

氏名(本籍)	小 ^お 貫 ^{ぬき} 麻美子 ^{まみこ} (茨城県)			
学位の種類	博士(医学)			
学位記番号	博乙第2554号			
学位授与年月日	平成23年7月25日			
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当			
審査研究科	人間総合科学研究科			
学位論文題目	Human papillomavirus infection among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer (日本人女性におけるヒトパピローマウイルス感染：年齢別感染頻度と型別の子宮頸がん発生リスク)			
主査	筑波大学教授	医学博士	原 晃	
副査	筑波大学准教授	医学博士	竹内 薫	
副査	筑波大学准教授	博士(医学)	川内 康弘	
副査	筑波大学講師	博士(医学)	及川 剛宏	

論文の内容の要旨

(目的)

子宮頸がん検診におけるヒトパピローマウイルス (human papillomavirus, HPV) DNA 検査と HPV ワクチン投与の将来的な役割を正しく理解するためには、年齢ごとにまた HPV の型ごとに、細胞診正常女性ならびに子宮頸部疾患を有する女性における HPV 感染状況のデータは必須であるが、未だ本邦においては大規模データが集積されていない。本邦におけるこうしたデータ集積を本研究の目的とした。

(対象と方法)

1999年から2007年に筑波大学附属病院ならびに茨城西南医療センター病院を受診した女性を対象とした。対象病院における倫理委員会の承認のもと、対象者からのインフォームドコンセントを得て、子宮頸部から細胞を採取した。

細胞からDNAを抽出し、L1領域のコンセンサスプライマーを用いたPCR法でHPV DNAを増幅した。HPV型は主としてrestriction fragment length polymorphism (RFLP) 法を用いて、性器に感染するとされるHPVのうち26の型について同定した。現在認可されているハイブリッドキャプチャー2法(HC2)で検出される型のうち、HPV 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68型を発がん性HPVと定義し、残りの13の型については非発がん性HPVと定義した。

(結果)

1) 2,282人について分析した。このうち、子宮頸部細胞診正常女性が1,517人、cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1(軽度異形成)が318人、CIN2-3(中等度異形成-高度異形成および上皮内がん)が307人、子宮頸がんが140人であった。平均年齢は全体で35.9歳、細胞診正常群が35.0歳、CIN1群が34.6歳、CIN2-3群が35.5歳、子宮頸がん群が49.2歳であった。HPV感染頻度は細胞診正常群で22.5%、CIN1群で88.4%、CIN2-3群で94.8%、子宮頸がん群で93.6%であった。HPVの型についてみると、細胞診正常群が20種、CIN1群が19種、CIN2-3群が14種、子宮頸がん群が12種と病変が進むにつれてその数が減少した。

2) 細胞診正常女性における HPV 感染頻度は 15-19 歳で最も高く (35.9%)、54 歳までは年齢とともに減少 (11.4%) したが、55 歳以上で再び増加 (13.6%) した。HPV ワクチンで用いる HPV16、18 型や発がん性 HPV 型についても同じ傾向を示した。細胞診正常女性での年齢別感染頻度を 2005 年国勢調査に基づき 15 歳以上の日本人女性に当てはめると約 1200 万人が HPV キャリアと推定され、約 259 万人 (21.6%) が HPV16、18 型に、550 万人 (46.1%) がその他の発がん性 HPV に感染していると推定された。

3) HPV 型分布を病変別に比較すると、細胞診正常群で HPV16、51 型、CIN1 群で HPV51 型、CIN2-3 群で HPV16 型、子宮頸がん群では HPV16 型が最も多く検出された。また、HPV 感染から CIN2-3 以上へ進展するリスクを推計すると HPV31 型が最も高く (prevalence ratio (PR) 3.04)、以下 16 型 (PR2.49)、18 型 (PR2.22)、35 型 (PR2.02)、52 型 (PR1.57)、33 型 (PR1.42)、58 型 (1.18) であり、これら 7 つの型は“よりハイリスクな”型であると示唆された。これら 7 つの型では病変の進行に伴い感染頻度も上昇した (細胞診正常群 37.7%、CIN1 41.6%、CIN2-3 68.7%、子宮頸がん 71.0% ; PR1.92)。逆にその他の発がん性 HPV 型 (細胞診正常群 27.2%、CIN1 25.3%、CIN2-3 10.7%、子宮頸がん 3.1% ; PR0.31) や非発がん性 HPV 型 (細胞診正常群 16.1%、CIN1 8.9%、CIN2-3 3.8%、子宮頸がん 1.5% ; PR0.09) では病変の進行に伴い感染頻度は低下した。

4) 現行の HPV16、18 型ワクチンによる CIN および子宮頸がんの予防効果を推定するために、HPV16、18 型の感染頻度を検討すると、重複感染を別々の感染とした場合、CIN1 の 23.9%、CIN2-3 の 36.2%、子宮頸がんの 67.1% で検出された。CIN2-3 と子宮頸がん症例での HPV 感染頻度を年代別に比較すると 20-29 歳が最も高く、年齢とともに有意に減少した。特に子宮頸がん症例での感染頻度は 20-29 歳で 90.0%、30-39 歳で 75.9% と高かった。また、扁平上皮がんの 64.9%、腺がんの 84.7% で検出された。

5) 2002 年の日本におけるがん登録データに、今回の研究で判明した年齢別 HPV16、18 型感染頻度をあてはめてみると、子宮頸がん患者数は 8,779 人から 3,074 人に減少するものと推定され、HPV16、18 型ワクチンによって、日本では子宮頸がんの約 65% を予防し得る可能性が示された。

(考察)

HPV 感染が日本女性、特に妊孕性のある年代で広がっている。本研究での細胞診正常女性における HPV 感染頻度 (22.5%) は以前発表されたもの (9.7-14.6%) よりも高い。しかし、これらの過去の報告は今回の研究対象よりも対象年齢が高いことから説明し得る。安里らは細胞診正常女性の 10.2% で HPV DNA が検出されたと報告しているが、彼らの対象年齢は平均 52.4 歳と本研究 (35.0 歳) よりも高い。本研究でも細胞診正常女性の 40-54 歳での HPV 感染頻度は 11.4% であった。本研究は hospital-based study であるが、HPV 感染頻度は米国での大規模 population-based study の結果 (26.8%) と近似している。

本研究で示した子宮頸がん と CIN での型特異的な HPV の分布は、以前報告された日本でのメタアナリシスの結果と非常に近似している。一方、子宮頸がんでの HPV16、18 型感染頻度は東南アジア、北米、欧州よりも低く、HPV31、33、52、58 型が約 20% を占め、HPV45 型は日本では稀である。また、子宮頸がんでの HPV18 型感染頻度は本研究 (24%) では他のデータ (8-11%) や日本でのメタアナリシス (12%) よりも高い。これは、本研究での子宮頸がん患者の年齢 (平均 49 歳) がこうした報告よりもはるかに若いことが一因と考えられる。このことは、日本において若年女性での子宮頸がんが増加しているという報告や、HPV18 型が若年の子宮頸がんでもより多く検出された今回の結果とも矛盾しない。

(結論)

感染 HPV の型によって CIN2-3 や子宮頸がんへ進展するリスクを予測できる可能性が示唆された。また、現行の HPV16、18 型ワクチンは日本での子宮頸がんの約 65%、殊に若年女性の子宮頸がんをより多く予防し得る可能性がある。

審査の結果の要旨

近年子宮頸がんの若年化が報告され、一方で HPV ワクチンの保険適応が実現した。しかしながら、HPVDNA 検査は保険適応を受けておらず、感染 HPV の型によるリスクや、HPV ワクチンの有用性についてはこれまで報告に乏しかった。本研究では対象が 2,282 名と大規模研究となっており、その結果 HPV 感染頻度、感染 HPV の型とがんへの進展リスク、さらには HPV ワクチンの有用性も明らかとなった。従って、HPV ワクチンの有用性の基礎データとなるばかりではなく、保険適応下での HPVDNA 検査の実施へ向けた極めて有用な論文と考えられる。

平成 23 年 6 月 7 日、博士（医学）学位論文審査専門委員会において審査委員全員出席のもとに学力の確認を行い、論文について説明をもとめ、関連事項について質疑応答を行った結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。