

図 5 HIV 感染者数と HIV スクリーニング検査実施率

いる。これまでに、東京都、大阪府、福岡県（平成 13 年度）、宮城県、熊本県、広島県（平成 14 年度）、福岡県、岩手県、愛知県（平成 15 年度）、大分県、東京都、山形県（平成 16 年度）、北海道、山口県、沖縄県（平成 17 年度）、山梨県、神奈川県、宮崎県（平成 18 年度）で開催した。平成 17 年度までの 15 回の発表会のうち 11 ヶ所の開催地で発表会翌年度の病院での検査率が、各年度の全国での検査率の伸び率よりも上昇していた。特に岩手県（15.2% 増：59.5%→74.7%）、熊本県（15.2% 増：68.5%→83.7%）、福岡県（11.7% 増：56.9%→68.6%）、山形県（11.2% 増：79.8%→91.0%）で検査率が大幅に増加していた。上記 15 発表会での開催地における検査率上昇の平均は 5.5% 増であった。これは、全国での検査率変化の年次推移（平成 13 年度→14 年度：2.4%、平成 14 年度→15 年度：4.7%、平成 15 年度→16 年度：1.4%、平成 16 年度→17 年度：3.6%、平成 17 年度→18 年度：0.7%）と比べて大きな変化であり、HIV スクリーニング検査実施率上昇のための啓発活動の重要性が示唆された。

エイズ拠点病院・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実施率は、エイズ拠点病院で 97.2%、拠点病院以外の病院で 93.5% であり、その差は 3.7%（前年比 1.5% 増）であった。拠点病院では回答のあった 260 施設中 5 施設（1.9%）で全く検査を行っていなかった。拠点病院での HIV スクリーニング検査未実施施設の割合は、平成 11 年度調査では 279 施設中 46 施設で 16.5% 存在したが、年々その割合は低下し平成 17 年度調査では 265 施設中 5 施設で 1.9% となった（図 6）。しかし、依然としてエイズ拠点病院であるが HIV スクリーニング検査を全く行っていない施設が存在する。

次に、産科および産婦人科医の不足が地域によっては社会的な問題になっていることを踏まえ、産科および産婦人科の医師 1 人あたりの分娩施行件数と HIV スクリーニング検査実施率との関係を検討した（図 7）。産科および産婦人科の医師数と分娩件数は、『平成 16 年医師・歯科医師・薬剤師調査の概況（厚生労働省大臣官房統計情報部）』と『母子保健の主なる統計—2007—（財団法人母子衛生研究会）』の数値から、医師 1 人あたりの分娩施行件数を算出した。HIV スクリーニング検査実施率は、病院および診療所

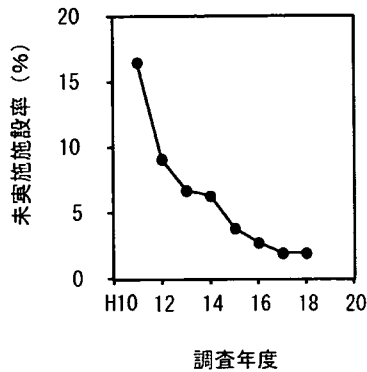


図6 エイズ拠点病院での HIV スクリーニング検査未実施施設

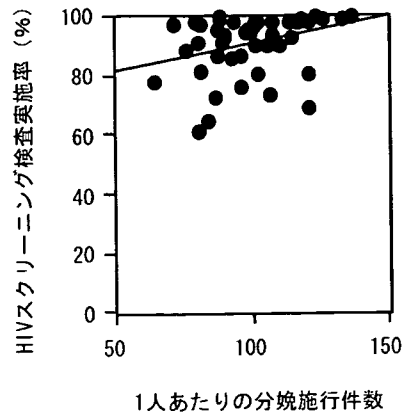


図7 産科・産婦人科医師数と HIV スクリーニング検査実施率

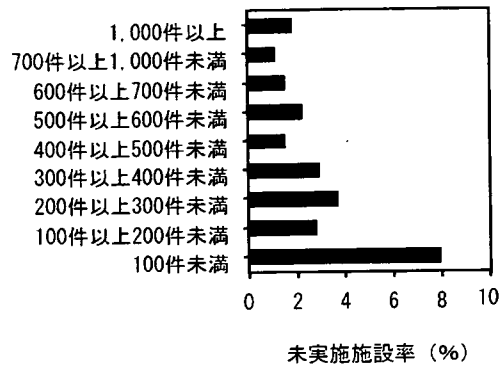
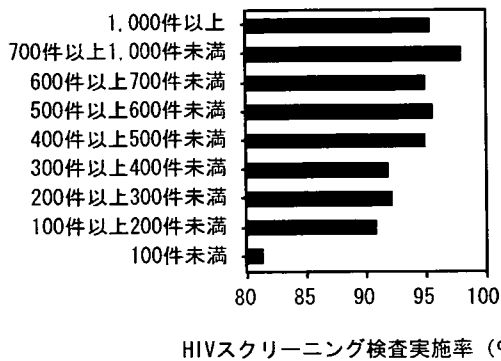


図8 分娩件数と HIV スクリーニング検査実施率

の全国調査を行った平成18年度の結果を用いた。相関係数は0.302であり相関関係は弱く、産科および産婦人科の医師が不足している地域でHIVスクリーニング検査が行われていないということではなかった。

病院での分娩件数とHIVスクリーニング検査実施率との関係では、年間の分娩件数が少ない施設ではHIVスクリーニング検査実施率が低い結果となった。年間分娩件数が400例以上の施設ではHIVスクリーニング検査実施率が95%前後であるが、100例以上400例未満の施設では90%強に下がり、年間分娩件数が100例未満の施設では検査実施率が81.2%にまで低下する(図8左)。HIVスクリーニング検査未実施施設の割合は、分娩件数が少ない程高くなった。平成18年度調査では、101施設中8施設で7.9%となった(図8右)。

まとめ

妊娠女性のHIVスクリーニング検査実施率調査を平成11年度より行ってきた結果、検査率は年々上昇しており平

成18年度では全国で約95%に達した。地域によって検査率に差を認めるが、その差は縮小傾向にある。また、検査率を上昇させるための啓発活動の重要性が示唆された。さらに、診療所での検査率は平成18年度で約90%であり、病院と診療所の違いを問わずHIVスクリーニング検査実施の重要性が浸透していることが示された。検査によって感染が明らかになった場合、適切な予防対策でほとんど母子感染が予防できることが明らかになっており、今後も調査および啓発活動を継続し、特に検査率の低い地域でのより一層の検査率の上昇および地域差の解消が望まれる。

謝辞：この度は、ECC 山口メモリアルエイズ研究奨励賞を賜りありがとうございました。本研究を行うにあたり、基礎研究では国立感染症研究所の本多三男博士、仲宗根正博士、山本直樹博士、山崎修道博士、兼清優博士、アラバマ州立大学バーミングハム校のJerry R. McGhee教授、清野宏教授、藤橋浩太郎教授、岩手医科大学の佐藤成大教授、また母子感染研究では本研究班班長の稲葉憲之教授をはじめ

め、戸谷良造博士、喜多恒和博士、和田裕一博士ほか多くの諸先生よりご指導頂きました。心より御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 岡崎隆行, 庄田亜紀子, 根岸正実, 林田志峯, 稲葉未知世, 和田裕一, 喜多恒和, 外川正生, 塚原優己, 名取道也, 牛島廣治, 戸谷良造, 五味淵秀人, 早川智, 尾崎由和, 吉野直人, 田中憲一, 熊曙康: 予防と対策「スクリーニング無くして対策無し」. 日本エイズ学会誌 9 : 6-10, 2007.
- 2) 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金 (エイズ対策研究事業)「周産期・小児・生殖医療に関する臨床的・疫学的研究」班: 平成 18 年度 HIV 母子感染全国調査研究報告書.

# わが国におけるHIV感染妊娠の現状



帝京大学医学部産婦人科 喜多恒和

## I. はじめに

わが国は先進国の中で唯一、HIV感染者数が近年なおも増加しつつある国である。その原因は、教育現場における非実践的な性教育体系や若年者を中心とした国民の性行動と性風俗企業の無秩序化などであろう。HIV感染者数の増加にともない、わが国におけるHIV感染妊娠数も年々増加しつつある。われわれはこれまで長年にわたり厚生省科研費の補助を受け、全国調査によりHIV感染妊婦とその出生児の発生状況を把握し、わが国に最適なHIV母子感染予防対策を確立することで、HIV母子感染率のさらなる低下を図ってきた。この機会をかりてその成果を発表し、HIV母子感染の予防、さらにはHIV感染妊婦やHIV感染者全体の減少に寄与できれば幸いである。

図1 日本での新たなHIV患者・感染者数の推移

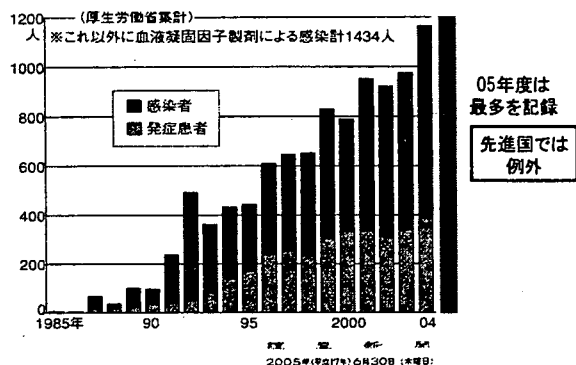
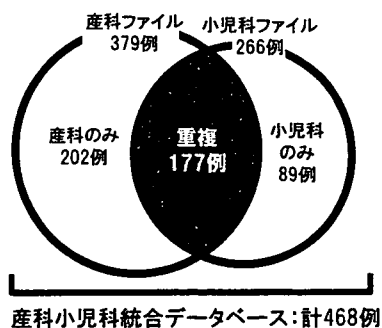


図2 平成18年度産科小児科統合データベースの構成



## II. わが国における HIV 感染者数と HIV 感染妊婦数の動向

図1に示すごとく1985年に長野県で初めてHIV感染者が報告されて以来、年間の新規感染者・患者報告数は毎年増加し、1996年には500人、2004年には1000人を超え、2006年には1200人以上となり、増加の一途をたどっている。2006年末でHIV感染者・AIDS患者累積総数は12400人におよぶ。HIV感染者が減少傾向にある欧米や東南アジア諸国とわが国との違いは、HIV感染に対する国民的・国家的危機感の違いによるところが大きいと考えられる。

われわれ厚生省研究班では1998年から全国の産科および小児科診療施設へのアンケート調査を開始し、図2に示すようにこれまでに産科から379例のHIV感染妊娠の報告を受け、小児科からは266例のHIV感染妊婦から出生した児の報告を受けた。これらのべ645例のHIV感染妊娠を照合し、重複を除いた468例のHIV感染妊娠の臨床的・ウイルス学的情報を解析した。HIV感染妊婦の発生都道府県分布を図3と図4に示した。東京都が120例と突出しており、続いて千葉県56例、愛知県37例、大阪府36例、神奈川県31例などで、関東・甲信越が全体の60%を占め、続いて北陸・東海が20%、近畿が10%で、最近10年間の占有率に大きな変化はない。

HIV感染妊婦の国籍別年次変動を図5に示した。日本人妊婦が増加し続けており、1999年にはタイ人を上回り、ブラジル人がこれらに続く。また図6に示すように日本人同士のカップルも年々増加し、外国人妊婦と日本人パートナーのカップルを抜いて2005年には最多となった。

図7にHIV感染妊娠の妊娠転帰別・年次別変動を示した。1988年にわが国で最初のHIV感染妊婦が報告されて以降年々増加し、1999年には年間37例に達した。その後タイ人妊婦の減少などにより年間30例前後の報告にとどまっていたが、2006年には過去最高の46例が報告され、わが国のHIV感染妊婦数はや

図3 HIV感染妊婦の発生都道府県別分布

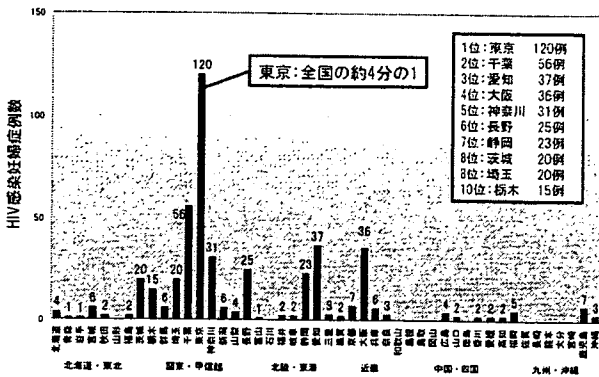


図4 HIV感染妊婦占有率のブロック別年次別変動

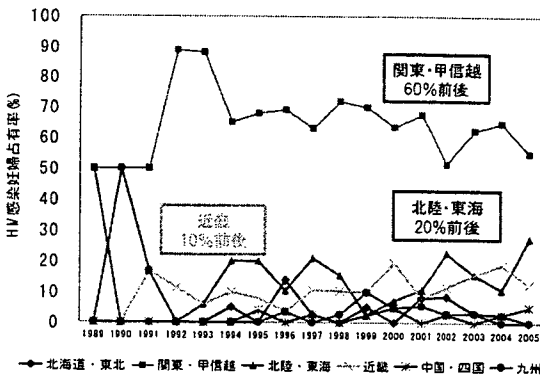


図5 HIV感染妊婦数の上位5カ国の年次別変動

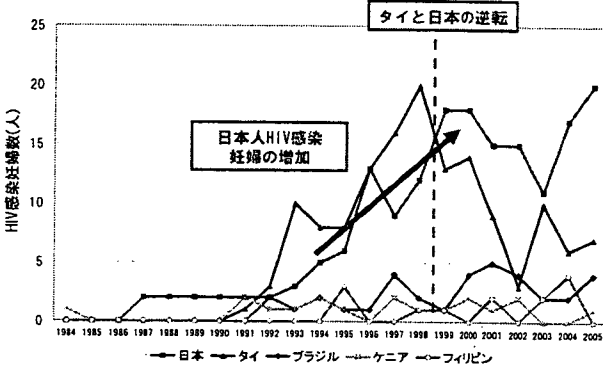


図6 HIV感染妊婦数の上位5カ国の年次別変動

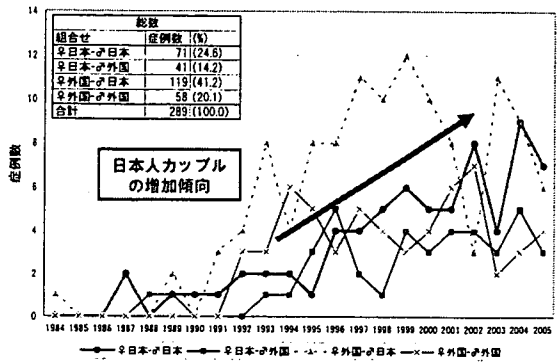
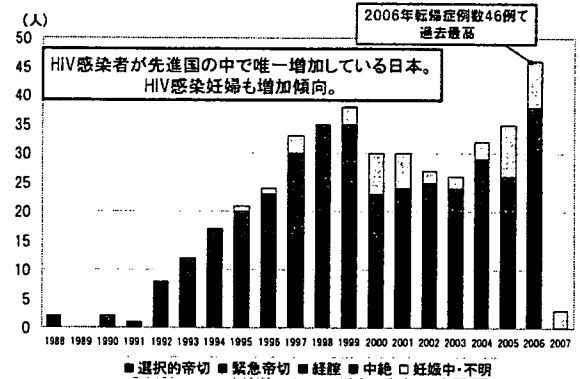


図7 HIV感染妊婦数の妊娠転帰別・年次別変動



は増加傾向にあるといえる。近年の HIV 感染妊娠の転帰は3分の2が分娩であり、その約90%は選択的帝王切開である。中絶や転帰不明の割合は約30%と変わりはないが、近年緊急帝王切開や経産分娩は年間1~2例のみとなっている。

### Ⅲ. 妊婦の HIV スクリーニング検査

妊婦の HIV スクリーニング検査実施率は年々上昇し、1999年の73%から2006年の95%まで7年間に22%も上昇した。研究班による全国調査と成果報告によるフィードバックが大いに貢献していると考えたい。現在一般の HIV スクリーニング検査には、献血において感染血液の早期発見を目的として使用さ

れている抗原抗体同時検査キットが用いられることが多くなった。しかし感染血液の発見率の上昇とともに偽陽性率も上昇し、これまでの抗体検査キットによる1000件に1例から5例にまで増加することを認識しておかねばならない。HIV 感染者が妊婦1万人に対し1人と非常に少ないわが国においてはこの偽陽性率は大きな問題となり、スクリーニング検査陽性者の中で真の陽性者は10人に1人のみであることを認識し、過剰なパニックを起こさないためにスクリーニング検査の精度について妊婦にも周知する必要がある。

### Ⅳ. HIV 母子感染

図8にわが国における現在の HIV 母子感染予防対策を列記した。欧米の予防対策を参考にしてわれわれ研究班が作成した HIV 母子感染予防対策マニュアル第1版~第4版にも掲載しているので、具体的な方法はマニュアルを参照されたい。

抗 HIV ウィルス薬療法は現在 HAART という多剤併用療法が主流であるが、健康保険が適応されても薬代だけでも月額約5万円が必要となり、経済的負担は大きい。

分娩様式別の母子感染率を図9に示した。母子感

図8 わが国のHIV母子感染予防対策

- ①妊娠早期のHIVスクリーニング検査による感染の診断
- ②HAARTによる抗ウイルス薬療法
- ③陣痛発来前の選択的帝王切開術による分娩
- ④帝王切開時のAZT点滴投与
- ⑤出生児へのAZTシロップの予防投与
- ⑥児への人工栄養

図9 分娩様式別の母子感染率

分娩様式	非感染	感染	感染率
選択的帝切	193	1	0.5%
緊急帝切	16	1	5.9%
経膣	19	5*	20.8%
合計	228	7	3.0%

症例数:219例  
投薬率:79.9%

症例数:17例  
投薬率:52.9%

症例数:35例  
投薬率:14.3%

\*児の異常による受診を契機に母体のHIV感染と母子感染が判明した7例を除く

図10 分娩様式と抗ウイルス薬の投与状況(産科ファイル)

分娩様式	母子感染	症例数	投与あり					小計	(投与率)
			投与なし 不明	AZT	2剤併用	3剤以上	レジメン重要		
選択的帝切	非感染	193	39	55	3	83	13	154	(79.8)
	感染	1	1	1	1	1	1	1	(100)
	不明	25	5	4	1	16	20	20	(80.0)
	小計	219	44	60	3	99	13	175	(79.9)
緊急帝切	非感染	16	7	1	1	5	2	9	(56.3)
	感染	1	1	1	1	1	1	1	(100)
	不明	0	0	0	0	0	0	0	(0.0)
	小計	17	8	1	1	5	2	9	(52.9)
経膣	非感染	19	15	1	1	3	4	4	(21.1)
	感染	12	12	1	1	1	1	1	(100)
	不明	4	3	1	1	1	1	1	(25.0)
	小計	35	30	2	0	3	0	5	(14.3)
合計		271	82	63	4	107	15	189	(69.7)

感染率は選択的帝切の0.5%に対し、緊急帝切は5.9%、経膣分娩は20.8%と高率であった。しかしこの母子感染率の差は単に分娩様式のみによる差ではなく、抗HIVウイルス薬の投与率がそれぞれ79.9%、52.9%、14.3%という差によるところも大きいと考えられる。このことは図10に示したように緊急帝切で母子感染した1例と経膣分娩で母子感染した12例のすべてで、抗ウイルス薬が投与されていなかったことから推測される。選択的帝切でAZT単剤ではあるが投与されていたにもかかわらず母子感染した1例は、投与開始以前の妊娠中期での母体の免疫低下が明らかになっており、胎内感染が疑われている。

図11 妊娠前あるいは妊娠中にHIV感染が判明した7例(産婦人科調査での経膣分娩の症例35例中)

年	治療内容	母子感染	産後後の分娩時間
①1996年	無治療	非感染	28時間
②1996年	無治療	非感染	40分
③1998年	AZT投与 (分娩2週間前) …分娩前のCD4値が140台	非感染	4時間
④1999年	AZT投与 35W…CD4値1048 ウイルス量…14,000コピー/ml→800コピー/mlへ減少	未報告	不明
⑤2001年	HAART ウイルス量…64,000コピー/ml→100コピー/mlへ減少	非感染	6時間
⑥2003年	HAART ウイルス量…1,200コピー/ml→492コピー/mlへ減少	非感染	3時間
⑦2006年	HAART 高次病院で治療を受けているにも関わらず助産院にて分娩	非感染	不明

図12 HIV母子感染に関する欧米の報告

Cochrane Database Syst Rev 2005:

抗ウイルス療法が行われていないか、AZT単独療法のみでの妊婦に限ってはECSが母子感染予防に有効である。しかしウイルス量が低い妊婦ではその有用性は不明であるとしている。

Clin Infect Dis 2005:

ヨーロッパの1983例もの大規模な前方視的コホート研究により、HAARTによってウイルス量が測定感度以下となった560例においても、ECSは経膣分娩や緊急帝切と比べて母子感染予防に有用であったと報告されている。

J Trop Pediatr 2006:

インドの報告では、AZT単独療法が行われた222例の母子感染率は、ECS174例で1.1%、経膣分娩48例では2.1%で、統計学上の差は無かったとしている。

ランダム化やインフォームド・チョイスによる前方視的臨床試験が必要であろう。しかし陣切を行うことによる合併症を含めた医療事情、経済事情、少子化などを考慮すると、本邦において現時点では選択的帝王切開術を推奨する意義は十分存在すると考えられる。

HIV感染と診断されているにもかかわらず経膣分娩に至ったのは、経膣分娩35例中7例のみでそのすべてに母子感染はなかった。図11に7例の詳細を示した。抗ウイルス療法の有無にかかわらず、分娩時の母体の免疫機能やウイルス量がある程度良好に維持されていた症例がほとんどであることがわかる。選択的帝切と経膣分娩とで母子感染率に差はあるのかという問題に関しては、わが国の症例が少ないことから推察は困難であるため、図12に欧米の報告をまとめた。Cochrane Database Syst Rev 2005の報告では、抗ウイルス療法が行われていないか、AZT単独療法のみでの妊婦に限っては選択的帝切が母子感染予防に有効であるとしているが、HAARTにより血中ウイルス量が良好にコントロールされていた場合の選択的帝切の有用性は不明であるとしている。しかしClin Infect Dis 2005の報告では、HAARTにより血中ウイルス量が良好にコントロールされていた場合でも、選択的帝切は緊急帝切や経膣分娩と比べて母子感染予防に有効であったとしている。一方J Trop Pediatr 2006では、AZT単独療法でも選択的帝切と経膣分娩で母子感染に統計学上の有意差はなかったとしている。図13に各分娩法のメリット・デメリットをまとめた。HAARTにより

図13 各分娩法のメリット・デメリット

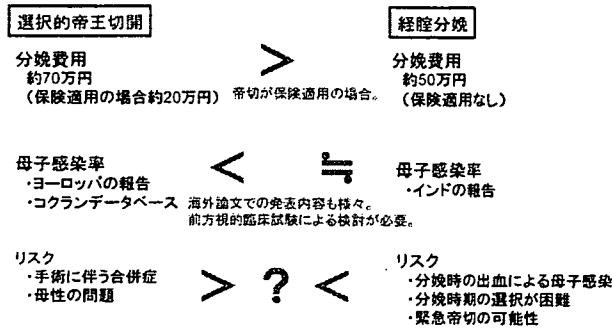
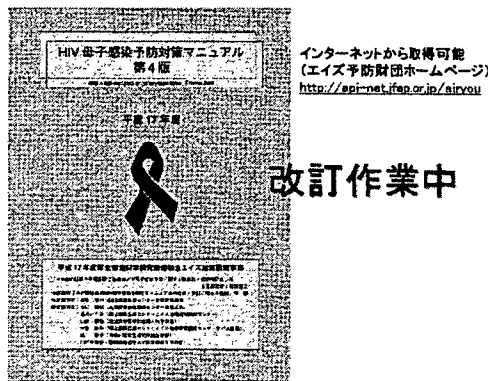


図14 現在のHIV母子感染予防対策の問題点

- ①妊娠早期のHIVスクリーニング検査による感染の診断
- ②HAARTによる抗ウイルス薬療法
- ③陣痛発来前の選択的帝王切開術による分娩  
 帝切分娩か、経陰分娩かのランダム化臨床試験の必要性あり。可能である。
- ④帝王切開時のAZT点滴投与  
 HAART療法が進みウイルス量の良好なコントロールが進む現在、必要性は？
- ⑤出生児へのAZTシロップの予防投与  
 有用性は？
- ⑥児への人工栄養  
 各国の医療経済事情によって異なる。

不可欠

図15 HIV母子感染予防対策マニュアル第4版



血中ウイルス量が良好にコントロールされていた場合の分娩法を推奨するためには、前方視的臨床試験が必要である。分娩費用、母子感染率、分娩における合併症リスクを考慮し、十分なインフォームド・コンセントを得たうえで分娩法を患者に選択してもらうのが現時点のわが国では適切であろうと考える。

る。

## V. わが国の HIV 母子感染予防対策

図14に現在の HIV 母子感染予防対策の問題点を列記した。妊娠早期の HIV スクリーニング検査と HAART による抗ウイルス薬療法は不可欠である。陣痛発来前の選択的帝切による分娩か経陰分娩かの選択には、上述したように未だ明らかなエビデンスはないため、前方視的ランダム化比較臨床試験の必要性がある。母子感染率のみの観点からは選択的帝切が経陰分娩に劣ることはないのは明らかである。しかし医療経済や分娩に伴う合併症などのリスクに関しては検討すべき問題点が多く残る。帝切時の AZT 点滴の必要性は、HAART が行われている場合の有用性は明らかではなく、出生児への AZT シロップもその有用性と貧血などの有害事象を比較すべきであろう。児への人工栄養に関しては医療経済事情が大いに影響するが、現在のわが国においては推奨すべき予防対策である。図15はわれわれの研究班が2006年に作成した HIV 母子感染予防対策マニュアル第4版で、エイズ予防財団のホームページからダウンロード可能であるので活用していただきたい。現在第5版の出版に向け改訂作業中である。

## VI. おわりに

妊娠早期の HIV スクリーニング検査による感染の診断、HAART による抗ウイルス療法、陣痛発来前の選択的帝王切開による分娩は、わが国における適切な HIV 母子感染予防対策であると考えられるが、経陰分娩の安全性に関しては文献的情報を十分妊婦に説明した上で選択すべき分娩法であると考えられる。しかしこのような予防対策を講じても、HIV 感染妊娠の減少や HIV 感染者数の減少には寄与せず、先進国諸国の中で唯一 HIV 感染者数が増加しつつあるとされるわが国では、小学生・中学生・高校生に対する性教育や性感染症の実践的教育の抜本的改善策を講じる必要があると考える。

## 母子感染

## HIVの母子感染と対策

Prevention of mother-to-child transmission of the HIV infection

谷口晴記<sup>1</sup> 塚原優己<sup>2</sup> 喜多恒和<sup>3</sup> 和田裕一<sup>4</sup>  
 外川正生<sup>5</sup> 戸谷良造<sup>6</sup> 稲葉憲之<sup>7</sup>

**Key words** : HIV感染, 母子感染予防

## はじめに

AIDS(acquired immunodeficiency syndrome: 後天性免疫不全候群, エイズ)は, 1981年に初めてその存在を知らしめてから, 現在までに2,500万人以上の命を奪い, 世界的な流行を呈している。2005年にHIVに感染した人は全世界で500万人弱であり, エイズによる死亡者は推定310万人に上り, そのうち50万人以上は15歳未満の子供である。またHIV感染者(ウイルスとともに生きる人々)の総数は過去最高のレベルに達し, 推計4,030万人となった。そのうち女性が1,750万人と推定され, 15歳未満の子供は230万人と推定されている。多くの地域で抗HIV薬(ARV)による治療に対するアクセスが少しずつ改善されてきたものの, サハラ以南のアフリカでは世界のHIV感染者の2/3, 女性のHIV感染者の77%が集中している。特にアフリカ南部では妊婦のHIV感染レベルは20%以上で, なかでもボツワナとスワジランドの感染レベルは約30%である。このような開発途上国におけるHIV母子感染予防対策は逼迫

している<sup>1)</sup>。

一方, 厚生労働省エイズ発生動向調査によると2005年の日本国内の1年間のHIV感染・エイズ患者数の合計は1,199人と, 2004年に初めて年間の合計数が1,000人を突破して以来増加傾向にあり, 累計で11,036人となっている。うち母子感染によるものは48人と報告され漸増傾向にある<sup>2)</sup>。1996年以後日本国籍の若年者の増加が続いていることからHIV感染妊婦の増加が懸念され, 母子感染予防対策はますます重要になってくるものと思われる。

本稿では, HIV感染と妊娠につき概説し, その対策について紹介する。

## 1. HIV感染と妊娠

## a. HIV感染と妊娠の相互作用

先進国において, HIV感染と妊娠の相互作用について, 妊娠はHIV感染症の経過にはあまり影響を与えないことが示されているが, 開発途上国では未熟児, 低出生体重, 子宮内胎児発育遅延および死産の割合がHIV感染妊婦に多いといわれている。またHIV感染が重度であるほ

<sup>1</sup>Haruki Taniguchi: Division of Obstetrics and Gynecology, Mie Prefectural General Medical Center 三重県立総合医療センター 産婦人科 <sup>2</sup>Yuki Tukahara: Division of Obstetrics, National Center for Child Medical Health and Development 国立成育医療センター 産科 <sup>3</sup>Tunekazu Kita: Division of Obstetrics and Gynecology, National Defense Medical College Hospital 防衛医科大学校病院 産婦人科 <sup>4</sup>Yuichi Wada: Division of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Sendai Medical Center 国立病院機構 仙台医療センター 産婦人科 <sup>5</sup>Masao Togawa: Division of Pediatrics, Osaka City General Hospital 大阪市立総合医療センター 小児内科 <sup>6</sup>Ryoza Totani: Wago Hospital 医療法人 和合病院 <sup>7</sup>Noriyuki Inaba: Department of Obstetrics and Gynecology, Dokkyo University School of Medicine 獨協医科大学 産婦人科



ど児に好ましくない結果が生じる率が高いことが示されている。恐らく開発途上国における貧困、低栄養や差別などが複雑に絡み合っているものと思われる<sup>3)</sup>。ARVがなされていない場合、CD4<sup>+</sup>リンパ球数が低いことも不幸な転帰のリスクファクターとされる。妊娠すればHIV感染の有無を早期に診断することが必要である。

#### b. HIV母子感染の時期と経路

HIV母子感染の成立時期と感染経路を明らかにすることは予防対策を行ううえで重要である。何らHIV感染予防対策が行われなければ、母子感染の成立時期の割合は子宮内感染(経胎盤感染)が25~40%、分娩中の感染が60~75%、更に母乳哺育は14~29%である。経胎盤感染については十分なエビデンスがないが、恐らく初期中期には胎盤絨毛の炎症により母体血が直接胎児に入ることによって感染が成立するものと思われる。妊娠後半期には子宮収縮や陣痛が起り、母体血と胎児血が混和される可能性があり<sup>4)</sup>、子宮収縮抑制や陣痛発来前の帝王切開などの対策が必要である。分娩中の感染は経産道感染が考えられ、胎児の皮膚や粘膜に母の血液や分泌物が付着しウイルスに曝露されることによる。最近の研究では、HIV母子感染が陣痛発来後の分娩中に最も多く起きるといわれている<sup>5)</sup>。産褥期におけるHIV母子感染の原因は母乳哺育であるため、先進国では人工栄養哺育が推奨されている。しかし、開発途上国では、経済的な事情や清潔な水にアクセスできないなどの理由でWHOは母乳哺育を推奨せざるを得ないとしている。母乳哺育と同時にARVを併用する方法などが試みられているが人工栄養哺育ほど母子感染予防効果がないため、代替の戦略研究も必要とされている<sup>6)</sup>。

#### c. HIV母子感染を促進する因子

HIV母子感染を促進するのは、母体因子としてHIV-1ウイルス量の増加、CD4<sup>+</sup>リンパ球数の低下、他の感染症の合併(C型肝炎、サイトメガロ感染や細菌性膣症)、母体の麻薬注射やARV未実施があげられる。産科因子としては、破水後の時間経過が長く羊膜炎が合併した場合や、経膣分娩とこれに伴う侵襲的産科手技(会

陰切開や鉗子・吸引分娩)などがあり、児の因子としては未熟性があげられる<sup>5)</sup>。

## 2. HIV母子感染の現状

### a. 欧米を中心とする先進国の現状

米国ではHIV母子感染成立数が1991年に年間1,650例を数えピークとなった後、2002年には推定144例と激減した。以前、HIV母子感染率は25~30%であった。この間、行われたのはHIVスクリーニング検査をオプトアウト法というルーチンの妊娠検査に盛り込み、PACTG076というジドブジン(ZDV)単剤療法(HIVの周産期感染を減少させるために最初に示された治療法<sup>7)</sup>である。)をはじめとするARVを積極的に行い、可能なかぎり選択的帝王切開を行い更に断乳するという方法で、HIV母子感染率が2%以下となった<sup>8)</sup>。同様にヨーロッパにおいてもHIV母子感染率は2%以下となった<sup>9)</sup>。HIV感染妊婦数45例と、少ないが全妊婦にHIVスクリーニング検査を行い、ARVを行うなどきめ細かい対策を行ったフィンランドの成績では、対策を行った例ではHIV母子感染が起きなかった<sup>10)</sup>。しかし開発途上国、特にサハラ以南の国ではHIV母子感染は深刻である。

### b. 日本の現状

日本におけるHIV感染妊婦の報告は1987年になされた。以後1990年代初めよりHIV感染妊婦数の増加が報告されてきている。現在までに、厚生労働省の助成の下、全国調査が行われ、産科側調査で340例、小児科側調査で244例の症例が集積された。重複を除く症例数の累計は423例となった。図1に年次推移を示すが、最近は年間30~40例の発生数が観察される。任意の調査であるため、調査年より後で報告されることも多く、漸増の傾向にあるものと思われる。HIV母子感染予防対策の第一歩はHIVスクリーニング検査である。検査実施率の全国平均は1999年の73.2%から2005年の94.6%に飛躍的に上昇した。累計症例によるHIV母子感染率(表1)はARV、予定帝王切開および断乳(児へのZDV予防投与を含む)の対策を行った172例中1例に感染が確定し感染率は0.6%となった。

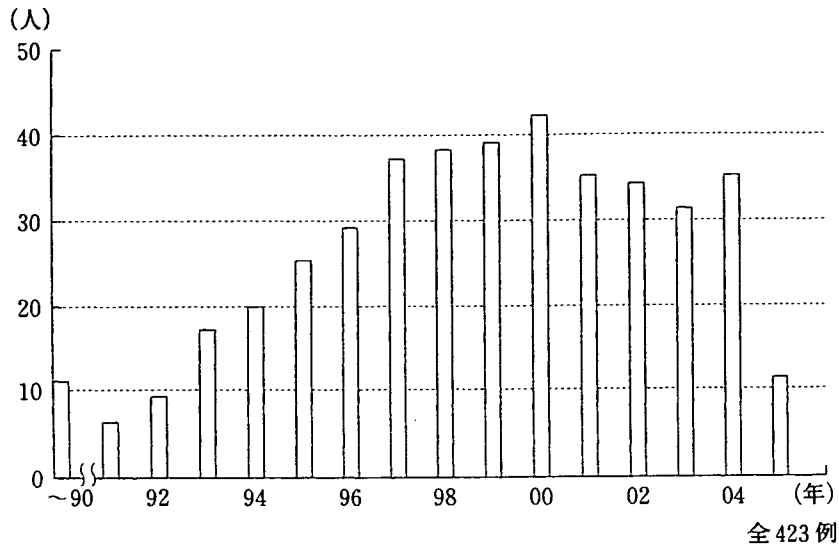


図1 我が国における HIV 感染妊婦の年次推移 (文献<sup>11)</sup>より引用)

表1 我が国における分娩様式と垂直感染 (文献<sup>11)</sup>より引用)

分娩様式	非感染	感染	感染率
予定帝切	172	1	0.6%
緊急帝切	13	1	7.1%
経膣分娩	17	5*	22.7%
合計	202	7	3.3%

\*児の異常による受診を機に母親の感染が判明した例を除く。

非対策であった経膣分娩例では22.7%の感染率であった<sup>11)</sup>。しかし、小児科側調査の把握している HIV 母子感染症例数は41例である。これは2006年1月の厚生労働省エイズ発生動向調査の85%を捕捉したことになる。そのほとんどが分娩時の検査あるいは分娩後に児の異常から母の HIV 感染が判明し、予防対策がなされていない。

### 3. HIV 母子感染予防対策

#### a. オプトインからオプトアウトへのシフト

HIV 母子感染予防の第一歩は HIV 感染スクリーニング検査である。オプトインでは本人が希望して「検査したい」といった場合のみ検査される。米国では2003年より妊婦検査を受ける全員に、オプトアウトという HIV スクリーニング

検査を含むルーチン検査を受けるよう呼びかけるようになった。強制検査ではないので最終的には本人の意思であるが、背景には2001年 HIV 感染妊婦の7%が HIV 感染と診断されず分娩に至った事実がある<sup>8)</sup>。日本では以前より母子手帳交付の際、性病の検査を受けたかどうかのチェック項目があるためルーチン的に検査が呼びかけられていたと思われる。我が国における妊婦 HIV 罹患率は0.01%と極めて低率であるため、妊婦 HIV スクリーニング検査の陽性的中率も約10%と低率であるので、再検査の迅速化など妊婦心理的安静に配慮が必要である。しかし、児の感染をきっかけに母の HIV 感染が判明した例もある。より一層 HIV スクリーニング検査率の向上を目指したい<sup>11)</sup>。

#### b. ARV の投与

2000年、厚生労働省研究班の「HIV 母子感染予防対策マニュアル」が発刊されたが、最近の知見をまとめ第4版が2006年3月に改訂出版された<sup>12)</sup>。ARV の主流が強力な多剤 ARV (HAART) に移ってきたことなど、CDC のガイドライン<sup>13)</sup>に準拠し改定が行われた。妊娠14週以降 ARV 処方を開始し全妊娠期間を通じ投与を継続し、帝王切開開始前(分娩前)より ZDV の点滴を行い、新生児には出生後 ZDV シロップを開始し6週まで続ける<sup>12)</sup>。実際には悪阻や貧血による症状にて薬剤選択には様々なシナリ

オが考えられる。

### c. 分娩様式の選択

米国では、HIV RNA ウイルス量が1,000 コピー/ml 以下の場合、経膈分娩を行うこととし、合併症の多さにより帝王切開を限定する考えもある<sup>9)</sup>。しかし、ヨーロッパのコホート研究では<sup>9)</sup>、HAART 実施例の母子感染率が1~2%と低下し、更に選択的帝王切開分娩はこのリスクを0.5~1%にまで低下させることがわかった。我が国では陣痛開始前、37週ごろの選択的帝王切開を推奨している。

### d. 断乳および新生児へのARV

先進国において、HIV 母子感染対策としての断乳については、十分コンセンサスが得られているため我が国でも断乳および人工栄養哺育を推奨している。新生児に対しては生後8~12時間までにZDVシロップの経口投与を開始し、生後6週まで継続する。分娩週数が35週以前

の新生児に対しては未熟性のために減量するなどの方法がとられている。

## おわりに

我が国のHIV 母子感染予防対策としてARV、予定帝王切開および断乳と児への予防的ARVの完全実施組み合わせは、HIV 母子感染率を1%以下に回避した。既に妊婦HIVスクリーニング検査率は95%と完全実施とはいえないものの高率である。今後は投与されたARVの母児に及ぼす副作用や、育児をはじめHIV感染女性に対するケアの向上に取り組んでいかなければならない。

最新のHIV 母子感染予防対策、児への感染予防、産後の性生活、家族計画や感染妊婦への支援についての詳細は<http://api-net.jfap.or.jp/siryouboshi/boshi.htm>を参照されたい。

## ■ 文 献

- 1) UNAIDS/WHO: AIDS epidemic update, December, 2005.
- 2) 厚生労働省エイズ動向委員会: 2005年エイズ発生動向年報, 2006年4月.
- 3) Brocklehurst P, French R: The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 105: 836-848, 1998.
- 4) Kwiek JJ, et al: Maternal-fetal microtransfusions and HIV-1 mother-to-child transmission in Malawi. *PLoS Med* 3: e10, 2006.
- 5) U.S. Public Health Service Perinatal Guidelines: Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States, July, 2006.
- 6) Thior I, et al: Breastfeeding plus infant zidovudine prophylaxis for 6 months vs formula feeding plus infant zidovudine for 1 month to reduce mother-to-child HIV transmission in Botswana: a randomized trial: the Mashi Study. *JAMA* 296: 794-805, 2006.
- 7) Connor EM, et al: Reduction of maternal infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med* 331: 1173-1180, 1994.
- 8) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Achievements in public health. Reduction in perinatal transmission of HIV infection—United States, 1985-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 55: 592-597, 2006.
- 9) European Collaborative Study: Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 40: 458-465, 2005.
- 10) Lehtovirta P, et al: Pregnancy outcome among HIV-infected women in the Helsinki metropolitan area. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84: 945-950, 2005.
- 11) 平成17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臨床的・疫学的研究」班(主任研究者: 稲葉憲之)総括・分担研究報告書, 2006年3月.
- 12) 塚原優己ほか: HIV 母子感染予防対策マニュアル第4版, 平成17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臨床的・疫学

的研究]班(主任研究者：稲葉憲之), 2006年3月.

- 13) Public Health Service Task Force: Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States, July, 2006.

# リニアアレイ法

吉川智之<sup>1)</sup>/喜多恒和<sup>2)</sup>

**(KEYWORDS)** HPV, PCR, リニアアレイ

## 1. はじめに

ヒトパピローマウイルス(human papillomavirus: HPV)は現在までに100型以上同定され、40型以上が性器に感染し<sup>1)</sup>、Munozらによると少なくとも15の型(16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82:高リスク型 HPV)が子宮頸癌発生に関与するとされる<sup>2)</sup>。これまでの基礎的研究、疫学的研究から、HPV感染が子宮頸癌発生に強く関与することには異論がない。ただし、一方でHPV感染はありふれたもので、不顕性感染のままのウイルスの消失、自然治癒が多いのも事実である。また、2006年6月にはHPV6, 11, 16, 18の予防ワクチンが米国で認可され、本邦でも数年後には認可されることが期待されているが、本邦でのHPV16, 18型陽性子宮頸癌の割合が欧米と比較して少なく約60%であること、ワクチン接種の対象が10代前半で癌検診の対象者と異なることから、少なくとも15~20年は子宮癌検診の担う役割は大きいと考えられている<sup>3)</sup>。

## 2. HPVジェノタイピングの必要性

高リスク型 HPV といえども、それぞれの感染から癌進展へのリスクは型により異なる。Woodmanらは細胞診正常、HPV陰性の15~19歳の女性を対象としたコホート研究で、低リスク型であるHPV6, 11型と、高リスク型であるHPV16, 18, 31, 33, 52, 58型のhigh-grade

CIN(cervical intraepithelial neoplasia)進展へのリスクを検討した。その結果、HPV16型で最もリスクが高く8.5 [95%CI(confidence interval): 3.7~19.2] 倍であったが、HPV16型以外の高リスク HPV は、低リスク型であるHPV6もしくは11型よりhigh-grade CIN 進展へのリスクが低かった。HPV33, 52, 58型に至っては、95%CIの低い方の値が1.0を下まわっており、HPV16型のみしかhigh-grade CIN 進展へのリスクを実証していない<sup>4)</sup>。Cuschieriらのリニアアレイ法(コンセンサスプライマーはGP5+/6+)を用いたHPV複合感染の研究の中で、HPVの検出率はborderline or mild dyskaryosis, high grade dyskaryosisでそれぞれ、HPV16型(28.0%/48.9%)、31型(12.7%/18.0%)、18型(9.5%/11.7%)とこれら3つの型では病変が進行するにあたり検出率が増すが、逆にHPV51型(17.3%/6.4%)、56型(9.8%/2.1%)、59型(8.6%/3.2%)とこれら3つの型では病変の進行に伴い検出率が減っている<sup>5)</sup>。本邦におけるYokoyamaらのコホート研究においても、CIN I/IIからCIN IIIへの進展において、HPV16, 18, 33, 52, 58型のいずれかが陽性の場合リスクが高いが、高リスク型の中でもHPV51, 56, 59型での進展例はなかったとされる<sup>6)</sup>。高リスク型 HPV とは単に子宮頸癌で発見される HPV のサブタイプのみではないとの認識が必要なのである。言い換えれば、横断的研究により子宮頸癌において検出される HPV の中には、治療の対象となるCIN IIIや子宮頸癌への進展が遅いもの、あるいは進展しにくいものが含ま

1) YOSHIKAWA Tomoyuki 自衛隊中央病院産婦人科

2) KITA Tsunekazu 帝京大学医学部産婦人科学講座

表1 hybrid capture II で高リスク型と判定される HPV

HPV 型	16	18	33, 52, 58	31, 35, 45	51, 56, 59	39, 68
グループ(Burk らによる) <sup>22)</sup>	9	7	9, 9, 9	9, 9, 7	5, 6, 7	7, 7
CIN I/IIでの頻度	20% 程度	2% 未満	30% 程度	5% 程度	20% 程度	2% 未満
CIN IIIでの頻度	40% 程度	2% 未満	20~30%	5~10%	5% 程度	2% 未満
浸潤癌での頻度	40~50%	15% 程度	20% 程度	5% 程度	2% 程度	1% 程度
CIN I/IIからCIN III進展のリスク	3倍以上高い	高い(?)	2倍以上高い	やや高い	やや低い	やや低い(?)

[文献21)より一部改変して引用]

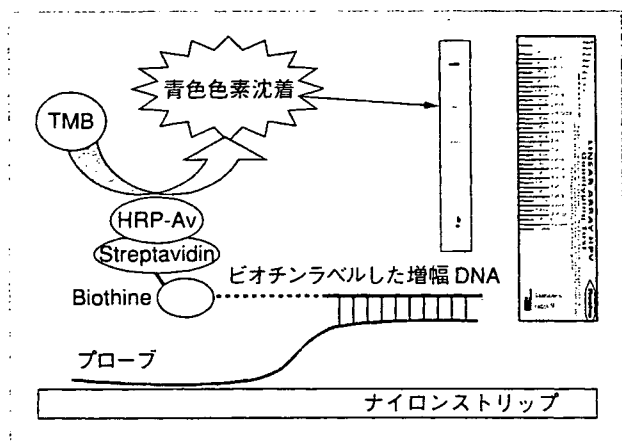


図1 リニアアレイの原理(リバーサハイブリダイゼーション法)  
(ロシュ・ダイアグノスティクス社より提供)

based cytology)の婦人科細胞診用固定液(surepath preservative fluid)から、わずか250  $\mu$ lを使用してDNAを抽出し、ビオチン化PGMYプライマー(PGMY09/11)を用いてPCR(polymerase chain reaction)増幅する。このとき同時に内部標準として $\beta$ -globin遺伝子を増幅する。次に、PCR増幅産物をナイロンメンブレン上に固相化した37種類のHPV型特異的プローブとリバーサハイブリダイゼーションさせて、Avidin-HRPコンジュゲートを添加し、最後にTMBで発色反応させて検出する(図1)。 $\beta$ -globin遺伝子の同時増幅により、十分な細胞が採取されPCR反応が確実に行われたかを確認できる。またマスターミックスにdTTPの代わりにdUTPを含み、コンタミネーションによって入り込んだウラシルを含むDNAはアンペレースによりPCR増幅前に分解される。よって、偽陰性、偽陽性の発生を最小限にできる<sup>8)</sup>。

### 1) コンセンサスプライマー-PGMY09/11について

L1-PCR法のコンセンサスプライマーとしては、SnijdersらのGP5+/6+<sup>9)</sup>、ManosらのMY09/11<sup>10)</sup>、本邦YoshikawaらのLIC1/LIC2(M)<sup>11)</sup>がよく知られている。HPV型別の子宮頸癌のリスクの検討において、MunozらはGP5+/6+、MY09/11を<sup>2)</sup>、本邦AsatoらはLIC1/LIC2(M)を使用している<sup>12)</sup>。Munozら(Snijdersのグループ)の検討では、MY09/11を用いた国でのオッズ比がGP5+/6+を用いた国のオッズ比より低いと指摘し、GP5+/6+を用いた国を対象としたHPV型別オッズ比を示している<sup>2)</sup>。Husnjakらは、MY09/11とLIC1/LIC2(M)の感度は同等に優れており、MY09/11またはLIC1/LIC2(M)で陰性であったものにGP5/GP6で検査する

れていることを認識しなければならないのである。本稿では、高リスク、低リスクの判定だけでなく、最近市販された型別判定が可能なアンプリコアリニアアレイ HPV ジェノタイプングキットについて解説する。表1に、Munozらの高リスク型 HPV のうち、すでに有用性の認められている HPV 検出法: hybrid capture II で高リスク型と判定される型について、本邦のコホート研究等を参考にした特徴を示す。

### 3. アンプリコアリニアアレイ HPV ジェノタイプング

まず、本法はL1-PCR法とハイブリダイゼーション法の組み合わせにより、Munozらによる前述の15の高リスク型 HPV、高リスク型の疑いのあるHPV26, 53, 66型<sup>2)</sup>、尖形コンジローマの原因となるHPV6, 11型、その他HPV40, 42, 54, 55, 61, 62, 64, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 81, 83, 84, IS39, CP6108の計37種類の検出が可能である<sup>7,8)</sup>。

主要なステップを以下に述べる。LBC(liquid

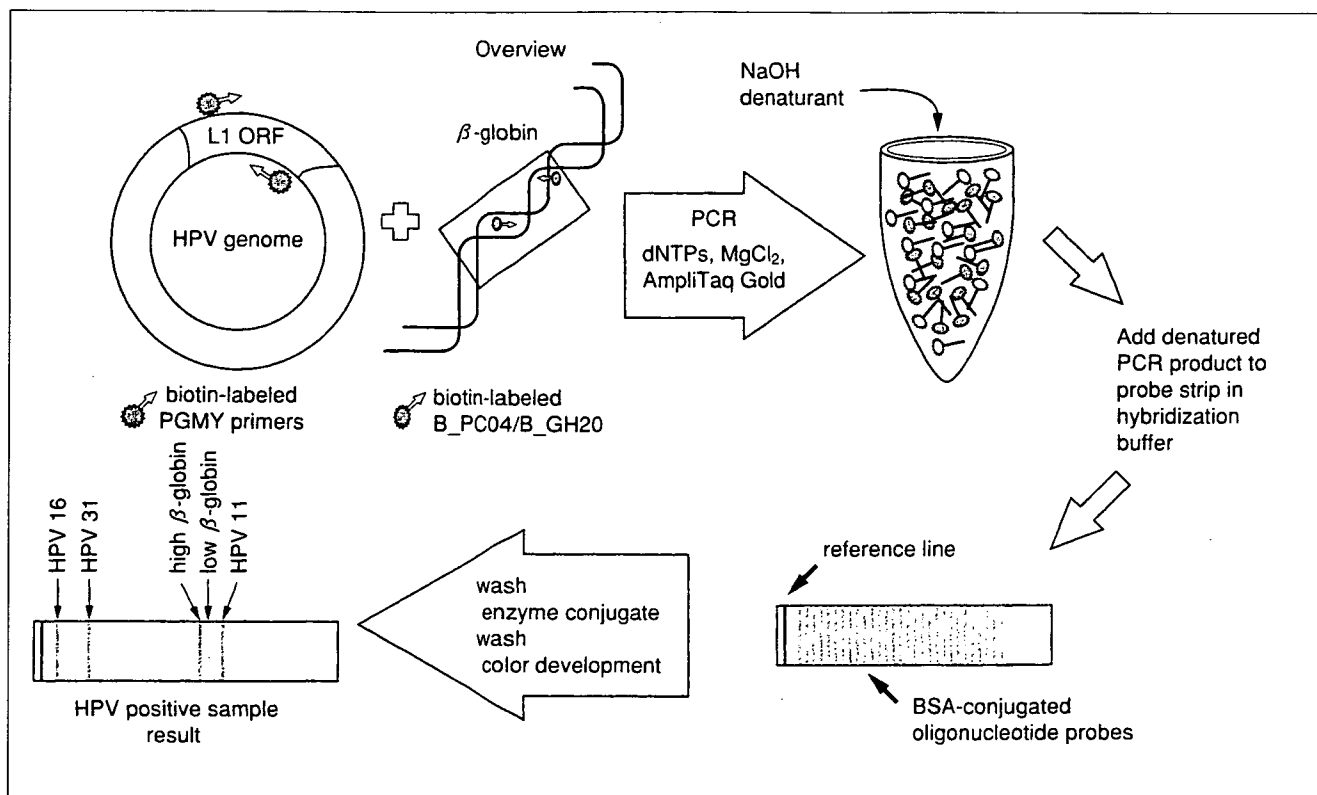


図2 LINEAR ARRAY HPV Genotyping Test  
(ロシュ・ダイアグノスティックス社より提供)

〔文献 17)より引用〕

と最も効率が良いとしている<sup>13)</sup>。Liらは、GP5+/6-<sup>14)</sup>を含むコンセンサプライマーの中で、中高リスク型 HPV においてヌクレオチドのミスマッチが最も少ないのは、L1C1/L1C2Mとしている<sup>15)</sup>。PGMY09/11は、GravittらがMY09/11を改良したもので、縮重オリゴヌクレオチドプライマーである。PGMY09には13個のオリゴヌクレオチド、PGMY11には5個のオリゴヌクレオチドを含む<sup>16)</sup>。この改良により検出できる HPV が37種類へ増えたことも重要だが、MY09、MY11でそれぞれミスマッチが3個ずつあった HPV52型を筆頭に HPV26、35、42、45、55、59、66、73等の検出率が25%以上改善したことも大きな意味を持つ。Gravittの検討で247例のうち、MY09/11とPGMY09/11で結果の異なったものは21例で、そのうち20例がMY09/11で HPV 陰性、PGMY09/11で HPV 陽性であった。さらにMY09/11で低リスク型陽性となった31例のうち7例が、陰性となった111例のうち12例が、PGMY09/11で高リスク型陽性であった。逆にMY09/11で高リスク型陽性となった105例のうち、PGMY09/11で高リスク陽性とな

らなかったのは1例のみであった<sup>16)</sup>。ただし、複合感染がPGMY09/11ではMY09/11より有意に多く(40% vs 33.8%)、その原因がむしろ交差反応によるかもしれないと考察されていることには注意しなければならない。

## 2) リバースラインプロットハイブリダイゼーションについて

L1-PCR法ではRFLP (restriction fragment length polymorphism; 制限断片長多型)によるタイピングが通常であったが、リバースハイブリダイゼーションでは HPV 各型に特異的なプローブをあらかじめナイロンメンブレンに固相化して検査するため、1回に多くのタイプの HPV を検出でき、判定が容易である利点がある(図2)<sup>17)</sup>。Coutleeらは、PGMY09/11をプライマーとしたリバースラインプロットハイブリダイゼーション(PGMY-LB)とMY09/11をプライマーとしたドットプロットハイブリダイゼーションを比較し、HPV6、11、16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、58型を陽性として299例を検討すると、47例で結果が異なり、PGMY-LBのみ陽性となったのが40例、ドットプロットハイブリダイゼ

ーションのみ陽性となったのが7例であったとしており、PGMY-LBの有用性を報告している<sup>18)</sup>。このPGMY-LBを商品化したものがアンプリコアリニアアレイ HPV ジェノタイピング(LA-HPV)である。CoutleeらのLA-HPVとそのプロトタイプであるPGMY-LBの比較において、HPV陽陰性一致率は96.9%であり、またLA-HPVのほうで検出率が高いとしており、LA-HPVへの期待は大きい。またHPV陽性者において検出されたHPV型は平均でLA-HPVが4.2種、PGMY-LBで3.4種とLA-HPVのほうが有意に多く検出され、複合感染検出に対して優れているといえる。ただし、LA-HPVには同時に問題も指摘されている。LA-HPVでHPV52型を検出するプローブはHPV33, 35, 58型と交差反応を起こすため、Coutleeらの検討ではその4つの型が検出された場合、リアルタイムPCRを個別に行っている。LA-HPVでHPV52型陽性と結果が出た99例のうち、実際にHPV52型が存在したのは63例しかなかった報告している<sup>7)</sup>。このため、アンプリコアリニアアレイ HPV ジェノタイピングキットには、HPV52型のみを検出するプローブが存在しない。HPV52型とHPV33, 35, 58各型の混合感染例ではHPV33, 35, 58型の単独感染と判定される危険性がある。この点については、ロシュ・ダイアグノスティックス社で改良を検討しているとのことである。

#### 4. おわりに

高リスク型 HPV の中であっても、子宮頸癌への進展リスクは異なる。この点から、アンプリコアリニアアレイ HPV ジェノタイピングキットのような検査法が求められる。ただし、病変の進展へのリスク判定として利用する場合、本邦ではHPV52型の検出率が高いため、プローブの問題がどのように影響するかである。現段階ではCoutleeのようにリアルタイムPCR法等で確認すべきであろう。また、本法のように複合感染の検出に優れているキットを用いて、複合感染が病変の進展に対しリスク因子となるか否かを検討することについては興味がある。MunozやSasagawaらは、高リスク HPV の複合感染は子宮頸癌のリスク因子であると報告しているが<sup>2,19)</sup>、Cuschieriらは、GP5+/6+をプライマーとしたり

ニアアレイ法での検討において、若い女性にとって高リスク型 HPV の複合感染は普遍的で、病変が進展するにつれて複合感染率が増加するわけではないと指摘している<sup>5)</sup>。また、LaconiらはGP5+/6+をプライマーとしたRFLPとリバースハイブリダイゼーションによるHPV検出において、後者のほうが検出率で優れているが、生検の結果でむしろ正常組織やCIN Iであった例にHPV陽性が多いと報告している<sup>20)</sup>。HPV複合感染の検出率が高くなるような検査法では、病変に関係のない、ただ単に存在していたHPVを検出してしまい、逆に今までの疫学が利用できない可能性もあることを考えておかなければならない。最後に、本邦の特徴として子宮頸癌ではHPV18型検出率がHPV16型に続いて多いにもかかわらず、CIN II, IIIでは少ないことが挙げられる。本法のような欧米から導入された検査法を本邦で用いた場合に同様の結果となるか否か、非常に興味があるといえる。

#### 文 献

- 1) zur Hausen H : Roots and perspectives of contemporary papillomavirus research. *J Cancer Res Clin Oncol* 122 : 3-13, 1996
- 2) Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al : Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 348 : 518-527, 2003
- 3) 吉川裕之 : HPV 関連癌の予防への新展開—HPV ワクチンについて。 *細胞* 38 : 510-511, 2006
- 4) Woodman CBJ, Collins S, Winter H, et al : Natural history of cervical human papillomavirus infection in young woman : a longitudinal cohort study. *Lancet* 357 : 1831-1836, 2001
- 5) Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley, et al : Multiple high risk HPV infection are common in cervical neoplasia and young woman in a cervical screening population. *J Clin Pathol* 57 : 68-72, 2004
- 6) Yokoyama M, Iwasaka T, Nagata C, et al : Prognostic factors associated with the clinical outcome of cervical intraepithelial neoplasia : a cohort study in Japan. *Cancer Lett* 192 : 171-179, 2003
- 7) Coutlee F, Rouleau D, Petignat P, et al : Enhanced detection and typing of human papillomavirus (HPV) DNA in anogenital samples with PGMY primers and the Linear Array HPV genotyping test. *J Clin Microbiol* 44 : 1998-2006, 2006
- 8) 水沼眞紀子 : アンプリコアリニアアレイ HPV ジェノタイピングキット。 *細胞* 38 : 541-543, 2006
- 9) de Roda Husman AM, Walboomers JMM, van den Brule AJC, et al : The use of general primers GP5



- and GP6 elongated at their 3' ends with adjacent highly conserved sequences improves human papillomavirus detection by PCR. *J Gen Virol* 76 : 1057-1062, 1995
- 10) Manos MM, Ting Y, Wright DK, et al : Use of polymerase chain reaction amplification for the detection of genital human papillomaviruses. *Cancer Cells* 7 : 209-215, 1989
  - 11) Yoshikawa H, Kawana T, Kitagawa K, et al : Detection and typing of multiple genital human papillomavirus by DNA amplification with consensus primers. *Jpn J Cancer Res* 82 : 524-531, 1991
  - 12) Asato T, Maehama T, Nagai Y, et al : A large case-control study of cervical cancer risk associated with human papillomavirus infection in Japan, by nucleotide sequencing-based genotyping. *J Infect Dis* 189 : 1829-1832, 2004
  - 13) Husnjak K, Grce M, Magdic L, et al : Comparison of five different polymerase chain reaction methods for detection of human papillomavirus in cervical cell specimens. *J Virol Methods* 88 : 125-134, 2000
  - 14) van den Brule AJC, Snijders PJF, Gordijn RL, et al : General primer mediated polymerase chain reaction permits the detection of sequenced and still unsequenced human papillomavirus genotypes in cervical scrapes and carcinomas. *Int J Cancer* 45 : 644-649, 1990
  - 15) Li J, Gerhard DS, Zhang Z, et al : Denaturing high-performance liquid chromatography for detecting and typing genital human papillomavirus. *J Clin Microbiol* 41 : 5563-5571, 2003
  - 16) Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ, et al : Improved amplification of genital human papillomaviruses. *J Clin Microbiol* 38 : 357-361, 2000
  - 17) Gravitt PE, Peyton CL, Apple RJ, et al : Genotyping of 27 human papillomavirus types by using L1 consensus PCR products by single-hybridization, reverse line blot detection method. *J Clin Microbiol* 36 : 3020-3027, 1998
  - 18) Coutlee F, Gravitt P, Kornegay J, et al : Use of PGMV primers in L1 consensus PCR improves detection of human papillomavirus DNA in genital samples. *J Clin Microbiol* 40 : 902-907, 2002
  - 19) Sasagawa T, Basha W, Yamazaki H, et al : High-risk and multiple human papillomavirus infections associated with cervical abnormalities in Japan woman. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10 : 45-52, 2001
  - 20) Laconi S, Greco M, Bettoli PP, et al : One-step detection and genotyping of human papillomavirus in cervical samples by reverse hybridization. *Diagn Mol Pathol* 10 : 200-206, 2001
  - 21) 吉川裕之 : 感染症, HPV. *産と婦* 71(増) : 65-68, 2004
  - 22) Narechania A, Chen Z, DeSalle R, et al : Phylogenetic incongruence among oncogenic alpha human papillomavirus. *J Virol* 79 : 15503-15510, 2005

お知らせ

お知らせ

## 第11回多目的酸素電極装置研究会

日時 : 2007年9月8日(土) 11:00~17:00  
 場所 : 東京慈恵会医科大学 南講堂(東京都港区西新橋)  
 東京慈恵会医科大学のアドレスは, <http://www.jikei.ac.jp>  
 会長 : 新井潤一郎(株式会社ダイキン環境・空調技術研究所)

事務局 : 東京慈恵会医科大学臨床検査医学講座(保科定頼)  
 ☎ 105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8  
 ☎ : 03-3433-1111(内線 2292)  
 FAX : 03-5401-0467(直通)  
 E-mail : [mec@jikei.ac.jp](mailto:mec@jikei.ac.jp)  
 参加を希望される方(参加費 : 無料, 懇親会費 : 1,000円)は, 事務局までご連絡下さい。



産婦人科外来マニュアル

〔周産期〕

## 2. 肝炎ウイルスのスクリーニング検査 と陽性症例の取り扱い

水主川 純\*・箕浦茂樹\*  
国立国際医療センター産婦人科

Key Words/妊娠, 肝炎ウイルス, スクリーニング検査

### 要旨

B型, C型肝炎ウイルスは母子感染を生じ, キャリア化児の一部が遅発性ウイルス感染 (SVI) として将来慢性活動性肝炎, 肝硬変, さらには肝細胞癌を発症する可能性があるため周産期領域では臨床的に重要なウイルスである。適切にスクリーニング検査を施行し, 陽性症例に対してはそれらの感染症, 特に母子感染に関する情報を十分に説明し, 母子感染防止対策を講じることが重要である。

査法と陽性症例の取り扱いについて概説する。

### はじめに

肝炎(関連)ウイルスは現在8種類のウイルス(A-G型肝炎ウイルス, TTウイルス)が報告されているが, 周産期領域において臨床的に重要なウイルスはB型, C型肝炎ウイルス(hepatitis B virus; HBV, hepatitis C virus; HCV)である。この2種類の肝炎ウイルスは母子感染を生じ, キャリア化児の一部が遅発性ウイルス感染(SVI)として将来慢性活動性肝炎, 肝硬変, さらには肝細胞癌を発症する可能性があるため, 妊婦スクリーニング検査を施行し, 母子感染対策を講じることが重要である。本稿では妊婦におけるHBVとHCVのスクリーニング検

### HBV

#### 1) 母子感染の実態

HBVの母子感染が発生する状況として, 妊婦が急性肝炎に罹患した場合とHBVキャリアの場合が挙げられる。妊婦が妊娠後期~産褥期に急性B型肝炎を発症した場合, 母子感染が起こる場合がある。また妊婦がHBVキャリアである場合, 児への感染とその病態には妊婦血中のHBe抗原とHbe抗体が関連している。すなわち, HBe抗原陽性妊婦からの出生児は無処置の場合, 約85~90%がHBVキャリアになる。一

方, HBe 抗体陽性妊婦からの出生児は HBV キャリアになることはほとんどないものの, 数%の児は一過性に HBs 抗原陽性となり, 急性肝炎を発症する場合がある<sup>1)</sup>.

2) 母体の管理

妊娠初期に HBs 抗原検査を施行する. HBs 抗原検査陽性であった場合は HBV の活動性, 感染性の指標となる HBe 抗原検査を施行すると同時に, 妊婦に母子感染が起こる可能性を十分に説明し, 出生後に母子感染予防処置を行う必要性と意義に関してなるべく早い時期に説明する必要がある.

3) 出生児の管理

厚生労働省「B 型肝炎母子感染防止事業」に基づき, HBe 抗原陽性妊婦から出生した場合を

ハイリスク群, HBe 抗原陰性妊婦から出生した場合をローリスク群とし, 母子感染予防を行う(図1). HBV キャリア妊婦から出生した児に対しては, 出生後 48 時間以内, および生後 2 カ月(ローリスク群では省略)に抗 HBs ヒト免疫グロブリン(HBIG)を注射し, 生後 2, 3, 5 カ月後に HB ワクチンを接種する<sup>2)</sup>. その結果, HBe 抗原陽性 HBV キャリア妊婦からの出生児キャリア化を 85%から 10%以下に低下させることができたと報告されている<sup>3)</sup>.

授乳に関しては, 母乳栄養児と人工栄養児との間で感染率に有意な差がないこと, HBs 抗原陽転時期が乳児期早期であることなどから母乳感染の心配はなく, 母が HBV キャリアであるという理由で母乳を禁ずる必要はない.

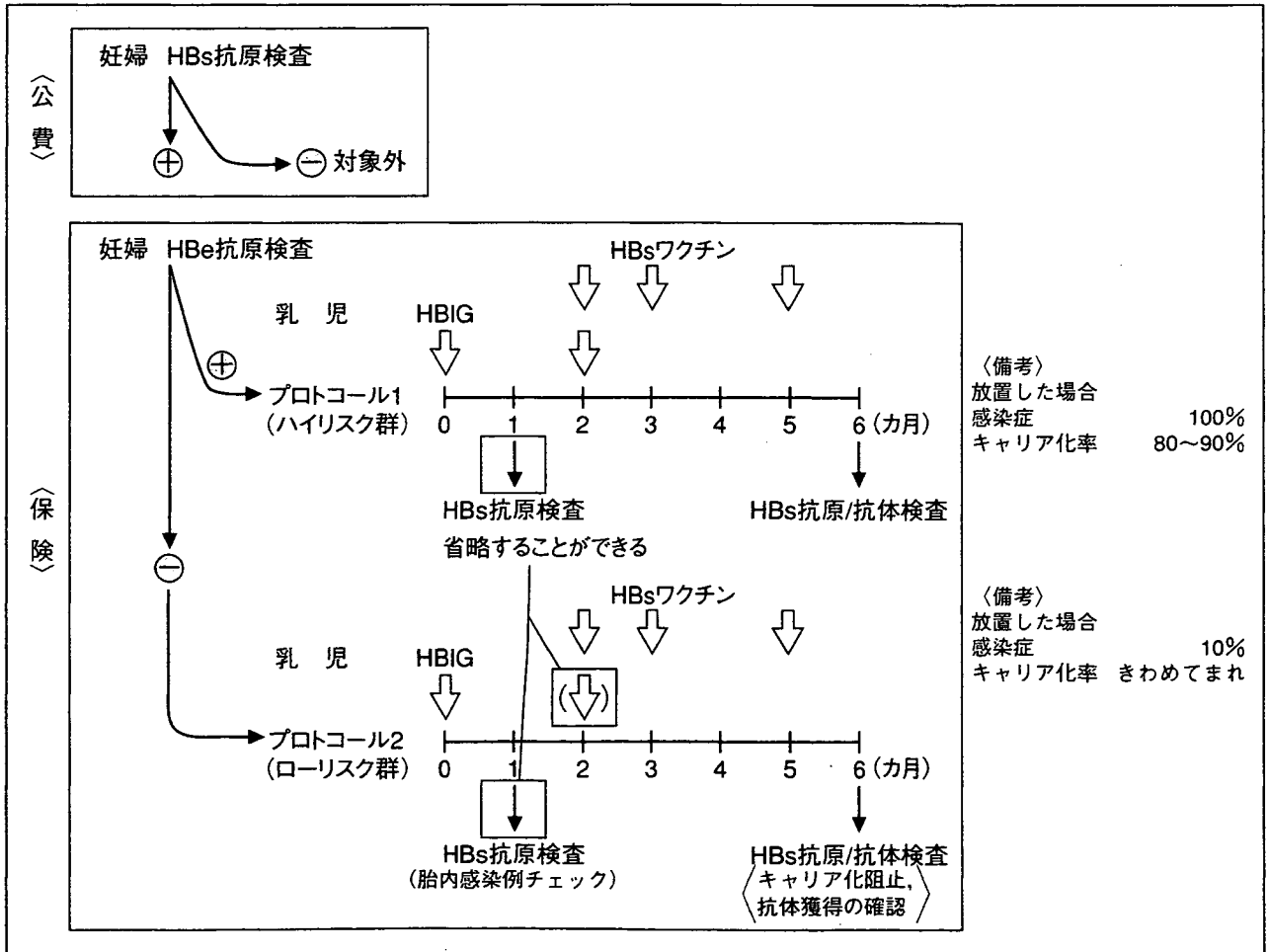


図1 B型肝炎母子感染フローチャート

(厚生労働省「B型肝炎母子感染防止事業」に関する研究: B型肝炎母子感染防止対策の手引き. 医療機関向けパンフレット. 1995による)

## HCV

### 1) 母子感染の実態

HCV 母子感染率は約 10%に達するとされる。感染児は生後 1～3 カ月頃までに HCV-RNA が陽性となり、しばしば軽度の血清トランスアミナーゼ値の上昇を認める場合があるが、劇症肝炎発症の報告はなく、無症状で成長発達に影響はない。

母体 HCV-RNA 陽性は少なくとも母子感染成立の必要条件とされるため、HCV-RNA 量の変動を常に念頭に置くべきである。母子感染のリスク因子として妊婦血中 HCV-RNA 量高値 (>  $10^6$ copies/ml 以上)、HIV との重複感染などが挙げられる。一方、HCV のゲノタイプ、妊婦の肝機能異常、母乳哺育などは母子感染との関連はないとされる<sup>4)</sup>。

### 2) 母体の管理

HCV 抗体検査は輸血歴、手術歴、家族内の肝疾患など HCV 感染リスクを有する妊婦に HCV 感染症およびその母子感染に関する情報を提供し、希望があった場合に行う。検査結果は直接妊婦本人に通知する。配偶者、家族などへ説明するか否かは妊婦本人の意思に従う。以上が厚生労働科学研究白木班の「HCV 母子感染対策推奨案」のコンセンサスであるが<sup>5)</sup>、医療機関内感染予防対策なども考慮しインフォームドコンセントが得られるならば全妊婦へのスクリーニングが推奨されている。

HCV 抗体陽性妊婦に対しては、肝機能検査と HCV-RNA 検査を行い、肝障害ならびにウイルス血症の有無を判定する。HCV-RNA 陽性の場合、可能であれば妊娠後期に HCV-RNA 定量検査を行う。HIV に感染していると HCV 母子感染率が高くなるので、HIV 抗体検査も行うことが望ましい。

また母子感染率、感染要因、児の経過、治療、

妊婦自身の管理など母子感染に関する説明を十分行い、不安を除く必要がある。原則として、HCV 感染者に対する生活制限は必要ない。妊婦自身の HCV 感染の病態を明らかにし、適切な指導、治療を受けるため、肝臓病専門医に紹介受診させることも大切である。なお、HCV 感染妊婦からの医療機関内感染にも十分注意する必要がある。

### 3) 出生児の管理

HCV 抗体陽性妊婦からの出生児は HCV 抗体陽性であるが、母からの移行抗体によるものであり、児への感染を意味しない。母子感染を受けなかった場合は 13 カ月までに 95%の児で HCV 抗体陰性になる。出生後 3～4 カ月に血清トランスアミナーゼ、HCV-RNA を検査する。陽性の場合には再検査して確認する。出生後 3～4 カ月で HCV-RNA 陽性の場合、出生後半年ごとにトランスアミナーゼ、HCV-RNA、HCV 抗体を検査し、感染持続の有無を確認する。母子感染例の約 30%は 3 歳頃までには血中 HCV-RNA が自然に消失するため、原則として 3 歳頃までは積極的な治療を開始することなく経過をみるべきである。

また母乳には HCV-RNA が検出されないとする報告が多く、原則として授乳を禁止しない。

## おわりに

HBV と HCV の母子感染の実態、クリーニング検査法と陽性症例の取り扱い、出生児の管理について述べた。適切に妊婦スクリーニング検査を施行し、陽性症例に対してはそれらの感染症、特に母子感染に関する情報を十分に説明し、母子感染対策を講じることが重要である。