

性感染症、特に HPV と子宮頸がんについての啓発に関する研究

【研究分担者】 川名 敬（日本大学医学部）

研究要旨

HPV ワクチン接種の積極的勧奨が中止されれば 5 年が経過した。このような状態になっている国は世界的にも日本だけである。一方、HPV ワクチンで予防できるヒトパピローマウイルス (HPV) 6/11 型感染は不顕性感染からの発症が問題となる。女性において尖圭コンジローマの罹患年齢が出産年齢よりも低いことから HPV 感染後の妊娠時に尖圭コンジローマを発症し、それが児へ母子感染することがある。また、近年社会問題となっている梅毒の流行から、妊婦における梅毒感染者の実態調査も合わせて実施・解析した。HPV6/11 感染者が同時に、ハイリスク HPV (HR-HPV) にも重複感染することが知られており、子宮頸癌予防の観点からも HPV6/11 不顕性感染者の実態を把握した。さらに、産婦人科医に対する全国調査によって、不顕性感染者が妊娠時に尖圭コンジローマを発症し発生数が非妊婦に比べ相対的に多くなっていること、帝王切開分娩を必須としている施設が約 10% に存在していることがわかった。国民の HPV ワクチンと子宮頸がんの理解は不十分であり、正しい情報をわかりやすく提供する仕組みを構築する必要があると考えられる。梅毒については、妊婦、胎児（新生児）へその蔓延が波及していることが分かった。次世代への影響も明らかになっていることから、社会として梅毒流行を終息させることが急務である。

A. 研究目的

本研究では、HPV ワクチンの普及・啓発をめざして本邦で行うべき活動を浮き彫りにすることを目的とした。子宮頸癌予防だけではなく、HPV 感染症として発症する尖圭コンジローマを予防できるワクチンであることから、性感染症の研究班としては尖圭コンジローマを中心的に検討することとした。

これまでの研究から尖圭コンジローマの原因である HPV6/11 感染が不顕性感染しうること、不顕性感染も含め妊娠した場合に母子感染症を発症しうること、HPV6/11 に感染している女性は HR-HPV 感染のリスクが高いことを示してきた。これによって HPV 感染とその感染症の実態把握を行ってきた。しかし、これは都内近郊の医療機関でのサンプリングによる結果であった。そこで、本年度は産婦人科医を対象として、全国規模のアンケート調査を用いて、尖圭コンジローマ（以下、コンジローマ）とコンジローマ合併妊娠の頻度、管理について全国実態調査を行うこととした。これによって、コンジローマが生殖可能年齢に与える影響について産科、婦人科の立場として現状を把握し、これを今後の啓発ツールにすることを目的とした。

産婦人科医を対象とした調査研究であることから、厚労省・国立感染症研究所の全数把握や定点調査とは異なる切り口の実態が把握できると期待される。昨今の国内の梅毒流行を考えると本研究は急務であり、性感染症の実態把握を目的とする本研究班と、日本産科婦人科学会の性感染症の実態調査小委員会の共通する目的と考えた。

一方、HPV ワクチン接種は定期接種ワクチンでありながら、接種の積極的勧奨が 2013 年 6 月に中止されて既に 5 年が経過した。ワクチン接種後の健康被害が報道され、因果関係は不明であるにも関わらず、イメージ先行の安全性に対する不安感から、子宮頸癌の予防という大きな有効性を凌駕する形で、一般市民からは危険なワクチンとして偏見が持たれている。しかし、HPV ワクチンの危険性を問題にした国は世界になく定期接種となっている国が 71 カ国であり、3 億回接種されている。フィンランドからは、子宮頸癌、外陰癌、咽頭癌が減少しているとの報告もある。健康被害の因果関係は不明で、かつ開腹しない健康被害は 10 万人対 5 名である。これらの情報が一般市民に周知されていないために子宮頸がんを予防したいと考え HPV ワクチン接種を希望する親子が、実質的に接種の判断ができない状態である。本研究では、これらの現状を踏まえ、集積された

情報を一般市民（高校生）に提供した場合の高校生3年生の判断とその意識を調べることにした。

B. 研究方法

（1）HPV6/11 不顕性感染と尖圭コンジローマに関する検討

2010年～2015年に当科でHPVタイピングを実施した子宮頸部擦過細胞464検体について、尖圭コンジローマの有無を分けて、HPVタイプの分布を検討した。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ている。HPV検査は一般診療の中で実施されている。

外来受診の女性患者464例で、尖圭コンジローマの有無を視診によって確認した。STDクリニックを受診した患者も一部に含まれる。子宮頸部擦過細胞を採取し、その一部でHPV検査を行った。

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HPV6, 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。

（2）性感染症から発展する母子感染症に関する実態調査

日本産科婦人科学会の女性ヘルスケア委員会内にある、本邦における産婦人科感染症実態調査小委員会（小委員長：深澤一雄、委員：岩破一博、川名敬、大槻克文、野口靖之）によって企画、立案され、日本産科婦人科学会によって実施された「性感染症による母子感染と周産期異常に関する実態調査」である。

目的としては、性感染症のなかで、性器クラミジア感染症、淋菌感染症、尖圭コンジローマ、性器ヘルペス、梅毒に関して、母子感染と周産期異常に着目し、新生児管理も含めた実態調査を行うことを目的とした。これらの感染症に対する診断方法について調査し、母子感染については感染病理やハイリスク因子を明らかにし、その予防や治療法の確立を目指して、新生児管理も含めてアンケート調査を行った。

日本産科婦人科学会の研修施設（研修基幹施設）628施設を対象として、「性感染症による母子感染と周産期異常に関する実態調査」と題するア

ンケート調査を送付依頼した。2015年1～12月の1年間のデータを回収集積し各感染症の診断法、治療法等を解析した。アンケート調査および回答はweb上で行った。梅毒についての調査では、妊婦、非妊婦について2011～2015年の発生数のトレンドを調べた。また、梅毒合併妊婦についての発見の契機、進行期、治療の有無、治療時期、先天梅毒の有無、児の予後について調査した。

（3）高校生へのHPVワクチンに関する意識調査として、都内A高校の高校3年生の授業において女性の健康教育の授業を行っている。その授業内での無記名アンケートを回収し、解析した。

（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。

日本産科婦人科学会の研究倫理委員会の承認のもとで、本実態調査は施行された。アンケートは研修基幹施設の産婦人科責任者に対して行われ、個人情報は扱っていない。また、高校生へのアンケートは、授業終了時の感想文として、無記名で回収した。

C. 研究結果

（1）HPV感染率について

視診によって、411例は尖圭コンジローマ無し（CA-群）、53例は尖圭コンジローマ（CA+群）に分けた。HPV陽性者は、CA-群では72.3%に対して、CA+群は96.2%であり、CA+群ではHPV感染者が多かった。本検体は医療機関を受診している集団であり、一般的なHPV陽性率よりも明らかに高かった。本調査の対象患者は、このような特殊性があることを加味しておく必要がある。CA+群でHPV陰性が2例いたが、これは外陰コンジローマ患者で、子宮頸部にはHPVが検出されなかった症例である。

（2）重複感染率について

複数のHPVタイプが検出されるHPVの重複感染率は、CA+群では約50%、CA-群では26.5%であり、CA+群では倍の重複感染者がいることが判明した。

特に4タイプ以上の HPV 多重感染者は、CA+群で12.7%に対して、CA-群では3.8%であり、。尖圭コンジローマ患者では、HPV 感染・増殖が盛んに起こっていることが窺われる。

(3) ハイリスク HPV 感染について

子宮頸癌の関連するハイリスク HPV とは、HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66, 68 のことを指す。CA-群における HPV タイプののべ検出数は、477 タイプ (重複感染含) であり、そのうち 264 タイプ (55.3%) がハイリスクタイプであった。一方、CA+群では、103 タイプのうち 32 タイプ (31.0%) がハイリスクタイプであった。CA+群では、コンジローマタイプが多くなるために、相対的にハイリスクタイプの割合は少なかった。

(4) コンジローマタイプの不顕性感染率

このような集団におけるコンジローマタイプ (HPV6/11/42/44) の感染率を検討した。CA-群 411 例のうち、HPV6 が 48 例 (11.6%)、HPV11 が 13 例 (3.2%)、HPV42/44 が 7 例 (1.6%) であった。少なくとも約 15%の女性が、コンジローマを発症していないにも関わらず HPV6/11 の不顕性感染となっていることが判明した。

一方、CA+群 53 例のうち、3 例のみコンジローマタイプが検出されなかったが、これは外陰コンジローマのみで子宮頸部への感染はなかったためと考えられた。

(5) 性感染症を合併した妊婦の実態と管理法に関する全国調査

研修施設 628 施設中、257 施設 (回収率 41%) より回答を得た。これらの施設からの分娩総数は 144,427 件 (施設別 0~3403 件/年、年間 400 件台が 38 施設で最多) となった。

・発生数について

2015 年の STI 発生数を見ると、本邦から報告されている発生数と同じ順番 (クラミジア>性器ヘルペス>尖圭コンジローマ>淋菌感染症) であり、その発生数の比もほぼ同等であることから、本調査が国内の実態をある程度反映していると考えた。

約 144,000 分娩に対して、妊娠中の STI 発生数は、クラミジア>尖圭コンジローマ>淋菌感染症>性器ヘルペス となっており、非妊時と順位が逆転している。尖圭コンジローマ合併妊婦が多くなっていることが窺える。

・治療法について

クラミジア、淋菌、ヘルペスは、非妊時と妊婦で治療法に違いはないが、尖圭コンジローマは妊婦に対しては外科的治療のみとする頻度が高く、イミキモドクリームの使用を抑えていることがわかる。妊婦に対するイミキモドクリームが適正に使用されている。

淋菌感染症に対して、セフトリアキソンが主体であるが、15%程度はアジスロマイシンを、10%弱はペニシリン系を使用している。

・分娩様式について

性器ヘルペス、尖圭コンジローマについては分娩時 (産道) 感染を予防するための選択的帝王切開が考慮されている。

尖圭コンジローマで、経膈分娩が良いと考える施設は 15%に留まっている。

クラミジア、淋菌感染症では治療されていることもあり、ほぼ経膈分娩である。

(6) 梅毒合併妊婦に関する全国調査

上述の全国調査と同じアンケート調査の中で梅毒流行に関する質問を実施した。

梅毒合併妊婦は、2011~2015 の 5 年間で 166 名抽出された。166 名のうち、妊婦健診を未受診もしくは不定期受診であった妊婦が 25%を占めていた。これらの妊婦では、梅毒スクリーニング検査が妊娠初期に実施されず、診断時期が妊娠中期以降もしくは産褥となっていた。そのため、治療介入も妊娠後期や産褥となり、遅かった。その結果、166 名のうち、20 名の先天梅毒が発生していた。梅毒合併妊婦も、その後に発生した先天梅毒も、2014, 2015 年に集中しているおり、近年の梅毒流行が妊婦まで及んできていることを浮き彫りとなった。先天梅毒 20 例のうち、6 例は死亡か後遺症が残っている。次世代にまで影響し始めていることが判明した。同時に、未受診、不定期受診妊婦といういわゆる社会的ハイリスク妊婦と梅毒合併妊婦がオーバーラップしていることがわかり、妊婦スクリーニング検査を摺り抜けた結果の先天梅毒発症であることが判明した。

(7) 高校生における HPV ワクチンの意識調査

HPV ワクチンについて、平易な表現で高校生に授業を行った。子宮頸がんが 30 歳前後で発症すること、誰でも発症しうること、ウイルスが原因のがんであること、ウイルス感染は女性の約 80%に起こっていること、ウイルス感染を予防する方法としてワクチンがあること、ワクチン接種によって海外では子宮頸がんがなくなってきたこと、ワクチン接種後の健康被害は 100 学年で 1 名程度

の極めて稀な現象であること、1学年で3名が子宮頸がんになり、そのうちの1名はがんで亡くなってしまったこと、を説明した。その結果、高校3年生の90%がHPVワクチンを接種するべきと考えていた。10%はそれでも安全性に不安があるから接種したくない、と考えている。

D. 考察

本検討では、検討対象患者に医療機関受診と言うバイアスがかかっているため、HPV感染率等のデータは先行研究と一致しない。国内の既報では、子宮頸部細胞診正常女性（健常成人女性）のHPV陽性率は約10%である。本研究のCA-群の73%というHPV陽性率は特殊な集団と考えるべきである。本検討では子宮頸部細胞診は全例には試行されていないために、細胞診異常の女性も含まれている。細胞診の軽度異常（LSIL）の場合は、国内では79.4%のHPV陽性率であることから、これに近い集団であったと考えられる。細胞診異常者が多く含まれることが示唆された。

重複感染率の検討では、CA+群では、ハイリスクHPVを含む複数のHPVタイプに感染していることから、CA-群に比して、子宮頸癌のリスクは高まると予想される。

CA-群において、約半数がハイリスクタイプであったことは、この集団においてハイリスクHPVが蔓延していることを示している。国内からの既報では、子宮頸部細胞診正常女性のうち、約10%にハイリスクHPVが検出されると言われる。またHPVワクチンの国内臨床試験の基礎データでは、約30%の健常女性でHPV16/18抗体が陽性になっている。これと比べ、本検討では、CA-群のうち71検体（約15%）がHPV16/18であった。細胞診の正常・異常を考慮しない健常女性という集団においては、本検討対象のCA-群は、一般集団に近い可能性がある。

そのCA-群において、HPV6/11の不顕性感染が51例（約15%）にみられたことは特記すべきことである。以前の我々の研究（厚労省小野寺班）では、子宮頸部細胞診異常を認める女性のうち、不顕性感染率は約4-6%であったことを考えると、今回の検討では明らかに高い不顕性感染率であった。その原因として、コンジローマの既往患者（治療後の患者等）も含まれている可能性が考えられた。サンプリング施設が限定されているため、本研究の結果がすぐに国内の実態を反映しているとは言えなかったが、少なくとも本研究の結果に示されたような地域があることは言えるだろう。

今回の結果のうち、最も注目すべきは、コンジローマ合併妊娠の頻度とその管理である。

約14.5万人の妊婦のうち約300例のコンジローマが発生していることがわかった。本邦におけるコンジローマ合併妊婦の実態調査は初めてであり、この結果では、産科では、性器クラミジアに次いでコンジローマが多かった。婦人科（一般女性）の発生数と順位が逆転していた。周産期においては、性器ヘルペスとその後の新生児ヘルペスが以前から注目されているが、性器ヘルペスよりもコンジローマ合併妊娠の方が10倍近い多い。これまでの我々の検討でも妊娠中に不顕性感染のHPV6/11からコンジローマが発生する頻度が高いことを報告しており、今回の全国調査からも妊婦では不顕性感染からコンジローマ発生しやすいことが示唆された。

次に、コンジローマ合併妊婦の分娩様式として約10%が選択的帝王切開を選択し、約70%が選択的帝王切開を考慮している。これはコンジローマ合併妊婦から生まれた児では、145人に1人が再発性呼吸器乳頭腫（RRP）を発症し、その原因が分娩時産道感染であると言われているためである。経膈分娩を回避することを産科医が考慮している。

米国CDCのガイドラインでは、コンジローマ合併だけでは帝王切開分娩する必要はないと記載されている。性感染症学会の診断・治療ガイドラインでもそれを引用しているが、国内の現状とはギャップがあることがわかった。

梅毒の妊婦における流行状態について、今回の実態調査は、専門医機構の基幹病院に対して実施されており、一般診療所の症例は含まれていない。そのために、梅毒患者全数については、厚労省・感染研からの全数報告数とは数字がずれている。しかし、妊婦に特定した梅毒報告数は過去には報告がない点で有用な情報である。妊婦まで梅毒が蔓延してきている実態を把握できたことから、次世代への影響も懸念され始めていることが窺える。先天梅毒の発症には、社会的ハイリスク妊婦の問題がある。これは医療行政や医療機関の努力では解決することが難しい問題である。梅毒の流行自体を終息させることが肝要であると考えられる。

HPVワクチンによる子宮頸がん減少効果が証明されてきている。その中で、日本だけが世界で唯一接種を事実上中止している状態である。定期接種ワクチンであるため、接種は国民の努力義務で

あるにも関わらず、接種できないでいる最大の理由は情報不足と考えられる。厚生省はリーフレットを2018.1.18に発行しているが、難解な文章で一般市民にはその意味が理解しにくい。また、アクセスもしにくい。HPVワクチン普及のためには情報を一般市民がわかりやすく目の留まる然るべき場所に掲示することが望まれる。高校生でも、HPVワクチンの必要性や重要性を理解し、接種すべきと考えている。一般市民への情報提供の手段が重要である。

E. 結論

HPV タイピングをベースとした疫学調査を行った。コンジローマの病変を認めない女性でも、コンジローマタイプの不顕性感染者が存在する。HPV タイピングで検出されていることから、ウイルスを排出していると考えられ、新たな罹患者の感染源になりうる。尖圭コンジローマの実態把握において、不顕性感染者の存在は無視できないと考えられた。

今回の全国調査は、産婦人科学会の研修基幹施設を対象として実施されたが、少なくとも約14万件の分娩に対して、300余例のコンジローマ合併妊婦があり、一般的な生殖可能年齢のコンジローマの罹患率10万対で30-100例程度よりも高いことがわかった。不顕性感染の感染者が妊娠によってコンジローマを発症したと考えられ、母子感染の観点からコンジローマの啓発が必要であると考えられた。また、そのためのツールとして、4価HPVワクチンの普及が急務である。

梅毒については、妊婦、胎児（新生児）へその蔓延が波及していることが分かった。次世代への影響も明らかになっていることから、社会として梅毒流行を終息させることが急務である。

HPVワクチンの普及には、一般市民自身の判断が求められるシステムになっている。そのためには正しい情報を提供し、イメージ先行の世論を改善させる必要がある。啓発は、ツールとともにわかりやすい内容で、できれば公的機関からの発信が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Matsumoto K, Maeda H, Oki A, Takatsuka N, Yasugi T, Furuta R, Hirata R, Mitsuhashi A, Kawana K, Fujii T, Iwata T,

Hirai Y, Yokoyama M, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Yoshikawa H, Human leukocyte antigen class II DRB1*1302 allele protects against cervical cancer: at which step of multistage carcinogenesis?, *Cancer Sci*, doi: 10.1111/cas.12760, 2015

- (2) Seiki T, Nagasaka K, Kranjec C, Kawana K, Maeda D, Taguchi A, Wada-Hiraike O, Oda K, Nakagawa S, Yano T, Fukayama M, Banks L, Osuga Y, Fujii T, HPV-16 E6 impairs the subcellular distribution and levels of expression of protein phosphatase 1γ in cervical malignancy, *BMC Cancer*, 15: 230, 2015
- (3) 川名 敬, 産婦人科感染症の最前線～II. 性感染症、尖圭コンジローマ、産婦人科の実際、65(13)、2016
- (4) Iwata S, Okada K, Kawana K, Consensus statement from 17 relevant Japanese academic societies on the promotion of the human papillomavirus vaccine, *Vaccine*, 35(18),2291-2292 2017
- (5) Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Ogishima J, Eguchi S, Yamashita A, Tomio K, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Intracellular signaling entropy can be a biomarker for predicting the development of cervical intraepithelial neoplasia. *PLOS One*, 12(4) e0176353,2017
- (6) Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Ogishima J, Eguchi S, Yamashita A, Tomio K, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T, Regeneration of cervical reserve cell-like cells from human induced pluripotent stem cells (iPSCs): A new approach to finding targets for cervical cancer stem cell treatment, *Oncotarget*, ;8(25):40935-40945, doi: 10.18632/oncotarget.16783, 2017
- (7) Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Ogishima J, Eguchi S, Yamashita A, Tomio K, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T, Targeting glutamine metabolism and focal adhesion kinase additively inhibits the mammalian target of the rapamycin pathway in spheroid cancer stem-like properties of ovarian clear cell carcinoma *in vitro*. *Int J Oncol*, 50(4):1431-1438,2017
- (8) Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Taguchi A, Fujikawa T, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Ogishima J, Eguchi S,

Yamashita A, Tomio K, Arimoto T, Wada-Hiraie Osamu, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T, Low uptake of fluorodeoxyglucose in positron emission tomography/computed tomography in ovarian clear cell carcinoma may reflect glutaminolysis of its cancer stem cell-like properties, *Oncol Reports*, 2017

- (9) 川名 敬、国内で話題の感染症—診断と治療、ヒトパピローマウイルス、小児内科、49: 1671-1676, 2017
- (10) 川名 敬、感染症フォーカス、妊婦と感染症、INFECTION FRONT, 39: 8-10, 2017
- (11) 川名 敬、胎盤感染が問題となるウイルス、臨床とウイルス、45: 197-202, 2017

2. 学会発表

- (1) 川名 敬、今どうなっているか、HPV ワクチン HPV ワクチン普及のためになすべきことは？、第 28 回日本性感染症学会、教育講演、平成 27 年(2015)12 月 5 日、神戸
- (2) 川名 敬、HPV 予防ワクチンの光と影～接種の必要性と有害事象の可能性～、中央区医師会学術講演会、平成 27 年(2015)7 月 22 日、東京
- (3) 川名 敬、外陰疾患・性感染症のピットフォーラム、鴨和感染症フォーラム、2016.10.29、京都
- (4) Kawana K, STIs in Pregnancy, Human papillomavirus infection in pregnancy, International Union of Sexually Transmitted Infection (IUSTI), Asia-Oceania Conference, 2016. 12.1, Okayama,
- (5) 川名 敬、性感染症によって発症しうる母子感染症～新たな脅威～、第 29 回日本性感染症学会、2016.12.4、岡山
- (6) 川名 敬、産婦人科における話題のウイルス疾患、新潟産科婦人科感染症研究会、2017.2.11、新潟
- (7) K. Kawana, A. Taguchi, K. Adachi, D. Maeda, S. Mori, I. Kukimoto, T. Iwata, A. Mitsuhashi, Detection of HPV L1 gene expression in cervical exfoliated cells from CIN patients by RT-PCR using consensus primers, International Papillomavirus Conference, 2017. 3. 2, Cape Town, South Africa,
- (8) 川名 敬、産科領域と関連のある性感染症～次世代へ影響する性感染症～、日本性感染症学会関東甲信越支部会、2017.9.2、東京

- (9) 川名 敬、産婦人科感染症とその随伴疾患その予防をめざして～、第 17 回岡山県西部地区産婦人科研究会、2017.9.21、岡山
- (10) 川名 敬、産婦人科に関連する感染症と最新知識、大分感染症研究会、2018.2.22、大分

G. 知的財産権の出願・登録状況

- 1. 特許取得
無し
- 2. 実用新案登録
無し
- 3. その他
無し