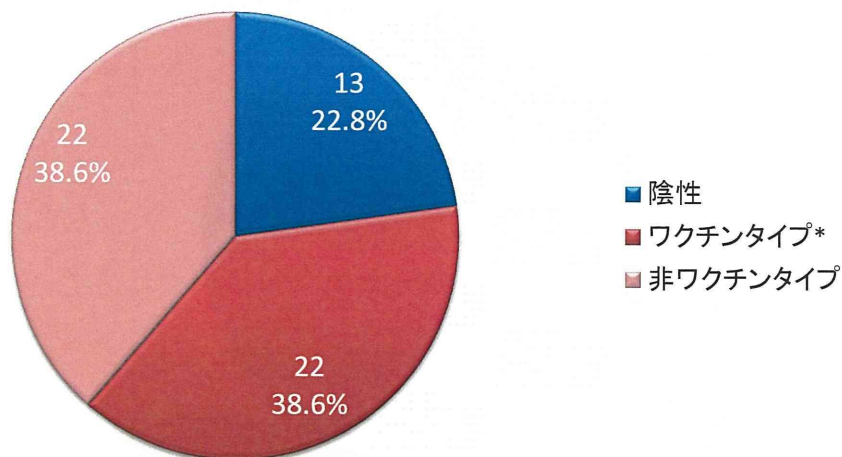
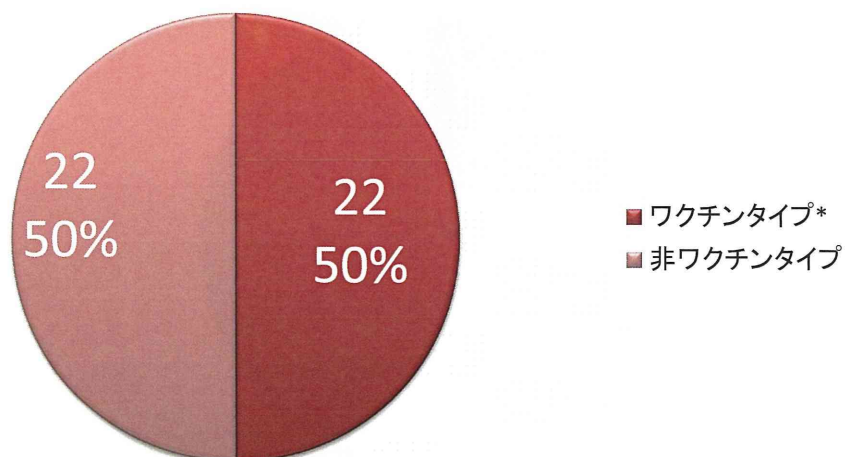


HPVワクチンタイプ(16/18型)別内訳 (全体n=57)



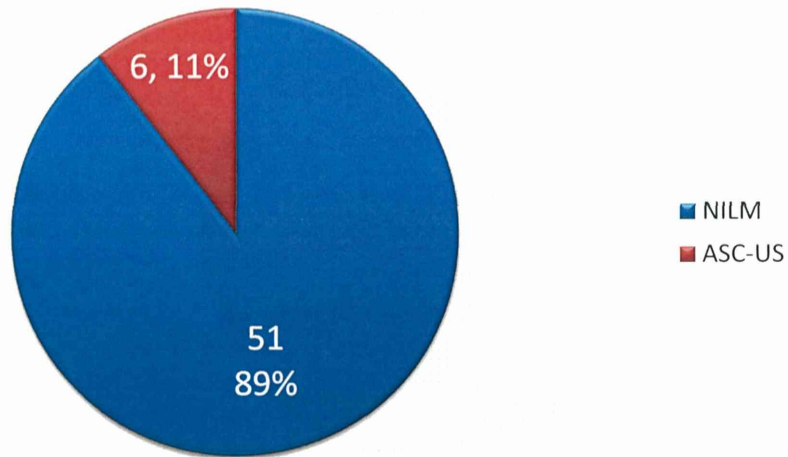
※2種類以上の場合はワクチンタイプを含むものをワクチンタイプとした。

HPVタイピング陽性44例の内訳 (ワクチンタイプ別)



※2種類以上の場合はワクチンタイプを含むものをワクチンタイプとした。

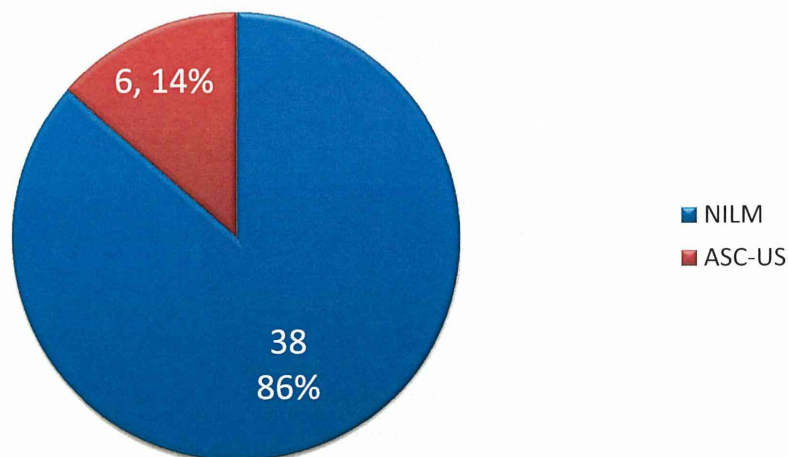
細胞診結果(全体n=57)



NILM; negative for intraepithelial lesion or malignancy (陰性)

ASC-US; Atypical suamous cells of undetermined significance (意義不明な異型扁平上皮)

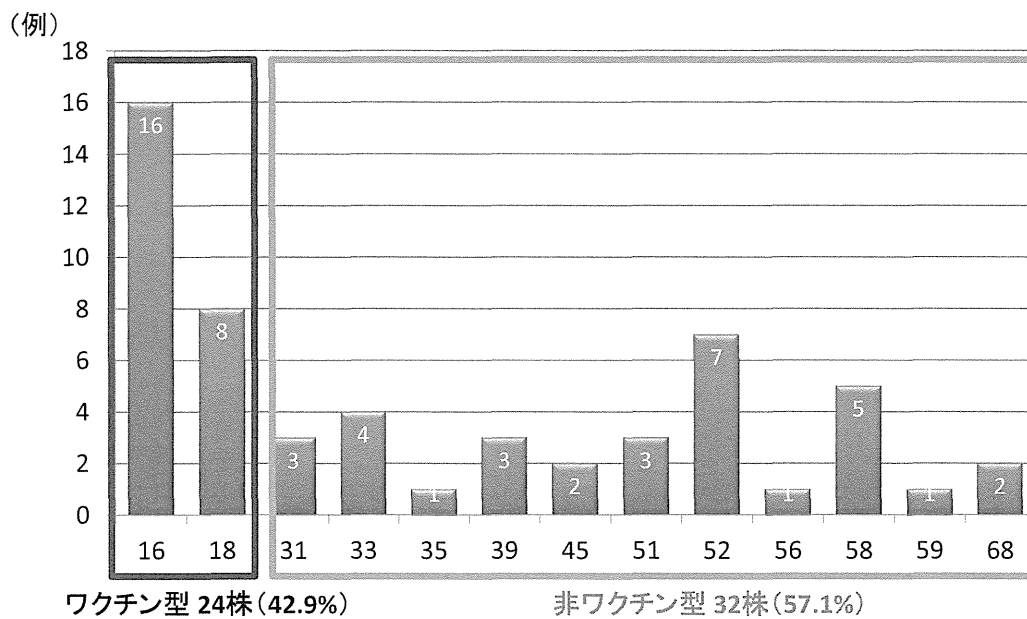
HPV陽性44例の細胞診結果



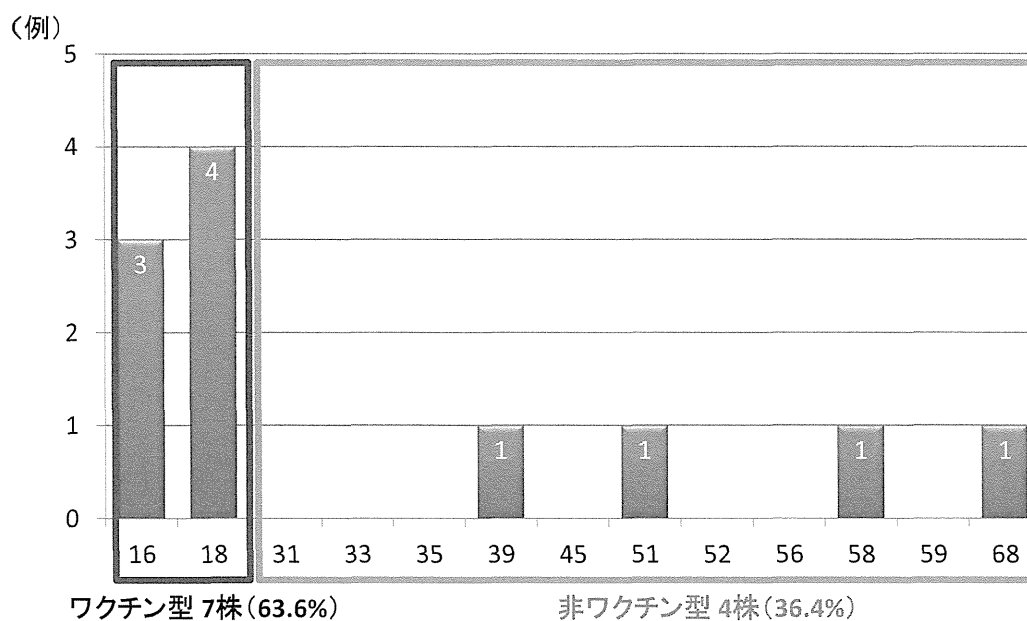
NILM; negative for intraepithelial lesion or malignancy (陰性)

ASC-US; Atypical suamous cells of undetermined significance (意義不明な異型扁平上皮)

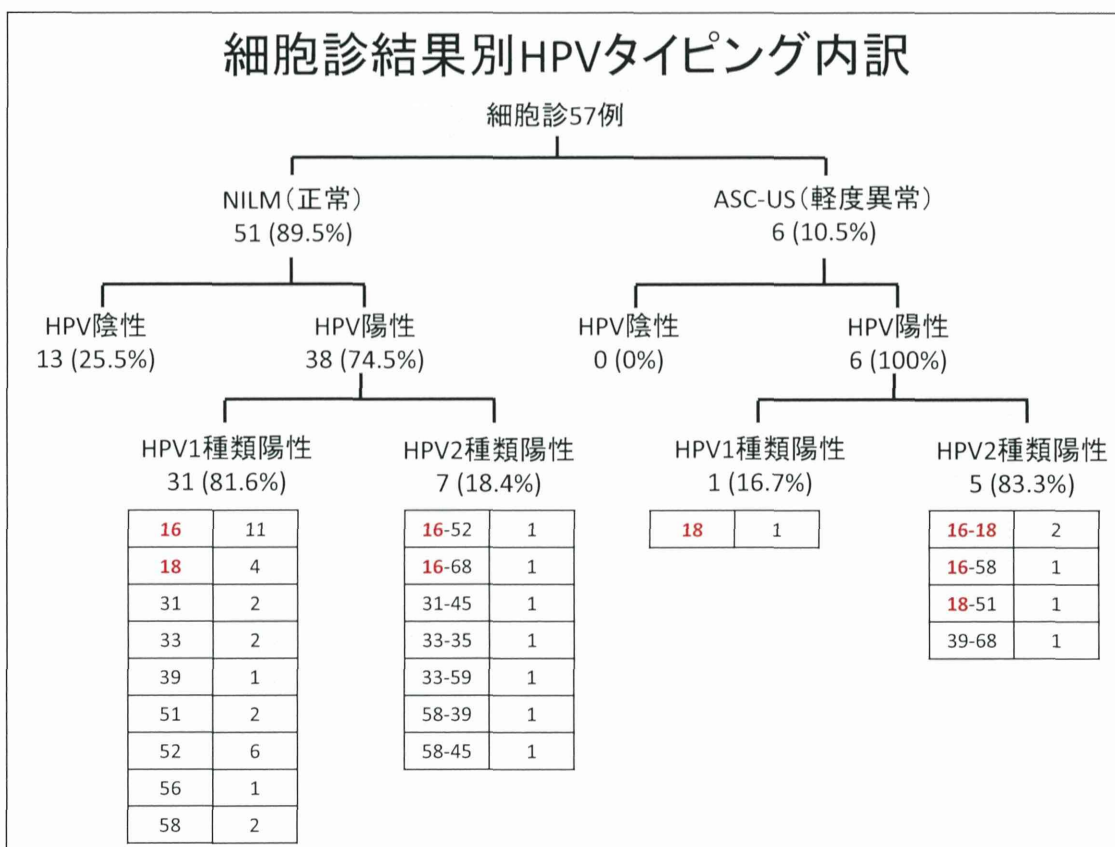
HPV型の内訳(56株、44例)



ASC-US症例のHPV型の内訳(11株、6例)

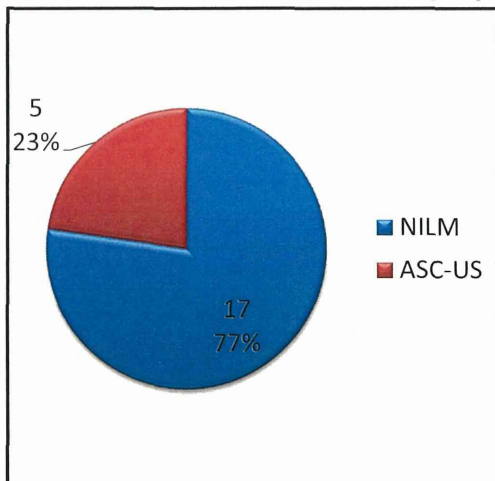


細胞診結果別HPVタイピング内訳

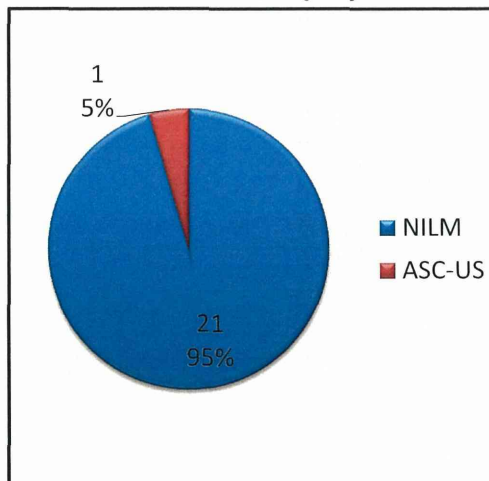


HPVワクチン株別 細胞診結果

HPVワクチン株(16/18型) (22)



HPV非ワクチン株 (22)



結果まとめ

- HPVハイリスク型は10歳代の若年層を含めた広い年齢層に渡って検出されていた。
- HPVハイリスク型が2株以上検出される症例が全体の約20%存在していた。
- HPVワクチン株保有者は全体の38.6%、HPV非ワクチン型のハイリスク型が全体の38.6%を占めていた。またHPVハイリスク株の内訳はワクチン株が45.3%に対し、非ワクチン株は54.7%とワクチン株を上回っていた。
- HPV陽性例の14%にASC-USが認められた。また、ASU-US症例ではHPV16/18型が63.6%を占めその他のハイリスク型は36.4%にとどまっていた。

考察

- 本研究により、ワクチン株は細胞診異常に強く関連していることが明らかとなった。
- 一方で、非ワクチン株の高リスク型についても高頻度に認められ、一部に細胞診異常を示した症例が存在したことから、今後ワクチン株以外の高リスク型にも注目する必要があると同時に、これらのウイルス型に対するワクチン開発が必要である可能性が示唆された。

性感染症、特にHPVと子宮頸癌についての啓発に関する研究

【研究分担者】 川名 敬（東京大学大学院医学系研究科産婦人科学講座）

研究要旨

尖圭コンジローマは日本における女性の第3番目の性感染症である。その罹患ピークは20歳代であり、その後の妊娠時に母子感染症の原因となる。尖圭コンジローマの対策において、母子感染症予防は次世代に影響する重要な課題と考えられる。本研究では、尖圭コンジローマ合併妊婦からの母子感染予防法の検討を行った。

A. 研究目的

尖圭コンジローマ（以下コンジローマ）の罹患者数は近年漸増傾向にある。女性の罹患年齢は20歳前後がピークであり、その後に妊娠・出産に与える影響が危惧される。HPV感染を予防するHPVワクチンが開発され、世界中で導入されている。尖圭コンジローマの主な原因となるHPV6/11型感染に対して、海外では4価HPVワクチンは高い予防効果が証明されている。国内においては、HPVワクチンの積極的勧奨が中止されており、現在に至っている。HPVワクチンの安全性が確認されるまで、HPVワクチンによるHPV6/11感染予防は実質的に期待できない。

これまで我々は、本研究班において、尖圭コンジローマの不顕性感染者も含めたHPV6/11感染の実態把握を行ってきた。不顕性感染者はコンジローマ有病者の約3倍との報告がある。母子感染という観点からは、不顕性感染者でも妊娠すると免疫制御能が落ちるために顕性（コンジローマを発症）になる。そのため、若年女性における不顕性感染者の把握は重要であった。

本年度は、コンジローマ合併妊婦に焦点を絞り、その母体から出生する児への母子感染について検討することとした。妊娠中のコンジローマの疫学調査とその児における咽頭HPV検査を実施した。

HPV6/11型の母子感染が起これると、感染した児は再発性呼吸器乳頭腫症（JORRP）のリスクにさらされる。JORRPはHPV6/11型によって引き起こされ、腫瘍が喉頭部や上気道で増大すると、嘔声や気道閉塞を生じうる。コンジローマ合併妊婦から出生した児のうち、145人あたり1人の割合でJORRPを発症する。コンジローマ合併妊婦から出生した児は、コンジローマ罹患歴のない妊婦から出生した児と比較して、JORRPのリスクが231倍と言われている。JORRPのリスクとして、分娩時間や破水から出生までの時間の影響が示唆されている。一般的に、病変が小さい場合、コンジローマ合併妊娠において帝王切開を選択する適応はない。広範囲またはかなり大きな病変がある場合は、HPVの母子感染を完全に防ぐことはできないだろうが、帝王切開を推奨する相対的適応がある。

本研究では、コンジローマ合併妊婦に対し

てレーザー蒸散術を施行し、全例経膈分娩が可能な状態にできた。またその母体から出生した児の咽頭HPVを検索し、ウイルス学的な母子感染の有無を検討した。

B. 研究方法

1. 患者背景

2001年～2014年に当科でレーザー蒸散術を施行したコンジローマ合併妊婦について、後方視的に検討した。コンジローマ病変を認めたとすべての妊婦にコルポスコピーを施行し、コンジローマの診断は病変部の組織診によって確定した。部位、大きさをコルポスコピー下に確認し、妊娠時年齢、分娩週数、妊娠回数、経産回数を調査した。本研究に関しては東京大学医学部研究倫理委員会の承認を得た。

2. レーザー蒸散術と母体管理

CO₂レーザー蒸散術は、外来診察室で、妊娠19～37週の間にも局所麻酔下で施行した。すべての症例で、5%酢酸加工を施した後、コルポスコピー下に施行した。大きさ5 cm以上の病変を有する場合は、2回以上に分けてレーザー蒸散術を施行し、病変を完全に除去した。治療終了時には、コルポスコピー下に肉眼的病変が完全に消失したことを確認した。毎回の妊婦健診時にコンジローマ再発の有無を確認し、妊娠35～37週時に肉眼かつコルポスコピー下に病変が認められなかった場合は、母親は経膈分娩を行った。妊娠37週以降に膈内に大きな病変が認められた場合は、帝王切開分娩を勧めることとした。

3. ウイルス学的検討

生後5週間以内の児咽頭からのHPVは混入の可能性が高いとの報告がある。そこで、母子感染を正確に評価するため、児の咽頭スワブは生後5～10週の間採取した。その結果HPVが検出された場合は、咽頭スワブを3ヵ月ごとに採取した。HPV6/11型が検出された場合は、耳鼻咽喉科に児の診察を依頼することとした。

4. HPVタイピング

HPVタイピングを行うために、児の咽頭スワブからthe DNeasy Blood Mini Kit (Qiagen, Crawley, UK) を用いてDNAを抽出した。HPVタイピングはPGMY-CHUV法により行った。本法はHPV 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 66, 68, 69, 70が検出できる方法である。全例でHLA遺伝子が陽性であることを確認しており、スワブ中の擦過細胞が採取されていることを確認している。

(倫理面への配慮)

本研究にあたっては、厚生労働省の「ヒトゲノム解析研究に関する共通指針」に則り、東京大学医学部の医学部研究倫理審査委員会の承認を得て研究を実施した。また、提供試料、個人情報などをコード化したうえで厳格に管理・保存した。HPV検査は一般的な検査として一般診療で実施されている検査であるが、本研究では研究費によってin houseで検査を行っている。

C. 研究結果

1. レーザー蒸散術の臨床的効果と安全性

28例のコンジローマ合併妊婦を追跡した。コンジローマ合併妊婦の年齢の中央値は25.5歳（17～44歳）で、コンジローマと診断された妊娠週数の中央値は16.0週（0～36週）であった。コンジローマ合併妊娠と診断された母親のうち96.4%（27/28）が未経産であった。コンジローマの出現部位を、子宮頸部、陰壁、外陰のいずれかに分類し、子宮頸部に病変を認めた症例は13（13/28=46.4%）例、陰壁に認めた症例は5例（5/28=17.9%）であった。11例は（11/28=39.3%）は外陰部に認めた。64%（18/28）が産道に病変を認めている。すべての妊婦が、外来診察で局所麻酔下にレーザー蒸散術を施行し、治療週数は19～37週であった。レーザー治療後入院を要した症例は認めなかった。手術中の出血は最小限で、薬物投与や止血のための外科的処置を必要としなかった。ほとんどの症例が、腔内病変も腔外病変も1回の蒸散術で治療を行うことができた。2回以上の蒸散術を必要とした例は8例あり、病変が広範囲の場合か数cm以上の巨大な病変の場合であった。この8例のうち、7例はおよそ5cm以上の子宮頸部病変であった。コルポスコピーで病変が確認できなくなった時点で治療完了とした。

治療後1週間以内の創部および全身的な感染や、早期前期破水や早産を含む産科的合併症は認めなかった。すべての妊婦が肉眼的コンジローマ病変の消失後に分娩に至った。25人は正期産で経膈分娩に至り、残りの3例は産科的な適応で帝王切開での分娩となった。

2. HPV6/11母子感染に関するウイルス学的検討

HPV6/11型の母子感染率を評価するため、レーザー蒸散術を受けた母親から生まれた21例の児から咽頭のスワブを採取し、HPVタイプを評価した。21例の新生児はすべて経膈分娩で出生した。

(1) 母体生殖器のウイルス学的評価

18例の妊婦から子宮頸部スワブを用いてHPVタイプを検出した。8例は子宮頸部にコンジローマ病変を認め、HPV6型またはHPV11型のいずれかが陽性であった。10例は子宮頸部以外に病変があり、そのうち6例はHPV6/11型陽性、4例は陰性であった。前者はHPV6/11型の無症候性感染で、一方後者は陰壁や外陰部に限局したHPV6/11感染と考えられた。半数の妊婦でハイリスクHPVの子宮頸部への混合感染が認められた。

(2) 児咽頭のウイルス学的評価

生後5週以降に採取した児21例の咽頭スワブから検出されたHPVタイプは、児の呼吸器粘膜へ感染の有無を示している（表2）。本検討では、全例の児からHPV6/11型は検出されなかった。また、HPV6/11型以外のHPVタイプが5例の児咽頭から検出されたが、5例のうち4例はその後陰性化した。

D. 考 察

妊娠中のコンジローマに対するレーザー蒸散術は、合併症を起こすことなく安全に施行し得た。巨大・広範囲の病変を持つ妊婦は帝王切開を選択するとの報告があるが、本研究でも、8例は非常に広範囲の病変があり、2

回以上のレーザー蒸散術を必要としたが、完全に病変は消失した。その結果としてレーザー蒸散術後に全例で経膈分娩を行うことができた。

この研究では、JORRPのリスクファクターやHPVハイリスクタイプの母子感染率に関するこれまでの研究とは違い、ウイルス学的評価を利用して、HPV6/11型の母子感染に対してレーザー蒸散術が有効性を示した。児の咽頭スワブによるHPVタイピングにより、HPVローリスク型、ハイリスク型の母子感染を評価した。コンジローマ合併妊婦から出生した児のJORRPの発生についてはこれまで報告があるが、本研究はコンジローマ合併妊婦におけるHPV6/11型の母子感染率をウイルス学的に評価した最初の報告である。HPVタイピングという高感度の方法を用いてもHPV6/11が咽頭から検出されなかったことから、レーザー蒸散術は、コンジローマ合併妊婦から経膈分娩で出生した児の、呼吸器粘膜へのHPV6/11型母子感染予防に有用であると考えられた。

5例の児において、咽頭からHPV6/11型以外のHPVタイプが検出された。この中には、16型や18型、52型のようなハイリスクHPVが含まれていた。再発性呼吸器乳頭腫症の児における口腔粘膜のHPV16/18型検出に関してひとつの報告があるが、大部分のJORRPはHPV6/11型によって引き起こされることはよく知られている。興味深いことに、妊婦の頸部から検出されたHPV型と児咽頭から検出されたHPV型は、母子間で異なっていた。これまでの研究によれば、児と妊婦の子宮頸部のHPVタイプが異なったケースは20%のみであったと報告されている。我々のデータと合わせて考えると、新生児から検出された

HPVタイプは母体の子宮頸部からだけでなく、膈壁、外陰といったさまざまな部位から児へ感染しうると考えられた。

本研究は、妊娠中にレーザー蒸散術を受けたコンジローマ合併妊婦から出生した児において、児の咽頭擦過細胞におけるHPVタイプを評価した。レーザー治療後には、HPV6/11型の母子感染が起こらなかったことをウイルス学的に証明した。本研究から、コンジローマ合併妊婦に対するレーザー蒸散術によって、経膈分娩が可能となり、母体への負担も軽くなると思われた。さらに、HPV6/11型の母子感染を予防するという観点からも有用であると考えられた。

E. 結 論

コンジローマ合併妊婦からのHPV6/11母子感染は次世代に影響する感染症である。この予防法としてのレーザー蒸散術の有用性が示された。またコンジローマ合併妊婦のピークが20歳代であること、その多くが不顕性感染後に妊娠を契機に発症したことがわかった。これらはコンジローマの問題点を啓発するための基礎データとなると考えられ、性感染症対策の1つの参考データとなると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Inaba K, Nagasaka K, Kawana K, Arimoto T, Matsumoto Y, Tsuruga T, Mori-Uchino M, Miura S, Sone K, Oda K, Nakagawa S, Yano T, Kozuma S, Fujii T, High-risk HPV correlates with recurrence after laser ablation for treatment of patients with

CIN3: a long-term follow-up retrospective study, *J Obstet Gynaecol Res*, 40: 554-60, 2014.

- (2) Azuma Y, Kusumoto-Matsuo R, Takeuchi F, Uenoyama A, Kondo K, Tsunoda H, Nagasaka K, Kawana K, Morisada T, Iwata T, Aoki D, Kukimoto I, Human papillomavirus genotype distribution in cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 and invasive cervical cancer in Japanese women, *Japan J Clin Oncol*, 44(10):910-7, 2014.
- (3) Kawana K, Adachi K, Kojima S, Taguchi A, Tomio K, Yamashita A, Nishida H, Nagasaka K, Arimoto T, Yokoyama T, Wada-Hiraike O, Oda K, Sewaki T, Osuga Y, Fujii T, Oral vaccination against HPV E7 for treatment of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN3) elicits E7-specific mucosal immunity in the cervix of CIN3 patients, *Vaccine*, 32: 6233-6239, 2014.
- (4) Taguchi A, Nagasaka K, Kawana K, Hashimoto K, Kusumoto-Matsuo R, Plessy C, Miranda T, Nakamura H, Bonetti A, Oda K, Kukimoto I, Carninci P, Banks L, Osuga Y, Fujii T, Characterization of novel transcripts of human papillomavirus type 16 using CAGE technology, *J Virol*, 89: 2448-2452, 2015.

2. 学会発表

- (1) 川名 敬：母子感染症を発症しうるウイルス性性感染症～HPVとHSV～、第27回日本性感染症学会、教育講演、平成26年12月6日、神戸。
- (2) 川名 敬：ウイルス性性感染症の診断と

治療～HPVとHSV～、第593回宮城県産科婦人科学会集談会、みちのくSTIセミナー、平成26年11月1日、仙台。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし