

HLBI による尖圭コンジロームの治療経験

市立岡崎病院泌尿器科 (部長: 絹川常郎)

絹川 常郎, 服部 良平, 古川 亨

社会保険中京病院 (部長: 大島伸一)

大島 伸一, 松浦 治, 竹内 宣久

田中 国晃, 橋本 純一

小牧市民病院 (部長: 小野佳成)

小野 佳成, 渡辺 丈治, 山田 伸, 上平 修

名古屋記念病院 (部長: 藤田民夫)

藤田 民夫, 松井 基治

成田記念病院 (部長: 平林 聡)

平林 聡, 花井 俊典

TREATMENT OF CONDYLOMA ACUMINATA USING HUMAN LYMPHOBLASTOID INTERFERON

Tsuneo Kinukawa, Ryouhei Hattori and Tohru Furukawa

From the Department of Urology, Okazaki City Hospital

Shinichi Ohshima, Osamu Matsuura, Norihisa Takeuchi,

Kuniaki Tanaka and Junichi Hashimoto

From the Department of Urology, Social Insurance Chukyo Hospital

Yoshinari Ono, Joji Watanabe, Shin Yamada

and Osamu Kamihira

From the Department of Urology, Komaki City Hospital

Tamio Fujita and Motoharu Matsui

From the Department of Urology, Nagoya Memorial Hospital

Satoshi Hirabayashi and Toshinori Hanai

From the Department of Urology, Narita Memorial Hospital

Eighteen cases of condyloma acuminata were treated by human lymphoblastoid interferon (HLBI). Seventeen were male and one was female. Five cases were recurrent cases. Except one patient, all the patients were administered HLBI by intralesional injection. Five patients were treated by single injection. Others were given 2 to 8 injections during one to 5 weeks. Total dose varied from 3×10^6 to 24×10^6 U. Of the eighteen patients, 6 showed a complete response and 3 a partial response (greater than 50% reduction in size of the lesion). In 5 of the 11 patients (45%) who were treated with a total dosage of more than 12×10^6 U, the lesion was completely cleared. Six patients who showed a complete response did not experience recurrent disease during the 6-month follow-up period. In conclusion, intralesional administration of HLBI for condyloma acuminata proved to be effective.

(Acta Urol. Jpn. 36: 1295-1300, 1990)

Key words: Condyloma acuminata, Human lymphoblastoid interferon

緒 言

尖圭コンジロームは、主として性器に発症するウイルス性疣贅で、human papilloma virus (HPV) の感染が原因となり、性行為によって感染するため STD と認識されている^{1,2)}。その治療は、ポドフィリンが、欧米では多く用いられているが、副作用の問題もあり、わが国では、凍結療法、電気焼灼などによる治療機会が多いようである。最近、欧米からのインターフェロンを使用した治療例の報告が散見されるようになってきたが、インターフェロンのもつ抗ウイルス作用が、原因治療となるとすれば興味深く、わが国でも従来からの治療方法に抵抗する再発例や難治例の治療に採用される可能性が高い。今回、私どもは、ヒトリンパ芽球性インターフェロン α (HLBI) (住友製薬提供) を尖圭コンジロームの治療に用いる機会を得たので、その治療経験について報告する。

対 象

対象は、社会保険中京病院泌尿器科、小牧市民病院泌尿器科、市立岡崎病院泌尿器科、名古屋記念病院泌尿器科、成田記念病院泌尿器科において1986年2月より1989年3月までに尖圭コンジロームを主訴として来院した男子17例、女子1例であり、年齢は18歳から69歳(平均33.3歳)であった。このうち、初発例は13例、再発例は5例であった。病変部位は、陰茎のみのものが最も多く、18例中14例(78%)を占め、次に陰茎と会陰部の複数病変を有するものが2例(11%)、会陰部のみのものが1例(6%)認められた。唯一の女性例では、陰唇と肛門に病変を認めた。

方 法

初期の9例は、特にプロトコルを決めずに、1例を除き HLBI 300 万単位/1 ml を1%リドカイン 1 ml にて希釈し、患部の皮下に1~4回にわたり局注した。1例は300万単位を1週間連日、筋注した。効果判定は、投与終了1~4週間後肉眼的に行った。後期の9例は、原則として封筒法にて無作為に150万または300万単位投与を決定し、週2回4週にわたり計8回の局注を行い、最終投与より原則的には、1週間後肉眼的に効果判定を行うプロトコルにて治療を行った。しかし、患者の都合により、週1回投与で5週と8週投与を行った症例が1例ずつあった。

結 果

治療効果は、治療前とそれぞれの効果判定日の尖

圭コンジロームの病変部位の総面積の縮小率によって判定することとし、完全消失を CR, 50%以上縮小を PR, 49%以内の縮小、不変、および拡大を NC とした。総投与量は、局注症例では300万から600万単位の症例が6例、1200万から1500万単位が5例、2400万単位が6例あった。

個々の治療効果については、Table 1 に示した。局所投与例について総投与量と効果の関係を検討すると、投与量が、300 から 600 万単位では、CR が6例中1例(17%)、PRも1例(17%)、1200から1500万単位では、CR は5例中3例(60%)、PR はなく、2400万単位では、CR は6例中2例(33%)、PR も2例(33%)であった。1200万単位以上を1つのグループとみなした場合、11例中 CR は5例(45%)であった。

1200万単位以上局注群で、CR 例の判定時期は、治療開始よりそれぞれ5週1例、6週2例、11週1例、23週1例であり、PR 例の判定時期は、2例とも5週、NC 例の判定時期は、5週2例、6週1例であった。同じく1200万単位以上投与例で、初発例の治療効果は、CR 4例(57%)、PR 1例(14%)、NC 2例(29%)であり、治療歴のある再発例4例では、CR 1例(25%)、PR 1例(25%)、NC 2例(50%)であった。

再発例の検討は、治療後6カ月の時点で電話による問い合わせを中心に行った。その結果、15例の予後が判明したが、6カ月以内の再発例は、3例(20%)に認められた。これらの3例のインターフェロンによる治療効果は、PR 1例と、NC 2例であった。

なお、HLBI 局所投与による副作用は、特筆すべきものは認められなかった。

考 察

尖圭コンジロームの治療は、切除、焼灼といった外科的治療とポドフィリン、5FU、プレオマイシンなどの薬剤による治療が知られているが、再発例なども含めると、治療に苦慮する症例も多く、新たな治療法の開発が望まれているのが現状である。

HPV によって発症する尖圭コンジロームに対して、抗ウイルス作用のあるインターフェロンを使用する試みは、欧米では1972年頃より Ikic らにより精製度の低いインターフェロンを局所投与することから開始され³⁾、1980年代に入り、いくつかの報告が次々となつていった。これらのまとめを一覧表にし、Table 2 に示したが⁴⁻¹⁵⁾、使用されたインターフェロンの種類は、天然型および遺伝子組み替え型等、各種の

Table 1. Cases of condyloma acuminata treated with interferon

No	Age	Sex	Site of lesions	No. of lesions	Size mm ³	Previous treatment	Dose/day x 10 ⁴ U	Application	No. of inj. /week	Total no. of inj.	Total dose x 10 ⁴ U	Weeks from last inj. to evaluation	Response	Reccurrence within 6mos.
1	21	M	penis	multi.			300	systemic	6/w	6	1800	2W	NC	
2	27	M	penis, perineum	multi.			300	intralesional	single	1	300	2W	PR	
3	39	M	perineum	1		surgery	300	intralesional	single	1	300	3W	CR	
4	38	M	penis	multi.			300	intralesional	single	1	300	1W	NC	
5	18	M	penis	2			300	intralesional	single	1	300	1W	NC	
6	18	M	penis	multi.			300	intralesional	single	1	300	3W	NC	YES
7	39	M	penis	2			300	intralesional	1/W	2	600	5W	NC	
8	69	M	penis, perineum	multi.			300	intralesional	2/W	4	1200	5W	PR	
9	36	M	penis	4			300	intralesional	2/W	4	1200	6W	CR	
10	28	M	penis	1	54	coagulation	150	intralesional	1/W	8	1200	11W	CR	
11	38	M	penis	3	59		150	intralesional	2/W	8	1200	6W	CR	
12	22	M	penis	2	66	coagulation	300	intralesional	1/W	5	1500	6W	NC	
13	44	M	penis	multi.	143		300	intralesional	2/W	8	2400	5W	PR	
14	25	M	penis	2	10	coagulation	300	intralesional	2/W	8	2400	5W	PR	YES (1mos)
15	43	M	penis	2	21		300	intralesional	2/W	8	2400	5W	NC	
16	33	M	penis	3	26	coagulation	300	intralesional	2/W	8	2400	5W	NC	YES (1mos)
17	19	F	vulva, anus	multi.	1706		300	intralesional	2/W	8	2400	23W	CR	
18	43	M	penis	2	1110		300	intralesional	2/W	8	2400	5W	CR	

multi: multiple, CR: complete response, PR: partial response, NC: no change

Table 2. Summary of the reports about the IFN treatment of condyloma acuminat

#	Reference	IFN	Application	No. of patient	Dose(Unit) & duration	Effect of therapy(%CR)
3	Ikic et al(1975)	leu-IFN α	topic.	40	4000/g x4 x(14-56)days	90%
4	Geffen et al(1984)	leu-IFN α	intral.	10	(3 or 8.5)million x 2 or 3/w x 5weeks	50%
5	Schonfield et al(1984)	IFN- β	syst.	11	2million x 10days	82%
6	Gall et al(1985)	n-IFN α	syst.	37	3million/day x 14days	40%
					+12days	57%
		n-IFN α	syst.	14	1million/day x 14days	21%
					+12days	43%
7	Gall et al(1986)	n-IFN α	syst.	17	5million/day x 28days	28%
					+6days	69%
8	Gross et al(1986)	r-IFN α 2a	syst.	7	1.5million x 7days	43%
		r-IFN α 2a	syst.	7	18million x 7days	14%
9	Vance et al(1986)	r-IFN α 2	intral.	35	1 x 3/w x 3weeks	32%
		r-IFN α 2	intral.	37	0.1 x 3/w x 3weeks	6%
10	Eron et al(1986)	r-IFN α 2b	intral.	125	1million x 3/w x 3weeks	(average shrinkage 45%)
11	Schneider et al(1987)	r-IFN α 2c	syst.	7	5million/day x6weeks	71%
			intral.	12	10million/10mlgel 6-12weeks	50%
			syst.+intral	5		20%
12	Friedman-Kien(1988)	leu-IFN α	intral.	86	1.2million x 2/w x 8weeks	62%
13	Weck et al(1988)	n-IFN α	syst.	28	1million/m ² /day x (14days + 3/w x 4wee	21%
			syst.	43	3million/m ² /day x (14days + 3/w x 4wee	39%
			syst.	20	3million/m ² /day x (14days + 3/w x 4wee	20%
			syst.	7	3million/m ² x(5days/week x6)	29%
			syst.	10	10million/m ² x(once/week x6)	0%
14	Boot et al(1988)	r-IFN α 2b	intral.	10	1million x(3/week x 3weeks)	60%
15	Reichman et al(1988)	r-IFN α 2b	intral.	23	1million x(3/week x4 weeks)	60%
		n-IFN α	intral.	15	1million x(3/week x4 weeks)	55%
		IFN- β	intral.	20	1million x(3/week x4 weeks)	53%
17	Sakuma et al(1989)	IFN- β	intral.	5	1-6 million x (6-11) times	60%

leu : leukocyte, n: natural, r: recombinant, topic: topical, intral: intra-lesional, syst: systemic

INF α をはじめとし, 他に INF β , INF γ とさまざまで, 投与方法も局所注射, 塗布, 全身投与(筋注皮下注)などが試みられており, 投与量も1回量が0.1から 18×10^6 単位に及んでいる. このように, まだその使用法は確立されておらず, その効果についても6%から90%というCR率のみで判定するのは無理があるが, いずれの方法でも一定の治療効果があると報告されている. 本邦では, 石原らが, インターフェロンが著効を示した1例と¹⁶⁾, 作間らによるインターフェロン β を使用した治療例の報告¹⁷⁾が見られる.

私どもが今回行った治療は, HLBI をおもに局所投与で使用するという原則以外は, 尖圭コンジロームの大きさ, 部位, 難治度も一定でなく, 投与量, 効果判定時期も最初の9例は, 1例ずつの試行錯誤の域を出ていない. その結果, 局所投与例17例中で, CRは6例(35%)と不満足な結果であるが, 複数回投与例で, 総投与量が1200万単位以上の投与例に限るとCR率は, 45%であった. なお判定時期については, 後期の9例は, 4週間に8回の投与を行った後, 1週後に判定するのを原則としたにもかかわらず, 患者の都合などで判定時期が遅れた症例にCR症例が多い傾向が認められた. 投与後1週目での判定が, PR または, NC であったため焼灼を行った症例は, もう少し経過観察をすればCRの得られた可能性も否定できない.

尖圭コンジロームは, 自然消失する例もある一方で, 再発を繰り返す難治性の疾患という一面も持ち合わせている. 今回の症例でも, 再発例が4例含まれているが, 比較的效果を示した1200万単位以上投与群11例のうち再発例4例でのCR率25%, PR率25%の治療効果であり, 初発例よりやや治療効果が, 低いようであったが, 症例数も少なく, まだ結論を出せる段階ではない. なお, インターフェロンにより, CRの得られた6例については, 全例6カ月以内での再発を認めておらず, インターフェロンが, 再発防止効果の面からも有効な薬剤であることが示唆された.

今回の経験からは, α インターフェロンによる尖圭コンジロームの治療を, 局所投与で行うとすれば, 1200万単位以上を複数回にわたって投与し, 投与終了後に数週程度の観察期間を置くことが必要であることが判明した. しかし, 投与方法では, 局所投与と全身投与のいずれがより効果的なのか, 治療に反応する例としない例の判別を如何にするのかなどについては, 今後の検討課題である.

インターフェロンの尖圭コンジロームに対する効果をさらに高めるには, インターフェロンが, 尖圭コン

ジロームに作用するメカニズムに関しても解明されなければならない. Schneider らは, HPV のtype によってインターフェロンの治療効果が異なることを報告しており, 注目に値する¹¹⁾. 今後, 本剤を臨床に有効に用いるには, このような面からの検討も重要となつてこよう.

現時点では, 100%の治療効果が得られない上に高価な薬剤であるインターフェロンを悪性腫瘍でもない尖圭コンジロームの治療に用いることについては, いろいろと議論もあろう. しかし, 従来の治療方法で治療しにくい患者がいることも事実であり, また薬剤の価格については, いずれ安価になることも予想されているので, 尖圭コンジロームの新しい治療法の1つとしてインターフェロンによる方法が検討される価値が十分にあるもの考える.

結 語

α インターフェロンを用いて尖圭コンジローム18例の治療を試み, 以下の結果を得た.

- 1) 局所投与を行った17例中完全消失は, 6例に認めた.
- 2) 総投与量が, 12×10^6 単位を越えた11例での完全消失は, 5例(45%)であった.
- 3) 完全消失例の6カ月以内の再発は, 認められなかった.

文 献

- 1) Oriel JD: Natural history of genital warts. Br J Vener Dis 47: 1-13, 1971
- 2) Gissmann L and zur Hausen R: Partial characterization of viral DNA from human genital warts. Int J Cancer 25: 605-609, 1980
- 3) Ikic D, Orescanin M, Krusic J, Gestar Z, Alac Z, Soos E, Jusic D and Smerdel S: Preliminary study of the effect of human leukocytic interferon on condylomata acuminata in women. Proc eedings Symposium on Clinical Use of Interferon 223-228, 1975
- 4) Geffen JR, Klein RJ and Friedman-Kien AE: Intralesional administration of large dose of human leukocyte interferon for the treatment of condylomata acuminata. J Inf Dis 150: 612-615, 1984
- 5) Schonfeld A, Nitke S, Schattner A, Wallach D, Crespi M, Talia H, Levavi H, Yarden O, Schoham J and Doerner T: Intramuscular human interferon β injection in treatment of condylomata acuminata. Lancet 1: 1038-1041, 1984

- 6) Gall SA, Hughes CE and Trofatter K : Interferon for the therapy of condyloma acuminatum. *Am J Obst et Gynecol* **153** : 157-163, 1985
- 7) Gall SA, Hughes CE, Mounts P, Segriti A, Weck K and Whisnant K : Efficacy of human lymphoblastoid interferon in the therapy of resistant condyloma acuminata. *Obstet Gynecol* **67** : 643-651, 1986
- 8) Gross G, Ikenberg H, Roussaki A, Dress N and Schöpf E : Systemic treatment of condylomata acuminata with recombinant interferon-alfa-2A : low-dose superior to the high-dose regimen. *Chemotherapy* **32** : 537-541, 1986
- 9) Vance JC, Bart BJ, Hansen RC, Reichman RC, McEwen C, Hatch KD, Berman B and Tanner DJ : Intralesional recombinant alfa-2 interferon for the treatment of patients with condyloma acuminatum or verruca plantaris. *Arch Dermatol* **122** : 272-277, 1976
- 10) Eron LF, Judson F, Tucker S, Prager S, Mills J, Murphy K, Hickey M, Rogers M, Flannigan S, Hien N, Katz HI, Goldman S, Gottlieb A, Adams K, Burton P, Tanner D, Taylor E and Preetz E : Interferon therapy for condylomata acuminata. *N Engl J Med* **315** : 1059-1064, 1986
- 11) Schneider A, Papendick U, Gissmann L and De Villiers EM . Interferon treatment of human genital papilloma virus infection: importance of viral type. *Int J Cancer* **40** : 610-614, 1987
- 12) Friedman-Kien AE, Eron LJ, Conant M, Growdon W, Badiak H, Bradstreet PW, Fedorczyk D, Trout R and Plasse TF : Natural interferon alfa for treatment of condylomata acuminata. *JAMA* **259** : 533-538, 1988
- 13) Weck PK, Beddin DA and Whisnant JK : Interferon in the treatment of genital human papilloma virus infections. *Am J Med* **85** (supp 2A), 159-164, 1988
- 14) Boot JM, Blog FB and Stolz E : Intralesional interferon alfa-2b treatment of condylomata acuminata previously resistant to podophyllum resin application. *Genitourinary Med* **65** : 50-53, 1989
- 15) Reichman RC, Oakes D, Bonnez W, Greisberger C, Tying S, Miller L, Whitley R, Carveth H, Weidner M, Krueger G, Yorkey L, Roberts Jr NJ, and Dolin R : Treatment of condyloma acuminatum with three different interferons administered intralesionally. *Ann Intern Med* **108** : 675-679, 1988
- 16) 石原和之, 山崎直也, 佐々木英也, 中島 孝 : 国立がんセンターにおける HPV と関連する症例. *皮膚病診療* **11** : 409-414, 1989
- 17) 作間俊治, 森 良一, 熊澤浄一, 鷺山和幸, 原三信 : 尖圭コンジロームに対する β インターフェロン局注療法の試み. *西日泌尿* **51** : 8865-8868, 1989

(Received on December 28, 1989)
(Accepted on March 2, 1990)