

原 著

妊婦血中および頸管腔分泌液における HIV-1 ウイルス量と Secretory Leukocyte Protease Inhibitor 値に関する検討

— HIV 母子感染対策の観点より —

獨協医科大学 産科婦人科学

大島 教子 稲葉 憲之 林田 志峯 根岸 正実
庄田亜紀子 岡崎 隆行 多田 和美 西川 正能
田所 望 北澤 正文 深澤 一雄 渡辺 博

要 旨 ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (human immunodeficiency virus type 1 ; HIV-1) キャリア妊婦は先進国では抗 HIV 療法により母体血中 HIV-1 ウイルス量 (HIV-1 viral load ; HIV-VL) が 1,000 copies/ml 以下にコントロールされている事が多く, その場合, 母子感染予防対策で講じられている選択的帝王切開分娩を回避し経陰分娩の選択が可能であるか新たな課題となってきた. 今回, HIV-1 感染妊婦の子宮頸管・腔粘液 (cervico-vaginal fluid ; CVF) 中の自然感染防御因子の 1 つである secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) と HIV-VL の関連を調査, 経陰分娩時に軟産道となる子宮頸管局所の HIV-1 感染防御機序を検討した. 方法は 39 名の HIV-1 感染妊婦 (米国人) の CVF 中および血中の SLPI 値と HIV-VL を測定, 両者の関連を調べた. その結果, 一部の症例では CVF 中 HIV-VL が血中 HIV-VL より高値を示し, 母体血中 HIV-VL のみで分娩方法を判断する事に検討を要すると考えられた. 一方, CVF 中 SLPI 値は妊婦において非妊婦より高値を呈し, 妊娠週数と共に減少する傾向を示した. CVF 中 SLPI 値と HIV-VL に関連は認めなかった. CVF 中 SLPI 値は局所 (軟産道) の感染防御状態を反映している可能性があり, HIV-1 キャリア妊婦の経陰分娩の是非を検討する際に補助的診断として用いる事が可能か今後の更なる調査が必要である.

Key Words : HIV-1 VL, 子宮頸管・腔粘液, SLPI 値, 経陰分娩, 母子感染

緒 言

ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (human immunodeficiency virus type 1 ; HIV-1) キャリア妊婦における血中高 HIV-1 ウイルス量 (HIV-1 viral load ; HIV-VL) は, HIV-1 母子感染成立の主要なリスクファクターである. 現在, 先進国においては妊娠中の抗 HIV 療法で血中 HIV-VL を可及的に減少させ, 分娩方法は選択的帝王切開, 新生児に対しては人工栄養管理を行うという積極的な医療介入により, HIV-1 母子感染率は 2% 以下に抑えられている^{1~3)}. 一方, 血中 HIV-VL が 1,000 copies/

mL 以下の妊婦に対する選択的帝王切開分娩の有益性に関する十分なエビデンスは得られていない⁴⁾. 一般的に帝王切開分娩は経陰分娩と比較して母体合併症が上昇し, 産科的適応の下で実施されるべきである. これは HIV-1 同様に産道感染や母体血中高ウイルス量が母子感染のハイリスク因子となる, C 型肝炎ウイルス (HCV) の分娩方針として選択的帝王切開を推奨しない理由に同じである^{5,6)}. 更に HIV-1 キャリア妊婦における帝王切開分娩は, 非キャリア正常妊婦と比較して合併症が増加するとの報告^{7~9)} があり, 血中 HIV-VL が 1,000 copies/mL 以下に抑えられ母体免疫能が維持されている場合, 帝王切開分娩を回避する事が可能か否かは無視できない検討課題である.

今回, HIV-1 キャリア妊婦の子宮頸管・腔粘液 (cervico-vaginal fluid, CVF) 中 secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) 値と HIV-VL の関連を調査, 経

平成 22 年 10 月 7 日受付, 平成 22 年 10 月 25 日受理
別刷請求先: 稲葉憲之

〒 321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880
獨協医科大学 産科婦人科学

表 1 対象の背景

		HIV-1 感染妊婦 (n=39)	HIV-1 感染非妊婦 (n=10)	HIV-1 非感染妊婦 (n=13)
人種	アフリカ系	28 (71.8%)	8 (80.0%)	0 (0.0%)
	ヒスパニック	8 (20.5%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)
	白人	3 (7.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アジア系	0 (0.0%)	0 (0.0%)	13 (100.0%)
平均年齢		26.9±5.0	30.1±5.9	28.9±5.2
検体採取時の妊娠週数		24.8±12	—	25.8±10
採取時に抗 HIV 療法中		9 (20.0%)	7 (70.0%)	—

(mean ± SD)

陰分娩時に軟産道となる子宮頸管局所の HIV-1 感染防御機序を検討した。SLPI は、セリンプロテアーゼインヒビターの 1 つで、主に全身の粘膜組織（口腔内上皮、肺胞上皮、消化管、泌尿生殖器）で産生され分泌液中に存在、局所の感染防御を担う自然感染防御因子の 1 つである¹⁰。重量は 11.7 kDa の 107 基のアミノ酸から成るタンパクで、好中球エラスターゼやカテプシン G、トリプシンなどを抑制、炎症部位におけるプロテアーゼによる組織損傷に対して保護作用を示す事が報告されている¹¹。その後、細菌、真菌、ウイルスに対する増殖抑制効果が報告され、HIV-1 感染者における体液中 SLPI の HIV-1 感染防御機能が注目されている^{12,13}。女性生殖器においては子宮頸管、子宮内膜、脱落膜¹⁴、卵管、羊水¹⁵、頸管粘液での SLPI の存在が報告されている。近年、CVF 中 SLPI 値が高い場合には HIV-1 母子感染が少ない¹⁶、低い場合にはクラミジアやトリコモナス膣炎などの性感染症が多い¹⁷、また唾液中の SLPI は母乳保育による母子水平感染を抑制する可能性¹⁸を示唆する報告がある。これらの報告を受けて、われわれは今回、HIV-1 キャリア妊婦の血中（全身）、CVF（局所；軟産道）における HIV-VL および SLPI を測定し、相互の関連を調べ子宮頸管局所の HIV-1 感染防御機序を検討した。

対象と方法

対象は 2005 年 2 月 3 日から 2005 年 10 月 31 日の期間に、米国フロリダ州マイアミの Jackson Memorial Hospital に通院していた HIV-1 キャリア妊婦（A 群）、HIV-1 キャリア非妊婦（B 群）および同期間に通院していた獨協医科大学病院産婦人科の HIV-1 非感染妊婦（C 群）である。研究内容について説明し、研究参加協力の同意の得られたものを対象とした。全員より口頭および書面で研究協力の同意を得た。また当研究は当該施設における倫理委員会にて審理、承認を経た後に実施され

表 2 HIV-1 感染妊婦の背景

HIV 感染経路	Heterosexual	37 (94.9%)
	Perinatal	2 (5.9%)
産科歴	初産	16 (41.0%)
	経産	23 (59.0%)
初診時妊娠週数	1st Tr.* (-12w)	7 (20.6%)
	2nd Tr. (13-27w)	21 (61.8%)
	3rd Tr. (28w-)	6 (17.6%)
HIV 感染の診断時期	今回妊娠前	29 (74.4%)
	今回妊娠中	10 (15.6%)
初診時抗 HIV 薬服用の有無	有	5 (12.8%)
	無	34 (87.2%)

*Tr: Trimester

た。A 群 39 人、B 群 10 人、C 群 13 人で、検体採取した地域（国）が異なるため背景に大きな相違があり、HIV-1 感染者と非感染者で人種構成に差を認めている（表 1）。A 群では 10 名（15.6%）が今回の妊娠中に初めて HIV-1 の診断を受けた。HIV-1 感染既知のうち 5 名が抗ウイルス療法の治療中であった（表 2）。A 群において、血液および CVF のペア検体は 33 検体、CVF のみが 30 検体であった。B および C 群においては、すべてペア検体であった。検体採取時の平均妊娠週数は A 群で 24.8±12 週（mean±SD）、C 群で 25.8±10 週（mean±SD）だった。HIV-1 キャリア妊婦は、妊娠中に全例 highly active anti-retrovirus therapy (HAART) 療法が施行された。HAART 療法は個別の症例でレジメが検討、決定された。

外来初診時、妊娠後期および産褥期に血液および CVF を採取、検体はアッセイまで -80℃ にて凍結保存した。SLPI 測定用 CVF の採取は、Dacron Swab 1 本を頸管内に 10 秒留置、粘液採取、5cc ポリプロピレンチューブ内 PBS 1.5cc に 30 秒間浸した後、スワブの液を

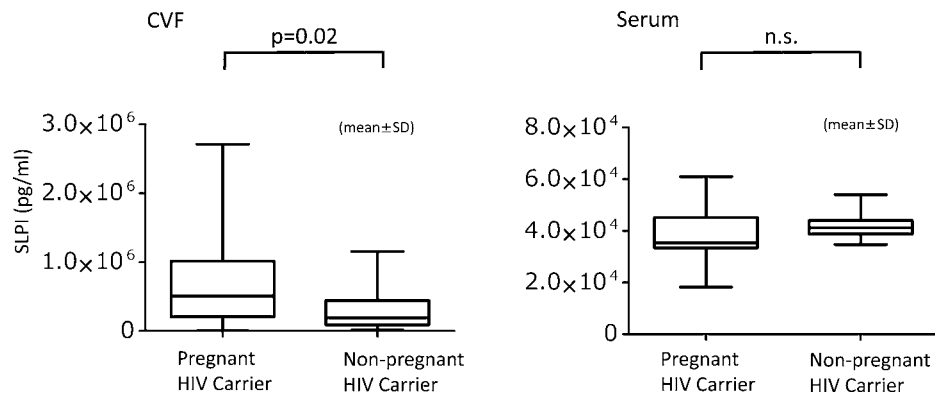


図1 HIV キャリア妊婦および非妊娠 HIV キャリア女性の SLPI 値
妊婦 CVF 中 SLPI 値は、非妊娠婦人 SLPI 値より有意に高値を示した。

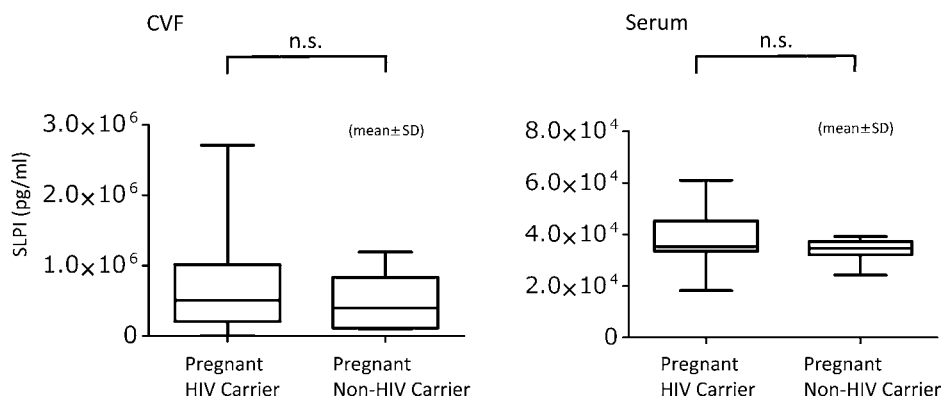


図2 HIV キャリア妊婦および非キャリア妊婦の SLPI 値
妊婦においては、HIV 感染の有無で CVF 中および血中 SLPI 値に差を認めなかった。

チューブの壁面に押しあて絞って回収した。HIV-VL 測定用の CVF は子宮頸管内に rayon-tipped swab を 10 秒間留置し粘液採取, viral transport medium* (BD Cellmatics™, BD Diagnostic Systems, Sparks, USA) で回収。性器出血を認めるものは除外, 採取時に出血させないように留意した。血液検体は EDTA チューブ (10 cc) で採取, 血清分離してアッセイまで -80°C で凍結保存した。検体は原則, 血液および CVF の両検体同時採取としたが, 診療用の血液検査がない場合は CVF 採取のみを行なった。

HIV-VL は ultra sensitive PCR 法 (NucliSens™, bioMerieux Inc., Boxtel, Netherland) で測定 (cut off value < 25 copies/ml)。SLPI はサンドイッチ ELISA 法 (Quantikine DP100, R&D System, Minneapolis, USA) で測定した。

妊娠中の抗 HIV 療法, 分娩方法および出生児の HIV-1 感染状況の情報は診療記録で確認した。出生児の HIV-1 感染診断は生後 2-3 週間, 1-2 ヶ月, 4-6 ヶ月で血中 HIV-1 DNA を PCR 法にて測定, 陽性であれば母子感染と診断した。

統計処理は Mann-Whitney, Kruskal Walls 検定および Spearman 検定を用い (GraphPad Prism 5), $P < 0.05$ を有意差ありとした。

* : 2 mL Hanks balanced salt solution containing 20 mM HEPES, 0.5% gelatin, 100u g/mL gentamicin sulfate

結 果

妊娠の転帰は 5 例が流産, 1 例は子宮内胎児死亡, 1 例は転院となった。分娩方法は選択的帝王切開率が 62.5% (20/32) であった。対象妊婦からの出生児に HIV-1 母子感染症例は認めなかった。

1. HIV-1 キャリア例における妊婦 (A 群) および非妊婦 (B 群) の SLPI 値の比較

CVF 中 SLPI 値は A 群 $710,044 \pm 655,803$ pg/ml で, B 群 $318,988 \pm 332,856$ pg/ml より有意に高値であった ($p=0.02$)。一方, 血中 SLPI 値は A 群 $38,466 \pm 10,068$ pg/ml, B 群 $42,803 \pm 5,947$ pg/ml で両者に有意差を認めなかった (図 1)。

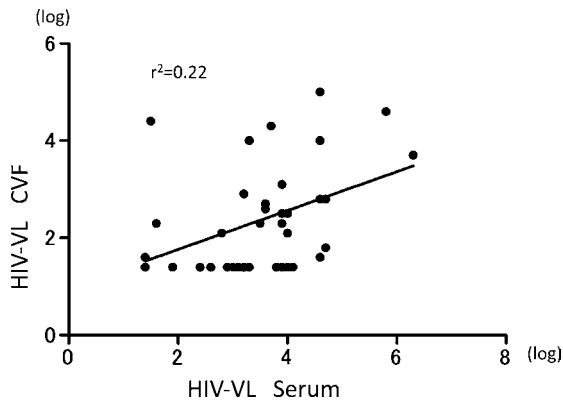


図3 HIVキャリア妊婦の血中およびCVF中のHIV-1ウイルス量

表3 CVF中HIV-1 VLが血中値を上回った症例

年齢	妊娠週数	HIV-1 VL (copies/ml) [log]		SLPI (pg/ml)	
		血中	CVF	血中	CVF
33	14	44 [1.6]	210 [2.3]	40,200	515,340
32	11	30 [1.5]	23,000 [4.4]	38,779	2,711,667
27	12	4,600 [3.7]	20,000 [4.3]	53,637	876,777
24	20	1,800 [3.3]	11,000 [4.0]	36,604	298,656
25	15	39,000 [4.6]	100,000 [5.0]	36,032	1,210,290

表4 CVF中SLPI値が血中値を下回った症例

年齢	妊娠週数	HIV-1 VL (copies/ml) [log]		SLPI (pg/ml)	
		血中	CVF	血中	CVF
26	36	<25 [<1.4]	<25 [<1.4]	58,923	22,951
20	24	1,900,000 [6.3]	4,900 [3.7]	57,405	32,797

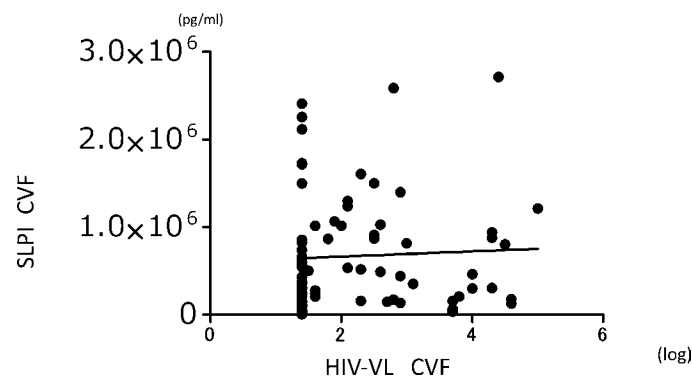


図4 HIVキャリア妊婦の血中およびCVF中のSLPI値

2. 妊婦におけるHIV-1キャリア(A群)および非キャリア(C群)のSLPI値の比較

C群のCVF中および血中SLPI値は各々、 $485,924 \pm 391,503$ pg/ml、 $34,024 \pm 4,135$ pg/mlとA群と差を認めなかった(図2)。

3. HIV-1キャリア妊婦(A群)におけるHIV-VLとSLPI値の関連

A群ではCVFの43.9% (29/66) および血中の85% (31/36) よりHIV-1ウイルスが検出された。CVFおよび血中HIV-VL間に有意な相関を認めた ($p=0.0017$) (図3)。5人(15%)のCVF中HIV-VLが血中HIV-VLを上回り、このうち2人の血中HIV-VLは1,000 copies/mL以下であった。この5人のSLPI値はすべてCVF中が血中より高値であった(表3)。一方、SLPI値はCVF中が血中を下回る症例は2例であった(表4)。

4. HIV-1キャリア妊婦(A群)におけるCVF中SLPI値

A群においてSLPI値はCVF中と血中で相関を認めなかった。またCVF中のSLPI値とHIV-VLにも相関は認めなかった(図4)。妊娠経過に伴う変化の検討では、CVF中SLPI値は妊娠週数と共に減少傾向にあった ($p=0.001$) が、血中SLPI値と妊娠週数には関連は認めなかった(図5)。

考 察

母体血中HIV-VLはHIV-1母子感染の主要な positive predictorであり、母体高HIV-VLは明らかなハイリスク因子である。しかし分娩前後の母体血中HIV-VLが1,000 copies/ml以下の低HIV-VLであっても母子感染が生じる事が報告されており³⁾、妊娠中の抗HIV療法や分娩方法、母乳の影響などHIV-1母子感染の成立に

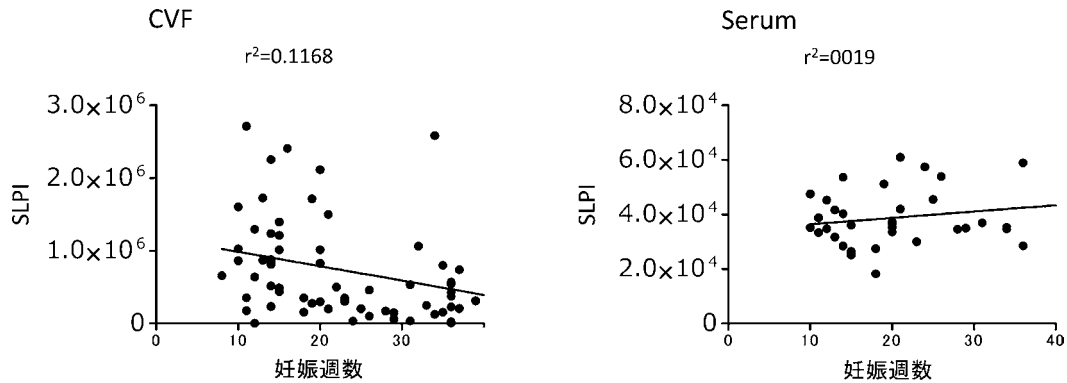


図5 HIV キャリア妊婦の血中および CVF 中の SLPI 値と妊娠週数
CVF 中 SLPI 値は妊娠週数の進行と共に減少傾向を認めた（相関あり）が，血中 SLPI 値では関連を認めなかった。

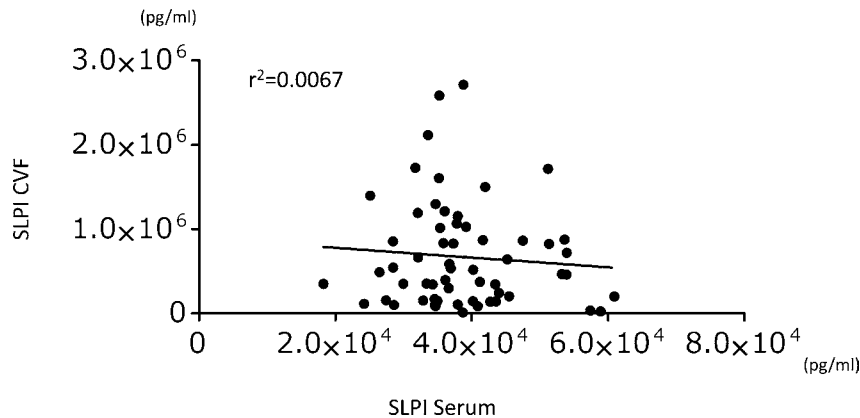


図6 HIV キャリア妊婦の血中および CVF 中の SLPI 値

は単純に血中 HIV-VL のみではなく様々な要因機序が関わっている。また 1,000 copies/ml 以下という HIV-VL は、Garcia PM らの報告¹⁸⁾ で母体血中 HIV-VL が 1,000 copies/ml 以下の 57 例の症例において母子感染がなかったというデータに基づいたもので、実際 HIV-1 母子感染を生じない母体血中 HIV-VL の viral threshold level は未だわかっていない。一方、分娩時に産道となる子宮頸部～腔内の局所における HIV-1 感染制御の解明が必要であるが、十分な検討はなされていない。また女性生殖器の粘膜免疫応答は、月経や妊娠などの内分泌因子による調節を受けるという特徴を持っている。粘膜の上皮細胞では殺菌性の可溶性物質が産生され局所における非特異的な感染防御機構が働くが、それを担っているのが SLPI やディフェンシン、ラクトフェリンなどの自然感染防御因子である。CVF 中 SLPI は閉経前の女性において閉経後よりも有意に高く、また月経周期による変動を認め¹⁹⁾、妊娠中は非妊娠時より増加する事が報告されている¹⁴⁾。

本研究では HIV-1 母子感染における局所感染防御の機序に CVF 中 SLPI がどのように関与しているかを検討した。その結果 HIV-1 キャリア女性で妊婦と非妊婦間で比較したところ、血中 SLPI 値は両群間では差を認めなかったが CVF 中 SLPI は妊婦間で 2 倍以上高値であった。これはこれまでの報告¹³⁾ に矛盾しない結果であり、妊娠中は一種の感染防御関門である子宮と腔の移行部局所の機能が強化される事が示唆される。また、妊娠や HIV-1 感染の有無に関わらず CVF 中 SLPI は血中値の 10 倍以上の高値が確認された（図 1, 2）。これは SLPI が全身性ではなく、局所粘膜の感染制御に関与していると考えられる。他の性感染症合併症例では CVF 中 SLPI 値が減少するという報告があるが¹⁶⁾、本研究では HIV-1 感染の有無によって SLPI 値の差異は認めず、母子感染対策上合目的な機能と言えよう。

また HIV-1 母子感染は主として経胎盤的、経母乳的、経産道的に生じ、前二者では母体血中 HIV-VL が重要であり、経産道的感染では CVF に代表される軟産道（局

所)における HIV-VL が問題となってくる²⁰⁾. 事実, 血中および CVF 中 HIV-VL に末梢単核球 HIV-1 DNA 量を組み合わせる事により, HIV-1 母子感染の予知が上昇したとの報告がある²¹⁾.

今回, HIV-1 キャリア妊婦の 43.9%において HIV-1 ウイルスが CVF より検出され, これまでの報告同様殆どの症例において (29/34 ; 85.3%) 血中 HIV-VL と相関を認めた. しかし 5 例, 14.7%において CVF 中 HIV-VL が血中値より高値を示し, 局所における HIV-VL は全身のウイルス血症を反映しない場合もあることが示された. そのうちの 2 例は血中 HIV-VL が 1,000 copies/ml 以下であり, これらの症例の経膈分娩の可否については米国 Center for Disease and Control and Prevention (CDC) の recommendation の「想定外」である³⁾. 一方, この 5 例の SLPI は全例において CVF 値が血中値より高値を示しており, 前述のように局所の SLPI による感染防御機能は十分有効に働いていたことも推測され, 結果として母子感染は生じていない.

SLPI は本来局所粘膜の感染防御機構を担っており, 必ずしも全身的な感染防御機能を反映していない. 本研究でも HIV-VL とは異なり, 血中値 (全身) と CVF 値で相関を認めなかった. また, CVF 中の SLPI 値は HIV-VL と相関を認めないものの, 妊娠経過と共に減少していくことが確認された. この傾向は慢性感染症に見られる典型的なもので, SLPI の生物学的活性を否定するものではない. 事実, 血中値に比して CVF 中では十分高い SLPI 値が維持されており, このことが HIV-1 母子感染を防いでいる可能性が推測される. すなわち, 妊婦血中 HIV-VL < 1,000 copies/mL の症例では CDC の推奨案の如く経膈分娩が殆ど全ての症例で可能である. また, 帝王切開の経膈分娩に対する母体リスクを考慮しても, 先進国では推奨して良い方法である. ただし医療は常にその国の国民性や経済状況に深く関わっていることを肝に銘じなければ新たな医療紛争を引き起こしかねない. 特に数多の開発途上国は言うに及ばず, 米国を始め多数の先進国に比して HIV-1 キャリア妊婦の極めて少ないわが国では肌理の細かい配慮が求められる. 今後の更なる検討によって, 妊娠第 3 期に血中 HIV-VL のみならず CVF 中の HIV-VL および SLPI 値の測定は, 経膈分娩を考慮する際に補助的に有用であると考えられる.

結 論

HIV-1 感染妊娠における子宮頸部の局所の感染制御の状態を CVF 中 SLPI は反映した. 一方, HIV-VL では CVF, 血中間で解離する場合があります, CVF 中 SLPI

および HIV-VL は HIV-1 キャリア妊婦の分娩方針を検討する際に有用と考えられた. 今後, HIV-1 母子感染の機序を解明する上で局所の感染防御機構の更なる研究が必要である.

謝 辞 本研究の指導をしていただき留学の機会を与えていただいた稲葉憲之先生, 米国において指導をしていただいた University of Miami Miller School of Medicine の Dr. Deshratn Asthana, Dr. Amanda Cotter に深謝致します. また本研究は厚生労働省「HIV 感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する臨床的・疫学的研究」(主任研究者: 稲葉憲之), 厚生労働省「周産期・小児・生殖医療における HIV 感染対策に関する集学的研究」班 (主任研究者: 稲葉憲之) の分担研究として実施いたしました. 記して謝意を表します.

参考文献

- 1) 和田裕一, 稲葉憲之: HIV の垂直感染とその予防. 厚生労働省「周産期・小児・生殖医療における HIV 感染対策に関する集学的研究」班 (主任研究者: 稲葉憲之) 平成 18 年度刊行物, pp5-9, 2007.
- 2) Newell NL: Prevention of mother-to-child transmission of HIV: challenges for the current decade. Bull World Health Organ **79**: 1138-1144, 2001.
- 3) Public Health Service Task Force Perinatal HIV Guidelines Working Group: Summary of the updates recommendation from the Public Health Service Task Force to reduce perinatal human immunodeficiency virus-1 transmission in the United States **99**: 1117-1126, 2002.
- 4) Mofenson LM: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Public Health Service Task Force: U.S. Public Health Service Task Force recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. MMWR Recomm Rep **22**: 51(RR-18): 1-38, 2002.
- 5) Okamoto M, Nagata I, Murakami J, et al: Prospective reevaluation of risk factors in mother-to child transmission of hepatitis C virus: high virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4 antibody. JID **182**: 1511-1514, 2000.
- 6) Hayashida A, Inaba N, Oshima K et al: Re-evaluation of the true rate of hepatitis C virus mother-to-child transmission and its novel risk factors based on our

- two prospective studies. *J Obstet Gynaecol Res* **33** : 417-422, 2007.
- 7) Rodriguez EJ, Spann C, Jamieson D, et al : Postoperative morbidity associated with cesarean delivery among human immunodeficiency virus-seropositive women. *Am J Obstet Gynecol* **184** : 1108-1111, 2001.
 - 8) Semprini AE, Castagna C, Ravizza M, et al : The incidence of complications after caesarean section in 156 HIV-positive women. *AIDS* **9** : 913-917, 1995.
 - 9) Jamieson DJ, Read JS, Kourtis AP, et al : Cesarean delivery for HIV-infected women : recommendation and controversies. *Am J Obstet Gynecol* **197** : 96-100, 2007.
 - 10) Thompson RC, Ohlsson : Isolation, properties, and complete amino acid sequence of human secretory leukocyte protease inhibitor, a potent inhibitor of leukocyte elastase. *Proc Natl Acad Sci* **83** : 6692-6696, 1986.
 - 11) Bingle CD, Vyakarnam A. Novel innate immune functions of the whey acidic protein family. *Trends Immunol* **29** : 444-453, 2008.
 - 12) Jana NK, Gray LR, Shugars DC : Human immunodeficiency virus type 1 stimulates the expression and production of secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) in oral epithelial cells : a role for SLPI in innate mucosal immunity. *J Virol* **79** : 6432-6440, 2005.
 - 13) Ma G, Greenwell-Wild T, Lei K, et al : Secretory leukocyte protease inhibitor binds to annexin II, a cofactor for macrophage HIV-1 infection. *J Exp Med* **200** : 1337-1346, 2004.
 - 14) King AE, Critchley HO, Kelly RW : Presence of secretory leukocyte protease inhibitor in human endometrium and first trimester decidua suggests an antibacterial protective role. *Mol Hum Reprod* Feb ; **6** : 191-196, 2000.
 - 15) Heling R, Ulbjerg N, Ohlsson K : Secretory leukocyte protease inhibitor in the cervical mucus and in the fetal membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol Mar* ; **59** : 95-101, 1995.
 - 16) Pillay K, Coutosoudis A, Agadzi-Naqvi AK, et al : Secretory leukocyte protease inhibitor in vaginal fluids and perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission. *J Infect Dis* **183** : 653-656, 2001.
 - 17) Draper DL, Landers DV, Krohn MA, et al : Levels of vaginal secretory leukocyte protease inhibitor are decreased in women with lower reproductive tract infections. *Am J Obstet Gynecol* **183** : 1243-1248, 2000.
 - 18) Farquhar C, VanCott TC, Mbori-Ngacha DA, et al : Salivary secretory leukocyte protease inhibitor is associated with reduced transmission of human immunodeficiency virus type 1 through breast milk. *J Infect Dis* **186** : 1173-1176, 2002.
 - 19) Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, et al : Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med* **341** : 394-402, 1999.
 - 20) 早川 智, 真島洋子, 相澤志保子 : 女性生殖器における免疫機構, 実験医学増刊, 粘膜免疫からの感染と免疫応答機構. 羊土社, 東京 **25**(20), 176-183, 2007.
 - 21) Shaheen F, Sison AV, McInosh L, et al : Analysis of HIV-1 in the cervicovaginal secretions and blood of pregnant and nonpregnant women. *J Hum Virol* **2** : 154-166, 1999.
 - 22) Montano M, Russell M, Gilbert P, et al : Comparative prediction of perinatal human immunodeficiency virus 1 transmission using multiple virus load markers. *J Infect Dis* **188** : 406-413-416, 2003.

Relationship Between Viral Load of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) and Secretory Leukocyte Protease Inhibitor (SLPI) in Cervico-vaginal Fluid (CVF) and Serum in HIV-1 Infected Pregnant Women

Kyoko Oshima, Noriyuki Inaba, Shihou Hayashiada, Masami Negishi, Akiko Shouda, Takayuki Okazaki, Kazumi Tada, Masayoshi Nishikawa, Nozomu Tadokoro, Masafumi Kitazawa, Ichio Fukasawa, Hiroshi Watanabe

Department of Obstetrics and Gynecology, Dokkyo Medical University, Mibu, Tochigi 321-0293 Japan

OBJECTIVE : To detect SLPI and HIV-1 RNA viral loads (HIV-VL) in CVF and blood of HIV-1 infected pregnant women with <1,000 copies/mL and to determine if it becomes the decision maker of the delivery mode whether elective cesarean session or vaginal delivery.

STUDY DESIGN : CVF and blood samples were obtained from HIV-1 infected women at the Jackson Memorial Hospital in Miami in the United States and HIV-1 non-infected pregnant women at the Dokkyo Medical University Hospital in 2005. The concentration of SLPI in CVF and serum were determined by ELISA. HIV-VL were determined by an ultra sensitive PCR assay based NucliSens. Mann-Whitney's test and Kruskal Walls' s test and Spearman's rank correlation coefficient were used for analyses.

RESULTS : Samples were obtained from 39 HIV-1 infected pregnant women, 10 HIV-1 infected non-pregnant women and 13 HIV-1 non-infected pregnant women. Eighty percent were not receiving antiretroviral therapy.

HIV-VL was detectable in 85% of the serum samples and 44% of the CVF samples in the HIV-1 infected pregnant women. It was found that some cases showed the higher HIV-VL in CVF than in serum which were not typical but dissociated. It meant that it required considering careful to decide the delivery mode. There was no correlation between HIV-VL and SLPI in CVF samples. The concentration of SLPI in CVF was higher in the pregnant women and decreasing depends on the progress of gestational weeks. **CONCLUSION** : SLPI in CVF might play an important role of innate immune defense mechanism to protect HIV-1 infection in the cervix in the pregnant women. The concentration of SLPI in CVF could be an effected decision maker of the delivery mode in HIV infected mother with low HIV-VL.

Key words : HIV-1 viral loads, CVF, SLPI, vaginal delivery, mother to child transmission