



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

2020 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 12 例と昨年の 4 例に比較して増加し、その一方で精液所見の悪化が見られた。U=U キャンペーン指示の周知で自然性交による妊娠が促進された結果、1 年程度自然性交しても妊娠しない不妊患者が選別されて来院していることが推測された。なお本年度は covid19 の影響もあり、新規患者の治療が少なく、採卵数も 49 回、妊娠症例は 4 症例にとどまった。

今年度、女性が感染者であるカップルに対しての治療はなかった。

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、これを用いて精液からの精子・リンパ球分離効率を分子生物学的に検討した。

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令和元（2019）年エイズ発生動向年報によれば、HIV 感染者新規報告件数 903 件は 2018 年度（940 件）より微減しており、日本国籍例が 770 件、うち男性が 741 件（前年 768 件）と大半を占めているが、女性は 29 件（前年 32 件）といずれも微減している。感染経路は、異性間の性的接触による感染が 136 件（15.0%）（前年 157 件）、同性間の性的接触による感染が 651 件（71.3%）（前年 670 件）であった。

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うけ、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、定期的に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うるとした。

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継続した。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

2019 年に東京医科大学を訪れた新規患者夫婦 12 組を見てみると、感染経路は同性間性的接触が 12 例中 7 例で過半数を占め、この感染経路の重要性が再確認された。(表 1)。この 12 例のうち、2 例は重症の男性不妊症例であり、swimup 精子をえることができなかったが、沈査分画にもウイルスは検出されず、治療が奏功していることをうかがわせる。なお、全例で血中ウイルスは高感度 PCR 上、検出されている。

2014 年から 2018 年間の新規治療希望夫婦数は毎年 16-39 例であったが、エイズ学会の U=U キャンペー

表 1. 東京医大における洗浄症例
(2014/5-2020/12)

1) 初診時年齢	夫 36.9 歳 (27-49)
	妻 34.9 歳 (22-48)
2) 感染経路	異性間性的接触 43 (32) (+2)
	同性間性的接触 46 (33) (+7)
	薬害 16 (12)
	不明 31 (23) (+3)

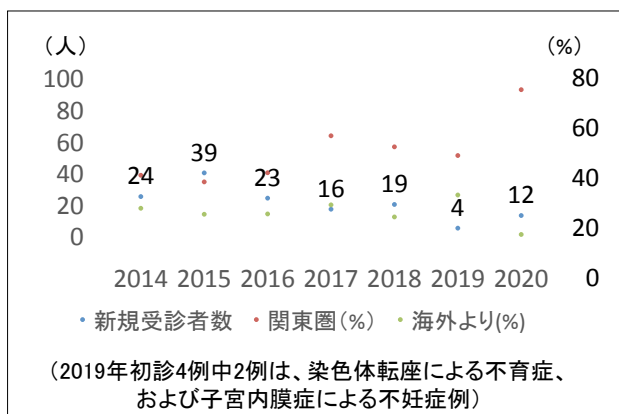


図 1. 新規患者数と居住地

ン支持が公表された 2019 年の新規患者は 4 夫婦のみであった。そのため本年度の患者動向が注目されたが、新規患者数は 12 例と昨年より増加した (図 1)。これらの夫婦の中には、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存在し、一方不妊治療中に HIV 感染が偶然発見された例も 2 例含まれている。

洗浄精子を用いた顕微授精・凍結胚移植の結果、本年度は 4 例の妊娠例を得ている (表 2)。胚移植あたりの妊娠率は 13%、on-going 妊娠率は 10%でほぼ例年の 1 / 2 という低い数字であった。Covid により新規患者の治療が遅れ、開始できない症例が増えたことと、昨年以前から継続して治療を続けている難治性不妊症例が多く含まれることがその原因であると考えられる。それでも分娩 2 例と on going 妊娠 1 例をえることができた (表 3)。

表 2. 洗浄精液による不妊治療結果 (1)
(2020/1-2020/12)

	n	(%)
妊娠(採卵あたり)	4/49	(8)
妊娠(胚移植あたり)	4/32	(13)
平均移植 胚数	1.28 (41/32)	
胚あたり着床率	4/41	(10)

表 3. 洗浄精液による妊娠・分娩
(2020/1-2020/12)

	n	(%)
総妊娠数	4	
分娩	2	(50)
うち双胎	0	
On-going妊娠	1	(25)
自然流産	1	(25)

現在までのところ先天異常なし

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 3%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 5)。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。

表4. 東京医大における洗浄症例
(2014/5-2020/12)

6) 化学療法を受けている割合	127/136	(93)
7) CD4数		
<200	6	(3)
(総数129例)		
201-350	18	(11)
351-500	39	(28)
501-750	44	(48)
>750	22	(10)
平均	528	(22-1151)
8) 血中VL		
VL max	2.1x10 ⁵ copies/ml	
<40の割合	104/132	(86)

2) 女性 HIV 感染カップルの不妊治療

新規女性 HIV 感染者の挙児希望は本年度はなかった。2名の患者が通院、治療継続中である2名とも、

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	治療中
2	33	なし	IVF 2x	双胎分娩
3	42	あり	(IVF予定)	治療中

血中ウイルスは測定感度以下である。

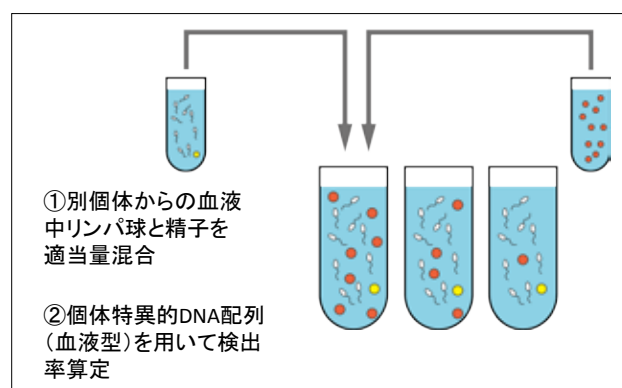
3) 射出精液中ウイルス量の検定法の改良

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。

そこで一昨年度より、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た。

本年度は昨年度の基礎実験を元に、洗浄によるリンパ球の分離を行い、遠心分離後各分画に含まれる精子・リンパ球濃度を分子生物学的に解析した。その結果、600g、10分の遠心分離では精子とともに74%のリンパ球が沈渣分画に沈降することが確認された。リンパ球だけを同じ密度勾配で遠心分離した場合は沈渣に含まれるリンパ球は39%であり、精子の存在がリンパ球の沈降を促進していることが推測された(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

	O型	A型	B型	AB型
アセチルガラクトサミン				
ガラクトース				
エクソン	6	7		
CDS*	261 297 526 657 703 796 803 930			
A型	G A C C G C G G			アセチルガラクトサミン 転移酵素
B型	G G G T A A C A			ガラクトース転移酵素
O型	欠失 A C C G C G G			短縮タンパク質

*CDS; coding sequence
島田ら、IATSS review 40(1): 45-54, 2015

図3. 血液型と遺伝子変異

	BO型 精子	AB型 リンパ球
遠心 2300rpm 10min		
上層		
中間層		
下層		
沈渣		
AB DNAの 割合 (リンパ球)		
BO DNAの 割合 (精子)		
上層	0%	4%
中間層	26%	8%
下層	74%	88%
沈渣	31%	—

図4. 洗浄によるリンパ球分離

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、日本エイズ学会が「U=Uキャンペーン」支持の方針を明らかにした直後の2019年度は4件と急減した。キャンペーン支持によって、いままでも感染の危険性は低いと考えながらも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。

しかし今年度は新規患者 12 例と再度増加し、自然妊娠を試みても妊娠しなかった患者や、不妊治療中に偶然夫の HIV 感染が発見された症例の割合が増加した。我が国全体として晩婚化・挙児のタイミングの延期により不妊夫婦の割合は年々高くなっており、この治療は現在、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っていることが明らかになった。

妊娠・分娩例は本年度 COVID19 感染拡大による不妊治療・移動制限などの影響もあって少なかったが、多くの患者が治療を継続しており、来年度以降はまたこれまでと同様な治療成績を期待している。

2. 女性感染者と男性非感染者カップルへの不妊治療

本年度は女性感染者の新規カップルは来院されなかった。

前述したエイズ発生動向年報においても、女性の新規患者数は男性 741 件に比較して 29 件と圧倒的に少なく、この治療の需要が現時点ではそれほど高くないことが推察される。

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たが、試験的な知見ではあるが q PCR 法を用いてリンパ球と成績の提要进行することが可能であった。現在、目視法との結果の比較、および q PCR 法による信頼性検定を行っている。

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たが、本年度は 12 例と再度増加し、U =U キャンペーン後も本治療が必要とされていることが明らかとなった。

男性 HIV 感染者・妻非感染者に対する不妊治療は、covid19 感染拡大による治療制限、移動制限などにより妊娠例 4 例、出産例 2 例にとどまった。

女性が感染者であるカップルの新規患者はおらず、本治療の需要がそれほど大きくないことが推察された。

射出精液中の信頼性のあるウイルス量検定については、基礎的な系を構築することが出来、現在目視法との対比、および q PCR 法の信頼性について検討を進めている。

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) 原著論文による発表（予定を含む）

1: Tezuka A, Shiina K, Fujita Y, Nemoto Y, Nakano H, Fujii M, Yazaki Y, Yamashita J, Sakai Y, Kuji N, Nishi H, Chikamori T. Efficacy of combined estrogen-progestin hormone contraception therapy for refractory coronary spastic angina in very young women. J Cardiol Cases. 2020 Feb 27;21(5):200-203.

2: Watanabe C, Nagahori M, Fujii T, Yokoyama K, Yoshimura N, Kobayashi T, Yamagami H, Kitamura

K, Takashi K, Nakamura S, Naganuma M, Ishihara S, Esaki M, Yonezawa M, Kunisaki R, Sakuraba A, Kuji N, Miura S, Hibi T, Suzuki Y, Hokari R. Non-adherence to Medications in Pregnant Ulcerative Colitis Patients Contributes to Disease Flares and Adverse Pregnancy Outcomes. Dig Dis Sci. 2020 Apr 6.

2) 口頭発表

久慈 直昭 (東京医科大学 産科婦人科)。HIV 感染者に対する不妊治療。第 34 回 日本エイズ学会学術集会・総会 シンポジウム 1 U=U をめぐる陽性者と HIV 予防と医療者の在り方について。2020.11、web 開催

3) 著書

なし