がん治療の新たな展開

3．ワクチン療法（予防）：ヒトパピローマウイルス（HPV）と子宮頸癌

北海道大学大学院医学研究科生殖・発達医学講座
生殖内分泌・腫瘍学分野教授
櫻　木　範　明

1．子宮頸癌の増加および若年化

ヒトの悪性疾患の少なくとも15％は持続的ウイルスあるいは細菌感染症が原因で生じる。子宮頸癌はその代表的なものである。2005年のWHO報告によれば全世界で年間新たに50万人が子宮頸癌に罹患し、26万人が死亡している[1)]。わが国では子宮頸癌は女性の癌の中で乳房に次いで２番目に多く、死亡数では乳房、肺、胃、大腸に次いで５番目である。2004年には上皮内癌を含めて年間16,071人（浸潤癌9,252人）が子宮頸癌に罹患しており、2008年には約3,500人が子宮頸癌で死亡したと推定される[2)]。

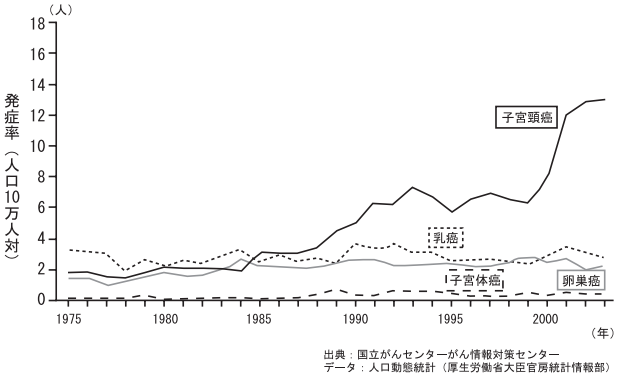

図１　日本における20～29歳の女性の各種がん罹患率推移

子宮頸癌はいまや若い年代の疾患である。20～30歳代の子宮頸癌罹患率が急激に増加している。20歳代女性の罹患率推移を**図１**に示す。30歳代でも同様の傾向が認められている。上皮内癌や微小浸潤癌では子宮を温存して治療することが可能である。しかし妊孕能温存を希望するにもかかわらず病状の進行によってそれを断念せざるを得ない症例に遭遇する機会も増加している。浸潤癌が多くなる30代以前の検診による早期発見と一次予防が重要である。子宮頸癌の増加の要因の一つには子宮頸癌検診受診率が上がらずOECD諸国の平均が60％であるのに比べ、わが国では25％程度と著しく低いレベルにとどまっていることがあると考えられる[3),4)]。

2．子宮頸癌の発生とHPV

大部分の子宮頸癌の発生原因はヒトパピローマウイルス（HPV）である。HPVは直径55nm、正20面体の二本鎖DNAウイルスである。100種以上認められているが、そのうちの約40種が生殖器粘膜感染に関与している。その中でも子宮頸部では12種のHPV（16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59型）が発癌性である（IARC）。16型、18型は子宮頸癌で最も多く検出されるHPVであり、他のHPV型よりもCIN3（高度異形成、上皮内癌）への進展率が高い。わが国で2009年に承認されたHPVワクチンも16型と18型に対するものである。HPV感染自体は決して特殊な感染ではなく、非常にポピュラーであり女性の70％は生涯に一度は感染する。女性の多くが潜在的に子宮頸癌のリスクに曝されていると言ってよいであろう。感染の大部分は一過性であり90％は１～２年以内に排除される。残りの10％が持続感染となりやがて核内DNAに組み込まれ（integration）、細胞の癌化過程の引き金を引く。そのうちの一部が最終的に子宮頸癌にまで至るのであり、子宮頸癌はHPV感染の希な合併症であると言える（**図２**）。子宮頸癌発生にとってHPV感染は必要条件であるがそれだけで十分ではない。これに喫煙、緑黄色野菜の摂取不足、クラミジア感染、免疫力の低下などが関与していると考えられている。

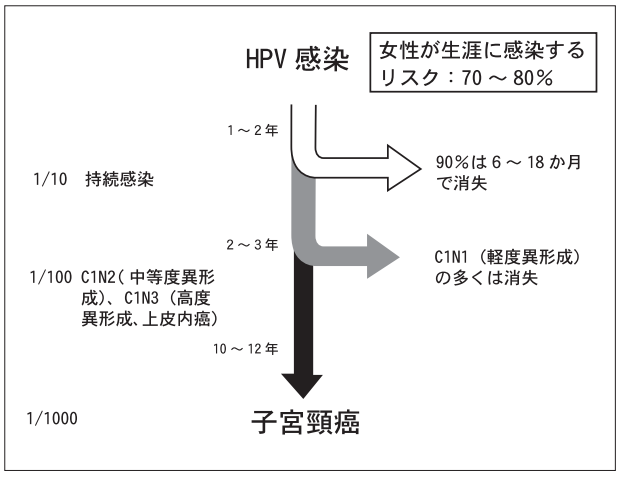

図２　HPV感染と子宮頸部上皮内新生物および子宮頸癌発生の自然史

1983年にzur Hausenらが子宮頸癌組織から16型のHPV DNAを発見し、さらにHPV DNAが頸癌細胞のゲノム（遺伝情報を含むDNA）に組み込まれていることを明らかにした。発癌性HPVのE６はがん抑制遺伝子のp53タンパクを不活化し、テロメラーゼを活性化する機能も有している。E７タンパクは細胞分裂を調節するRBタンパクと結合してその機能を失わせ、E６、E７が子宮頸癌の発生に重要な働きをすることが明らかにされた。子宮頸部扁平上皮癌

の99.7%、腺癌の94%以上がHPVを原因として発生すると考えられている。HPVによる子宮頸癌（扁平上皮癌）の発生リスク（odds比）はHPV16で434、HPV18で248と極めて高く[5]、喫煙による肺癌リスクが扁平上皮癌で約10倍、腺癌で約２倍とされていることと比較すればいかにHPVの関与が強力であるかが理解できる。子宮頸癌の発生機序とHPV感染の自然史を明らかにし、さらにHPVワクチン開発への道を開いた功績によりzur Hausenに対して2008年ノーベル生理学・医学賞が授与された。このHPVワクチンの開発成功により子宮頸癌はワクチンで防げる病気 Vaccine Preventable Disease（VPD）になりつつあると言える。

３．子宮頸癌の予防と早期発見

子宮頸癌の約70～75%が扁平上皮癌、約20～25%が腺癌で、その他の組織型はまれである。扁平上皮癌は軽度異形成（CIN1）、中等度異形成（CIN2）、高度異形成（CIN3）、上皮内癌（高度異形成とともにCIN3として扱う）を経て発生する。腺癌は扁平上皮癌ほど発生の段階が明らかにされていない。腺癌では扁平上皮癌に比べて細胞診による診断が困難であり、さらに発生部位が肉眼的あるいはコルポスコピーによる観察が難しい頸管内に存在することがあり診断上の問題となっている。腺癌は扁平上皮癌よりも予後不良であり、腺癌が頸癌に占める割合が増加しつつあること、HPVが検出されない場合が扁平上皮癌よりも多いことは留意しておくべきことであろう。

子宮頸癌による死亡数を減少させるためには、前癌病変である異形成や初期癌である上皮内癌・微小浸潤癌の段階で発見することが重要である。子宮頸癌検診は20歳から開始することが勧められる。性交経験のない女性の頸癌は極めてまれであり、その意義や方法について十分に説明した上で医師と患者の選択に委ねられるべきである。検診間隔は３年連続して異常がなければその後は２年に一度が推奨されている。

いくつかの国ではHPV検査が子宮頸癌検診に取り入れられる方向にある。米国の2006ASCCP（American Society for Colposcopy and Cervical Pathology）ガイドラインでは、細胞診とHPV検査の併用検診で両者とも陰性の場合には次回の検診は３年後でよいとされており、費用対効果の向上にも期待が持たれる。

４．HPVワクチン

16、18型を予防するHPVワクチンが日本でも2009年12月から使用が可能となっている。接種後の抗体保有率は長期にわたり低下することなく維持され、CIN3の発症予防効果が確認されている。子宮頸癌におけるHPV16、18型の検出率は海外では70～75%と報告されており、日本ではMiuraらが59%としている[6]。16、18型のワクチン接種で31、33、45型等のクロスプロテクションも期待はされるが、より高い予防効果を目指すにはHPV分布に合ったワクチン接種が理想である。子宮頸癌検診とHPVワクチンの２つがそろって初めて子宮頸癌から女性を守ることができる。HPVワクチンを接種する医療従事者は、接種者に対し定期的な子宮頸癌検診受診の重要性を十分に説明しなければならない。

現在世界的には２つのHPVワクチンが用いられている。わが国で使用可能な２価HPVワクチン（GlaxoSmithKlein社）は、HPV16型、18型に起因する子宮頸癌（扁平上皮癌、腺癌）およびその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）２および３）を予防するワクチンである。４価HPVワクチン（Merck社）は、上記疾患に加えてHPV６型、11型による尖圭コンジローマを予防するワクチンである。どちらのワクチンもHPVのキャプシドを構成するL1タンパクを真核細胞系で発現させ遺伝子工学的に作成したウイルス様粒子（L1 Virus-like particle: L1 VLP）を抗原として中和抗体を誘導するものである。VLPは見かけ上HPVと見分けがつかないが、内部にHPV DNAを含まないため増殖することはない（**図３**）。

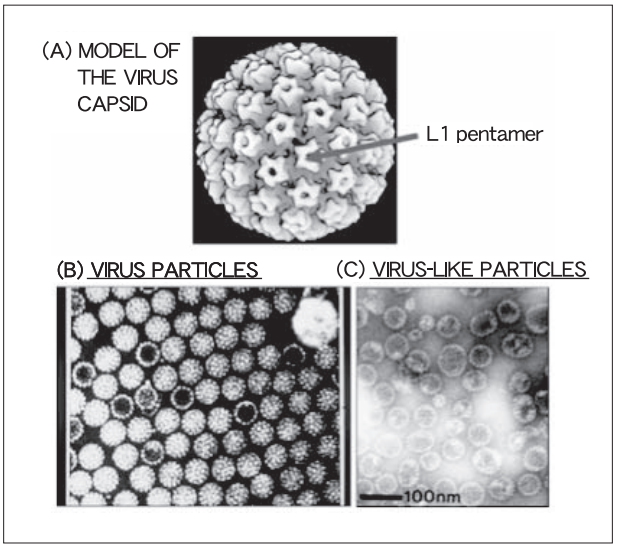

図３　ヒトパピローマウイルスHPVとウイルス様粒子VLP

A) HPVの外殻（キャプシド）は72分子のキャプソメアから構成される。１つのキャプソメアは５分子のL1タンパクからなる。１つのキャプシドには12分子のL2タンパクが組み込まれている。

B) HPV：キャプシド内部に環状２本鎖DNAが入っている。

C) HPV VLP：キャプシドのみで形成されており、内部にDNAは存在しない。

（Stanley M, et al. Vaccine 2006; 24(Suppl 3):S106-S113）

現在の第１世代のHPVワクチンは16、18型への型特殊性が高く、このことは欠点でもあると認識されており、今後はHPVの型に関係なく感染を予防できるワクチンの開発に期待がかけられている。一方中和抗体産生を誘導する感染予防ワクチンは宿主細胞に組み込まれ、Ｅ６、Ｅ７タンパクを構成的に発現しているがん細胞に対しては無効であり、Ｅ６、Ｅ７を標的とした新しい治療法の開発研究が進んで行くであろう。

⑴　HPVワクチンの接種対象

HPVは初回性交後短期間で感染するリスクが高い。そのためワクチン接種は初回性交前に行われるのが理想的である。海外および国内の９～15歳を対象とした臨床試験により、高い安全性と、高い抗体価が得られるとのエビデンスが得られている。これらのことから、日本においては性交経験者が急激に増加する以前、つまり中学生（15歳）までにHPVワクチンを接種することが重要であると考えられ、11～14歳を優先接種対象とすることが推奨されている。

HPVワクチンの優先接種を受けることができなかった15歳以上の女性にとっても、HPVワクチン接種にはメリットがあるので接種が勧められる。既に性交経験のある女性においては、ワクチンに含まれる16あるいは18いずれかのHPV型に感染している可能性はあるものの、ワクチンに含まれるその他のHPV型による疾患の予防効果が得られるため、部分的ではあるが、HPVワクチンの利益を得られると考えられる。日本産科婦人科学会、日本小児科学会、日本婦人科腫瘍学会の共同声明では45歳までの女性に接種を推奨している。

⑵　HPVワクチンについての関連事項

HPVは上皮での感染にとどまりviremiaを起こさないため十分な抗体産生が起こらず、一度消失したHPVに再感染が起こるとされている。また、細胞診異常、HPV陽性、尖圭コンジローマの既往のある女性への接種については、必ずしもHPVワクチンに含まれる16、18型に感染しているとはいえないので、ワクチンによる予防効果が得られると考えられる。そのため年齢を問わず、ワクチン接種前に細胞診やHPV DNAまたはHPV抗体のスクリーニングを行う必要はないとされている。しかしながら、ワクチンは細胞内に既に生じたHPV16、18型の感染や子宮頸部病変に対しては治療効果をもたないことを接種前に説明する必要がある。

⑶　妊産婦・授乳婦への接種

妊婦または妊娠している可能性のある婦人への接種は妊娠終了まで延期することが望ましい。ただし、接種後に妊娠していることが判明しても人工妊娠中絶などの必要はない。授乳中の接種に関する安全性は確立していないので、授乳婦には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種する。

ワクチンの使用についてのその他の注意事項についてはスペースの都合上省略する。

５．おわりに

少子化が社会的な問題となっているわが国において、若い女性のリプロダクション能力を保全することは産婦人科医の大きな仕事である。また、男女を問わず、若い世代への子宮頸癌とHPV感染の関係、その予防と早期発見についての教育を行うことは、少子高齢化社会において産婦人科のみならず医療界全体および教育・行政関係者にとっても重要な課題であろう。

参考文献

１．WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. 2006

２．国立がんセンターがん対策情報センター、人口動態統計（厚生労働省大臣官房統計情報部）

３．Konno R, Shin HR, Kim YT, Song YS, Sasagawa T, Inoue M, Park JS. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer Prevention in Japan and Korea. Vaccine 2008; 26: 30-42.

４．Ioka A, Tsukuma H, Ajiki W, Oshima A. Influence of age on cervical cancer survival in Japan. Jpn J Clin Oncol 2005; 35: 464-9.

５．Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG, Rush BB, Schussler JE, Schiffman M.. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women.J Natl Cancer Inst 2002;94:1406-14

６．Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh I, Tsunoda H, Yasugi T, Taketani Y, Yoshikawa H. Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? Int J Cancer 2006; 119: 2713-5.