

21. 妊婦と HIV 感染症

明城 光三^{1,4)} 喜多 恒和^{2,4)} 塚原 優己^{3,4)}
Kozo Akagi, Tsunekazu Kita, Yuki Tsukahara

- 1) 国立病院機構仙台医療センター産婦人科
〒983-8520 宮城県仙台市宮城野区宮城野 2-8-8
e-mail : akagik@snh.go.jp
- 2) 奈良県立病院機構奈良県総合医療センター
周産期母子医療センター / 産婦人科
- 3) 国立成育医療研究センター周産期センター産科
- 4) 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

Key Words : HIV, 母子感染, HAART

はじめに

現在, 我が国においては適切な予防対策を行うことにより, 母子感染はほとんど防止することができるようになってきている(表1)。まず妊娠初期に HIV スクリーニング検査を行う必要があるが, 検査実施率は全国平均で, 近年 99% 以上となっている。HIV 感染妊婦に対して多剤併用療法 (HAART : highly active antiretroviral therapy) が行われ, 陣痛発来前の選択的帝王切開術, 手術時の母体に対するジドブジン (AZT) 点滴投与, 出生後の児に対する人工栄養と AZT 投与を行うことにより, 母子感染は 1% 未満となることが知られている。我が国では近年年間 30~40 例の HIV 感染妊婦が発生し, ここ数年は 1~2 年に 1 例程度の母子感染がみられている。HIV 感染妊婦の転帰場所は近年大部分がエイズ治療拠点病院となっているが, 拠点病院がすべての週数の早産分娩に対応できない地域があることが今後の課題となる。これらの母子感染予防対策の詳細については筆者が所属する厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業研究班で発行する HIV 母子感染予防対策マニュアル第 7 版 (2014) に詳細に述べられているので是非参照していただきたい (<http://api-net.jfap.or.jp/library/guideLine/boshi>)。

表1 HIV 母子感染予防対策

1. HIV 検査 (妊娠初期)
2. 母児に対する抗ウイルス療法 (ART : antiretroviral therapy)
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)

我が国における HIV 感染妊娠の現状¹⁾

我が国の HIV 感染妊娠数は, 研究班の調査により 2012 年 12 月までに妊娠転帰が明らかとなった症例は累積で 803 例となった。近年は 1995 年以降年間 30~40 例程度の感染妊婦が確認されており, ほぼ増減がないと考えられる。感染妊婦の地域分布は関東甲信越ブロックが 515 例 (64.1%) と圧倒的に多く, 続いて東海北陸ブロックの 131 例 (16.3%) となっている。都道府県別では東京都が 197 例と全国の約 1/4 である。感染妊婦の国籍については, 2000 年以前はタイが最も多かったが, それ以降は日本国籍が最も多く全体で 317 例 (39.5%) となっている。妊娠転帰の年次別変動を図 1, 集計を表 2 に示す。人工妊娠中絶や転帰不明などを除く分娩例は 1995 年以降毎年 20~30 例で推移している。分娩様式は 2000 年以降選択的帝王切開 (帝切) 分娩が 7 割以上であるが, 近年は選択的帝切術を予定していた例が産科的理由で緊急手術となった例も増加してきている。

妊娠前から分娩直後までに感染が判明した場合の分娩様式・HIV 感染判明時期別母子感染率を表 3 に示す。「不明 (妊娠中管理あり)」は, HIV 感染判明時期は不明だが, 投薬記録や妊娠中の血液データがあるなど妊娠中に管理されていたと思われる症例, 「分娩直前」は分娩前 1 週間以内, 「分娩直後」は分娩後 2 日以内に母の感染が判明した症例とした。母子感染は選択的帝切分娩で 369 例中 4 例 (1.2%), 緊急帝切分娩で 61 例中 3 例 (5.9%), 経膈分娩では 38 例中 9 例 (31.0%) であった。

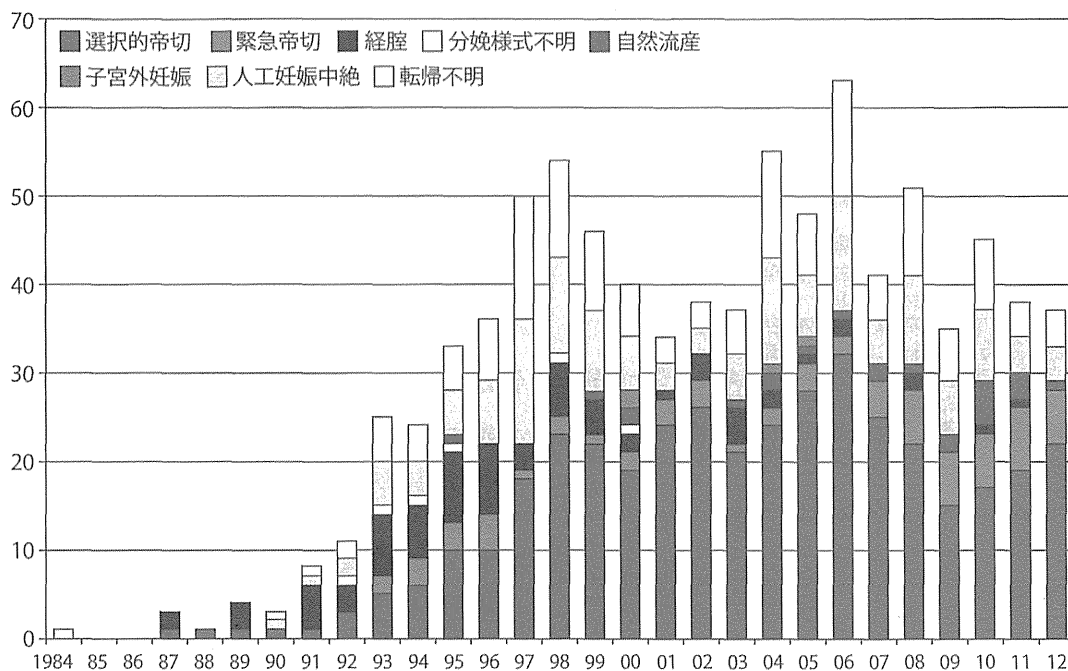


図1 HIV感染妊娠の妊娠転帰別・年次別変動(喜多, 2014)¹⁾

表2 HIV感染妊婦の妊娠転帰(喜多, 2014より引用改変)¹⁾

自然流産・異所性妊娠	27 (3.4%)
人工妊娠中絶	150 (18.7%)
その他(妊娠中, 不明)	82 (10.2%)
選択的帝王切開	396 (49.3%)
緊急帝王切開	67 (8.3%)
経腔分娩	74 (9.2%)
分娩様式不明	7 (0.9%)
計	803

妊婦健診におけるHIV検査

HIVスクリーニング検査実施率は我々研究班が調査を開始した平成11年度では73.2%であったが、検査率の低い地域で研究成果発表会を開催するなどの啓発活動を行い、さらに2009年の通知²⁾においてHIV検査が国で例示する標準的な検査項目となっており、妊婦健診自体も2011年4月には全市区町村が14回以上助成し、以前と比較すると著明な助成拡大がみられていることもあり、平成

25年度には全国平均で99.7%の実施率となっている³⁾。HIVスクリーニング検査は、偽陰性を少なくするため抗原抗体同時検査を行うようになってきているが、現在我が国での罹患率が0.01%程度なので、検査の特異度は十分でも陽性的中率が低くなる。エイズ拠点病院の調査で10.3%であり、一般病院では3.8%とさらに低い値であった⁴⁾。スクリーニング検査が陽性であった場合にも確認検査で感染と診断されるという結果となる場合は少ないことを事前に説明することが重要である。産婦人科診療ガイドライン産科編2014⁵⁾でもCQ610 HIV感染の診断と感染妊婦取り扱いとは？に対するAnswerとして「1. 妊娠初期にHIV検査を行う。2. スクリーニング検査陽性の場合、以下を行う。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”と説明する、②確認検査は、ウエスタンブロット法とPCR法両者を同時に実施する」の2項目に関しては推奨レベルが(A)となっている。

表3 分娩様式・HIV感染判明時期別母子感染率(喜多, 2014より引用改変)¹⁾

分娩様式	HIV感染判明時期	症例数	母子感染あり	母子感染なし	母子感染不明	母子感染率
選択的帝切	妊娠前	158	1	136	21	0.7%
	今回妊娠時	182	3	163	16	1.8%
	不明(妊娠中管理あり)	23	0	18	5	0.0%
	分娩直前	6	0	4	2	0.0%
	分娩直後	0				
	合計	369	4	321	44	1.2%
緊急帝切	妊娠前	28	0	24	4	0.0%
	今回妊娠時	29	2	21	6	8.7%
	不明(妊娠中管理あり)	0				
	分娩直前	3	0	3	0	0.0%
	分娩直後	1	1	0	0	100.0%
	合計	61	3	48	10	5.9%
経膈分娩	妊娠前	10	2	5	3	28.6%
	今回妊娠時	9	1	5	3	16.7%
	不明(妊娠中管理あり)	0				
	分娩直前	8	1	7	0	12.5%
	分娩直後	11	5	3	3	62.5%
	合計	38	9	20	9	31.0%

HIV感染が確認された妊婦に対する治療と母子感染予防⁶⁾

確認検査で妊婦のHIV感染が判明し妊娠を継続することを選択した場合、抗HIV薬の投与を開始する。妊婦に対する抗ウイルス療法としては、PACTG 076のAZT単独療法が最初になされた治療であった⁷⁾。現在は薬剤耐性の観点よりHIV感染妊婦に対しても多剤併用療法(HAART)がなされているが、母子感染予防を行うにあたってはAZT、ラミブジン(3TC)、アバカビル(ABC)を含んだ組み合わせが推奨される。推奨される薬剤としてはNRTI(核酸系逆転写酵素阻害剤)としてAZTや3TC、NNRTI(非核酸系逆転写酵素阻害剤)としてネビラピン(NRV)、PI(プロテアーゼ阻害剤)としてアタザナビル/リトナビル(ATV/RTV)やロピナビル/リトナビル(LPV/RTV)があげられるが、我が国では現在AZT、3TC、LPV/RTVの組み合わせが多い。抗ウイルス薬を内服しているHIV感染者が妊娠した場合には、器官形成期であっても継

続し、今回妊娠で初めて抗ウイルス薬を開始する場合は内服期間が長いほうが母子感染予防効果が高いので妊娠12週目以降すぐ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、器官形成期でも抗HIV薬の催奇形性リスクのデータを参考に開始する。

分娩は陣痛発来前の選択的帝切術が望ましい。諸外国からはウイルス量が少ない場合は経膈分娩でも母子感染率は変わらないという報告⁸⁾もあるが、我が国では疾患の頻度が少ないことに加え、帝切術にかかわる合併症や費用がさほど多くないこともあり当面は選択的帝切術が適切と思われる。破水や陣痛発来は母子感染のリスクとなるため、帝切術の時期としては現時点では妊娠37週が推奨されている。分娩前に点滴用AZTを投与し、出生した児にはAZTシロップを6週間投与するが、これらの薬剤はいずれも国内未承認薬であり、エイズ治療薬研究班(<http://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrugmhw/mokuji.htm>)より入手する必要がある。緊急時対応のために症例数の多い施設

にはあらかじめ備蓄しておくなどの対策が今後は非必要である。なお、米国のHIV母子感染予防ガイドラインでは、分娩直近のウイルス量が少ない場合AZTの静脈投与の必要はないとされているが、我が国では症例数が少ないことと確実な母子感染予防の観点から、分娩時・帝切時のAZT投与が推奨されている。

HIV陽性妊娠の診療体制と 周産期母子医療センターの役割

エイズ診療のためエイズ治療拠点病院が全国に設定されており、最近5年間のHIV感染妊娠の転帰場所は90.2%がエイズ治療拠点病院となっている。しかし、エイズ治療拠点病院がすべてHIV感染妊婦の診療を行うことまでは想定されていない。2008年に行った当研究班のアンケート調査では、回答があった産科標榜施設203施設のうち、HIV感染妊婦をすべて受け入れるとの回答は105施設(51.7%)のみであり、逆に条件にかかわらず受け入れしないと回答した施設が69施設(34.0%)存在した⁹⁾。さらに近年、産科や小児科(新生児)医師が不在となった診療施設が少なくなく、HIV感染妊婦のようなハイリスク妊婦が早産や合併症を発生した場合の診療連携体制の整備が必要である。

総合周産期母子医療センター(以下総合周産期)は各都道府県に1カ所以上設置されており、施設の特性上週数の早い早産にも対応できるものと考えられるので、もしすべての総合周産期でHIV感染妊婦に対する対応ができれば早産のHIV感染妊婦に対する対処は万全であるといえる。平成23～24年度の著者が所属する研究班での調査において¹⁰⁾、全国の回答があった総合周産期73施設のうちエイズ拠点病院を兼ねている59施設ではHIV感染妊婦分娩の経験ありが22施設、経験はないが可能28施設で、合計50施設(84.7%)で受け入れが可能であった。不可能、あるいは行わない施設は9施設(15.3%)あった。これらの9施設のうち1施設を除いては近隣に受け入れ施設があり、その施設名を

把握していた。しかし、その施設にはすべての週数の早産には対応できない施設も含まれていた。

エイズ拠点病院でない総合周産期14施設では、経験ありが2施設、可能が3施設、合計5施設(35.7%)で受け入れが可能であった。不可能、あるいは行わない施設は9施設(64.3%)あった。1施設を除き近隣に受け入れ施設があり、その施設名を把握していたが、その施設にはすべての週数の早産には対応できない施設も含まれていた。

拠点病院を兼ねた総合周産期でも受け入れ不可能な施設が少なからずあり、一方拠点病院でない総合周産期でも受け入れ可能な施設がある。エイズ拠点病院でも調査票回答者に自施設がエイズ拠点病院という認識がない施設もかなりあるので、周産期医療の現場の担当者にとってはエイズ拠点病院という機能は大きな意味を持っていない可能性がある。受け入れ可能な総合周産期のみを「HIV合併妊娠取り扱い可能総合周産期」などとして認定し、何らかの支援を行うことも必要と考えられる。一方総合周産期が受け入れ不可能な地域では受け入れ可能地域周産期との連携を構築する必要があると思われる。地域周産期母子医療センター192施設のうちエイズ拠点病院は89施設でHIV感染妊婦分娩の実績ありが30施設、受け入れ可能が33施設、合計63施設(70.8%)で受け入れが可能であった。このうち受け入れ週数に制限がないのは15施設であった。

おわりに

現在我が国では99%以上の妊婦にHIVスクリーニング検査が行われており、感染者に対しHAART、陣痛発来前の選択的帝王切開術、手術時の母体に対するAZT点滴投与、出生後の児に対する人工栄養とAZT投与を行うことにより、母子感染は1%未満とすることが可能となっている。今後は未受診妊婦など通常の健診体制では対処できない場合への対処、未承認薬の備蓄、HIV感染妊婦が早産となった場合の地域における連携対策の

表4 厚生労働科学研究費補助金(エイズ対策研究事業)平成26年度研究者

研究分担課題名「わが国独自の HIV 母子感染予防対策マニュアルの作成・改訂及びその啓発・普及に関する研究」
塚原 優己(国立成育医療研究センター周産期センター産科), 谷口 晴記(三重県立総合医療センター産婦人科), 大金美和(国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センターケア支援室), 井上 孝実(葵鐘会ローズベルクリニック), 山田 里佳(愛知県厚生連海南病院 産婦人科), 源河 いくみ(東京ミッドタウンクリニック内科), 千田 時弘(紀南病院産婦人科), 渡邊 英恵(国立病院機構名古屋医療センター看護部), 源 名保美(国立国際医療研究センター産婦人科病棟), 羽柴 知恵子(国立病院機構名古屋医療センター外来), 廣瀬 紀子(山梨県立病院機構山梨県立中央病院医療安全管理室), 五反田 弥恵(国立病院機構仙台医療センター母子医療センター), 矢永 由里子(慶應義塾大学感染制御センター), 高田 知恵子(秋田大学教育文化学部), 今井 光信(田園調布学園大学人間福祉学部社会福祉学科), 佐野 貴子(神奈川県衛生研究所微生物部), 松岡 恵(杏林大学保健学部看護学科), 塩田 ひとみ(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), 中條 真澄(国立成育医療研究センター周産期センター産科)
研究分担課題名「HIV 感染妊婦とその児に関する臨床データの集積および HIV 感染妊婦データの解析」
喜多 恒和(奈良県立病院機構奈良県総合医療センター 周産期母子医療センター/産婦人科), 石橋 理子(奈良県立病院機構奈良県総合医療センター産婦人科), 太田 寛(北里大学医学部公衆衛生学), 小林 裕幸(筑波大学大学院人間総合科学研究科), 佐久本 薫(沖縄県立南部医療センター・こども医療センター), 杉浦 敦(奈良県立病院機構奈良県総合医療センター産婦人科), 高野 政志(防衛医科大学校病院産科婦人科), 中西 美紗緒(国立国際医療研究センター病院産婦人科), 松田 秀雄(松田母子クリニック), 箕浦 茂樹(山王病院産婦人科, 国際医療福祉大学), 桃原 祥人(都立大塚病院産婦人科), 藤田 綾(奈良県立病院機構奈良県総合医療センター産婦人科)
研究分担課題名「HIV 感染妊婦から出生した児の実態調査と健康発達支援に関する研究」
外川 正生(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), 葛西 健郎(岩手医科大学小児科学講座), 細川 真一(国立国際医療研究センター新生児内科・NICU科), 田中 瑞恵(国立国際医療研究センター小児科), 前田 尚子(国立病院機構名古屋医療センター小児科), 多和 昭雄(国立病院機構大阪医療センター小児科), 榎本 てる子(関西学院大学神学部), 辻 麻理子(国立病院機構九州医療センター AIDS/HIV 総合治療センター), 井村 弘子(沖縄国際大学総合文化学部人間福祉学科)
研究分担課題名「HIV 感染妊婦とその出生児の動向および妊婦 HIV 検査実施率に関する全国調査」
吉野 直人(岩手医科大学微生物学講座感染症学・免疫学分野), 伊藤 由子(国立病院機構三重中央医療センター東4病棟), 杉山 徹(岩手医科大学医学部産婦人科学講座), 竹下 亮輔(岩手医科大学医学部産婦人科学講座), 高橋 尚子(岩手医科大学微生物学講座感染症学・免疫学分野)
研究分担課題名「HIV 妊婦スクリーニングの問題解消と伝播性遅発性疾患母子感染予防対策の比較に関する研究」
大島 教子(獨協医科大学医学部・大学院産科婦人科学講座), 稲葉 憲之(獨協医科大学), 戸谷 良造(和合病院精神科), 深澤 一雄(獨協医科大学医学部・大学院産科婦人科学講座), 渡辺 博(獨協医科大学医学部・大学院産科婦人科学講座), 西川 正能(獨協医科大学医学部・大学院産科婦人科学講座), 岡崎 隆行(岡崎産婦人科), 熊 曙康(大連市婦産医院), Dhesrath Asthana (Univ. of Miami School of Medicine, Biopsychosocial Research in Immunology), Mugerwa Kidza Yvonne (Regional Center for Quality of Health Care School of Public Health, Makerere University), 海老原 理恵(獨協医科大学医学部・大学院産科婦人科学講座)
研究分担課題名「HIV 感染妊婦の診療体制整備(地域連携)に関する研究」
明城 光三(国立病院機構仙台医療センター産婦人科), 和田 裕一(国立病院機構仙台医療センター産婦人科), 五味淵 秀人(河北総合病院産婦人科), 蓮尾 泰之(国立病院機構九州医療センター産婦人科), 林 公一(国立病院機構関門医療センター産婦人科), 大沢 昌二(国立病院機構仙台医療センター医療情報管理室), 鈴木 智子(国立病院機構仙台医療センター感染症内科/管理課)

構築などが課題になっていくものと思われる。

HIV 母子感染に関する研究班

HIV 母子感染に関しては厚生労働科学研究費補助金(エイズ対策研究事業)で感染妊婦やその出生児に関するデータの集積や解析, HIV 母子感染予防対策マニュアルの作成・改訂, 診療体制整備に関する検討を長年行っており, 現在は共同執筆者の塚原が研究代表者となり平成24年度よりは「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」班として活動を行っている。

本事業における平成26年度の研究者は表4に示すとおりである。

文献

- 1) 喜多恒和: 研究分担報告書 HIV 感染妊婦とその児に関する臨床データの集積および HIV 感染妊婦データの解析. 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(H24-エイズ一般-002)平成24~26年度(研究代表者 塚原優己), pp30-76, 2014
- 2) 妊婦健康診査の実施について. 厚生労働省雇用均等・児

産科からみた周産期感染症

- 童家庭局母子保健課長通知, 雇児母発第0227001号, 平成21年2月27日
- 3) 吉野直人: 研究分担報告書 HIV感染妊婦とその出生児の動向および妊婦HIV検査実施率に関する全国調査. 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(H24-エイズ一般-002)平成24~26年度(研究代表者 塚原優己), pp12-29, 2014
 - 4) 山田里佳, 塚原優己, 谷口晴記, 他: ハイリスク妊婦への情報提供実例集 HIV. 周産期医学 **39**: 14-19, 2009
 - 5) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会: 産婦人科診療ガイドライン産科編2014, pp322-324, 2014
 - 6) 塚原優己: II. HIV母子感染予防対策. 平成25年度HIV母子感染予防対策マニュアル第7版(研究分担者 塚原優己), pp21-81, 2014
 - 7) Connor EM, Sperling RS, Gelberet R, et al: Reduction of maternal-infant transmission of human immuno-deficiency virus type1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med **331**(18): 1173-1180,1994
 - 8) Read JS, Newell MK: Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. Cochrane Database Syst Rev **19**(4): CD005479, 2005
 - 9) 蓮尾泰之, 明城光三, 和田裕一, 他: Human Immunodeficiency virus(HIV)陽性妊婦への医療側の対応—HIV母子感染予防におけるHIV拠点病院の現状—. IRYO **66**: 49-54, 2012
 - 10) 明城光三: 研究分担報告書 HIV感染妊婦の診療体制整備(地域連携)に関する研究. 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(H24-エイズ一般-002)平成24~26年度(研究代表者 塚原優己), pp106-111, 2014

* * *

HIV 感染妊婦の管理

中西 美紗緒 矢野 哲

はじめに

HIV 感染症は、致死性の疾患から慢性疾患と周知されるようになったが、感染すれば抗HIV薬を生涯内服する必要がある、その後の生活に大きく影響するため母子感染を回避することの重要性は高い。HIV治療の進歩と予防対策により我が国のHIV感染妊婦の母子感染率は1%以下となった。本稿では、我が国における十数年間のHIV感染妊婦の現状と管理法の変遷について解説する。

我が国におけるHIV感染妊婦と母子感染の現状

我が国の厚生労働省研究班によると、HIV感染妊婦は1984年に第1例が報告され2011年までに計513例が報告されている¹⁾。近年、年間20~30人前後の分娩が報告されているが、その中でも複数回の妊娠例が増加傾向である。HIV感染判明後に2回以上妊娠する例は、1996年以前は1例(0.8%)であったが、2007~2011年の5年間では42例(24.4%)と著明に増加した。しかし、そのうち13例(31%)は人工妊娠中絶例が占めていた¹⁾。

母子感染例は、1984年に報告されて以降2011年までに累計52例となっている。最初の報告例から1999年までに41例が報告され、2000年に4例の報告があった以降は激減し、現在は数年に1~2例が散発的に発生している¹⁾。2000年以降に母子感染例が激減した理由には、全国的な妊娠初期HIVスクリーニング検査の実施率上昇や妊娠中の抗ウイルス療法の主流がジドブシン(AZT)単剤

なかにし みさお, やの てつ
国立国際医療研究センター産婦人科
〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1
E-mail address : mnakanishi@hosp.ncgm.go.jp

投与から多剤併用療法 (highly active antiretroviral therapy : HAART) に変わったことがあげられる。母子感染52例の背景として、母体のHIV感染の診断時期が分娩直前、児の出生後、あるいは児の発症時という例が48%を占めていた¹⁾。また抗HIV薬が投与されていたのは3例のみで、治療開始時期が遅れるか、投薬が遵守できなかった症例であった。このように母子感染例の多くは、妊娠中から適切な母子感染予防対策が行われていなかったことが判明している。

HIV感染妊婦の診断

HIV感染症の診断は、①スクリーニング検査と②確認検査の順番で行い、確認検査が陽性の場合にHIV感染と診断される。まず、凝集法(PA法)、ELISA法などの高感度スクリーニング検査を行う。原則としてスクリーニング検査にはHIV-1抗原とHIV-1/2抗体を同時に検査する抗原抗体同時検査法の使用が推奨される³⁾。

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。近年はさらに第4世代検査試薬の改良によりウィンドウピリオドは最短11日程度まで短縮している。スクリーニング検査陽性の場合には、確認検査としてHIV-1のウエスタンブロット法(WB法)とHIV-1核酸増幅検査(RT-PCR法)の両者を同時に実施する。感度が鋭敏な第4世代スクリーニング検査で

表1 HIV母子感染予防対策

1. 妊娠早期の検査によるHIV感染の診断
2. HAART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. 出生児に6週間のAZTの予防投与
6. 児に対する人工栄養(断乳)

は偽陽性が0.3%程度と高いため注意する。HIV罹患率が1万人に1人程度である我が国では、スクリーニング検査で陽性だった30人のうちWB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⁾。産科ガイドライン2011³⁾では、確認検査前の説明に際しては陽性を告知された妊婦の心理的重圧を配慮し、確認検査陽性例は、各地域の産婦人科標榜のエイズ治療拠点病院などに確実に受診するよう勧めている。

母子感染予防と周産期管理

我が国の母子感染予防対策を表1に示す⁴⁾。これらの予防対策の中で、分娩様式と分娩時および児へのAZT投与については未だ確立された結論は得られてはいない。我が国では、適切な母子感染予防対策を行った妊婦からの母子感染は報告されておらず、従来、母子感染予防に有効と考えられるすべての手段を行うことが、我が国におけるHIV感染妊婦の管理の基本となっている。

1. 妊娠中の抗ウイルス療法

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研究(PACTG076)として行ったAZT単剤療法が最初になされた治療で、母子感染の有効性と安全性が明らかにされた⁵⁾。成人のHIV感染者には薬剤耐性の観点からHAARTが施行され治療は大きく進歩し、2000年頃から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が推奨されるようになった。現在、key drugとしてAZTを含めたHAARTが中心になっている。また、妊婦自身の治療と母子感染予防を目的にCD4陽性リンパ球細胞数、ウイルス量にかかわらずすべてのHIV感染妊婦に対して抗ウイルス療法を推奨し

ている。なお、我が国の全国調査¹⁾で報告された、2012年の主流の組み合わせであるAZT+ラミブジン(3TC)+ロピナビル/リトナビル(LPV/RTV)療法は11/32例(34.4%)であった。

治療開始時期は未治療の妊婦の場合、可能なら妊娠初期の投与は避け、妊娠14週以降に開始する。抗HIV薬を内服中のHIV感染者が妊娠した場合には、ウイルス量がコントロールできている場合はその薬剤を継続する。治療開始の際は抗HIV薬による副作用や服薬遵守の重要性など十分なインフォームドコンセントが必要であり、感染症専門医による管理が望ましい。妊娠前から抗HIV薬を内服しウイルス量がコントロールされている場合は、その薬剤を器官形成期であっても継続する⁴⁾。ただし催奇形性のあるエファビレンツ(EFV)など妊娠中に推奨されていない薬剤が含まれる場合は、妊娠が判明した時点で他剤への変更が望ましい。

2. 選択的(予定)帝王切開

産道感染を防ぐため陣痛発来前、破水前の選択的帝王切開が推奨され、分娩時期は破水や陣痛が母子感染のリスクファクターとなることから妊娠37週頃を目安としている⁴⁾。米国の母子感染予防ガイドライン⁶⁾では、HIVRNA>1,000 copies/mLもしくはウイルス量が不明の場合には38週で予定帝王切開を推奨しているが、それ以外の場合には必ずしも適応とはしていない。一方、ヨーロッパの大規模前方視的コホート研究では、母体のHIVRNA量が検出感度以下の場合でも、選択的帝王切開分娩が経膈分娩や緊急帝王切開分娩より母子感染リスクを減少させたことから、すべてのHIV感染妊婦に対して選択的帝王切開が望ましいと結論づけている⁷⁾。ただし、HAARTにより妊娠中の母体血中HIVウイルス量が十分低下した場合の選択的帝王切開の有効性については、現在までRCTの報告もなく一定の見解が得られていないのが現状である。我が国では、低い術後合併症リスクと医療経済(保険)状況を考慮し選択的帝王切開が推奨されている¹⁾。

なお、我が国の分娩様式別の母子感染率は、選択的帝王切開分娩で0.7%、緊急帝王切開分娩で

表2 分娩様式と母子感染率 (塚原ら, 2013; 喜多ら, 2012 より引用一部改変)^{1,2)}

分娩様式	非感染 (例)	感染 (例)	母子感染率 (%)
選択的帝王切開	283	2	0.7
緊急帝王切開	39	1	2.5
経膣分娩	23	8	25.8
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感染が判明した症例を除く

2.5%、経膣分娩では25.8%であった(表2)^{1,2)}。しかし、経膣分娩例には抗ウイルス療法が施行されていない症例が多数含まれていた。

3. 分娩時のAZT投与・児へのAZT投与

現在我が国ではPACTG076のプロトコル⁵⁾に従い、妊娠中の抗ウイルス療法の有無にかかわらず、すべてのHIV感染妊婦に分娩前あるいは帝王切開開始の3時間前からAZTの点滴を行う。一方、米国のガイドラインでは、推奨度はB (moderate)の位置付けであるが「妊娠中に母体にHAARTが行われ、HIV RNA<400 copiesである場合にはAZT持続静注は必要でない⁶⁾」としており、必要性について検討が続いている。

児のAZT投与もまた上記プロトコルに従って、出生後6~12時間までにAZTの経口投与(AZTシロップ2 mg/kg 1日4回)を開始し生後6週間まで継続する。内服が不可能な児では、AZT注射薬1.5 mg/kgを6時間ごとに経静脈投与する。一方、米国のガイドライン⁶⁾では、2011年よりアドヒアランス維持を目的に「4 mg/kg×1日2回」の投与方法を推奨している。また妊娠中に十分な抗ウイルス療法をされなかった出生児に対して、2剤以上の併用療法で感染予防効果の改善が示された⁸⁾ことから、併用療法を推奨している。

4. 断乳

母乳中には大量のウイルスが含まれるため、母乳感染のリスクは極めて高い。そのため断乳(人工

乳)が推奨される。産褥婦がHIVプロテアーゼ阻害薬を継続している場合はCYP3A4阻害によりドーパミン作動薬の血中濃度が上昇する可能性があるため、消化器、精神・神経症状などの副作用の増強に注意する。

おわりに

スクリーニング検査実施率が向上し予防対策が周知された近年でも、母子感染例は散発的に発生している。HIV治療の発展と諸外国の大規模研究をもとに、引き続き日本の産科医療に則した管理法、診療体制を確立していく必要がある。

文献

- 1) 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」平成24年度総括・分担研究報告書(研究代表者 塚原優己). 2013
- 2) 喜多恒和, 吉野直人, 外川正生, 他:HIVと妊娠. 産婦の実際 **62**: 513-520, 2012
- 3) 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2011, pp264-266, 2011
- 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「HIV感染妊婦とその出生児の調査・解析および診療・支援体制の整備に関する総合的研究」班(研究代表者和田裕一)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(研究分担者 塚原優己)編:HIV感染予防対策マニュアル第6版, 2011
- 5) 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**: 1173-1180, 1994
- 6) Panel on treatment of HIV-infected pregnant women and prevention of perinatal transmission. 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 (<http://aidsinfo.nih.gov/Content-Files/PerinatalGL.pdf>), September 24, 2012
- 7) 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
- 8) Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, et al: Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. N Engl J Med **366**: 2368-2379, 2012

* * *

小 児 科 第55巻 第11号 (平成26年 10月 1日発行) 別冊

Pediatrics
of Japan

小 児 科

特集：小児血液疾患—よくわかる最新知見—
Ⅲリンパ球疾患

後天性免疫不全症候群 (HIV 感染症)

田 中 瑞 恵

金 原 出 版 株 式 会 社

Key words

HIV (human immunodeficiency virus : ヒト免疫不全ウイルス)

AIDS (acquired immunodeficiency syndrome : 後天性免疫不全症候群)

日和見感染症

ART (anti-retroviral therapy : 抗レトロウイルス療法)

アドヒアランス (adherence)

後天性免疫不全症候群 (HIV 感染症)

たなか みずえ
田中 瑞恵*

要旨

わが国の HIV 感染者は急増しているが、小児の HIV 感染者のほとんどは母子感染によるものであり、母子感染予防策を講じれば感染予防が可能である点は非常に重要である。HIV に感染し AIDS を発症すれば、現在でも予後は不良である。しかし、ART の普及により、現在は早期に発見し適切な ART を行えば、長期生命予後は良好となった。一方で、現在のところ HIV を治癒させる治療法はなく、生涯にわたって内服を続けなければならないうえ、集団生活や社会生活の際にさまざまな問題に直面する。また、HIV や ART の長期曝露による影響はいまだ不明な点も多く、今後の解明が待たれる。

はじめに

ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus : HIV) は主に CD4 陽性 T リンパ球とマクロファージ系の細胞に感染するレトロウイルスである。HIV に感染すると進行性に免疫系が破壊されて、適切な治療がなされなければ最終的には後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome : AIDS) を発症する¹⁾。

HIV はヒトの体内の免疫細胞内でプロウイルスとして休眠状態で存在することがわかっており、現時点でこれら「リザーバー」を攻撃できる抗 HIV 薬は存在しないため、完全な治癒は望めないというのが常識であった。2013 年 10 月に米国で開催された学術学会 (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections : CROI) において、新生児の HIV 機能的治癒例と思われる「cure baby」が報告され大き

な話題となり、HIV 感染後早期に抗レトロウイルス療法 (anti-retroviral therapy : ART) を開始すれば HIV の持続感染を防げる可能性が示され²⁾³⁾、治癒の可能性が期待されていたが、2014 年 7 月に、4 歳になったこの子どもから HIV RNA が再度検出されたと報告された。ワクチン開発も苦戦しており、HIV 治癒への道はまだ険しいのが現状である。

本稿では、小児 HIV 感染症、および母子感染予防対策について述べる。

I 疫学

小児 HIV 感染症の世界の現状としては、2013 年 9 月 23 日に国連合同エイズ計画 (UNAIDS) が新たな報告書を発表した。大人と子どもを合計した 2012 年の年間の新規 HIV 感染は推定 230 万件で、2001 年当時より 33% の減少となっている。2012 年の子どもの新規感染は 26 万件で 2001 年とくらべると 52% 減であった。これは、母子感染予防策が浸透してき

* 国立国際医療研究センター小児科
〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1

ていることによる。また、ART へのアクセスが拡大したことから、エイズ関連の死者もピークだった 2005 年より 30% 減っている⁴⁾。このように ART の拡大等の影響により、エイズによる死亡者が減少したが、HIV とともに生きる人々の環境整備は不十分であり、課題は山積している。

一方、平成 25 年度の厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業の報告によると、1984 年からのわが国での HIV 感染女性からの出生児の累計は 436 例となり、感染 48 例、非感染 293 例、未確定・不明 95 例となった。2010 年に 2 例の感染例が報告されたが、以後の感染例の報告はなく、累積による HIV 母子感染予防対策を遂行できた場合の感染率は 0.8% であった⁵⁾。

II HIV 母子感染予防対策

小児においては、一般的には大部分が母子感染例である。わが国における HIV 母子感染予防は、研究班の刊行する HIV 母子感染予防対策マニュアル⁶⁾に準じて、① 妊娠初期の HIV スクリーニング検査、② 母への ART、③ 選択的帝王切開、④ 分娩時のジドブジン（アジドチミジン：AZT）静注、⑤ 児の ART（AZT 単剤または多剤併用）、⑥ 止乳が施行されている。これらの予防対策が何も行われなかった場合、母子感染は 40% の確率で起こる。妊娠中（胎内感染）は 5~10%、分娩時は 10~15%、母乳栄養時期は 5~20% が感染することがわかっている⁷⁾。

母子感染予防でもっとも重要なことは、早期に HIV を発見し、ART の施行によって母体の HIV 抑制を行うことである。また、これらの感染予防を確実に施行することで、感染率は 1% 未満とほぼ予防が可能であることは大変重要である。最近の米国や英国のガイドラインでは、母体の HIV 抑制が良好であれば、帝王切開や

分娩時の AZT 投与も不要としており、児の ART も 4 週間に短縮可能としている。今後わが国でも、同様に変更される可能性があるが、慎重な検討が望まれる。

III 病因・病態

感染した HIV はリンパ球組織の中で急速に増殖し、感染後 1~2 週の間には 100 万コピー/mL を超えるウイルス血症を呈する。HIV 初感染後、通常 1~4 週間後に、感染者の 40~90% は伝染性単核球症やインフルエンザ類似の急性感染症状を呈する（急性感染期）。HIV に対する特異的な免疫反応が立ち上がってくるとウイルスは減少するが、完全には排除されない。やがて活発に増殖するウイルスとそれを抑え込もうとする免疫系が拮抗し、慢性感染状態へと移行する（無症候期）。慢性感染状態における血中の HIV RNA 量は個々人で比較的安定した値に保たれ、これをウイルス学的「セットポイント^{※1)}」とよぶ。CD4 陽性 T リンパ球は個人差があるものの、ほとんどの感染者で減少し、その数が成人では 200/μL を下回ると細胞性免疫不全の状態を呈し、種々の日和見感染症等を併発し、AIDS の状態となる（AIDS 期）（図 1）¹⁾。

母子感染による乳幼児の HIV 感染は、成人と異なる点がいくつかあり、以下のような臨床的特徴を有する⁷⁾。

① 成人とくらべて臨床的潜伏期が短く、（とくに乳児発症例では）進行も著しく速い例がある。

② 日和見感染は、成人では潜伏感染している微生物の再活性化が主体をなすのに対して、小児では初感染によるものが多い。

③ いわゆる日和見感染症以外にも、健康な小児でも発症する感染症の重症化や反復という形で AIDS が発症することがある。

※1：セットポイント（set point）が高くなれば、感染 5 年後の AIDS の発症率が上昇するといわれている。

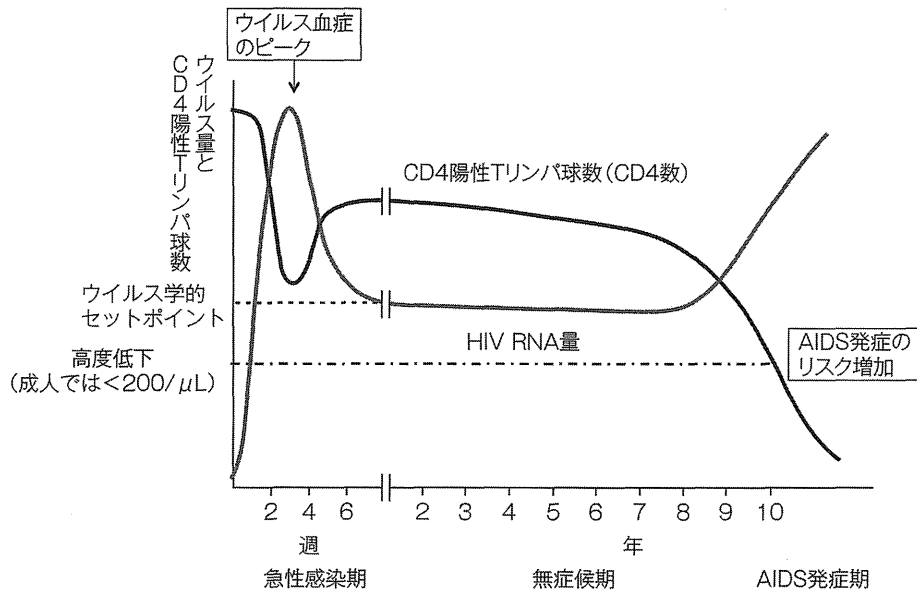


図1 HIV感染症の臨床経過(抗HIVガイドライン2014年3月)(文献1)より改変)

④ 発育への影響や神経系の異常をきたしうる。

IV 診断・検査

1. HIVの診断

HIV感染母体から出生した児の場合には、①生後48時間以内(子宮内感染の判定)、②14~21日(産道感染の93%が陽性)、③1~2カ月(産道感染の96%が陽性)、④4~6カ月(感染の有無の確定)の4ポイントでRT-PCRによるHIV RNA(もしくはHIV DNA)量検査を行い、感染の有無を診断する⁹⁾。この期間は、母親からの移行抗体が存在するため、血清学的診断は使用できないことに注意が必要である。最終的には生後18カ月の抗体検査で陰性を確認する。ウイルス学的検査が陽性となった場合には、速やかに2度目の検査を行い、2回連続の陽性が確認できれば、HIV感染症と診断する。

母体のHIV感染が確認されていない場合、日和見病原体が検出されたり、原因不明の発育不全を呈したりする児を診察した際に、鑑別に

HIV感染症を挙げるのが重要である。

2. AIDSの診断

HIV感染の確認に加えて、米国CDCによる小児(13歳未満)HIV感染症の臨床分類(表1)を参考にステージングを行う⁹⁾。臨床分類で、C群(重症)の疾患を認める場合には、AIDSと診断する。

3. HIV感染症のモニタリング

CD4陽性Tリンパ球数(CD4数)は免疫力を反映する重要な指標となる。血中HIV RNA量はばらつきはあるもののCD4数の減少速度とある程度相関があることがわかっており、HIV感染症の進行の速さを反映するだけでなく、治療効果判定のためのもっとも重要な指標となる¹⁷⁾。いずれの指標も少なくとも3~4カ月おきに測定することが勧められる。

a. CD4陽性Tリンパ球数(CD4数)

小児のCD4数の正常値は年齢によって異なるので、5歳未満では年齢によるばらつきの少ないCD4パーセントを免疫学的マーカーとして用いることが勧められてきた。しかし、短期的な病勢予測には5歳以上と同様にCD4数が

表1 1994年 CDC による小児 HIV 感染症の臨床的分類

N : 無症状
A : 軽度の症候性感染症 (以下の少なくとも2つ以上の症状あり) ① リンパ節腫脹 (3カ所以上で0.5 cm以上, 左右対称は1カ所とする) ② 肝腫大, 脾腫大, 皮膚炎, 耳下腺炎 ③ 反復性/持続性の上気道感染, 副鼻腔炎, または中耳炎
B : 中等度の症候性感染症 ① 30日以上続く貧血 (8 g/dL未滿), 30日以上続く白血球減少 (1,000/mm ³ 未滿), 30日以上続く血小板減少 (10万/mm ³ 未滿) ② 細菌性髄膜炎, 肺炎, または敗血症 (1回), 口腔カンジダ症 (驚口瘡, 生後6カ月を超える小児に2カ月以上持続) ③ 心筋症, サイトメガロウイルス感染症 (生後1カ月未滿で発症), 再発性または慢性的の下痢 ④ 肝炎, ヘルペス口内炎 (再発性で1年以内に2回以上) ⑤ 単純ヘルペスウイルス気管支炎, 肺炎, または食道炎 (生後1カ月未滿で発症) ⑥ 帯状疱疹 (少なくとも2回以上もしくは皮膚節2カ所以上), 平滑筋肉腫 ⑦ リンパ球性間質性肺炎または肺のリンパ節過形成, 腎症, ノカルジア症 ⑧ 持続性の発熱 (1カ月以上), トキソプラズマ症 (生後1カ月未滿で発症), 播種性水痘 (合併を伴う水痘)
C : 重度の症候性感染症 (AIDS 発症を示す病態) ① 多発性または再発性重度細菌性感染症 ② カンジダ症 (食道または肺) ③ 全身性コクシジオイデス症 (肺または頸部・肺門リンパ節以外の部位) ④ クリプトコッカス症 (肺外) ⑤ クリプトスポリジウム症またはイソスポラ症 (1カ月以上続く下痢) ⑥ サイトメガロウイルス感染症 (生後1カ月以降に発症) (肝臓, 脾臓, リンパ節以外の部位) ⑦ 脳症 (2カ月以上持続) ⑧ 単純ヘルペスウイルス (1カ月以上持続する皮膚粘膜潰瘍, 気管支炎, 肺炎, 生後1カ月以降に発症する食道炎の原因となる) ⑨ ヒストプラズマ症 (播種性, 肺または頸部・肺門リンパ節以外の部位) ⑩ カボジ肉腫 ⑪ 原発性脳リンパ腫 ⑫ 非ホジキンリンパ腫 (B細胞型あるいは免疫フェノタイプ不明の, 組織学的に切れ込みのない小細胞型リンパ腫 [Burkitt], 免疫芽細胞リンパ腫および大細胞型リンパ腫) ⑬ 全身性または肺外性結核群 ⑭ 結核以外の, あるいは菌種不明の全身性抗酸菌症 ⑮ 全身性 <i>Mycobacterium avium</i> (トリ型結核菌) あるいは <i>M. kansasii</i> 感染症 ⑯ ニューモシスチス・カリニ肺炎 ⑰ 進行性多発性白質脳症 ⑱ 再発性サルモネラ敗血症 (非チフス型) ⑲ トキソプラズマ脳症 (生後1カ月以降に発症) ⑳ 消耗性症候群 (通常の体重が10%以上減少した時, 少なくとも年齢標準体重の2つのパーセンタイルの線を超えて減少した時, あるいは体重減少が5%未滿でも30日以上慢性下痢または発熱が持続する時)

(文献9) より抜粋)

有用であるとする研究結果が示されたことから¹⁰⁾, 1歳以上の小児で治療開始にあたって CD4 数とパーセントが乖離する場合, 免疫学的マーカーとしてより低値のものが重視される。米国 CDC による年齢に応じた HIV 感染小児

の CD4 数/パーセントの免疫学的ステージングを表2¹⁰⁾に示す。

b. ウイルス量 (RT-PCR による HIV RNA 量)

わが国では, 2008年以降, 血中 HIV RNA 量

表2 小児 (13 歳未満) HIV 感染症の免疫学的ステージング (CDC, 1994)

免疫学的 ステージング	CD4 陽性 T リンパ球数 (μL) (%)		
	1 歳未満	1~5 歳	6~12 歳
正常	$\geq 1,500$ (≥ 25)	$\geq 1,000$ (≥ 25)	≥ 500 (≥ 25)
中等度低下	750~1,499 (15~24)	500~999 (15~24)	200~499 (15~24)
高度低下	<750 (<15)	<500 (<15)	<200 (<15)

(Boyd K et al, 2010¹⁰より抜粋)

表3 小児の抗 HIV 療法開始時期 (米 DHHS ガイドライン, 2014 年 2 月 12 日)

年齢	治療開始基準
1 歳未満	臨床症状, CD4 数, HIV RNA 量に関係なく (A II)
1~3 歳	CD4 数 < 1,000/ μL もしくは CD4% < 25% (A II)
3~5 歳	CD4 数 < 750/ μL もしくは CD4% < 25% (A II)
5 歳以上	CD4 数 < 350/ μL (A I), CD4 数 350~500 (B II)
すべての年齢	HIV RNA 量 > 10 万コピー/mL (A II) AIDS もしくは HIV に関連する症状 (CDC の臨床病期カテゴリー C か B) を有するとき (A I)

注) CD4 数が上記以上であっても, ART 開始は考慮されるべきである. (B III)

(文献 12) より改変)

の測定は, 一般的に RT-PCR 法で行われている¹⁾. 欧米では, 新生児のウイルス学的検査では, DNA PCR のデータが確立されている. DNA PCR 検査は HIV 感染細胞を測定でき, 新生児の HIV 感染の診断には有用であるが, わが国では検査できる施設は少なく, DNA PCR 検査に近い感度のある RT-PCR による HIV RNA 量検査を行っている.

小児は成人と比較して, 一般に HIV RNA 量が高い. 母子感染の場合, 出生時は低い (< 1 万コピー/mL), その後生後 2 カ月目まで急速に増加して (多くが 10 万コピー/mL 以上となる), 1 歳以後の数年間でゆっくりと低下しセットポイントに落ち着くことが知られている. HIV RNA 量が高い患児のほうが病期の進行が速い傾向にあるが, 12 カ月未満では病期進行リスクを示唆する HIV RNA 量の閾値を決めることは難しく, 12 カ月以降では 10 万コピー/mL 以上が高リスクと考えられている¹⁾.

V 治療

1. 治療の目的

小児においても多剤併用 ART は効果的であり, ウイルス増殖を抑制し免疫系の破壊を食い止めて, 日和見感染や臓器障害のリスクを減少させられる¹¹⁾. しかし, 抗ウイルス薬には短期的あるいは長期的な副作用の問題があり, さらに小児に対する投与量や安全性に関する十分なデータはない. また, 現段階では治癒する治療はなく, 一度治療を開始すると生涯にわたり内服が必要となる. さらに, アドヒアランス^{**2)}の維持が確保できることが治療開始の絶対条件である.

^{**2)} HIV 治療においてもっとも重要であり, 耐性ウイルス出現抑制には 95%以上の内服遵守 (アドヒアランス (adherence)) が必要となる. 医療関係者はアドヒアランス維持のために, 生活環境の整備のみならず, 児を支える家族も含めた支援の提供が必要となる.

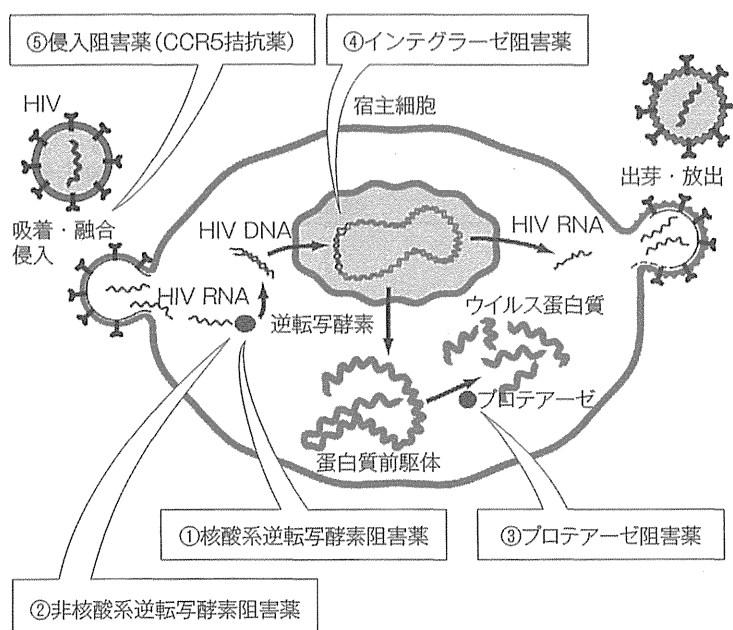


図2 抗HIV薬の作用 (文献12) より引用改変)

2. 治療の開始時期, 薬剤

a. 開始時期

2014年米国の治療開始ガイドライン¹²⁾を表3に示す。1歳未満の乳児では病期進行が速く、検査値から病期進行のリスクを予測することは難しいため、検査値にかかわらず治療が考慮される。1歳以上の児についても治療開始基準が年々早期化する傾向にあり、CD4数25%以上でも原則的に治療が考慮される。

b. 薬剤

抗HIV薬には図2に示す①～⑤の5種類の薬剤があるが¹³⁾、小児においても成人と同様にキードラッグ(②か③から1剤)とバックボーン(①から2剤)を組み合わせた3剤以上の多剤併用ARTを行う。周産期に母体と児に感染予防薬としてAZT単剤投与が行われているケースでは、感染判明後すぐに多剤併用ARTに切り替える。また、治療開始前には必ず耐性検査を提出し、その結果を参考にす。表4に2014年の米国ガイドラインを示す¹²⁾。小児で

は長らく新薬の導入が遅れていたが、近年では小児用薬剤も増え、成人の推奨レジメンに近い組み合わせが推奨されるようになってきた。日本で治療を開始するときには、小児で使用できる保険認可薬が少ないため、厚生労働省・エイズ治療薬研究班からの供給薬剤を使用する。研究班からの薬の入手方法については、厚生労働省・エイズ治療薬研究班ホームページ¹⁴⁾を参照されたい。

3. 日和見感染症の予防

CD4の基準値が成人と異なるため、日和見感染予防の基準も成人とは異なる。表5には、代表的な疾患の1次予防の基準を示した¹⁵⁾。日和見感染症治療についての詳細な治療法については、成書を参考にされたい。

4. 予防接種

米国CDCのガイドライン¹⁶⁾では、ワクチン接種はさまざまな感染症の発症または重症化予防に有効であるため、HIV感染児に対する積極的な接種が勧められている。不活化ワクチンは

表4 小児の抗 HIV 療法 (米 DHHS ガイドライン, 2014 年 2 月 12 日)

キードラッグ	
推奨	日齢 14 以降: LPV/r 3 歳以上: EFV も使用可 6 歳以上: ATV/r も使用可
代替	何歳でも: NVP 6 カ月以降: FPV/r も使用可 3 歳以上: DRV/r も使用可
バックボーン	
推奨	AZT+(3TC or FTC) (何歳でも) ABC+(3TC or FTC) (3 カ月以降) TDF+(3TC or FTC) (Tanner 4 or 5 以降)
代替	ddl+(3TC or FTC) (2 週以降) AZT+ddl (2 週以降) AZT+ABC (3 カ月以降) TDF+(3TC or FTC) (Tanner 3 以降)

薬剤名:

核酸系逆転写酵素阻害薬: AZT (ジドブジン), 3TC (ラミブジン), FTC (エムトリシタビン), ABC (アバカビル), TDF (テノホビル), ddl (ジダノシン)

非核酸系逆転写酵素阻害薬: EFV (エファビレンツ), NVP (ネビラピン)

プロテアーゼ阻害薬: LPV/r (ロピナビル/リトナビル), ATV/r (アタザナビル/リトナビル), FPV/r (ホスアンブレナビル/リトナビル), DRV/r (ダルナビル/リトナビル)

(文献 12) より引用改変)

表5 日和見感染予防薬の開始基準 (米国立衛生局ガイドライン 2013)

ニューモシスチス肺炎	1 歳未満: 全員 1~5 歳: CD4<500 (or 15%) 6~12 歳: CD4<200 (or 15%)	ST 合剤: トリメトプリムとして 5~10 mg/kg×1 日 1 回を週のうち連続した 3 日間で内服 生後 4~6 週から 1 歳まで継続, 以後は CD4 数によって投与を決定
播種性 MAC 症	1 歳未満: CD4<750 1~2 歳: CD4<500 2~5 歳: CD4<75 6 歳以上: CD4<50	クラリスロマイシン 7.5 mg/kg×1 日 2 回連日 または アジスロマイシン 20 mg/kg×週 1 回内服
トキソプラズマ症	トキソプラズマ IgG 抗体陽性 かつ 6 歳未満: CD4<15% 6 歳以上: CD4<100	ST 合剤: トリメトプリムとして 150 mg/m ² ×1 日 1 回, 連日投与
結核	曝露後予防内服	イソニアジド 10~15 mg/kg QD 9 カ月

(文献 15) より引用改変)

原則すべて推奨され、とくに肺炎球菌や Hib ワクチンは重症化予防の観点から強く推奨される。一方、生ワクチンについては、BCG が全例禁忌、水痘や麻疹・風疹・おたふくかぜは CD4 数 15% 以上の児に推奨される。

おわりに

HIV 感染症は児の成長や発達にも影響を及ぼすことがあることや、長期にわたる ART 薬内服の副作用など未知である部分が多いため、感染状態の把握のみならず成長・発達の評価などにも慎重な経過観察が必要である。また、長期内服を支援する体制づくりが重要であると考えられる。

文献

- 1) 平成 25 年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業：HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班。抗 HIV 治療ガイドライン、2014 年 3 月
- 2) 矢崎博久：話題の新興・再興感染症 HIV/AIDS。臨床と微生物 2014；41：79-83
- 3) Deborah P et al：Absence of detectable HIV-1 viremia after treatment cessation in an infant. N Engl J Med 2013；369：1828-1835
- 4) UNAIDS：AIDS epidemic update. 2013
http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf
- 5) 平成 25 年度厚生労働省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。主任研究者：塚原優己、平成 25 年度総括・分担研究報告書、2014 年 3 月
- 6) 平成 25 年度厚生労働省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平成 25 年度 HIV 母子感染予防対策マニュアル第 7 版
- 7) 森内昌子ほか：HIV 感染症。小児科診療 2011；9：1379-1384
- 8) Dunn DT et al：The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission. AIDS 1995；9：F7-11
- 9) CDC：1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994；43 [RR-12]：1-10
- 10) Boyd K et al：HIV Pediatric Prognostic Markers Collaborative Study. Discordance between CD4 cell count and CD4 cell percentage：implications for when to start antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. AIDS 2010；24：1213-1217
- 11) Luzuriaga K et al：PACTG356 Investigators. A trial of three antiretroviral regimens in HIV-1-infected children. N Engl J Med 2004；350：2471-2480
- 12) Department of Health and Human Services (HHS) Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. 2/12/2014, available at <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
- 13) ACC 患者ノート 2014 年 5 月, available at <http://note.acc-info.jp/index.html>
- 14) 厚生労働省・エイズ治療薬研究班 <http://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrugmhw/mokuji.htm>
- 15) National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, the HIV medicine association of the infectious diseases society of America, the Pediatric infectious diseases society, and the American academy of pediatrics. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-Exposed and HIV-Infected Children, available at <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
- 16) Department of Health and Human Services (HHS) and Centers for Disease Control and Prevention, Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases revised May 2012, available at <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook>

