

HPV 関連子宮頸癌の早期スクリーニング・治療体系の確立にする研究

【研究分担者】 川名 敬（日本大学医学部産婦人科）

研究要旨

ヒトパピローマウイルス（HPV）6/11 型感染は、顕性の尖圭コンジローマの把握だけでなく、不顕性感染からの発症が問題となる。女性において尖圭コンジローマの罹患年齢が出産年齢よりも低いことから HPV 感染後の妊娠時に尖圭コンジローマを発症し、それが児へ母子感染することがある。性感染症であり、同時に母子感染症によって次世代まで影響を及ぼす。そこで、本研究では、実態調査が難しい不顕性感染者についてこれまで検討してきた。HPV6/11 感染者が同時に、ハイリスク HPV（HR-HPV）にも重複感染することが知られており、子宮頸癌予防の観点からも HPV6/11 不顕性感染者の実態を把握した。さらに、産婦人科医に対する全国調査によって、尖圭コンジローマ合併妊婦の実態を探り、またその周産期管理についても調査した結果、不顕性感染者が妊娠時に尖圭コンジローマを発症し発生数が非妊婦に比べ相対的に多くなっていること、帝王切開分娩を必須としている施設が約 10%に存在していることがわかった。尖圭コンジローマ、HPV6/11 不顕性感染が生殖年齢女性に与える影響の大きさを示すこととなった。

A. 研究目的

我々はヒトパピローマウイルス（HPV）に注目し、感染症として発症する尖圭コンジローマと子宮頸癌の必要条件であるハイリスク型 HPV 感染（HR-HPV）について検討してきた。これまでの研究から尖圭コンジローマの原因である HPV6/11 感染が不顕性感染しうること、不顕性感染も含め妊娠した場合に母子感染症を発症しうること、HPV6/11 に感染している女性は HR-HPV 感染のリスクが高いことを示してきた。これによって HPV 感染とその感染症の実態把握を行ってきた。しかし、これは都内近郊の医療機関でのサンプリングによる結果であった。そこで、本年度は産婦人科医を対象として、全国規模のアンケート調査を用いて、尖圭コンジローマ（以下、コンジローマ）とコンジローマ合併妊娠の頻度、管理について全国実態調査を行うこととした。これによって、コンジローマが生殖可能年齢に与える影響について産科、婦人科の立場として現状を把握し、これを今後の啓発ツールにすることを目的とした。

B. 研究方法

日本産科婦人科学会の女性ヘルスケア委員会内にある、本邦における産婦人科感染症実態

調査小委員会（小委員長：深澤一雄、委員：岩破一博、川名 敬、大槻克文、野口靖之）によって企画、立案され、日本産科婦人科学会によって実施された「性感染症による母子感染と周産期異常に関する実態調査」である。

目的としては、性感染症のなかで、性器クラミジア感染症、淋菌感染症、尖圭コンジローマ、性器ヘルペス、梅毒に関して、母子感染と周産期異常に着目し、新生児管理も含めた実態調査を行うことを目的とした。これらの感染症に対する診断方法について調査し、母子感染については感染病理やハイリスク因子を明らかにし、その予防や治療法の確立を目指して、新生児管理も含めてアンケート調査を行った。

日本産科婦人科学会の研修施設（研修基幹施設）628 施設を対象として、「性感染症による母子感染と周産期異常に関する実態調査」と題するアンケート調査を送付依頼した。2015 年 1～12 月の 1 年間のデータを回収集積し各感染症の診断法、治療法等を解析した。アンケート調査および回答は web 上で行った。

倫理面への配慮：日本産科婦人科学会の研究倫理委員会の承認のもとで、本実態調査は施行された。アンケートは研修基幹施設の産婦

人科責任者に対して行われ、個人情報扱っていない。

C. 研究結果

研修施設 628 施設中、257 施設（回収率 41%）より回答を得た。これらの施設からの分娩総数は 144,427 件（施設別 0~3403 件/年、年間 400 件台が 38 施設で最多）となった。

（1）発生数について

2015 年の STI 発生数を見ると、本邦から報告されている発生数と同じ順番（クラミジア>性器ヘルペス>尖圭コンジローマ>淋菌感染症）であり、その発生数の比もほぼ同等であることから、本調査が国内の実態をある程度反映していると考えた。

約 144,000 分娩に対して、妊娠中の STI 発生数は、クラミジア>尖圭コンジローマ>淋菌感染症>性器ヘルペス となっており、非妊時と順位が逆転している。尖圭コンジローマ合併妊婦が多くなっていることが窺える。

（2）治療法について

クラミジア、淋菌、ヘルペスは、非妊時と妊婦で治療法に違いはないが、尖圭コンジローマは妊婦に対しては外科的治療のみとする頻度が高く、イミキモドクリームの使用を控えていることがわかる。妊婦に対するイミキモドクリームが適正に使用されている。

淋菌感染症に対して、セフトリアキソンが主体であるが、15%程度はアジスロマイシンを、10%弱はペニシリン系を使用している。

（3）分娩様式について

性器ヘルペス、尖圭コンジローマについては分娩時（産道）感染を予防するための選択的帝王切開が考慮されている。

尖圭コンジローマで、経膈分娩で良いと考える施設は 15%に留まっている。

クラミジア、淋菌感染症では治療されていることもあり、ほぼ経膈分娩である。

D. 考察

今回の結果のうち、最も注目すべきは、コンジローマ合併妊娠の頻度とその管理である。約 14.5 万人の妊婦のうち約 300 例のコンジローマが発生していることがわかった。本邦におけるコンジローマ合併妊婦の実態調査は初

めてであり、この結果では、産科では、性器クラミジアに次いでコンジローマが多かった。婦人科（一般女性）の発生数と順位が逆転していた。周産期においては、性器ヘルペスとその後の新生児ヘルペスが以前から注目されているが、性器ヘルペスよりもコンジローマ合併妊娠の方が 10 倍近い多い。これまでの我々の検討でも妊娠中に不顕性感染の HPV6/11 からコンジローマが発生する頻度が高いことを報告しており、今回の全国調査からも妊婦では不顕性感染からコンジローマ発生しやすいことが示唆された。

次に、コンジローマ合併妊婦の分娩様式として約 10%が選択的帝王切開を選択し、約 70%が選択的帝王切開を考慮している。これはコンジローマ合併妊婦から生まれた児では、145 人に 1 人が再発性呼吸器乳頭腫（RRP）を発症し、その原因が分娩時産道感染であると言われているためである。経膈分娩を回避することを産科医が考慮している。

米国 CDC のガイドラインでは、コンジローマ合併だけでは帝王切開分娩する必要はないと記載されている。性感染症学会の診断・治療ガイドラインでもそれを引用しているが、国内の現状とはギャップがあることがわかった。

E. 結論

今回の全国調査は、産婦人科学会の研修基幹施設を対象として実施されたが、少なくとも約 14 万件の分娩に対して、300 余例のコンジローマ合併妊婦がおり、一般的な生殖可能年齢のコンジローマの罹患率 10 万対で 30-100 例程度よりも高いことがわかった。不顕性感染の感染者が妊娠によってコンジローマを発症したと考えられ、母子感染の観点からコンジローマの啓発が必要であると考えられた。また、そのためのツールとして、4 価 HPV ワクチンの普及が急務である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- （1）川名 敬、産婦人科感染症の最前線～II. 性感染症、尖圭コンジローマ、産婦人科の実際、第 65 巻、第 13 号 pp1763-1767, 2016 年

2. 学会発表

- (1) Kawana K, STIs in Pregnancy, Human papillomavirus infection in pregnancy, International Union of Sexually Transmitted Infection (IUSTI), Asia-Oceania Conference, Okayama, 2016. 12.1
- (2) K. Kawana, A. Taguchi, K. Adachi, D. Maeda, S. Mori, I. Kukimoto, T. Iwata, A. Mitsuhashi, Detection of HPV L1 gene expression in cervical exfoliated cells from CIN patients by RT-PCR using consensus primers, International Papillomavirus Conference, Cape Town, South Africa, 2017. 3. 2
- (3) 川名 敬、産婦人科における話題のウイルス疾患、新潟産科婦人科感染症研究会、新潟、2017.2.11
- (4) 川名 敬、性感染症によって発症しうる母子感染症～新たな脅威～、第 29 回日本性感染症学会、岡山、2016.12.4
- (5) 川名 敬、外陰疾患・性感染症のピットフォーラム、鴨和感染症フォーラム、京都、2016.10.29

H. 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

平成28年度 荒川班班会議発表
2017.3.11

性感染症による母子感染の全国実態調査と 産婦人科から見た尖圭コンジローマの感染実態

川名 敬

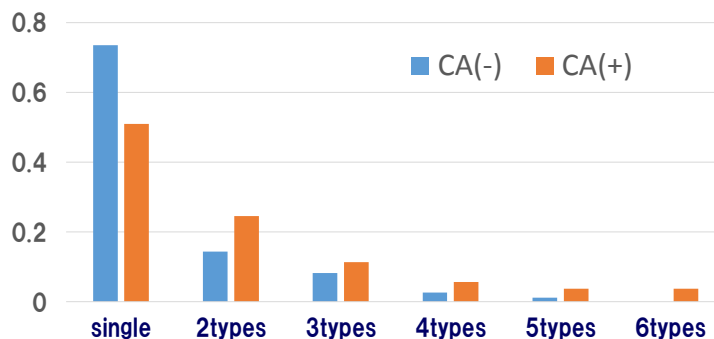
日本大学医学部
産婦人科学系産婦人科学分野主任教授



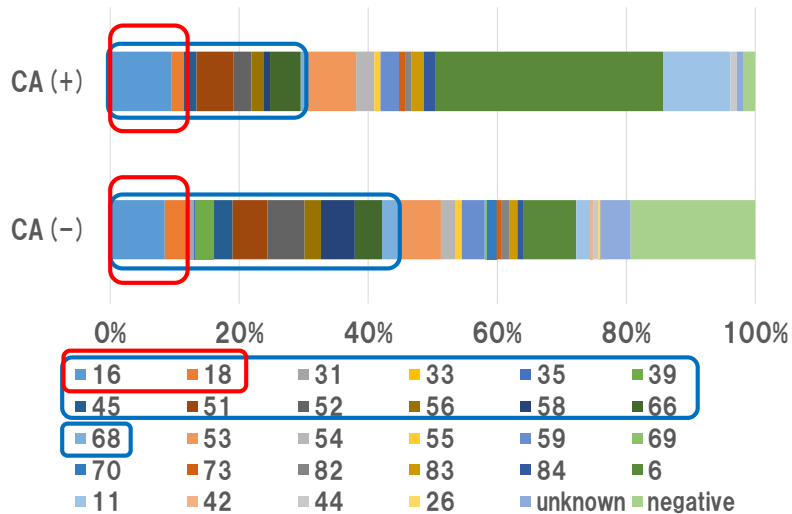
CAの有無とHPV陽性率

	コンジローマ (-)	コンジローマ (+)
HPV-positive	297例/411 (72.3%)	51例/53 (96.2%)
HPV-negative	114例/411 (27.7%)	2例/53 (3.8%)
コンジローマタイプ	68例/411 (16.5%)	49例/53 (92.5%)

CAの有無と重複感染率



CAの有無とハイリスクタイプ分布



日本産科婦人科学会 女性ヘルスケア委員会 「本邦における産婦人科感染症実態調査」小委員会

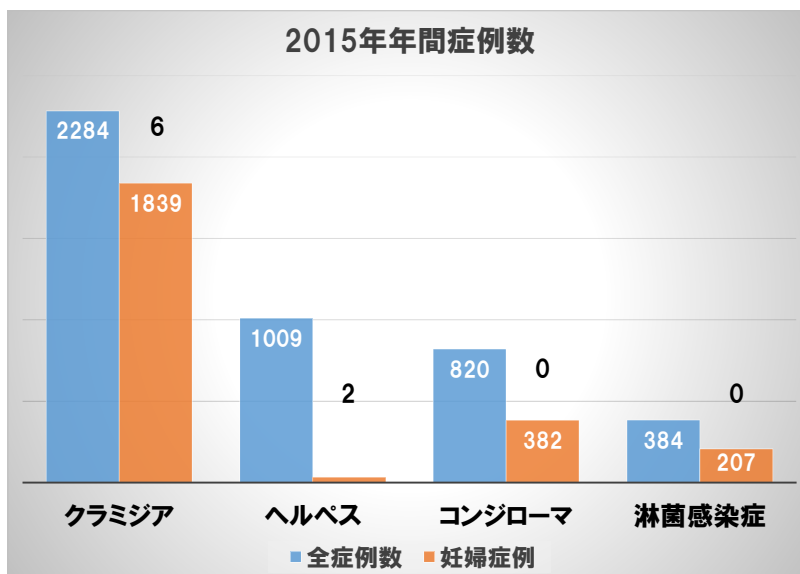
性感染症による母子感染と周産期異常に関する 実態調査

調査方法: Webアンケート
 調査対象: 全国の産婦人科基幹施設
 対象数: 628 施設
 回答数: 257 施設 (回収率 41%)

分娩総数: 144,427 件 (全国分娩数の1/7)

性感染症学会のガイドラインを知っている : 58%

4大性感染症の発生数、妊婦合併数、母子感染症数



妊婦健診における 性器クラミジア・淋菌感染症のスクリーニング

性器クラミジア

スクリーニング: 237/257 (92%)

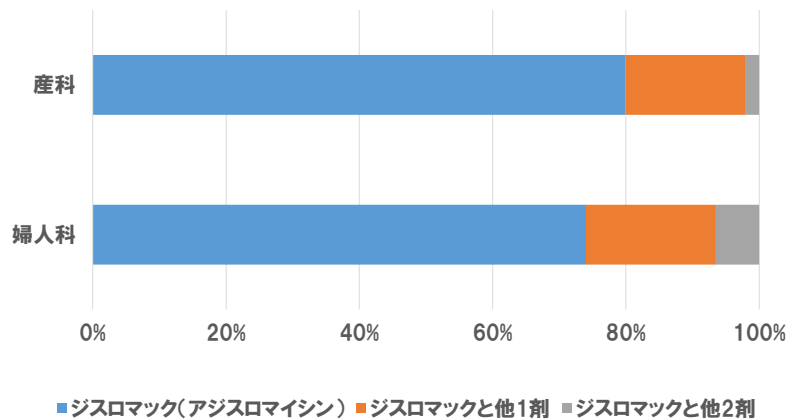
随時: 18 / 257 (7%)

淋菌感染症

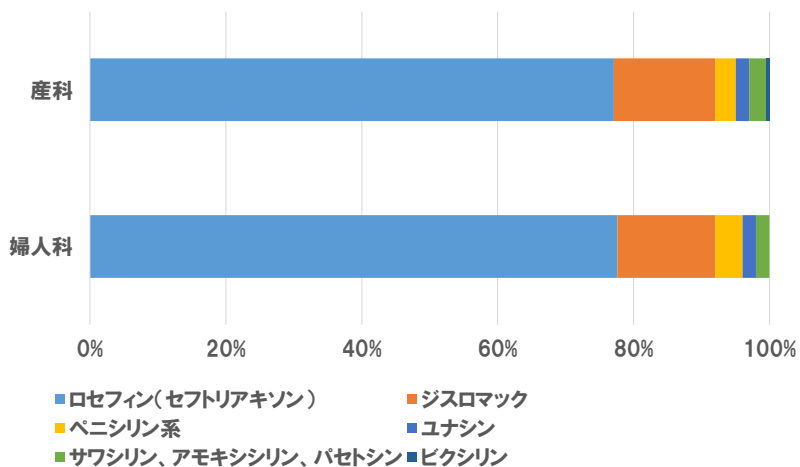
スクリーニング: 39 / 257 (15%)

随時: 218 / 257 (85%)

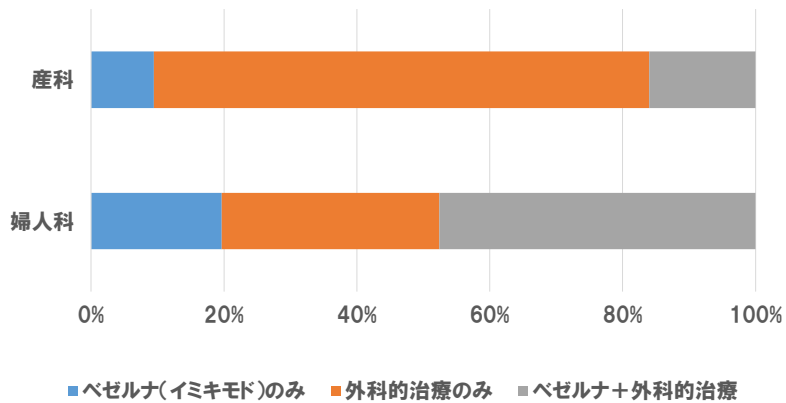
性器クラミジアに対する治療法 非妊娠女性(婦人科) vs 妊婦(産科)



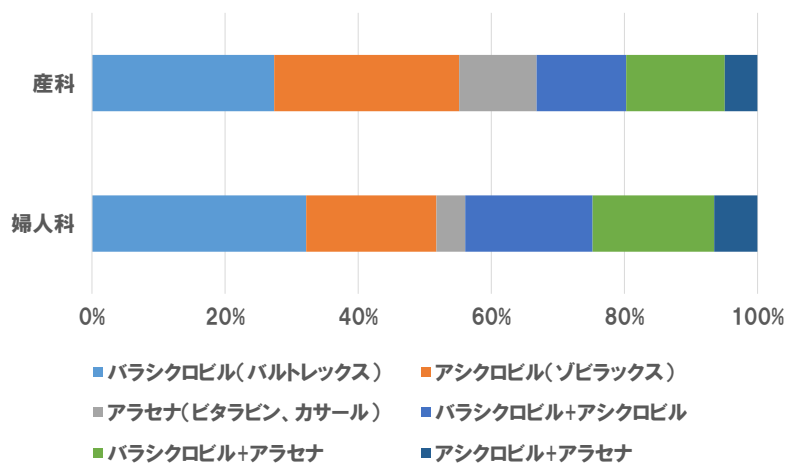
淋菌感染症に対する治療法 非妊娠女性(婦人科) vs 妊婦(産科)



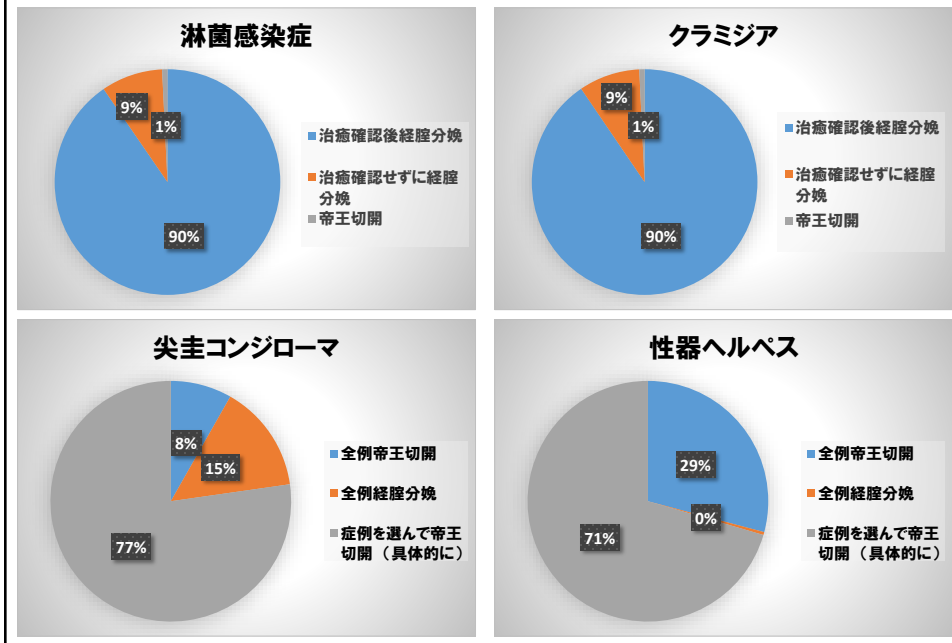
尖圭コンジローマに対する治療法 非妊娠女性(婦人科) vs 妊婦(産科)



性器ヘルペスに対する治療法 非妊娠女性(婦人科) vs 妊婦(産科)



4大性感染症合併妊娠における分娩様式



小 括 1

(1) 発生数について

- 2015年のSTI発生数を見ると、本邦から報告されている発生数と同じ順番(クラミジア>性器ヘルペス>尖圭コンジローマ>淋菌感染症)であり、その発生数の比もほぼ同等でありことから、本調査が国内の実態をある程度反映していると考えた。
- 約144,000分娩に対して、妊娠中のSTI発生数は、クラミジア>尖圭コンジローマ>淋菌感染症>性器ヘルペス となっており、非妊時と順位が逆転している。尖圭コンジローマ合併妊婦が多くなっていることが窺える。

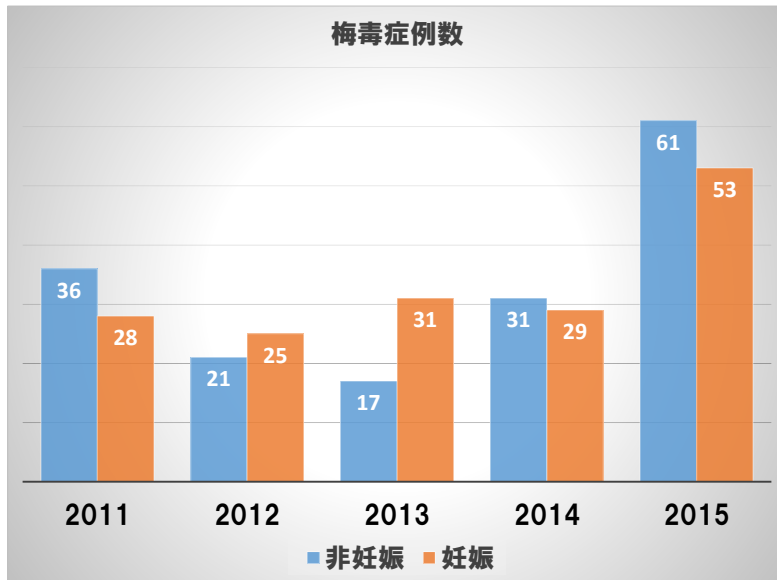
(2) 治療法について

- クラミジア、淋菌、ヘルペスは、非妊時と妊婦で治療法に違いはないが、尖圭コンジローマは妊婦に対しては外科的治療のみとする頻度が高く、イミキモドクリームの使用を控えていることがわかる。妊婦に対するイミキモドクリームが適正に使用されている。
- 淋菌感染症に対して、セフトリアキソンが主体であるが、15%程度はアジスロマイシンを、10%弱はペニシリン系を使用している。

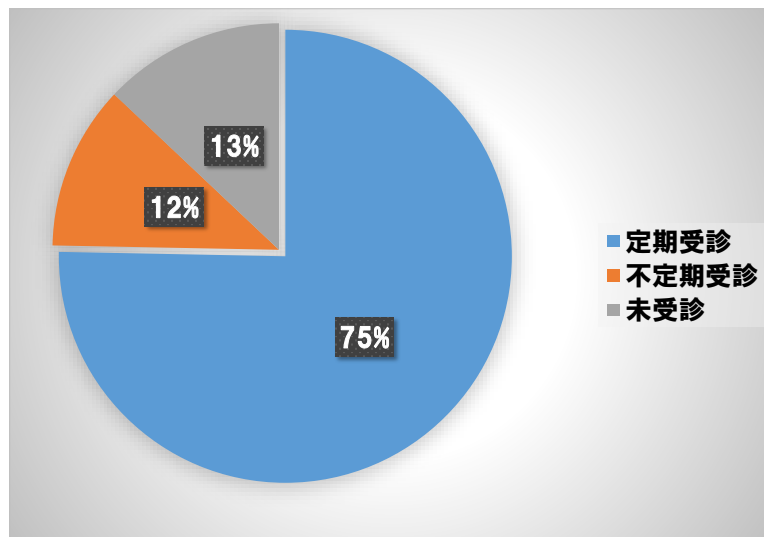
(3) 分娩様式について

- 性器ヘルペス、尖圭コンジローマについては分娩時(産道)感染を予防するための選択的帝王切開が考慮されている。
- 尖圭コンジローマで、経膣分娩で良いと考える施設は15%に留まっている。
- クラミジア、淋菌感染症では治療されていることもあり、ほぼ経膣分娩である。

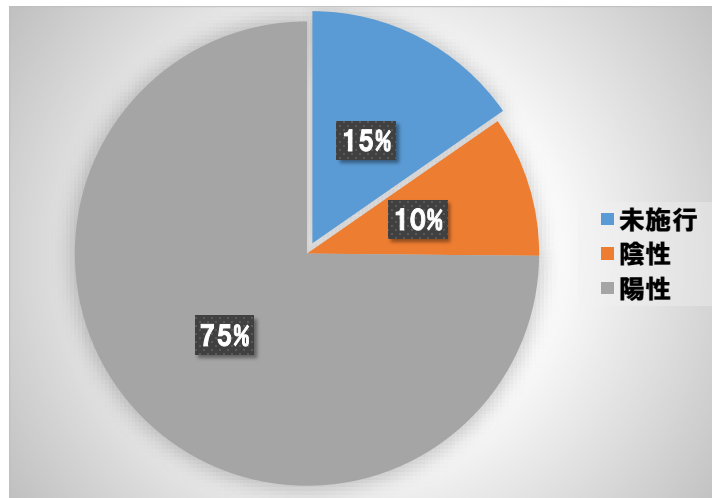
梅毒発生数の年次推移 非妊娠女性 vs 妊婦



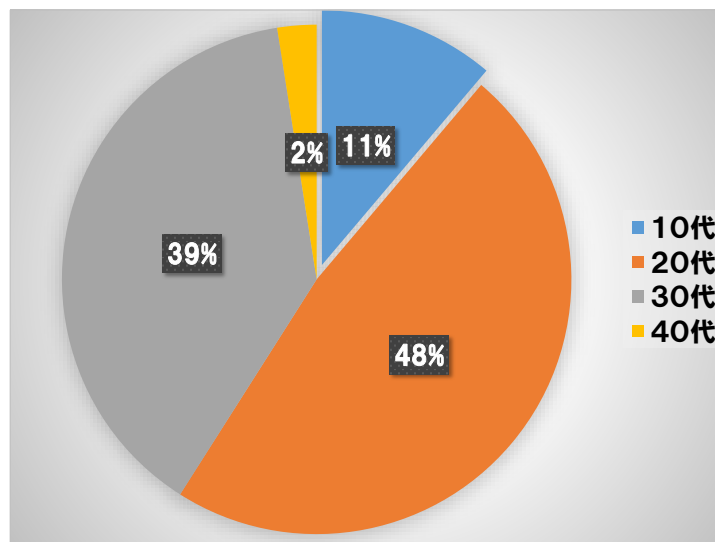
妊娠梅毒と未受診妊婦



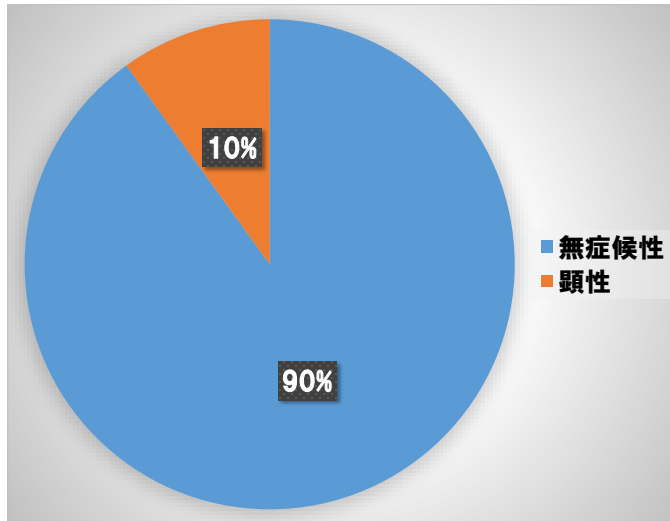
妊娠初期スクリーニングの有無



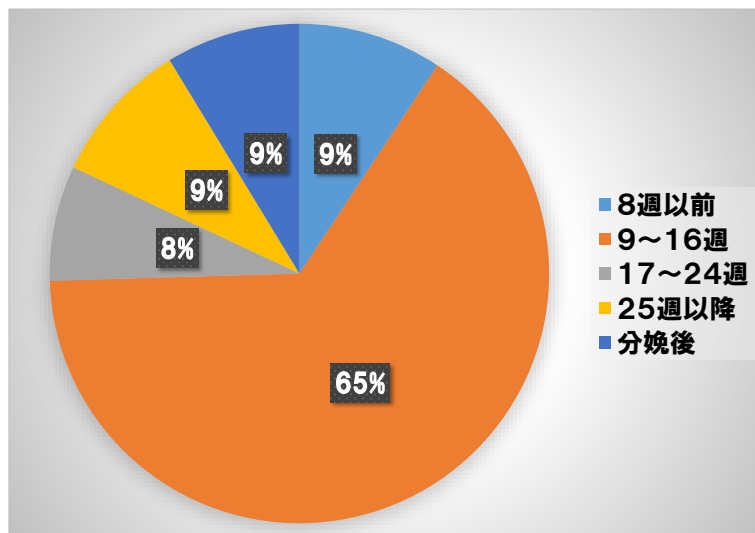
妊娠梅毒の年齢分布



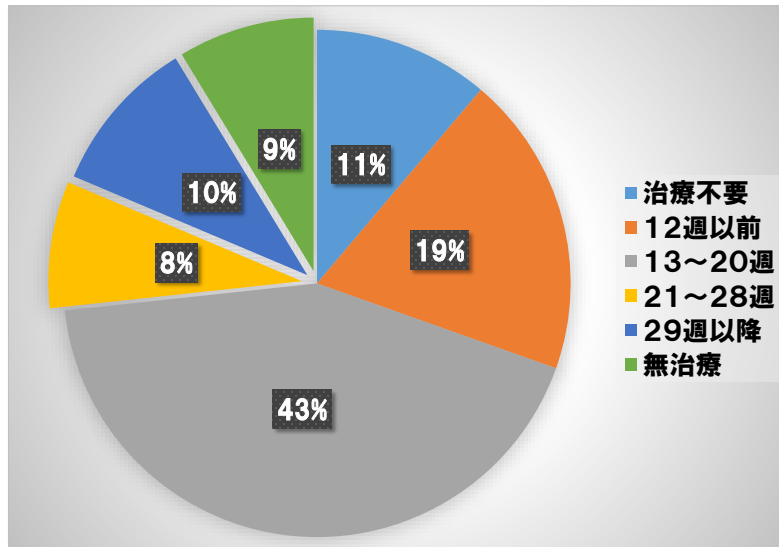
妊娠梅毒の症候性 vs 無症候性



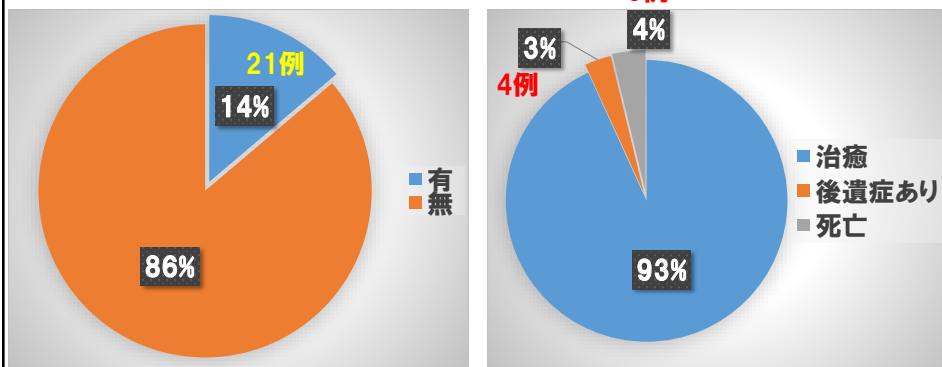
妊娠梅毒と診断された妊娠週数



妊娠梅毒に対する治療開始時期



先天梅毒症例の予後 (2011-2015の5年間で)



小 括 2

(1)発生数について

- 2015年にむけて、妊婦、非妊婦ともに梅毒に発生は増加している。
- 約144,000分娩に対して、妊娠中の梅毒発生数は、53例であり、5年前の約2倍になっている。

(2)患者背景について

- 梅毒合併妊婦の1/4が未受診か不定期受診妊婦である。いわゆる社会的ハイリスク妊婦が梅毒、先天梅毒のリスク因子であることが窺える。
- 年齢は、10代約10%、20代約50%であり、全体の6割を占めている。若年妊婦の比率が高い。

(3)症状、進行期について

- 顕性梅毒は10%のみであることから、妊娠中のスクリーニングが発見のためのキーであり、妊婦健診の励行が必須である。

(4)治療、予後について

- 先天梅毒は、2011-2015年の間に21例発生しており、梅毒合併妊婦の約15%であった。診断、治療のタイミングが妊娠後期、分娩後の症例も約1/4であり、死亡例・後障害児も10%弱であった。