

HIV感染妊娠に関する

診療ガイドライン

(第3版)



日本産婦人科感染症学会監修

2024年3月

令和5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・予後に関するコホート調査を含む疫学研究と

情報の普及啓発方法の開発ならびに診療体制の整備と均てん化のための研究」班

分担研究「HIV感染妊娠に関する診療ガイドラインとHIV母子感染予防対策マニュアルの改訂」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：山田 里佳(JA愛知厚生連海南病院)

執筆一覧

令和5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・予後に関するコホート調査を含む疫学研究と情報の普及啓発方法の開発ならびに診療体制の整備と均てん化のための研究」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とHIV母子感染予防対策マニュアルの改訂」班
研究分担者：山田 里佳

●「HIV感染妊娠に関する診療ガイドラインとHIV母子感染予防対策マニュアルの改訂」班名簿

| | |
|--------|--------------------------------|
| 兼重 昌夫 | (国立国際医療研究センター病院小児科) |
| 北村 亜紗 | (国立病院機構三重中央医療センター産婦人科) |
| 定月 みゆき | (国立国際医療研究センター病院産婦人科) |
| 白野 倫徳 | (大阪市立総合医療センター感染症内科) |
| 杉野 祐子 | (国立国際医療研究センター病院エイズ治療・研究開発センター) |
| 田中 瑞恵 | (国立国際医療研究センター病院小児科) |
| 谷口 晴記 | (鈴鹿回生病院産婦人科) |
| 出口 雅士 | (神戸大学産科婦人科) |
| 鳥谷部 邦明 | (三重大学産科婦人科) |
| 中河 秀憲 | (大阪市立総合医療センター感染症内科) |
| 中西 豊 | (国立病院機構名古屋医療センター産婦人科) |
| 中野 真希 | (横浜市立市民病院) |
| 中濱 智子 | (国立病院機構大阪医療センター) |
| 羽柴 知恵子 | (国立病院機構名古屋医療センター) |
| 山田 里佳 | (JA愛知厚生連海南病院産婦人科) |
| 渡邊 英恵 | (国立病院機構豊橋医療センター) |

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

本ガイドラインは 2023 年 8 月現在の情報に基づいて記載されている。

本ガイドラインは、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、患者の利益を考えたうえでの判断が優先される。

第 2 版からの変更部位は赤字で示した。

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ないことを確認した。

4. 推奨レベルについて

第 2 章以下の各章各項の本文は「要約」と「解説」で構成される。「要約」には、米国保健福祉省 (DHHS) および英国エイズ協会 (BHIVA) の両 HIV 母子感染予防ガイドラインを参考に、日本の現状に則した推奨レベルを付した。推奨レベルは 3 段階とした。

A：ランダム化比較試験の文献があり、行うことが強く勧められる。

B：ランダム化比較試験の文献はないが、その他の文献により、行うことが勧められる。

C：専門家の判断により、行うことを考慮することが勧められる。

推奨レベル作成の手順を以下に記す。

- ① 令和 5 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・予後に関するコホート調査を含む疫学研究と情報の普及啓発方法の開発ならびに診療体制の整備と均てん化のための研究」班（以下、当研究班）の分担研究「HIV 感染妊娠に関する診療ガイドラインと HIV 母子感染予防対策マニュアルの改訂」班のメンバー 16 名で原案を作成した。項目ごとに、文献や DHHS および BHIVA のガイドライン推奨レベル、日本の産婦人科医療の状況を勘案して推奨レベルを付した。
- ② 原案を当研究班全員で評価し、修正した。
- ③ 当研究班のホームページ上で第 3 版原稿を公開し、パブリックコメントを募集し、集まった意見に基づき一部修正した。以上を経て最終的に決定した。

5. 文献のエビデンスレベルについて

各文献の最後に論文のエビデンスレベルを付した。

I : よく検討されたランダム化比較試験成績

II : 症例対照研究成績あるいは繰り返して観察されている事象

III : I・II以外。多くは観察記録や臨床的印象, または権威者の意見

ガイドライン : ガイドライン

6. 主な略語

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

BHIVA : British HIV Association (英国エイズ協会)

cART : combination anti-retroviral therapy

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

HAV : hepatitis A virus (A型肝炎ウイルス)

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 Surveillance of HIV in Pregnancy and Childhood

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

RT-PCR : reverse transcription polymerase chain reaction (逆転写ポリメラーゼ連鎖反応)

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

| | | |
|---------|-------|---|
| 改訂のご挨拶 | 喜多 恒和 | 6 |
| 監修にあたって | 早川 智 | 7 |
| 第3版序文 | 山田 里佳 | 8 |
| 初版序文 | 谷口 晴記 | 9 |

第1章 HIV感染妊娠の現状 10

| | |
|--------------------------|----|
| 第1項 世界の現状 | 10 |
| 第2項 HIV母子感染の感染経路と予防対策の歴史 | 12 |
| 第3項 日本の現状とHIV母子感染予防対策の歴史 | 13 |

第2章 妊娠スクリーニング検査 16

| | |
|-------------------------------|----|
| 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 | 16 |
| 第2項 HIV感染妊婦の検査とモニタリング | 19 |

第3章 妊娠中の抗HIV療法 24

| | |
|----------------------------|----|
| 第1項 抗HIV療法の原則 | 24 |
| 第2項 抗HIV薬の選択 | 25 |
| 第3項 cART継続中の妊婦 | 29 |
| 第4項 妊娠後期にHIV感染が判明した場合のcART | 34 |

第4章 特殊な状況 37

| | |
|-----------------------|----|
| 第1項 B型肝炎ウイルス(HBV)感染合併 | 37 |
| 第2項 C型肝炎ウイルス(HCV)感染合併 | 39 |
| 第3項 結核感染合併 | 40 |
| 第4項 その他の日和見感染症の合併 | 41 |

| | | |
|------------|-----------------------------|----|
| 第5章 | 周産期管理 | 43 |
| 第1項 | 分娩方法（分娩様式・時期） | 43 |
| 第2項 | 切迫早産，早産，前期破水の対応 | 49 |
| 第3項 | 分娩中のAZT投与 | 51 |
| 第6章 | 児への対応 | 55 |
| 第1項 | 新生児の管理・検査 | 55 |
| 第2項 | 抗HIV薬予防投与 | 56 |
| 第7章 | 未受診妊婦への対応 | 60 |
| 第8章 | 産褥の対応 | 63 |
| 第1項 | 母乳 | 63 |
| 第2項 | 産後のcART | 64 |
| 第3項 | 産後管理 | 65 |
| 第9章 | HIV感染女性の妊娠について | 67 |
| 編集後記 | 出口 雅士 | 70 |

改訂のご挨拶

皆様におかれましては、常日頃から HIV 感染妊娠の診療に多大なご尽力を賜り、心から感謝申し上げます。ここに「HIV 感染妊娠に関する診療ガイドライン」第 3 版をお届けいたします。ご一読いただき日々の臨床にご活用いただければ幸いです。

本ガイドラインは 2018 年 3 月に初版を発刊し、2021 年 3 月には第 2 版に改訂しました。そして今回の改訂も公的研究資金のもとで、令和 3 年度～令和 5 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）による研究課題「HIV 感染者の妊娠・出産・予後に関するコホート調査を含む疫学研究と情報の普及啓発方法の開発ならびに診療体制の整備と均てん化のための研究」（研究代表者：喜多恒和、奈良県総合医療センター産婦人科）の中の、分担研究課題「HIV 感染妊娠に関する診療ガイドラインと HIV 母子感染予防対策マニュアルの改訂」として実施されました。研究分担者の山田里佳先生（JA 愛知厚生連海南病院産婦人科）を始め、作成に携わっていただいた多くの研究協力者の方々に敬意を表するとともに、心から感謝申し上げます。さらに日本産婦人科感染症学会の早川智理事長はじめ役員の諸先生方のご高閲も仰ぎ、より良いものにすることができました。重ねて御礼申し上げます。

今回の主な改訂点は、近年の発展に沿って第 3 章「妊娠中の抗 HIV 療法」を大きく刷新したことと、欧米のガイドラインを参考にわが国の医療態勢の現状や医療経済事情および医療従事者の意向や国民性をも考慮して第 5 章「周産期管理」の分娩方法（分娩様式・時期）を修正したことです。今後も HIV 感染妊娠に特化した診療ガイドラインとして、欧米からの正確な科学的情報と国内の医療事情を考慮して改訂を加え、わが国の診療体制の整備につなげたいと考えています。

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、改訂のご挨拶とさせていただきます。

2024 年 3 月

研究代表者 喜多恒和
奈良県総合医療センター産婦人科参事
奈良県西和医療センター産婦人科参事

監修にあたって

私や喜多恒和先生が医学部学生であった1980年、米国で未知の免疫不全症が報告された。1983年には早くも原因ウイルスであるHIVが同定されたが、1990年代半ばまで有効な治療薬は見つからず、ワクチン開発も現在に至るまで成功していない。AZTに始まる抗ウイルス治療も当初は試行錯誤の繰り返しであったが、21世紀になって感染早期に診断されて適切な治療を受けることができれば、患者さんの生命予後は非感染者と変わらないようになった。産婦人科領域では母子感染の予防が最大の焦点であったが、本ガイドラインの基礎となった研究グループによる全国調査に基づいた全妊婦の検査、陽性者のART、必要時の帝王切開と人工栄養という世界標準となる対策によって、ほぼ完全な母子感染予防が達成されている。山田里佳先生をはじめとする「HIV感染妊娠に関する診療ガイドライン」と「HIV母子感染予防対策マニュアル」を作成された諸先生の地道なご努力に心から敬意を表するものである。

さらに、本ガイドラインの完成度を高めるべく私共日本産婦人科感染症学会に監修のご依頼をいただき、学会役員全員で拝読した。本書はきわめて完成度が高く世界に通用するものであるが、語句の修正など若干の訂正をお願いした。これによって感染症以外を専攻する現場の産婦人科医、小児科医、コメディカルの方々によりわかりやすく親しみやすいものになったと確信している。わが国はHIV母子感染対策では世界の最高水準を達成しており、このガイドライン改訂に至った全国調査やマニュアルの改訂は、そのまま現在の「COVID-19診療の手引き」に生かされ、こちらも世界に誇る成績を上げている。HIV感染/AIDSはかつてのような「死の病」ではなくなったとはいえ、依然として大きな脅威である。本書が第一線の医療者の座右にあって日々の診療の役にたつことを祈念したい。

2024年3月

日本産婦人科感染症学会理事長 早川 智

第3版序文

このたび「HIV 感染妊娠に関する診療ガイドライン」第2版を改訂し、第3版が完成いたしました。欧州では、最近は母子感染予防のためのガイドラインは全面改訂されず、抗 HIV 薬の推奨変更のみとなっております。日本におきましては、HIV 感染者の分娩方法などまだまだ議論を要する場面も多くみられます。このたびは第2版からの3年間で変化した日本の医療事情などを考慮し、検討し改訂しました。

今回の改訂の主な点は以下の項目です。

1. 抗 HIV 薬を DHHS ガイドラインに沿って改訂した。各種条件ごとに推奨される cART レジメンを追加した。
2. 分娩方法について、分娩時（36 週まで）に HIV RNA 量が検出感度未満に抑えられている場合と抑えられていない場合を分け、経膣分娩を行う際の各分娩施設と患者の条件を示した。
3. 文献のエビデンスレベルを文献ごとに記載した。

抗 HIV 薬は注射剤も発売されるなど、目まぐるしく変わります。妊婦への注射剤はまだ研究段階ですが、産後および育児中は忙しい時期であり、内服を忘れることなくアドヒアランスを保つことは難しいこともあります。産後はしっかり避妊をすれば注射剤もひとつの選択肢になると思われます。

分娩方法については、第2版までは日本における医療事情などを考慮し、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いました。今回、施設および患者の条件が整い、準備を経て経膣分娩を成功させた施設がありました。分娩には様々な職種、担当科がかかります。いつ分娩になるかわからない経膣分娩では、夜間休日は勤務者の人数が大幅に減るなど対応が難しい場合もあります。施設ごとに状況を鑑みて選択していただけますようお願いいたします。

HIV 感染者の分娩においては、母子感染予防の観点はもちろんのこと、医療従事者や医療体制の現状に則した方法が必要と思われます。この第3版が、HIV 感染妊娠にかかわるすべての医療者、患者のよりよい未来に貢献できましたら幸いです。

2024年3月

山田里佳

初版序文

—『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

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40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(2022年)では、2021年時点で世界のHIV感染者数は3,840万人、年間の新規HIV感染者数は2019年より減少し150万人であった。一方、後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome: AIDS) による死者数は年間65万人であり、2019年より減少している。そして、抗HIV療法を受けている患者数は、全HIV感染者数の67%にあたる2,540万人にまで増加している。

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、2019年中に約15万人の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、2021年にはHIV感染妊婦の81%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cART^{注1)}などの抗HIV療法および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拳児希望の相談や、複数回妊娠例が増加している。

カナダ小児HIVプログラム (Canadian Perinatal HIV Surveillance Program: CPHSP) によれば、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母子感染予防対策が取られた場合のHIV母子感染率は0.4%へと減少した^{2,3)}。2020年にはHIV感染女性から出生した児は250例で、5例が母子感染しており、この5例の母親のうち、2例はcARTを受け、2例はcARTを受けておらず、1例はcARTの状況が不明であった。2013年以降、HIV感染女性から出生した児は年平均254例、母子感染は年平均5.6例であった。HIV感染女性から出生した児の数は毎年変動しているが、2013年の218例から2020年には250例と全体的に増加している。2020年に妊娠中にcARTを受けたHIV感染女性の割合は97.2%で、2013～2019年の平均(95.7%)をわずかに上回った⁴⁾。

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

例まで増加したが、現在は5,000例以下であり、一方HIV母子感染数は減少し続け、現在は1%以下となっている⁷⁾。

英国では、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、セキュリティが確保された画面から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HIV感染妊婦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例の母子感染児が存在する）。最近は、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。2015年の母子感染発生事例は4例であった^{8,9)}。

他の多くの慢性感染症患者と同様に、HIVに感染した女性も妊娠可能であり、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。

注1) 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。

第 2 項 HIV母子感染の感染経路と予防対策の歴史

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。

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¹⁰⁾。

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¹¹⁾。

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^{12,13)}。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¹⁴⁾、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¹⁵⁾。

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¹²⁾、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¹⁶⁾。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¹⁶⁾。

2000 年代になると、母体血中の HIV RNA 量が低く抑えられていれば、帝王切開分娩と経膈分娩での母子感染率はほとんど差がないことが判明してきた。米国や英国では、妊娠 36 週に HIV RNA 量が低く抑えられていれば経膈分娩可能とのガイドラインを出している^{17,18)}。しかし、抗 HIV 薬投与期間や HIV RNA 量の基準は、国によって多少の違いがある。

また英国では、母体血中の HIV RNA 量が低く抑えられており、母親が強く希望する場合は母乳育児も可能であるとの報告もあるが、これは現在データ集積中のようである。

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出生児への予防的抗 HIV 療法、③人工栄養により、先進国での HIV 母子感染率は 1% 以下となっている^{1,12,16,17,19～22)}。

第3項 日本の現状とHIV母子感染予防対策の歴史

厚生労働省のHIV母子感染に関する研究班の記録によれば、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^{23,24)}。その2年後に2例目が記録されている²⁵⁾。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1994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、①HIVスクリーニングテスト、②告知、説明、③CD4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²⁶⁾。1994年には日本母性保護産婦人科医会より『エイズ診療マニュアルQ&A』が出された。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:喜多恒和, 戸谷良造)によって発表され、基本対策が確立された。その後改訂され、現在最新のマニュアルは、2022年3月刊行の第9版である。

日本では、英国のように国が定めた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2021年末までに1,156例の妊娠件数があり、流産や人工妊娠中絶を除き、813例の出生児が報告されている。HIV母子感染児は62例で、そのうち母体のHIV感染が分娩後に判明した母子感染症例は18例であった²⁷⁾。現在、国立国際医療研究センターが中心となり、HIV感染患者から出生した児を登録し、データベースを作成中である。

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0.4%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²⁷⁾。

【文 献】

- 1) HIV/AIDS factsheet 2019. Available at: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
- 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) HIV in Canada, surveillance report to December 31, 2020. Available at: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/diseases-conditions/hiv-canada-surveillance-report-december-31-2020.html#f8>
- 5) FIMR/HIV Pilot Project: Overview and lessons learned. Available at: <http://www.fimrhiv.org/documents/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 and Perinatal Transmission: The Numbers. Available at: <https://www.cdc.gov/hiv/group/pregnant-people/numbers.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) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/antepartum-care-individuals-hiv>
- 18) British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2019 second interim update)
- 19) 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
- 20) Forbes JC, Alimenti AM, Singer J, et al: A national review of vertical HIV transmission. *AIDS* 2012; 26: 757-763
- 21) 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

- 22) 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
- 23) 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
- 24) 相良祐輔, 浅井政房: HIV 垂直感染と周産期管理. 醫學のあゆみ 1989; 149: 132-135
- 25) 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
- 26) 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
- 27) HIV 感染者の妊娠・出産・予後に関するコホート調査を含む疫学研究と情報の普及啓発方法の開発ならびに診療体制の整備と均てん化のための研究 (研究代表者: 喜多恒和): 令和 4 年度 HIV 母子感染全国調査研究報告書. 令和 4 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, 2023

妊娠スクリーニング検査



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. すべての妊婦に、妊娠初期に HIV スクリーニング検査を施行する。(B)
2. すべての HIV 感染妊婦に、妊娠初期の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抗体検査、結核検査、子宮頸癌検査を施行する。(B)
3. すべての HIV 感染妊婦に、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、クラミジアおよび淋菌頸管粘液検査)を施行する。(B)
4. 妊娠中に HIV 感染が判明した妊婦については、パートナーや以前出産した児にも HIV 検査を施行する。(C)

解説

1

HIV 母子感染予防は母体の早期治療から始まる。HIV スクリーニング検査施行群と非施行群でのランダム化比較試験は存在しないので、このガイドラインでは推奨レベル B (ランダム化比較試験の文献はないが、その他の文献により行うことが勧められる) となるが、『産婦人科診療ガイドライン産科編 2023』では推奨レベル A (強く勧められる) である¹⁾。

妊婦 HIV スクリーニング検査の実施状況

産婦人科小児科統合データベースにおける全国調査では、2021 年末までに 62 例の HIV 母子感染例が報告された²⁾。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 スクリーニング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 スクリーニング検査実施率は 2015 年度より 99% である²⁾。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 抗原抗体同時スクリーニング検査が普及している。陽性であった場合は、イムノクロマトグラフィー (immunochromatography: IC) 法による HIV-1/2 抗体確認検査と核酸増幅法による HIV-1 核酸増幅検査の両者により確認検査を同時に行う。

HIV スクリーニング検査の実施方法

米国、英国などでは、妊娠初期に HIV スクリーニング陰性であった場合でも、妊娠中にパートナー

を変更した場合や、パートナーが HIV に感染した場合、本人が性感染症に罹患した場合は、再度 HIV スクリーニング検査を考慮するとしている³⁾。日本では再スクリーニング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 スクリーニング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 HIV スクリーニング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 スクリーニング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としておき、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。日本でも、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た⁴⁾。「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」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。日本の年間出生数を約 100 万人とすると、そのうち HIV 感染妊婦の報告は年間約 30 人である。HIV 抗原抗体検査のキットの偽陽性率が 0.1% (特異度 99.9%) とすると、スクリーニング検査での偽陽性の妊婦数は 100 万 × 0.1% で 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が陽性であった場合でも、HIV 感染症である可能性は数% と低く、スクリーニング検査の結果を伝える際は、「判定保留で確認検査を行います」などと説明方法を工夫し、プライバシーの保護に十分配慮しながらカウンセリングを行う必要がある。

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、A 型肝炎ウイルス抗体検査、トキソプラズマ抗体検査、サイトメガロウイルス抗体検査、結核検査、子宮頸癌検査を受ける必要がある。

HIV 感染者は A 型肝炎ウイルスに感染するリスクが高いだけでなく、実際に感染した場合に肝炎が重症化する可能性がある。トキソプラズマ抗体検査は一般的な妊婦健診では強く推奨されていないが、免疫不全状態の妊婦には推奨される。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¹⁾。サイトメガロウイルスは妊娠中の初感染だけでなく、妊娠以前に感染した妊婦でも、再感染もしくは再活性化により胎児感染を起こしうる⁵⁾。また免疫再構築症候群^{注1)}の中でも頻度の高い疾患であるため、検査する必要がある⁶⁾。

結核のスクリーニングとしては、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/mm³ 未満の低値の場合は偽陰性となることがあるので、200/mm³ 以上となつてから再検を考慮する。

子宮腔部細胞診は、ほとんどの自治体で妊娠初期のスクリーニングに一般的に含まれている。子宮頸癌は AIDS 指標疾患の一つでもあり、検査する必要がある。なお、偶発的にトリコモナス虫体が観察され、腔トリコモナス症の診断につながる場合がある。

抗 HIV 治療開始前に日和見合併症の有無を評価し、免疫再構築症候群の発症リスクを把握しておくことは重要である。

注 1) 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)。

3

膣分泌物培養検査、クラミジアおよび淋菌頸管粘液検査は、子宮頸管炎、膣炎により絨毛羊膜炎が起こり、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⁶⁾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⁷⁾。また、膣分泌物に感染があると頸管炎、膣炎が起こり、膣分泌物のHIV RNA量も増加する。とく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⁸⁾。

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報告もある⁹⁾。

ケニアの報告によれば、クラミジアと淋菌の治療後に膣分泌物のHIV RNA量は減少した¹⁰⁾。タイの報告によれば、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感染率が上昇し、膣分泌物のHIV RNA量は増加する¹¹⁾。ブルキナファソの報告によれば、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¹²⁾。

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。

4

妊娠初期スクリーニングで初めてHIV感染が判明した場合は、パートナーのHIV感染の有無も検査する必要がある。cARTによりHIV RNA量が検出感度未満となり、その状態が半年以上継続していれば、パートナーへの感染リスクはほぼなくなる^{13,14)}。また、今回の妊娠以前にHIVに感染していた場合は、以前出産した児も感染している可能性はゼロではない。妊娠初期にHIVスクリーニング検査陰性であっても、妊娠中にHIVに感染し、出生児にHIV感染が判明した例もある。2023年の『抗HIV治療ガイドライン』でも、HIV感染が判明したら早期にcARTを始めることが予後改善につながる¹⁵⁾とあるため、パートナーや以前出産した児のHIV感染の有無が判明していない場合は検査する必要がある。

第2項 HIV感染妊婦の検査とモニタリング

要約

1. HIV感染が判明した場合は、抗HIV薬に対する薬剤耐性遺伝子型検査^{注1)}を施行する。(B)
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。(B)
補足：アバカビル（ABC）の使用に備えて、患者によってはHLA-B*5701検査を考慮する。
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。(C)
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。(C)
4. 出生前診断を希望する場合は、無侵襲的出生前遺伝学的検査(NIPT)を選択する。(C)
補足：羊水検査などの侵襲的な出生前診断は、HIV RNA量が検出感度^{注2)}未満に抑制されるまで延期する。
5. 随時血糖値測定とともに、診断検査である75g経口糖負荷試験を実施する。(C)
6. 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未満にならない場合は、以下を検討する。(B)
 - ・薬のアドヒアランス（服薬率）の把握
 - ・薬剤耐性検査
 - ・有効と考えられる治療への変更
7. 日和見感染症に対する予防の必要性の評価、各種のウイルス感染症や細菌感染症に対する予防接種の必要性の評価、うつ病と不安神経症のスクリーニングを行う。(C)

解説

1

HIV RNA量が500 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ることが望ましい。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¹⁶⁾、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。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¹⁷⁾。

HLA-B*5701アレルとアバカビル（ABC）の過敏症と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^{18～20)}。HLA-B*5701アレルは欧米人においては2～8%と頻度が高く、東アジア人では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²¹⁾。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²²⁾。したがって、日本人（国籍ではなく人種としての日本人）を含むモン

注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-1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。

注2) （HIV RNA量の）検出感度：p.21のコラム「HIV RNAの検出感度」にて詳述。

ゴロイド系の患者には HLA-B*5701 アレルの検査はとくに必要ではないが、それ以外の人種の患者には、同検査を積極的に実施することが推奨される。

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（約 2 週ごと）にするとよい。その後は妊婦健診とあわせて約 4 週間ごとに HIV RNA 量や CD4 数の検査を施行する。

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、脂質異常症等の検査を施行する。

非核酸系逆転写酵素阻害薬またはプロテアーゼ阻害薬を含む cART を施行中の患者では、高コレステロール血症および高中性脂肪血症の頻度が増加する²³⁾。ジドブジン (AZT) では、ミトコンドリア毒性による肝臓の脂肪変性を伴う肝機能障害を生じる可能性があり、注意が必要である。

妊娠性胆汁うっ滞や HELLP 症候群、急性妊娠脂肪肝等の産科合併症にも注意する。

4

出生前診断を希望する場合は、無侵襲的出生前遺伝学的検査 (non-invasive prenatal genetic testing: NIPT) が望ましい。羊水穿刺などの侵襲的な検査は、穿刺時に母体血が羊水内へ混入することがあり、母体胎児間の感染リスクがある。NIPT にて染色体異常が疑われる場合に、羊水穿刺を施行するかどうかは感染リスクを含め検討する。どうしても羊水穿刺をする場合には、HIV RNA 量が検出感度未満に抑制されるまで延期することが望ましい^{24~26)}。これらのことを説明し、同意を得たうえで実施する。

5

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あげられている。以上より、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 経口糖負荷試験を実施することが推奨される^{27~30)}。

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。

6

治療が奏効している場合には、抗 HIV 薬服用開始後 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。『抗 HIV 診療ガイドライン』¹⁵⁾ の「Ⅶ 治療失敗時の薬剤変更」を参照されたい。

7

ニューモシスチス肺炎などの日和見感染症に対する予防の必要性の評価を行う。A・B 型肝炎ウイルス、インフルエンザウイルス、肺炎球菌、破傷風菌、ジフテリア菌、百日咳菌または重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) に対する予防接種 (ブースター接種を含む) の必要性の評価を行う。髄膜炎菌などの他の予防接種の検討は個々の患者で考慮する。うつ病と不安神経症のスクリーニング、および必要に応じてメンタルヘルスケアサービスへの紹介を行う²⁰⁾。

HIV RNA 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，現在では実臨床で 20 copies/mL まで可能となり，実験室レベルでは 2～5 copies/mL まで可能となっている。

一般的に日本では，cART の治療目的は HIV RNA 量を検出感度未満（商業ベースでは 20 copies/mL 未満）に維持することとされてきた。しかし，米英のガイドラインや，最近実施されている抗 HIV 薬の臨床試験は，ほとんど 50 copies/mL 未満を検出感度未満（しばしば undetectable と記載）としている。さらに実際の cART 施行例では，毎回の検査において常に 20 copies/mL 未満を維持する患者ばかりとは限らず，間欠的な低レベルの血中 HIV RNA 量の増加が少なからずみられる。このような検出感度以上で 1,000 copies/mL 未満の HIV RNA 量の増加は「blip」と呼ばれている。blip の存在は必ずしも治療失敗を意味するわけではなく，20～500 copies/mL の比較的小さな blip がときどきみられる程度であれば，服薬率を確認しながら同じ治療の続行を選択してよいと考えられる。

以上より，本ガイドライン第3版で記載する HIV RNA 量検出感度未満の値は，50 copies/mL 未満とする。また blip を考慮し，50 copies/mL 以上となったからといってだちにコントロール不良と判断せず，50 copies/mL 以上が続くようであれば，治療失敗の可能性も考慮に入れて，個別に検討していただきたい。

【文 献】

- 1) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会:産婦人科診療ガイドライン産科編 2023. 日本産科婦人科学会, 2023 (ガイドライン)
- 2) HIV 感染者の妊娠・出産・予後に関するコホートの調査を含む疫学研究と情報の普及啓発方法の開発ならびに診療体制の整備と均てん化のための研究班:総括・分担研究報告書. 令和4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, 2023
- 3) UK National Screening Committee: Infectious diseases in pregnancy screening (IDPS) : Programme overview. Published 1 January 2015, last updated 23 June 2020
- 4) 厚生労働省健康局疾病対策課長名通知「妊婦に対する HIV 検査について」, 平成 19 年 6 月 29 日付, 健康発第 0629001 号
- 5) Tanimura K, Tairaku S, Morioka I, et al: Universal screening with use of immunoglobulin G avidity for congenital cytomegalovirus infection. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 1652-1658 (II)
- 6) Müller M, Wandel S, Colebunders R, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. 2010; *Lancet Infect Dis* 10: 251-261 (II)
- 7) Leroy V, De Clercq 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 (II)
- 8) Dickerson MC, Johnston J, Delea TE, 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 (III)
- 9) Farquhar C, Mbori-Ngacha D, Overbaugh J, et al: Illness during pregnancy and bacterial vaginosis are associated with in utero HIV-1 transmission. *AIDS* 2010; 24: 153-155 (III)
- 10) McClelland RS, Wang CC, Mandaliya K, et al: Treatment of cervicitis is associated with decreased cervical shedding of HIV-1. *AIDS* 2001; 15: 105-110 (II)
- 11) 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 (II)
- 12) 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 (I)
- 13) Cohen MS, Chen YQ, McCauley M et al: Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 2016; 375: 830-839 (I)
- 14) Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al: Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA* 2016; 316: 171-181 (II)
- 15) HIV 感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究班: 抗 HIV 治療ガイドライン. 令和4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, 2023 (ガイドライン)
- 16) 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: 1715-1725 (II)
- 17) 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 (III)
- 18) Money D, Tulloch K, Boucoiran I, et al: Guidelines for the care of pregnant women living with HIV and interventions to reduce perinatal transmission: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36: 721-734 (ガイドライン)
- 19) de Ruiter A, Taylor GP, Clayden P, et al: British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012 (2014 interim review). *HIV Med* 2014; 15 Suppl 4: 1-77 (ガイドライン)
- 20) 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 2023/1/31) (ガイドライン)

- 21) Tanaka H, Akaza T, Juji T: Report of the Japanese Central Bone Marrow Data Center. *Clin Transpl* 1996; 1996:139-144 (Ⅲ)
- 22) 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 (Ⅲ)
- 23) Grinspoon S, Carr A: Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; 352:48-62 (Ⅲ)
- 24) 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* 2017; 210: 295-299 (Ⅲ)
- 25) Floridia M, Masuelli G, Meloni A, et al: Amniocentesis and chorionic villus sampling in HIV-infected pregnant women; a multicenter case series. *Br J Obstet Gynecol* 2017; 124: 1218-1223 (Ⅲ)
- 26) Ekoukou D, Khuong-Josses M, Ghibaudo N, et al: Amniocentesis in pregnant HIV-infected patients. Absence of mother-to-child viral transmission in series of selected patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 140: 212-217 (Ⅲ)
- 27) 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 (Ⅱ)
- 28) Tang J, Sheffield J, Grimes J, et al: Effect of protease inhibitor therapy on glucose intolerance in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1115-1119 (Ⅲ)
- 29) 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 (Ⅲ)
- 30) 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 (Ⅲ)

妊娠中の抗HIV療法



第1項 抗HIV療法の原則

要約

すべてのHIV感染妊婦は、可能なかぎり早期にcARTを開始する。(A)

解説

妊娠第1期(0～13週)も含め、妊娠週数を問わず、すべてのHIV感染妊婦に対して、母体の安全および母子感染予防の観点から、可能なかぎり早期に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。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ることが望ましい。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^{1～4)}、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。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⁵⁾。

詳細は第2章第2項の解説1(p.19)を参照されたい。

第2項 抗HIV薬の選択

要約

cART では、原則としてバックボンドラッグとして核酸系逆転写酵素阻害薬 2 剤と、キードラッグとしてプロテアーゼ阻害薬またはインテグラーゼ阻害薬 1 剤の合計 3 剤を組み合わせる (表 1)。(A)

解説

cART の原則

妊娠週数を問わず、すべての HIV 感染妊婦に対して、母体の安全および母子感染予防双方の観点から、可及的速やかに cART を実施する。

米国保健福祉省 (Department of Health and Human Services: DHHS) のガイドライン (最終更新: 2023 年 1 月 31 日)⁵⁾ では、未治療の HIV 感染妊婦に対しては、バックボンドラッグとして逆転写酵素阻害薬であるテノホビルジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン配合薬 (TDF/FTC)、TDF + ラミブジン (3TC) の組み合わせ、アバカビル/ラミブジン配合薬 (ABC/3TC) のいずれかを、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ダルナビル (DRV+rtv)、インテグラーゼ阻害薬であるドルテグラビル (DTG) のいずれかを推奨している (表 1)。日本で承認、発売されている抗 HIV 薬を表 2 に示す。

核酸系逆転写酵素阻害薬 (nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor: NRTI)

バックボンドラッグについては、DHHS のガイドライン⁵⁾ では ABC/3TC、TDF/FTC、TDF+FTC が推奨薬であり、かつて頻用されていたジドブジン/ラミブジン配合薬 (AZT/3TC) は 2017 年の改訂で代替薬となった。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。

TDF については胎児での骨代謝異常が報告されている⁶⁾。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。この臨床的意義については、さらなる検討が必要である。

妊婦以外の成人患者に対しては、TDF よりも腎機能や骨密度への影響が少ないテノホビルアラフェナミドフマル酸塩 (TAF) が汎用されている。International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trial (IMPAACT) 2010 試験⁷⁾ では、妊娠 14 週以上で DTG+TAF/FTC 群、DTG+TDF/FTC 群、EFV/TDF/FTC 群に無作為に割り付けられた女性において、ウイルス抑制、グレード 3 以上の有害減少、推定クレアチニンクリアランスに有意差は認められなかった。複合妊娠有害転帰を経験した女性は DTG+TAF/FTC 群で有意に少なかった。このことから DHHS のガイドライン⁵⁾ では、TAF は推奨薬剤に組み込まれている。ただし、TAF/FTC は DTG と併用した場合、体重増加に関連するとされており⁷⁾、リスクとベネフィットを考慮してレジメンを選択する必要がある。

非核酸系逆転写酵素阻害薬 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor: NNRTI)

DHHS のガイドライン⁵⁾ では、エファビレンツ (EFV)、リルピビリン (RPV) が代替薬となっている。EFV については、動物実験での催奇形性が問題とされたことがあったが、これまでのデータの蓄積からは妊娠第 1 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いる⁸⁾。代替薬となったのは、めまい、全身倦怠感、悪夢、異夢などの精神・神経症状や、自殺リスクの増加などの有害事象

表1 未治療のHIV感染妊婦に推奨されるcARTレジメン

*〔 〕内は商品名

| | 核酸系逆転写酵素阻害薬 | 非核酸系逆転写酵素阻害薬 (single tablet regimen を含む) | プロテアーゼ阻害薬 (single tablet regimen を含む) | インテグラーゼ阻害薬 (single tablet regimen を含む) | CCR5 阻害薬 |
|---------------------------|--|---|---|---|----------------|
| 推奨 | ABC/3TC 〔エブジコム またはラバミコム〕 TAF/FTC 〔デシコビ HT またはデシコビ LT〕 TDF/FTC 〔ツルパダ〕 TDF+3TC 〔ビリアード+エビビル〕 | | DRV+rtv 〔プリジスタナイーブ+ ノービア〕 | DTG 〔デビケイ〕 DTG/ABC/3TC 〔トリーメク〕 | |
| 代替 | AZT/3TC 〔コンビビル〕 | RPV 〔エジュラント〕 RPV/TDF/FTC 〔コムプレラ〕 RPV/TAF/FTC 〔オデフシィ〕 | | RAL 〔アイセントレス〕 (400mg 1日2回投与) 注1 | |
| データ 不十分 | | | | DTG/RPV 〔ジャルカ〕 DTG/3TC 〔ドウベイト〕 EVG/cobi/TDF/FTC 〔スタリビルド〕 EVG/cobi/TAF/FTC 〔ゲンボイヤ〕 BIC/TAF/FTC 〔ビクタルビ〕 RAL 〔アイセントレス〕 (1200mg1日1回投与) 注1 | |
| 非推奨 | | 持効性注射薬 RPV 〔リカムビス〕 | DRV/cobi 〔プレジコビックス〕 DRV/cobi/TAF/FTC 〔シムツォザ〕 | EVG/cobi/TDF/FTC 〔スタリビルド〕 EVG/cobi/TAF/FTC 〔ゲンボイヤ〕 持効性注射薬 CAB 〔ボカブリア〕 | |
| 特殊な 状況を 除いては 非推奨 | | ETR 〔インテレンス〕 | LPV/rtv 〔カレトラ〕 注2 | | MVC 〔マラビロク〕 |

注1) RAL は400mg錠(1回400mg, 1日2回)に加え, 600mg錠(1回1200mg, 1日1回)が承認されているが, 1200mg1日1回投与はデータ不十分であり, 妊婦には推奨されない。

注2) LPV/rtv 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⁹⁻¹³⁾, 慎重にウイルス量をモニタリングしたうえで, 必要に応じて増量を考慮すべきである。LPV/rtvの1日1回投与は, 妊婦での薬物動態データが存在しないため, 妊婦には推奨されない。

を考慮してのことである。ドラビリン (DOR) は妊婦以外の成人患者には代替レジメンとして使用されるが, 妊婦では現時点ではデータ不十分である。

なお, 日本ではEFVは2024年3月31日をもって薬価基準経過措置期間が終了する予定となっており, 本ガイドラインでは表1から削除した。

プロテアーゼ阻害薬 (protease inhibitor: PI)

DHHSのガイドライン⁵⁾では, キードラッグとしてRTVでブーストしたDRV (DRV+rtv) が初回治療の推奨レジメンとなっている。RTVでブーストしたアタザナビル (ATV+rtv) は代替レジメンに残っているが, RTVでブーストしたロピナビル (LPV/rtv) は特殊な状況を除いては非推奨となった。

LPV/rtv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⁹⁻¹³⁾, 使用する場合は

表2 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) |
| ラミブジン | エビビル (錠) | 3TC |
| エムトリシタビン | エムトリバ (カプセル) | FTC |
| アバカビル | ザイアジェン (錠) | ABC |
| ジドブジン/ラミブジン配合 | コンビビル (配合錠) | AZT/3TC (または CBV) |
| アバカビル/ラミブジン配合 | エブジコム (配合錠) | ABC/3TC |
| | ラバミコム (配合錠)「アメル」 | |
| テノホビル | ビリアード (錠) | TDF |
| テノホビル/エムトリシタビン配合 | ツルバダ (配合錠) | TDF/FTC (または TVD) |
| テノホビルアラフェナミド/ エムトリシタビン配合 | デシコビ (配合錠 LT, 配合錠 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 |
| リルピピリン (錠) | エジュラント (錠) | RPV |
| リルピピリン (筋注) | リカムビス (筋注) | RPV |
| ドラビリン | ピフェルトロ (錠) | DOR |
| プロテアーゼ阻害薬 (PI) | | |
| リトナビル | ノービア (錠, 内用液) | RTV |
| ロピナビル/リトナビル配合 | カレトラ (配合錠, 配合内用液) | LPV/rtv |
| ダルナビル | プリジスタ (錠, ナイーブ錠) | DRV |
| ダルナビル/コビスタット配合 | 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 |
| ドルテグラビル | デビケイ (錠) | DTG |
| カボテグラビル | ボカブリア (筋注), (錠) | CAB |
| 侵入阻止薬 (CCR5 阻害薬) | | |
| マラビロク | シーエルセントリ (錠) | MVC |
| カプシド阻害薬 | | |
| レナカパビル (皮下注) | シュンレンカ (皮下注), (錠) | LEN |
| 1日1回錠剤 | | |
| エルビテグラビル/コビスタット/ テノホビル/エムトリシタビン配合 | スタリビルド (配合錠) | EVG/cobi/TDF/FTC (または STB) |
| ドルテグラビル/アバカビル/ ラミブジン配合 | トリーメク (配合錠) | DTG/ABC/3TC (または TRI) |
| エルビテグラビル/コビスタット/ テノホビルアラフェナミド/ エムトリシタビン配合 | ゲンボイヤ (配合錠) | EVG/cobi/TAF/FTC (または GEN) |
| リルピピリン/テノホビルアラフェナミド/ エムトリシタビン配合 | オデフシィ (配合錠) | RPV/TAF/FTC (または ODF) |
| ドルテグラビル/リルピピリン配合 | ジャルカ (配合錠) | DTG/RPV |
| ビクテグラビル/テノホビルアラフェナミド/ エムトリシタビン配合 | ビクタルビ (配合錠) | BIC/TAF/FTC (または BVY) |
| ダルナビル/コビスタット/テノホビル アラフェナミド/エムトリシタビン配合 | シムツューザ (配合錠) | DRV/cobi/TAF/FTC (または SMT) |
| ドルテグラビル/ラミブジン配合 | ドウバイト (配合錠) | DTG/3TC |

[令和4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感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究」班 (研究分担者: 四本美保子, 研究代表者: 渡邊大): 抗HIV治療ガイドライン, 2023年から一部改変]

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。また、LPV/rtv は1日1回投与が承認されているが、妊婦での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。

また、妊婦以外の成人患者にはコビスタット (COBI) でブーストした DRV (DRV/cobi) が使用されるが、COBI の妊婦での安全性データは不十分であるため、現時点では妊婦には推奨されない。

なお、日本では ATV+rtv は 2024 年 3 月 31 日をもって薬価基準経過措置期間が終了する予定となっており、本ガイドラインでは表 1 から削除した。

インテグラーゼ阻害薬 (integrase strand transfer inhibitor: INSTI)

キードラッグとして、DHHS のガイドライン⁵⁾では DTG が推奨レジメンとなり、ラルテグラビル (RAL) は代替レジメンとなっている。

RAL は 400mg 錠 (1 回 400mg, 1 日 2 回投与) と 600mg 錠 (1 回 1200mg, 1 日 1 回投与) が承認されているが、妊婦で推奨されるのは 400mg 1 日 2 回投与であり、1,200mg 1 日 1 回投与は妊婦でのデータが不十分であり、推奨されない。RAL の利点として HIV RNA 量の低下速度が速いことがあげられる^{14~18)}。しかし、1 日 2 回投与である点やジェネティックバリアの点から代替レジメンとなった。RAL は薬剤相互作用がもっとも少ないため、相互作用が問題となる場合には使用が考慮される。

DTG は、RAL 同様、HIV RNA 量の低下速度が速いこと¹⁸⁾や、RAL に比べて薬剤耐性遺伝子変異に対するジェネティックバリアが高いことなどが利点としてあげられる。

DTG に関しては、神経管欠損との関係性についての解釈に変遷があり、それに伴い、妊婦に対する DTG の推奨度も変更されてきた経緯がある。米国国立衛生研究所 (National Institutes of Health: NIH) によるボツワナにおける cART 実施妊婦の出生転帰に関する観察研究において、DTG を使用している 426 人の妊婦から生まれた 4 人の乳児に神経管欠損が報告された¹⁹⁾。発生率は約 0.9% であり、非 DTG レジメンの妊婦では 0.1% であったことから、妊娠中の DTG 使用は一時的に差し控えられた。その後の報告で、DTG を使用した妊婦 1,683 人の出産で神経管欠損の乳児が確認されたのは 5 人 0.3% であり、非 DTG レジメンの 0.1% との差は縮小した²⁰⁾。ブラジルにおける DTG を投与された妊婦 382 人の調査では、神経管欠損は一人も報告されなかった²¹⁾。神経管欠損は妊娠中の葉酸摂取量にも左右されるため、DTG との因果関係は不明である。これらを受け、DHHS のガイドラインでは、米国における非 HIV 感染妊婦における神経管欠損の発生頻度も考慮し、妊娠中も DTG を**推奨薬**の一つと位置づけた。ただし、妊娠中あるいは妊娠の可能性のある女性における DTG の使用については、十分なカウンセリングを実施する必要がある、その際は以下の点に留意することを求めている⁵⁾。

- ・妊娠の有無が不明の場合、DTG を開始する前に妊娠検査を行うことが望ましい。
- ・現在 DTG を服用中または開始を希望する妊婦には、神経管欠損のリスクについて十分な情報提供を行う。
- ・DTG による神経管欠損は妊娠 28 日以内または最終月経から 6 週間以内に発生するとされている。
- ・神経管が形成された後に DTG ベースのレジメンを中止してもメリットはなく、むしろ妊娠中にレジメンを変更することでウイルス量増加、母子感染のリスクが高まる可能性がある。

すでに投与中の場合は、神経管が形成されたあとに DTG ベースのレジメンを中止してもメリットはなく、むしろ妊娠中にレジメンを変更することでウイルス量増加、母子感染のリスクが高まる可能性があるため、原則として継続することが推奨される (次項を参照のこと)。

なお、ビルテグラビル (BIC) は、妊婦以外の成人患者では推奨レジメンとして広く使用されているが、妊婦では現時点ではデータ不十分である。

第 3 項 cART 継続中の妊婦

要 約

妊娠前に cART を開始していた妊婦については、HIV RNA 量がコントロールできていれば、妊娠中も cART のレジメンを変更せず、そのまま継続する。(A)

解 説

妊娠中に起こる生理学的変化により、特定の薬剤の血中濃度が低下し、ウイルス学的コントロールが失われ、母子感染が起こる可能性がある。ウイルスが抑制されていても、薬物動態学(pharmacokinetics: PK)上の懸念により妊娠中のウイルス学的失敗のリスクが高まる可能性のあるレジメン(例:COBI ブーストレジメン)、または妊娠中の投与量または安全性に関するデータが不十分なレジメン(例:BIC レジメン)を投与中に妊娠した患者については、妊娠中のウイルス学的失敗のリスクが高まる可能性がある。BIC, DOR, 経口 2 剤レジメン(DTG/3TC, DTG/RPV), 持効型注射薬カボテグラビル(CAB) / RPV などを使用している場合は、そのレジメンを継続するか、妊娠中の使用が推奨されている別のレジメンに切り替えるかを検討する必要がある(表 3)。PK に懸念があるレジメンや妊娠中の投与に関するデータが十分でないレジメンについては、頻繁にウイルス量をモニタリングしながら(たとえば 1~2 か月ごとに)、そのレジメンを継続することも考慮できる。また、妊娠が確認され次第、推奨される経口レジメンに切り替えることもできる。いずれにしても患者への十分なカウンセリングと十分な情報に基づいた意思決定が重要である。

核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI)

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、ABC, TDF さらには TAF を含むレジメンのエビデンスも蓄積されてきており、DHHS のガイドラインでは AZT は代替レジメンとなり、ABC, TDF, TAF が推奨薬剤となった。

COBI ブーストレジメン

DRV/cobi, または EVG/cobi の使用は、妊娠に伴う生理学的変化のため、妊娠第 2 期および妊娠第 3 期の血中濃度が低くなることが指摘されている。より頻繁にウイルス量をモニタリングしながらレジメンを継続するか、妊娠中の使用が推奨されている別のレジメンに変更することを検討すべきである(表 3)。

BIC および DOR ベースのレジメン

現在、妊娠中の BIC および DOR に関する PK データは非常に限られており、より頻繁にウイルス量をモニタリングしながらレジメンを継続するか、妊娠中の使用が推奨されている別のレジメンに変更することを検討すべきである(表 3)。

経口 2 剤レジメン

現在のところ、妊娠中の経口 2 剤併用レジメン(DTG/3TC または DTG/RPV)の使用に関するデータはない。より頻繁にウイルス量をモニタリングしながらレジメンを継続するか、妊娠中の使用が推奨されている別のレジメンに変更することを検討すべきである(表 3)。

持効型注射薬 CAB と RPV

持効型注射薬 CAB と RPV の妊娠中に関するデータはきわめて限られており、妊娠中の使用が推奨されている別のレジメンに変更することを検討すべきである(表 3)。

薬剤耐性遺伝子検査

HIV RNA 量の抑制が不十分な場合は、薬剤耐性遺伝子検査が推奨される。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、それでも宿主のDNAに組み込まれているプロウイルスで検査を実施できることもあり、検査は推奨される。

出産後も原則としてcARTを継続するが、レジメンについては次回妊娠の可能性や副作用などを考慮し慎重に検討する⁵⁾ (表3)。

表3 各種条件ごとに推奨されるcARTレジメン(DHHSガイドライン⁵⁾より引用作成)

| cART レジメン | 初めて治療を開始する妊婦に対する cART | 現在のレジメンの忍容性が高く、かつウイルス量が十分に抑制されている妊婦に対する cART | 過去に cART を受けたことがあるが中断していた妊婦に対する cART | 現在のレジメンの忍容性が低い、またはウイルス量が十分に抑制されていない妊婦に対する cART | 今後妊娠を希望する非妊婦に対する cART |
|---|-----------------------|---|--------------------------------------|--|-----------------------|
| インテグラーゼ阻害薬 (INSTI) (核酸系逆転写酵素阻害薬 2 剤のバックボンドラッグと組み合わせる) | | | | | |
| DTG | 推奨 | 継続 | 推奨 | 推奨 | 推奨 |
| RAL | 代替 | 継続 | 代替 | 代替 | 代替 |
| BIC | データ不十分 | 頻繁にウイルス量モニタリングを行いつつ継続するか、データ不十分のため切り替えを考慮する。 | データ不十分 | データ不十分 | データ不十分 |
| CAB (経口または持続性注射薬) | 非推奨 | 頻繁にウイルス量モニタリングを行いつつ継続するか、データ不十分のため切り替えを考慮する。 | データ不十分 | データ不十分 | データ不十分 |
| プロテアーゼ阻害薬 (PI) (拡散系逆転写酵素阻害薬 2 剤のバックボンドラッグと組み合わせる) | | | | | |
| DRV/rtv | 推奨 | 継続 | 代替 | 代替 | 代替 |
| LPV/rtv | 特殊な状況を除いては非推奨 | 継続 | 特殊な状況を除いては非推奨 | 特殊な状況を除いては非推奨 | |
| DRV/cobi | 非推奨 | 頻繁にウイルス量モニタリングを行いつつ継続するか、データ不十分のため切り替えを考慮する。 | 非推奨 | 非推奨 | 非推奨 |
| 非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) (核酸系逆転写酵素阻害薬 2 剤のバックボンドラッグと組み合わせる) | | | | | |
| RPV (経口) | 推奨 | 継続 | 代替 | 代替 | 代替 |
| RPV (持続性注射薬) | 非推奨 | 頻繁にウイルス量モニタリングを行いつつ継続するか、データ不十分のため切り替えを考慮する。 | データ不十分 | データ不十分 | データ不十分 |
| DOR | データ不十分 | 頻繁にウイルス量モニタリングを行いつつ継続するか、データ不十分のため切り替えを考慮する。 | データ不十分 | データ不十分 | データ不十分 |
| NVP | 非推奨 | 継続 | 特殊な状況を除いては非推奨 | 特殊な状況を除いては非推奨 | 特殊な状況を除いては非推奨 |
| 核酸系逆転写酵素阻害薬 | | | | | |
| ABC | 推奨 | 継続 | 推奨 | 推奨 | 推奨 |
| FTC | 推奨 | 継続 | 推奨 | 推奨 | 推奨 |
| 3TC | 推奨 | 継続 | 推奨 | 推奨 | 推奨 |
| TDF | 推奨 | 継続 | 推奨 | 推奨 | 推奨 |
| AZT | 代替 | 継続 | 代替 | 代替 | 代替 |
| TAF | 推奨 | 継続 | 推奨 | 推奨 | 推奨 |
| 合 剤 () 内に、推奨にもっとも関与する薬剤成分を示す | | | | | |
| DTG/ABC/3TC | 推奨 | 継続 | 推奨 | 推奨 | 推奨 |
| RPV/TDF/FTC | 代替 (RPV) | 継続 (RPV) | 代替 (RPV) | 代替 (RPV) | 代替 (RPV) |
| BIC/TAF/FTC | データ不十分 (BIC) | 頻繁にウイルス量モニタリングを行いつつ継続するか、データ不十分のため切り替えを考慮する。 | データ不十分 (BIC) | データ不十分 (BIC) | データ不十分 (BIC) |
| RPV/TAF/FTC | 代替 | 継続 | 代替 | 代替 | 代替 |
| EVG/cobi/TDF/FTC | 非推奨 (EVG/cobi) | 頻繁にウイルス量モニタリングを行いつつ継続するか、切り替えを考慮する。(EVG/cobi) | 非推奨 (EVG/cobi) | 非推奨 (EVG/cobi) | 非推奨 (EVG/cobi) |
| EVG/cobi/TAF/FTC | 非推奨 (EVG/cobi) | 頻繁にウイルス量モニタリングを行いつつ継続するか、切り替えを考慮する。(EVG/cobi) | 非推奨 (EVG/cobi) | 非推奨 (EVG/cobi) | 非推奨 (EVG/cobi) |
| DRV/cobi/TAF/FTC | 非推奨 (DRV/cobi) | 頻繁にウイルス量モニタリングを行いつつ継続するか、切り替えを考慮する。(DRV/cobi) | 非推奨 (DRV/cobi) | 非推奨 (DRV/cobi) | 非推奨 (DRV/cobi) |
| DTG/3TC | 非推奨 | 頻繁にウイルス量モニタリングを行いつつ継続する。 | 非推奨 | 非推奨 | 非推奨 |
| DTG/RPV | 非推奨 | 頻繁にウイルス量モニタリングを行いつつ継続する。 | 非推奨 | 非推奨 | 非推奨 |
| CAB + RPV (持続性注射薬) | 非推奨 | 頻繁にウイルス量モニタリングを行いつつ継続するか、切り替えを考慮する。 | データ不十分 | データ不十分 | データ不十分 |

表4 推奨されるcARTレジメンの長所と短所

| 推奨レジメン | | |
|--|--|--|
| 核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) 2 剤によるバックボーン | 長所 | 短所 |
| ABC/3TC | <ul style="list-style-type: none"> ・ 1 日 1 回投与 ・ 妊娠中の忍容性が高い ・ 妊娠中の PK データが豊富 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 使用前に HLA-B*5701 検査が必要。HLA-B*5701 陽性と判定された患者には、過敏症の発現リスクがあるため、ABC を使用すべきではない。過敏症に関する情報提供が必要。 ・ B 型肝炎ウイルス (HBV) と HIV の重複感染には推奨されない。 ・ 治療前の HIV RNA 量が 100,000 copies/mL 以上の場合、ABC/3TC の ATV/rtv または EFV との併用は推奨されない。 ・ ABC は、使用前に HLA-B*5701 検査が必要であるため、急性期の治療レジメンとしては推奨されない。HLA-B*5701 検査の結果が得られない場合は、ABC ではなく TDF または TAF を使用することで、cART 開始の遅れを避けることができる。 |
| TAF/FTC | <ul style="list-style-type: none"> ・ 1 日 1 回投与 ・ 妊娠中の PK データが豊富 ・ 妊娠中の用量調節が不要 ・ HBV に対する活性あり ・ AZT/3TC と比較して毒性が最小 ・ DTG と併用した場合、TAF/FTC と TDF/FTC の妊娠中の患者に対する有効性と毒性は同等であるが、TAF/FTC のほうが出産時の有害事象が少なく、妊娠中の体重増加不足のリスクが少ない。 | <ul style="list-style-type: none"> ・ DTG と併用した場合、TAF/FTC は TDF/FTC と比較して、非妊娠成人女性においてより多くの治療誘発性肥満と関連する。 |
| TDF/FTC TDF+3TC | <ul style="list-style-type: none"> ・ 1 日 1 回投与 ・ 妊娠中の PK データが豊富 ・ 妊娠中の用量調節が不要 ・ HBV に対する活性あり ・ DTG と併用した場合、TAF/FTC と TDF/FTC の妊娠中の患者に対する有効性と毒性は同等である。 | <ul style="list-style-type: none"> ・ TDF には胎児の骨や早期の成長異常に関する潜在的な懸念があるが、現在までの報告では深刻なものはない。 ・ TDF には腎毒性の可能性があり、腎機能低下のある患者では慎重に使用するべきである。 |
| インテグラーゼ阻害薬 (INSTI) | 長所 | 短所 |
| DTG/ABC/3TC DTG + 推奨される核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) 2 剤 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 1 日 1 回投与 ・ DTG は妊娠中の PK データ、有効性、安全性に関するデータが豊富 ・ 高いウイルス抑制率 ・ 妊娠中の用量調整は不要 ・ 薬物相互作用や PI ベースのレジメンによる早産の可能性が懸念される場合にとくに有用である。 ・ DTG は妊娠後期に cART を受けたことのない or 未治療の妊婦のウイルス量を急速に減少させることが示されている。 ・ 妊婦以外の成人患者では、DTG は RAL よりも耐性率が低く、1 日 1 回投与が可能である。これらの理由から、DTG は妊娠後期に受診した妊婦にとくに有用である。 | <ul style="list-style-type: none"> ・ DTG による体重増加に関する潜在的な懸念がある。 ・ DTG/ABC/3TC は、使用前に HLA-B*5701 検査が必要である。 ・ DTG をカルシウムまたは鉄と一緒に服用する場合は、キレート形成による吸収不良が懸念される。 |
| プロテアーゼ阻害薬 (PI) | 長所 | 短所 |
| DRV/rtv + 推奨される核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) 2 剤 | <ul style="list-style-type: none"> ・ PI ベースのレジメンが適応となる場合は、LPV/rtv よりも ATV または DRV が推奨される。 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 妊娠中は 1 日 2 回の投与が必要 ・ 食事摂取が必要 ・ PI は早産のリスクを高める可能性がある。 |
| 代替レジメン | | |
| インテグラーゼ阻害薬 (INSTI) | 長所 | 短所 |
| RAL + 推奨される核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) 2 剤 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性データが豊富 ・ 薬物相互作用や PI ベースのレジメンによる早産の可能性が懸念される場合にとくに有用である。 ・ 1 日 2 回投与製剤 (400mg を 1 日 2 回投与) を使用した場合、RAL の妊娠中の PK データは豊富である。 ・ 妊娠後期に未治療の妊婦のウイルス量を急速に減少させることが示されている。 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 妊娠中の 1 日 1 回投与では薬物濃度が低いため、妊娠中は 1 日 2 回投与が推奨される。 ・ 1 日 1 回 1,200mg (2 × 600mg) の妊娠中の PK データはない。 ・ DTG よりもジェネティックバリアが低い。 ・ RAL をカルシウムまたは鉄と一緒に服用する場合は、キレート形成による吸収不良が懸念される。 |
| 核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) 2 剤によるバックボーン | 長所 | 短所 |
| AZT/3TC | <ul style="list-style-type: none"> ・ 妊娠中のデータが豊富 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 1 日 2 回の投与が必要 ・ 吐き気、頭痛、可逆的な母体および新生児の貧血や好中球減少など、副作用の発生率が高い。 ・ 他のレジメンでも同等以上の有効性とより少ない副作用が証明されており、第一選択とはならない。 |

| 非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) | 長所 | 短所 |
|--|---|--|
| RPV/TDF/FTC RPV/TAF/FTC RPV + 推奨される核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) 2剤 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 1日1回投与 ・ 他の推奨薬剤との薬剤との相互作用が問題になる場合や、1日1回1錠のレジメンによる利便性を必要とし、DTGの適応がない患者に有用である。 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 治療前の HIV RNA 量が多い患者への使用は限定的である。治療前の HIV RNA 量が 100,000 copies/mL を超える患者や CD4 数が 200/μL 未満の患者には RPV は推奨されない。 ・ PK データでは薬物濃度が低いことが示唆されているため、妊娠第2期および第3期には綿密なウイルスモニタリングが必要である。投与量の変更については十分なデータがない。 ・ プロトンポンプ阻害薬 (PPI) と併用しない。 ・ 食事摂取が必要 |
| データが不十分であるレジメン | | |
| | 長所 | 短所 |
| BIC/TAF/FTC | <ul style="list-style-type: none"> ・ 1日1回1錠 ・ ジェネティックバリアが高い ・ 食事摂取不要 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 妊娠中の PK, 毒性, 有効性に関するデータが限られている。 ・ 体重増加に関連する可能性がある。 ・ BIC をカルシウムまたは鉄と一緒に服用する場合は、キレート形成による吸収不良が懸念される。 |
| DOR | <ul style="list-style-type: none"> ・ 食事摂取不要 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 妊娠中の PK, 毒性, 有効性に関するデータが限られている。 ・ 妊娠第3期には薬物濃度が低下する可能性が示唆されている。 |
| 推奨されないレジメン | | |
| | 長所 | 短所 |
| 持続性注射薬 CAB+RPV | <ul style="list-style-type: none"> ・ 患者によっては経口 ART よりも効果的で利便性が高い場合がある。 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 妊娠中の PK, 毒性, 有効性に関するデータが限られている。 ・ 非妊娠中の患者に対しても、初回治療としては推奨されない。 ・ 半減期が長いいため、最終投与から 12 か月後まで血中に薬物が残留する可能性がある。 |
| DRV/cobi/TAF/FTC DRV/cobi | <ul style="list-style-type: none"> ・ 1日1回 (DRV/cobi/TAF/FTC は 1錠) | <ul style="list-style-type: none"> ・ 限られたデータでは、妊娠第2期および第3期では COBI の効果が不十分であり、ウイルスのブレイクスルーが報告されている。 ・ COBI の成分を RTV に変更することで有効性が向上する可能性が高いが、多くの錠剤を服用する必要が出てくる。 |
| EVG/cobi/TDF/FTC EVG/cobi/TAF/FTC | <ul style="list-style-type: none"> ・ 1日1回1錠 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 限られたデータでは、妊娠第2期および第3期では COBI の効果が不十分であり、ウイルスのブレイクスルーが報告されている。 ・ COBI の成分を RTV に変更することはできない。 ・ EVG をカルシウムまたは鉄と一緒に服用する場合は、キレート形成による吸収不良が懸念される。 |
| 特殊な状況を除いては推奨されないレジメン | | |
| | 長所 | 短所 |
| ETR | | <ul style="list-style-type: none"> ・ 初回治療としては推奨されない。 ・ 妊娠中の PK, 毒性, 有効性に関するデータが限られている。 |
| LPV/rtv | <ul style="list-style-type: none"> ・ 妊娠中のデータが豊富 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 妊娠中は 1日2回の投与が必要。1日1回の投与では十分な血漿中濃度が得られないことが示唆されている。 ・ 一部の専門家は、妊娠第2期および第3期における投与量の増加を推奨している。 ・ 嘔気、下痢の副作用がある。 ・ 早産および低体重児出産リスクの増加に関連する。 |
| MVC | | <ul style="list-style-type: none"> ・ 初回治療としては推奨されない。 ・ 妊娠中の PK, 毒性, 有効性に関するデータが限られている。 ・ 使用前に指向性検査が必要 |

代替：推奨レジメンに比べ、PK、投与量、忍容性、投与回数、相互作用に関する懸念等が多いが、妊娠中の使用は許容される。代替レジメンの中には、既知の毒性または催奇形性のリスクがあるものもあるが、妊娠中または妊娠を希望する HIV 感染者にとっては、他の利点によって相殺される。

第 4 項 妊娠後期にHIV感染が判明した場合のcART

要 約

1. 妊娠 28 週以降に HIV 感染が判明した場合は、ただちに cART を開始する。(A)
2. DTG を含むレジメンが推奨される。(A)
3. 陣痛が始まってからの cART も同様に DTG を含むレジメンとし、AZT 静注を行う。
(A) (第 5 章第 4 項参照)

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 を開始する。

妊娠 28 ～ 37 週の女性を対象とした、RAL と EFV を比較したランダム化比較試験において、RAL は有意に早く分娩時まで HIV RNA 量を 200 copies/mL 未満に低下させた²²⁾。同様に、妊娠 28 週以降の女性を対象とした、DTG と EFV を比較したランダム化比較試験においても、DTG は有意に早く分娩時まで HIV RNA 量を 50 copies/mL 未満に低下させた²³⁾。これらの結果をふまえ、DHHS のガイドライン⁵⁾では、妊娠後期に HIV 感染が判明した場合は DTG を含むレジメンが推奨、RAL を含むレジメンが代替とされている。RAL は薬物相互作用がもっとも少なく、相互作用が問題となる場合には使用が考慮される。

【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: 1715-1725 (II)
- 2) 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 (II)
- 3) 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 (II)
- 4) 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 (II)
- 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 2023/1/31) (ガイドライン)
- 6) 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; 1: 996-1003 (II)
- 7) Lockman S, Brummel SS, Ziemia L, et al. Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED) : a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397:1276-1292 (I)
- 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 (II)
- 9) Stek AM, Mirochnick M, Capparelli E, et al: Reduced lopinavir exposure during pregnancy. *AIDS* 2006; 20: 1931-1939 (II)
- 10) Bouillon-Pichault M, Jullien V, Azria E, et al: Population analysis of the pregnancy-related modifications in lopinavir pharmacokinetics and their possible consequences for dose adjustment. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63 :1223-1232 (II)
- 11) Mirochnick M, Best BM, Stek AM, et al: Lopinavir exposure with an increased dose during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 49: 485-491 (II)
- 12) Best BM, Stek AM, Mirochnick M, et al: Lopinavir tablet pharmacokinetics with an increased dose during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 54: 381-388 (II)
- 13) Cressey TR, Urien S, Capparelli EV, et al: Impact of body weight and missed doses on lopinavir concentrations with standard and increased lopinavir/ritonavir doses during late pregnancy. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 217-224 (II)
- 14) Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, et al: Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1261-1269 (I)
- 15) Papendorp SG, van den Berk GE: Preoperative use of raltegravir-containing regimen as induction therapy: very rapid decline of HIV-1 viral load. *AIDS* 2009; 23: 739 (III)
- 16) Pinnetti C, Baroncelli S, Villani P, et al: Rapid HIV-RNA decline following addition of raltegravir and tenofovir to ongoing highly active antiretroviral therapy in a woman presenting with high-level HIV viraemia at week 38 of pregnancy. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2050-2052 (III)
- 17) 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 (III)
- 18) Orrell C, Kintu K, Coombs JA, et al: DolPHIN-1: Randomised controlled trial of dolutegravir (DTG) -versus efavirenz (EFV) -based therapy in mothers initiating antiretroviral treatment in late pregnancy. Presented at: 22nd International AIDS Conference, Amsterdam, Netherlands, 2018 (I)
- 19) Zash R, Makhema J, Shapiro RL: Neural-tube defects with dolutegravir treatment from the time of conception. *N Engl J Med* 2018; 379: 979-981 (III)
- 20) Zash R, Holmes L, Diseko M, et al: Neural-tube defects and antiretroviral treatment regimens in Botswana. *N Engl J Med* 2019; 381: 827-840 (II)
- 21) Pereira G, Kim A, Jalil E, et al: No occurrences of neural tube defects among 382 women on

- dolutegravir at pregnancy conception in Brazil. Presented at: 10th IAS Conference on HIV Science, Mexico City, Mexico, 2019. Abstract MOAX0104LB ([II](#))
- 22) Mirochnick M, Shapiro DE, Morrison L, et al: Randomized trial of raltegravir-ART vs efavirenz-ART when initiated during pregnancy. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, USA, 2019 ([I](#))
- 23) Kintu K, Malaba T, Nakibuka J, et al: RCT of dolutegravir vs efavirenz-based therapy initiated in late pregnancy: DOLPHIN-2. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 2019 ([I](#))

特殊な状況



第1項 B型肝炎ウイルス(HBV)感染合併

要約

1. すべての HIV 感染妊婦に HBV のスクリーニング検査を実施する。(A)
2. HIV/HBV 感染合併妊婦の cART には、抗 HBV 効果のあるテノホビルジプロキシルフマル酸塩 / エムトリシタピン配合薬 (TDF/FTC) または TDF + ラミブジン (3TC) を含むレジメンを選択する。(A)
3. HBV スクリーニング検査陰性 (HBs 抗原, HBc 抗体, HBs 抗体検査のいずれも陰性) であれば、B 型肝炎ワクチン接種を勧める。(A)
4. HIV/HBV 感染合併妊婦で、A 型肝炎ワクチン接種を受けたことのない場合は、A 型肝炎ウイルス (HAV) のスクリーニング検査も実施し、HAV-IgG が陰性であれば、A 型肝炎ワクチン接種を考慮する。(C)

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。

2

HIV/HBV 感染合併妊婦には、抗 HBV 効果のあるテノホビルジプロキシルフマル酸塩 / エムトリシタピン配合薬 (TDF/FTC)、または TDF + ラミブジン (3TC) を含む cART レジメンが推奨される¹⁾ (第3章第2項を参照のこと)。エンテカビル、アデホビルなど、HBV に対する活性を持つ抗ウイルス薬はあるが、これらの薬剤は妊婦におけるデータが不十分であり、HBV/HIV 重複感染の妊婦には現時点では推奨されない²⁾。cART 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¹⁾。

インターフェロンやペグインターフェロンは妊娠中の使用は推奨されず、ベネフィットがリスクを上回る場合にのみ、考慮する¹⁾。

分娩様式については、産科的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¹⁾。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³⁾。

3

ワクチンで予防できる肝炎は予防しておくことが重要である。HBV スクリーニング検査 (HBs 抗原, HBc 抗体, HBs 抗体検査) がすべて陰性であれば、B 型肝炎ワクチン接種が推奨される。ただし、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) はいずれも妊娠中

の接種に関する安全性が確立しておらず、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。HIV 感染妊婦の場合には、この点を考慮しても、感染予防を優先し接種を受けるよう勧める。

本人が接種を選択しなかった場合は、パートナーの HBV 感染の有無や職業的曝露のリスクなどを考慮して、適応があれば分娩後に接種を受けることを勧める。

4

A 型肝炎ワクチン接種を受けたことがない HIV/HBV 感染合併妊婦には、A 型肝炎ウイルス (HAV) ス A 型肝炎ワクチン接種を受けたことがない HIV/HBV 感染合併妊婦には、A 型肝炎ウイルス (HAV) スクリーニング検査を実施する。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¹⁾。A 型肝炎ワクチン (商品名: エイムゲン) の HIV 感染妊婦への接種に関する考え方は、上記 B 型肝炎ワクチン接種における考え方と同様である。

第 2 項 C型肝炎ウイルス(HCV)感染合併

要 約

1. すべての HIV 感染妊婦に HCV のスクリーニング検査を実施する。(A)
2. HIV/HCV 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、リバビリンは使用しない。直接作用型抗 C 型肝炎ウイルス薬 (DAA) も妊婦でのデータが不十分であり、妊娠中は**推奨されない**。(C)
2. cART のレジメンは、HIV 単独感染妊婦に対するレジメンに準じる。(C)
3. 適応があれば、A 型肝炎ワクチン、B 型肝炎ワクチン接種を考慮する。(C)

解 説

1

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。

2

インターフェロンやペグインターフェロンは妊娠中は**推奨されない**。直接作用型抗 C 型肝炎ウイルス薬 (direct acting antivirals: DAA) も現時点では妊婦でのデータが不十分であり、**推奨されない**。したがって、**原則として HCV/HIV の重複感染を有する妊婦は、出産後に DAA による HCV 治療を開始すべきであるとされている**。どうしても治療が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¹⁾。

3

cART のレジメンは HIV 単独感染妊婦に対するレジメンと同じである。cART 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¹⁾。

分娩様式については、産科的適応に準じ、必ずしも選択的帝王切開を必要としない¹⁾。

4

HIV/HBV 感染合併妊婦の場合と同様、HIV/HCV 感染合併妊婦には、HAV スクリーニング検査を実施する。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 HCV の共感染による重症化が懸念されるためである。また、HBV スクリーニング検査 (HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体検査) を実施し、すべて陰性であれば、B 型肝炎ワクチン接種が推奨される。共感染による重症化が懸念されるためである。

第 3 項 結核感染合併

要 約

1. すべての HIV 感染妊婦に結核のスクリーニング検査を実施する。(B)
2. HIV/ 結核感染合併妊婦には、速やかに抗結核薬治療を開始する。cART の開始時期は抗結核薬治療開始よりも遅らせる。(B)

解 説

1

すべての HIV 感染妊婦に結核のスクリーニング検査を実施する。結核のスクリーニング検査として、クオンティフェロン TB ゴールド（商品名）やクオンティフェロン TB ゴールド p プラス（商品名）、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（IGRA）が望ましい。ただし CD4 数が 200 /mm³ 未満の低値の場合は、偽陰性となることがあるので、200 /mm³ 以上となってから再検を考慮する⁴⁾。

2

HIV/ 結核感染合併妊婦の場合は、できるだけ速やかに抗結核薬治療を開始する。DHHS の日和見感染症の予防と治療に関するガイドライン⁵⁾では、妊娠していない HIV/ 結核感染合併女性の場合は、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、cART の開始時期を抗結核薬治療開始よりも遅らせることを推奨している。具体的には、CD4 数が 50/mm³ 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/mm³ 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/ 結核感染合併妊婦の場合は、HIV 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。

抗結核薬としては、薬剤感受性があれば、イソニアジド、リファンピシン、エサンブトールの 3 剤による 9 か月治療が推奨される⁶⁾。ただし、リファンピシンは抗 HIV 薬と相互作用があるものがあり、その選択や投与量には注意を要する。

潜在性結核については、最近感染した結核の場合や 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、母児ともに危険な状態に曝される可能性があるため、治療したほうがよいとされている^{4,7,8)}。一方、DHHS の日和見感染症の予防・治療ガイドライン⁵⁾では、イソニアジドによる肝障害のリスク⁹⁾を考慮し、潜在性結核の治療は出産後に遅らせたほうがよいとしている。個々の症例に応じて検討する。

第 4 項 その他の日和見感染症の合併

要 約

原則として非妊婦と同様に治療，一次・二次予防を行うが，母体の全身状態，母子感染のリスク，免疫再構築症候群のリスク，薬剤の副作用・胎児への影響など，さまざまな要因を考慮し慎重に行う。(C)

解 説

治療，予防の原則は非妊婦と同様である。ただし，以下を実行する必要がある。

- ・日和見感染症が重症である場合は，妊娠継続の可否について十分に検討する。
- ・母子感染する可能性がある感染症（トキソプラズマ症，サイトメガロウイルス感染症，梅毒など）については，適切な母体感染予防策と母子感染予防策を実施する。
- ・cART 開始により免疫再構築症候群を起こしうる日和見感染症について説明し，cART よりも先に治療を開始するほうが望ましい日和見感染症（結核，クリプトコッカス髄膜炎など）もあることを説明する。
- ・日和見感染症治療薬の胎児への影響について考慮する。

妊娠または妊娠している可能性のある患者に禁忌となる薬剤の例：

- ・スルファメトキサゾール・トリメトプリム（ST 合剤）
- ・キノロン系抗菌薬
- ・フルコナゾール，イトラコナゾール，ポリコナゾール
- ・ガンシクロビル，バルガニシクロビル

個々の疾患の診断・治療については DHHS の日和見感染症の予防・治療ガイドライン⁵⁾などを参照されたい。

【文 献】

- 1) Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. (Last updated 2023/1/31) (ガイドライン)
- 2) Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee: Antiretroviral pregnancy registry international interim report for 1 January 1989–31 January 2021. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center, 2021 (Ⅲ)
- 3) 厚生労働省健康局結核感染症課長，雇用均等・児童家庭局母子保健課長連名通知：B型肝炎母子感染予防方法の変更について。平成26年3月17日付，健感発0317第3号・雇児母発0317第3号
- 4) Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al: Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention clinical practice guidelines: Diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis* 2017; 64: e1-e33 (ガイドライン)
- 5) Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV (Last updated 2023/9/25) <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/whats-new> (ガイドライン)
- 6) American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *MMWR* 2003; 52 (RR-11) (ガイドライン)
- 7) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会：潜在性結核感染症治療指針. *結核* 2013; 88: 497-512 (ガイドライン)
- 8) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会：潜在性結核感染症治療レジメンの見直し. *結核* 2019; 94: 515-518
- 9) Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, et al: Isoniazid Preventive Therapy in HIV-Infected Pregnant and Postpartum Women. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1333-1346 (Ⅲ)

周産期管理



第1項 分娩方法(分娩様式・時期)

要約

1. 妊娠36週時点で血漿 HIV RNA 量が検出感度以上の場合は、陣痛発来前の選択的帝王切開を計画する。(A)
2. 分娩前(妊娠36週まで)に HIV RNA 量が検出感度未満に抑えられている場合は、分娩施設における状況をふまえ、医療者と本人、パートナーとの相談により、あらかじめ分娩方法を決定する。(A)

以下に経膈分娩を行う場合の必要条件を示す。

＜施設の条件＞

- 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、感染症内科、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。

＜患者の条件＞

- ①妊娠36週までに HIV RNA 量が検出感度未満に抑えられていること。
- ②妊娠中・分娩後を含め、定期的な感染症内科・産科・小児科受診に対して協力的であること。
- ③産科的な経膈分娩の適応を満たし、本人とパートナーに経膈分娩の強い希望があること。
- ④産科的な適応以外に、社会的・施設的な条件の変化によって分娩方法が変わりうることを、ならびに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については施設の方針に従うことに同意していること。
- ⑤以上をふまえ、本人とパートナーに対して経膈分娩の利益と危険性についてあらかじめ施設から説明を行い、文書による同意を取得していること。

解説

1

日本で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。そして本ガイドライン第2版では、諸条件(施設基準、マンパワー等)が解決されていないことを考慮し、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。「参考」で後述するように、抗 HIV 療法が始まる前の1990年代初頭の研究では、選択的帝王切開は HIV 母子感染率を低下させた。1999年に欧州で行われた大きなメタ解析(n=8,533)では、選択的帝王切

開を行うと HIV 母子感染率は経膈分娩より 50～70% 低下するとの結果が報告された。妊娠中に HIV RNA 量がしっかりと抑制されていない状態での分娩では、選択的帝王切開が HIV 母子感染率を低下させるのは自明である。

第3版においても、妊娠36週（分娩前約4週間）における HIV RNA 量が検出感度未満を達成できていない患者に関しては、英国、欧州のガイドラインと同様に日本でも陣痛発来前の選択的帝王切開を推奨する。米国のガイドラインでは、HIV RNA 量が 1,000copies/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とあり、欧州や日本の検出感度未満（50 copies/mL 未満を指す）よりは緩い基準となっている。日本においては、できる限り HIV 母子感染数を低下させるとの考えから、HIV RNA 量が検出感度未満を達成できていない患者に対しては、陣痛発来前の選択的帝王切開を推奨する。

2

1993年から2013年までにフィンランドで行われた HIV 感染女性の出産290件のうち、75.4%が経膈分娩、12.5%が選択的帝王切開、12.5%が緊急帝王切開で出産し、80%の HIV RNA 量は 50 copies/mL 未満であり、どの分娩方法でも HIV 感染は発生しなかったとある¹⁾。

「参考」で後述するように、cART が十分に行われており、分娩時に HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満であれば、選択的帝王切開でも経膈分娩でも HIV 母子感染はほぼない。産後の新生児への AZT 投与や人工乳を与えることによってさらに感染リスクは低下する。

しかし以下に述べる日本における周産期の診療体制の整備状況を考慮し、経膈分娩とする場合は、施設と患者の条件を満たすことが望ましい。

日本で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、HIV 感染妊婦の分娩取扱施設の諸条件（HIV 感染妊婦の分娩取扱経験数、医師・助産師のマンパワー等の不足、日中と夜間の勤務態勢の格差、医師の働き方改革による影響）を考えると、HIV RNA 量等の条件を満たしても一律に経膈分娩を推進・導入できる状況にはない。国内では限られた施設でごく少数の経膈分娩の経験があるのみで、母児のみならず、経膈分娩では長時間妊婦のサポートを行うこととなる助産師の安全の担保など国内の医療の状況に即して解決すべき課題が多く残されている。引き続き、諸条件を満たす限られた施設で経膈分娩を実施し、それらの課題を解決していく必要がある。

2018年に当研究班分担研究「HIV 感染妊婦の分娩様式を中心とした診療体制の整備と均てん化」班（分担研究者：定月みゆき）が行った HIV 感染妊婦に対する診療体制の現状調査では、2015年1月から2019年12月の4年間に HIV 感染妊婦の分娩取り扱い経験のある20施設中、経膈分娩受け入れ可能と回答した施設は6施設（30%）にすぎなかった。経膈分娩不可能な理由としては、母子感染リスクが高いこと、感染症内科、小児科など各科との連携が難しいこと、産科医のマンパワー不足をあげる施設が多かった²⁾。

また、2021年に当研究班分担研究「HIV 感染妊婦の分娩様式を中心とした診療体制の整備と均てん化」班（分担研究者：出口雅士）がガイドライン第2版で経膈分娩を条件付きで許容したことについての合意度を、HIV 感染妊婦の受入が可能とする施設の産科医師、新生児（小児）科医師、感染症科医師、産科看護職、新生児（小児）科看護職を対象に、アンケート調査を実施した。第2版では HIV 感染妊婦の分娩を原則帝王切開としていたが、それに対する合意度は全体として80%が合意し、産科医師・看護職ならびに新生児科医師では85%前後の合意が得られた一方、合意を示す者が感染症科医療職では60%、新生児科看護職では64%であり、実際に分娩を直接担当しない医療職で有意に合意度が低かった。逆に経膈分娩を条件付きで許容することについては全体でも62%、とくに産科看護職では46%の低い合意にとどまった一方、新生児科看護職（73%）や感染症科医療職（76%）で合意度が高かつ

た（産科医師 63%、新生児科医師の 60% が合意）。「経膣分娩を行うために最低限満たすべき条件」については全体として 83%、実際に分娩を直接担当する医療職からも 80% 以上の合意が得られており（ただし否定的なものも 15～20% おり判断が二極化していることには注意を要する）、「経膣分娩を行うために最低限満たすべき条件」については一定の理解が得られるものと判断された。「一般的に考えた場合、HIV 感染妊婦の経膣分娩を受け入れる施設が国内に必要か」との質問に対しては、必要と回答したものは全体で 59% にとどまった。感染症科医療職では必要と考えるものが 88% であったのに対し、産科医師で 52%、産科看護職では 50% と低く、産科医師、産科看護職では必要ないと考えるものがそれぞれ 22%、21% と多くみられており、現時点では早急な経膣分娩の導入は困難と考えられる。とくに、実際に経膣分娩に関与する産科看護職の経膣分娩に対する合意度が低いことは無視できない事実である³⁾。

2022 年の調査では、HIV 感染妊婦の受入が可能とする医療機関の産科助産師に対するアンケート調査を行ったが、手術室での帝王切開と異なり、経膣分娩では分娩後の室内清掃を含め助産師の負担が大きく増える一方、夜勤帯では助産師の配置が医療機関によっては平日日勤帯の 20%、中央値でも 37.5% と大きく減少するなど、HIV 感染妊婦の経膣分娩に対応できる十分な助産師数が夜勤帯では確保できない状況が明らかとなった⁴⁾。各医療機関の HIV 感染妊婦の取扱件数も少なく、十分な経験が積めない状況もあり、助産経験を積んでも HIV 感染妊婦の分娩に対する不安が HBV、HCV と違って減少しないことも明らかとなっており、HIV 妊婦の経膣分娩の導入にあたっては、これまで以上の助産師に対する啓発教育活動と、助産師・経膣分娩に対する施設からのサポート体制の充実を図っていく必要がある。

以上の状況から、HIV 感染妊婦の経膣分娩を国内で一律に進めていくことは時期尚早であり、条件が整った、限定された施設で HIV 感染妊婦の経膣分娩を実施して、その経験などをもとに教育啓発活動を行っていくことが求められる。

妊娠 36 週までに上記が整っていても、37 週未満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。

- a) 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 感染が判明したが、分娩の進行が早く緊急帝王切開術が間に合わない。
- b) 選択的帝王切開術の予定日前に陣痛発来し、分娩の進行が早く緊急帝王切開術が間に合わない。
- c) 選択的帝王切開術についての同意が得られない。
 - a) 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。

参 考

欧米の HIV 感染妊婦の分娩方法の変遷

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 療法が始まる前の 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 年に欧州で行われた大きなメタ解析（ $n=8,533$ ）では、選択的帝王切開を行うと HIV 母子感染数は経膣分娩より 50～70% 低下するとの結果が報告された。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⁵⁾。2000～2006 年に英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%（0/464 例、95%CI 0～0.8%）であった。一方、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 と経膣分娩の組み合わせでも 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、妊娠中と分娩中の AZT 投与を前提に、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⁶⁾。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、経膣分娩率は 15% から

40%に上昇した。しかし緊急帝王切開率は20%から25%に上昇している⁷⁾。

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^{8,9)}。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)。

欧州のガイドラインはHIV RNA量50 copies/mL未満と以上とで分娩方法の選択を分けている。欧州の複数のコホート研究では、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%未満であった。このことなどから、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¹⁰⁾。

英国のガイドラインではさらに細かく分娩方法を分けている。HIV RNA量50 copies/mL未満と50～399 copies/mLとのHIV母子感染率の差異が唯一判明しているのは、英国のコホート研究(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($p=0.17$)。これらのことから、英国のガイドラインではHIV RNA量が50 copies/mL未満の場合は経膈分娩(planned vaginal delivery)を推奨し、50～399 copies/mLの場合は選択的帝王切開を考慮すべきとし、400 copies/mL以上の場合は選択的帝王切開を推奨するとしている。

英国のガイドラインにおける planned vaginal delivery について

英国のガイドラインにおける 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、当研究班からBHIVAの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。
- ②cARTを行っている妊婦は、妊娠36週でHIV RNA量の測定を行い、HIV RNA量が少なければ、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50copies/mL未満であり、産科的禁忌がなければ、planned vaginal delivery が推奨される。
- 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。
- ⑥Planned vaginal delivery でない経膈分娩 (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。

分娩様式と HIV 母子感染の関係についての海外の報告

欧州のコホート研究では、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^{5,11)}。これらの研究は、妊娠中に cART を受けており、かつ HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満の女性の経膈分娩を推奨するものである。

英国の National Surveillance of HIV in Pregnancy and Childhood (NSHPC) による最新の解析では、英国で 2000～2011 年に cART を受けた妊婦の HIV 母子感染率は、HIV RNA 量 50 copies/mL 未満では 0.09%、2 例の胎内感染を除けば 0.06% (4/6,345 例) であった。選択的帝王切開群と予定された経膈分娩群の間に有意差はなかった (0.11% 対 0.15%, $p=0.53$)。すべての分娩様式において、HIV RNA 量 50 copies/mL 以上の場合の母子感染リスクは 50 copies/mL 未満の場合より有意に高かった。HIV RNA 量が 50～399 copies/mL の 1,033 人では、母子感染率は帝王切開群で 0.8%、予定された経膈分娩群で 1.6% であった ($p=0.39$)。5 例の子宮内感染例を除くと、母子感染率は帝王切開群では 0.26% (2/777 例)、予定された経膈分娩群では 1.1% (2/188 例) であった ($p=0.17$)。この HIV RNA 量 50～399 copies/mL のグループにおいて、帝王切開群の cART 期間は、予定された経膈分娩群の期間よりもわずかに短かった (中央値 12.4 週対 13.9 週, $p=0.007$)¹¹⁾。

フランスの National Agency for AIDS Research (ANRS) による 2008 年の周産期コホート研究の報告では、1997～2004 年に出産した HIV 感染妊婦 5,271 人中、cART を受けていた妊婦は 48% だった。このうち、分娩時の HIV RNA 量が 400 copies/mL 未満の妊婦では、HIV 母子感染率は帝王切開で 3/747 例 (0.4%)、経膈分娩で 3/574 例 (0.5%) と、分娩様式による差はなかった ($p=0.35$)。HIV RNA 量が 10,000 copies/mL 以上の妊婦では、帝王切開の有意な母子感染予防保護効果はみられなかった (OR 1.46, 95%CI 0.37～5.80)。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、分娩様式の記載はなかった¹²⁾。

最近の ANRS の報告では、2000～2010 年に cART を受けて分娩した 8,977 人を調査し、HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満で 37 週を超えて出産した 3,075 人の分娩様式による母子感染率(未補正)には差を認めなかった (経膈分娩 0.3%、選択的帝王切開 0.3%、緊急帝王切開 0.3%)。HIV RNA 量が 50～399 copies/mL で満期に出産した 707 人においても、分娩様式による母子感染率に差がなかった (それぞれ 1.0%, 1.0%, 2.5%, $p=0.24$)。著者らは HIV と診断された乳児における感染の時期については言及しなかった¹³⁾。

また、1985～2007 年の HIV 感染妊婦 5,238 人を対象とした European Collaborative Study (ECS) の調査では、HIV RNA 量が 400 copies/mL 未満で分娩した 960 人では、cART と早産を考慮すると、選択的帝王切開は母子感染率を 80% 低下させた (AOR 0.2, 95%CI 0.05～0.65)。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 週未満の経膈早産で、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¹⁴⁾。

上記の研究において、分娩時の HIV RNA 量 400 copies/mL 未満の女性での分娩様式による HIV 母子感染率の効果の差が異なる結論となったことは、HIV RNA 量 400 copies/mL 未満のグループのウイルス量分布に有意差があれば説明可能である。このことは HIV RNA 量 400 copies/mL 未満をカットオフ値として用いた研究は、50 copies/mL 未満あるいはさらに低い値をカットオフ値とする研究とは母子感染率が異なるため、HIV RNA 量 50 copies/mL 未満での適応が、50～399 copies/mL の妊婦にあてはまらないことを示唆している。

最新のフランスの分析では、HIV RNA 量が 50～399 copies/mL の妊婦では分娩様式による母子感染率に統計的な有意差はないとしているが、英国のデータでは、経膈分娩の母子感染率は帝王切開分娩の約 2 倍であり、子宮内感染を除外すると約 4 倍に上がる。それゆえ、これらのグループに対しては、現在のウイルス量、妊娠中のウイルス量推移、治療期間、アドヒアランスの問題、産科的要因ならびに本人の意志を考えながら、帝王切開が考慮されるべきであると述べている。

複数の観察研究とランダム化比較試験は、cART以前の時代では帝王切開が母子感染のリスクを2/3に減らすという結果を示した¹⁵⁾。最近の観察研究では400 copies/mLを超えるHIV RNA量で経膈分娩をした妊婦は少数しか含まれていないため、確実に帝王切開が推奨されるべきウイルス閾値を決定するデータを規定していない。しかしながら、HIV RNA量が400 copies/mL未満の妊婦において分娩様式が母子感染に与える影響については相反する報告がある¹⁵⁾ことや、HIV RNA量が10倍になることにより感染リスクが2.4倍になるという報告もみられる¹⁵⁾ため、本ガイドラインではHIV RNA量が400 copies/mL以上のすべての妊婦およびHIV RNA量が50～399copies/mLの妊婦に対しても帝王切開を推奨したい。

表5 各国の分娩方法の選択・比較

| 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 2018 (2020 third interim update) cARTを受けている妊婦は、妊娠36週時の血中HIV RNA量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膈分娩(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 11.0, Part II, p.18 (October 2021) <ul style="list-style-type: none"> • 妊娠34～36週にHIV RNA量50copies/mLを超える場合は、妊娠38週に選択的帝王切開を実施する。 |
| 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。 <ol style="list-style-type: none"> 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膈分娩が推奨される。産科的適応で帝王切開が推奨される場合、通常は妊娠39週で行われる。 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 During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States (January 2023) <ul style="list-style-type: none"> • cARTが行われているにもかかわらず、HIV RNA量1,000copies/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1,000copies/mL以下の場合で、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。HIV RNA量1,000copies/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に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。このようなときは母子感染予防のエキスパートに相談すると個別のプラン作成に役立つ。 |

(推奨度は各原文を参照されたい。)

第 2 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。(C)
2. 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る。(C)

解 説

1

切迫早産の際は、各施設で行われている一般的な切迫早産の治療をすればよいと考える。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る。

2

早産と早期の前期破水時の管理

早産と早期の前期破水の最適なマネージメントについて、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、方針を決定する。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。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るべきである。

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、妊娠判明時に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、前期破水発症時の HIV RNA 量によって、母子感染のリスクは異なる。

また、前期破水発症時の妊娠週数も問題となる。すなわち早期の前期破水の場合は、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の際に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、それ以前の時期の場合は 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、前期破水発症時の HIV RNA 量・妊娠週数・胎児発育を考慮し、その施設における新生児の管理能力に合わせた対応を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場合

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であると考えられる。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したほうがよい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場合

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、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¹²⁾とした報告もあり、この問題に関してのガイドラインは米国でも未だ明確ではないため、個別に判断せざるをえない。

HIV 感染妊婦の早産と前期破水のリスク

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¹⁶⁻²²⁾。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る。

前期破水による HIV 母子感染のリスク

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、未治療群あるいは AZT 単独療法群では HIV 母子感染率が明らかに高かった²³⁻²⁵⁾。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 (AOR 1.02)、感染率は破水後1時間未満では12%であるが、12時間を超えると19%まで上昇すると報告している²⁶⁾。

cART が始まって以来、前期破水についての報告は少ないが、スペインの HIV 感染妊婦 500 人を対象とした研究では、破水後の経過時間が6時間を超える場合と6時間未満を比較した HIV 母子感染率は、無治療群では 26.6% 対 11.9% と有意に関連していた ($p < 0.05$)。単剤または2剤投与群では 14.3% 対 7.1% ($p = \text{NS}$)、cART 群では 0.8% 対 0.0% ($p = \text{NS}$) であった²⁷⁾。

NSHPC は 2007 年から 2012 年の間に満期で前期破水となった HIV RNA 量が検出感度未満の 1,464 人の妊婦に関するデータを報告しており、破水後の経過時間が24時間を超えた 55 人に母子感染はなかったとしている²⁸⁾。2012 年の米国のデータも同様の結果を示している。HIV 感染妊婦 700 人 (89% が cART を受けており、10% が単剤投与、1% が未治療) のうち、前期破水後の経過時間が4時間未満では母子感染率は1%、4時間を超えると1.9%であり、独立したリスクファクターは HIV RNA 量が 10,000 copies/mL を超える場合のみであった⁸⁾。

したがって、HIV RNA 量が 50 copies/mL 未満であれば、産科的な禁忌要因がなければ前期破水の場合も経膈分娩は可能と思われる。しかし、破水後24時間を超える場合の母子感染リスクに関するデータはほとんどないので、24時間以内に分娩を終結させるべきである。

第 3 項 分娩中のAZT投与

要 約

1. HIV RNA 量 1,000 copies/mL を超える妊婦では、分娩中または選択的帝王切開術前に AZT の点滴を行う。(B)
2. cART を実施したにもかかわらず、妊娠 36 週の HIV RNA 量が検出感度以上であり、かつ 1,000 copies/mL 未満の場合は、AZT の点滴を考慮する。(B)
3. 妊娠 36 週の HIV RNA 量が検出感度未満で、cART の服薬アドヒアランスが良好な場合は、AZT の点滴を必要としない。(B)

解 説

本項では要約 1～3 をまとめて解説する。

cART の普及により、分娩時の AZT 静脈投与の必要性も低下している。フランスのコホート調査では、分娩前の母体 HIV RNA 量が 1,000 copies/mL 未満の分娩例において、AZT 静脈投与のなかった群では感染例がなく (0/369 例)、AZT 静脈投与施行群では 0.6% (47/8,132 例) と有意差がなかった。分娩前の母体 HIV RNA 量が 1,000 copies/mL を超える場合を除き、cART を受けている妊婦への分娩中 AZT 静脈内投与は HIV 母子感染率を低下させないし、新生児が集中治療を受ける場合はメリットがないと報告されている²⁹⁾。2014 年以降の米国のガイドラインも、分娩時に HIV RNA 量が 1,000 copies/mL 未満の妊婦については AZT 静脈投与を不要としている。しかし、個々の状況は異なるため、HIV RNA 量が 50 copies/mL を超える場合は、選択的帝王切開予定の妊婦が前期破水や陣痛発来した際に、AZT 静脈投与は分娩時の抗 HIV 療法の選択肢の一つとして考慮されうる。

これらの報告をふまえ、本ガイドラインでは以下の対応を推奨する。HIV RNA 量が 1,000 copies/mL を超える場合は、分娩方法に関係なく AZT の静脈投与を行う。妊娠中に適切に cART を受けていて、分娩時に HIV RNA 量が検出感度未満の妊婦では AZT の静脈投与を必要としない。

参 考

分娩中の AZT 投与の効果

初めて AZT 投与の母子感染予防効果を示したのは 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乳は HIV 母子感染率を 67% 下げた³⁰⁾。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%) ことが示唆され、分娩後 48 時間以内の新生児への静脈投与も同様の効果 (9.3%, 95%CI 4.1～17.5%) であった³¹⁾。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³²⁾。

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 を超える場合は AZT 静脈投与を支持していた³²⁾。

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 天野景裕先生) から入手する。ホームページ (<http://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrugmhlw/portal>) 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使用し, 1V は児が AZT シロップの内服不可能な場合に使用する) と AZT シロップは, 担当剤師が保管する。
- 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^{32,33}。英国, 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^{34,35}。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³⁶。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) Aho I, Kajjoma M, Kivelä P et al : Most women living with HIV can deliver vaginally—National data from Finland 1993–2013. *PLoS One* 2018; 13: e0194370 (Ⅲ)
- 2) 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) : 令和元年度総括・分担研究報告書. 令和元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, 2020
- 3) HIV 感染者の妊娠・出産・予後に関するコホート調査を含む疫学研究と情報の普及啓発方法ならびに診療体制の整備と均てん化のための研究班 (研究代表者: 喜多恒和) : 令和3年度総括・分担研究報告書. 令和3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, 2022
- 4) HIV 感染者の妊娠・出産・予後に関するコホート調査を含む疫学研究と情報の普及啓発方法ならびに診療体制の整備と均てん化のための研究班 (研究代表者: 喜多恒和) : 令和4年度総括・分担研究報告書. 平成4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, 2023
- 5) 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 (Ⅱ)
- 6) 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 (Ⅱ)
- 7) 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 (ガイドライン)
- 8) 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 (Ⅱ)
- 9) 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 (ガイドライン)
- 10) European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 10.0, Part II, p17 (November 2019) (ガイドライン)
- 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 (Ⅱ)
- 12) 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 (Ⅱ)
- 13) Briand N, Jasseron C, Sibiude J, et al: Cesarean section for HIV-infected women in the combination antiretroviral therapies era, 2000-2010. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 335 (Ⅱ)
- 14) Thorne C, 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. European Collaborative Study. *HIV Med* 2010; 11: 368-378 (Ⅱ)
- 15) British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018. (2020 third interim update) (ガイドライン)
- 16) Kourtis A, Schmid C, Jemieson 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 (Ⅱ)
- 17) 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 (Ⅱ)
- 18) 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 (Ⅰ)
- 19) 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 (Ⅱ)
- 20) 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 (Ⅱ)

- 21) Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, et al: Premature delivery in HIV-infection women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost? *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1348-1360 (II)
- 22) 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 (II)
- 23) 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 (II)
- 24) 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 (II)
- 25) 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 (II)
- 26) 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 (II)
- 27) 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 (II)
- 28) 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 (II)
- 29) 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 (II)
- 30) 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 (I)
- 31) 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 (II)
- 32) Briand N, Warszawsky 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 (II)
- 33) 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 (II)
- 34) 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 (I)
- 35) 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 (II)
- 36) 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 (II)

児への対応



第1項 新生児の管理・検査

要約

児の HIV 感染判定には、抗体検査ではなく、HIV RNA の核酸増幅検査（PCR 法）を実施する。（B）

解説

児の HIV 感染判定には、HIV の DNA もしくは RNA による PCR 法を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、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。

国内では DNA PCR 検査を施行できる施設が限られていることから、通常は RNA PCR 検査を行う。新生児のウイルス学的検査の中では、RT-PCR 法による RNA PCR 検査は DNA PCR 検査に近い感度があることが示されている。DNA PCR 検査のデータでは、生後 48 時間以内に約 40% で、生後 14 日目には 90% 以上で、生後 3～6 か月には 100% の症例で HIV 母子感染の診断が可能となる¹⁻³⁾。

ウイルス学的検査は生後 48 時間以内（胎内感染の判定）、14～21 日、1～2 か月、4～6 か月、12～18 か月に実施する⁴⁾。臨床現場での 1、3、6 か月健診などに合わせてウイルス学的検査を実施することは、上記と時期がずれることがあるが許容されると考える。

ウイルス学的検査が一度でも陽性となった場合は、異なる検体で速やかに 2 回目の検査を実施する。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⁵⁾、HIV 感染が否定できない場合や HIV 感染リスクが高い場合は予防投与を終了後、2～4 週間後にウイルス学的検査の再検査を考慮する⁶⁾。

HIV 陰性の判定は、生後 14 日以降および 1 か月以降の少なくとも 2 回以上のウイルス学的検査での陰性をもって暫定的に陰性と判定し、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 陰性診断とする⁷⁾。血清学的検査（HIV 抗体検査）で生後 6 か月以降、少なくとも 2 回陰性であれば HIV 感染成立せずと判定してもよいが⁶⁾、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⁸⁾、HIV 抗体検査で陽性だった場合でも解釈には注意を要する。

第2項 抗HIV薬予防投与

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 薬の投与を出生後 6 時間以内に行い、以後、4～6 週間継続する。(A)
2. 抗 HIV 薬は、分娩直前の母体の HIV RNA 量が検出感度未満の場合^{注1)}はジドブジン (AZT) を、HIV 感染リスクが高い場合は AZT を含む多剤併用療法を行う。(B)
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。(A)

解説

1

児への抗 HIV 薬予防投与

HIV 感染母体より出生したすべての児に AZT 単独、あるいは AZT を含めた多剤を 4～6 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 時間以内に開始する。

抗 HIV 薬の通常の投与期間は 6 週間であるが、日本では 2000 年以降に 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)が実施された場合の感染率は 0% であること、および生後 4 週間までに繰り返された採血で HIV の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⁹⁾、母子感染のリスクが低い場合には、AZT の投与期間を 4 週間に短縮することを検討する。また、AZT による重篤な副作用が懸念される場合にも、その投与期間を 2～4 週間程度に短縮する。

2

母体において以下の基準がすべて満たされている場合は、AZT を 4 週間単剤投与する。

- ・分娩の少なくとも 10 週間以上前から cART を受けている
- ・母体のウイルスコントロールが妊娠後期に良好である
- ・分娩直前の母体の HIV RNA 量が検出感度未満^{注1)} (50 copies/mL 未満) である

妊娠後期において母体の HIV RNA 量が 50 copies/mL 以上であるなど、母体のウイルスコントロールが不良である場合は、AZT を含めた多剤併用療法を 4～6 週間継続することが望ましい⁷⁾。

米国のガイドラインでは、在胎 37 週以降の出生で、① 10 週間以上 cART を受けている、② 妊娠中に 4 週間以上の間隔をあけて 2 回以上 HIV RNA 量が検出感度未満、③ 妊娠 36 週以降に母体の HIV RNA 量が検出感度未満、④ 妊娠中の HIV 感染ではない、⑤ 母体のアドヒアランスが良い、のすべてを満たす場合、英国のガイドラインでは、① 10 週間以上 cART を受けている、② 妊娠中に 2 回以上 HIV RNA 量が検出感度未満、③ 36 週以降に母体の HIV RNA 量が検出感度未満、のすべてを満たす場合は、AZT 単剤の 2 週間投与としている^{7,10)}。

注 1) 検出感度未満については、第 2 章第 2 項の「HIV RNA の検出感度」(p.21) を参照のこと。

AZT シロップの投与方法 (表 6)

① 正期産児に対する投与方法

生後 6 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 4~6 週間継続する。AZT シロップの入手方法については p.52 を参照されたい。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^{7,11)}。

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未熟なため、AZT の血中濃度の半減期は延長する。早産児では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、次の投与方法を試みる。

- ・ 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^{7,11)}。

ハイリスク母体から出生した児への多剤併用療法

母体の状況が以下に当てはまる場合は、母子感染のリスクが高くなる。このため、AZT 単剤療法ではなく、下記 a), b) の多剤併用療法を検討する⁷⁾。多剤併用療法を検討する際は、適応について専門家に相談することが望ましい。

- ・ 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 cART 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 + 3TC + NVP (生後 4 週まで)

b) AZT + 3TC + RAL

米国のガイドライン⁷⁾では、ハイリスク母体から出生した児への抗 HIV 薬予防投与レジメンとして、AZT + 3TC + NVP、もしくは AZT + 3TC + RAL の 3 剤レジメンが推奨されている (表 7)。専門家によって意見が分かれるが、新生児が HIV RNA PCR 検査で陰性であった場合には、3TC、NVP、RAL は 2~6 週間としてもよいが、この場合でも AZT は 6 週間続けることが望ましいとしている。英国のガイドライン¹⁰⁾では、母子感染ハイリスクの場合は AZT + 3TC + NVP の 4 週間投与を推奨している。ただし、日本国内では AZT、3TC、NVP、RAL のシロップが流通していないため、厚生労働省エイズ治療薬研究班から取り寄せる必要がある (p.52 参照)。

レジメンの選択や治療期間については、母体からの感染リスクに応じて個別に判断する必要があり、専門家に相談することが望ましい。

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¹²⁾。AZT 単剤投与の場合に比べて、複数の抗 HIV 薬を併用したほう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^{13~17)}。貧血が進行した場合、エリスロポ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⁹⁾。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。

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。

表6 新生児のAZT投与期間と投与量^{4,7)}

※内服の用量。点滴投与の場合は1回量を75%とし、投与間隔は変更なし。

| 出生時の 在胎週数 | 生後 2週まで | 生後 4週まで | 生後 6～8週まで | 生後 6～8週以降 |
|---------------|---------------|---------------|----------------------------|---|
| 35週以降 | 4mg/kg × 2回/日 | | 12mg/kg × 2回/日 | |
| 30週～ 35週未満 | 2mg/kg × 2回/日 | 3mg/kg × 2回/日 | | 12mg/kg × 2回/日 (HIV感染確定例のみ) |
| 30週未満 | 2mg/kg × 2回/日 | | (8～10週まで) 3mg/kg × 2回/日 | (8～10週以降) 12mg/kg × 2回/日 (HIV感染確定例のみ) |

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3剤レジメン^{7,17)}

| 表6のAZT投与に以下を追加投与 | | | | | | | | |
|------------------|----------------|--------------------|------------------|------------------|--|---|----------|------------|
| 薬 剤 | 出生時の 在胎週数 | 生後 1週 | 生後 2週 | 生後 3週 | 生後 4週 | 生後 5週 | 生後 6週 | 生後 6週以降 |
| 3TC | 32週以降 | 2mg/kg × 2回/日 | | | 4mg/kg × 2回/日 | | | |
| NVP | 37週以降 | 6mg/kg × 2回/日 | | | 200mg/m ² 体表面積 × 2回/日 (HIV感染確定例のみ) | | | |
| | 34週以降 37週未満 | 4mg/kg × 2回/日 | 6mg/kg × 2回/日 | | 200mg/m ² 体表面積 × 2回/日 (HIV感染確定例のみ) | | | |
| | 32週以降 34週未満 | 2mg/kg × 2回/日 | | 4mg/kg × 2回/日 | 6mg/kg × 2 回/日 | 200mg/m ² 体表面積 × 2回/日 (HIV感染確定例のみ) | | |
| RAL | 37週以降 | 1.5mg/kg × 1回/日 | 3mg/kg × 2回/日 | | 6mg/kg × 2回/日 | | | |

※母がRALを出産の2-24時間前に内服していた場合、児へのRAL初回投与は生後24～48時間後に行う(その他の抗HIV薬は出生後可能な限りすぐに内服する)。

【文 献】

- 1) HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班：抗 HIV 治療ガイドライン。令和元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，2020（ガイドライン）
- 2) 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（Ⅲ）
- 3) 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（Ⅱ）
- 4) 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（Ⅲ）
- 5) 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（Ⅱ）
- 6) 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 26 版，2022
- 7) 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. (Updated: January 31, 2023)（ガイドライン）
- 8) 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（Ⅱ）
- 9) 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（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調査の全国展開）令和 4 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ研究対策事業，2023
- 10) British HIV Association: BHIVA guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018. (2020 third interim update)（ガイドライン）
- 11) Capparelli EV, Mirochnick M, Dankner WM, et al: Pharmacokinetics and tolerance of zidovudine in preterm infants. *J Pediatr* 2003; 142: 47-52（Ⅱ）
- 12) 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（Ⅱ）
- 13) 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（Ⅲ）
- 14) 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（Ⅰ）
- 15) 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（Ⅲ）
- 16) 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（Ⅱ）
- 17) Cornelia FS, Weizsaecker K, Bühner 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（Ⅱ）

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（未受診妊婦）が来院し、HIV感染が確認された場合は、速やかにcARTを開始する。(B)
2. 妊娠36週の時点でHIV感染症未治療、もしくはHIV RNA量が検出感度以上の場合には、分娩時にジドブジン（AZT）静注薬投与を行う。(B)
3. 分娩様式は、帝王切開が間に合う状態であれば帝王切開術を行う。陣痛発来もしくは破水して帝王切開に間に合わない場合には、スタンダードプリコーションを徹底して経膣分娩を試みる。(C)
4. 陣痛発来もしくは破水時に緊急のHIV抗体検査で陽性となり、確認検査をする時間的余裕がない場合は、分娩場所、時期、方法（帝王切開、経膣分娩）、cART開始などを早急に産婦人科、感染症内科、小児科（NICU）メンバーの入った集学的チームで決定する。その際、HIV感染妊婦の分娩経験のあるエイズ治療拠点病院に連絡をとり、アドバイスを受ける。(C)

解説

日本における2015～2020年の病院での未受診妊婦頻度は0.22～0.26%であった。また2000～2019年の20年間にHIV感染妊婦の未受診妊婦の分娩は7例報告されている。そのうち6例は分娩直前に妊婦のHIV検査が行われており、児はすべて非感染であった。一方、残りの1例は母子感染例であり、分娩前にHIV検査が施行されておらず、出産直後の児への投薬もされていなかった¹⁾。

以下要約1～4をまとめて解説する。

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
いずれの場合にも以下の予防措置をとる。

分娩までの時間的余裕がある場合には、エイズ治療拠点病院またはHIV感染妊婦の分娩経験のある病院に連絡をとり、紹介もしくは搬送するなどアドバイスを受ける。第3章第4項を参照し、速やかにcARTを開始する。分娩までの時間的余裕がなく、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。

①の場合でcARTを開始してもHIV RNA量が検出感度未満となるには数週間を要する^{2,3)}ため、未受診妊婦でHIV感染が確定した場合は、AZTの静注および帝王切開が必要となる。

②の場合は、確認検査の結果を待つ間に、妊婦および夫（あるいはパートナー）のリスク行動（不特定多数との性交渉、静注薬物使用歴など）、HIV感染症を含む性感染症の既往などを慎重に聴取する。聴取の結果、HIV感染リスクが高いと考えられる場合、あるいはHIVスクリーニング検査の抗体値が高値の場合は、確認検査の結果が出るまで、HIV感染例として予防措置を行う。高リスクでない場合は、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が、妊婦・家族と相談し、確認検査でHIV陰性が確定するまでスタンダードプリコーションを徹底し、通常分娩としてもよい（「第5章 周産期管理」を参照のこと）。

分娩時にジドブジン（AZT）静注投与を行う場合は、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から入手する（p.52参照）。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ある場合は、エイズ治療拠点病院へ搬送し、cARTを開始する（「第6章 児への対応」を参照のこと）。

HIV RNA量が50～999 copies/mLの妊婦の分娩中のAZT投与については、米英のガイドラインでは「個別に検討する」^{4,5)}としているが、日本では慎重に対応し、投与することを推奨する（「第5章第3項」を参照のこと）。

分娩までの時間的余裕がなく、エイズ治療薬研究班から入手する時間がない場合は、エイズ治療拠点病院から緊急でAZT静注薬や新生児への投与薬剤を搬送するなど、柔軟に対応する。

【文 献】

- 1) 菊池琴佳, 小無理恵, 吉野直人ほか: 本邦における未受診妊婦と HIV 検査の実施状況に関する全国調査. *日本エイズ学会誌* 2024; 26: 38-44
- 2) Aziz N, Sokoloff A, Kornak J, et al: Time to viral load suppression in antiretroviral-naive and -experienced HIV-infected pregnant women on highly active antiretroviral therapy: implications for pregnant women presenting late in gestation. *BJOG* 2013; 120: 1534-1547 (Ⅱ)
- 3) Read PJ, Mandalia S, Khan P, et al: When should HAART be initiated in pregnancy to achieve an undetectable HIV viral load by delivery? *AIDS* 2012; 26: 1095-1103 (Ⅱ)
- 4) Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Updated: **January 31, 2023**
<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/0> (ガイドライン)
- 5) British HIV Association: BHIVA guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018. (2020 third interim update)
<https://www.bhiva.org/pregnancy-guidelines> (ガイドライン)

産褥の対応



第1項 母乳

要約

1. 母体の抗 HIV 療法の実施状況や CD4 数, HIV RNA 量にかかわらず, 児へは人工乳を与える。(B)
2. 止乳のためにカベルゴリンを使用する。(B)

解説

1

HIV は母乳を介して児に感染する可能性があることを母親, 必要であれば家族にも説明し, 止乳を行う^{1~5)}。

2017年の英国 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, 実際にそのような症例が多数存在していることが議論された。このように海外では母乳育児も選択肢にあがっている。米英のガイドラインでは, 母乳に関して, 推奨はしないが相談のうで可能な場合もあるとしている。しかし日本では, 安全性が確認できていないため推奨しない。

2023年1月改訂の米国のガイドラインでは, 母体の HIV RNA が検出感度未満の場合の授乳による HIV 母子感染のリスクは1%未満であるが, ゼロではないとしている⁶⁾。人工乳であればゼロである。

2

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^{7,8)}。

ただし, カベルゴリンとプロテアーゼ阻害薬を含む抗 HIV 薬との間に, 臨床的に重要な薬物間相互作用は報告されていない。カベルゴリンの有害事象としては, めまい, 頭痛, 悪心があるが, これらは一過性のものである。

また, 授乳中に HIV の診断を受けた授乳婦は, ただちに授乳を中止し, 止乳のためにカベルゴリンを使用することが推奨される。

第 2 項 産後のcART

要 約

1. 分娩後も cART を継続する。(A)
2. レジメンについては、成人に対する推奨レジメンを適用してもよいが、次の妊娠の可能性も考慮する。(A)

解 説

1

HIV 感染者にとって、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、環境の変化、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⁹⁾

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¹⁰⁾ やパートナーへの HIV 感染リスク¹¹⁾ を考慮し、産後であっても、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という考え方が主流である。

産後は身体的および心理的变化、新生児の世話などでアドヒアランスが低下する可能性がある。産後のアドヒアランス低下の予防策としては、持効性注射薬の使用も考慮する。今後の挙児希望がない場合は、避妊をしっかりとすうえで、月 1 回もしくは 2 か月に 1 回の持効性注射薬カボテグラビル (CAB) + リルピビルン (RPV) 投与に変更が可能である。CAB については経口避妊薬との相互作用はないとの報告がある¹²⁾。しかし、妊娠中に使用していた内服薬から注射薬に変更する際には、注射前約 1 か月間の CAB + RPV 内服薬へのスイッチが必要であることに注意が必要である。

万が一、注射薬使用中に妊娠した場合は、第 3 章第 3 項 (p.29) を参照されたい。

2

cART レジメンについては成人に対す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。

本ガイドライン第 2 版では、テノホビルアラフェナミド (TAF) やドルテグラビル (DTG) については妊婦におけるデータが不十分なことや、神経管欠損との関連性が指摘されたこともあり、推奨とはしていなかった。しかしその後のデータの蓄積により、次の妊娠を考える場合にも、現時点で TAF や DTG 内服中の場合には、継続が推奨されることとなった (p.31 の表 3 参照のこと)。

第3項 産後管理

要約

1. 分娩後の心身の状態および支援ニーズを、産婦人科・感染症内科・小児科の医師と助産師・看護師、保健師、臨床心理士、ソーシャルワーカーなどの多職種が連携した集学的チームで評価し、遅滞なく適切な医療とサポートが受けられるよう配慮する。(C)
2. 避妊の必要性はすべての女性と話し合う必要があり、パートナーの協力も得て、家族計画について支援を行う。(C)

解説

1

出産後の HIV 感染症の女性は、自分の健康管理と同時に育児も行っていかなければならず、心身への負担増大は想像にかたくない。育児に専念するあまり、自分の健康管理がおろそかとなり、服薬、受診行動に乱れが生じる可能性も考慮しなければならない。また、子宮頸がんスクリーニング検査、児の定期的な予防接種、産後のうつ症状、薬物依存治療などについても、総合的な支援が必要となる可能性がある。

これらの出産後の女性の心身状態、支援ニーズを評価し、遅滞なく適切な治療、支援、サービスを受けられるようにするためには、産婦人科、感染症内科、小児科メンバーの入った集学的チームで対応する必要がある。具体的には、アドヒアランスの再確認、生活・育児環境の確認、家庭内の協力体制の確認を行い、HIV 感染症治療と育児が両立するように助言する。うつ症状、薬物依存症等が認められる場合は治療を行う。また、保健センターの保健師や助産師を紹介することで、本人の育児等の相談先を確保すると同時に、行政サービスにアクセスできるようにする。訪問看護師、HIV ピアサポーター、地域の子育て支援サービスなども適宜紹介し、利用を促す。これらを通じて、患者が孤立しないように配慮する。

2

産後の性生活について、従来わが国では、産褥指導の一環として子宮復古と家族計画の面から避妊についての指導が行われてきたが、HIV をはじめ性感染症の予防に関する指導も重要である。HIV に感染した妊産褥婦に対しても同様の指導が行われる。

①性交の開始時期

一般的な帝王切開術と同様、子宮復古を考慮し、悪露が続く間は性交渉を控えるよう説明する。

②避妊の必要性とその方法

本ガイドラインでは母子感染の予防を目的に授乳を禁止している。断乳した場合は、授乳婦に比べ比較的早期に排卵が起きる可能性がある。産後月経が発来していない時期でも妊娠の可能性があり、避妊について厳重な注意を促すことが大切である¹³⁾。避妊法には幾つかあるが、HIV 感染を含めた性感染症の予防効果をあわせもつ避妊法はコンドームの装着のみである。コンドームの装着は比較的簡便であるが、着脱の方法や時期を誤ったり、破損、滑落などにより期待する効果が得られない場合がある。したがって、患者およびパートナーに対する使用方法の指導も必要である。また、患者とパートナーのどちらか一方だけが避妊や性感染症予防を意識するのではなく、互いに必要性を理解し、協力しあう関係を作ることが重要である。

【文 献】

- 1) Van de Perre P, Simonon A, M sellati 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 (Ⅱ)
- 2) Mitti PG, Taha TET, Kumwenda NI, et al: HIV transmission through breastfeeding: A study in Malawi. *JAMA* 1999; 282: 744-749 (Ⅲ)
- 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 (Ⅲ)
- 4) Gross MS, Taylor HA, Tomori C, et al: Breastfeeding with HIV: An evidence-based case for new policy. *J Low Med Ethics* 2019; 47: 152-160 (Ⅲ)
- 5) Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D: Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *JAMA* 2000; 283: 1167-1174 (Ⅰ)
- 6) 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 2023/1/31) (ガイドライン)
- 7) Tulloch KJ, Dodin P, Tremblay-Racine F, et al: Cabergoline: a review of its use in the inhibition of lactation for women living with HIV. *J Int AIDS* 2019; 22: e25322 (Ⅱ)
- 8) Harris K, Murphy KE, Horn D et al: Safety of cabergoline for postpartum lactation inhibition or suppression: A systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2020; 42: 308-315, e20 (Ⅱ)
- 9) Phillips T, Thebus E, Bekker LG, et al: Disengagement of HIV-positive pregnant and postpartum woman from antiretroviral therapy services: a cohort study. *J Int AIDS Soc* 2014; 17: 19242 (Ⅰ)
- 10) Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group: CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; 355: 2283-2296 (Ⅰ)
- 11) 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 (Ⅰ)
- 12) Lack of effect of oral cabotegravir on the pharmacokinetics of a levonorgestrel/ethinyl oestradiol-containing oral contraceptive in healthy adult women. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 1499-1505
- 13) Jackson E, Glasier A: Return of ovulation and menses in postpartum nonlactating women: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 657-662

HIV感染女性の妊娠について



要約

妊娠を希望する HIV 感染女性と HIV 陰性男性のカップルに対しては、以下の2点を紹介する。

1. 男性から採取した精液をそのまま注射器（シリンジ）に入れて、女性の腔内に注入するセルフシリンジ法が有効である。(C)
2. cART を受け、血中 HIV RNA 量が6か月以上、検出感度未満を維持していることを確認してから、自然妊娠を試みる。感染予防対策を伴わない性交はできるだけ排卵日にタイミングをあわせて行う。(B)

パートナーの男性も HIV 感染者である場合は、男性も血中 HIV RNA 量が6か月以上、検出感度未満に維持されていることを確認する必要がある。

解説

HIV 感染女性の妊娠は、本人またはパートナーの治療状況に応じてパートナーや児に対する HIV 感染予防策が十分に講じられることが大切である。また、パートナーも含め、妊娠希望や妊娠方法だけでなく、産褥期や育児などのサポートなど養育環境を確認のうえ、進めていくことも重要である。

妊娠を試みる前に以下の3点を実施する。

- ①胎児への影響が少ない抗 HIV 薬への変更について、感染症主治医と検討する。
- ② CD4 数が $200/\text{mm}^3$ 以下の場合や日和見感染症を発症している場合は、妊娠よりも HIV 感染症の治療を優先する。
- ③性感染症のスクリーニング検査及び治療を行う。

1

感染のリスクをゼロにしたい場合には、女性が HIV に感染しており男性が非感染の場合、男性への感染を防ぐためセルフシリンジ法を勧めている^{1,2)}。これは排卵前日または当日に男性から採取した精液をそのまま注射器（シリンジ）に入れて、女性の腔内に注入する方法である。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。

2

血中 HIV RNA 量が6か月以上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、排卵時期に合わせてコンドームを用いないことである³⁾。血中 HIV RNA 量が検出感度以上、もしくは不明の場合、あるいは状況によっては検出感度未満でも、HIV 陰性のパートナーの感染リスクを減らすために、パートナーが曝露前予防投薬（pre-exposure prophylaxis: PrEP）^{注1)}を受けることも選択肢の一つとして挙げられる。ただし、検出感度未満を維持している場合における PrEP による有意

な HIV 感染予防効果は立証されていない⁴⁾。

自然妊娠について

欧米では cART 実施して血中 HIV RNA 量が検出感度未満を維持している場合において、性行為で HIV 陰性パートナーへ HIV 感染させるリスクが事実上ないことから、自然妊娠が推奨されている。HIV 感染状況の異なる異性間性交渉のカップルによるランダム化比較試験で、cART の早期開始により性的パートナー間の遺伝的に関連のある HIV-1 感染を減少させたことが証明された⁵⁾。また、PARTNERS1 研究は、どちらかが HIV 感染の異性間、同性間のカップル 1,166 組を血中 HIV RNA 量が 200 copies/mL 未満に持続的に抑制された状態でコンドームを使用せずにセックスしていた追跡調査の結果、追跡期間の中央値 1.3 年、コンドームなしの性交渉約 58,000 回で感染の報告はなかった⁶⁾。さらに前向きコホート研究で妊娠計画していた HIV 感染の異なるカップルで cART を受け、過去 6 か月血中 HIV RNA 量が検出感度未満を維持していた 161 カップルで自然妊娠した 144 例中 107 人の出生があったがパートナーや児への母子感染はなかった報告がある⁷⁾。

生殖補助医療 (assisted reproductive technology: ART) について

自然妊娠が成立しない場合には、タイミング法や排卵日に精子を子宮内に注入する人工授精 (intrauterine insemination: IUI) を用いて一般不妊治療を開始する。不妊治療では排卵誘発剤を使用する場合があるので、HIV 薬との相互作用がないか事前に確認しておく必要がある。さらに、一般不妊治療で妊娠が成立しない場合には、授精を体外で行う体外受精 (in vitro fertilization: IVF) や、授精障害の場合には採卵した卵子にガラス針を使って精子に注入して授精させる顕微授精 (intracytoplasmic sperm injection: ICSI) を行う。体外受精後に培養した胚は、そのまま子宮に移植する新鮮胚移植と、液体窒素によって凍結保存し、別の周期で融解して胚移植する凍結融解胚移植がある。凍結融解胚移植では、胚盤胞を凍結タンクで一時的に保管するが、他の精子や卵子、胚と一緒に保管することにより液体窒素が汚染されるリスクがあるため、保管する場合には別のタンクを準備することが推奨されている。また、最近では液体窒素蒸気での保管による代替方法も検討されている^{8,9)}。

参 考

女性が HIV 非感染者で男性が感染者の場合

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 によって血中 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、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を行う方法である¹⁰⁾。ただし、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^{11,12)}。

注 1) 曝露前予防投薬 (preexposure 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。テノホビル / エムトリシタビン配合薬 (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: Strategies for preventing HIV infection among HIV-uninfected women attempting conception with HIV-infected men - United States. *MMWR morbidity and mortality weekly report* 2017; 66: 554-557 (Ⅲ)
- 2) 杉野祐子, 定月みゆき, 谷口 紅ほか: 国立国際医療研究センター (NCGM) における挙児希望 HIV 感染女性の妊娠方法. *日本性感染症学会誌* 2020; 31: 1-6 (Ⅲ)
- 3) Preconception counseling and care for womes of childbearing age living with HIV. In: Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women with HIV infection and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/overview-1> Updated Dec. 24, 2019 (ガイドライン)
- 4) Leech AA, Biancarelli D, Aaron E, et al: HIV pre-exposure prophylaxis for conception among HIV serodiscordant couples in the United States: A cohort study. *AIDS Patient Care STDS* 2020; 34: 295-302
- 5) Cohen MS, Chen YQ, McCauley M et al: Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 2016; 375: 830-839 (Ⅱ)
- 6) Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al: Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA* 2016; 316: 171-181 (Ⅱ)
- 7) Del Romero J, Baza MB, Rio I, et al: Natural conception in HIV-serodiscordant couples with the infected partner in suppressive antiretroviral therapy: a prospective cohort study. *Medicine* (Baltimore) 2016; 95: e4398 (Ⅱ)
- 8) Recommendations for reducing the risk of viral transmission during fertility treatment with the use of autologous gametes: a committee opinion - Fertility and Sterility (fertstert.org) [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(20\)32335-9/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(20)32335-9/fulltext) DOI:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.09.133>
- 9) Kelly-Hendrick M, and Gross MS. HIV-, HBV-, and HCV-Related Information on U.S. Fertility Clinic Websites:A Content Analysis. *Health Equity* 2020, 4.1 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7473042/pdf/heq.2019.0100> (Ⅲ)
- 10) https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.0_final_2_2.pdf (ガイドライン)
- 11) HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究班 (山本政弘, 花房秀次, 小島賢一ほか): HIV 感染者の挙児希望にかかるカウンセリングガイドライン. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 (エイズ対策政策研究事業), 2015 (ガイドライン)
- 12) 久慈直昭, 加藤真吾, 小島賢一ほか: HIV 陽性者の生殖医療に関する研究. 平成 30 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 (エイズ対策研究事業), 2020, p18-24 (Ⅲ)

編集後記

このたび『HIV 感染妊娠に関する診療ガイドライン』第3版が発刊されることになりました。2018年の初版以来3年ごとに改定しておりますが、HIV 感染症に対する薬物治療は日進月歩であり、それに伴って HIV 感染妊婦の薬物治療、妊娠管理もアップデートすることが求められます。今回の改定でも欧米のガイドライン等も参考にして作業を進め、この3年の治療の進歩に沿った内容に改訂しました。

分娩様式に関する記載に関しては、第2版から従来の帝王切開推奨に加えて、経膣分娩の条件を提示するようにいたしました。諸外国では、cART が適切に行われ分娩直前の HIV RNA 量が低い患者には経膣分娩が推奨されています。しかし、分娩の集約化が進んでいる欧米諸国と異なり、日本では周産期センターであっても夜間休日は周産期にかかわる医師、看護スタッフが大幅に少なくなる施設がほとんどです。また、国内での HIV 感染妊娠の分娩そのものが多くなく、多くの施設では数年に1件程度であることから、すべての HIV 感染妊娠取り扱い施設で一律に経膣分娩を導入することは不可能なのが現状です。十分に体制が整い母子ならびに医療者の安全が確保できる施設に集約して経膣分娩を実施し、その経験を共有していくことが現時点で取り得る方策かと考えられます。そのような観点から今回の第3版では条件を整えば帝王切開、経膣分娩いずれも選択可能としました。その条件の中には各施設の人員配置等種々の要因が含まれると考えています。国内では帝王切開は保険適用であり、患者の自己負担額は経膣分娩より少ないなどその他の色々な要因もあろうかと思われまます。今後正常分娩の現物給付化が進めば、こういった事情も変わってくるものと考えられます。今後も引き続き、HIV 治療の進歩、社会情勢にあわせてガイドラインの改定を続けていく必要があるものと考えております。

本ガイドラインは研究班の中で議論を重ねて作成してまいりましたが、ご質問やご意見等、お気づきの点などがございましたら、問合わせ先までご連絡いただければ幸いです。今後の改訂の参考とさせていただきます。本ガイドラインが HIV 感染妊娠に関する実地臨床の場で活用され、HIV の母子感染予防の実践と母と子が健やかに生活できる医療の提供が全国で行われることを祈念しております。

2024年3月

出口雅士

問合わせ先

- 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@gmail.com

HIV感染妊娠に関する診療ガイドライン(第3版)

著者 山田里佳ほか

発行日 2024年3月20日

発行者 令和5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・予後に関するコホート調査を含む疫学研究と情報の普及啓発方法の開発ならびに診療体制の整備と均てん化のための研究」班

(研究代表者：喜多恒和, 研究分担者：山田里佳)



研究班ホームページ