

いての核酸増幅同定検査 (SDA 法) を行い、感染の有無を検査すると共に、採血 (通常採血量に+5ml) 検査にてクラミジア抗体 (IgA、IgG) を測定した。検体提供者のプライバシーを守る目的で、採取された検体は感染制御部医師によりリンク可能匿名化の上、番号化され、検査会社に送付する。性行動に関するアンケートは検体採取時に行い、これも番号化し検体とリンクした匿名化を行う。本研究は、東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果：男性 40 名、平均年齢 41.6 歳であり、HIV 感染の治療を行っている者は 24 名、行っていない者が 16 名であった。アンケート調査によると既往歴では、クラミジア感染症が 7 名、淋菌 4 名、梅毒 22 名であり、パートナーはいる者が 16 名、いない者が 24 名であった。性交の相手は、男性のみが 27 名、男女両方が 9 名、女性のみ 4 名であった。オーラルセックスを行っている者は 28 名、行っていない者は 12 名であった。咽頭、尿道のクラミジア・淋菌検査は、40 名全員が陰性であった。クラミジア抗体は IgA 15 /40 例 (37.5%)、IgG 17/40 例 (42.5%) で陽性であり、梅毒既往のある者では 22 名中クラミジア IgG 抗体が 12 名 (54.5%) で陽性、梅毒既往のない者では、18 名中 5 名 (27.8%) が陽性であった。

クラミジア抗体の陽性群と陰性群に分けて比較してみると (図 1.)、抗体陽性者で、オーラルセックス有の割合が高く、クラミ

ジア、梅毒の既往も高い傾向がみられた。

D. 考察：HIV 感染者は、MSM のものが多く、ハイリスクな性行動が多いと言われている。実際、梅毒、淋菌、クラミジア感染の頻度は高い。今回は尿道炎、咽頭炎の症状のない症例を選び、検査を行った。今回の検査では、クラミジア、淋菌の検出は認めなかったが、クラミジア抗体陽性は半数以上に認めた。陽性群の中でも自分でクラミジア感染の既往を自覚していたものは 28.6%と低く、無症候でも罹っていた可能性は否定できない。海外の報告では、HIV 感染した MSM において、16%が無症候性の性感染症を持っていたとの報告もあり、無症候でも性感染症のスクリーニングが重要と報告されている。今後、症例を増やしてのさらなる検討が必要と思われた。

E. 結論：HIV 感染した MSM において、無症候のクラミジア、淋菌の保菌は認めなかったが、クラミジア抗体を有する者は、半数以上にみられ、陽性群ではオーラルセックスを行っている割合が高く、梅毒の既往も多かった。

F. 研究発表：なし

G. 知的所有権：なし

クラミジア抗体	陽性	陰性
男性	21名	19名
平均年齢	41.8歳	40.8歳
HIVに対する治療有	12名	12名
CD4リンパ球数	463/ $\mu$ L	478/ $\mu$ L
SDA法陽性		
クラミジア（咽頭・初尿）	0名	0名
淋菌（咽頭・初尿）	0名	0名
アンケート結果		
パートナー有	10名（47.6%）	6名（31.6%）
MSM	19名（90.5%）	17名（89.5%）
オーラルセックス有	<u>19名（90.5%）</u>	8名（42.1%）
既往歴　クラミジア	<u>6名（28.6%）</u>	1名（5.3%）
淋菌	2名（9.5%）	2名（10.5%）
梅毒	<u>14名（66.7%）</u>	8名（42.1%）
クラミジア抗体陽性：IgG（±）以上またはIgA（±）以上		

図1. クラミジア抗体陽性者と陰性者の比較

## 5. 病原体の微生物学的な解析の実施

厚生労働科学研究費補助金[新興・再興感染症研究事業]  
「性感染症に関する予防、治療の体系化に関する研究」  
2009～2011年の総合研究報告書

性器ヘルペスの予防、治療の体系化に関する研究

分担研究者 川名 尚

帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科客員教授

研究協力者 大貫裕子 西井 修

帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科

### 研究要旨

性器ヘルペスは単純ヘルペスウイルス(HSV)1型または2型の感染によって発症する重要なウイルス性感染症である。潜伏感染と再活性化をくり返す HSV 特有の感染病理が本疾患の診断・治療・予防を複雑にしている。厚労省の動向調査によると性器ヘルペスは 2007 以降減少傾向にあったが、これは再発例を登録しなくなったため実際はやや増加している。性器ヘルペスの臨床型は初発と再発があるが、わが国の女性性器ヘルペスでは、初発では1型が55%、2型が45%でやや1型が多いが、再発では1型が15%、2型が85%で2型が圧倒的に多い。2型感染例は1型に比べて再発しやすい。性器ヘルペスの診断には感度と特異度の良い病原診断と型特異抗体の検出が必須である。わが国で開発された核酸増幅法である LAMP 法が培養法とほぼ同等の優れた方法であることを確認した。現在用いられている抗ウイルス薬は有効であるが、初発例では感染性の消失を考慮すると10日間の投与がよいと思われる。抗ウイルス薬の投与によりウイルス排泄は10日間で陰転化するが、HSV-2 感染例ではその25%が1ヶ月以内に再燃しているので対策を考える必要がある。

### <研究の意義>

性器ヘルペスは、女性ではクラミジア感染症に次いで第2位、男性では淋菌感染症に次いで第3位に位置する代表的なウイルス性感染症である。その原因となる単純ヘルペスウイルス(HSV)には1型と2型がある。これらは性器に感染すると速やかに知覚神経を上行し仙髄神経節に潜伏感染するが、しばしば再活性化され再び神経を下行して性器に出現し再発という形で発症するが、発症しないことも多い。現在の抗ヘルペスウイルス薬は潜伏しているウイルスを排除できないので治療しても再活性化や再発は免れない。このような HSV に独特の感染病理が淋菌やクラミジア感染症と根本的に異なる所でありこれらを考慮して対策をたてる必要がある。

### A. 研究目的

本研究は、わが国における性器ヘルペスの感染病理を明らかにし診断と治療の体系化に資すると共に疫学的状況を解析し性器ヘルペスの蔓延を予防する戦略に役立てようとするものである。

### B. 研究方法

- 1) 性器ヘルペスの動向は厚労省の動向調査を用いて解析した。
- 2) 1971年～2010年に東大、東大分院、帝京大溝口病院産婦人科を訪れ、HSVを分離しマウスモノクローナル抗体を用いて同定と型の決定を行って性器ヘルペスと診断した女性患者を対象とした。これらの患者について、初診時に採血しIgG、IgM抗体と型特異抗体を測定し感染病態を明らかにした。治療は年代により異なるが、1970年代は

色素光線療法、3%ピダラビン軟膏を、1985～2002年は主にアシクロビル点滴とアシクロビル経口投与を、2002年以降はバラシクロビル経口投与を用いた。

## C. 研究結果

### 1) 疫学的事項

2007年以降性器ヘルペスは減少傾向がみられたが、これは2006年以降再発性器ヘルペスを登録しないことになったためである。その影響は2010年にはなくなったが2011年にはやや上昇傾向にある。現在の治療法では潜伏しているHSVを排除することはできず、性器にHSVの排出を続けるので感染源になる。特に2型は排泄頻度が高い。常時コンドームを使用することしか予防法はないが、コンドームではヘルペス排出部位を100%カバーできないのでその効果には限度がある。そのためワクチンによる免疫賦与が最も有望であり今後検討する必要がある。

### 2) 性器ヘルペスの感染病理の解明

性器ヘルペスのHSVの型と初発(初感染初発、非初感染初発)と再発とに分けて検討した。

a) 初発では1型が55%、2型が45%でやや1型が多く、再発では1型が15%、2型が85%で2型が圧倒的に多かった。2型感染例は1型感染例に比べ遥かに再発しやすい。

b) 欧米では、最近1型による性器ヘルペスの増加が報告されているが、我々が1970年代から2000年代まで初発564例、再発271例について10年毎の経時的变化をみたが、1970年代から2000年代まで初発では1型が55%、2型が45%、再発では1型が15%、2型が85%を前後しておりほとんど変化が見られていない。わが国の女性

性器ヘルペスは1970年代から米国などと異なり初発では1型が55%と多いことが特徴である。

c) 初発は、初感染初発と非初感染初発に分けられる。前者は感染後間もなく発症するものであるが、後者は無症候のうちに感染していたHSVが再活性化されて発症したものである。今回の研究では初発のうち初感染が57%、非初感染が43%であった。初感染初発で1型が69%、2型が31%であるのに対し、非初感染初発では1型が37%であるのに対し2型が63%とその分布が逆転していた。

### 3) 診断法の開発

性器ヘルペスの確定診断にはHSVを検出する病原診断が必須である。現在、保険診療で可能な病変部より感染細胞を採取しモノクローナル抗体で染色して診断する方法は性器ヘルペスのような小さな病変では非常に感度が低い。諸外国で既に行われているような核酸増幅法によるHSV-DNA検出法の開発が必要である。そこで、わが国で開発された核酸増幅法であるLAMP法を性器ヘルペスの診断における有用性を現在のgold standardであるウイルス分離培養法と比較して検討した。

HSVの分離陽性100例のうち97例がLAMP法で陽性(1型49/50, 2型48/50)であり、型別も100%一致した。本法は2時間以内で結果を得ることができる上に検体の採取や搬送が容易であり、確定診断のため誠に有用な方法なので速やかに日常臨床で使用できるようにすべきである。

### 4) 抗ウイルス薬のウイルス学的評価

初発性器ヘルペス例についてアシクロビル点滴、アシクロビル経口投与、バラシクロビル経口投与例について経時的にウイルス分離を行い、陰

転化の頻度を調べることによりその評価を行った。第5病日においてアシクロビル点滴、アシクロビル経口投与、バラシクロビル経口投与例では、それぞれ100%、92%、67%が陰転化した。第10病日ではこれら3つの治療法がほとんど100%陰転化した。しかし、第10病日には全例陰転化したものの、その後1ヶ月の間に1型感染例では2/111(1.8%)陽転したのに対し、2型感染例では34/133(25.6%)も陽転した。感染性の消失を治癒の目標の一つとするならば、2型感染例では25%も治療が不十分であることになり対策を考える必要がある。

#### 5) 若い女性のHSV抗体保有率

843例の20代前後の女性のHSV抗体保有率は、1型抗体29.4%、2型抗体2.3%、1型+2型抗体1.2%で合計32.9%であった。従って、抗体陰性者が67%もいることが判明した。20~30年以上前に比べると陰性者が(感受性者)が急増している。単純ヘルペスウイルスは接触感染により感染するので成人してからの濃厚な接触は性的接触であることから今後性器ヘルペスが増加する可能性がある。

#### D. 考察

わが国の女性性器ヘルペスでは初発では1型が55%もあり、このことは40年前とあまり変わっていない。再発は85%が2型であり、これは諸外国と同じ傾向である。

初発のうち2型感染者では非初感染初発が多いこと、2型感染者はよく再発すること、2型感染者は治療終了後も1ヶ月以内に25%も再発するなど、性器ヘルペスにおいて1型と2型感染者は臨床的・疫学的な違いがある。このことは、患者

へのカウンセリングや治療へのスタンスが異なることになる。従って、性器ヘルペスの原因となるHSVが1型か2型かを明らかにすることが必要になるので、検査法として型別ができて感度・特異度も優れた病原診断であるLAMP法を早急に保険でできるようにすべきである。また、病原診断が困難な場合はHSVの型別ができる型特異抗体の検出法も早急に保険でできるようにすべきである。

初発例ではウイルス分離陰性には8日間を要することから10日間の抗ウイルス療法が望ましい。10日間の治療終了後も2型感染例では再陽転が25%もあることから、これに対する対策を考える必要がある。再陽転しやすい群を特定する方法を開発すると共にこれらの例については抑制療法も考える必要がある。

性器ヘルペスの蔓延予防への戦略としては、性感染症予防の手段として中心的なコンドームを使ってもHSVを排泄する部位が広く完全には被いきれないので十分な効果は期待できない。さらに、無症候ウイルス排泄者からの感染が多いことから蔓延予防は大変難しい。結局ワクチンによる感受性者の免疫賦与が最も効果的であろう。補助的にはなるが再発抑制療法を用いてHSV排泄を抑制することも一つの方法である。

#### E. 結論

- 1) 精度の高い核酸増幅法であるLAMP法と型特異抗体検出法を早急に保険収載すべきである。
- 2) 性器ヘルペスは減少していない。若いHSV感受性者が増えているので性器ヘルペスの動向に注意する。
- 3) 感染病理を考慮した治療法と予防対策をたて

る必要がある。特に HSV-2 型感染の対策をたてるべきである。

#### <今後の課題>

1) 性器ヘルペスの診断に核酸増幅法と型特異抗体検出法を至急保険収載すること。現在、臨床の現場では性器ヘルペスの誤診例が多いが、これは感度・特異度の良い診断法がないためである。クラミジアや淋菌感染症が核酸増幅法による高感度の診断法が用いられているが、これらと同一レベルにするべきであり、動向調査の診断基準に導入すべきである。

#### 2) 抗ウイルス療法についての課題

①初発例の投与期間と治癒の判定基準の設定。  
②抑制療法の適応や期間とその中止の時期の設定。

3) 再発例の疫学調査により prevalence を明らかにする必要がある。HSV-2 の血清疫学もその一つの手がかりになる。

4) 性器ヘルペス合併妊婦の管理法がなく、無用の帝王切開が行われている。正しい管理法を確立する必要がある。精度の良い確定診断法がないことが大きな原因である。

5) 将来のワクチン戦略への基礎的検討。

#### <行政施策への貢献の可能性>

1) 性器ヘルペスの日常の誤診をなくし、正しい診療を行えるようにするだけでなく届出基準を正確にするため核酸増幅法や型特異抗体検出法を緊急に導入するべきである。

2) 性器ヘルペスの蔓延予防にはコンドームでは十分ではなく、ワクチン戦略による免疫の賦与と抑制療法による感染源対策が必要となろう。

#### F. 研究発表

##### 1. 原著論文

1) 川名 尚：研修コーナー E.婦人科疾患の診断・治療・管理 7.外陰および膣の感染症。

日本産婦人科学会雑誌 2009;61(1):N47-N53.

2) 川名 尚：性器ヘルペス。

日本臨牀 2009;67(1):143-152.

3) Umene K, Kawana T, Fukumaki Y. Serologic and genotypic analysis of a series of herpes simplex virus type 1 isolates from two patients with genital herpes.

J Med Virol. 2009;81(9):1605-12.

4) 川名 尚：性器ヘルペスウイルス感染症(性器ヘルペス)。日本性感染症学会誌 2009;20(1):45-49.

5) 西澤美香、川名 尚、西井 修. 新しい単純ヘルペスウイルス型特異抗体検出キットの評価。日本性感染症学会誌 2009;20(1):162-168.

6) 川名 尚：性感染症 診断・治療ガイドライン 2008. 成人病と生活習慣病 2009;39(6)651-654.

7) 東出誠司、西澤美香、川名 尚、保坂憲光、太田嘉則、神田秀俊：新しい核酸抽出法を用いた LAMP 法による単純ヘルペスウイルス検出法の開発。日本性感染症学会誌. 21(1):120-127,2010.

8) 川名 尚：周産期ウイルス感染症の診断と治療 産婦人科治療 100(2):194-210,2010.

9) 川名 尚：感染症 単純ヘルペスウイルス。産科と婦人科. 77:75-82,2010.

10) 川名 尚：性器ヘルペスの診断と母子感染 産婦人科治療 102(2):151-160,2011.

11) 川名 尚：性感染症の診断と治療 Update I. 主な感染症と母子感染 2. 性器ヘルペスと単純ヘルペスウイルスの母子感染 ー産婦人科医

の立場からー 小児科臨床 64(3):347-360,2011.

12) 川名 尚:特集 母体感染症 up to date 単純ヘルペスウイルス 周産期医学

41(2):189-194,2011.

13) 川名 尚:ウイルス性性感染症のワクチン戦略 日本性感染症学会誌 22(1):16-28,2011.

14) 川名 尚、土屋裕子、西井 修、他:LAMP法に簡易核酸抽出法(PURE法)を組み合わせたPURE-LAMP法による単純ヘルペスウイルスの簡易迅速検出法の臨床評価

産婦人科の実際 61(1):119-125,2012.

## 著書

1) 母子感染 2011年3月31日第1版第1刷発行  
編集:川名 尚、小島俊行 金原出版株式会社  
各論:5-1 単純ヘルペスウイルス感染妊婦の取扱い p219~p235

## 2. 学会発表

1) 川名 尚:広いスペクトラムを持つ性器ヘルペス.日本産科婦人科学会千葉地方部会 平成20年度冬期学術講演会 2009年1月,千葉.

2) 川名 尚:性器ヘルペスの自然史(40年の臨床経験から).江戸川区産婦人科医会 2009年5月,新小岩.

3) 川名 尚、西澤美香:血清抗体からみた性器ヘルペスの自然史に関する一考察.

日本臨床ウイルス学会 2009年6月,高知.

4) 川名 尚、大貫裕子、西澤美香、西井 修:LAMP法による性器ヘルペスの診断.

第27回日本産婦人科感染症研究会 2009年6月,宇都宮.

5) 川名 尚:性器ヘルペス再発抑制療法に関する

一考察. 第16回ヘルペス感染症フォーラム 2009年8月,札幌.

6) 川名 尚、大貫裕子、西澤美香、西井 修:高齢者(60才以上)の初発性器ヘルペスについて. 日本性感染症学会第22回学術大会 2009年12月,京都.

7) 川名 尚、大貫裕子、西澤美香、西井 修:性器ヘルペスにおける単純ヘルペスウイルスの型について. 第28回日本産婦人科感染症研究会. 2010年6月,京都.

8) 川名 尚:再発抑制療法の安全性 日本人での長期安全性並びに再発抑制療法中の妊娠. 性器ヘルペス再発抑制療法講演会. 2010年6月,東京.

9) 川名 尚、西澤美香、大貫裕子、西井 修、東出誠司、保坂憲光、太田嘉則、神田秀俊:新規核酸抽出法とLAMP法を用いた臨床検体からの単純ヘルペスウイルスの検出. 日本性感染症学会第23回学術大会. 2010年12月,福岡.

10) 川名 尚:我が国における性感染症の現状と課題 性器ヘルペスと尖圭コンジローマ 第85回日本感染症学会総会 2011年4月,東京

11) 川名 尚、土屋裕子、西澤美香、西井 修:性器ヘルペスの実験室診断 第29回日本産婦人科感染症研究会 2011年6月,倉敷

12) 川名 尚、西澤美香:単純ヘルペスウイルス(HSV)の分離部位とHSVの型について 第52回日本臨床ウイルス学会 2011年6月,三重

13) 川名 尚、西澤美香:IgM捕捉法による単純ヘルペスウイルスIgM抗体検出EIAキットの検討 第52回日本臨床ウイルス学会 2011年6月,三重

14) 西澤美香、川名 尚:Dithiothreitol (DTT)を用いたIgM抗体の同定に関する研究



第52回日本臨床ウイルス学会 2011年6月,三重

15) 川名 尚:性器ヘルペスの研究-40年のあゆみ- 大阪 STI 研究会 2011年7月,大阪

16) 川名 尚:性器ヘルペスの再発抑制療法 バ  
ラシクロビルによる性器ヘルペス再発抑制療法  
に関する特定しよう成績調査結果

日本性感染症学会第24回学術大会 ランチョン  
セミナー 2011年12月,東京

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金  
総合研究報告書

病原体の微生物学的な解析の実施に関する研究  
尖圭コンジローマにおける HPV-DNA 検出による実態把握

研究協力者 川名 敬 東京大学医学部附属病院・産科婦人科学 講師

研究要旨

尖圭コンジローマの原因ウイルスであるヒトパピローマウイルス（以下HPV）6/11型の感染実態を把握するために、男女尖圭コンジローマ患者の原因HPVをタイピング法により同定すること、正常成人男女の生殖器粘膜におけるHPV6/11/42/43/44型の検出を行うこと、を実施した。WHOにおいて推奨されている世界標準的なHPVタイピングにより、世界でのHPV6/11型の分布と日本における分布を正確に比較することにより、HPV6/11型の予防効果を有する4価HPVワクチンの疾患予防効果を推定する基礎データを得た。日本における尖圭コンジローマの原因ウイルスは男女ともに95%以上はHPV6/11型であり、海外の分布と同じであり、海外と同等のHPVワクチンの疾患予防効果が期待できると結論づけた。

A. 研究目的

HPV感染は、性活動の若年化とともに20才代を中心に増加傾向にある。HPV感染を予防するHPVワクチンが開発され、世界中で導入されている。尖圭コンジローマの主な原因となるHPV6/11型感染に対して、海外では4価HPVワクチンは高い予防効果が証明されており、2011年からは日本でも使用できるようになった。これにより尖圭コンジローマは、B型肝炎ウイルスと並んで、ワクチンによって予防できる性感染症となりつつある。

HPV6/11感染者のうち尖圭コンジローマを有する有病者は約25%であり、多くは不顕性感染と言われる。HPVワ

クチンは既感染者・有病者には無効であることから、HPVワクチンの効果を推定するためには、不顕性感染者も含めたHPV6/11感染の実態把握が重要である。また、尖圭コンジローマのうち、HPV6/11型が原因となるのは約90%と言われているが、それ以外にもHPV42/43/44型も原因となる。HPV4価ワクチンではHPV42/43/44感染は予防できないことから、尖圭コンジローマ患者の原因ウイルスのHPVタイプを知ることがHPVワクチンによる疾患予防効果の推定に必要である。

そこで本研究では、日本におけるHPV6/11の感染の実態を把握すること、日本における尖圭コンジローマが

HPV6/11/42/43/44型のどのタイプに起因しているのかを把握すること、を目的とした。

## B. 研究方法

HPV の検出およびタイピング(型判定)には、PGMY 法を用いた。PGMY 法は、世界保健機構(WHO)の研究機関である HPV Global LabNetにより世界標準として推奨されている HPV 検出法である。これまでの我が国における HPV タイピング法は我が国独自の方法であったため、海外の HPV タイプの分布状態との比較が困難であった。本研究では、HPV ワクチンが先行している海外とデータの摺合せができるように、世界標準となっている PGMY 法を用いた HPV タイピングを行った。

### 1. 不顕性感染者の実態把握 (男女)

当該施設を受診した子宮頸部細胞診異常を認めたことのある女性 411 人を対象とし、内視鏡で尖圭コンジローマがないことが確認された症例について HPV タイピングを行った。次に、神奈川県川崎市の STI クリニックを受診した正常男性 145 名につき、陰茎の HPV 検出とタイピングを行った。

### 2. 尖圭コンジローマの起因ウイルスの実態把握(男女)

同クリニック受診の尖圭コンジローマ患者(男性 104 名、女性 60 名)および当該施設を受診した尖圭コンジローマ患者(女性)について病変部の HPV タイピングを行った。また、男性は陰茎、亀頭部

から、女性は子宮頸部から擦過細胞を採取し、HPV を検出した。

### (倫理面への配慮)

本研究にあたっては、厚生労働省等で検討されている「ヒトゲノム解析研究に関する共通指針」に則り、東京大学医学部の医学部研究倫理審査委員会の承認を得て、インフォームドコンセントのうえで、文書で同意を得た症例に対して研究を実施する。また、提供試料、個人情報にコード化したうえで厳格に管理・保存する。

## C. 研究結果

### 1. 不顕性感染者の実態把握 (男女)

子宮頸部細胞診異常を認めたことがある女性において、尖圭コンジローマを認めない状態で約4%(25/411例)にコンジローマタイプのHPVが検出され、不顕性感染者と考えられた。HPV6/11/42/43/44の不顕性感染者のうち、HPV6/11以外のコンジローマタイプが検出される率は24%(6/25例)と高かった。

正常男性において、陰茎から採取された擦過細胞では、87%がHPV陰性、13%がHPV陽性であった。またタイプ別にみると、HPV6型が4.8%を占め、一番多く検出された。女性多く検出されるハイリスク型HPVは13タイプ合わせても2.8%であり、男性の陰茎では感染しているとしてもウイルス増殖能は子宮頸部に比べ低いことが分かった。また尖圭コンジローマを形成しうる HPV42/43/44は男性の陰茎からは検出

されなかった。正常成人男性の5.5%にHPV6/11型が感染していることが証明され、HPV6/11感染者の実態把握には、尖圭コンジローマ罹患者数だけでは不十分であることが示唆された。

## 2. 尖圭コンジローマの起因ウイルスの実態把握(男女)

尖圭コンジローマ患者164例(男性104例、女性60例)の検討では、男性患者の65%がHPV6、29%がHPV11、HPV42/43/44はなし、となった。HPV陰性だった5%を除くと、男性尖圭コンジローマは全例HPV6、11型によると考えられた。一方、女性患者の82%がHPV6、22%がHPV11(重複感染有)、5%がHPV44であった。女性尖圭コンジローマは95%がHPV6/11によると考えられた。また女性尖圭コンジローマ患者の子宮頸部から57%にハイリスクHPVが検出され、これは一般的な健常女性の検出率よりもはるかに高い。男性の陰茎ではほとんど検出されないが、女性への感染は男性を介していることは明白であり、男性が場合には潜伏感染状態(HPV検査上は陽性にならない潜伏状態のこと)であることが間接的にうかがえる。逆に女性の子宮頸部はウイルス増殖しにくいハイリスクHPVですらウイルス増殖してHPV検査で検出できるレベルに到達することから、子宮頸部が陰茎に比べてウイルス増殖に適した環境であることを示している。

## D. 考察

本研究により、コンジローマタイプ

の不顕性感染者が少なからず存在することがわかった。

日本における定点調査からの推定尖圭コンジローマ罹患者数は、10万人対30人程度であるが、20才前後の若年層に絞ると10万人対150人となる。海外からの既往報告によると、尖圭コンジローマを発症するのはHPV6/11型感染者の約25%と言われている。つまり、罹患者の4倍近い不顕性感染者が存在することになる。今回の検討では正常成人男女のうち、男性5.5%、女性2.7%がHPV6/11の不顕性感染者であったことから、10万人対で男性5500人、女性2700人となり、一番頻度の高い20歳前後の罹患者数、10万人対150人の10倍以上となる。今回の検討では、正常男性はSTIクリニック1施設からの検体であったことによるサンプリングバイアスがかかっていることは推察される。したがって本研究の陽性率の数字だけで日本における正常男性のHPV6/11感染者数を把握することは難しいと考える。今度多施設からのサンプリングによる同様の検討が必要であると考える。

尖圭コンジローマの起因ウイルスの同定では、日本における尖圭コンジローマの実態が明らかになった。とくに、男性尖圭コンジローマ患者のデータでは、女性との違いが見られ、大変興味深い結果となっていた。男性ではHPV11型が多い傾向があること、HPV42/43/44による尖圭コンジローマがなかったことが挙げられる。海外のデータによると、HPV6/11による尖圭コンジローマは4価HPVワクチンによ

ってほぼ根絶できるレベルになっている。さらに、海外71か国で男性への4価HPVワクチン接種が承認され豪州では学童男子に公的助成による接種が始まっていることを考えると、学童女子の接種率が60%程度とまだ高い接種率ではない日本では、男子への4価HPVワクチン接種は、非常に有効な尖圭コンジローマ予防の国策になると推察される。

#### E. 結論

我が国における尖圭コンジローマの原因ウイルスのHPVタイプを検討すると、男女ともにHPV6/11が95%を占めることから、4価HPVワクチンの接種による疾患予防効果は海外と同等かそれ以上高いと予想される。

10-20歳代でコンジローマタイプの感染がピークであること、男女ともに不顕性感染者が少なからず存在することから、HPVワクチンの接種時期は性交経験前を強く推奨するべきである。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kawana K, Yasugi T, Taketani Y: Human papillomavirus vaccines: current issues and future: Review. *Indian J Med Res*, 130: 341-347, 2009
- 2) Sato H, Kusumoto-Matsuo R, Ishii Y, Mori S, Nakahara T, Shinkai-Ouchi F, Kawana K, Fujii T, Taketani Y, Kanda T, Kukimoto I: Identification of nucleolin as a protein that binds to human papillomavirus type 16 DNA. *Biochem Biophys Res Commun*, 387: 525-530, 2009
- 3) Iwasawa Y, Fujii T, Nagamatsu T, Kawana K, Okudaira S, Miura S, Matsumoto J, Tomio A, Hyodo H, Yamashita T, Oda K, Kozuma S, Aoki J, Yatomi Y, Taketani Y: Expression of autotaxin, an ectoenzyme that produces lysophosphatidic acid, in human placenta. *Am J Reprod Immunol*, 62: 90-95, 2009
- 4) Shoji K, Oda K, Nakagawa S, Hosokawa S, Nagae G, Uehara Y, Sone K, Miyamoto Y, Hiraike H, Hiraike-Wada O, Nei T, Kawana K, Kuramoto H, Aburatani H, Yano T, Taketani Y. The oncogenic mutation in the pleckstrin homology domain of AKT1 in endometrial carcinomas. *Br J Cancer*, 101: 145-148, 2009.
- 5) Huang Z, Hyodo H, Fujii T, Nagamatsu T, Matsumoto J, Kawana K, Yamashita T, Yasugi T, Kozuma S, Taketani Y: Effect of progesterone on HLA-E gene expression in JEG-3 choriocarcinoma cell line. *Am J Reprod Immunol*, 61:221-226, 2009
- 6) Miura S, Kawana K, Schust DJ, Fujii T, Yokoyama T, Iwasawa Y, Nagamatsu T, Adachi K, Tomio A, Tomio K, Kojima S, Yasugi T, Kozuma S, Taketani Y: CD1d, a sentinel molecule bridging innate and adaptive immunity, is

- downregulated by the human papillomavirus (HPV) E5 protein: a possible mechanism for immune evasion by HPV. *J Virol*, 84: 11614-11623, 2010
- 7) Okuma K, Yamashita H, Kawana K, Nakagawa S, Oda K, Nakagawa K, Advanced age is a significant determinant of poor prognosis in patients treated with surgery plus postoperative radiotherapy for endometrial cancer. *J Obstet Gynecol Res*, 36: 757-763, 2010
- 8) Shoji K, Oda K, Nakagawa S, Kawana K, Yasugi T, Ikeda Y, Takazawa Y, Kozuma S, Taketani Y. Aromatase inhibitor anastrozole as a second-line hormonal treatment to a recurrent low-grade endometrial stromal sarcoma: a case report. *Med Oncol*, Mar 31. [Epub ahead of print], 2010
- 9) Adachi K, Kawana K, Yokoyama T, Fujii T, Tomio A, Miura S, Tomio K, Kojima S, Oda K, Sewaki T, Yasugi T, Kozuma S, Taketani Y: Oral immunization with *Lactobacillus casei* vaccine expressing human papillomavirus (HPV) type 16 E7 is an effective strategy to induce mucosal cytotoxic lymphocyte against HPV16 E7. *Vaccine*, 28: 2810-2817, 2010
- 10) Yamashita H, Okuma K, Kawana K, Nakagawa S, Oda K, Yano T, Kobayashi S, Wakui R, Ohtomo K, Nakagawa K. Comparison Between Conventional Surgery Plus Postoperative Adjuvant Radiotherapy and Concurrent Chemoradiation for FIGO Stage IIB Cervical Carcinoma: A Retrospective Study. *Am J Clin Oncol*, [Jan 15, Epub.], 2010
- 11) Matsumoto K, Hirai Y, Furuta R, Takatsuka N, Oki A, Yasugi T, Maeda H, Mitsunashi A, Fujii T, Kawana K, Iwasaka T, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Kitagawa T, Yoshikawa H; Subsequent risks for cervical precancer and cancer in women with low-grade squamous intraepithelial lesions unconfirmed by colposcopy-directed biopsy: Results from a multicenter, prospective, cohort study, *Int J Clin Oncol*, E-pub, 2012
- 12) Iwasawa Y, Kawana K, Fujii T, Schust DJ, Nagamatsu T, Kawana Y, Sayama S, Miura S, Matsumoto J, Adachi K, Hyodo H, Yamashita T, Kozuma S, Taketani Y: A possible coagulation-independent mechanism for pregnancy loss involving  $\beta$ 2glycoprotein 1-dependent antiphospholipid antibodies and CD1d. *Am J Reprod Immunol*, 67: 54-65, 2012
- 13) Yamamoto N, Mori R, Jacklin P, Osuga Y, Kawana K, Shibuya K, Taketani Y; Introducing HPV vaccine and scaling up screening procedures to prevent deaths from cervical cancer in Japn: A cost-effectiveness analysis. *Br J Obstet and Gynecol*, 119: 177-186, 2012
- 14) Kojima S, Kawana K, Fujii T, Yokoyama T, Miura S, Tomio K,

- Tomio A, Yamashita A, Adachi K, Sato H, Nagamatsu T, Schust DJ, Kozuma S, Taketani Y; Characterization of intraepithelial lymphocytes (IELs) residing in the cervical mucosa of patients with human papillomavirus (HPV)-infected intraepithelial neoplastic lesions. *Am J Reprod Immunol*, 66: 435-443, 2011
- 15) Inaba K, Arimoto T, Hoya M, Kawana K, Nakagawa S, Kozuma S, Taketani Y; Interstitial pneumonitis induced by pegylated liposomal doxorubicin in a patient with recurrent ovarian cancer. *Med Oncol*, Mar 10. [Epub ahead of print], 2011
- 16) Arimoto T, Nakagawa S, Oda K, Kawana K, Yasugi T, Taketani Y: Second-line chemotherapy with docetaxel and carboplatin in paclitaxel and platinum-pretreated ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *Med Oncol*. Mar 6. [Epub ahead of print], 2011

## 2. 学会発表

- 1) Kei Kawana, et al., Oral immunization with *Lactobacillus casei* vaccine expressing human papillomavirus (HPV) type 16 E7 elicits mucosal cytotoxic cellular immune response to HPV16 E7. International congress of mucosal immunology, Boston, 2009, July3-9
- 2) 川名 敬、子宮頸癌の発生制御をめざした予防的・治療的ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン開発に関する研究。日本産科婦人科学会、学術奨励賞記念講演、京都、2009、4月
- 3) 川名 敬、新規 HPV ワクチンによる子宮頸がんの治療。日本医学会シンポジウム、東京、2009、12月
- 4) 川名 敬ら、CIN3 に対する乳酸菌 HPV 治療ワクチン臨床試験例の免疫学的解析、日本産科婦人科学会総会、東京、4月。
- 5) 川名 敬ら、子宮頸癌前癌病変に対する HPVE7 を標的にした癌ワクチン療法の臨床試験における有用性、日本癌治療学会、シンポジウム 20 癌免疫療法、京都、10月
- 6) 川名 敬ら、子宮頸がん前癌病変に対する乳酸菌を利用した HPV 治療ワクチンの第 I/IIa 相臨床試験症例における有効性の免疫学的解析、日本癌学会、大阪、9月。
- 7) Kawana K, Development of novel HPV vaccines: broad-spectrum prophylactic and therapeutic、第 63 回日本産科婦人科学会、日韓シンポジウム、8月、大阪
- 8) Kawana K, et al, Novel immunotherapy and the clinical trial for cervical cancer via mucosal immunity to human papillomavirus E7.、第 70 回日本癌学会、10月、名古屋
- 9) 川名敬、日本エイズ学会日本性感染症学会合同シンポジウム：婦人科領域における性感染症～HPV ワクチンによる予防を含めて、第 24 回日本性感染症学会、12月、東京

## G 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

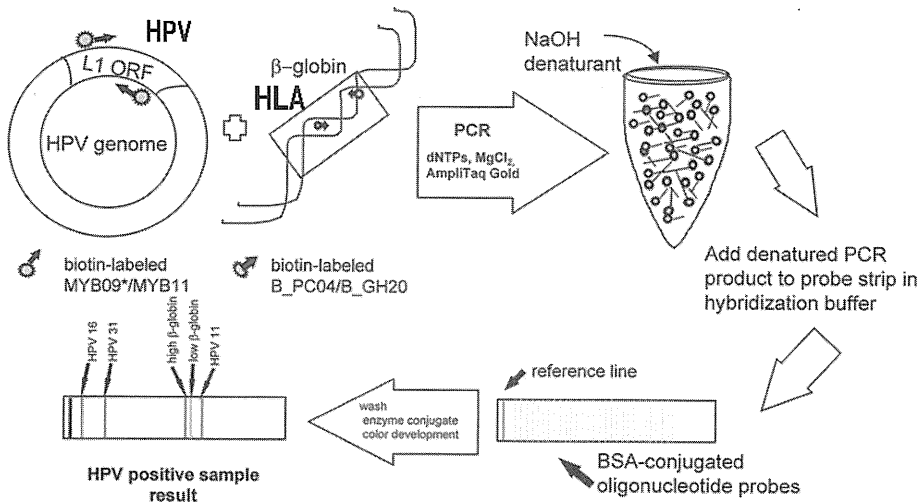




# PGMY法



## PGMY PCR followed by reverse blot hybridization

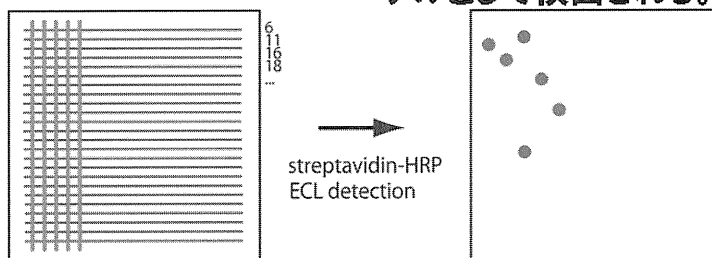


# PGMY法



biotin-  
L1 amplicon (450 bp)

プローブとPCR産物の交点がシグナルとして検出される。



type-specific probes (21 base)  
covalently attached to a nylon membrane

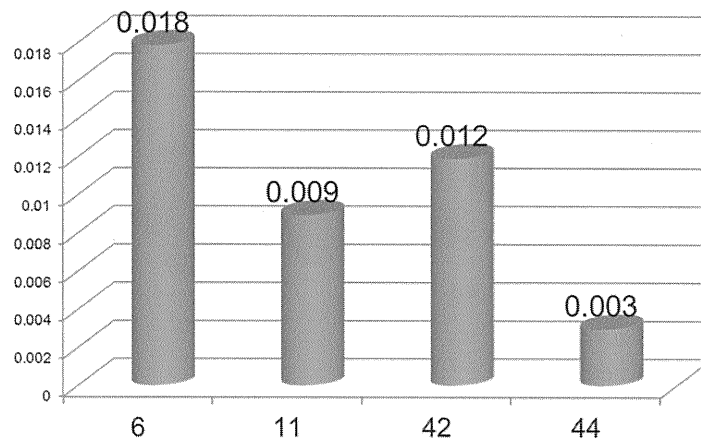
- High risk, group 16: 16, 31, 33, 35, 52, 58
- High risk, group 18: 18, 39, 45, 59, 68
- High risk, group others: 51, 56, 69, 82, 73
- Low risk: 6, 11, 34, 40, 42, 43, 44, 53\*, 54, 57, 70, 84
- Undetermined risk: 26\*, 55, 66\*, 83

\*, probable high risk

## 細胞診異常患者におけるHPV6/11/42/44陽性率

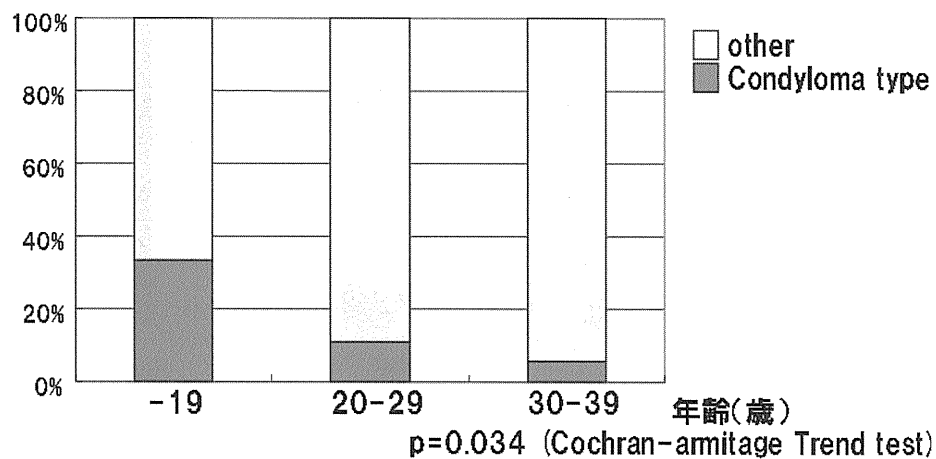
尖圭コンジローマ症例、子宮頸癌症例を除く336例

子宮頸部における不顕性感染率



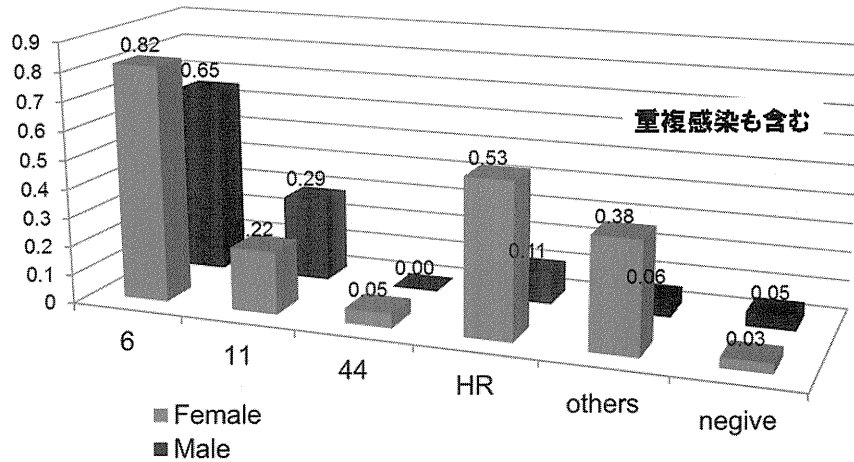
## 年齢層別のコンジローマタイプHPV(6/11/42/44型)

検出率(尖圭コンジローマ症例を含む)



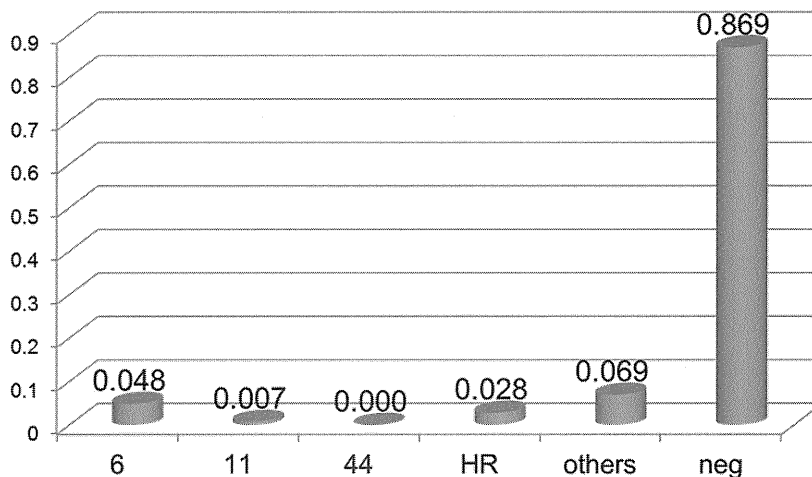
➤ HPV6/11型の検出率は、若年者ほど高くなる傾向が示された。

## 尖圭コンジローマ症例におけるHPVタイプの男女差



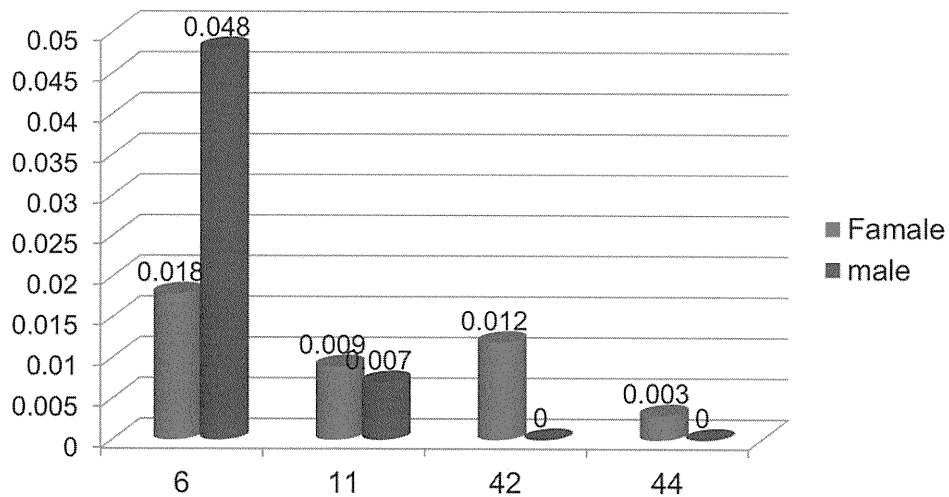
- HPV6型の検出率は、男女差がなかった。(男:女=65% vs 82%)
- HPV11型の検出頻度は、男性の方が高い。(男:女=29% vs 22%)
- 女性では、ハイリスクHPVの混合感染が多い。(男:女=11% vs 53%)
- 女性の3例(5%)に、HPV6/11以外のHPV(HPV44)による尖圭コンジローマが存在した。

## 正常男性におけるHPV6/11検出率



- HPV6型の検出率は、健康男性の4.8%であった。
- HPV11型の検出頻度は、健康男性の0.7%であった。

## 男女別の不顕性感染 (HPV6/11/42/44) 率



尖圭コンジローマを有さない男女において...

＞HPV6/11型の検出率は、男性の5.5%、女性で2.7%であった。

＞コンジローマタイプ全体では、男性の5.5%、女性の4.2%とほぼ同等であった。