

5 尖圭コンジローマ

尖圭コンジローマ(condyloma acuminata)は、性器へのヒトパピローマウイルス(human papillomavirus:HPV)感染による性感染症の1つである^{1,2)}。HPVは、現在180種類以上の遺伝子型に分類³⁾されているが、そのなかで性病病原あるいは性器から検出される粘膜型は40種類以上に及ぶ。しかし、尖圭コンジローマの原因HPVは粘膜型ローリスク型であるHPV6または11型が約90%を占め²⁾、発癌性と関係するハイリスク型のHPV16, 18型などが混合感染していることもある。尖圭コンジローマは、わが国の感染症法では5類感染症の定点報告疾患の1つに分類されサーベイランスされている。

また、性感染症のなかで、数少ないワクチンで予防できる疾患(vaccine preventable disease:VPD)であることは特記すべきことである。

粘膜型HPVは性的接触により、皮膚や粘膜の微小な傷や、女性の子宮頸部にある扁平上皮-円柱上皮境界領域(squamo-columnar junction:S-C junction)に侵入し、基底細胞を含む分裂可能な細胞(一部は組織幹細胞)に感染する。感染後、3週~8か月(平均2.8か月)の潜伏期を経て感染部位に乳頭腫状の丘疹である疣贅(いわゆる、“性器イボ”, genital warts)として発症する。しかし、厳密には、次の理由により、感染機会を特定することは困難である。

HPV感染においては、宿主の免疫学的制御によって、臨床症状が出現しない場合がある。1つは粘膜や皮膚の重層扁平上皮の基底細胞に少数のコピー数でウイルスゲノムが潜在する潜伏感染⁴⁾であり、HPV-DNAは検出されないレベルである。もう1つはウイルス増殖が起こり、HPV-DNAは検出されるが、性器イボは認めない不顕性感染⁵⁾である。つまり、感染してもHPV抗原に対する免疫学的制御が作動すれば無症状のまま経過することがある。

尖圭コンジローマは、視覚や接触で発見できる性感染症であることから、心理的不安として、パートナーに知られる、パートナーにうつ

す、再発を繰り返す、嫌悪感、などのストレスを女性罹患者の3人に1人は感じているとされる⁶⁾。尖圭コンジローマは、疼痛や帯下増量、痒みなどの症状はないが、このような精神的ストレスが大きい疾患であることを理解しておく。

HPV感染のうち、発癌性を有するハイリスク型HPVには、HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82型⁷⁾などがあり、子宮頸癌のみならず、外陰癌、陰茎癌、腔癌も生殖器のHPV感染が一部で原因である。近年では、咽頭癌の半数はハイリスク型HPVによるHPV発癌であることが知られている⁸⁾。一方、ローリスク型としては、HPV6, 11型のほかにHPV40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81, 89型などがある。なお、手足に発症する尋常性疣贅はローリスク型のHPV2, 27, 57型などの感染による⁹⁾。

I 症状と診断

A 症状(図1~3)

粒状の表面をもつ単独または複数の乳頭状、鶏冠状またはカリフラワー状の疣贅が外性器周辺に発生する。色は淡紅色ないし褐色で、時に巨大化する。男性では、陰茎の亀頭、冠状溝、包皮内外板、陰囊などに、女性では、大小陰唇、会陰、腔前庭、腔、子宮頸部などに、また肛門、肛門内や尿道にも発症する。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。

B 診断と検査

感染機会の有無の確認と、特徴的な疣贅の視診により診断が可能である。病巣範囲を決めるには、腔内や子宮頸部では3%、外陰部では5%酢酸溶液¹⁰⁾で処理後、コルポスコピーまたは拡大鏡で観察すると感染部位が白変化して範囲が判明することもある。肛門のものは肛門性交がなくとも自己感染で発症することがあるが、男性同性間性的接触者の肛門性交経験者では肛門



図1 陰茎コンジローマ[口絵23 p.vi]



図2 肛門コンジローマ[口絵24 p.vi]

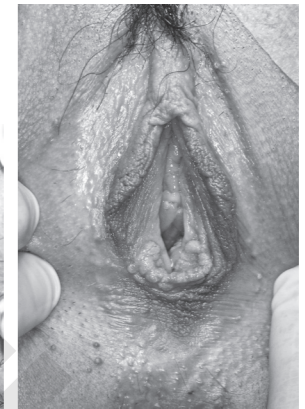


図3 女性性器コンジローマ[口絵25 p.vi]

内にも発症することが多いため肛門鏡で観察する必要がある。特に、確定診断が必要な場合、通常の治療をしても悪化する場合、患者に免疫不全の可能性がある場合、硬結や潰瘍がみられる場合などにはHIV検査、生検による組織診断、遺伝子診断などが必要になる。

病理組織学的には、軽度の過角化、舌状の表皮肥厚、乳頭腫症などがみられ、特に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)が特徴的である。

遺伝子診断法にはHC法、PCR法、real time PCR法など複数⁹⁾(EL:II, RG:C)あるが、尖圭コンジローマに対して保険適用はない。HC法は、ローリスク型群またはハイリスク型群をそれぞれ一括して検出するために型判定はできない。子宮頸部上皮内腫瘍(cervical intraepithelial neoplasia:CIN1-2)に対してはハイリスク型HPVの(遺伝子)型判定が保険適用として商業ベースで可能である。しかし、尖圭コンジローマの診断目的でローリスク型HPVの型判定を行うことは商業ベースではできない。血清抗体は、HPV粒子の立体構造を認識する抗体であるが、HPV(遺伝子)型に特異的な抗体である。商業ベースで血清抗体検査はできない。なお、HPVの分離培養はむずかしい。

コイロサイトーシスの判定基準は病理医によってばらつきがあり、正常上皮でもコイロサイトーシスと誤認すると、病理学的に尖圭コンジローマとの診断に至ることがある。特に、後述する腔前庭部乳頭腫症の組織像と類似するこ

とから、病理組織学的診断のみに頼ると誤診につながることを留意するべきである。病理組織学検査は、悪性腫瘍を否定するためには有用であるが、尖圭コンジローマの確定診断は、視診を中心として総合的に行うべきである。

C 鑑別診断

男性の場合は真珠様陰茎小丘疹(陰茎冠状溝に沿って多発配列した1mm前後の小結節)、女性の場合は腔前庭乳頭腫症(腔前庭や小陰唇の縁に沿って線状に配列した3~5mm程度の小結節)、脂漏性角化症、伝染性軟属腫、丘疹性梅毒疹、上皮内腫瘍(intraepithelial neoplasia)、ポーエン(Bowen)様丘疹症(おもにHPV16型感染により、褐色ないし黒褐色の直径5mm大までの扁平で隆起性小腫瘍が多発する)、性器ポーエン病(HPV16型などの高リスク型HPV感染により、紅色ないし褐色のビロード状の面としてみられ、紅色肥厚症ともよばれる)などがある。視診を重視しつつ、病理組織学検査で他の腫瘍性病変との鑑別を行う。

また、近年、梅毒が流行していることから、扁平コンジローマも重要な鑑別疾患である。詳細は、第2部-①梅毒の項に譲るが、梅毒抗体検査を常に念頭において、非典型的な性器イボは積極的に梅毒抗体検査を実施しておくことが肝要である。

II 治療

イミキモド5%クリームの外用による薬物療

法、凍結療法、レーザー蒸散などによる外科的療法などの治療法がある。いずれも単独では治療率が60~90%、再発率が20~30%であるために、複数の治療法を繰り返さなければならないことがある^{1,2)}。また、治療法の選択要因としては、疣贅の大きさ・数・部位・形態・再発・難治性や、病院の設備・医師の経験などを考慮しながら、治療の利便性・適応・期間・副作用・費用などを患者とのインフォームドコンセントのうえで決めるべきである¹¹⁾(図4)。

a イミキモド5%クリーム(ベセルナ[®]クリーム5%)の外用^{12,13)}(EL;I, RG;A)

外性器または肛門周囲の疣贅に対し、隔日ですべ週3回塗布し、6~10時間後に石鹸で洗い流す。ただ消失までは比較的時間を要し(消失までの中央値約8週間)、16週まで継続する。

作用機序が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感染細胞傷害作用によるために、局所の紅斑などの副作用が高頻度に認められるが、その程度は許容範囲であることが多い。しかし、症状が強い場合は一時中止、もしくは間隔を延ばすことで対応できる¹⁴⁾。

長所は処方薬なのでどこでも処方が可能で、大きな疣贅にも適しており、瘢痕などが残りにくいことであるが、欠点は治療期間が数か月かかることで患者との対応がむずかしいこと¹⁴⁾と、小児と妊婦への使用は制限されていることである。

b 凍結療法¹⁵⁾(EL;I, RG;A)

液体窒素を含ませた綿棒を疣贅に何度か数秒間病変が白くなるまで押し当て、凍結壊死させる。1~2週ごとに繰り返す。疼痛はあるものの局所麻酔は不要である。欠点は大きな疣贅には適さないこと、治療期間が数週間かかることである。

c 80~90%三塩化または二塩化酢酸溶液の外用(RG;B)

これらの試薬は塗布直後に組織蛋白質を化学凝固させ疣贅を白変壊死させる。使用方法には注意が必要で、数分間作用させた後に水などで洗浄して中和させなければ潰瘍化することがある。局所麻酔は不要だが1週ごとに繰り返す。欠点は大きな疣贅には適さないこと、試薬液の

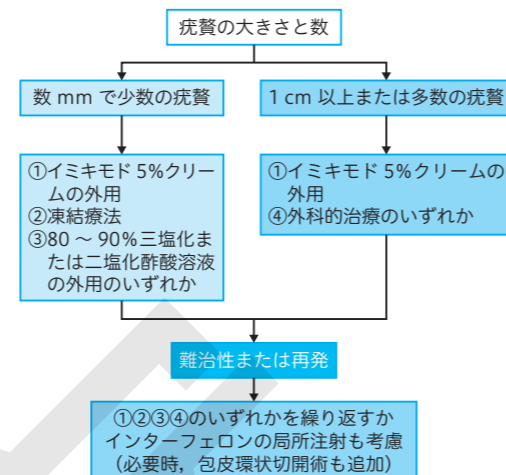


図4 疣贅の大きさと数による治療のアルゴリズム

準備が必要なこと、取り扱いに注意が必要なことなどである。なお、90%三塩化酢酸溶液の調整は三塩化酢酸9gを蒸留水10mLに溶かして作成し、冷蔵庫保管し3か月以内に使用する。

d 外科的療法(RG;B)

炭酸ガスまたはホルミウムレーザーによる蒸散法や、電気メス(電気焼灼)、ハサミなどによる切除法などがある。いずれも局所麻酔が必要である。レーザー蒸散法は組織傷害の深度がきわめて浅いことから治癒も早く、瘢痕も残りにくいため勧められるが高額な装置が必要となる。大きな疣贅では上部をハサミで切除後に根部を広めに蒸散すると時間短縮になる。なお、レーザー蒸散時にはHPVを含む煙が発生するので吸引が望まれる。

e インターフェロンの局所注射(RG;C)

特に難治性の場合に考慮してもよいが、保険適用ではない。

インターフェロン α -2bなどの100万単位を0.1mLに調整し、週1回で3回ほど疣贅の根部に局所注射する。

A 難治・再発性に対する治療……

男性では、包茎状態による病変の存続が、難治・再発性の要因になるため、包茎に対する環状切開術の同時施行なども考慮する。

免疫抑制状態(HIV感染者¹⁶⁾、免疫抑制薬投与者、糖尿病患者などでは、尖圭コンジローマ

や子宮頸部CIN病変は難治性となる。原疾患もしくは投与薬剤を回避することで尖圭コンジローマを治癒させる可能性がある。

パートナーに病変がある場合は、HPVのウイルス排出量が高いため、ピンポン感染によって難治性となる。パートナーの治療をうながす。

妊婦では、細胞性免疫(TH1型免疫応答)が抑制されているため、不顕性感染女性が妊娠によって尖圭コンジローマを発症することが多い。非妊時に病変がなくても尖圭コンジローマ合併妊婦となることがあるので留意する(後述)。

B そのほか……

前述のほかに5-フルオロウラシル(5-FU)軟膏外用、プレオマイシン外用・局注、フェノール液の塗布などの治療法の報告もあるが、エビデンスレベルの高い論文がなく、尖圭コンジローマに適応がないことからガイドラインの推奨としてはあげていない。しかし、女性の腔内病変では、使用できる薬物療法がなく、外科的治療においても再発を繰り返すか悪化することがある。実臨床的には5-FU軟膏を腔内に塗布することが行われることがある。

なお、CDCの「STD治療ガイドライン2015」²⁾では、連日塗布用のimiquimod 3.75%クリーム¹⁷⁾、0.5% podofilox 溶液またはゲルの外用、sinecatechins 15%軟膏¹⁸⁾があげられ、アメリカでは一般薬として発売されているが、わが国では医薬品としては発売されていない。

III 治癒判定

視診によるが、特に酢酸処理後の観察によって判定することもできる。しかし、周囲にも感染している可能性と、3か月以内に約25%が再発することから最低3か月は追跡する必要がある¹⁾。

IV 予防

剥離した上皮とともに、HPVは他の部位や他人に接触感染する。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がある場合は容易に感染を受けやすい。

予防法として、尖圭コンジローマの原因ウイ

ルスであるHPV6,11型に対応した4価HPVワクチン(ガーダシル[®])接種がある。HPVワクチンは、筋注によってウイルス粒子に対するIgG抗体(中和抗体)を血清中に誘導し、血清中から子宮頸部に中和抗体を漏出させ、HPVの感染を阻止する仕組みである。したがって、ワクチンで予防できるHPVタイプに未感染である場合に有効性が示されている。これらのワクチンタイプのHPVに既感染である場合の有効性は乏しい。いち早く、2007年から国政としてHPVワクチン事業に乗り出したオーストラリア、アメリカでは、4価HPVワクチン(ガーダシル[®])を定期接種(national immunization program)として導入し、集団接種を12~13歳の学童女子に実施した結果、尖圭コンジローマの発生割合が明らかに減少した^{19,20)}。2020年7月に9価HPVワクチン(シルガード[®]9)が承認され、日本国内でも使用できるようになってきた^{21,22)}。

国内では、2013年4月からハイリスク型HPV関連疾患がA類感染症となり、HPV(子宮頸癌予防)ワクチンが定期接種化された。すなわち、ハイリスク型HPVは、個人ではなく、集団として予防すべき病原体であり、HPVワクチンは接種努力義務のあるワクチンと位置づけられた。国内では12~16歳女子が定期接種対象となり、すべての自治体で公費助成のもと接種されることが基本となった。

また、キャッチアップ接種という観点から、16~26歳の女性に対しても接種が推奨されている。これは臨床試験によってこの世代における予防効果が示されているためである。27~45歳の女性では予防効果が部分的であり、強い推奨ではない²³⁾。46歳以降はHPVワクチンの有効性は全く証明されていないため推奨されない。一方、海外の大半の国では、4価HPVワクチンについては男性への接種も承認・実施されているが、2020年現在、国内では男性への接種は未承認である。

V 妊婦における尖圭コンジローマの取り扱い

尖圭コンジローマの女性の罹患ピークは20歳前半であり、罹患中もしくは罹患後に妊娠すると尖圭コンジローマ合併妊婦となる。この妊

婦から生まれた児は、HPV6もしくは11型の母子感染症である若年性再発性呼吸器乳頭腫症(juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis:JORRP)を発症することがある。このことは、アメリカのCDC勧告でも述べられており、妊婦への説明が義務づけられている²⁴⁾。

JORRPは、気道粘膜にびまん性に形成される良性乳頭腫である。喉頭・咽頭・気管支・細気管支に至るまでの、どの気道粘膜にも発生しうる。この疾患の最も厄介な点は再発することで、いくら取っても再発してしまう。嗄声(さうせい)が初発症状になることが多い。また広汎な細気管支へ進展する。形成される乳頭腫の数、場所、範囲によっては気道閉塞を起こし致命的となる。

JORRPは、小児の良性咽頭・喉頭腫瘍のなかでは最も多い疾患で、小児の嗄声の原因の第2位である²⁵⁾。分娩時のHPV6,11型母子感染がおもな原因である。JORRPに関してはアメリカから多くの報告があるが、それらによると年間の発症数は2,000~2,500例である。最も大規模な疫学研究では、尖圭コンジローマ合併妊婦から生まれた児がJORRPを発症する頻度は1,000人に6.9人(145人に1人:0.7%)と報告されている²⁶⁾。これはデンマークの調査結果で、尖圭コンジローマがない妊婦からのJORRPの発生率が1,000人に0.03人であることから、相対リスク比は231倍となる。一方、尖圭コンジローマが現存しないもののその既往がある妊婦から生まれた児では、JORRPを発症する頻度は1,000人に1人という報告がある²⁷⁾。つまり、肉眼的病変が存在する症候性の場合、肉眼的な病変がない不顕性の場合よりも、JORRP発症のリスクが3~7倍高くなる。病変が腔内にある場合、経膈分娩で出産した場合は、JORRPのリスクが高くなる可能性を指摘されている²⁸⁾。多量のウイルスを排出する尖圭コンジローマ病変を治療によって消失させることが、児が曝露されるウイルス量を減らすことになり、母子感染予防には重要である。

VI 妊婦における尖圭コンジローマ治療

治療法としては、妊婦の尖圭コンジローマの除去にはレーザー蒸散や液体窒素による凍結療

法や電気焼灼などの外科的切除がよい。妊婦へのレーザー蒸散術の安全性、有効性は数多く報告されており、確立している²⁸⁾。一方、イミキモド5%クリーム(ベセルナ®クリーム5%)は、妊婦では慎重投与となっているが、免疫賦活薬であることを考えると有益性にかかわらず、避けるべき薬物であると考えられる。podofilox溶液・5-FU軟膏・プレオマイシン軟膏はいずれも妊婦の使用は禁忌となっているので留意したい。

治療の時期は、妊娠の後半が適当である。妊娠初期・中期までに急速に腔内、外陰に尖圭コンジローマ病変が広がってしまう場合もあるので、そのような場合は32週を待たずに一度治療しておくといよい。

分娩様式について、アメリカCDCの「STDガイドライン2015」²⁾では、帝王切開分娩にする意義は不明であるという記載になっている²⁴⁾。病変が消失している場合、経膈分娩を行っても、母子感染症のリスクはほぼゼロである。病変が存在する場合、母子感染予防を目的とした帝王切開分娩は、現時点のガイドラインでは推奨されていない。しかし、分娩時に腔内・外陰に広汎な尖圭コンジローマが存在する場合には、帝王切開分娩にするほうが望ましいだろう。母子感染予防という側面と尖圭コンジローマが経膈分娩によってちぎれて大出血することを未然に防ぐという側面があるからである。

JORRPは耳鼻咽喉科疾患であるため、産婦人科はもちろん小児科に受診することも少ない。尖圭コンジローマ病変が残ったまま経膈分娩に至った症例では、児は少なくとも数年以上追跡することが望ましいが、耳鼻咽喉科との連携が必要であろう。

◎付 記

- ①尖圭コンジローマは、まれに幼児や小児の外性器にも認められ、性的虐待の考慮も必要となるが、両親や医療従事者の手指や器具などを介して感染することもある。
- ②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/AIDS患者の尖圭コンジローマは、多発し、難治例となる場合が多く、加えてHIV非感染者に比べると、病巣中のHPV

量が多いという報告¹⁶⁾がある。

◎文 献

- 1) Yanofsky VR, et al.:Genital warts, a comprehensive review. J Clin Aesthet Dermatol 2012;5:25-36.
- 2) Centers for Disease Control and Prevention:Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. MMWR 2015;64:86-90.
- 3) Bernard HU, et al.:Classification of papillomaviruses(PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. Virology 2010;401:70-79.
- 4) Doorbar J, et al.:The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses. Vaccine 2012;30:F55-F70.
- 5) Mao C, et al.:Clinical findings among young women with genital human papillomavirus infection. Am J Obstet Gynecol 2003;188:677-684.
- 6) Maw RD, et al.:An international survey of patients with genital warts:perceptions regarding treatment and impact on lifestyle. Int J STD AIDS 1998;9:571-578.
- 7) Muñoz N, et al.:Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003;348:518-527.
- 8) Berman TA, et al.:Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer:One cause, two diseases. Cancer 2017;123:2219-2229.
- 9) Van Ranst M, et al.:Phylogenetic classification of human papillomaviruses:correlation with clinical manifestations. J Gen Virol 1992;73:2653-2660.
- 10) 細川幸成, ほか:男性尖圭コンジローマにおける5%酢酸試験の有用性の検討. 日性感染症会誌 2017;27:55-59.
- 11) Bourcier M, et al.:Managing external genital warts:practical aspects of treatment and prevention. J Cutan Med surg 2013;17:S68-75.
- 12) 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のランダム化二重盲検用量反応試験. 日性感染症会誌 2007;18:134-144.
- 13) Sauder DN, et al.:Topical imiquimod 5% cream as an effective treatment for external genital and perianal warts in different patient. Sex Transm Dis 2003;30:124-128.
- 14) 澤村正之:尖圭コンジローマに対するイミキモド5%クリームの使用経験. 日性感染症会誌 2009;20:177-184.
- 15) Bertolotti A, et al.:Cryotherapy to treat anogenital warts in nonimmunocompromised adults:Systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol 2017;77:518-526.
- 16) Friedman HB, et al.:Human papillomavirus, anal squamous intraepithelial lesions, and human immunodeficiency virus in a cohort of gay men. J Infect Dis 1998;178:45-52.
- 17) Wu J, et al.:Pharmacokinetics of daily self-application of imiquimod 3.75% cream in adult patients with external anogenital warts. J Clin Pharmacol 2012;52:828-836.
- 18) Stockfleth E, et al.:Sinecatechins (polyphenon E) ointment for treatment of external genital warts and possible future indications. Expert Opin Biol Ther 2014;14:1033-1043.
- 19) Donovan B, et al.:Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia:analysis of national sentinel surveillance data. Lancet Infect Dis 2011;11:39-44.
- 20) Flagg EW, et al.:Declines in anogenital warts among age groups most likely to be impacted by human papillomavirus vaccination, united states, 2006-2014. Am J Public Health 2018;108:112-119.
- 21) Joura EA, et al.:A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. N Engl J Med 2015;372:711-723.
- 22) Iwata S, et al.:Consensus statement from 17 relevant Japanese academic societies on the promotion of the human papillomavirus vaccine. Vaccine 2017;35:2291-2292.
- 23) Castellsagué X, et al.:End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. Br J Cancer 2011;105:28-37.
- 24) Workowski KA, et al.:Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep 2010;59:1-110.
- 25) Kimberlin DW:Current status of antiviral therapy for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. Antiviral Res 2004;63:141-151.
- 26) Shah KV, et al.:A case for immunization of HPV6/11-infected pregnant women with the quadrivalent HPV vaccine to prevent juvenile-onset laryngeal papilloma. J Infect Dis 2014;209:1307-1309.
- 27) Silverberg MJ, et al.:Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. Obstet Gynecol 2003;101:645-652.
- 28) Adelson MD, et al.:Laser vaporization of genital condylomata in pregnancy. J Gynecol Surg 1990;6:257-262.