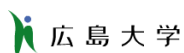
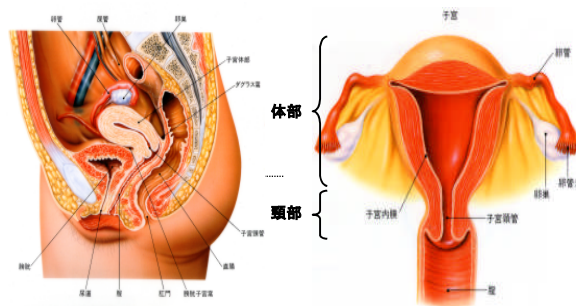


## 子宮頸がん 治療の現状とがん検診

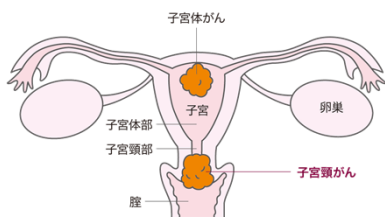
広島大学産婦人科 工藤美樹



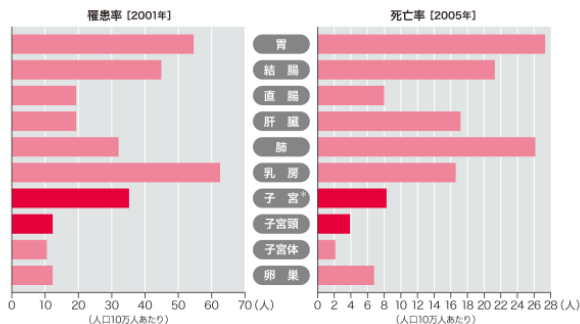
## 子宮(頸部・体部)、卵巣



子宮の構造と子宮頸がん



## 部位別がん罹患率と死亡率(日本人女性全体)



広島県(2005): 発症数: 頸がん466、体がん245 死亡数: 119

\*診断名が「子宮がん」と報告された例  
国立がんセンターがん情報提供センター

## 婦人科がん

- ・ 子宮頸がん death/new cases  
10370 new cases, 3710 death 35.8%
- ・ 子宮体がん  
40880 new cases, 7310 death 17.9%
- ・ 卵巣がん  
22220 new cases, 16210 death 73.0%

2005, in USA, Jemal et al

## 子宮頸がん、体がん

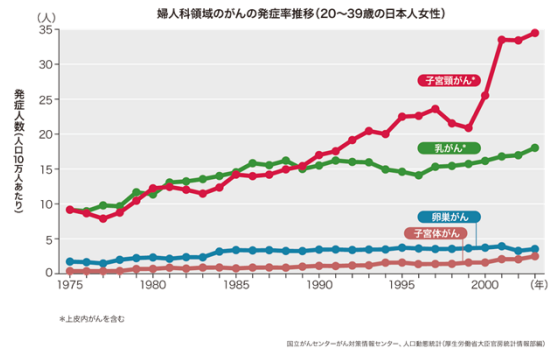
	頸がん	体がん	頸がん/子宮がん
1976年	5.236人	1.172人	82%
1998年	4.106人	2.699人	60%
2005年	4.850人	4.267人	53%

(I~IV期)

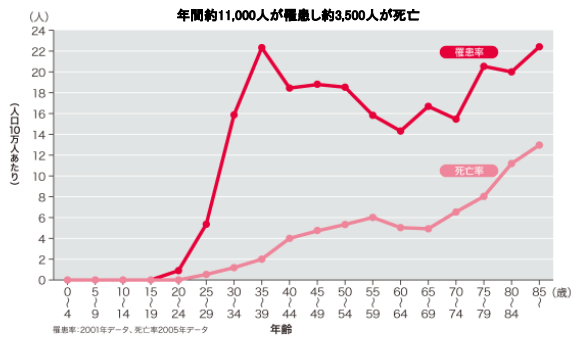
## 子宮頸がんの背景

- ・ 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、依然として世界的には女性のがんで第2位(27万人以上死亡)、日本では最も多い婦人科がんである。
- ・ 日本では年間約15,000人が子宮頸がん(上皮内がん含む)と診断され、約3,500人が死亡している。
- ・ 若年者の子宮頸部腫瘍が増加し、妊孕性を温存する治療法の検討が必要である。
- ・ 疫学的にヒト乳頭腫ウイルス(human papilloma virus: HPV)の発癌過程や病態への関与が明らかとなり、最近では、分子生物学的な検索もすすんだ。

## 日本における20~39歳の女性10万人当たりの各種がんの発症率推移



## 子宮頸がんの罹患率と死亡率(日本人女性)



## 子宮頸がん

	0期	I~IV期	0期の割合
1976年	1,460人	5,236人	21.8%
1998年	2,937人	4,106人	41.7%

## 頸部腫瘍

- ・ 上皮内腫瘍(cervical intraepithelial neoplasia: CIN) 前癌病変
  - 軽度異形成:下層1/3に限局
  - 中等度異形成:下層2/3にある
  - 高度異形成:表層1/3におよぶ
- ・ 上皮内癌:癌の特徴をもつ細胞が全層におよぶ
- ・ 浸潤癌

## 子宮頸がん 一症状一

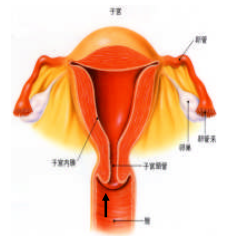
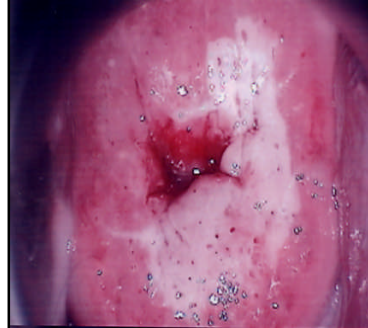
- ・ 早期がんは無症状のことが多い
- ・ 不正性器出血
- ・ 疼痛
  - 下腹部痛、腰痛
- ・ 血尿、下血
- ・ その他

## 子宮頸がん 一診断一

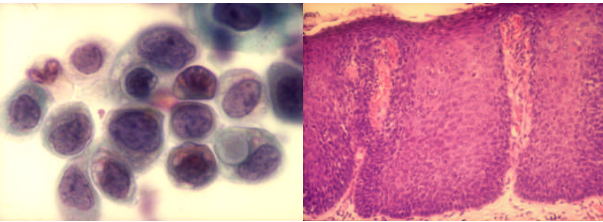
- ・ 腔鏡診、内診、直腸診
- ・ 細胞診
- ・ コルポスコープ下生検
- ・ 円錐切除
- ・ 画像診断(CT, MRI, PET)
- ・ 腫瘍マーカー  
(SCC, CA19-9, CEAなど)

## コルポスコープ検査

30才 症状なし 頸がん0期



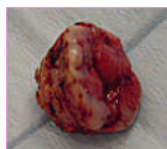
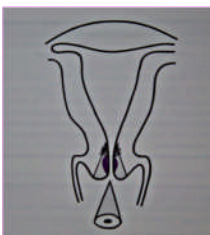
30才 細胞診: classIV 組織診: CIS



## 子宮頸がん 一治療一

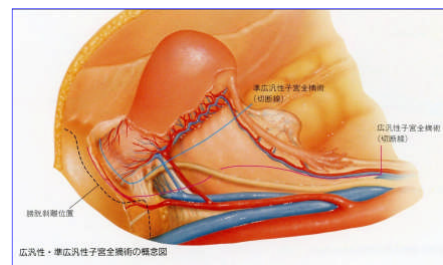
- ・ 手術
  - 円錐切除
  - 子宮摘出(単純、準広汎、広汎)
  - リンパ節郭清
- ・ 放射線療法
- ・ 化学療法

## 子宮頸部円錐切除術



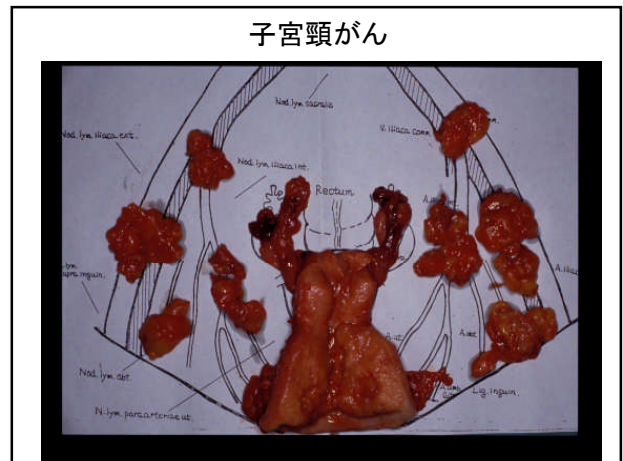
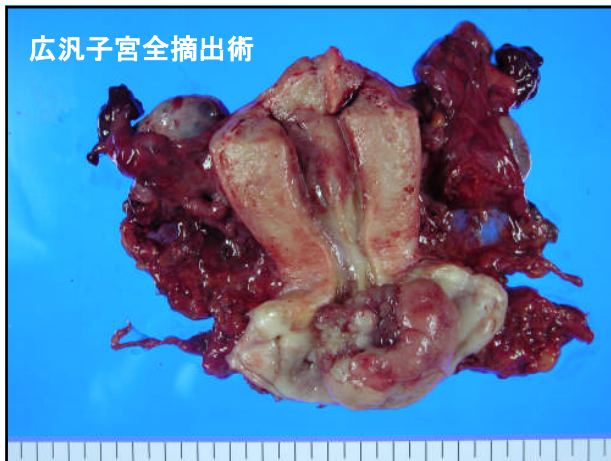
頸癌0期症例

## 広汎性・準広汎性子宮全摘術の概念



### 目的

- ・ 基靭帯周囲組織の広汎な切除
- ・ 腔壁の十分な切除



放射線治療

- ・ 外部照射  
週5回、1.8-2.0Gy/日、10.0Gy/週程度
- ・ 腔内照射  
子宮内線源(タンデム)  
腔内線源(オボイド)  
病巣線量はA点線量を基準にする

放射線治療の有害反応

急性期

- 宿酔、食欲不振、悪心、嘔吐→脱水
- 骨髄抑制
- 膀胱刺激症状、下痢

晩期

- 直腸炎: 下血、下痢、直腸腔ろう
- 小腸障害: イレウス、穿孔性腹膜炎
- 膀胱炎: 血尿

子宮頸がん治療

- ・ 早期頸部病変の発見比率が高まり、子宮頸癌全体の死亡率は低下している。
- ・ しかし、進行子宮頸癌の予後はこの30年間ほとんど改善がみられていない。
- ・ 標準治療法である、手術療法と放射線療法の限界が示されている。

子宮頸癌の治療方法

- 1) 手術療法
  - ope
  - + RT
  - + CCRT
  - + CHT JGOG1067 (仮称)
  - NAC+ope JGOG1065
- 2) 放射線療法
  - RT
  - CCRT JGOG 1066

## 化学放射線療法 (Concurrent chemoradiation)

“子宮頸癌に対する化学療法同時併用放射線療法”

## Concurrent chemoradiation

CDDP併用concurrent chemoradiationは、放射線単独治療に比較し再発や死亡の危険性を低下させる。

National Cancer Institute

子宮頸癌で放射線治療を要する場合には、concurrent chemoradiationを強く考慮する必要がある。

National Cancer Institute: Clinical Announcement, Bethesda, MD, United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, February 1999

## ヒトパピローマウイルスと子宮頸がん

### ハラルト・ツァ・ハウゼン博士が2008年ノーベル生理学・医学賞を受賞 「子宮頸がんを引き起こすヒトパピローマウイルス(HPV)の発見」が高く評価

- 女性特有の癌の中で2番目に多い子宮頸癌の主要原因が、特定のタイプのヒトパピローマウイルス(HPV)であるとするウイルス説を早くから唱える。
- 1983年に子宮頸癌組織からHPV 16型および18型を分離し、彼の学説が立証された。
- この基礎研究の成果は子宮頸癌の治療、そして予防ワクチンの開発へと研究の道を拓いた。
- 人類を脅かす致死的な病気の原因を特定し、子宮頸癌予防ワクチンの道を広げた。



ハラルト・ツァ・ハウゼン博士(72歳)

1936年3月生まれ。独デュッセルドルフ大などを経てヘルムホルツ協会傘下のドイツ癌研究センター(DKFZ)所長を20年間務め、2003年の定年退職後もドイツ自然科学者アカデミー-レオポルディナの副会長その他の要職にある。

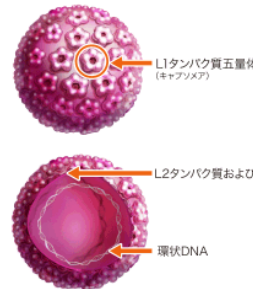
- 1975年 コッホ賞受賞
- 1980年 尖圭コンジローマからHPV 6・11型を分離<sup>1)</sup>
- 1983年 子宮頸がん組織からHPV 16<sup>2)</sup>型を分離
- 1984年 子宮頸がん組織からHPV 18<sup>3)</sup>型を分離

<sup>1)</sup> Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80,560-563(1983)  
<sup>2)</sup> Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80,3812-3815(1983)  
<sup>3)</sup> EMBO Journal 3,5,1151-1157(1984)

## ヒト乳頭腫ウイルス Human papillomavirus (HPV)

- 2本鎖DNAを有するウイルスで、ヒトの皮膚・粘膜に感染する。
- 約130のサブタイプのうち、25型が女性性器に感染、そのうち13型が子宮頸がん関連HPV(16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68)
- 子宮頸がん 90-100%、肛門癌 85%、外陰癌・陰茎癌・陰萎癌 50%、咽頭癌・喉頭癌・食道癌 10-20%に関与

## ヒトパピローマウイルス(HPV)



- HPVはパピローマウイルス科のパピローマウイルス属のウイルスである<sup>1)</sup>。
- HPVはエンベロープを有さない球状の外皮(カプシド)内に二本鎖DNAを持つ比較的小型のウイルスである<sup>2)</sup>。
- ヒトに感染する型は100種類以上が特定されており、30~40種類の型が性的接触によって感染する<sup>3)</sup>。
- これらのうち、約15種類が発がん性であり、子宮頸がんを引き起こす可能性がある<sup>4)</sup>。
- 発がん性のHPVのうち、16型と18型が最も検出頻度の高い発がん性HPVで世界的には約70%の子宮頸がんから検出される<sup>5)</sup>。

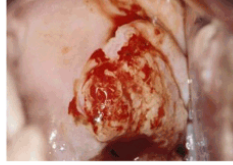
<sup>1)</sup> De Wilers E.M. Virology 324, 17-27(2004) Munoz N et al. Int J Cancer 111, 278-285, 2004  
<sup>2)</sup> Hooley PM, Lacey CB, in Krone DM, Hooley PM, eds. Birkbeck, 79, Lipscomb Row, 2101-2229, 2001  
<sup>3)</sup> Sun W, et al. Arch Pathol Lab Med 127, 930-934, 2003  
<sup>4)</sup> Iftikhar OJ, Gough J, Steiner K, et al. Clin Infect Dis 35, 102-104, 2002  
<sup>5)</sup> Munoz N, Bosch FX, Castiblanco X, et al. Int J Cancer 111, 278-285, 2004. Reprinted from J Virol 68: 4503-4506, 1994

## ヒトパピローウイルスと子宮頸がん

ヒトパピローウイルス (HPV)

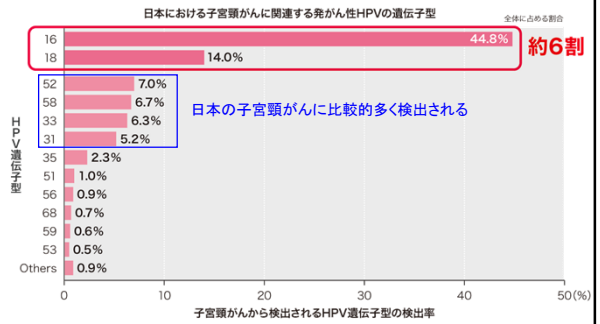


子宮頸がん  
24歳女性 (HPV-16型陽性)



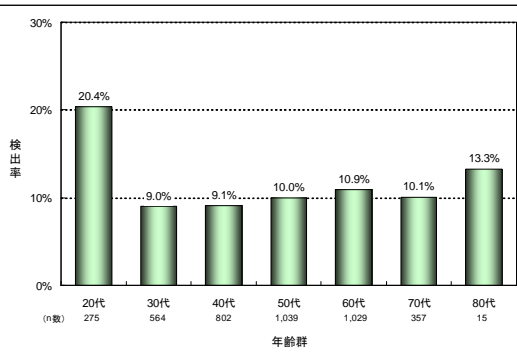
画像提供: CSK Biologicals

## 日本人の子宮頸がんに関連する発がん性HPVの約6割をHPV 16型・18型が占めています



Mura S et al. Int J Cancer 119(11): 2713-2715, 2006より引用

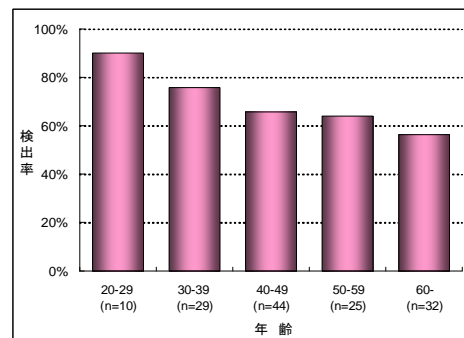
## 日本人の健康女性における発がん性HPVの検出率



対象: 1994年~1995年に沖縄県で子宮頸がん検診を受診した一般女性4,078例  
検出方法: PCR法により少なくとも1つの発がん性HPVが検出された場合をHPV(+)

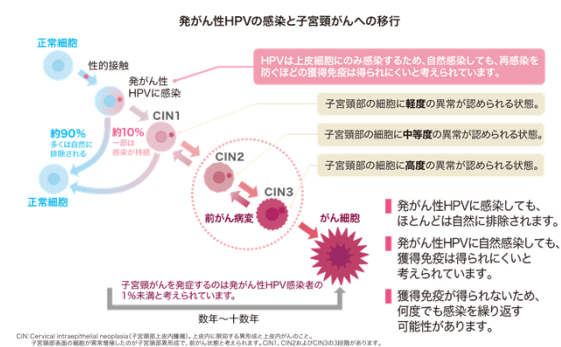
Maehama T. Infect Dis Obstet Gynecol. 13, 77-80, 2005

## 日本人子宮頸がん患者におけるHPV-16/18の年齢別検出率



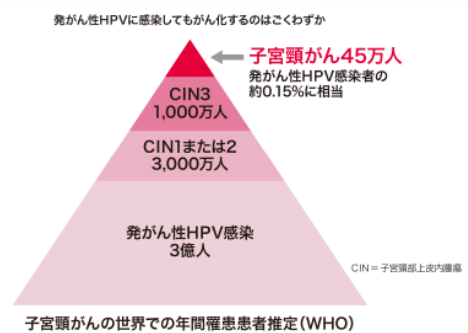
Onuki M et al. Cancer Sci. 100, 1312-1316, 2009より引用

## 発がん性HPVの感染はほとんどが一過性ですが何度でも感染を繰り返します



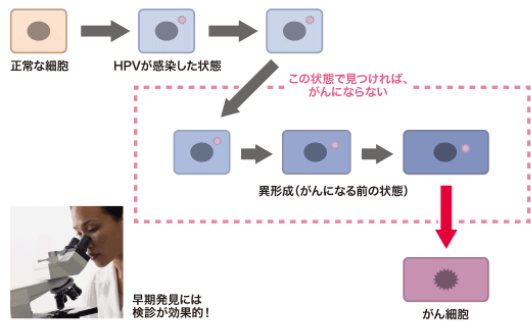
CIN Cervical intraepithelial neoplasia (子宮頸上皮内腫瘍)。上皮に限定する異形性上皮増殖の1段階。子宮頸癌の発生は発がん性HPV感染による。CIN1、CIN2はHPV感染の3段階のうちの1段階。

## 発がん性HPVの感染と子宮頸部病変の発生

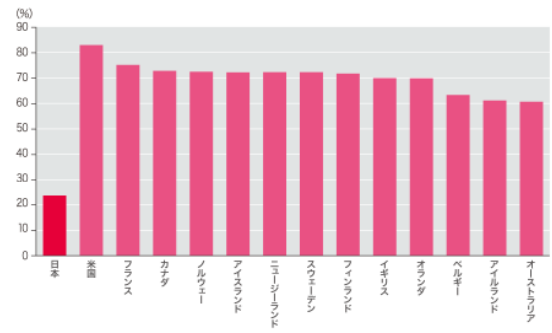


川島 豊雄ほか「医学雑誌の掲載」22(11): 1521-1528, 2006

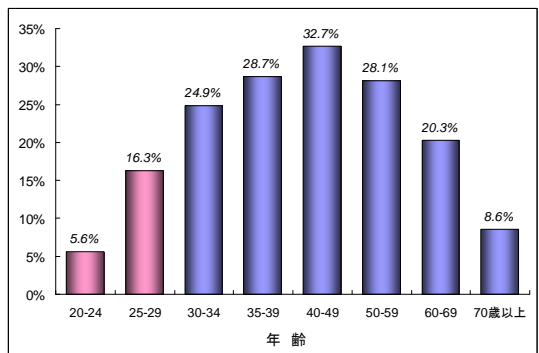
## 子宮頸がんは早期発見が可能



## 先進国の子宮頸がん検診受診率

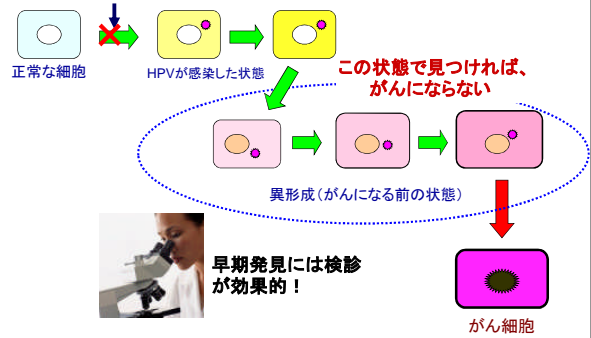


## 子宮頸がん検診の年代別受診状況



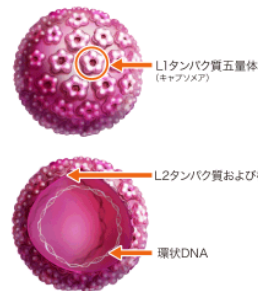
## 子宮頸がんは早期発見と予防が可能

### 子宮頸がん予防ワクチン HPVの感染予防



## HPVワクチンの開発と臨床試験

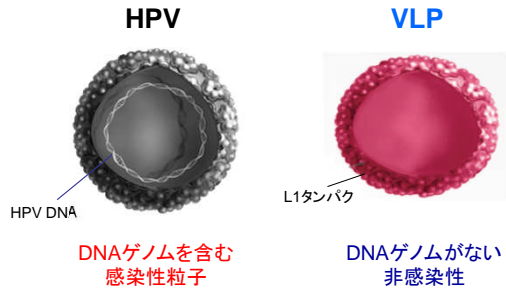
## ヒトパピローマウイルス (HPV)



- HPVはパピローマウイルス科のパピローマウイルス属のウイルスである<sup>1)</sup>。
- HPVはエンベロープを有さない球状の外皮(カプシド)内に二本鎖DNAを持つ比較的小型のウイルスである<sup>1) 2)</sup>。
- ヒトに感染する型は100種類以上が特定されており、30~40種類の型が性的接触によって感染する<sup>3)</sup>。
- これらのうち、約15種類が発がん性であり、子宮頸がんを引き起こす可能性がある<sup>4) 4)</sup>。
- 発がん性のHPVのうち、16型と18型が最も検出頻度の高い発がん性HPVで世界的には約70%の子宮頸がんから検出される<sup>5)</sup>。

1) De Villiers E-M. Virology 324: 17-27 (2004) Munoz N et al. Int J Cancer 111: 278-285, 2004  
 2) Hoody PM, Long SB, in Kruger DM, Hoody PM, eds. Handbook of Virology (Lippincott-Raven, 2001) 2229-2239, 2001  
 3) Smith-Hunter M, Castle PE. Arch Pathol Lab Med 127: 930-934, 2003  
 4) Winer DL, Douglas J, Sherman K, et al. Clin Infect Dis 35: 829-834, 2002  
 5) Muñoz N, Bosch FX, Castiblanco X, et al. Int J Cancer 111: 278-285, 2004. Reprinted from J Virol 68: 4503-4506, 1994

### ウイルス粒子に酷似したVLPの構造



Stanley M, et al. Vaccine 2006; 24(Suppl 3):S106-S113.

### GSK子宮頸がん予防ワクチンの組成

外観構造はHPVとほぼ同じ。  
中は空でDNAを含まないため、感染力は全くなく、発癌性タンパクも発現しない。



強力な持続的な免疫

### 子宮頸がん予防ワクチン

#### グラクソ・スミスクライン

- 1接種分の用量 0.5mL
- アジュバント(免疫増強剤) AS04 (GSK独自開発)
  - Al(OH)<sub>3</sub> 500µg
  - MPL 50µg
- L1-HPV16 20µg
- L1-HPV18 20µg
- 蛋白発現系 スルスHi-5細胞

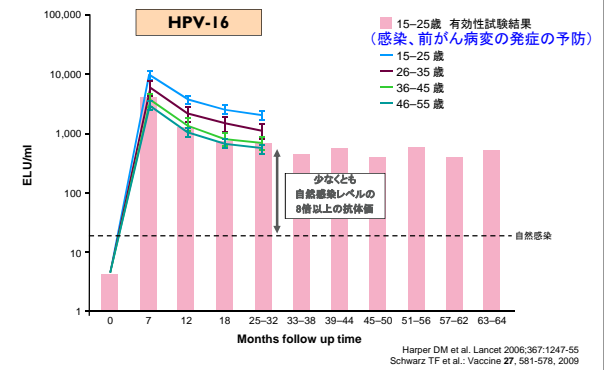
パキクロウイルス

#### メルクー有

- 1接種分の用量 0.5mL
- アジュバント(免疫増強剤) アルミニウム塩 225µg
- L1-HPV6 20µg
- L1-HPV11 40µg
- L1-HPV16 40µg
- L1-HPV18 20µg
- 蛋白発現系 酵母

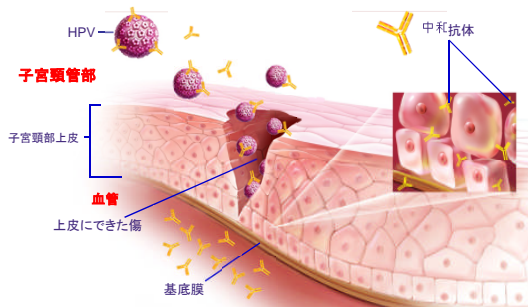
酵母

### 年齢群別抗体価の比較



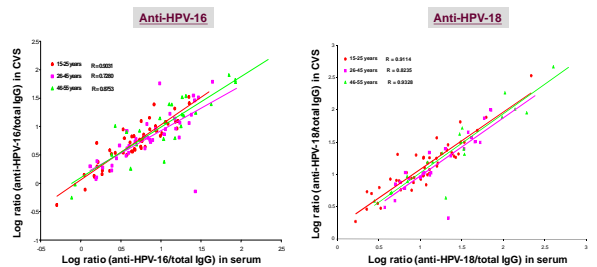
Harper DM et al. Lancet 2006;367:1247-55  
Schwarz TF et al. Vaccine 27, 581-578, 2009

### 抗体が子宮頸部に移行しHPV感染を予防する



### 血清抗体価と子宮頸部粘膜内の抗体価比較

15-55歳女性、ワクチン接種24か月後



Schwarz TF et al. Vaccine 27, 581-578, 2009



## HPV16/18に関連する感染・病変予防効果

6.4年間における検討

HPV 001/007試験

評価項目*	ワクチン群 (n=401)	プラセボ群 (n=372)	ワクチンの有効性	
	n	n	%	95% CI
一時感染	4	70	95	87.4 - 98.7
6ヶ月持続感染	0	34	100	90.0 - 100
12ヶ月持続感染	0	20	100	81.8 - 100
CIN1+	0	15	100	73.4 - 100
CIN2+	0	9	100	51.3 - 100

\*ATP analysis for virologic endpoints; ITT analysis for cytologic and CIN endpoints

Presentation on the 10th of March at SGO, 2008

## ワクチン接種後7日以内に発現した主な有害事象

カテゴリー	症状	ワクチン群 n=531 %	プラセボ群 n=538 %	p-value
注射部位の 症状	疼痛	93.4	87.2	<0.001
	腫脹	34.3	21.0	<0.001
	発赤	35.6	24.3	<0.001
全身症状	倦怠感	58.0	53.7	0.175
	胃腸症状	33.5	32.0	0.602
	頭痛	62.3	61.2	0.706
	そう痒感	24.5	20.3	0.106
	発疹	11.3	10.0	0.552
	発熱	16.6	13.6	0.172

ATP analysis

Harper D et al. Lancet. 2004; 364: 1757-65

## 子宮頸がん検診

## 子宮頸がん: 日本の現状の問題点

- 検診の受診率が低い
- 従来の方法の細胞診で診断している
- HPV予防ワクチンの接種が遅れている



- ベセスダシステムの導入
- 液状化検体細胞診の導入
- HPV併用検診の導入
- HPV予防ワクチンの積極的な推奨の再開
- 受診率の向上

広島医学 67 巻 8 号 (2014 年 8 月)

— 原 著 —

### 子宮頸がん検診の実態報告

—平成24年度の成績を中心に—

時永しのぶ<sup>1</sup>・高橋千波<sup>1</sup>・田川 幾与<sup>1</sup>  
黒田 義則<sup>2</sup>・大本志保子<sup>2</sup>・松村 伸利<sup>2</sup>  
松浦雄一郎<sup>2</sup>

子宮頸がん集団検診: 昭和30年に開始

成人病予防協会: 昭和42年~  
健康福祉センター: 平成2年~  
地域保健医療推進機構: 平成23年~

46年間(昭和42年~平成24年)

1,256,854名の検診  
要精検者: 9,406件  
がん: 1,209件  
異形成: 1,914件

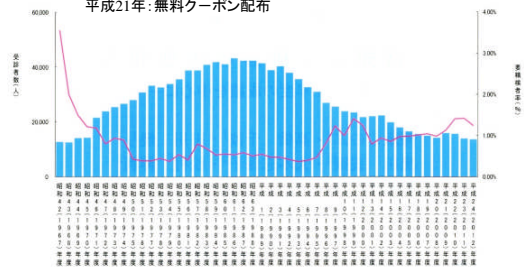
平成24年度検診に携わってくださった先生方(五十音順・敬称略)

有廣光司 大本志保子 本岡直雄 久保智照 藤本智子  
澤崎南 志田順雄 砂堀公二 玉本金夫 玉木正治 堀園  
豊 松田修典 舟橋毅雄 若原浩史 三好敦史 門田剛治  
その他協賛の先生方

公益財団法人 広島県地域保健医療推進機構  
平成24年度子宮頸がん専門委員会委員(五十音順・敬称略)  
有廣光司 藤部泰裕 本岡直雄 工藤光剛 内藤博之 野間  
純 早瀬直二 平田英司

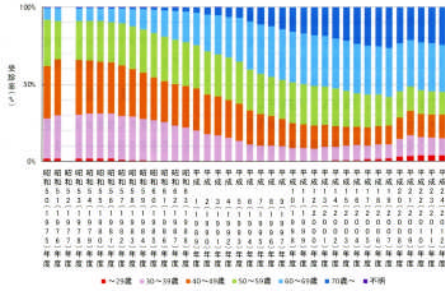
## 受診者数と要精検率

昭和58年: 老人保健法による老人福祉事業  
平成10年: 一般財源化  
平成16年: 検診対象年齢の引き下げ  
平成21年: 無料クーポン配布



- 受診者数: 昭和61年度: 43,134、平成24年度: 13,627
- 要精検者率: 昭和42年度: 454/12,771 (3.55%)、平成24年度: 170/13,627 (1.25%)

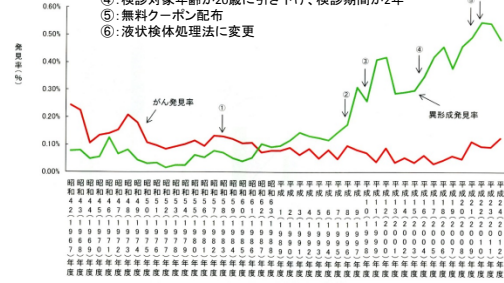
### 年齢階級別受診者数



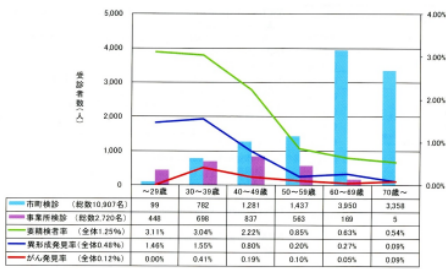
- 昭和50年度に約90%を占めていた59歳以下の受診者は、平成24年度には50%以下
- 29歳以下の受診者が増加している

### がん・異形成発見率

- ①:がん検診が老人保健法による老人保健事業
- ②:サイトプランを導入
- ③:検診費用が一般財源化
- ④:検診対象年齢が20歳に引き下げ、検診期間が2年
- ⑤:無料クーポン配布
- ⑥:液状検体処理法に変更

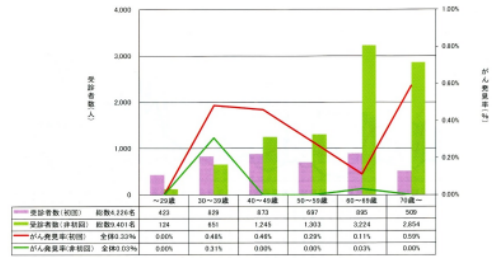


### 年齢階級別要精検率、がん・異形成発見率(平成24年度)



- 市町検診では60歳代、事業所検診では40歳代が多い
- 29歳以下で要精検率3.11%、30歳代で異形成発見率1.55%、がん発見率0.41%

### 受診回数とがん発見率(平成24年度)



- 30歳代までは初回受診が多い
- がん発見率はいずれの年代においても初回受診者で高い
- 30歳代では初回受診者で0.48%、非初回受診者で0.31%

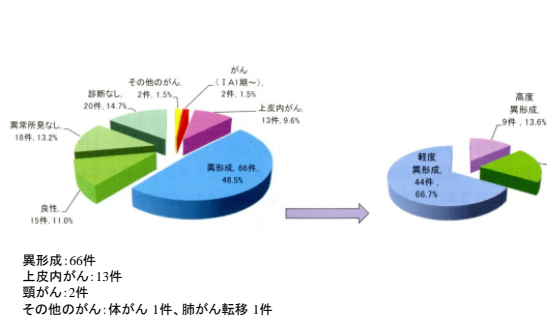
### 細胞診結果(平成24年度)

細胞診結果	数	率
ASCUS	67	0.49%
LSIL	36	0.26%
ASC-H	22	0.16%
HSIL	32	0.23%
SCC	4	0.03%
AGC	7	0.05%
AIS	1	0.59%
Other malign.	1	0.59%
計	170	1.25%
NILM	13,432	98.57%
判定不能	25	0.18%
総計	13,627	100.00%

要精検者: 170/13,627 (1.25%)  
精密検査を136名が受診

ASCUS: Atypical squamous cells of undetermined significance  
意義不明な異型扁平上皮細胞  
(質的・量的にLSILの定義を完全に満たさない細胞変化)  
LSIL: Low-grade squamous intraepithelial lesion  
軽度扁平上皮内病変  
ASC-H: Atypical squamous cells, cannot exclude HSIL  
HSILを除外できない異型扁平上皮細胞  
HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion  
高度扁平上皮内病変  
SCC: Squamous cell carcinoma  
扁平上皮がん  
AGC: Atypical glandular cells  
異型腺細胞  
AIS: Adenocarcinoma in situ  
腺上皮内がん  
Other malign.: Other malignant neoplasms  
その他のがん  
NILM: Negative for intraepithelial lesion or malignancy  
陰性

### 精密検査結果



### 細胞診結果(平成24年度)

細胞診結果	数	率
ASCUS	67	0.49%
LSIL	36	0.26%
ASC-H	22	0.16%
HSIL	32	0.23%
SCC	4	0.03%
AGC	7	0.05%
AIS	1	0.59%
Other malign.	1	0.59%
計	170	1.25%
NILM	13,432	98.57%
判定不能	25	0.18%
総計	13,627	100.00%

ASCUS: Atypical squamous cells of undetermined significance  
 意義不明な異型扁平上皮細胞  
 (質的・量的にLSILの定義を完全に満たさない細胞変化)

LSIL: Low-grade squamous intraepithelial lesion  
 軽度扁平上皮内病変

ASC-H: Atypical squamous cells, cannot exclude HSIL  
 HSILを除外できない異型扁平上皮細胞

HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion  
 高度扁平上皮内病変

SCC: Squamous cell carcinoma  
 扁平上皮がん

AGC: Atypical glandular cells  
 異型腺細胞

AIS: Adenocarcinoma in situ  
 腺上皮内がん

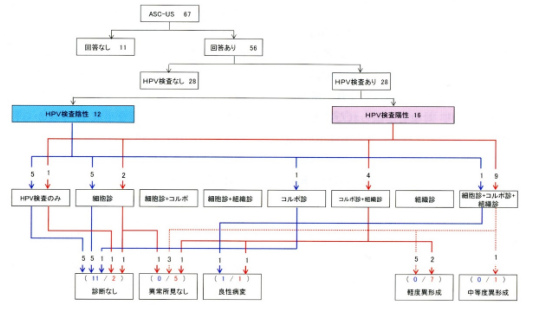
Other malign.: Other malignant neoplasms  
 その他のがん

NILM: Negative for intraepithelial lesion or malignancy  
 陰性

要精検者: 170/13,627 (1.25%)  
 精密検査を136名が受診

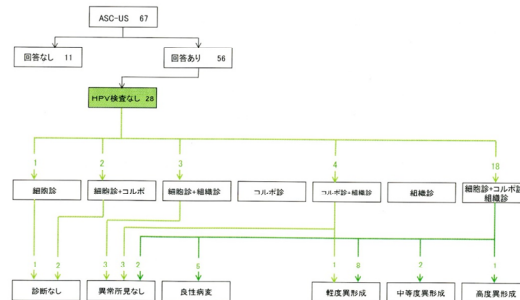
ASCUS: HPV検査または6ヶ月後の細胞診

### ASC-USのHPV検査後の精密検査



HPV検査陽性(16): 軽度異形成: 7、中等度異形成: 1  
 HPV検査陰性(12): 異形成なし

### ASC-USの精密検査(HPV検査なし)



細胞診のみの精密検査は1件  
 12件の異形成が発見されている

### 細胞診、HPV検査の感度・特異度(CIN2以上)

報告者	文献	感度(%)		特異度(%)		エビデンスレベル
		HPV DNA	細胞診	HPV DNA	細胞診	
Wright TC Jr	Obstet Gynecol 2004;103:304	90.8 (84.9-100)	69.7 (33.8-94.0)	93.1 (81.8-98.7)	96.0 (77.8-98.7)	ガイドライン (7か国のレビュー)
Mayrand M-H	N Engl J Med 2007;357:1579	94.6 (84.2-100)	55.4 (33.6-77.2)	94.7 (93.4-94.8)	96.8 (96.3-97.3)	I (大規模比較試験)
Cuzick J	Int J Cancer 2006;119:1095	96.1	53.0	90.7	96.3	III
今野	日産婦誌 2007;59:567(s-445)	95.7	78.3	93.9	96.4	II (多施設共同試験)

\* HSIL(CIN2+)以上の病変  
 HPV DNA検査は高感度である。とくに前がん病変、初期病変の発見に有用。  
 細胞診単独ではCIN2以上の発見感度は低い

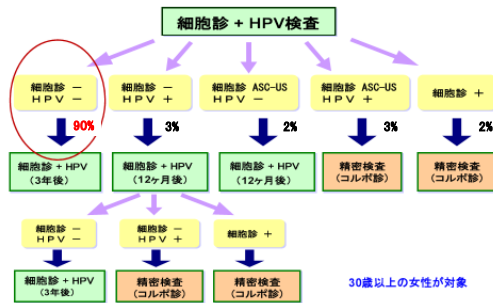
### 細胞診、HPV検査併用検診の感度・特異度

報告者	文献	感度(%)	特異度(%)	エビデンスレベル
Wright TC Jr	Obstet Gynecol 2004;103:304	95.8 (87.0-100.0)	88.0 (69.5-95.8)	ガイドライン (7か国のレビュー)
Mayrand M-H	N Engl J Med 2007;357:1579	100.0	92.5	I (大規模比較試験)
今野	日産婦誌 2007;59:567(s-445)	100.0	93.8	II (多施設共同試験)

\* HSIL(CIN2+)以上の病変

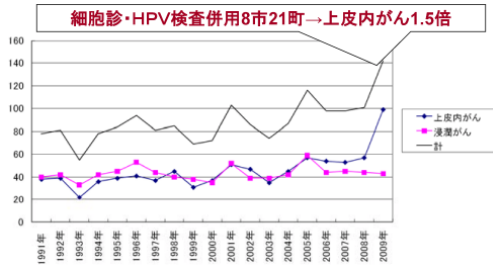
検査の併用により感度が上がり、CIN2、CIN3、がんが見逃されることはほとんどなくなる。

### 細胞診とHPV検査併用による子宮頸がん検診



30歳以上の女性が対象

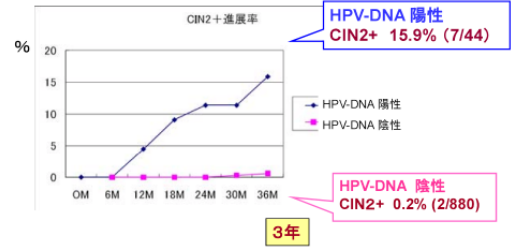
### 上皮内がんと浸潤がんの推移（島根県がん登録）



2007年から細胞診/HPV併用検診  
CIN2以上の発見率が2.2倍、発見されたがんのうち浸潤がんが減少  
若年層の受診率が1.5倍  
市町村の検診助成費用が30%削減

### 細胞診とHPV検査併用による子宮頸がん検診

HPV-DNA検査陰・陽性別CIN2/3への進展リスク（細胞診陰性例）  
2005～2008年 島根県立中央病院



### 子宮頸がん: 日本の現状の問題点

- 検診の受診率が低い
- 従来の方法の細胞診で診断している
- HPV予防ワクチンの接種が遅れている



- ベセスダシステムの導入
- 液状化検体細胞診の導入
- HPV併用検診の導入
- HPV予防ワクチンの積極的な推奨の再開
- 受診率の向上

女性の健康と  
健やかな次世代のために

