

平成23年9月22日(木)

シェラトンホテル広島

ガーダシル エキスパートフォーラム



子宮頸癌検診と予防ワクチン

大阪がん予防検診センター 婦人科検診部¹⁾

大阪がん予防検診センター 検査科²⁾

神戸常盤大学 保健科学部 医療検査学科³⁾

京都第一赤十字病院産婦人科⁴⁾

兵庫県予防医学協会検診センター⁵⁾

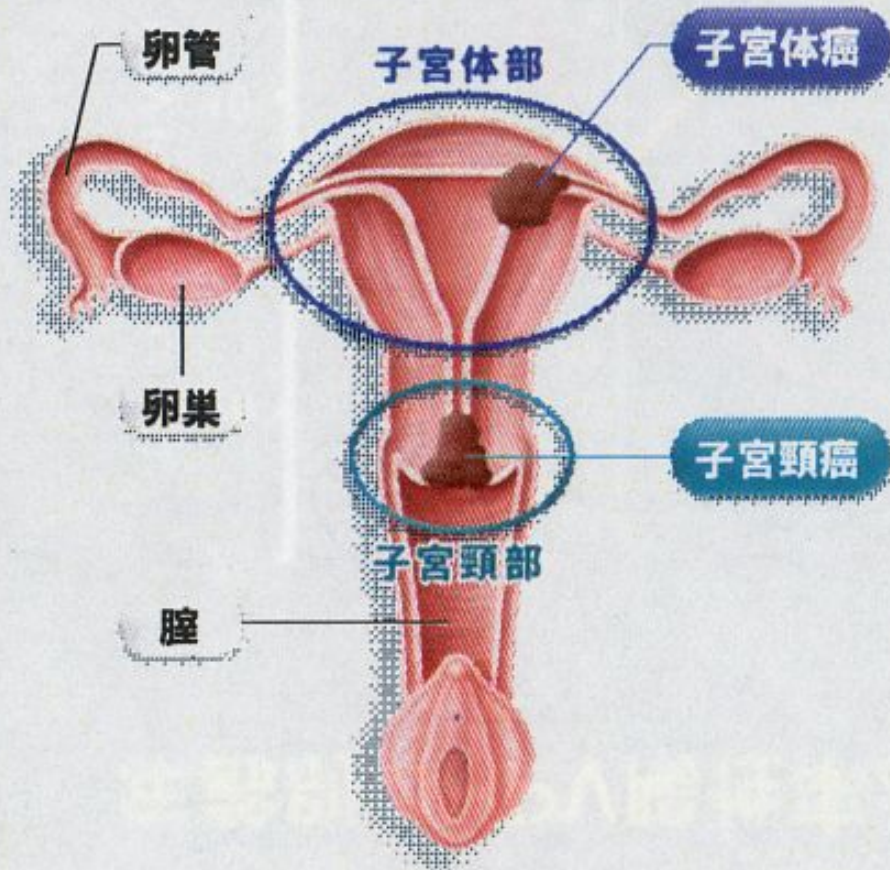
植田政嗣¹⁾、田路英作²⁾、布引 治³⁾、明石京子⁴⁾、

明瀬光里¹⁾、佐藤直美¹⁾、出馬晋二¹⁾、鳥居貴代¹⁾、

田中一郎⁵⁾、岡本吉明¹⁾、野田 定¹⁾

子宮頸癌と子宮体癌

②



	子宮頸癌	子宮体癌
自覚症状	初期は無症状	不正性器出血
好発年齢	30～40代 (20～30代で急増)	閉経後の 50代以降
リスク ファクター	高リスク型HPV感染	<ul style="list-style-type: none"> ● 肥満、高血圧、糖尿病 ● 未経産婦 ● エストロゲン製剤の長期使用など
組織型	扁平上皮癌: 80% 腺癌: 15% その他: 5%	腺癌: 95% その他: 5%

世界における子宮頸癌発症数と死亡数 3

■ 発症数 (2002年)¹ ■ 死亡数 (2002年)¹

14,670
5,796
米国/カナダ

59,929
29,814
ヨーロッパ

157,759
86,708
中央及び
南アジア

61,132
31,314
東アジア

アジアにおける子宮頸癌発症数、死亡数は依然高い

40,520
21,402
南アメリカ

1,063
330
オーストラリア/
ニュージーランド

- 子宮頸癌発症数² : 53万人 (GLOBOCAN2008)
- 子宮頸癌による死亡数² : 27万人 (GLOBOCAN2008)

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Lyon, France: IARC Press; 2004

2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>

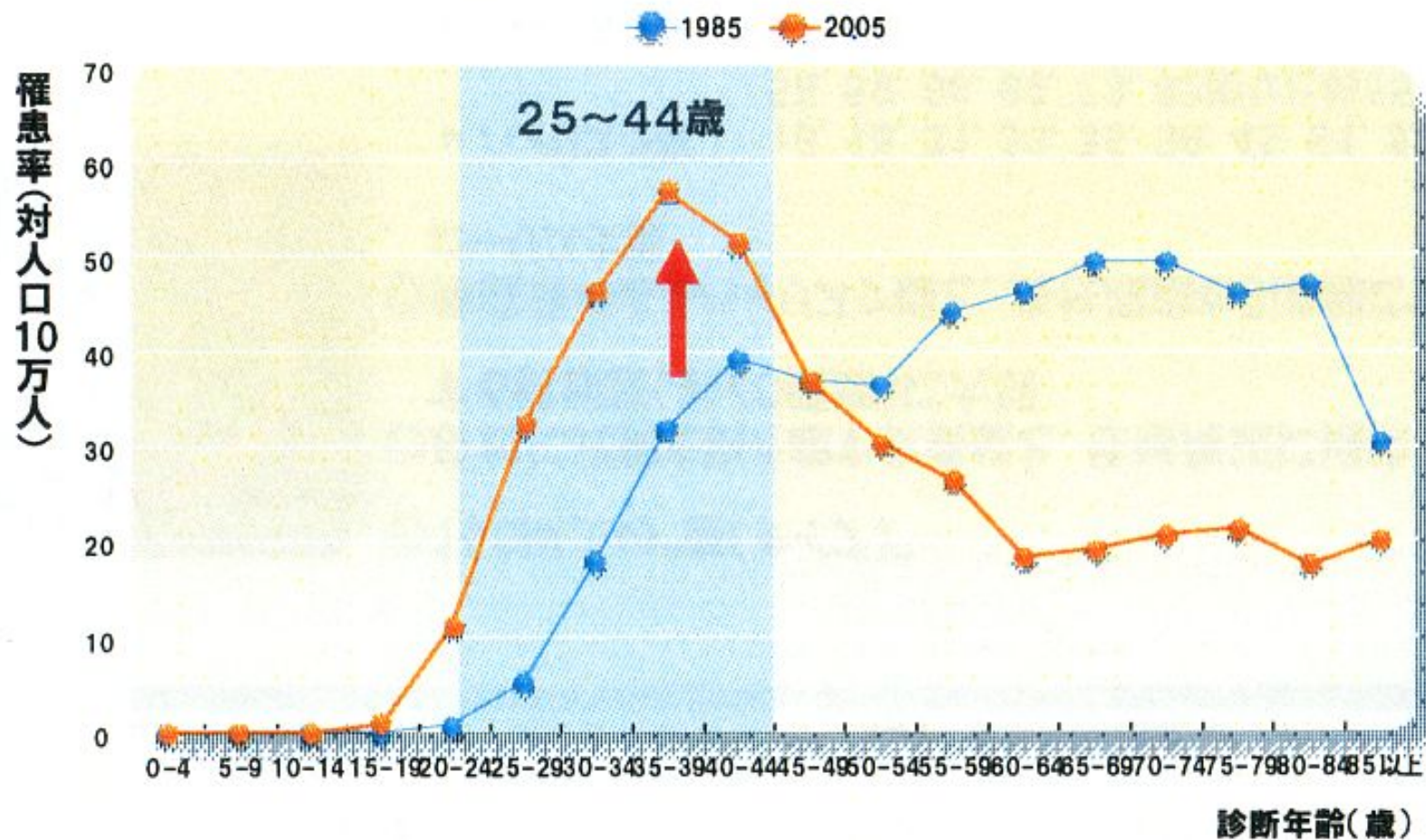
日本における子宮頸癌発症数と死亡数④

- 1年間に約15,000人の女性が子宮頸癌を発症している¹
- 1年間に約3,500人の女性が子宮頸癌で死亡している²
- 20～30歳代女性で、子宮頸癌は罹患率・死亡率ともに増加している^{1,2}

1. 国立癌センター癌対策情報センター <http://ganjoho.ncc.go.jp/data/public/statistics/backnumber/1isao000000068m-att/fig04.pdf>.
2. 国立癌センター癌対策情報センター <http://ganjoho.ncc.go.jp/data/public/statistics/backnumber/1isao000000068m-att/date02.pdf>

日本における年代別子宮頸癌罹患率

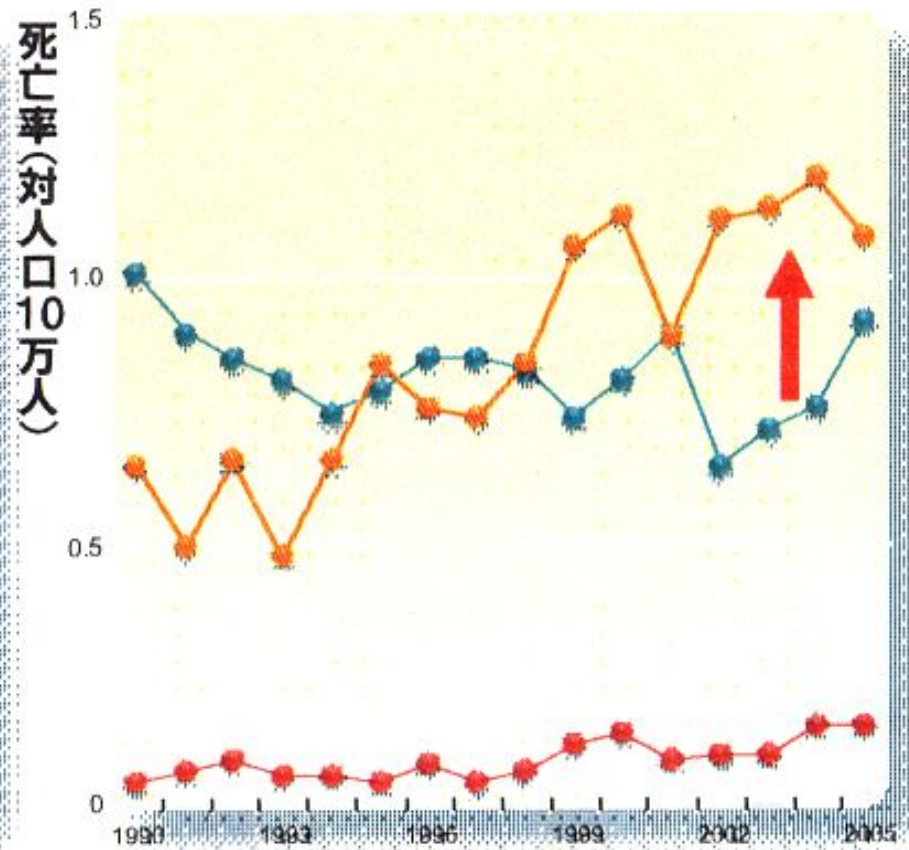
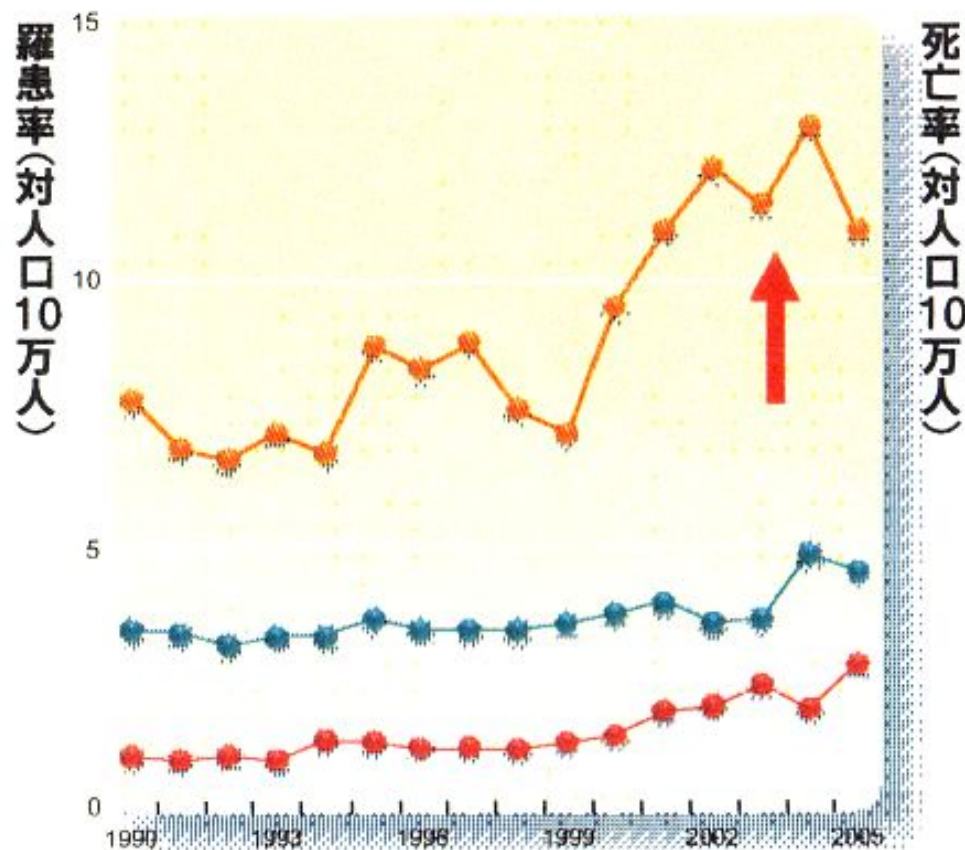
⑤



日本における20～30歳代の婦人科癌の罹患率・死亡率 年次推移



● 子宮頸癌 ● 卵巣癌 ● 子宮体癌



国立がんセンターがん対策情報センター 地域がん登録全国推計による罹患率データ(1975年～2005年)より作成
 国立がんセンターがん対策情報センター 人口動態統計による癌死亡率データ(1958年～2007年)より作成

ハラルド・ツア・ハウゼン氏(独) 子宮頸癌がHPVに起因することを発見



2008年にノーベル医学・生理学賞を受賞

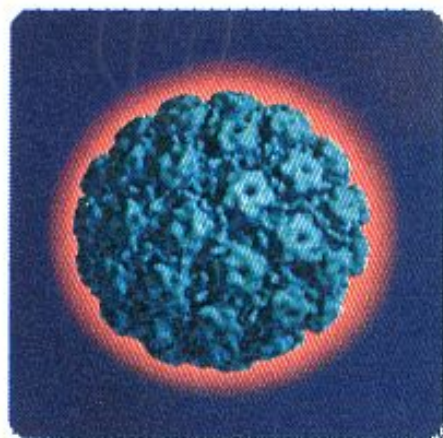


約30年間の研究と功績が評価されての受賞

- 1980年 尖圭コンジローマからHPV6を発見¹
- 1982年 尖圭コンジローマからHPV11を発見²
- 1983年 子宮頸癌からHPV16を発見³
- 1984年 子宮頸癌からHPV18を発見⁴

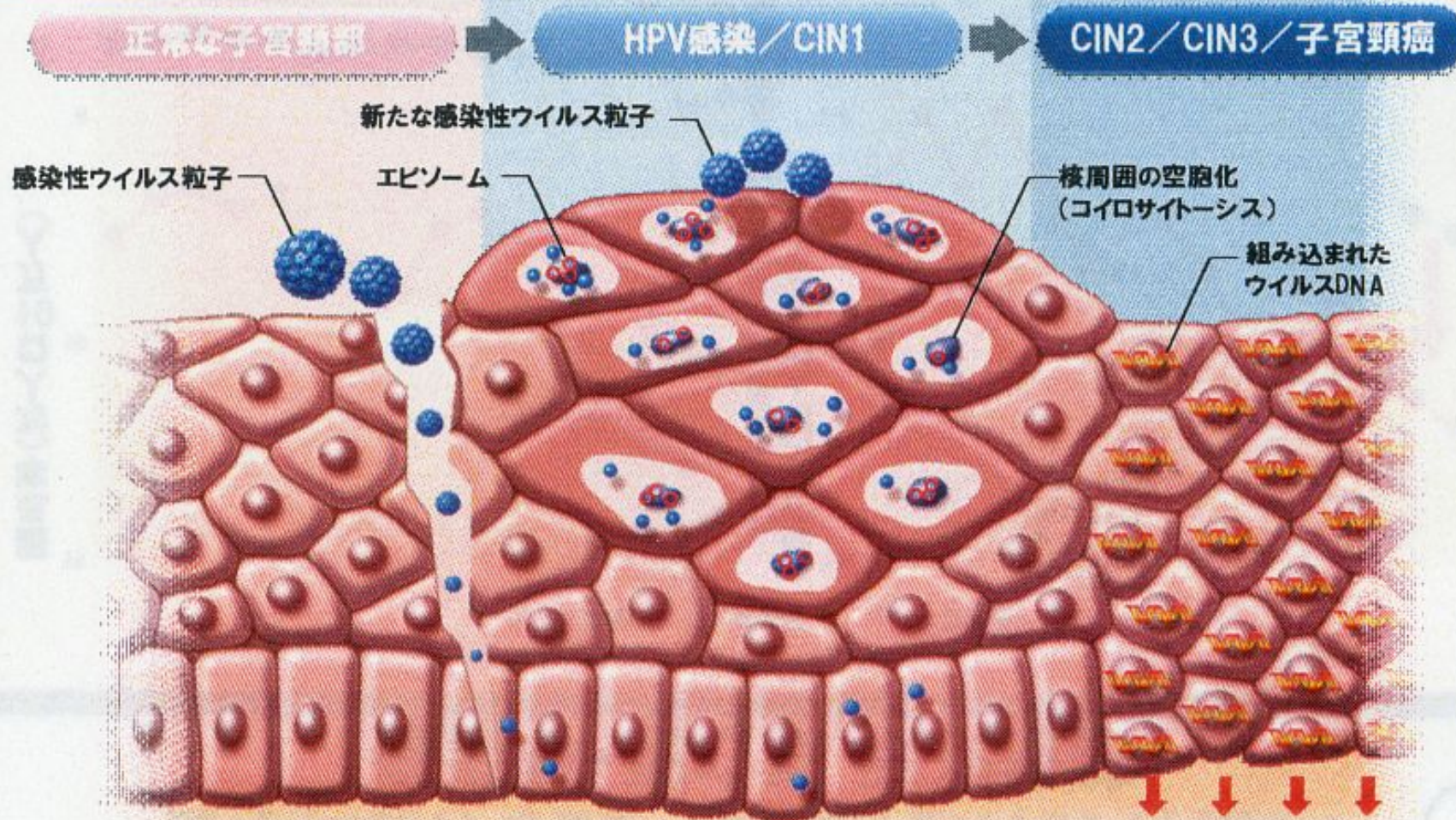
HPV = Human Papillomavirus

ヒトパピローマウイルス = ヒト乳頭腫ウイルス



- 150以上の“型(タイプ)”
- 皮膚に疣贅を引き起す皮膚型と、性器周辺に感染する粘膜型(約40種類)に大別
- 発癌性のあるハイリスク型と、良性腫瘍を引き起こすローリスク型
 - ▶ ハイリスク型 : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 73, 82型など約15種類
 - ▶ ローリスク型 : 6, 11型など
- 子宮頸癌の約70%は、HPV16型または18型が原因
- 尖圭コンジローマの90%以上は、HPV6型または11型が原因

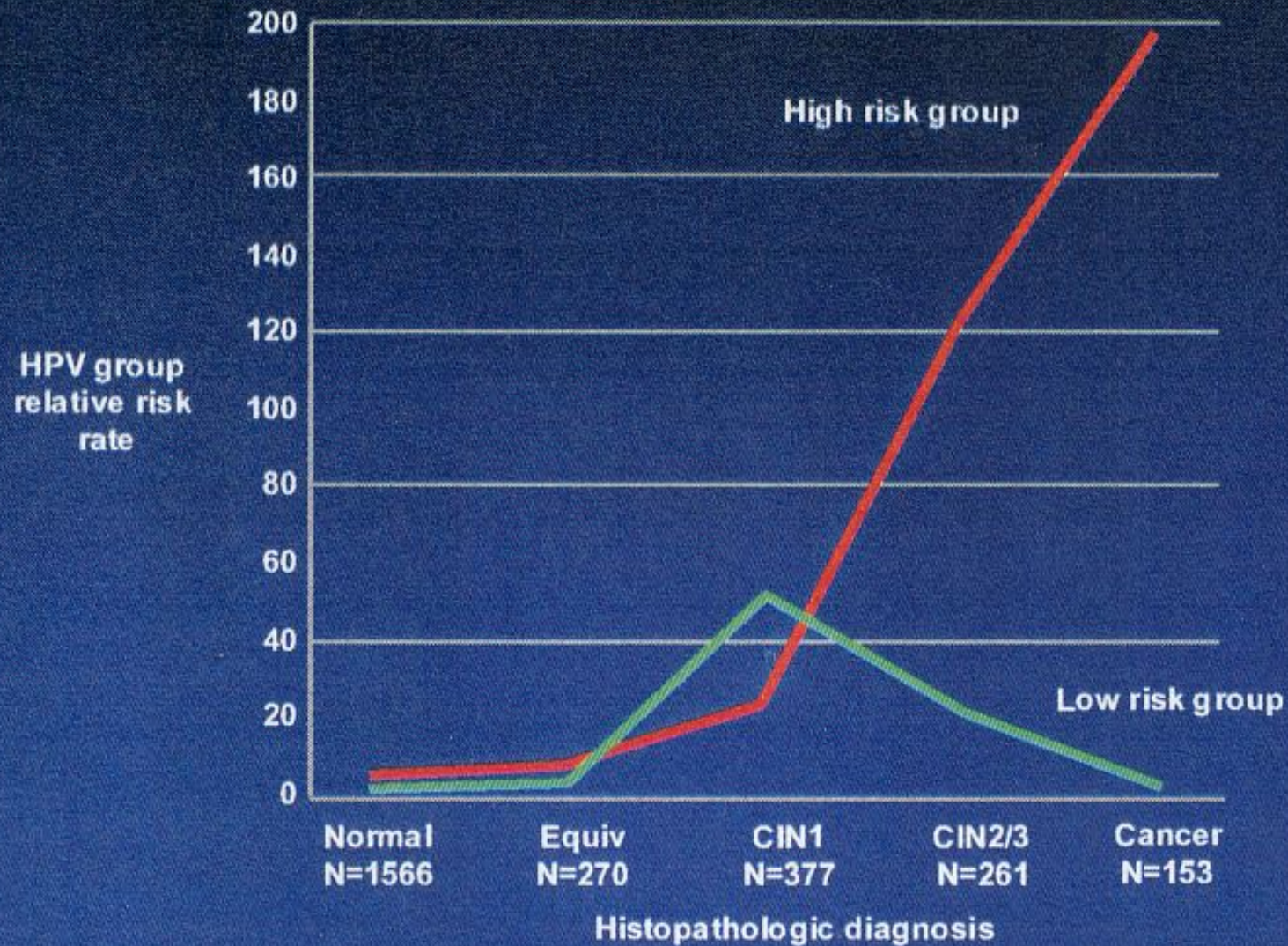
HPV感染から子宮頸癌への過程



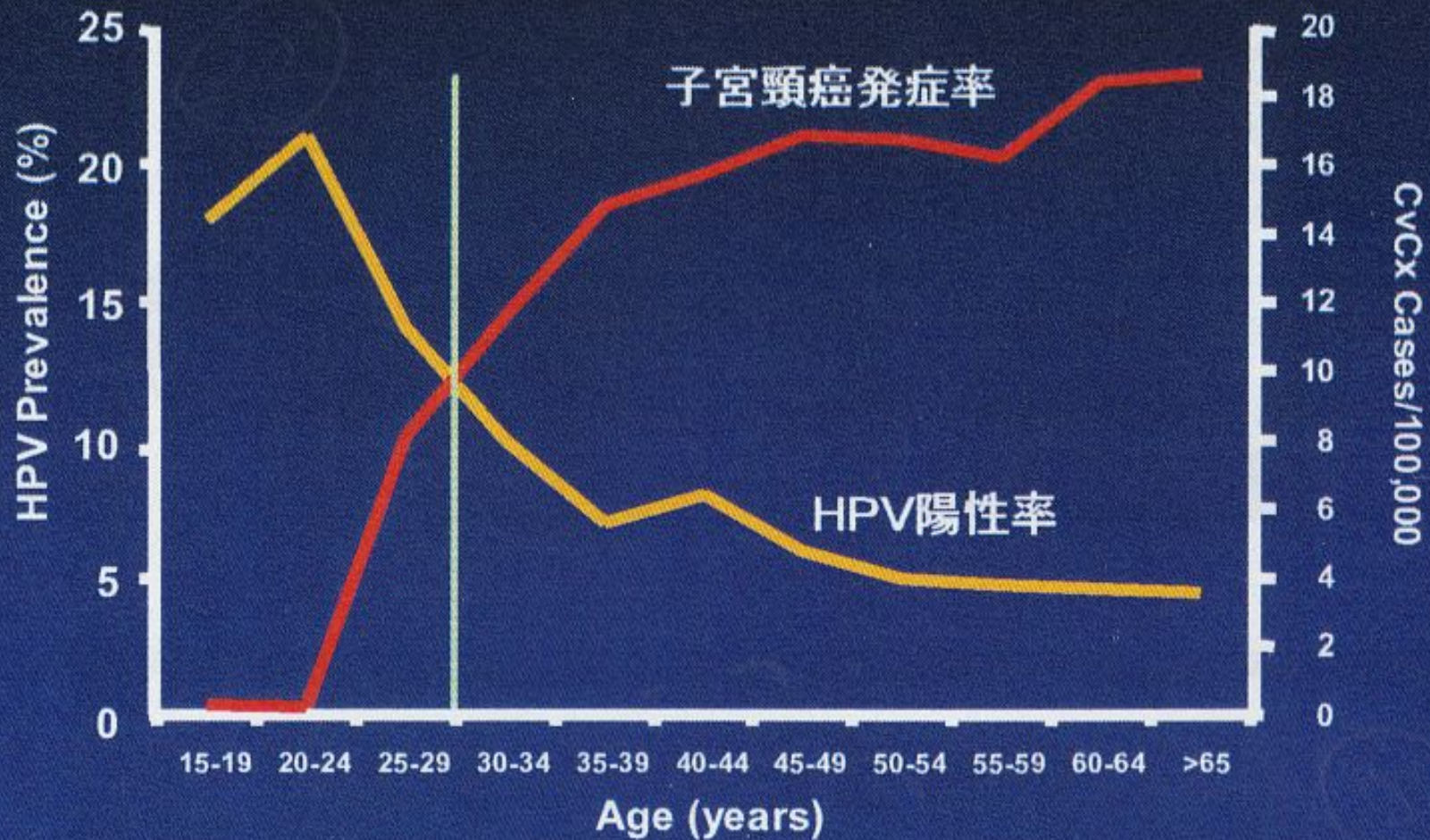
CIN = cervical intraepithelial neoplasia



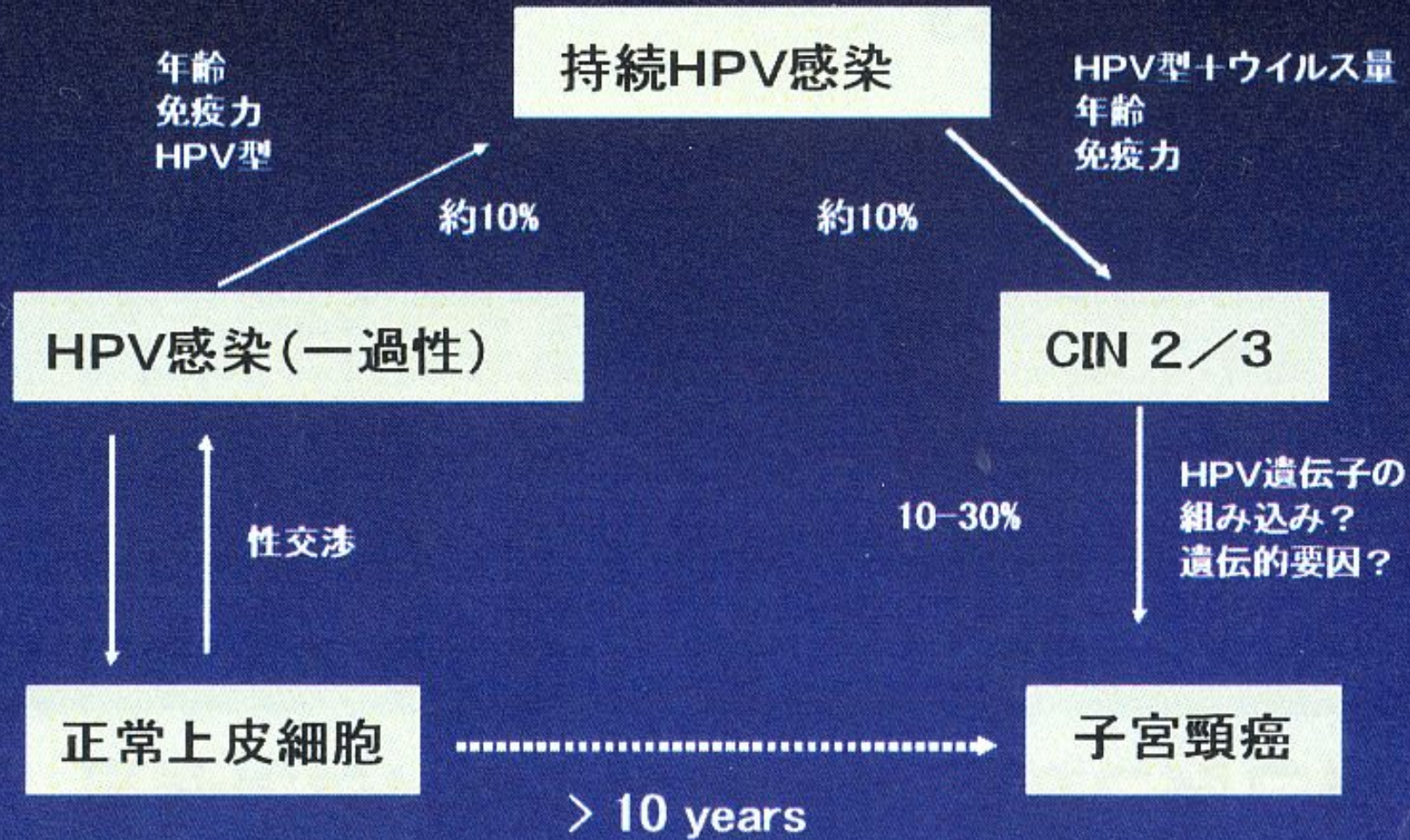
HPVグループによるリスクの違い



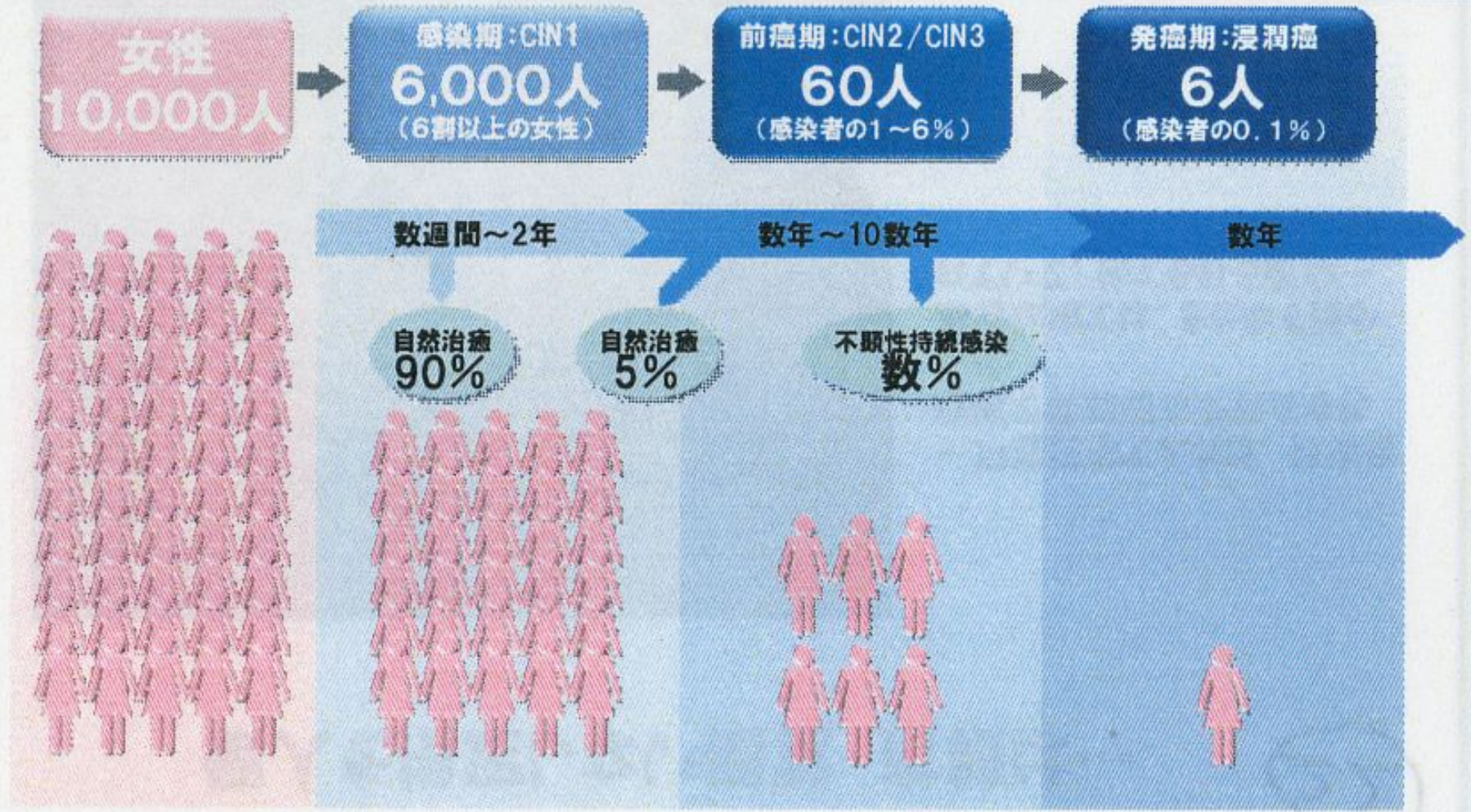
年齢別のHPV陽性率および子宮頸癌発症率



HPV感染と子宮頸癌の自然史



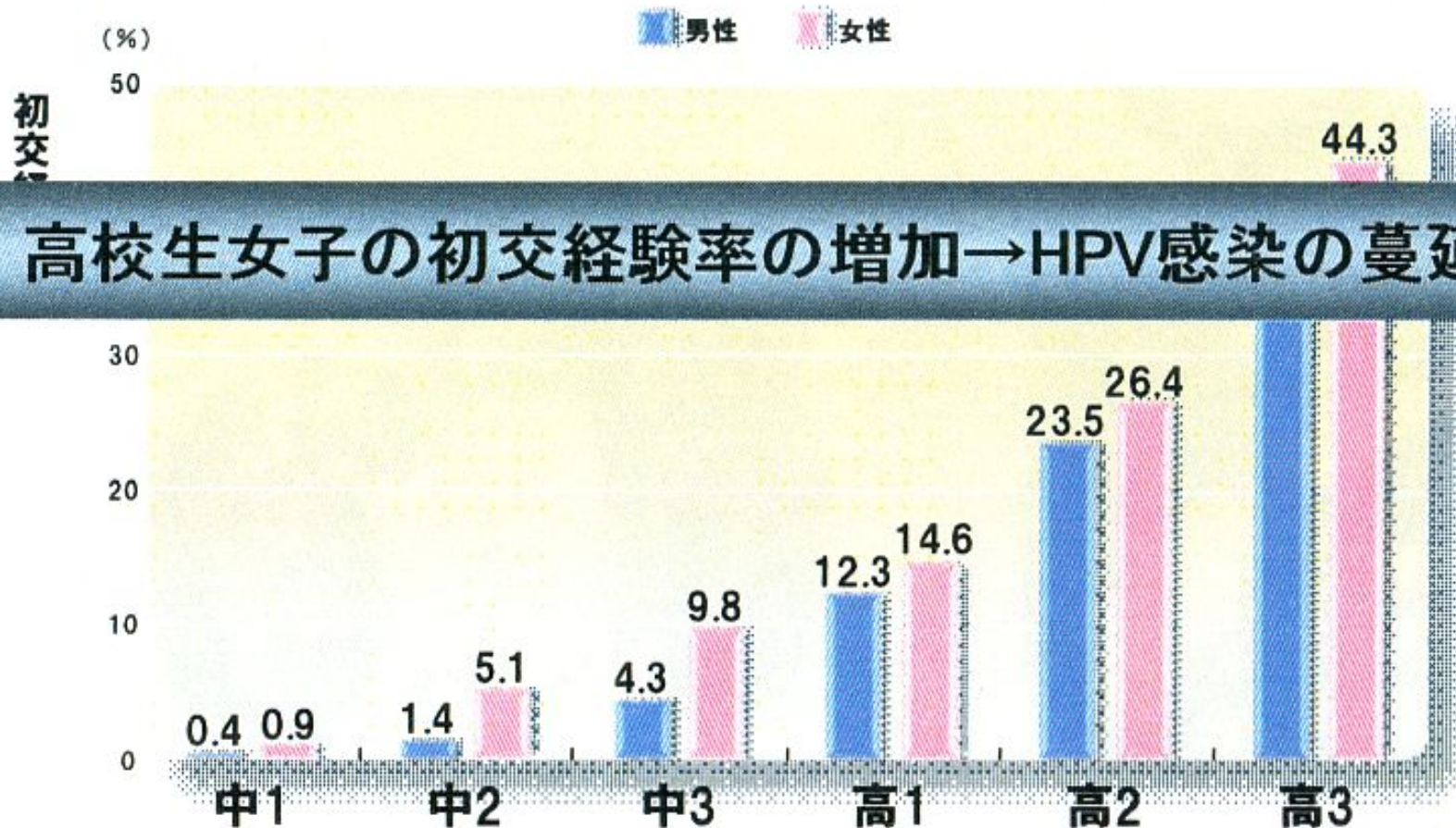
HPV感染から子宮頸癌へと進行する自然史 ⑬



CIN = cervical intraepithelial neoplasia

中学～高校生の初交経験率(2005年)

14



高校生女子の初交経験率の増加→HPV感染の蔓延

都性研 2008年児童・生徒の性意識・性行動調査一部改定(東京都幼小中高心性教育研究会(都性研)が、1981年以来、3年毎に都内各校種、各学年の男女500人以上の児童・生徒を対象に実施してきた性意識・性行動の実態調査)

15

子宮頸癌の原因となるハイリスクHPVは 皮膚、粘膜、口腔内にも検出される

- 健常人の口腔内には年齢や男女別なくハイリスクHPVがある程度存在する(口腔粘膜はHPVのリザーバー)。
- 口腔内ケアが悪い人や喫煙者ほどハイリスクHPVが高頻度に検出される(歯みがきと禁煙が重要)。
- 咽頭がんはHPV感染やオーラルセックスと関連がある。

Case-Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer

New Engl J Med. Volume 356:1944-1956 May 10, 2007 Number 19

コンドームでHPV感染を防ぎきることはできない！

子宮頸癌は早期発見と予防が可能

16

HPVワクチン 一次予防

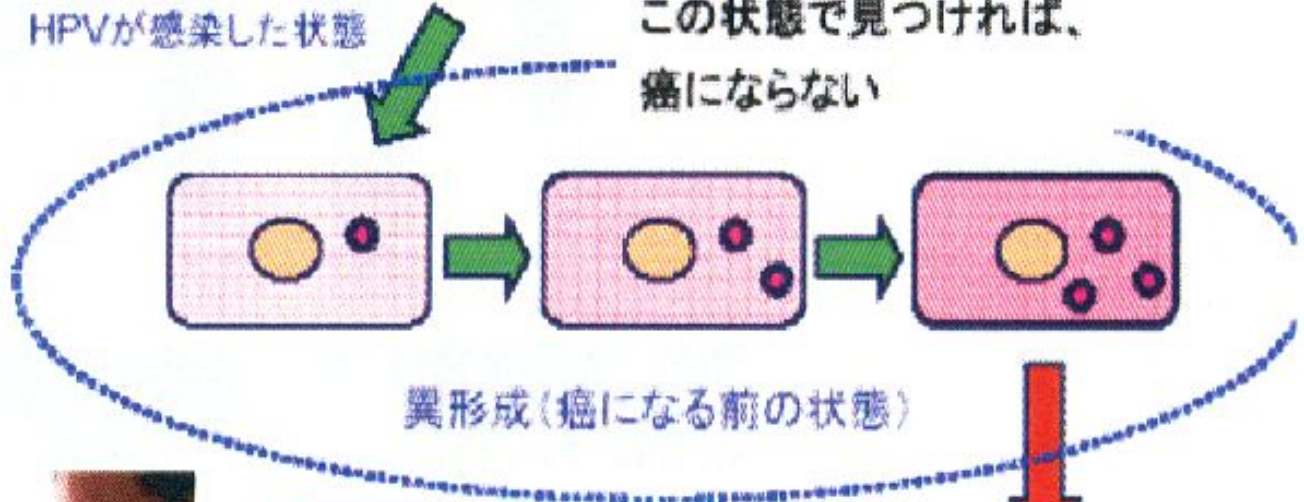
HPVの感染予防



正常な細胞

HPVが感染した状態

この状態で見つければ、
癌にならない



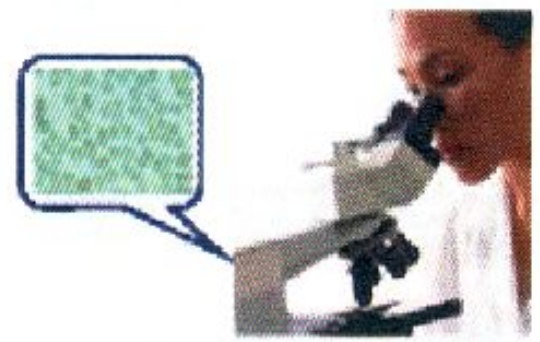
異形成(癌になる前の状態)



子宮頸癌

子宮頸がん検診 二次予防

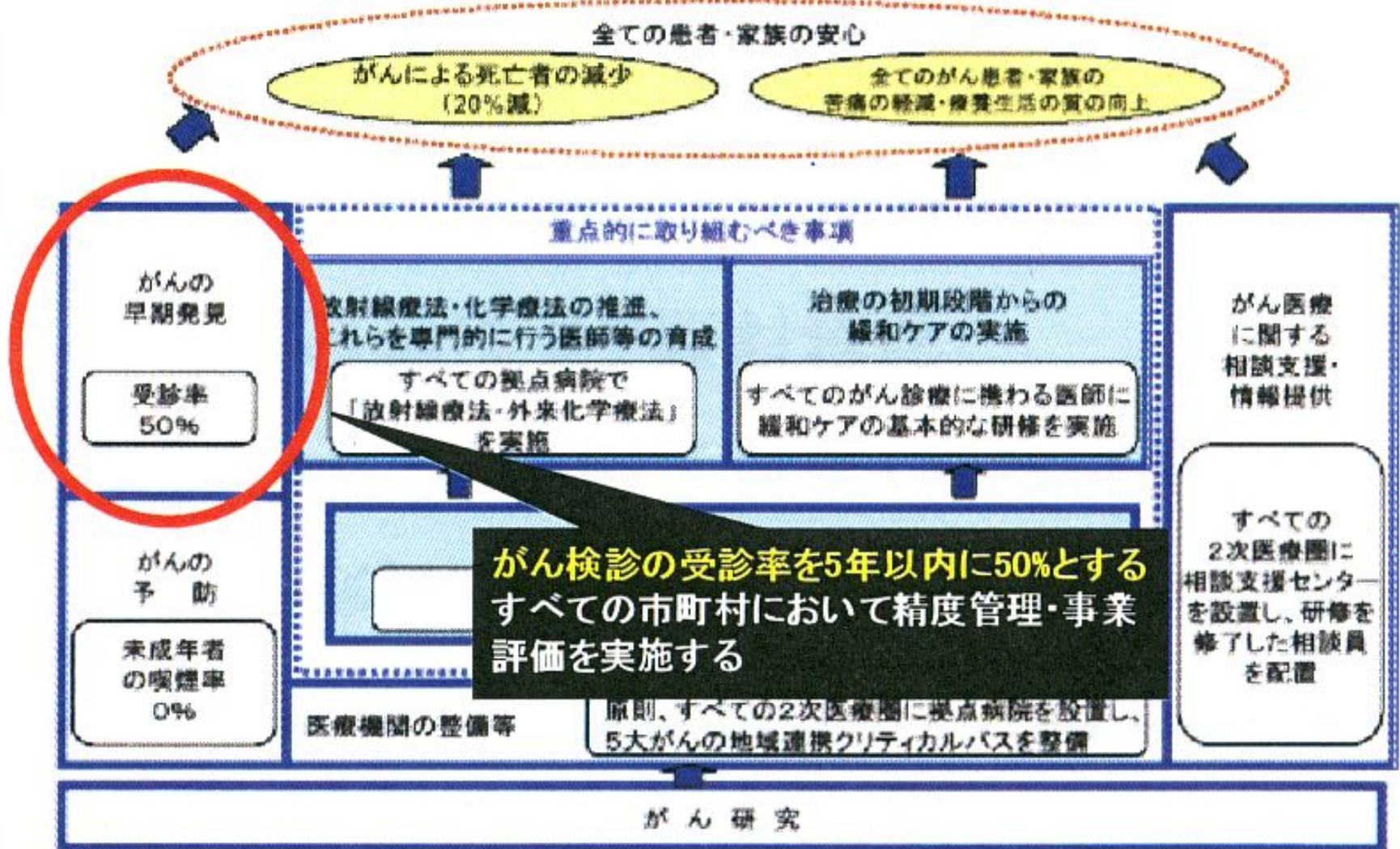
早期発見には検診が効果的！



平成19年6月に閣議決定

がん対策推進基本計画

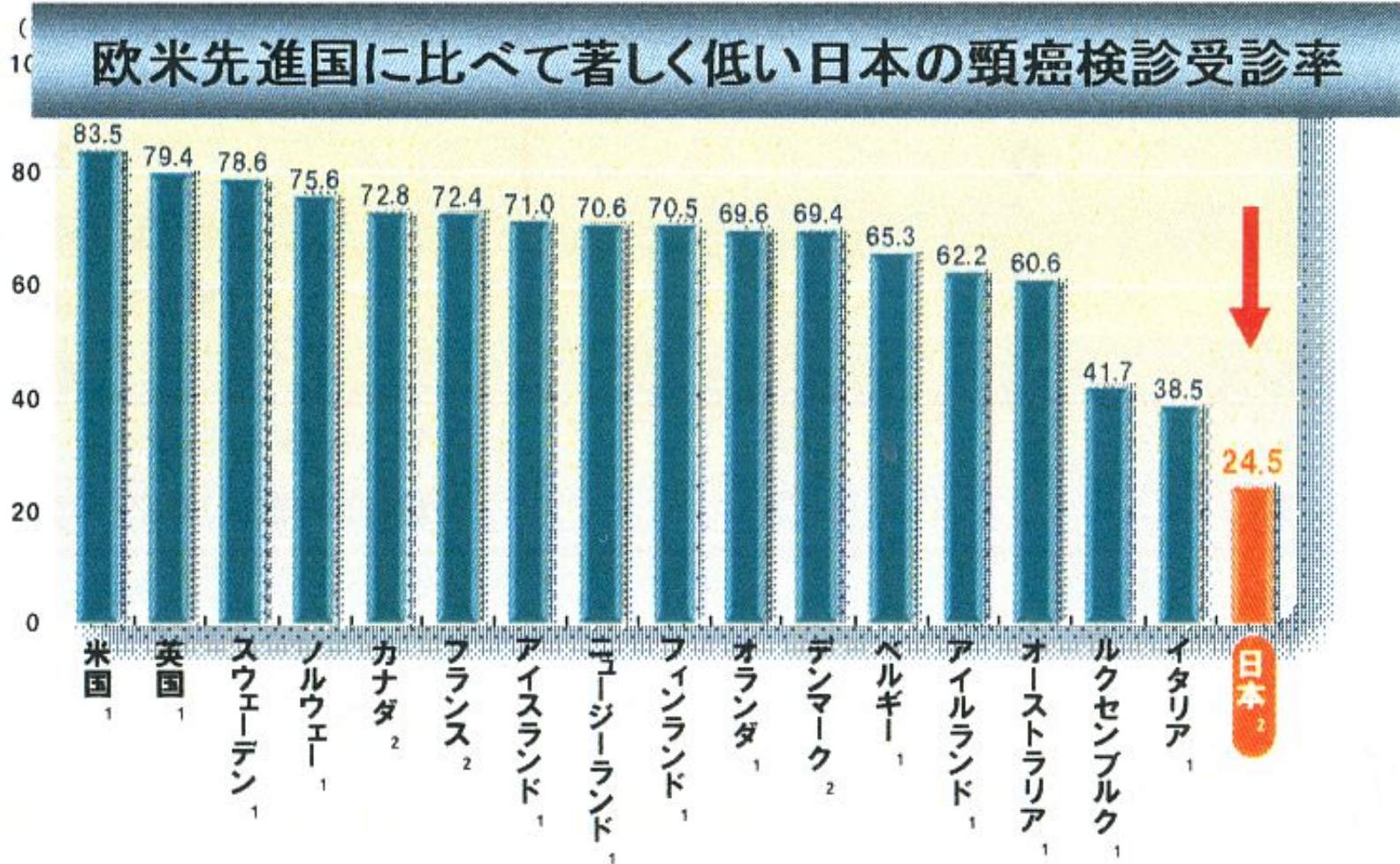
17



世界各国の子宮頸癌検診受診率 (OECD加盟国における20~69歳の女性、2006年)

18

子宮頸癌検診受診率

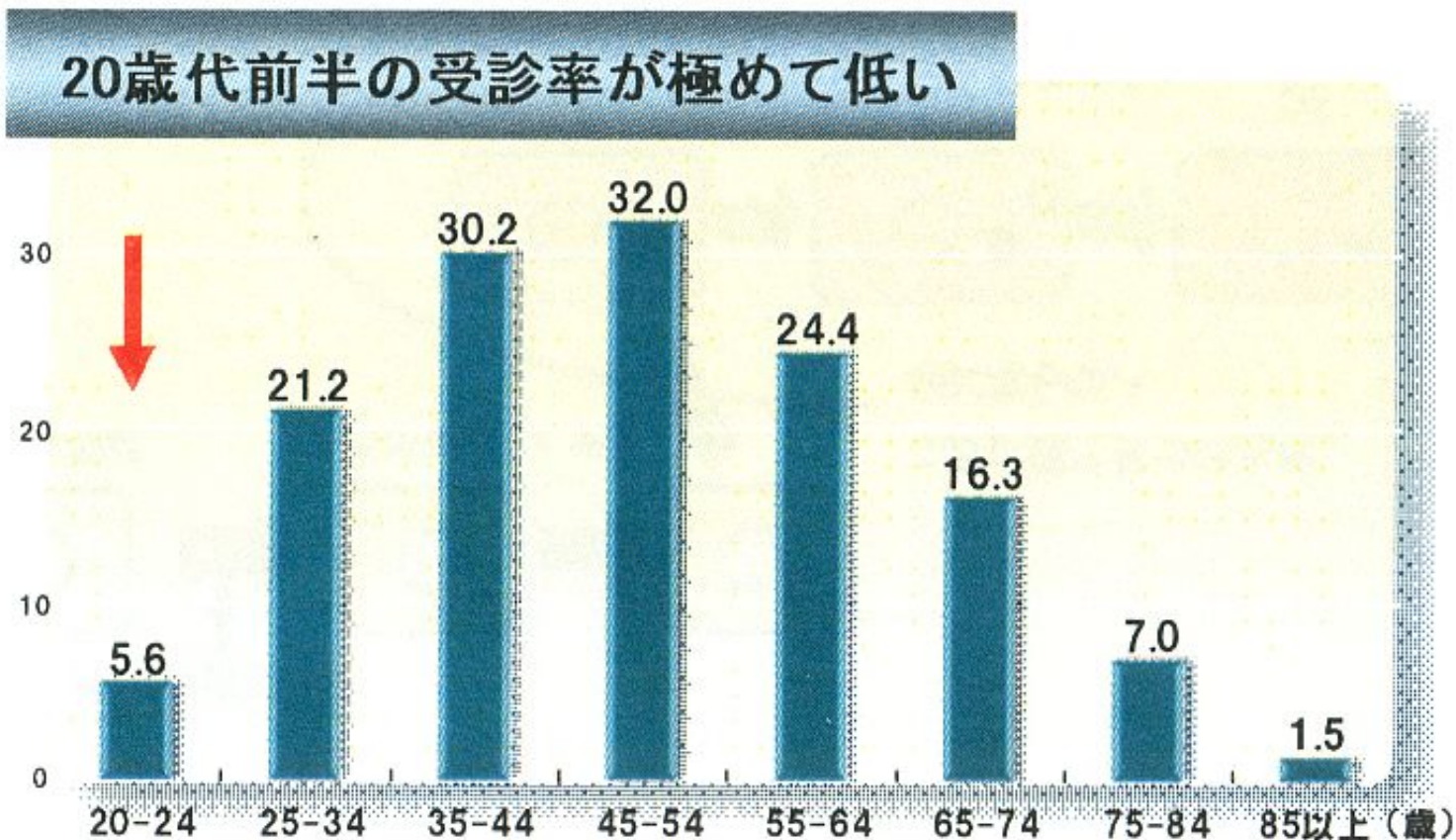


1 Programme data.
2 Survey data.

日本における年代別子宮頸癌検診受診率

19

子宮頸癌検診受診率



なぜ欧米で受診率が高いのか？

20

- 学校教育や家庭(特に母親)での啓発
- かかりつけ産婦人科医(検診は常識)
- 国費負担による無料検診
- 各個人への徹底した受診勧奨
- 医療保険会社が検診を奨励(米国)
- HPVワクチンの普及(予防の意識)

受診率向上に対してエビデンス(科学的根拠)が認められている方法論

21

	大腸がん	乳がん	子宮頸がん
受診勧奨システム(個別の受診勧奨)	○	○	○
スモール・メディア(ビデオ、リーフレット)	○	○	○
1対1教育		○	○
マス・メディア(単独)			
インセンティブ(単独)			
集団教育		○	
自己負担の軽減		○	
障壁の除去(日程調整、職場検診の提供)	○	○	

出典: CDC(2010) The Community Guide

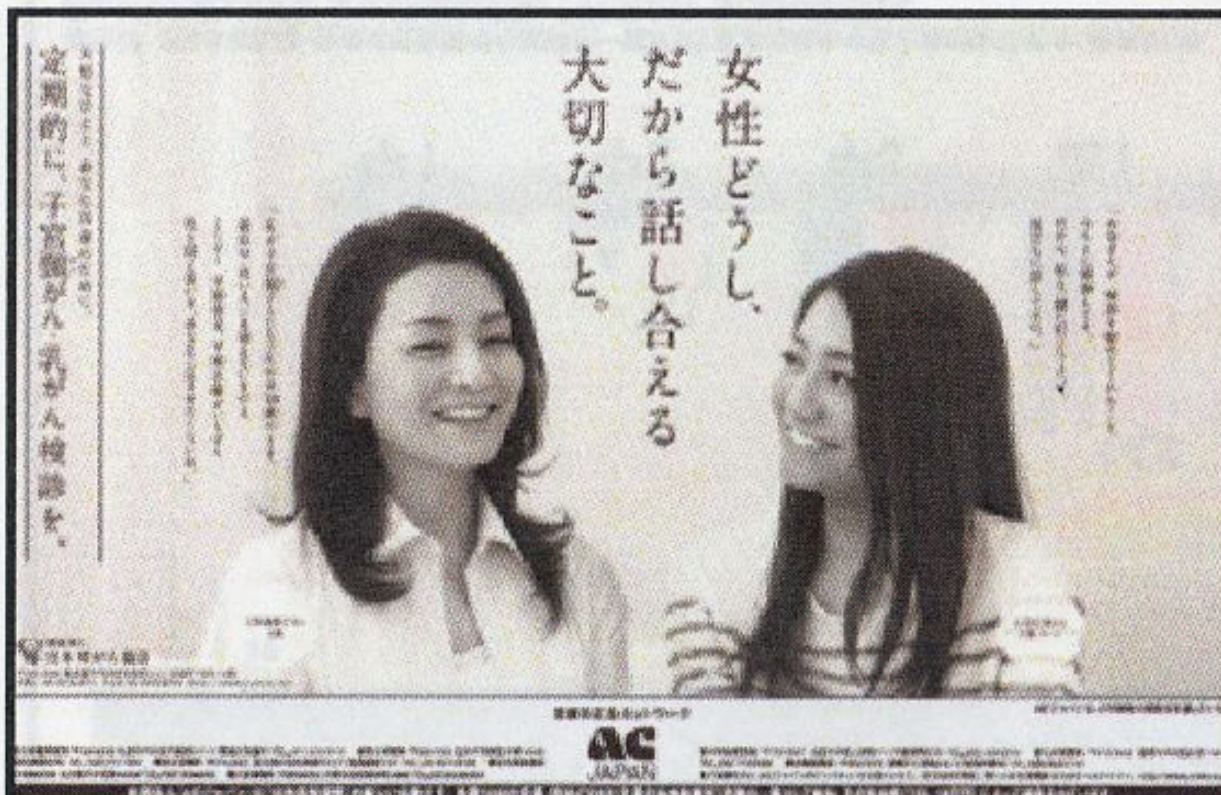
対象者を把握した上で、受診勧奨の案内文をメール・郵送・電話等で行う。
その際、リーフレットを同封するなど、スモールメディアを同時活用するとより効果的。

個人を指定しない回覧・市報は…

22



一戸建住宅であれば、自治会
組織で個別配布が担保され
るが、
集合住宅では、まとめて置か
れていて、捨てられる運命…



女性どうし、
だから話し合える
大切なこと。

定期的な子宮頸がん検診・乳がん検診を。



仁科 亜季子さんと娘さん

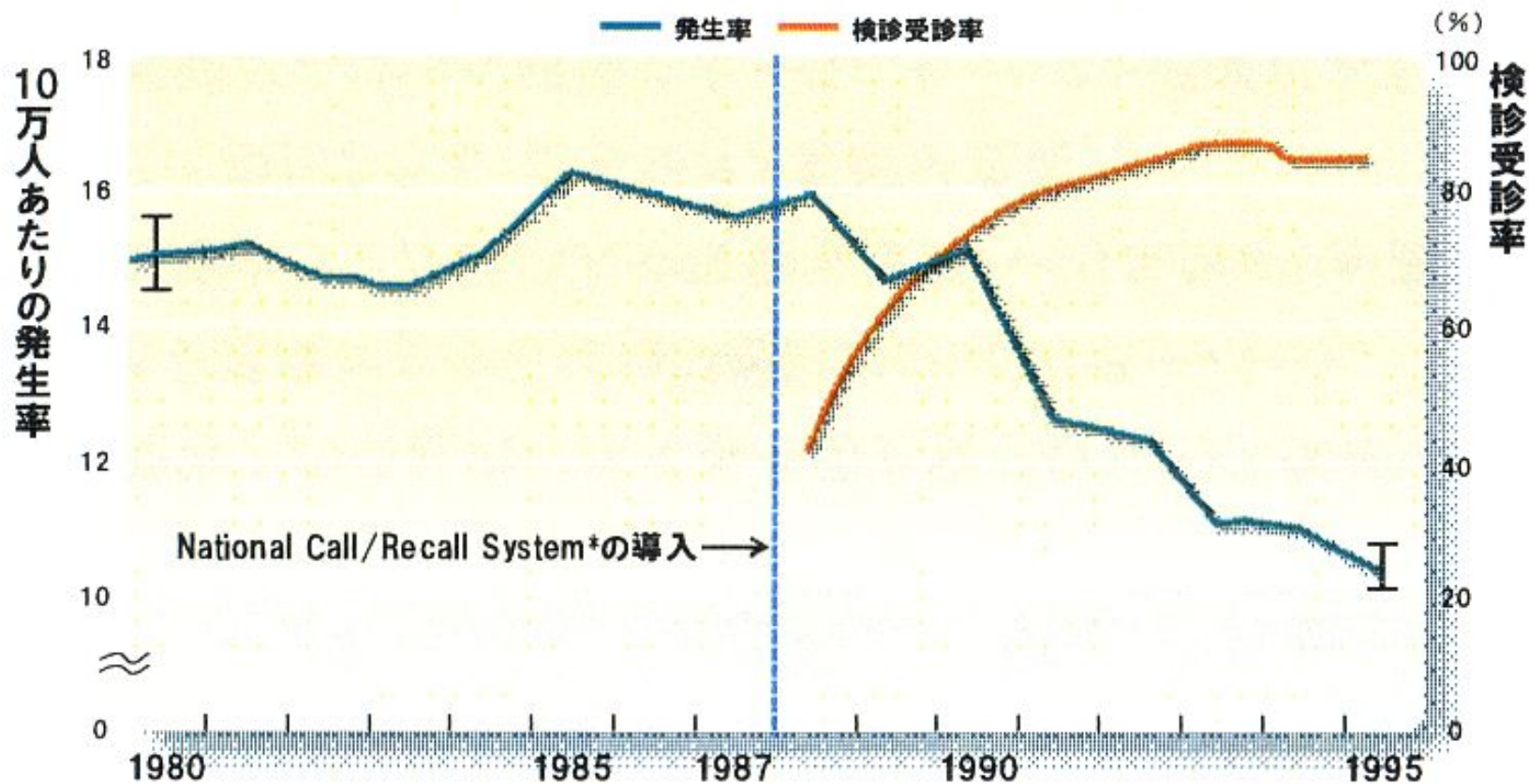
子宮頸がん検診・乳がん検診
子宮頸がんワクチン



子宮頸癌発生率と検診受診率¹

24

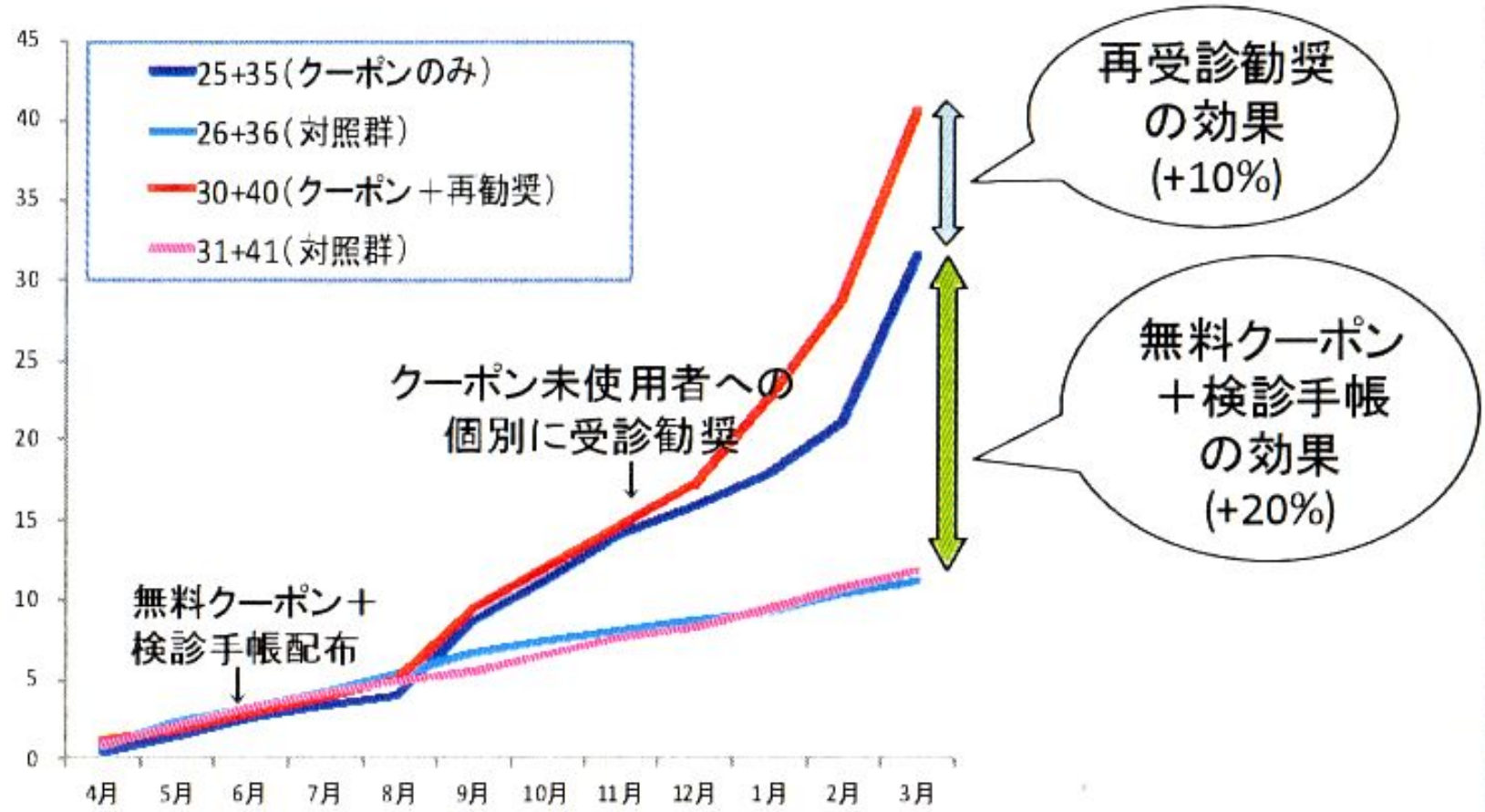
浸潤子宮頸癌の年齢調整発生率と 検診の受診率(英国、1980~1995年)



* 家庭医の登録リストから受診対象者名簿を作成し、それをもとに個人へ受診勧奨を行う仕組み

1. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. BMJ 1999;318:904-908
Adapted with permission from the BMJ Publishing Group

池田市での子宮頸がん検診への再受診勧奨効果に関する研究 (平成21年度 がん臨床研究事業 渋谷班)



10月の時点での無料クーポン未使用者1375名に、リーフレット(上質紙、カラー印刷)を郵送。諸費用は約176,000円。

Organized screening (組織型検診) のすすめ

対象者を中央登録システムで管理し、事前に定められたガイドラインに従って、組織的に管理して行われる。

検診対象者名簿の確定

Call / Recall system

- ◆ 個別受診勧奨
- ◆ 未受診者の把握と受診勧奨



このような、組織・体制・ルールを作ること

HPVの感染経路

28

● 性的接触

性交渉、口と性器¹⁻³

- ・ コンドームを適切に使用しても完全には感染を防御できない⁴

● 母子感染（低リスク型HPV）

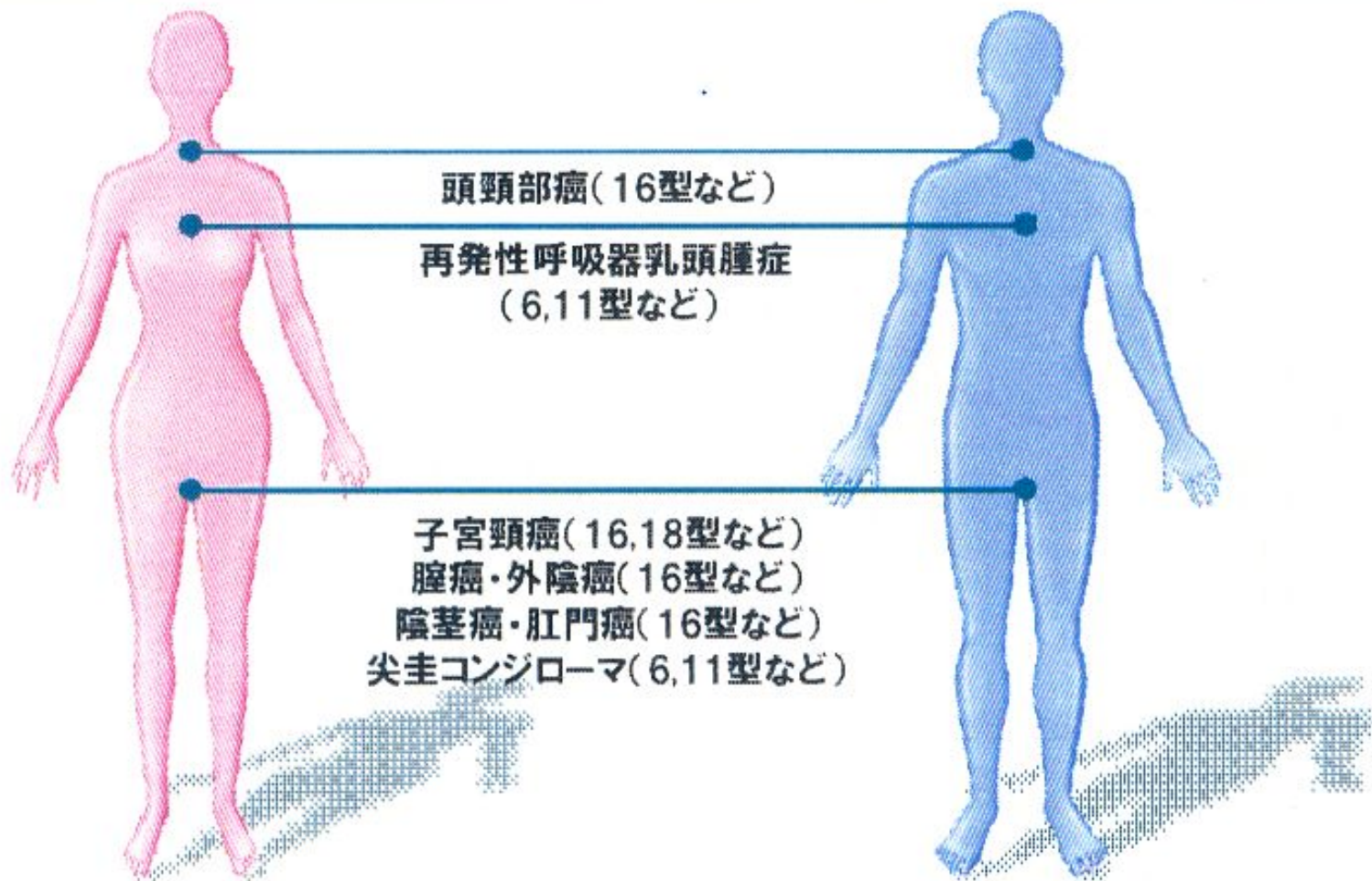
出産時に母体から新生児へ感染する⁵

報告は低リスク型HPVに限られている

1. Winer RL et al. *Am J Epidemiol*. 2003;157:218-226.
2. Fairley CK et al. *Epidemiol Infect*. 1995;115:169-176.
3. Herrero et al. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1772-1783.
4. Manhart LE et al. *Sex Transm Dis*. 2002;29:725-735.
5. Smith EM et al. *Sex Transm Dis*. 2004;31:57-62.

HPVは多くの疾患に関連している

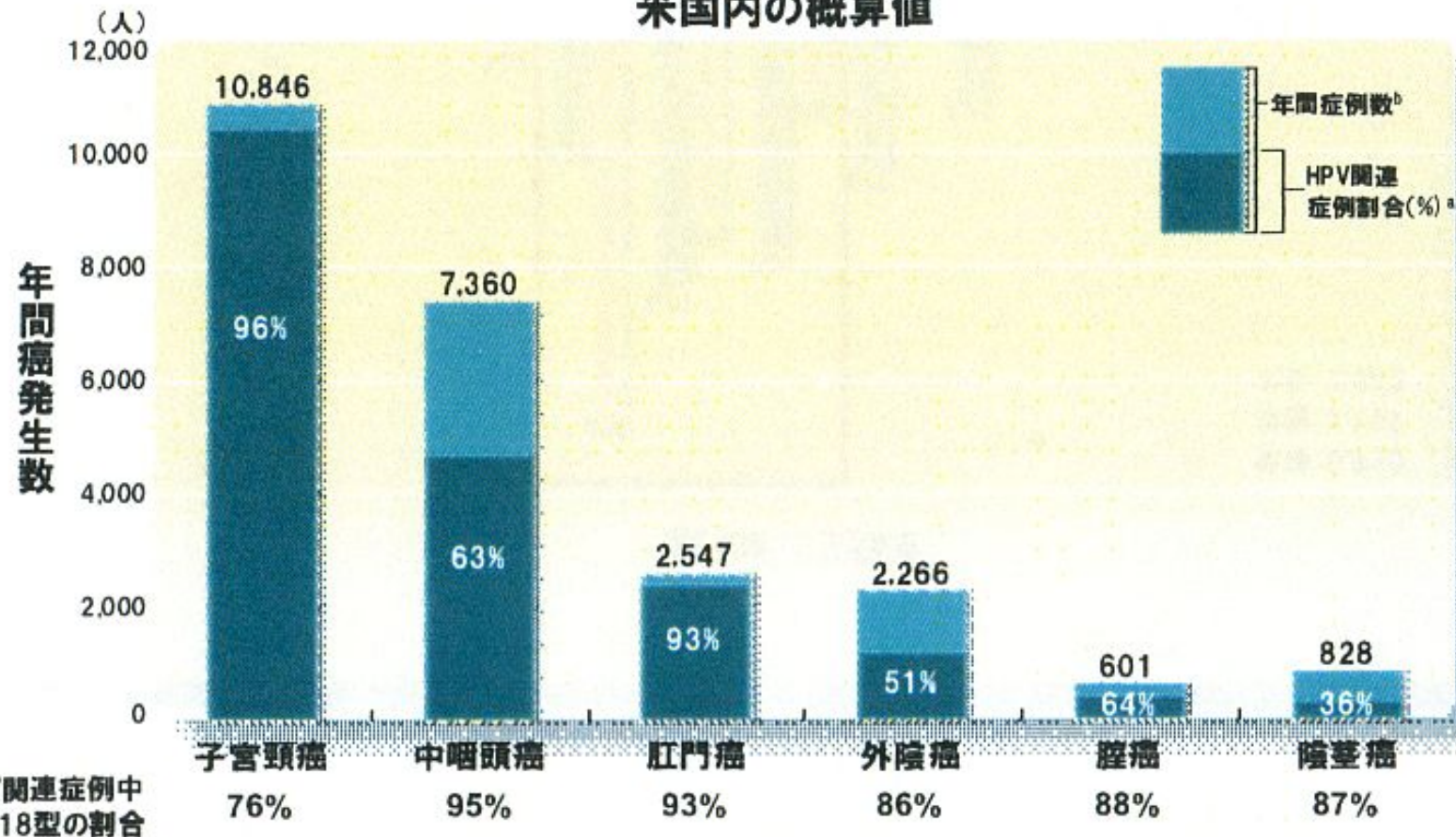
29



30

発癌性HPV型に起因する 癌の発生及び分布 (1998~2003年)¹

米国内の概算値



Gillison ML et al. *Cancer*. 2008; 113 (10 Suppl):3036-3046 より作図

尖圭コンジローマ

31

●90%以上は、HPV6型または11型が原因¹

●年間推定患者数：約3.9万人(国内)²
男性：18,400人 女性：20,800人

●症状²

鶏冠状、乳頭状に発生する乳頭腫
痛みはほとんどない

●患者からパートナーへの感染による
発症率は75%以上³

●再発率が高い⁴



小陰唇・大陰唇
肛前庭・会陰



亀頭部・冠状溝
包皮内板



肛門周囲



子宮頸部・膈壁

宮本町中央診療所 院長 尾上泰彦先生ご提供

1. Yoshikawa H et al. *Acta Obst Gynaec Jpn* 1985; 37 (7): 1225-1230

2. 高橋聡 日本臨床 2009; 67 (1): 153-156.

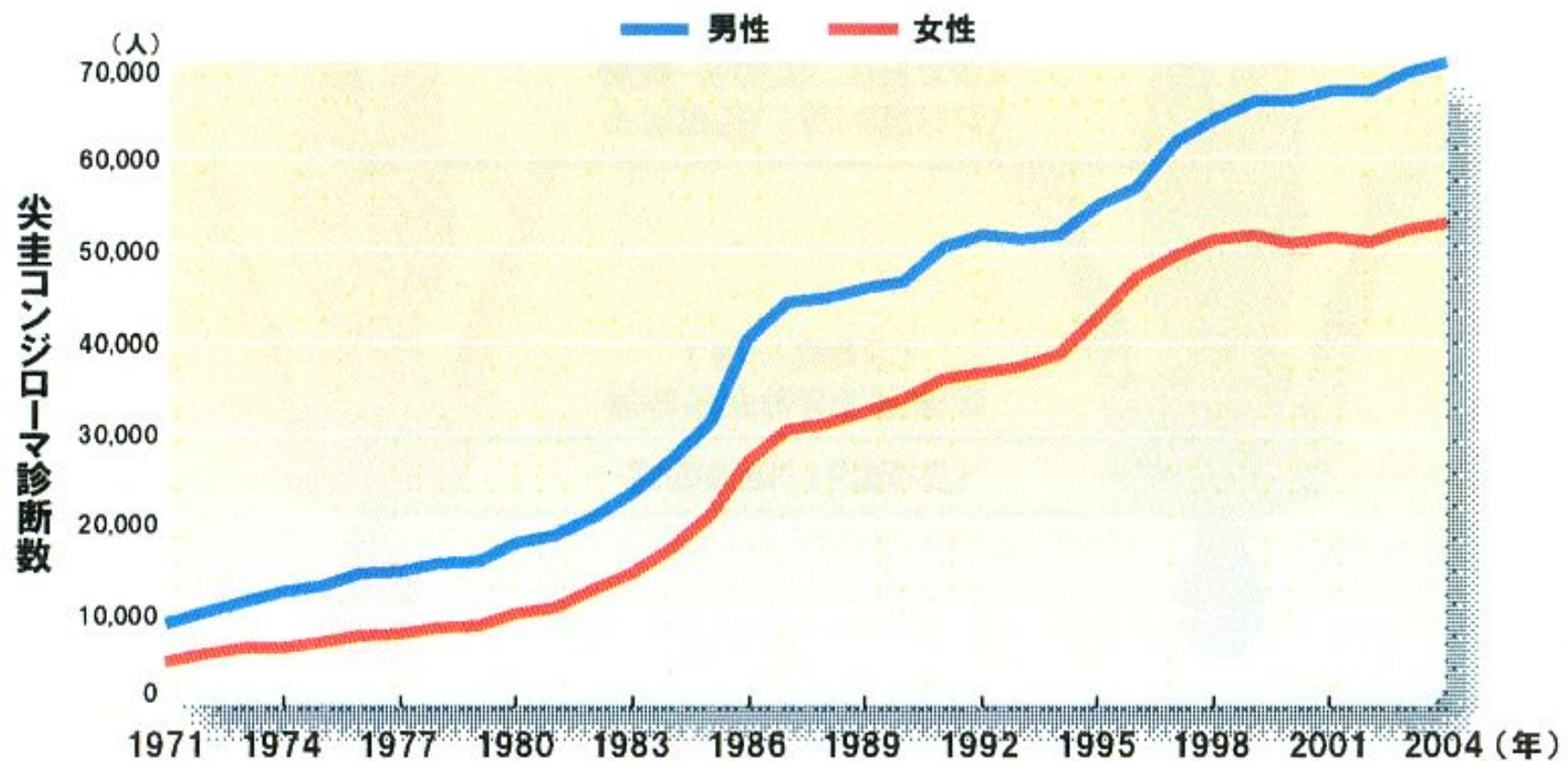
3. Soper DE. In: Berek JS, ed. *Novak's Gynecology*. 13th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:453-470.

4. Kodner CM, Nasraty S. *Am Fam Physician*. 2004;70:2335-2342, 2345-2346.

イングランド及びウェールズにおける 尖圭コンジローマの診断率の推移 (1971~2004年)

海外データ

32

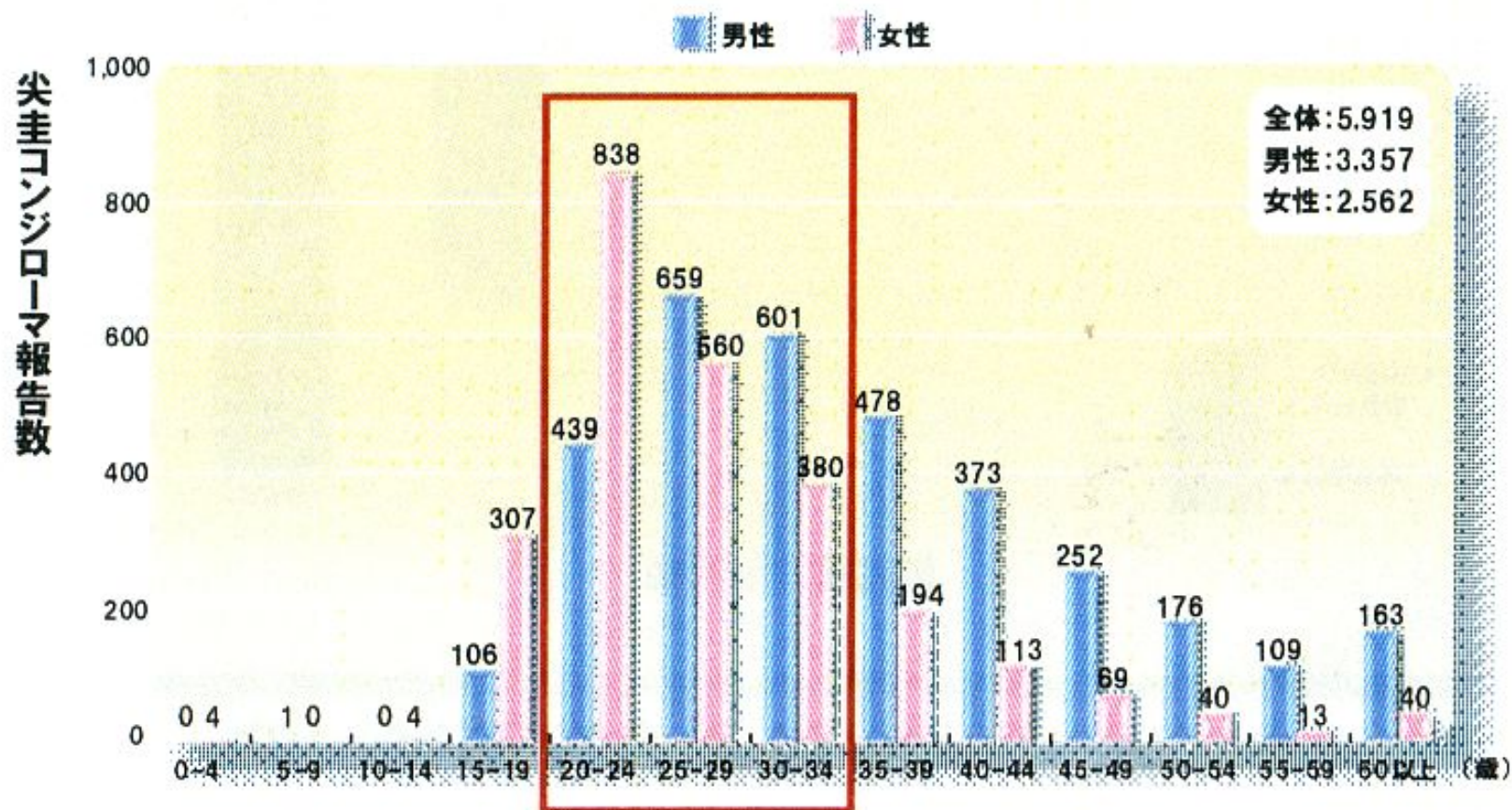


【対象】 イングランドおよびウェールズのSTDクリニックで尖圭コンジローマと診断された男女
【データ】 Health Protection Agency, 2006.

尖圭コンジローマの年代別報告数

(定点報告: 2008年)

33



【対象】 全国971の定点医療機関から尖圭コンジローマと診断、報告された男女

尖圭コンジローマの治療と再発率

34

●凍結療法

- ・液体窒素を綿棒にしみこませて病変を凍結させる
- ・3ヶ月後の再発率21~37.5%¹⁻³

●外科的切除・電気焼灼

- ・局所麻酔下で疣贅を切除あるいは焼灼する
- ・3ヶ月後の再発率18%(外科的切除)⁴、24~25%(電気焼灼)^{1,5}

●レーザー蒸散

- ・局所/腰椎麻酔下で炭酸ガスレーザーにて疣贅を蒸散させる
- ・2ヶ月後の再発率33%⁶

●イミキモドクリーム

- ・疣贅に塗布する
- ・3ヶ月後の再発率13%⁷

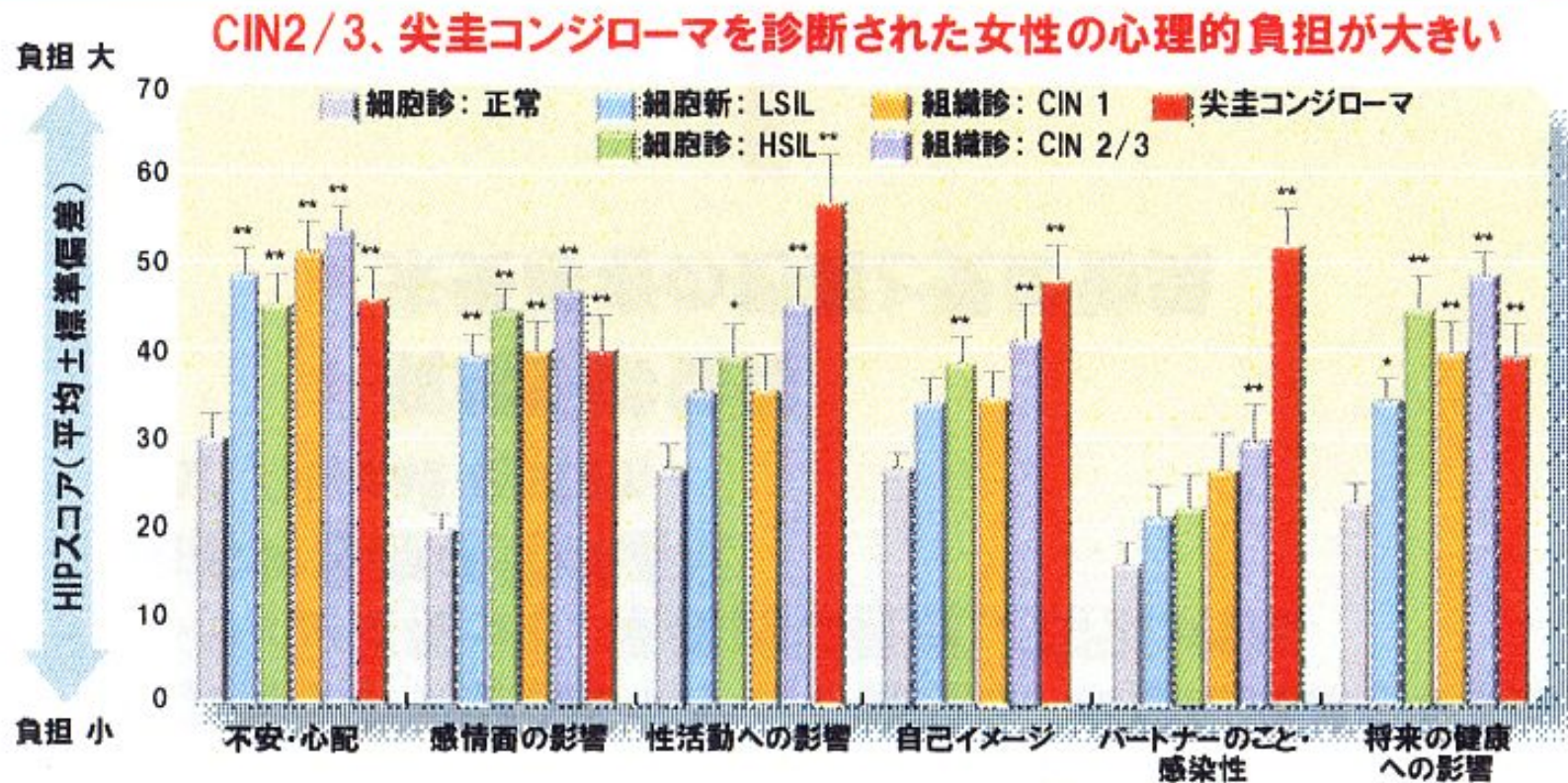
1. Stone KM et al. *Genitourin Med* 1990; 66: 16-19 2. Handley JM et al. *Genitourin Med* 1991; 67: 297-302

3. Wiley DJ et al. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 210-224 4. Jensen SL et al. *Lancet* 1985; 1146-1148

5. Challenor R et al. *Int J STD AIDS* 2002; 13: 786-789 6. The Condylomata International Collaborative Study Group. *J Infect Dis* 1993; 167: 824-829

7. Edwards L et al. *Archives of Dermatology* 1998; 134: 25-30

HPV疾患を診断された場合の心理的負担



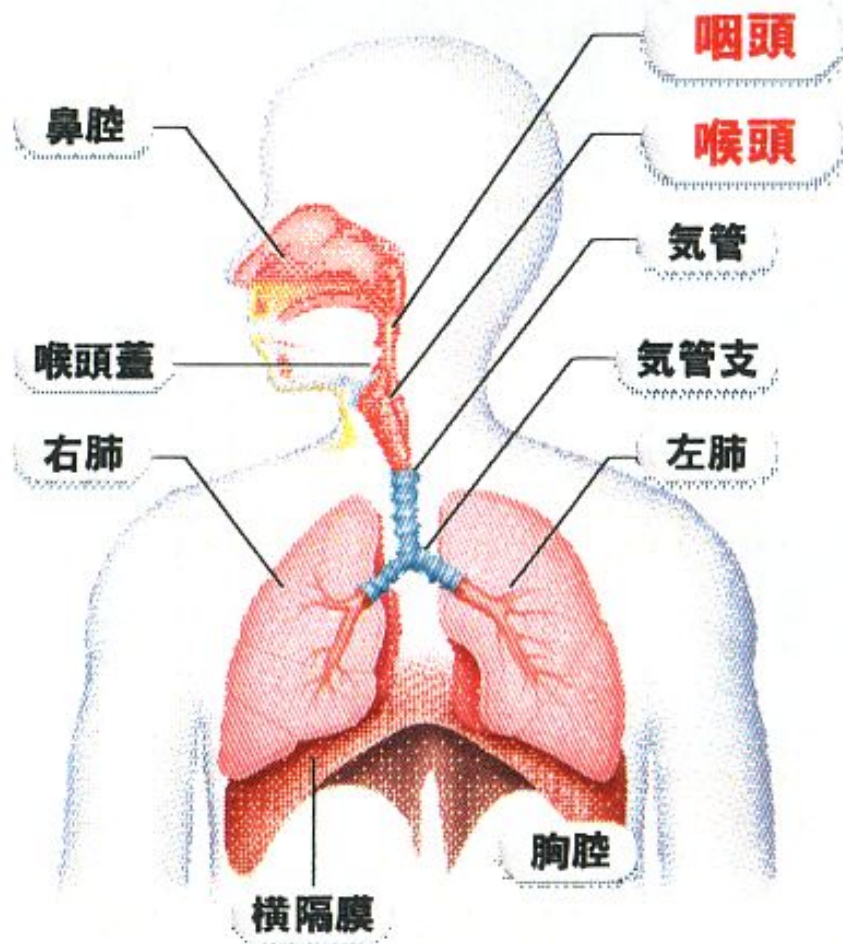
* :p,0.05、 ** :p<0.01 (HIPスコアの細胞診正常例との比較は、年齢、人種、現在のパートナーの有無を調整して検定した。)

【対象】 過去3ヵ月間にHPV関連の感染の診断、HPV関連の治療、細胞診結果正常のいずれかに該当した女性884例(18~45歳)

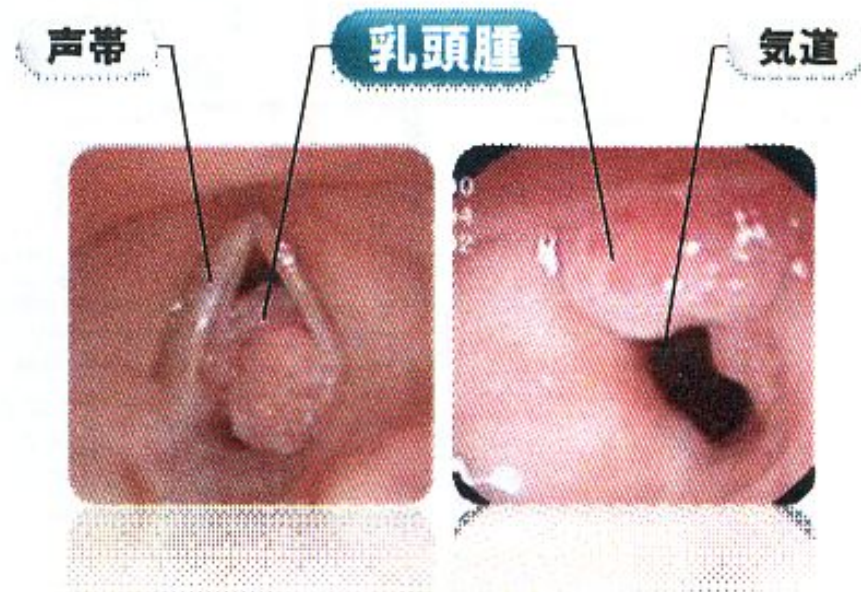
【方法】 結果の受領から3ヵ月以内にHPV影響プロフィール(HIP)に回答し、HPVが及ぼす心理・社会的影響を評価した。

再発性呼吸器乳頭腫症(RRP)の発生部位

56



好発部位: 咽頭・喉頭



RRP : Recurrent Respiratory Papillomatosis

若年性再発性呼吸器(気道)乳頭腫症(JORRP)

37

- 病因: HPV6/11型がほぼ100%に検出される
- 感染経路: 母子感染 (50-60%の母親に尖圭コンジローマの既往)
- 疫学:
 - 乳児期、学童期発症 (0~7歳、中央値:2歳)
 - 米国では、年間2000~2500例発症
 - 小児の咽頭・喉頭良性腫瘍の原因の第1位
- 病状:
 - 嚔声(原因の第2位)、咳、血痰、呼吸困難
 - 重症化すると気道閉塞により致命的
 - 若年発症ほど予後不良
- その他特徴:
 - 多発性
 - 易再発性 (半数は手術10回以上)
 - 喉頭から気管へ播種しやすい



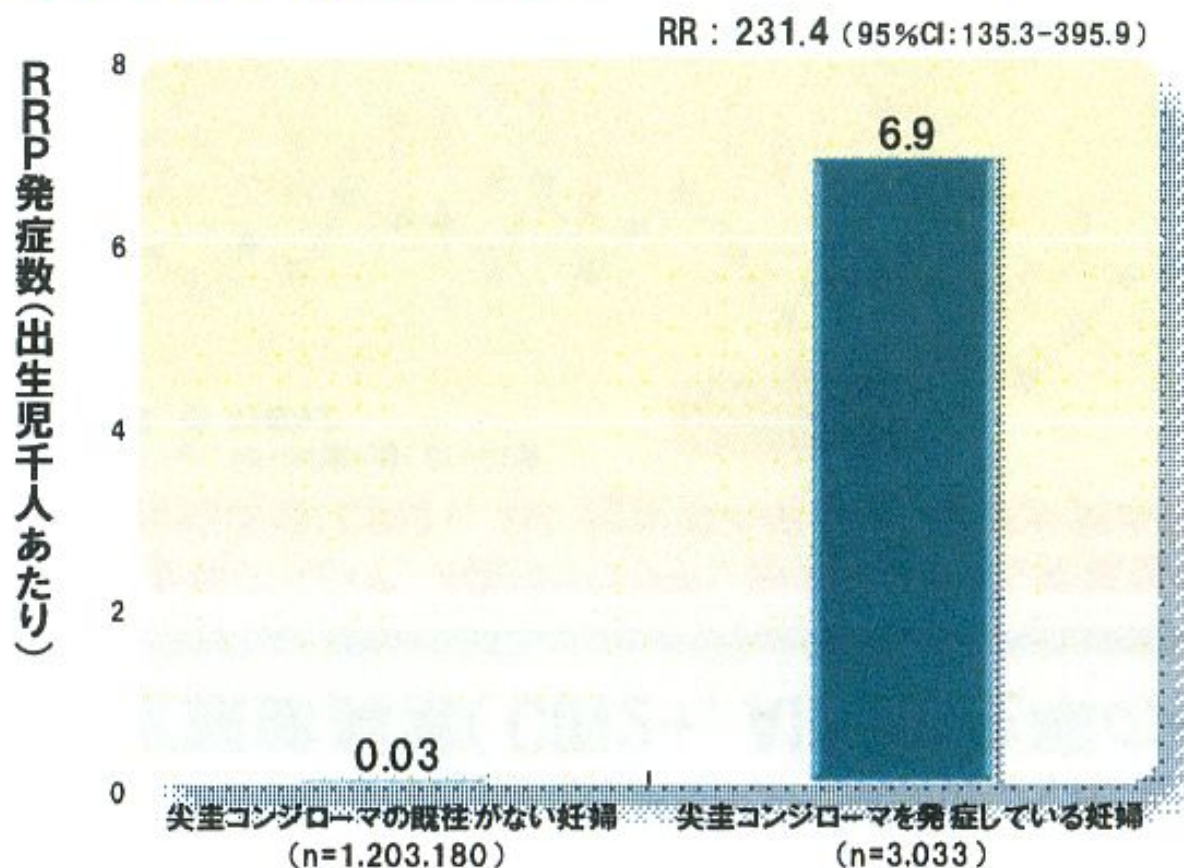
Image reprinted with permission from
Glikman D. et al N Engl J Med 2005;
352:e22. Copyright © 2005 Massachusetts
Medical Society. All rights reserved.

JORRP : Juvenile Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis

妊婦の尖圭コンジローマと出生児のRRP発症リスク

3A

妊娠時に尖圭コンジローマを合併している場合、出生児のRRP発症リスクは約230倍上昇する



外陰癌・腔癌

【外陰癌¹】

- 婦人科癌の約3%
- 多くは50歳以上だが、40歳以下でも増えている
- HPV感染や硬化性苔癬が主な原因

【腔癌²】

- 女性性器癌の約1%
- 一般に50～60歳にみられる
- 子宮頸癌に連続する病変である場合が多い
- 扁平上皮癌(80～90%)と腺癌がある
- HPV感染が主な原因

1: 国立がんセンターがん対策情報センター <http://ganjoho.jp/public/cancer/data/vulva.html>
2: 国立がんセンターがん対策情報センター <http://ganjoho.jp/public/cancer/data/vagina.html>

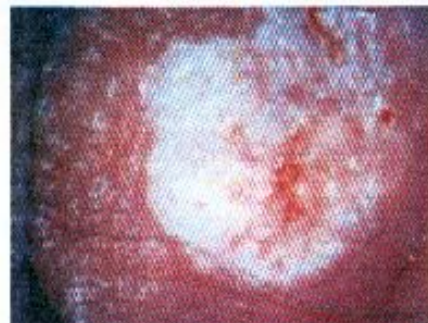
外陰上皮内腫瘍(VIN)

40

- 発生率は世界で上昇¹
- 発症平均年齢は低下²⁻⁴
- 発症後、診断時までには長期間が経過(中央値:1年)⁴
- HPV16型は高度VINの主要なHPV型⁵
HPV6、11型がVIN1の多くの症例に関与⁶
HPV6、11、16、18型が、VIN2/3にて検出⁷



Photo courtesy of Dr. J. Monsonogo



Photos courtesy of Dr. E. J. Mayeaux



VIN : Vulvar Intraepithelial Neoplasia

1. Joura EA. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002;14:39-43. 2. Sturgeon SR, Brinton LA, Devesa SS, Kurman RJ. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:1482-1485.
3. Jones RW, Rowan DM, Stewart AW. *Obstet Gynecol.* 2005;106:1319-1326. 4. Herod JJ, Shafi MI, Rollason TP, et al. *Br J Obstet Gynaecol.* May 1996;103:446-452.
5. Buscema J, Naghashfar Z, Sawada E, et al. *Obstet Gynecol.* 1988;71:601-606. 6. Koutsky L. *Am J Med.* 1997;102:3-8.
7. Liaw KL, Kurman RJ, Ronnett B, et al. *EUROGIN.* April 2006. Paris, France.

これから日本でも使用できる4価HPVワクチン

41

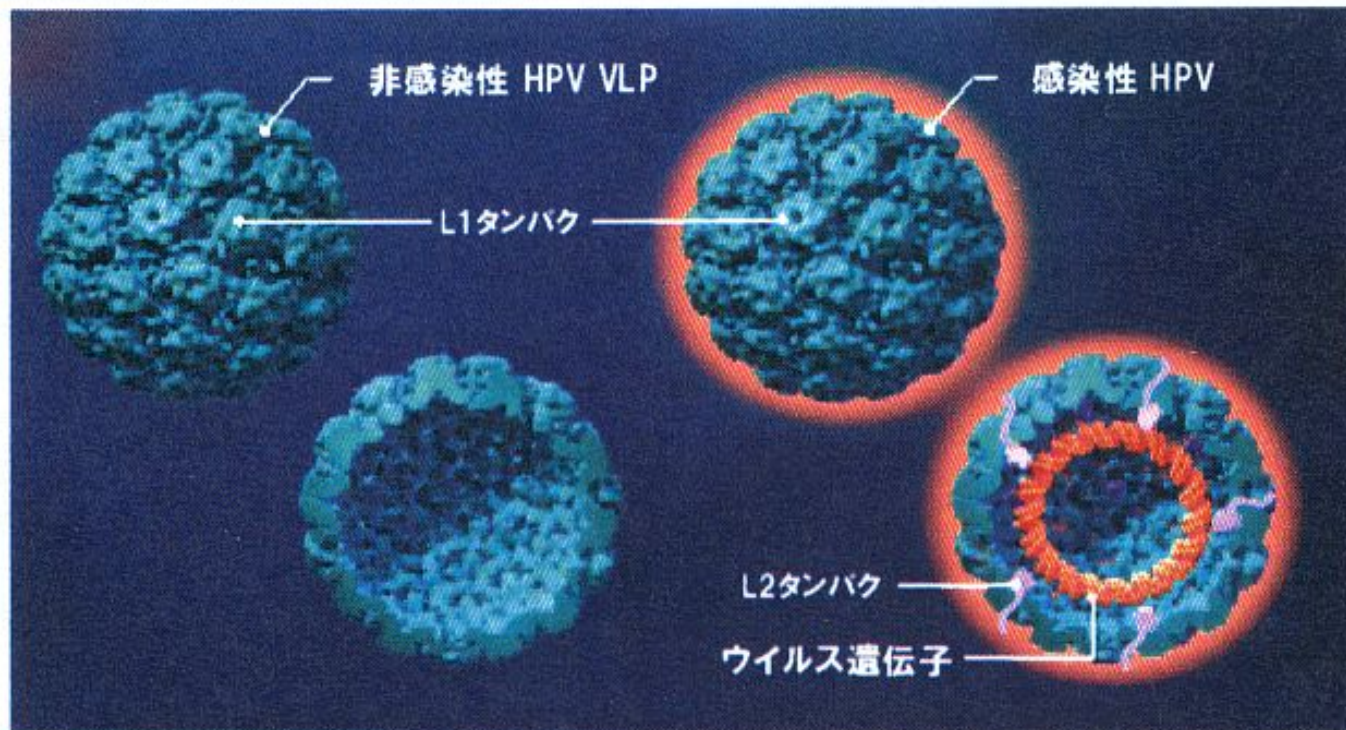
HPV VLP タイプ	6、11、16、18型
抗原発現系	酵母
アジュバント	アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩
投与方法	筋肉内注射(0、2、6ヵ月目)
接種対象者	9歳以上の女性
効能・効果	HPV6、11、16、18による以下の疾患の予防 ➤ 子宮頸癌(扁平上皮細胞癌、腺癌) ➤ 子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)1,2,3 ➤ 子宮頸部上皮内腺癌(AIS) ➤ 外陰上皮内腫瘍(VIN)1,2,3 ➤ 膺上皮内腫瘍(ValN)1,2,3 ➤ 尖圭コンジローマ

効能・効果に関連する接種上の注意

- HPV6、11、16及び18型以外のHPV感染に起因する子宮頸癌又はその前駆病変等の予防効果は確認されていない。
- 接種時に感染が成立しているHPVの排除及び既に生じているHPV関連の病変の進行予防効果は期待できない。
- 本剤の接種は定期的な子宮頸癌検診の代わりとなるものではない。本剤接種に加え、子宮頸癌検診の受診やHPVへの曝露、性感染症に対し注意することが重要である。
- 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

HPV VLP(ウイルス様粒子)

42



● 非感染性HPV VLP

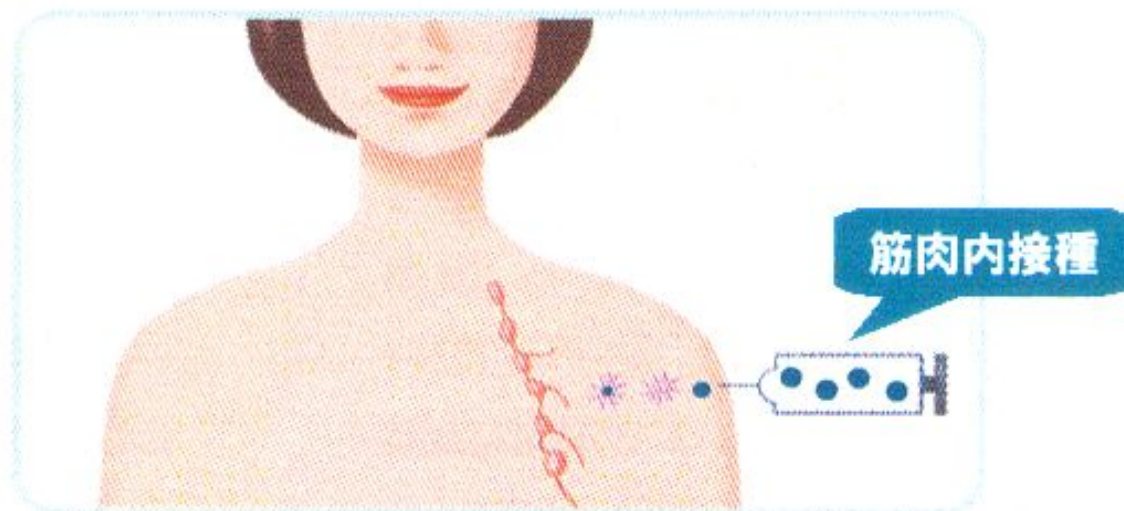
L1タンパクのみで被殻を作成
ウイルスDNAは存在しない
発癌性などの病原性なし

● 感染性HPV

L1タンパクとL2タンパクで被殻を構成
ウイルスDNAが内部に存在し増殖可能
高リスク型は発癌性がある

HPV VLPに対する免疫反応

44



- VLPは免疫原性が非常に高い
- 接種部位でVLPと樹状細胞が作用し、VLPを取り込んだ樹状細胞がリンパ節に移動して一連の免疫反応が始まる¹⁻⁴
- 4価HPVワクチンの接種スケジュール：0、2、6ヵ月の3回筋肉内接種

VLP: Virus Like Particle

4価HPVワクチンの予防効果(16~24歳)

海外データ

<FUTURE I 主要解析結果>

45

HPV未感染・プロトコール遵守群(PPE)における評価

評価項目	4価HPVワクチン群 N=2,717		プラセボ群 N=2,725		予防効果 (%)	95% 信頼区間
	n	発 生 例 数	n	発 生 例 数		
HPV6、11、16、18型 関連疾患						
CIN1/2/3、AIS、 子宮頸癌	2,241	0	2,258	77	100	(95.1, 100)
尖圭コンジローマ、 VIN/VaIN1/2/3、 陰癌、外陰癌	2,261	0	2,279	74	100	(94.9, 100)

N = 各接種群に無作為に割り付けられ、1回以上接種を行った被験者数

n = 当該集団において7ヵ月以降に1回以上の来院を行った被験者数

PPE (Per-Protocol Efficacy) 解析対象集団: 1年以内に4価HPVワクチンの3回接種をすべて受け、プロトコールから大きな逸脱がなく、評価項目に関連するHPVの型に対して初回接種前から3回接種の1ヵ月後(7ヵ月時)まで未感染であり、かつ初回接種前に血清抗体反応陰性であった被験者集団

VIN = vulvar intraepithelial neoplasia (外陰上皮内腫瘍)

VaIN = vaginal intraepithelial neoplasia (膣上皮内腫瘍)

CIN = cervical intraepithelial neoplasia (子宮頸部上皮内腫瘍)

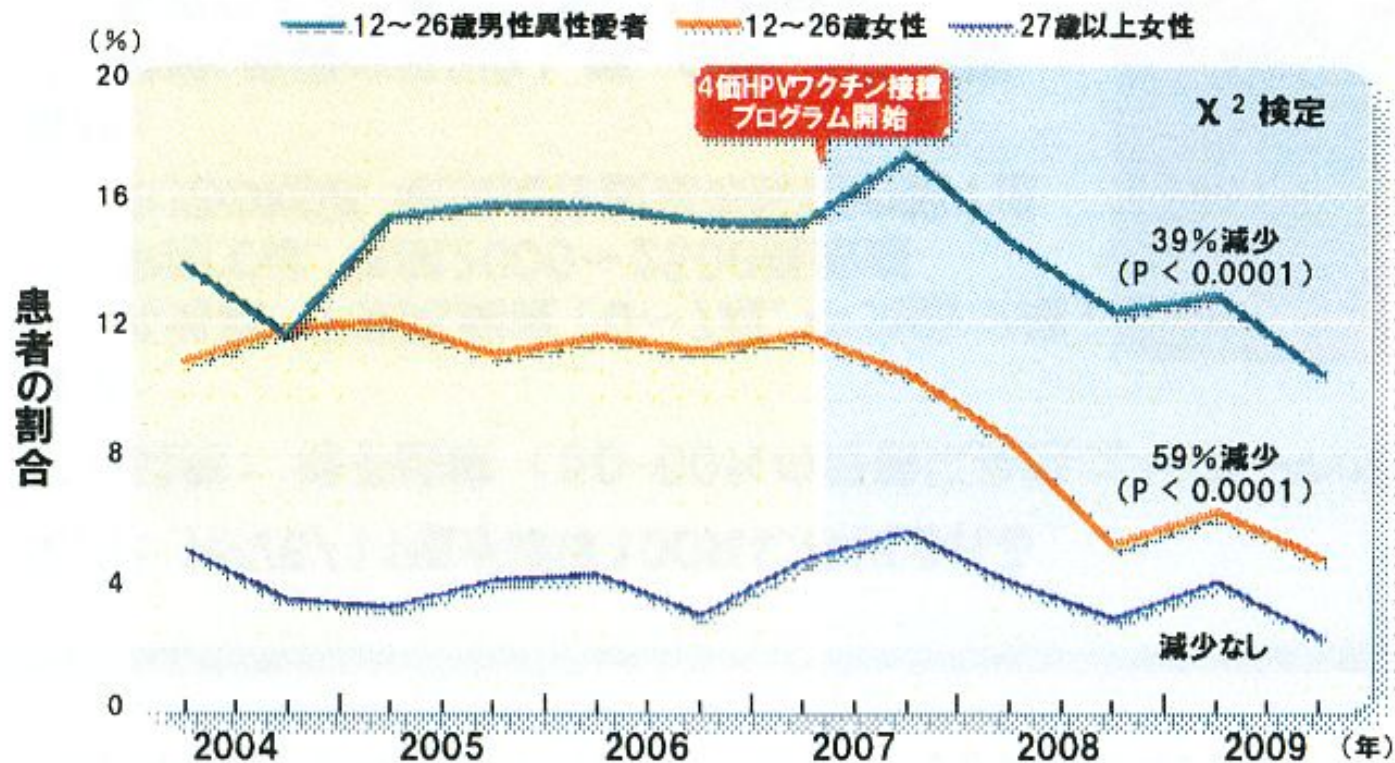
AIS = adenocarcinoma in situ (上皮内腺癌)

オーストラリア予防接種プログラムによる 新規尖圭コンジローマ患者数減少

海外データ

46

12～26歳女性および12～26歳男性において、4価HPVワクチン接種プログラム実施後に尖圭コンジローマの患者割合が明らかに低下した。



【施設】 オーストラリア各地の8つのセクシャルヘルス専門施設

【期間】 2004年1月～2009年12月

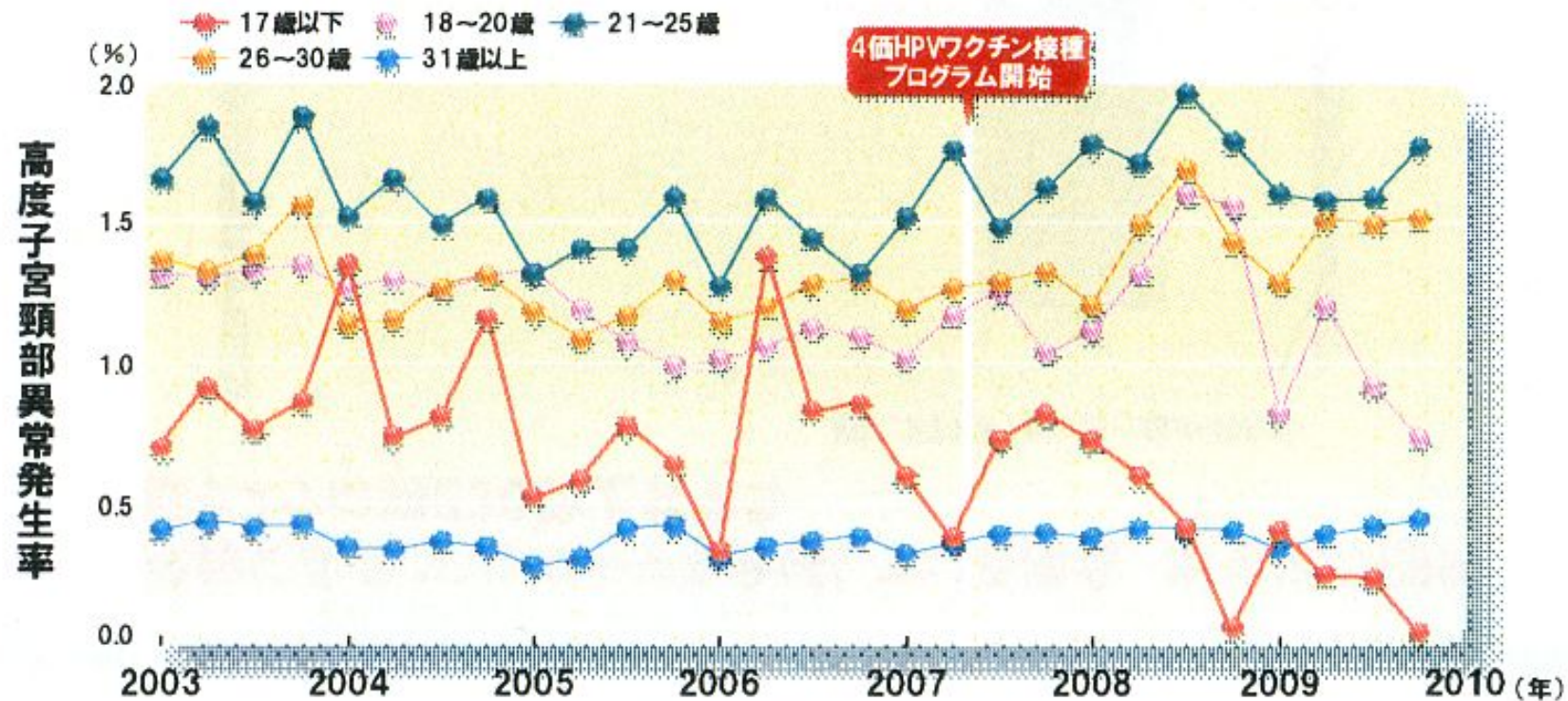
【対象】 12～26歳女性(HPVワクチン接種プログラム対象), 27歳以上女性, 12～26歳男性(男性異性愛者・同性愛者)

【方法】 新規患者に占める尖圭コンジローマの割合を6ヶ月毎に調査。HPVワクチン接種プログラム開始前後でその割合を比較

オーストラリア予防接種プログラム導入前後の 高度子宮頸部異常(CIN2+, AIS)発生率の推移

47

17歳以下女性において、4価HPVワクチン接種プログラム実施後に
高度子宮頸部異常(CIN2+, AIS)発生率の明らかな低下が認められた。



【対象】 ビクトリア州(オーストラリア)に居住している女性

【方法】 2003年~2009年の子宮頸部細胞診登録システムのデータを用いて、
4価HPVワクチン接種プログラム導入前後の高度子宮頸部異常および低度細胞診
異常の発生率を5つの年齢群で比較した。

4価HPVワクチン 5年間の予防効果

<第II相延長試験>

海外データ



HPV未感染・プロトコール遵守(PPE*)群

対象: 16~23歳女性 追跡期間: 5年

評価項目	4価HPVワクチン群		プラセボ群		有効性	95% 信頼区間
	n	発生例数	n	発生例数		
HPV6、11、16、18型関連						
持続感染	235	2**	233	45	95.6	83.3, 99.5
生殖器疾患	235	0	233	6	100	12.4, 100
CIN1/2/3	235	0	233	3	100	<0, 100
VIN、ValN、 尖圭コンジローマ	235	0	233	3	100	<0, 100

対象: 16~23歳女性

方法: 241人を007試験の5年延長試験に組み入れ、持続感染および疾患の発症を追跡した。

* PPE = Per-Protocol Efficacy

** 1例の持続感染例: HPV18型が12ヶ月目と18ヶ月目にのみ検出された(5年延長時の検出ではない)

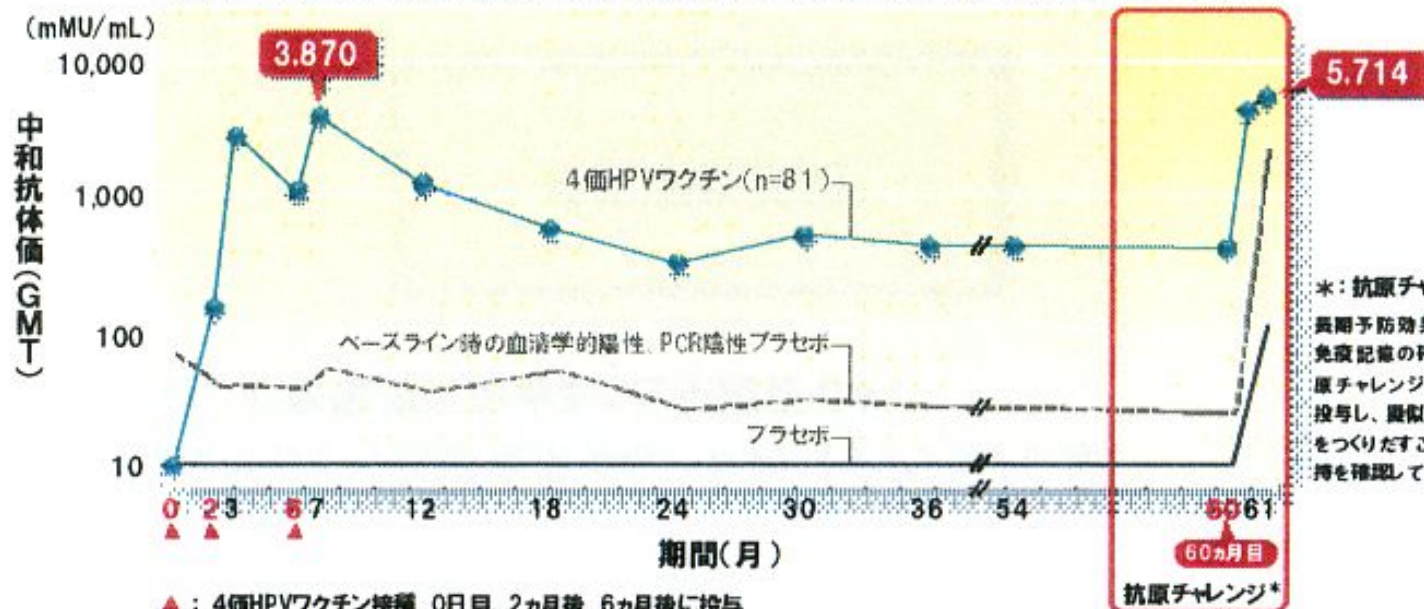
** 1例の持続感染例: 最終来院時(36ヶ月目)にのみHPV16型が検出された(5年延長時の検出ではない)

4価HPVワクチン 免疫記憶の確認

49

4価HPVワクチンによる免疫記憶は5年後も維持された*。

4価HPVワクチン投与開始60ヵ月時点の抗原負荷に対する反応(HPV16型)



*: 抗原チャレンジとは
長期予防効果を持続させるには
免疫記憶の確立が重要です。抗原
チャレンジは、HPVワクチンを
投与し、類似的な抗原暴露状態
をつくりだすことで免疫記憶の維
持を確認しています。

▲: 4価HPVワクチン接種 0日目、2ヵ月後、6ヵ月後に投与

GMT: 幾何平均(geometric mean titer) mMU: milli Merck unit

※同様の既応性抗体反応はHPV6、11、18型でも認められました。

【試験】 多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験(007試験)の延長試験

【対象】 007試験(P6参照)の延長試験で2年間の追跡が行われた241例(4価HPVワクチン群:114例、プラセボ群:127例)

【方法】 4価HPVワクチン3回接種群またはプラセボ3回接種群にそれぞれ60ヵ月時に4価HPVワクチンを1回接種(抗原チャレンジ)し、4週後に免疫記憶反応の所見が得られるかを検討した。主要な解析は、初回接種前から60ヵ月時まで4価HPVワクチンに含まれる各HPV型に未感染であった被験者を対象とした(延長Per-Protocol Immunogenicity: PPI解析)。

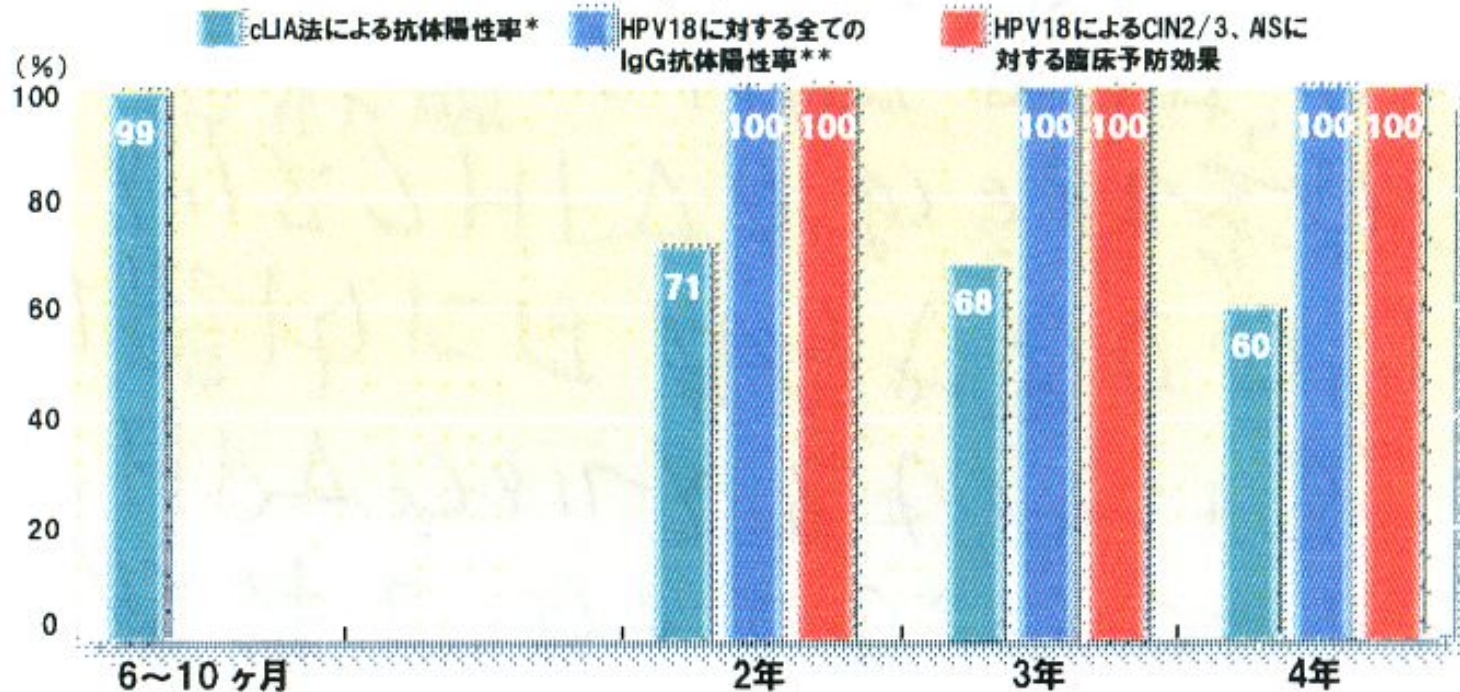
【安全性】 抗原チャレンジ後15日目までに有害事象を発生した被験者の割合(88.5%)は、3回接種後15日目までに有害事象を発生した被験者の割合(76.1%)と同程度であった。

HPV18による子宮頸部病変に対するワクチンの効果抗体陽性率と臨床効果

海外データ

50

HPV18によるCIN2/3、AIS (16~26歳女性)



【対象】 013試験および015試験(FUTURE I, II)に参加した女性(n=17,599)

【方法】 試験終了(end of study)時の抗HPV血清抗体反応と臨床の有効性の関連性を評価した。
解析は、1年以内に4価HPVワクチンまたはプラセボを3回接種し、3回接種後1ヵ月時までワクチンに含まれる各HPV型に未感染の集団(per-protocol population)を対象とした。

*: J4エピトープを認識するHPV18中和抗体価をcLIA法で測定し、抗体陽性だった被接種者の割合

** : HPV18に対する全てのIgG抗体(中和抗体・非中和抗体)を測定し、抗体陽性だった被接種者割合

CIN = cervical intraepithelial neoplasia (子宮頸部上皮内腫瘍)

AIS = adenocarcinoma in situ (上皮内腫瘍)

長期フォローアップ試験 北欧の試験登録者を対象

海外データ

51

ワクチン接種



FUTURE* II 試験

登録簿をもとにしたフォローアップ

有効性の報告(予定)



3.5年



5年



7年



9年

諸外国での発売**

EUROGIN
2011
にて発表

2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013

* FUTURE = Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease

** 多くの国の発売は2006年

4価ワクチンの長期予防効果

(The Nordic Long-Term Follow-Up Study)



Per protocol population

Endpoint	Cohort 1 (N=2,650)			
	n	Number of Cases	Incidence Rate per 100 Person-Years at Risk	Vaccine Effectiveness* (%)
HPV 16/18-Related CIN 2 or Worse	1,080	0	0.0	100
By HPV Type				
HPV 16-Related CIN 2 or Worse	921	0	0.0	
HPV 18-Related CIN 2 or Worse	1,032	0	0.0	
By Lesion Type				
CIN 2	1,080	0	0.0	
CIN 3 or Worse	1,080	0	0.0	
CIN 3	1,080	0	0.0	
AIS	1,080	0	0.0	
Cervical Cancer	1,080	0	0.0	

*Vaccine effectiveness measures the relative reduction of the disease incidence in vaccine recipients compared to the baseline incidence rate of 0.0287 per 100 person-years established from the incidence rate in an unvaccinated cohort and under the assumption vaccine efficacy is 90%. (Cohort Chart Analysis method)

国内臨床試験における副反応 ＜028試験（9～17歳女性）＞

53

- 主な副反応は注射部位疼痛(ワクチン接種群:84%)であった。
- 死亡例およびワクチン接種に関連する重篤な副反応は発現しなかった。

	4価HPVワクチン群 (N=82)		プラセボ群 (N=25)		群間差	95% 信頼区間	P値
	n	(%)	n	(%)			
注射部位の副反応例数*	72	(87.8)	19	(76.0)	11.8	(-3.6, 32.3)	0.149
紅斑	35	(42.7)	5	(20.0)	22.7	(1.0, 39.1)	0.041
出血	0	(0.0)	1	(4.0)	-4.0	(-19.7, 0.7)	-
疼痛	69	(84.1)	19	(76.0)	8.1	(-7.8, 29.0)	0.353
そう痒感	12	(14.6)	1	(4.0)	10.6	(-5.9, 21.0)	-
腫脹	38	(46.3)	4	(16.0)	30.3	(9.1, 45.7)	0.007
不快感	1	(1.2)	1	(4.0)	-2.8	(-18.5, 3.4)	-
注射部位以外の副反応例数**	9	(11.0)	0	(0.0)	11.0	(-2.8, 19.6)	0.085
腹痛	1	(1.2)	0	(0.0)	1.2	(-12.3, 6.6)	-
倦怠感	1	(1.2)	0	(0.0)	1.2	(-12.3, 6.6)	-
発熱	4	(4.9)	0	(0.0)	4.9	(-8.7, 11.9)	0.263
腫脹	1	(1.2)	0	(0.0)	1.2	(-12.3, 6.6)	-
頭痛	2	(2.4)	0	(0.0)	2.4	(-11.1, 8.5)	0.433
そう痒症	1	(1.2)	0	(0.0)	1.2	(-12.3, 6.6)	-

* 接種後5日間に注射部位にて特定された症状の副反応 ** 接種後15日間に報告された全身性の副反応

VAERSによる4価HPVワクチンの 市販後安全性報告

海外データ

54

●対象：VAERS*に報告された12,424件の有害事象報告

●期間：2006年6月～2008年12月

主な有害事象	VAERS報告数	10万接種あたり 報告症例数**
失神	1,896	8.2
局所反応	1,741	7.5
めまい	1,572	6.8
悪心	1,164	5.0
頭痛	937	4.1
過敏症	725	3.1
尋麻疹	612	2.6
静脈血栓塞栓	56	0.2
自己免疫疾患	51	0.2
ギランバレー症候群	42	0.2
アナフィラキシー	28	0.1
死亡	32	0.1

* FDA、CDCによる有害事象報告システム(Vaccine Adverse Event Reporting System)

⇒販売会社、医療機関、患者やその両親などからの有害事象報告を解析

** 期間中Gardasilが販売された2,300万本をもとに計算

4価HPVワクチンの実績



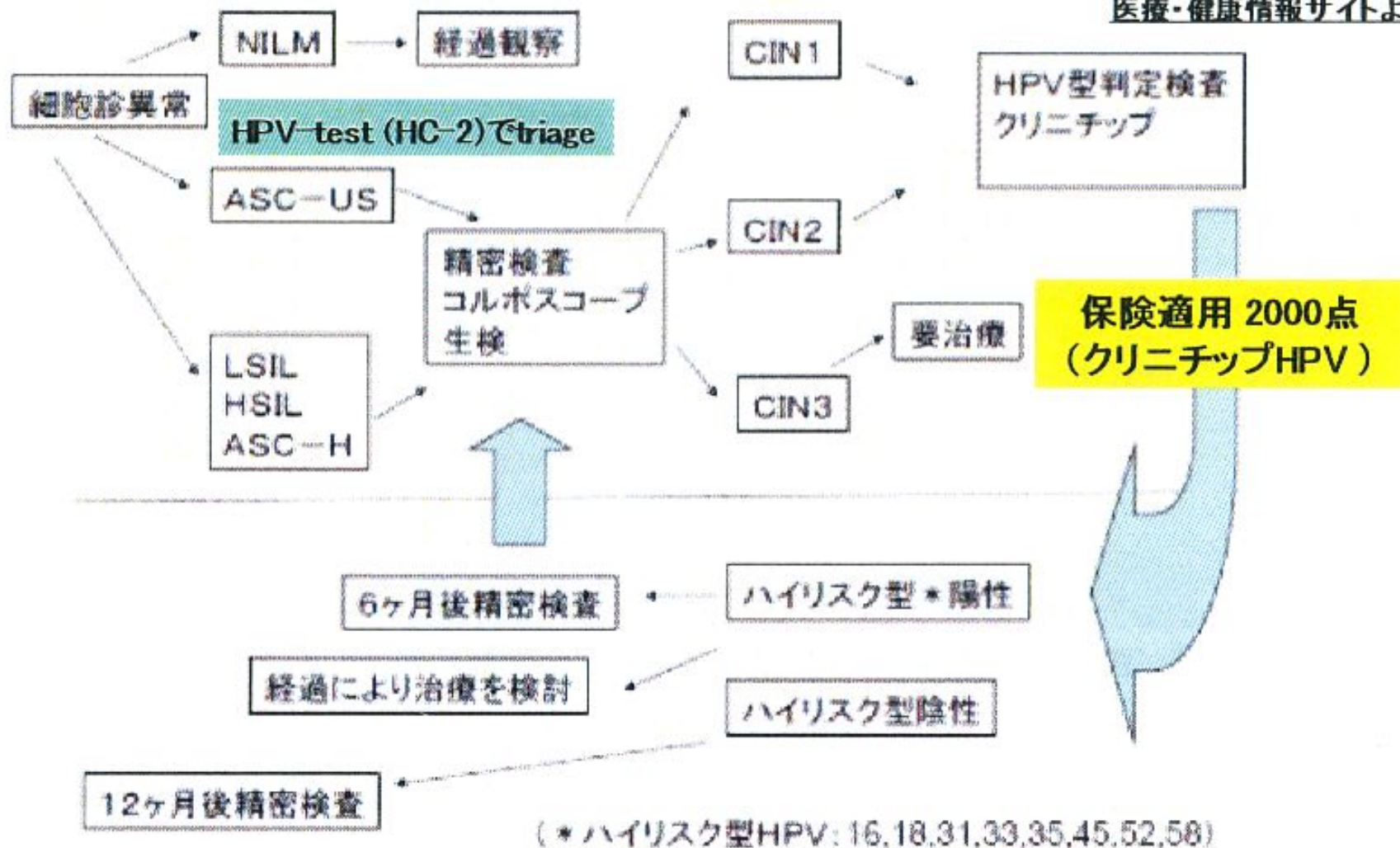
- 2006年6月に米国にて承認取得
- 2011年6月時点で世界123の国と地域で承認取得
- 2011年3月末までに、全世界で7400万本を出荷
- 2011年7月に日本にて承認取得(124カ国目)

4価HPVワクチンが承認されている国と地域



当院における細胞診異常の管理指針（2011年6月12日現在）

慶應義塾大学病院
医療・健康情報サイトより



組織診断でCIN1・2と判定された患者において、HPVハイリスク型といわれているHPV16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58の8種類が検出される場合には、嚴重な経過観察が推奨される。(産婦人科診療ガイドライン 2011)

検診とHPVワクチンによって 防ぐことが可能な子宮頸癌の割合

57

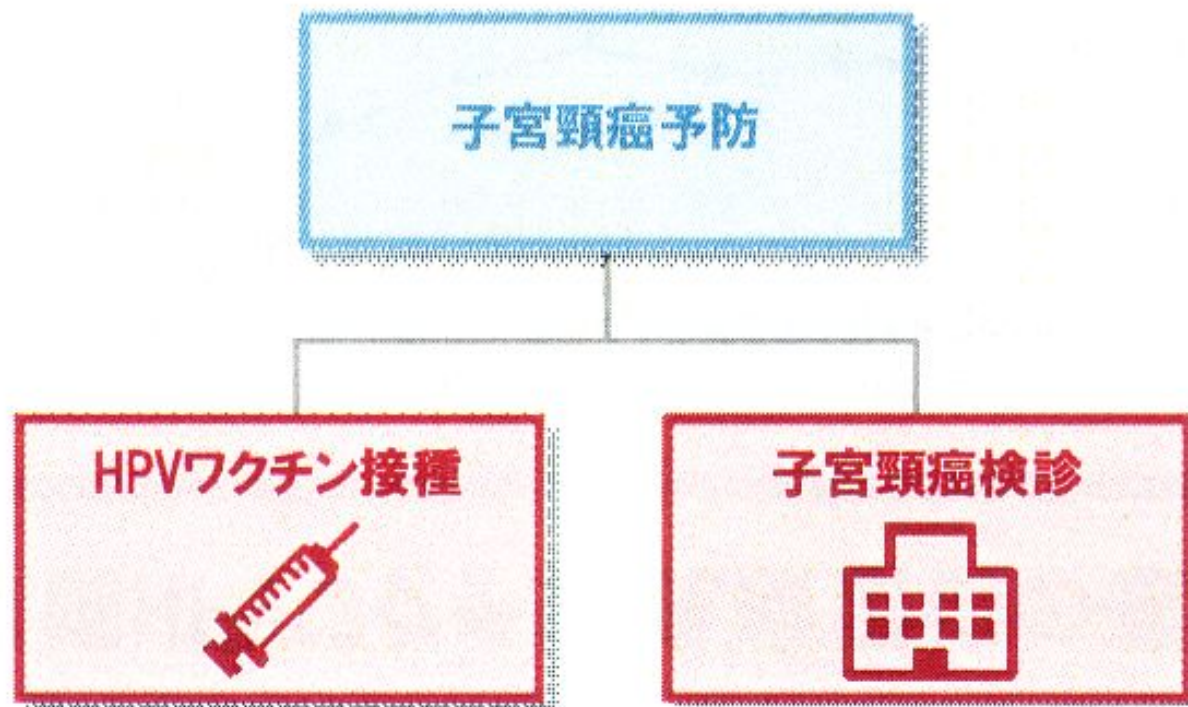
検診受診率	HPVワクチン接種率		
	10%	50%	85%
85%	86%	91%	95%
50%	54%	69%	82%
10%	17%	44%	67%
0%	8%	38%	64%

【前提条件】

- HPVワクチンによって 75% の子宮頸癌がカバーできる
- 質の高い検診プログラムが実施される

子宮頸癌予防のために、定期検診もお勧めください

HPVワクチン接種によって予防できるのは子宮頸癌の中でも16、18型によるもので全体の約65%です¹⁾。また、HPVワクチンは、接種時すでに自然感染しているHPVや子宮頸部病変に対する治療効果はないため、HPVワクチン接種後も定期的に子宮頸癌検診を受け、早期発見に努めることが重要です。



58

59

¹⁾ Onuki M, et al: *Cancer Sci.* 2009; 100(7): 1312-1316.

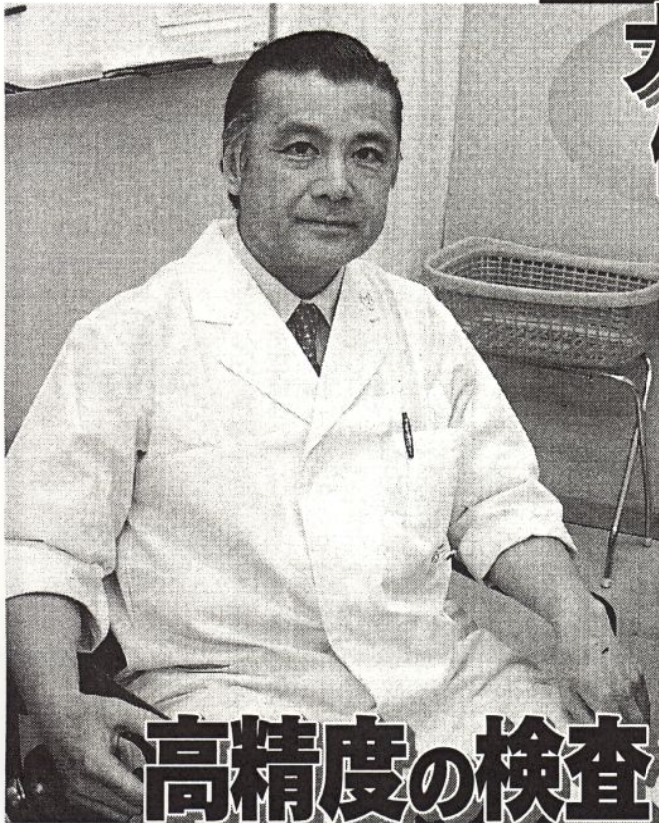
⑤ HPVは、人間の皮膚や粘膜 ⑤④
に広く普通に存在するウイルス
健康体であっても、約30%の人が
HPVウイルスをもっている。

⑥ 口腔内には、年齢や男女の別なし
ハイリスクHPVがある程度存在する
(口腔粘膜はHPVのリザーバー)
→セックス以外でも感染する為。↓
所々よすが有り。

⑦ 2020年には「価」の「4」が
発表予定(現在治験段階)

名医・名院、ここにあり

大人の健康



植田政嗣 (うえだ まさひと) 医師

財団法人 大阪府保健医療財団
大阪がん予防検診センター
婦人科検診部 部長

若い女性の間で急増している子宮頸がん。日本では年間1万5000人が発症し、3500人が亡くなっている。その子宮頸がんの撲滅を目指して精度の高い検診とがん予防啓発活動に心血を注いでいるのが、「大阪がん予防検診センター」の植田政嗣医師だ。婦人科がんの診断と治療法に関する研究業績、学会や教育、啓発活動、社会貢献などが認められて、数々の賞を受賞。08年には1万2000人の学会員の中から年に1人だけ選ばれる「日本臨床細胞学会賞」にも輝いている。

**子宮頸がん、体ががんなど
婦人科がんのスペシャリスト**

子宮頸がん増加は HPVウイルスの蔓延

子宮がんには、子宮の代で急増しています。日入口付近にがんができる本人の女性のがんで一番『子宮頸がん』と子宮体部にある『子宮体がん』がある。同じ子宮がんでも、性格はまったく異なる。子宮体がんは主に閉経後の中高年に発症し、肥満、高血圧、糖尿病、未妊婦、女性ホルモンのアンバランスなどが関係しているといわれている。一方で、子宮頸がんは性交渉などによって感染するヒトパピローマウイルス(HPV)というウイルスが原因で、発症ピークは20代、30代だ。「欧米では子宮頸がんは減少しているが、アジアでは依然として多い。特にここ10年ほどで若い世

重要なのは感

とほいえ、HPVに感染したからといってすぐに子宮頸がんになるわけではない。「感染しても90%は自分の力で体内から排出しま

高精度の検査と 予防啓発活動を展開

*大阪府保
区森之宮1
鶴見緑地線
711(代)

行為の低年齢化が要因と
なっているが、実はHPVは人間の皮膚や粘膜に存在するごくありふれたウイルス。健康体であっても約30%の人がこのウイルスを持っている。「咽頭がんもHPVが関与しているといわれているが、普通はウイルス保有者であっても問題ありません。ただ、それが喉や女性の生殖器に入るのを発症させてしまうこともあるので」(植田医師)

「咽頭がんもHPVが関与しているといわれているが、普通はウイルス保有者であっても問題ありません。ただ、それが喉や女性の生殖器に入るのを発症させてしまうこともあるので」(植田医師)

「約70%の女性が、一生のうち1度は感染します。感染するのは当たり前のことで、風邪のようなものと思ってもらった方がいいです」と、植田医師は警告する。



患者が理解できるように言葉で説明

染を未然に防ぐワクチン接種

す。しかし、残りの10%前がん状態になる。前がんの人が排除できず、持続感染状態になっても60〜70%の人がはまた元に戻り、持続感染し続けると、すが、その中の一部の人

検診を受けなければ早期発見は不可能

植田医師は1982年「だからこそ、検診を受けるべきです。初期の上皮がんなら、がんの部分だけをレーザーで取り除くことで、妊娠する機会を残すことができます」(植田医師)

同センターでは大阪府民をがんから守るために、精度の高い検診とがん予防啓発活動を展開。

子宮頸がんは進行がんになると子宮全摘出に必要な患者さんには近隣の連携病院で治療を行っている。

子宮頸がんは初期段階では自覚症状がなく、早期発見が難しい。「手術できないほどがんが進んだ場合は、局所に

がんを発症してしまふ。正常な状態からがんになるまでは、10年ほどかかるといわれています」(植田医師)

HPVには150種類あり、その中で子宮頸がんを発症させるウイルスは15種。その中でも、子宮頸がんの発症率が最も高いのが16型と18型だ。日本人の60〜70%がこのタイプだという。

現在、日本でも16型と18型に対する予防ワクチン接種が始められている。

「16型と18型はワクチンではほぼ100%防げる。アジアに多い52型と58型タイプにも効くのではないかとはいわれています。ただし効かないタイプもあるので、ワクチンだけでなく検診も必要です」(植田医師)

子どもだけでなく大人もワクチン接種を

HPV予防のワクチン接種が一番必要とされるのは、10歳〜14歳の女児。だが、実際にワクチン接種に訪れるのは、ほとんど大人だといえる。集団接種を行っている欧米に比べ、日本はかなり遅れているといえる。「子宮頸がんは、ワクチンで予防できる唯一のがんで、子供が将来、子宮頸がんにならないためにも、親御さんたちにも知識を持ってもらいたい。HPVワクチンは怖いものと思ってしまう人もいますが、安全なものであることを知ってほしい」(植田医師)

また大人の場合でも、検診を受けて異常がなくても接種した方がいいという。というのもHPVは消滅してもまた再感染し、それを何度も繰り返すからだ。「一番いいのは、検診で細胞とウイルスの両方の検査をすること。どちらも異常がなければ、子供と同じ状態だということ。そこでワクチンを接種すれば再感染を防げます」(植田医師)

まずは、検診を受けてみることを。熱い言葉である。

今回は12月8日(水)掲載

健康医療財団 大阪がん予防検診センター 大阪府城東区1-6-107 (JR大阪環状線、地下鉄中央線、長堀畷本線) 森ノ宮 駅下車徒歩4分 806-69969-6 (表) 806-69969-6712 (予約センター)