

性感染症、特にHPVと子宮頸癌についての啓発

【研究分担者】 川名 敬 (東京大学大学院医学系研究科産婦人科学講座)

研究要旨

尖圭コンジローマの原因であるヒトパピローマウイルス (HPV) 6, 11型の感染の75%は不顕性感染になっていると言われる。本研究では、HPV6, 11型が母子感染症を起こすことに注目し、尖圭コンジローマ合併妊婦の臨床像を解析した。その結果、尖圭コンジローマ合併妊婦の91%は非妊時には不顕性感染であり、妊娠を契機に発症したことがわかった。またこれらの妊婦の半数は15~25歳に集中しており、若年女性におけるHPV6, 11型の不顕性感染が世代を超えて影響しうることが判明した。4価HPVワクチンの必要性の高さが示された。

A. 研究目的

尖圭コンジローマ (以下コンジローマ) の罹患者数は近年漸増傾向にある。女性の罹患年齢は20歳前後がピークであり、その後に妊娠・出産に与える影響が危惧される。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いる。これによりコンジローマは、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。

一方、周産期領域においては、コンジロー

マ合併妊婦からのHPV6/11型の母子感染症がしばしば問題となる。児への母子感染が成立すると、児に再発性呼吸器乳頭腫症 (RRP) を発症し、難治性の耳鼻科疾患を引き起こすことになる。

本研究では、コンジローマ合併妊婦の臨床像を解析することにより、HPV6/11不顕性感染による母子感染症の実態を把握するとともに、コンジローマが若年女性に及ぼす影響を調べることを目的とした。

B. 研究方法

1. 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。

神奈川県川崎市のSTIクリニックを受診した患者のうち、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。

2. 2001～2012年に当科で治療したコンジローマ合併妊婦27例につき、年齢、コンジローマ既往、非妊時の病変の有無、治療法、治療週数、HPVタイプ、分娩方法、児咽頭への感染の有無、児の予後につき、後方視的に検討した。

(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、個人情報をコード化したうえで厳格に管理・保存する。

C. 研究結果

1. 男性36検体、女性14検体のうち、女性2例からコンジローマ無しの子宮頸部にHPV 6が検出されたが、いずれも外陰にコンジローマを有していた。50検体の中には不顕性感染者はいなかった。
2. 当科で管理したコンジローマ合併妊婦26例のうち、91%は非妊時、妊娠初期にはコンジローマは認めず不顕性感染であった。またそれらの妊婦の年齢のピークは25歳前後であり、15～25歳に半数以上が含まれていた。

全症例に対して、妊娠30週までに1～3回のレーザー蒸散術を施行した。全例とも

肉眼的病変が消失したことから経膈分娩が可能であった。児の咽頭ぬぐい液のHPV検査ではHPV6, 11型が検出された児はいなかった。

D. 考 察

コンジローマ合併妊婦の多くは、非妊時には異常を指摘されておらず不顕性感染であったことがわかった。不顕性感染者を妊娠前に発見することは難しい。

HPV6, 11型感染は、その75%が不顕性感染であることが報告されており、コンジローマ罹患者数の実態以上に感染者が多いことが予想されている。今回の検討により、女性感染者の場合は、妊娠という免疫抑制状態の子宮において、不顕性感染状態から、コンジローマを発症することが多いことがわかった。女性へのHPV6, 11型感染は、仮に不顕性感染で済んだとしても、その後の妊娠時には発症するリスクがあり、その場合には次世代まで影響しうる感染症であることがわかった。

また、母子感染症を回避するため当科ではレーザー蒸散術を施行しているが、一般的には帝王切開分娩を選択されることが多い。コンジローマ合併妊娠によって帝王切開分娩となることを防ぐためにはHPVワクチンの普及は欠かせない。

E. 結 論

若年女性におけるHPV6, 11型の不顕性感染が世代を超えて影響しうることが判明した。4価HPVワクチンの必要性の高さが示された。

以前の研究で10～20歳代でコンジローマタ

イブの感染がピークであることがわかっており、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。

る性意識・性行動に関するアンケート調査から見た性感染症検査受診の啓発に関する検討，第31回日本思春期学会。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Kojima S, Kawana K, Tomio K, Yamashita A, Taguchi A, Nagamatsu T, Nagasaka K, Matsumoto Y, Arimoto T, Oda K, Wada-Hiraike O, Yano T, Taketani Y, Fujii T, Schust DJ, Kozuma S: The prevalence of cervical regulatory T cells in HPV-related cervical intraepithelial neoplasia (CIN) correlates inversely with spontaneous regression of CIN, *Am J Reprod Immunol*, 69: 134-141, 2013.
- (2) Taguchi A, Kawana K, Yokoyama T, Adachi K, Yamashita A, Tomio K, Kojima S, Oda K, Fujii T, Kozuma S: Adjuvant effect of Japanese herbal medicines on the mucosal type 1 immune response to human papillomavirus (HPV) E7 in mice immunized orally with Lactobacillus-based therapeutic HPV vaccine in a synergistic manner. *Vaccine*, 30: 5368-5372, 2012.

2. 学会発表

- (1) 高橋樹里・川名 敬・嘉本寛江・西田晴香・齊藤 泉・藤井知行・上妻志郎：尖圭コンジローマ合併妊娠から見た思春期における4価HPVワクチン接種の必要性，第31回日本思春期学会。
- (2) 齊藤 泉・川名 敬・嘉本寛江・西田晴香・高橋樹里・矢野 哲・上妻志郎・杉村由香理・北村邦夫：医療機関受診者におけ

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

性感染症、特にHPVと子宮頸癌についての啓発

東京大学大学院 医学系研究科
生殖発達加齢医学専攻 産婦人科学講座
川名 敬

研究の目的と流れ

1. HPVワクチンの普及のため、日本におけるワクチンインパクトを知る。
2. 尖圭コンジローマとその関連疾患に対するワクチンインパクトが最も証明しやすい。
3. 尖圭コンジローマ合併妊娠の実態を知ること、性感染症のみならず、母子感染症へのインパクトを推定する。

予防接種法の改正

- 定期接種の対象疾病： 一類(A類)疾病として、ヒトパピローマウイルス感染症を追加する。
- 定期予防接種
- 施行期日： 平成25年4月1日

2011年	接種対象者(A)	被接種者数(B)	(B)/(A)
HPVワクチン	235万人	177万人	75.3%

(厚労省HPより)

2012年 子宮頸癌制圧をめざす専門家会議のアンケート調査
接種率 **全国平均 67%**

正常・尖圭コンジローマ患者におけるHPVタイピング

- ✓ 男性・女性60例の陰茎、外陰、もしくは子宮頸部から擦過細胞を採取。
- ✓ 2008-2011年の3年間で約600例のHPVタイピング

【症例の内訳】

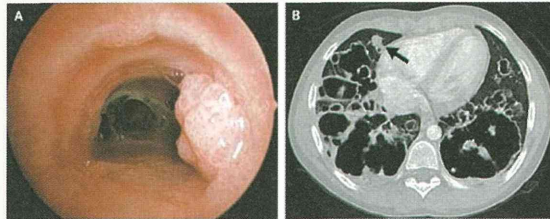
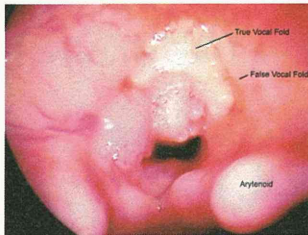
- ・男性： 正常 **145例**
尖圭コンジローマ **104例**
- ・女性： 尖圭コンジローマ **60例**
細胞診異常 **336例(東大)**

- ✓ 宮本町中央診療所、尾上泰彦先生との共同研究

再発性呼吸器乳頭腫症

(recurrent respiratory papillomatosis : RRP)

- ✓ 原因: HPV6/11の母子感染(産道感染)
- ✓ 年齢: 乳児期、学童期発症 (0~7歳、median 2歳)
- ✓ 頻度: 米国では、年間2000~2500例発症
小児の咽頭・喉頭良性腫瘍の第1位
小児の喘声の原因の第2位
- ✓ 症状: 喘声、咳、血痰、呼吸困難
重症化すると気道閉塞により致命的



Kimberlin DW, Antiviral Res. 2000

Glikman D et al., N Engl J Med. 2005

方法

2001-2012年に当科で治療したコンジローマ合併妊婦
27例につき、

[母体因子]

- 年齢
- コンジローマ既往
- 非妊時の病変の有無
- 治療週数
- 分娩方法、

[出生児因子]

- 児咽頭への感染の有無(HPVタイピング)
- RRPの発生率

につき、後方視的に調査した。

症例提示

22歳、初産

非妊時には、尖圭コンジローマの既往なし。

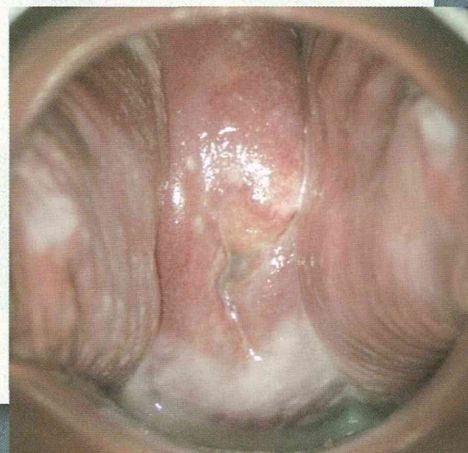
妊娠20週に初めて子宮頸部コンジローマを指摘され当科紹介。

妊娠22-26週で3回のレーザー蒸散術を施行し肉眼的病変を消失し、経膣分娩に至る。

レーザー治療前



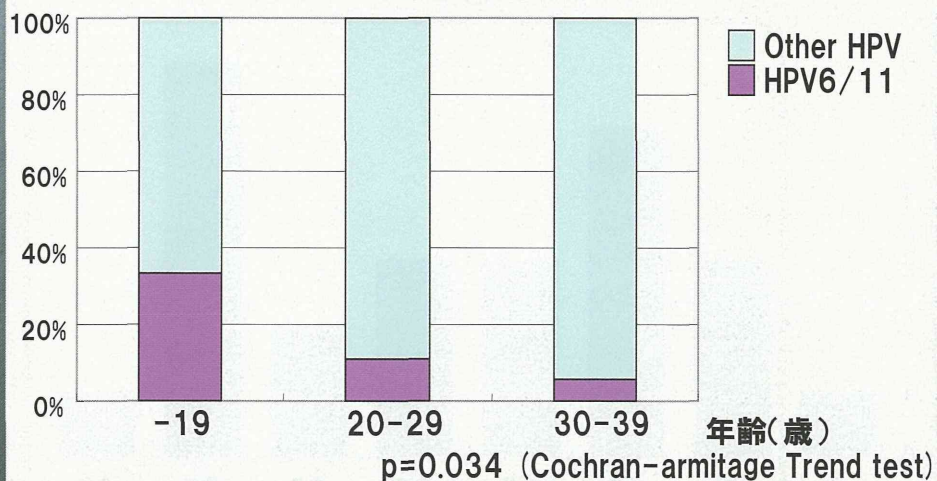
レーザー治療後



成績1

当科における年齢層別のコンジローマHPVタイプ検出率

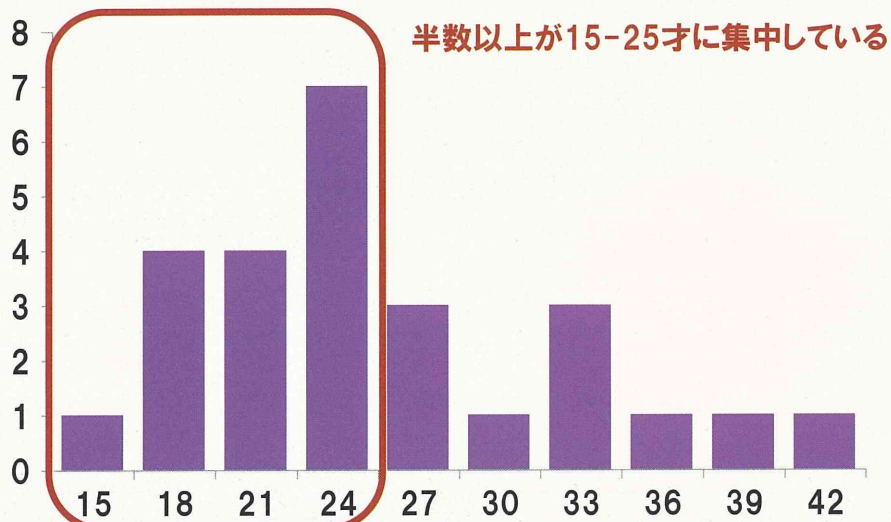
2008年4月-2010年5月に当科にてHPV typingを行った336例
(中央値36歳)



➤ HPV6/11型の検出率は、若年者ほど高くなる傾向が示された。

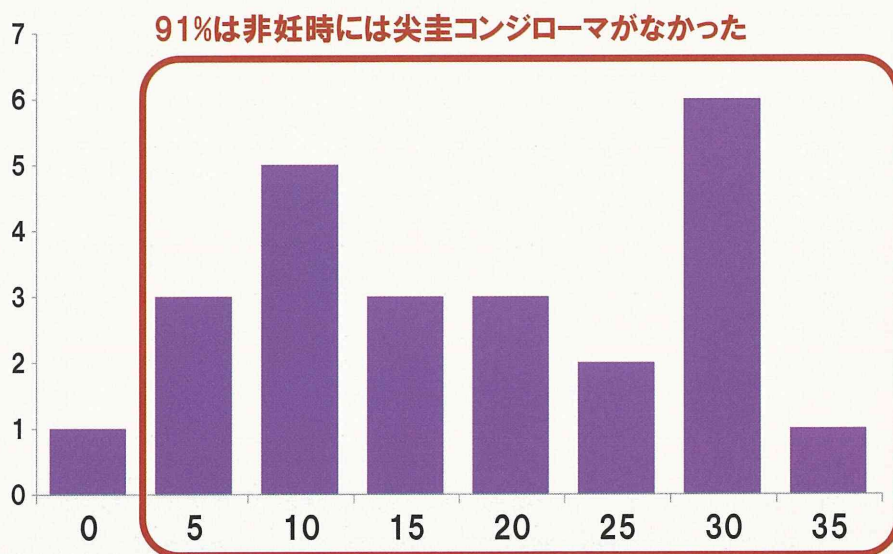
成績2

尖圭コンジローマ合併妊婦の年齢分布
東大病院、2000-2012 (n=27)



成績3

尖圭コンジローマと診断された妊娠週数
東大病院、2000-2012 (n=27)



成績4

HPV DNAの検出(PCR法)



成績5

出生児の予後

- ✓ 27例全例、妊娠中にレーザー治療を施行され、肉眼的病変を消失させ、経膣分娩となった。
- ✓ 出生児には、RRPは発症していない。
- ✓ 生後3か月前後で施行された出生児の咽頭ぬぐい液によるHPV検査では、全例で母体と同じHPV6もしくは11型は検出されていない。
- ✓ 1例で、HPV16が検出された。
- ✓ 1例で、出生直後にHPV6が検出されたが、その後陰性となっている。

結果のまとめ

- ◆ 尖圭コンジローマ合併妊婦の多くは、非妊時には異常を指摘されておらず不顕性感染であったことがわかった。不顕性感染者を妊娠前に発見することは難しい。
- ◆ 妊婦のコンジローマの治療は、外科的治療のみで施設も限られることより妊娠中の管理・治療は難しい。
- ◆ コンジローマ合併妊婦の年齢が20才前後から始まっていることから、10才台に4価HPVワクチンを接種することは母子感染予防という観点からも意義が大きい。
- ◆ 思春期教育において、性教育だけでなく母子保健としてコンジローマの知識を伝える必要があると考えられる。

総括

1. 日本における若年男性のHPV保有率、タイプを年齢別に検討する。
(尾上先生との協力)
2. 子宮頸癌・前癌病変の若年女性におけるHPVタイプを検討する。
(国立感染症研、東大、慶応大)
3. 尖圭コンジローマの若年女性の罹患者数の動向を検討する。
(尾上先生、東大病院)
4. 咽頭におけるHPV感染 (東大病院、耳鼻咽喉科)
5. 日本における尖圭コンジローマ合併妊娠における疫学調査(後方視的調査研究)

*Chlamydia trachomatis*の変異検索と有効な治療法確立に向けて

【研究協力者】 高橋 聡 (札幌医科大学医学部泌尿器科)

研究要旨

(研究の背景) *Chlamydia trachomatis*は、非淋菌性尿道炎の主要な原因微生物である。最近の研究では、Swedenから変異株が報告されたが、日本では、検証が行われてはいない。また、非淋菌性尿道炎の原因微生物である *Mycoplasma genitalium*は、抗菌薬耐性化の報告が見られるようになってきており、非淋菌性尿道炎というカテゴリーを考えた場合に新規治療法の検索は重要である。

(目的) 臨床分離 *C. trachomatis*株を用いて変異株の有無などを可能な限り検索する。また、新規、もしくは、容量変更となった抗菌薬の *C. trachomatis*, *M. genitalium*に対する有効性を検討する。

(対象と方法) 2009年度と2012年度の三学会合同サーベイランスで収集された *C. trachomatis* 菌株を対象として、変異の検索を主としてPCR法などで明らかにする。過去のガイドラインでは十分なデータが無いとして推奨されていなかった sitafloxacin と azithromycin (2 g) について、*C. trachomatis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* に対する有効性を評価する。

(結果の評価) 変異株の有無は、診断法、特に、核酸増幅法の選択において重要であり、有効な診断法を提示できる。世界的にも sitafloxacin と azithromycin (2 g) の非淋菌性尿道炎に対する有効性の評価は行われておらず、貴重な研究となるとともに、ガイドラインの推奨治療薬剤に加えることができる。

A. 研究目的

Chlamydia trachomatis(以下、*C. trachomatis*)は、非淋菌性尿道炎の主要な原因微生物であるが、菌株の培養が煩雑なことから菌株自体の詳細な研究は世界的にもごく一部のみで行われてきているにすぎない。最近の研究では、Swedenを中心とした北欧から cryptic plasmid DNAの一部が欠損した変異株が報告され、標準的な検出法であるPCR法を用いた検出ができないことが明らかにされた。日本では、このような変異株の検証が行われてはいない。

また、*C. trachomatis*は、耐性株の報告が散見されるのみであるが、実臨床においても有効な抗菌薬は数種類のみである。非淋菌性尿道炎で *C. trachomatis*の次に分離頻度が高い *Mycoplasma genitalium*は、非淋菌性尿道炎の標準治療薬である azithromycin に対する耐性化の報告がみられるようになってきている。したがって、非淋菌性尿道炎への対応を考えた場合に *C. trachomatis*などを標的とした新規治療法の開発は重要な臨床的課題である。

研究の目的としては、三学会(日本感染症学会、日本化学療法学会、日本臨床微生物学

会) 合同サーベイランスで収集された*C. trachomatis*株を用いて変異株の有無と他の変異の存在を可能な限り検索する。また、新規、もしくは、容量変更となった抗菌薬の*C. trachomatis*, *M. genitalium*に対する有効性を検討する。

B. 研究方法

2009年度と2012年度の三学会合同サーベイランスでは、男性尿道炎の尿道分泌物を検体として*C. trachomatis*の培養を試みた。培養は、北里大学抗感染症薬研究センターで施行した。全国51施設(泌尿器科、皮膚泌尿器科)から収集された*C. trachomatis*菌株(19株)を購入した。これらの菌株を対象として、変異の検索を主としてPCR法などを用いて行う。菌株の背景を知るためにOmpA遺伝子型別を行う。この型別におけるOmpAは*C. trachomatis*に特異的な主要外膜蛋白(major outer membrane protein: MOMP)をコードする遺伝子であり、その型別により19種類に分類される。菌株の分析は、山口博之教授(北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野・感染制御検査学研究室)との共同研究である。

治療法の開発としては、十分なデータが無いためガイドラインでの推奨薬から除外されていたsitafloxacin(STFX)と容量変更により十分な臨床データが収集されていなかったazithromycin(AZM)(2g)について、非淋菌性尿道炎と、その主要な原因微生物である*C. trachomatis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*に対する有効性を評価した。

C. 研究結果

*C. trachomatis*菌株の分析は、菌株の再培養・増菌から始めており、増菌が可能であった19株においては、OmpA遺伝子型別を終了した。

血清型	株数
B	1
D	5
F	1
G	3
I	5
K	1
H	1
J	2

治療法の開発としては、STFXの有効性に関する検討を行った。本研究では、男性の非淋菌性尿道炎に対してSTFXの100mgを1日2回で7日間投与した。208例の症例を登録し除外規定により除外された症例を除いた118例で分析を行った。全体の細菌学的治癒率は95.6%、臨床的治癒率は91.3%と従来の治療法と遜色が無かった。また、*C. trachomatis*の細菌学的治癒率は95.7%、*M. genitalium*の細菌学的治癒率は93.8%、*U. urealyticum*の細菌学的治癒率は100%であり、いずれも従来の治療法での有効性を凌駕するものであった。

AZM 2gの有効性に関する検討は進行中であり、現在まで73例で分析可能となっている。*C. trachomatis*の細菌学的治癒率は91.2%、*M. genitalium*の細菌学的治癒率は75.0%、*U. urealyticum*の細菌学的治癒率は100%となっており、症例の組み入れをさらに行っている。

D. 考 察

C. trachomatis 菌株の分析として、通常は性感染症ではなく眼感染症で分離されることが多いB型が1株分離されていたことは注目される。近年は、経膣性交のみならず口腔性交も性交様式となっていることから、本来は他部位で分離される株が尿道から分離される可能性も否定はできない現状である。また、D型株とI型株が比較的多く認められたことも、今後の遺伝子分析において、その共通性などの検討をさらに行う必要性が生じたものと考えられる。

治療法については、STFXを用いた治療法の有効性が確立されたことは非常に注目されるべきであり、今後の非淋菌性尿道炎の治療法の推奨に大きく影響すると考えられる。また、AZM 2 gによる治療が、STFXや、従来のAZM 1 gとどの程度異なるのかを検討することは世界的な標準治療薬であるAZMの、今後の位置づけに大きく影響するものと考えられる。

E. 結 論

C. trachomatis 菌株の分析において、非特異的なB型や特定の型が多く認められた。また、STFXによる治療法の有効性が確立された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Hamasuna R, Takahashi S, Uehara S, Matsumoto T: Should urologists care for the pharyngeal infection of *Neisseria gonorrhoeae* or *Chlamydia*

trachomatis when we treat male urethritis? *J Infect Chemother* 18: 410-413, 2012.

Takahashi S, et al.: Antimicrobial susceptibility and penicillin-binding protein 1 and 2 mutations in *Neisseria gonorrhoeae* isolated from male urethritis in Sapporo, Japan. *J Infect Chemother* 19: 50-56, 2013.

高橋 聡: 性器クラミジア感染症, 泌尿器外科, 25: 1779-1782, 2012.

高橋 聡: 性感染症—尿道炎への対応—, 腎と透析2012増刊号, 492-494, 2012.

高橋 聡: 性器クラミジア感染症, *Medical Technology* 40: 263-266, 2012.

高橋 聡: 性感染症における診断キットの有用性と限界, 小児科, 53: 467-472, 2012.

塚本泰司・高橋 聡: 性器伝染性軟属腫, 臨床と研究, 89: 904-906, 2012.

2. 学会発表

高橋 聡: 非淋菌性尿道炎に対するSTFXの臨床効果, 日本性感染症学会第25回学術大会, 岐阜, 2012.

G. 知的所有権の取得状況

無し

札幌医科大学医学部泌尿器科

高橋 聡

概要

- 臨床分離Chlamydia trachomatis
 - 分離株の細菌学的特性、耐性遺伝子、変異株の有無の分析・検索
- 性器クラミジア感染症（非淋菌性尿道炎）
 - 新規治療の開発

分離菌株の背景

- OmpA遺伝子型別(血清型)

– 主要外膜蛋白 (major outer membrane protein; MOMP)

OmpA遺伝子型	株数(19株)
B	1
D	5
F	1
G	3
I	5
K	1
H	1
J	2

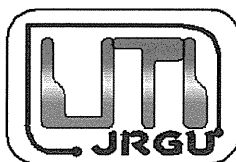
非淋菌性尿道炎に対する STFXの臨床効果

札幌医科大学医学部泌尿器科・UTI共同研究会

高橋 聡

産業医科大学泌尿器科・UTI共同研究会

濱砂良一、松本哲朗



背景

- 非淋菌性尿道炎 (NGU)
 - 主要な原因微生物
 - *Chlamydia trachomatis*
 - ガイドラインに従った治療が有効
 - *Mycoplasma genitalium*
 - 有効性が低いとの報告あり
- ❖ NGUに対する治療の問題点

目的

- 新世代のキノロン系抗菌薬
 - シタフロキサシン (STFX; sitafloxacin)
- ❖ NGUに対する有効性を検討

対象と方法

- 対象; 非淋菌性尿道炎患者
- 抗菌薬投与方法
 - STFX; 1回100mg, 1日2回, 7日間投与
- 原因微生物検出法
 - *C. trachomatis*; TMA法
 - *M. genitalium*; real-time PCR法
 - *U. urealyticum*; real-time PCR法

対象と方法

- 除外
 - ✓ 淋菌が検出された症例
 - ✓ 再診しなかった症例
- 主判定; 細菌学的有効
 - STFX投与終了後の2〜4週間で原因微生物の消失

結果

➤ 研究組み入れ; 208例

－ 除外

- 淋菌陽性; 18例
- 再診無し; 36例
- 投与終了後2週間以内の判定; 34例
- 研究期間中の性交あり; 1例
- データ不明; 1例

❖ 検討対象; 118例

- 年齢(中央値; 範囲); 32 (20-61)歳
- 内服終了から再診まで; 21 (14-42)日

結果

➤ 原因微生物が検出; 68例

- ✓ クラミジア性尿道炎; 36例
- ✓ マイコプラズマ性; 11例
- ✓ ユレアプラズマ性; 9例
- ✓ クラミジア性マイコプラズマ性; 4例
- ✓ クラミジア性ユレアプラズマ性; 7例
- ✓ マイコプラズマ性ユレアプラズマ性; 1例

結果

➤ 主判定

✓ <i>C. trachomatis</i> ;	95.7% (45/47)
✓ <i>M. genitalium</i> ;	93.8% (15/16)
✓ <i>U. urealyticum</i> ;	100% (17/17)

結果

➤ 主判定 (短期判定も含める) ; 96例

✓ <i>C. trachomatis</i> ;	96.7% (58/60)
✓ <i>M. genitalium</i> ;	94.7% (18/19)
✓ <i>U. urealyticum</i> ;	100% (17/17)

結果

➤ 副作用

- 下痢(軽度); 2例 (1.7%)

考察

➤ クラミジア性尿道炎

- 細菌学的治癒率(本研究; 95.7%)

◇ STFX (200mg)

- ✓ 100% (33/33) (Ito S, et al. J Infect Chemother 2012)

◇ AZM (1g)

- 96.5% (853/884) (Lau CY, et al. Sex Transm Dis 2002)
- 88.9% (24/27) (Takahashi S, et al. J Infect Chemother 2008)
- 77.4% (41/53) (Schwebke JR, et al. Clin Infect Dis 2011)

◇ LVFX (500mg)

- 91.7% (22/24) (Takahashi S, et al. J Infect Chemother 2011)

◇ GFLX (400mg)

- 100% (72/72) (Hamasuna R, et al. Sex Transm Infect 2012)