

Haptoglobin therapy during pregnancy for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with renal failure

T. Shibasaki*, H. Matsuda, K. Furuya

Department of Obstetrics and Gynecology, National Defense Medical College, Saitama, Japan

Received 25 January 2007; received in revised form 24 February 2007; accepted 8 March 2007

KEYWORDS

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria;
Pregnancy;
Renal failure;
Haptoglobin

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is an acquired clonal disorder of hematopoietic stem cells in which intravascular hemolysis occurs due to defective membrane molecules of erythrocytes, such as CD59+ and CD55+. Pregnancy in patients with PNH represents a high-risk situation. The case of a 29-year-old woman, gravida 2, para 1 is presented.

Her first pregnancy occurred at 27 years of age. Until 40 weeks of gestation, the pregnancy was uneventful except for mild anemia and a slight increase in the lactic acid dehydrogenase (LDH) level. She was admitted with gross hematuria at 40 weeks of gestation and had a normal delivery. Postpartum, she suffered from jaundice and the LDH level increased to 2855 IU/L. Blood pressure increased, and the following results indicating acute renal failure were obtained: blood urea nitrogen (BUN), 93.1 mg/dL; creatinine, 7.44 mg/dL; and serum potassium (K), 7.0 mEq/L. Hemodialysis was required six times. Based on the sugar-water test and low expression of CD55+ and CD59+ on erythrocytes, PNH was diagnosed.

Although hemoglobinuria occurred occasionally during the non-pregnant period, additional treatment was not required.

At 5 weeks of her present gestation, the patient was referred to the National Defense Medical College Hospital in Saitama, Japan with pregnancy complicated by PNH. In addition to the oral intake of 8 mg prednisolone (Prednisolone, SHIONOGI & CO., LTD., Osaka, Japan) since her previous de-

livery, a low dose of aspirin (Bayaspirin, Bayer Yakuin, Osaka, Japan) was prescribed as anticoagulant therapy. Following headache and nausea, hemoglobinuria occurred at 15 weeks of gestation. She rested completely and received hydration. Since the haptoglobin level was below 10 mg/dL, IV infusion of 4000 U haptoglobin preparation (Haptoglobin, Yoshitomiyakuin Co., Ltd. Osaka, Japan) for 3 days resolved the hemoglobinuria. Subsequently, her clinical condition stabilized. Labor was induced at 38 weeks of gestation. Labor triggers the release of stress hormones, which may lead to a hypercoagulability state [1]. Epidural labor analgesia was the selected neuraxial block to reduce stress during childbirth [2]. Although sufficient hydration and the haptoglobin preparation were administered during labor as a prophylaxis against renal function impairment, hemoglobinuria reoccurred 3 days postpartum. Administering the 4000 U of haptoglobin preparation for 6 days resolved the hemoglobinuria. Hemodialysis was not required. Haptoglobin caused no adverse effects. Laboratory data are provided in the figure (Fig. 1). Although headaches occurred occasionally, the patient's general condition progressively improved.

A hemolytic event may cause deep-vein thrombosis and acute renal failure. Haptoglobin preparation is promising agent for the managing renal function of PNH.

References

- [1] Rosenfeld BA, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Frank SM, Breslow MJ, et al. The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. Perioperative ischemia randomized anesthesia trial study group. *Anesthesiology* 1993;79:435-43.
- [2] Scull TJ, Hemmings GT, Carl F, Weeks SK, Mazza L, Zingg HH. Peridural analgesia in early labour blocks the stress response but uterine contractions remain unchanged. *Can J Anaesth* 1998;45:626-30.

* Corresponding author. Department of Obstetrics and Gynecology, National Defense Medical College, 3-2 Namiki, Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan. Tel.: +81 4 2995 1687; fax: +81 4 2996 5213.

E-mail address: tom-s@momo.so-net.ne.jp (T. Shibasaki).

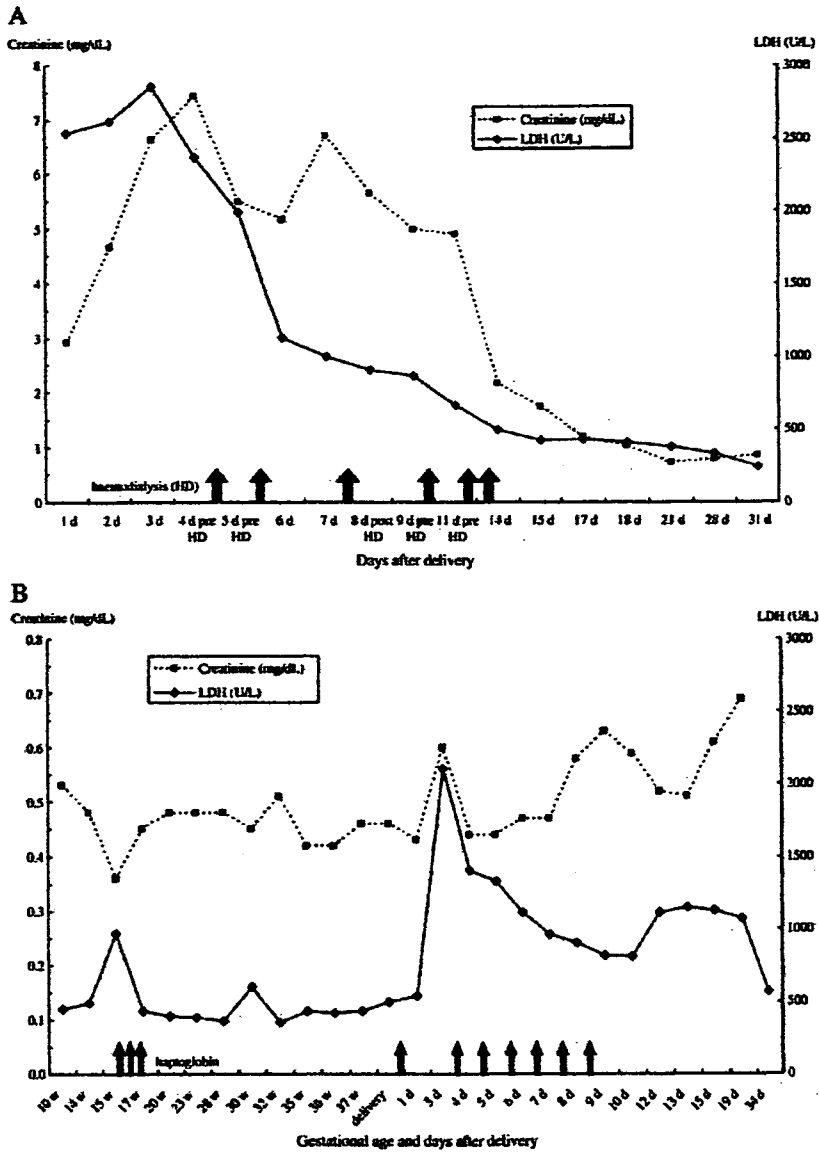


Figure 1 The laboratory data in the previous pregnancy (A) and in the present pregnancy (B). Note the scale units of creatinine levels are different between A and B. A. Arrows indicate the timing of hemodialysis. B. Arrows indicate the timing of administration of haptoglobin preparation.

Of all such reported pregnancies, most were discovered within weeks to months of the hysterectomy and were theorized to be pre-existing at the time of surgery.¹ In other words, the conceptus was present either as an implanted, unrecognized tubal pregnancy or as a fertilized egg in transit in the fallopian tube at the time of hysterectomy. There are, however, eight reports of fertilization occurring up to twelve years after a total hysterectomy, most commonly after vaginal hysterectomy.² In these late-occurring pregnancies, it was not unusual to discover a fistulous channel through the vaginal cuff as often diagnosed by fistulography.³

Once discovered, the majority of these ectopic pregnancies are terminated surgically. There is only one reported case of a post-hysterectomy abdominal pregnancy that was carried successfully to term,⁴ but this is not recommended due to the risk of life-threatening maternal hemorrhage with progression of the pregnancy.

This case of a woman with post-hysterectomy abdominal pregnancy is representative of a pre-existing pregnancy. The patient later admitted to unprotected intercourse in the weeks before her hysterectomy. In most cases, obtaining a urine hCG in a reproductive-aged woman before her surgery is helpful. It may or may not have been useful in this case, however, as the patient was approximately 2 weeks pregnant at the time of her surgery, making detection of a pregnancy by most commercial urine hCG tests difficult.

Other than obtaining preoperative pregnancy tests on all appropriate patients, the best way to prevent post-hysterectomy pregnancy is to emphasize to our patients the importance of practicing reliable contraception before surgery. For patients reporting unprotected intercourse and with a negative urine pregnancy test before surgery, it is unknown whether routine preoperative testing with a quantitative β -hCG would reduce the likelihood of post-hysterectomy pregnancy. Theoretically, utilizing this more sensitive test could help rule out pregnancy too early to be detected by urine hCG. Furthermore, meticulous attention to proper operative technique to prevent complications at the surgical site, such as pelvic hematomas and surgical site infections (eg, vaginal cuff cellulitis and abscess), may be important to reduce postoperative cuff fistula formation and subsequent post-hysterectomy ectopic pregnancy.

REFERENCES

1. Binder DS. Thirteen-week abdominal pregnancy after hysterectomy. *J Emerg Med* 2003;25:159-61.
2. Kornblatt MB. Abdominal pregnancy following a total hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1968;32:488-9.
3. Haines MV. Ectopic pregnancy following total hysterectomy: report of a case. *Obstet Gynecol* 1964;23:882.
4. Jackson P, Barrowclough IW, France JT, Phillips LI. A successful pregnancy following total hysterectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:353-5.

Fetal Leukemia With Umbilical Artery Embolism and Circulatory Failure

Tomoko Shibasaki, MD, Hideo Matsuda, MD,
Yuichi Kawakami, MD, and Kenichi Furuya, MD

BACKGROUND: This is a case report of fetal leukemia associated with hydramnios.

CASE: When the hydramnios was treated with amnioreduction, near-term bradycardia was recorded ultrasono-

graphically, resulting in immediate cesarean delivery. At birth, neonatal leukemia was diagnosed and there was no evidence of chromosomal abnormalities. The infant died of pulmonary hemorrhage. Autopsy showed umbilical venous embolization with tumor cells, and there was arterial invasion of the vessel wall by tumor.

CONCLUSION: Fetal leukemia is extremely rare, and its prenatal diagnosis is difficult. In cases of hepatomegaly, fetal leukemia should be considered in the differential diagnosis.

(*Obstet Gynecol* 2007;109:521-3)

The incidence of acute myeloid leukemia in infants aged less than 1 year is estimated at 10.6 per million per year.¹ Transient leukemia, a benign form of leukemia, occurs frequently in newborn infants with Down syndrome, and this disease disappears spontaneously in most cases. Epidemiologic and molecular genetic investigations report that chromosomal translocations of *MLL* (myeloid/lymphoid, or mixed lineage, leukemia) genes occur at late gesta-

From the Department of Obstetrics and Gynecology, National Defense Medical College, Saitama, Japan.

Corresponding author: Tomoko Shibasaki, MD, Department of Obstetrics and Gynecology, National Defense Medical College, 3-2 Namiki, Tokorozawa, Saitama, 359-8513, Japan; e-mail: tom-s@momo.so-net.ne.jp.

© 2007 by The American College of Obstetricians and Gynecologists. Published by Lippincott Williams & Wilkins.

ISSN: 0029-7844/07



tional ages in some infant leukemias.² We report a euploid case of fetal leukemia with *MLL* translocation in which sudden circulatory failure occurred before birth due to leukemic cell thrombosis of the umbilical artery after amnioreduction for hydramnios and prenatal chromosomal diagnosis.

CASE

A 36-year-old woman, multipara, was referred to our hospital at 36 weeks of gestation with hydramnios and hepatomegaly. Her abdominal circumference had been increasing rapidly from the 34th week of gestation, and she complained of coughing and dyspnea. Ultrasonographic findings indicated an amniotic fluid index of 25.5 cm and fetal hepatomegaly.

Amnioreduction was performed to relieve the abdominal distension before fetal magnetic resonance imaging was attempted. Immediately after the amnioreduction, a nonstress test showed a reassuring fetal heart rate of approximately 130 beats per minute, but 1 hour later the fetal heartbeat was suddenly lost. Doppler ultrasonography recorded a fetal heart rate of 79 beats per minute and diastolic flow disruption, indicating exacerbation of the fetal bradycardia. An emergency cesarean delivery was therefore performed. No major anomalies were identified, but the female infant exhibited systemic stiffness, with many nodules measuring approximately 20 mm in diameter and petechiae observed over the entire body surface (Fig. 1). The infant was intubated immediately after delivery. Her Apgar score was 0 at both 1 and 5 minutes, and her heart started beating after 8 minutes. Blood examination showed a white blood cell count of $92.6 \times 10^6/\text{mL}$, hemoglobin count of 2.5 g/dL, and platelet count of $225 \times 10^6/\text{mL}$. Prothrombin time and activated partial throm-

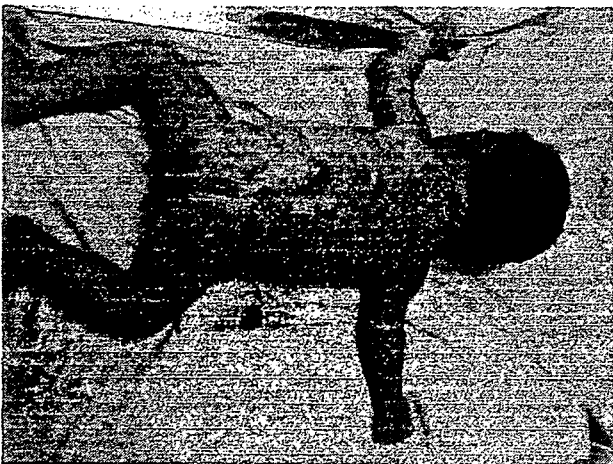


Fig. 1. "Blueberry muffin-like baby." There were numerous purple nodules (color not shown), approximately 20 mm in diameter, occupied by leukemic cells. Petechiae were observed over the entire body surface.

Shibasaki. Umbilical Artery Embolism in Fetal Leukemia. *Obstet Gynecol* 2007.

boplastin time were longer than 180 seconds. The infant died at 4 hours and 22 minutes after delivery due to lung hemorrhage; an autopsy was performed with consent.

Monocytic leukemia (M5) was diagnosed based on the morphology and the state of differentiation of leukocytes in the peripheral blood (Fig. 2). No cytomegalovirus, chromosomal aberration, or chimeric gene was detected. However, rearrangements of the *MLL* gene were found, implying that the rearrangements occurred in utero. Specific staining of cell surface markers produced negative staining for CD2 and CD19 and positive staining for CD13, CD14, CD33, and CD68, indicating myelogenous leukemia.

Although the autopsy showed no major anomalies, subcutaneous nodes were found over the entire body, and hepatomegaly was extensive, with yellowish-greenish masses observed macroscopically on the heart and chest wall, in the bowel, and in the left ureter. Swollen mesenteric lymph nodes were also found. Pleural effusion was observed, and petechiae were found in the pleura, diaphragm, peritoneal, and alimentary canal mucosa.

The heart and most parts of the liver were occupied by leukemic cells. The leukemic cell invasion of the wall of the umbilical artery near the placenta and vasoconstriction of the umbilical cord caused by a tumor cell embolism in the umbilical vein (Fig. 3) seem to have contributed to abnormal circulation and enhancement of the accelerator and fibrinolysis system. Inhibition of gas exchange by pneumorrhagia and deep infiltration of the lung stroma by leukemic cells seem to have been the direct causes of death. Stenosis of the umbilical artery by tumor invasion and tumor embolism of the umbilical vein may also have induced sudden death.



Fig. 2. Blood smear, May-Grunwald-Giemsa stain. Acute monocytic leukemia, poorly differentiated (FAB AML-M5a). Monocytes (arrows) in the peripheral blood are large, approximately 12 to 20 μm in total diameter. The nucleus is round to oval with reticular chromatin ($\times 1000$, original magnification).

Shibasaki. Umbilical Artery Embolism in Fetal Leukemia. *Obstet Gynecol* 2007.



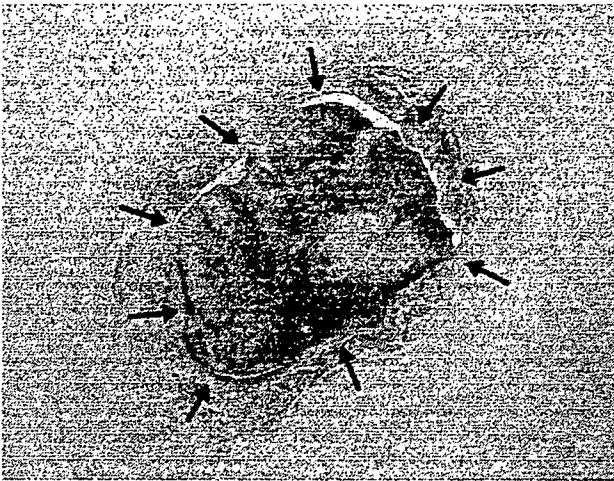


Fig. 3. Hematoxylin and eosin stain. Arrows show leukemia cells in the umbilical vessels ($\times 100$, original magnification).

Shibasaki. *Umbilical Artery Embolism in Fetal Leukemia. Obstet Gynecol* 2007.

COMMENT

Fetal leukemia has been reported to occur as a complication in cases of Trisomy 21, Turner Syndrome, or Chromosome 7p Deletion. In the present case, however, there was no evidence of chromosomal abnormalities.

Translocations of the *MLL* gene at the chromosome band 11q23 are the most common cytogenetic alterations in de novo leukemia in infants. Although *MLL* translocations are pathogenetically important, additional mutational events may be required for complete leukemogenesis.^{3,4} In the present case, therefore, both *MLL* translocation and additional cooperative somatic mutations may have occurred at an early gestation age. Although the fetal leukemia was

advanced, no neoplastic cells were observed in the mother's blood, indicating that the fetal leukemia did not affect the mother.

Experimental research has shown that acute umbilical-placental embolization results in increased placental vascular resistance and reduction of umbilical blood flow⁵; neoplastic embolism could have caused diastolic flow disruption and bradycardia in the present case. Embolism and infarctions may have occurred after amnioreduction.

Fetal leukemia is a rare disease; clinical prenatal diagnosis is difficult, and there is no established treatment. In hepatosplenomegaly cases, the possibility of leukemia could be investigated early using cordocentesis, currently the only diagnostic procedure available for identifying fetal hematologic abnormalities. With early diagnosis the leukemia could be monitored, improving knowledge of and response to the disease.

REFERENCES

1. Pui CH, Kane JR, Crist WM. Biology and treatment of infant leukemias. *Leukemia* 1995;9:762-9.
2. Ford AM, Ridge SA, Cabrera ME, Mahmoud H, Steel CM, Chan LC, et al. In utero rearrangements in the trithorax-related oncogene in infant leukaemias. *Nature* 1993;363:358-60.
3. Mahgoub N, Parker RI, Hosler MR, Close P, Winick NJ, Masterson M, et al. RAS mutations in pediatric leukemias with *MLL* gene rearrangements. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;21:270-5.
4. Corral J, Lavenir I, Impey H, Warren AJ, Forster A, Larson TA, et al. An M11-AF9 fusion gene made by homologous recombination causes acute leukemia in chimeric mice: a method to create fusion oncogenes. *Cell* 1996;85:853-61.
5. Gagnon R, Johnston L, Murotsuki J. Fetal placental embolization in the late-gestation ovine fetus: alterations in umbilical blood flow and fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:63-72.



日本における 小児HIV感染症の現状

大阪市立総合医療センター小児医療センター
小児救急科部長

外川正生 (とがわまさお)

日本国内では、HIV感染症/AIDS患者(HIV/AIDS)の数が男性同性愛者(MSM)を除けばブレイクアウトしている実感は乏しい。まして母子感染による小児HIV/AIDSとなると、厚生労働省エイズ動向委員会報告で累積49例(稲葉班調査で42例)にすぎず、小児科医が遭遇する機会はきわめて乏しい。小児HIV感染者は乳幼児期にAIDSを発症する確率が高いが、無症状のまま10代を迎える群も

あり、感染者の実数を把握し難い点は無症候期成人と同じである。

母子感染とその診断方法

自然状態では30〜45%が母子感染する。時期は胎内5〜10%、分娩周辺10〜15%、母乳栄養期5〜20%と推定される。予防法は妊婦が抗ウイルス療法(ART)によってCD4値を上げ、血中ウイルス量(VL)を下げ、陣痛から分娩のプロセスで母体血を児に曝露させず(陣痛発来前の予定帝王切開)、母乳を禁止する。先進国では、これらすべてを実施することで母子感染1%未満を達成している(日本は0.5%)。

児が感染したかどうかの診断は、母体移行抗体が存在する生後18カ月までは、血清または血漿によるPCR法を用いる。生後48時間以内、14日、1〜2カ月、3〜6カ月の計4回の採血(臍帯血を除く)を基本とし、陽性ならただちに新たな検体で再検し、異なる時期の2回が陽性ならば感染確定である。生後1カ月以降に行った2回以上の検査(1回は生後4カ月以降)が陰性ならば、これまでの報告による陰性的中率は100%である。

感染児の自然経過

VLは出生後数週で 10^5 〜 10^7 コピー/mlまで急増し、1〜3カ月でピークに達し、2〜3歳までに約 10^5 コピー/mlまで減少する。無治療では1歳までに10〜50%が日和見感染症を発症後重篤化または死亡し、5〜6歳まで年間数%ずつがAIDSを発症する。その後免疫低下の進行は緩徐となり、5〜10%は軽症ないし無症状のまま思春期を迎える。乳幼児期のAIDS指標疾患には、カリ

ニ肺炎、反復重篤細菌感染症、消耗症候群、脳症、サイトメガロウイルス疾患、非定型抗酸菌症などがある。

国内の感染児の現状と課題

稲葉班調査によると、これまでにHIV感染女性から出生した287例中、母子感染は前記のように累積42例で、その転帰は無症状23例、中等症1例、AIDS3例、死亡11例、不明4例であった。初診年齢は0〜12歳に分散し、主訴は検査(無症状)17例、呼吸障害13例、カンジダ症4

例、体重増加不良、歩行障害、肝脾腫、耳下腺腫脹が各2例、その他であった。追跡調査によると、初診年齢が3歳以下の群は高率にAIDSまたは死亡の転帰をとる傾向にあったが、多剤併用療法(HAART)が導入できた15例中12例は予後良好であった。一方、初診年齢が4歳以上の群

はHAARTなしでも3例中2例が、さらにHAART導入では8例中7例が良好に経過していた。

このようにHAARTの普及は、成人と同様に多くの小児HIV/AIDSを日和見感染症との戦いから解放した。その結果、慢性疾患としての問題に焦点が当てられている。乳児期では薬剤選択肢が限られること、学童期で告知前ではいかにして通院・服薬を納得させるか、思春期ではどのように告知するかなどである。95%以上のアドヒアランスが要求されるHAARTを維持することは、重要であるが困難な課題であり、本人の努力のみでは限界があるため、医師、看護師、薬剤師、保健師、児童相談所、通訳、カウンセラー、医療ソーシャルワーカー、臨床心理士など、ありとあらゆる医療資源が投入される現状にある。

おわりに

本邦のHIV感染女性の妊娠数は年間30〜40件(分娩数は20〜30件)で推移している。妊婦が適切な医療にアクセスすることができれば、HIV感染症に気づき、母子感染が予防できると同時に母体も早期治療が可能となる。妊婦抗体検査は100%でなくてはならない所以である。

特集

意外と知らない!?感染症

10

日本で今エイズはどのくらい発生している？ 母子感染は？

～ HIV / AIDS ～



とがわまさお
大阪府立総合医療センター小児救急科 **外川正生**

日本では小児 HIV 感染者・エイズ患者（以下、HIV / AIDS）の感染経路は母子感染によると考えられ、これまでの総数は、エイズ動向委員会報告¹⁾では49例、厚労科研班の個別アンケート調査²⁾では42例となっています。母子感染した子どもが乳幼児期に免疫不全が始まり、呼吸障害や歩行障害などでエイズが発症してしまうと、予後不良で治療は困難です。4歳を過ぎて検査または何らかの症状によって診断された場合は、有効な抗ウイルス薬が普及した恩恵もあって、予後不良者の比率は低くなります。健康に思春期年齢に達している例においては、告知や性教育をめぐってカウンセリングの重要性が認識されています。

出生前に母親の HIV 感染がわかっていると、母への抗ウイルス療法（Anti-Retroviral Therapy: ART）・予定帝王切開・断乳・児への ART の

すべてを実施することで、母子感染率は0.6%まで低下させられます。国内の感染児の母親は、ほとんどが

HIV 感染事実を知らず、母子感染予防策を受ける機会のないまま、1984年から2006年にかけて出産しまし

表1 2006年末における世界の地域別および日本の HIV 感染状況³⁾

地域	HIV 感染者 (万人)	成人 HIV 陽性率 (%)
サハラ以南アフリカ	2,180-2,770	5.2-6.7
北アフリカ・中東	27-76	0.1-0.3
南・南東アジア	520-1,200	0.4-1.0
東アジア	46-120	< 0.2
オセアニア	5.0-17	0.2-0.9
ラテンアメリカ	130-250	0.4-1.2
カリブ海沿岸	19-32	0.9-1.7
東欧・中央アジア	120-260	0.6-1.4
西欧・中欧	58-97	0.2-0.4
北アメリカ	88-220	0.6-1.1
合計	3,410-4,710	0.9-1.2
日本	0.8	< 0.1
		0.01 *
		0.0017 **

* 妊婦における HIV 抗体検査より²⁾

** 献血における HIV 抗体・核酸増幅検査陽性件数より¹⁾

著者プロフィール 1984年鳥取大学医学部卒業。専門は小児科、感染症。関連著書に「小児臨床検査ガイド～ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症～」(文光堂、2006年)などがある。

表2 平成19年4月1日現在のHIV感染者およびAIDS患者の国籍別、性別、感染経路別報告数の累計¹⁾

診断区分	感染経路	日本国籍			外国国籍			合計		
		男	女	計(人)	男	女	計(人)	男	女	計(人)
HIV感染者	異性間の性的接触	1,546	485	2,031	302	723	1,025	1,848	1,208	3,056
	同性間の性的接触*1	3,627	1	3,628	240	0	240	3,867	1	3,868
	静注薬物濫用	19	1	20	20	2	22	39	3	42
	母子感染	13	8	21	4	7	11	17	15	32
	その他*2	111	30	141	28	17	45	139	47	186
	不明	539	70	609	281	497	778	820	567	1,387
HIV合計		5,855	595	6,450	875	1,246	2,121	6,730	1,841	8,571
AIDS患者	異性間の性的接触	1,210	146	1,356	214	155	369	1,424	301	1,725
	同性間の性的接触*1	1,080	1	1,081	90	2	92	1,170	3	1,173
	静注薬物濫用	11	2	13	18	0	18	29	2	31
	母子感染	9	3	12	1	4	5	10	7	17
	その他*2	77	13	90	19	9	28	96	22	118
	不明	601	58	659	282	126	408	883	184	1,067
AIDS合計*3		2,988	223	3,211	624	296	920	3,612	519	4,131
凝固因子製剤による感染者*4		1,420	18	1,438	—	—	—	1,420	18	1,438

*1 両性間性的接触を含む。

*2 輸血などに伴う感染例や推定される感染経路が複数ある例を含む。

*3 平成11年3月31日までの病状変化によるAIDS患者報告数154件を含む。

*4 「血液凝固異常症全国調査」による2006年5月31日現在の凝固因子製剤による感染者数。

た。適切な医療アクセスが母子感染予防の起点ですから、関係者の周知は重要です。

ヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus: HIV) は、後天性免疫不全症候群 (Acquired Immune Deficiency Syndrome: AIDS = エイズ) をひきおこすウイルスなので、俗にエイズウイルスともよばれ、ヒトの血液、母乳、精液、膣分泌液などに存在します。おもな感染経路は、同性間または異性間の性的接触・静注薬物濫用・母子感染・その他です。HIVはヒトに侵入して、CD4陽性細胞に感染することで、これを破壊し、免疫システムを傷害

します。この結果ヒトの抵抗力が低下して、重篤な日和見感染症や悪性腫瘍を発生する状態がエイズです。成人ではHIVの感染からエイズの発症までには数年から十年以上に及ぶ長い無症候期があります。つまりHIVに感染しても、直ちにエイズになるわけではありません。以下に、HIV/AIDSの疫学と母子感染の臨床について概説し、厚労科研班報告を基に、わが国のHIV感染女性から出生した児の現状について述べます。

HIV/AIDSの疫学

Joint United Nations Programme on HIV/AIDS: UNAIDS (国連合同エイ

表3 HIV母子感染がおこると推定される時期と確率⁴⁾

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

ズ計画) および World Health Organization: WHO (世界保健機関) の2006年末資料³⁾によれば、世界のHIV感染者の成人・子ども推計総数は3,950万人、15歳未満の子どもは

230万人、2006年のAIDSによる死亡者数は290万人(子ども38万人)に昇ります。世界の各地域(表1)とわが国(表2)を比較すると、感染数こそ小さいですが、日本国籍男性の顕著なHIV/AIDS増加を筆頭に、毎年、年間報告件数が前年を更新していることが問題とされます。静注薬物濫用や母子感染によるものはHIV/AIDSともにいずれも1%以下にとどまっています。

母子感染率

自然状態の母子感染率⁴⁾は30～45%におよび、発生する時期と確率は、胎内5～10%・周産期10～15%・母乳栄養期5～20%と推定されています(表3)。一方、ARTの開始によって妊娠母体のCD4値が高く、血中ウイルス量(Viral Load:VL)が低いほど、また陣痛から分娩のプロセスで母体血の児への曝露が少ないほど、母子感染は減少します。従って先進国の母子感染予防は、妊婦へのART、陣痛発来前の予定帝王切開による分娩、新生児へのARTおよび人工乳栄養の全てを実施することが標準となり、その結果母子感染は1%内外に抑制されています。

母子感染の診断

HIV感染症の診断には、血清中の抗HIV抗体(粒子凝集法・ELISA法・WB法など)が用いられますが、生後18か月までは母体移行抗体の存在から、RT-PCR法によってHIV-

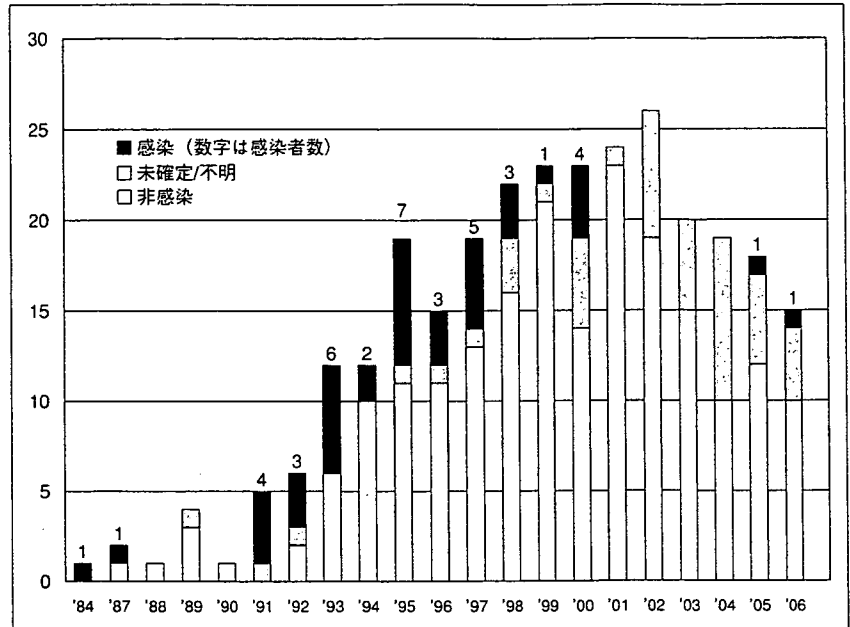


図1 年次別出生数と感染状況²⁾

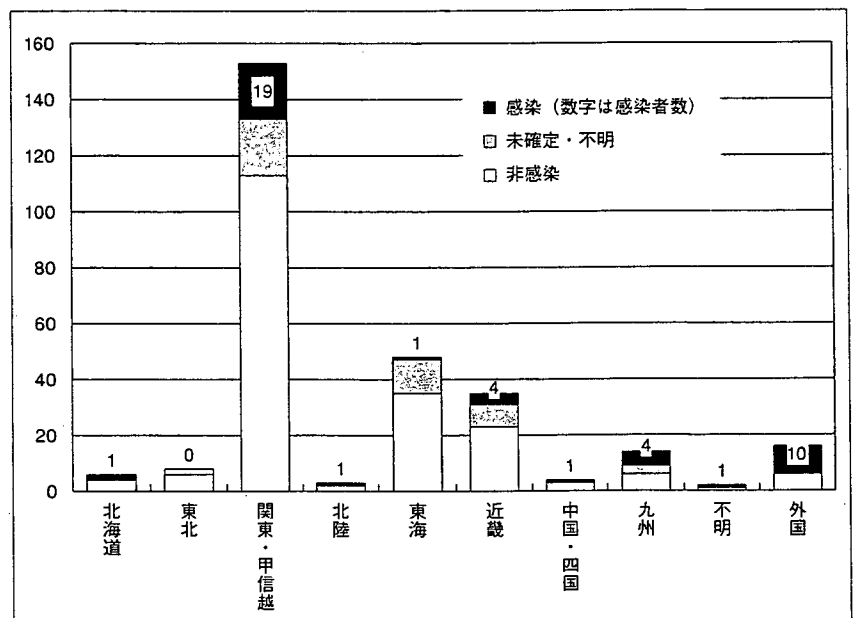


図2 児の出生地域と感染状況²⁾

RNAを検出します。検査時期は生後48時間以内、14日、1～2か月、3～6か月の計4回を基本とします。2回の異なる時期の血液検査が陽性の場合（ただし臍帯血を除く）は感染、生後1か月以降に行なった2回以上のPCR（1回は生後4か月以降）が陰性であれば非感染と診断します。生後18か月で低ガンマグロブリン血症がなく、HIV抗体陰性で、しかもHIV感染による症候がなく、さらにウイルス学的検査も陰性の場合、感染は完全に否定されます。

母子感染児の自然経過

成人同様CD4とVLが病勢予測因

子ですが、VLは出生から数週間で $10^5 \sim 10^7$ コピーまで急増し1～3か月でピークに達した後、2～3歳までに約 10^5 まで減少します。無治療では1歳までに10～50%が重篤化ないし死亡し、5～6歳まで年間数%ずつAIDSを発症しますが、この年齢を超えると進行が緩慢となり、5～10%は軽症ないし無症状のまま思春期を迎えることができます⁵⁾。乳幼児期のAIDS指標疾患は、カリニ肺炎、反復重篤細菌感染症、消耗症候群、脳症、カンジダ食道炎、サイトメガロウイルス疾患、非定型抗酸菌症などです。他に特有な症状は乳児期の体重増加不良、遷延する

カンジダ口内炎、リンパ節や肝脾の腫大、湿疹、1歳以降の歩行障害や耳下腺腫脹、リンパ様間質性肺炎などです。

母子感染児の治療

小児診療に有用なガイドラインがオンラインで参照できます。

- ・「AIDS Info (DHHS)」
<http://www.aidsinfo.nih.gov/>
- ・「Women, Children, and HIV (International Antiretroviral Treatment Guidelines and Reports)」
<http://www.womenchildrenhiv.org/>

表4 母親の国籍と児の感染状況²⁾

地域	国籍	人数(人)	比率	感染(人)	感染率	非感染(人)	未確定不明(人)
東アジア	日本	123	42.9%	12	9.8%	85	26
	中国	10	4.5%	3	30.0%	5	2
東南アジア	タイ	74	33.5%	11	14.9%	53	10
	フィリピン	11	5.0%	0	0.0%	8	3
	ミャンマー	3	1.4%	2	66.7%	1	0
	インドネシア	1	0.5%	1	100.0%	0	0
	カンボジア	1	0.5%	0	0.0%	1	0
	ベトナム	1	0.5%	0	0.0%	1	0
アフリカ	ケニア	16	7.2%	8	50.0%	8	0
	タンザニア	7	3.2%	2	28.6%	5	0
	エチオピア	4	1.8%	0	0.0%	3	1
	ガーナ	1	0.5%	0	0.0%	0	1
	ザンビア	2	0.9%	0	0.0%	2	0
	ブルンディ	1	0.5%	0	0.0%	1	0
南米	ブラジル	24	10.9%	3	12.5%	19	2
	ボリビア	2	0.9%	0	0.0%	2	0
	ペルー	1	0.5%	0	0.0%	1	0
不明		5	2.3%	0	0.0%	4	1
合計		287	100.0%	42	14.6%	199	46

わが国における HIV 感染女性から出生した乳児の現状²⁾

厚労科研班調査の結果、HIV 感染女性から出生した乳児 (図 1) は 1984 年の第 1 例から 2006 年度までに 287 例あり、うち 42 例に母子感染を認めました。感染例は 1984 年から 2000 年、および 2005 年と 2006 年に分布し、1995 年の 7 人がピークでした。出生地域 (図 2) は東京 64 例、千葉 30 例、大阪 28 例、愛知 27 例と大都市に集中する一方、北海道から九州まで全国に分布していました。感染例は関東甲信越 19 例、外国出生 10 例、その他の順でした。

母親の国籍 (表 4) は、日本、タイを筆頭に、アジア、アフリカ、南米に分布しました。

わが国では HIV 陽性妊婦の母子感

染予防対策が 1996 年ごろから普及し、これまでに感染率 0.6% まで下げられることが実証されました (表 5)。

感染児 42 例の転帰は無症状 23 例、中等症 1 例、AIDS 3 例、死亡 11 例、転帰不明 4 例でした。初診年齢は 0 から 12 歳で、免疫不全の発症時期が分散していました。初診時症状は、無症状 17 例、呼吸障害 13 例、カンジダ症 4 例、体重増加不良・歩行障害・肝脾腫・耳下腺腫脹

がそれぞれ 2 例、その他でした。

初診から最終観察までの年齢・臨床症状が全て把握できた症例の経過を図示しました (図 3-1、3-2)。初診時 3 歳以下では高率に AIDS または死亡の転帰を取りましたが、多剤併用療法 (Highly Active Antiretroviral Therapy: HAART) (+) 15 例中 12 例は良好に経過していました。一方、初診 4 歳以上の群は HAART (-) でも 3 例中 2 例が、さらに HAART (+) では 8 例中 7

表 5 予定帝王切開群における母子感染予防効果²⁾

	症例数	感染	非感染	未確定	不明	感染率 (%)
投薬不明	10	1		9		10.0
母児とも投薬なし	26	3		23		11.5
母のみ投薬	13	1		12		7.7
児のみ投薬	9	1		8		11.1
母と児に投薬	154	1		153		0.6
予定帝王切開合計	212	7		205		

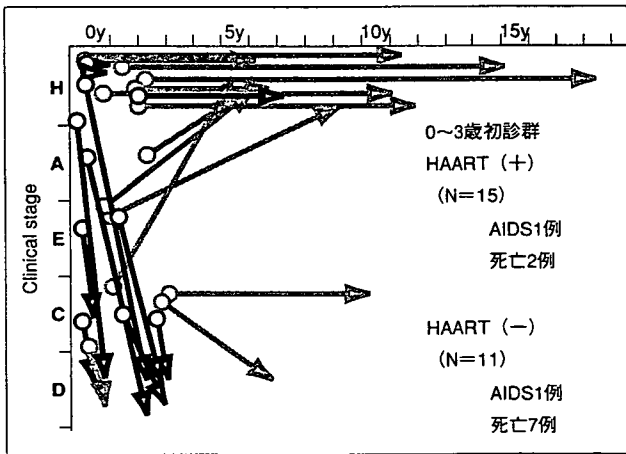


図 3-1 母子感染児の予後 (初診時年齢が 0 から 3 歳の群)²⁾

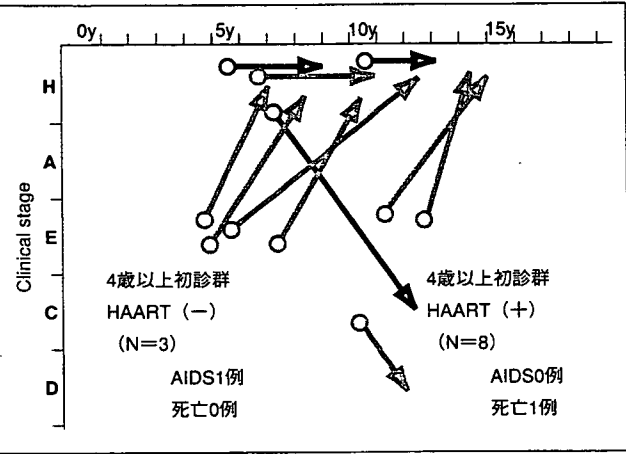


図 3-2 母子感染児の予後 (初診時年齢が 4 歳以上の群)²⁾

図の横軸は年齢を、縦軸は CDC による小児 HIV 感染症の臨床分類による病期を示し、N (無症状) A (軽症) B (中等症) C (エイズ発症) D (死亡) と下へ進むほど重症化する。○→ は各症例をさし、黒色線は HAART 施行なし群、灰色線は HAART 施行あり群を示す。初診時を起点●で、最終観察時を矢印で表し、症例ごとの経過と転帰を示す。

例が良好に経過していました。

* * *

HIV 母子感染例が減り、HAART の普及によって、多くの小児 HIV / AIDS が日和見感染症との戦いから解放されつつあります。しかし、AIDS の ART は生涯に渡って継続する必要があるといわれ、その副作用や耐性出現を克服できるかどうかは大きな課題です。また、日本では小児 HIV / AIDS が極めて少ないために、患者・診療者間の情報交換は難しく、個々の現場にはワクチン接種の可否、水平感染予防、告知とカウ

ンセリングの方法などをめぐって、悩みが絶えません。

幼稚園・学校などの教育者は、血液を媒介する感染症の存在を想定して、出血の場面では、どんな子どもに対しても同じ方法で決められた処置をしなければならないことを再確認すべきと思われます。


◎引用・参考文献◎

- 1) エイズ動向委員会報告：API-Net エイズ予防情報ネット
http://api-net.jfap.or.jp/
- 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・生殖医療における HIV 感染対策に関する集学的研究」(主任研究者：稲葉憲之) 平成18年度総括・分担研究報告書, 2007年3月

- 3) AIDS epidemic update: special report on HIV/AIDS, December 2006. http://www.unaids.org/en/HIV_data/epi2006/default.asp
- 4) De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, et al: Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: Translating research into policy and practice. JAMA 283:1175-1182, 2000
- 5) The European Collaborative Study: Fluctuations in symptoms in human immunodeficiency virus-infected children: The first 10 years of life. Pediatrics 108:116-122, 2001

見たい情報がパツ! より使いやすくなった ツムラ漢方スクエア



●トップページから見たい情報へ、スムーズに誘導します。

医療に携わる先生方にお役立ていただけるよう漢方の古典から最新研究まで豊富にコンテンツを揃え、随時情報を追加、更新しています。ぜひ会員登録をしてお楽しみいただけます。

- 1 職種、目的、レベルに応じてナビゲーション。**
トップページからメニューを選んで、スムーズな情報選びをサポート。
- 2 サイト内検索にGoogleエンジンを搭載しました。**
世界最高水準の検索エンジン「Google」を使って必要とする情報をより的確に、スピーディーに探し出せるユーザーインターフェイスを実現しました。
- 3 講師が語りかける、わかりやすいムービー形式。**
ナマの講義をビデオ収録して、ご用意しました。聴いてわかる、見てわかる。ツムラ漢方スクエアならではのコンテンツです。
- 4 文献・学会情報を約11万件収録。**
漢方を中心とした文献・学会情報のデータベースをご利用いただけます。

最新漢方情報が、カンタン操作で、今すぐ手に入る。

ツムラ漢方スクエア

http://www.tsumura.co.jp/ ●資料請求・お問い合わせは弊社MR、またはお客様相談窓口まで。 ☎0120-329-970 (2007年9月制作)

FW-3002

HIV 感染

— 新生児科医の立場から —

國方 徹也

はじめに

小児の HIV 感染症はその 80%以上が母子感染であるとされており、小児の HIV 感染を考える際母子感染を防止することが最も大切である。厚生労働省エイズ動向委員会¹⁾の報告によると、我が国ではその対策の充実により母子感染による小児の HIV 感染者は未だ極めて少なく、累積で 49 例と報告されている。また、厚生労働省「周産期・小児・生殖医療における HIV 感染対策に関する集学的研究」班の報告では累積 42 例と報告されている²⁾。今回はこの厚生労働省班研究の報告をもとに、新生児科医の立場から意見を述べたいと思う。

日本における小児 HIV 感染の現状

日本は先進国の中で数少ない HIV 感染者が増加している国であり、感染者は累積で 1 万 3,000 人を超えていると報告されている¹⁾。しかも、実際の HIV 感染者はその報告数の 3~4 倍ともいわれている。その増加が爆発的になる前に十分な対策をとることは非常に大切である。また、日本における最近の小児の HIV 感染はほぼ全例が母子感染である。日本における母子感染の現状を述べ、国立国際医療センターでの経験をまじえて対策を考えてみたい。

UNAIDS (国連エイズ計画) が 2006 年 12 月に発表した AIDS epidemic update (<http://www.unaids.org/epi/2006/doc/report.asp>) に

くにかた てつや 埼玉医科大学総合医療センター新生児科 〒350-8550 川崎市鴨田辻道町 1981

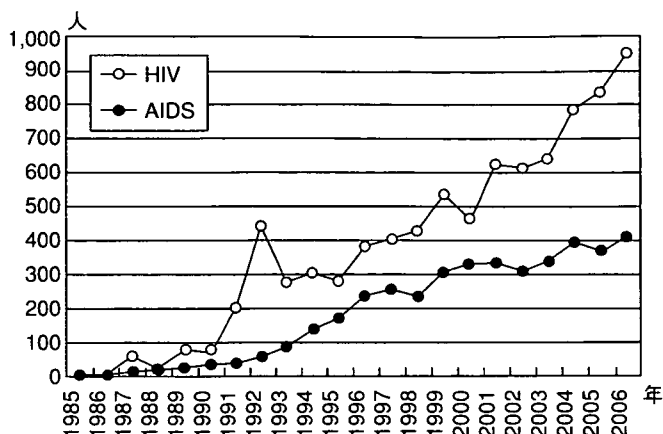


図 1 HIV 感染者および AIDS 患者報告数の年次推移

よると、2006 年の新規小児 (15 歳未満) HIV 感染が 53 万人、死亡が 38 万人と推定されている。また、最近では東アジアから南アジアにかけて新規感染の増加傾向が目立つとされている。さらに、同レポートでは HIV 感染女性の増加に警鐘を鳴らしており、今後 HIV 感染女性から小児への感染の重要性が増すことは間違いない。我が国の HIV 感染者は未だ少ないが図 1 で示すように確実に増加しており、日本においての爆発的な AIDS の蔓延を阻止するのは、今をおいてないと考える。その対策の中でも HIV の母子感染を断ち切ることは最も大切なことの一つであろう。

HIV 母子感染の疫学

上記の厚生労働省研究班の報告による HIV 陽性妊婦より出生した児の年次別出生数を図 2 に示す。日本においては最近では年間約 25 例の HIV 陽性妊婦からの出生があるものと思われる。

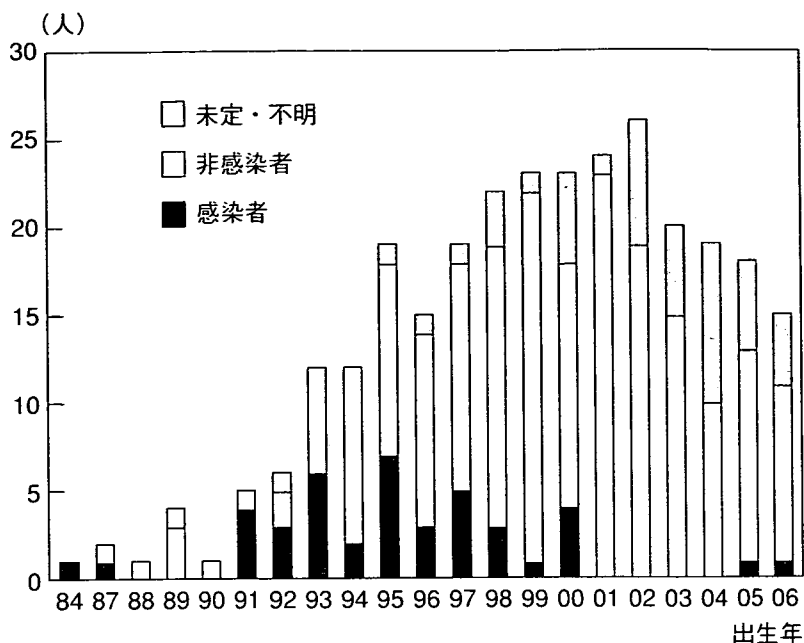


図2 HIV陽性妊婦より出生した児の年次推移

また、感染児の報告は2000年以後なかったが、2005年、2006年（自験例）と1例ずつ認められている（感染例は累計42例）。

日本におけるHIV母子感染対策

現時点における日本でのHIV母子感染対策は以下のものである。そのすべての対策がなされたケースでの感染は154例中1例のみであり、対策さえ完全にとられれば母子感染率は非常に低く抑えることができる。

- 1) 妊婦にARTを施行し、分娩時のウイルス量を可能な限り少なくする。
- 2) 陣痛発来前の予定帝王切開
- 3) 分娩時の母親にAZTの点滴投与
- 4) 母乳中止（止乳）
- 5) 出生児へのAZTの6週間予防内服

一般的に、母子感染の児は年長になってから感染する児に比べて進行が速いとされる。無治療の母子感染児の予後は、15%が1歳までに急速に進行してAIDSを発症するか死亡し、その他の多くは6歳頃までにAIDSを発症する。以上より、

HIVの母子感染は予防することが非常に大切だということが理解できる。現在日本におけるHIV母子感染予防対策はそのマニュアル（平成17年度版）が出され、実際的なことも書かれているので、その一読を勧めるとともにベッドサイドに置いておくのがよいであろう。詳細はマニュアル³⁾を参照されたい。

HIV母子感染の母体側危険因子

最も大切なことは分娩時の母体血中ウイルス量（viral load: VL）であろう。上記に示した母子感染対策のうち、母に対する抗ウイルス療法を的確に施行し、VLを下げるのが大切である。CD4低値、破水後の長い経過時間、母乳投与時の高いVL、乳腺炎の存在などが母子感染率を上げる。しかし分娩時のウイルス学的・免疫学的指標が良好であっても母子感染は皆無にはならない。

HIV 母子感染の検査・治療

1. 診断方法

母体の移行抗体の存在から、基本的には生後 18 カ月までは RT-PCR 法により HIV-RNA 遺伝子を検出する方法がよい。ウイルス量で 50 コピー/mL という高感度で検出できる。母子感染児におけるこの検査の感度の目安は生後 6 週で 95%、6 カ月で 100%である⁴⁾。

2. 検査時期

RNA-PCR を生後 48 時間以内、14 日、1~2 カ月、3~6 カ月の合計 4 回は行う。最終的な HIV 非感染を確定するためには生後 18 カ月にウイルス学的検査の陰性を確認するとともに、低ガンマグロブリン血症や感染に伴う症状がなく、抗 HIV 抗体検査が陰性であれば母子感染は完全に否定できる。

3. カリニ肺炎 (*Pneumocystis jiroveci pneumonia*: PCP) の予防について

生後 4 ないし 6 週から投薬を開始して母子感染が否定されるまで続ける。PCP は乳児期の死亡原因として最も多いものである。TMP/SMX (ST 合剤) を、TMP として 150 mg/m²/日を分 2 で 3 投 4 休 (あるいは同量を分 1 で 3 投 4 休、分 2 で連日、分 2 で隔日) の経口投与を行う。母子感染の予防対策がすべてとられた場合は日本においてはその感染率が低いために投与しなくてもいいという意見もある。国立国際医療センターではリスクを認めない児に関してはその低い感染率ゆえ投与していない。

4. HIV 感染乳児の治療開始基準

乳児期の HIV 感染は急速に進行することが多く、基本的には全例多剤併用療法 HAART (highly active anti-retroviral therapy) を行う。しかし、乳児期から一生にわたって内服を続ける

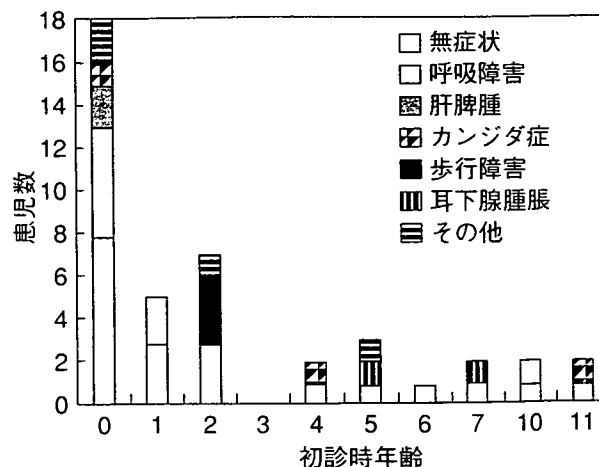


図 3 HIV 感染小児の初診時の年齢と症状の有無

表 1 一般診療において小児 HIV 感染症を疑う因子

1. 児の危険因子
 - 発育・発達不全
 - 易感染性
 - 反復性の重症細菌感染症
 - 日和見感染
 - 輸血歴
 - 母親の HIV 感染歴
2. 母親の危険因子
 - 薬物中毒
 - 売春婦
 - 輸血歴
 - 夫の HIV 感染症
 - 同性愛者

ことの困難さを鑑み、症状が全くなくて CD4 \geq 25% の時はその状況により無投薬で経過観察することもある⁵⁾。どちらにせよ、一旦感染してしまえば、その一生にはさまざまな困難な問題が待ち構えることになり、予防の重要性が再認識される。

当院での経験

1. 母子感染例

厚生労働省研究班の報告による我が国の 42 例の初診時の症状を図 3 に示す。AIDS で発見されている症例が多く、表 1 に示す因子には十分に注

表2 当院でフォローしている HIV 感染小児

初診時年齢	初診時免疫学的分類 (CD4/ μ l)	臨床分類 ⁶⁾	合併症など	HAART	社会的背景
7歳, 男 5カ月	中等度低下 (949)	C	ネフローゼ, PCP, CMV 肺炎・網膜炎	ABC, NFV	姉: 心身症
9歳, 男 6カ月	高度低下 (28)	C	CMV 肺炎・網膜炎	AZT, 3TC	なし
9歳, 男 4歳	中等度低下 (525)	B	リンパ性間質性肺炎	AZT, 3TC, NFV	経済的困窮, 母: タンザニア人
11歳, 女 10歳	高度低下 (2)	死亡	もやもや病, 脳梗塞, 脳出血, IQ74	d4T, 3TC, LPV/r	母: タイ人
13歳, 男 6歳	正常 (574)	N	血小板低下, IQ91	ATV, 3TC, RTV	ネグレクト, 母: 中国人, 姉: 摂食障害
14歳, 男 10歳	中等度低下 (253)	N	てんかん	3TC, ATV	両親: ブラジル人
15歳, 女 12歳	高度低下 (10)	B	IQ76	ATV, 3TC, RTV	母: ケニア人, HIV 脳症後

意する必要がある。

当院での HIV 陽性小児例を表 2 に示す。1998 年に最初の例を経験し以来現在まで 7 例経験しており、すべて他院で出生した母子感染例である。小児では血液製剤を介する HIV 感染の可能性がほぼなくなった現在、母子感染が唯一の感染ルートであろう。表からわかるように、偏見をもってはいけませんが親に外国人が多く、また社会的に問題を抱えているケースがほとんどである。

2. HIV 陽性母体からの分娩

エイズ動向委員会報告¹⁾でわかるように、20 歳代、30 歳代の日本国籍女性の異性間の HIV 感染は近年増加してきている。これに伴い HIV 陽性妊婦からの出生の増加が懸念されるが、幸い HIV 母子感染の小児の数は未だ増加してきているとはいえない。国立国際医療センターでは 1999 年以来、HIV 陽性妊婦からの出生を 28 例経験してきた。幸い、そのうち 1 例も母子感染は認めていない。しかし、以下のような危険因子を有する分娩が当院でも認められてきており、未だ対策は十分とはいえない。

- 1) 妊娠中 HIV 抗体検査が施行されていない、あるいは検査され陽性であっても放置されている。
- 2) 母体の抗ウイルス量が分娩時に感度以下まで下げられなかった。
- 3) 自然破水してしまった。
- 4) 陣痛が発来して帝王切開が間に合わなかった。

HIV 母子感染児への援助と感染予防の重要性

現在では頻度は未だ低いとはいえ、小児にかかわる医療従事者であれば、HIV 感染児の治療・ケアする機会にいつ遭遇しても不思議ではない。また、母子感染という特殊な状況に配慮し、母子感染児とその周囲の人々への援助は困難であるが、非常に大切であることを最後に述べたい。

母子感染児の両親は外国人も多く、社会的な立場が弱い人が多い。また、母親も患者であり、母親自身の健康が脅かされている場合もある。また、児の集団生活・社会生活にも配慮しなければなら

ない点も多々あり、また児が思春期になれば性教育の問題も出てくる。このように、一旦感染してしまえばその児の一生の生活に与える影響ははなはだ多く、母子感染予防対策を円滑に遂行していくためにも、ぜひとも妊娠中の母親の HIV 抗体検査を全妊婦に行うことが肝要であるが、2006年の調査でも全国平均では95.3%である²⁾。年々上昇してきてはいるが、この検査率を100%に近づけ、その背景に十分注意を払いながら上記の母子感染予防対策を万全にとることにより、HIV 母子感染の児を1人も出さないことが我々の責務だと考える。

情報の収集

HIV・AIDS に関する知見は急速に集積されている。以下に非常に役に立つと思われるホームページを記しておくので、アクセスされたい。

- I. 日本におけるエイズの現状
エイズ予防情報ネット <http://api-net.jfap.or.jp/>
- II. 世界におけるエイズの現状 <http://www.unaids.org/epi/2006/doc/report.asp>
- III. どの病院にかかればいいのか
ブロック拠点病院一覧 http://www.acc.go.jp/mlhw/mlhw_frame.htm
- IV. HIV 感染者のための福祉制度
社会保障・福祉制度関連情報 <http://www.lap.jp/lap1/sakuin/dfukusi.html>
- V. HIV 感染症治療の手引き
HIV 感染症「治療のてびき」(Ver. 10)

<http://www.hivjp.org/>

- VI. アメリカの治療ガイドライン
AIDS info (英語) <http://www.aidsinfo.nih.gov/>
- VII. HIV 母子感染予防対策マニュアル第4版
http://api-net.jfap.or.jp/siryouboshi/2006/2006_manual.pdf

文献

- 1) エイズ動向委員会報告：http://api-net.jfap.or.jp/mhw/survey/mhw_survey.htm
- 2) 平成18年度厚生労働科学研究費補助金(エイズ対策事業)「周産期・小児・生殖医療における HIV 感染対策に関する集学的研究」班(主任研究者：稲葉憲之)分担研究「HIV 感染妊婦より出生した児の実態調査とその解析および HIV 感染妊婦とその出生児に関するデータベースの構築」平成18年度報告(分担研究者：外川正生)研究報告書, 2007
- 3) 平成17年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策事業「HIV 感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する基礎的・臨床的研究」(主任研究者：稲葉憲之)分担研究「わが国独自の HIV 母子感染予防対策マニュアル作成・改訂に関わる検討」(分担研究者：塚原優己)編：HIV 母子感染予防対策マニュアル, 4版, http://api-net.jfap.or.jp/siryouboshi/2006/2006_manual.pdf
- 4) Cunningham CK, Charbonneau TT, Song K, et al : Comparison of human immunodeficiency virus 1 DNA polymerase chain reaction and qualitative and quantitative RNA polymerase chain reaction in human immunodeficiency virus 1-exposed infants. *Pediatr Infect Dis J* 18 : 30-35, 1999
- 5) <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/>
- 6) Caldwell MB, Oxtoby MJ, Simonds RJ, et al : 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 43 (RR-12) : 1-10, 1994

* * *

■ 特集 知って得する小児感染症管理

HIV 母子感染の現状

國 方 徹 也*

I. 日本における小児 HIV 感染の現状

日本は先進国のなかで数少ない HIV 感染者が増加している国である。その増加が爆発的になる前に十分な対策をとることは非常に大切である。また、日本における最近の小児の HIV 感染はほとんどが母子感染である。母子感染の現状を述べ、当院での経験をまじえて対策を考えてみたい。

UNAIDS (国連エイズ計画) が 2006 年 12 月に発表した AIDS epidemic update によると、2006 年の新規小児 (15 歳未満) HIV 感染が 53 万人、死亡が 38 万人と推定されている。また、最近では東アジアから南アジアにかけて新規感染の増加傾向が目立つとされている。さらに、同レポートでは HIV 感染女性の増加に警鐘を鳴らしており、今後 HIV 感染女性から小児への感染の重要性が増すことは間違いない。幸い、わが国の HIV 感染者はまだまだ少ないが図 1 で示すように確実に増加しており、日本における爆発的なエイズの蔓延を阻止するのは、今を置いてないと考える。そ

の対策のなかでも HIV の母子感染を断ち切ることは最も大切なことのひとつであろう。

小児の HIV 感染症はその 80~90% が母子感染であるとされており、小児の HIV 感染を考える際、母子感染を防止することが最も大切である。厚生労働省エイズ動向委員会の報告¹⁾によると、わが国ではその対策の充実により母子感染による小児の HIV 感染者はまだ極めて少なく、累積で 48 例と報告されている。今回、厚生労働省「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」班の報告では累積 40 例となっている²⁾。

II. HIV 母子感染の疫学

HIV は妊娠中・周産期・母乳栄養期に母子感染を起こす。その予防対策をまったく行わなかった場合、図 2 に示すように、妊娠中に 5~10%、周産期に 10~15%、母乳栄養期に 5~20% 感染し、HIV の治療の介入のない自然状態での母子感染率は約 40% と推測されている³⁾。

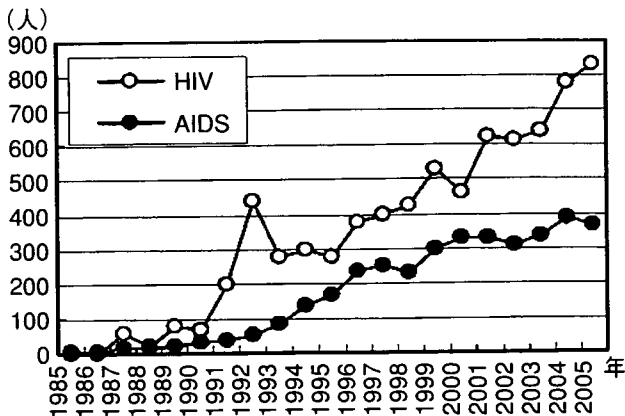


図 1 HIV 感染者および AIDS 患者報告数の年次推移

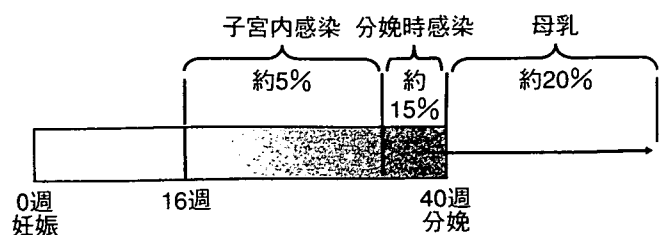


図 2 母子感染時期の推定

治療しなければ HIV の母子感染は約 40% に起こる。約 5% は子宮内感染、約 15% は分娩時感染で、その約半分は産道感染出生後母乳を介しての感染は約 20% と考えられる。

* 国立国際医療センター小児科 [〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1]

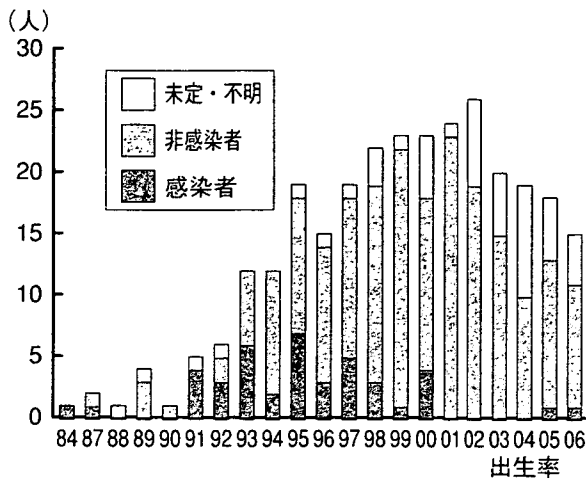


図3 HIV陽性妊婦より出生した児の年次推移

表1 HIV母子感染対策の骨子

- 1, 妊婦にARTを施行し, 分娩時のウイルス量を可能な限り少なくする
- 2, 陣痛発来前の予定帝王切開
- 3, 分娩時の母親にAZTの点滴投与
- 4, 母乳中止(止乳)
- 5, 出生児へのAZTの6週間予防内服

上記の厚生労働省研究班の報告によるHIV陽性妊婦より出生した児の年次別出生数に新しいデータを加えて図3に示す。最近では年間約25例のHIV陽性妊婦からの出生があるものと思われる。また、感染児は2000年以後いなかったが、2005年、2006年(自験例)と1例ずつ認められている(感染例は累計42例)。現時点における日本でのHIV母子感染対策の骨子を表1に示す。そのすべての対策がなされたケースでの感染は154例中1例のみであり、対策さえ完全にとられれば母子感染率は非常に低く抑えることができる。

一般的に、母子感染の児は年長になってから感染する児に比べて進行が早いとされる。無治療の母子感染児の予後は、15%が1歳までに急速に進行しAIDSを発症するか死亡し、その他の多くは6歳ごろまでにAIDSを発症する。8~10歳まで無症状で経過する感染児はごくわずかである。厚生労働省研究班の調査による感染児42例の初診時と終診時の病期分類を図4に示す。0歳時発症児で無治療であれば予後が非常に悪いことがわか

る。

以上より、HIVの母子感染は予防することが非常に大切だということが理解できるだろう。現在日本におけるHIV母子感染予防対策はそのマニュアル(平成17年度版)が出され、実際的なことも書かれているので、その一読を薦めるとともにベッドサイドに置いておくのが良いであろう。詳細はマニュアル⁴⁾を参照されたい。

III. HIV母子感染の母体側危険因子

最も大切なことは分娩時の母体血中ウイルス量(viral load: VL)であろう。CD4低値、破水後の長い経過時間、母乳投与時の高いVL、乳腺炎の存在などが母子感染率を上げる。しかし分娩時のウイルス学的、免疫学的指標が良好であっても母子感染は皆無にはならない。

IV. HIV母子感染の検査・治療

1. 診断方法

母体の移行抗体の存在から、基本的には生後18カ月まではRT-PCR法によりHIV-RNA遺伝子を検出する方法がよい。ウイルス量で50コピー/mlという高感度で検出できる。母子感染児におけるこの検査の感度の目安は生後6週で95%、6カ月で100%である⁵⁾。

2. 検査時期

RNA-PCRを生後48時間以内、14日、1~2カ月、3~6カ月の合計4回は行う。最終的なHIV非感染を確定するためには生後18カ月にウイルス学的検査の陰性を確認するとともに、低ガンマグロブリン血症や感染に伴う症状がなく、抗HIV抗体検査が陰性であれば母子感染は完全に否定できる。

3. カリニ肺炎(*Pneumocystis jiroveci pneumonia*: PCP)の予防について

生後4~6週から投薬を開始して母子感染が否定されるまで続ける。PCPは乳児期の死亡原因として最も多いものである。TMP/SMX(ST合剤)を、TMPとして150mg/m²/日を分2で3投4休(あるいは同量を分1で3投4休、分2で連日、分2で隔日)の経口投与を行う。母子感染の予防対策がすべてとられた場合は日本においてはその

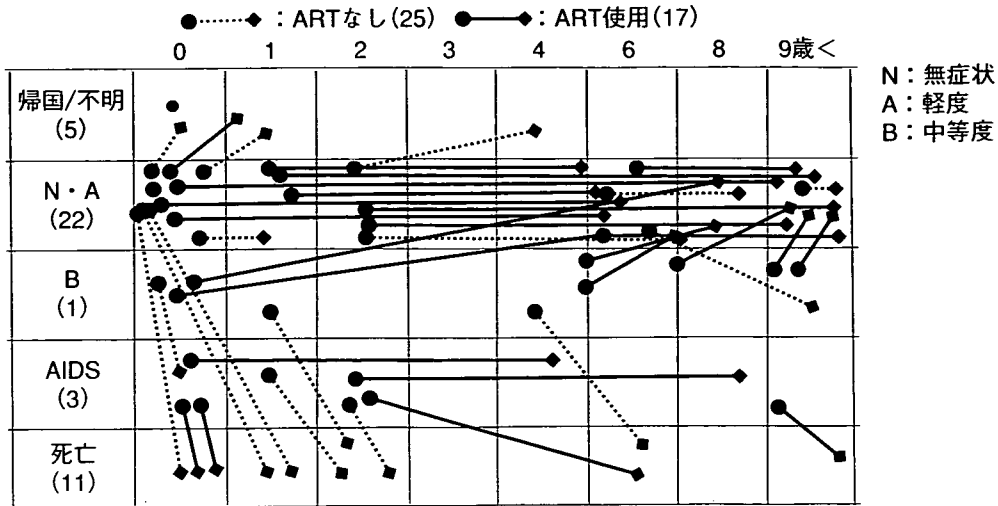


図 4 HIV 感染児 42 例の初診時と終診時病期

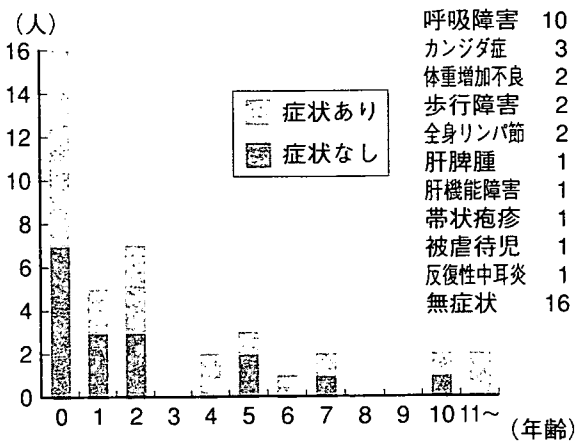


図 5 HIV 感染小児の初診時の年齢と症状の有無

- 呼吸障害 10
- カンジダ症 3
- 体重増加不良 2
- 歩行障害 2
- 全身リンパ節 2
- 肝脾腫 1
- 肝機能障害 1
- 帯状疱疹 1
- 被虐待児 1
- 反復性中耳炎 1
- 無症状 16

表 2 一般診療において小児 HIV 感染症を疑う因子

1. 児の危険因子	発育・発達不全 易感染性 反復性の重症細菌感染症 日和見感染 輸血歴 母親の HIV 感染歴
2. 母親の危険因子	薬物中毒 売春婦 輸血歴 夫の HIV 感染症 同性愛者

感染率が低いために投与しなくてもいいという意見もある。当院ではリスクを認めない小児に関してはその低い感染率ゆえ投与していない。

4. HIV 感染乳児の治療開始基準

乳児期の HIV 感染は急速に進行することが多く、基本的には全例多剤併用療法 HAART (highly active anti-retroviral therapy) を行う。しかし、乳児期から一生にわたって内服を続けることの困難さを鑑み、症状が全くなくて CD4 ≥ 25% のときはその状況により無投薬で経過観察することもある⁶⁾。どちらにせよ、いったん感染してしまえば、その一生にはさまざまな困難な問題が待ち構えることになり、予防の重要性がより大切と考えられる。

V. 当院での経験

1. 母子感染例

厚生労働省研究班の報告によるわが国における 40 例の初診時の症状を図 5 に示す。AIDS で発見されている症例が多く、表 2 に示す初診時の症状には十分に注意する必要がある。

当院での HIV 陽性小児例を表 3 に示す。1998 年に最初の例を経験し以来現在まで 7 例経験しており、すべて他院で出生した母子感染例である。小児では血液製剤を介する HIV 感染の可能性が低くなった現在、母子感染が唯一の感染ルートであろう。表からわかるように、偏見を持ってはいけませんが親に外国人が多く、また社会的に問題を抱えているケースがほとんどである。感染例に対