

尖圭コンジローマ

BQ01 尖圭コンジローマの診断法と治療法は？

BQ02 尖圭コンジローマに推奨される予防法は？

尖圭コンジローマ（condyloma acuminata）は、性器へのヒト乳頭腫ウイルス（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、その中で性器病巣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は粘膜型低リスク型であるHPV6または11型が約90%を占め²⁾、発がん性と関係する高リスク型の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、性感染症の中で、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、以下の理由により、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れば、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、再発をくり返す、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、発がん性を有する高リスク型 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、子宮頸がんのみならず、外陰がん、陰茎がん、膣がんも生殖器の HPV 感染が一部で原因である。近年では、咽頭がんの半数は高リスク型 HPV による HPV 発がんであることが知られている⁸⁾。一方、低リスク型としては、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低リスク型の HPV2, 27, 57 型などの感染による⁹⁾。

BQ01 尖圭コンジローマの診断法と治療法は？

病原体診断薬はないため、視診と組織検査で診断をつける。免疫賦活剤であるイミキモド 5%クリームの外用によって免疫学的に肉眼的病変を消失させる。病変部位や数によって外科的治療を行う。

エビデンスレベル:I 推奨グレード:A

要約

- ・視診が基本であり、補助的に組織検査を行う。病原体診断を行う検査法はない。
- ・皮膚病変に対しては免疫賦活剤であるイミキモド 5%クリームの外用を行う。病変部位や数によっては外科的治療や凍結療法を行う。

解説

1. 診断法

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。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症する。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、膣前庭、膣、子宮頸部などに、また肛囲、肛門内や尿道にも発症する。一般に自覚症状はないが、大きさや発症部位などにより、疼痛や搔痒がみられることもある。

病巣範囲を決めるには、膣内や子宮頸部では 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。肛囲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、悪性腫瘍や HIV 感染などの除外のため、外陰生検による組織診断や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⁾ 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，低リスク型群または高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。子宮頸部の尖圭コンジローマと軽度子宮頸部上皮内腫瘍（cervical intraepithelial neoplasia：CIN1-2）を鑑別する場合，HPV タイピング検査によって高リスク型 HPV の型判定が保険適用として可能である。しかし，尖圭コンジローマの診断目的で低リスク型 HPV の型判定を行うことは商業ベースではできない。また商業レベルで血清抗体検査はできない。

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。

2. 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 1 mm 前後の小結節），女性の場合は腔前庭部乳頭腫症（腔前庭や小陰唇の縁に沿って線状に配列した 3～5 mm 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），ボーエン（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 5 mm 大までの扁平で隆起性小腫瘍が多発する），性器ボーエン病（HPV16 型などの高リスク型 HPV 感染により，紅色ないし褐色のピ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，梅毒の流行期においては扁平コンジローマも重要な鑑別疾患である。詳細は，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。

3. 治療法

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癒率が 60～90%，再発率が 20～30% であるために，複数の治療法をくり返さなければならないことがある^{1,2)}。また，治療法の実施要因としては，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⁾。

治癒判定は視診によるが，酢酸処理後の観察によって判定することもできる。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⁾。

1)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難しいこと¹⁴⁾と、小児と妊婦への使用は制限されていることである。

2)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週ごとにくり返す。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と、治療期間が数週間かかることである。

3)80～90%三塩化または二塩化酢酸溶液の外用 (EL:III 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週ごとにくり返す。欠点は大きな疣贅には適さないこと、試薬液の準備が必要なこと、取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。

4)外科的療法 (EL:I 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極めて浅いことから治癒も早く、瘢痕も残りにくいために薦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。

5)その他、海外での治療法

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。CDC（Centers for Disease Control and Prevention，米国疾病予防管理センター）の治療ガイドライン 2015²⁾ では、連日塗布用の imiquimod 3.75% クリーム¹⁶⁾、0.5% podofilox 溶液またはゲルの外用、sinecatechins 15% 軟膏¹⁷⁾があげられ、米国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。

4. 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。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促す。

免疫抑制状態（HIV 感染者¹⁸⁾、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。

生殖可能年齢の女性では、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ある。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）。

BQ02 尖圭コンジローマに推奨される予防法は？

男女問わず、性交未経験者などの未感染者に対する 4 価もしくは 9 価 HPV ワクチン接種を勧める。

エビデンスレベル:I 推奨グレード:A

ワクチン接種を逃した場合は、コンドームによる感染予防が有効である。

エビデンスレベル:III 推奨グレード:C1

要約

- ・12～16 歳女性には、定期接種ワクチンとして 4 価もしくは 9 価 HPV ワクチンの接種を勧奨する。
- ・17～45 歳女性では、自己負担で 4 価もしくは 9 価 HPV ワクチンを接種することができる。男性には、自己負担で 4 価もしくは 9 価 HPV ワクチンを接種することができる。
- ・HPV ワクチンの普及によって女性罹患者が減少したことで男性罹患者も減少した。
- ・HPV ワクチンは感染予防ワクチンであり、既感染者に対する治療効果や発症予防効果は期待できない。
- ・HPV ワクチン接種を逃した場合は、コンドームによる感染予防しかない。

解説

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[®]）もしくは 9 価 HPV ワクチン（シルガード^{®9}）によって予防可能となった。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。早くから 4 価 HPV ワクチン（ガーダシル®）を定期接種（national immunization program）を導入した国では尖圭コンジローマの発生割合が明らかに減少した^{19, 20}。4 価 HPV ワクチン接種による尖圭コンジローマのリスク減少率は、定期接種導入後に年々大きくなり、また接種年齢が若年であるほど大きくなる²⁰。

近年は、日本を含む多くの国で、9 価 HPV ワクチン（シルガード®9）が国の定期接種プログラムに導入されている。9 価とは、HPV16/18/31/33/45/52/58 の 7 つのハイリスク HPV 感染とともに、尖圭コンジローマタイプの HPV6, 11 型をあわせた 9 種類の HPV 感染を予防できる。世界的な臨床試験では、4 価と 9 価のランダム化比較試験では、ハイリスク HPV の感染頻度、高度子宮頸部上皮内腫瘍病変の発生頻度ともに、9 価のほうが HPV31/33/45/52/58 型の感染またはそれらに起因する疾患の発症の予防効果が高いことが示された²¹。

国内では、2013 年 4 月からハイリスク HPV 関連疾患が A 類感染症となり、HPV（子宮頸がん予防）ワクチンが定期接種化された。すなわち、ハイリスク 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。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。2013 年から 8 年間接種勧奨の差し控えがあったが、その間に安全性が確認されたため 2022 年から積極的接種勧奨が再開している。

また、キャッチアップ接種という観点から、17～26 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²²。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。年齢とともに HPV6/11 型の既感染者が増えるためである。

男性の尖圭コンジローマを予防するためには、12～16 歳女子と同様に、4 価もしくは 9 価 HPV ワクチンが有効である。現在、女子だけが HPV ワクチンの定期接種対象となっているが、男女平等ワクチン接種の観点から男子の定期接種化が求められる。さらには男子の定期接種による間接効果として女性の子宮頸部上皮内腫瘍や子宮頸がんの早期の減少が期待される。

1. 付記:妊婦における尖圭コンジローマの取扱い

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、米国の 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²³⁾。

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。嚔声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・喉頭腫瘍の中では最も多い疾患で、小児の嚔声の原因の第 2 位である²⁴⁾。分娩時の HPV6, 11 型母子感染がおもな原因である。JORRP に関しては米国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²⁵⁾。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²⁶⁾。つまり、肉眼的病変が存在する症候性の場合には、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。病変を有する妊婦が経膈分娩した場合には、JORRP のリスクが高くなる可能性を指摘されている²⁷⁾。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。

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²⁷⁾。一方、イミキモド 5% クリームは、妊婦では慎重投与となっている。

分娩様式について、CDC の STD ガイドライン 2010 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²³⁾。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、ガイドラインでは推奨されていない。しかし、分娩時に膈内・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。

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。

 文献

- 1) Yanofsky VR, et al. : Genital warts, a comprehensive review. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012 ; 5 : 25-36. (総説)
- 2) Centers for Disease Control and Prevention : Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021, HPV infection, Anogenital warts, *MMWR* 2021; 70 : 102-106. (GL)
- 3) Bernard HU, et al. : Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010 ; 401 : 70-79. (総説)
- 4) Doorbar J, et al. : The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses. *Vaccine* 2012 ; 30 : F55-F70. (総説)
- 5) Mao C, et al. : Clinical findings among young women with genital human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2003 ; 188 : 677-684. (IV)
- 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. (V)
- 7) Muñoz N, et al. : Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 518-527. (IV)
- 8) Berman TA, et al. : Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases. *Cancer* 2017 ; 123 : 2219-2229. (総説)
- 9) Van Ranst M, et al. : Phylogenetic classification of human papillomaviruses: correlation with clinical manifestations. *J Gen Virol* 1992 ; 73 : 2653-2660. (総説)
- 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. (V)
- 11) Bourcier M, et al. : Managing external genital warts: practical aspects of treatment and prevention. *J Cutan Med surg* 2013 ; 17 : S68-75. (総説)
- 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 of 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. (II)
- 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. (V)
- 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. (V)
- 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. (SR)
- 16) 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. (V)
- 17) 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. (V)
- 18) 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. (IV)
- 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. (III)
- 20) Nygård S et al. : Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against anogenital warts: A registry-based study of 2,2 million individuals. *Vaccine* 2023;41:5469-5476. (IV)
- 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. (I)
- 22) 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. (I)
- 23) Workowski KA, et al. : Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010 ; 59 : 1-110. (GL)
- 24) Kimberlin DW : Current status of antiviral therapy for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Antiviral Res* 2004 ; 63 : 141-151. (V)
- 25) 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. (V)
- 26) Silverberg MJ, et al. : Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 2003 ; 101 : 645-652.
- 27) Adelson MD, et al. : Laser vaporization of genital condylomata in pregnancy. *J Gynecol Surg* 1990 ; 6 : 257-262. (V)