

講演 「子宮頸がんの治療の現状とがん検診について」

講師 広島大学病院副病院長 産科婦人科診療科長 工藤美樹 教授

1. 子宮頸がんの背景

本日は、子宮頸がんはどのような病気かということとその治療について、そして、子宮頸がんの予防ワクチンの効果と子宮頸がん検診のデータについて解説します。

現在、子宮体がんと頸がんは別々に統計をとっています。以前は2つを合わせて子宮がんとして統計を取っていました。広島県の2005年の統計では子宮頸がんに466名、子宮体がんに245名の方が罹患し、120名の方が死亡していました。

1976年頃は、子宮がんの人が10人いたら、子宮頸がんが8人、子宮体がんが2人でしたが、30年間で比率が変わり、半々くらいになりました。子宮体がんは、ホルモン依存性に起こってくるといわれているので、原因としては生活様式が変わり、出産年齢が上がる、出産しない人が増えている等の影響が考えられます。子宮頸がんの罹患率・死亡率は先進国では減少傾向にあるが、世界的には女性のがんで第2位であり、日本では残念ながら最も多い婦人科がんとなっています。日本では年間に約11,000人が子宮頸がんと判断され、3,500人くらいの方が亡くなっています。

日本における20~39歳の女性10万人当たりの女性特有に限ったがんの発症率の推移をみると、以前は乳がんが多かったが、1990年頃から子宮頸がんが増え、2000年以降の増加が著しいです。

若い人に、「がん検診を受けてください」と言っても、なかなか受けませんが、この発症率を理解すると、「検診を受けます」と言われます。20~39歳の年代では明らかに子宮頸がんが多い。しかし、子宮頸がんの検診を受けている年齢の方は、30歳代よりも年齢の高い40歳代以上の方が多く受けています。金光がん対策課長さんのお話にもあったように、「本当に受けなければならない年代できちんと検診を受けていただく」という政策が重要になってきます。

2. 子宮頸がん

①子宮頸がんの進行期分類と症状

子宮頸がんの進行期分類は、0期からV段階に分類されています。上皮内だけに留まっているものを上皮内癌（0期）といい、それを越えて奥に入っていくのを、まとめて浸潤癌といいます。浸潤癌はI期からIV期に分かれています。子宮頸がんは、正常がすぐにごんになるのではなく、異形成と呼ばれる前がん状態（正常でもがんでもない段階）があってがんになります。すなわち、正常から軽度異形成、中等度異形成、高度異形成になり、上皮内癌になり、浸潤癌に進行していくので、前がん病変の状態で見つけなければならない。

進行期の0期が上皮内癌。これは、表面の上皮だけにがんがあるので、この段階で見つければ、子宮全摘ではなく悪い部分をくりぬく、円錐切除術を行います。I期になると、妊娠する能力（妊孕性）を残すかどうかで手術方法も変わるが、大きく分けて0期だと、子宮を全部取らなくてすむ。それ以上になると、子宮を摘出します。

ここ20年間では0期で早期発見できる割合が増えています。これは子宮頸がんワクチンが話題になったり、子宮頸がんクーポンが始まったことで、20歳代の方の受診が増えてきたためと思われます。

早期がんと呼ばれる上皮内癌や異形成の間は、無症状のことが多いです。進行してくると、不正性器出血がおこり、病変が子宮の周りの組織に浸潤することで尿や便の中に、血液が混ざったりします。

②子宮頸がんの診断

診断の方法は、子宮がん検診の時に実施している細胞診。これで異常が見つかったら、コルポスコプで子宮の病変部を拡大して、疑わしいところを組織検査します。組織検査しても浸潤の具合がよくわからない時は広い範囲で組織を取って検査したり画像診断もおこないます。

③子宮頸がんの治療

基本は、手術です。手術は、病変だけを切り抜く円錐術切除や子宮を全部取り除く場合もあります。病気の進行度によっては、広い範囲で子宮を摘出する必要があります。リンパ節の廓清も必要になります。術後の排尿障害や、リンパ節廓清による下肢浮腫がでる等、患者さんにとって、思わしくないことが起こる可能性があります。

また、放射線療法は放射線を週5回を5週間あてるのが一般的だが、副作用もあります。あて方も外部照射と、膣の中に放射線が出る線源をいれる腔内照射があります。全体で見ると0期や、異形成の段階で見つかる場合も多いので、死亡率も低下してきているが、進行した子宮頸がんでは死亡率の改善は見られていない。手術や放射線治療の限界があります。

ここに現れたのが化学療法です。従来は、手術後に放射線をあてていたが、放射線の代わりに化学療法を行います。または、手術前に化学療法をしてから手術をする等、いろいろな方法がとられています。手術が無理な高齢の方には、化学療法同時併用放射線療法で治療する場合があります。

3. ヒトパピローマウイルス（HPV）と子宮頸がんについて

ヒトパピローマウイルスが子宮頸がんの原因であることを発見したのは、ドイツのハラルト・ツア・ハウゼン先生です。疫学的な調査で証明されて、子宮頸がん予防ワクチンの開発がされ、2008年のノーベル生理学・医学賞を受賞されました。

ヒトパピローマウイルスは、約130のサブタイプがありますが、そのうち13のタイプが子宮頸がんに関連しているということが疫学的な調査で解明されています。ヒトパピローマウイルスは、子宮頸がんだけでなく、肛門癌、外陰癌、膣癌、陰茎癌、咽頭癌、喉頭癌、食道癌にも関係しています。

日本人の子宮頸がんに関連する発がん性ヒトパピローマウイルスの約6割を16型、18型が占めており、子宮頸がんを起こすメインのタイプと言われている。地域により偏りがあり欧米は、ほとんどのこのタイプだが、日本は52, 58, 33, 31型などもあります。

健康な女性からのヒトパピローマウイルスの検出率は 20 歳代では 20%ですが、30～40 歳代では 10%しか感染していません。結婚する前後で、性生活のパターンが変わるのが原因と思われます。子宮頸がんの人からの 16, 18 型の検出率を見てみると、子宮頸がんになった 20～29 歳の 90%に検出されています。若い世代ほどヒトパピローマウイルスに感染して子宮頸がんになることが大きな問題になっています。

しかし、感染すると全員ががんになるのではなくて、感染しても 90%は自然にウイルスが消える一過性の感染です。残りの 10%は持続感染し、その中の一部の人が CIN1 (軽度異形成)や CIN2 (中等度異形成)や CIN3 (高度異形成と上皮内癌)の状態になる。実際には 1%未満で、持続的に感染してがんになるまでが数年～10 数年かかるとされています。すなわち、パピローマに感染しても全員ががんになるわけではありません。しかし、このウイルスは終生免疫を獲得させない特徴をもっており、一回感染して消えてもまた次に感染するウイルスです。

発がん性ヒトパピローマウイルスに感染してもがん化するのはわずか 0.15%。世界で三億人が発がん性のパピローマに感染し、それが実際に CIN1 (軽度異形成)、CIN2 (中等度異形成)や、CIN3 (高度異形成)になる人は 3,000 万人ぐらいで、実際に上皮内癌になる人は 1,000 万人で、実際に子宮頸がんになる人は 45 万人の 0.15%ぐらいなので、まずは感染しないようにすること。そして次は、子宮がん検診で早期発見するという二本柱で子宮頸がんを防ぐことができます。

先進国の子宮頸がん検診の受診率は 60～80%だが、日本では現在 40%ぐらいで、先進国の中では特に低い、我が国の子宮頸がん検診の年代別受診率をみると、20～24 歳が 5.6%、25～29 歳が 16.3%、30～34 歳が 24.9%、35～39 歳が 28.7%となっています。

妊孕性のことがあるので 20 歳代の検診受診率を上げて、子宮を温存できる状態で治療できる前がん状態での早期発見が必要です。

4. HPV ワクチンの開発と臨床試験

HPV ワクチンはウイルス DNA を含まない非感染性のワクチンです。使用できるワクチンは、2 つの会社があり、「グラクソ・スミスクライン」は 16 と 18 型に対するワクチンで、「メルクーワ有」は 16 と 18 型に加えて 6 と 11 型に対しても効果があるワクチンを提供しています。ワクチンは 3 回接種すると半年ぐらいで抗体が増える。普通に感染した時の 300 倍ぐらいの強い免疫が得られるので、非常に効果が期待されています。

試験では実際にワクチンを打って、6.4 年間経過をみています。対照群では一時感染が 70 人、半年の持続感染が 34 人、CIN1 (軽度異形成)15 人、CIN2 (中等度異形成)9 人の結果が出ました。ワクチンを打った群は、一時的な感染は、あったとしても排除されて、持続感染もないし、異形成になった人も全くないということで、明らかに効果があったことが確認されました。

しかし、副作用があり、痛みが持続して日常生活ができなくなる人が 100 万人打って 1 人ぐらいに出ました。そのためワクチンとの因果関係は不明ですが、現在日本においては

政府勧奨は辞めて（中止され）自由接種になっています。それを公費で接種が勧奨できるように、副作用が起きた時に対応するシステムを作るようにして、近い将来再開するような段階にきています。

日本でこのワクチンが承認されたのも全世界で 109 番目でした。このワクチンが出来た時は、今後は産婦人科では「子宮がんの手術をする必要がなくなる」と言われていました。ワクチン接種をぜひ再開しなければならないと考えています。

5. 子宮頸がん検診

①子宮頸がんの日本の現状と問題点

現状としては子宮頸がん検診の受診率が低いこと。また、日本の細胞診の判定分類が世界的共通分類と違っていたという課題があったが、日本も世界のスタンダード分類に変わりました。そして、HPV 予防ワクチンの接種が遅れていることです。

②子宮頸がん検診の実態報告

今年の 8 月の広島医学という雑誌に載った論文を紹介します。現在の地域保健医療推進機構がおこなってきた、昭和 42 年～平成 24 年までの 46 年間の集団検診の結果をまとめたものを「子宮頸がん精度管理委員会」で協議しました。1,256,000 人の方が検診を受け、9,400 人の方が要精検になって、がんの人が 1,200 人発見され、異形成の方が 1,900 人いました。

がん検診は老人保健法で始まり、平成 10 年に一般財源化されたり、平成 16 年には検診の対象年齢が 20 歳に引き下げられ、平成 21 年に無料クーポンが始まりました。このように、施策により受診率に変動があります。受診者が多かった昭和 61 年は、43,000 人が受診しましたが、現在は 13,000 人程度です。

対象年齢が引き下げられた平成 16 年で一時的に要精検者が増え、クーポンが導入された平成 21 年で急激に増えており、クーポンは非常に意味があることがわかります。新たな人は（初回受診者）少ないので、初回受診者を増やす必要があります。

がん・異形成発見率の変化としては、老人保健事業で受診率が増えて、サイトブラシの導入で異形成の発見率が増えたことがよかった。

また、対象年齢が 20 歳に引き下げられたので前がん状態での異形成発見率が増え、クーポンを発行すると受診率も増え、異形性発見率も増えました。また、検体の処理をプレパレートでなく、液状検体処理法にすると要精検率が増えました。

年齢階級別の要精検率（24 年度データ）をみると、29 歳以下での要精検率が高く、異形成発見率も高い。若い年齢の人に検診を受けてもらいたい。

また、受診回数とがん発見率で、初めて検診を受けた人と数回受けた人を比較すると、いずれの年代においても初回受診者にがんの発見率が高い。また、30～39 歳の人の中に子宮頸がん発見されることが多いことがわかります。

③精密検査結果

平成 24 年度は 13,432 人が検診を受けて要精検査が 170 人いて、そのうちの 136 人が精密検査したことが確認できています。精密検査をしたら、異形成が 66 件、上皮内がんが 13 件、子宮頸がんが 2 件、子宮頸がん以外のがん、子宮体がんと肺がんが転移したのが 1 件ずつ見つかった。異形性の中は 60%が軽度異形性で、19%が中等度異形性で、13%が高度異形性でした。

④ASC-US のパピローマ検査後の精密検査

ASC-USとは意義不明扁平上皮のことですが、ASC-USが出たら、パピローマウイルスに感染しているかどうかを検査するか、または、6か月後に再検査を行うということになっています。

ASC-USが出た人が67人いて、実際に、精密検査を受けた人が56人いて、そのうち28人が、パピローマの検査を受けた。パピローマの検査を受けた28人のうちの16人が陽性で12人が陰性でした。このパピローマの検査を受けた陽性の16人の中から軽度異形成が7人と、中等度異形成が1人見つかっています。

だが、ASC-USであったがパピローマが陰性だったら、異形成は出てこなかった。パピローマの検査をする意義があることが分かります。

⑤細胞診とパピローマ検査併用による子宮頸がん検診

パピローマの検査は感度が高いので、二つを併用する検診を 2007 年から島根県が実施している。併用検診をすると、感度はほぼ100%になります。

細胞診とパピローマ併用検診で、それぞれが陽性、陰性の場合の対応ですが、両方陰性の場合（9割の人）は、3年後に検診を受ければよい。パピローマだけが陽性の時は、12か月後にもう一度受ける。パピローマが陰性で、意義不明が出ると、12か月後に受けます。これが両方あるとか、細胞診が陽性ならば精密検査をします。

島根県のデータでは、2007年から併用検診を始めてすぐに上皮内がんの発見率が上昇しています。CIN2以上の発見率が増えて、浸潤がんが減少しています。若年者の受診率が1.5倍に増えています。9割の人が3年に一回の検診でいいので、市町の検診助成費用が30%削減されています。

本当に3年に1回で良いのかということには裏付けがあります。パピローマが陰性の方は3年間経過して、CIN2に0.2%がなっただけで、パピローマが陽性の方は、3年間経過して16%がCIN2以上になっています。これにより、パピローマ陰性で、細胞診も陰性ならば3年に一回のがん検診でよいということになります。