

イスポーザブル化または回収・再処理後の再配達などの方式を検討する。

わが国他の多くの国では、HIV 感染母体への抗ウイルス薬の投与、帝王切開による分娩、人工乳による保育などにより母子感染を減少させることが可能となっている。しかし多くの開発途上国では抗ウイルス薬の投与、帝王切開による分娩、人工乳による保育などはシステムやコスト面からみて困難が多い。この哺乳瓶の有用性を証明するには、開発途上国における水の問題、燃料の問題など国の経済状態に関する状況、文化や識字率などの問題を十分に検討した後のフィールドワークが必要である。

E. 結論

HIV の経母乳感染を防止することを目的とした基礎的研究を行った。その結果をもとに、母乳中の細胞を孔径 $8\mu\text{m}$ のフィルターにより除去することが可能な特殊搾乳哺乳瓶を設計し試作した。

しかしボランティアによる臨床試験ではフィルターの濾過能力に問題があることが判明し、再検討することとなった。またフィールドの調査を行った。開発途上国におけるフィールドワークを実施するため、哺乳瓶の配布、回収、教育などの運用とも関連して機器の設計について更なる改良を行いたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hayashi S, Sago H, Hayashi R, Nakagawa S, Kitagawa M, Miyasaka K, Chiba T, Natori M: Manifestation of Mirror Syndrome after Fetoscopic Laser Photocoagulation in Severe Twin-Twin Syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2006 ; 21 : 51-54
- 2) Hayashi S, Sago H, Kitano Y, Kuroda T, Honna T, Nakamura T, Ito Y, Kitagawa M, Natori M:

Fetal pleuroamniotic shunting for bronchopulmonary sequestration with hydrops. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006 ; 28 : 963-967
3) 名取道也, 山口晃史: 特集 母乳と人工乳—正しい理解と選択—HIV と母乳. *産婦人科の実際* 2007;56(3):371-374
3 4) Yamaguchi K, Sugiyama T, Takizawa M, Yamamoto N, Honda M, Natori M: Viability of infectious viral particles of HIV and BMCs in breast milk. *Journal of Clinical Virology* 2007;39:222-225

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

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
分担総合報告書

子宮頸管粘液中 HIV コピー数、 α -defensins (1-3)、Secretory Leukocyte Protease Inhibitor (SLPI)
測定による経膈分娩選択の可能性

研究分担者	大島 教子	獨協医科大学医学部産科婦人科学講座講師
研究協力者	稲葉 憲之	獨協医科大学医学部産科婦人科学講座主任教授
	戸谷 良造	和合病院 副院長
	渡辺 博	獨協医科大学医学部産科婦人科学講座教授
	深澤 一雄	同上
	有坂 治	獨協医科大学医学部小児科学講座教授
	西川 正能	獨協医科大学医学部産科婦人科学講座講師
	岡崎 隆行	獨協医科大学医学部産科婦人科学講座助教
	庄田 亜紀子	同上
	根岸 正実	獨協医科大学医学部産科婦人科学講座大学院
	林田 志峯	同上
	吉田 穂波	ウィミンズ・ウェルネス銀座クリニック
	熊 曙康	大連市婦産医院助教
	Deshratn Asthana	University of Miami Miller School of Medicine, Associate Professor
	Mugerwa Kidza Yvonne	Instructor, Makerere University, faculty of Medicine, Department of OB/GYN

研究要旨

先進国において HIV-1 母子感染予防対策の一環としての選択的帝王切開術は標準的であるが、母体低 HIV ウイルス量の場合における帝王切開分娩の意義は未だ controversial である。本研究では、子宮頸管粘液中の HIV-1 ウイルス量と生体感染防御マーカーである α -defensins (1-3) および SLPI を測定し、その相関より α -defensins (1-3) と SLPI の経膈分娩選択における有用性を検討する。

A. 研究の目的

現在、先進諸国における HIV-1 母子感染率は約 1.5% と、適切な医療介入を受けた HIV-1 感染妊婦の児への垂直感染率は低率である。しかしサハラ以南のアフリカ諸国や近年 HIV-1 感染者の増加が著しいアジアにおいて、依然 HIV-1 母子感染は

主要な HIV-1 感染経路の 1 つである。一方、先進諸国において標準化されている母体低 HIV-1 ウイルス量 (1,000 copies/mL 以下) における選択的帝王切開の有益性に関する明らかなエビデンスは得られておらず、また HIV 感染妊婦においては術後合併症が有為に増加するという報告があ

る。

一方、近年種々の自然免疫因子の研究が盛んであるが HIV-1 と自然免疫防御を担う α -defensins および SLPI の 2 つの因子の関連が示唆されている。本研究では頸管粘液中の SLPI と α -defensins を測定、母体低 HIV-1 ウイルス量症例においてこれらの因子と母子感染とに関連を認めた場合、分娩方法選択に際し補助的診断となる事が考えられ、よりリスクの高い帝王切開術を避ける手段となり得る。また HIV-1 母子感染の機序は未だ完全に解明されておらず、自然免疫防御因子の側面から解明を試みる当研究は必要と考えられる。

B. 研究方法

1) α -defensins

日本人の HIV 感染妊婦 (2 名) の分娩時母体血-臍帯血ペア検体において α -defensin 1-3 濃度を sandwich ELISA kit により測定し、HIV 非感染妊婦の結果と比較した。

2) HIV-1 ウイルス定量、SLPI

本邦においては、HIV-1 感染妊婦の症例数が極めて少ないため、検体を米国マイアミの Jackson Memorial Hospital で採取した。対象は 34 名の HIV-1 感染妊婦で、インフォームドコンセントを得て子宮頸管粘液および血清の検体採取を行った。また対照として、HIV-1 感染非妊婦 35 名、HIV-1 非感染妊婦 15 名をリクルートした。

収集された頸管粘液および血清の SLPI 定量は市販されている ELISA キットを用い測定 (Quantikine kit, from R&D System, Minneapolis, Minn.)。頸管粘液および血清中 HIV-1 ウイルス量測定は RT-PCR kit (AMPLICOR HIV-1 MONITOR Test V1.5, Roche Diagnostic, Indianapolis, IN) を

用いた。更に母体 T 細胞サブセットをフローサイトメトリーで解析した (FACS Calibur, BD Biosciences, San Jose, CA.)。

また研究協力施設の小児科と連携し HIV-1 感染妊婦の出生児の母子感染成立の有無を追跡した。(倫理面への配慮)

本研究は学内倫理委員会で審理にされ、研究許可を得た。対象候補者に対しては研究参加の依頼、本研究の目的と意義、研究協力への参加は本人の意思による”voluntary”である事を伝え、同意を得られインフォームドコンセント(母国語にて作成)に署名をした者を研究対象者として登録した。また研究協力への同意の撤回の自由についても説明した。

個人情報の保護に関しては、研究対象者と直接接する研究者(臨床医師)のみがそのデータを扱い、その管理も徹底した。

C. 研究結果

1) α -defensins

臍帯血中 α -defensin 1-3 濃度を図 1 に示す。臍帯血中 α -defensin 1-3 濃度は陰性妊婦群の範囲内にあり、母体血/臍帯血濃度比は 0.09 で陰性群 (4.0) より低値であった。

2) HIV-1 ウイルス量と SLPI

初産婦が 14 人 (41.2%)、28 人 (82.4%) が妊娠前に HIV-1 感染を診断されていたが 5 人 (14.7%) のみが ART が試行されていた。人種構成はアフリカ系米国人 21 人 (62%)、ハイチ系 6 人 (18%)、ヒスパニック系 4 人 (12%)、白人 3 人 (8%) でアジア系はいなかった。HIV 感染経路は 32 名 (94%) が heterosexual contact によるもので、母子感染によるものが 2 名いた。

85% の妊婦に血中 HIV-1 ウイルス量が 25

copies/ml 以上検出され、頸管粘液中では 68% に検出された。平均 HIV-1 ウイルス量は血中 93,530 copies/ml、頸管粘液中 8,018 copies/ml であった。血中および頸管粘液中の HIV-1 ウイルス量に統計学的有為な相関関係を認めた。

一方 34 例中 5 例 (14.7%) において、頸管粘液中 HIV-1 ウイルス量が血中を上回った。その個々の値はそれぞれ血中 44 / 頸管粘液 210 (以下 x/y)、 $<25/1,000$ 、 $4,600/20,000$ 、 $1,800/11,000$ 、 $39,000/100,000$ であった。つまり血中 HIV-1 ウイルス量が頸管粘液中 HIV-1 ウイルス量を反映しない症例が存在しており、血中 HIV-1 ウイルス量が 1,000 copies/ml 以下の HIV-1 母子感染低危険群において、局所の HIV-1 増殖を確認するために頸管粘液中 HIV-1 ウイルス量を測定する事は有用であると考えられた。

SLPI 値は CVF 中において血中の約 10 倍の高値を呈し、妊娠により更に増加する事が示された (図 2)。また HIV-1 感染妊婦と HIV-1 非感染妊婦の CVF 中 SLPI 値は、非感染者で有意に高かった (mean \pm SD: 397.2 ± 286.9 vs 184.1 ± 194.9 ng/mL; $p < 0.01$)。更に HIV-1 感染妊婦において分娩様式別の CVF 中 HIV-1 ウイルス量および SLPI 値の比較では、帝王切開群において経膈分娩群と比較して CVF 中 HIV-1 ウイルス量は有意に多く (mean $3,130$ vs 145 copies/m; $p < 0.01$)、一方 CVF 中 SLPI 値は有意に低値を示した (mean 260 vs 520 ng/mL; $p < 0.05$) (図 3)。

D. 考 察

1) α -defensins

2002 年 α -defensin が CD8 T-cell antiviral factor (CAF) の候補であるとの報告以来、defensins の抗 HIV 活性の研究は内外で盛んに行

われているが、HIV-1 母子感染と defensins に関する研究は少ない。母乳中 α -defensin が HIV-1 母子感染と関連を認めたという報告があるが、妊婦血中および頸管粘液中 α -defensin と HIV-1 母子感染との研究は調べる限り未だない。一方、妊娠中の細菌性膣症と膣分泌液中 defensins 濃度に有為な相関関係を認めた報告があり、頸管粘液中 α -defensin の局所感染防御と HIV-1 母子感染の研究は興味深いと思われる。今回は予備実験のため、カリニ肺炎を併発した HIV-1 感染妊婦の血中 α -defensins のみの測定であった。HIV 陽性妊婦の血中 α -defensin 1-3 濃度は、陰性群とは違って妊娠経過とともに低下する傾向にあった。治療経過より、血中 α -defensin 1-3 濃度がカリニ肺炎の病勢を反映したと考えるのが最も自然であるが、高濃度の α -defensin 1-3 が抗 HIV 作用を発揮した可能性も否定はできない。また、好中球減少症は AZT の一般的な副作用であり、マウスの好中球分化を抑制したとの報告がある。本症例の臍帯血中 α -defensin 1-3 濃度は HIV 陰性群とほぼ同等であった。すなわち母児間血中 α -defensin 1-3 濃度勾配が陰性群よりも緩やかであった。母体血中からの移行分に加え、胎児骨髄ではさかんに α -defensin 1-3 が合成されている。胎児骨髄では、胎盤を介して移行した AZT の作用を受けてもお豊富な α -defensin 1-3 の供給が推測される。実際、AZT 治療中の妊婦より出生した児での好中球減少症の報告はない。引き続き HIV 陽性妊婦検体について血中 α -defensin 1-3 濃度を測定すると共に、AZT のヒト好中球への作用機序と α -defensin 1-3 放出に対する影響、胎児・胎盤系での α -defensin 1-3 発現状況並びに AZT の作用機序につき検討を要する。

2) SLPI

HIV-1 感染妊婦における CVF 中 HIV-1 ウイルス量は、大部分の症例において血中 HIV-1 ウイルス量を反映した。現在、分娩前の血中 HIV-1 ウイルス量が 1,000 copies/ml 以下の妊婦に対する選択的帝王切開術の有益性は未だ明らかではない*。今回 CVF 中 HIV-1 ウイルス量が血中 HIV-VL を上回る症例を 15% 認めたことより、頸管内 HIV-1 VL の測定は分娩方法の判断に際して有用である可能性が示唆された。

一方、CVF 中 SLPI は細菌性膣症を含む性感染症合併時に低値を呈し、これが HIV-1 感染の感受性を高める危険因子と考えられるという報告があるが、実際に HIV-1 感染婦人又は妊婦における頸管粘液中／膣分泌物中 SLPI の研究はこれまでのところ 1 文献のみである。SLPI は粘膜における感染防御免疫において重要な役割を担っている事が判明、ヒト子宮内膜や子宮頸管、脱落膜、羊水中での発現が確認されており女性生殖器における感染防御に大きく関わっていると考えられる。本研究では HIV-1 妊婦における血中および頸管粘液中の SLPI 濃度を測定した。頸管粘液では血中の 10 倍の高濃度であり、SLPI が子宮頸部において粘膜免疫として働いている事がわかる。今回、HIV-1 非感染妊婦において CVF 中 SLPI が最も高値を示した事より、HIV-1 感染により局所免疫の低下が示唆され、SLPI が HIV-1 の母子感染防御に関与している可能性が考えられた。またこれは、帝王切開群において血中 HIV-1 ウイルス量が高値であるが、SLPI 値は逆相関していた事からも、HIV-1 感染との関与が示唆された。

*: Public Health Service Task Force, Recommendation for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the US

E. 結論

頸管粘液中の HIV-1 ウイルス量が血中を上回る症例の存在は、HIV-1 陽性妊婦の分娩様式を決定する上で血中の HIV-1 ウイルス量以外に補助診断が必要である可能性を示唆する。α-defensins や SLPI など生体内免疫防御マーカーや頸管粘液中 HIV-1 ウイルス量がその候補として検討された。先進国において HIV-1 母子感染予防対策としての選択的帝王切開はほぼ確立されているが、今後 HIV 母子感染の機序を含めた基礎的研究の中で、経膣分娩の適応条件を検索する意義は大きいと考えられる。

F. 健康危険情報 なし

G 研究発表

論文発表

1. Inaba F, Furuno M, Fukasawa I, Inaba N: The diagnosis of intravenous leiomyomatosis of an early stage is difficult : a case report: Indian J Med Sci. 2006 Oct60(10):422-424
2. Yamazaki T, Otsuka S, Inaba F, Fukasawa I, Watanabe H, Inaba N. Clinical evaluation of breech deliveries over a fifteen-year period at a hospital in Ota, Japan. Dokkyo Journal of Medical Sciences 33(3) 181-185, 2006.
3. 稲葉憲之、大島教子、西川正能、池田綾子、高見澤裕吉、白木和夫: 周産期と肝炎ウイルス—特に B 型、C 型肝炎ウイルスについて—: 日本医事新報 4273 号 21-27, 2006
4. 稲葉憲之、大島教子、西川正能、林田綾子、林田志峯、庄田亜紀子、岡崎隆行、根岸正実、深澤一雄、渡辺 博: 母子感染のスクリーニング 2) 肝炎ウイルス (HBV, HCV) : 産婦人科の実際

- 55 1694-1700, 2006
5. 稲葉憲之: B型肝炎ウイルス母子感染予防法見直しの動き - 新稲葉方式 - 教育医事新聞 11. 25, 2006
 6. 稲葉憲之: 妊婦の HIV じわり増加 - 厚生労働省 研究班調査 - : 日本経済新聞、西日本新聞、南日本新聞、四国新聞、山口新聞 12. 5, 2006
 7. 稲葉憲之: 帝王切開 + 抗ウイルス剤 HIV 母子感染率 2 ~ 3 割 → 0.6% に 読売新聞 12. 6, 2006
 8. 稲葉憲之: HIV 母子感染 陣痛前処置で防止 - 厚労省調査 - 帝王切開など有効: 高知新聞 12. 21, 2006
 9. 稲葉憲之: 母子感染の防止可能 - 厚労省全国調査 適切対策でゼロに: 宮崎日日新聞 12. 22, 2006
 10. 稲葉憲之: 妊婦の HIV 検査実施率 本県全国最低 56% : 宮崎日日新聞 2. 11, 2006
 11. 西川正能: 周産期の感染症 その診断と対応「風疹」: 栃木県産婦人科医報 32(2) 193-195, 2006
 12. 庄田亜紀子, 岡崎隆行, 高山直秀, 稲葉憲之, 加藤達夫: 妊娠可能年齢の女性における風疹 HI 抗体価 : Progress in Medicine 26 2273-2275, 2006
 13. 庄田亜紀子, 岡崎隆行, 高山直秀, 一戸貞人, 齊加志津子, 稲葉憲之, 加藤達夫: 妊婦における麻疹抗体保有率状況 : Progress in Medicine 3297-3300, 2006
 14. 高山直秀, 庄田亜紀子, 岡崎隆行, 稲葉憲之, 加藤達夫: 妊娠可能年齢の女性に対する麻疹ワクチン接種の効果 : Progress in Medicine 26 1719-1721, 2006
 15. Sachdeva N, Yoon S, Oshima K, Garcia D, Goodkin K, Asthana DBiochip Array-based Analysis of Plasma Cytokines in HIV Patients with Immunological and Virological DiscordanceScandinavian J Immunology 1-6,2007
 16. Oishi A, Mochizuki Y, Otsu , Inaba N: Pilot study of flucoxamine treatment for climacteric symptoms in Japanese women : Bio Psychosocial Medicine 12 2007
 17. 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 岡崎隆行, 庄田亜紀子, 根岸正実, 林田志峯, 稲葉未知世, 和田裕一, 喜多恒和, 外川正生, 塚原優己, 名取道也, 牛島廣治, 戸谷良造, 五味淵秀人, 尾崎由和, 吉野直人, 早川 智田中憲一, 熊 曙 康: 予防と対策「スクリーニング無くして対策無し」HIV MTCT : Prevention and Measures HIV Screening in Pregnant Women Is the First Step to Prevent HIV Mother - to - Child Transmission(MTCT) The Journal of AIDS Reserch 9 6-10,2007
 18. 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 林田綾子, 林田志峯, 岡崎隆行, 庄田亜紀子, 根岸正実, 稲葉未知世, 深澤一雄, 渡辺 博: B型肝炎ウイルス・C型肝炎ウイルスの母子感染とその対策産婦人科治療 95 43-49,2007
 19. 高山直秀, 庄田亜紀子, 岡崎隆行, 一戸貞人, 齊加志津子, 稲葉憲之: 妊婦における麻疹中和抗体価, HI 抗体価, PA 抗体価の相関と各測定法の発症予防レベル : 感染症学会誌 81 675-680,2007
 20. 林田志峯, 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 岡崎隆行, 庄田亜紀子, 根岸正実, 稲葉未知世, 高見澤裕吉: 感染症検査 : 周産期医学 37 209-13,2007
 21. 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 林田綾子, 林田志峯, 稲葉未知世, 根岸正実, 岡崎隆行, 庄田亜紀子, 稲葉不知之, 多田和美, 田所 望,

- 渡辺 博、熊 曙康：B型肝炎、C型肝炎ウイルス—産科医の立場から—周産期医学 37 1539-43,2007
22. 渡辺 博、西川正能、根岸正実、稲葉憲之：C型肝炎ウイルスキャリアの妊娠 JIM 18 238-40,2008
23. Kitajima K, Murakami K, Yamazaki E, Hagiwara S, Fukasawa I, Inaba N, Kaji Y, Sugimura K: Performance of FDG-PET/CT in the diagnosis of recurrent endometrial cancer. Ann Nucl Med 22:103-09, 2008
24. Shiraki K, Ohto H, Inaba N, Fujisawa T, Tajiri H, Kanzaki S, Matsui A, Morishima T, Goto K, Kimura A, Hino S: Guidelines for care of pregnant women carrying hepatitis C virus and their infants. Pediat Int 50: 138-40, 2008
25. Schdeva N, Oshima K, Cotter A, Ashman M, Davila L, Okazaki T, Inaba N, Asthana D: Analysis of immunological markers associated with pregnancy and HIV-1 infection: Relevance in perinatal transmission in HIV-1-infected pregnant women with low plasma viral load: Am J Reprod Immunol 60: 264-273, 2008
26. Hayashi M, Tomita S, Fukasawa I, Inaba N: Large angioleiomyoma, rich of mast cell and sex hormone receptor. Archives of Gynecology and Obstetrics 279: 932-67, 2008
27. 渡辺 博、西川正能、根岸正実、稲葉憲之：[あなたの患者が妊娠したら—内科疾患患者の妊娠相談] C型肝炎ウイルスキャリアの妊娠. JIM 18: 238-40, 2008
28. 稲葉憲之：周産期における HIV 感染の現状—厚労省班研究に基づいて. 日本産科婦人科学会熊本地方部会雑誌 52:25-29, 2008
29. 山崎龍王、渡辺 博、稲葉未知世、深澤一雄、野口崇夫、稲葉憲之：当院における受刑者の分娩の検討. 矯正医学 57:6-8, 2008
30. 田所 望、稲葉憲之：周産期診療プラクティス 呼吸器疾患合併妊娠. 産婦人科治療 96: 201-05, 2008
31. 坂本尚徳、深澤一雄、稲葉憲之：婦人科疾患と PET. 産婦人科治療 96:882 - 88, 2008
32. 安田 充、上坊敏子、古谷健一、大蔵健義、吉川裕之、稲葉憲之、佐々木寛、鈴木光明、小西郁生：表層上皮性卵巣癌に対する初回化学療法としての Docetaxel/Carboplatin(DC)療法の検討. 日本婦人科腫瘍学会雑誌 26 :149-154, 2008
33. 稲葉憲之、大島教子、林田志峯、西川正能、林田綾子、岡崎隆行、庄田亜紀子、稲葉未知世、根岸正実、多田和美、稲葉不知之、田所望、深澤一雄、渡辺 博、高見澤裕吉：肝炎ウイルス. 産科と婦人科 75:1504-1510, 2008
34. 渡辺 博、多田和美、大島教子、稲葉憲之：臍帯の構造異常. 周産期医学 38:1129-1132, 2008
35. 稲葉憲之、大島教子、林田志峯、西川正能、岡崎隆行、庄田亜紀子、稲葉未知世、根岸正実、多田和美、稲葉不知之、田所 望、深澤一雄、渡辺 博、高見澤裕吉：わが教室における妊産婦の感染症管理 - とくにB型肝炎ウイルスの母子感染対策について - The management of infectious diseases at department of OBGY, Faculitu of Medicine, Dokkyo Medical University with special

reference to HBV mother-to-child transmission(MTCT), 産婦人科治療 97: 509-516, 2008

36. 稲葉憲之、大島教子、林田志峯、西川正能、岡崎隆行、庄田亜紀子、稲葉未知世、根岸正実、多田和美、稲葉不知之、田所 望、深澤一雄、渡辺 博、熊 曙康、高見澤裕吉：母体ウイルス感染と母乳哺育。産科と婦人科 76:62-66, 2009
37. 林田志峯、稲葉憲之、大島教子、西川正能、岡崎隆行、庄田亜紀子、根岸正実、稲葉未知世、深澤一雄、渡辺 博、高見澤裕吉：HBV 母子感染予防対策の比較検討—厚生省方式、千葉大方式、獨協医大方式—。関東連合地方部会誌 45:381-84, 2009
38. 林田志峯、稲葉憲之、大島教子、西川正能、多田和美、庄田亜紀子、岡崎隆行、林田綾子、稲葉未知世、田所 望、深澤一雄、渡辺 博、高見澤裕吉：HBV MTCT 対策漏れゼロを目指した予防法の確立—厚生省方式より千葉大、獨協医大方式へ—。栃木県産婦人科医報（発行予定）
39. 坂本尚徳、深澤一雄、稲葉憲之：Gynecologic Cancer 婦人科がん 婦人科がん治療ガイドライン策定の背景と今後の動向Ⅱ。子宮頸癌再発の治療。癌と化学療法 36:209-214, 2008
40. 稲葉憲之、大島教子、西川正能、岡崎隆行、庄田亜紀子、根岸正実、林田志峯、稲葉未知世、和田裕一、喜多恒和、外川正生、塚原優己、名取道也、牛島廣治、戸谷良造、五味淵秀人、早川 智、尾崎由和、吉野直人、田中憲一、熊 曙康：周産期における HIV/エイズ、その現状と対策—厚生省研究班の成績をもとに。臨床婦人科産科 63:151-55, 2009

学会発表

1. Zhu K, D Qu, Fukasawa I, Inaba F, Yamazaki T, Kamemori T, Kousaka N, Sakamoto T, Ota Y, Inaba N : Telomerase activity and cell proliferation in ovarian cancer cells induced by Histone deacetylase inhibitors 第 58 回日本産科婦人科学会総会・学術集会 4.22-25, 2006 (横浜)
2. Okazaki T, Ota Y, Ikeda A, Shoda A, Nishikawa M, Oshima K, Fukasawa I, Watanabe H, Inaba N, Plasma α -defensins 1-3 concentration, a possible indicator of neutrophil activation during normal pregnancy and postpartum, IFPA KOBE 2006 JAPAN, 9.6-9, 2006(Kobe)
3. Noguchi T, Fujinoki M, Kitazawa M, Inaba N : Progesterone is involved in the regulation of hamster sperm hyperactivation : 10th International Symposium on Spermatology 9.17-22, 2006(Madrid)
4. Inaba N, Oshima K, Nishikawa M, Shoda A, Okazaki T, Ikeda A, Xiong SK, Mugerwa KY, Asthana D Kita T, Takahara Y, Taniguchi H, Kobayashi S, Sakamoto K and Yamazaki K, Okazaki T, Ota Y, Ikeda A, Shoda A, Nishikawa M, Oshima K, Watanabe H : Alpha-defensins 1-3, a possible indicator of neutrophil activation during normal pregnancy and postpartum: 12th, ICID June 15-18, 2006(Lisbon)
5. Inaba N, Oshima K, Nishikawa M, Shoda A, Okazaki T, Ikeda A, Okajima Y : The evidence based method for preventing infantile development of Hepatitis B

- Virus (HBV) carrier-state : 18th FIGO World congress of Gynecology and Obstetrics 11.5-10, 2006 (Kuala Lumpur)
6. Oshima K, Nishikawa M, Shoda A, Okazaki T, Ikeda A, Cotter A, Asthana D, Inaba N: The role of cytotoxic T-cell (CD8+) subsets in HIV-1 infected pregnant women : 18th FIGO World congress of Gynecology and Obstetrics (Kuala Lumpur) 11.5-10, 2006
 7. Okazaki T, Ota Y, Ikeda A, Shoda A, Nishikawa M, Osima K, Watanabe H, Inaba N: α -defensin 1-3, a possible indicator of neutrophil activation during normal pregnancy and postpartum : 18th FIGO World congress of Gynecology and Obstetrics 11.5-10, 2006 (Kuala Lumpur)
 8. 西川正能, 稲葉憲之, 池田綾子, 岡崎隆行, 庄田亜紀子, 大島教子, 太田順子, 渡辺 博 更に簡略化された B 型肝炎ウイルス母子感染予防新方式の提案 : 第 80 回日本感染症学会総会 4.20-21, 2006 (東京)
 9. 岡崎隆行, 太田順子, 池田綾子, 庄田亜紀子, 西川正能, 大島教子, 稲葉憲之: 分娩産褥期における血中 α -defensin 1-3 濃度と好中球表面マーカー CD11b 発現の推移とその意義について 第 80 回日本感染症学会総会 4.20-21, 2006 (東京)
 10. 庄田亜紀子, 稲葉憲之, 岡崎隆行, 池田綾子, 西川正能, 大島教子, 高山直秀: 当院における妊婦麻疹抗体価保有率調査結果について : 第 80 回日本感染症学会総会 4.20-21, 2006 (東京)
 11. 池田綾子, 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 庄田亜紀子, 岡崎隆行, 太田順子, 渡辺 博: C 型肝炎ウイルスキャリア妊婦・出生児の取り扱い - 厚労省班研究成果に基づいて : 第 80 回日本感染症学会総会 4.20-21, 2006 (東京)
 12. 大島教子, 池田綾子, 岡崎隆行, 庄田亜紀子, 西川正能, A Cotter, 渡辺 博, D Asthana, 稲葉憲之: HIV-1 感染妊婦における末梢血 CD 8 陽性 T 細胞サブセットの検討 : 第 58 回日本産科婦人科学会総会・学術集会 4.22-25, 2006 (横浜)
 13. 西川正能, 稲葉憲之, 大島教子, 岡崎祐子, 池田綾子, 岡崎友紀, 庄田亜紀子, 多田和美, 田所 望渡辺 博, 高見澤裕吉: B 型肝炎ウイルス母子感染予防-更に簡略化された新方式の提案- : 第 58 回日本産科婦人科学会総会・学術集会 4.22-25, 2006 (横浜)
 14. 庄田亜紀子, 稲葉憲之, 大島教子, 池田綾子, 岡崎隆行, 西川正能, 岡崎友紀, 多田和美, 田所 望渡辺 博: 妊婦麻疹抗体保有率調査の結果 : 第 58 回日本産科婦人科学会総会・学術集会 4.22-25, 2006 (横浜)
 15. 岡崎隆行, 太田順子, 池田綾子, 庄田亜紀子, 西川正能, 大島教子, 渡辺博, 稲葉憲之: 分娩産褥期における血中 α -defensin 1-3 濃度と好中球表面マーカー CD11b 発現の推移 : 第 58 回日本産科婦人科学会総会・学術集会 4.22-25, 2006 (横浜)
 16. 池田綾子, 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 庄田亜紀子, 岡崎隆行, 岡崎友紀, 多田和美, 田所 望渡辺 博, 白木和夫: C 型肝炎ウイルスキャリア妊婦・出生児の取り扱いについて-厚労省班研究成果に基づいて- : 第 58 回日本産科婦人科学会総会・学術集会 4.22-25, 2006 (横浜)
 17. 大島教子, 池田綾子, 岡崎隆行, 庄田亜紀子, 西川正能, A Cotter, 渡辺 博, D Asthana,

- 稲葉憲之：HIV-1 感染妊婦における末梢血 CD 8 陽性 T 細胞サブセットの検討：第 24 回日本産婦人科感染症研究会学術講演会 6.10, 2006 (新潟)
18. 西川正能、稲葉憲之、大島教子、岡嶋祐子、池田綾子、岡崎友紀、岡崎隆行、庄田亜紀子、多田和美、田所 望、渡辺 博、高見澤裕吉：更に簡略化された新しい B 型肝炎ウイルス母子感染予防法：第 24 回日本産婦人科感染症研究会学術講演会 6.10, 2006 (新潟)
19. 岡崎隆行、太田順子、池田綾子、庄田亜紀子、西川正能、大島教子、渡辺 博、稲葉憲之 分娩産褥期における抗菌ペプチド α -defensin1-3 血中濃度とその好中球表面マーカー CD11b 発現の推移：第 24 回日本産婦人科感染症研究会学術講演会 6.10, 2006 (新潟)
20. 池田綾子、稲葉憲之、西川正能、大島教子、渡辺 博、大戸 齊、白木和夫：当科における C 型肝炎ウイルスキャリア妊婦・出生児の取り扱い方針：第 24 回日本産婦人科感染症研究会学術講演会 6.10, 2006 (新潟)
21. 岡崎隆行、太田順子、林田志峯、根岸正実、林田綾子、庄田亜紀子、西川正能、大島教子、長谷伊佐乃、佐々木光、吉田 敦、深澤一雄、渡辺 博、福田 健、三谷絹子、稲葉憲之：母子感染成立を強く危惧した HIV 感染妊婦の 2 症例～日本の現状と問題点も踏まえて～：第 12 回栃木県 HIV 研究会 10.20, 2006 (壬生)
22. 香坂信明、田中聡子、稲葉不知之、山崎龍王、亀森 哲、坂本尚徳、太田順子、深澤一雄、稲葉憲之：HPV 感染状況と臨床経過：第 3 回栃木県感染症研究会 11.28, 2006 (宇都宮)
23. 岡崎隆行、林田志峯、根岸正実、池田綾子、庄田亜紀子、西川正能、大島教子、吉田 敦、太田順子、深澤一雄、渡辺 博、稲葉憲之：母子感染成立を強く危惧した HIV 感染妊婦の 2 症例：第 20 回日本エイズ学会学術集会・総会 11.30-12.2, 2006 (東京)
24. Watanabe H, Tada K, Nishikawa M, Oshima K, Tadokoro N, Inaba N : Maternal smoking and slimness, which factor is much affective on the neonatal birth weight and postnatal wellbeing: 3rd APCMFM 29-31.8,2007(China)
25. Mochizuki Y, Oishi A, Igarashi Y, Inaba N : Comparison of serum Tartrate-resistant acid phosphatase type 5b assays and other bone resorption markers for monitoring raloxifene therapy. : American society for bone and mineral research 29th annual meeting 9.16-19, 2007 (Honolulu)
26. Mochizuki Y, Oishi A, Inaba N : Comparison of serum Tartrate-resistant acid phosphatase type 5b assays for monitoring raloxifene therapy.: The XXth asian and oceanic congress of obstetrics and gynecology 9.21-25,2007 (Tokyo)
27. Kitazawa M, Noguchi T, Hayashida A, Kuno T, Inaba N: Oocyte quality in polycystic ovary syndrome : The international Ovarian Conference 200711.2-3,2007(Hakone)
28. 望月善子、大石 曜、大津礼子、稲葉憲之：塩酸7αキソフェン治療における骨型酒医歯酸抵抗性酸性フォスファターゼ (TRACP-5b)測定キットの比較検討：第 59 回日本産科婦人科学会学術集会 4.14-17,2007 (京都)
29. 坂本尚徳、田中聡子、山崎龍王、稲葉不知之、亀森 哲、香坂信明、朱 坤、太田順子、深澤一雄、稲葉憲之：当科の婦人科診療における FDG-PET の有用性の検討

第 59 回日本産科婦人科学会学術集会

4.14-17,2007 (京都)

30. 大島教子、林田志峯、根岸正実、林田綾子、庄田亜紀子、岡崎隆行、西川正能、田所 望、深澤一雄、渡辺 博、稲葉憲之：HIV-1 感染妊婦の頸管粘液中 Secretory Leukocyte Protease Inhibitor(SLPI)と HIV-1 ウイルス量：第 59 回日本産科婦人科学会学術集会 4.14-17,2007 (京都)
31. 西川正能、稲葉憲之、大島教子、庄田亜紀子、岡崎隆行、根岸正実、林田綾子、深澤一雄、渡辺 博、大戸 齊、白木和夫：C 型肝炎ウイルス(HCV)キャリア妊婦・出生児の取り扱いについて - 厚労省班研究成果に基づいて -：第 59 回日本産科婦人科学会学術集会 4.14-17,2007 (京都)
32. 亀森 哲、太田順子、田中聡子、山崎龍王、稲葉不知之、香坂信明、朱 坤、坂本尚徳、深澤一雄、稲葉憲之：系統的リパ[®] 廓清を伴う Optimal surgery を施行した IIIc 期上皮性卵巣癌におけるリパ[®] 節因子と予後の検討：第 59 回日本産科婦人科学会学術集会 4.14-17,2007 (京都)
33. 稲葉不知之、深澤一雄、山崎龍王、亀森 哲、香坂信明、坂本尚徳、太田順子、稲葉憲之：術前における子宮体癌の筋層浸潤に関する検討：第 59 回日本産科婦人科学会学術集会 4.14-17,2007 (京都)
34. 野口崇夫、藤ノ木政勝、久野達也、林田綾子、北澤正文、渡辺 博、深澤一雄、稲葉憲之：ハムスター精子の運動性に対するプロゲステロンの影響：第 59 回日本産科婦人科学会学術集会 4.14-17,2007 (京都)
35. 多田和美、渡辺 博、根岸正実、林田綾子、岡崎友紀、岡崎隆行、多田和美、西川正能、大島教子、田所 望、大蔵健義、稲葉憲之：既往に上位胎盤早期剥離既往のある妊婦の出産：第 59 回日本産科婦人科学会学術集会 4.14-17,2007 (京都)
36. 林田志峯、稲葉憲之、大島教子、西川正能、岡崎隆行、庄田亜紀子、林田綾子、根岸正実、深澤一雄、渡辺 博、高見澤裕吉：B 型肝炎ウイルス(HBV)母子感染予防 - 厚労省班研究における当科方式の再検討と文科省科学研究費による新方式の国際共同研究 - 第 59 回日本産科婦人科学会学術集会 4.14-17,2007 (京都)
37. 大島教子、林田志峯、根岸正実、庄田亜紀子、岡崎隆行、西川正能、渡辺 博、稲葉憲之：頸管粘液中 Secretory Leukocyte Protease Inhibitor(SLPI)と HIV ウイルス量の関連：第 25 回日本産婦人科感染症研究会 6.16,2007 (東京)
38. 西川正能、稲葉憲之、大島教子、林田志峯、庄田亜紀子、岡崎隆行、根岸正実、深澤一雄、渡辺 博、大戸 齊、白木和夫：厚労省班研究成果に基づく C 型肝炎ウイルス(HCV)母子感染のリスクファクターとキャリア妊婦・出生児の取り扱い 第 25 回日本産婦人科感染症研究会 6.16,2007 (東京)
39. 林田志峯、稲葉憲之、根岸正実、岡崎隆行、庄田亜紀子、西川正能、大島教子、深澤一雄、渡辺 博、高見澤裕吉：B 型肝炎ウイルス(HBV)母子感染予防 - 当科方式および新方式の再検討：第 25 回日本産婦人科感染症研究会 6.16,2007 (東京)
40. 根岸正実、岡崎隆行、林田志峯、庄田亜紀子、西川正能、大島教子、渡辺 博、稲葉憲之、HIV 感染妊娠の 2 症例：第 25 回日本産婦人科感染症研究会 6.16,2007 (東京)

41. 岡崎隆行、林田志峯、根岸正実、庄田亜紀子、西川正能、大島教子、渡辺 博、稲葉憲之：膣分泌物中 *Mycoplasmas* 陽性妊婦における臨時的検討：第 25 回日本産婦人科感染症研究会 6.16,2007 (東京)
42. 稲葉不知之、田中聡子、朱 坤、山崎龍王、亀森 哲、香坂信明、坂本尚徳、山澤功二、深澤一雄、稲葉憲之：子宮体癌における筋層浸潤の治療前評価：第 66 回日産婦科木地方部会 9.9,2007 (栃木)
43. 岡崎隆行、吉田穂波、吉田 敦、鈴木里和、奥住捷子、大内友二、林田志峯、根岸正実、庄田亜紀子、西川正能、大島教子、渡辺 博、稲葉憲之：膣分泌物中 *Mycoplasmas* 陽性妊婦における周産期予後の検討：第 56 回日本感染症学会 東日本地方部会総会 10.27,2007 (東京)
44. 大島教子、根岸正実、岡崎隆行、渡辺 博、稲葉憲之：HIV 感染妊婦における頸管粘液中 Secretory Leukocyte Protease Inhibitor(SLPI)と HIV ウイルス量の関連：第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会 11.28-30,2007 (広島)
45. N Inaba, K Oshima, S Hayashida, A Shoda, M Negishi, M Inaba: National cooperative group study on HIV MTCT in Japan supported by the Japan Ministry of Health, Labour and Welfare, 2003-2008. 4thAPCMF 10. 17-19, 2008 (Macau)
46. S Hayashida, N Inaba, K Oshima, A Shoda, M Negishi, M Inaba : The evidence-based method for preventing HBV MTCT-the cooperative clinical study supported by Japan two Ministries of Health and, Labour and Welfare and Education and Science. 4th APCMF 10. 17-19, 2008 (Macau)
47. M Inaba, N Inaba, K Oshima, S Hayashida, A Shoda, M Negishi : The frequency of TTV virus(TTV) in Japanese non-pathological pregnant women and the women co-infected with hepatitis B,C and G viruses and the natural history of TTV mother-to-child transmission. 4th APCMF 10. 17-19, 2008 (Macau)
48. N Inaba:Perinatal HIV infection in Japan-Based on national cooperative group study supported by ministry of health, labor and welfare, 2003-2008. 2009 TAOG Annual Meeting 3.1, 2009
49. 根岸正実、林田志峯、岡崎隆行、庄田亜紀子、西川正能、大島教子、渡辺 博、稲葉憲之：C型肝炎ウイルス (HCV) キャリア母から生まれた同胞の予後-HCV リスクファクターの検討. 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会 4.12-15, 2008 (横浜)
50. 西川正能、稲葉憲之、大島教子、岡崎隆行、庄田亜紀子、根岸正実、林田志峯、深澤一雄、渡辺 博、大戸 斉、白木和夫：C型肝炎ウイルスキャリア妊婦・出生児の母子感染率と予後-厚労省班研究成果から. 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会 4.12-15, 2008 (横浜)
51. 大島教子、林田志峯、根岸正実、岡崎隆行、庄田亜紀子、西川正能、渡辺 博、稲葉憲之：HIV 感染妊婦における頸管粘液中 Secretory leukocyte protease inhibitor(SLPI) と sexually transmitted infection(STI) の関連. 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会 4.12-15, 2008 (横浜)

52. 林田志峯、稲葉憲之、大島教子、西川正能、岡崎隆行、庄田亜紀子、根岸正実、深澤一雄、渡辺 博、高見澤裕吉: HBV 母子感染予防対策法の比較検討. 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会 4.12-15, 2008 (横浜)
53. 香坂信明、田中聡子、稲葉不知之、山崎龍王、朱 坤、亀森 哲、坂本尚徳、山澤功二、深澤一雄、稲葉憲之: 卵巣癌Ⅲ期症例における周期的化学療法の有効性の検討. 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会 4.12-15, 2008 (横浜)
54. 田中聡子、亀森 哲、山崎龍王、稲葉不知之、香坂信明、坂本尚徳、山澤功二、深澤一雄、稲葉憲之: 子宮頸癌の診断における FDG-PET の有用性. 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会 4.12-15, 2008 (横浜)
55. 野口崇夫、渡辺 博、久野達也、林田綾子、星野恵子、北澤正文、稲葉憲之: IVF-ET による双胎妊娠の周産期医療に対する影響について. 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会 4.12-15, 2008 (横浜)
56. 大石 曜、望月善子、村越友紀、稲葉憲之: 閉経周辺期の血尿酸値の変動に関する検討. 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会 4.12-15, 2008 (横浜)
57. 坂本尚徳、田中聡子、山崎龍王、稲葉不知之、亀森 哲、香坂信明、山澤功二、深澤一雄、稲葉憲之: 再発手術例を含む、卵巣癌における術前 FDG-PET の検討. 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会 4.12-15, 2008 (横浜)
58. 多田和美、渡辺 博、柳田充雄、林田志峯、岡崎隆行、西川正能、大島教子、田所 望、稲葉憲之: 当センターに受診した妊婦検診未受診者の検討. 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会 4.12-15, 2008 (横浜)
59. 稲葉不知之、田中聡子、山崎龍王、亀森 哲、香坂信明、坂本尚徳、山澤功二、深澤一雄、稲葉憲之: 子宮体癌: small cell carcinoma の 1 症例. 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会 4.12-15, 2008 (横浜)
60. 望月善子、大石 曜、村越友紀、稲葉憲之: 日本人女性の性機能に関する検討. 第 60 回第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会 4.12-15, 2008 (横浜)
61. 亀森 哲、田中聡子、山崎龍王、稲葉不知之、香坂信明、坂本尚徳、山澤功二、深澤一雄、稲葉憲之: 子宮内膜癌組織における子宮内間質細胞増殖と IGF-1 との関係について. 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会 4.12-15, 2008 (横浜)
62. 林田綾子、三ツ矢和弘、北澤正文、野口崇夫、久野達也、稲葉憲之: Long protocol による conventional IVF において hCG 切り替え日の血中 progesterone 値が種々の要素および妊娠成績に及ぼす影響. 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会 4.12-15, 2008 (横浜)
63. 矢追正幸、大蔵健義、稲葉憲之: 更年期女性におこなった肌のメンテナンス両方-HRT と光治療による美肌への検討. 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会 4.12-15, 2008 (横浜)
64. 坂本秀一、濱田佳伸、矢追正幸、友部勝実、堀中俊孝、榎本英夫、大蔵健義、稲葉憲之: 卵巣性無月経に対し、メトフォルミンが有効であった一例. 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会 4.12-15, 2008 (横浜)
65. 西川正能、稲葉憲之、大島教子、岡崎隆行、根岸正実、渡辺 博: C型肝炎ウイルスキャ

- リア妊婦と出生児における母子感染率とその予後. 第 82 回日本感染症学会総会・学術講演会 4.17-18, 2008 (島根)
66. 根岸正実, 林田志峯, 岡崎隆行, 庄田亜紀子, 西川正能, 大島教子, 稲葉憲之: HCV 陽性妊婦 2 症例より出生した同胞の予後. 第 82 回日本感染症学会総会・学術講演会 4.17-18, 2008 (島根)
67. 林田志峯, 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 岡崎隆行, 庄田亜紀子, 林田綾子, 根岸正実: HBV 母子感染—予防対策法 (厚労省方式・千葉大方式・獨協医大方式) の比較検討—, 第 82 回日本感染症学会総会・学術講演会 4.17-18, 2008 (島根)
68. 多田和美, 渡辺 博, 柳田充雄, 岡崎隆行, 西川正能, 大島教子, 田所 望, 稲葉憲之: 出生した四倍体 (92. XXYY) 新生児の一症例. 第 115 回日産婦関東連合地方部会 6.15, 2008 (東京)
69. 林田志峯, 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 岡崎隆行, 庄田亜紀子, 林田綾子, 根岸正実, 深澤一雄, 渡辺 博, 高見澤裕吉: 妊娠後期に急性 B 型肝炎を発症したが、体内感染を免れた 1 例. 第 26 回日本産婦人科感染症研究会学術集会 6.14, 2008 (宮崎)
70. 根岸正実, 林田志峯, 岡崎隆行, 庄田亜紀子, 西川正能, 大島教子, 渡辺 博, 稲葉憲之: HCV キャリア母から生まれた同胞の予後. 第 26 回日本産婦人科感染症研究会学術集会 6.14, 2008 (宮崎)
71. 大島教子, 林田志峯, 田中聡子, 根岸正実, 庄田亜紀子, 稲葉不知之, 亀森 哲, 香坂信明, 深澤一雄, 渡辺 博: 妊娠に合併した巨大尖圭コンジローマの 1 症例. 第 26 回日本産婦人科感染症研究会学術集会 6.14, 2008 (宮崎)
72. 村越友紀, 渡辺 博, 岡崎隆行, 多田和美, 西川正能, 大島教子, 稲葉憲之: 妊婦のシートベルト、チャイルドシートに関する実態調査. 第 44 回日本周産期・新生児医学会学術集会 7.13-15, 2008 (横浜)
73. 多田和美, 渡辺 博, 村越友紀, 西川正能, 大島教子, 田所 望, 稲葉憲之: VBAC 不成功症例の検討. 第 44 回日本周産期・新生児医学会学術集会 7.13-15, 2008 (横浜)
74. 野口崇夫, 渡辺 博, 多田和美, 西川正能, 大島教子, 田所 望, 稲葉憲之: 当センターにて分娩した妊婦健診未受診者に対する検討. 第 44 回日本周産期・新生児医学会学術集会 7.13-15, 2008 (横浜)
75. 林田志峯, 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 多田和美, 庄田亜紀子, 岡崎隆行, 林田綾子, 稲葉未知世, 田所 望, 深澤一雄, 渡辺 博: HBV MTCT 対策漏れゼロを目指した予防法の確立 - 厚労省方式より千葉大、獨協医大方式へ -. 第 68 回日産婦栃木地方部会 9.7, 2008 (宇都宮)
76. 鈴村 宏, 新田晃久, 坪井弥生, 渡辺功之, 有阪 治, 渡辺 博, 稲葉憲之: 早産児 RS ウイルス感染予防のためのバリビズマブ投与について - 2007 年度の投与実績と効果. 第 68 回日産婦栃木地方部会 9.7, 2008 (宇都宮)
77. 林田綾子, 稲葉不知之, 亀森 哲, 香坂信明, 林 正路, 坂本尚徳, 深澤一雄, 稲葉憲之: 子宮腺筋症から発症したと考えられる子宮体癌の一例. 第 68 回日産婦栃木地方部会 9.7, 2008 (宇都宮)

78. 久野達也、稲葉不知之、亀森 哲、香坂信明、林 正路、坂本尚徳、深澤一雄、稲葉憲之：急激な転機をたどった Primitive neuroectodermal tumor(PNET)の一例。第 68 回日産婦栃木地方部会 9. 7, 2008 (宇都宮)
79. 林田志峯、稲葉憲之、根岸正実、林田綾子、稲葉不知之、野口崇夫、香坂信明、大島教子、望月善子、北澤正文、深澤一雄、渡辺 博：経膈的子宮筋腫核出術の検討。第 31 回日本産婦人科手術学会 11. 24, 2008 (金沢)
80. 村越友紀、渡辺 博、岡崎隆行、多田和美、西川正能、大島教子、田所 望、稲葉憲之：妊婦のシートベルト、チャイルドシートに関する実態。第 116 回日本産科婦人科学会関東連合地方部会・学術集会 11. 29-30, 2008 (宇都宮)
81. 林田志峯、稲葉憲之、根岸正実、林田綾子、稲葉不知之、野口崇夫、香坂信明、大島教子、望月善子、北澤正文、深澤一雄、渡辺 博：当院における経膈的子宮筋腫核出術の検討。第 116 回日本産科婦人科学会関東連合地方部会・学術集会 11. 29-30, 2008 (宇都宮)
82. 大石 曜、望月善子、大蔵健義、稲葉憲之：更年期障害に対する漢方治療と SSRI との併用効果。第 36 回栃木県産婦人科漢方研究会 12. 12, 2008 (宇都宮)
83. 林 正路、多田和美、香坂信明、深澤一雄、稲葉憲之：卵巣腫瘍の診断で腹腔鏡が施行された Presacral epidermoid cyst の一例。第 69 回日産婦栃木地方部会 1. 25, 2009 (宇都宮)
84. 稲葉不知之、北澤正文、稲葉未知世、林 正路、深澤一雄、稲葉憲之：腹腔鏡手術コスト削減への道。第 69 回日産婦栃木地方部会 1. 25, 2009 (宇都宮)
85. 稲葉憲之：わが国の周産期医療における HIV 感染の現状—厚生労働省班研究の成果をもとに一。久留米大学産婦人科平成 20 年度同門会総会並び学術講演会 11. 8, 2008 (久留米)
86. 稲葉憲之：妊婦 HIV スクリーニング栃木方式について。厚生労働省エイズ対策研究事業研究成果発表会 2. 1, 2009 (長崎)

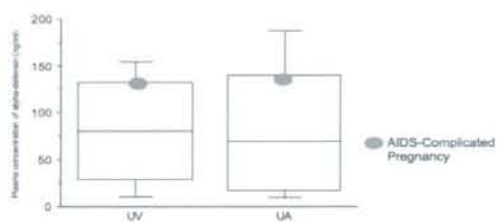


図1 臍帯血中 α -defensins 濃度の比較

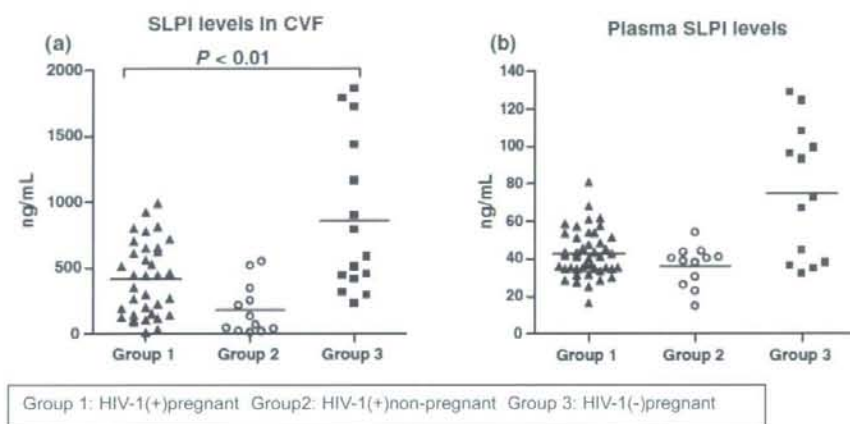


図2 CVF および血中 SLPI と HIV-1 ウイルス量

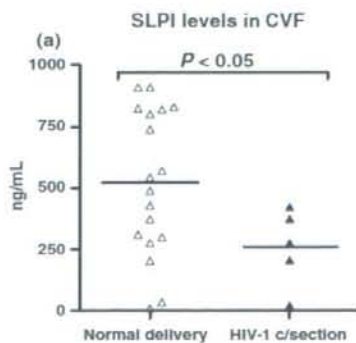


図3 HIV 感染妊婦における分娩様式と CVF 中 SLPI

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

平成18年度～平成20年度 総合報告書

「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
「HIV 陽性男性、陰性女性夫婦に対する生殖補助医療の応用に関する基礎的・臨床的研究」

分担研究者	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
研究協力者	花房秀次	荻窪病院副院長（血液科）
	高桑好一	新潟大学大学院医歯学総合研究科（産婦人科） 准教授
	加藤真吾 兼子智 加嶋克則	慶応義塾大学医学部微生物学教室助教 東京歯科大学市川病院産婦人科講師 新潟大学医歯学総合病院産婦人科助教

研究要旨

本邦においても HIV 感染者は徐々に増加しつつあるが、従来より HIV 陽性男性、陰性女性夫婦の妊娠については、性交渉により妻の二次感染の危険性があることから、妊娠しないよう指導されてきた。これに対し、本研究班では夫精液から HIV ウイルスを除去する方法を開発し、HIV 陽性男性、陰性女性夫婦が安全に妊娠しうるような生殖補助医療技術の開発を進めてきたが、本年度はさらに検討を進めた。すなわち、1. HIV 陽性男性、陰性女性夫婦に対する体外受精に関する基礎的・臨床的検討、2. HIV 陽性男性、陰性女性夫婦に対する人工授精の応用に関する基礎研究をテーマとして、研究を進めた。1. HIV 陽性男性、陰性女性夫婦に対する体外受精に関する基礎的・臨床的検討については、夫精液から HIV ウイルスを除去し体外受精・胚移植を実施しているが、HIV 陽性男性、陰性女性夫婦に対する体外受精・胚移植の臨床応用についての平成 12 年からの総合的な成績は以下のとおりである。105 名に胚移植を実施し、82 名が妊娠し、72 名の児が出生している。一方、新潟大学における成績は以下のとおりである。これまでに 35 名に対し体外受精、胚移植を施行した。22 症例（62.9%）に妊娠を認め、17 症例が分娩に至り 22 人の生児が誕生した。1 症例は妊娠継続中である。いずれの女性も児も HIV に感染していない。現在、本治療法に対する希望者は増加している状況である。2. HIV 陽性男性、陰性女性夫婦に対する人工授精の応用に関する基礎研究についての結果については以下のとおりである。（1）HIV 除去精子を用いた体外受精・胚移植に関しては、HIV 除去精度と HIV 検出感度に関しては満足すべき結果を得ている。一方、ART 臨床において、HIV 感染者は精液所見が不良であることが多く、分離後の精子濃度が低い場合が多い。分離した精子は一旦凍結保存して、一部を用いて HIV 陰性確認試験を行う。さらに確認試験で陰性であった精子は、ART 当日まで保存される。これまで融解後の運動率が良好であった精子を最終的に培養液に懸濁すると、急速に運動性を失って ART に困難をきたす症例が多かった。またこのため、体外受精・胚移植には応用できるものの、人工授精には応用しづらい状況であった。そこで、この点の改善を行うことにより、人工授精に応用できないかどうかを検討した。等張化保護剤を使用すると精子の尾部の浮腫はほとんど発生せず、47±8.2%の精子が運動性を保持していた。精子凍結保存において、凍結融解過程よりもむしろ最終的な等張化操作が最大の障害因子であることを認めた。また、ヒト精液からフリー HIV および感染リンパ球の除去により得られた精子の性状を観察し、分離技法の安全性を確認する研究を行ったが、その概要は以下のとおりである。ヒト精液からフリー HIV および感染リンパ球の除去は、Optidenz 沈降平衡法、Percoll 沈降速度差遠心分離法による分画、swim up 法による運動精子回収を行った。精製過程における精液中細胞の DNA 量をフローサイトメトリにより解析した。各射分画中の細胞は PI 染色を行った後、解析に供した。精液は血液細胞等の非精子細胞を含むため DNA 量は幅広く分布したが、精製の進行に伴い分布幅は狭小化した。本法は HIV 除去のみならず、DNA 量が均一な精子調製に有用であることが示された。（2）現在 HIV

感染男性の精液中の HIV を除去する方法として、Percoll 法により精子と HIV virus の分離後、swim up または swim side 法を行い精子を回収する方法が行われている。これにより高率に HIV virus の除去が可能となっているが、この除去方法だと得られる精子数が少なくなり、通常の方法では受精不可能で IVF (体外受精) が必要になる。さらに HIV 感染男性では抗ウイルス剤の治療によって精子数の減少や運動率の低下をきたすことが多く、より効率的なウイルス除去方法の開発が望まれている。このため、中空糸型のカラムを用いた HIV 除去に関する検討を開始した。中空糸型のカラムは人工透析、白血球除去療法、血漿交換療法、腹水濾過還元療法等に対する医療用機器として広く使用されている。精子頭部の大きさは 2.5-3.5 μm であり、HIV ウイルスの大きさは約 0.1 μm である。この大きさの違いを利用し、ウイルスは通過可能で精子は通過できない中空糸を使用し、ウイルス分離用のカラムを試作した。

A 研究目的

1996 年以後、HIV 感染者に対しプロテアーゼ阻害剤を含む Highly active antiretroviral treatment (HAART) が使用されるようになり、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。現在では、HIV 感染者はエイズを発症することなく 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 の改善を求めているようになってきている。そのような状況下で 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 陽性男性、陰性女性の夫婦が育児を希望し、医療機関に相談に行っても、従来は二次感染の危険性を指摘され、避妊を指導されるだけであった。一方では、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ことも事実である。

妊娠、出産に伴う HIV 二次感染の危険性は HIV 感染者の状態 (ウイルス量や精子数・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 量と相関し、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。

B 研究方法

1. HIV 陽性男性、陰性女性夫婦に対する体外受精に関する基礎的・臨床的検討

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 1 copy/ml の世界最高感度の PCR の開発に成功している (表 1)。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 陽性男性、陰性女性夫

婦に対し、体外受精-胚移植を実施している。

HAART で精液中の遊離 HIV RNA が検出限界以下になった場合の二次感染の危険性は 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も存在する。このように 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は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 により二次感染が生ず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。

われわれは、平成 12 年度から厚生労働科学研究班の研究として、「HIV 陽性男性、陰性女性夫婦に対する体外受精・胚移植の臨床応用」に取り組んできた。HIV 陽性男性の精液から改良 Percoll-Swim up 法により HIV を極力除去し精子浮遊液を調整し、1 コピー/ml の HIV-RNA を検出可能な超高度 PCR 法を併用することにより、より安全に (妻の二次感染を極力防ぎ) 妊娠しうるようなプロトコルを開発してきた。本研究において、このような体外受精-胚移植の有効性と安全性をさらに確認するとともに、女性にとってより負担の少ない人工授精の臨床応用をめざした基礎的検討を行った。

婦に対し、体外受精-胚移植を実施している。

(1) 「HIV 陽性男性、陰性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 (図 1)

参加希望者は最初に、荻窪病院血液科を受診し、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、夫婦の意思を確認している。

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している。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し、また、HIV 陽性男性の精液検査を荏窪病院で実施、精子数、運動率、HIV RNA, proviral DNA などを検査している。この後、新潟大学医歯学総合病院産婦人科をはじめとする研究参加施設を受診することとしている。

新潟大学医歯学総合病院産婦人科を受診した場合を例にとりて説明すると、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、説明している。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）を実施している。

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。これにより、患者夫婦の意思が強い場合には、夫婦個別に、説明書を用い、治療についての説明を行っている。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部は新潟大学医歯学総合病院産婦人科が保管している。

以上が、臨床応用に実際に参加するまでの経緯である。HIV 陽性男性、陰性女性夫婦に対する体外受精-胚移植の臨床応用を実施している慶応大学医学部附属病院でも、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。

(3)「HIV 陽性男性、陰性女性夫婦に対する体外受精-胚移植の臨床応用」における実施スケジュール

臨床応用に参加することになった、患者の妻に対しては、通常の体外受精-胚移植で行われる排卵誘発が実施される。内因性の卵胞刺激ホルモン (FSH)、黄体刺激ホルモン (LH) などを抑制する薬剤 (GnRH アゴニスト) を使用しつつ、排卵誘発剤を投与する。排卵誘発剤の投与量は、卵胞の大きさをモニターしながら決めていく。卵胞が至適な大きさになった段階で、採卵 (卵巣から卵子を採取すること) を行なう。採卵は静脈麻酔による全身麻酔下を実施される。

採卵当日から胚移植を実施するまでのスケジュールの概要をフローチャートとして図2に示した。従来の方法では、採卵当日に、夫

から精液を採取し、Percoll 法、Swim up 法を用いた方法により、HIV 除去精子浮遊液を調整していた。この精子浮遊液中に HIV ウイルスが検出されないことを超高感度 PCR 法により確認し、媒精 (卵子と精子浮遊液をともに培養すること) を実施することとしていた。HIV ウイルスの確認に時間を要する場合には、先に媒精を実施し、仮に精子浮遊液中に HIV ウイルスが検出された場合には中止とする、という選択肢もあることとしていた。最近では、採卵当日に夫精子が十分採取できない可能性もあるため、事前に精子を採取、凍結しこれを使用することを主としている。

媒精を開始した後2日後に胚移植 (受精卵を女性の子宮内に戻すこと) を行うこととなるが、これに先立ち、受精卵を培養している培養液について、再度、超高感度 PCR 法により HIV ウイルスの検出を試みる。ここで、HIV ウイルスが認められた場合には、胚移植を行わず、治療を中止とする。HIV ウイルスが認められない場合に胚移植を行う。

胚移植後は、患者の全身状態に注意するとともに、妊娠の確認を行う。妊娠が成立した場合でも、成立しない場合でも、移植された妻について、3か月にわたり、血液中の HIV RNA 検査および HIV 抗体検査を実施し、二次感染の有無を判断する。また、妊娠が成立した場合、妊娠12-14週に、胎児の感染を確認する目的で、羊水穿刺の実施が可能であることについて説明し、施行するか否かの意思の確認を行う。施行について希望があれば、これを実施し、希望がない場合には実施せず経過を観察することとする。

妊娠中の管理については、通常の妊婦健康審査が実施される。以上が本臨床応用の実施にあたってのプロトコルであり、これに基づいて実施された。

2. HIV 陽性男性、陰性女性夫婦に対する人工授精の応用に関する基礎研究

(1) 凍結保存ヒト精子は、凍結、融解そして保護剤除去の過程で細胞傷害を受ける。融解直後に高い蘇生率を示した精子であっても、保護剤除去に伴う浸透圧低下が細胞膜を傷害し、運動能低下の一因となる。これは、光学顕微鏡レベルでは尾部先端の浮腫として観察される。われわれは凍結融解過程における細胞膜保護を考慮し、凍結保護剤とともに融解後等張化保護剤を使用する新規精子凍結保存システムを構築した。凍結保護剤 (0.5M DMSO, 0.5M エチレングリコール、4%ヒドロキシエチルスターチ

(HES)、0.2M トレハロース、0.1mM ペントキシフィリン)と精子懸濁液を等量混合して10分間平衡化した後、PCR容器を使用して液体チッソ蒸気中で緩速凍結した。融解は37°Cの微温湯中で行い、最終的に等張化保護剤(4% HES、0.1M トレハロース)を用いて5倍希釈し、運動率ならびに精子尾部の浮腫を観察した。

ヒト精液からフリーHIVおよび感染リンパ球の除去により得られた精子の性状を観察し、分離技法の安全性を確認する研究については以下のとおりである。ヒト精液のフリーHIVおよび感染リンパ球と精子の分離には、Optidenz沈降平衡法、Percoll沈降速度差遠心分離法が用いられ、swim up法による運動精子回収を行う。精製過程における精液中細胞のDNA量をフローサイトメトリにより解析した。各射分画中の細胞はPI染色を行った後、解析に供した。おのおの 10^4 細胞を観察し、ヒストグラムを作成した。

C 研究結果

1. HIV陽性男性、陰性女性夫婦に対する体外受精に関する基礎的・臨床的検討

HIV感染男性、陰性女性夫婦に対する体外受精・胚移植の臨床応用についての平成12年からの総合的な成績は以下のとおりである。105名に胚移植を実施し、82名が妊娠し、72名の児が出生している。一方、新潟大学における成績は以下のとおりである。これまでに35名に対し体外受精、胚移植を施行した。22症例(62.9%)に妊娠を認め、17症例が分娩に至り22人の生児が誕生した。1症例は妊娠継続中である。いずれの女性も児もHIVに感染していない。現在、本治療法に対する希望者は増加している状況である。

2. HIV陽性男性、陰性女性夫婦に対する人工授精の応用に関する基礎研究

(1)凍結保存ヒト精子は、凍結、融解そして保護剤除去の過程で細胞傷害を受ける。融解直後に高い蘇生率を示した精子であっても、保護剤除去に伴う浸透圧低下が細胞膜を傷害し、運動能低下の一因となる。これは、光学顕微鏡レベルでは尾部先端の浮腫として観察される。われわれは凍結融解過程における細胞膜保護を考慮し、凍結保護剤とともに融解後等張化保護剤を使用する新規精子凍結保存システムを構築した。凍結保護剤(0.5M DMSO、0.5M エチレングリコール、4%ヒドロキシエチルスターチ(HES)、0.2M トレハロース、0.1mM ペントキシ

(2)効率的に精液中のHIVウイルスを除去するため、中空糸型のカラムの開発を開始した。中空糸型のカラムは人工透析、白血球除去療法、血漿交換療法、腹水濾過還元療法等に対する医療用機器として広く使用されている。精子頭部の大きさは2.5-3.5 μ mであり、HIVウイルスの大きさは約0.1 μ mである。この大きさの違いを利用し、ウイルスは通過可能で精子は通過できない中空糸を使用し、ウイルス分離用のカラムを試作した。試作したカラムを用いて、最初に精子の回収率を検討した。

(倫理面への配慮)本研究はHIV陽性男性、陰性女性夫婦を対象とした研究であり、倫理面への配慮が重要であることを強く認識している。治療、研究の実施にあたっては、対象各個人から書面による同意を得ることとしている。とくに臨床応用にあたっては、すでに述べたように、医療者側から十分な情報を提供し、夫婦個別の同意を得て実施している。

フィリン)と精子懸濁液を等量混合して10分間平衡化した後、PCR容器を使用して液体チッソ蒸気中で緩速凍結した。融解は37°Cの微温湯中で行い、最終的に等張化保護剤(4% HES、0.1M トレハロース)を用いて5倍希釈し、運動率ならびに精子尾部の浮腫を観察した。

凍結融解前後の運動率は、各々 $71\pm 7.8\%$ 、 $55\pm 6.0\%$ (蘇生率 $76\pm 3.7\%$)であった。ハンクス液を用いて凍結保護剤除去を行うと、運動率は $12\pm 3.3\%$ へと大幅に低下し、不働化した精子の尾部に浮腫を認めた。一方、等張化保護剤を使用すると尾部の浮腫はほとんど発生せず、 $47\pm 8.2\%$ の精子が運動性を保持していた。精子凍結保存において、凍結融解過程よりもむしろ最終的な等張化操作が最大の障害因子であることを認めた(図3)。

精液は半数体である精子の他に2倍体である体細胞、細菌など多種の細胞を含むため、DNA量は幅広く分布した。原理が異なる2種の遠心分離法を組み合わせて細胞分画を行うと、精製の進行に伴い分布幅は狭小化した。Percoll沈降速度差遠心分離後は、顕微鏡観察により鏡検細胞はほぼ精子で占められることが確認されたが、ヒストグラム上、少数の2倍体細胞が残存していた(図4)。

次いでswim upを行うと2倍体細胞は消失し、DNA量が均一な運動精子が得られた。

(2)効率的に精液中のHIVウイルスを除去するため、中空糸型のカラムの開発を開始した。中