

総 説

HIV 感染夫婦の生殖補助医療

Assisted Reproduction Techniques for HIV Positive Couples

花 房 秀 次

Hideji HANABUSA

荻窪病院血液科

Department of Hematology, Ogikubo Hospital

AIDS が死の病であった時、HIV 感染者が子供を希望しても子供を作らないように指導するのが医療従事者の職務とされていた。しかし 1996 年にプロテアーゼ阻害剤 (PI) を含む多剤併用療法が導入された後 AIDS 死亡者は激減し、HIV/AIDS はコントロール可能な慢性感染症になりつつある。そのため、HIV 感染者の延命が可能となり、感染者は QOL の改善を求めると共に、結婚して子供が欲しいと願う夫婦が増えている。しかし、主治医に子供の相談をしても危険性を指摘されるだけで打開策がなければ、子供をあきらめるか、危険を覚悟して性交渉で子供を作るしかなく、結果として妻が感染した場合もあった。また、HIV に感染した児の予後は未だに不良で、抗 HIV 効果の確実性の問題もある。著者らは母も子も感染させないために、HIV 感染男性の精液から HIV を完全に除去し、HIV 陰性女性との間で 100% 安全に子供ができる方法を開発した¹⁾。HIV 感染症の治療の進歩と共に HIV 感染者の生殖補助医療も進歩しており、医療従事者は各方法の特徴や安全性を理解して感染者夫婦に説明する必要がある。

HIV 陽性夫婦の生殖医療を考える場合、以下の組み合わせがある。

1. 夫が HIV 陽性で妻が HIV 陰性の場合
2. 夫も妻も HIV 陽性の場合
3. 夫が HIV 陰性で妻が HIV 陽性の場合

これらについて、現状での対応を検討した。

夫が HIV 陽性で妻が HIV 陰性の場合

まず、HIV 感染男性の精液の特徴について述べる。

HIV 感染者の精液所見（図 1）

精液中には精子の他に精漿に浮遊する HIV RNA や精液中の単核球 HIV DNA から作られる HIV RNA などが含まれます。

著者連絡先：〒167-8515 東京都杉並区今川 3-1-24 荻窪病院血液科

2007 年 7 月 30 日受付

れる。HIV 陽性男性では精子数の減少、精子の運動率低下、精子の奇形率増加が高率に認められる。

精液中 HIV RNA 量と血中 HIV RNA 量との相関（図 2）

我々の検討では精液中 HIV RNA 量と血中 HIV RNA 量には正の相関を認めた²⁾。すなわち、血中ウィルス量が多いと精液中のウィルス量も多く、2 次感染の危険性も高い。逆に、治療で血中 HIV RNA 量が検出限界以下になると精液中の HIV RNA 量も低くなり、2 次感染の危険性も低くなる。しかし、精液中の白血球 HIV DNA がなくなることはなく、感染の危険性があると報告されている³⁾。

性交渉による 2 次感染の危険性

HIV 感染男性が排卵日だけコンドームを使用しないで妊娠を図る場合でも毎年約 4.8% 前後の妻が感染すると推測される⁴⁾。

人工授精による 2 次感染の危険性

HIV 陽性者の無処理の精液を用いた人工授精では約 3.5% が 2 次感染した⁵⁾。それに対して、Semprini らは、Swim up 法により精子を処理して現在までに 2000 回以上人工授精を行い、2 次感染がないと報告している⁶⁾。しかし、Semprini らの方法はウィルス除去率が十分でなく、HIV DNA の測定も行っておらず、100% 安全とは言えない。最近は、一般的には図 3 のように Pureceptionなどを用いて精液を遠心処理し、Swim up 法で精子を回収し、人工授精や体外受精を行うことが多い。

ウィルス除去を目的とした Swim up 法の開発（図 4）

Swim up 法といつても施設によって方法が大きく異なり、結果としてウィルス除去率も異なる。一般的に行われている Swim up 法（図 3+図 5 左）は不妊症で使用されてきた方法で運動精子の回収を目的としており、HIV 除去が十分とはいえない。

精液には前立腺由来の成分の他に、尿と同様に白血球や金属結晶、尿道通過時の細菌や下着の纖維などが混入している。図 4 に示すように、著者らは遠心前に精液を希釈して静置し、精子より重い成分を沈殿させた後に上層の精子

精液中のHIV存在形式

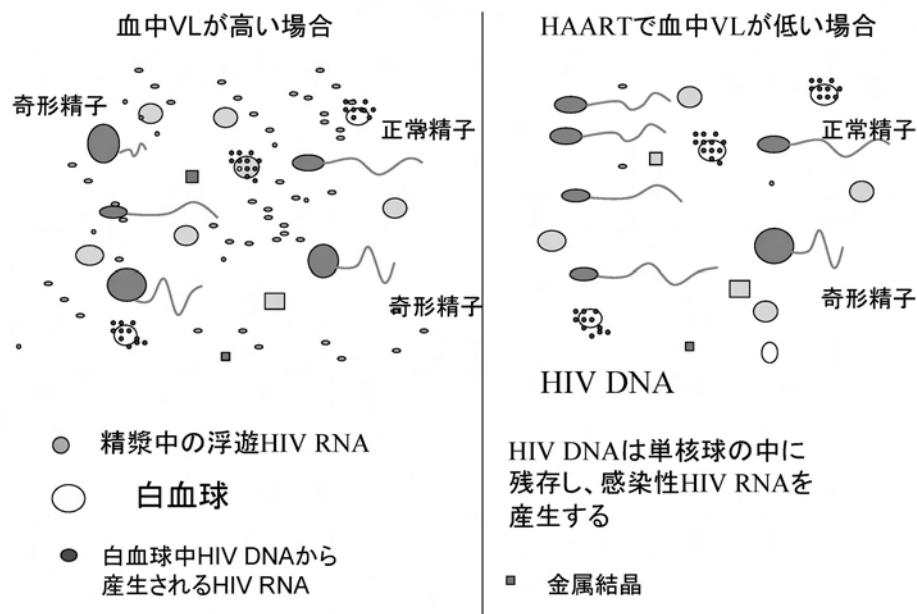


図 1

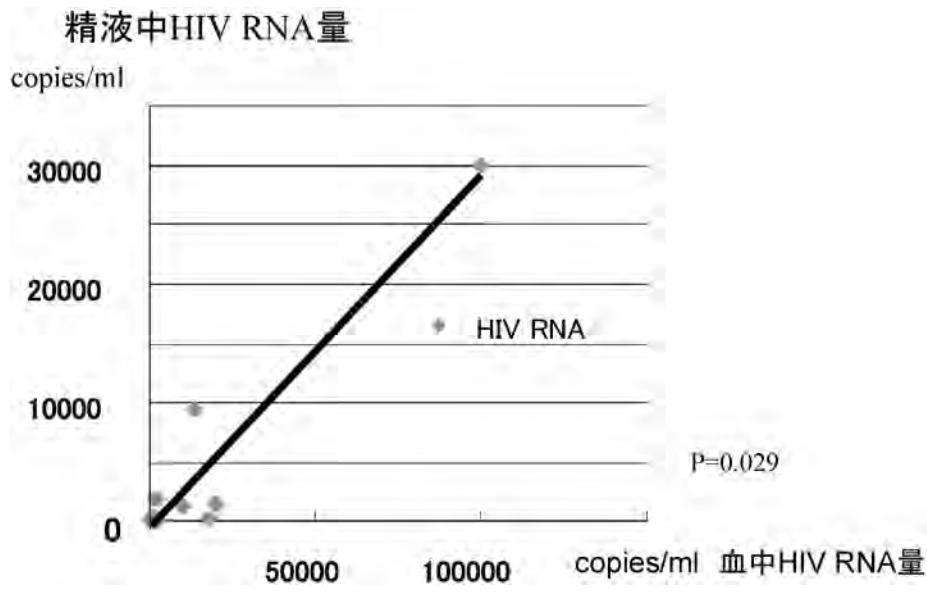


図 2

浮遊液を回収し、フィルター濾過して遠心分離した。

使用する分離液や濃度設定によってもウィルス除去率が異なる。Semprini らは当初 1 層のみのリンパ球分離液を用いた成績を発表したが、最近は一般に 90% と 45% の 2 層の Pureception が使用されることが多い。パコールにはエ

ンドトキシン残存問題があり Pureception が用いられているが、Pureception による HIV 除去効率はパコールよりも低い⁷⁾。著者らは 98% パコールを用いた連続密度勾配により HIV 除去率を $1/10^6$ 以下に高めた¹⁾。しかし、ウィルス除去率を高めると精子の回収率が悪くなる問題がある。

一般的な遠心分離方法

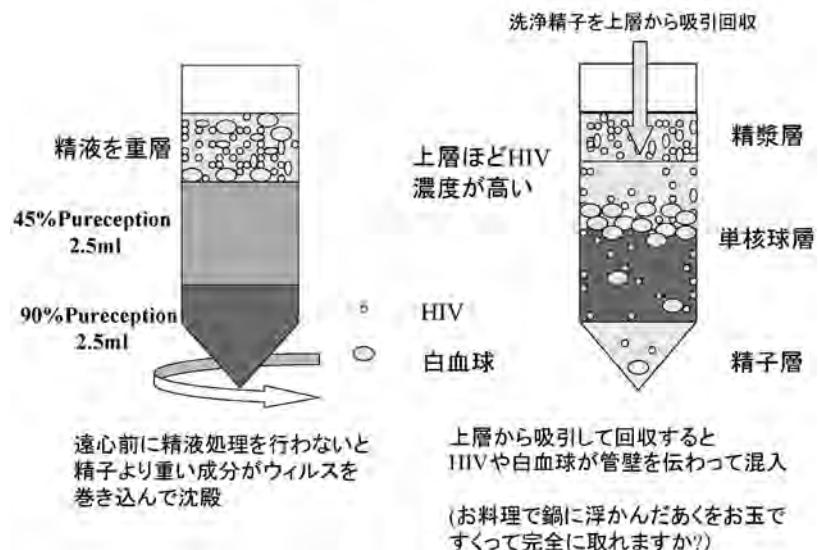


図 3

精液からHIV除去を目的とした方法の開発

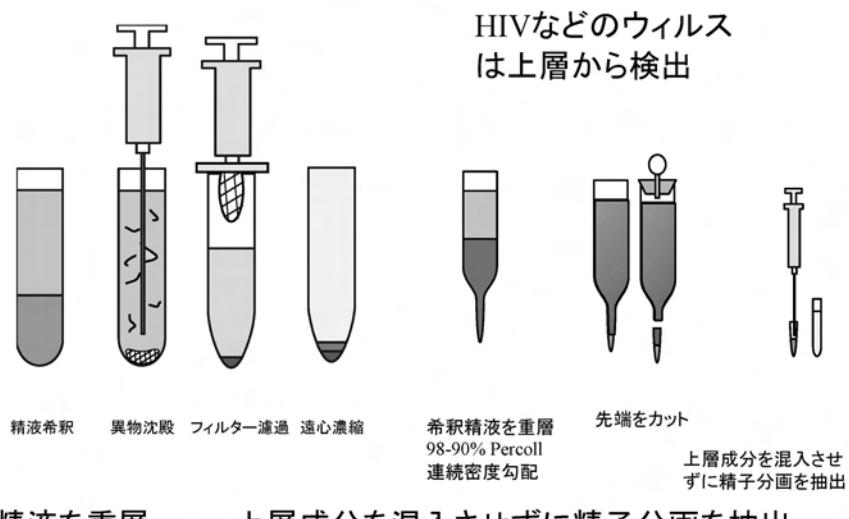


図 4

遠心分離後に、一番底の洗浄精子をどのように回収するかも問題である。遠心分離後、HIV は上層に分布し、単核球は中間層に分布している。図 3 に示すような従来法では、上から吸引して最下層の精子を回収しており、管壁を伝わり上層の HIV や白血球が必ず混入する。著者らは図 4 のように兼子が開発した特殊試験管を用いて上層成分を完

全に遮断して底の精子を回収した。

従来の Swim up 法(図 5 左)は精子浮遊液に培養液を重層して泳いで上る精子を回収する。遠心後の精子を培養液で洗浄し、そこに培養液を重層すると比重差が少なくウィルスや白血球を攪拌してしまう。著者らは図 5 右に示すように 98% パコール液の最下層の精子液を底に乱流が生じ

Swim up法の相違(従来法との比較)

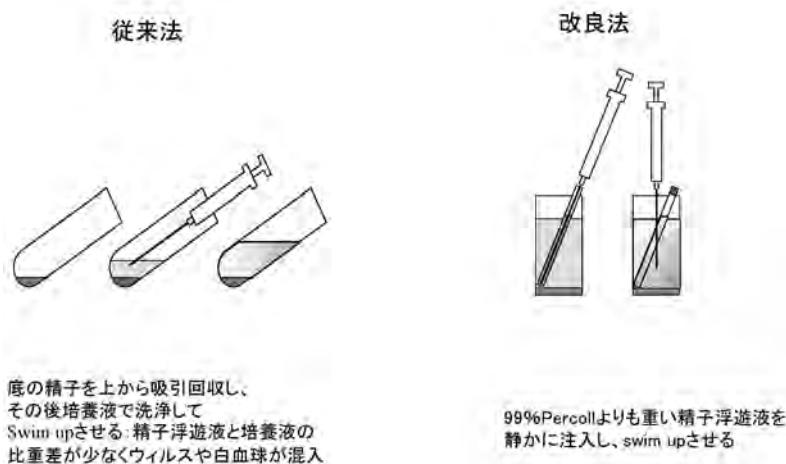


図 5

ないように静置し、泳いで上の精子を回収している。

精子や卵への HIV の感染と付着の可能性

HIV が精子や卵に付着したり、感染するか否かも長く議論されてきた。精子や卵は原始細胞で、CD4 は発現していない。HIV が精子表面の糖脂質に付着するとの報告もあったが⁸⁾、我々の方法で回収した精子には HIV は全く検出されず、付着もしていないことが確認された¹⁾。卵表面には CD4 蛋白ではなく、体外受精の培養液にウイルスが混入しても、卵にウイルスが感染することはない⁹⁾。しかし、HIV の混入した培養液を子宮内に戻すと感染の危険があるので完全除去が必要である。

体外受精と人工授精の比較：人工授精の抱えている危険性と課題

現在世界中で行われている人工授精では、実際に子宮に注入する精子のウイルス除去を確認しておらず、極めて大きな問題を抱えている。HIV の除去を PCR で確認するためには長時間を要し、その間に精子が損傷して受精率が低下するため実際には検査が行われていない。事前に同様の方法で HIV 除去を検査しているが、その場合ですら検出限界以下にできている確率が低く、不安を訴えて海外から相談に来た夫婦もいる。我々は HIV 除去の確認を 4~6 時間以内に行える超高感度 PCR の開発に成功しており、今後、その間も精子機能を維持する方法を開発し、安全な人工授精が実施できるように検討している。

体外受精で卵を取り出して精子と培養する時に HIV がもし混入していたとしても卵には感染せず、HIV の感染性は 2 日目には 10 分の 1 以下に低下する¹⁾。さらに培養液を 2 日目に交換し、受精卵を洗浄すると、たとえ精子液に

HIV が僅かに混入していても相当減らせる。我々は胚移植前に培養液中の HIV が全くなことを超高感度 PCR で確認している。そのため体外受精は人工授精に比して 2 次感染防止の面では数段優れている。

体外受精の課題

体外受精にはいくつかの課題がある。まず、医療費に保険が適応されず、排卵誘発剤などの費用が高い。また、排卵誘発剤投与による女性の負担が大きく、卵巣過剰刺激症候群などを合併すると腹水の治療が必要な場合もある。排卵誘発剤の注射などで妻には 2 週間前後の通院が必要となる。夫の HIV 感染について周囲に話していない場合が多く、妻の家族や職場などに事情を説明しにくいので、対応を相談する必要がある。

顕微授精 (ICSI) について (図 6)

体外受精でも受精しないほど回収精子数が少ない場合もあり、図 6 のように運動性の良い精子を顕微鏡下で回収して卵細胞に注入する ICSI が必要となることが多い。注入精子液に HIV が混入している可能性があるので、事前の精子処理は必要不可欠である。ICSI 自身の安全性を問題視する意見もあり、ICSI により生まれた子供の異常率なども今後検討していきたい。精子の運動機能が良好なことと精子の DNA 損傷が少ないと関連がないことも判明している。我々は、今までのような運動精子のみを選択する方法ではなく、兼子が開発した DNA 損傷がない精子を選択する技術を検討している。

実際の実施方法

研究班への挙児希望者は荻窪病院を受診して説明を受け、夫婦個別カウンセリングで参加意思確認後、精液のス

顕微授精

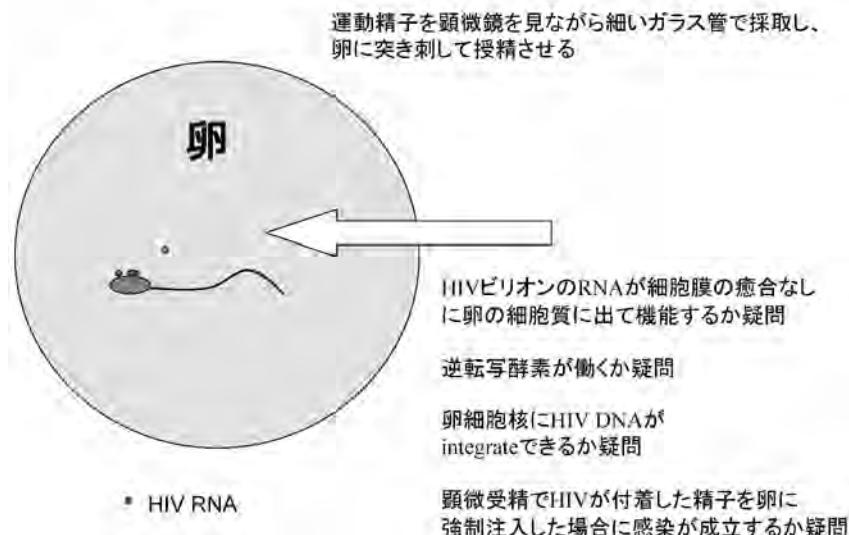


図 6

クリーニング検査を行う。その後、産科施設に紹介して改めて説明を受け、同意書を得た後に実施となる。胚移植後は妊娠の有無に係わらず妻の感染症検査を行い、出産後は母子の検査で2次感染がないことを確認する。

HIV陽性男性とHIV陽性女性の場合

HIV感染者同士が結婚した場合の挙児相談や、夫婦間で感染した場合の相談も寄せられている。今後、HIV感染者の予後が改善すると共に感染者同士の結婚も増え、挙児相談も多くなると推測される。この場合にどのような対応をとるのかについて、現状では倫理的にも社会的にも幅広い議論が必要である。その妥当性を判断する前提として、superinfection、HIVの変異、薬剤耐性、HIV感染者の精子機能、HAARTの精子への影響など多くの知識が必要であり、感染者夫婦個々の状況に応じた対応が求められる。

Superinfection(図7) 防止目的

HIVは変異速度が速く、宿主の免疫状態によっても感染者個々のHIV diversityは大きく異なる。既にHIVに感染していても別のHIVに再度感染すると、図7に示すように、HIVの再構築(recombination)が生じ、AIDS発症を早めたり薬剤耐性を誘導する危険性がある¹⁰⁾。また、たとえ夫婦間で感染したとしても夫婦のmajor cloneが異なっていたり、時間と共に大きく変異し、性交渉で再感染が生じる可能性がある。最近、薬物注射による新規HIV感染者では約5%にsuperinfectionが生じているとの報告もあるが¹¹⁾、理論上はもっと高い可能性がある。superinfectionを防止するためには、HIV陽性同士でも生殖補助医療が必要

となる。

耐性ウィルスの感染防止目的

夫婦のどちらかのウィルスが薬剤耐性となっていると、性交渉で新たに耐性ウィルスに感染する危険性がある。そのため生殖補助医療による予防が必要となる。

夫の精子機能が不良で男性不妊の場合

HIV感染男性は治療の有無にかかわらず精子機能が傷害されている場合が多い¹²⁾。また、我々は、HAARTによって精子のミトコンドリア障害が生じ、精子の運動機能が障害され、男性不妊となっている場合があることを報告した¹²⁾。HIV感染男性では男性不妊となっている場合も多いと推測される。夫の精子機能が低下している場合は生殖補助医療が必要となる。

症例検討

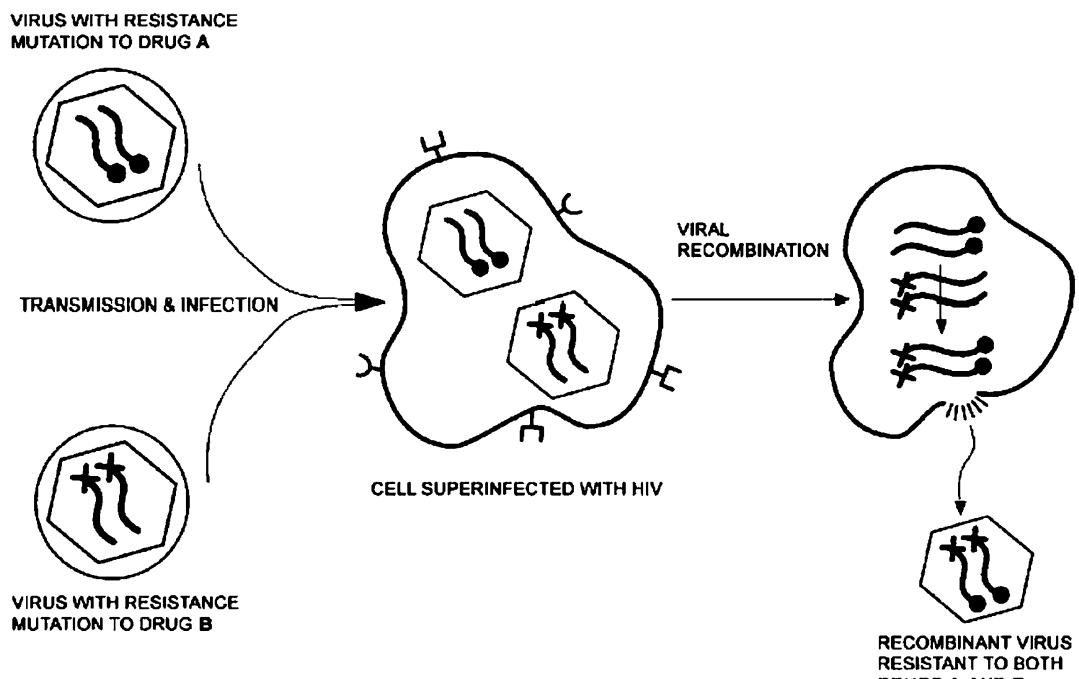
夫婦共にHIV陽性といっても多様な状況があり、実際に経験したcaseの一部を紹介する。

Case 1

夫婦共に凝固因子製剤によってHIVに感染したが、感染から20年以上経過しても無治療で免疫が良好に保たれている長期未発症者同士が最近結婚して子供の相談に来た。妻は長年血中VL<50を保ち免疫も良好であるが、夫は最近VLが5万を越えている。性交渉では妻に夫の増殖力の強いHIVが感染して妻の免疫を悪化させる危険性がある。夫がHAARTを開始しても結局精液中のHIV DNAは消えず、感染の危険性は残るし、副作用などを総合的に考え、夫婦はHIV除去精子による体外受精を希望している。

HIV superinfection

1つの細胞に同時に複数のHIVが感染する
耐性変異やRecombinationが生じる
HIV感染症の悪化で急速な免疫低下の危険



Jason T. Blackard, et al. CID 2002:34

図 7

Case 2

高度の薬剤耐性となっている夫から妻に HIV 感染したが、妻の HIV は薬剤感受性があり治療でウィルスを抑制できている。性交渉で何年も子供ができないため相談に来たが、夫の精子機能障害を認めた。このまま性交渉を続けると薬剤耐性ウィルスが妻に感染する危険性があるので、HIV 除去精子による体外受精を希望している。

Case 3

夫から妻に感染したが、その後夫は治療によって HIV VL<50 となり、子供の相談に来た。妻のウィルスは薬剤感受性が保たれており、夫の薬剤は有効であった。双方への superinfection の危険性を考えた場合、夫の精子機能が保たれていれば性交渉での妊娠を目指すか、人工授精などを行うかは夫婦とよく相談して決める必要がある。

このように夫婦共に HIV 陽性といっても状況によって対応を検討する必要がある。

倫理的課題

HIV 感染者の生殖補助医療に関して、夫婦共に HIV 陽

性の場合は子供を持つべきではないと 2004 年に EU から勧告されている¹³⁾。しかし、その根拠は、夫婦共に HIV に感染していると子供が成人するまでに両親共に死亡する可能性が高く、孤児になると不幸だからと記載されている。この勧告においては、長期未発症患者や superinfection については全く想定されていない。また、HIV 感染症の治療が進歩して予後が改善された場合は見直しが必要としており、夫婦ごとの状況に応じて検討すべきと考えられる。夫婦が共に病気を持っている場合に子供を持つ場合の是非論は HIV/AIDS に限ったことではない。ただ、HIV/AIDS の最新の医療情報をしっかり得た上で議論すべきである。

HIV 隆性男性と HIV 隆性女性の場合

基本的に夫から精液を採取して人工授精を行えば夫に感染することなく、子供を持てるので、妊娠後の母子感染を防止すれば大きな問題はない。ただ、我々は外国人夫婦で男性が精管結紮切除術を行っており、やむなく夫の精巣内精子採取術 (Testicular sperm extraction : TESE) を行い体

外受精で妊娠したケースを経験している。

母子感染予防対策

HIV 感染女性が妊娠した場合、母子感染を防ぐための対策が必要である。母親の血中 VL をできるだけ低く抑制する HAART により、胎内感染を防止し、出産時の感染リスクを低くすることが証明されている。さらに陣痛が来る前の選択的帝王切開や、母乳禁止、新生児への抗 HIV 剤の投与などを組み合わせることにより、現在では HIV の母子感染率を 2% 以下に抑制できると報告されている¹⁴⁾。しかし、耐性ウィルスへの対応方法や母体のウィルス量 (RNA, DNA) をどれだけ抑制すれば帝王切開や新生児への抗 HIV 治療の必要性がなくなるのかなど今後検討すべき課題は多い。また、新生児では ZDV の薬物動態の検討も血中濃度測定も殆どされておらず、HAART の検討も十分されていない。ZDV 単独投与後の突然死も報告されており、新生児への投与量や投与期間が妥当かどうか、新生児の腎機能などによる調整の検討も必要と思われる。

成人に比べて小児科領域での新薬の開発は遅く、小児 HIV 感染例の予後もよくない。現状では母子感染を最大限に防止することが必要である。

C型肝炎の問題

非加熱製剤を使用した血友病患者の 90% 以上が C 型肝炎にも感染し、HIV/HCV 感染者の死因の多くが C 型肝炎の悪化となっている。C 型肝炎の治療として PEG IFN + ribavirin 併用療法が有効で、早期治療が推奨されている。リバビリンは精子の奇形を高率にもたらし、治療中及び治療終了後半年は避妊が必要とされている。しかし、我々の検討では治療終了後 1 年以上経過しても精子の異常が続く場合や、精子数の減少を認めた場合もある。C 型肝炎の治療を優先させるか、挙児を優先させるかは主治医とよく相談し、場合によっては精子の冷凍保存の必要がある。Swim up 法で精液中の HCV も除去される一方、体外受精で HCV が 2 次感染した報告もあり、生殖補助医療においてもウィルス感染対策が必要である¹⁵⁾。

最後に

EU では、HIV 感染男性と HIV 陰性女性の人工授精や体外受精に対し、2 次感染の危険性を少なくする手段として施行されているが、アメリカ CDC は未だに禁止勧告を解除していない。我が国では HIV 感染男性の精液処理と人工授精は各施設の倫理委員会の承認を得てから実施するように日本産婦人科学会が 2003 年に勧告を出した。夫婦の状況によって、人工授精、体外受精、顕微授精などの適用は異なる。医療従事者が最新情報を提示した上で患者夫婦とよく相談して決定すべきである。しかし、その前に HIV 感染者の生殖補助医療を実施できる医師や施設を増

やすことが急務である。

文献

- 1) Kato S, Hanabusa H, Kaneko S, Takakuwa K, Suzuki M, Kuji N, Jinno M, Tanaka R, Kojima K, Iwashita M, Yoshimura Y, Tanaka K : Complete removal of HIV-1 RNA and proviral DNA from semen by the swim-up method : assisted reproduction technique using spermatozoa free from HIV-1. AIDS 20 (7) : 967-973, 2006.
- 2) Hanabusa H, Kuji N, Kato S, Tagami H, Kaneko S, Tanaka H, Yoshimura Y : An evaluation of semen processing methods for eliminating HIV-1. AIDS 14 (11) : 1611-1616, 2000.
- 3) Haase AT, Schacker TW : Potential for the transmission of HIV-1 despite highly active antiretroviral therapy. N Engl J Med 339 (25) : 1846-1848, 1998.
- 4) European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV : A longitudinal study of human immunodeficiency virus transmission by heterosexual partners. N Engl J Med 331 : 341-346, 1994.
- 5) Araneta MR, Mascola L, Eller A, et al. : HIV transmission through donor artificial insemination. JAMA 273 : 854-858, 1995.
- 6) Semprini AE, Fiore S, Pardi G : Reproductive counselling for HIV-discordant couples. Lancet 349 : 1401-1402, 1997.
- 7) Kuji N, Yoshiii T, Kato S, Asada H, Sueoka K, Yoshimura Y : Sedimentation Kinetics of HIV-1 in two gradient media. 58th Annual Meeting of American Society for Reproductive Medicine. (Seattle) 2002. 10, 12-17.
- 8) Brogi A, Presentini R, Solazzo D, Piomboni P, Costantino-Ceccarini E : Interaction of human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoprotein gp120 with a galacto-glycerolipid associated with human sperm. AIDS Res Hum Retroviruses 12 (6) : 483-489, 1996.
- 9) Baccetti B, Benedetto A, Collodel G, Crisa N, di Caro A, Garbuglia AR, Piomboni P : Failure of HIV-1 to infect human oocytes directly. J Acquir Immune Defic Syndr 21 (5) : 355-361, 1999.
- 10) Blackard JT, Cohen DE, Mayer KH : Human immunodeficiency virus superinfection and recombination : current state of knowledge and potential clinical consequences. Clin Infect Dis 34 (8) : 1108-1114, 2002.
- 11) Yerly S, Jost S, Monnat M, Telenti A, Cavassini M, Chave JP, Kaiser L, Burgisser P, Perrin L : Swiss HIV Cohort Study. HIV-1 co/super-infection in intravenous

- drug users. AIDS 18 (10) : 1413–1421, 2004.
- 12) 花房秀次, 小島賢一, 木内英, 太田未緒, 和田育子, 田中理恵, 加藤真吾 : HIV 感染者の精液所見から得られる知見と性感染防止対策. 第 19 回日本エイズ学会(熊本), 12/1-12/3, 2005.
- 13) Shenfield F, Pennings G, Cohen J, Devroey P, Tarlatzis B, Sureau C : ESHRE ETHICS and LAW Task Force Taskforce 8 : ethics of medically assisted fertility treatment for HIV positive men and women. Human Reproduction 19 : 2454–2456, 2004.
- 14) European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 40 (3) : 458–465, 2005. Epub 2005 Jan 7.
- 15) Steyaert SR, Leroux-Roels GG, Dhont M : Infections in IVF : review and guidelines. Hum Reprod Update 6 (5) : 432–441, 2000.