


 最新のトピックス

TOPICS

HPV ワクチンに関する最近のトピックス

信州大学医学部産科婦人科学教室

塩 沢 丹 里

I はじめに

子宮頸癌は婦人科腫瘍領域の悪性腫瘍のなかで最も頻度の高い疾患で、その発生にはヒトパピローマウイルス (human papilloma virus, HPV) が関与しています。近年、HPV に対するワクチンが開発され欧米を中心に積極的に接種されるようになってきました。我が国でも平成25年3月より定期接種が開始されましたが、多くの副反応が報告されたため、同年6月以降の接種の勧奨は中断されています。本稿は頸癌とHPV の関係、さらにワクチンとその副反応について最近の情報を概説します。

II 子宮頸癌の特徴

子宮頸部は子宮の下1/3の筒状の部分で、ここに発生する癌を子宮頸癌と呼びます。子宮頸部は厚さ約0.3 mm の皮膚に似た扁平上皮で覆われていますが、この扁平上皮の一部に異型細胞が出現すると前癌病変である頸部異形成 (あるいは cervical intraepithelial neoplasia, CIN) となります。異型細胞が扁平上皮層全体に拡がると上皮内癌となり、上皮下の間質に進展すると浸潤癌となります。浸潤癌はさらに子宮頸部外に進展して膣や子宮周囲の靭帯に浸潤するとともにリンパ節転移や遠隔転移を来します。上皮内癌程度までは無症状のことが多いですが、浸潤癌になると不正性器出血を呈します。診断はまず子宮頸部の細胞診で、これで異常を認めた場合には組織診を施行して確定診断をします。頸癌は検診の精度が高い腫瘍で、通常の検診でほとんどの癌が発見できます。しかしながら、検診率は欧米が70-80%であるのに対し我が国では約30%と低いことが問題となっています。治療は上皮内癌から適応となり、上皮内癌であれば病変を円錐状に削る円錐切除術で子宮の温存が可能です。浸潤癌であっても癌が子宮やその近傍とどまっていれば子宮摘出術の適応となりますが癌が骨盤に達するようになる

と放射線治療が行われます。5年生存率は上皮内癌ならほぼ100%、浸潤癌でも手術可能な場合は約80~90%ですが、骨盤壁に届くようになると約50%となってしまいます。

好発年齢は30~40歳台で、近年我が国では頸癌は減少傾向にあるものの、年間約1万人の浸潤癌患者が発生し約2,700名が死亡しています。また初交年齢が早い女性、パートナー数の多い女性、出産回数が多い女性などに多いことも報告されています。high risk male なる用語もあり、これはパートナー数の多い男性や以前のパートナーに頸癌患者がいる男性を示します。

III 頸癌と HPV

頸癌の発生が sexual activity と相関していることから早くから感染性の因子が予想されていました。はじめに注目されたのは単純ヘルペスウイルスでしたが、その後否定されました。次に注目されたのが HPV で、これは1983年にドイツの Zur Hausen によって発見されました。Hausen はこの業績によって2008年にノーベル賞を受賞しています。

HPV はヒトの皮膚や粘膜に疣贅 (いぼ) を作るウイルスで、現在130種類以上が同定されています。このなかで頸癌に特に関係が深いものが約15種類あり、頸癌の組織からこれらのうちのなんらかの型の HPV が検出される率はほぼ100%ですが、我が国ではそのうち約50%が16型、約15%が18型です。また婦人科領域に発生する良性腫瘍として尖圭コンジローマがあり、尖圭コンジローマからは6型と11型が検出されます。ここで興味深いのは HPV の感染イコール頸癌発生ではないということです。症状のない女性に通常の癌検診を行うと細胞診異常が発見される頻度は約1%で、さらにその後組織診で最終的に癌が発見される率は0.01~0.1%です。ところが一般女性から HPV が検出される率は約10%と高率です。また若年の女性では HPV が感染しても3年以内に90%が陰性化す

ることが報告されています。こういったデータは、HPVは一度感染してもほとんどが排除され、一部の感染だけが持続感染に移行しやがて癌化を来すということを示しています。私事で恐縮ですが、学生時代に子宮頸癌の原因因子として HPV が報告された時以来 HPV イコール癌発生（あるいは殺人ウイルス??）と理解していたので、このような最近の報告は大変に意外でした。

HPV が感染しても多くが排除され、一部のみが癌化に関与するという機序に関してですが、HPV は頸部の細胞に感染すると感染した細胞の中で増幅します。しかしその際ほとんどが内部に DNA を有し、外側が蛋白質で覆われた粒子 (episome) として増えます。細胞の中でこの episome が増えても、細胞にとっては邪魔な粒子が増えただけになるので、感染細胞はかえて変性し、新しく増えてくる非感染細胞によって置換・排除され癌化は起きません。こういった現象はこのウイルスは本来ウシを宿主とするウイルスなので、ヒトの細胞での生存にはあまり適していないことを反映していると考えられています。ところが稀にこの HPV の DNA が感染細胞の DNA に組み込まれる (integrate) という現象が起きます。こうなると感染細胞は容易に排泄されず、数年以上にわたって持続感染が成立します。そうすると HPV の本来持っている癌遺伝子的な機能が活発化して癌化に至ると考えられています。一般的に HPV の感染から癌化までは 5 年以上はかかると考えられています。

IV 子宮頸部の HPV 感染に関する免疫学的特徴

頸癌の発生に HPV が関与しているとなれば、当然ワクチンによる予防の可能性が考えられます。ここで HPV 感染の免疫学的特徴を頸部の解剖学的特徴との関わりからまとめてみます。

一般に人体に排除されるべき抗原が侵入すると、まずその抗原を抗原提示細胞である樹状細胞やマクロファージが認識します。抗原を認識したこれらの抗原提示細胞は、近傍のリンパ節に移動し、そこで、感作されていない T リンパ球に抗原を提示し、活性化します。活性化された T リンパ球はさらにキラー T 細胞を誘導して抗原を直接攻撃するとともに、B リンパ球を活性化して抗体を産生させます。これが一般的な免疫反応で、抗原を有効に排除するためにはこの経路が円滑に作動する必要があります。この観点から頸部の扁平上皮に侵入した HPV と免疫担当細胞の関係をみてみ

ますと、まず抗原提示細胞である樹状細胞とマクロファージは扁平上皮内には存在せず、上皮の間質に存在します。一方、HPV は扁平上皮に侵入して感染が成立しますが、通常 HPV 粒子は前章で述べたように扁平上皮内に存在し、間質には侵入しません。また、扁平上皮内には血管は存在しません。従って、抗原提示細胞は HPV 粒子と直接接触することが少なく、抗原提示の効率が低下します。このことはインフルエンザをはじめ他の多くのウイルスは粘膜を通じて血中に侵入するため、抗原提示細胞との直接の接触により免疫系が活性化されやすいことと対照的です。このため、HPV に感染しても約半数ではその後に HPV に対する中和抗体が産生されません。また抗体が産生された場合でも抗体価が低く再感染は防げないとされています。もう一つ問題となるのが感染予防に必要な中和抗体の量です。HPV 感染後、運よく HPV に対する抗体が産生されたとしても、その抗体が HPV を認識するのは扁平上皮内です。通常抗体は血中に産生されますが、この抗体が扁平上皮での HPV の感染を予防するためには抗体が扁平上皮中に滲みて出ていく必要があります。そのためには血中には通常のウイルスに対する抗体より高濃度の抗体が必要となります。こういった頸部局所の解剖学的性質から、獲得免疫では HPV の再感染は防ぎにくいという特徴があります。

V HPV ワクチンの誕生

このようにもともと自然には抗体が作られにくい HPV に対して一言にワクチンを作るといっても難問があります。インフルエンザをはじめ多くのウイルスには培養に適した細胞があります。ワクチンを作る際にはその細胞にウイルスを感染させ、その細胞内でウイルスを大量に増やしてからウイルスを抽出し人体に接種します。ところが理由はわかりませんが HPV には有効に培養できる細胞がありません。このため、こういった通常の方法ではワクチンの作製は困難であると考えられました。そこで考案されたのが、ウイルス粒子を人工的に合成する方法です。HPV 粒子の外側にはタンパク質の殻がありその内部に DNA がはいっています。そこで最新の分子生物学を駆使してその外側の蛋白の合成が試みられ、英国のグループが蛋白を球状にして合成する画期的な方法を開発しました（これで特許を取得しているとのこと）。我が国でもこの蛋白の合成は試みられていましたが、我が国の技術では蛋白を板状にすることしかできず、球状にする

ことができなかつたとのことで、この球状構造が抗原性という点で非常に重要なのだそうであります。加えてワクチンにはもう一つの問題があります。こういったウイルスの蛋白だけを接種しても HPV の感染を防御するのに十分な抗体が産生されるとはかぎりません。特に前述したように、上皮内の HPV を中和するためには血液内には相当高濃度の抗体が産生されている必要があります、そのためには免疫システムをフルに稼働させる必要があります。ここで重要な点は、侵入してきた抗原を抗原提示細胞が認識する際には、その局所の炎症が強いほど有効であるということです。つまり、抗原が侵入した局所で強い炎症が起き、高サイトカイン状態になっているほど有効な抗原認識と提示が行われ、免疫システムが活発化するということです。このためにしばしばアジュバントと呼ばれる免疫賦活剤が使用されますが、HPV ワクチンでは特にアルミニウムと脂質を組み合わせた新規の強力なアジュバントが使用されています（これでも特許を取っているとのことです）。さらに局所の炎症を引き起こすために、接種部位は他の多くのワクチンが皮下接種なのに対し、HPV ワクチンでは局所刺激の強い筋注が指定されています。私見で恐縮ですが、HPV ワクチンには、多くの特許で武装され現代科学の粋を集めたワクチン界史上最強の 4 番打者といったイメージを持っております。八百万の神と仲のよい日本人は、自然とは受け入れて共存するものといったようなイメージをなんとなく持っていますが、このワクチンには、鳴かぬなら鳴かせてみようともいいいますか、自然は征服すべきものという西欧人の凄味のようなものを感じています。日本は技術立国とはいいいながら、ワクチンにせよダヴィンチにせよ次世代シークエンサーにせよ、どうも医学領域では苦戦を強いられているようですがなぜなのでしょうか...

VI HPV ワクチンの効果と副反応

現在 HPV ワクチンには HPV16型と18型に対する 2 価ワクチン（サーバリックス）と16型、18型に加え尖圭コンジロームの原因となる 6 型、11型を加えた 4 価ワクチン（ガーダシル）があり、両者とも接種可能となっています。効果の機序は HPV の感染予防であり、既に HPV に感染している女性に対する HPV の排除効果や前癌病変や頸癌に対する治療効果はありません。予防効果に関しては我が国の頸癌の HPV16型と HPV18型を合わせた頻度が60～70 %ですので、順

調にいけば約 7 割の頸癌は予防できると予想されています。実際特に欧米で多くの研究報告が出されていますが、ワクチンを接種した女性 5 千人と非接種者約 5 千人を約 5 年追跡調査した結果では、接種群は HPV16型、18型に起因する頸癌をほぼ100 %予防したという報告があります。また、HPV 感染予防に必要な抗体は今までのところ約 9 年は維持されるというデータもあります。しかしながら、ワクチンは全てのタイプの HPV 感染を予防するわけではありませんので、婦人科検診が不要になるということはありません。

こういった有効性が報告され欧米で接種が開始されたのをうけ、我が国でも2009年にサーバリックス、2011年にガーダシルが認可され、自費で接種が可能となりました。さらに、予防接種法が改正され、2013年の4月からは定期予防接種として公費負担で接種が開始されました。対象は11歳から16歳の女子で、接種回数は3回です。接種は義務ではありませんが各都道府県で接種を積極的に勧奨するという体制です。しかしながら、接種後から、接種時の疼痛、失神といった症状から、頭痛、全身の痛み、しびれ、麻痺、不随意運動など、接種に起因すると考えられる多彩な副反応が報告されました。重篤な副作用報告の発生頻度は接種百万回当たり約12.3件で、インフルエンザワクチン（約0.9件）や不活化ポリオワクチン（約2.1件）より高くなっています。このため、厚労省は平成25年の6月以来、接種の積極的な勧奨は中止しています。ただし、希望すれば公費負担で接種を受けることができます。

VII HPV ワクチンの今後の展望

元来ワクチンという治療法が有効なのは、感染を予防しにくい病原菌であること、およびいったん罹患すると有効な治療がなく致死率が高い病原菌です。幸い、HPV はそのどちらでもなく、定期的に検診を受けてさえいれば、まず命にかかわるようなことはないですが、我が国では検診率が低迷していることが大きな問題となっています。この点ワクチンが導入されれば患者数の減少が見込まれます。副反応でも、接種局所の痛みやそれにとまなうと予想される失神などは、ワクチン自体がそのように設計されているのでやむを得ないと思います。しかし、長期にわたって持続する全身性の痛み、しびれ、震えなどは深刻であり原因と対策を早急に確立する必要があります。現在厚労省により信州大学第三内科学池田修一教授を中心とした HPV

ワクチンの副反応の研究班が立ち上がっており、痛みの原因の解明と診療体制の整備が進められています。

日本産婦人科学会や小児科学会はワクチン勧奨の早期再開を要望していますし、また WHO はワクチンの安全性の声明を出しており、先進国で HPV ワクチンを使わないのは日本だけで格好悪いなどと言われますが、その一方で患者の会などはこれに反対しています。こういった多くの意見が錯綜するなかで、患者さんを直接診察することができる厚労省副反応研究班の見解が非常に注目されるところです。研究班の中では、池田教授が抹消神経障害を初めて報告し、ワクチンによる器質的障害の可能性を指摘されていますが、他の委員には精神的な状態を反映した心身の反応との意見もあり、研究班内でもまだ見解の統一には至っていません。厚労省は早期の勧奨再開をもくろんでいるようで、ワクチンによる器質的障害説よりも心身の反応説の立場をとっています。昨年末から何度か専門の関係者を交えた検討部会を開催して勧奨再開の可能性につき協議しており、2月27日には海外の研究者の意見もきいています。その際にはアジュバントのア

ルミニウム原因説が出されておりましたが、厚労省は心身の反応原因説を支持する姿勢を変えていません。現在の原稿を書いている時点（3月10日）でも勧奨の再開はしていませんが、今後の動向が注目されることです。我々産婦人科学教室も、池田教授と免疫制御学教室林准教授の協力のもと、ノックアウトマウスを用いた副反応の機序の研究を開始しております。いずれにせよ、HPV に感染してもすぐ死亡するようなことはないし、現時点でも積極的に接種したい方には接種可能です。打たなくとも予防できるような病気のワクチンで元気な若い女性の一生が狂ってしまうようなことはなんとしても避けるべきであると思っており、そのためには確かな医学的な根拠に基づく対応を確立することが一番大事であると思っております。

最後に、我が国ではこのような従来までの外郭の蛋白に対するワクチンではなく、HPV の DNA の産生する癌遺伝子蛋白に対するワクチンの開発も行われており、こちらは治療効果も期待できるということなので個人的に期待するところ極めて大であります。