

2. 全調査期間の累計 287 例の分析

i) 年次別出生数と感染状況 (図): 児の出生は 1984 年から 2006 年にかけて分布した。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 人をピークにそれ以後は減少傾向を示した。

ii) 地域別出生数と感染状況 (表 1): 東京が 64 例と多く、以下千葉 30 例、大阪 28 例、愛知 27 例とこの 4 都府県で 51.9% と過半数を占めた。一方北海道から九州まで全国的な広がりも認めた。児の感染例は関東甲信越が 19 例と多いが、外国で出生した例も 10 例と多かった。

iii) 母親の国籍: 母親の国籍は日本 123 (42.9%), タイ 74 (33.5%), ブラジル 24 (10.9%), ケニア 16 (7.2%), フィリピン 11 (5.0%), 中国 10 (4.5%) が多かった。一方、児の感染率はインドネシア 100%・ミャンマー 66.7%・ケニア

50.0%・中国 30.0%・タンザニア 28.6% などで高く、日本は 9.8% であった。

iv) 年次別 MTCT 予防対策とその効果 (表 2): 年次別、分娩様式別および ART の実施別に MTCT の状況を調べた。年単位のアンケート調査という性格上、調査時には観察期間が短いために未確定・不明とされている症例が存在するが、これらの症例のうちでのちに感染例となったものは報告されていないため、ここからは未確定・不明を非感染として扱い、ひとつの群として解析した。分娩様式別の MTCT 率は、予定 C/S: 7/212 (3.3%), 緊急 C/S: 4/19 (21%), 経膣: 26/50 (52%), 不明: 5/6 (83%) であった。予定 C/S 群における感染例は 1997 年以降途絶えていたが、2005 年に 1 例発生した。この例は、外国人母の感染が妊娠前から判明して、予定 C/S は行ったものの、理由

表 1 地域別出生数と感染状況

ブロック	都道府県	出生数	感染	非感染	未確定・不明	
北海道	北海道	5	1	4	0	
	東北	1	0	1	0	
関東・甲信越	岩手	1	0	1	0	
	宮城	5	0	4	1	
	秋田	1	0	0	1	
	山形	0	0	0	0	
	福島	0	0	0	0	
	茨城	9	3	6	0	
	栃木	7	1	4	2	
	群馬	3	0	3	0	
	埼玉	11	1	8	2	
	千葉	30	7	18	5	
北陸	東京	64	6	52	6	
	神奈川	17	1	13	3	
	新潟	3	0	1	2	
	山梨	3	0	3	0	
	長野	6	0	5	1	
	富山	1	1	0	0	
	石川	0	0	0	0	
	福井	2	0	2	0	
	近畿	岐阜	1	0	0	1
		静岡	17	0	11	6
愛知		27	0	22	5	
三重		3	1	2	0	
中国・四国	滋賀	2	2	0	0	
	京都	2	0	2	0	
	大阪	28	2	18	8	
	兵庫	2	0	2	0	
	奈良	1	0	1	0	
	和歌山	0	0	0	0	
	鳥取	0	0	0	0	
	島根	0	0	0	0	
	岡山	0	0	0	0	
	広島	2	1	1	0	
九州	山口	0	0	0	0	
	徳島	0	0	0	0	
	香川	0	0	0	0	
	愛媛	1	0	1	0	
	高知	1	0	1	0	
	福岡	4	0	3	1	
	佐賀	0	0	0	0	
	長崎	0	0	0	0	
	熊本	0	0	0	0	
	大分	0	0	0	0	
宮崎	0	0	0	0		
鹿児島	6	2	2	2		
沖縄	3	2	1	0		
不明	2	1	1	0		
外国	16	10	6	0		
合計	287	42	199	46		

表 2 年次別 MTCT 予防対策とその効果

出生年	出生数	予定帝王切開分娩						緊急帝王切開分娩						経腭分娩						分娩様式不明			
		母児とも 感染なし	母のみ	子防投薬 男のみ	母と兄	投薬 不明	合計	母児とも 感染なし	母のみ	子防投薬 男のみ	母と兄	投薬 不明	合計	母児とも 感染なし	男のみ	子防投薬 母と兄	投薬 不明	合計	母児とも 感染なし	子防投薬 母と兄	投薬 不明	合計	
1984	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
1987	2 (1)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
1988	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1989	4	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	3
1990	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1991	5 (4)	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (3)	0	0	0	4 (3)
1992	6 (3)	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2)	0	0	0	3 (2)
1993	4 (1)	4 (1)	0	0	0	0	4 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (4)	0	0	0	6 (4)
1994	12 (2)	3	0	0	0	0	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (1)	0	0	1 (1)	5 (2)
1995	19 (7)	4 (1)	2 (1)	0	0	0	10 (2)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (4)	0	0	1 (1)	6 (4)
1996	15 (2)	3	1	1	1	1	9	2 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2)	0	0	1	4 (2)
1997	19 (5)	3	3	2	6 (1)	1 (1)	15 (2)	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2)	0	0	0	3 (2)
1998	22 (3)	2	2	1	13	0	18	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	2 (2)	0	1	3 (2)
1999	23 (1)	0	0	1	19	1	21	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
2000	33 (4)	0	0	1	14	2	17	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2)	0	0	0	3 (2)
2001	24	0	0	1	20	1	22	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
2002	26	0	0	1	21	0	22	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2003	20	0	0	0	16	0	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2004	19	0	0	0	18	0	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2005	18 (1)	0	1	1 (1)	13	0	15 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
2006	15 (1)	0	0	0	13	0	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
総数	287 (41)	28 (2)	13 (1)	9 (1)	164 (1)	10 (1)	212 (7)	11 (4)	1	7	0	19 (4)	39 (23)	3 (1)	4	4 (2)	4 (2)	50 (26)	4 (4)	1	1 (1)	1	6 (6)

() 内は児のHIV陽性数/母児

は不明であるが、ARTが児に対してのみ行われた例である。また2006年の感染例は母が外国人であり、経膣での分娩直後に母体感染が判明した例で、児のみにARTが行われたが、MTCTを防ぐことができなかった。

v) 予定C/S群におけるMTCT予防効果(表3):現在のわが国におけるスタンダードなMTCT予防対策の効果を検証するため、予定C/S群を、母児のARTの有無により、母児ともARTあり、どちらかあるいは両方にARTなし(ART不完全群)、ART不明の3群に分け比較した。母児ともARTありの群では、感染率は1/154(0.6%)と、統計学的に有意に低かった(この感染1例は母が外国人であったために、言葉の問題で服薬指導が不十分であったとのことである)。他の2群ではいずれも10%程度の比較的高い感染率であった。

vi) 児のHIV感染・非感染と周産期因子(表4):MTCTの有無で周産期因子に差があったかどうかを検討した。感染群と非感染群において、在胎週数は37.9±2.6対36.1±1.6、出生体重は3,102±573g対2,577±407gと有意差を認めたが、Apgar scoreでは9.4±0.5対9.0±0.9と有意差を認めなかった。

vii) 母体ARTと周産期因子(表5):母体ART実施の有無によって周産期因子に差があったかどうかを検討した。ART群と非ART群において、在胎週数は36.0±1.0対36.9±2.3、出生体重は2,555±379g対2,780±547gと有意差を認めたが、Apgar scoreでは9.0±0.9対9.2±0.8と有意差を認めなかった。

3. 非感染児50例についての検討

2004年度に行った50例の追跡調査について検討した。追跡期間は2カ月から5年2カ月で平均2年1カ月であった。母親の国籍は日本28例、外国21例、不明1例、母親の妊娠中における治療はZDV単独14例、ZDV+Lamivudine 2例、HAART 33例、不明1例、分娩様式は予定C/S 48例、経膣1例、不明1例であった。児の在胎週数は平均36.1±1.2週、出生体重は平均2,473±312gであった。

i) 多くの症例に貧血を認めた。児の経過中最低ヘモグロビン(Hb)について検討した。データの得られた49例のうち38例(78%)において最低ヘモグロビンが10g/dl未満の貧血を認めた。母親の妊娠中の治療がZDV(平均最低Hb 9.3±1.7g/dl)かHAART(平均最低Hb 9.0±1.4g/dl)かによっては、貧血の程度に統計学的有意差はみられ

表3 予定C/S群におけるMTCT予防効果

	症例数	感染	非感染・未確定・不明	感染率(%)
母児ともARTあり	154	1	153	0.6
ART不完全	48	5	43	10.4
ART不明	10	1	9	10.0
予定C/S合計	212	7	205	3.3

$$\chi^2=8.249, P=0.0161$$

ART不完全:母児ともにARTなし、またはどちらか一方のみにARTあり

表4 児のHIV感染・非感染と周産期因子

		HIV感染群	HIV非感染群	P
	症例数	42	199	
在胎週数	週数記載例	30	191	
	Range(w)	29-41	29-43	<0.0001
	平均±1SD(w)	37.9±2.6	36.1±1.6	
出生体重	体重記載例	34	195	
	Range(g)	1568-4000	1322-4350	<0.0001
	平均±1SD(g)	3102±573	2577±407	
Apgar score(5分値)	Apgar記載例	12	182	
	Range	9-10	5-10	NS
	平均±1SD	9.4±0.5	9.0±0.9	

なかった。貧血に対して対策をとられたのは18例で、輸血が4例、ZDVを規定の6週に満たずに中止した例が8例、エリスロポイエチンあるいは鉄剤の投与が行われた例がそれぞれ9例、8例であった(重複あり)。

ii) 貧血以外の症状を伴った症例を6例認めた(表6)。奇形の2例、精神運動発達遅延の3例に関しては、各症例ともARTとの関連性は強くないと考えられていた。

iii) 突然死の1例について述べる。母親の妊娠中の治療はZDV + Lamivudine + Nelfinavir、在胎35週6日、予定C/Sにて出生した。出生体重2,234g、Apgar score 10/10、出生時のHbは9.5g/dlであった。その後貧血が進行、生後2週でHbが6.0g/dlまで低下したため、ZDVを中止し輸血がおこなわれた。生後2カ月に突然死となったが、経

過の詳細は不明であり、剖検もされなかったため、原因はわかっていない。

4. 感染児42例についての検討

2005年度に行った24例の追跡調査を含め、感染児42例について検討した。

i) 初診時の状態(表7): 初診年齢は0歳から12歳と幅があり、MTCTによるHIV感染小児に、早期発症群と長期未発症群とがあることがうかがわれる。初発症状の検討では、無症状で検査によって発見された例が17例と約4割を占めた。呼吸障害が13例、カンジダ症が4例と多かったが、3歳以下の早期発症例では体重増加不良、歩行障害もそれぞれ2例を認めた。

ii) 最終受診時の状態(表8): 臨床病期⁷⁾のN(無症状):

表5 母体ARTと周産期因子

	ART群	非ART群	P
症例数	178	94	
週数記載例	175	75	
在胎週数			
Range(w)	29-39	29-43	<0.01
平均±1SD(w)	36.0±1.4	36.9±2.3	
体重記載例	175	84	
出生体重			
Range(g)	1322-3682	1434-4000	<0.01
平均±1SD(g)	2555±379	2780±547	
Apgar記載例	167	55	
Apgar score(5分値)			
Range	5-10	7-10	NS
平均±1SD	9.0±0.9	9.2±0.8	

表6 非感染児のうち特記すべき症例

症状	母の診断時期	妊娠中治療	在胎週数	特記事項
突然死	妊娠中	HAART	35週6日	Hb 6.0 g/dl、輸血 2カ月時突然死
口蓋裂・合指症	妊娠中	ZDV	36週2日	関連は否定的
左手指低形成	妊娠前	HAART	36週1日	関連は不明
精神運動発達遅延	妊娠前	HAART	31週3日	PVL、West症候群 関連は否定的
精神運動発達遅延	妊娠前	ZDV + Lamivudine	35週	Hb 8.1 g/dl、輸血
精神運動発達遅延	妊娠前	ZDV	35週	詳細不明

PVL: 脳室周囲白質軟化症

表 7 感染児の初診時の状態

初診年齢(歳)	症別数	無症状・発症	呼吸障害	真菌症	体重増加不良	歩行障害	中耳炎	リンパ/腫瘍大	肝障害	肝腫瘍	器质性腎	骨化性骨
0	17	7	5	2	2			1	1			
1-3	13	6	3	1		2	1					1
4-8	8	3	3	1				2				1
9-12	4	1	2	1			1					

(数値あり)

表 8 感染児の最終受診時の状態

最終受診年齢(歳)	無治療				AZT		HAART		AIDSまたは死亡の比率		
	無症状	B	AIDS	死亡	帰国・不明	死亡	帰国	無症状		AIDS	死亡
0	2		1	1	1	1				1	51.7%
1-3				5			1				83.3%
4-8	2				1			8	2	1	21.4%
9-12	1							6		1	11.1%
13-								4			0.0%
不明								1		1	50.0%

23例, B (中等症): 1例, AIDS: 3例, 死亡: 11例, 帰国または不明: 4例であった。3歳以下の群で AIDS または死亡の率が高い傾向があった。4歳以上で経過観察されている26例のうち, 22例に HAART 治療が行われ, そのうち18例が無症状で経過していた。

iii) 追跡調査の結果: 24例の追跡調査では, このうち22例が現在もフォローされていた。この中で, 告知の問題, カウンセリングの問題が明らかになった。本人への告知がなされているものは22例中7歳から16歳の4例であった。主治医の意見では, 告知および性教育は小学校高学年, 思春期までには行いたいというものが多かった。カウンセリングの実施は家族のみ4例, 本人と家族の両方が8例, ともになし10例で, 14歳以上では全例両方が受けていた。

考 察

HIV 感染女性から出生した児は, 医療的介入が全くなければ, 15%から40%程度が MTCT を起こし, HIV 陽性になるとされている²⁾。1994年, PACTG 076 のプロトコールにより妊婦および新生児に ZDV を投与することで, 感染率が約2/3になることが報告された³⁾。以後 ART を用いた MTCT 予防対策が広く行われるようになり, さらに1998年ごろからは妊婦に HAART を用いて MTCT 予防を行う対策が進んできた^{3,4)}。一方陣痛発来前の予定 C/S によっても MTCT 率を下げられることが報告された⁵⁾。先進国で広く HAART が用いられ妊婦の viral load が低い場合には, C/S の効果を疑問視する意見^{8,9)} もあったが, 先進国においても C/S によりさらに MTCT 率が低下するという報告もでて⁴⁾。また母乳により児に HIV が感染することもわかっており^{10,11)}。先進国では母乳を禁止することが一般的に行われているが, 途上国では資源的, 社会的な面から必ずしも母乳を禁止できていない^{11,12)}。

一方 MTCT により感染した児については, 近年 HAART が導入され, 予後は改善しつつある¹³⁻¹⁵⁾。また感染が成立しなかった児について, ART の影響と思われる貧血^{16,17)}, ミトコンドリア機能異常の報告¹⁸⁾ がみられる。

これらの報告はすべて外国のものである。わが国においては, HIV 感染女性から出生した児は, 感染の成立の有無にかかわらず, 非常に少数であるために, 彼らの健康問題について論じるとき, 現状ではこれら外国の報告を参照, 引用することが多い。しかし, 国情や人種の違いによって薬物治療の効果や影響に差異が存在する可能性があり, わが国における MTCT の現況調査, 児の追跡調査を行うことは重要であると考えられる。

本研究では8年間にわたり, 全国の病院小児科に対してアンケート調査を行い, 2006年度までに287例の HIV 感染女性から出生した児を把握した。287例の内訳は感染42

例, 非感染199例, 未確定・不明46例となった。未確定・不明の例は, 観察期間が短いために非感染との判断を保留されている例であり, 後に感染例となった報告はないことから, 非感染群に算入すべき例であると考えられる。

最近の欧米からの報告をみると, 1997年から2000年に行われた PACTG 316 において, 米国での MTCT 率は1.64% (16/978), 欧州の MTCT 率は1.08% (4/372) と報告されている¹⁹⁾。European Collaborative Study の報告⁴⁾ では, 2001年から2002年の欧州での MTCT 率は0.99%であった。またスウェーデンでは, 1999年から2003年の MTCT 率は0.6% (1/172) であったという²⁰⁾。わが国の MTCT 率は, 1996年以降の予防対策により低下し, 現在のスタンダードである母児への ART, 予定 C/S 分娩, 断乳の全てが行われた場合には, 0.6% とほぼ完璧に予防できるようになった。これは欧米の報告と比較しても, 同等あるいはさらに低率であり, 現在の対策の正当性が再確認される結果となった。ただし予防を行うためには, 妊婦の HIV 感染を診断する必要がある。当研究班の別の調査によれば, 妊婦の HIV 抗体検査実施率は年々上昇しているとはいえ, 2006年でやっと全国平均95.3%となったところである⁸⁾。この検査率を100%にすることが, MTCT を予防するためにもっとも重要であると考えられる。

2001年以降 MTCT 例は途絶えていたが, 2005年に続いて, 2006年にも MTCT 例が1例あった。いずれも母親は外国人である。2005年例は母親の感染が既知であるにもかかわらず母体 ART が省略されていた。2006年例は妊娠中の抗体検査が未施行であったため妊娠中の対策がとられず, 経膈分娩後に断乳と児への ART が開始された例である。いずれも医療へのアクセスが十分にあれば, MTCT は防げた可能性が高いと考えられるが, 言語の問題, 経済的な問題で現状では不十分な症例も存在し, このためわが国での MTCT 例は今後も一定の頻度で出現することが予想される。MTCT をより確実に予防するためには, すべての妊婦が医療へのアクセスをとりやすい状況を作ることが重要である。

周産期因子の比較においては, 非感染児の在胎週数, 出生体重は感染児のそれと比較して有意に小さな値であった。これは非感染児が36週前後での予定 C/S で出生したのに対し, 感染児のほとんどは母体の HIV 感染が見逃されたために予定日前後の出生であったことに起因すると考えられた。Apgar score は両群間で有意差がなく, 36週前後で予定 C/S で出生することの新生児管理に与える影響は少ないものと思われる。また, 母体へ ART を行った群では, 在胎週数, 出生体重が ART を行わなかった群と比較して有意に小さな値であった。しかし, 個々の症例を見ると子宮内発育遅延をきたした例はなく, これも36週前

後での予定 C/S による出生がより多いための結果と考えられた。

非感染 50 例の検討では、ほとんどの例で母親および児に ART が行われていた。問題点としてまず貧血があげられる。78% の例で最低 Hb が 10g/dl 未満と、新生児乳児期としても強い貧血を認めた。外国の報告^{16,17)}と比較しても、わが国では貧血の重篤な例が多い。このうち 18 例で貧血に対する対策が行われていたが、その中には児への ZDV 投与が短縮されているものもあり、スタンダードな MTCT 予防法のすべてが施行されている例ばかりではないことがわかった。奇形、精神発達遅延の 5 例は、ART との関連が強く疑われるわけではないが、今後是非感染児の予後を調査していくことで、関連性が検討される可能性がある。突然死の 1 例については、貧血が非常に強かったこと以外、原因に関係する情報はないが、今回追跡調査した 50 例のほかにも、突然死の症例が 1 例あるとの情報を得ており、ART と突然死の関連性について、今後さらに検討していく必要がある。これらのことから、現在の MTCT 予防法が適切であるのかは、今後とも検討が必要である。

感染 42 例については、最終観察年齢が 3 歳以下であった群の 13 例中 9 例までが AIDS または死亡の転帰をとった。一方、4 歳を超えて観察が続けられた群は、乳幼児期の重度の免疫不全と日和見感染症を克服した、あるいは免疫レベルの低下が緩慢な群と考えられ、HAART の導入が進み、特に症状を認めていない例が多い。彼らは保育園・幼稚園・小学校・中学校あるいはより上級の集団において健康に生活しているが、告知をどうするかの問題、心理的問題等を抱えていると考えられる。本疾患の管理は、日本においては過去にほとんど経験がないために、今後とも長期間にわたって調査が必要である。

結 語

母児への ART、予定 C/S による分娩、断乳を組み合わせた MTCT 予防の効果は高く、MTCT 率は 0% に近づいている。この効果を維持するためには、妊婦の HIV 抗体検査実施率を 100% に近づけることが重要であり、さらに妊婦が医療へのアクセスをとりやすい状況を作ることが重要である。また非感染児についても経過中貧血等の問題が存在することから、現在の MTCT 予防法が適切であるのかは、今後とも検討が必要である。年長感染児は HAART の導入によって病状が安定し、今後は水平感染予防や告知へ向けて、生活支援等の包括的な診療体制の構築の検討の時期を迎えている。

本報告は、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）による「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）の分担研究「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」の知見に基づいた。

文 献

- 1) <http://api-net.jfap.or.jp/mhw/survey/06nenpo/gaiyou.pdf>
- 2) Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, VanDyke R, Bey M, Shearer W, Jacobson RL, Jimenez E, O'Neill E, Bazin B, Delfraissy JF, Culnane M, Coombs R, Elkins M, Moysé J, Stratton P, Baisley J: Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 331: 1173-1180, 1994.
- 3) Cooper ER, Charurat T, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, Hayani K, Handelsman E, Smeriglio V, Hoff R, Blattner W: Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J AIDS* 29: 484-494, 2002.
- 4) 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.
- 5) Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, Bongain A, Benifla JL, Delfraissy JF, Blanche S, Mayaux MJ: Perinatal HIV-1 transmission: Interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French perinatal cohort. *JAMA* 280: 55-60, 1998.
- 6) 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 母子感染対策マニュアル第 4 版。
- 7) Center for Disease Control and Prevention: Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years. *MMWR* 43 (No. RR-12): p 1-p 10, 1994.
- 8) Stringer JS, Rouse DJ, Goldenberg RL: Prophylactic cesarean delivery for the prevention of perinatal human immunodeficiency virus transmission: the case for restraint. *JAMA* 281: 1946-1949, 1999.
- 9) Beckerman KP, Morris AB, Stek A: Mode of delivery and the risk of vertical transmission of HIV-1. *N Engl J Med* 341: 205-206, 1999.

- 10) Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, Richardson B, Overbaugh J, Mwatha 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* 283 : 1167-1174, 2000.
- 11) Fowler MG, Newell ML : Breast-feeding and HIV-1 transmission in resource-limited settings. *J AIDS* 30 : 230-239, 2002.
- 12) Sullivan JL : Prevention of mother-to-child transmission of HIV—what next? *J AIDS* 34 : S67-72, 2003.
- 13) Canani RB, Spagnuolo MI, Cirillo P, Guarino A : Decreased needs for hospital care and antibiotics in children with advanced HIV-1 disease after protease inhibitor-containing combination therapy. *AIDS* 13 : 1005-1006, 1999.
- 14) de Martino M, Tovo PA, Balducci M, Galli L, Gabiano C, Rezza G, Pezzotti P : Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. *JAMA* 284 : 190-197, 2000.
- 15) Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, Brady M, Johnson GM, Seage GR 3rd, Song LY, Dankner WM, Oleske JM : Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med* 345 : 1522-1528, 2001.
- 16) Le Chenadec J, Mayaux MJ, Guihenneuc-Jouyaux C, Blanche S : Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis in HIV-uninfected infants. *AIDS* 17 : 2053-2061, 2003.
- 17) European Collaborative Study : Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life : the health of uninfected children born to HIV-infected women. *J AIDS* 32 : 380-387, 2003.
- 18) Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I, Dollfus C, Mayaux MJ, Blanche S : Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants : clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS* 17 : 1769-1785, 2003.
- 19) Newell ML, Huang S, Fiore S, Thorne C, Mandelbrot L, Sullivan JL, Maupin R, Delke I, Watts DH, Geiber RD, Cunningham CK : Characteristics and management of HIV-1-infected pregnant women enrolled in a randomised trial : differences between Europe and the USA. *BMC Infect Dis* 7 : 60, 2007.
- 20) Naver L, Lindgren S, Belfrage E, Gyllensten K, Lidman K, Gisslen M, Ehrnst A, Arneborn M, Bohlin AB : Children born to HIV-1-infected women in Sweden in 1982-2003 : trends in epidemiology and vertical transmission. *J AIDS* 42 : 484-489, 2006.
- 21) 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) 分担研究「妊婦 HIV 検査実施率の全国調査と検査周辺の診療体制の整備に関する研究 (分担研究者：和田裕一) 平成 18 年度総括・分担研究報告書, 2007 年 3 月.

Current Status of Mother-to-Child Transmissions of HIV in Japan : A Questionnaire Survey of Hospital Pediatric Departments Nationwide

Yoshikazu OZAKI¹⁾²⁾, Masao TOGAWA²⁾, Takeo KASAI²⁾, Satoru OHBA²⁾,
Tetsuya KUNIKATA²⁾, Naoto YOSHINO²⁾, Teruko ENOMOTO²⁾, Ryozo TOTANI²⁾,
Tsunekazu KITA²⁾, Yuuichi WADA²⁾, Yuki TSUKAHARA²⁾ and Noriyuki INABA²⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, Osaka National Hospital, ²⁾ National Cooperative Study Group supported by The Ministry of Health, Labour and Welfare : H15-AIDS-007, H18-AIDS-012

Objective : To verify the effects of preventive measures against mother-to-child transmissions (MTCT) of HIV in infants born to HIV-positive females ; to investigate the effects of exposure to antiviral drugs in non-infected infants ; and to investigate the pathological conditions and diagnoses of infected children.

Method : Over an eight-year period, we conducted a questionnaire survey at hospital pediatric departments throughout Japan. In the primary survey, we asked whether respondent institutions had any experience diagnosing infants born to HIV-positive females, and a detailed secondary survey was then carried out at institutions with such experience. In addition, follow-up surveys were conducted regarding non-infected infants in 2004 and infected children in 2005.

Results : The number of known infants born to HIV-positive females was 287 as of 2006, and MTCT was observed in 42 cases. The rate of MTCT decreased to 0.6% due to thorough preventive measures (including antiviral drug treatments on mothers and infants, cesarean deliveries, and the termination of breast-feeding). In many non-infected infants, anemia was observed in the neonatal period. The 42 infected children exhibited no symptoms in 23 cases, moderate disease in 1 case, AIDS in 3 cases, death in 11 cases, and unknown outcomes in 4 cases. Among the 26 cases that were 4 years old or older, highly active antiretroviral therapy was performed in 22 cases.

Conclusion : Due to the preventive measures against MTCT, the rate of mother-to-child transmissions of HIV is now approaching 0%. It is important to implement HIV antibody tests on 100% of all pregnant women. However, the issue regarding side effects in infants remains unclear, therefore further study is required to clarify whether the current preventive measures against MTCT are appropriate. In long-term infected children, the implementation of highly active antiretroviral therapy is becoming more common and the number of stabilized cases is increasing.

Key words : HIV/AIDS, prevention of mother-to-child transmission, anti-retroviral therapy, questionnaire survey, hospital pediatric departments

特集 産婦人科感染症診療マニュアル

〔各論〕 ◆周産期 II. 母子感染

4. HIV

喜多恒和

帝京大学医学部産婦人科

Key Words/HIV 母子感染, 選択的帝王切開術, HAART

要旨

わが国における HIV 母子感染の報告は、近年数年間に 1 例程度に減少した。妊娠早期の HIV スクリーニング検査、high active anti-retroviral therapy (HAART) による抗 HIV 療法、陣痛発来前の選択的帝王切開術による分娩および出生児への人工栄養などの適切な母子感染予防対策を講じることにより、わが国における HIV 母子感染率は全体の 0.5% 以下に抑えることができるようになった。しかしわが国における HIV 感染者は、若年者を中心に毎年増加し続けており、HIV 感染妊婦の増加も危惧されている。HIV 母子感染のメカニズムやリスクファクターを検討し、欧米やわが国における HIV 母子感染の現況を比較することにより、HIV 母子感染のさらなる減少を期待したい。

AIDS (acquired immunodeficiency syndrome: 後天性免疫不全症候群) の原因である HIV (human immunodeficiency virus: ヒト免疫不全ウイルス) は、1990 年ごろより東南アジアや東アジアに広がり、現在インドや中国ではそれぞれ約 250 万人、約 100 万人もの HIV 感染者が存在し、有効な治療も受けられない医療状態であるといわれている。HIV 感染者の約半数は女性で、図 1 に示すようにベトナムでは 2000 年以降も妊婦の HIV 感染率は増加し続けており 200 人に 1 人の割合である。これは日本国内の妊婦の HIV 感染率の約 50 倍に相当する。アフ

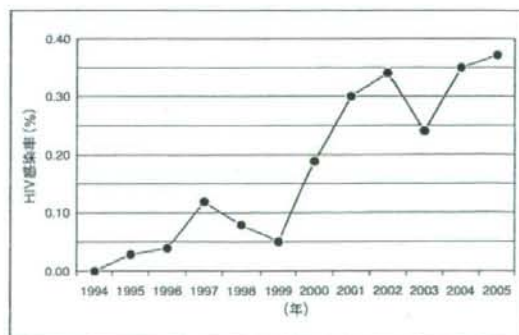


図 1 ベトナムにおける妊婦の HIV 感染率
〔文献 1〕より引用

リカや東南アジア・南アジアの国々における HIV 母子感染予防対策はほとんど機能していないと予測される。一方日本における AIDS 患者と HIV 感染者の総数は、2008年6月現在14,600人を超え年次報告数は増加の一途をたどっているが、先進諸国と比較して総数は少なく幸いわが国における爆発的な流行には至っていない²⁾。しかし1992年以降、年次報告数は日本国籍例で増加が続いており、1996年からは20歳代の若年層での増加が始まっていることから³⁾、今後 HIV 感染妊婦の増加が懸念され、母子感染予防はますます重要な問題になりつつあると考えられる。本稿では HIV 母子感染のメカニズムやリスクファクターについて概説し、HIV 母子感染の現況とその予防対策について述べる。

HIV 母子感染のメカニズム

周産期における HIV 母子感染の時期と経路として、以下の3つが挙げられる。

1. 妊娠中の経胎盤感染

妊娠中の経胎盤感染のメカニズムに関してはいまだ明確ではない。胎盤中に HIV の存在が明らかにされているが母子感染との因果関係は明らかではなく、胎盤の間質細胞が何らかの役割を果たしているという報告がある⁴⁾。母体中の HIV に感染した T 細胞が児の胎盤に接着することにより感染することが予測され、ケモカイン・レセプターや細胞接着因子の関与が示唆されている⁵⁾。しかし妊娠初期や中期の経胎盤感染の頻度はごくわずかである。一方妊娠後期には、子宮収縮や陣痛により母体血が胎盤を經由して直接胎児の血管内に流入するために母子感染に至ると考えられている。したがって妊娠後期には子宮収縮を抑制し、陣痛発来前に選択的帝王切開術を施行することの有用性が示唆され

る。

2. 分娩時における経産道感染

分娩時における経産道感染は、児が分娩中に産道を通過する際に母体のウィルスに曝露されることによる。産道中の母体からの血液や分泌物中のウィルスが経口的に児の上部消化管上皮から侵入する⁶⁾。未熟な児では胃粘膜などのウィルス侵入への防御機能が弱く、また母体血中あるいは産道内のウィルス量が多いほど母子感染の可能性が高くなることから、早産を避けることは重要であるが、逆に無闇な陣痛の抑制による妊娠の継続も危険である。HAART による母体の血中ウィルス量のコントロールが最も大切であろう。

3. 産褥期における授乳による感染

産褥初期の母乳には、それ以降の母乳に比べて明らかに多くの HIV ウィルスが含まれている⁷⁾。開発途上国においては、経済的事情から人工哺乳より母乳を推奨せざるを得ないのが現状であるが、逆に母乳栄養により HIV 感染母の健康状態の悪化を招き、結果的に未感染児の死亡を誘発するという報告⁸⁾もあり医学的ジレンマとなっている。

HIV 母子感染のリスクファクター

HIV 母子感染のリスクファクターとして挙げられるのは、

- ①母体血中 CD4 陽性 T 細胞数の低下
- ②母体血中ウィルス量の上昇
- ③児の免疫機能や上部消化管上皮の未熟性を伴う早産
- ④腔炎や羊水感染症
- ⑤鉗子分娩や吸引分娩を含む経腔分娩
- ⑥会陰切開や児頭皮電極の装着
- ⑦母乳栄養

である⁹⁾。

母子感染の75%は陣痛発来後の分娩中に発生し、また分娩中の母子感染率は母体血中ウィルス量が10,000コピー/mLを超えると有意に高くなる⁹⁾。産道の炎症や出血および児の消化管上皮の未熟性や表皮の創傷により児は母体のウィルスに曝露されることになり、感染機会が増す。また母体血中ウィルス量が高くなれば母乳中のウィルス量も高くなり、母乳中のウィルス量が10倍になれば母子感染率は2倍になるとされている⁶⁾。

HIV 母子感染の現況⁴⁾

HIV 母子感染予防対策がほとんど困難である開発途上国においては、HIV 母子感染は将来の国の存亡にもかかわる大きな問題であるが、本稿では医療経済上わが国と類似した欧米の報告と比較し、わが国の HIV 母子感染の現況を述べる。

1. 欧米における HIV 母子感染の現況

タイにおける HIV 感染妊婦を対象にした米国主導の PACTG076 プロトコルの成績が1994年に報告された¹⁰⁾。この予防法は妊娠14週～34週の HIV 感染妊婦にジドブジン (ZDV) を①妊娠中は100 mg/日経口投与を開始し、②分娩時は2 mg/kg/時、静注に次いで、1 mg/kg/時、持続点滴静注し、③さらに新生児に ZDV シロップを2 mg/kg/回で6時間ごとと生後6週間投与する方法である。この予防法により母子感染率は25.5%から8.3%と約1/3に低下した。その後さらに強力な抗レトロウィルス薬の多剤併用療法 (HAART 療法) により、母体血中ウィルス量を著明に減少させることが可能になった。1999年には欧米の15件8,533例の HIV 感染妊婦とその児についての前方視的コホート調査を対象にメタアナリシスが行われ

た¹¹⁾。この報告では、HIV 感染妊婦に抗ウィルス薬が投与されていなかった場合、母子感染率は選択的帝王切開術では10.4%で、経膈その他の分娩は19.0%であったとされ、一方抗ウィルス薬が投与されていた場合は、それぞれ母子感染率は2.0%と7.3%であった。なんら母子感染予防対策を講じない場合より、抗ウィルス薬の投与のみ、選択的帝王切開術のみ、その両者の併用の順に母子感染率は低下するということが明らかになったわけである。この報告により欧米においては、HAART 療法を中心とする抗ウィルス薬の投与、選択的帝王切開術および人工乳保育が標準となった。

ところが2000年代になると、HAART により母体血中 HIV ウィルス量が良好にコントロールされている場合の経膈分娩の安全性に関する報告が散見されるようになった。『Cochrane Database 2005』では HIV 母子感染予防における選択的帝王切開の効果に関する26件の論文が解析された¹²⁾。抗ウィルス療法が行われていないか、AZT 単独療法のみ妊婦に限っては選択的帝王切開が母子感染予防に有効であったが、HAART などにより血中ウィルス量が低い妊婦ではその有用性は不明であった。選択的帝王切開の有効性を検証するには、血中ウィルス量が感度以下の HIV 感染妊婦を対象とした大規模な臨床試験が必要と結論されている。ヨーロッパにおける4,525例の HIV 感染妊婦を含む大規模な前方視的コホート研究では、母子感染リスクファクターは、妊婦の高ウィルス量 ($p = 0.003$) と選択的帝王切開 ($p = 0.04$) で、HAART によって血中ウィルス量が測定感度以下となった560例においても、選択的帝王切開は経膈分娩や緊急帝王切開と比べて母子感染リスクを90%低下させたことから HAART を行っている HIV 感染妊婦を含む全 HIV 感染妊婦に対して、選択的帝王切開を推奨している¹³⁾。ところがインドの報告では、妊娠14週以降、AZT 単独療法が

行われた222例の母子感染は、選択的帝王切開174例で2例(1.1%)、経膈分娩48例では1例(2.1%)で、統計学上の有意差はなかった($p=0.87$)ことから、HIV感染妊婦と出生児に対する抗ウイルス療法(AZT単独)と断乳は、選択的帝王切開と同等の母子感染予防効果があるとしている¹⁴⁾。さらにオランダのコホート調査の報告では、HAARTが行われた143例のHIV感染妊婦と196例の非感染妊婦の分娩法、母子感染率、早産率、出生時体重などを比較し、母子感染例は1例も認めなかったが、早産率は感染妊婦で高率で、特に妊娠13週以前にHAARTを開始した場合に44%と高率であったことから、HAARTを行っていれば母子感染予防のための選択的帝王切開は不要であり、分娩1カ月前のウィルス量が50コピー/mL未満である必要もないとしている¹⁵⁾。

以上の報告から、HIV感染妊婦の適切な分娩法の選択に関しては、いまだ一定の見解が得られていないと考えられる。HAARTにより血中ウィルス量が良好にコントロールされている妊婦の場合は、帝王切開による合併症のリスクと経膈分娩による母子感染のリスクを十分に説明したうえで、分娩法を妊婦とその家族にインフォームドチョイスしてもらうことが現時点では適切であろうと考えられる。

2. わが国におけるHIV母子感染の現況

わが国においても1987年に最初のHIV感染妊婦の分娩例が報告された。1990年代前半からHIV感染妊婦数の増加がみられ、厚労省研究班では1998年からHIV感染妊婦とその出生児を対象とした全国調査¹⁶⁾が継続されている。図2に示すように、研究班では全国調査によりこれまで産婦人科診療施設から422例のHIV感染妊娠と、小児科診療施設から281例の出生児の報告を受け、重複を除いた合計503例のHIV感染妊娠がデータベースに登録されている。分娩様

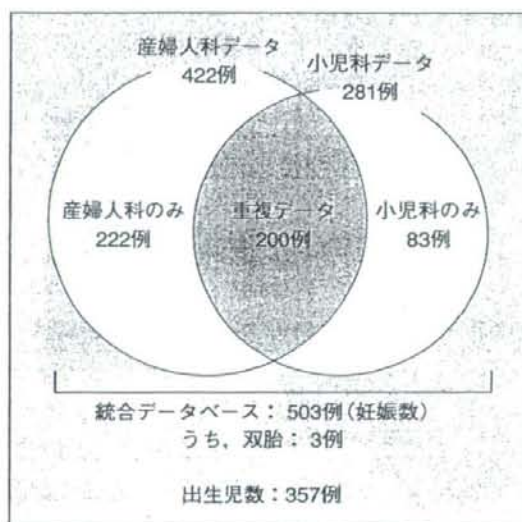


図2 わが国のHIV感染妊娠の報告数
〔文献16〕より引用〕

表1 HIV感染妊娠の分娩様式別母子感染の有無

分娩様式	母子感染			総数	%
	感染	非感染	不明		
選択的帝王切開	8	231	33	272	54.1
緊急帝王切開	4	19		23	4.6
経膈	26	27	7	60	11.9
中絶			103	103	20.5
分娩様式/転帰不明	5		37	42	8.3
妊娠中			3	3	0.6
総計	43	277	183	503	100.0

〔文献16〕より引用〕

式や妊娠転帰と母子感染との関係を表1に示した。これまでエイズ動向委員会が報告しているHIV母子感染は49例であるが、研究班では43例の疫学的・臨床的情報を把握しており、非感染277例を含む感染の有無が確認された320例

中、母子感染率は13.4%となる。各分娩様式の母子感染率は、選択的帝王切が3.3%、緊急帝王切が17.4%、経膣分娩が49.1%となり、諸報告と比べて高い感染率となっている。これは小児科全国調査において非感染例より感染例が的確に報告

表2 産婦人科全国調査による分娩様式別母子感染率

分娩様式	非感染	感染	感染率(%)
選択的帝王切	218	1	0.46
緊急帝王切	16	1	5.88
経膣	22	6※ (14)	21.43
合計	256	8 (16)	3.03

※児の異常による受診を契機に母親のHIV感染と母子感染が判明した8例を除く。

[文献16]より引用]

表3 妊娠中の母体血中ウイルス量の最高値別症例数

ウイルス量 (コピー/mL)	症例数	(%)
100,000以上	22	7.9
10,000以上 100,000未満	84	30.0
1,000以上 10,000未満	84	30.0
感度以上 1,000未満	17	6.1
感度未満	73	26.1
合計	280	100

[文献16]より引用]

表4 抗ウイルス薬による血中ウイルス量の変化別症例数 (%)

薬剤数	1/100以下へ減少	1/10以下へ減少	やや減少	感度未満維持	増加	総計
単剤	0 (0.0)	5 (16.1)	16 (51.6)	4 (12.9)	6 (19.4)	31 (100.0)
2剤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
3剤以上	46 (41.4)	33 (29.7)	9 (8.1)	21 (18.9)	2 (1.8)	111 (100.0)
レジメン変更	7 (38.9)	3 (16.7)	1 (5.6)	6 (33.3)	1 (5.6)	18 (100.0)
合計	53 (32.9)	41 (25.5)	27 (16.8)	31 (19.3)	9 (5.6)	161 (100.0)

[文献16]より引用]

表5 分娩様式別・母子感染の有無別、抗ウイルス薬の投与状況別症例数

分娩様式	母子感染	総数	投与なし					投与あり		投与率 (%)
			不明	AZT	2剤併用	3剤以上	レジメン変更	小計		
選択的帝王切	非感染	218	42	58	2	100	16	176	80.7	
	感染	1		1			1	100.0		
	不明	37	6	5		25	1	31	83.8	
	小計	256	48	64	2	125	17	208	81.3	
緊急帝王切	非感染	16	7	1	1	5	2	9	56.3	
	感染	1	1				0	0.0		
	不明	3	1			1	1	2	66.7	
	小計	20	9	1	1	6	3	11	55.0	
経膣	非感染	22	18	1		3		4	18.2	
	感染	14	14				0	0.0		
	不明	7	6	1			1	14.3		
	小計	43	38	2	0	3	0	5	11.6	
合計		319	95	67	3	134	20	224	70.2	

[文献16]より引用]

されることによりバイアスがかかっているためである。産婦人科全国調査のみの報告例から母子感染率を推測すると、表2のように欧米の報告に類似した結果となった。すなわち母子感染率は、選択的帝切では0.46%、緊急帝切では5.88%、経膈分娩では21.43%となった。しかし選択的帝切のみによって母子感染率が0.46%と低率となったわけではない。わが国におけるHIV感染妊婦の妊娠中の母体血中ウイルス量の最高値は、表3に示すように妊婦の場合には治療対象となる1,000コピー/mL以上が68%も占めている。しかし表4に示すように3剤以上の抗ウイルス薬を用いるHAARTにより、母体血中ウイルス量は約70%の例で100分の1あるいは10分の1へ良好にコントロールされることがわかっている。また表5に示すように選択的帝切例の81%では抗ウイルス薬が投与されており、一方経膈分娩例では12%の例でしか投与されていなかった。これらのことから、0.46%という低い母子感染率は、選択的帝切および抗ウイルス薬投与という2つの母子感染予防対策の成果であると考えられる。

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による抗ウイルス療法
- ③陣痛発来前の選択的帝王切開による分娩
- ④帝切時のZDV点滴投与
- ⑤出生児へのZDVシロップの予防投与
- ⑥児への人工栄養

以上の6項目は、わが国におけるレトロスペクティブな検討からは、ほぼ完全なHIV母子感染予防対策と考えられる。しかし上記HIVスクリーニング検査および抗ウイルス療法については不可欠な対策と考えられるものの、選択的帝

切については欧米の報告から、母体血中ウイルス量が良好にコントロールされている例を対象に、帝切分娩か経膈分娩かのランダム化比較臨床試験が必要かもしれない。人工栄養については各国の医療経済事情により導入可能かどうかは異なる。しかし帝切時のAZT点滴や児へのAZT予防投与の効果についてエビデンスは得られておらず、その必要性については疑問が残る。

厚生省研究班から平成20(2008)年9月に「HIV母子感染予防対策マニュアル第5版」が刊行されている。スペースの関係上本稿ではその詳細は割愛するが、HIV感染妊婦やその出生児の診療において役立つところが多いと思われる。エイズ予防情報ネットのホームページ：<http://api-net.jfap.or.jp/>で閲覧可能であるのでぜひ参考にされたい。

おわりに

わが国におけるHIV母子感染の報告は49例とまだ少ないものの、その半数は死亡あるいはAIDSを発症しているのが現状である。現時点では妊娠早期の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および児への人工栄養は、わが国においては必須のHIV母子感染予防対策と考えられる。今後はHIVスクリーニング検査の徹底化を図るための行政的・医学的介入の重点化、抗HIV療法の標準化、HIV感染妊婦や感染児の診療施設の改変と偏りの是正、帝切時のAZT点滴や児へのAZT予防投与の必要性の検討、選択的帝切分娩と経膈分娩の比較に関する臨床試験の必要性の検討などを継続して推進していくことが重要であると考えられる。

近年わが国においては若年層におけるHIV感染者の増加が報告されており、必然的にHIV感

染妊婦の増加も予想されるところである。HIV 母子感染予防対策を普及させることは、HIV 母子感染を予防することには役立つものの HIV 感染妊婦を減少させることはできない。近年の若年者におけるクラミジア感染症の増加を鑑みると、中高生からを対象とした HIV 感染症を含む性感染症に関する啓発・教育対策の大いなる改善が必要と考えられる。

文 献

- 1) API-Net エイズ予防情報ネット
http://api-net.jfap.or.jp, アクセス 2008 年 8 月 31 日
- 2) 市川誠一・他: HIV 感染症疫学の現状. 化学療法領域 18:495-501, 2002.
- 3) Schwartz DH, et al.: Adherence of human immunodeficiency virus-infected lymphocytes to fetal placental cells: a model of maternal → fetal transmission. Proc Natl Acad Sci USA 92:978-982, 1995.
- 4) Arias RA, et al.: Transmission of HIV-1 infection between trophoblast placental cells and T-cells take place via an LFA-1-mediated cell to cell contact. Virology 307:266-277, 2003.
- 5) Gaillard P, et al.: Exposure to HIV-1 during delivery and mother-to-child transmission. AIDS 14: 2341-2348, 2000.
- 6) Rousseau CM, et al.: 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 187:741-747, 2003.
- 7) Nduati N, et al.: Effect of breastfeeding on mortality among HIV-1 infected women: a randomized trial. Lancet 357:1651-1655, 2001.
- 8) European Collaborative Study Group: Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1. Lancet 339:1007-1012, 1992.
- 9) Mock PA, et al.: Maternal viral load and timing of mother-to-child HIV transmission, Bangkok, Thailand. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. AIDS 13:407-414, 1999.
- 10) Connor EM, et al.: Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trial Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med 331:1173-1180, 1994.
- 11) The International Perinatal HIV Group: The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. N Engl J Med 340:977-987, 1999.
- 12) Read JS, Newell MK: Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. Cochrane Database Syst Rev: CD005479, 2005.
- 13) 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.
- 14) Shah I: Is elective caesarian section really essential for prevention of mother to child transmission of HIV in the era of antiretroviral therapy and abstinence of breast feeding? J Trop Pediatr 52:163-165, 2006.
- 15) Boer K, et al.: The AmRo study: pregnancy outcome in HIV-1-infected women under effective highly active antiretroviral therapy and a policy of vaginal delivery. Int J Obstet Gynecol (BJOG) 114:148-155, 2007.
- 16) 平成 19 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」班 (主任研究者: 和田裕一) (編), 分担研究「HIV 母子妊婦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」班 (分担研究者: 喜多恒和) 研究報告書, 2008 年 3 月.

著者連絡先

(〒173-8605)

東京都板橋区加賀 2-11-1

帝京大学医学部産婦人科学教室

喜多恒和

特集 妊産婦の感染症とその対策

HIV 垂直感染とその予防

Mother-to-child transmission of HIV and its prevention

喜多 恒和
KITA Tsunekazu

和田 裕一*
WADA Yuichi

帝京大学医学部産婦人科学教室 准教授 *国立病院機構仙台医療センター 副院長

ヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus ; HIV) 垂直感染の経路は妊娠中の経胎盤感染、分娩時の経産道感染および産褥期の授乳による感染が考えられる。したがって妊娠早期の HIV スクリーニング検査により妊婦の HIV 感染を確認し、High Active Anti-Retroviral Therapy (HAART) による抗 HIV 療法を行い妊婦血中の HIV 量をコントロールし、陣痛発来前の選択的帝王切開術により HIV が直接児に暴露されることを回避し、さらに母乳栄養を避けることがわが国における適切な HIV 垂直感染予防対策であると考えられる。これによりわが国における HIV 垂直感染率は 0.5% 以下に抑えられている。

Key Words

HIV 垂直感染、HIV スクリーニング検査、HAART、選択的帝王切開術

はじめに

AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome ; 後天性免疫不全症候群) の原因である HIV は、当初 1970 年代後半よりアフリカのサハラ砂漠以南地域において爆発的に流行し、次いで欧米諸国へ拡大し、1990 年初頭にはタイをはじめ、東南アジアや東アジアに広がり、現在インドでは約 250 万人、中国では約 100 万人もの HIV 感染者が存在するとされる。一方日本における HIV 感染者総数は、2008 年 6 月現在 14,600 人程度¹⁾ で爆発的な流行には至っていないが、先進諸国のなかで年次報告数が増加し続けているのはわが国だけである。ベトナムの妊婦における HIV 感染率は年々増加しており、1995 年には 0.04% であったのが 2005 年には 0.4% と 10 倍に増加した¹⁾。わが国の妊婦の HIV 感染率は 0.01% 程度で妊婦 1 万人に 1 人の割合であるが、1992 年以降日本国籍の HIV 感染妊婦の増加が続いており²⁾、また一

般感染者では 1996 年から 20 歳台の若年層での増加が始まっていることから、垂直感染予防を適切に実施することが求められる。本稿では HIV 垂直感染の経路とリスクファクターについて概説し、HIV 垂直感染に関する諸報告を考察し、わが国における予防対策について述べる。

HIV 垂直感染の経路と リスクファクター

妊娠中の経胎盤感染、分娩時の経産道感染、産褥期の授乳による感染の 3 つの感染経路が考えられる。

母体中の HIV 感染 T 細胞が、ケモカインレセプターや細胞接着因子などの関与により胎盤に接着し、垂直感染がおこると推測されているが明確ではない³⁾。しかし妊娠中の抗 HIV 療法の開始時期が比較的遅くても、垂直感染の頻度はそれほど上昇しないことから、妊娠初期や中期の経胎盤感染の頻度はごくわずかと考えられる。子宮収縮などが原因となり母体血が胎盤を経由して直接胎児

の血管内に流入する可能性がある妊娠後期のほうが、経胎盤による垂直感染の頻度は高いであろうと推測される。

分娩時における経産道感染は、児が産道内の母体血や分泌物に暴露され、これらに含まれる HIV が主に経口的に児の上部消化管上皮から侵入することによる。低出生体重児や早産児では胃粘膜が脆弱であるため、HIV が侵入しやすい⁴⁾。

産褥初期の母乳には、それ以降の母乳に比べて明らかに多くの HIV が含まれている⁵⁾。したがって人工乳栄養が推奨されるが、WHO は経済的理由から開発途上国においては人工乳より母乳を推奨している。しかしケニアでの無作為臨床試験の報告では、母乳栄養により HIV 感染母は健康状態が悪化するため致死率が高く、その結果として未感染児の死亡率も高くなったことから、母乳栄養のデメリットは垂直感染だけでは済まないとしている⁶⁾。

上記3つの感染経路による HIV 垂直感染の頻度を増加させる因子は、HIV 感染母の病状進行による母体血中 CD4 陽性 T 細胞数の低下や母体血中 HIV 量の上昇、膣炎・破水後羊水感染などによる産道感染や会陰切開・膣裂傷などによる産道出血を起因とする産道内 HIV 量の増加、鉗子分

娩・吸引分娩による児の創傷部位や出生児の未熟な上部消化管粘膜からの HIV の侵入などがあげられる⁷⁾。

■ HIV 垂直感染の現況

1. わが国における HIV 垂直感染の現況

厚生省研究班では1998年から HIV 感染妊婦とその出生児を対象とした全国調査が継続されている。研究班では平成19年度産婦人科小児科全国調査において2007年3月までに503例の HIV 感染妊婦を確認し、それらの疫学的・臨床的情報を解析し報告している²⁾。これによると1987年にわが国で最初の HIV 感染妊婦の分娩例が報告され、1990年代前半から HIV 感染妊婦数の増加がみられている。図1に HIV 感染妊婦の都道府県別報告数を示した。東京都が119例と全国報告数503例の23.7%を占める。次いで千葉、愛知、大阪、神奈川、埼玉、長野、茨城、静岡、栃木と続くが、関東・甲信越ブロックが323例と64.2%を占めている。いまだ報告がないのは中国・四国ブロックと九州・沖縄ブロックを中心とする12県のみである。日本国籍の HIV 感染妊婦も増加している。日本人は193例 (38.4%) を占め、次いで

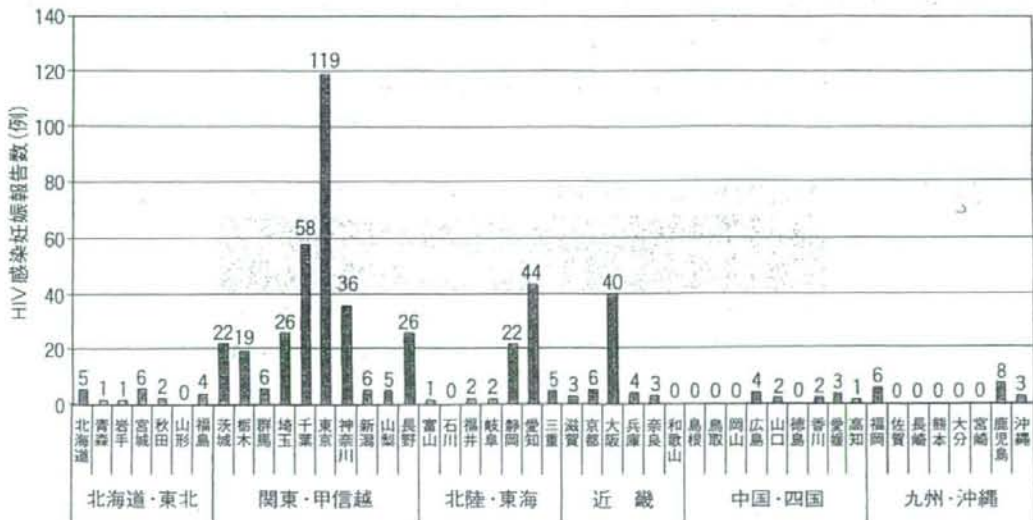


図1 HIV 感染妊婦の報告都道府県別分布 (文献2より引用)

タイ人149例 (29.6%)、ブラジル人41例 (8.2%) である。図2に上記3国とケニア・フィリピンを加えた上位5カ国の年次別変動を示した。1992年以降、日本人とタイ人のHIV感染妊婦の増加が始まり、1999年以降はタイ人が減少するなか、日本人は増加しつつある。

このような背景のなか、厚労省エイズ動向委員会が報告しているHIV垂直感染は49例であるが、研究班では43例 (88%) のHIV垂直感染を確認した。表1に503例のHIV感染妊娠の分娩様式別垂直感染の有無を示す。非感染277例を含む感染の有無が確認された320例中、垂直感染率は13.4%となった。各分娩様式の垂直感染率は、

選択的帝切が3.3%、緊急帝切が17.4%、経膈分娩が49.1%となり、諸報告と比べて高い感染率となっている。これは小児科全国調査において、HIV感染妊娠が判明しないまま分娩に至った場合の非感染例は報告されることが無いにもかかわらず、AIDSを発症した垂直感染例のみが報告されることによりバイアスがかかってしまうためである。そこで2008年3月までに519例のHIV感染妊娠が確認されている産婦人科全国調査の成績をもとに、わが国におけるHIV垂直感染率について解説する。

519例のうち妊娠中と中絶の200例を除いた選択的帝切・緊急帝切・経膈分娩319例の年次別妊



図2 HIV感染妊婦数の国籍上位5カ国の年次別変動 (文献2より引用)

表1 HIV感染妊娠の分娩様式別垂直感染の有無 (文献2より引用)

分娩様式	母子感染			総数	母子感染率 (%)
	感染	非感染	不明		
選択的帝切	8	231	33	272	3.3
緊急帝切	4	19		23	17.4
経膈	26	27	7	60	49.1
中絶			103	103	
分娩様式不明 / 転帰不明	5		37	42	100
妊娠中			3	3	
総計	43	277	183	503	13.4

表2 HIV 感染妊娠の年次別妊娠転帰と垂直感染の有無 (妊娠中・中絶の200例を除く) (文献2より引用)

発生年	妊娠数	分娩数 (%)	選択的帝切		緊急帝切		経産	
			総数 (%)	非感染 感染 (%)	総数 (%)	非感染 感染 (%)	総数 (%)	非感染 感染 (%)
1987	2	2 (100.0)	1 (50.0)	1			1 (50.0)	
1988	1	1 (100.0)	1 (100.0)	1				
1989	1	1 (100.0)					1 (100.0)	
1990	3	1 (33.3)	1 (100.0)	1				
1991	3	2 (66.7)			1 (50.0)		1 (50.0)	1 2 (66.7)
1992	8	6 (75.0)	3 (50.0)	3			3 (50.0)	1 3 (75.0)
1993	13	9 (69.2)	3 (33.3)	3	1 (11.1)	1	5 (55.6)	1 2 (50.0)
1994	17	12 (70.6)	5 (33.3)	5	3 (25.0)	2 1 (33.3)	4 (33.3)	2 4 (66.7)
1995	23	16 (69.6)	9 (56.3)	8 1 (11.1)	1 (6.3)	1	6 (37.5)	2 1 (20.0)
1996	25	17 (68.0)	10 (58.8)	10	2 (11.8)	2	5 (29.4)	4
1997	34	15 (44.1)	14 (93.3)	13			1 (6.7)	
1998	36	24 (66.7)	22 (91.7)	17			2 (8.3)	2
1999	39	26 (66.7)	21 (80.8)	20	1 (3.8)	1	4 (15.4)	
2000	30	14 (46.7)	13 (92.9)	11			1 (7.1)	1 (100.0)
2001	29	22 (75.9)	19 (86.4)	18	2 (9.1)	2	1 (4.5)	1
2002	31	27 (87.1)	22 (81.5)	17	3 (11.1)	3	2 (7.4)	1 2
2003	26	20 (76.9)	17 (85.0)	15	1 (5.0)	1	2 (10.0)	2
2004	37	23 (62.2)	21 (91.3)	18	1 (4.3)	1	1 (4.3)	1
2005	39	24 (61.5)	22 (91.7)	21	1 (4.2)	1	1 (4.2)	
2006	55	34 (61.8)	31 (91.2)	23	1 (2.9)	1	2 (5.9)	1 1 (50.0)
2007	32	23 (71.9)	21 (91.3)	13	2 (8.7)			
2008	4	0 (0.0)						
不明	31	0 (0.0)						
総計	519	319 (61.5)	256 (80.3)	218 1 (0.5)	20 (6.3)	16 1 (5.9)	43 (13.5)	22 14 (38.9)

妊娠転帰と垂直感染の有無を表2に示した。これによると選択的帝切が行われた256例中垂直感染は1995年の1例のみで垂直感染率は0.5%、緊急帝切も20例中1994年の1例(5.9%)のみであった。一方経産分娩43例では垂直感染は14例(38.9%)と高率で、1996年以前は毎年発生していたが、そのあとは2000年と2006年に各1例のみである。抗HIV療法においてジドブジン(ZDV)単剤に替わりHAARTが主流になりだしたのも2000年である。

表3に示すように、わが国におけるHIV感染妊婦の妊娠中の母体血中ウイルス量の最高値は、

表3 妊娠中の母体血中ウイルス量の最高値別症例数²⁾ (文献2より引用)

ウイルス量 (コピー/ml)	症例数	(%)
100,000以上	22	7.9%
10,000以上100,000未満	84	30.0%
1,000以上10,000未満	84	30.0%
感度以上1,000未満	17	30.0%
感度未満	73	26.1%
合計	280	100.0%

妊婦の場合には治療対象となる1,000コピー/ml以上が68%も占めている。しかし表4に示すよ