

研究ノート

HIV 母子感染予防対策における抗 HIV 療法の有効性と安全性

森 尚義¹⁾, 杉山 謙二²⁾, 谷口 晴記³⁾¹⁾三重県立総合医療センター薬剤部, ²⁾同 小児科, ³⁾同 産婦人科

目的: HIV 母子感染予防対策における ART の有効性と安全性を評価する。

方法: HIV 感染妊婦に対して AZT を含む ART を、かつ出生児に対して PACTG076 プロトコルによる AZT 予防投与を実施した 4 例について、後方視的に観察した。

結果: HIV 感染妊婦の分娩直前の血中 HIV-RNA 量が 3 例で検出感度未満となった。出生児はすべて非感染であった。ところが、出生児の全例でヘモグロビン値の著明な減少を認め、そのうち 2 例が臨床的な貧血を来した。

結論: HIV 母子感染予防対策としての HIV 感染妊婦に対する ART および出生児に対する AZT 予防投与は有効であり、全症例で母子感染を予防することができたが、一方で出生児に重度の貧血を来したことから、出生児に予防投与する AZT の用法・用量や期間について、今後さらに検討する必要があると考える。

キーワード: HIV 感染妊婦, 母子感染予防対策, 多剤併用療法, ジドブジン, 貧血

日本エイズ学会誌 13: 159-163, 2011

序 文

Human immunodeficiency virus (以下, HIV) 感染妊娠において、自然経過をたどった場合には約 30% の確率で母子感染が成立すると言われているが¹⁾、わが国の HIV 母子感染予防対策として、①妊娠早期の HIV スクリーニング検査による感染の診断、② HIV 感染妊婦に対する多剤併用療法 (anti-retroviral therapy: 以下, ART)、③陣痛発来前の選択的帝王切開術、④帝王切開術時の zidovudine (以下, AZT) 点滴静注、⑤出生児への AZT の予防投与、⑥出生児への人工栄養が提唱されており、これらの完全実施で HIV 母子感染率を 0.5% 未満に抑制できることが確認されている^{2~5)}。

HIV 感染妊婦への抗 HIV 療法の、Pediatric AIDS Clinical Trial Group (以下, PACTG) 076 に基づいた AZT 単剤投与が一般的に行われてきたが^{1,6)}、近年では HIV 感染妊婦の血中 HIV-RNA 量を著明に減少させることが HIV 母子感染予防対策に有効であるという理由から AZT を含む ART が行われている^{7,8)}。ところが、成人において AZT による貧血 (インタビューフォームより) が報告され、出生児に対しても同様の注意喚起がなされており^{9,10)}、PACTG076 に基づいた治療により貧血を発症する乳児が複数現れたことも報告されている¹¹⁾。また、HIV 感染妊婦に対する ART も開始時期こそ器官形成期を避けた妊娠 14 週以降が原則

とされているものの、出生児に対する安全性への懸念が残る。そこで、HIV 母子感染予防対策における ART の有効性と安全性を後方視的に評価したので報告する。

方 法

1. 評価対象

1996 年以降、三重県立総合医療センター (以下, 当院) で HIV 母子感染予防対策を実施した 6 例の HIV 感染妊婦のうち、診療録から調査が可能であった 4 例を対象として、ART の有効性と安全性を後方視的に評価した。

2. 評価内容

HIV 感染妊婦の患者背景を調査した。HIV 感染妊婦に対する ART の有効性は血中 HIV-RNA 量を指標とし、検出感度未満を有効として判定した。また、HIV 感染妊婦から出生して AZT の予防投与を受ける正期産新生児に対し、AZT がヘモグロビン値に与えた影響を中心に安全性の検討を行った。

3. 治療方針

HIV 母子感染予防対策マニュアルに則り、HIV 感染妊婦に対し AZT を含む ART を実施し、妊娠 37 週を目安に選択的帝王切開術を施行した。帝王切開術中は無菌的に調製した AZT の注射液である Retrovir iv[®] を初期の 1 時間について 2 mg/kg/時、その後の 2 時間を 1 mg/kg/時で経静脈的に投与し、出生児に対しては断乳と AZT の内用液である Retrovir syrup[®] の経口投与 (2 mg/kg/回・6 時間ごと) を生後 6 週まで実施した。

著者連絡先: 森 尚義 (〒510-8561 四日市市大字日永 5450-132 三重県立総合医療センター薬剤部)

2011 年 1 月 11 日受付; 2011 年 6 月 17 日受理

4. 血液検査

出生児の血中 HIV-RNA 量検査は生後 48 時間以内、生後 14 日、AZT 予防投与終了時である生後 6 週に施行された。血中 HIV-RNA 量の検出限界は 2009 年以前が 50 copies/mL、それ以降は 40 copies/mL であり、感染の基準をそれぞれの検出限界以上の血中 HIV-RNA 量とした。同時に出生児の貧血・代謝性アシドーシスの有無などを確認し、AZT 予防投与前後の出生児のヘモグロビン値の比較を実施した。

5. 倫理的配慮

Retrovir iv[®]および Retrovir syrup[®]は国内未承認の剤型であり、厚生労働省エイズ治療薬研究班（班長：東京医科大学臨床病理科 福武勝幸教授）から事前に入手した。国内未承認薬を使用すること、新生児を研究対象とすることから、HIV 感染妊婦本人および出生児の親権者から同意を取得し、当院倫理委員会で審査の上、承認を得た。

結 果

1. HIV 感染妊婦の患者背景と ART の有効性

対象となる HIV 感染妊婦の平均年齢は 29.8 (24~38) 歳であった (表 1)。実施された ART のレジメンは zidovudine/lamivudine 合剤 (以下、AZT/3TC) + nelfinavir (以下、NFV) が 3 例、AZT/3TC + lopinavir/ritonavir 合剤 (以下、LPV/r) が 1 例であった。症例 2 は初診時の CD4⁺リンパ球数が低値であり、経胎盤感染が強く懸念された。症例 4 は三重県外のエイズ拠点病院に定期通院をしていたが、突然の産科休診に伴い、選択的帝王切開術 3 週間前に当院を紹介受診された。HIV 感染妊婦の出産直前の血中 HIV-RNA 量は 3 例で検出感度未満となり、残りの 1 例 (症例

μ 2) も十分に抑制され、ART によるウイルスコントロールは良好であった。HIV 感染妊婦に有害事象は認められなかった。いずれの症例も選択的帝王切開術は妊娠 36 週の前後に実施された。

2. 出生児の出生直後の臨床像

新生児一過性多呼吸に起因すると考えられる二酸化炭素の貯留を 3 例で認めた (表 2)。また、2 例で低血糖を認め、ブドウ糖注射液で経静脈的に補正を行った。症例 4 は低出生体重児であり、出生直後の経口摂取が困難であったため、初期の 4 日間は経静脈的に Retrovir iv[®] (1.5 mg/kg/回・6 時間ごと) を投与した。

3. 出生児への AZT 予防投与前後の臨床検査値の経時的比較¹²⁾

症例 2 で出生直後の貧血 (Hb = 10.7 g/dL) を確認した (表 3)。AZT 予防投与を開始した出生児の全例で、生後 14 日の時点からヘモグロビン値の著明な減少を認めた。このうち 2 例は臨床的な貧血 (Hb < 9.0 g/dL) を来たしたが、投与中止・鉄剤追加投与等の対応は行わず、経過を観察した。全例で 6 週間の AZT 予防投与を完遂した。追跡調査が可能であった 3 例において、貧血は AZT 予防投与終了後から回復傾向を認めた。

4. 出生児の臨床経過

貧血を除き、その他の臨床検査値に有害事象は認めず、健康状態に問題は発生しなかった (表 4)。出生直後および生後 6 週時点での血中 HIV-RNA 量は全例が検出感度未満であり、転院した 1 例を含めて生後 18 カ月目の HIV 抗体検査が陰性であったことから、出生児の 3 例は非感染と判断した。残る 1 例については判定時期の到達を待つ状況

表 1 HIV 感染妊婦の患者背景と ART の有効性

症例	年齢 (歳)	出身地	CD4 ⁺ リンパ球数 (/μL)		血中 HIV-RNA 量 (copies/mL)		ART のレジメン	ART の開始時期	選択的帝王切開術実施時期
			初診時	出産前	初診時	出産前			
1	26	中米	371	501	4,800	50 未満	AZT/3TC+NFV	妊娠 16 週	35 週 4 日
2	24	東南アジア	88	212	29,000	66	AZT/3TC+NFV	妊娠 24 週	36 週 4 日
3	31	南米	433	453	540	50 未満	AZT/3TC+NFV	妊娠 20 週	36 週 6 日
4	38	南米		237		40 未満	AZT/3TC+LPV/r	妊娠 16 週	37 週 3 日

表 2 出生児の出生直後の臨床像

症例	性別	体重 (g)	Apgar	pH	PaCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ (mmol/L)	BE (mmol/L)	GLU (mg/dL)
1	男	2,802	8/9	7.210	52.2	20.4	-7.8	30
2	男	2,676	7/9	7.318	53.5	26.8	-0.1	41
3	男	3,098	8/9	7.208	62.2	24.2	-4.8	28
4	女	2,196	8/9	7.243	52.2	22.0	-6.0	49

表 3 出生児への AZT 予防投与前後の臨床検査値の経時的比較

症例	WBC ($\times 10^2 \text{ mm}^3$)			RBC ($\times 10^4 \text{ mm}^3$)			Hb (g/dL)			PLT ($\times 10^4 \text{ mm}^3$)		
	出生時	14 日後	6 週間後	出生時	14 日後	6 週間後	出生時	14 日後	6 週間後	出生時	14 日後	6 週間後
正常値	90~340	50~195		400~660	300~450		14.5~22.5	9.0~14.0		10.0~30.0	12.0~32.0	
1	157	93	94	354	275	303	15.3	10.9	10.2	35.9	41.0	30.3
2	61	67	62	234	212	189	10.7	9.1	7.8	32.2	58.5	36.8
3	87	77	87	358	361	309	14.5	13.8	10.4	34.3	27.3	47.5
4	106	71	73	419	307	221	17.7	11.6	8.1	29.6	34.6	53.3

表 4 出生児の臨床経過

症例	血中 HIV-RNA 量 (copies/mL)			母子感染	観察期間	転帰
	出生時	14 日後	6 週間後			
1	50 未満	50 未満	50 未満	なし	7 カ月	転院
2	50 未満	50 未満	50 未満	なし	4 年 (継続中)	回復
3	50 未満	50 未満	50 未満	なし	2 年 (継続中)	回復
4	40 未満	40 未満	40 未満	未判定	2 カ月	転院

であるが、この症例も経過から判断して非感染であることが予測される。

考 察

HIV 母子感染予防対策における抗 HIV 療法は PACTG076 に沿った治療が基本となっており^{1,6)}、複数の臨床成績が報告されている。胎内での AZT 曝露によって出生児の先天異常の発生率は増加せず¹³⁾、平均 4.2 歳 (3.2~5.6 歳) まで観察できた非感染出生児の出生後の経過について、発育・神経発達・免疫状態のいずれも両群間に差はなく¹⁴⁾、胎内で AZT 曝露を受けた 727 人以上の出生児で、6 歳までの間に悪性腫瘍が発生した例は報告されていない¹⁵⁾。ところが、今回の検討において、出生児へ AZT の 6 週間投与を完遂したことにより、全例でヘモグロビン値の減少を認めた。これは海外で報告された事例と比較して重篤なものであった^{16,17)}。AZT による貧血が起こる機序は不明であるが、骨髄前駆細胞への直接作用が原因であると考えられており^{18,19)}、AZT が新生児期の活発な造血作用に影響を及ぼしたものと推測される。また、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業の予備的な研究によれば、AZT トラフ血中濃度とヘモグロビン値の間には有意な相関が認められ、AZT トラフ血中濃度が $1.2 \mu\text{M}$ を超えた場合に臨床的

な貧血を惹起する可能性が高いことが示唆されている²⁰⁾。

本報告において認められた新生児の貧血は、出生後の変化が著しいことから、HIV 感染妊婦への ART の影響による可能性は低く、出生児への AZT 予防投与が原因であると予測される。成人との単純比較であれば AZT の 8 mg/kg/日 投与はけっして過量ではないが、PACTG076 において出生児に予防投与する AZT の用法・用量や期間については検討されていない。一方、HIV 母子感染予防対策を完全に実施し、生後 4 週間までに繰り返される採血で血中 HIV-RNA 量が検出感度未満であった場合、出生児が非感染である確率がほぼ 100% であることから、AZT 予防投与による重篤な副作用が懸念される場合は、その投与期間を生後 4 週程度にまで短縮する検討が可能であるとされる²⁾。本報告では、出生直後および生後 14 日の血中 HIV-RNA 量が検出感度未満であり、また重度の貧血が生後 14 日頃から進行し、その後の進行は緩徐であることが確認されたことから、血中 HIV-RNA 量が経時的に検出感度未満である場合、出生児に AZT を予防投与する期間を生後 4 週程度まで一律に短縮することが考慮されてよいものと考えられる。

HIV 母子感染予防対策を目的とした HIV 感染妊婦への ART は有効であり、出生児への AZT 予防投与も有効であ

ると考えられる。一方、有害事象防止の観点から、出生児に予防投与する AZT の用法・用量や期間については、全例調査・血中濃度測定の実施などを実施して今後さらに検討されるべきであると考えられる。本報告を契機に、出生児に対する AZT の安全な投与に関する集学的な研究が行われるとともに、HIV 母子感染予防対策がより有効かつ安全なものに発展することを期待する。

文 献

- 1) 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, Moye 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.
- 2) 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策事業「HIV 感染妊婦とその出生児の調査・解析および診療・支援体制の整備に関する総合的研究」班（研究代表者：和田裕一）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」班（研究分担者：塚原優己）編：平成 22 年度 HIV 母子感染予防対策マニュアル第 6 版，2011 年 3 月。
- 3) Public Health Service Task Force : Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Revised on November 2, 2007.
- 4) 谷口晴記，塚原優己，喜多恒和，和田裕一，外川正生，戸谷良造，稲葉憲之：HIV の母子感染と対策. *日本臨床* 65 : 518-522, 2007.
- 5) 尾崎由和，外川正生，葛西健郎，大場悟，國方徹也，吉野直人，榎本てる子，戸谷良造，喜多恒和，和田裕一，塚原優己，稲葉憲之：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—。 *日本エイズ学会誌* 10 : 107-117, 2008.
- 6) Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, Todd JA, Herman SA, McSherry GD, O'Sullivan MJ, VanDyke R, Jimenez E, Rouzioux C, Flynn PM, Sullivan JL, Spector S, Diaz C, Rooney J, Balsley J, Gelber RD, Connor EM : Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *N Engl J Med* 335 : 1621-1629, 1996.
- 7) 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.
- 8) European Collaborative Study : Mother-to-child transmission of HIV infection in era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 40 : 458-465, 2005.
- 9) HIV 感染症治療研究会編：HIV 感染症「治療の手引き」第 14 版，2010 年 12 月。
- 10) The Health Resources and Services Administration : Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Revised on August 16, 2010.
- 11) Volmink J, Matchaba P, Zwarenstein M : Reducing mother-to-child transmission of HIV infection in South Africa. *Jpn Pharmacol Ther* 31 : 1049-1062, 2003.
- 12) 廣瀬伸一：小児の検査基準値一覧. *小児看護* 28 : 478-486, 2005.
- 13) Wilmington NC ; Registry Coordinating Center ; Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee : Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2003, 2003.
- 14) Culnane M, Fowler MG, Lee SS, McSherry G, Brady M, O'Donnell K, Mofenson L, Gortmaker SL, Shapiro DE, Scott G, Jimenez E, Moore EC, Diaz C, Flynn PM, Cunningham B, Oleske J : Lack of long term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *JAMA* 281 : 151-157, 1999.
- 15) Hanson IC, Antonelli TA, Sperling RS, Oleske JM, Cooper ER, Culnane M, Fowler MG, Kalish LA, Lee SS, McSherry G, Mofenson L, Shapiro DE : Lack of tumors in infants with perinatal HIV-1 exposure and fetal/neonatal exposure to zidovudine. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 20 : 463-467, 1999.
- 16) Le Chenadec J, Mayaux MJ, Guihenneuc-Juoyaux C, Blanche S : Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis 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) Dainiak N, Worthington M, Riordan MA, Kreczko S, Goldman L : 3'-Azido-3'-deoxythymidine (AZT) inhibits proliferation in vitro of human haematopoietic progenitor cells. *Br J Haematol* 69 : 299-304, 1988.
- 19) 三浦聡之，岩本愛吉：逆転写酵素阻害薬によるミトコンドリア障害. *現代医療* 35 : 119-123, 2004.

20) 平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染妊婦とその出生児の調査・解析および診療・支援体制の整備に関する総合的研究」(主

任研究者：和田裕一) 総括・研究分担報告書, 2010 年 3 月.

Efficacy and Safety of Anti-Retroviral Therapy for Prevention of Mother-to-Child Transmission of Human Immunodeficiency Virus

Naoyoshi MORI¹⁾, Kenji SUGIYAMA²⁾, and Haruki TANIGUCHI³⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, ²⁾ Department of Pediatrics,

³⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Mie Prefectural General Medical Center

Objectives : We investigated the efficacy and safety of anti-retroviral therapy for prevention of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus (HIV).

Methods : We studied 4 cases in which HIV-infected pregnant women received anti-retroviral therapy (ART) including AZT, and their infants received AZT using the PACTG076 protocol.

Results : Immediately before delivery, 3 of the HIV-infected pregnant women achieved a viral load that was less than the lower limit, and all of the infants were uninfected. However, all the infants showed a significant decrease of the hemoglobin value, and in 2 of them clinical anemia was observed.

Conclusion : ART for HIV-infected pregnant women and AZT treatment for their infants are effective for prevention of mother-to-child HIV transmission in all cases. However, the issue regarding severe anemia in infants remains unresolved, and therefore further study is required to clarify the validity of AZT usage for infants in terms of dosage and duration.

Key words : human immunodeficiency virus-infected pregnant women, prevention of mother-to-child transmission, anti-retroviral therapy, zidovudine, anemia