

クリニカルカンファレンス1 母体合併症管理の up-to-date

2) 母子感染(ウイルス疾患)における最近の知見

座長：福岡大学
瓦林達比古

防衛医科大学校
松田 秀雄

三重大学
佐川 典正

はじめに

先天母子感染をきたす感染症は多岐にわたり、寄生虫・細菌・ウイルスなどが知られている。本稿ではウイルス疾患に焦点を当て、(1)垂直感染の予防法・治療法がほぼ確立・普及しているもの、(2)予防法・治療法がほぼ確立しているがさらなる普及のためには臨床現場と行政の工夫が必要なもの、(3)予防法・治療法が未だ確立していないもの、に細分し最近の知見を含め紹介する。そもそも、母子感染の危険の大きいウイルス疾患は表1(世界的に疾患例の稀なエボラ出血熱ウイルス等については省略)に示すがごとく、広く存在する。このなかで、比較的臨床像が知られているウイルスについて以下に記述する。

(1) 垂直感染の予防法・治療法がほぼ確立・普及しているもの

本稿で、垂直感染の予防法・治療法がほぼ確立・普及しているものとは、単純ヘルペス、B型肝炎、C型肝炎、インフルエンザウイルス、ヒトT細胞リンパ球性白血病ウイルス-1型(HTLV-1)のことをさす。この中で、臨床上注意を払う必要があることとして以下に列記する。①B型肝炎では、母子感染予防のためのワクチン-γグロブリンのプログラムを遵守することである。現在施行されている厚生省方式に対し、新しい方式(獨協医大方式・千葉大方式など)が提唱されている。②C型肝炎では、従来経膈分娩が施行されてきたが、母体C型肝炎ウイルスコピー数が基準以上の場合、帝王切開を勧めるべきである旨が提唱されつつある。③単純ヘルペスでは外陰病変が消失した後、初感染なら1カ月、再活性化なら1週間以内であれば帝王切開が望ましい。④HTLV-1では経膈分娩可能であるが直接母乳は行わない。よく問われることが多いが、新型インフルエンザについては不明である事柄が多いので紹介すべき事柄に乏しい。これらのウイルスの中で、単純ヘルペス、B型肝炎、C型肝炎、インフルエンザウイルスについては日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会編「産婦人科診療ガイドライン産科編2008」に詳述されているので参照されたい。

Up-to-date of Viral Congenital Infection

Hideo MATSUDA

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

Key words : Cytomegalovirus · Parvovirus · Rubella · HIV · Measles

(表1) ウイルスと母児感染

主な成立機転	ウイルス	病名	頻度	感染経路	予防	母の症状	母の治療	胎児の危険性	感染経路	新生児の危険性
子宮内感染	Varicella-zoster	水痘	数例/10,000出生	飛沫	ワクチン	水痘・発熱 肺炎 発症で30%致死	対症的 アシクロビル投与	先天性水痘症候群の発生は2% 以下	経胎盤感染 水平感染	新生児水痘:30%致死 難聴・敗血症・肝不全: 運動発達遅滞
	Cytomegalovirus	巨細胞封入体症	全妊娠の0.2~2.2% 抗体保有率が低下	飛沫	コンドーム 手洗い・うがい	風邪または無症状	対症的	先天性CMV:0.2~2.2% 肝脾腫・腹水・脳内石灰化等	経胎盤感染 水平感染 産道感染 母乳感染	先天性肝不全・心奇形 Crohn病の発生
	Rubeola (Measles)	麻疹	稀	飛沫 空気	ワクチン	発熱・皮疹	対症的 グロブリン	免疫不全・IUGRなど 奇形なし	経胎盤感染 水平感染	先天性麻疹 Crohn病の発生
	Parvovirus B19	リンゴ病	0.25~1.0%	飛沫	手洗い・うがい	リンゴ病様	対症的	30%で症候性(20週までの感 染) 胎児水腫・胎児貧血	経胎盤感染	出生児で後遺症は稀
	Rubella	風疹	稀(本邦:10例/2004年)	飛沫	ワクチン	発熱・皮疹	対症的	先天性風疹症候群	経胎盤感染	先天性白内障・心奇形・ 網膜症・骨端发育障害 など 統合失調症の発生?
	Influenza	インフルエンザ	流行による	飛沫	ワクチン	発熱	アマンタジンなど	IUGRなど	水平感染 経胎盤感染?	
	Mumps	流行性耳下腺炎	稀	飛沫	ワクチン	耳下腺炎	対症的	発熱増加のevidenceなし 先天性mumpsはきわめて稀	水平感染	特になし
	Respiratory viruses	風邪	散発	飛沫	手洗い・うがい	風邪	対症的	フィンランドのコホート研究 で4~5倍の無菌児のリスク	経胎盤感染 水平感染	特になし
	Enterovirus	腸炎	散発	水系	手洗い・うがい	下痢	対症的	エンテロウイルス71:胎児水腫・ 肝不全 コクサッキーウイルスA9:消 化器奇形 コクサッキーウイルスB:20% に泌尿器系奇形コクサッキー ウイルスB3, 4, 6:心奇形 中枢神経系奇形	経胎盤感染 水平感染	1型糖尿病・自己免疫性 甲状腺炎の発生 エコーウイルス11・ コクサッキーB3など: 敗血症・心筋炎・ 髄膜炎・クルーズ SIDS
	Hepatitis E	E型肝炎	稀	水系	手洗い・うがい	A型肝炎様症状 妊娠中の方が重篤	対症的	経胎盤感染が報告された	経胎盤感染	A型肝炎様症状 垂直感染例が多い

分娩時感染 Human immunodeficiency virus	HIV	約10例/100,000検査 本邦で468例の報告	血液	コンドーム HAART療法 帝王切開	無症状-AIDS	HAART療法 帝王切開 ZDV 無治療で33%母子感染	胎内感染はきわめて稀	血液接触 産道感染	感染すれば先天HIV児
Herpes Simplex	単純ヘルペス	1例/14,000~20,000出生	粘膜接触 汚染体液	帝王切開 コンドーム 帝王切開	外陰瘻瘍	アシクロピル 塗布 免疫グロブリン投与	胎内感染はきわめて稀	汚染体液接触 産道感染	20~30%重篤な後遺症または致死
Hepatitis B	B型肝炎	キャリア妊婦: 1.6%	血液	ワクチン	無症状-肝炎	対症的	母体 HBeAg(+) → 80~90% 母体 HBeAg(-) → 6~7%	産道感染	キャリア化
Hepatitis D	D型肝炎	稀: B型肝炎に伴う	血液	B型肝炎ワクチンで予防可能	肝炎	対症的	胎内感染はきわめて稀	産道感染	キャリア化
産褥期感染 Human T cell lymphoma virus-1	成人T細胞白血病	関東1~2%抗体陽性 九州4~6%抗体陽性	血液 経母乳	母乳・凍結	無症状-ATL	対症的 発症→予後不良	授乳で感染 胎内感染の可能性	母乳感染 胎内感染	キャリア化
Hepatitis C	C型肝炎	0.6~1.0%抗体陽性	血液	不明	無症状	対症的	母子感染率は約12%	母子接触 胎内感染 産道感染	キャリア化
Hepatitis G	G型肝炎	稀: C型肝炎に伴う	血液	不明	無症状	対症的	母子感染の報告	母子接触 胎内感染 産道感染	キャリア化

松田秀雄 臨床検査医学 2009

風疹予防接種の追跡調査

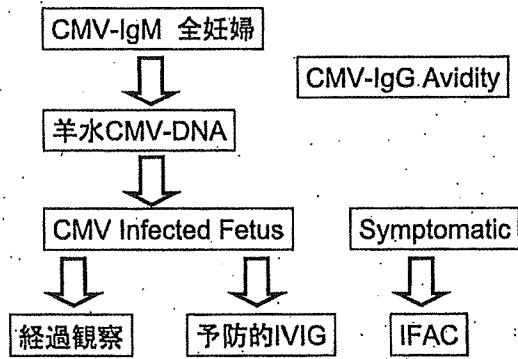
- 防衛医大(所沢)・愛和病院(川越)
- 2005-2006年
- 妊婦1957人
 - ・ 風疹(HI)16倍以下: 15.2%
- 産褥期追跡可能1,301人
 - ・ 風疹(HI)16倍以下は14.0%(182人)
- 産後に予防接種
 - ・ ワクチン接種は18.1%(33人)にとどまった

風疹免疫保持率
85%程度

(松田秀雄, 他, 産婦人科の実際 2008)

分娩後入院中に予防接種しないと摂取率はあがらない

(図1) 妊婦抗体検査と産婦での予防接種



(図2) 防衛医大におけるCMV感染妊婦の管理

(2) 予防法・治療法がほぼ確立しているがさらなる普及のためには臨床現場と行政の工夫が必要なもの

風疹・麻疹・水痘において、予防接種策の強化のみならず検証の必要性が警鐘されている。いわゆる先進国の中で、進学や就職において「予防接種証明」が義務づけられていないのは日本のみであり、文部科学省・厚生労働省の取り組み強化が求められる。筆者の勤務する地域では、風疹抗体陰性の妊婦に対して産後のワクチン接種を勧め、ワクチン接種率を調査した(図1)。結果、産後ワクチン接種の啓蒙の仕方ひとつにおいても今後の研究の強化が必要であることが判明した(表1)。また、特に麻疹・水痘においては感染妊婦が発生した場合の収容先の問題(麻疹・水痘は結核・インフルエンザ・リンゴ病と同様に空気〈飛沫核〉感染なので、陰圧隔離が望ましい)が解決されていない。妊婦の抗体検査実績・産後ワクチン接種・感染妊婦の搬送等の事前準備状況について、日本産婦人科医会母子保健部では今年度より調査を開始する。調査結果に期待したい。

HIV感染妊婦の診療は通常HIV診療拠点病院でなされることが推奨されるが、HIV診療拠点病院の指定を受けていても分娩の取り扱いや手術がなされていない病院が非常に多い。結果的に一部の病院・医師に過重な負荷となっている現実があるので、国または都道府県の行政に改善を働きかける必要がある。また、分娩時の投与が推奨されるZDV点滴静注剤や新生児用ZDVシロップは厚生省研究班より主治医が個人輸入する形で供給されるので、手続きが煩瑣であり緊急時(早期の破水など)に対応できない恐れがある。この点も改善が必要である。

(3) 予防法・治療法が未だ確立していないもの

サイトメガロウイルス(CMV)、パルボウイルス(PB19)、新型インフルエンザなどがこれにあたる。

① サイトメガロウイルス

母体症状は軽微であり感冒様である。現在のところワクチンはない。妊婦における抗体保有率は1970年の95%から2004年の70%前後まで減少しており(防衛医大調べ)、流行も懸念される状況である。本邦では全出生児の0.4%(約4,000人)で先天性CMV感染症が発生すると見込まれ、その中の10%(約400人)が症候性と考えられる。重篤な精神運動発達遅滞・難聴・言語障害・視力障害が発生する児がいる一方で無症状の児も少なから

(表2) パルボウイルス B19 感染妊婦の妊娠予後

研究報告	症例	胎児死亡	胎児死亡 < 20 週	胎児死亡 > 20 週	胎児水腫
Enders M, et al. 2004. Prenat Diagn	1018	64	64	0	40
Gratacos E, et al. 1995. J Infect Dis	60	5	5	0	0
British Working Party. 1990. BMJ	186	30	27	3	1
Rodis JF, et al. 1990. Am J Obstet Gynecol	39	2	2	0	0
Schwartz TF, et al. 1988. Lancet	34	7	0	7	10
Anand A, et al. 1987. N Engl J Med	6	2	不明	不明	不明
計	1343	110	98	10	51

松田秀雄, 臨床婦人科産科 2008

ず存在する。母体の感染または胎児の感染が見つかることがあるが、胎内治療はいまだ確立しているとはいえない。

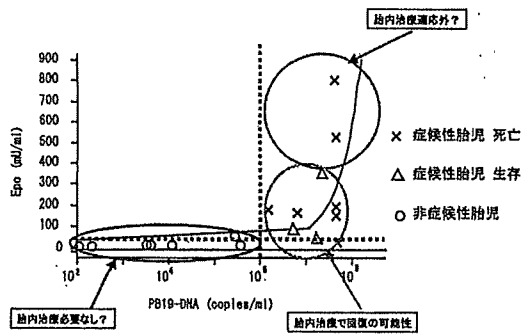
母体感染確定のための検査として、抗体検査 CMV-IgG, CMV-IgM, 血中 CMV-DNA 定性・定量検査, IgG アピディティー検査(初感染か否かの判定に有用)が有用である。胎児感染確定検査として、羊水 CMV-DNA 定量検査が有用と考えられている。しかしながら、胎児の障害の程度を推定できる検査項目は確立しておらず、現在のところ、血小板・ γ GTP・NSE(神経特異的エノラーゼ)・MMP9(マトリックスメタロプロテアーゼ9)などが候補として考えられているに過ぎない。よって、治療適応と効果判定をどう考えるかが胎内治療の問題点となる。

サイトメガロウイルスの母子感染に関する損失利得は米国から2004年に報告され、結果、米国においては年間医療費において19億ドルの損失であり、先天感染児一人あたり年間30万ドルを超えるとされている。他の先天感染の疾病に比べ、圧倒的に巨額であり、報告書では優先的な対策を勧告している。一方、抗体保有率が同程度あり、人口規模が約半数の本邦においても、同様の社会的損失が発生していると考えられる。今後、CMV 先天感染の社会的意味づけがより明確にされていく中で、検査・治療法が開発されなければならない。

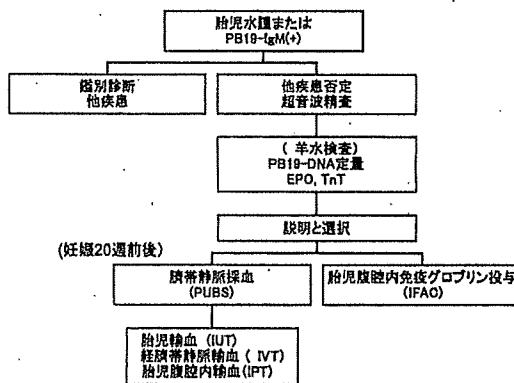
従来 CMV 感染は生後に判明することが多かったが、超音波検査や酵素抗体法 PCR 法の開発などにより現在は胎内で感染が判明することが増えてきた。図2に防衛医大での診療について紹介するが、本邦において CMV 抗体検査を全妊婦に施行することは将来の課題であり、あくまで一例にすぎないことを付記しておく。

胎内で感染が判明した場合、胎児治療の適応基準、治療ルート、治療効果判定など、様々な問題点がある。例として、経母体的免疫グロブリン投与、経母体的バラシクロビル投与、胎児腹腔内免疫グロブリン投与(IFAC)などが紹介される。また、速やかな新生児観察・診断・治療・機能回復訓練など、新生児科・小児科・地域行政などと連携を深めて対応していく必要がある。

ワクチン開発状況については現在米国で第二相試験がなされているようであるが、成績



(図3) 羊水中PB19-DNAと羊水中エリスロポエチン



(図4) 防衛医大におけるPB19感染の管理

は芳しいとはいえない。

②パルボウイルス

PB19による感染症はリンゴ病といわれ、潜伏期4~10日である。感染より約2週間で25%の成人に紅斑・関節痛があらわれる。感染した妊婦の約4%に胎児水腫が発生するとされるが、ほぼ半分の胎児水腫は感染から2~4週間に発生し、感染から8週間観察すれば約93%の胎児水腫は発見できると考えられている。妊婦の抗体保有率は64%である(防衛医大調べ)。よって、幼稚園・保育所などでひとたび流行すれば多くの妊婦が感染することがある。パルボウイルス感染妊婦の妊娠予後について表2に示す。

感染妊婦であっても多くの胎児が無症状である。しかしながら、胎児水腫に移行する症例では速やかに胎児死亡にいたることがあるので、どのタイミングで胎児治療を試みるかが問題である。胎児水腫となっても寛解した胎児の場合、後遺症がないことが知られている。よって胎内治療が検討されてきており、胎児輸血や免疫グロブリン療法が施行されてきた。その一方で、CMVと同様に胎児のダメージを客観的に測る指標が確立されてこなかったため、胎児治療の適応と効果判定が難しい。免疫グロブリン胎児医療研究会では、会の活動を通じて集積された症例を用いて、図に示すが如く、羊水中PB19-DNA、羊水中エリスロポエチン(EPO)、羊水中トロポニン(Tn-T)などを用いて胎児治療の適応についての手がかりを得たので一部紹介する(図3)。今後これらの視標をもとに適正な胎内治療のあり方が確立されよう。現時点での防衛医大での診療を図4に紹介する。

まとめ

ウイルス性先天母子感染を概観し最近の知見を述べた。検査法・治療法の進歩により市民に対して安心感を与えうる医療は提供されつつあるが、これらの進歩は常に公衆衛生的・医療経済的な検証を必要とされるので、産婦人科医は臨床現場のみならず、集約された学識をもって行政と対峙しなければならない。

HIV 母子感染予防のための薬物療法

源河いくみ¹⁾ 山田里佳²⁾ 谷口晴記³⁾ 小林裕幸⁴⁾
喜多恒和⁵⁾ 稲葉憲之⁶⁾ 和田裕一⁷⁾ 塚原優己⁸⁾

我が国における HIV 感染妊娠の現状について

平成 20 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 対策に関する集学的研究」班の母子感染全国調査研究報告書によれば、我が国における累積 HIV 感染妊娠数は 595 例に及び、平成 20 年の HIV 感染妊娠は 27 例であった。595 例の国籍は、日本が 226 例 (38%)、タイ 171 例 (28.7%) が 7 割を占める。平成 10 年まではタイが 1 位であったが、それ以降は日本が 1 位でなおかつ増加傾向にある。単剤または多剤の抗 HIV 薬投与は約 70% の症例に行われていた。分娩様式は、選択的帝王切開が 299 例 (50.3%) で母子感染が 8 例あり、緊急帝王切開が 26 例 (4.4%) で母子感染 4 例、経膈分娩は 68 例 (11.4%) で母子感染例が 29 例であった。

HIV 感染の診断

万が一母親の HIV 陽性が判明しても、以下に述べる HIV 母子感染予防対策を講じることにより児への HIV 感染を回避できるため、すべての妊婦に HIV 検査を施行すべきである。ただし、妊婦に HIV 検査を実施する場合には、スクリーニング検査では一定の割合 (約 0.3%) で偽陽性が生じるため、陽性の場合には必ず確認検査 (ウエスタン・ブ

ロット法、リアルタイム PCR 法) を行い、真の陽性 (感染) を確認してから告知を行うことが受検者の不安や混乱を避けるためにも重要である。

HIV 母子感染予防対策

HIV の母子感染には、子宮内感染、経産道感染、母乳での感染の 3 経路がある。HIV 母子感染の最も重要なリスクファクターは母体 HIV ウイルス量と考えられている。ウイルス量が多いほど母子感染リスクが高くなるため、抗 HIV 薬の投与を行い可能な限り出産直前までにウイルス量を検出限界以下にする必要がある。また、我が国では産道感染を回避するために帝王切開による分娩が選択されることがほとんどである。さらに母乳感染のリスクもあるため断乳を行う (表 1)。今回は、主に抗 HIV 薬投与による予防について述べる。

1. 母子感染予防のための抗 HIV 薬の投与について

我が国の平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ研究対策事業「周産期・小児・生殖医療における HIV 感染対策に関する集学的研究」班・分担研究「我が国独自の 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」班編：平成 19 年度 HIV 母子感染予防対策マニュアル第 5 版²⁾ や米国の HIV 母子感染予防ガイドライン

げんかいくみ、やまだりか、たにぐちはるき、こばやしひろゆき、きたつねかず、いなばのりゆき、わだゆういち、つかはらゆうき

- 1) 東京ミッドタウンクリニック内科・感染症科 〒107-6206 東京都港区赤坂 9-7-1 ミッドタウンタワー 6F
2) 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 3) 三重県立総合医療センター産婦人科
4) 筑波大学大学院人間総合科学研究科 5) 帝京大学産婦人科 6) 獨協医科大学産婦人科
7) 国立病院機構仙台医療センター産婦人科 8) 国立成育医療センター周産期診療部産科

表1 HIV 母子感染予防対策

1. HIV 検査
2. 母児に対する抗 HIV 療法
妊娠中
分娩時の AZT 投与
児へ AZT 投与
3. 選択的帝王切開
4. 断乳(人工栄養)

(Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States Perinatal HIV Guidelines Working Group April. 29. 2009 (<http://AIDSinfo.nih.gov>))³⁾を参考にした方法を紹介する。

1) 抗ウイルス薬予防投与の目的

母子感染予防のための抗ウイルス薬投与の目的は、①分娩前のウイルス量を減少させること、②感染母体体液の曝露前・後での児への感染防御であり、したがって分娩前(妊娠中)、分娩中、分娩後にわたる投与が推奨される。

2) 抗 HIV 薬投与の基本

一般的な治療法は、CD4 陽性細胞数や HIV-RNA 量、HIV 感染症の進行度を評価し、今までの抗 HIV 薬の使用歴や現在内服中の薬剤を参考に治療薬を選択する。妊娠中であっても標準的な抗 HIV 薬開始基準を満たす場合(エイズを発症しているか、CD4 数 $\leq 350/\mu\text{L}$)は治療適応である。また母子感染予防のためには、CD4 数、ウイルス量にかかわらずすべての感染妊婦に対して抗 HIV 薬が投与されるべきである。

3) 抗 HIV 薬の選択について

AZT(ジドブジン)は、PACTG076 研究(表 2)⁴⁾で初めて投与された抗 HIV 薬で母子感染予防を行う上での治療薬の基本となっている。副作用や耐性がなければ AZT を含む抗ウイルス薬を投与するようにする。

多剤併用療法が基本であり、AZT 以外の薬剤選

表 2 PACTG076 AZT 療法

AZT 開始時期	投与方法
分娩前	妊娠 14~34 週に処方開始、全妊娠期間を通じて継続。 オリジナルは AZT 500 mg 分 5 だが、400 mg 分 2 で投与。
分娩中	分娩開始とともに静注用の AZT 2 mg/kg を 1 時間静脈内投与し、引き続き出産まで 1 mg/kg/hr を持続的に静脈内投与する。
分娩後	出産後 8~12 時間までに、新生児に対して AZT シロップ、2 mg/kg を 6 時間ごとに投与し、生後 6 週間まで続ける。経口投与できない場合は、1.5 mg/kg を 6 時間ごとに静脈内投与する*。

1994 年に発表された AZT を用いた Pediatric AIDS Clinical Trial Group (PACTG) 076 (最終報告は 1996 年) は、初めて抗 HIV 薬を用いて母子感染率を低下させた臨床研究で、現時点では児の先天奇形や発癌がないことや発達、成長の問題がないといった安全性の面でも信頼できる成果が得られているため母子感染予防の基本となっている

* 35 週未満で出生した場合は 1.5 mg/kg 静脈内投与または AZT シロップ、2 mg/kg を 12 時間ごとに投与を行う。その後 30 週以上、35 週未満で出生した場合は、2 週間後に、30 週未満で出生した場合は、4 週間後に 8 時間ごとの投与に増量する。最新のガイドラインでは副作用などで AZT を 6 週間投与するのが困難である場合は 4 週で終了してもよいこととなった。点滴用 AZT・AZT シロップは国内未承認薬であるため、厚生労働省エイズ治療薬研究班から入手する。

択に際しては、HIV ウイルス耐性検査の結果や妊娠中に推奨される薬剤(表 3)を参考に、抗 HIV 薬投与のベネフィットと可能性のあるリスクについて感染妊婦と十分話し合い決定する。抗ウイルス薬へのアドヒアランスは治療成功のための最も重要な鍵であり、感染妊婦にその重要性について説明し理解を得ることも大切である。

①分娩前(妊娠中)の抗ウイルス薬の投与について
抗ウイルス薬は、今までの使用歴や妊娠週数、抗ウイルス薬の安全性や催奇形性のデータ(表 4)を参考に選択する。

a. 抗ウイルス薬を内服している妊婦で HIV 感染

表 3 妊娠中に使用する抗 HIV 薬の推奨度

	NRTI (核酸系逆転写阻害薬)	NNRTI (非核酸系逆転写阻害薬)	PI (プロテアーゼ阻害薬)
推奨薬	ジドブジン (AZT) ラミブジン (3TC)	ネビラピン (NVP)	ロピナビル/リトナビル (LPV/RTV)
代替薬	ジダノシン (ddI) エムトリシタビン (FTC) スタブジン (d4T) アバカビル (ABC)		アタザナビル (ATV) ネルフィナビル (NFV) インジナビル (IDV) リトナビル (RTV) サキナビル/リトナビル (SQV/RTV)
データ不十分	テノフォビル (TDF)		ダルナビル (DRV) フォスアンプレナビル (FPV) Tiprenavir
推奨不可	ザルシタビン (ddC) d4T+ddI の組合せ	エファビレンツ (EFV) エトラビルン	

が判明した場合

妊娠 14 週以降に判明した場合は抗ウイルス薬を続行する。可能であれば AZT を含んだ治療薬に変更する。

妊娠 14 週以前に判明した場合は、抗ウイルス薬を継続するか、器官形成期の間を一時休薬するかをそれぞれのリスクを十分に説明の上検討するが、一般には継続することが勧められている。

現在投与中の抗ウイルス薬による治療によりウイルス量がコントロールされている場合(後述*：治療効果と副作用のモニタリング)はその薬剤を継続する。ただし器官形成期中のエファビレンツの使用は避ける。ウイルス量が検出されている場合は、HIV ウイルスの耐性検査などから有効な薬剤への変更を検討する。ネビラピンを含んだ抗ウイルス薬を内服中でその治療が効果的であれば、CD4 数にかかわらず継続する。

b. 抗ウイルス薬を内服していない (antiretroviral naïve) 妊婦で HIV 感染が判明した場合

成人の標準的な治療基準 (エイズを発症しているか、 $CD4 < 350/\mu L$ が現在の治療開始基準である Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents November 3, 2008)⁵⁾ に合わせて多剤併用療法 (HAART) を行う。もし患者の免疫状態が悪

く早急に治療が必要な場合は、器官形成期でも開始する。

ネビラピンは、特に女性では $CD4 > 250/\mu L$ の症例に用いると肝機能障害や皮疹といった副作用の出現リスクが高くなるので、 $CD4 > 250/\mu L$ に用いる時にはベネフィットがリスクを上回る場合にのみ使用し、投与後 18 週間は肝機能を注意深くモニターする。

妊娠時に抗ウイルス薬を内服していない場合で母子感染予防のための治療が必要な場合は、胎児に対する影響を考慮して妊娠 14 週までは抗 HIV 薬を内服せずに待ち、それ以降に AZT を用いた HAART を開始する。AZT の単剤療法については議論があるところであるが、無治療でウイルス量が 1,000 コピー/mL 未満の症例については単剤投与も検討する。抗ウイルス薬開始後も免疫状態が良好であれば出産後に抗ウイルス薬は中止可能である。

c. 抗ウイルス薬を以前に内服していたが妊娠時には内服していない場合

これまで投与されたすべての治療薬を確認し、耐性検査を参考に薬剤を選択する。その際にエファビレンツや d4T, ddI の使用は避ける。治療に反応が悪い場合には、耐性検査を再度施行し治療内容の変更などを専門家に相談する。

表4 各種抗 HIV 薬の安全性：FDA(米国食品医薬品局)の基準

抗ウイルス薬	FDA 基準	胎盤通過性 (児/母血中濃度比)	腫瘍原性	催奇形性
○核酸系逆転写阻害薬(NRTI)				
アバカビル(ABC) 商品名：ザイアジェン	C	する(ラット)	陽性(メスのラットの肝臓や甲状腺とマウスとラットの包皮腺や陰核腺の悪性、非悪性腫瘍)	陽性(人体投与量の35倍量を器官形成期投与でネズミに全身浮腫、骨格系の異常出現、8.5倍量を投与したウサギにはみられなかった)
ジダノシン(ddI) 商品名：ヴァイデックスEC	B	する(ヒト) (0.5)	陰性	陰性
エムトリシタビン(FTC) 商品名：エムトリバ錠	B	する(マウスとウサギ) (0.4~0.5)	陰性	陰性
ラミブジン(3TC) 商品名：エピビル	C	する(ヒト) (~1.0)	陰性	陰性
サニルブジン(d4T) 商品名：ゼリット	C	する(サル) (0.76)	陽性(非常に高用量でラットとマウスに肝臓や膀胱の腫瘍)	陰性(しかしネズミで胸骨の骨化低下がみられた)
Tenofovir DF 商品名：ビリアード	B	する(ヒト) (0.95~0.99)	陽性(メスのマウスに肝臓の腺腫)	陰性
ザルシタビン(ddC) 商品名：ハイビット	C	する(サル) (0.3~0.5)	陽性(ネズミに胸腺のリンパ腫)	陽性(高用量でネズミに水頭症がみられた)
ジドブジン(AZT) 商品名：レトロビル	C	する(ヒト) (0.85)	陽性(ネズミに非侵襲性腔上皮腫瘍)	陽性(ネズミに致死量に近い投与量で)
○非核酸系逆転写阻害薬(NNRTI)				
ネビラピン(NVP) 商品名：ピラミューン	B	する(ヒト) (~1.0)	陽性(マウスの肝細胞腺腫)	陰性
エファビレンツ(EFV) 商品名：ストックリン	C	する(サル, ラット, ウサギ) (~1.0)	陽性(メスのマウスの肝細胞腺腫と肺胞気管支癌。オスにはない)	陽性(サルに脳形成異常)
エトラピリン 商品名：インテレンス	B	不明	調査中	陰性
○プロテアーゼ阻害薬(PI)				
アタザナビル(ATV) 商品名：レイアタツ	B	わずかまたは一定しない(ヒト)	陽性(メスのマウスに良性肝細胞腺腫)	陰性
Darunavir 商品名：prezista	B	不明	陽性(オスのマウスに良性、悪性肝腫瘍、ラットに甲状腺腫瘍)	陰性
ファスアンブレナビル 商品名：レキシバ	C	不明	陽性(マウスとラットに肝臓の腺腫と癌、ラットに甲状腺腫、子宮の間質細胞の過形成、子宮内膜癌)	陰性(アブレナビルでみられた骨格系の異常はみられなかった)
インジナビル(IDV) 商品名：クリキシバン	C	わずか(ヒト)	陽性(オスのラットに甲状腺腺腫)	陰性(しかし余分な肋骨形成がマウスにみられた)

表4 つづき

抗ウイルス薬	FDA 基準	胎盤通過性 (児/母血中濃度比)	腫瘍原性	催奇形性
ロピナビル・リトナビル 配合剤(LPV/RTV) 商品名：カレトラ	C	する(ヒト) (0.20±0.13)	陽性(マウスとラットの肝 臓の腺腫と癌)	陽性(中毒量で投与したところ 成長の低下, 骨の石灰化の遅 れ, 骨格の変異がラットでみら れた)
ネルフィナビル(NFV) 商品名：ビラセプト	B	わずかが一定しない (ヒト)	陽性(ラットの甲状腺濾胞 腺腫と癌)	陰性
リトナビル(RTV) 商品名：ノービア	B	わずか(ヒト)	陽性(オスのラットに肝臓 の腺腫と癌)	陽性(中毒量で体重減少, 骨化 の遅れがラットでみられた)
サキナビル(SQV) 商品名：フォートベース	B	わずか(ヒト)	陰性	陰性
○ Fusion inhibitor				
Enfuvirtide 商品名：fuzeon	B	不明	データなし	陰性
Maraviroc 商品名：Selzentry	B	不明	陰性	陰性
インテグラーゼ阻害薬				
Raltegravir 商品名：インセントレス	C	する(ネズミ(1.5~ 2.5), ウサギ(0.02))	データなし (実験中)	陰性(ヒトの投与量の3倍量の 投与で supernumerary ribs)

* FDA(米国食品医薬品局)基準

A: 1st trimester(妊娠0~14週)およびそれ以降に妊婦に投与しても胎児に危険のないことが、比較検討試験の結果明らかなもの

B: 動物実験で胎児に影響がないことがわかっているが、ヒトでの比較検討試験の情報がないもの

C: ヒトでの妊娠期間中の安全性が不明で、かつ動物実験で胎児への影響が認められるまたは未実施なもの。このカテゴリーの薬剤はその有益性が危険性を上回る場合にしか使用してはならない

D: ヒトでの胎児への危険性が明らかとなっているもの。妊婦への使用による有益性が危険性を上回るなら、その使用を妨げるものではない

X: ヒトでの妊娠期間中の使用による危険性が、どの有益性よりも上回るもの

②分娩中の抗 HIV 薬の投与

分娩前に投与していた抗ウイルス薬は、分娩中もできるだけ定期的に内服する。また分娩中には、PACTG076(表2)のプロトコールにそってすべての HIV 感染妊婦に AZT の点滴を行う。d4T を分娩前に使用していた場合は、AZT 点滴中は、d4T を中止する。出産後は児に AZT を 6 週間投与する。

AZT の耐性があり AZT を含まない抗 HIV 薬を投与している症例についても分娩中は AZT の点滴を行い、児には AZT を経口で投与する。

HIV 検査未施行の妊婦が陣痛発来して来院した場合には、迅速 HIV 抗体検査を行い、陽性であれば確認検査の結果を待たずに AZT の点滴を開始し児には AZT を投与する。後に判明した確認検査結果が陽性であれば児に 6 週間 AZT を投与し、陰性であれば投与を中止する。AZT の点滴に、母胎と児へのネビラピンの単回投与を併用することも可能である。ただし、ネビラピンの単回投与を行った場合は、ネビラピンの耐性獲得を予防するために、分娩中に 3TC を併用し、出産後は AZT と 3TC の投与を 1 週間行う。

4) B, C 型肝炎合併症例の対応

① B 型肝炎の合併

すべての妊婦に B 型肝炎ウイルスの表面抗原 (HBsAg) の検査を施行し, B 型肝炎/HIV 合併症例は専門家に相談することが望ましい。

インターフェロンやペグインターフェロンは妊娠中には使用しない。

慢性 B 型肝炎 (HBsAg が 6 カ月以上陽性) で HIV 治療が必要な場合は, テノフォビルと 3TC または FTC をバックボーンとした HAART が推奨される。

HBV に対する治療が必要であるが HIV の治療は不要の場合には, 出産後に抗 HIV 薬を中止しインターフェロンやペグインターフェロンアルファを開始するか, 抗 HIV 薬を継続する。

HIV と HBV ともに治療の必要がない場合は, 出産後に抗ウイルス薬による予防投与を中止する。テノフォビルと 3TC または FTC をバックボーンとした HAART を中止する場合には, B 型肝炎の悪化に注意する。悪化した場合には, インターフェロンアルファなどの B 型肝炎に対する治療が必要となる。専門家によっては, 妊娠中はテノフォビルや 3TC を含まない NRTI バックボーンを使用し, 分娩後に中止をすることもある。

B 型肝炎/HIV 合併症例に抗ウイルス薬を開始後, 肝機能悪化の症状や肝機能検査を 2 週間ごとにモニターし, それらが安定後も最低 1 カ月ごとにモニターする。

出産後児には B 型肝炎免疫グロブリン (HBIG) を 12 時間以内に投与する。

② C 型肝炎の合併

すべての妊婦に C 型肝炎ウイルス (HCV) 抗体の検査を施行し C 型肝炎/HIV 合併症例を診療時に専門家に相談することが望ましい。

ペグインターフェロンアルファは妊婦には推奨されず, リバビリンは使用禁忌である。

抗 HIV 薬は CD4 や HIV ウイルス量にかかわらずすべての HCV 合併 HIV 陽性妊婦に投与されるべきであるが, 本人の HIV の治療は必要ではな

く母子感染予防として抗 HIV 薬を投与した場合は, 出産後抗ウイルス薬を中止することが可能である。

C 型肝炎/HIV 合併症例に抗ウイルス薬を開始後は, 肝機能悪化の症状や肝機能検査を 2 週間ごとにモニターし, それらが安定後も最低 1 カ月ごとにモニターする。

出産後の児は, 2~6 カ月の間, HCV RNA を, 15 カ月目に HCV 抗体を測定し HCV の感染の有無を確認する。

2. 注意が必要な抗 HIV 薬の副作用

1) エファビレンツの催奇形性

エファビレンツは, 動物実験で中枢神経系の奇形が報告されていて, ヒトでも少数例であるが神経管欠損や Dandy-Walker malformation も報告されているので妊娠の可能性のある女性や, 妊婦には投与しない。

2) ネビラピンの肝障害と皮疹

CD4 > 250 以上の HIV 感染者にネビラピンを投与すると, 薬疹や肝障害の発症のリスクが高くなり, 肝障害は重症になる可能性がある。したがってそのような患者にネビラピンを投与する時は, ネビラピンを使用することのベネフィットがリスクを上回る場合にのみ投与する。

3) プロテアーゼ阻害薬と高血糖

プロテアーゼ阻害薬で耐糖能異常が出現することがある。妊娠自体も耐糖能異常が出現しやすいため, 血糖, 尿糖, 脂質をモニターする必要がある。一部の専門家は, 妊娠以前に長期にプロテアーゼ阻害薬を投与することや, 肥満や 2 型糖尿病の家族歴のあるハイリスク症例は早めに糖尿病のスクリーニングを行うことを勧めている。

4) 核酸系逆転写阻害薬とミトコンドリア障害

核酸系逆転写阻害薬がミトコンドリアの γ -アミノ酪酸を阻害することにより乳酸アシドーシスを起こすことがわかっている。起こしやすい薬剤は, ddC > ddI > d4T > AZT > 3TC > ABC, テノフォビルの順である。乳酸アシドーシスにより末

梢神経障害、肝脂肪壊死、膵炎、ミオパチー、心筋症などを発症する。全体的な頻度は不明であるが、d4T と ddI を使用していた妊婦 3 例で死亡例があり、可能な限り両者の併用は避ける。しびれ、嘔気、倦怠感といった臨床症状や肝機能異常、アミラーゼ上昇の有無をモニターし、疑い症例は速やかに乳酸を測定し薬剤を中止するなどの処置をとることが重要である。

5) AZT による貧血

投与早期には起こりにくい。1 カ月以上経過してから発症し、通常大球性貧血を呈する。突然の急激なヘモグロビンの低下をきたすこともあり、その場合は AZT 中止が必要である。妊娠中は鉄欠乏性貧血になりやすいために鉄の補充を行い、ヘモグロビンをモニターする。急激に低下した場合は AZT をほかの薬剤、アバカビルなどに変更する。

6) 嘔気、嘔吐などの消化器症状

すべての抗ウイルス薬で起こり得るが特にプロテアーゼ阻害薬で出現しやすい。薬以外の要因(消化器病変の有無、肝機能異常、乳酸アシドーシスの有無など)も確認する。薬に慣れてくるとも多いので、症状に注意しながら制吐剤を併用しながら内服を継続する。また薬物血中濃度を測定し高値になっていないかを確認する。

3. 治療効果と副作用のモニタリング

抗 HIV 薬開始直後は 1~2 週間ごと、服薬が安定したら妊婦健診に合わせて、副作用の有無や、アドヒアランスの確認の間診や診察と検査(血算、生化学、CD4、HIV ウイルス量、尿検査)を行う。

初回治療例は、抗 HIV 薬を開始後 4~6 カ月後に 40 コピー/mL 未満に低下すれば治療成功と考えられる。十分な治療にもかかわらず上記のウイルス抑制ができなかった時には、薬剤耐性の有無とアドヒアランスを評価し HIV 感染症の専門家に相談する。

4. 妊娠中の抗 HIV 薬の耐性検査について

HIV 薬剤耐性検査については、治療前のすべての感染妊婦に施行されることが勧められている。すでに抗 HIV 薬が投与されていてもウイルス量がコントロールされていない場合は施行されるべきである。

母子感染予防の抗 HIV 薬治療は耐性結果を待つ時間がないことがあるのでその時はエンピリックに治療を開始しておき、耐性検査の結果判明後必要があれば変更を行う。

5. 分娩後の管理

母乳中の HIV ウイルスが感染する可能性があるため母乳による授乳は行わない。分娩後に抗ウイルス薬を継続するかは、これまでの CD4 最低値や臨床症状、ほかの適応の有無などにより決定する。

分娩後の生理的な体調変化や子育てによる精神的なストレスによりアドヒアランスの維持が困難になる可能性もあり、これらに十分配慮したサポートが特に必要である。また、子宮頸癌スクリーニング、定期的な予防接種、産後のうつ症状の有無の評価を含めた精神的ケアなど女性に必要なヘルスケアの提供も大切である。

* HIV 母子感染予防のガイドラインは最新の知見やデータを基に頻繁に更新されています。実際の母子感染予防治療を行うにあたっては今回の引用文献に示した URL で最新のガイドラインを確認していただくようお願いします。

文献

- 1) 平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ研究対策事業「周産期・小児・生殖医療における HIV 感染対策に関する集学的研究」班：平成 20 年度 HIV 母子感染全国調査研究報告
- 2) 平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ研究対策事業「周産期・小児・生殖医療における HIV 感染対策に関する集学的研究」班・分担研究「我が国独自の HIV 母子感染予防対策マニュアルの作成・改訂に関する研究」班編：平成 19 年度 HIV 母子感染予防対策マ

ニューアル 第5版(http://api-net.jfap.or.jp/siryou/boshi/2009/2009_patient.pdf)

- 3) Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States Perinatal HIV Guidelines Working Group April 29, 2009(<http://www.aidsinfo.nih.gov/>)

gov/)

- 4) Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al : Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 331 (18) : 1173-1180, 1994
- 5) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents November 3, 2008 (<http://www.aidsinfo.nih.gov/>)

* * *

お詫びと訂正

第38巻10号 研究論文「初産婦とその夫が妊娠末期に抱える不安の要因」におきまして、下記のとおり誤りがございました。お詫びと訂正のお願いを申し上げます。

誤→妻の職業の欄 主婦：0, 学生：56 (51.4%)

正→妻の職業の欄 主婦：56 (51.4%), 学生：0

—誤—

表1 対象の属性

	妻(n=109)	夫(n=96)
年齢		
10代	1(0.9%)	1(1.0%)
20代	61(56.0%)	51(53.1%)
30代	45(41.3%)	37(38.6%)
40代	2(1.8%)	7(7.3%)
職業		
会社員	32(29.4%)	67(69.8%)
公務員	12(11.0%)	15(15.6%)
自営業	1(0.9%)	7(7.3%)
パート	3(2.7%)	0
主婦	0	
学生	56(51.4%)	2(2.1%)
不明	5(4.6%)	5(5.2%)
家族構成		
核家族	79(72.5%)	68(70.8%)
拡大家族	26(23.9%)	27(28.1%)
不明	4(3.6%)	1(1.1%)
最終学歴		
中学校	1(0.9%)	4(4.3%)
高校	29(26.6%)	38(40.9%)
短大・専門学校	49(45.0%)	18(19.3%)
大学	29(26.6%)	28(30.1%)
大学院	1(0.9%)	5(5.4%)

人(%)

—正—

表1 対象の属性

	妻(n=109)	夫(n=96)
年齢		
10代	1(0.9%)	1(1.0%)
20代	61(56.0%)	51(53.1%)
30代	45(41.3%)	37(38.6%)
40代	2(1.8%)	7(7.3%)
職業		
会社員	32(29.4%)	67(69.8%)
公務員	12(11.0%)	15(15.6%)
自営業	1(0.9%)	7(7.3%)
パート	3(2.7%)	0
主婦	56(51.4%)	
学生	0	2(2.1%)
不明	5(4.6%)	5(5.2%)
家族構成		
核家族	79(72.5%)	68(70.8%)
拡大家族	26(23.9%)	27(28.1%)
不明	4(3.6%)	1(1.1%)
最終学歴		
中学校	1(0.9%)	4(4.3%)
高校	29(26.6%)	38(40.9%)
短大・専門学校	49(45.0%)	18(19.3%)
大学	29(26.6%)	28(30.1%)
大学院	1(0.9%)	5(5.4%)

人(%)

【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^{*1}

庄田 亜紀子

和田 裕一^{*2}

名取 道也

早川 智

熊 曙 康^{*3}

大島 教子

根岸 正実

喜多 恒和

牛島 廣治

尾崎 由和

西川 正能

林田 志峯

外川 正生

戸谷 良造

吉野 直人

岡崎 隆行

稲葉 未知世

塚原 優己

五味淵 秀人

田中 憲一

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, ③ HIV 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 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 (%)

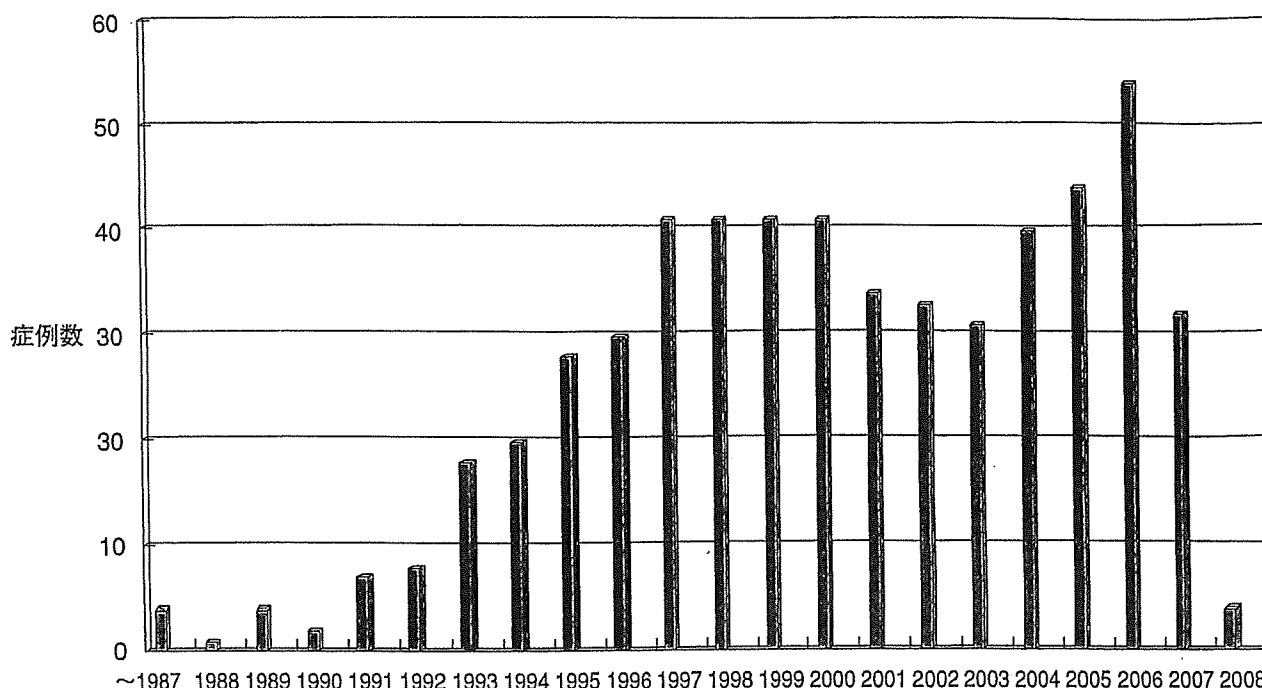


図1 HIV感染妊婦数の年次別推移

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」の感染症との感度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%*
経膣	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%), 経膣分娩が 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, 経膣分娩例では 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 は必要不可欠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 < 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. 当班の班是「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

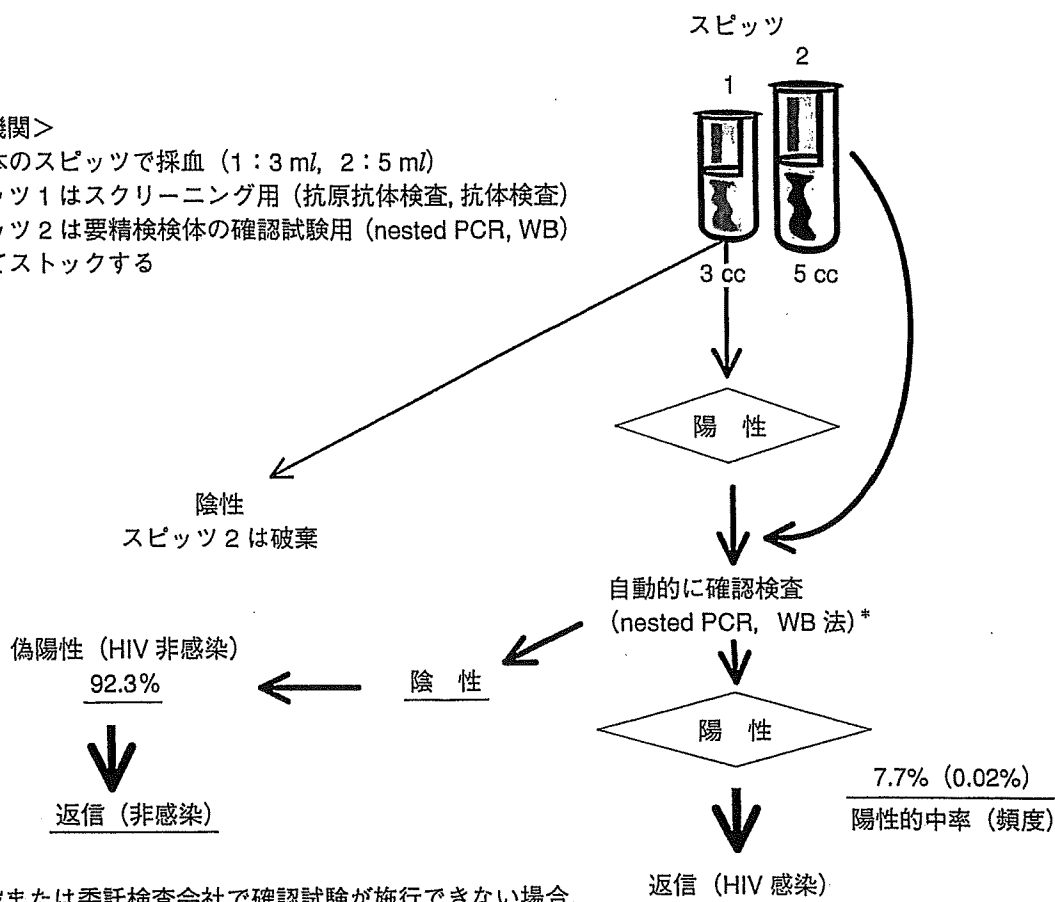
リーニング無くして対策無し」がこの間の事情をよく表している。

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。

<各医療機関>

- 初回に2本のスピッツで採血 (1:3 ml, 2:5 ml)
- スピッツ1はスクリーニング用(抗原抗体検査, 抗体検査)
- スピッツ2は要精査検体の確認試験用(nested PCR, WB)としてストックする



*: 自施設または委託検査会社で確認試験が施行できない場合, SRL, BML, 三菱化学メデイエンス3社のいずれかの検査会社に自動的に検体を送られ確認試験を施行, 結果を各施設へ報告する体制を構築

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

小児科分担任では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

日本産科婦人科学会

研修コーナー

61巻

12号 2009

日本産科婦人科学会雑誌

研修コーナーについてご意見募集

現在本会機関誌に掲載中の研修コーナーは第62巻3号掲載分までを再度見直しのうえ、学会のコンセンサスを得たものとして「産婦人科研修の必修知識2011」として、発刊の予定です。

会員の皆様には研修コーナーをお読みいただき、お気づきの点がございましたら、忌憚のないご意見を学会事務局・研修コーナー編集宛お寄せ下さい。

「産婦人科研修の必修知識2011」をより一層、研修医ならびに会員の皆様のお役にたてる書籍と致したく、会員皆様のご協力をお願い申し上げます。

日本産科婦人科学会教育委員会

研修コーナーのブラッシュアップと産婦人科研修の必修知識編纂委員会

送付先：〒113-0033 東京都文京区本郷2-3-9 ツインビュー御茶の水3階
(社)日本産科婦人科学会・研修コーナー編集係
FAX 03-5842-5470 E-mail: henshu@jsog.or.jp