

IV. 論 文

原 著

HIV 母子感染予防が無効であった1例

独立行政法人国立国際医療研究センター病院小児科

大熊 香織 赤平 百絵 大熊 喜彰 田中 瑞恵
兼重 昌夫 佐藤 典子 細川 真一 松下 竹次

要 旨

HIV 母子感染予防にもかかわらず、経胎盤感染した2歳女児の治療経過と成長・発達について報告する。母は妊娠初期の妊婦健診を受診せず、HIV 感染が判明した妊娠34週から抗レトロウイルス療法(以下ART)を開始した。母のHIV-RNA量は減少し、妊娠37週5日に選択的帝王切開が施行された。児は問題なく出生し、6週間 zidovudine (以下AZT) を内服するHIV 母子感染予防を行った。しかし、児のHIV-RNA量は日齢1で85copies/ml、日齢8で150copies/mlと検出されたためHIV 感染成立と診断し、日齢9からART (AZT, lamivudine [以下3TC], lopinavir/ritonavir) を開始した。治療後、貧血や高乳酸血症などの副反応のため、適宜薬剤を変更した(abacavir, 3TC, nevirapine)。日齢80より2歳現在までHIV-RNAの検出を認めない。児の成長・発達は年齢相応で、1歳半時施行の頭部MRIでも異常所見はなかった。母児へART、選択的帝王切開、断乳のHIV 母子感染予防を行ったにもかかわらず感染が成立した原因として、母のART開始時期が遅れ、開始前にすでにHIV 経胎盤感染が成立していたと考えられた。

キーワード：HIV 母子感染、抗レトロウイルス療法 (ART：antiretroviral therapy)、成長、発達

はじめに

HIVは主にCD4陽性Tリンパ球に感染するレトロウイルスであり、感染したHIVが急速に増殖すると共に、CD4陽性Tリンパ球は減少し、日和見感染症等を来す。小児への感染は母子感染が主であり、経胎盤感染、産道感染、母乳による3つの感染経路がある。母子感染の自然感染率は約20～40%と言われており、自然歴としては、無治療の場合10～50%が1歳までにAIDSを発症し重篤化ないし死亡する¹⁾。本邦では母子感染予防対策マニュアル(以下予防マニュアル)にある妊娠初期のHIV検査、母児への抗レトロウイルス療法(以下ART)、選択的帝王切開、断乳(人工栄養)を行うことで母子感染率は0.5%まで減少している²⁾。今回、母児へのART、選択的帝王切開、断乳の3つの感染予防対策を施行したにも関わらず、当院で初めてHIV感染が成立した児について、HIVの治療経過と成長・発達を2歳まで観察したので報告する。

症 例

【患者】2歳女児、両親は外国国籍

【主訴】HIV 母子感染

【父親】児の父親は児の出生後の検査でHIV陽性と判明するも、リスク因子の詳細は不明

【母親の妊娠・分娩歴】27歳、初産、HIV感染症の治療歴はない。薬物使用、喫煙、産科的合併症はない。腹痛と無月経を主訴に前医産科を受診し、妊娠18週1日と妊娠が判明したものの、経済的困窮のため妊娠初期の妊婦健診(HIV検査を含む)を行わなかった。2回目の受診(妊娠27週5日)でHIVスクリーニング検査が陽性、3回目の受診時(妊娠32週4日)に施行したHIV-WB法で陽性であり、HIV感染症の確定診断に至った。妊娠34週6日にHIV合併妊娠の管理目的に当院を紹介され、受診時のHIV-RNA量は 1.4×10^4 copies/ml [HIV-RNAの定量方法は、COBAS TaqMan HIV-1 real-time PCR version 1.0 assay (Roche Diagnostics, NJ, USA)を使用、cut-offは40copies/ml]、白血球 $6.57 \times 10^3/\mu\text{l}$ (neutro 69.2%, lymph 22.4%, mono 6.2%, eosino 2.0%, baso 0.2%), CD4 471/ μl (32.0% : 正常30.5～53.7%), CD8 623/ μl (42.3% : 正常17.4～43.0%)であった。HIV耐性検査ではmajor mutationを認めなかった。短期間で血中のHIV-RNA量を減少させるため、ARTを[zidovudine(以下AZT)], lami-

(平成25年3月21日受付)(平成25年7月20日受理)

別刷請求先：(〒162-8655) 新宿区戸山1-21-1

国立国際医療研究センター小児科

大熊 香織

E-mail: ka_o_ril0@yahoo.co.jp

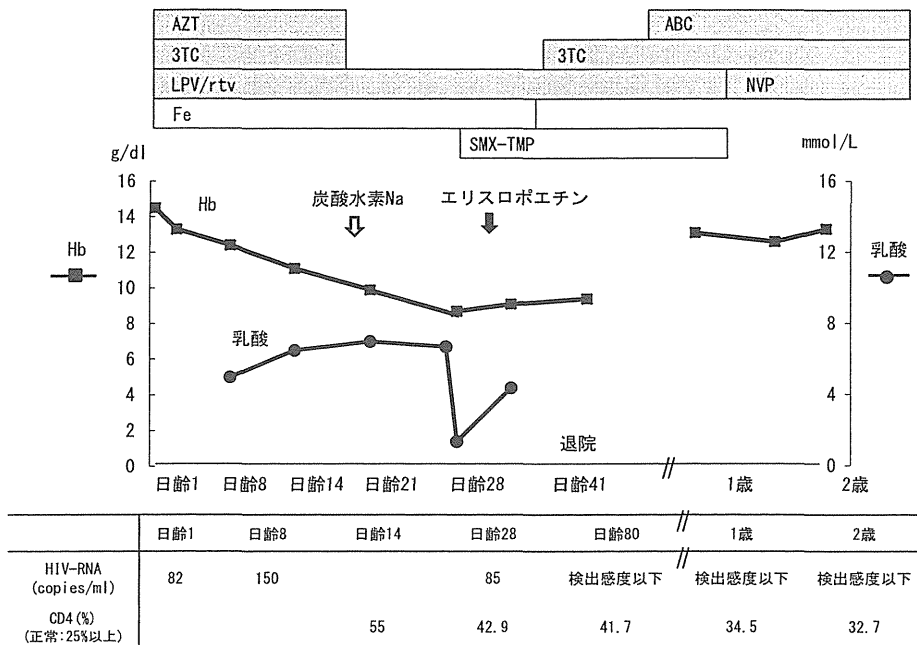


図1 患児のARTと検査結果

vudine(以下 3TC), raltegravir の 3 剤で開始した。妊娠 36 週 2 日 (治療開始 11 日後) の HIV-RNA 量は 95 copies/ml と減少し, 妊娠 37 週 5 日, 陣痛発来前に予定帝王切開術が施行された。その際, 予防マニュアル²⁾に則り, 母への AZT の点滴投与を行った。

【胎盤病理】胎盤重量:570g, わずかにリンパ球・好中球浸潤がみられる。1cm 大の血腫と梗塞があるものの, 血栓や壊死は見られない。

【出生時の経過】在胎 37 週 5 日, 出生体重 2,879g (在胎週数相当), アプガースコア 8 点 (1 分), 9 点 (5 分), 身体所見に異常なかった。児の呼吸状態が安定していることを確認し, 血液による HIV 感染を予防するために, 血液のふき取り, 温蒸留水での清拭, 温オリーブオイルでの胎脂の除去, 及び温生理食塩水による眼と耳の洗浄を施行し²⁾, NICU へ管理入院とした。

【入院後経過 (図 1)】日齢 0, 生後 6 時間より AZT 6 週間予防投与のプロトコールに従い, AZT 2mg/kg/回 1 日 4 回投与を開始した²⁾。全身状態は安定していたため, 各種採血は生後 24 時間以上経過してから施行した。日齢 1 に正球性の貧血 (Hb 14.5g/dl, Ht 40.7%, MCV 95.1fl, MCH 33.9pg, MCHC 35.6g/dl) を認め, 母の ART による骨髓抑制と考えた。その他生化学検査などでは異常を認めなかった。今後使用予定のエリスロポエチンが引き起こす鉄不足を考慮し, 鉄剤内服を開始した。日齢 1 と 8 の HIV-RNA 量がそれぞれ 82 copies/ml, 150copies/ml であった。児の HIV-RNA が生後 48 時間以内に検出され, さらに日齢 8 の 2 回目の検査でも検出されたことより, 母子感染の成立と判

断し, 児への ART を開始した。ART には, 従来の AZT に加え, 3TC 4mg/kg/回 1 日 2 回, lopinavir/ritonavir (以下 LPV/r) 15mg/kg/回 1 日 2 回の計 3 剤を使用した。日齢 21 の血清乳酸値が 10mmol/L (正常値 2mmol/L 以下) と高値であり, pH7.2 とアシドーシスを認めた。これは, 核酸逆転写酵素阻害薬 (AZT, 3TC) がミトコンドリアを障害するために生じる高乳酸血症と判断し, 重炭酸ナトリウムで補正を行った。同日の Hb は 9.9g/dl と貧血の進行を認め, これも AZT, 3TC の副作用と考慮して両剤を一旦中止し, 日齢 24 にエリスロポエチン投与を開始した。また, 日齢 28 よりニューモシスチス肺炎予防のため, 予防マニュアル²⁾に沿って ST 合剤内服を開始し, 1 歳まで継続した。その後, 貧血や高乳酸血症は改善し, 日齢 34 より 3TC のみ再開した。哺乳, 体重増加ともに良好で, 保護者による ART が可能と判断し, 日齢 41 に児を退院とした。

生後 3 か月より abacavir (以下 ABC) 8mg/kg/回 1 日 2 回を追加した。薬剤はミルクに溶いて投与していたが, LPV/r の味を嫌がり内服困難となり, 1 歳過ぎに LPV/r から nevirapine (以下 NVP) 200mg/m²/回 1 日 2 回へ変更した。Hb の値は退院後正常範囲で推移しており, 血清乳酸値の上昇はなかった。

HIV-RNA 量は日齢 80 から 2 歳の時点まで検出感度以下で, CD4 (%) は正常値である 25% 以上³⁾を維持している。

児の成長に関しては, 身長・体重共に +1SD で正常範囲を推移しており, 定頸 3 か月, お座り 7 か月, 歩行開始 1 歳, 2 語文 2 歳と発達も正常であった。また,

1歳半に施行した新版K式発達検査2001では全検査DQ:114,姿勢・運動領域:112,認知・適応領域:112,言語・社会領域:112と全領域とも年齢相応であった。同時期に施行した頭部MRI検査に異常所見は認めなかった。

考 察

本邦の母子感染対策の4つの柱は、①妊娠初期のHIV検査、②母児へのART、③選択的帝王切開、④断乳²⁾である。これらによって、約20~40%¹⁾に及ぶ自然感染率は、0.5%に低下する²⁾。本症例は母へのART、選択的帝王切開、断乳の母子感染対策にもかかわらず出生後48時間でHIVウイルスが検出され⁴⁾、経胎盤感染が最も考えられた症例であった。妊娠初期のHIV検査やARTが適切に施行されず、ART開始時の妊娠後期には胎児への感染が成立していたと考えた。

経胎盤感染はHIV母子感染経路のうち20~40%を占め⁵⁾、危険因子としては母体の免疫能の低下(CD4数低下)、HIV-RNA量の増加、絨毛膜羊膜炎や破水などがある⁶⁾。また、妊娠期間のウイルス量と母子感染率との相関が認められており⁷⁾、ART開始時期による母子感染率は、妊娠前の治療開始では0%、妊娠初期で1%、妊娠中期で0.9%、妊娠後期では3.6%と高くなる⁸⁾。本症例では、母に産科合併症はなく、胎盤にも特異的な病理所見は認めなかったが、母の妊娠中のHIV-RNA量は高値であった(妊娠34週の受診時HIV-RNA量 1.4×10^4 copies/ml)。

HIV母子感染が判明した児(以下HIV感染児)へは、直ちにARTの投与を開始し、生涯に渡って続けなければならない。高いアドヒアランスを維持するためには、副作用への留意、保護者への治療継続の啓発や服薬指導が重要である。新生児へのARTは、在胎週数42週以降かつ生後14日以降で3歳までは、LPV/rと2つの逆転写酵素阻害薬(生後14日から3か月まではAZT+[3TC or emtricitabine(以下FTC)]、3か月から3歳まではABC+(3TCorFTC)}が推奨されている⁹⁾。ARTに使用する薬剤の注意点として、AZTの副作用には骨髄抑制による貧血やミトコンドリア障害による高乳酸血症がある。LPV/rの副作用には副腎不全や未熟児での電解質異常等が挙げられ、また液剤のアルコール度数が高いため服薬困難の問題が生じる。本症例ではAZT、3TC、LPV/rの3剤で開始したが、貧血と高乳酸血症の副作用によりAZTをABCへ変更し、味覚に起因する服薬困難のためLPV/rをNVPへ変更した。剤型や味覚の問題で服薬の中断が起きないように、シロップやミルクに溶解させるなど飲みやすく工夫し、常に服薬状況の確認を行い、副作用の出現にも注意を払わなければならない。

母はHIVスクリーニング検査が陽性であると判明してから、治療開始までに7週間を要した。治療開始に時間を要したのは、妊婦健診費用が払えない(経済的理由)、離婚成立前の新たなパートナーとの妊娠(社会的理由)などが、その理由であった。近年、母子手帳発行と同時に妊婦健診補助券が発行されるようになり、妊婦の経済的負担は多少軽減している。妊婦健診の重要性と共に、これらの制度を妊婦へ周知させることが今後の課題となる。

HIV感染児のフォローアップは、HIV-RNA量、CD4数を指標とし、病期の進行が速い1歳未満では¹⁰⁾毎月、1歳以後は2~3か月に1回行っている。また、定期的に成長・発達の検査も施行している。本症例では、日齢80以降HIV-RNAは検出されず、成長・発達は年齢相当であり、頭部MRI¹¹⁾でも異常所見を認めなかった。Laughtonら¹²⁾は、HIV感染児で早期にARTを開始した児は、そうでない児と比較して優位に発育や精神運動発達が良好であると報告している。本症例では、2歳の時点で正常な発達を遂げており、新生児期に開始したARTの効果であると考えた。

2012年改定の米国保健福祉省のガイドライン⁹⁾によると、母子感染予防の推奨として、「経胎盤感染防止のため、HIV感染妊婦は母のCD4数やHIV-RNA量などにより、妊娠初期または妊娠12週まで待って治療すべき」とされている。また「より早いART開始が母子感染予防には効果的であるが、妊娠初期の胎児に対する影響を考慮し時期を決定すべきである」とされている。HIV-1 Prevention Trials Network¹³⁾によると、妊娠中に母が十分なARTを受けていない場合、AZT単剤投与よりも、2~3剤投与の方が経胎盤感染は優位に減るとされており、従来のAZT単剤投与ではなく、出生直後から積極的なARTが必要となる。

当院は1997年に設置されたエイズ・治療・研究開発センターを中心に、1999年よりHIV感染妊婦および新生児の周産期管理を産婦人科、新生児科と合同で行っている。1999年4月から2013年2月までにHIV感染妊婦49名、計52分娩(3例は2回分娩)を経験した。ART開始時期の内訳は、妊娠前から24例、妊娠中期(妊娠16週から27週)が18例、妊娠後期(妊娠28週以降)が10例であった¹⁴⁾。本症例経験後、母のARTが妊娠後期から開始された1例では、児の出生後ARTを3剤(AZT、3TC、nelfinavir)で開始し、日齢1と14の2回の検査でHIV-RNAが検出されず、母子感染がないことを確認した後、AZT単剤へ変更した。AZT単剤投与の児に加えて、短期間のARTを施行した児に対しても、副作用や成長・発達について今後経過を追っていく必要がある。

結 語

1. 母への ART, 選択的帝王切開, 断乳を行ったにもかかわらず, HIV 母子感染の成立を認め, 経胎盤感染が疑われた 2 歳女児の治療経過や成長・発達について報告した.

2. 経胎盤感染防止のため, 妊娠初期の HIV 検査を徹底し, ART が速やかに開始できるよう, 妊婦健診の必要性を啓発することが重要であると考えた.

3. 妊娠中に母への ART が十分に投与されなかった場合, 胎児への感染のリスクが高いと考え, 母の HIV-RNA 量に関わらず, HIV-RNA の結果判明まで, 児の ART を出生直後から開始することも検討される.

謝辞 本症例の治療法についてご教示頂きました国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター, 濱田洋平先生, 西島健先生, 菊池嘉先生, 岡慎一先生に深謝いたします.

なお, 本論文の要旨は第 23 回エイズ学会(平成 21 年 11 月東京都品川区)において発表した.

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません.

文 献

- 1) The European Collaborative Study. Natural history of vertically acquired human immunodeficiency virus-1 infection. *Pediatrics* 1994 ; 94 : 815—819.
- 2) 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業. 平成 22 年度 HIV 母子感染予防対策マニュアル. 第 6 版. 東京 : MSD, 2010 : 21—27, 62—67, 72—74.
- 3) CDC. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994 ; 43 : 1—10.
- 4) Yvonne JB, Katherine L, John LS, et al. Proposed

definitions for in utero versus intrapartum transmission of HIV-1. *NEJM* 1992 ; 327 : 1246—1247.

- 5) De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, et al. Prevention of Mother-to-Child HIV Transmission in Resource-Poor Countries. *JAMA* 2000 ; 283 : 1167—1174.
- 6) 和田裕一, 喜多恒和. ヒト免疫不全ウイルス. *周産期医学* 2011 ; 41 : 211—216.
- 7) Tubiana R, Chenadec J, Rouzioux C, et al. Factors Associated with Mother-to-Child Transmission of HIV-1 despite a Maternal Viral Load < 500 Copies/mL at Delivery : A Case-Control Study Nested in the French Perinatal Cohort (EPF-ANRS CO1). *CID* 2010 ; 50 : 585—596.
- 8) Warszawski J, Tubiana R, Chenadec J, et al. Mother-to-child transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS* 2008 ; 22 : 289—299.
- 9) Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. 2013. 03. 17 D-33, G-4, G-18 Available at <http://aid.sinfo.nih.gov/guidelines>
- 10) Peter LH, Lynne MM, the Committee on Pediatric AIDS. Evaluation and management of the infant exposed to HIV-1 in the united states. *Pediatrics* 2009 ; 123 : 175—187.
- 11) Tardieu M, Brunelle F, Rayband C, et al. Cerebral MR Imaging in Uninfected Children Born to HIV-Seropositive Mothers and Perinatally Exposed to Zidovudine. *Am J Neuroradiol* 2005 ; 26 : 695—701.
- 12) Laughton B, Cornell M, Grove D, et al. Early antiretroviral therapy improves neurodevelopmental outcomes in infants. *AIDS* 2012 ; 26 : 1685—1690.
- 13) Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, et al. Three Postpartum Antiretroviral Regimens to Prevent Intrapartum HIV Infection. *N Eng J* 2012 ; 366 : 2368—2379.
- 14) 中西美紗緒, 水主川純, 定月みゆき, 他. 当院における HIV 感染妊婦 37 例の臨床的背景と周産期予後の後方視的検討. *日本周産期・新生児学会雑誌* 2011 ; 47 : 73—76.

A 2-year-old Female Infant with Transplacental HIV Transmission Despite
Mother-to-child Transmission Prophylaxis

Kaori Okuma, Moe Akahira-Azuma, Yoshiaki Okuma, Mizue Tanaka,
Masao Kaneshige, Noriko Sato, Shinichi Hosokawa and Takeji Matsushita
Department of Pediatrics, National Center for Global Health and Medicine

We report a case of transplacental HIV transmission, despite prevention of mother-to-child transmission, in a 2-year-old female infant. We examined her treatment course, growth and neurological development. Antiretrovirus therapy (ART) was delayed at 34 weeks of gestation because the mother did not receive prenatal care early in pregnancy. After initiating ART, the mother's serum HIV RNA level immediately decreased from 1.4×10^4 copies/ml to 95 copies/ml. At 37 + 5 weeks of gestation, an elective cesarean section was performed and a female infant was born without complications. According to the standard 6-week zidovudine (AZT) chemoprophylaxis regimen, AZT was initiated to reduce the risk of perinatal transmission of HIV. The infant's HIV RNA was 85 copies/ml on day 1 and 150 copies/ml on day 8. HIV was diagnosed and ART was initiated (i.e., AZT, lamivudine [3TC], and lopinavir/tirnavir) on day 9. During ART, she was switched to antiretroviral medications (abacavir, 3TC, and nevirapine) because of adverse effects (i.e., anemia and lactic acidosis). After receiving ART, her serum HIV RNA level remained undetectable from day 80 to 2 years of age. The child's growth and neurological development were appropriate for her age, and a cranial magnetic resonance imaging performed at 1.5 years of age showed no abnormal findings. We suspected that the cause of the child's HIV infection was placental transmission *in utero* before ART, rather than perinatal or breastfeeding transmission. In cases in which maternal ART is not sufficiently administered, we recommended that ART should be initiated in the newborn, immediately after birth. Additionally, treatment should be continued according to the results of diagnostic HIV testing.
