

原 著

わが国における HIV 母子感染の現況
—全国の病院小児科へのアンケート調査から—

尾崎 由和¹⁾²⁾, 外川 正生²⁾, 葛西 健郎²⁾, 大場 悟²⁾, 國方 徹也²⁾, 吉野 直人²⁾,
榎本てる子²⁾, 戸谷 良造²⁾, 喜多 恒和²⁾, 和田 裕一²⁾, 塚原 優己²⁾, 稲葉 憲之²⁾

¹⁾ 国立病院機構大阪医療センター小児科, ²⁾ 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「周産期・小児・生殖医療における HIV 感染対策に関する集学的研究」班

目的: HIV 感染女性から出生した児について, HIV 母子感染 (MTCT) 予防対策の効果を検証すること。非感染児における抗ウイルス薬曝露の影響を調査すること。感染児における病態と診療実態を調査すること。

方法: 8 年間にわたり, 全国の病院小児科にアンケート調査を行った。一次調査で HIV 感染女性から出生した児を診療した経験があるかどうかを質問し, 経験のある施設に対して, 詳細な二次調査を行った。また 2004 年度に非感染児, 2005 年度に感染児に対しての追跡調査を行った。

結果: 2006 年度までに把握できた HIV 感染女性から出生した児は 287 例で, うち 42 例に MTCT を認めた。MTCT 率は, 1996 年以降の予防対策の徹底 (母児への抗ウイルス薬療法, 予定帝王切開分娩, 断乳の全て) により 0.6% まで低下した。非感染児では新生児期に貧血を認めた例が多かった。感染児 42 例の転帰は無症状 23 例, 中等症 1 例, AIDS 3 例, 死亡 11 例, 転帰不明 4 例であった。4 歳以上で経過観察されている 26 例のうち, 22 例に多剤併用療法が行われていた。

結論: MTCT 予防対策により母子感染率は 0% に近づいている。この効果を継続するためには妊婦 HIV 抗体検査実施率を 100% にすることが重要である。児への副作用の問題があり, 現在の MTCT 予防策が適切かどうかは, 今後とも検討が必要である。年長感染児では多剤併用療法導入が進み, 病状の安定している例が増えている。

キーワード: HIV/AIDS, 母子感染予防, 抗ウイルス療法, アンケート調査, 病院小児科

日本エイズ学会誌 10 : 107-117, 2008

緒 言

厚生労働省エイズ動向委員会の報告¹⁾によると, わが国では母子感染 (MTCT) による HIV 感染者はまだきわめて少ない。しかし HIV 感染者は年々増加を続けており, 平成 18 年では日本国籍女性は 49 件と前年 (32 件) から増加している¹⁾。これに伴い HIV 感染女性から出生する児もさらに増加していく可能性が高く, MTCT を予防することは今後とも重要であると考えられる。

MTCT 予防に関しては, The Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol (PACTG) 076 により妊婦と新生児に zidovudine (ZDV) を投与することが有効であるとの報告²⁾以降, 抗ウイルス療法 (ART) を用いた対策が進んだ。さらに 1998 年頃から妊婦に多剤併用療法 (HAART) が行われるようになり^{3,4)}, また陣痛発来前の予定帝王切開 (C/S) が有効であると報告されている^{4,5)}。現在わが国では, 妊婦

に ART (近年は HAART が中心) を行い, 分娩様式は予定 C/S とし, 出生した児には ZDV を 6 週間服用させ, さらに母乳を投与しないという方法がスタンダードとなっている⁶⁾ が, 外国と比較して症例数が非常に少ないため, MTCT 予防対策の評価は不十分であった。

また HIV 感染女性から出生した児が, わが国においても少しずつ増加するにつれ, 感染児における問題点, 非感染児における MTCT 予防の影響を検討する必要がでてきているが, やはり症例数が少ないため, 個々の医師の経験は限定的なものとなっている。

われわれは 1999 年度から 8 年間にわたり, 全国の病院小児科にアンケート調査を実施することで, わが国における HIV 母子感染の現況を把握してきた。これにより, わが国におけるこれまでの MTCT 予防対策の効果を調査・検証し, また非感染児における抗ウイルス薬曝露の影響, および感染児における病態と診療実態を調査したので報告する。

方 法

1999 年度以降 8 年間にわたり, 毎年 2 段階の郵送アンケート法によって症例の収集を行った。一次調査では, 全

著者連絡先: 尾崎由和 (〒540-0006 大阪市中央区法円坂 2-1-14 国立病院機構大阪医療センター小児科)
Fax: 06-6943-6467

2007 年 7 月 12 日受付; 2008 年 3 月 26 日受理

国の小児科を標榜する病院すべてに対し、HIV 感染女性から出生した児を診療した経験があるかどうかを質問し、返信はがきにより回答を得た。経験ありと回答した施設に対して、詳細な二次調査票を発送し、分娩方法、妊娠中および新生児への ART の有無、HIV 母子感染の有無、児の予後などを調査した。児の感染の有無については、血中の HIV 抗原検査が陽性の場合には感染例、生後 1 カ月以降および生後 4 カ月以降に測定した 2 回の血中 HIV 抗原検査が陰性の場合には非感染例、どちらにも当てはまらないものは未確定例とした。

また 2004 年度に、非感染児に対する追跡調査を行った。1998 年以降に出生した症例のうち 30 施設、68 例に対してアンケート調査を行い、21 施設、50 例から回答を得た。さらに 2005 年度には、感染児に対する追跡調査を行った。当研究班がこれまでに把握したデータベースから国内に現存すると思われる 15 施設 26 例のうち、追跡調査の協力が得られた 13 施設の 24 例を対象とした。

統計解析については、計量データは t 検定（両側）で比較し、計数データは χ^2 検定で比較した。有意水準は $P < 0.05$ とした。

〈個人情報保護への配慮について〉

研究計画は分担研究者（外川正生）が所属する大阪市立総合医療センターにおいて、倫理委員会の審査と承認を受け、患者へ説明し同意を取得することを原則として調査を実施した。アンケートには個人名は記載せず、症例は施設ごとに番号をつけて暗号化し、データは大阪市立総合医療

センターで一元管理した。

結 果

1. 2006 年度の病院小児科一次・二次調査

2006 年度における一次調査では、小児科廃止等による返送を除いた有効送付数は 3,200 件、有効回答数は 1,511 件であり、回答率は 47.3% であった。一次調査では、21 施設 30 例の新規または未報告の診療経験があるとの回答が寄せられた。さらに私信によって調査施設を追加し、最終的には、32 施設のべ 40 例を把握した。この 32 施設に対して調査を行ったところ、3 施設は実際には症例経験がなく、対象施設数 29、対象患者数 40 であることがわかった。40 例の内訳は新規 30 例、未報告 10 例であった。以上から、2006 年度は最終的に 29 施設の 40 例について二次詳細調査を依頼し、2007 年 1 月 16 日までに、13 施設から 22 例の回答を得た。1 施設は本調査に対する患者同意が得られず回答不能との返事であった。従って 46% (13/28) の施設が回答することによって 56% (22/39) の症例について回収することができた。この 22 例を解析すると、複数施設からの重複報告症例が 1 例、過去の報告に同一症例が認められるものが 4 例含まれていた。従って、新規報告は 17 例であった。この 17 例中、感染例は 1 例、非感染が 11 例、未確定が 5 例であった。

この結果、過去の報告と合わせ、小児科調査による出生児の累計は、重複報告を除くと 287 例となり、その内訳は感染 42 例、非感染 199 例、未確定・不明 46 例となった。

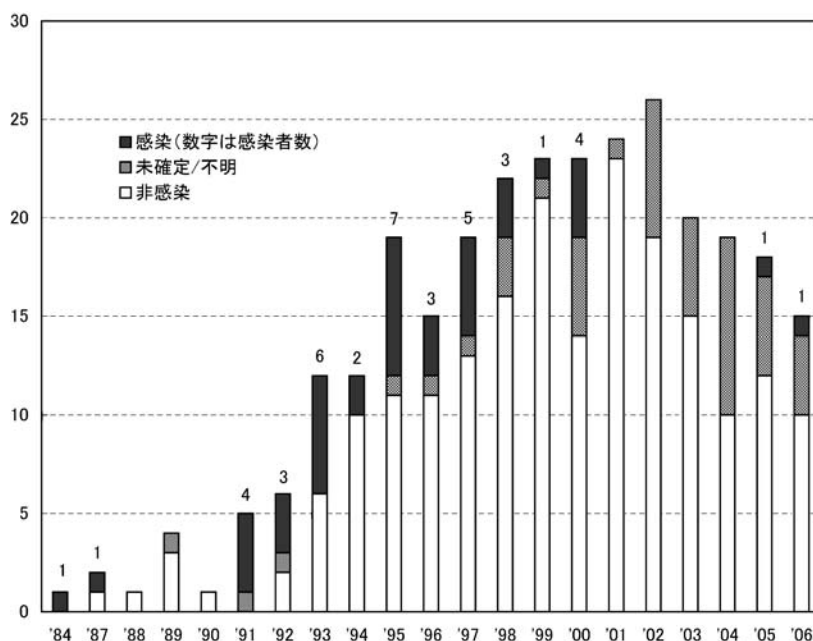


図 年次別出生数と感染状況

2. 全調査期間の累計 287 例の分析

i) 年次別出生数と感染状況 (図) : 児の出生は 1984 年から 2006 年にかけて分布した。感染例は 1984 年から 2000 年, および 2005 年と 2006 年に分布し, 1995 年の 7 人をピークにそれ以後は減少傾向を示した。

ii) 地域別出生数と感染状況 (表 1) : 東京が 64 例と多く, 以下千葉 30 例, 大阪 28 例, 愛知 27 例とこの 4 都府県で 51.9% と過半数を占めた。一方北海道から九州まで全国的な広がりも認められた。児の感染例は関東甲信越が 19 例と多いが, 外国で出生した例も 10 例と多かった。

iii) 母親の国籍 : 母親の国籍は日本 123 (42.9%), タイ 74 (33.5%), ブラジル 24 (10.9%), ケニア 16 (7.2%), フィリピン 11 (5.0%), 中国 10 (4.5%) が多かった。一方, 児の感染率はインドネシア 100%・ミャンマー 66.7%・ケニア

50.0%・中国 30.0%・タンザニア 28.6% などで高く, 日本は 9.8% であった。

iv) 年次別 MTCT 予防対策とその効果 (表 2) : 年次別, 分娩様式別および ART の実施別に MTCT の状況を調べた。年単位のアンケート調査という性格上, 調査時には観察期間が短いために未確定・不明とされている症例が存在するが, これらの症例のうちでのちに感染例となったものは報告されていないため, ここからは未確定・不明を非感染として扱い, ひとつの群として解析した。分娩様式別の MTCT 率は, 予定 C/S : 7/212 (3.3%), 緊急 C/S : 4/19 (21%), 経膈 : 26/50 (52%), 不明 : 5/6 (83%) であった。予定 C/S 群における感染例は 1997 年以降途絶えていたが, 2005 年に 1 例発生した。この例は, 外国人母の感染が妊娠前から判明していて, 予定 C/S は行ったものの, 理由

表 1 地域別出生数と感染状況

ブロック	都道府県	出生数	感染	非感染	未確定・不明
北海道	北海道	5	1	4	0
東北	青森	1	0	1	0
	岩手	1	0	1	0
	宮城	5	0	4	1
	秋田	1	0	0	1
	山形	0	0	0	0
	福島	0	0	0	0
関東・甲信越	茨城	9	3	6	0
	栃木	7	1	4	2
	群馬	3	0	3	0
	埼玉	11	1	8	2
	千葉	30	7	18	5
	東京	64	6	52	6
	神奈川	17	1	13	3
	新潟	3	0	1	2
	山梨	3	0	3	0
	長野	6	0	5	1
北陸	富山	1	1	0	0
	石川	0	0	0	0
	福井	2	0	2	0
東海	岐阜	1	0	0	1
	静岡	17	0	11	6
	愛知	27	0	22	5
	三重	3	1	2	0
近畿	滋賀	2	2	0	0
	京都	2	0	2	0
	大阪	28	2	18	8
	兵庫	2	0	2	0
	奈良	1	0	1	0
	和歌山	0	0	0	0
中国・四国	鳥取	0	0	0	0
	島根	0	0	0	0
	岡山	0	0	0	0
	広島	2	1	1	0
	山口	0	0	0	0
	徳島	0	0	0	0
	香川	0	0	0	0
	愛媛	1	0	1	0
	高知	1	0	1	0
	九州	福岡	4	0	3
佐賀		0	0	0	0
長崎		0	0	0	0
熊本		0	0	0	0
大分		0	0	0	0
宮崎		0	0	0	0
鹿児島		6	2	2	2
沖縄	3	2	1	0	
不明		2	1	1	0
外国		16	10	6	0
合計		287	42	199	46

表 2 年次別 MTCT 予防対策とその効果

出生年	出生数	予定帝王切開分娩						緊急帝王切開分娩						経膈分娩						分娩様式不明					
		母児とも 投薬なし	母のみ	児のみ	母と児	投薬 不明	合計	母児とも 投薬なし	母のみ	児のみ	母と児	投薬 不明	合計	母児とも 投薬なし	母のみ	児のみ	母と児	投薬 不明	合計	母児とも 投薬なし	母のみ	児のみ	母と児	投薬 不明	合計
1984	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
1987	2 (1)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1988	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1989	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
1990	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1991	5 (4)	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1992	6 (3)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2)	0	0	0	0	1 (1)
1993	12 (6)	4 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (4)	0	0	0	0	1 (1)
1994	12 (2)	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (1)	0	0	0	0	0
1995	19 (7)	4 (1)	2 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (4)	0	0	0	0	1 (1)
1996	15 (3)	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2)	0	0	0	0	0
1997	19 (5)	3	2	3	6 (1)	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
1998	22 (3)	2	2	1	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2)	0	1	0	0	0
1999	23 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0	0
2000	23 (4)	0	0	0	14	2	17	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2)	0	0	0	0	2 (1)
2001	24	0	0	0	20	1	22	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2002	26	0	0	0	21	0	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2003	20	0	0	0	16	0	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
2004	19	0	0	0	18	0	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2005	18 (1)	0	1	1 (1)	13	0	15 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
2006	15 (1)	0	0	0	13	0	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
総数	287 (41)	26 (3)	13 (1)	9 (1)	154 (1)	10 (1)	212 (7)	11 (4)	1	7	0	19 (4)	39 (23)	3 (1)	4	4 (2)	50 (26)	4 (4)	1	1 (1)	1	1 (1)	6 (5)		

() 内は児のHIV陽性数再掲

は不明であるが、ART が児に対してのみ行われた例である。また 2006 年の感染例は母が外国人であり、経膈での分娩直後に母体感染が判明した例で、児のみに ART が行われたが、MTCT を防ぐことができなかった。

v) 予定 C/S 群における MTCT 予防効果 (表 3) : 現在のわが国におけるスタンダードな MTCT 予防対策の効果を検証するため、予定 C/S 群を、母児の ART の有無により、母児とも ART あり、どちらかあるいは両方に ART なし (ART 不完全群)、ART 不明の 3 群に分け比較した。母児とも ART ありの群では、感染率は 1/154 (0.6%) と、統計学的に有意に低かった (この感染 1 例は母が外国人であったために、言葉の問題で服薬指導が不十分であったとのことである)。他の 2 群ではいずれも 10% 程度の比較的高い感染率であった。

vi) 児の HIV 感染・非感染と周産期因子 (表 4) : MTCT の有無で周産期因子に差があったかどうかを検討した。感染群と非感染群において、在胎週数は 37.9 ± 2.6 対 36.1 ± 1.6 、出生体重は $3,102 \pm 573$ g 対 $2,577 \pm 407$ g と有意差を認めしたが、Apgar score では 9.4 ± 0.5 対 9.0 ± 0.9 と有意差を認めなかった。

vii) 母体 ART と周産期因子 (表 5) : 母体 ART 実施の有無によって周産期因子に差があったかどうかを検討した。ART 群と非 ART 群において、在胎週数は 36.0 ± 1.0 対 36.9 ± 2.3 、出生体重は $2,555 \pm 379$ g 対 $2,780 \pm 547$ g と有意差を認めしたが、Apgar score では 9.0 ± 0.9 対 9.2 ± 0.8 と有意差を認めなかった。

3. 非感染児 50 例についての検討

2004 年度に行った 50 例の追跡調査について検討した。追跡期間は 2 カ月から 5 年 2 カ月で平均 2 年 1 カ月であった。母親の国籍は日本 28 例、外国 21 例、不明 1 例、母親の妊娠中における治療は ZDV 単独 14 例、ZDV+Lamivudine 2 例、HAART 33 例、不明 1 例、分娩様式は予定 C/S 48 例、経膈 1 例、不明 1 例であった。児の在胎週数は平均 36.1 ± 1.2 週、出生体重は平均 $2,473 \pm 312$ g であった。

i) 多くの症例に貧血を認めた。児の経過中最低ヘモグロビン (Hb) について検討した。データの得られた 49 例のうち 38 例 (78%) において最低ヘモグロビンが 10 g/dl 未満の貧血を認めた。母親の妊娠中の治療が ZDV (平均最低 Hb 9.3 ± 1.7 g/dl) か HAART (平均最低 Hb 9.0 ± 1.4 g/dl) かによっては、貧血の程度に統計学的有意差はみられ

表 3 予定 C/S 群における MTCT 予防効果

	症例数	感染	非感染・未確定・不明	感染率 (%)
母児とも ART あり	154	1	153	0.6
ART 不完全	48	5	43	10.4
ART 不明	10	1	9	10.0
予定 C/S 合計	212	7	205	3.3

$$\chi^2 = 8.249, P = 0.0161$$

ART 不完全 : 母児ともに ART なし、またはどちらか一方のみに ART あり

表 4 児の HIV 感染・非感染と周産期因子

		HIV 感染群	HIV 非感染群	P
	症例数	42	199	
	週数記載例	30	191	
在胎週数	Range (w)	29- 41	29- 43	<0.0001
	平均 \pm 1SD (w)	37.9 ± 2.6	36.1 ± 1.6	
出生体重	体重記載例	34	195	
	Range (g)	1568- 4000	1322- 4350	<0.0001
	平均 \pm 1SD (g)	3102 ± 573	2577 ± 407	
Apgar score (5 分値)	Apgar 記載例	12	182	
	Range	9-10	5-10	NS
	平均 \pm 1SD	9.4 ± 0.5	9.0 ± 0.9	

なかった。貧血に対して対策をとられたのは 18 例で、輸血が 4 例、ZDV を規定の 6 週に満たずに中止した例が 8 例、エリスロポイエチンあるいは鉄剤の投与が行なわれた例がそれぞれ 9 例、8 例であった（重複あり）。

ii) 貧血以外の症状を伴った症例を 6 例認めた（表 6）。奇形の 2 例、精神運動発達遅延の 3 例に関しては、各症例とも ART との関連性は強くないと考えられていた。

iii) 突然死の 1 例について述べる。母親の妊娠中の治療は ZDV + Lamivudine + Nelfinavir、在胎 35 週 6 日、予定 C/S にて出生した。出生体重 2,234 g、Apgar score 10/10、出生時の Hb は 9.5 g/dl であった。その後貧血が進行、生後 2 週で Hb が 6.0 g/dl まで低下したため、ZDV を中止し輸血がおこなわれた。生後 2 カ月に突然死となったが、経

過の詳細は不明であり、剖検もされなかったため、原因はわかっていない。

4. 感染児 42 例についての検討

2005 年度に行った 24 例の追跡調査を含め、感染児 42 例について検討した。

i) 初診時の状態（表 7）：初診年齢は 0 歳から 12 歳と幅があり、MTCT による HIV 感染小児に、早期発症群と長期未発症群とがあることがうかがわれる。初発症状の検討では、無症状で検査によって発見された例が 17 例と約 4 割を占めた。呼吸障害が 13 例、カンジダ症が 4 例と多かったが、3 歳以下の早期発症例では体重増加不良、歩行障害もそれぞれ 2 例を認めた。

ii) 最終受診時の状態（表 8）：臨床病期⁷⁾ の N（無症状）：

表 5 母体 ART と周産期因子

		ART 群	非 ART 群	P
症例数		178	94	
週数記載例		175	75	
在胎週数	Range (w)	29- 39	29- 43	< 0. 01
	平均±1SD (w)	36. 0±1. 4	36. 9±2. 3	
体重記載例		175	84	
出生体重	Range (g)	1322-3682	1434-4000	< 0. 01
	平均±1SD (g)	2555±379	2780±547	
Apgar 記載例		167	55	
Apgar score (5 分値)	Range	5-10	7-10	NS
	平均±1SD	9. 0±0. 9	9. 2±0. 8	

表 6 非感染児のうち特記すべき症例

症状	母の診断時期	妊娠中治療	在胎週数	特記事項
突然死	妊娠中	HAART	35 週 6 日	Hb 6. 0 g /dl、輸血 2 カ月時突然死
口蓋裂・合指症	妊娠中	ZDV	36 週 2 日	関連は否定的
左手指低形成	妊娠前	HAART	36 週 1 日	関連は不明
精神運動発達遅延	妊娠前	HAART	31 週 3 日	PVL、West 症候群 関連は否定的
精神運動発達遅延	妊娠前	ZDV + Lamivudine	35 週	Hb 8. 1 g /dl、輸血
精神運動発達遅延	妊娠前	ZDV	35 週	詳細不明

PVL: 脳室周囲白質軟化症

表 7 感染児の初診時の状態

初診年齢(歳)	症例数	無症状・検査	呼吸障害	真菌症	体重増加不良	歩行障害	中耳炎	リンパ腫腫大	肝障害	肝腫腫	被虐待児	帯状疱疹
0	17	7	5	2	2				1	1		
1-3	13	6	3	1		2	1				1	
4-8	8	3	3	1				2				1
9-12	4	1	2	1			1					

(重複あり)

表 8 感染児の最終受診時の状態

最終受診年齢(歳)	無治療				AZT		HAART		AIDSまたは死亡の比率		
	無症状	B	AIDS	死亡	帰国・不明	死亡	帰国	無症状		AIDS	死亡
0	2	1	1	1	1	1				1	51.7%
1-3			5				1				83.3%
4-8	2				1			8	2	1	21.4%
9-12	1	1						6		1	11.1%
13-								4			0.0%
不明				1	1						50.0%

23例, B(中等症):1例, AIDS:3例, 死亡:11例, 帰国または不明:4例であった。3歳以下の群でAIDSまたは死亡の率が高い傾向があった。4歳以上で経過観察されている26例のうち, 22例にHAART治療が行われ, そのうち18例が無症状で経過していた。

iii) 追跡調査の結果:24例の追跡調査では, このうち22例が現在もフォローされていた。この中で, 告知の問題, カウンセリングの問題が明らかになった。本人への告知がなされているものは22例中7歳から16歳の4例であった。主治医の意見では, 告知および性教育は小学校高学年, 思春期までには行いたいというものが多かった。カウンセリングの実施は家族のみ4例, 本人と家族の両方が8例, ともになし10例で, 14歳以上では全例両方が受けていた。

考 察

HIV感染女性から出生した児は, 医療的介入が全くなければ, 15%から40%程度がMTCTを起こし, HIV陽性になるとされている²⁾。1994年, PACTG 076のプロトコルにより妊婦および新生児にZDVを投与することで, 感染率が約2/3になることが報告された²⁾。以後ARTを用いたMTCT予防対策が広く行われるようになり, さらに1998年ごろからは妊婦にHAARTを用いてMTCT予防を行う対策が進んできた^{3,4)}。一方陣痛発来前の予定C/SによってもMTCT率を下げられることが報告された⁵⁾。先進国で広くHAARTが用いられ妊婦のviral loadが低い場合には, C/Sの効果を疑問視する意見^{8,9)}もあったが, 先進国においてもC/SによりさらにMTCT率が低下するという報告もでている⁴⁾。また母乳により児にHIVが感染することもわかっており^{10,11)}、先進国では母乳を禁止することが一般的に行われているが, 途上国では資源的, 社会的な面から必ずしも母乳を禁止できていない^{11,12)}。

一方MTCTにより感染した児については, 近年HAARTが導入され, 予後は改善しつつある¹³⁻¹⁵⁾。また感染が成立しなかった児について, ARTの影響と思われる貧血^{16,17)}、ミトコンドリア機能異常の報告¹⁸⁾がみられる。

これらの報告はすべて外国のものである。わが国においては, HIV感染女性から出生した児は, 感染の成立の有無にかかわらず, 非常に少数であるために, 彼らの健康問題について論じるとき, 現状ではこれら外国の報告を参照, 引用することが多い。しかし, 国情や人種の違いによって薬物治療の効果や影響に差異が存在する可能性があり, わが国におけるMTCTの現況調査, 児の追跡調査を行うことは重要であると考えられる。

本研究では8年間にわたり, 全国の病院小児科に対してアンケート調査を行い, 2006年度までに287例のHIV感染女性から出生した児を把握した。287例の内訳は感染42

例, 非感染199例, 未確定・不明46例となった。未確定・不明の例は, 観察期間が短いために非感染との判断を保留されている例であり, 後に感染例となった報告はないことから, 非感染群に算入すべき例であると考えられる。

最近の欧米からの報告をみると, 1997年から2000年に行われたPACTG 316において, 米国でのMTCT率は1.64%(16/978), 欧州のMTCT率は1.08%(4/372)と報告されている¹⁹⁾。European Collaborative Studyの報告⁴⁾では, 2001年から2002年の欧州でのMTCT率は0.99%であった。またスウェーデンでは, 1999年から2003年のMTCT率は0.6%(1/172)であったという²⁰⁾。わが国のMTCT率は, 1996年以降の予防対策により低下し, 現在のスタンダードである母児へのART, 予定C/S分娩, 断乳の全てが行われた場合には, 0.6%とほぼ完璧に予防できるようになった。これは欧米の報告と比較しても, 同等あるいはさらに低率であり, 現在の対策の正当性が再確認される結果となった。ただし予防を行うためには, 妊婦のHIV感染を診断する必要がある。当研究班の別の調査によれば, 妊婦のHIV抗体検査実施率は年々上昇しているとはいえ, 2006年でやっと全国平均95.3%となったところである⁸⁾。この検査率を100%にすることが, MTCTを予防するためにもっとも重要であると考えられる。

2001年以降MTCT例は途絶えていたが, 2005年に続いて, 2006年にもMTCT例が1例あった。いずれも母親は外国人である。2005年例は母親の感染が既知であるにもかかわらず母体ARTが省略されていた。2006年例は妊娠中の抗体検査が未施行であったため妊娠中の対策がとられず, 経膈分娩後に断乳と児へのARTが開始された例である。いずれも医療へのアクセスが十分にあれば, MTCTは防げた可能性が高いと考えられるが, 言語の問題, 経済的な問題で現状では不十分な症例も存在し, このためわが国でのMTCT例は今後とも一定の頻度で出現することが予想される。MTCTをより確実に予防するためには, すべての妊婦が医療へのアクセスをとりやすい状況を作ることが重要である。

周産期因子の比較においては, 非感染児の在胎週数, 出生体重は感染児のそれと比較して有意に小さな値であった。これは非感染児が36週前後での予定C/Sで出生したのに対し, 感染児のほとんどは母体のHIV感染が見逃されたために予定日前後の出生であったことに起因すると考えられた。Apgar scoreは両群間で有意差がなく, 36週前後で予定C/Sで出生することの新生児管理に与える影響は少ないものと思われる。また, 母体へARTを行った群では, 在胎週数, 出生体重がARTを行わなかった群と比較して有意に小さな値であった。しかし, 個々の症例を見ると子宮内発育遅延をきたした例はなく, これも36週前

後での予定 C/S による出生がより多いための結果と考えられた。

非感染 50 例の検討では、ほとんどの例で母親および児に ART が行われていた。問題点としてまず貧血があげられる。78% の例で最低 Hb が 10 g/dl 未満と、新生児乳児期としても強い貧血を認めた。外国の報告^{16,17)}と比較しても、わが国では貧血の重篤な例が多い。このうち 18 例で貧血に対する対策が行われていたが、その中には児への ZDV 投与が短縮されているものもあり、スタンダードな MTCT 予防法のすべてが施行されている例ばかりではないことがわかった。奇形、精神発達遅延の 5 例は、ART との関連が強く疑われるわけではないが、今後も非感染児の予後を調査していくことで、関連性が検討される可能性がある。突然死の 1 例については、貧血が非常に強かったこと以外、原因に関する情報はないが、今回追跡調査した 50 例のほかにも、突然死の症例が 1 例あるとの情報を得ており、ART と突然死の関連性について、今後さらに検討していく必要がある。これらのことから、現在の MTCT 予防法が適切であるのかは、今後とも検討が必要である。

感染 42 例については、最終観察年齢が 3 歳以下であった群の 13 例中 9 例までが AIDS または死亡の転帰をとった。一方、4 歳を超えて観察が続けられた群は、乳幼児期の重度の免疫不全と日和見感染症を克服した、あるいは免疫レベルの低下が緩慢な群と考えられ、HAART の導入が進み、特に症状を認めていない例が多い。彼らは保育園・幼稚園・小学校・中学校あるいはより上級の集団において健康に生活しているが、告知をどうするかの問題、心理的問題等を抱えていると考えられる。本疾患の管理は、日本においては過去にほとんど経験がないために、今後とも長期間にわたって調査が必要である。

結 語

母児への ART、予定 C/S による分娩、断乳を組み合わせた MTCT 予防の効果は高く、MTCT 率は 0% に近づいている。この効果を維持するためには、妊婦の HIV 抗体検査実施率を 100% に近づけることが重要であり、さらに妊婦が医療へのアクセスをとりやすい状況を作ることが重要である。また非感染児についても経過中貧血等の問題が存在することから、現在の MTCT 予防法が適切であるのかは、今後とも検討が必要である。年長感染児は HAART の導入によって病状が安定し、今後は水平感染予防や告知へ向けて、生活支援等の包括的な診療体制の構築の検討の時期を迎えている。

本報告は、平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）による「周産期・小児・生殖医療におけ

る HIV 感染対策に関する集学的研究」班（主任研究者：稲葉憲之）の分担研究「HIV 感染妊婦より出生した児の実態調査とその解析および HIV 感染妊婦とその出生児に関するデータベースの構築」の知見に基づいた。

文 献

- 1) <http://api-net.jfap.or.jp/mhw/survey/06nenpo/gaiyou.pdf>
- 2) Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, VanDyke R, Bey M, Shearer W, Jacobson RL, Jimenez E, O'Neill E, Bazin B, Delfraissy JF, Culnane M, Coombs R, Elkins M, Moyer J, Stratton P, Balsley J : Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 331 : 1173-1180, 1994.
- 3) Cooper ER, Charurat T, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, Hayani K, Handelsman E, Smeriglio V, Hoff R, Blattner W : Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J AIDS* 29 : 484-494, 2002.
- 4) European Collaborative Study : Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 40 : 458-465, 2005.
- 5) Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, Bongain A, Benifla JL, Delfraissy JF, Blanche S, Mayaux MJ : Perinatal HIV-1 transmission : Interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French perinatal cohort. *JAMA* 280 : 55-60, 1998.
- 6) 平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策事業「HIV 感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する基礎的・臨床的研究」（主任研究者：稲葉憲之）分担研究「わが国独自の HIV 母子感染予防対策マニュアル作成・改訂に関わる検討」（分担研究者：塚原優己）編：HIV 母子感染対策マニュアル第 4 版。
- 7) Center for Disease Control and Prevention : Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years. *MMWR* 43 (No. RR-12) : p 1-p 10, 1994.
- 8) Stringer JS, Rouse DJ, Goldenberg RL : Prophylactic cesarean delivery for the prevention of perinatal human immunodeficiency virus transmission : the case for restraint. *JAMA* 281 : 1946-1949, 1999.
- 9) Beckerman KP, Morris AB, Stek A : Mode of delivery and the risk of vertical transmission of HIV-1. *N Engl J Med* 341 : 205-206, 1999.

- 10) Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, Richardson B, Overbaugh J, Mwatha A, Ndinya-Achola J, Bwayo J, Onyango FE, Hughes J, Kreiss J : Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1 : a randomized clinical trial. *JAMA* 283 : 1167-1174, 2000.
- 11) Fowler MG, Newell ML : Breast-feeding and HIV-1 transmission in resource-limited settings. *J AIDS* 30 : 230-239, 2002.
- 12) Sullivan JL : Prevention of mother-to-child transmission of HIV—what next? *J AIDS* 34 : S67-72, 2003.
- 13) Canani RB, Spagnuolo MI, Cirillo P, Guarino A : Decreased needs for hospital care and antibiotics in children with advanced HIV-1 disease after protease inhibitor-containing combination therapy. *AIDS* 13 : 1005-1006, 1999.
- 14) de Martino M, Tovo PA, Balducci M, Galli L, Gabiano C, Rezza G, Pezzotti P : Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. *JAMA* 284 : 190-197, 2000.
- 15) Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, Brady M, Johnson GM, Seage GR 3rd, Song LY, Dankner WM, Oleske JM : Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med* 345 : 1522-1528, 2001.
- 16) Le Chenadec J, Mayaux MJ, Guihenneuc-Jouyaux C, Blanche S : Perinatal antiretroviral treatment and hemopoiesis in HIV-uninfected infants. *AIDS* 17 : 2053-2061, 2003.
- 17) European Collaborative Study : Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life : the health of uninfected children born to HIV-infected women. *J AIDS* 32 : 380-387, 2003.
- 18) Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I, Dollfus C, Mayaux MJ, Blanche S : Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants : clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS* 17 : 1769-1785, 2003.
- 19) Newell ML, Huang S, Fiore S, Thorne C, Mandelbrot L, Sullivan JL, Maupin R, Delke I, Watts DH, Gelber RD, Cunningham CK : Characteristics and management of HIV-1-infected pregnant women enrolled in a randomised trial : differences between Europe and the USA. *BMC Infect Dis* 7 : 60, 2007.
- 20) Naver L, Lindgren S, Belfrage E, Gyllensten K, Lidman K, Gisslen M, Ehrnst A, Arneborn M, Bohlin AB : Children born to HIV-1-infected women in Sweden in 1982-2003 : trends in epidemiology and vertical transmission. *J AIDS* 42 : 484-489, 2006.
- 21) 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「周産期・小児・生殖医療における HIV 感染対策に関する集学的研究」(主任研究者：稲葉憲之) 分担研究「妊婦 HIV 検査実施率の全国調査と検査周辺の診療体制の整備に関する研究 (分担研究者：和田裕一) 平成 18 年度総括・分担研究報告書, 2007 年 3 月.

Current Status of Mother-to-Child Transmissions of HIV in Japan : A Questionnaire Survey of Hospital Pediatric Departments Nationwide

Yoshikazu OZAKI¹⁾²⁾, Masao TOGAWA²⁾, Takeo KASAI²⁾, Satoru OHBA²⁾,
Tetsuya KUNIKATA²⁾, Naoto YOSHINO²⁾, Teruko ENOMOTO²⁾, Ryozo TOTANI²⁾,
Tsunekazu KITA²⁾, Yuuichi WADA²⁾, Yuki TSUKAHARA²⁾ and Noriyuki INABA²⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, Osaka National Hospital, ²⁾ National Cooperative Study Group
supported by The Ministry of Health, Labour and Welfare : H15-AIDS-007, H18-AIDS-012

Objective : To verify the effects of preventive measures against mother-to-child transmissions (MTCT) of HIV in infants born to HIV-positive females ; to investigate the effects of exposure to antiviral drugs in non-infected infants ; and to investigate the pathological conditions and diagnoses of infected children.

Method : Over an eight-year period, we conducted a questionnaire survey at hospital pediatric departments throughout Japan. In the primary survey, we asked whether respondent institutions had any experience diagnosing infants born to HIV-positive females, and a detailed secondary survey was then carried out at institutions with such experience. In addition, follow-up surveys were conducted regarding non-infected infants in 2004 and infected children in 2005.

Results : The number of known infants born to HIV-positive females was 287 as of 2006, and MTCT was observed in 42 cases. The rate of MTCT decreased to 0.6% due to thorough preventive measures (including antiviral drug treatments on mothers and infants, cesarean deliveries, and the termination of breast-feeding). In many non-infected infants, anemia was observed in the neonatal period. The 42 infected children exhibited no symptoms in 23 cases, moderate disease in 1 case, AIDS in 3 cases, death in 11 cases, and unknown outcomes in 4 cases. Among the 26 cases that were 4 years old or older, highly active antiretroviral therapy was performed in 22 cases.

Conclusion : Due to the preventive measures against MTCT, the rate of mother-to-child transmissions of HIV is now approaching 0%. It is important to implement HIV antibody tests on 100% of all pregnant women. However, the issue regarding side effects in infants remains unclear, therefore further study is required to clarify whether the current preventive measures against MTCT are appropriate. In long-term infected children, the implementation of highly active antiretroviral therapy is becoming more common and the number of stabilized cases is increasing.

Key words : HIV/AIDS, prevention of mother-to-child transmission, anti-retroviral therapy, questionnaire survey, hospital pediatric departments