臨床研究 I

肛門部尖圭コンジローマ症例の HPV タイプについての検討

指山 浩志¹⁾ 辻仲 康伸¹⁾ 浜畑 幸弘¹⁾ 松尾 恵五¹⁾ 堤 修¹⁾
 中島 康雄¹⁾ 高瀬 康雄¹⁾ 赤木 一成²⁾ 新井 健広¹⁾ 田澤 章宏¹⁾
 星野 敏彦¹⁾ 南 有紀子¹⁾ 角田 祥之¹⁾ 北山 大祐¹⁾

東葛辻仲病院肛門科¹⁾, アルト新橋クリニック肛門科²⁾

肛門部尖圭コンジローマ症例を HPV タイプにより分類し、疫学的、臨床的違いの有無について検討した。液相ハイブリダイゼーション法により HPV のハイリスク型、ローリスク型の有無を調べた 166 症例を HPV タイプ (ハイリスク : H ローリスク : L 陽性 + 陰性 -) で分類すると、H+L+型 39 例、H+L-型 2 例、H-L+型 97 例、H-L-型 28 例であった。H+L+型は男性が多く、H-L-型は女性が多く年齢層が高いという傾向があった。居住地では、千葉北西部で H- 症例、東京都内で H+ 症例が多く、疫学的違いがある可能性が考えられた。肉眼型では、H-L-型で散在型が多く臨床的な違いのある可能性も示唆された。HIV 陽性例は H+L+型 7 例、H+L-型 1 例、H-L+型 2 例にみられ H+ 症例で高率であった。術後の再発率は全体として 33% であるが、HIV 陽性例では 67% と高く、免疫抑制状態が再発に関連すると考えられた。

索引用語：尖圭コンジローマ，ヒトパピローマウイルス，液相ハイブリダイゼーション

はじめに

ヒトパピローマウイルス (Human papilloma virus : HPV) は子宮頸癌の発癌に関与しているばかりでなく、尖圭コンジローマの原因ともされている。HPV は子宮頸癌における発癌性からハイリスク型、ローリスク型に分類されており、尖圭コンジローマには主にローリスクタイプである HPV6 型、11 型が関与しているといわれているが、ハイリスク型 HPV が検出されるという報告もある¹⁾。近年液相ハイブリダイゼーション法により、簡便に HPV のハイリスク型、ローリスク型の検出ができるようになった²⁾。そこで今回、われわれは肛門部尖圭コンジローマ症例において、HPV のハイリスク、ローリスク型の関与を調べ、検出される HPV タイプにより分類し、疫学的、臨床的な違いがあるのかどうかについて検討を行った。

対象および方法

2002 年 2 月から 2008 年 9 月までに東葛辻仲病院および分院であるアルト新橋クリニックにおいて肛

門部尖圭コンジローマと診断した 166 症例を対象とした。

対象症例について、綿棒を使い肛門部コンジローマを擦過することにより、ぬぐい液を採取した。その標本について、液相ハイブリダイゼーション法 (ハイブリッドキャプチャー II 法 : hc2)²⁾ により、HPV のハイリスク型、ローリスク型を調べた。hc2 ではハイリスク型として HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 型を、ローリスク型として HPV 6, 11, 42, 43, 44 型を検出対象としている。

また、対象症例について男女比、年齢分布、患者の居住地、肉眼型、再発率、自然軽快例、悪性化例、HIV 陽性率につき検討した。

患者の居住地は、本院のある千葉北西部と分院のある東京都内に大きく分け、東京都内は都内全域を対象とし、千葉県内と茨城県南部の常磐線沿線地域を千葉北西部と定義した。肉眼型はコンジローマの肉眼型を散在型と集簇多発型と分類し、散在型は 5 個以下の小結節、肛門管病変なし、集簇多発型は散在型以外の病変と定義し検討した。再発については、手術後当院外来で再発を確認しえた症例を再発例と

し、再発期間については 6 カ月以内を短期再発、7 カ月以降を長期再発として検討した。HIV については、採血を施行し、蛍光酵素免疫測定法で検索した。有意差検定には χ^2 乗検定、Fisher の正確検定、Fisher の ANOVA 法を用いた。

結 果

1. HPV タイプと男女比、平均年齢

肛門部尖圭コンジローマ症例、166 症例の男女比は男性 111 例、女性 55 例であり、年齢分布は 19~72 歳で平均 37.3 歳であった。hc2 による HPV タイプの検出の有無（ハイリスク：H ローリスク：L 陽性+ 陰性-）で分類すると、H+L+型 39 例（23%）、H+L-型 2 例（1%）、H-L+型 97 例（58%）、H-L-型 28 例（17%）であった。男女比は、全体では男性 67%、女性 33% であったが、H+L+型で男性比率が 79% と高く、H-L-型は女性比率が高い（50%）傾向があったが、有意差はなかった

表 1 HPV タイプと男女比、平均年齢

HPV type	症例数 (%)			平均年齢 37.3
	男性 (n = 111)	女性 (n = 55)	全体 (n = 166)	
H + L +	31 (79)	8 (21)	39	34.0
H + L -	2 (100)	0 (0)	2	31.5
H - L +	64 (66)	33 (34)	97	36.2
H - L -	14 (50)	14 (50)	28	44.4*

* P < 0.01

表 2 HPV タイプと居住地域

HPV type	症例数 (%)	
	千葉北西部 (n = 78)	東京都内 (n = 51)
H + L +	14 (44)	18 (56)
H + L -	0 (0)	1 (100)
H - L +	47 (66)	24 (34)
H - L -	17 (68)	8 (32)

* P < 0.01

（表 1）。平均年齢は全症例では 37.3 歳だが、H-L-型で 44.4 歳と有意に高かった（P<0.01）。

2. HPV タイプと居住地域

居住地別の HPV タイプの割合について、本院のある千葉北西部と分院のある東京都内について比較すると、H+L+型、H+L-型、H-L+型、H-L-型の 4 群間では有意差を認めなかったが、H+型と H-型の 2 群で比較すると有意に千葉北西部で H-型が多く、東京都内で H+型が多かった（P<0.01）（表 2）。

3. HPV タイプとコンジローマ肉眼型

全体として散在型が 26%、集簇多発型が 74% であった。H-L-型では散在型が 50%、集簇多発型が 50% であり、H-L+型、H+L+型に対し有意に（それぞれ P<0.01 P<0.05）散在型が多かった（表 3）。

4. HPV タイプと再発率

コンジローマの手術後の再発率は全体として 33% であり、HPV タイプにより再発率に差は見られなかったが、有意差はないものの、H-L-型において長期再発の比率が高い傾向を示した（表 4）。

5. 自然軽快例、悪性化例

尖圭コンジローマの自然軽快例は 2 例みられ、それぞれ、手術待ちの 1 カ月、2 週間の間に自然軽快した。HPV タイプはいずれも H+L+型であった。また、病理学的検索をし得た症例 37 例のなかで、1

表 3 HPV タイプとコンジローマ肉眼型

HPV type	症例数 (%)	
	散在型 (n = 39)	集簇多発型 (n = 111)
H + L +	8 (21%)	30 (79%)
H + L -	0 (0)	1 (100)
H - L +	19 (20)	68 (80)
H - L -	12 (50%)	12 (50%)

散在型：5 個以下の小結節 肛門管病変なし

集簇多発型：散在型以外の病変

* : P < 0.01 ** : P < 0.05

表 4 HPV タイプと手術後再発率、再発期間

HPV type	再発例	手術例	再発率	再発期間	
				< 6M	7M <
H + L +	9 例	26 例	35%	7 例	2 例
H + L -	0	1	0	0	0
H - L +	23	68	34	20	3
H - L -	9	28	32	4	5
全体	41	123	33	31	10

例で悪性化例がみられた。悪性化症例は56歳女性で、HPVタイプはH-L-型、初回手術後5カ月で再発し、肉眼型は集簇型、最終病理所見はin situ squamous cell carcinoma (AIN-III)であった。

6. HIV陽性尖圭コンジローマ症例

HIV検索は92症例について施行した。HIV陽性例は10症例（10/92例、陽性率11%）あり、H+L+7/27例（26%）、H+L-1/1例（100%）、H-L+2/54例（4%）、H-L-0/9例（0%）、にみられH+症例において高い陽性率であった（表5）。居住地は東京都内が7例であった。散在型、集簇多発型の比率は1:1であった。当院で手術した症例は6例であり、4例で再発が見られ、再発率は67%と高い傾向を示した（表6）。

考 察

LorinczはHPVを子宮頸癌の発癌との関連性から3群に分類しており³⁾、6, 11, 42, 43型をローリスク型、31, 33, 35, 51, 52型を中間リスク型、16, 18, 45, 56型をハイリスク型としている³⁾。しかし、この分類における中間型のウイルス群は子宮頸癌においても

検出されており、hc2²⁾で検出されるHPVのハイリスク型は16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68型、ローリスク型は6, 11, 42, 43, 44型であるので、子宮頸癌のリスク分類では、Lorinczの中間、ハイリスク型がhc2におけるハイリスク型とされていることになる。

また、尖圭コンジローマは一般的にローリスク型である6, 11型HPVが関与しているといわれているが、今回の肛門部尖圭コンジローマの検討では悪性病変が合併していなくてもhc2でハイリスク型HPVが陽性の症例も少なからず認められた。さらには腔壁尖圭コンジローマにおいて擦過標本のPCRではHPV陽性率は60%、hc2の検出によりハイリスク型が45%、ローリスク型が31%、混合感染が16%と報告しており、尖圭コンジローマにおいてもハイリスク型HPV感染が無視できないことが報告されている⁴⁾。当院の検討でも、ハイリスク型の陽性率は28%であった。

陰茎部尖圭コンジローマから扁平上皮癌を発症することがあり、その陰茎癌組織からHPV16型が検出されていること、HPV16型、31型感染によるボーエン様丘疹がしばしば尖圭コンジローマと合併することから⁵⁾、尖圭コンジローマにおいてもハイリスク型HPVの感染による悪性病変の危険性を考えなければならない。実際、肛門管の扁平上皮癌においては、34~81%がHPV陽性であり、ハイリスク型の16, 18, 31, 33型が検出されることが報告されている^{6,7)}。

尖圭コンジローマから分離されるHPVはde Villiersら⁸⁾は6, 11, 42, 44, 51, 55, 58, 67型、新村⁹⁾は6, 11, 42, 44, 51, 54, 58, 67型、田中⁵⁾は6, 11, 41, 44,

表5 HPVタイプとHIV陽性率

HPV type	陽性例	検索例	陽性率
H + L +	7 例	28 例	25%
H + L -	1	1	100
H - L +	2	54	4
H - L -	0	9	0
全体	10	92	11

表6 HIV陽性尖圭コンジローマ症例

年齢	性	HPV 型	居住地	肉眼型	肛門管病変	治療と予後
24	M	H + L +	千葉	散在型	無	手術→5カ月無再発
46	M	H + L +	広島	散在型	有	手術→再発切除
40	M	H + L +	埼玉	集簇型	有	手術せず
35	M	H + L +	東京	集簇型	有	手術→6カ月再発
30	M	H + L +	東京	集簇型	有	状態悪く手術不能
27	M	H + L +	東京	集簇型	有	他院紹介
24	M	H + L +	千葉	散在型	無	手術→5カ月無再発
31	M	H + L +	東京	散在型	無	手術→1カ月再発→他院
34	M	H + L -	東京	集簇型	無	他院紹介
36	M	H - L +	東京	集簇型	有	手術→再発→手術せず
39	M	H - L +	東京	散在型	無	手術→7カ月無再発

再発率 4/6 (67%)

45, 52 型と報告し, 報告者により一定していない. 中国における報告の 5,247 例のメタアナリシス¹⁰⁾では, HPV の検出率が 84.2%, 6, 11, 40, 42, 43, 44 型が特異的分布とされており, 6, 11 型が 83% の症例に関与しているという結果であった. また, フランスの多施設大規模研究では¹¹⁾, 423 例の検討で HPV の検出率が 98.8%, 6, 11, 16, 51, 52, 66, 53, 31, 18, 68, 44, 54, 43, 58 型が単独検出され, 18, 40, 59, 39, 45, 56, 33, 70, 35, 42 型が混合感染として検出されている. 6, 11 型の感染は 84.5% で関与しているが, HPV6, 11 型の単独感染はそれぞれ 46.1%, 9.9% であり, 32% は複数の HPV が検出されている. この報告では, ハイリスクの HPV の検出率は 16, 18, 51, 31, 52 型をあわせると延べ 30% となり, 我々のデータとほぼ合致する. しかし, ウイルス感染は地域により違いがある可能性があり, 最終的結論は, より多くの地域での大規模スタディの結果をみる必要がある.

また, HPV は解剖学的部位により HPV 型が違っているとされており, 石田らは 68 例の陰部, 肛門部の尖圭コンジローマにおいて, 6 型, 11 型の関与が 90% にみられ, 6 型 11 型の比が 3 : 1 であったが, 男性肛門部については, 14 : 1 と 6 型の関与が多いとしている¹⁾. さらに, Nytray らは heterosexual の正常男性における肛門部において, 24.8% の HPV 感染を認め, そのうち 33.3% がハイリスク HPV (16, 18, 52 型) 残りはローリスク (6, 68, 84, CP6108 型) であったと報告している. 少数例も含めれば, 正常男性の肛門部からはハイリスク型は 16, 18, 52, 31, 45, 51, 59, 66 型, ローリスク型が 6, 68, 84, CP6108, 42, 53, 55, 61, 62, 67, 73, 81 型が検出されている¹²⁾. よって, 肛門部の尖圭コンジローマにおける HPV 感染を考える際には, 肛門部の HPV の不顕性感染の影響も考慮する必要がある.

また, hc2 においては, ハイリスク型とローリスク型の HPV による交差反応により偽陽性が出ることが報告されている. 今回の結果についてもローリスク型の交差反応でハイリスクの陽性反応が出ている可能性があり¹³⁾, それがハイリスク型の陽性率を上げている可能性も考えられる. この辺については, 実際の HPV のタイピングを行って確かめる必要があるだろう.

今回の検討では, HPV のハイリスク型, ローリスク型により 4 群に分類したが, 各群で男女比, 平均

年齢, 居住地に違いが見られ, 疫学的に違いがある可能性が示唆された. 特に H+ 症例で HIV 陽性例が多いことは, 同性愛者などの HIV 感染者の間に重複感染している可能性が考えられ, 疫学的にも興味深い. また, HIV 陽性のコンジローマ手術例に再発が多いことは免疫抑制状態が関連している可能性も考えられる. 一般に HIV 感染者などの免疫抑制状態では, HPV 関連の疾患が高率に起きると報告されており¹⁴⁾, HIV 陽性例において, ハイリスク HPV 感染の比率が上昇するという報告もある¹⁵⁾.

H-L-型については, 検出感度の問題による偽陰性の可能性と, hc2 がカバーしていないタイプの HPV の関与の可能性が考えられる. 前者については H-L-型は長期再発が多く, 肉眼型に散在型が多いということから, HPV のコピー数が少なく, 偽陰性となっている可能性が考えられる. 後者については, 報告例ではコンジローマから 2, 41, 55, 67 型 HPV も検出されており, その場合は HPV が感染していても H-L-型とされる可能性がある. いずれにせよ, H-L-型においても何らかの HPV が関与していると考えたほうが妥当である.

HPV 型とコンジローマの臨床像については, 従来 6 型と 11 型で違いは見られないとされている¹⁾. よって, 今回のデータでの H-L-の肉眼型の違いが HPV のタイプによるものか, コピー数によるものかは興味を持たれるところであり, 今後実際の HPV のタイピングを行い検討する予定である.

また, H+L+型に自然軽快例があり, H-L-型に悪性化例があったのは矛盾する現象で興味深い. 症例が少なく結論は出せないが, HPV 感染はあくまで発癌の一要素に過ぎず, 実際の発癌においては HPV の持続感染が必要となる¹⁶⁾. よって, 今回のデータのように, 1 ポイントの感染だけでその後の悪性化の評価をすることには慎重であるべきかもしれない.

結 語

肛門部尖圭コンジローマ症例を HPV ハイリスク, ローリスクの検出の有無で分類すると, それぞれに特徴が見られ, 臨床的, 疫学的に違いが見られる可能性がある. 今後, 更なる大規模な検索と, 個々の HPV タイプの同定により, HPV タイプによる尖圭コンジローマの臨床的, 疫学的違いを明らかに出来ると思われる.

文 献

- 1) 石田 卓, 石地尚興, 本田まりこ: 尖圭コンジロームのヒト乳頭腫ウイルス型分類と臨床, 組織学的検討. 皮膚科学会誌 98 (9): 899-912, 1988
- 2) Lorincz AT: Hybrid capture method for detection of human papillomavirus DNA in clinical specimens. Papillomavirus Rep 7: 1-5, 1996
- 3) Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, et al: Human papillomavirus infection of the cervix: Relative risk associations of 15 common anogenital types. Obstet Gynecol 79: 328-337, 1992
- 4) 辻 清, 中村靖司, 森 一郎ほか: 陰壁尖圭コンジロームにおけるヒトパピローマウイルス (HPV) 感染. 臨床病理 51 (2): 93-97, 2003
- 5) 田中正利: 性感染症 STD. 南山堂, 2008, p186-204
- 6) Holm R, Tanum G, Karlsen F, et al: Prevalence and physical state of human papillomavirus DNA in anal carcinomas. Mod Pathol 7 (4): 449-453, 1994
- 7) Ramanujam PS, Venkatesh KS, Co Barnett T, et al: Study of human papillomavirus infection in patients with anal squamous carcinoma. Dis Colon Rectum 39 (1): 37-39, 1996
- 8) de Villiers EM: Hybridization methods other than PCR: An update in the epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. In Munoz Bosch FX, Shah KV, Meheus A, eds. IARC Scientific Publications, 1992, p111-119
- 9) 新村真人: 臨床とウイルス 23: 349-354, 1995
- 10) Wang H, Qiao YL: Human papillomavirus type-distribution in condyloma acuminata of mainland China: a meta-analysis. Int J STD AIDS 19 (10): 680-684, 2008
- 11) Aubin F, Pretet JL, Jacquard AC, et al EDiTH Study Group: Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a Large French National Study (EDiTH IV). Ckin Infect Dis 47 (5): 610-615, 2008
- 12) Nytray A, Nielson CM, Harris RB, et al: Prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus infection in heterosexual men. J Infect Dis 197 (12): 1676-1684, 2008
- 13) Castle PE, Solomon D, Wheeler CM, et al: Human papillomavirus genotype specificity of hybrid capture 2. J Clin Microbiol 46 (8): 2595-2604, 2008
- 14) Mudrikova T, Jaspers C, Ellerbroek P, et al: HPV-related anogenital disease and HIV infection: not always 'ordinary' condylomata acuminata. Neth J Med 66 (3): 98-102, 2008
- 15) Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, et al: Epidemiology of Human Papillomavirus Infection in Men, Cancers other than Cervical and Benign Conditions. Vaccine 26S: K17-K28, 2008
- 16) 川名 尚: 子宮頸癌とヒト乳頭腫ウイルス. 癌と化学療法 22 (6): 711-717, 1995

Human Papillomavirus Type Distribution in Anal Condylomata Acuminata

Hiroshi Sashiyama¹⁾, Yasunobu Tsujinaka¹⁾, Yukihiro Hamahata¹⁾, Keigo Matsuo¹⁾, Osamu Tsutsumi¹⁾,
Yasuo Nakajima¹⁾, Yasuo Takase¹⁾, Kazunari Akagi²⁾, Takehiro Arai¹⁾, Akihiro Tazawa¹⁾,
Toshihiko Hoshino¹⁾, Yukiko Minami¹⁾, Yoshiyuki Tsunoda¹⁾ and Daisuke Kitayama¹⁾

¹⁾Department of Coloproctology, Tokatsu Tsujinaka Hospital,

²⁾ART Shinbashi Tsujinaka Clinic

One hundred and sixty-six cases of anal condylomata acuminata (ACA) were classified by type of human papillomavirus (HPV) detected by liquid hybridization and the epidemiological and clinical differences between the HPV type groups were investigated. The cases of HPV type groups H+L+, H+L-, H-L+ and H-L- (high risk: H, low risk: L, positive: +, negative: -) were 39, 2, 97 and 28, respectively. The H+L+ type was more common among men, while the H-L- type was mainly detected among elderly women. As for the location of residence of the patients, H+ cases were mainly living in Tokyo, while H- cases were mainly in northwest Chiba, so the prevalence of HPV types might have epidemiological differences. The scattered type was significantly more common in the H-L- type and so HPV types may be correlated to the macroscopic view of ACA. Regarding cases of HIV positive ACA, there were seven in the H+L+ type, one in the H+L- type and two in the H-L- type. H+ types were especially common among HIV positive cases. The recurrence rate of HIV-positive ACA was 67%, while the overall recurrence rate of ACA was 34%. This high recurrence rate is thought to be related to the state of immunosuppression.

(2009 年 3 月 6 日受付)

(2009 年 5 月 8 日受理)