

ターとして十分機能しているとは限らない。従って、HIV 感染妊婦に早産のリスクが生じた場合、地域によっては対応に苦慮することがある。本研究班では、HIV 陽性妊婦を取り扱った経験のない周産期センタースタッフへの教育・啓発が必要であると考へ講演会を実施した。また、今年度は東京都の母体搬送と HIV 感染妊婦の実態についてアンケート調査を行った。われわれのデータベースから全国のどの施設が実際に HIV 感染妊婦の分娩を経験しているかは明らかであるが、近年産科医の減少に伴って産科を標榜していない施設も増えており、現在の周産期診療体制を踏まえて現状を調査する必要があると考へる。

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。分娩を中心とした場合飛び込み分娩の呼称も用いられる。不況が長く続いていることもあり、経済的理由から未受診～未払い妊婦の存在が注目されてきている。未受診妊婦は妊娠中の胎児の発育が不明であり、また保健指導も受けていない。さらに妊娠初期に行われる HIV を含む感染症を中心としたスクリーニング検査を受けておらず、ハイリスク妊娠となる。飛び込み分娩の場合、緊急で分娩前後に感染症検査を実施するが、必ずしも行われていない実態もあり、行ったとしても妊娠中の十分な感染予防対策はなされない。HIV 感染妊婦の調査でも妊娠初期の検査を受けずに分娩に至ったと考えられる症例が少なからず認められる。妊娠初期 HIV 検査実施率が向上したものの、その一方で未受診妊婦への対策は重要な問題である。

E. 結語: HIV 感染妊婦の診療体制(地域連携)整備に関する検討として、早産時の対応について大都市、地方都市について調査した。また、近年問題となっている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. 健康危険情報 なし

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

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:化学療法の領域、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)

「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
分担研究総合報告書

「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」班

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	三重県立総合医療センター産婦人科 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
辻麻理子	独立行政法人国立病院機構九州医療センターAIDS/HIV 総合治療センター 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	慶應義塾大学医学部 感染制御センター 特任助教
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：

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 感染者を対象として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生涯に渡る健康支援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）の偽陽性について、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。偽陽性について、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ことができる。

（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、生殖年齢にある感染女性の多くも同様に、妊娠、出産、育児を希望されている。「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感染女性の支援者に対しても、支援者向け「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、感染者・支援者間の共通の理解がスムーズに生ま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、早急に具体的な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。

平成 21 年度は、特に（2）妊婦 HIV 検査に関する一般妊婦向け解説冊子の刊行について、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」両冊子の改訂を行ない、産科診療施設を中心に全国の関係施設に配布した。さらに、次年度具体的な改訂作業を行う「HIV 母子感染予防対策マニュアル」について、その改訂項目を検討した。

平成 22 年度は、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。HIV 母子感染予防対策マニュアル改訂第 6 版は、平成 23 年 3 月下旬に完成・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た。

平成 23 年度は、特に（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改訂を主な研究課題として活動した。現在、HIV 感染女性向け「女性のための Q&A 第 3 版：貴女らしく明日を生きるために」および医療者向け「女性のための Q&A 第 3 版診療・ケアのための基礎知識」の最終校正段階であり、3 月下旬には完成・発刊の上、全国の HIV/AIDS 拠点病院をはじめ関連施設に送付した。さらに平成 23 年度は、例年研究班全体で参加してきた「第 18 回 AIDS 文化フォーラム in 横浜」において、当分担班が企画を担当し「みんなで知ろう 考えよう！ HIV と妊娠出産」のテーマで市民参加型の学習・討論会を開催した。

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生涯に渡る健康支援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、予防対策を確実に実行でき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感染妊娠診療の医療レベルの向上に寄与するものである。

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、感染女性の生涯に渡る健康支援を主眼とし、今後もHIV感染を取り巻く医療や社会支援の進歩に即応したマニュアルの改訂が必要である。

(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、両リーフレット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。両冊子ともに、上記の目標を達成するためにも、HIV診療の進歩に合わせた改訂が必要である。

(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、女性感染者自身が問題の理解を深め、妊娠・出産の可能性も含めて感染女性の生活の質を高めることにつながる。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必要がある。

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あまり高まらず、したがって感染女性の妊娠・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いる。平成20年度に、支援者向けの「感染女性支援マニュアル」を新たに作成した。「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。感染女性向けおよび医療支援者向けの両冊子も、医療の進歩や社会の変化に即応した改訂が必要である。

(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

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、即ちスクリーニング検査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治療薬の母児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

平成22年度の改訂第6版の作成にむけて、平成21年の改訂項目の検討に際しては、特に

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・マニュアルとなること。

②産科的異常妊娠への対応。

に主眼を置くこととした。

以下に改訂検討項目を列記する。

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。
*その他

(2) 妊婦 HIV 検査に関する一般妊婦向け解説冊子の刊行

妊婦 HIV スクリーニング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ことを目的として、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」を刊行、改訂してきた。平成 21 年度は、両冊子の改訂を行なう。

(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

平成 23 年度に、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—」の改訂を行った。妊娠・出産を希望する多くの感染女性が、正確な知識を基に妊娠・出産に対する自己決定が可能となるように、また一方で支援者に対しては、感染女性の妊娠・出産に対する悩みについて、感染女性を援助するための十分な情報を提供することも必要である。

(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

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
平成 22 年度に、前に記した改訂検討項目の改訂作業に移ったが、新規記載の必要性がない項目や、マニュアルのなかに記載することで問題を生じやすい項目など環削除し、具体的には、以下の項目について改訂した。

I. HIV 感染症の現状:最新の情報に即して改訂した。

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さらに詳細に解説。

・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記載。

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

- ・HIV/AIDS 診療体制における HIV 感染妊娠受入れ困難な現状解析。

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：諸外国のデータとわが国の医療水準とを照合し、経膈分娩と帝王切開分娩の risk & benefit を比較検討。

5. 切迫早産・前期破水などの産科的合併症への対応、妊娠性糖尿病などのハイリスク妊娠における HIV 感染妊娠に特化した対応。

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を具体的に提示。

(6)予防接種の進め方：経口生ワクチンに対する留意点。

平成 23 年 3 月に完成。発刊された「**HIV 母子感染予防対策マニュアル第 6 版**」は、昨年度全国の産婦人科・小児科診療施設をはじめ関連施設を含め約 5,000 施設に配布された。

(2)妊婦 HIV 検査に関する一般妊婦向け解説冊子の刊行

平成 22 年度に、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」両冊子の改訂を行なった。HIV 感染妊娠に関するデータを最新の数字に刷新するとともに、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」においても偽陽性に関する解説を豊富に記載し、また本冊子から「妊婦 HIV スクリーニング検査で結果が陽性だった方へ」に繋がるような構成に変更した。

以上の刊行物は、(財)エイズ予防財団のご好意により、誰もがダウンロードし印刷することで活用できるよう、財団ホームページ [資料室] に掲載した。

(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、HIV 感染女性を取り巻く最新情報に基づき改訂した。

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—」の改訂に際しては、

- ・可能な限り多数の感染女性の実際の声を紹介する。
- ・抗 HIV 薬に関する記載は、可能な限り最新の DHAS ガイドラインに準拠し刷新する。

の 2 点を主体に行った。第 2 版同様 Q&A により作成した。「女性のための Q&A 第 3 版—貴女らしく生きるために—」の目次を以下に列記する。

Q 1. HIV 感染症とはどんな病気ですか？

Q 2. どんな治療をするのですか？

Q 3. どんな検査を受けることになりますか？

Q 4. 日常生活ではどんなことに気をつければいいですか？

Q 5. 家族やパートナーに伝えようか迷っています。

Q 6. 仕事との両立はできるでしょうか？

Q 7. 今後、妊娠・出産はできるでしょうか？

Q 8. 妊娠中ですが、このまま出産できますか？

Q 9. 母子感染を防ぐにはどうすればいいのですか？

Q 10. 育児に関して知っておくべきことはありますか？

Q 11. 利用できる公的制度はありますか？

Q 12. 相談相手を見つけるにはどうしたらいいでしょう？

資料 1 支援団体紹介

資料 2 ACC とエイズ治療拠点病院リスト

資料 3 利用可能な公的制度

「女性のための Q&A 第 3 版 (医療者向け) —貴女らしく生きるために—」も感染女性向けと同様の視点で改訂作業を行っている。両冊子ともに現在校正作業中であり、3 月に完成し、印刷の上、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。

尚、(1)～(3)の刊行物は、従来からエイズ予防財団のご厚意により最新版の PDF 版がホームページに掲載されており、誰でも必用に応じて常時ダウンロードが可能である。

(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

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。

残念ながら（4）（5）の研究課題については、研究の障害となる事象も多く、著しい進展は見られなかった。

（6）「第 18 回 AIDS 文化フォーラム in 横浜」への参加

平成 23 年度は、これまで研究班全体で参加してきた「第 18 回 AIDS 文化フォーラム in 横浜」において、当分担当が企画を担当した。「みんなで知ろう 考えよう！ HIV と妊娠出産」のタイトルで、HIV 感染女性の妊娠出産をテーマとした寸劇を導入として、市民参加型の学習・討論会を開催した。

目的：HIV 感染妊婦の妊娠・出産・育児についての問題や課題についての知識を、分かり易い寸劇を通して参加した一般市民にも共有してもらい、地域でも取り組むことができることについて考える。

「HIV 陽性女性の妊娠出産とその支援体制」に関して、「妊婦への告知」の場面と「3カ月健診時の保健師とのやり取り」の場面、二つの場面設定での寸劇を通じ

て以下の情報を市民に提供した。

- ・ HIV 感染が判明した後、母子感染は適切な予防対策を行うことでほぼ回避可能になってきている
- ・ HIV 抗体検査率は増加しているが 100%ではない
- ・ HIV 感染妊婦は横ばいながらも毎年新規の報告あり
- ・ 母子感染率は 0.5%未満だがゼロではない
- ・ 医療従事者も診療・ケア経験が少なく対応に戸惑う
- ・ HIV 感染に対する差別偏見を恐れ、HIV を持ちながら妊娠出産、育児をしている現状を周囲に打ち明けにくい
- ・ 本人の周囲に状況を知る人が少ない
- ・ 地域のスタッフ（保健師等）からの支援が届きにくい・・・等々

出席者は 30 人弱と少数であったが、20 代～60 代まで様々な年齢で、学生、保育士、NPO 関係者、地域保健関係者、医療者など様々な職種の人々が参加し活発な議論が行われた。参加者に HIV 感染妊娠を身近に感じてもらえた有意義な企画であった。

考察

（1）HIV 母子感染予防対策マニュアルは、HIV/AIDS 診療の著しい進歩に伴い遅延することなく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を目的で、これまで頻回の改訂を行ってきた。およそ 10 年前に 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。その後わが国では、上記の対策の骨子に変化がなかったことから、今回、前回改訂から 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。特に、産科合併症、ハイリスク妊娠、飛び込み分娩など、産科診療を行う際に比較的頻度の高い問題についても言及していることが特徴である。以前提案したことであるが、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）本年度も、一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」を全国の関係施設に配布した。特に九州地方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。一方臨床現場での印象は、HIV スクリーニング検査で偽陽性が多数発生することについて、社会一般の認識も浸透してきたようにも思える。社会の認識について再調査を検討する時期かもしれない。

(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 年度に一般妊婦向け「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」を改訂、平成 22 年度に「HIV 母子感染予防対策マニュアル第 6 版」を改訂・刊行、そして平成 23 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—」を改訂し全国の関連施設に送付した。いずれの刊行物も関係施設からの需要が続いており、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・刊行物

- 1) 大金美和: HIV 感染者/AIDS 患者の療養経過と支援過程: 慢性期看護論. 東京 2009: 319-321
- 2) 今井光信, 矢永由里子, 今井敏幸, 狩野千草, 源河いくみ, 小泉京子, 高田知恵子, 岳中美江, 塚田三夫, 辻麻理子: HIV 検査相談ガイドライン実践基礎編. 東京: HIV 検査相談機会の拡大と質的充実に関する研究班事務局: 2009
- 3) 辻麻理子: HIV カウンセリングの特殊性と他領域の共通点: 伝えたい、学びたい HIV カウンセリング. 東京 2009: 7-11
- 4) 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
- 5) 塚原優己, 谷口晴紀, 井上孝実, 源河いくみ, 服部里佳, 大金美和, 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・平成 22 年度 HIV

母子感染予防対策マニュアル 第6版・2011・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)「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

6) ○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

7) ○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

8) ○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・あなた自身の健康と赤ちゃんの健やかな誕生のために・2010・平成21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

9) ○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・妊婦 HIV スクリー

ニング検査で結果が陽性だった方へ・2010・平成21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

10) 塚原優己・淋菌感染症・今日の小児治療指針(358-9)・2012・医学書院・東京

11) 塚原優己・第III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

11) 塚原優己・第III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

12) 矢永由里子・地域視点という視点～地域の中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) ○Takako Shima-Sano, Rika Yamada, Kazuyo Sekita, Raleigh W. Hankins, Hiromasu Hori, Hiroshi Seto, Koji Sudo, Makiko Kondo, Kazuo Kawahara, Yuki Tsukahara, Noriyuki Inaba, Shingo Kato, and Mitsunobu Imai. (2010) A Human Immunodeficiency Virus Screening Algorithm to Address the High Rate of False-Positive Results in Pregnant Women in Japan. PLoS ONE 5(2):2009.e9382.

2) Tanaka H, Ito M, Yoshida K, Asakura T, Taniguchi H. : Nonbacterial thrombotic endocarditis complicated with stage Ia ovarian cancer. : Int J Clin Oncol. 2009 Aug;14(4):369-71. Epub 2009 Aug 25

3) ○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.

4) 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

5) ○外川正生、塚原優己、喜多恒久、蓮尾泰之、大金
美和、榎本てる子、辻麻理子、吉野直人、稲葉憲之、

和田裕一：「Mother and children」PLWHA 女性の周産期
医療と子育てをめぐる諸問題。日本エイズ学会誌
2009：11（5）：131-135

6) ○佐野（嶋）貴子：保健所等 HIV 検査機関における
HIV 即日検査の試みとその効果の検証およびホームペ
ージ「HIV 検査・相談マップ」による HIV 検査の最新
情報の提供。日本エイズ学会誌 2009：11(3)：223-230

7) ○和田裕一、蓮尾泰之、喜多恒和、塚原優己、外川
正生、吉野直人、稲葉憲之：我が国における HIV 感染
妊婦への対応。日本臨床 2010：68：450-455

8) 谷口晴記、田中浩彦、伊藤譲子、吉田佳代、朝倉徹
夫：性感染症 up to date, 【性感染症への対応と治療】7.
梅毒。臨床婦人科産科 2009：63：170-173

9) ○源河いくみ、山田里佳、谷口晴記、小林裕幸、喜
多恒和、稲葉憲之、和田裕一、塚原優己：HIV 母子感
染予防のための薬物療法。周産期医学 2009：39：
1569-1576

10) ○山田里佳、塚原優己、谷口晴記、外川正生、喜
多恒和、稲葉憲之、和田裕一：HIV ハイリスク妊婦
への情報提供実例集。周産期医学 2009：39：285-290

11) ○谷口晴記、井上孝実、大金美和、山田里佳、源
河いくみ、佐野（嶋）貴子、辻麻理子、内山正子、沼
直美、渡邊英恵、喜多恒和、外川正生、塚原優己：わ
が国独自の「HIV 母子感染予防対策マニュアル」改訂
の骨子。産婦人科の実際 2009：58：445-451

12) ○佐野（嶋）貴子、山田里佳、谷口晴記、近藤真
規子、今井光信、塚原優己：妊娠と HIV 感染。臨床検
査 2009：53(4)：467-471

13) 森尚義、谷口晴記：ダルナビルとラルテグラビル

の併用が奏効した多剤耐性 HIV 感染症の 1 例、新薬と
臨床 2009：58：1259-1262

14) ○大金美和、久米美代子：こどもをもつ女性 HIV
陽性者の保健行動に関する認識。日本ウーマンズヘル
ス学会誌 2009：8：21-30、

15) ○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）

16) 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）

17) 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）

18) 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）

19) ○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）

20) 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）

21) ○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）

21) 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）

22) ○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）

23) 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） -

24) 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)

25) ○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)

26) 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)

27) 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)

28) 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)

29) ○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)

3. 学会発表

1) ○谷口晴記, 塚原優己, 井上孝実, 山田里佳, 大島教子, 林公一, 蓮尾泰之, 佐久本薫, 早川智, 喜多恒和, 稲葉憲之, 和田裕一: HIV 母子感染予防対策マニュアル改訂時の検討項目と今後の課題. 第 59 回日本産科婦人科学会総会. 2009.4.3-5 (京都市)

2) ○谷口晴記, 塚原優己, 井上孝実, 山田里佳, 大金美和, 辻麻里子, 内山正子, 渡邊英恵, 源河いくみ, 外川正生, 喜多恒和, 稲葉憲之, 和田裕一: HIV 母子感染予防対策マニュアル第 5 版改訂時の検討項目および今後の課題. 第 27 回日本産婦人科感染症研究会. 2009.6.20 (宇都宮市)

3) ○塚原優己: シンポジウム クラミジア、梅毒などの性感染症と妊娠. 第 22 回日本性感染症学会学術大会. 2009.12.13 (京都市)

4) ○谷口晴記: シンポジウム HIV 感染症と妊娠～わが国の最新の状況と問題点～ 母子感染予防の取り組みとその変遷. 第 22 回日本性感染症学会学術大会. 2009.12.13 (京都市)

5) ○大金美和, 池田和子 他: シンポジウム HIV 感染した母親の出産後の心理的状況の変化と支援の検討. 第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2009.11.26 - 28 (名古屋市)

6) 佐野貴子, 西大條文一, 井戸田一朗, 須藤弘二, 加藤真吾, 近藤真規子, 今井光信: 抗 HIV 抗体量により感染時期を推測するための検査法の検討. 第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2009.11.26 - 28 (名古屋市)

7) ○喜多恒和, 吉野直人, 外川正生, 高橋尚子, 金子ゆかり, 田口彰則, 綾部拓哉, 箕浦茂樹, 中西美紗緒, 松田秀雄, 高野政志, 岩田みさ子, 小林裕幸, 佐久本薫, 塚原優己, 戸谷良造, 稲葉憲之, 和田裕一: わが国における HIV 感染妊娠の動向と母子感染予防対策の現状. 第 27 回日本産婦人科感染症研究会. 2009.6.20 (宇都宮市)

8) ○吉野直人, 熊谷晴介, 丹野高三, 伊藤由子, 高橋尚子, 喜多恒和, 外川正生, 塚原優己, 戸谷良造, 稲葉憲之, 和田裕一: 過去 10 年における妊婦 HIV スクリーニング検査実施率の推移. 第 27 回日本産婦人科感染症研究会. 2009.6.20 (宇都宮市)

9) ○喜多恒和, 吉野直人, 外川正生, 塚原優己, 大島教子, 稲葉憲之, 和田裕一: シンポジウム HIV 母子感染予防対策の成果. 第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2009.11.26 - 28 (名古屋市)

10) 上田あすか, 森尚義, 谷口晴記: “治療の個別化”を重視した HAART 療法の実施. 第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2009.11.26 - 28 (名古屋市)

11) 森尚義, 谷口晴記: 5 度の薬剤変更を経て Darunavir と Raltegravir の併用が奏効した多剤耐性 HIV 感染症の 1 例. 第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2009.11.26 - 28 (名古屋市)

12) 近藤真規子, 須藤弘二, 佐野貴子, 倉井華子, 立川夏夫, 相楽裕子, 岩室紳也, 加藤真吾, 今井光信: コバス TaqMan HIV-1 での RNA 定量値がアンプリコア

HIV-1 モニターに比べ 100 倍以上低値であった症例の解析. 第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2009.11.26 - 28 (名古屋市)

13) 星野慎二, 井戸田一朗, 相楽裕子, 吉村幸浩, 中澤よう子, 沢田貴志, 八木下しのぶ, 佐野貴子, 今井光信: MSM コミュニティセンター「かながわレインボーセンターSHIP」における即日検査事業. 第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2009.11.26 - 28 (名古屋市)

14) 井戸田一朗, 加藤朋子, 畑 寿太郎, 島川眞知子, 佐野貴子, 近藤真規子, 須藤弘二, 加藤真吾, 今井光信: 急速な進行と多彩な合併症を伴い, 初期治療に早期に失敗した急性 HIV 感染症の一例. 第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2009.11.26 - 28 (名古屋市)

15) 伊藤譲子, 田中浩彦, 小林巧, 吉田佳代, 朝倉徹夫, 谷口晴記: 子宮体癌術後に TC 療法を行い, 著明な紅斑を生じた一例. 第 18 回三重県産婦人科腫瘍研究会. 2009.7.2 (津市)

16) 伊藤譲子, 田中浩彦, 小林巧, 吉田佳代, 朝倉徹夫, 谷口晴記: 子宮体癌術後に TC 療法を行い, 全身性びまん性紅斑を生じた一例. 第 125 回東海産婦人科学会. 2009.9.23 (岐阜市)

17) 小林巧, 田中浩彦, 伊藤譲子, 吉田佳代, 朝倉徹夫, 谷口晴記: 胎児母体間輸血症候群 (feto-maternal transfusion syndrome) の原因として chorangiosis が疑われた 1 例. 第 17 回日本胎盤学会学術集会. 2009.10.17 (東京都)

18) 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

19) 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

20) 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

21) 杉林里佳, 塚原優己 他: 流早産時期におけるウリナスタチン膣錠使用例の検討. 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

22) ○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

23) ○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

24) 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

25) ○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

26) ○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

27) ○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

28) 辻麻里子: (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

29) ○谷口晴記, 塚原優己, 大金美和, 山田里佳, 辻麻里子, 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

30) ○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

31) ○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

32) ○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

33) ○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

34) 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

35) 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

36) ○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

37) ○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

38) ○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娠の取り扱いは?」. 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

39) 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

40) 青木宏明, 塚原優己, 左合治彦, 他: 妊娠中ロキソプロ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

41) 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

42) 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

43) 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

44) 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

45) ○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

46) ○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

47) ○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 6 版の概要について. 第 63 回日本産科婦人科学会総会, 大阪市, 2011 年 8 月 29-31 日

48) 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

49) 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

50) 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

51) 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

52) 伊藤由子、吉野直人、塚原優己、他：HIV 感染妊婦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

53) 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

54) 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

55) 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

56) 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

57) 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 感染妊婦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：わが国における HIV 母子感染の現状。第16回静岡エイズシンポジウム。2009.3.31（静岡市）
- 2) 塚原優己：周産期の感染症：最近の話題から。第31回茨城県産婦人科分科会第163回日本産科婦人科学会茨城地方部会例会。2009.10.31（水戸市）
- 3) 塚原優己：元気な赤ちゃんを、そして健やかな発育を～妊婦さんと HIV 感染症～ 産科医からのメッセージ。2009年 AIDS 文化フォーラム in 横浜。2009.8.9（横浜市）
- 3) 大金美和：女性・CSW の課題とアプローチ。エイズ予防財団平成21年度エイズ予防・ケア研修会。2009.7.27（東京都）
- 4) 山田里佳：女性の課題とアプローチ。エイズ予防財団平成21年度エイズ予防・ケア研修会。2009.10.4（東京都）
- 5) 大金美和：HIV & Pregnancy in 2009: A Clinical Update。HIV care 講演会。2009.12.4（東京都）
- 6) 大金美和：社会福祉法人慈愛会慈愛寮 HIV 感染者研修会。2009.11（東京都）
- 7) 松田秀雄、中井章人、塚原優己、田中政信：妊娠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
- 8) 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
- 8) 大金美和。医療機関における HIV 抗体検査に関する現状と課題。平成22年度検査相談研修会（応用編）シンポジウム。財団法人エイズ予防財団。東京都。2010年5月。
- 9) 大金美和。女性の課題とアプローチ。平成22年度「予防ケア入門編研修会（分科会）」、財団法人エイズ

予防財団, 東京都, 2010年7月.

10) ○大金美和. 女性の課題とアプローチ. 平成22年度「予防ケア入門編研修会(分科会)」, 財団法人エイズ予防財団, 広島市, 2010年10月.

11) 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

12) ○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

13) ○大金美和, 矢永由里子, 谷口晴記, 塚原優己 他: みんなで知ろう 考えよう! HIVと妊娠出産. 2009年 AIDS文化フォーラム in 横浜. 2011.8.6 (横浜市)

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 21-23 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
北村 勝彦 横浜市立大学 医学部 准教授
宮田 隆 (特活)歯科医学教育国際支援機構理事長
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。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。我々は 1) 絨毛細胞における HIV 感受性の解析 2) 脱落膜免疫細胞における HIV 感受性とサイトカイン産生の炎症シグナルによる調節 3) HIV 垂直感染における分子疫学的解析 を検討した。その結果、初期絨毛細胞は 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。LPS は IL-2+IL-12 依存性に脱落膜リンパ球を活性化し、IFN- γ 産生を誘導するが、TNF- α は IL-2+IL-12 を要求しないことを明らかにした。さらに、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サイトカインを suspension array で解析した。その結果、ユビキチン系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。興味深いことに血管内非皮細胞では LPS によって誘導される TNF- α が T 細胞の HIV 複製を促進した。この知見から胎盤において LPS に反応して HIV 複製を促進する細胞は絨毛細胞よりも血管内皮細胞である可能性が示唆された。わが国では研究期間内に垂直感染を来した症例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。その結果全例が CRF01-AE であり、シーケンズ解析を行った 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。一方、HIV 陽性妊婦における子宮

内の胎児は典型的な暴露非感染者と考えられ、脱落膜胎盤局所における免疫応答は極めて興味のあるところである。本研究ではその解析を目的とした。

B.研究方法

1) 絨毛の分化段階による感受性変化

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。その解析のため不活化初期絨毛細胞に HIV-1 を *in vitro* で感染させた。さらに、グラム陰性菌の菌体成分である LPS が初期絨毛細胞における HIV 複製に及ぼす影響を検討した。

2) LPS による絨毛 mRNA 発現の網羅的解析
不活化絨毛株 Sw71 に 10 μ g/ml の *E. coli* LPS を処理し、mRNA 発現の変化を Affimetrics 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 により不活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。

5) TLR-3,4 リガンドによる脱落膜リンパ球のサイトカイン産生に及ぼす影響

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。HIV 非感染者の脱落膜リンパ球を用いて、LPS.poly (I:C) 刺激による IFN- γ 、TNF- α 産生に及ぼすサイトカインとステロイドの影響を検討した。

5) HIV 感染児の分子疫学的解析

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。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-ダイレクトシーケ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、あわせて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。

(倫理面への配慮) 臨床検体を使用する研究においては、採取医療機関の倫理委員会の許可を得て行う。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ようにした。

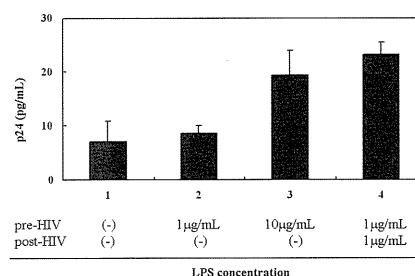
C.研究結果

1) 絨毛の分化段階による感受性変化

先に報告したように、cytotrophoblast に相当する BeWo は HIV-LAI を複製しないが、分化誘導した BeWo では複製が生じる。H8, SW7 はともに HIV 感受性であり、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い(1-2%)であり、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。

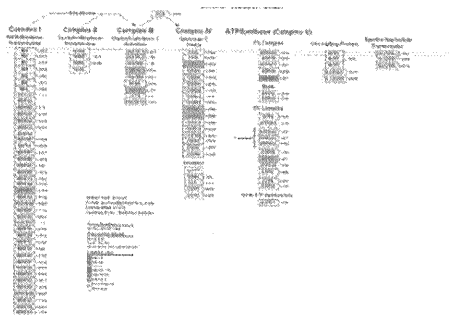
2) TLR-4 リガンドによる胎盤絨毛細胞への影響

H8, SW7 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。



3) LPS による絨毛 mRNA 発現の網羅的解析

不活化絨毛株 Sw71 に 10 μ g/ml の *E. coli* LPS を処理し、24 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。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を行ったところ、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 により不活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。

5) 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、シーケンス解析を行った 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。

興味深いことに 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。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。

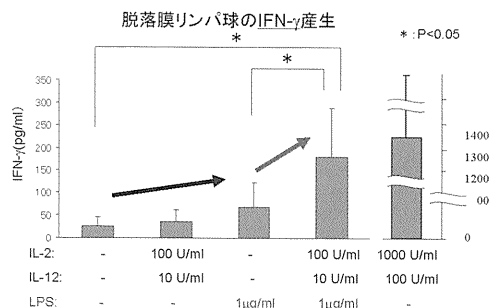
Strain	Presence of stop codons on proviral RT DNA	% of α mutation in RT	% of β mutation in RT
VN-31	None	7.4	4.2
VN-33	W212 ^r W229 ^r	11.4	5.2
VN-39	W212 ^r	7.4	4.5
VN-42	None	7.4	4.8
VN-47	None	6.7	5.9
VN-48	W71 ^r W88 ^r W212 ^r	16.1	5.9
VN-50	None	7.4	7.6
VN-77	None	8.1	5.9
VN-78	W88 ^r	8.1	5.2
VN-82	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	W71 ^r W88 ^r W153 ^r W212 ^r W229 ^r W239 ^r	39.9	6.2
VN-108	W71 ^r W88 ^r W153 ^r W212 ^r W229 ^r	26.9	4.2
VN-110	None	8.7	4.8
VN-113	None	6.7	5.5
VN-114	None	8.7	5.2
VN-115	W88 ^r W212 ^r W229 ^r	16.1	3.8
VN-117	None	7.4	4.8

6) 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。

7) TLR-3,4 リガンドによる脱落膜リンパ球のサイトカイン産生に及ぼす影響

脱落膜リンパ球は非刺激時には、IFN- γ 、TNF- α とも産生を認めなかったが、LPS 単独刺激により、IFN- γ 、TNF- α とも産生が誘導された。IL-2 + IL-12 の存在下では LPS 刺激による IFN- γ 産生は増強されたが、TNF- α 産生は IL-2 + IL-12 による増強を受けなかった。



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、これが TNF- α を介する可能性があること、Th1 型の免疫応答は局所の IFN- γ 産生増強を介して組織破壊に関与する可能性が示唆された。

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、途上国では十分といい難い。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。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

胎盤を形成する絨毛細胞は HIV 感受性であり、LPS による TLR4 刺激により複製が促進される。LPS は IL-2+IL-12 依存性に脱落膜リンパ球を活性化し、HIV 複製を抑制する IFN- γ 産生を誘導するが、TNF- α は IL-2+IL-12 を要求しない。LPS 処理はユビキチン系など複数の経路を活性化し、IL-6、G-CSF、GM-CSF など複数のサイトカイン産生を増強する。一方、血管内皮細胞では LPS によって誘導される TNF- α が T 細胞の HIV 複製を促進した。この知見から胎盤において LPS に反応して HIV 複製を促進するのが絨毛細胞と同時かそれ以上に血管内皮細胞が関与する可能性がある。ベトナムにおける、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、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。

F. 研究業績

1. 論文発表

1) Negishi M et al. Lipopolysaccharide (LPS)

induced Interferon (IFN)- γ production by decidual mononuclear cells is Interleukin(IL)-2 and IL-12 dependent. Am J Reprod Immunol. 2011 Jan;65(1):20-7.

2) Trinh QD et al. H3N2 influenza A virus replicates in immortalized human first trimester trophoblast cell lines and induces their rapid apoptosis. Am J Reprod Immunol. 2009 Sep;62(3):139-46.

3) Shibata T et al. Immunofluorescence imaging of the influenza virus M1 protein is dependent on the fixation method. J Virol Methods. 2009 Mar; 156(1-2):162-5.

4) Trinh QD et al. Subtyping and env C2/V3 sequence analysis of HIV-1 isolated from HIV-infected children hospitalized in Children Hospital 1, Vietnam during 2004-2005. J Trop Pediatr. 2009 Dec;55(6):399-401.

5) Honda M et al. Different vaccine vectors

delivering the same antigen elicit CD8+ T cell responses with distinct clonotype and epitope specificity. J Immunol. 2009 Aug 15;183(4):2425-34.

6) Ohto H et al. Guidelines for managing conscientious objection to blood transfusion. Transfus Med Rev. 2009 Jul;23(3):221-8.

7) Komine-Aizawa S, et al. 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.

8) Trinh QD et al., 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)

9) Okitsu S, et al. Sequence analysis of porcine kobuvirus VP1 region detected in pigs in Japan and Thailand. Virus Genes. 2012 Apr;44(2):253-7

10) Komine-Aizawa S, et al. 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

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

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