

Table III List of HLA-Class II Alleles in Patients and Their Husbands

No. of patient	Wife or husband	Age of patient	Pre-eclampsia or gestational hypertension	HLA-DRB1	HLA-DQB1	HLA-DPB1
1	Wife	28	PE	0803/1201	0303/0601	0501/0501
	Husband			0901/1302	0303/0604	0201/0401
2	Wife	31	PE	0901/1201	0302/0303	0201/0501
	Husband			0901/0901	0303/0303	0201/0301
3	Wife	32	PE	0405/0803	0401/0601	0201/0501
	Husband			0405/1302	0401/0604	0401/0501
4	Wife	27	GH	0101/0402	0303/0501	0501/1801
	Husband			0405/1302	0303/0401	0501/0501
5	Wife	27	PE	0410/1501	0402/0602 = 03	0201/0301
	Husband			0101/1501	0501/0602 = 03	0202/1601
6	Wife	38	PE	1401/1502	0503/0601	0901/1401
	Husband			1301/1502	0601/0602 = 03	0201/1701
7	Wife	25	PE	0101/0406	0302/0501	0201/0501
	Husband			0405/1301	0401/0602 = 03	0201/0501
8	Wife	28	PE	1201/1401	0301/0502	0201/0501
	Husband			0803/1302	0601/0602 = 03	0201/0501
9	Wife	31	PE	0403/1302	0302/0604	0201/0401
	Husband			0405/0803	0401/0601	0201/0501
10	Wife	25	PE	0901/1501	0303/0602 = 03	0501/1301
	Husband			1201/1501	0301/0602 = 03	0401/1001
11	Wife	21	GH	0405/0406	0302/0401	0501/0501
	Husband			1401/1401	0302/0601	0201/0301
12	Wife	30	PE	0403/0405	0302/0401	0501/0501
	Husband			0403/0410	0303/0303	0201/0301
13	Wife	28	PE	1202/1502	0301/0601	0501/0901
	Husband			0901/0901	0303/0303	0501/0501
14	Wife	36	GH	0803/1302	0601/0604	0202/0401
	Husband			0101/0405	0401/0501	0201/0201
15	Wife	38	PE	1201/1502	0301/0601	0501/0901
	Husband			1201/1501	0303/0602 = 03	0201/0501
16	Wife	37	PE	0101/0802	0302/0501	0201/0501
	Husband			0901/1502	0303/0601	0501/1701
17	Wife	27	PE	0803/0803	0302/0502	0201/0501
	Husband			1501/1501	0601/0602 = 03	0501/1701
18	Wife	21	PE	1101/1405	0301/0503	0201/0501
	Husband			1401/1502	0502/0601	0402/1701
19	Wife	33	PE	0405/1201	0303/0401	0301/0402
	Husband			1501/1602	0502/0602 = 03	0501/0501
20	Wife	31	GH	1501/1501	0602 = 03/0602 = 03	0402/1301
	Husband			0406/0901	0302/0303	0501/1401
21	Wife	20	PE	1201/1502	0301/0601	0501/1701
	Husband			0101/1201	0301/0501	0402/0501
22	Wife	34	PE	1302/1502	0601/0604	0401/1701
	Husband			1501/1602	0602 = 03/0602 = 03	0501/0501
23	Wife	27	PE	0406/1401	0302/0503	0201/0501
	Husband			0101/0407	0302/0601	0501/1701
24	Wife	26	PE	0403/1101	0302/0302	0501/0501
	Husband			0901/1405	0302/0503	0501/0501
25	Wife	37	PE	0405/1502	0401/0601	0201/0501
	Husband			0802/1401	0302/0502	0501/0501

Table III (Continued)

No. of patient	Wife or husband	Age of patient	Pre-eclampsia or gestational hypertension	HLA-DRB1	HLA-DQB1	HLA-DPB1
26	Wife	25	PE	0405/1502	0401/0602 + 03	0501/0501
	Husband			0803/1502	0601/0601	0501/1701
27	Wife	27	PE	1201/1201	0303/0501	0501/0501
	Husband			0403/1502	0302/0601	0301/0901
28	Wife	23	PE	0405/1201	0303/0401	0501/0501
	Husband			0804/1101	0301/0302	0402/0501
29	Wife	27	PE	0803/1201	0303/0601	0201/0501
	Husband			0901/1502	0402/0601	0201/1701
30	Wife	34	PE	0405/1405	0401/0503	0402/0501
	Husband			0405/1502	0401/0601	0201/0201
31	Wife	34	PE	0901/0901	0303/0502	0201/0501
	Husband			0403/1302	0302/0604	0201/0201
32	Wife	28	PE	0405/0802	0401/0402	0202/0501
	Husband			0405/0405	0302/0401	0402/0501
33	Wife	23	PE	1401/1405	0502/0503	0501/1401
	Husband			1202/1501	0301/0604	0501/0501
34	Wife	25	PE	0405/1302	0401/0604	0501/0501
	Husband			0403/0405	0302/0401	0402/0501
35	Wife	43	PE	0405/0802	0302/0401	0501/0501
	Husband			0403/0901	0302/0303	0301/0501
36	Wife	24	PE	0901/1401	0303/0502	0402/0501
	Husband			0803/0901	0303/0601	0201/0501
37	Wife	29	PE	0901/1502	0303/0602 + 03	0301/0402
	Husband			0405/0408	0302/0401	0402/0501
38	Wife	42	PE	0405/1501	0401/0602 + 03	0501/0501
	Husband			0403/0406	0302/0302	0201/0201
39	Wife	27	PE	0405/1501	0402/0602 + 03	0201/0501
	Husband			0408/1501	0301/0602	0201/1401
40	Wife	35	GH	1302/1302	0303/0604	0401/0402
	Husband			0803/0803	0303/0601	0201/0202
41	Wife	35	GH	0410/1501	0402/0602 + 03	0201/0401
	Husband			0407/0901	0302/0303	0201/0301
42	Wife	32	GH	1101/1502	0501/0601	0201/1701
	Husband			0406/0901	0303/0402	0501/0501
43	Wife	32	PE	0410/0803	0402/0601	0201/0402
	Husband			0405/1502	0401/0601	0201/1701
44	Wife	33	PE	0901/1501	0303/0602 + 03	0201/0501
	Husband			1201/1403	0301/0604	0201/0401
45	Wife	30	GH	0405/0901	0303/0401	0201/0202
	Husband			0405/0901	0303/0401	0201/0501
46	Wife	33	PE	0405/1201	0303/0401	0501/0501
	Husband			0901/1502	0303/0601	0201/0501
47	Wife	31	PE	1302/1501	0604/0604	0201/0402
	Husband			1201/1302	0303/0604	0401/0501
48	Wife	31	PE	0405/1405	0401/0503	0501/0501
	Husband			0403/1101	0301/0302	0201/0501
49	Wife	30	GH	0101/1302	0501/0602 + 03	0201/0501
	Husband			1403/1502	0301/0601	0201/1701
50	Wife	39	PE	0406/0803	0302/0601	0201/0501
	Husband			0407/1405	0302/0503	0201/0501

Table III (Continued)

No. of patient	Wife or husband	Age of patient	Pre-eclampsia or gestational hypertension	HLA-DRB1	HLA-DQB1	HLA-DPB1
51	Wife	35	PE	0901/0901	0303/0303	0201/0501
	Husband			0403/1502	0302/0601	0201/0501
52	Wife	30	PE	0410/1101	0302/0402	0301/0501
	Husband			1302/1501	0602/0604	0201/0201
53	Wife	25	PE	0403/1502	0402/0601	0201/0901
	Husband			0403/0802	0302/0302	0201/0201
54	Wife	32	PE	0101/1501	0501/0601	0401/1701
	Husband			1502/1502	0302/0601	0201/0901
55	Wife	35	PE	0405/0405	0401/0401	0301/0501
	Husband			0901/1302	0402/0402	0401/0501
56	Wife	34	PE	0405/0901	0303/0401	0201/0501
	Husband			0401/1201	0302/0401	0201/0501
57	Wife	26	PE	0405/0803	0401/0601	0501/1801
	Husband			1501/1501	0303/0303	0501/0501

their partner's types for the HLA-DRB1 genotypes or phenotypes, HLA-DQB1 genotypes or phenotypes, and HLA-DPB1 genotypes or phenotypes, respectively. If one allele was shared, one mismatch was scored. If genotypes or phenotypes from both individuals were identical, a zero mismatch was recorded. A zero mismatch was also recorded in cases where the male was homozygous for a genotype or phenotype shared by his partner. Thus, the number of mismatched types of one locus ranged from zero to two, and the number of mismatched types of three loci (HLA-DRB1 genotypes or phenotypes, HLA-DQB1 genotypes or phenotypes, and HLA-DPB1 genotypes or phenotypes) ranged from zero to six.

Statistical Analyses

The chi-squared test was used to analyze any significance in the difference between the number of incompatible alleles for the HLA-DRB1 genotypes or phenotypes, HLA-DQB1 genotypes or phenotypes, and HLA-DPB1 genotypes or phenotypes in the patient and control couples.

Results

A list showing the HLA-genotyping of the patients with severe PE/GH and their partners is shown in Table III. The age of the patients ranged from 20 to

43 years. Of 57 patients, nine cases had only GH, and the remaining 48 cases had hypertension with proteinuria (PE).

The numbers of patient couples and control couples with each number of mismatched alleles of the HLA-DR genotype and phenotype are shown in Table IV. Of 57 patient couples, a two allele-mismatch of the HLA-DR genotype was observed in 34 couples (59.7%), and a one allele-mismatch was observed in 21 couples (36.8%), while no mismatch was observed in two couples (3.5%). Of 74 control

Table IV Number of Incompatible Alleles of HLA-DR Genotype and Phenotype in Patient Couples with PE/GH and Control Couples

The number of incompatible alleles	Incompatible allele DR genotype The number of couples		Incompatible allele DR phenotype The number of couples	
	Patients (n = 57)	Controls (n = 74)	Patients (n = 57)	Controls (n = 74)
0	2 (3.5)	3 (4.1)	9 (15.8)	8 (10.8)
1	21 (36.8)	20 (27.0)	28 (49.1)	28 (37.8)
2	34 (59.7)	51 (68.9)	20 (35.1)	38 (51.4)

Values in parentheses are expressed as percentage.
Not significant by chi-squared test.

couples, a two allele-mismatch of the HLA-DR genotype was observed in 51 couples (68.9%), and a one allele-mismatch was observed in 20 couples (27.0%), while no mismatch was observed in three couples (4.1%). Thus, no significant difference was observed between patient couples and control couples. Of 57 patient couples, a two allele-mismatch of the HLA-DR phenotype was observed in 20 couples (35.1%), and a one allele-mismatch was observed in 28 couples (49.1%), while no mismatch was observed in nine couples (15.8%). Of 74 control couples, a two allele-mismatch of the HLA-DR phenotype was observed in 38 couples (51.4%), and a one allele-mismatch was observed in 28 couples (37.8%), while no mismatch was observed in eight couples (10.8%). There was no significant difference between patient couples and control couples as regards HLA-DR phenotype, although two-allele mismatches were less frequent in patient couples compared with control couples (two-allele mismatch *versus* one and no-allele mismatch; $P = 0.063$ by chi-squared test).

The numbers of patient couples and control couples with each number of mismatched alleles of the HLA-DQ genotype and phenotype are shown in Table V, and the numbers of patient couples and control couples with each number of mismatched alleles of the HLA-DP genotype and phenotype are shown in Table VI. No significant difference was observed between patient couples and control couples concerning the HLA-DQ alleles or HLA-DP alleles.

Table V Number of Incompatible Alleles of HLA-DQ Genotype and Phenotype in Patient Couples with PE/GH and Control Couples

The number of incompatible alleles	incompatible allele DQ genotype The number of couples		incompatible allele DQ phenotype The number of couples	
	Patients (n = 57)	Controls (n = 74)	Patients (n = 57)	Controls (n = 74)
0	2 (3.5)	5 (6.8)	16 (28.1)	20 (27.0)
1	32 (56.1)	34 (45.9)	33 (61.4)	47 (63.5)
2	23 (40.4)	35 (47.3)	6 (10.5)	7 (9.5)

Values in parentheses are expressed as percentage.
Not significant by chi-squared test.

Table VI Number of Incompatible Alleles of HLA-DP Genotype and Phenotype in Patient Couples with PE/GH and Control Couples

The number of incompatible alleles	incompatible allele DP genotype The number of couples		incompatible allele DP phenotype The number of couples	
	Patients (n = 57)	Controls (n = 74)	Patients (n = 57)	Controls (n = 74)
0	13 (22.8)	12 (16.2)	13 (22.8)	16 (21.6)
1	32 (56.1)	35 (47.3)	35 (61.4)	37 (50.0)
2	12 (21.1)	27 (36.5)	9 (15.8)	21 (28.4)

Values in parentheses are expressed as percentage.
Not significant by chi-squared test.

The number of patient couples and control couples with each number of mismatched alleles of the HLA-DR and -DQ genotype and phenotype is shown in Table VII. The number of mismatch ranged from 0 to 4. No significant difference was observed between patient couples and control couples concerning the HLA-DR and -DQ alleles.

The numbers of patient couples and control couples with each number of mismatched alleles of the HLA-DR, -DQ, and -DP genotype are shown in Table VIII. The number of patient couples with zero, one, two, three, and four-allele mismatches was 41

Table VII Number of Incompatible Alleles of HLA-DR and -DQ Genotype and Phenotype in Patient Couples with PE/GH and Control Couples

The number of incompatible alleles	incompatible allele DR and DQ genotype The number of couples		incompatible allele DR and DQ phenotype The number of couples	
	Patients (n = 57)	Controls (n = 74)	Patients (n = 57)	Controls (n = 74)
0	2 (3.5)	2 (2.7)	3 (5.3)	4 (5.4)
1	0 (0.0)	3 (4.0)	15 (26.3)	12 (16.2)
2	19 (33.3)	15 (20.3)	22 (38.6)	27 (36.5)
3	15 (26.3)	23 (31.1)	12 (21.1)	25 (33.8)
4	21 (36.8)	31 (41.9)	5 (8.8)	6 (8.1)

Not significant by chi-squared test.
Values in parentheses are expressed as percentage.

Table VIII Number of Incompatible Alleles of HLA-DR, -DQ, and -DP Genotype in Patient Couples with PE/GH and Control Couples

The number of incompatible alleles	Patients (n = 57)	Controls (n = 74)
0	0 (0.0)	0 (0.0)
1	2 (3.5)	2 (2.7)
2	3 (5.2)	4 (5.4)
3	12 (21.1)	17 (23.0)
4	24 (42.1)	15 (20.3)
5	13 (22.8)	22 (29.7)
6	3 (5.3)	14 (18.9)
0 + 1 + 2 + 3 + 4 ^a	41 (71.9)	38 (51.4)
5 + 6 ^a	16 (28.1)	36 (48.6)

Values in parentheses are expressed as percentage.

^a0 + 1 + 2 + 3 + 4 versus 5 + 6; $P = 0.017$ by chi-squared test.

(71.9%), and with five and six-allele mismatches was 16 (28.1%). On the other hand, the number of control couples with zero, one, two, three, and four-allele mismatches was 38 (51.4%), and with five and six-allele mismatches was 36 (48.6%). Thus, the number of patient couples with five and six-allele mismatches was significantly lower compared with that in control couples ($P = 0.017$ by chi-squared test). The numbers of patient couples and control couples with each number of mismatched alleles of the HLA-DR, -DQ, and -DP phenotypes are shown in Table IX. The number of patient couples with zero, one, two, three, and four-allele mismatches

Table IX Number of Incompatible Alleles of HLA-DR, -DQ, and -DP Phenotype in Patient Couples with PE/GH and Control Couples

The number of incompatible alleles	Patients (n = 57)	Controls (n = 74)
0	0 (0.0)	2 (2.7)
1	5 (8.8)	5 (6.7)
2	14 (24.5)	18 (24.3)
3	22 (38.6)	19 (25.7)
4	11 (19.3)	19 (25.7)
5	5 (8.8)	16 (21.6)
6	0 (0.0)	0 (0.0)
0 + 1 + 2 + 3 + 4 ^a	52 (91.2)	58 (78.4)
5 + 6 ^a	5 (8.8)	16 (21.6)

^a0 + 1 + 2 + 3 + 4 versus 5 + 6; $P = 0.046$ by chi-squared test.

Values in parentheses are expressed as percentage.

was 52 (91.2%), and with five and six-allele mismatches was five (8.8%). On the other hand, the number of control couples with zero, one, two, three, and four-allele mismatches was 58 (78.4%), and with five and six-allele mismatches was 16 (21.6%). Thus, the number of patient couples with five and six-allele mismatches was also significantly lower compared with that in control couples ($P = 0.046$ by chi-squared test).

Discussion

In this study, we used the PCR-RFLP method to examine whether significant compatibility of HLA-class II alleles, namely HLA-DRB1, -DQB1, and -DPB1 alleles, existed between spouses with severe PE/GH, using 57 cases and 74 normal fertile couples. We adopted the PCR-RFLP method because there are many serologically undetermined or ambiguous class II antigens, evidenced by the fact that upwards of 25% of serological HLA-DR typing assignments were incorrect when compared with a more precise DNA-RFLP method reported in a multicenter study.²¹ The method enables us to determine simply and accurately HLA-class II genotypes, as well as class II serotypes, which have crucial biological functions.

The eligibility for patients in this study was determined to be GH (hypertension without proteinuria), as well as to be PE (hypertension with proteinuria). This is because hypertension has been recognized as a *a priori* etiology in manifestation of PE/GH, i.e., the core pathological change of PE/GH is hypertension, which is due to the vasoconstriction during pregnancy. Several classifications have given greater importance to hypertension in the definition of PE/GH, as publicized from ACOG,¹⁷ National High Blood Pressure Education Program,²² Canadian Hypertension Society,²³ ISSHP,²⁴ and Australian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy.²⁵

It has been noted that the active recognition of paternal (fetal) antigens by maternal immune system is beneficial for the maintenance of pregnancy, as proposed by Wegmann et al. in their immunotrophic theory.²⁻⁴ Especially, the shift to a Th2-related immune reaction, which elicits the production of humoral factor-related cytokines, from a Th1-related immune reaction is beneficial for pregnancy.^{26,27} Indeed, the excessive production of Th1-related cytokines, such as tumor necrosis factor- α at the decidua,

is considered to be related to the genesis of PE/GH.^{28,29} According to immunotrophic theory, the incompatibility between the maternal and paternal HLA elicits an appropriate maternal immune reaction against paternal (fetal) antigens. In this context, the analyses of the materno-paternal HLA relationship is considered to be very important, although there are not many reports concerning this issue.

We observed that significant compatibility existed between maternal and paternal HLA-class II alleles in patient couples with severe PE/GH when compared with normal fertile couples, i.e., the number of patient couples who showed five and six-allele mismatches was significantly lower compared with that in control couples. This means that the fetuses have less chance of possessing completely incompatible HLA-class II alleles against their mothers in PE/GH women compared with normal fertile women.

The findings obtained in this study support the theory that a deficit in the immunological recognition of paternal (fetal) antigens by the maternal immune system is involved in the genesis of PE/GH. However, the parental relationship of HLA antigens cannot always represent the maternal-fetal relationship.

Hiby et al. analyzed the combination of maternal KIR (killer immunoglobulin receptors) and fetal HLA-C genes in PE/GH.³⁰ They found that the specific combination of maternal KIR genotype with a fetal HLA-C is associated with an increased risk of PE/GH. Therefore, there is a possibility that some specific materno-fetal HLA relationship is involved in the genesis of PE/GH, and it is crucial to investigate the relationship directly to obtain a more concrete conclusion.

References

- 1 Redman CW, Sargent IL: The immunology of preeclampsia. In *Immunology of Pregnancy*, G Chauat (ed). London, CRC Press, 1993, pp 205–230.
- 2 Wegmann TG: Placental immunotrophism: maternal T cell enhance placental growth and function. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1987; 156:67–69.
- 3 Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR: Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 14:353–356.
- 4 Lin H, Mosmann TR, Guilbert L, Tuntipopipat S, Wegmann TG: Synthesis of T helper 2-type cytokines at the maternal-fetal interface. *J Immunol* 1993; 151:4562–4573.
- 5 Thomson G: HLA disease associations: models for the study of complex human genetic disorders. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1995; 32:183–219.
- 6 Margulies DH: The major histocompatibility complex. In *Fundamental Immunology Fourth Edition*, WE Paul (ed). Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1999, pp 263–285.
- 7 Takakuwa K, Arakawa M, Tamura M, Hataya I, Higashino M, Yasuda M, Tanaka K: HLA antigens in patients with severe preeclampsia. *J Perinat Med* 1997; 25:79–83.
- 8 Omu AE, Al QF, Bukhadour N: Human leukocyte antigens in pregnant women with pre-eclampsia associated with intrauterine growth retardation and in normal controls. *Arch Gynecol Obstet* 1998; 261:129–137.
- 9 Takakuwa K, Honda K, Ishii K, Hataya I, Yasuda M, Tanaka K: Studies on the HLA-DRB1 genotypes in Japanese women with severe pre-eclampsia positive and negative for anticardiolipin antibody using a polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism method. *Hum Reprod* 1999; 14:2980–2986.
- 10 Honda K, Takakuwa K, Hataya I, Yasuda M, Kurabayashi T, Tanaka K: HLA-DQB1 and HLA-DPB1 genotypes in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000; 96:385–389.
- 11 de Luca Brunori I, Battini L, Simonelli M, Clemente F, Brunori E, Mariotti ML, Genazzani AR: Increased HLA-DR homozygosity associated with pre-eclampsia. *Human Reprod* 2000; 15:1807–1812.
- 12 Simon P, Fauchet R, Pilorge M, Calvez C, Le Fiblec B, Cam G, Ang KS, Genetet B, Cloup B: Association of HLA DR4 with the risk of recurrence of pregnancy hypertension. *Kidney Int* 1988; 34:s125–s128.
- 13 Kilpatrick DC, Gibson F, Livingstone J, Liston WA: Pre-eclampsia is associated with HLA-DR sharing between mother and fetus. *Tissue Antigens* 1990; 35:178–181.
- 14 Hoff C, Peevy K, Giattina K, Spinnato JA, Peterson RD: Maternal-fetal HLA-DR relationships and pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol* 1992; 80:1007–1012.
- 15 Schneider K, Knutson F, Tamsen L, Sjoberg O: HLA antigen sharing in preeclampsia. *Gynaecol Obstet Invest* 1994; 37:87–90.
- 16 de Luca Brunori I, Battini L, Simonelli M, Brunori E, Valentino V, Curcio M, Mariotti ML, Lapi S, Genazzani AR: HLA-DR in couples associated with

- preeclampsia: background and updating by DNA sequencing. *J Reprod Immunol* 2003; 59:235-243.
- 17 Davey DA, MacGillivray I: The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:892-898.
 - 18 Ota M, Seki T, Fukushima K, Tsuji K, Inoko H: HLA-DRB1 genotyping by modified PCR-RFLP method combined with group-specific primers. *Tissue Antigens* 1992; 39:187-202.
 - 19 Nomura N, Ota M, Tsuji K, Inoko H: HLA-DQB1 genotyping by a modified PCR-RFLP method combined with group-specific primers. *Tissue Antigens* 1991; 38:53-59.
 - 20 Ota M, Seki T, Nomura N, Sugimura K, Mizuki N, Fukushima K, Tsuji K, Inoko H: Modified PCR-RFLP method for HLA-DPB1 and -DQA1 genotyping. *Tissue Antigens* 1991; 38:60-71.
 - 21 Opelz G, Mytilineos J, Scherer S, Dunkley H, Trejaut J, Chapman J, Middleton D, Savage D, Fischer O, Bignon JD, Bensa JC, Albert E, Noreen H: Survival of DNA HLA-DR typed and matched cadaver kidney transplants. *Lancet* 1991; 338:461-463.
 - 22 National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy: Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:S1-S22.
 - 23 Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW: Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997; 157:715-725.
 - 24 Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM: The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001; 20:ix-xiv.
 - 25 Brown MA, Hague WM, Higgins J, Lowe S, McCowan L, Oats J, Peek MJ, Rowan JA, Walters BN: The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: full consensus statement. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000; 40:139-155.
 - 26 Lim KJH, Odukoya OA, Ajjan RA, Li T, Weetman AP, Cooke ID: The role of T-helper cytokines in human reproduction. *Fertil Steril* 2000; 73:136-142.
 - 27 Chaouat G, Zourbas S, Ostogic S, Lappree-Delage G, Dubanchet S, Ledee N, Martal J: A brief review of recent data on some cytokine expression at the materno-foetal interface which might challenge the classical Th1/Th2 dichotomy. *J Reprod Immunol* 2002; 53:241-256.
 - 28 Vince GS, Starkey PM, Austgulen R: Interleukin-6, tumour necrosis factor and soluble tumour necrosis factor receptors in women with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1995; 102:20-25.
 - 29 Todt JC, Yang Y, Lei J: Effects of tumor necrosis factor alpha on human trophoblast cell adhesion and motility. *Am J Reprod Immunol* 1996; 36:65-71.
 - 30 Hiby SE, Walker JJ, O'Shaughnessy KM, Redman CW, Carrington M, Trosdale J, Moffett A: Combination of maternal KIR and fetal HLA-C gene influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med* 2004; 200:957-965.



わが国独自の「HIV 母子感染予防対策マニュアル」改訂の骨子

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

谷口晴記^{*1} 井上孝実^{*2} 大金美和^{*3} 山田里佳^{*4}
 源河いくみ^{*5} 佐野(嶋)貴子^{*6} 辻麻里子^{*7} 内山正子^{*8}
 沼直美^{*9} 渡邊英恵^{*10} 喜多恒和^{*11} 外川正生^{*12}
 塚原優己^{*13}

「HIV 母子感染予防対策マニュアル」が改訂された。今回の改訂は、既存のマニュアルをすべて見直し、近年 EBM をもとに大きく変化した感染管理の観点から「スタンダードブリーチング」をキーワードとした。従来の産婦人科・小児科医師、助産師、看護師、HIV 専門看護師に加え、感染管理専門看護師、検査技師、カウンセラーらを執筆者に迎え、内容の充実を図った。原文は出版され、さらにエイズ予防財団・エイズ予防情報ネット (<http://api-net.jfap.or.jp/>) にアップされた。

はじめに

前回の改訂から約 2 年が経過しており、この間に一般の HIV 診療ガイドラインが見直されている。感染管理にスタンダードブリーチングが取り入れられ、HIV 感染者であっても特化した対策の必要性は減弱してきた。今回の改訂では、切迫早産や前期破水に対する対策や妊娠と HIV 感染の関係について新たに項を設けた。妊娠中の抗 HIV 薬の選択に関しても、新しいガイドラインに沿った推奨薬剤の組み合わせを掲載した。分娩方法の選択については、従来どおり陣痛発来前の選択的帝王切開を基本としているが、経陰分娩を選択せざるを得ない場合の対策も表記した。またクリニカルパスの活用を容易にするためにサンプルを紹介した。患者支援、外国人支援、産後のケア、家族計画や避妊方法なども大幅に加筆した。本マニュアル¹⁾の概要を紹介したい。

- ^{*1} Haruki TANIGUCHI
三重県立総合医療センター産婦人科
- ^{*2} Takami INOUE
ローズベルクリニック産婦人科
- ^{*3} Miwa OKANE
国立国際医療センター戸山病院エイズ開発治療・研究開発センターケア支援室
- ^{*4} Rika YAMADA
石川県立中央病院いしかわ総合母子医療センター産婦人科
- ^{*5} Ikumi GENKA
東京ミッドタウンクリニック内科
- ^{*6} Takako SANO (SHIMA)
神奈川県衛生研究所微生物部
- ^{*7} Mariko TUJI
国立病院機構九州医療センター感染症対策室
- ^{*8} Masako UCHIYAMA
新潟大学歯学部総合病院感染管理部
- ^{*9} Naomi NUMA
国立国際医療センター戸山病院看護部
- ^{*10} Hanae WATANABE
国立病院機構名古屋医療センター看護部
- ^{*11} Tsunekazu KITA
帝京大学医学部産婦人科
- ^{*12} Masao TOGAWA
大阪市立総合医療センター小児医療センター小児救急科
- ^{*13} Yuki TSUKAHARA
国立成育医療センター周産期治療部産科
〒510-8561 四日市市大字日永 5450-132 (三重県立総合医療センター)

I. わが国における HIV 感染妊娠の現状について

平成 18 年度 厚生労働省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」班研究報告書²⁾によれば以下のものである。

妊婦の HIV スクリーニング検査実施率は、病院調査で平成 11 年度の 73.2% から年々上昇し平成 18 年度には 95.3% となった。地域差は狭まりつつある。また診療所での HIV スクリーニング検査実施率は 90.9% であった。産婦人科施設に対する全国調査により累計 426 例の HIV 感染妊娠が報告され、小児科施設に対する全国調査により累計 287 例の HIV 感染妊婦からの出生児が報告された。HIV 感染妊婦の報告数は、毎年 30 例前後であったが 18 年度は 47 例と過去最高であった。産科と小児科の統合解析が行われ、平成 17 年度までの小児科全国調査で把握している HIV 感染妊婦女性からの出生児 266 例と産科全国調査で把握した HIV 感染妊娠 379 例を合わせた、のべ 645 例の臨床的・ウイルス学的情報を照合した結果、わが国におけるこれまでの全国調査での全報告数は 468 例であることが判明した。国籍別の HIV 感染妊婦数は、1990 年代に HIV 感染妊婦の多くを占めていたタイ国籍症例は著減し、代わって日本国籍症例の割合が増加している。妊娠中に HIV 感染と診断された妊婦の約 7 割が抗 HIV 療法を受けており、ほぼ全例で帝王切開分娩が行われ、予定帝王切開術例の母子感染率はわずか 0.5% であった。

II. 現時点での日本における HIV 母子感染予防対策の原則

すでにわが国においては表 1 に示した母子感染予防対策を完全に施行すれば、HIV 母子感染をほぼ防止できるという過言ではない。実際 1997 年以降、表 1 のすべての感染予防対策が行われた症例から母子感染が成立したという報告

表 1 HIV 母子感染予防対策

1. HIV 抗体検査 (妊娠初期)
2. 母児に対する抗ウイルス療法 (antiretroviral therapy : ART)
妊娠中の ART
分娩時の AZT の投与
児への AZT の投与
3. 帝王切開による分娩
4. 断乳 (人工栄養)

はない。近年、妊婦の HIV スクリーニング検査実施率は上昇してきており、平成 18 年度は 95.3% を超え、地域格差も少なくなってきたが、まだ 100% ではなく HIV 母子感染をなくすには、妊婦全例の HIV スクリーニング検査の実施が必須であり、それが達成できれば HIV 母子感染をほぼ制圧することが可能であろう。現在でも毎年母子感染例が報告されており、医療機関へ適切にアクセスできなかった例において HIV 母子感染が散見されている状態である。

III. HIV スクリーニング検査前後の説明

わが国の一般病院では臨床心理士などによる HIV カウンセリングの専門者を配置している施設が少なく、多くの産科施設では、妊婦に血算、B 型肝炎、梅毒など妊娠初期検査の一環として HIV 検査が含まれることを知らせるにとどめており、各々の施設が独自の方法でインフォームドコンセントを得ている。妊婦への検査説明には、現場の医師・看護師などが対応しているのが現状である。そこで本マニュアルでは、現場ですぐに応用できるように実際の検査の流れと検査結果の説明告知について詳細に記述した¹³⁾。

ことに HIV スクリーニング検査の結果の説明では以下の点を強調した。当研究班が行った調査では、妊婦における HIV 陽性率は 0.01% であり、HIV スクリーニング検査が陽性で確認検査が陰性となった、HIV スクリーニング検査の偽陽性発生率は約 0.1% であった。HIV スク

表2 検査結果説明の実際

スクリーニング検査陽性となった妊婦への説明は以下のとおりである

① 結果の意味
「今回はスクリーニング検査結果が陽性であり、このことは、確認検査が必要であるという結果を示しています」
「スクリーニング検査陽性の妊婦のほとんどが確認検査で HIV に感染していないことがわかっています」
「万が一確認検査で感染がわかった場合でも、専門的治療により妊娠継続、出産が可能で、胎児への感染が予防できます」

② 確認検査の方法
「確認検査の方法は、少量の血液を採取するだけです」
「確認検査の結果は、検査から 1~2 週間後に本人に直接伝えられます」

③ 確認検査へのアクセス
(自施設が確認検査を実施していない場合は) 確認検査を実施している機関への紹介状に加え、場所、受診方法(予約窓口や手続法)を具体的に妊婦に伝える
紹介先病院に対し、妊婦スクリーニング検査で陽性が出たため、確認検査を依頼することを事前連絡、具体的な紹介方法を確認し、紹介先病院での妊婦対応が円滑に進むことを支援する

④ 妊婦の動揺への対応
・結果を聞いた直後を含め、確認検査受検まで動揺する妊婦が存在することを考慮し、以下の資料や相談機関を紹介し、妊婦の不安や疑問の解消に対応する。
妊婦に結果説明時に手渡せる資料
「妊婦 HIV スクリーニング検査(一次検査)で結果が陽性だった方へ」⁴⁾
相談機関
→マニュアル巻末のエイズ予防財団の電話相談やブロック拠点病院

リーニング検査結果が陽性となった妊婦のなかでの真の感染者(確認検査陽性者)は約9%であるということである。これは HIV スクリーニング検査陽性であっても、偽陽性である可能性がとても高い(100人に91人は非感染者)ということを示している。すなわち HIV スクリーニング検査の陽性的中率(検査で陽性であった場合に真に陽性である確率)は極めて低いということである。HIV スクリーニング検査陽性妊婦の動揺を防ぐために「確認検査をするまでは感染しているかどうかはわからない」が「ほとんどの妊婦が確認検査で感染していなかったことが確認されている」ことを明確に伝え、自院でサポートできなければ確認検査を実施できる病院に妊婦が受診できるよう支援することで、妊婦やその家族の心理的負担の軽減が可能となる(表2)。

IV. HIV 感染妊婦に対する支援

妊婦の HIV 感染が判明して、まずなされなければならないのは「妊娠を継続するか否についての自己決定」である。医療従事者は HIV 感染者自身が HIV 感染症の病態や治療の概要を理解し、今後の療養の見通しの下に妊娠を継続するか否かを自己決定できるように支援しなければならない。担当医師からは、妊娠継続した場合と継続しない場合の両方の経過について説明する。妊娠継続を選択した場合は、抗 HIV 療法開始から選択的帝王切開により出産するまでの経過と出産後の療養経過についても説明する。妊娠継続に関する自己決定を支援する際は、母子感染予防の開始時期や中絶可能な時期にも配慮する。妊娠継続の可否について、最終的には妊婦本人が決定したことが尊重され、この決定に基づいた最善の医療が保証されること

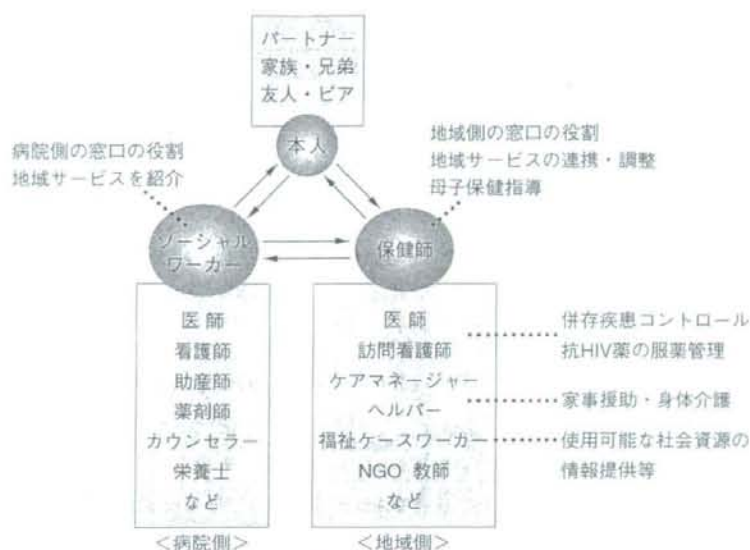


図1 HIV感染妊婦の支援ネットワーク

を説明する。またパートナーへの対応や支援はパートナーの健康状態の確認に必要であるばかりか、今後病気を抱えながらの療養生活や育児などの支えとなるメリットがある。HIV感染妊婦の支援者はパートナーや家族等の身近な存在だけではない。療養上の問題や課題を解決するために、外来通院中に地域の保健・医療・福祉サービスを利用することも多く、保健所や福祉事務所の果たす役割は大きい。「免疫機能障害による障害認定」を受けることで地域の福祉サービスが利用可能となり、妊婦を取り巻く支援ネットワークを広げる手段ともなる(図1)。

HIV感染症の治療では、高額な抗HIV薬にかかる費用負担も治療に大きな影響を及ぼす。プライバシーに関する不安から公的支援を躊躇する場合も少なくないが、前述の支援ネットワークのなかで解決を図ることが重要である。外国人患者の場合も同様に、今後の方針について解決を図る必要がある。マニュアルに様々なケースを図示した(図2)。

V. 妊娠中の抗HIV薬の選択

現在では薬剤耐性の観点よりHIV感染者には原則的に多剤併用療法(highly active antiretroviral therapy; HAART)が施行されている。HIV感染妊婦に対してもAZT単剤療法ではなく、児に対する安全性への懸念はあるもののHAARTが施行されている。開始時期は、器官形成期を避けて妊娠14週からとすることが原則とされている。

今回のマニュアルには2007年11月に発表されている米国Public Health Service Task ForceのHIV母子感染予防ガイドライン(<http://AIDSinfo.nih.gov>)が参考として載せられた。妊娠中に使用する抗HIV薬の推奨度を示す(表3)。母子感染の予防のためのHAARTの一つとしてネルフィナビル(NFV)は多く使用されてきたが、NFVを製造する製薬メーカーにより、NFVに発癌性や催奇形性のあるethyl methanesulfonate(EMS)が含まれているとの警告が2007年9月にあった。その結果、前述のHIV母子感染予防ガイドライン推奨不可のカテゴリーとされた。EMSに關

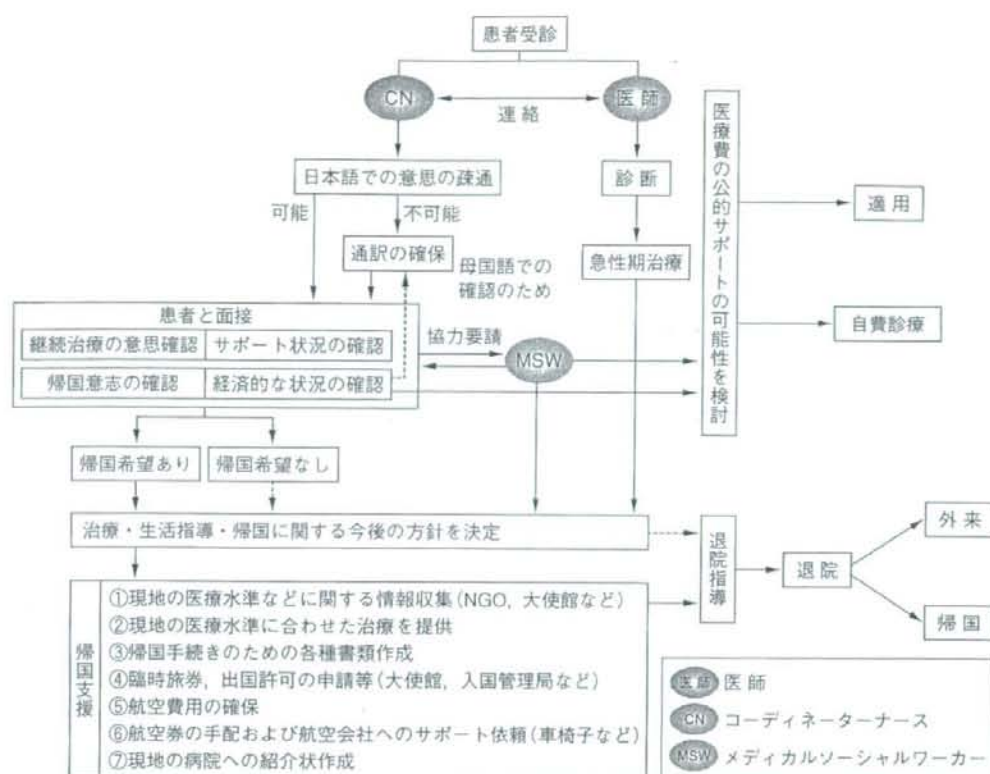


図2 外国人 HIV/AIDS 患者の診療の流れ (一部改訂)

表3 妊娠中に使用する抗 HIV 薬の推奨度

	NRTI (核酸逆転写酵素阻害剤)	NNRTI (非核酸逆転写酵素阻害剤)	PI (プロテアーゼ阻害剤)
推奨薬	AZT (zidovudine) 3TC (lamivudine)	NVP (nevirapine)	LPV/RTV (lopinavir/ritonavir)
代替薬	ddI (didanosine) FTC (emtricitabine) d4T (stavudine) ABC (abacavir)		IDV (indinavir) RTV (ritonavir) SQV/RTV (saquinavir/ritonavir)
データ不十分	TDF (tenofovir)		APV (amprenavir) ATV (alazanavir) DRV (darunavir) FPV (fosanprenavir) tipranavir
推奨不可	ddC (zalcitabine)	EFV (efavirenz) DLV (delavirdine)	NFV (nefinavir)

* エントリー阻害剤, インテグラーゼ阻害剤についてはデータ不十分である。

[Public Health Service Task Force・HIV 母子感染予防ガイドライン (<http://AIDSinfo.nih.gov>)]

する問題については、最近米国においてFDAの規格に適合した製品が供給されることになったようである。

VI. 分娩時期と方法の選択

分娩時期の選択については、陣痛発来前が望ましく、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や胎児の発育などを考慮しながら決定するが、具体的には妊娠37週頃を目安に分娩時期を決定する。妊娠38週以降では手術の予定日以前に自然破水や陣痛発来をきたしやすく、緊急帝王切開術を余儀なくされる危険が増すものと考えられるからである。

分娩方法の選択については、陣痛発来前の選択的帝王切開術が望ましいが、ウイルス量が検出感度以下であれば、経陰分娩でも選択的帝王切開術分娩と比較して母子感染率は変わらないという報告もある。しかし、わが国の産科診療の現状では、分娩の準備にかかる時間や夜間分娩時のスタッフ数の不足などを考慮すると、選択的帝王切開術が望ましいと考えられる。

一方、経陰分娩を選択せざるをえない場合があることも事実である。妊婦検診を一度も受けないまま、陣痛発来や破水で突然来院し、分娩直前にHIV感染が判明した場合、選択的帝王切開術予定日前に陣痛発来し、分娩の進行が速やかなため帝王切開術よりも経陰分娩のほうが早く児を娩出できる場合、選択的帝王切開術についてのインフォームドコンセントが得られない場合や経済的状況などが想定される。

対策として、分娩室は、可能な限り個室(LDRなど)を使用することが望ましい。スタッフの服装は、帝王切開術時の服装に準じる。可能な限り分娩時間を短くする(微弱陣痛の場合は促進剤の投与も考慮)。可能な限り人工破膜を避ける。血液、羊水で汚染される可能性がある範囲の床には防水シートを敷く。児の処置にかかわる必要物品は帝王切開術時に準じる。感染症合併妊婦の分娩手技に慣れたスタッフが担当す

るなどである。

VII. 切迫早産・前期破水時の対応

現在まで、HIV感染妊婦においては陣痛発来前および破水前の予定帝王切開はAZT投与の有無にかかわらず母子感染率を下げる、破水後4時間以上を経過すると分娩方法にかかわらず母子感染率が増加する、AZT投与の有無にかかわらず破水後24時間以内は1時間に2%ずつ母子感染率が増加するとされている。母子感染を防ぐには陣痛発来あるいは破水をした場合にはAZTを点滴しつつ可及的速やかに帝王切開をとということになる。インタクトサバイバルが図れる週数を超えていけば問題は少ないがそれ以前であれば躊躇するところである。長期にわたるpPROMの症例を含むケーススタディでは、破水の期間にかかわらず十分な抗HIV療法を受けていたグループからは母子感染がなく、抗HIV療法がされていないあるいは不十分なグループより母子感染が生じている。

実際の臨床においては、母親の妊娠中の抗HIV療法の有無、HIVウイルス量および在胎週数・胎児発育より考慮したその施設における新生児の管理能力に合わせて分娩時期の判断をする。また保存的療法後の分娩方法に関しては帝王切開でも経陰分娩でも母子感染率に差はないようであるが、急速に経陰分娩に至る例を除けば、現時点では帝王切開による分娩が望ましいと考える。

VIII. スタンダードプリコーション

「HIV感染患者に対する感染予防対策は、スタンダードプリコーションの考え方に基づいて対応する。スタンダードプリコーションを適切に実施できている施設においては、HIV感染患者だということを理由に特別な対策を実施する必要はない」をポイントに患者に使用した器具および器材の取り扱いを見直した。さらに病棟や手術室での感染予防対策についても詳述し

た。

IX. クリニカルパス

DPC（包括払い）の導入が多くの病院でなされつつあるという現状から、患者説明および病棟での手順について詳述した。クリニカルパスのサンプルを提示し今後の議論の参考とした。

おわりに

わが国では男女を問わず若年層におけるHIV感染者の増加が危惧されており、必然的にHIV感染妊婦の増加も危惧されるところである。

そこでわが国では基本対策を提示するのみならず、わが国独自の医療文化や実地臨床に即し、日常のHIV感染妊婦診療における仔細な疑問にも言及した「HIV母子感染予防対策マニュアル」が作成されてきた。一方HIV治療は急速に進歩していて、HIV感染妊婦の治療や母子感

染予防策もこの進歩に合わせ改訂が必要である。今回の改訂に合わせ、女性患者に特化した支援マニュアルが求められる現状を踏まえ、妊婦に限らず女性感染者の「トータルケア・マニュアル」の作成を目指した。

文 献

- 1) 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・分担研究「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：HIV母子感染予防対策マニュアル第5版，2008。
- 2) 平成18年度厚生労働省科学研究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：平成18年度報告書。
- 3) 平成19年度同上研究班：あなた自身の健康と赤ちゃんの健やかな誕生のために，2007。
<http://api-net.jfap.or.jp/>
- 4) 平成19年度同上研究班：妊婦HIVスクリーニング検査（一次検査）で結果が陽性だった方へ，2007。
<http://api-net.jfap.or.jp/>

HIV

Prevention of mother to child transmission of HIV

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

国立成育医療センター周産期診療部産科	塚原優己
石川県立中央病院いしかわ総合母子医療センター産婦人科	山田里佳
神奈川県衛生研究所微生物部	嶋 貴子
大阪市立総合医療センター小児医療センター小児救急科	外川正生
帝京大学医学部産婦人科	喜多恒和
獨協医科大学医学部産婦人科	稲葉憲之
独立行政法人国立病院機構仙台医療センター産婦人科	和田裕一

Since 1987, when the first case of obstetrically managed HIV infected pregnant woman in Japan was delivered by elective Caesarean section, until 2005, a total of 468 cases of HIV infected pregnancy and 42 cases of mother-to-child infection has been reported to the National Cooperative Study Group on HIV Infected Pregnant Women and Mother-to-Child Transmission. The tendency in recent years has been for about a half of them still to be reported from Tokyo and the Kanto region. The increase in Japanese cases, and the increase in the ratio of pregnant women who took the HIV test have risen to 95.3%. No case of mother-to-child transmission has been reported from the cases which accepted preventive measures completely. We will show the current state of HIV infected pregnancy in our country and the effectiveness and problems of Japanese original MCT prevention measures from the report of this group.

Key words : HIV, Mother-to-child transmission, HAART

はじめに

1987 年の本邦第 1 例から 20 年、平成 18 年度までの当研究班の全国調査によれば、わが国ではこれまでに 468 例の HIV 感染妊娠例が報告されている。うち母子感染例は 42 例である。近年の疫学的特長は、関東・甲信越ブロックに多発している地域分布に変化はないが、日本国籍妊婦及び日本国籍カップルの感染例が増加し、毎年の報告例の多くを占めるに至っている。HIV 感染妊娠は、20 年前の外国籍妊婦に限った感染症から現在では一般的な日本人女性の問題にもなっており、既に HIV 感染ハイリスクの妊娠女性集団を設定することは極めて困難な状況にあるといえよう。一方で好ましいことには、妊婦の HIV スクリーニング検査受検率がここ数年毎年に増加し、現在ではほとんどの妊娠女性が妊娠初期検査の一環として HIV 検査を受検するまでに至っている。

わが国の母子感染予防対策は、1987 年の第 1 例以来選択的帝王切開術と人工乳哺育を基本としてきた。後に諸外国より抗ウイルス薬の効果が報告され、これを組み

込むことで現在の母子感染予防対策の骨子が確立した。

今年 12 年目を迎えた「HIV 母子感染研究班」の最近の研究成果を中心に、わが国における HIV 母子感染の現状を概説する。

1. わが国における HIV 感染妊娠と母子感染の動向¹⁾

平成 18 年度分担研究「HIV 感染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）、「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」班（分担研究者：外川正生）の報告によれば、平成 18 年度産婦人科・小児科統合データベースの更新により、2005 年末までに報告された本邦における HIV 感染妊娠数は 468 例に及んでいる。母子感染例は 42 例が報告されている。

感染妊娠の報告都道府県別では、東京が 120 例と全国の 25.6%を占め、次いで千葉 56 例（12.0%）、愛知 37 例（7.9%）、大阪 36 例（7.7%）、神奈川 31 例（6.6%）

と大都市圏が続く。東京からの報告は特に多く、全国の約4分の1を占めている。ブロック別では関東・甲信越に64.7%の症例が集中しているが、北陸・東海ブロック(14.5%)をはじめ全国各ブロックから症例が報告されている(図1)。

HIV感染妊婦の国籍は、日本179例(38.2%)とタイ143例(30.6%)の2カ国で約70%を占めている。次いでブラジル35例(7.5%)、ケニア19例(4.1%)、フィリピン13例(2.8%)、中国12例(2.6%)であった。

地域別にみると、東アジアが193例(41.2%)、その他アジアが143例(36.3%)、アフリカ50例(10.7%)、中南米40例(8.5%)となった。HIV感染妊婦数の上位5カ国の年次別変動をみると、日本の占める割合は上昇しており、1999年にタイと逆転してからは常に1位を継続しており、2006年には20例(50%)と半数を占めるまでに至っている(図2)。

HIV感染妊婦とパートナーの国籍については、「妊婦-パートナー」の組み合わせで「外国-日本」であつ

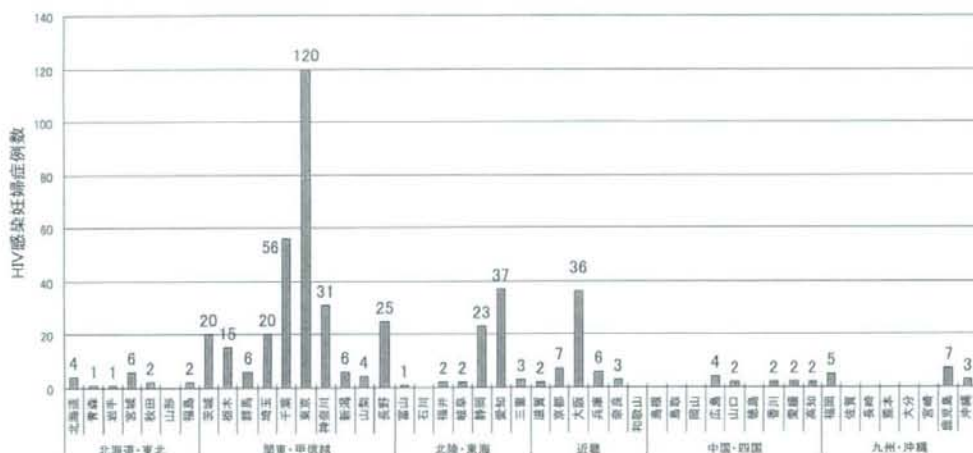


図1 HIV感染妊婦の報告都道府県別分布 (平成18年度産婦人科小児科統合データベース)

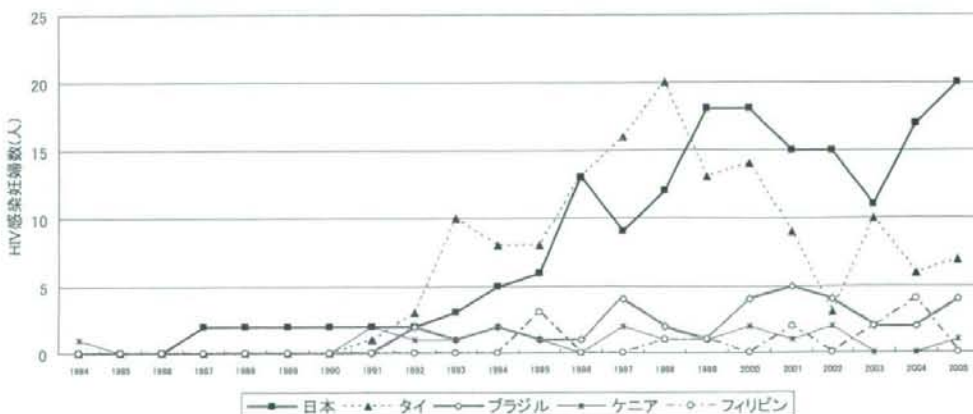


図2 HIV感染妊婦数の国籍上位5カ国の年次別変動 (平成18年度産婦人科小児科統合データベース)

たのが 119 例 (41.2%) と最も多く、ついで「日本-日本」が 71 例 (24.6%)、「外国-外国」が 58 例 (20.1%)、「日本-外国」が 41 例 (14.2%) となった。年次別変動をみると、2001 年までは「外国-日本」の組み合わせが多くを占めていたが、2005 年は「日本-日本」が 7 例で最多となっている (図 3)。

2. 母子感染予防対策の現状¹⁾

平成 18 年度の全国産婦人科施設のみを対象とした調査結果 (分担研究喜多班) によれば、新規追加報告 47 例を含め、同年までに報告された HIV 感染妊娠数は 426 例であり、その妊娠転帰の内訳は、選択的帝王切開 219 例、緊急帝王切開 17 例、経陰分娩 35 例、中絶 103 例、妊娠中・不明 52 例となった。HIV 感染妊娠の転帰別・年次別変動を図 4 に示した。2000 年以降、感染妊娠例の

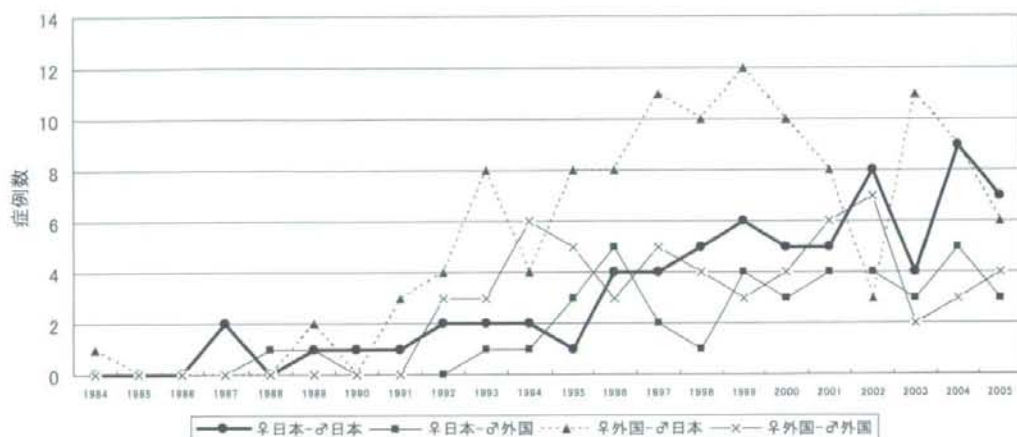


図 3 HIV 感染妊婦とパートナーの国籍の組み合わせ別、年次別変動 (平成 18 年度産婦人科小児科統合データベース)

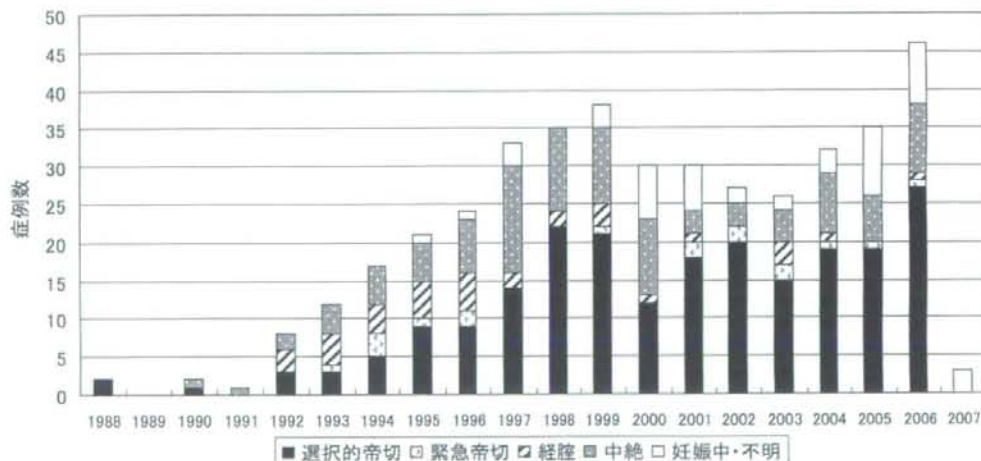


図 4 HIV 感染妊娠の妊娠転帰別・年次別変動 (平成 18 年度産婦人科データベース)

減少傾向は認められず、また依然として中絶例もほぼ同様の割合を推移しているが、近年では妊娠継続例のほとんどが以下に述べる母子感染予防対策の骨子である選択的帝王切開による分娩を行っていた。

年次別妊娠転帰と母子感染率について表1に示した。分娩様式別母子感染率は選択的帝王切開が194例中1例(0.5%)、緊急帝王切開が17例中1例(5.9%)、経膈分娩が24例中5例(20.8%)であり、現在われわれが推奨している母子感染予防対策を完遂することで、母子感染はほぼ100%回避可能といえよう(表2)。

HIV感染妊婦に投与された抗ウイルス薬の組み合わせは、多剤併用療法(HAART)のなかでAZT+3TC+NFVが72例(16.9%)、次いでAZT+3TC+LPV/RTVが14例(3.3%)であった。AZT単独療法は76例(17.8%)あったが、2000年前後をピークに減少しておりその後は3剤以上の多剤併用療法が主流となっていた。

3. 母子感染予防対策の骨子¹⁴⁾

国内外から報告されたエビデンスに基づいた上で、わが国のHIV感染妊娠診療経験を踏まえ、独自の医療水準、医療体制などの医療事情も含め検討を加え、現在われわれがわが国で最適と考えている予防策の骨子を以下に提示する(③④は1987年本邦第1例以来継続している対策)。

表2 分娩様式別母子感染率(平成18年度産婦人科データベース)

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

*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7例を除く

表1 HIV感染妊娠例の年次別妊娠転帰と母子感染の有無(平成18年度産婦人科データベース)

発生年	妊娠数	分娩数 (%)	選択的帝王切開		緊急帝王切開		経膈		妊娠中・不明	中絶			
			総数 (%)	非感染	感染 (%)	総数 (%)	非感染	感染 (%)			総数 (%)	非感染	感染 (%)
1988	2	2(100)	2(100)		2								
1989	0	0											
1990	2	1(50.0)	1(100)		1					1(50.0)			
1991	1	0(0.0)								1(100.0)			
1992	8	6(75.0)	3(50.0)		3		3(50.0)	1	2(66.7)	2(25.0)			
1993	12	8(66.7)	3(37.5)		3	1(12.5)	4(50.0)	1	3(75.0)	4(33.3)			
1994	17	12(70.6)	5(41.7)		5	3(25.0)	4(33.3)	2	2(50.0)	5(29.4)			
1995	21	15(71.4)	9(60.0)	8	1(11.1)	1(6.7)	1	5(33.3)	2	3(60.0)	1(4.8)	5(23.8)	
1996	24	16(66.7)	9(56.3)		9	2(12.5)	2	5(31.3)	4	1(20.0)	1(4.2)	7(29.2)	
1997	33	16(48.5)	14(87.5)		13		2(12.5)	1		3(9.1)		14(42.4)	
1998	35	24(68.6)	22(91.7)		17		2(8.3)	2		(0.0)		11(31.4)	
1999	38	25(65.8)	21(84.0)		20	1(4.0)	1	3(12.0)		3(7.9)		10(26.3)	
2000	30	13(43.3)	12(92.3)		10		1(7.7)		1(100.0)	7(23.3)		10(33.3)	
2001	30	21(70.0)	18(85.7)		17	2(9.5)	2	1(4.8)	1	6(20.0)		3(10.0)	
2002	27	22(81.5)	20(90.9)		15	2(9.1)	2			2(7.4)		3(11.1)	
2003	26	20(76.9)	15(75.0)		14	2(10.0)	2	3(15.0)	3	2(7.7)		4(15.4)	
2004	32	21(65.6)	19(90.5)		17	1(4.8)	1	1(4.8)	1	3(9.4)		8(25.0)	
2005	35	20(57.1)	19(95.0)		19	1(5.0)	1			9(25.7)		6(17.1)	
2006	46	29(63.0)	27(93.1)		20	1(3.4)	1	1(3.4)	1	8(17.4)		9(19.6)	
2007	3	0(0.0)								3(100.0)		(0.0)	
不明	4	0(0.0)								4(100.0)		(0)	
総計	426	271(63.6)	219(80.8)	193	1(0.5)	17(6.3)	16	1(5.9)	35(12.9)	19	12(38.7)	52(12.2)	103(24.2)

- ① 妊娠早期の HIV 検査による感染の診断
- ② 妊娠中の HAART (多剤併用療法) を中心とした抗ウイルス療法
- ③ 陣痛発来前の選択的帝王切開術による分娩
- ④ 帝王切開時の AZT 点滴投与
- ⑤ 出生児への AZT シロップの予防投与
- ⑥ 児への人工栄養 (母乳哺育の禁止)

ここ数年、上記予防対策を完全に遂行した症例からの母子感染は報告されていない。

4. 妊婦 HIV スクリーニング検査の現状¹⁾

平成 18 年度分担研究「妊婦 HIV 検査実施率の全国調査と検査実施に向けた啓発及び検査周辺の診療体制の整備に関する研究」班 (分担研究者: 和田裕一) の報告によれば、全国の産科または産婦人科を標榜する病院 1,616 施設に対する調査を行なった結果 (有効回答率 72.1%)、妊娠女性 HIV スクリーニング検査実施率は前年度からさらに 0.6% 増加し全国平均で 95.3% であった。調査を開始した平成 11 年度と比較すると 22.1% の上昇が認められており、いまや全国のほとんどの産科診療施設で妊娠女性に対する HIV スクリーニングが行われている (図 5)。

5. スクリーニング検査偽陽性の問題とその対策

分担研究「わが国独自の HIV 母子感染予防対策マニュアルの作成・改訂に関わる研究」班 (分担研究者: 塚原優己) のこれまでの報告から、感染者が 1 万人に 1 人程度と感染者の少ない妊婦集団を対象とした場合、HIV ス

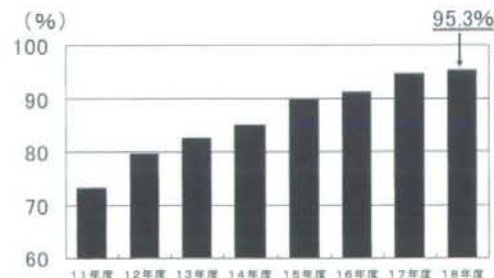


図 5 妊婦 HIV 検査実施率の年次推移

表 3 産科施設に対する HIV スクリーニング検査偽陽性に関するアンケート調査結果 (エイズ拠点病院 314 施設 年間分娩数 1,000 件以上の産科施設 43 施設)

	施設数	HIV 検査数	スクリーニング陽性数	うち HIV 陽性 (陽性率)	うち偽陽性 (偽陽性率)	陽性的中率
拠点病院	125	52,601	58	6 (0.01%)	52 (0.1%)	10.3%
一般病院	22	29,689	26	1 (0.003%)	25 (0.08%)	3.8%
合計	147	82,290	84	7 (0.01%)	77 (0.09%)	8.3%

クリーニング検査の陽性的中率が極めて低率となること が明らかになった。全国のエイズ拠点病院 314 施設と年間分娩数 1,000 件以上の一般産科施設 43 施設を対象に行なった後方視的研究結果によれば、スクリーニング検査の陽性的中率は、比較的感染妊婦の集中するエイズ拠点病院でも 10.3%、一般病院では 3.8% とさらに低率だった²⁾ (表 3)。また通常の妊婦健診で HIV 検査を受けた妊婦の血清 4,424 検体を用いた前方視的研究でも、スクリーニング検査陽性は 13 件で、うち 1 件のみが HIV 陽性、残りの 12 件はすべて HIV 陰性となり、HIV 陽性率は 0.02%、偽陽性率は 0.27% であり、陽性的中率は 7.7% だった³⁾ (図 6)。以上より、妊婦 HIV スクリーニング検査陽性に占める感染者の割合 (陽性的中率) は、高々数% に過ぎないことが明らかとなった。

スクリーニング偽陽性は、近年の妊婦 HIV スクリーニング検査の全国的な普及に伴い増加しており、また該当した妊婦に多大な心理的負担を科す結果ともなりかねないことから、大きな社会問題にも発展している。スクリーニング偽陽性の問題を解消するために、検査施設から偽陽性の妊婦検体について陽性ではなく陰性 (感染していない) の結果を医療施設に報告するための検査体制が検討されている。同分担研究班で、1 次スクリーニング検査陽性の 13 例について、別の高感度スクリーニング検査キットを用い 2 次スクリーニング検査を実施したところ、12 例が陰性、1 例が陽性となった。陰性となった 12 例は確認検査でも陰性となり、陽性となった 1 例は確認検査でも陽性となった。すなわち、スクリーニング検査の段階で 1 次スクリーニング検査の偽陽性例を除外できることが示唆され、現在一般化に向けて検討中であ

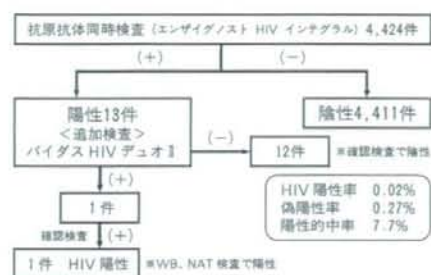


図6 妊婦血液検体を用いた抗原抗体同時検査偽陽性の検討結果

る⁴⁾(図6)。

おわりに

現在、HIV 母子感染予防対策を講じることで母子感染はほぼ回避可能となっている。

有効な予防対策を講じるためには、妊娠初期に対象となる感染妊婦の診断が必須であり、感染初期に特徴的な症状を呈することのない HIV 感染症では、全ての妊婦に HIV スクリーニング検査を行うことが予防対策の第一段階と考えられる。

また、母子感染予防の基本戦略がほぼ確立し、ほとん

どの感染妊婦で母子感染が回避されるようになった現在、予防対策に付随して発生する数々の問題についてその対策を提示していかなければならない。上述のスクリーニング偽陽性もそのひとつだが、その他、胎盤を通じてあるいは出生時に投与された抗 HIV 薬の児に及ぼす短期的・長期的影響、母子感染予防を目的に行われてきた選択的帝王切開術の必需性・妥当性なども今後検討が必要な課題である。また医療面のみならず、育児を始め感染女性及びその家族の生涯にわたる社会的支援の必要性も増しており、この点に関する検討も必要と思われる。

文献

- 1) 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：平成 18 年度研究報告書，2007。
- 2) 平成 17 年度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」班：平成 17 年度研究報告書，2006。
- 3) 平成 16 年度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」班：平成 17 年度研究報告書，2005。
- 4) HIV 母子感染予防対策マニュアル第 4 版，2006。