

療拠点病院に相談されたい。

また、感染妊婦の了解が得られれば、パートナーにもHIV検査を勧める。

HIV感染症は、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」(感染症法)において、五類感染症(全数把握)と規定されており、診断した医師は7日以内に最寄りの保健所長を通じて都道府県知事に届出を行う。



引用・参考文献



- 1) 平成22年度厚生労働省エイズ対策研究事業「HIV感染妊婦とその出生児の調査・解析及び診療・支援体制の整備に関する総合的研究」班. HIV母子感染予防対策マニュアル第6版. 2011.
<http://api-net.jfap.or.jp/library/guideLine/boshi/index.html>
(参照2013-09-25)
- 2) 日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会編. “CQ610：HIV感染の診断と感染妊婦取り扱いは?”. 産婦人科診療ガイドライン 産科編2011. 東京, 日本産科婦人科学会, 2011, 264-6.
- 3) 日本エイズ学会／日本臨床検査医学会. 診療におけるHIV-1/2感染症の診断ガイドライン2008 (日本エイズ学会・日本臨床検査医学会標準推奨法). 日本エイズ学会誌. 11, 2009, 70-2.
- 4) 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16年度総括・分担研究報告書, 2005.

国立成育医療研究センター周産期センター産科医長 塚原優己

HIV 感染症

塚原優己 喜多恒和 外川正生 吉野直人 谷口晴記

金原出版株式会社

HIV 感染症

塚原優己*1 喜多恒和*2 外川正生*3 吉野直人*4 谷口晴記*5

現在わが国では母子感染予防対策として、HIV 感染妊婦およびその児に対し、① 妊娠中の抗 HIV 薬投与、② 選択的帝王切開分娩、③ 人工栄養(止乳)、④ 出生児に対する抗 HIV 薬の予防投与が推奨されており、これらすべてを完遂することで HIV 母子感染はほぼ回避可能とされている。残念ながら、何らかの理由で対策が不十分だった例から今なお母子感染が散発的に発生しているのが現状である。対象となる HIV 感染妊娠例の抽出には、妊婦全例を対象とした妊娠初期の HIV スクリーニングが推奨されるが、平成 24 年度の厚労科研 HIV 母子感染に関わる研究班の調査によれば、妊婦 HIV 検査実施率は産婦人科病院で全国平均 99.9%、産婦人科診療所は全国平均 99.5%と、わが国ではほとんどすべての妊婦が HIV スクリーニングを受検している現状にある。

はじめに

現在では HIV 感染症(AIDS 未発症)の段階で診断できれば、適切な治療により AIDS の発症を抑えることができることから、AIDS を発症する前に HIV 感染を早期発見することが重要である。国は、利用者の利便性に配慮した検査・相談事業を強化するとともに、国民の HIV/エイズに対する関心を高め、受検行動に結びつけるよう、普及啓発に努めることが重要であり、また国民に対しては、早期発見が個人においては早期治療、社会においては感染の拡大防止に結びつくので、感染予防に努めるとともに、HIV 検査・相談の機会を積極的に利用するよう呼びかけている。

1. HIV 母子感染の疫学

1-1 世界全体の流行状況

国連合同エイズ計画(UNAIDS)が発表した『2012 Report on the Global AIDS epidemic』¹⁾によれば、2011 年末現在、世界の HIV 陽性者数は約 3,400 万人(3,140~3,590 万人)と推計される。依然としてサハラ以南のアフリカが最も大きな影響を受けている地域であり、成人の約 20 人に 1 人(4.9%)が HIV 陽性者である。また同地域の HIV 陽性者数は世界の 69%にあたる。南アジア・東南アジア・東アジアの陽性者数は約 500 万人である。世界全体では新規 HIV 感染者は減り続けている。2011 年に新たに HIV に感染した人(成人と子ども)の数は 2001 年に比べ約 20%減少しているが、それでも 2011 年 1 年間で約 250 万人(220~280 万人)が新たに感染していると推計されている。

*1 Yuki Tsukahara 国立成育医療研究センター周産期センター産科(平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 母子感染の疫学調査および女性・小児感染者支援に関する研究」研究代表者)

*2 Tsunekazu Kita 奈良県立奈良病院周産期母子医療センター・産婦人科

*3 Masao Togawa 大阪市立総合医療センター小児医療センター小児総合診療科・小児救急科

*4 Naoto Yoshino 岩手医科大学微生物学講座

*5 Haruki Taniguchi 三重県立総合医療センター産婦人科

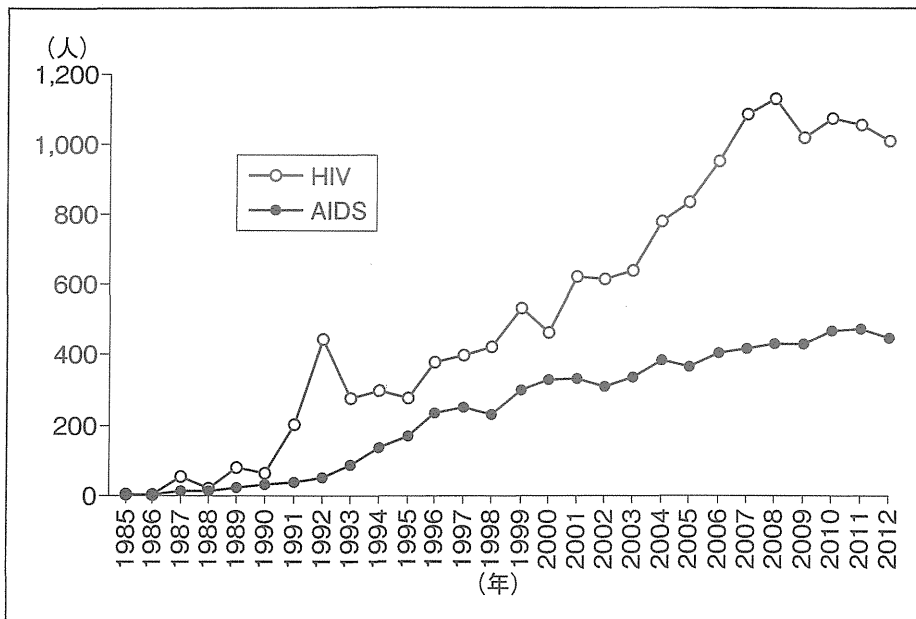


図1 新規 HIV 感染者および AIDS 患者報告数の年次推移 (文献 1 より)

2 わが国の流行状況

厚生労働省(以下、厚労省)エイズ動向委員会平成 24 年エイズ発生動向年報²⁾によれば、平成 24 年の新規 HIV 感染者報告数は 1,002 件、新規 AIDS 患者報告数は 447 件、合計は 1,449 件であり、いずれも昨年より減少している。20 世紀末にかけて右肩上がり増加していた HIV/AIDS も 2008 年以降は、横ばいとなりつつある(図 1)。しかし、依然として年間 1,500 件程度の新規報告があり、うち約 3 割を新規 AIDS 患者が占める状況が続いている。

また、日本国籍女性の HIV 感染者(累計 808 件)および AIDS 患者(累計 324 件)の動向は、HIV 感染者は 2001 年に 50 件と最多となり、その後はほぼ横ばいで推移し 2012 年は 31 件、AIDS 患者は年間 20 件前後でほぼ横ばいで推移している(図 2)。感染経路は異性間性的接触がほとんどで、また国内における感染が主である。

3 わが国の HIV 感染妊娠の状況

厚労科研の HIV 感染妊娠・小児 HIV 感染の臨床疫学研究班が全国の産婦人科小児科施設を対象として毎年行ってきた調査³⁾では、平成 23 年 12 月末までに妊娠転帰が明らかとなった HIV 感染妊娠は累計 777 例で出生児数は累計

518 児である。平成 23 年は 30 例で平成 20 年以降年間 30~40 例程度が続き、大きな変動はない(図 3)。東京都 188 例、千葉県 86 例、愛知県 72 例、神奈川県 69 例、大阪府 56 例と大都市圏に多い(図 4)。母子感染報告は累計 52 例で、21 世紀に入り激減しており、その報告は年間 0~2 例と散発的である(図 5)。日本では選択的帝王切開分娩が推奨されているが、近年、北米を中心に勧められている妊娠中に抗 HIV 薬によりウイルス量を軽減した上で経膈分娩を行った症例は、新規の報告がなく依然 3 例にとどまっている。

2. わが国のガイドライン：産婦人科診療ガイドライン産科編 2011⁴⁾

以下、各項目について解説する(表 1)⁴⁾。

1 妊娠初期に HIV 検査を行う(B)

わが国では Answer4. に記載された 4 骨子からなる HIV 母子感染医予防対策を完遂すれば、母子感染はほぼ回避可能と考えられている。その 1 つである「妊娠中の抗 HIV 薬投与」の目的は、妊娠中から抗 HIV 薬を投与することで、妊婦血中 HIV ウイルス量を可能な限り減少させ、胎内感染(経胎盤感染)や産道感染のリスクを軽

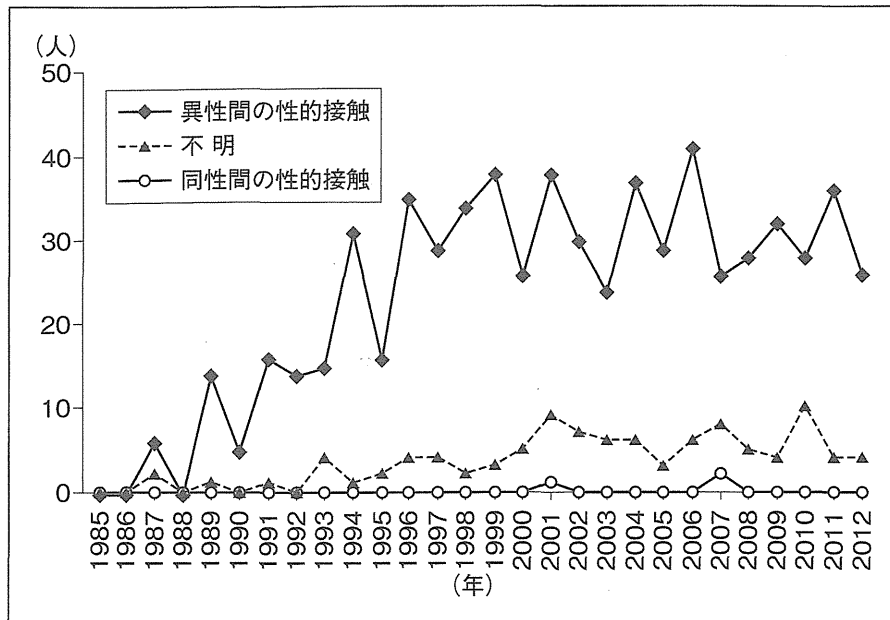


図2 日本国籍女性の新規 HIV 感染者報告数の感染経路別年次推移(静脈薬物使用, 母子感染, その他を除く) (文献1より)

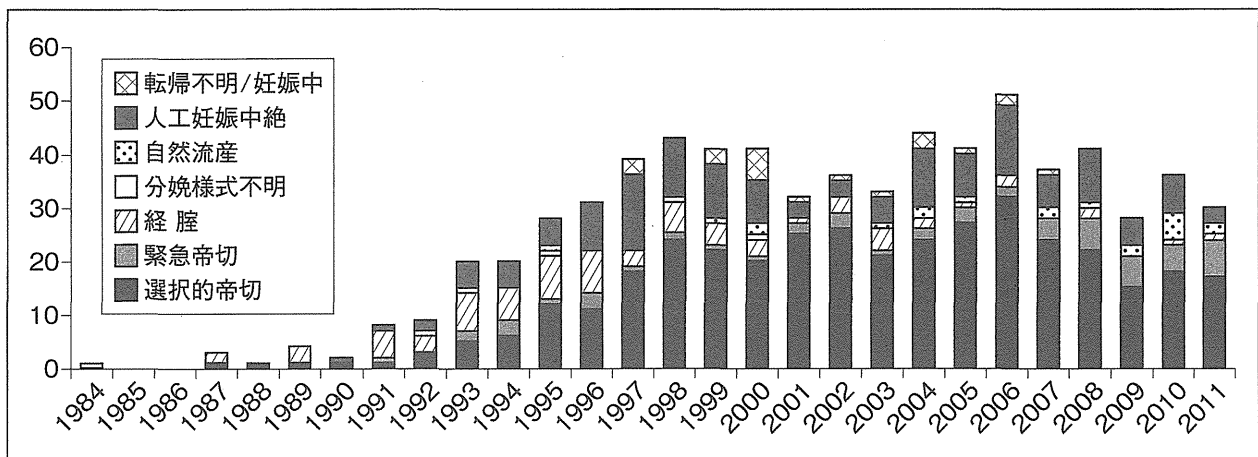


図3 HIV 感染妊娠の妊娠転帰別年次推移 (文献2より)

減することにある。したがって、妊娠の比較的早期(妊娠14週以降)から抗HIV薬の内服を開始し、分娩時まで継続することが望ましく、そのため妊娠初期のHIV検査が求められている。平成21年2月27日付厚労省母子保健課長通知でも、妊娠初期の標準的な医学的検査の例として、梅毒、B型肝炎、C型肝炎などとともにHIV検査も挙げられている。

妊婦HIV検査の全国的な普及に関しては、毎年厚労科研HIV母子感染に関わる研究班によ

る全国調査が行われており、平成24年度の調査³⁾によれば、妊婦HIV検査実施率は産婦人科病院で全国平均99.9%、産婦人科診療所は全国平均99.5%とほとんどの妊婦がHIVスクリーニングを受検している(図6)。

② スクリーニング検査陽性の場合、以下を行う(A)

- (1) 「偽陽性が多いので、本検査陽性であっても95%の妊婦は感染していない」と説明わが国の妊婦集団におけるHIVスクリーニ

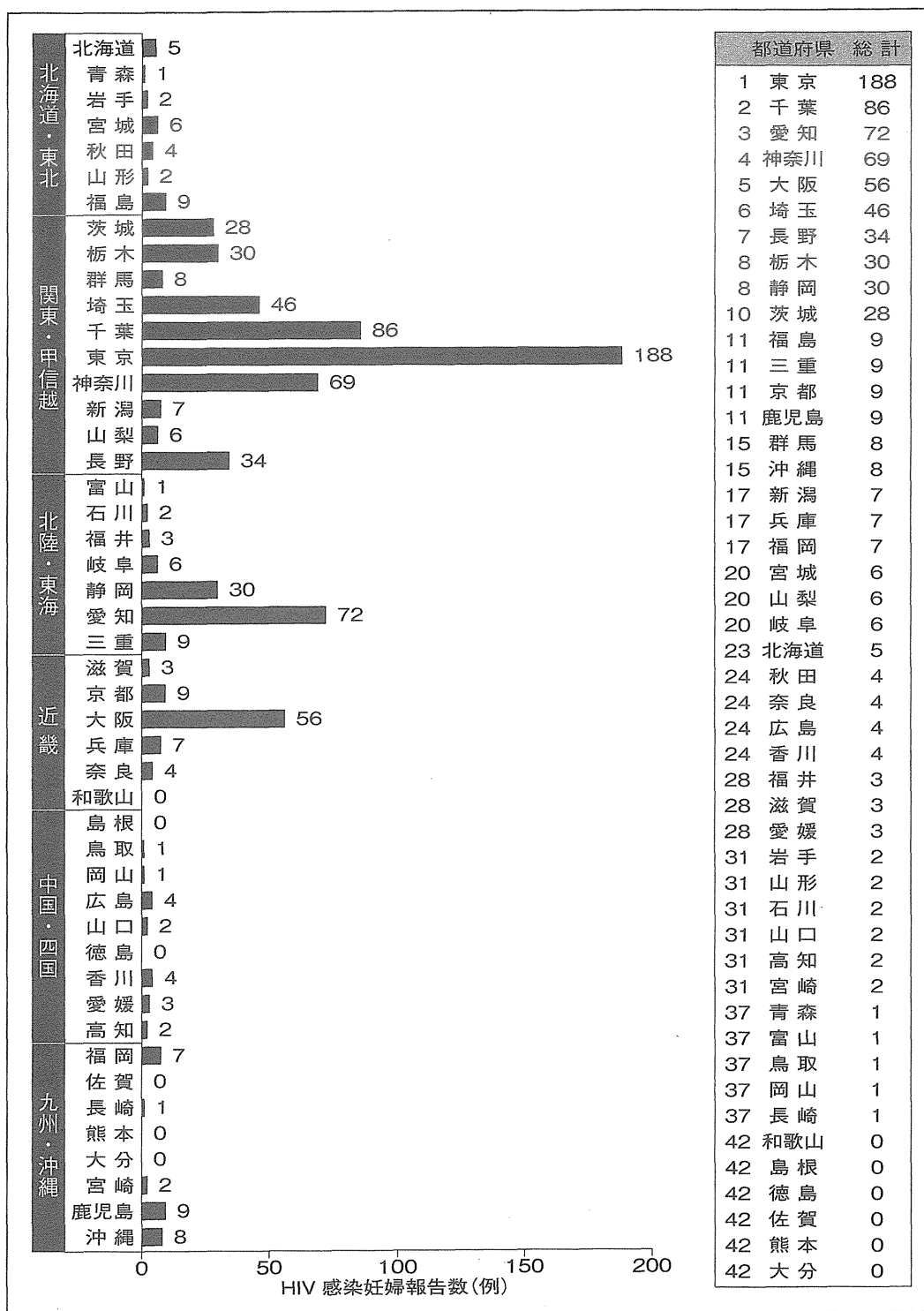


図4 都道府県別 HIV 感染妊娠報告数(累計)

(文献2より)

ング検査偽陽性の問題については、厚労省 HIV 母子感染研究班で 2004~2006 年にかけて検討された。

年間分娩数 1,000 件以上の一般病院・医院 43 施設を対象とした郵送アンケート調査⁵⁾では、

スクリーニング陽性件数 26 件、確認検査実施数 24 件、真の陽性者数 1 人、偽陽性者数 25 人であり、有病率は 0.0034% (1/29,689)、偽陽性率は 0.0842% (25/29,688)、陽性的中率は 3.8% (1/26) であった。また現行の抗原抗体同時測定法を用

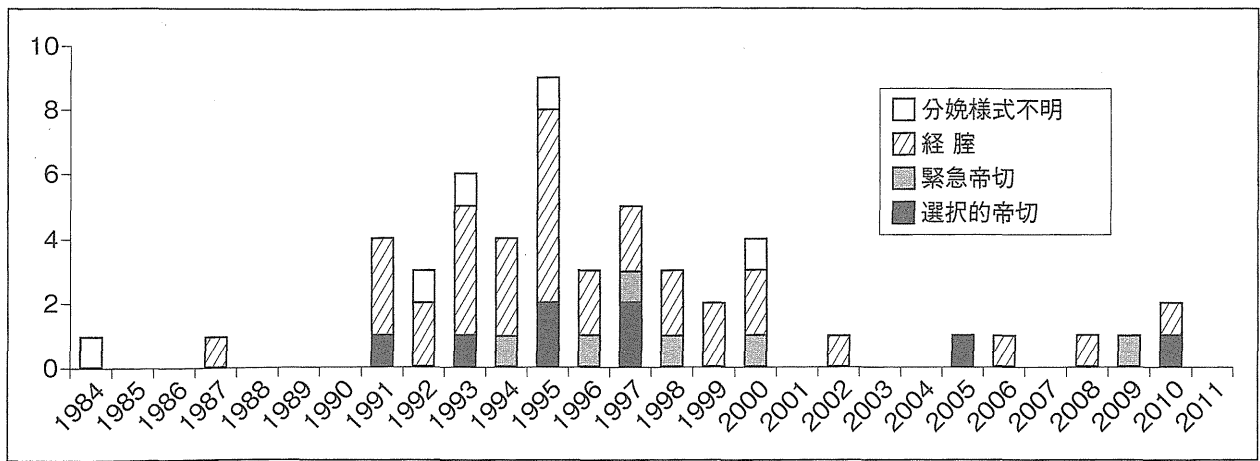


図5 母子感染52例の分娩様式別年次推移

(文献2より)

表1 産婦人科診療ガイドライン産科編2011

CQ610 HIV感染の診断と感染妊婦取り扱いは？
Answer
1. 妊娠初期にHIV検査を行う。(B)
2. スクリーニング検査陽性の場合、以下を行う。(A) ・「偽陽性が多いので、本検査陽性であっても95%の妊婦は感染していない」と説明する ・確認検査は、ウェスタンブロット法とPCR法の両者を同時に実施する。
3. HIV感染の疑いがある場合は、各地域のHIV-AIDS拠点病院に相談する。(C)
4. HIV感染妊婦には母子感染予防を目的に、①妊娠中の抗HIV薬投与、②選択的帝王切開術、③人工栄養、④新生児に抗HIV薬予防投与のすべてを行う。(B)

(文献4より)

いた前方視的研究⁶⁾によれば、6,461件の妊婦のHIV検査を実施したところ、27件がスクリーニング検査で陽性となった。確認検査を行ったところ、1件がHIV陽性、26件が陰性となった。陽性率は0.02%であり、HIVスクリーニング検査の偽陽性率は0.40%、陽性的中率は3.7%であった。

2007年6月29日付で以下の厚労省健康局疾病対策課長通知「妊婦に対するHIV検査について(通知)」が発せられている。

「…近時、HIV検査において妊婦に対するカウンセリングが十分に行われていないことが指摘されており、特にHIVスクリーニング検査における偽陽性例に対し確認検査の結果が出る以前に、適切な説明やカウンセリングを行わず陽性告知し、妊婦の健康などに支障を及ぼしてい

る事例が報告されている。…妊婦に対してHIV検査を実施する場合は、HIVスクリーニング検査では一定の割合で偽陽性が生じうることをふまえて、確認検査の結果が出ていない段階での説明方法について、十分工夫するとともに、検査前および検査後のカウンセリングを十分に行うこととプライバシーの保護に十分配慮するよう周知徹底願いたい」

HIVに対する一般妊婦の認識も高まり、日常診療における上記のような事例はかなり減少している印象を得ているが、今後もスクリーニング検査陽性例には、適切な説明とプライバシーの保護に十分配慮することが肝要である。

(2) 確認検査は、ウェスタンブロット法とPCR法の両者を同時に実施

スクリーニング検査には、近年ウィンドウ期

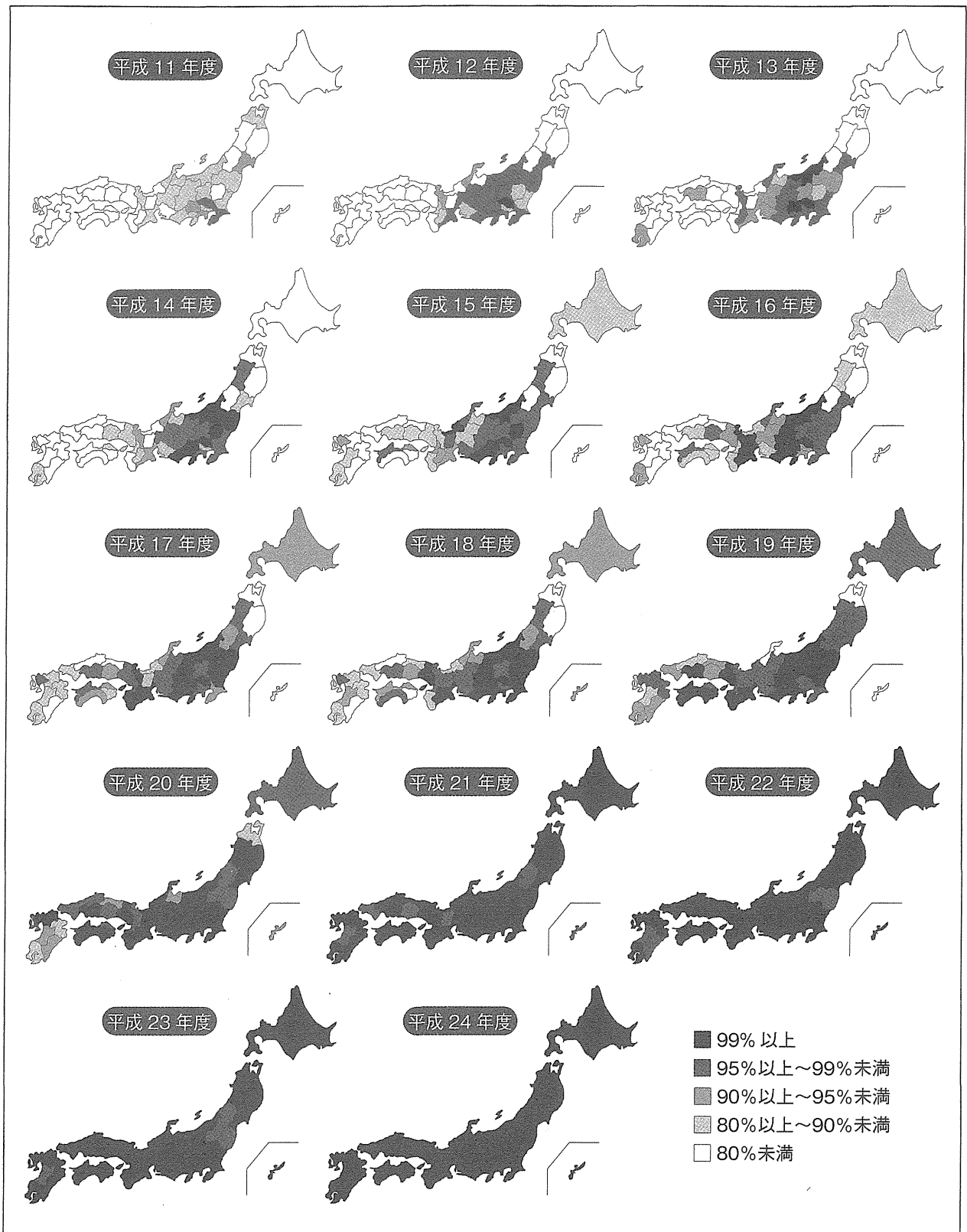


図6 都道府県別妊婦 HIV スクリーニング検査実施率(病院施設)の年次推移

(文献 2 より)

(感染後極早期のため検査結果が陰性となる時期)が最も短い抗原抗体同時測定法(HIV-1 抗原と HIV-1/2 抗体の同時測定系の検査)を用いることが一般的である⁶⁾。本検査法を用いた結果が陽性の場合には、抗原・抗体各々に対する確認検査が必要であり、抗体検査の確認検査である HIV-1 ウェスタンブロット法(HIV 抗体価精密測定)と抗原検査の確認検査である HIV-1PCR 法(HIV 核酸増幅定量精密検査)の両者の確認検査を同時に行う⁶⁾が必要となる。両確認検査法を同時に実施した場合でも、両者ともに保険請求が可能となっている。

③ HIV 感染の疑いがある場合は、各地域の HIV-AIDS 拠点病院に相談する(C)

地域におけるエイズ診療の中核的役割を果たし、エイズに関する総合的かつ高度な医療を提供する病院が、HIV/エイズ診療拠点病院として各都道府県に整備されている。HIV 感染妊娠は年間約30例程度と数少ないため、初めて取り扱う医療者も多いものと思われる。診療上の疑問などに関しては、各都道府県の HIV/エイズ診療拠点病院に相談されたい。全国 HIV/エイズ診療拠点病院のリストは、独立行政法人国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センターのホームページから入手可能である(<http://www.acc.ncgm.go.jp/foothold/index.html>)。

④ HIV 感染妊婦には母子感染予防を目的に、 ① 妊娠中の抗 HIV 薬投与、② 選択的帝王切開術、③ 人工栄養、④ 新生児に抗 HIV 薬予防投与のすべてを行う(B)

現時点で、わが国において推奨される母子感染予防対策の骨子は上記4項目で、各々の目的は以下のとおりである⁸⁾。

- ① 妊娠中の抗 HIV 薬投与：妊婦血中ウイルス量を減じることで胎内(経胎盤)感染や産道感染を防御する。
- ② 選択的帝王切開分娩：経膈分娩時に付着する多量の母体体液(血液)からの産道感染を回避する。
- ③ 人工栄養(止乳)：母乳中に含まれる HIV による感染を遮断する。

- ④ 出生児に対する抗 HIV 薬の予防投与：分娩時に体内に混入したウイルスを除去し、出生後の母子感染を予防する。

近年欧米を中心に、母体ウイルス量が測定感度未満の例では経膈分娩が勧められている。その背景の1つには、帝王切開に伴う有害事象が高率に発生している事情も考えられ、手術が比較的安全に行われているわが国では、ウイルス量のいかんにかかわらず選択的帝王切開分娩を勧められている。

3. HIV ワクチン・感染予防薬

現在もサハラ以南のアフリカを中心に世界中で3,400万人の感染者、毎年250万人の新規感染者が発生しており、ワクチン開発が急務であるといわれている。これまでに、もちろん現在も、世界各国で HIV 感染の防御や発症防止を目的としたワクチンが研究されてきた。そのなかのいくつかは臨床試験の段階まで進んだが、いまだに臨床応用可能な効果的なワクチンは完成していない。容易に変異をきたすウイルス学的特徴、感染経路が性行為であることなど様々な問題からいまだ実用化には至っていない。

一方で、抗 HIV 薬〔逆転写酵素阻害剤のテノフォビル(商品名：Viread)〕の予防内服が性行為による HIV 感染を6~7割減少させることが確認された。国民の何割もが感染しているアフリカの国々にとっては大きな福音となっている。

おわりに

かつては、いずれ AIDS を発症し死につながる不治の感染症と考えられていた HIV 感染も、医学の著しい進歩により現在では、AIDS 未発症の段階で診断できれば適切な治療により AIDS の発症を抑えることができる時代となった。また母子感染に関しては、本稿記載の4骨子からなる予防対策を完遂すれば、ほぼ100%感染を防ぐことが可能となっている。HIV 感染妊婦に対する具体的な対応については、厚労省研究班より『平成22年度 HIV 母子感染予防対策マニュアル 第6版』⁸⁾が刊行されている。API-

Net(エイズ予防情報ネット)に全編を掲載している。HIV 感染妊婦診療の際には是非活用いただきたい(<http://api-net.jfap.or.jp/library/guideLine/boshi/index.html>)。

文 献

- 1) Joint United Nations Programme on HIV/AIDS(UNAIDS) : 2012 Report on the Global AIDS epidemic.
http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_en.pdf
- 2) 厚生労働省エイズ動向委員会:平成24年エイズ発生動向年報,
http://api-net.jfap.or.jp/status/2012/12nenpo/nenpo_menu.htm
- 3) 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 母子感染の疫学調査および女性・小児感染者支援に関する研究」班:平成24年度総括・分担研究報告書, 2013
- 4) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会(編集・監修):CQ610 HIV 感染の診断と感染妊婦取り扱いは?. 産婦人科診療ガイドライン産科編 2011, 264-266, 2011
- 5) 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16年度総括・分担研究報告書, 2005
- 6) 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年度総括・分担研究報告書, 2006
- 7) 日本エイズ学会/日本臨床検査医学会:診療における HIV-1/2 感染症の診断ガイドライン 2008(日本エイズ学会・日本臨床検査医学会標準推奨法). 日エイズ会誌 11: 70-72, 2009
- 8) 平成22年度厚生労働省エイズ対策研究事業「HIV 感染妊婦とその出生児の調査・解析及び診療・支援体制の整備に関する総合的研究」班:HIV 母子感染予防対策マニュアル, 第6版, 2011

性感染症と妊娠

HIV と妊娠

喜多恒和 吉野直人 外川正生 塚原優己

金原出版株式会社

性感染症と妊娠

HIV と妊娠

喜多恒和 *1,*5

吉野直人 *2,*5

外川正生 *3,*5

塚原優己 *4,*5

厚生労働省研究班による報告では、わが国における 2011 年末までの HIV 感染妊娠数の累積は 777 例にのぼり、年間報告数は近年 30 例以上を継続し減少傾向はみられていない。HIV 母子感染予防対策マニュアルの浸透により、HIV 感染の早期診断と治療および選択的帝王切開が広く行われるようになった。その結果、母子感染例は激減してはいるものの、いまだ 2~3 年に 1~2 例が散発的に発生している。抗 HIV 療法の進歩により HIV 感染は慢性疾患となり、今後 HIV 感染妊婦の診療を経験する機会も増すと予測される。本稿では HIV 感染妊婦の診断法、治療法、分娩法、産褥期指導法および母子感染診断法について解説した。医療関係者はもちろん、一般国民においても HIV 感染の概要が正しく理解されれば、妊婦の HIV スクリーニング率 100% と母子感染ゼロを達成することは容易であると考えられる。

はじめに

世界的には HIV 感染者の新規報告数は、2000 年頃の年間 320 万人から 2009 年の 250 万人へと減少傾向にある。しかし 2000 年頃に導入された強力な抗ウイルス療法である HAART によりサハラ以南のアフリカ、カリブ海地域、北アメリカおよび西ヨーロッパの AIDS による死亡者数が減少し、逆に HIV 感染後の生存者数は増加傾向で 3,000 万人に及び、同時に HIV に感染した 15 歳までの子供や孤児も増加している。さらに HIV 感染女性のなかで 15 歳以上の女性が占める割合は世界平均では約 50% と増加中で、西ヨーロッパ・北アメリカの 27% からサハラ以南のアフリカの 60% まで地域差がある。一方、国内在住の HIV 感染者・エイズ患者の 2012 年末累計は 21,422 人で、女性は 2,886 人、13% 程度

である。しかし、わが国の HIV 感染女性のなかで妊娠する可能性の比較的高い 20 歳から 39 歳の占める割合は 55% くらいで、累計約 1,600 人に及ぶ¹⁾。現状は毎年約 500 人の HIV 感染女性が上記の年代に含まれると予測される。そのなかでわれわれの行っている全国調査により毎年約 30 例の HIV 感染妊娠が報告されているので、本稿ではその研究成果を示し、HIV 感染妊婦の取り扱いについて解説する。

1. HIV 感染妊婦の取り扱い

1-1 HIV 感染の診断と妊婦の罹患率

HIV 検査は図 1 に示すように一次検査(スクリーニング検査)と二次検査(確認検査)からなる。現在用いられている HIV-1/2 スクリーニング検査には第 2 世代から第 4 世代まであり、第 2 世代は IgG 抗体を、第 3 世代は IgG 抗体と IgM

*1, *5 Tunekazu Kita *1 奈良県立奈良病院周産期母子医療センター兼産婦人科 *5 平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金(エイズ対策研究事業)「HIV 母子感染の疫学調査と予防対策および女性・小児感染者支援に関する研究」班(研究代表者: 国立成育医療研究センター周産期センター産科 塚原優己)

*2, *5 Naoto Yoshino *2 岩手医科大学微生物学講座感染症学・免疫学分野

*3, *5 Masao Togawa *3 大阪市立総合医療センター

*4, *5 Yuki Tsukahara *4 国立成育医療研究センター周産期センター産科

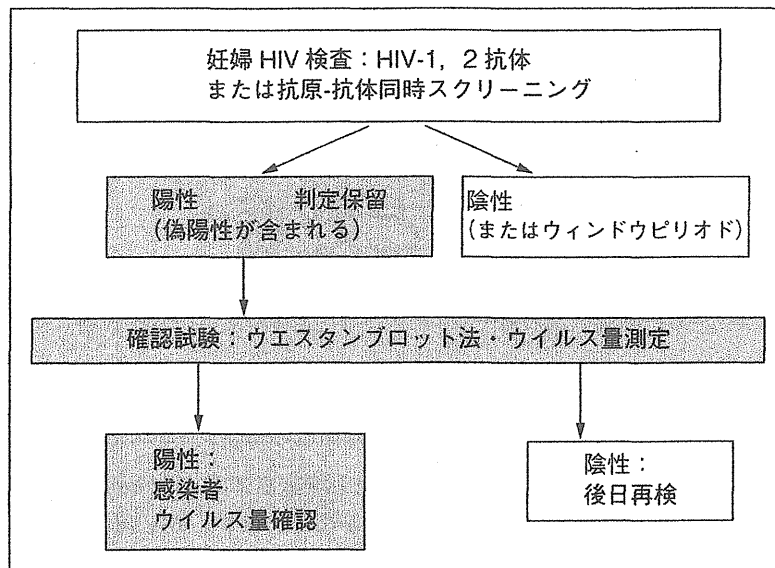


図1 妊娠早期の HIV スクリーニング検査

抗体を検出するもので、第4世代は第3世代に p24 抗原の検出を加えた抗原抗体同時検査法である。HIV 検査の世代によってウィンドウピリオド(感染後検査結果が陽性となるまでの期間)が異なる。HIV 感染後 HIV 抗原 p24 が上昇する約 28 日目以降は、抗原抗体検査である第4世代検査試薬が有用であり、IgM 抗体が出現する約 32 日目以降は第3世代が有用となり、IgG 抗体が出現する約 50 日目以降は第2世代が有用となる。さらに第4世代検査試薬の改良により最近のウィンドウピリオドは最短 11 日程度まで短縮している。しかし感度が鋭敏な第4世代のスクリーニング検査は偽陽性率が 0.3% 程度と高いため、HIV 罹患率が 1 万人に 1 人程度であるわが国の場合では、スクリーニング検査で陽性だった 30 人のうちウエスタンブロット法による確認検査で真の感染者と判定されるのは 1 人しかないことになる²⁾。妊婦の HIV スクリーニング検査の偽陽性に関する厚生労働省研究班の調査結果を図 2 に示した。エイズ拠点病院における妊婦の HIV 罹患率は約 1 万人に 1 人で、一般病院における妊婦の罹患率は約 3 万人に 1 人であった。民間検査センターにおける罹患率は妊婦以外のいわゆるハイリスクな検査希望者も含まれているため罹患率は 1 万人に 7 人と高率であった。またエイズ拠点病院における

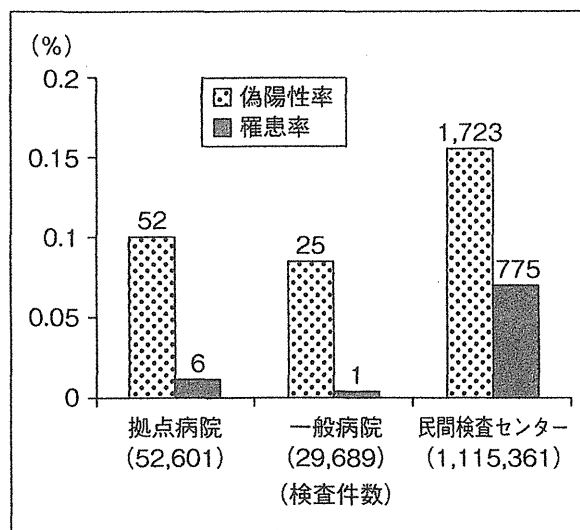


図2 HIV スクリーニング検査の偽陽性について (文献 3 から引用)

妊婦のスクリーニング検査から妊婦における偽陽性率は 0.1% で、確認検査による陽性的中率は 10% 程度であったと報告されている³⁾。すなわち妊婦における HIV スクリーニング検査の現状からは、一次検査陽性者の 10 人に 1 人のみが二次検査で陽性と判定されることが予測されることを、検査前に妊婦に説明しておくことが必要となる。

図 3 に厚労省研究班による全国調査において報告された HIV 感染妊婦数の妊娠転帰別・年次別変動を示した。1984 年の 1 例は海外での分娩

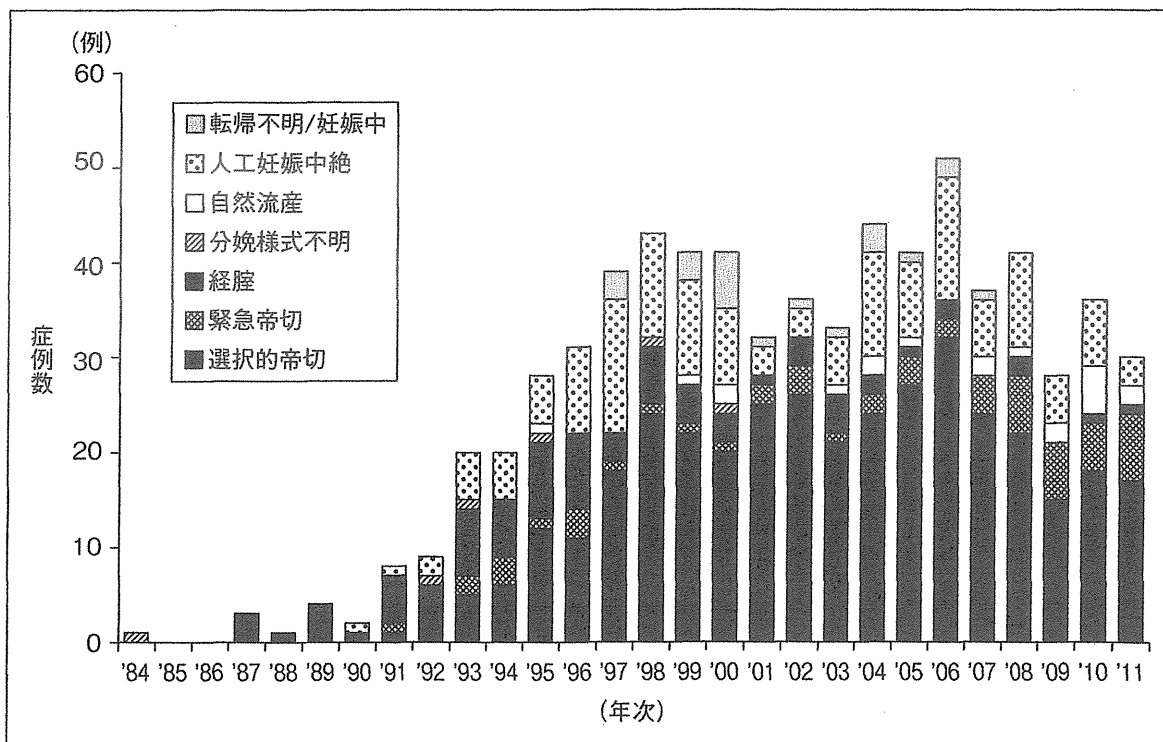


図3 HIV感染妊婦の妊娠転帰別・年次別変動

例で、国内での分娩は1987年が最初である。報告数は1998年まで増加し続け、それ以降2011年まで年間30例から40例で推移している。2012年の報告数も32例であった。経膈分娩は2001年以降減少したものの、近年は緊急帝王切開分娩が毎年数例報告されている。しかし、これらの緊急帝王切開の理由は産科的適応がほとんどで、母子感染のリスクファクターとはなっていないようである。妊婦のHIVスクリーニング検査率は年々上昇し、2012年には98%以上となったため、未検査のまま経膈分娩となる例は年間1~2例程度に減少している。

② HIV感染妊婦の治療

妊婦に対する抗ウイルス療法は、1994年に米国がタイで臨床試験を行ったジドブジン(AZT)単剤療法に始まる。現在では薬剤耐性の観点から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同様に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2000年ごろから推奨されている。

厚労省研究班が2011年に発刊した『HIV母子感染予防対策マニュアル』⁴⁾によると妊婦への抗ウイルス薬の投与の基本は、① HIV感染症の進行度を評価し、いままでの抗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、② 母子感染予防としての抗ウイルス薬の投与は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投与されるべきである、③ HIVウイルス量が測定できる症例は、HIVウイルスの耐性検査を施行するべきである、④ 治療開始前に抗ウイルス薬投与の有用性とリスクについて患者からインフォームド・コンセントを得る、⑤ 抗ウイルス薬のアドヒアランスの重要性について説明し、不確実な内服では治療効果が不十分であり、むしろ薬剤耐性を誘導してしまうことを理解させる、ということである。

実際にわが国で投与されている抗ウイルス薬のほとんどは、妊娠中の投与が推奨されているAZTとラミブジン(3TC)にロピナビル/リトナビル(LPV/RTV)を加えたHAARTである。LPV/RTVのほかにはネビラピン(NVP)も推奨されているが、わが国では代替薬に相当するネ

ルフィナビル(NFV)も使用されることが多い。妊娠前から抗ウイルス薬が投与されていれば、器官形成期の妊娠初期であってもこれを継続することが基本であるが、妊娠中には推奨されていない薬剤が含まれている場合は、妊娠が判明した時点で可能であれば上記の2種のレジメンに変更することが推奨される。一方、未治療の妊婦であった場合、妊婦本人への治療が必要な場合は妊娠14週目以降すぐに、遅くとも妊娠28週までに開始することが望ましい。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。一般成人の標準的な治療開始基準は、エイズを発症しているかCD4<350 *μ*lである。しかし妊婦への治療は必要ないが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を開始してもよい。妊婦に対する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考慮してもよい。注意が必要な薬剤は、催奇形性のあるエファビレンツ(EFV)、肝障害と皮疹を伴う可能性のあるNVP、高血糖や脂質代謝異常を起こすことがあるLPV/RTVやNFVである。妊娠中には血中ウイルス量のモニタリングによる治療効果の判定とともに、これらの症状を見逃さないことが肝要である。分娩後は免疫状態が良好であれば抗ウイルス薬は中止可能である⁴⁾。いずれにせよ妊婦への抗ウイルス薬投与に関しては、専門家に相談することが必須である。

抗ウイルス薬の服薬アドヒアランスは、治療の有用性や薬剤耐性獲得に大きな影響を及ぼすことが明らかとなっている。服薬アドヒアランスの低下を招く原因として、① 確実な服薬が必要(定時、服薬率95%以上維持)、② 生涯継続しなければならない、③ 副作用が出現することがある、④ 食生活の調整が必要(食後薬との関係や高脂血症対策)、⑤ 薬剤の形状が大きく、量が多い、⑥ 薬剤の保管方法に注意が必要(冷所

表1 分娩様式と母子感染率

分娩様式	非感染	感染*	母子感染率
選択的帝切	283	2	0.70%
緊急帝切	39	1	2.50%
経膣	23	8	25.81%
合計	345	11	3.09%

*：産婦人科調査からのデータで児の異常などにより分娩後にHIVが判明した症例を除く

保存や除湿)、⑦ 薬剤費が高額、などが挙げられる。妊婦は非妊娠時と比べて日常生活に大きな変化を伴い、さらにHIV感染妊婦においては国籍、経済状態、医療保険加入状態など多くの問題を抱えている場合が多いため注意が必要である。

3 HIV感染妊婦の分娩

1. 分娩時期

分娩時期は陣痛発来前の妊娠37週頃が望ましい。妊娠37週を推奨する科学的根拠はないが、妊娠38週以降ではHIV母子感染の危険因子である破水・羊水感染症や陣痛発来をきたしやいと考えられるからである。

2. 分娩方法

厚生労働省研究班の報告から分娩様式と母子感染率を表1に示した。母子感染率は選択的帝切分娩では0.7%、緊急帝切分娩では2.5%、経膣分娩では25.8%であった。しかし経膣分娩には抗ウイルス療法が行われていなかった症例が多く含まれている。そこでHAARTが導入された2000年以降の分娩様式と母子感染率の関係を表2に示す。母子感染率は抗ウイルス療法を行わず経膣分娩をした場合は20%で、選択的帝切分娩のみでは4.8%であったが、HAARTを行い選択的帝切分娩であれば0.5%と低率であった。しかし報告数は3例のみであるが、HAARTを行っていれば経膣分娩でも母子感染は回避されていた。

ランダム化比較臨床試験による経膣分娩との比較は行われていないが、わが国では選択的帝切分娩が推奨されている。1999年に報告された

表2 2000年以後の分娩様式と抗ウイルス薬の投与状況

分娩様式・母子感染	総数	投与なし ・不明	投与あり				投与率
			単剤	2剤併用	3剤以上	小計	
選択的帝切	257	27	24	0	206	230	89.5%
非感染	217	20	22		175	197	90.8%
感染	2	1	4.8%		1	1	0.5%
不明	38	6	2		30	32	84.2%
緊急帝切	39	3	1		35	36	92.3%
非感染	35	3	1		31	32	91.4%
感染	0	0	0.0%			0	0.0%
不明	4				4	4	100.0%
経膣	11	7			4	4	36.4%
非感染	7	4			3	3	42.9%
感染	1	1	20.0%			0	0.0%
不明	3	2			1	1	33.3%
合計	307	37	25	0	245	270	87.9%

(感染判明時期が「分娩後その他機会」「児から判明」「不明」を除く)

欧米のメタアナリシスの結果⁵⁾によると、母子感染率は予防対策を何ら行わなかった場合の19.0%と比べて、選択的帝王切開術のみの場合は10.4%、抗ウイルス薬の投与のみの場合は7.3%で、その両者を併用すると2.0%まで低下するということがあった。2000年代になりHAARTにより母体血中HIVウイルス量が良好にコントロールされている場合の経膣分娩による母子感染率は、メタアナリシスで報告された7.3%よりさらに低いという報告が散見されるようになった。Cochrane Database 2005では、抗ウイルス療法が行われていないか、AZT単独療法のみ妊婦に限っては選択的帝切分娩が母子感染予防に有効であったが、HAARTなどにより血中ウイルス量が低下した妊婦ではその有用性は不明で、選択的帝切分娩の有効性を検証するには、血中ウイルス量が感度以下のHIV感染妊婦を対象とした大規模な臨床試験が必要と結論されている⁶⁾。HIVウイルス量が1,000コピー以上の場合や、陣痛発来後や破水後はその後の時間により選択的帝王切開術は有

効であるが、1,000コピー未満やHAART中であれば、経膣分娩と比べて母子感染率に差があるとはいえないという報告⁷⁾や、1,000コピー未満なら破水や分娩様式で母子感染率に差がないという報告⁸⁾もある。しかし、HAARTによりHIV感染が良好にコントロールされているHIV感染妊婦を対象として、選択的帝切分娩と経膣分娩の母子感染率を比較することを目的としたRCTはいまだに報告されていないのが現状である。ただ、ヨーロッパにおける大規模前方視的コホート研究では、母子感染リスクファクターは妊婦の高ウイルス量(p=0.003)と選択的帝切分娩(p=0.04)で、HAARTによって血中ウイルス量が測定感度以下となった560例においても、選択的帝切分娩は経膣分娩や緊急帝切分娩と比べて母子感染リスクを90%低下させたことから、全HIV感染妊婦に対して選択的帝切分娩を推奨している⁹⁾。そこで、わが国の低い術後合併症リスクと医療経済(保険)状況をも考慮した場合、選択的帝切分娩を推奨することの妥当性は十分存在する。

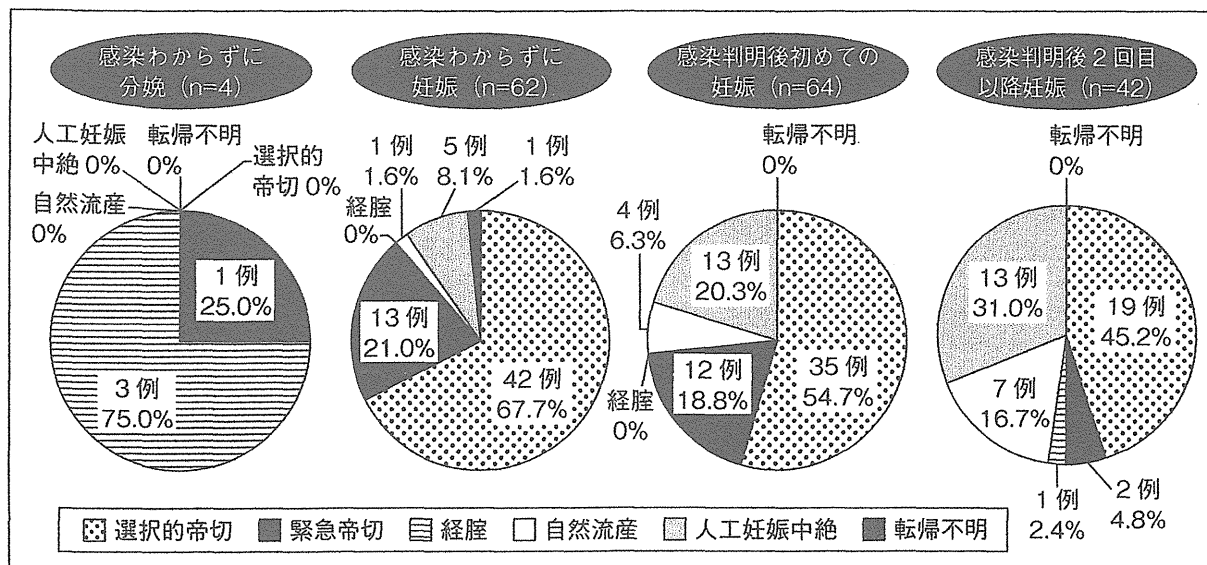


図4 HIV 感染判明時期と妊娠転帰(2007~2011年)

しかし、以下の場合には経膣分娩を選択せざるを得ない。① 妊婦健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。② 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膣分娩のほうが早く児を娩出できる場合。③ 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。④ 保険未加入などを含め経済的などの理由から帝王切開術が困難な場合。

このような場合は、(1)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。(2)スタッフの服装は帝王切開術時の服装に準じる。(3)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する)。(4)可能な限り人工破膜を避ける。(5)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。(6)児の処置にかかわる必要物品は帝王切開術時に準じる。(7)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。

上記の緊急の事態に備え、日頃より経膣分娩のシミュレーションをしておくことが望ましい⁴⁾。

3. HIV 感染妊婦の産褥期

母乳中には HIV が含まれているため断乳し、新生児には人工乳を与える。断乳には可能であ

ば乳房の冷却のみとする。テリグリド(テルロン[®])などのプロラクチン分泌抑制剤は抗ウイルス剤との併用で嘔気などの副作用が増強する可能性があるためである。図4に示すように最近5年間の HIV 感染妊娠の報告では、HIV 感染判明後に再度妊娠する例が報告数全体の62%を占めている。さらに HIV 感染判明後に複数回妊娠する例では、分娩を選択しているのは52%にとどまっており、希望しない妊娠であったと推測される人工妊娠中絶が31%をも占めていた。断乳によって産後早期に排卵が再開する可能性があることも中絶率の上昇の原因であろうが、患者ならびにパートナーに対してはコンドームによる避妊指導と非感染パートナーへの感染予防教育が必須である。

4. HIV 母子感染の診断法

HIV の母子感染経路には、胎内感染、産道感染および母乳感染の3経路が挙げられる。胎内感染では母体血が胎盤を通過して直接胎児の血管内に流入するのか、あるいはまず胎盤感染が起こりその結果胎児へ感染するのかは不明である。しかし、妊娠中の抗 HIV 療法の開始時期が比較的遅くても、母子感染の頻度はそれほど上昇しないことから、妊娠初期や中期の経胎盤感染の頻度はごくわずかと考えられる。子宮収縮などが原因となり母体血が胎盤を経由して直接

胎児の血管内に流入する可能性がある妊娠後期のほうが、経胎盤による胎内感染の頻度は高いであろうと推測される。しかし、妊娠15週の中絶児や妊娠20週の流産児の脳、肺、脾などからHIV抗原が検出されたとの報告もある¹⁰⁾。産道感染の感染源は母体血と産道内分泌物である。児が産道内の母体血や分泌物に曝露され、これらに含まれるHIVが主に経口的に児の上部消化管上皮から侵入することによる。低出生体重児や早産児では胃粘膜が脆弱であるため、HIVが侵入しやすい。破水後から分娩までの時間が長かったり、子宮内感染の存在や分娩時の産道出血は産道感染のリスク因子である。感染率は母体のウイルス量に比例しており、1,000コピー/m^l以下での母子感染は稀で、10万コピー/m^l以上では40%に及ぶとされる¹¹⁾。母乳中にもHIVが分泌されており、哺乳により母子感染率は10~20%増加するとされている。しかし開発途上国では経済的理由により人工乳哺育が困難であることが多い。母乳哺育により母親の栄養状態が悪化するため母親自体の致死率が高くなり、その結果として未感染児の死亡率も高くなったという結果も報告されており、開発途上国での児の哺育にはジレンマが存在する²⁾。

HIVの胎内感染を診断する方法は確立されていない。臍帯穿刺による胎児血のウイルス学的診断は母体血からの二次感染のリスクがあるため行うべきではない。出生後の診断には、生後48時間以内、14日、1~2カ月および3~6カ月に児からの採血によりRT-PCR法によるHIV-RNA定量を行う。感染の確定は、2回の異なる時期の血液検査が陽性の場合とする。生後48時間以内の陽性結果は、胎内感染を示唆するものである。生後1カ月以降に行った2回以上(1回は生後4カ月以降)のRT-PCR法が陰性であった場合にはHIV感染はほぼ否定できるが、HIV非感染を確定するためには、生後18カ月で低ガンマグロブリン血症がなく、HIV-IgG抗体が陰性で、かつHIV感染による症状がなくウイルス学的検査も陰性である必要がある⁴⁾。

おわりに

わが国におけるHIV感染妊娠の報告数は、2006年の51例をピークに減少傾向をうかがわせたものの、近年は年間30例前後が継続している。世界的には新規HIV感染者数は減少しているものの、治療法の進歩によりHIV感染は「必死の病」から「慢性疾患」になりつつある。HIVとともに生きる感染者、特に子供や孤児は確実に増加している。年間1~2例程度と予測される母子感染を完全に回避することの臨床的・倫理的・経済的重要性は高い。本稿が参考となり、妊婦のHIVスクリーニング率100%と母子感染ゼロが達成されることを期待する。

文 献

- 1) 世界・日本の状況. API-Net エイズ予防情報ネット.
<http://api-net.jfap.or.jp> (2013年3月1日アクセス)
- 2) 喜多恒和ほか: HIVの母子感染とHIV陽性妊婦の管理. 母子感染(川名 尚, 小島俊行編) 第1版, p290-299, 金原出版, 2011
- 3) 山田里佳ほか: 妊婦HIVスクリーニング検査の偽陽性に関する検討. 日性感染症会誌19: 122-126, 2008
- 4) 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「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(研究代表者: 和田裕一)研究分担「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(研究分担者 塚原優己)編: HIV母子感染予防対策マニュアル第6版. 2011
- 5) The International Perinatal HIV Group: The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 340: 977-987, 1999
- 6) Read JS et al: Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *Cochrane Database Syst Rev* Oct 19: CD005479, 2005
- 7) Kegarty-Williams JK et al: Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: the role of cesarean delivery. *Clin Perinatol* 37: 777-785, 2010

- 8) Mark S et al : HIV mother-to-child transmission, mode of delivery, and duration of rupture of membranes : experience in the current era. Infect Dis Obstet Gynecol 267969, Epub 2012
- 9) 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
- 10) 相良祐輔ほか : AIDS ウイルス. 産と婦 57 : 1489-1496, 1990
- 11) 高田 昇 : よくわかるエイズ関連用語集 Ver. 4. 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 HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究班, 2006

学会案内

第 49 回 日本周産期・新生児医学会学術集会

学会テーマ 「周産期医学の継承, 若者へ」

会期 2013 年(平成 25 年)7 月 14 日(日)~16 日(火)

会長 岩下光利(杏林大学医学部産科婦人科学教室 教授)

会場 パシフィコ横浜 会議センター

〒 220-0012 横浜市西区みなとみらい 1-1-1

TEL 045-221-2155(総合案内) <http://www.pacifico.co.jp/index.html>

学術集会ホームページ <http://jspnm49.umin.jp>

問い合わせ先 : 学会本部 : 杏林大学医学部産科婦人科学教室

〒 181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2

TEL/FAX : 0422-40-0572

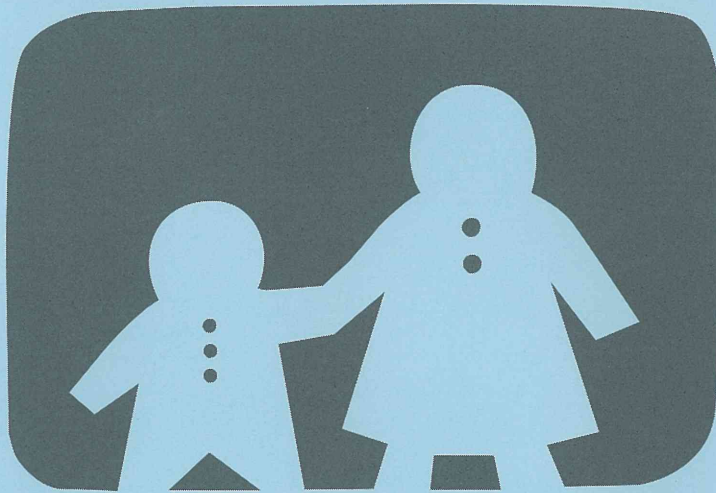
運営事務局 : (株)MA コンベンションコンサルティング

〒 102-0083 東京都千代田区麹町 4-7 麹町パークサイドビル 402

TEL : 03-5275-1191 FAX : 03-5275-1192 E-Mail : jspnm49@macc.jp

平成25年度

HIV母子感染予防対策マニュアル 第7版



<http://api-net.jfap.or.jp/library/manualGaide.html>

平成25年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

「HIV母子感染の疫学調査と予防対策および女性・小児感染者支援に関する研究」班

研究代表者:塚原 優己(独立行政法人国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター産科 医長)