

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
「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・副理事長
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・外来部長
井上孝美 (医) 葵鐘会
千田時弘 兵庫県立がんセンター・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：

わが国において、日本では、平成 22 年 4 月 1 日から妊婦健診に 1 4 回の公費負担がなされることになり、初期検査項目に HIV 検査が導入された。その結果現在では妊婦 H I V 検査実施率は、地域間で多少ばらつきはあるものの 100%に近くなった。HIV 母子感染予防対策が充分とられれば、母子感染率は胎内感染例と思われる症例を除き 0.6%となった。先進国での母子感染対策をみると、日本に比べ母数がきわめて高いが、母子感染予防対策が取られていれば 1%以下となり、極めて低い状況となった。多剤抗 H I V 療法 (combination antiretroviral therapy: cART) の進歩の恩恵は、HIV 母子感染予防対策にも取り入れられてきた。現在までの、HIV 母子感染予防対策の基本は①妊娠早期の HIV スクリーニング検査 (妊婦 HIV 検査) による感染の診断、②cART による抗ウイルス薬療法、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出生児への AZT シロップの予防投与、⑥児への人工栄養の 6 項目である。今回、各先進国の HIV 母子感染予防ガイドラインを精査比較し、我が国の実情にあわせて、我が国独自のガイドラインの骨子を検討した。

A. 研究目的

先進国では cART の進歩による恩恵により、H I V 感染女性の妊娠数が増加してきているが、児への感染は減少し続けている。日本でも HIV が判明した女性の挙児希望の相談や、複数回妊娠の希望例も増加している。H I V 感染症が慢性感染症の一部であり、不幸にして HIV 感染をきたした女性 (および男性にも) は妊娠可能であり、児を授かることができる環境があることは重要であると思える。我が国の実情にあわせ

て、我が国独自の HIV 母子感染対策ガイドラインの策定を目的としている。

B. 研究方法

先進各国の HIV 母子感染予防対策ガイドラインを精査し日本の現状と比較した。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則を順守する。この分担班では個人情報扱わないが研究班全体の一環として研究班代表者と分担班代

表の所属施設での倫理委員会での承認を得た。

C. 研究結果

1. ガイドラインのドラフト版の概要

目次と要約のみ列記する。

母子感染予防対策ガイドライン策定にあたって

はじめに

1. HIV感染妊娠の現状

- ・世界の現状
- ・先進国での事情
- ・日本の現状
- ・HIV 母子感染の基本的事項
- ・母子感染予防対策の歴史
- ・本邦における母子感染予防対策の歴史

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

(要約)

- ① 妊娠初期のHIV検査をすべての妊婦に施行すべきである。
- ② すべての新規HIV感染妊婦およびすでに治療中のHIV感染妊婦は、妊娠初期に、一般的な検査+トキソプラズマ原虫抗体検査、CMV抗体検査、結核に関する検査、子宮頸がん検査をする必要がある。
- ③ 子宮頸管炎および膣炎をひきおこす原因の検査（膣分泌物培養検査、クラミジア頸管粘液検査および淋菌検査）を施行する。

- ・妊娠中の検査モニタリング

(要約)

- ① HIV感染と判明した場合、cARTを施行する前にHIV薬剤耐性検査を行う。すでに抗HIV薬が投与されていてもウイルス量がコントロールされていない症例には、耐性検査を施行する。
- ② CD4数、HIV RNA量をcART開始する前および開始後2-4週毎、妊娠36週頃と分娩時に検査する。
- ③ 肝機能のチェックを含む血液検査は妊婦健診にあわせて毎回行う。

- ④ cARTを開始しても徐々にHIV RNA量が低下しない場合、また36週近くになっても測定感度以下にならない場合は、以下のことを考慮する。

- ・薬のアドヒアランスを把握する
- ・薬剤耐性検査
- ・有効と考えられる治療への変更

3. 妊娠中の抗ウイルス療法

- ・薬剤耐性検査

(要約)

- ① すべてのHIV感染女性は、cART未実施の場合およびcART開始後でもHIV RNA量が検出限界未満に達していない場合、薬剤耐性遺伝子型検査を行うべきである。
- ② また、アバカビルの使用に備えて、HLA-B*5701検査を考慮する。

- ・抗HIV薬の選択

(要約)

すべてのHIV感染妊婦に対してcARTを実施すべきである。

核酸系逆転写酵素阻害剤2剤とプロテアーゼ阻害剤またはインテグラーゼ阻害剤の組み合わせが推奨される。

表2 未治療患者に推奨されるレジメン

(最後のページに記載)

- ・開始時期

(要約)

すべての妊婦は、HIV感染が判明すれば可能な限り早期にcARTを開始すべきである。

- ・cART内服中の妊娠

(要約)

妊娠前からのcARTでコントロールできていれば、妊娠中はそのまま継続する。AZTが含まれていない場合、EFVが含まれている場合でもそのまま継続する。

- ・妊娠後期にHIV判明した場合のcART

(要約)

28週以降にHIV感染が判明した場合は可能な限り直ちにcARTを開始する。

ウイルス量が10万コピー/ml以上の場合、RALを含む3-4剤のレジメンが望ましい。

陣痛が始まってからのcARTも同様にRALを含むレジメン

とし、AZT 静注を行う。

4 特殊な状況

・HBV 感染合併

(要約)

HBV/HIV 合併症例のすべてに抗 HBV 効果のある TDF, FTC, 3TC による抗 HIV 薬の投与が推奨される。

HBV スクリーニング陰性 (HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体のいずれも陰性) であれば HBV ワクチン接種が推奨される。

・HCV 感染合併

(要約)

インターフェロンやペグインターフェロン、リバビリンは妊娠中には推奨されない。

新規直接作用型抗 C 型肝炎ウイルス薬 (Direct Acting Antivirals : DAA) も現時点ではデータ不十分であり、妊娠中には推奨されない。

・結核感染合併

(要約)

HIV 感染者は結核のスクリーニングを行うべきである。

HIV、結核合併妊婦の場合、できるだけ速やかに抗結核治療を開始する。

5. 周産期管理

・切迫早産の対応

(要約)

通常の切迫早産の対応とし、塩酸リトドリン、硫酸 Mg、抗生剤の使用等は産科的適応に準ずる。

・妊娠糖尿病 (GDM) の対応

(要約)

随時血糖とならんで診断検査である、75-gram glucose tolerance tset を実施することが推奨される。

・分娩方法 (分娩様式・時期)

(要約)

日本の場合は、歴史的あるいは診療体制や地域的な事情を考慮し、ウイルス量にかかわらず陣痛発来前の帝王切開を推奨してきた。現在でも、諸条件が解決されていないことを考慮すると、患者様の安心安全を担保するためにも陣痛発来前の帝王切開を推奨したい。しかし、下に示す特殊な場合には経膈分娩を行うケースが考えられる。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

結果を考慮し分娩方法・時期を決める。

cART 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方法および時期を決める。

・早産、前期破水の対応

(要約)

早産と早期の前期破水の最適なマネージメントについて最適な説明をするデータはないが、分娩のタイミングの決定はNICUメンバーの入った集学的チームで決定すべきである。

・分娩中の AZT 投与

(要約)

cART を投与したにもかかわらず、妊娠 36 週の HIV ウイルス量が感度以上の場合 AZT 静注使用する。HIV 感染が不明の妊婦が陣痛発来のため来院した場合には、迅速 HIV 検査を行い、陽性であれば確認検査をまず AZT の点滴を開始し児には AZT を投与する。もし、確認検査が陽性であれば児に 6 週間 AZT を投与し、陰性であれば中止する。

6. 児への対応

HIV 母より出生した児に対しては母児感染を予防する目的で、すべからく抗ウイルス剤の投与を行う。予防的抗ウイルス剤の投与はできる限り早く、出生後 6-12 時間以内に行う。予防法のタイプ (単剤あるいは多剤) は母のウイルス的なステータスによる。本邦では母のウイルス量が感度以下であれば、出生後 6-12 時間以内に、AZT4mg/kg×1 日 2 回開始する。状況により 3 剤投与を行う。

7. 産褥の対応

・母乳

(要約)

母体の抗 HIV 療法の有無や CD4 数、HIV ウイルス量にかかわらず、児へは人工乳を与える。

・産後の CART

(要約)

基本的には、産後も cART を継続する。

8. 未受診妊婦の対応

(要約)

分娩場所、時期、方法、cART 開始等を早急に産婦人科、内科、小児科 (NICU) メンバーの入った集学的チームで決

定する。基本的な分娩方法は帝王切開を推奨する。

未受診妊婦；妊娠初期より定期的な妊婦健診を施行しておらず、週数にかかわらず2週間以内に分娩となる可能性のある妊婦とする。以下2通りが考えられる。

- ① 陣痛発来していないが、妊娠後期にはじめて医療機関を受診し、HIV スクリーニングおよび確認検査で HIV 感染が判明した場合
- ② 陣痛発来もしくは破水にてはじめて医療機関を受診し、緊急の感染症スクリーニングにおいて HIV スクリーニング検査が陽性となり、確認検査をする時間的余裕がない場合もしくは、初期妊婦健診での HIV スクリーニングは陰性であったが、何らかの事情で緊急帝王切開となり、術前 HIV スクリーニングで陽性となった場合。

表 1.

各国の分娩方法の選択・比較

先進国のガイドライン	要 約
英 HIVA guidelines 2014	cART中・36週時、 <50 HIV RNAコピー/mlの場合、産科的非適応がなければ言動的経産分娩を推奨する。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、産科的指題などを考え、陣痛前帝王切開が考慮されるべきである。 ≥ 400 HIV RNAコピー/mlの場合、陣痛開始前の帝王切開が推奨される。
ヨーロッパ(European AIDS Clinical Society (EACS) GUIDELINES 2015)	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)、50コピー/ml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産分娩のみを考慮(2014年版着者引用)
国 田カナダ(SOGC)ガイドライン2014 米国(DHHS)ガイドライン最新(2016)	cART中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36週での予定帝王切開が望ましい。cARTがおこなわれHIV RNA1000コピー/ml以下の際、母親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。
日本 (母子感染予防対策マニュアル第7版)2016年3月	①分娩時期(帝王切開)は陣痛発来前が望ましい。 ②妊婦の妊娠経過、内診所見や子宮頸部の状態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。

D. 考察

分娩方法のみ先進国と乖離がみられるが、我が国の実情に合わせて検討中である。

E. 結論

今回、各先進国の HIV 母子感染予防ガイドラインを精査比較し、我が国の実情にあわせて、我が国独自のガイドラインの骨子を検討した。

G. 研究業績

1. 論文

1. 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、83 巻、増刊号、396-401、2016
2. 谷口 晴記、山田里佳、千田時弘、塚原優己：HIV 母子感染予防の現状と課題、化学療法の領域、32 巻 (No5)、1019-1027、2016
3. 加藤久美子、白野倫徳、永田真基、豊島裕子、松本美由紀、後藤哲志、笠松悠、市田裕之、安井洋子、羽生大記：日本人男性 HIV 陽性者における、 $CD4 < 500/mm^3$ 群と $CD4 \geq 500/mm^3$ 群での栄養状態の差異、日本エイズ学会誌 18 : 29-39、2016

2. 学会発表

1. 福田里奈、加藤久美子、白野倫徳、河本菜津美、豊島裕子、笠松悠、後藤哲志、市田裕之、安井洋子、羽生大記：HIV 陽性者における、CONUT法を用いた栄養評価と $CD4$ 陽性リンパ球数との関連、第 19 回日本病態栄養学会年次集会 2016 年 1 月 9 日、横浜
2. HIV 陽性者における BMI と $CD4$ カウントの関係性：福田里奈、加藤久美子、白野倫徳、清水菜美、後藤哲志、笠松悠、飯田康、森村歩、豊島裕子、市田裕之、羽生大記、第 30 回日本エイズ学会総会・学術集会 2016 年 11 月 24 日、鹿児島
3. 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IV性感染症の母子感染の現状と課題、3. HIV の母子感染予防対策、日本性感染症学会第 29 回学術大会、岡山市、2016. 12. 04.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：無
2. 実用新案登録：無
3. その他：無

表2 (未治療患者に 推奨されるレジメン)

推奨度	インテグラーゼ阻害薬 (Single Tablet Regimen を含む)	プロテアーゼ阻 害薬	非核酸系逆転 写酵素阻害薬 (Single Tablet Regimen を含む)	核酸系逆転写 酵素阻害薬	CCR5 阻害薬
推奨	RAL (アイセントレス®)	ATV+rtv (レイアタッツ®+ ノービア®) DRV+rtv (プリジスタナイ ーブ®+ノービア ®)		ABC/3TC (エプジコム®) TDF/FTC (ツルバダ®) TDF+3TC (ビリアード®+エ ピピル®)	
代替		LPV/r (カレトラ®)	EFV (ストックリン®) RPV (エジュラント®) TDF/FTC/RPV (コムプレラ®)	AZT/3TC (コンビビル®)	
データ 不十分	DTG (テビケイ®) EVG/COBI/TDF/FTC (スタリビルド®) EVG/COBI/TAF/FTC (ゲンボイヤ®)	FPV (レクシヴァ®)	TAF/FTC/RPV	TAF/FTC (デシコビ®)	MVC (マラビロク®)

HIV 母子感染予防対策ガイドライン (案)ドラフト

平成 29 年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策政策研究事業

(H27-エイズ一般-003)

「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: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)

「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副院長)

目次

1. HIV 感染妊娠の現状
 - 1) 世界の現状
 - 2) 先進国での事情
 - 3) 日本の現状
 - 4) HIV 母子感染の基本的事項
 - 5) 母子感染予防対策の歴史
 - 6) 本邦における母子感染予防対策の歴史
2. 妊娠検査スクリーニング
 - 1) HIV スクリーニングと感染症スクリーニング
 - 2) 妊娠中の検査モニタリング
3. 妊娠中の抗ウイルス療法
 - 1) 薬剤耐性検査
 - 2) 抗 HIV 薬の選択
 - 3) 開始時期
 - 4) cART 内服中の妊娠
 - 5) 妊娠後期に HIV 判明した場合の cART
4. 特殊な状況
 - 1) HBV 感染合併
 - 2) HCV 感染合併
 - 3) 結核感染合併
5. 周産期管理
 - 1) 切迫早産の対応
 - 2) 妊娠糖尿病 (GDM) の対応
 - 3) 分娩方法 (分娩様式・時期)
 - 4) 早産・前期破水の対応
 - 5) 分娩中の AZT 投与
6. 児への対応
 - 1) 児への抗ウイルス薬予防投与
7. 産褥の対応
 - 1) 母乳
 - 2) 産後の抗 HIV ウイルス療法
8. 未受診妊婦の対応

HIV 母子感染予防対策ガイドライン策定にあたって

はじめに

わが国においては以下に示す母子感染予防対策を完全に施行すれば、HIV 母子感染をほぼ防止できるという過言ではない。実際 1997 年以降、すべての感染予防対策が確実に行われた症例から母子感染が成立したという報告はない。

したがって、現在の日本においては母子感染防止対策を確実に施行すればよい。また妊娠初期の HIV 検査はほぼ 100%の妊婦に対して実施されるようになった。しかし残念ながら現在でも母子感染例が報告されており、医療機関へ適切なアクセスができなかった例において HIV 母子感染が散見されている状態である。

現在までに、おこなわれてきた対策は①妊娠早期の HIV スクリーニング検査（妊婦 HIV 検査）による感染の診断、②HAART による抗ウイルス薬療法、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出生児への AZT シロップの予防投与、⑥児への人工栄養の 6 項目である。

わが国では現時点でこれらの防止策をすべて施行することによってほぼ完全といってよいほどの HIV 母子感染防止の成績を残している。そして幸いなことにまだ絶対数としては HIV 感染妊婦が少なく、世界的にみればまれなことではあるがこれらの防止策を社会的にも医療経済的にも計画的に比較的容易にかつ安全に遂行できる国である。最近、先進国における HIV 母子感染予防対策は cART の進歩により、分娩時の HIV を測定感度以下に抑えこむことができるようになり、かつ産道感染のリスクが低いことという報告もあり、わが国の選択的帝王切開の必要性について議論のあるところである。

当ガイドラインでは、先進国の HIV 母子感染予防対策ガイドラインを比較し、わが国の特色を考慮した母子感染防止策を呈示したい。

1. HIV 感染妊娠の現状

1) 世界の現状

20 世紀末にまたたく間に世界中の拡大した HIV-1 感染症は、当時人類存亡の最大の脅威とも称されたが、人類のたゆまぬ努力により、21 世紀移行の新規感染者は減少傾向にある。2013 年の国連エイズ合同計画 (UNAIDS) 1)によれば、子供 (15 歳未満) の年間 HIV-1 新規感染者数の推計値は、2001 年 55 万人 [50-62 万人] から 2012 年 26 万人 [23-32 万人] と 2001 年当時より 53%減少している。その多く (23 万人 [20-28 万人]) はサハラ以南アフリカの子供たちである。子供たちの感染経路のほとんどは、HIV-1 感染妊産婦からの母子感染と考えられている。

サハラ以南アフリカでは、新規 HIV-1 感染の 1/4 が、10 代の少女と若い女性で占められており、女性の性行為感染による陽性率が、著しく高いことが大問題となっている。

2) 先進国での事情

カナダ (Canadian Perinatal HIV Surveillance Program (CPHSP)) では、1990 年から 2010 年にかけて HIV 妊婦から 2692 例の分娩が確認されているが、ほぼ同数の人工妊娠中絶と自然流産があったのではないかと推定されている。近年地域によって差はあるが HIV 感染妊婦からの分娩が増えている。CPHSP のデータでは HIV 母子感染率は 20.2% (1990-1996) から 2.9% (1997-2010) へと減少し、母子感染予防対策を受けた場合の HIV 母子感染率は 0.4%へと減少した 2), 3)。しかし、妊娠した際の HIV スクリーニング検査の環境が整い、さらに母子感染予防への対策が効果的であるにもかかわらず、2000 年から 2010 年までの期間で 93 例の母子感染が成立していた 4)。

米国では HIV に感染した妊娠可能年齢女性は 12 万人から 16 万人と推定され、その中で約 25% が自分の感染を知っていなかった。母子感染をきたす多くの場合、妊娠初期に感染が判明せず、児の母子感染予防対策が取られていない場合が多いと CDC は推定している 5)。母子感染成立例はピークであった 1991 年の 1650 名から 2004 年には 138 名と劇的に減少した 6)。母子感染予防対策の進歩が一般に知られるようになり、米国では分娩する HIV 陽性女性の数は 2000 年の推定 6000-7000 名から 2006 年の 8700 名まで約 30%増加した。HIV 陽性妊婦数は増加しているが、母子感染数は全米と米国自治領では減少し続けている 7)。

英国とアイルランドの抗 HIV 薬妊婦と小児登録 (National Study of HIV in Pregnancy and Childhood (NSHPC)) は 1986 年から小児科調査が、1989 年産科調査が英国王室小児科学会と産婦人科学会の援助のもとに開始された。この登録システムはセキュリティーが保護された画面から、HIV 陽性妊婦 (含む流産) の登録 (全症例登録が原則) をすると、名前以外の産科的因子の入力と妊娠中の抗ウイルス剤の記入が求められ (患者登録シート (<https://www.ucl.ac.uk/nshpc/documents/forms/mauve-form-color.pdf>))、分娩後には小児の継続データの記入が求められる。2015 年までに 18163 例が集計されている (前記統計以外に、分娩後に母の感染が判明した 782 例の感染児が存在する)。最近ほぼ毎年 1200 妊娠が登録されている。英国の母子感染率は予防対策が取られた場合 2000 年の 2.1%から、2012-2014 年には 0.27%になった 8), 9)。

3) 日本の現状

我が国では国が定めた患者登録システムは存在しないが、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策政策研究事業「HIV 感染妊婦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」班がアンケート調査という形でサーベイランスが行われている。産婦人科と小児科の統合データベースからの情報では、2015 年末までに 954 例の妊娠件数があり、流産や人工妊娠中絶を除き、652 例の出生時数が報告されている。母子感染児数は 53 名で、当時のエイズ動向委員会報告の HIV 母子感染数と同数であり、かなり正確といえる。先進諸国では母子感染予防対策が進歩し、感染率は劇的に低下した。わが国でも、強力な抗ウイルス療法と選択的帝王切開分娩により母子感染率は 0.4%まで抑制可能となった。複数回の妊娠の報告も多くみられるようになった 10)。

4) HIV 母子感染の基本的事項

HIV の母子感染経路には、

- (A) 胎内感染 (経胎盤感染) : 母体血中ウイルスが胎盤に侵入し、臍帯を経て胎児に感染する。
- (B) 経産道感染 : 分娩時、児が母体の産道を通る際に、母体血液・体液などに暴露されることにより児にウイルスが感染する。
- (C) 経母乳感染 : 感染母体の母乳を摂取することにより、母乳中ウイルスが児に感染する。

の 3 経路が考えられている。HIV 母子感染予防対策が行われていない場合の母子感染率は、様々な報告があるが、15%から 30%とされている 11)-15)。

5) 母子感染予防対策の歴史

HIV 感染妊婦のマネージメントは、薬剤の進歩と母子感染対策の進歩によって発展してきた。当初は他の性器感染症を治療することによって HIV 母子感染予防を行おうとするなど 11) 試行錯誤が行われた。

AIDS Clinical Trial 076 (1994 年) は zidovudine (AZT) の有効性と安全性を評価したランダム化比較試験である。分娩前・分娩中の母体、生後 6 週までの新生児に AZT を投与することで、母子感染率を 25%から 8%まで低下できることを明らかにした。その際、新生児に貧血が起きることも判明したが、生後 12 週にはコントロール群との差がないことも判明した 16)。

1999 年、AZT 投与が普及する以前の研究のデータを解析することによって、帝王切開の有効性が評価された。経膈分娩での母子感染率が 16.7%であったのに対し、帝王切開では 8.4%であった。同時に AZT の使用の有無、母体の HIV 感染症の程度も、リスク因子であることも判明した 14)。

抗ウイルス薬の発展によって母子感染率はさらに低下することとなる 17), 18)。単剤療法が多剤併用療法になり、妊娠中・分娩中・新生児に投与されるようになり 19)、妊娠初期を含めたより早期に投与されるようになった 20)。

その後、母体血中の HIV ウイルス量が注目されることになる。2000 年から 2011 年にわたってフランスで行われた大規模研究では、母体血中 HIV-RNA 量が 50 コピー/ml 未満であ

れば母子感染率は0.3%であること報告された。対して、50-400 コピー/ml では1.3%、400 コピー/ml 以上であれば2.8%であった。分娩時に母体血中 HIV-RNA 量をより低くしておくことが、母子感染予防において重要であることが示された 17)。したがって、母体血中 HIV-RNA 量に関わらず、抗レトロウイルス薬を投与することが推奨されるようになった 21)。

しかし、母体血中の HIV-RNA 量をほぼ完全に抑制したとしても、母子感染が起こることも示している。

上記のように HIV 母子感染予防対策が進歩し、①妊娠母体に対する抗ウイルス療法、②適切な帝王切開による分娩、③出生児への予防的抗ウイルス療法、④人口栄養の4 骨子により、先進国での母子感染率は2%以下となっている 17), 18), 21)-26)。

6) 本邦における母子感染予防対策の歴史

厚生省 HIV 母子感染予防対策班の記録によれば、本邦初の感染予防対策が行われた症例は1987年であった 27)、28)。その2年後に2例目が記録されている 29)。いずれも症例を経験してから、学会発表あるいは論文投稿までの時間が長く社会的影響を考慮していたようだ。母子感染対策の研究は当時の厚生省山田班 (HIV 発症予防と治療研究班) の母子感染委員会 (代表; 宮澤豊、1993年4月) から始まった。当時の母子感染予防対策の骨子は①HIV スクリーニングテストの重要性②告知、説明の重要性③CD4 数 200~300/mm³ 以下で AZT 内服開始、④帝王切開 (AZT 点滴併用)、⑤PACTG 076 から妊娠中~新生児 AZT の服用⑥断乳とほぼ現代と同様の対策が取られるようになった 30)。その後2000年3月発刊の HIV 母子感染予防対策マニュアルが厚生省 HIV 感染症の疫学研究班 (木原班。喜多恒和、戸谷良造) から出版され基本対策を網羅された。第7版マニュアル <http://api-net.jfap.or.jp/library/guideLine/boshi/> (2014年3月 (塚原班)) では(1) HIV スクリーニング検査偽陽性の取り扱い⇒カウンセリングの実例、(2) 抗 HIV 薬の使用法、(3) ハイリスク妊娠と HIV 合併時の対策、(4) 拠点病院の医療体制などが新たに追加・改訂された。(5) 産科診療と HIV 診療で利用可能な社会資源 (6) 現場に即して使い勝手の良いクリニカルパスが紹介されている。

【文献】

- 1) HIV/AIDS Fact sheet: 2014 statistics (Updated November 2015) : Available at http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/How_AIDS_changed_everything/fact_sheet.
- 2) Forbes JC, Alimenti AM, Singer J., et al. A national review of vertical HIV transmission. *AIDS* 2012;26:757-63
- 3) Loutfy MR, Margolese S, Money DM, et al. Canadian HIV pregnancy planning guidelines. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34:575-90.
- 4) Public Health Agency of Canada. HIV/AIDS Epi Updates: Chapter 7 -Perinatal HIV Transmission in Canada. Ottawa: PHAC; 2010. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/aids-sida/publication/epi/2010>.
- 5) FIMR/HIV Pilot Project: Overview and Lessons Learned. Available at: http://www.citymatch.org/sites/default/files/documents/book_pages/FIMRHIV.pdf
- 6) McKenna MT1, Hu X. Recent trends in the incidence and morbidity that are associated with perinatal human immunodeficiency virus infection in the United States., *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Sep;197(3 Suppl):S10-6.
- 7) Centers for Disease Control and Prevention, Division of HIV/AIDS Prevention National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention. HIV Among Pregnant Women, Infants, and Children in the United States. Available at: <http://www.cdc.gov/hiv/group/gender/pregnantwomen/index.html>
- 8) Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, et al, Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. *AIDS*. 2014 Apr 24; 28(7):1049-57.
- 9) National Study of HIV in Pregnancy and Childhood, Obstetrvic and paediatric HIV surveillance data from the UK and Ireland. Available at: <http://www.ucl.ac.uk/silva/nshpc>
- 10) 平成26年度HIV母子全国調査感染研究報告書、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策政策研究事業「HIV感染妊婦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：喜多恒和）
- 11) Taha TE, Gray RH. Genital tract infection and perinatal transmission of HIV. *Ann N Y Acad Sci* 2000: 918; 84
- 12) The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial. *Lancet* 1999;353:1035-1039
- 13) Sheldon HL, Leslie AK, David NB, et al. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. *N Engl J Med* 1996; 334:1617
- 14) 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* 1999; 340:977.
- 15) European Collaborative Study. Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission: changing practices in Western Europe. *HIV Med* 2010; 11(6): 368.
- 16) Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human

- immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trial Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med 1994; 331: 1173.
- 17) Cooper ER, Charurat M, Mofenson L. et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 29:484.
 - 18) Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland. 2000-2006. AIDS 2008; 22: 973.
 - 19) Lallemand L, Jourdain G, Le Coeur S, et al. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. N Engl J Med 2004; 351:217.
 - 20) Hoffman RM, Black V, Technau K, et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy duration and regimen on risk for mother-to-child transmission of HIV in Johannesburg, South Africa. J Acquir Immune Defic Syndr 2010; 54: 35.
 - 21) Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. Cochrane Database Syst Rev 2011;:CD003510. Panel on Treatment of HIV-infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission.
 - 22) 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/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/0/>
 - 23) Chou R, Cantor AG, Zakher B, Bougatsos C, Screening for HIV in pregnant women: systematic review to update the 2005 U.S. Preventive Services Task Force recommendation. Ann Intern Med 2012; 157: 719.
 - 24) Forbes JC, Alimenti AM, Singer J, et al. A national review of vertical HIV transmission. AIDS 2012; 26: 757.
 - 25) European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2005; 40: 458.
 - 26) Peters VB, Liu KL, Robinson LG, et al. Trends in perinatal HIV prevention in New York City, 1994-2003. Am J Public Health 2008; 98: 1857.
 - 27) 相良祐輔, 浅井政房: エイズウイルスキャリアの周産期ケア。助産婦雑誌. 42 : 896, 1988.
 - 28) 相良祐輔, 浅井政房: HIV 垂直感染と周産期管理 医学のあゆみ, 149(3) : 132-135, 1989.
 - 29) 宮澤豊、他: HIV キャリアの妊娠分娩について. 産婦の実際. 40 : 4. 435, 1991
 - 30) エイズ診療マニュアル Q&A (宮澤豊著) : 1994 年 10 月、日本産婦人科医会

2. 妊娠検査スクリーニング

1) HIV スクリーニングと感染症スクリーニング

(要約)

- ① 妊娠初期の HIV 検査をすべての妊婦に施行すべきである。
- ② すべての新規 HIV 感染妊婦およびすでに治療中の HIV 感染妊婦は、妊娠初期に、一般的な検査＋トキソプラズマウイルス原虫抗体検査、CMV 抗体検査、結核に関する検査、子宮頸がん検査をする必要がある。
- ③ 子宮頸管炎および膣炎をひきおこす原因の検査（膣分泌物培養検査、クラミジア頸管粘液検査および淋菌検査）を施行する。

(解説)

- ① 産婦人科小児科統合データベースにおける全国調査では、平成 26 年度までに 53 例の HIV 母子感染例が報告された。今日、HIV 感染症は新薬の開発や治療法の進歩により疾病コントロールが可能となってきた。さらに母子感染については、適切な感染予防対策を講じることで、感染率を 1%以下にまで抑制することが可能となっている。

HIV 母子感染を予防するには、第一に妊婦の HIV 検査を行うことが必要不可欠である。産婦人科施設を対象とした全国調査によれば、わが国の妊婦 HIV 検査実施率は、平成 26 年度は 99.7%であった。現在すべての都道府県において、妊婦健診での HIV 検査は公費で行われており、すべての妊婦が初期から適切に健診を受けることが望まれる。

HIV スクリーニング検査は HIV 抗原抗体同時検査が普及している。陽性であった場合は、HIV-1 ウェスタンブロット法（HIV 抗体価精密測定）と HIV-1 PCR 法（HIV 核酸増幅定量精密検査）の両者により確認検査を同時に行う。

米国、UK などでは、妊娠初期に HIV 陰性であった場合でも、妊娠 28 週頃に再度 HIV 検査をすることを考慮するとある。日本ではすべての妊婦に考慮する必要はないが、感染リスクのある場合や妊婦が検査を望む場合は妊娠後期にも HIV 検査を施行する必要があると思われる。

HIV スクリーニング検査では一定の割合で偽陽性が生じる。最近の日本での年間出生数は約 100 万人でありそのうち母体の HIV 感染者は約 30 人である。HIV 抗原抗体検査のキットの偽陽性率が 0.1%とすると、陽性的中率は約 3%となる。これらよりスクリーニング検査で陽性であった場合でも、確認検査の結果が出ない段階での説明方法について工夫しカウンセリングを十分行い、プライバシーの保護に十分配慮する必要がある。

- ② HIV 感染者では、すべての妊婦が施行する初期の血液検査に加えて、トキソプラズマウイルス抗体検査、CMV 抗体検査をする必要がある。
これは、抗 HIV 治療を開始する前に免疫再構築症候群の発症リスクを把握しておくことと妊娠初期にトキソプラズマウイルスに感染した場合、児への感染予防の手立てがあるためである。CMV 抗体陽性の場合は眼底検査も施行しておく。
- ③ 子宮頸管炎、膣炎により絨毛羊膜炎がおこり、早産が増加する。細菌性膣炎と

早産とは強い相関関係がある。HIV 感染者では、非感染者に比べて膣分泌物の感染率が多いといわれている。また、膣分泌物に感染があると頸管炎、膣炎がおり、膣分泌物の HIV ウイルス量も増加する。特に外陰部および膣に潰瘍の形成があると、性交渉による HIV 感染率も増加する。

妊娠中の 38 度以上の発熱と細菌性膣炎は子宮内での HIV 母子感染率をそれぞれ 2.6 倍、3.0 倍へ増加させるという論文もある。

ケニアでの論文によれば、クラミジアと淋菌を治療したあとでは、膣分泌物の HIV ウイルス量は減少した。タイでの論文によれば、膣分泌物内の HSV-2 の存在は HIV 感染率を上昇させ、膣分泌物の HIV ウイルス量を増加させるという。ブルキナファソでの論文によれば、cART をしていないにも関わらず、バラシクロビルを内服した HIV 感染者の膣分泌物の HIV ウイルス量は減少した。

以上より妊娠初期に子宮頸管炎をひきおこす要因を検査し、治療しておくことが重要となる。

2) 妊娠中の検査モニタリング

(要約)

- ① HIV 感染と判明した場合、cART を施行する前に HIV 薬剤耐性検査を行う。すでに抗 HIV 薬が投与されていてもウイルス量がコントロールされていない症例には、耐性検査を施行する。
- ② CD4 数、HIV-RNA 量を cART 開始する前および開始後 2-4 週毎、妊娠 36 週頃と分娩時に検査する。
- ③ 肝機能のチェックを含む血液検査は妊婦健診にあわせて毎回行う。
- ④ cART を開始しても徐々に HIV-RNA 量が低下しない場合、また 36 週近くになっても測定感度以下にならない場合は、以下のことを考慮する。
 - ・薬のアドヒアランスを把握する
 - ・薬剤耐性検査
 - ・有効と考えられる治療への変更

(解説)

- ① 治療前に耐性検査（遺伝子型）を施行することが望ましいが、妊娠後期で HIV 感染が判明した場合は、耐性検査に時間がかかるため検査結果が到着する前に cART を開始してもよい。
- ② cART 開始直後は、副作用の出現やアドヒアランスの遵守なども含め、受診間隔は短め（1-2 週毎）にするとよい。妊婦健診とあわせて最低 4 週間毎には HIV-RNA 量等の検査を施行する。
- ③ cART の種類により特徴的な副作用の出現があるため、それに合わせて妊婦健診時に血算、肝機能やアミラーゼ、血糖、乳酸アシドーシス、高脂血症等の検査を施行する。
- ④ 治療が成功している場合には抗 HIV 薬を開始後 4 週目までに HIV-RNA 量が少なくとも 1/10 以下低下し、初回治療の症例は 16-24 週後に検出限界以下に通常低下する。

十分な治療後にこのように HIV-RNA 量が抑制できないときは、薬剤耐性の有無とアドヒアランスを評価し HIV 感染症の専門家に相談する。耐性変異がなく服薬率も良好と思われるにもかかわらず血中 HIV-RNA 量のコントロールが不良な症例では、何らかの原因により抗 HIV 薬の血中濃度が治療目的に達していない可能性について考慮する必要がある。この場合、血中濃度測定が可能なものは適宜測定して薬剤濃度が治療域にあるかどうかを確認することが望ましい。

【文献】

- 1) 平成 26 年度 HIV 母子全国調査感染研究報告書、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策政策研究事業「HIV 感染妊婦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：喜多恒和
- 2) UK National Screening Committee. Infectious diseases in pregnancy screening programme: programme standards., 2010. Available at: <http://infectiousdiseases.screening.nhs.uk/standards> (accessed September 2013).
- 3) Landesman SH, Kalish LA, Burns DN *et al.* Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. The Women and Infants Transmission Study. *N Engl J Med* 1996; **334**: 1617–1623.
- 4) Varma R, Gupta J, James D, Kilby M. Do screening-preventative interventions in asymptomatic pregnancies reduce the risk of preterm delivery. A critical appraisal of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; **127**: 145–159.
- 5) Leroy V, De Clerq A, Ladner J *et al.* Should screening of genital infections be part of antenatal care in areas of high HIV prevalence? A prospective cohort study from Kigali, Rwanda, 1992–1993. The pregnancy and HIV (EGE) Group. *Genitourin Med* 1995; **71**: 207–211.
- 6) Dickerson M, Johnston J, Delea T *et al.* The causal role for genital ulcer disease as a risk factor for transmission of human immunodeficiency virus. An application of the Bradford Hill criteria. *Sex Transm Dis* 1996; **23**: 429–440.
- 7) Farquhar C, Mbori-Ngacha D, Overbaugh J *et al.* Illness during pregnancy and bacterial vaginosis are associated with in-utero HIV-1 transmission. [Letter]. *AIDS* 2010; **24**: 153–155.
- 8) McClelland R, Wang C, Mandalia K *et al.* Treatment of cervicitis is associated with decreased cervical shedding of HIV-1. *AIDS* 2001; **15**: 105–110.
- 9) Bollen LJ, Whitehead SJ, Mock PA *et al.* Maternal herpes simplex virus type 2 coinfection increases the risk of perinatal HIV transmission: possibility to further decrease transmission? *AIDS* 2008; **22**: 1169–1176.
- 10) Ouedraogo A, Nagot N, Vergne L *et al.* Impact of suppressive herpes therapy on genital HIV-1 RNA among women taking antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. *AIDS* 2006; **20**: 2305–2313.

3. 妊娠中の抗ウイルス療法

1) 薬剤耐性検査

(要約)

- ① すべての HIV 感染女性は、cART 未実施の場合および cART 開始後でもウイルス量が検出限界未満に達していない場合、薬剤耐性遺伝子型検査を行うべきである。
- ② また、アバカビルの使用に備えて、HLA-B*5701 検査を考慮する。

(解説)

- ① ウイルス量が 500～1000 copies/ml 以上であれば cART を開始する前に薬剤耐性遺伝子型検査を実施すべきである。ただし、より早期の cART 開始が母子感染のリス

ク低減につながるため 1)、薬剤耐性遺伝子型検査の結果を待つことで cART 開始が遅れることのないようにしなければならない。耐性遺伝子検査結果により、必要に応じて cART のレジメンを変更してもよい 2)。

- ② HLA-B*5701 アレルとアバカビルの過敏症の間には強い相関があるとされ、欧米のガイドラインにおいては、アバカビルの使用に備えて HLA-B*5701 アレルの有無を検査することが推奨されている 3)4)5)。HLA-B*5701 アレルは欧米人においては 2～8%と頻度が高く、東アジアでは 1%以下、日本人では約 0.1%と低頻度であると報告されている 6)。アバカビルを投与した 86 名の日本人のうち、アバカビル過敏症が疑われた 4 例につき HLA 型検査を行ったところ、全例 HLA-B*5701 アレルは陰性であったと報告されている 7)。日本国籍であっても東アジア以外の人種であることもあり、注意が必要である。積極的な HLA-B*5701 アレルの有無の検査が推奨される。

2) 抗 HIV 薬の選択

(要約)

すべての HIV 感染妊婦に対して cART を実施すべきである。

核酸系逆転写酵素阻害剤 2 剤とプロテアーゼ阻害剤またはインテグラーゼ阻害剤の組み合わせが推奨される。

(解説)

米国 DHHS (Department of Health and Human Services) の最新のガイドライン 5) では、バックボンドラッグとして逆転写酵素阻害剤である TDF/FTC, TDF/3TC, ABC/3TC のいずれかと、キードラッグとしてプロテアーゼ阻害剤である ATV/r, DRV/r, またはインテグラーゼ阻害剤である RAL のいずれかの組み合わせが推奨レジメンとなっている。

キードラッグでは、DHHS ガイドラインにおける最近の大きな変化は、インテグラーゼ阻害剤では RAL が初めて推奨薬となったこと、プロテアーゼ阻害剤では RTV でブーストした DRV/r が初回治療の推奨レジメンに加わったことなどである。ブーストした ATV/r は推奨レジメンに残っているが、LPV/r は代替薬となった。また非核酸系逆転写酵素阻害剤では EFV が代替薬となり、RPV があらたに代替薬に加えられた。EFV 催奇形性については、これまでのデータの蓄積からは 1st trimester であってもリスクは有意なものではないとされており 8)、代替薬となったのは、めまい、全身倦怠感、悪夢、異夢や自殺リスクの増加などの有害事象を考慮してのことである。

バックボンドラッグについては、DHHS ガイドラインでは ABC/3TC、TDF/FTC、TDF+3TC が推奨薬であり、2016 年の改訂で AZT/3TC が代替薬となった。AZT/3TC は 1 日 2 回服用であること、嘔気、頭痛などの有害事象、母子ともに貧血、好中球減少が起こりうることなどが代替薬となった理由である。ただし日本エイズ学会 HIV 感染症治療委員会編 HIV 感染症「治療の手引き」第 20 版 (2016 年 12 月) 9) では、AZT の臨床試験データや臨床経験の豊富さから可能な限り妊婦に対する cART には加えられることが推奨されている。本ガイドラインでは、DHHS ガイドラインに準じて AZT/3TC を代替薬とした。

日米ともに妊婦を除く成人の抗HIV薬ガイドライン(10)(11)で推奨され日本でも既に(2016年1月末時点)発売されているDTG, EVG/COBI/TDF/FTC, EVG/COBI/TAF/FTC, TAF/FTCは、現時点では妊婦でのデータが不十分ということで推奨されていない。

なお、DHHS ガイドラインでは推奨されないレジメンとして、ABC/3TC/AZT(核酸系逆転写酵素3剤), d4T, ddI, IDV+rtv, NFV, RTV, SQV+rtv, ETR, NVPが挙げられている。

表1 未治療患者に推奨されるレジメン

推奨度	インテグラーゼ阻害薬 (Single Tablet Regimen を含む)	プロテアーゼ 阻害薬	非核酸系逆転写 酵素阻害薬 (Single Tablet Regimenを含む)	核酸系逆転写 酵素阻害薬	CCR5 阻害薬
推奨	RAL (アイセントレス®)	ATV+rtv (レイアタツ ®+ノービア®) DRV+rtv (プリジスタナイ ーブ®+ノービ ア®)		ABC/3TC (エプジコム®) TDF/FTC (ツルバダ®) TDF+3TC (ビリアード®+ エピビル®)	
代替		LPV/r (カレトラ®)	EFV (ストックリン®) RPV (エジュラント®) TDF/FTC/RPV (コムプレラ®)	AZT/3TC (コンビビル®)	
データ 不十分	DTG (デビケイ®) EVG/COBI/TDF/FTC (スタリビルド®) EVG/COBI/TAF/FTC (ゲンボイヤ®)	FPV (レクシヴァ®)	TAF/FTC/RPV	TAF/FTC (デシコビ®)	MVC (マラビロク®)

LPV/r は妊娠第2期・第3期で血中濃度が低くなることが報告されており、慎重にウイルス量をモニタリングしたうえで、必要に応じて増量を考慮すべきである。通常、1日1回投与が承認されているが、妊婦に対しては1日1回投与の際のPharmacokineticsデータが存在せず、1日 回投与は推奨されない5)。

TDFによる胎児での骨代謝異常が報告がされている。新生児において、母体が8週以上TDF投与を受けた74人と受けていない69人の比較において、生後4週以内に全身二重エネルギーX線吸収測定法を実施し、TDF群で有意に補正平均全身骨塩量が低下していたとの報告がある12)。臨床的意義についてはさらに検討が必要である。

3) 開始時期

(要約)

すべての妊婦は、HIV感染が判明すれば可能な限り早期にcARTを開始すべきである。

(解説)

妊娠第1期も含め、可能な限り早く cART を開始する。CD4 が高値やウイルス量が低値であるなどの理由で母体は cART 開始を急ぐ必要がない場合であっても、母子感染予防の観点から cART は必要である 1, 12-14)。全妊娠経過中を通じてウイルス量を検出限界未満に維持することが重要である。ウイルス量が 500~1000 コピー/ml 以上であれば cART を開始する前に薬剤耐性遺伝子型検査を実施すべきである。ただし、より早期の cART 開始が母子感染のリスク低減につながるため 1)、薬剤耐性遺伝子型検査の結果を待つことで cART 開始が遅れることのないようにしなければならない。耐性遺伝子検査結果により、必要に応じて cART のレジメンを変更してもよい 2)。

4) cART 内服中の妊娠

(要約)

妊娠前からの cART でコントロールできていれば、妊娠中はそのまま継続する。AZT が含まれていない場合、EFV が含まれている場合でもそのまま継続する。

(解説)

妊娠前からの cART でコントロールできていれば、妊娠中はそのまま継続する。以前のガイドラインでは米国、欧州ともに EFV の動物実験モデルにおける催奇形性から、8 週未満では EFV の使用は避けるように推奨されていた 16), 17)。しかしながら、最近のエビデンスの蓄積から、EFV による催奇形性の増加は有意なものではないとされ、ウイルス量が抑制されている限り EFV でも継続すべきであるとされている。同様に、これまでは AZT を含むレジメンが望ましいとされていたが、TDF や ABC を含むレジメンのエビデンスも蓄積されてきており、米国 DHHS のガイドラインでは 2016 年より AZT は代替レジメンとなった。

ウイルス抑制が不十分なら、耐性検査を行う。ウイルス量が 500-1000 コピー/ml であれば耐性遺伝子が検出できない可能性はあるが、それでも検査は推奨される。

分娩中や出産後も原則として cART を継続するが、状況によっては必要性を再検討する。

5) 妊娠後期に HIV 判明した場合の cART

(要約)

28 週以降に HIV 感染が判明した場合は可能な限り直ちに cART を開始する。ウイルス量が 10 万コピー/ml 以上の場合、RAL を含む 3-4 剤のレジメンが望ましい。陣痛が始まってからの cART も同様に RAL を含むレジメンとし、AZT 静注を行う。

(解説)

上述のように、妊娠週数に関わらず HIV 感染が判明した場合は、可能な限り速やかに cART を開始すべきである。英国 British HIV Association Guidelines 4) では、ウイルス量が 10 万コピー/ml 以上の場合、RAL を含む 3-4 剤のレジメンが推奨されている。RAL は Pharmacokinetics の観点から、ウイルス抑制効果に優れているとされており 18)-20)、第一推奨となる。

陣痛が始まってからは、AZT, 3TC を RAL と組み合わせた場合の速やかな効果が報告されており 21)、3TC+RAL に分娩時の AZT 静注が望ましい。

【参考資料】 旧 FDA（米国食品医薬品局基準）

※同じカテゴリー内でもリスクにばらつきがあるため、FDA は 2015 年 6 月、カテゴリー分類を廃止し、個別に具体的な安全性とリスク評価を記述形式で添付文書に記載するよう義務付けた。

参考までに、抗レトロウイルス薬の旧基準を示す。

FDA妊娠危険区分（旧）	薬剤
A	
B	ATV, ddI, DTG, EVG, FTC, Enfuvirtide, ETV, MVC, NFV, NVP, RPV, RTV, SQV, TDF
C	ABC, DRV, Delavirdine, FPV, IDV, 3TC, LPV/r, RAL, d4T, Tipranavir, Zalcitabine, AZT
D	EFV

- A: 1st trimester（妊娠0～14週）およびそれ以降に妊婦に投与しても胎児に危険のないことが、比較検討試験の結果明らかなもの。
- B: 動物実験で胎児に影響がないことがわかっているが、ヒトでの比較検討試験の情報がないもの。
- C: ヒトでの妊娠期間中の安全性が不明で、かつ動物実験で胎児への影響が認められるまたは未実施なもの。このカテゴリーの薬剤はその有益性が危険性を上回る場合にしか使用してはならない。
- D: ヒトでの胎児への危険性が明らかとなっているもの。妊婦への使用による有益性が危険性を上回るなら、その使用を妨げるものではない。
- X: ヒトでの妊娠期間中の使用による危険性が、どの有益性よりも上回るもの。

【文献】

- 1) Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, et al. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis.* 2015; 61(11):1715-25.
- 2) Tariq S, Townsend CL, Cortina-Borja M, et al. Use of zidovudine-sparing HAART in pregnant HIV-infected women in Europe: 2000-2009. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;57(4):326-333.
- 3) Money D, Tulloch K, Boucoiran I, et al. Guidelines for the care of pregnant women living with HIV and interventions to reduce perinatal transmission. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(8 eSuppl A):S1-S46
- 4) de Ruiter A, Taylor GP, Clayden P, et al. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012: *HIV Med.* 2014; 15 Suppl 4:1-77 (2014 interim review)
- 5) 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 (Last updated October 26, 2016; last reviewed October 26, 2016)

- 6) Tanaka H, Akaza T, Juji T. Report of the Japanese Central Bone Marrow Data Center. *Clin Transpl.* 1996;139-44.
- 7) Yoshino M, Nagai S, Kuwahara T, et al. The clinical experience of abacavir in HIV-infected Japanese. 7th International Congress on AIDS in Asia, abstract #MoPB0088
- 8) Ford N, Calmy A, Mofenson L. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2011;25(18):2301-2304.
- 9) 日本エイズ学会HIV感染症治療委員会編 HIV感染症「治療の手引き」第20版, 2016年12月
- 10) 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、HIV感染症感染症及びその合併症の課題を克服する研究班編 抗HIV治療ガイドライン2016年3月版
- 11) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescent (Last updated: July 14, 2016; last reviewed: July 14, 2016)
- 12) Siberry GK, Jacobson DL, Kalkwarf HJ et al. Lower Newborn Bone Mineral Content Associated With Maternal Use of Tenofovir Disoproxil Fumarate During Pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2015;61(6):996-1003.
- 13) Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS.* 2008;22(2):289-299.
- 14) Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS C01). *Clin Infect Dis.* 2010;50(4):585-596.
- 15) European Collaborative S. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2005;40(3):458-465.
- 16) Sibiude J, Mandelbrot L, Blanche S, et al. Association between prenatal exposure to antiretroviral therapy and birth defects: an analysis of the French perinatal cohort study (ANRS C01/C011). *PLoS Med.* 2014;11(4):e1001635.
- 17) Ford N, Mofenson L, Shubber Z, et al. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2014;28 Suppl 2:S123-131.
- 18) Blonk M, Colbers A, Hidalgo-Tenorio C, et al. Raltegravir in HIV-1 infected pregnant women: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Clin Infect Dis.* 2015.
- 19) Watts DH, Stek A, Best BM, et al. Raltegravir pharmacokinetics during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;67(4):375-381.
- 20) Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9692):796-806.
- 21) McKeown DA, Rosenvinge M, Donaghy S et al. High neonatal concentrations of raltegravir following transplacental transfer in HIV-1 positive pregnant women. *AIDS* 2010; 24: 2416-2418.

4. 特殊な状況

1) HBV 感染合併

(要約)

HBV/HIV 合併症例のすべてに抗 HBV 効果のある TDF, FTC, 3TC による抗 HIV 薬の投与が推奨される。

HBV スクリーニング陰性 (HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体のいずれも陰性) であれば HBV ワクチン接種が推奨される。

(解説)

すべての HIV 感染妊婦は HBV のスクリーニング検査を受ける必要がある。HBV/HIV 合併症例妊婦は全例に抗 HBV 効果のある TDF, FTC, 3TC による cART が推奨される。抗ウイルス薬を開始後は、肝機能悪化の症状や肝機能検査を密にモニターする。分娩後 cART を中止する場合も、肝機能をモニターし、再燃が疑われた際には速やかに再開する。インターフェロンやペグインターフェロンは妊娠中には使用すべきでない。分娩様式については、妊娠経過および HIV 関連の適応に準じるべきであり、必ずしも帝王切開を必要としない。出産後児には B 型肝炎免疫グロブリン (HBIG) を 12 時間以内に投与し B 型肝炎のワクチンを接種する。詳細は厚生労働省 B 型肝炎予防指針を参照されたい 1)。

ワクチンで予防できる肝炎は予防しておくことも重要である。HBV スクリーニング陰性 (HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体のいずれも陰性) であれば HBV ワクチン接種が推奨される。また、慢性 HBV 感染の女性で A 型肝炎 (HAV) ワクチン接種を受けたことがない場合は HAV スクリーニング検査を行う。HAV-IgG が陰性の場合、HAV ワクチン接種が推奨される。A 型肝炎ウイルスあるいは B 型肝炎ウイルスの共感染による重症化が懸念されるためである。

2) HCV 感染合併

(要約)

インターフェロンやペグインターフェロン、リバビリンは妊娠中には推奨されない。新規直接作用型抗 C 型肝炎ウイルス薬 (Direct Acting Antivirals : DAA) も現時点ではデータ不十分であり、妊娠中には推奨されない。

(解説)

すべての HIV 感染妊婦は HCV および HBV のスクリーニング検査を受ける必要がある。抗 HCV 薬は妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。原則として妊娠中の HCV 治療は避ける。どうしても必要な場合は専門家へのコンサルテーションが強く推奨される。インターフェロンやペグインターフェロンは妊娠中には使用すべきでない。同様に、新規直接作用型抗 C 型肝炎ウイルス薬 (Direct Acting Antivirals : DAA) も現時点ではデータ不十分であり、妊娠中には推奨されない。

抗 HIV 薬を開始後は、肝機能悪化の症状や肝機能検査を密にモニターする。cART については HIV 単独感染妊婦に対するレジメンと同じである。

分娩様式については、妊娠経過および HIV 関連の適応に準じるべきであり、必ずしも

帝王切開を必要としない。

生後8ヶ月以降にHCV 抗体を測定しHCV の感染の有無を確認する。早期診断が必要な場合は生後2カ月以降にHCV-RNAを測定する。ただしHCVのウイルス血症は間欠的でありうるため、生後12カ月以降にさらに1回HCV-RNAを測定し、計2回陰性を確認しなければならない。HCV-RNAが2回以上陽性となるか、生後18カ月以上にHCV抗体が陽性であれば、HCVに感染したと考えられる。

ワクチンで予防できる肝炎は予防しておくことも重要である。HBVスクリーニング陰性（HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体のいずれも陰性）であればHBVワクチン接種が推奨される。また、慢性HCV感染の女性でA型肝炎（HAV）ワクチン接種を受けたことがない場合はHAVスクリーニング検査を行う。HAV-IgGが陰性の場合、HAVワクチン接種が推奨される。A型肝炎ウイルスあるいはB型肝炎ウイルスの共感染による重症化が懸念されるためである。

【参考資料】

旧 FDA 妊娠危険区分

ダクラタスビル：ヒトでのデータなし

シメプレビル：C

ソホスブビル：B

レジパスビル／ソホスブビル：B

オムビタスビル／パリタプレビル：B

3) 結核感染合併

(要約)

HIV 感染者は結核のスクリーニングを行うべきである。HIV、結核合併妊婦の場合、できるだけ速やかに抗結核治療を開始する。

(解説)

HIV 感染者は結核のスクリーニングを行うべきである。HIV、結核合併妊婦の場合、できるだけ速やかに抗結核治療を開始する。非妊婦の場合、抗結核薬の副作用が出現した場合に判断しにくくなることや、免疫再構築症候群などのリスクを考慮し、DHHS ガイドライン 2) では、CD4 陽性リンパ球数が $50/\text{mm}^3$ 未満の場合は抗結核治療を開始してから 2 週間以内、 $50/\text{mm}^3$ 以上の場合は同じく 8 週間以内に cART を開始するよう推奨されている。しかしながら HIV 感染妊婦の場合、母子感染のリスクから抗結核治療開始後できるだけ早期に cART も開始するよう推奨されている。

結核のスクリーニングとして、クオンティフェロンTBゴールド®やT-SPOT. TB®などのインターフェロン γ 遊離試験(IGRA)が望ましい。ただしCD4陽性リンパ球数が $200/\text{mm}^3$ 未満の低値の場合、偽陰性となることがあるので、 $200/\text{mm}^3$ 以上となってから再検を考慮する。妊婦に対する潜在性結核(LTBI)治療については、ATS/CDC ガイドライン3)では、最近の感染やHIV で結核菌の胎盤への血行性散布または発病が起りやすい状態では母児とも危険な状態に曝される可能性があるとしてされている。個々の症例に応じて

検討されるべきである。

【文献】

- 1) 平成26年3月17日厚生労働省健康局結核感染症課長通知「B型肝炎母子感染予防方法の変更について」 <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou20/dl/yobou140317-1.pdf>
- 2) Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents (Last updated November 10, 2016; last reviewed November 10, 2016)
- 3) ATS/CDC Statement Committee; Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers (Last reviewed: October 20, 2014, Last updated: November 26, 2014)

5. 周産期管理

1) 切迫早産の対応

(要約)

通常の切迫早産の対応とし、塩酸リトドリン、硫酸 Mg、抗生剤の使用等は産科的適応に準ずる。

2) 妊娠糖尿病 (GDM) の対応

(要約)

随時血糖とならんで診断検査である、75-gram glucose tolerance tset を実施することが推奨される。

(解説)

プロテアーゼ阻害薬 (PI) が耐糖能以上をきたすという報告もあるが、妊娠中の PI による治療は PI 以外の抗ウイルス薬による治療に比べて、耐糖能異常のリスクを増加させないとする報告が大半である。しかしながら、なんらかの抗ウイルス薬による治療を受けている妊婦は一般の妊婦よりも耐糖能異常を指摘される割合が多く、その原因として body mass index (BMI) が高い妊婦が多いことが挙げられている。したがって、HIV 感染妊婦には、随時血糖とならんで診断検査である、75-gram glucose tolerance tset を実施することが推奨される 1)-4)。

【文献】

- 1) Hitti J, Anderson J, McComsey G, et al. Protease inhibitor-based antiretroviral therapy and glucose tolerance in pregnancy: AIDS Clinical Trial Group A5084. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:331. e1
- 2) Tang JH, Sheffield JS, Grimes J, et al. Effect of protease inhibitor therapy on glucose intolerance in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1115.
- 3) Watts DH, Balasubramanian R, Maupin RT Jr, et al. Maternal toxicity and pregnancy complications in human immunodeficiency virus-infected women receiving antiretroviral therapy: PACTG 316. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:506.
- 4) Toumala RE, Watts DH, Li D, et al. Improved obstetric outcome and few maternal toxicities are associated with antiretroviral therapy, including highly active antiretroviral therapy during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:449.

3) 分娩方法 (分娩様式・時期)

(要約)

日本の場合、歴史的あるいは診療体制や地域的な事情を考慮し、ウイルス量にかかわらず陣痛発来前の帝王切開を推奨してきた。現在でも、諸条件が解決されていないことを考慮すると、患者様の安心安全を担保するためにも陣痛発来前の帝王切開を推奨したい。しかし、下に示す特殊な場合には経膣分娩を行うケースが考えられる。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方法・時期を決める。

(解説)

分娩方法の選択の概要について

当初、HIV 陽性妊婦の母子感染は子宮内感染、分娩中血液暴露および母乳からの感染を通じて成立するとされた。抗ウイルス療法の始まる前の 1990 年代初頭の研究では計画的帝王切開は母子感染数を低下させた。1999 年のおおきなメタ解析 (n=8533 がヨーロッパで行われ、分娩モードの比較試験で計画的帝王切開を行うと母子感染数は経膣分娩よりさらに 50%から 70%低下させた。この解析の後半のほうの試験は AZT 投与と帝王切開を組み合わせると母子感染率は 1%未満であった 1)。2000 年から 2006 年に英国とアイルランドで行われた試験では AZT 投与と帝王切開の組み合わせで母子感染率は 0% (0 of 467 patients; 95% upper CI 0.8%) であった。cART (多剤抗 HIV 療法) と帝王切開の組み合わせで 0.7% ((17 of 2337 例; 95% CI 0.4-1.2%)、cART と計画的経膣分娩の組み合わせで 0.7% (4 of 565 patients; 95% CI 0.2-1.8%) は有意差がなかった。これらの試験から AZT 投与でウイルス量の低い群では産科的適応がない限り計画的帝王切開を準備しなくてもよいという意見が支持されるようになった 2)。この結果 2006 年から 2010 年の予定帝王切開率は、66%から 33%に半減し、経膣分娩率は 15%から 40%に上昇した。しかし緊急帝王切開率は 20%から 25%に上昇している 3)。

先進各国の分娩時の対応について表に示した。カナダと米国のガイドラインでは HIV-RNA 1000 コピー/ml 未満と以上とで分娩方法の選択を分けている。2012 年の北アメリカのデータで、cART をおこなった 700 超える例で周産期感染率は破水後 4 時間以内の分娩で 1%、4 時間超える分娩で 1.9%だった。前期破水 493 例で最大 25 時間まで観察されたが、1000 コピー/ml 未満の場合感染は見られなかった 4), 5)。米国の場合未発表データであるが、HIV-RNA 1000 コピー/ml 未満であれば cART がなされている場合、どのような分娩形態をとろうとも母子感染率は 0.3%であるという (サンフランシスコジェネラルホスピタル・パーソナルデータ)。

英国のガイドライン (ヨーロッパを含む) は、さらに細かく分娩方法の区分けを行っている。英国とヨーロッパの国々の出版されたコホート調査では cART を受けていて < 50 HIV RNA コピー/ml の場合、どの分娩モードでも母子感染率は 0.5%未満である。これらの研究では < 50 HIV RNA コピー/ml の場合、計画的経膣分娩 (Planned Vaginal Delivery) を奨めている 3)。ウイルス量が 50-399 HIV RNA コピー/ml で分娩モードによる母子感染率の差異がパブリッシュされたデータで唯一判明しているのは英国とア

イルランドのコホート調査 200-2011 である。その報告では「すべての分娩モードで、母子感染率は 50-399 HIV RNA コピー/ml (1.04%, 14/1349), は 50 未満 (0.09%, 6/6347, $P < 0.001$ に比べ明らかに高かった)。50-399 HIV RNA コピー/ml の場合の母子感染リスクは胎内感染を除外すると計画帝王切開群で 0.26% (2/777)、計画的経膣分娩群で 1.06% (2/188) ($p=0.17$) であった 6)。このようなことから、ヨーロッパのガイドラインでは、HIV-RNA 50 コピー/ml を超える場合は帝王切開を推奨している。

日本の場合は、症例数が年間多くても 30 症例という特殊な状況にあり、診療体制や地域的な事情により、ウイルス量にかかわらずそのほとんどが帝王切開となっている。しかし、以下に示す経膣分娩を考慮する場合は考えられる。

- i) 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。
- ii) 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。
- iii) 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。

各国の分娩方法の選択の比較を表に示した。

表 2 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し)

各国のガイドライン	分娩方法の記載
英国 (BHIVA guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012 (May 2014 interim review)))	<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膣分娩を推奨する。 ・ 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。 ・ 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。
ヨーロッパ (European AIDS Clinical Society (EACS) GUIDELINES Version 8.0 October 2015	<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)、50 コピー/ml 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膣分娩のみを考慮 (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 RNA 1000 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。</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、AZT 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。</p>
--	--

<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"> ・ cART がおこなわれているにも関わらず、HIV RNA 1000 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。 ・ <u>cART がおこなわれ HIV RNA 1000 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 RNA 1000 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 ・ 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。<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
---	---

<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。 <p>経膈分娩を選択せざるを得ない場合</p> <ol 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
------------------------------------	--

(参考)

以下に分娩方法に関する英国のガイドライン（一部抜粋：BHIVA guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012 (May 2014 interim review)）を紹介する。

- ・ 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
- ・ 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、待機的帝王切開が考慮されるべきである。
- ・ 36 週時、 ≥ 400 HIV RNA コピー/ml の場合、待機的帝王切開が推奨される。

英国とヨーロッパの国々の出版されたコホート調査では cART を受けていて < 50 HIV RNA コピー/ml の場合、どの分娩モードでも母子感染率は 0.5% 未満である。これらの研究では < 50 HIV RNA コピー/ml の場合、計画的経膈分娩を奨めている。

英国とアイルランドで 2000 年から 2006 年までに cART を受けた妊婦の感染率は待機的帝王切開 (0.7%; 17/2286) で計画的経膈分娩 (0.7% ; 4/559; AOR 1.24; 95% CI 0.34-4.52) で差異はなかった。cART をうけた妊婦の平均ウイルス量は 50 HIV RNA コピー/ml (IQR 50-184)、未満であった。分娩時ウイルス量が 50 未満 RNA コピー/ml であったが母子感染を起こした例は 2117 例中 0.1% (3 例) であった。3 例中 2 例は陣痛前の待機的帝王切開 (0.2%, 2/1135) で 1 例は計画的経膈分娩 (0.2%, 1/417) で ; 3 例中 2 例は胎内感染 (HIV DNA PCR 陽性分娩時) であった。この研究ではウイルス量が 50 RNA コピー/ml を超える例での母子感染はなかった。しかし、cART によるコントロール、分娩モード、妊娠週数を多変量解析すると抗ウイルス量の未実施によるウイルス量の増加や分娩モードにより 2 から 4 倍 log の感染率の増加がある。

ANRS (National Agency for AIDS Research) のフランス周産期コホート調査では 1997 年から 2004 年までに cART を受けている妊婦は 48% だった。分娩時ウイルス量が 400 未満であった cART を受けている妊婦では帝王切開で 3/747 (0.4%)、経膈分娩で 3/574 (0.5%) と分娩モードによる母子感染率の差異はなかった ($P = 0.35$)。この調査では分娩モードの効果について、分娩時 1 万コピー以上の場合に待機的帝王切開には何ら予防的効果はなかった (OR 1.46; 0.37-5.80)。分娩時のウイルス量が 50 未満であった場合母子感染率 0.4% 未満だったがその場合の分娩モードに記載されていなかった。

それに引き換え、1985 年から 2007 年までに対比 提供している 5238 人の ECS (European Collaborative Study) の西ヨーロッパの調査では、400 未満で分娩した 960 人の中で、cART と早産を考慮しても待機的帝王切開は母子感染率 (AOR 0.2 ; 95% Ci) (0.05 - 0.65) を 80% 低下させた。ウイルス量 50 未満の 599 人中、2 例の母子感染率 (0.4%) で、1 例は 34 週未満の早産で、1 例は 37 週の帝王切開であったがより一層の分析は可能ではなかった。

上記 2 つの母子感染率の分娩法穂による効果の差はウイルス量の測定方法が 400 未満であったのでよく説明できない。別のコホートではウイルス量が 400 未満で大きな差異があると推計する報告もある。50 未満あるいはさらに低い値をカットオフとする現在のウイルス量測定方法では 50 から 399 のウイルス量で母子感染率に差異があるとの推測を可能にする。

ウイルス量が 50-399 HIV RNA コピー/ml で分娩モードによる母子感染率の差異が出版されたデータで唯一判明しているのは英国とアイルランドのコホート調査 200-2011 である。その報告では「すべての分娩モードで、母子感染率は 50-399 HIV RNA コピー/ml (1.04%, 14/1349), は 50 未満(0.09%, 6/6347, $P < 0.001$ に比べ明らかに高かった)。50—399 HIV RNA コピー/ml の場合の母子感染リスクは胎内感染を除外すると待機帝王切開群で 0.26% (2/777)、計画的経膣分娩群で 1.06% (2/188) ($p=0.17$)であった。再度、 < 50 HIV RNA コピー/ml の場合、待機的帝王切開のメリットはなく計画的経膣分娩を推奨する。

(参考)

UK ガイドラインに沿った Planned Vaginal Delivery (あらかじめ経膣分娩をしようと決めて行う経膣分娩：当研究班から UK ガイドライン編集委員に直接問い合わせた結果)の説明

- i) 本来の意味は分娩が終了し、データベースに登録する際に Planned Vaginal Delivery であったかどうかを判断するというものである。
- ii) UK ガイドラインの推奨に従い、妊娠 36 週でウイルス量の測定を行い、ウイルス量が少なく cART を行なっている妊婦は本人と助産師 (and/or) 産科医師で経膣分娩をするかどうかを決定する。ここで経膣分娩を選択した場合 Planned Vaginal Delivery となる。あくまで取り決め (arrangement) であり同意 (consent) や許可 (authorization) ではない。
- iii) 妊娠 36 週でのウイルス量が 50 RNA コピー/ml 未満であり産科的禁忌がなければ Planned Vaginal Delivery が推奨される。
- iv) 妊娠 36 週でのウイルス量が 50-399 コピー/ml の場合は実際のウイルス量やウイルス量の増減の推移や治療の期間、アドヒアランス、産科的因子、妊婦さんの見解などを総合し、Planned Cesarean Section が考慮されるべきである。
- v) したがって Planned Vaginal Delivery を定義するためには cART を行なっている妊婦すべてに妊娠 36 週でウイルス量の検査を行う必要がある。
- vi) Planned Vaginal Delivery でない経膣分娩 (Unplanned Vaginal) は早産や予定の帝王切開の前に急速に分娩が進行した場合、自宅分娩の場合など非常に限られることになる。

【文献】

- 1) International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* 1999; 340: 977-987.
- 2) Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS* 2008; 22: 973-981.
- 3) Annemiek de Ruiter, Graham P Taylor, Polly Clayden, et al. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012 (2014 interim review): *HIV Medicine* (2014), 15 (Suppl. 4), 1-77
- 4) Cotter AM, Brookfield KF, Duthely LM et al. Duration of membrane rupture and risk of perinatal

transmission of HIV-1 in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 482-485.

- 5) Deborah Money, Karen Tulloch, Isabelle Boucoiran, et al., Guidelines for the Care of Pregnant Women Living With HIV and Interventions to Reduce Perinatal Transmission, *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36(8 eSuppl A):S1-S46
- 6) Townsend C, Byrne L, Cortina-Borja M et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. *AIDS* 2014; 28:1049-1057.

4) 早産・前期破水の対応

(要約)

早産と早期の前期破水の最適なマネジメントについて最適な説明をするデータはないが、分娩のタイミングの決定はNICUメンバーの入った集学的チームで決定すべきである。

(解説)

プロテアーゼ阻害剤を含む多剤併用療法を受けている妊婦では、わずかながら早産のリスクが高まるとされている。しかし、数々の後方視的なコホート研究において、議論の交わされているところであり確定的ではない。また、リスクが高まると報告している研究においても、高まるリスクは軽度であると報告している。1)-7)したがって、治療を受けているHIV感染妊婦では切迫早産や前期破水となる可能性は変わらないかやや高くなると言えよう。

cARTの始まる前の時代では破水後の経過時間が4時間を超えると未治療あるいはAZT単独療法群では母子感染率が明らかに高くなることが示唆されている8), 9), 10)。広く引用されているメタ分析(ウイルス量のデータは未)では、相対的に破水後1時間ごとに感染リスクが2%ずつ上昇する((AOR1.02)感染は破水後12時間で12%から19%上昇するといわれた11)。

cARTがはじまって以来、母子感染率は、cARTでは破水後6時間を境に無治療群と治療群が0.8%と0.0%の差があった12)。早産と早期の前期破水の最適なマネジメントについて最適な説明をするデータはない。いくつかの因子、例えば正確な妊娠週数、利用可能な利用可能な設備、母体のウイルス量、感染や子癇前症がある場合それらを評価し方針決定をしなければいけない。胎児肺成熟を促すため、ステロイドの母体投与は考慮し日産婦のガイドラインに従い投与する。遷延分娩の際は適切な抗生物質を投与する13)。分娩のタイミングの決定はNICUメンバーの入った集学的チームで決定すべきだ。

日本においても妊娠前から多剤併用療法を受けている妊婦が徐々に増加しており、妊娠発覚時において良好なコントロールが得られている妊婦も存在している。一方で、妊娠を契機に妊娠発覚時に感染が判明しコントロール不良な妊婦もまだまだ多いと思われる。HIV陽性妊婦の治療歴、発症時のウイルス量によって、母子感染のリスクは異なる。

また、発症時の妊娠週数も問題となる。すなわちHIV感染のリスクを除いた時の未熟性に由来する生命予後と、HIV感染リスクのどちらを選択するかジレンマが存在する。例えばおよそ妊娠34週前後以降の陣痛発来あるいは前期破水であればすみやかに帝王切開をすればよいと思われるが、それ以前の時期であればHIV母子感染リスク以前にNICUを併設する施設でなければ生命予後そのものが非常に厳しいという現実が存在する。

そのため、HIV陽性妊婦の治療歴、発症時のウイルス量、発症時の妊娠週数・胎児発育より考慮したその施設における新生児の管理能力に合わせて、対応は個別に考えるべきである。

i) 十分な抗ウイルス療法を受けており、ウイルス量のコントロールが良好な妊婦の対応

長期にわたる前期破水の症例をふくむケーススタディでは、破水の時期にかかわらず十分な抗ウイルス療法を受けていたグループからは母子感染がなかったことが述べられている。14)-16) また、ウイルス量が 1000 コピー/ml 以下の場合、あるいは妊娠中に多剤併用療法を受けている場合には 4 時間以上の前期破水であってもリスクファクターとはならず、母子感染に関連するリスクファクターは、抗ウイルス薬を投与していないかあるいは投与していても単剤の場合、あるいはウイルス量が 1000 コピー/ml 以上の場合であると報告されている 17)。

これらを考慮すると、管理の方法、分娩時期の選択は、産科的適応によってなされるべきと考えられる。また、胎児肺成熟促進のための母体に対するコルチコイド投与を中止するべきとした報告は存在しない。

ii) ウイルス量のコントロールが不十分、あるいは治療歴が不明な妊婦の対応

ウイルス量が 1000 コピー/ml 以上で、破水から 4 時間以内の分娩であれば母子感染率は 3.8%、破水から 4 時間以上の分娩であれば 4.9% であると報告されている 18)

陣痛発来あるいは前期破水をした場合には AZT を点滴しつつ可及的すみやかに帝王切開をとることになるが、問題は前述した妊娠週数にある。妊娠 33 週以前の分娩では、満期産の 6 倍の母子感染率の増加が見られるとした報告もある 19)。この問題に関してのガイドラインはアメリカでもいまだ明確ではないため、個別に判断せざるをえない。

iii) 分娩方法について

アメリカのガイドラインにおいては、保存的治療後の分娩方法に関して帝王切開の有意性は不明としており、経膈分娩でも母子感染率には差はないとしている。しかし、日本においては急速に経膈分娩に至る例を除けば、現時点では前項で述べたように医学的な側面というよりは社会的な側面より選択的帝王切開による分娩が望ましい。なお、日本では保存的療法の際に頻用される塩酸リトドリンは諸外国ではほとんど使用されておらず、これに関するデータは全く見当たらないが使用しても問題はないと思われ、各施設で行われている一般的な治療をすればよいと考えられる。

【文献】

- 1) Kourtis AP, Schmid CH, Jemieson DJ, Lau J. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis. AIDS 2007; 21:607.
- 2) Townsend C, Schulte J, Thone C, et al. Antiretroviral therapy and preterm delivery—a pooled analysis of data from the United States and Europe. BJOG 2010; 117:1399
- 3) Powis KM, Kitch D, Ogwu A, et al. Increased risk of preterm delivery among HIV-infected women randomized to protease versus nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HAART during pregnancy. J infect Dis 2011; 204:506.
- 4) Rubin C, Spaenhauer A, Keiser O, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and premature

- birth: analysis of Swiss data. *HIV Med* 2011; 12:228.
- 5) Lopez M, Figuaras F, Hernandez S, et al. Association of HIV infection with spontaneous and iatrogenic preterm delivery: effect of HAART. *AIDS* 2012; 26:37.
 - 6) Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, et al. Premature delivery in HIV-infection women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost? *Clin Infect Dis* 2012; 54:1348.
 - 7) Patel K, Shapiro DE, Brogly SB, et al. Prenatal protease inhibitor use and risk of preterm birth among HIV-infected women initiating antiretroviral drugs during pregnancy. *J Infect Dis* 2010; 201:1035.
 - 8) Landesman SH, Kalish LA, Burns DN et al. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. The Women and Infants Transmission Study. *N Engl J Med* 1996; 334: 1617-1623.
 - 9) Van Dyke R, Korber B, Popek E et al. The Ariel project: a prospective cohort study of Maternal-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in the era of maternal antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1999; 179:319-328.
 - 10) Minkoff H, Burns DN, Landesman S et al. The relationship of the duration of ruptured membranes to vertical transmission of human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 585-589.
 - 11) International Perinatal HIV Group. Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from 15 prospective cohort studies. *AIDS* 2001; 15: 357-368.
 - 12) Garcia-Tejedor A, Perales A, Maiques V. Duration of ruptured membranes and extended labor are risk factors for HIV transmission. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 82: 17-23.)
 - 13) Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD001058.
 - 14) Aagaard-Tillery KM, Lin MG, Lupo V, et al. Preterm premature rupture of membranes in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women: A novel Case Series. *Infect Disease in Obstet Gynecol*. 2006; Article ID 53234, 1-7.
 - 15) Alvarez JR, Bardeguéz A, Iffy L, et al. Preterm premature rupture of membranes in pregnancies complicated by Human immunodeficiency virus infection: A single center's five-years experience. *Human immunodeficiency virus infection: A single center's five-years experience. The Journal of Maternal-fetal and Neonatal Medicine*. 2007; 1-5, First article.
 - 16) Minkoff H, Burns DN, Landesman S, et al. The relationship of the duration of rupture membranes to vertical transmission of human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:585.
 - 17) Cotter A, Duthey ML, Gonzalez-Quintero V, et al. Duration of membrane rupture and vertical transmission of HIV: Does the four hour rule still apply? *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191(6 suppl 1):S56.
 - 18) Cotter AM, Brookfield KF, Duthely LM, et al. Duration of membrane rupture and risk of perinatal transmission of HIV-1 in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:482. e1.
 - 19) Warszawski J, Tubiana R, Chenadec JL, et al. Mother-to-child HIV transmission despite

antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. AIDS 2008 I 22: 289-299.

5) 分娩中の AZT 投与

(要約)

cART を投与したにもかかわらず、妊娠 36 週の HIV-RNA 量が感度以上の場合 AZT 静注使用する。HIV 感染が不明の妊婦が陣痛発来のため来院した場合には、迅速 HIV 検査を行い、陽性であれば確認検査をまずに AZT の点滴を開始し児には AZT を投与する。もし、確認検査が陽性であれば児に 6 週間 AZT を投与し、陰性であれば中止する。

(解説)

当初、HIV 感染妊婦の母子感染は子宮内感染、分娩中血液暴露および母乳からの感染を通じて成立するとされた。

はじめて予防の効果を示したのは ACTG076 で、AZT の妊娠第 3 期前の経口投与、静脈投与、6 週間の新生児に経口投与と人工乳保育は 67%母子感染率を下げた 1)。AZT の静脈投与は AZT 単独療法に含まれる。しかし、静脈投与の AZT の効果ははっきりしていない。ニューヨーク州の HIV 診断センター (1995-1997) のデータでは AZT の静脈単独投与では感染率を下げない (10%、95%CI 4.1-17.5%) と示唆された、分娩後 48 時間以内の新生児への静脈投与で同様の効果 (9.3% : 95% CI 4.1-17.5%) だった 2)。フランスからのデータからは母体血漿中ウイルス量が 1000 コピー/ml を超える場合を除き、cART を受けた妊婦の AZT の分娩中静脈内投与は母子感染を予防しないし、新生児集中治療を受けた場合も効果が見られない 3)。

cART 時代になってからの AZT の静脈投与は一般にエビデンスが弱い。しかしフランスのコホート調査では cART 中の血漿中ウイルス量が 1000 コピー/ml を超える場合、AZT 静脈投与を支持していた。未治療例の分娩やウイルス量不明例ではベネフィットがあるということだが、ニューヨーク州のデータでは支持されなかった。

cART をおこなっても血漿中ウイルス量が 50-1000 コピー/ml 場合は分娩モードに関係なく AZT の静脈投与を考えてもよいのではないか。ジドブジンの静脈投与は分娩時や帝王切開時に cART を受けていてウイルス量が感度以下では推奨しない。

(AZT の入手方法については HIV 母子感染予防対策マニュアル第 7 版 <http://api-net.jfap.or.jp/library/guideLine/boshi/>を参照されたい。)

【文献】

- 1) Connor EM, Sperling RS, Gelber R et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med 1994; 331: 1173-1180.
- 2) Wade NA, Birkhead GS, Warren BL et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. New Engl J Med 1998; 339: 1409-1414.
- 3) Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L et al. Is intrapartum intravenous zidovudine for prevention of mother-to-child HIV-1 transmission still useful in the combination antiretroviral therapy era? Clin Infect Dis 2013; 57: 903-914.

(参考)

血中 HIV と頸管あるいは膣分泌物の HIV のかい離について

経管や膣内の洗浄液の HIV DNA と HIV RNA は、独立な母子感染因子考えられていた 1)、2)。英国とアイルランド、フランスにおける大規模なコホート調査では、感度以下に低下したウイルス量の症例では計画的経膣分娩群と計画的帝王切開群において母子感染率に差異は認められなかった。cART により血中で感度以下になった経管内のウイルス量と血液中のウイルス量との不一致例であっても、母子感染率に与える影響は少ない 3)。この現象の臨床的意義は、クリアでなく、より一層の研究がなされるべきだ。小規模試験であるが、cART で < 50 HIV RNA コピー/ml の場合、羊水穿刺や破水後の時間経過による母子感染リスクに対する安心する結果がある。

母子感染と侵襲的な経膣分娩（器具を使った分娩、羊水穿刺、側切開など）の関係は cART の時代になってからほとんど認められていない 4)。従って、血漿中と生殖器内のウイルス量不一致がある可能性あるものの、血漿中ウイルス量に基づいて経膣分娩が決定された cART の女性において、分娩誘導だけでなくこれらの産科手技をやめるというエビデンスはないと思われる。

【文献】

- 1) Tuomala RE, O' Driscoll PT, Bremer JW et al. Cell-associated genital tract virus and vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 in antiretroviral-experienced women. *J Infect Dis* 2003; 187: 375-384.
- 2) Chuachoowong R, Shaffer N, Siriwasin W et al. Short-course antenatal zidovudine reduces both cervicovaginal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels and risk of perinatal transmission. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *J Infect Dis* 2000; 181: 99-106.
- 3) Cu-Uvin S, DeLong AK, Venkatesh KK et al. Genital tract HIV-1 RNA shedding among women with below detectable plasma viral load. *AIDS* 2010; 24: 2489-2497.
- 4) Peters H., Francis K., Harding K., Tookey PA., Thorne C. : Operative vaginal delivery and invasive procedures in pregnancy among women living with HIV. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Dec 24;210:295-299.

6. 児への対応

1) 児への抗ウイルス薬予防投与

(要約)

HIV 母より出生した児に対しては母児感染を予防する目的で、すべからく抗ウイルス剤の投与を行う。予防的抗ウイルス剤の投与はできる限り早く、出生後 6-12 時間以内に行う。予防法のタイプ（単剤あるいは多剤）は母のウイルス的なステータスによる。本邦では母のウイルス量が感度以下であれば、出生後 6-12 時間以内に、AZT4mg/kg ×1 日 2 回開始する。状況により 3 剤投与を行う。

(解説)

出生後の管理は、各施設における帝王切開により出生した新生児の保育方法に準じる。

母子感染の診断のための採血は、低血糖のリスクがなく、呼吸状態が安定していれば、出生 48 時間以内に静脈穿刺または手背からの滴下採血で、RT-PCR による HIV-RNA 定量を行う。血糖のみの採血時には、足底採血も可である。

母のウイルス学的状況がローリスクの場合 1)

すべての出生児に AZT 単独、あるいは AZT を含めた併用療法を 4 週間投与する。

i) AZT シロップ投与法 1)

生後 6~12 時間までに AZT シロップの経口投与 (PO) を開始する。投与方法は 1 回量 4mg/kg を 12 時間毎とし、これを生後 4 週まで継続する。母体の治療経過要良好例では 4 週間投与も可能である。AZT シロップの入手方法については前項を参照のこと。なお、本シロップは常温で保存可能である。

ii) 在胎 35 週未満の早産児に対する投与法 1), 2), 3)

AZT は肝臓でグルクロン酸抱合を通じて不活発な代謝物となるが、新生児ではグルクロン酸抱合の代謝機構がまだ未熟なため、AZT の半減期は延長する。早産児では、その代謝機構はさらに未熟であり、AZT のクリアランスはさらに延長していると考えられる。そこで、

- ・在胎 30 週以後 35 週未満： 2mg/kg PO (1.5mg/kg IV) を 12 時間毎、2 週間経過後は 8 時間ごとで投与する。
- ・在胎 30 週未満： 2mg/kg PO (1.5mg/kg IV) を 12 時間毎、4 週間経過後は 8 時間ごとで投与する。

iii) AZT 投与による副作用 4), 5)

AZT 投与による合併症として、貧血が報告されているため、血液一般検査を AZT の投与前、投与後に行う。特に、出生時すでに貧血が認められる場合や、早産児への投与の際に注意が必要である。おおむね生後 12 週までに改善するが、貧血の程度によ

り、エリスロポイエチン投与や輸血を考慮する。また、母体が多剤併用療法を受けていた場合は、児に肝機能障害や好中球減少の報告もあることから適宜検査を追加する。

iv) AZT 投与期間

HIV の母子感染予防対策（妊娠・分娩中の母体と新生児への抗ウイルス薬投与、選択的帝王切開術、母乳禁止のすべて）が実施された場合の感染率は 1%未満であること、および生後 4 週間までに繰り返された採血で HIV の PCR が陰性であった場合、非感染である確率が 100%に近いことから、AZT による重篤な副作用が懸念される場合は、その投与期間を 4 週間程度に短縮する。

v) 母体ハイリスクの場合 AZT を含めた併用療法（対象は正期産児のみ） 1)

以下の状況では①～②の併用療法を検討する。

- ・分娩までに母体の感染が十分にコントロールされていなかった。
- ・感染事実が分娩直前に判明し、母体が分娩中に AZT 点滴投与のみ受けた。
- ・感染事実が分娩直後に判明し、母体が母子感染予防対策を受けていなかった。
- ・母体が薬剤耐性ウイルスに感染している。

①NVP（生後 14 日以内）併用

AZT に追加する場合、初回を生後 48 時間以内、2 回目を初回の 2 日後、3 回目を 2 回目の 4 日後に一日一回経口投与する（投与量は、体重 1.5-2 kg：8 mg、>2 kg：12 mg）。

②3TC（生後 4 週まで）併用

AZT に追加する場合、2mg/kg を一日二回経口投与する。

AZT+3TC では貧血および顆粒球減少のリスクが高いことから、AZT と NVP の併用が今後検討されるべきである。

①②とも安全性・有効性に関して国内外ともに十分なデータが存在しないことから、使用にあたっては小児 HIV 診療の専門家に相談して、母親・家族と協議することが必要である。

【文献】

- 1) 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 2016 OCT 26
- 2) 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 Transmission in the United States. (May 24, 2010)
- 3) Capparelli EV et al. Pharmacokinetics and tolerance of zidovudine in preterm infants. J Pediatr. 142: 47-52, 2003
- 4) Mussi-Pinhata MM et al. Maternal antiretrovirals and hepatic enzyme, hematologic abnormalities among human immunodeficiency virus type 1-uninfected infants: the NISDI

perinatal study. *Pediatr Infect Dis J.* 26:1032-1037, 2007

- 5) Cornelia FS et al. Hematologic effects of maternal antiretroviral therapy and transmission prophylaxis in HIV-1-exposed uninfected newborn infants. *JAIDS.* 45:43-51, 2007

7. 産褥の対応

1) 母乳

(要約)

母体の抗 HIV 療法の有無や CD4 数、HIV ウイルス量にかかわらず、児へは人工乳を与える。

(解説)

HIV は母乳を介して感染する。母乳を与えることで児に感染する可能性があることを両親に説明し、止乳を行う。

止乳に使われる薬剤では、カベルゴリン (カバサール®) がよく使用される。これは 1 回の投薬で止乳できることが多く、副作用発現率が低い。

しかし、CYP3A4 によって代謝されるため、プロテアーゼ阻害薬の血中濃度が上昇する可能性があるため、注意が必要である。

2) 産後の抗 HIV ウイルス療法

(要約)

基本的には、産後も cART を継続する。

【文献】

- 1) Philippe Van de Perre, M.D., Arlette Simonon, Ph.D., Philippe Msellati, M.D., Deo- Gratiias Hitimana, M.D., Dolores Vaira, M.S., Anatholie and et al.. Postnatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. A prospective cohort study in Kigali, Rwanda. N Engl J Med 1991; 325: 593-598 August 29
- 2) Miotti PG, Taha TET, Kumwenda NI, Broadhead R, Mtimavalye LAR, Van der Hoeven L, Chipangwi JD, Liomba G, Biggar RJ. HIV Transmission Through Breastfeeding A Study in Malawi. JAMA. 1999;282(8):744-749
- 3) Human milk, breastfeeding, and transmission of human immunodeficiency virus type 1 in the United States. American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric AIDS Pediatrics. 2003 Nov;112(5):1196-205.

8. 未受診妊婦の対応

(要約)

分娩場所、時期、方法、cART 開始等を早急に産婦人科、内科、小児科 (NICU) メンバーの入った集学的チームで決定する。基本的な分娩方法は帝王切開を推奨する。

未受診妊婦の定義；妊娠初期より定期的な妊婦健診を施行しておらず、週数にかかわらず 2 週間以内に分娩となる可能性のある妊婦とする。

- ① 陣痛発来していないが、妊娠後期にはじめて医療機関を受診し、HIV スクリーニングおよび確認検査で HIV 感染が判明した場合
- ② 陣痛発来もしくは破水にてはじめて医療機関を受診し、緊急の感染症スクリーニングにおいて HIV スクリーニング検査が陽性となり、確認検査をする時間的余裕がない場合もしくは、初期妊婦健診での HIV スクリーニングは陰性であったが、何らかの事情で緊急帝王切開となり、術前 HIV スクリーニングで陽性となった場合

(解説)

- ① 基本的には AIDS 拠点病院に速やかに紹介する。
妊娠後期に HIV 感染判明した場合の cART 項目を参照し、可及的速やかに cART を開始する (AZT+3TC+RAL+LPV/r)。薬剤耐性検査を確認の後必要があれば cART を変更する。(ABC+3TC,or TDF+FTC) +RAL+DRV/r
分娩方法、分娩中の AZT 投与等に関しては、ウイルス量によって前項目に沿って決定する。
- ② AIDS 拠点病院ではない場合が想定される。確認検査の結果待つまで、まずは以下確認する項目を慎重に妊婦および家族またはパートナーに聴取する。
 - A 妊婦および夫. パートナーのリスク行動
(妊娠前および妊娠中の不特定多数との性交渉、薬物使用など)
 - B 夫. パートナーの HIV 感染の有無

感染リスク判定をする

以下のいずれか一つ以上が該当する場合は高リスクとする。

1. 妊婦および夫. パートナーのリスク あり
2. 夫. パートナーの HIV 感染あり
3. HIV スクリーニング検査抗体価高値

高リスクの場合は、確認検査の結果が出るまで、HIV 陽性例として全例予防措置を行う。高リスクではない場合でも、妊婦、家族、パートナーの強い希望があれば予防措置を行ってもよい。一つも該当しない場合は、妊婦、家族と相談の上、確認検査で陰性が確定されるまでスタンダードプリコーションを徹底し、通常分娩でよい。

予防措置について

1. 分娩までの時間的余裕がある場合は AIDS 拠点病院へ搬送する。
2. 搬送の時間がないと判断した場合でも、近隣の AIDS 拠点病院へ連絡し、対応経験のある産科医師、感染症専門医師、小児科医師や助産師と連絡をとる。緊急で AZT 静注薬や新生児への投与薬剤を搬送可能な場合は柔軟に対応する。

この場合の対応は、できるだけ分娩直前に HIV ウイルス量が感度以上の場合の分娩に沿って行う。

当該施設で、緊急帝王切開が間に合う状態であれば、緊急で帝王切開術を行う。間に合わない状態であれば、スタンダードプリコーションを徹底して、経膈分娩を試みる。

新生児に関しては、家族と相談の上、母体が HIV 感染している可能性が高ければ、AIDS 拠点病院へ搬送し、cART を開始する。