

# 頭頸部がんとHPV

## —男女区別のないHPVワクチン定期接種に向けて—

Head and neck cancer and HPV: Toward gender-neutral vaccination

神戸大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科頭頸部外科学分野

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine

丹生健一

Ken-ichi NIBU

耳鼻咽喉科が扱う領域は、呼吸や摂食・嚥下など生命の維持に欠かすことができない役割と、嗅覚や味覚、音声によるコミュニケーションなど生活の質に直結した様々な機能を担っている。頭頸部がんの治療では、他の領域以上に、根治と生活の質（QOL）の両立が求められ、この20年間に、放射線治療に白金製剤を同時併用する化学放射線療法、内視鏡や手術支援ロボットを用いた低侵襲手術、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬、粒子線治療、がん光免疫療法（PIT）、ホウ素中性子補足療法（BNCT）など、全く新しい機序に基づく治療法が開発されてきた。しかし、国民に健康思考が浸透し、喫煙に起因する喉頭がんが減少する一方、ヒト乳頭腫ウイルス（HPV）が発症に関与する中咽頭がんが年々増加している。既に米国では、同じくHPVに関連する子宮頸がんの発生数を上回っており、男子へのHPVワクチン定期予防接種は喫緊の課題となっている。

The head and the neck play indispensable roles in sustaining life, such as breathing, eating, and swallowing as well as various functions related to quality of life, such as olfaction, taste, and verbal communication. In the treatment of head and neck cancer, radical cure and maintaining the quality of life are paramount. Over the past 20 years, substantial advancements, including cisplatin-based chemoradiotherapy, minimally invasive surgery using endoscopes and surgical robots, molecular targeted drugs, immune checkpoint inhibitors, particle therapy, photoimmunotherapy, and boron neutron capture therapy, have been developed. However, a shift in the epidemiology of head and neck cancers has been observed. Laryngeal cancers caused by smoking are decreasing as the public becomes more conscious about their health. However, human papillomavirus (HPV)-related oropharyngeal cancers are increasing annually. In the United States, the number of oropharyngeal cancer cases has already exceeded that of cervical cancer, suggesting the need for routine HPV vaccination for boys, promoting a gender-neutral vaccination approach.

*Key words : human papillomavirus, head and neck cancer, gender-neutral vaccination, p16-positive oropharyngeal cancer, cervical cancer*

### 1. はじめに

耳鼻咽喉科が扱う領域は、呼吸や摂食・嚥下など生命の維持に欠かすことができない役割と、嗅覚や味覚、音声によるコミュニケーションなど生活の質に直結した様々な機能を担っている。頭頸部がんの治療では、他の領域以上に、根治と生活の質（QOL）の両立が求められ、この20年間に、放射線治療に白金製剤を同時併用する化学放射線療法、内視鏡や手術支援ロボットを用いた低侵襲手術、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬、粒子線治療、がん光免疫療法（PIT）、ホウ素中性子補足

療法（BNCT）など、全く新しい機序に基づく治療法が開発されてきた。しかし、我が国は世界に類をみない高齢社会を迎え、頭頸部がん罹患した患者も臓器機能や認知機能の低下、併存疾患、重複癌など様々な制約を抱え、進行がんでは最善の治療法を選択できないことも多い。一方、国民に健康思考が浸透し、喫煙に起因する喉頭癌が減少する一方、ヒト乳頭腫ウイルス（HPV）が発症に関与する中咽頭がんが年々増加している。既に米国では、HPV関連中咽頭がんの発生数が、同じくHPVに関連する子宮頸がんの発生数を上回っており、男子へのHPVワクチン定期予防接種は喫緊の課題となっている。

## 2. 頭頸部がんとは？

耳鼻咽喉科が扱う領域には、耳や鼻、口やのど、甲状腺や耳下腺など、色々な臓器があり、呼吸や摂食・嚥下など生命の維持に欠かすことができない役割と、聴く、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る。各々の臓器には、舌がんや上顎洞がん、咽頭がん、喉頭がん、耳下腺がん、甲状腺がんなど、様々な悪性腫瘍が発生し、これらを総称して「頭頸部がん」と呼んでいる<sup>1)</sup>。胃がんや肺がん、大腸がんに比べると頻度は少ないが、甲状腺がんを除いても、我が国では毎年約3万人が頭頸部がんに罹患している (Fig. 1)<sup>2)</sup>。頭頸部がんの多くは扁平上皮癌を占め、進行が早い。診断・治療が遅れると、会話や食事、整容面に大きな影響を残し、命を脅かされることも稀ではない。

## 3. 頭頸部がんの原因

舌がんでは、歯牙や義歯による慢性の刺激、口腔の不衛生が主な原因と考えられている。気管の入り口に位置する声帯に発生する喉頭がんの大半は喫煙が原因で、Brinkman指数（1日の喫煙本数×喫煙年数）が800を超えると発がんのリスクが高くなる。咽頭は、上から順

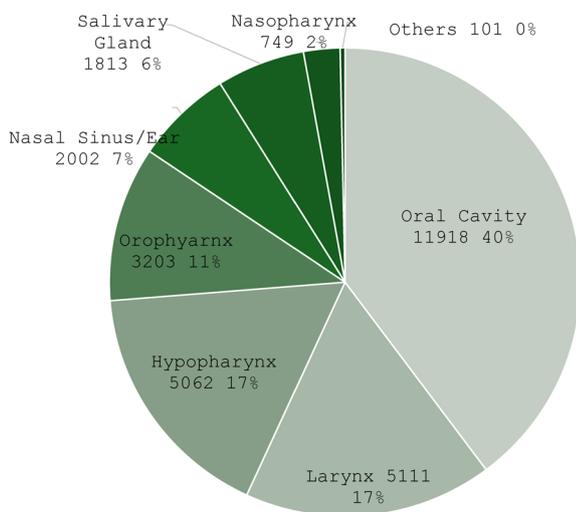


Fig. 1 Number of Newly Diagnosed Head and Neck Cancer in Japan 2019

Compiled from Cancer Incidence of Japan 2019  
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001231391.pdf>  
 (accessed Jun 2024)

に、鼻腔の奥を上咽頭、口腔の奥を中咽頭、喉頭の裏を下咽頭と呼ぶ。上咽頭がんの3分の2はEpstein-Barr Virus (EBV) が発症に関与し<sup>3)</sup>、下咽頭がんの大半は飲酒が原因である。遺伝的にアルデヒド脱水素酵素の働きが弱い (ALDH2ヘテロ接合体) 飲酒家に多くみられ<sup>4)</sup>、約半数に同時性・異時性に食道がんが発生する<sup>5)</sup>。中咽頭がんの多くは口蓋扁桃 (扁桃腺) や舌根に発生し、従来は、下咽頭がんと同様、飲酒が主な原因であると考えられていた。しかし、最近、後述べるように、HPVが発癌に関与しているHPV関連中咽頭がんが年々増加し、現在では中咽頭がんの約60%を占める<sup>2,5,6)</sup>。現在、我が国のHPV関連中咽頭がんの推定年間発生数は約2,500~3,000人程度と、子宮頸がんの3-4分の1程度だが、米国では既に中咽頭がんの発生数が子宮頸がんを上回っている (Fig. 2)<sup>7)</sup>。今後、我が国のHPV関連中咽頭がんはさらに増加していくことが予想される。

## 4. HPV関連中咽頭がん

HPV関連中咽頭がんは、従来の古典的な中咽頭がんとは違い、飲酒歴や喫煙歴がない症例も多く<sup>8)</sup>、子宮頸がんと同様、若い世代にもみられる。病理組織学的には低分化な扁平上皮癌で、診断時、既に頸部リンパ節に転移していることが多い<sup>9)</sup>。口蓋扁桃の陰窩の奥深くから発生するため、原発巣を視認できず、しばしば、原発不明がん頸部リンパ節転移として紹介される<sup>10)</sup>。幸い、放射線治療や抗がん剤への感受性が高く、予後は比較的良好で<sup>11)</sup>、飲酒や喫煙に起因する古典的中咽頭がんのように食道癌の合併は稀である<sup>8)</sup>。とはいえ、化学放射線療法や手術の影響で、長年に亘り、唾液分泌障害や味覚障害、嚥下障害に苦しむ患者も多い。早期に発見し低侵襲な手術で治療したいところだが、前述のように、口蓋扁桃の陰窩の奥深くから発生することが多く、子宮頸がんのように検診による早期発見 (二次予防) は期待できず、HPVワクチンによる一次予防への期待は大きい。

## 5. p16蛋白

p16は、別名、CDKN2A (cyclin—dependent kinase inhibitor 2A) とも言い、がん抑制遺伝子として1994年に発見された<sup>12)</sup>。p53ほどには注目されなかったが、

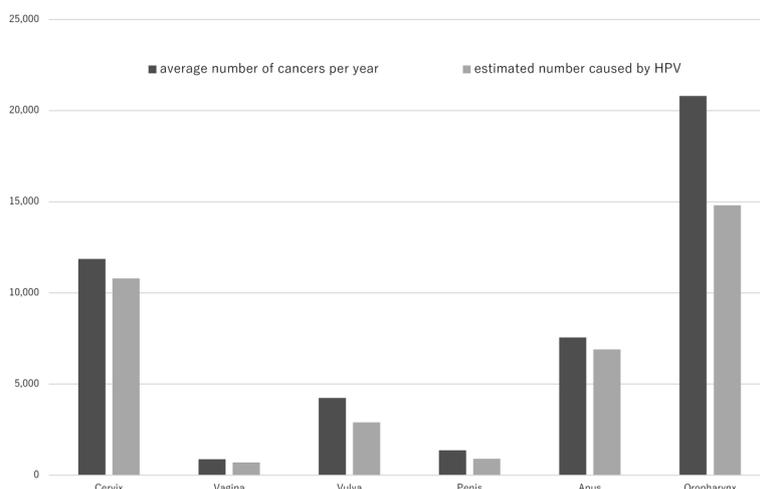


Fig. 2 Estimated Incidence of HPV-related Cancers in USA (2016-2020)

■ Average number of cancers per year in sites where HPV is often found

■ Estimated number probably caused by any HPV type calculated according to the reported incidence

Compiled from the following site: [https://www.cdc.gov/cancer/hpv/cases.html?CDC\\_AAref\\_Val=https://www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics/cases.htm](https://www.cdc.gov/cancer/hpv/cases.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics/cases.htm) (Accessed June 2, 2024)

HPV関連中咽頭癌においてHPVが発癌に関与していることを示すsurrogate marker（代替マーカー）として注目されるようになった。HPVの初期遺のうちE6蛋白がp53と結合してその機能を不活化させ、E7蛋白が網膜芽細胞腫の原因遺伝子であるRb（がん抑制遺伝子）を不活化させ、発癌に関与している<sup>13, 14</sup>。代償的にp16蛋白が過剰に蓄積し、間接的に発癌にHPVが関与していることを知ることができる。他の原因でもp16蛋白の過剰発現は起こりうるが、in situ hybridizationやPCRに比べて簡便なため、実臨床においてはHPV関連中咽頭がんの診断に用いられる。発癌機序だけでなく、臨床症状や治療への感受性、予後も大きくことなることから、UICCや頭頸部がん取り扱い規約において、HPV関連中咽頭がんを、従来の古典的な中咽頭癌から区別して、HPV「p16陽性中咽頭がん」として取り扱うことになった<sup>15</sup>。

## 6. HPV関連中咽頭がんとHPVワクチン

HPVの感染は、主にオーラル・セックスなどの性行為によると考えられている。欧米の調査によるとp16陽性中咽頭がん罹患した患者では性交渉の相手や経験が多く、本邦における調査でも、口腔内のHPV感染は、性交渉の相手や経験が多い男性に有意に多かった<sup>16</sup>。著

者らが実施した大規模全国調査によると、HPV関連中咽頭がんでは、HPV16が原因ウイルスとして最も頻度が高く、HPV18と併せて約90%を占め<sup>17</sup>、2価、4価、9価いずれのワクチンでも中咽頭がんの予防効果をかなり期待できる。多くの欧米先進国では男子もHPVワクチンの定期予防接種の対象となっているが<sup>18</sup>、我が国では、漸く昨年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となっていない（Table 1）。ただし、2020年12月に4価HPVワクチンは肛門管がんなどの予防を目的として、9歳以上の男子への適応追加が承認されており、任意接種のため自己負担だが希望すれば男子も受けることはできる。4価や9価のワクチンには低リスクのHPV6とHPV11も含まれており、子宮頸がんや中咽頭がん、肛門管がんのみならず、尖圭コンジローマや、喉頭乳頭腫、鼻腔乳頭腫など様々な難治疾患の予防も期待できる。2022年8月に男子への定期予防接種について検討することが承認されているが、9価ワクチンの治験は、現在まだ進行中で、適応拡大が承認されるのはまだ先のことである。女子の接種率が伸び悩む中、まずは4価ワクチンから、1日も早く、男子がHPVワクチンの定期予防接種の対象となることが期待される<sup>19, 20</sup>。

Table 1 HPV Vaccination Programs in Western countries and Japan

	 Australia	 United States	 Canada	 France	 United Kingdom	 Germany	 Japan
Valence of Routine Vaccines	9-valent	9-valent	F:2/9-valent M:9-valent	2/9-valent (First dose: 9)	9-valent	2/9-valent	2/4/9-valent
Year of introduction	2007 (2018-9-valent only)	2006 (2017-9-valent only)	2007- ※Varies by state (2015-9-valent)	2007	2008	2007	2013 (2010-2012: Special project)
Setting for HPVv	School	Health center	School	Health center	School	Health center	Health center
Primary Cohort (Year, Gender)	12-13 Female/Male ※Varies by state	11-12 Female/Male	9-13 Female/Male ※Varies by state	11-14 Female/Male (Male: 2021-)	12-13 Female/Male (Male: 2019-)	9-14 Female/Male (Male: 2018-)	12-16 Female
Vaccination coverage † (final dose)	F: 80.27% M: 76.69%	F: 63.8% M: 59.8%	F: 86% M: 81%	F: 41.5% M: 8.5%	F: 67.32% M: 62.38%	F: 47.2% M: 5.1%	F: 30.2%

Compiled from the following information. Japan; Ministry of Health, Labour and Welfare, July 28, 2023, The 94th Session of the Health Sciences Council, Vaccination/Vaccine Subcommittee, Adverse Reaction Panel, Material 3-2 Data for FY2022 [[https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910\\_00061.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00061.html)] (Accessed Jul. 28, 2023)], Germany; WHO Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage (Accessed Oct. 2023) 2021 data, other countries; WHO Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage (Accessed Oct. 2023) 2022 data

利益相反

申告すべきものなし。

文献

- 1) 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会：知っておきたい頭頸部外科・頭頸部がんのこと「頭頸部がんができる部位」.  
<http://www.jibika.or.jp/owned/toukeibu/knowledge.html> (2024年1月31日閲覧).
- 2) 厚生労働省：がん登録 全国がん登録 罹患数・率 報告. [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/gan/gan\\_toroku.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/gan/gan_toroku.html) (2024年1月31日閲覧).
- 3) Nakao K, Yuge T, Mochiki M, Nibu K, Sugasawa M : Detection of Epstein-Barr virus in metastatic lymph nodes of patients with nasopharyngeal carcinoma and a primary unknown carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003 ; 129 : 338-40.
- 4) Avinçsal MO, Shinomiya H, Teshima M, Kubo M, Otsuki N, Kyota N, et al. : Impact of alcohol dehydrogenase-aldehyde dehydrogenase polymorphism on clinical outcome in patients with hypopharyngeal cancer. Head Neck. 2018 ; 40 : 770-7.
- 5) 日本頭頸部癌学会：全国悪性腫瘍登録：報告書. <http://www.jshnc.umin.ne.jp/report.html> (2024年1月31

日閲覧).

- 6) Hama T, Tokumaru Y, Fujii M, Yane K, Okami K, Kato K, et al. : Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal cancer : A multicenter study in Japan. Oncology. 2014 ; 87 : 173-82.
- 7) CDC : HPV and Cancer. <https://www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics/cases.htm> (2024年1月31日閲覧).
- 8) Shinomiya H, Shinomiya H, Kubo M, Saito Y, Yoshida M, Ando M, et al. : Prognostic value of ALDH2 polymorphism for patients with oropharyngeal cancer in a Japanese population. PLoS One. 2017 ; 12 : e0187992.
- 9) Shinomiya H, Nibu KI : Etiology, diagnosis, treatment, and prevention of human papilloma virus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. Int J Clin Oncol. 2023 ; 28 : 975-81.
- 10) Yasui T, Morii E, Yamamoto Y, Yoshii T, Takenaka Y, Nakahara S, et al. : Human papillomavirus and cystic node metastasis in oropharyngeal cancer and cancer of unknown primary origin. PLoS One. 2014 ; 9 : e95364.
- 11) Saito Y, Hayashi R, Iida Y, Mizumachi T, Fujii T, Matsumoto F, et al. : Optimization of therapeutic strategy for p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma : Multi-institutional observational study based on the national Head and Neck Can-

- cer Registry of Japan. *Cancer*. 2020 ; 126 : 4177-87.
- 12) Nobori T, Miura K, Wu DJ, Lois A, Takabayashi K, Carson DA : Deletions of the cyclin-dependent kinase-4 inhibitor gene in multiple human cancers. *Nature*. 1994 ; 368 : 753-6.
- 13) Avincsal MO, Kamizaki K, Jimbo N, Shinomiya H, Nibu KI, Nishita M, et al. : Oncogenic E6 and/or E7 proteins drive proliferation and invasion of human papilloma virus-positive head and neck squamous cell cancer through upregulation of Ror2 expression. *Oncol Rep*. 2021 ; 46 : 148.
- 14) Kojima Y, Otsuki N, Kubo M, Kitamoto J, Takata E, Saito H, et al. : Adenovirus-mediated transfer of HPV 16 E6/E7 antisense RNA combined with cisplatin inhibits cellular growth and induces apoptosis in HPV-positive head and neck cancer cells. *Cancer Gene Ther*. 2018 ; 25 : 274-83.
- 15) Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C編, UICC日本委員会TNM委員会訳 : TNM悪性腫瘍分類 第8版 日本語版, 金原出版, 東京, 2007.
- 16) Cho H, Kishikawa T, Tokita Y, Suzuki M, Takemoto N, Hanamoto A, et al. : Prevalence of human papillomavirus in oral gargles and tonsillar washings. *Oral Oncol*. 2020 ; 105 : 104669.
- 17) Nibu KI, Oridate N, Saito Y, Roset M, Forés Maresma M, Cuadras D, et al. : Human papillomavirus-driven head and neck cancers in Japan during 2008-2009 and 2018-2019: The BROADEN study. *Cancer Sci*. 2024 ; Epub ahead of print.
- 18) WHO: Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage. <https://immunizationdata.who.int/pages/coverage/hpv.html> (Accessed Jan. 2024).
- 19) Rosenblum HG, Lewis RM, Gargano JW, Querec TD, Unger ER, Markowitz LE : Declines in Prevalence of Human Papillomavirus Vaccine-Type Infection Among Females after Introduction of Vaccine—United States, 2003-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 ; 70 : 415-20.
- 20) Brisson M, Bénard É, Drolet M, Bogaards JA, Bausano I, Vänskä S, et al. : Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination : A systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *Lancet Public Health*. 2016 ; 1 : e8-17.