



## HIV 陽性者の生殖医療に関する研究

研究分担者：久慈 直昭（東京医科大学 産科婦人科学分野 教授）

研究協力者：小島 賢一（荻窪病院 血液凝固科 臨床心理士）

加藤 真吾（株式会社ハナ・メディテック）

須藤 弘二（株式会社ハナ・メディテック）

### 研究要旨

2019 年度、HIV 感染男性・非感染女性のカップルで洗浄精子による顕微授精治療を希望した新規来院患者は 4 例とそれまでに比較して激減し、U=U キャンペーン指示の周知がなされていることが伺われた。一方 2014 年以来、東京医科大学産婦人科を訪れた 124 夫婦のうち、62 症例に挙児を得、それ以外に 9 例が ongoing 妊娠となっている。

女性が感染者であるカップルに対しても、通常に近い体外受精を施行可能な体制を構築することが出来た。射出精液中の信頼性のあるウイルス量検定については、血液型の異なる二人の提供者に由来するリンパ球と精子を混合して、血液型遺伝子の違いを指標として大過剰の精子中からのリンパ球遺伝子検出法を確立することを考案している。今年度、A 型遺伝子を B 型、O 型遺伝子から比較的高感度で定量的に検出する方法を確立した。今後、この系を用いて精液からのリンパ球回収法を確立、精液中感染細胞の検出計の確立を目指す予定である。

### 研究目的

わが国において HIV 新規感染者はやや減少傾向にある。厚生労働省エイズ動向委員会による平成 30（2018）年エイズ発生動向調査によれば、HIV 感染者新規報告件数 940 件は 2017 年度（976 件）より微減しており、日本国籍例が 800 件、うち男性が 768 件（前年 802 件）と大半を占めているが、女性は 32 件（前年 22 件）と微増している。感染経路は、異性間の性的接触による感染が 157 件（16.7%）（前年 149 件）、同性間の性的接触による感染が 670 件（71.3%）で（前年 709 件）、感染が異性間に少しずつ移りつつあることをうかがわせる。

一方多剤併用薬物療法の導入により、HIV 感染症の予後は劇的に改善され、平均余命が延長したことから HIV 陽性男性、陰性女性夫婦において挙児を希望する夫婦はこれからも出現すると考えられる。このような夫婦に対し我々は精液洗浄法により HIV を除去し、HIV 陰性を検定したこの精子浮遊液を使用した顕微授精を施行することにより、妻が二次感染

することなくまた出生児にも感染を起こさずに挙児をえてきた。しかし最近 HIV 感染症に対する薬物療法は非常に有効になるとともに開始が早まる傾向にあり、不妊治療を希望する HIV 感染男性もすでに薬物治療を受け、血中濃度測定感度以下となっている症例が殆どとなっている。

血中ウイルス濃度が低い症例では当然精液中のウイルス濃度も低下することが推測されており、血中ウイルス濃度が感度以下、かつ血中 CD4 が一定期間以上持続すれば自然性交による妻への感染リスクは極めて低いとされ、2015 年には我が国でも HIV 感染男性であっても血中 HIV ウイルス量が 20copies/ml 未満の場合、「感染リスクを説明した上で、自己責任による排卵日の性交渉」が対応として示されている。2019 年 3 月には日本エイズ学会が「U=U キャンペーン」支持を明らかにし、一定期間血中ウイルスが測定感度以下で、きちんと服薬を続けている症例では性交を含む水平感染は無視しようとした。

しかし無制限の自然性交には、一定のリスクも存

在する。たとえば尿路感染症がある例では感染危険性が高まり、また治療奏功例であってもきわめて稀に突発的にウイルスが精液中に出現する例も報告されていることから、自然性交による妊娠企図は危険性がまったくないとはいえないと同時に、感染の危険性が予測しにくいという問題がある。

そこで今年度本研究では、第一にHIV陽性者男性カップルに対する不妊治療の臨床の状況について、前述の背景を踏まえて再検討した。第二に女性が感染者のカップルに対する体外受精治療を開始した。第三に、治療が奏功している男性患者に対して、より安全性を高めた自然性交あるいは人工授精を行うことを最終的な目的として、精液中のウイルス検定法の信頼性について、その方法論についての基礎的検討を行った。

## 研究方法・結果

### 1) HIV陽性者男性夫婦に対する不妊治療の臨床

本治療は2002年より慶応義塾大学で行ってきたが、これに引き続き2014年より東京医科大学において臨床応用を開始した。東京医科大学で2019年12月までに精液洗浄を行った124夫婦についてみると、夫の平均年齢36.9歳、妻の平均年齢34.8歳、感染経路は異性間性的接触が3割、同性間性的接触が3割、血液製剤1割と変化はない(表1)。この

124例全例で洗浄は成功し、ウイルス濃度検出感度以下の運動精子浮遊液を得ることができた。なお、これらの例ではほぼ100%、血中ウイルスはPCR上、検出されている。

2014年から5年間の新規治療希望夫婦数は毎年16-39例で最近3年間は微減傾向であったが、2019年の新規患者は4夫婦のみであった。うち2例は、染色体転座による不育症、および子宮内膜症による不妊症例であり、HIV感染のみを理由に本治療を希望した夫婦は2症例のみであったことから、U=Uキャンペーンが周知され、挙児を考える上で患者がまず自然性交を試みていることが推察される(図1)。ただ、自然性交を試みたが妊娠しないために訪れた、という夫婦も認められ、社会的にはいまだ特殊な感染症であるHIV感染症において、本治療の意義はなくなっていないことも確認された。

洗浄精子を用いた顕微授精・凍結胚移植の結果、これまで78例の妊娠例を得ている(表2)。胚移植あたりの妊娠率は26%、on-going妊娠率は21%で、平均移植胚数は1.38個、移植胚1個あたりの着床率は21%であった。2019年12月までに分娩62例(うち双子4例)とon going妊娠9例をえており、現在までのところ先天異常を認めていない(表3)。このよう本治療は一定の割合で夫婦に福音を与えている。

表1. 東京医大における洗浄症例  
(2014/5-2019/12)

1) 年齢	夫	36.9歳(27-49)
	妻	34.8歳(22-48)
2) 感染経路	異性間性的接触	41 (33)
	同性間性的接触	39 (31)
	薬害	16 (13)
	不明	28 (23)

表2. 洗浄精液による不妊治療結果(1)  
(2014/5-2019/12)

	n	(%)
妊娠(採卵あたり)	78/393	(20)
On-going妊娠(採卵あたり)	70/393	(18)
妊娠(胚移植あたり)	87/332	(26)
On-going妊娠(胚移植あたり)	71/332	(21)
平均移植胚数	1.38	(459/332)
胚あたり着床率	95/459	(21)

表3. 洗浄精液による妊娠・分娩  
(2014/5-2019/12)

	n	(%)
総妊娠数	87	
分娩	62	(71)
うち双子	4	
On-going妊娠	9	(10)
自然流産	16	(19)

現在までのところ先天異常なし

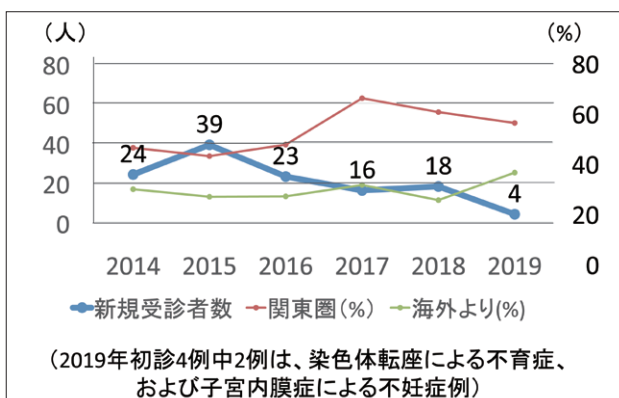


図1. 新規治療希望夫婦数と内訳

精液洗浄を行った夫の HIV 治療状況をみると、化学療法を受けている割合は 93%、CD4 数は 8 割以上が 351/μl 以上、一方 200 以下の症例は 2%にすぎないことから、早期治療開始の原則が徹底されており、病状が安定していることが示されている (表 4)。血中ウイルス量は測定感度以下 (40 以下) である症例が 86%と多数である。

なお、2019 年度以降はこれまでウイルス検定を行っていた慶應義塾大学医学部微生物学教室が検査を中止し、その後継として株式会社ハナ・メディテック (東京都新宿区、代表取締役 加藤真吾氏) に検査を委託して診療を継続している。東京医科大学以外に、倉敷中央病院も同様の治療を行っている。

表 4. 東京医大における洗浄症例 (2014/5-2019/12)

6) 化学療法を受けている割合	115/124	(93)
7) CD4 数	<200	5/117 (2)
	201-350	16/117 (10)
	351-500	38/117 (29)
	501-750	40/117 (49)
	>750	18/117 (9)
	平均	520 (90-1151)
8) 血中 VL	VL max	2.1x10 <sup>5</sup> copies/ml
	<40 の割合	103/120 (86)

## 2) 女性 HIV 感染カップルの不妊治療

前述したように我国における新規女性 HIV 感染者は減っておらず、当院にも不妊治療を求めて 3 名の患者が来院している (表 5)。

3 名とも、血中ウイルスは測定感度以下で、通常の体外受精あるいは顕微授精治療を施行した。その結果、1 名が双胎妊娠成立、当院にて妊娠管理中である。

また一例は、男性側も HIV 感染の例で有り、今後洗浄精子による IVF - ICSI を予定している。

表 5. 女性 HIV 感染カップルの不妊治療

症例	初診時年齢	男性 HIV 感染	治療内容	転帰
1	35	なし	IVF 2x	移植待機中
2	33	なし	IVF 2x	双胎妊娠中
3	42	あり	(IVF 予定)	(治療予定)

## 3) 射出精液中ウイルス量の検定法の改良

前述のように U=U が周知されても、できれば精液中ウイルス、特に感染リンパ球の有無を確認する検査ができることが望ましい。

しかし、大過剰の精子 DNA から HIV 遺伝子を確認することは PCR の原理上非常に困難であり、リンパ球を精子からある程度濃縮して、その後に HIV 遺伝子の有無を確認することが現実的である。

そこで昨年度より、大過剰の精子中に少量存在するリンパ球を抽出する方法と、その信頼性を検討するために、異なるヒト個体からのリンパ球・精子混合液による検出率算定を検討している (図 2)。

指標とした血液型遺伝子は、A 型、B 型、O 型でゲノム遺伝子の配列が異なっており、その変異塩基は exon 6、および exon 7 にあることがわかっているために、PCR で判別が可能である (図 3)。

本年度はこれまでに、過剰な B,O 遺伝子の存在下で、A 遺伝子を特異的に抽出する定量的 PCR プライマー・プローブセットを設計し、その感度を確認した。その結果、AB 型血液中で、O 型遺伝子を定量的 PCR (rPCR) により遺伝子量で 1/160 濃度まで検出可能であることが明らかになった (図 4)。

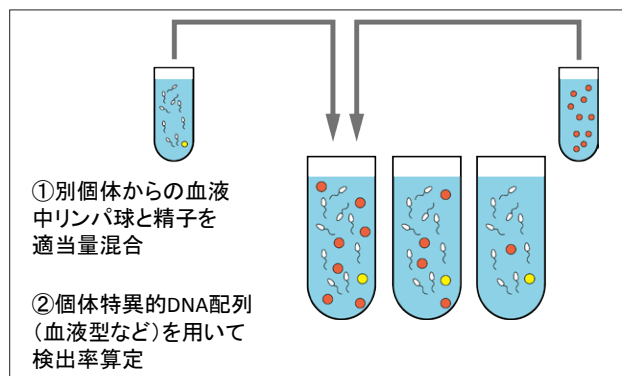


図 2. モデル構築；別個体からのリンパ球・精子による検出率算定

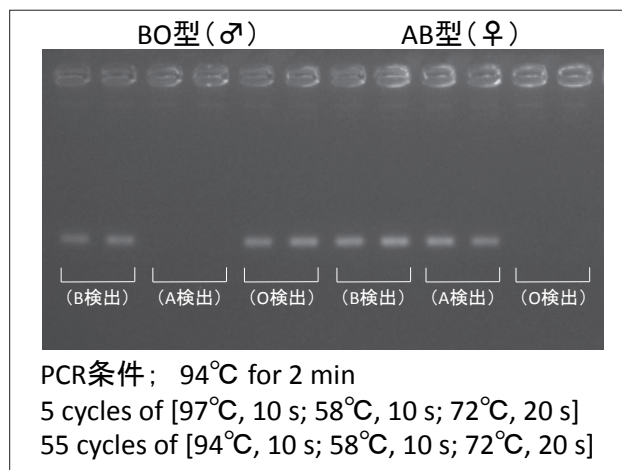


図 3. ドナーペア例での遺伝子型確認

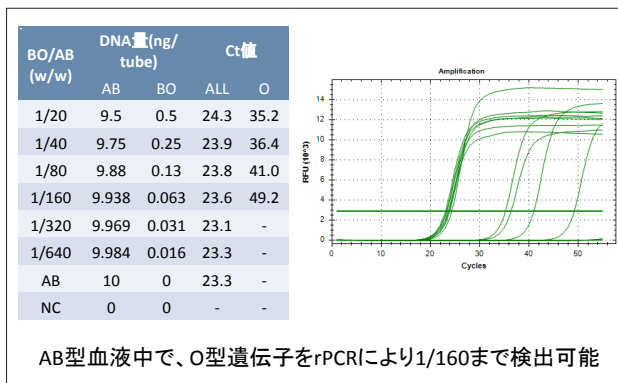


図 4. O 型遺伝子の検出感度

## 考察

### 1. HIV 感染者の生殖医療

2014 年より東京医科大学において本治療を臨床応用開始しているが、新規患者数はこれまでも漸減傾向であったところ、2019 年度は 4 件と急減した。治療希望カップルが急減した原因はやはり、日本エイズ学会が 2018 年度から「U=U キャンペーン」支持の方針を明らかにしたことであろう。これによって、いままで感染の危険性は低いと考えながらも、感染男性・非感染女性のカップルに本治療を勧めていた HIV 治療担当医が、まず自然妊娠を試みることを勧めるようになったと推察される。

しかしその一方で、子宮内膜症や不育症など、HIV 以外に体外受精治療を挙児のために必要とする夫婦が来院している。我が国全体として不妊夫婦の割合は年々高くなっていることから、今後この治療は、自然妊娠を試みたが妊娠に至らない、HIV 感染と不妊症が合併している症例が主流となると考えられる。また U=U の evidence が明らかになってくれば、将来的に洗浄後のウイルス検定は任意にしていく方向も考える必要があるかもしれない。

いずれにしても、すでに本治療で 62 分産、66 生児を得ることが出来、これまで児の異常は認めないことから、本治療に一定の臨床的意義が認められ、これからも本治療を必要とする夫婦は存在することが再確認されたといえよう。

### 2. 女性感染者と男性非感染者カップルへの不妊治療

前述したように女性感染者と男性非感染者カップルが、当院でも不妊治療を求めて 3 組来院した (表 5)。

このようなカップルにたいしては、従来、まず人工授精が施行されていた。非感染精液を感染女性の

子宮内に注入することによって、性行為をおこなわないで妊娠をはかることが出来る。しかし数回の人工授精で妊娠しない場合、次の段階として行われるべき体外受精の実施が、現状困難な場合が多かった。

我が国の生殖補助医療 (体外受精を基礎とした高度な不妊治療) は、その多くが民間のクリニックで行われている。これらのクリニックは基本的に営利組織で有り、感染症の専門家も常駐していないため、特に HIV のような感染症を扱うことに対しては非常に慎重となる。一方、HIV を含む合併症のある患者の受け皿となるべき公的医療機関・二次医療機関の産婦人科は、周産期救急などの業務に追われて多くが不妊治療部門を縮小しており、体外受精をしていない機関も多い。

さらに体外受精を施行している公的あるいは二次施設においても、特に観血的な手技となる採卵の際に部屋の消毒をどうするのか、血液の混入した卵子浮遊液をどう取り扱うかなど、個別に考えなければならぬことが多く、手術室などをそのときだけ使用している施設が多かった。しかし通常の採卵が採卵室で 10-30 分で終わるのに対して、手術室を使用するとなれば手術予約、手術室から培養室までの卵子の輸送、入院中の患者の管理など様々なことを他部署と調整する必要があり、ただでさえ忙しい医療機関が HIV 感染者の体外受精施行に慎重となったとしても、まったく不思議はない。実際には、東京医大を含めてどの医療機関も、自施設に通院している女性患者が挙児を希望した場合には例外的に対応しているが、他の施設の患者までは対応していなかったというのが現実である。

幸い東京医大では、昨年 7 月にちょうど新病院への移転があり、リプロダクションセンターが独立した。これによって、採卵後に採卵室消毒のための時間をとることが可能となり、また U=U キャンペーンのおかげで看護師、培養士の意識も、また検体の取り扱いも飛躍的に容易になったことから、リプロダクションセンター内で体外受精を行うことが可能となった。いままで様々な社会的障害のために体外受精が出来なかったカップルに、本研究を通して体外受精治療提供の機会を設けることができるようになったのは非常に幸いである。

今後は、本研究での成果をもとに、全国規模でこのような女性感染者のカップルに対して体外受精を提供できる体制を作っていきたい。

### 3. 射出精液中ウイルス量の検定

現在挙児希望のほとんどの HIV 感染男性は治療が奏功し、血中ウイルス量が測定感度以下で病状も安定している。

U=U キャンペーンによって、このようなカップルでは自然性交を考えることが当たり前になってきているが、一方で従来から、尿路感染症例では感染リスクが高まることも言われている。U=U は疫学的な知見に基づいており、感染者個々の状況を保証するものではないため、カップルによって、あるいは採取する時期によって感染の危険性は異なる可能性も有る。

もしこのような例で、精液中のウイルス量を信頼性ある方法で確認することが出来れば、挙児希望の患者には二つの意味で有用な情報となる。第一に血中でしか確認できていない治療効果を精液中で確認することによって、自然性交の安全性をある程度夫婦自身が客観的に確認することが可能となる。第二にウイルス陰性であると検定できた精液だけを（洗浄せずに）凍結保存して人工授精を行うことにより、水平感染の危険性を減らすことも可能となる。この方法であれば、現在の洗浄法と比べて格段に多量の精子を利用できることから、一回の凍結で数回の人工授精も可能となり、人工授精が臨床的治療として成り立つ可能性がでてくる。

そこで昨年度から、全精液からの信頼性ある HIV 検出法の開発に着手し、その第一段階として、精液中で感染源として重要な感染リンパ球の検出率算定を試みている。

標的遺伝子として設定した血液型遺伝子は、周知の通り一つの遺伝子から進化したものと考えられ、A/B/O の各遺伝子はエクソン 6、及びエクソン 7 の 1 塩基多型で見分けることが出来る。

この 1 塩基多型を基礎に定量的 PCR 用のプライマーとプローブを設計し、その検出感度を検定したところ、160 個の B 遺伝子、O 遺伝子存在下で、1 個の A 遺伝子を検出可能であった。これはいわば、一回の射精で放出される 1 億個の精子中に存在したときに、50 万個ほどのリンパ球が存在すれば検出できると言う割合となり、通常のリンパ球（有核球）の精液内濃度 1 万程度と比較すると、感度としては十分ではない。しかし、この系を用いて低濃度リンパ球の精子浮遊液からの回収率を定量的に検定することが出来れば、どのような方法を用いればリンパ

球を高率に回収できるかを詳細に検討できる。そうして最も回収率の良い方法でリンパ球を回収、HIV を検定すれば、精液中の HIV 感染細胞の有無を信頼性を持って確認することが出来るようになる。

来年度以降は、A,B 型遺伝子の検出のためのプライマーを設定するとともに、この系を用いてリンパ球回収計を確立し、それを用いて精液中感染リンパ球の検定系を確立して行く予定である。

### 結論

2019 年度、HIV 感染男性・非感染女性のカップルで洗浄精子による顕微授精治療を希望した新規来院患者は 4 例とそれまでに比較して激減し、U=U キャンペーン指示の周知がなされていることが伺われた。一方 2014 年以來、東京医科大学産婦人科を訪れた 124 夫婦のうち、62 症例に挙児を得、それ以外に 9 例が on-going 妊娠となっている。

女性が感染者であるカップルに対しても、通常に近い体外受精を施行可能な体制を構築することが出来た。

射出精液中の信頼性のあるウイルス量検定については、血液型の異なる二人の提供者に由来するリンパ球と精子を混合して、血液型遺伝子の違いを指標として大過剰の精子中からのリンパ球遺伝子検出法を確立することを考案している。今年度、A 型遺伝子を B 型、O 型遺伝子から比較的高感度で定量的に検出する方法を確立した。今後、この系を用いて精液からのリンパ球回収法を確立、精液中感染細胞の検出計の確立を目指す予定である。

### 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) 原著論文による発表（予定を含む）

Tsuchida N, Kojima J, Fukuda A, Oda M, Kawasaki T, Ito H, Kuji N, Isaka K, Nishi H, Umezawa A, Akutsu H. Transcriptomic features of trophoblast lineage cells derived from human induced pluripotent stem cells treated with BMP 4. Placenta. 2019 Oct 9;89:20-32.

障子章大(倉敷中央病院 産婦人科), 田中 優, 中堀 隆,  
高橋 司, 丸山理恵, 須藤弘二, 加藤真吾, 久慈直昭,  
本田徹郎。HIV 陽性男性と陰性女性間の ICSI 西日  
本でこの治療を行う唯一の施設の実績報告。日本受  
精着床学会雑誌 36 巻 1 号 Page65-69 (2019.03)

## 2) 口頭発表

久慈直昭(東京医科大学 産科婦人科)。精子提供によ  
る不妊治療。徳島産婦人科医報 52 号 Page27(2019.10)

## 3) 著書

久慈直昭。HIV 患者男性と生殖医療。不妊症・不育  
症診療—その伝承とエビデンス、柴原 浩章 編著、  
東京、中外医学社、pp328-333、2019/11/10