

7. 調査における倫理的配慮

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。

7.1 調査対象者に理解を求め同意を得る方法

「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）に則り、文書による同意に代えて、調査の実施についての情報を公開する。公開の方法は、調査の意義、目的、方法、調査に関する問い合わせ窓口を記載した説明文書を作成し、調査を開始する1か月以上前からセンター病院小児科外来に掲示する。上記説明文書には、調査に参加したくない場合は問い合わせ窓口申し出れば良いことを明記する。ただし、調査参加撤回の申し出がある以前に既に解析、結果報告されたものに関しては、撤回は困難である旨を説明する。

7.2 調査の対象とする個人の人権の擁護

本調査は、厚生労働省「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）を遵守し、実施する。当院には連結不可能匿名化したデータのみ送付されるため、基本的には各機関での倫理委員会の承認は不要であるが、最終的には各機関の倫理委員会規約に従う。収集されたデータは研究を担当するスタッフのみがアクセス可能とし、内容が第三者の目に触れないように、また、データが漏洩しないように、作業方法、作業場所、データ保管方法等を厳重に管理する。匿名化対応表は、データ固定後は各施設の個人情報管理者（NCGMは企画戦略局長）が管理、保管する。データの解析は、個人情報保護のため、また、個人情報が結果の解釈に影響することを避けるため、連結可能匿名化された後に実施する。研究成果の公表に際しては、個人が特定されることのないように配慮する。

7.3 調査計画変更時の同意取得について

実施計画等において、情報公開時に掲示した内容に変更が生じた場合、本調査のデータを新たな研究に使用する場合は、速やかに親権者または被験者に情報提供し、事前に倫理委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、再度情報公開する。

7.4 調査によって生じる個人の不利益と医学上の利益または貢献度の予測

本調査は既存の診療録情報を収集して解析するのみであり、研究対象者に特段の不利益は生じない。医学上の利益または貢献度については、本研究の成果が当該疾患の母子感染率の把握による保健衛生対策の向上などに資することによって医学の発展に寄与することができ、研究成果が社会に還元されることで本研究の研究対象者も間接的に利益を受けることができる。

7.5 調査対象者等及びその関係者からの相談への対応

調査対象者等からの本研究の相談について、情報公開文書において、研究相談窓口と、当院の住所および研究事務局の電話番号（代表）を記載する。

7.6 調査内容、公開文書についての問い合わせ先

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

8. 資料等の保管及び破棄

8.1 情報等の保管場所

研究計画書、同意説明文書、同意書、倫理委員会の承認通知書、症例報告書等の紙資料については研究代表者が医局の鍵のかかるロッカーにて保管する。コンピュータソフト等で解析した電子データについては2部CD-ROMに記録した上で医局の鍵のかかるロッカーにて保管する。診療録については、病歴管理室に依頼し保管継続を依頼する。

8.2 情報等の保管期限

調査の終了について理事長に報告した日から5年を経過した日又は研究の結果の最終の公表について理事長に報告した日から3年を経過した日のいずれか遅い日まで紙資料については保管する。ただし、データベース化された情報については、貴重なデータであるため、期限を定めない。

8.3 情報等の廃棄の方法

印刷資料は、裁断サイズの小さいクロスカット等のシュレッダー、溶解処理等により、再現不可能な状態にして廃棄する。書換不可能な電子媒体のデータは、読取不可能な状態にまで物理的に破壊した上で、適切に廃棄する。書換可能な電子媒体のデータは、読取不可能な状態にまで物理的に電子媒体を破壊して廃棄するか、ダミーデータを複数回上書きして元のデータを復元不可能な状態にする。その他の資料も、内容を読み取れない状態にして、適切に廃棄する。

9. 研究機関長への報告内容及び方法

9.1 有害事象発生時

本調査は観察研究であり、本項目は該当しないが、通常の医療行為における有害事象発生時には、研究責任医師または研究分担医師が直ちに適切な処置を行い、診療録に詳細に記載する。

9.2 研究の終了、中止、中断

(1) 試験研究の終了

研究の終了時には、研究責任医師（研究代表者）は、速やかに試験研究終了報告書を当センター理事長に提出する。

(2) 試験研究の中止

研究責任医師及び研究分担医師は何らかの理由で研究継続が不可能と判断した場合には、中止の日付・時期、中止の理由、経過を診療録に明記するとともに、中止時点で必要な検査を行い有効性・安全性の評価を行う。

10. 研究資金源、および利益相反

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であり、同研究費により行われる。申告すべき利益相反なし。

11. 患者の費用負担

本調査はアンケートによる観察研究のため、本研究において患者の費用負担はないが、患者の診療に関する費用は、一般診療での扱いと同様の患者自己負担分が発生する。ただし、研究説明や患者からの問い合わせに対応する際の通訳および説明文書作成等の翻訳など、診療行為に含まれない研究活動での費用は、「厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策政策研究事業研究」（田中班）の研究費から支給する。健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様である。

12. 研究結果の公表

調査結果は、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業研究班と共有する。研究結果は、関連学会に発表し、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業研究班報告書としてまとめる。また、和文もしくは、英文論文にて発表する。

13. 研究組織

＜研究責任医師・施設名・職名＞

田中瑞恵 国立国際医療研究センター病院 小児科医師

＜共同研究医師・施設名・職名＞

七野浩之	国立国際医療研究センター病院小児科	第一小児科医長
佐藤典子	国立国際医療研究センター病院小児科	第二小児科医長
五石圭司	国立国際医療研究センター病院小児科	第一新生児科医長
細川真一	国立国際医療研究センター病院小児科	第二新生児科医長
瓜生英子	国立国際医療研究センター病院小児科	小児科医師
山中純子	国立国際医療研究センター病院小児科	小児科医師
大熊喜彰	国立国際医療研究センター病院小児科	小児科医師
山田律子	国立国際医療研究センター病院小児科	小児科医師
大熊香織	国立国際医療研究センター病院小児科	フェロー
加藤弘規	国立国際医療研究センター病院小児科	フェロー
森朋子	国立国際医療研究センター病院小児科	レジデント
西端みどり	国立国際医療研究センター病院小児科	レジデント
本田真梨	国立国際医療研究センター病院小児科	レジデント
松井基浩	国立国際医療研究センター病院小児科	レジデント
松浦潤	国立国際医療研究センター病院小児科	レジデント
袖野美穂	国立国際医療研究センター病院小児科	レジデント
小野博也	国立国際医療研究センター病院小児科	レジデント
砂川ひかる	国立国際医療研究センター病院小児科	レジデント
吉本民樹	国立国際医療研究センター病院小児科	レジデント

＜共同研究施設または機関＞

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

喜多恒和 奈良県立病院機構奈良県総合医療センター兼産婦人科 センター長 兼 部長

外川正生 大阪市立総合医療センター小児総合診療科・小児救急科 小児 救急科部長

吉野直人 岩手医科大学微生物学講座 免疫学・ウイルス学 准教授

14. 実施計画書等の変更

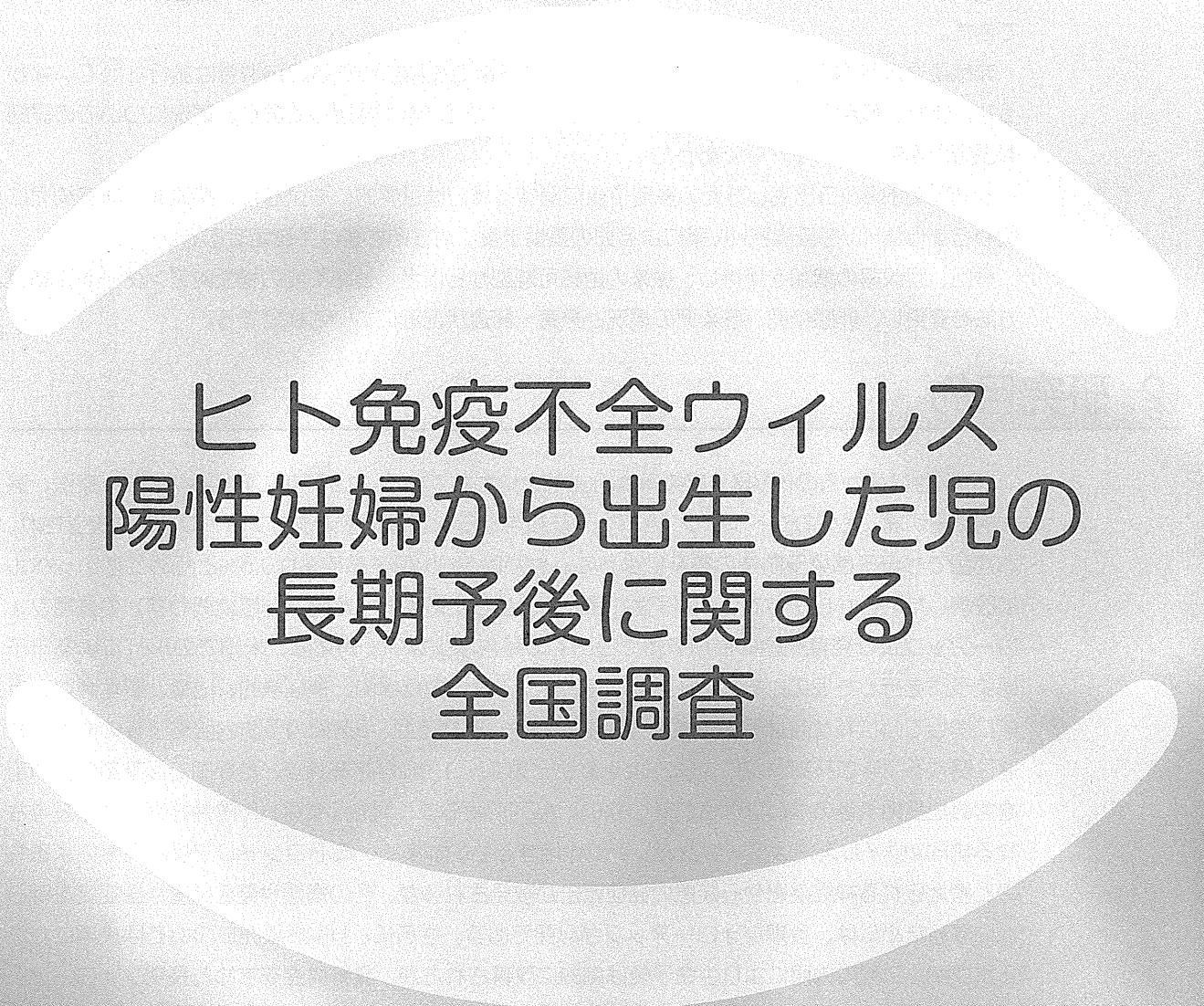
実施計画書や同意説明文書の変更(改訂)を行う場合は予め倫理委員会の承認を得て実施する。

15. 添付資料

1. 調査依頼書
2. 症例報告書
3. 情報公開書

16. 参考文献リスト

1. 平成 26 年度厚生労働科学研究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」(主任研究者: 塚田優己) 平成 24-26 年度総括・分担研究報告書, 2015 年 3 月
2. Culnane M, Fowler M, Lee SS, McSherry G, Brady M, O'Donnell K, Mofenson L, Gortmaker SL, Shapiro DE, Scott G, Jimenez E, Moore EC, Diaz C, Flynn PM, Cunningham B, Oleske J. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219/076 Teams. JAMA 281(2):151-7, 1999
3. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G, Ciraru-Vigneron N, Lacroix C, Rouzioux C, Mandelbrot L, Desguerre I, Rotig Agnes, Mayaux MJ, Delfraissy JF. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. Lancet 354:1084-89, 1999
4. Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I, Dollfus C, Mayaux MJ, Blanche S for the French Perinatal Cohort Study Group. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. AIDS 17(12):1769-1785, 2003



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

国立国際医療研究センター

小児科 田中瑞恵
新生児科 細川真一

1. 研究要旨

現在まで我が研究班では平成20年の非感染児追跡調査や、平成17年の感染児追跡調査が行われてきた。

非感染児追跡調査では2年間の追跡であり、現在まで長期にわたる追跡調査は施行されていなかった。また、感染児についても平成17年の追跡調査から7年が経過しており、現況についての詳細な調査が途絶えている状態であった。

HIV感染妊婦から出生した児の長期予後に関する報告は世界的にも少なく、感染児、非感染児に関わらず母体HIV感染や抗HIV薬による児の長期予後に対する影響は不確定である。

今回、回収率の増加を期待し、従来の連結可能型から匿名・連結不能の横断的アンケートに調査方法を変更し、非感染児、感染児の現況と発育・発達状況等について検証する。

2. 研究目的

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。しかし一方で、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。さらに、HIV感染児については長期にわたる抗ウィルス剤の内服により生命予後は劇的に改善されたが、発育発達を含めた長期フォローアップは不可欠である。本調査では、現在報告されているHIV陽性妊婦から出生した児の出来る限り全数から現況を調査し、長期予後および発育・発達における問題点を検証する。

3. 研究方法

（1）研究対象者

我が班で把握していて、調査可能なHIV陽性妊婦から出生した児（感染、非感染は問わない）

（2）調査数の設定

平成23年度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、日本では2010年末までにHIV感染女性から出生した児は486例、うち51例の感染例が報告されている。この486例のうち追跡しうる症例全例を目標症例数とする。

平成23年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業の報告では、小児科2次調査の回答率は75%とされており、本調査でも同等の回答率が得られると仮定し、340例の回答を目標とする。

（3）研究手順

1) 後ろ向き観察研究(横断的研究)

2) 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」で構築されたデータベースを元に対象患者を診療する小児科にアンケートを郵送し、生存の有無、発育発達に関する調査を行う。

3) 症例登録方法

①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」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現在までの一次調査で把握された症例を診療した小児科および診療人数について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」のデータベースより情報提供してもらい、該当する小児科・新生児科にアンケートを送付し、原則として主治医が回答する。

③統計にはIBM SPSS Statistics21ソフトを使用し、 χ^2 検定、Kaplan-Meier法（Log Rank検定）、ロジスティック回帰分析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は「疫学研究に関する倫理指針：平成20年12月1日一部改正」及びヘルシンキ宣言（2008年改訂）を遵守して実施する。また、本研究は国立国際医療研究センターの倫理委員会で承認が得られている（承認番号NCGM-G-001336-00 平成25年2月21日承認、承認番号NCGM-G-001336-01 平成25年11月14日改定）。

4. 研究結果

1) 一次調査結果

平成25年12月20日現在、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。

2) 二次調査結果

平成26年12月31日現在、回答があったのは24施設（61.5%、調査全体としては、18.4%）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。

(1) 全体のまとめ (表1)

①感染児 (27例)

男女比は15：12、母が外国籍であったのは、19例（1例不明）であった。最終観察年齢は中央値：14歳1ヵ月（1ヵ月～23歳5ヵ月）であった。死亡例は4例であった。外表奇形、先天性心疾患はいずれも認めなかった。成長障害(-2.0SD以下)は低身長3例、低体重1例であった。発達障害は症状を有するのが4例、検査異常のみが2例であった。知能検査は10例で施行されており、4例でIQ

表1：結果

	感染児	非感染児
症例数	27例	229例
性別 男:女	15:12	116:112 (記載なし1例)
最終観察年齢(歳)	中央値:14歳10ヵ月 (1ヵ月～23歳5ヵ月)	中央値:2歳10ヵ月 (0～19歳1ヵ月)
母の国籍 日本:外国	7:19(不明1)	104:124(不明1)
死亡例	4例	6例
外表奇形	0例	口唇裂*1 1例、副耳*2 1例 合指症*3 1例 左第3, 4指低形成*4 1例 右母指多指症*5 1例
先天性心疾患*6	0例	VSD 3例、PDA 1例 三尖弁閉鎖症1例
成長障害(-2S.D以下)	低身長 3例、低体重 1例	低身長 2例、頭囲狭小 1例
発達障害*7 (臨床症状ありor/and IQ/DQの低下)	有症状5例/検査異常のみ2例 IQ/DQの低下:4例(10例施行)	有症状16例/検査異常のみ6例 IQ/DQの低下:16例(28例施行)

【参考値】有病率 *1口唇・口蓋裂 0.82～3.36/1000、*2副耳15/1000、*3合指症 1/3000 *4四肢末端低形成 1/1600、*5多指症5/1000、*6先天性心疾患 1/100 *7知的障害(境界領域も含む) 2/100

図1：対象者の分布と現況

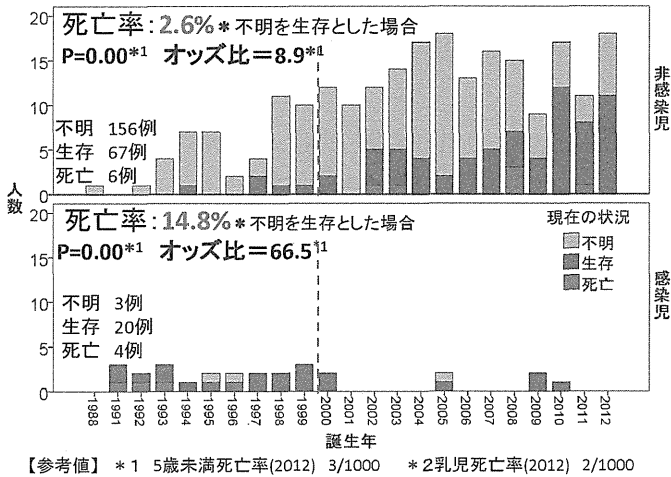


図2：生存曲線

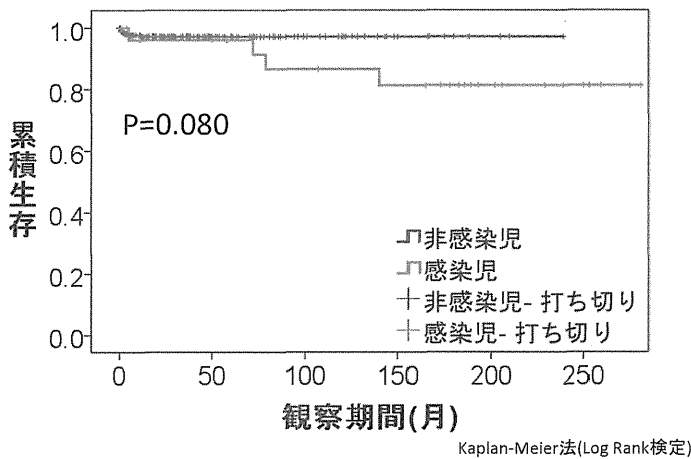
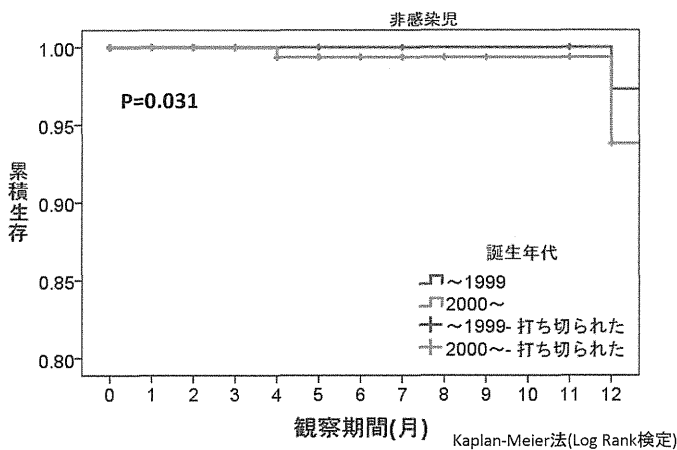


図3：生存曲線（非感染児1年間）



(<80) もしくはDQ (<70) の低下を認めた。

②非感染児 (229例)

男女比は116 : 112 (記載なし1例)、母が外国籍であったのは124例 (不明1例)、最終観察年齢は中央値 : 2歳10ヵ月 (0ヵ月 ~ 19歳1ヵ月) であった。死亡例は6例であった。外表奇形は口唇裂1例、副耳1例、合指症1例、左第3、4指低形成1例、右母指多指症1例であった。先天性心疾患は心室中隔欠損症3例、動脈管開存2例、三尖弁閉鎖症1例であった。成長障害 ($-2.0SD$ 以下) は低身長2例、頭囲狭小1例であった。発達障害は症状を有するのが16例、検査異常のみが6例であった。知能検査は28例で施行されており、16例でIQ (<80) もしくはDQ (<70) の低下を認めた。

(2) 現況と生存曲線 (図1、図2、図3)

感染児の内訳は、生存20例、死亡4例、不明3例であった。不明を生存とした場合の死亡率14.8%であった。非感染児の内訳は生存67例、死亡6例、不明156例であった。不明を生存とした場合の死亡率2.6%であった (図1)。

生存曲線をそれぞれ、Kaplan-Meier法 (Log Rank検定) で作成した。感染児と非感染児の生存曲線を比較すると生存率に有意差は認められなかった ($P=0.08$) (図2)。一方、非感染児における1年生存率を1990年代と2000年代で比較すると有意に2000年代で低い結果となった ($P=0.031$) (図3)。

(3) 感染児のCDCステージ変化 (図4)

死亡例と1例を除き、CDCステージは初診時と比較して改善していた。また、死亡例については全例、初診時の状態はAIDSであった。初診時AIDS状態であった例で改善を認めた例のうち、現在ステージAの1症例はねたきり状態、ステージNに改善した1例は初診時HIV脳症を合併しており、現在、明らかな知能低下を認めた。

(4) 死亡例 (表2、表3)

感染児については、HIV関連疾患での死亡例3例であった。具体的には、CMV間質性肺炎1例

(0歳)、敗血症2例 (いずれも6歳) であった。HIVとの関連は不明であったが、もやもや病による脳出血例を認めた。

非感染児については、周産期・先天疾患での死亡例が3例、突然死を3例に認めた。非感染児死亡詳細を示す。在胎週数の中央値は35週5日と全例早産であった。母体のARTは4例で施行され

ているが、初期からの開始は2例、30週以降を2例認め、全例でAZTを含むレジメンであった。PI使用は2例で認めた。分娩時のCD4、ウィルス量については、1例を除き、ウィルス量は200コピー以上、CD4については1例が200未満とウィルス学的もしくは免疫学的にコントロール不良例であった。児へは全例でAZTが投与されており、突然死したうちの1例は保存血でAZT血中濃度の高値を認めたと記載があった(表3)。

(5) 成長(図5、図6)

感染児の最終観察身長SDと、初診、治療開始時、現在のCDCのうち各症例の最低のCDC(死亡例は死亡とした)の関連について単回帰分析をおこなったところ、身長は経過中のCDCステージと相関があることがわかった(P=0.01)(図5)。非感染児における身長・体重SDの分布は検討可能であった136例のうち、123例(90%)は正常範囲内であった(図6)。

図4: 感染児27例のCDCステージ変化

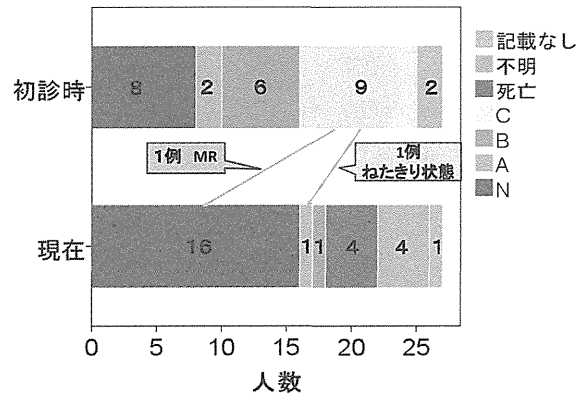


表2: 死亡例

	感染児	非感染児
死亡例	4例	6例
死因(死亡年齢)	<ul style="list-style-type: none"> HIV関連疾患 ・CMV間質性肺炎 1例(0歳) ・敗血症2例(いずれも6歳) HIVとの関連不明 ・もやもや病*1による脳出血1例(11歳) 	<ul style="list-style-type: none"> 周産期・先天疾患 ・低酸素性虚血性脳症(HIE)1例(0カ月) ・新生児遷延性肺高血圧症(PPHN)(0カ月) ・短腸症候群・敗血症(1歳) その他 ・突然死*23例(2、3、5カ月)P=0.00、オッズ比=26.5

【参考値】 有病率 *1もやもや病 0.35~0.5/10万 *2SIDS 0.5/1000

図5: 感染児身長分布

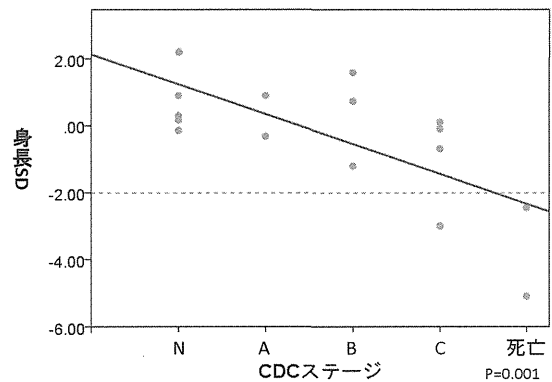
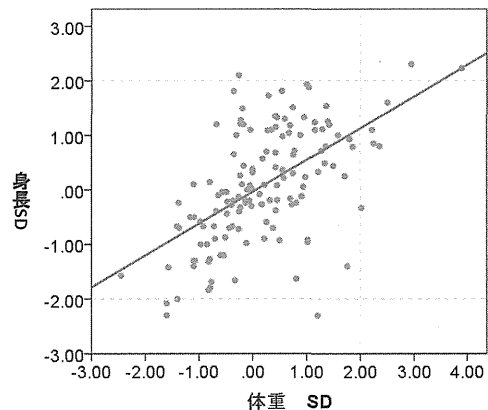


表3: 非感染児死亡例詳細

死因	死亡年齢	在胎週数	出生体重(g)	母子感染予防	母体投薬(開始週数)	分娩時VL(コピー)/CD4数(μl)	児への投薬	その他
HIE	3d	36w 1d	2551	有	LPV/r/AZT/3TC 14w	0/364	AZT 3d	
PPHN	2d	36w 4d	2310	なし		不明	AZT 2d	自宅分娩
短腸症候群・敗血症	1y	30w 3d	979	不明	不明	不明	AZT 6w	緊急母体搬送
突然死	5M	35w 5d	2161	有	NVP/AZT/3TC 0w ↓ LPV/r/ABC/3TC 20w	0/165	AZT 6w	妊娠初期にクリプトコッカス髄膜炎罹患、薬物使用歴あり
突然死	3M	35w 0d	2730	不十分	NVP/AZT/3TC 33w	6500 /294	AZT 6w	AZT血中濃度高値
突然死	2M	35w 6d	2234	不十分	NVP/AZT/3TC 30w	610 /230	AZT 2w	

図6: 非感染児の成長分布



(6) 発達(図7、図8)

感染児において、経過中にMRIおよび知能検査が施行されていたのは13例(48%)であった。そのうち、MRI、知能検査いずれも施行されていたのは、8例であった。知能検査は田中ビネー、津守式乳幼児精神発達検査、新版K式、WISCⅢが施行されており、一定のものはなかった。認められた臨床症状はMilestoneの遅れ1例、四肢麻痺3例(うち2例は死亡例)、学習障害1例、てんか

図7：発達（感染児）

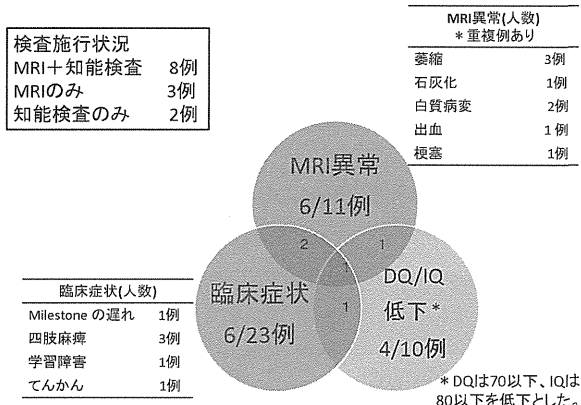
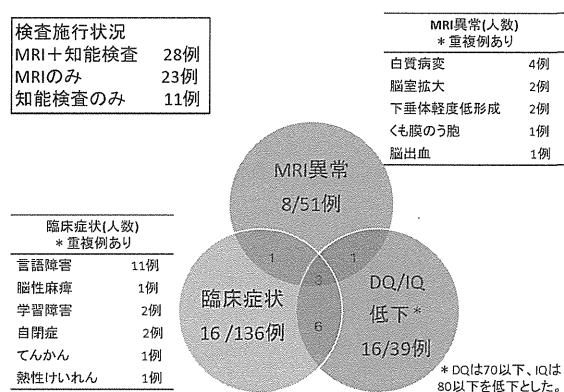


図8：非感染児



ん1例であった。MRI検査でみとめられた所見は、萎縮3例、石灰2例、梗塞・出血1例であった。死亡例、臨床症状もしくは検査異常を認める例を神経学的予後不良例とすると、10例（37%）が該当した。その10例について最低CD4数、最高VL、経過中の最低CDCステージ、初診時CDCステージとの関連についてロジスティック回帰分析を行ったところ、明らかな有意差は認めなかったが、脳萎縮を有する症例では有意に神経学的予後不良であった（ $P=0.006$ （ χ^2 検定））。

非感染児において、経過中にMRIおよび知能検査が施行されていたのは、62例（27%）であった。そのうち、MRI、知能検査いずれも施行されていたのは、28例であった。知能検査は新版K式もしくは、WISCⅢが施行されていた。臨床症状、知能検査で異常を認めないもののMRIで異常を認める例が2例あった。認められた臨床症状は言語障害11例、脳性麻痺1例、学習障害2例、自閉症2例、てんかん1例、熱性けいれん1例であった。MRI検査で認められた所見は、白質病変4例、脳室拡大2例、下垂体低形成1例、くも膜のう胞1例、脳出血1例であった。死亡例、臨床症状もしくは検査異常を認める例を神経学的予後不良例とすると、29例（12.6%）が該当した。この29例について、出生体重、出生週数、母体分娩時のCD4数およびウイルス量との関連についてロジスティック回帰分析を行ったところ、明らかな有意差は認めなかった（図8）。

5. 考察

母体への多剤併用ARTを含めた母子感染予防策の普及により、2000年以降、HIV母子感染は著明に減少した。

死亡率は感染児14.8%、非感染児2.6%であったが、いずれの群も日本の統計による5歳未満死亡率（2012年）と比較すると有意に高頻度であった（感染児：オッズ比66.5、非感染児：オッズ比8.9）（両群とも $P=0.00$ ）。

感染児の死亡例はいずれも2000年以前の例であり、児へのARTが普及したことで、生命予後は著明に改善し、HIVコントロールが良好であれば、生命予後も良好であることがわかった。また、最終身長・体重はおおむね良好であったが、死亡例やAIDS発症例では、その他の例と比較して最終身長が低かった。神経学的予後不良（死亡例および検査異常もしくは臨床症状を有する例）については、10/27例と頻度は高いと考えられたが、脳萎縮の有無以外に、関連する因子は今回の検討では明らかにならなかった。成長・発達については、更なる検討が必要と考えられた。

非感染児については、スイスの報告で非感染児は突然死のリスクが高いとされているが、本調査でも日本の統計のSIDSの有病率0.5/1000と比較して、オッズ比26.5（ $P=0.00$ ）と有意に高い結果であった。また、死亡例は全例で母体への多剤併用ARTが普及後の2000年以降の出生例であった。2000年以前は不明例も多いために死亡例が含まれなかった可能性や、そもそも母子班のデータベースに登録されていない可能性はある。しかし、不明例を含め、最終観察期間が12か月以上であったのが185例であったことを考慮すると、2000年以降の死亡例の増加は注目すべきと考える。

死亡例が少ないため、原因は明らかにすることはできないが、母体のコントロール状況や母児に対するARTの影響は否定出来ない。今後更なる症例の蓄積と、感染の予防のみならず、長期生命・神経学的予後にも配慮した母子感染予防策の検討が必要であると考えられた。成長については、良好であった。神経学的予後不良例は29（うち2例はMRI異常のみ）/229例で認められた。一般人口において知的障害は2%にみられるとされており、MRI異常のみの症例を除いた場合でも、統計学的処理は行っていないが高頻度である可能性がある。その要因として、早産、低出生体重、母体の感染状況との関連について検討したが、明らかな要因は見出せなかった。

今回の調査の結果より、感染児、非感染児において経時的な神経発達の評価は重要であると考えられたが、施設毎に検査の施行の有無や内容は異なっており、今後、統一したフォローアップスケジュールの構築が望まれる。

本研究は、母子班の小児科アンケートにおいて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。以上の結果から、今まで行ってきた年度毎の積み重ねである母子班のデータからの長期フォローは限界があり、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る。新たな追跡の方法として、①HIV陽性女性を登録し、女性の追跡とともに、出生している児について継続的に調査する、②現在までのシステムに追加して、郵送等での母へのアンケートを行うなどの方法が考えられるが、いずれも今後慎重な検討が必要であり、今後の課題である。

6. 自己評価

1) 達成度について

予定通り、調査の終了および、解析を行った。目標を達成している。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

小児HIV診療に関連する貴重な研究であり、世界的にみても学術的意義があり、今後の研究の基礎データと成りうる。また、診療体制の整備が不十分である、我が国の非感染児を含む小児HIV診療体制整備の一助となり、社会的意義も大きい。

3) 今後の展望について

今回は横断的手法を用いて研究を行ったが、更なる詳細な検討を行うために、コホート研究を行うことが望まれる。

7. 結論

母子感染予防策の普及により、HIV母子感染は著明に減少したが、予防策の普及後に、非感染児での死亡例が認められるようになっており、今後も症例の蓄積のためのシステム構築と長期予後に配慮した母子予防策の検討が必要である。

8. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし

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

本パンフレットは、平成26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、研究分担「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」（研究分担者：外川正生）の分担研究費によった。

発行 田中瑞恵（国立国際医療研究センター 小児科）
細川真一（国立国際医療研究センター 新生児科）

問い合わせ先

国立国際医療研究センター病院 小児科 田中瑞恵
〒162-8655 東京都新宿区戸山1丁目21番1号 TEL 03-3202-7181（代）

平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業
(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
研究分担報告書

研究分担課題名：HIV 感染妊娠に関する診療ガイドラインの策定

研究分担者：谷口晴記 三重県立総合医療センター産婦人科 ・副院長
研究協力者：塚原優己 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
山田里佳 海南病院産婦人科・外来医長
井上孝美 (医) 葵鐘会
千田時弘 紀南病院産婦人科・医長
大里和広 三重大学付属病院産婦人科・助教
定月みゆき 国立国際医療研究センター病院産婦人科・病棟医長
中西 豊 国立病院機構 名古屋医療センター産婦人科・医長
白野倫徳 大阪市立総合医療センター感染症内科・医長

研究要旨：

HIV 感染妊娠に関する診療ガイドラインの策定のために、本年度は先進国（米国、カナダ、英国他）のガイドラインの収集およびガイドラインの根拠になった論文を探し、読み込みを行った。本邦におけるガイドラインの項目の抽出を行った。

A. 研究目的

我が国独自のHIV感染妊娠に関する診療ガイドラインの策定

- ① 妊娠中の適切な抗HIV療法の選択につき最新情報を収集し検討する
- ② HIV合併妊娠の適切な分娩方法につき最新情報を収集し検討する
- ③ 新生児に対する抗HIV療法につき最新情報を収集し検討する

B. 研究方法

2015年7月26日の第1回全体会議でガイドライン作成の方向性につき検討した。H27年度ガイドライン作成にむけて資料集め、欧米のガイドラインについて勉強会。H28年度 ガイドライン掲載項目抽出および作成はじめ 今までのマニュアルの改訂。H29年度 ガイドライン作成行うことが確認された。会議の結果を受け、班員各位に論文収集の依頼をした。

10月17日の分担班会議で、2012（2014改訂）

英国ガイドラインのまとめと本邦マニュアルとの違いの概要が紹介された。おもな違いは、分娩方法に関して経膣分娩と帝王切開に関する項目；英国では36週時<50 HIV RNA コピー/mlの場合産科的非適応がなければ計画的経膣分娩が推奨されていた。国立国際医療センターの予防指針に関して、報告がなされ、分娩方法に関し帝王切開または経膣分娩に関し議論された。また2015年8月6日のDHHS妊婦薬剤使用法の改訂版が報告された。おもな点はロピナビル/リトナビル（カレトラ）がダルナビル（プリジスタ）へ推奨変更となったエファビレンツは優先薬として残っているが、リルピビルン（エジュラント）が代替薬となった。ラルテグラビルが初めて推奨されたインテグラーゼ阻害薬となった。エファビレンツはあえて女性に処方推奨されないなどであった。

2016年1月17日の分担班会議にて、英国ガイ

ドラインの紹介がなされた。UKのデータでは2006年から2010年の選択的帝王切開率は66%から33%に半減し、経膈分娩率は15%から40%に上昇。緊急帝王切開率は20%から25%に上昇した。この原因は経膈分娩が増加したことで部分的に説明できそうなどであった。さらに2014カナダガイドラインの紹介がなされた。HIV RNA1000copy/ml前後での分娩様式推奨変化（経膈分娩の増加）また2014年のヨーロッパのガイドラインの紹介では50copy/ml以上で選択的帝王切開を推奨などであった。ガイドライン選定項目に関して、H25年度マニュアルとUKガイドラインおよびカナダガイドラインの項目を列挙し、比較。マニュアルとUKガイドライン項目はかなり類似しており、マニュアルの項目に沿って項目を選定。UKガイドラインと照らし合わせ、項目毎に要約を記すとわかりやすいと思われた。

また、ガイドラインではマニュアルとちがう点についてまとめもしくは表などがあるといいいのではないかなどのほうこくがなされた。（各国のガイドラインの相違については別紙表にまとめた）
（倫理面への配慮）

今年度は論文収集を行った、患者様情報などは取り扱わなかった。

C. 研究結果

以下の項目を抽出した。

HIV 感染妊婦に関する診療ガイドライン

検討事項

1. HIV 感染妊娠の現状
世界における母子感染予防の変化
日本における母子感染予防の変化
2. 妊娠検査スクリーニング
HIV スクリーニングと感染症スクリーニング
妊娠中の検査モニタリング
3. 妊娠中の抗ウイルス療法

抗HIV薬の選択
開始時期
ART内服中の妊娠
薬剤耐性検査
妊娠後期にHIV判明した場合の、ART

4. 特殊な状況
HBV
HCV
5. 妊婦健診と周産期管理
妊娠中、切迫早産の対応
分娩方法
分娩時期
破水時
（GDMの対応）
分娩中のAZT投与
6. 児への対応
抗ウイルス薬予防投与
PCP予防
感染の診断基準
予防接種
児のフォローアップ
7. 産褥の対応
母乳
次期妊娠について

未受診妊婦の対応（まとめ）
ガイドラインの項目の中で推奨度を提示する方法と必要項目を羅列的に表現するかを検討している。

D. 考察

先進国のガイドラインでは、一定のウイルス量以下の場合分娩方法については、「計画的経膈分娩」が推奨されている、本邦における扱いについては十分な議論が必要と考えられた。（各国の

ガイドラインの相違については別紙表にまとめた)

E. 結論

先進国のHIV母子感染予防対策の現状が鮮明となり、我が国独自のガイドライン作成に役立つものと思われた。

G. 研究業績

論文発表

- 1) 小林良成、田中浩彦、中野譲子、朝倉徹夫、谷口晴記：腹腔鏡下子宮筋腫核出術のその後の妊娠に与える影響についての検討. 周産期新生児誌 2015; 51 (3) 1051-1055
- 2) 徳山智和、田中浩彦、谷口晴記：腹腔鏡下に診断、治療し得た卵管捻転の二例. 東海産婦人科内視鏡手術研究会雑誌 2015; 3 103-107
- 3) 谷口晴記、千田時弘、塚原優己、喜 恒和、特集/産婦人科処方マニユア/HIV 感染症、産科と婦人科、第 83 巻 増刊号 (投稿済み掲載予定)
- 4) 谷口晴記、山田理佳、千田時弘、塚原優己、特集/HIV 感染症の流行はまだ続いている/母子感染予防の現状と課題、化学療法の領域、2016 年 5 月号 (投稿済み掲載予定)
- 5) 谷口晴記、監修企画、「妊娠と感染症 - 母児のリスクとベネフィットを考慮した薬物療法の実践 -」、薬局、67 巻 5 号、2016 年 4 月発行予定
- 6) 白野倫徳、HIV 感染症の合併症—非 AIDS 指標疾患を中心に—骨代謝異常、内科、116 (5)、789-792、2015
- 7) 白野倫徳、目で見るトレーニング、medicina、52 (10)、1831-1834、2015

学会発表

- 1) 谷口晴記、田中浩彦、高倉翔、秋山登、徳山智和、大内由貴、南結、中野譲子、井澤美穂、小林良成、朝倉徹夫：当科における HIV 感染合併手術症例について 第 67 回日本産科婦人科学会 横浜 平成 27 年 4 月 9 日
- 2) 谷口晴記、秋山 登、徳山智和、大内由貴、南 結、中野譲子、井澤美穂、小林良成、田中浩彦、朝倉徹夫、森 尚義、高倉 翔、ウイルス量の十分な低下を認めなかった HIV 帝王切開例について：第 32 回産婦人科感染症学会 宇都宮 平成 27 年 5 月 23 日
- 3) 白野倫徳、性感染症をきっかけに発見される HIV 感染症：第 85 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 第 58 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 第 63 回日本化学療法学会西日本支部総会 奈良 平成 27 年 10 月 17 日
- 4) 森尚義、谷口晴記、Raltegravir と Lopinavir・Ritonavir による NRTI・sparing が著効した多剤耐性の 1 例：第 29 回日本エイズ学会総会 東京 平成 27 年 11 月 30 日
- 5) 白野倫徳、当院における外国籍 HIV 陽性者についての検討 —22 年間の変遷—：第 29 回日本エイズ学会総会 東京 平成 27 年 12 月 1 日

講演

- 1) 定月みゆき 「HIV 感染妊婦の診療の実際について」 2015 年 7 月 2 日 東京都保健所長会研修会

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表、各国の分娩方法の選択・比較（推奨度は各原文を参照されたい）

各国のガイドライン	分娩方法の記載
<p>英国（ BHIVA guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012 (May 2014 interim review)）</p>	<p>cART（抗ウイルス療法）をうけている妊婦は 36 週のウイルス量の結果を考慮し分娩モードを決定することを推奨している。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 36 週時、 < 50 HIV RNA コピー/ml の場合、産科的非適応がなければ計画的経膈分娩を推奨する。（1C） ・ 36 週時、 50—399 HIV RNA コピー/ml の場合、実際のウイルス量を考慮、ウイルス量の推移、治療開始後の時間経過、HIV 治療薬のアドヒアランスの状態、産科的問題などを考え、陣痛前帝王切開が考慮されるべきである。（1C） ・ 36 週時、 ≥400 HIV RNA コピー/ml の場合、陣痛開始前（38-39 週）の帝王切開が推奨される。（1C）
<p>ヨーロッパ(European AIDS Clinical Society (EACS) GUIDELINES Version 8.0 October 2015</p>	<p>妊娠 34—36 週で HIV RNA 50 コピー/ml を超える場合のみ帝王切開を推奨（2015 年版）、未満の場合は帝王切開のメリットは不確かなのでこの場合経膈分娩のみを考慮（2014 年版著者引用）</p>
<p>カナダ(SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE、Guidelines for the Care of Pregnant Women、August 2014) Living With HIV and Interventions to Reduce Perinatal Transmission</p>	<p>分娩方法についてはすべての妊婦と細部にわたり議論されねばならない:a. 最適な抗ウイルス療法がおこなわれ、分娩までの 4 週間で HIV RNA1000 コピー/ml 未満のとき、産科的に帝王切開の適応とならなければ経膈分娩が推奨される。産科的適応で帝王切開が推奨された場合通常は 39 週で行われる。（I-A）</p> <p>b. 適切な抗ウイルス療法がおこなわれない場合（抗ウイルス療法がおこなわれない、ZDV 単独療法、ウイルス量が抑制されない）38 週ごろ、陣痛前の予定帝王切開がのぞましい。（II-2A）</p>

各国のガイドライン	分娩方法の記載
<p>米国 (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 2015AUG6)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ ART がおこなわれているにも関わらず、HIV RNA1000 コピー/ml を超えるときや分娩時にウイルス量が分からないとき 38 週での予定帝王切開が望ましい。(AII) ・ <u>cART がおこなわれ HIV RNA1000 コピー/ml 以下の際、母児感染予防目的のためだけの予定帝王切開は、このグループでは母子感染率が低いことや帝王切開後の合併症が増えることから ルーチン的には推奨されない(AII)</u>。(下線は 2015 年 8 月 6 日版で追加) HIV RNA1000 コピー/ml 以下の際、産科的適応に準じて予定帝王切開は 39 週におこなう (AII). ・ 破水後や陣痛開始後の帝王切開が母子感染を減少させるという根拠が少ないので、帝王切開がもともと予定されている妊婦が破水や陣痛が始まった時、方針は個別に検討されなければならない。(BII). <u>このような時は母子感染予防のエキスパートに相談すると個別のプラン作成に役立つ(e.g., telephone consultation with the National Perinatal HIV/AIDS Clinical Consultation Center at (888) 448-8765)</u> (下線は 2015 年 8 月 6 日版で追加) ・ HIV に感染した女性は帝王切開の際外科的合併症が多いというカウンセリングを受けるべき (AII).
<p>日本(母子感染予防対策マニュアル第 7 版H26 年 3 月)</p>	<p>分娩時期 (帝王切開) は陣痛発来前が望ましい。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 妊婦の妊娠分娩歴、内診所見や子宮収縮の頻度などの切迫早産徴候や胎児の発育などを考慮しながら決定する。具体的には妊娠 37 週頃を目安に分娩時期 (帝王切開) を決定する。経膈分娩を選択せざるを得ない場合 <ul style="list-style-type: none"> 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。 ②選択的帝王切開術予定日前に陣痛発来し、分娩の進行が早く帝王切開術が間に合わない。 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。 ④経済的状況 (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) で経膈分娩を選択せざるを得ない場合

平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業
(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
研究分担報告書

研究分担課題名：H I V 感染妊婦の分娩様式を中心とした診療体制の整備

研究分担者：蓮尾泰之 国立病院機構九州医療センター産婦人科 部長
研究協力者：明城光三 国立病院機構仙台医療センター産婦人科 医師
五味淵秀人 河北病院産婦人科 医長
宗邦夫 国立病院機構九州医療センター産婦人科 医師
中山香映 上智大学総合人間科学部看護学科 教師
林公一 国立病院機構関門医療センター産婦人科 部長

研究要旨：

わが国における妊婦における HIV スクリーニング検査率は平成 11 年度の全国の病院調査では 73.2%であったのが、平成 24 年度調査では病院調査で 99.9%、診療所調査で 99.5%と上昇していた。また、その間の調査研究等で母子感染を 1%未満に抑えることが出来ることが解明されてきた。それは 1：妊娠初期の HIV 検査、2：母児に対する抗ウイルス療法（妊娠中の抗ウイルス療法、分娩時 AZT 投与、児への AZT 投与）、3：帝王切開分娩による分娩、4：断乳（人口栄養）の 4 項目である。また、受け入れ体制においても 2 回のアンケート調査の結果では徐々に整備されて来ている。そのような中、世界的には CDC のガイドラインから条件付きで帝王切開の推奨が削除されるなどの新しい動きが出てきている。また、産婦人科医のなり手はここ 4 年連続で減少しており大学からの産婦人科医派遣打ち切りの話題が聞かれる。このような中でわが国におけるあるべき HIV 感染妊婦の受け入れ体制を整備することを目的とする。

A.研究目的

わが国におけるあるべき HIV 感染妊婦の受け入れ体制を整備することを目的とする。

調査研究においては、文部科学省・厚生労働省「疫学研究の倫理指針」を遵守しプライバシーの保護に努める。

B.研究方法

HIV 感染妊婦の受け入れを担う HIV 拠点病院および周産期母子医療センターへのアンケート調査を行うことにより現状および今後への対応の可能性を把握する。

欧米のガイドランで経膈分娩を許容する根拠になった論文等を詳細に（特に経膈分娩の具体的な方法や手順を中心に）検討してわが国への導入に際しての問題点を把握する。

（倫理面への配慮）

C.研究結果

HIV 感染妊婦の受け入れを担う HIV 拠点病院および周産期母子医療センター564 施設にたいして資料 1 の内容のアンケート調査をおこなった。その結果 418 施設から回答を得た。回答率は 74.1%であった。その中で分娩を中止している施設が 56 施設あり、解析対象施設は 362 施設であった。そのうち、単独で受け入れ可能と回答のあった施設は 178 施設で 45.3%であった。地域連携を含めて受け入れ可能としたのは 314 施設で 86.7%であった。今回のアンケートで一番のポイントである経

膣分娩については可能 76 施設 21.0%、不可能 117 施設 32.3%、分からない 157 施設 43.4%、未回答 12 施設 3.3%であった。

D. 考察

全体の受け入れ状況は前回の調査結果とおおむね同等であった（文献1）。今回のアンケートで一番のポイントである経膣分娩については「分からない」および回答無しが 46.7%でほぼ半分を占めており多くの施設が迷っているようである。

E. 結論

全体の受け入れ状況は前回の調査結果とおおむね同等で 86.7%とかなり充足してきている。経膣分娩の受け入れについては半数近くの施設が明確な方針を出せずにいる。20%の施設が可能と回答しているが、本当にその施設で可能なかは今回のアンケートでははっきりとは確認出来ずさらに突っ込んだ調査が必要と考えられた。

文献1 蓮尾泰之他：H I V 感染妊婦に対する受け入れ施設および地域体制に関する全国調査. エイズ学会誌 17: 167-173 2015○

G. 研究業績

1. 論文

（和文）

- 1) 蓮尾泰之、明城光三、和田裕一、鈴木智子、大沢昌二、林公一、五味淵秀人、塚原優己：HIV 感染妊婦に対する受け入れ施設および地域連携体制に関する全国調査. 日本エイズ学会誌. 17:167-173、2015.

2. 発表

講演

- 1) 林 公一：「高校生に知ってもらいたい性の話」 2015. 7. 4 山口県立 下関商業高校（定時制）

- 2) 林 公一：「高校生に知ってもらいたい性の話」 2015. 9. 24 山口県立下関長府高校
- 3) 林 公一：「高校生に知ってもらいたい性の話」 2015. 10. 20 山口県立下関南高校
- 4) 林 公一：「高校生に知ってもらいたい性の話」 2015. 10. 28 山口県立下関工業高校
- 5) 林 公一：「高校生に知ってもらいたい性の話」 2015. 11. 17 山口県立下関西高校

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 特記事項なし
2. 実用新案登録 特記事項なし
3. その他 特記事項なし

