

執筆者一覧

令和2年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策政策研究事業

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

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

山田 里佳	(JA 愛知厚生連海南病院)
谷口 晴記	(三重県立総合医療センター)
出口 雅士	(神戸大学)
塚原 優己	(国立成育医療研究センター)
井上 孝実	(ローズベルクリニック)
千田 時弘	(桑名市総合医療センター)
大里 和広	(国立病院機構三重中央医療センター)
中西 豊	(国立病院機構名古屋医療センター)
定月 みゆき	(国立国際医療研究センター)
白野 倫徳	(大阪市民病院機構大阪市立総合医療センター)
鳥谷部 邦明	(三重大学)
田中 瑞恵	(国立国際医療研究センター)
杉野 祐子	(国立国際医療研究センター)
羽柴 知恵子	(国立病院機構名古屋医療センター)
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. 使用上の注意点

本ガイドラインは 2020 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上での判断が優先される。

3. 利益相反の開示

本ガイドライン作成関連者全員がガイドライン内容と関連する利益相反状態に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。

- 令和 2 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策政策研究事業「HIV 感染者の妊娠・出産・予後に
関する疫学的・コホートの調査研究と情報の普及啓発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（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の改訂と
HIV 母子感染予防対策マニュアルの補填」班のメンバー 15 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。
- 原案を当研究班全員で評価し、修正した。
- 当研究班のホームページ上で第 2 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. 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 Study 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

ご挨拶 喜多 恒和 00

第2版序文 山田 里佳 00

初版序文 谷口 晴記 00

第1章 HIV感染妊娠の現状 00

第1項 世界の現状 00

第2項 HIV母子感染の感染経路と予防対策の歴史 00

第3項 日本の現状とHIV母子感染予防対策の歴史 00

第2章 妊娠検査スクリーニング 00

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 00

第2項 HIV感染妊婦の検査とモニタリング 00

第3章 妊娠中の抗HIV療法 00

第1項 抗HIV療法の原則 00

第2項 抗HIV薬の選択 00

第3項 cART継続中の妊婦 00

第4項 妊娠後期にHIV感染が判明した場合のcART 00

第4章 特殊な状況 00

第1項 B型肝炎ウイルス(HBV)感染合併 00

第2項 C型肝炎ウイルス(HCV)感染合併 00

第3項 結核感染合併 00

第4項 その他の日和見感染症の合併 00

第5章	周産期管理	00
第1項	分娩方法（分娩様式・時期）	00
第2項	切迫早産，早産，前期破水の対応	00
第3項	分娩中のAZT投与	00
第6章	児への対応	00
第1項	新生児の管理・検査	00
第2項	抗HIV薬予防投与	00
第7章	未受診妊婦への対応	00
第8章	産褥の対応	00
第1項	母乳	00
第2項	産後のcART	00
第3項	産後管理	00
第9章	HIV感染女性の妊娠について	00
編集後記○○○○	00
研究協力者一覧	00

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（2020年）では、2019年時点で世界のHIV感染者数は3,800万人、年間の新規HIV感染者数は2018年と同数の170万人であった。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69万人であり、2018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%といわれていた。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、2019年にはHIV感染妊婦の85%が、母子感染を防ぐための抗HIV薬の投与を受けている¹⁾。

先進国では抗HIV療法と母子感染予防対策の進歩によって劇的にHIV母子感染率が低下し、それを受けてHIV感染女性の妊娠数が増加してきている。日本でもHIV感染が判明した女性の拳児希望の相談や、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⁾。2014年の母子感染発生事例は2例のみであった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8,500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

リテーター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 18,163 例が集計されている（これ以外に分娩後に母体の HIV 感染が判明した 782 例の感染児が存在する）。最近は、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。

DRAFT

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 HIV 母子感染予防対策班の記録によれば、日本初の HIV 感染予防対策が行われた症例は1987年であった^{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1993年の厚生省 HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班（主任研究者：山田兼雄）の母子感染委員会（代表：宮渾豊）から始まった。当時の HIV 母子感染予防対策の骨子は、① HIV スクリーニングテスト、②告知、説明、③ CD4 数 200～300/mm³ 以下で AZT 内服開始、④ 選択的帝王切開（AZT 点滴併用）、⑤ 妊娠中～新生児 AZT の服用、⑥ 断乳であり、ほぼ現在と同様の対策が取られるようになった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：戸谷良造、喜多恒和）によって発表され、基本対策が網羅された。その後改訂され、現在最新のマニュアルは、2019年3月刊行の第8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2018年末までに1,070例の妊娠件数があり、流産や人工妊娠中絶を除き、747例の出生児が報告されている。HIV 母子感染児は59例で、そのうち妊娠中に母体の HIV 感染が判明していたのは12例のみであった。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 and AIDS in Canada: Surveillance report to December 31, 2014. Available at: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/diseases-conditions/hiv-aids-canada-surveillance-report-december-31-2014.html>
- 5) FIMR/HIV Pilot Project: Overview and lessons learned. Available at: <http://www.citymatch.org/sites/default/files/documents/bookpages/FIMRHIV.pdf>
- 6) McKenna MT, Hu X: Recent trends in the incidence and morbidity that are associated with perinatal human immunodeficiency virus infection in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(Suppl): S10-16
- 7) Centers for Disease Control and Prevention, Division of HIV/AIDS Prevention. National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention: HIV among pregnant women, infants, and children in the United States. Available at: <http://www.cdc.gov/hiv/group/gender/pregnantwomen/index.html>
- 8) Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, et al: Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. *AIDS* 2014; 28: 1049-1057
- 9) National study of HIV in pregnancy and childhood, obstetric and paediatric HIV surveillance data from the UK and Ireland. Available at: <http://www.ucl.ac.uk/silva/nshpc>
- 10) 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 use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. Available at: https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/glhchunk/glhchunk_198.pdf
- 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. 医学のあゆみ 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 (研究代表者: 喜多恒和): 令和元年度 HIV 母子感染全国調査研究報告書. 厚生労働科学研究費補助金エイズ研究対策事業, 2019

DRAFT

妊娠検査スクリーニング



第1項 HIVスクリーニング検査と感染症スクリーニング検査

要約

1. すべての妊婦に、妊娠初期に HIV 検査を施行する。(B)
2. すべての HIV 感染妊婦に、妊娠初期に一般的な検査に加えて、トキソプラズマ抗体検査、サイトメガロウイルス抗体検査、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、クラミジア頸管粘液検査および淋菌検査)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コントロールスタディーは存在しないので、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 2020』では推奨レベル A (強く勧められる) である¹⁾。

妊婦 HIV 検査の実施状況

産婦人科小児科統合データベースにおける全国調査では、2019 年度までに 59 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 検査を行うことが必要不可欠である。産婦人科施設を対象とした全国調査によれば、日本の妊婦 HIV 検査実施率は 2018 年度は 99% であった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 抗原抗体同時検査が普及している。陽性であった場合は、HIV ウェスタンブロット法 (HIV 抗体価精密測定) と HIV PCR 法 (HIV 核酸増幅定量精密検査) の両者により確認検査を同時に行う。

検査の実施方法

米国、英国などでは、妊娠初期に HIV 陰性であった場合でも、妊娠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 検査を考慮している³⁾。日本では再検査をすべての妊婦に考慮する必要はないが、HIV 感染リスクのある場合や妊婦が検査を望む場合は、妊娠後期にも HIV 検査を施行する必要があると思われる。

多くの国々は、妊婦からの検査を受けたいという要望を必要とするオプトイン (opt-in) 方式ではなく、HIV 感染検査を定期健診などの機会にすべての妊婦に受けさせる前提にしておき、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。近年の日本の年間出生数は約 100 万人で、そのうち HIV 感染の妊婦は約 30 人である。HIV 抗原抗体検査のキットの偽陽性率が 0.1% (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 $100 \text{ 万} \times 0.1\%$ 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、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。

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 $200/\text{mm}^3$ 未満の低値の場合は偽陰性となることがあるので、 $200/\text{mm}^3$ 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。

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、クラミジア頸管粘液検査、淋菌検査は、子宮頸管炎、膣炎により絨毛羊膜炎が起こり、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。2020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とある¹⁵⁾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

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。

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)があるが、現在保険収載されていない。

注2) (HIV RNAの)検出感度:p.00のコラム「HIV RNAの検出感度」にて詳述。

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ので、受診間隔は短め（約 2 週毎）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)}。

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。したがって、HIV 感染妊婦には、随時血糖値測定とともに診断検査である 75g 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。

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 が時々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2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直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。

DRAFT

【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 2020. 日本産科婦人科学会, 2020
- 2) 令和2年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策政策研究事業「HIV感染者の妊娠・出産・予後に関する疫学的・コホートの調査研究と情報の普及啓発法の開発ならびに診療体制の整備と均てん化に関する研究」研究分担「HIV感染妊婦とその出生児の発生動向および妊婦 HIV スクリーニング検査等に関する全国調査」(研究分担者: 吉野直人): HIV 母子感染全国調査研究報告書(令和元年度). 2020
- 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, 健疾発第 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 15) 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 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. 2020
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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 October 26, 2016, last reviewed October 26, 2016)
- 21) Tanaka H, Akaza T, Juji T: Report of the Japanese Central Bone Marrow Data Center. *Clin Transpl* 1996; 1996:139-144

- 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
- 23) Grinspoon S, Carr A: Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; 352:48-62
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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

DRAFT

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、可能な限り早期に 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、可能な限り早期に cART を開始する。CD4 数が高値であることや HIV RNA 量が低値であるなどの理由で母体は cART 開始を急ぐ必要がない場合であっても、HIV 母子感染予防の観点から cART は必要である。全妊娠期間を通じて HIV RNA 量を検出感度未満に維持することが重要である。

HIV RNA 量が 500～1,000 copies/mL 以上であれば、cART を開始する前に薬剤耐性遺伝子型検査を実施すべきである。ただし、より早期の cART 開始が HIV 母子感染のリスク低減につながるため^{1～4)}、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。薬剤耐性遺伝子型検査の結果により、必要に応じて cART のレジメンを変更してもよい⁵⁾

第2項 抗HIV薬の選択

要約

cART では、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: 2019 年 12 月 12 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+rvtv)、アタザナビル (ATV+rvtv)、インテグラーゼ阻害薬であるラルテグラビル (RAL)、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+3TC 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がされている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。

なお、非妊婦の成人 HIV 感染症に対しては、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。しかしながら妊婦での安全性のデータに乏しく、現時点では TAF は妊婦には推奨されない。

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⁷⁾。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を考慮してのことである。

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+rvtv) 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 ATV (ATV+rvtv) は推奨レジメンに残っ

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 〔エブリコムまたはラバミコム〕 TDF/FTC 〔ツルバダ〕 TDF+3TC 〔ピリアード+エビビル〕		ATV+rtv 〔レイアタツツ+ノービア〕 DRV+rtv 〔プリジスタナイーブ+ノービア〕	RAL 〔アイセントレス〕 ^{注1} (400mg 1日2回投与)	
代替	AZT/3TC 〔コンビビル〕	EFV 〔ストックリン〕 RPV 〔エジュラント〕 TDF/FTC/RPV 〔コムプレラ〕	LPV/rtv 〔カレトラ〕 ^{注3}	DTG 〔デビケイ〕 ^{注2} DTG/ABC/3TC 〔トリーメク〕	
データ不十分	TAF/FTC 〔デシコビHTまたはデシコビルT〕	TAF/FTC/RPV 〔オデフシィ〕 ETR 〔インテレンス〕 DOR 〔ピフェルトロ〕	FPV 〔レクシヴァ〕 DRV/cobi 〔プレジコビックス〕 DRV/cobi/TAF/FTC 〔シムツォーザ〕	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〕 ^{注1} (1,200mg 1日1回投与)	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1,200mg, 1日1回) が承認されているが、1,200mg 1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) DTG は米国では推奨レジメンに位置づけられているが、本ガイドラインでは現時点では代替レジメンとする。

注3) 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^{8~12)}、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。

ているが、RTV でブーストしたロピナビル (LPV/rtv) は代替薬となった。

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^{8~12)}、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、非妊婦の成人 HIV 感染症に対してはコビシスタット (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。

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、RAL と DTG が推奨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1,200mg, 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 については、HIV RNA 量の低下速度が速いことが利点としてあげられる^{13~17)}。DTG については、後述のように神経管欠損との関連が指摘されていたが、RAL 同様、HIV RNA 量の低下速度が速いこと¹⁷⁾ 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。

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 (または EPZ)
	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
エファピレンツ	ストックリン (錠)	EFV
エトラピリン	インテレンス (錠)	ETR
リルビピリン	エジュラント (錠)	RPV
ドラピリン	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
ホスアンプレナビル	レクシヴァ (錠)	FPV
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
アタザナビル	レイアタツツ (カプセル)	ATV
ダルナビル	ブリジスタ (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
侵入阻止薬 (CCR5 阻害薬)		
マラビロク	シーエルセントリ (錠)	MVC
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	トリームク (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)
リルビピリン/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/リルビピリン配合	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	シムツェーザ (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	ドウベイト (配合錠)	DTG/3TC

[令和元年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班 (研究分担者: 四本美保子, 研究代表者: 白坂琢磨): 抗HIV治療ガイドライン, 2020年から一部改変]

DTGについては, 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¹⁸⁾。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¹⁹⁾。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²⁰⁾。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 を第一選択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。

上記のような注意点を勘案し、本ガイドラインでは DTG を代替レジメンに位置づけた。

ただし、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）。

DRAFT

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

妊娠前からの cART で HIV RNA 量がコントロールできていれば、妊娠中はそのまま cART を継続する。以前の米国と欧州のガイドラインでは、EFV の動物実験モデルにおける催奇形性から、8 週未満では EFV の使用は避けるように推奨されていた。しかし、最近のエビデンスの蓄積から、EFV による催奇形性の増加は有意なものではないとされ、HIV RNA 量が抑制されている限り EFV でも継続すべきであるとされている⁷⁾。同様にこれまでは AZT を含むレジメンが望ましいとされていたが、TDF や ABC を含むレジメンのエビデンスも蓄積されてきており、DHHS のガイドラインでは 2016 年より AZT は代替レジメンとなった。DTG を含むレジメンについても、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、原則として継続が推奨される。

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⁾。

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、直ちに cART を開始する。(A)
2. HIV RNA 量が 100,000 copies/mL 以上の場合は、RAL または DTG を含むレジメンとする。(A)
3. 陣痛が始まってからの cART も同様に RAL または 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

本項では要約 1～3 をまとめて解説する。

妊娠週数にかかわらず、HIV 感染が判明した場合は、可能な限り速やかに cART を開始する。

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²¹⁾。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²²⁾。これらの結果をふまえ、英国エイズ協会 (British HIV Association: BHIVA) のガイドライン²³⁾ では、とくに妊娠後期に HIV 感染が判明した場合や HIV RNA 量が 100,000 copies/mL 以上の場合、RAL または DTG を含むレジメンが推奨されている。

後述 (第 5 章第 4 項) するが、HIV RNA 量が検出感度以上の場合には、分娩時に AZT の静注を行う。

参 考

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

参考のため、FDA による抗 HIV 薬の安全性旧基準を表 2 に示す。旧基準では、医薬品を 5 段階の妊婦危険区分に分類したが、同じ区分内でも薬剤によってリスクにばらつきがあるため、FDA は 2015 年 6 月、区分を廃止し、個々の薬剤ごとに具体的な安全性とリスク評価を記述形式で添付文書に記載するよう義務づけた。

表 3 米国食品医薬品局 (FDA) の旧「抗 HIV 薬基準」

(日本で承認されている薬剤のみ抜粋)

妊娠危険区分 (旧)	薬 剤
A : 妊娠第 1 三半期 (妊娠 0 ~ 13 週) およびそれ以降に妊婦に投与しても、胎児に危険のないことが比較検討試験の結果明らかなもの。	
B : 動物実験で胎児に影響がないことがわかっているが、ヒトでの比較検討試験の情報がないもの。	ATV, DTG, FTC, ETV, MVC, NVP, RPV, RTV, TDF, RPV/TAF/FTC, TDF/FTC, EVG/cobi/TDF/FTC
C : ヒトでの妊娠期間中の安全性不明で、かつ動物実験で胎児への影響が認められるもの、または動物実験未実施のもの。妊婦への使用による有益性が危険性を上回る場合にしか使用してはならない。	ABC, DRV, FPV, 3TC, LPV/r, RAL, AZT, AZT/3TC, DTG/ABC/3TC
D : ヒトでの胎児への危険性が明らかとなっているもの。妊婦への使用による有益性が危険性を上回るなら、その使用を妨げるものではない。	EFV
X : ヒトでの妊娠期間中の使用による危険性が、どの有益性よりも上回るもの。	
データなし、またはデータ不十分	BIC/TAF/FTC, TAF/FTC, EVG/cobi/TAF/FTC, DTG/RPV, RPV/TAF/FTC, DRV/cobi, DRV/cobi/TAF/FTC, DOR

【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
- 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
- 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
- 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
- 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 2020/4/16)
- 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
- 7) 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
- 8) Stek AM, Mirochnick M, Capparelli E, et al: Reduced lopinavir exposure during pregnancy. *AIDS* 2006; 20 :1931-1939
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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

- 22) 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
- 23) British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2019 second interim update)

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。テノホビルアラフェナミドフマル酸塩 (TAF) は妊婦でのデータが不十分であるため、推奨されない (第3章第2項を参照のこと)。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には使用しない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²⁾。

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: ヘプタバックス-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、妊娠中は使用しない。(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使用しない。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、使用しない。したがって、原則として妊娠中の HCV 治療は避ける。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 $200/\text{mm}^3$ 未満の低値の場合、偽陰性となることがあるので、 $200/\text{mm}^3$ 以上となってから再検を考慮する⁵⁾。

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³⁾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 $50/\text{mm}^3$ 未満の場合は抗結核薬治療を開始してから 2 週間以内、 $50/\text{mm}^3$ 以上の場合は同じく 8 週間以内に cART を開始するよう推奨している。しかし HIV/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⁴⁾。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^{5,6)}。一方、DHHS の日和見感染症の予防・治療ガイドライン³⁾では、イソニアジドによる肝障害のリスク⁷⁾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（スルファメトキサゾール・トリメトプリム，ガンシクロビルなど）の胎児への影響について考慮する。

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³⁾などを参照されたい。

【文 献】

- 1) Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States (Last updated 2020/4/16)
- 2) 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
- 3) Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV (Last updated 2020/5/26) <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/0>
- 4) American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *MMWR* 2003; 52 (RR-11)
- 5) 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
- 6) 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
- 7) Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, et al: Randomized trial of safety of isoniazid preventive therapy during or after pregnancy. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, USA, 2018

DRAFT

周産期管理



第1項 分娩方法(分娩様式・時期)

要約

1. HIV 感染妊婦の分娩方法は、陣痛発来前の選択的帝王切開を推奨する。(C)
2. ただし、妊娠 36 週までに HIV RNA 量が検出感度未満に抑えられており、かつ分娩施設が経膈分娩に対応可能な場合に限り、経膈分娩を考慮する。(C)

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。現在でも、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すると、陣痛発来前の選択的帝王切開を推奨したい。

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、エイズ治療拠点病院ならびに総合または地域周産期母子医療センターの約7割（113施設）で HIV 感染妊婦の分娩を受け入れ可能であったが、そのうち経膈分娩が可能であると回答があったのは33施設（29.2%）であった。この33施設のうち、経膈分娩を積極的に考えているのは7施設のみで、HIV 感染妊婦の分娩経験数は5例以下がほとんどであった。一方、HIV 感染妊婦の分娩経験が多い施設ほど経膈分娩には消極的であった。2019年には、HIV 感染妊婦を受け入れ可能と回答した113施設のうち、施設名を特定できた109施設に対して、医師または看護師に経膈分娩の受け入れの可否について二次アンケートを行った。その結果、2015年1月～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。母子感染リスクについては、欧米諸国での複数の報告から、cART が適切に行われ、HIV RNA 量が十分低く抑えられていれば、選択的帝王切開と経膈分娩とでは母子感染率に有意差はないことが明らかになっている。しかし日本における産科医不足は深刻な問題で、現時点ではまだ解消のめどが立っていないことから、現場で働く医師の負担の大きさは考慮せざるをえない。

近年、諸外国のガイドラインでは HIV RNA 量により経膈分娩を推奨しているものもあるが、日本では、上記のような地域的な問題や診療体制を考慮に入れた上で分娩様式を決定するのが現実的であると考える。

1の内容をふまえた上ではあるが、妊娠36週までにHIV RNA量が検出感度未満で、かつ分娩施設が経膣分娩に対応可能な場合に限り、経膣分娩も選択可能である。経膣分娩を行うために最低限満たすべき条件を以下に示す。

<施設基準>

- ①原則としてエイズ治療拠点病院あるいは周産期母子医療センター（総合・地域）であること。
- ②産科、小児科、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。

<症例基準>

- 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感染症内科受診、産科受診が定期的に行われて協力的であること。
- ③産科的な経膣分娩の適応を満たし、本人とパートナーに強い経膣分娩の希望があること。
- ④緊急帝王切開のリスクなども理解し、誘発のタイミング、破水時の対応、帝王切開のタイミング等については施設の方針に従うこと。
- ⑤以上をふまえ、本人とパートナーが説明を受け、同意書を提出していること。

妊娠36週までに上記が整っていても、37週未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。

- ①妊婦健診を一度も受けないうまま、陣痛発来や破水で突然来院し、分娩直前にHIV感染が判明。
- ②選択的帝王切開術の予定日前に陣痛発来し、分娩の進行が早く緊急帝王切開術がまにあわない。
- ③選択的帝王切開術についての同意が得られない。
 - ①の対応については「第7章 未受診妊婦への対応」を参照されたい。

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。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。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は0.7%（4/565例、95%CI 0.2～1.8%）で、両者には有意差がなかった。これらの研究から、**妊娠中と分娩中の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。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。

先進各国の分娩時の対応について表4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。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。

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るとし、400 copies/mL 以上の場合は選択的帝王切開を推奨としている。

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、どの分娩方法でも HIV 母子感染率は 0.5% 未満である。これらの研究は、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) 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%、予定された経陰分娩群で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)、予定された経陰分娩群では1.1% (2/188)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、予定された経陰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, $p=0.007$)。

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%)、経陰分娩で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。

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 (経陰分娩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。

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週未満の経陰早産で、1例は37週の帝王切開であったが、より一層の分析は可能ではなかった。

上記二つの研究において、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。

最新の英国と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、経陰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。最近の観察研究では400 copies/mLを超えるHIV RNA量で経陰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50～399 copies/mLの妊婦に対しても帝王切開を推奨したい。

表4 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膣分娩 (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	EEuropean AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines, Version 10.0, Part II, p.17 (November 2019) <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膣分娩が推奨される。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 in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States (December, 2019) <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、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(All)。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。 HIV感染女性は帝王切開の際の外科的合併症が多いということを、カウンセリングで知らせるべきである。
日本	HIV母子感染予防対策マニュアル, 第8版(2019年3月) <ul style="list-style-type: none"> 陣痛発来前の選択的帝王切開を推奨するが、分娩施設状況によっては、妊娠36週時のHIV RNA量を考慮し、経膣分娩を選択することも可能である。 妊婦の妊娠分娩歴、内診所見や子宮収縮の頻度などの切迫早産徴候や胎児の発育などを考慮しながら決定する。具体的には妊娠37週頃を目安に分娩時期(帝王切開)を決定する。 経膣分娩を選択せざるを得ない場合 <ol style="list-style-type: none"> 妊婦健診を一度も受けないまま、陣痛発来や破水で突然来院し、分娩直前にHIV感染が判明 選択的帝王切開術予定日前に陣痛発来し、分娩の進行が早く帝王切開術がまにあわない 選択的帝王切開術についてのインフォームド・コンセントが得られない 経済的状況(保険未加入などの理由から帝王切開術が困難)で経膣分娩を選択せざるを得ない場合

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いま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。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。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。

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。

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⁰⁰。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。

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。(C)
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 1,000 copies/mL 未満の場合は、AZT の点滴を考慮する。(C)
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。(C)

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% (47/8132 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³⁵⁾。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。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等の効果 (9.3%, 95%CI 4.1～17.5%) であった。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。

cART 時代になってからの AZT の静脈投与は一般にエビデンスが弱い。しかしフランスのコホート調査では、cART 中の血中 HIV RNA 量が 1,000 copies/mL を超える場合、AZT 静脈投与を支持していた。

点滴用 AZT, AZT シロップの入手・保管法

- ①点滴用 AZT, AZT シロップは国内未承認薬であるため、厚生労働省エイズ治療薬研究班（班長：東京医科大学臨床検査医学分野・福武勝幸特任教授）から入手する。ホームページ（http://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrugmhlw/pub/portal/purpose_outline/purpose_outline.jsp）から治療薬研究班 WEB システムに入り、必要な情報を入力されたい。
- ②点滴用 AZT（200mg × 3V : 2V は帝王切開時の母体投与に投与、1V は児が AZT シロップの内服不可能な場合に使用）と AZT シロップは、担当剤師が保管する。
- 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。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。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。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】(作成中)

DRAFT

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 の核酸増幅検査を実施する。(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 HIV ウイルス学的検査として行う。抗体検査は、母体からの移行抗体が検出されるため、HIV ウイルス学的検査として児の感染の判定に単独で用いてはならない。

新生児のウイルス学的検査の中では、DNA PCR のデータが確立されており、生後 48 時間以内に約 40% の症例で DNA PCR が陽性となり、生後 14 日目には 90% 以上、生後 3～6 か月には 100% で HIV 母子感染の診断が可能となる¹⁻³⁾。RT-PCR 法による RNA 検査も DNA PCR 検査に近い感度があることが示されていること、国内では DNA PCR 検査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。

HIV 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（産道感染の判定）、1～2 か月、4～6 か月、12～18 か月に実施する⁴⁾。臨床現場では 1、3、6 か月健診などに合わせて HIV 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。

HIV 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。HIV ウイルス学的検査が 2 回陽性となった時点で HIV 感染が成立したと判定する。抗 HIV 薬の予防投与により HIV が検出されにくくなり、HIV 診断が遅延するという明確なエビデンスはないが⁵⁾、HIV 感染が否定できない場合は予防投与を 4 週間継続し、終了後、2～4 週間後に HIV 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 HIV 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 陰性確定とする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⁾、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 4～12 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^{注1)}の場合はジドブジン(AZT)を、HIV 感染リスクが高い場合は AZT を含む多剤を用いる。(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

すべての出生児に AZT 単剤、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 4～12 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⁾。

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.00)を参照のこと。

AZT シロップの投与方法 (表 5)

① 正期産児に対する投与方法

生後 4～12 時間までに AZT シロップの経口投与を開始する。投与方法は 1 回量 4mg/kg を 12 時間毎とし、これを生後 4～6 週間継続する。AZT シロップの入手方法については p.00 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^{7,11,12)}。

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^{7,11,12)}。

ハイリスク母体の出生児への多剤併用療法 (対象は正期産児のみ)

母体の状況が以下にあてはまる場合は、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), c) 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 + NVP

AZT に NVP を追加する場合、初回を生後 48 時間以内、2 回目を初回の 48 時間後、3 回目を 2 回目の 96 時間後に経口投与する。投与量は体重 1.5～2 kg : 8mg, 2kg 以上 : 12mg (表 6)。

b) AZT + 3TC + NVP (生後 4 週まで)

c) AZT + 3TC + RAL

米国のガイドライン⁷⁾では、母体の HIV 感染リスクにより、AZT + NVP の 2 剤レジメンか、AZT + 3TC + NVP の 3 剤レジメン、もしくは AZT + 3TC + RAL の 3 剤レジメンが推奨されている (表 7)。AZT + NVP のレジメン (NICHD-HPTN 040/PACTG1043 研究でのレジメン) は、薬剤や医療へのアクセスが困難な地域で用いられることが多い。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 (班長: 東京医科歯科大学臨床検査医学分野・福武勝幸特任教授) から取り寄せる必要がある。

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¹³⁾。また、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^{14~18)}。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5 新生児のAZT投与期間と投与量^{4,7)}

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

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

表6 HIV感染リスクが高い母体の出生児へのNVP投与^{7,17)}

表5のAZT投与に以下を追加投与		
出生時体重	投与量	投与スケジュール
1.5~2kg	8mg	①生後48時間以内 ②初回投与の48時間後 ③2回目投与の96時間後
>2kg	12mg	

表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)}

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

表6のAZT投与に以下を追加投与							
薬剤	出生時期	1週	2週	3週	4週	5週	6週
3TC	32週以降	2mg/kg × 2/日(内服)				4mg/kg × 2/日(内服)	
NVP	37週以降	6mg/kg × 2/日(内服)					
	34週~ 37週未満	4mg/kg × 2/日(内服)		6mg/kg × 2/日(内服)			
RAL	37週以降	1.5mg/kg × 1/日(内服)		3mg/kg × 2/日(内服)		6mg/kg × 2/日(内服)	

新生児のHIV核酸増幅検査が陰性であれば2週で中止可という意見もある。

【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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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 23 版, 2019
- 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: December 24, 2019)
- 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
- 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：HIV 母子感染全国調査研究報告書 令和元年度（2019 年）. 令和元年度厚生労働科学研究費補助金エイズ研究対策事業, 2020
- 10) British HIV Association: BHIVA guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018. (2020 third interim update)
- 11) Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission: Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal Transmission in the United States. 2010
- 12) Capparelli EV, Mirochnick M, Dankner WM, et al: Pharmacokinetics and tolerance of zidovudine in preterm infants. *J Pediatr* 2003; 142: 47-52
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) Cornelia FS, Weizsaecker K, Bührer 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

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、分娩時にジドブシン（AZT）静注薬投与を行う。(A)
3. 分娩様式は、帝王切開がまにあ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まにあわない場合には、スタンダードプリコーションを徹底して経膈分娩を試みる。(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、経膈分娩）、cART開始などを早急に産婦人科、感染症内科、小児科（NICU）メンバーのい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

本項では要約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 妊娠後期にHIV感染が判明した場合のcART」を参照し、速やかにcARTを開始する。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¹²⁾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、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.00 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れば、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」³⁴⁾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。

DRAFT

【文 献】

- 1) 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
- 2) 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
- 3) Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant Women with HIV infection and interventions to reduce perinatal HIV Transmission in the United States intrapartum care, intrapartum antiretroviral therapy/prophylaxis. Last Updated: December 24, 2019
<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/0>
- 4) 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>

DRAFT

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、乳房や乳首に傷や感染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、授乳に関して、母乳を推奨はしないが相談のうえ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。

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^{6,7)}。ただし、カベルゴリンとプロテアーゼ阻害薬を含む抗レトロウイルス薬との間に、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。

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⁸⁾。

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⁹⁾ やパートナーへの HIV 感染リスク¹⁰⁾ 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。

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。たとえば『抗 HIV 治療ガイドライン』¹¹⁾ ではテノホビルアラフェナミド (TAF) が推奨されているが、現時点では妊婦におけるデータは不十分である。したがって、TAF の服用を避けるか、次回妊娠が判明した時点で変更する（「第3章第2項 抗 HIV 薬の選択」表1を参照のこと）。

受胎時にドルテグラビル (DTG) を内服していた女性において、胎児の先天異常（神経管欠損）発生のリスクが高まる可能性¹²⁻¹⁴⁾ が報告されている。妊娠の可能性のある女性に対しては、医療従事者が DTG 開始前に、神経管欠損の可能性を含め、DTG のリスクとベネフィットについて議論すべきである。また、DTG の使用について本人が決定できるように、カウンセリングが適切に提供されるべきである（「第3章第2項 抗 HIV 薬の選択」表1を参照のこと）。

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, 小児科メンバーのいっ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えて, 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, 小児科メンバーのい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¹⁵⁾。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
- 2) Mitti PG, Taha TET, Kumwenda NI, et al: HIV ransmission through breastfeeding: A study in Malawi. *JAMA* 1999; 282: 744-749
- 3) Read JS, American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric AIDS: Human milk, breastfeeding, and transmission of human immunodeficiency virus type 1 in the United States. American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric AIDS. *Pediatrics* 2003; 112: 1196-1205
- 4) 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
- 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group: CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; 355: 2283-2296
- 10) 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
- 11) HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班（研究分担者：四本美保子）：抗 HIV 治療ガイドライン、2020 年 3 月版、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
- 12) Zash R, Holmes I, Makhema J, et al; Surveillance for neural tube defects following antiretroviral exposure from conception. Presented at: 22nd International AIDS Conference, Amsterdam, Netherlands, 2018
- 13) Zash R, Makhema J, Shapiro RL: Neural-tibe defects with doltegravir treatment from the time of conception. *N Engl Med* 2018; 379: 979-981, 2018
- 14) Zash R, Holmes L, Diseko M, et al; Neural yube defects by aAntiretroviral and HIV exposure in the tsepamo study, Botswana. Presented at: 10th IAS Conferences on HIV Science, Mexico City. Abstr MOAX0105LB, 2019.
- 15) 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、女性の膈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。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および治療を行う。

1

本ガイドライン初版では、女性が HIV に感染しており男性が非感染の場合には、男性への感染を防ぐためセルフシリンジ法を勧めていた^{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、女性の膈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

い⁴⁾。

HIV 感染者の自然妊娠について

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⁾。

参 考

女性が HIV 非感染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⁸⁾。ただし、日本では大部分の生殖医療は保険適用として認められていないため、自費になる部分がほとんどであることに加え、HIV 洗浄後の精子浮遊液中の HIV RNA 量の定量法も研究段階である^{9,10)}。

注 1) 曝露前予防投薬 (pre-exposure prophylaxis: PrEP) : HIV 感染を防ぐために抗 HIV 薬を毎日内服する治療法。PrEP は性行為もしくは注射用薬物使用によって HIV 感染する危険性が極めて高い HIV 非感染者が対象である。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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 8) https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.0_final_2_2.pdf
- 9) 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) HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究班, 2015
- 10) 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), p18-24