

ヒトパピロマウイルス感染症

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7558



今号のテーマ：「性感染症」

ヒトパピロウイルス感染症

笹 川 寿 之

Toshiyuki SASAGAWA : 金沢大学医学部・保健学科

1. 緒 言

ヒトパピロウイルス (Human papillomavirus; HPV) は、小型 DNA ウィルスであり (図 1)、皮膚の疣の原因ウィルスとして知られている。婦人科領域では、膣や外陰部の尖形コンジローマは HPV による疣であり、性を介して感染する (性感染症: STD) ことは古くより知られていた。近年の分子生物学的研究やその手法を応用した診断法の進歩によって、HPV は、外陰部のみならず、子宮頸部、陰茎などの生殖器粘膜に広く感染することが明らかになってきた。特記すべきは、ある特定の HPV タイプは、持続感染の末に子宮頸部、外陰部、陰茎、咽頭、肛門など上皮に癌を発生させる可能性が明らかとなってきたことであ

る¹⁾。婦人科検診の普及によって、子宮頸癌による死亡率は先進国では減少しているが、全世界の女性の悪性腫瘍の中では乳癌に次いで多い癌である。本稿では、HPV 感染の診断法、予防法、治療法と若い女性の性感染症としての HPV 感染について最近の文献とわれわれのデータを用いて解説したい。

2. HPV の種類と分類法

HPV 遺伝子は約8Kbの環状 DNA であり、6-7個の早期遺伝子と2個の後期遺伝子から成り立っている (図 2)。この遺伝子含有するウィルス粒子は、後期遺伝子産物の L1 蛋白が5つ集まってできるカプソマーがさらに72個集まった20面体構造をとっており、ウィルス表面にエンベロープはない (図 1)。現在、90タイプ以上の HPV が同定されており、女性の性器粘膜に感染するタイプだけでも35タイプ以上知られている。HPV のタイプは遺伝子配列の相同性から分類されている。Bernard らは、HPV の後期遺伝子 (L1) 領域の DNA のうち約200塩基配列から系統図を作成し、HPV タイプを大きく Group A-E に分類した (図 3)。Group A はヒトの粘膜に感染するパピロウイルス (HPV) 群であり、婦人科領域の疾病に関連するタイプはこのグループに属する。最近では、Group A は、さらに11タイプに細分化されている。このうち、Group A9に属する HPV16型グループ、Group A7の HPV18型

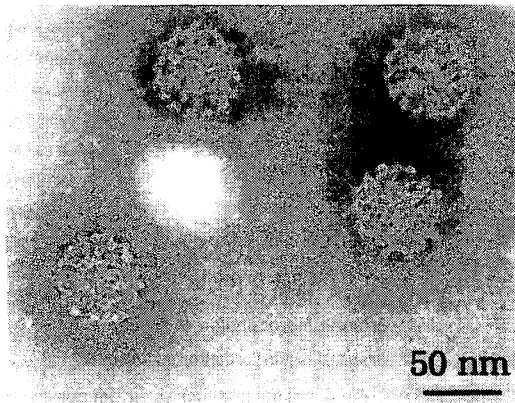


図 1 HPV16型ウイルス粒子

グループ、Group A6の HPV56型グループなどが子宮頸部に癌を誘発する高リスク型と考えられている。一方、Group A10に属する HPV6, 11,

44型、Group A1の HPV42型、Group A8の HPV43型等は良性の尖形コンジローマや子宮頸部低悪性度病変 (Low-grade squamous intraepi-

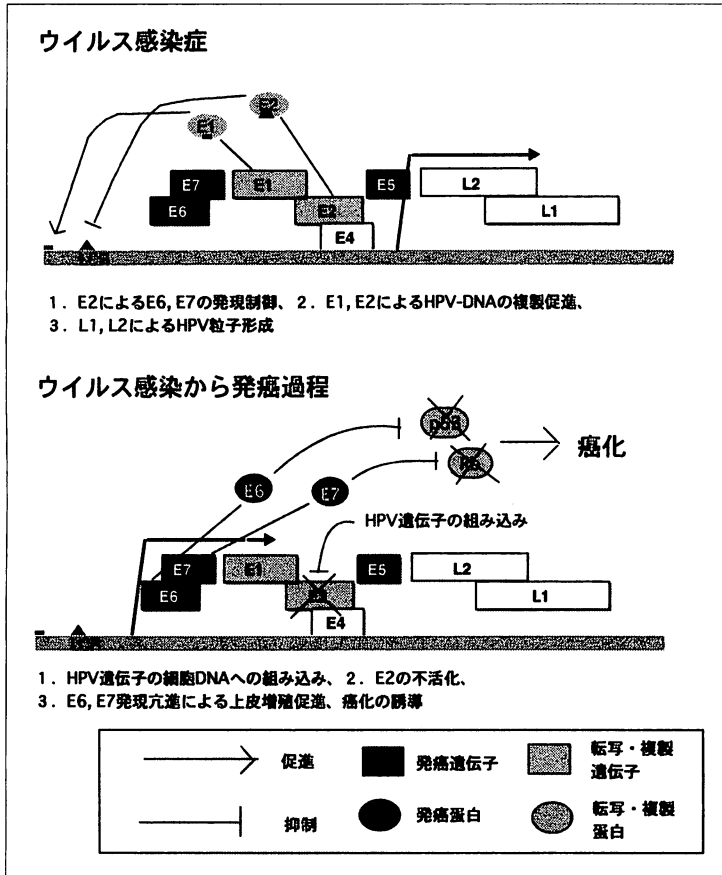


図2 HPV16型の遺伝子構成と発現制御

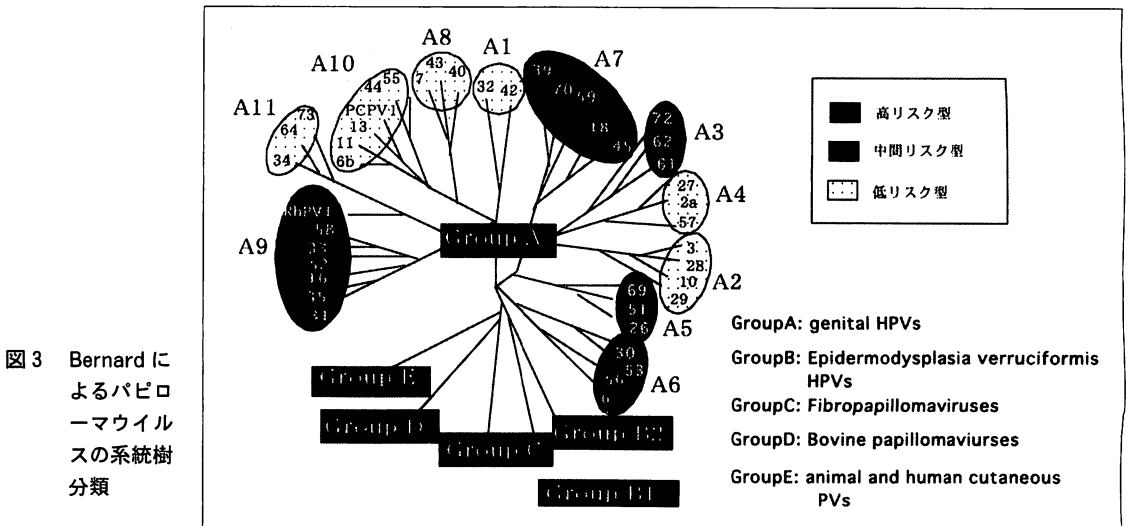


図3 Bernard によるパピロウイルスの系統樹分類

表1 臨床診断と検出される粘膜型 HPV 型

LCR-E7 PCR (金沢大学の結果)		Bonnez W. and Reichman R. の報告	
単独感染として病変に検出される		高頻度に検出される	低頻度に検出される
臨床診断	HPV 型	HPV 型	HPV 型
正常細胞	11, 16, 18, 30, 31, 35 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53 54, 56, 58, 61, 62, 66, 72, 73		
尖形コンジローマ	6, 11	6, 11	30, 42, 43, 44, 45, 51, 54 55, 70
軽度異形成	11*, 16*, 18, 31*, 33, 35, 42* 51*, 52*, 53*, 56*, 58*, 59, 66*	6, 11	16, 18, 31, 33, 35, 42, 43 44, 45, 51, 52, 74
中高度度異形成	16*, 18*, 31*, 33*, 35* 51, 52*, 56*, 58*	16, 18	6, 11, 31, 34, 33, 35, 39, 42 44, 45, 51, 52, 56, 58, 66
頸部扁平上皮癌	16*, 18*, 31*, 35, 45, 51, 52* 58*, 67	16, 18	31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 56, 58, 66, 68, 70
頸部腺癌	16, 18*		

*: 正常頸部細胞に比べオッズ比が有意に高かったもの。

thelial lesion : LSIL) を誘発する低リスク型と考えられている¹⁾。われわれの最近の調査では、Group A9の HPV16, 31, 33, 35, 52, 58, 67 と Group A7の HPV18, 45, Group A5の HPV 51, Group A6の HPV56といった型が日本における高リスク型と考えられた (表1)³⁾。

3. HPV 感染の自然史

パピローマウイルスは感染宿主の特異性が強く、牛パピローマウイルスは牛に、ウサギパピローマウイルスはウサギ、ヒトパピローマウイルスはヒトにしか感染しない。また、臓器特異性も強く、皮膚型 HPV は皮膚に、粘膜型は性器、肛門、咽頭などの粘膜上皮にしか感染しない。皮膚や粘膜上皮に感染した HPV は、上皮の底にある基底細胞に感染すると考えられており、そこに感染することで持続感染が成立する (図4)¹⁾。

ウイルスは環状の DNA の形で細胞に寄生し、上皮の分化とともに各種ウイルス遺伝子の発現を行いウイルス DNA を複製する。さらに分化した上層の上皮細胞内で発現したウイルス外殻蛋白は集合してウイルス DNA を包み込みウイルス粒子を形成し、細胞膜の破壊とともに放出される (図4)。HPV の複製には早期遺伝子 E1, E2 蛋白の共同作用が重要である (図3)。また、その過程で上

皮細胞の増殖や分化、細胞死が順次誘導されるが、これらの変化は早期遺伝子 E2, E4, E6, E7蛋白などの作用によると考えられている。この現象は、HPV による疣 (コンジローマ) の組織学的変化に一致しておこる (図4)。

ある特定の HPV は子宮頸癌、皮膚癌、肛門癌を誘発することが明らかになってきており、HPV 感染した癌細胞では細胞分化はみられず、HPV による細胞死はおこらない。また、癌化過程でウイルス DNA は細胞の DNA に組み込まれるため、ウイルス遺伝子の発現調節機構が壊されると考えられている。この組み込みにより細胞内で E6, E7遺伝子が安定して発現する (図2)。高リスク型 HPV の E6蛋白は p53, E7蛋白は Rb 遺伝子の機能を失活させることが知られており、その結果、細胞分裂制御機構を破壊することによって細胞の遺伝子の異常が誘発され癌化すると考えられている (図2)。

診断法

A. HPV DNA 診断法

Southern blot 法, Dot blot 法, PCR 法などがあるが、現在は、PCR 法が最もよく研究に用いられている⁴⁾。最近、われわれは35タイプ以上の粘膜型 HPV を検出できる方法として LCR-E7 PCR 法を開発し⁵⁾、これを用いた疫学調査を行っ

ている^{3,6)}。

製品化された方法として Hybrid Capture Assay (HCA) 法 (Digene 社・販売元三菱化学メディカル) があり、この方法では、良性型 (HPV6, 11, 42, 43, 44型) と悪性型 (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68型) の2つの HPV グループに分けて検出が可能である。現在の第2世代 HCA 法はかなり高感度であり臨床応用の意義は高いと考えられる⁶⁾。このほか、Takara PCR human papillomavirus 法 (宝酒造) やドットプロット法/バイラプローブ HPV (Digene 社・販売元テイエフビー) などの方法がある。しかし、現時点ではこれらの検査は保険的適応外であり、自費となるため高額である。

4. 性感染症としての HPV 感染と子宮頸癌

(尖形コンジローマ)

女性の外陰部や陰茎にできる鶏冠状の疣である。1999年の国民衛生の動向⁷⁾をみると、女性の性感染症の中でトリコモナス感染は最近減少しているが、反対にクラミジア感染は著しく増加している。

一方、尖形コンジローマは最も発生頻度が少ない。しかし、欧米では、尖形コンジローマが急増しており、米国では1966年には169,000人であったものが、1984年には1,150,000人に増加している¹⁾。英国における STD クリニックでは、1971年から1994年の間に男性で39倍、女性で59倍増加したと報じられている¹⁾。ピル解禁によって、今後、日本においても尖形コンジローマが増加する可能性がある。

(腔・子宮頸部 HPV 扁平病変)

性感染症としての HPV 感染は外陰部の尖形コンジローマのみではなく、現在では、子宮頸部や腔粘膜にも高頻度に感染すると考えられている。しかし、発生部位が人の目に触れにくい場所であることや、外陰部尖形コンジローマと異なり明らかな隆起性病変 (疣) を形成しないことが多いため (酢酸処理してはじめてわかる扁平白色病変)、腔・子宮頸部の感染の実態はとらえにくく、実際には DNA 診断でしか検出できないと考えられる。

欧米の報告では、子宮頸癌を誘発するいわゆる粘膜型 HPV-DNA の子宮頸部での検出頻度は、性的な活動性とよく相関するという報告が多

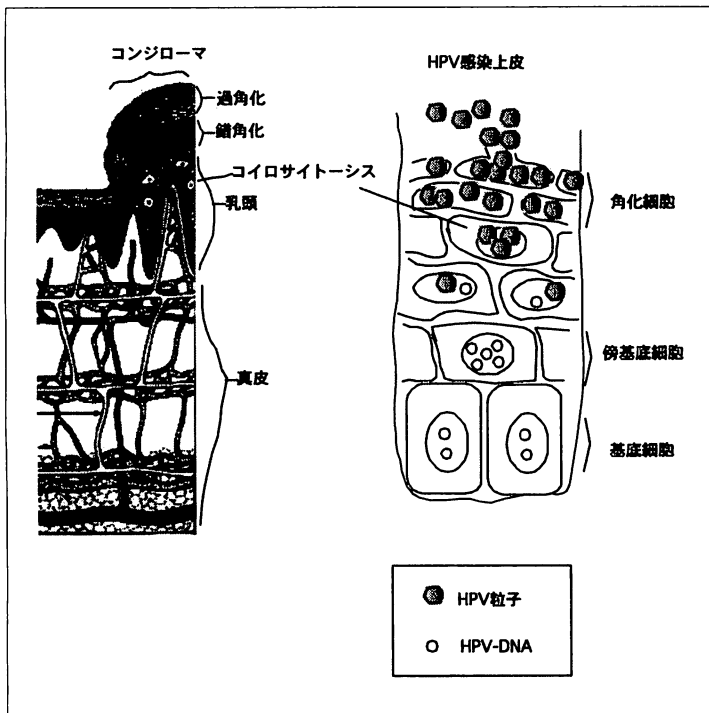


図4 HPV 感染病変とウイルスの生活環

い^{1,8)}。われわれが以前行った日本における子宮頸癌の case-control study では⁹⁾、未婚、結婚後10-19年、喫煙、3回以上妊娠や分娩などが子宮頸癌の危険因子であり、喫煙以外の因子は HPV 感染を介した危険因子であった。日本独自のデータは、結婚後10-19年の女性が子宮頸癌の高危険群であったことである。現実的には、既婚女性が、そとで感染するチャンスは少ないと考えられるため、この結果は、むしろ夫が外で感染し、妻に HPV を感染させた可能性がある。実際、南米での報告では、性活動の活発な男性のパートナーである女性に子宮頸癌が発生しやすいという報告がある¹⁰⁾。

日本において、男性がほかから HPV 感染をもちこむ経路として、風俗女性からの感染の可能性が考えられる。最近、ある地区の研究によると、いわゆる風俗営業の女性の44%が HPV DNA 陽性であり、そのうち39%は高リスク型 HPV が陽性、18%が低リスク型、13%が低リスク・高リスク混合型が陽性であったという報告がある¹¹⁾。注

目すべきは、ここでみつかった HPV は尖形コンジローマを誘発する低リスク型よりも、子宮頸癌に関係する高リスク型 HPV の感染頻度が高いことであった。

5. 思春期における HPV 感染

ピルの解禁や、日本の若い女性における性の開放傾向から、今後、若い女性に HPV 感染がまん延する可能性が考えられる。最近の、米国での報告では、女子大生の年齢にある女性を3年間追跡したところ、延べ43%の子宮頸部・腔細胞中に HPV DNA が陽性であった⁸⁾。英国においても最近に性交を経験した1075人の若い女性(15-19歳)を3年間観察したところ、延べ44%が HPV 陽性となった¹²⁾。日本におけるこれまでの報告では、子宮頸部の HPV 感染率は、一般女性の10%以下とされてきた^{9,13-15)}。しかし、これらの報告は子宮頸癌患者のコントロールとして選ばれたやや年輩の女性であり、若い一般女性の実態を反映しているとは考えにくい。そこでわれわれは、金

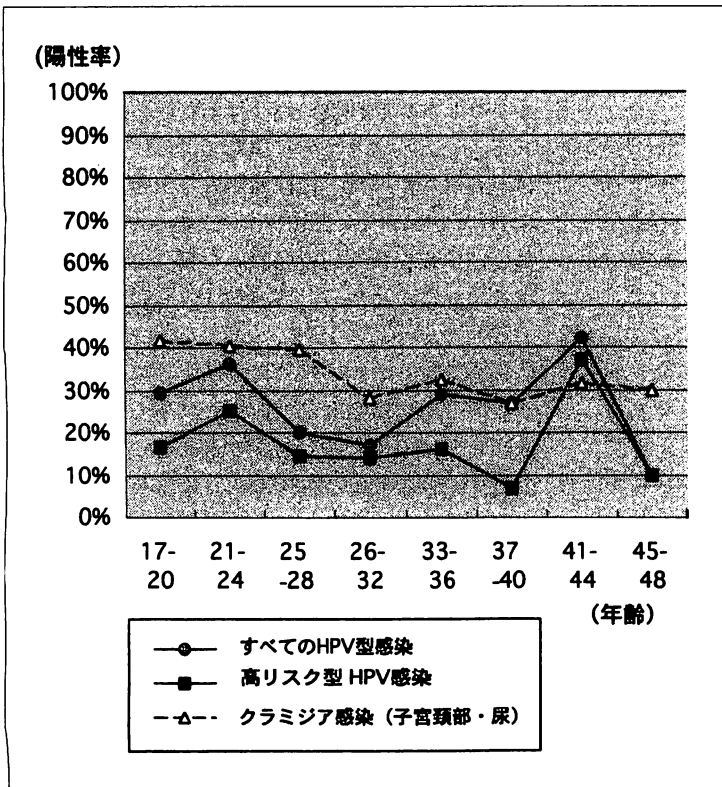


図5 年齢別のヒトパピローマウイルス・クラミジア感染率

表2 女子大生における性習慣と尿中のHPV・クラミジア感染

		HPV 感染				クラミジア感染			
		症例数	%	LCR-E7 PCR法	%	P	CT-PCR法	%	P
性交経験	あり	104	59%	13	12.5%	0.005	9	8.7%	0.036
	なし	72	41%	1	1.4%		1	1.4%	
初体験の時期	大学入学以前	35	34%	10	28.6%	0.027	4	11.4%	NS
	入学後	67	66%	4	6.0%		6	9.0%	
これまでの交際相手数	1人	58	57%	6	10.3%	NS	5	8.6%	NS
	2-5人	36	35%	7	19.4%		5	13.9%	
	6人以上	8	8%	1	12.5%		0	0.0%	
複数同時交際の経験	あり	14	14%	3	21.4%	NS	2	14.3%	NS
	なし	88	86%	11	12.5%		8	9.1%	
避妊法	コンドーム	83	81%	8	9.6%	NS	7	8.4%	NS
	コンドーム・他の方法	16	16%	3	18.8%		3	18.8%	
	避妊せず	3	3%	0	0.0%		0	0.0%	
避妊の習慣	よくある	85	83%	8	9.4%	0.005*	8	9.4%	NS
	あまりしない	17	17%	6	35.3%		2	11.8%	

* χ^2 乗検定による、他のP値はFisher's exact probability testによった。

沢市内の産婦人科個人クリニックを受診した細胞診正常で、自覚症状のない女性から、同意を得た後に子宮頸部擦過細胞を採取し、新しい方法でHPVのDNA検査を行った(図5)。その結果、17歳から48歳までの女性全体の26%(85/331)にHPV陽性であり、21-24歳では36%(26/72)に陽性であった。研究方法が異なるので比較できないが、20代前半では、欧米の結果に近い感染率と考えられた。年齢別にみると、21-24歳(36%)と41-44歳(42%)に二相性のピークがあった。同時期に行ったクラミジアの感染の検討では、10代後半から22歳までの女性の感染率が最も高い傾向(42%)を示し、HPV感染よりやや若年女性に多い傾向がみられた。この違いは、クラミジア感染に比べHPV感染はより持続化しやすいことが原因であるかも知れない。すなわち、性交初体験からの期間が長いほどHPV陽性者が累積した結果ではないかと疑っている。

われわれはある大学の女子大生から、同意を得た後に性に関するアンケート調査と尿中のHPV、クラミジア感染についてPCR法で検査した(表2)。予備実験では、尿中HPVの検出頻度は子宮頸部の約1/3であり、クラミジアは1/2であっ

た。女子大生グループの性交経験者は全体の59%であり、そのうち12.5%がHPV、8.7%がクラミジアに陽性であった。注目すべきは、HPV感染率は、性交経験が大学入学以前の女性群や避妊をあまりしない女性群に高い傾向がみられたことである。一方、クラミジア感染ではそのような傾向はみられなかった。性経験が大学入学以前の女性にHPV感染が多い理由は不明であるが、付き合った男性の数や複数同時交際の有無などとの関連性はなかったことから、性活動性の問題ではない。上述したように、HPVがクラミジア感染に比べ持続感染化しやすいために、性交経験期間が長い女性ほど累積陽性例が増加した結果ではないかと推察している。また、あまり避妊をしない女性群でHPV感染が高い傾向にあったことは注目すべき結果である。アンケート調査から女子学生の避妊はコンドームを中心にした方法であったことから、コンドームによる避妊法によりHPV感染を防御できる可能性が示唆される。

思春期におけるHPV感染が子宮頸癌発生に関連するかどうか重要な関心事であるが、上述した米国の報告⁸⁾では、子宮頸部・腔にHPV陽性の女子大生の約27%全体の5%(31/608)に子

宮頸部異形成が3年以内に発生し、うち2例は高度異形成であった。英国における性交を経験したばかりの若い女性の検討¹²⁾では、3年間の観察中に473人(44%)がHPV陽性となり、陽性者のうち23人(5%)に子宮頸部高度異形成が発生している。以上の結果から、思春期の女性のうちHPV陽性者の約5%は3年以内に子宮頸部に前癌病変が発生する可能性が示唆された。

6. HPV感染予防法

(摂生とコンドームの使用)

他の性感染症予防と同様、新しいパートナーとの性交渉にはコンドームを使用するなどの配慮が必要であろう。また、規則正しい生活習慣も感染症の予防に重要であるかもしれない。生体は自然免疫力をもっており、少量の細菌やウイルスの被曝に対して、ある程度抵抗できる仕組みになっている。また、正常の免疫力の維持には、規則正しい生活と栄養のバランスは重要である。一方、たばこや飲酒の取りすぎや不規則な生活は免疫力を低下させウイルス感染を促す。喫煙は子宮癌の発生を増加させることが知られており^{11,9)}、アルコール摂取とHPV感染は関連するという報告もある⁸⁾。

(HPVワクチン)

現在、試されているヒトワクチンは、HPV-ウイルス様粒子(VLP)を抗原にした予防的ワクチンとHPV16型E6, E7などの初期遺伝子蛋白に対する細胞性免疫を強化する治療的ワクチンが主体である¹⁶⁾。HPV16型予防的ワクチンに関しては、有効性が確認されつつある^{17,18)}。近い将来、非感染者には予防的ワクチン、HPV感染者に対しては、治療的ワクチンが用いられる可能性がある。

7. HPV感染病変の治療法

尖形コンジローマ・頸部腫瘍病変の治療

冷凍療法、化学療法、手術療法、免疫療法などがあるが、すべてに一長一短がある。われわれは冷凍療法と電気メスによる手術療法をよく使っている。そのほかに、レーザー療法、インターフェロンによる方法、5-FU軟膏やポドフィリン療法

も行われている。最近になって imiquimod クリーム¹⁹⁾ cidofovir クリームなどによる治療報告がなされており、新しい治療法として注目される²⁰⁾。一方、HPV陽性で病理学的異常を呈した症例の治療は、癌およびその前癌病変の治療に準じて手術療法を主体に行う。

8. 総括

日本における女性の性解放や性風俗産業のまん延、経口避妊薬の許可などにより、今後ますますSTDとしてのHPV感染増加する可能性がある。われわれの検討では、21-24歳女性の36%の子宮頸部にHPVが陽性であった。将来において若年齢女性の子宮頸癌の増加につながる可能性が十分考えられる。これまでHPV感染者1000人中1人が癌発生する程度で、ほとんどは自然治癒すると考えられてきたが、若い女性を対象にした最近の研究では、感染から約3年以内に5%が高度異形成を発生したと報じられており、若い時期のHPV感染は危険かもしれない。今後、日本における若い女性におけるHPV感染の実態の把握とHPV感染の大規模 prospective study を早急に行う必要性を痛感する。また、性感染症を含めた性教育を中高校生から教える必要があることはいうまでもない。

謝辞

この報告に際し、ご指導をいただきました金沢大学・医学部・産婦人科学教室、井上正樹教授、保健学科、坂井明美教授ならびに検体収集などに協力していただいた金沢大学・医学部・附属病院およびその保健学科・母性看護の先生方に感謝いたします。

文献

- 1) Bonnez, W. and Reichman : In Papillomaviruses, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Fifth Edition, Churchill Livingstone, Papovaviridae ; PP1630-1644, 2000.
- 2) Bernard H. U. et al. : J. Infec. Dis. 170, 1077-1085, 1994.
- 3) T. Sasagawa, et al. : Cancer Epidemiol. Biomark. and Prev. 10, 45-52, 2001.

- 4) 笹川寿之他：臨床検査43, 329-341, 1999.
- 5) Sasagawa, T. et al., : *Virus Res.* 67, 127-139, 2001.
- 6) H. Yamazaki, T. Sasagawa et al. : *Int. J Cancer* 94, October, 2001
- 7) 国民衛生動向1999
- 8) Gloria Y. F. et al., : *N Engl J Med.* 338(7) : 423-8, 1998
- 9) T. Sasagawa et al. : *Jpn. J. Cancer Res.* 88, 376-384, 1997.
- 10) Bosch, F. X. et al., : *J. Natl. Cancer Inst.* 88, 1060-1067, 1996.
- 11) 大里和久ら：大阪 STD 研究会, 第12回日本性感
染症学術大会
- 12) Woodman CB, et al. : *Lancet* 9 ; 357 (9721) :
1831-1836, 2001
- 13) Yokota, H. et al., : *Jpn. J. Cancer Res.* 81(9) :
896-901, 1990
- 14) Nishikawa, A, et al., : *Jpn. J. Cancer Res.* 82
(5) : 532-8, 1991
- 15) Saito, J, et al., : *Asia Oceania J. Obstet.
Gynaecol.* 18(3) : 283-7, 1992
- 16) 笹川寿之他：産婦人科の世界, 50, 487-500,
1998
- 17) Schiller J, Lowy D. : *J Nati Cancer Inst* 93 :
50-4, 2001.
- 18) Lehtinen M, et al. : *J Clin Virol*, 19 : 113-22,
2000.
- 19) Fife KH, et al. : *Sex Transm Dis* 28(4) : 226
-31, 2001.
- 20) Snoeck R, et al. : *Clin Infect Dis* 1 ; 33(5) :
597-602, 2001