

子宮頸部 HPV 感染症の疫学研究とワクチンによる予防

筑波大学人間総合科学研究科婦人周産期医学

吉川 裕之

(平成 20 年 8 月 25 日受付)

(平成 20 年 9 月 11 日受理)

Key words: HPV, cervical cancer, vaccination, virus-like particle

はじめに

性器に感染するヒトパピローマウイルス (human papillomavirus, HPV) は、子宮頸癌の発生に深く関与している。40 程度の型が知られる性器 HPV の中で、特定の約 15 の型 (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 73, 82 型など) が、子宮頸癌関連 HPV (これを high-risk types という) として知られ、最も高頻度に検出されるのは HPV16 であり、次いで HPV18 である¹⁾。子宮頸癌の原因とはならない HPV は low-risk types と呼ばれ、尖圭コンジローマや若年性喉頭乳頭種の原因である HPV6, 11 型が代表的である。

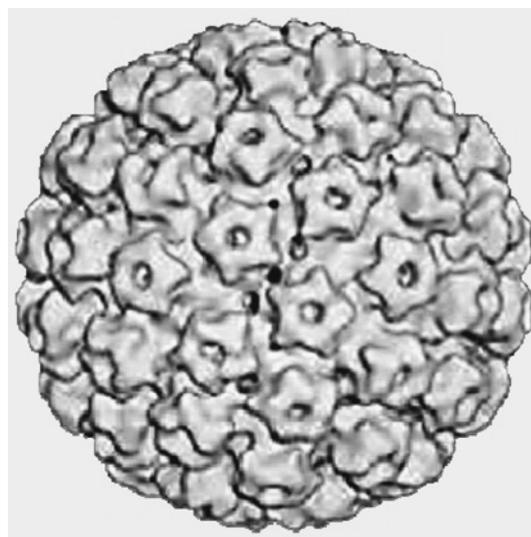
HPV 感染は最も頻度の高い性感染 (STI) で、20 歳前後の女性のコホート研究では 3~5 年で 40~60% に HPV 感染が起こる²⁾。米国では HPV の新規感染が年間 620 万人に起こると推定されている。HPV 感染からみると、子宮頸部の HPV 感染のうち癌にまで至るものはごく一部であり、むしろ例外的なイベントといえる。HPV 癌蛋白である E6/E7 の機能と HPV 感染細胞に対する細胞免疫が重要な鍵を握っている。HPV 感染は子宮頸癌発生の必要条件であっても十分条件とは言えないが、その感染を予防することで、子宮頸癌発生の制圧が期待できる。

先進国では、検診の普及により子宮頸癌の罹患数、死亡数が減少傾向にあるが、世界的には子宮頸癌は罹患数・死亡数において女性では乳癌に次いで第 2 位を占めている (罹患数: 50 万人/年, 死亡数: 27 万人/年)。日本を含む先進国では、子宮癌検診、子宮頸癌の前駆病変である CIN の経過観察・治療に多くの費用を要し、米国では年間 40~50 億ドルを費やしているとされる³⁾。

HPV ワクチンの概要

人工的に作成した HPV16 と HPV18 のウイルス様粒子 (virus-like particle, VLP, Fig. 1) をワクチンとして用い、子宮頸癌を予防することが現実になってきた。2006 年 6 月に米国で認可されたからである。グラクソスミスクライン (GSK) 社は HPV16/18 の 2 価ワクチン (CERVARIX) で、米国メルク社 (本邦では萬有製薬) は HPV16/18 に尖圭コンジローマの原因ウイルスである HPV6/11 を加えた 4 価ワクチン (GARDASIL) である。血清中和抗体を誘導するもので、HPV の細胞への感染をブロックする。数万人の臨床試験で持続感染予防効果と CIN2/3, AIS (前癌病変で、intraepithelial neoplasia, adenocarcinoma in situ) 発生予防効果がほぼ 100% であり、ワクチンと関連した重篤な有害事象はきわめて少ない。GARDASIL は米国など百カ国ですでに認可されており、CERVARIX も数十カ国で承認されている。本邦でも 2006 年 4 月に約 2~3 年予定の治験 (ブリッジング試

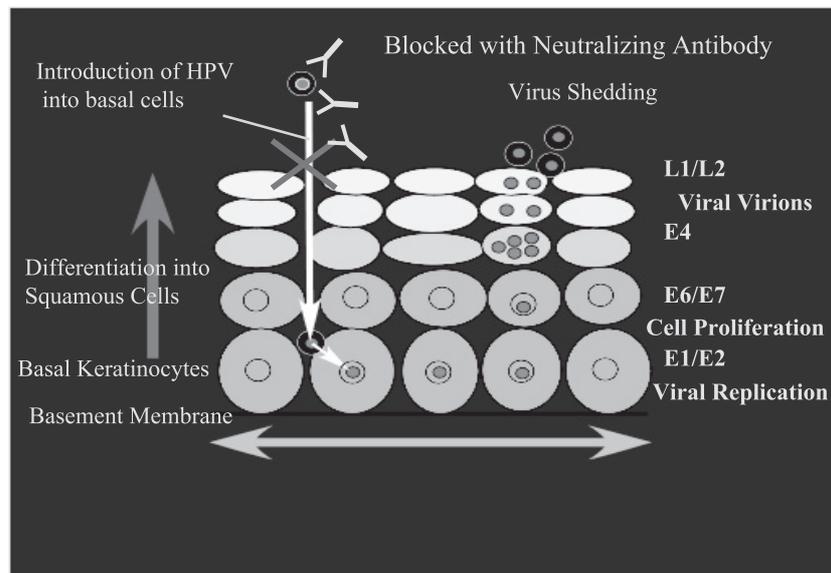
Fig. 1 HPV VLP (米国メルク社提供)



別刷請求先: (〒307-8575) 茨城県つくば市天王台 1-1-1
筑波大学人間総合科学研究科婦人周産期医学

吉川 裕之

Fig. 2 Mechanism of HPV Vaccine



Introduction of HPV into basal cells is blocked with HPV type-specific neutralizing antibody against L1-VLP.

験)が開始された。本稿では特に断らない限り、GARDASILについて解説するが、CERVARIXでも同様の成績が得られている。CERVARIXでは、アルミニウムではなく、AS04という独自のアジュバントを用い、より高い抗体価が得られるとされる。現在、このimmunogenicityについてGARDASILとの比較試験が米国で始まった（同時に27～45歳での免疫反応も調べる）。

VLP ワクチンの原理

HPVは細胞培養系で増殖しないので、それに代わる組み替えDNA技術を用いた合成系が開発された。合成されるのは遺伝子を持たないウイルス様粒子(virus-like particle, VLP)である。感染性はない。電顕では自然のHPV粒子と外観上同様の立体構造を持つ。酵母菌細胞(yeast)または昆虫細胞(recombinant baculovirus)でL1またはL1/L2を発現させ、self-assemblyすることにより合成される。米国メルク社はyeastを用い、GSKはbaculovirusを用いている。VLPには、L1(major capsid protein)だけからなるものと自然のHPV粒子同様にL1およびL2(minor capsid protein)からなるものがあるが、ワクチンとしてはL1-VLPが用いられている。GARDASILではHPV6, 11, 16, 18が20 μ g, 40 μ g, 40 μ g, 20 μ g含まれる。アルミニウムを含むアジュバントを用い、1回0.5mLで3回接種(0カ月, 2カ月, 6カ月)、筋注である。CERVARIXでは第2回目の接種は1カ月後である。

L1-VLPは自然のHPV粒子と同様で、直径55nm

であり、分子量55,000のL1蛋白が5分子で1capsomereを形成し、72個のcapsomereが正二十面体上に配列して、1つのVLPとなる(Fig. 1)。

HPV感染は皮膚・粘膜損傷部の基底細胞(上皮幹細胞)に、ウイルス粒子(virion)として侵入することから始まるが、L1-VLPワクチンにより誘導された中和抗体がウイルス粒子に結合することにより感染をブロックする(Fig. 2)。つまり、液性免疫によるものであり、HPV感染の自然消退(viral clearance)とは異なり、細胞性免疫は関与しない。したがって、予防効果はあっても治療効果はない。

対象

GARDASILの認可の対象は9～26歳で、11～12歳の少女が推奨されている。13～26歳はcatch-up vaccinationとして位置づけられており、未接種者には同様に推奨されている³⁾。当面は女性だけが対象となる。本邦では性行為開始が3年ほど遅く、対象年齢を考慮する可能性がある。4～5年は自然感染の数十倍の高い抗体価が持続することが確認され、10年以上効果が予想されている。11～12歳では特に反応がよい。集団を対象にすれば、感染の機会を激減させ、子宮頸癌の減少は確実となる。費用は一人約360ドルで貧困層や発展途上国には安く提供する計画もある。

免疫反応

すでに3～4年以上は、高い抗体価が持続することが確認され⁴⁾、下がる傾向もないようで、10年間以上効果が持続すると予想されている。自然感染による抗体価の数十倍の高い抗体価が得られる。またbooster

にもよく反応することも確認されている。成人に比べ思春期では抗体価が高くなり、またそれが持続するとされている。

有効性

臨床試験のワクチン投与群での予防が確認されたのは、HPV16/18の持続感染と癌直前のCIN2/3、AIS発生に関してで、これについては100%近い効果が確認されている。HPV16、18関連のCIN 2/3、AISでは接種群0/8,487 vs. 対照群53/8,469であり、HPV6、11、16、18関連のCIN、AISをendpointとした場合は、接種群4/7,858 vs. 対照群83/7,861であった³⁾。浸潤癌発生予防の立証はできていない。ただ一部の国で、子宮頸癌の罹患を長期的に観察することになっている。

このワクチンは基本的にはHPV型特異的であるが、CERARIXではHPV45、HPV31感染予防にも有効というデータがある。

臨床試験では16~25歳を対象としているが、一般診療で同年代にワクチンを投与する場合(catch up vaccination)に100%近い効果があると誤解してはならない。ワクチンに用いるHPV型のPCRおよび抗体が陰性で3回投与された女性においてCIN2/3予防の有効性は98%であったが、HPV DNA、HPV抗体の結果に関わらず、しかも少ない投与回数を含めた場合には44%、さらに、他のHPV型陽性のCIN2/3発生を含めると有効性は17%まで減少するという最新の報告がある⁵⁾。つまり、効果が100%近くあるのは、あくまで未感染者においてである。

安全性

GSKおよび米国メルクにおける治験の対象者は数万人に達するが、コントロール群(アジュバントのみ)と差がなく、関連のある重篤な有害事象は皆無に近い。アジュバントによる局所反応や微熱がほとんどのようである。FDAの認可においても、ワクチンとしては最も安全なものとして位置づけられている。

副効用

HPV関連癌としては、子宮頸癌が主だが、HPV16/18が高頻度に検出される肛門癌、膣癌、外陰癌、陰茎癌および一部の喉頭癌、食道癌、肺癌なども含まれる。子宮頸癌と同時にすべてのHPV関連癌が予防できることが期待される。HPV6/11を含むワクチンでは尖圭コンジローマ、若年喉頭乳頭腫の予防もできる。

子宮頸癌検診

主なワクチンの対象者は11~12歳の少女であり、当分の間、癌検診者の対象とは別の年代層である。また、世界的には70~80%を占めるHPV16/18陽性子宮頸癌も、本邦では約60%とされ⁶⁾、他のHPV型による子宮頸癌を予防するには現状の子宮頸癌検診を継続す

べきである。HPV31/33/35/45/52/58などを含む多価ワクチンが投与される時代になれば、30歳頃にHPV testingで検診を行い、HPV陽性者だけを対象に細胞診での癌検診を行う時代が来ると予想する仮説もすでに発表されている⁷⁾。

HPVワクチン普及状況

Vaccine for Children (VFC) programに含まれたので、HPVワクチンはこの事業の対象となる米国少女には無料で接種できることになった。米国では個人の医療保険にHPVワクチンが含まれたものがすでに100種類以上ある。また、オーストラリアでは11~26歳の全少女・女性を対象にして政府が無料接種することに決まった。HPVワクチンの費用として2010年までに4億3,600万ドル(523億円)がかかると試算されている。フランス、ドイツ、イタリア、イギリスなどのヨーロッパ諸国では、universal vaccination(対象年齢は国ごとに異なる、イタリアでは12歳、フランスでは14、15歳)を公費負担とし、一部のcatch-up vaccinationにも援助を行っていることが多い。

今後の期待

このワクチンはHPV16/18型特異的で、他のHPV型関連の子宮頸癌予防のために、現在8価ワクチンの臨床試験が開始されている。ただ、本邦でも20~30歳代に限るとHPV16/18陽性は80%で、腺癌に限るとHPV16/18陽性は90%である⁸⁾。若年子宮頸癌、腺癌は急速に増加しており、癌検診ではrapid growthする癌や腺癌の発見に弱点があり、HPVワクチンがそのような癌の発生自体を抑制することでその弱点をカバーすることが期待される。

文献

- 1) Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27.
- 2) Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P: Natural history of cervical human papillomavirus infection in younger women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001; 357: 1831-6.
- 3) Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007 Mar 23; 56 (RR-2): 1-24.
- 4) Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al.: HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy

- up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006 ; 367 : 1247—55.
- 5) The FUTUREII Study Group : Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 1915—27.
- 6) Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, *et al.* : Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer* 2006 ; 119 : 2713—5.
- 7) Schiffman M, Castle PE : The promise of global cervical-cancer prevention. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2101—4.
- 8) Nakagawa S, Yoshikawa H, Onda T, Kawana T, Iwamoto A, Taketani Y : Type of human papillomavirus is related to clinical features of cervical cancer. *Cancer* 1996 ; 78 : 1935—41.

Cervical HPV Infection ; Epidemiology and Vaccination

Hiroyuki YOSHIKAWA

Department of Obstetrics and Gynecology, Graduate School of Comprehensive Human Sciences,
University of Tsukuba

[J.J.A. Inf. D. 82 : 609~612, 2008]