

診 療

HIV 感染/AIDS 合併妊娠の 4 症例

—母子垂直感染防止を中心に—

県西部浜松医療センター産婦人科

高橋 伸卓 前田 真 村上 浩雄 松井 浩之
武隈 宗孝 芹沢麻里子 山下 美和 中島 彰

Four Pregnant Women with HIV/AIDS

—Prevention of Maternal-infant Transmission—

Nobutaka TAKAHASHI, Makoto MAEDA, Hirotake MURAKAMI, Hiroyuki MATSUI,
Munetaka TAKEKUMA, Mariko SERIZAWA, Miwa YAMASHITA and Akira NAKASHIMA
Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu Medical Center, Shizuoka

Abstract We treated 4 pregnant women with HIV/AIDS (5 deliveries). All patients, except for the oldest one, were managed according to the principles of our department based on the ACTG076 regimen, which consisted of anti-HIV drug administration during pregnancy, cesarean section under AZT cover, and AZT syrup for the neonate.

One patient was lost to follow up. Vertical infection of the neonates was able to be prevented in the other patients. To prevent maternal-infant transmission, management should be started early in of pregnancy and is particularly important in the perinatal period.

Key words : Pregnant women with HIV/AIDS · Anti-HIV drug · Maternal-infant transmission · Cesarean section

緒 言

1981 年にアメリカで最初の AIDS 患者が報告されてから 20 年が経過し、現在までの HIV 感染者数は 6,000 万人以上といわれている。2001 年 12 月に、UNAIDS (国連合同エイズ計画) と WHO (世界保健機関) から報告された『AIDS epidemic update』をみると、世界の生存 HIV 感染者 AIDS 患者は 4,000 万人、2001 年に新たに HIV に感染した人は 500 万人、1 年間に死亡した AIDS 患者は 300 万人といわれている。本邦での HIV/AIDS 合併妊娠は、1987 年 2 月の初回報告以来年々増加しており、昨年までで累積 208 例となった。さらにそのうち 24 例に新生児感染を認めており¹⁾、その予防対策の必要性が高まってきている。また管理治療方針については、多くの研究結果^{2)~4)}に基づき改変

されており、妊娠中の母体治療はもちろんのこと、新生児への薬剤治療も主流となっている。最近我々は、HIV/AIDS 合併妊娠 4 症例延べ 5 分娩を経験した。そこでその症例を報告し、当科での現在の HIV 母子感染防止対策についても紹介する。

症 例

〔症例 1-(1)〕

25 歳，2 経妊 0 経産。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：夫 HIV 陽性のため、内服治療中。

現病歴：平成 8 年 3 月に近医で HIV 抗体陽性と判明。同年 5 月 15 日，妊娠 28 週時に当院紹介受診。CD4 数 190/mm³ と低下しており，上気道炎の増悪傾向を認めたため管理入院となった。CDC 分類 B3。入院直後から，ジドブジン (AZT) 450mg，

ジダノシン(ddl)125mg/日の連日内服を開始しCD4数は200~370/mm³に増加した。入院後は肺炎も併発せず、児発育は順調であった。同年7月9日(在胎36週2日)、帝王切開術で2,661gの女児を娩出。術後経過は順調であり、9日目に母児共に退院した。なお、当時の治療基準に基づき、本症例ではAZT母体点滴投与ならびに新生児へのAZTシロップ投与は行っていないが、児の日齢38、275のHIVウイルス培養は陰性であった。

〔症例1-(2)〕

29歳、3経妊1経産。

症例1の2回目の分娩。

現病歴：平成12年3月3日、妊娠39週時に突然他院から当院へ紹介受診し、即日入院となった。妊婦健診はまったく受けておらず、前医で妊娠20週頃にカリニ肺炎で入院加療を受けている。当科入院時、HIV-RNA量46,000コピー/ml、CD4数40/mm³のため、AZT300mg、ラミブジン(3TC)300mg、インジナビル(IDV)2,400mg/日の内服を開始。CDC分類C3。子宮収縮は認めず、3月6日(第3病日、在胎39週3日)、手術6時間前からAZT母体点滴投与を行い、帝王切開術で2,770gの女児を娩出した。術後は合併症を起こすことなく順調に経過し、母児共に6日目に退院。新生児には出生8時間後からAZTシロップ(2mg/kg×4回/日)の投与を開始した。児は生後1カ月時にはHIV-RNAは検出されていないが、以降消息不明のため追跡不可能となっている。

〔症例2〕

30歳、2経妊2経産。

既往歴：平成9年3月にHIVキャリアのため、他院で帝王切開術を施行。平成9年10月に当院感染症科へ紹介受診となった。平成10年6月にHIV-RNA量23,000コピー/ml、CD4数325/mm³となったため、AZT300mg、3TC300mg、IDV2,400mg/日の連日内服が開始された。CDC分類A2。

家族歴：前子(上記)出産後、HIV陽性の前夫と離婚。再婚した現在の夫は同意を得られず、HIV検査未施行。

現病歴：平成12年11月30日当科初診、妊娠6週と診断。妊娠21週時HIV-RNA量100コピー/

ml、CD4数241/mm³で、3剤併用療法は妊娠中も継続した。CDC分類A2。児発育も順調で、HIV-RNA量は増加せず。平成13年6月8日(在胎36週3日)、症例1-(2)と同様にAZT母体点滴投与後、帝王切開術で2,696gの男児を娩出。術後は順調に経過し、新生児へのAZTシロップ投与も行い、術後6日目には母児共に退院となった。児の日齢99、152のHIV-RNA量は50コピー/ml未満であった。

〔症例3〕

24歳、1経妊0経産。

既往歴：平成11年12月に近医でHIV陽性と判明し、当科紹介初診したが、以降来院せず。

家族歴：患者本人の希望により、夫のHIV検査は未施行。

現病歴：平成13年2月7日当科初診し、妊娠13週と診断された。妊娠21週時HIV-RNA量400コピー/ml未満、CD4数872/mm³であったが、同年4月23日(妊娠25週2日)からAZT600mg/日の連日内服を開始した。CDC分類A1。妊娠経過中にHIV-RNA量の増加やCD4数の低下はみられず、順調に経過。同年7月10日(在胎36週1日)、帝王切開術で、2,546gの女児を娩出。分娩前のAZT母体点滴投与、新生児へのAZTシロップ投与を行い、術後6日目に母児共に退院した。児の日齢41、116のHIV-RNA量は50コピー/ml未満であった。

〔症例4〕

38歳、0経妊0経産。

既往歴：平成10年2月にHIV抗体陽性のため当院感染症科を受診した。平成12年8月、CD4数294/mm³となったためAZT300mg、3TC300mg、IDV2,400mg/日の連日内服を開始。その後、副作用のため、IDVをネルフィナビル(NFV)に変更した。CDC分類A2。

家族歴：夫HIV陽性で内服治療中。

現病歴：平成13年3月29日に当科初診し、妊娠5週と診断。4月26日の胎児計測から分娩予定日を11月21日とした。妊娠中はHIV-RNA量50コピー/ml未満、CD4数300~470/mm³を推移し、胎児発育も順調であった。しかし休日の10月13

表 1 4 症例 5 分娩の一覧

症例	年齢	経妊経産	CDC 分類	CD4 数 /mm ³	抗 HIV 薬開始時期
1-(1)	25	2G0P	B3	190 ~ 370	妊娠 30 週～
1-(2)	29	3G1P	C3	40	妊娠 39 週～
2	30	2G2P	A2	180 ~ 380	妊娠前～
3	24	1G0P	A1	870 ~ 1,400	妊娠 25 週～
4	38	0G0P	A2	290 ~ 470	妊娠前～

表 2 治療と新生児感染

症例	母体治療	在胎週数	直前治療	新生児治療	垂直感染
1-(1)	AZT ddI	36 週	行わず	行わず	(-)
1-(2)	AZT 3TC IDV	39 週	AZT	AZT シロップ	生後 1 カ月時(-) 現在追跡不能
2	AZT 3TC IDV	36 週	AZT	AZT シロップ	(-)
3	AZT	36 週	AZT	AZT シロップ	(-)
4	AZT 3TC NFV	34 週	AZT	AZT シロップ	生後 1 カ月時(-) 現在も追跡中

日(妊娠 34 週 3 日), 突然前期破水をきたし緊急入院となった。子宮収縮を伴っていたため, ただちに AZT 母体点滴投与を開始し, 緊急帝王切開術施行。3,682g, Ap8/9 の男児を娩出。児は呼吸障害のため, NICU へ収容し人工換気開始。児は経口摂取不能のため, AZT 経静脈投与(1.5mg/kg×4 回/日)を 8 日間行い, 以降 AZT シロップの投与を続けた。母体の術後経過は良好であり, 6 日目に退院。児は日齢 4 に人工換気を離脱。その後の経過は順調で, 日齢 18 に元気に退院となった。日齢 2, 36 の HIV-RNA 量は 50 コピー/ml 未満であった。なお, 本症例入院時は休日かつ緊急であるにもかかわらず, 院内手術部, 周産期センターなどすべての部門の対応がスムーズでスタッフ間にも混乱なく, 退院まで問題なく経過した。

表 1 に各症例を, 表 2 に分娩時周辺治療と児への感染の有無を, そして表 3 に現在の当科での管理治療方針を示した。

考 察

HIV 感染症治療の原則は, 早期にしかも強力な

抗 HIV 療法を開始し, 血漿中ウイルス量を検出感度以下に抑え続けることである。このことは妊婦でも同様であり, 我々は表 3 1) に示すような開始基準⁵⁾⁶⁾に従って治療を行っている。これは 1994 年の ACTG076 と命名された治験²⁾を基本としている。その内容は妊婦への AZT の投与, 予定帝王切開, 児への抗 HIV 薬予防投与, 母乳の抑制などを組み合わせたもので, 母子感染率は無治療コントロール群の 28% に比し, 治療群では 8% にまで抑制されたと報告している。その後の追試報告もあり, 現在の感染率は 2% にまで低下している⁷⁾⁸⁾。抗 HIV 薬はヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬 2 剤(AZT, 3TC 等)とプロテアーゼ阻害薬, あるいは非ヌクレオチド系逆転写阻害薬の 1 剤を加えた 3 剤を投与することを原則としている。また同基準を満たさない場合には, 原則として催奇性回避の為に妊娠 14 週以降から AZT 単剤を経口投与開始するようにしている⁵⁾。但し治療薬剤のなかには出生児にミトコンドリア異常を示す先天性神経疾患を認めたという報告もあり⁹⁾¹⁰⁾, その

表3 現在の HIV/AIDS 合併妊娠の管理方針

1) 妊婦治療	血漿 HIV-RNA 量 (コピー /ml)	CD4 数 (/mm ³)
AZT 3TC IDV	> 20,000	or < 500
(上記以外は AZT 単剤投与)		
2) 分娩様式		
・ 36 週時の選択的帝王切開		
・ 執刀 6 時間前から 5% 糖液 500ml + AZT1,000mg を最初の 1 時間は 2mg/kg/hr, 以後 1mg/kg/hr を臍帯クランプまで静脈内投与		
3) 新生児治療		
・ AZT シロップを生後 8 時間から 2mg/kg を 6 時間ごとに経口投与, 生後 6 週まで (経口不可の場合 1.5mg/kg を経静脈投与)		

選択については注意が必要である。

そして HIV 感染妊婦の垂直感染率は 20～40% といわれており, その感染経路には経胎盤, 経産道, 経母乳の 3 つがある。なかでも分娩時の経産道垂直感染が最も多く, その約 65% を占めるといわれている。そのため選択的帝王切開術が有効であると考えられており, 当科でも陣痛開始前の妊娠 36 週前後に行うようにしている。さらに AZT を帝王切開前に投与することも有効であるといわれており, 表 3 2) に示すような投与方法で行う。

新生児への感染を防止するためには, 出生直後に母体血をよく拭き取り, 同一手術室内の沐浴槽で 2 回しっかりと沐浴する。その際に新生児の皮膚を傷つけると, その傷が感染経路となるので十分に注意が必要である。また母乳感染防止のため, 断乳し人工乳とする。さらに生後 8 時間から AZT 経口投与を開始し生後 6 週まで継続する(表 3 3))。児への感染を防止できたか否かの判定には, 通常の抗体検査は母体からの移行の点で不適切であり, 早期診断にはウイルスの抗原検査を行うべきである。すなわち, PCR 法によるプロウイルスまたは RT-PCR によるプロウイルスの検出, または培養による検出が必須となる。これにより, 垂直感染の有無は生後 1 カ月までに 90% 以上, 生後 6 カ月までに全例で診断可能であるといわれている。

我々の経験した症例の年齢分布は 24～38 歳で, 経妊経産回数も一定ではなかった。分娩様式についてはすべて帝王切開を選択したが在胎週数は症

例 1-(2) と症例 4 が予定外の緊急手術となっており, 39 週と 34 週であった。症例 4 は, 前期破水並びに陣痛発来後緊急に帝王切開を行っていることから, 垂直感染が最も懸念されており, 現在も追跡中である。

抗 HIV 薬の開始時期やその種類については管理開始時期, また HIV-RNA 量, CD4 陽性リンパ球数などによって症例ごとに異なっている。症例 1-(1) は平成 8 年の最も古い症例のため他と異なり 3 剤ではなく 2 剤併用療法のみ行い, 帝王切開時の母体並びに新生児への AZT 投与は行っていないものの, 幸いなことに児感染は防止されていた。症例 1-(2) は妊娠中の管理はまったくなく, 分娩時治療のみ行われたが, 児の生後 1 カ月時の HIV-RNA は陰性であった。このように, 症例によって管理方針に多少のずれはあるものの, HIV/AIDS 合併妊娠の治療目的である母子感染防止は, 追跡不能の 1 例を除き達成できたと考えている(表 2)。

今後, 更に HIV 母子感染防止率を向上させるためには日本産科婦人科学会も推奨しているように¹¹⁾, 妊婦への HIV 抗体検査実施率を上昇させること, そして各施設における HIV/AIDS 合併妊娠取り扱いのための管理治療マニュアルの確立⁶⁾が必須であろう。

文 献

1. 戸谷良造. HIV 母子感染予防の臨床的研究. 平成 12 年度厚生科学研究費補助金(エイズ対策研究推進事業)『妊産婦の STD 及び HIV 陽性率と妊婦の

- STD 及び HIV の出生児に与え得る影響に関する研究』班 分担研究『HIV 母子感染予防の臨床的研究』グループ編 平成 12 年度『HIV 母子感染予防の臨床的研究』研究報告書 2001 ; 3—33
2. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev Scott G, O'sullivan MJ, Vandyke R, Bey M, Shearer W, Jacobson RL, Jimenez E, O'Neill E, Bazain 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 (ACTG076). *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1173—1180
 3. Clarke S, Butler K, Bergin C, Sheehan G, Morgan M, Mulcahy F. The active management of HIV in pregnancy. *AIDS* 14. 2000 ; supplement 4 : S138—139
 4. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, Korber BT, Mayaux MJ, Mofenson LM, Newell ML, Shapiro DE, Teglas JP, Wilfert CM. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant woman with RNA virus loads < 1,000 Copies/ml. *J Infect Dis* 2001 ; 183 : 539—545
 5. 木村 哲, 満屋裕明. HIV 感染症『治療の手引き』. HIV 感染治療研究会編 2000 ; 4 : 1—23
 6. Fauci AS, Bartlett JG, Goosby EP, Kates J. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-Infected adults and adolescents. *HIV Clin Trials* 2001 ; 2 : 227—306
 7. Read JS. The mode of delivery and the risk vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. A Meta-analysis of 15 Prospective Cohort Studies. *N Eng J Med* 1999 ; 340 : 977—987
 8. Parazzini F. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission : a randomised clinical trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 1035—1039
 9. Blanche S, Tardien M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G, Ciraru-vigneron N, Lacroix C, Rouzioux C, Mandelbrot L, Desguerre I, Rotig A, Mayaux MJ, Delfraissy JF. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999 ; 354 : 1084—1089
 10. Lewis W, Dalal MC. Mitochondrial toxicity of antiretroviral drugs. *Nature Med* 1995 ; 1 : 417—421
 11. 日本産科婦人科学会 周産期委員会. 妊婦検診時の HIV 抗体検査推奨に関するお知らせ. *日産婦誌* 2002 ; 54 : (4 号巻頭) 28—29
(No. 8237 平 14・2・25 受付, 平 14・8・5 採用)