

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26861261

研究課題名(和文) 男性における尿路性器・咽頭・肛門のHPV感染率についての疫学調査

研究課題名(英文) An epidemiological study on HPV prevalence of external genitalia, urinary tract, oropharynx and anus among Japanese men

研究代表者

重原 一慶 (Kazuyoshi, Shigehara)

金沢大学・大学院・助教

研究者番号：20595459

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：咽頭と尿路のHPV感染の疫学調査では、尿道炎男性患者213例を対象に咽頭うがい液と尿検体を採取し、HPV検出率を検討した。HPV検出率は、咽頭18.3%、尿検体22.1%であった。

次に、一般男性における尿路性器HPV感染率についての疫学調査では、823例の一般健常者を対象、亀頭擦過検体および尿検体HPV陽性率は、亀頭22.8%、尿5.8%であり、尿路に比較し亀頭のHPV感染率が高かった。

最後に、80例のMSM患者(HIV陽性率93%)における肛門・尿路HPV感染の疫学調査では、HPV検出率は肛門検体88.7%、尿検体48.0%であった。男性においてもHPV感染は蔓延していると考えられた。

研究成果の概要(英文)： We performed three epidemiological study of HPV infection among Japanese men. One study on prevalence of human papillomavirus infection in the oropharynx and urine among sexually active men showed that HPV detection rates were 18.8% and 22.1% in 213 oral and urine samples, respectively. The prevalence of HPV infection in the oral cavity was similar to that in the urinary tract. Another study investigated HPV infection rates in penile (glans) and urine samples among 823 health men. HPV prevalence was 22.8% and 5.8% in penile and urine samples, respectively. HPV infection was more common in penis compared to urinary tract. An additional study demonstrated HPV infections in anus and urinary tract among 80 Japanese MSM (men who have a sex with men) patients. Most of patients (93%) had concomitant HIV infection. HPV infection was detected in 88.7% of anal samples and in 48.0% of urine. These epidemiological studies can support further adaptation for male HPV vaccination in the future.

研究分野： 尿路性器感染症

キーワード： ヒトパピローマウイルス 尿路性器感染症 咽頭感染 肛門感染 HPVワクチン

1. 研究開始当初の背景

現在、子宮頸癌の原因であるヒトパピローマウイルス (human Papillomavirus; HPV) に対する感染予防ワクチンが世界中で使用されるようになった。現在のところ女性を対象にワクチン接種が行われているが、近年、子宮頸癌以外の腫瘍 (口腔咽頭癌、咽頭癌、肛門癌、陰茎癌など) の発生と HPV 感染との関連性についても示唆され始め、海外では世界 70 개국以上で男性への HPV ワクチンの適応が認められている。しかし、未だ本邦では男性への HPV ワクチンの適応が認められていない。本邦においても男性における HPV 感染の疫学調査は必要と考えるが、ほとんど行われていない。本邦においても男性の HPV 感染に関する疫学調査を進めることで、男性に対する HPV 感染予防ワクチン適応を推進すべきエビデンスとなり得ると考えた。

2. 研究の目的

男性における尿路性器・咽頭・肛門における HPV 感染率について調査を行う。

3. 研究の方法

男子尿道炎患者および一般男性から、咽頭うがい液および尿検体・亀頭擦過検体を採取し、それぞれの検体における HPV-DNA 検出率・HPV の型分布を、PCR 法および flow through hybridization 法を用いて検討・比較する。また、液状細胞診の手法を応用して、各検体の残りをを用いてパパニコロウ細胞診で細胞形態観察を行い、HPV 感染関連細胞形態異常や異型細胞の有無について検討する。

肛門検体については、MSM 患者から採取する。近年、MSM 患者は増加傾向にあり、HIV 感染の増加の原因となっている。その中で、MSM 患者に生じた肛門癌と HPV 感染との関連性が示唆され始めている。そこで、MSM 患者の肛門擦過検体・尿検体を用いて、同様の検討を行う。

4. 研究成果

日本人一般男性における尿路性器感染率についての疫学調査では、823 例の一般健常男性を対象に亀頭擦過検体および尿検体を収集し、HPV 検出率を検討した。HPV 陽性率は、亀頭検体 22.8%、尿検体 5.8% であり、high risk 型は亀頭検体 12.5%、尿検体 2.3% と、尿路に比較し亀頭検体の HPV 感染率が高かった。性器 HPV 感染の型別頻度では high risk 型では 52 型が 28.4% と最も多く、次いで 51 型が 12.2% と多かった。年齢層別 HPV 感染率は、性器では 20~50 歳代で高く年齢が上がるごとに漸減傾向であった。一方、尿路では若年者に比べ 40-50 歳代に高く外性器の分布と異なる分布を示した。過去のパートナー数 10 人以上、最近 1 年のパートナー数 1 人以上、尿路 HPV 感染の存在、尿路クラミジア陽性が男性性器 HPV 感染の独立した危険因子であった。

次に、男性における咽頭と尿路の HPV 感染の比較・疫学調査では、尿道炎にて受診した男性患者 213 例を対象に咽頭うがい液と尿検体を採取し、HPV 検出率を検討した。HPV 検出率は、うがい液 18.3%、尿検体 22.1% であった。両検体ともに子宮頸癌・中咽頭癌で最も高頻度に検出される 16 型がメインであった。尿道炎というハイリスク集団において咽頭にも尿路と同等の HPV 感染が生じていることが判明した。

最後に、MSM 患者における肛門 HPV 感染と尿路 HPV 感染の比較・疫学調査では、80 例を対象に肛門の擦過検体および尿検体を採取し、HPV 検出率を比較するとともに、細胞診検体も作成し、パパニコロウ染色を行ってベセスダ分類に従い異型細胞について評価した。HPV 陽性率は肛門検体 88.7%、尿検体 48.0% であった。一方、肛門細胞診は NILM 14 例、ASC-US 40 例、ASC-H 2 例、LSIL 21 例、HSIL 3 例であった。近年、肛門癌と HPV 感染との関連が強く指摘されており、特に MSM の肛門 HPV 感染による異型細胞の出現は、これらの関連性を支持する結果であった。

以上の結果から、日本人男性においても HPV 感染は高頻度に生じていることがわかり、副作用の問題が解決すれば、HPV ワクチンの男性への適応も考慮する必要があると思われた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計 6 件)

1. Shigehara K, (1 番目、他 1 名) Editorial Comment to Human papillomavirus-related basaloid squamous cell carcinoma of the bladder associated with genital tract human papillomavirus infection. *Int J Urol* 2015; 22: 225-6. doi: 10.1111/iju.12661.
2. 八重樫 洋, 重原 一慶, (2 番目、他 5 名) 日本人 MSM における肛門および尿路 HPV 感染に関する検討. *日性感染症学会誌* 2015; 26: 73-79. DOI なし
3. 岩本 大旭, 重原 一慶, (2 番目、他 6 名) 肛門巨大尖圭コンジローマの 1 例. *日本性感染症学会誌* 2015; 26: 135-138. DOI なし
4. Shigehara K, (1 番目、他 7 名). Cytological Evaluation using Liquid-based Cytology in the Male Urogenital Tract Infected with Human Papillomavirus. *Diag Cytopathol* 2014; 42: 491-7. doi: 10.1002/dc.23055.
5. Shigehara K, Sasagawa T, Namiki M. Human Papillomavirus Infection and Pathogenesis in Urothelium: A Mini-Review. *J Infect Chemother* 2014; 20: 741-7. doi: 10.1016/j.jiac.
6. Nakashima K, Shigehara K, (2 番目、他 11

名). Prevalence of human papillomavirus infection in oral-pharynx and urine among sexually active men; A comparative study on papillomavirus infection and other organisms infections including *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma spp.*, and *Ureaplasma spp.* BMC Infect Dis 2014; 27: 43. doi: 10.1186/1471-2334-14-43.

〔学会発表〕(計 18 件)

1. 重原一慶 ヒトパピローマウイルス感染陽性の男性亀頭検体における細胞診所見. 第 28 回日本性感染症学会: 都市センターホテル(東京都千代田区)2015 年 12 月 6 日
2. 八重樫洋、重原一慶 日本人男性間性交渉者における肛門 HPV 感染および肛門上皮細胞異型に関する検討. 第 28 回日本性感染症学会総会: 都市センターホテル(東京都千代田区) 2015 年 12 月 6 日
3. 川口昌平、重原一慶、尿中 HPV 検査における液状細胞診検体と冷凍検体の比較. 第 28 回日本性感染症学会総会: 都市センターホテル(東京都千代田区)2015 年 12 月 6 日
4. 中嶋一史、北村唯一、重原一慶 日本人男性における尿路性器 HPV 感染とそのリスクファクターについての検討. 第 28 回日本性感染症学会総会: 都市センターホテル(東京都千代田区) 2015 年 12 月 6 日
5. Shigehara K, Etiological role of HPV infection in the development of penile carcinoma; Molecular and Pathological analysis. The 30th International HPV conference, 2015 Sep 17-21(Lisbon, Portugal).
6. 中嶋一史、八重樫洋、並木幹夫、重原一慶: 男性咽頭および尿路におけるヒトパピローマウイルス感染とその関連性についての検討. 第 448 回日本泌尿器科学会北陸地方会: ホテル金沢(石川県金沢市) 2015 年 6 月 20 日
7. 重原一慶: 陰茎癌における HPV 感染の役割と発癌メカニズムについての検討. 第 103 回日本泌尿器科学会総会: 石川県立音楽堂(石川県金沢市)2015 年 4 月 18-21 日
8. 川口昌平、重原一慶: 日本人男性における尿道炎の有無による尿中 HPV 検出率についての検討. 第 103 回日本泌尿器科学会総会: 石川県立音楽堂(石川県金沢市)

2015 年 4 月 18-21 日

9. 八重樫洋、重原一慶、他: 日本人男性および尿路ヒトパピローマウイルス (HPV) 感染の危険因子に関する検討. 第 103 回日本泌尿器科学会総会: 石川県立音楽堂(石川県金沢市) 2015 年 4 月 18-21 日
10. 岩本大旭、重原一慶: HPV 感染症との関連が疑われた巨大陰部腫瘍の 2 例. 第 103 回日本泌尿器科学会総会: 石川県立音楽堂(石川県金沢市) 2015 年 4 月 18-21 日
11. 八重樫洋、中嶋一史、重原一慶: 日本人男性間性交渉者における肛門・尿路 HPV 感染および細胞診に関する検討. 第 103 回日本泌尿器科学会総会: 石川県立音楽堂(石川県金沢市) 2015 年 4 月 18-21 日
12. 八重樫洋、重原一慶: 日本人男性間性交渉者における肛門・尿路 HPV 感染状況と肛門扁平上皮細胞異型に関する検討. 第 27 回日本性感染症学会: 神戸国際会議場(兵庫県神戸市) 2014 年 12 月 7 日.
13. 川口昌平、重原一慶: 日本人男性における尿道炎の有無による尿中 HPV 検出率についての検討. 第 27 回日本性感染症学会: 神戸国際会議場(兵庫県神戸市) 2014 年 12 月 7 日.
14. 重原一慶: 同じ HPV 型が検出された子宮頸癌・膀胱腫瘍を合併した 2 症例の検討. 第 27 回日本性感染症学会: 神戸国際会議場(兵庫県神戸市) 2014 年 12 月 7 日.
15. 重原一慶. 男性性器の高い HPV 潜伏率について. 性の健康医学財団~市民公開講座: エクセルホール(茨城県水戸市) 2014 年 11 月 9 日.
16. 八重樫洋、北村唯一、中嶋一史、重原一慶: 日本人男性における尿路および性器 HPV 感染に関する検討. 第 5 回日本性感染症学会北陸支部学術総会: 金沢歌劇座(石川県金沢市) 2014 年 10 月 11 日.
17. 八重樫洋、重原一慶: 日本人男性間性交渉者における肛門・尿路 HPV 感染状況と肛門扁平上皮細胞異型に関する検討. 第 22 回北陸ウイルス感染症研究会: 金沢都ホテル(石川県金沢市) 2014 年 9 月 13 日.
18. 重原一慶. 泌尿器科疾患における HPV 感染症. 第 56 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会: 栃木県総合文化センター

(栃木県宇都宮市) 2014 年 7 月 17 日 .

[図書] (計 1 件)

1. 重原一慶 . EBM 泌尿器疾患の治療 2014-15. 尿中の human papilloavirus の病的意義はなにか? :EBM 泌尿器疾患の治療 2015-2016, 中外出版, 469 - 501 , 2015 .

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

重原 一慶 (SHIGEHARA, Kazuyoshi)

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号 : 20595459