



2013年1月9日放送

「パピローマウイルスと子宮頸がん」

東邦大学大橋病院 産科婦人科教授
久布白 兼行

はじめに

子宮頸がんは、がん検診の普及によって、その死亡率減少効果が国内外で示されているがんです。世界的に、また日本においてもがん検診が普及したことによって、1990年代後半から2000年にかけて子宮頸がんの患者さんは減少してきました。しかし、2000年頃から日本においては、その減少傾向がとまりとくに若年患者は増加に転じています。

一方、子宮頸がんの発症にはヒトパピローマウイルス（Human papillomavirus: 略してHPVと呼びます）が深く関与することが知られています。このことから、子宮頸がんのスクリーニングや検査でHPV検査が有用であることが示されています。また近年HPVの感染を予防するワクチンは接種され、子宮頸がんの発症を一次予防することが可能になってきました。

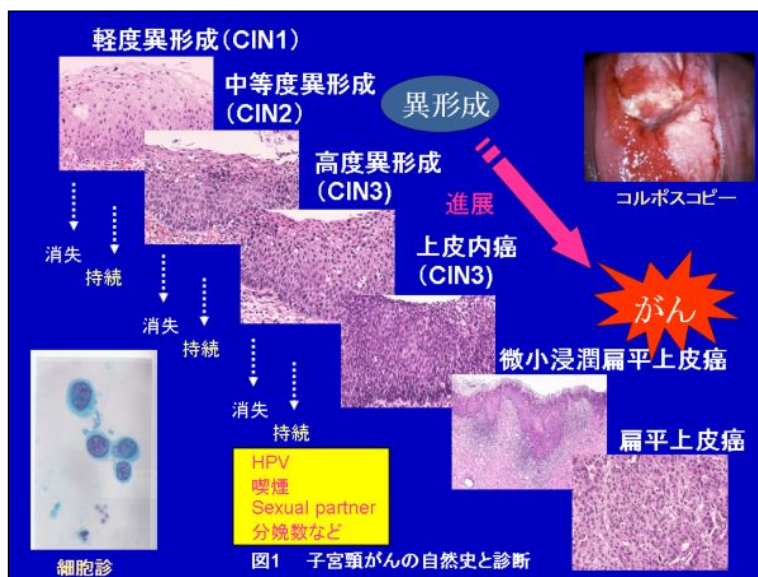
そこで本日は、子宮頸癌の成り立ち、HPV検査、そしてHPVワクチンを中心に述べたいと思います。

子宮頸がんの自然史—異形成から発がんへ—

子宮頸がんは扁平上皮系病変、腺系病変ともに異形成とよばれる前癌病変があり、異形成から浸潤癌に向けて進行していきます。扁平上皮病変は軽度異形成から中等度異形成、高度異形成、上皮内がん、微小浸潤扁平上皮がん、浸潤がんとその自然史が明らかになっています（図1）。そして子宮頸部扁平上皮がんの発がん過程にはおもにヒトパピローマウイルス（HPV）の持続感染が関与すること、加えて喫煙、分娩数、sexual partnerの数などが関与することが報告されています。一方で子宮頸部異形成は自然消退する症例があることも知られています。

HPV感染は多くの場合、HPV感染者との性交渉により生ずるもので、HPVの感染

率はおおよそ 10~30%と報告されています。しかしながら、HPVに感染した症例では、治療しなくても半数以上の症例では自然に消失します。一方で HPV 感染が持続した一部の症例が 5~10 年を経て上皮内がん、子宮頸がんへ進展すると考えられています。Ostor のレビューによると、軽度異形成) や中等度異形成と診断された症例に関して、各



病変の消退 (regression)、存続 (persistent)、進展 (progression) の頻度は、軽度異形成では 57%、32%、11%、また中等度異形成では 43%、35%、22%と報告されています。

HPV とは

HPV は DNA ウィルスであり、ヒトに感染する型は 100 種類以上が特定されています。これらのうち、約 15 種類が子宮頸がんを引き起こす可能性があり、発がん性あるいは高リスク型 HPV と呼ばれています。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ます。この HPV は、歴史的にはハラルト・ツア・ハウゼン博士が 1983 年に子宮頸がん組織から HPV 16 型および 18 型を分離したことにはじまり、この「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 2008 年ノーベル生理学・医学賞を受賞されています。そして、HPV 予防ワクチンの開発へと研究の道が拓かれました。

子宮頸がん検診と HPV 検査

(1) 細胞診

子宮頸がんの一次検診・スクリーニングは細胞診で行われています。子宮腔部・頸管から擦過して細胞を採取し顕微鏡で異型細胞やがん細胞の有無などを調べます。子宮頸部細胞診の方法として専ら直接塗抹法で行われています。

直接塗抹法による細胞診はその精度は十分であるとは言い難いことが国内外で報告されたことから、液状化検体細胞診 (Liquid-based cytology ; LBC 法) と呼ばれる方法が導入されています。LBC 法は一度細胞を採取すれば保存液バイヤル中の細胞浮遊液から DNA を抽出して HPV 検査を実施できるといった利点を有しています。

(2) コルポスコピー診と組織診

コルポスコピー診は細胞診で異常と判定された症例を対象に、精密検査として病変の程度や拡がりを調べる検査です。

コルポスコピーで異常所見が観察された場合、その部位から生検をとることから、コルポスコピー下狙い組織診と呼ばれます。

(3) HPV 検査

HPV 検査には、おおきく分けてハイリスク HPV 一括検査と、HPV 型別検査があります。ハイリスク HPV 一括検査は、約 13 種類のハイリスク HPV の有無を調べるものであり、一方 HPV 型別検査はどの HPV が陽性の場合にどの HPV のタイプであるか調べるものです。現在我が国において HPV 検査に関する保険適用に関して、ハイリスク HPV 一括検査は子宮頸部細胞診の判定結果が ASC-US（意義不明軽度扁平上皮異形成細胞）症例、また組織診で軽度・中等度異形成と診断された症例では 13 種類のハイリスク HPV 型別検査が保険適用になっています。

子宮頸部細胞診異常と HPV 検査の取り扱い—ASCCP のガイドライン—

つぎに実際に HPV 検査が子宮頸癌のスクリーニングでどのように運用されるかを述べます。

子宮頸がんスクリーニングについて、2012 年 3 月、アメリカコルポスコピー子宮頸部病理学会（ASCCP）、アメリカ病理学会（ASCP）が子宮頸がんスクリーニングに関する新しい勧告を公表しています。この勧告では、（1）細胞診スクリーニングに最適な間隔（2）30 歳以上の女性のスクリーニング方法（3）細胞診と HPV 検査の結果が不一致の場合（4）スクリーニングを実施しない時期（5）HPV ワクチンが将来のスクリーニングに与える影響（6）分子スクリーニングの有用性を検討した結果がまとめられました。

このガイドラインでは、細胞診の結果に基づいて HPV 検査を併用して、細胞診と HPV 検査の結果の組合せでその後の管理を分ける、つまりトリアージするものです。そして、このトリアージで 2 次検診であるコルポスコピー・生

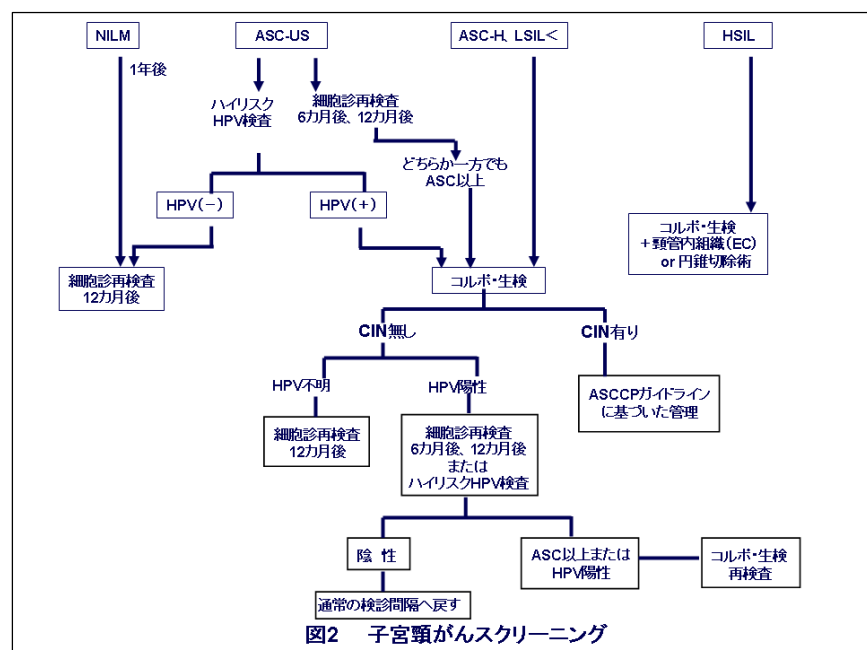


図2 子宮頸がんスクリーニング

検を行う症例を抽出するように運用されます。(図2)。

子宮頸部上皮内腫瘍 (Cervical intraepithelial neoplasia:CIN) 異形成の管理と HPV 検査

子宮頸部異形成から頸がん発症への進展リスクは、ハイリスク HPV のタイプによって異なり、組織診断が軽度異形成あるいは中等度異形成であっ

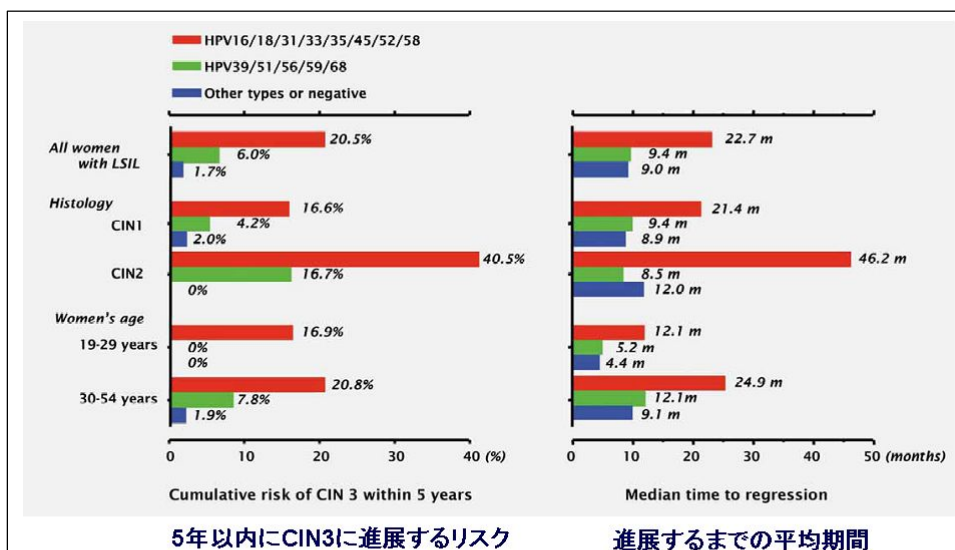


図3 LSIL/CIN1-2症例の存続・進展リスクとHPVハイリスク型の関連

Matsumoto et al, Int J Cancer, 128;2898-2910(2011)

ても、HPV16 型あるいは 18 型が陽性症例では進展するリスクが高いことが明らかになっています。我が国においても、CIN1 と CIN2 を対象とした前向きコホート研究の結果、軽度異形成、中等度異形成の症例 570 症例をフォローアップしたところ、ハイリスク HPV のなかでも HPV16/18/31/33/35/52/58 の 7 タイプのいずれかが陽性症例は、有意に自然消失しにくく、また高度異形成・上皮内がんへ進展しやすいことが報告されています(図3)。こういった研究結果を踏まえて、日本産科婦人科学会のガイドライン 2011 年版では、組織診が CIN1/2 の症例のなかで、HPV16/18/31/33/35/52/58

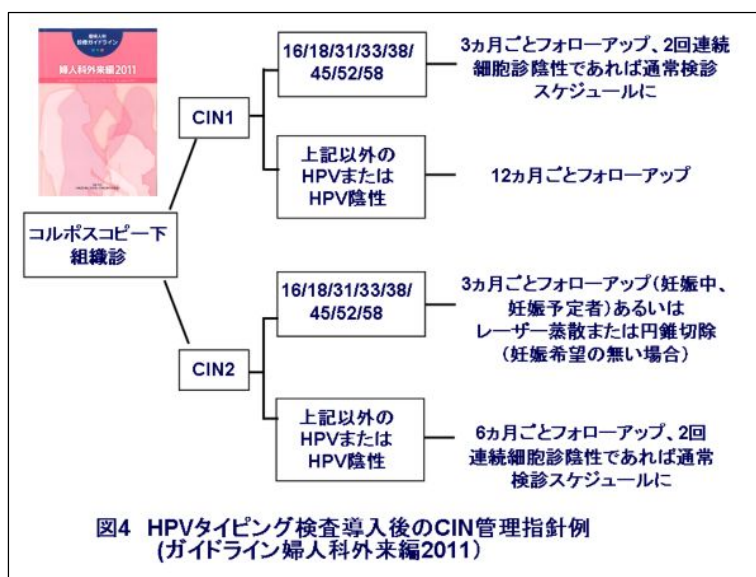


図4 HPVタイプ検査導入後のCIN管理指針例 (ガイドライン婦人科外来編2011)

の 7 タイプのいずれかが陽性症例とこれら以外の HPV 型別検査が陽性あるいは HPV 陰性の症例で取り扱いを区別することが勧められており（推奨レベル：B）、管理指針の例が提示されています（図 4）。

HPV ワクチン

現在までに海外の多くの国、また日本で承認されている HPV ワクチンはサーバリックスとよばれる 2 価ワクチンとガーダシルと呼ばれる 4 価ワクチンです。2 価ワクチンは子宮頸がんからの検出率が最も高い HPV16 型、18 型の感染を予防し、4 価ワクチンは HPV16 型、18 型に加えて尖圭コンジローマの原因ウイルスである HPV6 型、11 型の感染を予防する効果があります。これら HPV ワクチンはウイルス DNA を持たない、すなわち感染性のない人工ウイルス粒子（virus-like particle, VLP）を抗原として中和抗体を誘導することによって HPV が細胞に感染する前に感染をブロックします。HPV ワクチンを接種する最も推奨されるのは 10～14 歳の女性であり、次に推奨されるのは 15～26 歳の女性です。ただし、現行の HPV ワクチンは性交未経験の女性に接種した場合、子宮頸がんの 60～70%の予防が期待できるものであり、すべての子宮頸がんの発症を予防できるわけではありません。従って子宮頸がん検診は HPV ワクチンを接種した女性も従来通り受ける必要があります。なお、将来は HPV16 型、18 型に加えて他のハイリスク HPV 型の感染も予防可能なワクチンが開発され、接種が可能になる予定です。

おわりに

子宮頸がんと HPV の関わりについて述べました。子宮頸がんの検診・スクリーニングは、細胞診、コルポスコピー、組織診がおもな診断手技であり、死亡率減少に役立ってきました。しかし、今日 HPV 検査、そして HPV ワクチンの登場に伴って、子宮頸がんの検診・スクリーニングはより精度の高い検査として新しいシステムで行われるようになっていきます。今後、HPV 検査のあり方、そして HPV ワクチンの状況を注視していただきたいと思います。