

子宮頸がん予防 ～撲滅に向かって～

横浜市立大学附属病院
化学療法センター長・産婦人科
宮城悦子



| | 子宮頸がん | 子宮体がん |
|-------------|-------------------|-----------|
| 自覚症状 | 初期は無症状 | 不正性器出血 |
| 明らかになっている原因 | ヒトパピローマウイルス | 女性ホルモン |
| 年齢のピーク | 30～40代 (20代急増) | 50代 |
| 早期発見のポイント | 検診 | 不正性器出血で受診 |

子宮頸がんを撲滅するには……

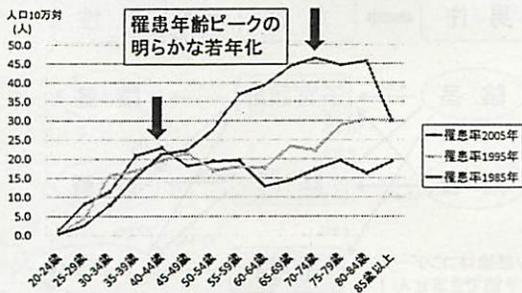
HPVワクチン接種率と頸がん検診 受診率向上の両立

世界の先進各国では、国の施策としてすでに
実現に向かっている。



どうしたら日本で実現できるのか、
本日まで参加の皆様と考えていきたいと思ひます。

日本人女性の子宮頸がん(浸潤がん)罹患率
(1985年から10年ごとの比較)



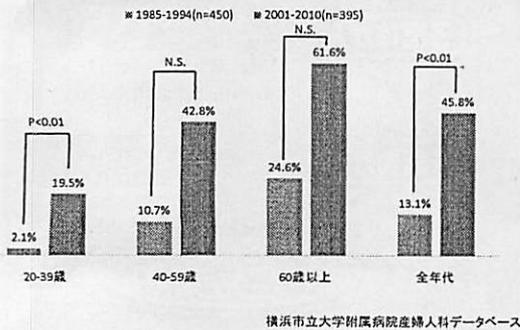
(国立がん研究センターがん対策情報センターHPより 横浜市大医学部4年 嘉村 実裕子作図)

日本人女性の子宮頸がん死亡率上昇
(20～59歳 1985年からの推移)



(国立がん研究センターがん対策情報センターHPより 横浜市大医学部 嘉村 実裕子作図)

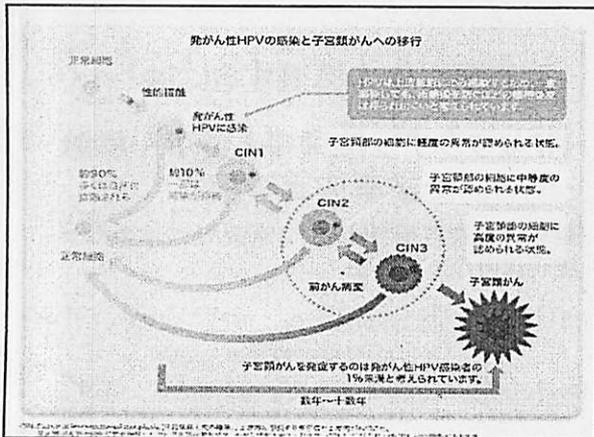
横浜市立大学産婦人科子宮頸がん症例(0期を除く)における進行がん(Ⅲ・Ⅳ期)の割合の増加



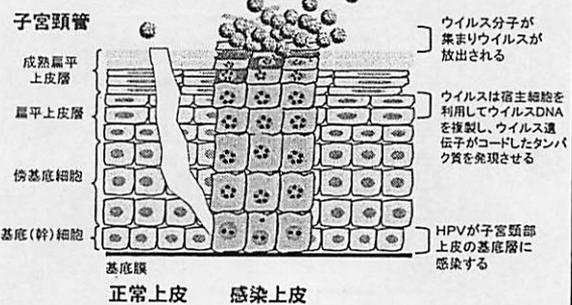
どうして日本の若い女性に子宮頸がんが増えているのか？

その理由は...

- ヒトパピローマウイルス (HPV) の感染機会の増加 (→しかし、先進国は同じ)
- 多くの若い女性が、子宮頸がん検診を受けていない (→こちらが最大の要因)。子宮温存手術が可能な早期がんや前がん状態を発見できる予防効果があることが知られていない。
- 若い女性の頸がんの方が進行が早い可能性も！



子宮頸部内におけるHPVのライフサイクル

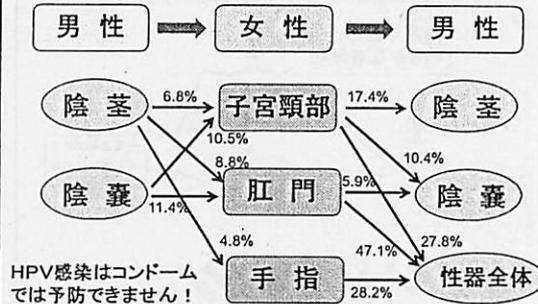


発癌性HPVは全ての年代で検出されますが特に若い女性で検出率が高くなっています



男女間におけるHPVの感染様式

日産婦人会報平成22年7月1日号より(出典はbrenda YH et al; EID 2008;14, 888)



HPV感染のリスク

- HPV感染は非常にありふれたことである。
 - 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46%である(初交の3年後)。
 - 最大80%の女性が生涯のうち一度はHPVに感染する。
 - 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。
- ⇒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。

1. Coates S, et al. Br J Obstet Gynaecol 2002; 109:96-10; 2. Schiffman M, et al. J Natl Cancer Inst 2003; 31:14-19; 3. Schiffman PH, et al. GCM 2003; 168:421-425; 4. Donna EF, et al. JAMA 2007; 297:813-819; 5. Brown DR, et al. J Infect Dis 2005; 191:182-192; 6. Koutsky L, et al. Am J Med 1997; 102:3-6; 7. Bosch FX, et al. J Natl Cancer Inst Monogr 2002; 31:3-12; 8. Castle PE, et al. J Infect Dis 2005; 191:1808-1816.

子宮頸がんの 早期発見～治療

細胞診検査

従来から行われている
標準検査法

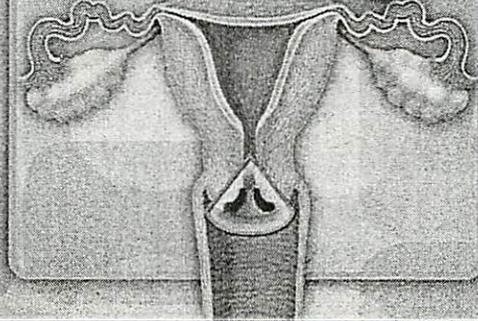


○細胞診はがんを疑うような異常な細胞の有無を調べる。

○現在はハイリスクHPV感染の有無を検査することも可能(自費、一部保険)

スライド提供: 高山須美子先生

子宮頸がん 円錐切除術



子宮がん 広汎子宮全摘術



子宮がん 広汎子宮全摘出の後遺症

排尿障害・便秘 排尿訓練・薬

足のむくみ 足を高く上げて寝る

マッサージ・薬

めまい・ほてり・頭痛など ホルモン補充

リンパ浮腫の問題点

- 機能: 歩行の制限
- 形態: 四肢の左右差による衣服の制限
- その他: 皮膚の角化(象皮病)、繰り返す蜂窩織炎、リンパ管炎、潰瘍形成、発熱、リンパ漏



リンパ浮腫は、顕性化する前からの、マッサージ、ストッキングなどでの予防が重要

子宮頸がんの治療

| 0期 | Ⅰ期 | Ⅱ期 | Ⅲ期 | Ⅳ期 |
|------|----------|----|------|----|
| | a1 | a1 | | |
| | 1 | 2 | 1 | 2 |
| 温存手術 | 摘出手術 | | | |
| | 放射線療法 | | | |
| | 放射線+化学療法 | | | |
| | | | 化学療法 | |

子宮頸がん放射線治療の副作用

急性期反応

吐き気・下痢 など

晩期反応

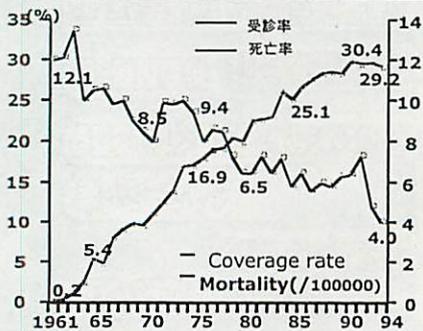
直腸炎、ぼうこう炎、小腸炎 (血便) (血尿) (腸閉そく)

10-20人
1人

子宮頸がん検診の問題点

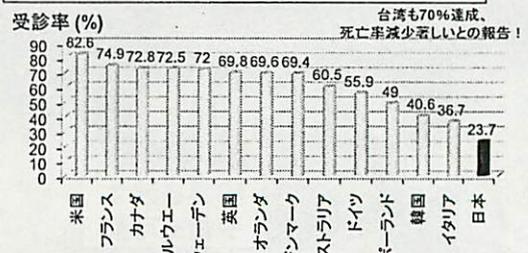
- ◆ アンケート調査でも約7割の女性が未受診の惨状!
 - ◆ 20歳台の受診率が特に低い。
 - ◆ 正確な受診率の把握にも問題あり。
- (公費検診, 職域健診, 保険診療, その他の自費診療)

宮城県における、検診受診率増加による頸がん死亡率減少効果



Sato S, Konno R, Yajima A et al. Acta Cytol 1997

先進各国の子宮がん検診受診率 ~日本の子宮頸がん予防の最大の問題は 検診受診率の低さ~



(OECD Health Working Paper No. 29, 2007)

5年間は継続の方向らしいよ！

私たちはラッキー！でもこれって、今年だけのばらまき？

乳がん・子宮頸がん
検診無料クーポン券つき

2009年より全国の市町村で検診無料クーポン券配布。
子宮頸がんは20歳、25歳、30歳、35歳、40歳に配布。

子宮頸がん検診無料クーポン券の効果

(日本対がん協会調べ)

2008年度と2009年度の伸び率の比較
1.1倍→1.8倍
(初回に限れば1.0→3.7倍)
20歳受診数 9.6倍
25歳受診数 4.5倍
しかし、使用率は約2割・・・

↓

最低でも5年間の継続を！
しかし、5年毎無料の認識の懸念も！

子宮頸がん 予防ワクチン (HPVワクチン)

現在の日本のワクチン接種システムの概要 - 勧奨ワクチンは限られている -

| [分類] | [ワクチン] | [対象] |
|-------------|---------------------------------------|--------|
| 予防接種法 | ジフテリア | 小児 |
| | 百日咳 | 小児 |
| | ポリオ | 小児 |
| 定期接種ワクチン(Ⅰ) | MR (はしか + 風疹) | 小児 |
| | はしか | 小児 |
| | 風疹 | 小児 |
| | 日本脳炎 | 小児 |
| 定期接種ワクチン(Ⅱ) | 破傷風 | 小児 |
| | インフルエンザ | >65歳 |
| 任意接種ワクチン | B型肝炎、水痘、A型肝炎、肺炎球菌、Hib、流行性耳下腺炎、HPVワクチン | 希望者 |

参考: 予防接種の手引き

平成21年10月16日
社団法人 日本産科婦人科学会
社団法人 日本小児科学会
特定非営利活動法人 日本婦人科腫瘍学会

ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン接種の普及に関するステートメント

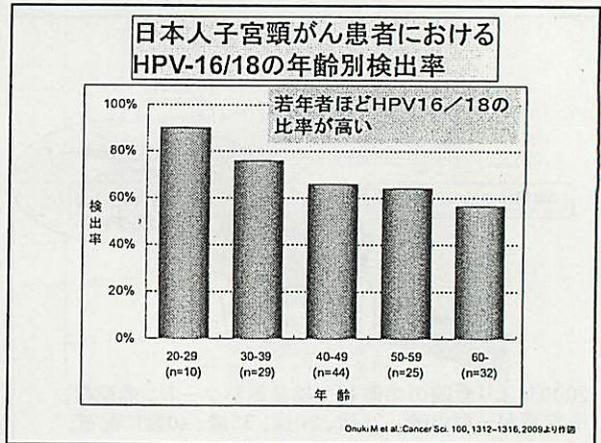
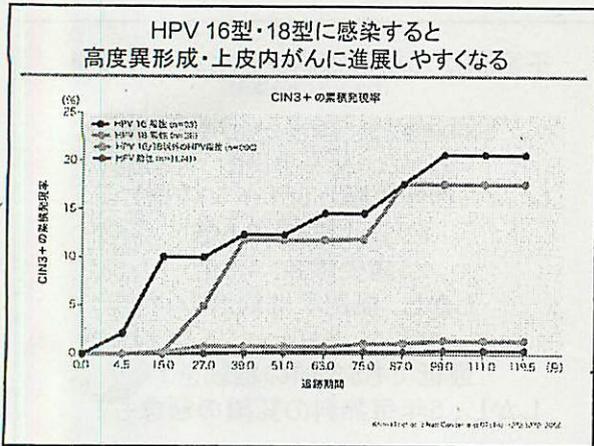
- HPV ワクチン接種が広範に行われることにより、将来、わが国における子宮頸がんの発生を約70%減少させることが期待できる。このことはわが国の女性とその家庭に幸福をもたらすだけでなく、子宮頸がん治療に要する医療費を大幅に抑制することにつながる。
- 11～14歳の女子に対して優先的にHPVワクチンを接種することを強く推奨する。なお、接種の費用については公的負担とすべきである。
- 11～14歳でワクチン接種を受けることができなかった15歳～45歳の女性に対してもHPVワクチンの接種を推奨する。本接種についても何らかの公的支援が望まれる。
- 現行のHPV ワクチン接種を行っても、子宮頸がんの発生をすべて予防できるわけではない。したがって、子宮頸がん検診は今後もきわめて重要であり、検診受診率の向上を目指した啓発が必要である。また、ワクチン接種者のフォローアップ体制が構築されることが望ましい。

20-25歳2価HPVワクチン国内臨床対象者の試験組入れ時におけるDNA陽性率

| | HPV (n=519) | HAV (n=521) | Total (n=1040) |
|----------------------|----------------|----------------|-------------------|
| HPV-16 and HPV-18 陰性 | 91.5% | 88.7% | 90.1% |
| HPV-16 陽性 | 6.2% | 6.9% | 6.5% |
| HPV-18 陽性 | 3.3% | 4.8% | 4.0% |
| HPV-16、HPV-18どちらか陽性 | 8.5% | 11.3% | 9.9% |
| HPV-16、HPV-18 両方陽性 | 1.0% | 0.4% | 0.7% |

% = DNA測定が可能であった集団における割合
陰性 = HPV DNA陰性 (PCR法による)、陽性 = HPV DNA陽性 (PCR法による)
Komuro R et al. IJGCS 2009; 19: 905-911

ワクチン接種前のHPV検査は必須ではない。集団としては不要。



子宮頸がん予防ワクチン

- HPVに似たタンパク質の殻をもつワクチン 感染力は全くなし
- 本物の感染性HPV 100種類のうち約15種類に 発がん性

1. Stanley M. *Vaccine*. 2006;24(suppl 1):S16-S22. 2. Batisia FD, Neuberger MS. *EMBO J*. 2000;19:513-520. 3. Tyring SK. *Curr Ther Res*. 2000;61:584-596. 4. Roden RB, Hubbert NL, Kimbauer R, et al. *J Virol*. 1996;70:3289-3301. 5. Chen XS, Garcea RL, Goldberg I, et al. *Mol Cell*. 2000;5:557-567.

HPV ワクチンが作用する機序

ワクチンが免疫細胞に働きかけて抗体を作る

抗体のついたHPVは免疫細胞に食べられ死滅

本物のHPVは感染できない

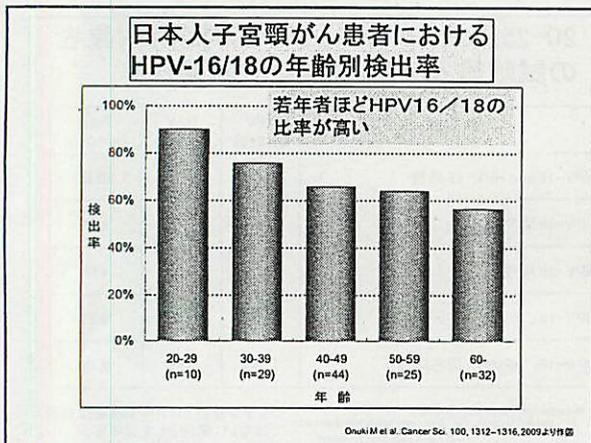
抗体が本物のHPVの表面につく

Phagocyte eliminates virus

Antibody prevents HPV infection

Antibodies bind to virus

1. Stanley M. *Vaccine*. 2006;24(suppl 1):S16-S22. 2. Batisia FD, Neuberger MS. *EMBO J*. 2000;19:513-520. 3. Tyring SK. *Curr Ther Res*. 2000;61:584-596. 4. Roden RB, Hubbert NL, Kimbauer R, et al. *J Virol*. 1996;70:3289-3301. 5. Chen XS, Garcea RL, Goldberg I, et al. *Mol Cell*. 2000;5:557-567.



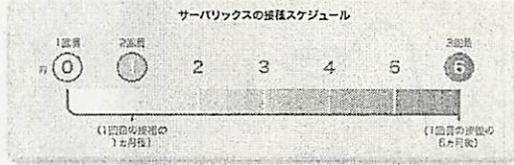
2種類の子宮頸癌予防ワクチン

| サーベックス(グラクソ・スミスクライン) | ガーダシル(バイリン・ボehringer) |
|---|--|
| ● 1接種分の用量: 0.5ml | ● 1接種分の用量: 0.5ml |
| ● アジュバント(免疫増強剤): AS04 [GSK製自開発] AI(OH)3 MPL | ● アジュバント(免疫増強剤): アルミニウム水酸化物 |
| ● 2価ワクチン: L1-HPV16 20µg, L1-HPV18 20µg | ● 4価ワクチン: L1-HPV16 20µg, L1-HPV18 20µg, L1-HPV31 20µg, L1-HPV45 20µg |
| ● 蛋白質発現系: バクテリオファージによる発現 | ● 蛋白質発現系: 酵母 |
| ● 接種スケジュール: 0, 1, 6ヶ月 | ● 接種スケジュール: 0, 2, 6ヶ月 |

世界100カ国以上で承認

(2価ワクチン)

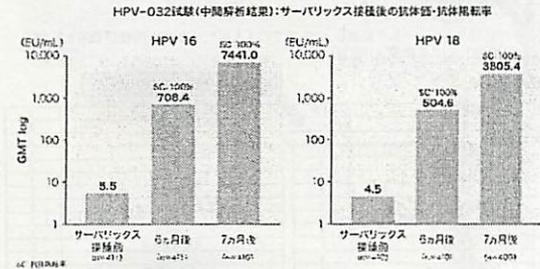
サーバリックスの接種スケジュール



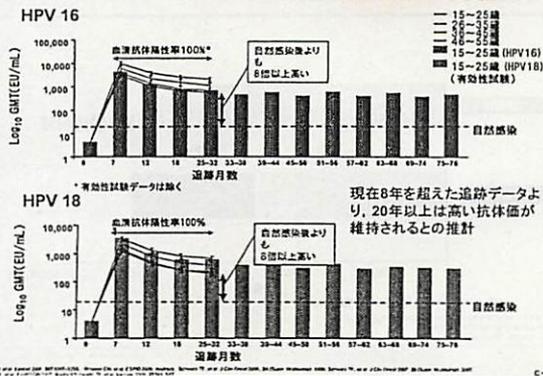
【用法・用量】本剤は10歳以上の女性に、各回、1回0.5mLを0、1、6ヵ月後接種し、上記の上気呼吸器感染を予防する。

利き腕ではない側より左右交互に接種して下さい (筋注)

サーバリックスを3回接種することで十分な抗体価が得られる



2価HPVワクチン: 15歳以上の女性における免疫原性



HPV 16型・18型に起因する 中等度異形成～上皮内がん以上の病変の予防効果

| 評価対象者 | HPV 16/18 DNA | HPV 16/18 抗体 | 有効性 (96.1%信頼区間) | p値 |
|-------|---------------|--------------|-----------------|----|
| | 評価対象者 | - | | |

| 頸部上皮内 病変グレード | 発生例数/観察例数 | | 有効性 (96.1%信頼区間) | p値 |
|---------------------|-----------|----------|-------------------|---------|
| | サーバリックス | 対照群 | | |
| CIN2+ (中等度異形成) | 1/5,449 | 63/5,436 | 98.4% (90.4~100%) | <0.0001 |
| CIN3+ (高度異形成・上皮内がん) | 0/5,449 | 13/5,436 | 100% (64.7~100%) | <0.0001 |

すべての発がん性HPVに起因する 中等度異形成～上皮内がん以上の病変の予防効果

| 頸部上皮内 病変グレード | 発生例数/観察例数 | | 有効性 (96.1%信頼区間) | p値 |
|---------------------|-----------|-----------|-------------------|---------|
| | サーバリックス | 対照群 | | |
| CIN2+ (中等度異形成) | 33/5,449 | 110/5,436 | 70.2% (54.7~80.9) | <0.0001 |
| CIN3+ (高度異形成・上皮内がん) | 3/5,449 | 23/5,436 | 87.0% (54.9~97.7) | <0.0001 |

安全性(国内臨床試験;小児+成人)

| 評価項目 | 平常接種後7日間に症状調査日記に記録のある症例 | |
|---------|-------------------------|------------|
| | 発現例数 | 発現率 |
| 局所の特定症状 | 疼痛 | 612例 99.0% |
| | 発赤 | 540例 88.2% |
| | 腫脹 | 482例 78.8% |
| | 紅腫 | 612例 - |
| 全身の特定症状 | 疲労 | 353例 57.7% |
| | 頭痛 | 277例 45.3% |
| | 頭痛 | 232例 37.9% |
| | 青斑症状* | 151例 24.7% |
| | 関節痛 | 124例 20.3% |
| | 発疹 | 35例 5.7% |
| | 発熱 | 34例 5.6% |
| 蕁麻疹 | 16例 2.6% | |

HPVワクチン接種後の失神症例について

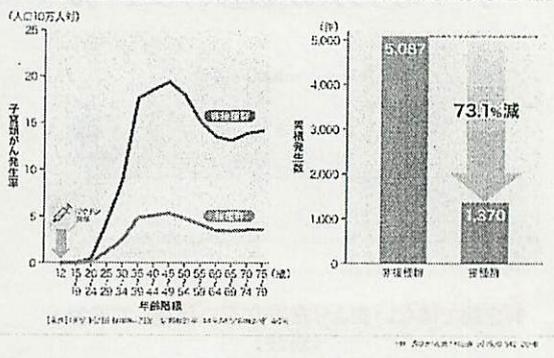
- 販売開始以降の副反応報告状況(平成21年12月~平成22年10月)
- ☆副作用報告例数:81例 →うち、『失神』の報告は11件
- ☆企業出荷数量:601,962本
- ☆推定接種者数:40万人※
- (※接種スケジュールを勘案し、これまでの1人あたりの平均接種回数を1.5回と仮定して出荷数量より推計した数)

●副反応例詳細

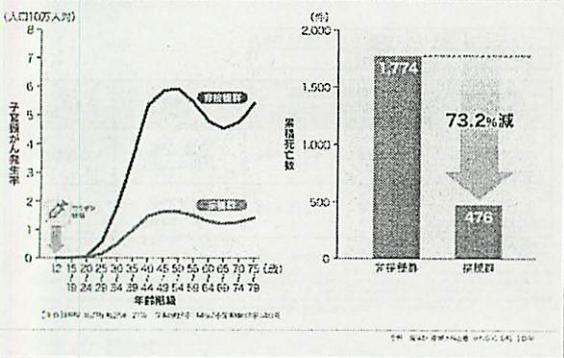
| 副反応名 | 件数 | 副反応名 | 件数 |
|-------------|----|--------------|-----|
| 発熱 | 11 | 不潔子宮出血 | 3 |
| 失神 | 11 | 頭痛 | 3 |
| 嘔吐 | 10 | 冷汗 | 3 |
| 注射部位疼痛 | 9 | 嘔吐 | 3 |
| 浮腫 | 7 | 喘息 | 3 |
| 浮腫性の強い | 6 | 血圧低下 | 3 |
| 眩暈 | 6 | 性交痛 | 2 |
| 悪心 | 5 | アナフィラキシーショック | 2 |
| 発熱 | 5 | 気胸 | 2 |
| 頭痛 | 5 | シモン | 2 |
| 浮腫 | 5 | 注射部位紅腫 | 2 |
| 神経痛 | 5 | 貧血 | 2 |
| 筋力低下 | 4 | 全身性発疹 | 2 |
| 下痢 | 4 | 口唇乾燥 | 2 |
| アナフィラキシー様反応 | 4 | 接種直後の吐瀉 | 2 |
| 総数 | 3 | その他各1件の報告 | 51 |
| | | 合計 | 189 |

失神の報告は11件ありました

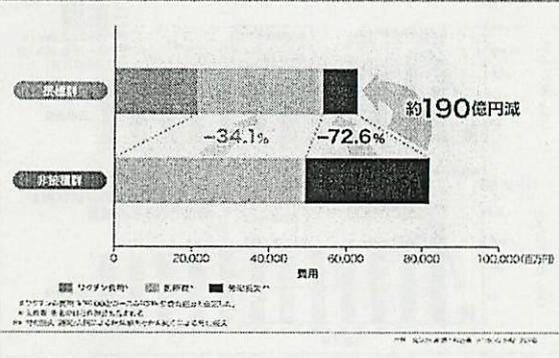
12歳女児に対して子宮頸がんワクチンを接種した場合、子宮頸がんの発生数を約4,000件(73.1%)減らす。



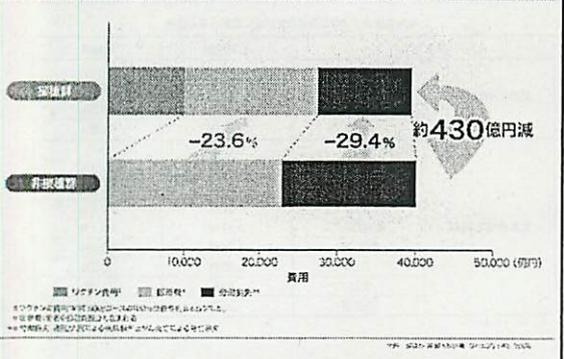
12歳女児に対して子宮頸がんワクチンを接種した場合、子宮頸がんによる死亡数を約1,200名(73.2%)減らす。



12歳女児全員に対して子宮頸がんワクチンを接種した場合、社会的損失を190億円抑制する。



10歳から45歳の女性全員に対して子宮頸がんワクチンを接種した場合、社会的損失を430億円抑制する。



世界におけるHPVワクチンの優先・推奨接種年齢状況

| 国 | Age | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 |
|---------------------------------|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| USA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Greece | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Canada ¹⁾ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Australia | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| France | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Switzerland ²⁾ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Poland ³⁾ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Belgium ⁴⁾ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Austria ⁵⁾ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| UK, New Zealand | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Luxembourg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Germany ⁶⁾ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sweden | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Norway ⁷⁾ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Netherlands ⁸⁾ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Denmark ⁹⁾ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Spain ¹⁰⁾ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Italy ¹¹⁾ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Romania | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Portugal | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Abu Dhabi | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ireland ¹²⁾ , Mexico | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Panama | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

本邦でのHPVワクチン公費接種への道程(1)

- 2009年10月: 2価HPVワクチンが日本で承認。
- 2009年12月: 2価HPVワクチンが日本で発売。
直後、新潟県魚沼市の大平市長が、全国で初めて子宮がん癌予防ワクチンに対する全額公費助成を表明。
- 2010年3月: 厚労省厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会が、ワクチンギャップ解消を目指す抜本改革論議スタート。
- 2010年5月: 山梨県全体での子宮頸がん予防ワクチン公費助成が表明。
- 2010年6月: 栃木県大田原市で小6女児347人に対し、全国で初めて子宮頸がん予防ワクチン集団接種。
- 2010年7月: 各党が子宮頸がん予防ワクチン接種の公費助成を参院選公約とする。

本邦でのHPVワクチン公費接種への道程(2)

- 2010年10月: 財務省が平成22年度補正予算案にHPVワクチンの無料接種を年内開始費用を計上する方針を表明。HPVワクチン・インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン・小児用肺炎球菌ワクチンの無料接種にむけた関連経費1,085億円、補正予算案に計上。(2010年10月までに公費助成を表明した自治体は約300に上る)
- 2010年11月: 厚労省より「平成22年度子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進臨時特例交付金の交付」について、各都道府県知事に通知。
- 2010年12月: 全国自治体担当者会議実施。都道府県に基金を設置して市町村が行う接種事業費の2分の1を国が負担、2011年度末までワクチン3種類に対する公費助成を行う方針 (HPVワクチン公費接種の対象者は標準的には中学1年生から高校1年生までの4学年であるが、小学校6年生を対象に公費接種を開始している自治体では、小6から中3まで4学年が対象)

本邦でのHPVワクチン公費接種への道程(3)

- 2011年3月: HPVワクチン供給不足発表。
同月に厚労省よりワクチン接種緊急促進事業実施要領の一部改定発表。
ワクチンの供給不足により平成22年度において接種が受けられなかった高校1年生に該当する年齢の女子は、高校2年生となる23年度(17歳となる日の属する年度)においても接種を受けることができる。
2011年3月11日: 東日本大震災
2011年9月? 4価ワクチン発売予定
- 2012年度以降: HPVワクチン公費接種の方針はまだ示されていない
(中学1年生の定期接種化?)。

本邦での子宮頸がん予防のハードル

- 多くの女性がHPVと子宮頸がんの関連性を知らず、多くの女性が頸がん検診を受けていない。
 - 厚生労働省と財務省(高額なワクチンに対する公費助成、定期接種化)、文部科学省(性教育というより健康教育)の今後の動き
 - ワクチン公費助成を行えない自治体があれば、新たな地域格差の問題も。
 - ワクチンの予防効果は70%(100%には検診が不可欠)→継続的な啓発の重要性。
- 一般の女性に、ワクチン接種の効果と検診の両者の重要性について正しく理解いただくには?

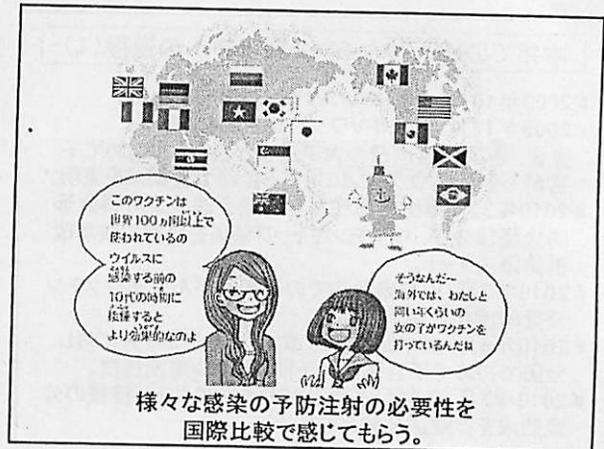
子宮頸がん予防の教育、啓発について

~どのように、子供や親に情報を伝えるか~

小学生へ(高学年はHPVワクチン接種対象者となる)子宮頸がん予防をどのように伝えるか?

子宮とは、みんながここで育った、お母さんのおなかにある大切な場所

命の大切さの教育のなかで、子宮のことを知ってほしい!



これからの人生を豊かに生きていくために、
様々な教育を受ける中高生へ
(健康についての主体的な理解の中で)

- 健康教育の中で、予防できる病気がある
ことの例→タバコの害や子宮頸がんにつ
いて、しっかり学校で教えていただきた
い。→ぜひ、学期末試験のヤマへ
- ウイルス、免疫、がんなどの科学教育とし
ても、興味を持つように。
- セックスと関連がある病気としては、知ら
ないことの怖さやいわゆるSTDとHPV感
染の違いをしっかりと教えていただきたい。

<http://kanagawacc.jp/>
神奈川県子宮頸がん予防 宮城悦子
で検索できます

平成23年度 厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業
(H23-がん臨床-一般-001)

地方自治体および地域コミュニティー単位の
がん予防対策が若年女性の意識と行動に及ぼす
効果の実効性の検証
(研究代表者 宮城 悦子)

横浜・神奈川頸がん予防プロジェクト
横浜が、神奈川が、日本の子宮頸がん
予防を変える
～私たちが考え行動します～

平成23年度 厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業(H23-がん臨床-一般-001)

地方自治体および地域コミュニティー単位の
子宮頸がん予防対策が若年女性の意識と行動
に及ぼす効果の実効性の検証
(研究代表者 宮城 悦子)

どうして、これまでの日本の子宮頸がん予防対策
には実効性が伴わなかったのか???

- 2012年 1月14日(土) 女子大生頸がん予防啓発団体「リボ
ムーブメント」とのコラボレーションによる市民公開講座予定
- 2012年 2月11日 (土) 公開成果報告会予定
いずれもJR新杉田駅前 杉田劇場にて予定 HPで広報予定

ま と め

- 分子生物学、遺伝子工学の進歩により、人類は
新たな子宮頸がん予防の時代に入りました。
- この国の女性が子宮頸がんで大切な子宮や命
を失わないために、一般市民の皆様、医療従事
者、研究者、行政関係者などが一丸となって本
邦の検診システム改善に動くべき時です。
- ワクチンと検診を両立させた理想的な子宮頸が
んの予防には、思春期から成人に至るまでの
継続的な啓発が極めて重要です。
本日、この会場にお集まりの皆様からの
力強い動きをお願い申し上げます。