

総 説 |||||

子宮頸癌の最近の話題：

若年者の子宮頸がん検診の重要性，予防的ワクチンの行方，HPV 検査の位置づけ

弘前大学大学院医学研究科産科婦人科学講座

横山良仁・二神真行・水沼英樹

Current topics of the uterine cervical cancer: Clinical significance of the uterine cervical cancer screening in young women, possibilities in prophylactic vaccine, and a situation of HPV test in the uterine cervical cancer screening.

Yoshihito YOKOYAMA, Masayuki FUTAGAMI, Hideki MIZUNUMA

Department of Obstetrics and Gynecology Hirosaki University Graduate School of Medicine

はじめに

子宮頸癌の発症原因は、ヒトパピローマウイルス (HPV) の感染であることが周知の事実となった。性行為によって発癌性 HPV に感染し、子宮頸部の基底細胞に持続感染することが発癌の第一歩である。1983年、HPV 発癌説を最初に提唱したのはドイツの zur Hauzen 博士であった¹⁾。その功績が評価され2008年のノーベル医学・生理学賞を授賞したことは記憶に新しい。この業績は、子宮頸癌の予防ワクチンの開発につながり、Koutsky らが2002年に初めて HPV16型に対するワクチンの有効性を確認するに至る²⁾。その後、16型、18型 HPV を標的とした2価ワクチン、4価ワクチンが相次いで開発され^{3,4)}、世界約100カ国で認可使用されるようになった。日本でも2009年12月から接種可能となっている。メディアなどでは、ワクチンの登場で子宮頸癌は撲滅できるものとやや enthusiastic な謳い文句がみられる。

しかし、子宮頸癌撲滅までには解決すべきいくつかの大きな問題が立ちはだかっている。

子宮頸癌の疫学，若年者の子宮頸癌検診の重要性

子宮頸癌の疫学

子宮頸癌は上皮内癌を含めると年間約15,000人が罹患し約3,500人が死亡している疾患である(国立がんセンターがん対策情報センター)。年齢別にみた発生率は、子宮のもう一つの疾患である子宮体癌は閉経後の55歳から60歳半ばにピークを迎えるが、上皮内癌を含む子宮頸癌は30歳台後半が最も高率であり、30歳前半、40歳前半と続く(地域がん登録研究班による全国推計値)。全年齢の子宮頸癌の発症数は、この20年の間低下傾向にあるが、それは50歳以上の罹患率が大幅に低下していることに起因している。逆に40歳以下の若年者の子宮頸癌発症率はこの20年間で約2倍以上に増加している。上皮内癌を含まない浸潤子宮頸癌でみても同

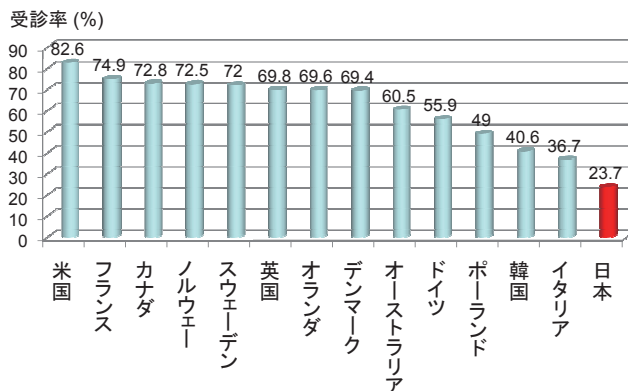


図1 先進国の子宮頸がん検診受診率
(OECD Health Working Paper No. 29, 2007)

様なことが言え、30歳台、40歳台の子宮頸癌での死亡数はこの20年間で2倍に増加した(国立がんセンターがん対策情報センターHP)。

若年者の子宮頸癌検診の重要性

全年齢層の女性を対象にすると、罹患する悪性腫瘍で最も多いのは乳癌であり、子宮頸癌は5番目に位置する。しかし、20歳台、30歳台に限定すると、子宮頸癌の罹患率が最も多くなる。しかも2000年を境にして急増していることが特徴である(国立がんセンターがん対策情報センター、人口動態統計)。青森県において、1989年から2006年の間に青森県総合健診センターに集められた子宮腔部頸部細胞診735,330検体のうち30歳未満の女性から採取された検体は137,349件あったが(ほとんどが無症状)、細胞診要精検率は2000年以降では10%を越す頻度となっていた⁵⁾。40歳以降の女性の場合には細胞診要精検率は3-5%と変化はなかった。しかも驚くべきことに、30歳未満で精密検査を受けた女性のうち12.2%がすでに手術が必要な子宮頸部病変となっていた⁵⁾。すなわち、単純に計算すると、2000年以降無症状で検診を受けた30歳未満の女性の100人のうち1人はすでに手術が必要な病状であったと言

える。

子宮頸部初期病変は、不正性器出血などの自覚症状はほとんどない。細胞診断を受けてはじめて異常を知ることがほとんどである。そこに、特に若年者において子宮頸癌検診の重要性を強調する意義がある。しかしながら、日本の子宮頸癌検診受診率は23.7%と先進国中最下位である(OECD Health Working Paper No.29, 2007)(図1)。米国やヨーロッパ諸国は軒並み70-80%の検診受診率になっていることから比べると、日本の検診率の低さが大きな問題点の一つである。しかも、最も検診を受けてほしい20歳台、30歳台の受診率はおおの約10%、27%である(厚生労働省：平成19年国民生活基礎調査)。

子宮頸癌の他の癌腫と違うアドバンテージの一つに、異形成という癌になる前の状態が比較的長い期間続くことがあげられる。正常な細胞から異形成細胞を経て上皮内癌になるのに個人差はあるものの約5年かかると言われる。さらに上皮内癌から浸潤癌になるのに約5年かかる。したがって、早期に異常を察知し、不必要な子宮摘出を避けることができる唯一の方法は、検診を受ける事である。

まとめると、若年者の子宮頸癌の発症数が明らかに増加していることと相反するよう

に、子宮頸癌検診受診率は増加していない。子宮頸癌発症前には比較的長い期間の異形成という状態が存在しているため、その時点で発見されれば子宮頸癌の発症は減少させることができる。異形成は無症状であるため検診でしか発見できない。したがって、検診受診率を向上させるための方策が医療者、行政側にとって重要な課題である。

子宮頸癌検診受診率を高めるにはどうしたらよいか？

まず低受診率の原因を考察してみると、1) 予防医学に対する認識不足、2) 検診に対するインセンティブ不足、3) 検診受診環境の不備、を挙げることができる。1) については、保険制度は充実しているものの検診などの予防医学への予算は少なく、国費補助が少ない。検診受診者が50%を越すと予算の対応ができない自治体が出てくることが予想される。国民も検診で疾病を予防しようとする意識が低いように思われる。学校教育での予防医学の大切さを教育することが必要と考えられる。2) については、受診者については、例えば米国ではがん検診を受診した者に対して民間保険料が安くなるという制度がある。日本でもそれに類似する制度が構築できないであろうか。また医療者については、例えばイギリスでは、担当する地域住民の検診率が高いと地域の家庭医へボーナスが支給されるという。そこまでの必要はないが、検診の啓発活動をする医療者へなんらかのインセンティブが必要なのではないだろうか。3) については、青森県の自治体では行われているが、検診対象者にダイレクトメールを送るなど検診の案内法を工夫すること、また自己負担がないことも重要であろう。最近になり、25歳、30歳、35歳…と5歳間隔で無料クーポンの配布が実施されているが、それ以来検診受診率は増加傾向にあるらしい。メディアを介して「検診を受けましょう」と一日中呼びかける啓発活動も有効かもしれない。

子宮頸癌予防ワクチンと問題点

HPVと発癌

HPVはいわゆる“いぼ”ウイルスである。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と言われている⁶⁾。これらのうち、約15種類が発癌性をもち子宮頸癌を引き起こす可能性がある⁶⁾。発癌性HPVのうち、16型と18型が最も検出頻度が高く、世界的に約70%の子宮頸癌から検出される⁷⁾。

性行為によって感染した発癌性HPVは微細な傷から子宮頸部上皮細胞の基底層に侵入する。大半は自己の免疫によって自然排除されるが、一部が“持続感染”の状態となる。hTERTやE6/E7蛋白の働きで変異遺伝子が蓄積し不死化がおこる。いわゆる遺伝子の不安定化がおこり、そこに喫煙やクラミジア、ヘルペスなどの他の性行為感染症による癌遺伝子の活性化や癌抑制遺伝子の不活化による二次的な遺伝子変異がおこると癌化が進むと考えられている(図2)⁸⁾。

一般女性のHPVへの感染状況

HPV感染は珍しいことではないことを認識しなければならない。性交相手が1人のみの女性における子宮頸部HPV感染の累積リスクは初交3年後には46%と推計されている⁹⁾。ほとんどの感染は消失するが高齢になるほど消失しにくくなると言われる¹⁰⁾。報告では最大80%の女性が生涯のうち一度は発癌性HPVに感染する¹¹⁾。したがって、発癌性HPV感染のリスクは初交後でも高く、そのリスクは性活動がある限り女性の生涯を通して持続する。現在、世界では発癌性HPVに感染している女性は約3億人と推定されている。年間浸潤子宮頸癌患者が50万人発生していることを考慮すれば、HPVに感染している女性の600人に1人(0.17%)が子宮頸癌に進展する計算になる(1999年WHO公表)。

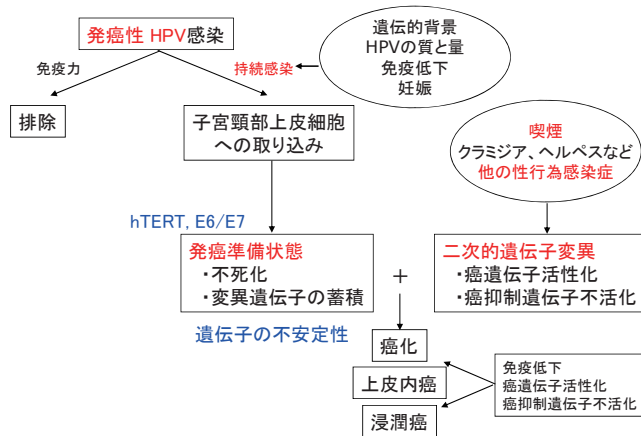


図2 HPVの発癌機構
(文献8から引用, 一部改変)

HPV ワクチン戦略と問題点

相手がウイルスとわかれば、それに対するワクチンの開発へ進むことは当然の帰結である。2002年に Koutsky らが16型 HPV に対する予防的ワクチンによって16型 HPV に関連する持続感染と異形成を100%予防できたことを発表した²⁾。この研究は18ヶ月の観察期間であったため、どの程度の期間抗体価が維持されるのか、また16型以外の HPV には無効であったなどの問題点も指摘された。

その後、グラクソスミスクライン社から16型、18型 HPV に対する2価ワクチン(サーバリックス®)、メルク社から6型、11型、16型、18型 HPV に対する4価ワクチン(ガーダシル®)が相次いで開発された^{3,4)}。感染性の DNA を除去した virus-like particle に独自に工夫されたアジュバント(免疫増強剤)を加えたワクチンである。どちらも液性免疫を誘導する予防的ワクチンである。ワクチンにより中和抗体が誘導され、子宮頸部細胞間隙に移行した中和抗体が HPV を中和し細胞内に侵入するのを防ぐ。ちなみに、治療的ワクチンは現在研究段階であるがこちらは細胞性免疫である。中等度異形成までの場合、自然に病変が消失し正常化することをしばしば

経験する。その機序として細胞性免疫機能が関与している。治療的ワクチンは発癌性 HPV が産生する E6 あるいは E7 の癌遺伝子産物を攻撃するワクチンである。

子宮頸癌の予防効果に対する2価ワクチンと4価ワクチンの大規模臨床試験の最終結果が2009年に相次いで発表された^{12,13)}。15歳から25歳の健康女性18,668人(平均20歳)を対象にして子宮頸部持続感染および子宮頸部新生物の予防を目的に2価ワクチンの有効性を評価した臨床試験である¹²⁾。この試験の特徴は、ワクチン接種時の細胞診の結果や HPV の感染状況を問わないということであった。HPV16型/18型に起因する子宮頸部初期病変の予防効果は、ワクチン接種時に細胞診が陰性、発癌性 HPV が陰性であったグループ(初交前の女兒を想定するコホート)、試験開始時の HPV 感染状況にかかわらずワクチン接種を1回以上受けたグループ(性行動のある一般女性を想定するコホート)で各々98.4%、52.8%であった(表1)。次にすべての発癌性 HPV に起因する子宮頸部初期病変の予防効果は、おのおのグループで70.2%、30.4%であった(表1)。HPV16型/18型ワクチンは31型、45型にも交差免疫があることがこの臨床試験で判明している。こ

表 1 HPV16 型/18 型あるいはすべての発癌性 HPV に起因する病変に対する HPV ワクチンの予防効果 (文献12を改変)

Total Vaccinated Cohort-naive (性交開始前の女兒を想定)			
CIN2 以上の病変の予防効果	HPV16/18 関連	98.4%	<0.0001
	HPV タイプ関係なし	70.2%	<0.0001
CIN3 以上の病変の予防効果	HPV16/18 関連	100%	<0.0001
	HPV タイプ関係なし	87.0%	<0.0001
Total Vaccinated Cohort (1 回でもワクチン接種, HPV 感染有無, CIN1 以上の病変有無問わず: 性行動のある一般女性を想定)			
CIN2 以上の病変の予防効果	HPV16/18 関連	52.8%	<0.0001
	HPV タイプ関係なし	30.4%	<0.0001
CIN3 以上の病変の予防効果	HPV16/18 関連	33.6%	0.042
	HPV タイプ関係なし	33.4%	0.0058

の臨床試験は, 2 価ワクチンは優先接種および 25 歳までのキャッチアップ (追いか) 接種によって子宮頸部初期病変に対して高い有効性を示すと結論付けている。

もう一つの 4 価ワクチンについての臨床試験では, 24 歳から 45 歳までの子宮頸部疾患の既往のない 16 型, 18 型未感染者の女性を対象として評価をしている¹³⁾。ワクチン接種群では, HPV6, 11, 16, 18 型に対する関連疾患, 感染の予防効果は 90.5%, HPV16 型, 18 型関連疾患, 感染の有効率は 83.1% であった。したがって, 4 価ワクチンは接種時に HPV16, 18 型に感染していない 24-45 歳の女性に対して有効であると述べている。2 価ワクチンも 4 価ワクチンも 3 回の接種方法を遵守すればほぼ 100% 有効な抗体価が獲得できることが証明されている^{3,4)}。しかしながら, それがどれくらいの期間持続するのかまだ明らかではない。10-20 年間は持続するだろうと推定している研究結果はあるが¹⁴⁾, 個人差がでてくるであろう。また, 二つの臨床試験でも明らかのようにワクチン接種のみでは子宮頸部病変は 100% 予防できない。特に日本では発癌性 HPV のなかで 16 型, 18 型の占める割合が 60% を切っており (図 3)^{7,15)}, 日本人に適切なワクチンの開発が望まれる。ワクチンを接種すれば子宮頸癌の罹患から解

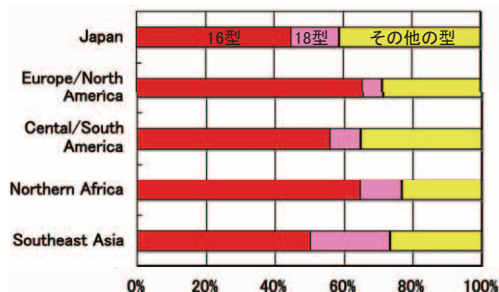


図 3 世界の子宮頸がんに関連する発がん性 HPV タイプの割合 (文献 7, 15 より作図)

放されたと考えるのは早計である。発癌性 HPV の種類の多さ, 性質を変えるウイルスの賢さを考えれば, 一次予防でのワクチン接種の有効性は否定しないが, 検診による二次予防はより重要と考える。

たとえ HPV ワクチン普及率が 10% であっても, 検診受診率が 85% になれば子宮頸癌の発症は 86% 予防できると推定されている (表 2)¹⁶⁾。ワクチン普及率が 85% になり検診受診率も 85% ならば, 子宮頸癌の予防は 95% となり子宮頸癌はほぼ根絶できる¹⁶⁾。したがって, まず予防ワクチンによって HPV の感染を予防し (一次予防) と, 検診でしか発見できない異形成を見逃さないこと (二次予防) が, 子宮頸癌の予防戦略である。

表2 子宮頸がん検診と2価ワクチン併用による子宮頸癌予防率の期待値* (文献16より抜粋)

		HPV ワクチン普及率		
		85%	50%	10%
検診率	85%	95	91	86
	50%	82	69	54
	10%	67	44	17
	0%	64	38	8

* 2価ワクチンの子宮頸癌予防率を75%として算出

HPV ワクチン接種の国内外の現状—公費負担の現状—

日本では2009年10月に2価のHPVワクチンが承認され2009年12月から接種可能となった。2009年10月16日、日本産科婦人科学会、日本小児科学会、日本婦人科腫瘍学会が共同でHPVワクチン接種に関するステートメントを発表した。要約すると、「HPVワクチンの普及により子宮頸癌の発生を70%減少させることが期待できる。11歳から14歳の女子に対して公費負担で優先的にHPVワクチンを接種することを強く推奨する。15歳から45歳の女性に対しても何らかの公的支援でHPVワクチン接種を推奨する。一方、子宮頸癌検診は今後も重要で検診受診率の向上を目指した啓発が必要である」というものである。2010年5月の段階で、全国1,778自治体のうち42の自治体が予防的ワクチン接種に対して全額助成または一部助成を表明している。2010年5月栃木県大田原市で全国の先陣を切って子宮頸癌予防ワクチンの集団接種が行われた。青森県では西目屋村で7月に小学6年生、中学1年生を対象として公費負担による集団接種が行われた。公費負担による接種には反対する理由はなく、むしろ国主導で公費負担による接種を推進してもよいと考える。しかし、予防ワクチンを全額公費負担とした場合、仮に毎年12歳の女子を対象とすると1年間の接種対象者は約50万人、予防ワクチンは3回接種で約50,000円の費用であるため、概算で約250億円の医療費が毎年必要になる。財源が逼迫している日

本において、さらに予算が逼迫している自治体に予防ワクチンの公費負担を強いたがゆえの、検診事業の縮小化だけは避けなければならない。最近、2011年度政府予算厚労省特別枠で150億円の子宮頸癌予防対策強化事業案が出されたが、果たして実現するのか、それが毎年計上可能なのか、国の姿勢が問われる。

それでは、各国の予防的ワクチンへの取り組みはどうだろうか。表3に代表的な国を挙げたが、優先対象年齢はもちろんキャッチアップ接種者にも公費負担制度がある。現在、19カ国で公費負担が導入されている。アジアでは初めて2010年からマレーシアで13歳女子へ公費接種が開始された。しかしながら、現行の2価ワクチンでの日本人女子へのHPVの予防期待値は60%弱であることを考えれば¹⁵⁾、日本人に多いタイプの52型、58型HPVワクチンが開発承認されるまでは任意接種にとどめ、その間検診の啓発につめることが産婦人科医をはじめ検診事業に携わる者の使命と考える。

HPV 予防ワクチン接種の行方

産婦人科診療ガイドライン中のHPVワクチン接種

近日発刊される産婦人科診療ガイドライン(案)の中でHPVワクチンの対象者と接種の際の説明が記述されている。10歳から14歳の女子が最も推奨される接種年齢であるが、15歳から45歳の女性まで接種が推奨されている。特記すべきは子宮頸部細胞診軽

表3 各国における子宮頸がん予防ワクチン（推奨と公費負担の状況）

	優先接種	キャッチアップ接種	公費負担状況	対象ワクチン
オーストラリア	12～13歳女子 学校での接種	13～18歳女子学生, 19～26歳の女性（2年間のキャンペーン）	全額公費負担 （12～26歳）	サーバリクス・ガーダシル
アメリカ	11～12歳女子	9～10歳女子（医師が必要と判断した場合）, 13～26歳の女性（既に性交渉の経験がある女性, パップテストで異常が認められた女性, 発癌性HPVに感染している女性も含む）	公費負担あり*（接種対象に対し, テキサス, バージニア州などいくつかの州）	ガーダシル サーバリクスは承認申請中
イギリス	12～13歳女子	18歳まで（2年間のキャンペーン）	全額公費負担（12～18歳）	サーバリクス
イタリア	12歳女子	地方自治体によって違う（ほとんどが13歳）	全額公費負担（12歳）	地方自治体によって違う（サーバリクス：15自治体, ガーダシル：10自治体）
フランス	14歳女子	15～23歳（性交前か初交から1年以内の女性）	国民医療保険で65%カバー（14歳～23歳）	サーバリクス・ガーダシル
スペイン	14歳女子	なし	全額公費負担（14歳）	地方自治体によって違う
ノルウェー	11～12歳女子	13～16歳女子	全額公費負担（11～16歳）	議論中（サーバリクス・ガーダシル）
ドイツ	12～17歳女子	なし	医療保険から全額償還（12～17歳）（2007年に制度変更）	サーバリクス・ガーダシル
オランダ	12歳女子	13歳～16歳	全額公費負担（12～16歳）	サーバリクス
デンマーク	12歳女子	13～15歳女子	全額公費負担（12～15歳）	ガーダシル

19カ国で公費負担（入札, 保険, 一部償還など）がされている。

*アメリカでは民間保険が費用負担をする場合も多い。11歳～12歳の低所得者層は子供のためのワクチンプログラム（Vaccine For Children）で全額公費負担される（全対象者の約45%）。

度異常者にも接種可能なことと, 接種のためにHPV検査は行わないことが述べられていることである。これは先述した大規模臨床試験の影響であろう。説明事項としては, HPV16/18型の感染を予防するワクチンであって60-70%の予防効果が期待できること, 治療ではないこと, 費用, 副作用, そして子宮頸癌検診の必要性となっている。

HPV予防ワクチン接種における疑問点

ワクチン接種対象者は若い女性がほとんどで, ワクチン接種中に妊娠する女性は先述の臨床試験中にも多数存在した。2価ワクチン接種群あるいは対照群合わせて妊娠した女性

は3,435名いた¹⁷⁾。妊娠すれば残りの回数は出産後に接種することで問題はないが, ワクチンが流産や先天奇形に及ぼす影響はないのであろうか? 1,708名のデータでは先天奇形は問題ないようである¹⁷⁾。一方, 流産については, 総流産数は2価ワクチン群196名/1708名で11.5%, 対照群では176名/1727名で10.2%と有意差はなかったが, ワクチン接種後3ヶ月以内の妊娠女性の流産数に限定すると, ワクチン接種群58名/394名で14.7%, 対照群34名/373名で9.1%と, $p=0.031$ という検定結果であった¹⁷⁾。したがってワクチン接種中は避妊指導をすること

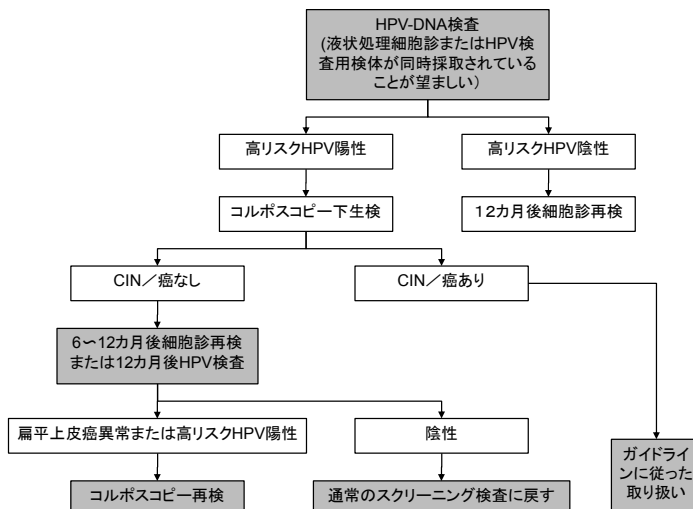


図4 ASC-US に対する HPV-DNA 検査トリアージのモデル

が大切かと思われる（ガイドライン中にはそのような記述はない）。

ワクチンのアジュバントに含まれるポリソルベートは生殖に悪影響を及ぼすことが知られているが、ワクチンと不妊との関係はどのようなのであろうか？ポリソルベートは雌ラットの卵巣奇形と卵胞の退行性変化を引き起こすこと¹⁸⁾、ウニの受精卵にポリソルベートを添加すると瞬時に受精膜、囲卵腔、透明帯が消失すること¹⁹⁾などが報告されている。しかし、ワクチンと不妊との関係は現時点では不明であり、世界中のワクチン接種者が生殖年齢に達する約10年後にその答えがでるものと思われる。

予防ワクチン接種時のアナフィラキシーショックはどのくらいの頻度なのだろうか？ガイドラインにはその可能性は明記されているが、頻度不明であり引用文献もない。学校で行われる予防接種のアナフィラキシーの発現状況をまとめた報告があるが、そのなかで measles-mumps-rubella は10万人中0.41, conjugated meningococcal Cは10万人中0.12であるのに対して、4価ワクチンでは10万人中2.60であった²⁰⁾。約6倍、約21倍という多さであった。この点もワクチン接種時に

は説明が必要と思われる。

現時点での予防的ワクチンの位置づけ

接種をしたとしても子宮頸癌検診は必須であり、予防的ワクチンの接種を啓発するよりも検診の受診率を向上させる方策を考えるべきである。公費も検診システムの構築により使用されるべきである。

原因も予防も確立されている子宮頸癌は、罹患前に発見されるべき疾患である。予防ワクチンによる一次予防と検診の充実による二次予防によって、子宮頸癌の予防戦略をより強固なものにすることが望ましい。また、予防的ワクチンは検診システムが脆弱なアフリカ諸国等の途上国で、WHO等の援助により緊急避難的に使用されるべきではないだろうか。

子宮頸癌検診における HPV 検査の位置づけ ASC-US に対する HPV-DNA 検査トリアージモデル (図4)

HPV 検査が臨床の場に登場するのは、ASC-US と判定された細胞診異常者に対する検査時である。細胞診判定にベセスダシステムが導入され、ASC-US と判定された

女性はHPV検査による判定が望ましいとされている。ハイリスクHPVが陰性の場合には12ヶ月後の細胞診再検でよいが、ハイリスクHPVが陽性の場合にはコルポスコピー下の生検へと進み、CINがあればガイドラインに従った取扱いになり、CINがなければ12ヶ月後の細胞診かHPV検査でフォローされる。この場合のHPV-DNA検査には施設基準という条件が設定されているが、2010年4月からASC-US後のHPV-DNA検査が保険適応となりベセスダシステムを導入した利点がようやく得られた。

産婦人科診療ガイドライン中のHPV-DNA検査の臨床的意義

近日発刊される産婦人科診療ガイドライン(案)によると、HPV-DNA検査は、1)がん検診の精度を上げるために細胞診にハイリスクHPV検査を併用する(推奨レベルC)、2)細胞診でASC-USの場合には、コルポスコピー・組織診の必要性を判定するためにハイリスクHPV検査を行う(推奨レベルB)、3)CIN2-3治療後に病変の残存・再発の早期発見のためにハイリスクHPV検査またはHPVタイピング検査を行う(推奨レベルC)、4)生検によって確認されたCIN1-2の進展のリスク評価のためにHPVタイピング検査を行う(C推奨レベル)、と記されている。

2)は施設基準が必要であるという条件はあるもののベセスダシステムの導入、HPV-DNA検査の保険適応から推奨レベルBは妥当ところであろう。しかしながら他の3つは推奨レベルがCではあるもののガイドラインに記入にする必要はあるのだろうか? 3)と4)はいまだリサーチレベルである。それも限定された施設から報告されたデータを基にしたrecommendationであろう。開業医を含め一般病院で、もし患者の希望があり保険適応外で行ったとしても、その評価を担わせることは酷だと思われる。

問題は1)の取扱いである。まず1)の是非を考える前に検診の方法には対策型検診と任

意型検診があることを理解しなければならない。対策型検診は対象集団全体の死亡率を下げることを目的として公的資金を使用した公共的な医療サービスである。一般に集団検診と呼ばれるのはこれにあたる。一方、任意型検診は個人の死亡リスクを下げることを目的として全額自己負担で行う医療機関・検診機関等が任意で提供する医療サービスである。いわゆる人間ドック型のものである。無症状の女性が子宮がん検診希望で医療機関を受診した場合には、実際は全額自己負担でよい。表4をみるとわかるように、検診先進国と言われている国々でさえ、対策型検診にHPV検査は取り入れていない。米国产婦人科学会では子宮頸がん検診ガイドラインに細胞診とHPV検査の併用を提唱している。20歳台のHPVの一時的な陽性率が高いことが懸念され、米国がん協会は30歳以上の女性に限定し細胞診とHPV併用のガイドラインを作成中である。しかし検体数やコストの問題があり、どこまでを対策型検診とするのか任意型検診とするのかはっきりしていないのが現状である。

子宮がん検診にHPV検査を導入するための課題は?

すでに評価の確立している細胞診と今後さらなる研究が求められているHPV検査を用いた検診方法では、今後取り組むべき課題は異なる。細胞診については最終的な成果を得るための精度管理と受診率対策が課題であるが、HPV検査を用いた検診は、子宮頸癌死亡率・浸潤癌罹患率をエンドポイントとした研究成果が得られるまで検診に用いることは時期尚早である。その点2003年に始まったフィンランドにおける無作為比較試験(RCT)は、浸潤癌罹患率をエンドポイントにして2015年まで長期追跡するHPV検査の精度研究である²¹⁾。HPV検査を検診に導入するにあたり実はこのような精度研究が必要なのであるが、検診におけるHPV検査に関しては、主に精密検査としてのコルポス

表4 諸外国における子宮頸がん対策型検診の実施体制（有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドラインより）

国	対象年齢	検診方法	HPV 検診	検診間隔	生涯検査件数	受診率
オーストリア	20歳以上	細胞診（従来法）	なし	1年	50回以上	不明
ベルギー	25-64歳	細胞診（従来法）	なし	3年	14回	78%
デンマーク	23-59歳	細胞診（液状検体）	なし	3年	13回	75%
フィンランド	30-60歳	細胞診（従来法）	なし	5年	7回	93%
フランス	25-64歳	細胞診（従来法）	なし	3年	14回	不明
ドイツ	20歳以上	細胞診（従来法）	なし	1年	50回以上	80%
ギリシャ	25-64歳	細胞診（従来法）	なし	3年	14回	不明
アイルランド	25-60歳	細胞診（従来法）	なし	5年	8回	不明
イタリア	25-64歳	細胞診（従来法）	なし	3年	14回	50%
ルクセンブルク	15歳以上	細胞診（従来法）	なし	1年	55回以上	不明
オランダ	30-60歳	細胞診（従来法）	なし	5年	7回	77%
ポルトガル	20-64歳	細胞診（従来法）	なし	3年	16回	不明
スペイン	25-65歳	細胞診（従来法）	なし	3年	14回	不明
スウェーデン	23-60歳	細胞診（従来法）	なし	3-5年	14回	82%
英国	25-64歳	細胞診（液状検体）	なし	3-5年	10-16回	61%
オーストラリア	18-69歳	細胞診（従来法）	なし	2年	26回	不明

表5 スウェーデンにおける子宮頸がん対策型検診への HPV 検査介入の RCT 結果（文献22を改変）

	エンドポイント：CIN3+			
	感度 (%)	相対感度 (95%CI)	陽性反応的中度 (%)	相対陽性反応的中度 (95%CI)
細胞診	74.0	1.00	25.3	1.00
HPV	96.0	1.30 (1.09-1.54)	11.1	0.44 (0.30-0.64)
細胞診+HPV	100	1.35 (1.15-1.60)	10.5	0.42 (0.28-0.61)
HPV+細胞診トリアージ	96.0	1.30 (1.09-1.54)	22.0	0.87 (0.60-1.26)

コープ診の実施数を減らすことと検診受診間隔の更なる延長を目的とした研究が行われているのが実情である。検診に HPV 検査を用いる手法には、1) 単独法、2) ハイリスク HPV 陽性者を選別し、細胞診でトリアージを行う方法、3) HPV 検査と細胞診の併用法、4) 細胞診後に細胞診異常症例（ASC-US, LSIL）のトリアージとして HPV 検査を行う方法、という4つの方法が考えられる。欧米の大規模な RCT 等では、同一研究の解析の中で、各々の検査法を単独、HPV 検査と細胞診の同時併用あるいは HPV 検査陽性者へのトリアージとして施行した場合の細胞診結果との比較から算出した精度をシミュレー

ション解析したものが最近相次いで公表されている。その中でスウェーデンの対策型検診の RCT のデータを紹介する（表5）²²⁾。1997年から2005年にかけて対策型検診に参加した32歳から38歳までの6,257人の女性を対象として CIN2 以上の病変検出をエンドポイントに、細胞診（通常法）と HPV 検査を取り入れた検診を比較した。細胞診+HPV 併用検診は細胞診単独に比べ35%感度が上昇、相対陽性的中度は0.76と有意な低下はなかったが2倍の検査数が必要であった。HPV 検診陽性者に細胞診トリアージを行い両者陽性的の場合のみ直ちに精密検査を施行し、細胞診陰性で HPV 陽性であれば1年以内に HPV

表 6 インドにおける HPV 検査の大規模 RCT 結果 (1) (文献23を改変)

	浸潤癌 RR	II 期以上 RR	死亡 RR
HPV テスト (N=34,126)	1.05 (0.77-1.43)	0.47 (0.32-0.69)	0.52 (0.33-0.83)
細胞診通常法 (N=32,058)	1.34 (0.99-1.82)	0.75 (0.51-1.10)	0.89 (0.62-1.27)
酢酸加工視診 (N=34,071)	1.30 (0.95-1.78)	1.04 (0.72-1.49)	0.86 (0.60-1.25)
コントロール (N=31,488)	1	1	1

表 7 インドにおける HPV 検査の大規模 RCT 結果 (2) (文献23を改変)

	検査陽性者数	CIN2-3 発見数	浸潤癌
HPV テスト	2812 (10.3%)	245 (0.9%)	127 (0.37%)
細胞診通常法	1787 (7.0%)	262 (1.0%)	152 (0.47%)
酢酸加工視診	3733 (13.9%)	195 (0.7%)	157 (0.46%)
コントロール			118 (0.37%)

検査を再検し持続感染で精密検査という方法が、細胞診従来法に比べ相対感度が 30% 有意に高いまま相対陽性的中度は 0.87 と有意な低下はなく検査回数の増加も 12% 増しに抑えられ効率的である結論付けた²²⁾。公的検診の精度評価としては特異度、陽性反応的中度が重要な指標となる。HPV 単独検診では、特異度、陽性反応的中度が有意に低くなるという欠点があるが、高い感度を維持しながら HPV 検査→細胞診トリアージの方法は HPV 単独検診の欠点をカバーできることが示された。しかし、これはあくまで 32 歳 - 38 歳の女性のデータであるため適応範囲を拡大するためには更なる研究が必要である。繰り返すが、HPV 検査を検診に導入できるかどうかは、子宮頸癌の死亡数や罹患数の減少に貢献するかをエンドポイントとした研究が必要なのである。

2009 年と 2010 年に世界中の検診業務従事者や疫学研究者を驚かせる HPV 検診の 2 つの研究結果が報告された^{23, 24)}。なぜならば、HPV 検査の導入の是非の判断材料となる子宮頸癌の罹患率、死亡率をエンドポイ

ントとしていたからである。1999 年 10 月、Sankaranarayanan らはインドのある地方の 52 の村を 13 の村ずつ HPV 検診 (n = 34,126), 細胞診通常法 (n = 32,058), 酢酸加工視診 (n = 34,071), 検診をしない群 (コントロール, n = 31,488) の 4 群に分ける RCT を実施した。検診は 1 回のみ、対象女性の年齢は 30 歳から 59 歳である。検診で陽性との結果を得た女性にはコルポ診と生検が施行され、子宮頸部初期病変または癌の場合には治療が施された。その後 10 年の経過をみた結果が 2009 年に発表された²³⁾。結果は、HPV 検診群のみが有意に進行子宮頸癌ならびに死亡率を減少させた (表 6) とするもので、検診リソースの少ない国では一回の HPV 検診が進行癌と死亡者数減少に寄与する可能性があるとして The New England Journal of Medicine に掲載された²³⁾。その後の反響は想像に難くない。表 7 に示されているように、この RCT では CIN2-3 発見数、浸潤癌発見数は細胞診群と差がなかった。この結果は、HPV 検診が CIN を発見する感度が高いというメリットに明らかに矛盾しているため、データの信

憑性に疑問が投げかけられた。割付けられた村にもともと罹患リスクに差があったのではないかと疑問視する研究者もあった。しかしながら費用対効果という面を重視すると発展途上国のスクリーニングプログラムの構築に重要な報告であると肯定的な意見もある。

もう一つはイタリアの対策型検診における HPV 併用検診の RCT である²⁴⁾。イタリアの対策型検診は 3 年毎の細胞診従来法での検診である。検診受診率はだいたい 50% くらいと言われる。2004 年 3 月から 12 月までに 25 歳から 60 歳の女性を 47,001 人の細胞診従来法グループと 47,369 人の HPV 検査と液状検体の細胞診併用グループに randomization した。おのおの 2 回の検診を行い、一回目の検診での浸潤癌発見数は細胞診グループで 9 人、併用群で 7 人であり有意差はなかったが、二回目の検診時には細胞診グループから 9 人の浸潤癌が発見されたのに対し、併用群からの浸潤癌発見はなかった ($p = 0.004$)。HPV 検査を併用することで CIN2-3 を早期にみつけることができ浸潤癌の予防には細胞診従来法より効果的であると結論付けている²⁴⁾。また、著者らは HPV 併用により若年女性で自然消退する CIN2 の過剰診断をもたらす不利益があることも明記している。メリットとデメリットを勘案し、今後、イタリアの国としての対策型検診の行方が注目される。

子宮頸癌検診に HPV 検査を加えることの現時点でのメリットと問題点

本邦のデータが少なく欧米の HPV 研究からのレビューとなる。メリットとして、感度が高いためより多くの CIN2 以上の病変を検出でき、特に腺系異常に対して見逃しが少なくなる可能性がある。細胞診（液状検体）と HPV が両者陰性なら検診間隔の延長が可能になり費用対効果を改善できる可能性がある。受診率が飛躍的に向上した場合の細胞診標本スクリーニングの負担が減るかもしれない。自己採取の精度が細胞診より良好と考えられるため未受診者の掘り起こしにつながる

可能性もある。

デメリットとして、特異度が低いため多くの偽陽性者が出て精密検査受診者が増えることが予想される。これは公的検診の場合の最大の弱点となる。自然消退が期待される CIN1-2 が多く発見され、特に若年者にとって過剰診断・過剰治療に結びつくリスクがある。細胞診の精度が高ければ CIN3 以上の病変検出での優位性がなくなる。併用検診ではコスト高、検査数も増加するため公共政策のコスト配分にも影響が出ると予測される。HPV 検査の検診への導入といっても方法は多種多様であり最適なトリアージの手法が定まっていない。

ま と め

予防ワクチンの登場＝子宮頸癌撲滅、と考えるのはあまりに短絡的である。子宮頸癌の撲滅のために解決すべきあるいは研究すべき課題が多い。一方、子宮頸癌をいかになくすかについて地道に追求している研究者は多く、質の高い論文も多数出されている。特に若い産婦人科医師は、子宮頸癌の現状を理解し、論文を読み、子宮頸癌の持つ問題点を常に意識することが大切である。

文 献

- 1) Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. Proc Natl Acad Sci USA 1983; 80: 3812-3815.
- 2) Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, Chiacchierini LM, Jansen KU. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. N Engl J Med 2002; 347: 1645-1651.
- 3) Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, Zahaf T, Innis B, Naud P, De Carvalho NS, Roteli-Martins CM, Teixeira J, Blatter MM, Korn AP, Quint W, Dubin G. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young

- women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757-1765.
- 4) Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, Wheeler CM, Koutsky LA, Malm C, Lehtinen M, Skjeldestad FE, Olsson SE, Steinwall M, Brown DR, Kurman RJ, Ronnett BM, Stoler MH, Ferenczy A, Harper DM, Tamms GM, Yu J, Lupinacci L, Railkar R, Taddeo FJ, Jansen KU, Esser MT, Sings HL, Saah AJ, Barr E. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 271-278.
 - 5) 二神真行, 横山良仁, 樋口 毅, 水沼英樹. 30歳未満の子宮がん検診. 産婦人科治療 2007; 95: 254-259.
 - 6) Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 930-934.
 - 7) Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz M, de Sanjose S, Hammouda D, Shah KV, Meijer CJ. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111: 278-285.
 - 8) 川名 尚. 子宮頸部の悪性腫瘍: 子宮頸癌の概説 IV 発生因子・機序 新女性医学大系 中山書店 2000; 34: 35-58.
 - 9) Brown DR, Shew ML, Qadadri B, Neptune N, Vargas M, Tu W, Juliar BE, Breen TE, Fortenberry JD. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis* 2005; 191: 182-192.
 - 10) Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, Markowitz LE. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007; 297: 813-819.
 - 11) Schiffman M. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 14-19.
 - 12) Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Castellsague X, Teixeira JC, Skinner SR, Hedrick J, Jaisamrarn U, Limson G, Garland S, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, Jenkins D, Hardt K, Zahaf T, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; 374: 301-314.
 - 13) Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, Ault K, Clavel C, Luna J, Myers E, Hood S, Bautista O, Bryan J, Taddeo FJ, Esser MT, Vuocolo S, Haupt RM, Barr E, Saah A. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 373: 1949-1957.
 - 14) 吉川裕之. 子宮頸癌予防ワクチンの世界における現状と日本の問題点. 癌と化学療法 2010; 37: 971-975.
 - 15) Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, Taketani Y, Yoshikawa H. Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer* 2006; 119: 2713-2715.
 - 16) Franceschi S, Cuzick J, Herrero R, Dillner J, Wheeler CM. EUROGIN 2008 roadmap on cervical cancer prevention. *Int J Cancer* 2009; 125: 2246-2255.
 - 17) Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, Macones G, Gonzalez P, Befano B, Hildesheim A, Rodriguez AC, Solomon D, Herrero R, Schiffman M. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. 2010; *BMJ* 340: c712. doi: 10.1136/bmj.c712.
 - 18) Gajdová M, Jakubovsky J, Válek J. Delayed effects of neonatal exposure to Tween 80 on female reproductive organs in rats. *Food Chem Toxicol* 1993; 31: 183-190.
 - 19) 樋浦明夫. ウニ受精膜に対する Tween 80 の影響. 醫學と生物學 2003; 146: 57-60.
 - 20) Brotherton JM, Gold MS, Kemp AS, McIntyre PB, Burgess MA, Campbell-Lloyd S; New South Wales Health HPV Adverse Events Panel. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *CMAJ* 2008; 179: 525-533.

- 21) Anttila A, Hakama M, Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P. Alternative technologies in cervical cancer screening: a randomised evaluation trial. *BMC Public Health* 2006; 6: 252.
- 22) Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, Rådberg T, Strander B, Forslund O, Hansson BG, Hagmar B, Johansson B, Rylander E, Dillner J. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 88-99.
- 23) Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, Hingmire S, Malvi SG, Thorat R, Kothari A, Chinoy R, Kelkar R, Kane S, Desai S, Keskar VR, Rajeshwarkar R, Panse N, Dinshaw KA. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009; 360: 1385-1394.
- 24) Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Ghiringhello B, Girlando S, Gillio-Tos A, De Marco L, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Schincaglia P, Zorzi M, Zappa M, Segnan N, Cuzick J. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 249-257.
-