

**Table 4** Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* with wild type penicillin-binding protein 2 (PBP-2) and chimera PBP-2 detected by polymerase chain reaction (PCR) method

	Against isolates with wild type PBP-2 (n = 47)					Against isolates with chimera PBP-2 (n = 39)				
	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )				S-ratio $\ddagger$ (%)	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )				S-ratio (%)
	Range	50%	90%	BP $\dagger$		Range	50%	90%	(%)	
Penicillin	0.06-4	1	2	0.06	17.0	0.06-4	1	4	0.06	2.6
Ampicillin	0.13-8	1	4	ND	-	1-16	4	16	-	-
Ampicillin/sulbactam $\S$	0.13-4	1	2	ND	-	1-8	4	8	-	-
Cefuroxime	0.03-2	1	2	1	70.2	0.5-16	8	16	7.7	7.7
Cefixime	0.004-0.03	0.016	0.03	0.25	100	0.03-0.25	0.13	0.25	100	100
Cefpodoxime	0.008-0.25	0.06	0.13	0.5	100	0.13-4	1	2	20.5	20.5
Cefdinir	0.008-0.06	0.03	0.06	ND	-	0.25-1	0.5	1	-	-
Cefcapene	0.008-0.25	0.13	0.25	ND	-	0.13-4	2	4	-	-
Cefmenoxime	0.008-0.25	0.06	0.25	ND	-	0.016-1	0.5	1	-	-
Cefodizime	0.004-0.25	0.06	0.25	ND	-	0.008-0.25	0.13	0.25	-	-
Ceftriaxone	0.004-0.06	0.016	0.03	0.25	100	0.008-0.25	0.06	0.13	100	100
Cefozopran	0.03-0.5	0.25	0.25	ND	-	1-16	8	16	-	-
Cefepime	0.016-0.25	0.13	0.13	0.5	100	0.5-8	2	4	12.8	12.8
Cefoxitin	0.25-4	2	4	2	66.0	0.5-4	2	4	79.5	79.5
Cefmetazole	0.25-16	8	16	2	29.8	1-32	16	16	10.3	10.3
Flomoxef	0.013-4	1	4	ND	-	0.25-4	2	4	-	-
Aztreonam	0.06-0.5	0.25	0.5	ND	-	1-8	8	8	-	-
Spectinomycin	8-32	16	16	32	100	4-32	16	16	100	100
Tetracycline	0.13-4	2	4	0.25	23.4	0.25-4	2	2	2.6	2.6
Minocycline	0.06-1	0.5	0.5	ND	-	0.13-1	0.5	0.5	-	-
Ciprofloxacin	$\leq$ 0.002-64	8	16	0.06	23.4	0.13-64	16	64	0	0
Levofloxacin	0.004-16	4	8	0.25	38.3	0.25-16	8	16	2.6	2.6
Erythromycin	0.06-4	2	4	ND	-	0.06-32	2	4	-	-
Azithromycin	0.016-1	0.25	0.5	ND	-	0.03-16	0.25	0.5	-	-
Telithromycin	0.008-0.5	0.25	0.5	ND	-	0.016-4	0.13	0.25	-	-
Chloramphenicol	0.25-8	4	8	ND	-	0.5-8	8	8	-	-

$\dagger$ Breakpoint MIC according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).  $\ddagger$ The ratio of isolates that had MIC of less than its breakpoint.  $\S$ The MIC is expressed as ampicillin value. BP, breakpoint; MIC, minimal inhibitory concentration; ND, not defined; PBP-2, penicillin-binding protein 2.

aztreonam. All CZRNG isolates (MIC of cefozopran  $\geq$  1  $\mu\text{g/mL}$ ) had chimera PBP-2. By contrast, MIC patterns of penicillin, cefmenoxime, cefodizime, ceftriaxone, and cephamycins had a poor correlation. The ratios of ciprofloxacin and levofloxacin high-resistant isolates ( $\geq$  2  $\mu\text{g/mL}$ ) with chimera PBP-2 were significantly higher than those with wild type PBP-2 by the  $\chi^2$  test (97.4 and 97.4% vs 63.8 and 59.6%;  $P < 0.01$  both). Multi-drug resistant *N. gonorrhoeae* isolates resistant to penicillin ( $>$ 0.06  $\mu\text{g/mL}$ ), ciprofloxacin ( $>$ 0.06  $\mu\text{g/mL}$ ), and tetracycline ( $>$ 0.25  $\mu\text{g/mL}$ ) accounted for 82.6% (71/86). Moreover, 50.7% (36/71) among the multi-drug resistant isolates had chimera PBP-2.

## Discussion

*N. gonorrhoeae* has the potential to develop resistance to antibiotics used for treatment of gonococcal disease. In Japan, the resistance rates to penicillin, fluoroquinolone, and tetracycline against gonococci are very high and multi-drug resistant *N. gonorrhoeae* has been increasing. Cefozopran-resistant *N. gonorrhoeae* was reported in 2001.<sup>3</sup> CZRNG has decreased MIC against oral third-generation cephalosporins, such as cefixime, cefdinir, cefpodoxime, etc. Clinical failure cases after treatment with various oral third-generation cephalosporins have been reported in patients with urethritis and cervicitis caused by CZRNG.<sup>3</sup>

Although cefixime has the most potent activity of oral cephalosporins against gonococci including CZRNG, the 400 mg regimen is not effective against CZRNG<sup>3</sup> and suspended CZRNG.<sup>11</sup> It was reported that decreased susceptibility to third-generation cephalosporins against gonococci was caused by PBP-2 alteration.<sup>4,12,13</sup> Therefore, it is considered that breakpoint of cefixime against *N. gonorrhoeae* might be 0.03 or 0.06  $\mu\text{g/mL}$ . The altered PBP-2 is a chimera between gonococci and the other *Neisseria* species such as *N. subflava*, *N. flavescens*, and *N. meningitidis*. The MIC of cefozopran was able to divide between isolates with wild type PBP-2 and isolates with chimera PBP-2. Therefore, CZRNG isolates with chimera PBP-2 were confirmed by PCR. Furthermore, in Japan, the susceptible ratios of gonococci to penicillin, fluoroquinolone, and tetracycline are less than 20%. In this study, unsusceptible ratio to the three antibiotics simultaneously was 82.6% (71/86). Multi-drug resistant *N. gonorrhoeae* with chimera PBP-2, that is resistant to penicillin, fluoroquinolone, tetracycline, and oral cephalosporins, accounted for 41.9% (36/86). Therefore, we have no oral antibiotics to treat gonococcal infection; however, we have three parenteral effective antibiotics for Japanese gonococcal infections; those are cefodizime, ceftriaxone, and spectinomycin. Spectinomycin is effective in the treatment of urogenital gonococci, and isolates resistant to spectinomycin are very rare (less than 0.1% in Japan, data not

shown). But spectinomycin is not effective against pharyngeal gonococci.<sup>14</sup> Matsumoto *et al.* reported that a single 1.0 g dose of cefodizime completely eradicated *N. gonorrhoeae* isolates including CZRNG in patients with urethritis and cervicitis.<sup>5</sup> Matsumoto *et al.* has also reported the effectiveness of a single 1.0 g dose of cefodizime for the treatment of *N. gonorrhoeae* pharyngeal infection.<sup>7</sup> The eradication rate of *N. gonorrhoeae* from the pharynx was only 63.0% with a single 1.0g dose of cefodizime. Two or three doses of cefodizime were able to eradicate *N. gonorrhoeae* from the pharynx. The paper concluded that to eradicate gonococci from the pharynx, it was necessary to use 1 g i.v. cefodizime for three days.

In Europe and the USA, ceftriaxone has not only been the most active and the most widely used but has also been suitable for use in all forms of gonococcal infections, including pharyngeal gonorrhoea. In Japan, ceftriaxone was not used for the treatment of gonococcal disease until June 2004, because ceftriaxone did not have Japanese insurance authorization against gonococcal infection. Thus, clinical data on the use of ceftriaxone against gonococcal infections are very limited in Japan. Ichigi *et al.* reported that treatment with a single 1.0 g dose of ceftriaxone successfully eradicated *N. gonorrhoeae* in 100% (23/23) of cases with gonococcal urethritis.<sup>15</sup> This is the first report that a single 1.0 g dose of ceftriaxone was effective in patients with gonococcal infection caused by CZRNG that had chimera PBP-2. In this study, the CZRNG isolates accounted for 41.7% (20/48) of urogenital infection and 60.0% (15/25) of pharyngeal infection in the treatment efficacy evaluable cases. *N. gonorrhoeae* isolates were eradicated from all evaluable cases by a single 1.0 g dose of ceftriaxone. The guidelines of CDC note that gonococcal infections of the pharynx are more difficult to eradicate than infections at urogenital and anorectal sites, and they recommend single-dose regimens, using 125 mg ceftriaxone or 500 mg ciprofloxacin.<sup>16</sup> It is considered that gonococcal infection caused by CZRNG is more difficult to treat even when using ceftriaxone. Therefore, we recommend that ceftriaxone is administered as a 1 g dose instead of 125 mg for Japanese gonococcal infections. A 1 g dose of ceftriaxone is the common dose for general infections, such as pneumonia, pyelonephritis, so it is well known worldwide that a 1 g dose of ceftriaxone remains a safe dose. We would like to emphasize that the dose of ceftriaxone should be 1 g for Japanese gonococcal infections. Such a high dose of ceftriaxone might be useful not only to eradicate *N. gonorrhoeae* strains including CZRNG from the pharynx of patients with gonococci, but also to prevent emerging newer resistant mutants.

## Acknowledgements

We thank Kaoru Shiozaki, Sizuka H. Lee, Tomoko Kobayashi, and Hisami Aono for excellent technical support. Part of this study was supported by a Grant-in-Aid for Research on Emerging and Re-emerging Infectious Disease from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

## References

- Shigemura K, Okada H, Shirakawa T *et al.* Susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* to fluoroquinolones and other antimicrobial agents in Hyogo and Osaka, Japan. *Sex. Transm. Infect.* 2004; **80**: 105–7.
- Ito M, Yasuda M, Yokoi S *et al.* Remarkable increase in central Japan in 2001–2002 of *Neisseria gonorrhoeae* isolates with decreased susceptibility to penicillin, tetracycline, oral cephalosporins, and fluoroquinolones. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; **48**: 3185–7.
- Muratani T, Akasaka S, Kobayashi T *et al.* Outbreak of cefazolin (penicillin, oral cephalosporins, and aztreonam)-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Japan. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; **45**: 3603–6.
- Ito M, Deguchi T, Mizutani KS *et al.* Emergence and spread of *Neisseria gonorrhoeae* clinical isolates harboring mosaic-like structure of penicillin-binding protein 2 in Central Japan. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; **49**: 137–43.
- Matsumoto T, Muratani T, Takahashi K *et al.* Single dose of cefodizime completely eradicated multidrug-resistant strain of *Neisseria gonorrhoeae* in urethritis and uterine cervicitis. *J. Infect. Chemother.* 2006; **12**: 97–9.
- The Japanese Society for Sexually Transmitted Diseases. The diagnosis and therapeutic guidelines 2006 for sexually transmitted disease – *Neisseria gonorrhoeae*. *Jpn. J. Sex. Transm. Dis.* 2006; (Suppl): 35–9.
- Matsumoto T, Muratani T, Takahashi K *et al.* Multiple doses of cefodizime are necessary for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae* pharyngeal infection. *J. Infect. Chemother.* 2006; **12**: 145–7.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. *Seventeenth Informational Supplement M100-S17* vol. 27. No. 1: 124–5.
- Struelens MJ, Rost F, Deplano A *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae* bacteremia after biliary endoscopy: an outbreak investigation using DNA macrorestriction analysis. *Am. J. Med.* 1993; **95**: 489–98.
- Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV *et al.* Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: Criteria for bacterial strain typing. *J. Clin. Microbiol.* 1995; **33**: 2233–9.
- Deguchi T, Yasuda M, Yokoi S *et al.* Treatment of uncomplicated gonococcal urethritis by double-dosing of 200 mg cefixime at a 6-h interval. *J. Infect. Chemother.* 2003; **9**: 35–9.
- Ameyama S, Onodera S, Takahata M *et al.* Mosaic-like structure of penicillin-binding protein 2 Gene (*penA*) in clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae* with reduced susceptibility to cefixime. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; **46**: 3744–9.
- Takahata S, Senju N, Osaki Y, Yoshida T, Ida T. Amino acid substitutions in mosaic penicillin-binding protein 2 associated with reduced susceptibility to cefixime in clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; **50**: 3638–45.
- Moran JS, Levine WC. Drugs of choice for the treatment of uncomplicated gonococcal infections. *Clin. Infect. Dis.* 1995; **20** (Suppl 1): S47–65.
- Ichigi Y, Sagiya K, Hara S. Single-dose injection of ceftriaxone in male gonorrhoeal urethritis. *Chemotherapy* 1990; **38**: 68–73.
- Center for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* August 4, 2006; **55**: No. RR–11, 42–49.



主な性感染症の病因, 病態, 診断, 治療

## 尖圭コンジローマ

高橋 聡 塚本泰司

### Condyloma acuminatum

Satoshi Takahashi, Taiji Tsukamoto

Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine

#### Abstract

Condyloma acuminatum is a sexually transmitted disease caused by human papillomavirus infection, especially HPV DNA types 6 and 11. Its appearance is distinctively papillary and it can be diagnosed by careful observation of its particular appearance.

The treatment for condyloma acuminatum is generally classified into surgical and medical therapies. In Japan, imiquimod has finally been approved and can be prescribed in the clinical situation. Treatment with 5% imiquimod cream is highly effective and noninvasive compared with surgical therapy. We anticipate that imiquimod will contribute to efficient control of the disease in the future.

**Key words:** HPV, condyloma acuminatum, imiquimod

#### はじめに

尖圭コンジローマは、ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus: HPV) の感染による良性の疣贅である。最近の話題としては、イミダゾキノリン誘導体のイミキモド5%クリームが、我が国でも治療薬として承認され、保険適用の薬剤として使用可能となったことであり、治療の選択肢が広がった。

本稿では、治療を中心に、病因、疫学などについて解説したい。

#### 1. 病 因

##### a. HPVの性状

尖圭コンジローマは、papovavirus科に属するDNAウイルスであるHPV(6, 11型)の外陰

部への感染による良性の疣贅である。ウイルス粒子は直径50-55nmで、約8,000塩基対の閉鎖環状二本鎖DNAと外皮のない正20面体構造のカプシドを有している。

##### b. 感染細胞・部位

HPVの最終的な標的細胞は皮膚や粘膜の基底層の細胞と考えられている。そして、ウイルスが基底細胞に達するには、亀頭や包皮の皮膚や粘膜の微細な傷からウイルスが侵入していく過程が必要となる。

感染部位は、外陰部、肛門周囲、膣、子宮頸部などであり、男性では、外尿道口、亀頭、包皮、陰茎体部、女性では、大陰唇付近に乳頭状腫瘍を認める。

##### c. HPVのDNA型

HPVは、100種類以上のDNA型に分類され

札幌医科大学医学部 泌尿器科学教室

0047-1852/09/¥40/頁/JCLS

表1 尖圭コンジローマの10万人・年対罹患率

年齢	19歳以下	20-24歳	25-29歳	30-34歳	35-39歳
男性	29.4	62.7	87.8	75.6	61.7
女性	89.1	146.2	112.3	48.3	32.0

男性では25-39歳にピークがあり、女性よりも年齢が高い傾向がある。  
(文献<sup>1)</sup>より改変)

ており、DNA型により組織特異性や組織親和性が異なる。また、DNA型により発生する疾患も異なり、子宮頸癌や一部の陰茎癌など癌化と深く結びついている16型や18型などと、尖圭コンジローマのような良性腫瘍の発生のみに関連している6型や11型などがある。

## 2. 罹患率

2002年度の性感染症・サーベイランス報告<sup>1)</sup>では、尖圭コンジローマは、男女とも全STDの5.0%を占めている。年齢別では、20-40歳で比較的頻度が高い傾向である。性別では、15-29歳までは女性の罹患率が男性より高いが、30歳を過ぎると男性の罹患率が高くなる(表1)。1998年からの年次別では罹患率にはほとんど変動がなかった。人口10万人・年対罹患率は男性では29.9、女性では32.5、年間推定患者数は男性18,382人、女性20,801人と報告されている。

## 3. 診断

### a. 症状

尖圭コンジローマは、感染部位に鶏冠状・乳頭状に発生する乳頭腫である。肉眼的に病変部の観察が可能であり、疼痛を訴える例は極めて少ない。少なからず自然消退をみる<sup>2)</sup>。

## 4. 診断・検査

### a. 診断

尖圭コンジローマはその特徴的な外観から、鶏冠状・乳頭状に発生する乳頭腫として、視触診により診断できる。亀頭、包皮内板に発生することが多いので、包皮を十分に反転させ観察する。真性あるいは仮性包茎を伴って診断に差

し支えるようであれば、コンジローマの切除時に包茎の外科的処置を同時に行い、十分に観察する。3-5%酢酸溶液の塗布で白斑する部位を見だし、視診で腫瘤病変を認めないような潜在病変を診断して治療することも可能である。

### b. 検査

確定診断には、外科的切除による病理組織学的診断が必要である。病理組織学的には、表皮突起部位の顆粒層のコイロサイトーシス(濃縮した核と細胞質の空胞化)が特徴である。HPVの検出には、核酸検出法もしくは核酸増幅法が用いられる。hybrid capture(HC)法は、核酸検出法であり、尖圭コンジローマの原因となる低リスク型(6, 11, 42, 43型)と子宮頸癌などの原因となる高リスク型(16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68型)のHPVを区別できる。核酸増幅法であるPCR法は、高感度、かつ、高特異度である。更に、HPVのDNA型別を調べることも可能である。ただし、いずれのHPV検出法においても保険適用はない。

### c. 鑑別診断

診断に習熟していない場合には、冠状溝などにみられる良性の疣贅であるpearly penile papulesと誤らないように注意が必要である。一般的に、pearly penile papulesは、冠状溝の縁の部分に多発、もしくは単発で存在する。鶏冠状・乳頭状を呈することは少ない。

### d. 無症候性感染(検出)

HPVは、無症状の男性においても検出されることが報告<sup>3,4)</sup>されている。実際、無症候性健康成人(若年)男性の外陰部(亀頭、包皮、冠状溝)を綿棒で拭きhybrid capture法で検出を試みた場合に、4.7%(13/279人)でHPVを検出した<sup>5)</sup>。更に、外陰部に腫瘤を認めない尿道炎患者での



同様の検討では、18.5% (24/130人)でHPVを検出した<sup>3A)</sup>。対象の背景にもよるが、海外からも無症候性の男性からのHPV検出の報告がある<sup>3)</sup>。これらの検出に関しては、性的活動性が高いことが関連していると指摘されている。しかし、男性性器のHPV感染の自然史が明らかとなっていないため、その意義は不明である。長期的、かつ男性の多数例でHPVの検出を検討した報告はなく、男性においては、HPVの検出が持続的なものか、あるいは一時的なものなのかも不明である。

## 5. 治療

尖圭コンジローマには、前述したように自然消失が20-30%で認められるものの、原則的には何らかの治療が必要である。現在、治療法としては外科的治療と薬物治療がある。我が国では、外科的切除、電気焼灼、炭酸ガスレーザー蒸散、液体窒素による凍結療法などの外科(物理)的治療が一般的であり、保険適用である<sup>6)</sup>。治療の基本は、広範囲な瘢痕形成を残さないように腫瘍を切除(焼灼)することである。薬物治療としては、欧米では様々な治療が行われているものの、我が国では、従来、尖圭コンジローマに有効な内科的治療は承認されていなかった。しかし、2007年9月にイミダゾキノリン誘導体であるイミキモド5%クリームが承認され、2007年12月より我が国でも販売された。有効な薬物治療の一つとしてその有用性が期待されている。

### a. 外科的切除と電気焼灼

外来的に局所麻酔下で可能であり、我が国では広く一般的に行われている治療法である。病変の基底部を含めた切除が最も有効な方法である。病理組織学的検査も可能であり、初発の症例などで診断の確実性を期すならば本法を選択すべきであろう。仮性包莖などを伴った病変に対しては包皮の切開(切除)も必要である。再発は、30%以下とされている<sup>7A)</sup>。多発性であったとしても、比較的小さな病変では、電気焼灼のみでも有効である。

### b. 凍結療法

液体窒素を綿棒などに染み込ませ、病変部に押し付けて凍結させる方法であり、比較的小さな病変に対して有効である。再発は、40%以下である<sup>7)</sup>。

### c. 炭酸ガスレーザー蒸散

病変が広範囲の場合に有効であり、有効率は27-89%である。再発は、7-45%程度とされている<sup>7)</sup>。

### d. イミキモド

イミキモドは、イミダゾキノリン誘導体であり、サイトカイン産生促進によるウイルス増殖抑制作用と細胞性免疫応答の賦活化によるウイルス感染細胞障害作用を作用機序とする<sup>8)</sup>。イミキモド5%クリームは、1日1回の6-10時間で週3回、局所に塗布する。一般的には、就寝時に塗布し、起床後に石鹸などで洗い流す。原則として、最大で16週間までの使用とする。既に、我が国でもその有用性が報告<sup>10)</sup>されており、外科的治療に比較して非侵襲的であり、今後の積極的な活用が期待されている。塗布部位の紅斑、びらん、表皮剥離などの副作用も比較的多くみられる<sup>10)</sup>ものの、おむね認容性には優れていると考えられる。

臨床的に、どのような場面でイミキモドが有用であろうか? 比較的大きな尖圭コンジローマに長期間塗布し続けることが賢明であろうか? やはり、外科的切除、電気焼灼、炭酸ガスレーザー蒸散、液体窒素による凍結療法などの外科(物理)的治療がより適している状況もあると思われる。小さな病変や平坦で外科的治療では広く瘢痕が残る可能性がある状況にはイミキモドが適している。外科的切除後の再発防止についても、イミキモドの塗布が有効であるとの検討もされており、今後は、治療法の最適な組み合わせについても積極的に検討すべきと考える。

### e. その他の治療法<sup>6)</sup>

5-FU(フルオロウラシル)軟膏は、DNA合成阻害薬であり、膣や尿道など外科的治療が困難な場合に用いられる。正常粘膜に対しては、炎症による刺激症状を認めることがある。三塩化

酢酸または二塩化酢酸の外用も用いられる。ほかに、ポドフィリンの塗布やプレオマイシンやインターフェロンの局注が有効であったとの報告もあるが、我が国では保険適用にはなっていない。

## 6. 再 発

前述したいずれの治療法においても再発が避けられないので、長期間の経過観察をする必要がある。もちろん、視診で明らかな尖圭コンジローマを認める場合には、潜在性の病変よりも感染性が高いと考えられるので、性交渉は避ける。女性パートナーが無症状であっても罹患している可能性があり、十分な追跡が推奨されている<sup>41)</sup>。前述したように、外科的治療後の再発予防においても、イミキモドの有効性が期待さ

れている。

## 7. 予 防

男性の尖圭コンジローマの危険因子は、不特定多数の性的パートナーと、性感染症の既往である<sup>3)</sup>。これらの危険因子を除くことができるような、生活態度・習慣が最も予防として有効である。

コンドームの使用は、尖圭コンジローマが亀頭、冠状溝や包皮に限局している場合には、予防効果があるかもしれないが、一般的には病変は広範囲であるので、実際の効果のほどは不明である。ただし、米国 CDC では、コンドームの使用は HPV 感染の頻度を減少させるとして推奨している<sup>11)</sup>。

## ■ 文 献

- 1) 熊本悦明ほか：日本における性感染症サーベイランス—2002年度調査報告—。日性感染症会誌 15: 17-45, 2004.
- 2) Massing AM: Natural history of warts. Arch Dermatol 87: 306-310, 1963.
- 3) Takahashi S, et al: Detection of human papillomavirus DNA on the external genitalia of healthy men and male patients with urethritis. Sex Transm Dis 30: 629-633, 2003.
- 4) Takahashi S, et al: Incidence of sexually transmitted infections in asymptomatic healthy young Japanese men. J Infect Chemother 11: 270-273, 2005.
- 5) 高橋 聡, 塚本泰司: HPV 感染症—男性の無症候性感染—. 日性感染症会誌 17: 47-51, 2006.
- 6) 性感染症 診断・治療 ガイドライン 2006. 尖圭コンジローマ, 日性感染症会誌 15: 48-52, 2004.
- 7) Beutner KR, et al: Recurrent external genital warts: a literature review. Papillomavirus Report 8: 69-74, 1997.
- 8) Pinto PA, Mellinger BC: HPV in the male patients. Urol Clin North Am 26: 797-807, 1999.
- 9) Tyring SK, et al: A randomized, controlled, molecular study of condylomata acuminata clearance during treatment with imiquimod. J Infect Dis 178: 551-555, 1998.
- 10) 中川秀己: 尖圭コンジローマ患者に対するイミキモドクリーム of ランダム化二重盲検用量反応試験. 日性感染症会誌 18: 134-144, 2007.
- 11) Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR 55(RR-11): 1-94, 2006.



## HPV 感染の診断と治療

高橋 聡, 塚本 泰司 札幌医科大学 医学部 泌尿器科学教室

はじめに

男性の HPV 感染症としては、尖圭コンジローマが挙げられる。感染症法では、五類感染症の定点報告疾患である。陰茎癌の一部の組織型 (wart squamous cell carcinoma & basaloid squamous cell carcinoma) も HPV 感染と関連するとされている<sup>1)</sup>が、罹患率としてはきわめて低い。そこで、本稿では、HPV 感染による良性の疣贅である尖圭コンジローマを対象とする。尖圭コンジローマの治療に関する最近の話題は、既に欧米では治療薬として用いられていたイミダゾキノリン誘導体のイミキモド 5% クリームが、日本でも治療薬として承認され、保険適用の薬剤として使用可能となったことであり、治療の選択肢が広がったことである。本稿では、治療を中心に、病因、疫学などについて解説したい。

### 1. HPV 感染の診断

#### (1) 尖圭コンジローマの罹患率

2002年度の性感染症サーベイランス研究班の報告<sup>2)</sup>では、尖圭コンジローマの10万人・年対罹患率は男性で29.9、女性で32.5であり、このサーベイランス研究で検討した全性感染症の5.0%を占めている。1988年からのサーベイランス研究班の報告を年次的にみても、年次毎の罹患率の変化はほとんどない。年齢別では、男性では20から39歳で頻度が高く、女性では15から29歳で最も頻度が高かった。したがって、罹

患率に大きな増減はみられないが、性器クラミジア感染症などと同じように性感染症の特徴として若年者に多い傾向であった。

#### (2) 尖圭コンジローマの臨床的診断と病理組織学的所見

尖圭コンジローマはその特徴的な外観から、鶏冠状・乳頭状に発生する乳頭腫として、視触診により診断できる。小さな疣贅が集積したような外観を呈することもあるが、注意深い視診により診断可能である。亀頭、包皮内板に発生することが多いので、包皮を十分に反転させ観察する。真性あるいは仮性包茎をともなって診断に差し支えるようであれば、コンジローマの切除時に包茎の外科的処置を同時に行い十分に観察する。3~5%酢酸溶液の塗布で白斑する部位を見出し、視診で腫瘤病変を認めないような潜在病変を診断して治療することも可能である。また、外陰部のみならず、肛門周囲にも同様の病変を認めることがあるので、外陰部の広い診察が必要となる。確定診断には外科的切除による病理組織学的診断が必要である。表皮突起部位の顆粒層のコイロサイトーシス(濃縮した核と細胞質の空胞化)が特徴である。

#### (3) 尖圭コンジローマのウイルス学的診断

HPVの検出には、核酸検出法もしくは核酸増幅法が用いられる。Hybrid Capture(HC)法は、核酸検出法であり、尖圭コンジローマの原因となる低リスク型(6, 11, 42, 43型)と子宮頸癌などの原因となる高リスク型(16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68型)のHPV型

Diagnosis and treatment of genital HPV infection

Satoshi TAKAHASHI, Taiji TSUKAMOTO, Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine

別刷請求先: 高橋 聡 〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目 札幌医科大学医学部泌尿器科

Tel: 011-611-2111(3472) Fax: 011-612-2709

群を区別できる。核酸増幅法であるPCR法は、高感度、かつ、高特異度である。さらに、HPVのDNA型別を調べることも可能である。ただし、いずれのHPV検出法においても、検査センター等で施行可能ではあるが、尖圭コンジローマの診断としての保険適用はない。また、HPVの存在を確認したとしても、HPVに対する抗ウイルス薬は無く、HPV感染後にはワクチンの有効性も低いと考えられることから、尖圭コンジローマの診断の一環として、臨床的には必ずしもHPV検出を試みる必要はない。あくまでも、研究的な意義である。

#### (4) 尖圭コンジローマの鑑別診断

診断に冒険していない場合には、冠状溝や陰茎亀頭冠などにみられる良性の疣贅であるpearly penile papulesと誤らないように注意が必要である。一般的に、pearly penile papulesは、冠状溝の縁の部分に多発、もしくは単発で存在する。鶏冠状・乳頭状を呈することはない。また、性器ヘルペスや梅毒の硬性下疳とは明らかに異なる外観を呈する。

#### (5) 無症候性のHPV検出

HPVは、無症状の男性においても検出されることが報告<sup>3,4)</sup>されている。実際、無症候性健康成人(若年)男性の外陰部(亀頭、包皮、冠状溝)を綿棒で拭いHybrid Capture法で検討すると、4.7% (13/279人)にHPVを検出した<sup>5)</sup>。さらに、外陰部に腫瘤を認めない尿道炎症患者での同様の検討では、18.5% (24/130人)でHPVを検出した<sup>3,5)</sup>。また、Hybrid Capture法によるHPVの型別では、高・中リスク型が50%、低リスク型が16.7%、混合型が33.3%であり、無症候性感染では、高・中リスク型の検出が多い<sup>3)</sup>。対象の背景にもよるが、海外からも無症候性の男性からのHPV検出の報告がある<sup>5,6)</sup>。男性における、無症候性HPV感染の疫学の欠如は、女性と比較してHPV感染による罹患率が低いためであると考えられる。検出に関しては、PCR法が高感度であるが故に推奨されている。また、男性では、感染ウイルス量が少ない点が、女性との相違ではないかと考えられている。

外性器からのHPVの検出に関しては、性的活動性が高いことが関連していると指摘されている。しかし、男性性器のHPV感染の自然史

が明らかとなっていないため、その意義は不明である。長期的、かつ男性の多数例でHPVの検出を検討した報告はなく、男性においては、HPVの検出が持続的なものか、あるいは、一時的な検出なのか不明である。今後は、男性に対するHPVワクチンの適応や有効性を考える意味でも、無症候性感染の疫学、自然史、予防法などをpopulation-based studyとして、コストも含めて検討する必要がある。

## 2. HPV感染症の治療

尖圭コンジローマには、自然消滅が20~30%で認められるものの、原則的には何らかの治療が必要である。現在、治療法としては外科的治療と薬物治療がある。本邦では、外科的切除、電気焼灼、炭酸ガスレーザー蒸散、液体窒素による凍結療法などの外科(物理)的治療が一般的であり、保険適用である<sup>7)</sup>。治療の基本は、広範囲な瘻管形成を残さないように腫瘍を切除(焼灼)することである。薬物治療としては、欧米では様々な治療が行われているものの、日本では、従来、尖圭コンジローマに有効な内科的治療は承認されていなかった。しかし、2007年9月にイミダゾキノリン誘導体であるイミキモド5%クリームが承認され、2007年12月より日本でも販売された。有効な薬物治療のひとつとしてその有用性が期待されている。

#### (1) 外科的切除と電気焼灼

外来的に局所麻酔下で可能であり、本邦では広く一般的に行われている治療法である。病変の基底部を含めた切除が最も有効な方法である。病理組織学的検査も可能であり、初発の症例などで診断の確実性を期すならば本法を選択するべきであろう。肉眼的に観察可能な病変を消失させることが、外科的切除の目的であるので、施行前には小病変をも見逃さないように十分な視診を行う。なお、上皮細胞は外科的切除後の創傷治癒過程においてHPV感染の感受性が高まるため、外科切除術等の侵襲的治療を行う場合には、治療後の、周囲への再発に十分な注意が必要である<sup>8)</sup>。HPVの感染する上皮基底細胞の局在は基底層よりさらに深く、皮膚付属器が潜伏部位となっている可能性が最近示唆されており<sup>9,10)</sup>、外科的切除の際の留意点である。



仮性包莖などを伴った病変に対しては包皮の切開（切除）も必要である。再発は、30%以下とされている<sup>11,12</sup>。多発性であったとしても、比較的小さな病変では、電気焼灼のみでも有効である。

#### (2) 凍結療法

液体窒素を綿棒などに染み込ませ、病変部に押し付けて凍結させる方法であり、比較的小さな病変に対して有効である。再発は、21%程度とされている<sup>11</sup>。

#### (3) 炭酸ガスレーザー蒸散

病変が広範囲の場合に有効であり、有効率は23～52%である。再発は、60～77%程度とされている<sup>11</sup>。蒸散し飛散したウイルスを医師自身が吸い込まないための、防護策が必要である。飛散したウイルスによる再発の可能性については明らかではない。

#### (4) イミキモド

イミキモドは、イミダゾキノリン誘導体であり、サイトカイン産生促進によるウイルス増殖抑制作用と細胞性免疫応答の賦活化によるウイルス感染細胞障害作用を作用機序とする<sup>13</sup>。イミキモド5%クリームは、1日1回の6時間から10時間で週3回、局所に塗布する。一般的には、就寝時に塗布し、起床後に石鹸などで洗い流す。原則として、最大で16週間までの使用とする。すでに、日本でもその有用性が報告<sup>14</sup>されており、外科的治療に比較して非侵襲的であり、単発例から広範囲例まで、患者自身が施行できる治療法である。しかし、膣内に使用した患者で重篤な潰瘍形成が報告されているため、尿道、膣内、子宮頸部、直腸および肛門内へは使用できない。これらの部位への治療は外科的治療が必要となる。塗布部位の紅斑、びらん、表皮剥離などの副作用は比較的多くみられる<sup>14</sup>ものの、概ね認容性には優れていると考えられる。具体的には、有害事象の発現<sup>14</sup>は全体で90.9%であり、紅斑56.4%、びらん40.0%、表皮剥離34.5%、疼痛30.9%と続く。しかし、多くは中等度以下の副作用であり、例えば、痛みなどの程度が強くても、休薬する事により治療継続が可能であった。注意しなくてはならないのは、使用法であり、薬剤の残存で塗布時間が延長すると皮膚障害が発現しやすくな

る。健常者に対する7日間反復塗布の安全性も報告されている<sup>15</sup>が、できるだけ正常皮膚には附着しないよう疣贅部とその周囲のみの使用とする事、塗布時間を延長させず洗い流す事等が副作用防止に重要である。

治療後の再発率は13～19%と低く<sup>11</sup>、外科治療に比べても良好な成績である。治療により2/3程度の患者が疣贅の完全消失を認めるが、完全消失しなかった症例にも疣贅面積の減少が認められ、その後、外科的治療に切り替えても疣贅除去の侵襲を軽減できるため、外科的治療と組み合わせての使用も可能である<sup>14</sup>。

臨床的に、どのような場面でイミキモドが有用であろうか？比較的大きな尖圭コンジローマに長期間塗布し続けることが賢明であろうか？やはり、外科的切除、電気焼灼、炭酸ガスレーザー蒸散、液体窒素による凍結療法などの外科（物理）的治療がより適している状況もあると思われる。小さな病変や平坦で外科的治療では広く瘻痕が残る可能性がある状況ではイミキモドが適している。外科的切除後の再発防止についても、イミキモドの塗布が有効であるとの検討もされており、今後は、治療法の最適な組み合わせについても積極的に検討すべきと考えられる。

### 3. 再 発

前述したいずれの治療法においても再発が避けられないので、長期間の経過観察をする必要がある。ただ、長期的には、通院しなくなる場合が多いため、最低3ヶ月程度は再発の有無を確認すべきである。もちろん、視診で明らかな尖圭コンジローマを認める場合には、潜在性の病変よりも感染性が高いと考えられるので、性交渉は避ける。患者の女性パートナーは、例えば、無症状であっても、潜在的に罹患している可能性があるため、十分な追跡が推奨されている<sup>7,16</sup>。外見上は、病変を認めなくても、膣内の観察や、3%酢酸溶液を塗布し、注意深く観察して病変を検索する必要がある。

前述したように、外科的治療後の再発予防においても、イミキモドの有効性が期待されているが、今後の検討課題である。

## 4. 予 防

男性の尖圭コンジローマの危険因子は、不特定多数の性的パートナーと、性感染症の既往である<sup>3)</sup>。これらの危険因子を除くことができるような、生活態度・習慣が予防としてもっとも有効である。

感染後、視診で尖圭コンジローマを観察できるまでの期間は平均2.8ヶ月とされており、感染機会を特定するのが難しい場合もある<sup>7)</sup>。予防やパートナーの検査などに影響している。

コンドームの使用は、尖圭コンジローマが亀頭、冠状溝や包皮に限局している場合には、予防効果があるかもしれない。しかし、一般的には病変は広範囲であり、肉眼的に観察ができないような潜在性の病変も存在しうするため、尿道炎や子宮頸管炎の予防効果に劣る可能性は否定できない。ただし、米国CDCでは、コンドームの使用はHPV感染の頻度を減少させるとして推奨している<sup>16)</sup>。やはり、他の性感染症も予防も含めて、コンドームによる感染予防を勧めていくべきであろう。

尖圭コンジローマとHIV感染の合併も報告されている。特に、HIV/AIDS患者の尖圭コンジローマは多発し、難治例が多く、HIV非感染者に比べ病変中のHPV量が多いという報告がある<sup>17)</sup>。難治例や再発を繰り返したり、他の性感染症の既往があったり、併発している患者に対しては、注意深い問診と、必要であれば、HPV感染のチェックが必要である。

## 参 考 文 献

- Rubin AR, Kleter B, Zhou M, Ayala G, Cubilla AL, Quint WGV, Pirog EC: Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma. *Am J Pathol* 159: 1211-1218, 2001
- 熊本説明, 塚本泰司, 杉山 徹, 赤鹿英之, 野口昌良, 納谷敦夫, 守殿貞夫, 磯井 亞, 番川 征, 田中正利, 養輪真澄, 谷畑健生, 澤畑一樹: 日本における性感染症サーベイランス—2002年度調査報告—, 日本性感染症学会誌 15: 17-45, 2004
- Takahashi S, Shimizu T, Takeyama K, Kunishima Y, Hotta H, Koroku M, Tanda H, Saka T, Nishimura M, Iwasawa A, Furuya R, Hirose T, Kobayashi I, Kumamoto Y, Tsukamoto T: Detection of human papillomavirus DNA on the external genitalia of healthy men and male patients with urethritis. *Sex Transm Dis* 30: 629-633, 2003
- Takahashi S, Takeyama K, Miyamoto S, Ichihara K, Maeda T, Kunishima Y, Matsukawa M, Tsukamoto T: Incidence of sexually transmitted infections in asymptomatic healthy young Japanese men. *J Infect Chemother* 11: 270-273, 2005
- 高橋 聡, 塚本泰司: HPV感染症—男性の無症候性感染—. 日本性感染症学会誌 17: 47-51, 2005
- Partridge JM, Koutsky LA: Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis* 6: 21-31, 2006
- 性感染症 診断・治療 ガイドライン2006, 尖圭コンジローマ. 日本性感染症学会誌 17: 48-50, 2006
- 大本裕之: 外陰部コンジローマの手術. 臨床婦人科産科 60: 792-795, 2006
- 江川清文: ウイルス性疣贅. 皮膚科の臨床 45: 1467-1473, 2003
- 江川清文: 疣贅治療学. 皮膚科の臨床 46: 1799-1807, 2004
- Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, Cox T, Fife K, Moscicki AB, Fukumoto L: External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 35(Suppl. 2): S210-S224, 2002
- Pinto PA, Melinger BC: HPV in the male patients. *Urol Clin N Am* 26: 797-807, 1999.
- Tyring SK, Arany I, Stanley MA, Tomai MA, Miller RL, Smith MH, McDermott DJ, Slade HB: A randomized, controlled, molecular study of condyloma acuminata clearance during treatment with imiquimod. *J Infect Dis* 178: 551-555, 1998
- 中川秀己: 尖圭コンジローマ患者に対するイミキモドクリームランダム化二重盲検用量反応試験. 日本性感染症学会誌 18: 134-144, 2007.
- 川島 真, 内田直樹, 乃木田俊辰: イミキモド5%クリームの健康被験者を対象とした7日間反復塗布時の皮膚刺激性と安全性の検討. 臨床医薬 23: 363-369, 2007



- 16) Centers for Disease Control and Prevention, Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006, MMWR, 55 : RR-11, 2006
- 17) Friedman HB, Saah AJ, Sherman ME, Busseniers AE, Blackwelder WC, Kaslow RA, Ghaffari AM,

Daniel RW, Shah KV : Human papillomavirus, anal squamous intraepithelial lesions, and human immunodeficiency virus in a cohort of gay men. J Infect Dis 178 : 45-52, 1998

## 特集 産婦人科感染症診療マニュアル

〔各論〕◆婦人科 I. 婦人科一般

## 6. 男性のHPV 無症候性感染

高橋 聡。

札幌医科大学医学部泌尿器科。

Key Words/HPV, 無症候性感染, 男性

## 要旨

男性のHPV無症候性感染に関する研究は、女性における研究と異なり、十分に行われてきたわけではない。しかしながら、男性の無症候性感染も少なからず存在し、その頻度は性的活動性に比例するということが明らかになっている。しかし、性的パートナー間での感染頻度や冠状切除術によるHPV感染率の低下などにおいて相反する研究結果が報告されている。今後は、これらも含めて、コンドームや冠状切除術による感染予防、自然消失までの期間を検討するなど感染の自然史を明らかにする必要がある。

男性における性器  
HPV感染の研究

ヒトパピローマウイルス (human papilloma-virus: HPV) は、尖圭コンジローマ、子宮頸がん、陰茎がんなどの発生に関与することが知られているが、このような症候性感染とは異なる、症状の発現のない無症候性感染 (もしくは、HPV DNA 検出) が少なからず存在することも明らかとなっている。女性では、HPV感染が子宮頸がんに関わる頻度が高く、かつ、子宮頸がんが女性にとって臨床的に重要な疾患であることから症候性感染のみならず無症候性感染につ

いても比較的多くの研究が行われてきた。つまり、女性では、無症候性HPV感染の疫学、自然史、がん化との関連など多くの研究結果が報告されてきた。しかし、男性では、陰茎がんの罹患率が子宮頸がんと比較して顕著に低いこと、陰茎がんの検体からHPVのDNAが検出される頻度が子宮頸がんと比較して低いこと、陰茎がんのほとんどは扁平上皮癌であり、そのサブタイプであるbasaloid carcinomaとwarty carcinomaがHPVとの強い関連がある<sup>1)</sup>ものの、これらのサブタイプに占める割合が低いことなどから、無症候性感染に関する研究は、女性を対象とした研究と比較して、それほど多くは行われてこなかった。



## 男性を対象とした無症候性感染に関する報告

しかしながら、無症候性感染の頻度に関する報告は散見される。たとえば、検出方法をPCR法で行い、研究対象を100例以上のheterosexualな男性とすると、12の研究報告が選択される<sup>2)</sup>。これらをまとめると、HPVの検出頻度は3.5～45.0%であった。ただ、年齢、HPVの採取を試みた(外陰部の)部位、DNA量が不十分であった検体の割合、PCR法でのプライマーの相違などと検出頻度には明らかな相関は認めなかった。われわれの研究では、無症候性(亀頭など外陰部に異常を認めない)の健康成人男性の陰茎包皮、環状溝、亀頭を綿棒で拭いHybrid Capture II法でHPVを検出した。その結果、外陰部に異常所見を認めない健康成人男性(75人)と同じく異常所見を認めない尿道炎患者(130人)では、HPV検出頻度は1.3%と18.5%であった<sup>3)</sup>。また、外陰部に異常所見を認めない健康成人男性(204人)では、HPV検出頻度は5.9%であった<sup>4)</sup>。HPV陽性の危険因子としては、過去の性感染症の既往が選択され、また、多数の性的パートナーをもつ男性や性交渉の頻度が高い男性でHPV陽性率が高い結果であった。したがって、欧米での報告と同様に無症候性感染は存在し、その頻度は性的活動性に比例することが示された。

### 検出法に関する問題

理想的には、高感度・高特異度の検出法により検査することである。HPVの検出法としては、HPVの核酸を検出する方法が一般的である<sup>5)</sup>。その一つはHybrid Capture II法による検出である。Hybrid Capture II法は、HPVの標

的とするDNAを特異的なHPV RNAプローブで捕捉し、このRNA:DNAハイブリッドを特異抗体のマイクロプレートで捕捉し、化学発光で検出する。

Hybrid Capture II法による検出は、アメリカ合衆国のU. S. Food and Drug Administration (FDA) で認可されており、多くの国々で広く臨床での検出に用いられている。さらに、がん化に関する低リスク型である6, 11, 42, 43, 44の5種のDNA型と、高リスク型である16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68の13種のDNA型を、低リスク型と高リスク型として判定可能である。ただ、詳細な型別ができないことに加えて、核酸増幅法と比較して感度が低い。日本では、いくつかの検査センターに検査を依頼することは可能であるが、保険適用ではない。

もう一つの検出法は、核酸増幅法の一つであるPCR法である。一般的には、型特異的なプライマーよりも、それぞれの型を包含したプライマーが用いられる<sup>6)</sup>。Hybrid Capture II法と比較すると、高感度であり、検出には適しているといえるが、研究室レベルの検出法である。一部の検査センターでは、PCR法で増幅した産物をハイブリダイゼーションすることにより型別が可能となつてはいるが、これも保険適用の検査法ではない。したがって、比較的簡便に用いられる方法と研究室レベルの方法での検出が広く行われている。男性の外陰部のHPV感染では、そのウイルス量が少ないのではないかと指摘もあり、男性の性器HPV感染検出法として、可能であれば高感度の検査が好ましいわけではあるが、どちらが適しているかの結論は出ていない。

### 検出部位に関する問題

尿検体でHPVを検出することは、簡便では

あるが、外陰部を拭うことによる剥離細胞を検体として検出する方法よりも感度が低いとされている。

検出部位に関する研究<sup>6)</sup>では、外陰部 HPV 陽性男性の中で、陰茎部で24%、亀頭で16%、包皮で28%、陰囊部で17%、尿で6%の検出率であった。また、冠状切除術前後での検出率に相違はなかった<sup>67)</sup>。われわれの検討<sup>6)</sup>でも、包皮の状態と HPV 感染に関連はなかった。しかし、包茎に対する冠状切除術が陰茎への HPV 感染リスクを減少させるとの報告<sup>68)</sup>もある。

検出部位については、外陰部を広く拭うことが検出感度を高めることになると考えられる。包皮の状態や冠状切除術と HPV 感染の関連については、冠状切除術後に HPV 感染頻度を減らすことができるとの報告もあるものの、いまだ議論のあるところである。

## 男女カップルでの HPV 感染

男女カップルでの検討では、性器 HPV 感染の頻度は同程度であるとされている<sup>2)</sup>。HPV 感染のある男性のパートナーでは、子宮頸がんの危険性が高く、また、子宮頸がんの女性の夫は、子宮頸がんではない女性の夫に比べて、陰茎の HPV DNA 検出頻度が高いと報告<sup>10)</sup>されている。さらに、性器 HPV DNA 陽性の男女カップルで、共通の DNA 型が検出される頻度が高く、性交渉による感染を強く示唆している<sup>11)</sup>。しかし、関連なしとの報告<sup>12)</sup>もある。

## おわりに

性感染症では、一般的に、有症候性感染よりも、さらに多くの無症候性感染が存在すると考えられる。そのため、無症候性感染の検出法、

頻度、自然史、感染の危険因子、感染予防策、スクリーニングの必要性などを検討し、感染をコントロールすることが重要になるが、無症候性であるがゆえに、いずれの検討も容易ではない。男性の HPV 無症候性感染について、過去の(十分な数とはいえないが)研究を分析すると、以下のようにまとめることができる。

①検出法としては、核酸検出を用いるべきである。PCR 法が感度で勝るが、比較的容易に検出が可能なのは Hybrid Capture II 法である。

②検出部位としては、外陰部を広く拭うことが検出率を高めることとなる。これは、検出の感度を高めることになり、無症候性感染を正確に捉えることにつながる。

③無症候性感染の頻度は、対象の背景によっても異なると考えられるが、3.5～45.0%で存在する。

④自然史は不明である。陰茎がん(主に扁平上皮癌のサブタイプである basaloid carcinoma と warty carcinoma)の頻度から推測すると、おそらく、一過性の感染が強く示唆されるが、明らかではない。

⑤感染の危険因子としては、性的活動性が高いことが挙げられる。他にもいくつか挙げられるが、一般的な性感染症の危険因子とほぼ同様である。

⑥感染予防策として、冠状切除術、コンドームの使用などが挙げられる。冠状切除術については、無症候性感染の頻度を低下させるとの報告もあるものの、否定的な見解もある。コンドームの使用は、感染予防としては有効である。

⑦男性の無症候性感染のスクリーニングの必要性に関しては、HPV ワクチンを男性にも適用するべきかという議論に通じる。若年者に発生する子宮頸がんと陰茎がんの頻度の相違を考慮すると、男性に HPV ワクチンを積極的に適用とするかどうか、その意味ではスクリーニングの必要性についてもさらなる大規模な研究によ



り判断する必要がある。今後は、(自然消失までの)感染期間などを明らかにすべきである。

今後、HPVワクチンが欧米やアジアで普及した後の状況について、興味深く待ちたい。

- 1) Rubin MA, et al.: Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma. *Am J Pathol* 159:1211-1218, 2001.
- 2) Partridge JM, Koutsky LA: Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis* 6: 21-31, 2006.
- 3) Takahashi S, et al.: Detection of human papillomavirus DNA on the external genitalia of healthy men and male patients with urethritis. *Sex Transm Dis* 30:629-633, 2003.
- 4) Takahashi S, et al.: Incidence of sexually transmitted infections in asymptomatic healthy young Japanese men. *J Infect Chemother* 11:270-273, 2005.
- 5) Mollijn A, et al.: Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol* 32S:S43-51, 2005.
- 6) Weaver BA, et al.: Evaluation of genital sites and sampling techniques for detection of human papillomavirus DNA in men. *J Infect Dis* 189:677-685, 2004.

- 7) Shin HR, et al.: Prevalence and determinants of genital infection with papillomavirus, in female and male university students in Busan, South Korea. *J Infect Dis* 190:468-476, 2004.
- 8) Castellsagué X, et al.: Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N. Engl. J. Med* 346:1105-1112, 2002.
- 9) Baldwin SB, et al.: Condom use and other factors affecting penile human papillomavirus detection in men attending a sexually transmitted disease clinic. *Sex. Transm. Dis* 31:601-607, 2004.
- 10) Castellsagué X, et al.: Prevalence of penile human papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: a study in Spain and Colombia. *J. Infect. Dis* 176:353-361, 1997.
- 11) Baken LA, et al.: Genital human papillomavirus infection among male and female sex partners: prevalence and type-specific concordance. *J. Infect. Dis* 171:429-432, 1995.
- 12) Hippeläinen MI, et al.: Low concordance of genital human papillomavirus (HPV) lesions and viral types in HPV-infected women and their male sexual partners. *Sex. Transm. Dis* 21:76-82, 1994.

著者連絡先

(〒060-8543)  
札幌市中央区南1条西16丁目  
札幌医科大学医学部泌尿器科  
高橋 聡

男性のHPV無症候性感染の頻度に関する報告では、対象の背景に注意する必要がある。欧米からの報告では、対象がSTDクリニック受診者(尖圭コンジローマ以外の受診理由)、軍隊の新兵などであり、いずれも性感染症の罹患率が高いとされる集団である。これらの感染頻度が一般的な感染頻度を代表するものかどうか。そもそも、一般人といっても、何ををもって一般人とするかがむずかしい。われわれの検討では、いわゆる大学生を対象として調査を行ったが、この感染頻度が日本人の一般的なものかどうか。無症候性感染に関しては、対象の背景をよく理解して、その感染頻度を考えなくてはならないと思う。日本国内でも、様々な対象において、調査を行っていかなくては、真の感染頻度は明らかにはならないかと考える。

(高橋 聡)

ORIGINAL ARTICLE

Satoshi Takahashi · Masanori Matsukawa  
Yuichiro Kurimura · Koh Takeyama  
Yasuharu Kunishima · Akihiko Iwasawa · Mikio Koroku  
Hitoshi Tanda · Nobukazu Suzuki · Yoshio Takagi  
Takaoki Hirose · Masahiro Nishimura · Taiji Tsukamoto

## Clinical efficacy of azithromycin for male nongonococcal urethritis

Received: May 30, 2008 / Accepted: September 11, 2008

**Abstract** The aim of this study was to confirm the clinical efficacy of a single-dose azithromycin (AZM) regimen (1000 mg) for patients with nongonococcal urethritis in real-life practice. The study finally evaluated 55 patients, 42 who were symptomatic and 13 who were asymptomatic, after excluding 40 who visited clinics only once. Sixteen of the symptomatic patients were diagnosed as having nongonococcal chlamydial urethritis, 7 as having nongonococcal nonchlamydial urethritis, and 19 as having urethritis without any microbial detection. *Chlamydia trachomatis* was detected in 11 asymptomatic patients, *Mycoplasma genitalium* in 1, and *Ureaplasma urealyticum* in 1. Of the patients who were microbiologically evaluated before and after single-dose AZM, microbiological cure was achieved in 87% (20/23) of those with symptomatic nongonococcal urethritis and in 100% (13/13) of those with asymptomatic nongonococcal urethritis. The clinical cure rate was 86% for the 42 symptomatic patients with detectable and undetectable pathogens. There were adverse events in 5 (9%) patients but they were commonly mild and self-limited. In

conclusion, the single-dose AZM regimen was well tolerated and eradicated the estimated and potential pathogens of nongonococcal urethritis.

**Key words** Azithromycin · Urethritis · *Chlamydia trachomatis*

### Introduction

Azithromycin (AZM) is an antimicrobial agent recommended for the treatment of male nongonococcal urethritis (NGU) in the treatment guidelines advocated by the United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC)<sup>1</sup> and the Japanese Society for Sexually Transmitted Diseases.<sup>2</sup> A metaanalysis of randomized clinical trials for the treatment of genital chlamydial infections showed the efficacy of AZM in achieving microbial cure, and its tolerability.<sup>3</sup> However, surprisingly few studies have been conducted so far on clinical trials for the treatment of sexually transmitted disease (STD) with AZM in Japan. Therefore, we evaluated the efficacy and tolerability of AZM for male patients with NGU in real-life practice.

### Patients and methods

The study was done during the period from September through December 2004. It included male patients with symptomatic NGU who were 20 years old or older. Symptomatic patients with NGU were defined as those having subjective symptoms such as pain on urination or urethral itching, and/or pus discharge from the external urethral meatus. In addition, a white blood cell (WBC) count of 5/high power field (HPF) or more was needed in the microscopic examination of the first voided urine sediments. Asymptomatic patients with NGU were also included in the study if any pathogens were detected. These patients visited us for evaluating genital chlamydial infection because their female sexual partners had been diagnosed as having the

S. Takahashi (✉) · M. Matsukawa · Y. Kurimura · K. Takeyama · Y. Kunishima · T. Tsukamoto  
Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine, S. 1, W. 16, Chuo-Ku, Sapporo 060-8543, Japan  
Tel. +81-11-611-2111 (ext. 3472); Fax +81-11-612-2709  
e-mail: stakahas@sapmed.ac.jp

A. Iwasawa  
Iwasawa Clinic, Sapporo, Japan

M. Koroku · H. Tanda  
Sanjukai Hospital, Sapporo, Japan

N. Suzuki  
Teine Urologic Clinic, Sapporo, Japan

Y. Takagi  
Department of Urology, Hakodate Goryokaku Hospital, Hakodate, Japan

T. Hirose  
Department of Urology, Hokkaido Hospital for Social Health Insurance, Sapporo, Japan

M. Nishimura  
Motomachi Urologic Clinic, Sapporo, Japan



**Table 1.** Results for microbiological and clinical cures in the patients with symptomatic urethritis

Urethritis	Detected pathogen	Number	Microbiological cure (%)	Clinical cure (%)
NGCU	<i>Chlamydia trachomatis</i>	13	10/13 (77)	10/13 (77)
	<i>C. trachomatis</i>	2	2/2 (100)	1/2 (50)
	<i>Mycoplasma hominis</i>			
	<i>Ureaplasma parvum</i>			
	<i>C. trachomatis</i>	1	1/1 (100)	1/1 (100)
NGNCU	<i>M. genitalium</i>	3	3/3 (100)	3/3 (100)
	<i>U. urealyticum</i>	4	4/4 (100)	3/4 (75)
UWOAMD	-	19	-	18/19 (95)
Total	-	42	20/23 (87)	36/42 (86)

NGCU, nongonococcal chlamydial urethritis; NGNCU, nongonococcal nonchlamydial urethritis; UWOAMD, urethritis without any microbial detection.

disease. Patients with a history of allergy for AZM were excluded from the study.

Patients received 1000 mg of AZM orally. No other antimicrobial agents were administered for patients in the study.

*Chlamydia trachomatis* was detected with Cobas AmpliCor STD-1 *Chlamydia trachomatis/Neisseria gonorrhoeae* (Roche Diagnostics, Brachburg, NJ, USA) by using the first voided urine specimen. *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, and *Ureaplasma parvum* were detected by the polymerase chain reaction (PCR) method reported previously.<sup>4</sup> These microbiological examinations were performed at Mitsubishi Chemical Medience, Tokyo, Japan.

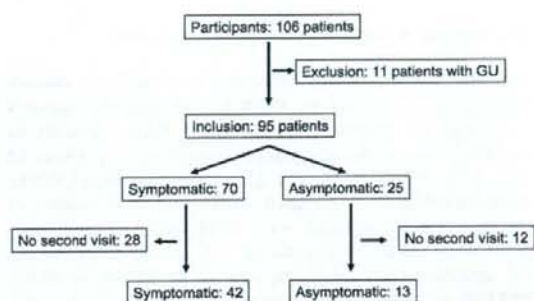
We evaluated both microbiological cure and clinical cure in the study. Microbiological cure was defined as that occurring when microbiological eradication was achieved at a revisit after the initial treatment, for both symptomatic and asymptomatic patients. Clinical cure was defined as occurring when patients became asymptomatic and the number of WBC decreased to 4 WBC/hpf or less in the first voided urine sediment after treatment, for symptomatic patients. We also assessed adverse reactions due to AZM treatment.

This study was approved by the Institutional Review Board of Sapporo Medical University Hospital and written informed consent was obtained from each patient.

## Results

A total of 106 patients participated in the study but 11 patients were excluded because they were microbiologically diagnosed as having gonococcal urethritis (Fig. 1). Of the 95 patients with NGU, 70 were classified as symptomatic and 25 as asymptomatic. Finally, 42 patients with symptomatic NGU and 13 with asymptomatic NGU could be evaluated in the study, as the other patients did not visit the clinic again.

As a result of the microbiological examinations, 16 of the symptomatic patients were diagnosed as having nongonococcal chlamydial urethritis (NGCU), including 2 with *C. trachomatis*, *M. hominis*, and *U. parvum* urethritis and 1



**Fig. 1.** Flow chart of assessment of patients. GU, Gonococcal urethritis

with *C. trachomatis* and *U. parvum* urethritis (Table 1). Seven of the symptomatic patients had nongonococcal nonchlamydial urethritis (NGNCU) and 19 had urethritis without any microbial detection. Of the patients with NGNCU, *M. genitalium* was detected in 3 and *U. urealyticum* in 4.

Eleven of the asymptomatic patients were diagnosed as having chlamydial urethritis, 1 as having *M. genitalium* urethritis, and 1 as having *U. urealyticum* urethritis.

Microbiological cure was achieved in 87% of the 23 patients with symptomatic NGCU and NGNCU, and in 100% of the 13 patients with asymptomatic NGCU and NGNCU. Clinical cure was obtained in 86% of the 42 patients with symptomatic NGCU, NGNCU, and urethritis without any microbial detection. The microbiological eradication rate for *C. trachomatis* was 89% in 27 asymptomatic and symptomatic patients and, for other organisms, the microbiological eradication rate was 100% in 14 asymptomatic and symptomatic patients. Three patients with NGCU were positive for *C. trachomatis* again at revisit, and 2 of the 3 patients, whose revisits were 1 day and 6 days post-treatment, were still symptomatic. The other patient visited again at 14 days post-treatment. These 3 patients could not be re-examined after the revisits.

There were adverse events in 5 (9%) of the 55 patients (42 symptomatic and 13 asymptomatic) who could be evalu-



ated. Diarrhea was found in 2 patients, gastric pain in 2, and eruption in 1. However, these adverse events were commonly mild and improved soon without any treatment. No patient stopped the AZM treatment because of adverse events.

## Discussion

For patients with genital chlamydial infection, the single-dose administration of AZM has already been established as a standard treatment.<sup>1-3</sup> In male patients with genital chlamydial infection, the microbial cure rate with this drug has been reported to be more than 90%.<sup>3</sup> In a previous Japanese study,<sup>6</sup> the eradication rate of *C. trachomatis* was 100% (24 of 24 patients) at 2 weeks post-treatment. In our study, AZM achieved an 89% eradication rate for *C. trachomatis*.

In our study, two of the three patients with NGU who were positive for *C. trachomatis* again at revisit were positive after treatment probably because they visited again after a very short interval. Thus, nucleic acid would have been detected in nonviable cells, producing a false-positive result. The other patient visited again at 14 days post-treatment. It is possible that the positive result at 14 days was caused by the detection of nonviable cells or by re-infection of the patient. Unfortunately, we could not judge which of these causes was responsible for the positive result, and we were unable to give the three patients additional treatment because they were lost to followup.

The established pathogens for NGU are *C. trachomatis* and *M. genitalium*. *M. genitalium* is an important pathogen for nongonococcal and nonchlamydial urethritis.<sup>7,8</sup> In the guidelines of the CDC,<sup>1</sup> AZM and doxycycline are recommended for the treatment of patients with NGU. In fact, *M. genitalium* responds better to AZM than to tetracycline.<sup>9</sup> In addition, the minimum inhibitory concentration of AZM for clinically isolated *M. genitalium* strains is very much lower than those of other antimicrobial agents.<sup>10</sup> In the present study, although the number of isolated *M. genitalium* strains was relatively small, they were eradicated by the single-dose AZM regimen. However, the failure of AZM therapy in *M. genitalium* urethritis has been reported.<sup>11</sup> Thus, a more extended course of AZM treatment may be needed for patients with this infection.<sup>8</sup>

Pathogens of male NGU other than *C. trachomatis* and *M. genitalium* have yet to be confirmed clearly. A previous report suggested that *U. urealyticum* was strongly associated with NGU in some patients but *U. parvum* was not.<sup>12</sup> In addition, *U. urealyticum*, *U. parvum*, and *M. hominis* were detected from the urine specimens of asymptomatic healthy male adolescents.<sup>13</sup> It is possible that these three microorganisms are potential pathogens for NGU; however, the association between these pathogens and NGU is still a matter of debate.

There have been a few reports on the antimicrobial sensitivities of these three microorganisms. In one study,<sup>14</sup> a single-dose AZM regimen eradicated *U. urealyticum* in

78% (7 of 9) patients. In our study, these three microorganisms were eradicated completely by the single-dose AZM regimen. The efficacy of AZM treatment for patients infected by these microorganisms has to be determined because there have been only a few studies including a small number of patients with the disease. Therefore, we need many more studies to determine the significance of these potential pathogens in the development of NGU, and their antimicrobial sensitivities.

For patients with urethritis without any microbial detection, a study in Japan showed that a 7-day treatment with antimicrobial agents active against *C. trachomatis* was also effective.<sup>15</sup> In that study, antimicrobial agents such as minocycline, clarithromycin, levofloxacin, and gatifloxacin were administered to these patients. Our findings suggest that AZM may be an alternative agent for the treatment of urethritis without any microbial detection.

No serious adverse event or discontinuation of AZM occurred in our study. Gastrointestinal adverse events, including diarrhea and gastric discomfort, were common, with the incidence being 7% (4 of 55 patients). Only one patient had eruption. In a previous study with AZM including 236 patients with urethritis in Japan,<sup>6</sup> 6 patients (2.5%) developed adverse events (4 with diarrhea, 1 with gastric discomfort, and 1 with eruption). A recent study in the United States<sup>14</sup> showed that the most common side effects of AZM were gastrointestinal disorders, with an incidence of 12%. The adverse events were usually mild and self-limited. Clinicians who treat patients with sexually transmitted diseases should note the tolerable but relatively high incidence of gastrointestinal disorders with AZM.

In conclusion, a single-dose AZM regimen was well tolerated and eradicated potential pathogens of NGU. Gastrointestinal side effects were not negligible; however, they were usually mild and self-limited.

## References

- Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55:1-94.
- Sexually transmitted diseases diagnosis and treatment guidelines 2006 (in Japanese). *Jpn J Sexually Transmitted Diseases* 2006; 17:40-3.
- Lau CY, Qureshi AK. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections. *Sex Transm Dis* 2002;29:497-502.
- Yoshida T, Maeda S, Deguchi T, Ishiko H. Phylogeny-based rapid identification of *Mycoplasma* and *Ureaplasma* from urethritis patients. *J Clin Microbiol* 2002;40:105-10.
- Martin DH, Mroczkowski TF, Dalu ZA, McCarty J, Jones RB, Hopkins SJ, et al. A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. The Azithromycin for Chlamydial Infections Study Group. *N Engl J Med* 1992;327:921-25.
- Tanaka M, Kumazawa J, Matsumoto T, Kumamoto Y, Hirose T, Saka T, et al. Basic and clinical studies of azithromycin for the treatment of sexually transmitted male urethritis (in Japanese). *Jpn J Sexually Transmitted Diseases* 1996;7:76-91.
- Deguchi T, Maeda S. *Mycoplasma genitalium*: another important pathogen of nongonococcal urethritis. *J Urol* 2002;167:1210-17.
- Ross JDC, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium* as a sexually transmitted infection: implications for screening, testing, and treatment. *Sex Transm Infect* 2006;82:269-71.



9. Falk L, Fredlund H, Jensen JS. Tetracycline treatment does not eradicate *Mycoplasma genitalium*. *Sex Transm Infect* 2003;79:318-19.
10. Hamasuna R, Osada Y, Jensen JS. Antibiotic susceptibility testing of *Mycoplasma genitalium* by TaqMan 5' nuclease real-time PCR. *Antimicrob. Agents Chemother* 2005;49:4993-8.
11. Bradshaw CS, Jensen JS, Tabrizi SN, Read TR, Garland SM, Hopkins CA, et al. Azithromycin failure in *Mycoplasma genitalium* urethritis. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1149-52.
12. Deguchi T, Yoshida T, Miyazawa T, Yasuda M, Tamaki M, Ishiko H, et al. Association of *Ureaplasma urealyticum* (biovar 2) with nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis* 2004;31:192-5.
13. Takahashi S, Takeyama K, Miyamoto S, Ichihara K, Maeda T, Kunishima Y, et al. Detection of *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* DNAs in urine from asymptomatic healthy young Japanese men. *J Infect Chemother* 2006;12:269-71.
14. Stamm WE, Batteiger BE, McCormack WM, Totten PA, Sternlicht A, Kivel NM, et al. A randomized, double-blind study comparing single-dose rifalazil with single-dose azithromycin for the empirical treatment of nongonococcal urethritis in men. *Sex Transm Dis* 2007;34:545-52.
15. Maeda S, Tamaki M, Kubota Y, Nguyen PB, Yasuda M, Deguchi T. Treatment of men with urethritis negative for *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum*. *Int J Urol* 2007;14:422-5.

特集 泌尿器科外来ベストナビゲーション

1. 尿路・性器の炎症性疾患 ■性感染症【淋菌性尿道炎】

26. 淋菌とクラミジアの混合感染が疑われる患者です。対処と処方について教えてください。

遠藤 勝久

臨床泌尿器科

第62巻 第4号(増刊号) 別刷

2008年4月5日 発行

医学書院