が重点課題となっている。

## はじめに

わが国における小児 HIV 感染者/AIDS 患者 (HIV/AIDS) の特徴あるいは問題点は以下の通りである。

- ① 感染経路は母子感染 (mother-to-child transmission of HIV: MTCT) と考えられる。
- ② 妊婦 HIV 抗体検査未実施から MTCT 予防対策 (preventing MTCT: PMTCT) が行われなかったか、あるいは不完全であった。
- ③ 症例数がきわめて少なく、診療の実態に関する情報入手が困難である。
- ④ 多剤併用療法 (highly active anti-retroviral therapy: HAART) によって予後が改善され、慢性疾患として管理が必要である。

⑤ 発育・発達段階に応じた健康保持や告知への配慮が必要であり、思春期では性教育も大きな課題である。

本稿では厚生労働科研「HIV 感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する臨床的・疫学的研究」班 (主任研究者: 稲葉憲之) から得られた知見を紹介し、上記について考察を加える。

## I. MTCT についての基礎知識

### 1. MTCT の発生と予防

自然状態の MTCT 率は 30~45% に及び、発生する時期と確率は、胎内 5~10%、周産期

\* Masao TOGAWA 大阪市立総合医療センター小児内科・感染症センター

[連絡先] ☎ 534-0021 大阪府大阪市都島区都島本通 2-13-22 大阪市立総合医療センター小児内科・感染症センター

10~15%, 母乳栄養期5~20%と推定されている<sup>1)</sup>。一方, 抗HIV薬療法 (anti-retroviral therapy: ART) の開始によって妊娠母体のCD4値が高く, 血中ウイルス量 (viral load: VL) が低いほど, また陣痛から分娩のプロセスで母体血の児への曝露が少ないほど, MTCTは減ることが知られている。したがって先進国のPMTCTは, 妊婦へのART, 陣痛発来前の予定帝王切開による分娩, 新生児へのARTおよび人工乳栄養のすべてを実施することが標準的となり, その結果MTCTは1~2%に抑制されているのが現状である。

## 2. MTCTの診断

HIV感染症の診断は血清中の抗HIV抗体 (粒子凝集法, ELISA法, WB法など) やHIV (抗原や遺伝子) の検査が用いられるが, 母体移行抗体の存在から, 基本的に生後18カ月まではRT-PCR法によってHIV-RNA遺伝子を検出 (RNA-PCR) するのが主流である。MTCT児におけるRNA-PCRのおよその検出感度は生後6週で95%, 6カ月で100%<sup>2)</sup>である。

出生後の検査時期はRNA-PCRを生後48時間以内, 14日, 1~2カ月, 3~6カ月の計4回行う。さらにHIV非感染を確定するためには, 生後18カ月に抗HIV抗体検査を行う。感染の成立は, 2回の異なる時期の血液検査が陽性的場合 (ただし臍帯血を除く) とする。検査結果が陽性であった場合には直ちに新たな検体を用いて再検し診断を確定する。生後1カ月以降に行った2回以上のRNA-PCR (1回は生後4カ月以降) が陰性であれば非感染と診断する。生後18カ月に低ガンマグロブリン血症がなく, HIV抗体陰性で, かつHIV感染による症候がなく, さらにウイルス学的検査も陰性的場合, 感染は完全に否定できる。

## 3. MTCT児の自然経過

成人同様CD4とVLが病勢の予測因子であるが, VLは出生から数週間で $10^5 \sim 10^7$ コピーまで急増し1~3カ月でピークに達した後, 2~3

歳までに約 $10^5$ まで減少する。一方CD4は絶対値の正常域が年齢によって変動するが, 比率 (%) は一定なので免疫学的指標として理解しやすい。無治療では1歳までに10~50%が重篤化ないし死亡し, 5~6歳まで年間数%ずつAIDSを発症するが, この年齢を超えると進行が緩慢となり, 5~10%は軽症ないし無症状のまま思春期を迎えることができる<sup>3)</sup>。

乳幼児期のAIDS指標疾患は, カリニ肺炎, 反復重篤細菌感染症, 消耗症候群, 脳症, カンジダ食道炎, サイトメガロウイルス疾患, 非定型抗酸菌症などである。他に特異な症状は乳児期の体重増加不良, 遷延するカンジダ口内炎, リンパ節や肝脾の腫大, 湿疹, 1歳以降の歩行障害や耳下腺腫脹, リンパ様間質性肺炎 (LIP) などである。

## 4. MTCT児の治療

各種のガイドラインがオンラインで参照できるなかにあつて, 小児診療について詳述されたウェブサイトとして以下が有用である。

1. 米国保健社会福祉省: AIDS Info (DHHS) <http://www.aidsinfo.nih.gov/>

2. 複数の教育大学・公的機関が協同作成: Women, Children, and HIV (International Antiretroviral Treatment Guidelines and Reports から各国の小児HIV/AIDS診療ガイドラインにアクセスできる) <http://www.womenchildrenhiv.org/>

3. 英国HIV協会: <http://www.bhiva.org/>内の小児部門 Children's HIV Association of UK and Ireland: <http://www.bhiva.org/chiva/index.html>

4. 米国保健資源サービス庁管理下の医療従事者対象教育・トレーニングプログラム AIDS Education and Training Centers (AETC): <http://www.aidsetc.org/>

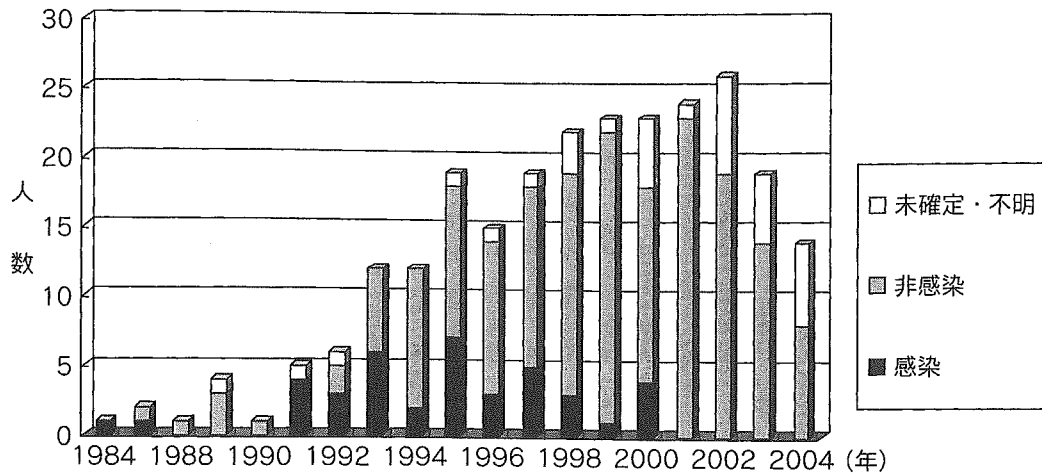


図1 年度別出生数と感染状況

## II. わが国の母子感染による 小児 HIV/AIDS の現況

2005年1月2日現在, 厚生労働省エイズ発生動向調査(サーベイランス)委員会報告 (<http://api-net.jfap.or.jp/>) によると, わが国の母子感染 HIV/AIDS の累計報告数は 47 である。これはエイズ予防法と感染症法に基づき集計された数値であり, 報告に漏れと重複が存在する可能性と, 症例を追跡できない問題点が指摘されている。一方, 筆者らは厚生労働科研班として 6 年間にわたって全国小児科施設へアンケートを行い, 40 例の MTCT を把握し, その病状や治療, 問題点などを調査した<sup>4)</sup>ので以下にその概略を紹介する。

### 1. 研究方法

1999~2004 年度にわたり, 約 3,200~3,500 の全国小児科施設を対象として, HIV 感染妊婦から出生した児の実態を郵送アンケートによって 1 次・2 次に分けて調査した。1 次で診療経験施設を抽出し, 2 次で症例の詳細を得た。

### 2. 結果

回収率は 1 次アンケートが 55~65%, 2 次アンケートが 63~96% であり, 出生児報告の累計は 248 例であった。内訳は感染が 40 例, 非感染

が 174 例, 未確定・不明が 34 例であった。わが国の PMTCT は 1996 年以降急速に普及し, 母児への ART, 予定帝王切開分娩, 断乳のすべてを行った例では 0.8% (1/123) と MTCT はほとんど“elimination”されていた。感染児 40 例中の 39 例では妊婦が抗体検査を受けず, PMTCT 未実施であった。残る 1 例は PMTCT を実施されたが服薬指導が不十分で対策不完全例と考えられた。

#### a) 年度別出生数と感染状況 (図 1)

1984 年から 2004 年にかけて出生があったうち, 感染例は 1984 年から 2000 年に分布し, 1995 年の 7 例をピークに以後は減少傾向である。

#### b) 地域別出生数と感染状況 (図 2)

関東・甲信越>東海>近畿>外国>九州>東北>中国・四国=北海道>北陸の順に出生があったうち, 感染例は関東・甲信越 18>外国 9>近畿=九州 4>北海道=北陸=東海=中国・四国 1 (東北は 0) で分布した。

#### c) 両親の国籍

母親国籍は日本 101 (40.7%), タイ 69 (31.2%), ブラジル 20 (9%), ケニア 15 (6.8%), 中国=フィリピン 8 (3.6%) その他に分布した。日本人父親は 153 人で, その感染率は 24% であった。



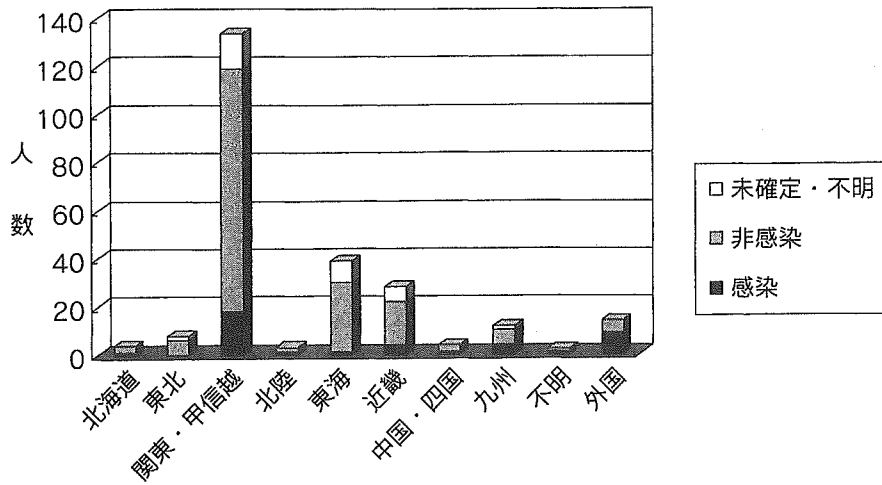


図2 地域別出生数と感染状況

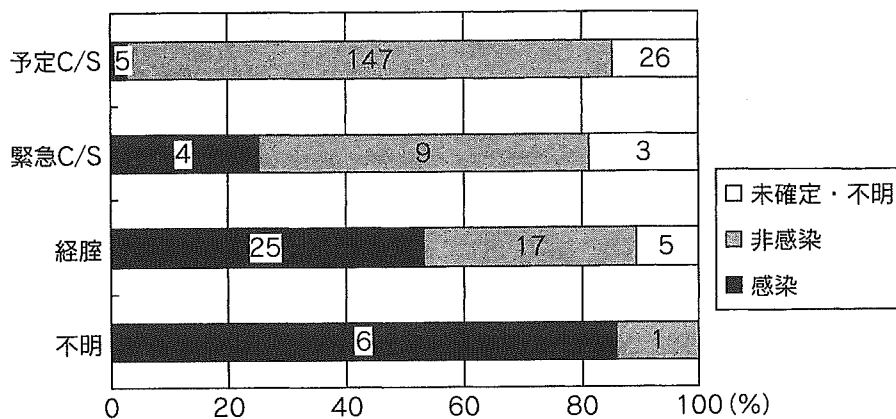


図3 分娩様式別の感染状況

**d) 分娩様式・ART 実施別の MTCT 率 (図3)**

分娩様式別の MTCT 率は、予定帝王切開 5/178 (2.8%)、緊急帝王切開 4/16 (25%)、経膣 25/47 (53%)、不明 6/7 (86%) であった。予定帝王切開群 (図4) の“母児とも ART あり”では 1/123 (0.8%) と高い PMTCT 効果を示した (この感染 1 例が先述の服薬指導不十分例であった)。

**3. MTCT 40 例の分析**

**a) 年齢別初診状況 (図5)**

0 歳 16 例の初診時の訴え・症状は、検査または無症状 (6)、呼吸障害 (4)、体重増加不良 (2)、反復性中耳炎・カンジダ症・肝機能障害・肝脾

腫 (各 1) であった。1~3 歳 12 例では、検査または無症状 (6)、呼吸障害 (3)、歩行障害 (2)、カンジダ症・被虐待 (各 1)；4~8 歳 8 例では、検査または無症状・呼吸障害 (各 3)、耳下腺とリンパ節の腫脹 (2)、カンジダ症・肝機能障害・肝脾腫・帯状疱疹 (各 1)；9~12 歳 4 例では、呼吸障害 (2)、検査または無症状・反復性中耳炎・カンジダ症 (各 1) であった。

**b) ART の選択 (表)**

核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) の単剤 (AZT) 療法が 2 例、同 2 剤 (AZT+ddI) 療法が 1 例、HAART が 14 例、そして開始検討中が 2 例であった。HAART に用いたプロテアーゼ阻害薬 (PI) は、NFV が 7 例、LPV/r が 6 例、

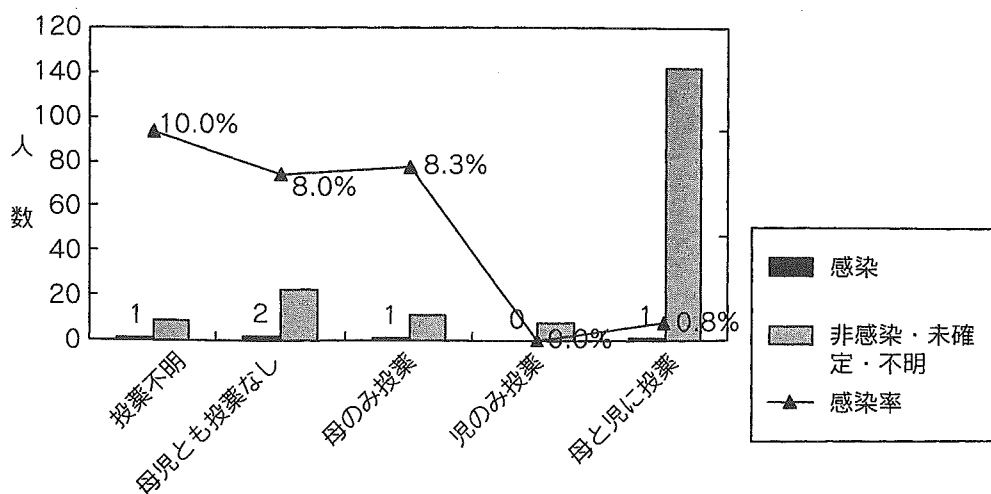


図4 予定帝王切開群の投薬別感染状況

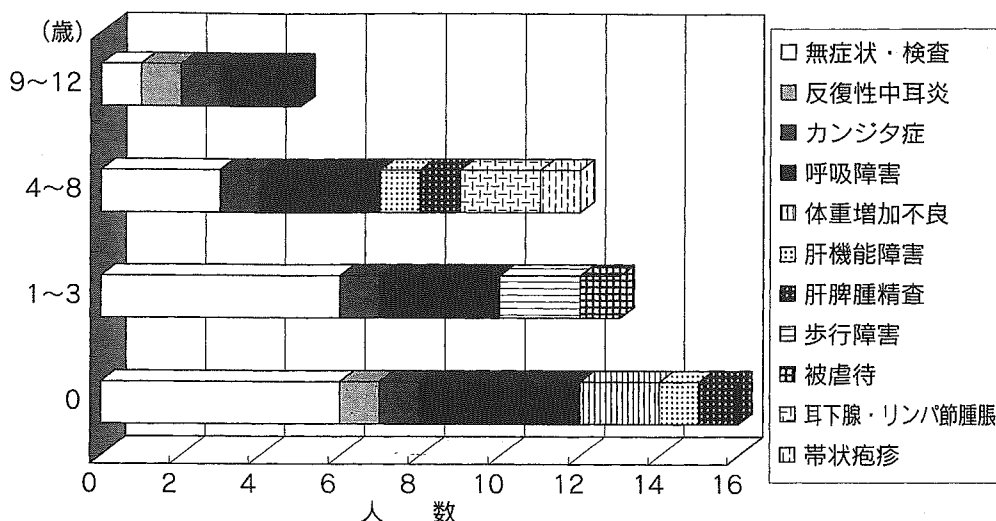


図5 年齢別初診症状 (複数回答あり)

ATV+RTVが1例であった。対応して組み合わせられた2 NRTIsは、AZT+3 TCまたはd4 T+3 TCまたはd4 T+ABCであった。ATV+RTVにはABC+3 TCが併用された。

c) 初診から終診時までの臨床経過(図6, 7)

全体の転帰は、N~A 15例、B 4例、AIDS 8例、死亡9例、帰国または不明4例であった。最終観察時の年齢階層別にみたAIDSまたは死亡の比率は、0歳80%(4/5)、1~3歳50%(4/8)、4~8歳36%(5/14)、9~12歳17%(1/6)、13歳以上43%(3/7)であった。HAARTを実施した14例中で死亡またはAIDSの転帰を

とったものは、NFV使用群の43%(3/7)、LPV/rあるいはATV使用群の0%(0/7)であった。

40例の経年変化を図7にまとめた。3歳までの乳幼児期にMTCTが診断された症例は急速にAIDSまたは死亡の転帰をとったのに対し、初診が5歳以上であった群は免疫不全による症状が軽く、進行も緩徐であった。そして、全年齢においてHAARTが導入された群は病状が安定していた。

d) 診療現場における問題点

① 乳幼児期：ポリオワクチンをはじめとす

表 MTCT 40 例のまとめ

見出生年	No	分娩方法	母乳	年齢 (年)		初診時の状態		臨床 病期*	症 状	転 帰			母の病状
				初診	終診	症 状	CD4 ( $\mu$ l)			VL (copies/ml)	ART		
1984	1	不明	不明	4.4	不明	カンジダ症	B	死亡				死亡	
1987	2	経産	有	2	16.2	検査または無症状	N	AIDS				ARS	
1991	3	経産	無	11	13	呼吸障害	B	N				死亡	
	4	予定 C/S	有	1.3	11.6	検査または無症状	N	N				死亡	
	5	経産	有	0.2	0.6	呼吸器症状・体重増加不良	B	AIDS				無症状	
1992	6	経産分娩	無	12.9	13.3	反復性中耳炎, カンジダ症	B	外陰部カンジダ症 : B				HIV 脳症	
	7	経産	無	2.2	6.6	歩行障害・カンジダ症	C	死亡				ARS	
	8	経産	有	0.1	1.7	検査または無症状	N	死亡				死亡	
1993	9	不明	有	10.8	11.8	症状なし	N	N				ARS	
	10	経産	無	0.2	0.3	呼吸困難	A	不明				無症状	
	11	経産	無	5	13.3	帯状疱疹	N	N				無症状	
1994	12	不明	不明	1.2	2.5	カリ二肺炎	C	死亡				不明	
	13	経産	有	0.3	1.8	体重増加不良	A	死亡				ARS	
	14	経産	無	7	11.3	検査または無症状	N	血小板減少性紫斑症 : A				無症状	
1995	15	予定 C/S	無	10.2	11.1	カリ二肺炎	C	C				AIDS	
	16	経産	有	2	4.2	呼吸障害	C	CMV 肺炎 : C				AIDS	
	17	経産	有	2.2	9.1	検査または無症状	N	N				死亡	
1996	18	経産	有	0.1	1	カンジダ症	A	帰国				AIDS	
	19	不明	不明	6.8	8.2	検査または無症状	N	N				無症状	
	20	経産	有	7.5	9.5	耳下腺腫脹, 全身リンパ節腫大, LIP	B	B				無症状	
1997	21	不明	無	0	1	腫大, LIP	N	N				不明	
	22	経産	有	2	4.6	検査または無症状	N	帰国				AIDS	
	23	経産	無	0	5.3	検査または無症状	N	無症状				AIDS	
1998	24	予定 C/S	無	0.1	0.6	検査または無症状	N	死亡				無症状	
	25	緊急 C/S	無	0	不明	検査または無症状	N	不明				無症状	
	26	経産	有	0.7	5.4	検査または無症状	N	N				AIDS	
1999	27	経産	有	0.3	0.8	呼吸障害	C	間質性肺炎・死亡				AIDS	
	28	経産	有	1	2.7	呼吸障害	B	死亡				無症状	
	29	予定 C/S	無	5.6	6.4	検査または無症状	N	N				ARS	
2000	30	緊急 C/S	有	0.5	4	肝機能障害	B	AIDS				AIDS	
	31	予定 C/S	無	2	5.5	歩行障害	C	AIDS				無症状	
	32	経産	有	5.2	7.2	耳下腺腫脹, 反復性肺炎, 全身リンパ節腫大, LIP	B	B				無症状	
1999	33	緊急 C/S	有	0.9	4.5	呼吸障害	C	AIDS				死亡	
	34	経産	有	2	5.2	検査または無症状	N	N				無症状	
	35	経産	有	4.8	6.1	発熱, 喘鳴, チアノーゼ, LIP	B	B				無症状	
2000	36	経産	有	0.1	2.3	反復性中耳炎	A	リンパ節腫大, 肝脾腫 : A				不明	
	37	経産	有	0.3	不明	呼吸障害	B	AIDS				無症状	
	38	経産	有	1.9	4.1	症状なし	A	N				無症状	
2000	39	不明	有	1.8	2	検査または無症状	N	N				無症状	
	40	緊急 C/S	有	0.6	0.7	肝脾腫増大	C	死亡				帰国	

\*臨床病期 : 小児 HIV 感染症 (13 歳未満) の臨床病期分類 (1994, CDC) \*\*2 NRTI 主体で HAART ではアドヒアランス不良

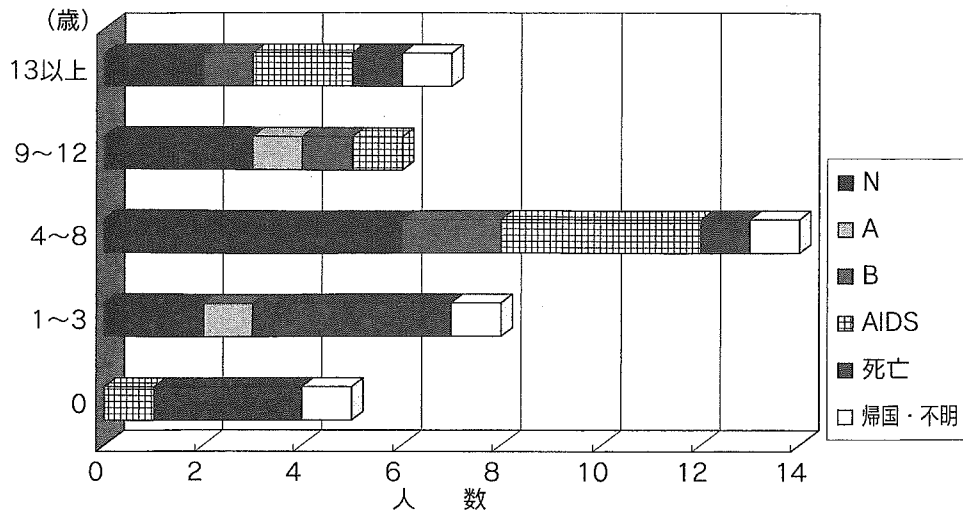


図6 終診時年齢階層別の臨床病期

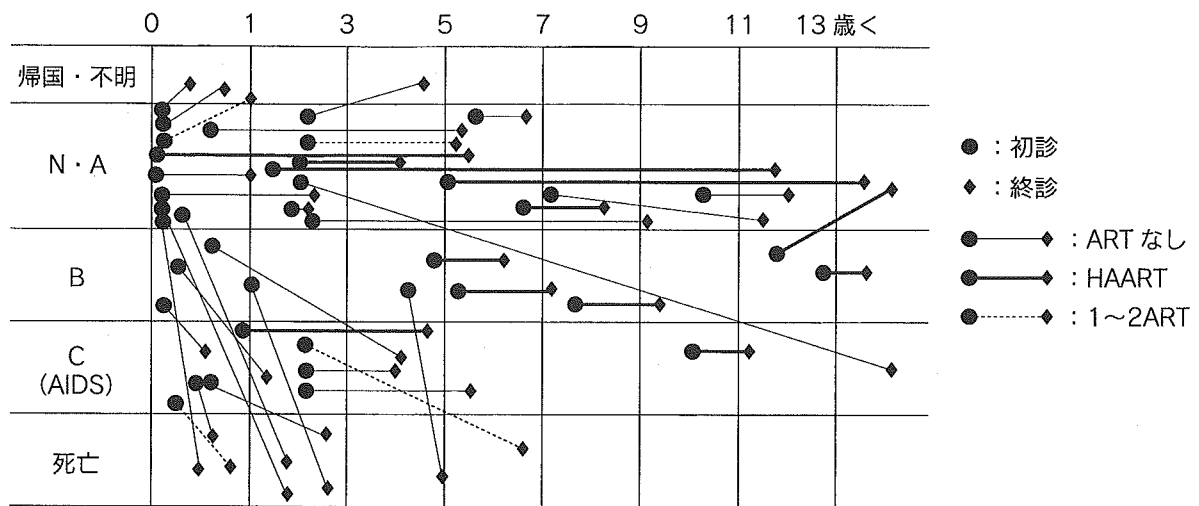


図7 MTCT 40例における初診から終診時までの臨床経過

る生ワクチンの扱いで戸惑いがある。HAARTにおけるPI選択肢は事実上NFVに限定され、剤形選択と至適投与量の決定が難しい。

② 就園～学童期：本人に定期通院や服薬の意義をどう伝えるか。免疫低下と衛生の概念をどう教えるか。集団生活でケガ・出血があればどうするか。

③ 思春期：告知をどうすべきか。性教育をどうすべきか。告知後のサポート体制をどうすべきか。

④ 全年齢：母がAIDS 7例、死亡 6例の現状

で、養育者自身が病弱である、または強いストレス下にあることが多い。したがって家族ぐるみの精神的支援が必要である。ARTの耐性化や副作用、ミトコンドリア機能障害(心筋障害、ミオパチー、脂肪肝、乳酸アシドーシス)出現の可能性もある。

### III. 今後の展望

筆者の施設においても、これまでMTCTに