

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460743

研究課題名(和文) ベトナム北部地域における男性のヒトパピローマウイルス感染症・関連癌の疫学

研究課題名(英文) Epidemiology of human papilloma virus infection and related cancers in Vietnamese male in Northern Vietnam

研究代表者

石崎 有澄美 (Ishizaki, Azumi)

金沢大学・医学系・助教

研究者番号：30456420

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトパピローマウイルス(HPV)感染症は男性の中咽頭癌、陰茎癌などの原因となる。男性でのHPV感染予防対策立案を目指し、本研究を行った。2014年4月よりベトナム人男性を定期的にフォローした(観察期間中央値14.8カ月)。2回以上フォローした116名において62.1%で1回以上HPV陽性、37.5%で1年以上HPVが持続感染した。採取部位別のHPV陽性率/遺伝子型比較では、陰茎からの陽性率が最も高く(陰茎 25.6%；尿 4.9%；尿道 8.3%；口腔 8.3%)、口腔でのHPV18型検出率が有意に高かった。ベトナム人男性へのHPV6/11/16/18型の4価ワクチン導入の有用性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Human Papilloma Virus (HPV) infection is associated with several cancers in males, such as penile and oropharyngeal cancers. The aim of this study was to propose an HPV prevention plan for males. Since April 2014, 495 Vietnamese male patients with the symptoms of sexual transmitted infection have been followed up every 6 months for median observation period of 14.8 months. Of 116 male whose samples were collected more than once, 62.1% were positive for HPV at least once, and 37.5% had persistent HPV infection for more than one year. HPV prevalence and genotype distribution were compared by sampling site among the 205 male patients in 2015. The HPV prevalence was highest in penile sample (25.6%); urinary, 4.9%; urethral, 8.3%; and oral, 8.3%. The detection rate of HPV 18 was highest in oral samples. The importance of the introduction of quadrivalent vaccination against HPV6, 11, 16, and 18 for male was highlighted.

研究分野：ウイルス学

キーワード：ヒトパピローマウイルス感染症 男性 ベトナム

## 1. 研究開始当初の背景

- (1) ヒトパピローマウイルス (HPV) 感染症は、健康な成人女性の 50%以上が生涯に一度は感染するとされる代表的な性感染症であり、子宮頸癌を起こす。子宮頸癌は女性の癌としては 2 番目に多く、世界では年間 530 万人が発症し 27.5 万人が死亡している。HPV には 100 以上の遺伝子型があり、そのうち 13 の遺伝子型 (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 型) が、癌を高率に引き起こすハイリスク型である。なかでも、HPV16/18 型が子宮頸癌の 70%以上の原因を占める。2006 年から、世界各国で女性に対して HPV16/18 型の 2 価および、良性の尖形コンジローマを起こす HPV6/11 型を併せた 4 価の HPV 感染予防ワクチンが使われ始め、女性の HPV 感染率減少や前がん状態である子宮頸部高度異形成の減少が証明されている。今後、HPV 感染者数/子宮頸癌患者数は徐々に減少することが期待される。
- (2) 近年、男性を対象とした調査では、男性の HPV 感染率は女性とほぼ同様であること、HPV は中咽頭癌、肛門周囲癌、陰茎癌、膀胱癌、肺癌や食道癌など、男性の癌の原因となることが分かってきた。すなわち、HPV 関連癌の発生率減少には男女共に HPV 感染率を低下させることが重要である。HPV 感染率低下のためには、男性でも感染予防ワクチンの導入が有効と考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究では、男性における HPV ワクチンの費用対効果の評価、HPV 感染予防対策の立案、HPV 感染者のフォローアップ体制の確立を目指す。そのために、ベトナム人男性を対象に (1)HPV 感染症の疫学データ (HPV 感染率、HPV 遺伝子型・E6/E7 亜型分布)、(2)HPV 感染/再感染/持続感染リスク因子 (生活歴、他の性感染症の有無、宿主

HLA) (3)HPV 関連癌での疫学データ (HPV 陽性率、HPV 遺伝子型・E6/E7 亜型分布) の解析を行う。

## 3. 研究の方法

- (1)対象者：ハノイ市国立皮膚・性感染症病院の性感染症外来を尿路感染症の症状で受診したベトナム人男性。
- (2)検体：尿、尿道スワブ、陰茎スワブ、口腔洗浄液
- (3)方法
- 6 か月ごとに対象者から検体を採取する。各検体から DNA を抽出し HPV スクリーニングを行う。HPV 陽性検体は HPV 遺伝子型の同定を、HPV16 型陽性検体は E6/E7 亜型の同定を行う。
- 対象者を追跡調査し、HPV 消失率・HPV 持続感染率・再感染率を調べる。
- 質問票により得られた各種因子と HPV 感染との関連などを統計解析する。

## 4. 研究成果

- (1) 尿路感染症の症状でハノイ市国立皮膚・性感染症病院の性感染症外来を受診したベトナム人男性延べ 495 名から、6 か月ごとに尿/尿道ぬぐい/陰茎ぬぐい/口腔洗浄検体の採取を行った (観察期間 中央値は 14.8 か月、四分位範囲 14 か月)。
- 初回受診時の解析が終了した 397 名において、119 名 (30.0%) が HPV 陽性であった。検出された遺伝子型は HPV18 型が 22.7%、HPV81 型が 19.3%、HPV52 型が 16.0%、HPV11 型が 11.0%、HPV16 型が 8.4%など、であった (図 1)。36.1%が異なる HPV 遺伝子型に重複感染をしており、65.5%が癌を高率に引き起こすハイリスク型に感染していた。また性交渉開始年齢が低いほど HPV 感染のリスクが高かった。

2013 年に代表者らが行ったベトナム人女性性産業従事者を対象とした調査では、

HPV52 型次いで HPV16 型が多く検出されており、今回の男性での調査により、HPV の流行状況は同地域に住む男女間において一致しないことが明らかとなった。

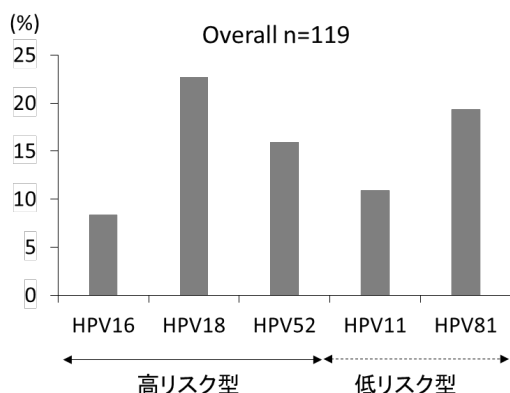


図 1 ベトナム人男性から検出された HPV 遺伝子型分布 (遺伝子型抜粋)

(2) 観察期間中に 2 回以上の検体採取を実施した 116 名において、62.1%が全観察期間中で 1 回以上 HPV 陽性であり、37.5%で 1 年以上の HPV 持続感染が見られた。

(3) 2015 年に検体を採取した 205 名において採取部位別の HPV 陽性率/遺伝子型検出状況を比較検討した。陰茎 25.6%、尿 4.9%、尿道 8.3%、口腔 8.3%と、陰茎での陽性率が最も高かった。また、口腔検体での HPV18 型検出率が有意に高かった。

(4) 結論：ベトナムにおいて、男性に対する HPV6/11/16/18 型の 4 価ワクチンを導入する有用性が示唆された。また、若い男性への HPV 感染症に関する啓発が重要と考えられた。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 7 件)

Bi X, Ishizaki A (equally contributed as the first author), Nguyen L, Matsuda K, Pham HV, Phan CT, Ogata K, Giang TT, Phung TB, Nguyen TT, Tokoro M, Pham AN, Khu DT, Ichimura H. Impact of HIV

infection and anti-retroviral therapy on the immune profile of and microbial translocation in HIV-infected children in Vietnam. *Int J Mol Sci.* 査読有, 17(8):1245. 2016.

doi: 10.3390/ijms17081245.

Le HH, Bi X, Ishizaki A, Le VH, Nguyen TV, Hosaka N, Ichimura H. Human papillomavirus infection in male patients with STI-related symptoms in Hanoi, Vietnam. *J Med Virol.*, 査読有. 88(6):1059-66.2016.

doi: 10.1002/jmv.24422

Saina MC, Ishizaki A, 他 9 名(5 番目/11 人). Comparison of HIV-1 nef and gag Variations and Host HLA Characteristics as Determinants of Disease Progression among HIV-1 Vertically Infected Kenyan Children. *PLoS One.* 査読有, 10(8):e0137140, 2015.

doi: 10.1371/journal.pone.0137140

Phan CT, Ishizaki A, 他 6 名(4 番目/8 人). Genetic Analyses of HIV-1 Strains Transmitted from Mother to Child in Northern Vietnam. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 査読有, 31(8):797-805, 2015.

doi: 10.1089/AID.2014.0335

Pham HV, Ishizaki A (corresponding author), 他 7 名(2 番目/9 人). Change in the Prevalence of HIV-1 and the Rate of Transmitted Drug-Resistant HIV-1 in Haiphong, Northern Vietnam. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 査読有, 31(7):757-9, 2015.

doi: 10.1089/AID.2015.0071

Kibaya RM, Ishizaki A, 他 9 名(7 番目/11 人). Characterization of HBV Among HBV/HIV-1 Co-Infected Injecting Drug Users from Mombasa, Kenya. *Curr HIV Res.*

査読有, 13(4):292-9, 2015.

<http://www.eurekaselect.com/127895/article>

Pham HV, Ishizaki A, 他 8 名(2 番目/10 人). Two-year outcome of first-line antiretroviral therapy among HIV-1 vertically infected children in Hanoi, Vietnam. Int J STD AIDS. 査読有, 26(11):821-30, 2015.

doi:10.1177/0956462414556328

[学会発表](計 16 件)

Phan TTC, Bi X, Ishizaki A, Saina M, Ichimura H. "Genetic analyses of HIV-1 strains transmitted from mother to child in Northern Vietnam" 第 29 回日本エイズ学会。2015 年 11 月 30 日 12 月 1 日。東京。

Saina MC, Bi X, Lihana R, Ishizaki A, Ichimura H. "Comparison of HIV-1 nef and gag Variations and Host HLA Characteristics as Determinants of Disease Progression among HIV-1 Vertically Infected Kenyan Children" 第 29 回日本エイズ学会。2015 年 11 月 30 日 12 月 1 日。東京。

Bi X, Ishizaki A, Nguyen VL, Matsuda K, Pham VH, Phan TTC, Ogata K, Giang TTT, Phung TBT, Nguyen TT, Tokoro M, Pham NA, Khu TKD, Ichimura H. "Influence of HIV infection and anti-retroviral therapy on the immune status and microbial translocation in HIV-infected children in Vietnam". 8th International Society of AIDS conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention. 19-22 July, 2015. Vancouver, Canada.

Ichimura H, Ishizaki A, Bi X, Nguyen VL, Matsuda K, Pham VH, Phan TTC, Ogata K, Giang TTT, Phung TBT, Nguyen TT,

Tokoro M, Pham NA, Khu TKD. "Effects of short-term probiotic ingestion in children with HIV-1 infection". 8th International Society of AIDS conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention. 19-22 July, 2015. Vancouver, Canada.

市村宏、Saina MC、畢袖晴、石崎有澄美。「ケニアの HIV-1 感染小児の病態進行に關与する宿主及びウイルス側因子の検討」北陸腸内細菌研究会。2015 年 7 月。富山。

畢袖晴、石崎有澄美、Nguyen VL、松田一乗、Pham HV、市村宏。「HIV 感染および抗 HIV 療法(ART)における小児免疫状態への影響」第 13 回日本予防医学会。2015 年 6 月 20-21 日。金沢。

Le Ha Long Hai、石崎有澄美、Phan Thi Thu Chung, 畢袖晴、市村宏「ベトナムの男性性感染症患者におけるヒトパピローマウイルス感染」第 27 回性感染症学会。2014 年 12 月 6-7 日。神戸。

石崎有澄美、畢袖晴、Nguyen VL、松田一乗、Pham VH、Phan TTC、緒方清仁、Phung TBT、Pham NA、Khu TKD、市村宏。「HIV 感染小児におけるプロバイオティクス短期間投与の効果」第 28 回日本エイズ学会。2014 年 12 月 3-5 日。大阪。

畢袖晴、石崎有澄美、Nguyen VL、松田一乗、Pham VH、Phan TTC、緒方清仁、Phung TBT、Pham NA、Khu TKD、市村宏。

「ベトナムの HIV 感染小児における腸内細菌の体内移行と免疫活性化」第 28 回日本エイズ学会。2014 年 12 月 3-5 日。大阪。

名原奈津紀、渡部匡史、荒木真由、石崎有澄美、賀川裕貴、小林潤、渡部久実、市村宏、藤室雅弘。「ラオス国における HIV-1 遺伝子型および薬剤耐性変異解析」第 28 回日本エイズ学会。2014 年 12 月 3-5 日。大阪。

Nguyen TPM、石崎有澄美、笹川寿之、畢袖晴、Le HLH、市村 宏。「ベトナムの子宮頸がん患者における HPV 感染 - 遺伝子型、E6・E7 亜型の分布」第 62 回日本ウイルス学会。2014 年 11 月 10-12 日。横浜。

名原奈津紀、荒木真由、石崎有澄美、Phongman P、Sopraseutha V、小林 潤、渡部久実、市村 宏、藤室雅弘。「ラオス国における HIV-1 の遺伝子型および薬剤耐性変異の分子疫学解析」第 55 回日本熱帯医学会大会。2014 年 11 月 1-3 日。東京。

石崎有澄美、吾郷昌信、畢袖晴、Phan TTC、Le HLH、市村宏。「北部ベトナム地域における手足口病重症例の臨床及びウイルス学的解析」第 57 回日本感染症学会中日本地方会。2014 年 10 月 23-25 日。岡山。

Nguyen TPM、石崎有澄美、笹川寿之、畢袖晴、Nguyen HC、Pham VT、市村 宏。「ベトナムの子宮頸癌患者における HPV 感染 - 遺伝子型・E6/E7 亜型の分布-」第 5 回日本性感染症学会北陸支部総会。2014 年 10 月 11 日。金沢。

市村宏、Ngueyn TPM、畢袖晴、石崎有澄美。「アジア（ベトナム、日本）の子宮頸癌患者における HPV 感染」北陸腸内細菌研究会。2014 年 7 月。金沢。

Nguyen TPM、石崎有澄美、笹川寿之、畢袖晴、Nguyen HC、Pham VT、市村 宏。「現行ヒトパピローマウイルスワクチンでアジアの子宮頸癌を十分に予防できるか」第 12 回日本予防医学会。2014 年 6 月 28-29 日。東京。

〔その他〕

ホームページ等

<http://virus.w3.kanazawa-u.ac.jp/>

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

石崎 有澄美 ( ISHIZAKI , Azumi )

金沢大学・医学系・助教

研究者番号：30456420

### (2)研究協力者

Le Ha Long Hai ( LE, Ha Long Hai )

金沢大学・医学系・大学院生

Pham Van Thuc ( PHAM, Van Thuc )

ハイフォン医科大学・学長

Ta Than Van ( TA, Than Van )

ハノイ医科大学・副学長

Ngueyn Vu Trung ( NGUEYN, Vu Trung )

ハノイ医科大学 臨床細菌・寄生虫学教室・准教授

Le Van Hung ( LE, Van Hung )

国立皮膚科・泌尿器科病院 微生物検査室・室長