

- nodeficiency virus type 1 RNA in plasma : application to acute retroviral infection. *J Clin Microbiol* 1994 ; 32 : 292—300.
- 3) Katsoulidou A, Petrodaskalaki M, Sypsa V, Papatristou E, Anastassopoulou CG, Gargalianos P, *et al.* : Evaluation of the clinical sensitivity for the quantification of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma : Comparison of the new COBAS TaqMan HIV-1 with three current HIV-RNA assays-LCx HIV RNA quantitative, VERSANT HIV-1 RNA 3.0 (bDNA) and COBAS AMPLICOR HIV-1 Monitor v1.5. *J Virol Methods* 2006 ; 131 : 168—74.
- 4) Kato S, Hanabusa H, Kaneko S, Takakuwa K, Suzuki M, Kuji N, *et al.* : Complete removal of HIV-1 RNA and proviral DNA from semen by the swim-up method : Assisted reproduction technique using spermatozoa free from HIV-1. *AIDS* 2006 ; 20 : 967—73.
- 5) 川田かおる, 満田年宏, 近藤真規子, 齋藤隆行, 今井光信, 伊藤 章 : PCRによる HIV-1 RNA 定量法の基礎的検討—測定値の再現性と阻害物質の影響. *感染症誌* 1998 ; 72 : 1041—5.
- 6) 菊池 嘉, 福武勝幸, 天野景裕, 白坂琢磨, 山本善彦, 今井光信, 他 : リアルタイム PCR 法による HIV-1 RNA 定量キット COBAS TaqMan HIV-1 Test (High Pure System) の検討. 第18回日本エイズ学会 静岡 2004 12.

Evaluation of a New Real-time PCR Assay Kit for Quantification of Human Immunodeficiency Virus RNA in Plasma

Koji SUDO^{1,2}, Takako SHIMA¹, Makiko KONDO¹, Shingo KATO³ & Mitsunobu IMAI¹

¹Division of Microbiology, Kanagawa Prefectural Institute of Public Health,

²Research Resident, Japanese Foundation for AIDS Prevention,

³Department of Microbiology and Immunology, Keio University School of Medicine

We evaluated the use of COBAS TaqMan HIV-1 for highly pure system (COBAS TaqMan) recently developed as a second-generation quantification of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA. The linearity, sensitivity, reproducibility, and effects of possibly interfering materials were examined and results compared to those of AMPLICOR HIV-1 MONITOR Test version 1.5 (AMPLICOR) using 6 virus isolates that were all different subtypes. Excellent linearity was obtained at 1.67×10^2 – 1.73×10^6 copies/mL ($r^2 = 0.991$). Sensitivity was 40 copies/mL at a 100% hit rate. Intraexperimental CVs were 27.4–50.8%, and interexperimental CVs were 29.3–81.5%. Although COBAS TaqMan showed an excellent titer correlation with AMPLICOR ($r^2 = 0.960$), mean titer obtained with COBAS TaqMan was 3.1 times higher than that with AMPLICOR ($p = 0.002$), and 7.1 times higher in a sample of subtype C, suggesting discrepancies in HIV-1 RNA quantification between the two kits. This point should be noted when AMPLICOR is replaced by COBAS TaqMan.

特集：新しいエイズ対策の展望

第一部：エイズ対策を巡る新たな方向性

HIV 検査相談体制について — HIV 即日検査の導入から普及まで—

今井光信, 嶋貴子, 須藤弘二, 宮崎裕美, 近藤真規子

神奈川県衛生研究所

Voluntary HIV Testing and Counseling: the Introduction and Expansion of the HIV Rapid Test

Mitsunobu IMAI, Takako SHIMA, Koji SUDO, Hiromi MIYAZAKI, Makiko KONDO

Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

抄録

HIV 検査相談は、効果的なエイズ対策を進めるうえで極めて重要な役割を担っている。本稿では、ここ数年の間に急速に普及が進んできた HIV 即日検査への取り組みを中心に、我が国における HIV 検査相談体制の現状と今後の課題等について報告する。

HIV 即日検査は、2003年1月に初めて我が国の保健所 HIV 検査に導入され、即日検査の導入が大幅な受検者増に繋がることが実証されて以来、即日検査を実施する保健所が徐々に増え、2006年末には全体の45%の保健所で即日検査が実施されるまでに普及した。これら即日検査の普及と休日検査・夜間検査等、より受けやすい HIV 検査相談を提供する努力が保健所や特設の検査相談施設で積極的に進められた結果、長年にわたり減少または横這いの状況が続いていた受検者数が2003年以降は増加傾向に転じている。しかしながら、HIV 感染者・エイズ患者の報告数が年々増加を続けている現状を考えると、今後ともさらに受けやすい HIV 検査相談の場を提供すると共にその質を高めるよう、さらなる努力が求められている。

キーワード： HIV 検査, 検査相談, 検査体制, 即日検査, 迅速検査

Abstract

Voluntary HIV testing and counseling has an extremely significant role in implementing effective measures for HIV/AIDS prevention and control. This article will report the current situation of voluntary HIV testing and counseling system in Japan and the approach to HIV rapid tests which have rapidly become popular these past few years.

HIV rapid test was first introduced to public health centers in Japan in January, 2003. Since the introduction of the rapid test showed an increase in the number of applicants, the number of public health centers that provide rapid tests has gradually increased. By the end of 2006, the rate of public health centers providing rapid tests increased to 45% of the overall public health centers in Japan. The expanding of rapid tests and test services on weekends and in the evenings have contributed to increase the number of applicants, which until 2002 had been decreasing or remained constant. However, considering the increase in the annual numbers of reported HIV and AIDS cases, it is necessary to put in further effort to provide highly convenient and accessible voluntary HIV testing and counseling services for clients.

Keywords: HIV testing, voluntary HIV testing and counseling, rapid test, HIV/AIDS prevention

はじめに

エイズ対策の大きな柱の一つである HIV 感染の予防と感染拡大の防止を実現していくためには、感染の実態を出来るだけ正確に把握することが必要である。

しかしながら、新たな HIV 感染者・エイズ患者の報告数が年々増加しており、しかもその報告数の中で、エイズを発症して初めて HIV 感染の判明するいわゆる“いきなりエイズ”と言われるエイズ患者の報告数が全報告数のおよそ30%を占める状況から、自らの HIV 感染を知らずにいる HIV 感染者の数はかなりの数に上るものと考えられている。

一方、抗 HIV 薬の進歩により、適切な治療を受けることができれば、エイズ未発症の HIV 感染者のほとんどは、エイズを発症することなく、通常的生活を維持することが可能な状況が整いつつある。

このため、自らの感染を知らずにいる感染者に適切な治療を提供するためにも、また、感染予防・感染拡大の防止のためにも、まずは、感染リスクを有する対象者に HIV 検査を受けてもらうことが重要となる。このため、HIV 検査相談をより受けやすくするため、夜間・休日検査や即日検査の導入等、様々な取り組みがなされてきた。

本稿では、著者が直接関わってきた HIV 検査相談に関わる研究班の即日検査への取り組みを中心に、HIV 検査相談体制の現状と今後の課題等について報告する。

栃木県南健康福祉センターにおける即日検査の試験的導入

平成15年1月から栃木県南健康福祉センターにおいて、HIV 検査の結果をその日に返す“即日検査”を試験的に実施した。無料匿名検査への HIV 即日検査の導入は日本で最初の試みでもあり、新聞等（地方紙と全国紙の地方版）でも取り上げられ話題となった。本センターは、宇都宮線の小山駅からバスを利用するか、徒歩ではおよそ25分のところにある。HIV 検査相談の受付は水曜日の午後1時から2時までの設定であり、即日検査導入前の受検者数は年間130名であった。本センターで、従来の通常検査に加えて希望者には即日検査を実施するという方法で即日検査を導入した結果、受検者の97%とそのほとんどが即日検査を希望し、受検者数は455名と導入前の3.5倍に増加した¹⁾。翌年の受検者は814名（導入前の6.3倍）とさらに増加した。2005年以降は栃木県の他の健康福祉センターでも即日検査を実施するようになったこともあり、2005年には767名、2006年には635名とやや減少しているが、周辺保健所における即日検査の導入により、受検者数が大きく影響を受けることはなかった²⁾。これらの結果から、即日検査は受検者にとって、より利用しやすい検査であり、通常検査では受検行動に至らなかった新たな HIV 検査希望者を受検に繋げることにより、受検者を大幅に増やすことができる極めて有用な検査の一つであることが実

保健所HIV検査への即日検査の導入(栃木県南健康福祉センター)

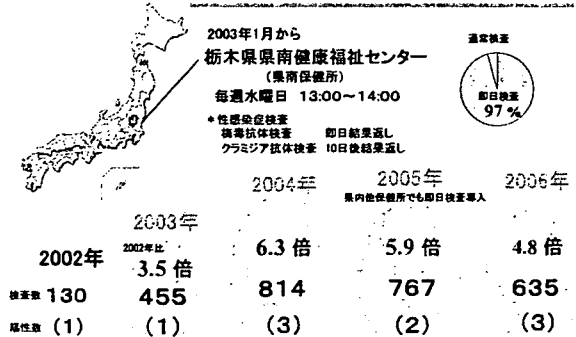


図1

証できた(図1)。

ただし、即日検査で要確認検査(迅速検査キットで陽性)となった受検者への対応や、HIV 検査と同時にやっている他の性感染症検査への対応については十分な配慮が必要なことも明らかとなった。現在、即日検査に利用している迅速検査キットは偽陽性率がおおよそ1%と高いこともあり、即日検査で要確認検査となるケースは比較的多く、要確認検査となった受検者への対応について十分準備しておくことが重要である。また、栃木県南健康福祉センターでの結果からは、他の性感染症検査の受診率および結果の受け取り率が大きく減少することが分かった。即日検査が可能な梅毒抗体検査への影響は少なかったが、10日後の結果返しとなるクラミジア抗体検査では、受検率は導入前には77%であったのが33%に、また結果の受け取り率は100%であったのが71%に減少した¹⁾。受検者が大幅に増加したため、クラミジア検査の結果を最終的に受け取った受検者の数はほぼ同じとなったが、即日検査を導入する場合、同時に実施する他の性感染症検査については、その効果的実施方法について今後さらに検討が必要であることが分かった。

ホームページ“HIV 検査・相談マップ”の活用とその効果

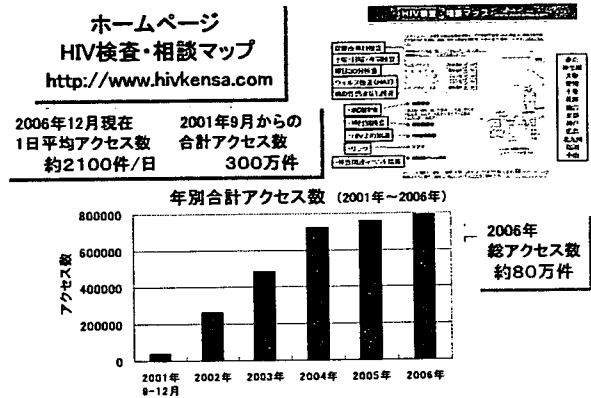
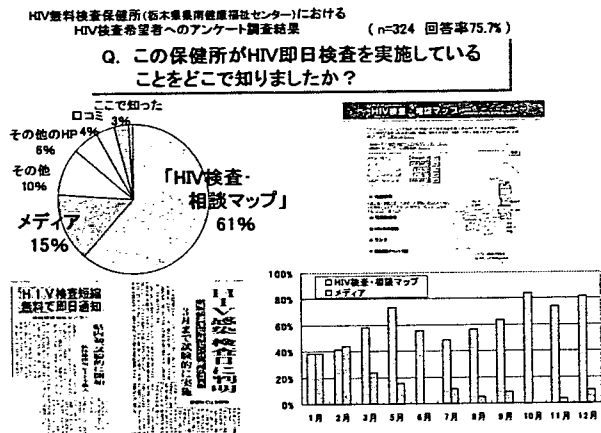
栃木県南健康福祉センターで試験的に導入した HIV 即日検査において、HIV 検査相談の広報に関して極めて興味深い知見が得られた。受検者に栃木県南健康福祉センターで即日検査行っているとの情報をどのように得たかについてアンケート調査を行った結果、新聞から情報を得たと答えた人が、即日検査の導入当初の1月と2月には受検者の40%を占めていたが、3月以降は急速に減少し、ホームページ“HIV 検査・相談マップ”を見て情報を得たと答えた人が60%~80%とその大半を占めるなど、時間経過により情報源が変化していることが分かった(図2)。

このことから、新聞等のマスコミによる広報は非常に効果的であるが、その効果は1~2ヶ月と比較的短いこと、ホームページによる広報は継続的であり効果も持続するこ

と, また, ホームページ「HIV 検査・相談マップ」による情報提供は, 実際の受検行動に繋がっている極めて重要な情報提供手段であること等が分かった。

後に紹介する即日検査実施クリニックにおいて行われたアンケート調査でも, HIV 即日検査受検者の40%から90%がホームページ「HIV 検査・相談マップ」を見て受診したと答えるなど同様な結果が得られている。ホーム

ページ「HIV 検査・相談マップ」へのアクセス数は年々増加しており, 昨年1年間のアクセス数はおよそ80万件に達した³⁾(図3)。近年携帯電話用の同ホームページへのアクセス数も急激に増加しつつあり, 今後ともこれらホームページを活用した情報提供に関してさらに強化していくことが重要と思われる。

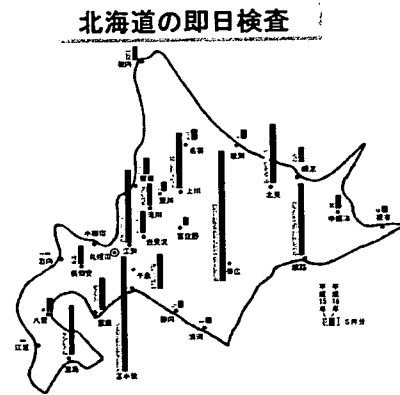
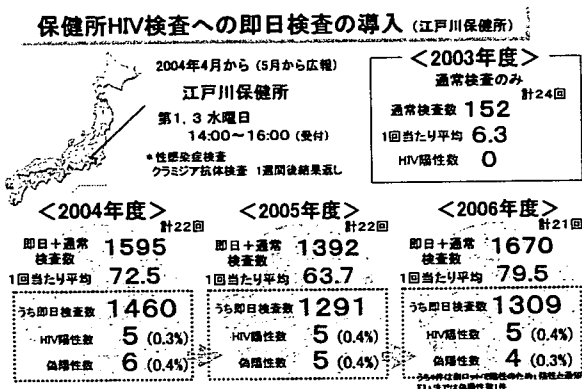


江戸川保健所, 北海道立全保健所における即日検査の導入

2004年4月から江戸川保健所および北海道立の全保健所において HIV 即日検査が導入された。人口の最も集中している首都圏にある江戸川保健所で即日検査を導入した結果, 受検者は導入前の152名から1595名と12倍に劇増した。また, 2005年度は1,392名, 2006年度では1,670名と推移している²⁾。江戸川保健所の HIV 検査相談の受付は, 月2回水曜日(第1, 第3)午後2時から4時までの時間設定であるが, 人口の集中している大都市においては, 即

日検査の導入により受検者が大幅に増加する可能性が高いことが明らかとなった(図4)。

一方, 比較的人口の少ない地域での効果を考えるためには, 北海道立の全保健所への即日検査の導入例が参考となる。北海道立の全保健所において, 2004年4月から HIV 即日検査が導入された結果, 受検者数は全体でほぼ2倍に増加した。保健所毎の変化では, 人口の多い地域の保健所ほど増加率の高い傾向が見られた⁴⁾(図5)。従って, 即日検査の導入による受検者増の効果は, 保健所のおかれた環境, 特に交通の便と周辺の人口とにより大きく影響を受ける可能性が示された。



即日検査ガイドラインの作成と即日検査の普及

上記の保健所等における即日検査の経験・実績に基づいて、平成16年3月に「保健所等における HIV 即日検査のガイドライン」を HIV 検査相談研究班で作成し、厚生労働省の支援により、全国の保健所・自治体の担当部署に配布した。平成17年には、その後の状況変化も考慮し、ガイドライン第2版を作成し、また、平成18年には HIV 検査相談の質の向上に役立てるため、事例集を作成し同様に配布した（図6）。これらの取り組みや、厚生労働省の様々な働きかけ等もあり、HIV 即日検査の実施保健所数は急速に増えており、2007年1月のアンケート調査の結果では、全国の保健所のほぼ半数が即日検査を導入している

ることが分かった（図7）。保健所等における HIV 検査相談の受検者数はエイズ報道がもっとも多くエイズに対する社会の関心が最も高かった1992年前後をピークにその後急速に減少し横這い状況にあった（図8）。このため即日検査の普及を始めとして、NGO、NPO や研究班、厚生労働省等により、HIV 検査相談の普及のための様々な取り組みがなされ、2006年からはエイズ戦略研究もスタートした。その結果、2002年以降は受検者数が増加傾向に転じており、2006年の受検者数は116,550件と2002年の61,652件に比べほぼ2倍に増加した。また、保健所等の HIV 検査で判明した陽性者数も同期間に同様に229件から440件へとほぼ2倍に増加している（図9）。

HIV即日検査のガイドラインと事例集

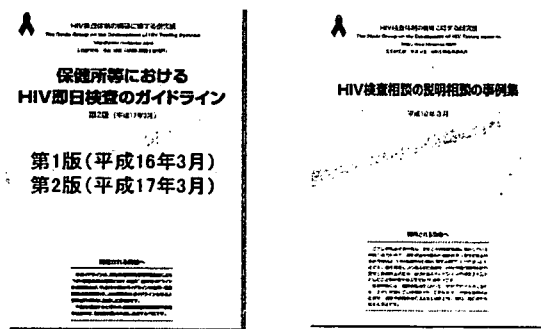


図6

保健所等無料HIV検査の検査数 (15都道府県)

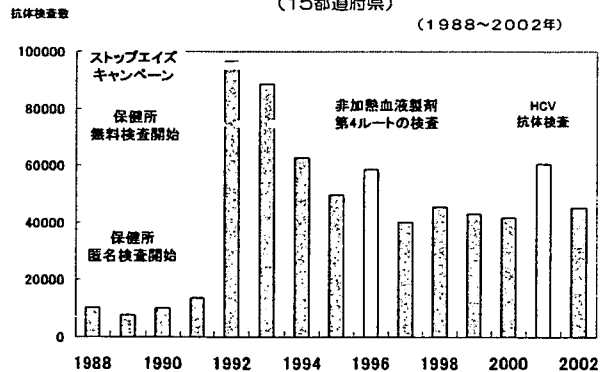


図8

保健所等におけるHIV即日検査の普及

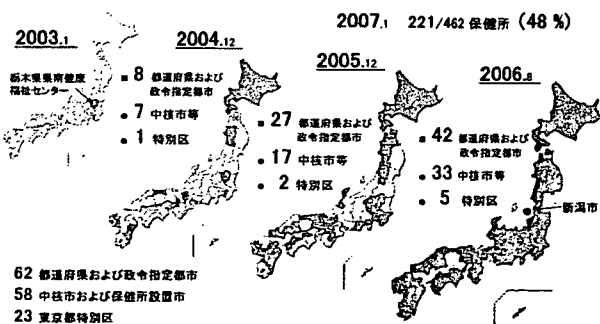


図7

保健所等無料HIV検査の検査数 (1997-2006年)

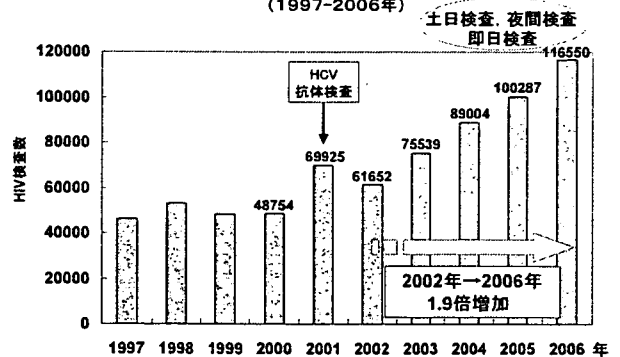


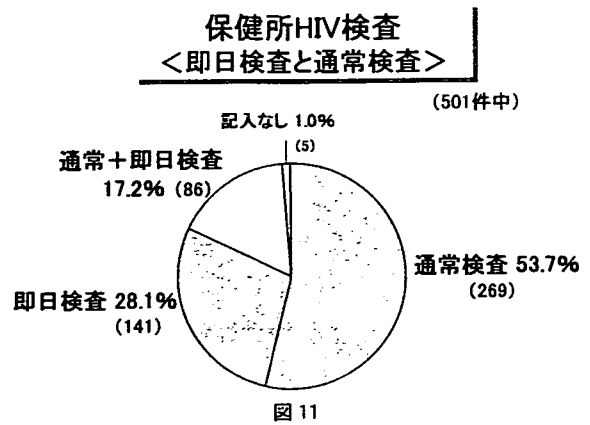
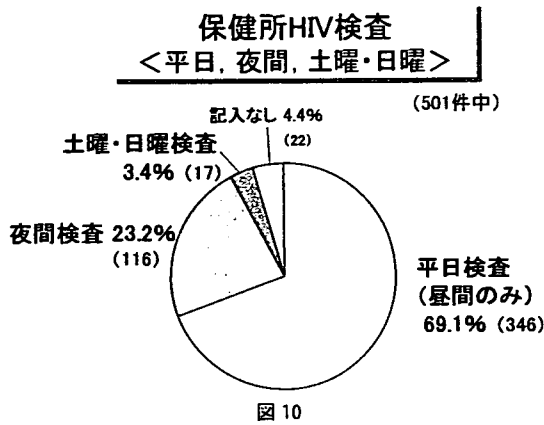
図9

保健所等における HIV 検査相談の現状（アンケート調査の結果から）

平成19年1月に、全国の536保健所と9箇所の特設検査相談施設を対象に、HIV 検査実施状況に関するアンケート調査を行った。その結果、504保健所（94%）と9特設検査相談施設（100%）から回答が得られた。

HIV 検査相談は、回答の得られた保健所の94%とほとんどの保健所で実施されていた。

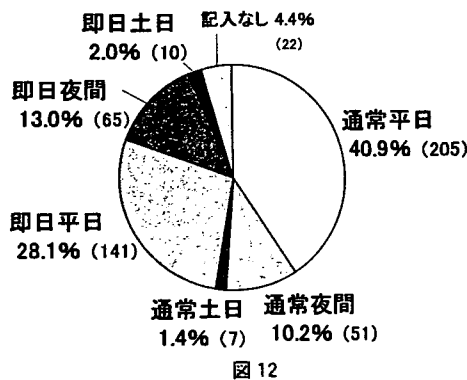
また、土曜日曜・夜間検査については、土曜日曜検査が3%、夜間検査が23%、平日昼間の検査が69%であった（図10）。即日検査の導入に関しては、45%の保健所が即日検査を導入しており、即日検査のみが28%、通常検査と併用が17%であった（図11）。夜間土日と即日検査の組



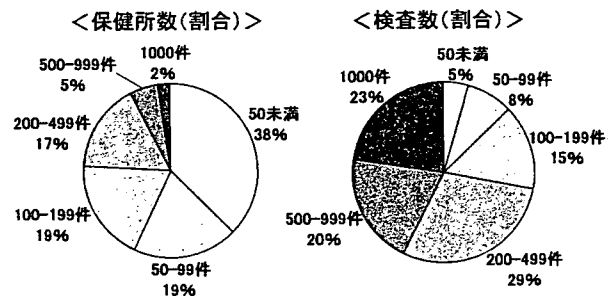
み合わせでは、土日の即日検査が2%、夜間の即日検査が13%、平日昼間の即日検査が28%、土日の通常検査が1%、夜間の通常検査が10%、平日昼間の通常検査が42%であった(図12)。年間検査数の区分別の保健所数の分布を見ると、年間検査数が50件未満の保健所が187箇所と全体の38%を占めており、年間200件以上の検査数の保健所は121箇所と24%であった。この24%の保健所で全保健所検査数の72%の検査が行われていることが分かった(図

13)。検査数の区分別に陽性率を調べると、全体の平均は0.29%であるのに対し、年間検査数50件未満では0.1%と低く、年間検査数1000件以上の保健所では0.4%と高かった(図14)。また、年間検査数別の一年間における確認検査陽性の経験率を調べると、年間検査数500件以上の保健所では80%以上であるのに対し、50件未満では3%と低かった(図15)。しかしながら、陽性となった受検者を医療機関の受診につなげることができたことを確認できた率

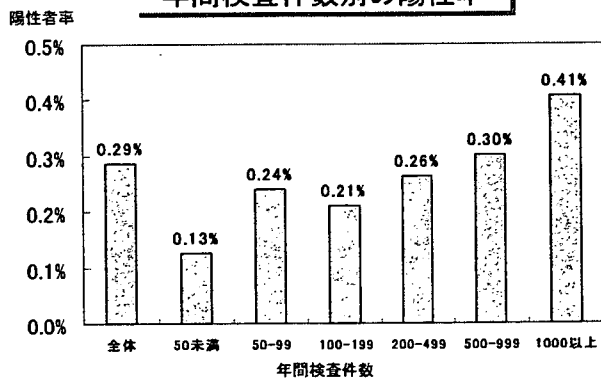
各種HIV検査の実施状況 (保健所数の割合)



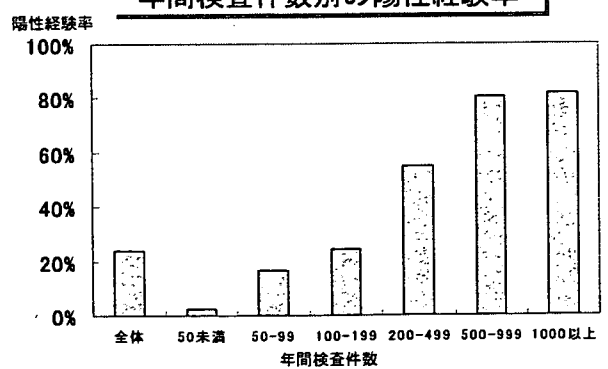
年間検査数別の 保健所数と検査数の割合



年間検査件数別の陽性率



年間検査件数別の陽性経験率



は平均で70%であり、検査数の少ない保健所においても60%とあまり差は見られなかった(図16)。

保健所における HIV 検査相談の受検者数・陽性率等は、それぞれの保健所のおかれた環境により大きく影響を受ける。それぞれの環境の中で、土日夜間の検査や即日検査の導入なども含め、最も効果的な HIV 検査相談を工夫し実施して行くことが必要である。なお、アンケート調査の詳細については平成18年度の HIV 検査相談研究班の報告書を参照して頂きたい⁵⁾。

民間クリニックにおける HIV 即日検査の導入

HIV 検査相談研究班では、研究班の協力班員として協力の得られた民間クリニックにおいて即日検査の導入を2001年より支援し、ホームページ“HIV 検査・相談マップ”での情報提供を行くとともに、受検動向の継続調査を行っている。協力クリニック数も2001年には3カ所であったが2006年には19箇所に増え、受検者数、検査陽性数共に年々増加しており、2006年には、13,670名の受検者があり、陽性者は61名となった²⁾。協力クリニックは首都圏に10カ所と最も多いが、大阪、名古屋、札幌、福岡等、全国の都市に広がっている(図17)。今後さらに協力クリニックを増やすとともに、それらクリニックにおいて定

観測を継続して行くことで、各地域における HIV 感染状況をモニターしていくことが極めて重要と考えている。これらクリニックにおいては、有料検査であるが、1万人を越える受検者があり、かつ、61名が陽性と判明していることから、クリニックにおける HIV 即日検査は、保健所等における無料検査と共に、今後の日本のエイズ対策において極めて重要な役割を果たしていくものと考え(図18)。

HIV 検査相談体制の今後の課題

保健所等における HIV 検査相談の受検数が増加傾向に転じたとはいえ、HIV 検査相談の果たすべき役割、期待される理想像とはまだまだ大きなギャップがある。図19に2006年のエイズ動向委員会での HIV 感染者とエイズ患者の報告数⁶⁾および各種 HIV 検査における検査数と陽性数とを示した。この図から分かるように、自らの希望で HIV 検査を受け、HIV 感染の分かった数は501件(保健所等無料 HIV 検査の440件と民間クリニックでの61件の合計)であり、エイズ患者を含む全感染者報告数(1358件)の37%、感染者報告数(952件)に限るとその53%に相当する。従って、感染者の半数以上は医療機関等で HIV 感染が判明していることになる。エイズを発症して初めて感

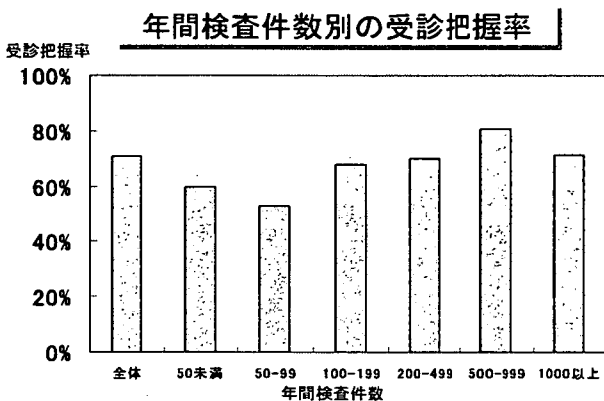


図 16

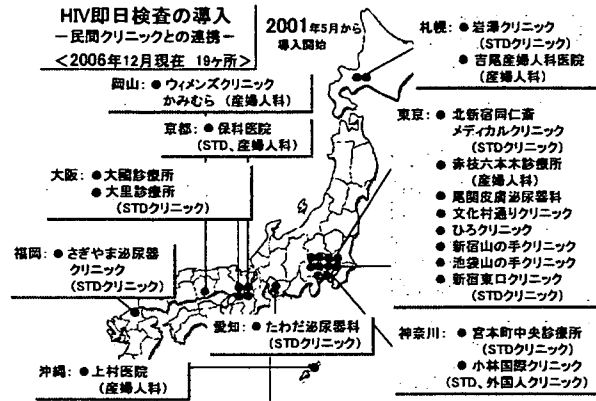


図 17

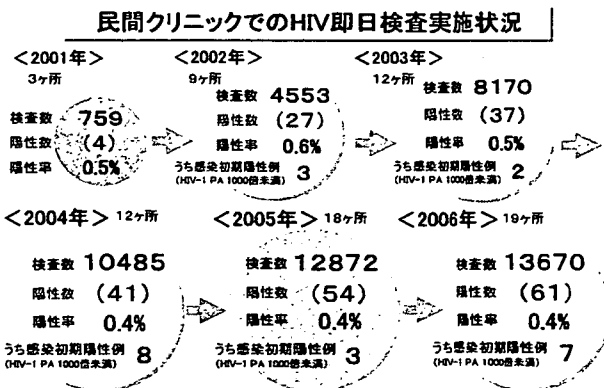


図 18

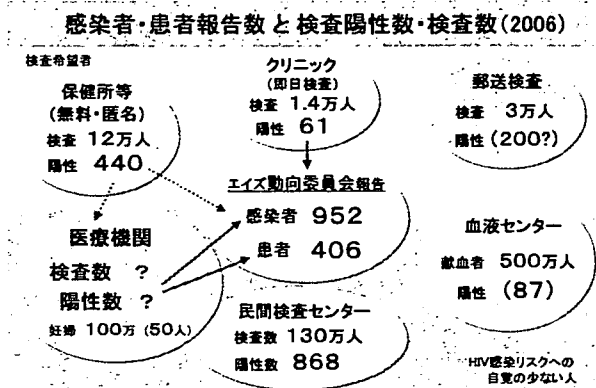


図 19

染の分かった、いわゆる“いきなりエイズ”の患者の報告数が406件と全感染者の30%を占めていること、また、献血者の中での HIV 検査陽性件数は87件と多く、しかもそのうちの2例は、NAT 検査のみ陽性の感染初期例であることなどの状況を考えると、HIV 検査希望者の受け入れ対策を今後さらに充実させるとともに、感染リスクを有する対象者への有効な働きかけや情報提供をどのように強化していくかは緊急の重要課題である。HIV 検査相談体制の充実のためには、休日夜間や即日検査などの利便性の高い検査相談の場をさらに拡大し充実するとともに、現在、既に行われている郵送検査法や新たな検査手法である唾液検査や、血液の自己採取法等を組み込んだ検査相談体制の開発も含め、さらに受けやすい HIV 検査相談の場を提供できるよう、さらなる努力と展開が必要である。

参考文献

- 1) 嶋貴子, 一色ミユキ, 近藤真規子, 塚田三夫, 潮見重毅, 今井光信. 保健所における HIV 即日検査導入の試みとその効果. 日本公衆衛生雑誌 2006;53 (3):167-177.
- 2) 嶋貴子, 潮見重毅, 上山洋, 今井光信, 他. HIV 検査機関における即日検査の実施状況およびその効果. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 検査相談機会の拡大と質的充実に関する研究」平成18年度研究報告書. 2007. p.78-88.
- 3) 嶋貴子, 清水茂徳, 堀成美, 角田英久, 今井光信. ホームページ「HIV 検査・相談マップ」による HIV 検査・相談事業の情報提供および HIV 広報効果のモニタリング. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 検査相談機会の拡大と質的充実に関する研究」平成18年度研究報告書. 2007. p.45-48.
- 4) 澤田幸治, 長野秀樹, 地主勝, 伊木繁雄, 工藤伸一. 北海道における HIV 検査体制と感染状況. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 検査相談機会の拡大と質的充実に関する研究」平成18年度研究報告書. 2007. p.190-196.
- 5) 今井光信, 嶋貴子, 大野理恵, 須藤弘二, 近藤真規子, 中瀬克己, 角野文彦. HIV 検査相談に関する全国保健所アンケート調査 (H18年度). 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 検査相談機会の拡大と質的充実に関する研究」平成18年度研究報告書. 2007. p.49-77.
- 6) 厚生労働省エイズ動向委員会. 2006 (平成18) 年エイズ発生動向年報. 平成19年5月22日.
- 7) World Health Organization. Rapid HIV tests: Guidelines for use in HIV testing and counseling services in resource-constrained settings 2004.

母乳に発生した諸問題 ウイルス感染と母乳哺育 HIV と母乳

名 取 道 也* 山 口 晃 史*

人工乳に比較しての母乳のメリットに疑問をはさむ人はいないであろう。HIVは経母乳感染が重要視されている感染症である。HIV感染母体から児への感染のうち母乳哺育を原因とする割合はおよそ10～30%程度と推測される。抗ウイルス剤投与と断乳を基本とするプロトコールによりわが国の母子感染率は1%以下であるが、経済的にこのプロトコールの採用が困難な国では母乳哺育を行わざるを得ない。開発途上国でも採用可能な方法で母乳哺育による母子感染リスクを減少させ得る技術開発が望まれる。

はじめに

12月1日は世界エイズデーであるが、最近の新聞報道においても「2030年には世界の死因の3位にエイズが浮上するとの予測を、世界保健機関（WHO）の研究グループが発表した。心筋梗塞、脳梗塞などの脳血管疾患と続く上位2位は変わらないが、エイズが人類の生存にとって脅威になっていることを改めて示している。分析は28日、米科学誌電子版に掲載された。研究チームは、感染症による死者は全体に減少し、30年の世界の死者数を7,320万人と試算した。このうち、心筋梗塞が13.4%、脳血管疾患が10.6%と続いた。エイズの死者数は2002年の280万人から2030年には650万人に倍増して8.9%を占める」との記事が掲載された（毎日新聞、2006年11月28日）。

AIDS EPIDEMIC UPDATE (<http://api-net.jfap.or.jp/siryoku/worldnow/2006>)によれば、世界の感染者数合計は3,950万、内15歳未満のこどもは230万、女性は1,770万とされ、新規感染者数は430万、15歳未満は53万とされている。死亡者数は290万で内15歳未満は38万人である。またわが国の2005年の患者数は約17,000人とされている。さらに「厚生労働省によるとわが国で新たに確認されたHIV感染者・エイズ患者は昨年、計1,199人に上り、前年に続いて過去最高を更新している」との記事も報道された（読売新聞、11月28日）。

一方、厚生労働省研究班調査によればHIV感染妊婦数は累積で2004年3月までで303人とされている。また<http://api-net.jfap.or.jp>によれば、2005年1月現在で母子感染（mother to child transmission of HIV；MTCT）による患児数は47と報告されている。

厚生労働省研究班調査（稲葉班）における外川の研究によれば、わが国における小児HIV/AIDS患者の感染経路は母子感染であるこ

*Michiya NATORI, Kousi YAMAGUCHI
国立成育医療センター
〒157-0074 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

表 1 PACTG 076 AZT 療法

AZT 開始時期	投 与 法
分娩前	妊娠 14～34 週に処方開始，全妊娠期間を通じて継続。オリジナルは AZT 500 mg 分 5 だが，600 mg 分 2 で投与
分娩中	分娩開始とともに静注用の AZT 2 mg/Kg を 1 時間静脈内投与し，引き続き出産まで 1 mg/Kg/時を持続的に静脈内投与する。
分娩後	出産後 8～12 時間までに，新生児に対して AZT シロップ，2 mg/Kg を 6 時間毎に投与し，生後 6 週間まで続ける。経口投与できない場合は，1.5 mg/Kg を 6 時間毎に静脈内投与する。

と，妊婦 HIV 抗体検査未実施から母子感染予防対策が行われなかったか不完全であった，症例数が極めて少なく診療の実態に関する情報入手が困難であることなどがあげられている¹⁾。

I. 小児 HIV/AIDS は母子感染による

上記の AIDS EPIDEMIC UPDATE の統計をみると 45% が女性患者であり 15 歳未満は 5.8% であるが，新規患者数は 12.3% が 15 歳未満である。また死亡者数 / 患者数比では 15 歳以上で 6.8% に対し，15 歳未満では 16.5% に上っている。これらの数字は新規患者における 15 歳未満の患者比率が高く，15 歳未満の患者の死亡率が高いことを示している。これらの小児患者の多くは母子感染によるものと推測されるため，母子感染対策は世界的には HIV 対策の中で最も重要なものと考えられる。

母子感染の経路は妊娠中，分娩周産期，母乳栄養期の三つがあげられており，何も治療を行わない場合の母子感染率は報告により違いがあるが，25～45% などとされている。

II. 母子感染予防 (preventing mother to child transmission of HIV ; PMTCT)

上記研究班によるわが国の調査では，母児への抗 HIV 薬投与，予定帝王切開分娩，断乳からなる母子感染予防プロトコールがすべて実施された 123 例において，感染が確認された児は 1 例 (0.8%) であり，感染児 40 例中 39 例では

この予防プロトコールが実施されていなかったと報告されている。

HIV 母子感染予防対策マニュアル 4 版 (塚原優己，他「わが国独自の HIV 母子感染予防対策マニュアルの作成・改訂に関わる検討」班編)²⁾ の記載から引用する。

1. 母児への抗 HIV 薬

Pediatric AIDS Clinical Trial Group (PACTG) 076 に沿った治療を基本とするが，最近是多剤併用療法との組み合わせが主流となっている。表 1 に PACTG 076 AZT 療法を示す。

なお抗 HIV 薬の投与開始の決定，薬剤の選択と副作用，多剤併用療法 (HAART) などについては，HIV 母子感染予防対策マニュアル 4 版を参照されたい。

2. 予定帝王切開分娩と分娩週数

分娩方法・時期は陣痛発来前の選択的帝王切開が望ましい。帝王切開の時期は妊婦の妊娠分娩歴，内診所見や子宮収縮の頻度などの切迫早産徴候などを考慮しながら決定する。具体的には妊娠 37 週頃を目安に決定する。なお 37 週の根拠はないが，2000 年のマニュアルでは 36 週以前とされていたものを，早期の分娩にともなう児のデメリットと，早めの分娩時期を設定していない欧米のプロトコールで約 2% の成績が得られていることから 37 週に変更された。

3. 断 乳

母乳中には多量の HIV が含まれるため，母乳を与えることで児に感染が及ぶ危険性が極めて高いため断乳は必要である。

III. 母乳を介する母子感染

HIV 感染母体から児への感染時期については上に述べたが、胎盤を経由する妊娠中の感染が少ないことについては意見に違いはない。分娩周辺期と母乳栄養期のそれぞれがどの程度であるかは研究者により意見が異なる。Nduati ら³⁾はナイロビにおける 24 カ月間の前方視的研究において、母乳保育群では人工栄養群に比較して 16.2% 高い児感染率を報告しており、森内ら⁴⁾も先進国と開発途上国における約 10% の母子感染率の差は児への栄養法の違いによるとしている。一方、Dunn ら⁵⁾はメタアナリシスを行い、分娩時期までは HIV 感染が否定され分娩後に HIV 感染を起こした母体が母乳保育を行った症例を集積した結果から、母乳を介する母子感染率を 29% (95% CI 16~42%) とした。また同じメタアナリシスの結果から、分娩までに感染を起こした母体が母乳保育を行った場合と断乳した場合の児の感染率を比較し、その差を 14% と推定している。

ところで、Ryder ら⁶⁾は、キンシャサで行った研究において、生後 3 カ月の時点での HIV 感染妊婦から出生した児の感染率を比較したところ母乳保育群で 21%、混合保育群で 19% との結果を 1991 年に発表した。その後 Coutsooudis ら⁷⁾は南アフリカでの研究において、母乳栄養群と混合栄養 (母乳 + 人工乳) 群における母子感染発生率の比較で、混合栄養群における感染率が高いとする結果を発表した。

これらの結果は多くの議論がなされたが、Dunn ら⁵⁾の結果からみて母乳保育による感染が約 30% 存在することは事実であろう。先進国においては、断乳を含む母子感染予防プロトコルにより 1% 以下の成果が達成されているわけであり、母乳栄養群と混合栄養群のどちらを選択すべきかの議論は存在しない。しかし、開発途上国では国民の所得に比して非常に高額な人工乳の価格、国家財政規模からみて非常に高額な抗ウイルス薬の価格、乳幼児の発育に必要とされる水質や医療の提供などから母乳に依

存せざるを得ないのが現実である。

Coutsooudis ら⁷⁾の研究では、人工栄養群、母乳群、混合栄養群の 3 群にわけて解析され、出生時の HIV 陽性率は 6.4%、6.8%、5.2% であったのが、生後 3 カ月にはそれぞれ 18.8%、14.6%、24.1% へと上昇した。この中から出生時に HIV が陰性であった児を抜き出してみると、3 カ月後の検査での陽性率は人工栄養群、母乳群、混合栄養群でそれぞれ 13.2%、8.3%、19.9% であった。理由として母乳中に含まれる成分が児の腸管上皮のバリアーの発達を促進すること、人工乳を調整する際に使用する水の質が悪いことから腸管の免疫バリアーを障害する可能性などがあげられている。

IV. 母子感染防止のための戦略

母子間防止のためのコスト負担が可能な国では、1% 以下の成果を挙げている現在のプロトコルが断乳を含むものであっても変更する根拠はない。しかし、コスト負担が困難な国においての戦略は別に検討する必要がある。目標は明確で、母子感染を減少させることである。検討すべきは、各国または各地域で実行可能な方法を選択することであり、その戦略はその地域の社会基盤 (インフラ) 整備状況、医療にかけることが可能な費用の額、受け入れ可能な方法であるか (コンプライアンス) を考慮して総合的に検討する必要がある。

森内らは (前述) 抗レトロウイルス薬 (ARV) による母子感染プロトコルを、引用して紹介している。ここで開発途上国でも負担可能なことを目的としたプロトコルとして、HIVNET 012 trial と呼ばれるウガンダにおける研究が紹介されている⁸⁾。このプロトコルでは nevirapin (NVP) 200 mg を陣痛開始時に母体に 1 回投与し、72 時間以内に新生児に 2 mg/kg の nevirapin を 1 回投与する方法である。この研究では母子感染を半分に減少させることに成功したが、必要なコストは 4 US\$ であり開発途上国でも負担可能であることが期待されると

している。また児の栄養は母乳であり、この面でもコンプライアンスがよいと予想される。

われわれは、母乳中の主要成分ならびに抗ウイルス活性を示す因子に影響を与えず、ウイルス粒子や感染細胞を選択的に破壊もしくは除去することを目標とする研究を行ってきている。光触媒である酸化チタン (TiO_2) は半導体であり、そのバンドギャップ以上のエネルギーを持つ光 (380 nm 以下) を照射すると、 TiO_2 粒子上で酸化還元反応がおこり、水や酸素の存在下でヒドロキシラジカルやスーパーオキシドイオンなどが産生され、有機物は二酸化炭素や水にまで酸化分解される。自然光中にも 380 nm 以下の波長の光が含まれており、母乳中へ TiO_2 を添加し自然光を照射することによりウイルス粒子もしくは感染細胞の破壊が可能であると考えている。

通常 HIV の感染性の議論においては、cell-free のウイルス粒子や感染細胞の量を RNA や DNA 測定により定量化する手法が持ちいられる。当然のことながら RNA や DNA が存在しない場合には感染性を否定できる。しかし、RNA や DNA が存在する場合の感染性については、それらの量の計測では感染性を示すことはできない。そこで細胞毒性を有する母乳中に HIV が含まれる場合の感染性を知ることを可能とする特殊な感染実験法を確立した。この実験系を用い「ひなた」の紫外線量に相当する 3 mW/cm^2 の紫外線を 60 分間照射した場合に、ウイルスを 100% 不活性化することが可能であった。しかしマクロファージ系を主とする母乳中に含まれる細胞は、他の細胞と異なり長時間生存可能なことが示された。そこでこれらの細胞を除去した後に酸化チタン存在下で紫外線を照射することにより、母乳による母子感染を防止できるのではないかと考えている。現在までに酸化チタンをコーティングし、細胞を除去するフィルターを装備した特殊哺乳瓶を試作している。

おわりに

HIV 感染者がいかに母乳保育を行い得るかの議論は、母子感染を完全に阻止するとの見地から、現状のわが国では存在しない。しかし人工乳に比較して新生児、乳児の発育に対する母乳の優位性は明確であり、HIV 感染母体の母乳を安全に処理して児の保育に使用可能となることへの期待は小さくない。また開発途上国においては、生まれた児が無事に生存して成長していくことが可能か否かの非常にクリティカルな状況が日常であり、そこでは母乳が安全に投与できるかがすべてといっても過言ではない状況が存在する。

文 献

- 1) 外川正生：わが国における小児 HIV/AIDS 診療の現況と問題点。小児科, 46 : 507-514, 2005.
- 2) 塚原優己, 谷口晴記, 源河いくみ, 他：「わが国独自の HIV 母子感染予防対策マニュアルの作成・改訂に関わる検討」。HIV 感染症妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する臨床的・疫学的研究班 (主任研究者：稲葉憲之) 編, HIV 母子感染予防対策マニュアル 4 版, 平 18.
- 3) Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, et al : Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1. JAMA, 283 : 1167-1174, 2000.
- 4) 森内昌子, 森内浩幸 : エイズ。小児科, 45 : 743-747, 2004.
- 5) Dunn DT, Newell ML, Ades AE, et al : Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. The lancet, 340 : 585-588, 1992.
- 6) Ryder RW, Manzila T, Baende E, et al : Evidence from Zaire that breast-feeding by HIV-1-seropositive mothers is not a major route for perinatal HIV-1 transmission but does not decrease morbidity. AIDS, 5 : 709-714, 1991.
- 7) Coutoudis A : Influence of infant-feeding patterns on early mother-to-child transmission of HIV-1 in Durban, South Africa ; A prospective study. Lancet, 354 : 471-476, 1999.
- 8) Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al : Intrapartum and neonatal single-dose nevirapin compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda ; HIV NET 012 randomized trial. Lancet, 354 : 795-802, 1999.

Short communication

Viability of infectious viral particles of HIV and BMCs in breast milk

Koushi Yamaguchi^{a,b,*}, Takahiro Sugiyama^{b,c}, Mari Takizawa^b,
Naoki Yamamoto^b, Mitsuo Honda^{b,d}, Michiya Natori^a

^a Division of Maternal Medicine, Department of Perinatology, National Center for Child Health and Development, Okura 2-10-1, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan

^b AIDS Research Center, National Institute of Infectious Diseases, Toyama 1-23-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640, Japan

^c Research and Development Center, Noritake Co., Noritake 3-1-36, Nishi-ku, Nagoya 451-8501, Japan

^d Vaccine Research Center, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA

Received 11 April 2007; accepted 13 April 2007

Abstract

Background: Infectious factors in breast milk such as viral particles and living infected cells are of prime importance in the transmission of HIV by breastfeeding.

Objectives: To perform effective approaches for reducing HIV transmission via breastfeeding, we investigated the biological importance of infectious viral particles and infected BMCs in breast milk.

Study design: Alteration of viral infectivity was monitored using a modified experimental infection assay that exploited the cytotoxicity of breast milk, and BMC viability was evaluated by flow-cytometric analysis.

Results: Infectious viral particles were found to decrease time-dependently after contact with breast milk, whereas BMCs showed prolonged survival in breast milk.

Conclusions: The biological importance of infected BMCs in breast milk for the transmission of HIV via breastfeeding was considered.

© 2007 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: HIV; MTCT; Breastfeeding

1. Introduction

Breastfeeding of infants by HIV-infected mothers is an important causative factor in postnatal MTCT (van de Perre et al., 1993; Nduati et al., 1994; Semba et al., 1999; Nduati et al., 2000; Pillay et al., 2000; Rollins et al., 2004; Rousseau et al., 2004). However, the detailed mechanisms of MTCT have not yet been elucidated, and it remains unclear how much of MTCT through breast milk may be attributable to cell-free or cell-associated virus. These ambiguous aspects may be

affected by the presence of anti-viral activities and cytotoxicity in breast milk, which are not present in plasma. Although the number of cell-free viral particles and infected cells in breast milk have ordinarily been evaluated by quantitative PCR analysis of viral RNA and DNA, respectively, this may not reflect the actual number of infectious viral particles and infectious living infected cells. Besides, a conventional cell-free virus-associated infection assay using undiluted breast milk has not yet been established, and evaluation by infection assay may be affected by the natural cytotoxicity of breast milk to target cells, or an insufficient number of infectious viral particles present in it (Drew et al., 1984; Rousseau et al., 2003). Accordingly, it has been difficult to evaluate the biological importance of infectious viral particles and infected BMCs in breast milk in MTCT. Elucidating the

Abbreviations: HIV, Human Immunodeficiency Virus; MTCT, Mother-to-child Transmission; BMCs, Breast Milk Cells

* Corresponding author. Tel.: +81 3 3416 0181; fax: +81 3 3416 2222.

E-mail address: yamaguchi-k@ncchd.go.jp (K. Yamaguchi).

viability of infectious viral particles and BMCs in breast milk is crucial for establishing appropriate methodologies, and therefore we performed the present experiment in order to better understand the outcomes of previous clinical studies, and to formulate a strategy for elimination of infectious factors in breast milk.

2. Materials and methods

2.1. Cytotoxicity of breast milk

Pools of natural mature human breast milk were obtained from Bean Stalk Snow, Japan, and stored at -80°C until used in the experiment. T-lymphoid cells (H9, M8166) and monocytic cells (THP-1) were incubated with $500\ \mu\text{l}$ of mature breast milk at 5×10^6 cells/ml for an appropriate time. The cells were washed twice with 10 ml of PBS, and resuspended in complete medium at 5×10^5 cells/ml, and then cell viability was determined by trypan blue dye exclusion on day 3 of incubation.

2.2. A modified experimental infection assay

M8166 cells (5×10^6 cells/ml) were exposed to HIV-1_{IIIB} (H9/HTLV-III_B NIH1983, AIDS research and reference reagent program) at a concentration of 400 ng/ml p24 antigen in $500\ \mu\text{l}$ of breast milk for an appropriate time or 100 ng/ml p24 antigen (approximately 10^7 copies/ml) in $500\ \mu\text{l}$ of RPMI for 1 h as a control for the conventional assay, and then the incubated cells were washed twice with 10 ml of PBS and resuspended in complete medium at 5×10^5 cells/ml. Four days after infection, the levels of p24 antigen in the culture medium were quantified using the Lumipulse[®]I HIV-1 p24 chemiluminescence enzyme immunoassay (CLEIA; FUJIREBIO Inc., Japan) with reconfirmation of the unaltered cell viability.

2.3. Alterations of viral infectivity in breast milk

Breast milk containing 400 ng/ml HIV-1_{IIIB} p24 antigen was unirradiated or irradiated with UV light for an appropriate time, and then incubated with M8166 cells (5×10^6 cells/ml in $500\ \mu\text{l}$) for 5 min. Subsequent steps were performed as described above. The p24 antigen level in the culture medium on day 4 postinfection with non-UV-treated BM at 0 min after virus spiking was used as a control. The inactivation ratio at each point was calculated by comparison with the p24 antigen level of the control. Under exactly the same conditions, quantitative analysis of viral RNA by the AMPLICOR[®] HIV-1 MONITOR Test (Roche molecular systems) was performed.

2.4. Evaluation of BMCs viability in breast milk

Mature human BMCs were separated and stained by annexin V-FITC and 7AAD at 0, 1, 3, and 5 h after collection.

The stained cells were then analyzed with a FACScan flow cytometer (Becton Dickinson). Cells stained with annexin V-FITC alone and with both color agents were used to assess the degree of early apoptosis and late apoptosis/necrosis, respectively.

3. Results and discussion

Initially, we established an originally modified virus infection assay that took into account the cytotoxicity of breast milk, and evaluated the stability of infectious HIV-1 particles in breast milk. The cytotoxicity of breast milk to several cell lines to select an appropriate target cell, which could contribute to the accomplishment of steady virus infection in breast milk was analyzed. Breast milk was observed to show significant cytotoxicity to both T-lymphoid and monocytoid cells after 10 min of incubation (Fig. 1a). Among the cell lines tested, we selected M8166 as appropriate target cells, as they showed higher susceptibility to HIV_{IIIB} and faster virus production in preliminary studies. To find the optimum conditions for incubation of the target cells, we monitored in detail the course of cytotoxicity to M8166 cells within 12 min, and found that little influence was evident until 6 min of incubation. Thereafter, the course of cytotoxicity was rapid at 8 min, and beyond (Fig. 1b). These results indicated that incubation for less than 6 min was subtoxic. We then searched for suitable conditions that would allow a shorter incubation time and a higher virus concentration than conventional assays. The level of p24 antigen, despite being approximately 60% less than that of the conventional control, increased with time within 5 min (Fig. 1c). Using this modified infection assay that exploited the cytotoxicity of breast milk, we monitored alterations of viral infectivity in breast milk with or without UV irradiation sequentially, and performed quantitative analysis of viral RNA under exactly the same conditions. UV intensities of 1 and $3\ \text{mW}/\text{cm}^2$, respectively, represent the intensities of solar radiation on a cloudy and sunny day, respectively. It was found that infectious viral particles were inactivated spontaneously with time, and that the inactivation was enhanced by UV irradiation in an intensity-dependent manner, whereas the viral copy numbers calculated from viral RNA remained unchanged during the whole time course (Fig. 1d). Next, we evaluated BMC viability in breast milk by flow-cytometric analysis. The majority of the BMCs were macrophages (data not shown), as reported previously (Satomi et al., 2005). Although an increase in the proportion of apoptotic cells was observed with time, there was no marked increase in the proportion of cells that had reached the late apoptotic/necrotic stage by 5 h after collection, indicating that BMCs had a degree of tolerance to the toxicity of breast milk, unlike the cell lines used (Fig. 1e). Rather, it seems reasonable to speculate that viable cells in breast milk are those that have been selected by the cytotoxicity. These results suggested that HIV-infected cells are capable of surviving for a prolonged period.

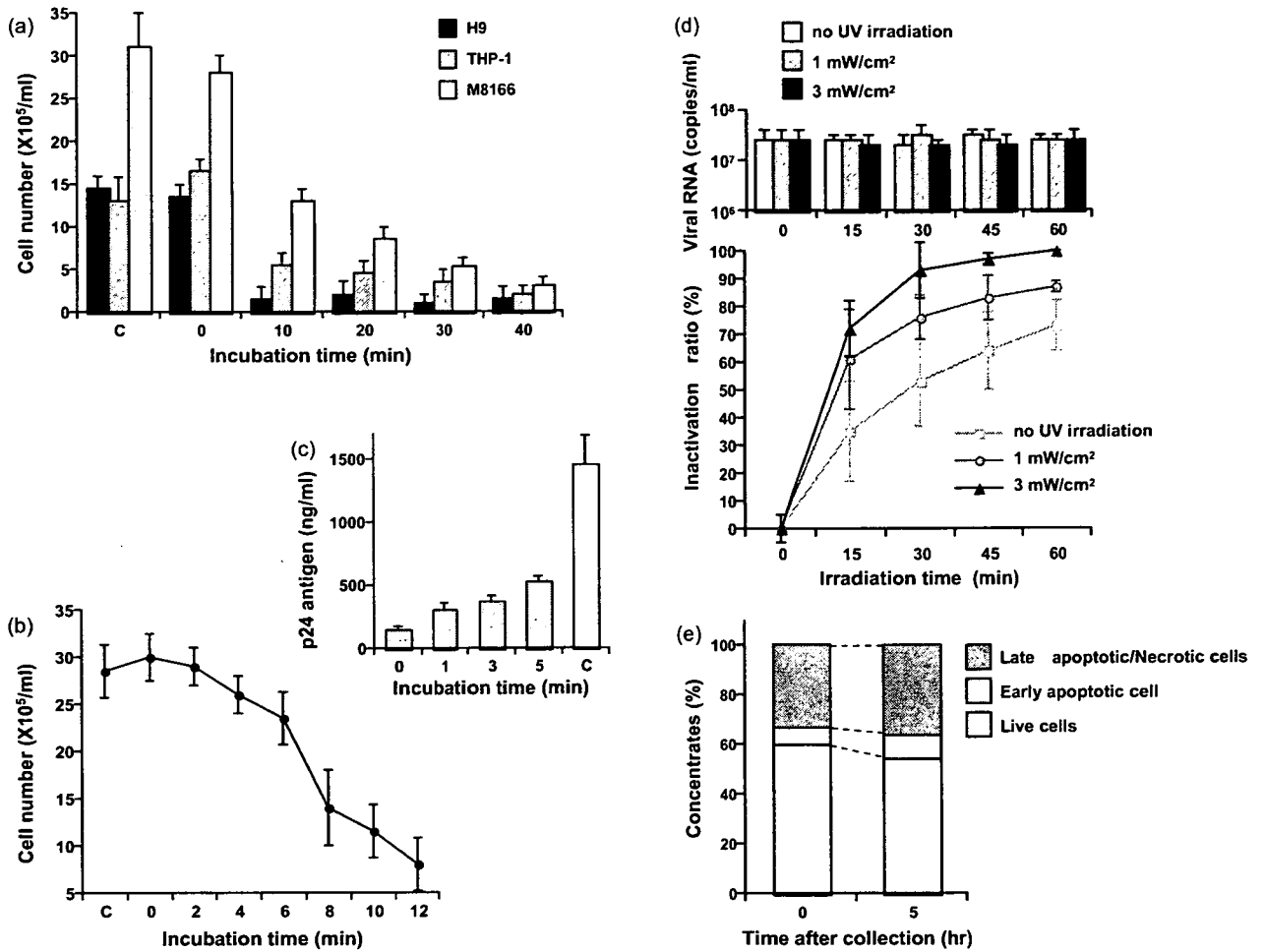


Fig. 1. Cytotoxicity of breast milk and a modified cell-free virus-associated infection assay. (a) Evaluation of cytotoxicity of breast milk to several cell lines (C, untreated control); (b) detailed course of cytotoxicity to M8166 cells within a 12-min period; (c) a modified cell-free virus-associated infection assay using a shorter exposure time and higher virus concentration than the conventional assay (C, conventional assay control). Alteration of infectious viral particles and BMCs in breast milk; (d) alteration of infectious viral particles in breast milk and comparison with the viral copies quantified from viral RNA by PCR. All the data shown are mean \pm S.D. from three independent experiments performed in triplicate; (e) evaluation of BMC viability in breast milk by flow-cytometric analysis. The data shown are means, and are representative of four separate experiments.

In this study, we established an originally modified experimental virus infection assay that took into account the cytotoxicity of breast milk, evaluated the stability of infectious HIV-1 particles in breast milk, and additionally analyzed BMC viability in breast milk by flow-cytometric analysis. The results were able to confirm that the number of infectious viral particles decreases spontaneously with time after contact with breast milk, whereas BMCs can survive for a few hours, suggesting that quantitation of viral RNA may not be adequate for evaluating the actual number of infectious viral particles, and that viral DNA may be correlated with the number of infected cells in breast milk. These findings support the biological importance of infected BMCs in breast milk for the transmission of HIV via breastfeeding. We suggest that a combination of BMCs elimination with sunlight-UV irradiation would be able to reduce infectivity of HIV in breast milk.

Acknowledgment

This work was supported by health and labor sciences research grant H15AIDS-008 from Ministry of health, labor, and welfare (Japan).

References

Drew PA, Petrucco OM, Shearman DJ. A factor present in human milk, but not colostrum, which is cytotoxic for human lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 1984;55:437–43.
 Nduati RW, John GC, Kreiss J. Postnatal transmission of HIV-1 through pooled breast milk. *Lancet* 1994;344:1432.
 Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, Richardson B, Overbaugh J, Mwachira A, Ndinya-Achola J, Bwayo J, Onyango FE, Hughes J, Kreiss J. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *JAMA* 2000;283:1167–74.

- Pillay K, Coutoudis A, York D, Kuhn L, Coovadia HM. Cell-free virus in breast milk of HIV-1-seropositive women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:330–6.
- Rollins N, Meda N, Becquet R, Coutoudis A, Humphrey J, Jeffrey B, Kan-shana S, Kuhn L, Leroy V, Mbori-Ngacha D, McIntyre J, Newell ML, Ghent IAS Working group on HIV in women and children. Preventing postnatal transmission of HIV-1 through breast-feeding: modifying infant feeding practices. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:188–95.
- Rousseau CM, Nduati RW, Richardson BA, Steele MS, John-Stewart GC, Mbori-Ngacha DA, Kreiss JK, Overbaugh J. Longitudinal analysis of human immunodeficiency virus type 1 RNA in breast milk and of its relationship to infant infection and maternal disease. *J Infect Dis* 2003;187:741–7.
- Rousseau CM, Nduati RW, Richardson BA, John-Stewart GC, Mbori-Ngacha DA, Kreiss JK, Overbaugh J. Association of levels of HIV-1-infected breast milk cells and risk of mother-to-child transmission. *J Infect Dis* 2004;190:1880–8.
- Satomi M, Shimizu M, Shinya E, Watari E, Owaki A, Hidaka C, Ichikawa M, Takeshita T, Takahashi H. Transmission of macrophage-tropic HIV-1 by breast-milk macrophages via DC-SIGN. *J Infect Dis* 2005;191:174–81.
- Semba RD, Kumwenda N, Hoover DR, Taha TE, Quinn TC, Mtimavalye L, Biggar RJ, Broadhead R, Miotti PG, Sokoll LJ, van der Hoeven L, Chipangwi JD. Human immunodeficiency virus load in breast milk, mastitis, and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1999;181:93–8.
- van de Perre P, Simonon A, Hitimana DG, Dabis F, Msellati P, Mukamabano B, Butera JB, Van Goethem C, Karita E, Lepage P. Infective and anti-infective properties of breastmilk from HIV-1-infected women. *Lancet* 1993;341:914–8.

特集：母子感染をめぐる諸問題

予防と対策

「スクリーニング無くして対策無し」

HIV MTCT : Prevention and Measures

HIV Screening in Pregnant Women Is the First Step to Prevent
HIV Mother-to-Child Transmission (MTCT)

稲葉憲之¹⁾, 大島教子²⁾, 西川正能²⁾, 岡崎隆行²⁾, 庄田亜紀子²⁾, 根岸正実²⁾, 林田志峯²⁾,
稲葉未知世²⁾, 和田裕一³⁾, 喜多恒和³⁾, 外川正生³⁾, 塚原優己³⁾, 名取道也³⁾, 牛島廣治³⁾,
戸谷良造³⁾, 五味淵秀人³⁾, 尾崎由和³⁾, 吉野直人³⁾, 早川 智³⁾, 田中憲一³⁾, 熊 曙康⁴⁾

*Noriyuki INABA¹⁾, Kyoko OHSIMA²⁾, Masayoshi NISHIKAWA²⁾, Takayuki OKAZAKI²⁾,
Akiko SHODA²⁾, Masami NEGISHI²⁾, Shihou HAYASHIDA²⁾, Michiyo INABA²⁾, Yuuichi WADA³⁾,
Tunekazu KITA³⁾, Masao TOGAWA³⁾, Yuuki TSUKAHARA³⁾, Michiya NATORI³⁾,
Kouji USHIJIMA³⁾, Ryouzo TOTANI³⁾, Hideto GOMIBUCHI³⁾, Yoshikazu OZAKI³⁾,
Naoto YOSHINO³⁾, Satoshi HAYAKAWA³⁾, Kenichi TANAKA³⁾, Shukang XIONG⁴⁾*

¹⁾ 獨協医科大学病院長, 厚生省班研究 H15-エイズ-007, H18-エイズ-012 主任研究者

²⁾ 獨協医科大学産婦人科

³⁾ 厚生省班研究 H15-エイズ-007, H18-エイズ-012 班員

⁴⁾ 大連医科大学産婦科

¹⁾ Director, Dokkyo Medical University Hospital, Principal Investigator, National Cooperative Study Group supported by The Ministry of Welfare and Labor : H15-AIDS-007, H18-AIDS-012

²⁾ Department of OBGY, Dokkyo Medical University School of Medicine

³⁾ Coinvestigators, National Cooperative Study Group supported by The Ministry of Welfare and Labor : H15-AIDS-007, H18-AIDS-012

⁴⁾ Department of GYOB, Dalian Medical University

1) はじめに

わが国における HIV 感染は近年増加傾向にあり, この傾向は先進国の中では唯一の例外である。隣国の中国ではエイズ患者の急増にその対策が追いつかず, 十分な治療が不可能な状況さえ生まれつつある(中日育児シンポジウム, 2004年9月, 西安)。わが国でも女性感染者の増加が顕著であり, 感染妊婦と母子感染の急増が眼前の大きな国家的・社会的・医学的問題である。我々は厚生労働省のエイズ対策研究事業の研究班として若年女性・妊婦の HIV 感染, ならびに HIV 母子感染ゼロを目指して, ①周産期における HIV 感染対策の現状把握, ②日本の国情に合致した最も有効な母子感染防止対策の確立と標準化, ③ HIV 母子感染及びその対策に関する医療関係者のみならず一般

国民に対する啓発教育・広報活動の推進を一貫して行ってきた。

以下, わが国における HIV 陽性妊婦の動向, 母子感染の実状, 実施されている具体的な対策などについて主として平成 18 年度の当班の成績を紹介し, HIV 母子感染対策について考察する。

2) わが国における HIV 陽性妊婦の動向と母子感染の実状

周産期における HIV 感染・対策の現状把握については, a) 妊婦 HIV スクリーニングの実施状況調査(産科施設 5,846, 有効回答率 41.3%), b) HIV 陽性妊婦の全国調査, c) 把握 HIV 陽性妊婦の分娩様式, d) 出生児の前方視的・後方視的調査(小児科施設 3,200 施設, 有効回答率 47.8%)を行い, わが国における HIV 陽性妊婦の動向と母子感染の実状を調査した。

著者連絡先: 獨協医科大学病院病院長室 (〒321-0293 栃木県壬生町北小林 880)

2007年3月9日受付

a) 妊婦 HIV スクリーニング実施率の推移

当班は平成 11 年度より厚労省編「全国病院便覧」に記載されている産科または産婦人科を標榜する施設に対して、妊婦 HIV スクリーニングについて調査を行ってきた。質問項目は次の 5 点である。①前年度全国調査以後に診療し、本調査に未報告の HIV 陽性妊婦数、②前年度全国調査以前に診療し、本調査に未報告または報告したかどうか不明の HIV 陽性妊婦数、③妊婦に対する HIV スクリーニング（現在は抗原抗体同時検査が主として行われている）実施率、④その年度の 1 月から 12 月までの分娩件数、⑤回答者氏名と医療機関名。上記質問に対しての有効回答の統計学的解析を行った。有効回答率、スクリーニング実施率、等の定義についての詳細は省くが、毎年全妊婦の 40% 前後を捕捉している計算である。

妊婦 HIV スクリーニング実施率は全国平均で病院調査では 95.3%、診療所調査で 90.9% に達した。それぞれ平成 11 年調査に比較して 20% 以上の増加で、妊婦 HIV スクリーニングの重要性が周知されてきた結果と言えよう（図 1）。最もスクリーニング実施率の高かった地域ブロックは関東・甲信越で、以下近畿ブロック、東海・北陸ブロック、北海道・東北ブロック、中国・四国ブロック、九州ブロックの順であった。依然として地域差が存在するが、地域の産婦人科医会などのご協力を得て、当研究班の成果発表会（エイズ予防財団主催）を開催するなど、今後とも啓発教育事業を推進したい。

b) HIV 陽性妊婦の全国調査

当班では産科と小児科の二領域から HIV 陽性妊婦の実数把握を実施しているが、平成 18 年度までに産科領域より 379 例、小児科領域より 266 例、延べ 645 例の HIV 陽性妊婦が捕捉され、両グループの臨床的・ウィルス学的情報照合の結果、177 例の重複が判明、わが国における HIV 感染「妊娠」の報告数は累積 468 例に達することが判明した。図 2 に産科ファイルにおける年次別 HIV 陽性妊婦数の推移を示したが、平成 15 年より上昇に転じ以後 3 年間上昇が持続していることが明らかになった。この傾向は日本に

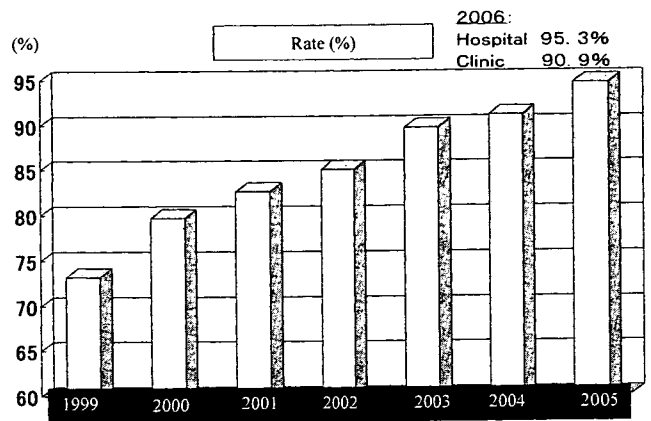


図 1 HIV screening rate by year in pregnant women (Hospital)

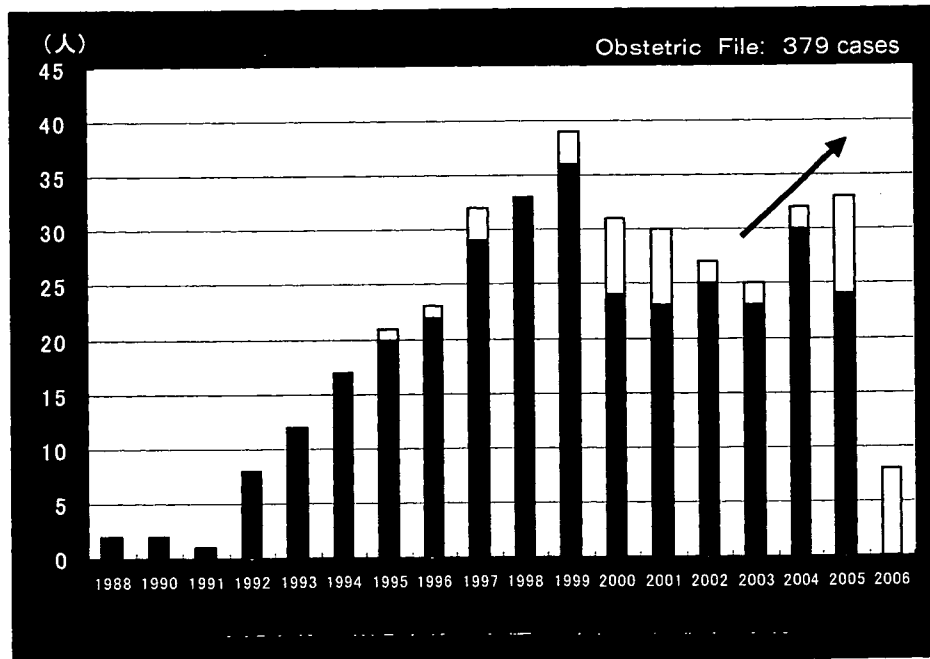


図 2 HIV-infected pregnant women by year

おけるエイズ患者・HIV陽性者の増加傾向に一致しており、先進国では例外的であり、重点的国家施策の必要性を示す結果である。HIV陽性妊婦数は予想されたように、東京都120例、千葉県56例、愛知県37例、大阪府36例、神奈川県31例と関東甲信越ブロック(303例, 64.7%)や大都市集中型であるが、スクリーニング実施率の低い中国・四国ブロックや九州ブロックでも散発的に報告され、日本全国に浸淫しつつあることが示された。また、国籍別には日本人179例(41.5%)、タイ人143例(30.6%)が大多数を占めているが、平成11年以降では日本国籍がタイ国籍を上回り、しかも増加傾向にあり、益々「われわれ自身の感染症」の感が深い。一方、近年ではブラジル国籍35例や中国国籍12例など在外者数の多い外国国籍の増加が目立ち、この傾向は当該国におけるHIV陽性者数を如実に反映している。

c) HIV陽性妊婦の分娩様式

現在まで産科グループで209例のHIV陽性妊婦の分娩様式が把握されている(表1)。予定帝王切開が大部分を占め、経膣分娩、緊急帝王切開はそれぞれ10.5%、6.7%に過ぎない。しかし、感染児の7例の85.7%は経膣分娩、緊急帝王切開による出生児であり、選択的帝王切開による出生児の占める割合は14.3%に過ぎない。また、分娩様式別による母子感染率は予定帝王切開を行えば0.6%に止まり、陣痛開始後の帝王切開(主として緊急帝王切開)、経膣分娩では有意に上昇することが明白である。ほとんど全てのHIV陽性妊婦が種々のART(antiretroviral therapy)を実施されていること(図3)を勘案しても選択的帝王切開の有効性は否定し難いと言える。

d) 出生児の前方視的・後方視的調査

小児科グループにより現在まで41例のHIV陽性児の経過が調査されているが、その経過・予後は3群に大別される(図4)。その第一群は種々の理由でARTが施されず、ほとんどが3歳以内に急速な死亡の転帰をとり、帰国などにより予後が判明しない群(図中 unknown 群)も大略同様の経過を辿ったと推測される。その対極にあるのがHAART(highly active ART)施行群で、初診時と終診時の所見にほとんど変化が無く、病状が安定しているHIV陽性児のグループ(第二群)である。この群の存在は、最早HIV感染が「死に至る病」でないことを示しており、HIV陽性母子のみならず全ての感染者と医療従事者に希望を与えるものである。また、3剤、4剤を使用するHAARTを受けなくても2剤以下のARTで5歳を超えて進行(キャリア-ARC-AIDS)が緩徐になる第三群が存在する。整理すると、HIV陽性児には何らかのART施行が不可欠で、出来ればHAARTが望ましいと言えよう。HIV陽性妊婦にHAARTを施行し、出生児が強度貧血、あるいは突然死をきたした

表 1 Outcome of infants born to HIV-positive women by delivery modes (Obstetric file)

Delivery mode	Infected	Not infected	MTCT Rate
Elective C/S	1	172	0.6%
Emergent C/S	1	13	7.1%
Vaginal Delivery	5	17	22.7%

C/S : Caesarean section

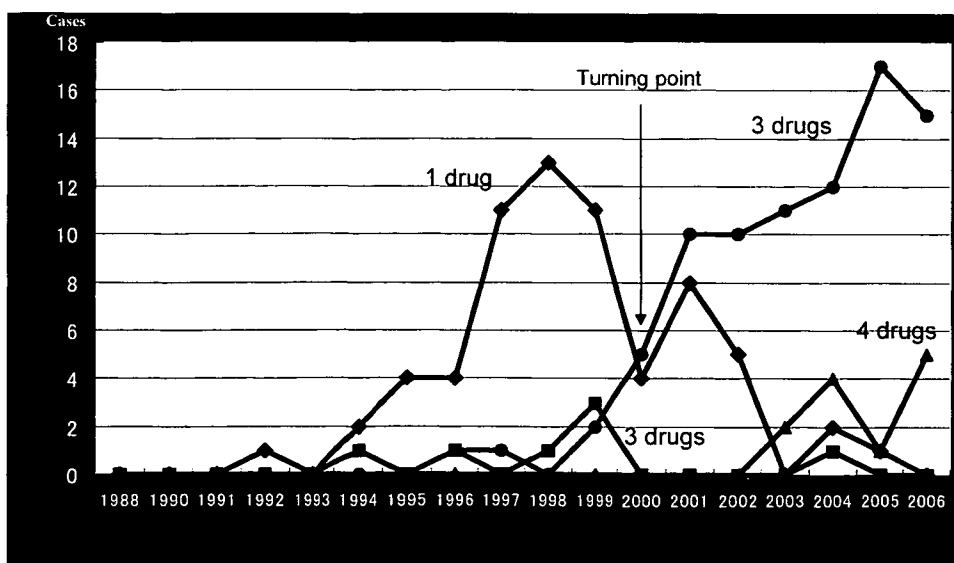


図 3 Changes of ART by year

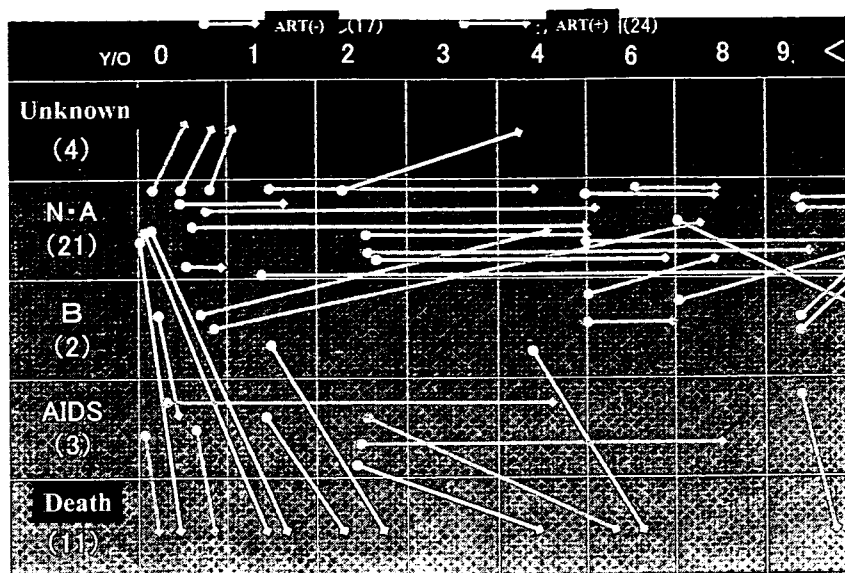


図 4 Clinical course of the 41 infants born to HIV-positive women

症例がそれぞれ 2 例有り、出生児への HAART 施行の副作用は薬剤耐性問題同様今後の検討課題である。

3) HIV 母子感染対策

HIV 母子感染対策上最も基本的な要件は妊婦の HIV スクリーニングである (表 2)。妊婦が HIV 陽性か否かが分かっていなければその後の対策の施しようが無いからである。当班の班是「スクリーニング無くして対策無し」がこの間の事情を良く表している。事実、母子感染児 40 例の後方視的調査によれば選択的帝王切開を受けた症例は 10% を僅かに超えるのみで、これは帝王切開の産科的適応の範疇を超えるものではない。換言すれば、この 40 例の母親の大部分は分娩前に HIV スクリーニングを受けていなかったために有効な母子感染対策が取られず、母子感染が生じたことになる。米国では妊婦、出生児の受ける医学的メリットを勘案して妊婦の HIV スクリーニングは 2003 年以来「オプトアウト」方式が採用されているが、わが国の「オプトイン」方式もそろそろ見直しの時期を迎えているのではと思う。また、大多数の産科施設では HIV スクリーニング検査を所謂コマーシャルラボに外注しているが、妊婦の HIV 陽性率が 0.01-0.02% という低頻度のわが国ではその結果報告のシステムにも改善が必要である。妊婦の HIV 陽性率が低くなればなるほど偽陽性率は上昇し、陽性的中率は低くなる。当班における調査では偽陽性率は 0.27% であり、陽性的中率は 7.7% に過ぎない。現行の抗原・抗体測定によるスクリーニング検査ではスクリーニングで陽性とされた妊婦 13 人中 12 人が偽陽性という結果であり、

表 2 Prevention of HIV MTCT

- 1) Mandatory
 - ① HIV screening in pregnant women
 - ② Regulation of maternal viral loads by HAART
- 2) Depends on maternal viral loads
 - ① Elective caesarean section
 - ② AZT drop infusion at delivery
 - ③ AZT syrup administration to neonates
 - ④ Bottle feeding*

* : depends on socioeconomical condition, as well
HAART : highly active ART (antiretroviral therapy)

たった 1 例が確認試験 (RT-PCR など) で真の陽性者であった。一時的とはいえ妊婦に与える深刻な精神的苦痛を考慮すればスクリーニングの段階で結果を報告すべきではなく、必ず確認試験をしてから報告すべきである。そのためにはコマーシャルラボの段階でスクリーニング陽性例は必ず確認試験に廻る「自動システム」が必須である。勿論、料金の問題もあるが当初からそのような契約を結べば問題は解決されるであろう。

臨床的エビデンスと文献的推奨度より HIV 陽性妊婦への ART (出来れば HAART) 施行は先ず異見の無いところであろう。しかし、AZT の分娩時母体への点滴投与及び新生児への AZT シロップ投与は再考の余地があると思われる。選択的帝王切開と人工栄養哺育については各国の国内事情、特に経済事情が深く影響している。選択的帝王切開