

図4 高リスク型 HPV の感染と遺伝子発現

HPV ゲノムは 8 個の遺伝子をコードする。6 個は「初期遺伝子領域」で非構造蛋白質 (E1, E2, E4, E5, E6, E7) をコードする。2 個は「後期遺伝子領域」で構造蛋白質 (L1, L2) をコードする。ウイルス血症を引き起こすことはない。炎症や細胞溶解がない。

初期遺伝子 (E1, E2, E4, E5, E6 および E7) をコードしている (図 4)。ハイリスク型 HPV の E6 遺伝子および E7 遺伝子には不死化機能と形質転換機能が備わっている。ハイリスク型 HPV の E6 および E7 蛋白質は、主要ながん蛋白であり、細胞周期調節因子を操作して染色体異常を誘発し、アポトーシスを阻害する¹⁵⁾。

子宮頸部の扁平-円柱上皮境界領域にある予備細胞は幹細胞として multi-potential な機能を有しており、これを起源として化生細胞を経て扁平上皮にも円柱上皮にも分化することが古くから提唱され定説となっている。HPV の発がんメカニズムはその定説に新たな知見を積み重ね、従来の pathogenesis を裏打ちした。性行為や他の非特異的な原因による非常に微細な上皮の損傷部位から HPV が予備細胞または基底細胞に感染する。多くの細胞においては変化をきたさないまま細胞性免疫によって HPV が除去される。一方、一部の HPV 感染細胞においては宿主細胞が基底細胞から傍基底細胞、中層細胞、表層細胞と分化するに従い、HPV の特異的遺伝子領域が発現する。すなわち、基底細胞から中層細胞までは E6 および E7 といわれる初期遺伝子領域が増幅され、表層細胞では L1 および L2 の後期遺伝子領域が発現する。E6 および E7 はがん遺伝子としての性格を有し、それぞ

れ、がん抑制遺伝子 p53 および Rb の発現蛋白に結合しその機能を不活化する。また、テロメラーゼの機能を賦活化する。その結果、HPV 感染細胞ではがん化への契機となる変異遺伝子を有する細胞を見つけ、修復し、あるいは、不死化する機能が損なわれるので、「ブレーキ」の壊れた細胞が増殖の道を暴走することになる。L1 および L2 遺伝子は HPV の蛋白質の殻をコードしている。金平糖のような形態をとる HPV の表面蛋白質を L1 が、凹みの部分の蛋白質を L2 が発現している。これら L1, L2 遺伝子の発現によりウイルス粒子は完成し、子宮頸部表層細胞で HPV は次の感染機会を待つこととなる。

HPV の子宮頸部病変細胞内の存在様式には二つの種類がある。すなわち、上記のような HPV の感染からウイルス粒子感染までのいわゆる「感染」の様式をとる「episomal」と、ヒトの遺伝子の中に「組み込み」が行われた様式の「integrated」である。前者は HPV の「一過性感染」であり、ウイルスはヒト細胞核内で自身の遺伝子フルサイズをコピーし、自己の遺伝子の種の保存と複製を図るが、いずれヒト細胞から除去される。一方、後者では 5~10 年以上の長期間の「持続感染」を経て形態変化をきたした異型細胞は高度異形成から上皮内がん、浸潤がんに行進する。この場合は HPV の遺伝子

は核内にフルサイズでは存在しておらず、前述の E6, E7 のみがフラグメントとして存在しがん遺伝子としての機能を発揮している。しかし、HPV のウイルスとしての自己複製はできず、もはや、ヒトがん細胞の中で断片が存在するのみである。

3. HPV の免疫学

HPV 感染は、局所の炎症を引き起こさないため免疫反応に大きな影響を与えない、多くの HPV 感染は細胞性免疫 (CTL など) によって排除される¹⁶⁾。HPV の自然感染では 50~60% の女性だけが抗体価の上昇があるにすぎず、その程度も低い。従って、自然感染による免疫反応、特に、液性免疫が関与する抗体価の上昇は十分でない。自然感染後に一度排除したものと同一型の HPV に関して、これを有効に予防することができず、同じ HPV 型への感染も起こると考えられている。また、抗体のアッセイ系に関しては、現在、臨床ベースで使用できるものではなく、研究の場でのみ用いられている。最も多く用いられている HPV 血清学的検査は、L1 ウイルス蛋白抗体を検出する VLP ベースの酵素免疫測定法である。この検査法で型特異的な結果を得るには、組み換えバキュロウイルスやその他の真核生物発現系で立体構造的な VLP を作製する¹⁷⁾。血清学的検査は主要な実験用試薬は標準化されておらず、陽性結果の閾値を設定するためのゴールドスタンダードも存在しない¹⁸⁾。

4. HPV の臨床診断

パピローマウイルスは種特異性が高く、HPV は動物や *in vitro* などで培養することができない。HPV を検出するには、血清抗体価などではなく、HPV 遺伝子情報 (一般的には DNA) を特定する必要がある。測定法によって感度および型特異性が大きく異なる。また、検体を採取する解剖学的部位や方法も検出結果に影響を及ぼす。

米国食品医薬品局 (FDA) および日本で最初

に臨床使用が認められたのは、Hybrid Capture[®] 2 (HC2) といわれるハイリスク型 HPV DNA 検査である。この測定法では、液相核酸ハイブリダイゼーション法を用いて 13 種類のハイリスク型 HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 および 68) を検出する。結果は型特異的ではなく上記のいずれかが存在する場合に陽性と報告される。

HPV の疫学・臨床研究および基礎研究では一般に、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 法で行われ、L1 遺伝子の遺伝的に保存されている領域を標的としている。これらの検査法は HPV DNA を増幅するものであり、その後の型特異的なハイブリダイゼーション法、制限酵素消化または配列決定によって型が特定される。PCR 法にも数種類の汎用があるが、いずれも標準化されているとは言い難い。実地臨床での型判定は今後の応用課題である。

5. HPV の伝播

性器の HPV は主に性器の接触 (通常の性交渉) により伝播する¹⁾¹⁹⁾。挿入を伴う性交渉以外の性器接触 (すなわち、口腔と性器の接触、手と性器の接触および性器と性器の接触) による HPV の伝播も報告されているが、性交渉を介した伝播ほど多くない^{19)~21)}。女性に主に認められるその他の危険因子としては、相手の性的活動¹⁹⁾ および免疫状態が挙げられる²²⁾²³⁾。また、性器 HPV は非性的経路を介して伝播することもあるが、稀である²⁴⁾²⁵⁾。

2002 年度の National Survey of Family Growth (<http://www.cdc.gov/nchs/nsfg>) のデータによれば、米国女性の 24% が 15 歳までに性活動を経験していた²⁶⁾。この割合は 16 歳までの場合で 40%、18 歳までの場合で 70% に上昇した。また、2005 年度の Youth Behavioral Risk Survey (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/SS5505a1.htm>) のデータによると、女子学生の 3.7% が 13 歳未満で性活動を経験していた²⁷⁾。日本の女子においては、中学 1 年で 0.9%、中学 2 年で 5.1%、中学 3 年

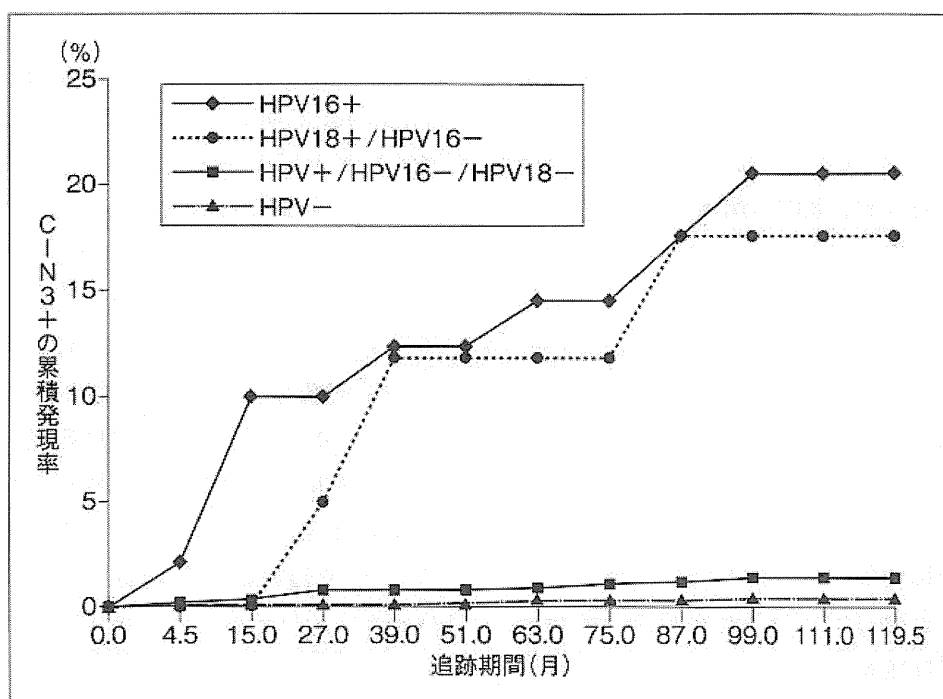


図5 HPV 16型および18型に関連するCIN3+の累積リスク
 HPV DNA検査後10年間にわたって30歳を超える女性13,000人を経過観察した。CIN3+の発生率はHPV 16型またはHPV 18型への感染と強く関連していた。

で9.8%、高校1年で14.6%、高校2年で26.4%、高校3年で44.3%が性交を経験していた（都性研：2005年児童・生徒の性意識性行動調査。<http://www.jfpa.or.jp/01-topics/index081112.html>）。

6. HPV感染の自然史

大多数のHPV感染は一過性で症状を伴わず、臨床的な問題には至らない。新規HPV感染の70%が1年以内に消失し、約90%が2年以内に消失する^{28)~31)}。新規感染の持続期間中央値は8カ月である²⁷⁾⁴⁵⁾。子宮頸がん前駆病変および浸潤子宮頸がんの危険因子で最も重要なのはハイリスク型HPVの持続感染である^{30)~35)}。感染の持続および前がん病変への進行のリスクはHPVの型によって異なり、HPV 16型は他のハイリスク型HPVに比べて発がん性が高い³⁶⁾³⁷⁾。HPVへの初回感染から子宮頸がん発生までの期間は、通常、数年~数十年である。

HPVは、あらゆる子宮頸がんの発生にとって必要な条件ではあるが十分な条件ではない。

すべての子宮頸がんの約3/4が扁平上皮がん、残りが腺がんである。HPV 16型および18型は扁平上皮がんの約68%および腺がんの83%を占めている⁶⁾。

HPV感染は通常、無症候性であるが、子宮頸部に感染すると組織学的変化が生じることがあり、この場合は、扁平上皮系では子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)に、腺系では子宮頸部腺上皮内がん(AIS)に分類される。無治療での自然消失率やがんへの進行は、CIN 1、CIN 2およびCIN 3で異なる(図5)。CIN 1はたいていの場合が自然に消失し、がんへ進行することは1%程度にすぎない。CIN 2および3の無治療でがんへ進行する割合はこれよりも高い(12%超)³⁸⁾。悪性度の高い病変であるほど、HPV 16型および18型の検出率が高い(図6, 7)。細胞診検査結果に基づくHPV 16型の分離率は、ASC-USで13.3%、LSILで23.6%、HSILで60.7%と報告された³⁹⁾。

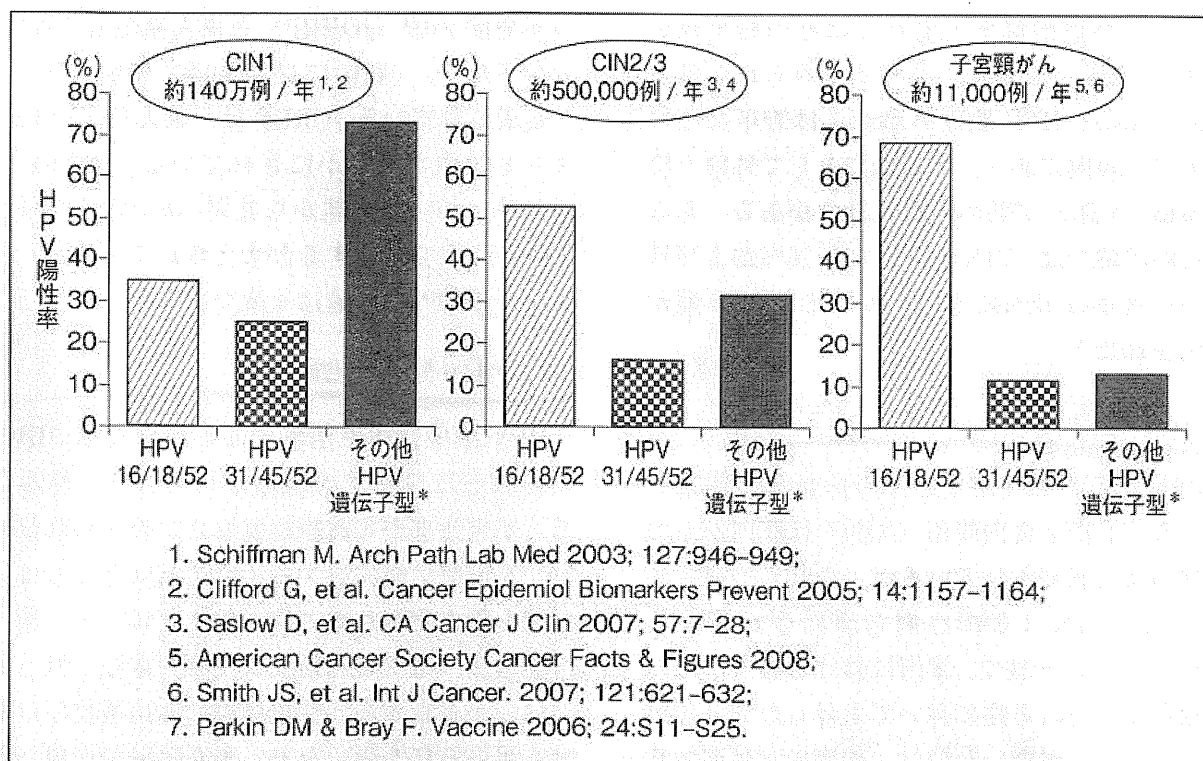


図6 子宮頸がんおよび前駆病変の原因となる HPV 遺伝子型
 * : HPV33/58/35/59/6/56/51/39/66 型。

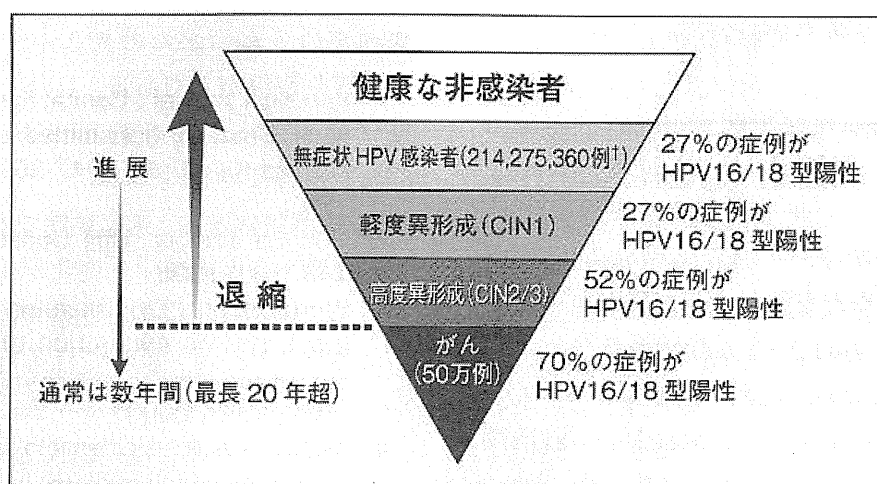


図7 子宮頸がんおよび前駆病変の進展
 CIN1 症例のほとんどが退縮し、高度病変に進展する可能性は 1%程度。
 † : 世界の 15 歳以上の女性人口から推定した値。

7. 膣・外陰部がんとその前駆病変

HPV は膣・外陰部がんや膣・外陰部上皮内腫瘍と関連しているが、子宮頸がんとは異なり、すべての膣・外陰部がんが HPV と関連しているわけではない。膣・外陰部がんの自然史は完

全には解明されていない⁴⁰⁾⁴¹⁾。

膣がんおよび膣上皮内腫瘍 (VaIN III) 3 の大多数は HPV が陽性である⁴²⁾。なかでも最も多い型が HPV 16 型である⁴³⁾⁴⁴⁾。VaIN または膣がん患者の約 1/3 が肛門性器がん (多くの場合が子宮頸がん) の治療歴を有する⁴³⁾。

一方、外陰部扁平上皮がんはその約半数が HPV に関連しており、最も多くみられる外陰がんである。HPV 関連外陰がんは若年女性に発生する傾向にあり、前駆病変として外陰上皮内腫瘍 (VIN) が認められる場合がある。ある最近の試験では、VIN 2/3 検体の 76% および外陰がん検体の 42% に HPV 16 型または 18 型が検出された⁴⁴⁾。

8. 肛門がん

HPV は肛門扁平上皮がんの約 90% と関連している。肛門上皮内腫瘍 (AIN) は肛門がんの前駆病変と認識されているが、これらの病変の自然史は CIN ほどには明らかにされていない³⁵⁾。この 30 年間で、米国における肛門がんの罹患率は、特に男性において上昇した⁴⁵⁾。肛門がんのリスクが高い女性は、高度子宮頸部病変ならびに子宮頸がんおよび外陰がんを有する女性である。男性では、同性と性交渉を持っている人やヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染者において肛門がんリスクが高い⁴⁶⁾。

9. 性器疣贅

肛門性器疣贅 (コンジローマ) はすべて HPV が原因で起こり、約 90% が HPV 6 型および 11 型によるものである⁴⁷⁾。HPV 6 型および 11 型に感染してから新たな肛門性器疣贅が発生するまでの期間は平均約 2~3 カ月である⁴⁸⁾。しかし、HPV 6 型または 11 型に感染したすべての人に性器疣贅が発生するわけではない。肛門性器疣贅は治療が可能であるが、多数 (20~30%) が自然に退縮する。排除が自然に起こるか、または治療後に起こるかにかわらず、性器疣贅の再発率は高い (約 30%)⁴⁹⁾。

10. 再発性呼吸器乳頭腫

ローリスク型 HPV (主に 6 型や 11 型) の感染により再発性呼吸器乳頭腫 (RRP) に至る例はあるが非常に稀である。RRP は、上気道 (特に喉頭) に発生する再発性の疣贅または乳頭腫を特徴とする疾患である。発症年齢に基づき、

若年発症 RRP (JORRP) と成人発症型 RRP に分類される。一般的に 18 歳未満で発症するものと定義されている JORRP は、成人発症型 RRP よりも特徴が明らかにされている。JORRP は出産時における母親から乳児への HPV の垂直感染が原因で発生すると考えられているが、診断時の年齢の中央値は 4 歳である⁵⁰⁾。

11. HPV 感染の治療

HPV 感染自体を治療する方法はなく、HPV 関連病変に対しての治療が行われる。性器疣贅、子宮頸部がん前駆病変および陰・外陰部外陰がん前駆病変に対する治療選択肢としては、病変を除去するための局所的アプローチ (例: 冷凍療法、電気焼灼術、レーザー療法、外科的切除) が存在する。性器疣贅には局所投与用薬剤も用いられる⁵¹⁾。なお、現在臨床で使用できる HPV ワクチンはあくまでも感染予防ワクチンであり、治療効果はない。

文 献

- 1) Koutsky LA et al : Genital human papillomavirus. Sexually transmitted diseases (ed : Holmes KK et al), p347-359, McGraw-Hill, 1999.
- 2) Cervical cancer. NIH Consensus Statement 14 : 1-38, 1996
- 3) World Health Organization : IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans : human papillomaviruses 1995. IARC, 2000
- 4) Munoz N et al : Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 348 : 518-527, 2003
- 5) Walboomers JM et al : Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 189 : 12-19, 1999
- 6) Bosch FX et al : Human papillomavirus and cervical cancer—burden and assessment of causality. J Natl Cancer Inst Monogr 31 : 3-13, 2003
- 7) World Health Organization : HPV IARC monograph summary. Lancet Oncology 6 : 204, 2005

- 8) Parkin DM : The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 118 : 3030-3044, 2006
- 9) Daling JR et al : Correlates of homosexual behavior and the incidence of anal cancer. *JAMA* 247 : 1988-1990, 1982
- 10) Daling JR et al : Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med* 317 : 973-977, 1987
- 11) Holly EA et al : Anal cancer incidence : genital warts, anal fissure or fistula, hemorrhoids, and smoking. *J Natl Cancer Inst* 81 : 1726-1731, 1989
- 12) Koblin BA et al : Increased incidence of cancer among homosexual men, New York City and San Francisco, 1978-1990. *Am J Epidemiol* 144 : 916-923, 1996
- 13) Ries L et al : SEER Cancer Statistics Review 1973-1996. Bethesda, MD : National Cancer Institute ; 1999
- 14) de Villiers EM et al : Classification of papillomaviruses. *Virology* 324 : 17-27, 2004
- 15) Duensing S et al : Mechanisms of genomic instability in human cancer : insights from studies with human papillomavirus oncoproteins. *Int J Cancer* 109 : 157-162, 2004
- 16) Stanley M : Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 24 : S16-S22, 2006
- 17) Kimbauer R et al : Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89 : 12180-12184, 1992
- 18) Pagliusi SR et al : International standard reagents for harmonization of HPV serology and DNA assays-an update. *Vaccine* 24 : S193-S200, 2006
- 19) Winer RL et al : Genital human papillomavirus infection : incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 157 : 218-226, 2003
- 20) Fairley CK et al : Handgenital transmission of genital warts? An analysis of prevalence data. *Epidemiol Infect* 115 : 169-176, 1995
- 21) Marrazzo JM et al : Genital human papillomavirus infection in women who have sex with women : a review. *Am J Obstet Gynecol* 183 : 770-774, 2000
- 22) Sun XW et al : Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 337 : 1343-1349, 1997
- 23) Fairley CK : Prevalence of HPV DNA in cervical specimens in women with renal transplants : a comparison with dialysis-dependent patients and patients with renal impairment. *Nephrol, Dial, Transplant* 9 : 416-420, 1994
- 24) Watts DH et al : Low risk of perinatal transmission of human papillomavirus : results from a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 178 : 365-373, 1998
- 25) af Geijersstam V et al : A survey of seroprevalence of human papillomavirus types 16, 18 and 33 among children. *Int J Cancer* 80 : 489-493, 1999
- 26) Abma JC et al : Teenagers in the United States : sexual activity, contraceptive use, and childbearing, 2002. *Vital Health Stat* 24 : 1-48, 2004
- 27) Mosher WD et al : Sexual behavior and selected health measures : men and women 15-44 years of age, United States, 2002. *Adv Data* 362 : 1-55, 2006
- 28) Ho GY et al : Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 338 : 423-428, 1998
- 29) Franco EL et al : Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 180 : 1415-1423, 1999
- 30) Molano M et al : Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology : a population-based, 5-year follow-up study. *Am J Epidemiol* 158 : 486-494, 2003
- 31) Moscicki AB et al : The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr* 132 : 277-284, 1998
- 32) Ho GY et al : Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 87 : 1365-1371, 1995
- 33) Hildesheim A et al : Persistence of typespecific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis* 169 : 235-240, 1994
- 34) Schlecht NF et al : Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 95 : 1336-1343, 2003

- 35) Schiffman M et al : Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 31 : 14-19, 2003
- 36) Moscicki AB et al : Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 24 : S42-S51, 2006
- 37) Wheeler CM et al : Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-year risk of cervical precancer. *J Infect Dis* 194 : 1291-1299, 2006
- 38) Ostor AG : Natural history of cervical intraepithelial neoplasia : a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 12 : 186-192, 1993
- 39) Datta DS et al : Type-specific high-risk human papillomavirus prevalence in the US : HPV Sentinel Surveillance Project, 2003-2005 [Abstract 1084]. *Infectious Disease Society of America, Toronto 2006*
- 40) van Seters M et al : Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol* 97 : 645-651, 2005
- 41) Jones RW et al : Vulvar intraepithelial neoplasia : aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol* 106 : 1319-1326, 2005
- 42) Daling JR et al : Cancers of vulva and vagina. *Cancer epidemiology and prevention* (ed : Schottenfeld D et al), Oxford University Press, p1117-1129, 1996
- 43) Daling JR et al : A population-based study of squamous cell vaginal cancer : HPV and cofactors. *Gynecol Oncol* 84 : 263-270, 2002
- 44) Hampf M et al : Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 108 : 1361-1368, 2006
- 45) Johnson LG et al : Anal cancer incidence and survival : the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer* 101 : 281-288, 2004
- 46) Schottenfeld D et al : Cancers of the large intestine. *Cancer epidemiology and prevention* (ed : Schottenfeld D et al), Oxford University Press, p813-840, 1996
- 47) Greer CE et al : Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol* 33 : 2058-2063, 1995
- 48) Winer RL et al : Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis* 191 : 731-738, 2005
- 49) Chuang TY et al : *Condyloma acuminatum* in Rochester, Minn., 1950-1978. I. Epidemiology and clinical features. *Arch Dermatol* 120 : 469-475, 1984
- 50) Reeves WC et al : National registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129 : 976-982, 2003
- 51) CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2002. *MMWR* 2002 ; 51 (No. RR-6)

子宮頸がんワクチン

2 HPV ワクチンの開発から実際まで

今野 良*

HPV 感染予防ワクチンは分子生物学的手法を用いたサブユニット（不活化）ワクチンである。HPV ワクチンが臨床応用のためには、WHO 主導による臨床試験のコンセンサス形成会議で CIN2, CIN3 をサロゲートマーカーとするという大前提が必要であった。2 価および 4 価ワクチンの概略と接種の実際、その際の注意などを述べる。

1. HPV 感染予防ワクチン

現在、国際的には 2 種類の HPV ワクチンが広く使用されている。いずれも遺伝子組み換え技術を用い、自己集合 (assembly) して HPV 型に特異的な空の殻、すなわちウイルス様粒子 (virus-like particle : VLP) を形成する精製 L1 構造蛋白質から製造されるサブユニット（不活化）ワクチンである (図 1)。いずれのワクチンも生きた生物学的製剤またはウイルス DNA は含有していないので、感染性はなく不活化ワクチンに分類される。HPV ワクチンは予防のみを目的としてデザインされており、すでに感染している HPV を除去したり、前がん病変を治療したりするものではない¹⁾。これらのワクチンが予防効果を発揮する機序はまだ完全には明らかになっていないが、細胞性免疫および液性免疫 (IgG 中和抗体) の両方が関与していると考えられる²⁾³⁾。

2. HPV ワクチンの開発

子宮頸がん予防のための HPV ワクチン開発には重要なコンセンサスが必要であった。子宮頸がんと HPV 感染の自然史は、明らかにされている。HPV への初回感染から子宮頸がん発生までの期間は通常、数年～数十年であり、感染からがんに至る割合は 0.1~1% 程度である。また、子宮頸がんに至るまでに前駆病変である CIN2, CIN3 および/または AIS を必ず経過する。前駆病変は通常、HPV 感染から 5 年未満で生じることが多い。

HPV ワクチン開発の当初の段階で、防御メカニズムのすべてを明らかにすることは困難であり、上述のように子宮頸がんは HPV 感染から何十年も経って生じることもあるため、WHO では専門家および各国の規制当局関係者を集めてコンセンサス形成会議を行った。その結果、規制当局は、HPV ワクチンの有効性試験の臨床的エンドポイントを真のエンドポイント

* Ryo Konno 自治医科大学附属さいたま医療センター産婦人科

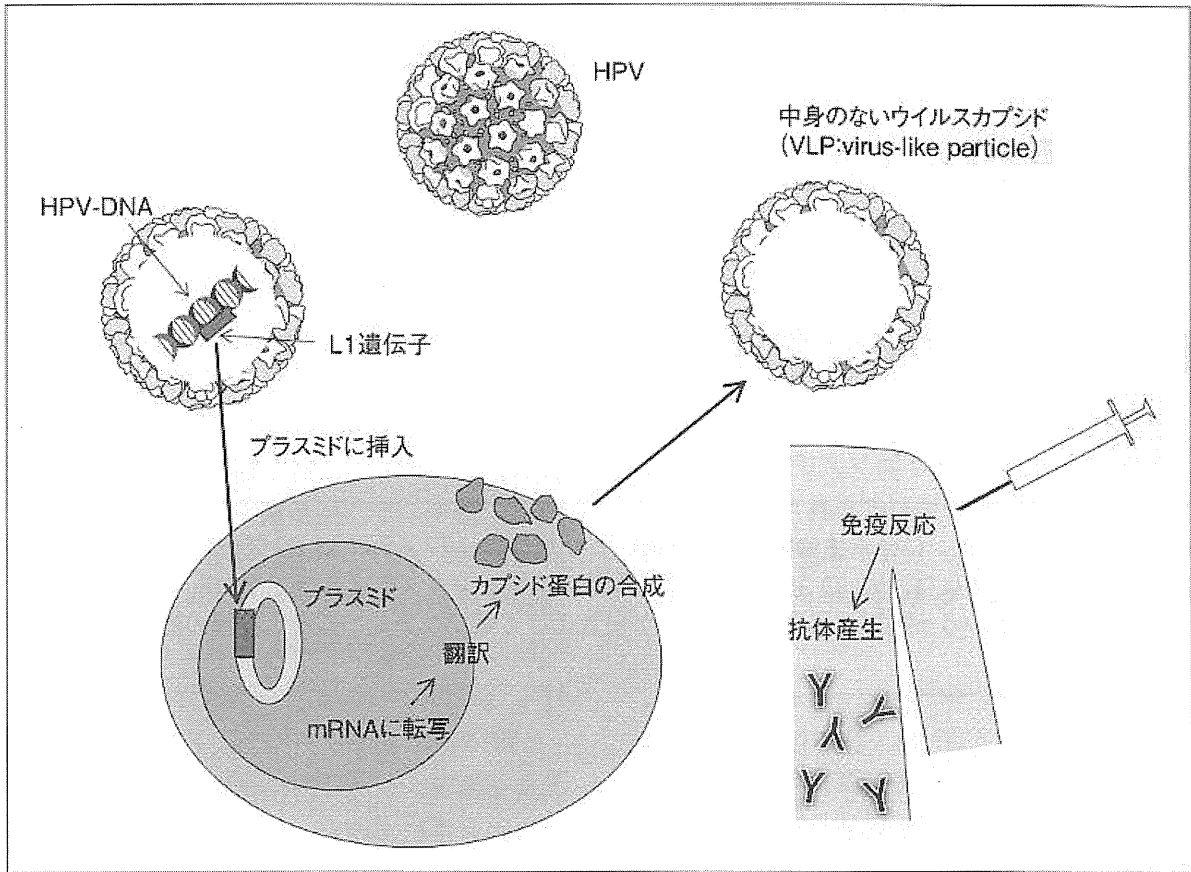


図1 L1 Virus-like particle を用いた HPV ワクチン

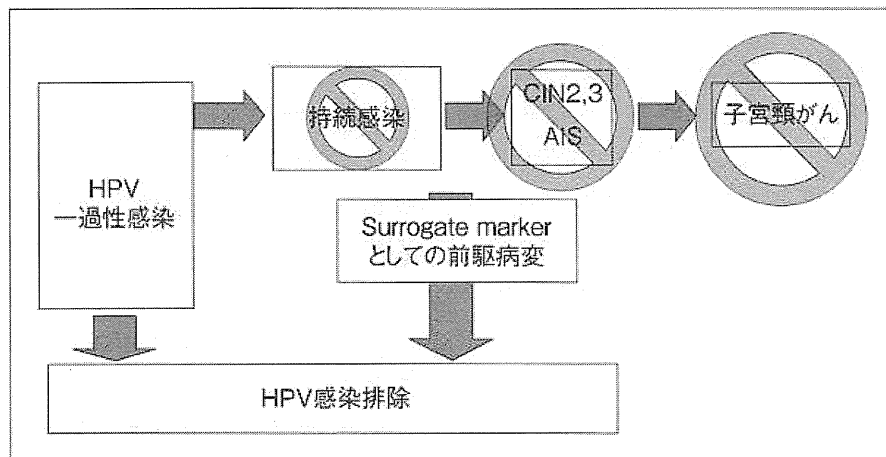


図2 HPV ワクチン臨床試験のためのコンセンサス形成

である浸潤子宮頸がんではなく、CIN2、CIN3 および AIS をワクチンの代替エンドポイントとしている⁴⁾。実際、子宮頸がんをプラセボやコントロールワクチンを用いた二重盲検試験の転帰とすることは、倫理的な理由から許されることなく、不可能であることはいまでも

ない (図2)。

CIN2、CIN3 および AIS を臨床的エンドポイントとして検討する多施設共同無作為化二重盲検第Ⅱ相・第Ⅲ相試験が、4価ワクチンについて15～26歳の女性を対象とし⁵⁾、2価ワクチンについて15～25歳の女性を対象として⁶⁾実施さ

れた。4価ワクチンの第Ⅱ相・第Ⅲ相試験も、15～26歳の女性を対象として肛門性器疣贅および外陰部・膣の上皮内腫瘍を臨床的エンドポイントとして検討している⁷⁾。女兒または思春期女兒から子宮頸部の検体を採取することは、通常、非倫理的・非現実的であると考えられる。従って、9～14歳の女兒と15～26歳の女性とでワクチンの免疫原性を比較する免疫ブリッジング試験の結果を用いて、低年齢集団における臨床的有効性を推測された。

日本では、2価および4価ワクチンは2009年のほぼ同時期に承認申請が行われたが、2011年4月現在、2価ワクチンのみが承認され、4価ワクチンの承認は2011年夏頃と見込まれる。

3. 4価ワクチン

4価ワクチンは2006年に最初に承認され、HPV 6型、11型、16型、18型に対するVLPを含有する。4価ワクチンは酵母の基質を用いて製造され、無定形のaluminium hydroxyphosphate sulfateをアジュバントとして含む。このワクチンは0.5 ml/当たり、アジュバント225 μgに吸着させたHPV-6 L1蛋白質20 μg、HPV-11 L1蛋白質40 μg、HPV-16 L1蛋白質40 μg、HPV-18 L1蛋白質20 μgを含有する。この製剤は抗菌剤、チメロサルやその他の保存剤を含有しない。このワクチンは思春期の女兒に対する、子宮頸部の前がん状態および子宮頸がん、女性の肛門性器疣贅の予防を適応として承認された。さらに、4価ワクチンは女性の肛門性器疣贅のほか、外陰部および膣の前がん状態およびがんの予防を適応として承認されている。一部の国では、男性の肛門性器疣贅の予防に対しても承認されている。

4価ワクチンはベースラインに接種し、2カ月後および6カ月後に2回目、3回目を接種する。前者と同様にスケジュールに融通性が必要な場合は、1回目と2回目の接種の間は最低4週間の間隔をあげ、2回目と3回目の間は最低12週間以上の間隔をあげることが推奨されている⁸⁾。

4. 2価ワクチン

2価ワクチンは2007年に最初に承認され、HPV 16型および18型のVLPを含有する。イラクサギンウワバ細胞の新規のパキユロウイルス発現系を用いて製造される。2価ワクチンは0.5 ml/当たり、水酸化アルミニウム500 μgおよび3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A 50 μgを含有する特許品のASO4アジュバントシステムに吸着させたHPV-16 L1蛋白質20 μg、HPV-18 L1蛋白質20 μgを含有する。このワクチンはチメロサル、抗菌剤やその他の保存剤を含有しない。このワクチンは子宮頸部の前がん状態およびがんの予防を適応として、10歳以上の女性に対する使用が承認されている。男性における適応に対する承認申請は行われていない。

2価ワクチンはベースラインに接種し、1カ月後に2回目、6カ月後に3回目を接種する。都合により接種スケジュールに融通性が必要な場合は、2回目の接種は1回目の1～2.5カ月後に行うことが推奨されている⁹⁾。

5. HPV ワクチン接種の実際

2価ワクチン、4価ワクチンのいずれも、使い捨てガラスバイアルまたは充填済みの使い捨てシリンジに入った無菌懸濁液として提供されており、2～8℃で冷蔵保管する。冷凍は避けることが重要である。1回0.5 mlの筋肉内注射によって接種する。日本ではこれまで多くのワクチンが皮下接種で行われてきたが、海外のワクチンのほとんどが筋肉内注射で実施されており、HPV ワクチンも同様に筋肉内接種を前提として製造されている。

ワクチンは原則として、決められたスケジュールで接種することが基本である。しかしながら、接種者の都合や何らかの事情で、接種間隔が既定のスケジュールを変更せざるをえない場合は、以下のアメリカ予防接種諮問委員会(ACIP)の公式見解に示されているように考えるのが妥当であろう。

アメリカの予防接種諮問委員会(ACIP)の公

式見解によると、「ワクチンは可能な限り既定の接種スケジュールで接種されるべきだが、接種間隔が接種スケジュールよりもあいてしまっても抗体価が減少することはない。しかしながら、期待される予防効果を得るためには、決められた接種回数を接種し、接種間隔があいても1回目から接種し直す必要はない¹⁰⁾」とある。逆に、既定の接種スケジュールよりも短い間隔で接種した場合は、十分な抗体価の上昇が期待できない。むしろ、接種間隔は既定の接種スケジュールよりも短い間隔で接種しないよう注意が必要である。

いずれのワクチンでも、思春期および若年成人の女性でワクチン接種を受けた者のうち、最初はワクチン関連のHPV型に曝露されていなかった者の実質的に全員に、3回の接種後、これらの抗原に対する抗体応答が生じた¹¹⁾¹²⁾。ワクチン接種後、最大5~6.4年について得られているデータから、3回目の接種後に抗体力価は最大になり、徐々に低下し、1回目の接種の24カ月後には安定することが明らかになっている。血清抗体の幾何平均力価 (geometric mean titres: GMT) は10~15歳の思春期女性のほうが、それよりも年上の女性 (4価ワクチンの場合16~23歳, 2価ワクチンの場合15~25歳) よりも高かった。

他のワクチンとの接種間隔に関して、厚生労働省では以下のように奨めている。生ワクチンの接種後は27日以上、不活化ワクチンの接種後は6日以上の間隔をあける。また、HPVワクチン接種後は生ワクチンおよび不活化ワクチンともに6日以上の間隔をあける。しかし、実際には同日に他のワクチンを接種することは可能である。その場合には、混注せずに別々の部位に (2.5 cm 以上離して) 接種する。海外では一般的に不活化ワクチンの同時接種は行われている¹³⁾。日本小児科学会でも、同時接種が一般的な医療行為であることを学会として公式に発表している (http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin_1101182.pdf)。

2価および4価のHPVワクチンを交互に使用

した場合の臨床成績はなく、その使用は推奨されない。

文 献

- 1) Ault KA et al : Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ : a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet* 369 : 1861-1868, 2007
- 2) Stanley M et al : Prophylactic HPV vaccines : underlying mechanisms. *Vaccine* 24 (Suppl 3) : S106-S113, 2006
- 3) Olsson SE et al : Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 25 : 4931-4939, 2007
- 4) Pagliusi SR et al : Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 23 : 569-578, 2004
- 5) FUTURE II Study Group : Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *J Infect Dis* 196 : 1438-1446, 2007
- 6) Paavonen J et al : HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women : an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 369 : 2161-2170, 2007
- 7) Villa LL et al : High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 95 : 1459-1466, 2006
- 8) Merck USA : Highlights of prescribing information : GARDASIL [human papillomavirus quadrivalent (Types 6, 11, 16, and 18) vaccine, Recombinant], 2008. Whitehouse Station, NJ, 2007 (http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil_pi.pdf ; accessed 25 September 2008).
- 9) GlaxoSmithKline Australia. Cervarix[®] product information : human papillomavirus vaccine type 16 and 18 (Recombinant AS04 adju-

vanted), 2007. Boronia, Victoria, Australia, 2007 (http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/94/FileName/7A14FBAAE16635A2D-D7A68ED78E8FDDC/P1_Cervarix.pdf; accessed 15 May 2008).

- 10) General Recommendations on Immunization (Recommendations of the ACIP) : MMWR, January 28, 2011/Vol. 60, No. 2, CDC
 11) Villa LL : Overview of the clinical develop-

ment and results of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) vaccine. Int J Infect Dis 11 (suppl 2) : S17-S25, 2007

- 12) Pedersen C et al : Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. J Adolesc Health 40 : 564-571, 2007
 13) Plotkin SA et al : Vaccines, 5th ed, Saunders Elsevier, 2008

5年ぶりの改訂版! 今回は「治療」について全面改訂!!

2010・1

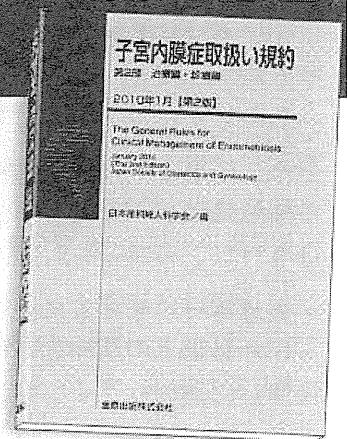
子宮内膜症取扱い規約

第2部 治療編・診療編

2010年1月【第2版】日本産科婦人科学会/編

初版から5年間で子宮内膜症の研究は大きく進歩し、日常での診断・治療にも新しい考え方や薬剤が導入された。特に治療面では、2008年に黄体ホルモン療法や低用量ピルが保険適用となり、疼痛緩和を第一目標とする子宮内膜症患者の管理面で治療法選択が大きく広がった。

主な内容 ①診断 自覚所見/内診所見と直腸診所見/血液生化学検査/画像診断/腹腔鏡検査(R-AFS新分類の追加) ②治療 薬物療法/外科的治療 ③治療内容と予後の解析 内膜症小委員会による集計データの解析結果/Meta-analysisによる解析結果 ④治療のガイドライン 不妊症に対するガイドライン/子宮内膜症性不妊患者の治療方針/疼痛に対するガイドライン/Endometrial cyst合併卵巣癌に対するガイドライン



読者対象 産婦人科医・病理医

B5判 112頁 20図 原色2図 ISBN978-4-307-30101-5

定価3,885円(本体3,700円+税5%)

金原出版

〒113-8687 東京都文京区湯島2-31-14 TEL03-3811-7184 (営業部直通) FAX03-3813-0288
 振替00120-4-151494 ホームページ <http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

子宮頸がんワクチン

3 HPV ワクチン接種の実際における疑問解決

今野 良*

HPV ワクチンは、日本においても 2011 年度 2 月から国と自治体の財源による基金で、思春期女子への公費接種が始まった。次の課題は接種率を向上させることである。そのためには、HPV ワクチン接種の実際にあたって、産婦人科臨床医が持っている疑問を解決することが重要であり、そのための実践 Q & A をまとめた。通常の論文とは形式が異なるが、HPV ワクチンの背景を知ることにも役立つと考える。

Q1. HPV ワクチンの接種が第一に推奨されるのは、思春期女子とするのはなぜか？

A1.

HPV は sexually transmitted infection で伝播する。一般的に感染予防ワクチンは、感染が始まる前での年齢や環境で接種するのが最も効率的である。米国の 2002 年度の National Survey of Family Growth (<http://www.cdc.gov/nchs/nsfg>) のデータによれば、米国では 15 歳までに女性の 24% が、13 歳未満で 3.7% が性活動を経験していたので、11~12 歳であれば 5% 以下であり (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/SS5505a1.htm>)、米国予防接種諮問委員会 (ACIP) でこの年齢が推奨された。日本におけるデータでは、中学 1 年で 0.9%、中学 2 年で 5.1%、中学 3 年で 9.8%、高校 1 年で 14.6%、高校 2 年で 26.4%、高校 3 年で 44.3% が性交を経験していた (都性研：2005 年児童・生徒の性意識性行動調査。[http://](http://www.jfpa.or.jp/01-topics/index081112.html)

www.jfpa.or.jp/01-topics/index081112.html) と報告されている。また、ワクチン接種後の抗体価上昇の程度をみると、15 歳以上に比べて、14 歳以下が約 2 倍の抗体価の上昇がみられた。以上の点から、中学 3 年生になる前での接種が効率的であろうと判断され、子宮頸がん征圧を目指す専門家会議、日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本小児科学会、日本婦人科腫瘍学会などから、11~14 歳での接種が推奨された。実際には、仮に一度 HPV に感染してもその 90% は 2 年以内にクリアされるので、たとえば、sexual debut した後の女性であっても接種の意義はあるのだが、公費を投じる際にはその財源が 100% 生かされるような年齢集団が、費用対効果を考慮して推奨されている。モデリングによる推計においても、女子に対する接種率が高くなれば必ずしも男子に接種しなくとも子宮頸がん予防のための効率は満足いくものであることが示されている。すなわち、ワクチンの有効性というより、公的費用を投じる際の効率

* Ryo Konno 自治医科大学附属さいたま医療センター産婦人科

性をもとに思春期女子での接種が推奨されているのである。従って、これ以上の年齢の女性に（すなわち sexual debut 後の割合が多くなって）対しても、財源が許せば、不公平感を解消するために catch-up 接種が行われている。オーストラリアでは26歳まで、英国では18歳までが暫定的な公費負担の対象となったが、わが国においても高校1年生までが2010年度および2011年度の補正予算によるワクチン接種緊急促進事業により対象となっている。

以上のように、あくまでもこの質問に対しては公的資金の使い方をどのように考えるかということが基本になっている。資金が潤沢にあるという仮定で、別の視点から考えれば思春期男女の双方に接種するという事は理にかなうものである。HPVが原因となるのは子宮頸がんだけではなく、HPVワクチン接種によって陰茎・陰・外陰がん、肛門がん、頭頸部がん、口腔がんなどの一部あるいは多くが予防できる。また、4価ワクチンでは、肛門性器のコンジローマや喉頭の若年性再発性呼吸器乳頭腫症のほぼすべてを予防できる。教育的な観点から、ジェンダーフリーとすることのメリットも挙げられる。われわれは、いま、まず、HPVワクチンで子宮頸がんを予防しようというスタート地点に立ったにすぎない。時の流れとともに、男性への接種、HIV感染者への接種、中高齢者への接種など新たな課題に個人の視点、社会の視点を考慮して、推奨年齢や対象が変化していく可能性がある。成人女性への接種に関しては、小著を参考にさせていただきたい¹⁾。

Q2. 思春期女子への HPV ワクチン接種率を高めるにはどうしたらよいか？

A2.

いくつかの複合する問題を考慮する必要がある。

- 1) HPV ワクチンは子宮頸がん予防ワクチンということで、一般の方には多くの誤解や思い込み、早合点などを生じさせる。「子宮」という文字が出てきただけで、学校で「性教育」をきちんと教えた後でなければワクチン

接種ができないと考える方もいるが、そもそも、日本においては「性教育」が順調に実施されているとは言い難い。単なる避妊教育や純潔教育であったりすることもある。「性教育」を担当している教諭や学校側にとって、新たな重荷が生ずることが懸念されている。

- 2) 一方、現在の学校教育のカリキュラムでは「がん」にはわずかに触れられているものの、「ワクチン」や「検診」は、まったく含まれておらず、子どもたちは学校でこれらのことをほとんど教育されずに成人になっているのである。また、保護者にとってもこれらに関して十分な教育の機会はなく、正確な理解をしているとは言い難いのが現状である。
- 3) ワクチン接種率を高めるためには、学校での集団接種が最も効率的である。しかし、学校での集団接種は、現在、厚生労働省としては推奨していない。実際、大田原市では平成22(2010)年に市単独事業として小学6年生を対象に学校で集団接種事業を行っていた。しかし、補正予算により国からの公費負担が始まると、厚生労働省から「小学6年生に対して学校で接種する場合には保護者が同伴で行うこと」という指導が行われ、事実上の実施が困難となり、大田原市は学校接種を中止した。
- 4) 以上の3点以外にも様々な課題を克服して、接種率の向上を目指すべきであるが、以下に筆者らが海外の先進国の事例などを参考に実践して、有効だった方法などを提示したい。

- ① まず、自治体において「HPV ワクチンは子宮頸がんを予防するために有効かつ適切な手段である」ことのコンセンサス形成会議を開催する。ここには、首長（市長や区長）、保健行政の長（衛生部長や健康福祉部長）以下の担当者（事務担当者と保健師）、教育行政の長（教育長）および各学校の校長および養護教諭に出席を願う。HPV ワクチンに関する正確な情報提供を

行える医学専門家による講演と質疑応答を適切に行えば、自治体住民のために、HPV ワクチン接種率向上が重要であることは多くの参加者に理解されるはずである。

- ② 実際の接種に関する事務手続き、通知、住民や生徒に対する教育・啓発は保健師や保健行政担当者あるいは医師会が行う。学校関係者が医学的なことや HPV ワクチンに関する教育を学校で行うことは、彼らにとって重荷であり、職務外の責任を押しつけることになるので、控えるべきである。むしろ、学校においては保健行政担当者に協力する態度を示していただく。例えばワクチン説明会の通知を担当教師から配布してもらい、保護者説明会の会場を貸していただくなどの協力を求めるのが適切である。ただし、養護教諭には専門家として、子宮頸がんやワクチンに関して理解していただき、校内での質問には対応していただいたほうがよい。
- ③ 自治体の保健師には HPV ワクチンと子宮頸がん検診に関して、専門家として十分な知識を身につけて、積極的かつ自信を持った勧奨活動を地域の実情に合わせて行っていただくのが非常に重要である。使用しやすいワクチン接種券やクーポンの作成、住民からの質問への対応、医師会との連携など彼らのきめ細かい活動が行われているところでは、高い接種率に結びついている〔筆者の知る限りでは、埼玉県志木市、新潟県魚沼市、栃木県小山市などでは平成 22 (2010) 年度にはほぼ 90% の接種率となっている〕。また、将来を見据えた長期の視点から、自治体においては予防接種台帳とがん検診台帳をリンクさせることにより、ワクチンと検診のレジストリを実施すべきである。
- ④ メディアや政治家・議員などの政策決定者、行政担当者に対して正しい情報を啓発・教育することが社会的に非常に重要な鍵となる。中途半端な理解や不適切な情

報、特にインターネットで流布する情報は、時として上記の人々に誤った判断を与える。ワクチンや検診の医学的な正当性があったとしても、政策として実施されなければ意味がない。彼らの判断と一般の人々への影響を重視して、「子宮頸がん征圧をめざす専門家会議(<http://www.cczeropro.jp/>)」では、メディアセミナー、議員・大臣および行政担当者への啓発やセミナー、自治体へのアンケートや資料提供などを繰り返し実施し、正しい知識の啓発に努めた。地域の医師会や産婦人科医会・学会の活動は非常に重要である。山梨県では、平成 22 (2010) 年に県の事業として HPV ワクチンの費用補助事業を行った。中学生カリスマモデルを登用したテレビコマーシャル (<http://www.pref.yamanashi.jp/webtv/tvcm/100813mirai.html>) の効果などもあって、都道府県単位では群を抜いて高い接種率を挙げている。

Q3. HPV ワクチン接種はなぜ、筋肉内接種なのか？

A3.

日本国内で生産され実施されているワクチン(ポリオ生ワクチンを除く)は原則として、皮下接種で行われている。その背景は複雑であるが、大きな原因としてはかつて医療過誤として問題視された抗生物質や解熱剤の「筋肉内接種による大腿四頭筋短縮症」が禍根となり筋肉内接種をなるべく避けるべきものとされたことが挙げられよう(大腿四頭筋短縮症は、予防接種によって発生したものではない)。海外におけるワクチンは筋肉内接種が主流であるため、輸入ワクチンは筋肉内接種用となっているものが多い。米国の CDC では、特にアジュバントを含むワクチンは、皮下または皮内接種では局所刺激、硬結、皮膚変色、炎症、肉芽腫形成を起こすリスクがあるため、筋肉内接種が推奨されている。HPV ワクチンは L1 カプシド蛋白の virus-like particle (VLP) とアジュバントに

よって構成されており、これを筋肉内接種することにより、リンパ流や血流への抗原アクセスを容易かつ迅速にし、局所リンパ節にも到達しやすくなる。VLP とアジュバントは、抗原提示細胞 (APC) に対する強力な活性化物質であるため、免疫原性が極めて高い。筋肉中の樹状細胞 (APC) を活性化し、ヘルパー T 細胞を良好に誘導する。活性化ヘルパー T 細胞は B リンパ球を活性化し、IgG 抗体を産生し血中を巡る一方、免疫記憶も成立させる²⁾。

Q4. 筋肉内接種の激痛により失神するという報道があったが本当か？

A4.

一般に、思春期女子に対するワクチン接種の副障害の一つとして失神が発生することが知られている。これは、思春期の多感な女子の注射や痛みに対する精神的な恐怖、興奮などの血管迷走神経反射によるもので HPV ワクチンに特異的なものではない。日本小児科学会の HP に詳細な記載があるので参照されたい (http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin_100927.pdf)。筋肉内接種は添付の 25 G の細い針で行われるので、一般に激痛といわれるほどではなく、痛みが原因で発生する失神ではない。厚生労働省によれば 2009 年 12 月から 2011 年 1 月末までの 67 万例の接種で 21 例 (10 万例当たり 3.1 例) の発生であった。予防のためには、接種に際しできる限り不安の除去を行い、注意深く観察を行うことが求められる。失神を起こした際には、立っていると転倒による大けがなどが起きる可能性があるため、座って接種することが重要である。また、失神を起こす気配がある場合には、あらかじめベッドに臥床の上で接種する方法もある。筋肉内接種による筋痛は、接種後 1 日から 3 日後に発生する。中高生の女子では体育やクラブ活動で上肢の運動に若干の支障があるかもしれないことは伝えたほうがいい。なお、失神とアナフィラキシー反応はまったく別の機序で起こるものであり、アナフィラキシー反応は一般にワクチン接種 10 万例当たり 1 例程度には

発生する。この場合は、救急蘇生が必要になることがあるので、ショック対策がとれるように外来に準備しておくことが必要である。

Q5. 他のワクチンとの同時接種は危険か？

A5.

他のワクチンとの接種間隔に関して、厚生労働省では HPV ワクチンを含む不活化ワクチンでは他のワクチンとの接種間隔を 6 日以上あけることを勧めていたが、実際には同時に他のワクチンを接種することは可能であり、海外では一般的な医療行為として行われている。その場合には、混注せず別々の部位に (1 インチ以上離して) 接種する。

HPV ワクチンと同時期に国の補正予算によつての公費助成が始まった肺炎球菌ワクチンと Hib ワクチンなどの同時接種後に、複数例の乳児が死亡したことから、ワクチンの同時接種があたかも危険であるかのような一部の報道があった。また、厚生労働省でも一時、これらのワクチンの接種を棚上げする措置をとった。そのため、ワクチンの同時接種に対して懐疑的な印象があるが、日本国内においても、同時接種を一般的な医療行為として行っていく必要がある。

日本小児科学会の HP に (http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin_1101182.pdf)、同時接種について現在わかっていることとして以下のことが挙げられている。

- 1) 複数のワクチン (生ワクチンを含む) を同時に接種して、それぞれのワクチンに対する有効性について、お互いのワクチンによる干渉はない (例外として、コレラ + 黄熱ワクチンでは効果が減弱する)。
 - 2) 複数のワクチン (生ワクチンを含む) を同時に接種して、それぞれのワクチンの有害事象、副反応の頻度が上がることはない。
 - 3) 同時接種において、接種できるワクチン (生ワクチンを含む) の本数に原則制限はない。
- また、その利点として、以下の事項が挙げられる。

- 1) 各ワクチンの接種率が向上する。

- 2) 子どもたちがワクチンで予防される疾患から早期に守られる。
- 3) 保護者の経済的、時間的負担が軽減する。
- 4) 医療者の時間的負担が軽減する。

以上より、日本小児科学会は、ワクチンの同時接種は、日本の子どもたちをワクチンで予防できる病気から守るために必要な医療行為であると考えている。

Q6. HPV ワクチンが既定のスケジュールどおりに接種できないと効果が落ちるのか？

A6.

子宮頸がん征圧を目指す専門家会議ではこれに関して情報を掲載している (http://www.cczeropro.jp/assets/files/hpv_schedule.pdf)。HPV ワクチンの供給不足問題により、接種医師、自治体、被接種者および保護者の方々の間に接種間隔などについて混乱が生じている。また、学校行事、試験、クラブ活動などの関係で、既定のスケジュールが変更されることも予想される。

2価 HPV ワクチンは、0, 1, 6 カ月の接種スケジュールで合計 3 回接種することが基本である。しかしながら、何らかの事情や接種者の都合で、接種間隔を既定のスケジュールから変更せざるをえない場合は、以下のアメリカ予防接種諮問委員会 (ACIP)³⁾の公式見解に示されているように考えるのが妥当であろう。WHO のポジションペーパーにも同様の記載がある⁴⁾。

アメリカの予防接種諮問委員会 (ACIP) の公式見解によると、「ワクチンは可能な限り既定の接種スケジュールで接種されるべきである。推奨される回数を接種されなければ、期待される予防効果は得られないが、接種間隔が既定のスケジュールより延びてしまっても抗体価が減少することはない。接種間隔があいても 1 回目から接種し直す必要はない³⁾とある。

逆に、既定の接種スケジュールよりも短い間隔で接種した場合は、十分な抗体価の上昇が期待できない。むしろ、既定の接種スケジュールよりも短い間隔で接種しないよう注意が必要で

ある³⁾(2 価 HPV ワクチンでは 1 回目と 2 回目は最低 4 週間、2 回目と 3 回目は最低 16 週間の間隔を置くことが推奨される。また、1 回目の接種と 3 回目の接種は少なくとも 24 週間あけることが望ましい⁵⁾)。2012 年 3 月までに 3 回の接種が終わらなければ、2011 年度の予算が打ち切られるおそれがあるのでこの点注意が必要である。

臨床試験における接種間隔のずれと抗体価の関係については以下の報告がある。

① 2 回目接種のずれについて⁶⁾

2 価ワクチンの臨床試験 HPV-008 試験では、2 回目接種は 1 回目ワクチン接種後 30 日と規定されているが、実際には様々な日数で 2 回目の接種が実施されている。1 回目のワクチン接種後 15~45 日で、2 回目ワクチン接種を受けた被験者 (0, 1, 6 カ月目の接種スケジュールに相当) と 1 回目のワクチン接種後 46~75 日で 2 回目ワクチン接種を受けた被験者 (0, 2, 6 カ月目の接種スケジュールに相当) で幾何平均抗体価 (GMT) を比較するための解析を実施したところ、HPV-16 または HPV-18 に対する免疫応答はいずれの接種スケジュールを用いた場合でも差が認められなかった。

② 3 回目接種のずれについて⁷⁾

2 価ワクチンの臨床試験 HPV-044 試験において、15~25 歳の健康成人女性に対し、0, 1, 6 カ月目の接種スケジュール (M0-1-6) と 0, 1, 12 カ月目接種スケジュール (M0-1-12) での免疫原性と安全性を比較検討し、いずれの接種スケジュールにおいても十分な免疫原性と忍容性が確認されている。

セロコンバージョン率：

HPV-16：(M0-1-6)、(M0-1-12) とともに 100% であった。

HPV-18：(M0-1-6) で 100%、(M0-1-12) で 99.7% であった。

GMT (ELISA units/ml)：

HPV-16：(M0-1-6) 接種後 10311.9、(M0-1-12) 接種後 11884.7 であった。

HPV-18：(M0-1-6) 接種後 3963.6、(M0-1-12) 接種後 4501.3 であった。

おわりに

子宮頸がん予防のための HPV ワクチンに関して3カ月にわたって連載させていただいた。紙面の都合もあり、必ずしも十分でない記載もある。特に、2価ワクチンの国内臨床成績^{8)~10)}や費用対効果¹¹⁾、日本人健常20~25歳女性の HPV 感染¹²⁾、日本とアジアにおける子宮頸がん 征圧の課題^{13)~16)}などの情報に関しては小著を参照されたい。また、本稿が掲載される頃には、喜ばしいことに4価 HPV ワクチンの承認も済んでいると思われる。HPV ワクチンが正しく理解され、国民に安心して広く提供されることを願ってやまない。がん検診の拡充とともに HPV ワクチンの普及により子宮頸がん 征圧が現実のものとなるまで、われわれ産婦人科医の 不断努力が必要であろう。

文 献

- 1) 今野 良ほか：パピローマウイルスワクチンの使い方。臨とウイルス 38 : 318-331, 2010
- 2) 岡部信彦ほか：予防接種に関する Q & A 集。社団法人細菌製剤協会, 2010
- 3) General Recommendations on Immunization (Recommendations of the ACIP) : MMWR. January 28, 2011/Vol. 60, No. 2, CDC
- 4) WHO : Weekly epidemiological record. No. 15, 84, 117-132, 2009
- 5) 日本産婦人科医会：「子宮頸がん予防ワクチン接種の手引き」2010年3月。
- 6) CERVARIX : Human Papillomavirus Bivalent (Types 16 and 18) Vaccine, Recombinant Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC). Briefing Document, September 9, 2009.
- 7) Esposito S et al : Immunogenicity and Safety of Human Papillomavirus-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine Administered According to an Alternative Dosing Schedule Compared With the Standard. Dosing Schedule

- in Healthy Women Aged 15 to 25 Years. Results From a Randomized Study. *Pediatr Infect Dis J* 30 : e49-e55, 2011
- 8) Konno R et al : Immunogenicity, reactogenicity, and safety of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women : interim analysis of a phase II, double-blind, randomized controlled trial at month 7. *Int J Gynecol Cancer* 9 : 905-911, 2009
- 9) Konno R et al : Efficacy of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years : interim analysis of a phase 2 double-blind, randomized, controlled trial. *Int J Gynecol Cancer* 20 : 404-410, 2010
- 10) Konno R et al : Efficacy of human papillomavirus type 16/18 AS04- adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years : final analysis of a phase 2 double-blind, randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer* 20 : 847-855, 2010
- 11) Konno R et al : Cost-effectiveness analysis of prophylactic cervical cancer vaccination in Japanese women. *Int J Gynecol Cancer* 20 : 385-392, 2010
- 12) Konno R et al : Prevalence and type distribution of human papillomavirus in healthy Japanese women aged 20 to 25 years old enrolled in a clinical study. *Cancer Sci* 102 : 877-882, 2011
- 13) Garland SM et al : Recommendations for cervical cancer prevention in Asia Pacific. *Vaccine* 26 (Suppl 12) : M89-98, 2008
- 14) Konno R et al : Human papillomavirus infection and cervical cancer prevention in Japan and Korea. *Vaccine* 26 (Suppl 12) : M30-42, 2008
- 15) Garland SM et al : The need for public education on HPV and cervical cancer prevention in Asia. Opinions of experts at the AOGIN conference. *Vaccine* 26 : 5435-5440, 2008
- 16) Konno R et al : Cervical Cancer Working Group report. *Jpn J Clin Oncol* 40 (Suppl 1) : i44-50, 2010

9. HPV DNA 検査

今野 良* 岩成 治**

子宮頸がん検診の目的で使用される HPV (ヒトパピローマウイルス) テストは次の3つの用途で臨床的に有用である。① 一次検診の細胞診で意義不明異型扁平上皮 (ASC-US) であった場合に、精密検査であるコルポスコピーの対象とすべきか否かを選択するためのトリアージ検査, ② 一次検診において、細胞診と併用して子宮頸がんの前駆病変を検出する検査, ③ 一次検診において、単独で子宮頸がんの前駆病変を検出する検査 (その後に細胞診でトリアージ)。HPV テストは子宮頸がん検診方法のうち、もっとも客観的かつ再現性の高い検査法であり、トレーニングや専門性は他の検診ほど必要ではない。効率性と有用性の点から、近い将来には、② の細胞診との併用検診が最適であろう。また、ワクチン接種が普及する頃には ③ の検診方法を考慮する必要がある。

Key Words : 子宮頸がん／がん検診／HPV DNA 検査

I はじめに

がん検診のエンドポイントは、がん死亡率減少である。しかし、子宮頸がんにおいては大きな変革が起きている。検診の本来の目的は子宮頸がん死亡率を減少させることだが、その手段は子宮頸がんを早期に検出することと、高度前がん病変を早期に排除することにある¹⁾。ヒトパピローマウイルス (HPV) の感染が持続すると、ウイルスの腫瘍性タンパク質が細胞周期コントロールの混乱を起こし、子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) につながる。

CIN1 ではこれらの病変は HPV 感染の証拠に過ぎないが、CIN3 は診断・治療を行わないと、がんへの進行リスクが高くなる。幸運なことに、がんへの移行には数年または数十年もかかり、そのため細胞診によって検出する機会が生まれる。HPV 感染のピークは 20 歳で生じ、CIN3 のピークは 30 歳程度で、がんのピークは 40 歳代で生

じる。二次予防である検診がなければ、ハイリスク HPV 感染のある女性のうちおよそ 3~5% で子宮頸がんが生じると推定されている。

検診の有効性の評価は従来、死亡率減少効果の有無によって判定されていたが、子宮頸がんでは前駆病変である CIN を代替指標 (surrogate markers) として判定することが認められている¹⁾。また、若年女性においては浸潤がんでの死亡を避けることのみが検診の目的ではなく、上皮内がん以前の段階で診断し、子宮温存治療を行うことも重要な目的である^{1)~3)}。

ハイリスク HPV の持続感染と子宮頸がんの発生における強力な因果関係が認識されたため、検診のための HPV DNA 検査システムが開発された⁴⁾。検診の目的で使用される HPV DNA の検出は次の3つの用途で臨床的に有用である。① 一次検診の細胞診で意義不明異型扁平上皮 (ASC-US : atypical squamous cells of undetermined

HPV DNA testing for cervical cancer screening

*自治医科大学附属さいたま医療センター産婦人科 教授 Ryo Konno

**島根県立中央病院医療局 次長・母性小児診療部 部長 Osamu Iwanari

(323) 107

オンラインメドジャーナル

Downloaded from www.iyaku-j.com by 野村 博彦 on February 1, 2011
Copyright 2011 Iyaku(Medicine and Drug) Journal Co., Ltd. All rights reserved.

表1 検診における HPV テストの使用法

① 意義不明異型扁平上皮 (ASC-US) に対するトリアージ 不要なコルポスコピー検査を省略できる。 日本で 2010 年～保険収載。
② 一次検診に細胞診と HPV テストの併用 検診の感度を上げる。 陰性反応的中度がほぼ 100%。
③ 一次検診に単独で HPV テスト (陽性を細胞診でトリアージ) 細胞診の全検体数に占める異常検体数の率が増える。 検診における細胞診の位置づけがあがる。

HPV: ヒトパピローマウイルス

(筆者作成)

significance)であった場合に、精密検査であるコルポスコピーの対象とすべきか否かを選択するためのトリアージ検査, ② 一次検診において、細胞診と併用して子宮頸がんの前駆病変を検出する検査, ③ 一次検診において、単独で子宮頸がんの前駆病変を検出する検査 (その後に細胞診でトリアージ) である (表1)。本稿では、検診における HPV DNA 検査の使用法について概説する。

II HPV DNA 検査

細胞診による子宮頸部がん検診は死亡率減少効果に対する十分な根拠があるとされており、精度の高い検診手法である。しかし、細胞診の特徴として、特異度は高い (91 ~ 96%) が、感度が低い (44 ~ 78%)⁴⁾ という問題点がある (表2)。近年、HPV DNA 検査を検診に組み入れることで、検診から病変の管理を効率的に行うという取り組みが行われている。HPV DNA 検査とは、一般的に子宮頸部上皮細胞中の HPV DNA の検出を行う検査で、子宮頸がんの原因であるハイリスク HPV の感染の有無を知ることができる。HPV DNA 検査は HPV が感染してからがんに進展するまで、すべての期間で陽性となる。この検査には、① ハ

イリスク HPV 検査 (以下、HPV テストと略す)、および、② HPV タイピング検査がある。

① HPV テストは子宮頸がんの原因となるハイリスク HPV13 種類 (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 型) のいずれかに感染していれば陽性となるが、どのタイプに感染しているかは判定できない。比較的安価で、子宮頸がん検診で高い CIN2 以上の病変発見率が世界中で認められており、標準的な検査法である。

② HPV タイピング検査は高価であるが、複数のタイプの混合感染も含めて、どのタイプに感染しているか詳細な情報を得ることができる。ただし、検査の標準化という点ではまだ発展途上にある。

世界で最初に臨床で HPV DNA 検査の使用が認可されたのは、FDA (米国食品医薬品局) による細胞診 ASC-US へ適用承認であった。わが国で現在承認されている検査試薬には、「HPV DNA キアゲン HC II」、「アンプリコア HPV」、「クリニチップ HPV」の3つがある。前2者が HPV テストであり、「クリニチップ HPV」は HPV タイピング検査である。これ以外の検査法は原則的に研究目的の試薬であり、研究あるいは臨床試験としての使用に限定される。

HPV (ヒトパピローマウイルス)

CIN (子宮頸部上皮内腫瘍)

ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance ; 意義不明異型扁平上皮)

FDA (米国食品医薬品局)

108 (324)