

大阪、2014 年 12 月

井上洋士、戸ヶ里泰典、若林チヒロ、細川陸也、矢島嵩、高久陽介、板垣貴志、大木幸子：HIV 陽性者の性生活及びセクシュアルヘルス相談経験についての調査研究。第 73 回日本公衆衛生学会総会、栃木、2014 年 10 月

藤原良治

藤原良次、早坂典生、橋本謙、山田富秋、種田博之、藤原都、白阪琢磨：「心理専門カウンセラーおよびピアカウンセラーの介入に関する研究」第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪 2014 年 12 月

桜井健司

桜井健司：HIV 感染者と AIDS 患者の相談と在宅支援について～HIV と共に生きる社会を目指して。尼崎市保健所研修会、兵庫、2013 年 8 月

山崎厚司

高久陽介、山崎厚司：エイズ予防指針に基づく国・地方公共団体・医療関係者・NGO の連携に関する意識調査(1)～地方公共団体のアンケートから～、第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月

高久陽介、山崎厚司：エイズ予防指針に基づく国・地方公共団体・医療関係者・NGO の連携に関する意識調査(1)～エイズ拠点病院のアンケートから～、第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月

小西加保留

田中千枝子、小西加保留、永井秀明、佐藤郁夫、高田雅章：シンポジウム、HIV 感染症における社会的排除～構造的視点と支援の課題～第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月

山内哲也

山内哲也 社会福祉施設における HIV 陽性者の受入れに関する福祉施設長の意識と行動プロセス。医療社会福祉研究」第 21 巻 2013 年

山内哲也：表題：社会福祉施設長の HIV 陽性者の受入れ戦略～福祉施設長のインタビューを通して～。日本社会福祉学会 秋季大会、札幌、2013 年 11 月

下司有加

下司有加、関矢早苗、岡本学、富成伸次郎、今村顕史、白阪琢磨：訪問看護ステーションにおける HIV 陽性者の受け入れに関する研究、第 26 回日本エイズ学術集会・総会、横浜、2012 年 11 月

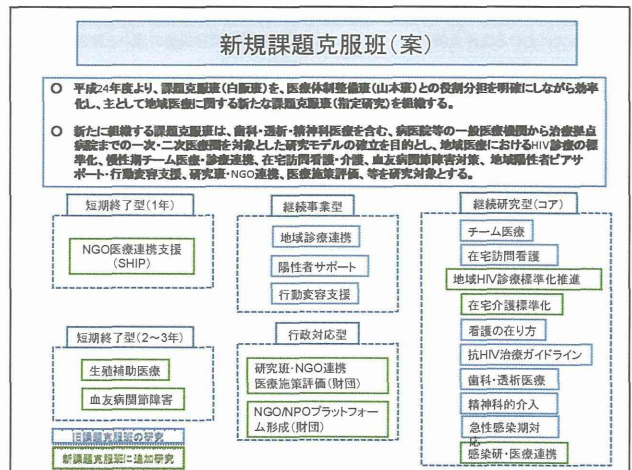
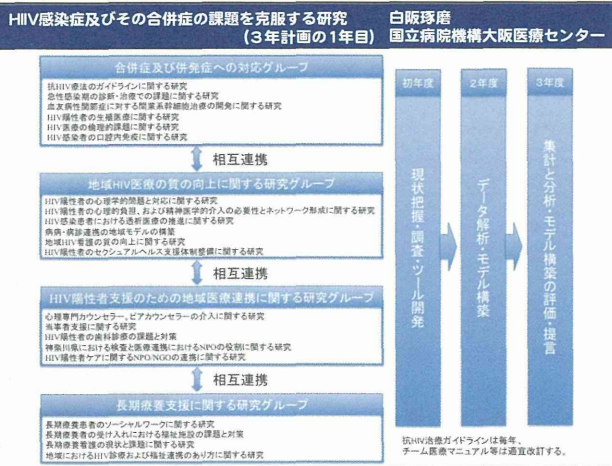
高田清式

Watanabe T, Tokumoto Y, Hirooka M, Koizumi Y, Tada F, Ochi H, Abe M, Kumagi T, Ikeda Y, Matsuura B, Takada K, Hiasa Y : An HBV-HIV Co-infected Patient Treated with Tenofovir-based Therapy who Achieved HBs Antigen/Antibody Seroconversion.、Internal Medicine 53 : 1343-1346、2014

H24-エイズ指定-002

HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究

研究代表者 白阪琢磨
(独立行政法人国立病院機構大阪医療センター)



HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究 H25年度 白阪琢磨 国立病院機構大阪医療センター

目的
HIV 感染症治療、ケア、長期療養、患者支援における課題を明らかにし、対策の提示と必要なら提言を行う

方法

- A-1 急性感染期の診断・治療での課題に関する研究(渡邊)
- A-2 HIV陽性者の生殖医療に関する研究(久慈)
- A-3 HIV感染者の口腔内免疫に関する研究(吉村)
- A-4 MRI画像による神経認知障害の神経基盤の解明*(村井)
- A-5 抗HIV療法の倫理的課題に関する研究(北本)
- A-6 抗HIV療法のガイドラインに関する研究(藤田)
- B-1 HIV陽性者の心理的問題と対応に関する研究(仲倉)
- B-2 HIV陽性者の心理的負担、および精神医学的介入の必要性とネットワーク形成に関する研究(渡常)
- B-3 HIV感染者における透析医療の推進に関する研究(秋葉)
- B-4 病状・病診連携の地域モデル構築(横橋)
- B-5 地域HIV看護の質の向上に関する研究(佐保)
- B-6 HIV陽性者のセクシュアルヘルス支援体制整備に関する研究(井上)
- C-1 心理専門カウンセラー、ピアカウンセラーの介入に関する研究(藤原)
- C-2 当事者支援に関する研究(笹井)
- C-3 HIV陽性者ケア等に関するNPO/NGOの連携に関する研究(山崎)
- C-4 HIV陽性者の歯科診療の課題と対策(中田)
- C-5 神楽川における検査と医療連携におけるNPOの役割に関する研究(井上)
- D-1 長期療養患者のソーシャルワークに関する研究(小西)
- D-2 長期療養者の受け入れにおける福祉施設の課題と対策(山内)
- D-3 長期療養看護の現状と課題に関する研究(下司)
- D-4 地域におけるHIV診療および福祉連携のあり方に関する研究(高田)

期待される効果
有効な抗HIV療法の実施、ケアの提供
健康状態改善と維持 薬剤耐性株出現の抑制 患者・家族等のQOLの改善
医療資源の有効配分と医療費の抑制
感染者あるいは国民の保健・医療・福祉の向上

平成26年度 エイズ対策研究事業 研究成果発表会

場所：東京医科大学病院 本館6階 第2・3会議室 日時：平成27年 2月14日

H24-エイズ指定-002

HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究 (3年計画の3年目)

研究代表者 白阪琢磨
(独立行政法人国立病院機構大阪医療センター)

HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究 平成26年度 研究代表者 白阪琢磨 国立病院機構大阪医療センター

目的
HIV 感染症治療、ケア、長期療養、患者支援における課題を明らかにし、対策の提示と必要なら提言を行う

方法

- A-1 急性感染期の診断・治療での課題に関する研究(渡邊)
- A-2 HIV陽性者の生殖医療に関する研究(久慈)
- A-3 HIV感染者の口腔内免疫に関する研究(吉村)
- A-4 MRI画像による神経認知障害の神経基盤の解明*(村井)
- A-5 抗HIV療法の倫理的課題に関する研究(北本)
- A-6 抗HIV療法のガイドラインに関する研究(藤田)
- A-7 血友病併発症に対する間接系幹細胞治療の開発(竹谷)
- B-1 HIV陽性者の心理的問題と対応に関する研究(仲倉)
- B-2 HIV陽性者の心理的負担、および精神医学的介入の必要性とネットワーク形成に関する研究(渡常)
- B-3 HIV感染者における透析医療の推進に関する研究(秋葉)
- B-4 病状・病診連携の地域モデル構築(横橋)
- B-5 地域HIV看護の質の向上に関する研究(佐保)
- B-6 HIV陽性者のセクシュアルヘルス支援体制整備に関する研究(井上)
- C-1 心理専門カウンセラー、ピアカウンセラーの介入に関する研究(藤原)
- C-2 当事者支援に関する研究(笹井)
- C-3 HIV陽性者ケア等に関するNPO/NGOの連携に関する研究(山崎)
- C-4 HIV陽性者の歯科診療の課題と対策(中田)
- C-5 神楽川における検査と医療連携におけるNPOの役割に関する研究(井上)
- D-1 長期療養患者のソーシャルワークに関する研究(小西)
- D-2 長期療養者の受け入れにおける福祉施設の課題と対策(山内)
- D-3 長期療養看護の現状と課題に関する研究(下司)
- D-4 地域におけるHIV診療および福祉連携のあり方に関する研究(高田)

期待される効果
有効な抗HIV療法の実施、ケアの提供
健康状態改善と維持 薬剤耐性株出現の抑制 患者・家族等のQOLの改善
医療資源の有効配分と医療費の抑制
感染者あるいは国民の保健・医療・福祉の向上

青字：1, 2年で終了課題

A. 治療・合併症

急性感染期の診断・治療での課題に関する研究 渡邊大 (独) 国立病院機構大阪医療センター

急性期治療例における残存プロウイルス量の長期的観察 IRB承認番号 0973

感染早期例における特徴と早期診断システムの確立 IRB承認番号 13016

Research article **Open Access Highly accessed**
Cellular HIV-1 DNA levels in patients receiving antiretroviral therapy strongly correlate with therapy initiation timing but not with therapy duration
D.Watanabe et al. "PLoS ONE" 2011; 14(11): e24111 (2011年11月24日)

方法：78例に対して残存プロウイルス量の測定を行い、39例は縦断的観察を加えた。
結果：(1)残存プロウイルス量の低値は、急性感染期で抗HIV療法を開始し、CD4数の最低値が100/μL以上、抗HIV療法の期間が3年以上と関連があった。
(2)縦断的観察では、約2.5年の抗HIV療法の継続により統計学的有意な残存プロウイルス量の低下が認められ、少なくとも6年程度の治療期間では、残存プロウイルス量は低下し続ける事や治療開始時期の差は持続する事が示された。

急性感染検査外来の実績(2014年12月現在) 18ヶ月で43件 NAT検査希望 44%

HIV陽性者の生殖医療に関する研究

久慈直昭
東京医科大学産科婦人科

東京医大における洗浄症例

(2014/1より洗浄技術指導、院内調整)

- 1) 東京医科大学 倫理委員会承認 2014/2
- 2) 慶應義塾大学病院との検査契約 2014/3
- 3) 日本産科婦人科学会臨床研究登録 2014/5
- 4) 精液洗浄開始 2014/5

N=23 (2014/5-2014/12)

- 1) 居住地 北海道 1、東北 0、関東 9、北陸 0、中部 4、近畿 1、中国・四国 2、九州 3、海外 3
- 2) 年齢
夫36.8歳(27-49) 妻33.7歳(24-48)
- 3) 抗HIV療法 治療中 23(100%)
- 4) 感染経路
性的接触(異性間 12名, 同性間 5名)
血液製剤 2名 不明 3名
- 5) CD4数 平均 489 (284-840)/ μ L
- 6) VL < 20の割合 21/22 (95%)

CF:慶応大学 (2002-2013)
N=129, 夫35.6歳、妻37.2歳
CD4数 平均 444 VL<40 62(48%)

普及型顕微鏡精液治療の流れと仕組み

1. 精液洗浄の改良 2. 人工授精の安全性と臨床応用の研究 3. 顕微鏡の標準化と普及

Swim-up法での密度勾配溶剤の比較

運動精子回収率 (%)

1. 精液洗浄の改良 2. 人工授精の安全性と臨床応用の研究 3. 顕微鏡の標準化と普及

HIV感染者の口腔内免疫に関する研究

吉村和久
国立感染症研究所 エイズ研究センター

方法

○検査項目:
口腔粘膜疾患、虫歯、歯肉病の検査、唾液中病原体生物量、口腔免疫

○患者検体:
全唾液5ml (1/4フィンガムを3分間噛み出てきた唾液を採取)。唾液はチューブ2本入れ感染研へ凍結

○検体数:
①国立大阪医療センター HIV+被験者 25名 HIV-被験者 5名
②国立国際医療研究センター HIV+被験者 13名 HIV-被験者 17名
③国立感染症研究所 HIV-被験者 7名
合計:HIV+被験者 38名 HIV-被験者 29名

結果および考察

1年目:倫理委員会の申請、審査を行う(国立感染症研究所、国立国際医療研究センター、国立大阪医療センター)

2年目:被験者約20名(男)のサンプルを用いて、物部アークの採取および実験系を確立

3年目:測定および口腔免疫状態評価

○口腔常在菌の菌種:総菌数、総連鎖球菌数、*Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis*の定量。

○白血球数(*S. aureus*と*Candida* sp.)の定量。

○免疫指標:sIgA, IL-8, TNF α の定量。

○年代別歯垢:菌種を定量。

○唾液M-CSFとCD4の定量

○唾液M-CSFとCD4の定量

○唾液M-CSFとCD4の定量

○唾液M-CSFとCD4の定量

MRI画像による神経認知障害の神経基盤の解明

村井俊哉
京都大学大学院医学研究科 脳病態生理講座 (精神医学)

HAND研究用診断基準(改定版)

1. 無症候性神経認知障害 Asymptomatic Neurocognitive Impairment (ANI)
 - ① 神経認知機能検査の少なくとも2種類で、少なくとも1.5SDの低下
 - ② 日常生活機能の障害なし
 - ③ すでに存在する他の疾患の証跡がない
2. 軽度神経認知障害 Mild Neurocognitive Disorder (MND)
 - ① 神経認知機能検査の少なくとも2種類で、少なくとも1.5SDの低下
 - ② 日常生活機能に軽度障害あり
3. HIV関連認知症 HIV-1 Associated Dementia (HAD)
 - ① 神経認知機能検査の少なくとも2種類で、2SD以上の低下
 - ② 日常生活機能に重度な障害あり

神経認知機能の評価

言語(文法性)、注意/ワーキングメモリー、実行機能、記憶(学習・再生)、情報処理速度、知覚・運動機能

Antinori et al., 2007

対象

HIV陽性患者(N=30)

- 1) 大阪医療センターに入院中のHIV-1陽性男性患者
- 2) 20-80歳
- 3) 診断から5年以上経過

除外基準(=認知機能に影響する他の疾患の除外)

- 1) 認知症
- 2) うつ病
- 3) 精神薬
- 4) 麻痺
- 5) アルコール・薬物使用関連障害
- 6) HIVに関連する CNS 領域での日和見感染症
- 7) 重要な身体疾患
- 8) HIVと関連しない神経疾患
- 9) HIV感染症コントロール(N=30)

年齢、性別、利き手、教育年数を可能な限りマッチさせる

MRI画像による神経認知障害の神経基盤の解明

村井俊哉
京都大学大学院医学研究科 脳病態生理講座 (精神医学)

症例1

日常生活機能の低下

Patent's Assessment of 0/33

軽度神経認知障害の判定5項目中、2項目以上が該当

併存疾患の交絡の除外

併存疾患なし

MRI画像

中等度の萎縮 脳灰質の非薄化

暫定診断 軽度神経認知障害(MND)

2領域以上で少なくとも1SD以上の低下

症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6	症例7
神経認知障害の領域	・処理速度 ・実行機能 ・記憶	・処理速度 ・流暢性	なし	・注意/WM ・流暢性	・処理速度 ・実行機能 ・流暢性	(記憶) (記憶)
生活機能低下	2項目	2項目	なし	低下	2項目	1項目
交絡とならざる併存疾患	なし	なし	なし	なし	なし(特定恐怖症)	なし(非アルコール性物質使用障害完全寛解)
診断	軽度障害 MND	軽度障害 MND	なし	無症候性 ANI	軽度障害 MND	なし
肉眼的MRI所見	中等度萎縮	軽度萎縮	なし	ごく軽度萎縮	ごく軽度萎縮	なし

結果:
・7名中4名をHM関連神経認知障害(HAND)と暫定診断
・MRIで脳萎縮の進行と認知機能障害との間に正の相関が予想された
・研究にも継続しうる構造化・包括化された本邦でのHAND診断・検査の流れの一つを確立した

今後の課題
・今年度の成果として本研究を継続することが有益と考えられる結果が得られており、今後も本研究を継続し、症例数を増やし、画像・統計解析を行うことが今後の課題と考える。
・特に社会認知機能や報酬に関連する意思決定の障害は現在の診断基準には含まれていないが、これらの障害の基盤を解明することにより、HAND診断、リハビリテーション、社会支援において考慮すべき新たな知見を提示できる可能性がある。検査、解析、検討を継続する。

HIV医療の倫理的課題に関する研究

大北全健
大阪大学大学院文学研究科

目的

HIV医療における諸事象について
・倫理的な観点・議論の枠組みの明確化
・今後の日本での議論および取り組みのためのたたき台の作成の試み
本年度は文献調査による枠組みを明確化する

方法

○海外の倫理的な議論に関する文献調査の継続
○海外と日本の比較
○Pub MedでHIVAIDSに関する倫理的な議論がなされていると思われる文献の検索
・倫理的議論の経年的傾向の概略を析出
・昨年度よりあげた主要テーマの妥当性を参照文献の歴史的な位置づけなどの確認

結果

○データベース作成
・2001-2009年ほかに一部作成
○文献数の増加
・検索キーワードに「moral」を追加
・人文社会学系論文をより多く抽出
・ここ数年の論文数の増加
2013: 89件 2014: 123件
○ここ数年の議論: Biomedical preventionの議論

結論

○おおよその議論の経年的変遷および枠組みは昨年度までの議論の枠組みがほぼ妥当
○HIVAIDSの変化と倫理的な議論との対応
○HIVAIDSの変化
治療技術や予防技術の変化
生命および感染のリスクの変化
文脈による違い
○海外と日本の比較
海外文献の議論の枠組み
歴史的変遷とピットの網羅
日本の議論の枠組み
歴史的変遷とピットの網羅
日本の現状について検討するための足場

検索結果

総文献数(1983-2015): およそ2000件
昨年度報告の1600件より大幅に増加

抗HIV療法のガイドラインに関する研究

鯉淵智彦
東京大学医学研究所

抗HIV療法

SCIENCE 治療ガイドライン
ART 治療ガイドライン

目的

「抗HIV治療ガイドライン」は最新のエビデンスに基づき、わが国の治療環境を考慮して、科学的に適切な治療指針を提示する。

方法

平成26年12月ごろまでに発表されたHIV感染症の治療や病態に関する新たな知見を、主要英文誌や国内外の学術集会から入手し、海外のガイドラインも参考に、「抗HIV治療ガイドライン」を改訂する。

基づべきEvidenceの抽出:
(1) AIDS, JAIDS, J Inf Dis, Clin Inf Dis, New Engl J Med, JAMA, Lancet, Antiviral Therapy, J.Virol, Nature, Nat Medicine, Nat Microbiology, Science, PNAS, Blood, J Exp Med, J Immunol, Immunity etc
(2) 日本エイズ学会、日本感染症学会、International AIDS Society, IGAAC, CROI など
(3) 海外のガイドライン:DHHS, EACS, BHVAなど

表V-2 初回治療として選択すべき抗HIV薬の組合せ (2015年3月版案)

推奨される組合せ
EPV+TDF/FTC(B)
NNRTI EPV+ABC/3TC(B)
RPV/TDF/FTC(A)(B)
DRV rv +TDF/FTC(A)
PI DRV rv +ABC/3TC(B)
ATV+rv +TDF/FTC(B)
ATV+rv +ABC/3TC(B)
DTG +TDF/FTC(A)
INSTI EVG/COF/TDF/FTC(A)(A)
RAL +TDF/FTC(A)
RAL +ABC/3TC(B)

代数の組合せ
NNRTI RPV+ABC/3TC(B)
EPV+TDF/FTC(B)
PI LPV+TDF/FTC(B)
LPV+ABC/3TC(B)

①以下の薬物は経口にも比較的安全性で使用できる(DHHS guideline 2014)
②TDF/FTCはABC/3TC、ATV、LPV、RAL、RAL+LPVに代用可能であるが、①の組合せは、①の薬物を使用する。

・DTGの副作用について(クレアチニン上昇など)
・DRV、ATV、RALの比較試験結果(ACTG 5257)
・新STR:COMPLERA(RPV+TVD)など

研究ホームページの運用と開発

http://www.haart-support.jp/

湯川真朗
有限会社キートン

ページビュー数推移 (1年ごと)

期間: 2007年~2014年

2007: 59, 2008: 122, 2009: 143, 2010: 166, 2011: 167, 2012: 171, 2013: 180, 2014: 209

ページビュー数推移 (月ごと)

期間: 2014年1月~12月

1月: 18889, 2月: 10695, 3月: 5193, 4月: 5860, 5月: 18235, 6月: 20265, 7月: 9061, 8月: 17937, 9月: 18849, 10月: 16625

推奨処方のエビデンスとなる臨床試験

PDF名	PDFクリック数
抗HIV治療ガイドライン (H25)	11288
抗HIV治療ガイドライン (H26)	10218
HIV診療における外来チーム医療マニュアル	1303
HIVAIDSの正しい知識 [全書]	503
HIV感染症と精神疾患(ハンドブックVer.1)	362
HIV感染症 基礎知識(患者教育のポイント)	236
HIVAIDSの正しい知識(医師向け)	220
遠隔援助のための支援シート	161
在宅医療を支えるみなに知ってほしいこと	159
病院のなかの臨床心理(暫定版)	149
HIV感染症と精神疾患ハンドブック(Ver.2)	128

2014年4月~12月 (約8.5ヶ月間)
10,218

C. 地域患者支援

当事者支援に関する研究

桜井健司
NPO法人 HIVと人権・情報センター

第1章 患者支援に関する研究

1. 患者支援に関する研究
 1. 患者支援に関する研究
 2. 患者支援に関する研究
 3. 患者支援に関する研究
 4. 患者支援に関する研究
 5. 患者支援に関する研究
 6. 患者支援に関する研究
2. 患者支援に関する研究
 1. 患者支援に関する研究
 2. 患者支援に関する研究
 3. 患者支援に関する研究
 4. 患者支援に関する研究
 5. 患者支援に関する研究
 6. 患者支援に関する研究
3. 患者支援に関する研究
 1. 患者支援に関する研究
 2. 患者支援に関する研究
 3. 患者支援に関する研究
 4. 患者支援に関する研究
 5. 患者支援に関する研究
 6. 患者支援に関する研究
4. 患者支援に関する研究
 1. 患者支援に関する研究
 2. 患者支援に関する研究
 3. 患者支援に関する研究
 4. 患者支援に関する研究
 5. 患者支援に関する研究
 6. 患者支援に関する研究

2013年3月12日 公開
PDFブック 236
(2014年12月末日)

目的 (1) 保健所等でのHIV検査で発見されたHIV陽性者が、医療機関を受診するまでの「阻害因子」と「促進因子」を明らかにすることにより、当事者にとって必要な支援を提示する。
(2) 『マニュアル』の改訂を進め有用性を高める。(マニュアル版の通り)

本年度 改訂に向け作業中

心理専門カウンセラーおよびピアカウンセラーの介入に関する研究

藤原良次
NPO法人 りょうちゃんず

血友病/HIV感染者に対するインタビュー調査

目的 血友病/HIV感染者に対するインタビュー調査を行い、その結果を通じて、血友病/HIV感染者が抱えている現状や課題を把握・分析し、血友病/HIV感染者にとって必要な心理的支援やピアカウンセリングの役割、介入時期、方法を明確化し、血友病/HIV感染者がピアカウンセリングやピアカウンセリングにつながるための介入方法を提案する。日本に導入されたエイズカウンセリングの歴史的背景や経緯を明らかにする。

調査方法 NIM(ナチュラベベスト・メディスン)の視点を用いたライフストーリーインタビューという手法を用いた個別インタビューを行う。

調査対象者 地域性や年齢、各ブロック拠点病院等や血友病看護支援団体のかわりを考慮し、血友病/HIV感染者 12名程度を人選する。⇒ 17名を調査。

倫理的配慮 プライバシーが保護された安心できる空間でインタビューを行い、人権に配慮し細心の注意を払って実施する。その際には、趣意内容、方法、調査協力者責任と報酬の自覚等を明確化した上で、同意書の締結後実施する。

結果分析 血友病/HIV感染者、心理学者、社会心理学者らの、研究協力者による、多角的な評価による分析・検討を行い、調査の質を確保する。

対象者 地域：北海道2例、東北3例、関東2例、東海2例、北陸1例、近畿2例、中国2例、四国1例、九州2例 合計17例
年齢：30代3例、40代5例、50代4例、60代1例
通院先：ACC&ブロック拠点病院10例、中核拠点病院4例、拠点病院1例、地元病院2例

考察 この調査で初めて自分のことを話したという例が11例であった。わずか17例ではあるが、血友病/HIV感染者の現状や過去にまでまで明らかになった。2例からはインタビューから具体的な感謝の言葉があった。語る過程は、HIVの話を語りながら生きている重層感染者にとっては、それ自体がピアカウンセリングになることが示された。

16例のうち、就労者が13例、現在休職中が3例であった。就労者の中、会社員は9例、団体職員は2例、自営が1例であった。団体職員のうちエイズ関連の支援団体が1例であった。

休職3名は過去に就労経験があり、現在就職活動をしているのは1例であり、血友病の関連職種が問題となっていることが明らかになった。

16例のうち、既婚者は9例であった。そのうち4例は血友病/HIV感染者であることを行っている。別れに悩むこともあつたが、妻に別れないといわれ結婚し続けた。子育てを行っているのは5例であった。

血友病/HIV感染者であることと考えると、パートナーとの意識を高められた例が2例であった。その他、現在のパートナーにHIV感染を告げた上で交際している例が1例あった。今は特定のパートナーはいないが、過去にHIV感染を告げることができた例は、2例であった。1例は恋愛については触れられていない。

提言 それぞれの場面で、カウンセリングが必要であったと考えられるが、実際には患者側の条件、医療者のアプローチ不足、制度の問題等により、カウンセリングは受けられていなかった。一方で、カウンセリングを継続している例が少なからずあり、今後、成功した例を参考に、ブロック拠点病院カウンセラー派遣カウンセラーの研修プログラムに支援エイズの項目を入れ、保険収載も含めた制度の策定、チーム医療での血友病/HIV感染者の扱いの重要性等により、より多くの血友病/HIV感染者がカウンセリングを受けることが可能な場が好ましく、このことを先駆けてすべてのHIV感染者がカウンセリングを受けられる環境を整えることを強く望む。

HIV陽性者のセクシュアルヘルスの実態把握と支援方策検討

井上洋士
放送大学

HIV陽性者SH調査研究

目的 現在のHIV陽性者の性行動や性生活はどのようなものか、その状況を明らかにし、現状に合った支援策を提示すること。

調査期間 2013年7月20日から2014年2月25日
調査対象 HIV陽性者であることが検査ですでにかつていない日本国内在住のHIV陽性者
調査方法 匿名記式アンケート調査。ただし、ただし沖縄県の一部地域に限り、印刷媒体による調査も併用。有効回答者177人(有効回答率83.7%)。分析対象は、国別在住の人数を95人とした。

図2-1 HIV陽性者が行ったセックスの種類 (n=912)

図2-2 HIV陽性者のセックス頻度 (n=912)

図2-3 HIV陽性者のセックスパートナー数 (n=912)

図2-4 最新のCD4数

図2-5 最新のVL量

図3-1 HIV感染者の治療で主に通院している医療機関 (n=913)

図3-2 世代別のセックス状況 (n=913)

図3-3 HIV陽性とわかる以前と比べて今のセックス状況 (n=913)

HIV陽性者ケア等に関する研究

山崎 厚司
公益財団法人エイズ予防財団

地方公共団体・拠点病院へのNGOとの連携に関する調査

API-Net内のNGO情報(エイズ予防財団により毎年更新)

2013年度 ●アンケートの集計 ●分析・整理 ●報告書の作成

2012年度 ●アンケートの集計 ●分析・整理 ●報告書の作成

図表 ● 調査結果の概要 ● 調査結果の概要 ● 調査結果の概要

● HIVを含む性感染症の情報提供や検査促進に関するパンフレットやポスター等は地方公共団体に負担させるのではなく、国が共通した資料提供を行うべきである。

● 相談サービスについては、相談員の育成やマニュアルの開発は全国共通で実施することがニーズにも合致し、また効果的である。ただし、相談サービスの実施そのものについては、法的な制約や地域・NGOの特色や人材の参加、地域の医療や支援とのネットワークなど、NGOの特色や人材を活かすことが必要である。

● 地方公共団体においてAPI-Netとの協働ニーズと可能性があり、今後、どのように連携することが地域の実情に合った支援となるか、より具体的な協働の方法を探り、また連携の具体事例について相互に情報共有を進めていくことが必要である。

地方におけるピアグループミーティングの立ち上げに関する研究

HIV陽性者のネットワーク化を支援する特定非営利活動法人、日本HIV感染者ネットワーク・ジャンププラスの協力を得てグループミーティングの立ち上げ支援を行い、その成果を他地域での立ち上げに還元を目指す。

ピアグループミーティング立ち上げマニュアル作成中

D. 長期療養

長期療養患者のソーシャルワークに関する研究

小西加保留
関西学院大学

研究1. メンタルヘルスに課題を有するHIV陽性者の生活支援におけるソーシャルワークの実践

方法 エイズブック・中核・診療拠点病院38カ所にて、HIV/AIDS患者を対象に、当初〜10月12日実施。

結果 有効回答36名(35%)。HIV診療施設別の精神科診療システム、コミュニティを含めたマンパワー等のHIV診療体制と精神科診療施設別の受入れ姿勢が背景として挙げられる。各施設の専門的力やチームの成熟の重要性、地域資源との連携の必要性が明らかになった。

研究2. 市民主体の地域発達活動

平成26年11月19日(水)
「社会福祉施設入居支援活動」

平成26年11月19日(水)
「社会福祉施設入居支援活動」

研究3. HIV/AIDSソーシャルワークの重要性(仮)

日本ではHIV/AIDSソーシャルワークが開始されて30年経つ。ケルルと対峙した患者の生活の課題が顕著であり、その対応はコミュニティヘルスと連携を深めつつある。一方で、多岐にわたる「発見」や「発見」の課題もある。多岐にわたる発見や「発見」を共に、それらを社会福祉の理論や実践と結びつけて考察する。中央法規出版2016年3月刊行予定

提言

HIV/AIDS医療は、WHOや厚生労働省による指導を背景として、他の医療領域と比べると、カウンセリングやソーシャルワークの重要性の認識やチーム医療の成熟が顕著な領域といえる。HIV医療が大きく進歩した現在、特殊な領域としてではなく、それらを医療全般に波及するようなインセンティブを高める政策をさらに推し進めていただきたい。

そのためにも、できれば担当官の就任期間をもう少し長くして継続性が保障されることを望みたい。

研究分担者 小西加保留(関西学院大学院教授)

分担研究報告

2

急性感染期の診断・治療での課題に関する研究

研究分担者：渡邊 大（国立大阪医療センター エイズ先端医療研究部 HIV 感染制御研究室）

研究協力者：白阪 琢磨（国立大阪医療センター エイズ先端医療研究部）

上平 朝子（国立大阪医療センター 感染症内科）

蘆田 美紗（国立大阪医療センター エイズ先端医療研究部）

鈴木佐知子（国立大阪医療センター エイズ先端医療研究部）

松本絵梨奈（国立大阪医療センター エイズ先端医療研究部）

研究要旨

【目的】急性 HIV 感染症の診断と治療の課題を解決するために三つの研究を行った（1:残存プロウイルス量長期観察研究、2:感染早期コホート研究、3:感染早期例の早期診断システムの確立）。【方法】(1) 抗 HIV 療法が導入され血中 HIV-RNA 量が検出限界未満で維持されている症例を対象に、末梢血 CD4 陽性 T リンパ球中の残存プロウイルス量を測定した。(2) 感染時期が診断から 2 年以内である症例を対象に、臨床的特徴と免疫が低下 (CD4 数 $350/\mu\text{L}$ 未満等) するまでの期間について検討した。(3) 大阪医療センターで急性感染検査外来 (HIV 抗原抗体検査+NAT 検査) を実施した。【結果】(1) 3 年間の研究期間において、抗 HIV 療法によって血中 HIV-RNA 量が検出限界未満で維持されている 76 症例を対象に測定を行った。TaqMan PCR 法と限界希釈法との結果の乖離が 5 倍以上の 7 症例は解析から除外した。残存プロウイルス量は慢性期治療例 (62 例) と比較して急性期治療例 (7 例) で低く抑えられていた。また、残存プロウイルス量の低下と治療期間・CD4 数の最低値に統計学的有意な関連を認めたが、急性期治療が最も強い相関を示した。(2) 231 例が対象となった。最終陰性から HIV 感染症の診断までの期間は、初感染症状の自覚と関連を示した (症状なし中央値 336 日、症状あり中央値 273 日)。免疫が低下するまでの期間の中央値は全体で 1.9 年であり、初感染症状を認めた症例で早期の免疫低下が認められた。(3) 18 ヶ月で 43 件の検査外来を行った。HIV スクリーニング検査 (抗原抗体検査) と NAT 検査の両者を施行したが、陽性検体は認めなかった。【考察】(1) 急性期に抗 HIV 療法を導入することが残存プロウイルス量を低く抑えられることに最も強く関連性する因子であることが示された。(2) 初感染症状が早期の免疫低下、受検行動の促進に関与していた。(3) 急性感染の診断のための NAT 検査の需要がいわゆる VCT として存在することが確認できた。

研究目的

急性 HIV 感染症にはさまざまな医学的課題が残されている。まずは、診断が困難であり、多くの症例が正しく診断されずに見逃されている。発熱・倦怠感といった初感染症状が出現するため、急性 HIV 感染症は通常は医療機関で診断される。この初感染症状のために、医療機関を受診する症例は決して少なくはない。しかし、初感染症状は通常、一過性で対症療法のみで軽快するため、確定診断には至らずに単なる発熱疾患として扱われる可能性が容易に想像される。

急性期における唯一の特異的な治療法は抗 HIV 療法である。しかし、標準的な治療指針に欠けること

もあり、国内では自覚症状や身体障害者手帳の取得の条件等を照らし合わせ、その適応を個々の症例で判断せざるを得ないのが実情である。一方、我々は先行研究で、急性期での抗 HIV 療法導入例では残存プロウイルス量が低レベルに維持されることと、残存プロウイルス量は治療期間との関連性は低いことを報告し、その臨床指数として可能性と早期治療の有用性を示した (D. Watanabe et al., BMC Infect Dis, 2011)。しかし、その研究では残存プロウイルス量が測定感度未満の症例が 1 割以上存在したことから、感度と精度が不十分であった可能性が考えられた。また、横断的調査による限界も存在していた。そこでより高感度・高精度な測定法の開発を行い、

横断的調査と縦断的調査の両方で残存プロウイルス量の長期観察研究 (1) を行うこととした。この研究は平成 24-26 年度に実施した。

急性 HIV 感染症のコホート研究により、HIV 感染症の自然経過の評価が可能であると考えられている。我々は急性 HIV 感染症の入院例の多施設実態調査を報告したが、半数以上の症例が感染から 1 年以内に抗 HIV 療法が開始されていた。他の単施設からの報告も同様の結果であった。これらの観察から、本邦における HIV 感染症の自然歴は過去に提唱されていたものと比較して早期に進行している可能性、もしくは急性 HIV 感染症と診断された症例は全症例の中の重症例であるという選択バイアスが存在している可能性が考えられた。そこで本研究では、確定診断にいたった急性 HIV 感染症に加えて、初感染症状を疑う症状が出現したが慢性期に診断された症例についても注目し、感染時期が 2 年以内で推定可能である HIV 感染者を対象に免疫が低下するまでの期間について検討した (2, 感染早期コホート研究)。この研究は平成 24 年度に実施した。

平成 24 年度の感染早期例の解析から、HIV の初感染に関わる重要な二つの事項が明らかとなった。まず、初感染症状と思われる症状の自覚があった症例では早期に免疫が低下していた。特に急性 HIV 感染症と診断されたことと初診時の CD4 数が低いことが独立した早期の免疫低下に関連した因子であった。これは初感染症状を有する症例の早期診断の必要性を意味している。次に、初感染症状を自覚した症例では自覚しなかった症例より最終陰性検査から初回陽性検査までの期間が統計学的有意に短かったことがあげられる。すなわち初感染症状の自覚が検査受検の促進につながったこと、急性感染検査外来の需要が存在する可能性があることを意味している。このような観点から、大阪医療センターにおける匿名・有料の急性感染検査外来の計画・立ち上げ (3) を行った。この研究は平成 25-26 年度に実施した。

研究方法

(1) 残存プロウイルス量については、抗 HIV 療法が導入され血中 HIV-RNA 量が検出限界未満で維持されている症例を対象とし、末梢血から CD4 陽性 T リンパ球を分離し、DNA を抽出した。精製した

DNA を鋳型として、Lightcycler DX400 を用いて TaqMan PCR 法を用いてコピー数を決定した。HIV-DNA 量は CD4 陽性 T リンパ球 100 万個当たり (相対量) もしくは全血 1ml (絶対量) に含まれるコピー数として算出した。また、限界希釈法を用いてコピー数を決定し、TaqMan PCR 法との比較を行った。

- (2) 2003-2010 年に当院を受診した新規診断症例のうち、急性 HIV 感染症と診断された症例 (急性群) と、慢性期に診断された症例のうち診断の 2 年前までに HIV 検査の陰性歴があった症例を対象とし、後者については、HIV の初感染を疑う症状があった症例 (有症状群) と同症状がなかった症例 (無症状群) に分類した。推定感染時期から抗 HIV 療法の開始時期もしくは CD4 数が 2 回続けて $350/\mu\text{L}$ 未満となった時期のうち短い期間を、免疫が低下するまでの期間とした。情報は診療録から後ろ向きに収集した。統計解析における有意水準を 0.05 とした。
- (3) 大阪医療センターにおける匿名・有料の急性感染検査外来については、受検情報について後ろ向きに情報を収集し、単純集計を行った。

(倫理面への配慮)

各研究について、院内の倫理委員会に相当する受託研究審査委員会で倫理審査を行い、承認を取得した。この審査委員会で審査・受理された方法で研究を遂行し、具体的には文書での同意の取得や、検体処理やデータ管理の際の匿名化などを行った。

研究結果

- (1) 残存プロウイルス量の測定に関しては、抗 HIV 療法によって血中 HIV-RNA 量が測定感度未満で維持されている症例を対象に研究期間 3 年で 76 症例の測定を行った。その患者背景は平成 26 年度の研究報告書の表 1 に示した通りである。全例

表1 横断的調査の患者背景

特徴 (76例)		値	(%)
年齢	中央値	46歳	
	範囲	25-76歳	
性別	男性	76例	(100%)
推定感染経路	同性間性的接触	63例	(83%)
AIDSの既往の有無	有り	23例	(30%)
抗HIV療法開始時期	急性	7例	(9%)
	慢性	69例	(91%)
検体採取時のCD4数	中央値	490/ μ L	
	四分位範囲	390-629/ μ L	
抗HIV療法の投与期間	中央値	3.7年	
	四分位範囲	2.3-5.4年	
抗HIV療法の内容	PIレジメン	43例	(57%)
	NNRTIレジメン	19例	(25%)
	INSTIレジメン	13例	(17%)
	3NRTI	1例	(1%)

が男性であり、AIDSの既往を23例(30%)に認めていた。抗HIV療法の投与期間は中央値で3.7年で、検体採取のCD4数の中央値は490/ μ Lと、多くの症例でCD4数は回復していた。まず、先行研究で改良を行ったTaqMan PCR法による測定系と限界希釈法の両者の測定値の比較を行った。良好な一致性を認めたが、7症例で測定値の5倍以上の乖離を認めた。いずれもTaqMan PCR法による測定値が限界希釈法により測定値より低値であり、この7症例を解析から除外した。次に、急性期治療例7例と慢性期治療歴62例に分類して、検体採取時のCD4数とHIV-DNA量(相対量と絶対量)を比較した。相対量(100万個のCD4細胞あたりのコピー数)で算出した場合、急性期治療例におけるHIV-DNA量は中央値で138と、慢性期治療例(中央値259)と比較して低値であった($p=0.0217$)。絶対量(全血1mLあたりのコピー数)では統計学的有意差を認めなかった。次に、ロジスティック回帰分析による多変量解析を行った。詳細な結果は平成26年度の研究報告書の表2に示した通りである。

表2 HIV-DNA量低値に関連する因子

HIV-DNA量<250 copies/million CD4+ cellsに関連する因子

変数	単変量			多変量		
	OR	95% CI	p値	OR	95% CI	p値
急性感染期vs慢性感染期	6.4	1.0-120	0.0484	10.2	1.4-220	0.0199
CD4数の最低値>100/ μ L	3.3	1.2-9.7	0.0213	4.4	1.4-15	0.0088
治療期間>3.5年	1.9	0.72-5.0	0.1966	3.3	1.1-11	0.0314

HIV-DNA量<100 copies/mLに関連する因子

変数	単変量			多変量		
	OR	95% CI	p値	OR	95% CI	p値
急性感染期vs慢性感染期	21	1.5-200	0.0401	24	1.8-530	0.0194
CD4数の最低値>100/ μ L	3.9	1.3-23	0.0185	5.7	1.6-24	0.0067
治療期間>3.5年	2.3	0.76-7.2	0.1426	4.3	1.2-18	0.0222

急性期で抗HIV療法を開始したこと、CD4数の最低値が100/ μ Lより大きいこと、治療期間が3.5年より長いことがHIV-DNA量の低値と独立した関連因子であった。急性期治療が最も高いオッズ比を示した。

- (2) 感染早期コホート研究については、231例が対象となった。患者背景については平成24年度の研究報告書の表1に示した通りである。急性HIV感染症と診断された症例(急性群)は81例、慢性期に診断された症例のうち初感染症状を疑う症状があった症例(有症状群)は86例、初感染症状が無かった症例(無症状群)は64例であった。まず、年齢・性別・推定感染経路について検討したが、3群間で統計学的有意な差異を認めなかった。次に医療機関の受診について検討した。急性群では78例(97%)が医療機関を受診し、3例(3%)が保健センター等のVCTで診断されていた。有症状群では51例(59%)で医療機関の受診があった。最終陰性からHIV感染症の診断までの期間については、有症状群と無症状群で比較した。有症状群の中央値は273日であり、無症状群(中央値336日)と比較して有意に短かった。初診時のCD4数が400/ μ L未満の症例の割合は、無症状群(23例、36%)と比較して、急性群(48例、59%)・有症状群(52例、60%)で有意に増加していた。免疫が低下するまでの期間の中央値は、全体で1.9年であり、無症状群(3.3年)と比較して、急性群(0.8年)・有症状群(2.1年)で有意に期間が短かった。

- (3) 大阪医療センターにおける急性感染検査外来の計画・立ち上げを行った。匿名・有料検査(16,000円)とし、土曜日14時~16時に診察・検体採取を、水曜日17時30分から結果説明を行うこととした。検査についてのホームページを立ち上げ、検査相談マップに登録した。2013年7月~2014年12月に43件の受検があった。感染リスクから検査までの期間は中央値で28日であり、一般のHIV検査と比較して早期に受検が行われていた。また、全件でインターネットを介して本検査を知り、少なくとも19件がNAT検査を希望して当院に来院した。全検体ともHIV抗原抗体検査・血中HIV-RNAとも陰性であった。

考察

先行研究と比較し、本研究で解明された重要事項が 2 点存在する。第一に、抗 HIV 療法の継続により残存プロウイルス量が低下することが、横断的調査と縦断的調査の両者によって示されたことである。先行研究では、TaqMan PCR 法のみで解析していたためプライマー・プローベ mismatches による低いコピー数の検体の除外が不可能であった。本研究では TaqMan PCR 法と限界希釈法の両者を組み合わせることにより、そのような偽陰性と考えられる結果の排除が可能になった。次に、急性期治療の残存プロウイルス量に対する長期的な効果である。約 2.5 年の治療の継続を行っても慢性期治療例と急性期治療例の残存プロウイルス量の差に変化が縮まらないことは急性感染期に抗 HIV 療法を開始することの重要性を示している。

感染時期が 2 年以内で推定可能である HIV 感染者を対象としたコホート研究から、重要なふたつの結果が得られた。一つは、HIV 感染症の自然歴である。初感染症状を有した症例において、統計学的有意に推定感染時期から免疫低下までの期間が短かった。初感染症状を伴わない症例（無症状群）に限定しても、免疫低下までの推定期間の中央値は 3.3 年であり、これは過去に提唱されてきた HIV 感染症の自然歴と比較し、短期間で免疫が低下していること可能性を示している。もう一つ重要なことは、初感染症状により受検行動が促進された可能性が示唆されたことである。有症状群は無症状群と比較して、HIV 検査の最終陰性から診断までの期間が有意に短く、これは感染から早期に診断されていることを意味している。自主的な HIV 検査では HIV-RNA 量の測定がなされないことが多く、感染早期例の診断には不向きである。初感染症状の自覚により、急性 HIV 感染症の可能性を危惧して HIV 検査を受検した症例も存在しており、感染早期例を対象とした検査システムの構築も検討すべき課題の一つと考えられた。

平成 24 年度に行った研究から初感染症状を自覚した症例では早期に HIV 検査を受検していたことより、急性感染検査外来の需要は存在していると考えられた。実際、検査外来に来院した症例の少なくとも 19 例は、NAT 検査の実施を希望され当院での検査を選択された。現在の検査は有料で、安価とは言い

がたい費用がかかる。今後は、急性感染検査外来を継続するとともに、最適な急性 HIV 感染症の早期診断システムの構築について検討したい。

結論

残存プロウイルス量は、急性期治療・CD4 数の最低値が高いこと・抗 HIV 療法の治療期間が長いことに関連しており、急性期治療が最も強い影響を及ぼしていると考えられた。感染時期が 2 年以内で推定可能である HIV 感染者を対象としたコホート研究から、初感染症状の出現が早期の免疫低下に関連していること、初感染症状の自覚が受検行動を促進していたことが示唆された。大阪医療センターで急性感染検査外来を実施し、43 件の NAT 法を併用した HIV 検査を行った。これは急性感染における VCT の需要が存在していることを意味している。

健康危険情報

該当なし

知的財産権の出願・取得状況

該当なし

研究発表

1. 論文発表

Yajima K, Uehira T, Otera H, Koizumi Y, Watanabe D, Kodama Y, Kuzushita N, Nishida Y, Mita E, Mano M, and Shirasaka T: A case of non-cirrhotic portal hypertension associated with anti-retroviral therapy in a Japanese patient with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Chemother.* 20(9):582-5, 2014

Ogawa Y, Watanabe D, Hirota K, Ikuma M, Yajima K, Kasai D, Mori K, Ota Y, Nishida Y, Uehira T, Mano M, Yamane T, and Shirasaka T. Rapid multiorgan failure due to large B-cell lymphoma arising in human herpesvirus-8-associated multicentric Castleman disease in a human immunodeficiency virus-infected patient. *Intern Med.* 253(24):2805-9, 2014

渡邊 大：インテグラーゼ阻害薬耐性 HIV-1 変異株の出現、HIV 感染症の AIDS の治療(5)：42-45、2014 年

小川吉彦、渡邊 大：エイズに見られる感染症と悪性腫瘍(24)「マルネツフェイ型ペニシリウム症」、化学療法の領域、印刷中。

小川吉彦、小泉祐介、渡邊大、廣田和之、伊熊素子、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：播種性 *Mycobacterium genavense* 感染症を呈した HIV 感染症患者、感染症学雑誌、印刷中。

笠井大介、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：HIV 感染症患者に合併した結核に関する検討、日本呼吸器学会誌、印刷中。

Imahashi M, Izumi T, Watanabe D, Imamura J, Matsuoka K, Ode H, Masaoka T, Sato K, Kaneko N, Ichikawa S, Koyanagi Y, Takaori-Kondo A, Utsumi M, Yokomaku Y, Shirasaka T, Sugiura W, Iwatani Y, and Naoe T. Lack of Association between Intact/Deletion Polymorphisms of the APOBEC3B Gene and HIV-1 Risk. *PLoS ONE*. 9(3): e92861, 2014

Watanabe D, Otani N, Suzuki S, Dohi H, Hirota K, Yonemoto H, Koizumi Y, Otera H, Yajima K, Nishida Y, Uehira T, Shima M, Shirasaka T, and Okuno T. Evaluation of VZV-specific cell-mediated immunity in adults infected with HIV-1 by using a simple IFN- γ release assay. *J Med Virol*. 85(8):1313-20, 2013

渡邊 大、小川吉彦：エイズに見られる感染症と悪性腫瘍(5)「トキソプラズマ脳症」、化学療法の領域(医薬ジャーナル社)、30 巻 3 号、P392-398、2014 年 2 月 25 日発行。

今村顕史、照屋勝治、渡邊 大、鯉淵智彦：座談会「HIV 感染症治療の最前線」、化学療法の領域(医薬ジャーナル社)、30 巻 1 号、P129-138、2013 年 12

月 25 日発行。

Watanabe D, Yoshino M, Yagura H, Hirota K, Yonemoto H, Bando H, Yajima K, Koizumi Y, Otera H, Tominari S, Nishida Y, Kuwahara T, Uehira T, and Shirasaka T. Increase in Serum Mitochondrial Creatine Kinase Levels Induced by Tenofovir Administration. *J Infect Chemother*. 18(2):675-82, 2012

Yoshino M, Yagura H, Kushida H, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, Yajima K, Kasai D, Taniguchi T, Watanabe D, Nishida Y, Kuwahara T, Uehira T, Shirasaka T. Assessing recovery of renal function after tenofovir disoproxil fumarate discontinuation. *J Infect Chemother*. 18(2):169-74, 2012

渡邊 大：HIV と免疫システム 週刊医事新報 No.4617 P62-63 (日本医事新報社)、2012 年 10 月 20 日発行

吉野宗宏、矢倉裕輝、櫛田宏幸、米本仁史、廣田和之、坂東裕基、矢嶋敬史郎、小泉祐介、大寺博、富成伸次郎、渡邊大、桑原健、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。当院における 1 日 1 回投与ダルナビル／リトナビルの使用成績。日本エイズ学会誌 14：141-146、2012

2. 学会発表

渡邊 大、蘆田美紗、鈴木佐知子、湯川理己、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：残存プロウイルス量と抗 HIV 療法の治療 期間との関連についての検討。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月

伊熊素子、渡邊 大、廣田和之、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：抗 HIV 療法中に関節炎性乾癬を発症した 1 例。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月

廣田和之、渡邊 大、沖田典子、児玉良典、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：脳生検で CD8 陽性細胞の浸潤を認めた HIV 感染者の 1 例。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月

渡邊 大、鈴木佐知子、大谷成人、蘆田美紗、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨、奥野壽臣：HIV 感染者における水痘・带状疱疹ウイルスに対する細胞性免疫と液性免疫の比較。第 28 回近畿エイズ研究会・学術集会、大阪、2014 年 6 月

蘆田美紗、渡邊 大、鈴木佐知子、廣田和之、伊熊素子、小川吉彦、矢嶋敬史郎、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：低コピー数のウイルス量における HIV 薬剤耐性検査に関する検討。第 27 回近畿エイズ研究会・学術集会、大阪、2013 年 6 月

渡邊 大、大谷 成人、廣田和之、米本仁史、小泉祐介、大寺 博、矢嶋敬史郎、西田恭治、上平朝子、島 正之、白阪琢磨、奥野 壽臣：HIV 感染者における水痘・带状疱疹ウイルスに対する細胞性免疫の評価。第 87 回日本感染症学会学術講演会、横浜、2013 年 6 月

渡邊 大、鈴木佐知子、蘆田美紗、伊熊素子、廣田和之、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：大阪医療センターにおけるカポジ肉腫関 連ヘルペスウイルスの抗体保有率の検討。第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2013 年 11 月

伊熊素子、渡邊 大、廣田和之、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：6 か月間の抗結核治療後に、免疫再構築 症候群として脳結核腫の増悪を認めた症例。第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2013 年 11 月

渡邊 大、伊熊素子、矢倉裕輝、高橋昌明、柴田雅章、櫛田宏幸、吉野宗宏、廣田和之、小川吉彦、矢嶋敬史郎、笠井大介、西田恭治、上平朝子、杉浦

互、白阪琢磨：抗 HIV 薬の血中濃度モニタリングを行った短腸症候群の一例。第 27 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2013 年 11 月

廣田和之、渡邊 大、小泉祐介、米本仁史、大寺博、矢嶋敬史郎、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：急性 HIV 感染症で食道潰瘍を生じた 1 例。第 199 回日本内科学会近畿地方会、大阪、2012 年 12 月

渡邊 大、矢嶋敬史郎、廣田和之、米本仁史、小泉祐介、大寺 博、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：インテグラーゼ領域の N155H 変異が Q148K 変異に置き換わった raltegravir による治療失敗の 1 例。第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会、横浜、2012 年 11 月

渡邊 大、上平朝子、下司有加、治川知子、東 政美、藤友結実子、廣田和之、米本仁史、小泉祐介、大寺 博、矢嶋敬史郎、西田恭治、白阪琢磨：HIV に感染後、2 年以内に診断された症例における免疫が低下するまでの期間と、それに関与する因子の検討。第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会、横浜、2012 年 11 月

岡本瑛里子、渡邊 大、蘆田美紗、鈴木佐知子、土肥浩美、廣田和之、米本仁史、矢嶋敬史郎、小泉祐介、大寺 博、西田恭治、三田英治、上平朝子、白阪琢磨：大阪医療センターの HIV/HBV 共感染者における HBV のゲノタイプの検討。第 26 回近畿エイズ研究会・学術集会、神戸、2012 年 7 月

渡邊 大、坂東裕基、廣田和之、米本仁史、大寺博、小泉祐介、矢嶋敬史郎、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：Western blot 法が陰性化した AIDS の 1 例。第 197 回日本内科学会近畿地方会、神戸、2012 年 6 月

3

HIV陽性者の生殖医療に関する研究

研究分担者：久慈 直昭（慶應義塾大学病院 産婦人科）

研究協力者：高桑 好一（新潟大学医歯学総合病院 総合周産期母子医療センター）

加嶋 克則（新潟大学医学部 産科婦人科学講座）

兼子 智（東京歯科大学 市川病院 産婦人科）

片山 昌勅（明治薬科大学 生体機能分析学）

加藤 真吾（慶應義塾大学 医学部 微生物学教室）

親泊あいみ（慶應義塾大学 医学部 微生物学教室）

研究要旨

本研究では、HIV 陽性者男性カップルに対する不妊治療の臨床的解析およびその事業化、精液を介した感染制御に関する基礎的検討を行った。

HIV 陽性者男性カップルに対する不妊治療に関しては、HIV 陽性である夫精液から改良型 Percoll-Swim up 法により HIV を除去した精子浮遊液を使用した体外受精・顕微授精により、10 年間に妻および出生児に対して一例の感染も起こさずに 187 組の夫婦中で 95 組において生児を得ている。最近の受診者夫婦の背景として、平成 26 年 5 月より平成 26 年 12 月までに精液洗浄を行った 23 例では夫の平均年齢 36.9 歳、妻の平均年齢 33.7 歳、感染経路は異性間性的接触が 12 例、同性間性的接触が 3 例、血液製剤 2 例の順であった。全例が何らかの化学療法を受けており、全例が CD4 は 400/mm³ 以上、ウイルス量は 1 例を除いてすべて検出感度以下であった。

この不妊治療の事業化と普及に関しては、精液洗浄に使用する試薬を含む消耗品の外部委託による入手可能化とそれを用いた臨床データの解析を行い、また東京医大をモデルケースとして、あら対この治療の洗浄および不妊治療部分を立ち上げるための枠組みを構築した。

人工授精への応用を目指した精液洗浄法の改良に関しては、第一に silane-coated の密度勾配溶剤 (Isolate) と PVP-coated の密度勾配溶剤 (Percoll) の、ウイルス洗浄効率の比較を実験的に行い、Isolate 密度勾配洗浄後の希釈効率は 1580 倍、Percoll では 18000 倍以上と、Percoll が 10 倍以上高い希釈効率をもつことが明らかになった。第二に、この差が両溶剤の比重の差によるものか、それとも溶剤の組成の違いによるものかを確認するために、Hanks 液で希釈して比重を等しくした密度勾配溶剤のウイルス洗浄能力の比較を行った。その結果、運動精子回収率 (精子洗浄能力) については、Percoll (調整) が他の密度勾配溶剤 (sil-select、isolate、Pureception) に比較して有意に回収率が高く、また遊離ウイルス洗浄効率も有意差はないが高い傾向があったが、リンパ球の洗浄効率については差が見られなかった。

精液を介した感染制御に関する基礎的検討については、精液中の治療薬濃度の測定に対する基礎的検討を行った。HIV-1 非感染精液に添加した 4 種の抗 HIV 剤 (ダルナビル (DRV)、ラルテグラビル (RAL)、テノホビル (TDF)、アバカビル (ABC)) の検出と信頼性検定を行い、添加回収率は 90% 以上、検量線は 0.1 ng/mL–500 ng/mL で 4 種の化学療法剤を検出可能であり、さらに MS においてはそれぞれの分子イオンピークを確認すると共に MS フラグメントの帰属が確認できた。

研究目的・背景

本研究では、HIV 陽性者男性カップルに対する不妊治療の臨床的解析およびその事業化、人工授精への応用を目指した精液洗浄法の改良、そして精液を介した感染制御に関する基礎的検討を行った。

研究方法・結果

- 1) HIV 陽性者男性カップルに対する不妊治療の臨床的解析
 - ① HIV 陽性者男性カップルに対する不妊治療とその妊娠率・分娩率 (平成 24 年度)

我々はこれまでの研究により研究協力者の加藤らが開発した高感度 PCR 法を用いて、HIV 陽性男性から得られた精子浮遊液中の HIV ウイルスが検出されないことを確認し、HIV 陽性男性、陰性女性夫婦に対し、体外受精-胚移植を実施してきた。

具体的には、参加希望者はまず荻窪病院血液科を受診し、男性の診察、病状安定を判断したうえで、カウンセラー及びコーディネーターの面談を受け夫婦の意思を確認している。夫婦ともに自発的な意思であることが確認され、出産後の育児に対する社会的背景などに問題がないことを確認した後、慶應義塾大学病院産婦人科および新潟大学医歯学総合病院産婦人科を実際の治療のために受診、産婦人科担当医師が詳細な説明書をもとに本治療のリスク、万が一二次感染が発生した場合の患者夫婦の負担などを説明する。その後夫から採取した精液を密度勾配溶剤を使用した洗浄と swimup 法で洗浄して精子浮遊液を調整 (図 1)、凍結保存して高感度

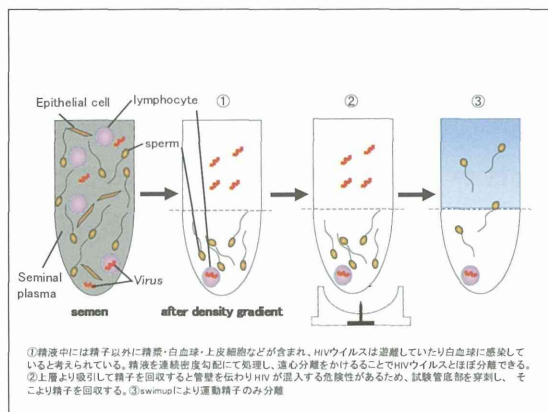


図 1 精液よりの HIV-1 除去

PCR 法により陰性を確認する。HIV 陰性であることが確認できた凍結精液が準備できた後、夫婦個別の意思確認を行ったのち、同意書を作成・保管している。その後通常の体外受精-胚移植で行われる排卵誘発・採卵後、体外受精または顕微授精を行い、採卵後 2-5 日後の新鮮胚または凍結胚を移植するが、これに先立ち、受精卵を培養した培養液について、再度、高感度 PCR 法により HIV ウイルスの検出を試みている。胚移植後は、OHSS など患者の全身状態に注意すると

ともに、妊娠の確認を行う。妊娠が成立した場合でも、成立しない場合でも、移植された妻について血液中の HIV RNA 検査および HIV 抗体検査を実施し、二次感染の有無を判断する。

慶應義塾大学に於いては、2012 年 4 月までの解析で洗浄精子 129 症例のうち運動精子回収率は 126 例 (98%)、偽陽性を含めた HIV-1 陽性例は 7 例、5.6%だが、夫 HIV-1 ウイルス配列と一致した真に陽性であったと考えられる症例は 2 症例で、回収精液中の HIV-1 の真の陽性率は 1.6%と考えられた (表 1)。採卵 312 周期、新

表 1. これまでの精液洗浄・治療の概要
(慶應義塾大学 2002-2012)

精液洗浄症例数	129	
運動精子回収率	126/129	(98%)
洗浄精子液 HIV-1 陽性率	7/126	(5.6%)
うち夫 HIV-1 配列と一致したもの	2/126	(1.6%)
採卵周期数	312	
継続妊娠率 (新鮮胚移植)	32/179	(18.8%)
継続妊娠率 (凍結胚移植)	53/140	(37.9%)
分娩数・拳児数	67 分娩、81 児*	
		*(G6PD1 例のみ)

鮮胚移植 179 周期、凍結胚移植 140 周期を行い、これまでに 67 例、81 児を得ることが出来た。また平成 24 年度、新規にこの治療を求めて当院を訪れた夫婦は 12 月までに 10 カップル、うち夫が血液製剤による感染者であるものはわずか 2 例であった。採卵は 28 周期あったが、このうち新鮮胚移植を行った周期はわずか 3 周期、この 3 周期はすべて新規症例で 34 歳以下の若年齢であり、全例が継続妊娠成立している。凍結胚移植は 31 周期、妊娠例は 6 例で、胚移植周期あたりの妊娠率は 19%、症例あたりでは 30% となり、やはり難治症例が蓄積していることを示している。平均移植胚数は 1.41 個で、2008 年 4 月に日本産科婦人科学会が多胎妊娠に関する会告を発表して以来、多胎は一例も発生していない。

新潟大学に於いては、平成 13 年以降、今年度までに体外受精を実施した患者夫婦の数は 58 組である。患者 (妻) の平均年齢は 34.0 ± 5.0 歳であり、20 歳台; 12 例、30-34 歳; 21 例、35-39 歳; 16 例、40 歳台; 9 例であり、35 歳以降の患者が 25 例 (43.1%) であった。患者の居住地につ

いては、北海道・東北地方；7組、関東地方；21組、中部地方；6組、近畿地方；11組、中国地方；4組、四国地方；2組、九州・沖縄地方；7組であった。これらの患者夫婦に対し102周期の採卵を実施した。102周期の内訳は、29周期(28.4%)で妊娠が成立、40周期では妊娠が成立しなかった。全凍結を13周期で施行、卵採取ができなかった周期が6周期、分割停止が6周期、受精しなかった周期が5周期、卵胞が発育しなかった周期が2周期、PCR陽性のため中止した周期が1周期あった。全体のキャンセル率は102周期中20周期であり、19.6%であった。妊娠は新鮮胚移植では69周期中29例(42.0%)であり、凍結胚移植では、31周期中8例(25.8%)であり、妊娠成立は37例、うち9例(24.3%)が流産であり、28例で妊娠が継続した。対症例の成績(妊娠継続例)は58例中28例(48.3%)であった。年齢別妊娠継続率は以下のとおりであった。20歳台；12例中6例(50.0%)、30～34歳；21例中11例(52.4%)、35～39歳；16例中9例(56.3%)、40歳台；9例中2例(22.2%)。35才未満では33例中17例(51.5%)であり、35才以降では25例中11例(44.0%)であった。

結果として、2つの医療機関において10年間に妻および出生児に対して一例の感染も起こさずに187組の夫婦中で95組において生児を得ることができた。

② 最近の受診者の臨床的背景(平成26年度)

平成26年5月より平成26年12月までに精液洗浄を行った23例の背景を表2、表3に示す。

表2 東京医大における洗浄症例

(1) (2014/5-2014/12)

1)すでに子どもがいる割合	5/23	(22)
2)感染経路	異性間性的接触	12/23 (52)
	同性間性的接触	5/23 (22)
	薬害	2/23 (9)
	不明	3/23 (13)

表3 東京医大における洗浄症例(2)

(2014/5-2014/12)

3)化学療法を受けている割合	23/23	(100)
4)CD4数	-199	0/22 (0)
	200-399	7/22 (32)
	400-599	9/22 (41)
	600-	13/22 (59)
	平均	489(284-840)
5)血中VL<20の割合	21/22	(95)

夫の平均年齢36.9歳、妻の平均年齢33.7歳、申告された感染経路は異性間性的接触が12例、同性間性的接触が3例、血液製剤2例の順であった(表2)。全例が何らかの化学療法を受けおり、全例がCD4は400/mm以上、ウイルス量は1例を除いてすべて検出感度以下であった(表3)。これは、2013年までの我々の集計で初診時ウイルス量が検出感度以下であった症例が48%であった事と際立った対照をみせている。すでに3例に採卵を行い、全例ICSIにより受精に至った凍結受精卵の移植準備中である。

2) HIV陽性者男性カップルに対する不妊治療の事業化

① 精液洗浄に使用する試薬を含む消耗品の外部委託による入手可能化とそれを用いた臨床データの解析(平成25年度)

本年度は、精液洗浄の際に使用する消耗品を、密度勾配溶液以外は全て、穿孔機(図2)を含め商業的に入手可能な物品で行った。

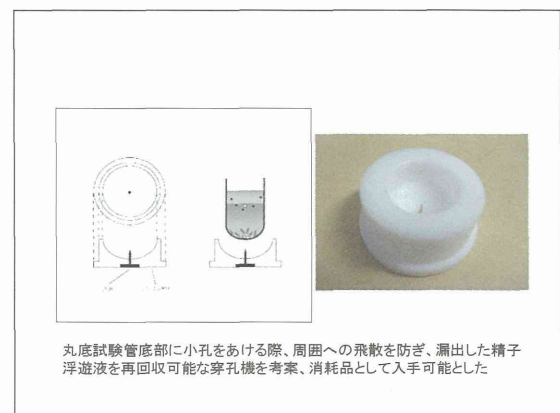


図2 試験管穿孔器

その結果、HIV陽性者の生殖医療10症例に密度勾配溶液以外は商業的に入手可能な消耗品を用いて精液洗浄を行い、全ての症例で洗浄後

HIV 陰性の精子浮遊液をえることができた。35 例に採卵施行、新鮮胚移植 2 例中 1 例が継続妊娠成立。凍結胚移植は 26 例施行、5 例継続妊娠（胚移植あたり 19%、症例あたり 28%）を得た。平均移植胚数は 1.46 個である。水平・垂直感染は起こしていない。

② 治療の普及の枠組み構築とモデルケースに於ける臨床応用（平成 26 年度）

本治療の普及をはかる際、1) 精液洗浄、2) 洗浄精子液における HIV 陰性確認、3) 洗浄精子液を用いた不妊治療、4) その後の妊娠管理、をすべて一施設で行うとすると、この条件に該当する施設を見つけることは非常に困難となる。そこで、この治療を前述 1) から 4) の四段階に分解し、相互が連携して治療を行う体系を、研究分担者が転任した東京医大をモデルケースとして構築した（図 3）。この枠組みでは洗浄を東

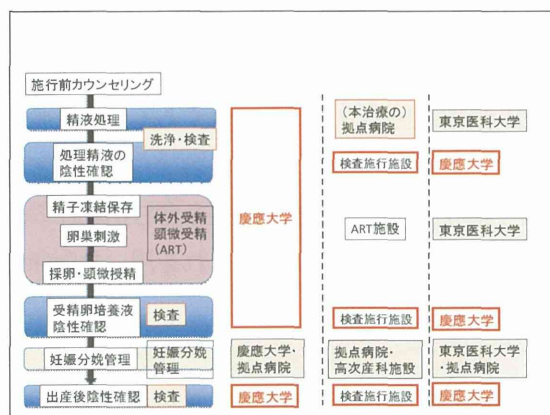


図 3 顕微授精治療の流れと枠組み変更

京医大、洗浄精液の検査を慶應大学、不妊治療を東京医大、培養液の検査を慶應大学、妊娠管理を地元医療機関とした。この枠組みでは、密度勾配溶剤パーコールを含むすべての消耗品について国内で購入可能な市販品としており、洗浄を行う医療機関が現れば、外注の形で HIV 陰性確認の検査を慶應大学に依頼することができる。

2014/1 より洗浄技術指導、院内調整を行い、2014/2 に東京医科大学倫理委員会承認、2014/3 に慶應義塾大学病院と東京医科大学病院の検査契約を締結し、2014/5 に日本産科婦人科学会臨床研究登録をしたのち、臨床応用を開始してい

る。倫理申請書も研究内容として平成 26 年度報告書に添付した。

なお東京医大においては完全に隔離されたウイルス実験室を確保することが困難であったため、実験室の一角を洗浄の間だけ個室化し、洗浄終了後にすべての器具を隔離することでこれに対処した。

3) 人工授精への応用を目指した精液洗浄法の改良

① 2 種の密度勾配溶剤（パーコール、Isolate）を用いたウイルス洗浄効率の比較（平成 25 年度）

従来我々が行った研究から、現在市販されている silane-coated の密度勾配溶剤（Pureception、Isolate など）は、PVP-coated の溶液（Percoll）より洗浄効率が悪い可能性が推測される¹。今後凍結洗浄精子を用いた人工授精による不妊治療の応用のためには、凍結融解による精子の妊孕性低下を考慮して、できる限り精子回収率が高く、一方ウイルスや感染リンパ球の洗浄効率も高い洗浄方法を開発する必要があるが、その際に洗浄によってどの程度の精子回収効率・感染粒子洗浄効率があるかをこの 2 種（silane-coated および PVP-coated 溶液）で検討する必要がある。

そこで濃厚遊離 HIV 浮遊液（ 10^6 copies/ml）0.2ml を加えた HIV 陰性精子浮遊液（0.5ml）を実験的に HIV 感染精液とみたため、silane-coated の密度勾配溶液（Isolate）および PVP-coated の密度勾配溶液（Percoll）のそれぞれについて、現在臨床で施行している密度勾配洗浄—swim up 法のプロトコールに従って精液からのウイルス分離を行い、ウイルス分離（洗浄）効率を比較した。

具体的には HIV 陰性ボランティアから提供を受けた 2 検体（A、B）の精液検体の各々に、濃厚 HIV 液（Molt4/LAI 株 HIV ウイルス 6.0×10^7 copies/ml） $33.3 \mu\text{l}$ を混和、 37°C で 1 時間平衡。ポリプロピレン丸底遠沈管（#2059、Falcon）中において、80% Percoll 2ml に Hanks 液 2ml（自家調整）ⁱⁱ、あるいは 90% Isolate 液 2ml に sperm-washing-medium（以下 SWM）2ml（いずれも JX 日鉱日石エネルギー）をそれぞれ重層、傾斜回転装置（Gradient-Mate、

Biocomp 社) を用い連続密度勾配を作成した。濃厚 HIV 液加精液を 2 種の連続密度勾配にそれぞれ重層し、3000rpm、10 分遠心後、管底から沈査部分 0.5ml を回収、これに Hanks 液 2ml を加え 1200rpm、10 分遠心し、上清 2.2ml を廃棄し残った Hanks 液 0.3ml へ精子を再懸濁。これを 0.7ml の培養液 (Fertilization Medium、Cook) の下層へ静かに重層し、37°C、45 分静置 (swim-up)。上層より 0.5ml を回収しこれを swim up 後上層とし、残りを混和して swimup 後下層とした。結果として、Isolate 密度勾配 (silane-coated 溶液) で洗浄した場合、swim up 後上層で 2 検体中 1 例に HIV 陽性例 (定性 PCR で 3 回中 2 回陽性) が認められたが、Percoll 密度勾配 (PVP-coated 溶液) を用いた場合には 2 検体とも HIV 遺伝子は検出されなかった (定性 PCR で 3 回中 3 回陰性)。さらに、swim up 後下層を解析したところ、Isolate 密度勾配 (silane-coated 溶液) で洗浄した場合 2 検体中 2 検体とも HIV 遺伝子が検出され、推定 HIV 濃度は各々 672copies/ml であった。一方、Percoll 密度勾配 (PVP-coated 溶液) を用いた場合、A 検体では swim up 下層に HIV 遺伝子は検出されず、B 検体では検出されたが推定 HIV 濃度は 29.7copies/ml であった (表 4)。これか

表 4 パーコールと IsoLate の比較 (比重相違)

	Percoll (1)	Percoll (2)	Isolate (1)	Isolate (2)
上層 (Swimup層) HIV遺伝子	—	—	—	+
下層 (沈査層) HIV遺伝子	—	+	+	+
下層 HIV 遺伝子定量 (copies/ml)	0	3.9	57	57

(2013年度研究報告)

ら濃厚 HIV 加精子浮遊液の HIV 希釈効率を計算すると、Isolate 密度勾配洗浄後の希釈効率は 2 検体の平均として 1580 倍、Percoll では 18000 倍以上と、Percoll が 10 倍以上高い希釈効率をもつ結果となった。

② 比重を等しくした密度勾配溶剤のウイルス洗浄能力の比較 (平成 26 年度)

本研究では Percoll、Sil-select、Isolate、

Pureception の 4 つの密度勾配溶剤について、密度をもっとも軽い Pureception に等しくなるように他 3 種の密度勾配溶剤を Hanks 液で希釈し、等しい密度に調整した上で洗浄/回収能力を比較した。

具体的には、Percoll、Sil-select、Isolate、Pureception 80%、SepaSperm の比重は表 5 のよ

表 5 密度勾配溶液の比重測定

水の比重(25.4°C) = 0.996968

	ピペットマン100 μ の重量			Volume (ul)
	Mean	SD	CV	
D.W.	99.6240	0.242755	0.002437	99.92698
	ピペットマン100 μ の重量			密度 (g/ml)
	Mean	SD	CV	
Percoll	112.14	0.11811	0.001053	1.122219
Sil-select	111.044	0.11371	0.001024	1.111251
Isolate	110.344	0.128957	0.001169	1.104246
Pureception 80%	109.234	0.104547	0.000957	1.093138
SepaSperm	110.47	0.183984	0.001665	1.105507
ハンクス	100.298	0.076616	0.000764	1.003713

うになり、pureception80%が最も比重が小さかった。次に Percoll、Sil-select、Isolate の 3 種の密度勾配溶液の比重を Pureception と等しくなるようにハンクスと混合することにより調整し、この比重を等しくした各密度勾配溶剤を用いて、作成した連続密度勾配に重層、3000 回転 10 分遠心した後、管底 0.5ml に回収された運動精子、ウイルス量、リンパ球数を測定することにより運動精子回収率、HIV-1 ウイルス洗浄能力、およびリンパ球洗浄能力を比較した。

結果として、運動精子回収率 (精子洗浄能力) については、Percoll (原液)、Percoll (調整)、sil-select (調整)、isolate (調整)、Pureception それぞれの連続密度勾配における管底への回収率はそれぞれ 9%、22%、7%、8%、11%で、Percoll (調整) が有意に回収率が高かった (図 4)。ま

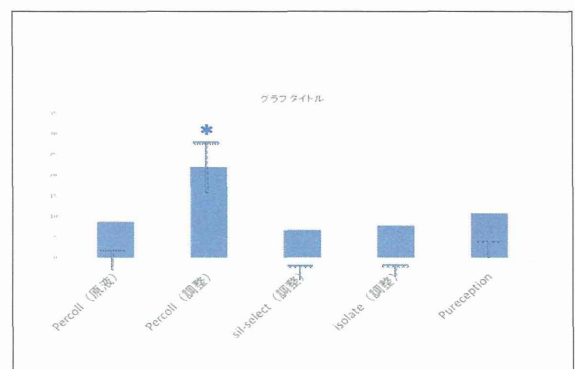


図 4. 運動精子回収率 (比重調整)

た濃厚 HIV 液 (8E5 株 HIV ウイルス) を各 100000copy/0.5ml とするよう調整して添加した場合、Percoll (原液)、Percoll (調整)、sil-select (調整)、isolate (調整)、Pureception それぞれの連続密度勾配における管底へのウイルス混入は sil-select (調整) で 137copies、Pureception で 33copies であったがそれ以外は検出されなかった。ボランティアから提供された血液から調整したリンパ球浮遊液の洗浄結果では、Percoll (原液)、Percoll (調整)、sil-select (調整)、isolate (調整)、Pureception それぞれの連続密度勾配における管底へのリンパ球回収率は 37.5、110.1、140.0、159.3、104.7 でパーコール (原液) が有意にリンパ球混入率が低かったが、それ以外の密度勾配溶剤では差がみられなかった (図 5)。

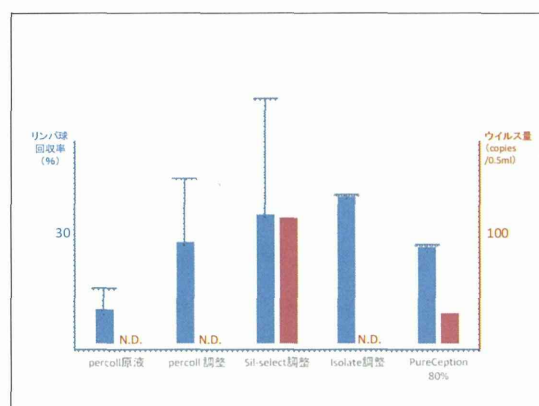


図5 リンパ球・ウイルス残存率 (比重調整)

4) 精液を介した感染制御に関する基礎的検討 (平成 24 年度)

精液を介した水平感染の制御を考えると、精液中の治療薬濃度の測定は極めて重要である。そこで HIV 陽性患者が服用している抗 HIV 剤の精液への移行について、4 種の抗 HIV 剤 (ダルナビル (DRV)、ラルテグラビル (RAL)、テノホビル (TDF)、アバカビル (ABC)) について解析した。分離および検出方法としては有機化合物の定性検出および構造推定機能が四重極型高速液体クロマトグラフ (LC/MS/MS) に比較して格段に高いイオントラップ型 LC/MSn (n=1-10) を用いて、これまでに報告がされてこなかった抗 HIV 剤およびその代謝物の精液中への移行の有無の確認および MS による代

謝物の構造推定手法の確立を目的とした。

具体的には、まず 4 種の抗 HIV 剤について広範囲極性を持つ化合物の一斉分離条件を検討した。ダイレクトインジェクションにより、各抗 HIV 剤のイオン化条件、MS2 による未変化体の構造解析条件の検討を行った。その後ヒト精子サンプルに 4 種の抗 HIV 剤を添加し、シュウ酸ナトリウム溶液により除タンパク後 LC/MS/MS により測定を行った。

結果として、測定した抗 HIV 剤 4 種 (ダルナビル、ラルテグラビル、テノホビル、アバカビル) の精液サンプルからの添加回収率は 90% 以上であり、検量線は 0.1 ng/mL-500 ng/mL であり、定量性も十分であった。

考察

1) HIV 陽性者男性カップルに対する不妊治療、および人工授精への応用を目指した精液洗浄法の改良

1996 年以後、HIV 感染者に対しプロテアーゼ阻害剤を含む Highly active antiretroviral therapy (HAART) が使用されるようになった。1996 年以前に HIV 陽性が判明した患者は推計で 14 年後に 60% が死亡するとされていたが、HAART の導入後、HIV 陽性者の生存率は非 HIV 感染者における生存率とあまり変わらなくなったという (Bhaskara K, JAMA, 2008)。このように HIV 感染は死の病気ではなくなりつつあり、HIV 感染者はエイズを発症することなく HIV キャリアの状態で経過することが多くなっている。

そのような状況下で HIV 感染者の中でも結婚するカップルが増えてきており、われわれは HIV 陽性である夫精液から改良型 Percoll-Swim up 法により HIV を除去し、この精子浮遊液を使用した体外受精-胚移植により、妻が二次感染することなく、妊娠しうるような生殖補助技術の開発および応用を実施し、成果を上げてきた。これまでの検討では、本療法を施行した 187 組の夫婦の中で 95 組において妊娠が継続し、生児を得ている。また妻および出生した児に HIV の二次感染は認められなかった。安全性を議論するには対象症例数は不十分であるが、挙時方法の選択肢として考慮すべきレ

ベルには達していると考えられ、実際現在も多くのカップルがこの治療を求めて来院している。

一方、最近一年間に受診したほとんどの症例で血中ウイルス量が検出感度以下であるという事実は、全例に顕微授精を行っている本臨床研究の妥当性に疑問を投げかける。体外受精・顕微授精技術についてはその安全性は完全に確立されたものではなく、特に出生体重をはじめとする胎児期のインプリント状態の変化が発生する懸念がある。これまで HIV 感染症の重篤性から妥当とされてきた体外受精・顕微授精による治療について、HIV 感染症の重篤性が減って精液検体の感染性も減ると、体外受精・顕微授精に対する懸念が相対的に大きくなり、今後考えられる解決法は、出生する児に影響が殆どないと考えられている人工授精をできる限りの症例の行うことであろう。

この意味で、今回ウイルス・リンパ球・精液に分けて市販されている密度勾配溶液の洗浄能・回収能を検討したことには臨床的な意義がある。たとえば運動精子回収率が高く、リンパ球やウイルスの混入が低い密度勾配溶剤を選択して精液洗浄を行い、十分量の精子が得られたものについては HIV 陰性確認後、一定回数人工授精で妊娠しなければ体外受精・顕微授精を行うというのが、医学的介入を行う治療としては現在考えられる理想の姿である。ただ、現時点では精子回収率は低く、また希釈洗浄された精子を（人工授精での）妊孕性を持ったまま凍結保存可能かどうかは未知であり、今後の検討をまたなければならない。

2) HIV 陽性者男性カップルに対する不妊治療の事業化

本治療の普及については、いまだ特殊な感染症とみられていることからその運用にいくつかの問題点が存在する。

立ち上げを試みた東京医大は、すでに体外受精・顕微授精治療をおこなっており、専属の胚培養士 2 名が常勤している。また、臨床検査科で従来より血友病診療を行い、それに関連して早くから HIV 診療も開始しているため、臨床検査検体で HIV 観戦券対の扱いには習熟しているという利点があったが、HIV 診療を行っている病院であれば東京医大と同じ利点は存在するはずである。

洗浄・凍結の技術移転については、精液洗浄や swimup が体外受精・顕微授精に関連する臨床技術として日常診療で行われていることから、数回の技術研修、および非感染検体を用いた洗浄・凍結・融解を simulation することにより、ほぼ 2 ヶ月程度で可能であった。病院倫理委員会審査、および病院間の検体の受け渡しと会計精算についても、発送側の東京医大も受け入れ側の慶應義塾大学病院もともに私立大学で会ったがではあったが、事務の方々の協力も有り 1 ヶ月程度でスムーズに行われた。

最も気を遣ったのは感染検体が提出される外来と、洗浄業務をおこなう検査室、そして洗浄後とはいえ、感染者由来の精液を扱う培養室の受け入れであった。これについては個々の医療機関で調整するしかない事柄であるが、2000 年にこの臨床研究を始めたときは検体に対する周囲の医療者の目も変わってきており、病院としてこの治療をおおナウ incentive さえあれば、院内での調整は十分に可能であると考えられる。

3) 精液中 HIV 化学療法剤濃度測定を基礎とした感染制御の研究

今回使用したイオントラップ型 MSn であれば、定量で用いられている四重極型 LC-MS/MS よりも S/N 良く分子イオンピークを確認でき、かつ同時に ESI-モードでの測定も可能であることから、分子量特定の確度向上が見込まれる。さらに多段階の MS/MS 測定により構造解析が可能であり、未報告の代謝物にも対応し、これまで研究されてこなかった精液中での抗 HIV 剤の代謝の解明が期待できる結果である。ダルナビル、アバカビル、テノホビルの各クロマトグラム、スペクトル、マススペクトルおよび MS2 スペクトルとその帰属も行なった。これらの結果から他の 3 種の抗 HIV 剤、その代謝物についても正確に解析できることが確認できた。将来への展望として、従来の精液への移行を調べる報告は、精漿中の抗 HIV 剤の濃度を調べるのみであったが、兼子らの方法により、精液を精漿と精子に分け、各マトリックス中の薬剤およびそれらの代謝物の確認と定量を行うことが可能であり、これまでになかった結果を得られる可能性が示唆された。