

平成 28 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
総括研究報告書

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
研究代表者：喜多恒和（奈良県総合医療センター周産期母子医療センター長兼産婦人科部長）

研究分担者：喜多恒和 奈良県総合医療センター周産期母子医療センター長兼産婦人科部長
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 准教授
杉浦 敦 奈良県総合医療センター産婦人科 医長
田中瑞枝 国立国際医療研究センター小児科 医員
谷口晴記 三重県立総合医療センター産婦人科 副院長兼理事
蓮尾泰之 九州医療センター産婦人科 部長
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

研究要旨：

HIV 感染妊娠の早期診断治療と母子感染の回避を目的として、HIV 感染妊婦とその出生児に関する全国調査を行い、954 例の HIV 感染妊娠の詳細な臨床情報を含むデータベースを更新した。HIV 感染妊娠の報告は毎年 30 例程度を継続し、減少傾向は未だみられていない。新規の HIV 感染妊娠は減少傾向で、HIV 感染判明後妊娠が大多数を占めるようになった。HIV 母子感染の要因は、分娩後の HIV 感染女性の継続的なフォローアップの中断であることが考えられ、今年度構築された HIV 感染女性と出生児のフォローアップシステムの運用による効果が期待される。欧米のガイドラインを参考としてわが国の国民性と診療体制の現状と医療経済事情を考慮した、わが国独自の HIV 感染妊娠に対する診療ガイドラインのドラフトが完成した。今後は HIV 感染妊娠の診療体制の整備および若者への早期からの教育啓発が重要であると考えられた。

A. 研究目的

HIV 感染妊婦と出生児に関する全国調査を行い、HIV 感染妊娠の早期診断治療と母子感染の回避に寄与する。出生児の予後を調査し、妊婦に対する抗 HIV 治療の影響を検討する。さらに HIV 感染妊娠の診療体制を整備し、わが国独自の HIV 感染妊娠に関する診療ガイドラインを策定する。

B. 研究方法

1) HIV 感染妊娠に関する研究の統括と成績の評価および妊婦の HIV スクリーニング検査偽陽性への対策（喜多分担班）： 研究分担者間で適時会議を行い、研究の進捗状況

を相互評価した。ホームページ運営により HIV 感染妊娠に関わる国民の認識と知識の向上を図った。HIV スクリーニング検査と確認検査の併用実施（栃木方式）の容認性と偽陽性に関する理解度に関して、アンケート調査のプレテストを研究協力者の所属する 3 施設 150 妊婦に対して行い、アンケート調査の適切性を検討するとともに、偽陽性にかかわる妊婦の混乱を回避する適切な対策を提案した。

2) 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（吉野分担班）： HIV 感染妊婦とその出生児の診療状況の全国 1 次調査

を産科病院 1,227 か所と小児科施設約 2,395 か所を対象に実施した。 HIV 母子感染全国調査報告書を作成し、全国の産科小児科診療施設や地方自治体などに配布することにより、診療体制や医療行政体制の改善を図った。

3) HIV 感染妊娠に関する臨床情報の集積と解析(杉浦分担班): 産婦人科病院 1 次調査で報告のあった HIV 感染妊婦の診療施設に対し、2 次調査で個々の報告症例の臨床情報の集積を行った。集積された HIV 感染妊婦および 1 次と 2 次の小児科病院調査による出生児の臨床情報を照合し、産婦人科小児科統合データベースの更新と解析を行った。

4) 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(田中分担班): 小児科病院 1 次調査で報告のあった出生児の診療施設に対し、2 次調査で臨床情報の集積・解析を行った。児の成長発達に関する長期的観察を行い、母親の HIV 感染や抗 HIV 治療がおよぼす児への影響を検討するため、HIV 感染妊婦からの出生児のフォローアップシステムを構築した。

5) HIV 感染妊娠に関する診療ガイドラインの策定(谷口分担班): 医療経済事情や医療機関の対応能力を考慮したわが国独自の診療ガイドラインの策定を目指し、28 年度は診療ガイドラインのドラフトを作成した。このドラフトは、29 年度に本研究班および日本産婦人科感染症学会のホームページ上で公開し、パブリックコメントの集積により評価を加えたのち策定するための原案とした。

6) HIV 感染妊婦の分娩様式を中心とした診療体制の整備(蓮尾分担班): エイズ診療拠点病院や周産期センターを対象とする

27 年度のアンケート調査の結果から、HIV 感染妊婦の経膈分娩が可能と回答した施設に対し、2 次アンケート調査を行った。これにより各施設の特性と問題点を抽出し、適切で実行可能な診療体制の提案を行った。わが国における HIV 感染妊婦の経膈分娩の可能性について検討した。

7) HIV 感染妊娠に関する国民への啓発と教育(塚原分担班): 市民公開講座の企画や他の団体や機関によるセミナーとの連携を行い、研究成果を広く周知することにより、国民の HIV 感染妊娠に関する認識と知識の向上を図った。行政を含めた関連機関との連携を図った。

(倫理面への配慮)

調査研究においては、文部科学省・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」を遵守しプライバシーの保護に努めた。

C. 研究結果

平成 28 年度の研究計画は予定通り実施された。

1) 研究計画評価会議を 2 回、研究班全体会議を 2 回行い、各研究分担班会議も複数回行われ、研究の確実な遂行に寄与できた。研究班のホームページの更新頻度は十分とは言えず、学会発表や論文発表などの研究成果の適時公開による国民への情報提供が不十分であると考えられた。妊婦を対象とした HIV スクリーニング検査に関するアンケート調査のプレテストでは、アンケート依頼文と設問内容の適切性が確認された。しかし 89%の妊婦が HIV 母子感染の可能性を知っているにもかかわらず、スクリーニング検査の意義や偽陽性について知識があるものは 6.6%にとどまり、スクリーニング検査で偽陽性と告げられた際には、52.9%が非常に動揺すると回答したことから、HIV スクリーニング検査に関する妊婦の知識レベルは不十分であると考えられた。

2)産婦人科病院および小児科病院への全国1次調査を実施した。産婦人科病院からHIV感染妊婦の新規31例と過去未報告18例が報告され、小児科病院からはHIV感染妊婦からの新規出生児27例、過去未報告児10の報告を得た。この49例と37例の情報は、「HIV感染妊娠に関する臨床情報の集積と解析」班(杉浦分担班)および「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(田中分担班)に報告され、各分担班による2次調査の対象とした。

妊婦のHIVスクリーニング検査率は、病院では99.96%にまで上昇した。

妊婦健診未受診妊婦(いわゆる飛び込み分娩妊婦)は、産婦人科病院調査による43万分娩中1,110例であった。未受診妊婦のほぼ全例が、診療所ではなく産婦人科病院に搬送されると仮定すると、全分娩数の0.11%となる。妊婦におけるHIV感染率は1万人に1人と推測されることから、未受診妊婦におけるHIV感染は、9年間に1例のみであると推測できる。未受診妊婦が年間1例程度の母子感染の発生源となっているとは考えられないことが判明した。さらに未受診妊婦に対してその96%は分娩前後にHIVスクリーニング検査が行われていたことから、母子感染のスクリーニングと出生児のフォローアップに漏れはないと考えられる。

3)産婦人科データと小児科データの照合の結果、平成27年(2015年)末までに妊娠転帰となったHIV感染妊娠数は、平成26年末までの899例から55例増加し954例となった。それらの詳細な臨床情報をデータベース化した。

一方平成28年度の産婦人科2次調査により、重複報告や偽報告が削除され、2016年妊娠転帰は21例で2015年から11例も減少

した。妊娠中は3例で5例減少し、過去の未報告も3例で10例も減少した。適切な母子感染予防対策を講じた場合、2000年以降の母子感染率は0.4%であった。最近5年間ではHIV感染判明後の妊娠が75%を占めていた。母子感染は55例に増加し、新規に報告された2012年と2013年転帰の2例では、妊娠初期でのスクリーニング検査が陰性であったため、妊娠中あるいは授乳期のHIV感染を診断できなかったことが母子感染の原因であると考えられた。

4)小児科病院2次調査により新規25例、未報告1例の計26例の臨床情報を得て、産婦人科小児科統合ファイルの更新に供した。

HIV感染妊婦とその出生児のフォローアップシステムの構築では、その研究計画について、国立国際医療研究センターの倫理委員会で平成28年10月26日付で承認を得た(研究名:ヒト免疫不全ウイルス陽性女性と出生した児の長期予後に関するコホート研究The Japan Woman and Child HIV Cohort Study(JWCICS)、承認番号: NCGM-G-002104-00)。また、システム開発をJCRACデータセンターと協働して行い、データベースシステムとして、REDCapを採用することとした。調査は、医療者に対する調査および、女性に対する調査をweb上で並行して行う方針とし、平成29年5月に症例登録開始を目指し、CRF、手順などについて協議した。

5)欧米先進国(米国、カナダ、英国など)のHIV感染妊娠に関する診療ガイドラインやその根拠となった論文を解析し、母子感染予防対策の現状を把握した。さらに診療ガイドラインのドラフトを作成し、HIV感染妊娠の現状、妊娠検査スクリーニング、妊娠中の抗ウイルス療法、特殊な状況、周産期管理、児への対応、産褥の対応、未受診妊婦の対応の8項目に分け、要約と解説を記載した。

このガイドラインのドラフトは、平成 29 年度に本研究班と日本産婦人科感染症学会のホームページで公開され、パブリックコメントを募集する予定である。

6) 全国の HIV 診療拠点病院および周産期母子医療センターに対する HIV 感染妊婦の分娩様式に関するアンケート調査の結果から、現状で経膈分娩が可能と回答したのは 6 施設のみであり、ガイドラインやマニュアルでの経膈分娩の明確化やスタッフの理解とトレーニングなどの条件付きで可能としたのも 34 施設のみであった。

7) 横浜市、京都市および佐賀市で開催された AIDS 文化フォーラムにおいて一般市民参加型公開講座を開催した。さらに筑波大学において学生を対象とした特別講義「HIV 感染症を含む性感染症の予防策」を行った。

D. 考察

1) スクリーニング検査偽陽性による妊婦やその家族の精神的混乱の程度は、HIV 感染に関する教育啓発により年々減少しつつあると推測され、スクリーニング検査が陽性の場合に同日採血検体で確認検査を行うという、いわゆる栃木方式の必要性や有効性は少ないと予測される。しかしながら、一般妊婦を対象としたプレテストとしてのアンケート調査から、妊婦の HIV 感染に関する認識や知識のレベルはまだまだ未熟であることが判明した。HIV スクリーニング検査前のアンケート調査依頼文による説明と啓発は、陽性結果に対する妊婦の混乱の回避に大いに役立つことから、検査前の説明資料の配布を徹底することが肝要であると考えられた。

2) 99%以上と高い HIV スクリーニング検査率にもかかわらず、妊娠中や授乳期の HIV 感染が原因と推測される母子感染が散発的に発生している。この対策として、妊娠中や

授乳期における自主的な複数回のスクリーニング検査が必要であると考えられるが、適応基準や医療経済的な課題は大きい。

3) この 20 年間では、年間 30~50 例程度の HIV 感染妊娠が報告され、大きな増減傾向はみられていない。妊娠を契機に新規に HIV 感染が診断される例は減少傾向にあり、将来的には HIV 感染妊娠が減少することが期待される。しかし感染判明後の再妊娠の占める割合が増加傾向であることから、分娩後の治療や妊娠指導などの継続的なフォローアップは不十分であると考えられ、HIV 感染女性をターゲットとしたフォローアップシステムの必要性が確認された。

4) HIV 感染女性と出生児を対象としたコホートシステムの運用に関しては、症例登録数、情報管理、継続性など多くの課題が残る。症例登録を確保するためには、対象者の生活に参考になる内容や解析結果などの web 上での情報発信を充実化することなど、対象者のインセンティブの確保も重要である。また内科医や小児科医の協力が不可欠であることから、解決すべき課題は大きい。

5) 医療経済事情や国民性が異なることから、欧米に追従するのみではなく、わが国独自の HIV 感染妊娠に関する診療ガイドラインを作成することが重要である。経膈分娩か帝王切開分娩かの推奨においては、母子感染予防を担保し、保険診療と自費診療の区別を明確にし、さらに医療スタッフの理解と協力が得られ医療行為における安全をも確保しながら、それぞれのメリット・デメリットを考慮したうえでの推奨を目指したい。

6) わが国における HIV 感染妊婦への経膈分娩の適応には、多くの課題が残る。国内の HIV 診療拠点病院や周産期母子医療センターの現状調査から、経膈分娩に対応できる医療体制は整っていないと考えられる。

さらにウイルス量の良好なコントロールのもと欧米で推奨されている経膣分娩の定義、血中ウイルス量を中心とする適応基準、診療手順および緊急帝王切開への移行基準などは、欧米においてもまちまちであり、決して明確とは言えない。したがって欧米のガイドラインをそのままわが国に導入することは、診療現場の混乱や HIV 感染妊婦の受け入れ拒否を招く要因になりかねない。

7)若者を対象とする大規模な教育啓発活動が必要である。小・中・高を含む学校教育における授業への導入や学校祭などでの公開講座、さらに啓発資料の改訂や新規作成などが対策として考えられ、さらにマスコミの協力も得られる企画が必要である。

E. 結論

国内の HIV 感染妊娠の臨床的疫学的情報を集積し、データベースを更新することにより、発生動向が経年的に把握されている。分娩後の HIV 感染女性の継続的なフォローアップの中断が、母子感染の主な要因となってきたことが示唆された。HIV 感染女性と出生児のフォローアップシステムが構築され、運用開始間近となったとともに、わが国独自の診療ガイドラインのドラフトが完成し、ホームページでの公開と修正ののち策定予定となった。今後は HIV 感染妊娠の診療体制の整備および若者への教育啓発活動が重要であると考えられた。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究業績

著書

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 総合医学社、東京、2016

論文発表

(欧文)

1)Sasaki Y, Yoshino N, Sato S, Muraki Y. Analysis of the beta-propiolactone sensitivity and optimization of inactivation methods for human influenza H3N2 virus. J Virol Methods. 2016 Sep;235:105-111.

2)Okuwa T, Sasaki Y, Matsuzaki Y, Himeda T, Yoshino N, Hongo S, Ohara Y, Muraki Y. The epitope sequence of S16, a monoclonal antibody against influenza C virus hemagglutinin-esterase-fusion glycoprotein. Future Virol. In press.

(和文)

1)喜多恒和 . HIV 感染症と母子感染 . 奈良県総合医療センター医学雑誌 20(1) : 10-16 , 2016

2)喜多恒和 . HIV 感染症 . 薬局 67(5) : 34-40 , 2016

3)杉浦 敦、喜多恒和 . 母子に影響を与える感染症 HIV 感染症 . 産婦人科の実際 65(13) : 1739-1744 , 2016

4)箕浦茂樹、喜多恒和、吉野直人 : HIV/AIDS. 周産期医学の必修知識第 8 版、周産期医学 46 (増刊号) 135-137 , 2016

5)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 120(4) : 777-780 , 2016

6)谷口晴記、山田里佳、千田時弘、塚原優己 . 【 HIV 感染症の流行はまだ続いている 】 HIV 母子感染予防の現状と課題 . 化学療法の領域 32(5) : 1019-1028 , 2016

7)谷口晴記、千田時弘、塚原優己、喜多恒和 : ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症、産婦人科処方実践マニュアル . 産科と婦人科 38 (増刊号) 396-401 , 2016

8)谷口晴記 (監修) . 妊娠と感染症 母児のり

スクとベネフィットを考慮した薬物治療の
実践．薬局 67(5) , 2016

9)川村英生、利部正裕、佐々木裕、村上一行、
川村花恵、池田浩、阿保亜紀子、吉野直人、
村木靖、杉山徹．腫瘍溶解性ヘルペスウイル
スとシクロホスファミドを併用した子宮頸
がん新規治療法の検討．岩手医学雑誌 in
press

10)松浦 潤、田中瑞恵、細川真一、木内 英、
菊池 嘉、岡 慎一、七野浩之．HIV 陽性妊婦
から出生した非感染児の発達検査および頭部
MRI における経時的変化．日本エイズ学会雑
誌 , in press

学会発表

(国内)

1)川村花恵、吉野直人、佐々木裕、利部正裕、杉
山徹、村木靖：粘膜アジュバント作用を有する界
面活性剤の最適化学構造の網羅的探索 .第9回次
世代アジュバント研究会．大阪.2016.1

2)川村花恵、吉野直人、佐々木裕、村木 靖：レ
ハロース誘導体の粘膜アジュバント活性の検討．
第9回次世代アジュバント研究会．大阪.2016.1

3)喜多恒和：(特別講演) HIV スクリーニング
検査陽性時の対応法．平成 27 年度 奈良県総
合医療センター 病診・病病連携 医療講座
「症例から学ぶ最近のトピックス」．奈
良.2016.3

4)杉浦 敦、市田宏司、中西美紗緒、松田秀雄、
高野政志、桃原祥人、佐久本薫、太田 寛、石
橋璃子、喜多恒和：(ミニワークショップ)
HAART 導入以降の HIV 感染妊婦における臨床
的・疫学的背景に関する検討．第 68 回日本産
科婦人科学会学術講演会．東京.2016.4

5)川村英生、吉野直人、村上一行、佐々木裕、川
村花恵、利部正裕、村木 靖、杉山 徹：腫瘍溶
解性ウイルスと抗がん剤を併用した子宮頸がん
に対する新規治療法への基礎研究 .第 667 回岩手
医学会．盛岡.2016.5

6)佐々木裕、大桑孝子、吉野直人、池田 浩、村
木 靖：C 型インフルエンザウイルスに対する抗
体が交差反応する宿主因子の解析と宿主機能へ
の影響．第 30 回インフルエンザ研究者交流の会
シンポジウム．山形.2016.6

7)吉野直人、杉浦 敦、高橋尚子、伊藤由子、
杉山 徹、田中瑞恵、谷口晴記、蓮尾泰之、稲
葉憲之、和田裕一、塚原優己、喜多恒和：妊娠
後期での HIV スクリーニング検査実施の現状．
第 33 回日本婦人科感染症学会学術集会．東京
2016.7

8)杉浦 敦、市田宏司、中西美紗緒、箕浦茂樹、
松田秀雄、高野政志、桃原祥人、小林裕幸、佐
久本薫、太田 寛、石橋理子、藤田 綾、高橋
尚子、吉野直人、田中瑞恵、谷口晴記、蓮尾泰
之、塚原優己、外川正生、喜多恒和：最近の
HIV 感染予防対策における問題点の検討．第
33 回日本婦人科感染症学会学術集会．東京
2016.7

9)喜多恒和、吉野直人、杉浦 敦、田中瑞恵、
谷口晴記、蓮尾泰之、塚原優己：(ワークショ
ップ) わが国の HIV 感染妊婦に対する診療体
制の整備．日本産婦人科・新生児血液学会．長
崎 2016. 7

10)川村英生、吉野直人、佐々木裕、村上一行、
川村花恵、利部正裕、杉山 徹、村木 靖：ウイ
ルス療法と抗がん剤を併用した子宮頸がんに対
する新規治療法．第 70 回日本細菌学会東北支部
会．十和田.2016.8

11)川村英生、利部正裕、村上一行、佐々木裕、
川村花恵、吉野直人、村木 靖、杉山 徹：子宮
頸がんに対する単純ヘルペスウイルスによるウ
イルス療法と抗がん剤併用療法における基礎研
究．第 64 回北日本産科婦人科学会．札幌.2016.9

12)佐々木裕、小笠原理恵、吉野直人、長内和弘、
諏訪部章、村木 靖：A 型インフルエンザウイル
スによる肺炎の発症機構の解析 (第一報)：コラ
ーゲン収縮ゲル上で培養したラット肺胞 II 型細
胞による検討．第 52 回日本肺サーファクタン

ト・界面医学会・金沢.2016.10

13)喜多恒和:(特別講演)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 - 厚労省研究班報告 - . 平成 28 年度奈良県医師会 HIV 医療講習会 . 奈良.2016.10

14)杉浦 敦、市田宏司、中西美紗緒、箕浦茂樹、松田秀雄、高野政志、桃原祥人、小林裕幸、佐久本薫、太田 寛、石橋理子、藤田 綾、高橋尚子、吉野直人、田中瑞恵、外川正生、15)喜多恒和:HIV 感染妊婦における分娩様式に関する検討 . 第 30 回日本エイズ学会学術集会 . 鹿児島.2016.11

16)吉野直人、杉浦 敦、高橋尚子、伊藤由子、杉山 徹、田中瑞恵、谷口晴記、蓮尾泰之、稲葉憲之、和田裕一、塚原優己、喜多恒和:我が国の妊婦 HIV スクリーニング検査実施率の推移と妊娠後期での検査実施の現状 . 第 30 回日本エイズ学会学術集会 . 鹿児島.2016.11

17)田中瑞恵、飯田敏晴、井出和希、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、中山純子、瓜生英子、山田 浩、菊池 嘉、岡 慎一、七野浩之:HIV 感染児における認知機能と臨床経過の関係 . 第 30 回日本エイズ学会学術集会 . 鹿児島.2016.11

18)細川真一、松浦潤、砂川ひかる、吉本民樹、小野博也、袖野美穂、松井 基浩、本田真梨、西端みどり、加藤弘規、柏 直之、田中瑞恵、五石圭司、七野浩之 . HIV 母子感染予防における児への AZT 投与期間の短縮 (4 週間) に伴う短期的影響について . 日本エイズ学会、鹿児島.2016.11

19)山崎 剛、蓮尾泰之、宗 邦夫、彌永寛子、林 公一、明城光三、五味淵秀人、中山香映、喜多恒和:Human Immunodeficiency Virus (HIV) 感染妊婦への受け入れ及び分娩様式に関する全国調査 . 第 30 回日本エイズ学会学術集会 . 鹿児島.2016.11

20)谷口晴記、塚原優己、田中瑞恵、杉浦 敦、吉野直人、蓮尾泰之、喜多恒和:(シンポジウム)性感染症の母子感染の現状と課題:HIV 母子感染予防対策 . 第 29 回日本性感染症学会学術大会 . 岡山.2016.12

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 |