

9

妊婦および新生児のHIV

1 わが国におけるHIV感染妊婦の現状

1984年に我が国で初めてHIV感染妊娠が判明してから、2018年末までにのべ1070例の妊娠例が報告され、うち転帰不明の85例を除く651例が分娩し、59例(9.1%)に母子感染が確認された。1999年から毎年行われている全国調査によると、年度別のHIV感染妊娠例は2006年度の52例が最多で、2004年から2015年は2009年を除いて年間40例以上で推移していたが、2016年以降は2016年30例、2017年27例、2018年は33例とやや減少している。妊婦のうちHIV陽性者はおよそ1万人に1人と推測されている。北海道ではのべ8例のHIV感染妊娠が報告されており、2015年9月から2016年8月の間に2例のHIV感染妊婦からの出生児が報告された(児は未感染)。

HIV感染妊婦の国籍は、以前多数をしめていたアフリカやタイ国籍の割合が減少し、2011年以降は日本国籍が過半数を占め、近年は4割が妊婦、パートナーともに日本国籍である。パートナーの感染率は徐々に低下傾向で、2014-2018年の調査では32.4%であった。

HIV感染妊婦の血中ウイルス量の最高値については、2009-2018年の合計194例の調査で、母子感染のリスクが上昇するといわれている10,000コピー/mL以上の症例は16例(8.2%)、米国では経膈分娩も可能とされる1,000コピー/mL未満は165例(85.1%)で、うち134例(69.1%)が検出限界未満であった。

産婦人科診療ガイドラインおよび母子感染予防対策マニュアルの浸透により、HIV感染の早期診断と治療および選択的帝王切開分娩が広く行われるようになり、医療施設でのHIVスクリーニング検査の実施率は99.9%にまで上昇した。2000年以降に生じた母子感染17例は全例妊娠後に母体HIV感染が判明した症例であり、うち2例は妊娠後期に陽性が判明した症例であり、15例は分娩後に初めて母体にHIV感染が判明した症例で、うち6例は妊娠初期のスクリーニングは陰性であった。

経膈分娩は婚姻なしまたは不明の妊婦では16.0%、医療保険の加入なしまたは不明では19.4%と高率であり、妊婦の社会的背景も分娩方式に影響していると推測される。

2 現時点での日本におけるHIV母児感染予防の原則

わが国においては「表1」で示した母児感染予防対策を完全に施行すれば、HIV母子感染をほぼ防止できる状態である。1997年以降「表1」の全ての感染予防対策が、確実に行われた症例から母児感染が成立したという報告はない。HIV検査を受けることが母子感染予防の第一歩である。

なお、HIV感染妊娠に関する前回のマニュアルでは分娩時のAZT投与を推奨していたが、妊娠中の適切な抗HIV薬投与によって妊娠36週時にHIV RNAが検出感度未満となっている症例では分娩時のAZT投与は省略することとなった。

表 1 HIV母子感染予防対策

1	HIV 検査（妊娠初期）
2	妊娠中の cART
3	帝王切開による分娩
4	児への AZT の投与
5	止乳（人工栄養）

3 妊婦HIV検査

(1) 妊婦 HIV 検査の意義

現在では治療法の進歩により、母児感染は適切な感染防御対策を講じることで、感染率を 1% 以下にまで抑制する事が可能となっている。従って HIV 母児感染予防を確実に行うためには、まず妊婦の HIV 検査により感染妊婦を確実に見つけ出す事が必要となる。

(2) 妊婦 HIV 検査前の説明

治療効果を高めるとともに感染の拡大を抑制するためには、医療従事者は患者らに対し、十分な説明を行い理解を得る様に努めなければならない。とくに、HIV スクリーニング検査では、一定の確率で偽陽性が生じる事を踏まえ、確認検査の結果が出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、検査前および検査後のカウンセリングを十分行うこと、プライバシーの保護に十分配慮する事が重要である。

<妊婦 HIV 検査の説明に関する要点>

a. 検査の流れ

「スクリーニング検査」と「確認検査」があり、スクリーニング検査陽性でも確認検査が終了するまでは結果が確定しないことを十分理解してもらう。

b. 結果の意味

スクリーニング検査

- 陰性：おそらく感染していない、あるいはウィンドウ期
- 陽性：確認検査が必要
- 確認検査
- 陰性：感染していない
- 陽性：感染している

(注)検査実施前 3 か月までの感染の有無を保証。

それ以降、現在までに感染の可能性のある行為があった場合は、3 か月後に再検査が必要

(3) 検査結果の説明

HIV スクリーニング検査の結果は、検査を受けた全員にもれなく通知する事。

a. スクリーニング検査の結果が陰性の場合

恐らく HIV に感染していない事、および検査前 3 か月間に感染した場合は、感染初期のため今回の検査では陰性になる可能性があること（ウィンドウ期）を説明し、この間に感染するリスクがあった場合には、3 か月後の再検査を勧める。

b. スクリーニング検査の結果が陽性の場合

ウェスタンブロット法および RT-PCR 法による確認検査を行う。ELISA 法によるスクリーニング検査との組み合わせにより HIV 感染は 99%以上正確に診断されるといわれている。

HIV 抗体の検査は偽陽性が多く、0.2-0.3% (年間 100 万人の妊婦が検査を受けるとすれば 2000-3000 人) が陽性となるが、そのうち本当に感染しているのは 30-40 人であり、95%が確認検査で陰性となることを伝え、「確認検査の結果が出るまでは感染しているかどうか分からない」が「確認検査で感染していなかったことが分かる事がほとんどである」ことを明確に伝えておく。

c. 確認検査で陽性の場合

一般の HIV 検査受検者に対する告知の場合でも、ショックや混乱、心理的外傷のような離断感などさまざまな問題への対応が要求されている。妊婦の場合は通常とは異なった身体状況と不安定な精神状態のうえに、HIV 感染の告知という大きな問題が加わる。さらに妊娠継続、抗 HIV 薬の服薬、パートナーへの告知などのさまざまな問題に対する決断や選択を、妊娠週数を考慮し短期間で行わなければならないことが多く、なお一層細やかな対応が必要となる。

d. 未受診妊婦における HIV 緊急検査の必要性

わが国は諸外国に比べ妊婦健診を定期的に受診している比率が非常に高い。しかし、妊婦健診を受診せず分娩が開始してから突然医療機関を訪れる、いわゆる未受診妊婦(飛び込み分娩)が少なからず存在する。2016 年の北海道における調査では全分娩の約 0.6%(約 160 件に 1 件)が未受診妊婦であった。妊婦健診には未婚者が多く、来院から分娩までの時間も極端に短い例が多い。そして HIV を含めた母体感染症例が多いことが分かっている。しかし分娩までの時間的余裕が無いため、HIV 緊急検査は重要である。イムノクロマト法による静脈血での検査キットが存在し、血液採取後 15 分程度で結果が判明するが、通常の抗原抗体検査よりも偽陽性率がやや高い。

4 妊娠中の対応

妊婦の HIV 感染が判明した場合、まず初めにすべきことは「妊娠を継続するか否かの自己決定」である。医療従事者は HIV 感染者自身が、HIV 感染症の病態や治療の概要を理解し、今後の療養の見通しの元に妊娠を継続するか否かを自己決定出来るよう支援しなければならない。

(1) HIV 感染妊婦に必要な検査

妊娠継続を選択した場合には、以下の項目について検査を行う。

血液検査：血算(白血球分画を含む)、CD4%、CD8%、HIV-RNA、HIV 薬剤耐性検査
凝固系
生化学(腎機能、肝機能、血糖、脂質系)
他の感染症(STS、TPHA、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体、HTLV-1、抗 CMV-IgG、T-SPOT.TB)

血液型、不規則抗体スクリーニング

尿検査一般

子宮頸部細胞診

腔分泌物培養、クラミジア検査、淋菌検査（必要時）

胸部 X 線写真

眼底検査（CMV 感染症の検査として）

HLA-B * 5701 検査（アバカビルを選択する場合）

※CD4 が低値の場合：トキソプラズマ IgG 抗体、サイトメガロウイルス pp65 抗原、血清クリプトコッカス抗原、 β D グルカンを追加

※ HIV 薬剤耐性検査は、治療前の全ての感染妊婦に施行する事が勧められている。

※すでに抗 HIV 薬が投与されていてもウイルス量がコントロールされていない症例は、薬剤耐性検査を施行する。

※耐性検査結果を待つ時間が無い場合もあるので、一般的な治療を先行して開始してもよい。

※cART を開始する前、開始後 2-4 週毎、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。

(2) 抗ウイルス療法

a. 概説

すべての妊婦は、妊娠第 1 期も含め、HIV 感染が判明すれば可能なかぎり早期に cART を開始すべきである。CD4 が高値である、あるいは 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、母子感染予防の観点から cART は必要である。全妊娠経過中を通じて HIV RNA 量を検出感度未満に維持することが重要である。

b. 抗 HIV 薬の選択

- ① 最初に HIV 感染症の進行度を評価し、今までの抗 HIV 薬の使用歴や現在内服中の薬剤を参考に治療薬を選択する。
- ② 母子感染予防としての抗 HIV 薬の投与は CD4、HIV RNA 量にかかわらず、すべての感染妊婦に対して実施されるべきである。
- ③ 今までに副作用や耐性がなければ、原則として「表 2」の推奨レジメンの中から選択する。
- ④ HIV RNA 量が 500 ~ 1,000 コピー /mL 以上であれば、HIV 薬剤耐性検査を施行するべきである。
- ⑤ 妊娠前からの cART で HIV RNA 量がコントロールできていれば、妊娠中はそのまま継続する。AZT が含まれていない場合や EFV が含まれている場合でもそのまま継続する。
- ⑥ 治療開始前に抗 HIV 薬投与の利益と危険性について話し合う。
- ⑦ 抗 HIV 薬のアドヒアランスの重要性について説明する。

米国 DHHS (Department of Health and Human Services) の最新のガイドラインでは、バックボンドラッグとして逆転写酵素阻害薬である TDF/FTC、TDF+3TC、ABC/3TC のいずれかと、キードラッグとしてプロテアーゼ阻害薬である ATV+rtv、DRV+rtv、またはインテグラーゼ阻害薬である RAL のいずれかの組み合わせが推奨レジメンとなっている。

EFV の催奇形性については、これまでのデータの蓄積からは妊娠第 1 期であっても

スクは有意なものではないとされており、代替薬となったのは、めまい、全身倦怠感、悪夢、異夢や自殺リスクの増加などの有害事象を考慮してのことである。

バックボンドラッグについては、DHHS ガイドラインではABC/3TC、TDF/FTC、TDF+3TC が推奨薬であり、2016年の改訂でAZT/3TCが代替薬となった。

抗 HIV 薬は、抗ウイルスの使用歴の有無、妊娠週数、抗 HIV 薬の胎児への影響を考慮して選択する。

表 2 主に使用される抗HIV薬とその安全性

推奨度	インテグラーゼ阻害薬 (single tablet regimenを含む)	プロテアーゼ阻害薬	非核酸系逆転写酵素阻害薬 (single tablet regimenを含む)	核酸系逆転写酵素阻害薬	CCR5 阻害薬
推奨	RAL 400mg bid (アイセントレス)	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)		ABC/3TC (エプジコム) TDF/FTC (ツルバダ) TDF+3TC (ピリアード + エピビル)	
代替		LPV/rtv (カレトラ)	EFV (ストックリン) RPV (エジュラント) TDF/FTC/RPV (コムプレラ)	AZT/3TC (コンビビル)	
データ不十分	BIC/TAF/FTC (ビクタルビ) DTG (テビケイ) EVG/COBI/ TDF/FTC (スタリビルド) EVG/COBI/ TAF/FTC (ゲンボイヤ) RAL 1200mg QD (アイセントレス)	FPV (レクシヴァ)	TAF/FTC/RPV (オデフシ)	TAF/FTC (デシコビ)	MVC (シーエルセントリ)

c. 抗 HIV 薬の開始時期

<抗ウイルス薬を内服している HIV 感染者が妊娠した場合>

現在投与中の抗ウイルス薬へのアドヒアランスや治療効果を評価し、ウイルス量がコントロールされている場合はその薬剤を器官形成期であっても継続する。最新の DHHS ガイドラインでは、最近のメタアナリシスによりエファビレンツ（EFV）の使用により奇形が増加しなかったことや、神経管欠損の奇形がでるのは妊娠 4～6 週でこのころにはまだ妊娠に気づいていないこと、不必要な変更によりウイルスコントロールが悪くなることの懸念より EFV は継続可能となった。ウイルスが検出されている場合は、HIV ウイルスの耐性検査を必ず行い有効な薬剤への変更を検討する。

<抗ウイルス薬を内服したことがない HIV 感染者が妊娠した場合>

成人の標準的な治療基準を満たす場合は「表 2」（妊娠中に使用する抗 HIV 薬の推奨度）を参考に cART を開始する。妊娠第 1 期も含め、HIV 感染が判明すれば可能なかぎり早期に cART を開始すべきである。CD4 が高値や 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、母子感染予防の観点から cART は必要である。全妊娠経過中を通じて HIV RNA 量を検出感度未満に維持することが重要である。

<抗ウイルス薬を以前に内服していたが現在無治療の HIV 感染者が妊娠した場合>

いままで投与されたすべての治療薬を確認し、耐性検査を参考に薬剤を選択する。治療に反応が悪い場合は耐性検査を再度施行し専門家に相談し、治療内容の変更を行う。

d. 抗 HIV 薬の中止方法

非核酸系逆転写酵素阻害薬を含む cART を行っている場合で計画的に抗 HIV 薬を中止する場合には、非核酸系逆転写酵素阻害薬を先に中止し、他の薬剤は少なくとも 7 日間投与後に中止する。これは、非核酸系薬剤の半減期が長いため、他の薬剤と同時に中止すると非核酸系薬単剤での投与が続いた状態となり、HIV が耐性を獲得するリスクが高くなるからである。EFV は中止後 3 週間血中に残るので、中止する場合はプロテアーゼ阻害薬やインテグラーゼ阻害薬に変更してから、その他の核酸系 2 剤とともに 30 日間投与し、その後中止する。

重症の妊娠悪阻が改善しない場合、生命にかかわるような重篤な副反応が出現した場合など、すぐに抗 HIV 薬を中止しなくてはならないときは、すべての薬剤を同時に中止し同時に再開する。

(3) 分娩時期と分娩方法

a. 分娩時期

日本では歴史的に、あるいは診療体制や地域的な事情を考慮し、HIV RNA 量にかかわらず陣痛発来前の選択的帝王切開を推奨してきた。現在でも、諸条件が解決されていないことを考慮すると、陣痛発来前の選択的帝王切開を推奨したい。しかし、場合によっては経膈分娩を行うケースが考えられる。この場合には、妊娠 36 週時の HIV RNA 量の結果を考慮し、分娩方法・時期を決める。

b. 経膣分娩を選択する場合の留意点

各国のガイドラインでは HIV RNA 量が一定の基準以下であれば、経膣分娩を選択する条件が示されている。しかし、わが国の産科診療の現状では、分娩の準備にかかる時間や夜間分娩時のスタッフ数の不足などを考慮すると慎重に考慮しなければならないと考える。そこで以下にその基準を示した

・施設基準

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

・症例基準

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

・妊娠 36 週までに上記が整っていても、37 週未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まま、陣痛発来や破水で突然来院し、分娩直前に HIV 感染が判明。
- ② 選択的帝王切開術の予定日前に陣痛発来し、分娩の進行が早く帝王切開術がまにあわない。
- ③ 選択的帝王切開術についての同意が得られない。

・経膣分娩時の対応と注意点

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

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

c. 切迫早産・前期破水の対応

・切迫早産

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。早産と早期の前期破水の最適な管理について根拠となる最適なデータはないが、早産と早期の前期破水の際の分娩のタイミングは、NICU メン

バーの入った集学的チームで決定するべきである。

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、各施設で行われている一般的な治療をすればよいと考えられる。

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、通常の妊婦と比べ変わらないか、やや高くなるといえよう。

・前期破水

cART の始まる前の時代では、破水後の経過時間が 4 時間を超えると、未治療あるいは AZT 単独療法群では HIV 母子感染率が明らかに高かった。広く引用されているメタ分析では、相対的に破水後 1 時間ごとに感染リスクが 2% ずつ上昇し (AOR1.02)、感染率は破水後 12 時間で 12 ~ 19% 上昇すると報告している。cART が始まって以来、破水後の経過時間が 6 時間以内の場合の HIV 母子感染率は、無治療群 0.8%、治療群 0% となり、治療群では母子感染は起きていない。早産と早期の前期破水の最適なマネジメントについて、根拠となる最適なデータはない。いくつかの因子、たとえば妊娠週数、利用可能な設備、母体の HIV RNA 量、子宮内もしくは頸管の感染、子癩前症がある場合など、それらを評価し、方針を決定しなければならない。胎児肺成熟を促すためのステロイドの母体投与は、日本産科婦人科学会のガイドラインに従い投与する。遷延分娩の際は適切な抗菌薬を投与する。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、妊娠発覚時において良好なコントロールが得られている妊婦も存在している。一方で、妊娠を契機に HIV 感染が判明し、コントロール不良な妊婦もまだまだ多いと思われる。HIV 感染妊婦の治療歴、発症時の HIV RNA 量によって母子感染のリスクは異なる。

また、発症時の妊娠週数も問題となる。すなわち HIV 感染のリスクを除いたときの胎児の未熟性に由来する生命予後と、HIV 感染リスクのどちらを選択するかはジレンマが存在する。たとえば、およそ妊娠 34 週前後以降の陣痛発来あるいは前期破水であれば、速やかに帝王切開をすればよいと思われるが、それ以前の時期であれば HIV 母子感染リスク以前に、NICU を併設する施設でなければ新生児の生命予後そのものが非常に厳しいという現実が存在する。

そのため、HIV 感染妊婦の治療歴、発症時の HIV RNA 量、発症時の妊娠週数・胎児発育より考慮したその施設における新生児の管理能力に合わせて、対応は個別に考えるべきである。

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長期にわたる前期破水の症例を含むケーススタディでは、破水の時期にかかわらず十分な cART を受けていたグループからは HIV 母子感染がなかったことが述べられている。また、HIV RNA 量が 1,000 コピー /mL 以下の場合、あるいは妊娠中に cART を受けている場合には 4 時間以上の前期破水であってもリスクファクターとはならず、HIV 母子感染に関連するリスクファクターは、抗 HIV を投与していないか、あるいは投与していても単剤の場合、あるいは HIV RNA 量が 1,000 コピー /mL 以上の場合であると報告されている。

これらを考慮すると、管理の方法、分娩時期の選択は、産科的適応によってなされるべきと考えられる。また、胎児肺成熟促進のための母体に対するステロイド投与を中止するべきとした報告は存在しない。

・ HIV RNA 量のコントロールが不十分、あるいは治療歴が不明な妊婦の対応

HIV RNA 量が 10,000 コピー /mL 以上である場合は、破水から 4 時間以内・以上にかかわらず HIV 母子感染のリスクは非常に高い。陣痛発来あるいは前期破水をした場合には、AZT を点滴しつつ可及的速やかに帝王切開を行うことになるが、問題は前述した妊娠週数にある。妊娠 33 週未満の分娩では、HIV 母子感染率は正期産の 6 倍増加するとした報告もある。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。

d. 胎内感染のリスク

無治療の場合の母子感染は 1-3 割に生じるとされているが、母乳を与えない場合には母子感染の約 7 割は分娩時に、約 3 割は胎内感染といわれており、また胎内感染の時期は分娩に近い時期に多いようである。

胎内感染のリスクとして最も重要な点は母体の HIV RNA 量と考えられており、当然ながら HIV 感染妊婦の HIV RNA 量を下げることが最も重要な治療目標である。

そのほかのリスクファクターとしては、母親が AIDS であるなど HIV 感染の進行した状態、性感染症の合併、麻薬の使用、喫煙、不特定多数との無防備なセックス、切迫早産・早産、前期破水、常位胎盤早期剝離、絨毛膜羊膜炎などであり、予防的視点も含め、これらに十分対応できることが肝要である。

先にも述べたが、切迫早産・早産、前期破水の徴候およびその原因となりうる膣炎・頸管炎には注意を要する。

5 分娩時の対応

(1) 分娩時・帝王切開時に使用する薬剤

cART を実施したにもかかわらず、妊娠 36 週の HIV RNA 量が検出感度以上の場合には、分娩方法に関係なく AZT の点滴を行う。HIV 感染が不明の妊婦が陣痛発来のため来院した場合には、迅速 HIV 検査を行い、陽性であれば確認検査を待たずに AZT の点滴を開始する。

AZT の静脈投与は HIV RNA 量が検出感度未満であれば推奨しない。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 コピー /mL を超える場合は AZT 静脈投与を支持している

(2) 分娩時に使用する薬剤の注意点

- ・ 分娩前に投与していた抗 HIV 薬は、分娩中や、選択的帝王切開のスケジュールに合わせてできるだけ定期的に内服する。
- ・ AZT を含んだ cART を行なっている場合は、分娩中 AZT は点滴で投与し、他の薬剤は内服で継続する（現在では皆無と思われる）。
- ・ AZT の耐性があり AZT を含まない抗 HIV 薬を投与している場合も、分娩中は AZT の点滴を行い、児には AZT を経口で投与する。

・分娩前に抗 HIV 薬を内服していない HIV 感染妊婦が陣痛発来のため来院した場合は、分娩中の AZT の点滴と、出産後に児へ 6 週間の AZT シロップの投与を行う。

(3) 点滴用 AZT、AZT シロップの入手・保管法

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

(4) 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
初めの 1 時間を 2mg/kg/時、その後の 2 時間を 1mg/kg/時、計 3 時間点滴。
例) 体重 50kg の妊婦：100mg/時で 1 時間 + 50mg/時で 2 時間 = 200mg = 1 vial
体重 80kg の妊婦：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 の調整法
グルコース溶液 (Glu) に溶解する。濃度は 2 ~ 4mg/mL とする。
- ③調整の実際
2 バイアル (400mg/40mL) + 5%Glu 160mL (= 2mg/mL)
体重 50kg の妊婦で 7 時間分、体重 80kg の妊婦で 4 時間分で調整する。
注) 4 バイアル (800mg/80mL) + 5%Glu 320mL (= 2mg/mL)
体重 50kg の妊婦で 15 時間分、体重 80kg の妊婦で 9 時間分は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。

表 3 HIV 母子感染予防を目的とした抗 HIV 薬の短期療法

薬剤	根拠	分娩中の母への投与	出産後の児への投与	母子感染率	利点	欠点
AZT	米国での疫学的データ	ACTG076と同様のAZT点滴	ACTG076と同様のAZT内服6週間	10%(プラセボ27%と比較して62%減)	スタンダードな方法	点滴が必要。児に6週間投与するのでアドヒアランスを保つのが困難。児の貧血(可逆性)。

AZT/ 3TC	アフリカでの臨床試験	AZT600mgを陣発時に内服し以降、出産まで300mgを3時間ごとに内服。3TC150mgを陣発時に内服し以降、出産まで150mgを12時間ごとに内服。	AZT4mg/kgを経口で12時間ごとと3TC2mg/kgを経口で12時間ごとを7日間投与。	6週間目の感染率が9%（プラセボ15%と比較して42%減）	経口投与。6週間のAZT投与よりアドヒアランスを保つのが困難ではない。2剤を投与しなくてはならない。	
NVP	アフリカでの臨床研究	NVP200mgを陣発時に1回内服。	出産後48～72時間後にNVP2mg/kgを内服。	6週間目の感染率が12%(AZT投与群、21%と比較して47%減)	費用がかからない。シンプルで投与が容易。	NVP耐性の症例の効果については不明。6週間後にNVP耐性が19%に出現。46%の児が感染。
AZT/ NVP	理論上	ACTG 076と同様のAZT点滴とNVP200mgを陣発時に1回内服。	ACTG 076と同様のAZT内服6週間と出産後48～72時間後にNVP2mg/kgを内服。	データなし	もし母がAZTかNVPに耐性をもっていた場合にも効果がある可能性がある。2剤を用いることの相乗的な効果。	点滴が必要。児に6週間投与するのアドヒアランスを保つのが困難。組み合わせによる付加効果については不明。AZTや他の薬剤と組み合わせた場合でもNVPの耐性が6週間後に15%に出現することが報告されている。

(5) 新生児の処置

・清拭の準備

- ①インファントウォーマに防水シートを敷き、その上にホスピタルマットを敷く。体温低下を防ぐため、取り替えられるように三～四重にしておく。
- ②温水、生理食塩水、イソジン付綿棒を準備する。

・新生児の受け取り、処置（低体温にならないように注意）

- ①防水ガウン、フェイスシールドマスク、足袋、手袋（二重）を装着する。
- ②児を受け取ったら、安全にインファントウォーマへ移送する（足袋を履いているため、転倒に注意）。

- ③児の状態を確認し、必要時蘇生を行いつつ清拭を行う。吸引を行う場合は、粘膜損傷を起こさないように注意して行う。
 - ④すばやく全身の血液をふき取り、温水で清拭(洗浄)する。眼は生理食塩水で眼清拭を行う。
 - ⑤皮膚に傷があるときには、傷口をイソジンで消毒する。
 - ⑥臍帯は長めに切断する（臍静脈カテーテルを挿入する可能性がある場合）。
 - ⑦母子ともに状態が安定している場合は、対面後に新生児室へ搬送する。
- *母子対面は麻酔の方法や施設の基準に準じる。

6 分娩後の対応

(1) 児への対応

- ・出生後の管理は通常の帝王切開により出生した新生児の保育方法に準じる。母児感染の診断の為に採血は状態が安定していれば、出生 48 時間以内に静脈穿刺または手背からの滴下採血で RT-PCR 法による HIV-RNA 定量を行う。血糖値測定のための採血時には足底採血も可である。RT-PCR による HIV-RNA 定量を行う。すべての出生児に AZT 単独、あるいは AZT を含めた併用療法を 6 週間実施する。

< AZT シロップ投与方法 >

生後 6 ～ 12 時間までに AZT シロップの経口投与 (PO) を開始する。投与方法は 1 回量 4mg/kg を 12 時間ごととし、これを生後 4 ～ 6 週まで継続する。シロップの内服が不可能な児では、AZT 注射薬 3mg/kg を 12 時間ごとに経静脈投与 (IV) する。AZT シロップの入手方法については前章を参照のこと。なお、本シロップは常温で保存可能である。

< 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性な代謝物となるが、新生児ではグルクロン酸抱合の代謝機構がまだ未熟なため、AZT の半減期は延長する。早産児では、その代謝機構はさらに未熟であり、AZT のクリアランスはさらに延長していると考えられる。そこで、

- ・在胎 30 週以後 35 週未満：2mg/kg PO (あるいは 1.5mg/kg IV) を 12 時間ごと、2 週間経過後は 3mg/kg PO (2.3mg/kg IV) で投与する。
- ・在胎 30 週未満：2mg/kg PO (1.5mg/kg IV) を 12 時間ごと、4 週間経過後は 3mg/kg PO (2.3mg/kg IV) で投与する。

< AZT 投与による副作用 >

AZT 投与による合併症として、貧血が報告されているため、血液一般検査を AZT の投与前、投与後に行う。おおむね生後 12 週までに改善するが、貧血の程度により、エリスロポイエチン投与や輸血を考慮する。また、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の報告もあることから適宜検査を追加する。

HIV の母子感染予防対策（妊娠・分娩中の母体と新生児への抗ウイルス薬投与、選択的帝王切開術、断乳のすべて）が実施された場合の感染率は 1% 未満であること、および生後 4 週間までに繰り返された採血で HIV の PCR が陰性であった場合、非感染である確率が 100% に近いことから、AZT による重篤な副作用が懸念される場合は、その投与期間を 4 週間程度に短縮する検

討が可能である。

< AZT を含めた併用療法 >

以下の状況では①または②の併用療法を検討する。対象は正期産児のみである。

- ・分娩までに母体の HIV 感染が十分にコントロールされていなかった。
- ・ HIV 感染事実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 感染事実が分娩直後に判明し、母体が HIV 母子感染予防対策を受けていなかった。
- ・母体が薬剤耐性 HIV に感染している。

① NVP (生後 14 日以内) 併用: AZT に追加する場合、初回を生後 48 時間以内、2 回目を初回の 2 日後、3 回目を 2 回目の 4 日後に 1 日 1 回経口投与する (投与量は、体重 1.5 ~ 2 kg : 8mg、> 2kg : 12mg)。

② 3TC (生後 4 週まで) 併用: AZT に追加する場合、2mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。AZT + 3TC では貧血および顆粒球減少のリスクが高いことから、AZT と NVP の併用が今後検討されるべきである。

①②とも安全性・有効性に関して国内外ともに十分なデータが存在しないことから、使用にあたっては小児 HIV 診療の専門家と相談し、母親・家族と協議することが必要である。

<ニューモシスチス肺炎 (Pneumocystis jirovecii pneumonia : PCP) の予防>

感染児では、PCP の予防投薬を行わなければ、1 歳 (特に生後 3 ~ 6 か月) までに少なくとも 12% が発症すると推定される。PCP はいったん発症すると急速に進行し致命率も高いため、予防投薬は重要かつ有益である。

対象は、感染妊婦から出生した後、非感染と診断されていない児である。HIV の母子感染予防対策 (妊娠・分娩中の母体と新生児への抗ウイルス薬投与、選択的帝王切開術、断乳のすべて) が実施された場合の感染率は 1% 未満であること、および生後 4 週頃までに繰り返された採血で HIV の PCR が陰性であった場合、非感染である確率が 100% に近いことから、PCP に対する予防投薬は割愛される傾向にある。

生後 6 週から開始し、HIV 非感染が確認されない限り、1 歳までは CD4 にかかわらず継続する。予防投薬の第一選択剤は ST 合剤であり、トリメトプリム (TMP) として 150mg/m²/ 日を分 2 (または分 1) で 3 投 (連続または隔日) 4 休の経口投与を行う。

<新生児・乳幼児における診断基準>

母児感染予防対策としての出生児に対する生後 6 週までの抗 HIV 薬投与を行いつつ、感染の有無を診断するためのウイルス学的検査 (RT-PCR による HIV-RNA 定量) を進める。

- ・ RT-PCR は生後 48 時間以内、生後 14 日、生後 1 ~ 2 か月、生後 3 ~ 6 か月の計 4 回行う。さらに HIV 非感染を確定するために、生後 18 か月 (移行抗体が消えた頃) にウイルス抗体検査を行う。
- ・ 感染の成立は、2 回の異なる時期の血液検査が陽性的の場合 (但し臍帯血を除く) とする。検査結果が陽性であった場合には、直ちに新たな検体を用いて再検し診断を確認する。生後 48 時間以内の陽性は胎内感染を示唆する。
- ・ 非感染の診断は、生後 1 か月以降に行った 2 回以上の PCR (1 回は生後 4 か月以降) が陰性であった場合、HIV の感染はほぼ否定できる。生後 18 か月で低 γ グロブリン血症がなく、HIV-IgG 抗体陰性で、かつ HIV 感染による症候がなくウイルス学的検査も陰性的の場合、感染

は完全に否定できる。

<予防接種の進め方>

- ・不活化ワクチンは、HIV 感染妊婦から出生したすべての児に接種可能である。非感染の診断が確定する前であっても、ワクチンが標準的に推奨される時期に接種してよい。
- ・生ワクチンは、非感染児に対してはすべて接種可能である。感染児で重度の免疫低下状態(CD4 < 15%) では BCG・麻疹・風疹・おたふく・水痘ワクチンは禁忌とされる。重度の免疫低下状態でない場合は免疫低下が始まる前の乳幼児期に、むしろ積極的に考慮してよいが、感染児へのワクチンは無事に接種できても効果の持続に問題があるとされる。

(2) 産褥の対応

- ・分娩後に抗 HIV 薬を継続するか否かは、いままでの CD4 の最低値や臨床症状、その他の適応により決定する。
- ・分娩後の生理的な体調変化や子育てによる精神的なストレスによりアドヒアランスを維持することが困難になる可能性があり、それらのことを考慮したサポートが必要である。うつ症状によりアドヒアランスの低下を招いているようであれば、精神科での診療が必要になる場合もある。
- ・分娩直前の迅速 HIV 抗体検査が陽性であった症例には、確認検査や HIV 感染症の基本的な初期評価を行い、抗 HIV 薬による予防治療の検討を行う。

<止乳の必要性>

母乳中には多量の HIV が含まれるため、母乳を与える事で時に感染が及ぶ危険性が極めて高い。この事を両親へ説明し止乳を行う。

<止乳に使われる薬剤>

カベルゴリン (カバサル® 錠 0.25mg、1.0mg)

テルグリド (テルロン® 錠 0.5mg)

メチル酸プロモクリプチン (パーロデル® 錠 2.5mg)

上記3剤とも CYP3A4 によって代謝される。褥婦が分娩後もプロテアーゼ阻害薬を継続している場合は、CYP3A4 阻害によって上記薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。消化器症状(嘔気、嘔吐、便秘)、精神・神経症状(頭痛・眩暈)に注意する必要がある。しかし、上記薬剤を使用しない場合、断乳が褥婦に苦痛をもたらすことも多い。カベルゴリンは、1回の投薬で断乳できることが多く、副作用が出る可能性は低い。以上より、上記薬剤の使用は HIV 非感染の褥婦とほぼ同様に可能である。

<服薬継続に関する支援>

産後は、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、患者の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。患者のアドヒアランスの再確認とともに家族の協力体制の確認を行い、場合によっては保健センターの保健師・助産師のサポートや地域の子育て支援サービスの利用を勧め、環境調整することも必要である。

また、子宮頸癌スクリーニング、定期的な予防接種、産後のうつ症状の有無、薬物依存治療な

どの総合的なヘルスケアの提供を行う必要もある。

7 未受診妊婦（飛び込み分娩）の対応

わが国では現在は妊婦健診を受けている 99%以上の妊婦が妊娠初期に HIV 検査を受けるようになり、これらの妊婦において HIV 母児感染はほとんど見られなくなった。しかしながら未受診妊婦も少なからず存在するのが現実であり、現実の中で HIV 母児感染が散見される。これらの未受診妊婦が分娩前の HIV 一次検査で陽性となった場合が問題となる。分娩後に HIV 検査で陽性と出た場合は、とりあえず止乳し、すみやかに確認検査を施行する。分娩そのものは一般のスタンダード・プリコーションで対応されていれば問題はない。以下に未受診妊婦の問題点を列挙する。

- ・飛び込み分娩の多くは受診後、短時間で分娩に至る場合が多い。従って専門医療病院へ紹介する余裕や帝王切開をする時間的余裕が無い場合が多い。
- ・真の HIV 陽性者（確認検査で陽性）はスクリーニング陽性の数%に過ぎない。
- ・真の HIV 陽性者か否かを分娩までに知る事がほとんどの場合できない。
- ・AZT などの抗 HIV 薬を常備している施設は限られ、実際に投与できる機会が無い。

いずれにしても、以下の予防措置をとる（『HIV 感染妊娠に関する診療ガイドライン』「第 7 章未受診妊婦への対応」を参照）。

- ①分娩までの時間的余裕がある場合はエイズ治療拠点病院に紹介もしくは搬送する。
- ②搬送の時間がないと判断した場合でも、近隣のエイズ治療拠点病院に連絡し、対応経験のある産科医師、感染症専門医師、小児科医師や助産師と連絡をとる。エイズ治療拠点病院から緊急で AZT 静注薬や新生児への投与薬剤を搬送可能な場合は、柔軟に対応する。

当該施設で帝王切開がまにあう状態であれば、緊急帝王切開術を行う。まにあわない状態であれば、スタンダードプリコーションを徹底して経膈分娩を試みる。

新生児に関しては、家族と相談のうえ、HIV に感染している可能性が高ければ（妊婦本人またはパートナーが HIV 感染多発地域の出身など）、エイズ治療拠点病院へ搬送し、cART を開始する。

米国のガイドラインでは、確認検査の結果を待たずに抗 HIV 薬の投与が勧められているが、絶対的に HIV 感染妊婦が少ない日本においてスクリーニング検査の結果のみで同様の処置をすることにはかなり問題がある。また米国と同様に抗 HIV 薬の投与をしようにも、現実的にはほとんどの施設で薬の常備がなく、可能な施設はきわめて限られている。

このため、近隣のエイズ治療拠点病院に連絡し、かつ確認検査を早急に進めていく。場合によっては 2 種類以上の HIV 抗原抗体スクリーニング検査を施行し、その結果や抗体価も考慮する。

また、分娩後に HIV 検査で陽性と出た場合は、とりあえず止乳し、速やかに確認検査を施行し、真の陽性であることが確認できれば HIV 専門医療機関に紹介する。

分娩そのものは、一般のスタンダードプリコーションで対応されていればなんら問題はない。

■参考文献■

- 1) HIV 母子感染全国調査研究報告書・令和元年度
- 2) HIV 母子感染予防対策マニュアル第 8 版 2019 年 3 月
- 3) 産科婦人科診療ガイドライン 産科編 2020 日本産婦人科学会／日本産婦人科医会
- 4) HIV 感染妊婦に関する診療ガイドライン初版 2018 年 3 月
- 5) HIV 感染症「治療の手引き」第 23 版 日本エイズ学会、HIV 感染治療委員会 2019 年 11 月発行

(周産母子センター 古瀬 優太、長 和俊 2020.09)