

- 史について. 産婦の実際, **49**: 643-646, 2000.
- 8) 笹川寿之: HPV 感染と細胞診. 産婦治療, **85**: 27-34, 2002.
 - 9) Jamieson DJ, Duerr A, Burk R, et al: Characterization of genital human papillomavirus infection in women who have or who are at risk of having HIV infection. *Am J Obstet Gynecol*, **186**(1): 21-27, 2002.
 - 10) Capiello G, Garbuglia AR, Salvi R, et al: HIV infection increases the risk of squamous intra-epithelial lesions in women with HPV infection: an analysis of HPV genotypes. DIANAIDS Collaborative Study Group. *Int J Cancer*, **72**(6): 982-986, 1997.
 - 11) Sun XW, Kuhn L, Ellerbrock TV, et al: Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*, **337**(19): 1343-1349, 1997.
 - 12) Wright TC Jr, Moscarielli RD, Dole P, et al: Significance of mild cytologic atypia in women infected with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*, **87**(4): 515-519, 1996.
 - 13) Heard I, Tassie JM, Kazatchkine MD, et al: Highly active antiretroviral therapy enhances regression of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-seropositive women. *AIDS*, **16**(13): 1799-1802, 2002.
 - 14) Del Mistro A, Bertorelle R, Franzetti M, et al: Antiretroviral therapy and the clinical evolution of human papillomavirus-associated genital lesions in HIV-positive women. *Clin Infect Dis*, **38**(5): 737-742, 2004.
 - 15) Palefsky JM: Cervical human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women positive for human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Curr Opin Oncol*, **15**(5): 382-388, 2003.
 - 16) がんの統計 (http://www.ncc.go.jp/jp/statistics/2001/edit_publish.html)
 - 17) Sasagawa T, Tani M, Yasuda H, et al: Sexual behavior and high-risk human papillomavirus (HPV) infections in Japanese women. *Sexually Transmitted Infection (STI)*, in press, 2004.

* * * *

* * * *

妊婦 HIV スクリーニング検査における偽陽性の発生率とその対応



金沢大学医学部産婦人科 **山田 里佳** (やまだ りか)

はじめに

わが国の HIV 感染者数は、妊婦感染者も含め増加傾向にあります。また、妊婦の HIV 罹患率は約 0.01% ですが、今後さらに増加する危険性が指摘されています。HIV 感染妊婦に母子感染予防のための措置がとられなければ、約 25~30% の児に HIV が感染すると言われております。幸いわが国では、妊娠中から予防措置を施行することが可能であり、HIV 母子感染率は約 1% もしくはそれ以下と低率です。妊娠初期より対策を講じるためには、妊娠初期検査の一環として HIV スクリーニング検査を行うことが極めて重要です。HIV のみならず他の多くのスクリーニング検査でも偽陰性や偽陽性が発生しますが、特に HIV ではたとえスクリーニング検査といえども、陽性と報告された妊婦の精神的重圧感は計り知れません。

問 HIV スクリーニング検査はどのような種類がありますか？

答 スクリーニング検査には、主に抗体検査が用いられています。抗体検査としては、酵素抗体法 (ELISA)、粒子凝集法 (PA)、免疫クロマトグラフィ法 (IC)、即日検査法であるイムノクロマト法があります。最近では、ウィンドウ期間 (後述) の短縮を目的に、抗体・抗原同時検査法を使用している施設も増えてきました。

問 検査のウィンドウ期間とは何ですか？

答 HIV 感染の初期で、血液中のウイルス量や抗体の量が少ないため、感染していても検査結果が陰性となる期間のことです。現在の抗体検査では通常数週間で抗体が検出されますが、確実性を重視し 2 カ月間と考えられています (表 1)。

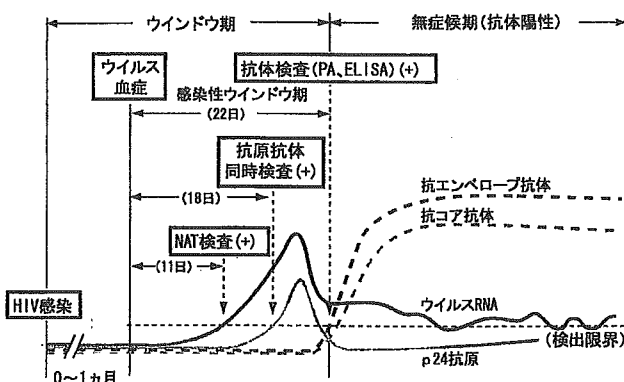


表 1 HIV 感染とウィンドウ期間

問 スクリーニング検査偽陽性とは？

答 実際は HIV に感染していないのに、HIV 抗体検査で陽性の結果になることです。HIV 抗体検査キットの感度はほぼ 100% です。HIV に感染しているのに抗体検査で陰性の結果になることは、ウィンドウ期間を除いてまずありません。これに対し特異度は 99~99.8% 程度と若干低いため、本来陰性なのに検査の結果が陽性となることがあります。

問 妊婦 HIV スクリーニング検査における偽陽性の頻度は？

答 検査方法 (問 1 参照) によって頻度が異なります。現在繁用されている抗体検査では 0.3% 程度、迅速検査では、血清や血漿を用いた場合で約 1%、全血で約 0.5% の偽陽性が発生します。また抗体・抗原同時検査法の偽陽性の頻度は、抗体検査よりもやや高いと言われています。

昨年度厚労省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臨床的・疫学的研究」班は、125 施設のエイズ拠点病院と 22 施設の一般病院を対象に、妊婦 HIV スクリーニング検査の偽陽性に関するアンケート調査を行いました。2003 年 1 年間の対象施設におけるスクリーニング検査総実施数 82,290 件中、スクリーニング検査陽性例は 84 件でした。うち確認検査も陽性の感染例 (= 真の陽性) は 7 件のみで、残りの 77 件は確認検査陰性の偽陽性例でした。したがって、妊婦 HIV スクリーニング検査における偽陽性の発生率は約 0.1% (77/82,290) となり、一般被検者を対象とした結果とほぼ同等の結果でした。

問 陽性的中率とは？

答 スクリーニング検査の結果が陽性の集団のなかで、真の陽性者 (= 感染者) の占める割合をいいます。スクリーニング検査的中率は、その検査の感度と特異度および被検者集団における検査対象疾患の有病率によって変化します。例えば表 2 に示しますように、1,000 人の集団に対し特異度 99.8% の検査法を用いてスクリーニングを行った場合、0.2% すなわち 2 例の偽陽性 (False Positive) が発生します。もし、この集団の HIV 罹患率 (HIV Prevalence) が 10% であれば 100 人の感染者が陽性 (True Positive) となり、こ

Positive Predictive Value of HIV Tests in Populations with Differing HIV Prevalence

Example: Testing 1,000 Persons

(HIV 抗体検査の陽性的中率・検査対象人数1,000例の場合)

HIV Prevalence	True Positive (Number)	False Positive (Number)	Positive Predictive Value
10%	100	2	98%
5%	50	2	96%
2%	20	2	91%
1%	10	2	83%
0.5%	5	2	71%
0.2%	2	2	50%
0.1%	1	2	33%

表 2 検査を受ける集団の HIV 罹患率による陽性的中率の違い(特異度99.8%の検査キットを使用した場合)

の集団における検査法の陽性的中率 (Positive Predictive Value) は98% $[100 / (100 + 2)]$ となります。同様に罹患率が1%であれば10人の感染者が陽性となり陽性的中率は83% $[10 / (10 + 2)]$ となります。また罹患率が0.1%であれば、感染者の陽性例は1人のみであるのに対し偽陽性は2例で、陽性的中率は33% $[1 / (1 + 2)]$ まで低下します。

問 妊婦 HIV スクリーニングで陽性的中率はどれぐらいですか？

答 私どもの厚労省研究班で行いました調査によれば、スクリーニング検査における陽性例は84件で、うち7件が真の陽性(感染例)でした。したがって妊婦集団を対象とした HIV スクリーニング検査の陽性的中率は、わずか8.3% (7/84) と低い値になります。すなわち、妊婦 HIV スクリーニング検査で10人が陽性となっても、真の陽性者(感染者)は1人以下ということなのです。

問 スクリーニング検査で陰性であれば感染していないと言えますか？

答 抗体検査の感度はほぼ100%ですので、感染のリスク(性行為)から2カ月以上経過し、ウィンドウ期を過ぎて陰性であれば感染していないと言えます。現在の抗体検査法では通常感染後1カ月程度(2カ月ではほぼ全例)で抗体が検出されます。妊婦は妊娠判明後(性交後約3~4週間以降)に来院することが多いので、その時点での抗体検査が陰性であれば感染の可能性は極めて少ないと考えられます。しかし2カ月以内に感染のリスク(他のパートナーとの性行為など)があった場合には、ウィンドウ期を過ぎた後での再検査も必要と考えられます。

問 スクリーニング検査が陰性だった場合、結果を説明する上での留意点は？

答 HIV 抗体が検出されず、2カ月前までの時点では HIV に感染していなかったと言えることを説明します。2カ月以内に感染のリスクがあった場合は、2カ月以上経ってから再度検査を勧めます。夫またはパートナーが HIV 陽性の可能性がある場合には、パートナーの感染有無を確認し、陽性の場合には再度検査を受けるよう勧めます。一般妊婦の場合、初期検査で HIV 陰性であれば特に問題はないと言えます。

問 スクリーニング検査で陽性の場合、結果を説明する上での留意点は？

答 スクリーニング検査の結果が陽性であったこと、偽陽性(HIV に感染していない)の可能性が高いこと、正確な診断のためには確認検査が必要であることを説明します。具体的な数字を用いて説明することで、確認検査の必要性が十分に伝わると思われます。[スクリーニング検査で HIV 陽性となった100人の妊婦さんがいるとします。そのうち確認検査をして、本当に陽性である妊婦さんは10人以下です。検査の精度は高いのですが、日本ではまだ妊婦での HIV 罹患率がとても低いためこのようなことが起こります。]スクリーニング検査陽性だった場合、確認検査の必要性を十分理解していただくために、時間をかけ確認検査の必要性を説明し、妊婦の心理的負担を軽減するよう心がけます。確認検査の結果が陽性であれば、HIV 感染者と診断できます。

また、以下は日本エイズ学会から推奨されない方法ですが、スクリーニング陽性妊婦の心理的負担の軽減にはとても有効と思われます。すなわち妊婦に結果の説明をする前に、スクリーニング検査で使用した HIV 陽性の血液検体を用い、あらかじめ確認検査を行うことです。

多くの産科施設で妊娠初期検査の結果を伝えるのは3~4週間後です。スクリーニング検査陽性例に対し、この間に検査センターに残っている血液検体を用い、確認検査を依頼し結果を得ることが可能です。しかし、日本エイズ学会では、確認検査に際しスクリーニング検査とは異なる検体を用いるように推奨しているので、この方法で確認検査が陽性であった場合には、確認検査が再度必要になります。また HIV 陽性である可能性が高いため、エイズ拠点病院への紹介も考慮した方が良いでしょう。

問 確認検査はどのように行えばよいですか？

答 確認検査として、抗体価精密検査(ウエスタンブロット法)と核酸増幅検査(RT-PCR法)を施行している施設が多いようです。通常2週間以内に結果が判明します。

妊婦 HIV スクリーニングの実態と問題点

稲葉 憲之*¹ 大島 教子*¹ 西川 正能*¹
 和田 裕一*² 喜多 恒和*³ 外川 正生*⁴
 塚原 優己*⁵ 戸谷 良造*⁶

はじめに

我が国における HIV 感染は近年増加傾向にあり、この傾向は先進国の中では唯一の例外である。隣国の中国ではエイズ患者の急増にその対策が追いつかず、「棄民政策」さえ台頭しつつある（中日育児シンポジウム、2004年9月、西安）。我が国でも女性感染者の増加が顕著であり、感染妊婦と母子感染の急増が危惧される。我々は厚生労働省のエイズ対策研究事業の研究班として HIV 母子感染ゼロを目指して、①周産期における HIV 感染対策の現状把握、②日本の国情に合致した最も有効な母子感染防止対策の確立と標準化、③ HIV 母子感染及びその対策に関する医療

Inaba Noriyuki

*¹ 獨協医科大学産婦人科
 (〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880 番地)

*² 国立病院機構 仙台医療センター産婦人科

*³ 防衛医科大学校産婦人科

*⁴ 大阪市立総合医療センター小児内科

*⁵ 国立成育医療センター周産期診療部産科

*⁶ 医療法人 和合病院

関係者のみならず一般国民に対する啓発教育・広報活動の推進を一貫して行ってきた。

①周産期における HIV 感染対策の現状把握については、a) 妊婦 HIV スクリーニングの実態状況の一次、二次アンケート調査研究（産科施設 1,570、小児科施設 3,142）（和田分担）、b) HIV 感染妊婦並びにその出生児の後方視的調査研究（喜多、外川分担）、c) HIV 母子感染予防対策未施行例の社会疫学的解析と予防対策に関する研究（戸谷分担）、d) 妊婦 HIV スクリーニング検査における偽陽性率の検討と陽性例への対応（塚原分担）などを後方視的または前方視的に調査検討を実施した。

本稿では当班の平成 15 年、16 年度研究報告書の成績をもとに妊婦 HIV スクリーニングの実態とその問題点について以下述べたい。

1. 妊婦 HIV スクリーニングの実態

当班は、平成 11 年度より厚労省編「全国病院便覧」に記載されている産科または産婦人科を標榜する施設のうち個人の開設するものを除く

表1 都道府県別 HIV スクリーニング検査実施率

都道府県	分娩件数	HIV 検査件数	HIV 検査率
山梨	2,690	2,690	100.0%
滋賀	2,762	2,762	100.0%
埼玉	19,606	19,602	100.0%
三重	5,793	5,789	99.9%
静岡	12,327	12,309	99.9%
奈良	3,440	3,432	99.8%
新潟	10,349	10,285	99.4%
長野	10,197	10,119	99.2%
京都	10,116	10,033	99.2%
石川	5,233	5,168	98.8%
茨城	11,496	11,330	98.6%
群馬	6,085	5,955	97.9%
福島	8,358	8,158	97.6%
愛媛	4,121	3,986	96.7%
宮城	7,993	7,716	96.5%
岡山	7,112	6,819	95.9%
大阪	38,159	36,497	95.6%
千葉	10,040	9,595	95.6%
栃木	4,916	4,668	95.0%
兵庫	18,631	17,532	94.1%
富山	3,725	3,479	93.4%
東京	43,696	40,593	92.9%
神奈川	31,789	29,378	92.4%
岐阜	5,871	5,411	92.2%
佐賀	1,598	1,465	91.7%
鹿児島	6,417	5,779	90.1%
高知	2,584	2,308	89.3%
北海道	21,106	18,669	88.5%
香川	4,329	3,828	88.4%
愛知	28,213	24,943	88.4%
広島	10,900	9,617	88.2%
秋田	5,755	5,068	88.1%
福井	3,532	2,940	83.2%
和歌山	3,813	3,117	81.7%
徳島	2,423	1,948	80.4%
山形	6,355	5,073	79.8%
大分	2,514	1,956	77.8%
山口	5,199	3,928	75.6%
沖縄	7,423	5,552	74.8%
岩手	5,674	4,238	74.7%
青森	4,405	3,231	73.3%
熊本	6,342	4,651	73.3%
島根	3,429	2,438	71.1%
福岡	9,933	6,813	68.6%
長崎	4,512	3,064	67.9%
鳥取	2,191	1,318	60.2%
宮崎	2,124	1,144	53.9%
全国	435,276	396,394	91.1%

1,570 施設に対して、妊婦 HIV 検査率について調査を行ってきた。今年度は 1,557 件の有効送付数に対して最終回答数は 1,168 件で、最終回答率は 75.0% であった。質問項目は次の 5 点であ

る。①昨年度全国調査（平成 15 年 10 月）以後に診療し、本調査に未報告の HIV 感染妊婦数、②昨年度全国調査（平成 15 年 10 月）以前に診療し、本調査に未報告または報告したかどうか不明の HIV 感染妊婦数、③妊婦に対する HIV 抗体検査の実施率、④平成 14 年 1 月から 12 月までの分娩件数、⑤回答者氏名と医療機関名。上記質問に対しての有効回答の統計学的解析を行った。

送付数は 1,570 件であり、回収数は 843 件、回収率 54.0%、産婦人科廃止等による返送は 10 施設であり、有効送付数 1,560 件であった。「回収率」とは、送付数に対しての本研究班に戻ってきた葉書の数から算出したものであり、「回答率」とは、送付数から産婦人科廃止等で返信された葉書の枚数を差し引いたもの（有効件数）に対して回答のあった葉書の数から算出したものである。有効回答率は 56.2% で、都道府県別有効回答率は 83.3%（大分県）～10.4%（兵庫県）に分布した。回答率にばらつきがあり、さらに回答率が低かったために、平成 15 年 11 月 10 日に未回答施設に対して再調査を行った。最終的に有効回答率は本年は 75.0%（昨年比 0.2% 減）に達し、都道府県別有効回答率は 91.7%（徳島県）～55.6%（栃木県）であった。本調査では日本全国での年間分娩件数 1,153,660 件（平成 15 年：母子保健の主なる統計—平成 15 年度刊行—編集：財団法人母子衛生研究会，発行：母子保健事業団，東京）のうち病院調査で 435,276 人（37.7%、昨年比 1.1% 減）の妊婦を捕捉したことになる。

妊婦 HIV スクリーニング実施率は、「各病院での分娩件数」×「各病院での HIV スクリーニング検査実施率」＝「各病院での検査件数」，「総検査件数」÷「総分娩件数」×100＝「検査率 (%)」とした。検査率は全国平均で 91.1%（昨年比 1.4% 増）であった（表 1）。もっとも検査率の高かった県は山梨県、滋賀県で 100.0%、もっとも検査率の低かった県は宮崎県で 53.9% であった。依然として地域差があるが、その差が縮小される

表2 都道府県別 HIV スクリーニング検査実施率の年次推移

都道府県	抗体検査率						昨年度比	11年度比
	16年度	15年度	14年度	13年度	12年度	11年度		
佐賀	91.7%	91.8%	33.9%	0.1%	0.1%	2.3%	-0.1%	89.4%
沖縄	74.8%	72.0%	36.8%	30.3%	6.3%	5.1%	2.8%	69.7%
和歌山	81.7%	85.1%	67.7%	48.9%	34.5%	13.9%	-3.4%	67.8%
島根	71.1%	57.5%	42.8%	21.3%	20.5%	17.6%	13.6%	53.5%
愛媛	96.7%	95.2%	61.4%	73.1%	40.8%	45.6%	1.5%	51.1%
高知	89.3%	78.7%	47.2%	53.9%	33.4%	40.0%	10.6%	49.3%
大分	77.8%	68.3%	50.2%	74.6%	31.0%	31.2%	9.5%	46.6%
山口	75.6%	70.4%	64.6%	38.0%	32.2%	29.9%	5.2%	45.7%
山形	79.8%	74.6%	66.3%	64.2%	49.7%	34.5%	5.2%	45.3%
香川	88.4%	93.2%	84.1%	76.9%	45.8%	44.2%	-4.8%	44.2%
徳島	80.4%	85.3%	79.3%	50.3%	50.1%	37.9%	-4.9%	42.5%
福岡	68.6%	56.9%	40.5%	34.8%	36.0%	32.7%	11.7%	35.9%
兵庫	94.1%	84.1%	80.0%	68.9%	73.0%	58.5%	10.0%	35.6%
鹿児島	90.1%	88.2%	88.9%	85.6%	71.6%	55.2%	1.9%	34.9%
奈良	99.8%	94.0%	87.1%	96.4%	85.2%	68.7%	5.8%	31.1%
岡山	95.9%	85.9%	85.2%	75.8%	69.2%	66.6%	10.0%	29.3%
岩手	74.7%	59.5%	58.3%	58.9%	56.6%	46.9%	15.2%	27.8%
滋賀	100.0%	98.0%	76.7%	71.5%	75.6%	73.0%	2.0%	27.0%
北海道	88.5%	81.9%	79.9%	71.5%	69.8%	64.0%	6.6%	24.5%
熊本	73.3%	83.7%	68.5%	68.0%	60.8%	49.7%	-10.4%	23.6%
広島	88.2%	83.3%	78.6%	81.1%	76.8%	65.0%	4.9%	23.2%
秋田	88.1%	95.5%	96.0%	68.9%	72.1%	65.0%	-7.4%	23.1%
大阪	95.6%	93.4%	87.0%	81.1%	83.3%	74.0%	2.2%	21.6%
栃木	95.0%	99.6%	99.3%	87.4%	90.2%	75.0%	-4.6%	20.0%
宮崎	53.9%	48.6%	32.5%	47.0%	22.0%	34.0%	5.3%	19.9%
福井	83.2%	100.0%	75.6%	54.1%	71.7%	65.3%	-16.8%	17.9%
京都	99.2%	89.1%	94.5%	95.1%	91.5%	81.4%	10.1%	17.8%
長野	99.2%	98.3%	97.4%	95.1%	98.4%	82.8%	0.9%	16.4%
三重	99.9%	91.3%	93.9%	90.8%	96.5%	83.6%	8.6%	16.3%
愛知	88.4%	95.0%	89.9%	90.9%	83.6%	73.8%	-6.6%	14.6%
長崎	67.9%	58.1%	58.8%	59.7%	56.5%	55.2%	9.8%	12.7%
富山	93.4%	90.5%	89.3%	81.3%	79.4%	80.7%	2.9%	12.7%
岐阜	92.2%	93.3%	97.0%	94.9%	97.0%	80.6%	-1.1%	11.6%
静岡	99.9%	100.0%	100.0%	98.4%	98.4%	88.4%	-0.1%	11.5%
新潟	99.4%	99.1%	99.5%	99.9%	95.1%	88.4%	0.3%	11.0%
群馬	97.9%	97.7%	98.9%	94.2%	95.7%	87.1%	0.2%	10.8%
石川	98.8%	98.7%	94.9%	97.3%	92.1%	89.3%	0.1%	9.5%
鳥取	60.2%	44.2%	52.2%	49.6%	59.6%	52.2%	16.0%	8.0%
福島	97.6%	98.6%	99.5%	92.8%	96.0%	89.9%	-1.0%	7.7%
茨城	98.6%	98.3%	98.7%	98.4%	94.7%	91.2%	0.3%	7.4%
山梨	100.0%	100.0%	99.9%	100.0%	95.7%	94.8%	0.0%	5.2%
宮城	96.5%	95.4%	88.8%	95.7%	95.1%	91.5%	1.1%	5.0%
東京	92.9%	95.2%	93.8%	96.5%	91.5%	88.8%	-2.3%	4.1%
埼玉	100.0%	99.5%	99.0%	99.1%	99.6%	96.1%	0.5%	3.9%
千葉	95.6%	98.7%	95.0%	98.6%	97.5%	95.1%	-3.1%	0.5%
神奈川	92.4%	96.8%	96.0%	95.8%	97.0%	93.1%	-4.4%	-0.7%
青森	73.3%	57.7%	41.1%	42.6%	69.0%	87.8%	15.6%	-14.5%
全国	91.1%	89.7%	85.0%	82.6%	79.7%	73.2%	1.4%	17.9%

傾向にあることが明らかになった。昨年比で10%以上検査率が上昇した府県は、鳥取県(16.0%増)、青森県(15.6%増)、岩手県(15.2%増)、島根県(13.6%増)、福岡県(11.7%増)、

高知県(10.6%増)、京都府(10.1%増)、兵庫県(10.0%増)、岡山県(10.0%増)(昨年比)の9府県であった(表2)。また、調査を開始した平成11年度との比較で30%以上検査率が上昇し

表3 病院区分別 HIV スクリーニング検査実施率 (エイズ拠点病院・大学病院)

区分	有効送付数	回答数	回答率	分娩件数	検査件数	検査率	未実施施設数	未実施施設率
拠点病院	309	257	83.2%	121,612	116,049	95.4%	9	3.5%
拠点病院以外	1,248	911	73.0%	313,664	280,345	89.4%	93	10.2%
合計	1,557	1,168	75.0%	435,276	396,394	91.1%	102	8.7%
大学病院	112	101	90.2%	38,612	36,768	95.2%	4	4.0%
大学病院以外	1,445	1,067	73.8%	396,664	359,626	90.7%	98	9.2%
合計	1,557	1,168	75.0%	435,276	396,394	91.1%	102	8.7%

た県は、佐賀県 (89.4%増)、沖縄県 (69.7%増)、和歌山県 (67.8%増)、島根県 (53.5%増)、愛媛県 (51.1%増)、高知県 (49.3%増)、大分県 (46.6%増)、山口県 (45.7%増)、山形県 (45.3%増)、香川県 (44.2%増)、徳島県 (42.5%増)、福岡県 (35.9%増)、兵庫県 (35.6%増)、鹿児島県 (34.9%増)、奈良県 (31.1%増) (11年度比) の15県であった。調査を開始した平成11年度との比較では、47都道府県で青森県と神奈川県を除く45都道府県で検査率が上昇していた。昨年比で検査率が減少していたのは1都14県あった。このうち1都12県は10%未満の変動であり、さらにこのうちの1都10県は5%未満の変動であった。福井県では、昨年度比で16.8%の検査率の減少が見られた。昨年度と今年度ともに回答した施設は福井県内で9施設あったが、このうち1施設で昨年は全例にHIVスクリーニング検査を行っていたが、今年は1例も検査を行わなかった施設があったため、県内の検査率が大きく減少したと考えられた。他の8施設では昨年と今年で検査率に変化はなかった。青森県では平成11年度調査開始以降、検査率が減少し続けていたが (41.1%：平成14年度調査)、平成15年度調査以降検査率が上昇に転じた (73.3%：平成16年度調査)。青森県は、平成11年4月より県によるHIV抗体検査の公的補助を中止したため検査率が急激に減少したが、検査率の減少に歯止めがかかったと推測する。千葉県でも平成15年に県の全額公費負担を中止しているが、

検査率は平成11年度調査開始以来95%以上で推移している (表2)。

全国平均検査率 (91.1%) を上回る県はほとんど関東・甲信越、東海・北陸、近畿ブロックに所属する県であった。ブロック別の検査率は、北海道・東北ブロックで87.4%、関東・甲信越ブロックで95.6%、東海・北陸ブロックで92.8%、近畿ブロックで95.4%、中国・四国ブロックで85.6%、九州ブロックで74.5%であった。昨年比では、北海道・東北、近畿、中国・四国、九州の各ブロックで約5%程度検査率が上昇したが、関東・甲信越、東海・北陸ブロックでは、それぞれ1.7%、2.7%検査率が減少していた。平成11年度では、関東・甲信越ブロックと九州ブロックで52.9%の差があったのに対し、今年度では21.1%にまで差が縮小していた (平成11年度「厚生省 HIV 感染症の疫学研究班・母子感染に関する研究グループ」報告書および平成12～14年度「厚生労働省 妊産婦のSTD及びHIV陽性率と妊婦のSTD及びHIVの出生児に与える影響に関する研究班・HIV母子感染予防の臨床的研究班」報告書の数値を含む)。

拠点病院・拠点病院以外の病院との区別によるHIVスクリーニング検査率を表3に示す。回答率は拠点病院で約10%上回っていた。検査率は拠点病院で95.4%、拠点病院以外の病院で89.4%であり、その差は6.0%であった。拠点病院では回答のあった257施設中9施設 (3.5%) でまったく検査を行っていなかった。大学病院・大学

病院以外の病院との区別による HIV スクリーニング検査率調査では、回答率は大学病院で約 16% 上回っていた。検査率は大学病院で 95.2%，大学病院以外の病院で 90.7% であり，その差は 4.5% であった。大学病院では回答のあった 101 施設中 4 施設 (4.0%) でまったく検査が行われていなかった。

ここで述べた成績は，平成 11 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策事業「妊産婦の STD 及び HIV 陽性率と妊婦の STD 及び HIV の出生児に与える影響に関する研究」班，分担研究「HIV 母子感染予防の臨床的研究」班が調査を開始し，以後「妊婦 HIV 抗体検査率の全国調査」として報告してきたが，近年，スクリーニングとして抗原・抗体同時測定キットが臨床の場に導入されてきており，今年度から HIV 検査として総称した。また，平成 15 年度は全国の病院のほか診療所に対しても調査を実施したところ，診療所での実施率は 80.8% と病院に比べて約 9% 実施率が低いことが確認された。しかし，全体的な傾向として病院と診療所での調査結果に極端な違いがなかったため，平成 16 年度は再び病院のみについての全国調査を行った。

平成 11 年度の調査開始時 73.2% だった全国病院の平均 HIV 検査率が平成 16 年度は遂に 90% を超えたことが確認された。調査開始時の全国平均 (73.2%) を下回ったのは 5 県のみで，26 都道府県が 90% を上回った。さらに，検査率の低かった中国・四国，九州ブロックでは検査率の上昇が持続して認められた。これらの結果は HIV 感染症がマスメディアその他の情報の中で，我が国では依然として HIV 感染が増加していることや若年者の性感染症の増加についての報告がなされていること，HIV 感染妊婦が大都市周辺のみならず地方都市でも発生してきていること，また，妊婦 HIV スクリーニングの必要性に関して日本産科婦人科学会が推奨したこと，さらに本研究班が我が国の現状を毎年学会や研究成果発表会で啓発してきたことなどの結果と考えられる。ま

た，同じくマスメディアの報道などにより妊婦自身に HIV 検査がより身近になったことで，検査を受けることの意義が理解されるようになったことも大きいと考えられる。ただ，個々に各都道府県別の実施率を見ると前年度と大きく結果が異なっているところも見られており，これは県や市町村，医師会，大学などの取り組みによって実施率が上昇した地区もある一方，病院数の少ない県では産婦人科の閉鎖による病院数の減少が実施率に大きく影響したところもあり，今後数年の推移を見守る必要があると思われる。

2. HIV 感染妊婦と母子感染の現状

今回の病院 1 次調査で平成 15 年 10 月以後の HIV 感染妊婦数は 16 都府県でのべ 40 人 (昨年比 13 人増) であった。全 346 例の都道府県別全国地図を図 1 に示す。東京 88 例，千葉 46 例，愛知 28 例，神奈川 27 例，埼玉 21 例，大阪 18 例，茨城 17 例，長野 16 例，静岡 12 例，栃木 11 例が上位 10 都府県であり，次いで宮城・京都・福岡の 6 例である。北海道・東北ブロックでは，宮城などにおいて散発的に発生し，14 例 (4.0%) のみであるが，関東・甲信越ブロックにおいては，群馬・新潟・山梨を除く都県でほぼ毎年感染妊婦が報告され，238 例 (68.8%) を占めている。東海・北陸ブロックでは，報告のほとんどは静岡・愛知で 44 例 (12.7%) と関東・甲信越ブロックに次いで多い。近畿ブロックでは，大阪から毎年報告があり 31 例 (9.0%) である。中国・四国ブロックおよび九州ブロックからは各 7 例 (2.0%)，12 例 (3.5%) の報告しかなく，1999 年以降散発的に報告されるのみである。さて，平成 14 年 10 月以前の未報告 HIV 感染妊婦症例は 17 例であった。この 17 例と今年度および昨年度までの HIV 感染妊婦報告数を合計すると のべ 35 都道府県で 463 人になる。平成 16 年 9 月末日まで

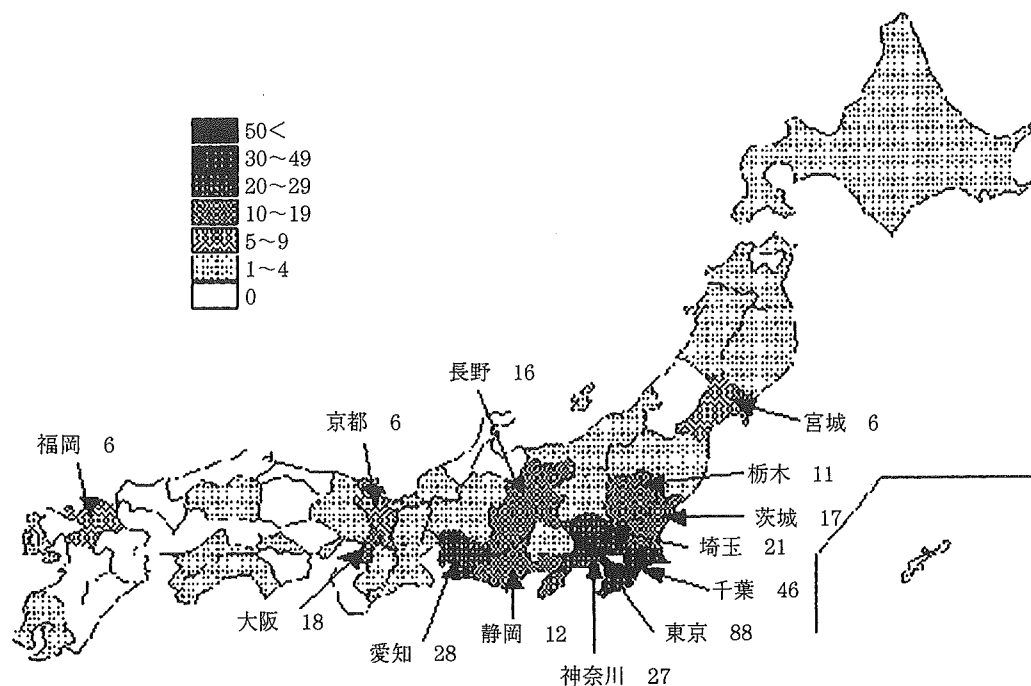


図1 HIV感染妊婦の発生都道府県別分布 (平成16年度346例)

表4 HIV-1感染妊婦の国籍別年次別発生状況

年 (転帰時)	国 籍					
	日本	タイ	ブラジル	フィリピン	ケニア	中国
1987	1					
1988	2					
1989						
1990	2					
1991	1					
1992	2	3	1			
1993	3	8				
1994	4	7	2		1	
1995	6	6		2		
1996	10	10	1			
1997	6	11	4	1		
1998	9	18	2	1	1	
1999	17	13	1	1	1	
2000	16	11	3		1	1
2001	11	7	5		1	1
2002	14	1	4		2	1
2003	5	8	1	3		1
2004	12	4	2	3		2
2005	7	2				
不明	1	1	0			
合計	129	110	26	11	7	6

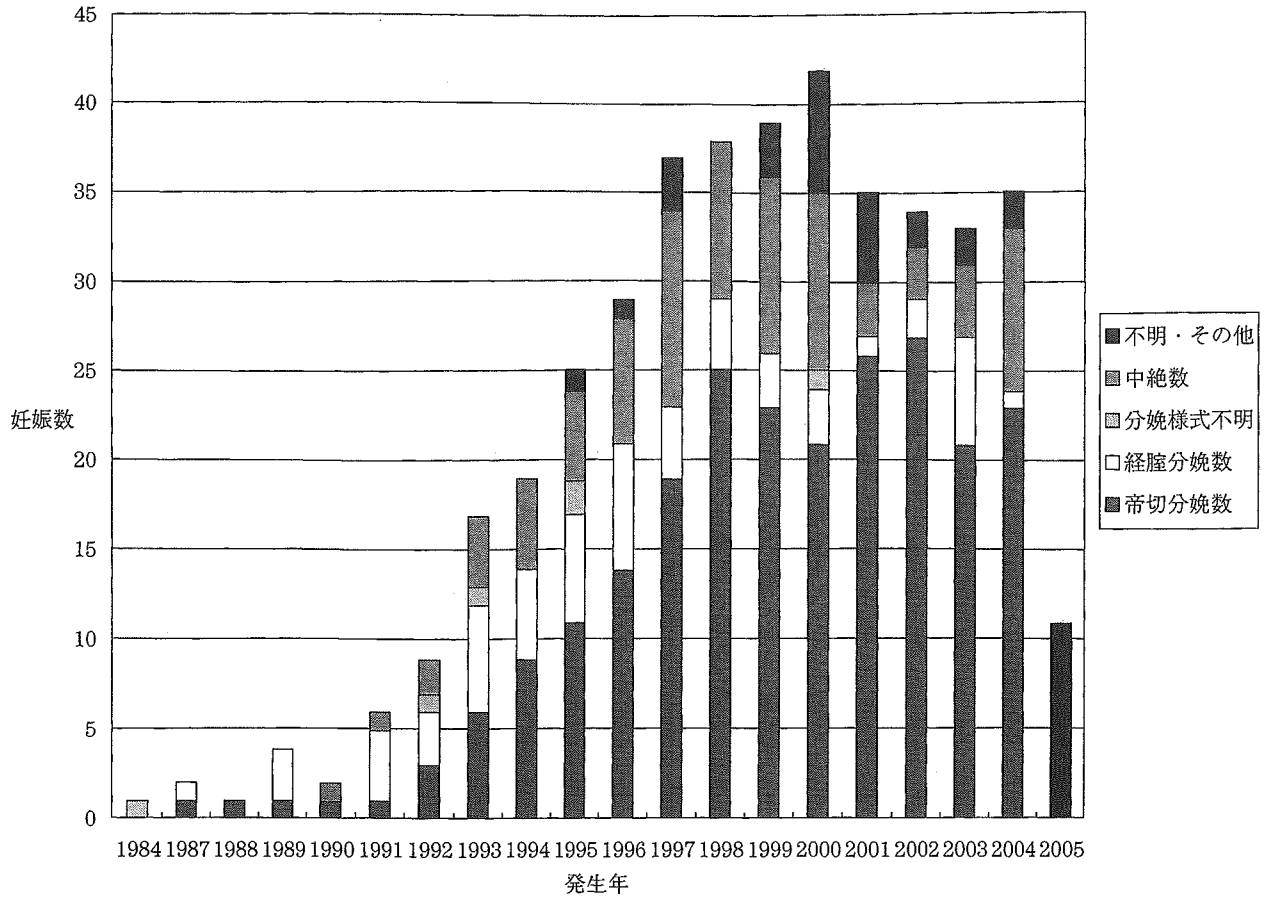


図2 HIV 感染妊婦の年次別発生状況 (産科小児科統合ファイル 423 例)

のエイズ動向委員会による HIV 感染者数は 6,337 人であった。都道府県別の HIV 感染者数と HIV 感染妊婦数は昨年度同様相関していた (相関係数 = 0.919)。すなわち各都道府県において、HIV 感染者が 25 人いれば HIV 感染妊婦が 1 人発生することになる。また、HIV 感染者が 20 人以上いる都道府県では HIV 感染妊婦症例が必ず存在しており、10 人未満の県では HIV 感染妊婦の症例はなかった。HIV 感染者数が 10 人以上 20 人未満の県のうち、和歌山県 (19 人)、熊本県 (18 人)、青森県 (15 人)、富山県 (14 人)、山形県 (10 人) (HIV 感染者数) の 5 県では感染妊婦症例はなかったが、今後、HIV 感染妊婦症例が新たに現れる可能性が高いと推測される。

今年度の妊婦国籍報告は新たに 46 例が加えられたが、日本人が 22 例と約半分を占め、タイ人は 9 例のみであった。マレーシア人・アルゼンチン人・イギリス人の各 1 例が初めて報告された。

表5 HIV 感染妊婦の妊娠転帰

妊娠転帰	平成 15 年度 報告数	今年度追加 報告数	合計
帝王切	161	18	179
経膣	32	1	33
中絶・流産	72	12	84
妊娠中・不明	38 (3 例帝王切)	15	50
合計	303 (300)	46	346

中国人 2 例、韓国人 1 例も含まれている。表 4 に上位 6 カ国の国籍別年次別発生状況を示す。日本人 129 例 (37.3%)、タイ人 110 例 (31.8%) で、この 2 カ国で約 70% を占めている。次いでブラジル人 26 例 (7.5%)、フィリピン人 11 例 (3.2%)、ケニア人 7 例 (2.0%)、中国人 6 例 (1.7%) であった。1999 年以降は 2003 年を除き、日本人が毎年の半数前後を占めている。ブラジル人・フィリピン人・中国人も少数ではあるが毎年報告されている。

表6 HIV-1 感染妊婦の年次別妊娠転帰と母子感染

年 (転帰時)	妊娠数	分娩		帝王切開		感染	経膣分娩	
		分娩数	分娩率 (%)	帝王切開数	帝王切開率 (%)		経膣分娩数	経膣分娩率 (%)
1987	1	1	100				1	100
1988	2	2	100	2	100			
1989								
1990	2	1	50	1	100			
1991	1							
1992	8	6	75	3	50		3	50
1993	12	8	67	4	50		4	50
1994	17	12	71	8	67	1	4	33
1995	20	14	70	9	64	1	5	36
1996	23	16	70	11	69		5	31
1997	28	15	54	13	87		2	13
1998	33	24	73	23	96		1	4
1999	40	27	68	25	93		2	7
2000	33	15	45	14	93		1	7
2001	29	19	66	18	95		1	5
2002	31	18	58	18	100			0
2003	23	15	65	12	80		3	20
2004	28	19	68	18	95		1	5
2005	11	0	0	0	0		0	0
不明	4							
合計	346	212	61	179	84	2	33	16

* () 内は児の異常による受診を機に母親の HIV 感染が確認された症例数

過去 20 年間の HIV 感染妊婦数の年次推移 (妊娠転帰を含む) を図 2 に示す。また、表 5 に図 2 に示されたこれまでの HIV 感染妊婦の妊娠転帰を整理した。2004 年以降に分娩転帰を迎える新規症例は 39 例、2003 年以前の未報告例は 7 例で、昨年度までの症例ファイルで重複していたものが 10 例あり、今年度調査での追加症例数は 46 例となった。それらの妊娠転帰は帝王切開 18 例、経膣分娩 1 例、中絶・流産は 12 例と例年に比べて多めであり、妊娠中・不明などは 15 例であった。昨年度調査では妊娠中であった 3 例が今年度調査では帝王切開群として報告されたため、総数は 346 例となる。内訳は帝王切開 179 例、経膣分娩 33 例、中絶・流産 84 例、妊娠中・不明などが 50 例となった。

HIV 感染妊婦の年次別妊娠転帰と母子感染の有無を表 6 に示した。妊婦の中で分娩を選択したもの (分娩率) は例年 60 % 前後で変化はない

が、中絶は例年 10 % 程度であったのが 2004 年は 9 例 (32 %) と、2000 年以前と同程度まで増加した。分娩した中ではやはり帝王切開がほとんどで、2004 年は 95 % と例年通りであった。一方、経膣分娩は 1997 年以降毎年 1 ~ 3 例のみで、2004 年は妊娠 33 週の前期破水で飛び込み入院後、早産となった 1 例のみであった。母子感染の有無は未定である。母子感染は、帝王切開では 1994 年と 1995 年に各 1 例報告されているのみで、経膣分娩でも 12 例報告があるものの 2001 年以降は報告がない。分娩様式ごとの母子感染率を整理すると、帝王切開は 179 例で、母子感染が不明と報告されたままになっている 30 例を除く 149 例のうち 2 例のみに母子感染を認め、感染率は 1.3 % であった。一方経膣分娩では、33 例から感染不明な 6 例を除いた 27 例のうち 12 例に母子感染を認め、感染率は 44.4 % であった。しかしこの 12 例には児の異常による受診を機に母親の HIV 感染

表7 分娩様式と抗ウイルス薬の投与状況

分娩様式	感染の有無	投与なし/不明	投与あり				投与率 (%)	合計
			AZTのみ	2剤併用	3剤以上併用	小計		
帝切分娩	非感染	38	49	5	55	109	74.1	147
	感染	1	1			1	50.0	2
	不明	10	5		15	20	66.7	30
	小計	49	55	5	70	130	72.6	179
経膈分娩	非感染	11	1		2	3	21.4	14
	感染	12				0	0.0	12
	不明	6	1			1	14.3	7
	小計	29	2	0	2	4	12.1	33
合計		78	57	5	72	134	63.2	212

が判明した7例が含まれており、正確な母子感染率を求める上でバイアスがかかっていることとなる。この7例を除くと20例中5例(25.0%)となり、これまでの経膈分娩の母子感染率に関する諸家の報告と一致する。帝切分娩では妊娠36~37週が圧倒的に多く、最近では本研究班が作成したHIV母子感染予防対策マニュアルの改訂に伴い、妊娠36週以前の選択的帝王切開にこだわらず、陣痛発来前の妊娠37週を選択的帝王切開が増加しつつある。過去において報告したように、帝切分娩にもかかわらず母子感染に至った2例のうち1例は、ZDV治療後妊娠35週での帝王切開であったが、妊娠初期より妊婦の著明なCD4数の低下が確認されており、妊娠中の胎内感染が疑われている。妊娠40週の症例は緊急帝切による分娩例で、分娩直後にHIV感染が判明し、抗ウイルス療法はされていなかった。経膈分娩ではどの週数においても母子感染を認め、時期による差は認められない。平均妊娠週数は帝切分娩36.0週、経膈分娩37.6週で、両者間に有意差を認めた。

分娩に至った212例のHIV感染妊婦への抗ウイルス薬の投与状況を表7に示す。帝切分娩179例の72.6%に抗ウイルス薬が投与されていたが、経膈分娩33例では投与されていたのは4例(12.1%)のみであった。今年度追加の経膈分娩1例を含む19例では、帝切分娩の16例(84.2

%)に対して3剤以上を用いるHAART療法が行われていた。投与された抗ウイルス薬やその投与開始週数と投与期間が判明している帝切分娩114例においては、LPV/RTV複合薬カレトラを含む4剤投与は6例(5.3%)、3剤投与は59例(51.8%)で、内訳はAZT(ZDV)+3TC+NFVがもっとも一般的で38例、次いでd4T+3TC+NFVが12例であった。AZT単剤投与は最近ではほとんど用いられず、無治療妊婦の分娩直前に投与されるのみである。

以上の当班の調査結果よりHIV母子感染予防対策を再設定すれば以下の如くである。①妊娠早期のHIV抗体検査による感染の診断、②HAARTによる抗ウイルス療法、③陣痛発来前の選択的帝王切開による分娩、④帝切時のZDV点滴投与、⑤出生児へのZDVシロップの予防投与および⑥児への人工栄養。この6項目は本研究班によるレトロスペクティブな検討からほぼ完全なHIV母子感染予防対策と考えられる。しかし上記①②および③についてはHIV感染妊婦症例の臨床的情報から検証されたと考えられるが、④⑤および⑥の効果についてのエビデンスは今回の検討からは得られておらず、今後産科小児科統合ファイルを用いて詳細に検討する必要がある。

表8 年間治療費が200万円、300万円だった場合の各予防システムの費用対効果費
(200万円だった場合)

HIV 頻度	0.01 %	0.02 %	0.05 %	0.1 %
未実施 (control)	498,312	499,325	502,363	507,427
ACTG076	500,894	501,257	502,349	504,168
ACTG076+選択的帝王切開	500,668	500,805	501,219	501,907
HAART	500,709	500,888	501,425	502,319
HAART+選択的帝王切開	500,685	500,841	501,307	502,084
HAART+選択的帝王切開 (15%)	500,614	500,699	500,951	501,373

(300万円だった場合)

HIV 頻度	0.01 %	0.02 %	0.05 %	0.1 %
未実施 (control)	498,812	500,325	504,863	512,428
ACTG076	501,054	501,577	503,149	505,768
ACTG076+選択的帝王切開	500,708	500,885	501,419	502,307
HAART	500,749	500,968	501,625	502,719
HAART+選択的帝王切開	500,705	500,881	501,407	502,284
HAART+選択的帝王切開 (15%)	500,634	500,739	501,051	501,573

(単位：円/人)

3. 妊婦 HIV スクリーニングの問題点

HIV 母子感染を防止するためには妊婦 HIV スクリーニングが不可欠である。「先ずスクリーニングありき」が我が班の「班是」であるが、厚労省班研究選考委員会でのヒアリングで毎回問題になったのは、①全妊婦スクリーニングのコストエフェクティブネスであり、②検査の「偽陽性率」あるいは「陽性的中率」である。

まず、全妊婦スクリーニングのコストエフェクティブネスであるが、HIV 母子感染予防の主流になりつつある HAART について HIV 陽性妊婦の頻度と生まれてきた HIV 陽性児への治療費をパラメータとして医療経済的な観点から費用対効果比を検討した (表 8)。すなわち、日本における通常の妊娠・分娩費用に加えて、HIV スクリーニング費用、母子感染予防費、HIV 感染児へ

の治療費の総額を妊娠・分娩費用とし、それにより得られる非感染児を次世代数と考える。妊娠・分娩総費用を非感染児数で除し、次世代 1 人あたりを得るための費用対効果比として検討した。また、HIV 陽性児に対する治療期間は成人するまでの 20 年間とし、年間治療費を 200 万円と 300 万円に設定した。表 8 に示した如く、それぞれの予防法は ACTG076、ACTG076+選択的帝王切開、HAART、HAART+選択的帝王切開、コントロールとして未実施の 5 種類に、また妊婦の HIV 陽性頻度は 0.01~0.1% の 4 段階に設定した。国立国際医療センターのデータより HAART の治療費のうち純粋な母子感染予防費用を 15% と仮定した計算 (HAART+選択的帝王切開：15%) も行った。HIV 陽性児に対する年間治療費を 200 万円と 300 万円とした場合の HIV 非感染である次世代 1 人を得るための費用を妊婦 HIV 陽性頻度別に計算すると表 8 の如くで、いずれの場合も HAART による HIV 母子感染予防は ACTG076 や ACTG076+帝王切開に比して同等の費用

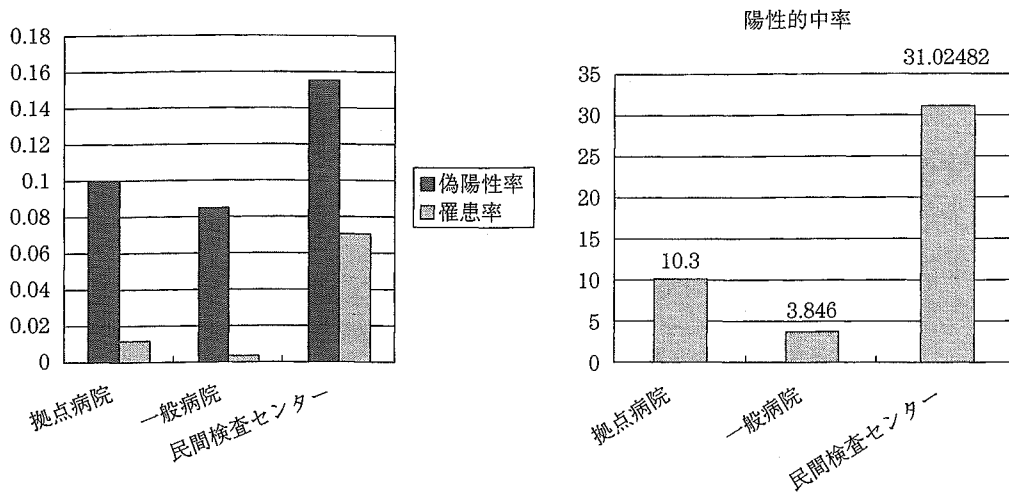


図3 各施設における偽陽性率と陽性的中率

対効果比を示した。また、HAARTに要する費用のうち母子感染予防のための部分の割合を15%と仮定した場合、HAARTを使用したHIV母子感染予防法がもっとも高い費用対効果比を示した。さらに、妊婦HIV陽性者が0.03%を超えれば、単純な経済的観点においても有益であることが明らかとなった。HIV予防法の経済的分岐点は妊婦HIV陽性率0.03%近辺であったが、もっとも重要なファクターはスクリーニング検査の費用である。試みにその費用を1検査あたり実費650円に設定すると、現在の日本における妊婦HIV陽性率より低い0.001%でもその経済的優位性が認められる結果である。

さて、現行のHIV妊婦スクリーニングの「偽陽性率」および「陽性的中率」である。全国のエイズ拠点病院314施設と年間分娩件数1,000件以上の産科施設43施設を対象に、平成15年度妊婦HIVスクリーニングの確認検査実施数、確認検査陽性件数などのアンケート調査（後方視的検討）および研究協力が得られた産婦人科2施設および民間検査センターとの共同研究により、妊婦検診でのHIVスクリーニング検査が陽性であった検体について追加・確認検査を実施し（前方視的検討）、これらの結果から偽陽性の発生率を検討した。スクリーニング検査はEIA法（エンザイグノストHIVインテグラル/デイドベーリング社：抗原抗体同時検査法）、追加・確認検査は

PA法（ジェネディアHIV-1/2ミックスPA、富士レビオ社：抗体検査法）、WB法（ラブプロット1, 2, 富士レビオ社：抗体検査法）、PCR法（アンプリコアHIV-1モニターVer.1.5, ロシュ・ダイアグノスティックス社：核酸増幅検査法）により行った。

エイズ拠点病院314施設と年間分娩件数1,000件以上の一般産科施設43施設を対象にアンケート調査を実施したところ、拠点病院125施設、一般病院22施設より回答を得た（回収率41.2%）。これらの施設の総分娩件数は拠点病院58,825件、一般病院30,140件で、妊婦HIVスクリーニング検査実施率は拠点病院89.4%、一般病院98.5%であった。スクリーニング検査実施率と分娩件数より概算した検査件数は、拠点病院で52,601件、一般病院で29,689件となる。うちスクリーニング検査陽性件数は、拠点病院56件（0.106%）、一般病院26件（0.088%）だった。拠点病院のスクリーニング検査陽性例に対し行われた確認検査59件（確認検査目的の紹介例を含む）の結果は、陽性（=感染例）が6件（総分娩件数の0.011%）、陰性（=スクリーニング検査偽陽性）が52件で偽陽性例の発生率は0.099%、スクリーニング検査の陽性的中率は10.3%（6/58）と低率であった。一般病院では、スクリーニング検査陽性26件中、確認検査陽性1件（0.0034%）、陰性25件で偽陽性例の発生率は0.084%、陽性

的中率は3.8% (1/26) とさらに低率だった (図3)。拠点病院と一般病院のデータを合算すると、妊婦 HIV スクリーニング検査 82,290 件中、スクリーニング検査陽性 82 件 (0.100%)、確認検査陽性 7 例 (0.0085%)、確認検査陰性 75 例で偽陽性の発生率は 0.091%、陽性的中率は 8.3% (7/84) だった。

平成 16 年 9～12 月までの産婦人科 2 施設の妊婦 HIV 検査検体数は 1,484 件であった。うちスクリーニング検査陽性件数は 5 件であり、これらの検体について追加・確認検査を実施したところ、すべて HIV 陰性であることが確認された。したがって、現在までに実施した妊婦検体におけるスクリーニング検査偽陽性の発生率は 0.34% である。CDC の発表している妊婦 HIV 抗体検査に関するガイドラインでも、HIV 罹患率が低い場合にはスクリーニング検査の陽性的中率が低くなることが指摘されている。今回の後方視的研究の結果、我が国における妊婦 HIV スクリーニング検査の陽性的中率は 3.8～10.3% ときわめて低率であることが明らかとなった。スクリーニング検査陽性者に及ぼす心理的重圧を回避するためにも偽陽性を低減したスクリーニング検査法の開発

が求められるが、現状の検査法では妊婦に対し偽陽性に関する詳細な情報を理解しやすい形で提供することが肝要である。

おわりに

以上当班の成績を紹介したが、HIV 母子感染対策の基本は妊婦 HIV スクリーニングにあり、「先ず検査ありき」という単純明快な当班の「班是」をお心にとどめ置かれたい。

■ 文 献

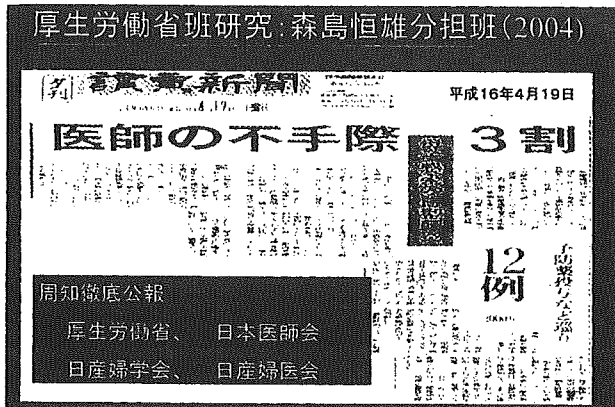
- 1) 平成 15 年度厚労科学研究費補助金エイズ対策研究事業 (H 15-エイズ-007) HIV 感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する基礎的・臨床的研究 (主任研究者: 稲葉憲之), 2004.
- 2) 平成 16 年度厚労科学研究費補助金エイズ対策研究事業 (H 15-エイズ-007) HIV 感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する臨床的・疫学的研究 (主任研究者: 稲葉憲之), 2005.

(3) 「B型肝炎ウイルス母子感染予防法の見直し」

獨協医科大学産科婦人科学教室 教授、(病院長) 稲葉 憲之

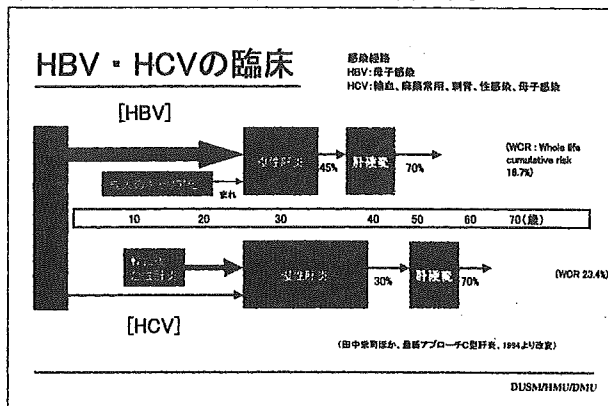
(1) はじめに

本年4月19日に厚生労働省森島分担班の調査報告が新聞の一面を飾った。



詳細は同報告書に譲るが、要はB型肝炎ウイルス (HBV) のキャリア妊婦からの出生児でキャリア化した児の約3割が当然受けるべき高力価ヒト免疫グロブリン (HBIG)・HBワクチン併用予防法からドロップアウトしているという調査事実である。新聞等のマスコミではその原因として担当医師の「不手際」をあげているが、これを受けて日本医師会や日本産婦人科医会など関係諸団体も同予防法の徹底周知を促す要請文を相次いで出した。産婦人科医や小児科医が注意すればそれでこの問題は解決するのであろうか。換言すれば、産婦人科医や小児科医が不注意であったからこのようなドロップアウトが生じたのであろうか。事はそう簡単ではない。1986年に旧厚生省から出されたHBV母子感染予防対策 (厚生省方式) 自体が無視出来ない問題を内包しており、更に重要なことはその問題が指摘されながらも現在に至るまで改善されなかったことにある。以下、その間の事情を説明する。

(2) HBV母子 (垂直) 感染の自然史



先ず本ウイルス母子垂直感染の自然史を述べる。我々は1974年より千葉県下の産婦人科施設の協力を得てHBVの母子感染追跡調査を行い、出生後二年を超えたHBVキャリア母からのフォローアップ児は計216名に達した。78名が母HBe抗原 (e抗原) 陽性であり、残り138名が母e抗原陰性、あるいはHBe抗体 (e抗体) 陽性であった。

HBV母子感染 — 自然史 —

母	n	出生児		
		キャリア化	能動免疫獲得	感染なし
HBeAg(+)	78	73%	19%	8%
HBeAg(-)	138	—	7%	93%
計	216	26%	12%	62%

キャリア化: 6ヶ月以上HBeAg持続陽性、能動免疫獲得: HBeAb持続陽性

DUSM/HIMU/DMU

これらの児は原則として出生時、生後6ヶ月間は毎月、その後12ヶ月までは3ヶ月毎、さらに12ヶ月後は6ヶ月毎に少なくとも生後24ヶ月までHBs抗原・抗体 (s抗原・抗体)、e抗原・抗体、肝機能検査等を両親のインフォームド・コンセントを得て実施した。216名中26%の児がキャリア化し、12%がs抗体を獲得し、自然能動免疫を得た。

キャリア化児は全てe抗原陽性の妊婦からの出

キャリア化児57名*1におけるsAg陽転時期

臍帯血*2	2週	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	4ヶ月
3.5	15.6	33.7	81.4	100 (%)	*3 100

*1: HBVキャリア妊婦216人中eAg(+)78名(36.1%)、キャリア化児57名(73.1%)
 *2: 新生児臍帯血にて確認済、*3: =キャリア化率 DUSM/HIMU/DNU

自然能動免疫獲得児26名*におけるsAb出現時期

1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	4ヶ月	5ヶ月	6ヶ月	11ヶ月
77	88	100	100	100	100	100 (%)

*: 母eAg(+)の出生児16名、eAb(-)の出生児10名、計26名 DUSM/HIMU/DNU

生児であり、臍帯血よりs抗原陽性であった例が3.5% (生後1週目の採血で確認済み)、約95%が生後3ヶ月以内にキャリア化した。なお、キャリア化児の大多数が一過性に肝機能異常を示し (ALT/AST平均値: 74/77IU), 能動免疫獲得児や非キャリア化児では少数例を除いて肝機能は正常範囲にあった。

以上要約すると、①胎内感染例は3.5%に見られ、キャリア化時期はほぼ全例が生後3ヶ月以内であり、②分娩時1回のHBV暴露により12%の児が自然能動免疫を獲得した。

Evidence① (Natural History)

- キャリア化 (57名)

3.5%	胎内感染
全児	3ヶ月以内
- 自然能動免疫獲得 (26名)

77%	1ヶ月以内
全児	4ヶ月以内

DUSM/HIMU/DNU

(3) 投与HBIGの有効期間

HBIGの有効期間(?)

HBIG/HBPV 併用療法変遷

群	HBIG(M)	HBPV(M)	n
1	0, 4, 8, 12	12, 13, 15	20
2	0, 3, 6, 9, 12	12, 13, 15	22
3	0, 3	4, 5, 7	18
4	0, 3, 6	2, 3, 5	20
5	0, 4, 7	2, 3, 5	21
6	0, 3	3, 4, 6	23
7	0, 3	2, 3, 5	17
8	0, 3	1, 2, 4	28
9	0, 3	0, 1, 3	30
10	0	0, 1, 3	32
11	Miscellaneous		36
			267

DUSM/HIMU/DNU

HBプラズマワクチン (HBPV) が登場するまでの1年間、千葉大学産婦人科ではe抗原陽性キャリア妊婦の出生児に1年間HBIG (200IU) のみを投与し、児のキャリア化予防を試みた。投与間隔はs抗体陽性妊婦からの血中s抗体の消長時期より3ヶ月と4ヶ月に設定し、結果を得た。即ち、HBIG投与間隔が3ヶ月であれば児のキャリア化は3.2%に抑えられ、4ヶ月間隔では25.9%に上昇する事を見出した。母子感染の自然史より胎内感染は3.5%前後に生ずる事を既に述べたが、前者の数値はほぼ胎内感染率に一致し、一方後者では有意に上昇している事が判明した。HBIGは既に生じた胎内感染による児のキャリア化防止には無力であり、血中HBVが標的臓器である肝臓に達し、肝細胞へ選択的に接着する過程を防止するのが主たる役割と考えられている。そのためにはある程度の血中濃度の維持が重要である。4ヶ月間隔でも児のキャリア化は73%から27%まで低下したが3ヶ月間隔であればほぼ完全に胎内感染のレベルまで児のキャリア化を防止できる事が明らかになった。

HBIG単独投与成績* (生後12ヶ月)

投与間隔	キャリア化	sAb獲得
3ヶ月 (41例)	2.4%	22.0%
4ヶ月 (15例)	26.7%	20.0%

*: eAg(+)母よりの出生児56名

DUSM/HIMU/DNU

以上の臨床試験より、当時提供を受けたHBIG (200IU) の児体内における有効期間は3ヶ月が

妥当であるとの結論に達した。

Evidence ②

HBIG (200PHA単位=10 IU)
は少なくとも3ヶ月間有効

DUSM/HIMU/DNU

(4) HBワクチン開始時期の設定

1980年よりHBPVの提供を受け、HBIGとの併用による受動・能動免疫予防法の臨床応用を開始した。本臨床試験はHBリコンビナントワクチン(HBRV)が提供される1985年まで続いた。

HBワクチン (HBPV, HBRV)

HBPV 1980 -1985

化血研, ミドリ
sAg 40 μg/ml
Al (OH)₃ 200 μg/ml

HBRV 1985 -

化血研*, ミドリ*, Genetech**
adw, ayw, adw
sAg 20 μg/ml
Al (OH)₃ 400, 500, 300 μg/ml

HBRV : HB plasma vaccine
HBRV : HB recombinant vaccine
* : yeast, ** : CHO

DUSM/HIMU/DNU

当初の1年間は当時の新生児免疫応答能に関する「常識」に従って生後1年までHBワクチン接種を待ったが、その後生後4ヶ月、3ヶ月、2ヶ月、1ヶ月と段階的にワクチン接種を早め、最終的には生後24時間以内にHBIG投与と同時にワクチン接種を開始する、現行の「Inaba方式」に到達した。

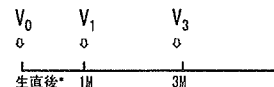
一方、e抗原陰性の妊婦からの出生児にはHBPV単独接種を行った。我々のHBV母子感染追跡調査ではe抗原陰性妊婦からの出生児には一例のキャリア化も認められていないが、乳幼児期になって劇症肝炎を生じたとの報告もあり、これらの児に感染防御抗体であるs抗体を積極的に獲得させることが必要と判断したためである。HBPVは生後24時間以内に初回接種、以後1、3ヶ月目に追加接種を行った。生後1年目における成績を整理したが、母e抗原陰性の場合の自然

能動免疫獲得率7%を差し引いても、新生児の十分な免疫応答能が示唆される結果である。しかもlow responderの一例を含めて全て初回・追加、計2回のワクチン接種で生後3ヶ月までに自前のs抗体を獲得し、生後3ヶ月における二回目の追加接種は血中s抗体の力価を上昇させるだけの効果に止まった。

**新生児の免疫応答能(?)
新生児におけるHBPV単独接種**

対象: 新生児 25名#
母 sAg(-) / sAb(-)
家族内キャリア存在

接種方法: HBRV 5 μg、皮下注



#: 両親は医療従事者
*: 生後24時間以内
DUSM/HIMU/DNU

本臨床試験はHBV母子感染自然史で示された新生児の免疫応答能を証明すると共に生後24時間内ワクチン接種を骨子とするInaba方式やCDC方式に臨床的エビデンスをも与えるものである。

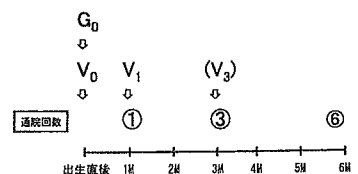
Evidence ③

生後24時間ワクチン接種開始により
2回接種で児抗体産生率はマキシマム
に達する— V3: 抗体価アップのみ

DUSM/HIMU/DNU

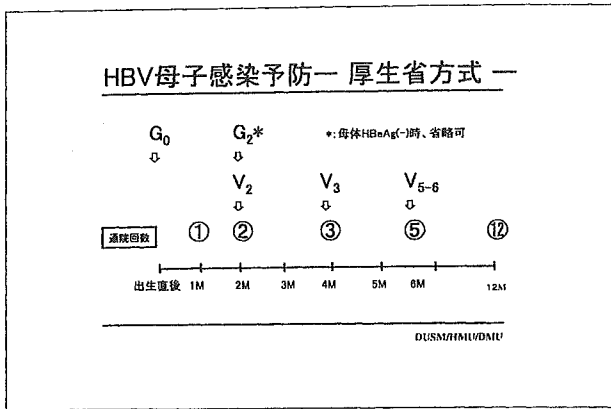
(5) 厚生省方式とInaba方式の比較

**HBV母子感染予防
- Inaba方式プロトコール -**



DUSM/HIMU/DNU

我々は1984年に生後24時間以内受動 (HBIG)・



厚生省方式との比較

	成績	通院	HBIG	検査
Inaba方式	95.7%	②	1	1
厚生省方式	95.6%	⑤	2	2 ^{*2}

*1: 有意差なし
*2: 検査不要

能動 (HBワクチン) 免疫併用法 (所謂Inaba法) を1984年に発表したのが、そのプロトコルを1986年に出された厚生省方式と比較した。その骨子は初回HBワクチンをHBIGと共に生後24時間内に接種する事と未だにヒト血漿製剤であるHBIG投与を1回に止めた点にある。換言すれば、HBワクチンを生後24時間以内に開始することによって自前のs抗体獲得が生後3ヶ月までに可能となり、HBIGの追加投与は不必要となり、他方、厚生省方式では初回HBワクチン接種を生後2ヶ月まで待つことによってHBIGも二回投与せざるを得ない事情に陥ったと云えよう。

さて、両者の成績はどうであろうか。結論としてはe抗原陽性母の出生児におけるキャリア化率、s抗体産生率に全く有意差は認められなかった。また、発熱、局所硬結などの有害事象にも全く有意差が見られなかった。

臨床効果 (児キャリア化予防)、有害事象とも全く有意差が認められないとしたら、我々がInaba方式を推奨する理由は何故であろうか。先ず分かりやすいものから説明しよう。先ず、Inaba方式ではヒト血漿製剤であるHBIGの使用回数が半分である。また、既に述べたように我々の方式では母e抗原陰性の場合にはHBIGを一切使用しない。

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の医原性感染の例を出すまでもなく、バイオハザードが完全には否定できないヒト血漿製剤の使用は極力避けるべきというのが現在の社会的コンセンサスである。

多施設共同研究—結論—

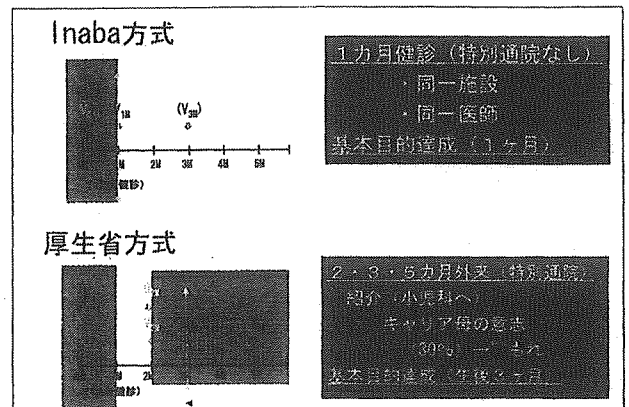
ワクチン接種開始時期は

- ①生後24時間開始 (Inaba方式)
- ②生後2ヵ月開始 (厚生省方式)

でも基本目的では有意差なし

わが国の肝細胞癌の主たる原因とされるC型肝炎ウイルス (HCV) の検査でさえ、1989年になって始めて可能になったことを考えればこの事は自ずと明らかであろう。

また、産後のキャリア母にとって通院回数は1回でも少ない方が望ましいことは自明の理である。この観点からもワクチン接種を生後2ヶ月から始める厚生省方式は不利である。Inaba方式では母子入院中に初回ワクチン接種が行われ、母子共に必須とされる1ヶ月健診時に追加接種が可能であり、厚生省方式に比して通院回数は少なくとも二回節約される。既に述べた如く二回目の追加ワクチン接種は省略可能であり、そうなれば将来この予防法はキャリア妊婦の出産に関わった産科医 (または同施設の小児科医) のみで対応可能となる。このことがInaba法の最大の長所であり、同時に厚生省方式の弱点を明快に指摘するものである。厚生省方式では生後二ヶ月からワクチン接種を開始するために出産に関わった産科医から別の施設の小児科医に紹介されることが少なくなく、



実際に小児科医を訪れるか否かはキャリア母の「意志」に委ねられているのが実状である。森島研究班で判明した30%のドロップアウトはむしろ現実的且つ妥当な数値であろう。

ドロップアウト対策

短期決戦・一施設・一医師

DUSM/HMU/DMU

医療資源の節約についても触れたい。平成14年度における出生数、20-39歳女性人口における推定HBVキャリア率、キャリア女性における推定e抗原陽性率、当院における外来新患・再来診察費用、HBIG料金などを根拠とした大変雑駁な試算であるが、Inaba方式では凡そ一児当たり47,000円、全国では年間3億2,000万円の医療資源をが節減することが可能である。

医療資源の節減 (対 厚生省方式)

	1人当たり	全国 (年間)
Inaba方式	46,870円	318,716,000円 ≒3億2,000万円

抗HBs人免疫グロブリン (含手技料) + 外来通院2回

平成14年出生数 115万3866人 * 20-39歳女性人口における推定キャリア率 0.59% 年間推定HBVキャリア妊婦数 6807人

DUSM/HMU/DMU

(6) 終わりに

HBV母子感染予防：世界の趨勢と展望

①EBM ②Biohazard ③経済的 ④省力的 ⑤対策漏れ防止

DUSM/HMU/DMU

米国CDCが1988年に出したe抗原陽性妊婦からの出生児におけるキャリア化予防法は、二回目の追加接種が生後6ヶ月目に血中s抗体価上昇を目的として駄目押し的に施行される事を除いてはInaba方式に一致しており、同方式は世界の趨勢と考えると良からう。従来より我々はHBV母子感染の自然史と新生児の免疫応答能に基づいた(evidence-based medicine:EBM)、バイオハザードの少ない省力的・経済的なInaba方式の採用と推進を展開してきた。今回の厚生省森島分担班の報告から30%もの予防対策漏れが判明し、その原因として担当医師の「不手際」があげられているが、そのような「不手際」を未然に防止出来るようなHBV母子感染予防法の刷新が先決且つ重要である。既に厚生労働省にはこの事を申し入れ、改善を図るよう要望した事を付記してこの講演を終えたい。

参考文献

1. Inaba N:A study on the vertical transmission of HBsAg from HBsAg carrier-state women to their infants.A followu-up of 64 cases. Acta Obstt Gynaec Jpn 31:1862-1870,1979
2. 稲葉憲之、伊地知幹雄:B型肝炎ウイルス母児間垂直感染防止一特にHBIG、HB vaccineの併用法について。産婦人科の世界 36:267-274、1984
3. 稲葉憲之:産婦人科領域におけるslow virus infection一特にHBV、HTLV-1及び HCVについて一日産婦学会誌 45:836-841,1993
4. 森島恒雄:ウイルス母子感染防止に関する調査研究、わが国におけるB型肝炎 母子垂直感染防止の現状と問題点一全国調査から一平成13年度厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)分担研究報告書、2004
5. 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長:B型肝炎母子感染防止対策の周知徹底について。雇児母発第0427003号、2004