第28回日本エイズ学会学術集会　　2014年12月4日　大阪

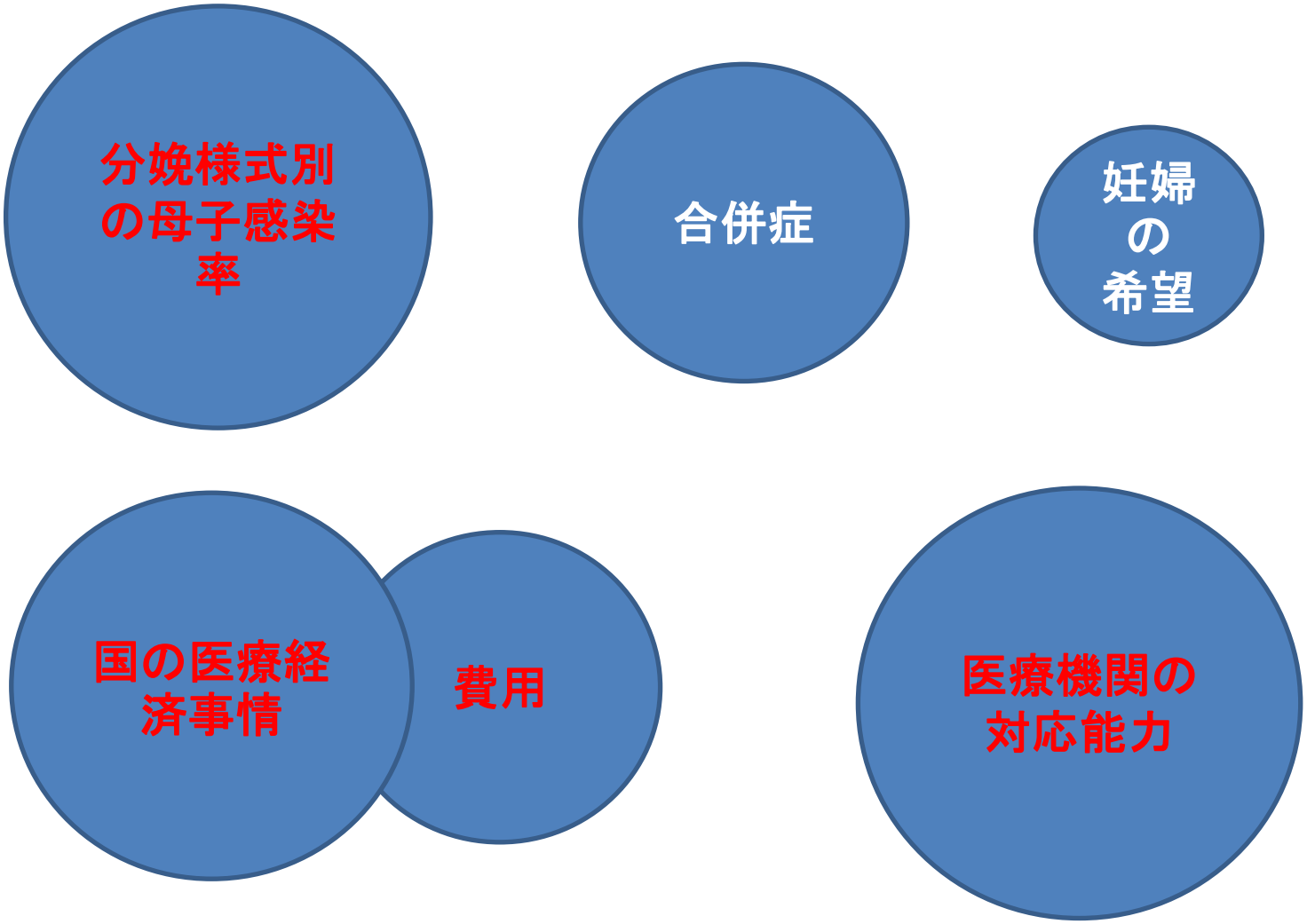
特別ディスカッション
「良好な経過を示すHIV陽性妊婦の分娩方法～選択的帝王切開か経腟分娩か～」

わが国におけるHIV母子感染予防対策の歴史
ー帝切と普通分娩のメリットとデメリット

喜多恒和
奈良県立病院機構　奈良県総合医療センター
周産期母子医療センター/産婦人科

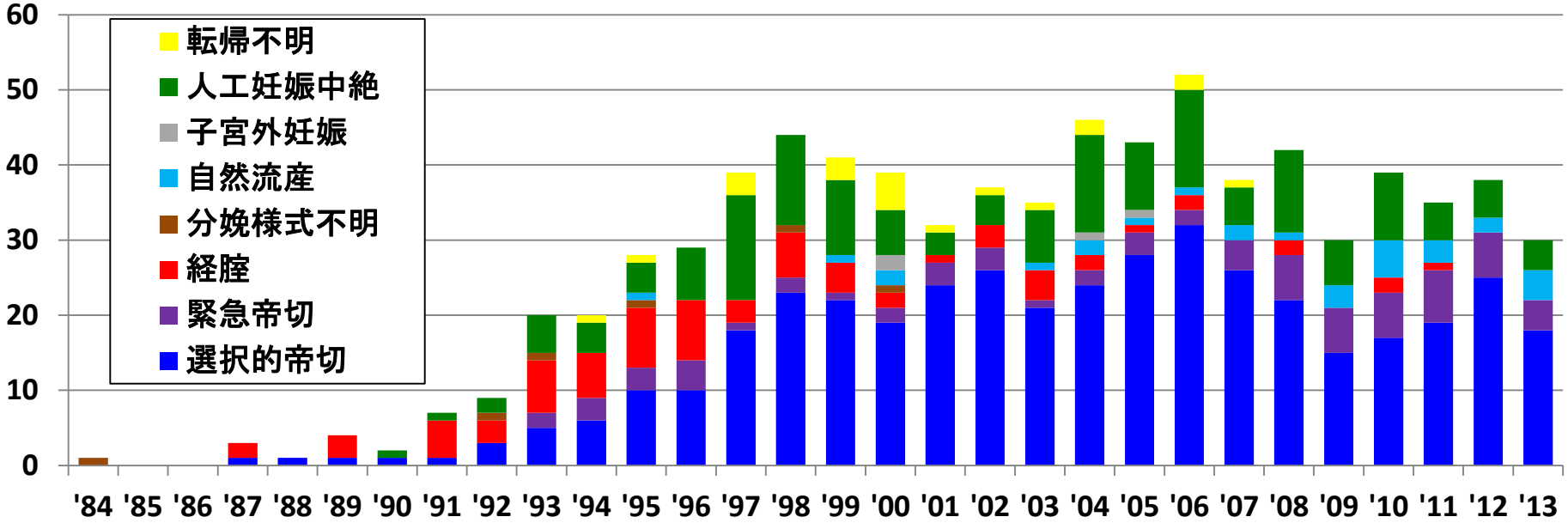
平成26年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV母子感染の疫学調査と予防対策および女性・小児感染者支援に関する研究」班　研究分担者喜多恒和

HIV感染妊娠の分娩様式選択基準

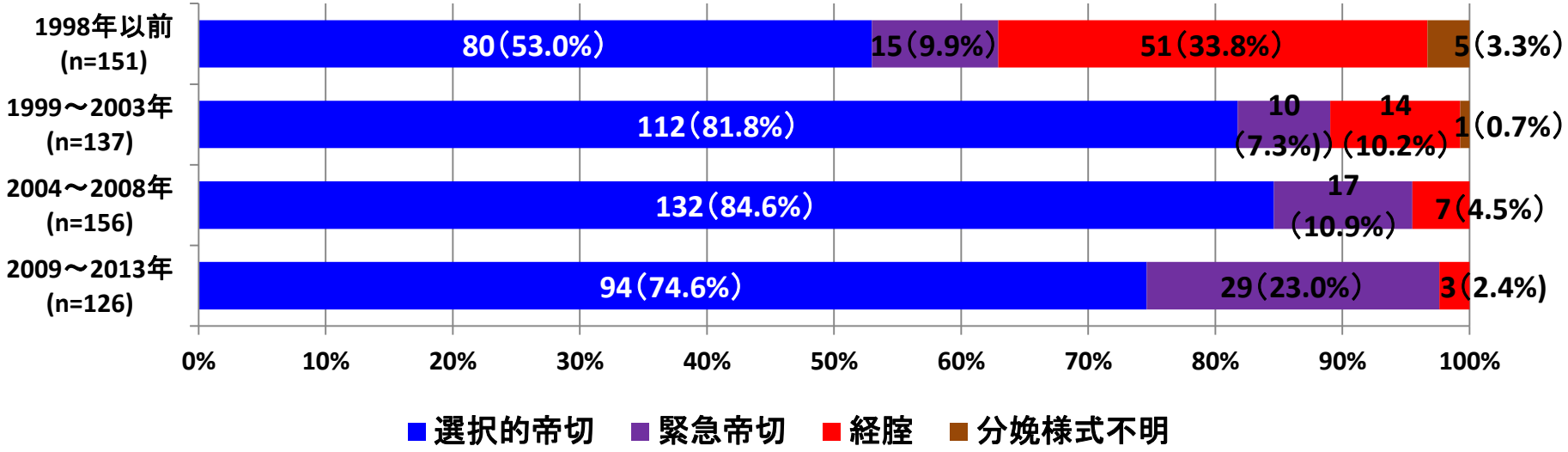


厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV母子感染の疫学調査と予防対策および女性・小児感染者支援に関する研究」班（研究代表者　塚原優己）の報告（2013年）

HIV感染妊婦の妊娠転帰・年次別変動

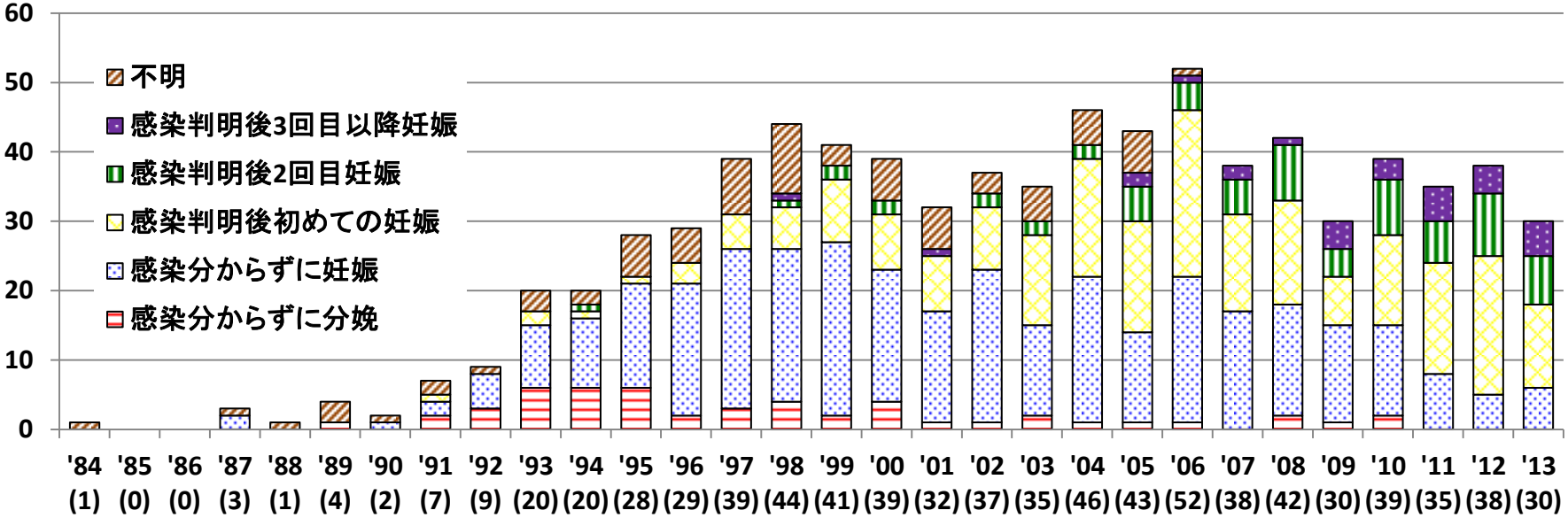


分娩様式別変動

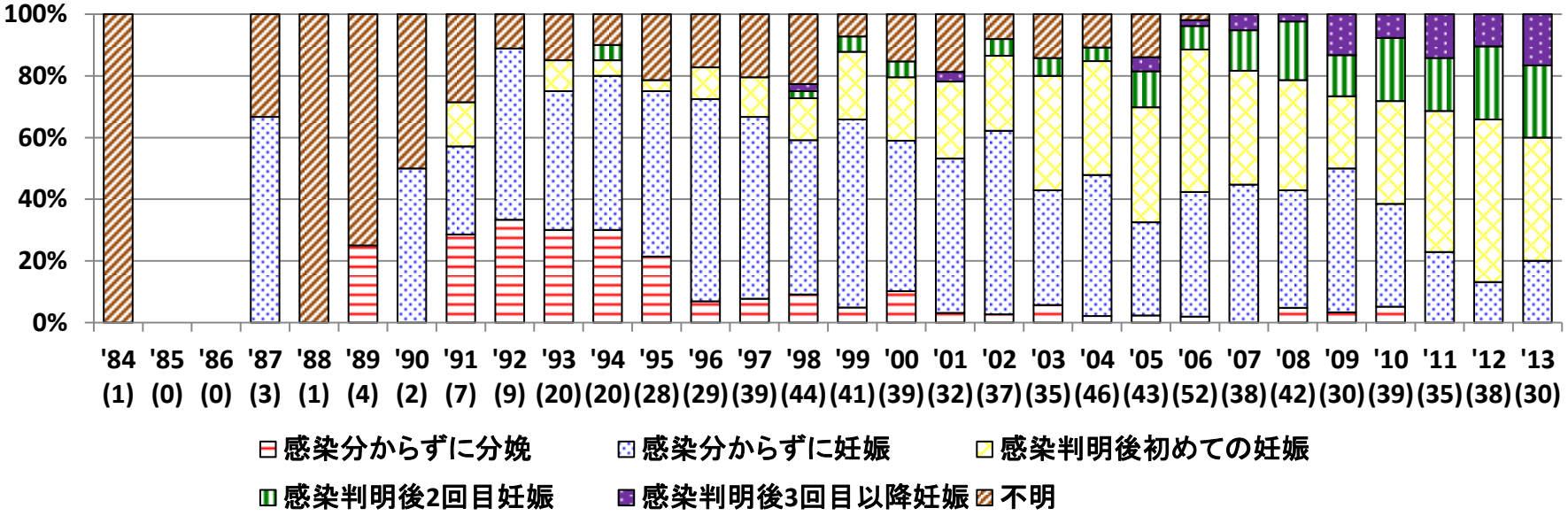


平成26年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV母子感染の疫学調査と予防対策および女性・小児感染者支援に関する研究」班　研究分担者喜多恒和

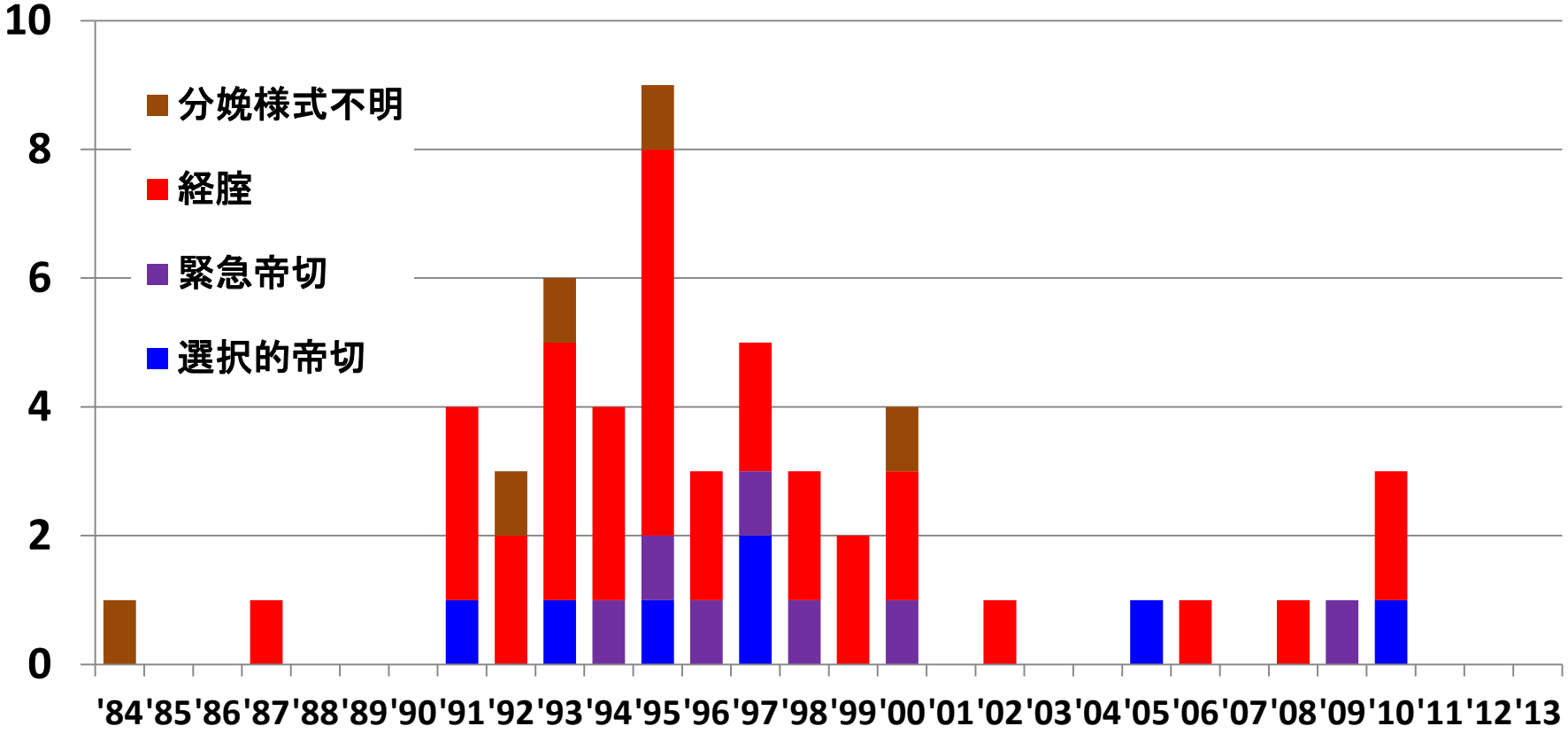
HIV感染判明の有無と妊娠時期の年次別推移



HIV感染判明の有無と妊娠時期の年次別推移（比率）



HIV母子感染53例の分娩様式の推移



分娩様式と抗ウイルス薬の投与状況（2000年以降）

分娩様式・母子感染	総数	投与なし・不明	投与あり				投与率
			単剤	2剤	3剤以上	小計	
選択的帝切	304	22	26		256	282	92.8%
非感染	263	16	24		223	247	93.9%
感染	2	1			1	1	50.0%
不明	39	5	2		32	34	87.2%
緊急帝切	52	3	2		47	49	94.2%
非感染	45	3	2		40	42	93.3%
感染	0					0	―
不明	7				7	7	100.0%
経腟	11	7			4	4	36.4%
非感染	7	4			3	3	42.9%
感染	1	1				0	0.0%
不明	3	2			1	1	33.3%
総計	367	32	28	0	307	335	91.3%

5.8%

0.4%

20.0%

0.0%

感染判明時期が「分娩後その他機会」「児から判明」「不明」を除いた367例

HIV母子感染予防対策マニュアル　第1版　2000年

Ⅰ．HIV 母子感染予防のための基本対策

（2）分娩時の母体対策

•可能な限り陣痛発来前の帝王切開分娩とする。

（経腟分娩では、帝王切開に比し、HIV 母子感染の危険性が増加する。）

•抗レトロウイルス剤投与により、帝王切開直前の母体血液中の HIV ウイルス量の減少をはかる。

Ⅱ．妊娠中および分娩時の基本的な診療指針

◯ 36週以降

•陣痛発来前に帝王切開を予定 (経産道母体血感染予防のため経腟分娩は行わない)

•母体点滴用 AZT 注射薬，新生児用 AZT シロップの確保 (未承認薬の為)

◯ 帝王切開

•帝王切開開始の6時間前より AZT 注射薬を持続点滴

•母体血を可能な限り児（特に顔面）に付着させぬように娩出

HIV母子感染予防対策マニュアル　第7版　2014年

A. 現時点での日本におけるHIV 母子感染予防の原則
第Ⅰ章C の研究報告書に述べたように、すでにわが国においては表1 に示した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って過言ではない。実際1997 年以降、表1の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。この母子感染予防対策を完全に施行することのできる国は極めて限られているが、幸いなことに日本はこれを遂行することのできる豊かな国の1 つである。

（2）分娩方法
陣痛発来前の選択的帝王切開術が望ましいが、ウイルス量が検出感度以下であれば、経腟分娩でも選択的帝王切開術分娩と比較して母子感染率は変わらないという報告もある1）7）8）。しかし、わが国の産科診療の現状では、分娩の準備にかかる時間や夜間分娩時のスタッフ数の不足などを考慮すると、選択的帝王切開術が望ましいと考えられる。また、わが国においては、手術にかかる医療費が比較的低いことや術後合併症の少なさも帝王切開術を奨める理由のひとつである。

（i）経腟分娩を選択せざるを得ない場合
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）。

（ⅱ）経腟分娩時の対応と注意点
①分娩室は、可能な限り個室（LDR など）を使用することが望ましい。
②スタッフの服装は、帝王切開術時の服装に準じる。
③可能な限り分娩時間を短くする（微弱陣痛の場合は促進剤の投与も考慮する）。
④可能な限り人工破膜を避ける。
⑤血液、羊水で汚染される可能性がある範囲の床には防水シーツを敷く。
⑥児の処置にかかわる必要物品は帝王切開術時に準じる。
⑦感染症合併妊婦の分娩手技に慣れたスタッフが担当する。

上記の緊急の事態に備え、日頃より経腟分娩のシミュレーションをしておくことが望ましい。

欧米の報告と推奨

Logistic regression analyses of risk factors for mother-to-child transmission of HIV for the whole cohort and for the cohort of subjects enrolled during the HAART era alone.

Factor	Whole cohort (n = 1880) Unadjusted OR (95% CI)	Whole cohort (n = 1880) Adjusted OR (95% CI)[a]	Whole cohort (n = 1880) P	HAART era subcohort (n = 885) Unadjusted OR (95% CI)	HAART era subcohort (n = 885) Adjusted OR (95% CI)[b]	HAART era subcohort (n = 885) P
Viral load, copies/mL						
<1000	…	…		1.00	1.00	
1000–9999	…	…		13.9 (2.98–65.1)	12.1 (2.51–58.6)	.002
⩾10,000	…	…		15.5 (3.27–74.0)	12.1 (2.31–63.1)	.003
Maternal CD4 cell count, cells/mm^3						
>500	1.00	1.00		1.00	1.00	
200–499	1.32 (0.91–1.92)	1.45 (0.98–2.12)	.06	1.52 (0.51–4.58)	1.31 (0.42–4.11)	.64
<200	2.04 (1.27–3.28)	2.01 (1.23–3.29)	.003	4.00 (1.13–14.1)	2.68 (0.70–10.2)	.14
Mode of delivery						
Vaginal delivery	1.00	1.00		1.00	1.00	
Emergency Caesarean section	0.61 (0.37–1.00)	0.73 (0.42–1.24)	.24	0.56 (0.14–2.20)	0.51 (0.12–2.18)	.37
Elective Caesarean section	0.22 (0.14–0.35)	0.38 (0.24–0.61)	<.001	0.40 (0.15–1.08)	0.33 (0.11–0.94)	.040
Maternal antiretroviral therapy						
None	1.00	1.00		1.00	1.00	
Monotherapy or dual-drug therapy	0.36 (0.23–0.56)	0.49 (0.31–0.76)	.002	0.43 (0.11–1.68)	0.56 (0.13–2.39)	.44
HAART	0.10 (0.05–0.20)	0.13 (0.06–0.27)	<.001	0.17 (0.04–0.65)	0.37 (0.09–1.56)	.18
Gestational age, weeks						
⩾37	1.00	1.00		1.00	1.00	
<37	1.27 (0.85–1.90)	1.83 (1.18–2.85)	.007	1.15 (0.41–3.24)	1.11 (0.37–3.33)	.85

[a] Adjusted for antenatal antiretroviral therapy, mode of delivery, prematurity, and maternal CD4 cell count.
[b] Adjusted for antenatal antiretroviral therapy, mode of delivery, prematurity, and maternal CD4 cell count and viral load.

European Collaborative Study
Clin Infect Dis. 2005;40:458-465

Elective Caesarean section delivery in women with undetectable
HIV RNA levels and/or receipt of HAART.

Among560 women with undetectable HIV RNA levels (44% with levels of <50 copies/mL), elective Caesarean section delivery was associated with a significantly reduced rate of mother-to-child transmission of HIV, compared with vaginal or emergency Caesarean section delivery, in univariable logistic regression analysis, with a 93% reduction in the risk of mother-to-child transmission (OR, 0.07; 95% CI, 0.02–0.31; *P*p.0004).

European Collaborative Study
Clin Infect Dis. 2005;40:458-465

Elective Caesarean section delivery in women with undetectable
HIV RNA levels and/or receipt of HAART.

母子感染のリスクファイクターは、妊婦の抗ウイルス療法と選択的帝切で、ARTによってウイルス量が測定感度以下となっても選択的帝切は経腟や緊急帝切と比べて母子感染リスクを93%低下させた

European Collaborative Study
Clin Infect Dis. 2005;40:458-465

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

Transmission rates following combinations recommended in British guidelines were 0.7% (17/2286) for highly active antiretroviral therapy with planned Caesarean section, 0.7% (4/559) for highly active antiretroviral therapy with planned vaginal delivery, and 0% (0/464) for zidovudine monotherapy with planned Caesarean section (P.0.150).

英国とアイルランドの2000年～2006年の成績
母子感染率は、

HAART＋選択的帝切	**2286例中0.7%**
HAART＋計画的経腟分娩	**559例中0.7%**
ZDV単剤＋選択的帝切	**464例中0%**

有意差なし

		Model 1: all cases ($n=4892$), not adjusting for viral load				Model 2: cases with viral load reported ($n=4084$), not adjusting for viral load			Model 3: cases with viral load reported ($n=4084$), adjusting for viral load		
	n (model 1)	AOR	95% CI	P-value	n (models 2 and 3)	AOR	95% CI	P-value	AOR	95% CI	P-value
Antiretroviral therapy											
HAART	4012	1.00			3399	1.00			1.00		
Dual therapy	120	0.86	0.12–6.33	0.883	75	1.60	0.21–11.98	0.647	1.71	0.22–13.03	0.606
Monotherapy	629	0.56	0.17–1.82	0.334	539	0.72	0.22–2.38	0.587	0.57	0.17–1.91	0.366
None	131	9.08	4.54–18.16	<0.001	71	8.58	3.34–22.03	<0.001	3.17	1.17–8.59	0.023
Mode of delivery											
Elective Caesarean section	2797	1.00			2399	1.00			1.00		
Emergency Caesarean section	1023	1.67	0.80–3.48	0.172	847	1.48	0.62–3.57	0.380	1.89	0.79–4.52	0.153
Vaginal delivery	1072	1.82	0.94–3.53	0.076	838	1.82	0.84–3.93	0.128	2.40	1.08–5.35	0.033
Gestational age											
At least 37 weeks	4288	1.00			3584	1.00			1.00		
35–36 weeks	306	0.84	0.25–2.81	0.773	255	0.82	0.19–3.60	0.788	0.49	0.11–2.23	0.359
32–34 weeks	185	1.63	0.54–4.94	0.390	153	1.73	0.47–6.34	0.405	1.17	0.32–4.29	0.816
Less than 32 weeks	113	3.55	1.36–9.30	0.010	92	4.38	1.48–12.99	0.008	2.35	0.77–7.20	0.134
Sex of infant											
Male	2447	1.00			2053	1.00			1.00		
Female	2445	1.91	1.09–3.33	0.023	2031	1.52	0.80–2.87	0.198	1.58	0.82–3.04	0.170
HIV viral load											
Per $\log_{10}$ increase					4084				2.41	1.91–3.05	<0.001

AOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval; HAART, highly active antiretroviral therapy.

AIDS 2008, 22:973–981

Clin Infect Dis 2005:

・ヨーロッパにおける大規模な前方視的コホート研究。1997年から2004年までの間に1983例がエントリー。

・母子感染のリスクファクターは、妊婦の高ウイルス量（p=0.003)と選択的帝切分娩(p=0.04)であった。

・HAARTによってウイルス量が測定感度以下となった560例においても、選択的帝切分娩は経腟分娩や緊急帝切分娩と比べて母子感染リスクを93%低下させた。

・HAARTを行っているHIV感染妊婦を含む全HIV感染妊婦に対して、選択的帝切分娩を推奨する。

AIDS 2008:

・英国とアイルランドで2000年から2006年の間にHIV感染妊婦から出生した5151児の母子感染率は1.2%であった。

・母子感染率は、HAART+選択的帝切分娩で0.7%、HAART+経腟分娩も0.7%で差はなかった。

AIDS 2008:

・フランスで1997年から2004年に抗HIV療法を行ったHIV感染妊婦5271例の母子感染率は1.3%であった。

・選択的帝切分娩は母子感染率を低下させる傾向。満期産でウイルス量が400コピー未満であった場合は差がなかった。

HIV Med 2010:

・Clin Infect Dis 2005の続編。ウイルス量が400コピー/ml未満となった960例において、選択的帝切分娩は母子感染リスクを80%低下させたが、50コピー未満でも同様かどうかは未確定である。

Clin Perinatol 2010:

・米国の報告。HIVウイルス量が1000コピー以上の場合や、陣痛発来後や破水後はその後の時間により、選択的帝王切開術は有効であるが、1000コピー未満やHAART中であれば、経腟分娩と比べて母子感染率に差があるとは言えないと報告。

Infect Dis Obstet Gynecol 2012:

・カナダの報告。1000コピー未満なら破水や分娩様式で母子感染率に差がないという報告。

欧米のガイドラインでは、

ARTが行われHIV-RNA量が良好にコントロールされている場合の母子感染率は1%程度で帝切と経腟分娩（経腟）で差は認められないため、帝切は推奨されておらず経腟が「可能」とされている

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

Downloaded from http://aidsinfo.nih.gov/guidelines on 12/1/2014
Visit the AIDS*info* website to access the most up-to-date guideline.
Register for e-mail notification of guideline updates at http://aidsinfo.nih.gov/e-news.

Downloaded from http://aidsinfo.nih.gov/guidelines on 12/1/2014

Panel's Recommendations

- Scheduled cesarean delivery at 38 weeks' gestation to minimize perinatal transmission of HIV is recommended for women with HIV RNA levels >1000 copies/mL or unknown HIV levels near the time of delivery, irrespective of administration of antepartum antiretroviral drugs (AII).

Data are insufficient to evaluate the potential benefit of cesarean delivery used solely for prevention of perinatal transmission in women receiving combination antiretroviral therapy with HIV RNA levels ≤1000 copies/mL, and given the low rate of transmission in these patients, it is unclear whether scheduled cesarean delivery would confer additional benefit in reducing transmission (BIII).

ウイルス量が1000コピー超なら選択的帝切、HAARTを行い1000コピー以下なら選択的帝切の有効性はデータ不足。

- It is not clear whether cesarean delivery after rupture of membranes or onset of labor provides benefit in preventing perinatal transmission. Management of women originally scheduled for cesarean delivery who present with ruptured membranes or in labor must be individualized at the time of presentation based on duration of rupture and/or labor, plasma HIV RNA level, and current antiretroviral regimen (BII).

破水や陣痛発来後の帝切の有効性は不明。破水・陣痛発来後の時間、ウイルス量、ARTの種類を考慮すべき。

- Women should be informed of the risks associated with cesarean delivery. If the indication for cesarean delivery is prevention of perinatal transmission of HIV, the risks to a woman should be balanced with potential benefits expected for the neonate (AII).

帝切によるリスクを説明すべき。

Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional
Rating of Evidence: I = One or more randomized trials with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints; II = One or more well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; III = Expert opinion

Basis for Current Recommendations

HIV RNA Level of >1000 copies/mL as a Threshold for Recommendation of Scheduled Cesarean Delivery 1000コピーを基準とする理由

Among infants born to 834 women with HIV RNA ≤1000 copies/mL receiving ARV medications, 8 (1%) were HIV-infected. In a more recent report from a comprehensive national surveillance system in the United Kingdom and Ireland, 3 (0.1%) of 2,309 and 12 (1.2%) of 1,023 infants born to women with HIV RNA levels <50 copies/mL and 50 to 999 copies/mL, respectively, were HIV infected (AIDS 2008).
ウイルス量が50コピー未満と50～999コピーでは母子感染率に差がありそう？？？

The recent studies demonstrate that transmission can occur even at very low HIV RNA levels.
ウイルス量が低い場合でも母子感染は発生しうる。

However, given the low rate of transmission in this group, it is unclear whether scheduled cesarean delivery confers any additional benefit in reducing transmission. Although decisions about mode of delivery for women receiving combination ARV therapy (cART) with HIV RNA levels ≤1000 copies/mL should be individualized based on discussion between the obstetrician and the mother, women should be informed that there is no evidence of benefit for scheduled cesarean delivery performed solely for prevention of perinatal transmission in women receiving cART with HIV RNA ≤1000 copies/mL and that it is not routinely recommended in this group.
ARTを行って、ウイルス量が1000コピー未満では、選択的帝切の有効性は不明である。医師と患者が十分検討すること。選択的帝切の有効性は証明されていないことを患者に説明するべきである。

Scheduled Cesarean Delivery in the Combination Antiretroviral Therapy Era

In a report from the European Collaborative Study that included data from 4,525 women, the overall transmission rate in the subset of women on cART was 1.2% (11 of 918).7 In the subset of 560 women with undetectable HIV RNA levels (≤50 to ≤200 copies/mL, depending on site), scheduled cesarean delivery was associated with a significant reduction in perinatal transmission in univariate analysis (OR 0.07; 95% CI, 0.02–0.31; *P* = .0004). However, after adjustment for ARV drug use (none vs. any), the effect was no longer significant (AOR 0.52; 95% CI, 0.14–2.03; *P* = .359). Similarly, data from a European surveillance study did not demonstrate a statistically significant difference in transmission rates between scheduled cesarean delivery and planned vaginal delivery (AOR 1.24; 95% CI, 0.34–4.5) in women on cART.6

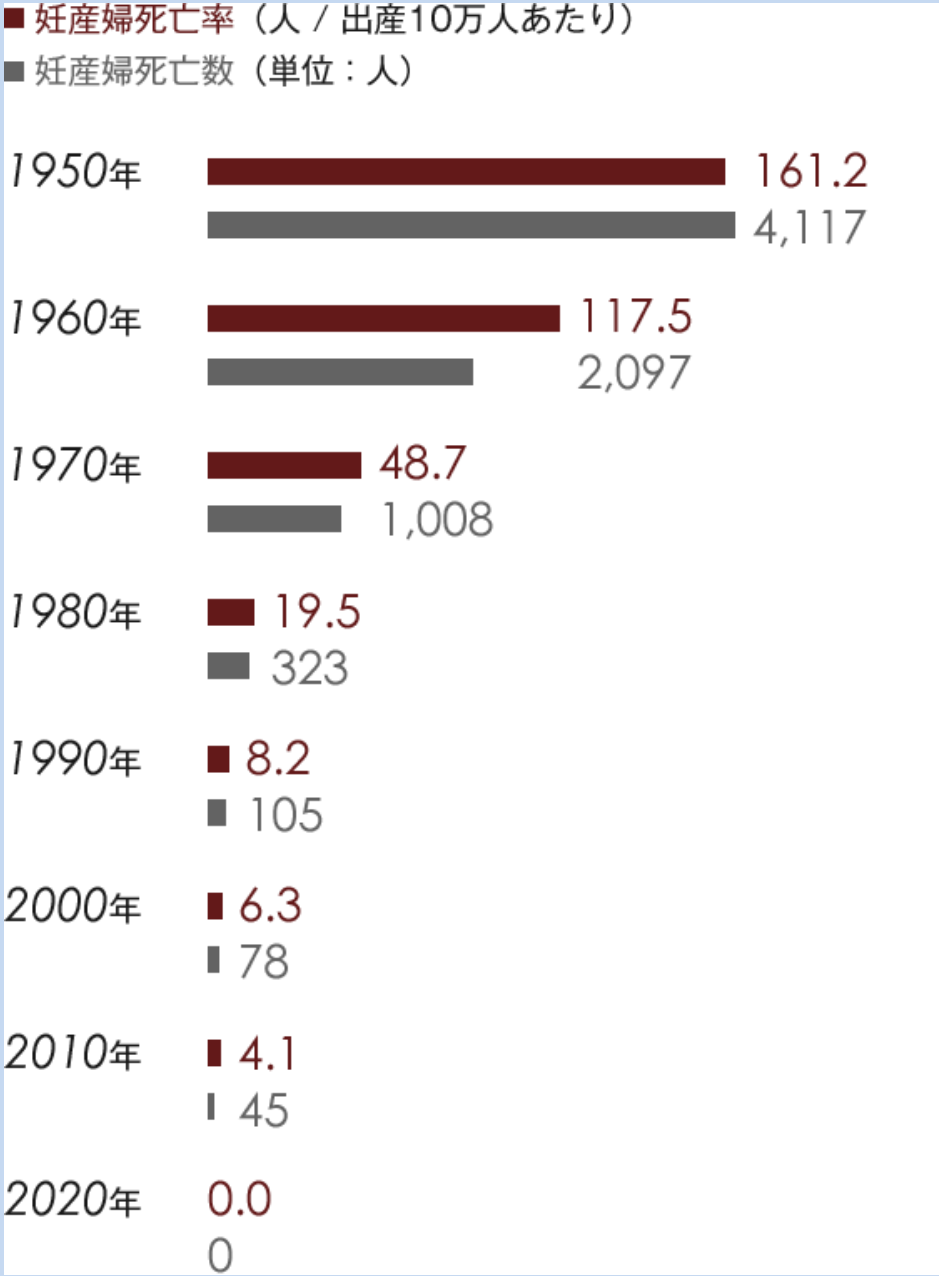
2005年の欧州の解析は単変量解析である。ARTの有無で補正すると選択的帝切の有効性は有意ではなかった。

Therefore, no evidence to date suggests any benefit from scheduled cesarean delivery in women who have been receiving cART for several weeks and who have achieved virologic supression.

ウイルス量がコントロールされている場合、選択的帝切の有効性を示す報告はない

日本の現状

日本の妊産婦死亡率や周産期死亡率は世界のトップレベルである。



HIV母子感染予防対策マニュアル　第7版　2014年

表2. HIV 感染妊婦および新生児の両者受け入れ可能施設
＜参考：HIV/AIDS 医療体制におけるHIV 感染妊婦の受け入れについて＞

全国の拠点病院370病院にアンケートを実施。
回答のあった251病院のうち、124病院（49.4%、38.5%～71.4%）のみがHIV感染妊婦と小児の受け入れが可能。

受け入れ不可の理由；
・産科医や小児科医のマンパワー不足
・助産師や看護師の知識や技術の不足
・内科の協力が得られない
・カウンセラーの不足

分娩前ウイルス量別

	投与なし・不明				投与あり									総計
					単剤				2剤以上（ART）				投与あり計	
	感染	非感染	不明	小計	感染	非感染	不明	小計	感染	非感染	不明	小計		
選択的帝切	**0**	**10**	**2**	**12**	**0**	**35**	**2**	**37**	**1**	**203**	**24**	**228**	**265**	**277**
感度未満		3	1	4		8		8		132	17	149	**157**	161
感度以上1,000未満		3	1	4		4	1	5	1	54	5	60	**65**	69
1,000以上1万未満		3		3		14	1	15		14	1	15	**30**	33
1万以上		1		1		9		9		3	1	4	**13**	14
緊急帝切	**0**	**2**	**1**	**3**	**0**	**2**	**0**	**2**	**0**	**34**	**6**	**40**	**42**	**45**
感度未満			1	1		1		1		27	4	31	**32**	33
感度以上1,000未満				0				0		5		5	**5**	5
1,000以上1万未満		1		1		1		1		2	1	3	**4**	5
1万以上		1		1				0			1	1	**1**	2
経腟	**0**	**1**	**0**	**1**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**2**	**1**	**3**	**4**	**5**
感度未満				0				0		1		1	**1**	1
感度以上1,000未満				0			1	1		1	1	2	**3**	3
1,000以上1万未満				0				0				0	**0**	0
1万以上		1		1				0				0	**0**	1
総計	**0**	**13**	**3**	**16**	**0**	**37**	**3**	**40**	**1**	**239**	**31**	**271**	**311**	**327**

268

分娩前ウイルス量別（2009～2013年）

	投与なし・不明				投与あり									総計
					単剤				2剤以上（ART）				投与あり計	
	感染	非感染	不明	小計	感染	非感染	不明	小計	感染	非感染	不明	小計		
選択的帝切	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**69**	**14**	**84**	**84**	**84**
感度未満				0				0		45	11	56	**56**	56
感度以上1,000未満				0				0	1	21	3	25	**25**	25
1,000以上1万未満				0				0		2		2	**2**	2
1万以上				0				0		1		1	**1**	1
緊急帝切	**0**	**1**	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**20**	**4**	**24**	**24**	**25**
感度未満				0				0		16	3	19	**19**	19
感度以上1,000未満				0				0		3		3	**3**	3
1,000以上1万未満		1		1				0		1	1	2	**2**	3
1万以上				0				0				0	**0**	0
経腟	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**1**	**1**	**1**
感度未満				0				0				0	**0**	0
感度以上1,000未満				0				0			1	1	**1**	1
1,000以上1万未満				0				0				0	**0**	0
1万以上				0				0				0	**0**	0
総計	**0**	**1**	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**	**89**	**19**	**109**	**109**	**110**

103

国内

分娩様式	費用			
経腟	40～80万円			健康保険の出産育児一時金 42万円
帝切 HIV合併妊娠	約100万円 ➡	30万円 医療保険で7割カバー ➡	8万円 高額医療で8万円以上の費用返還	

34万円が残る

米国

分娩様式	費用
経腟+HIV合併症	7,200～23,500ドル
帝切+HIV合併症	9,600～38,600ドル

HIV感染妊娠の分娩様式選択基準の考え方のまとめ

分娩様式別の母子感染率
どのコピー数を基準にしてよいか？

どの分娩法も合併症は少ない

妊婦の希望
？？？

国の医療経済事情
国民皆保険や高額医療補償・出産育児一時金

費用
欧米と大差あり

医療機関の対応能力
不十分

今後のHIV母子感染予防対策マニュアル（ガイドライン？）改訂に向けて

・計画経腟分娩の可能性の説明
・自然経腟分娩ではないことの説明
・計画経腟分娩と選択的帝切の選択基準
・緊急帝切の可能性とリスク
・保険診療の適応と範囲
・補助金などの説明
・受け入れ医療機関の認定・開示と体制整備
・医師及びコメディカルの教育と修練
・国民性の理解と対応
などなど

謝辞

今回HIV感染妊娠における分娩様式の選択に関する
特別ディスカッションを企画していただいた
塩田学術集会長
および座長の労をおとり頂いた
白阪先生ならびに塚原先生に
心から感謝申し上げます。
われわれの今後の研究の発展とわが国独自のガイドラインの確立に向け一層努力したいと存じます。