

HIV感染妊娠に関する

診療ガイドライン

(初版)



2018年3月

平成29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(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
分担研究「HIV感染妊娠に関する診療ガイドラインの策定」班

研究代表者：喜多 恒和(奈良県総合医療センター)

研究分担者：谷口 晴記(三重県立総合医療センター)

執筆者一覧

平成 29 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

研究代表者：喜多 恒和

分担研究「HIV 感染妊娠に関する診療ガイドラインの策定」班

研究分担者：谷口 晴記

● 「HIV 感染妊娠に関する診療ガイドラインの策定」班名簿

谷口 晴記 (三重県立総合医療センター)
塚原 優己 (国立成育医療研究センター)
山田 里佳 (JA 愛知厚生連海南病院)
井上 孝実 (ローズバルクリニック)
千田 時弘 (桑名市総合医療センター)
大里 和広 (三重大学)
鳥谷部 邦明 (三重大学)
中西 豊 (国立病院機構名古屋医療センター)
定月 みゆき (国立国際医療研究センター)
白野 倫徳 (大阪市立総合医療センター)
田中 瑞恵 (国立国際医療研究センター)

● 執筆アドバイザー

川名 尚 (帝京大学, 日本産婦人科感染症学会理事長)
稲葉 憲之 (獨協医科大学, 日本産婦人科感染症学会副理事長)
山田 秀人 (神戸大学, 日本産婦人科感染症学会副理事長)

本書を利用するにあたって

1. 目的

日本における HIV 母子感染予防を、施設および医療者間で標準レベルに維持することを目的に発行する。

2. 使用上の注意点

本書は 2017 年 12 月現在の情報に基づいて記載されている。これは、医療者が HIV 感染妊婦の診療を行う場合の指針であり、最終的に診療をどのように行うかは、個別の症例で病態および妊娠経過を把握し、患者への利益を考えた上での判断が優先される。

3. 利益相反の開示

本ガイドライン作成関連者全員がガイドライン内容と関連する利益相反状態にはないことを確認した。

4. 主な略語

AIDS : acquired immune deficiency syndrome (後天性免疫不全症候群)

cART : combination anti-retroviral therapy

CDC : Centers for Disease Control and Prevention (米国疾病管理予防センター)

CPHSP : Canadian Perinatal HIV Surveillance Program (カナダ小児 HIV プログラム)

DHHS : Department of Health and Human Services (米国保健福祉省)

HBV : hepatitis B virus (B 型肝炎ウイルス)

HCV : hepatitis C virus (C 型肝炎ウイルス)

HIV : human immunodeficiency virus (ヒト免疫不全ウイルス)

HLA : human leukocyte antigen (ヒト白血球抗原)

IRS : immune reconstitution syndrome (免疫再構築症候群)

NSHPC : National Study of HIV in Pregnancy and Childhood

PrEP : pre-exposure prophylaxis (曝露前予防投薬)

SOGC : Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (カナダ産婦人科学会)

UNAIDS : Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (国連合同エイズ計画)

目次

執筆者一覧

本書を利用するにあたって

ご挨拶 喜多 恒和 4

序文 谷口 晴記 5

第1章 HIV感染妊娠の現状 6

第1項 世界の現状 6

第2項 先進国の現状 7

第3項 日本の現状 8

第4項 HIV母子感染の経路 9

第5項 HIV母子感染予防対策の歴史 10

第6項 日本におけるHIV母子感染予防対策の歴史 11

第2章 妊娠検査スクリーニング 14

第1項 HIVスクリーニング検査と感染症スクリーニング検査 14

第2項 妊娠中の検査とモニタリング 17

第3章 妊娠中の抗HIV療法 19

第1項 薬剤耐性検査 19

第2項 抗HIV薬の選択 20

第3項 開始時期 22

第4項 cART中の妊娠 23

第5項 妊娠後期にHIV感染が判明した場合のcART 24

第4章	特殊な状況	27
第1項	B型肝炎ウイルス (HBV) 感染合併	27
第2項	C型肝炎ウイルス (HCV) 感染合併	28
第3項	結核感染合併	29
第5章	周産期管理	31
第1項	妊娠糖尿病の対応	31
第2項	分娩方法 (分娩様式・時期)	32
第3項	切迫早産, 早産・前期破水の対応	36
第4項	分娩中のAZT投与	38
第6章	児への対応	42
第7章	未受診妊婦への対応	47
第8章	産褥の対応	49
第1項	母乳	49
第2項	産後のcART	50
第9章	HIV感染女性の妊娠について	52
編集後記山田 里佳.....	54
研究協力者一覧	55

ご挨拶

平成 27 年度から 3 年をかけ、ようやく『HIV 感染妊娠に関する診療ガイドライン』が完成し、HIV 感染者の診療に携わっておられる方々に本書をお届けできることを、誠に喜ばしく存じます。谷口晴記先生（三重県立総合医療センター）や山田里佳先生（JA 愛知厚生連海南病院）をはじめ、本ガイドラインの作成に携わっていただいた諸先生方に敬意を表するとともに、心から感謝申し上げます。

さて本ガイドラインは、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策政策研究事業による研究課題「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」（H27 - エイズ一般 - 003）の中で、分担研究「HIV 感染妊娠に関する診療ガイドラインの策定」として公的研究資金のもとで作成されました。振り返りますと、平成 6 年から同補助金のもとで HIV 感染妊娠と母子感染に関する研究が開始され、宮澤豊先生（都立大塚病院）や川名尚先生（東京大学病院分院）が研究分担者として活動されました。その後、平成 9 年から小生が、次いで平成 11 年から戸谷良造先生（名古屋医療センター）が引き継ぎました。平成 15 年からは研究代表者として、稲葉憲之先生（獨協医科大学）、和田裕一先生（仙台医療センター）、塚原優己先生（国立成育医療研究センター）、次いで小生が HIV 感染妊娠と母子感染に関する研究を取りまとめてきました。

その中で、平成 12 年 3 月に戸谷先生指導のもと、『HIV 母子感染予防対策マニュアル』（初版）が刊行され、続いて塚原先生を中心に第 3 版から第 7 版まで改訂が行われ、HIV 感染に関する医療の目覚ましい発展に対応してきました。本マニュアルは版を重ねるごとに厚みを増し、当初 50 ページに満たなかったものが第 7 版では 120 ページを超え、詳細かつ完成度の高いものとなりました。HIV 感染妊娠に関する診療の実際は、『HIV 母子感染予防対策マニュアル』（第 7 版）を参照していただければ十分と考えます。

しかしながら、世界各国・各地域においては、政治経済や文化・宗教・国民性と同様に、医療レベルや医療体制においても種々異なる面があります。そこで、欧米先進国のガイドラインを参考にしながらも、これらに追従するのではなく、わが国の医療レベルや医療体制に加え、医療経済や国民性をも考慮したわが国独自の考え方や姿勢を「診療ガイドライン」として示すことが必要であろうと考えました。

本ガイドラインでは、HIV 感染妊娠に関する疫学と診療について各章で大きなカテゴリーを示し、さらに章ごとに課題となる項目を設け、「要約」とこれに関する「解説」を掲載しました。必要に応じて「参考」も追記されております。HIV 感染妊娠の診療にあたっては、まず本ガイドラインを通読いただき、実際の診療場面においてはポイントごとに『HIV 母子感染予防対策マニュアル』を参照していただき、より良い臨床に役立てていただければ幸いです。公的研究資金の投入による成果が、真に国民の生活に直結する効果となって現れることを心から願いながら、刊行のご挨拶とさせていただきます。

2018 年 3 月

研究代表者 喜多恒和

序 文

——『HIV感染妊娠に関する 診療ガイドライン』策定にあたって

日本においては、以下に示す HIV-1（以下 HIV）母子感染予防対策を完全に施行すれば、母子感染をほぼ防止できるといっても過言ではない。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 HIV 母子感染が成立したという報告はない（しかし、残念ながら医療機関へ適切なアクセスができなかった分娩例において HIV 母子感染が散見される）。

日本の HIV 母子感染予防対策は、①妊娠早期の HIV スクリーニング検査による感染の診断、②抗 HIV 療法、③陣痛発来前の選択的帝王切開術による分娩、④帝王切開時のジドブジン（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。

これらの対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のである。そして幸いなことに、日本は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、これらの対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。妊娠初期の HIV 検査もほぼ 100% の妊婦に対して実施されるようになってきている。

最近、cART*が行われている先進国から、分娩時の HIV RNA 量を検出感度未満に抑えこむことができた場合は産道感染のリスクが低いという報告がなされており、日本においても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。

本ガイドラインでは、先進国の HIV 母子感染予防対策ガイドラインを比較検討し、日本の特色を考慮した母子感染予防対策を提示する。

2018 年 3 月

谷口晴記

* cART (combination anti-retroviral therapy) : 1990 年代後半、複数の抗 HIV 薬を組み合わせることで、劇的に HIV 感染症患者の予後が改善した治療法をさす。バックボンドラッグとして核酸系逆転写酵素阻害薬、キードラッグとしてプロテアーゼ阻害薬、インテグラーゼ阻害薬または非核酸系逆転写酵素阻害薬との組み合わせで行われる。かつては HAART (highly active anti-retroviral therapy) と呼ばれていたが、最近では cART あるいは ART を用いる。本ガイドラインでは cART で統一した。

HIV感染妊娠の現状



第1項 世界の現状

ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）感染症が1981年に初めて世界にその存在を知られてから37年が経過した。20世紀末にまたたく間に世界中に拡大し、当時、人類存亡の最大の脅威ともいわれたHIV感染症であるが、人類のたゆまぬ努力により、21世紀以降の新規感染者は減少傾向にある。

国連合同エイズ計画（Joint United Nations Programme on HIV/AIDS:UNAIDS）の報告（2017年7月）では、2016年末現在、世界のHIV感染者数は3,670万人であり、ほぼ前年と変わっていないが、新規HIV感染者数は年間180万人、後天性免疫不全症候群（acquired immune deficiency syndrome：AIDS）による死亡者数は年間100万人と、いずれも前年より減少している。しかし、今なお3,000万人以上の患者が存在している。

1980年代、HIV母子感染の自然感染率は約30～40%といわれてきた。UNAIDSは、2016年中に約16万人（2000年は約53万人）の15歳未満の子どもが新たにHIVに感染したと推計している。以前よりは大幅に減少したとはいえ、そのほとんどが発展途上国で母子感染した子どもたちである。一方で、2016年にはHIV感染妊婦の76%が、母子感染を防ぐための抗HIV薬の投与を受けている¹⁾。

先進国では抗HIV療法と母子感染予防対策の進歩によって劇的にHIV母子感染率が低下し、それを受けてHIV感染女性の妊娠数が増加してきている。日本でもHIV感染が判明した女性の育児希望の相談や、複数回妊娠の希望例が増加している。

ほかの多くの慢性感染症患者と同様に、HIVに感染した女性も普通に妊娠可能であり、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いえる。

第2項 先進国の現状

カナダ小児 HIV プログラム (Canadian Perinatal HIV Surveillance Program : CPHSP) によれば、カナダでは1999年から2010年にHIV感染妊婦による2,692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。CPHSPのデータではHIV母子感染率は20.2% (1990～1996年) から2.9% (1997～2010年) へと減少し、HIV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HIV母子感染予防対策が効果的であったにもかかわらず、2000年から2010年までの期間で93例のHIV母子感染が成立していた。また、近年、地域によって差はあるが、HIV感染妊婦の分娩が増えている⁴⁾。

米国疾病管理予防センター (Centers for Disease Control and Prevention : CDC) は、HIVに感染した妊娠可能年齢の女性を12～16万人と推定し、その約25%が自分の感染を知らなかったと報告している。そして、HIV母子感染をきたすのは、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ケースであるとしている⁵⁾。HIV母子感染成立例は、ピークであった1991年の1,650例から、2004年には138例と劇的に減少したと報告されている⁶⁾。HIV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感染女性の数が2000年の推定6,000～7,000例から2006年の8,700例まで約30%増加したが、HIV母子感染数は減少し続けている⁷⁾。

英国とアイルランド共和国では、HIV感染妊婦と小児の登録がNational Study of HIV in Pregnancy and Childhood (NSHPC) として行われている。小児登録は1986年から、妊婦登録は1989年から、英国王室小児科学会と英国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全症例登録が原則で、セキュリティが保護された画面からHIV感染妊婦(流産を含む)の登録をすると、氏名以外の産科的因子の入力と妊娠中の抗HIV薬の記入が求められ、分娩後には出生児のデータの記入が求められる。2015年までに18,163例が集計されている(これ以外に、分娩後に母体のHIV感染が判明した782例の感染児が存在する)。最近では、毎年約1,200例の妊娠が登録されている。HIV母子感染予防対策が取られた結果、英国の母子感染率は2000年の2.1%から、2012～2014年には0.27%になった^{8,9)}。

第 3 項 日本の現状

日本では国が定めた HIV 感染患者の登録システムは存在しないが、当研究班（「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）がアンケート調査という形でサーベイランスを行っている。産婦人科と小児科の統合データベースの情報では、1984 年から 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、644 例の出生児が報告されている。HIV 母子感染児は 55 例で、同時期のエイズ動向委員会報告の HIV 母子感染数とほぼ同数であり、かなり正確といえる。先進諸国では HIV 母子感染予防対策が進歩し、母子感染率は劇的に低下した。日本でも、抗 HIV 療法の進歩と日本独自の HIV 母子感染予防対策により母子感染率は 0.6% まで抑制可能となり、複数回の妊娠の報告も多くみられるようになった¹⁰⁾。

第4項 HIV母子感染の経路

HIVの母子感染経路には、

- ①胎内感染（経胎盤感染）：母体血中HIVが胎盤に侵入し、臍帯を経て胎児に感染する。
- ②経産道感染：分娩時、児が母体の産道を通過する際に、母体血液・体液などに曝露されることにより児にHIVが感染する。
- ③経母乳感染：HIV感染母体の母乳を摂取することにより、母乳中HIVが児に感染する。

の3経路があると考えられている。

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、15～30%とされている^{11～15)}。

第 5 項 HIV母子感染予防対策の歴史

HIV 感染妊婦のマネジメントは、薬剤の進歩と HIV 母子感染予防対策の進歩によって発展してきた。当初は他の性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⁾の試行錯誤が行われた。

Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study (1994 年) はジドブジン (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、および生後 6 週までの新生児・乳児に AZT を投与することで、HIV 母子感染率を 25% から 8% まで抑制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、Bryson らは 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、帝王切開の有効性を評価した。それによると、経膈分娩での HIV 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 の未使用、母体の HIV RNA 量高値もリスク因子であることが判明した¹⁴⁾。

抗 HIV 薬の進歩によって HIV 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、抗 HIV 薬が妊娠中・分娩中・新生児に投与されるようになり¹⁹⁾、投与開始時期も妊娠初期を含めより早期に設定されるようになった²⁰⁾。

その後、母体血中の HIV RNA 量が注目されることになる。2000 年から 2011 年にかけ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 copies/mL 未満の場合の HIV 母子感染率は 0.3% であったのに対して、50 ~ 400 copies/mL では 1.3%、400 copies/mL 以上であれば 2.8% であったと報告された。この研究によって、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¹⁷⁾、母体血中 HIV RNA 量にかかわらず、抗 HIV 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 量を検出感度未満にしたとしても、HIV 母子感染が起こることも示された²¹⁾。

このようにして HIV 母子感染予防対策は進歩してきた。現在では、①妊娠母体に対する抗 HIV 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 HIV 療法、④人工栄養、の 4 本柱により、先進国での HIV 母子感染率は 2% 以下となっている^{1,17,21 ~ 26)}

第6項 日本におけるHIV母子感染予防対策の歴史

厚生労働省 HIV 母子感染予防対策班の記録によれば、日本初の HIV 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ことがうかがえる。HIV 母子感染対策の研究は 1993 年の厚生省 HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班（主任研究者：山田兼雄）の母子感染委員会（代表：宮澤豊）から始まった。当時の HIV 母子感染予防対策の骨子は、① HIV スクリーニングテスト、②告知、説明、③ CD4 数 200～300/mm³ 以下で AZT 内服開始、④選択的帝王切開（AZT 点滴併用）、⑤妊娠中～新生児 AZT の服用、⑥断乳であり、ほぼ現在と同様の対策が取られるようになった³⁰⁾。その後、2000 年 3 月に『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（研究代表者：木原博）の母子感染に関する研究グループ（研究分担者：戸谷良造、喜多恒和）によって発表され、基本対策が網羅された。2014 年 3 月刊行の同第 7 版（「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）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を含む）、②抗 HIV 薬の使用法、③ハイリスク妊娠と HIV 感染合併時の対策、④エイズ拠点病院の医療体制、などが新たに追加・改訂され、⑤産科診療と HIV 診療で利用可能な社会資源や、⑥現場に即した使い勝手の良いクリニカルパスが紹介された³¹⁾。

【文 献】

- 1) HIV/AIDS factsheet July 2017. Available at: http://apinet.jfap.or.jp/status/pdf/fact-sheet_2017-July.pdf
- 2) Forbes JC, Alimenti AM, Singer J, et al: A national review of vertical HIV transmission. *AIDS* 2012; 26:757-763
- 3) Loutfy MR, Margolese S, Money DM, et al: Canadian HIV pregnancy planning guidelines. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34:575-590
- 4) Public Health Agency of Canada: HIV/AIDS epi updates: Chapter 7 -Perinatal HIV transmission in Canada. 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/bookpages/FIMRHIV.pdf>
- 6) McKenna MT, 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; 197 (Suppl):S10-16
- 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; 28:1049-1057
- 9) National Study of HIV in Pregnancy and Childhood, Obstetric and paediatric HIV surveillance data from the UK and Ireland. Available at: <http://www.ucl.ac.uk/silva/nshpc>
- 10) 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): 平成 28 年度 HIV 母子感染全国調査研究報告書. 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, 2017
- 11) Taha TE, Gray RH: Genital tract infections and perinatal transmission of HIV. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 918:84-98
- 12) 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) Landesman SH, Kalish LA, Burns DN, et al: Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. *N Engl J Med* 1996; 334:1617-1623
- 14) International Perinatal HIV Group (Andiman W, Bryson Y, de Martino M, et al) : 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
- 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; 11:368-378
- 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; 331:1173-1180
- 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; 29:484-494
- 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; 22:973-981
- 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; 351:217-228
- 20) Hoffman RM, Black V, Technau K, et al: Effects 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; 54:35-41
- 21) Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, et al: Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD003510

- 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. Available at: https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/glchunk/glchunk_198.pdf
- 23) Chou R, Cantor AG, Zakher B, et al: Screening for HIV in pregnant women: systematic review to update the 2005 U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med* 2012; 157:719-728
- 24) Forbes JC, Alimenti AM, Singer J, et al: A national review of vertical HIV transmission. *AIDS* 2012; 26:757-763
- 25) European Collaborative Study: Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40:458-465
- 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; 98:1857-1864
- 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 1988; 42:896-901
- 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 1989; 149:132-135
- 29) 宮澤豊, 河村寿宏, 小倉陽二, 他: HIV キャリアの妊娠分娩について. 産婦人科の実際 1991; 40:435-441
- 30) 宮澤豊: 産婦人科医のためのエイズ診療マニュアル Q & A. 日本母性保護産婦人科医会研修ノート (臨時), 日本母性保護産婦人科医会, 1991
- 31) 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): HIV 母子感染予防対策マニュアル. 第 7 版. 平成 25 年度厚生労働科学研究補助金エイズ対策研究事業, 2014

妊娠検査スクリーニング



第1項 HIVスクリーニング検査と感染症スクリーニング検査

要約

1. 妊娠初期の HIV 検査をすべての妊婦に施行するべきである。
2. すべての HIV 感染妊婦は、すでに治療中の HIV 感染妊婦も含め、妊娠初期に一般的な検査に加えて、トキソプラズマ抗体検査、サイトメガロウイルス（CMV）抗体検査、結核検査、子宮頸癌検査を受ける必要がある。
3. 子宮頸管炎および膣炎をひき起こす可能性のある原因菌の検査（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

妊婦 HIV 検査の実施状況

産婦人科小児科統合データベースにおける全国調査¹⁾では、2016（平成28）年度までに55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 HIV 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、日本の妊婦 HIV 検査実施率は、2014（平成26）年度は99.7%であった¹⁾。現在すべての都道府県において、妊婦健診で HIV 検査が公費で行われており、すべての妊婦が初期から適切に妊婦健診を受けることが望まれる。

HIV スクリーニング検査は最近では 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 ウェスタンブロット法（HIV 抗体価精密測定）と HIV 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。

検査の実施方法

米国、英国などでは、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 検査を考慮するとしている²⁾。日本では再検査をすべての妊婦に考慮する必要はないが、HIV 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。

多くの国々は、妊婦からの検査を受けたいという要望を必要とするオプトイン（opt-in）方式ではなく、HIV 感染検査を定期健診などの機会にすべての妊婦に受けさせる前提にしており、拒否したい人は拒否できるようにするオプトアウト（opt-out）方式を採用している。カナダでは、カナダ産婦人科

学会 (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada : SOGC) が妊娠した女性すべてに妊娠初期の HIV 検査を推奨している。実施方式は地域によって異なり、オプトイン・オプトアウト方式が混在しているが、2005年には妊婦 HIV 検査率は88%に上昇した³⁾。英国では、オプトイン方式であった1990年代は検査率30～60%であったが、2000年以後はオプトアウト方式になり、2000年は70%、2005年は95%となり、2015年には95%以上となった⁴⁾。米国では長年オプトイン方式であったが、2002年の米国疾病管理予防センター (Centers for Disease Control and Prevention : CDC) 週報で1998～1999年の全米の妊婦 HIV 検査率が25～69%であり、オプトアウト法を使用したテネシー州の検査率が85%、デンバーメディカルセンターでは98.2%であったことなどから、CDCは2006年からオプトアウト方式を推奨するようになった⁵⁾。

日本では、分娩を扱う病院ではオプトアウト方式が主流である。

カウンセリング

2007 (平成19) 年に厚生労働省は健康局疾病対策課長名でカウンセリングの充実を求める通知を出している。「HIV スクリーニング検査における陽性症例に対し、確認検査の結果が出る以前に、適切な説明やカウンセリングを行わず陽性告知し、妊婦の健康等に支障を及ぼしている事例」があることをあげ、「HIV スクリーニング検査では一定の割合で偽陽性が生じうることをふまえ、確認検査の結果が出ていない段階での説明方法について、十分に工夫するとともに、検査前及び検査後のカウンセリングを十分行うこととプライバシーの保護に十分配慮する」(平成19年6月29日付、健疾発第0629001号「妊婦に対する HIV 検査について (通知)」) よう求めている。

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。近年の日本の年間出生数は約100万人で、HIV 感染の妊婦は約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、スクリーニング検査での偽陽性の妊婦数は1,000人となり、陽性的中率は約3%となる。したがって、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を工夫し、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 感染妊婦は、すべての妊婦が受ける初期の血液検査に加えて、トキソプラズマ抗体検査、サイトメガロウイルス (CMV) 抗体検査を受ける必要がある⁶⁾。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、出生児の眼底検査を施行する。

3

膣分泌物培養検査、クラミジア頸管粘液検査、淋菌検査は、子宮頸管炎、膣炎により絨毛羊膜炎が起り、早産が増加することを予防するために行う。細菌性膣炎と早産とは強い相関関係がある⁷⁾が、HIV 感染者では非感染者に比べて細菌感染が多いといわれている⁸⁾。また、膣分泌物に感染があると頸管炎、膣炎が起り、膣分泌物の HIV RNA 量も増加する。特に外陰部や膣に潰瘍があると、性交渉による HIV 感染率も増加する⁹⁾。

妊娠中の38℃以上の発熱と細菌性膣炎の存在は、子宮内での HIV 母子感染率をそれぞれ2.6倍、3.0倍に増加させるという論文もある¹⁰⁾。

ケニアの論文によれば、クラミジアと淋菌を治療した後に膣分泌物の HIV RNA 量は減少した¹¹⁾。タイの論文によれば、膣分泌物内に単純ヘルペスウイルス (HSV) -2 が存在すると HIV 感染率が上昇

*免疫再構築症候群 (immune reconstitution syndrome : IRS) : 免疫不全のある HIV 感染者に対して新規に抗 HIV 治療を開始した後、もしくは効果不十分な治療を有効な抗 HIV 治療に変更後から16週程度までにみられる炎症を主体とした病態である。CD4 数の増加に伴うことが多く、免疫応答の改善に関連していると考えられ、日和見感染症などの疾患が発症、再発、再増悪した場合には免疫再構築症候群と考えて対応するのが妥当である (抗 HIV 治療ガイドライン、2017年3月版、平成28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「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班)。

し、膣分泌物の HIV RNA 量は増加する¹²⁾。ブルキナファソでの論文によれば、cART をしていないにもかかわらず、バラシクロビルを内服した HIV 感染者では膣分泌物の HIV RNA 量が減少した¹³⁾。

以上より、妊娠初期に子宮頸管炎と膣炎をひき起こす要因の有無を検査し、治療しておくことが重要となる。

第2項 妊娠中の検査とモニタリング

要約

1. HIV感染が判明した場合は、cARTを施行する前に抗HIV薬に対する薬剤耐性遺伝子型検査^{*1}を行う。すでに抗HIV薬が投与されているにもかかわらずHIV RNA量がコントロールされていない妊婦にも同検査を施行する。
2. cARTを開始する前、開始後2～4週ごと、妊娠36週頃、および分娩時にCD4数、HIV RNA量の検査を施行する。
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週近くになっても検出感度^{*2}未満にならない場合は、以下のことを考慮する。
 - ・薬のアドヒアランスの把握
 - ・薬剤耐性検査
 - ・有効と考えられる治療への変更

解説

1

治療前に抗HIV薬に対する薬剤耐性遺伝子型検査を施行することが望ましいが、妊娠後期にHIV感染が判明した場合は、耐性検査に時間がかかるため、検査結果が判明する前に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をチェックする必要があるため、受診間隔は短め（1～2週ごと）にするとよい。妊婦健診とあわせて最低4週間ごとにCD4数とHIV RNA量の検査を施行する。

3

cARTの種類により特徴的な副作用の出現があるため、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薬開始後4週目までにHIV RNA量は少なくとも1/10以下に低下する。初回治療の場合は、通常16～24週後に検出感度未満に低下する。

十分な治療をしているにもかかわらずHIV RNA量が上記の水準まで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、服薬率も良好であるにもかかわらずHIV RNA量のコントロールが不良な患者では、抗HIV薬の血中濃度が治療可能な値に達していない可能性を考慮する必要がある。この場合、血中濃度測定が可能であれば適宜測定し、薬剤濃度が治療可能域にあるかどうかを確認することが望ましい。

^{*1} 薬剤耐性遺伝子型検査（ジェノタイプ遺伝子型検査）：cARTの標的である逆転写酵素、プロテアーゼおよびインテグラーゼの遺伝子配列を解析することにより耐性の有無を調べる手法。本検査は2006年4月に保険収載され、保険適用が可能となった。そのほかに薬剤感受性検査（フェノタイプ検査：遺伝子型検査と異なり、実際にHIVの薬剤感受性を試験管内で測定する直接的検査法）があるが、現在保険収載されていない。

^{*2} HIV RNA量の検出感度：血漿中のHIV RNA定量を目的としたRT-PCR法（逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法）を用いた測定法での検出限界値。試薬の進歩により、400 copies/mLから現在では20 copies/mLまで実臨床では可能となり、実験室レベルでは2～5 copies/mLまで可能となっている。

【文 献】

- 1) 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）：平成 28 年度 HIV 母子全国調査感染研究報告書. 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, 2017
- 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) Wertheimer S, Women and HIV Testing in Canada: Barriers and Recommendations as Identified by Service Providers: A Summary of key research findings. Ottawa: Canadian AIDS Society (2011) : Available at: <http://www.cdnaids.ca/files.nsf/pages/womenandhivtestingincanada-summaryofkeyresearchfindings/>
- 4) National Study of HIV in Pregnancy and Childhood : Obstetric and paediatric HIV surveillance data from the UK and Ireland. Available at: <http://www.ucl.ac.uk/silva/nshpc>
- 5) Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al: Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep* 2000; 55:1-17
- 6) 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
- 7) Varma R, Gupta J, James D, et al; 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) McClelland R, Wang C, Mandaliya K, et al: Treatment of cervicitis is associated with decreased cervical shedding of HIV-1. *AIDS* 2001; 15:105-110
- 12) 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
- 13) 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

妊娠中の抗HIV療法



第1項 薬剤耐性検査

要約

1. cART 未実施の HIV 感染妊婦、および cART 開始後であるが HIV RNA 量が検出感度未満に達していない妊婦に対しては、薬剤耐性遺伝子型検査を行うべきである。
2. アバカビル（ABC）の使用に備えて、HLA-B* 5701 検査を考慮する。

解説

1

HIV RNA 量が 500 ~ 1,000 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HIV 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（ABC）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、ABC 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^{3~5)}。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⁾。ABC を投与した 86 名の日本人のうち、ABC 過敏症が疑われた 4 例につき HLA 型検査を行ったところ、全例とも 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特に東アジア以外の人種では注意が必要である。積極的な HLA-B* 5701 アレルの有無の検査が推奨される。

第 2 項 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薬 2 剤とプロテアーゼ阻害薬またはインテグラーゼ阻害薬の組み合わせが推奨される (表 1)。

解 説

米国保健福祉省 (Department of Health and Human Services : DHHS) の 2017 年のガイドライン⁵⁾ では、バックボンドラッグとして逆転写酵素阻害薬であるエムトリシタビン / テノホビル配合薬 (TDF/FTC), テノホビル (TDF) + ラミブジン (3TC), アバカビル / ラミブジン配合薬 (ABC/3TC) のいずれかと、キードラッグとして、リトナビル (RTV) でブーストしたプロテアーゼ阻害薬であるアタザナビル (ATV+rvt), ダルナビル (DRV+rvt), またはインテグラーゼ阻害薬であるラルテグラビル (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。

キードラッグに関する 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薬では RAL が初めて推奨薬になり、続いてドラテグラビル (DTG) が代替薬となったこと、プロテアーゼ阻害薬では RTV でブーストした DRV+rvt が初回治療の推奨レジメンに加わったことなどである。RTV でブーストした ATV+rvt は推奨レジメンに残っているが、ロピナビル (LPV/r) は代替薬となった。また非核酸系逆転写酵素阻害薬ではエファビレンツ (EFV) が代替薬となり、リルピビリン (RPV) が新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妊娠第 1 三半期 (妊娠 0 ~ 13 週) 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、2017 年の改訂でジドブジン / ラミブジン配合薬 (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 21 版, 2017 年)⁹⁾ では、ジドブジン (AZT) の臨床試験データや臨床経験の豊富さから、すべての HIV 感染妊婦に対して cART が行わ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、日本でもすでに発売されているエルビテグラビル / コビシスタット / エムトリシタビン / テノホビル配合薬 (EVG/cobi/TDF/FTC), エルビテグラビル / コビシスタット / エムトリシタビン / テノホビルアラフェナミド配合薬 (EVG/cobi/TAF/FTC), エムトリシタビン / テノホビルアラフェナミド配合薬 (TAF/FTC) は、前掲『HIV 感染症「治療の手引き」』(第 21 版) では、その時点 (2017 年 1 月) での妊婦のデータが不十分ということで推奨していない。

なお、DHHS ガイドラインでは、推奨されない薬剤として、サニルブジン (d4T), ジダノシン (ddI), ネルフィナビル (NFV), RTV, エトラビリン (ETR), ネビラピン (NVP) が挙げられている。また、ABC, 3TC, AZT の核酸系逆転写酵素薬 3 剤, インジナビル (IDV) +rvt, サキナビル (SQB) +rvt 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

(カッコ内は商品名)

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 (ブリジスタナイーブ +ノービア)		ABC/3TC (エブジコム) TDF/FTC (ツルバダ) TDF+3TC (ビリアード+エビビル)	
代替	DTG (デビケイ) DTG/ABC/3TC (トリーメク)	LPV/r (カレトラ)	EFV (ストックリン) RPV (エジュラント) RPV/TDF/FTC (コムプレラ)	AZT/3TC (コンビビル)	
データ 不十分	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 (デシコビ)	MVC (シーエルセン トリ)

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 HIV RNA 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回投与の際の薬物動態データが存在せず、1日1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。母体が8週以上 TDF 投与を受けた新生児74人と受けていない新生児69人を比較した研究において、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たところ、TDF 群で有意に補正平均全身骨塩量が低下していた¹²⁾。臨床的意義についてはさらに検討が必要である。

第 3 項 開始時期

要 約

すべての HIV 妊婦は、可能な限り早期に cART を開始すべきである。

解 説

妊娠第 1 三半期（0～13 週）も含め、可能な限り早期に cART を開始する。CD4 数が高値であることや HIV RNA 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、HIV 母子感染予防の観点から cART は必要である^{1, 12～15}。全妊娠期間を通じて HIV RNA 量を検出感度未満に維持することが重要である。

HIV RNA 量が 500～1,000 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 HIV 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。薬剤耐性遺伝子検査の結果により、必要に応じて cART のレジメンを変更してもよい²。

第4項 cART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や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HIV RNA量がコントロールできていれば、妊娠中はそのままcARTを継続する。以前の米国と欧州のガイドラインでは、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、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、HIV RNA量が抑制されているかぎり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。

HIV RNA量抑制が不十分なら、薬剤耐性検査を行う。HIV RNA量が500～1,000 copies/mLであれば薬剤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。

第5項 妊娠後期にHIV感染が判明した場合のcART

要約

妊娠 28 週以降に HIV 感染が判明した場合は、直ちに cART を開始する。HIV RNA 量が 10 万 copies/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

妊娠週数にかかわらず HIV 感染が判明した場合は、可能なかぎり速やかに cART を開始すべきである。英国の“British HIV Association Guidelines”⁴⁾では、HIV RNA 量が10万 copies/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 は薬物動態の観点から HIV RNA 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

米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) の旧「抗 HIV 薬基準」

参考のため、FDA による抗 HIV 薬の旧基準を表 2 に示す。旧基準では、医薬品を 5 段階の妊婦危険区分に分類したが、同じ区分内でも薬剤によってリスクにばらつきがあるため、FDA は 2015 年 6 月、区分を廃止し、個々の薬剤ごと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づけた。

表2 米国食品医薬品局(FDA)の旧「抗HIV薬基準」

妊娠危険区分 (旧)	薬 剤
A : 妊娠第 1 三半期 (妊娠 0 ~ 13 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。	ATV, ddi, DTG, EVG, FTC, Enfuvirtide, ETV, MVC, NFV, NVP, RPV, RTV, SQV, TDF
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もの、または動物実験未実施のもの。妊婦への使用による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。	ABC, DRV, Delavirdine, FPV, IDV, 3TC, LPV/r, RAL, d4T, Tiplranavir, Zalcitabine, AZT
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。	EFV
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	

表3 日本で承認・発売されている抗HIV薬

一般名	商品名	略称
ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬 (NRTI)		
ジドブジン	レトロビルカプセル	AZT (または ZDV)
ジダノシン	ヴァイデックス EC カプセル/錠	ddl
ラミブジン	エビビル錠	3TC
サニルブジン	ゼリットカプセル	d4T
ジドブジンとラミブジンの合剤	コンビル錠	AZT/3TC (または CBV)
アバカビル	ザリアジェン錠	ABC
テノホビル	ビリアード錠	TDF
アバカビルとラミブジンの合剤	エブジコム錠	ABC/3TC (または EPZ)
エムトリシタビン	エムトリバカプセル	FTC
エムトリシタビンとテノホビルの合剤	ツルバダ錠	TDF/FTC (または TVD)
エムトリシタビンとテノホビルアラフェナミドの合剤	デシコビ配合錠 LT・HT	TAF/FTC (または DVY)
非ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI)		
ネビラピン	ピラミューン錠	NVP
エファピレンツ	ストックリンカプセル/錠	EFV
エトラビルン	インテレンス錠	ETR
リルビピリン	エジュラント錠	RPV
リルビピリン, テノホビル, エムトリシタビンの合剤	コムブレラ配合錠	RPV/TDF/FTC (または CMP)
プロテアーゼ阻害薬 (PI)		
インジナビル	クリキシパンカプセル	IDV
サキナビル	インビラーゼカプセル/錠	SQV-HGC
ネルフィナビル	ピラセプト錠	NFV
リトナビル	ノービア・ソフトカプセル/リキッド	RTV
ロピナビル (少量リトナビル含有)	カレトラ錠/リキッド	LPV/r
アタザナビル	レイアタツツカプセル	ATV
ホスアンプレナビル	レクシヴァ錠	FPV
ダルナビル	プリジスタ錠 (300mg)	DRV
	プリジスタ錠 (600mg)	DRV
	プリジスタナイーブ錠 (800mg)	DRV
ダルナビルとコビススタットの合剤	プレジコビックス配合錠	DRV/cobi (または PCX)
インテグラーゼ阻害薬 (INSTI)		
ラルテグラビル	アイセントレス錠	RAL
エルビテグラビル, コビススタット, エムトリシタビン, テノホビルの合剤	スタリビルド配合錠	EVG/cobi/TDF/FTC (または STB)
エルビテグラビル, コビススタット, エムトリシタビン, テノホビルアラフェナミドの合剤	ゲンボイヤ配合錠	EVG/cobi/TAF/FTC (または GEN)
ドルテグラビル	デビケイ錠	DTG
ドルテグラビル, アバカビル, ラミブジンの合剤	トリーメク配合錠	DTG/ABC/3TC (または TRI)
侵入阻止薬		
マラビロク	シーエルセントリ錠	MVC

[平成 28 年度厚生労働行政推進調査補助金エイズ対策政策研究事業「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班 (研究分担者: 鯉淵智彦, 研究代表者: 白坂琢磨): 抗 HIV 治療ガイドライン, 2017 年 3 月版から一部改変]

【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; 61:1715-25
- 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; 57:326-333
- 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 (Suppl) :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) :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 November 14, 2017)
- 6) Tanaka H, Akaza T, Juji T: Report of the Japanese Central Bone Marrow Data Center. *Clin Transpl* 1996; 139-144
- 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; 25:2301-2304
- 9) 日本エイズ学会 HIV 感染症治療委員会：HIV 感染症「治療の手引き」. 第 21 版, 2017
- 10) HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班 (研究分担者：鯉淵智彦)：抗 HIV 治療ガイドライン. 2017 年 3 月版, 平成 28 年度厚生労働行政推進調査補助金 (エイズ対策政策研究事業), 2017
- 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; 61:996-1003
- 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; 22:289-299
- 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 CO1). *Clin Infect Dis* 2010; 50:585-596
- 15) European Collaborative Study: Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40:458-465
- 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 CO1/CO11). *PLoS Med* 2014; 11: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) :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; 61:809-816
- 19) Watts DH, Stek A, Best BM, et al: Raltegravir pharmacokinetics during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 67:375-381
- 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; 374:796-806
- 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

特殊な状況



第1項 B型肝炎ウイルス(HBV)感染合併

要約

1. HBV/HIV 感染合併妊婦のすべてに抗 HBV 効果のあるテノホビル (TDF), エムトリシタビン (FTC), ラミブジン (3TC) の投与が推奨される。
2. 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 B 型肝炎ワクチン接種が推奨される。

解説

1

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 感染合併妊婦には、抗 HBV 効果のある TDF, FTC, 3TC による cART が推奨される。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。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、必ずしも選択的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 型肝炎ワクチンを接種する。詳細は厚生労働省の B 型肝炎予防指針を参照されたい¹⁾。

2

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 B 型肝炎ワクチン接種が推奨される。また、慢性 HBV 感染の妊婦で A 型肝炎ワクチン接種を受けたことがない場合は、A 型肝炎ウイルス (HAV) スクリーニング検査を行う。HAV-IgG が陰性の場合、A 型肝炎ワクチン接種が推奨される。HAV と HBV の共感染による重症化が懸念されるためである。

日本で承認されている B 型肝炎ワクチン (商品名:ヘプタボックス-II, ビームゲン), A 型肝炎ワクチン (商品名:エイムゲン) はいずれも妊娠中の接種に関する安全性は確立しておらず、添付文書上は「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には接種しないことを原則とし、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。」とされている。実際には、パートナーの HBV, HAV 感染の有無や職業的曝露のリスクなどを考慮して判断されるべきである。

妊娠前に接種していない場合や、HBs 抗体, HAV-IgG が陰性であった場合は、分娩後には速やかな接種が推奨される。

第 2 項 C型肝炎ウイルス(HCV)感染合併

要 約

HCV/HIV 感染合併妊婦に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 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ので、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 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、必ずしも選択的帝王切開を必要としない。

出生児には生後 8 か月以降に 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 か月以降に HCV-RNA 量を測定する。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 か月以降にさらに 1 回、HCV-RNA 量を測定し、計 2 回陰性を確認しなければならない。HCV-RNA 量が 2 回以上陽性となるか、生後 18 か月以上に HCV 抗体が陽性であれば、HCV に感染したと考えられる。

参 考

米国食品医薬品局 (FDA) の旧「抗 HCV 薬基準」

参考のため、FDA による抗 HCV 薬の旧基準を表 4 に示す。旧基準の妊婦危険区分については p.24 の表 2 を参照のこと。

表4 米国食品医薬品局(FDA)の旧「抗HCV薬基準」

薬 剤	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
ソホスビル	B
レジパスビル/ソホスビル	B
オムビタスビル/パリタプレビル	B

第 3 項 結核感染合併

要 約

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

解 説

HIV 感染妊婦は結核のスクリーニングを行うべきである。結核合併妊婦の場合、できるだけ速やかに抗結核薬治療を開始する。DHHS ガイドライン²⁾では、妊娠していない HIV 感染女性の場合は、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、CD4 数が $50/\text{mm}^3$ 未満の場合は抗結核薬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している。しかし HIV 感染妊婦の場合は、母子感染のリスクを考慮し、抗結核薬治療開始後できるだけ早期に cART も開始するよう推奨している。

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(商品名)や T-スポット.TB(商品名)などのインターフェロン γ 遊離試験 (interferon-gamma release assay : IGRA) が望ましい。ただし CD4 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 (latent tuberculosis infection : LTBI) 治療については、米国胸部疾患学会 (American Thoracic Society : ATS) /米国疾病管理予防センター (CDC) ガイドライン³⁾では、最近の結核の感染や HIV による免疫不全で結核菌の胎盤への血行性散布または発病が起こりやすい状態では、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 October 18, 2017)
aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf
- 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)
www.cdc.gov/tb/publications/ltbi/pdf/targetedltbi.pdf

周産期管理



第1項 妊娠糖尿病の対応

要約

随時血糖値測定とともに、診断検査である75g経口糖負荷試験 (oral glucose tolerance test : OGTT) を実施することが推奨される。

解説

プロテアーゼ阻害薬が耐糖能異常をきたすという報告もあるが、妊娠中のプロテアーゼ阻害薬による治療は、それ以外の抗 HIV 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、随時血糖値測定とともに診断検査である 75g OGTT を実施することが推奨される^{1~4)}。

妊娠糖尿病と診断された場合には、通常通りの血糖管理を行う。

第2項 分娩方法(分娩様式・時期)

要約

日本では歴史的に、あるいは診療体制や地域的な事情を考慮し、HIV RNA量にかかわらず陣痛発来前の選択的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、陣痛発来前の選択的帝王切開を推奨したい。しかし、場合によっては経膣分娩を行うケースが考えられる。この場合には、妊娠36週時のHIV RNA量の結果を考慮し、分娩方法・時期を決める。

解説

日本では以下に述べる諸条件が解決されていないことを考慮すると、陣痛発来前の選択的帝王切開を推奨したい。2015(平成27)年に行われた当研究班分担研究「HIV感染妊婦の分娩様式を中心とした治療体制の整備」班(分担研究者:蓮尾泰之)のアンケート調査によれば、HIV拠点病院および周産期母子医療センター564施設に対して行った一次アンケートで、経膣分娩が可能であると回答があったのは76施設(13.2%)であった。この76施設のうち、一定条件を整えば経膣分娩が可能であると回答したのは34施設であったが、現状で経膣分娩が自施設で可能と回答した施設は6施設であった⁵⁾。

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、HIV RNA量にかかわらず、そのほとんどが選択的帝王切開となっている。また、『HIV母子感染予防対策マニュアル』(第7版)では選択的帝王切開を推奨してきた。しかし、近年上記のように諸外国のガイドラインでは経膣分娩を勧めている場合もある。

ここで日本における経膣分娩を行うために最低限満たすべき項目を以下に示す。

<施設基準>

- ①原則としてエイズ治療拠点病院あるいは周産期母子医療センター(総合・地域)であること。
- ②産科、小児科、HIV担当科、手術部および助産師、看護師、薬剤科、検査科などの協力体制ができており、分娩前後の母児の管理が十分に行える施設であること。

<症例基準>

- ①妊娠36週までにHIV RNA量が十分低く抑えられている(HIV RNA量検出感度未滿を示す)こと。
- ②内科受診、産科受診が定期的にできて協力的であること。
- ③本人とパートナーに強い経膣分娩の希望があること。
- ④緊急帝王切開のリスクなども理解し、誘発のタイミング、破水時の対応、帝王切開のタイミング等については施設の方針に従うこと。
- ⑤以上をふまえ、本人とパートナーが説明を受け、同意書を提出していること。

妊娠36週までに上記が整っていても、37週未滿の早産時期の陣痛発来、破水は基本的には帝王切開分娩が望ましい。しかし、以下のような場合は、やむをえず経膣分娩を考慮することもある。

- ①妊婦健診を一度も受けないうまま、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選択的帝王切開術の予定日前に陣痛発来し、分娩の進行が早く帝王切開術がまにあわない。
- ③選択的帝王切開術についての同意が得られない。

①の対応については「第7章 未受診妊婦への対応」を参照されたい。

かつては、HIV 母子感染は子宮内感染、分娩中の血液曝露および母乳を通じて成立するとされていた。抗 HIV 療法の始まる前の 1990 年代初頭の研究では、選択的帝王切開は HIV 母子感染数を低下させた。1999 年に大きなメタ解析 (n=8,533) が欧州で行われ、選択的帝王切開を行うと HIV 母子感染数は経膈分娩より 50～70% 低下するとの解析結果が報告された。また、ジドブジン (AZT) 投与と選択的帝王切開を組み合わせると HIV 母子感染率は 1% 未満であった⁶⁾。2000～2006 年に英国とアイルランド共和国で行われた試験では、AZT 投与と選択的帝王切開の組み合わせで HIV 母子感染率は 0% (0/467 例, 95% upper CI 0.8%) であった。cART と選択的帝王切開の組み合わせでは 0.7% (17/2,337 例, 95%CI 0.4～1.2%)、cART と経膈分娩の組み合わせでは 0.7% (4/565 例, 95%CI 0.2～1.8%) で、両者には有意差がなかった。これらの研究から、妊娠中の AZT 投与で HIV RNA 量の低い群では、産科的適応がない限り選択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⁷⁾。この結果、2006～2010 年の選択的帝王切開率は 66% から 33% に半減し、経膈分娩率は 15% から 40% に上昇した。しかし緊急帝王切開率は 20% から 25% に上昇している⁸⁾。

先進各国の分娩時の対応について表 5 に示した。カナダと米国のガイドラインでは HIV RNA 量 1,000 copies/mL 未満と以上とで分娩方法の選択を分けている。2012 年のカナダと米国のデータでは、cART を行った 700 を超える例で、周産期感染率は破水後 4 時間以内の分娩で 1%、4 時間を超える分娩で 1.9% であった。前期破水 493 例で最大 25 時間まで観察されたが、1,000 copies/mL 未満の場合、感染は見られなかった^{9,10)}。米国の未発表データでは、HIV RNA 量 1,000 copies/mL 未満で cART がなされている場合は、どのような分娩形態をとろうとも HIV 母子感染率は 0.3% であるという (San Francisco General Hospital のパーソナルデータ)。

英国や欧州各国のガイドラインは、さらに細かく分娩方法の区分けを行っている。英国と欧州の国々の出版されたコホート研究では、cART を受けていて HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満の場合、どの分娩方法でも HIV 母子感染率は 0.5% 未満である。これらのガイドラインでは HIV RNA 量 50 copies/mL 未満の妊婦に経膈分娩 (planned vaginal delivery) を勧めている⁸⁾。HIV RNA 量が 50～399 copies/mL で分娩方法による HIV 母子感染率の差異が公開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共和国のコホート研究 (2000～2011 年) である。その報告では、すべての分娩方法での HIV 母子感染率は HIV RNA 量が 50～399 copies/mL で 1.04% (14/1,349 例) であり、50 copies/mL 未満の 0.09% (6/6,347 例) に比べ明らかに高かった (p<0.001)。50～399 copies/mL の場合の母子感染率は、胎内感染を除外すると、選択的帝王切開群で 0.26% (2/777 例)、経膈分娩群では 1.06% (2/188 例) であった (p=0.17)¹¹⁾。このようなことから、欧州のガイドラインでは、HIV RNA 量 50 copies/mL を超える場合は選択的帝王切開を推奨している。

参 考

UK ガイドラインにおける planned vaginal delivery について

UK ガイドラインに沿った planned vaginal delivery (あらかじめ経膈分娩をしようと決めて行う経膈分娩) について、当班から UK ガイドライン編集委員に問い合わせたところ、以下の回答を得た。

- ①本来は、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ために定義したものである。
- ②UK ガイドラインの推奨に従い、妊娠 36 週で HIV RNA 量の測定を行い、HIV RNA 量が少なく cART を行っている妊婦は、本人と助産師 (and/or) 産科医師で経膈分娩をするかどうかを決定する。ここで経膈分娩を選択した場合に 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。
- ③妊娠 36 週での HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満であり、産科的禁忌がなければ、planned vaginal

表5 各国の分娩方法の選択・比較

(推奨度は各原文を参照されたい)

国・地域	ガイドラインの分娩方法の記載
英国	British HIV Association Guidelines for the Management of HIV Infection in Pregnant Women 2012 (2014 interim review) (Updated May 2014) cARTを受けている妊婦は、妊娠 36 週時の血中 HIV RNA 量の結果を考慮して分娩方法を決定することを推奨している。 <ul style="list-style-type: none"> 妊娠 36 週時に 50 copies/mL 未満の場合は、産科的適応がなければ経陰分娩 (planned vaginal delivery) を推奨する。 妊娠 36 週時に 50 ~ 399 copies/mL の場合は、HIV RNA 量、HIV RNA 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、産科的問題などを総合して、選択的帝王切開を考慮するべきである。 妊娠 36 週時に 400 copies/mL 以上の場合は、陣痛開始前 (妊娠 38 ~ 39 週) の選択的帝王切開が推奨される。
欧州	European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines, Version 9.0, Part II, p15 (October 2017) <ul style="list-style-type: none"> 妊娠 34 ~ 36 週に HIV RNA 量 50 copies/mL を超える場合のみ選択的帝王切開を推奨する。 妊娠 34 ~ 36 週に HIV RNA 量 50 copies/mL を超える場合は分娩中に AZT を点滴する。
カナダ	SOGC Clinical Practice Guideline, Guidelines for the Care of Pregnant Women Living with HIV and Interventions to Reduce Perinatal Transmission (August 2014) 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 HIV 療法が行われ、分娩までの 4 週間で HIV RNA 量 1,000 copies/mL 未満の場合は、産科的に帝王切開の適応とならなければ経陰分娩が推奨される。産科的適応で帝王切開が推奨された場合、通常は妊娠 39 週で行われる。 b. 適切に抗 HIV 療法がなされていない (抗 HIV 薬治療なし、AZT 単独療法、HIV RNA 量が抑制されない) 場合は、妊娠 38 週ごろの陣痛前の選択的帝王切開が望ましい。
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 (November, 2017) <ul style="list-style-type: none"> cART が行われているにもかかわらず、HIV RNA 量 1,000 copies/mL を超えるときや、分娩時に HIV RNA 量が分からない場合は、妊娠 38 週での選択的帝王切開が望ましい。 cART が行われ、HIV RNA 量 1,000 copies/mL 以下の場合で、HIV 母子感染予防目的のためだけの選択的帝王切開は、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 (All)。HIV RNA 量 1,000 copies/mL 以下の場合は、産科的適応に準じて選択的帝王切開は妊娠 39 週に行う。 破水後や陣痛開始後の帝王切開が HIV 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場合は、方針は個別に検討されなければならない。このようなときは HIV 母子感染予防の専門家に相談すると個別のプラン作成に役立つ。 HIV 感染女性は帝王切開の際の外科的合併症が多いということを、カウンセリングで知らせるべきである。
日本	HIV 母子感染予防対策マニュアル, 第 7 版 (2014 年 3 月) <ul style="list-style-type: none"> 分娩時期 (帝王切開) は陣痛発来前が望ましい。 妊婦の妊娠分娩歴、内診所見や子宮収縮の頻度などの切迫早産徴候や胎児の発育などを考慮しながら決定する。具体的には妊娠 37 週頃を目安に分娩時期 (帝王切開) を決定する。 経陰分娩を選択せざるを得ない場合 <ol style="list-style-type: none"> 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 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まにあわない 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 経済的状況 (保険未加入などの理由から帝王切開術が困難) で経陰分娩を選択せざるを得ない場合

delivery が推奨される。

- ④ 妊娠 36 週での HIV RNA 量が 50 ~ 399 copies/mL の場合は、実際の HIV RNA 量や HIV RNA 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、妊婦の見解などを総合し、planned cesarean section が考慮されるべきである。
- ⑤ したがって planned vaginal delivery を実行するためには、cART を行なっている妊婦すべてに妊娠 36 週で HIV RNA 量の検査を行う必要がある。
- ⑥ Planned vaginal delivery でない経陰分娩 (unplanned vaginal delivery) は、早産や選択的帝王切開の前に急速に分娩が進行した場合や自宅分娩などに限られることになる。

UK ガイドラインの HIV RNA 量の差による分娩方法推奨のより詳細な説明

英国と欧州の国々の出版されたコホート研究では、cART を受けていて HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満の場合は、どの分娩方法でも HIV 母子感染率は 0.5% 未満である^{6,11)}。これらの研究では 50 copies/mL 未満の場合、経膣分娩を勧めている。

英国とアイルランド共和国で 2000 年から 2006 年までに cART を受けた妊婦の HIV 母子感染率は、選択的帝王切開 (0.7%, 17/2,286 例) と経膣分娩 (0.7%, 4/559 例, AOR 1.24, 95% CI 0.34 ~ 4.52) で差異はなかった。cART を受けた妊婦の平均 HIV RNA 量は 50 copies/mL (IQR 50 ~ 184 copies/mL) 未満であった。分娩時 HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満であったが HIV 母子感染を起こした例は 2,117 例中 0.1% (3 例) であった。3 例中 2 例は陣痛前の選択的帝王切開 (0.2%, 2/1,135 例), 1 例は経膣分娩 (0.2%, 1/417 例) であり、また 3 例中 2 例は胎内感染であった。この研究では HIV RNA 量が 50 copies/mL を超える例での HIV 母子感染はなかった。しかし、cART によるコントロール、分娩方法、妊娠週数を多変量解析すると、抗 HIV 療法の未実施による HIV RNA 量の増加と経膣分娩とが、感染率の増加に強く相関があった⁷⁾。

National Agency for AIDS Research (ANRS) のフランス周産期 7 コホート研究では、1997 ~ 2004 年に cART を受けている妊婦は 48% だった。分娩時 HIV RNA 量が 400 copies/mL 未満で cART を受けた妊婦では、HIV 母子感染率は帝王切開で 3/747 例 (0.4%), 経膣分娩で 3/574 例 (0.5%) と分娩方法による差異はなかった (p=0.35)。分娩時の HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満であった場合の HIV 母子感染率は 0.4% 未満だったが、分娩方法の記載はなかった¹²⁾。

それに引き換え、1985 年から 2007 年の間の 5,238 人の European Collaborative Study (ECS) の調査では、400 copies/mL 未満で分娩した 960 人の中で、cART と早産を考慮しても選択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。HIV RNA 量 50 copies/mL 未満の 599 人中、母子感染率は 0.4% (2 例) 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¹³⁾。

上記二つの HIV 母子感染率の分娩方法による効果の差は、HIV RNA 量の測定方法が 400 copies/mL 未満であったのでよく説明できない。別のコホートでは HIV RNA 量が 400 copies/mL 未満で大きな差異があると推計する報告もある。50 copies/mL 未満あるいはさらに低い値をカットオフとする現在の HIV RNA 量測定方法では、50 ~ 399 copies/mL の HIV RNA 量で HIV 母子感染率に差異があるとの推測を可能にするといえる。

HIV RNA 量が 50 ~ 399 copies/mL で分娩方法による HIV 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、2000 ~ 2011 年の英国とアイルランド共和国のコホート研究である。その報告では、すべての分娩方法で、HIV 母子感染率は HIV RNA 量が 50 ~ 399 copies/mL (1.04%, 14/1,349 例) は 50 copies/mL 未満 (0.09%, 6/6,347 件, p<0.001) に比べ明らかに高かった。HIV RNA 量 50 ~ 399 copies/mL の場合の HIV 母子感染リスクは、胎内感染を除外すると選択的帝王切開群で 0.26% (2/777 例), 経膣分娩群で 1.06% (2/188 例) (p=0.17) であった。再度、HIV RNA 量 50 copies/mL 未満の場合、選択的帝王切開のメリットはなく経膣分娩を推奨するということであった¹¹⁾。

第3項 切迫早産，早産・前期破水の対応

要約

1. 切迫早産に対しては通常の切迫早産の対応をとり，塩酸リトドリン，硫酸マグネシウム，抗菌薬の使用等は産科的適応に準じる。
2. 早産と早期の前期破水の最適な管理について根拠となる最適なデータはないが，早産と早期の前期破水の際の分娩のタイミングは，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

1

切迫早産で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まったく見当たらないが，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。

2

プロテアーゼ阻害薬を含むcART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，数々の後向き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している^{14~20}。したがって，cARTを受けている妊婦が切迫早産や前期破水となる可能性は，変わらないか，やや高くなるといえよう。

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HIV母子感染率が明らかに高かった^{21~23}。広く引用されているメタ分析では，相対的に破水後1時間ごとに感染リスクが2%ずつ上昇し（AOR1.02），感染率は破水後12時間で12~19%上昇すると報告している²⁴。

cARTが始まって以来，破水後の経過時間が6時間以内の場合のHIV母子感染率は，無治療群0.8%，治療群0%となり，治療群では母子感染は起きていない²⁵。

早産と早期の前期破水の最適なマネジメントについて，根拠となる最適なデータはない。いくつかの因子，たとえば妊娠週数，利用可能な設備，母体のHIV RNA量，子宮内もしくは頸管の感染，子癇前症がある場合など，それらを評価し，方針を決定しなければいけない。胎児肺成熟を促すためのステロイドの母体投与は，日本産科婦人科学会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菌薬を投与する²⁶。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。

日本においても妊娠前からcART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HIV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感染妊婦の治療歴，発症時のHIV RNA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胎児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。たとえば，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，速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新生児の

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 感染妊婦の治療歴、発症時の HIV RNA 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。以下に各対応につき示す。

①十分な cART を受けており、HIV RNA 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含むケーススタディでは、破水の時期にかかわらず十分な cART を受けていたグループからは HIV 母子感染がなかったことが述べられている²⁷⁻³¹⁾。また、HIV RNA 量が 1,000 copies/mL 以下の場合、あるいは妊娠中に cART 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、HIV 母子感染に関連するリスクファクターは、抗 HIV 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 HIV RNA 量が 1,000 copies/mL 以上の場合であると報告されている³¹⁾。

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。

② HIV RNA 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

HIV RNA 量が 10,000 copies/mL 以上である場合、破水から 4 時間以内・以上にかかわらず HIV 母子感染のリスクは非常に高い⁹⁾。36 週未満の破水で HIV 母子感染成立した 3 例中 2 例（経膣 1 例、帝王切開 1 例）の HIV RNA 量は 10,000 copies/mL 以上であった³²⁾。

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速やかに帝王切開を行うことになるが、問題は前述した妊娠週数にある。妊娠 33 週未満の分娩では、HIV 母子感染率は正期産の 6 倍増加するとした報告もある¹²⁾。この問題に関してのガイドラインは米国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。

第 4 項 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 量が検出感度以上の場合には、AZT の点滴を使用する。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たずに AZT の点滴を開始する。

解 説

cART を行なっても HIV RNA 量が検出感度以上の場合には、分娩方法に関係なく AZT の静脈投与を行なう。AZT の静脈投与は分娩時や帝王切開時に cART を受けていて HIV RNA 量が検出感度未満では推奨しない。

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

初めて予防の効果を示したのは Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study (ACTG076) で、AZT の妊娠第 3 三半期前の経口投与、静脈投与、新生児に対する 6 週間の経口投与と人工乳哺育は HIV 母子感染率を 67% 下げた³³⁾。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 診断センターのデータ (1995 ~ 1997 年) では、AZT の単独投与では HIV 感染率を下げない (10%, 95%CI 4.1 ~ 17.5%) と示唆され、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%) であった³⁴⁾。フランスからは、母体 HIV RNA 量が 1,000 copies/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 HIV 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みられないと報告されている³⁵⁾。

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 中の血中 HIV RNA 量が 1,000 copies/mL を超える場合、AZT 静脈投与を支持していた³⁵⁾。

参 考

点滴用 AZT、AZT シロップの入手・保管法

- ①点滴用 AZT、AZT シロップは国内未承認薬であるため、厚生労働省エイズ治療薬研究班 (班長：東京医科大学臨床検査医学分野 福武勝幸教授) から入手する。ホームページ (http://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrugmhlw/pub/portal/purpose_outline/purpose_outline.jsp) を参照されたい。ホームページから治療薬研究班 WEB システムに入り、必要な情報を入力されたい。
- ②点滴用 AZT (200mg×3V：2V は帝王切開時の母体投与に投与、1V は児が AZT シロップの内服不可能な場合に使用) と AZT シロップは、担当薬剤師が保管する。
- ③陣痛発来や前期破水など緊急事態にも対応できるように早めに供給を受ける。

帝王切開時に投与する点滴用 AZT の調整法

(1) 帝王切開術による児娩出までの間の点滴用 AZT 必要量

始めの1時間を2mg/kg/時、その後の2時間を1mg/kg/時、計3時間点滴。

体重50kgの妊婦の場合：100mg/時で1時間+50mg/時で2時間=200mg=1 vial

体重80kgの妊婦の場合：160mg/時で1時間+80mg/時で2時間=320mg=2 vial

(2) 添付文章による点滴用 AZT の調整の原則

グルコース溶液に溶解する。濃度を2～4mg/mLにする。

(3) 調整の実際

2A (400mg/40mL) + 5%Glu 160mL (= 2mg/mL) で調整する。

体重50kgの妊婦で7時間分、体重80kgの妊婦で4時間分

(注) 4A (800mg/80mL) + 5%Glu 320mL (= 2mg/mL) は体重50kgの妊婦で15時間分、体重80kgの妊婦で9時間分であり、調整しやすいが、残量が多くなる。体重100kgを超える場合はこの方法がよい。

血中 HIV 量と頸管あるいは腔分泌物の HIV 量の乖離について

子宮頸管や腔内の洗浄液の HIV DNA と HIV RNA は、独立した HIV 母子感染リスク因子と考えられていた^{35,36)}。英国とアイルランド共和国、フランスにおける大規模なコホート研究では、検出感度未満に低下した HIV RNA 量の症例では、経腔分娩群と選択的帝王切開群において HIV 母子感染率に差異は認められなかった。cART により血中で検出感度未満になった症例の血中 HIV RNA 量と頸管粘液 HIV RNA 量との不一致例であっても、HIV 母子感染率に与える影響は少ない^{37,38)}。この現象の臨床的意義は明らかでなく、より一層の研究がなされるべきであろう。cART で血中 HIV RNA 量 50 copies/mL 未満の場合は、羊水穿刺や破水後の時間経過による母子感染リスクは上昇しなかったという結果がある。HIV 母子感染と侵襲的な経腔分娩（器具を使った分娩、羊水穿刺、会陰切開など）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³⁹⁾。したがって、血中と性器内の HIV RNA 量不一致がある可能性があるものの、血中 HIV RNA 量に基づいて経腔分娩が決定された cART 中の妊婦において、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) 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.e1-331.e7
- 2) Tang J, Sheffield J, Grimes J, et al: Effect of protease inhibitor therapy on glucose intolerance in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1115-1119
- 3) Watts D, Balasubramanian R, Maupin R Jr, et al: Maternal toxicity and pregnancy complications in human immunodeficiency virus-infected women receiving antiretroviral therapy: PACTG 316. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:506-516
- 4) Toumala R, Watte D, 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; 38:449-473
- 5) 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): 平成 28 年度総括・分担研究報告書. 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, 2017
- 6) International Perinatal HIV Group (Bryson Y, de Martino M, Fowler M, et al) : 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
- 7) Townsend C, Cortina-Borja M, Peckham C, 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.
- 8) de Ruiter A, Taylor G, Clayden P, 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
- 9) Cotter A, Brookfield K, Duthely L, 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
- 10) 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; 36:721-734
- 11) 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
- 12) Warszawski J, Tubiana R, Chenade-Le J, et al: Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS* 2008; 22:289-299
- 13) European Collaborative Study, Boer K, England K, et al: Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission: changing practices in Western Europe. *HIV Med* 2010; 11:368-378
- 14) Kourtis A, Schmid C, Jemison D, et al: Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis. *AIDS* 2007; 21:607-615
- 15) 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; 117:1399-1410
- 16) Powis K, 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; 204:506-514
- 17) Rubin C, Spaenhauer A, Keiser O, et al: Antiretroviral therapy during pregnancy and premature birth: analysis of Swiss data. *HIV Med* 2011; 12:228-235
- 18) Lopez M, Figuaras F, Hernandez S, et al: Association of HIV infection with spontaneous and iatrogenic preterm delivery: effect of HAART. *AIDS* 2012; 26:37-43
- 19) Sibude 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; 54:1348-1360
- 20) Patel K, Shapiro D, Brogly S, et al: Prenatal protease inhibitor use and risk of preterm birth among HIV-infected women initiating antiretroviral drugs during pregnancy. *J Infect Dis* 2010; 201:1035-1044
- 21) Landesman S, Kalish L, Burns D, 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
- 22) 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
- 23) Minkoff H, Burns D, 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
 - 24) 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
 - 25) 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
 - 26) Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP: Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD001058
 - 27) 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; 2006:53234
 - 28) Jesus R, Alvarez J, Bardeguéz A, et al: Preterm premature rupture of membranes in pregnancies complicated by human immunodeficiency virus infection: A signal center's five-years experience. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20:853-857
 - 29) Mark S, Murphy K, Read S, et al: HIV mother-to-child transmission, mode of delivery, and duration of rupture of membranes: Experience in the current era. *Infect Disease in Obstet Gynecol* 2012; 2012:267969
 - 30) Ørbaek M, Thorsteinsson K, Helleberg M, et al: Assessment of mode of delivery and predictors of emergency caesarean section among women living with HIV in a matched-pair setting with women from the general population in Denmark, 2002-2014. *HIV Med* 2017; 18:736-747
 - 31) Eleje G, Edokwe E, Ikechebelu J, et al: Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus (HIV) among HIV-infected pregnant women on highly active anti-retroviral therapy with premature rupture of membranes at term. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31:184-190
 - 32) Peters H, Byrne L, De Ruiter A, et al: Duration of ruptured membranes and mother-to-child HIV transmission: a prospective population-based surveillance study. *BJOG* 2016; 123:975-981
 - 33) 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
 - 34) Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, et al: Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1998; 339:1409-1414
 - 35) 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
 - 36) 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
 - 37) 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
 - 38) 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
 - 39) Peters H, Francis K, Harding K, et al: Operative vaginal delivery and invasive procedures in pregnancy among women living with HIV. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 210:295-299

児への対応



要約

1. HIV 感染母体より出生したすべての児に対して、HIV 母子感染を予防する目的で、抗 HIV 薬の投与を行う。予防的抗 HIV 薬の投与はできる限り早く、出生後 6 ~ 12 時間以内に行う。
2. 母体の HIV RNA 量が検出感度未満の場合はジドブジン (AZT) を、HIV 感染リスクが高い場合は AZT を含む多剤を、それぞれ 6 週間投与する (表 6)。
3. AZT をはじめとする抗 HIV 薬の投与により貧血や好中球減少を来すことが多いため、血算のモニタリングを慎重に行う。
4. 児の HIV 感染の判定については、母体からの移行抗体の影響を受けるため、抗体検査ではなく、HIV の核酸増幅検査を実施する。

解説

1

新生児の管理・検査

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。

HIV 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行うが、血糖のみの採血時には、足底採血も可である。

2

児への抗 HIV 薬予防投与

すべての出生児に AZT 単独、あるいは AZT を含めた多剤併用療法を 6 週間投与する。投与は可及的速やかに、原則として出生後 6 ~ 12 時間以内に開始する。

妊娠後期において母体の HIV RNA 量が 1,000 copies/mL 以上であれば、AZT を含めた併用療法が望ましい。

米国ガイドラインでは、母体の HIV 感染リスクにより、ネビラピン (NVP) を加えた 2 剤レジメン、ラミブジン (3TC) および NVP を加えた 3 剤レジメンが推奨されている¹⁾。詳細は表 7, 8 を参照されたい。

① AZT シロップ投与方法 (表 6)

生後 6 ~ 12 時間までに AZT シロップの経口投与を開始する。投与方法は 1 回量 4mg/kg を 12 時間毎とし、これを生後 6 週まで継続する。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。

経口投与が不可能な場合は、経口投与の 75% 相当量の AZT 点滴静注を行う^{1~3)}。

② 在胎 35 週未満の早産児に対する投与方法

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、次の投与法を試みる。

- ・在胎30週～35週未満：2mg/kg内服（1.5mg/kg静注）を12時間毎、2週間経過後は3mg/kg内服（2.3mg/kg静注）を12時間毎投与する。
- ・在胎30週未満：2mg/kg内服（1.5mg/kg静注）を12時間毎、4週間経過後は3mg/kg内服（2.3mg/kg静注）を12時間毎投与する^{1～3)}。

③ HIV薬の投与期間

通常の投与期間は6週間であるが、HIV母子感染予防対策（妊娠・分娩中の母体と新生児への抗HIV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週頃までに繰り返された採血でHIVの核酸増幅検査が陰性であった場合の非感染である確率が100%に近いことから⁴⁾、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。

表6 新生児のAZT投与期間と投与量^{1,17)}

出生時期	2週まで	4週まで	6週まで※
35週以降	4mg/kg × 2回/日（内服）または 3mg/kg × 2回/日（静注）		
30週～ 35週未満	2mg/kg × 2回/日（内服）または 1.5mg/kg × 2回/日（静注）	3mg/kg × 2回/日（内服）または 2.3mg/kg × 2回/日（静注）	
30週未満	2mg/kg × 2回/日（内服）または 1.5mg/kg × 2回/日（静注）		3mg/kg × 2回/日（内服）または 2.3mg/kg × 2回/日（静注）

※母体がcARTを受けていてHIV RNA量が検出感度未満に抑制されていれば、4週で終了可との意見もある。

表7 HIV感染リスクが高い母体の出生児へのNVP投与^{1,12)}

表6のAZT投与に以下を追加投与する。		
出生時体重	投与量	投与スケジュール
1.5～2kg	8mg	①生後48時間以内 ②初回投与の48時間後 ③2回目投与の96時間後
>2kg	12mg	

表8 HIV感染リスクが高い母体の出生児への3剤レジメン^{1,12)}

現在のところ臨床試験中であるが、この3剤レジメンは米国ではしばしば用いられる。

表6のAZT投与に以下を追加投与する。							
薬剤	出生時期	1週	2週※	3週	4週	5週	6週
3TC	32週以降	2mg/kg × 2回/日（内服）				4mg/kg × 2回/日（内服）	
NVP	37週以降	6mg/kg × 2回/日（内服）					
	34週～ 37週未満	4mg/kg × 2回/日（内服）		6mg/kg × 2回/日（内服）			

※新生児のHIV遺伝子検査が陰性であれば2週で中止可という意見もある。

④リスク母体の出生児への AZT を含めた併用療法 (対象は正期産児のみ)⁵⁾ (表 7,8)

以下の状況では, a), b)の併用療法を検討する。

- ・妊娠後期までに母体の HIV RNA 量が十分に抑制されていなかった。
- ・ HIV 感染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。
- ・ HIV 感染が分娩直後に判明し, 母体が抗 HIV 療法を受けていなかった。
- ・母体が薬剤耐性 HIV に感染している。

a) AZT+NVP (生後 14 日以内)

AZT に NVP を追加する場合, 初回を生後 48 時間以内, 2 回目を初回の 48 時間後, 3 回目を 2 回目の 96 時間後に 1 日 1 回経口投与する (投与量は, 体重 1.5 ~ 2 kg : 8mg, 2kg 以上 : 12 mg)。

b) AZT+3TC (生後 4 週まで)

AZT に 3TC を追加する場合, 2mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。

a, b 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するとともに, 母親・家族と協議することが必要である。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+NVP が今後検討されるべきである。

3

抗 HIV 薬の副作用

生後すぐ, AZT を投与する前にベースラインとして血算を測定しておく必要がある。

AZT を新生児に投与した場合, プラセボ群と比較して, 生後 3 週目をピークとして最大 1g/dL 程度の差をもってヘモグロビン値が低下するとされている。ただし, ヘモグロビン値は 6 週目に最低値となったのちに徐々に回復し, 12 週目にはプラセボと同程度であったと報告されている⁶⁾。AZT 単剤投与の場合に比べて, 複数の抗 HIV 薬を併用した方が貧血や好中球減少などの血液毒性が起きやすいとされている^{7~11)}。貧血が進行した場合, エリスロポイエチン投与や輸血を考慮するとともに, AZT 投与の中止も念頭に, 専門家に相談すべきである。とくに, 出生時にすでに貧血が認められる場合や, 早産児への投与の際には注意が必要である。母体が cART を受けていた場合は, 児に肝機能障害や好中球減少がみられるとの報告もあることから, 適宜検査を追加する^{12,13)}。適切な血液検査の頻度については一定の見解はないが, 児の状態に合わせて検査を行う。

また, AZT はミトコンドリア障害をきたすことがあるため, 乳酸アシドーシスの有無についても血中乳酸濃度のモニタリングを行う。

4

新生児の HIV 感染の判定

児の HIV 感染判定には, HIV の DNA もしくは RNA による PCR 法を HIV ウイルス学的検査として行う。抗体検査は, 母体からの移行抗体が検出されるため, HIV ウイルス学的検査として児の感染の判定に単独で用いてはならない。新生児のウイルス学的検査の中では, DNA PCR のデータが確立されており, 生後 48 時間以内に約 40% の症例で DNA PCR が陽性となり, 生後 14 日目には 90% 以上, 生後 3 ~ 6 か月には 100% で HIV 母子感染の診断が可能となる^{14~16)}。RT-PCR による RNA 検査も DNA PCR 検査に近い感度があることが示されていること, 国内では DNA PCR 検査の施行できる施設が限られていることから, 通常は HIV RNA PCR 検査を行う。HIV DNA, HIV RNA いずれの検査を行う場合でも, HIV ウイルス学的検査は生後 48 時間以内, 14 ~ 21 日, 6 ~ 10 週, 3 か月, 6 か月, 18 か月の少なくとも 6 回実施する¹⁷⁾。

HIV 陽性となった場合, 異なる検体で速やかに 2 回目の検査を実施する。HIV ウイルス学的検査が 2 回陽性となった時点で HIV 感染が成立したと判定する。抗 HIV 薬の予防投与により HIV が検出されにくくなり, HIV 診断が遅延するという明確なエビデンスはないが¹⁸⁾, HIV 感染が否定できない場

合は予防投与を4週間継続し、終了後、2～4週後にHIVウイルス学的検査の再検査を考慮する¹⁹⁾。

HIV陰性確認のためには、生後14日以降および1か月以降の少なくとも2回以上の検査での陰性をもって暫定的に陰性と判定する。さらに、生後1か月以降および4か月以降の少なくとも2回以上の陰性をもってHIV陰性確定とする¹⁾。生後6か月以降少なくとも2回、抗体検査が陰性であればHIV感染成立せずと判定してもよいが¹⁹⁾、母体からの移行抗体が18か月以降まで遷延して残存することもあり²⁰⁾、注意を要する。

【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 (Last updated October 26, 2016; last reviewed October 26, 2016)
- 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. 2010
- 3) Capparelli EV, Mirochnick M, Dankner WM, et al: Pharmacokinetics and tolerance of zidovudine in preterm infants. *J Pediatr* 2003; 142:47-52
- 4) 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): 平成 26 年度 HIV 母子感染全国調査研究報告書. 平成 26 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, 2015
- 5) Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, et al: Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med* 2012; 366:2368-2379
- 6) 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
- 7) Feiterna-Sperling C, Weizsaecker K, Buhner C, et al: Hematologic effects of maternal antiretroviral therapy and transmission prophylaxis in HIV-1-exposed uninfected newborn infants. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45:43-51
- 8) El Beitune P, Duarte G: Antiretroviral agents during pregnancy: consequences on hematologic parameters in HIV-exposed, uninfected newborn infant. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 128:59-63
- 9) Watson WJ, Stevens TP, Weinberg GA: Profound anemia in a newborn infant of a mother receiving antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:435-436
- 10) Dryden-Peterson S, Shapiro RL, Hughes MD, et al: Increased risk of severe infant anemia after exposure to maternal HAART, Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 56:428-436
- 11) Smith C, Forster JE, Levin MJ, et al: Serious adverse events are uncommon with combination neonatal antiretroviral prophylaxis: a retrospective case review. *PLoS One* 2015; 10:e0127062
- 12) Mussi-Pinhata MM, Rego MA, Freimanis L 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* 2007; 26:1032-1037
- 13) Cornelia FS, Weizsaecker K, Buhner C et al: Hematologic effects of maternal antiretroviral therapy and transmission prophylaxis in HIV-1-exposed uninfected newborn infants. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45:43-51
- 14) HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班 (研究分担者: 鯉淵智彦): 抗 HIV 治療ガイドライン. 2017 年 3 月版, 平成 28 年度厚生労働行政推進調査事業補助金 (エイズ対策政策研究事業), 2017
- 15) Dunn DT, Brandt CD, Krivine A, et al: The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission. *AIDS* 1995; 9:F7-11
- 16) Burgard M, Blanche S, Jasseron C, et al: Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis. *J Pediatr* 2012; 160:60-66.e61
- 17) Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, et al: Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years—United States, 2008. *MMWR Recomm Rep* 2008; 57(RR-10):1-12
- 18) Kovacs A, Xu J, Rasheed S, et al: Comparison of a rapid nonisotopic polymerase chain reaction assay with four commonly used methods for the early diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infection in neonates and children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:948-954
- 19) 日本エイズ学会 HIV 感染症治療委員会: HIV 感染症「治療の手引き」. 第 21 版, 2017
- 20) Gutierrez M, Ludwig DA, Khan SS, et al: Has highly active antiretroviral therapy increased the time to seroreversion in HIV exposed but uninfected children? *Clin Infect Dis* 2012; 55:1255-1261

未受診妊婦への対応



要約

1. 2週間以内に分娩となる可能性のある未受診の妊婦が来院し、HIVスクリーニング検査で陽性の判定が出た場合は、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。
2. 基本的な分娩は帝王切開を推奨する。

解説

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

以下の二通りが予想される。

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

いずれの場合にも以下の予防措置をとる。

- ①分娩までの時間的余裕がある場合はエイズ治療拠点病院に紹介もしくは搬送する。
- ②搬送の時間がないと判断した場合でも、近隣のエイズ治療拠点病院に連絡し、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。エイズ治療拠点病院から緊急でジドブジン（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。

当該施設で帝王切開がまにあう状態であれば、緊急帝王切開術を行う。まにあ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陰分娩を試みる。

新生児に関しては、家族と相談のうえ、HIVに感染している可能性が高ければ、エイズ治療拠点病院へ搬送し、cARTを開始する。

未受診妊婦で、陣痛発来前にHIV感染が確認された妊婦は、基本的にはエイズ治療拠点病院に速やかに紹介し、「第3章第5項 妊娠後期にHIV感染が判明した場合のcART」を参照し、速やかにcARTを開始する。薬剤耐性検査を確認の後、必要があればcARTを変更する。分娩方法、分娩中のAZT投与等に関しては、HIV RNA量によって前項目に沿って決定する。

未受診妊婦で、HIVスクリーニング検査が陽性であり、エイズ治療拠点病院へ搬送する時間がない場合は、確認検査の結果を待つまで、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）、および夫、パートナーのHIV感染の有無を、慎重に妊婦およ

び家族またはパートナーから聴取する。

そして、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。

- ・妊婦および夫、パートナーのリスクあり
- ・夫、パートナーの HIV 感染あり
- ・ 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、家族と相談のうえ、確認検査で HIV 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。

産褥の対応



第1項 母乳

要約

母体の抗 HIV 療法の有無や CD4 数, HIV RNA 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 (商品名: 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, カベルゴリンは 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ことに注意が必要である^{1~3)}。

2017年, 英国 HIV 学会秋季大会では, 授乳に関する検討において, HIV RNA 量が検出感度未満になり, 乳房や乳首に感染や傷がなければ授乳可能で, 実際そのような症例が多数存在していることが議論された。今後の議論が待たれるところである。

第 2 項 産後のcART

要 約

基本的には、産後も cART を継続する。

解 説

産後の女性にとって、生涯にわたり cART を続けることを理解し納得することは重要なことである。しかし、出産後は体調の変化、心理学的な変化、新しい児を世話することへのストレスなどが重なることを考えると、服薬アドヒアランスを維持し続けるためには医療者の十分なサポートが必要である⁴⁾。

かつては、CD4 数が高値の場合は、産後にいったん cART を中止することも考慮された。しかし現在では、慢性感染状態による非 AIDS 合併症（心血管障害、悪性腫瘍、腎障害、肝障害など）のリスク⁵⁾ やパートナーへの HIV 感染のリスク⁶⁾ を考慮し、なるべく早期に cART を開始するという考え方が主流である。産後であっても例外ではなく、ウイルス抑制状態を維持するために cART は継続すべきである。

cART レジメンについては非妊婦の成人における推奨レジメンでよいが、次回の妊娠を考える場合は胎児への影響も考慮すべきである。たとえば、『抗 HIV 治療ガイドライン』⁷⁾ ではテノホビルアラフェナミド (TAF) が推奨されているが、現時点では妊婦におけるデータは不十分である。したがって、TAF の服用を避けるか、次回妊娠が判明した時点で変更する（第 3 章第 3 項 抗 HIV 薬の選択、表 1 参照）。

【文 献】

- 1) Van de Perre P, Simonon A, Msellati P, 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
- 2) Miotti PG, Taha TET, Kumwenda NI, et al: HIV transmission through breastfeeding: A study in Malawi. *JAMA* 1999; 282:744-749
- 3) Read JS, American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric AIDS: 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; 112:1196-1205
- 4) Phillips T, Thebus E, Bekker LG, et al: Disengagement of HIV-positive pregnant and postpartum women from antiretroviral therapy services: a cohort study. *J Int AIDS Soc* 2014; 17:19242
- 5) Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren J, et al: CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; 355:2283-2296
- 6) Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al: HPTN 052 Study Team: Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:493-505
- 7) HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班（研究分担者：鯉淵智彦）：抗 HIV 治療ガイドライン。2017 年 3 月版，平成 28 年度厚生労働行政推進調査事業補助金（エイズ対策政策研究事業），2017

HIV感染女性の妊娠について



要約

妊娠を希望する HIV 感染女性に対しては、セルフシリンジ法を紹介する。HIV 非感染女性と感染男性のカップルの妊娠希望の場合は、解説に示すように様々な感染予防条件がある。

解説

女性が HIV 陽性で男性が非陽性の場合には、セルフシリンジ法を勧めることが多い¹⁾。男性から採取した精子をそのまま注射器（シリンジ）に入れて、女性の膈内に注入する。その実際はインターネットなどで情報収集が可能である。ただし、胎児への影響が少ない抗 HIV 薬への変更などを感染症科主治医と相談のうえ、セルフシリンジ法を行ってほしいという意見もある。CD4 数が $200/\text{mm}^3$ 以下の場合や他の日和見感染症を発症している場合は、HIV の治療を優先するほうがよいと思われる。あるいは HIV RNA 量が検出感度未満の場合は、コンドームを用いない性行為が考えられる。その場合は cART を実施してウイルスを検出感度未満に保つことを勧めている。同時に、HIV 陰性のパートナーも感染リスクを減らすために曝露前予防投薬（pre-exposure prophylaxis : PrEP）*を受けることも選択肢の一つとして挙げられる²⁾。

女性が HIV 非感染で男性が感染者の場合は、感染リスクを減らすために次の方法を紹介する。第一の方法は、男性が cART によって HIV RNA 量を抑制し、同時に女性も PrEP を受けて感染リスクを減らし、排卵時期にコンドームを用いない性行為を行うという方法である。第二の方法は、cART と PrEP は同様に実施したうえで、男性から精液を採取し、HIV 感染細胞を取り除く目的で精子を洗浄し、HIV がないことを確認する検査を行い、人工授精か体外受精（in vitro fertilization : IVF）を行う方法である¹⁾。ただし、日本では大部分の生殖医療は保険適用として認められていないため、自費になる部分がほとんどであることに加え、HIV 洗浄後の精子浮遊液中の HIV RNA 量の定量法も研究段階である³⁾。

*曝露前予防投薬（pre-exposure prophylaxis : PrEP）：HIV 感染を防ぐために抗 HIV 薬を毎日内服する治療法。PrEP は性行為もしくは注射用薬物使用によって HIV 感染する危険性が極めて高い HIV 非感染者が対象である。エムトリシタビン/テノビル配合薬（TDF/FTC）を毎日内服することが肝要で、90% 以上の効果があるとされる（Daily pill can prevent HIV: <https://www.cdc.gov/vitalsigns/hivprep/index.html>）。ただし、日本では保険適用されていない。

【文 献】

- 1) Kawwass JF, Smith DK, Kissin DM, et al: Strategies for preventing HIV infection among HIV-uninfected women attempting conception with HIV-infected men—United States. *Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66:554-557
- 2) 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. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 10/31/2017
- 3) Kato S, Hanabusa H, Kaneko S, et al: Complete removal of HIV-1 RNA and proviral DNA from semen by the swim-up method: assisted reproduction technique using spermatozoa free from HIV-1. *AIDS* 2006; 20:967-973

編集後記

『HIV 感染妊娠に関する診療ガイドライン』（初版）をお届けします。

このガイドラインは、日本の『HIV 母子感染予防対策マニュアル』と先進国（主に米国、英国、欧州、カナダ）のガイドラインを参考にしました。できるだけ最新のエビデンスに基づいて適切な診療、治療、分娩に役立てていただけるように、また日本の実状に合った指針を作成するという目的を達成するために作成しました。

諸外国では、HIV RNA 量が検出感度未満の場合は、経膣分娩を推奨するという流れになってきています。しかし、日本においては、できるだけのことをして HIV 母子感染を予防しようという思いが強く、今回のガイドラインでは、経膣分娩の推奨までには至りませんでした。今後も日本の実状に合わせ、改訂をしていく予定です。

作成にあたり、ご尽力いただいた先生方、助産師、編集の方々に感謝申し上げます。

最後に、このガイドラインは編集会議を重ね作成してまいりましたが、ご質問やご意見、ご批判等、お気づきの点がございましたら、問合せ先までご連絡いただけますと幸甚です。

2018年3月

山田里佳

問合せ先

- HIV 感染妊娠と母子感染予防ホームページ
hivboshi.org/contact/index/html
- 奈良県総合医療センター産婦人科 喜多 恒和
TEL : 0742-46-6001
E-MAIL : obgy@nara-hp.jp

研究協力者一覧

平成 29 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」班名簿

研究課題名

HIV 感染妊娠に関する研究の総括と評価および
妊婦の HIV スクリーニング検査偽陽性への対策

研究代表者：喜多 恒和

喜多 恒和	(奈良県総合医療センター)
多田 和美	(獨協医科大学)
石橋 理子	(奈良県総合医療センター)
吉野 直人	(岩手医科大学)
杉浦 敦	(奈良県総合医療センター)
田中 瑞恵	(国立国際医療研究センター)
外川 正生	(大阪市立総合医療センター)
谷口 晴記	(三重県立総合医療センター)
蓮尾 泰之	(国立病院機構九州医療センター)
塚原 優己	(国立成育医療研究センター)
稲葉 憲之	(獨協医科大学)
和田 裕一	(宮城県産婦人科医会)
戸谷 良造	(和合病院)
榎本 美喜子	(奈良県総合医療センター)

分担研究課題名

HIV 感染妊婦とその出生児の発生動向および
妊婦 HIV スクリーニング検査率に関する全国調査

研究分担者：吉野 直人

吉野 直人	(岩手医科大学)
伊藤 由子	(国立病院機構三重中央医療センター)
杉山 徹	(岩手医科大学)
高橋 尚子	(岩手医科大学)

分担研究課題名

HIV 感染妊娠に関する臨床情報の集積と解析

研究分担者：杉浦 敦

杉浦 敦	(奈良県総合医療センター)
石橋 理子	(奈良県総合医療センター)
市田 宏司	(成増産院)
太田 寛	(瀬戸病院)
小林 裕幸	(筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター)
佐久本 薫	(沖縄県立南部医療センター)
高野 政志	(防衛医科大学校病院)
中西 美紗緒	(国立国際医療研究センター)
松田 秀雄	(松田母子クリニック)
箕浦 茂樹	(新宿区医師会区民健康センター)
桃原 祥人	(都立大塚病院)
藤田 綾	(奈良県総合医療センター)

分担研究課題名 HIV 感染妊婦から出生した児の臨床情報の集積と解析および
フォローアップシステムの構築

研究分担者：田中 瑞恵

田中 瑞恵 (国立国際医療研究センター)
外川 正生 (大阪市立総合医療センター)
細川 真一 (愛育病院)
寺田 志津子 (国立病院機構大阪医療センター)
前田 尚子 (国立病院機構名古屋医療センター)
兼重 昌夫 (国立国際医療研究センター)

分担研究課題名 HIV 感染妊婦の分娩様式を中心とした診療体制の整備

研究分担者：蓮尾 泰之

蓮尾 泰之 (国立病院機構九州医療センター)
宗 邦夫 (久留米大学医学部)
山崎 剛 (国立病院機構九州医療センター)
彌永 寛子 (国立病院機構九州医療センター)
林 公一 (国立病院機構関門医療センター)
明城 光三 (国立病院機構仙台医療センター)
五味淵 秀人 (河北総合病院)
中山 香映 (昭和大学)

分担研究課題名 HIV 感染妊娠に関する国民への啓発と教育

研究分担者：塚原 優己

塚原 優己 (国立成育医療研究センター)
谷口 晴記 (三重県立総合医療センター)
大金 美和 (国立国際医療研究センター)
井上 孝実 (ローズベルクリニック)
山田 里佳 (JA 愛知厚生連海南病院)
千田 時弘 (桑名市総合医療センター)
源河 いくみ (東京ミッドタウンクリニック)
渡邊 英恵 (国立病院機構名古屋医療センター)
源 名保美 (国立国際医療研究センター)
羽柴 知恵子 (国立病院機構名古屋医療センター)
廣瀬 紀子 (長野県看護大学)
笠原 弥恵 (国立病院機構仙台医療センター)
矢永 由里子 (慶應義塾大学)
佐野 貴子 (神奈川県衛生研究所)
鈴木 ひとみ (国立国際医療研究センター)
長興 由紀子 (国立病院機構九州医療センター)
山下 結以 (国立病院機構九州医療センター)
中條 真澄 (国立成育医療研究センター)

