

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23406032

研究課題名(和文) 東南アジアの男性同性愛者に感染するHPV及びHBVの分子疫学

研究課題名(英文) Molecular Epidemiology of HPV and HBV in men who have sex with men in South East Asia

研究代表者

三浦 聡之(MIURA, TOSHIYUKI)

長崎大学・熱帯医学研究所・客員教授

研究者番号：00296576

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,600,000円、(間接経費) 4,380,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトパピローマウイルス(HPV)の感染は男性同性愛者(MSM)における肛門癌のリスクとなる。開発途上国でも今後、肛門癌の発生が増えることが懸念される。本研究において、タイ国におけるMSMのほとんどで、肛門部にHPVの感染を認め、その多くで前癌状態に近い細胞を認めた。また、HIV陽性者ではより高い頻度でハイリスクのHPVサブタイプが検出された。MSMの多くは、3種類以上のサブタイプに同時感染しており、欧米とは異なったハイリスクサブタイプも多く認められ、将来の東南アジアで有効なHPVワクチン開発に有用なデータが得られた。

研究成果の概要(英文)：Human Papilloma Virus (HPV) infection on anal epithelium is a risk for anal cancer. Anal cancer in men who have sex with men (MSM) would be substantial concern in developing countries where management of HIV infection has been improved significantly. We conducted anal cell cytology and HPV typing in MSM in Thailand; and found that atypical squamous cells were seen very frequently in this population. As expected, most MSM were infected with HPV on their anal cells. MSM with HIV infection carried HPV at significantly higher rate. Intriguingly, most MSM were infected with more than 3 different HPV subtypes, and many of them were subtype not covered by currently available HPV vaccine. This study will inform for future development of HPV vaccine for prevention of anal cell cancer in this geographical area.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：感染症内科学

キーワード：国際情報交換 肛門癌 男性同性愛者 パピローマウイルス HIV 分子疫学

1. 研究開始当初の背景

1990年代後半に登場した強力な三剤以上の抗ウイルス薬の併用療法により、感染個体内でのヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus type1, HIV) の増殖抑制は容易になり、先進国においては HIV/AIDS の予後は劇的に改善した。また、開発途上国においても多くの患者さんに抗 HIV 薬が行き渡るようになってきている。それに伴い、これらの国々でも今後の HIV 感染症患者ケアの中心が長期合併症の管理にシフトしてきている。開発途上国におけるもうひとつの重要な変化は、主要な HIV 感染経路の変化である。途上国においては異性間性交渉が主な感染経路であったが、最近では異性間での新規 HIV 感染が減少傾向であるのに対し、男性同性愛者 (Men who have Sex with Men, MSM) での HIV 感染が増加していることが大きな問題となっており、タイでは感染者の 25%以上はすでに MSM である (ref1)。さらに重要なことに、これら地域の 15%~20%以上の MSM は HIV に感染している [ベトナム 15%(2009), タイ 25%(2007)] (ref2, 3)。従って、HIV 陽性者の中でも特に MSM の長期合併症管理がこれらの国々においても、今後重要となってくる。そのうちのひとつとして悪性腫瘍の合併が挙げられる。HIV 陽性 MSM に合併する重要な悪性腫瘍として、性交感染するヒトパピローマウイルス (HPV) による肛門癌があげられる。HPV の感染が子宮頸癌発生に関与することは良く知られており、本邦でも最近若年女性を対象に予防的ワクチンの接種が開始されている。一方、MSM では肛門性交が営まれるため、HPV 感染を原因とした肛門癌の増加が懸念されている (ref4)。欧米では、90%以上の HIV 陽性 MSM の肛門部に HPV 感染が認められ、50%以上に細胞異形成が認められることが報告されている (ref4)。HPV には 100 種類以上の異なるジェノタイプが知られており、特定のジェノタイプが子宮頸癌のリスクと強く

関連していることが分かっており、現在利用できるワクチンは、主に高リスク群として最も頻度の高い 16 及び 18 型を標的としている。しかしながら、ジェノタイプの分布は地域により異なっており、日本やタイの女性では、52 型、58 型などの他の高リスク型も高い確率で認められている (ref5, 6)。しかしながら、上述したようにアジアの MSM は高い頻度で外国人と性交渉を持つため、同地域の女性とは異なった HPV ジェノタイプに感染している可能性が高い。現在利用可能な HPV ワクチンは予防的ワクチンであり既感染者には役立たないが、治療的ワクチンの開発も進められている (ref7)。しかしながら、これらほとんどのワクチンはジェノタイプ特異的であるため、同地域の MSM に対する予防的及び治療的ワクチンとして、最も適切なジェノタイプを同定することが必要とされている。

Ref1. The expanding epidemics of HIV type 1 among men who have sex with men in low- and middle-income countries. *Epidemiol Rev*, 2010. Ref2. Personal communication with Dr. Thuong Nguyen at Pasteur institute. Ref3. www.aidsdatahub.org. Ref4. Human Papillomavirus-related disease in people with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*, 2009. Ref5. Human papillomavirus vaccines: current issues and future. *Indian J med Res*, 2009. Ref6. HPV genotyping in cervical cancer in Northern Thailand. *Gynecol Oncol*, 2008. Ref 10. Development of therapeutic HPV vaccines. *Lancet Oncol*, 2009. Ref 7. Development of therapeutic HPV vaccines. *Lancet Oncol*, 2009.

2. 研究の目的

本研究では東南アジアの開発途上国における男性同性愛者を対象に肛門部に感染するヒトパピローマウイルスのジェノタイプを調べ、将来の予防的・治療的ワクチンとして適切な候補の選定に役立てる。

3. 研究の方法

(1) タイ国チェンマイ大学 RIHES が運営する PIMAN センターを 2012 年 7 月から 2013 年 1 月までに訪問した 18 歳以上の男性同性愛者で、過去 6 ヶ月以内に男性と肛門性交をもったタイ 200 人を対象とした。demographic information 及び詳細なインタビューによ

り性行動についてのパラメータが得た（性交渉の頻度、相手の数、女性との性交渉の経験、性交渉時の役割（肛門性交の受けて側か挿入側か）、オーラルセックスの経験、コンドーム使用頻度、HIV 感染、等）。

(2) 肛門部から細胞を採取し、細胞診を二人の病理医により独立して診断し、不一致の場合は協議して最終診断をした。

(3) HPV の検出及びタイピングは Linear Array® HPV Genotyping Test (Roche Diagnostics) を用いて行った。

(4) 対象者が同意する場合は HIV 抗体検査を実施し、HIV 感染と HPV 陽性率との関連について調べる。

本研究はチェンマイ大学 RIHES 及び長崎大学熱帯医学研究所の倫理委員会の承認をえており、すべての研究参加者からインフォームドコンセントをえて行った。

4. 研究成果

(1) 200 名の男性同性愛者の内訳は、15%が両性愛者 (bisexual) で、42.5%が男性とのみ性交渉 (gay men)、性転換者 (Transgender) が 42.5%であった (table1)。

Table 1. demographic characteristics

Characteristics	Gender Identity [N,(%)]			Total
	Bisexual	Gay	TG	
Age in years				
Mean (Range)	25.2(18-36)	29.5(18-54)	25.6(18-48)	27.2(18-54)
<20	4(13.3)	8(9.4)	15(17.6)	27(13.5)
20-29	19(63.3)	40(47.1)	51(60.0)	110(55.0)
30-39	7(23.3)	27(31.8)	14(16.5)	48(24.0)
40 or more	0(0.0)	10(11.8)	5(5.9)	15(7.5)
Highest level of education				
High school or less	21(70.0)	32(37.6)	61(71.8)	114(57.0)
University or more	9(30.0)	53(62.4)	24(28.2)	86(43.0)
Gender role				
Insertive and receptive, Insertive Only	25(83.3)	45(52.9)	9(10.6)	79(39.5)
Receptive Only	5(16.7)	40(47.1)	76(89.4)	121(60.5)
Partner in last 6 months				
0-1	6(22.2)	23(28.0)	21(25.0)	50(25.9)
2 or more	21(77.8)	59(72.0)	63(75.0)	143(74.1)
Frequency of sexual intercourse (times / week)				
1-2 or less	14(46.7)	73(85.9)	54(63.5)	141(70.5)
3-4 or more	16(53.3)	12(14.1)	31(36.5)	59(29.5)
Condom use (No partner=8, No anal sex=3)				
Never/Sometimes	10(37.0)	21(25.9)	35(43.2)	66(34.9)
Almost/Everytime	17(63.0)	60(74.1)	46(56.8)	123(65.1)
Any unusual fluid, irritative urinary symptom, ulcer or rash at your penis				
No	21(70.0)	68(80.0)	82(96.5)	171(85.5)
Yes	9(30.0)	17(20.0)	3(3.5)	29(14.5)
Have warts (Not done = 2)				
No	28(96.6)	78(92.9)	83(97.6)	189(95.5)
Yes	1(3.4)	6(7.1)	2(2.4)	9(4.5)
STI in 6 months				
No	8(26.7)	25(29.4)	21(24.7)	54(27.0)
Yes	22(73.3)	60(70.6)	64(75.3)	146(73.0)
Rectal douches				
No	15(50.0)	34(40.0)	18(21.2)	67(33.5)
Yes	15(50.0)	51(60.0)	67(78.8)	133(66.5)
Smoking				
Never	5(16.7)	44(51.8)	28(32.9)	77(38.5)
Quit > 6 months	3(10.0)	16(18.8)	12(14.1)	31(15.5)
Yes	22(73.3)	25(29.4)	45(52.9)	92(46.0)
HIV status				
Positive	4(13.3)	30(35.3)	15(17.6)	49(24.5)
Negative	21(70.0)	45(52.9)	56(65.9)	122(61.0)
Unknown	5(16.7)	10(11.8)	14(16.5)	29(14.5)
Total	30(15.0)	85(42.5)	85(42.5)	200(100)

(2) 肛門細胞診及び HPV-PCR の結果

全てのサンプルは細胞診に適した状態で採取できた。異常を示したサンプル (ASIL) は 86/200 (43%) で、28 (14.0%) ASC-US, 56 (28.0%) LSIL, 1 (0.5%) ASC-H, 1 (0.5%) HSIL であった (Table2)。また、197 (98.5%) サンプルが HPV typing に適切であった。そのうち 167/197 (84.8%) で HPV 陽性であった。132/197 (67.0%) は high risk HPV であった。HIV 陽性者では 45/48 名 (inadequate specimen 1) で、また HIV 陰性者では 65/120 名 (inadequate specimen 2) で、high risk HPV 感染が認められた (Figure1)。

Table 2: Anal cytology results categorized by HIV and HR HPV status

Cytology	HIV+ [N, (%)]		HIV- [N, (%)]		Unknown HIV [N, (%)]		Total [N, (%)]
	HR HPV+	HR HPV-	HR HPV+	HR HPV-	HR HPV+	HR HPV-	
Normal	7 (15.6)	3 (100.0)	34 (52.3)	50 (90.9)	10 (45.5)	7	111* (56.3)
ASIL	38 (84.4)	0 (0.0)	31 (47.7)	5 (9.1)	12 (54.5)	0(0.0)	86 (43.7)
ASC-US	9 (20.0)	0(0.0)	14 (21.5)	2(3.6)	3(13.6)	0(0.0)	28(14.2)
LSIL	27(60.0)	0(0.0)	17 (26.2)	3(5.5)	9(40.9)	0(0.0)	56(28.4)
ASC-H	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
HSIL	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
Total	45 (100.0)	3(100.0)	65(100.0)	55(100.0)	22(100.0)	7(100.0)	197 (100.0)

* = positive, - = negative, HR HPV=High Risk Human papillomavirus, *inadequate specimen for HPV analysis.
ASC-US = atypical squamous cells of undetermined significance.
LSIL = low-grade squamous intraepithelial lesion.
ASC-H = atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion.
HSIL = high-grade squamous intraepithelial lesion

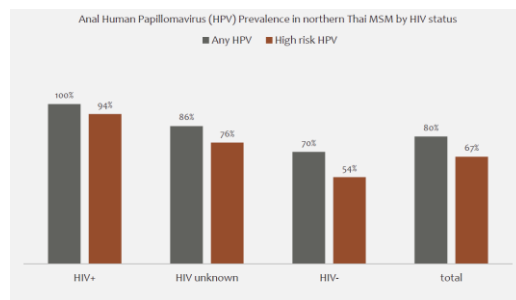


Figure 1. HIV 感染の有無による肛門部 HPV 陽性率

(3) 肛門細胞診結果に関連する因子 (Table3)

Table3 に各因子と ASIL との関連を示すが、多変量解析により、high-risk HPV 感染 (OR 12.4, $p < 0.001$) 及び HIV 陽性 (OR 3.4, $p = 0.016$) が ASIL と独立して有意に関連していた。

Table 3 Association between ASIL and characteristics of the study participants

Characteristics	Total N=200	ASIL				Final Model		
		N (%)	OR	95%CI	P value	AOR	95%CI	P value
Sexual orientation								
hetero/ Bisexual men	30	4(20.0)	1					
Gay men	85	44(51.8)	4.29	1.49-14.00	0.003	2.15	0.54-8.53	0.277
TG women	85	36(42.4)	2.94	1.02-9.63	0.028	2.21	0.54-9.02	0.270
Age in years								
<30	137	50(36.5)	1					
30 or more	63	36(57.1)	2.23	1.21-4.47	0.006	1.83	0.75-4.48	0.186
Highest level of education								
High school or less	114	48(42.1)	1					
University or more	86	38(44.2)	1.09	0.59-1.99	0.769			
Gender role								
Insertive Only & Both	79	37(46.8)	1					
Receptive Only	121	49(40.5)	0.77	0.42-1.43	0.376			
Number of partner in last 6 months								
0-1	50	16(32.0)	1					
2 or more	143	67(46.9)	1.87	0.91-3.91	0.068			
Frequency of sexual intercourse (times/week)								
<2	141	61(43.3)	1					
≥2	59	25(42.4)	0.96	0.50-1.86	0.908			
Condom use No partner=8, No anal sex=3								
Never / Sometimes	66	24(36.4)	1					
Almost / Everytime	123	59(48.0)	1.61	0.84-3.13	0.125			
Any unusual fluid, irritative urinary symptom, ulcer or rash at your penis								
No	171	67(39.2)	1					
Yes	29	19(65.5)	2.95	1.21-7.52	0.008	3.08	0.84-11.32	0.091
Have warts								
No	189	78(41.3)	1					
Yes	9	8(88.9)	11.38	1.46-509.52	0.005	9.12	0.84-99.51	0.07
STI Sign and symptom last 6 months								
No	146	18(33.3)	1					
Yes	146	68(46.6)	1.74	0.87-3.57	0.093			
Rectal douches								
No	67	21(31.3)	1					
Yes	133	65(48.9)	2.09	1.08-4.10	0.018	1.81	0.78-4.16	0.165
Smoking								
Never	77	32(41.6)	1					
Ever	123	54(43.9)	1.10	0.59-2.04	0.745			
HIV status								
Negative	122	36(29.5)	1					
Positive	49	38(77.6)	8.25	3.60-19.72	0.000	3.35	1.25-8.99	0.016
Unknown	29	12(41.4)	1.69	0.66-4.18	0.217	1.10	0.41-2.96	0.857
HPV Infection*								
No high risk infection	65	5(7.7)	1					
Any high risk type	132	81(61.4)	19.06	6.96-63.96	0.000	12.44	4.25-36.38	0.000

*Inadequate specimen for HPV analysis=3
ASIL = Anal squamous intraepithelial lesion

(4) HPV ジェノタイプ解析

HPV ジェノタイプの詳細解析では、figure2 に示すように現在の四価のワクチンではカバーされない多くの high-risk ジェノタイプが検出された。さらに figure3 に示すように、ほとんどの参加者で 3 種類以上の異なるジェノタイプの HPV 感染が認められた。

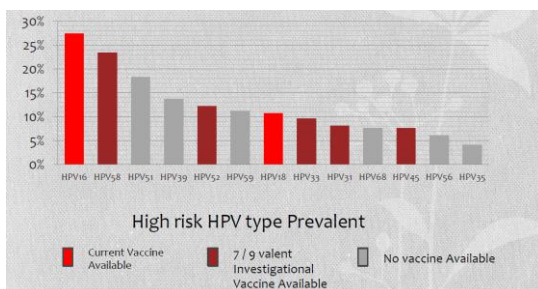


Figure2. prevalence of high-risk HPV types

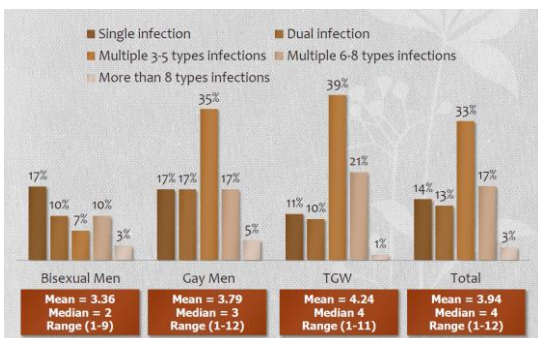


Figure3. multiple HPV infection

(5) high-risk HPV type と HIV 陽性率
Table4 に示すように、HIV 陽性者は陰性者に比べ 10 倍以上 high-risk の HPV に感染している率が高いことがわかった。

Characteristics	Total cases* (N=197)	High Risk Type (N = 132)				Final Model			
		No. cases	%	OR	95% CI	P value	AOR	95% CI	P value
Gender identity									
Bisexual	29	10	34.5	1					
Gay	85	63	74.1	5.44	2.01 - 15.03	0.0001	4.25	1.24 - 14.59	0.021
TG	83	59	71.1	4.67	1.74 - 12.85	0.0005	6.18	1.82 - 20.94	0.003
HIV status									
Positive	48	45	93.8	12.69	3.70 - 66.52	<0.001	12.85	3.60 - 45.79	< 0.001
Negative	120	65	54.2	1					
Unknown	29	22	75.9	2.66	0.995 - 7.896	0.0334	3.06	1.09 - 8.58	0.033
Drink alcohol before having sex									
Never / Sometime	162	113	69.8	1					
Almost everytime / Everytime	35	19	54.3	0.51	0.23 - 1.17	0.0776	0.57	0.23 - 1.41	0.223
Last 6 months, number of female sex partner(s) [no sex partner=7, missing 2]									
0 - 1	172	120	69.8	1					
2 or more	16	6	37.5	0.26	0.07 - 0.84	0.0086	0.82	0.18 - 3.71	0.798

Table4.

(6) ワクチンカバー率

Figure 4 に示すように、現在の四価までのワクチンではタイの男性同性愛者の肛門癌のリスクを上げる可能性のある HPV 感染は 6 割程度しかカバーできない可能性があると考えられたが、開発中のワクチンでカバーできる可能性も示唆された。

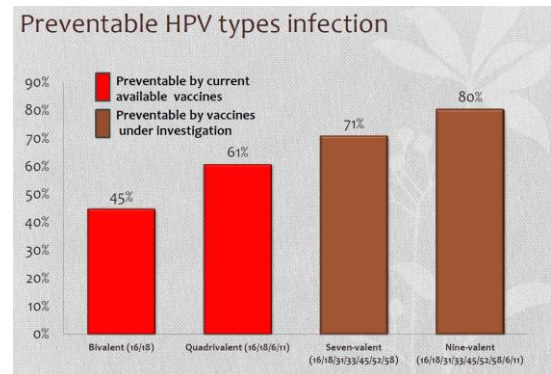


Figure4.

今後、欧米で common でない high-risk HPV 感染による肛門癌の発症リスクが実際にどれくらいあるか？ワクチン接種による費用対効果の評価などが必要になると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 0 件)

〔学会発表〕 (計 2 件)

① Suwat Chariyalertsak, Darin Ruanpeng, Sumalee Siria u nkgul, Toshiyuki Miura, Natthapol Kosashunhanan, Patcharaphan Sugandhavesa, Pongpun Saokhieo, Antika Wongthanee. Anal Squamous Intraepithelial Lesion Associated with High-Risk Anal HPV Infection in MSM in Thailand. 11th International Congress on AIDS in Asia and the Pacific (ICAAP 11). 2013年11月18日~22日. Queen Sirikit Convention Center, Bangkok.

② Taweewat Supindham, Suwat Chariyalertsak, Utaiwan Utaipat, Toshiyuki Miura, Nuntisa Chotirosniramit, Pongpun Saokhieo, Radchanok Songsupa, Antika Wongthanee. High Prevalence and Genotype Diversity of Anal HPV Infection among MSM in Northern Thailand. 11th International Congress on AIDS in Asia and the Pacific (ICAAP 11). 2013年11月18日～22日. Queen Sirikit Convention Center, Bangkok.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三浦 聡之 (MIURA, Toshiyuki)
長崎大学・熱帯医学研究所・客員教授
研究者番号：00296576

(2) 研究分担者

立川 愛 (TACHIKAWA, Ai)
東京大学・医科学研究所・准教授
研究者番号：10396880

(3) 研究分担者

有吉 紅也 (ARIYOSHI, Koya)
長崎大学・熱帯医学研究所・教授
研究者番号：30311400

(4) 研究分担者

川名 敬 (KAWANA, Kei)
東京大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号：60311627

(5) 研究分担者

柊元 巖 (KUKIMOTO, Iwao)
国立感染症研究所・病原体ゲノム解析研究
センター・室長
研究者番号：70291127