

令和 4 年 5 月 20 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K18110

研究課題名(和文) 医師採取および自己採取法を用いた日本人男性性器HPV感染症の疫学調査

研究課題名(英文) Comparison of penile human papillomavirus prevalence in Japanese men between self-sampling and doctor-sampling subjects

研究代表者

中嶋 一史 (Nakashima, Kazufumi)

金沢大学・医学系・協力研究員

研究者番号：70792810

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：泌尿器科を受診した男性81例を対象に、陰茎の擦過検体を医師および自己採取の2種類採取し、両検体のHPV検出率およびHPV遺伝子型を比較することで、自己採取法の有用性について検討した。HPV陽性率は医師採取31%、自己採取28%であり、両検体でHPV陽性であったのは26%であった。HPV検出における自己採取検体の感度は91%、特異度は93%であった。また両検体でHPV陽性であった検体の70%で、検出された遺伝子型が完全もしくは部分一致しており、検出された遺伝子型は総じて自己採取検体の方が多かった。男性においても陰茎擦過による自己採取検体を用いたHPV検査は有用であると推察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、様々なSTIsに対する自己採取法による検査が施行可能となっており、必ずしも医療機関を受診しなくても検査が可能になっている。HPVについても、女性を対象とした自己採取法によるHPV-DNA検査の有用性が確立されているが、男性については自己採取によるHPV検査は行われていない。本研究によって男性においても陰茎擦過による自己採取検体を用いたHPV検査は有用であると推察された。

研究成果の概要(英文)：Eighty-one male patients who attended urological clinic were enrolled in this study. From each participant, self-sampling and doctor-sampling subjects were collected by rubbing penile glans by cotton swab. After DNA was extracted from each subject, HPV-DNA test and genotyping were performed. HPV-DNA was detected in 31% of doctor-sampling and in 28% in self-sampling subjects, and 26% of patients had HPV detections in both samples. Compared to doctor-sampling subjects, sensitivity and specificity of HPV detection in self sampling were 91% and 93%, respectively. Complete or partial matching of HPV genotypes detected in both samples was 70%, suggesting that HPV type distribution in both samples was in good agreement. Use of self-sampling rubbed subjects may be useful for screening of penile HPV infection in men.

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 男性 陰茎 自己採取 性感染症 スクリーニング

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

子宮頸癌の原因であるヒトパピローマウイルス (HPV) は、性行為を通じて男性・女性の間で伝播し、性感染症の1つであると捉えられている。多くの疫学研究において、性器 HPV 感染は、男性も女性と同等の感染率であることが分かった。現在、様々な STIs に対する自己採取法による検査が施行可能であり、淋菌・クラミジア・トリコモナスなどに対する自己採取による検体を用いた STIs チェックが商業化されており、必ずしも医療機関を受診しなくても検査が可能になっている。HPV についても、女性を対象とした自己採取法による細胞診と HPV-DNA 検査の有用性が確立しており、すでに検査が運用されている。

一方、HPV 感染のリザーバーである男性においては、性器 HPV 感染の病原性についての明確なエビデンスはなく、HPV 感染の自然史も解明されていないため、実臨床において医療機関での HPV 検査は実施できない。また、自己採取法による HPV 検査も行われておらず、その有用性に関する検討はほとんど存在しない。自己採取法による精査の有用性・正確性が確立されれば、男性における HPV 検査は容易に施行可能となり、HPV 感染者を経過観察することによって男性における HPV 感染の自然史の解明も飛躍的に進歩する予想される。そこで本研究を立案した。

また、追加検討として女性の尿検体を用いた子宮頸部 HPV 感染スクリーニングの有用性についても検討を行った。女性の HPV ワクチン接種が再開されたとはいえ、その接種率は諸外国と比べてまだ極めて低い。一方でワクチンによる HPV 感染の予防ではなく、子宮頸癌検診の検診率の向上が目指されていたが、女性における検診は羞恥心や、細胞採取に伴う痛み・不快感を伴うため、本邦では必ずしも高いとは言えない。近年、初尿検体を用いた子宮頸部 HPV 感染率について注目されるようになり、諸外国では子宮頸部擦過検体と尿検体との高い一致率が報告されつつある。尿検体の採取は、低侵襲かつ簡便であり、その有用性が確立されれば、子宮頸癌検診受診率の向上につながる。2020 年新型コロナウイルス感染の蔓延に伴って、男性の自己採取検体の収取率が不良であったことを受け、追加として本検討も行った。

### 2. 研究の目的

世界各国において男性に対しても HPV ワクチンの任意接種が認められている現在において、本邦においては女性に対するワクチン接種は副作用の問題で中止されていたが、ようやく再開するに至った。また、男性に対するワクチン接種も認められた。

しかし現時点では、男性における HPV 接種率は未だかなり低迷している。男性における HPV 感染に関する疫学調査を進めることによって、現在ワクチン接種されている諸外国と比較して、本邦においては、未だ男性における HPV 感染率が高いことを示すことで、男性に対するワクチン接種を推奨するためのエビデンスとなると考えている。男性における HPV 感染の疫学調査を進めるうえで自己採取法による主義が確立すれば、調査はさらに容易になると思われる。

そこで、当院および関連施設において STIs 外来に来院した男性患者を対象に、医師による採取と自己採取による2種類の亀頭擦過検体における HPV-DNA 検出率・HPV 型分布について比較検討し、自己採取法による HPV 検査の有用性を明らかにする。また、女性に対する HPV ワクチン接種の集団接種効果によって、男性における HPV 感染が減少しつつある諸外国に比べて、本邦においては未だ男性性器 HPV 感染が高率に存在している点を明らかにしたいと考えている。

### 3. 研究の方法

各被験者より、医師が生食に浸した綿棒を用いて亀頭全面を擦過し、その綿棒を液状細胞診用保存液に保存する。次に同様の手法を用いて亀頭の擦過検体を自己採取してもらい検体を保存する。各検体から SMI test-Ex を用いて DNA を採取し、グロビンの有無について PCR 法を用いて調査した。つぎに HPV-DNA の有無を、PCR 法を用いて調査した。

HPV 陽性検体においては flow through hybridization 法を応用した HPV genoarray kit (HyBri-Max) を用いて、HPV の型判定を行う。両検体の HPV 検出率、遺伝子型を比較した。

上記の検討に対する追加として、男性だけでなく女性における尿検体を用いた自己採取法の HPV 検査についての有効性も検討した。子宮頸癌患者(手術症例)を対象にし、子宮頸部(擦過)・外陰部(擦過)・初尿検体における HPV 検出率について比較検討した。

### 4. 研究成果

研究開始当初は、コロナ禍でだされた緊急事態宣言の影響で、思うように検体が収集できなかったが、2021 年に入って検体収集を開始し、2022 年 3 月末までに 81 検体を収集できた。そのうち 39 例で HPV-DNA 検査および型判定を行った。HPV 陽性率は医師採取検体 12 例 (31%)、自己採取検体 11 例 (28%) であり、両検体で HPV 陽性であったのは 10 例 (26%) であった。医師採

取検体と比較すると HPV 検出における自己採取検体の感度は 91%、特異度は 93%であった。また両検体で HPV 陽性であった検体の中で、検出された遺伝子型が完全もしくは部分一致していたのは 7 例 (70%) であり、検出された遺伝子型は総じて自己採取検体の方が多かった (医師検体 17 タイプ、自己検体 19 タイプ)。すなわち、男性においても陰茎擦過による自己採取検体を用いた HPV 検査は十分可能であると推察された。

また、2020 年度に検体採取が遅れたことを受け、女性の尿検体を用いた HPV 感染のスクリーニングの有用性についての研究を別途実施した。対象者は 40 例、HPV は子宮頸部検体の 20 例 (50.0%)、外陰部検体の 21 例 (52.5%)、尿検体の 17 例 (42.5%) で検出された。3 検体とも HPV 陽性であったのは 14 例 (35.0%) であった。型判定では子宮頸部検体、外陰部検体、尿検体の単独感染がそれぞれ 9 例、11 例、11 例、複数型の重複感染が 6 例、6 例、4 例であった。3 検体とも HPV 陽性であった 14 例中、完全に型が一致したのは 5 例 (35.7%)、部分的に型が一致したのは 7 例 (50.0%) であり、子宮頸部、外陰部の検体と比べ尿検体において HPV の検出率がやや低いものの、HPV 検出、型ともある程度の一致が認められ、尿検体を用いた HPV 検査が有効な方法となる可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 加藤佑樹, 重原一慶, 中野泰斗, 中川朋美, 岩本大旭, 八重樫洋, 飯島将司, 中嶋一史, 川口昌平, 野原隆弘, 泉浩二, 角野佳史, 溝上敦	4. 巻 31
2. 論文標題 日本人男性不妊患者の尿および精液検体からのHPV, Mycoplasma, Ureaplasma検出についての検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本性感染症学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24775/jjsti.0-2020-0001.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 川口昌平, 重原一慶, 大阪康宏, 中川朋美, 加藤佑樹, 坂本次郎, 中嶋一史, 笹川寿之, 溝上敦.	4. 巻 31
2. 論文標題 女性の初尿検体と導尿検体におけるHPV検出についての検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本性感染症学会雑誌	6. 最初と最後の頁 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24775/jjsti.0-2020-0009.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kato Y, Kawaguchi S, Shigehara K, Yaegashi H, Nakashima K, Nakagawa T, Sakamoto J, Itoda I, Ueda M, Izumi K, Kadono Y, Mizokami A.	4. 巻 26
2. 論文標題 Prevalence of <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>M. genitalium</i> , <i>M. hominis</i> and <i>Ureaplasma</i> spp. in the anus and urine among Japanese HIV-infected men who have sex with men.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Infect Chemother	6. 最初と最後の頁 403, 406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2019.12.007.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kato Y, Shigehara K, Nakagawa T, Nakata H, Iijima M, Nakashima K, Kawaguchi S, Izumi K, Kadono Y, Mizokami A.	4. 巻 112
2. 論文標題 Human papillomavirus detected in sperm of Japanese infertile males affects reproductive parameters.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Infect Dis	6. 最初と最後の頁 294, 299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijid.2021.09.029.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 加藤佑樹、重原一慶、中川朋美、仲田浩規、飯島将司、中嶋一史、川口昌平、泉浩二、角野佳史、溝上敦
2. 発表標題 高リスク型HPVは精子に感染し精液検査所見に関連している
3. 学会等名 第12回日本性感染症学会北陸支部学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川口昌平、重原一慶、大阪康宏、中川朋美、加藤佑樹、坂本次郎、中嶋一史、斎藤まゆみ、笹川寿之、溝上敦
2. 発表標題 液状細胞診検体を用いた、女性の子宮頸部、外陰部擦過検体及び初尿検体のHPV検出についての検討
3. 学会等名 日本性感染症学会第34回学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------