

Fig. 4 Annual changes of number of HIV infected pregnant women in top 5 nationalities

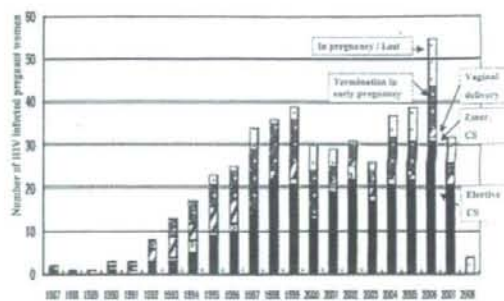


Fig. 5 Outcome of HIV infected pregnant women

reported in Kanto area around Tokyo metropolitan. One hundred and twenty cases, 25% of all cases were reported in Tokyo followed by 56 cases in Chiba, 37 cases in Aichi/Nagoya, 36 cases in Osaka and 31 cases in Kanagawa/Yokohama. On the other hand, only 3 cases were reported in Okinawa. Only few cases were reported in north-east and south-west areas in Japan.

Fig.4 shows annual changes of number of HIV infected pregnant women in top 5 nationalities. Japanese HIV infected pregnant women are increasing in this decade and taking the half of all cases. Brazilian is also increasing slowly in this decade. On the other hand, Thai is decreasing from 1999.

Annual outcome of HIV infected pregnant women was showed in Fig5. After 1997, 30 or more

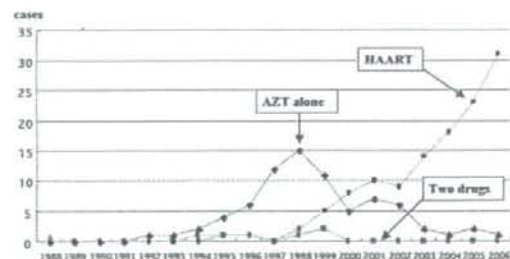


Fig. 6 Anti-retroviral therapy for HIV infected pregnant women

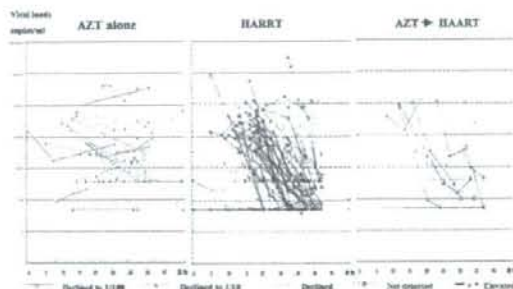


Fig. 7 Viral loads in HIV infected pregnant women treated with anti-retroviral drugs

cases were reported annually and misgivings of pandemic of HIV infected pregnant women should be considered. Out of 503 cases, 272 cases were resulted in elective cesarean section, 23 cases in emergency cesarean section and 60 cases in vaginal delivery. One hundred and three cases were terminated before 22 weeks of gestational age. Remaining 45 cases were during pregnancy or lost for follow up. About 90% of delivery cases chose elective cesarean section to prevent MTCT of HIV.

In Japan, HAART has to be standard regimen for HIV infected pregnant women from 2000. Fig.6 shows the number of cases of individual anti-retroviral therapy. Almost all patients were treated with HAART including AZT+3TC+NFV or AZT+3TC+LPV/RTV in recent years. Virus RNA levels were more than 100,000 copies/ml in 9.0% of cases, more than 10,000 copies/ml in 39.7% of cases and more than 1,000 copies/ml in 68.8% of cases from 244 cases measured. RNA viral loads declined to less than one per cent of the highest levels in 43.2% of cases and to less than one tenth in 73.9% of cases by HAART. On the other hand, RNA viral loads declined to less than one tenth of the highest level in only 16.1% of cases by zidovudine alone. The levels still more elevated during pregnancy in 19.4% of cases administered with zidovudine alone. Fig.7 shows viral loads in HIV infected pregnant women treated with anti-retroviral drugs. Viral loads have rapidly declined to 1/100 or under with HAART within 4 weeks. Meanwhile, viral loads declined slowly or elevated with AZT alone.

Table 1. Rate of mother-to-child transmission of HIV in delivery modes

Modes of delivery	Uninfected	Infected	Rate of MTCT	ART
Elective CS	193	1	0.5%	79.9%
Emergency CS	16	1	5.9%	52.9%
Vaginal delivery	19	5	20.8%	14.3%
Total	228	7	3.0%	

Table 2. Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV

1. Voluntary HIV screening test in early pregnancy
2. Anti-retroviral therapy with HAART in pregnancy
3. Elective cesarean section prior to the onset of labor
4. Zidovudine (AZT) d.i.v. during cesarean section for mother
5. AZT syrup for off-springs
6. Avoiding breastfeeding

Table 1 indicated the rate of MTCT of HIV in delivery modes. The rate of MTCT of HIV for elective cesarean section and vaginal delivery were 0.5% (1/194) and 20.8% (5/24), respectively. Anti-retroviral agents were administered for 79.9% of HIV infected pregnant women in elective cesarean section group and for only 14.3% of those in vaginal delivery group. Two mothers resulted in MTCT of HIV even after emergency or elective cesarean section took nothing or zidovudine alone before her delivery. Anti-retrovirus agents were never administered for any pregnant women resulted in MTCT after vaginal delivery.

There were only 8 cases reported in Japan who were diagnosed as HIV infection before their vaginal delivery. All cases could escape MTCT of HIV even if the reason of vaginal delivery was unclear. Three representative reports from Cochrane Database Syst Rev 2005, Clin Infect Dis 2005 and J Trop Pediat 2006 recommended differently for safe mode of delivery to prevent MTCT of HIV. Usefulness of elective cesarean section for HIV infected pregnant women well-controlled with HAART may still be unclear to prevent MTCT of HIV.

Table 2 shows the prevention methods of mother-to-child transmission of HIV recommended in Japan. Voluntary HIV screening test, anti-retroviral therapy with HAART in pregnancy and avoiding breast feeding are necessary for prevention of MTCT of HIV. However, these factors remain to be problems for countries providing insufficient test kits, anti-retroviral agents and milk for mothers. Although elective cesarean section seems to be commendable and is available in Japan because of sufficient medical cares and insurance supports, the mode of delivery should be recommended with informed consent after providing merits and demerits of the two modes of delivery for HIV infected pregnant women.

Fig.8 shows the guideline [Japanese] for prevention of MTCT in HIV infected pregnant women established by our study group with supports of the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan. This guideline is available from URL; <http://api-net.jfap.or.jp/siryou>.



Now In Press for 5<sup>th</sup> ed. 2008

Fig. 8 Guideline for prevention of mother-to-child transmission in HIV infected pregnant women (4th ed., 2006) URL; <http://api-net.jfap.or.jp/siryou>

#### Conclusion:

Japanese HIV infected pregnant women are increasing in recent years in Japan. MTCT rate was only 0.5% if conducted with anti-retrovirus agents and elective cesarean section. Viral load, the most important risk factor for MTCT of HIV, is not controlled enough by zudovudine alone. HAART is recommended to control viral load in HIV infected pregnant women. Combination of HIV screening, HAART and elective cesarean section is strongly recommended to prevent MTCT of HIV in Japan.

*The above was excerpted from "Innovation of the Journal of AIDS Research 9: 6- 10, 116- 119 and 209- 216, 2007".*



## 周産期における HIV 感染の現状－厚労省班研究に基づいて

獨協医科大学 病院長、獨協医科大学 産科婦人科学 教授

稲葉 憲之

今日のお話ですが、日本と世界の HIV 感染状況をまず解説し、次いで私たちの厚生労働省班研究の成果についてご紹介したいと思います。

国連合同 AIDS 計画 (UNAIDS) の 2006 年のデータでは、総数で 4,000 万人の HIV キャリアあるいは AIDS の患者さんが報告されております。2006 年の年間感染者は約 430 万人、死亡者は約 300 万人に達します。サハラ砂漠以南である Sub-Saharan Africa は特に HIV の侵淫地区で、約 2470 万人の HIV 感染者がおります。ボツワナでは 10 人に 2-4 人くらいが HIV 感染者で、HIV で国が減びるのではないかと心配されております。当班の研究協力機関である Makerere 大学が存在するウガンダでも 10 人に 1 人位の感染率ですが、それでも想像を絶する状況であります。

このような状況が 1 年ほど前の読売新聞に「対策、拡大に追いつかず」との見出しで掲載されております。日本の感染状況はどうかといいますと、年によって若干異なりますが、大体右肩上がりで経過しております。2005 年度の新たな感染者は 1,200 人弱で、米国などとは比較にならないくらい少ないのですが、実は G7 はもとより、いわゆる先進国と言われている国で、HIV のキャリアあるいは AIDS 患者が右肩上がりで増えているのは日本だけあります。1,200 人弱と申しましたが、正確な数値が本年度 4 月の読売新聞に「HIV 感染・発症が最多」との見出しで掲載されております。1 年遅れのデータですが 2005 年度は 1,199 人に達しており、結局昨年度もやはり増加傾向にあります。男性間の性行為による感染が最多であります。ごく普通の男女間の性行為で感染する例も多くなってきております。当班の中長期予想もこの事実を裏付けております。新聞記事をお示し致しましたが、当班の統計学者の試算によりますと、国内の感染妊婦は 2012 年まで増え続けるという推測結果であります。

それではこれから当班の研究結果を紹介して参ります。先ず名称ですが、「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」班と大変長く、10 名の分担研究者と各分担研究者の協力研究者

を合わせて総計 120 名位に達する比較的大きな研究班であります。当班の研究目的は若年婦人・妊婦の HIV 感染を防ぎ、母子感染予防対策を構築し、HIV 感染婦人・小児の QOL 向上をはかることにあります。これらの研究目的により 1) 周産期・小児医療、2) 社会医学、3) 生殖医療、4) 基礎研究、5) 教育・啓発・広報活動の 5 分担任に分かれて活動しております。周産期・小児医療班では周産期におけるわが国の HIV 感染と対策の実情に関してアンケート調査を行っております。本日ご出席の先生方にもご協力を賜っており、この機会に厚く御礼を申し上げたいと思います。また社会医学では、母乳哺育と経膈分娩の可能性を検討致しております。当科の大島分担任はマイアミ大学と共同研究を続けておりますが、マイアミ大学 HIV 部門のコット博士のグループは CDC の経膈分娩実施基準 (母体の分娩直前に viral copy 数が 1,000/ml 未満) を実行してこの 5 年間 1 例の母子感染もありません。わが国には日本独特の世情があり、すぐには実行できませんが将来は検討しても良いと思われま。生殖医学ではどちらかが感染者の場合における妊娠希望をどうやって実現するか (世論も考慮して) といったことを模索試行しております。現在暗礁に乗り上げている案件は、夫妻両方が HIV キャリアで妊娠希望のある場合です。両者の genotype が異なる場合には所謂「super infection」(最近の概念です) を惹起する可能性があり、HIV キャリア、ARC (AIDS-related complex)、そして AIDS と言った一連の臨床進行が極度に加速されます。即ち、通常の性生活は夫妻共に極めて「危険」と言うことになります。基礎研究としては胎盤、母乳感染のメカニズムを解明するというグループがごございます。私どもの研究成果は、なんといってもこれを社会に還元することが一番大事なポイントになります。したがって、啓発、教育、広報活動は最も大事な仕事で、研究結果を論文にして、自分達だけで満足している訳には参りません。エイズ予防財団から毎年ご支援を受けて年 3 回 3ヶ所 (通常妊婦 HIV スクリーニング率の低いところを選んで) で、

我々の研究成果発表会をさせて載せております。ご当地の日本産婦人科医会の支部長さんを必ずお招きして、支部長さんに種々ご尽力を賜り、その結果妊婦の HIV スクリーニング率が上がるという仕組みになっております。

周産期における HIV 感染対策の現状把握について報告致します。これは当班がもっとも力を入れている分野でもあります。「妊婦 HIV 検査実施率の全国調査と問題点」は仙台医療センターの和田先生を中心に、「HIV 感染妊婦の発生状況調査」は帝京大学の喜多先生を中心に調査を行って載せております。「HIV 感染妊婦と出生児の後方視的調査」は我々の中では唯一の小児科のグループで、大阪市立総合医療センターの小児内科部長の外川先生が責任者として遂行されております。それから、「感染対策未施行例の社会疫学的解析」は元名古屋国立病院産婦人科部長の戸谷先生をお願いしております。

和田分担班の全国アンケート調査の結果です。端的に申し上げます。病院と診療所を比較しますと、病院の方が HIV 妊婦スクリーニング率は毎年5%前後高い傾向にあります。

昨年度の病院調査では95.3%まで上昇しています(本年度は97.2%に達しております)。両者平均でも93.5%に達しますが、これは妊婦におけるC型肝炎ウイルススクリーニング率に匹敵致します。

年度別にみたスクリーニング率です。2004年は91.1%、05年は94.7%、06年は95.3%多分今年の集計を明年3月に集計する予定ですが、やはり右肩上がり予想されます(附記97.2%)。各地域における病院におけるスクリーニング率の推移です。色の濃いところはスクリーニング率の高い地域で、一目瞭然かと思えます。ここ熊本は95.3%で九州では二番目にスクリーニング率の高い県でございます。先ほど述べましたが、私どもは年3回、地域を選んで研究成果発表会(エイズ予防財団主催)を致しております。主としてスクリーニング率が低い地域を選んでおりますが、本年は宮崎で行わせて載せました。研究成果発表会の翌年には必ずスクリーニング率が上昇するとのジンクスがありますので明年が楽しみです。

妊婦 HIV スクリーニングの実施率にはいろいろと問題点があります。ポツワナを出すまでもなく、隣国中国の現状をみても HIV 感染対策は本来「国策」として取り組んでいただきたいという気がします。5県が公費負担をかつて、あるいは現在実行しております。

日本が今挙げた国のようにになるとは思えませんが、徐々に増えつつある現状を鑑みて「費用支援」を伴った行政の実質的対策が必要であると考えます。一方、医療サイドにも反省すべき点が多々あります。内科、小児科、産婦人科の連携体制が現在真に不十分であります。特に周産期における HIV 診療体制は AIDS 拠点病院すら52%の整備率で、これは大変お寒い状況だろうと思います。

これは皆様一番興味があるところかもしれませんが、HIV 感染妊婦とその出生児に関するデータベースの構築に関し、産科側からわかった379例のファイルと小児科側からわかった266例のファイルを統合して調べたところ、重複が177例あり、結果として当班が把握している症例は468例であります。年度ごとの報告症例数ですが、2001年から2003年までは減少傾向にありましたが、2004年以降は上昇に転じております。まだ昨年度の最終データが集計されておきませんが、増加することは間違いありません。即ち、妊婦の HIV 感染は依然として上昇中であります。地域別 HIV 感染妊婦数は概略人口、人的交流に比例しており、東京、千葉、愛知、大阪、神奈川の順です。地域によるアンケート回収率の差もあり、この順になったと考えております。宮崎からの報告はゼロですが、本年の成果報告会では1例存在したとの報告が出席者よりありました。幸いなことに熊本県ではまだ報告がありません。10数年程前には HIV 感染妊婦というタイとかフィリピン、あるいはブラジル国籍の妊婦が念頭に浮かび、なんとなく日本人に無関係な意識があったように思います。が、現在はどうでしょうか。1999年に日本国籍の感染妊婦がトップに躍り出て、しかもこの数年は飛躍的に増加しつつあります。我々日本人も政府も、HIV 感染は「我々の感染症」という意識を持つべき時期に至ったことを自覚すべきでありましょう。

2006年の新規症例は32例捕捉されております。その中で AZT を単独で使用した症例はたった1例しかありません。3剤、4剤を使う症例が大多数です。いわゆる highly active anti-retrovirus therapy (HAART) で、これが日本の主流になってきております。実際、AZT のみでは viral loads (viral copy 数/ml) はほとんど減少致しません。分娩様式ですが、予定帝王切開を行いますと、194例中1例、0.5%、これは Lancet や New England Journal of Medicine に出ているようなデータに匹敵する、あるいはそれらを凌駕する成績



だと思えます。日本の産婦人科の先生方は様々な情報を取り入れ、それを実行していく能力に優れている気が致します。一方、全く検査をしていない緊急帝王切開あるいは経陰分娩が24例あり、20.8%、5人に1人が感染しております。これは、子宮の contraction がおきて、placental barrier を破って母体血流からウイルスが胎児の血流に入っていくというのが、大きな理由として考えられています。緊急帝王切開では contraction が起きていますので、予定帝王切開の0.5%に対して約6%というような数字になっております。日本における HIV MTCT 率は全体としては3.0%という低レベルに押さえられています。

小児科側からみても報告症例はこの数年間増加傾向にあります。母親の国籍別でもやはり日本がトップです。分娩様式は産科側からの調査結果とは少々乖離があります。調査の入り口が産科側は妊婦、小児科側は出生児と異なっておりますので、自ずと結果にも乖離が見られます。その結果、予定帝王切開における MTCT 率3.3%に代表されるような多少の違いが報告されております。感染児45例の帰結では AIDS または死亡するものが約1/3に見られますが、他方、56%の児は無症状で経過致しております。これらのデータは大変貴重で、きちんと治療を受けておれば最早 HIV 感染は死に至る感染ではないと言うことがお分かり戴けると思えます。

繰り返しになりますが、予定帝王切開による MTCT 率は小児科側からは3.3%、産婦人科側から0.5%という調査結果でした。緊急帝王切開では両側からの報告は21.0%前後でしたが、経陰分娩にいたっては54.0%と大変高い MTCT 率でした。全体としては産科側の報告を遙かに超える15.5%というようなデータが小児科側から報告されています。児の HIV 非感染群の平均在胎週数は36.1週で、児 HIV 感染群では37.9週で、この成績より妊娠36週前後でやや早め(陣痛発来前)に予定帝王切開を実施することを当班では推奨致しております。

さて、感染児の予後経過です。無治療群では3歳以下で急速に AIDS または死亡の転帰をとる群が多数を占めますが、3歳を超えると症状が安定する児が一部見られます。当然の事ではありますが、治療を受けると病状は安定し、しかも1-2剤投与では不十分であり HAART が大切という結果でありました。5歳以上で免疫不全が軽く、進行も緩徐というような例がありますが、同様の報告がアフリカのある部族で観察されております。

この事実注目して、その理由として  $\alpha$ -defensines という感染防御タンパクの重要性を指摘した論文 (Nature, Science) がありますが、我々も追試をしましたが有意な成績は得られておりません。結局、その後同一報告者が前論文を否定する論文を出しております。

非感染児のお母さんに投与された HAART の児に対する副作用も深刻です。妊婦自身が HAART により貧血になりますが、出生児の主たる副作用も貧血であります。これは、当然予想されることであり、治療可能であります。困惑したのは児の「突然死」であります。50例中2例報告されておりますが、一般の新生児・乳幼児における突然死の頻度と比べて格段に高く、大きな問題になる可能性があります。残念ながらこれら2例の背景が不明で、文献的にも報告は無く、小児科グループの今後の課題であります。

「始めにスクリーニングありき」が当班の「班是」であります。この初期対策を怠るとどういふ結果になるかお話し致します。スクリーニングを受けない妊婦40名の国籍では、日本がトップ(34.3%)で、次いでタイ28.6%、ケニア14.3%であります。父親の国籍では、7割が日本で、その10%前後がキャリアと思われれます。こういうカップルでは自分が HIV のキャリアということを知らずに普通に性生活を行い、super infection で寿命を縮めるといふ恐れがあります。分娩前に HIV 感染が不明な妊婦では殆どが経陰分娩であり、帝王切開は産科的適応に限られ(16~20%、獨協医大の総合周産母子医療センターでは35%前後)、母乳哺育の確率も高くなります。分娩時の感染は免れたが、そのあと母乳哺育でどれぐらいの新生児が新たにキャリアになっていくかについて正確な情報はありません。偶々、私の下で計5年間 C 型肝炎の母子感染研究に従事した大連医科大学の熊鷹康助教授のデータを紹介致します。大連周辺での調査ですが、経陰分娩児の37.7%が母乳哺育でキャリアになり、母乳ではなくて bottle feeding では約20%がキャリア化するという成績です。従って胎内・分娩時感染は約20%、母乳による感染は18%前後になります。

国立成育医療センター副院長の名取先生たちは母乳哺育の実現に向けて研究を進めております。解決すべき問題が二つあります。母乳中にはこのウイルスを内包する感染 T 細胞と浮遊している HIV ウイルスが存在します。これを両方 inactivate する必要があります。先ず母乳中のフリー HIV ですが、紫外線を1時間かけるとの母乳中のフリーの HIV ウイルスは全て

inactivate されます。細胞内ウイルス対策は、細胞そのものを除去してしまうというのが名取先生のアイデアです。8 $\mu$ の穴を有するフィルターを通すことによって実験的には全ての T4細胞が100%除去可能でした。写真にお示したものが8 $\mu$ フィルター付きの搾乳器です。製作コストに難がありますが、ラオス政府、ウガンダ政府の許可が得られ次第厳密な IC を得てフィールドワークを開始する予定です。

先ほどの名取先生と同じ施設で働く周産期診療部医長の塚原先生たちは「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」を目指して種々のガイドラインの作成に従事しております。先ず始めに研究協力者である国立国際医療センターの稲葉先生が行った仕事を紹介します。「全妊婦 HIV スクリーニングと医療資源の費用効果」に関する試算であります。スクリーニングをしない場合、感染児は多数出現し、その生涯治療費は莫大(約1億円)で、一方、スクリーニング施行時にもスクリーニングの検査費用が必要になります。また、少ないとはいえ母子感染は生じ、感染児の治療費も必要になります。更に、予定帝王切開時には現在施設持ち出しの特別な母子感染予防費用が必要です。こういった諸々の諸経費まで含めた試算がありますが、勿論その国の HIV 感染率に大きく左右されます。直感的に感染率が高ければ正の費用効果が、低ければ負の費用効果だろうと推測できます。即ち、ボツワナやウガンダでは全妊婦スクリーニングを実行しても医療資源は節約できます。ではどの辺まで正の費用効果が認められるのか。米国は0.4%です。このへんまではスクリーニングをやった方が、お金が節約出来るということが直感的に分かります。日本は0.02%でかなり難しいところです。ところが、試算の結果日本の0.02%でも全妊婦スクリーニングの方が、医療費抑制に繋がるのが判明致しました。小職は年2回班研究のヒアリングを受けて参りました。厚生労働省からは行政に関する、HIVの専門家からは学術に関する採点を受け、班研究の継続が決定致します。3年間に亘って「全妊婦 HIV スクリーニングと医療資源の費用効果」に関する質問を受け続けましたが、稲葉先生の結論が出てからは一切この種の質問は無くなりました。一昨年からこの事は最早常識となっております。

HIV 感染妊婦数は本年度まで上昇することが既に試算されておりましたが、更に長期の即ち2012年までの妊婦スクリーニング率別の HIV 感染妊婦数の計

算を統計学者の川戸先生にお願いしました。試算の根拠について説明を受けましたが、実は良く理解しておりませんので結果だけご報告致します。HIV 陽性の妊婦さんがどうなっていくかというのは社会的な要因もありますが、妊婦の HIV スクリーニング率に関係なく増えていきます。これが1つのデータです。母子感染はどうなるかという、母子感染によって生じる HIV 陽性の出生児の数は妊婦 HIV スクリーニング率100%だと10人強に止まり、50%だと90人強に達します。

妊婦 HIV スクリーニング上、大きな問題は「偽陽性率」です。厚生労働省今井班との共同研究で判明した結果を紹介致します。4424人の妊婦に抗原抗体同時検査を施行し、13人が陽性結果でした。RT-PCRによる確認試験で「真の陽性妊婦」はただの1人のみでした。即ち、わが国における妊婦の HIV 感染率は0.02% (1/4424)、陽性的中率は7.7% (1/13)、偽陽性率は0.27% (12/4424)に達します。困ったことにこの偽陽性率は集団の感染率に反比例しており、わが国のようにたった0.02%の感染率の集団には大変困った現象があります。今井班では、「もう一回採血して」RT-PCRをやりましょうという提案を出しておりますが、12/13の方、大多数の92%の方に不必要な心的負担をかける結果になり得る事は明らかであります。我々が再採血する場合はその理由を説明する必要があるからです。「スクリーニング検査であなたは HIV 陽性と出ました。もう一度採血させてください。」と説明し採血します。そこで、本当に陽性の方は8%ないですよということを申し上げても、妊婦さんは聞く耳を持ちません。そこで、小職からの提案です(日本エイズ学会理事会で具体的提案を行いました)。大抵の施設では RT-PCR 検査をコマーシャルラボに出していますので、「スクリーニングの抗原抗体検査で陽性に出たものは全て自動的に RT-PCR を実行する」との契約を施設とコマーシャルラボとの間で結べば全てが解決します。費用については妊婦から HIV 検査の IC を載くときに同時に確認検査の了解を得れば良いと考えます。この方法が妊婦から「余分な不安、心配」を取り除く最良の方法です。

女性患者の療養支援です。国立国際医療センターの五味淵分担任では、32人の女性患者において、感染判明後に性交渉がどうなったかという調査を致しました。HIV 感染がわかった後にはほとんど性交渉がなくなっています。ほとんどの女性患者、32名中28名



が、HIV 感染をきちんとパートナーに告知しております。「その他」は何らかの理由で告知していないと考えていいのではないかと思います。従いまして、32 例中 4 例、約 13% の女性患者がパートナーに告知をしておりません。

女性感染者が実際に挙児を希望されているかどうかという調査も行っております。当然の結果であります。20 代の感染者の半数以上が挙児を希望しており、30 代、40 代でも挙児希望が少なからず見られます。この事実を国も医療従事者も感染女性の「QOL 及び women's rights」の観点より真摯に受け止める必要があります。パートナー感染対策としては「AIH」が既に実行されており、MTCT 対策としては「HAART と予定帝王切開」があります。

感染女性に対する「AIH」の是非について HIV 拠点病院 199 施設の産婦人科責任者に行った意見聴取の結果を紹介致します。女性がキャリアの場合にも AIH を実施すべき、あるいは実施しても良いという回答は 68.3% でした。しないほうが良い、すべきでないは 10.6% に止まりました。世の中どんどん変わってきています。10 年前までは、回答結果はほとんどこの正反対でありました。

広報・啓発・教育活動です。塚原分担任では HIV 母子感染予防対策マニュアルの作成を行っております。第 4 版は既にみなさんの手元に届いていると思います。ネブラピン耐性、PI の早産惹起、既に述べた出生児の突然死、将来の予測、偽陽性や的中率、等々の問題を全て第 4 版に追加致しました。少々漫画チックではありますが、読みやすく親しみやすい一般の妊婦さん向け HIV スクリーニング検査啓発パンフレットの小冊子も作成・配布しております。また、実際に HIV に感染している女性向けに HIV/AIDS 解説小冊子も配布しております。

エイズ予防財団の主催で宮崎市など各地で研究成果の発表会を行っています。学会活動は年間 32 ぐらいの発表をしておりますが、これはみな啓発教育の活動であります。我々は新聞とかテレビの取材は極力断らないようにしております。NIH の満屋先生、熊本大学の教授でいらっしゃいますが、日本 AIDS 学会の理事としてご一緒させて頂いております。その満屋先生から頂いた写真です。ワシントンで前を走っているバスのリアにこういう宣伝に気づき、思わず写真を撮られたそうです。「What kind of mother could give her baby HIV? : どんな母親が赤ちゃんに HIV をうつ

すのでしょうか?」「An untested one: 検査をしないお母さん」。次が偉いと思います。「Get tested: 検査を受けましょう。」と書いてあります。実際、この検査は無料なのです。こういった地道な活動によってアメリカは HIV 感染者を減らしていったのです。この逆もご紹介しましょう。このスライドは中国で最も歴史があり、最も優秀と評判のある、北京の協和医科大学の Professor Konglai Zhang からいただいたもので、中国における HIV 感染状況を経時的に示しております。2 年前に中国政府が公式に認めた HIV キャリア、AIDS の患者は 82 万人でした。それが全く氷山の一角であるということは隠しようもない事実です。氷山の一角ですので薬九層倍にしてお聞き戴きたいと存じます。HIV 感染があつた広大な中国全土に蔓延するのにたった 13 年間しか要しませんでした。今月の読売ウィークリーにも中国のエイズ患者の隔離政策に対する批判が掲載されております。中国国民には「失われた 10 年」ですが余りにも大きな「付け」とも言えるでしょう。

国には方針があります。国是というのでしょうか。小泉首相は、「改革なくして成長なし」と仰っておられます。「教育改革なくして美しい日本なし」と安倍さんも仰りました。当班の班是は「スクリーニングなくして対策なし」。これが基本だろうと確信しております。

最後のスライドでございます。これから間違いなく日本の婦人科の腫瘍学を担っていられる片岡先生のみならず、会場の先生方も、HIV キャリアに遭遇する機会が増えていこうと思っております。HIV キャリアはカリニ肺炎やカポジ肉腫だけでなく、子宮頸癌を始め種々の悪性腫瘍を合併、進行をエンハンスしていきます。産科の先生だけでなく、婦人科の先生にも HIV 感染に興味を持って戴ければと存じます。

謝辞はここに書いた通りでございます。御静聴有り難うございました。

【性感染症への対応と治療 3】

## 周産期におけるHIV/エイズ，その現状と対策—厚生労働省研究班の成績をもとに

稲葉 憲之 <sup>※1</sup>	大島 教子	西川 正能	岡崎 隆行
庄田 亜紀子	根岸 正実	林田 志峯	稲葉 未知世
和田 裕一 <sup>※2</sup>	喜多 恒和	外川 正生	塚原 優己
名取 道也	牛島 廣治	戸谷 良造	五味淵 秀人
早川 智	尾崎 由和	吉野 直人	田中 憲一
熊 曙康 <sup>※3</sup>			

### 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なかでは唯一の例外である，特に女性感染者の増加が顕著であり，感染妊婦も2003年以降増加傾向にあった．2007年には妊婦のHIV感染増加はようやく漸減傾向に移行したが，大きな国家的・社会的・医学的問題であることに変わりはない．われわれは厚生労働省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，③HIV母子感染およ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，わが国の周産期におけるHIV感染妊婦の動向，母子感染の実状をまず紹介し，次いで具

体的な対策について考察する．したがって，「対応と治療」とは若干異なることをお許し願いたい．

### わが国の周産期におけるHIV感染の実状

以下，厚生労働省エイズ対策研究事業，HIV感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する臨床的・疫学的研究（平成15～17年度，主任研究者：稲葉憲之）および周産期・小児・生殖医療におけるHIV感染対策に関する集学的研究（平成18～19年度，主任研究者：稲葉憲之，平成20年度，主任研究者：和田裕一）で得られた成績を紹介する．

#### 1. 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スクリーニング実施率について調査を行ってきた．最終年度（2008年度）の病院調査における妊婦HIVスクリーニング実施率は98.3%に達し，同時に行ったクラミジアスクリーニング率（74.9%）をはるかに凌駕し，C型肝炎ウイルス（HCV）スクリーニング実施率96.9%をも超えた（表1）．平成11年度調査に比較して25%以上の増加で，妊婦HIV

※1 獨協医科大学医学部大学院・産科婦人科学講座  
（〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880）

※2 厚生労働省研究班H15-エイズ-007，H18-エイズ-012班員

※3 大連医科大学産科



表1 妊婦 HIV スクリーニング実施 (%) の年次推移 (病院)

1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
73.2	79.7	82.6	85.0	89.7	91.1	94.7	95.3	97.2	98.3 (%)

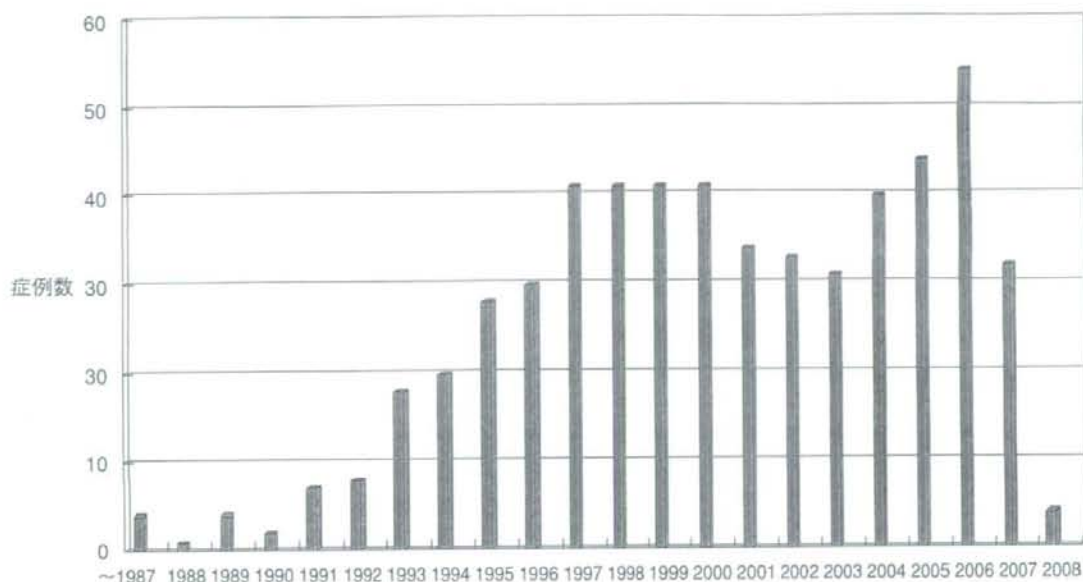


図1 HIV感染妊婦数の年次別推移

スクリーニングの重要性が周知されてきた結果といえよう。地域別の妊婦 HIV スクリーニング実施率の比較では、北海道・東北地域97.9%、関東甲信越地域99.7%、東海・北陸地域99.3%、近畿地域98.5%、中国四国地域98.5%、九州地域91.9%といずれの地域でも90%以上の実施率であった。地域における格差は減少傾向にあり、今後も地域の産婦人科医会などのご協力を得ながら、当研究班の成果発表会(エイズ予防財団主催)などの啓発教育事業を推進し、実施率100%を目指したい。

## 2. HIV感染妊婦の動向

当班では産婦人科と小児科双方から HIV 感染妊婦の実数把握を実施しているが、平成19年度までに産婦人科領域より517例、小児科領域より302例、延べ595例の HIV 感染妊婦が報告され、両グループの臨床的・ウイルス学的情報照合の結果、242例の重複が判明、最終的にわれわれが把握している HIV 感染妊婦数は511人に達すること

が明らかになった。図1に年次別 HIV 感染妊婦数の推移を示したが、平成16年より上昇に転じ以後3年間上昇が続き、平成19年度に減少傾向に転じた。

都道府県別による感染妊娠の報告では、東京都が145例と全国の24.4%を占め、次いで千葉県71例(11.9%)、愛知県54例(9.1%)、神奈川県46例(7.7%)、大阪府43例(7.2%)と大都市圏が続く。東京都からの報告は特に多く、全国の約4分の1を占めていた。地域別では関東・甲信越に65.2%の症例が集中していた。HIV感染妊婦の国籍は日本226例(38.0%)、タイ171例(28.7%)で、この2か国が約7割を占めており、次いでブラジル、フィリピン、ケニアの順となり、ますます「われわれ」の感染症との感を深める結果である。地域別では、日本を除くアジアが240例(40.3%)、中南米55例(9.2%)、アフリカ53例(8.9%)であった。

表2 分娩様式別 HIV 母子感染率と母体 ART 施行率

分娩様式	非感染	感染	母子感染率	ART, 実施率
選択的帝王切	219	1	0.45%	72.1%*
緊急帝王切	17	1	5.56%	63.2%*
経陰	23	6	20.69%	13.3%*
合計	259	8	3.00%	59.0%

\* : 非感染症例における ART 実施率

### 3. 分娩様式, 妊婦 ART 施行率および出生児感染率

分娩様式別母子感染率は, 児の異常による受診を契機に母親の HIV 感染と児感染が判明した症例を除くと, 選択的帝王切開(帝王切)分娩が 220 例中 1 例(0.45%), 緊急帝王切分娩が 18 例中 1 例(5.56%), 経陰分娩が 29 例中 6 例(20.69%)で, 全体では 267 例中 8 例, 3.00%の母子感染率であった(表2)。帝王切開群では母体への anti-retrovirus therapy (ART) 施行率が高く, 経陰分娩例では 13.3%にとどまった。AZT 単独 ART は平成 18 年までで, 平成 19 年からは 3 剤以上の highly active ART (HAART) のみが感染妊婦に投与されており, わが国における使用薬剤の組み合わせは表3を参照されたい。HIV 感染妊婦の治療のみならず母子感染対策として ART は必要欠くべからざるものであるが, ART を行うか否かはひとえに HIV スクリーニングの結果にかかっていることを銘記すべきである。

### 4. 母乳哺育と HIV 母子感染

上記テーマに関して, わが国では決して得られないデータを当班の中国における研究協力者, 熊曙康医師(大連医科大学産婦人科助教授)から入手したので, 了解を得て紹介したい(表4)。これら 80 名の HIV 感染妊婦は ART を受けておらず, 人工栄養児 11 症例も母親の HIV 感染を理由に人工栄養が選択されたわけではない。残念ながら分娩様式が不明であるが, 母乳哺育により母子感染率は約 20% 近く上昇することが示唆される成績である。

## HIV 母子感染対策

以上, 当班による, 周産期における HIV 感染

表3 HIV 感染妊婦に施行された ART (2005~2007)

	2005	2006	2007
AZT 単独	3	1	—
2 剤 AZT+3TC	—	—	—
3 剤以上			
AZT + 3TC + NFV	11	23	12
AZT + 3TC + LPV/RTV	4	5	8
d4T + 3TC + NFV	3	—	—
その他	5	6	5
3 剤以上に変更	3	3	3

核酸系逆転写酵素阻害薬 (商品名)

AZT : zidovudine (レトロビル), 3TC : lamivudine (エビビル), d4T : stavudine (ゼリット)

プロテアーゼ阻害薬 (商品名)

NFV : nelfinavir (ビラセプト), LPV/RTV : lopinavir/ritonavir (カレトラ)

表4 母乳哺育と HIV 母子感染 (大連医科大学産婦人科)

	母乳哺育	人工栄養	計
フォローアップ児	69	11	80
HIV 陽転児	26	2	28
MTCT 率	37.7%*	18.2%*	35.0%
	(26/69)	(2/11)	(28/80)

MTCT : mother-to-child transmission \*p &lt; 0.05 (熊曙康)

状況についての調査成績を紹介した。これらの結果から HIV 母子感染対策と感染児の ART について述べる。

#### 1. 厚労省研究班による現時点での推奨案

前項で述べたわが国の周産期における HIV 感染の実状より, 推奨案を作成, 表5に整理した。

最も基本的な HIV 母子感染対策は妊婦の HIV スクリーニングである。妊婦が HIV に感染しているか否かがわかっていなければその後の対策の施しようがないからである。当班の班は「スク



表5 厚労省研究班による現時点での推奨案

Mandatory
1. HIV screening in early pregnancy
2. ART with HAART during pregnancy
Strongly Recommended
3. Elective cesarean section prior to the onset of labor
4. Avoiding breast feeding
Reconsidered
5. AZT div during cesarean section for mother
6. AZT syrup for newborn

リーニング無くして対策無し」がこの間の事情をよく表している。

さて、妊婦 HIVスクリーニングで大切なことはその集団の感染率が低くなればなるほど偽陽性率は上昇し、陽性的中率が低くなることである。わが国の妊婦の HIV 感染率は0.01～0.02%という

超低頻度であり、そのためにその陽性的中率は7.7% (真の感染者) に過ぎない。すなわち、「要精査」と告げられた妊婦の92.3%は非感染者であり、スクリーニングの段階で要精査と妊婦に告げる現行の方式(ほとんどすべての産婦人科施設が採用)は、妊婦に不必要かつ深刻な精神的不安・苦痛を与える恐れがあり、改善が必要である。どうすればよいであろうか。簡単である。要精査症例は再採血をせずに自動的に確認試験(nested PCR, Western blotting: WB)に廻る「自動システム」を構築すればよいとわれわれは考えている。現在、栃木県では、産婦人科施設と県下のコマーシャルラボの協力を得て、この自動システムを実験的に昨年開始した(図2)。1年の試行期間を経て問題がなければ日本エイズ学会、日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本小児科学会などの関連学会に提言する予定である。

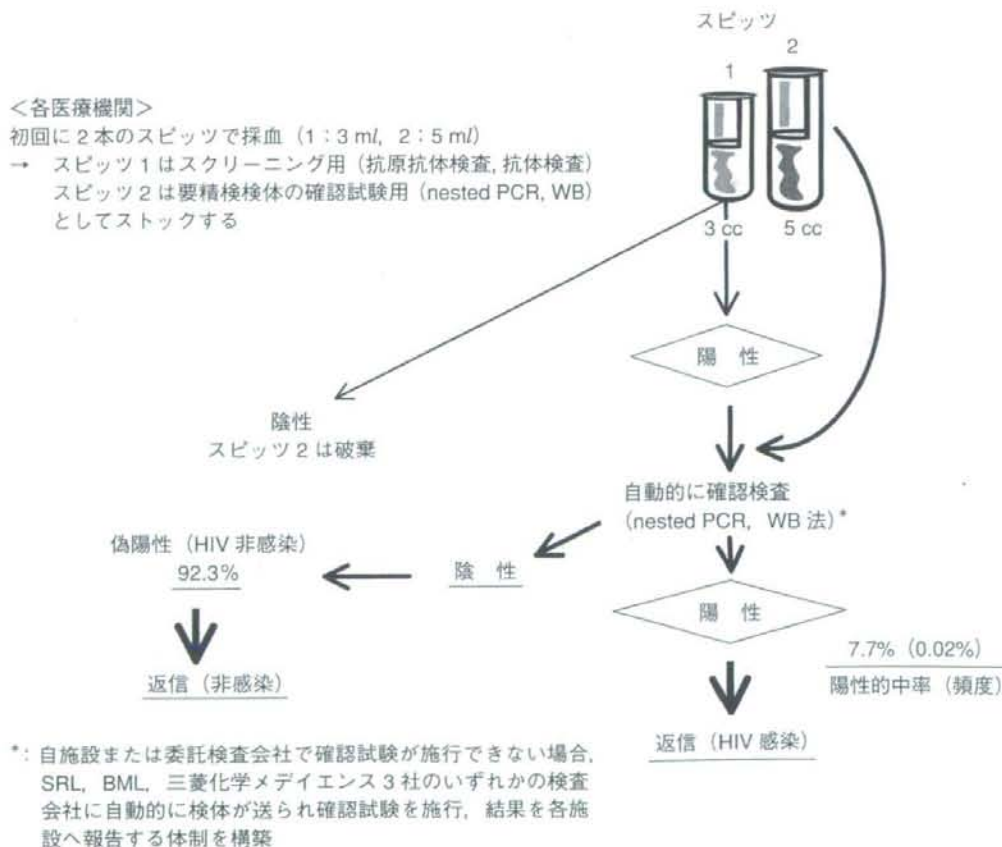


図2 妊婦 HIVスクリーニング—確認検査 (栃木方式)

表6 HIV感染出生児の予後とARTの関係

	n	増悪なし	AIDS発症	死亡	好転
無治療群	20	8 (40.0)	6 (30.0)	6 (30.0)	—
ART (1~2剤) 群	3	1 (33.3)	—	2 (66.7)	—
HAART (3~4剤) 群	11	10 (90.9)	—	—	1 (9.1)

ART: anti-retrovirus therapy, HAART: highly active ART, ( ): %

当班の成績、文献的考察よりHIV陽性妊婦へのHAART施行は必須である。また、CDCの推奨のごとく分娩時妊婦血中HIV viral loads (<1,000 copies/ml) 症例で、経膈分娩可とする選択はわが国の国民性からして時期尚早であろう。Strongly recommendedに分類した所以である。HAART治療が奏効を呈した症例において母乳哺育の是非が検討されているが、「万全」を期する国民性、経済的な状況を考慮して、明確なエビデンスが得られるまで待ったほうが無難であろう。一方、AZTの分娩時母体への点滴投与および新生児へのAZTシロップ投与は再考の余地があると思われる。

## 2. HIV母子感染児の治療

小児科分担当ではHIV母子感染児34例の後方視的、一部前方視的フォローアップ調査より表6に示す結果を得た。内訳は無治療群20名、二剤ART治療群3名、3~4剤HAART治療群11例である。無治療群では6名、30%がAIDS発症、同じく6名が死亡に至ったが、残り8名、40%は最長8歳までAIDSを発症することなく経過している。二剤ART群では2名、67%が死亡したが、HAART群では全例が増悪なく経過し(最長15歳まで)、AIDSからの脱出例も1例みられた。

以上より、HIV感染はARTの進歩に伴い、もはや致命的なものではなくなりつつあるといえる。

## おわりに

HIV感染者に対する社会的・経済的・心理的支援は今後最大の問題である。感染児への告知時期、結婚時の配偶者に対する告知、感染者の挙児

希望支援、妊婦HAART治療の出生児への影響(重症貧血、突然死など)、医療施設、特にエイズ拠点病院の充実などなど、枚挙にいとまがない。しかし、幸いなことにわが国ではHIV感染に社会の理解が深まりつつあり、今後の推移に期待したい。

## 参考文献

- 1) 平成15年度厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業(H15-エイズ-007)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), 2004
- 2) 平成16年度厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業(H15-エイズ-007)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(主任研究者:稲葉憲之), 2005
- 3) 塚原優己(編): HIV母子感染予防対策マニュアル第4版, 平成17年度厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業(H15-エイズ-007)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(主任研究者:稲葉憲之), 2006
- 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) CDC: Achievements in public health. Reduction in perinatal transmission of HIV infection—United States, 1985–2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 55: 592-597, 2006
- 6) Sachdeva N, Oshima K, Cotter A, et al: Analysis of immunological markers associated with pregnancy and HIV-1 infection: relevance in perinatal transmission in HIV-infected pregnant women with low plasma viral load. Am J Reprod Immunol 60: 264-273, 2008
- 7) Taniguchi H, Tukahara Y, Kita T, et al: Prevention of mother-to-child transmission of the HIV infection. Nippon Rinsho 65(Suppl 3): 518-522, 2007
- 8) 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 他: HIV予防と対策「スクリーニング無くして対策無し」。日本エイズ学会誌9: 6-10, 2007



## 原 著

わが国における HIV 母子感染の現況  
—全国の病院小児科へのアンケート調査から—尾崎 由和<sup>1)2)</sup>, 外川 正生<sup>2)</sup>, 葛西 健郎<sup>2)</sup>, 大場 悟<sup>2)</sup>, 國方 徹也<sup>2)</sup>, 吉野 直人<sup>2)</sup>,  
榎本てる子<sup>2)</sup>, 戸谷 良造<sup>2)</sup>, 喜多 恒和<sup>2)</sup>, 和田 裕一<sup>2)</sup>, 塚原 優己<sup>2)</sup>, 稲葉 憲<sup>2)</sup><sup>1)</sup> 国立病院機構大阪医療センター小児科, <sup>2)</sup> 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」班**目的:** HIV 感染女性から出生した児について, HIV 母子感染 (MTCT) 予防対策の効果を検証すること。非感染児における抗ウイルス薬曝露の影響を調査すること。感染児における病態と診療実態を調査すること。**方法:** 8 年間にわたり, 全国の病院小児科にアンケート調査を行った。一次調査で HIV 感染女性から出生した児を診療した経験があるかどうかを質問し, 経験のある施設に対して, 詳細な二次調査を行った。また 2004 年度に非感染児, 2005 年度に感染児に対しての追跡調査を行った。**結果:** 2006 年度までに把握できた HIV 感染女性から出生した児は 287 例で, うち 42 例に MTCT を認めた。MTCT 率は, 1996 年以降の予防対策の徹底 (母児への抗ウイルス薬療法, 予定帝王切開分娩, 断乳の全て) により 0.6% まで低下した。非感染児では新生児期に貧血を認めた例が多かった。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 例に多剤併用療法が行われていた。**結論:** MTCT 予防対策により母子感染率は 0% に近づいている。この効果を継続するためには妊婦 HIV 抗体検査実施率を 100% にすることが重要である。児への副作用の問題があり, 現在の MTCT 予防策が適切かどうかは, 今後とも検討が必要である。年長感染児では多剤併用療法導入が進み, 病状の安定している例が増えている。**キーワード:** HIV/AIDS, 母子感染予防, 抗ウイルス療法, アンケート調査, 病院小児科

日本エイズ学会誌 10: 107-117, 2008

## 緒 言

厚生労働省エイズ動向委員会の報告<sup>1)</sup>によると, わが国では母子感染 (MTCT) による HIV 感染者はまだきわめて少ない。しかし HIV 感染者は年々増加を続けており, 平成 18 年では日本国籍女性は 49 件と前年 (32 件) から増加している<sup>1)</sup>。これに伴い HIV 感染女性から出生する児もさらに増加していく可能性が高く, MTCT を予防することは今後とも重要であると考えられる。MTCT 予防に関しては, The Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol (PACTG) 076 により妊婦と新生児に zidovudine (ZDV) を投与することが有効であるとの報告<sup>2)</sup>以降, 抗ウイルス療法 (ART) を用いた対策が進んだ。さらに 1998 年頃から妊婦に多剤併用療法 (HAART) が行われるようになり<sup>3,4)</sup>, また陣痛発来前の予定帝王切開 (C/S) が有効であると報告されている<sup>4,5)</sup>。現在わが国では, 妊婦に ART (近年は HAART が中心) を行い, 分娩様式は予定 C/S とし, 出生した児には ZDV を 6 週間服用させ, さらに母乳を授与しないという方法がスタンダードとなっている<sup>6)</sup> が, 外国と比較して症例数が非常に少ないため, MTCT 予防対策の評価は不十分であった。

また HIV 感染女性から出生した児が, わが国においても少しずつ増加するにつれ, 感染児における問題点, 非感染児における MTCT 予防の影響を検討する必要がでてきているが, やはり症例数が少ないため, 個々の医師の経験は限定的なものとなっている。

われわれは 1999 年度から 8 年間にわたり, 全国の病院小児科にアンケート調査を実施することで, わが国における HIV 母子感染の現況を把握してきた。これにより, わが国におけるこれまでの MTCT 予防対策の効果を調査・検証し, また非感染児における抗ウイルス薬曝露の影響, および感染児における病態と診療実態を調査したので報告する。

## 方 法

1999 年度以降 8 年間にわたり, 毎年 2 段階の郵送アンケート法によって症例の収集を行った。一次調査では, 全

著者連絡先: 尾崎由和 (〒540-0006 大阪市中央区法円坂 2-1-14 国立病院機構大阪医療センター小児科)  
Fax: 06-6943-6467

2007 年 7 月 12 日受付; 2008 年 3 月 26 日受理

国の小児科を標榜する病院すべてに対し、HIV 感染女性から出生した児を診療した経験があるかどうかを質問し、返信はがきにより回答を得た。経験ありと回答した施設に対して、詳細な二次調査票を発送し、分娩方法、妊娠中および新生児への ART の有無、HIV 母子感染の有無、児の予後などを調査した。児の感染の有無については、血中の HIV 抗原検査が陽性の場合には感染例、生後 1 カ月以降および生後 4 カ月以降に測定した 2 回の血中 HIV 抗原検査が陰性の場合には非感染例、どちらにも当てはまらないものは未確定例とした。

また 2004 年度に、非感染児に対する追跡調査を行った。1998 年以降に出生した症例のうち 30 施設、68 例に対してアンケート調査を行い、21 施設、50 例から回答を得た。さらに 2005 年度には、感染児に対する追跡調査を行った。当研究班がこれまでに把握したデータベースから国内に現存すると思われる 15 施設 26 例のうち、追跡調査の協力が得られた 13 施設の 24 例を対象とした。

統計解析については、計量データは t 検定（両側）で比較し、計数データは  $\chi^2$  検定で比較した。有意水準は  $P < 0.05$  とした。

〈個人情報保護への配慮について〉

研究計画は分担研究者（外川正生）が所属する大阪市立総合医療センターにおいて、倫理委員会の審査と承認を受け、患者へ説明し同意を取得することを原則として調査を実施した。アンケートには個人名は記載せず、症例は施設ごとに番号をつけて暗号化し、データは大阪市立総合医療

センターで一元管理した。

## 結 果

### 1. 2006 年度の病院小児科一次・二次調査

2006 年度における一次調査では、小児科廃止等による返送を除いた有効送付数は 3,200 件、有効回答数は 1,511 件であり、回答率は 47.3% であった。一次調査では、21 施設 30 例の新規または未報告の診療経験があるとの回答が寄せられた。さらに私信によって調査施設を追加し、最終的には、32 施設のべ 40 例を把握した。この 32 施設に対して調査を行ったところ、3 施設は実際には症例経験がなく、対象施設数 29、対象患者数 40 であることがわかった。40 例の内訳は新規 30 例、未報告 10 例であった。以上から、2006 年度は最終的に 29 施設の 40 例について二次詳細調査を依頼し、2007 年 1 月 16 日までに、13 施設から 22 例の回答を得た。1 施設は本調査に対する患者同意が得られず回答不能との返事であった。従って 46% (13/28) の施設が回答することによって 56% (22/39) の症例について回収することができた。この 22 例を解析すると、複数施設からの重複報告症例が 1 例、過去の報告に同一症例が認められるものが 4 例含まれていた。従って、新規報告は 17 例であった。この 17 例中、感染例は 1 例、非感染が 11 例、未確定が 5 例であった。

この結果、過去の報告と合わせ、小児科調査による出生児の累計は、重複報告を除くと 287 例となり、その内訳は感染 42 例、非感染 199 例、未確定・不明 46 例となった。

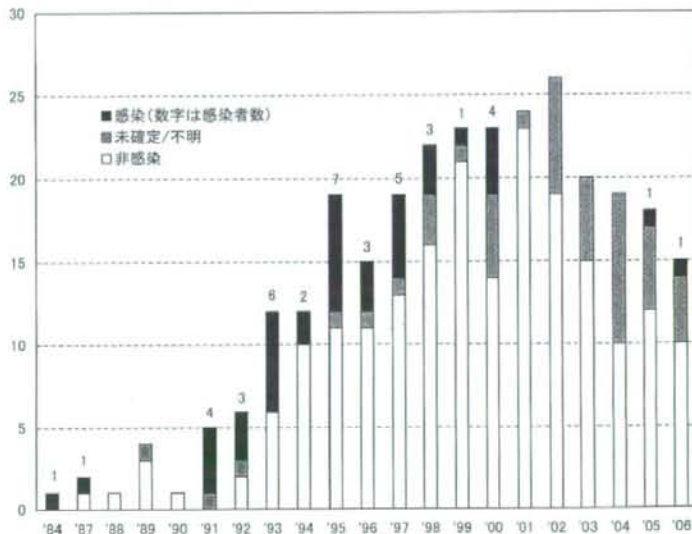


図 年次別出生数と感染状況



## 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られた。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いて, 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	青森	1	0	1	0
		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
関東・甲信越	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	
	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	5	0	5	1	
	北陸	富山	1	1	0	0
石川		0	0	0	0	
福井		2	0	2	0	
東海	岐阜	1	0	0	1	
	静岡	17	0	11	6	
	愛知	27	0	22	5	
	三重	3	1	2	0	
近畿	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	
	中国・四国	鳥取	0	0	0	0
島根		0	0	0	0	
岡山		0	0	0	0	
広島		2	1	1	0	
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	
九州		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	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						経膈分娩						分娩様式不明				
		母児とも 投薬なし	母のみ	予防投薬 児のみ	母と児	投薬 不明	合計	母児とも 投薬なし	母のみ	予防投薬 児のみ	母と児	投薬 不明	合計	母児とも 投薬なし	母のみ	予防投薬 母と児	投薬 不明	合計	母児とも 投薬なし	母と児	予防投薬 不明	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	0	1 (1)
1987	2 (1)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1988	1	1	0	0	0	0	1	0	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	0	0	0	0	0	0
1990	1	1	0	0	0	0	1	0	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	0	0	0	0	0	0
1992	6 (3)	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1993	12 (6)	4 (1)	0	0	0	0	4 (1)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)
1994	12 (2)	3	2	0	0	0	5	2	0	0	0	0	2	4 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)
1995	19 (7)	4 (1)	2 (1)	0	0	4	10 (2)	1	1	0	0	0	2	5 (4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)
1996	15 (2)	3	3	1	1	1	9	2 (1)	0	0	0	0	1	3 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1997	19 (6)	3	3	2	6 (1)	1 (1)	15 (2)	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)	3 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1998	22 (3)	2	2	1	13	0	18	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)	2 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1999	23 (1)	0	0	1	19	1	21	1	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2000	23 (4)	0	0	1	14	2	17	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)	3 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)
2001	24	0	0	1	20	1	22	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2002	26	0	0	1	21	0	22	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2003	30	0	0	0	16	0	16	0	0	0	0	0	2	1	1	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	0
2005	18 (1)	0	1	1 (1)	15 (1)	0	15 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2006	15 (1)	0	0	0	13	0	13	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
総数	257 (41)	26 (2)	13 (1)	9 (1)	154 (1)	10 (1)	212 (7)	11 (4)	1	7	0	0	19 (4)	38 (2)	3 (1)	4	4 (2)	50 (26)	4 (4)	1	1 (1)	1 (1)	6 (5)	

( ) 内は児のHIV陽性数/母数



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群に分けて比較した。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と有意差を認めしたが、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と有意差を認めしたが、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	
	週数記載例	30	191	
在胎週数	Range(w)	29-41	29-43	<0.0001
	平均±1SD(w)	37.9±2.6	36.1±1.6	
	体重記載例	34	195	
出生体重	Range(g)	1568-4000	1322-4350	<0.0001
	平均±1SD(g)	3102±573	2577±407	
	Apgar記載例	12	182	
Apgar score(5分値)	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な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<sup>7)</sup>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)	症例数	無症状・検査	呼吸障害	高熱症	体重増加不良	歩行障害	中耳炎	リンパ節腫大	肝障害	肝脾腫	初発状況	備考(他診)
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					

(重複あり)

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				1	51.7%
1-3			5			1					83.3%
4-8	2			1				8	2	1	21.4%
9-12	1	1						5		1	11.1%
13-								4			0.0%
不明				1	1						60.0%

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<sup>2)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3,4)</sup>。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<sup>5)</sup>。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<sup>8,9)</sup> 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されている<sup>4)</sup>。また母乳により児に HIV が感染することもわかっており<sup>10,11)</sup>, 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<sup>11,12)</sup>。

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<sup>13-15)</sup>。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<sup>16,17)</sup>, ミトコンドリア機能異常の報告<sup>18)</sup> 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<sup>19)</sup>。European Collaborative Study の報告<sup>4)</sup> 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<sup>20)</sup>。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<sup>3)</sup>。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 を行わなかった群に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