



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

U=U 支持表明により 2019 年度には 4 例と激減した洗浄精子による不妊治療新規来院患者は、2020 年度 12 例と再度増加した。2017 年以前と 2018 年以降で妻の平均年齢上昇、治療開始時の婚姻経過年数の短縮、すでに子供を持っている割合の低下がみられ、35 歳以上で初婚の夫婦が 1 年程度の自然妊娠をはかっても妊娠せず、この治療を求めるという傾向が増えていることが推測された。U=U キャンペーン後も、晩婚化や不妊夫婦の増加により本治療の必要性はなくなっていないと考えられる。

一方 2014 年から 2020 年 12 月までに分娩 73 例（うち双胎 4 例、出生児 81 児）をえており、現在までのところ先天異常を認めていない。妊娠率・着床率からも、本治療は非感染者の体外受精・顕微授精と同等の治療効率と安全性があることが確認された。

女性が感染者であるカップルの新規患者はおらず、需要が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、リンパ球の定量法について基礎的な系を構築し、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。

研究目的

わが国において HIV 新規感染者はここ数年減少傾向にあるが、総数としては激減しているわけではない。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は 903 件、日本国籍例が 770 件、うち男性が 741 件と大半を占め、女性は 29 件であった。感染経路は、異性間性的接触が 136 件（15.0%）、同性間性的接触が 651 件（71.3%）で後者がいまだ多いⁱ。

その一方で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、HIV は治療困難ではあるが寿命まで共存可能な慢性感染症となっている。

さらに、HIV 感染症に対する薬物療法は有効性・安全性が検証されて治療が早期に開始される傾向にあり、不妊治療をうける多くの患者でも多くが血中ウイルス量は測定感度以下（40copies/ml 以下）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（血中の約 1/10 といわれる）も低下が推測され、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、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するという見解を支持した。

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。

そこで本研究では、研究期間中第一に HIV 陽性者男性カップルに対する不妊治療を継続して遂行する

とともに、その患者背景について経時的変化を検討した。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

本治療は精液を洗浄することにより精液中のウイルスを除去し、洗浄後精子浮遊液および受精卵培養液について HIV 遺伝子の有無を PCR にてチェックし、いずれも陰性の場合に胚移植を行うというもので（図 1）、2002 年より慶応義塾大学で施行、2014 年からは東京医科大学において臨床応用を施行した。

2018 年以降は、PCR によるウイルスチェックを行っていた慶應義塾大学微生物学教室加藤真吾講師が検査会社（ハナ・メディテック）を立ち上げ、現在は東京医科大学、および倉敷中央病院から検体検査を外注している。

東京医科大学で 2014 年 5 月から 2019 年 12 月までに精液洗浄を行った 136 夫婦について、その背景を 2017 年以前（2014 年 5 月から 2017 年 12 月、101 例）と 2018 年以降（2018 年 1 月から 2020 年 12 月、35 例）で比較してみると夫の平均年齢は 36.9 歳程度で変化はないが、妻の平均年齢が 34.7 歳から 35.3 歳と上昇、婚姻年数は 3 年未満が 49%から 77%と増加（表 1）、すでに子供を持っている割合は 15%から 9%と低下した。

一方感染経路は同性間性的接触が 31%から 43%と増加し、一方で血液製剤によるものは 15%から 3%に低下している（表 2）。また新規患者の居住地を見ると、関東圏が圧倒的に多くなってきている。なお 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 が公表された 2019 年の新規患者は 4 夫婦のみで 2020 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 2）。

HIV 感染症の治療については、90%以上が来院時すでに治療を開始しており、CD4 数も 86%が 351/μl 以上、血中ウイルス遺伝子量は 86%で測定感度以下であった（表 3）。

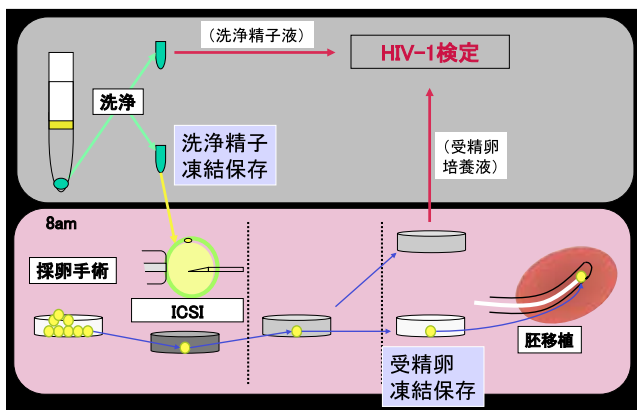


図 1. 洗浄精子を用いた顕微授精

表 1. 患者背景 (1)

1) 夫婦の平均年齢		2014-2017	2018-2020
	夫 妻	夫 妻	
		36.9 34.7	36.8 35.3
2) 婚姻年数		2014-2017	2018-2020
0-1年		30 (30)	17 (44)
2-3年		19 (19)	13 (33)
4-5年		16 (16)	6 (15)
6年以上		34 (34)	3 (8)

表 2. 患者背景 (2)

3) すでに子どもがいる割合

	2014-2017	2018-2020
子どもあり	15/101 (15)	3/35 (9)

4) 感染経路

	2014-2017	2018-2020
異性間性的接触	32 (32)	11 (31)
同性間性的接触	31 (31)	15 (43)
血液製剤	15 (15)	1 (3)
不明	23 (23)	8 (23)

表 3. 患者背景 (3)
(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)

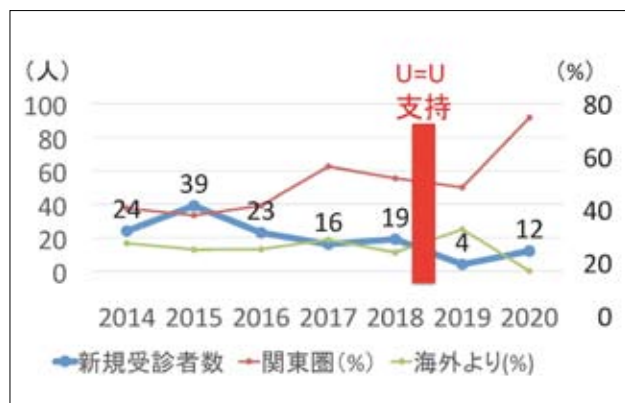


図2. 新規患者数と居住地

この136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%、血中ウイルスは高感度PCR上、検出されている。

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たが、不妊治療中にHIV感染が偶然発見された例も相当数含まれていた。

洗浄精子を用いた顕微授精・凍結胚移植の結果、2020年12月までに91例の妊娠例を得ている(表4)。胚移植あたりの妊娠率は25%、平均移植胚数は1.37個、移植胚あたりの着床率は20%であった。2020年12月までに分娩73例(うち双子4例、出生児は81児)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5)。

表4. 洗浄精液による不妊治療結果(1)
(2014/5-2020/12)

	n	(%)
妊娠(採卵あたり)	91/442	(20)
妊娠(胚移植あたり)	91/364	(25)
平均移植胚数	1.37 (500/364)	
胚あたり着床率	99/500	(20)

表5. 洗浄精液による妊娠・分娩
(2014/5-2020/12)

	n	(%)
総妊娠数	91	
分娩	73	(80)
うち双子	4	
On-going妊娠	1	(1)
自然流産	17	(19)
現在までのところ先天異常なし		

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2019年度以降はない。3名中1例の患者が双子出産、残り2例は治療継続中である。なお治療継続中である2名とも、感染者(妻)の血中ウイルスは測定感度以下であり、スタンダードプリコーションを行った上、通常の症例と同様、当院リプロダクションセンターで採卵・培養を行っている(表6)。

表6. 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

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。こうすれば、検査後のHIV陰性精液を用いて人工授精を行うことが可能となる(図3)。

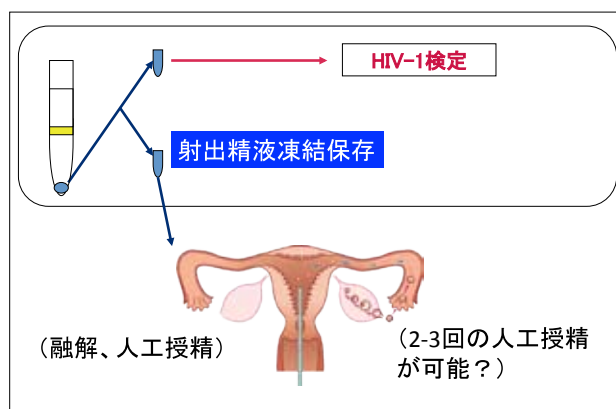


図3. 射出精液を用いた人工授精

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る。血中遊離ウイルス濃度がほぼ測定感度以下となった症例においては、感染の主役は精液中の感染リンパ球と考えられるため(図4)、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2018年度より、精液中リンパ球を定量する系として、血液型遺伝子特異的なqPCR法を考案し(図5、図6)、血液型の異なるヒト個体からのリンパ球・精子混合液を用いてリンパ球・精子それぞれの定量系を構築した。

- 1) 遊離ウイルスは血中では測定感度以下
→ 精液中(血中の1/10)でもおそらく少ない
- 2) 感染力(細胞内侵入力)
- 3) 洗浄時、精子とともに沈降
cf. 遊離ウイルスは沈降しにくい

問題点;

- 1) 大過剰の精子DNAからの検出率が不明

図 4. 遺伝子検出の標的は感染リンパ球と考えられる

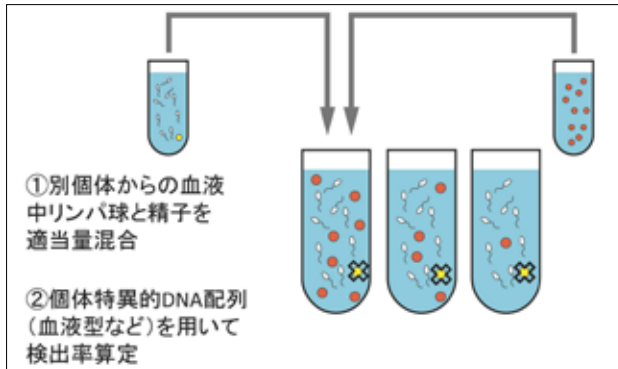


図 5. モデル構築：
別個体からのリンパ球・精子による検出率算定

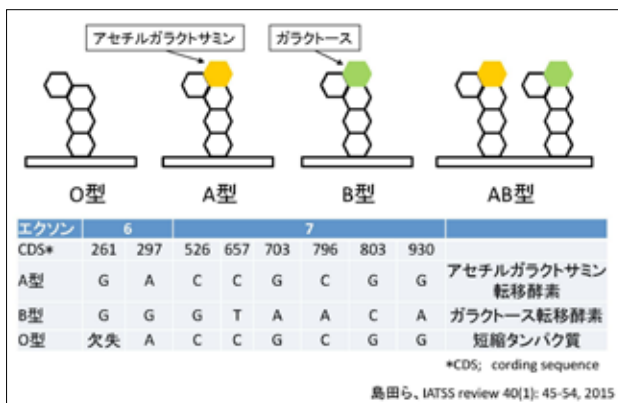


図 6. 血液型と遺伝子変異

2019 年度にその基礎的検討を行い、その結果をもとに 2020 年度、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 7)。

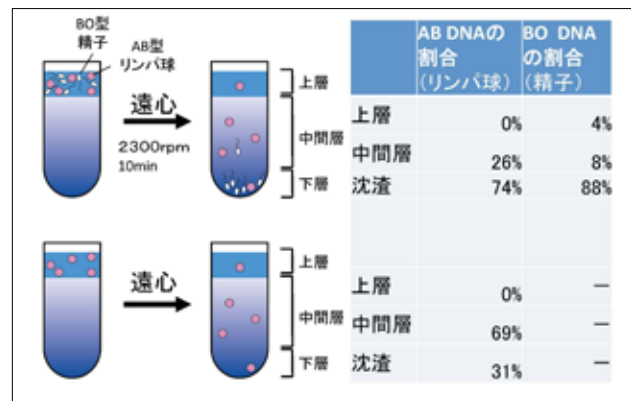


図 7. 洗浄によるリンパ球分離

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 2020 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。

2017 年度以前と 2018 年度以降の患者背景を比較すると、妻の平均年齢上昇、治療開始時の婚姻経過年数の短縮、すでに子供を持っている割合の低下とがみられた。35 歳以上で初婚の夫婦が 1 年程度の自然妊娠をはかっても妊娠せず、この治療を求めるといった傾向があるかもしれない。我が国全体としても晩婚化・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、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っていることが明らかになった。

また、この治療では夫に同性愛傾向が認められることも重要である。妻も同性愛者である場合があり、これらの夫婦では sexless や、sex にそれほど重きを置かない傾向があり、この治療への抵抗感が薄いのかかもしれない。

洗浄精液を用いた顕微授精治療の結果、この治療へのニーズはまだ一定数はあり、また本研究の結果から本治療の有効性・安全性は、通常の体外受精・顕微授精と同等と考えられる。U=U の影響として、

ようやく全国的にいくつかのクリニックが洗浄精液を用いた不妊治療を試みており、本治療が普及し始めたことは大変うれしいことである。また、必要であれば洗浄精子のウイルスチェックを行うことも、事業化されて外注が可能であるため、簡便になっている。

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。

前述のように U=U キャンペーン支持公表後、このようなカップルでは自然性交を考えることが第一選択になっているが、自然性交による妊娠企図にはリスクがないわけではなく、さらにそのリスクの大きさを測る方法がないことは問題である。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、尿路感染症例などを併発して感染リスクが高まっている危険性は排除できない。また、不妊症例や sexless のカップルでは、体外受精以外の低侵襲な不妊治療が存在することが望ましい。

以上の理由から、精液中の感染性を信頼性ある方法で定量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が可能となる。

本研究はその基礎的検討として、全精液からのリンパ球の抽出と定量を試み、q PCR 法を用いてリンパ球と精子を混合状態でそれぞれ定量する系を確立した。この方法でリンパ球の至適抽出法を検討し、将来的に感染リンパ球を濃縮して精子を除去、全精液の感染性を定量することを目指している。

結論

2019 年度、U=U 支持表明により 4 例と激減した新規来院患者は、2020 年度 12 例と再度増加した。2017 年以前と 2018 年以降で妻の平均年齢上昇、治療開始時の婚姻経過年数の短縮、すでに子供を持っている割合の低下がみられ、35 歳以上で初婚の夫婦が 1 年程度の自然妊娠をはかっても妊娠せず、この治療を求めるという傾向が増えていることが推測された。U=U キャンペーン後も、晩婚化や不妊夫婦の増加により本治療の必要性はなくなっていないと考えられる。

一方 2014 年から 2020 年 12 月までに分娩 73 例（うち双胎 4 例、出生児 81 児）をえており、現在までのところ先天異常を認めていない。妊娠率・着床率からも、本治療は非感染者の体外受精・顕微授精と同等の治療効率と安全性があることが確認された。

女性が感染者であるカップルの新規患者はおらず、需要が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。

表 7. まとめ

- 1) U=U以降も、HIV感染者の不妊症例が存在、これらの症例が挙児をはかるには一定の困難がある
- 2) HIV感染者が男性でも女性でも、治療法はほぼ確立し、本研究班で持続可能な治療体制を構築した
- 3) 今後人工授精など、より侵襲の少ない治療法の開発が必要である

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）

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.

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.

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

山中 紋奈 (東京医科大学 産科婦人科), 北水 真理子, 上野 啓子, 長谷川 朋也, 小島 淳哉, 伊東 宏絵, ○久慈 直昭, 西 洋孝 HIV 陽性精液からのリンパ球分離に関する基礎的検討 (2018.9.6-7 旭川市民文化会館)

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)

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

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

(Endnotes)

ⁱ https://api-net.jfap.or.jp/status/japan/data/2019/nenpo/hyo_01.pdf