

尖圭コンジローマ

—その他の性器ヒト乳頭腫ウイルス感染症を含む—

はじめに

尖圭コンジローマは、性器へのヒト乳頭腫ウイルス (human papillomavirus: HPV) 感染症で、大部分が性交あるいはその類似行為で感染する。HPV は、接触により、皮膚や粘膜の微小な傷から侵入し、基底細胞を含む分裂可能な細胞に感染する。感染後、視診で観察できるまでに3週～8か月(平均2.8か月)を要するので、感染機会を特定できないことも多い¹⁾。感染部位は、外陰部、肛門、肛門内、尿道口、膣、子宮頸部にみられ、それらに乳頭状腫瘍が多発する。

尖圭コンジローマは、HPV6型あるいは11型の感染によるが、ときに皮膚型のHPVによる疣贅が外陰部にみられることもある。このほかに、主としてHPV16型の感染によるボーエン様丘疹症、性器Bowen病がある。

尖圭コンジローマは、感染症法では五類感染症の定点報告の疾患である。

また、臨床症状は認め難いが、核酸検査を行うと、子宮頸部から、子宮頸癌や外陰癌と関連がみられるHPV16型をはじめとする高リスク型のHPVが検出されることがある。

HPVは、現在100種類以上の遺伝子型に分類されており^{2),3)}、その中で性器病変あるいは性器から検出される型は40種類以上に及ぶ。

この中で子宮頸癌の高リスク型としては、HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68、73、82型が、中間リスク型としてHPV26、53、66型があり、低リスク型には、HPV6、11、40、42、43、44、54、61、70、72、81、89型がある⁴⁾。

我が国で子宮頸癌での検出頻度が高く(2%以上)、特にリスクが高いのは、HPV16、18、31、33、35、52、58である。

症状

1) 尖圭コンジローマ

男性では、陰茎の亀頭、冠状溝、包皮内外板、陰囊、

女性では、大小陰唇、会陰、膣前庭、膣、子宮頸部、また、男女の肛門、肛門内や尿道口に好発する。乳頭状、鶏冠状の外観を呈し、淡紅色ないし褐色で、ときに巨大化する。肛門内の尖圭コンジローマは、同性愛者の肛門性交によることが多い。

一般に自覚症状はないが、大きさや発生部位などにより、疼痛や痒痒がみられることもある。

2) ボーエン様丘疹症

尖圭コンジローマと同様に外陰部に生ずるHPV感染症として、ボーエン様丘疹症 (bowenoid papulosis) がある。褐色ないし黒褐色の直径5mm大までの扁平隆起性小腫瘍が多発する疾患である。自然治癒がみられるなど、良性の経過をたどるが、組織学的には表皮細胞の異型性、異常角化がみられ、表皮内癌であるBowen病の組織像と区別がつかない。主にHPV16型の感染による性感染症である。エイズ患者や臓器移植後などの免疫抑制状態の患者に多い。

3) 性器Bowen病

外陰部、肛門にみられるBowen病は、紅色ないし褐色のピロード状局面としてみられ、紅色肥厚症 (erythroplasia Queyrat) とも呼ばれ、HPV16型などの高リスク型HPVが検出されることが多い。手術的切除が必要である。

4) 子宮頸部のHPV感染症

子宮頸部はHPVの標的臓器で、同部に単独で発症することが多いが、外陰部の尖圭コンジローマの約40%では子宮頸部にも病変を合併する。低リスク型HPVの感染では、乳頭腫状の病変を形成することがあるが、中間型、高リスク型HPVに感染すると、扁平な病変を形成する。この病変と子宮頸癌は一連の病変で、徐々に悪性度を増し、最終的には癌に至る前癌病変とされる。その組織形態の異型(極性の消失、多形性、核クロマチンの増量、核分裂像など)や細胞の分化異常の程度によって異形成(CIN: Cervical Intraepithelial Neoplasia)としてGrade 1、2、3分類されている。上皮内癌もCIN3に含

まれる。

診断

臨床症状により診断は可能であるが、病巣範囲を決定するには、腔内や子宮頸部では3%酢酸溶液、外陰部では5%酢酸溶液で処理後、コルポスコピーまたは拡大鏡で観察する。また、肛門のものでは、肛門鏡で内部を観察することも重要である。

診断が不確実なとき、通常の治療に反応しないとき、治療をしても悪化するとき、患者に免疫不全があるとき、色素沈着がみられるとき、硬結や潰瘍がみられるような場合には、生検して組織診断を行う。病理組織学的には、軽度の過角化、舌状の表皮肥厚、乳頭腫症がみられる。表皮突起部位の顆粒層に濃縮した核と細胞質が空胞化した空胞細胞（コイロサイトーシス）がみられる。

病原体を検出するには核酸検出法があり、その方法として、Hybrid Capture (HC II) 法と PCR (polymerase chain reaction) 法がある。HC II 法では、低リスク型(6、11、42、43 型)と高リスク型(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68 型)の HPV を判別できる。遺伝子型を判定するには、DNA チップ法などがある。PCR 法は高感度のため、過剰診断に注意する必要がある。

治療

本邦では液体窒素による凍結療法、電気焼灼、レーザー蒸散などの外科的切除と、2007 年 12 月に保険適用となった外用薬のイミキモドクリーム（ベセルナクリーム 5%[®]）^{5),6)} が用いられる。しかし、すべての尖圭コンジローマを確実に治療できる絶対的な治療法はない。また、治療の時点で、観察できるものすべてを除去しても、既に他の部位に感染していることがあるので、数週間の間隔で繰り返し治療を行う必要がある⁷⁾。

「ファーストライン」

・凍結療法

液体窒素を含ませた綿棒を疣贅に押し当て、凍結壊死させる。

1～2 週ごとに繰り返す。

・イミキモド 5% クリーム（ベセルナクリーム 5%[®]）の外用

外性器または肛門周囲の疣贅に対し、隔日で週 3 回、就寝前に塗布し、6～10 時間後の起床時に石鹸で洗い流す。ただ消失までは比較的時間を要し、16 週まで継続する。作用機序は局所でのサイトカイン産生促進による HPV 増殖抑制作用および細胞性免疫応答の賦活化による HPV 感染細胞障害作用によるため、局所の紅斑などの副作用が高頻度に認められるが、その程度はほぼ許容範囲である。

・80～90%の三塩化酢酸または二塩化酢酸などの外用

試薬であるこれらは塗布直後に組織が白変壊死するため、その用法には注意が必要で、過剰に塗布した場合は直ちに洗浄して中和させなければ潰瘍となる。1 週ごとに繰り返す。

・電気焼灼法

電気メスなどで切除する。局所麻酔が必要で組織傷害の程度が比較的に強いいため、瘢痕形成の可能性がある。

「セカンドライン」

・レーザー蒸散術

炭酸ガスやホルミウムレーザーにて蒸散を行う。局所麻酔が必要であるが、傷害深度は非常に浅いため術後の患者負担は軽い。また、酢酸処理後白変した平坦な感染部位の蒸散も可能である。

・インターフェロンの局所注射

特に難治性の場合に考慮するが、保険適用ではない。いずれにしても、完全に治癒しない場合には、治療方法を変えたり、種々の方法を組み合わせて治療する。

なお、諸外国では 10～25%のポドフィリンアルコール溶液および、0.5%ポドフィロックス溶液またはゲルの外用薬が用いられているが、我が国では発売されていない。

ボーエン様丘疹症は尖圭コンジローマに、性器 Bowen 病は皮膚の Bowen 病に、準じた治療を行う。

子宮頸部の HPV 感染症では、一般に CIN1 は経過観察、CIN2 は経過観察が可能だが、治療することもある。CIN3 はレーザー蒸散、切除など、何らかの治療が推奨される。

治癒の判定

視診、特に酢酸処理後、コルポスコピーや拡大鏡による観察によって治癒判定する。しかし、その時点で既に他の部位に感染している可能性もあり、最低 3 か月は再発がないことを確認する必要がある。

追跡

視診上治癒しても、3 か月以内に約 25%は再発する。パートナーからの再感染よりも、再発の方が多いとされている。

尖圭コンジローマでは、パートナーも、本人と同時に罹患していることが多い。現在は症状がみられなくても、数か月後に新たに発症する危険性が高いので、パートナーの十分な追跡が必要である。

子宮頸部 HPV 感染症の追跡

高リスク型 HPV が検出された場合には、子宮頸癌や外陰癌などの発生をみる可能性があるので、注意深い観察が必要である。女性の場合、異形成の程度に応じて細胞診により追跡を行う。

予防

剥離した上皮とともに、ウイルスは、他の部位や他人に感染する。予防として、コンドームの使用が大切である。しかし、広い範囲に感染がある場合は、コンドームだけで完全に予防することはできない。特に外陰部に皮膚炎のあるものは、容易に感染を受けやすい。

コメント

- 1) 尖圭コンジローマは、稀に幼児に認められ、性的虐待との関係が議論されている。
- 2) 妊婦の尖圭コンジローマは、産道で感染し、児に尖圭コンジローマや多発性喉頭乳頭腫がみられることがある。したがって、産道感染を避けるべく帝王切開分娩が考えられるが、母子感染の頻度が低いことから、小さい尖圭コンジローマが外陰に認められても帝王切

開の適応にはならない。腔内に多発性の病巣が認められたり、経膈分娩に支障を来すほど大きい場合は帝王切開が考慮される。

- 3) 尖圭コンジローマの中には、稀に両親や医療従事者の手指や器具などを介して、性感染症以外の感染経路により感染したと考えられる例がある。
- 4) 尖圭コンジローマは、他の性感染症を合併していることに注意しなければならない。特に HIV 感染者/エイズ患者の尖圭コンジローマは多発し、難治例が多く、しかも HIV 非感染者に比べると、病変中の HPV 量が多いという報告がある⁸⁾。
- 5) 子宮頸癌の 90%以上から、前癌病変である異形成の 95%以上から、HPV-DNA が検出されている。また、高リスク型 HPV は近年若年女性からの検出が多くなっている。しかしながら、高リスク型 HPV は正常婦人からも 5~10%に検出されることも判明していて、HPV の感染だけで子宮頸癌が発生することはないと考えてよい。現在、HPV は子宮頸癌の発生において最重要な因子ではあるが、それ以外の発癌に関連するいくつかの因子が必要であると考えられている。*in vitro* の実験でも、HPV のみで細胞の不死化は起きるが、それだけでは *in vitro* で癌化はしないことから、このことは推察される。HPV 感染者にどのような因子が加わると異形成となり、さらに子宮頸癌になるのかについては、現在研究が進行中である⁹⁾。
- 6) 最近、子宮頸癌の予防に効果的である 16、18 型 HPV ワクチンが諸外国で既に承認され、現在本邦でも 2 種のワクチン (Gardasil, Cervarix) が申請中である^{10),11)}。Gardasil は 6 型、11 型 HPV ワクチンも含んでいる¹²⁾。

文献

- 1) Drake, L.A., et al.: Guidelines of care for warts: Human papillomavirus. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 32: 98-103, 1995.
- 2) 川島 眞: ヒト乳頭腫ウイルス感染症 (Ⅱ). *西日本皮膚*, 55: 928-935, 1993.
- 3) 川島 眞: ヒト乳頭腫ウイルス感染症 (Ⅲ). *西日本皮膚*, 55: 1086-1091, 1993.
- 4) Munoz, N., et al.: Epidemiologic classification of

- human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N. Engl. J. Med.*, 348 : 518-527, 2003.
- 5) 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. *日性感染症会誌*, 18 : 134-144, 2007.
- 6) Sauder, D.N., et al. : Topical imiquimod 5% cream as an effective treatment for external genital and perianal warts in different patient. *Sex. Transm. Dis.*, 30 : 124-128, 2003.
- 7) Center for diseases control and prevention (CDC) : Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR*, 55 : 59-65, 2006.
- 8) Friedman, H.B., et al. : Human papillomavirus, anal squamous intraepithelial lesions, and human immunodeficiency virus in a cohort of gay men. *J. Infect. Dis.*, 178 : 45-52, 1998.
- 9) 笹川寿之：ヒトパピローマウイルス（HPV）に対する免疫と子宮頸癌. *日性感染症会誌*, 18 : 12-19, 2007.
- 10) Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C., et al. : Efficacy of a bivalent L1. virus like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women : a randomised controlled trial, *Lancet*, 364 : 1757-1765, 2004.
- 11) Joura E.A., et al. : Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions : a combined analysis of three randomized clinical trials. *Lancet*, 369 : 1693-1702, 2007.
- 12) Miura S, Matsumoto K, Oki A, et al. : Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer*, 119 : 2713-2715, 2006.