性感染症の若者が受診しやすいシステムの構築

愛知医科大学大学院医学研究科　臨床感染症学

浜田幸宏、三鴨廣繁、山岸由佳

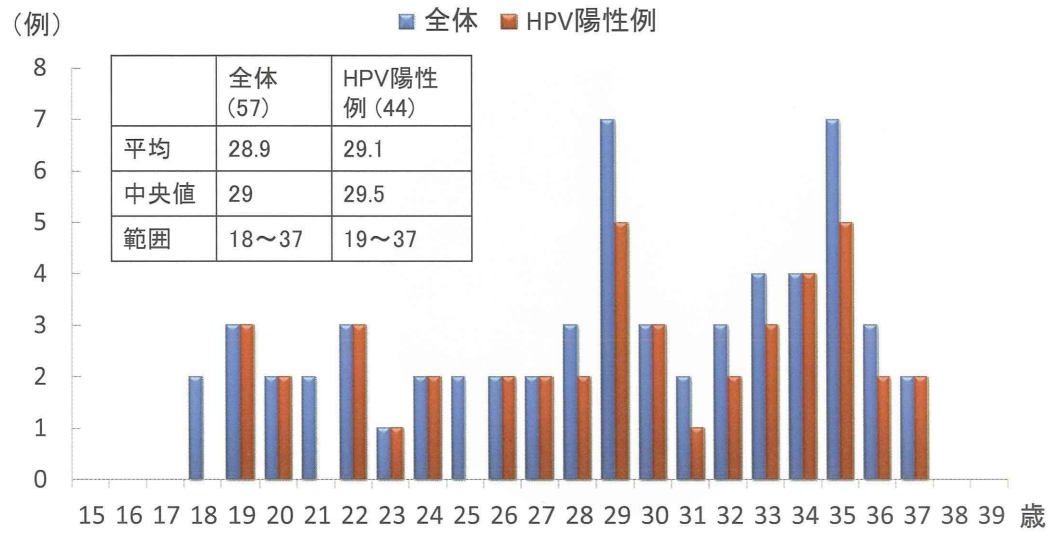
緒言

- 全世界で毎年3億人の女性から子宮頸部へのHPV感染がみつかると仮定した場合、そのうちの約0.15%が子宮頸がんを発症すると推定されている。ただし、子宮頸がんになるまでには、通常、数年～十数年と長い時間がかかるので、定期的な子宮頸がん検診を受けていれば前がん病変を発見し、治療することも可能である。このため、若者が受診しやすいシステムを構築することが急務の一つである。しかし、日本人女性は、産婦人科等を受診することに羞恥心を抱く女性の頻度が高いため、子宮頸がん健診受診率は必ずしも高くない。
- さらに、日本人女性のハイリスク型HPV感染に関しての疫学も少なく、HPV感染のリスクについて、日本の疫学に基づいた説明をすることが十分にできないのが現状である。
- したがって、我々は、健康な日本人女性におけるHPV感染の現状について調査した。

対象と方法

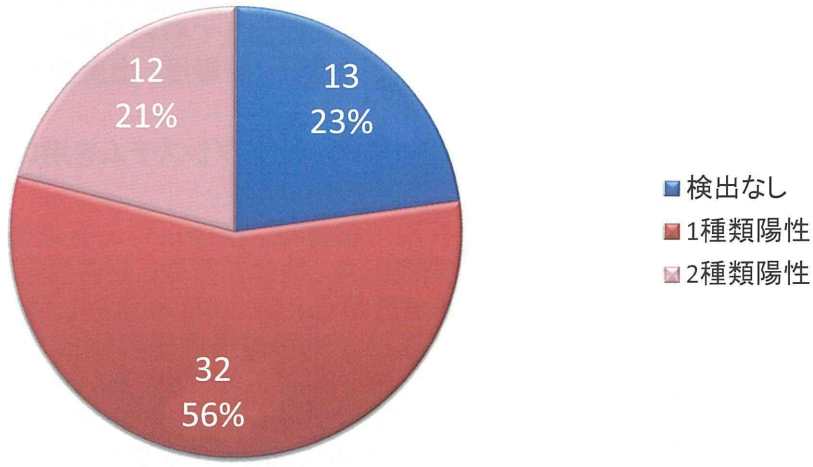
- 2012年1月から2014年2月の期間に、いずみレディスクリニック（岐阜市）を子宮がん健診目的で受診した20歳から37歳以下の健康な女性、あるいは月経異常にて受診した20歳未満の性交渉経験を有する健康な女性のうち、HPVウイルスジェノタイピング検査に関して同意が得られた57名を対象とした。なお、未成年については、本人に加えて親権者の同意も得られた者を対象とした。患者情報として、婚姻歴、妊娠歴、出産歴を問診で確認した。
- 子宮頸部細胞診は、国際基準であるベセスダシステムを用いて、病理医1名により判定した。
- HPVウイルスジェノタイピング用の検体は、綿棒以外の採取器具（ブラシ）を用いて子宮頸部の細胞を採取した。検体を採取した器具を容器に入れ、容器の底で採取器具の先端が広がるように10回程度押し付けた後、強くかき回して採取した細胞を洗い落としたものを室温保存した。HPVウイルスジェノタイピングは、16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68型の検出を、遺伝子タイプ特異的な「マルチプレックス PCR」と、蛍光ビーズによる多項目同時測定を可能にする「Luminex® テクノロジー」を組み合わせたPCR-rSSO法を用いて、株式会社エスアールエル（東京）にて実施した。

対象者年齢分布（n=57）

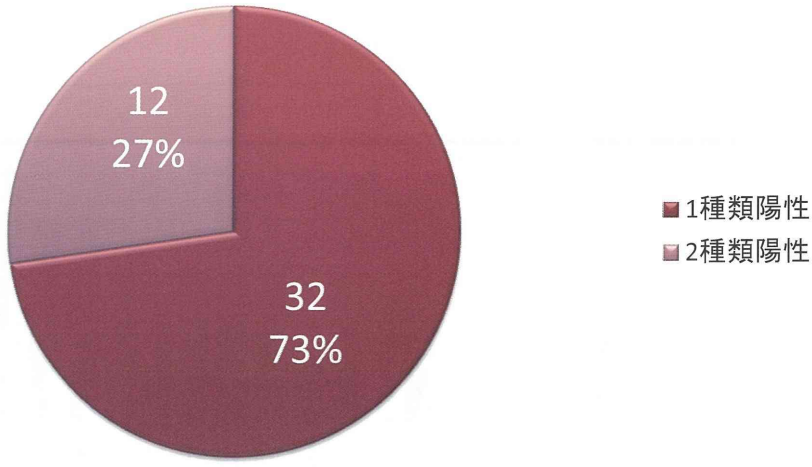


	全体（57）	HPV陽性例（44）
平均	28.9	29.1
中央値	29	29.5
範囲	18～37	19～37

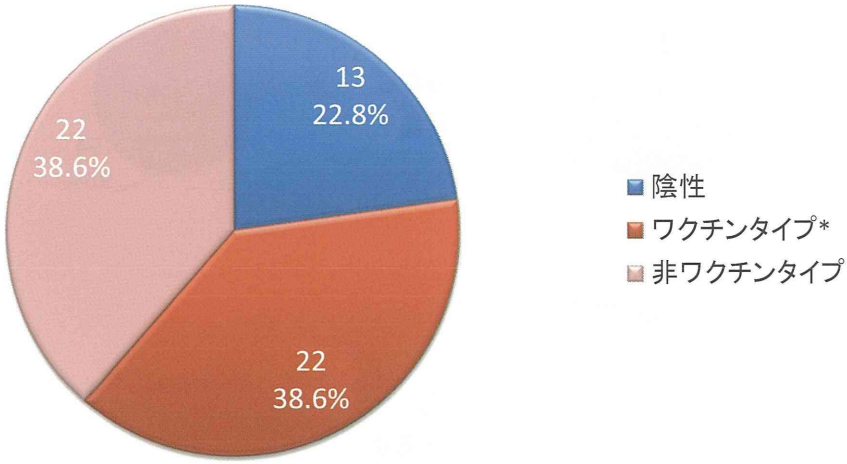
HPV陽性株数別結果（全体n=57）



HPVタイピング陽性44例の内訳（陽性株数別）

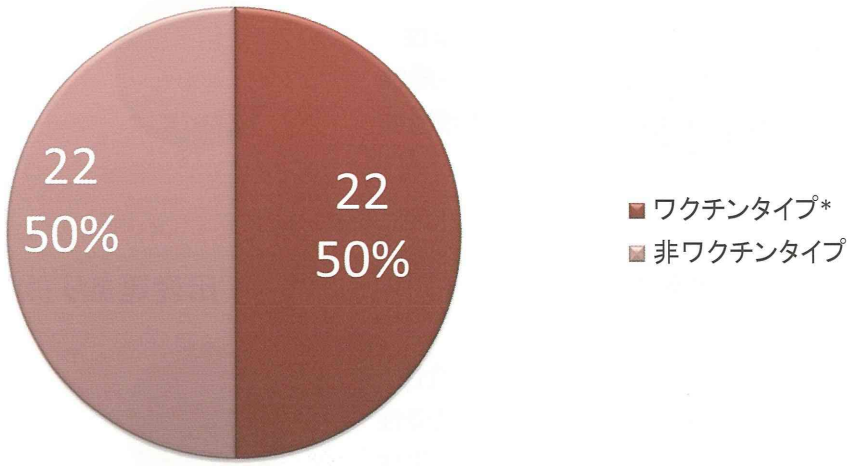


HPVワクチンタイプ別内訳（全体n=57）



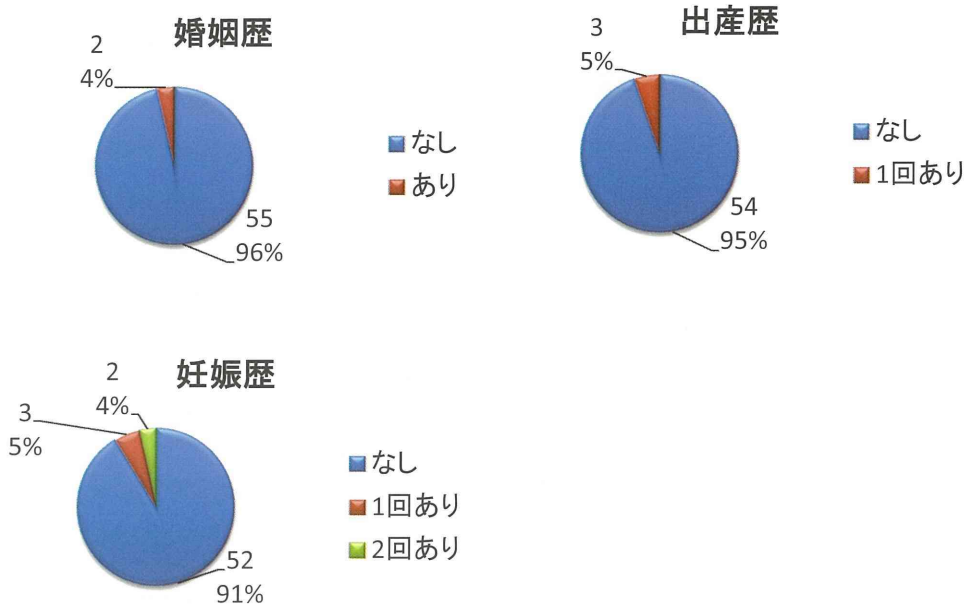
※2種類以上の場合はワクチンタイプを含むものをワクチンタイプとした。

HPVタイピング陽性44例の内訳（ワクチンタイプ別）

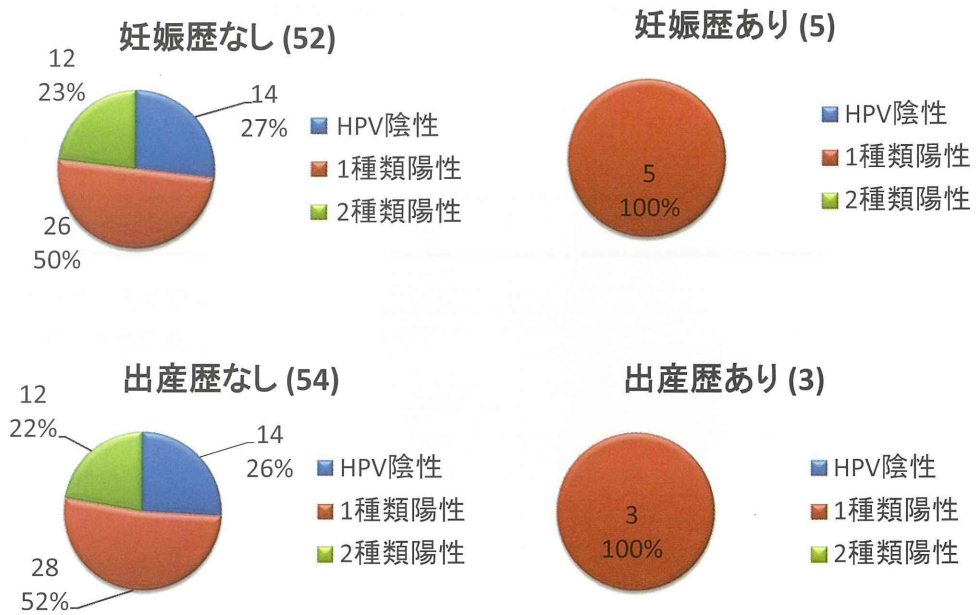


※2種類以上の場合はワクチンタイプを含むものをワクチンタイプとした。

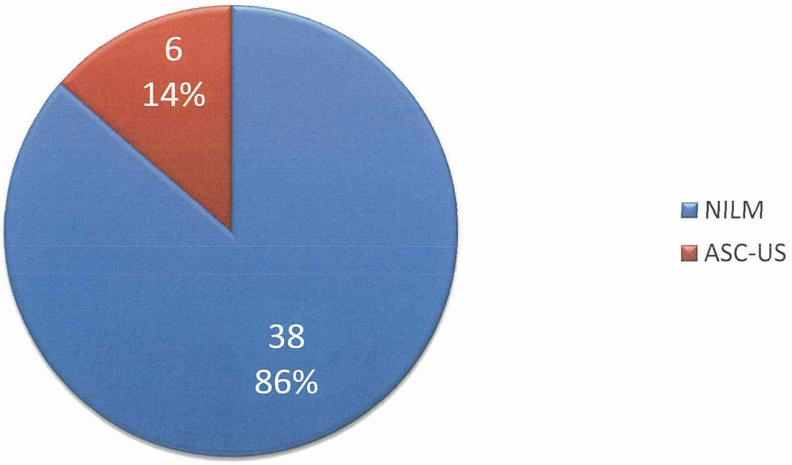
婚姻・妊娠・出産歴（n=57）



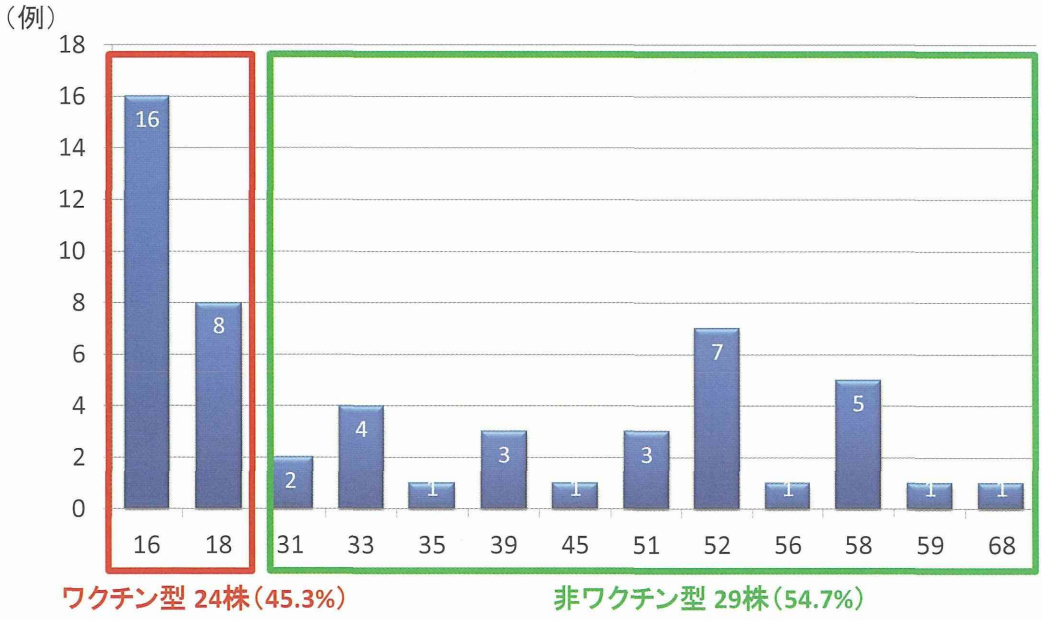
妊娠歴・出産歴からみたHPV陽性状況



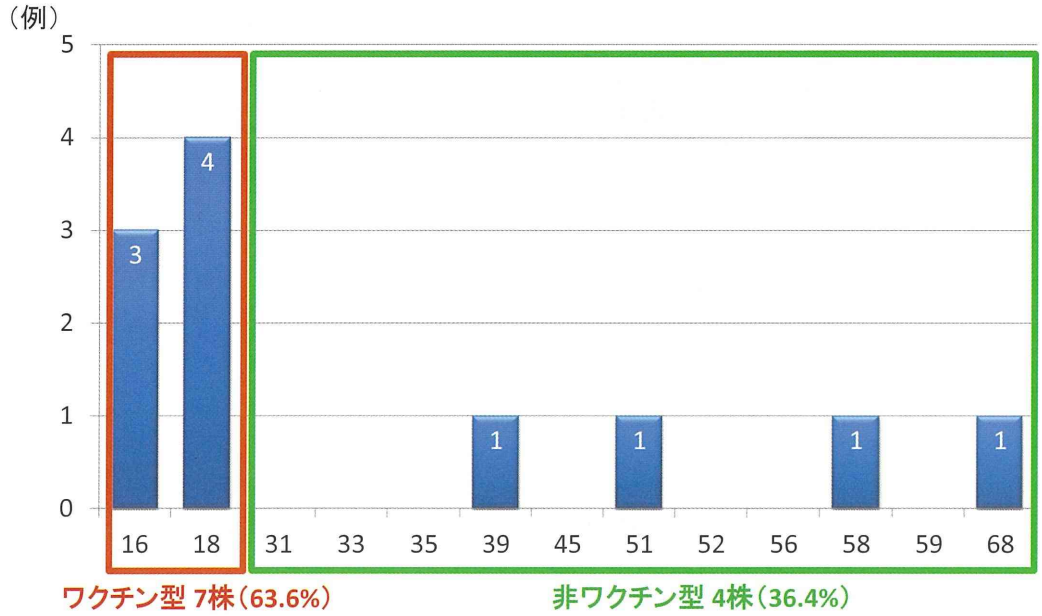
HPV陽性44 例の細胞診結果



HPV型の内訳（53株、44例）



ASC-US症例のHPV型の内訳（11株、6例）



細胞診結果別HPVタイピング内訳

細胞診57例

- NILM（正常） 51 (89.5%)
  - HPV陰性 13 (25.5%)
  - HPV陽性 38 (74.5%)
    - HPV1種類陽性 31 (81.6%)

ワクチン株	15 (48.4%)
非ワクチン株	16 (51.6%)

    - HPV2種類陽性 7 (18.4%)

ワクチン株を含む	2 (28.6%)
全て非ワクチン株	5 (71.4%)

- ASC-US（軽度異常） 6 (10.5%)
  - HPV陰性 0 (0%)
  - HPV陽性 6 (100%)
    - HPV1種類陽性 1 (16.7%)

ワクチン株	1 (100%)
非ワクチン株	0 (0%)

    - HPV2種類陽性 5 (83.3%)

ワクチン株を含む	4 (80%)
全て非ワクチン株	1 (20%)

細胞診結果別HPVタイピング内訳

細胞診57例

- NILM（正常） 51 (89.5%)
  - HPV陰性 13 (25.5%)
  - HPV陽性 38 (74.5%)
    - HPV1種類陽性 31 (81.6%)

16	11
18	4
31	2
33	2
39	1
51	2
52	6
56	1
58	2

    - HPV2種類陽性 7 (18.4%)

16-52	1
16-69	1
31-45	1
33-35	1
33-59	1
58-39	1
58-45	1

- ASC-US（軽度異常） 6 (10.5%)
  - HPV陰性 0 (0%)
  - HPV陽性 6 (100%)
    - HPV1種類陽性 1 (16.7%)

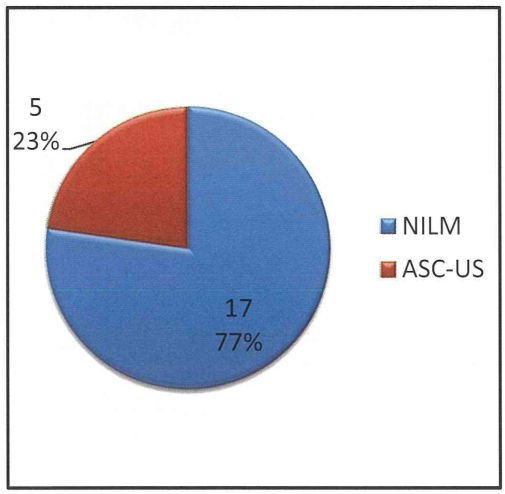
18	1

    - HPV2種類陽性 5 (83.3%)

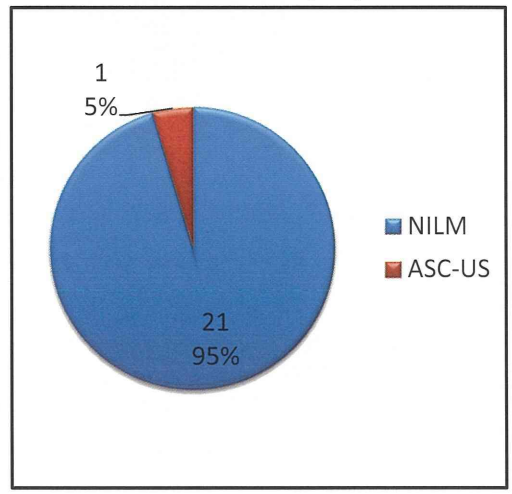
16-18	2
16-58	1
18-51	1
39-68	1

HPVワクチン株別　細胞診結果

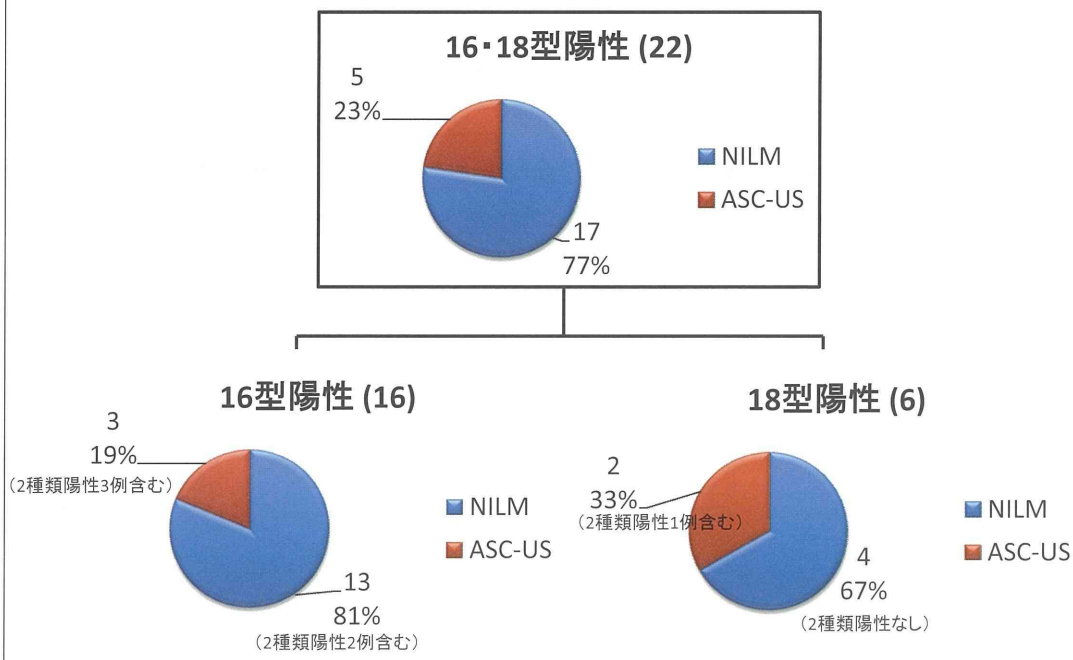
HPVワクチン株（16/18型）(22)



HPV非ワクチン株 (22)



HPVワクチン株（16・18型）別　細胞診結果



考察

- HPVハイリスク型は10歳代の若年層を含めた広い年齢層に渡って検出されていた。
- HPVハイリスク型が2株以上検出される症例が全体の約20%存在していた。
- HPVワクチン株保有者は全体の38.6%、HPV非ワクチン型のハイリスク型が全体の38.6%を占めていた。またHPVハイリスク株の内訳はワクチン株が45.3%に対し、非ワクチン株は54.7%とワクチン株を上回っていた。
- HPV陽性例の14%にASC-USが認められた。また、ASU-US症例ではHPV16/18型が63.6%を占め、その他のハイリスク型は36.4%にとどまっていた。

性感染症、特にHPVと子宮頸癌についての啓発に関する研究

【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

性感染症患者、もしくは既往のある患者におけるHPV感染の実態を把握することを目的とした。28例（男性８例、女性20例）の性感染症患者について陰茎もしくは子宮頸部より擦過細胞を採取しHPV検査を施行した。HPV陰性者は７例（男性１例、女性６例）、HPV陽性者は21例（男性７例、女性14例）であった。HPVの分布としては、尖圭コンジローマタイプHPVが８例（うち女性７名）、ハイリスクHPVが13例（うち女性10名）であった。約30％が尖圭コンジローマの不顕性感染、約50％がハイリスクHPVに感染していた。性感染症患者への子宮頸癌予防の啓発、尖圭コンジローマの顕性化を説明することが重要であると考えられた。

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。

一方、HPV感染症のもう１つの大きな問題は子宮頸癌である。ハイリスクHPVはHPV6/11とともに混合感染することがあり、コンジローマをはじめとする性感染症患者においては、ハイリスクHPV感染率が高くなるという疫学調査がある。

そこで本研究では、性感染症患者におけるHPV感染の実態を調査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。

神奈川県川崎市のSTIクリニックを受診した患者のうち、性感染症の罹患者、もしくは既往のある患者28名について、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た。これを用いてHPVタイピング検査を実施した。

（倫理面への配慮）

本研究にあたっては、厚生労働省の「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研究を実施した。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・保存した。HPV検査は一般的な検査として一般診療で実施されている検査であるが、本研究では研究費によってin houseで検査を行っている。

C．研究結果

＜全体像＞

HPV検査を行った28例（男性8例、女性20例）のうち、21例（75%）がHPV陽性であった。男性7例（86%）、女性14例（70%）であり、男性の方がHPV保有率は高い傾向があった。子宮頸癌との関連が深いハイリスクHPVには21例中13例（46%）（男性3例、女性10例）が感染していた。コンジローマタイプには8例（29%）（男性1例、女性7例）が感染していた。8例（男性1例、女性7例）が複数型の感染であった。うち3例はコンジローマタイプとハイリスクタイプの重複感染であった。

＜疾患別検討＞

1．尖圭コンジローマ：

コンジローマが現存する患者は除外し、既往者のみを対象とした。15例中、10例（67%）でHPVが陽性であった。男性は全例でHPV陽性であり、女性のHPV陽性率は50%であった。10例中6例はハイリスクHPVであった。ハイリスクHPVの内訳は、16型2例、39型2例、53型2例、52，58，56型が各1例であった（重複あり）。複数型感染者が3例であった。尖圭コンジローマ既往の男性はHPVの感染源になりやすく、しかもハイリスクHPVの可能性もあることがわかった。

2．性器ヘルペス：

全例性器ヘルペスを発症している症例であり、7例中5例（71%）でHPV陽性となった。尖圭コンジローマタイプは2例、ハイリスクHPVが3例（16型1例、18型1例、52型2例、重複あり）で2例は複数型感染であった。

3．性器クラミジア：

4例全例がHPV陽性であった。全例女性であった。尖圭コンジローマタイプが2例（6型、11型が1例ずつ）、ハイリスクHPVが3例（16型1例、45型1例、51型2例）であった。複数型感染は3例であった。

4．淋菌感染症：

2例全例がHPV陽性であった。1例は女性で5タイプ（ハイリスク4タイプ、コンジローマ1タイプ）に感染していた。もう1例は男性でunknownタイプであった。

D．考　　察

＜全体像＞

一般的な生殖年齢の成人のHPV陽性率は、男性で5～30%程度、女性で20～40%程度であることを考えると性感染症患者におけるHPV陽性率（75%）が高くなることが窺える。男女別でみるとHPV陽性率は男性86%、女性70%であり、男性は女性よりもHPV陽性率が高かった。しかし、ハイリスクHPVに限ると、

男性よりも女性において陽性率が高く（37% vs 50%）なっていたことは興味深い。女性ではハイリスクHPVが持続感染しやすいことを示唆している。性行為感染によって、4大STDが感染する際に、同時にHPVも感染すると考えられる。HPV6/11の不顕性感染は生殖可能年齢の女性において問題となることは前年度までの本研究で示してきた。性感染症の既往がある女性については特に妊娠時に尖圭コンジローマの顕性化がないかを注意深く監視する必要があると考えられる。

またハイリスクHPVは性感染症患者もしくは既往歴を有する女性で持続感染しやすい。十分な子宮頸癌検診の必要性を啓発する必要がある。

＜疾患別検討＞

尖圭コンジローマ既往者は不顕性感染として、病変が無くてもHPV6/11が持続感染していることを留意すべきである。ただし、4大STDの中では尖圭コンジローマ既往者のHPV陽性率が最も低かったことは興味深い。HPV6/11を制御できる宿主免疫応答が他のHPVタイプの感染制御にも役立っているのかも知れない。

性器ヘルペス、性器クラミジア、淋菌感染症の患者は、HPV陽性率が極めて高く、約85%（11/13例）であった。うち9例が女性であった。性活動の高さ、もしくはこれらの感染によって子宮頸部の感染制御機構が破壊されているためHPVの持続感染を許してしまう可能性がある。しかもハイリスクHPV感染が多いことから、十分に子宮頸癌検診の必要性を説明しなければならないと考えられた。同様に男性患者に対しては、パートナーに子宮頸癌のがん検診を受診するようなアドバイスを行うことが必要であろう。

E．結　　論

尖圭コンジローマの不顕性感染者の抽出には性感染症患者もしくはその既往歴を有する女性がハイリスクとして挙げられる。これらの女性においては同時に子宮頸癌のリスクとなるハイリスクHPV感染も合併している可能性があり（約50%）、十分なインフォメーションとがん検診の必要性を啓発することが肝要である。

また性感染症の男性もHPVを保有していることが判明したことから、そのパートナーへの婦人科受診を啓発する必要があると考えられた。

G．研究発表

1．論文発表

(1) Inaba K, Nagasaka K, Kawana K, Arimoto T, Matsumoto Y, Tsuruga T, Mori-Uchino M, Miura S, Sone K, Oda K, Nakagawa S, Yano T, Kozuma S, Fujii T: High-risk HPV correlates with recurrence after laser ablation for treatment of patients with CIN3: a long-term follow-up retrospective study, *J Obstet Gynaecol Res*, E-pub, 2013.

(2) Fujii T, Takatsuka N, Nagata C, Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Kawana K, Mitsuhashi A, Hirai Y, Iwasaka T, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Kitagawa T, Yoshikawa H: Association between carotenoids and outcome of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study, *Int J Clin Oncol*, E-pub, 2013.

2．学会発表

(1) 川名　敬：尖圭コンジローマに対するレーザー蒸散治療例における母子感染率の検討，日本性感染症学会シンポジウム、平成25年11月16日，岐阜.

(2) 川名　敬：HPV感染症を見直す―基礎から臨床まで―，日本性感染症学会教育講演，平成25年11月17日，岐阜.

H．知的財産権の出願・登録状況

1．特許取得

特になし

2．実用新案登録

特になし

3．そ の 他

特になし

性感染症、特にHPVと子宮頸癌についての啓発に関する研究

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

背　景　1

◆ 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。

⇒　HPVワクチンの有効性を担保するため、HPVワクチン啓発の基礎データを蓄積するため、HPV6/11の不顕性感染の実態把握と、不顕性感染者の抽出が重要である。

背 景 2

H24までに・・・
小野寺班において、HPV6/11の不顕性感染者の実態把握を行った。
尖圭コンジローマを有さない
　男性　145名
　女性　411名
について、子宮頸部、陰茎のHPV検出率を調べた。

- HPV6/11型:
  男性　5.5%、女性　2.7%
- コンジローマタイプ(HPV6/11/42/43/44)全体:
  男性　5.5%、女性　4.2%

背 景 3

◆ 子宮頸癌の原因となるハイリスクHPVは、HPV6/11とともに混合感染することがある。

◆ 性感染症患者(女性)においては、ハイリスクHPV感染率が高くなる。

⇒　性感染症患者におけるHPV6/11のHPVの不顕性感染を抽出できないか？

⇒　癌検診とHPVワクチンの啓発につながる。

目 的

□ 本研究では、4大性感染症と診断された患者における子宮頸部もしくは陰茎のHPV感染の実態を把握することを目的とした。

方 法

✓ 首都圏内のSTIクリニックを受診した患者のうち、4大性感染症と診断された患者28名について、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た。これを用いてHPVタイピング検査を実施した。

✓ HPVの検出には、PGMY法を用いた。PGMY法は、WHOのHPV Global LabNetにより標準化されたHPVタイピング法である。グルーピングは以下のように行っている。

ハイリスクHPV：16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66, 68
コンジローマ（ローリスク）HPV：6, 11, 42, 43, 44
中間リスクHPV：53, 54, 83 など

(zur Hausen, H. Nat Rev Cancer, 2002)

成績1　～HPV陽性率

全対象：　28例（男性8例、女性20例）の内訳
（重複あり）

尖圭コンジローマ（既往）	15例
性器ヘルペス	7例
性器クラミジア	4例
淋菌感染症	2例

- HPV陽性率　男女　21例（75%）
  男性　7 例（86%）
  女性　14例（70%）

⇒　男性の方がHPV保有率は高い傾向があった。

成績2　～HPVタイプ

- ハイリスクHPV
  28例中　13例（46%）（男性3例、女性10例）
- コンジローマタイプ（不顕性感染者）
  28例中　8例（29%）（男性1例、女性7例）
- 複数タイプの重複感染　8例（男性1例、女性7例）
- ハイリスクタイプとコンジローマタイプの重複感染　3例

成績3　～疾患別（コンジローマ）

※コンジローマが現存する患者は除外し、既往のある15例（男性5例、女性10例）を対象とした。

- HPV陽性率　10例（67%）
  男性 5例中　5例（100%）
  女性 10例中　5例（50%）
- ハイリスクHPV：　15例中　6例（40%）
  内訳は、16型2例、39型2例、53型2例、52, 58, 56型が各1例であった（重複あり）。
- コンジローマタイプ：　15例中　3例（20%）

成績3　～疾患別（性器ヘルペス）

性器ヘルペスを発症している患者7例を対象とした。

- HPV陽性率　5例（71%）
- ハイリスクHPV：　3例（43%）
  内訳は、16型1例、18型1例、52型2例（重複あり）。
- コンジローマタイプ：　2例（28%）

成績3　～疾患別（性器クラミジア）

性器クラミジアを発症している患者4例を対象とした。

- HPV陽性率　4例（100%）　全例女性
- ハイリスクHPV：　3例（75%）
  内訳は、16型1例、45型1例、51型2例（重複あり）。
- コンジローマタイプ：　2例（50%）

成績3　～疾患別（淋菌感染症）

淋菌感染症を発症している患者2例を対象とした。

- HPV陽性率　2例（100%）
- ハイリスクHPV：　1例（50%）
  女性：　5タイプに重複感染
- コンジローマタイプ：　1例（50%）

まとめ

カテゴリー	HPV陽性率	ハイリスクHPV	コンジローマHPV
全症例	75%	46%	29%
男性	86%	38%	13%
女性	70%	50%	35%
コンジローマ	67%	40%	20%
性器ヘルペス	71%	43%	28%
性器クラミジア	100%	75%	50%
淋菌感染症	100%	50%	50%

結　論

- 一般成人のHPV陽性率(男性5-30%, 女性20-40%)と比して、性感染症患者のHPV陽性率は約2倍である。
- 性感染症の疾患による差はない。
- 重複感染は女性に多い。

- 性感染症の女性においては、子宮頸がんの検診が不可欠と考えられる。また妊娠時の尖圭コンジローマの顕在化に注意する必要がある。

- 性感染症の男性においては、大半がHPVをウイルス排出していることから、そのパートナーへの婦人科受診を啓発する必要がある。