



子宮頸癌

現状と展望

産婦人科
野間 純

K-Net; 2007/11/15

子宮頸癌

Prevalence: 2,274,000 women have cervical cancer¹

Incidence: 510,000 new cases each year¹

**2000 estimated incidence of invasive cervical cancer
by selected region²:**

14,845

United States/
Canada

64,928

Europe

51,266

Eastern Asia

21,596

Central America

151,297

Southcentral
Asia

39,648

Southeast
Asia

67,078

Africa

49,025

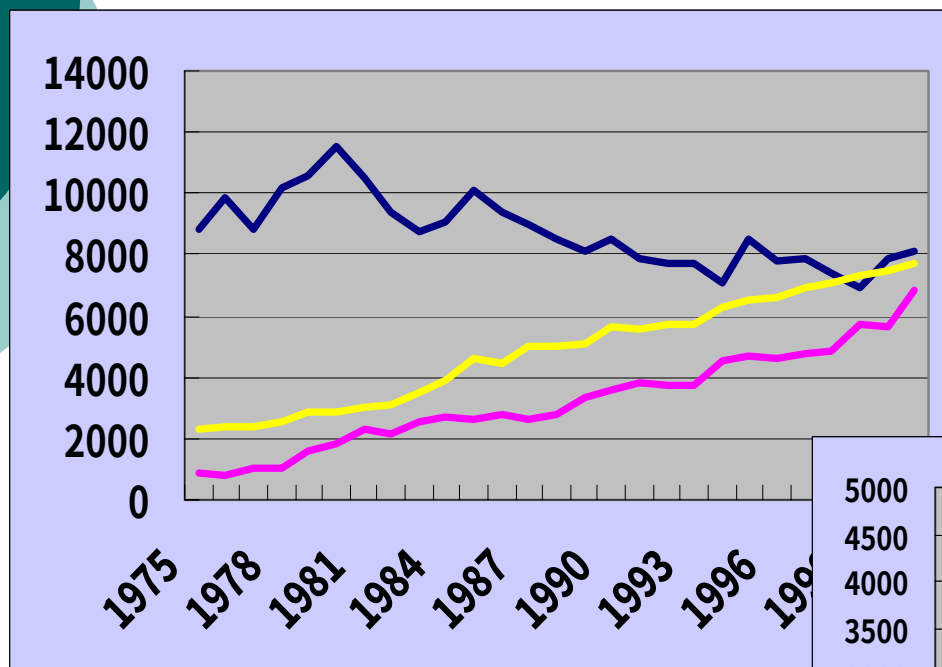
South America

1,077

Australia/
New Zealand

Mortality: Second leading cause of female cancer-related deaths (288,000 annually)¹

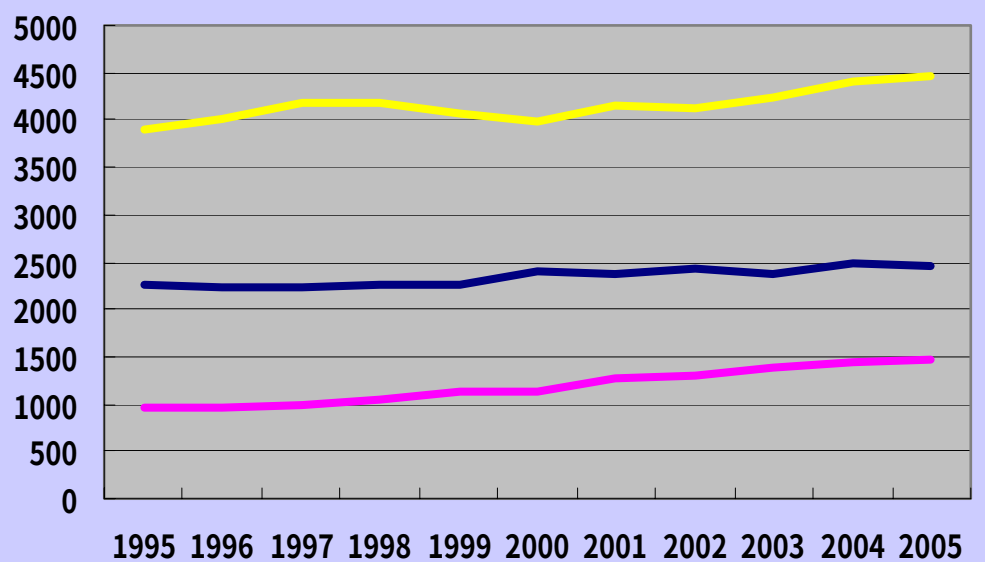
婦人科癌の罹患・死亡数の変遷



罹患数

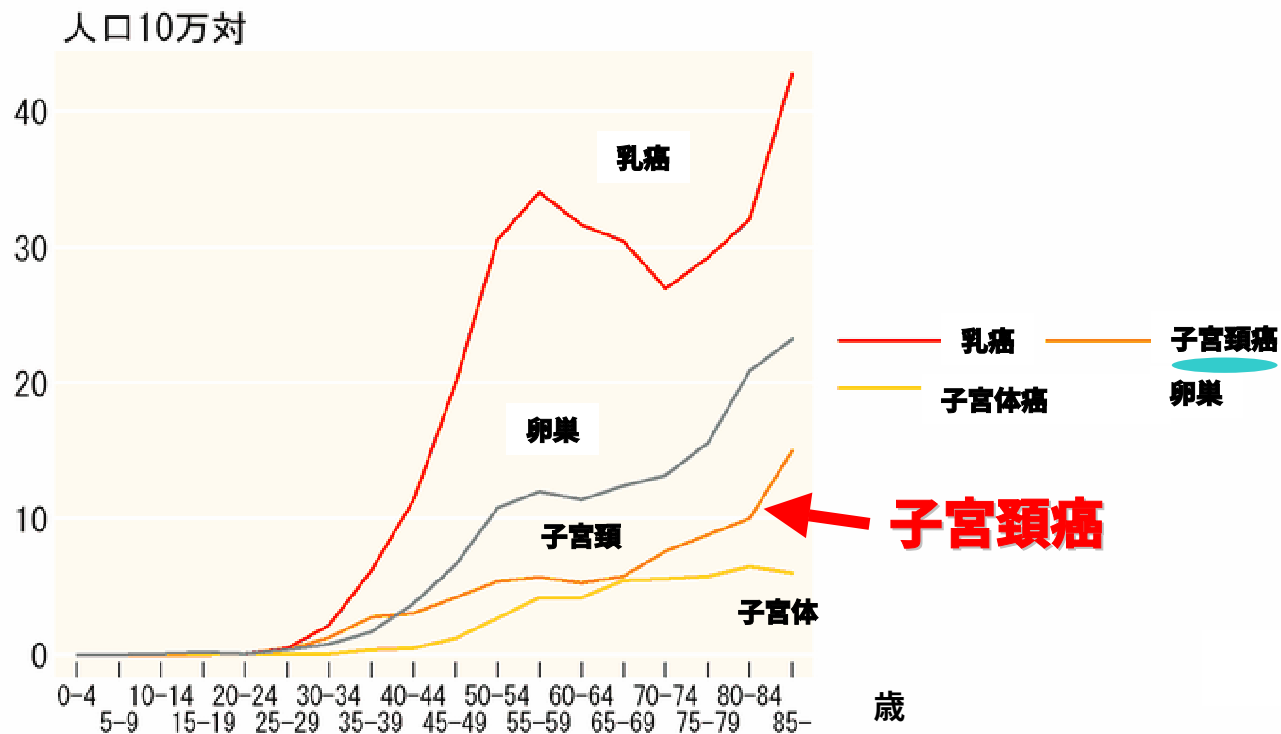


死亡数



乳癌・婦人科癌の死亡率

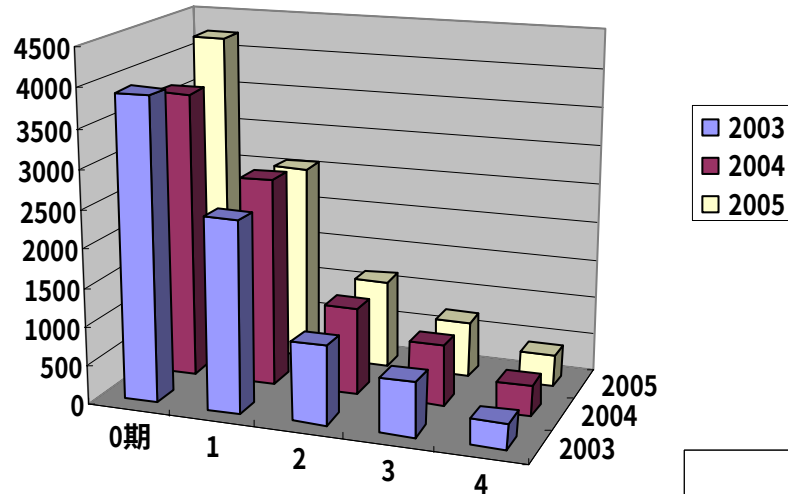
年齢別がん死亡率（乳房・子宮・卵巣 2004年）



資料：国立がんセンターがん対策情報センター

Source: Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Japan

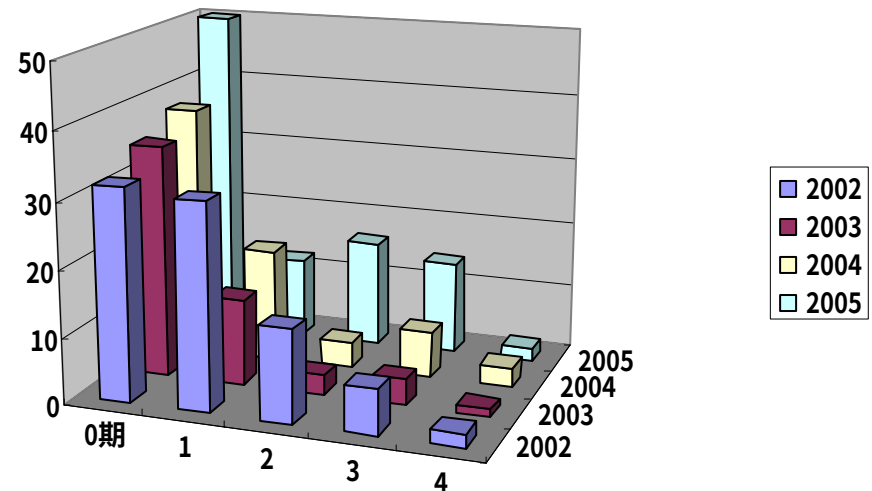
子宮頸癌・例数 (進行期別)



全国の治療症例数

(国立がんセンター登録データ)

当科の治療症例数



子宮頸癌の標準治療

0期：円錐切除、PDTレーザー

I a期：円錐切除、子宮全摘、準広汎子宮全摘

I b期－II b期：広汎子宮全摘 (骨盤リンパ節廓清)
(神経温存・リンパ浮腫予防手術)
NAC・広汎子宮全摘
術後放射線療法

III期：CCRT (放射線・化学療法併用)
放射線療法

IV期：CCRT、化学療法、放射線療法

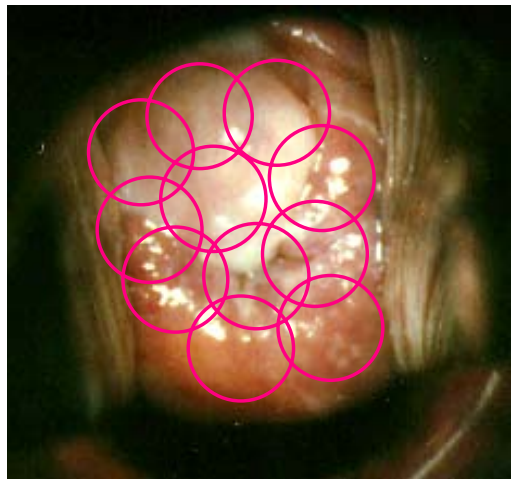
PDT治療装置 (エキシマダイレーザー)



子宮頸部治療用

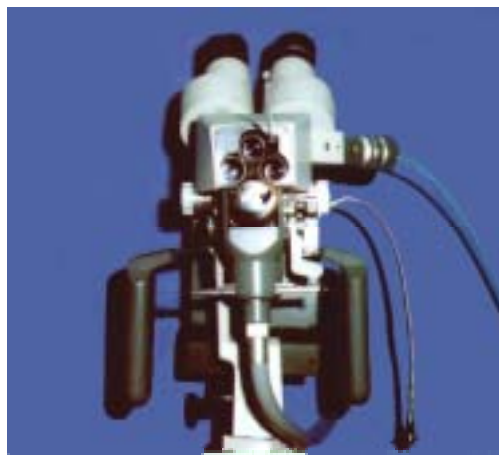
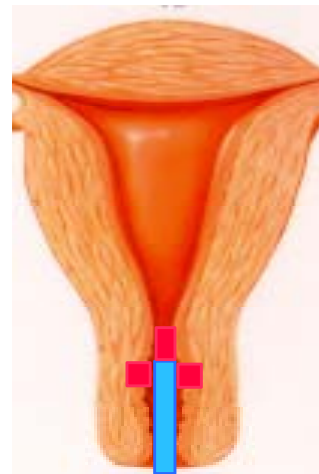
PDT治療装置と照射

子宮腔部病変に対して



直径1cm/1スポット

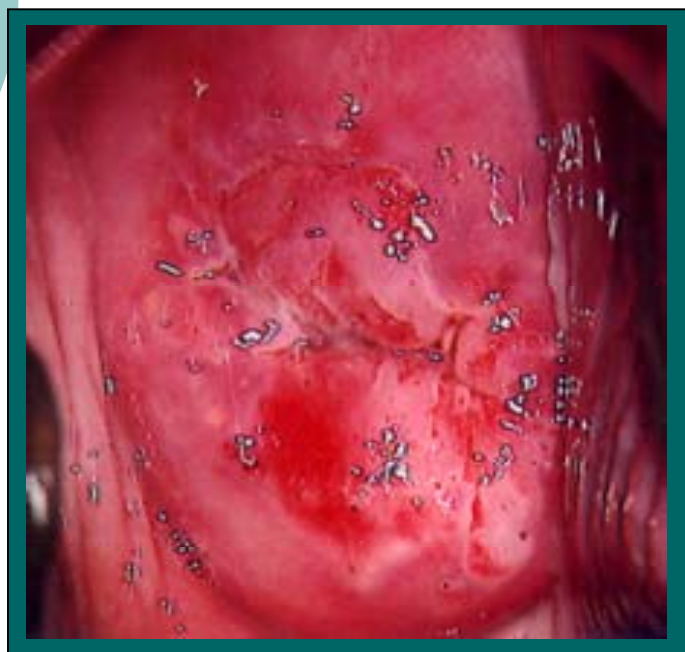
頸管病変に対して



コルポスコープを用いた照射

PDT後のCRの症例

37歳 高度異形成 (CIN3)



治療前



PDT



治療後

入院中の部屋の明るさ

注射後4 日間

5 Lux 以下 (字が読める位)

5 日目(治療後 3 日目) より 15 Lux 以下(テレビ可)

8 日目(治療後 6 日目) より 30 Lux 以下 (暗いトイレ位)

11 日目(治療後 9 日目) より 60 Lux 以下 (暗い廊下位)

16 日目(治療後 14 日目) より 80 Lux 以下

19 日目(治療後 17 日目) より 100 Lux 以下

22 日目(治療後 20 日目) より

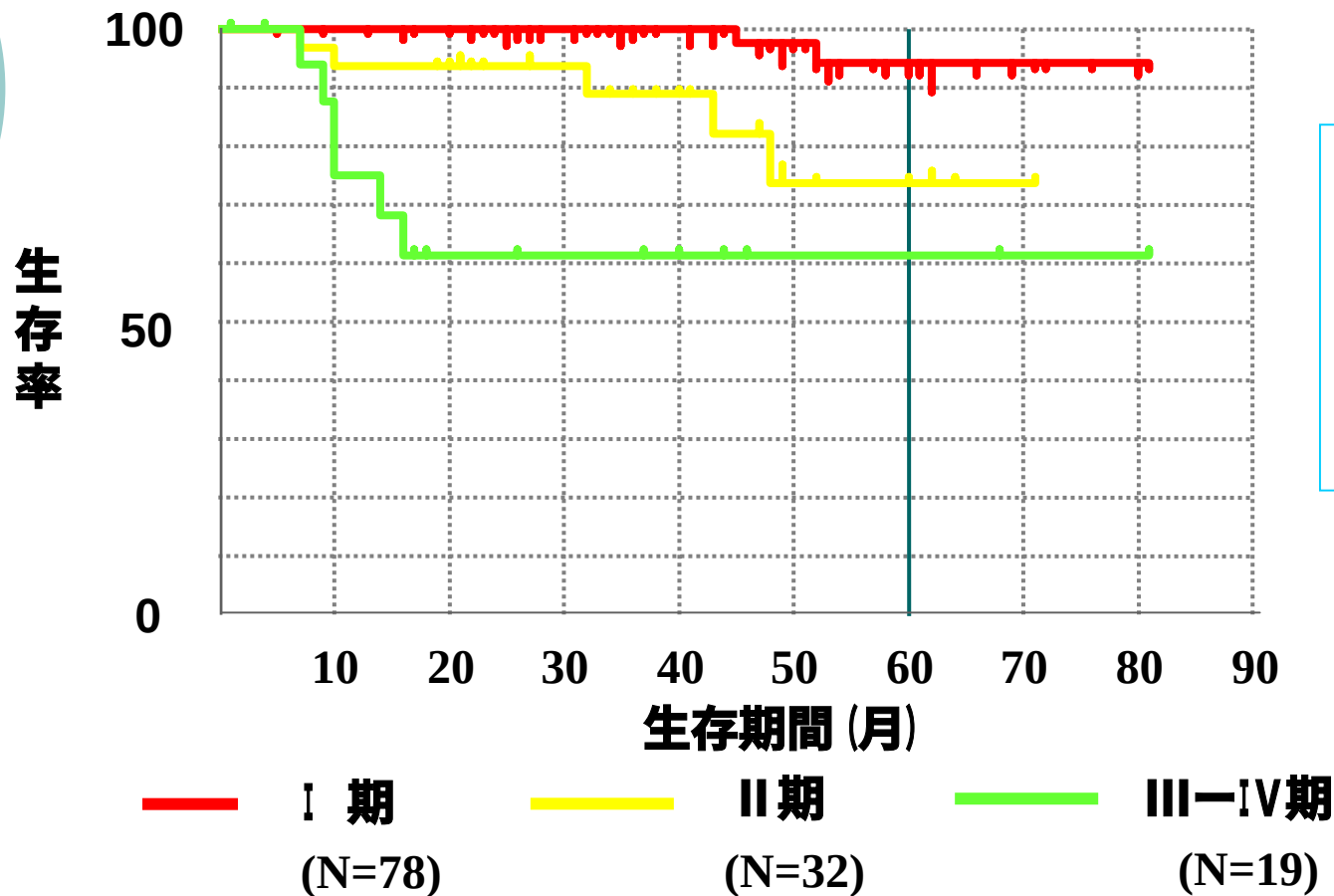
24 日目(治療後 22 日目)

退院



子宮頸癌生存率

(1998～2002年に当科)



全国
5年生存率

I 期: 93.7%
II 期: 72.2%
III 期: 46.1%
IV 期: 26.2%

子宮頸癌

- 頸癌の原因
- 頸癌までの経過
- ワクチンは有効？
- 検診はいらなくなる？

頸癌の原因・誘因

頸癌との関係

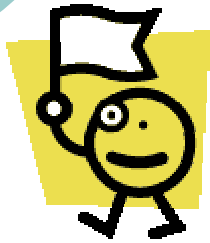
初交年齢が低い
多産
多数の性交渉相手



ヘルペス
2型



癌組織に
遺伝子なし



1976年 Meisel :子宮腔部病変にHPV

1983年 Durst:子宮頸癌組織からHPV16型遺伝子検出

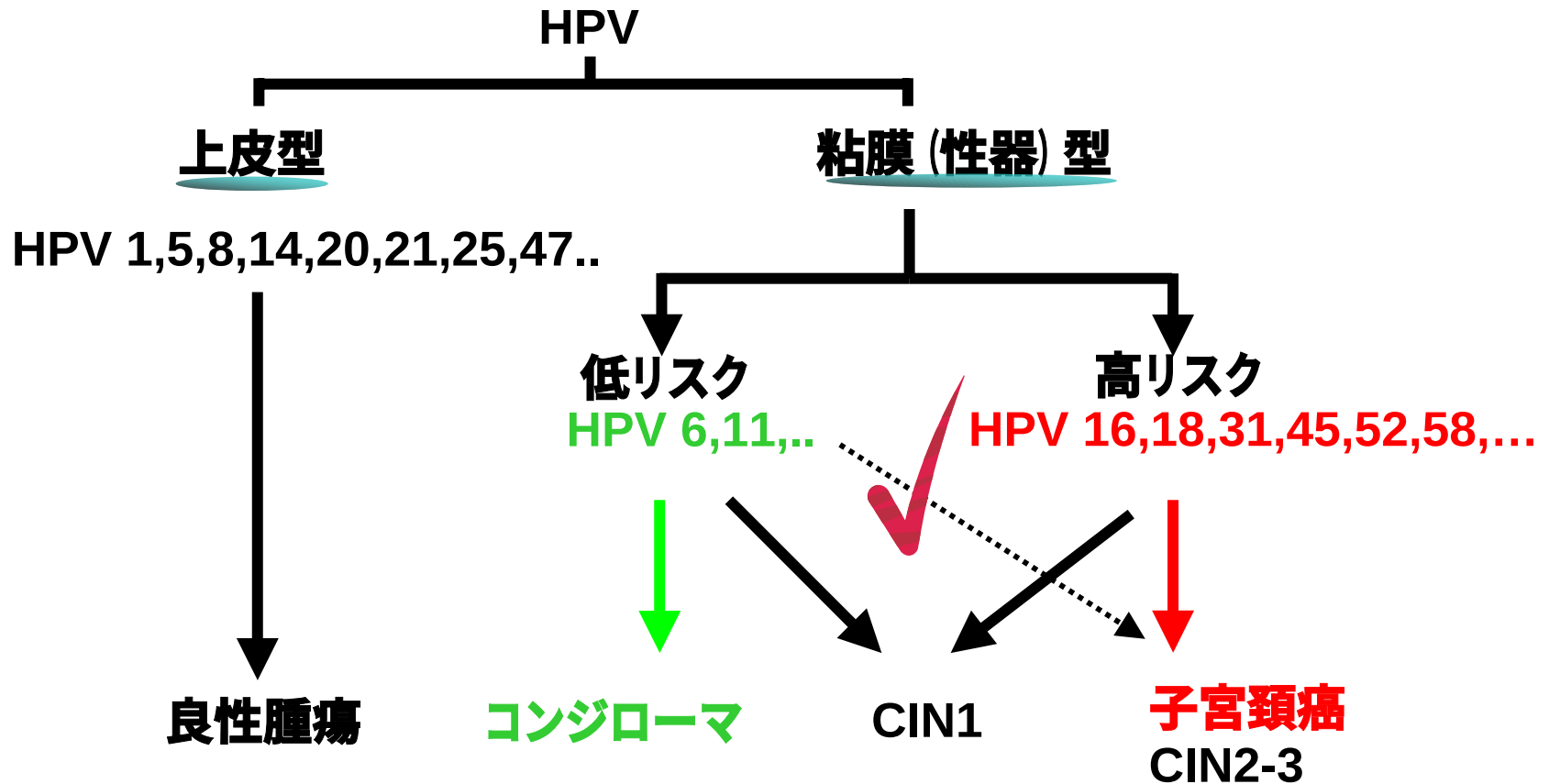


2004年4月:WHOコンセンサスステートメント

高リスクHPVのみが持続感染:子宮頸癌に必須(99.7%)

持続感染がなければ子宮頸癌にならない

HPV分類



(CIN:子宮頸部上皮内腫瘍)

粘膜・性器型・HPV

HPV TYPE

CLINICAL FINDINGS

CANCER POTENTIAL

6, 11

genital warts,
low grade lesions,
RRP

Low
(negligible)

40, 42, 43, 44, 54, 61,
70, 72, 81, CP6108

low grade lesions

Low
(negligible)

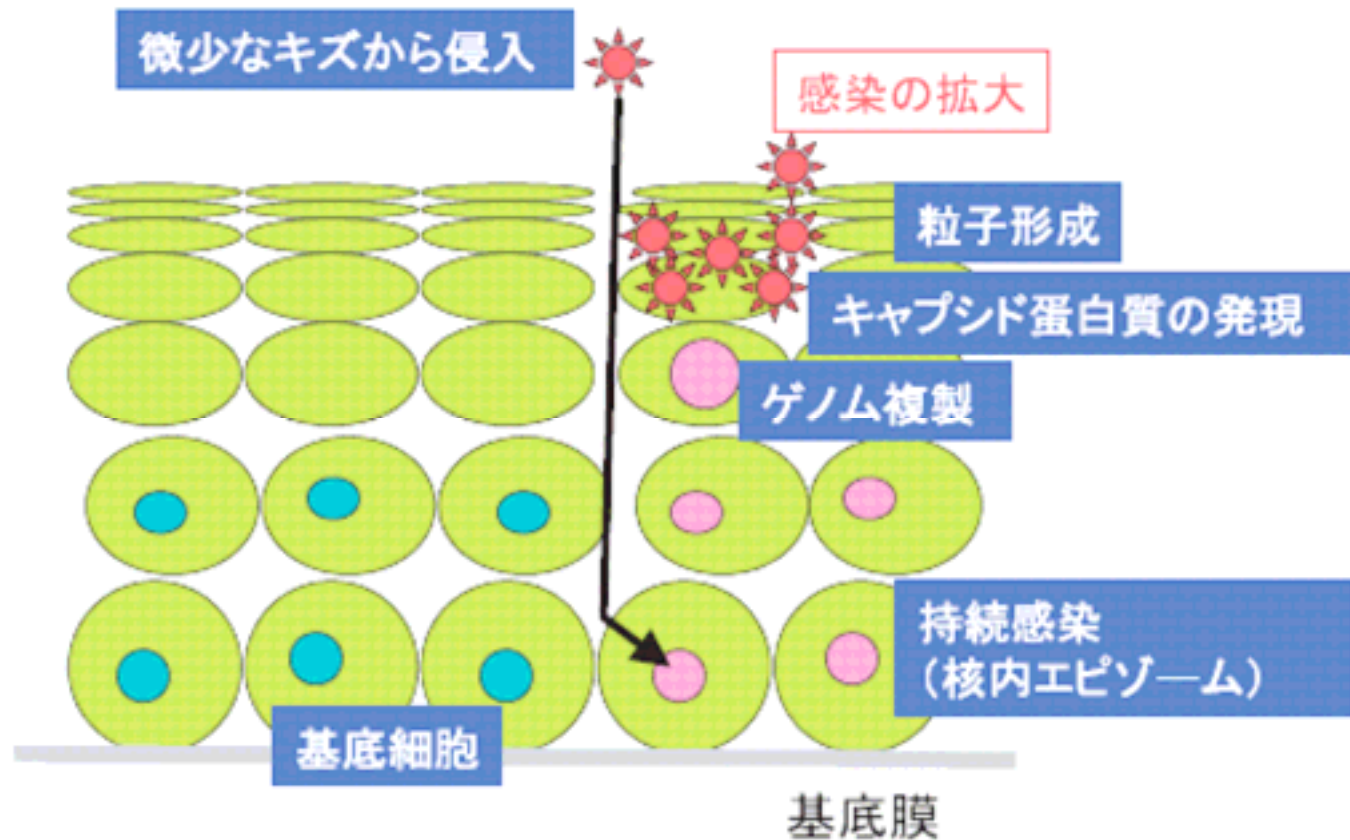
16, 18, 31, 33, 35, 39,
45, 51, 52, 56, 58, 59,
68, 73, 82

low grade lesions,
high grade lesions,
cancer

High

Uncertain cancer potential:
HPV 26, 34, 53, 57, 66, 83

HPVの感染



HPV感染率

	HR-HPV	LR-HPV	CT
	%	%	%
一般患者	6.0	2.6	3.0
妊婦	7.7	4.2	4.9
男性(泌尿科)	9.4	2.8	5.7

HR:ハイリスク、LR:ローリスク、CT:クラミジア

異常PapとHPV検出率

細胞診	HR	LR
IIIa	60/72(84.5%)	9/71(12.7%)
IIIb	20/22(95.2%)	0/22(0%)
IV	21/21(100%)	0/21(0%)
V	33/38(86.8%)	0/38(0%)

HR:ハイリスク、LR:ローリスク

CINとHPV検出率

細胞診	HR	LR
CIN1	39/47(82.9%)	9/47(19.1%)
CIN2	15/16(93.8%)	0/16(0%)
CIN3	40/42(95.2%)	0/42(0%)
SCC	33/38(86.8%)	0/38(0%)

HR: ハイリスク、LR: ローリスク
CIN: 子宮頸部上皮内腫瘍、
SCC: 扁平上皮癌

子宮頸癌とHPV16の関係

●子宮頸癌のリスク

HPV-16 (+)の女性は、(-)の女性の434 倍

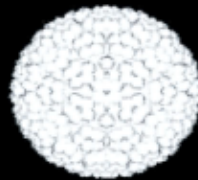
(Munoz et al. 2003, NEJM)



肺癌のリスク
喫煙は、8倍

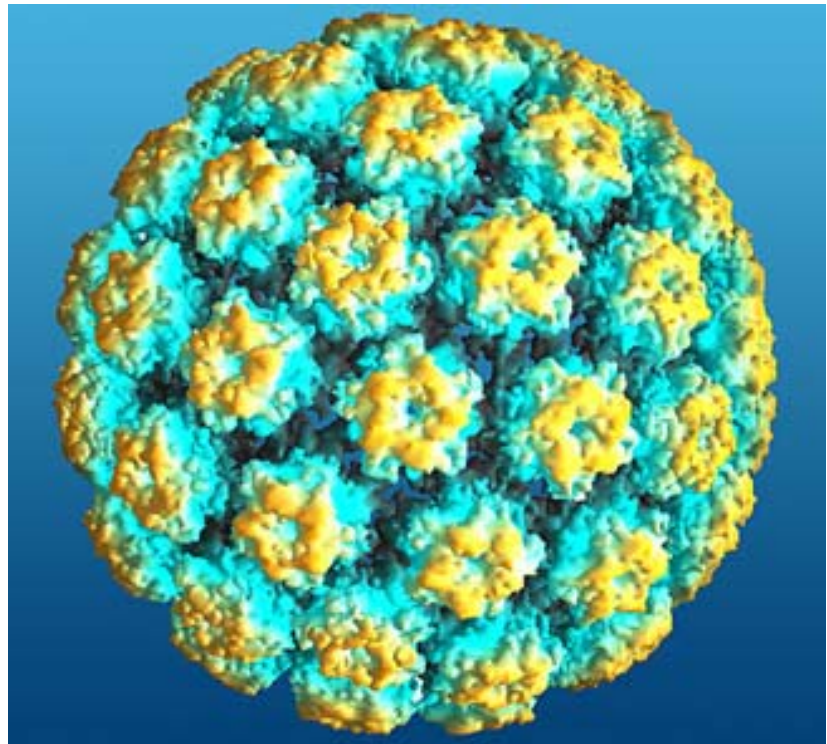
HPV 16

www.med-ars.it

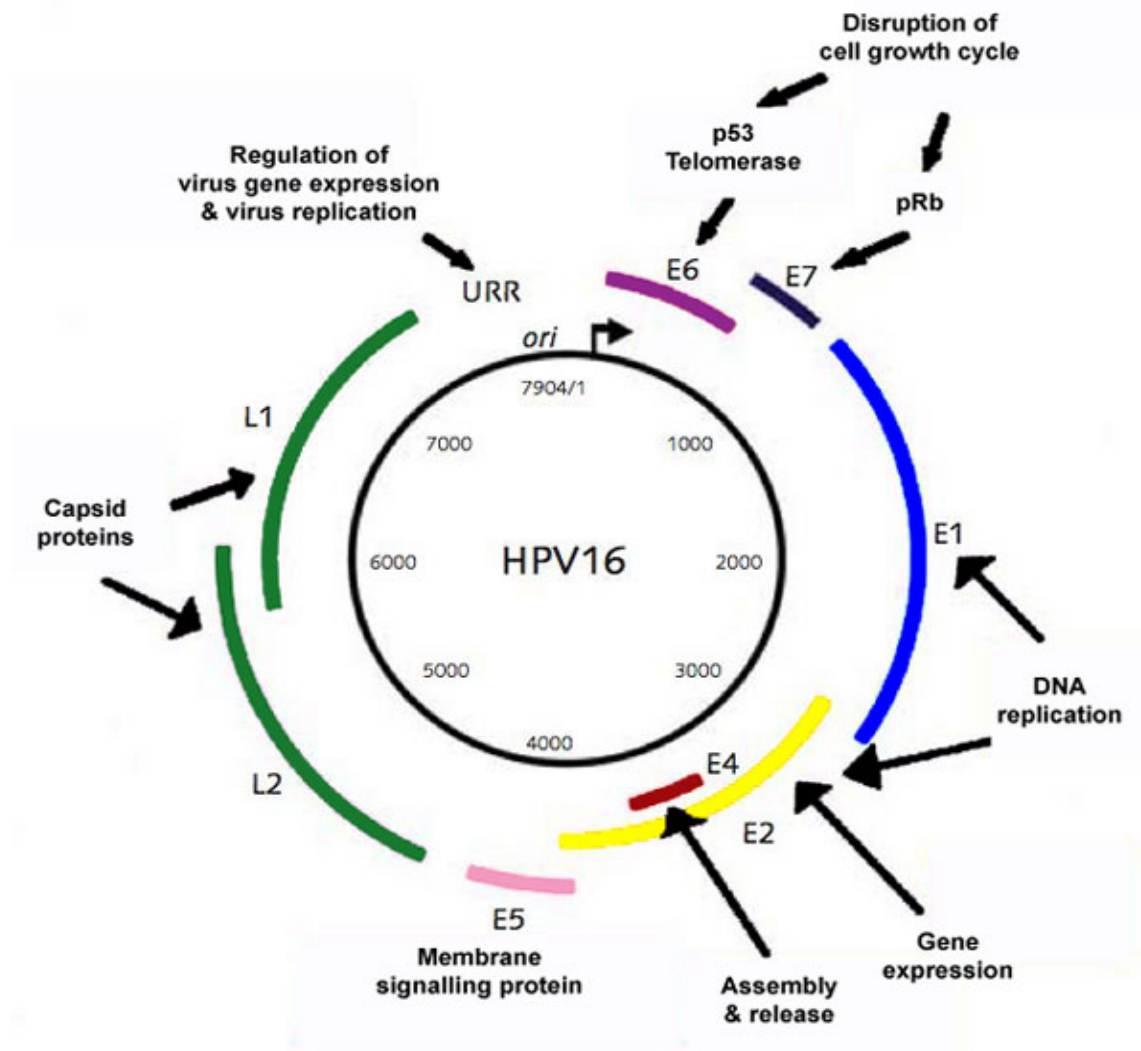


HPV

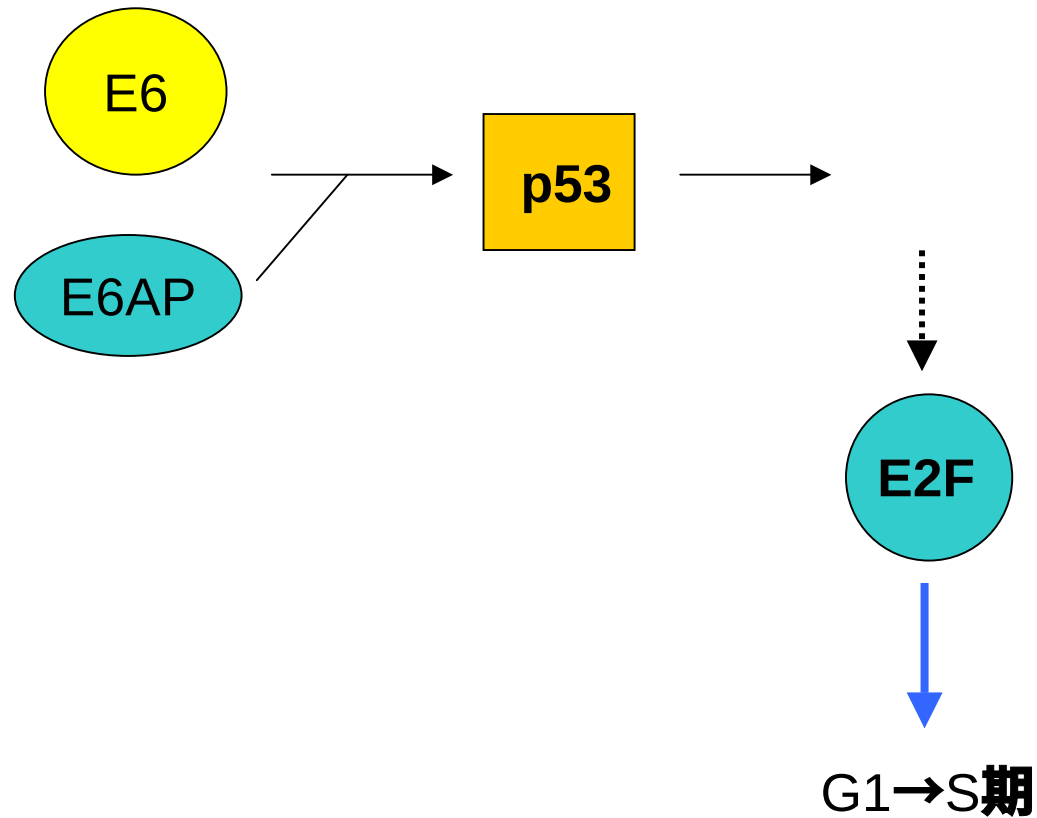
- Papovaviridae科のウイルス
- 管状構造の二本鎖DNAウイルス
- 正20面体
- 約8000塩基
- 径55 nm
- >200種類



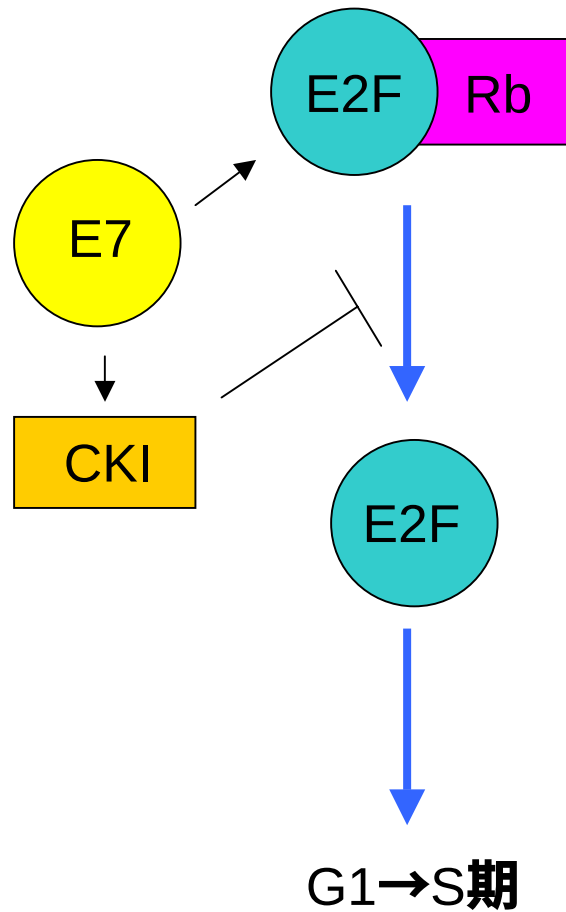
HPV DNA鎖



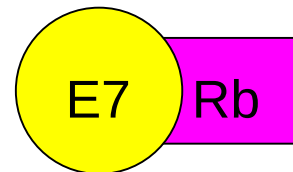
E6の作用



E7の作用



Rb...retinoblastomaで欠損



病原微生物と発癌

IARC発癌性リスク評価

	子宮頸癌など	<u>HPV 16型、18型</u>	group1(carciogenic)
	バーキットリンパ腫	EBV	group1
	成人T細胞白血病	HTLV1(母乳、sex...)	group1
	肝細胞癌	HBV (垂直感染...)	group1
		HCV	group1
	胃癌,MALTリンパ腫	H.pylori	group1
	カポシ肉腫	KSHV	group2A(probably)
	子宮頸癌など	<u>HPV 31型、33型</u>	group2A
	その他のハイリスクHPV: <u>group2B(possibly)</u>		

子宮頸癌

- 頸癌の原因
- 頸癌までの経過
- ワクチン是有効？
- 検診はいらなくなる？

女子大生のHPV感染

**モントリオール女子大生621名
HPVDNAテスト (24ヶ月観察)**

**開始時: 高リスクHPV:21.8%
低リスクHPV:14.8%
HPV:29%**

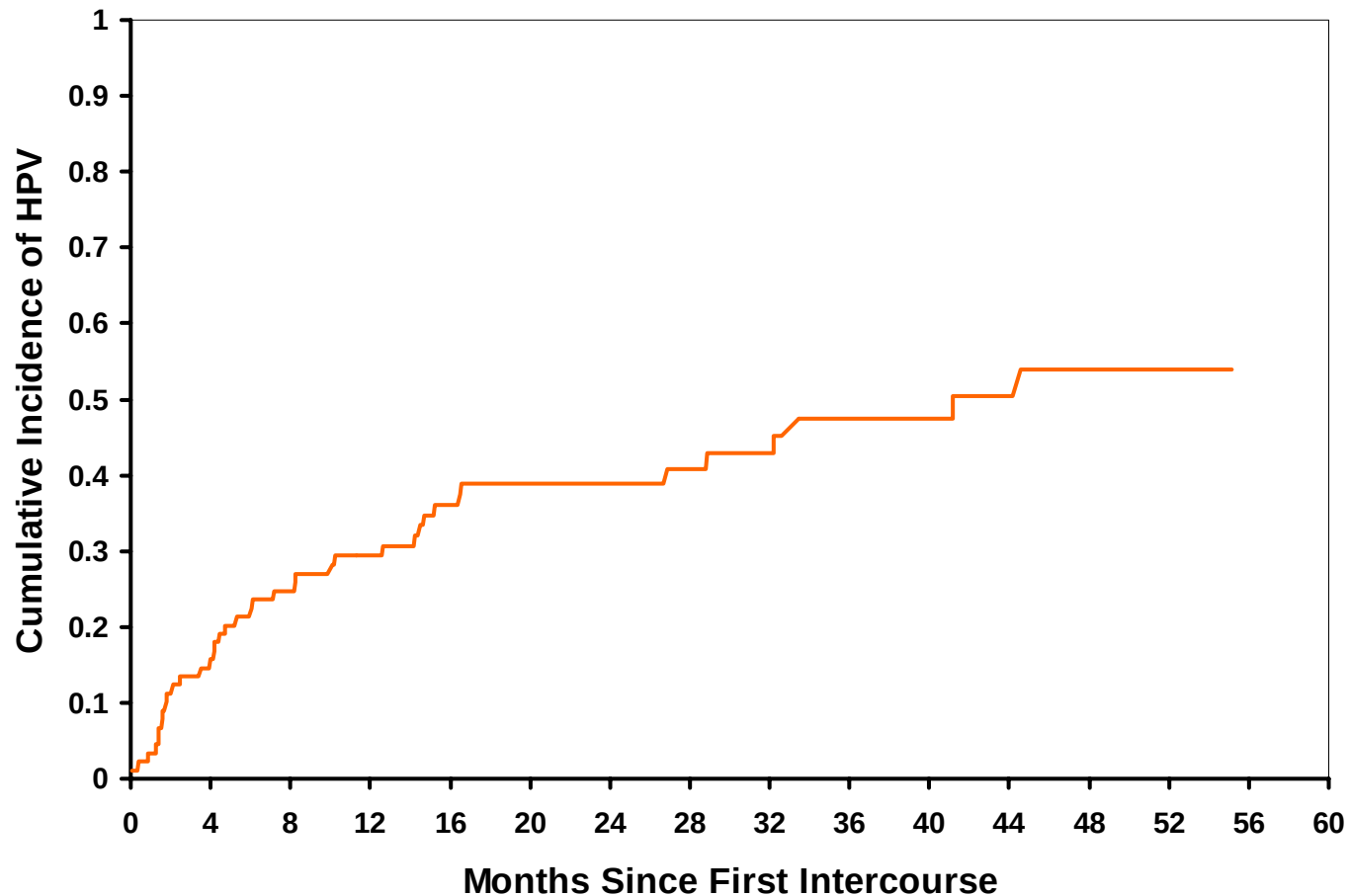
**累積感染 (約400例) 60%
最も長く感染: HPV16 (mean:18.3ヶ月)
2年以内にはほとんど消失**

男子大学生の性器HPV感染 (18-20 years of age)

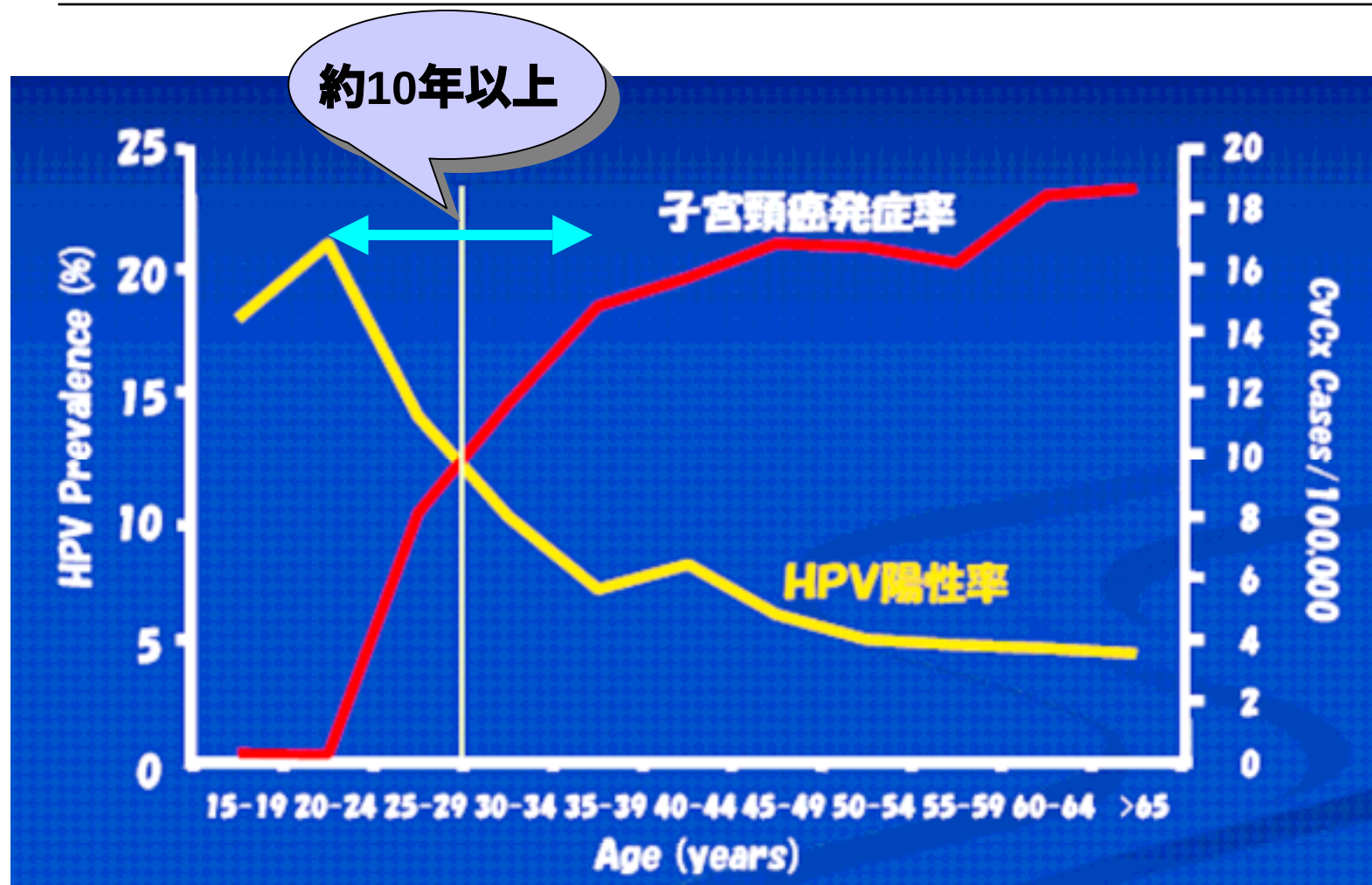
HPV Type	感染率	2年間累積 感染率*
Any HPV Type	29%	62%
Any HR-HPV type	20%	50%
HPV 16	5%	20%

*登録時にHPV(-)

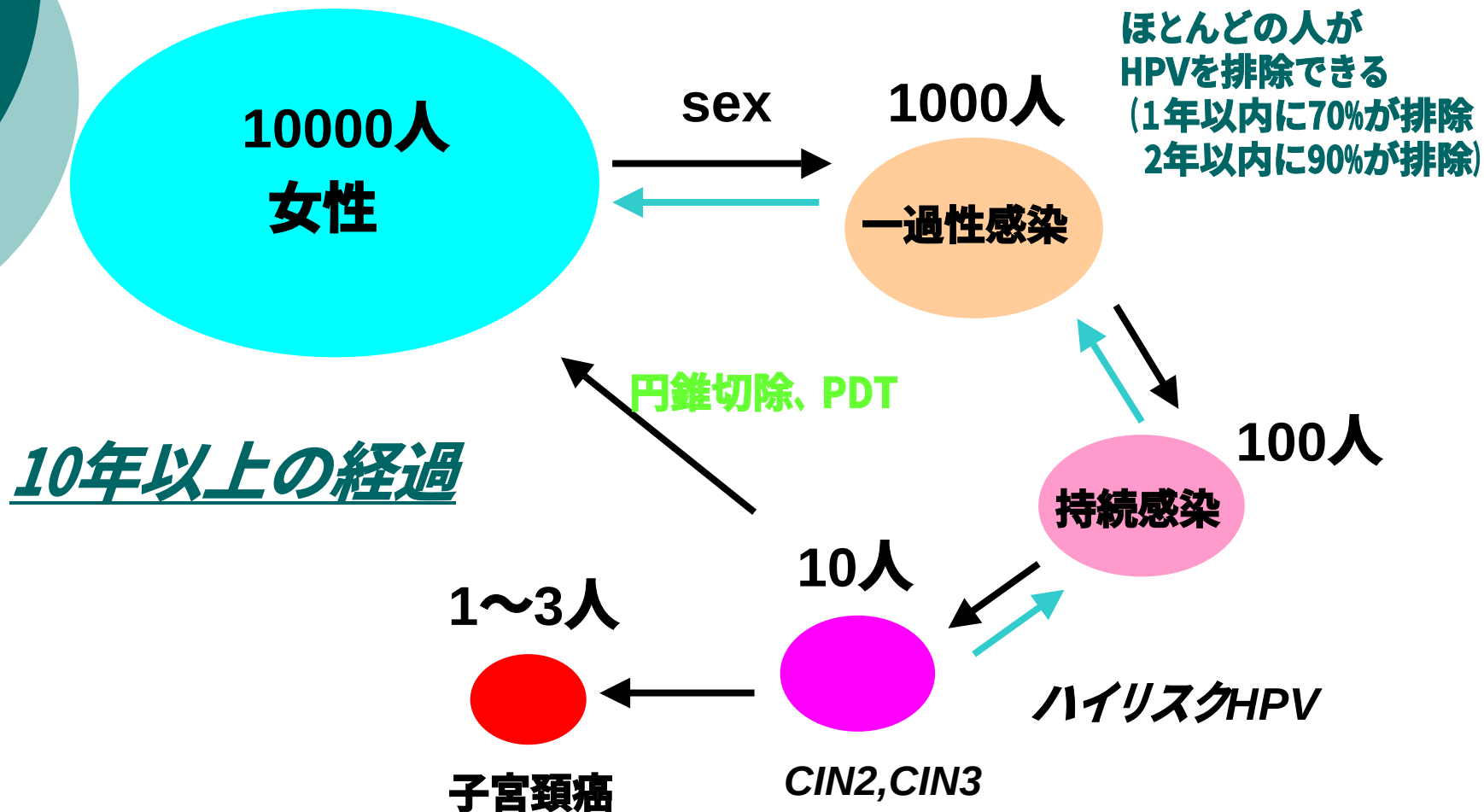
Genital HPV Infection from First Sexual Intercourse



HPV陽性率・子宮頸癌発症率



HPV感染から頸癌へ



CIN:子宮頸部腫瘍

子宮頸癌になるfactor

HPVのタイプ (高リスク) の持続感染

Risk factor

- 初交年齢が若い
- 多産(7回以上:2-3倍)
- 多数の性交相手(相手の交際人数)
- 喫煙(2-3倍)
- 免疫低下状態
- 経口避妊薬服用者(10年以上で4倍)



HPVの感染は防げるのか？

●コンドーム

ある程度の効果

(100%コンドームを使用した vs 5%以下
HPV感染; 37.8 vs 89.3/100人・年)

●ワクチン

16,18型には効果

● Cancer linked HPV

Most clear up

Some persist, but no abnormalities in cervix

Some persist, some abnormalities in cervix

A few persist and progress to cervical cancer

子宮頸癌

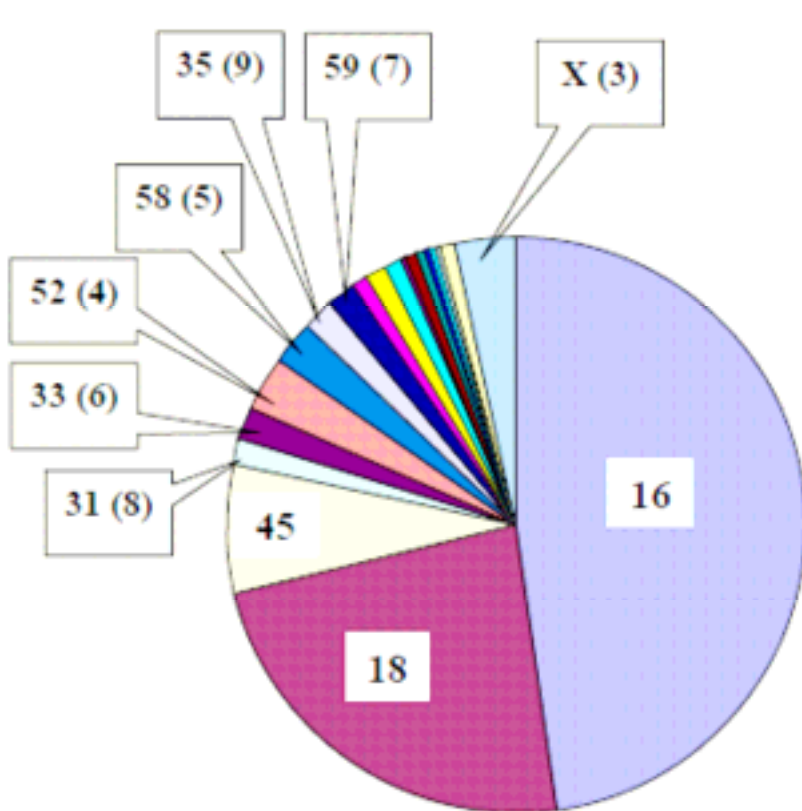
- 頸癌の原因
- 頸癌までの経過
- ワクチンは有効？
- 検診はいらなくなる？

世界の HPV 感染率

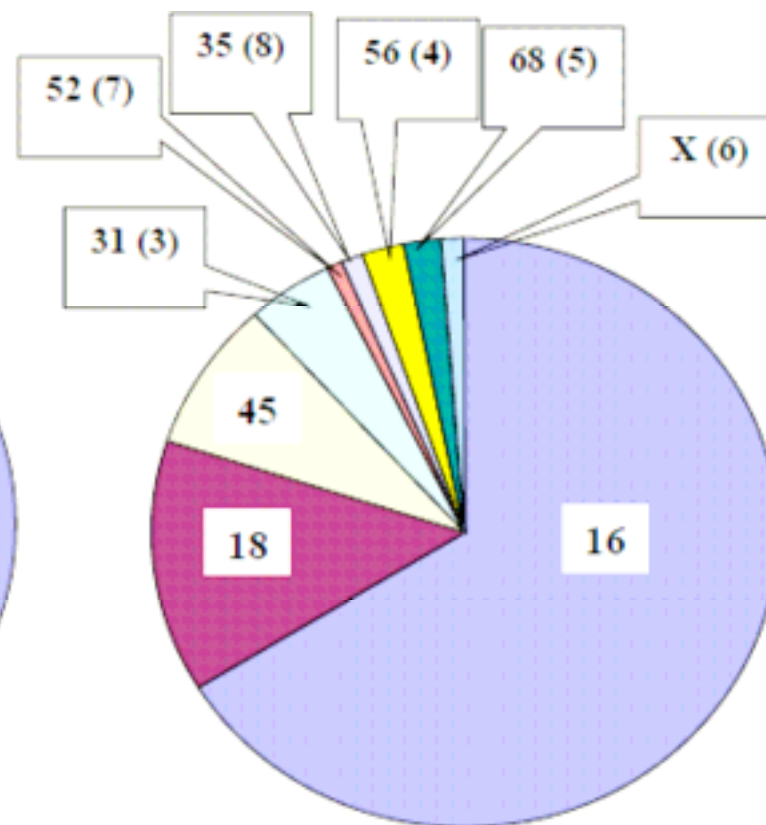
	HPV感染率
Global estimate*	10%
Africa	23%
America	13%
Europe	8%
Asia	8%

*based on 78 studies worldwide

子宮頸癌のHPV type (南アジア・欧米)

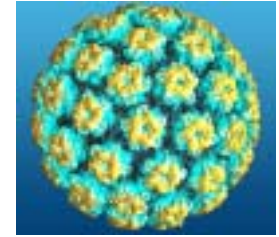


南アジア



欧米

HPVワクチン (L1 VLP)



●4価HPVワクチン (GARDASIL)Merk
HPV 6/11/16/18
2つのphase3 臨床試験終了
FDA認可(2006/6/8)

●2価HPVワクチン (Cervarix) GSK
HPV 16/18
Phase2,3 臨床試験終了
FDA認可(2007/4/3)

4価ワクチン臨床試験(FUTURE I)

平均3年フォロー

ランダムイズ

16-23歳
非妊婦
異常細胞歴なし
5人以下のsex partner
ワクチンにアレルギーがない

ワクチン

筋注3回
2ヵ月後
6ヶ月後

プラセボ

Primary end point

HPV 6, 11, 16, 18に関連した
CIN2-3, AIS, 外陰コンジローマ
外陰腔腫瘍

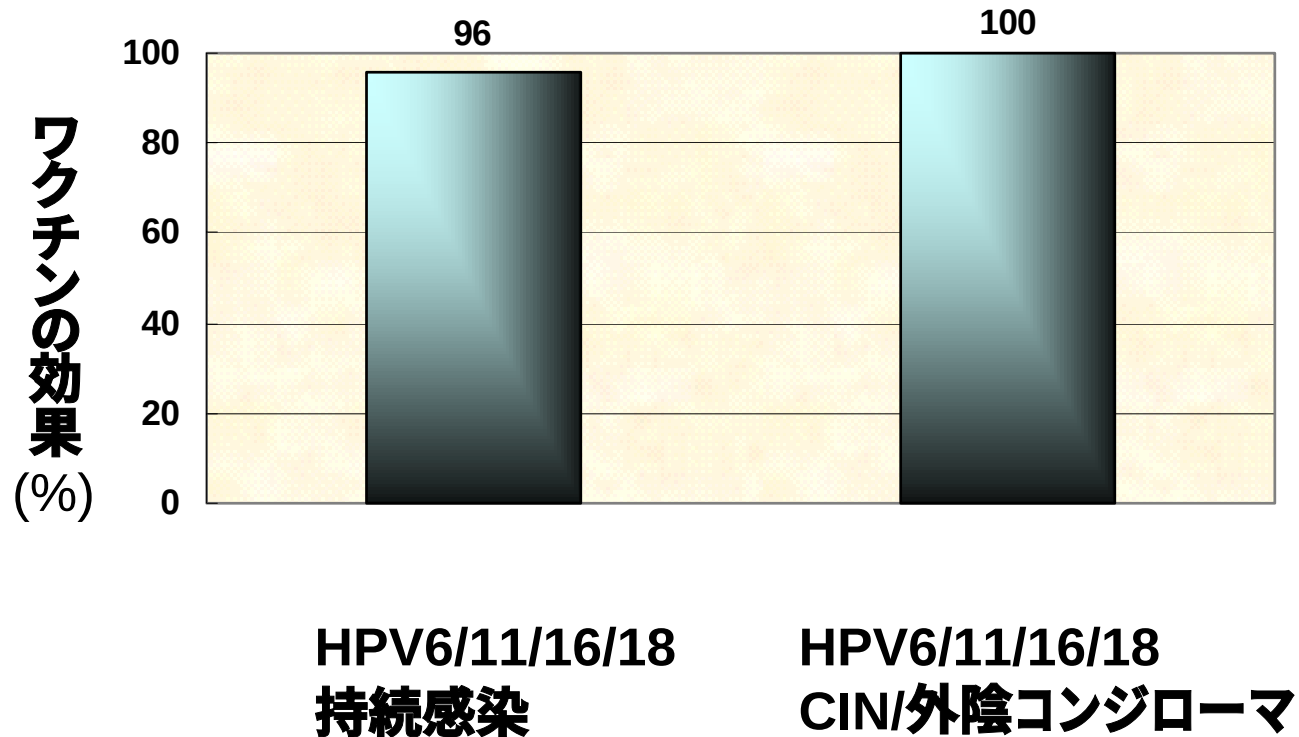
細胞診、HPV.コルポ
組織診

6ヶ月毎48ヶ月のフォローアップ

FUTURE I (4価HPVワクチン臨床試験)

	Vaccine		Placebo		Efficacy(%)
	N	cases	N	cases	
異形成	2240	0	2258	37	100
外陰コンジローマ 腔・外陰腫瘍	2261	0	2279	40	100

5年間のフォロー（4価HPVワクチン）



4価ワクチンの副作用

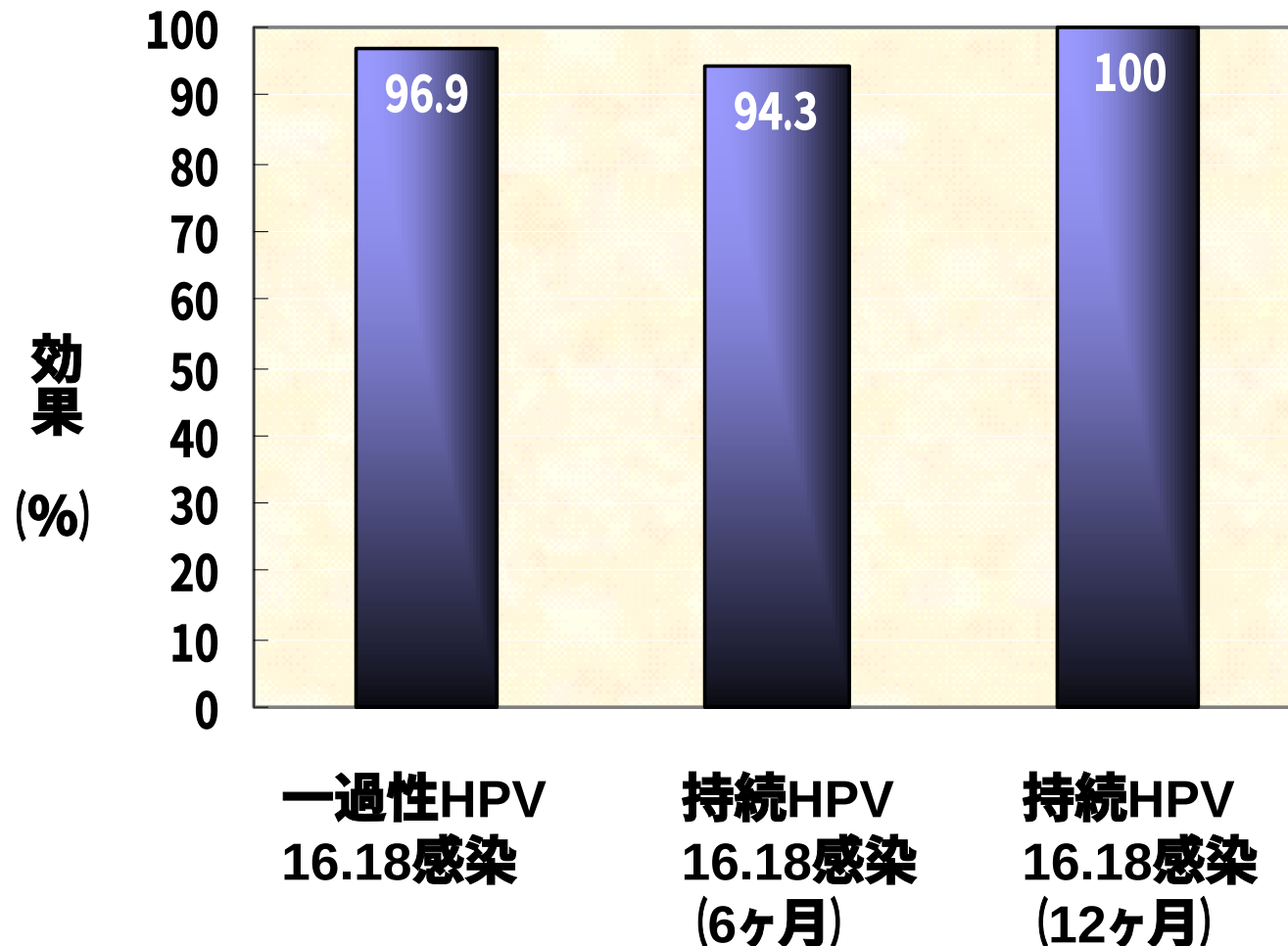
- 注射部位の反応
- めまい
- 2000000の注射で、3件のGullian Barre
3件の顔面神経麻痺



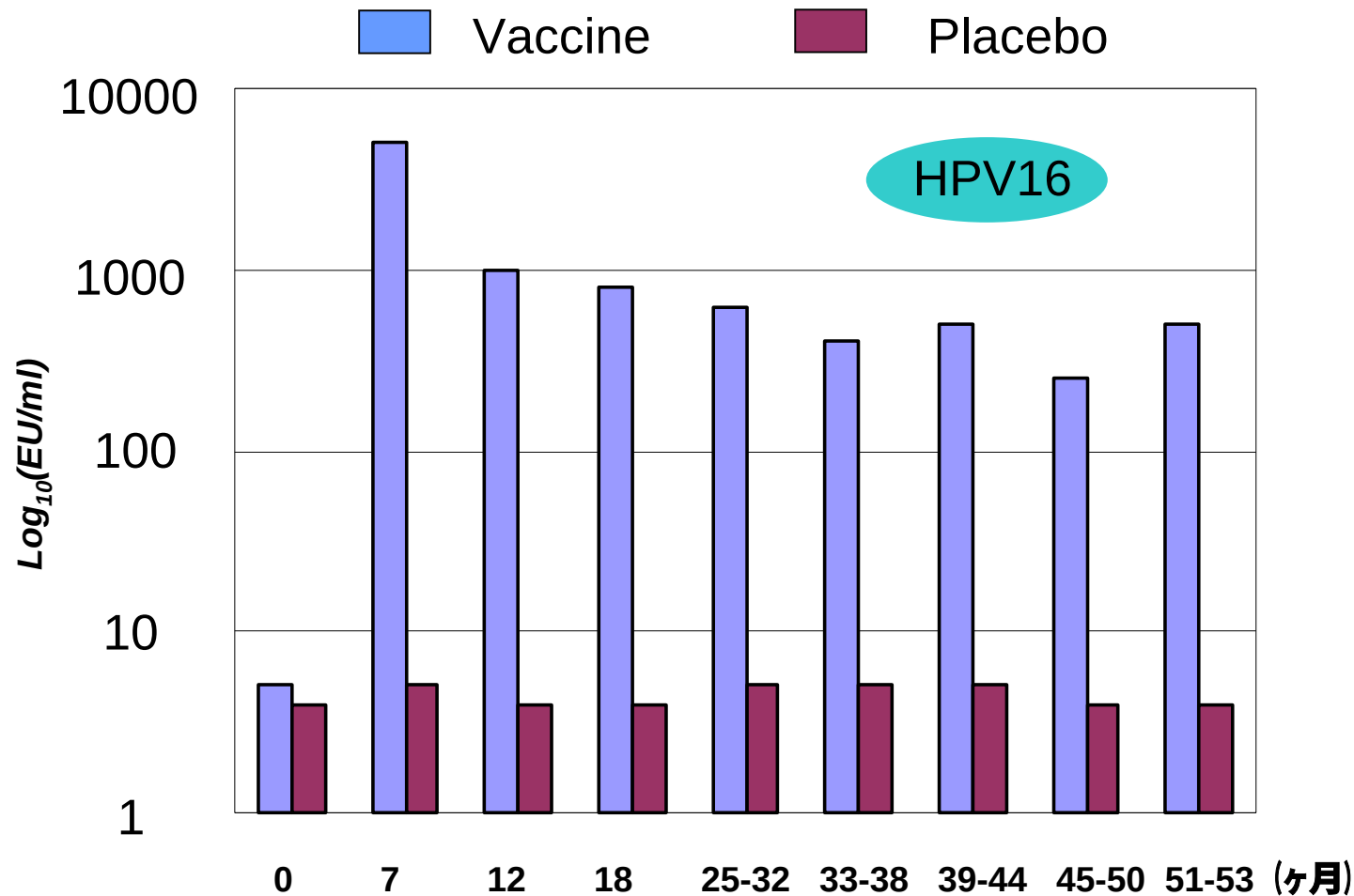
4価HPVワクチンと妊娠

	4価HPVワクチン (n=10418)	プラセボ (n=9120)
妊娠人数	1115	1151
妊娠数	1244	1272
流産	375	407
先天奇形	15	16

2価HPVワクチン臨床試験 (4年)



2価ワクチン接種後 HPVの抗体価の推移



2価ワクチン臨床試験 他のタイプに対するクロス効果

一過性感染した人数

	Vaccine			Placebo			Vaccine 効果
	n	n	%	n	n	%	
✓ HPV45	528	1	0.1	518	17	1.2	94.2%
✓ HPV31	528	14	0.9	516	30	2.1	54.5%
HPV33	529	12	0.8	519	13	0.9	8.6%
HPV52	524	40	2.8	515	48	3.5	18.6%
HPV58	529	14	0.9	517	16	1.1	14.0%

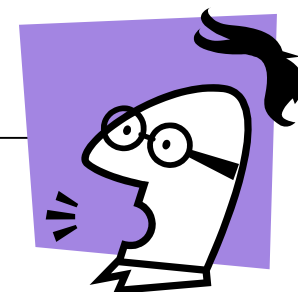
HPVワクチン臨床試験のまとめ

- 最も多い副作用は、注射部位の痛み
- ワクチンは、十分な抗原性を持ち、各HPVに高い抗体を誘導した
- ワクチンは、以下に効果があった
 - HPV持続感染
 - HPV関連疾患
(CIN,AIS,コンジローマ,VIN,VAIN)



HPV関連癌・アメリカ男性 (年間)

部位	患者	HPV検出率	HPV関連患者
口腔	11310	23%	2600
咽頭	6820	36%	2455
喉頭	7700	24%	1850
肛門	1910	88%	1680
陰茎	1530	80%	1224
計	29270		9809



男性へのワクチンの投与→
子宮癌への負荷の軽減、男性の癌も減少？

ワクチンの値段

●\$360 (USA)

●450 £ (UK) = \$941

●??円



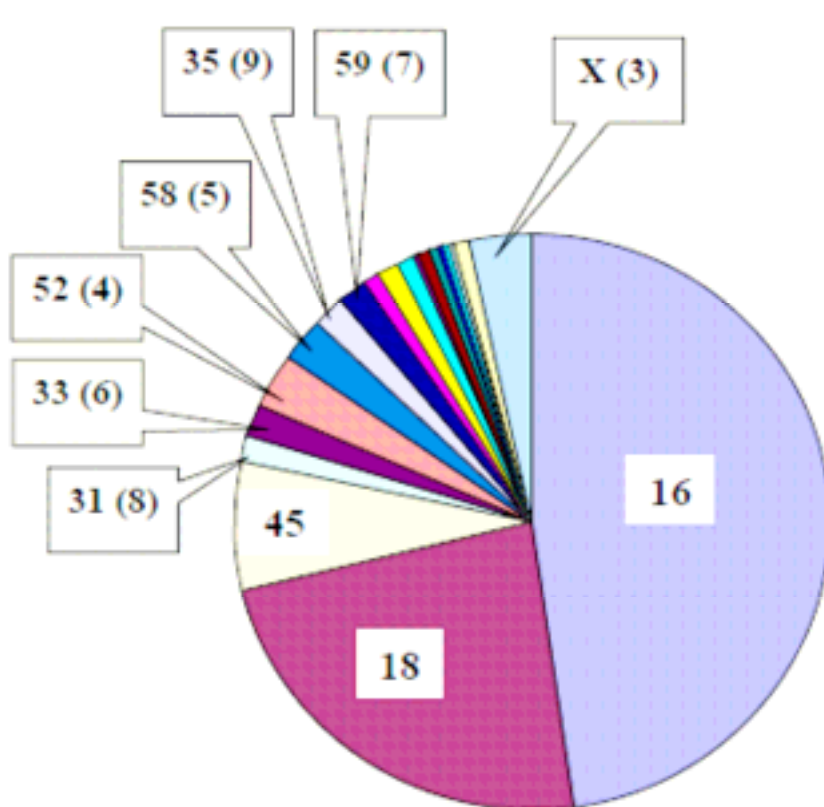
HPVワクチンの現状

- 日本でも2006年4月から臨床試験開始
- 2006年、アメリカ、香港、シンガポールで使用承認、世界80ヶ国以上で使用
- オーストラリアでは2007年4月から12歳で接種

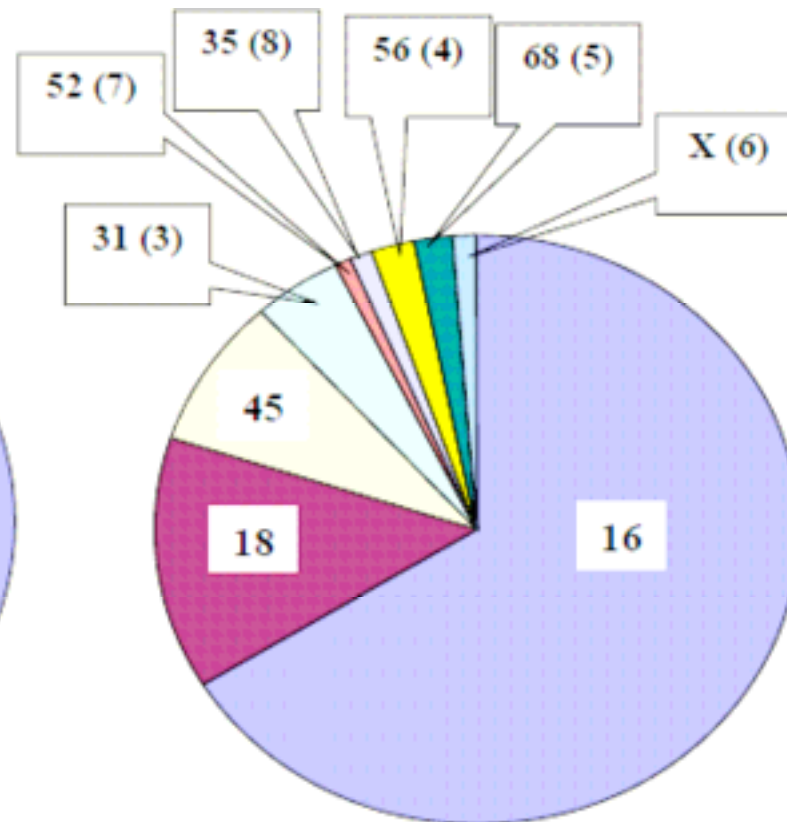
子宮頸癌

- 頸癌の原因
- 頸癌までの経過
- ワクチンは有効？
- 検診はいらなくなる？

子宮頸癌のHPV type (南アジア・欧米)



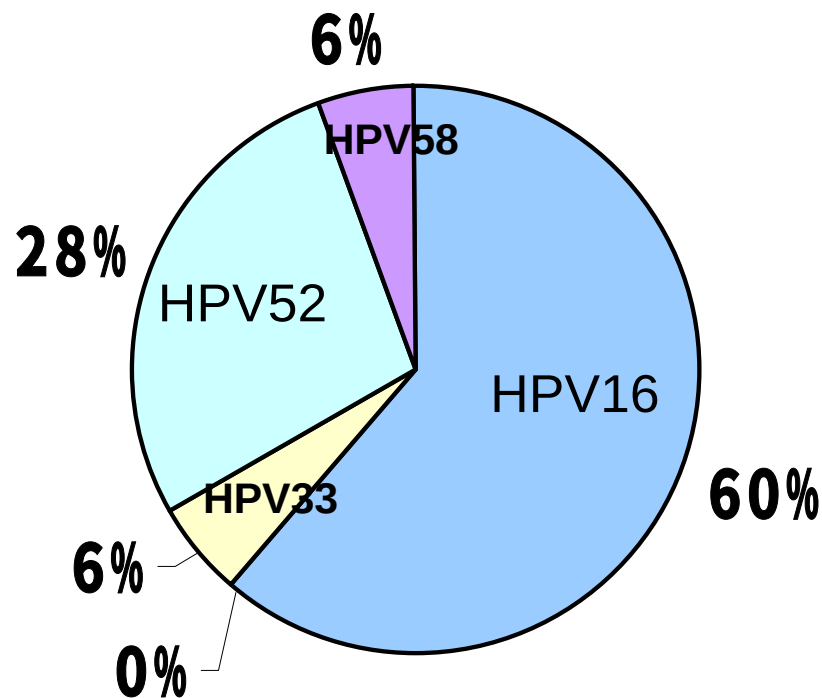
南アジア



欧米

A pie chart showing the distribution of the number of children per family. The chart is divided into 10 slices of different colors, each labeled with a number. The largest slice is light blue and labeled '16'. Moving clockwise from the top, the next slice is dark blue labeled '11', followed by a very small black slice labeled '65', a yellow slice labeled '52', a green slice labeled '36', a purple slice labeled '58', a dark purple slice labeled '33', a light blue slice labeled '31', a light yellow slice labeled '45', and a dark red slice labeled '18'.

当科で治療したCIN3 HPVのタイプ



(CIN:子宮頸部上皮内腫瘍)

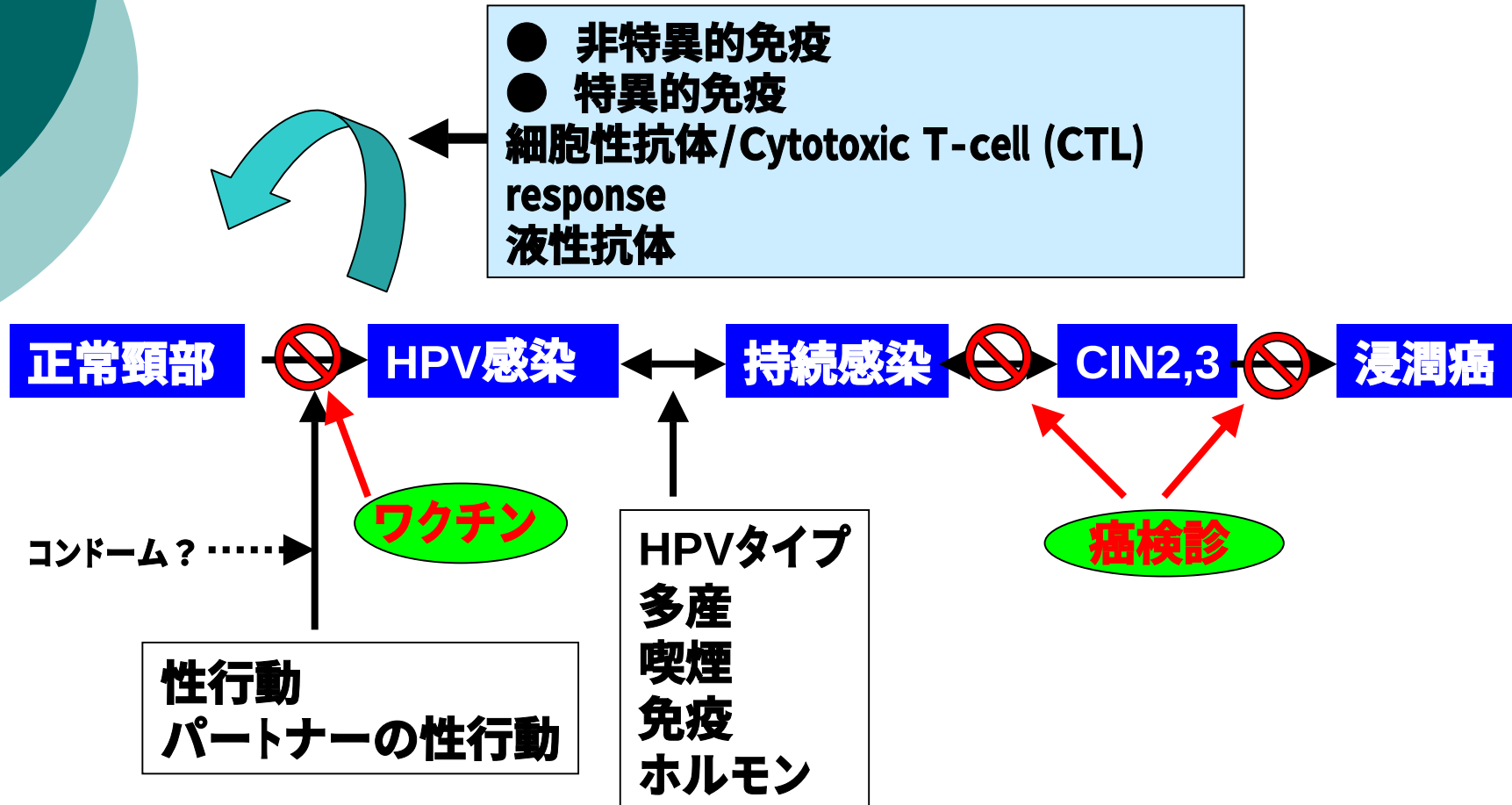
ワクチンの問題点

- 16、18型以外の高リスクHPV感染？
31、45型はやや有効
(16、18、31、45、52、58型...日本)
- 効果の持続期間がまだ不明
- ワクチンの効果がでるまでに
20～30年が必要

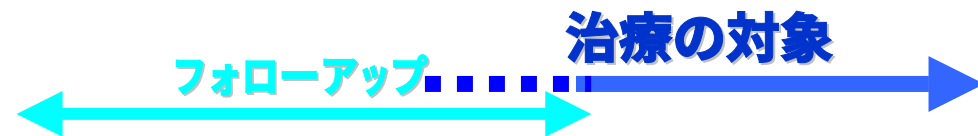


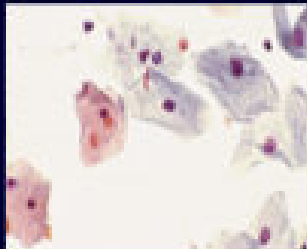
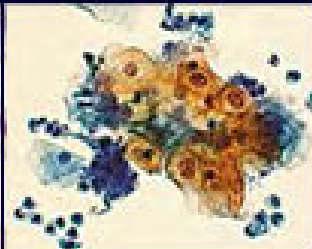
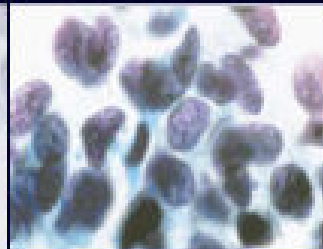
子宮癌検診は、必要

子宮頸癌の自然史と予防



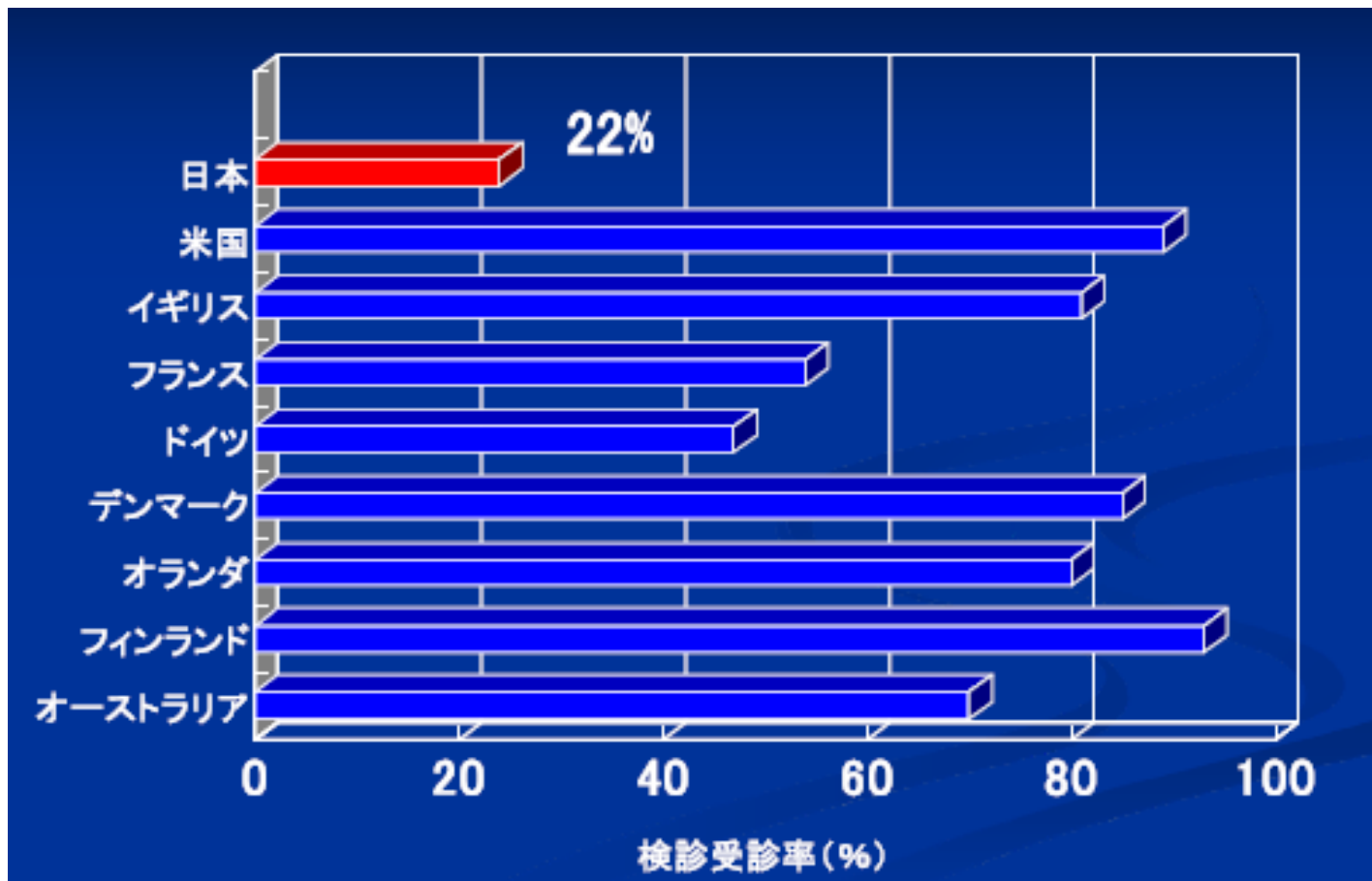
細胞診と組織診



Bethesda classification (Cytology)	Normal	ASCUS	LSIL		HSIL		Invasive cancer
WHO classification (Histopathology)	Normal	Condyloma	CIN 1 Mild dysplasia	CIN 2 Moderate dysplasia	CIN 3 Severe dysplasia/ carcinoma <i>in situ</i>	Invasive cancer	
	Normal	ASCUS	LSIL		HSIL		
							

ASCUS=atypical squamous cells of undetermined significance; CIN=cervical intraepithelial neoplasia;
HSIL=high-grade squamous intraepithelial lesion; LSIL=low-grade squamous intraepithelial lesion;
WHO=World Health Organization.

子宮癌検診受診率



子宮癌検診を受ける間隔は？

新潟県のデータ

73897人の検診

浸潤癌 37(0.05%)、上皮内癌 30(0.04%)

異形成 52(0.07%)

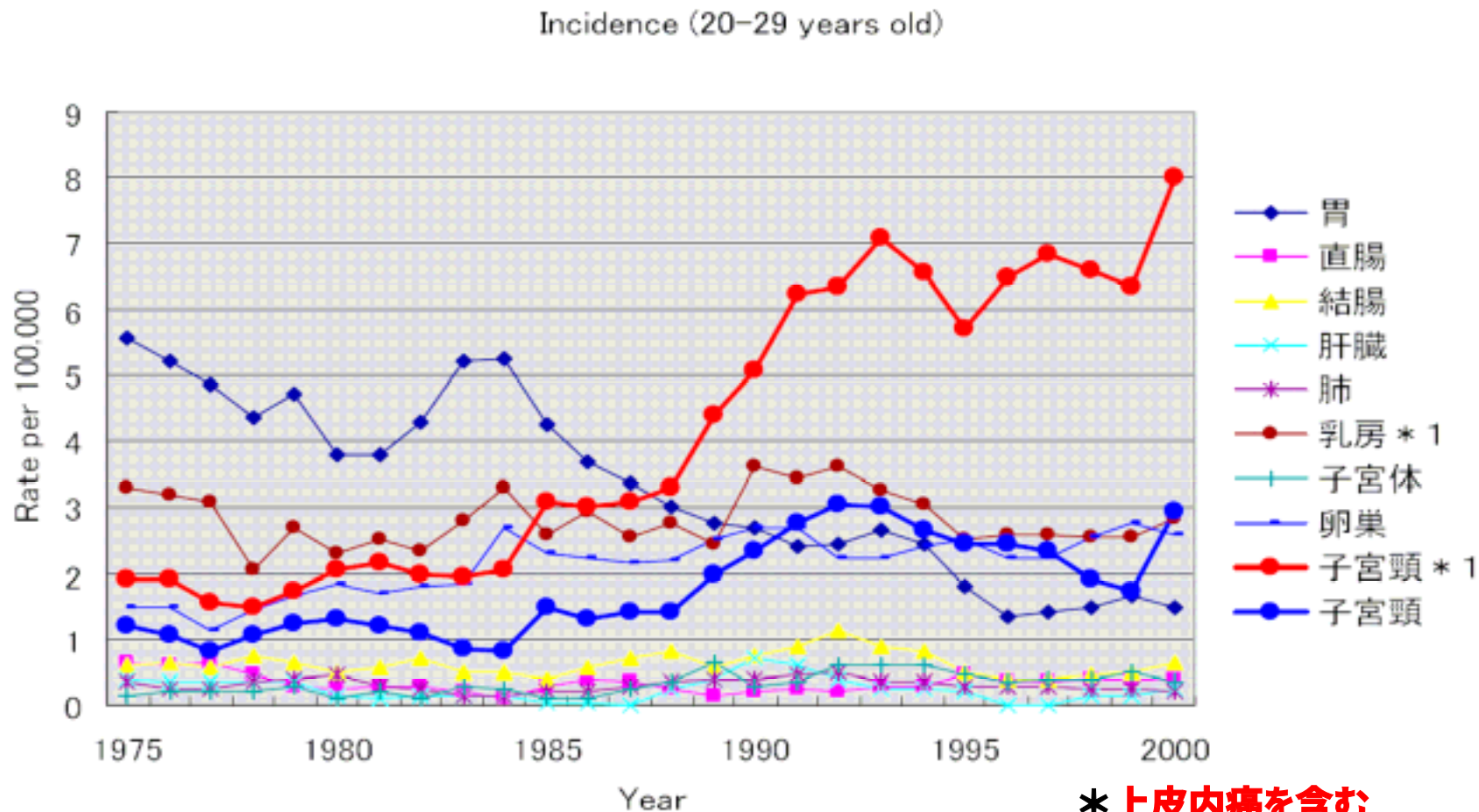
1年前に検診：最高病変：上皮内癌

2年前に検診：最高病変：子宮頸癌Ⅰa期

3年前に検診：最高病変：子宮頸癌Ⅰb期以上

**老健法の改定：本年度より20歳以上、2年毎
(これまで30歳以上、毎年)**

20歳代の女性の癌



* 上皮内癌を含む

HPVテスト感度 細胞診との比較 (中等度異形成以上)

	フランス	イギリス	ドイツ	日本
HPVtest	100	95	98	96
細胞診	68-88	79	43	78
併用	100	100	100	100
				(%)

アメリカの子宮癌検診

30歳以上の細胞診とHPV検査

(民間の保険会社)

細胞診	HPVテスト	
陰性	陰性	3年後の検診
陰性	陽性	6-12ヶ月後の検診
異形成疑い	陰性	12ヵ月後の検診
異形成疑い	陽性	精査

子宮頸癌に対する strategy

前癌状態を予防する

●ワクチンの導入

前癌状態で治療する

●検診率を上げる

●検診の精度をあげる

HPV test導入,LBC導入

