



2022年8月8日放送

## 「耳鼻咽喉科領域における HPV ワクチン」

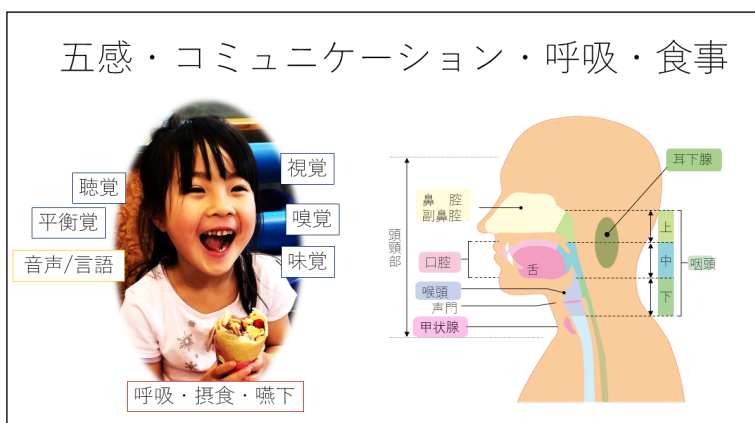
神戸大学大学院 耳鼻咽喉科頭頸部外科学分野教授 丹生 健一

### はじめに

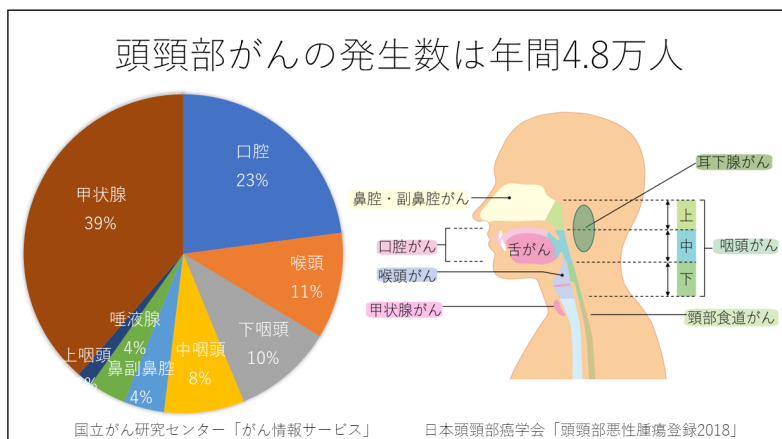
皆さん、こんにちは！ 神戸大学耳鼻咽喉科頭頸部外科の丹生です。

今日は、「耳鼻咽喉科領域における HPV ワクチン」というタイトルで、耳鼻咽喉科領域のがんと HPV ワクチンについてお話しをさせていただきます。

耳鼻咽喉科が扱う領域は「頭の中」と「目」を除いた顔から首までと幅広く、耳や鼻、口やのど、甲状腺や耳下腺など、色々な臓器があり、呼吸や食事など生きていく上で欠かすことができない役割や、聞く、話す、味わう、など、生活の質に直結した様々な機能を担っています。



困ったことに、耳鼻咽喉科が扱う領域には、舌がんや咽頭がん、喉頭がん、耳下腺がん、甲状腺がんなど、いろいろな「がん」が発生し、これらを総称して「頭頸部がん」と呼んでいます。ラジオ



をお聞きの皆さんは「頭頸部がん」という言葉は聞きなれないかもしれませんが、わが国では毎年、5万人近い方に頭頸部がんが発生しています。頭頸部がんの多くは進行が早く、治療が手遅れになると、しばしば、会話や食事に大きな障害が後遺症として残ることがあり、命を脅かされることも稀ではありません。

このため、頭頸部がんの治療では、単にがんを治すだけでなく、術後の生活の質(Quality of Life)に対する十分な配慮が、とりわけ強く求められます。こうしたことから、1960年代より、外科的治療に、放射線治療や抗がん剤などの薬物を組み合わせた「集学的治療」が行われてきました。最近では、放射線治療中に白金(プラチナ)から作られた抗がん剤を投与する化学放射線療法により、進行がんでも手術をせずに治る患者さんが増え、再発や転移に対してもさまざまな治療が登場しています。とはいえ、手術や放射線、こうがん剤の後遺症で悩まされる患者さんも多く、今なお、頭頸部がんでお亡くなりになる患者さんも決して少なくありません。

ということで、本日は、頭頸部がんの早期発見と予防を目指して、前半で、代表的な頭頸部がんの原因と症状についてお話しし、後半で、頭頸部がん予防に果たすHPVワクチンの役割について解説させていただきます。

## 頭頸部がんの原因と症状

口腔がんは、頭頸部がんの中で最も多く、全体の約4分の1を占めます。最も多い舌がんは、歯や入歯などの慢性的な刺激が主な原因と考えられており、大半は歯や入れ歯

### 歯・義歯による刺激：舌がん



白斑症(前がん病変)

早期がん

進行がん

舌縁の痛みや潰瘍が続いたら・・・早めに耳鼻咽喉科を受診!

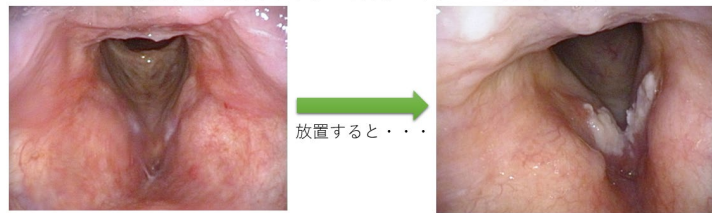
の刺激を受けやすい側面に発生し、舌の中央に出来ることは稀です。初期には薄くて白い粘膜表面の病変として認められますが、進行すると厚みが増し、赤みを帯びて硬いしこりとして触れるようになります。更に進行すると潰瘍を形成し、痛みが出てきます。舌側面の白い病変がいつまでも消えない、舌の側面にしこりが触れる、痛みが出てきた場合は、速やかに最寄りの耳鼻咽喉科を受診してください。

喉頭とは、一般に「喉仏」といわれている甲状軟骨とその下の輪状軟骨で囲まれ部分を指します。中には声の音源である声帯があり、声帯に出来るがんを「声門がん」、声

帯より上にできたがんを「声門上がん」、声帯より下にできたがんを「声門下がん」と呼んでいます。喉頭癌の一番の原因は喫煙です。1日に吸った本数に喫煙した年数をかけた数字を Brinkmann 指数と呼び、例えば1日20本

## Brinkman(喫煙)指数 (本数/日x喫煙年数)

Brinkman指数 (本数/日x喫煙年数) 例: 20本/日x40年=800



白斑症 (喉頭癌の前がん病変)

喉頭がん (声門がん)

Brinkman指数800以上でCOPD・肺がん・喉頭がんのリスクが上昇

で20歳から70歳までの50年間吸っていたとすると20かける50=1000となります。Brinkmann指数が800から1000を超えると喉頭癌のリスクが高くなります。特に成人前から吸っていた方は要注意です。

咽頭とは鼻から吸った空気や口から飲み込んだ食べ物、飲み物の通りのことを指し、下方では気管や食道へと繋がっています。上から順番に、鼻の奥を上咽頭、口の奥を中咽頭、喉仏の裏を下咽頭と呼び、それぞれの部位に特徴的ながんができます。

下咽頭癌の原因の大半は飲酒です。お酒を飲むとアルコールはアルコール脱水素酵素により分解されてアセトアルデヒドになります。このアセトアルデヒドが頭痛や二日酔いを起こす原因で、食道がんや咽頭がんを



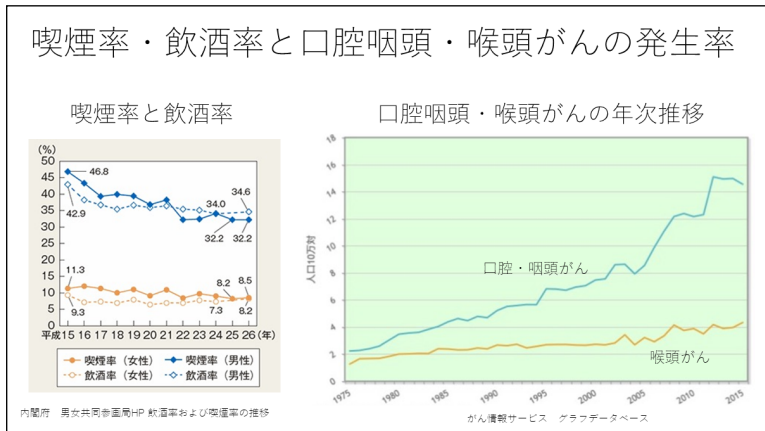
発生させる代表的な発がん物質です。アセトアルデヒドは続いてアルデヒド脱水素酵素により分解されて酢酸になるのですが、日本人の約半数では、遺伝的にアルデヒド脱水素酵素の働きが弱く、お酒を飲むとアセトアルデヒドが体内にたまり易く、すぐに顔が赤くなる体質を持っています。発がんリスクの観点からみると、お酒を飲むとすぐに顔が赤くなる人のコップ一杯のビールは、強い人の5-10杯分に相当すると言われており、酒豪の方よりも、お酒を飲むとすぐに顔が赤くなる体質だったのに、だんだんお酒になれて、毎晩、飲むようになった方が要注意です。

初期にはのどの違和感やのどの痛みなどの一般的な症状しかありませんが、進行すると声帯の動きが悪くなり声が出にくくなったり、飲み込みにくくなったりします。食道癌

も合併することが多いのも特徴です。

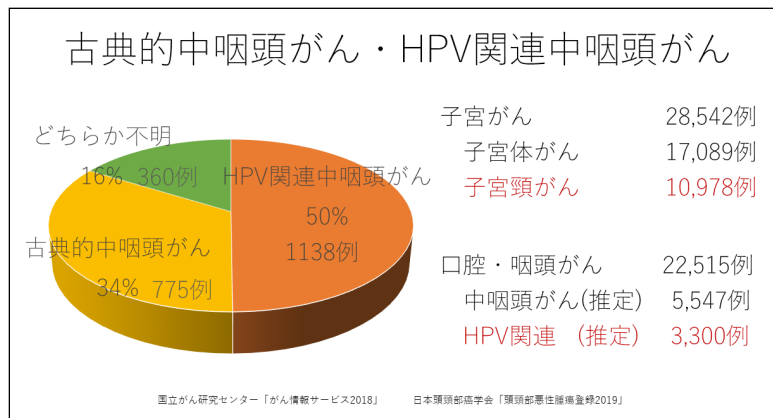
健康志向が国民に浸透し、大酒飲みやヘビースモーカーは大酒家や喫煙者は減っているもの、長年、飲酒や喫煙を続けていた高齢者の人口は著しく増加し、今や頭頸部がんの患者さんの三分の1を75歳以上の後期高齢者が占め、

もはや患者さんが高齢者であることは特別なことではなくなりました。ひと昔前なら「もう歳だから」と患者さんやご家族も諦めがちでしたが、75歳の平均余命は男性で12年、女性だと16年もあり、80歳でも男性9年・女性12年と長期生存が見込まれます。声のかすれやのどの違和感やのどの痛みが続く場合は、是非、早めに耳鼻咽喉科を受診することをおすすめします。



### 古典的中咽頭がん と HPV 関連中咽頭がん

扁桃腺や舌の根っこに出来るがんのことを中咽頭がんと呼んでいます。従来は、大半が飲酒や喫煙が原因と考えられていましたが、最近、子宮頸がんと同様に、HPV と呼ばれているヒト乳頭腫ウイルスが



原因の中咽頭がんが増えつつあり、現在、日本でも中咽頭がんの約半数を占めるようになりました。日本では、まだまだ子宮頸がんの患者さんの方が多いですが、米国ではすでに、中咽頭がんの患者さんの数が、子宮頸がんを上回っており、今後、我が国でも増加していくことが予想されます。

HPV が発症に関連した中咽頭がん (HPV 関連中咽頭がん) は、子宮頸がんと同様に、HPV の遺伝子が代表的がん抑制遺伝子である p53 遺伝子や Rb 遺伝子の働きを抑えるこ

とにより発症すると考えられています。飲酒や喫煙が原因の中咽頭がんは、たくさんの遺伝子が壊れてアクセル全開で暴走している車、HPV 関連中咽頭がんは、ブレーキが壊れて暴走している車のようなイメージです。

### 古典的中咽頭がん vs. HPV関連中咽頭がん

|                                                                                    |                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 高齢者に多い<br>大酒家・ヘビースモーカー<br>高分化型が多い<br>食道がんの重複が多い<br>放射線が効きにくい<br>化学療法が効きにくい<br>予後不良 | 働き盛りに多い<br>機会飲酒・非喫煙者<br>低分化型が多い<br>原発巣が小さい<br>リンパ節転移が多い<br>放射線/化学療法がよく効く<br>予後良好 |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|

こうしたことから、HPV 関連中咽頭がんは、従来の古典的な中咽頭がんと違って、お酒を飲まずタバコを吸わない働き盛りの若い世代に発症するのが特徴です。診断時、すでに進行していることが多いのですが、放射線治療や抗がん剤がよく効き、治療をしつかりと受けて頂ければ、進行がんでも十分に根治が期待できます。

### HPV ワクチンによる予防

ではなぜ、子宮頸部にある HPV ウイルスがのどに感染するのでしょうか？  
 欧米での疫学調査では、オーラルセックスなどの性行為により HPV がのどに感染するものと考えられています。

### HPV関連中咽頭がんと性行為経験

|                                      | 中咽頭がん    | 対照       | Odds Ratio |
|--------------------------------------|----------|----------|------------|
| Lifetime No. of Vaginal Sex Partners | N=100(%) | N=200(%) |            |
| 0-5                                  | 31(31)   | 108(54)  | 1.0        |
| 6-25                                 | 41(41)   | 63(32)   | 2.7        |
| ≥ 26                                 | 28(28)   | 29(14)   | 4.2        |
| Lifetime No. of Oral Sex Partners    |          |          |            |
| 0                                    | 12(12)   | 38(19)   | 1.0        |
| 1-5                                  | 46(46)   | 110(55)  | 3.8        |
| ≥ 6                                  | 42(42)   | 52(26)   | 8.6        |

D'Souza G. N Eng J Med 2007

欧米では HPV ワクチンは子宮頸がんの予防に役立つだけではなく、中咽頭がんの予防にも効果があると考えられており、多くの国では男子

### 各国のHPVワクチン接種プログラム

|                | オーストラリア                | アメリカ                   | カナダ                                  | フランス                    | イギリス                    | ドイツ                    | 日本                         |
|----------------|------------------------|------------------------|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------------|
| 現在の対象ワクチン      | 9価                     | 9価                     | 女子:2価/4価/9価<br>男子:4価/9価<br>(4価:発売終了) | 2価/9価<br>(初回接種は9価)      | 4価→9価                   | 2価/9価                  | 2価/4価                      |
| 接種プログラム開始年     | 2007年<br>(2018年より9価のみ) | 2006年<br>(2017年より9価のみ) | 2007年～<br>※州により異なる<br>(2015年9価導入)    | 2007年                   | 2008年                   | 2007年                  | 2013年<br>(2010～2012年は特別事業) |
| 実施法            | 学校接種                   | 医療機関での接種               | 学校接種                                 | 医療機関での接種                | 学校接種                    | 医療機関での接種               | 医療機関での接種                   |
| 定期接種コホート       | 12～13歳男女<br>※州により異なる   | 11～12歳男女               | 9～13歳男女<br>※州により異なる                  | 11～14歳男女<br>(男子2021年導入) | 12～13歳男女<br>(男子2019年導入) | 9～14歳男女<br>(男子2018年導入) | 12～16歳女子                   |
| カバー率↑<br>(完遂率) | 女子:72%<br>男子:69%       | 女子:56.8%<br>男子:51.8%   | 女子:87%<br>男子:73%                     | 女子:23.7%<br>男子:データなし    | 女子:84%<br>男子:データなし      | 女子:43%<br>男子:データなし     | 女子:1.9%                    |

(2021年9月時点)

日本は 定期の子防接種実施指針 (厚生労働省 <https://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/other/5.html>) 2019年度データ  
 日本以外の国は、WHO Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage (Accessed Sep. 30, 2021) 2020年データを示した (イギリスのみ2019年データ)

にも定期予防接種が行われています。

残念ながら、日本では、漸く、この4月に、女子へのHPVワクチン定期予防接種の積極的勧奨が再開されたばかりで、男子は定期予防接種の対象になっていません。しかし、男子への予防接種は頭頸部がんの予防とともに、集団免疫の効果により女性のHPV感染がさらに減少し、子宮頸がんの予防にも貢献することが期待されます。子宮頸がん・中咽頭がんの両者の撲滅のため、1日も早く、我が国でも男子がHPVワクチンの定期予防接種の対象となることが望まれます。