

令和2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感染者の妊娠・出産・予後に関する疫学的・コホートの調査研究と情報の普及啓発法の開発  
ならびに診療体制の整備と均てん化に関する研究」班

分担研究報告書

研究分担課題名：HIV感染女性と出生児の臨床情報の集積と解析およびウェブ登録によるコホートシステムの全国展開

研究分担者：田中瑞恵 国立国際医療研究センター 小児科 医師  
研究協力者：外川正生 大阪市立総合医療センター小児医療センター  
小児総合診療科・小児救急科部長  
兼重昌夫 国立国際医療研究センター 小児科 医師  
細川真一 愛育病院 新生児科 医師  
前田尚子 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 小児科 医長  
寺田志津子 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 小児科 科長  
中河秀憲 大阪市立総合医療センター感染症内科 医長

要旨：

全国病院小児科に対して通算22年目となるHIV感染妊婦から出生した児（子ども）の診療実態を調査した。一次調査の結果を受けて、18施設に対して2次調査を行った。子どもを診療した18施設に対して2次調査を行い、94%の施設から29例の回答を得た。更に、昨年度調査依頼をした1施設から本年度に2例の回答を得た。以上の2次調査の結果、31例の回答を得たが、同一3例が複数施設での報告、4例が既報例、1例が期間外の出生で調査対象にならなかった為、新規症例23例となり（うち2019年9月以前の症例7例：以下同）これら23例について検討した。23例には品胎1組、双胎1組を含んだ。感染例の報告はなかった。地域別出生数は近畿が最多で、北海道からの報告はなかった。母親の国籍は日本11例であった。妊婦へのARTは妊娠中期までに全例で施行されていた。分娩前のウイルスコントロールは良好だった。分娩様式は全例で帝王切開だった。児の感染状況は、非感染が17例、未確定が6例だった。全例がAZT単剤の予防内服をしており、貧血が高頻度で認められたが、輸血が必要な重症例は認めなかった。感染児は報告がなかったが、非感染児として新たに報告された2例の同胞として感染児の存在が明らかになった。詳細は不明である。今回の調査結果、累計報告数は625例であった。感染／非感染／未確定の内訳は感染55例、非感染450例、未確定120例となった。

フォローアップシステムの構築では、NCGMでのパイロット研究の継続および、全国展開に向け、研究計画書を立案、研究を開始した。パイロット研究では、NCGMの倫理委員会で平成29年8月2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-002104-01）。倫理委員会の承認後、平成29年8月23日から症例の登録を開始し、2021年2月26日現在、計28例が登録されたが、1例の脱落があり現在27例の登録がされている。多施設コホート研究は、主施設である国立国際医療研究センター倫理委員会審査の承認を2020年4月2日に得た（承認番号：NCGM-G-003469-00）。多施設コホート研究への移行について説明し同意を得た。2021年2月28日現

在、22 例から同意を取得した。また、他施設からは、2021 年 2 月 28 日現在、新たに 2 例の登録があった。

## A. 研究目的

### 1) 小児科二次調査

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

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

### 2) コホートシステムの開発

①従来の小児科二次調査では、長期予後についての調査は困難であり、コホートシステムの開発により、HIV 陽性女性から出生した児の長期予後を調査することを目的とする。この 3 年間で、現在単施設である研究施設を、4 施設程度に拡大することを目的とする。

②症例の集積を図り、妊娠した女性および出生児の長期予後についてデータを集積する。

③また、システムを通じた患者支援ツールについて検討する。

## B. 研究方法

### 1) 小児科二次調査

全国の小児科を標榜する病院にアンケート調査（吉野班による小児科一次調査）を行い、子どもの診療経験について匿名連結不能型で発生動向を把握した。全国の小児科を標榜する病院に対し一次調査用紙を送付し、返信はがきにより回答を得た。質問は以下に該当する症例数を問うものであった。

質問 1. 2019 年 9 月 1 日～2020 年 8 月 31 日までに出生した症例（新規症例）

質問 2. 2019 年 8 月 31 日以前に出生した症例で、過去の調査に報告していない症例（未報告症例）

上記質問に対しての有効回答の解析を行った。

この一次調査で把握された症例について、将来の追跡調査を目的とした匿名連結不可能型の詳細な二次調査を行った。

尚、一部症例登録用紙の改訂を行った。それに伴い、国立国際医療研究センター倫理委員会で審査し、平成 28 年 8 月 8 日付で承認された。（研究名：HIV 感染妊婦から出生した児の実態調査、承認番号：NCGM-G-001874-01）

### 2) コホートシステムの開発

H27～29 年に開始した、NCGM でのパイロット研究を踏まえ、HIV 陽性女性および出生児のコホート調査を全国展開する。研究は、web 登録で行い、医師（医療者）および、対象に対して健康調査を行う。

わが国における、HIV 陽性女性から出生児の長期予後、罹病、成長・発達についてコホート研究を行うための、システム立案を行う。前年度まで施行していた、小児長期予後についての研究結果や、各国のコホートシステムを参考に、わが国で実行可能なシステムを検討する。登録症例について、半年（もしくは 1 年）に一度、現況、罹病、成長・発達（児のみ）について、対象による現況入力および、主治医による web 登録し、データセンターでデータ管理する。女性のフォロー中に、妊娠があれば、その時点で、妊娠・出産の状況も登録し、児も登録する。集計されたデータをもとに、1 年に一度解析を行い、報告する。

全国展開に向けては、昨年度パイロット調査を継続する中で明らかとなった問題点、患者の移動（転院）についても配慮されたシステムの在り方について検討し、その内容を反映した研究計画を立案する。

（倫理面への配慮）

本調査は「人を対象とする医学系研究に関する

倫理指針」及びヘルシンキ宣言を遵守して実施する。当調査の扱う課題は HIV 感染を中心に、その周産期・小児医療、社会医学との関わりであり、基本的に「倫理面への配慮」は欠くべからざるものであり、細心の注意をもって対処する。

### C. 研究結果

1) 令和2年(2020)年度小児科二次調査結果  
診療経験あり 18 施設に対して当分担任研究班が詳細な二次調査を行った。その結果、2020年2月10日現在、回答無しは1施設2症例(一次調査回答1例、2018年の未報告症例1例)だった。以上から二次調査に対する施設回答率は、17/18施設(94%)だった。

回答のあった17施設中、今年度初めて報告があったのは2施設だった。診療経験ありの施設毎の症例数は1~4例であった。この17施設から得た29例と、2018年調査の回答が遅れて届いた1施設から得た2例の計31例が今年度小児科二次調査で得た症例となった。内訳は2019年9月1日~2020年8月31日出生の児(新規症例)19例、2019年8月31日以前に出生した児(未報告症例)12例の計31例だった。このうち未報告症例の4例は既報、1例は期間外の誤報と判明。また、新規症例の中に同一症例と思われる2施設からの重複報告が3組あった。よって、今回調査によって得た新規報告は23例だった。最終的に新規症例として15施設から23例の報告について詳細に検討した。23例のうち、2019年9月1日~2020年8月31日出生の児は16例、2019年8月31日以前に出生した児は7例だった。

児については、この23例について以下の解析を行った。また、本年は双胎1組、品胎1組を含むため、母体数は20例であり、母体に関するデータについては総数20例で解析を行った。

カッコ内は、総数のうち2019年8月31日以前に出生した例数を示す。

#### ①年次別出生数と感染状況

新規症例23例の出生年の内訳は、2008年1例、2013年1例、2014年1例、2015年1例、2018年3例、2019年6例、2020年10例だった。感染有無については17例が非感染であったが、6例(2019年出生1例、2020年5例)が未確定だった。

#### ②地域別出生数

関東甲信越4例、東北1例、中部5例(1例)、近畿7例(3例)、中国・四国4例(1例)、九州・沖縄2例(2例)で北海道からの報告はなかった。また、近畿7例は品胎、中国四国4例は双胎をそれぞれ含む。

#### ③母親の国籍

母親の国籍は日本11例(3例)で双胎1組を含んだ。外国9例(2例)で品胎1組を含んだ。

外国籍の詳細はアフリカ3例、西アフリカ1例、南アメリカ3例、東アジア1例(1例)、東南アジア3例(1例)だった。

#### ④実父の国籍と実父の感染状況

日本10例(5例)、外国10例(2例)で、感染状況は、陰性11例(4例)、陽性4例、不明5例(1例)だった。

#### ⑤同胞について

16例において同胞が1~2人あり、2症例で同胞の感染例があったが、この2症例は今年度、同時に報告された兄弟例の同胞であり、同一児である為、報告のあった感染例同胞は1例だった。

#### ⑥妊婦の感染判明時期と抗ウイルス薬投与状況

妊婦の感染判明時期は妊娠中が12例(4例)で10週から16週の間判明だった。妊娠前の判明は8例(1例)で、全例で出産前に母体の感染が判明していた。

妊婦へのART開始時期は、妊娠前から服用が8例(1例)、妊娠中開始が12例(4例)だった。妊娠中開始の12例はいずれも、16週から24週の間投薬開始しており、妊娠中期までにはARTが開始されていた。

薬剤名の詳細不明1例を除く19例について

キードラッグについて解析したところRALが双胎、品胎出産例を含む12例(3例)、DTGが2例(1例は14週からRALに変更)、ATV+RTVが1例、DRV+RTVが1例、LPV/RTVが3例(3例)であり、RALが最も多かった。バックボーンでは、TVDが品胎出産例を含む9例(3例)(1例は33週からEZCに変更)、DVYが4例(1例は14週からTVDに変更)、EZCが双胎を含む3例、AZT/3TC:1例(1例)、COM:2例(2例)(1例は23週からAZT/3TCに変更)であった。分娩時に使用されていたバックボーンでは、TVDが10例(3例)で最多であった。

#### ⑦分娩前妊婦の免疫学的・ウイルス学的指標

妊婦の分娩前のウイルス量(copies/ml)は19例で記載があった。20copies/ml以下が12例(2例)で、うち感度以下は9例だった。20-200copies/mlは品胎、双胎出産例を含む7例(4例)であった。高ウイルス量でコントロールが不良であると考えられた例は認めなかった。

妊婦の分娩前のCD4数(/ $\mu\text{l}$ )は双胎、品胎出産を含む18例で記載があり、109から713/ $\mu\text{l}$ に分布した。18例のうち、CD4数が500未満であったのは品胎を含む13例(4例)だった。13例のうち1例は200未満だった。

#### ⑧出生児の背景

出生した児の性別は、男児:女児10例(3例):13例(4例)だった。在胎週数は、37週以上11例(4例)だった。34週~36週の早産は双胎、品胎を含む12例(3例)だった。

分娩方法は全例で帝王切開で、そのうち品胎を含む5例(3例)は緊急帝王切開だった。

#### ⑨新生児への対応

新生児への抗ウイルス薬は、23例全例で投与されており、AZT単剤(静注含む)の投与であった。

AZTの投与回数は、4回/日が2例(1例)で、2回/日が21例(6例)だった。

投与期間は6週間が14例(6例)、4週間以上6週間未満が7例、2週間が1例、2週間未満が1

例(1例)であった。2週間未満の1例は1日と記載があったが副作用等の記載はなく、再度詳細を問い合わせたが返答が得られなかったため、投薬1日で終了した背景は不明である。23例全例で母乳は禁止されていた。

#### ⑩新生児における問題

新生児期に異常があったのは12例(4例)だった。詳細は、重複を含み、極低出生体重児3例、低出生体重児7例(2例)新生児一過性多呼吸が6例(2例)、RDSが2例(1例)、無呼吸発作2例、胃軸捻転1例だった。奇形は2例に認め、心室中核欠損症1例、頭皮欠損1例(1例)だった。また品胎の1例において生後2か月の頭部MRIで側脳室周囲にT1WI高信号域、T2低信号域が散見された。

貧血は19例(4例)において指摘されていた。最低Hb値は、8.1~10.3g/dlに分布していた。最低Hb値が、9g/dL未満だったのは7例(1例)だった。最低Hb値であった時期は、生後1ヵ月が16例(3例)、生後2ヵ月が3例(1例)だった。貧血の治療は、経過観察が6例、鉄剤投与が5例(1例)、エリスロポエチン、鉄剤の併用が8例(3例)であった。輸血施行例は認めなかった。

#### ⑪感染例について

今年度は感染例の報告はなかったが、本年新規報告例の同胞として未報告の感染例の存在が明らかとなった。

#### 2)小児科二次調査・追跡調査

昨年度調査時に1歳半に達しておらずHIV感染の有無が「未確定」で、自己中断や転院により追跡不可能となった症例を除いた9施設、11例について追跡調査を行った。併せて、2016年と2017年の調査時に「未確定」だった症例(2016年度:6施設、11例、2017年度:5施設、9例)についても同内容の追跡調査を行った。対象症例は31例だった。回答結果は2017年度報告の1施設のみ未回答で、19施設30例の回答があった。施設回答率は19/20施設で95%だった。返答あった30例のうち、25例で非感染が確定

していた。5例は未確定のまま追跡不能であった。また、追跡調査を行った30例全てにおいて、その後の発達障害や成長障害等は見られなかった。

### 3) 小児科二次調査 22年間のまとめ (表1)

今回の調査結果、累計報告数は625例であった。感染／非感染／未確定の内訳は、今回追跡調査で「未確定」から「非感染」に移行した情報も踏まえた結果、感染55例、非感染450例、未確定120例となった。また、「非感染」には、過去に報告を受けたが詳細な情報が得られなかった1例も含まれている。

### 4) フォローアップシステムの構築

今年度は、NCGMのパイロット調査の継続と、全国展開に向け研究を開始した。

#### ①パイロット調査の現況

2017年8月23日より、症例登録を開始した。2021年2月26日現在、28例の登録を得たが、1例が転院等で追跡対象外となり、27例の登録を継続している。本年度の登録例はなかった。

#### a. 同意取得状況 (図1)

同意については以下の4項目について取得した。

i. 医療者が、あなたの過去の診療状況および現在の状態の調査に回答すること

ii. 医療者が、あなたのお子さんの過去の診療状況および現在の状態の調査に回答すること

iii. あなたが、あなたの現在の状態の調査に回答すること

iv. あなたが、あなたのお子さんの状態の調査に

回答すること

それぞれ1~4の同意取得数 (%) は、28

(100%)、27 (96.4%)、25 (89.3%)、24 (85.7%) だった。

#### b. 回答状況 (図2)

本年度より、研究補助による入力、医師の確認という手順をとったため、医療者が回答すべ

きCRFは回答率100%となった。アンケート調査については、2019年4月、10月共に65.2%だった。

### c. 妊娠転帰 (図3)

2021年4月1日までに妊娠転帰が明らかとなったのは、のべ55例だった。転帰の内訳は、選択的帝王切開22例、緊急帝王切開7例、経膈分娩6例、自然流産4例、人工中絶16例だった。転帰年毎にみると、2007年以降に選択帝王切開の例が全例含まれていた。また、感染判明後に経膈分娩した例はなかった。

### V. 女性の現況 (図4)

登録例は、全例生存中であつた。2020年4月1日現在の年齢分布(カッコ内は出産歴あり)は、26~30歳が3例(2例)、31歳~35歳が5例(4例)、36~40歳が9例(7例)、41~45歳が5例(3例)、46~50歳が5例(4例)、50歳以上が1例(1例)だった。出生児の数は一女性あたり、1~3例だった。

### VI. 出生児の現況 (図5)

登録例は、25例で全例生存中であつた。感染児は1例、非感染児は24例だった。出生児の年齢分(2020年4月1日現在)は、0歳が1例、1~3歳未満が10例、3~6歳未満が5例、6歳以上が9例だった。

#### ②システム開発

JCRAC データセンターと協働してシステム開発を行った。データベースツールとして、REDCap (Research Electronic Data Capture) を採用した。REDCapは米国Vanderbilt大学が開発したデータ集積管理システム(EDC)である。アカデミック医学研究では世界標準になりつつある支援ツールで、REDCap Consortium Partnerになれば、米国Vanderbilt大学から無償でライセンスを受けられる。(アカデミアの場合) また、特徴として、収集データに対し、自身でサーベイやデータベースが自由にカスタマイズ可能、モバイルAppや活動量計などの連携が可能などである。今回、EDCとしてREDCap

を採用した理由として、1. データマネージメント業務を標準化、2. EDC 構築・運用コストの抑制、3. 研究者主導臨床研究では、プロトコル、CRF の変更が多いので迅速に eCRF の変更を行えるという点である。その中で、アカデミアで利用実績があり、導入・運用コストの低い EDC として REDCap 導入した。日本でも多くのアカデミアで導入が進んでおり、平成 26 年 2 月に Japan REDCap Consortium が大阪大学に設立されている。REDCap の作動環境は、1. アプリ REDCap ver6. 10. 32. 2. OS CentOS 7、3. Web Apache 2. 2. 15、4. DB MariaDB ver5. 5、5. 言語 PHP ver5. 3. 3、6. メール SMTP Email 2. 6. 6 である。JCRAC データセンターでは、サーバは JCRAC データセンター内に設置し、運用管理を実施している。

③多施設でのコホート研究 (JWCICS II) 計画  
本研究では、以下のことについて配慮し研究計画を立案した。

a. 新たな女性のリクルートは分娩歴のある女性のみとする。パイロット調査の対象女性は再同意が得られれば、規定の期間までは継続とする。施設は 4 施設限定で開始する。

施設は、

国立国際医療研究センター

大阪市立総合医療センター小児医療センター

国立病院機構名古屋医療センター

大阪医療センター

から開始し、徐々に拡大する。

b. 対象女性から出生した児のうち感染児は別個にコホートし、非感染児と観察項目を分け、データ入力をしやすくする。

c. 感染児については、二次調査から症例のリクルートを行い、施設を限定せず全国から症例をリクルートする。

d. 二次調査とコホートで得たデータを統合して利用できるように配慮する。

e. 女性のデータは、パイロット調査からの移行対象以外は、内科医師からのデータは取得せず、対象本人から情報を取得する。妊娠データにつ

いては引き続き、イベント発生毎に取得する。f. CRF は出来るだけ、個別にメールで URL 連携にし、入力時期を逸脱しないように配慮する。

g. 二次調査と重複登録はしない。

これらに伴い、パイロット調査で使用している RedCap を引き続き EDC として使用するが、多施設コホートでは仕様を変更した。

また、パイロット調査に参加している対象については、再同意を取得し、パイロット調査のデータは多施設コホートの新システムに移行する予定である。

#### ④多施設コホート調査の開始

2020 年 4 月 2 日付で、主施設である国立国際医療研究センター倫理委員会審査の承認を受けた (承認番号: NCGM-G-003469-00)。その結果を受け、研究参加 3 施設においても倫理審査を受け承認を得た。

2020 年 4 月 2 日以降、国立国際医療研究センターでは、パイロット調査参加者に対して、多施設コホート調査への移行について説明し同意を得た。2021 年 2 月 28 日現在、22 例から同意を取得した。

また、他施設からは、2021 年 2 月 28 日現在、新たに 2 例の登録があった。

#### ⑤産科・小児科二次調査との連携

コホート研究と、二次調査のデータを症例の重複なく統合して使用するため、産婦人科、小児科二次調査も RedCap を使用し、データ管理を web 化することとした。いままで産婦人科、小児科で個別に二次調査の観察項目を作成していたが、今後コホートから二次調査へのデータ移行を行うため、コホート調査と文言の統一を図った。また、コホートでは、観察項目は産婦人科領域、小児科領域で重複なく設計しているが、産婦人科、小児科二次調査では個別に郵送し、回答を得ているため、回答が必ずしも小児科、産婦人科の両方から得られるとは限らず、分娩週数等の重要な観察項目は産婦人科、小児科で重複して回答を依頼している。更に、コホート調査は経年でデータを取得するが、二次調

査は横断研究であり、同一の項目であってもどの時点のコホートデータを二次調査の項目として採用するのか、コホートでは小児科領域にある項目を産婦人科二次調査に移行、またその逆で産婦人科領域の項目を小児科二次調査に移行する場合があるなど、スムーズなデータ移行も可能にするための条件設定なども行った。上記のように二つの異なる手法の疫学調査のデータを紐づけする仕組みだけでなく、コホート調査と産科・小児科二次調査が連携をとれるように調査期間（当該年 3 月までに変更）、対象（産婦人科では転帰があった例のみ調査することに変更）の調整を図った。

#### D. 考察

##### 1) 小児科二次調査

本年度は、施設回答率は 94%と高水準であった。追跡調査においても 95%と高水準の施設回答率であり、調査として有効と考えられる。今年度の新規報告は 23 例であり昨年度と比較して報告数はやや減少傾向だった。更に本年度に出生した児は 19 例だった。20 例を下回りやや減少傾向にあった。SARS-Cov2 の流行により我が国の妊娠・出産数が更に減少しているが、その影響があったかについては、ここ数年のトレンドを検討する必要があると考えられた。

今年度は過去に報告がなかった 2 施設から新たに報告を受けた。報告施設のうち実際に症例のあった診療施設は累計 167 施設となり、徐々に診療施設の増加を認める。本年度は、2019 年 8 月 31 日以前に出生していたが、2019 年度報告までに報告されていなかった例を 7 例含んだ。毎年、年数が経過している症例の報告もあり、継続的に全国を網羅的に調査することで全数把握が可能になると考える。また、今年度は感染児の報告はなかったが、同胞例として 1 例本調査には未報告と思われる症例の存在が明らかとなった。小児 HIV 感染症は希少疾患であるため、日常診療で遭遇することは稀である。そのため疾患名は知っていても鑑別診断に挙げ

づらい状況にある。希少ではあるものの、近年はほぼ毎年、報告例があること、そのほぼ全例で妊娠初期スクリーニングは陰性で様々な状況で診断されていることなどをより広く社会に情報拡散することで、日常診療での HIV 感染症の鑑別が迅速に行われるようになる可能性がある。一方非感染例のほとんどは母体ウイルスコントロール良好例であり、母体コントロールが良好で、予防法が確実に行われれば、感染予防は可能である。

今年度の報告例では全例に母体 ART が施行されており、遅くとも中期までには開始出来ていた。我が研究班の長年の調査から、妊娠中期までに ART が開始出来ていた場合の感染例はなく、後期からの開始では感染例が散見されることより、妊婦に対してはより一層、診断早期に ART の開始が望まれる。しかし、AIDS を発症していない成人例では、抗 HIV 治療薬は高額であることなどから、障害者手帳等の申請を経て治療が開始されることがほとんどであり、その手続きには 1~2 か月は通常かかることから治療の開始にタイムラグが生じてしまうことが問題になっている。妊婦では、母体自身の状況もさることながら、適切にされれば予防できる母子感染を予防するという観点から、AIDS を発症してなくても早期に ART を開始出来る制度が必要であると考えられる。母体 ART のレジメンは、キードラックではインテグラーゼ阻害薬（RAL や DTG）の使用が 15/19 例（78.9%）が最多となっている。また、バックボーンでも TDF をベースとしたレジメン（TVD や DVY）が 12/19 例（63.1%）と最多で、AZT レジメンは 3/19 例（15.8%）と減少していた。妊婦でも治療薬の選択肢が広がり、より副作用が出現する可能性が低い抗 HIV 薬が選択されるようになってきていると思われる。ART が妊娠中期までに開始されていたことにより、分娩時の VL は感度以下か 200copies/ml 未満であり全例でコントロール良好であった。母体 ART は最も有効な母子感染予防策であり、今後も適切に行われることが望まれる。

児へは全例で AZT 単剤投与であり、母体の経過からも今年度報告例ではハイリスクにあたる症例はなかった。妊娠初期の HIV スクリーニングの実施、母体 ART が適切に行われた結果と考える。

AZT の投与回数は、21/23 例 (91.3%) が 2 回/日となっており、「HIV 感染妊娠に関する診療ガイドライン」(2018 年 3 月)に従った投与がほぼ行われるようになってきている。投与期間については、母体情報から全例で母子感染リスクは低く、4 週間の投与でも許容されると考えられたが、6 週間投与が 14/23 例 (60.8%) であり、本年度出生例でも 8/19 例 (42.1%) と高い割合で 6 週間投与されていた。上記、ガイドラインでは原則 6 週間投与が推奨されている影響の可能性もある。欧米では、リスクが低ければ投与期間の短縮を推奨する傾向にあるため、我が国のガイドラインの改定の予定もあり、児の副作用軽減のためにもリスクに応じて投与期間の短縮がなされると考えられる。

児の AZT の副作用によると考えられる貧血は報告例では 19/23 例 (82.6%) と高頻度であり、昨年と比較しても同程度であった。輸血の対処がされる重症例はなかった。貧血の出現した時期 (最低 Hb 値の時期) は生後 1 か月が 16/19 例 (84.2%) と多く、先行論文で示されている時期と一致していた。今後も貧血は AZT の副作用として注視する必要がある。我が国の調査結果を踏まえて、より安全かつ有効な母子感染予防を検討する必要がある。

今年度は感染児の報告はなかったが、同胞例として未報告と思われる症例を認めた。詳細は不明であるが、次子の報告から感染例が本調査で把握されることもあり、その場合の同胞の調査依頼をどのようにするのか、なぜ長子の報告がされていないのか原因を検討し、今後の調査の方法についても再度検討する必要があると考えられた。

完全に母子感染予防策が遂行された例では、感染例はないことから現行の予防策は有効であ

り、如何に早期に母体の HIV 感染症を把握するかが重要である。先に述べたように、如何に母体の HIV 感染を早期に把握するかが重要であり、HIV 感染のみならず他の母子感染症の予防のために、妊婦検診の重要性と、検診を補助する仕組みづくりが重要である。小児 HIV 感染症の症例は稀であるが、2015 年以降ほぼ毎年報告を認めるようになり、増加傾向にある。今後の発生动向に注意が必要な状況である。さらに、多くの小児科医は診療の経験がなく、経験を積むことも我が国の現状では困難な状況にあり、診療体制が整っていない。一度感染すると長期の通院が必要であることから、病院の集約には限界があり、相談システムを確立することで、スムーズな診療が行えるようにすることも今後の課題である。

## 2) フォローアップシステム構築

### ①パイロットコホート調査

現在、少数ではあるが蓄積された症例は全例で生存が確認されており、数年の経過では予後良好だった。医療者からの情報収集については、医師からの入力作業は困難で、研究補助による入力作業、医師による確認に変更したところ、100%の入力を達成した。また、メールの回答率は 75%程度あることがわかっており、対象者からの情報収集も適切に行うことが出来た。しかし、多施設コホートでは、研究補助者がいるとは限らず、医師への入力依頼をいかに効率的に行うかは重要な問題であると考ええる。一方で対象者の回答率は 65%程度高いことから、対象者への質問項目を困難でない範囲で増やすことでより質の高い調査が可能になると考えられた。

### ②多施設コホートの展開

パイロットコホート研究の運営については開始後も検討すべき点が多々あり、今後の多施設展開を見据え修正点を引き続き検討した。

パイロット調査で最も問題であった情報入力の促進と、複数部署の連携については、多施設研究では医療者からの内科情報の取得を取

りやめ、関連部署をスマートにする。また、各 CRF を個別のメールで関連付け、入力依頼、催促を行うことで、入力者の混乱を軽減する。NCGM ではカルテと連動し、自動で情報が収集できるなどのシステムが有効な可能性があり、試行する。情報管理については、対象者のメールアドレスを対象者の目前で入力、確認、対象者に登録確認メールが到着することまでを確認することで、安全に管理されている。医療者から収集する情報についても、アカウント登録した者のみの限定となっており、パスワード複数回間違いによるロックなど行われており、安全に設定されている。多施設展開に伴い、個人情報取り扱いについては、各施設の倫理規約に従うこととし、カルテ ID の入力ではなく施設で独自に設定した番号での登録や、誕生日についても生年月までは必須とし、日については任意の日付を許容することとした。また、事務局からは、カルテ ID もしくは施設番号は確認できない仕様にし、個人情報の取り扱いに関する安全面についてはより一層強化した。

また、CRF についてもパイロット研究から一部見直し、配置や、文言などを今一度整理した。更に、③で述べるように二次調査とのデータ連携を見据え杉浦班とも連携し、調査を行うことで、二次調査へのデータ移行がスムーズに行えるようになった。二次調査へのデータ移行は来年度から稼働する予定である。

### ③産科・小児科二次調査との連携

コホート研究、横断的研究はいずれも疫学調査であるものの、データの収集の手法は大きく異なるため、コホート研究から横断的研究にデータを移行する仕組みの構築は容易ではなかった。観察項目の紐づけだけでも、文言の調整、コホート研究のどの CRF からデータを紐づけし、横断的研究のデータとするか、時期や対象の選定、またコホートに参加していない各施設の症例のすくい上げの仕組みなど多岐に渡った。

しかし、産科・小児科二次調査およびコホート調査のデータを全体として、データベース化

すること、質の高いデータの蓄積を行うため、コホート調査の研究計画から端を発し研究班の横断的研究も見直しを図る機会となった。我が国の HIV 陽性女性および出生児に関するデータは本調査が唯一であり、貴重であることから、今後も丁寧なデータの蓄積とデータ管理が必要とされ、コホートの開始や二次調査の見直しは有用であると考えられ、来年度の運用開始に向け最終調整を行う必要がある。

### E. 結論

いずれの研究についても概ね良好に遂行できたが、コホート調査については遂行をより促進する必要がある。

### G. 業績

原著論文による発表

- 1) 島田真実, 田中瑞恵, 大田倫美, 渥美ゆかり, 本田真梨, 吉本優里, 大熊喜彰, 兼重昌夫, 瓜生英子, 山中 純子, 水上愛弓, 五石圭司, 佐藤典子, 七野浩之, 結核とリンパ球性間質性肺炎の鑑別に肺生検が有用であった HIV 感染児の二例. 日本小児科学会雑誌 124(7):1107-1113, 2020  
水上 愛弓五石 圭司 佐藤 典子 七野 浩之
- 2) 田中瑞恵, 小児の HIV 感染症. 今日の小児治療指針第 17 版(水口雅編), 医学書院, 330, 2020
- 3) 田中瑞恵, HIV 感染症. 小児感染免疫学(一般社団法人日本小児感染症学会), 朝倉書店, 534-541, 2020
- 4) 田中瑞恵, 小児、青少年期における抗 HIV 療法. (四本美保子、白阪琢磨編) 抗 HIV 治療ガイドライン(2021年3月発行), H30 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業 抗 HIV 治療ガイドライン HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班, 2020
- 5) 外川正生, HIV 陽性の母親から生まれた児に対する予後管理. HIV 感染症 治療の手引き(日本エイズ学会 HIV 感染症治療委員会), 日本エイズ学会 HIV 感染症治療委員会, 34-35, 2020

6) 細川真一, 梅毒: 先天梅毒について. 小児科診療 (和田雅樹), 診断と治療社, 1227-1233, 2020

学会発表・講演・教育

国内

1) 田中瑞恵, 外川正生, 兼重昌夫, 細川真一, 寺田志津子, 前田尚子, 七野浩之, 吉野直人, 杉浦敦, 喜多恒和, 小児 HIV 感染症の発生動向および診断時の状況の変遷. 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2020 年 11 月, 千葉 (web)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表 1

年次別出生数と児の感染状況

	感染児	非感染児	未確定	出生数
1984	1	0	0	1
1985	0	0	0	0
1986	0	0	0	0
1987	1	2	0	3
1988	0	1	0	1
1989	0	3	1	4
1990	0	1	0	1
1991	4	0	1	5
1992	3	2	1	6
1993	6	6	1	13
1994	3	10	0	13
1995	8	11	1	20
1996	3	11	1	15
1997	5	13	1	19
1998	3	17	4	24
1999	1	21	1	23
2000	4	15	5	24
2001	0	25	1	26
2002	1	21	7	29
2003	0	16	5	21
2004	0	15	8	23
2005	1	14	5	20
2006	1	19	6	26
2007	0	13	6	19
2008	0	11	10	21
2009	2	9	7	18
2010	3	17	2	22
2011	0	12	6	18
2012	1	20	4	25
2013	1	16	8	25
2014	0	19	4	23
2015	1	21	7	29
2016	1	22	2	25
2017	1	22	4	27
2018	0	21	0	21
2019	0	18	6	24
2020	0	5	5	10
不明	0	1	0	1

図1 同意取得状況

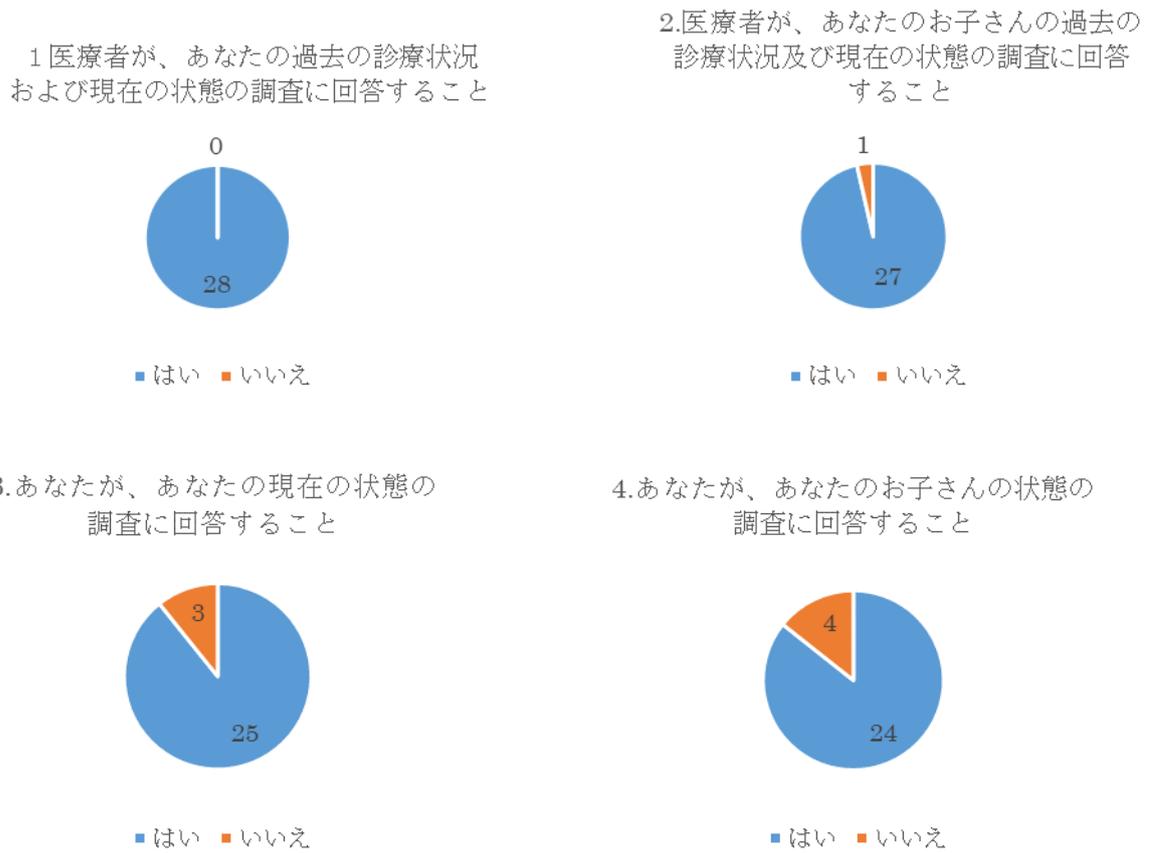


図2 アンケート回答状況



図3 妊娠転帰

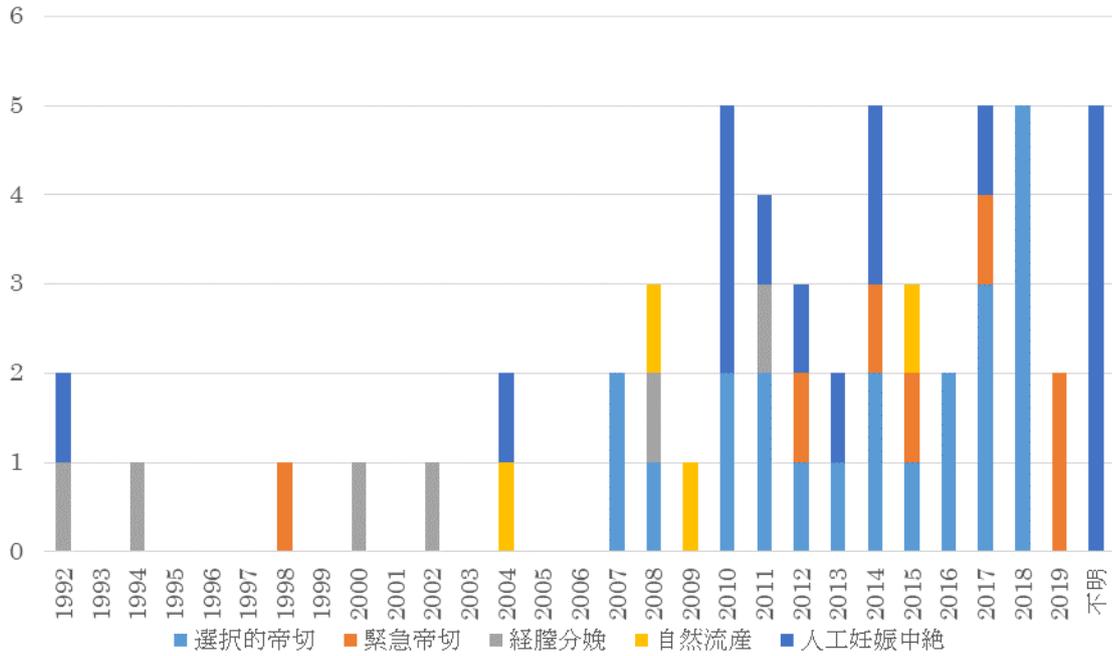


図4 女性年齢分布（2020年4月1日現在）

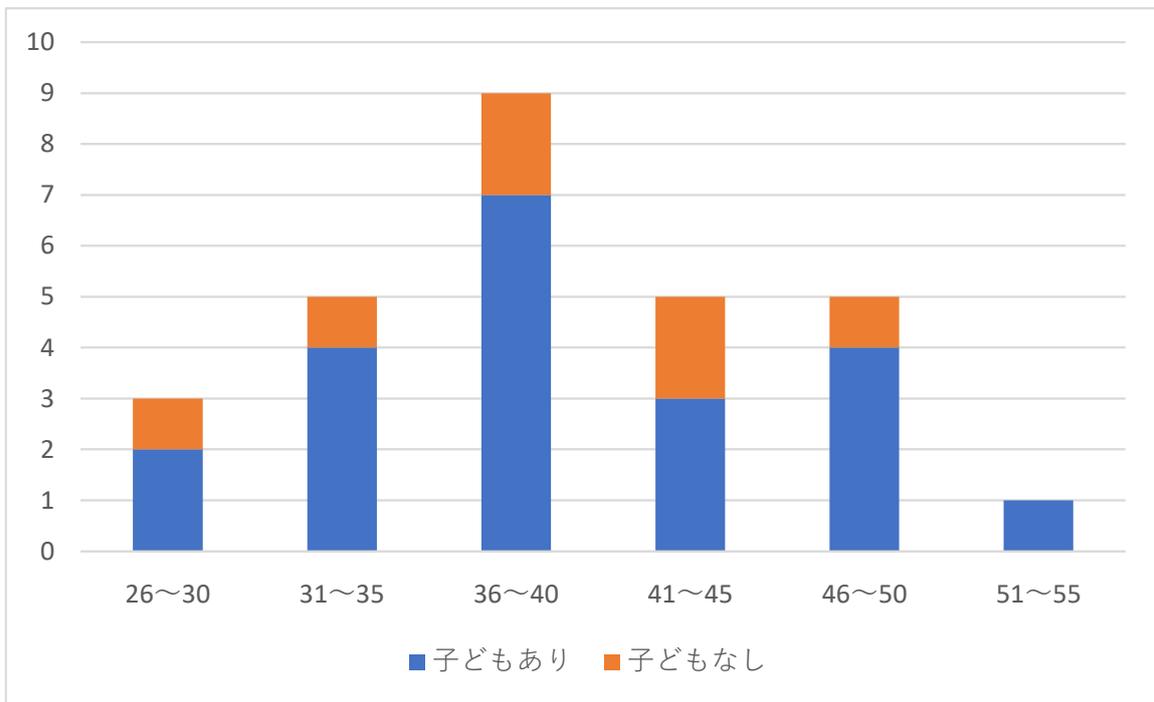
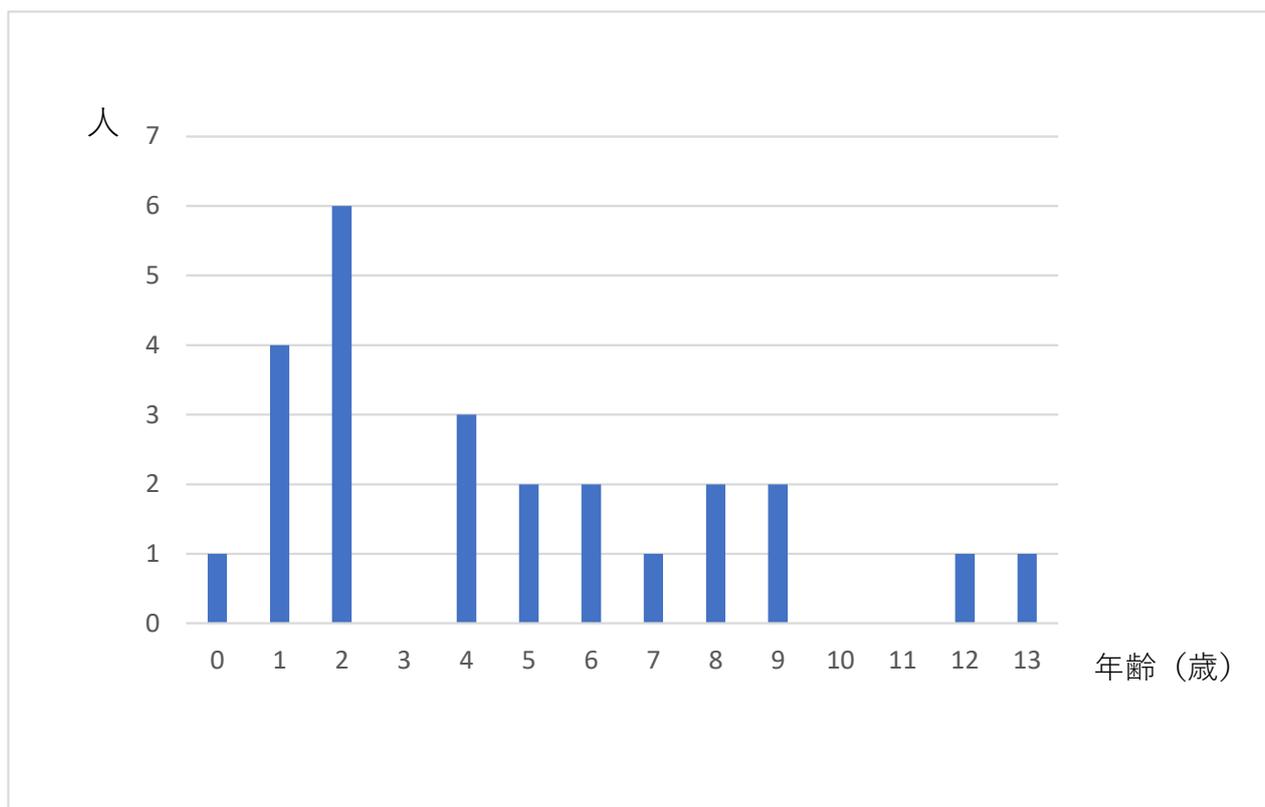


図5 出生児の年齢分布（2020年4月1日現在）



## HIV 感染妊婦から出生した児の症例報告用紙

おわかりにならない項目は？でお答えください

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

### 症例登録について

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

おわかりにならない項目は？でお答えください

妊娠～周産期について

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

おわかりにならない項目は？でお答えください

新生児の扱いについて

35	新生児期における抗 HIV 薬の投与	なし・あり・不明
36	薬剤、投与量と期間_1	薬剤名: _____ ( ) mg/kg/日・ 1日 ( ) 回 生後 日から 日まで
37	薬剤、投与量と期間_2	薬剤名: _____ ( ) mg/kg/日・ 1日 ( ) 回 生後 日から 日まで
38	薬剤、投与量と期間_3	薬剤名: _____ ( ) mg/kg/日・ 1日 ( ) 回 生後 日から 日まで
39	薬剤、投与量と期間_4	薬剤名: _____ ( ) mg/kg/日・ 1日 ( ) 回 生後 日から 日まで
40	母乳の投与の有無および投与期間	投与せず・投与した(期間生後 日から 日まで)・不明

HIV 感染の有無について

41	感染/非感染の診断結果【注 2】	感染・非感染・未確定
42	診断確定と判断した時期(主治医判断)	生後 歳 月
43	診断方法_1	RNA-PCR 検査( 回) 最終検査( 歳 ヶ月)
44	診断方法_2	HIV 抗体検査( 回) 最終検査( 歳 ヶ月)

おわかりにならない項目は？でお答えください

HIVに感染しなかった非感染児(推定を含む)についてのみ、お答え下さい

\*1 自己中断とは医師の了承なしに通院が終了したもの

\*2 終診とは医師の判断で通院が終了したもの

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

おわかりにならない項目は？でお答えください

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

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

おわかりにならない項目は？でお答えください

家族について(感染児と非感染児の両方において)お答え下さい

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

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

【注2】0歳児のHIV感染の診断は抗原検査(主としてRT-PCR)による。生後2日・2週・2ヶ月以内および、生後3~6ヶ月に行い、検査結果が陽性であった場合には直ちに新たな検体を用いて再検し診断を確定する。

生後1ヶ月以降に行なった2回以上の抗原検査(1回は生後4ヶ月以降)が陰性であった場合にはHIVの感染はほぼ否定でき、実質上6ヶ月までに全員が否定できる。

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

【注3】1994年CDCによる小児HIV感染症の臨床的分類による

N:無症状

A:軽度の症候性感染症(以下の少なくとも2つ以上の症状あり)

リンパ節腫脹(3カ所以上で0.5cm以上、左右対称は1カ所とする)

肝腫大、脾腫大、皮膚炎、耳下腺炎

反復性/持続性の上気道感染、副鼻腔炎、または中耳炎

B:中等度の症候性感染症

30日以上続く貧血(89/dL未満)、30日以上続く白血球減少(1000/mm<sup>3</sup>未満)、30日以上続く血小板減少(10万/mm<sup>3</sup>未満)

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

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

肝炎、ヘルペス口内炎(再発性で1年以内に2回以上)

単純ヘルペスウイルス気管支炎、肺炎、または食道炎(生後1ヶ月未満で発症)

帯状疱疹(少なくとも2回以上もしくは皮膚節2カ所以上)、平滑筋肉腫

リンパ球性間質性肺炎または肺のリンパ節過形成、腎症、ノカルジア症

持続性の発熱(1ヶ月以上)、トキソプラズマ症(生後1ヶ月未満で発症)、播種性水痘(合併を伴う水痘)

C:重度の症候性感染症(AIDS発症を示す病態)

多発性または再発性重度細菌性感染症

カンジダ症(食道または肺)

全身性コクシジオイデス症(肺または頸部・肺門リンパ節以外の部位)

クリプトコッカス症(肺外)

クリプトスポリジウム症またはイソスポラ症(1ヶ月以上続く下痢)

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

脳症(2ヶ月以上持続)

単純ヘルペスウイルス(1ヶ月以上持続する皮膚粘膜潰瘍、気管支炎、肺炎、生後

1ヶ月以降に発症する食道炎の原因となる)

ヒストプラズマ症(播種性、肺または頸部・肺門リンパ節以外の部位)

カポジ肉腫

原発性脳リンパ腫

非ホジキンリンパ腫(B細胞型あるいは免疫フェノタイプ不明の、組織学的に切れ込みの

ない小細胞型リンパ腫[Burkitt]、免疫芽細胞リンパ腫および大細胞型リンパ腫)

全身性または肺外性結核群

結核以外の、あるいは菌種不明の全身性抗酸菌

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

ニューモシスチス・カリニ肺炎

進行性多発性白質脳症

再発性サルモネラ敗血症(非チフス型)

トキソプラズマ脳症(生後1ヶ月以降に発症)

消耗性症候群(通常の体重が10%以上減少した時、少なくとも年齢標準体重の2つのパーセンタイルの線をこえて減少した時、あるいは体重減少が5%未満でも30日以上慢性下痢または発熱が持続する時)

質問は以上です。

ご協力ありがとうございました。