

20020638

厚生労働科学研究費補助金
エイズ対策研究事業
妊産婦のSTD及びHIV陽性率と妊婦STD及びHIVの
出生児に与える影響に関する研究
平成14年度 総括研究報告書

主任研究者 田中憲一
平成15年(2003)年3月

目 次

研究1.	多施設共同による若年妊婦（30才未満）の HIV，クラミジア，淋菌およびパピローマ ウイルス（子宮頸部）の感染状況に関する研究	3
研究2.	アンケート調査によるHIV陽性婦人のSTD 罹患状況に関する後方視的検討	9
研究3.	HIV感染者の人工受精・体外受精に 関する基礎的・臨床的研究	16
研究4.	HIV母子感染予防の臨床的研究 （1）産婦人科診療所を対象としたHIV感 染妊娠婦人の診療経験に関する アンケート調査	25
	（2）産婦人科，小児科病院施設に対する アンケート調査	38
	研究成果の刊行に関する一覧表	93
	研究成果の刊行物・別刷	94

平成14年度厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
 エイズ対策の評価に関する研究
 「妊産婦のSTD及びHIV陽性率と妊婦STD及びHIVの出生児に与える
 影響に関する研究」

- 研究1. 多施設共同による若年妊婦（30才未満）のHIV、クラミジア、淋菌およびパピローマウイルス（子宮頸部）の感染状況に関する研究
 研究2. アンケート調査によるHIV陽性婦人のSTD罹患状況に関する後方視的検討
 研究3. HIV感染者の人工受精・体外受精に関する基礎的・臨床的研究
 研究4. HIV母子感染予防の臨床的研究 -（1）産婦人科診療所を対象としたHIV感染妊娠婦人の診療経験に関するアンケート調査

主任研究者	田中憲一	新潟大学大学院医歯学総合研究科（産婦人科）教授
分担研究者	岩下光利	杏林大学医学部産科婦人科学講座教授
	小林巖	名古屋第二赤十字病院第一産婦人科部長
	高桑好一	新潟大学大学院医歯学総合研究科（産婦人科）助教授
	鳥居裕一	聖隷浜松病院副院長（産婦人科）
	花房秀次	荻窪病院血液科部長
研究協力者	宇津正二	聖隷三方原病院産科部長
	加嶋克則	新潟大学医学部附属病院産婦人科
	加藤真吾	慶応義塾大学医学部微生物学教室
	兼子智	東京歯科大学市川病院産婦人科講師
	木下吉登	大垣市民病院産婦人科医長
	木村英三	東京慈恵会医科大学第三病院産婦人科助教授
	久保田繁	久保田産婦人科病院院長
	島典子	新潟県派遣カウンセラー
	杉本充弘	日本赤十字社医療センター産婦人科部長
	鈴木暁	国立大阪病院婦人科部長
	鈴木美奈	新潟大学医学部附属病院産婦人科
	田村正毅	新潟大学医学部附属病院産婦人科
	東野昌彦	済生会川口総合病院産婦人科部長
	藤田和之	新潟大学医学部附属病院産婦人科
	松尾重樹	大阪市立総合医療センター産科部長
	三輪忠人	トヨタ記念病院副院長（産婦人科）
	吉村泰典	慶応義塾大学医学部産科婦人科学教室教授

研究要旨

平成13年度に引き続き、大都市部の妊娠婦人におけるヒト免疫不全ウイルス(HIV)およびクラミジア、淋菌などの性感染症(STD)の感染実態を明らかにするため、多施設共同により、感染の蔓延が懸念される30才未満の若年妊娠婦人を対象に各種STD関連の検査を実施した。また、子宮頸癌の発症原因として注目されているヒトパピローマウイルス(HPV)については、昨年度の検討で、陽性であった症例に関し、持続感染の状況を明らかにするため、再検査による反復陽性率を検討した。HIV抗体に関してスクリーニング的に検査を行った妊婦について陽性者は1例も認められなかった。一方、クラミジアの陽性率は4.23%、淋菌の陽性率は1.17%であった。年齢階層別陽性率ではクラミジアが、～19才、20～24才の年齢層において25～29才の年齢層に比較し、有意に高率に認められ、また、淋菌が～19才の年齢層において25～29才の年齢層に比較し有意に高率に認められた。このことから、若年妊娠婦人においてこれらの性感染症が蔓延していることが判明した。平成13年度の検討で、HPVが陽性であった症例に再検査の依頼を行い、同意の得られた44例について再度検査を行った。この結果23例(52.3%)では再度陽性であったが、21例(47.7%)では陰性であった。

HIV陽性婦人におけるSTD感染の実態を明らかにするために、全国のエイズ拠点病院に対するアンケート調査を行い後方視的に検討した。この結果、HIV陽性婦人ではクラミジア感染が20.9%に認められること、子宮頸部スメアテストにより、IIIa以上の割合が27.6%であることなどが明らかとなった。

HIV感染男性、非感染女性夫婦に対する人工授精・体外受精に関する基礎的・臨床的検討については以下のとおりである。

基礎的研究として、1コピー/mlのHIVウイルスを検出できる超高感度PCR法を応用し、HIV陽性男性精液をPercoll法、Swim up法により調整した精子浮遊液からHIVウイルスがほぼ完全に除去されることを確認、この技術を応用し、HIV感染男性・非感染女性夫婦で妊娠を強く希望する夫婦に対する体外受精-胚移植を、前年度に引き続き実施した。事前に、実施施設倫理委員会に付託し許可を得た。実施に先立ち、担当医師による説明、カウンセラーによる患者の意思確認を厳密に行い、インフォームドコンセントを得て実施した。昨年度までに新潟大学における妊娠・出産例を報告しているが、今年度は新潟大学、杏林大学、慶応大学で妊娠成功例を経験し、母児ともに二次感染は認めていない。HIV母子感染予防の臨床的研究の一環として行っている産婦人科診療所を対象としたHIV感染妊娠婦人の診療経験に関するアンケート調査については以下のとおりである。

産婦人科診療所を対象としたアンケート調査は、診療所における妊娠婦人HIV抗体検査実施率、HIV陽性妊婦の診療経験を調査することを目的に、5938施設を対象に行った。分娩を取り扱っている診療所においてHIV検査を100%実施している施設は59.6%であり、病院施設と同様の実施率であった。昨年度に比べ、100%実施施設は増加していたが、東日本でHIV検査の実施率が高く、西日本で低い傾向が認められた。

1. 多施設共同による若年妊婦（30才未満）のHIV，クラミジア，淋菌およびパピローマウイルス（子宮頸部）の感染状況に関する研究

担当者：

主任研究者	田中憲一	新潟大学大学院医歯学総合研究科（産婦人科）教授
分担研究者	岩下光利	杏林大学医学部産科婦人科学講座教授
	小林巖	名古屋第二赤十字病院第一産婦人科部長
	高桑好一	新潟大学大学院医歯学総合研究科（産婦人科）助教授
	鳥居裕一	聖隷浜松病院副院長（産婦人科）
研究協力者	宇津正二	聖隷三方原病院産科部長
	木下吉登	大垣市民病院産婦人科医長
	木村英三	東京慈恵会医科大学第三病院産婦人科助教授
	久保田繁	久保田産婦人科病院院長
	杉本充弘	日本赤十字社医療センター産婦人科部長
	鈴木暁	国立大阪病院婦人科部長
	東野昌彦	済生会川口総合病院産婦人科部長
	松尾重樹	大阪市立総合医療センター産科部長
	三輪忠人	トヨタ記念病院副院長（産婦人科）

A. 研究目的

本邦におけるHIVの感染者およびAIDSの患者数は増加傾向にあることが指摘されており，平成22年度には，患者数が5万人に達すると推計されている。このようなHIVも含めた性感染症(STD)の増加は重大な問題であり，その対策は緊急の課題である。

STD感染とHIV感染は悪循環を作り感染伝播することが知られている。すなわち，STD感染がある場合局所の粘膜組織の障害が生じ，HIV感染が生じやすくなる。一方，HIV感染がある場合免疫能の低下が認められ，STD感染の可能性も高くなる。

当然のことながらSTDは性成熟期にある女性に多く認められ，妊婦において，これらの感染症が多発することが推察される。このことから，特に若年妊娠婦人におけるHIV抗体の陽性率およびSTDの感染実態について検討を進めた。

一方，婦人科悪性腫瘍の中で最も高頻度

である子宮頸癌はヒトパピローマウイルス（HPV）が原因であることが明らかとなっているが，HPVもまた，性行為により伝播することからSTDの一種と捉えられる。HIV感染との関連性で考えた場合，上述のような感染に関する悪循環の存在が考えられると同時に，HIV感染者で免疫能が低下した場合HPV感染が生じていれば子宮頸癌の発症が高率となることが推察される。平成12年度および平成13年度の検討により，HPVの感染が，妊娠婦人に高率に認められ，子宮頸癌の発症増加が懸念される結果であったが，一方で，HPV感染が持続するものであるか否かという問題も生じている。そこで，昨年度の検討において，HPVが陽性であった婦人に，協力を依頼し，再検査におけるHPVの陽性率を検討した。

B. 研究方法

関東地区5施設，中京地区5施設，関西地区2施設の計12施設で共同研究を行った。

研究参加施設は以下の通りである（順不同）。杏林大学医学部付属病院，済生会川口総合病院，日本赤十字社医療センター，久保田産婦人科病院，東京慈恵会医科大学第三病院，聖隷浜松病院，名古屋第二赤十字病院，聖隷三方原病院，トヨタ記念病院，大垣市民病院，大阪市立総合医療センター，国立大阪病院，の12施設である。

これらの施設において，平成14年10月から平成15年2月の間に，産科外来を受診した妊娠婦人を対象として，インフォームドコンセントを得た後，以下の検査を行った。対象妊娠婦人は30才未満の妊娠婦人とした。

- (1) 子宮頸管クラミジアDNA検査
- (2) 子宮頸管淋菌DNA検査
- (3) 血清中HIV抗体検査

これらの各種検査について地区別陽性率，年齢別陽性率などについて解析を行った。

また，HPVについては，平成13年度の検

討において陽性と判定された婦人に，再検査の協力を文書で依頼し，協力を得られた症例について子宮頸部HPV検査を実施した。

C. 研究成果

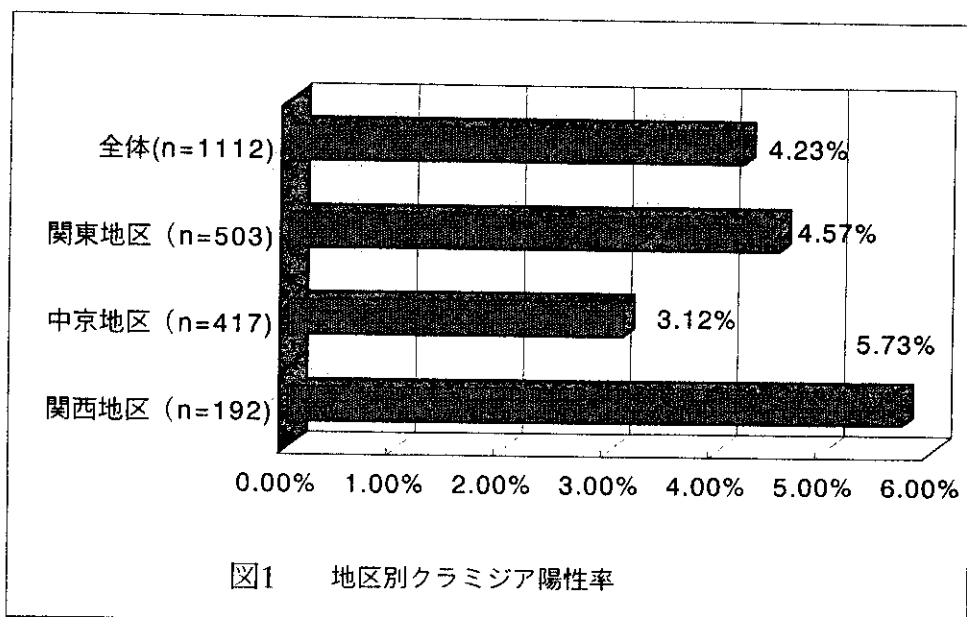
1. HIV抗体陽性率

HIV抗体については妊娠中スクリーニング検査として6191例について施行されたが，陽性例は認められなかった。

2. 地区別クラミジア抗原陽性率

図1に地区別のクラミジア抗原陽性率を示した。

全施設におけるクラミジア抗原陽性症例は1112例中47例（4.23％）であった。地区別では，関東地区が503例中23例（4.57％），中京地区が417例中13例（3.12％），関西地区が192例中11例（5.73％）に陽性であり，各地区の間に有意の差は認められなかった。

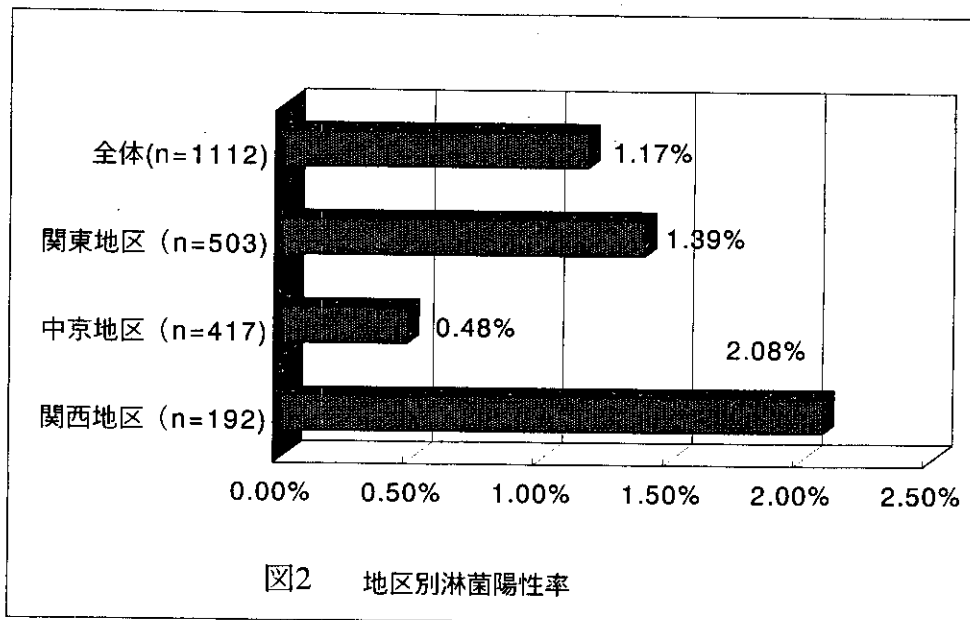


3. 地区別淋菌陽性率

図2に各地区別淋菌陽性率を示した。

全施設における淋菌の陽性症例は1112例中13例（1.17％）であった。地区別では関東地区では503例中7例（1.39％），中京地

区では417例中2例（0.48％），関西地区では192例中4例（2.08％）であり，地区別に有意の差は認められなかった。



4. 年齢別クラミジア抗原陽性率

図3に年齢を5才区切りに分けた年齢階層別のクラミジア抗原陽性率を示した。

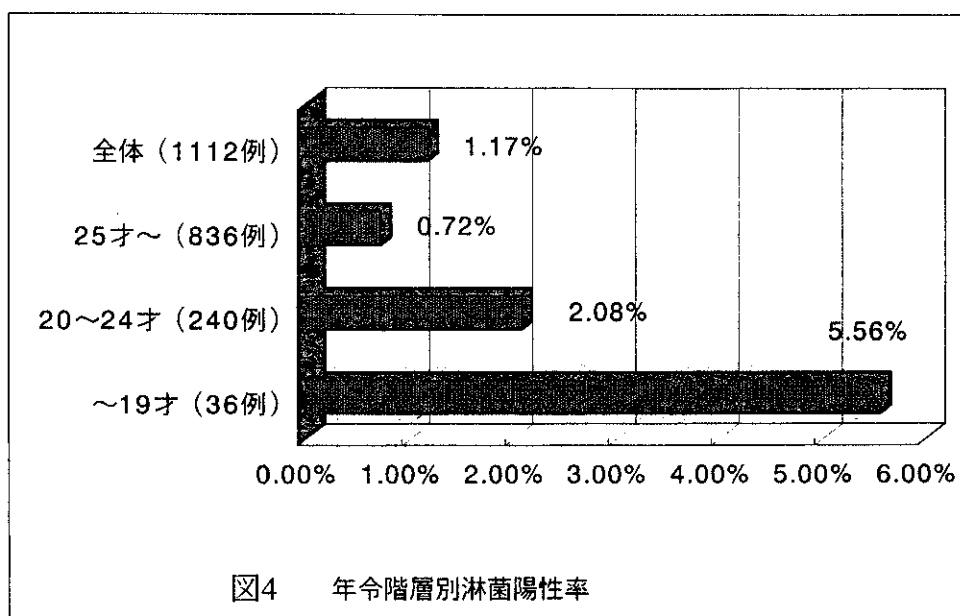
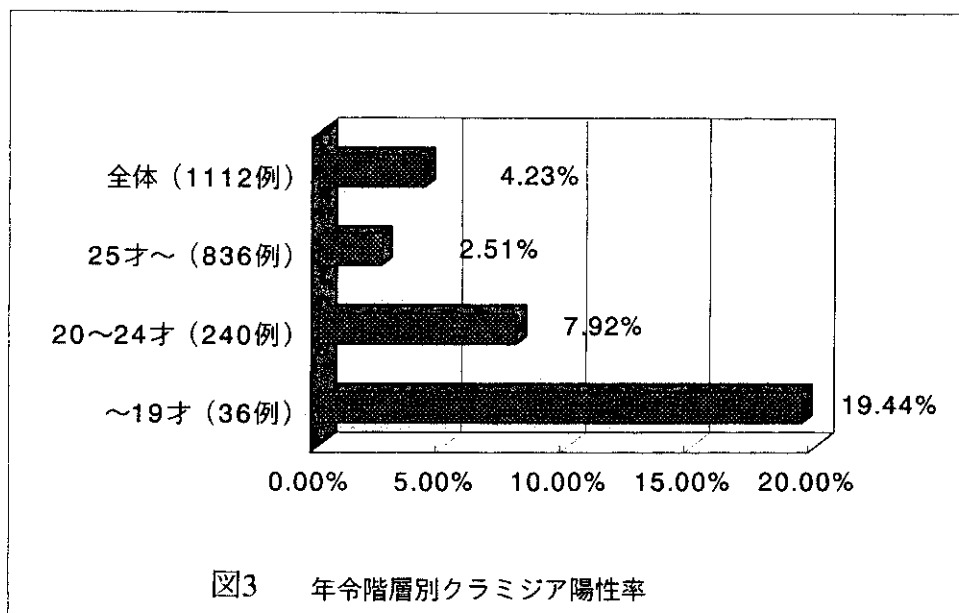
年齢別のクラミジア抗原陽性率では若年者ほど陽性率が高い傾向が認められた。すなわち，～19才では36例中7例（19.44％）で陽性であり，20才～24才では240例中19例（7.19％）で陽性であった。一方25才～29才では836例中21例（2.51％）が陽性であった。～19才および20才～24才の年齢階層では25才～29才の年齢階層に比較し，有意に高率であった（～19才vs25～29才： $p<0.0000005$ ，20～24才vs25～29才：

$p<0.0001$ ）。

6. 年齢別淋菌陽性率

図4に年齢を5才区切りに分けた年齢階層別の淋菌陽性率を示した。

年齢別の淋菌陽性率については，～19才では36例中2例（5.56％）で陽性であり，20才～24才では240例中5例（2.08％）で陽性であった。一方25才～29才では836例中6例（0.72％）の陽性率であり，～19才の年齢階層では25才～29才の年齢階層に比較し有意に高率であった($p<0.05$)。



5 ヒトパピローマウイルス（HPV）の持続感染に関する検討

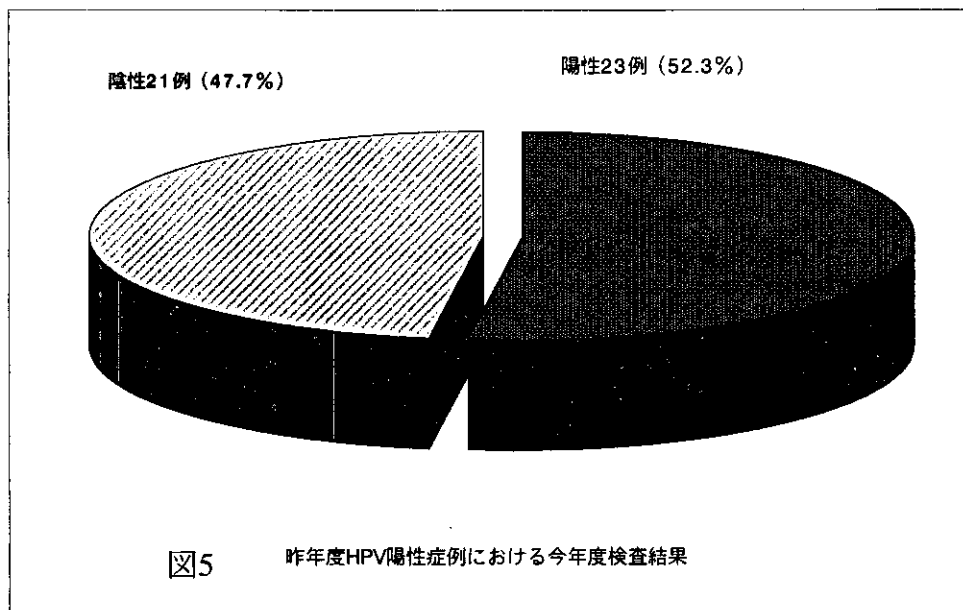
昨年度の検討でHPV陽性であった症例は249例であった。ただし、昨年度の研究の時点では、妊娠しており、研究協力病院で妊婦健診を受けていたものの、現在はすでに分娩を終了し、受診をしていない症例である。また、いわゆる「里帰り分娩」のため、分娩後、研究協力病院の所在地から離れた症例もある。このような状況で、研究協力病院から、対象となる方に、再検査の協力依頼を文書で行い、44例が、再度の検査を受けられた。

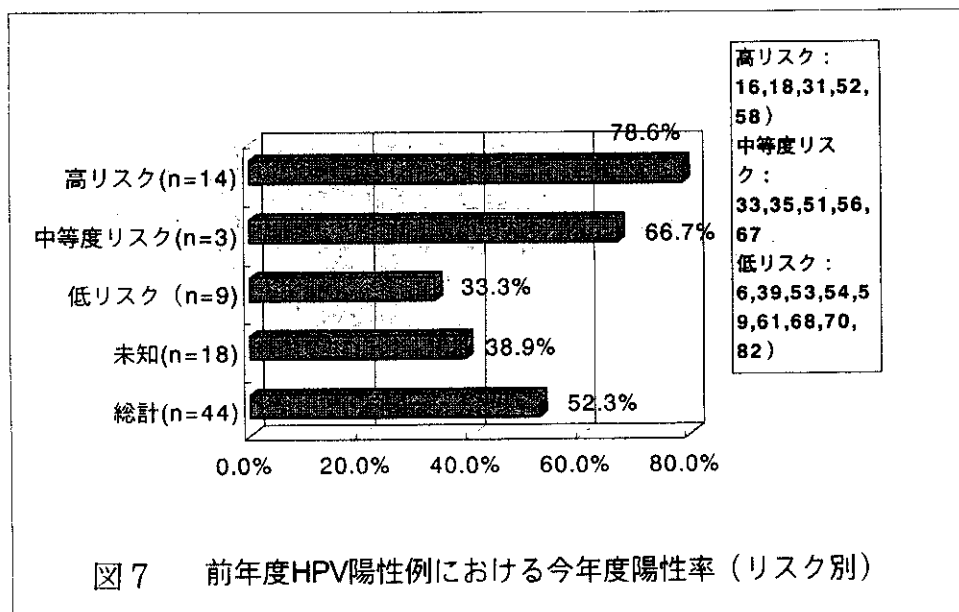
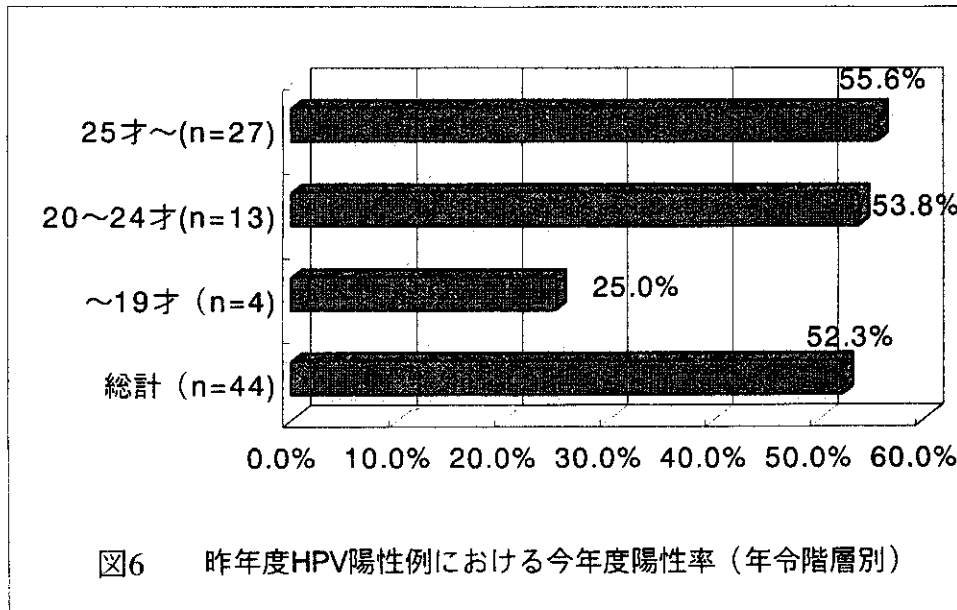
これら44例におけるHPVの再陽性率は、

23例（52.3%）であった（図5）。

年齢階層別では、～19才では4例中1例（25.0%）、20～24才では13例中7例（53.8%）、25才～については27例中15例（55.6%）において再度、陽性であった（図6）。

リスク別では、低リスクHPVが9例中3例（33.3%）、中等度リスクHPVが3例中2例（66.7%）、高リスクHPVについては14例中11例（78.6%）において再度陽性であった。18例は未知の型のHPVであり、その再陽性率は7例（38.9%）であった（図7）。





研究2. アンケート調査によるHIV陽性婦人のSTD罹患状況に関する後方視的検討
担当者

主任研究者	田中憲一	新潟大学大学院医歯学総合研究科（産婦人科）教授
分担研究者	高桑好一	新潟大学大学院医歯学総合研究科（産婦人科）助教授
研究協力者	田村正毅	新潟大学医学部附属病院産婦人科
	藤田和之	新潟大学医学部附属病院産婦人科

A. 研究目的

研究1の研究目的で述べたように、STD感染とHIV感染は悪循環を作り感染伝播することが知られている。すなわち、STD感染がある場合局所の粘膜組織の障害が生じ、HIV感染が生じやすくなる。一方、HIV感染がある場合免疫能の低下が認められ、STD感染の可能性も高くなる。そこで、HIV感染婦人におけるSTD感染の状況を明らかにするために、全国のエイズ拠点病院に対するアンケート調査を行い、後方視的に検討した。

B. 研究方法

全国の主要なエイズ拠点病院産婦人科153施設に対して調査を行った。調査項目は、(1) HIV陽性婦人の診察を行ったことがあるか否か、(2) HIV陽性婦人で各種STD（クラミジア、淋菌、HPV）および子宮頸部スメアテストを実施したことがあるか、(3) HIV陽性婦人について前方視的にSTDの検討を行う場合協力してもらえるか否か、である。(2)で該当症例が存在する場合にはその概要を報告してもらった。

C. 研究結果

153施設のうちHIV患者（女性）の診療経験を有する施設は64施設（41.8%）であった。これらの施設でHIV陽性婦人に対し、何らかのSTD検査または子宮頸部スメアテストを実施されている症例が65例あつ

た。これらの症例について回答をいただいた施設は以下のとおりである。

札幌医科大学産科婦人科学教室
弘前大学産科婦人科学教室
秋田大学産科婦人科学教室
国立仙台病院産婦人科
国立栃木病院産婦人科
国立霞ヶ浦病院産婦人科
旭中央病院産婦人科
防衛医科大学校産科婦人科学教室
都立荏原病院産婦人科
信州大学産科婦人科学教室
長野赤十字病院産婦人科
県西部浜松医療センター病院産婦人科
国立東静岡病院産婦人科
岐阜大学産科婦人科学教室
金沢医科大学産科婦人科学教室
福井医科大学産科婦人科学教室
京都市立病院産婦人科
大阪大学産科婦人科学教室
産業医科大学産科婦人科学教室
熊本大学産科婦人科学教室
琉球大学産科婦人科学教室

何らかのSTD検査または子宮頸部スメアテストを実施されている65症例の国籍別人数を図1に示した。56例中日本人は29例であり、タイが25例、ブラジルが5例であり、中国、中央アフリカ、ベトナム、ザン

ピアがそれぞれ1例、国籍不明（記載なし）が2例であった。

年齢階層別の人数を図2に示した。24才以下が3名、25～29才が6名であり、30～34才が25例と最も多かった。ついで35～39才の19例であり、40～44才が7例、45才以上が5例であった。

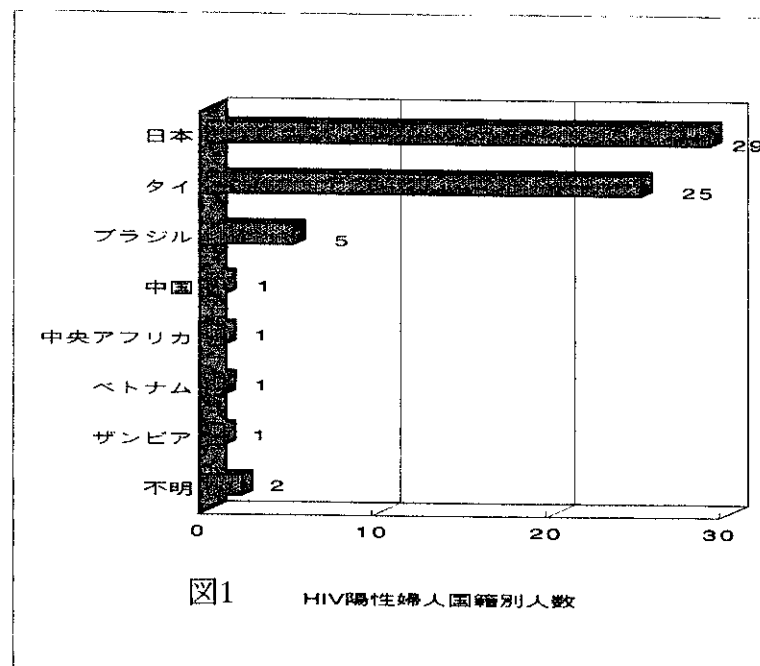
クラミジアDNA検査が実施されていた症例は43症例であった。このうち9例（20.9%）が陽性であった。年齢階層別の陽性率を図3に示した。24才以下で3例中1例、25～29才で5例中3例に陽性であり、30才未満では、50.0%（8例中4例）で陽性であった。30才以降では、30～34才が16.7%、35～39才が14.3%、40才以降は0%であり、陽性率は低い傾向にあった。

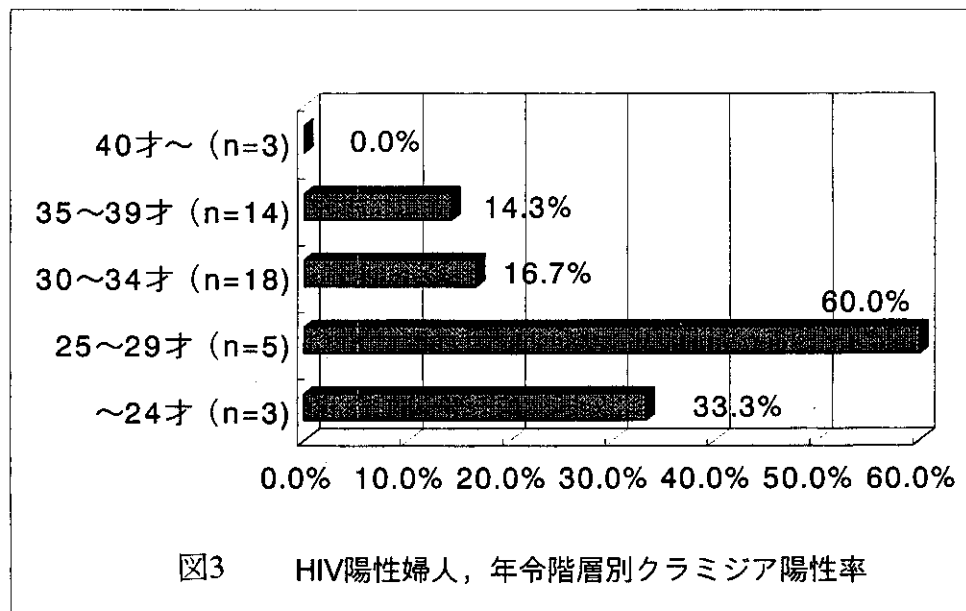
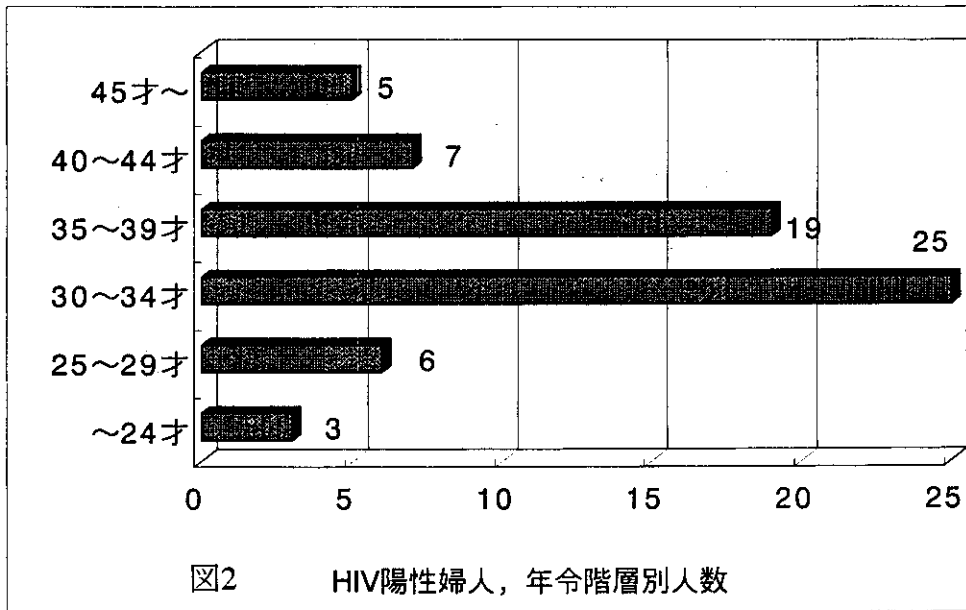
HIV陽性婦人におけるクラミジア陽性率を、一般妊娠婦人における陽性率（n=810、陽性率4.7%）と比較した（図4）。この結果HIV陽性婦人におけるクラミジア陽性率

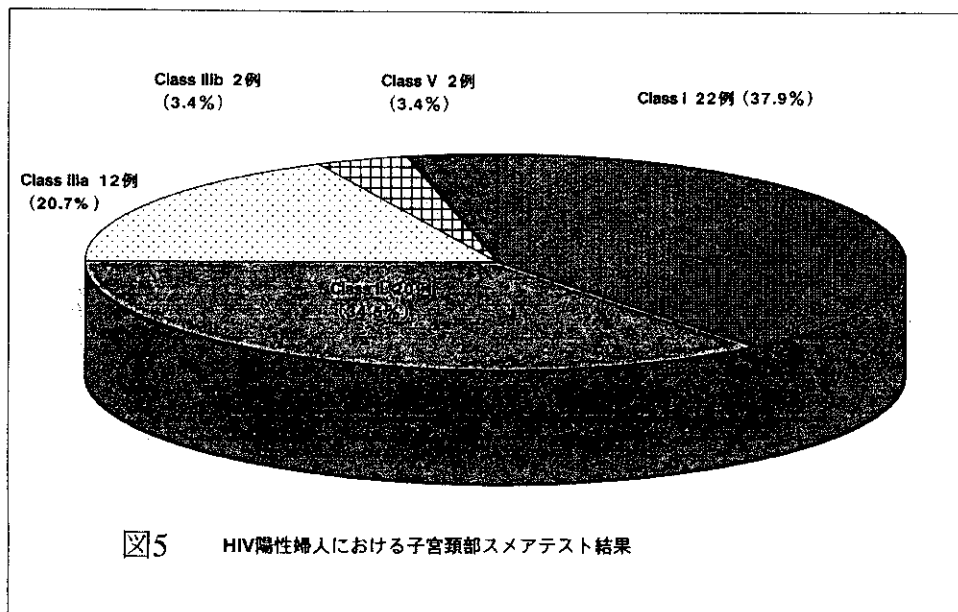
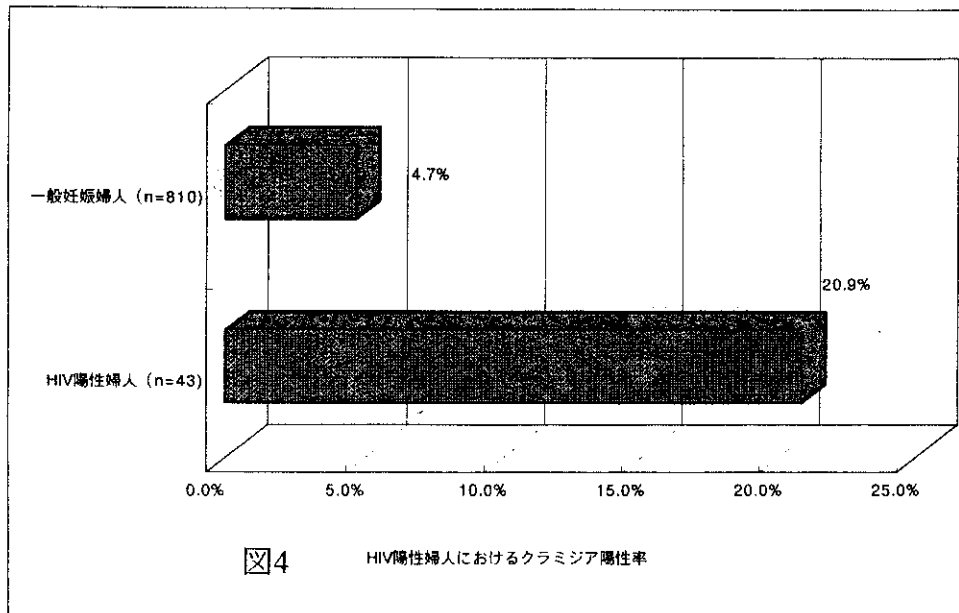
は、一般妊娠婦人におけるそれと比べ、有意に高率であった（ $p < 0.00001$ ）。

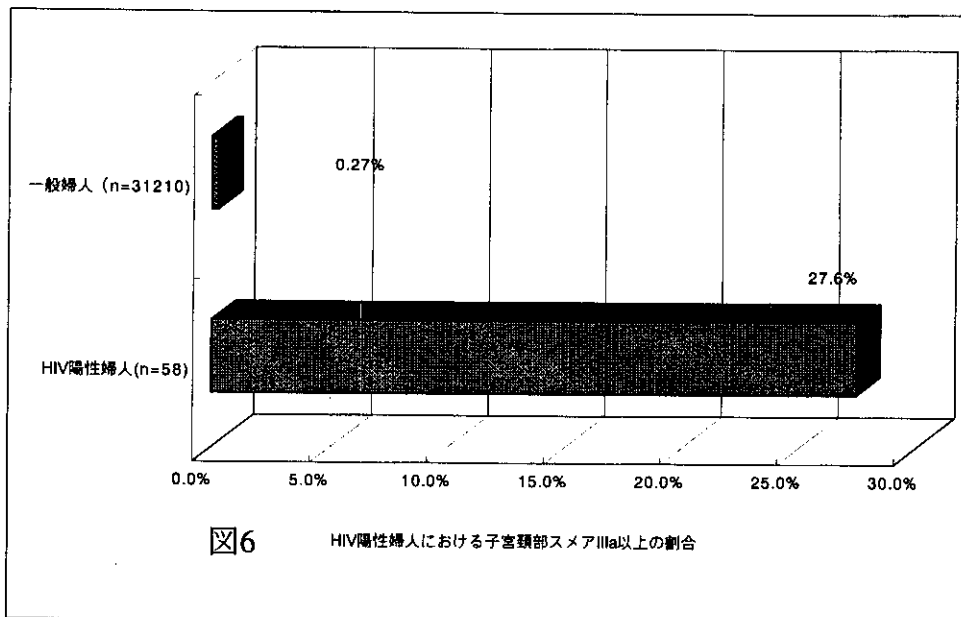
淋菌については21例で検査が実施されていたが、陽性例は認められなかった。また、HPVについては、7例に検査が実施されており、2例（28.6%）に陽性であった。

子宮頸部のスメアテストについては58症例で実施されていた。クラス別の例数を図5に示した。Class Iが22例（37.9%）、Class IIが20例（34.5%）であり、正常と判断される症例が72.4%であった。一方、Class IIIaが12例（20.7%）、Class IIIbが2例（3.4%）、Class Vが2例（3.4%）であった。Class IIIa以上の割合は、27.6%であり、一般婦人におけるIIIa以上の割合に比較し、著しく高率であった（図6、対照は新潟県における平成13年度のデータを採用した。）









研究1および研究2に関する考察

HIVも含めたSTDの感染状況については国により大きな差異がある。特にHIV感染者については欧米、東南アジア諸国、アフリカ諸国などでは高い感染率を示しており、当然のことながら妊娠婦人における感染率も高いものである。本邦においては一般人口におけるHIV抗体陽性率はいまだ低く、妊婦における陽性率も低いものと考えられているが具体的な陽性率に関する報告は少ない。今回の検討では研究参加施設において妊婦健診を施行している妊娠婦人6191例（全年令層を対象としている）に対しスクリーニング検査としてHIV抗体の検査が施行された。この結果HIV陽性例は1例も認められなかった。昨年度の検討では、妊娠婦人3629例に対しスクリーニング検査としてHIV抗体の検査が施行され、同じく陽性例は1例も認められなかった。数千人単位の検討では、陽性者がいない可能性は高く、いまだ、本邦における妊娠婦人におけるHIV抗体陽性率が低いことを示すデータとなった。ただし、妊娠婦人、特に若年婦人における各種STDの陽性率は高いものがあり、HIV感染の蔓延についても十分な注意が必要であるものと判断される。

研究目的で指摘したようにHIV感染に関し悪循環を形成する可能性の大きいSTDの感染率特に妊娠婦人における感染率は重要である。昨年度の検討では、クラミジア抗原陽性症例は1828例中79例（4.3%）であった。特に、～19才の年令階層では、62例中5例（8.1%）に、20～24才の年令階層では、393例中38例（9.7%）といずれも1割近い妊娠婦人において陽性であった。これに対し、本年度の検討では、全体の陽性率は1112例中47例（4.2%）であり、昨年

度とほぼ同様の陽性率であったが、～19才の年令階層では、36例中7例（19.8%）であり、昨年度の約2倍の陽性率であり、クラミジア感染が進行している状況が示された。今回の検討は、有症状の症例を対象としているものではなく、一般妊娠婦人を対象とした研究である。このことを考慮する時、若年層におけるSTDの蔓延は深刻な状況であり、上述のように、HIV感染の伝播についても十分な注意を払う必要がある。

淋菌については、検索を行った1112例中13例（1.2%）において陽性であった。昨年度の検討では1828例中10例（0.5%）の陽性率であり、昨年度に比べ高い陽性率であった。～19才の年令階層における陽性率は5.6%（36例中2例）であり、25才～の年令階層における陽性率（836例中6例、0.7%）に比較し、有意に高率であった。このことから、淋菌に関しても若年層における蔓延には注意が必要であるものと判断された。

子宮頸癌の発症ウイルスであることが明らかとなっているヒトパピローマウイルス（HPV）感染も重要なSTDとして注目されている。HPVは子宮頸癌というわが国で最も多い婦人科悪性疾患の原因ウイルスであり、HIV感染と合併した場合には免疫能の低下などから発症の高率化が危惧される。

昨年度の30才未満の妊娠婦人を対象とした検討で、1185例についてHPVの検査を施行した。この結果、249例（21.0%）においてHPVが陽性であり、5人に1人の割合で陽性であったが、このような高い陽性率を考慮するとき、HPV感染が持続していくか否かは重要な問題である。そこで、今年度は、その点について、検討を行った。その結果44症例から研究についての協力が得

られた。

今年度の検索によって再度HPVが陽性であった症例は23例（52.3%）であり、半数近くでは、持続感染が認められなかった。年齢階層別の検討では、～19才の年齢階層において、4例中1例（25.0%）のみが陽性であった。これに対し、20才以降では、50%以上の陽性率であった。

HPVについては16, 18, 31, 35, 51, 52, 58型などが子宮頸癌の扁平上皮癌の危険型とされており、16型, 18型は腺癌の危険型とされている。そこで、リスク別にどの程度の再陽性率かについて、検討した。その結果、低リスク型では、33.3%の再陽性率であったのに対し、中等度リスク型では、66.7%、高リスク型では、78.6%に陽性であり、子宮頸癌発症のリスクが高い型ほど持続感染を生じやすいことが推察された。

一方、HIV陽性婦人では、免疫能の低下から、STD感染を起こしやすいことが指摘されているが、その実態を明らかにするために、エイズ拠点病院に対するアンケート調査を実施、後方視的な検討を行った。全国の主な拠点病院153施設の産婦人科でHIV陽性婦人を診察した経験のある施設は64施設（41.8%）であり、HIV陽性婦人の診療を行ったことのない、産婦人科医師が相当数いることが示された。

STDに関する検査については、クラミジアが43例に実施されていたが、陽性率は20%を越え、感染の程度が高いことが示された。一方、子宮頸部スメアテストについては、異常と判断されるClass IIIa以上が27.6%に認められた。子宮頸癌の発症に関しては、すでに述べたように、HPVがその原因であることが明らかとなっており、一種のSTDと捉えられている。このことから、HIV陽性婦人では子宮頸癌の発症が高率であることが危惧され、積極的な子宮癌検診が勧められているが、今回のデータはその裏付けとなるものであった。

今回の検討は、アンケート調査による後方視的なものであったが、今後前方視的な検討が必須であると考えられる。

研究1および研究2に関する結論

本研究により妊娠婦人におけるHIV感染はいまだに低率であるものの、各種STDの感染の状況とくに若年婦人において、広く蔓延している実態が明らかになった。今後さらに、若年層を中心とした検索が重要であると判断された。

一方、今回の結果はHIV陽性婦人に対する、健康管理の観点から、STDなどの検査を積極的に実施することが望ましいことを示すデータであると判断された。

3. HIV感染者の人工受精・体外受精に関する基礎的・臨床的研究

担当者

主任研究者	田中憲一	新潟大学大学院医歯学総合研究科（産婦人科）教授
分担研究者	岩下光利	杏林大学医学部産科婦人科学講座教授
	高桑好一	新潟大学大学院医歯学総合研究科（産婦人科）助教授
	花房秀次	荻窪病院血液科部長
研究協力者	加嶋克則	新潟大学医学部附属病院産婦人科
	加藤真吾	慶応義塾大学医学部微生物学教室
	兼子智	東京歯科大学市川病院講師
	島典子	新潟県派遣カウンセラー
	鈴木美奈	新潟大学医学部附属病院産婦人科
	藤田和之	新潟大学医学部附属病院産婦人科
	吉村泰典	慶応義塾大学医学部産科婦人科学教室教授

A 研究目的

1996年以後、プロテアーゼ阻害剤を含む Highly active antiretroviral treatment (HAART)の普及によりエイズによる死亡者は80%以上減少し、エイズは死の病気ではなくなりつつある。今日、HIV感染者はHIVキャリアの状態経過することが多くなり、今後の人生設計を考え直してQOLの改善を求めようになってきている。

そのような状況でHIV感染者の中でも結婚するカップルが増えてきているが、HIV感染男性、非感染女性の夫婦が育児を希望し、医療機関に相談に行っても、従来は2次感染の危険性を指摘されるだけであった。その結果、二次感染の危険性を危惧しつつも、妊娠、出産を行った夫婦が数多くいる。

妊娠、出産に伴うHIV二次感染の危険性はHIV感染者の状態（ウィルス量や精子数・運動率など）によって異なり、主治医が患者個々の危険度を判断して危険性を正確に話して相談する必要がある。

精液中のHIV RNA量は血中HIV RNA量

と関連し、HAARTによって精液中のfree HIV RNAは減少する。しかし、精液中のHIV感染力は精液中の単核球が最も強くHAARTで血中のHIV RNAが検出限界以下になっても精液中のHIV感染単核球は残存し、二次感染する危険性が残っていることが証明されている。

HAARTで精液中の遊離HIV RNAが検出限界以下になった場合の2次感染の危険性は4.8%よりも低いと予測されるが今のところ不明であり、実際二次感染の報告例はある。HAARTで血中HIV RNAが検出限界以下になっても精液を介して二次感染する危険性があるのでコンドームの使用は続けなければならない。

さらに現在、HIVの薬剤耐性が深刻な問題になっている。変異HIVの感染性に問題はあるが、変異HIVによる二次感染も報告されており、今後の大きな問題である。多剤耐性HIVが二次感染すると治療が困難になると予想されるので、二次感染は可能な限り避ける手段が必要である。

イタリアのSempriniらは現在までに

2000人以上にPercoll法, swim up法により調整された精子浮遊液を用いた人工授精を行い二次感染が全くないと報告している。しかし、彼らの2層しか用いないPercoll法は精液からのHIV除去が不十分であり、100%安全とはいえない。われわれは、本研究において、安全性を可能な限り高めた体外受精-胚移植法の開発と臨床実施を検討してきたが、本年度においてもさらに症例を重ね、有効性、安全性について検討した。

B 研究方法および結果

1. 超高感度PCR法の開発

これまでの本研究により、研究協力者の加藤らは超遠心を用いて検出感度が2 copies/mlの世界最高感度のPCRの開発に成功した。従来PCRの検出限界は超遠心を用いたアンプリコア法の50 copies/mlである。しかし、精液中におけるHIV RNA, proviral DNAのPCRによる測定はPercollや精液中のPCR阻害物質により困難を極めている。加藤らはエタノール抽出を繰り返すことなどによりPCR阻害物質を除去し、検出限界が50 copies/mlのPCR法を開発し報告し、さらに超遠心を加えることにより検出感度が2 copies/mlのPCR法の開発に成功した。昨年度はさらに改良を加え、1 copy/mlを検出するPCR法の改良に成功した(表1)。今年度は、この改良PCR法を用いて、HIV陽性男性から得られた精子浮遊液中のHIVウイルスが検出されないことを確認し、HIV感染男性、非感染女性夫婦に対し、体外受精-胚移植を実施した。

2. HIV感染男性、非感染女性夫婦に対する体外受精-胚移植の臨床応用

(1) 「HIV感染男性、非感染女性夫婦に

対する体外受精-胚移植の臨床応用」にあたって、参加希望者が臨床応用に参加するまでの経緯

表2および表3に本臨床応用に、参加を希望する患者夫婦が、荻窪病院血液科を受診し、新潟大学医学部附属病院で実際に臨床応用を受けるまでの経緯を示した。

参加希望者は最初に、荻窪病院血液科を受診する。医師により男性の診察が行われ、病状の安定していることなどを判断し、夫婦の意思を確認する。次に夫婦個別に、カウンセラー及びコーディネーターの面談を受け、それぞれの参加の意思を確認する。夫婦ともに自発的な意思であることが確認され、出産後の育児に対する社会的背景などに問題がないか医療スタッフで検討する。また、HIV陽性男性の精液検査を荻窪病院で実施、精子数、運動率、HIV RNA, proviral DNAなどを検査する。これと並行して、continuous percoll gradientによるHIVの除去を確認する。HIVが検出感度以下になることが確認されることを適正参加基準として、新潟大学医学部附属病院産婦人科を受診する。

新潟大学医学部附属病院産婦人科を受診した患者夫婦に対し、担当医師が、詳細な説明書をもとに、説明する。その内容は、臨床応用の実際、本治療に伴うリスク、万が一二次感染が発生した場合の患者夫婦の負担、治療開始後中止することになっても問題ないことなど、である。そこで妻の検査(感染症検査、ホルモン検査、基礎体温の確認、他)を実施する。この後、新潟在住のカウンセラーにより、夫婦個別の意思確認を行う(これは、原則的には、患者夫婦の居住地で行う。)。これにより、患者夫婦の意思が強い場合には、再度新潟大学医学部附属病院を受診してもらい、夫婦個

別に、説明書を用い、治療についての説明を行う。最終的な意思の確認を行ったのち、夫婦別々に同意書に、夫婦および担当医師が署名、捺印を行う。同意書は同じものを2部作成し、1部は患者夫婦が、1部は新潟大学医学部附属病院産婦人科が保管する。以上が、臨床応用に実際に参加するま

での経緯である。

今年度は、HIV感染男性、非感染女性夫婦に対する体外受精-胚移植の臨床応用を、杏林大学医学部附属病院、慶応大学医学部附属病院でも実施したが、十分なインフォームドコンセントを得た上で、実施していることは同様である。

表1

HIV-1 ビリオン RNA の高感度迅速検出法

- 低濃度ウイルス液 1 ml を 15,000 rpm、4°C で 60 分間遠心。
- 沈殿から RNeasy Mini Kit を用いて RNA を抽出。
- 抽出した RNA を用いて RT-nested PCR を行う。

(SuperScript II、Z-Taq、GeneAmp 9700 使用)

RT: 42°C, 10 min

95°C, 2 min

First round PCR:

94°C, 2 min

5 cycles (94°C, 2 s; 48°C, 2 s; 72°C, 10 s)

18 cycles (94°C, 2 s; 60°C, 2 s; 72°C, 10 s)

72°C, 1 min

Second round PCR:

94°C, 2 min

5 cycles (94°C, 2 s; 48°C, 2 s; 72°C, 10 s)

15 cycles (94°C, 2 s; 64°C, 2 s; 72°C, 10 s)

72°C, 1 min

- PCR 産物を 9 V/cm で 30 分間アガロースゲル電気泳動。