

【臨床・研究】

CIN に対する, レーザー蒸散, 円錐切除を行った症例の型別 HPV の推移

こ	ぼやし	まさ	ゆき ¹⁾	つか	お	ま	ゆ ¹⁾	よし	どみ	けい	こ ¹⁾
小	林	正	幸 ¹⁾	塚	尾	麻	由 ¹⁾	吉	富	恵	子 ¹⁾
ひら	の	はる	ひと ¹⁾	なが	さき	ま	こと ²⁾	もも	の	き	み
平	野	開	士 ¹⁾	長	崎	真	琴 ²⁾	桃	木	美	弥 ²⁾
く	ぼ	とも	こ ²⁾	いし	だ	かつ	なり ³⁾				
久	保	智	子 ²⁾	石	田	克	成 ³⁾				

キーワード：HPV, CIN, 免疫応答, レーザー蒸散, 円錐切除

要 旨

CIN に対しレーザー蒸散, 円錐切除が広く施行されているが, 今回我々は治療前後の HPV 型別診断を行い, HPV 消失までの経緯, 消失後の再感染の状態などにつき検討した。治療により, 治療前の HPV は治療前に HPV が検出されなかった 2 例を除いた 43 例中 41 例 (95.3%) で陰性化した。治療早期 (1~2 ヶ月以内) に陰性化する症例も多い一方, 陰性化に数ヶ月かかる症例もみられた。治療前の HPV が陰性化した後, 18/29 (62.1%) は陰性を持続したが, 11/29 (37.9%) の患者で HPV が再陽性となった。再陽性となった内訳は, 治療前と違う型が 8 例, 型別不明が 2 例で, 治療前と同型の HPV の再発は 1 例のみ認められた。これらの事より, CIN 治療により治療前の HPV が消失した患者は同型の HPV 感染が非常に起こりにくい状態になっていることと, 治療後早期に HPV が完全に消失していなくとも, 治療後は HPV 感染細胞を徐々に排除してゆく, 何らかの機序が働いているものと考えられた。

はじめに

HPV 感染は免疫応答を起こしにくく, 再感染も起こり得ると一般的には認識されている¹⁾²⁾³⁾。CIN を治療し HPV がどのように消失してゆき,

また再感染はいかに生じるのか非常に興味深い。今回我々は CIN 治療前後の HPV の型別分類を用い, 尚その後の経過を最長 6 年にわたり観察したので報告する。

方 法

HPV の検出は PCR 法を用いて型別分類を当院検査科にて行ったが, 一部経過観察を HPV-DNA 法 (ハイブリッドキャプチャー II) にて行っ

Masayuki KOBAYASHI et al.

1) 浜田医療センター産婦人科 2) 同 臨床検査科

3) 岩国医療センター臨床検査科

浜田医療センター産婦人科

連絡先：〒697-8511 浜田市浅井町777-12

た。対象はレーザー蒸散，円錐切除前後で HPV の型別分類が測定し得た45例（レーザー蒸散13例，円錐切除32例）とし，検査のタイミングは治療前，治療後約2ヶ月目にはほぼ全例で施行したが，その後は症例において適宜検査した。治療後 HPV 陰性化が確認できても可能な症例はその後も HPV 検査を施行した。

成 績

治療前の HPV 陽性率は95.6% (43/45) であった。図1に治療前の型別 HPV を示す。16, 18型に加え，52, 58型が多くみられる。図2にレーザー蒸散群の治療経過を示す。横軸には治療からの期間を設定している。色分けの意味は図中に表

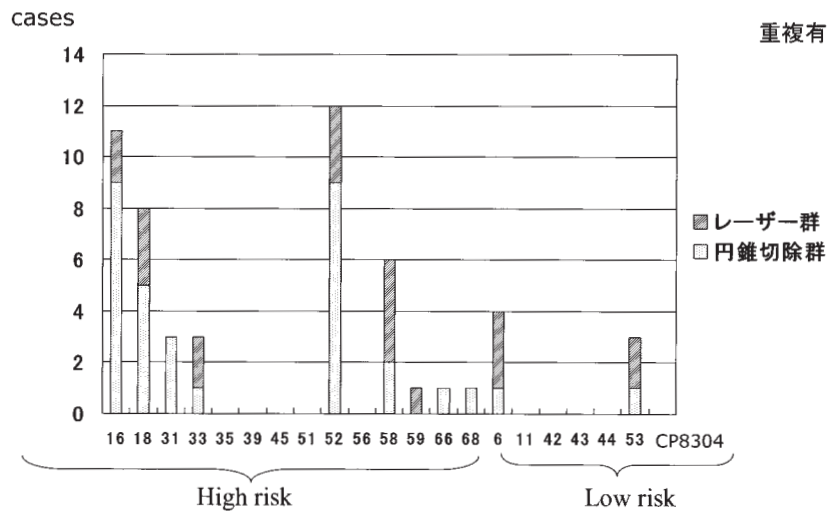


図1 治療前の HPV 型別診断

Case No.	Treatment	Pre-treatment HPV	1-2M	3-4M	5-6M	7-11M	1-1.5Y	1.5-2Y	3Y	4Y	5Y	6Y
28		18, 52		陰性								
42		18, 58, 59	陰性									陰性
27		18, 58	陰性									陰性
33		58	陰性						陰性	陰性		
37		52	陰性					陰性	陰性			陰性
36		33	陰性				陰性	陰性			58	
30		16, 6	58									
52		53	53		陰性							
32		16, 31	陰性				陰性					
25		52		52	陰性				陰性			
19		53, 6		53, 53	陰性							
22		6, 16		6			52		陰性			
28		58	58			52, 58, 16, 52, 58	陰性			陰性		

図2 レーザー蒸散前後での HPV の推移

年齢	治療前HPV	1-2M	3-4M	5-6M	7-11M	1-1 5Y	1.5-2Y	3Y	4Y	5Y	6Y
31	33	陰性				陰性					
60	16, 18, 68	陰性				治療前のHPVが消失していない					
32	52, 58	陰性				別の型のHPV陽性					
40	31	陰性				HPV再陽性 (型別不明, ハイブリッドキャプチャーII)					
30	16	陰性				HPV再陽性 (同型再発)					
31	52	陰性									
35	53	陰性									
26	16	陰性		陰性		陰性					
29	16	陰性					陰性				
41	52	陰性			陰性					陰性	
32	31	陰性				陰性		陰性			
44	52	陰性			陰性	陰性	陰性	陰性	陰性		
39	52	陰性			陰性	陰性					
30	16	陰性						陰性			
38	52	陰性						陰性			
49	18, 52		陰性								
41	52			陰性						陰性	
42	陰性			陰性							
27	18, 58			陰性							
30	16					陰性					
30	18, 31					陰性			陰性		陰性
26	16		陰性		6	陰性			陰性		
30	52	陰性				18	陰性	陰性	陰性	陰性	
30	陰性			陰性			18				
37	52	58		58		陰性					
18	16	16		陰性	陰性		陰性	陰性			
30	16, 33		16	16	陰性						
29	18				18	陰性				陰性	
26	16	16		16	16, 53	陰性					
42	16	16	陰性			48, CP8324	CP8324	51, 6	CP8324	31, 53, 36, CP83	24
24	18	18									
39	6, 58, 68				58						

図3 円錐切除前後での HPV の推移

記している。治療後初回検査で13例中6例において HPV は陰性化し、1例は別の型が陽性となった。6例は初回検査では治療前の HPV が消失していないが、経過観察中に半年から1年以上かけて全ての症例で治療前の HPV は陰性化した。

治療前の HPV が消失した後に再度陽性となった症例は別の型か型別不明のみで同型の再陽性は現観察期間中では認めなかった。

図3に円錐切除の症例を示す。32例中2例は治療前 HPV が検出されておらず、その2例を除く30例中初回検査で陰性化した症例が24例 (80.0%)、治療前と別の型が陽性になった症例が1例 (3.3%) であった。7例 (23.3%) の症例では治療後初回の HPV 検査で治療前と同じ型のウイルスが確認されたが、そのうち5例では3ヶ月から1年6ヶ月までに陰性化が確認された。陰性化が

証明されなかった症例のうち24歳の症例は細胞診ではその後 NILM が続いているが、HPV は検査されておらず、39歳の症例はその後当院に通院していなかった。

円錐切除例において陰性化後再陽性となった症例は7例みられたが、5例は治療前と別の型の HPV、1例は型別不明であったが、赤で塗った1例は同型の HPV の再発であった。

治療前に検出された HPV の累積陰性化率はレーザー蒸散群100% (13/13)、円錐切除群93.3% (28/30) であった (図4)。治療後初回の HPV 検査に於ける、治療前の HPV の陰性化率はレーザー蒸散群53.8% (7/13)、円錐切除群76.7% (23/30) であり、円錐切除の方が、有意差はないが、やや高い傾向にあった。いずれの治療でも治療後 HPV が陰性化するまでに数ヶ月から1

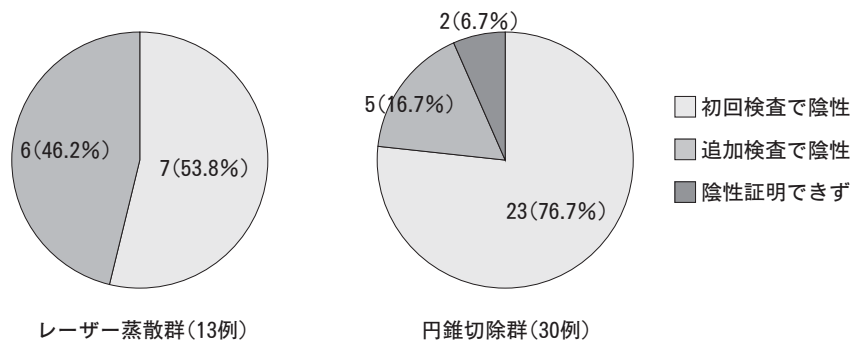


図4 治療前 HPV の累積陰性化率

年以上要した症例もみられる。

治療前の HPV が陰性化後に HPV が再度陽性となったのは経過観察し得た 29 例中 11 例 (37.9%) であったが、11 例中 8 例は治療前と違う型、後の 2 例は DNA 法 (ハイブリッドキャプチャー II) のため同定不能であり、治療前と同型の再発は 1 例のみであった (図 5)。また持続陰性である症例は 29 例中 18 例 (62.1%) であり、持続陰性観察期間は平均で 33.5 ヶ月、最長 6 年に及んだ。

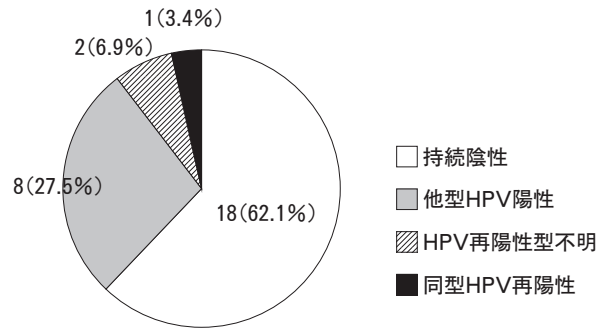


図5 治療前の HPV が陰性化した後の経過 (計29例)

考 察

今回の検討で一旦治療により HPV が消失した症例に於いては、62.1%は長期持続陰性であり、29例中11例 (37.9%) は再感染がみられたが、治療前と同型の HPV の再感染が確認できたのはその中の 1 例のみであり、殆どは治療前の HPV と異なる型の HPV の再感染であった。この事は、CIN を治療する事により、同型の HPV にはかかりにくい状態になっていると考えて良いと思われる。

一般的に HPV は免疫が獲得されにくいとされている¹⁾²⁾³⁾。その理由として、HPV は感染しても積極的に感染細胞を破壊せず、上皮内で再生産し腔内に放出されるのみで、血中に曝露されに

くく、免疫系が認識されづらいなどといわれている。しかし、逆にいえば、レーザー蒸散や円錐切除は HPV 感染細胞と基底膜の破壊を起し、同時に炎症も惹起し、免疫反応の引き金となる可能性は高いと我々は考えてきた⁴⁾。今回更なる検討を行ったが、治療前の HPV が消失した後は、現時点までに 1 例の同型 HPV の再感染を認めるのみであった。Carter JJ ら³⁾は、HPV 感染により細胞性免疫に引き続き HPV の構造蛋白である L1 に対する抗体が産生されるが 50 から 70% であり量も十分ではないと報告している。自然感染でも抗体はある程度は産生されるのである。

レーザー治療などを行った患者ではもっと高力価の抗体が産生されている可能性はあると考える。その抗体は今回の検討から数年は同型の再感染を

阻害する力価を保っている症例が多いと思われるが、治療法の違いや、感染細胞の破壊の程度、個々の免疫応答の程度、治療後の期間の差により、生じた抗体の力価も変動してゆくと考えられ、1例の同型のHPVの再感染を確認したように、終生再感染を防御できるものではない。

また治療早期にHPVが残存していた症例も数ヶ月観察する間に自然消失する症例が多く見られたことに関しても、免疫機序が関係していると推測している。笹川もHPVの排除には、細胞性免疫、炎症による各種インターフェロンの作用や液性免疫が関与していると報告している⁵⁾。HPVの自然消失は性行為や感染などによる組織損傷によりHPVが曝露されて主に細胞性免疫により排除されてゆくであろうという見解にも同意である。

CIN治療(特にレーザー蒸散)は治療時全ての異形成上皮、HPV感染細胞を摘出ないし、蒸散できなくとも、治療により炎症が惹起され、HPV感染細胞の破壊と、基底膜の損傷が起こる事により、HPVへの免疫応答が起こりやすくなり、治療後もHPV感染細胞の排除が行われると思われる。

徳川らも円錐切除後3ヶ月目では72例中14例で異常細胞が認められたが、6ヶ月後には2例の軽度異常細胞を認めるのみであったと報告している⁶⁾。この報告は細胞診であり、HPVに関しては今後検討するとの事であったが、これらもHPVが数ヶ月の期間で徐々に消滅してゆき、細胞診も正常化してきた結果と推測される。断端陽

性例でも残存病変がCIN2以下なら6.1%が経過観察中に自然消失するとの報告⁷⁾や円錐切除後に切除面に十分な蒸散を施行することで、再発残存を防止できるとの報告⁸⁾も、HPVに対する免疫応答がその大きな要因であると考えると納得できる。

CIN治療の目標は最終的に生涯子宮頸癌にならない事であるが、その為にはHPVの排除が求められる。HPVの排除とは、治療前のHPVが消滅する事と共に、再度HPVに感染をしないことが重要である。今回の検討では、治療しHPVが陰性化後も約4割弱はHPVが再陽性になる症例が存在した。それらの型は治療前のHPVの型とは違う型である可能性が高いが1例同型の再発も確認された。

今回の検討からはCIN治療後HPVも陰性化した場合は既存のパートナーとの性交渉は、新たなHPVの感染機会が無いと仮定すると、HPV感染の危険性は非常に少ないと思われた。しかしHPVに対する免疫応答は個人差、時間的推移などがあり同型の再感染も生じうる事も念頭に置いておく必要がある。

おわりに

CINに対するレーザー蒸散や、円錐切除はHPVの免疫応答の契機になり、同型のHPVの再感染防止や、残存HPV感染細胞の排除に貢献している可能性が示唆された。

文 献

1) 井上正樹：ヒトパピローマウイルス—子宮頸癌。臨床と微生物。38：249-255。2011

2) 笹川寿之：ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンの現状と課題。Modern Media 55: 269-275. 2009

- 3) Carter JJ, et al: Comparison of human papilloma-virus 16, 18 and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis.* 181: 1911-1919. 2000
- 4) 小林正幸他: CIN 治療後における残存 HPV の自然消失について. *臨床婦人科産科.* 66: 895-899, 2012
- 5) 笹川寿之: HPV 感染と自然免疫. *HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY* 20(1): 71-79, 2013.
- 6) 徳川睦美他: 子宮頸部高度異形成・上皮内癌 (CIN3) に対する円錐切除術後の初回検診時期についての検討:
産婦の進歩. 66: 6-10. 2014
- 7) White CD, Cooper WL, Williams RR. Management of squamous intraepithelial lesion of the cervix after conization. *WV Med J.* 89: 382-385, 1993
- 8) Amiram Bar-Am, M.D. etc, Combined Colposcopy, Loop Conization, and Laser Vaporization Reduced Recurrent Abnormal Cytology and Residual Disease in Cervical Dysplasia. *Gynecological Oncology,* 78: 47-51; 2000