

Title	HPV ( human papillomavirus ) と婦人科癌・口腔癌
Author(s)	高松, 潔
Journal	歯科学報, 109(3): 262-263
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10130/1677">http://hdl.handle.net/10130/1677</a>
Right	

# HPV (human papillomavirus) と婦人科癌・口腔癌

高 松 潔

市川総合病院産婦人科

## はじめに

子宮頸癌は欧米では減少傾向にある。これは、子宮頸癌検診の普及によると考えられている。しかしながら、本邦においては子宮頸癌検診の受診率が約20%と低く、特に若年者における子宮頸癌の増加傾向が問題となっている。

その子宮頸癌の原因として、ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus: HPV) 感染が深く関与していることは医療者のみならず、最近では一般にも広く知られはじめている(なお、子宮頸癌から HPV を発見した zur Hausen 博士は2008年のノーベル医学・生理学賞を受賞した)。

米国ではすでに HPV 検査を併用した子宮頸癌検診が、感度が高い検査法として導入され、さらに、日本以外の多くの国々ではこの HPV 感染の制御を目的とした予防ワクチン (HPV に感染していない女性に接種して HPV 感染を予防することによって子宮頸癌の発症率の低下を目指す) が臨床に導入されている。

本稿では、この HPV とそれによって引き起こされる婦人科癌 (特に子宮頸癌) や口腔癌、および今後本邦でも実用化が待たれる HPV ワクチンについて概説する。

## 1. HPV (human papillomavirus)

ヒトパピローマウイルス (HPV) は、正二十面体のキャプシドに包まれた小型ウイルスであり、ゲノムは約8000塩基対の2本鎖 DNA である (図1)。遺伝子は初期遺伝子群 (ウイルス感染後に直ちに発現: E1, E2, E4, E5, E6, E7) と後期遺伝子 (ウイルス DNA の合成開始後に転写される: L1, L2) とに分けられる。このうち、L1, L2 遺伝子は、キャプシドの形成にかかわる。また、ウイ

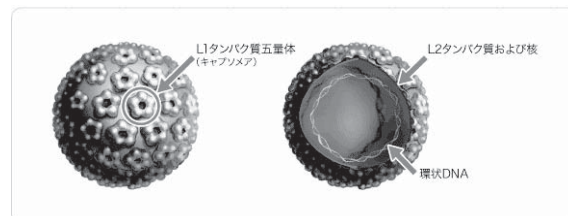


図1 HPV の構造

(<http://glaxosmithkline.co.jp/medical/cervical/hpv0101.html> より引用)

ルス癌蛋白 E6, E7 による癌抑制遺伝子の不活化が HPV の発癌過程において重要とされている<sup>1)</sup>。

現在、HPV には100タイプ以上の型が同定されている。子宮頸部、膣、肛門、陰茎、咽頭、喉頭など感染部位は多岐にわたるが、感染部位によって HPV の型は異なっている。例えば、尖圭コンジローマの原因は6, 11型であり、子宮頸癌の原因は16, 18, 31, 33, 52, 58型等である。前者は癌化を誘導しないために低リスク型とよばれるのに対し、後者は癌化を誘導するために高リスク型とよばれる。なお、高リスク型、低リスク型以外にも、リスクの程度の不明な型もいくつか存在する。

## 2. HPV と発癌—婦人科癌と口腔癌

### <婦人科癌(子宮頸癌)>

HPV の DNA は、子宮頸癌病変から極めて高率に検出されることから、HPV 感染が子宮頸癌発症の最大のリスクと考えられている。HPV が持続感染することによって初めて、軽度の子宮頸部上皮内腫瘍から、高度の子宮頸部上皮内腫瘍、そして浸潤癌へと至る。

過度な不安や過剰な診療を招かないために理解が必要なのは、「HPV 感染」=「子宮頸癌発症」ではない、ということである。感染のほとんどは「一過性の感染」であり、自身の免疫力によりウイルスは

排除される。実際に癌化の原因となるには「持続感染」の存在が必要であるということである。それを裏付けるものとして、欧米では女子大学生の約4割に新たなHPV感染が認められたという報告がある<sup>2)</sup>。

HPV検査は現在、本邦ではいまだ保険適応となっていないが、従来の細胞診よりも異常検出感度が高いため有用だとする一方、一過性感染(初期感染)症例の過剰診断・過剰治療を懸念する声もあり、今後どのような形で本邦に導入されるのかが課題となっている。

### <口腔癌>

前出の子宮頸癌に限らず、口腔癌などの頭頸部癌や食道癌からもHPVのDNAが検出される。

従来、口腔癌はタバコやアルコールが危険因子と考えられているが、最近では、タバコやアルコールが原因の口腔癌とHPVが原因の口腔癌とは独立したものであるとの報告もある<sup>5)6)</sup>。また、若年者と高齢者との比較をした場合に、若年者の口腔癌ではHPV感染が原因と考えられるものが増加しており、性行為の変化(oral sex)の関与も指摘されている<sup>7)</sup>。

### <市川総合病院での取り組み>

現在、市川総合病院では、歯科大学附属病院という特長を生かして、産婦人科、口腔がんセンター、歯科・口腔外科、臨床検査科病理の共同研究として、「子宮頸部と口腔内のヒトパピローマウイルス(HPV)同時感染に関する研究」を進行中である。

同一患者の子宮頸部と口腔内のHPV感染を検出し、病変の有無との相関を調べることで、子宮頸部病変と口腔内病変との関連を解析することを目的としている。本研究を通してHPVに関する新たな知見が得られることを期待している。

## 3. 子宮頸癌に対するHPVワクチン

現在、多くの国々で予防ワクチンが臨床導入されている。これらは、HPVのL1キャプシド蛋白に類似したウイルス様粒子を抗原として誘導されたワクチンである。

グラクソ・スミスクライン社からはCervarix<sup>®</sup>(HPV16, 18型に対する2価ワクチン)、メルク社

からはGardasil<sup>®</sup>(HPV6, 11, 16, 18型に対する4価ワクチン)が開発されている。二つのワクチンともに第Ⅲ相臨床試験が終了しており、高い有効性が確認されている<sup>3)4)</sup>。本邦でのHPVワクチンの現状(平成21年5月時点)は、二つのワクチンともに国の認可を待っているところである。

しかし、我が国におけるHPVワクチン接種に関しては、様々な課題点も存在する。まず、欧米と比べ性行為開始年齢が遅い日本での適切な接種開始年齢の問題がある。また、現実的に接種をすることになると考えられる内科医や小児科医への啓蒙、自費では5万円とも言われる接種の費用を公費とするのか否か(ちなみにオーストラリアでは全額公費負担である)、欧米に比べて子宮頸癌からのHPV16, 18型の検出率が低いこと、逆に我が国で多いとされる52, 58型への対応の問題、など解決すべき問題は少なくない。

### おわりに

以上述べたとおり、HPV感染に関連した子宮頸癌などは征服されうる癌であると言えるようになりつつある。我々の研究も含めて今後の発展が期待される。

### 文献

- 1) 石川光也, 藤井多久磨, 大野暁子他: HPVと子宮頸部病変. 産婦人科の実際, 55: 1491~1497, 2006.
- 2) Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al: Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med, 338: 423~428, 1998.
- 3) FUTURE II Study Group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med, 356: 1915~1927, 2007.
- 4) Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al: Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1viruslike-particle vaccine against infection with human papillomavirus types16and18in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. Lancet, 369: 2161~2170, 2007.
- 5) Gillison ML, D'Souza G, Westra W, et al: Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type16-positive and human papillomavirus type16-negative head and neck cancers. J Natl Cancer Inst, 100: 407~420, 2008.
- 6) Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, et al: Human papillomavirus in oral exfoliated cells and risk of head and neck cancer. J Natl Cancer Inst, 96: 449~455, 2004.
- 7) Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, et al: Incidence trends for human papillomavirus-related and-unrelated oral squamous cell carcinomas in the united states. J Clin Oncol, 26: 612~619, 2008.