

からの需要が多かった。HIV スクリーニング検査実施率が 100%近くなった現在でも、妊婦が検査を正確に理解するための補助としての両リーフレットの有用性は変わらないものと考えられる。

(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医療関係施設、感染者支援施設の看護系を中心に送付依頼が数多く寄せられていた。患者支援に長時間、直接携わる支援者にとって、使い勝手の良いツールであることを目標に改訂した両冊子の第 3 版は、本年 3 月には全国の 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される予定である。

(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については、偽陽性検体を再検査するなどして、「陽性」ではなく「陰性」の結果を医療施設、妊娠女性に報告することが、妊婦の心理的重圧回避のために重要であり、そのための手法を再検討する必要があるものと考えられる。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が喫緊の問題である。

(5) 妊娠中に投与を受けた抗 HIV 薬の母体に対する影響については、現在までのところ諸外国からも妊婦に特別な有害事象の報告はないようである。世界規模で考えれば、妊婦に対する有害事象の報告がないことで安心して抗 HIV 薬を使用できる程までに、妊娠中の使用経験は蓄積されているとも考えられなくはない。わが国では、妊娠中の使用例の多くが当研究班で補足されていることから、登録症例についてデータの追加集積も検討に値するのではないだろうか。

結語

平成 21 年度は一般妊婦向け「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「妊婦 HIV スクリーニング検査で結果が陽性だった方へ」の改訂、平成 22 年度は「HIV 母子感染予防対策マニュアル第 6 版」の改訂・刊行、そして本年度は HIV 感染女性向け小冊子「女性のため

の Q&A 第 3 版—貴女らしく生きるために—」と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—」の改訂・刊行を行った。いずれの刊行物も関係施設からの需要が相変わらず続いており、今後とも、最新情報にアップデートし提供し続ける必要があると考えられる。

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) 産婦人科診療ガイドライン産科編作成委員会 (水上尚典委員長) 委員 塚原優己 他・産婦人科診療ガイドライン産科編 2011・日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会・東京

2) ○塚原優己、大金美和、谷口晴紀、井上孝実、源河いくみ、服部里佳、渡邊英恵、辻麻理子、佐野貴子、高田知恵子、名取道也、今井光信、松岡恵、内山正子、沼直美、矢永由里、小林裕幸、他・女性のための Q&A 第 3 版 ～あなたらしく明日を生きるために～・2012・平成 23 年度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 分担研究「わが国独自の HIV 母子感染予防対策マニュアルの作成・改訂に関わる検討」グループ・東京

3) ○塚原優己、大金美和、谷口晴紀、井上孝実、源河いくみ、服部里佳、渡邊英恵、辻麻理子、佐野貴子、高田知恵子、名取道也、今井光信、松岡恵、内山正子、沼直美、矢永由里、小林裕幸、他・(医療者向け)女性のための Q&A 第 3 版 ～診療・ケアのための基礎知識～・2012・平成 23 年度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 分担研究「わが国独自の HIV 母子感染予防対策マニュアルの作成・改訂に関わる検討」グループ・東京

4) 塚原優己・淋菌感染症・今日の小児治療指針・2012・医学書院・東京

5) 塚原優己・第三部 各種疾患の治療と看護【妊産婦・婦人科疾患】母子感染・今日の治療と看護（改訂第3版）印刷中・2012・南江堂・東京

6) 矢永由里子・地域視点という視点～地域のなかで見つめなおす心理臨床の役割～・心理臨床のフロンティア（184-193）・2012・創元社・東京 2. 論文発表

1) ○ Minakami H, Hiramatsu Y, Koresawa M, Fujii T, Hamada H, Iitsuka Y, Ikeda T, Ishikawa H, Ishimoto H, Itoh H, Kanayama N, Kasuga Y, Kawabata M, Konishi I, Matsubara S, Matsuda H, Murakoshi T, Ohkuchi A, Okai T, Saito S, Sakai M, Satoh S, Sekizawa A, Suzuki M, Takahashi T, Tokunaga A, Tsukahara Y, Yoshikawa H. Guidelines for obstetrical practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2011 edition. J Obstet Gynaecol Res. 2011 Sep;37(9):1174-1197. doi:10.1111/j.1447-0756.2011.01653.x.Epub 2011 Sep 15.

2) Hironori Takahashi, Noriyoshi Watanabe, Rika Sugibayashi, Hiroaki Aoki, Makiko Egawa, Aiko Sasaki, Yuki Tsukahara, Takahiko Kubo, Haruhiko Sago. Increased rate of cesarean section in primiparous women aged 40 years or more: A single center study in Japan. Archives of Gynecology and Obstetrics

3) 塚原優己・周産期医学必須知識第7版【産科編】Part I 妊娠前 [感染] 51. 梅毒・周産期医学・2011・41 増刊号 (156-157)

4) 塚原優己・周産期医学必須知識第7版【産科編】Part II 妊娠中 [臨床] 3. 性感染症(STI/STD)・周産期医学・2011・41 増刊号 (9-13)

5) 松田秀雄, 塚原優己, 前村俊満, 五味淵秀人, 西井修, 中井章人, 田中政信, 竹村秀雄, 寺尾俊彦・特集: 知っておきたい周産期感染症の知識: 母子感染最近の話題-産婦人科医会妊婦健診における先天感染関連検査調査結果報告ならびに HTLV-1 公費助成・産婦人科治療・2011・102 (139 - 144) -

6) 塚原優己・特集: 母体感染症 up to date: 母児感染が問題となる感染症 16. 性器クラミジア感染症・周産期医学・2011・41 (251-254)

7) ○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・特集: 周産期感染症対策マニュアル: 母子感染 HIV ウイルス・産婦人科の実際・2011・60 (405-417)

8) ○塚原優己, 阿部真理子, 喜多恒和, 高田知恵子, 佐久本薫, 大金美和, 外川正生, 吉野直人, 稲葉憲之, 和田裕一・第24回日本エイズ学会シンポジウム記録 女性のセクシャルヘルスと HIV 感染・日本エイズ学会誌・2011・13 (120-124)

9) 塚原優己・日本産婦人科学会研修コーナー 第14回 正常妊娠の管理・日本産科婦人科学会雑誌・2011・63 (N87-100)

10) 花岡正智, 山口晃史, 塚原優己・特集: オフィスギネコロジー: IV妊婦 母子感染の管理③B型肝炎、C型肝炎・臨床婦人科産科・2012・66 増刊号 (印刷中)

11) 今野秀洋, 塚原優己・分娩誘発と陣痛促進法の見直し (安全な分娩管理を目指して) 子宮収縮薬使用時の留意点・臨床婦人科産科・2012・66 (166-172)

12) ○大金美和・HIV 専門外来 外来における専門的看護 看護ケアのスペシャリスト EB NURSING・2010・10・(181-)

3. 学会発表

1) 青木宏明, 塚原優己, 左合治彦, 他: 妊娠中ロキソブルフェン暴露の安全性の検討. 第63回日本産科婦人科学会総会, 大阪市, 2011年8月29-31日

2) 梅原永能, 塚原優己, 左合治彦, 他: 自己調節硬膜外鎮痛法 (PCEA)を併用した脊硬麻 (CSEA)による無痛分娩は母体および胎児に影響を与えるか?. 第63回日本産科婦人科学会総会, 大阪市, 2011年8月29-31日

3) 花岡正智, 久保隆彦, 塚原優己, 他: Rh(D)陰性妊婦への免疫グロブリン投与の拡大に関して. 第63回日本産科婦人科学会総会, 大阪市, 2011年8月29-31日

4) 佐々木愛子, 塚原優己, 左合治彦, 他: 羊水由来胎児DNAを用いたMLPA法・CGHアレイ法による新しい出生全診断. 第63回日本産科婦人科学会総会, 大阪市, 2011年8月29-31日

5) 鈴木朋, 渡邊典芳, 塚原優己, 他: 重症抗リン脂質抗体症候群(APS)およびSLE合併妊娠における大量ヒ

ト免疫グロブリン療法を施行した4症例についての検討. 第63回日本産科婦人科学会総会, 大阪市, 2011年8月29-31日

6) ○松田秀雄, 塚原優己, 田中政信, 他: 本邦における妊婦健診時感染症スクリーニング検査の実態調査. 第63回日本産科婦人科学会総会, 大阪市, 2011年8月29-31日

7) ○喜多恒和, 塚原優己, 和田裕一, 他: HIV感染妊娠に特化したエイズ拠点病院の再整備に関する提案. 第63回日本産科婦人科学会総会, 大阪市, 2011年8月29-31日

8) ○谷口晴記, 塚原優己, 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63回日本産科婦人科学会総会, 大阪市, 2011年8月29-31日

9) 青木宏明, 塚原優己, 左合治彦, 他: 母体の出生体重は妊娠高血圧症候群と関連があるか. 第47回日本周産期・新生児医学会学術集会. 札幌市. 2011年7月10-12日

10) 岡田朋美, 青木宏明, 塚原優己, 他: 子宮頸部の挙上から嵌頓子宮を疑い安全に帝王切開を完遂できた多発筋腫合併妊娠の1例. 第122回関東連合産科婦人科学会総会・学術集会. 横浜市. 2011年10月30日

11) ○吉野直人, 塚原優己, 和田裕一, 他: 妊婦HIVスクリーニング検査実施率の推移. 第25回日本エイズ学会学術集会. 東京都. 2011年11月30日-12月2日

12) ○谷口晴記, 塚原優己, 和田裕一, 他: HIV母子感染予防対策マニュアル第6版改訂のポイントと課題について. 第25回日本エイズ学会学術集会. 東京都. 2011年11月30日-12月2日

13) ○伊藤由子, 吉野直人, 塚原優己, 他: HIV感染妊娠に関する全国助産所調査. 第25回日本エイズ学会学術集会. 東京都. 2011年11月30日-12月2日

14) ○喜多恒和, 塚原優己, 和田裕一, 他: わが国のHIV感染妊娠の動向と母子感染予防対策の現状. 第25

回日本エイズ学会学術集会. 東京都. 2011年11月30日-12月2日

15) ○矢永由里子, 高田知恵子, 辻麻理子, 他: HIV検査相談ガイドライン策定と実践. 第25回日本エイズ学会学術集会. 東京都. 2011年11月30日-12月2日

16) ○矢永由里子: HIV陽性者のメンタルヘルスへのアプローチ その3〜メンタルヘルス問題の「今」を考える: どのように捉え、どうアプローチすることが可能だろうか〜困難事例を中心に〜. 第25回日本エイズ学会学術集会. 東京都. 2011年11月30日-12月2日

17) ○吉野直人, 塚原優己, 和田裕一, 他: 日本におけるHIV母子感染と妊婦HIVスクリーニング検査実施率. 日本性感染症学会第23回学術大会. 東京都. 2011年12月3-4日

18) ○伊藤由子, 吉野直人, 塚原優己, 他: 開業助産師におけるHIV・性感染症の予防啓発活動への期待〜HIV感染妊娠に関する全国助産所調査の結果より〜. 日本性感染症学会第23回学術大会. 東京都. 2011年12月3-4日

4. 講演

1) 塚原優己: 放射能汚染に関する基礎知識と現実的対応. 第44回日本産婦人科医会記者懇談会, 東京都, 2011年5月11日

2) ○塚原優己: 周産期の性感染症. 横浜市中区南区西区産婦人科医会, 横浜市, 2011年6月13日

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

平成 23 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
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：

我が国を含む先進国では妊娠前あるいは母体の HIV 陽性が妊娠中に発見されれば直感染の予防はほぼ確立している。しかし、途上国では依然大きな問題であり、特に子宮内感染の機序については不明な点が少なくない。一方では、本研究班の提示したガイドラインによりほぼ 100%母子感染が予防可能となった我が国では垂直感染成立例がほとんどないことから、ウイルス学的・臨床免疫学的解析は不可能である。我々は、HIV 陽性者/AIDS 患者が未だに増加しており、また HIV 陽性妊婦に対する治療法が必ずしも確立していないベトナムにおいて、抗ウイルス剤に対する変異を中心とした HIV 陽性児 104 例の分子ウイルス学的解析を行った。全例が CRF01-AE であり、シークエンス解析を行った 79 例において、プロテアーゼに L10I, I13V, G16E, M36I, D60E, I62V, I64V, L63P, H69K, V82I, and I93L がみられ、特に M36I と H69K はすべての検体に共通した変異であった。逆転写酵素では 6 株に V75M(1 例), Y181C (2 例), M184I (3 例) が認められた。また、母体のリスク因子としては従来の報告にあるように、貧困や衛生状態の不良など低社会的環境に加えて、マラリアや結核など母体の慢性感染症の存在が示唆された。さらに、ウイルス学的解析より新生児・妊婦が抗ウイルス剤の投与を受けていなくても、耐性変異が拡大していることが示唆された。

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。我々は垂直感染におけるウイルス側因子の解析のため分子疫学的調査を行っているが、この 1 年間にわが国では(幸いなことに)感染を来した母児のサンプルが得られなかったため、共同研究を行っているベトナムにおけるサンプルの解析を行った。

B. 研究方法

1) HIV 感染児の臨床的背景

共同研究を行っているホーチミン市第一小児病院において、2004 年から 2005 年に採取した HIV 陽性児の血液サンプルを対象とした。採血時の時期は月齢 2 から 5 歳までで全てが垂直感染によるものであるが、感染時期（子宮内か分娩時か）分娩方法、母体の抗ウイルス療法の有無は明らかでない。

2) 分子疫学的解析

採取した血液検体は現地で不活化し DNA の形で我が国に搬送し、PCR-ダイレクトシークエンスによって耐性に関与するプロテアーゼと逆転写酵素の変異を解析した。

3) 臨床的解析

母体の妊娠時の状況、合併症の有無を可能な限り調査解析した。

4) LPS 刺激絨毛細胞, 血管内皮細胞の T 細胞における HIV 複製に及ぼす役割

我々は昨年度、LPS 刺激絨毛細胞が T 細胞に比較して低効率ながら HIV を複製する事実を報告した。本年度は同様に *E.coli* 由来の LPS 刺激絨毛細胞, 血管内皮細胞培養上清の T 細胞における HIV 複製に及ぼす役割を検討した。不死化絨毛細胞 H8, Sw71 および血管内皮細胞 (HUVEC) を LPS 10 μg/ml で培養 5 日目の上清を T 細胞株 MOLT-4 培養に添加し、上清中の HIVp24 を ELISA で定量した。

(倫理面への配慮) 以上の実験はホーチミン市小児病院 1, 東京大学、日本大学倫理委員会ならびに日本大学バイオリスク管理委員会の承認を得て行った。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った。

C. 研究結果

1) HIV 垂直感染小児の分子疫学的解析

抗ウイルス剤に対する変異を中心とした HIV 陽性児 104 例の分子ウイルス学的解析を行った。日本や欧米では大多数が subtype B であるのに対し全例が CRF01-AE であり、シークエンス解析を行った 79 例において、プロテアーゼに L10I, I13V, G16E, M36I, D60E, I62V, I64V, L63P, H69K, V82I, and I93L がみられ、特に M36I と H69K はすべての検体に共通した変異であった。逆転写酵素では 6 株に V75M(1 例), Y181C (2 例), M184I (3 例) が認められた。

2) 終止コドンの出現

79 例中 14 例において、逆転写酵素に終止コドンの出現が見られた。このような変異を有するウイルスは本来複製が不能であり、早期に血中より消失することが予想されるが、持続感染例が見られた。その生物学的意義は不明である。

3) 臨床的解析

母体のリスク因子としては従来の報告にあるように、貧困や衛生状態の不良など低社会的環境に加えて、マラリアや結核など母体の慢性感染症の存在が示唆された。地域的には南部ベトナム出身者により多くの患者が見られた。

4) LPS 刺激絨毛細胞, HUVEC による T 細胞 HIV 複製の促進

ヒト絨毛細胞株 Sw71, H8, HUVEC は *E.coli*

由来の LPS 刺激により、上清中に T 細胞における HIV 複製を促進する因子を産生した。この促進は抗 TNF-α 抗体により部分的に抑制され、少なくともその一部が TNF-α の誘導によることが示唆された。

| Strain | Presence of stop codons on proviral RT DNA | % uR5-A mutation in RT | % uR5-G mutation in RT |
|--------|---|------------------------|------------------------|
| VN-31 | None | 7.4 | 4.2 |
| VN-33 | W212I ^r W229I ^r | 11.4 | 5.2 |
| VN-39 | W212I ^r | 7.4 | 4.5 |
| VN-42 | None | 7.4 | 4.8 |
| VN-47 | None | 6.7 | 5.9 |
| VN-48 | W71I ^r W83I ^r W212I ^r | 16.1 | 6.9 |
| VN-50 | None | 7.4 | 7.6 |
| VN-77 | None | 8.1 | 5.9 |
| VN-78 | W38I ^r | 8.1 | 5.2 |
| VN-82 | None | 7.4 | 4.8 |
| VN-85 | None | 8.7 | 6.2 |
| VN-87 | None | 8.1 | 5.2 |
| VN-91 | None | 8.1 | 5.2 |
| VN-95 | None | 8.1 | 4.5 |
| VN-98 | None | 8.7 | 5.5 |
| VN-101 | None | 9.4 | 5.2 |
| VN-104 | None | 8.7 | 4.5 |
| VN-106 | W71I ^r W83I ^r W153I ^r W212I ^r W229I ^r W239I ^r | 36.9 | 6.2 |
| VN-108 | W71I ^r W83I ^r W153I ^r W212I ^r W229I ^r | 26.9 | 4.2 |
| VN-110 | None | 6.7 | 4.8 |
| VN-113 | None | 6.7 | 5.5 |
| VN-114 | None | 6.7 | 5.2 |
| VN-115 | W38I ^r W212I ^r W229I ^r | 16.1 | 3.8 |
| VN-117 | None | 7.4 | 4.8 |

Table 1. HIV-1 protease mutations meeting the proposed criteria for protease inhibitor resistance surveillance: prevalence in untreated persons according to subtype and prevalence in treated persons.

| AA | Mut | Percentage polymorphic in untreated persons | | | | | | | | Percentage with Rx ^a (n=4154) |
|-----|-----|---|------------|------------|------------|------------|-----------|------------|------------|--|
| | | A (n=696) | O1 (n=684) | O2 (n=811) | B (n=3704) | C (n=1025) | D (n=355) | F (n=180) | G (n=270) | |
| L24 | I | 0 | 0 | 0.1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7.8 |
| D30 | N | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.1 | 0 | 0 | 0 | 13 |
| V32 | S | 0 | 0 | 0.1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4.4 |
| M46 | I | 0.4 | 0.3 | 0 | 0.2 | 0.2 | 0 | <u>0.6</u> | 0 | 21 |
| I47 | A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.3 |
| V | V | 0 | 0 | 0 | 0.1 | 0 | 0.3 | 0 | <u>0.7</u> | 2.3 |
| G48 | V | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5.4 |
| I50 | V | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2.3 |
| L | L | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2.7 |
| F53 | L | 0 | 0 | 0 | 0.1 | 0.1 | 0 | 0 | 0.4 | 7.0 |
| I54 | V | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 39 |
| L | L | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3.1 |
| M | M | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.2 |
| I | I | 0.2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.6 |
| S | S | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.2 |
| G73 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.1 |
| T | T | 0 | 0 | 0 | 0.1 | 0 | 0 | <u>0.6</u> | 0 | 9.1 |
| T | T | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.9 |
| A | A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.5 |
| V82 | A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.1 | 0 | 0 | 0 | 32 |
| F | F | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2.4 |
| T | T | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 13 |
| S | S | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3.6 |
| M | M | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2.4 |
| I84 | Y | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 13 |
| A | A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.2 |
| C | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.2 |
| N88 | D | 0 | 0.3 | 0 | 0.1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7.6 |
| S | S | 0 | 0 | 0.1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6.2 |
| L90 | M | 0 | 0.4 | 0 | 0.2 | 0.1 | 0 | 0 | <u>0.7</u> | 43 |

AA, amino acid position preceded by the one-letter code for the consensus B amino acid; Mut, drug-resistance mutation. The header for columns 3-10 contains the subtype followed by the number of protease inhibitor-naïve persons with sequences in the Stanford HIV Drug Resistance Database. O1 and O2 indicate circulating recombinant forms O1 (AE) and O2 (AG).
^aPercentage with Rx shows the mutation prevalence in persons receiving a protease inhibitor in the subtype with the highest prevalence for that mutation. Mutations for which the prevalence in untreated persons is >0.5% in a subtype are underlined.

D. 考察

我が国を含む先進国では HIV 陽性妊婦の完全な管理はほぼ達成されているが、途上国では十分と難しい。特に近隣にある東南アジア諸国における異性間性交渉・垂直感染のコントロールは重要な課題であり、これらの国々の解析より学ぶべきことも多い。本年度の研究より、

未治療の児においても想像以上に薬剤耐性変異が増加しており、垂直感染を来した児の初回治療の時点でシーケンス解析を行うとともに、ベトナムのみならず近隣諸国における適切な抗ウイルス療法の適用が強く示唆された。

E. 結論

東南アジアにおける分子疫学的解析より、母体のリスク因子としては従来の報告にあるように、貧困や衛生状態の不良など低社会的環境に加えて、マラリアや結核など母体の慢性感染症の存在が示唆された。さらに、ウイルス学的解析より新生児・妊婦が抗ウイルス剤の投与を受けていなくても、耐性変異が拡大していることが示唆された。さらに、*in vitro* における解析より胎盤におけるグラム陰性菌感染が TNF- α を介して T 細胞の HIV 複製を促進することが明らかになった。

F. 研究業績

1. 論文発表

- 1) Trinh QD, Pham NT, Le Nguyen NT, Lam BQ, Le Phan KT, Truong KH, Izumi Y, Komine-Aizawa S, Mizuguchi M, Ushijima H, Hayakawa S.

Drug Resistance Mutations in the HIV Type 1 Protease and Reverse Transcriptase Genes in Antiretroviral-Naive Vietnamese Children. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 Mar (in press)

- 2) Okitsu S, Khamrin P, Thongprachum A, Hidaka S, Kongkaew S, Kongkaew A, Maneekarn N, Mizuguchi M, Hayakawa S, Ushijima H. Sequence analysis of porcine kobuvirus VP1 region detected in pigs in Japan and Thailand. *Virus Genes*. 2012 Apr;44(2):253-7
- 3) Komine-Aizawa S, Izumi Y, Imai S, Fujita K, Hayakawa S The therapeutic potential of the recombinant antigen from *Dirofilaria immitis* (rDiAg) for immune-mediated pregnancy loss. *J Reprod Immunol*. 2011 Dec;92(1-2):21-6
- 4) Uenogawa K, Hatta Y, Arima N, Hayakawa S, Sawada U, Aizawa S,

Yamamoto T, Takeuchi J. Azacitidine induces demethylation of p16INK4a and inhibits growth in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int J Mol Med*. 2011 Nov;28(5):835-9.

学会発表

Y Izumi, QDTrinh, S Komine-Aizawa, M Honda, N Yamamoto, S.Hayakawa CD4 independent replication of HIV in an immortalized human trophoblast is up-regulated by lipopoly saccharide (LPS). 31st annual meeting of the American society for reproductive immunology. May 19-22 2011 Salt Lake City Utah USA

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

研究分担者：牛島廣治 日本大学医学部病態病理学系微生物学分野・客員教授

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・客員教授

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

Hoque A 群馬大学大学院医学系研究科分子予防医学・研究員

海外協力者： Li Yan 昆明医学院・副学長

研究要旨

1) アジア 3 国での HIV 母子感染症への取り組み： 2005 年から雲南省の少数民族地域で介入的 HIV 母子感染予防を行っている。その結果今年度まで HIV 母子感染が減少した。妊婦の HIV 検査の向上、治療薬服用の向上を見た。一方、ベトナム、特にラオスは母子感染が見られ、介入的支援がより必要と考えられた。

2) 加熱による簡易な母乳中の HIV の不活化：簡易ガスコンロと小型なべを用い、加熱 65°C でより簡単に速く HIV の不活化ができることを感染価や GFP 発現細胞を用いて明らかにした。直接鍋に母乳をいれても水を沸かしその中に母乳の瓶をいれても共に 65°C まで瞬間的に上げることにより不活化された。母乳が冷める時間を入れても 10 分以内であった。栄養分の損失も殆どないとわかった。ウイルス等の感染母親が母乳保育を希望する場合の手段として 加熱不活化が可能である。

中国雲南省の HIV 母子感染症予防の取り組み

A. 研究目的

依然として HIV/AIDS の流行は中国で大きな問題である。中国では 2010 年 10 月まで累積 HIV/AIDS 患者数は 37 万人に及ぶ。発病者は 13 万人、6.8 万人の死亡者がある (2009 年)。年 5 万人位の新しい患者が見られる。異性間の性感染 42%、男性同士の性感染 33%、麻薬等 24%、母子感染 1% である。感染者が多い地域として、雲南、

河南、広西、新疆、広東、四川の 6 省区が報告されており、全体の約 8 割を占めている。1989 年中国では雲南省において第 1 番目の HIV 患者が見られた、2010 年では雲南省に 8 万人の累積 HIV/AIDS 患者がおり、すでに 1 万人が亡くなっている。夫婦間の感染が 20% に及んでいる。また感染者の多い地域では、経済、文化が反映している。妊婦の感染が 4% に及んでいる。雲南省では 2005 年我々によって HIV 母子感染の予防対策の施行がされた。実

行可能で受け入れやすい母子感染予防の支援型研究を雲南省の郊外で行ったので報告する。

B.研究方法

中国の国家によるエイズ予防政策を受けて 2005 年から雲南省の地方に出向き、積極的に HIV の予防計画を推進した。予防教育、治療薬の使用、検査の普及、感染者への支援などを行った。

C.結果

支援型の介入において HIV の母子感染は減少した。特に雲南省で HIV の母子感染の多い地区は 5.9%、一番少ない地区は 1.3%を示し、平均は 3.6%であった。妊婦の HIV 検査受診率は 2008 年の 80%から 2010 年の 94%に増加した。また感染妊婦の服薬率は 84%から 91%に増加している。多くが HAART 治療法を行っている。人工乳を与えている。

D.考察

HIV 感染者は増えているが、その増加は鈍くなっている。性感染症が多く雲南省が妊婦の感染では国内最高である。我々の支援型の母子感染対策は著しく母子感染を減らした。

ベトナムでの HIV 母子感染の取り組み

A.疫学

2010 年のベトナムの人口は 8700 万人であり、PLWH (People living with HIV/AIDS)は 18 万人で 44,000 人の AIDS 患者を含んでいる。すでに 5 万人が死亡している。HIV 患者の半数は麻薬使用者である。2010 年において妊婦の 0.26%が HIV 感染者 (地域によって異なりホーチミン市は 0.8%) で、その割合は 2002 年から横ば

いである。小児の HIV 患者は、新しい患者の増加は少なくなったものの累積患者は 5, 000 人とピークを示している。

B.政策と現状

これらの HIV 患者に対して、国、地方、地区の保健活動がなされている。PMTCT 戦略としては妊娠可能な女性の HIV 感染防止、HIV 感染女性の妊娠・母子感染の予防があり、HIV 感染者のいる家族への支援体制が望まれる。国の戦略として、妊婦の HIV 感染率を 0.5%以下にする。HIV の MTCT を 10%以下にする、全ての母子に治療を施す、90%以上が何らかの支援と経過観察がなされる、60%以上の妊婦が HIV 検査を受ける、がある。これは戦略であって、現時点でうまく行われていない地方、地区がある。即ち 2010 年にベトナム全土では約半数の妊婦が HIV 検査を受けている。妊婦の 0.26%が HIV 陽性で、その 95%が治療を受けている。

C.今後の課題

2015 年に向けてさらにこの戦略を進める、全土で HIV の母子感染を 5%以下にする。そのために妊娠可能な年齢の女性への教育、保健センターへのアクセスの向上、従来の生活習慣の改善を行う。保健従事スタッフへの教育、治療薬の服用の充実、産後のフォローアップサービスを行う。

ラオスでの HIV 母子感染の取り組み

A. 疫学

ラオスでは約 4000 人の HIV 患者、2500 人のエイズ患者、1000 人の HIV による死亡が知られている。多くはビエンチャンやサワンケートの都市に見られ、異性間感染が多い。小児の感染は 0.5%である。

B. 政策と現状

現時点においては（１）15%の妊婦が HIV のカンセリングを受けている。（２）15%の母子感染が見られる。（３）1歳までに2%が HIV の検査を受けている。（４）2008年では殆どの HIV 陽性妊婦は治療を受けていない状況であった。このような状況はアジアの国においてはパキスタン、インドネシア、バングラデシュに相当する悪い状況である。限られてはいるが一部の地区においては海外からの支援等で HIV 予防・治療が進んでいる。

C. 今後の課題

ラオスにおける 2015 年までの目標は（１）70%以上の妊婦が HIV の検査とカンセリングを受ける。（２）HIV 陽性妊婦の90%以上が治療を受ける。（３）陽性妊婦からの乳児は全て治療を受ける。カウンセリング、検査、感染者のケア、服薬、児の栄養改善、保健従事者の教育等々行うべきことが山積している。HIV、AIDS 患者はこのままでは増加の傾向にあり、WHO 等の支援なども受けながらいか食い止めるかが鍵となる。

母乳の熱不活化のさらなる工夫（65℃加熱は HIV の母子感染を防ぐ）

A. 研究目的

母乳保育によって HIV の母子感染が見られる。母乳中の液性成分や細胞中に HIV および HIV 関連物質がある。母子感染は40%に及ぶことがある。一方、完全母乳栄養の方が母乳と人工乳や固形物との混合栄養よりも母子感染が少ないとの報告がある。WHO は HIV 感染産婦の母乳を児に飲ませないで、人工乳を勧めている。人工乳でな

い場合は最初の6か月は完全母乳保育を、そしてその後母乳を少なくしていくことを勧めている。多くの HIV 陽性母親は、資源の少ない地域に住んでおり人工乳のみでの保育は難しい。これは人工乳の費用、不衛生な水や環境、社会環境的な要因による。また完全母乳保育でも HIV 母子感染を防ぐことが完全には出来ない。さらに完全母乳保育をしようと思っても子どもが嫌がったり、不足だったり、泣いたり、また仕事にもどり中断されることがある。このような理由から母乳の熱不活化が推奨される。

そこで別の方法として加熱によるウイルスの不活化が考えられるが、直接加熱沸騰すると栄養分が壊される可能性があり、また62.5℃30分のウイルスの不活化では長い時間一定の温度に保つことが難しいし場合によっては不活化が十分でない可能性もある。沸騰したお湯の中に母乳の瓶を入れる方法もあるがやや複雑であり、HIV 陽性母乳の不活化としては一般化していない。ここではもっと簡単に日常的に速くできる方法を考えた。

B. 研究方法

・母乳サンプル：哺乳で余った初乳（出産後退院するまで）を健康な母親から同意のもとに集めた。使用時まで-80℃に保管した。この研究は群馬大学の倫理委員会で認められた。

・ウイルス：Ba-L（マクロファージ向性 HIV）を C8166/CCR 細胞に感染させてウイルスを得た。8 X 10⁹ コピー/ml の HIV-1 RNA を元とした。母乳は EMEM で 25%にして用い、それに HIV を加えた。

・加熱条件：500ml の水を直径 16cm のアルミ鍋にいれ、ガスボンベ付き小型コンロ

にて 70°C以上とした。200ml のガラス瓶に 10ml の母乳を入れ振りながら温めた。デジタル温度計で温度をモニターした。目的とした温度に達したら直ちにガラス瓶を鍋から取り出して、15ml のチューブに入れて 37°Cにした。

・ HIV 感染 : HIV-1 の感染は NP2/CD4/CCR5/GFP 細胞を指標とした。LTR-GFP - HIV Rev の核局在シグナルを有するこれらの細胞は感染すると HIV-1 TAT 存在下、GFP の発現が見られウイルスの存在 (感染) を発色細胞で調べることが出来る。加熱、不加熱の HIV 添加母乳は EMEM で 10 倍段階希釈した。さらにそれらを 10 倍希釈して NP2/CD4/CCR5/GF に加えた。2 時間半反応させた後、細胞を再度 EMEM で洗った。2 日後 GFP 陽性細胞を見ることによって感染価 (IU) を調べた。また TCID₅₀ を計測した。加熱処理後の RT 活性の測定はロッシュ社のキットを用いて行った。

・ 熱処理による生細胞数の測定 : Molt 4 細胞を熱処理しその後、遠心して細胞を集め、生細胞数を Tetracolor one で染色し調べた。

C.結果

・ Cell free HIV-1 の不活化 (間接的不活化) : 母乳中に含まれると思われる HIV-1 の濃度より 100, 1000 倍高い濃度で不活化実験を行った。熱いお湯の中にガラス瓶の中の母乳を約 55°C、60°C、65°C、70°Cとした。この温度には急速に達し 1 分以内であった。55°Cでも不活化が見られた (表 1)。

・ 生細胞数の測定 : 死細胞においては HIV-DNA が RNA となることはないので加熱による生細胞数をしらべることで目的を達成できたとした。65°Cに達すると生細胞

はなくなった (表 2)。

・ 栄養分の加熱による変化 : 65°Cで Cell-free ウイルスは不活化できるし、感染細胞からの感染も抑えられると考えた。従って 65°Cにおける総タンパク、ビタミン A, ビタミン B12, IgG および IgA、リゾチームの変化を調べた。特にこの温度ではこれらの栄養分に量的な差は見られなかった (表 3)。

・ 母乳を直接加熱した場合の栄養分の状況 : 母乳を鍋に入れ中火の状態直接温めた。65°Cの条件で直接加熱しこの温度に達したら、鍋から他の容器に移した。65°Cの加熱で HIV が不活化されるが栄養分も幾分か壊れることを想定した。実験結果としてリゾチームは低下し、IgG は軽度低下したが他の栄養分は低下しなかった (表 3)。リゾチームの低下も容認できる範囲と思われた。この鍋とコンロを使用した場合の加熱温度の変化と加熱した母乳の量との関係を比較した。いずれの場合でも 65°Cに達したら火を止めて別の瓶に移した。いずれも急速に温度は上昇した。量が多くなると 65°Cになるのに時間がよりかかるがそれでも直接母乳を鍋に入れた場合 (直接法) が 90 秒程度で、お湯の中で (間接法) は 3 分程度であった。

・ 直火 (直接的加熱) による母乳の Cell free あるいは Cell-associated HIV-1 の不活化 細胞成分が細胞の活性化に関係があるかを考えた。そのため HIV-1 である Ba-L 株を EMEM に入れて 60°C、65°C、70°Cとした。HIV 活性を RT 活性および GFP 誘導で調べた。60°Cでは約 22%の RT 活性はあるも GFP は見られなかった。65°C以上ではともに不活化されていた。 (表 4)

D. 考察

HIV 陽性の母乳をいかに簡単に加熱不活化するかが目的である。65°Cに一瞬でも達すると細胞内および細胞外のウイルスが不活化されることがわかった。RT よりもエンベロープが先に破壊されることにより、60°Cでの差が生じたと思われる。その温度に達するまでには母乳量と加熱の状況で異なるが、数分で可能であった。母乳は栄養としても勿論大切である。72°C15 秒の滅菌がより母乳中の栄養物質をより自然に近く保つことができると知られている。母乳中のビタミン B12、総タンパク、IgG は直接鍋で温めても、沸騰している湯の中に母乳の瓶を入れても変わらなかった。リゾチームは有意ではあるがそれでも直接加熱で僅かに低下していた。HIV を含む母乳を児に与えることはリスクがあるが、児に与えなくても母乳は出てくるしそれを止めることは難しい場合がある。

母乳は栄養物質であるとともに抗体など免疫物質を多く含む。従って、65°Cで病原体を不活化すれば児に与えることが可能である。

ここで行う方法は簡単で迅速である。家庭用品で簡単に出来る。100ml の母乳で65°Cに加熱し飲む温度に下がるまでで10分足らずである。鍋に母乳を絞って出し、65°Cまで加熱すれば済むことである。

E. 全体の結論

中国雲南省、ベトナム、ラオスにおいて HIV 母子感染の現状ならびに対策について調査した。雲南省においては母子感染が多いことから対策（検査、治療、カウンセリング）が進んでいるが、ベトナム、ラオス

の順に対策の遅れが見られ、一層の支援が必要である。

母乳保育の利点から HIV 感染母乳を児に飲ませる場合、65°Cで HIV の不活化（母乳が65°Cになれば加熱中止で良い）が可能とわかった。栄養分もほとんど壊れなかった。

（謝辞 ベトナムの情報を戴いた Nguyen Hien Thanh, ラオスの情報を戴いた Phengxay Manilay 氏に深謝します。）

F. 健康危機情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Trinh DQ, Pham NT, Lam BQ, Le TP, Truong KH, Izumi Y, Mizuguchi M, Ushijima H, Hayakawa S. Drug resistance mutations in the HIV-1 protease and reverse transcriptase genes in antiretroviral-naïve Vietnam children. In press AIDS Res Hum Retroviruses.
2. Hoque SA, Ohtsuki T, Tatsumi M, Shimizu N, Islam S, Jinno-Oue A, Hoshino H. Lack of the trans-receptor mechanism of HIV-1 infection. *Microbes Infect.* 2011.Dec (E-pub)
3. Nakamura K, Ohtsuki T, Mor H, Hoshino H, Hoque A, Oue A, Kanou F, Sakagami H, Tanamoto K, Ushijima H, Kawasaki N, Akiyama H, Ogawa H. Novel anti-HIV-1 activity produced by conjugating unsulfated dextran with polyL-lysine. *Antiviral Res.*, in press.

2. 学会発表

- Li Y, Ushijima H.:HIV/AIDS epidemic and prevention of mother to child transmission of HIV in Yunnan, China. Four University Joint Conference. 2011.10.13 Thailand
- Trinh QD, Pham NT, Lam BQ, Le TP, Truong KH, Izumi Y, Mizuguchi M, Ushijima H, Hayakawa S. Drug resistance mutations of HIV-1 protease and reverse transcriptase genes in antiretroviral-naïve Vietnamese children. Poster presentation at Nihon University Interfaculty Symposium on Dec 3rd, 2010.

Table 1 Inactivation of cell-free HIV-1 in breast milk

| | Unheated | 55°C | 60°C | 65°C | 70°C |
|--------------------|-------------------|------|------|------|------|
| Infectious unit/ml | 4x10 ⁴ | - | - | - | - |

-, No GFP detected per well i.e. <25/ml

Table 2 Destruction of cells in breast milk after heating.

| | Unheated | 60°C | 65°C | 70°C |
|-------------------------------------|----------|------|------|------|
| Relative percentage of viable cells | 100 | 47 | - | - |

-, O.D. was similar to background level (only culture medium)

Table 3 Nutritional content

| | Unheated | Indirect heating | Direct heating |
|----------------------|----------|------------------|----------------|
| Vitamin B12 (pg/ml) | 769±33 | 739.5±18 | 766±49 |
| Vitamin A (µg/dl) | 3.0> | 3.0> | 3.0> |
| IgG (mg/dl) | 45.05±8 | 40.5±8 | 36.6±3 |
| Total IgA (mg/dl) | 0.3> | 0.3> | 0.3> |
| Total Protein (g/dl) | 0.75±0.2 | 1.1±0.1 | 1.2±0.1 |
| Lysozyme (µg/ml) | 97±1 | 98.75±1 | 79.5±5* |

* p<0.05

Table 4 Inactivation of cell-free HIV-1 by direct heating

| | Unheated | 60° C | 65° C | 70° C |
|--------------------|-----------------|-------|-------|-------|
| HIV-1 RT (pg/ml) | 370 | 80 | -* | -* |
| Infectious unit/ml | 7×10^3 | -** | -** | -** |

-*, <1 pg/ml

-**, No GFP detected per well, i.e. <4/well



Fig 1 Direct heating of breast milk in a pan over a stove, and temperature was monitored by a thermometer.

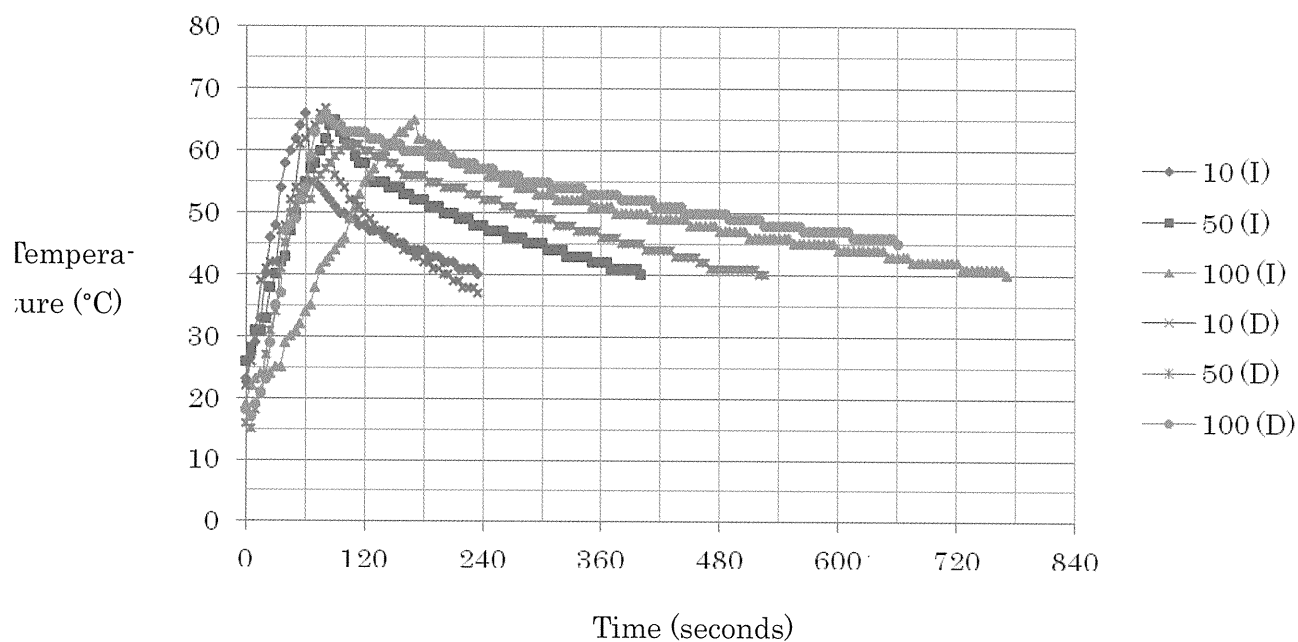


Fig. 2 Time Vs Temperature Curve of directly (D) and indirectly (I) heated milks

研究成果の刊行に関する一覧表

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|---|-------|---------|------|
| 蓮尾泰之・明城光三・和田裕一 吉野直人・林 公一・喜多恒和 塚原優己・外川正生・稲葉憲之 | Human immunodeficiency virus (HIV)陽性妊婦への医 療側の対応 —HIV母子感染予防における HIV拠点病院の現状— | 医療 | 66-2 | 49-54 | 2012 |
| Keiichi Fujiwara, Eriko Aotani, Tetsutaro Hamano, Shoji Nagao, Hiroyuki Yoshikawa, Toru Sugiyama, Junzo Kigawa, Daisuke Aoki, Noriyuki Katsumata, Masahiro Takeuchi, Mitsuaki Suzuki | A Randomized Phase II/ III Trial of 3 Weekly Intraperitoneal versus Intravenous Carboplatin in Combination with Intravenous Weekly Dose-dense Paclitaxel for Newly Diagnosed Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer | Japanese Journal of Clinical Oncology | | | 2010 |
| Yamamoto Sohei, Kasajima Atsuko, Takano Masashi, Yaegashi Nobuo, Fujiwara Hiroyuki, Kuzuya Kazuo, Kigawa Junzo, Tsuda Hiroshi, Kurachi Hirohisa, Kikuchi Yoshihiro, Sugiyama Toru, Tsuda Hitoshi, Moriya Takuya | Validation of the Histologic Grading for Ovarian Clear Cell Adenocarcinoma: A Retrospective Multi- institutional Study by the Japan Clear Cell Carcinoma Study Group | International Journal of Gynecological Pathology | 30 | 129-138 | 2011 |
| Yamamoto Sohei, Tsuda Hitoshi, Shimazaki Hideyuki, Takano Masashi, Yoshikawa Tomoyuki, Kuzuya Kazuo, Tsuda Hiroshi, Kurachi Hirohisa, Kigawa Junzo, Kikuchi Yoshihiro, Sugiyama Toru, Matsubara Osamu. | Clear Cell Adenocarcinoma With a Component of Poorly Differentiated Histology: A Poor Prognostic Subgroup of Ovarian Clear Cell Adenocarcinoma | International Journal of Gynecological Pathology | 30 | 431-441 | 2011 |
| 熊谷晴介・庄子忠宏 | 4. 卵巣がん 4-B. 上皮性・間質性腫瘍 (卵管・腹膜がんを含む) | 婦人科がん 化学療法ハンド ブック | | 107-119 | 2011 |
| 熊谷晴介・杉山 徹 | わが国における国際共同臨 床試験（企業治験および研 究者主導試験）の現状と問 題点 | 腫瘍内科 | 7-3 | 275-280 | 2011 |
| 熊谷晴介・杉山 徹 | c) ベバシズマブを用いた レジメン | 臨床腫瘍プラク ティス | 7-2 | 148-154 | 2011 |
| 熊谷晴介 | 4) 併用化学療法適用の立 場に立って | 日産婦誌 | 63-12 | 135-139 | 2011 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|--|---------------------------------|-------|--------------------|------|
| 庄子忠宏・高取恵理子・杉山 徹 | 子宮頸癌の化学療法と支持療法 | 産婦人科治療 | 102-6 | 975-983 | 2011 |
| 小見英夫・苫米地英俊・杉山 徹 | 卵巣癌バイオマーカー | 成人病と生活習慣病 | 41-9 | 1069-1072 | 2011 |
| 外川正生 | 小児HIV脳症 | 小児科臨床ピクシス | 28 | 156-157 224-225 | 2011 |
| 外川正生 | 小児慢性疾患のサポート感染症 | 小児科臨床ピクシス | 26 | 71-75 210-211 | 2011 |
| 外川正生 | 小児、青少年期における抗HIV療法 | Guideline 抗HIV治療ガイドライン | | 114-127 | 2011 |
| 稲葉憲之 | 子宮頸がんは予防できる！ —HPVワクチンの基礎から実践へ— | 山口県医学会誌 | 45 | 95-100 | 2011 |
| 渡辺 博 | 【産道感染・母乳感染への対策】 HIV | 臨婦産 | 65-8 | 1058-1061 | 2011 |
| 稲葉憲之・大島教子・林田志峯 稲葉未知世 | B型肝炎ウイルス, C型肝炎ウイルス | 産婦人科の実際 | 60-3 | 389-396 | 2011 |
| 西川正能・大島教子・林田綾子 林田志峯・石川和明・岡嶋祐子 北澤正文・深澤一雄・渡辺 博・ 高見澤裕吉・稲葉未知世 | 周産期領域におけるG型肝炎ウイルスお臨床的意義—同じフラビウイルス科に属するC型肝炎ウイルスと比較して— | 獨協医学会 | 38-1 | 49-57 | 2011 |
| 香坂信明・岡崎隆行・稲葉未知世 稲葉不知之・亀森 哲・坂本尚徳 北澤正文・渡辺 博・深澤一雄 稲葉憲之 | HPV感染状況と子宮頸癌健診における細胞診とHPV検査併用の意義 | 獨協医学会 | 38-1 | 59-64 | 2011 |
| 喜多恒和・外川正生・塚原優己・ 和田裕一 | HIVの母子感染とHIV陽性妊婦の管理 | 母子感染 | | 290-298 | 2011 |
| 中西美紗緒・箕浦茂樹 | HIV/AIDS | 周産期医学 | 41 | 143-145 | 2011 |
| 和田裕一・喜多恒和 | ヒト免疫不全ウイルス(HIV) | 周産期医学 | 41-2 | 211-216 | 2011 |
| 中西美紗緒・水主川純 定月みゆき・箕浦茂樹 | 当院におけるHIV感染妊婦37例の臨床的背景と周産期予後の後方視的検討 | 日本周産期・新生児医学会雑誌 | 47-1 | 73-77 | 2011 |
| 中西美紗緒・田沼順子 本田美和子・五味淵秀人 菊池 嘉・岡 慎一・箕輪茂樹 | 当院におけるHIV母子感染予防対策を逸脱した症例の問題点と今後の課題 | The Journal of AIDS Research | 13-1 | 26-31 | 2011 |
| 水主川純・箕浦茂樹 | すべての救急医療従事者必須の未受診妊婦への対応 | EMERGENCY CARE | 24-1 | 60-64 | 2011 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|--|-------|---------------|------|
| 喜多恒和 | HIV感染妊婦の最新情報 | 日産婦医会報 | 63-2 | 10-11 | 2011 |
| 塚原優己・阿部真理子 喜多恒和・高田知恵子 佐久本薫・大金美和・外川正生 吉野直人・稲葉憲之・和田裕一 | 女性のセクシャルヘルスと HIV感染 Medikcal and Social Consideration of HIV/AIDS as Women's Health Care | 日本エイズ学会誌 | 13-3 | 120-124 | 2011 |
| 浅野 真・宮澤 豊 | HIV感染 | 産婦人科の実際 | 60-11 | 1633- 1637 | 2011 |
| Seisuke Kumagai, Toru Sugiyama, Tadahiro Shoji, Hirofumi Michimae, Noriyuki Katsumata, Daisuke Aoki, Fumitoshi Terauchi, Toshiko Jobo, Kazunori Ochiai, Makoto Yasuda | Does Severe Anemia Caused by Dose-Dense Paclitaxel- Carboplatin Combination Therapy Have an Effect on the Survival of Patients With Epithelial Ovarian Cancer? Retrospective Analysis of the Japanese Gynecologic Oncology Group 3016 Trial. | International Journal of Gynecological Cancer | 21-9 | 1585- 1591 | 2011 |

