

Fig. 1 Accrual of the patients. The study included cases from January 1983 to December 2005. (a) These 18 patients experienced 20 pregnancies. (b) These 12 patients experienced 14 abortions. (c) Two cases of ectopic pregnancy were included.

Table 1 Characteristics of Patients in Group I, Group II, and Group III:

	No. of patients	Age (range)	No. of abortions
Group I	165	30.5 ± 4.41 (22-43)	3.22 ± 0.49
Group II	49	31.2 ± 4.53 (22-40)	3.24 ± 0.60
Group III	23	30.1 ± 4.98 (23-40)	3.09 ± 0.29

No significant difference was observed among three groups concerning mean age and mean number of abortions.

abortion in this series was improved compared with that of the control patients who did not undergo immunotherapy. The results of some earlier

case-controlled studies of immunotherapy for recurrent spontaneous abortions show that the outcome of subsequent pregnancies is significantly improved by the injection of paternal lymphocytes as compared to the outcome after the injection of autologous cells.^{8,9} A worldwide meta-analytic study has concluded that immunization may be highly effective, although for only a small number of patients.⁵ Recently, Pandey et al. reported that a double-blind randomized trial of paternal lymphocyte immunization for women with recurrent spontaneous abortion revealed the significant improvement in pregnancy outcome in the patient group.^{11,14} Although the current study is not a case-controlled trial, and accordingly has less influence than a randomized trial, the results are still considered to suggest the efficacy of

Table II. Comparison of Pregnancy Outcome in Group I, Group II, and Group III

	Group I (n = 140)	Group II (n = 32)	Group III (n = 20) ^a
Normal delivery at week 36 of gestation or later	101	20	6
Light-for-date infant delivery at week 36 of gestation or later	4 ^b	1 ^c	0
Preterm delivery before week 36 of gestation	4 ^d	1 ^e	0
Fetus with major anomaly	1	3	0
Spontaneous abortion	28	7	14
Ectopic pregnancy	2	0	0
Number and rate of successful pregnancy	110 (78.6%) ^g	28 (75.0%) ^h	6 (30.0%) ^{g,h}

^aTwenty pregnancies in 18 patients

^bThe pregnancy outcome was; 38 weeks, 1858 g; 38 weeks, 1865 g; 36 weeks, 1865 g; 36 weeks, 2044 g.

^cThe pregnancy outcome was; 38 weeks, 1816 g

^dThe pregnancy outcome was; 28 weeks, 1088g; 32 weeks, 1766g; 33 weeks, 1524g; 34 weeks, 2118 g.

^eThe pregnancy outcome was; 31 weeks, 1714 g

^fThe details were described in the text.

^gGroup I versus group III, $P < 0.000001$ by chi-squared analysis.

^hGroup II versus group III, $P < 0.001$ by chi-squared analysis.

Table III. Comparison of Pregnancy Outcome in Group I According to the Number of Vaccination(s) Necessary for Positive MLR-BAbs

	One or two vaccinations (n = 125)	Three vaccinations (n = 12)	No appearance of MLR-BAbs and additional vaccination at the early stage of pregnancy (n = 3)
Normal delivery at week 36 of gestation or later	87	11	3
Light-for-date infant delivery at week 36 of gestation or later	4 ^a	0	0
Preterm delivery before week 36 of gestation	4 ^a	0	0
Fetus with major anomaly	1 ^b	0	0
Spontaneous abortion	27	1	0
Ectopic pregnancy	2	0	0
Number and rate of Successful pregnancy	96 (76.8%) ^c	11 (91.7%) ^c	100 (100%) ^c

MLR-BAbs; mixed lymphocyte culture reaction-blocking antibodies.

^aThe details were described in Table II.

^bThe details were described in the text.

^cNo significant difference was observed among the three groups.

immunotherapy for unexplained primary recurrent spontaneous abortion.

As one of the selection criteria for patients to be considered eligible for immunotherapy, the presence or absence of MLR-BAbs before immunotherapy was considered to be important. This has been emphasized by several investigators, including ourselves.^{3,4,6,11,14-16} Park et al. reported that the blocking effect index (BEI), calculated using a modification of our MLR blocking assay, was a reliable indicator of the outcome of subsequent pregnancies in unexplained recurrent aborters following immunotherapy.¹⁶

As to the origin of naturally acquired MLR-BAbs, there is a possibility that stimulation by paternally derived antigens on the trophoblasts of previous conceptions or by the exposure of semen might generate the MLR-BAbs.

The MLR-BAbs were used in a recent double-blind randomized trial by Pandey et al. as selection criteria for immunized patients.¹¹ The results obtained in the present study show that the patients negative for MLR-BAbs benefit from immunotherapy with the husband's lymphocytes. In patients with MLR-BAbs, the success rate of pregnancy was significantly higher than that in the control group, while the rate

was not significantly different from that in the treated patients. Thus, it can be concluded from this result that immunotherapy was not of additional value for the patients who were positive for MLR-BAbs.

As a negative report concerning the immunotherapy, Porter et al. found that immunotherapy for unexplained recurrent aborters has no beneficial effect, upon analyzing the Chochrane database.¹⁷ The conclusion was critically influenced by the negative results of a randomized trial by Ober et al.¹⁰ As has been pointed out by Clark et al.¹⁸, this trial unfortunately showed considerable flaws in its design. Moreover, the discrepancy between their findings and ours is probably due to the fact that they did not use selection criteria, such as MLR-BAbs, for the recipients of immunotherapy, and it is possible that the immunotherapy was given to patients who did not need it. Another explanation for the discrepancy is that they used lymphocytes stored overnight before the vaccination and we used freshly prepared lymphocytes. Recently, Clark et al. reported that transfusion-related immunomodulation can enhance the growth and survival of the feto-placental unit via CD200, and transfusion-related immunomodulation was lost if the transfused cells were stored overnight.^{19,20}

For two decades, the so-called immunotrophic theory, whereby some cytokines produced by maternal cells which recognize fetal antigens, promote the proliferation of trophoblastic cells and sustain a pregnancy, has been thought to be significant for the immunological maintenance of pregnancy.²¹ Moreover, some investigators demonstrated the importance of a T-helper 2 (Th2) bias for normal pregnancy, indicating the crucial role of the activation of maternal humoral immunity following recognition of fetal antigens during pregnancy.^{22–25} Although the theory that the maternal Th2/Th1 dichotomy plays an important role has been recently challenged by several researchers,^{26,27} some studies demonstrated that a predominance of Th2 over Th1 was induced in patients by immunization with the husband's lymphocytes, which was correlated with the efficacy of the therapy.^{28,29}

In this study, the appearance of MLR-BAbs was almost ubiquitous (98.2% of vaccinated patients), and the success rate of pregnancy did not differ significantly with the number of vaccination(s) necessary for MLR-BAbs to appear. Such a ubiquitous appearance of MLR-BAbs after immunotherapy may

indicate the generation of an appropriate immune reaction in patients, i.e., the induction of a predominance of humoral immunity, which is considered to contribute to a successful continuation of the subsequent pregnancy.

Acknowledgments

This work was partly supported by a research grant from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan, and by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Science, Sports and Culture of Japan.

References

- 1 Beer AE, Quebbeman JR, Ayers JWT, Haines RF: Major histocompatibility complex antigens, maternal and paternal immune responses, and chronic habitual abortions in humans. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141:987–999.
- 2 Taylor C, Faulk WP: Prevention of recurrent abortion with leucocyte transfusions. *Lancet* 1981; ii:68–70.
- 3 Takakuwa K, Kanazawa K, Takeuchi S: Production of blocking antibodies by vaccination with husband's lymphocytes in unexplained recurrent aborters: the role in successful pregnancies. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1986; 10:1–9.
- 4 Takakuwa K, Goto S, Hasegawa I, Ueda H, Kanazawa K, Takeuchi S, Tanaka K: Result of immunotherapy on patients with unexplained recurrent abortion: a beneficial treatment for patients with negative blocking antibodies. *Am J Reprod Immunol* 1990; 23:37–41.
- 5 Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group: Worldwide collaborative observational study and metaanalysis on allogeneic leucocyte immunotherapy for recurrent spontaneous abortions. *Am J Reprod Immunol* 1994; 32:55–72.
- 6 Adachi H, Takakuwa K, Mitsui T, Ishii K, Tamura M, Tanaka K: Results of immunotherapy for patients with unexplained secondary recurrent abortions. *Clin Immunol* 2003; 106:175–180.
- 7 Kling C, Steinmann J, Flesch B, Westphal E, Kabelitz D: Transfusion-related risks of intradermal allogeneic lymphocyte immunotherapy: single cases in a large cohort and review of the literature. *Am J Reprod Immunol* 2006; 56:157–171.
- 8 Mowbray JF, Gibbings C, Liddell H, Reginald PW, Underwood JL, Beard RW: Controlled trial of treatment of recurrent spontaneous abortion by

- immunisation with paternal cells. *Lancet* 1985; 1:941–943.
- 9 Gatenby PA, Cameron K, Simes RH, Adelstein S, Bennett MJ, Jansen RPS, Shearman RP, Stewart GJ, Whittle M, Doran TJ: Treatment of recurrent spontaneous abortion by immunization with paternal lymphocytes: results of a controlled trial. *Am J Reprod Immunol* 1993; 29:88–94.
 - 10 Ober C, Karrison T, Odem RR, Barnes RB, Branch DW, Stephenson MD, Baron B, Walker MA, Scott JR, Schreiber JR: Mononuclear-cell immunization in prevention of recurrent miscarriages: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354:365–369.
 - 11 Pandey MK, Agrawal S: Induction of MLR-Bf and protection of fetal loss: a current double blind randomized trial of paternal lymphocyte immunization for women with recurrent spontaneous abortion. *Int Immunopharmacol* 2004; 4:289–298.
 - 12 Takakuwa K, Higashino M, Yasuda M, Ishii S, Ueda H, Asano K, Kazama Y, Tanaka K: Is an additional vaccination necessary for a successful second pregnancy in unexplained recurrent aborters who were successfully immunized with their husband's lymphocytes before the first pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1993; 29:39–44.
 - 13 Ogawa Y, Iwamura T, Kuriya N, Nishida H, Takeuchi H, Takada M, Itabashi K, Imura S, Isobe K: Birth size standards by gestational age for Japanese neonates. *Acta Neonat Jpn* 1998; 34:624–632.
 - 14 Pandey MK, Rani R, Agrawal S: An update in recurrent spontaneous abortion. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272:95–108.
 - 15 Ramhorst R, Agriello E, Zittermann S, Pando M, Larriba J, Irigoyen M, Cortelezzi M, Auge L, Lombardi E, Etchepareborda JJ, Cotreras Ortiz C, Fainboim L: Is the paternal mononuclear cells' immunization a successful treatment for recurrent spontaneous abortion? *Am J Reprod Immunol* 2000; 44:129–135.
 - 16 Park MI, Edwin SS, Scott JR, Branch DW: Interpretation of blocking activity in maternal serum depends on the equation used for calculation of mixed lymphocyte culture results. *Clin Exp Immunol* 1990; 82:363–368.
 - 17 Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR: Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD000112.
 - 18 Clark DA, Coulam CB, Daya S, Chaouat G: Unexplained sporadic and recurrent miscarriage in the new millennium: a critical analysis of immune mechanisms and treatment. *Hum Reprod Update* 2001; 7:501–511.
 - 19 Clark DA, Yu G, Levy GA, Gorczynski RM: Procoagulants in fetus rejection: the role of the OX-2 (CD200) tolerance signal. *Semin Immunol* 2001; 13:255–263.
 - 20 Clark DA: Shall we properly re-examine the status of allogeneic lymphocyte therapy for recurrent early pregnancy failure? *Am J Reprod Immunol* 2004; 51:7–15.
 - 21 Wegmann TG: Placental immunotrophism: maternal T cell enhance placental growth and function. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1987; 15:67–69.
 - 22 Lin H, Mosmann TR, Guilbert L, Tuntipopipat S, Wegmann TG: Synthesis of T helper 2-type cytokines at the maternal-fetal interface. *J Immunol* 1993; 151:4562–4573.
 - 23 Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR: Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 14:353–356.
 - 24 Marzi M, Viganò A, Trabattini D, Villa ML, Salvaggio A, Clerici E, Clerici M: Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy. *Clin Exp Immunol* 1996; 106:127–133.
 - 25 Raghupathy R: Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today* 1997; 18:478–482.
 - 26 Chaouat G, Zourbas S, Ostojic S, Lappree-Delage G, Dubanchet S, Ledee N, Martal J: A brief review of recent data on some cytokine expressions at the materno-foetal interface which might challenge the classical Th1/Th2 dichotomy. *J Reprod Immunol* 2002; 53:241–256.
 - 27 Trowsdale J, Betz AG: Mother's little helpers: mechanisms of maternal-fetal tolerance. *Nat Immunol* 2006; 7:241–246.
 - 28 Hayakawa S, Karasaki-Suzuki M, Ito T, Ishii M, Kanaeda T, Nagai N, Takahashi-Yamamoto N, Tochigi M, Chishima F, Fujii TK, Oyama J, Kitanaka S, Sato K: Effects of paternal lymphocyte immunization on peripheral Th1/Th2 balance and TCR V beta and V gamma repertoire usage of patients with recurrent spontaneous abortions. *Am J Reprod Immunol* 2000; 43:107–115.
 - 29 Yokoo T, Takakuwa K, Ooki I, Kikuchi A, Tamura M, Tanaka K: Alteration of TH1 and TH2 cells by intracellular cytokine detection in patients with unexplained recurrent abortion before and after immunotherapy with the husband's mononuclear cells. *Fertil Steril* 2006; 85:1452–1458.

後天性免疫不全症候群

木内 英 花房 秀次*
 荻窪病院血液科 *部長

Key Words

- HIV
- AIDS
- 日和見感染症
- 性感染症
- HAART
- 薬剤耐性
- アドヒアランス

病気のしくみと主な異常所見

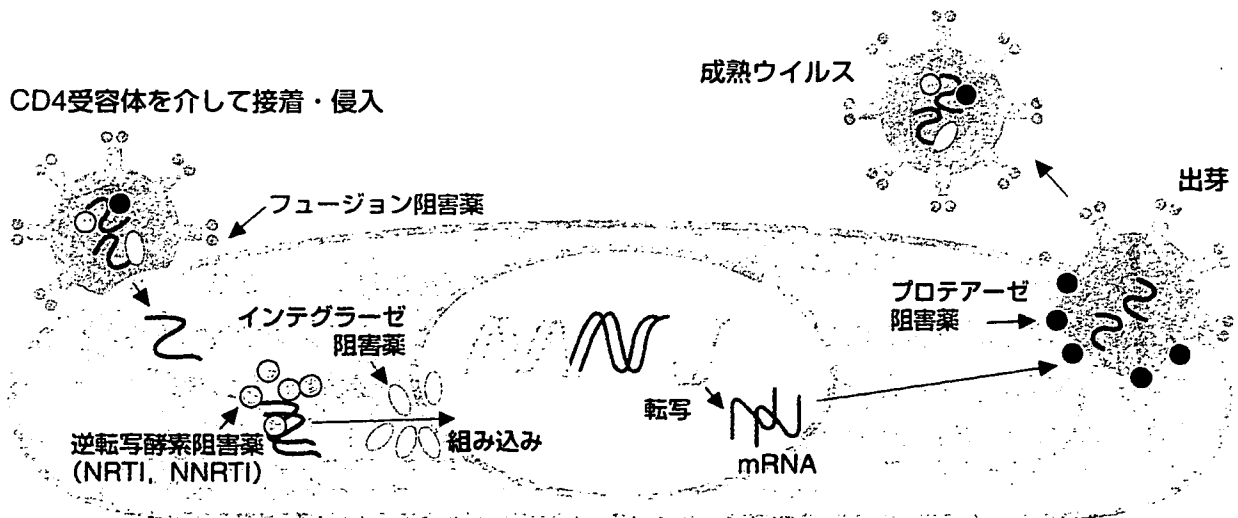
【HIV感染の疫学と機序】(図1)

HIVの感染経路としては、①感染者との性行為、②HIVに汚染された血液または非加熱血液製剤の使用、③母子感染などがあげられる。2006年10月1日現在の国内感染者数(累計)は8,071人(男性6,275人、女性1,796人)、うちAIDS発症患者数は3,949人(男性3,445人、女性504人)。近年は性的接触による感

染者が急増しており、全HIV感染者のうち6,483人(80%)を占めている。

HIVは細胞表面抗原CD4分子およびケモカインレセプターを介し、主にCD4陽性単球・マクロファージに感染・侵入する。ウイルスRNAはウイルス固有の逆転写酵素によりDNAに逆転写され、インテグラーゼにより宿主DNAにプロウイルスDNAとして組み込まれる。その後、宿主の転写・翻訳系を用い、ウイルス

図1 HIV感染のしくみと薬剤作用機序



(Clinical Care Option: HIV/AIDS annual update 2006より改変)

RNA・ウイルス蛋白が合成され、ウイルス固有のプロテアーゼによりウイルス粒子として再構成され、細胞外に出芽する。一部は、脱殻後、宿主DNAに組み込まれるまでの過程で感染過程が停止し、潜伏感染細胞となる。

【HIVの自然経過と症状】(図2)

HIV初感染時には、HIVは急激に増殖し、血中HIV量は非常に高値となる。その後、HIV特異的細胞傷害性T細胞、HIV特異的中和抗体などが産生され、血中HIV量は速やかに減少する。HIV感染後2～4週程度で50～90%の患者に非特異的な感染症状(発熱、リンパ節腫脹、咽頭炎、皮疹、全身倦怠感、筋肉痛、関節痛、下痢、頭痛、体重減少)などが出現するが、多くは一過性に消失する。

急性感染期を過ぎると、患者は数年から数十年に及ぶ無症候期に入る。無症候期においてもHIVはリンパ節内で活発に増殖してお

り、1日に $10^9 \sim 10^{10}$ 個のウイルス粒子が産生される。感染したCD4陽性Tリンパ球も約1.6日の半減期で破壊されるが、同時に活発なCD4陽性Tリンパ球の産生も行われており、短期的にはCD4陽性Tリンパ球数に大きな変動を認めない。しかし、長期的にはCD4陽性Tリンパ球は少しずつ減少する。この減少速度は、HIV RNA量と相関する。

CD4が $200/\text{mm}^3$ を下回るようになると、細胞性免疫不全が顕著となり、さまざまな日和見疾患を併発しやすくなる。23のAIDS指標疾患(表1)のうち、いずれかを発症した時点をもってAIDS発症と定義される。比較的よくみられる疾患として、ニューモシスチス・カリニ肺炎、サイトメガロウイルス感染症、クリプトコッカス症、活動性結核、非定型抗酸菌症、トキソプラズマ脳症などの感染症、悪性リンパ腫、カポジ肉腫、HIV脳症などがあげられている。

HIV感染後の経過

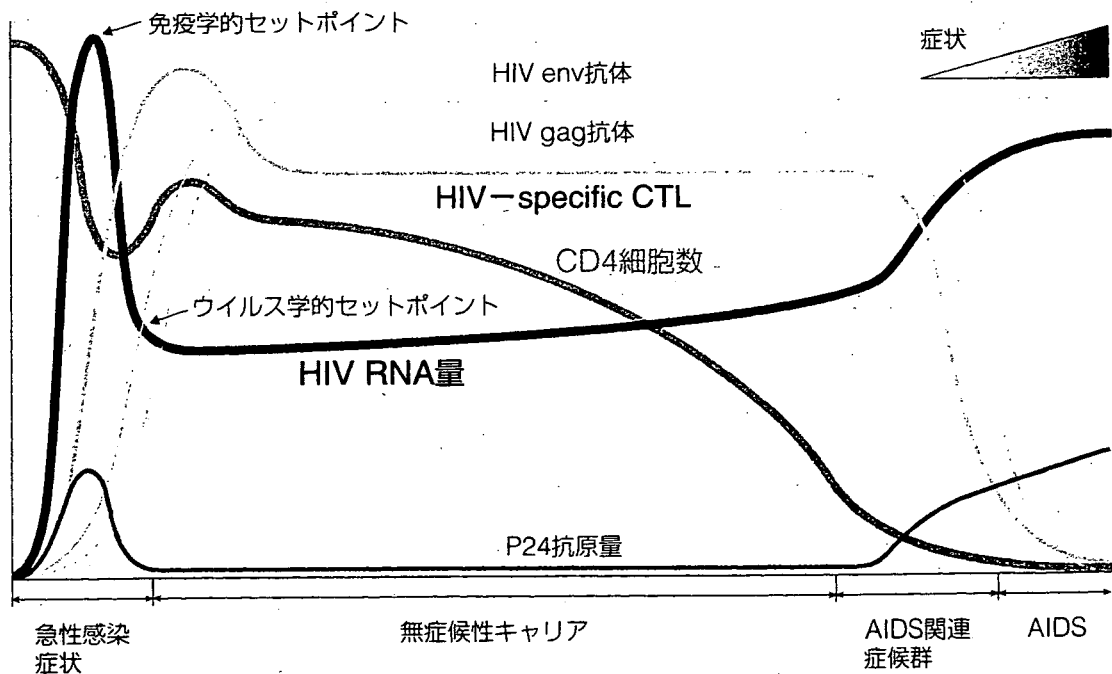


表1 エイズ指標疾患

1. カンジダ症
2. クリプトコッカス症(脳以外)
3. コクシジオイデス症(全身に播種したもの。肺・頸部・肺門リンパ節以外の部位に起こったもの)
4. ヒストプラズマ症(全身に播種したもの。肺・頸部・肺門リンパ節以外の部位に起こったもの)
5. ニューモシスチス・カリニ肺炎
6. トキソプラズマ脳症(生後1ヵ月以降)
7. クリプトスポリジウム症(1ヵ月以上持続する下痢)
8. イソスポラ症(1ヵ月以上持続する下痢)
9. 化膿性細菌感染症(13歳未満で、ヘモフィルス、連鎖球菌などの化膿性細菌に以下のいずれかが2年以内に、2つ以上多発あるいはくり返して起こったもの)
10. サルモネラ菌血症(再発をくり返すもの、チフス菌を除く)
11. 活動性結核(肺または肺外)
12. 非定型抗酸菌症(播種性)
13. サイトメガロウイルス感染症(肝臓、脾臓、リンパ節以外)
14. 単純ヘルペス感染症(1ヵ月以上持続する潰瘍、食道炎、気管支炎、肺炎)
15. 進行性多発性白質脳症
16. カボジ肉腫
17. 原発性脳リンパ腫
18. 非ホジキンリンパ腫(大細胞型、免疫芽球性、Burkitt型)
19. 浸潤性子宮頸部癌
20. 反復性肺炎
21. リンパ節間質性肺炎・肺リンパ過形成(LIP/PLH complex : 13歳未満)
22. HIV脳症(痴呆または亜急性脳炎)
23. HIV消耗症候群(以下のすべてに該当するもの)
 - (1) 通常の体重の10%を超える不自然な体重減少
 - (2) 1日2回以上で30日以上持続する慢性の下痢、または30日以上にわたる持続性もしくは間欠性で慢性的な衰弱を伴う発熱
 - (3) HIV以外にこれらの症状を説明できる病気や状況(癌、結核、クリプトスポリジウム症やほかの特異的な腸炎など)がない

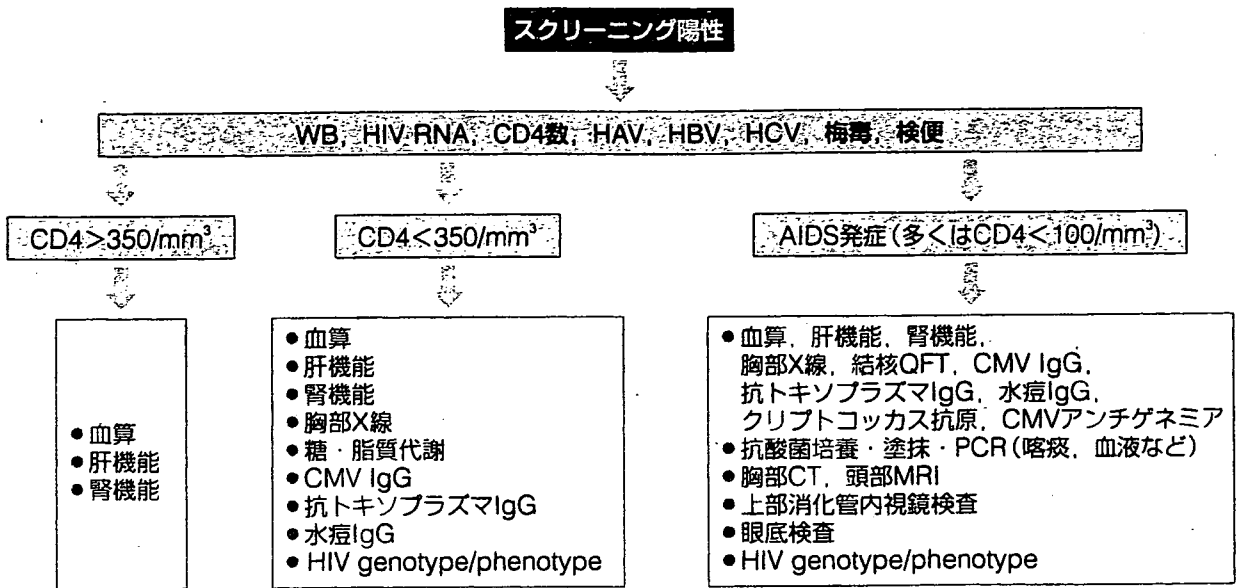
(厚生省エイズ動向委員会：1999)

 **【HIVの診断】**

HIV感染のスクリーニングには抗HIV抗体検出法〔PA(ゼラチン凝集)法やELISA法〕が用いられる。抗HIV抗体は感染後3～12週(中央値63日)で陽性になる。スクリーニング検査では偽陽性が0.3%発生するため、陽性者はウェスタンブロット(WB)法によるHIV抗体確認検査やHIV RNA定量法による確認検査を行い、診断を確定する。

 **【検査の進め方】(図3)**

- ・ 診断の確定と免疫状態：ウェスタンブロット法、HIV RNA定量法、CD4陽性Tリンパ球数。
- ・ 性感染症：HIV感染の経路が性感染である場合、ルーチンとしてB型肝炎、HCV抗体、梅毒。男性同性間の場合はHAV IgM・検便、性的にリスクの高い女性患者にはPAP smearなどが行われる。



・無症候感染者でCD4数 > 350/mm³の場合：末梢血，肝機能・腎機能・検尿。

・無症候感染者でCD4数 < 350/mm³の場合：HAART開始を念頭においた検査を行う。末梢血，肝機能・腎機能・検尿・胸部X線，糖・脂質代謝チェック，CMV IgG, 抗トキソプラズマIgG, 水痘IgG, HIV薬剤耐性検査。

・AIDS発症者（通常CD4 < 100/mm³のことが多い）：上記に加えて，抗酸菌培養・塗抹・PCR（喀痰，胃液，血液，骨髓，胸水など），結核クオンティフェロンテスト（QFT），胸部CT，頭部MRI，上部消化管内視鏡検査，クリプトコッカス抗原，CMVアンチゲネミアなど。AIDS発症した患者は複数の日和見感染を合併していることが多く，必ずしも有症状とは限らない。これらの治療が不完全な状態でHAARTを開始すると免疫再構築症候群を惹起させ，治療に難渋する。あらゆる日和見疾患の除外・鑑別を行うことが重要。

処方のポイント

【ガイドラインについて】

抗HIV薬は3剤を組み合わせる多剤併用療法（HAART）を用いるが，薬剤の効果・副作用などに関する膨大なデータが次々と出されるため，常に最新の情報を治療に反映させることが困難となっている。そこで，米国保健福祉省（DHHS）¹⁾ やIAS-USA²⁾，Johns Hopkins大学³⁾，British HIV Association（BHIVA），WHOなどがガイドラインを作成している。ここでは主にDHHSガイドライン¹⁾ に準拠して説明する。

【治療開始時期】

（HIV感染症「治療の手引き」⁴⁾ より）

当初はHAARTによりHIVが完全に除去されると期待され，早い治療開始が推奨された。しかし，その後HIVは除去されないことが判明，HAARTの長期化に伴い，さまざまな副作用や薬剤耐性ウイルスの出現が問題となった。一方，進行例でもHAARTによる免

表2 未治療患者に対する抗HIV療法の開始基準

	治療開始の参考事項		治療
臨床症状 ¹⁾ がある場合	CD4陽性リンパ球数・血中ウイルス量の数値にかかわらず		開始
	CD4陽性リンパ球数(/mm ³)	治療開始の参考事項	治療
	< 200		開始
		CD4陽性リンパ球数の減少速度が速い場合 ²⁾	積極的に開始を推奨 ³⁾
臨床症状 ¹⁾ がない場合	200~350	血中ウイルス量が高い場合 ²⁾	
		上記以外の場合	開始を考慮 ³⁾
	> 350		経過観察 ⁴⁾

- 1) AIDSおよびAIDS関連症状
- 2) CD4陽性リンパ球数の減少速度 > 100/mm³/年の場合を速いと考え
血中ウイルス量： > 10万コピー/mLを高いと考える
- 3) 患者の状態、服薬アドヒアランスへの意識理解度、副作用および薬物相互作用なども考慮する
- 4) 血中ウイルス量 < 10万コピー/mLなら、3~4ヵ月に1回程度の検査で経過観察を行い、 > 10万コピー/mLなら1~2ヵ月に1回程度検査を行う

(HIV感染症「治療の手引き」より)

疫能の再構築が可能であることが示され、2001年以降はCD4が保たれている限り治療開始を延期させる傾向が強くなった。その後CD4 < 200/mm³が予後決定に最も重要な因子であることが示され⁵⁾、DHHSガイドラインではCD4 < 200/mm³の場合は治療を開始、200~350/mm³の場合は治療の提案を推奨している。IAS-USA²⁾やBHIVAガイドラインでは、CD4数200~350/mm³でもCD4低下のスピードが速い場合やウイルス量が高い場合は治療を積極的に推奨しており、日本語版「治療の手引き」でもこれに準拠している⁴⁾(表2)。

NNRTIs)：逆転写酵素を変化させて働きを阻害する。血中濃度は安定的だが耐性変異が起こりやすく、NNRTIs同士での交叉耐性も発現しやすい。

・プロテアーゼ阻害薬 (protease inhibitors ; PIs)： HIVは細胞外でプロテアーゼの働きでウイルスの構成成分を産生するが、これを阻害する働きをもつ。プロテアーゼ阻害薬は薬剤耐性変異が起こりにくい、血中濃度が低くなりやすい。これを防ぐために、NFV以外のプロテアーゼ阻害薬は少量のRTV (100~200mg) を併用して血中濃度を上げて使用することが多い。これをboostという。

【抗HIV薬の特徴】(表3)

- 抗HIV薬は大きく3種類に分けられる。
- ・核酸系逆転写酵素阻害薬 (nucleoside (or nucleotide) reverse transcriptase inhibitors ; NRTIs)：塩基のアナログとして逆転写酵素を競合的に阻害する。HAARTではNRTIsの2剤を組み合わせて使う。
 - ・非核酸系逆転写酵素阻害薬 (non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors ;

【推奨される薬剤の組み合わせ】(表4)

DHHSガイドライン (2006年10月10日) に推奨されている組み合わせを表4に示す。HAARTは1剤のNNRTIもしくはPI (カラムA) と2剤のNRTI (カラムB) を1つずつ選択して組み合わせる。内服しやすい1日1回の処方を選ばれることが多いが、患者の免疫状態・合併症、薬物相互作用、ライフスタイルなどを考慮して患者と相談する。

表3 日本で承認されている抗HIV薬(2006年12月現在)

	一般名	略号	商品名	主な副作用・留意点
核酸系 逆転写酵素阻害薬 (NRTIs)	ジドブジン	AZT(ZDV)	レトロビル	胃腸症状・骨髄抑制強い
	ジダノシン	ddl	ヴァイデックス ヴァイデックスEC	肺炎、乳酸アシドーシス
	ザルシタビン	ddC	ハイビッド	末梢神経障害
	ラミブジン	3TC	エピビル	骨髄抑制
	サニルブジン	D4T	ゼリット	乳酸アシドーシス、 末梢神経障害、 リポジストロフィー
	ジドブジン・ラミブジン合剤	AZT/3TC	コンビビル	胃腸症状・骨髄抑制
	アバカビル	ABC	ザイアジェン	過敏症(まれに致死的)
	テノホビル	TDF	ビリアード	腎障害
	エムトリシタビン	FTC	エムトリバ	骨髄抑制
	テノホビル・ エムトリシタビン合剤	TDF/FTC	ツルバダ	腎障害・骨髄抑制
非核酸系 逆転写酵素阻害薬 (NNRTIs)	エファビレンツ	EFV	ストックリン	開始数日以内のふらつき
	デラビルジン	DLV	レスクリプター	発疹、制酸薬での吸収低下
	ネビラピン	NVP	ピラミューン	皮膚障害、肝障害 (まれに重篤)
	アタザナビル	ATV	レイアタツツ	食後の内服がよい、黄疸
プロテアーゼ 阻害薬 (PI)	ホスアンブレナビル	FPV	レクシヴァ	過敏症(Stevens-Johnson症候群など)
	インジナビル	IDV	クリキシバン	腎結石、1日1.5Lの飲水が必要
	ロピナビル・リトナビル合剤	LPV/r	カレトラ	耐糖能異常、不整脈
	ネルフィナビル	NFV	ピラセプト	耐糖能異常、 脂質代謝異常
	リトナビル	RTV	ノービア	錯乱、耐糖能異常、 肝機能障害
	サキナビル	SQV	インビラーゼ	肝機能障害
	ティプラナビル*	TPV	アプティバス	肝機能障害、 脂質代謝異常
ダルナビル*	DRV	プリジスタ		
フュージョン阻害薬	エンフビルタイド	T20	フュゼオン	皮下注射薬

*：海外では承認済み、日本では承認申請中

【処方における留意点と処方例】

● AIDS発症者

DHHSガイドラインの推奨レジメンを選択する。しかしAIDS発症者、免疫低下が顕著な患者では、初回治療に失敗すると次々に日和見感染や合併症を併発して治療に難渋す

る。このため、通常はNNRTIならEFV、PIならLPV/rが選択される。

AIDS発症した患者は複数の日和見感染を抱えていることが多い。日和見感染の治療・予防を十分に行わないままHAARTを開始すると難治な免疫再構築症候群を惹起させる。

表4 初回療法として推奨される多剤併用療法(DHHSガイドライン)

カラムAとカラムBから1つずつ選択する。

	カラムA(NNRTI or PI)	カラムB
推奨薬剤	NNRTI	EFV ¹⁾
	PI	ATV+RTV ²⁾ (分1)
		FPV+RTV ³⁾ (分2) LPV/r ⁴⁾ (分2)
代替可能な薬剤	NNRTI	NVP ⁷⁾ (分2)
	PI	ATV (分1)
		FPV (分2)
		FPV+RTV ⁸⁾ (分1)
		LPV/r ⁹⁾ (分1)
	ABC/3TC ¹⁰⁾ (分1) ddl+3TC (分1)	

- 1) EFVは妊娠第1期または妊娠の可能性のある女性には勧められない
- 2) (ATV 300mg + RTV 100mg) × 1回/日
- 3) (FPV 700mg + RTV 100mg) × 2回/日
- 4) カプセルなら6カプセル、錠剤なら4錠の分2
- 5) 3TCとFTCは代替できるが、コンビビル(AZT/3TC配合剤)を使うことが多い
- 6) FTCと3TCは代替できるが、ツルバダ(TDF/FTC配合剤)を使うことが多い
- 7) 最初の2週間は200mg(1錠)・分1、その後は400mg(2錠)・分2と漸増する。NVP開始時にCD4の高い患者(女性>250/mm³、男性>400/mm³では重度薬剤性肝障害のリスクが高くなる
- 8) (FPV 1,400mg + RTV 200mg) × 1回/日
- 9) 日本語版「治療の手引き」(第10版)には含まれていない。DHHSガイドラインでは初回治療のみ可能、PI経験者には不適當としている
- 10) 3TCとFTCは代替できるが、エブジコム(ABC/3TC配合剤)を使うことが多い

HAART開始のタイミングは日和見疾患によって異なるため、熟練した専門家に相談することが望ましい。

Rp. 1

- | | |
|----------------------|----|
| 1) ツルバダ1錠+ストックリン3cap | 分1 |
| 2) ゼリット4cap+カレトラ4錠 | 分2 |

日和見感染の治療・予防を忘れずに、HAART開始のタイミングが重要。

● **B型肝炎合併**^{3,4,6)}

現在、B型肝炎に使用できる治療薬はインターフェロンα(イントロン、ロフェロンなど)、ラミブジン(3TC)とアデホビル(ヘプセラ)、エンテカビル(バラクルード錠：2006年9月薬価収載)がある。PEG-IFN(ペグイントロン、ペガシス)やテノホビル(ビリアード)も有効だが、保険適用はない。HIV/HBV重複感染例においてはいくつかの留意点がある。

①TDF, FTC, 3TCはHIVとHBVの両方に

効果を発揮するので、これらの薬剤の投与中止はHBV再増殖により重篤な肝細胞障害を起こす可能性がある。

②HBV/HIV重複感染者に3TC(100mg)単独投与を行った場合、HBVの耐性化率は投与開始2年後で約50%、4年後で約90%といわれる⁶⁾。また、B型肝炎治療のラミブジンは100mg/日であり、抗HIV治療の300mg/日より低容量のため、重複感染者にラミブジン100mgの単剤治療を行うと、HIVにも高率に耐性変異をもたらす。

③HAARTが奏効すると免疫能が改善する。しかし、B型肝炎の発症自体が細胞傷害性T細胞などの免疫機序を介しているため、肝炎が逆に増悪することがある(免疫再構築)。一時的にトランスアミナーゼの上昇などがみられるが、同時にHBeAg陰性化の可能性もあり、判断に熟練を要する。以上の点を踏まえて、重複感染者の治療を

状況別に分けて考える。

- A. HIV 治療が必要でHBV 治療が不要の場合：TDFや3TC, FTCを単独で用いれば、耐性HBVが発現しやすくなる。現状では、TDF+FTCを使用してもよいと考えられる。
- B. HIV 治療とHBV 治療の両者が必要な場合：TDF+FTCまたはTDF+3TCをNRTIに使用する。HAARTにエンテカビルを組み合わせるオプションもある。
- C. HIV 治療が不要でHBV 治療が必要な場合：HBeAg陽性の場合、PEG-IFNが第1選択⁶⁾だが、保険適用はない。エンテカビルかアデホビルになるが、アデホビルは3TC耐性株には効果が落ちるうえ、HIVにもTDF交叉耐性発現のリスクが伴う。

Rp. 1 HIV治療が必要とき(HBV治療の要不要にかかわらず)

ツルバダ1錠+ストックリン3 cap (分1)

Rp. 2 HIV治療が不要とき


バラクルード錠(0.5mg) 1錠 分1

●結核合併例³⁾

まず結核の治療を開始し、治療2～8週間後(一般には最初のINH+RIF+EMB±PZAが終了する8週後)にEFV(800mg, 4cap)ベースの組み合わせでHAARTを開始する。CD4>350の場合はHAARTを開始せず結核治療のみ行う。CD4=200～350/mm³の場合は合併疾患やCD4低下のスピードなどを考慮してHAART開始を検討する。

Rp. 1

ツルバダ1錠(分1)+ストックリン4cap (分1～2)

 **【薬剤耐性検査について】(表5)**

抗HIV薬がウイルスを十分に抑制できない

と、残存ウイルスには薬剤の耐性変異が発生する。薬剤耐性の検査としては、薬剤の標的酵素の責任遺伝子のアミノ酸配列を解析するgenotypingと、薬剤のウイルス増殖阻止能を測定するphenotypingの2種類がある。表6に主な薬剤耐性アミノ酸変異を示す。個々のアミノ酸変異が薬剤感受性に与える影響が異なるため、genotypingの解釈には熟練を要する。HAARTの開始・変更にあたっては、薬剤耐性検査を行い、薬剤感受性を検討したうえで選択する必要がある。一般に薬剤耐性検査は以下のタイミングで行う。

- ① 診断時(急性感染症例を含む)。
- ② 治療開始時、再開時。
- ③ 抗HIV療法中にウイルス学的効果が失われた場合(いったん検出感度以下に到達後、再びウイルス量が1,000コピー/mL以上に上昇した場合)。
- ④ 治療開始後のウイルス抑制が不十分な場合(3～6カ月経過しても血中ウイルス量が1,000コピー/mL以下に達しない場合)。

 **【薬剤相互作用】(表6)**

抗HIV薬は多用な薬剤相互作用をもつ。詳細は医薬品情報編に譲るが、HAART組み合わせを考えるうえで重要なポイントは以下のとおり。

- ① RTVはCYP3A4や2D6などのチトクロームP450を阻害し、PIの血中濃度をあげる働きがあるため、少量投与でPIのboostとして使われる。
- ② AZTとd4Tはお互いの細胞内濃度を下げるため、併用を避ける。
- ③ ddIは胃酸が多いと吸収が低下し、逆にATVは胃酸が少ないと低下する。
- ④ TDFとddIはNNRTIと組み合わせるとき

表5 抗HIV薬の使用時にみられる標的酵素のアミノ酸変異部位

薬品名	逆転写酵素に起こる変異部位															
AZT	41	44			67			70			118			210	215	219
3TC					65									184		
ddC					65		69			74			184			
ddl					65					74						
d4T	41	44			65	67		70			118			210	215	219
ABC					65					74		115		184		
TDF					65											
FTC					65								184			
NVP									100	103	106	108	181	188	190	
DLV										103	106		181	188		236
EFV									100	103	106	108	181	188	190	225

薬品名	プロテアーゼに起こる変異部位																			
IDV	10	20	24		32			36	46			54	71	73	77	82	84		90	
NFV	10			30				36	46				71		77	82	84	88	90	
RTV	10	20			32	33		36	46			54	71		77	82	84		90	
SQV	10									48		54	71	73	77	82	84		90	
APV(FPV)	10				32			46	47		50	54		73			84		90	
LPV/RTV	10	20	24		32	33		46	47		50	53	54	64	71	73		82	84	90
ATV	10	20	24		32	33		36	46		48	50	54	71	73		82	84	88	90

数字：一次変異 primary mutation (または主要変異 major mutation) 最初に選択されやすい部位

数字：二次変異 secondary mutation (または主要変異 minor mutation) 一次変異より影響は少ないが薬剤耐性とみなすべき部位

数字：一次変異と二次変異の区別が十分にわかっていない部位

*：L63PはHIV-1の遺伝子多型の1つでプロテアーゼ阻害薬耐性株で高頻度に観察される。このアミノ酸置換は単独では耐性を付与しないが、ほかの置換と共存するとロピナビル/リトナビルに対する耐性発現に関与する
(HIV感染症治療研究会：HIV感染者「治療の手引き」第9版より転載)

にウイルス学的失敗が多く、CD4低下や肺炎のリスクがあるため原則避ける。

- ⑤ TDFとATVを組み合わせるときは、ATV (300mg) + RTV (100mg) 分1にする。
- ⑥ NNRTI (EFV, NVP) はCYP3A4を誘導し、PIの血中濃度を低下させるため、併用時は、PIはRTVによるboostが必要になり、LPV/rは増量が必要になる。
- ⑦ NNRTI, PIがともにチトクロームP450に影響を及ぼすので、抗HIV薬以外の薬剤にも影響が出る。とくに重要な相互作用

を表6に示す。HAARTの組み合わせの選択にあたっては、こうした薬剤相互作用をよく考慮しておく必要がある。

【薬剤の副作用】

抗HIV薬はさまざまな副作用をもつことが知られており、副作用のために薬剤を変更することも少なくない。詳細は医薬品情報編に譲るが、以下に重要となる副作用を列挙する。

- ・乳酸アシドーシス：NRTI (とくにd4Tとddl) の長期使用によってミトコンドリア障害が

表6 抗HIV薬の主な薬剤相互作用

薬剤	対象となる抗HIV薬	相互作用	作用可否
RTV	PI	PIのAUCを2～70倍上昇させる	○
ATV	TDF	boosted ATVにする	○
LPV/r	TDF	TDFのAUCを30%上昇させる	△
	FPV	併用でLPV/r, FPVともに低下する	△
EFV	IDV	IDV血中濃度低下	△
	SQV	SQV血中濃度低下	△
	LPV/r	併用時はLPV/rを4capに増量	○
	ATV	併用時はboostにする	○
NVP	LPV/r	併用時はLPV/rを4capに増量	○
D4T	AZT	併用するとお互いの細胞内濃度が低下	×
ddl	ATV	ATVのAUC低下. 腸溶剤(EC錠)を使用し, 相互に1～2時間あけて内服	△
TDF	ddl	ddlの血中濃度上昇. ddlの減量が必要	△～×
	ATV	併用時はboosted ATVにする	○
	EFV	EFVの血中濃度低下	○
リファンピシン(RIF)	DLV	DLVが100%低下	×
	NVP	NVP300mgなら使用可能	△
	IDV	IDVが10%以下に低下	×
	LPV/r	LPV/rの血中濃度低	×
ポリコナゾール(VCZ)	RTV	VCZ血中濃度低下	×
	EFV	VCZ血中濃度低下	×
クラリスロマイシン(CAM)	PI	とくにATVと併用時はCAMを半量にする	○
プロトンポンプ阻害薬	ATV	ATVの吸収低下	×
シサプリド	PI	AUC低下	×
アトルバスタチン	LPV/r	スタチンAUC上昇	△
	FPV	スタチンAUC上昇	△
	EFV	スタチンAUC減少	△
プラバスタチン	PI	チトクロームP450を介しないため, 概ね安全	○
シンバスタチン	PI, DLV	AUC上昇	×

○：おおむね併用可能, △：容量を変更, もしくは副作用に注意しながら慎重投与, ×：併用禁忌

起こり, 慢性高乳酸血症や末梢神経障害を起こす。重症乳酸アシドーシスはまれだが, いったん発症すると死亡率が高い。血清乳酸値>45mg/dLならHAART中止を考慮する。

・肝機能障害：NNRTIとPIすべてに起こりうる。基準値上限の3～5倍以上になることも少なくないが, 多くは無症候性であり, 薬剤の変更や中止をせずに解消することも多い。ただし, RTV, NVP, ABCの肝機能障害は重度になることがある。

・耐糖能異常・インスリン耐性：PIを使用している患者の30～90%でインスリン耐性が生じ, 5年目で約7%の患者が糖尿病を発症し^{7,8)}, HAARTを受けていない人の4.1倍のリスクがあるといわれている⁸⁾。糖尿病の既往のある患者には可能ならばNNRTIかATVベースの組み合わせが望ましい。C型肝炎合併例は耐糖能異常のリスクが高い。

・体脂肪分布異常・リポジストロフィー・高脂血症⁹⁾：リポジストロフィーとは, 体

幹の脂肪蓄積と顔面・四肢の脂肪組織萎縮の2つの側面をもち、HAART治療患者の20～80%に発生する。前者はPIとの関係が、後者はNRTI(とくにd4T)との関係が疑われている。高脂血症の治療にあたってはHAARTとの薬剤相互作用に注意する。

・出血傾向：PIは血友病患者における出血エピソードを増加させる。

・発疹：NNRTI(とくにNVP)では投与開始後2～3週間以内にみられることが多く、重度の場合は直ちに投与を中止する。ABCの過敏症は内服患者5～8%で発症し、90%が最初の6週間以内に発症する。39～40℃の発熱、発疹、胃腸症状、全身倦怠感などを伴い、肝機能異常・CPK上昇を認める。多くは一過性だが、まれに致命的なうえ初期の重篤度の評価が難しいため、使用経験が少ない医療者の使用は注意を要する。

・腎機能異常^{10,11)}：TDFの使用に伴ってFanconi症候群や急性尿細管壊死などの腎毒性が報告されている。腎疾患の既往や糖尿病のある患者にTDFを開始する場合は、1ヵ月間隔で血清クレアチニン、血清リン、尿中 β_2

ミクログロブリン、%TRP(尿細管リン再吸収率)などの腎機能をチェックすることが望ましい。

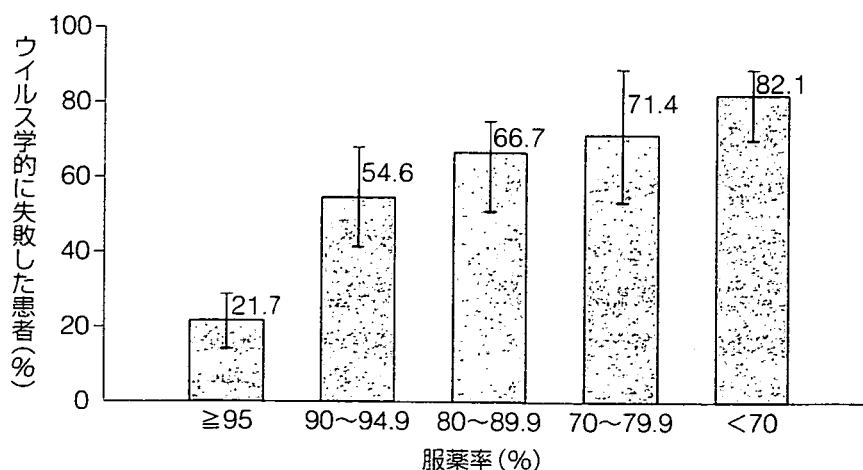
患者指導のポイント

【アドヒアランス】(図4)

抗HIV療法の最も重要なポイントの1つにアドヒアランスがある。アドヒアランスとは、患者が服薬を規則正しく忘れずにのみ続けることを指す。図4にアドヒアランス(服薬率)と治療効果の関係を示す¹²⁾。95%以上服薬できるとウイルス学的失敗が少なく、それ以下では半数以上が治療に失敗する。アドヒアランスが治療の鍵であることを理解してもらう。

服薬を開始するときは、実際に薬瓶を開けて、目の前で1日にのむ薬を並べてもらう。単に処方するだけでは、のみ方を間違えることも少なくない。また、仕事が忙しく、職場で薬がのみにくい場合、患者が薬をのめる時間は限られているので、1日1回内服の組み合わせが勧められる。毎日のむ時間を決めて習慣づけたほうが忘れにくい。

図4 服薬率とウイルス学的失敗との相関関係



(文献12)より引用)

【治療の効果と初回治療の重要性】

初回治療の場合、通常薬をのみ始めて2,3ヵ月でウイルスが検出感度以下になる。このまま検出感度以下に維持できれば、ウイルスにも耐性変異が蓄積しにくい。しかし、ウイルスが増えると薬剤耐性変異が発生し、ほかの薬剤の感受性をも低下させる。初回治療に失敗すれば次回レジメンの治療効果は低くなる。初回治療が治療の鍵であることを、よく患者に理解してもらうことが大切である。

【日常生活・告知について】

HIV感染者を診察した場合、パートナーの感染確認を行う。パートナーが非感染の場合でも今後の予防に十分な配慮が必要である。一般に性行為での感染率は膣で0.1%、肛門で0.5%といわれている¹³⁾が、性的活動性が高い場合は、短期間で感染が成立するリスクがある。安全な性生活を営めるよう、コンドームの使用などについて啓発を重ねる必要がある。日常生活のなかでは、キスによる感染の確率は低いこと、剃刀の共用は回避すること、歯ブラシは基本的には安全だが歯肉出血がある場合は感染のリスクがあること、などを説明する。夫婦の場合、配偶者に感染を打ち明けるのは非常に困難だが、放置しておく生命にかかわる問題であることをよく話して、同時にカウンセリングを開始するなど、総合的な支援を行うべきである。

。 参考文献 。

- 1) A working group of the office of AIDS research advisory council (OARAC) of the U.S. Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. October 10, 2006.
- 2) Hammer SM, Saag MS, Schechter M et al : Treatment for Adult HIV Infection—Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA, 296 : 827-884, 2006
- 3) Bartlett JG, Gallant JE : Medical Management of HIV Infection. 2005-2006
- 4) HIV感染症治療研究班 : HIV感染症「治療の手引き」第10版
- 5) Egger M, May M, Chene Get al : ART Cohort Collaboration. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy : a collaborative analysis of prospective studies. Lancet, 360 (9327) : 119-129, 2002
- 6) Nunez M, Soriano V : Management of patients co-infected with hepatitis B virus and HIV. Lancet Infect Dis, 5 : 374-382, 2005
- 7) Behrens G, Dejam A, Schmidt H et al : Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. AIDS, 13 : F63-70, 1999
- 8) Brown TT, Cole SR, Li X et al : Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. Arch Intern Med, 165 : 1179, 2005
- 9) Grinspoon S, Caar A : Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. N Engl J Med, 352 (1) : 48-62, 2005
- 10) Izzedine H, Launay-Vacher V and Deray G : Antiviral Drug-Induced Nephrotoxicity. Am J Kid Dis, 45 (5) : 804-817, 2005
- 11) Kinai E and Hanabusa H : Renal tubular toxicity associated with tenofovir assessed using urine-beta 2 microglobulin, percentage of tubular reabsorption of phosphate and alkaline phosphatase levels. AIDS, 19 (17) : 2031-2033, 2005
- 12) Paterson D et al : Adherence to Protease Inhibitor Therapy and Outcomes in Patients with HIV Infection. Ann Intern Med, 133 : 21-30, 2000
- 13) Varghese B, Maher JE, Peterman TA et al : Reducing the risk of sexual HIV transmission : quantifying the peract risk for HIV on the basis of choice of partner, sex act, and condom use. Sex Transm Dis, 29 (1) : 38-43, 2002

総 説

HIV 感染夫婦の生殖補助医療

Assisted Reproduction Techniques for HIV Positive Couples

花 房 秀 次

Hideji HANABUSA

荻窪病院血液科

Department of Hematology, Ogikubo Hospital

AIDSが死の病であった時、HIV感染者が子供を希望しても子供を作らないように指導するのが医療従事者の職務とされていた。しかし1996年にプロテアーゼ阻害剤(PI)を含む多剤併用療法が導入された後AIDS死亡者は激減し、HIV/AIDSはコントロール可能な慢性感染症になりつつある。そのため、HIV感染者の延命が可能となり、感染者はQOLの改善を求めると共に、結婚して子供が欲しいと願う夫婦が増えている。しかし、主治医に子供の相談をしても危険性を指摘されるだけで打開策がなければ、子供をあきらめるか、危険を覚悟して性交渉で子供を作るしかなく、結果として妻が感染した場合もあった。また、HIVに感染した児の予後は未だに不良で、抗HIV剤の催奇形性の問題もある。著者らは母も子も感染させないために、HIV感染男性の精液からHIVを完全に除去し、HIV陰性女性との間で100%安全に子供ができる方法を開発した¹⁾。HIV感染症の治療の進歩と共にHIV感染者の生殖補助医療も進歩しており、医療従事者は各方法の特徴や安全性を理解して感染者夫婦に説明する必要がある。

HIV陽性夫婦の生殖医療を考える場合、以下の組み合わせがある。

1. 夫がHIV陽性で妻がHIV陰性の場合
 2. 夫も妻もHIV陽性の場合
 3. 夫がHIV陰性で妻がHIV陽性の場合
- これらについて、現状での対応を検討した。

夫がHIV陽性で妻がHIV陰性の場合

まず、HIV感染男性の精液の特徴について述べる。

HIV感染者の精液所見(図1)

精液中には精子の他に精漿に浮遊するHIV RNAや精液中の単核球HIV DNAから作られるHIV RNAなどが含ま

著者連絡先：〒167-8515 東京都杉並区今川3-1-24 荻窪病院血液科

2007年7月30日受付

れる。HIV陽性男性では精子数の減少、精子の運動率低下、精子の奇形率増加が高率に認められる。

精液中HIV RNA量と血中HIV RNA量との相関(図2)

我々の検討では精液中HIV RNA量と血中HIV RNA量には正の相関を認めた²⁾。すなわち、血中ウィルス量が多いと精液中のウィルス量も多く、2次感染の危険性も高い。逆に、治療で血中HIV RNA量が検出限界以下になると精液中のHIV RNA量も低くなり、2次感染の危険性も低くなる。しかし、精液中の白血球HIV DNAがなくなることはなく、感染の危険性があると報告されている³⁾。

性交渉による2次感染の危険性

HIV感染男性が排卵日だけコンドームを使用しないで妊娠を図る場合でも毎年約4.8%前後の妻が感染すると推測される⁴⁾。

人工授精による2次感染の危険性

HIV陽性者の無処理の精液を用いた人工授精では約3.5%が2次感染した⁵⁾。それに対して、Sempriniらは、Swim up法により精子を処理して現在までに2000回以上人工授精を行い、2次感染がないと報告している⁶⁾。しかし、Sempriniらの方法はウィルス除去率が十分でなく、HIV DNAの測定も行っておらず、100%安全とは言えない。最近では、一般的には図3のようにPureceptionなどを用いて精液を遠心処理し、Swim up法で精子を回収し、人工授精や体外受精を行うことが多い。

ウィルス除去を目的としたSwim up法の開発(図4)

Swim up法といっても施設によって方法が大きく異なり、結果としてウィルス除去率も異なる。一般的に行われているSwim up法(図3+図5左)は不妊症で使用されてきた方法で運動精子の回収を目的としており、HIV除去が十分とはいえない。

精液には前立腺由来の成分の他に、尿と同様に白血球や金属結晶、尿道通過時の雑菌や下着の繊維などが混入している。図4に示すように、著者らは遠心前に精液を希釈して静置し、精子より重い成分を沈殿させた後に上層の精子

精液中のHIV存在形式

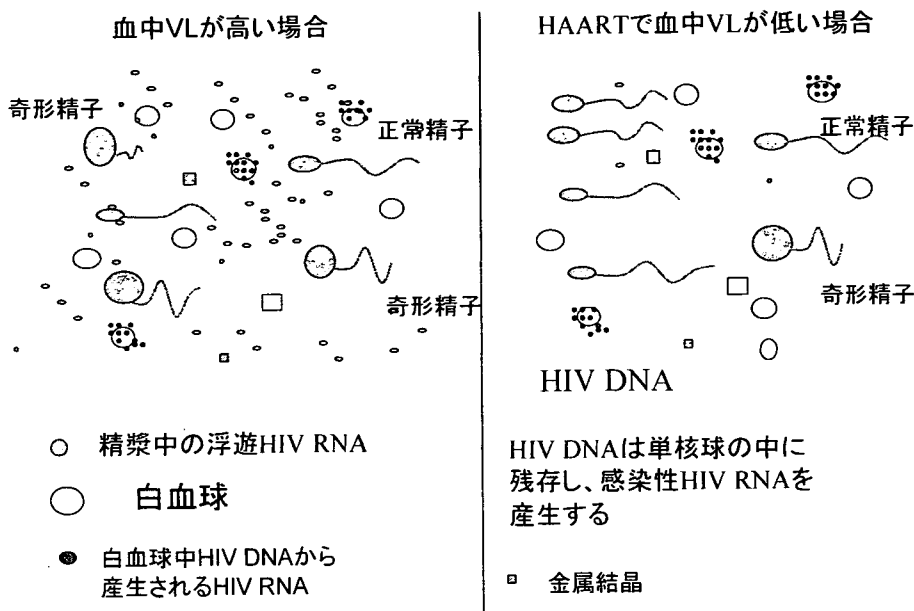


図 1

精液中HIV RNA量

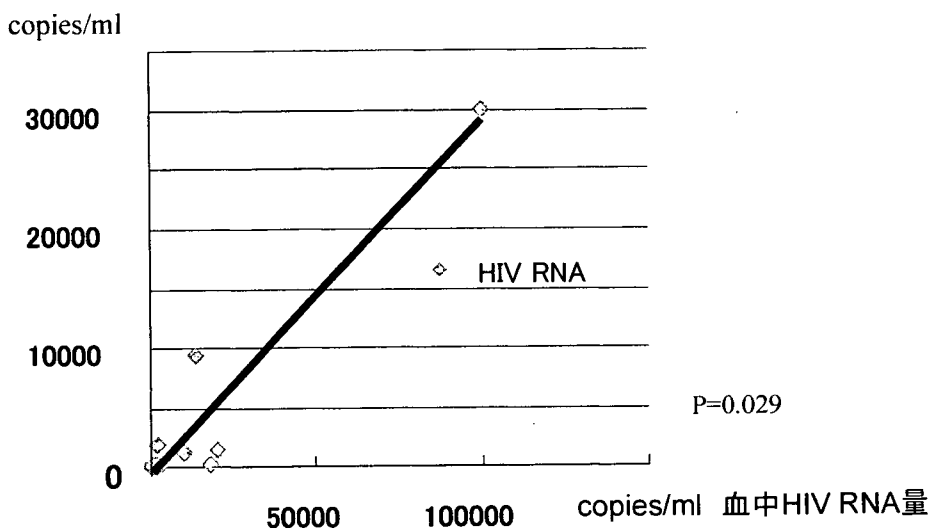


図 2

浮遊液を回収し、フィルター濾過して遠心分離した。

使用する分離液や濃度設定によってもウィルス除去率が異なる。Sempriniらは当初1層のみのリンパ球分離液を用いた成績を発表したが、最近は一様に90%と45%の2層のPureceptionが使用されることが多い。パコールにはエ

ンドトキシン残存問題がありPureceptionが用いられているが、PureceptionによるHIV除去効率はパコールよりも低い⁷⁾。著者らは98%パコールを用いた連続密度勾配によりHIV除去率を $1/10^6$ 以下に高めた¹⁾。しかし、ウィルス除去率を高めると精子の回収率が悪くなる問題がある。

一般的な遠心分離方法

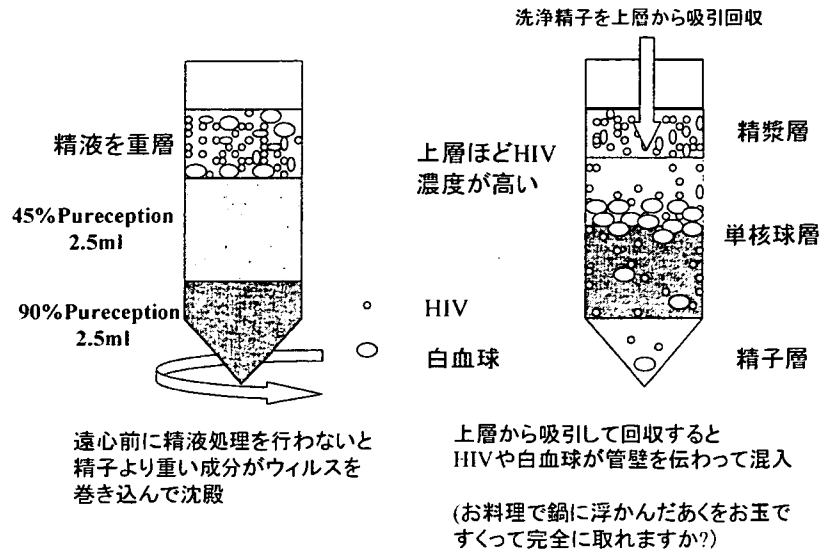


図 3

精液から HIV 除去を目的とした方法の開発

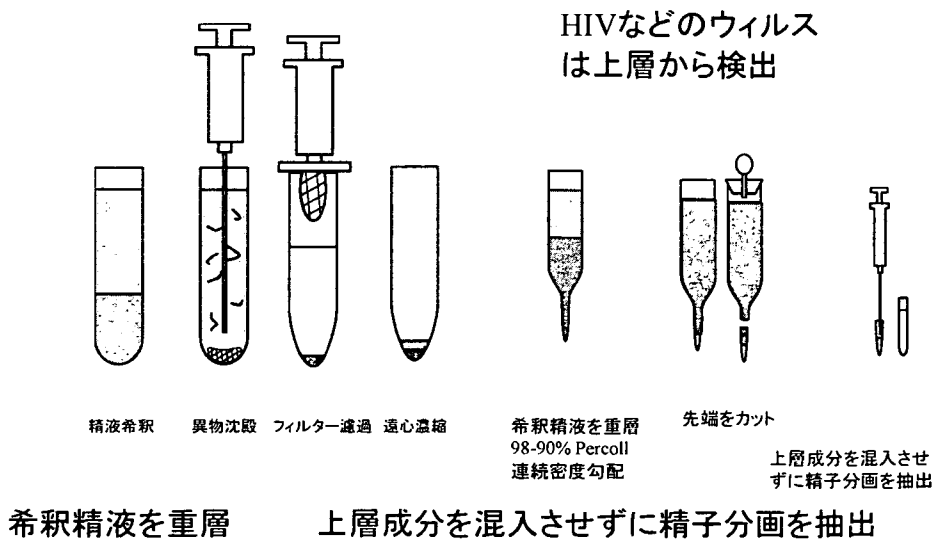


図 4

遠心分離後に、一番底の洗淨精子をどのように回収するかも問題である。遠心分離後、HIV は上層に分布し、単核球は中間層に分布している。図 3 に示すような従来法では、上から吸引して最下層の精子を回収しており、管壁を伝わり上層の HIV や白血球が必ず混入する。著者らは図 4 のように兼子が開発した特殊試験管を用いて上層成分を完

全に遮断して底の精子を回収した。

従来の Swim up 法 (図 5 左) は精子浮遊液に培養液を重層して泳いで上層の精子を回収する。遠心後の精子を培養液で洗淨し、そこに培養液を重層すると比重差が少なくウイルスや白血球を攪拌してしまう。著者らは図 5 右に示すように 98% パコール液の最下層の精子液を底に乱流が生じ

Swim up法の相違(従来法との比較)

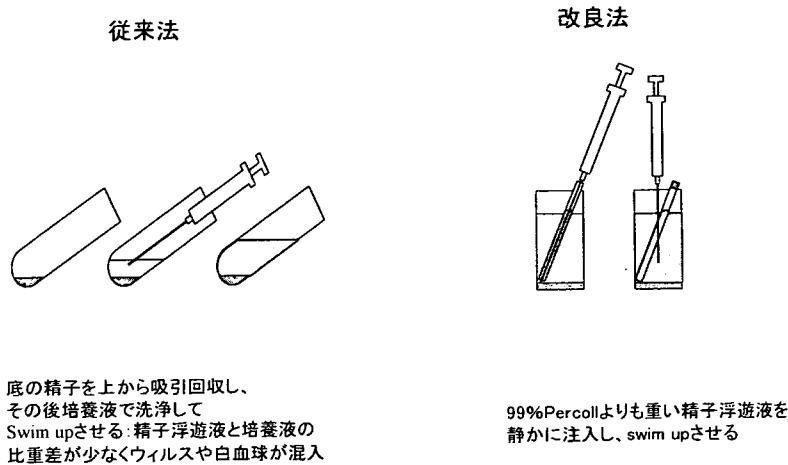


図 5

ないように静置し、泳いで上る精子を回収している。

精子や卵への HIV の感染と付着の可能性

HIV が精子や卵に付着したり、感染するか否かも長く議論されてきた。精子や卵は原始細胞で、CD4 は発現していない。HIV が精子表面の糖脂質に付着するとの報告もあったが⁸⁾、我々の方法で回収した精子には HIV は全く検出されず、付着もしていないことが確認された¹⁾。卵表面には CD4 蛋白はなく、体外受精の培養液にウィルスが混入しても、卵にウィルスが感染することはない⁹⁾。しかし、HIV の混入した培養液を子宮内に戻すと感染の危険があるので完全除去が必要である。

体外受精と人工授精の比較：人工授精の抱えている危険性と課題

現在世界中で行われている人工授精では、実際に子宮に注入する精子のウィルス除去を確認しておらず、極めて大きな問題を抱えている。HIV の除去を PCR で確認するためには長時間を要し、その間に精子が損傷して受精率が低下するため実際には検査が行われていない。事前に同様の方法で HIV 除去を検査しているが、その場合ですら検出限界以下にできている確率が低く、不安を訴えて海外から相談に来た夫婦もいる。我々は HIV 除去の確認を 4~6 時間以内に行える超高感度 PCR の開発に成功しており、今後、その間も精子機能を維持する方法を開発し、安全な人工授精が実施できるように検討している。

体外受精で卵を取り出して精子と培養する時に HIV がもし混入していたとしても卵には感染せず、HIV の感染性は 2 日目には 10 分の 1 以下に低下する¹⁾。さらに培養液を 2 日目に交換し、受精卵を洗浄すると、たとえ精子液に

HIV が僅かに混入していても相当減らせる。我々は胚移植前に培養液中の HIV が全くないことを超高感度 PCR で確認している。そのため体外受精は人工授精に比して 2 次感染防止の面では数段優れている。

体外受精の課題

体外受精にはいくつかの課題がある。まず、医療費に保険が適応されず、排卵誘発剤などの費用が高い。また、排卵誘発剤投与による女性の負担が大きく、卵巢過剰刺激症候群などを合併すると腹水の治療が必要な場合もある。排卵誘発剤の注射などで妻には 2 週間前後の通院が必要となる。夫の HIV 感染について周囲に話していない場合が多く、妻の家族や職場などに事情を説明しにくいので、対応を相談する必要がある。

顕微授精 (ICSI) について (図 6)

体外受精でも受精しないほど回収精子数が少ない場合もあり、図 6 のように運動性の良い精子を顕微鏡下で回収して卵細胞に注入する ICSI が必要となることも多い。注入精子液に HIV が混入している可能性があるため、事前の精子処理は必要不可欠である。ICSI 自身の安全性を問題視する意見もあり、ICSI により生まれた子供の異常率なども今後検討していきたい。精子の運動機能が良好なことと精子の DNA 損傷が少ないことには関連がないことも判明している。我々は、今までのような運動精子のみを選択する方法ではなく、兼子が開発した DNA 損傷がない精子を選択する技術を検討している。

実際の実施方法

研究班への挙児希望者は荻窪病院を受診して説明を受け、夫婦個別カウンセリングで参加意思確認後、精液のス