

- 子、西川正能、大島教子、早川智、稲葉憲之：Th1 サイトカインは脱落膜免疫細胞のLPS 感受性を亢進する：第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会（東京）4. 23-25, 2010
11. 林田志峯、稲葉憲之、大島教子、庄田重紀子、林田綾子、根岸正実、稲葉未知世、田所望、深澤一雄、渡辺博、林雅敏、高見澤裕吉：HBV 母子感染予防法の検討：第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会（東京）4. 23-25, 2010
 12. 濱田佳伸、栗田郁、山本篤、飯塚真、林雅綾、安藤昌守、榎本英夫、坂本秀一、深澤一雄、稲葉憲之、林雅敏：過活動膀胱(overactive bladder;OAB)の改善と QOL の改善について：第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会（東京）4. 23-25, 2010
 13. 林雅綾、坂本秀一、栗田郁、山本篤、飯塚真、安藤昌守、濱田佳伸、榎本英夫、深澤一雄、稲葉憲之、林雅敏：当院における円錐切除症例の解析：第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会（東京）4. 23-25, 2010
 14. 矢追正幸、林雅敏、稲葉憲之：CINI と尖圭コンジローマ患者で検討した HPV16・18 型を限定とした陽性率と 4 価 HPV ワクチン接種の必要性について：第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会（東京）4. 23-25, 2010
 15. 山本篤、栗田郁、飯塚真、林雅綾、安藤昌守、濱田佳伸、榎本英夫、坂本秀一、深澤一雄、稲葉憲之、林雅敏：正常妊娠中期と後期および陣痛発来時における羊水中 interleukin-6(IL-6)濃度の変動：第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会（東京）4. 23-25, 2010
 16. 栗田郁、坂本秀一、山本篤、飯塚真、林雅綾、安藤昌守、濱田佳伸、榎本英夫、深澤一雄、稲葉憲之：子宮体癌の浸潤の評価に MRI 拡散強調画像は有用である：第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会（東京）4. 23-25, 2010
 17. 飯塚真、坂本秀一、栗田郁、山本篤、林雅綾、安藤昌守、濱田佳伸、榎本英夫、深澤一雄、稲葉憲之、林雅敏：GBS の薬剤耐性に関する検討：第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会（東京）4. 23-25, 2010
 18. 根岸正実、泉泰之、相澤志保子、大島教子、稲葉憲之、早川智：Poly (I:C) は脱落膜免疫細胞の IFN-g、TNF-a および RANTES 産生を誘導する：第 28 回日本産科婦人科感染症研究会（京都）6. 4-5, 2010
 19. 多田和美、渡辺博、庄田重紀子、根岸正実、大島教子、田所望、半田智幸、三谷絹子、稲葉憲之：化学療法が奏功し生児を得た急性骨髄性白血病合併妊娠の 1 例：第 35 回栃木県母性衛生学会総会並びに学術集会（宇都宮）6. 12, 2010
 20. 茂木絵美、渡辺博、多田和美、岡崎隆行、大島教子、田所望、知花和行、福田健、梅津英夫、千田雅之、稲葉憲之：妊娠合併原発性肺癌の 1 例：第 119 回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会（東京）6. 13, 2010
 21. 坂本尚徳、田中聡子、稲葉未知世、稲葉不知之、亀森哲、香坂信明、深澤一雄、稲葉憲之：初回手術 26 年後に再発した顆粒膜細胞腫の一例：第 48 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会（筑波）7. 8-10, 2010
 22. 香坂信明、田中聡子、稲葉未知世、稲葉不知之、亀森哲、林正路、坂本尚徳、深

- 澤一雄、稲葉憲之：術前 CAV-EP による化学療法が著効した子宮頸部小細胞癌の 1 症例：第 48 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会（筑波）7.8-10, 2010
23. 多田和美、渡辺 博、大島教子、田所 望：Examination of the perinal period coiling of the umbilical cord：第 46 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会（神戸）7.11-13, 2010
24. 庄田亜紀子、林 正路、根岸正実、久野達也、香坂信明、深澤一雄、稲葉憲之：腹壁子宮内膜症から発症したと考えられる類内膜腺癌の 1 例：第 72 回日産婦栃木地方部会（宇都宮）9.5, 2010
25. 林田志峯、大島教子、田中聡子、根岸正実、久野達也、林田綾子、庄田亜紀子、岡崎隆行、多田和美、深澤一雄、渡辺 博、稲葉憲之：妊娠 19 週で発症した HELLP 症候群の 1 例：第 72 回日産婦栃木地方部会（宇都宮）9.5, 2010
26. 林 正路、添田わかな、望月善子、大蔵健義、稲葉憲之：化学療法に伴う血中 Anti-Müllerian Hormone (AMH) 値の変化について：第 25 回日本更年期医学会学術集会（鹿児島）10.3, 2010
27. 庄田亜紀子、林 正路、根本 央、望月善子、北澤正文、深澤一雄、渡辺 博、稲葉憲之：多嚢胞性卵巣症候群(PCOS) 婦人における血中抗ミューラー管ホルモン (AMH) 値について：第 73 回日産婦栃木地方部会（宇都宮）12.19, 2010
28. 柳田充雄、添田わかな、望月善子、稲葉憲之：閉経期女性の血清尿酸管理に関する一
- 考察：第 73 回日産婦栃木地方部会（宇都宮）12.19, 2010

平成 22年度厚生労働科学研究費補助金(エイズ対策研究事業)

HIV感染妊婦とその出生児の調査・解析および診療・支援体制の整備に関する総合的研究

研究分担:HIV感染妊婦の診療体制(地域連携)整備に関する教育・啓発的研究

～宮城県における妊婦健診未受診妊婦と分娩前後のHIV検査に関する検討

研究分担者: 和田 裕一 国立病院機構仙台医療センター院長
研究協力者: 明城 光三 国立病院機構仙台医療センター情報管理部長
蓮尾 泰之 国立病院機構九州医療センター産婦人科医長
林 公一 国立病院機構関門医療センター産婦人科医長
五味淵秀人 国立国際医療研究センター産婦人科医長
中川 公夫 中川産婦人科院長
上原 茂樹 東北公済病院診療部長
谷川原真吾 仙台赤十字病院産婦人科部長
鈴木 智子 国立病院機構仙台医療センター研究補助員

要旨:宮城県産婦人科医会と共同で、分娩を取り扱う施設に対して平成21年、22年の未受診妊婦の分娩(飛び込み分娩)に対する調査をおこなった。平成21年は総分娩数 18,988 件に対して未受診妊婦の分娩は20例(0.11%)、平成22年は総分娩総数 19,445 件で未受診妊婦の分娩は40例(0.21%)に上った。これらの症例の HIV 検査実施例は21年は20例中4例、22年は40例中8例のみであった。検査はいずれも分娩直前に施行されており、分娩後に行われた例はみられなかった。このように飛び込み分娩では、HIV 検査が確実に施行されない場合がある。HIV 感染妊婦の中には、妊婦健診未受診や不定期受診の例が少なくないので、特に未受診例の分娩時の HIV 検査を忘れず実施することが望まれる。

A. 研究目的:HIV 感染妊娠には、妊婦健診未受診例が少なからず含まれる。これは妊娠初期に受診がためられて分娩時期になって初めて受診することになったり、外国人で健康保険未取得のため受診しないような例も含まれる。また、未受診の場合には当然HIV 検査が行われていないため、分娩前後に HIV 陽性が判っても十分な母子感染予防対策を講ずることができずに母子感染のリスクが高くなる。今回われわれは、宮城県産婦人科医会と共同で未受診妊婦に関する調査を行い特に、分娩前後の HIV 検査実施状況を中心に検討した。

B.研究方法:宮城県の分娩を取り扱っている 21 施設に平成21年と22年について ①未受診妊婦の分娩数、②初産・経産、③妊婦健診受診の有無、④配偶者の有無、⑤HIV 検査の有無および検査実施の場合その時期について調査した。この場合妊婦健診 3 回以下を未受診とした。

C. 成績:全施設から回答が得られた。

1. 未受診妊婦の分娩数と比率:平成 21 年は 20 例あり平成 21 年の宮城県の分娩数 18,988 件に対して未受診妊婦の分娩発生率は 0.11%であった。平成22年の宮城県の分娩数は 19,445 件に対して未

受診妊婦の分娩は40例あり発生率は 0.21%であった。宮城県の分娩数は厚労省「人口動態調査」結果および速報を用いた。

2. 未受診妊婦の分娩例について初産・経産、妊婦健診受診の有無、配偶者の有無について表1. に示した。平成 21 年は初産婦7件、経産 13 件と経産婦が多かったが、22 年は逆に初産婦 26 件、経産婦 14 件と初産婦が多かった。平成 21 年は4例が、22 年は5例が妊婦健診を受けていたが、受診は最高でも 3 回で定期健診ではなかった。配偶者無しは平成 21 年 20 例中 13例,22 年は 40 例中27例であった。

3. 未受診妊婦の分娩例の HIV 検査の有無と検査した際の時期を表2. に示した。平成 21 年は 20 例中 4 例,22 年は 40 例中8例で5人に1人(20%)しか検査されなかった。また、検査された例はいずれも分娩直前におこなわれており、分娩後に検査された例はなかった。

D. 考察:未受診妊婦は、妊婦健診を受けず陣痛が開始してはじめて分娩施設を受診する。そのため分娩に関しては飛び込み分娩の呼称も用いられる。わが国においては、奈良県で買い物中の未婚女性が腹痛を訴え救急隊を要請したが、受け入れ施設が見つからず大阪の病院に搬送された。しかし、この女性は妊娠7カ月の妊婦で子宮内胎児死亡となった。その際、女性が妊婦健診を受けていなかったことから、報道で未受診妊婦～飛び込み分娩が取り上げられ関心が高くなった。わが国の未受診妊婦に関する文献を分析した前田の報告(前田津紀夫:未受診妊婦の実態とその問題点、母子保健情報 33～40,2008)では未受診妊婦の頻度は 0.22～2.01%となっている。当然、地域によっても差があり、また時代によっても頻度は異なると考えられる。今回未受診とした中に3回妊婦健診を受けた症例も加えたが、不定期でありこれは未受診としてよいと判断した。数年前に宮城県産婦人科医会

が調べた際には年間 50 例前後の未受診妊婦の分娩があったので、今回の結果は減少した増加に転じてきたと考えられる。妊婦健診に対する公的補助が平成 22年度から厚くなったにもかかわらず、未受診妊婦が 22 年約 2 倍に増えたのは予測外であった。公費補助の情報がうまく浸透しなかったのか、22 年は 21 年に比べて初産婦そして未婚の未受診例が多かったので経済的な問題だけではなく、妊娠に気付かなかった～ずるずると受診をためらったなどの理由も考えられる。

今回の調査では未受診妊婦の分娩前後での HIV 検査は残念ながら、20%(5例に1例)の症例にしか実施されなかった。HIV 陽性妊娠が稀なので医療者の関心が低い、あるいは緊急に結果が得られる HIV 検査キットが施設になかったためなどが考えられる。さらに、妊婦健診では HIV 検査は必須の検査として認知されているが、救急で搬送されてくる妊婦に対して病院では、緊急検査として術前検査セットを行う。しかし、術前検査として HIV 検査は保険適応とされないのでセット項目に入っていないため検査がぬけてしまったというコメントがあった。

わが国の HIV 感染妊婦の中には、妊婦健診の未受診～不定期受診例と思われる症例が少なくない。経済的理由、外国人で健診に対する意識が違う、あるいは保険手続きの未実施のため、また陽性が判っていないながら受診を躊躇するなど諸々の理由が考えられる。わが国の 642 例の HIV 感染妊婦のうち 45 例(7.0%)は分娩直前、あるいは直後に、または出生児の検査から HIV 感染が確認されている。少なくともこれらの例は妊婦健診を定期的に受診していたとは考え難く、また、これらの中に当然母子感染例が含まれている。研究班の調査では 21～22年に HIV 母子感染が 3 例あり、そのうち2例は不適切な妊婦健診受診例である。妊娠初期に HIV 陽性が確認されれば、適切な予防対策で母子感染は1%以下に抑制されるが、検査が遅れば遅れるほど対策は不十分になる。未受診妊婦は

それ自体ハイリスクであり、今回はHIV感染妊娠管理の視点からも妊婦健診受診の重要性を啓発したい。また、飛び込み分娩となる例での感染症検査の必要性を再確認して欲しい。

E. 結語:未受診妊婦の分娩時におけるHIV検査実施状況について検討し、緊急受診のためHIV検査が施行されない場合がよくみられことを確認した。

F. 研究業績:

論文発表

和田裕一 塚原優己:HIV診断・治療ガイドライン:周産期医学 40,483-486, 2010

和田裕一、喜多恒和:母体感染症 up to date. ヒト免疫不全ウイルス(HIV):周産期医学 41, 211-216,2011

小澤信義、和田裕一、朝野晃、齋藤淑子、澁谷大助:宮頸がん予防のための「HPVワクチンと検診に関する学校教育」の重要性と課題:産科と婦人科 78,249-255,2011

朝野晃、早坂篤、島崇、松浦類、和田裕一:卵巣癌Ⅱ、Ⅲ期の晩期再発症例の臨床的研究:産婦人科の実際 59,1119~1123,2010

朝野晃、早坂篤、桜田潤子、島崇、和田裕一:陰核に発生した顆粒膜細胞腫の1例:臨床婦人科産科 64,108-111,2010

朝野晃、松浦類、島崇、早坂篤、藤田信弘、和田裕一:当科における子宮平滑筋肉腫 14 症例の臨床的検討:臨床婦人科産科64, 906-909, 2010

五味淵秀人:感染症と生殖医療:日本臨床エンブリオロジスト学会雑誌、12:23-29,2010

五味淵秀人:HIV感染症の治療法 up to date 母子感染予防:化学療法領域、27,500~504,2011

学会発表:

和田裕一:シンポジウム「われわれはどのような専修医を育成すべきか」:第64回国立病院総合医学会、2010,11月(福岡)

五味淵秀人:諦めないで妊娠・出産:2010AIDS文化フォーラム in 横浜,2010,8月(横浜)

五味淵秀人:性感染症合同シンポジウム、HIV感染症から見えてきた性感染症の新たな問題点:第24回日本エイズ学会、2010,11月(東京)

石橋ますみ、島崇、石垣展子、早坂篤、牧野浩充、朝野晃、小澤信義、和田裕一、目黒邦昭:

妊娠により重症化した特発性血小板減少性四半病の1例:第129回日本産婦人科東北連合地方部会学術講演会、2010、5月(盛岡)

渡邊マリア、島崇、早坂篤、小澤信義、鈴木博義、

和田裕一:汎発性腹膜炎になり初めて診断された子宮留膿症による子宮穿孔の1例:第558回日本産婦人科学会宮城地方部会集談会、

2010,12月(仙台)

朝野晃、島崇、徳永英樹、早坂篤、太田聡、石垣展子、明城光三、和田裕一:卵巣がん晩期再発症例の臨床的検討:第62回日本産婦人科学会学術講演会、2010、4月(東京)

朝野晃、島崇、早坂篤、小澤信義、鈴木博義、和田裕一:子宮内膜癌に絨毛がんを伴った1例:第48回日本癌治療学会学術講演会、2010,10月(京都)

朝野晃、島崇、早坂篤、小澤信義、鈴木博義、和田裕一:子宮内膜癌に絨毛がんを伴った1例:第48回日本癌治療学会学術講演会、2010,10月(京都)

表1 未受診妊婦の分娩の背景

	未受診妊婦の分娩総数	初・経産別		妊健の有無		配偶者の有無		宮城県の総分娩数	未受診妊婦の比率
		初産	経産	有	無	有	無		
H21年	20	7	13	4	16	11	9	18,988	0.11%
H22年	40	26	14	5	35	13	27	19,445	0.21%

表2 未受診妊婦の分娩とHIV検査

	HIV検査実施の有無とその時期		
	有分娩直前	有分娩後	無
H21年	4	0	16
H22年	8	0	32

研究成果発表会（厚生労働科学研究費補助金エイズ対策推進事業：主催(財)エイズ予防財団

1. 2010 AIDS文化フォーラムin横浜

日時：平成22年8月7日（土）13時～15時 参加者数：58名

場所：かながわ県民センター テーマ：女性とHIV感染症

内容：・生まれてくる子供たちのために 中西美紗緒（国立国際医療研究センター）・生まれてきた子供たちのために 山中純子（国立国際医療研究センター）・諦めないで妊娠・出産 五味淵秀人（国立国際医療研究センター）

・今日から役立つHIVの基礎知識～母子感染予防 谷口晴記（三重県立総合医療センター）・総合討論

2. 奈良発表会

日時：平成22年11月14日（日）1

3時～15時30分

場所：奈良県中小企業会館 後援：奈良県・社団法人奈良市医師会・奈良県立奈良病院 テーマ：若者の性感染症、子宮頸がん、そしてHIV母子感染

内容：・若者の性感染症—クラミジア・ヘルペス（HPV）・淋疾・梅毒～塚原優己（国立成育医療研究センター）・若い女性の子宮頸がん—ヒトパピローマウイルス 喜多恒和（県立奈良病院）・わが国のHIV感染妊娠の現状と母子感染予防対策—全国調査結果 中西美紗緒（国立国際医療研究センター）・HIV感染妊婦からの出生児の現状—非感染児と感染児のフォローアップ 尾崎由和（国立病院機構大阪医療センター）・若者への教育—性感染症と性教育 辻麻理子（エイズ予防財団RR、九州医療センター）・総合討論 参加者数：69名

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

「HIV感染妊婦とその出生児の調査・解析および診療・支援体制の整備に関する総合的研究」班
分担研究報告書

わが国独自のHIV母子感染予防対策マニュアルの作成・改訂に関わる研究

研究分担者：塚原優己 独立行政法人国立成育医療研究センター周産期診療部産科 医長
研究協力者：谷口晴記 三重県立総合医療センター産婦人科 医長
井上孝実 ローズベルクリニック産婦人科 医師
大金美和 独立行政法人国立国際医療研究センター病院エイズ治療・研究開発センター
ケア支援室 看護師
源河いくみ 東京ミッドタウンクリニック内科 医師
山田里佳 石川県立中央病院いしかわ総合母子センター産婦人科 医師
渡邊英恵 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター看護部 副看護師長
佐野貴子 神奈川県衛生研究所微生物部 主任研究員
山田由紀 独立行政法人国立国際医療研究センター病院エイズ治療・研究開発センター
ケア支援室 看護師
辻麻理子 独立行政法人国立病院機構九州医療センター感染症対策室 臨床心理士
高田知恵子 秋田大学教育文化学部 教授
名取道也 独立行政法人国立成育医療研究センター研究所 所長
今井光信 田園調布学園大学人間福祉学部人間福祉学科 教授
松岡 恵 静岡県立大学看護学部 教授
内山正子 新潟大学医歯学総合病院感染管理部 看護師長
沼 直美 独立行政法人国立国際医療研究センター戸山病院看護部
矢永由里子 財団法人エイズ予防財団研修・研究部 課長
小林裕幸 筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター 准教授

研究要旨

当分担研究班の主要課題とその意義は、

(1)「HIV 母子感染予防対策マニュアル」の改訂：常にわが国における最新の HIV 母子感染対策マニュアルを作成し全国関連施設に提供することは、これまで HIV 感染未経験の施設も含め、広く全国での HIV 感染妊娠の医療レベルの向上に寄与するものである。また産科的異常についても HIV 感染妊娠に特化した最適な診療基準を提示することで、妊娠中の様々な状況に即座の対応が可能となる。加えて、わが国には女性 HIV 感染者に特有の医療情報を提供する刊行物がなく、その意味からもわが国の現状に即して感染女性のトータル・ライフ・サポートに言及した本マニュアル刊

行は意義が大きいと考えられる。

(2) 妊婦 HIV 検査に関する一般妊婦向け解説冊子の刊行：一般妊婦に対し HIV 検査の意義と高率に発生する偽陽性について判りやすく解説した「妊婦向け小冊子」を全国産科施設から配布することは、妊婦 HIV 検査実施率の更なる増加と、検査結果が偽陽性だった妊婦の不安の回避に寄与するものである。また、スクリーニング検査（1次検査）偽陽性について、医学知識の少ない一般の妊娠女性が容易に理解することは困難と考えられる。別途に平易でわかりやすく解説した一般向けの「スクリーニング陽性の妊婦向け小冊子」を利用し解説することで、一般妊婦の不安解消に寄与する。

(3) HIV 感染女性を対象とした HIV/AIDS 解説書・支援者向けマニュアルの刊行：人類にとって性生活は日常生活に欠くことのできない関心事であり、妊娠、出産、育児を希望される感染女性も多い。「性行為感染の防御と妊娠・出産」という女性の背反した問題にも言及した感染女性向けの HIV/AIDS 解説書を全国の感染女性に配布し理解を得ることは、妊娠・出産の可能性を含め感染女性の生活の質を高めることに繋がる。また、妊娠・出産についての問題意識が不足がちな支援者に対し、支援者向けの「感染女性支援マニュアル」を作成・提供することで、上記の女性特有の問題に対しても、感染者・支援者間の会話がスムーズに行われることが期待できる。

(4) 妊婦 HIV スクリーニング検査（1次検査）における偽陽性への対応策の検討：偽陽性を減少させ得る検査法を確立し、真の感染者の十数倍にも及ぶ偽陽性妊婦を減少させ、スクリーニング検査陽性妊婦への対応策を具体的に提示することで、妊娠女性の HIV 感染に対する不安を回避し、陽性妊婦への対応を速やかに行なうことが可能となる。また、妊婦 HIV 検査でスクリーニング（1次検査）陽性妊婦への説明に際し、医療現場での混乱が指摘されており、早急にかつ具体的に対応策を提示することが急務である。

(5) 妊娠中に投与を受けた抗 HIV 薬の母体に対する影響調査：妊娠中に HIV 治療薬の投与を受けた感染妊婦の臨床データの集積と解析及び一般 HIV 感染者集団との比較を行なうことで、妊娠中の HIV 治療薬に関する安全性の評価に寄与する。

本年度は、以上5項目の中で特に(1)「HIV 母子感染予防対策マニュアル」の改訂を主軸に活動した。現在、HIV 母子感染予防対策マニュアル改訂第6版の最終校正を終了し、3月下旬には完成・発刊の上、全国の産婦人科・小児科診療施設をはじめ関連施設に送付される予定である。

研究目的

女性は妊娠・出産・育児など生物学的にも社会的にも男性とは異なる生活史を育む。わが国で少数ながら増加傾向にある HIV 感染女性も、一般の女性と同等の社会生活が営まれて然るべきである。本研究では、予防可能な母子感染、即ち感染女性の妊娠・出産に関わる研究を中心に、わが国の現状に即した感染女性のトータル・ライフ・サポートを目的とした研究を行う。

本研究の課題とその目的を以下に示す。

(1) 「HIV 母子感染予防対策マニュアル」の改訂

HIV 母子感染は、数年前より予防対策を完遂することによってほぼ回避可能となっている。しかしわが国では、未だ稀有に等しいような症例数の少なさと、HIV/AIDS 診療における日進月歩の進歩から、HIV 感染妊娠の取扱いに不慣れな施設が多く、予防対策を確実に行える施設は極めて少ない。現在では、妊婦のほとんどが HIV 検査を受検しており、偽陽性を始め検査

に関わる問題も噴出している。このようなわが国独自の医学的、社会的問題を背景に、今後感染妊婦の増加も危惧されているなか、わが国の現状に即した独自の詳細かつ具体的な医療者向けマニュアルの全国への提供が求められる。わが国における最新の HIV 母子感染対策マニュアルを常時最新のものに改訂し、全国関係施設に提供することは、これまで HIV 感染未経験の施設も含め、広く全国での HIV 感染妊娠の医療レベルの向上に寄与するものである。

平成 11 年度に刊行され、以後母子感染に関わる新知見の補足に留まらず、感染女性を取り巻く医療に関わる支援・社会生活における支援なども加え、トータル・ライフ・サポートを主眼に改訂を続けてきた「HIV 母子感染予防対策マニュアル」を改訂・刷新する。平成 19 年度には、これまで言及されていなかった一般産科診療中の異常妊娠（切迫早産、前期破水など）も言及したが、その他の HIV 感染妊娠に特化した対応が必要となるような産科異常についても、今後マニュアルの中で最適な診療基準を提示していく。

（２）妊婦 HIV 検査に関する一般妊婦向け解説冊子の刊行

既に刊行している一般妊婦向けに HIV 検査を推奨する「あなた自身の健康と赤ちゃんの健やかな誕生のために」と、HIV スクリーニング検査陽性者向けに高率に発生する偽陽性について解説した「妊婦 HIV スクリーニング検査で結果が陽性だった方へ」の目的は、両冊子を全国産科施設から妊婦に配布することで、妊婦 HIV スクリーニング検査実施率の上昇と、検査結果が偽陽性だった妊婦の不安回避に寄与することである。HIV 診療の進歩に合わせ、上記の目標を達成するために、更に有効な冊子に改訂する。

（３）HIV 感染女性を対象とした HIV/AIDS 解説書・支援者向けマニュアルの刊行

わが国でも増加傾向にある生殖年齢の女性感染者にとって、性生活は日常生活に欠くことのできない関心事であり、妊娠、出産、育児を希望される HIV 感染女

性も多い。「性行為感染の防御と妊娠・出産」という女性の背反した問題に言及した感染女性向けの HIV/AIDS 解説書を全国の感染女性に配布することは、女性感染者が問題の理解を深め、妊娠・出産の可能性を含め感染女性の生活の質を高めることにもつながる。感染女性向けに妊娠・出産を中心に HIV 感染症を解説した「女性のための Q&A」、も、HIV 診療の進歩、社会支援の変化に合わせ改訂する。

また多くの感染女性が妊娠・出産を希望する一方で、支援者にはこの点に関する問題意識が希薄で、感染女性の妊娠・出産を援助するための知識が十分とはいえないことも指摘されており、平成 20 年度新たに、支援者向けの「感染女性支援マニュアル」を作成した。「感染女性支援マニュアル」は、「女性のための Q&A—あなたと赤ちゃんのためにできること—」に対する医療者向け教本の体裁を取っている。本書も「女性のための Q&A」に合わせ改訂する。

（４）妊婦 HIV スクリーニング検査（１次検査）における偽陽性への対応策の検討

現在全国 95%以上の妊婦が受検している HIV スクリーニング検査（１次検査）では、陽性者の 90%以上が偽陽性であり、即ち陽性例のほとんどを偽陽性例が占めている（スクリーニング検査の陽性的中率は 7～8%）ことが報告されている。たとえスクリーニング検査といえども、陽性と告げられた妊婦の心理的重圧は極めて重く、また一般産科施設ではスクリーニング陽性妊婦に「陽性」の結果を伝える際の対応に苦慮することも多い。昨年度までにこの対策について当研究班で検討し、２次スクリーニング検査（追加検査）[高感度の別の検査キットである抗原抗体同時検査法を用い偽陽性を除外する]を確立したが、一般妊婦臨床検査への活用に関して、昨年度は関係者からの理解が得られなかった。しかし本法は、偽陽性によってもたらされる、本来不要であるべき妊婦の精神的・経済的負担を除くことが期待され、今後もその臨床応用について研究を進める。

(5) 妊娠中に投与を受けた抗 HIV 薬の母体に対する影響調査

従来妊婦に対する HIV 治療は、AIDS の重篤さゆえに非妊娠時とほぼ同様の最も有効性が高いと考えられる抗 HIV 薬投与が推奨されてきた。しかし新たに開発された HIV 治療薬なども含め、なかには妊婦・胎児に対する安全性に関わる検証が十分とは考えにくい治療薬も多い。一方で、治療の進歩により HIV 感染症が慢性疾患へと転換しつつある現状では、妊娠・出産を求める感染者の増加も見込まれる。わが国における妊娠中に投与された HIV 治療薬の母体に対する影響調査も重要と考えられる。わが国での対象症例数は少数といえども既に約 500 例の HIV 感染妊娠例が報告されており、これら妊娠中に HIV 治療薬の投与を受けた感染妊婦の臨床データの集積と解析を行なうことで、妊娠中の HIV 治療薬に関する安全性の評価に寄与することが可能となる。

研究方法

(1) 「HIV 母子感染予防対策マニュアル」の改訂

今回改訂に際し、

①妊娠中の管理のみに捕らわれず、また医療支援のみならず社会支援も含めた、女性感染者のトータルケア・マニュアル。

②産科的異常妊娠への対応。

に主眼を置き、改訂第 6 版の完成を目指した。

具体的には、以下の項目について改訂を検討した。

I. HIV 感染症の現状：最新の情報に即して改訂

II. HIV 母子感染予防対策

B. 妊婦への HIV 検査

・新規項目「妊婦 HIV 検査の特徴」：スクリーニング検査の陽性的中率が低いことの解説を詳細に記載。

・飛び込み分娩など、HIV 未検時における緊急検査及び対応の解説

C. 妊娠中の対応

1. HIV 感染妊婦に対する支援

(3)医療機関の診療体制

・各自治体の HIV/AIDS 診療体制と周産期医療体制を表記。両者の連携の在り方に対する提言も付記。

3. 抗ウイルス療法：最新の情報に即して改訂

4. 分娩時期と分娩方法

(2)分娩方法：わが国の現状に照合し、(将来)経膈分娩可能となるための条件について、言及可能であれば記載。

5. 切迫早産・前期破水時の対応：妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病など他のハイリスク妊娠で、HIV 感染妊娠に特化した対応が望まれる疾患について、その対応を記載。

E. 分娩後の対応

1. 児への対応

(4)新生児・乳児における診断基準：未感染の診断までに長期間を要することによる問題点と、その対策。

(5)抗ウイルス薬に暴露した非感染児の追跡調査：幼児期以降のフォローアップ項目等も具体的に提示。

・新規項目「非感染児の幼児期以降の支援」：親の症状悪化や死亡、困難な家計などのなかで、学校生活をはじめ社会生活における支援
・新規項目「感染児への告知」：記載が可能であれば。

2. 母体への対応

・新規項目：わが国の現状に照合し、母乳投与可能となる条件。

III. その他の関連する HIV 感染予防対策：

・子宮がん検診、HPV 検査、HPV ワクチンに関する最新情報。
・HIV 感染妊娠における他の感染症(クラミジア、HBV、HCV、梅毒など)の合併頻度を記載し、注意を喚起する。

IV. 参考資料

・HIV 感染を伝えていない人への説明例文集：HIV 感染と伝えていない人に対し、入院の必要性、帝

王切開分娩や断乳の理由などについての説明（言い訳）等。

（２）妊婦 HIV 検査に関する一般妊婦向け解説冊子の刊行

一般妊婦向け HIV 検査推奨「あなた自身の健康と赤ちゃんの健やかな誕生のために」と、HIV スクリーニング検査陽性者向け偽陽性の解説書「妊婦 HIV スクリーニング検査で結果が陽性だった方へ」を、HIV 治療の進歩に合わせ、逐次改訂の上全国関係各施設に提供する。

（３）HIV 感染女性を対象とした HIV/AIDS 解説書・支援者向けマニュアルの刊行

HIV 感染女性向け小冊子「女性のための Q&A 第 2 版－貴女らしく生きるために－」、および医療支援者向け感染女性支援マニュアル「女性のための Q&A 第 2 版（医療者向け）－貴女らしく生きるために－」を全国の関係施設に提供し、その実用性につき検証し、改訂項目を検討する。

（４）妊婦 HIV スクリーニング検査（1 次検査）における偽陽性への対応策の検討

HIV/AIDS 感染症の診断法として 2 次スクリーニング検査（追加検査）の導入について、問題点と実行可能な対応策などを検討する。

（５）妊娠中に投与を受けた抗 HIV 薬の母体に対する影響調査

データベースの構築に関し再検討したうえで、実現性がありかつ信頼性のあるデータ入手方法について検討する。

研究結果

（１）「HIV 母子感染予防対策マニュアル」の改訂

現在、「HIV 母子感染予防対策マニュアル第 6 版」の最終校正作業を行っている（班会議当日配布）。3 月下旬には完成・発刊の上、全国の産婦人科・小児科診療

施設をはじめ関連施設に送付される予定である。

新規掲載項目を以下に示す。

1) 妊婦への HIV 検査

- ・スクリーニング検査陽性的中率が低い理由。
- ・飛び込み分娩など、HIV 未検時における「緊急検査」。

2) 妊娠中の対応

- ・都道府県の HIV/AIDS 診療拠点病院と周産期医療拠点病院を表示。
- ・切迫早産・前期破水・妊娠高血圧症候群などのハイリスク妊娠への対応。

3) 児への対応：非感染児の幼児期以降の支援

- ・親の症状悪化や家計困難などの状況下での、学校生活・社会生活の支援

4) その他の関連する HIV 感染予防対策

- ・「子宮がん検診、HPV 検査、HPV ワクチン」に関する最新情報。

5) 参考資料

- ・「身近な人に HIV 感染を伝える際の例文集」

（２）妊婦 HIV 検査に関する一般妊婦向け解説冊子の刊行

本年度は、昨年度改訂した一般妊婦向けに HIV 検査を推奨する「あなた自身の健康と赤ちゃんの健やかな誕生のために」と、HIV スクリーニング検査陽性者向けに高率に発生する偽陽性について解り易く解説した「妊婦 HIV スクリーニング検査で結果が陽性だった方へ」両冊子を、全国の産婦人科施設をはじめ関係施設に提供した。

（３）HIV 感染女性を対象とした HIV/AIDS 解説書・支援者向けマニュアルの刊行

HIV 感染女性向け小冊子「女性のための Q&A 第 2 版－貴女らしく生きるために－」、および医療支援者向け感染女性支援マニュアル「女性のための Q&A 第 2 版（医療者向け）－貴女らしく生きるために－」両冊子を、全国の HIV/AIDS 拠点病院、保健所、保健センターをはじめ看護系教育施設など関係各施設に提供

した。

(4) 妊婦 HIV スクリーニング検査 (1 次検査) における偽陽性への対応策の検討

偽陽性を可能な限り除外するスクリーニング検査システムとして、二つの異なったスクリーニング検査キットを組み合わせることにより、偽陽性の多くを解消できることが示唆された。

この 2 次スクリーニング検査 (追加検査) [高感度の別の検査キットである抗原抗体同時検査法を用い偽陽性を除外する] を導入することにより、偽陽性例を除外する診断法を考案したが、一般妊婦のみを対象とした臨床検査実用化に関しては、いまだ日本エイズ学会、日本臨床検査学会はじめ関係者からの理解が得られていない。

(5) 妊娠中に投与を受けた抗 HIV 薬の母体に対する影響調査

わが国では従来多くの HIV 関連製薬会社が協同で、妊娠の有無に関わらず HIV 治療薬の副作用調査を統一して行っていること、本アンケートは、担当医療者の手を煩わせるばかりで、副作用調査データ以上の結果が得られる可能性も低いことなどを考慮し、新規感染妊娠症例に限った前方視的研究など、研究方法について再検討が必要と考えられた。具体的な施策については、未だ良策が得られてはいない。

考察

(1) 従来、HIV 母子感染予防対策マニュアルは 2 年毎の改訂を行ってきた。HIV/AIDS 診療の急激な進歩に伴い最新情報を提供することと、HIV 感染妊娠例が極めて少ない現状で全国の産婦人科・小児科医療関連施設に管理方針を周知することが目的で、これまで頻回の改訂を行ってきた。ここ数年来 HIV 感染妊婦治療における HAART の導入と、選択的帝王切開分娩、人工栄養による保育その他からなる母子感染予防対策の骨子が確立したことから、今回は、前回の改訂から 3 年後にマニュアルの改訂作業を行った。この 3 年間

で、修正すべき項目はさほど多くはなかったが、追加すべき項目が多数指摘され、前版よりもさらに内容が豊富な結果となっている。エッセンスだけをコンパクトにまとめたハンドブックの刊行を考えても良いかもしれない。

(2) 本年度は、昨年度改訂した一般妊婦向けに HIV 検査を推奨する「あなた自身の健康と赤ちゃんの健全な誕生のために」と、HIV スクリーニング検査陽性者向けに高率に発生する偽陽性について解り易く解説した「妊婦 HIV スクリーニング検査で結果が陽性だった方へ」を全国の関係施設に配布した。来年度以降も、HIV 治療の進歩に合わせ、逐次改訂の上全国関係各施設に提供する。

(3) HIV 感染女性向け小冊子「女性のための Q&A 第 2 版—貴女らしく生きるために—」、および医療支援者向け感染女性支援マニュアル「女性のための Q&A 第 2 版 (医療者向け) —貴女らしく生きるために—」の両冊子は今年度も送付依頼が数多く寄せられていた。次年度は、両冊子を最新情報に基づき改訂し、全国の HIV/AIDS 拠点病院、保健所、保健センターはじめ看護系教育施設など関係各施設に提供することを計画したい。

(4) 妊婦 HIV スクリーニング検査 (1 次検査) における偽陽性への対応策の検討については、大島研究分担任から提案された、初回採血時に一度に確認検査分の血液検体も採取しておく栃木方式は、保存に関わる費用の問題が解決されれば、極めて有効な偽陽性回避手段と考えられる。今後は大島研究分担任とも協力し、両者について、上記 2 次検査による結果の報告形式なども含め、具体的な検査システムを構築し、全国の検査センターへ普及することも検討していきたい。

(5) 妊娠中に投与を受けた抗 HIV 薬の母体に対する影響調査の両課題については、喜多研究分担任が毎年行っている全国調査で捕捉される蓄積されている症例についての後方視的調査が実効性を伴う有効な手段かもしれない。

結語

今年度は、HIV母子感染予防対策マニュアル第6版が刊行される予定である。前版から内容がさらに豊富になったことで、HIVと女性を取巻く様々な場面での利用が可能な文字通りマニュアルとして完成したが、一方で読者が頻用する重要なポイントを探すのに苦労を伴うことにもなりかねない。今後は、HIV感染妊娠の管理に特化して、エッセンスだけをコンパクトにまとめたハンドブックの刊行を検討したい。

健康危険情報 なし

知的所有権の出願・取得状況 なし

研究発表

1. 書籍

1) 塚原優己・淋菌感染症・今日の小児治療指針・2011 (発刊予定)・医学書院・東京

2. 論文発表

- 1) ○和田裕一, 塚原優己・HIV診断・治療ガイドライン・周産期医学・2010・40 (483-486)
- 2) 塚原優己・パンデミックインフルエンザ 妊婦におけるポイントと留意点・日本臨床・2010・68 (1650-1655)
- 3) 塚原優己・STDと妊娠(性器クラミジア、梅毒)・周産期医学別冊(特集:周産期診療指針2010)・2010・40 (287-290)
- 4) 花岡正智, 塚原優己, 山口晃史・HBV HCV HTLV-1と妊娠・周産期医学別冊(特集:周産期診療指針2010)・2010・40 (278-282)
- 5) ○塚原優己, 谷口晴記, 井上孝実, 山田里佳, 源河いくみ, 大金美和, 外川正生, 喜多恒和, 和田裕一・母子感染 9) HIVウイルス・周産期感染症対策マニュアル・2010 (印刷中)
- 6) 塚原優己・母児感染が問題となる感染症 16. クラミジア・周産期医学(特集:母体感染症 up to date)・2010・40 (投稿中)
- 7) ○矢永由里子, 江崎直樹, 牧野麻由子, 山本政弘, 辻麻理子, 高田知恵子・HIV陽性者のメンタルヘルス

のアプローチ～心理職が目指す予防とケアについての検討 その1～・日本エイズ学会誌・2010・12・(153-157)

8) ○Takako Shima-Sano, Rika Yamada, Kazuyo Sekita, Raleigh W. Hankins, Hiromasa Hori, Hiroshi Seto, Koji Sudo, Makiko Kondo, Kazuo Kawahara, Yuki Tsukahara, Noriyuki Inaba, Shingo Kato, and Mitsunobu Imai. ・A Human Immunodeficiency Virus Screening Algorithm to Address the High Rate of False-Positive Results in Pregnant Women in Japan. ・PLoS ONE・2010・5(2)・(e9382)

3. 学会発表

- 1) 花岡正智, 塚原優己, 山口晃史 他:産後接種の麻疹・風疹ワクチン定着率の検討. 第62回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京都, 2010年4月24日
- 2) 花岡正智, 塚原優己, 山口晃史 他:妊婦の麻疹・風疹抗体保有率とワクチン接種. 第46回日本周産期・新生児医学会学術集会, 神戸市, 2010年7月13日
- 3) 花岡正智, 塚原優己, 山口晃史 他:HTLV-1のWestern blot法の検討. 第46回日本周産期・新生児医学会学術集会, 神戸市, 2010年7月13日
- 4) 杉林里佳, 塚原優己 他:流産時期におけるウリナスタチン腔錠使用例の検討. 第62回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京都, 2010年4月25日
- 5) 喜多恒和, 塚原優己, 和田裕一 他:わが国におけるHIV母子感染48例の疫学的・臨床的解析. 第62回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京都, 2010年4月23日
- 6) 蓮尾泰之, 塚原優己, 和田裕一 他:我が国におけるHIVを中心とした妊婦性感染症スクリーニング検査普及状況の検討. 第62回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京都, 2010年4月23日
- 7) 大石由利子, 塚原優己 他:当センターにおける24週未満の前期破水例の周産期予後に関する検討. 第62回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京都, 2010年4月24日
- 8) 高田千恵子:(シンポジウム9 女性のHIV感染とセクシャルヘルス) 連携して行う小・中学校の性教育:

自他を大切にすることを育む。第24回日本エイズ学会学術集会，東京都，2010年11月26日

9) 大金美和：(シンポジウム9 女性のHIV感染とセクシャルヘルス) 成人女性HIV陽性者のセクシャルヘルスと妊娠・出産。第24回日本エイズ学会学術集会，東京都，2010年11月26日

10) 喜多恒和，塚原優己，和田裕一 他：(シンポジウム9 女性のHIV感染とセクシャルヘルス) 女性HIV陽性者の妊娠・出産に関わるヘルスケア—わが国のHIV感染妊娠や母子感染の現状と問題点—。第24回日本エイズ学会学術集会，東京都，2010年11月26日

11) 辻麻理子：(共催セミナー8 HIV陽性者へのメンタルヘルスへのアプローチ その2) 心理カウンセリングの現状から見えてくる患者のメンタル問題とその理解・対応。第24回日本エイズ学会学術集会，東京都，2010年11月26日

12) 谷口晴記，塚原優己，大金美和，山田里佳，辻麻理子，渡邊英恵，源河いくみ，佐野貴子，山田由紀，井上孝実，内山正子，和田裕一 他：「HIV母子感染予防対策マニュアル」の変遷と第6版改訂について。第24回日本エイズ学会学術集会，東京都，2010年11月26日

13) 吉野直人，塚原優己，和田裕一 他：病院及び診療所における妊婦HIVスクリーニング検査実施率。第24回日本エイズ学会学術集会，東京都，2010年11月26日

14) 喜多恒和，塚原優己，和田裕一 他：本邦におけるHIV感染妊娠の動向と母子感染予防対策の現状—産婦人科小児科全国調査から—。第24回日本エイズ学会学術集会，東京都，2010年11月26日

15) 森尚美，谷口晴記， 他：HIV陽性妊娠に対する母子感染対策の薬学的検討。第24回日本エイズ学会学術集会，東京都，2010年11月26日

16) 外川正生，葛西健郎，國方徹也，山中純子，細川真一，木内英，斎藤照彦，村松友佳子，前田尚子，尾崎由和，天羽清子，市場博幸，榎本てる子，辻麻理子，吉野直人，喜多恒和，和田裕一：HIV感染女性から出生した子どもの課題～2009年度小児科調査より～。

第24回日本エイズ学会学術集会，東京都，2010年11月26日

17) 南留美，高濱宗一郎，長与由紀子，城崎真弓，辻麻理子，山本政弘：抗HIV療法施行中に血管免疫芽球形T細胞リンパ腫を併発したHIV-1感染症の一例。第24回日本エイズ学会学術集会，東京都，2010年11月26日

18) 辻麻理子，南留美，高濱宗一郎，城崎真弓，長与由紀子，本松由紀，石川謙介，本田慎一，早川宏平，山本政弘：当院での就労問題に対するカウンセリングによる取り組み。第24回日本エイズ学会学術集会，東京都，2010年11月26日

19) 辻麻理子：HIV領域からの報告。日本心理臨床学会第29回秋季大会，仙台市，2010年9月3日

20) 塚原優己 他：第2回産婦人科診療ガイドライン—産科編コンセンサスミーティング「妊娠中の梅毒スクリーニングと感染者の取り扱いは？」。第119回日本産科婦人科学会関東連合地方部会学術集会，東京都，2010年6月13日

21) 塚原優己 他：第3回産婦人科診療ガイドライン—産科編コンセンサスミーティング「HIV感染の診断と感染妊婦の取り扱いは？」。第46回日本周産期・新生児医学会学術集会，神戸市，2010年7月12日

22) 塚原優己 他：産婦人科診療ガイドライン—解説と意見交換—「妊娠中の梅毒スクリーニングと感染者の取り扱いは？」。第120回日本産科婦人科学会関東連合地方部会学術集会，つくば市，2010年11月28日

4. 講演

1) 松田秀雄，中井章人，塚原優己，田中政信：妊産婦を巡る感染症とその検査について。第36回日本産婦人科医会記者懇談会，東京都，2010年9月8日

2) 塚原優己：若者の性感染症—クラミジア・ヘルペス・淋疾・梅毒—。エイズ予防財団主催 厚生労働科学研究費「HIV感染妊婦とその出生児の調査・解析および診療・支援体制の整備に関する総合的研究」班研究成果発表会，奈良市，2010年11月14日

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

「HIV 感染妊婦とその出生児の調査・解析および診療・支援体制の整備に関する総合的研究」

平成 22 年度分担総合報告書

研究分担課題名：脱落膜・胎盤局所免疫からみた HIV 垂直感染の解析と予防に関する研究

研究分担者：早川 智 日本大学 医学部 教授
研究協力者：泉 泰之 日本大学 医学部・専修研究員
相澤志保子 日本大学 医学部・助手
北村 勝彦 横浜市立大学 医学部 准教授
須崎 愛 日本大学 医学部 助教
本多 三男 日本大学 医学部・客員教授

研究要旨：

HIV 陽性妊婦より生まれた児の多くは子宮内で HIV に晒されながら、感染しない典型的な暴露非感染者である。しかし、母体の偶発的合併症である妊娠高血圧症候群や切迫早産、絨毛羊膜炎や細菌性陰症など脱落膜・胎盤局所に炎症が存在すると垂直感染率が高まることが知られている。我々は不死化初期絨毛細胞 H8, SW71 に X4 ウイルスを *in vitro* で感染させた。その結果両者は HIV 感受性であり、Toll 様受容体 (TLR) 4 の ligand である LPS により複製が促進されることを明らかにした。その機序を明らかにするため、LPS 処理による絨毛細胞遺伝子発現の変化を網羅的に解析し、併せて培養上清中に存在する複数のサイトカインを suspension array で解析した。その結果、ユビキチン系やなど複数の経路が関与する可能性が示唆された。サイトカインでは IL-6、G-CSF、GM-CSF の有意な産生増強が見られたが HIV 活性化に関与する TNF- α の誘導は明らかではなかった。

A. 研究目的

HIV 感染妊婦における胎児、新生児に対する垂直感染の予防は人類保健上重要な課題の一つである。多くの先進国では性交渉による HIV 感染者は減少傾向にあり、HAART による感染者の予後改善も著しいが、途上国では依然として増加傾向は続いている。わが国では、近隣アジア諸国に比べると少数ではあるが、21 世紀に入っても HIV 感染者、エイズ患者の増加は止まない。幸いなことに、ここ数年垂直感染は 1% 以下にコントロールされているが、HAART による副作用や新たな耐性ウイルスの出現などの問題が生じている。また、母体の感染症が子宮内感染の重要なリスク因子となっているが、その機序は明らかではない。本研究ではその解明による子宮内感染の完全なコントロールを目的とした。

B. 研究方法

1) 絨毛の分化段階による感受性変化

ヒトの胎盤は血絨毛胎盤であり、胎盤表面の細胞は HIV、HIV 感染細胞を含む母体血にたえず接触している。しかしながら、たとえ十

分な抗ウイルス療法を受けていなくても HIV の経胎盤感染は稀であり、胎盤関門が存在する。我々は達する可能性のある *E.coli* 由来の LPS による HIV 感染の修飾を検討した。培養 5 日目に上清中の HIVp24 を ELISA で定量した。

2) LPS による絨毛 mRNA 発現の網羅的解析

不死化絨毛株 Sw71 に 10 μ g/ml の *E.coli* LPS を処理し、mRNA 発現の変化を Affimetrix 社の microarray により網羅的に解析した。

3) LPS により誘導あるいは抑制される遺伝子のパスウェイ解析

Microarray のよるデータを下にパスウェイ解析を行った。

4) LPS により不死化絨毛細胞株に誘導されるサイトカインの網羅的解析

Bioplex™ により、LPS 添加 6、24、48 時間における培養上清中の 27 種類のサイトカインを定量した。

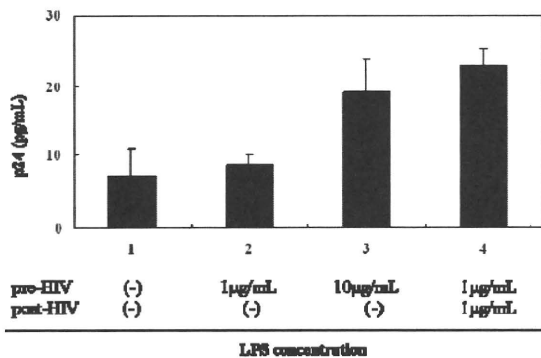
(倫理面への配慮) 本年度は臨床検体を使用しないため倫理委員会の許可は不要であった。HIV 感染実験は BSL3 施設の使用が必須条件であり、日本大学医学部バイオリスク管理委員会の許可を受け、同大学感染症ゲノム研究センターにおいて登録された研究者のみが実験を行う。

C. 研究結果

1) TLR-4 リガンドによる胎盤絨毛細胞へ HIV 感染への影響

ヒト絨毛細胞株 Sw71 は cell free の HIV に感染し、有効に複製した。その複製は CD4 非依存 CXCR-4 依存性であった。しかし、複製効率は PHA により活性化した末梢血 T 細胞に比較して著しく低く、本来 HIV に感受性が低い臓器であるという点が裏付けられた。SW71 における

HIV 複製は, *E.coli* LPS 添加により濃度依存性に増強された。

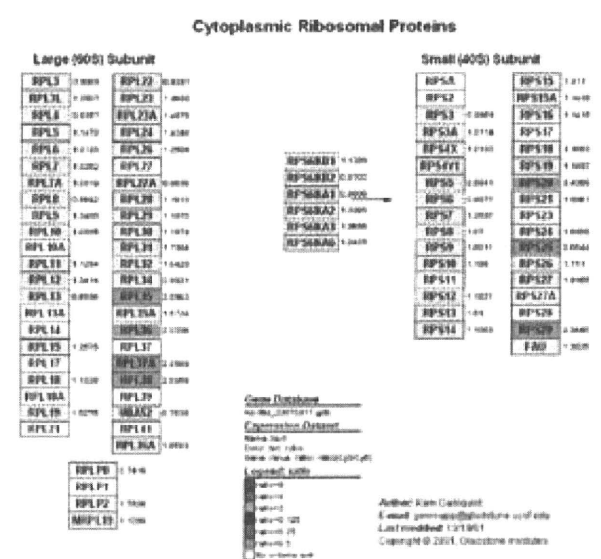
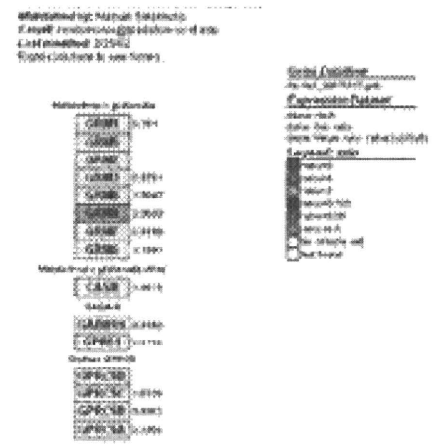
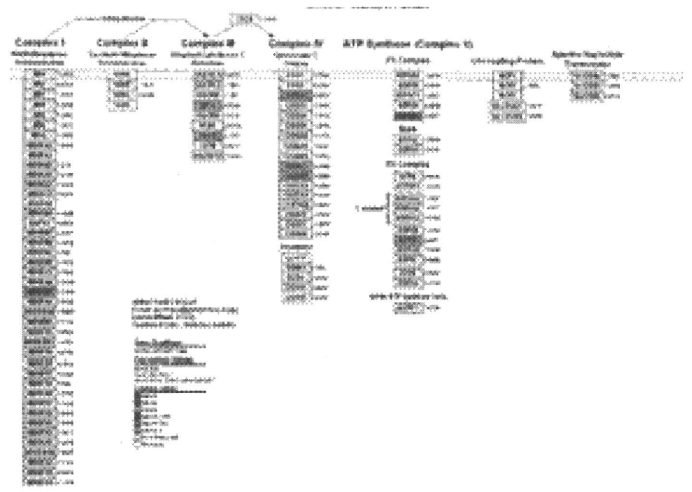


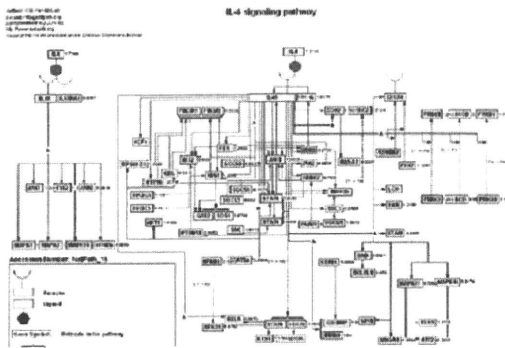
2) LPS による絨毛 mRNA 発現の網羅的解析

不死化絨毛株 Sw71 に 10 µg/ml の *E.coli* LPS を処理し、24j 時間後の mRNA 発現の変化を網羅的に解析した。その結果、390 の遺伝子発現が 2 倍以上に誘導され、69 遺伝子の発現が 50%以下に抑制された。

3) LPS により誘導あるいは抑制される遺伝子のパスウェイ解析

Uniquinon biosynthesis pathway に関与する遺伝子群や、電子伝達系に関与する遺伝子群、細胞骨格に関与する遺伝子群、糖代謝遺伝子群、IL-4 受容体シグナルに関与する遺伝子群に 2 倍以上の発現の増減を見た。





4) LPS により不死化絨毛細胞株に誘導されるサイトカインの網羅的解析

6時間より IL-6, G-CSF, GM-CSF の有意な産生増強を認めた。他の多くのサイトカインも 24-48 時間において誘導されたが有意ではなかった。一方、HIV 複製に関与が推定される TNF には変化を見なかった。

D. 考察

HIV 陽性妊婦より生まれた児の多くは子宮内で HIV に晒されながら、感染しない典型的な暴露非感染者である。脱落膜・胎盤局所では特異な粘膜免疫系が存在し、HIV の感染を制御していると考えられる。大腸菌やクレブジエラなどグラム陰性菌による細菌性膣症や絨毛羊膜炎は垂直感染の大きなリスク因子であるが、本研究により、LPS が絨毛細胞への感染機会を増強する可能性があること。その機序は当初想定した TNF- α を介する可能性は低く細胞内シグナル伝達を介する他の因子が関与する可能性が高いことが示唆された。

E. 結論

HIV 感染者の胎盤は胎児を HIV から守る重要なバリアーであり、通常はこれが機能するが、局所あるいは全身における他の感染症や炎症性サイトカインの影響を受ける可能性がある。この解析により垂直感染を完全に予防できる可能性がある。臨床的には適切な抗菌薬による細菌感染症の治療が母子感染予防に有効である可能性が示唆された。

F. 研究業績

1. 論文発表

- 1) Komine-Aizawa S, Yamazaki T, Yamazaki T, Hattori S, Miyamoto Y,

Yamamoto N, Haga S, Sugitani M, Honda M, Hayakawa S, Yamamoto S Influence of advanced age on Mycobacterium bovis BCG vaccination in guinea pigs aerogenically infected with Mycobacterium tuberculosis. Clin Vaccine Immunol. 2010 Oct;17(10):1500-6.

- 2) Negishi M, Izumi Y, Aleemuzzaman S, Inaba N, Hayakawa S. Lipopolysaccharide (LPS)-induced Interferon (IFN)-gamma production by decidual mononuclear cells (DMNC) is interleukin (IL)-2 and IL-12 dependent. Am J Reprod Immunol. 2011 Jan;65(1):20-7.

著書

- 1) 清野 宏 編著「臨床粘膜免疫」
早川 智 産婦人科領域 シナジー
2010
- 2) 山口 徹 編著「今日の治療指針」
早川 智 妊婦の感染症
2011 年版 2011

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

HIV 感染妊婦とその出生児の調査・解析および
診療・支援体制の整備に関する総合的研究

研究分担課題名：海外における HIV 母子感染と HIV の母乳感染のメカニズム

研究協力者：牛島廣治 藍野大学医療保健学部藍野健康科学センター・教授

研究協力者：星野洪郎 群馬大学大学院医学系研究科分子予防医学・教授

山本直彦 南医療生協共同組合有松診療所・所長

沖津祥子 東京大学大学院医学系研究科・客員研究員

海外協力者：Nguyen Anh Tuan ホーチミン市第一小児病院 講師

Nguyen An Nghia ホーチミン市第一小児病院 講師

研究要旨：

(1) ケニアのスラム街の住民において 2010 年 9 月に行った調査では HIV 感染率は 9% で、2006 年に比べ漸次減少していた。これは WHO/UNAIDS によるケニア全体の報告と同様であった。(2) ベトナムで HIV 感染褥婦に対し、母乳保育の現状について調査をしたところ、母乳による HIV 感染について知ってはいるものの、母乳を与えている母親が 20 名中 7 名で見られた。母乳の加熱不活化に関してはやってみたいとの意見であった。(3) GFP 発現細胞を用いて母乳中の HIV 不活化物質について検討したところ、初乳および成乳でもその存在が確認できた。さらに母乳中の HIV 活性は加熱よりも母乳の濃度、接触時間により影響を受けることがわかった。(4) アジアにおける周産期感染者数は世界全体から見ると多くはないが増加傾向にあった。またサブタイプ・組換え株の分布は 2004 年と比較し、大きな変化はないが、新たなモザイク状の組換え株の発生と流行が見られた。

A. 研究目的

(1) ケニアにおける疫学調査：HIV の母子感染はわが国では少ないものの、アフリカ・アジアの開発途上国では多く、大きな問題である。また、わが国の HIV 感染者に外国国籍者も見られ、国内問題とも言える。ケニア、ベトナムでの HIV 感染の現状を疫学的に検討する。(2) ベトナムにおける HIV 感染の状況、母乳保育の現状および母乳加熱不活化に関する意識調査：我々はこの研究班における以前の研究から母乳を熱(低温、短時間：56℃、6分)で不活化することにより、HIV

感染母乳を用いても母乳保育が可能であることを実験的に示した。また、このような加熱は母乳それ自体を温めて不活化温度に持っていくことも可能であるが、あらかじめ煮沸した湯の中に哺乳瓶を入れること、あるいは 70℃の温水に哺乳瓶を漬けることでも可能な事を報告した。ここではベトナムで母子感染予防の立場から児へのミルクの使用の有無、および小型ガスコンロを提供することにより母乳の不活化を行って母乳保育を行うことが可能かを調査した。母乳の加熱による HIV 不活化を再度実験的に検討するとともに、

人工乳を児に使用しない場合、加熱処理した母乳の利用が可能か、ベトナムにおいて調査する。

(3) HIV に対する母乳の効果に関する研究：平成 21 年度に母乳中のラクトフェリンに抗 HIV 作用があることを示した。今回はヒトグリオーマ由来の NP-2 細胞に CD4 および CCR5 を発現させた細胞を用いて、母乳中に加えた HIV の加熱条件による安定性について調べた。

B. 研究方法

(1) ケニアにおける疫学調査：ケニア、ナイロビ市の貧困地区プムワニ村の住民(対象者 156 名)における HIV 感染率を 2010 年 9 月に調査した。薬剤変異、混合感染(HIV1 と 2 および梅毒、HBV)の有無も調べた。

(2) ベトナムにおける HIV 感染の状況、母乳保育の現状および母乳加熱不活化に関する意識調査：ベトナムホーチミン市第一小児病院において HIV 母子感染を予防する目的で診察と投薬を受けている 20 家族に対して医師による下記の質問を行った。質問は日本語を英語からベトナム語に変換して行った。

質問 1：あなたは(母親)は毎日抗エイズ薬を服用しますか？(はい、いいえ)

質問 2：あなたの子どもは出産時、抗エイズ薬の投与を受けましたか？(はい、いいえ)

質問 3：あなたの子どもは毎日薬を飲んでいますか？(はい、いいえ)

質問 4：あなたの子どもは人工乳を飲んでいますか？(はい、いいえ)

質問 5：あなたは母乳をいままで一回以上与えたことがありますか？(はい、いいえ)

質問 6：母乳で保育すると、母乳中の HIV で児が感染する危険があることを御存じですか？(はい、いいえ)

質問 7：あらかじめ母乳を搾乳し、熱不活化してから児に与えることが可能でしょうか。勿論、加熱のための器具は提供します。(はい、いいえ)

(3) HIV に対する母乳の効果に関する研究

1) 加熱温度および加熱時間と HIV の安定性実

験 20 人の産婦から提供された母乳はプール凍結保存し、使用する前に融解した。母乳は生後 3 日目(初乳)と 1 か月後(成乳)である。15000rpm, 10 分遠心した後に乳清のみを得た。対照としてヒト血清、ウシ胎児血清、培養液(RPMI 1640)を用いた。加熱は 56°C、30 分で行った。その後母乳は 50% (RPMI1640 65 μ l, Sample 75 μ l, HIV-1 Ba-L 10 μ l) と 10% (RPMI1640 125 μ l, Sample 15 μ l, HIV-1 Ba-L 10 μ l) になるようにそれぞれ HIV Ba-L 株と混合し、0 時間、8 時間、22 時間 37°C に放置した。加熱しない 37°C の母乳、加熱したヒト血清、加熱しないウシ胎児血清、RPMI1640 も 0、8、22 時間で反応を見た。その後、NP2/CD4/CCR5/GFP 細胞に重層させた。2 時間 4°C で培養した後、10% Eagle MEM で洗浄し、2 日間 CO2 インキュベーターで培養し、GFP 陽性細胞(HIV 陽性細胞)を数えた。

2) 37°C での HIV の安定性の再確認

上記の実験結果を踏まえて 37°C で、時間を 8 時間以下の 0、2、4、6 時間として行った。

C. 結果

(1) ケニアにおける疫学調査：ケニアのナイロビ市の貧困地区であるプムワニ村における住民の HIV 感染率を 2010 年 9 月に調査した。対象者 156 名中、14 名に HIV-1 の抗体陽性がみられた。感染率は 9% で、うち女性は、93 名中 9 名(感染率 10%)、男性は 63 名中、5 名(感染率 8%)で、男女共、昨年に比べて感染率(2009 年 9 月：16% と 11%)は低下しており、年度別に比較すると、抗 HIV 薬剤が入手可能になった 2006 年より漸次減少しており、我々の調査のスラム街においても、WHO/UNAIDS によるケニア全体の報告と同様の傾向を示している。なお、1 例に、プロテアーゼ阻害剤に対する変異が見られた。現時点で super infection、HIV1 と HIV2 の混合感染は検出されていない。この中で梅毒抗体陽性が 2 名、HBVs 抗体陽性が 1 名いた。

(2) ベトナムにおける HIV 感染の状況、母乳保育の現状および母乳加熱不活化に関する調査：

2-1) ベトナムにおける HIV 感染の状況

2009 年 12 月 31 日現在、累積 HIV 患者数は 160,019 人、AIDS は 35,603 人、44,540 人が AIDS で死亡している。HIV 感染はすべての県・市に広がっている。すべての HIV 感染者の中で 85.1% は 20-39 歳台で、男性が 73% である。HIV 感染者の若年化と異性間感染が問題となっている。IDUs が 20%、FSWs が 4%、妊婦が 0.3%、軍人が 0.15% である。

2009 年、1372 人の HIV 陽性妊婦が予防的に治療薬を服用した。1618 人の子どもが生まれ、1558 人が治療薬を服用した。このような状況である。

2-2) ベトナムにおける HIV 感染褥婦の母乳保育の現状および母乳加熱不活化プロジェクトに関する意識調査

表 1 に示すように、質問 1 に対し 15 名が（はい）であった。質問 2 には 7 名が（はい）であった。質問 1 が（いいえ）であった 5 名はすべて質問 2 も（いいえ）であった。質問 3 に対しては、すべて（はい）であった。また質問 4 では 7 名が（はい）であり、質問 5 では 13 名が（はい）であった。質問 4 と 5 は、答えが逆であった。質問 6 はすべて、質問 7 では 19 名が（はい）であった。このことから全ての母親は、母乳による HIV の母子感染については知っているものの、ミルクを与えていない母親が 13 名あった。母乳の加熱不活化についての実施については一人を除きすべて行ってみたいとの意見であった。

(3) HIV に対する母乳の効果に関する研究：図 1 では 1 か月、3 日の母乳の 56°C 30 分加熱と 37°C、および対照として加熱したヒト血清、加熱しないウシ胎児血清、培養液を用いた。0 時間では母乳の方が HIV 感染を抑えた。母乳の濃度が高い 50% がより強く HIV 感染抑制を認めた。10% では初乳がより抑制した。56°C 加熱により HIV の不活化が見られた。しかし 10% の母乳の場合、8 時間では初乳より成乳が感染を強く抑えた。ヒト血清、ウシ胎児血清では 8 時間、22 時間で培養液より HIV の安定性が強いことが示された。即ち母乳には抑制物質があるが血清はむしろ逆を示

唆した。

図 2 では、HIV の安定性をさらに短い時間で調べた。37°C の条件とした。やはり濃い母乳の方がより HIV の増殖抑制を見た。しかしこの条件では 10% の母乳では 2 時間でもウイルスが生きることがわかった。さらにウシ血清では培養液よりも増強効果があった。特に 2 時間では 0 時間よりも安定性があった。

D. 考察

(1) ケニアにおける疫学調査

ケニア ナイロビ市の貧困地区における HIV 感染率調査：感染率は昨年度（2009 年）の調査をほぼ同じであり、2006 年の調査に比べ漸次減少傾向にある。これは WHO/UNAIDS によるケニア全体の調査結果と同様の傾向を示していた。

(2) ベトナムにおける HIV 感染の状況、母乳保育の現状および母乳加熱不活化に関する調査

ベトナムでは HIV 陽性患者に無料で抗エイズ薬を提供している。また 18 カ月未満の乳児にはミルクを無料で配布している。大人と子どもは異なる HIV コントロールセンターから抗 HIV 薬が配られており、時に行き違い等で母親が治療を受けない場合がある。これが質問 1 に関係している。また、母親が十分に抗 HIV 薬治療の重要性を認識せず、薬を勝手に中断することがある。

人工乳を使用していない場合があるのは母親が児を産んでから HIV 感染を長く気づかれなかったためである。もし HIV 陽性とわかればミルクの選択となった。とにかくベトナムでは 18 カ月未満では、人工乳を推薦しており、ただで人工乳が得られる状況ではある。加熱不活化についてはやってみたいとの意見があった。このプロジェクトについて母親は協力的であるが実際は、国の倫理委員会の承認が必要であり、過去の経験から慎重に進める必要がある。

(3) HIV に対する母乳の効果に関する研究：1985 年に HIV の母乳感染の最初の報告がなされた後、幾つかの方法を用いて HIV-1 の母乳による母子感染が報告されている。しかし多くの研究は、