

濱口 大輔 論文内容の要旨

主 論 文

Initial viral load in cases of single human papillomavirus 16 or 52 persistent infection is associated with progression of later cytopathological findings in the uterine cervix

ヒトパピローマウイルス 16 型ないし 52 型の持続感染における初回ウイルス量は、その後の子宮頸部細胞診の増悪と関連する

濱口 大輔, 三浦 清徳, 阿部 修平, 木下 晃, 三浦 生子
山崎 健太郎, 吉浦 孝一郎, 増崎 英明

Journal of Medical Virology (in press) 2013

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員: 増崎 英明 教授)

緒 言

癌誘発型ヒトパピローマウイルス (oncogenic human papillomavirus: oncogenic HPV) の持続感染は、子宮頸癌の危険因子の一つと考えられている。ほとんどの場合一過性感染に終わるが、持続感染例の約 1% が子宮頸癌を発症する。一方、HPV ウィルス量が子宮頸癌を発症する危険因子になりうるか否かについては意見の別れるところである。

子宮頸癌の約 70%、また、高度扁平上皮内病変の約 50% において、HPV 16 型および 18 型が原因となっている。しかし、長崎県においては HPV 52 型の感染率が諸外国と比較して高かった。また、妊婦においては HPV 52 型の感染率が最も高く、2 番目に感染率の高い HPV 16 型と合わせると、HPV 陽性妊婦の約 60% を占めていた。

今回私どもは、HPV 16 型ないし 52 型の持続感染例における、初回ウイルス量測定の有用性を明らかにするため、その後の細胞診所見の推移について検討した。

対象と方法

本研究は、長崎大学および関連病院の倫理委員会の承認と患者の同意を得ている。

2007 年 8 月から 2011 年 4 月の間に、HPV DNA タイピングと子宮頸部細胞診を複数回施行した 305 例のうち、HPV 52 型単独かつ持続感染例 24 例と HPV 16 型単独かつ持続感染例 24 例を対象とした。

HPV DNA タイピングは Roche 社の Liner Array HPV Genotyping Test Kit を使用した。細胞診判定はベセスダシステム 2001 に基づき、経験を積んだ同一の細胞検査士が行った。3-6 ヶ月後の細胞診所見が進行した例を progression group (進行群)、軽快あるいは変化のなかった例を non-progression group (非進行群) とした。

HPV 16 型, 52 型それぞれの E7 領域に特異的な primer と TaqMan probe を設定した。そして、アルブミン遺伝子 (ALB) とともに、Roche 社の Light Cycler 480 を使用した real-time PCR 法で DNA コピー数を測定した。HPV DNA コピー数と ALB コピー数の比をウイルス量 (相対定量: HPV DNA コピー数/ALB コピー数) とした。

推計学的解析には t 検定, Fisher 検定および Mann-Whitney の U 検定を用い, p 値が 0.05 未満を有意差ありと判定した。

結 果

HPV 52 型単独かつ持続感染例のうち, 8 例が進行群, 16 例が非進行群であった。HPV 16 型単独かつ持続感染例では, 10 例が進行群, 14 例が非進行群であった。年齢, 細胞診の間隔, 経産歴および Body mass index (BMI) において両群間に有意な差は認められなかった (t 検定, Fisher 検定)。

HPV 52 型単独かつ持続感染例において進行群のウイルス量の中央値 (最小値-最大値) は 2.211 (0.088-13.089) で、非進行群の 0.022 (0.001-0.618) と比して有意に高値であった ($p=0.003$, Mann-Whitney の U 検定)。また, HPV 16 型単独かつ持続感染例においても進行群のウイルス量の中央値 (最小値-最大値) は 4.206 (0.407-38.999) で、非進行群の 0.103 (0.001-96.566) と比して有意に高値であった ($p=0.001$, Mann-Whitney の U 検定)。

HPV 52 型単独かつ持続感染例のウイルス量の中央値 (最小値-最大値) は 0.065 (0.001-13.089) で、HPV 16 型単独かつ持続感染例の 0.636 (0.001-96.566) に比して有意に低値であった ($p=0.019$, Mann-Whitney の U 検定)。

考 察

癌誘発型 HPV の持続感染は、子宮頸部病変を増悪させる重要な予測因子とされているが、ウイルス量が子宮頸癌の危険因子であるか否かについては結論が出ていない。ウイルス量の測定のみでは、癌化の予測因子としての陽性的中率は低いが、子宮頸部細胞診スクリーニングにおける補助的な役割として有用である、という報告もある。一方で、細胞診判定に関わらず、ウイルス量が子宮頸癌の予測因子になりうる、という報告もある。

本研究では、HPV 16 型単独かつ持続感染例における初回ウイルス量と子宮頸部病変進行との関連だけでなく、HPV 52 型単独かつ持続感染例についても同様の結果が得られた。この結果から HPV 52 型あるいは 16 型に単独かつ持続感染した症例では、初回ウイルス量が、その後の細胞診判定の進行を予測する重要な因子になる可能性があるものと考えられた。