

図1 わが国における HIV 陽性妊婦数と垂直感染の推移

有無，CD4 リンパ球数など複数の要因が関与することが知られているが⁵⁾，妊婦血中のウイルス量を減らすことが最重要と考えられている。Abramsらは母体のコントロールが不良の場合，垂直感染の頻度が高く児の予後も不良であるとしている。妊娠中後期の抗レトロウイルス薬の投与による血中ウイルス量の減量と帝王切開による娩出，授乳の禁止が現時点では先進国における HIV 感染妊婦に対する診療のスタンダードとなっている⁶⁾⁷⁾。

I. 妊娠の HIV 感染におよぼす影響

従来，妊娠は免疫抑制状態となるので HIV 感染者において AIDS 発症のリスク因子であると考えられてきた⁸⁾⁹⁾。しかしながら，たしかに妊娠中は胎児胎盤を拒絶する細胞性免疫が抑制される Th2 優位の免疫環境にあるが，Innate Immunity や液性免疫応答は逆に亢進しておりこれを単純な免疫抑制と理解するには問題がある。適切な抗ウイルス剤による治療が行われるようになって以来，妊娠は無症候性の HIV 感染者の発症要因とはならないという考え方が支配的である¹⁰⁾¹¹⁾。Bessingerらは192例の HIV 感染妊婦を対象に妊娠の AIDS 発症におよぼす影響を検討し，妊娠自体は増悪要因とならないとし¹²⁾，さらに HIV 感染妊婦

1,282例を対象とした大規模調査でも妊娠，あるいは反復妊娠も AIDS の発症要因とならないとされてる¹³⁾。

II. 妊婦の HIV 抗体検査

HIV 感染は初期にはまったく無症状であるため患者は感染の事実気づかないことが多い。Gerrardらは妊娠が若い女性の HIV 抗体検査を受ける機会になり垂直感染のみならず水平感染も予防できるよい機会になるとしている¹⁴⁾。わが国においても同性愛者や麻薬常用者は米国に比較して少ないものの，近年 sexual activity が多様化，若年化し，妊娠年齢における潜在的感染者が増加している可能性がある。わが国では諸外国に比較して，妊婦検診システムの普及が著しく妊娠初期に血算や血液型検査と同時に，HBV，HCV，HTLV，梅毒血清反応などと同時に検査を受ける機会が多いが，公費負担の有無や医療機関における感染リスクの地域差などから，佐賀県の0.1%から山梨県の100%，新潟県の99.9%，埼玉県の99.1%まで大きな差があるのが現状である。HIV 抗体検査は，医療者側の安全対策と同時に万一の HIV 感染を妊娠初期に発見することでほぼ確実に母子感染を予防する手段があることを患者さんに説明し informed consent を得る必要が

ある。

Samson は米国における費用/効果効率を考えると年間 1/1000 人の HIV 感染者のいる社会では妊娠後半期に 2 回目の HIV 抗体検査を受けるべきであるとしているが¹⁵⁾、わが国では妊娠中に HIV に感染する機会はきわめて例外的であろう。さらに米国では 2002 年 11 月に FDA によって認可された迅速テスト法により、陣発後の産婦に HIV-1 抗体検査を行い、陽性の場合この時点で抗 HIV 剤の投与を母児に行うという臨床試験が開始され一定の効果を挙げているという¹⁶⁾。

III. HIV 陽性妊婦に対する抗ウイルス剤の適応

従来 HIV 陽性者に対する抗ウイルス剤の投与は早ければ早いほどよいと考えられてきたが、2001 年の NIH のガイドラインでは無症状感染者に対する治療の開始は CD4 350/ μ L 以下あるいは血中 HIV-RNA 55000 copies/ml 以上の患者に限定すべきであるとしている¹⁷⁾。しかしながら HIV 陽性者が妊娠した場合には垂直感染を予防するため速やかに抗ウイルス療法を開始すべきとする意見もある¹⁸⁾。抗ウイルス剤によって胎児に対する危険度は大きく異なるが、一般には器官形成期を過ぎた 14 週を投与の開始時期とする (図 2)。妊娠前から治療を受けている患者には休薬期間をおくことなくそのまま継続するという考え方が多い。それまで投与されていた薬剤の中断によってウイルス量のリバウンドが生じかえって胎内感染のリスクがますます可能性があるからである。しかし、hydroxyurea や efavirenz など催奇形性が高い薬剤は AZT や lamibudin などより毒性の低い薬剤に変更する必要がある。

IV. AZT 単剤投与とその問題点

HIV 垂直感染の予防法としては 1994 年に発表された妊婦に対する抗ウイルス剤の投与プロ

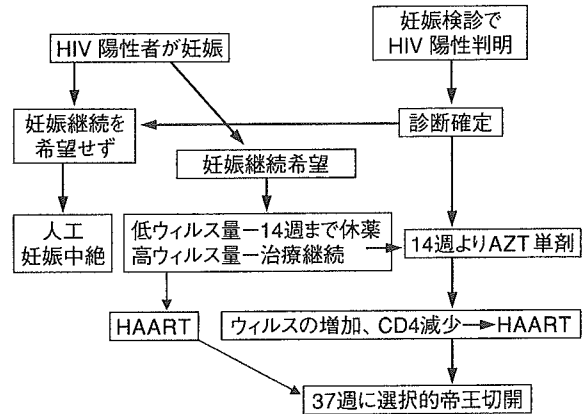


図 2 HIV 陽性妊婦の管理方針

トコール ACTG (AIDS Clinical Trial Group) 076 が名高い。本法では、妊娠中期 (14 週) より AZT (100 mg \times 5/日) の内服と分娩前に 1 mg/kg/h の点滴投与、新生児への経口投与 (1 mg/6 hr) を骨子とする。米国では垂直感染率が 25.5% から 8.3% まで減少することが報告され、周産期研究者、臨床家に劇的なインパクトを与えた¹⁹⁾。その結果、2001 年現在米国では HIV 垂直感染者数が年間 100 例以下 (ピーク時 1995 年の 1/5) になっている。垂直感染の経路としては分娩時の産道感染がもっとも多いことから、スイスにおいて Kindら²⁰⁾ が本邦において戸谷らが ACTG 076 にさらに陣痛発来前の選択的帝王切開を併用することによって垂直感染率をおのおの 1% 以下まで低下できることを報告²¹⁾ した。タイでは長期間の AZT 投与がむずかしいことから、妊娠 36 週から分娩時まで AZT を服用させる short program を実施している²¹⁾。無治療の約半分まで感染率を低下できるとするとされているが妊娠中の経胎盤感染を予防できないことや分娩時に十分に血中 HIV 量を減らせないことなどから効果は不十分であり、ACTG 076 に代わるものではない。また 38 週以降の投与はたとえ新生児に追加投与を行っても無効であるという²²⁾。AZT は胎児に対する致命的な副作用がなく、現在のところ first choice となっているが、AZT 単剤投与では耐性ウイルスの発現が多いことから、胎児に対する感染が予防できても出産後の母親の

予後に悪影響を与える懸念がある²³⁾。Bardueguez や Eastman らは HIV 陽性患者を ACTG 076 のプロトコールで治療し、病状の進展や耐性の誘導をみることはなかったとしているが²⁴⁾²⁵⁾、Welles らは AZT 単独療法を受けた妊婦 142 例中 25% に耐性変異がみられ 10% は高度の耐性であったとしている²⁶⁾。遺伝子レベルでは高度耐性に関与する codon215 の変異がスイスでは 66 例の妊婦中 9.6%²⁷⁾ に、ニューヨークでは 31 例中 9.7% にみられたという²⁸⁾。AZT 投与による HIV の突然変異についてはこれが垂直感染率に影響しないという報告²⁹⁾と影響するという報告やとくに耐性を獲得したウイルスが伝播するという報告^{30)~32)}がある。出生前に母体に AZT を投与された児が AZT 耐性を獲得したウイルスに感染していた場合には非投与児に比較し発症進行とも速く予後不良であるという³³⁾³⁴⁾。AZT は母児ともに妊娠中、分娩後の急性毒性は少ないが、一方では長期投与による発癌性が懸念されている。妊娠中に AZT を投与されたマウスでは新生児に肝癌、肺癌、子宮癌を生じるリスクが高いことがその根拠であるが³⁵⁾、ヒトの臨床例で小児癌が増えたという報告はない。しかしながら、AZT 投与により新生児に乳酸アシドーシスをきたしたという報告³⁶⁾や骨髄抑制をみたという報告³⁷⁾がありかならずしも安全な薬剤とはいえない。実際筆者らが検討した本邦における HIV 陽性妊婦胎盤では同時期のコントロールに比較し有意にアポトーシスが多いが、AZT が *in vitro* で培養絨毛癌細胞に高率に apoptosis を誘導し³⁸⁾えることから、AZT をふくむ抗ウイルス剤による二次的変化の可能性はある。

V. 多剤併用療法

現在、非妊娠時の HIV 陽性患者に対する薬物療法は、血中ウイルス量を減らすうえでの有効性と耐性予防の観点から少なくとも 2 剤以上の併用療法が主流となっている。図 3 に現在使

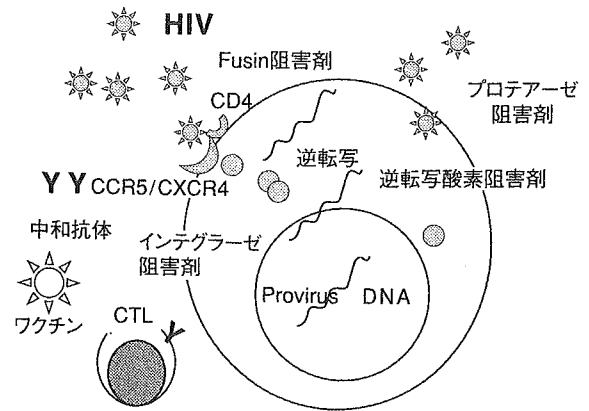


図 3 抗 HIV 剤の作用点

用される抗 HIV 剤の作用部位を示すが、同一の作用機序を有する薬剤でも同時投与によって耐性ウイルスの出現を著明に抑制することができるからである。妊婦でも積極的な併用療法を推奨する報告³⁹⁾がある。2 剤投与では AZT lamibudin 併用療法が一般的である。Mandelbrot は 437 例の HIV 陽性妊婦に対して AZT を従来どおり 14 週から投与し、さらに 32 週から lamibudin を併用しさらに新生児に 6 週間 lamibudin を投与するプロトコールで垂直感染率が同施設における AZT 単剤の 6.8% から 1.6% (7 例) まで約 1/5 に低下できたこと、この場合帝王切開 (1.1%) でも経膈分娩 (1.75%) でも感染率に大差がなかったことを報告⁴⁰⁾している。しかしながら、併用療法では高率に新生児の造血障害と肝障害が報告されており、投与時期や適応などは、今後の検討を要する課題である。もうひとつの問題点は lamibudin が高率に耐性突然変異 (M184V) を誘導する点にある。彼らによると 1 カ月以下の投与では耐性誘導はみられなかったが 1~2 カ月では 20%、2 カ月以上では 50% に M184V がみられたという。また、AZT と lamibudin の併用は胎児の発育遅延や仮死の増加といった副作用の可能性が指摘されているが Tuomala らによると 2,123 例の治療群 (1,590 例の AZT 単剤治療群, 533 例の併用治療群) と 1,143 例の無治療群間に出生時体重, APGAR スコア, 死産率においてコントロール群との差

表 1 HIV/AIDS 治療の歴史

1981	米国で新たな免疫不全症が報告
1983	HIV の分離
1985	シーケンスの決定
1985	HIV 抗体検査の実用化
1987	AZT の実用化
1994	dT4 の実用化
1994	妊婦における AZT 投与の有効性 (ACTG076)
1996	コレセプターとしてケモカインレセプターが関与 CCR5 の多様性と予後の関与
1995	プロテアーゼ阻害剤の実用化と HAART の普及
1996	HAART によるエイズ患者余命の改善
2000	HIV リザーバーの発見 (旧来の治療法では根治不能)
2000	樹状細胞上の接着因子として DC-SIGN

は認められなかったという⁴¹⁾。

VI. AZT 以外の抗レトロウイルス剤と副作用

1. 核酸系逆転写酵素阻害剤

AZT をふくむ核酸系逆転写酵素阻害剤は胎盤通過性があるが、臨床的に投与される量では動物実験において催奇形の報告はない。臨床的にも、米国の Antiretrovirus registry では、報告された 400 例の HIV 陽性妊婦で先に述べた AZT あるいは lamibudin を投与された場合、奇形や胎児死亡は 1 例もみられていないことからほぼ安全としている⁴²⁾。しかし、核酸逆転写酵素阻害剤はミトコンドリアの DNA ポリメラーゼ γ に結合しミトコンドリア障害を起こすことがある。臨床的には肝障害、心筋障害、ミオパシー、ニューロパシー、乳酸アシドーシスの報告があり死亡例の報告もある。これらの副作用はとくに妊婦で多くみられるとする報告もあり厳重な管理が必要である。副作用発現はとくに stavudine と didanosine の投与例に多い。DNA ポリメラーゼ γ への結合活性は zalcitabine > didanosine > stavudine > lamibudine > zidovudine > abacavir の順に強いとされており、前三者の妊婦への投与は控えるべきであろう。比較的 안전とされる zidovudine

や zidovudine-lamibudine 併用療法を受けた患者でも乳酸アシドーシスによる新生児死亡が報告されている⁴³⁾⁴⁴⁾。しかし一方では対照である未治療群と差をみなかったとする報告⁴⁵⁾もあり今後の検討を要する。

2. 非核酸系逆転写酵素阻害剤

nevirapine や efabiranz などの非核酸系逆転写酵素阻害剤は単独あるいは核酸系逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤の併用薬として優れた効果が報告されているが、胎盤を容易に通過することから妊婦への投与は要注意である。とくに efabiranz は妊娠初期に投与されたサルの 15% に無脳症や無眼球症などの重篤な奇形を誘導することが報告⁴⁶⁾されており妊娠初期の患者では禁忌薬となっている。また、delavirdin はマウスにおいて心奇形を誘導することが報告⁸⁾されている。非核酸系逆転写酵素阻害剤のなかでは nevirapine が比較的 안전と考えられ、妊娠後期に限って使用するという報告⁴⁷⁾がある。しかし nevirapine には母体の薬疹や致死的な肝障害などの副作用が高率にみられることから、他の薬剤が無効な患者に限定して投与されるべきであろう⁸⁾。非核酸系逆転写酵素阻害剤も耐性を誘導する可能性がある。Guay らは長期の抗ウイルス剤投与が困難なウガンダにおいて出生前に nevirapine 単独投与を行った産婦 20% に産褥 6 週間で耐性ウイル

スを認めたが産褥12カ月ではwild typeのみ検出され耐性ウイルスは消失をみたとしている⁴⁸⁾。

3. プロテアーゼ阻害剤

近年、HIV陽性妊婦にプロテアーゼ阻害剤が安全かつ有効とする報告がみられる。本剤の最大の利点はほとんど胎盤を通過しないことで動物でも奇形発生の報告はない。しかし、投与の開始時期や垂直感染を防ぐのに十分な投与量などはまだコンセンサスが得られていない。

nelfinavirがもっとも一般的に使用されているが、最近、実用化された、amprevavirやlopinavir/ritonavirも有効性が期待できる。現時点ではプロテアーゼ阻害剤自体には母児ともに重篤な副作用の報告はないが、プロテアーゼ阻害剤をふくむ多剤併用療法では早産が多いとする報告⁴⁹⁾がある。

4. Fusin 阻害剤

1996年HIVが細胞内に侵入するには、primary receptorであるCD4の他にケモカインレセプターであるCCR5もしくはCXCR4が必須であることが明らかになった。これはCCR5に突然変異を(CCR5Δ32)を有する患者ではHIVに感染しても進行が遅く、AIDSを発症しがたい事実と符合する。今年になって⁵⁰⁾、HIVgp41の侵入を阻害する薬剤が開発され臨床試験が開始された。しかしながら、妊婦に対する安全性は確立しておらず産科領域における応用の可能性は未知数である。CCR5は欠損してもヒト、マウスともに健康に及ぼす影響はほとんどみられないがCXCR4ノックアウトマウスでは胎児中枢神経⁵¹⁾の形成不全から致死になるので、CXCR4より入るシグナルを抑制する薬剤を妊婦に投与するには十分な検討が必要であろう。

VII. 妊娠中毒症とHIV感染妊婦

妊娠中毒症がHIV感染妊婦において垂直感染のリスクファクターになっているとする報告がある。その機序は中毒症妊婦胎盤における多

発性の梗塞や炎症性変化が脱落膜胎盤関門を破綻し母児間の血液の相互移行が増えることによると考えられる。

一方、疫学的にはWimalasunderaは、HIV感染妊婦ではコントロールに比較して有意に妊娠中毒症の発症頻度が低く、HAARTによる治療を行ったグループでは差がなくなることからHIV感染妊婦における細胞性免疫の低下が関与しているのではないかという仮説を提唱している⁵²⁾。これに対してMawsonはHIV陽性妊婦に対して投与される抗ウイルス剤とくに核酸逆転写酵素阻害剤のミトコンドリア障害が妊娠中毒症の誘因となっているのではないかと反論している⁵³⁾。たしかに妊娠中毒症の一部に免疫が関与することは間違いないが、HIV陽性患者において臨床的に問題となるレベルまでCD4が減少し細胞性免疫が低下することはまれであり免疫抑制剤を投与したからといって妊娠中毒症が発病しないことからWimalasunderaの仮説はやや妥当性を欠くと考えられる。

一方、HIV感染者では血栓性血小板減少性紫斑病が、しばしばみられることが報告されている。本疾患は日本人には比較的まれであるが、血小板減少、末梢血管障害と溶血性貧血、神経症状、発熱、腎障害などの症状をきたし、妊婦ではHELLP症候群や妊娠中毒症との鑑別に困難をきたすことがある⁵⁴⁾。

VIII. 結核とHIV感染

エイズに合併する結核はアジア、アフリカを中心に増加傾向にあり、現在、患者数は140万人(全結核の14%)と推定されている。HIV感染者における日和見感染症の合併はエイズの発症を惹起し、その予後を著しく不良にすることが知られているが、これは、炎症にともない誘導される転写促進因子がHIV-LTRに結合し、プロウイルスの転写が促進しHIV感染細胞からのウイルス産生を亢進することやNF- κ Bを介したHIV-LTRのup-regulationするためと考えられている。また、HIVのgp120

と結核菌体の MN-LAM はともに樹状細胞の特異的レセプターである DC-SIGN に結合すると有効な抗原提示を行えず、TGF- β や IL-10 など抑制性のサイトカインを誘導する⁵⁵⁾。産婦人科臨床では南アフリカ⁵⁶⁾ やタイでは結核と HIV 感染の合併が周産期死亡の大きな原因となっている。米国でも Schulte は移民の多いマイアミの Jackson Memorial Hospital で年間取り扱われる 6,000 分娩のうち 2.4% が HIV 陽性であり、さらにそのなかの 21% がツベルクリン反応陽性、1% は活動性の結核患者であることから、HIV 陽性妊婦ではルーチン検査として結核皮内反応を行うべきであるとしている⁵⁷⁾。

IX. HIV 感染妊婦と子宮頸部悪性腫瘍

HIV 感染者では効率に HPV 感染や子宮頸部の上皮内腫瘍が多いという報告⁵⁸⁾⁵⁹⁾ がある。HIV と HPV がともに STD であり、multiple partner や CSW など感染にいたる behavior が共通しているが それ以外にも HIV による細胞性免疫の低下が HPV の増殖や子宮頸部上皮の癌化を促進している可能性がある⁶⁰⁾。したがって適切な治療によって異型上皮から癌への進行を阻止できると考えられる⁶¹⁾。妊婦においても HIV 感染は子宮頸癌のリスクファクターであり、積極的に細胞診を行う必要がある⁶²⁾⁶³⁾。

X. 胎盤関門

HIV の primary receptor である CD4 を発現しない胎盤絨毛への HIV の感染については否定的見解もあるが、*in vitro* で CD4 非依存的に絨毛細胞や間質細胞に感染するという報告がある。Arias らは *in vitro* の実験結果から胎盤への感染は CD4 と CCR5, CXCR4 を介さず、LFA-1 を介した母体リンパ球と胎盤絨毛細胞との接触がきわめて重要であるとしている⁶⁴⁾。CD4 非依存性の感染においては DC-

SIGN が重要であるという報告⁶⁵⁾ もある。しかし、大部分の症例で胎児に移行しないメカニズムとして、胎盤自体になんらかの局所防御機構 (placental barrier) が存在するとする考え方が提唱されている⁶⁶⁾。Zachar らは胎盤/脱落膜において発現するサイトカインの HIV 増殖に及ぼす影響を検討し IFN- γ 、IFN- γ は増殖を抑制するが FGF, GM-CSF, IL-1 β は逆に促進的にはたらくとしている⁶⁷⁾。IFN- γ や LIF の関与⁶⁸⁾、MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES の関与⁶⁹⁾⁷⁰⁾ が報告されている。しかし、胎盤を通過する HIV のごく一部が子宮内感染を引き起こすことから他の感染防御因子の存在やウイルス側の問題も検討する必要がある⁷¹⁾⁷²⁾。

おわりに

1981 年ニューヨークとカリフォルニアにおいてほぼ同時にホモセクシュアルの若い男性にカポジ肉腫やニューモシスチスカリニ肺炎を併発する新しい免疫不全症が発見された。1983 年にはフランスの Luc Montagnier と米国の Robert C Gallo によって相次いでウイルス遺伝子のシークエンスが明らかにされた。当初はホモセクシュアルや経静脈麻薬常用者に限られた疾患と考えられていたが、ヘテロセクシュアルの感染や母児間の感染経路が明らかとなり、1990 年代初頭には欧米における若年者死因の第一位になった。エイズはかつてコントロール不能できわめて予後不良の疾患と考えられていたが、現在までの 20 年間にこのウイルスの有するきわめて特異的な性状が明らかにされるとともに、鋭敏な検査法や新たな薬剤そしてその投与方法が開発され完全な根治法の確立はむずかしいものの患者の予後や治療成績は確実な進歩をみている⁷³⁾⁷⁴⁾ (図 1)。そのなかでも目覚ましいのは HIV 母子感染の予防である⁷⁵⁾。しかしながら、欧米や日本など先進国では先に述べた予防法で母子感染がほぼ完全にコントロールできているが発展途上国では経済的問題により抗ウイルス剤の投与はもとより母乳に替わる人工

栄養すらままならないことがある。現在、開発がすすめられているワクチンの多くは感染の完全な制御はむずかしいものの AIDS への進展を予防できると考えられている。HIV 陽性妊婦に対するワクチンの効果は現時点では未定であるが、安全性や費用/効果効率を考えると今後大いに期待できると考えられる。

文 献

- 1) 早川 智, 他: 生殖免疫学から見た HIV 母児感染. 日本生殖免疫学会誌, **16**: 1-6, 2001.
- 2) 平成 13 年度 HIV 母子感染全国調査報告: 平成 13 年度厚生科学研究費補助金 (エイズ対策推進事業) 妊産婦の STD および HIV 陽性率と妊婦の STD および HIV の出生児に与える影響に関する研究班 平成 13 年「HIV 母子感染予防の臨床的研究」研究報告書 (戸谷良造グループ長).
- 3) UNAIDS/WHO - AIDS epidemic update—December 2000 Geneva; UNAIDS 2002 (accessed 15 Oct, 2003, at <http://www.unaids.org/epidemicupdate/index.html>).
- 4) Casper C, Fenyo EM: Mother-to-child transmission of HIV-1: the role of HIV-1 variability and the placental barrier. *Acta Microbiol Immunol Hung*, **48**: 545-573, 2001.
- 5) Bongertz V, et al. Vertical HIV-1 transmission: importance of neutralizing antibody titer and specificity. *Scand J Immunol*, **53**: 302-309, 2001.
- 6) Gloeb DJ, Lai S, Efantis J, et al: Survival and disease progression in human immunodeficiency virus-infected women after an index delivery. *Am J Obstet Gynecol*, **167**: 152-157, 1992.
- 7) Marie-Louise Newell Prevention of mother to child transmission of HIV: challenges to the current decade. *Bulletin of the World Health Organization*, **79**: 1138-1144, 2001.
- 8) Vermund SH, Galbraith MA, Ebner SC, et al: Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome in pregnant women. *Ann Epidemiol*, **2**: 773-803, 1992.
- 9) Kumar RM, Uduman SA, Khurrana AK: Impact of pregnancy on maternal AIDS. *J Reprod Med*, **42**(7): 429-434, 1997.
- 10) Hocke C, Morlat P, Chene G, et al: Prospective cohort study of the effect of pregnancy on the progression of human immunodeficiency virus infection. The Groupe d'Epidemiologie Clinique Du SIDA en Aquitaine. *Obstet Gynecol*, **86**(6): 886-891, 1995.
- 11) Johnstone FD, Willox L, Brettell RP: Survival time after AIDS in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, **99**: 633-636, 1992.
- 12) Bessinger R, Clark R, Kissinger P, et al: Pregnancy is not associated with the progression of HIV disease in women attending an HIV outpatient program. *Am J Epidemiol*, **147**: 434-440, 1998.
- 13) Minkoff H, Hershov R, Watts DH, et al: The relationship of pregnancy to human immunodeficiency virus disease progression. *Am J Obstet Gynecol*, **189**: 552-559, 2003.
- 14) Gerrard JA, Chudasama G: Screening to reduce HIV transmission from mother to baby. *Nurs Times*, **99**: 44-45, 2003.
- 15) Sansom SL, Jamieson DJ, Farnham PG, et al: Human immunodeficiency virus retesting during pregnancy: costs and effectiveness in preventing perinatal transmission. *Obstet Gynecol*, **102**: 782-790, 2003.
- 16) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Rapid point-of-care testing for HIV-1 during labor and delivery—Chicago. Illinois, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, **52**: 866-868, 2003.
- 17) Report of the NIH panel to define principle of the therapy of HIV infection and guideline for the use of antiretroviral agents in HIV infected adults and adolescence. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep*, **47**(RR-5): 1-82 (August 2001 update; available at <http://www.hivatis.org>.) 1998.
- 18) Watts DH: Management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy.

- N Engl J Med, **346** : 1879-1891, 2002.
- 19) Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al : Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. N Engl J Med, **331** : 1173-1180, 1994.
 - 20) Kind C, et al. Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective Cesarean section and zidovudine prophylaxis. Swiss Neonatal HIV Study Group. AIDS, **12** : 205-210, 1998.
 - 21) Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, et al : Short course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand : a randomized controlled trial. Lancet, **353** : 773-780, 1999.
 - 22) Limpongsanurak S, Thaithumyanon P, Chaithongwongwatthana S, et al : Short course zidovudine maternal treatment in HIV-1 vertical transmission: randomized controlled multicenter trial. J Med Assoc Thai, **84**(Suppl 1) : S338-345, 2001.
 - 23) Palumbo P, 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, **184** : 1120-1126, 2001.
 - 24) Bardeguez A, et al : Lack of clinical or immunologic disease progression with transient use of zidovudine (ZDV) to reduce perinatal HIV transmission in PATCG076. In conference record to the 12th world AIDS conference, Geneva, June 28-Jul 3, **58**(abstract) : 1998.
 - 25) Eastman PG, 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, **177** : 557-564, 1998.
 - 26) Welles SL, et al : HIV-1 genotype zidovudine drug resistance and the risk of maternal-infant transmission in the women and infants transmission study. AIDS, **14** : 263-271, 2000.
 - 27) Kully C, Yerly S, Erb P, et al : Codon 215 mutations in human immunodeficiency virus -infected pregnant women. J Infect Dis, **179** : 705-708, 1999.
 - 28) Sitnitskaya Y, Rochford G, Rigaud M, et al : Prevalence of the T 215Y mutation in human immunodeficiency virus type-1 infected pregnant women in New York cohort. 1995-1999. Clin Infect. Dis., **33** : e3-e7, 2001.
 - 29) Mofenson LM : Perinatal exposure to zidovudine--benefits and risks. N Engl J Med, **343** : 803-805, 2000.
 - 30) Siegrist CA, Yerly S, Kaiser L, et al : Mother to child transmission of zidovudine-resistant HIV-1 Lancet, **344** : 1771-1772, 1994.
 - 31) Frenkel, LM Wagner LE 2nd, Demeter LM, et al : Effects of zidovudine use during pregnancy on resistance and vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. Clin Infect Dis, **20** : 1321-1326, 1995.
 - 32) Colgrove RC Pitt J, Chung PH, et al : Selective vertical transmission of HIV-1 antiretroviral resistance mutations. AIDS, **12** : 2281-2288, 1998.
 - 33) deSouza RS, Gomez-Marin O, Scott GB, et al : Effect of prenatal zidovudine on disease progression in perinatally HIV-1-infected infants. J Acquir Immune Defic Synd, **24** : 154-161, 2000.
 - 34) Kuhn L Abrams EJ, Weedon J, et al : Disease progression and early viral dynamics in human immunodeficiency virus-infected children exposed to zidovudine during prenatal and perinatal periods. J Infect Dis, **182** : 104-111, 2000.
 - 35) Olivero OA Anderson LM, Diwan BA, et al : Transplacental effects of 3'-azido-2'-deoxythymidine (AZT) ; tumorigenicity in mice and genotoxicity in mice and monkeys. J National Cancer Inst, **89** : 1602-1608, 1997.
 - 36) Scalfaro P, Chesaux JJ, Buchwalder PA, et al : Severe transient neonatal lactic acidosis during prophylactic zidovudine treatment.

- Intensive Care Med, **24** : 247-250, 1998.
- 37) Russo F, Collantes C, Guerrero J : Severe paronychia due to zidovudine-induced neutropenia in a neonate. *J Am Acad Dermatol*, **40**(2 Pt 2) : 322-324, 1999.
- 38) Collier AC, Helliwell RJ, Keelan JA, et al : 3'-Azido-3'-deoxythymidine (AZT) induces apoptosis and alters metabolic enzyme activity in human placenta. *Toxicol Appl Pharmacol*, **192** : 164-173, 2003.
- 39) Lyall EG, Blott M, de Ruiter A, et al : Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission. *HIV Med*, **2** : 314-334, 2001.
- 40) Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekaciewicz C, et al : Lamibudin-Zidovudine combination for prevention of Maternal-Infant transmission of HIV-1. *JAMA*, **285** : 2083-2093, 2001.
- 41) Tumala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, et al : Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med*, **346** : 1863-1870, 2002.
- 42) Interin Report : 1/1/89-1/31/01. Wilmington, NC ; Antiretroviral pregnancy registry, May 2001.
- 43) Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al : Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleotide analogues. *Lancet*, **354** : 1084-1089, 1999.
- 44) Bristol-Myers : Squibb Company : Healthcare provider important drug warning letters. Jan 5, 2001.
- 45) 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. *J Acq Immune Defic Syndrome*, **25** : 261-268, 2000.
- 46) Public health service task force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1, transmission in the United States. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep*, **47**(RR-2) : 1-30, 1998, (Errata *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep* 1998, **47** ; 287, 315) available at <http://www.hivatis.org>.
- 47) Guay L, Musoke P, Fleming T, et al : Intrapartum and neonatal single dose nevirapine compared with zidobidine for prevention of mother to child transmission of HIV-1 in Kampara, Uganda. HIVNET 012 randomised trial. *Lancet*, **354** : 795-802, 1999.
- 48) Eshleman, SH, Jackson JB : Nevirapine hesistance after single dose prophylaxis. *AIDS Rev*, **4** : 59-63, 2002.
- 49) European collaborative study and Swiss mother and child HIV cohort study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS*, **14** : 2913-2920, 2000.
- 50) Meanwell NA, Kadow JF : Inhibitors of the entry of HIV into host cells. *Curr Opin Drug Discov Devel*, **6** : 451-461, 2003.
- 51) Stumm RK, Zhou C, Ara T, et al : CXCR4 regulates interneuron migration in the developing neocortex. *Neurosci*, **23** : 5123-5130, 2003.
- 52) Wimalasundera RC, LARBalestier N, Smith JH, et al : Pre-eclampsia, antiretroviral therapy, and immune reconstitution. *Lancet*, **360** (9340) : 1152-1154, 2002.
- 53) Mawson AR : Effects of antiretroviral therapy on occurrence of pre-eclampsia. *Lancet*, **361** (9354) : 347-348, 2003.
- 54) Ranzini AC, Chavez MR, Ghigliottly B, et al : Thrombotic thrombocytopenic purpura and human immunodeficiency virus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol*, **100**(5 Pt 2) : 1133-1136, 2002.
- 55) Tailleux L, Schwartz O, Herrmann JL, et al : DC-SIGN is the major Mycobacterium tuberculosis receptor on human dendritic cells. *Exp Med*, **197** : 121-127, 2003.
- 56) Khan M, Pillay T, Moodley JM, et al : Maternal mortality associated with tuberculosis-HIV-1 co-infection in Durban, South Africa. *AIDS*, **15** : 1857-1863, 2001.

- 57) Schulte JM, Bryan P, Dodds S, et al: Tuberculosis skin testing among HIV-infected pregnant women in Miami, 1995 to 1996. *J Perinatol*, 2002; **22**: 159-162, 2002.
- 58) Bongain A, Rampal A, Durant J, et al: Cervical intra-epithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, **65**: 195-199, 1996.
- 59) Sun XW, Ellerbrock TV, Lungu O, et al: Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol*, **85**: 680-686, 1995.
- 60) Sun XW, Kuhn L, Ellerbrock TV, et al: Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*, **337**: 1343-1349, 1997.
- 61) Ahdieh L, Munoz A, Vlahov D, et al: Cervical neoplasia and repeated positivity of human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive and -seronegative women. *Am J Epidemiol*, **151**: 1148-1157, 2000.
- 62) Coppolillo EF, Peluffo M: HIV-seropositive pregnant women: a high-risk group for cervical SIL. *Acta Cytol*, **42**: 1058-1059, 1998.
- 63) Spinillo A, Tenti P, Baltaro F, et al: Cervical intraepithelial neoplasia in pregnant intravenous drug users infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, **68**: 175-178, 1996.
- 64) Arias RA, Munoz LD, Munoz-Fernandez MA: Transmission of HIV-1 infection between trophoblast placental cells and T-cells take place via an LFA-1-mediated cell to cell contact. *Virology*, **307**: 266-277, 2003.
- 65) Soilleux EJ, Morris LS, Lee B, et al: Placental expression of DC-SIGN may mediate intrauterine vertical transmission of HIV. *J Pathol*, **195**: 586-592, 2001.
- 66) Anderson VM: The placental barrier to maternal HIV infection *Obstet. Gynecol. Clin North Am*, **24**: 797-820, 1997.
- 67) Zachar V, Fink T, Koppelhus U, et al: Role of placental cytokines in transcriptional modulation of HIV type 1 in the isolated villous trophoblast. *AIDS Res Hum Retroviruses*, **18**: 839-847, 2002.
- 68) Patterson BK, Tjernlund A, Andersson J: Endogenous inhibitors of HIV: potent anti-HIV activity of leukemia inhibitory factor. *Curr Mol Med*, **2**: 713-722, 2002.
- 69) Melendez J, Garcia V, Sanchez E, et al: Is decreased HIV-1 infectivity of placental macrophages caused by high levels of beta-chemokines? *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, **47** Online Pub: OL51-59, 2001.
- 70) Ishii M, Hayakawa S, Yoshino N, et al: Expression of functional chemokine receptors in human placental cells and choriocarcinoma cell lines. *Am J Reprod Immunol*, **44**: 365-373, 2000.
- 71) Wolinsky SM, Wike CM, Korber BT, et al: Selective transmission of human immunodeficiency virus type-1 variants from mothers to infants. *Science*, **255**: 1134-1137, 1992.
- 72) Yoshino N, Naganawa S, Nakasone T, et al: Vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Japan: Presence of two subtype B and E with subtype E predominance. *Acta Paediatr. Japonica*, **40**: 503-509, 1998.
- 73) Pomerantz RJ, Horn DL: Twenty years of therapy for HIV-1 infection. *Nat Med*, **9**: 867-873, 2003.
- 74) Letvin NL, Walker BD: Immunopathogenesis and immunotherapy in AIDS virus infections. *Nat Med*, **9**: 861-866, 2003. (本号は HIV/AIDS の小特集で他にもよい総説が多い).
- 75) 厚生省 HIV 感染症の疫学研究班, (平成 9-11 年度) 母子感染研究グループ (代表 戸谷良造) 母子感染予防マニュアル, 改訂版, 2002 年.

* * * *

平成16年度

経済的、省力的およびバイオハザードが少ない B型肝炎ウイルス(HBV)垂直感染予防法

—HBV垂直感染の自然史と新生児の免疫応答能に基づいて—

獨協医科大学 教授 稲葉 憲之

獨協医科大学 講師 大島 教子

我々は、B型肝炎ウイルス(HBV)の母児垂直感染の自然史と新生児の免疫応答に基づき、経済的、省力的、かつバイオハザードの少ないHBV垂直感染予防法(Inaba法)を開発し1982年に報告した。この予防法を施行した症例は既に多数集積されており、その成績を紹介すると共に、国(旧厚生省)の推奨により1986年から行われている予防法との比較を行った。

新生児はHBVに対し十分な免疫応答を示す

Inaba法では、出生24時間以内に抗HBsヒト免疫グロブリン(HBIG)注射と遺伝子組換え型B型肝炎ワクチン(HBRV)の1回目(V0)の接種を行い、生後1ヵ月(V1)と3ヵ月(V3)にHBRV追加接種を行う。一方、旧厚生省が推奨する予防法では、出生24時間以内に1回目のHBIG注射を行い、生後2ヵ月で2回目のHBIG注射と1回目のHBRV接種、3ヵ月および5ヵ月にHBRV追加接種を行う(図1)。

まずHBV垂直感染の自然史に関する我々の成績を述べる。InabaらはHBVキャリアの日本人女性から生まれた216例の児を定期的に追跡し、HBV垂直感染の自然経過を調べた。その結果、HBe抗原陽性の母親から生まれた児の73%が生後4ヵ月までにキャリア状態となり、うち3.5%は子宮内感染であった。一方、HBe抗原陰性の母親から生まれた児でキャリア状態となった例はなかった。この追跡調査では、26例が自然能動免疫を獲得して生後11ヵ月までにHBs抗体陽性となった。その約半数は生後4ヵ月までにHBs抗体陽性となっていたことから、新生児は主として産道感染に限られた1回だけのHBV被曝に対して十分な免疫応答を示すことが明らかになった(Evidence①)。

Evidence①は、HBV感染のない母親(HBs抗原・抗体共に陰性)から生まれた25名の児に出生24時間以内、生後1ヵ月および3ヵ月にHBRV接種を行った検討でも確認された。3回のHBRV接種で92%がHBs抗体陽性となったが、そのほとんどは生後1ヵ月までの2回の接種(V0、V1)で陽性に転じていた(図2)(Evidence②)。残り1名(8%)は成人でもみられるnon-responderと考えられ、また2回目の追加接種(V3)では単にHBs抗体価が上昇したのみであった。すなわち、2回のワクチン接種(V0、V1)で新生児のHBs抗体産生率はマキシマムに達し、HBRVの2回目の追加接種(V3)は省略できる可能性が示唆された。

また、HBe抗原陽性のキャリア女性から生まれた56例の出

生児に血漿製剤であるHBIGのみを3ヵ月および4ヵ月ごとに1年間投与し、比較検討した。その結果、児のキャリア化を予防するには最低でも3ヵ月間隔でHBIG注射を行う必要があることが示された(Evidence③)。

Inaba法は通院、HBIG注射、臨床検査の回数が少ない

我々は、これら3つのエビデンスに基づいて1982年からInaba法を行っており、HBV垂直感染予防に関して旧厚生省の推奨する予防法と同等の満足すべき結果を得ている。Inaba法では通院回数、HBIG注射、臨床検査の回数が少なく(表1)、医療費の節約、医療従事者および患者双方の省力、さらには血漿製剤であるHBIGによる予期せぬバイオハザードの低減化につながるものである。米国疾病予防センター(CDC)が1988年に発表した推奨プロトコール(図1)でも強く支持されており、我が国でもそろそろ見直しの時期にきているのではなかろうか。なお、本法に関しては、2004年3月にカンクーン(メキシコ)で開催される第11回国際感染症学会シンポジウムにおいて発表される予定である。

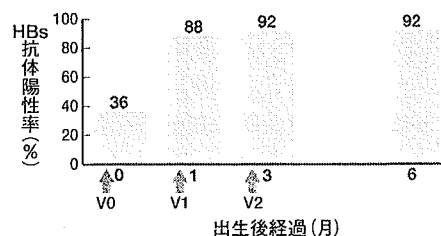
図1 HBV垂直感染予防の各プロトコール

	出生時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	5ヵ月	6ヵ月	12ヵ月
Inaba法	HBIG ¹ V0	V1 ○		V3* (○)		(○)	
旧厚生省法	HBIG ¹ ○		HBIG ² V2 ○	V3 ○	V5 ○	○	
CDC法	HBIG ¹ V0	V1 ○				V6 ○	○

CDC：米国疾病予防センター

Vm：HBRV接種時期(0=出生24時間内、1、2、3、5、6=月) *省略可

図2 ワクチン接種の累積効果



Vm：HBRV接種時期(0=出生24時間内、1、2=月)

表1 Inaba法と旧厚生省法の比較

	n	キャリア状態	能動免疫獲得	副作用	通院	HBIG注射	臨床検査
Inaba法	135	3.0%	95.6%*	1.7%	3	1	1
旧厚生省法	237	3.8%	95.7%**	1.8%	5	2	3

*：ノンレスポonder 2例 **：ノンレスポonder 1例 NS(p=0.05)2プロトコール間

原 著

HIV キャリア妊婦および出生した児に対する周産期管理

— HIV キャリア妊婦より出生した新生児例を経験して—

獨協医科大学 小児科学 (血液)

今高 城治 杉田 憲一 江口 光興

獨協医科大学 小児科学 (内分泌)

鈴木 宏

獨協医科大学 産科婦人科学

太田 順子 渡辺 博 稲葉 憲之

要 旨 獨協医科大学総合周産期母子医療センターで経験した HIV キャリア妊婦の妊娠, 分娩, および出生した児の新生児期, 乳児期の経過について報告し, 当院における HIV 母子感染予防対策の管理指針について検討した. 本例の周産期管理では, AIDS-Clinical-Trial-Group-076 のプロトコールを参考とし, 妊娠 27 週から母体にジドブジン 400 mg/day を投与した. 分娩形式は選択的帝王切開とし, Level P4 の感染対策管理のもと, 妊娠 35 週 5 日に施行した. 出生した児に対しては臍カテーテルよりガンマグロブリン製剤 200 mg/kg × 1 回, およびジドブジンシロップ 8 mg/kg 分 4 を 6 週間投与した. 児は生後 1 歳時に PA 法による HIV 抗体検査を施行して陰性であり, 母子感染は予防しえた.

近い将来, 当院において HIV キャリア妊婦を周産期管理する件数は増加する可能性がある. HIV 患者に対する突然の事態にも対応可能な体制を維持し続けることは, 栃木県内における HIV 患者診療拠点病院である本学の重要な役割である. HIV 陽性妊娠の周産期管理においては, HIV キャリア妊婦を早期に発見し, NICU をはじめ各科専門家と協力して計画的な管理を励行することが重要である.

Key Words : HIV, 妊娠, 分娩, 帝王切開, 母子感染

緒 言

獨協医科大学病院は栃木県内における human immunodeficiency virus (以下: HIV) 感染患者に対する診療拠点病院の一つである. これまでに HIV 感染者および AIDS 患者に対する内科的, 外科的治療を施行した経験がある. 今回当院総合周産期母子医療センターで, 他施設より 2 名の無症候性 HIV キャリア妊婦の紹介を受けた¹⁾. うち 1 名の HIV キャリア妊婦に対して, 院内でプロジェクトチームを編成し, 妊娠, 分娩, 新生児期, 乳児期にわたり計画的に周産期管理を施行した. 本例の経験を報告し, 今回我々が検討し実施した HIV 陽性妊娠

に対する管理方法について具体案を提示する.

症 例

症例は 31 歳のタイ国籍の母親, および娩出した児である. 父親は 29 歳の日本人である. 母親は 21 歳のときにタイで前夫との間に正常分娩で男児を娩出している. 男児は現在 10 歳になるが健康である. 前夫はその後失踪しており現在の詳細は不明である. 母親は来日後, 現在の夫と 5 年間の交際を経て入籍している. 最終月経から 4 ヶ月後に前医産婦人科を受診し, 妊娠が判明した. その後妊娠初期検査を受けたところ HIV 抗体陽性であることが判明し, 母親は HIV キャリアであると診断された. HIV 感染の時期および感染の経路については不明であった. 前医より妊娠 18 週に当院あての紹介状を手渡されたが当院産婦人科外来を受診したのは妊娠 26 週の時であった. 父親は前医より紹介状を渡されたものの, 事態にどのように対処したらよいかかわからず, 夫婦で

平成 16 年 5 月 20 日受付, 平成 16 年 7 月 7 日受理
別刷請求先: 今高城治 (geo@dokkyomed.ac.jp)

〒 321 - 0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880
獨協医科大学 小児科学 (血液)

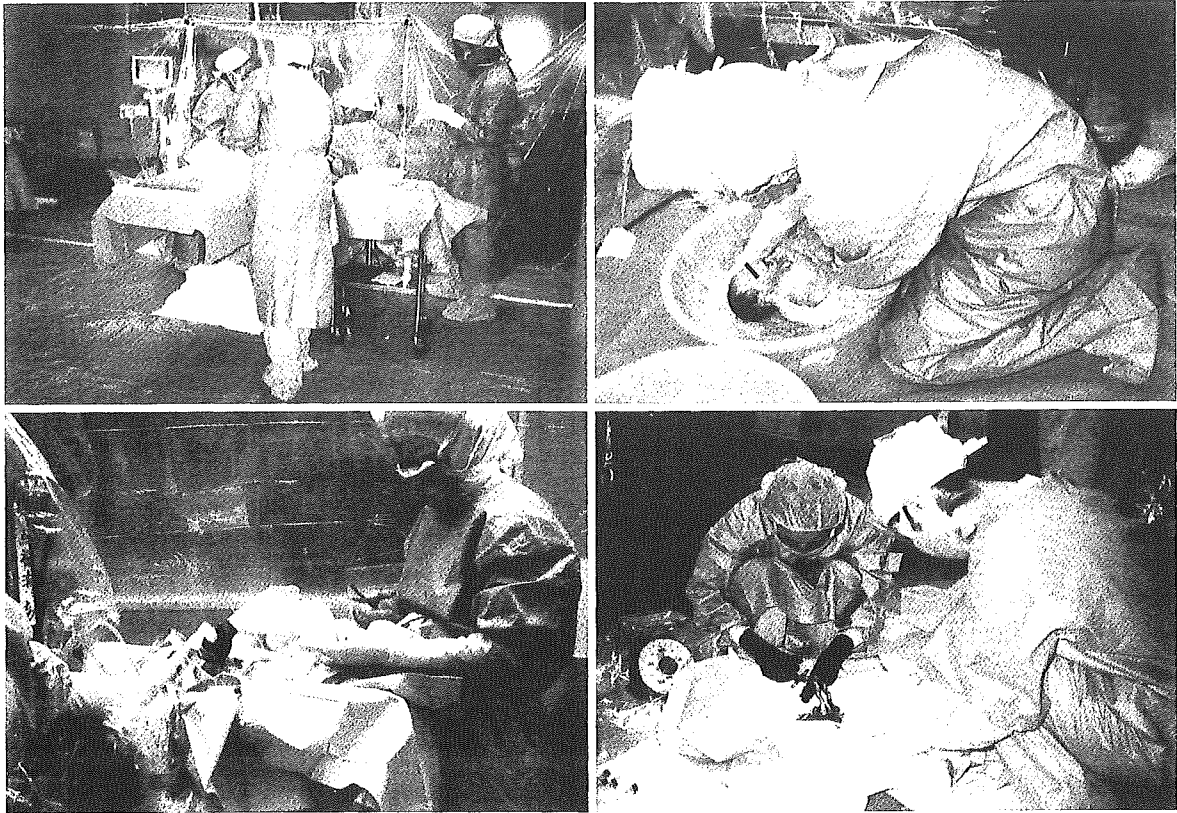


図1 HIVキャリア妊婦の帝王切開術および児の処置

A：手術室およびスタッフ B：娩出した児の沐浴

C：児の蘇生処置 D：胎盤の処置

A	B
C	D

2ヶ月間悩んだ末に当院を受診したという。

初診時の母体は妊娠中毒症や切迫早産の所見は認めず、胎児の発育は在胎週数相当であった。母の血液検査では、一般項目に異常は認めなかった。免疫学的検査では、CD4陽性Tリンパ球数 203/ μ l（成人正常値：500/ μ l以上）と低下し、血漿中HIV-RNA量は3,000 copies/ml（RT-PCR法による正常値：400 copies/ml未満）と上昇しておりHIV無症候性キャリアの状態であった。父の末梢血HIV抗体検査は陰性であった。

母体の管理と児の分娩を円滑に進めるため、我々は関連部門各者の協力を得てプロジェクトチームを設定した。HIV妊婦の管理、分娩およびその後の新生児の管理に関する定期的なカンファレンスを開催し、対応方法を検討した。また、代表者数名はHIVキャリア妊婦の分娩について都立大塚病院を訪問し、実際の対応に関しての訓練、実施指導を受けた。あらかじめ必要な使用機材やディスプレイを確保、整備し、使用後の処理法についても検討した。関連スタッフは針刺しやメスによる職務上の事故に対する勉強会を開催した。さらに、本症例に関するプライバシーの保護を全スタッフに徹底した。

妊娠27週より両親にinformed consentを得た後に、ジドブジン（略名AZT 別名アジドチミジン；レトロピ

ル[®]；以下AZT）400 mg/dayの経口投与を妊娠27週から開始した。児の出産の方法についてはあらかじめ急な事態にも想定できるよう、妊娠36週前後の選択的予定帝王切開術を施行する方針とし、以下のような点に注意することとした。

- ・手術環境は院内で最も広い手術室を使用する。
- ・手術室の壁および床全面を感染対策扱いとし、スタッフ以外の入室を禁じ、壁および床一面には血液の付着を予防するためにビニール布を覆った。
- ・麻酔は腰椎麻酔法を選択する。手術にあたっては、事故防止のため刃のついた器具やメスは極力用いず、電気メスを使用する。
- ・術者およびスタッフ一同はすべてアイマスクを顔面に装着し、足先まで完全防備の服装とする。靴はつま先に硬質剤を用い、落下による針刺し事故の対策とする。

以上のような対策をふまえて、スタッフ一同は実際の帝王切開を想定したシミュレーションを繰り返し施行した。

在胎35週5日、予定帝王切開術を施行した（図1）。手術に伴う出血量は500 mlであった。出生した児は、2480 gの男児で、Apgar scoreは1分値9点、5分値10点

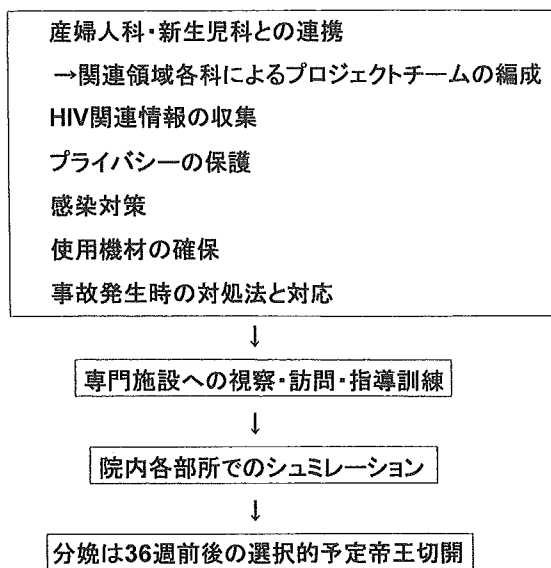


図2 分娩までの経過

であった。外表に奇形は認めなかった。児は手術室にて保温しながら、体表に付着した血液をガーゼにて清拭し、鼻口腔内および胃内の内容物を吸引除去した。臍帯をクリップした後、隣室に2つ用意した0.06%次亜塩素酸ナトリウム（1%ピューラックス[®]）の浴槽により、沐浴を2度施行し再び清拭をした。その後児は新生児病棟の隔離個別室に入院とした。児の入室に際して新生児隔離室は、手術室同様に壁および床にビニールの布を覆った。児の収容については作業の操作性を考慮して閉鎖式ケース型保育器での管理はせず、大きめのインファントウォーマーを用いた。児は耳、鼻、腋窩、肛門を10倍希釈ポピオンヨード（イソジン[®]）で洗浄消毒した。両眼には8倍希釈ポリビニルアルコールヨウ素（PA・ヨード[®]）の点眼を施行した。また、胃管を用いて生理食塩水により胃内を洗浄した。さらにネラトンカテーテルにて直腸内を洗腸した。患児の採血および薬剤の投与に際しては、サーフロー針や注射針は一切用いず、臍静脈より臍カテーテルを挿入し、経カテーテル的に施行した。

患児の入院時血液および臍帯血の検査所見では、血漿中HIV-1 RNA量は400 copies/ml未満と陰性であった。母子感染予防のための治療として、臍カテーテルよりガンマグロブリン製剤（献血ヴェノグロベニン-IH[®]）200 mg/kgを1回点滴にて静脈内投与し、12時間後に胃管よりAZTシロップ2 mg/kgを6時間ごとに1日4回、注入にて投与した。児は生後6時間頃より多呼吸が出現した。新生児一過性多呼吸と診断して酸素ボックスより酸素投与を施行して観察したところ、翌日に呼吸状態は改善した。経母乳感染を予防するため、両親の同意を得て母乳栄養保育は禁止とした。吸啜が十分であることを確

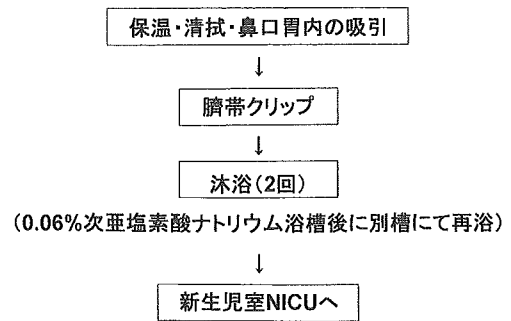


図3 手術室における管理手順

認し、第3病日よりAZTシロップおよび人工乳の経口投与を開始した。母の治療は、出産後よりAZT、ザルシタピン（略名ddC；ハイビット[®]）、インジナビル（略名IDV；クリキシバン[®]）による三者併用のカクテル療法を開始した。児は日齢10でNICUを退室し、以後は母児同室とした。日齢13、特に問題なく母子ともに退院となった。その後児はAZTによる治療を6週間継続し、治療終了となった。母親はカクテル療法による治療を継続している。分娩より1年後の血液検査では、母子ともに臨床症状はなく、児の血漿中HIV-RNA量は400 copies/ml未満で、PA法によるHIV抗体検査は陰性であった。母親の血漿中HIV-RNA量も400 copies/ml未満まで改善していた。

考 察

HIV妊娠の周産期管理においては、①母子感染の予防、②針刺しなどの業務上の事故の予防、③分娩後の母子の治療管理、が重要な問題となる。今回我々が施行した分娩までの経過（図2）、手術室（図3）および新生児室（図4）における主な児の管理手順、児に実施した母子感染予防のための治療法（図5）を提示する。この管理方法は過去の報告例、およびAIDS-Clinical-Trial-Group-076のプロトコルを参考として施行した^{2,3)}。重要な点としては、1) 針やメスを用いずに安全な体制でHIVキャリア母体より児を娩出すること、2) 出来るだけ速やかに児に付着する血液を取り除くことで介助者の感染に対するリスクを下げること、3) 臍カテーテルおよび胃カテーテルなどを用いて安全かつ確実に血液検査や薬の投与を行うこと、などがある。本例で施行したHIV陽性妊娠における管理方法は、今後当院においてHIV陽性妊婦に遭遇した際のプロトコルとして、参考となりえると思われる。今後はHIVキャリアの周産期管理に対する管理・治療法の進歩を考慮し、時代とともに更なる改良が必要となるであろう。

HIV妊婦の分娩管理について本邦では1988年に第1

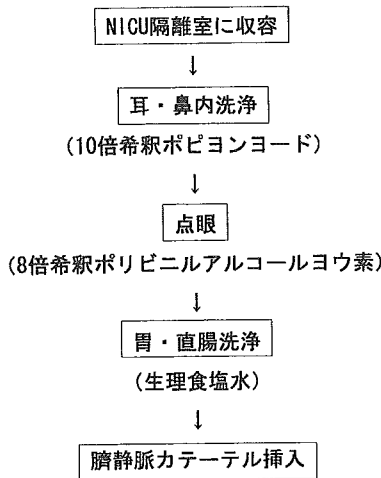


図4 新生児室における管理手順

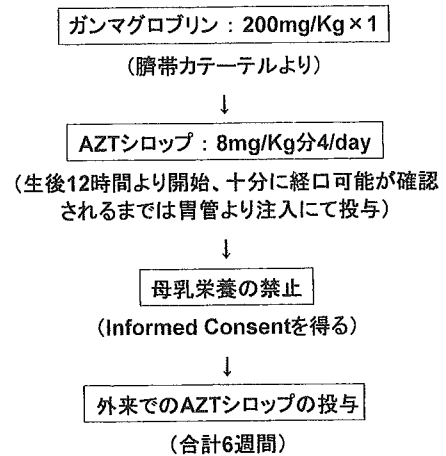


図5 母子感染予防

報^{4,5)}が報告されている。以来、HIV感染者の国内統計としては、2003年9月29日から12月28日までの期間に5767件が確認されている。そのうち30例の母子感染例(内16名の児がAIDS患者と確認されている)がエイズサーベイランス委員会より報告されている⁶⁾。しかし、HIV妊婦よりキャリア化した児が生まれたとしても、HIVを発症しない限り報告の義務はないため、この母子感染例数は推定にすぎない。一方、栃木県内のHIV-1陽性妊婦数の現状は、1994年に県内第1例が報告されて以来、2002年末までに計6例の報告がある⁷⁾。この6例の母子感染の転帰については不明である。さらに本学産婦人科におけるHIV患者の状況は、1987年以来、外来を受診された妊婦に対してパンフレットを用いたinformed consentを実施し、HIV抗体検査を実施しているが、現在のところ2例の紹介があったのみで、本症例以降にHIV陽性妊婦の分娩経験はない。本例を除く1例は他国での分娩となっている。栃木県内の現状を考慮すると、近い時期に再び当院においてHIVキャリア妊婦を周産期管理する可能性は十分にありえる。

HIV陽性妊娠の母子周産期管理について、我々が当院で実施した手順は図2から図5に示したとおりであるが、同様の管理手順は各施設単位でマニュアル化されている^{8~12)}。しかし実際の現場においては、本例のごとくHIVキャリアの診断が確定しているとはいえ、母体の緊急時の分娩対応と児の対処法を想定すると、常に同様の準備を手配できる体制を維持し続けることが大切である。また迅速に対応が出来るようなスタッフの教育やシュミレーション訓練も重要である。産婦人科管理においてHIVキャリア妊婦を早期に発見し、HIV感染者に対応可能な拠点病院に迅速に妊婦を紹介することで、はじめて計画的で円滑な周産期管理を行うことが可能となると思われる。従って、HIV患者における突然の事態にも

対応可能な院内での体制を維持し続けることは、HIV患者診療拠点病院である本学の重要な役割である。今回の我々の経験が参考となることを期待するとともに、今後とも関連部門の更なる連携の必要性を強調しておきたい。

謝 辞 本症例の周産期管理プロジェクトにあたり多大なる御協力をいただきました第二小児科学古川利温教授をはじめ、小児科学(血液)：斉藤郁也先生、寺本チエ先生、田中吾朗先生、小児科学(内分泌)：今高麻理子先生、新田晃久先生、呼吸器アレルギー内科：本島新司先生、血液内科：斉藤憲治先生、産科婦人科学：石川和明先生、田中壮一郎先生、麻酔科：緑川由紀夫先生、看護部：根本京子看護師、佐山静江看護部長、また産婦人科病棟、手術部および総合周産期母子医療センター新生児部門のスタッフの方々、そして本件にご協力くださいましたすべての関係者各位に深謝いたします。

追 記 本症例の要旨は、第84回日本小児科学会栃木県地方会(平成10年7月：壬生)、および第37回栃木県医学会(平成10年6月：宇都宮)にて口演した。

文 献

- 1) 渡辺 博, 石川和明, 田中壮一郎, 他: 当院で経験したHIV陽性妊娠. 栃木県医学会々誌, 28: 31-33, 1998.
- 2) Connor EM, Speling RS, Gelber Retal: Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. N Engl J Med, 331: 1173-1180, 1994.
- 3) The European Collaborative Study: Cearean section and risk of vertical transmission of HIV-1 infection. Lancet,

- 343 : 1464-1467, 1994.
- 4) 相良祐輔：HIVキャリアの妊娠・分娩・産褥の管理．産婦人科の実際，**37**：1901-1908, 1988.
 - 5) 相良祐輔，久保硫隆彦：〔HIV感染症の臨床〕HIVキャリア妊婦の妊娠・分娩管理．エイズジャーナル，**1**：270-278, 1988.
 - 6) 感染症法に基づくエイズ患者・感染者情報：http://api-net.jfap.or.jp/mhw/survey/0401/hyo_02.htm
 - 7) HIV母子感染予防対策マニュアル第3版 平成15年度．平成15年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策事業，pp 8-11, 2004.
 - 8) 宮沢 豊，河村寿宏，小倉陽二，他：HIVキャリアの妊娠，分娩について．産婦人科の実際，**40**：435-441, 1991.
 - 9) 宮沢 豊：HIV母子感染のケア HIVキャリアの妊娠・分娩・産褥の管理．助産婦雑誌，**48**：464-468, 1994.
 - 10) 鈴木三郎：周産期とAIDS HIVキャリア妊婦の妊娠・分娩管理．Neonatal Care，**10**：599-604, 1997.
 - 11) 西里真澄，岩淵華江，下河原昭子，他：HIVキャリア妊婦の分娩における感染防止対策．環境感染，**15**：120, 2000.
 - 12) 高野政志，喜多恒和，工藤一弥，他：HIV感染妊婦自験6例と母児感染についての考察．埼玉県医学会雑誌，**34**：333-336, 2000.

Perinatal Management of Pregnant HIV Carriers and Neonates

George Imataka^{1*}, Hiroshi Suzumura², Yoriko Oota³, Hiroshi Watanabe³
Kenichi Sugita¹, Noriyuki Inaba³, Mitsuoki Eguchi¹

** Dokkyo University School of Medicine, Mibu, Tochigi, 321 - 0293 Japan*

¹ Departments of Pediatrics (Hematology, Neurology, and Cardiology),

² Departments of Pediatrics (Endocrinology, Urology, and Allergiology)

³ Departments of Obstetrics and Gynecology,

We report pregnancy and delivery in pregnant HIV carriers and their children whom we encountered at the Perinatal medical center, Dokkyo University School of Medicine. We investigated management guidelines for the prevention of maternal and child infection with HIV in our hospital. For perinatal management in the present patient, 400 mg/day of zidovudine was administered from week 27 of pregnancy in reference to the AIDS-Clinical-Trial-Group-076 protocol. Concerning the mode of delivery, selective cesarean section was performed at week 35 and day 5 of pregnancy under level-P4 infection management. A single dose of gamma globulin preparation at 200 mg/kg and 4 doses of zidovudine syrup at 8 mg/kg were administered to the neonate through an umbilical catheter for 6 weeks. In the infant, the HIV antibody test with the PA

method showed a negative reaction at the age of 1 year, so maternal and child infection could be prevented.

In the future, perinatal management of increasing number of pregnant HIV carriers may be performed in our hospital. To maintain the system for managing patients infected with HIV is the important role of our university, a main hospital for the treatment of patients with HIV infection in Tochigi Prefecture. In the perinatal management of HIV-positive pregnancy, pregnant HIV carriers should be detected in the early stage, and strategic management including the NICU should be performed in cooperation with specialists from other departments.

Key Words : pregnancy, delivery, cesarean section, maternal and child infection

II. 感染症

3. B型・C型肝炎

獨協医科大学産婦人科 いなば のりゆき 稲葉憲之, おおしまのりこ 大島教子, にしかわまさよし 西川正能, しょうだ あきこ 庄田亜紀子

はじめに
産婦人科領域におけるB型、C型肝炎の臨床的意義は何であろうか。遅発性ウイルス疾患 (slow virus infection ; SVI) としてではなく、単なる肝炎として捉えれば診断も治療も本来内科に任せるべき疾患である。したがって「産婦人科」側からのB型、C型肝炎報告は驚くほど少ない (表1)。しかし、視点を両ウイルスの母子 (垂直) 感染や性感染に絞ると逆にその数は約10～20倍に達する (表1)。すなわち、産婦人科におけるB型、C型肝炎の臨床的意義は詰まるところ「妊婦」における肝炎発症と当該ウイルスの母子感染・性感染に要約される

であろう。

本稿ではまず妊婦における肝機能検査について述べ、次いでウイルス学的検査法に触れ、最後に当科における妊婦B型、C型肝炎ウイルス (HBV, HCV) スクリーニングフローチャートを紹介する。

妊婦における肝機能検査

妊婦における肝機能検査の意義はスプラデックに発生する急性肝炎の診断とキャリア妊婦における慢性活動性肝炎の早期発見にある。B型、C型肝炎の妊婦急性肝炎に占める割合はいかがであろうか。表2に欧米の疫学的調査結果を示したが、B型肝炎が約半数を占め、次いでA

表1 産婦人科におけるB型、C型肝炎 (ウイルス)

key words	OBGY +	hepatitis	hepatitis B	hepatitis C	
文献数		87	35	11	
key words		HBV + VT	HBV + ST	HCV + VT	HCV + ST
文献数		338	315	287	218

HBV/HCV : hepatitis B/C virus, VT/ST : vertical/sexual transmission (PubMed : -December, 2003)

表2 妊婦における急性肝炎の発症状況*——一般成人に比較して**——

	A型肝炎	B型肝炎	C型肝炎	非A, B, C型肝炎
妊婦	25%	50%	20%	5%***
一般成人	47%	34%	16%	3%

* : Niesert S, et al.: Geburtshilfe Frauenheilkd, 1996, ** : CDC report (1982 ~ 1993), *** : E型肝炎の場合はドイツでも25%の妊婦死亡率 (Zygmunt M : Geburtsh Neonatol, 2003)

型肝炎の順で、C型肝炎はB型肝炎の半数以下である。一般成人にまで範囲を拡げるとA型肝炎の占める割合が倍増するが、B型肝炎とC型肝炎の比率に変化はない。

年齢、性別、地域、調査実施年などの違いより、もともと単純比較は無理であるが、B型肝炎とC型肝炎の発生比率のみ同一で、どうもそれぞれのキャリア率に関係しているようである。

さて、肝機能検査である。詳細は内科学の専門書に譲り、われわれ産婦人科医にもなじみの深い血清ALT・AST値に焦点を当て、それぞれの各種肝疾患およびその他鑑別すべき疾患における血清値を表3に整理した。日内変動、食事による影響、あるいは妊娠による影響は認められないとされるが、女性では男性に比し若干低い傾向にある。また、運動後に筋肉由来ASTの上昇が見られることもある。健常女性における一般的な正常値を表3に示したが、実地臨床ではASTは25K単位以下、ALTは20K単位以下（AST優位）との意見もあり、これらの数値を超える場合、何らかの異常の可

能性を念頭に置くべきであろう。ALT・AST値が軽度異常を認める例の大多数は慢性肝炎（B型およびC型）と脂肪肝であり、キャリア妊婦の肝硬変・肝細胞癌の発症は年齢（40歳未満）からしてほとんど見られない。いずれにしろ、産婦人科医としての仕事はこの辺までであり、専門内科医へ滞滞なく紹介すべきである。血清ALT・AST値検査はスクリーニング検査として広く実施されており、特別な保険上の注意点はない。保険点数は共に5点である。

ウイルス学的検査

特定機能病院やそれに準ずる医療施設は別として、すべての病院・医院でウイルス学的検査が必ずしも自前で行える訳ではない。したがって、多くの産婦人科医にとってコマラボ（コマラボ）は日常的に利用する大変有用性の高い医療支援機関である。大多数のコマラボでは検査（測定法と検査結果）に関する「品質管理」が厳しく行われており、むしろ経済性と信頼性において優れているとも言えよう。

表3 各種肝疾患における血清ALT (GPT)・AST (GOT) 値 (Karmen 単位: KU)*

	ALT	AST	優位
健常女性	～35	5～40	AST
急性肝炎	200～1,000s	200～1,000s	ALT**
慢性肝炎	20～400	20～400	ALT***
肝硬変	20～200	20～300	AST
肝細胞癌	20～200	40～300	AST
脂肪肝	20～200	20～150	ALT
アルコール性肝障害	20～500	40～1,000	AST
その他の疾患			
心筋梗塞（ショックなし）****	10～100	50～500	AST
筋疾患	20～60	50～300	AST
溶血性疾患	20～60	50～300	AST

*: 国際単位 (IU): ALT × 1.8KU, AST × 1.2KU, **: ごく初期にはAST優位, ***: 進展するとAST優位, ****: ショック症例では二次性肝障害により、ともに2,000～3,000 (KU) に達することもあり、ALT優位（正常値と異常値の間、河合 忠編、中外医学社、1995. 臨床検査診断マニュアル、古澤新平、金山正明、橋本博史編、永井書店、2001）