

A.研究目的

①可能な限り、子どもの数、子どもの家族情報、周産期情報、薬剤情報、罹病と生育の正確な状況を把握し、母子感染率を検討する。

②本邦の国情に合った子どもの健康管理および発達支援に必要なデータベースを構築・更新する。

B.研究方法

1) 小児科二次調査

全国の小児科を標榜する病院にアンケート調査（吉野班による小児科一次調査）を行い、HIV感染妊婦から出生した子どもの診療経験について匿名連結不能型で発生動向を把握した。全国の小児科を標榜する病院2,418施設に対し一次調査用紙を送付し、返信はがきにより回答を得た。質問項目は以下の通りである。

質問1. 平成26年9月1日～平成27年8月31日までに出生した症例（新規症例）

質問2. 平成26年8月31日以前に出生した症例で、過去の調査に報告していない症例（未報告症例）

上記質問に対しての有効回答の解析を行った。

この一次調査で把握された症例について、将来の追跡調査を目的とした匿名連結可能型の詳細二次調査（参考資料2）を行った。

（倫理面への配慮）

本調査は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年12月22日）及びヘルシンキ宣言（2013年改訂）を遵守して実施する。当調査の扱う課題はHIV感染を中心に、その周産期・小児医療、社会医学との関わりであり、基本的に「倫理面への配慮」は欠くべからざるものであり、細心の注意をもって対処する。

C.研究結果

1) 平成27（2015）年度小児科一次調査結果（吉野班報告参照）

平成28年2月15日現在、有効回答率は一次調査（吉野直人研究分担班実施）が58.4%（回

答数1,404件/有効送付数2,406件）であった。回答1,404施設中、HIV感染女性から生まれた子どもの診療経験あり施設は22施設（1.6%）であり、経験症例の内訳は新規28例、未報告追加15例の合計43例であった。

2) 平成27（2015）年度小児科二次調査

診療経験あり22施設に対して当分担研究班が二次詳細調査を行った。これまでに回答無しが2施設（2例）あった。以上から二次調査に対する施設回答率は90.9%であり、20施設から40例の報告となった。（うち既報1例を含む）診療経験あり施設ごとの症例数は1～10例であった。39例の内訳は非感染21例、未確定16例であり、感染例は2例であった。

この39例について以下の解析を行った。

①年次別出生数と感染状況

今年度29例の他に昨年度までの未報告10例（うち感染例2例）が含まれた。

②地域別出生数

東京都14例、神奈川県9例、愛知県3例、京都府2例、群馬県・長野県・千葉県・大阪府・三重県・兵庫県・島根県・岡山県・宮崎県・大分県・福岡県が各1例であった。

③母親の国籍

日本23例、ベトナム4例、フィリピン3例、ブラジル2例、インドネシア・ケニア・タイ・台湾・中国・ミャンマー・ロシアが各1例であった。

④父親の国籍と父親の感染状況

日本24例（父の感染例（以後感染例）4例／父の非感染例（以後非感染例）14例／父の不明6例）、ガーナ2例（感染例2例／非感染例0例／不明0例）、ベトナム2例（感染例1例／非感染例0例／不明1例）、アフリカ1例（感染例1例／非感染例0例／不明0例）、イラン1例（感染例0例／非感染例0例／不明1例）、インドネシア1例（感染例0例／非感染例1例／不明0例）、チュニジア1例（感染例0例／非感染例0例／不明1例）、フィリピン1例（感染例0例／非感染例1例／不明0例）、ブラジル1例（感染例0例／非感染例1例／不明0例）、マラウイ1例（感染例1例／非感染例0例／不

明0例)、ミャンマー1例(感染例1例/非感染例0例/不明0例)、外国(詳細不明)2例(感染例0例/非感染例0例/不明1例)、不明1例(感染例0例/非感染例2例/不明0例)であった。

⑤同胞について

13例に同胞が1~3人おり、合計20人であった。同胞のHIV感染は15例が非感染・5例が不明であった。他の23例は同胞なし、3例は同胞の有無不明であった。

⑥妊婦のHIV感染判明時期

妊娠前が21例、妊娠中が16例、出産後が2例であった。

⑥妊婦の抗ウイルス薬投与状況

妊娠前から服用が20例、妊娠中開始が17例、出産後が2例であった。変更例は8例あり、変更回数は1回8例、2回3例、3回1例であった。初回薬剤選択のキードラッグはRAL:1例、NVP+ATV:1例、LPV/r:19例、DRV/r:8例、ATV/r:3例、DTG:2例、EVG+COBI:1例、なし:2例であり、バックボーンはAZT+3TCが18例、ABC+3TCが9例、3TCのみ1例、TDF+FTCが9例であった。

⑦分娩前妊婦の免疫学的・ウイルス学的指標

妊婦のCD4数は中央値516(70~2289)/ μ Lであった。<200/ μ Lは2例であった。また、ウイルス量(コピー)は32例が測定感度以下、>200コピーは1例であった(不明2例)。

⑧分娩様式

分娩様式は予定帝王切開32例と緊急帝王切開5例、経膈分娩2例であったが、経膈分娩は感染例の2例でであった。

⑨新生児への対応

母乳は32例で禁止されていたが、不明5例、感染例の2例で母乳が与えられていた。新生児への抗ウイルス薬は非感染児37例全例でAZT単剤であった。

AZTの投与期間の中央値は42日、6週間が21例、4週間が9例、76日が1例、7週間が1例、15日間は1例、9日間は1例、不明5例であった。

⑩新生児における問題

在胎週数は中央値37週0日(31週2日~39週4日)であった。詳細をみると36週未満9例(緊急帝王切開3例)、36-38週29例で、感

染例の2例はいずれも37週以降であった。出生時体重は36週未満で超低出生体重児(1000g未満)2例、低出生体重児(2500g未満)6例で、36-38週29例では低出生体重児(2500g未満)が9例(1991gから2492g)であった。

新生児期に認められた異常には、新生児一過性多呼吸が4例、ダウン症候群2例、RDS2例、房室中隔欠損症1例、PDA1例、VSD1例、ASD1例、空腸狭窄1例、無顆粒球症候群1例、新生児低血糖1例、一過性偽性甲状腺機能低下症1例であった。

また貧血は有りが30例、無しが6例、不明が3例であった。最低Hbの中央値は8.8(7~10.5)g/dlであった。貧血鉄剤投与が15例、エリスロポエチン投与が6例、輸血は3例になされていた。14例は経過観察のみで治療介入は行われていなかった。

今回の報告例のうち、生後2か月での外傷性硬膜下血腫1例があった。

⑪感染例について

2010年以降、感染例の報告はなかったが、今年度は5年ぶりに2例の報告があった。感染例については、2例とも妊娠19週時点でのHIV抗体陰性であり、第二子妊娠時のスクリーニング検査で母体感染が明らかとなったため、母体への投薬や児への予防投与等の感染予防策がとることが困難な症例であった。また、母乳栄養であった。感染時期については、特定は困難であるが、少なくとも妊娠後期~出産時~授乳期の可能性が考えられる。

D. 考察

今年度の調査回収率は一次調査が58.4%、二次調査が90.9%であった。二次調査については、同様の研究で前年度までの回収率が6-7割程度であった。本年度から、匿名化型の調査とし、通常は各施設での倫理委員会審査が不要とした(参考資料1)。また提出の遅い施設については直接電話連絡などで問い合わせることで回収率を高めることが出来た。

今年度詳細情報が得られた39例については、前年度までの調査で報告されていなかった10例が含まれており、また既報告も1例含まれていた。今までの今年度に新規に出生報告と照合した結果、子どもの今年度出生した新規症例は、

29例であった。例年20例程度の新規報告があるが、今年度は回収率が上昇した影響もあり、報告数が増えた可能性がある。最終的な集計結果や真の増減は当研究班の産婦人科調査（杉浦班）の推移と照合する必要がある。

感染例2例は、妊娠時スクリーニングでは母体HIV陰性であり、第二子妊娠時のHIVスクリーニングで母体感染が明らかとなり、児の感染が判明した。感染時期の特定は困難であるが、妊娠後期～出産時～授乳期の可能性があると考えられる。本症例は、現在施行されている予防法では防ぐことが困難であった症例であり、HIV母子感染を完全に防ぐことの難しさを改めて考えさせられた。妊娠後期でもHIVが判明すれば、HIV母子感染は防げる可能性があり、一度感染すると現状では治癒は望めないことから、今後、妊娠後期に再度HIVスクリーニング検査を行うことの必要性について検討が必要であると考えられる。また、ヨーロッパでは本症例と同様な事例についても議論されており、ハイリスクな児については、授乳期も定期的にスクリーニング検査をすることについても言及されている。我が国では、感染例は数年に1例程度のみの発症であるため、どのようにハイリスク児を選定するのか、授乳期間中のスクリーニング検査にかかるコスト等検討課題は多いと思われる。

子どもの出生地分布は例年同様に関東甲信越が多かった。これはHIV診療拠点病院へのアクセスの問題がある。診療体制について引き続き検討が必要であろう。

父母の国籍として日本人が最多であるとは言え、外国人の比率が4割前後であり、その中に妊娠中のHIV未診断例が含まれていた。本邦では、遅くとも妊娠中までにHIV感染が診断されることが普及し、妊婦の過半数が妊娠前または妊娠中にcARTを開始されるようになり、分娩前の免疫学的・ウイルス学的検査指標はきわめて良好である。その結果として、子どもの13例に感染のない同胞が1ないし3人あることも確認された。今後とも、HIV感染女性が安心して複数回の妊娠・出産に取り組める診療体制の供給が望まれる。

診療体制が十分であっても、今年度調査の5例に見るように緊急帝王切開分娩の発生は不可避

の事態であり、産科診療の留意事項である。母児へのAZT製剤の準備、小児科医の役割確認を始めとして、多職種が事前から連携しておく必要がある。

非感染の子どものほとんどは母体ウイルスコントロール良好な母体からの出生であり、予防法が確実に行われれば、感染予防は可能である。貧血は37例中、36例で記載があり、30例(83%)に認めた。今後予防法の改良が望まれる。特に、児におけるAZT投与方法はここ数年で改定されているため、今後は、投与回数、投与期間による貧血の程度の検討等を行い、適切な投与方法の提案が望まれる。

生まれてきた子どもの診療体制については、HIVの感染・非感染を診断するだけでなく、胎児期から新生児期を通じて子どもが受ける抗ウイルス薬の影響と、家族の状況に由来する養育環境が発育発達に与える影響について注意を払うべきである。貧血を除けば今回報告された新生児期異常およびダウン症候群などの先天異常はHIV感染症の影響を受けた子どもに特異的であるとは言えないが、頻度に関しては、進化・変貌を続ける妊婦の治療との関連で今後ともデータを蓄積し、検証を重ねる必要がある。追跡期間において罹病報告が無かったとしたが、最長17ヵ月と観察期間が短い点に議論の余地が残る。諸外国においても子どもの罹病特性は少なくとも就学年齢まで、可能であれば成人するまで記述されるべきとされ、本研究がその端緒となることを切望する。

E. 結論

調査方法を匿名化と変更したことより、回収率が飛躍的に上昇した。本調査は全数把握を目的の一つとしており、今後も回収率の維持を目指す必要がある。子どもの今年度出生した新規症例は、29例であった。また、数年ぶりに感染例の報告があり、現在の予防対策の限界が明らかとなり、今後新たな対策が必要である。非感染例についても、今後は貧血の軽減や、長期罹患についての検討を行っている必要がある。

G. 研究業績

原著論文による発表
和文

- 1) 田中瑞恵. 後天性免疫不全症. 小児科診療ガイドライン 第3版 in press
- 2) 田中瑞恵. 後天性免疫不全症候群(HIV 感染症). 小児科 55(11)10 月増大号:1625-1632, 2014.
- 3) 本田真梨, 田中瑞恵, 赤平百絵, 細川真一, 七野浩之, 佐藤典子, 松下竹次, 木内英. HIV 感染母体から出生した児に対する 12 時間毎 AZT 予防投与の試み. 日本小児科学会雑誌 in press
- 4) 外川正生. HIV陽性母体の児へ生後6ヵ月以内に生ワクチン投与するべからず. 周産期診療べからず集, 東京医学社, 2015年12月, 東京都
- 5) 外川正生. 小児感染対策マニュアル, 五十嵐隆/監, 日本小児総合医療施設協議会小児感染管理ネットワーク/編, 3章小児伝染性疾患 インフルエンザ. じほう, 2015年12月, 東京都
- 6) 外川正生. 小児のHIV感染症. 今日の小児治療指針 第16版, 水口雅他/編, 医学書院, 2015年9月, 東京都
- 7) 外川正生. 抗HIV治療ガイドライン, 14章, 小児, 青少年期に於ける抗HIV療法. 平成26年度厚生労働科学研究費補助金 (エイズ対策政策研究事業) HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究班, 2015年3月, 東京都
- 8) 福島裕子, 井上健, 久保勇記, 奥野高裕, 石井真美, 小林庸次, 外川正生, 真鍋隆夫, 山崎夏維, 岡田恵子, 原純一. 進行性脳炎と考えられていたが次児の診断により家族性血球貪食性リンパ組織球症の可能性が示唆された1剖検例. 臨床病理 63: 799-804, 2015
- 9) 國行秀一, 松村泰宏, 平田央, 前川直輝, 外川正生. 難治性てんかん患者に対する臭化カリウム投与中に生じた臭素疹の1例. 臨床皮膚科 69: 643-647, 2015
- 10) 天羽清子, 外川正生. 腸チフス・パラチフスの小児例. 日本渡航医学会誌, 8:1-4, 2015

11) 外川正生. 【骨格筋症候群(第2版)-その他の神経筋疾患を含めて-】 [上] 炎症性ミオパチー 感染性筋炎 ウイルス性筋炎 その他のウイルスによる心筋炎. 日本臨床 別冊骨格筋症候群(上):241-244, 2015

12) 九鬼一郎, 川脇壽, 堀野朝子, 井上岳司, 温井めぐみ, 岡崎伸, 富和清隆, 天羽清子, 外川正生, 塩見正司. 急性脳炎, 急性脳症に対する高用量erythropoietin治療の臨床的検討. 脳と発達 47: 32-36, 2015

13) 外川正生. 【神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-】 周産期障害 HIV-1感染症, 日本臨床 別冊神経症候群V:65-69, 2014

14) 辻麻理子, 山本政弘, 外川正生, 井村弘子, 和田裕一, 塚原優己. HIV母子感染児の告知支援に関する解析と対策の評価. 日本エイズ学会誌 16: 176-184, 2014

15) 熊谷雄介, 外川正生. *Kingella kingae*による化膿性関節炎の1例. 小児感染免疫 26: 231-235, 2014

16) 藤丸季可, 熊谷雄介, 上田博章, 西野一三, 堀野朝子, 九鬼一郎, 外川正生. 川崎病との鑑別を要した小児皮膚筋炎の1例. 小児リウマチ 5: 32-36, 2014

17) 堀野朝子, 塩見正司, 井上岳司, 温井めぐみ, 九鬼一郎, 岡崎伸, 川脇壽, 天羽清子, 外川正生. 抗NMDA受容体脳炎6例の臨床的検討. 脳と発達 46: 275-280, 2014

口頭発表
海外

1) Mizue Tanaka, Masao Togawa, Shinichi Hosokawa, Yuuki Tsukahara, Tsunekazu Kita, Yoshimi Kikuchi, Shinichi Oka, Hiroyuki Shichino. Long-term prognosis of children born to HIV-1 infected mothers in Japan. The 15th European AIDS Conference. October 21-24, 2015, Barcelona, Spain.

2) 田中瑞恵, 飯田敏晴, 川崎洋平, 外川正生, 塚原優己, 吉野直人, 喜多恒和, 佐藤典子, 五

石圭司、細川真一、山中純子、瓜生英子、山田浩、菊池嘉、岡慎一、松下竹次、七野浩之。

HIV 感染児における神経学的予後の検討. 日本エイズ学会、2015、東京

3) 飯田敏晴、田中瑞恵、小松賢亮、佐々木真里、川崎洋平、菊池嘉、岡慎一、七野浩之。HIV 母子感染 8 例における認知機能の特徴. 日本エイズ学会、2015、東京

H.知的財産権の出願・登録状況

該当なし

HIV 感染妊婦から出生した児の症例報告用紙

おわかりにならない項目は？でお答えください

質問番号	質問項目	回答欄
1	報告医療機関名※	
2	報告医師名	
3	問い合わせ先電話番号	
4	問い合わせ先メールアドレス	

症例登録について

5	児の 記号による氏名【注 1】	
6	生年月	西暦 年 月
7	性別	男児 ・ 女児 ・ 不明
8	出生医療機関名	※ ・ ※以外()
9	出生地(都道府県あるいは外国名)	() ・ 不明
10	母親の 記号による氏名【注 1】	
11	生年月	西暦 年 月
12	国籍	日本 ・ 外国(国名:) ・ 不明
13	HIV 感染の診断時期	妊娠前 ・ 妊娠中(週) ・ 出産後() 児の感染判明後 ・ 不明
家族背景		
14	実父の国籍	日本 ・ 外国(国名:) ・ 不明
15	実父の HIV 感染	陽性 ・ 陰性 ・ 不明
16	兄弟姉妹の有無	有(人) ・ 無 ・ 不明
17	兄弟姉妹の HIV 感染の有無	陽性(人) ・ 陰性(人) ・ 不明(人)
18	現在の養育者	父母 ・ 母のみ ・ 父のみ ・ 親族 ・ 施設 その他() ・ 不明

おわかりにならない項目は？でお答えください

妊娠～周産期について

19	妊娠母体への抗 HIV 薬の投与	①なし・妊娠前から服用・妊娠中開始 <input type="text" value="週から"/>
20	抗 HIV 薬剤名_1	①() ②() ③() ④()
		②変更ありの場合 <input type="text" value="週から"/> ※変更があった場合のみお答え下さい
21	抗 HIV 薬剤名_2	①() ②() ③() ④()
		③変更ありの場合 <input type="text" value="週から"/> ※変更があった場合のみお答え下さい
22	抗 HIV 薬剤名_3	①() ②() ③() ④()
		④変更ありの場合 <input type="text" value="週から"/> ※変更があった場合のみお答え下さい
23	抗 HIV 薬剤名_4	①() ②() ③() ④()
24	分娩間近母体の CD4 [*] 分娩1ヶ月前～分娩時とする	/μl(%)
25	分娩間近母体の HIV ウイルス量(コピー数)	コピー/ml
26	分娩間近母体の病状での特記事項	
27	分娩方法	経産分娩・予定(選択的)帝王切開・緊急帝王切開・不明
28	在胎週数	週 日・不明
29	出生時体重	g・不明
30	アプガースコア(1分)	点・不明
31	アプガースコア(5分)	点・不明
32	母体陣痛の有無	有・無・不明
33	破水後時間	有(破水後 時間で出生)・破水無し・不明
34	羊水混濁の有無	有・無・不明

おわかりにならない項目は？でお答えください

新生児の扱いについて

35	新生児期における抗 HIV 薬の投与	なし ・ あり ・ 不明			
36	薬剤、投与量と期間__1	薬剤名:	mg/日、生後	日から	日まで
37	薬剤、投与量と期間__2	薬剤名:	mg/日、生後	日から	日まで
38	薬剤、投与量と期間__3	薬剤名:	mg/日、生後	日から	日まで
39	薬剤、投与量と期間__4	薬剤名:	mg/日、生後	日から	日まで
40	母乳の投与の有無および投与期間	投与せず ・ 投与した(期間生後 日から 日まで) ・ 不明			

HIV 感染の有無について

41	感染/非感染の診断結果【注 2】	感染 ・ 非感染 ・ 未確定			
42	診断確定と判断した時期(主治医判断)	生後	歳	月	
43	診断方法__1	RNA-PCR 検査(回)	最終検査(歳 ヶ月)
44	診断方法__2	HIV 抗体検査(回)	最終検査(歳 ヶ月)

おわかりにならない項目は？でお答えください

HIVに感染しなかった非感染児(推定を含む)についてのみ、お答え下さい

*1 自己中断とは医師の了承なしに通院が終了したもの

*2 終診とは医師の判断で通院が終了したもの

45	これまでの観察期間は(最終観察日)	生後 年 ヶ月 日
46	いつまで観察すべきとお考えですか	生後 年 ヶ月 日
47	追跡不能・転院(どこへ) 帰国(あれば)	自己中断*1・終診*2 転院(病院名)・帰国・不明
48	新生児期に異常がありましたか	有(病名)・無・不明
	以下の症状・徴候はみられますか	
49	奇形	有(病名:)・無・不明
50	貧血(Hb 最低値)	無・有(Hb 最低値 g/dl) その検査時の年齢(歳 ヶ月 日)・不明
51	貧血の治療方法	経過観察・鉄剤投与・エリスロポエチン投与・輸血・不明
52	運動発達障害	無・有・未確認・不明
53	精神発達障害	無・有・未確認・不明
54	反復する痙攣	無・有・未確認・不明
55	片麻痺	無・有・未確認・不明
56	対麻痺	無・有・未確認・不明
57	四肢麻痺	無・有・未確認・不明
58	ミオパチー	無・有・未確認・不明
59	心筋機能障害	無・有・未確認・不明
60	乳酸持続高値(>25mg/dl)	無・有・未確認・不明
61	早期死亡	無・有・不明
62	ニアミス (Acute Life Threatening Event)	無・有・不明
63	頭部 MRI 異常	無・有・未確認・不明 *有の場合、所見() 施行時年月日(年 月 日)

おわかりにならない項目は？でお答えください

HIVに感染した例(感染児)についてのみ、お答え下さい (7ページめもご覧ください)

64	初診時の年齢	生後 年 月 日
65	症状または診断	症状無し・症状有り・不明
66	→具体的な症状または診断名	
67	臨床病期【注3】	N・A・B・C・不明
68	CD4 値または%	/ μ l(%)・不明
69	HIV ウイルス量	/ml・感度以下・不明
70	最終観察日の年齢	生後 年 月 日
71	症状または診断	症状無し・症状有り・不明
72	→具体的な症状または診断名	
73	臨床病期	N・A・B・C・死亡・不明
74	CD4 値または%	/ μ l(%)・不明
75	HIV ウイルス量	/ml・感度以下・不明
76	抗 HIV 薬剤名_1 <small>感染確定前の使用薬剤は36-39にご記入下さい</small>	①() ②()
	投与開始日 生後 年 月 日	③() ④()
77	抗 HIV 薬剤名_2 <small>*変更があった場合、2~4にご記入下さい</small>	①() ②()
	変更日 生後 年 月 日	③() ④()
78	抗 HIV 薬剤名_3	①() ②()
	変更日 生後 年 月 日	③() ④()
79	抗 HIV 薬剤名_4	①() ②()
	変更日 生後 年 月 日	③() ④()
80	その他の主要治療薬(例:ST 合剤)	
81	感染児への告知の有無(告知時期)	有(歳)・無・不明
82	告知有りの場合:感染児の反応	
83	周囲(どこへ)への告知の有無	有・無・不明
	告知時期	有の場合、どこへ()、告知時期(歳)
84	告知有りの場合:周囲の反応	

おわかりにならない項目は？でお答えください

家族について(感染児と非感染児の両方において)お答え下さい

85	母親の現在の症状	無症状 ・ ARS ・ AIDS ・ 死亡 ・ 不明 ・ 帰国
86	父親の現在の症状	無症状 ・ ARS ・ AIDS ・ 死亡 ・ 不明 ・ 帰国
87	家族(養育者)はどんな問題を 抱えていますか	発育発達異常 ・ 母子水平感染 集団生活での告知 ・ 集団生活での怪我の処置 その他()
88	性教育・その他に対して、 ご意見があれば記載下さい	

【注1】患者さんの個人情報と無関係の番号を付して管理し、個人情報と番号を連結する表は、各施設の基準に従い保管してください。

【注2】0歳児のHIV感染の診断は抗原検査(主としてRT-PCR)による。生後2日・2週・2ヶ月以内および、生後3~6ヶ月に行い、検査結果が陽性であった場合には直ちに新たな検体を用いて再検し診断を確定する。
生後1ヶ月以降に行なった2回以上の抗原検査(1回は生後4ヶ月以降)が陰性であった場合にはHIVの感染はほぼ否定でき、実質上6ヶ月までに全員が否定できる。

以下の症状・徴候のなかで初診時に認めたものに○を、経過中に認めたものに△を付記して下さい

【注3】1994年CDCによる小児HIV感染症の臨床的分類による

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)

リンパ節腫脹(3カ所以上で0.5cm以上、左右対称は1カ所とする)

肝腫大、脾腫大、皮膚炎、耳下腺炎

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

30日以上続く貧血(89/dL未満)、30日以上続く白血球減少(1000/mm³未満)、30日以上続く血小板減少(10万/mm³未満)

細菌性髄膜炎、肺炎、または敗血症(1回)、口腔カンジダ症(鰐口瘡、生後6ヶ月をこえる小児に2ヶ月以上持続)

心筋症、サイトメガロウイルス感染症(生後1ヶ月未満で発症)、再発性または慢性の下痢

肝炎、ヘルペス口内炎(再発性で1年以内に2回以上)

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ヶ月未満で発症)

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

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

持続性の発熱(1ヶ月以上)、トキソプラズマ症(生後1ヶ月未満で発症)、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)

多発性または再発性重度細菌性感染症

カンジダ症(食道または肺)

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)

クリプトコッカス症(肺外)

クリプトスポリジウム症またはイソスポラ症(1ヶ月以上続く下痢)

サイトメガロウイルス感染症(生後1ヶ月以降に発症)(肝臓、脾臓、リンパ節以外の部位)

脳症(2ヶ月以上持続)

単純ヘルペスウイルス(1ヶ月以上持続する皮膚粘膜潰瘍、気管支炎、肺炎、生後

1ヶ月以降に発症する食道炎の原因となる)

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)

カポジ肉腫

原発性脳リンパ腫

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)

全身性または肺外性結核群

結核以外の、あるいは菌種不明の全身性抗酸菌

全身性Mycobacterium avium(トリ型結核菌)あるいはM. kansasii感染症

ニューモシチス・カリニ肺炎

進行性多発性白質脳症

再発性サルモネラ敗血症(非チフス型)

トキソプラズマ脳症(生後1ヶ月以降に発症)

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つのパーセントイルの線をこえて

減少した時、あるいは体重減少が5%未満でも30日以上慢性下痢または発熱が持続する時)

質問は以上です。

ご協力ありがとうございました。

「HIV 感染妊娠に関する全国疫学調査と診療ガイドラインの策定ならびに診療体制の確立」班
研究分担報告書

研究分担課題名：HIV 感染妊婦から 出生した児の臨床情報の集積と解析およびフォローアップシステムの構築
～フォローアップシステムの構築～

研究分担者：田中瑞恵 国立国際医療研究センター 小児科 医師

研究協力者：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
部長

細川真一 国立国際医療研究センター 新生児科内科・NICU 科 NICU 科医長

前田尚子 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 小児科 医長

寺田志津子 国立病院機構 大阪医療センター 小児科 科長

研究要旨：

フォローアップシステムの構築では、前年度まで施行した横断研究の結果より、HIV 陽性妊婦から出生した子どもの長期予後、罹病について調査するにはコホート研究が必要であると考えた。そのため、コホート研究の立案を行った。出生した非感染児の病院通院期間は短いため、医療機関を軸とした長期フォローは困難であると考え、内服継続が必要で医療機関に通院している HIV 陽性女性を主対象として登録し、女性の出生児を副対象としてコホートを行うことで、長期に子どものコホートが可能になるであろうと考えた。今後は、立案したコホート研究について、データ管理システムを構築し、早期の症例登録を開始する予定である。

A.研究目的

①わが国における HIV 陽性女性から出生した児の A. 長期予後、B.罹病、C.成長・発達について明らかにする。

②①の達成のため、コホートシステムの構築を立案し、施行可能性についてパイロット研究を行い検討する。

B.研究方法

わが国における、HIV 陽性女性から出生児の長期予後、罹病、成長・発達についてコホート研究を行うための、システム立案を行う。前年度まで施行していた、小児長期予後についての研

究結果や、各国のコホートシステムを参考に、わが国で実行可能なシステムを検討する。

(倫理面への配慮)

本調査は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年 12 月 22 日)及びヘルシンキ宣言(2013 年改訂)を遵守して実施する。当調査の扱う課題は HIV 感染を中心に、その周産期・小児医療、社会医学との関わりであり、基本的に「倫理面への配慮」は欠くべからざるものであり、細心の注意をもって対処する。

C.研究結果

1) 新たなフォローアップシステムの必要性

HIV 陽性妊婦から出生した新生児（感染／非感染問わず）の長期フォローアップ及び発育発達の長期予後についての報告は少ない。例えば、米国での AZT による母子感染予防を行った児の 6 歳までのフォローアップでは、免疫学的、神経学的、成長、悪性腫瘍の有無に関して特に有意差は認められなかったと報告しているが、6 週間の予防内服終了後の発育、発達に関するフォローアップについては定まったプロトコールが存在せず、わが国では薬剤の副作用を含めた長期予後の検討はなされていない。AZT に限らず、児もしくは HIV 陽性妊婦に現在投与される抗 HIV ウィルス剤はミトコンドリアで作用するものが多く、ミトコンドリア機能異常によるものと考えられる神経疾患や心疾患の発症報告が散見されるが、その病態や発症頻度や重症度を明らかにするためには、長期フォローアップが必要である。また、近年では DHHS ガイドラインでも成人までのフォローを推奨している。

我々は、毎年度行っている小児科二次調査から明らかとなっている診療経験のある 130 施設に対して、『ヒト免疫不全ウイルス陽性妊婦から出生した児の長期予後に関する全国調査』を平成 24～26 年度に施行した(参考資料 3)。再度診療経験の有無について調査したところ(一次調査)、有効回答率が 65.4%(回答数 85 施設/有効送付施設数 130 施設)であった。回答 85 施設中、HIV 感染女性から生まれた子どもの診療経験あり施設は 39 施設(45.9%)であり、経験症例は合計で 271 例であった。感染/非感染の内訳は、感染例 36 例、非感染児 235 例(うち未確定が 66 例)であった。更に、回答のあった施設に対して詳細な調査(二次調査)を施行したが、回答があったのは 27 施設(69.2%、調査全体としては、20.8%)であった。感染/非感染の内訳は、感染 27 例、非感染 229 例であった。

平成 26 年度までに小児科二次調査で報告されている HIV 陽性妊婦から出生した児は感染

48 例、非感染/不明 378 例であることを考慮すると、感染の 40%、非感染/不明の 40%の追跡が不能となっていた。つまり、診療経験ありの施設に対して調査したにも関わらず追跡不能例が多く、現在行っている単年度積み重ねの小児科二次調査を基とした、追跡調査は困難であることが明らかとなった。その理由として、ID 番号登録がないため、症例の有無や、その症例について調査の精度が医師の記憶によるところが大きく、医師の異動がある中では、以前の症例についての継続的な調査は困難であることが挙げられる。また、非感染児については、観察期間の中央値が 2 年程度であり、その後の経過について医師も把握していないことも明らかとなった。そのため、子どもの長期予後を把握するためには、児のみの直接調査では追跡不能例が多くなることが予想され、今までの調査とは異なるフォローアップシステムの構築が必要と考えられた。

2) 各国での現状

HIV におけるコホート調査は、欧米諸国では広く行われている。行われているコホート調査は HIV 感染した子どもにフォーカスが当てられていることが多いが、HIV に感染していない子どものフォローについても報告されている。前述のように NIH の報告では AZT による母子感染予防を行った児の 6 歳までのフォローアップでは、免疫学的、神経学的、成長、悪性腫瘍の有無に関して特に有意差は認められなかったと報告している。また、UK とアイルランドでは電話もしくは、手紙、クリニックで直接話を聞きく方法 CHART study 2002-05 が行われ、健康、発達について明らかな異常は認めなかったと報告している。調査方法としては、

3) 我が国での現状

わが国に HIV におけるコホートシステムは成人においても存在しない。拠点病院間でのデータベースの作成の試みなどはされている。一方小児分野では、血液・腫瘍疾患では web での症例登録や、疾患によっては、

現況について web で追跡している。個人情報に配慮されており、匿名化する方法がとられている。

3) フォローアップシステム(参考資料 4)

①研究方法：コホート研究

②この研究独自の web 登録システムを開発し、web で生存の有無、発育発達に関するコホートを行う。

③症例登録方法

1. パイロット施設として、NCGM を登録施設とする。

2.施設で、HIV 陽性女性を登録し、子どもがいた場合には、子どもも登録する。登録は、生年月および、各施設の ID とし、登録については、女性、子どもに同意を得る。

3.登録症例について、半年（もしくは1年）に一度、現況、罹病、成長・発達（児のみ）について、対象による現況入力および、主治医による web 登録し、データセンターでデータ管理する。

4.女性のフォロー中に、妊娠があれば、その時点で、妊娠・出産の状況も登録し、児も登録する。

5.集計されたデータをもとに、1年に一度解析を行い、報告する。

6.調査状況から、今後、全国拡大するために必要な検討事項について挙げ、再度検討する。

D.考察

コホートシステムの立ち上げには、解決すべき点が多々あり、引き続き検討が必要である。まず、症例登録がどの程度行われるのか、次に情報管理、三番目に継続性である。

症例登録を確保するために、インセンティブの検討や、対象者の生活に参考になる内容、フォロー結果など web での情報発信を充実化することが重要と考える。

情報管理については、最も細心の注意が払われるべき点であり、データセンターとの連携が必要である。情報量の担保のため、現在は、医

師からの情報と対象からの情報収集両方を行う予定とし、収集状況、情報管理の観点から、全国で施行する際には調整する必要がある。また、ID 登録についても、データセンターでは直接的には各施設の ID は扱わず、データセンター独自の通し番号を使用するなどの配慮が重要となると考える。継続性については、システムを複雑化しないことと、症例登録数確保と同様に対象者に有益な情報を提供することが重要と考えられる。

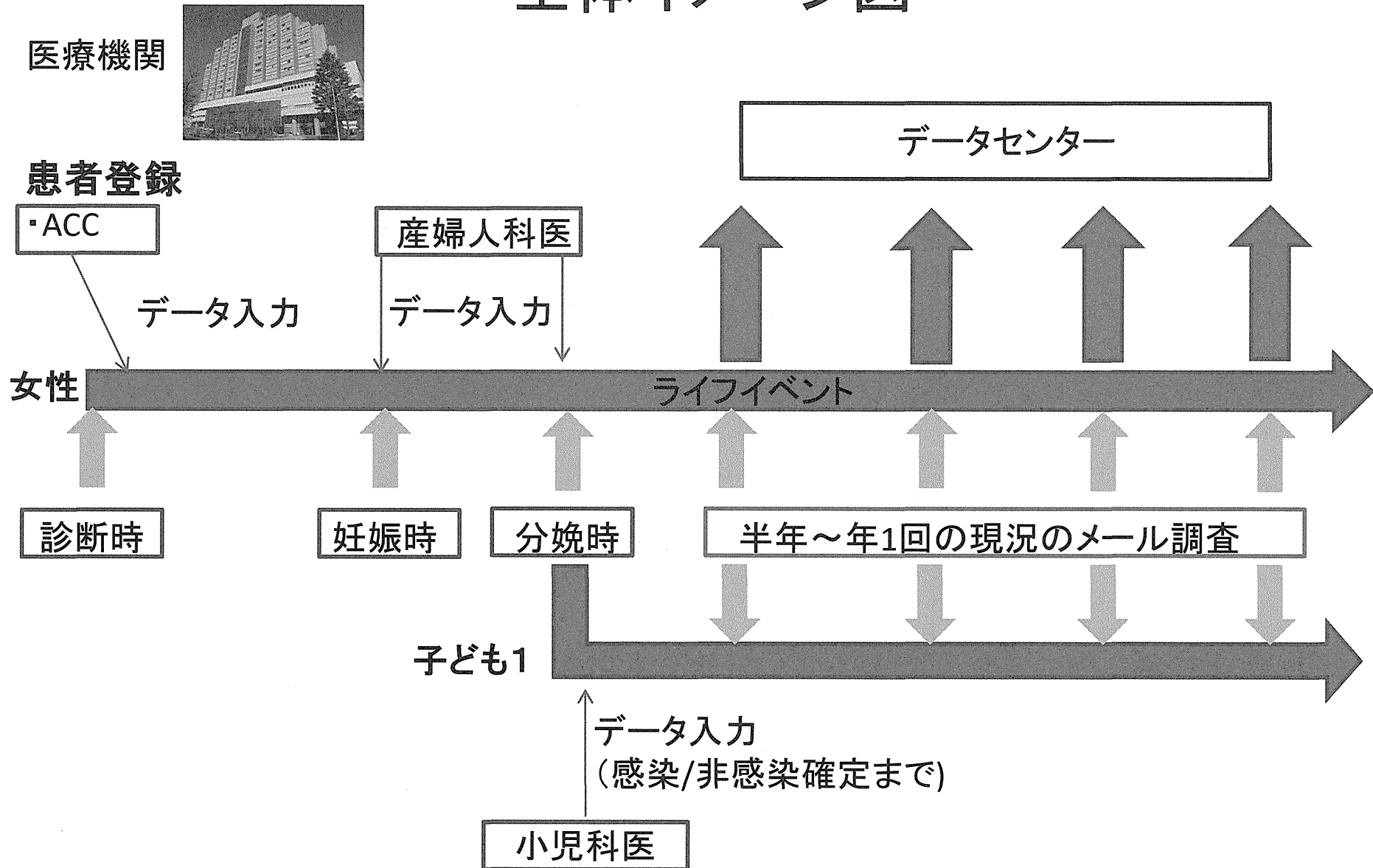
E.結論

今年度は新たなフォローアップシステム構築に向け、コホートシステムの立案を行った。解決すべき点はまだあるが、長期継続性等を考慮したシステムの開発が必要と考えられる。

H.知的財産権の出願・登録状況

該当なし

全体イメージ図



*ただし、死亡、AIDS発症などあれば、医療者のデータ入力

HIV感染妊婦から出生した児の 実態調査

研究実施計画書

平成 27年 8月 4日 第0.1版作成
平成 27年 8月 25日 第0.2版作成

研究実施計画書

研究課題名：HIV感染妊婦から出生した児の実態調査

研究責任者 田中瑞恵
国立国際医療研究センター病院小児科 医師
(院内 PHS;5366 / e-mail:mitanaka@hosp.ncgm.go.jp)

1. 研究の背景

ヒト免疫不全ウイルス(以後 HIV)陽性妊婦からの HIV 母子感染率は約 30%といわれている。1994 年に妊婦への抗 HIV 療法、選択的帝王切開、児へのジドブジン (AZT) 予防投与からなる母子感染予防プロトコールが確立され、わが国でも母子感染予防法の普及によって、わが国の HIV 母子感染率は 0.5%と極めて低いレベルに改善した[1]。しかし一方で、HIV 陽性妊婦から出生した児(感染／非感染問わず、以下子ども)の発育を含む健康状況についての報告は少ない。例えば、米国での AZT による母子感染予防を行った児の 6 歳までのフォローアップでは、免疫学的、神経学的、成長、悪性腫瘍の有無に関して特に有意差は認められなかったと報告している [2]。AZT に限らず、児もしくは HIV 陽性妊婦に現在投与される抗 HIV ウイルス剤はミトコンドリアで作用するものが多く、ミトコンドリア機能異常によるものと考えられる神経疾患や心疾患の発症報告が散見される [3、4] が、その病態や発症頻度や重症度を明らかにするためには、対象者の少ないこの疾患においては継続的な調査が必要である。さらに、HIV 感染児については長期にわたる抗ウイルス剤の内服により生命予後は劇的に改善されたが、感染そのものや抗ウイルス薬治療による児の健康に対する短・長期的影響は国内外ともに報告が少ない。

わが国では厚生労働科学研究費補助金エイズ対策政策研究事業「HIV 感染妊娠に関する全国疫学調査と診療ガイドラインの策定ならびに診療体制の確立」班(研究代表者 奈良県立病院機構奈良県総合医療センター 喜多恒和)(以下喜多班)において HIV 感染妊婦から出生した児の実態調査を行っており、HIV 母子感染率、出生児の状況について、喜多班は、その前身の研究班の事業を含めて、出生児の実態調査を 15 年間継続実施し、わが国で唯一となる出生児データベースを構築してきた。尚、平成 26 年度の研究報告では、HIV 感染妊婦から出生した児の累計は 454 例となり、その内訳は感染 48 例、非感染 305 例、未確定・不明 101 例となった[1]。

また、平成 24～26 年度に、喜多班の前身班(以下母子班)で「ヒト免疫不全ウイルス陽性妊婦から出生した児の長期予後に関する全国調査」を、2012 年度までに診療経験のある 130 施設を対象に行ったが、回答のあった施設のうち 39 施設(30.0%)のみが診療経験ありと回答した。母子班の調査で診療経験の記録があったにも関わらず、経験なしと回答した施設の多くは 1～2 例程度の少数の経験施設かつ経験したのが 10 年以上前であったなどであった。このような施設では、継続した診療がないため、診療の経験の事実そのものが現在に伝わっていない、カルテが廃棄されているなどの原因が考えられた[1]。この調査により、現在まで施行している年度毎の積み重ねである母子班のデータからの長期予後の検討は限界があり、児の長期予後解明のためには、新しい追跡システムの構築が必要であると考えられた。その一方で、出生児数や出生児の感染率、出生前後の状態を把握するには、本調査のような年毎の調査が必要不可欠であることも明らかとなった。

本調査は、HIV 母子感染率、子どもの状況について、引き続き行うことで、わが国で唯一の出生児データベースを構築することを目的とし、今後、長期予後を検討するために構築する予定である子どものコホート研究の基礎データとする。

2. 調査の目的

- 1) 可能な限り、子どもの数、子どもの家族情報、周産期情報、薬剤情報、罹病と生育の正確な状況を把握し、母子感染率を検討する。
- 2) 本邦の国情に合った子どもの健康管理および発達支援に必要なデータベースを構築・更新する。

3. 対象患者

3.1 対象患者： HIV感染妊婦から出生した児（子ども）

対象患者のうち、3.2選択基準の1) および2)～4) のいずれかを満たし、かつ3.3の除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。目的とする資料は、本人および家族の診療の情報である。

3.2 選択基準

- 1) わが国の病院施設の新生児科・小児科で診療を受けた。
- 2) 調査年の前年9月1日から調査年8月31日までに出生した。
- 3) 2) の期間より過去の出生であって、過去の本調査に未報告であった。
*ただし、2)、3) には児がHIV感染症と診断された後に感染経路が母子感染であると判断された（児よりも後に母のHIV感染が診断された）例も含める。
- 4) 調査年の前年の調査で感染/非感染の診断が未確定であった。

3.3 除外基準

- 1) 過去の本調査に既報告の子ども。（うち、3.2の4) は除く）
- 2) その他、主治医が不適格と判断した子ども。

4. 調査の方法及び期間

4.1 研究侵襲を伴わない非介入研究（後ろ向き観察研究）

4.2 観察期間・研究期間

- 1) 観察期間：1984年1月～2017年12月
- 2) 研究期間：倫理審査承認日～2018年3月

4.3 目標症例数

平成26年度母子班の報告によると、日本ではHIV感染女性から出生した児は年間20例程度の報告がある。基本的には子どもの全数把握を目標とするが、研究承諾が得られない場合も考慮し、年間20例程度、3年間で60例程度の登録を目標とする。NCGMでは、7例/年、3年間で20例の症例登録を目標とする。

4.4 調査方法

本調査の研究代表者は、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策政策研究事業「HIV感染妊娠に関する全国疫学調査と診療ガイドラインの策定ならびに診療体制の確立」班（研究代表者 奈良県立病院機構奈良県総合医療センター 喜多恒和）（以下喜多班）の分担研究者であり、本調査は分担研究の一環として行われる。

- 1) 喜多班の別分担研究「HIV感染妊婦とその出生児の発生動向および妊婦HIVスクリーニング検査率に関する全国調査」（研究分担者 岩手医科大学微生物学講座免疫学ウイルス学分野准教授、吉野直人）（以下、吉野分担班）と協働で調査をおこなう。吉野分担班が全国の小児科を標榜する病院に、郵送アンケート調査によって、対象基準を満たす子どもの診療経験について回答（連結不能匿名化データ）を得る（吉野班による小児科一次調査）。
- 2) 喜多班の分担研究班である「HIV感染妊婦から出生した児の臨床情報の集積と解析およびフォローアップシステムの構築」班（研究分担者 田中瑞恵）班（以下、田中分担班）は吉野分担班による小児科一次調査の結果をもとに子どもの診療経験施設に対し、詳細な小児科二次調査を郵送し、回答（連結不可能匿名化データ）を得る。
- 3) そのデータをデータベースとして登録し、アンケートの実施、回収されたアンケートのデー

データベース化、解析について当院の研究協力者を行う。

4.5 症例登録方法

- 1) 「HIV 感染妊婦とその出生児の発生動向および妊婦 HIV スクリーニング検査率に関する全国調査」(研究分担者 岩手医科大学微生物学講座免疫学ウイルス学分野准教授、吉野直人)(以下、吉野分担班)で全国の小児科を標榜する病院にアンケート調査(小児科一次調査)を行い、子どもの発生動向を把握する。
- 2) 一次調査で把握された該当する小児科・新生児科に症例報告書を送付し、原則として主治医が回答する。
- 3) 初回の症例登録時に、観察期間が、1 年未満であった症例については、次年度に追調査として、HIV 感染の有無、観察期間、乳児期以降の罹病、治療、告知、養育上の問題点について再度、症例報告書を送付し、回答を、データベースに追記する。

4.6 データ収集方法

症例報告書(CRF)を調査協力可能な施設へ返信封筒を同封し郵送する。調査依頼から 2 ヶ月以内を提出期限とし、提出がない場合は催促を行う。また、CRF 回収後、2 ヶ月以内にデータクリーニングを行いデータ固定する。

4.7 送付先

送付先は、以下の通り

研究代表者：田中瑞恵

〒162-8655

東京都新宿区戸山 1-21-1 国立国際医療研究センター

Tel : 03-3202-7181 (内線 5366)

FAX: 03-3207-1038 (代表)

E-mail : mitanaka@hosp.ncgm.go.jp

5. 観察項目・追跡項目

5.1 観察項目

対象患者の診療録等を用いて、以下の項目の調査をおこなう。

- ①子どもの出生年月*、出生地(国、地域)、周産期情報、HIV 感染の有無、観察期間、新生児期の罹病と治療、乳児期以降の罹病、治療、告知、養育上の問題点
- ③母の出生年月*、国籍、診断時期、検査成績、治療、分娩情報、最終診断
- ④父の国籍、診断、最終診断

*患者の個人情報保護のため、調査結果を解析した後は、対象患者の生年のみを用いて研究成果を発表する。調査時点では、複数の医療機関から同一患者について重複(過去の最高は7重で)報告されることがあるため、二重登録を防ぐ目的で対象患者が出生した年・月までを調べる。

5.2 追跡項目

5.1 と同様であるが、初回調査で記載のなかった項目および、感染、非感染について調査を行う。症例登録用紙については、5.1 と同様のものを使用する。

6. 評価項目

6.1 主要評価項目

- (1) 母子感染率

6.2 副次評価項目

- (1) その他の有害事象の発症率