

【子宮頸がん予防の現況】

1949年に皮膚の乳頭腫より電子顕微鏡でHuman papillomavirus (HPV) が確認されその後、1983年にハラルド・ツア・ハウゼン氏らによって子宮頸癌の発癌過程へのHPVの関与が明らかにされている。HPVには多くの亜系が存在し、およそ200種類の型が同定されている。その中で20種類程度が発がんに関与しており、子宮頸癌の発症リスクが高い亜系を高リスク型、乳頭腫や尖形コンジローマなど良性病変の発症に関与する亜系は低リスク型に分類されている。子宮頸がんとその前がん病変の多くにHPV感染がみられ、発症や伸展はHPVの遺伝子型や持続感染の有無が深く関与しており、その70%はHPV16/18型であるとの報告もある。

子宮頸癌の予防戦略としてワクチン（一次予防）と検診（二次予防）の普及が、世界的にも重要視され、近年ワクチン接種率を向上させてきている。米国では数年前には30%程度であった接種率は、CDCによる徹底的な啓発により、2015年には13～17歳女性の一回以上のHPVワクチン接種率は60%以上に達している。2017年1月の時点で、WHO加盟国194カ国中135カ国でHPVワクチンが承認され、公費負担による接種が行われている。先駆的にワクチンを思春期前の女性に導入した国々では、ワクチン接種開始後3～4年の時点ですでにワクチン接種世代の前癌病変（cervical intraepithelial neoplasia; CIN 2-3）の罹患数が約50%減少し、高接種率を維持したことによる非接種者への集団免疫効果も報告されている。

一方本邦では、HPVワクチン導入は世界的に見ても遅くなかったが、接種の勧奨が止まっている状況にある。2012年（勧奨中止前）の初回接種率は65%程度であったが、2013年（勧奨中止後）の初回接種率は4%程度まで激減した。現在まで定期接種は継続しているにもかかわらず、接種率はゼロに近い状態となっている。一次予防であるワクチンに対する姿勢が海外とは正反対であり、国内ではこの10年で子宮頸癌の増加率が加速しているばかりか、50歳未満の女性の子宮頸がん罹患率・死亡率が上昇傾向にある。

2013年4月からハイリスクHPV関連疾患がA類感染症となり、HPVワクチンが定期接種化された。すなわち、ハイリスクHPVは、個人ではなく集団として予防すべき病原体と指定され、HPVワクチンは接種努力義務のあるワクチンと位置付けられている。中学1年（一部小6）～高校1年の女子が定期接種対象となり、すべての自治体で公費助成で接種される事が基本となった。

しかし、2013年3月頃のHPVワクチン接種後に全身の疼痛や不随運動が生じた女子に関するマスメディアの報道を受け、2013年6月より厚生科学審議会副反応検討部会から「HPVワクチン定期接種の積極的な勧奨を一時中止する。接種希望者については定期接種として接種可能な環境を維持する」という勧告が出され特異な状況が現在も続いている。

HPVワクチンの有害事象に関して、国内外で再調査が行われた。国内においては、約890万回接種のうち、副反応疑い報告が2,584人（のべ接種回数0.03%）であり、そのうち約90%が回復または軽快し通院不要となっている。未回復の型は186人（のべ接種回数約0.002%）であった。つまり、10万接種当たり2人だけが未回復の症状を呈した事になり、他の予防接種などの有害事象に比べて特別多いものでは無かった。

また国外では、2015年8～11月にかけて、欧州の健康当局（欧州医薬品庁：EMA）による大規模な調査が行われた。報道等で問題となっていたCRPS（複合性局所疼痛症候群）およびPOTS（体位性起立性頻拍症候群）の発生率は、HPVワクチン接種者と一般集団で差が見られないこと（10万人当たり15人）が示された。名古屋市の調査でも同様の結果が示されており、このような症状はHPVワクチン接種後に発生しうる特殊な症状ではない事が示されている。

その後、診療体制・相談体制や専門機関が整備されるとともに、日本医師会・医学会から診療の手引きも公表されているが、HPVワクチン接種の積極的勧奨再開の目途は立っていない。

このように日本の状況が諸外国に比べ、一次予防のHPVワクチンで大きく出遅れている現状で我々産婦人科医は、国民へのHPVワクチン接種に関する情報提供と啓発を行っていく必要がある。

本邦での二次予防としての子宮がん検診の最大の問題点は、検診受診率が諸外国に比べ極端に低い事である。欧米では、検診受診率が70～80%を超えている状況に対して、わが国での受診率は20～30%程度である。今後、初回受診（特に若年者）の受診率の向上および子宮頸がんの前癌病変（CIN）での早期発見に重点を置くことが早急な課題である。

【子宮がん検診】

米国臨床腫瘍学会（ASCO）は2016～2017年にかけて、子宮頸がんガイドラインを新たに世界に向けて提案

した。

ガイドラインの重要な点は多数あるが、今回特筆すべきは子宮頸がんを前癌病変である上皮内病変（SIL、日本ではCINと同義）の内に治療を行うという意図と、HPV DNA検査を推奨している点である。国際的にもHPV DNA検査の導入が加速しており、本邦でも一部に保険適応が認められている。

HPV DNA検査と細胞診の併用検診の効果は、WHOも認めている。島根県出雲市で行われたHPV DNA検査併用検診では、6年目でほぼ浸潤癌を撲滅するなど大きな効力を発揮している。これを受けて、2012年に日本産婦人科医会がん対策委員会（委員長＝岩成治）から「子宮頸がん検診リコメンデーションーHPV DNA検査併用検診ー」の指針（図1）が示された。この指針は、HPV DNA検査と細胞診を併用することで、CIN 2以上の高度病変の検出精度が飛躍的に向上し、さらに費用対効果にも優れており、子宮頸がんの二次予防の対策型検診（対象集団の死亡率減少を目的に公共的な予防対策として行われる検診）として導入を検討している自治体も散見される。

しかし、こうした二次予防の効果が日本中で発揮されるには、まだ長い時間が必要であり、それまでは早期に病変を検出する努力が我々に求められている。

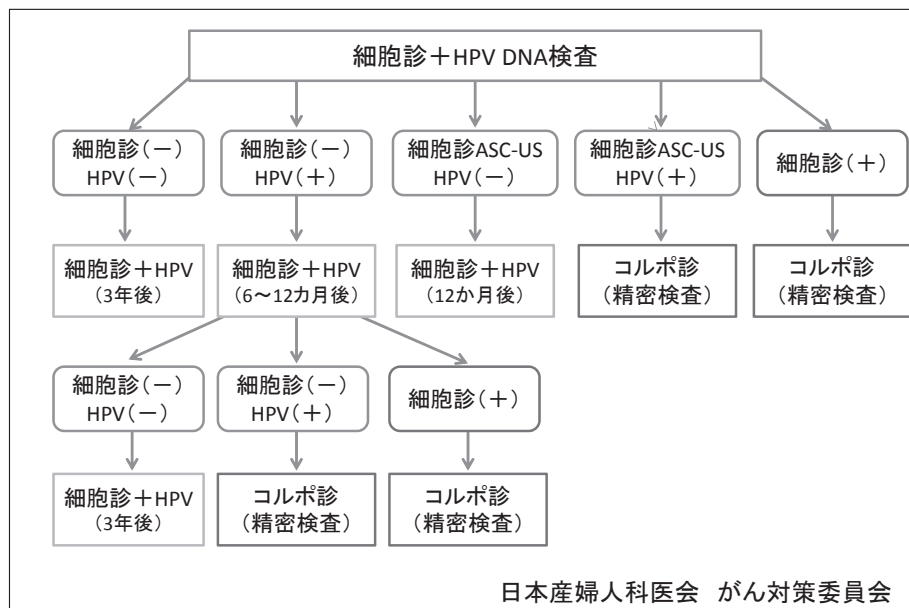


図1：子宮がん検診リコメンデーション HPV DNA併用検診

実際の臨床では、（図1）の「精密検査（コルポスコーピー）」に振り分けられた人が病院等に紹介となり、CINの精査および経過観察を行って行くことになる。わが国ではCINは1～3の3段階に分けられ、多くの施設ではCIN 2までは経過観察でCIN 3は治療対象（円錐切除術）としている。

先に述べたHPV DNA検査は陰性予測値がほぼ100%である点で有効なマーカーと言えるが、あくまで特定のタイプのHPVが存在している事を明らかにするものであり、陽性予測値は低く、その結果が病変の生物学的特性を反映するものではない。そのため、①長期間CIN 2が持続するような症例や②細胞診では高度の異常が指摘されるがコルポスコーピーなどでは異常所見が得られず結果に解離が見られる症例など、対応に苦慮する症例を少なからず経験する。そのような症例でCINの病態を把握するために有用なマーカーが望まれている。

【バイオマーカー】

バイオマーカー（biomarker）とは本来患者の病態あるいは病勢を反映して、血液などの体液中で増減する物質をさす用語であるが、近年は遺伝子異常や機能画像に対しても用いられるようになってきている。バイオマーカー検索は疾患の診断と治療方針決定に寄与し、腫瘍性疾患では腫瘍の有無、進行度の指標となるほか、伸展のリスク、治療の反応性の評価などにおいても有用である。

CINの病態を把握するために有用なマーカーとしては、Ki-67、p16、ProExC、HPV L/capsid蛋白、HPV E6/E7 mRNA in situ hybridizationなどが期待されている。

★p16：HPV DNAの宿主DNAへの組み込み（integration）により腫瘍化が生じていることを間接的に示すマーカーで、HSIL(High-grade squamous intraepithelial lesion)以上の病変が併存するリスクの指標となる。

★Ki-67：G 1期、S期、G 2期に核内で発現が亢進する増殖関連抗原で、細胞増殖活性の指標として用い

られる。LAST (The Lower Anogenital Squamous Terminology) プロジェクトガイドラインでは推奨されていないが、CINの組織診断においてp16を補完し、診断精度を向上させるマーカーとして知られている。

【緒言】

子宮頸部上皮内病変 (cervical intraepithelial neoplasia; CIN) はHPVの感染に伴う細胞傷害効果により発現する。軽度病変のCIN 1 の約60%は自然消退する一方、高度病変のCIN2/3は病変が持続し浸潤癌に進行するリスクが高い。現在わが国ではCIN 2は経過観察、CIN 3は治療対象としている。ASCCP (American Society of Colposcopy and Cervical Pathology) の指針ではCIN 2以上を治療対象とすべきとしている。この方針は今後わが国へも大きな影響を及ぼすことが予想され、日本での指針も大きく変更される可能性がある。

近年CINの病態を把握するために有用とされるマーカーとして、p16とKi-67が注目されており、細胞診判定においてもp16とKi-67の二重免疫細胞化学染色が有用との報告が見られる。ロシュ・ダイアグノスティックス社から二重免疫細胞化学キット (CINtec®PLUS) が開発され、CIN 2-3、上皮内腺癌を感度81.8%・特異度81.8%で検出したと報告されている。

近年米国では、CINtec®PLUS kitを用いた大規模調査 (ATHENA trial) も行われており、有望視されるバイオマーカーである。

今回我々は、従来通りのフォロー中にコルポスコピー・生検及び子宮頸部円錐切除術 (または子宮全摘術) が必要となった症例に対して、術前に液状細胞診とCINtec®PLUS kitを用いた二重免疫染色を行い、術後の病理組織診との一致率などを検討した。

【方法】

2016年10月～2017年6月の期間で子宮頸部病変のため、コルポスコピー・生検及び子宮頸部円錐切除術 (または子宮全摘術) が必要となった37症例を対象とした。術前に液状細胞診 (Liquid-based cytology : LBC) で頸部細胞診を行い、CINtec®PLUS kitを用いてP16/Ki67二重免疫染色を行った。術後の病理組織診と比較し、CIN 3以上の病変の検出精度などについて検討した。

【結果】

年齢の中央値は38歳で、年齢分布は (図2) であった。国立がん研究センターがん対策情報センター、日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告などの統計によると、子宮頸がんの発症のピークは30～34歳であり、その結果を反映した分布と言えた。

病理組織診で確認された組織型は、病変無し-4例、CIN 1-5例、CIN 2-4例、CIN 3-21例、子宮頸部腺癌 I A 1期-1例、papillary immature metaplasia-1例、LEGH-1例であった。

CINtec®PLUSの判定およびHPV DNA検査の結果 (16/18とその他のハイリスクグループに分別) を (表1・2) に示す。(HPV DNA検査は保険診療で行っているため、全例に施行していない) 期待に反しCIN 3の半数がCINtec®PLUS陰性の結果であった。(HPV DNA検査が施行された中で) CIN 2以上の病変では100%HPV陽性となっており、高度病変になるに伴いHPV16/18の割合が高くなっていた。

CIN 3以上の病変の検出 (表3) する感度45.5%、特異度60%、Positive predictive value (PPV) : 62.5%、Negative predictive value (NPV) : 36.8%であり、報告にある感度81.8%・特異度81.8%に比べ低い数字であった。ASCCPのようにCIN 2以上を対象とした場合 (表4) で見ても、感度46.2%、特異度63.6%、PPV : 75%、NPV : 33.3%で、あまり有効とは言えない結果であった。

近年米国で今回と同じCINtec®PLUS kitを用いた ATHENA trialが行われた。このsub-studyでは、25歳以上で16/18を含む14種類のハイリスクHPV陽性の患者3,467名に対して、LBCにp16/Ki-67の二重染色を施行した群と細胞診のみ (免疫染色なし) の群と比較し、CIN 3以上の検出精度について検討している。結果は、前者の方が感度 (74.9% vs51.9%)・PPV (18.5% vs14.0%)・NPV (97.4% vs95.2%) で有意差をもって優れていた。

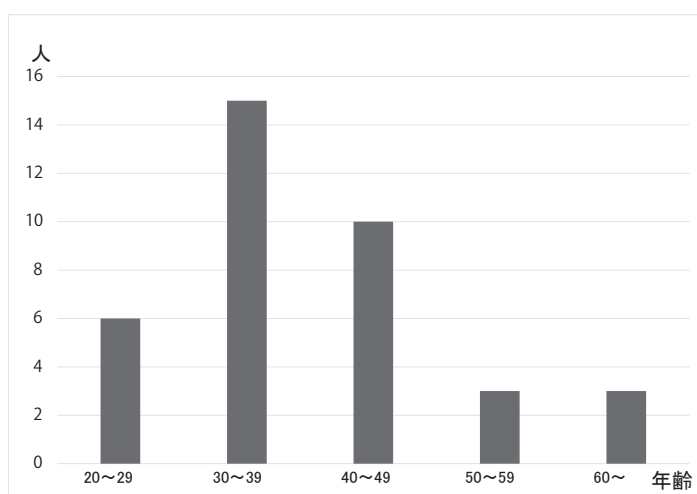


図2：年齢分布

表 1 : p16/Ki-67二重染色の結果

	病変なし	LEGH	PIM	CIN1	CIN2	CIN3	腺癌 I A1	
CINtec 陽性	0	0	0	4	2	10	0	16
CINtec 陰性	4	1	1	1	2	11	1	21
	4	1	1	5	4	21	1	37

PIM=papillary immature metaplasia

表 2 : HPV DNA検査の結果

	病変なし	LEGH	PIM	CIN1	CIN2	CIN3	腺癌 I A1	
HPV 陽性	2	0	0	2	4	13	1	22
HPV 陰性	1	1	1	2	0	0	0	5
HPV 未検	1	0	0	1	0	8	0	10
HPV型別								
16/18	1	0	0	1	1	7	1	11
その他のハイリスク	1	0	0	1	3	6	0	11

PIM=papillary immature metaplasia

表 5 : 25歳以上・14種類（16/18を含む）のハイリスクHPV陽性症例での検討結果

	CIN3 以上	CIN2 以下	
CINtec 陽性	7	4	11
CINtec 陰性	7	4	11
	14	8	22

今回の検討で16/18とその他のハイリスクグループを一緒にしたものが、ほぼ上記の対象と一致し「25歳以上で16/18を含む14種類のハイリスクHPV陽性の患者」でも検討を行ってみた。結果は（表 5）感度50%、特異度50%、PPV：63.6%、NPV：36.4%となり、少し感度があがるがATHENA trialに比べ解離した結果であった。

【考察】

今回我々のデータと種々の報告と乖離した一因として、「p16/Ki-67の二重染色が陰性だが組織診でCIN3の症例」が12例と多かったことがあげられる。詳細を検討してみると、12例中4例（子宮頸部腺癌 I A1-1例、CIN3-3例）は細胞診の結果もNILMであり、（通常の細胞診でも10%程度の偽陰性が存在するとされているが）sampling errorのため、異常細胞が採取出来ていない症例であった可能性が考えられた。

また、研究機関などでは「二重染色」が行われることはあるが、通常の診療を行っている病院の検査室では（婦人科以外でも）行われる検査ではない。通常の免疫染色は「単染色」であり、染色の過程も機械化されている。今回の「二重染色」はキット化されてはいるが、染色の過程は人間が行うため、「煩雑で慣れない作業」があったことは否めない。しかも、事前に「二重染色の判定」について説明を受けていたが、判定に苦慮するものもあり、こういった要素が結果に影響している可能性も考えられた。

このような、結果に影響しかねない要素を考慮した上で再検証してみる必要性はあると考えられた。

【結論】

CINtec®PLUS kitを用いたp16/Ki-67の二重染色は、ATHENA trialの結果などを見る限りは高度CIN病変の検出に有望と思われる。しかし、実際の導入にはいくつかの課題があると考えられる。

【結語】

日本では年間約10,000人が子宮頸がん（上皮内がんを含む）を発症し、毎年約3,000人が子宮頸がんで亡くなっている。一次予防のHPVワクチン勧奨が止まっている状況では将来、世界の中で日本だけが「子宮頸がんが死因となる国」となる日が来るかもしれない。それを食い止めるためにも、CINのマネージメントに有望なバイオマーカーが望まれている。

今回の検討では期待された結果が得られなかったが、いくつかの課題も見えてきたと思われる。（予算が認められれば）標本作成過程や評価法などを見直したうえでさらに症例数を増やし検討したい。

表 3 : CIN3以上の病変の検出結果

	CIN3 以上	CIN2 以下	
CINtec 陽性	10	6	16
CINtec 陰性	12	9	21
	22	15	37

表 4 : CIN2以上の病変の検出結果

	CIN2 以上	CIN1 以下	
CINtec 陽性	12	4	16
CINtec 陰性	14	7	21
	26	11	37