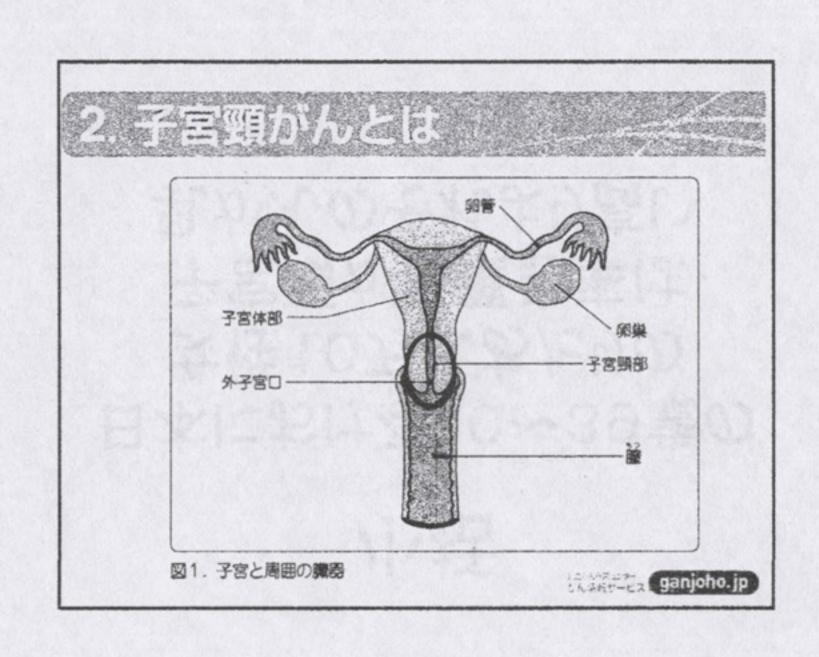
子宮頸がんという病気とワクチン

金沢大学附属病院産科婦人科 打出 喜義







小括

日本における20~39歳の 女性10万人あたりの 子宮頸がん罹患率は 乳がんのそれより高い

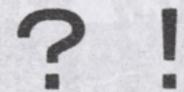
小括

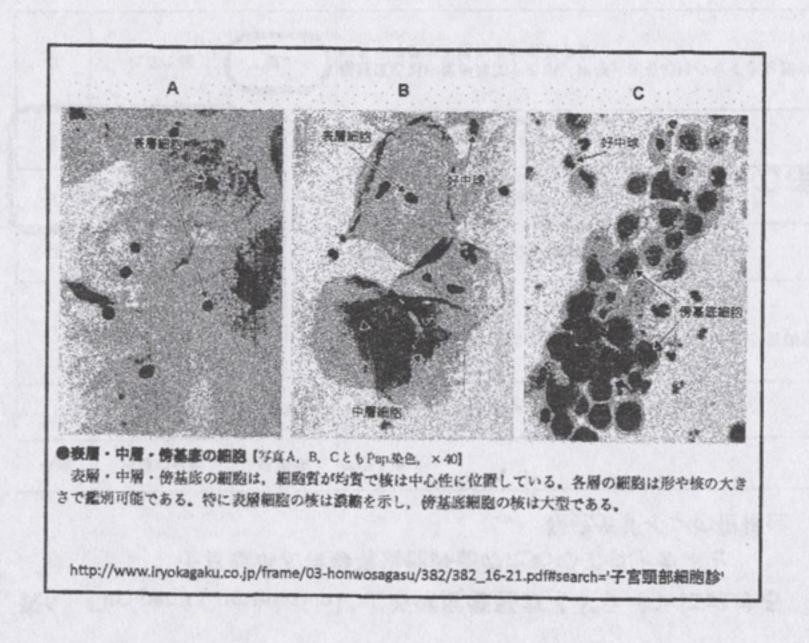
上皮内がんを含む子宮頸がん 罹患率は急上昇しているが 上皮内がんを含まない 子宮頸がん罹患率は それ程でもない

小括

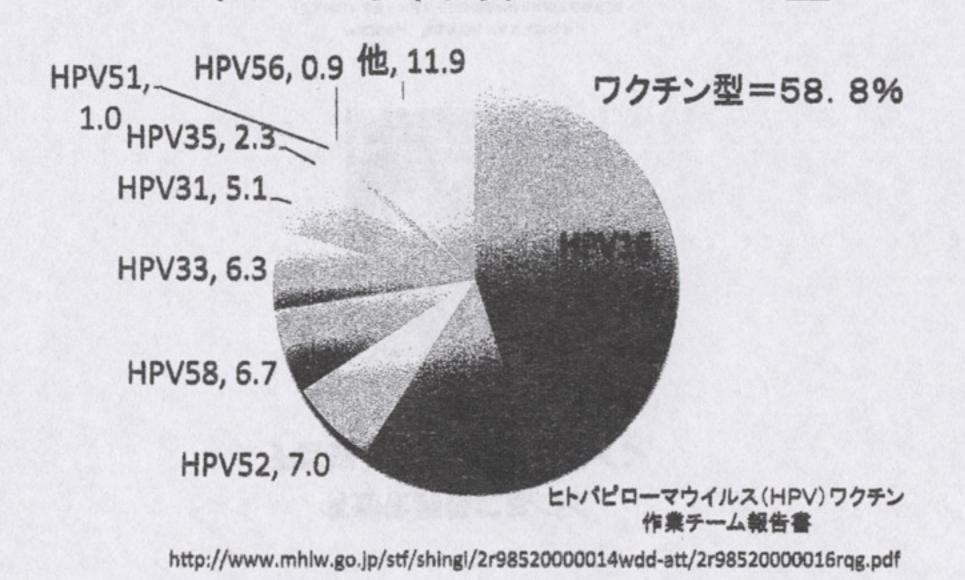
上皮内がんを含めた 子宮頸がん率・乳がん率上昇と 死亡率上昇とは 関連がなさそう 子宮頸がん罹患率が増えたのは性経験率の増加による・・・

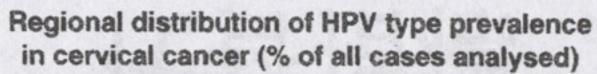
性経験率増加 HPV感染率増加 子宮頸がん罹患率増加

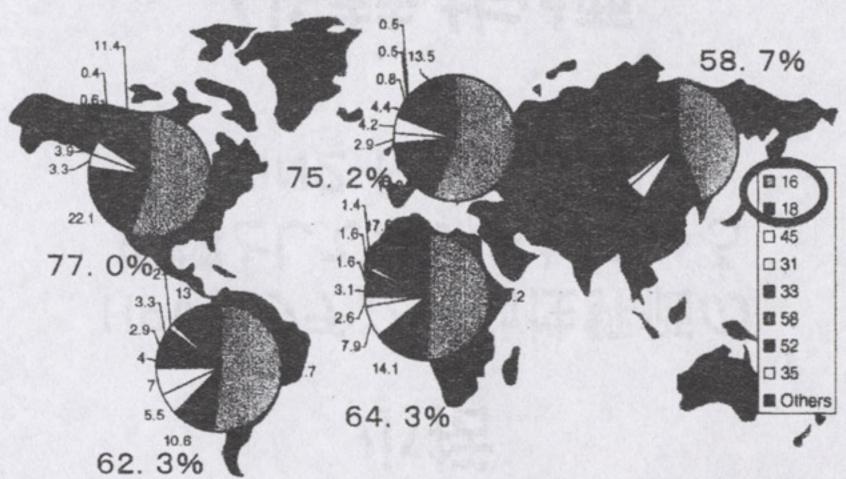




日本人の子宮頸がんのHPV型







Vaccine 23 (2004) 569-578

HPVワクチンの有効性

CIN2+を指標にして良い?

有効性評価に基づく 子宮頸がん検診ガイドライン



平成20年度 草生労働者がん研究助政金 「がん検診の通明な方法とその評価法の確立に関する研究」等 平成21年度 草生労働者がん研究助成金 「がん検診の評価とあり方に関する研究」等

表22 子宮頸がんの自然史

-			-		
	病変	CIN進展	停滞	消退	漫澗がん進展
	CIN1	11%	32%	57%	1%
	CIN2	22%	35%	43%	5%
	CIN3		56%>	32%	12%>

表5 European Commissionによる精度管理ガイドラインにおける 子宮頸がん検診有効性評価のためのアウトカムと 研究デザインの信頼性

序列	指標の分類	信頓性	アウトカム
1	絶対指標	高い	子宮頭がん死亡率の減少、生存延長年
2	絶対推奪		子宮頸がん有病率の減少(Ib以上の子宮頸がんの罹患)、質調整生存年
3	絶対推標		子宮頭がん罹患の減少(微小浸潤がんを含む)
4	代警报標		CIN3あるいはCIN3以上減少 HPVワクチンの指標
5	代警措標	1	CIN2あるいはCIN3の発見率の増加
6	代警排標	低い	協性反応適中度が増加するか、同等、あるいは少なくとも減少しない条件でテスト協性率が増加する

小括

HPVワクチン有効性評価の 指標として用いられている CIN2十、CIN3十

代替指標

10

HPVワクチンの有効性

16、18型以外にも有効



Table 11
Vaccine-related Injection-site and Systemic Adverse Experiences: 9- Through 45-Year-Old Females*

Adverse Experience (1 to 5 Days Postvaccination)	GARDASIL (N = 6,995), %	containing Placebo (N = 5,372), %	Saline Placebo (N = 320), %	
Injection Site				
Paln	81.5	70.6	48.6	
Swelling	23.5	14.2	7.3	
Erythema	21.9	15.6	12.1	
Pruritus	2.7	2.3	0.6	
Bruising	2.2	2.8	1.6	
Adverse Experience	GARDASIL	Placebo)	
(1 to 15 Days Postvaccination)	(N = 6,995), %	(N = 5,692), %		
Systemic				
Headache	20.5	20.3		
Fever	10.1	8.7		
Nausea	3.7	3.4		
Dizziness	2.9	2.7		
Pain in extremity	1.5	1.0		

[&]quot;The vaccine-related adverse experiences that were observed among recipients of GARDASIL at a frequency of at least 1.0% and also at a greater frequency than that observed among placebo recipients.

Vaccine 群の副反応率が Control 群と同じ



Vaccine は安全と言って良いのか?

アジュバント

石井 健 (いしいけん) (独)医薬基盤研究所・アジュバント開発プロジェクトリーダー 大阪大学免疫学フロンティア研究センター・ワクチン学・主任研究者(招へい教授)

語源:ラテン語の"助ける"という意味をもつ"adJuvare"

ワクチン抗原と共に投与して、ワクチンの効果を増強することのできる物質の呼称。日本では百日咳、ジフテリア、破傷風、B型肝炎、肺炎球菌ワクチンや最近認可された子宮頸がんワクチンにも含まれる。

ワクチンに特異的な IgG 抗体を誘導する能力に長けるが、アレルギーの原因になるIgE 抗体も誘導し、副作用をおこすことも知られている。

http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/jpn/research/Ken%20ishil_Nat%20Medicine%20解説.pdf#search='あじゆばんと+免疫'

^{**} amorphous aluminium hydroxyphosphate sulfate

Suggested criteria for the diagnosis of 'ASIA'.

Major Criteria:

- Exposure to an external stimuli (Infection, vaccine, silicone, adjuvant)
 prior to clinical manifestations.
- The appearance of 'typical' clinical manifestations:
- Myalgia, Myositis or muscle weakness
- Arthralgia and/or arthritis
- Chronic fatigue, un-refreshing sleep or sleep disturbances
- Neurological manifestations (especially associated with demyelination)
- Cognitive impairment, memory loss
- Pyrexia, dry mouth
- · Removal of inciting agent induces improvement
- · Typical biopsy of involved organs

Minor Criteria:

- The appearance of autoantibodies or antibodies directed at the suspected adjuvant
- Other clinical manifestations (i.e. irritable bowel syn.)
- Specific HLA (i.e. HLA DRB1, HLA DQB1)
- Evolvement of an autoimmune disease (i.e. MS, SSc)

小括

ワクチン副反応の大きさ

それを確定できるのは 'active' follow

一般薬の開発

研究室環境(細胞培養や動物など)

臨床導入

第1相

健康なボランティア10~100人 エンドポイントは毒性

舅

治験

市販後臨床試験

前臨床研究

新薬が治療の対象にしている病気の患者50~500人

第3相

新葉が治療の対象にしている 病気の患者300~3万人

販売承認

市販後調査 第4相

新薬の全服用者

新しい治療法や毒性が発見される可能性 妊婦, 小児, 高齢者が含まれる 低発現率の有害事象を検出できる。 Q:HPVワケン 善きもの 悪しきもの

A:HPVワクチン 定期接種化には 疑義 CC

---作年、子宮頸がんの予防ワクチンが発売された。 をして、今年に入って接種費用の公費助成を求めて、がん専門腰やタレントを動員したキャンで100%がんを予防できるわけではない。万で100%がんを予防できるわけではない。万をであるかのような誤解を広めかねない現状に、 5割はこのワクチンを接種 発生する子官類がんの3~ でできました。そこで、子 これらの報道やキャンペー これらの報道やキャンペー 開され、 接種が無駄になることもあ バピローマウイルス(HP宮頸がんの原因であるヒト 索すると、予防ワクチンのトでも、「子宮頸がん」と検 さんらが「子宮類がん予防 経験者の女優・仁料亜季子土屋了介医師や子宮頸がん 月2日には国立がんセンタ きている人もいますので 接種をすすめるサイ されました。インタ その記者会見の模様が報道 ワクチン接種の公費助成推 趣実行委員会」を設立し んに報道されています。 チンのキ

クチンを打ち がん検診が欠

遅れにならな のHPVが原 たがって、 期的な子 宮頸がんで手 因の可能性も 子

では子宮頸がん検診の受診率が70~80%に達しています。それに加えてワクチンを導入することで、ほんとを導入することで、ほんと をしています。これらの国スなど約30カ国は公費負担

ギラン・パレー症

的であり、すでに免疫がでが高くなるほど効果は限定 うが効果的だからです。45 性交渉を未経験のうちのほ とです。11~13歳の女子に 歳ぐらいまでなら多少のメ 診を受けない人が増えると、 ワクチンを打ったことで、 ワクチンを打ったことで、 広がることだけは、避けないのです。そうした誤解が 増やすことにもなりかねなかえって子宮頸がん患者を

で、全額自己負担です。こで、全額自己負担です。こ 円規模の国家予算が必要と での接種費用などを足すと 必要があります。医療機関に、半年間で3回接種する れを公費負担で11~13歳の 十分な免疫を獲得するため 概算で毎年二百数十 全員に接種するとなる

士は、次のような指摘をし定し、ノーベル賞を受賞し

HPVを世界で初めて特

Vの蔓延を防ぎたいなら、HP

HPVは性交渉

しても予防で

ストラリアやイギリ ですが、やはりこのワクチほとんどは軽いものばかり 製性にもワクチンを接種す 死亡など重篤なケー 機群(四肢の筋肉に力がす

V) 研究や予防ワクチン開発に取り組んできた専門家 である笹川に呼びかけ、現 である笹川に呼びかけ、現 第です

新聞やテレビで盛

最近、

子宮頸がん予防ワ

れば安心」と受け止められ、予防できる」といった表現 「子宮頸がんはワクチンでていないように感じます。 効果の限界など、知ってお面ばかりが強調され、予防 ンの普及や公費助威に反対すが、私たちは予助ワクチ せようとするあまり、 ぜひワクチンを接種してほ しいと思っています。 ん。むしろ、必要な人には 誤解してほしくないので このワクチンを普及さ

がいい

つも出てきます。

と危惧しているのです。 と危惧しているのです。 なぜ、「ワクチンを打ちさ えすれば安心」と言えない のか。それを理解するため にはまず、予防ワクチンが どのようなものかを知る必

キンと合わせると、世界 わました。もう一つのワク 月に厚生労働省から承認さ 販売されているのはグラク れています。現在、日本では、世界で2種類が販売さ 00カ国以上で販売されて パリックス」で、昨年10・スミスクライン社の「サ

中央病院院長(当時)の

複誌も欠かする

スクが高いのは16型、188 女性の多くが一度は感染す

要があるでしょう。

子宮頸がん予防ワクチン

がそうでした。

16型と18型のウイ

B染します。といっても、 性を夢によって

が組き「前がん病変」にな です。しかし、子宮頸がん人はそのうちの約1割程度 室に感染しており、笹川が松者では約6割が16型か18 、阪府立成人病センタ

16型と18型による「前がんでは、7・5年間の追跡で 楽していない15~5歳の 防できましたから、

ワクチンの有効性が極めて ただし、知っておいてほ ただし、知っておいてほ に感染している人には、ワ 病変」発生をほぼ100% 200

クをかけてもいいのかを考楽は男性にも責任があるの 告されています。

症が残ることもあります。 見つかると子宮を摘除しな人が亡くなっています。検験がんになり、約3500 毎年、1万人以上が 深刻です。 どもが厳めなくなって、 1万人以上が子宮

く、1割以下しか受けていないのです。子宮頸がん死ないのです。子宮頸がん死を減らすためには、まず、がん検診普及に真剣に取りがんをせずに女性への予防ワクチンだけに巨嚢をかけるのは、おかしな話です。

ければなりません。

代の若い女性の受診率は低度にすぎません。特に20歳

ところが日本では、

らこそ、公費負担にしていつまり、効果を検証中だか

類がんでつらい思いをする 喜ばせるだけになりかねま 車の向上とセットで、若い 本の向上とセットで、若い 人へのワクチン接種を普及 人へのワクチン接種を普及 用対効果を含め、科学的知のですが、そのためには費 助成を」というだけでは、 税を浪費して製薬会社を

代は9割、30歳代では8

132

1人程度は感染した状態ルスが消滅します。10人 自分の免疫でウ

るワクチンです。 HPVに感染して

この二つの型に対す

2010,4,18

医療機関で子宮頸がん予防ワクチンの接種を受ける女性(写真上)

133

00

子宮頸がんという病気とワクチン資料編

金沢大学附属病院産科婦人科 打出 喜義

2. 子宮頸がんとは

子宮の入り口の子宮頸部と呼ばれる部分から発生します。

子宮の入り口付近に発生することが多いので観察や検査がしやすいため、発見しやすいがんです。

また、早期に発見すれば、比較的治療しやすく予後のよいがんです。

がん特質サービス ganjoho.jp

3. 検査と診断

1 細胞診

子宮の入り口付近を綿棒、ブラシ、またはヘラのようなもので こすって細胞を採り、顕微鏡で正常な細胞かどうかを確認しま す。通常、痛みは軽いものです。

> #はアレドスアンドー がんが限サービス ganjoho.jp

3. 検査と診断

2 組織診

細胞診で異常があった場合は、疑わしい部分から小さな組織を切りとって顕微鏡で診断(組織診)します。子宮頸がんであることの確定診断に用います。痛みを感じたり、出血することがあります。

3. 検査と診断

3 コルポスコープ診

コルポスコープという拡大鏡で子宮頸部の粘膜表面を拡大して細かい部分を観察します。通常、組織を採取する際にはコルポスコープで異常が疑われる部位に狙いを定めて採取します。

3. 検査と診断

4 超音波(エコー)検査

超音波を体の表面にあて、臓器から返ってくる反射の様子を 画像にする検査です。腟の中から超音波をあてて調べる場合も あります。子宮頸がんの性状をみたり、腫瘍と周囲の臓器との 位置関係や別の臓器やリンパ節への転移の有無を調べます。

5 CT、MRI検査

CTは、X線を使って体の内部を描き出し、治療前に転移や周辺の臓器へのがんの広がりを調べます。MRIは磁気を使います。

CTやMRIは、肺、肝臓など遠隔臓器への転移の有無、リンパ節転移の診断、周囲臓器への浸潤の程度の診断に威力を発揮します。造影剤を使用する場合、アレルギーが起きることがあります。アレルギーの経験のある人は医師に申し出てください。

4. 病期 (ステージ)

表1. 子宮頭がんの病期

0間または 上皮内がん	非常に早期のがんで上皮と呼ばれる表面の層内にとど まっている
1脚 1二	がんが子宮頼部のみに認められ、ほかに広がっていない (子宮体部への漫画(広がり)は考えない)
LANG.	組織学的にのみ診断できる漫瀬がんで開創漫園の深さが5mm以内、縦幅方向の広がりが7mmを超えないもの
IATM	組織学的にのみ診断できる浸潤がんで開質浸潤の深さ が3mm以内、縦軸方向の広がりが7mmを超えないもの
IA2#	関質浸燥の深さが3mmを超えるが5mm以内。広がりが 7mmを超えない。しかし子宮頸部機能では、IA1期と IA2期を分類しない *腺癌:がん網路が線様構造で盤板を持つもの。
IB増	臨床的に明らかな病変が子宮顧節に限局するもの、また は臨床的に明らかではないがIA脚を超えるもの
IB1期	病変が4cm以内のもの
IB2W	病変が4cmを超えるもの かん前数サービス の3日(0)10

4. 病期(ステージ)

口間	がんが子言類部を終えて広がっているが、骨盤型または 登録の下1/3 には達していないもの
HAR	がんが整整に広がっているが、子宮頸部の周囲の組織に は広がっていないもの
IIA1元	病医がAcmに内のもの
- UAZ用	病変が4cmを超えるもの
HB#	がんが子含領部の周囲の組織に広がっているが、骨燥性 まで達していないもの
田瀬	がんが骨値壁まで達するもので、がんと骨値壁との間に がんでない部分を特たない、または程壁の漫気が下方部 分の1/3に達するもの
IIIAME	がんの観響への広がりは下方部分の1/3に達するが、子 宮領部の商品の組織への広がりは骨盤限にまでは済し ていないもの
THE	がんの子含類的の用限の組織への広がりが骨燥能にま で達しているもの。または背偏と問題をつなく尿管がが んでつぶされ、水質的となったり背違が無視能となった もの
TV.MI	がんが小衛信節を禁えて広がるか、茨間・資麗の初騰に も広がっているもの
IVAM	膀胱や喧嘩の影響へがんが広がっているもの
IVB	小骨輪散を越えて、がんの転移があるもの

日本典別編人科学会/日本研究学会/日本教学数別論学会編「子 (金額代記)よりFIGO演行能分数(2009年)をもとに一様成立 ganjoho.jp

5. 治療

図2. 子宮頸がんの臨床病期と治療 臨床病期 IA2館 IB期 IIA胞 IIB館 IIIAHI IIIBHI IVAL 同時化学放射程療法 抗かん剤治療 ·円雖切除術 · 広範全摘 放射線治療(単独) ·単純全摘 · (準広範全摘) 緩和的局所療法 · (準広汎全摘) 緩和医療 術後再発リスクの評価 (同時化学放射線療法) (放射線治療) 治療

日本婦人科腫瘍学会編「子宮頸癌治療ガイドライン 2011年版」(金原出版)より作成

5. 治療

2 放射線治療

● 放射線治療の副作用

副作用は、放射線が照射されている(された)部位に起こる皮膚炎・粘膜炎などや、照射部位によらず起こるだるさ、吐き気・嘔吐、食欲低下、白血球減少などがあります。子宮頸がんの場合は、直腸炎や膀胱炎などが起こることがあります。治療が終了して数ヵ月~数年たってから起こりうる症状(晩期合併症)もあります。患者さんによって副作用の程度は異なります。

·

di anih ya qanjoho.jp

5. 治療

3 抗がん剤治療(化学療法)

子宮頸がんに対する抗がん剤治療は、主に遠隔転移のある場合や、再発した場合に行われます。プラチナ製剤を基本とした多剤 併用療法の有効性が複数の報告で認められています。

5. 治療

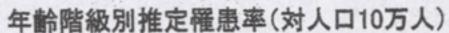
3 抗がん剤治療(化学療法)

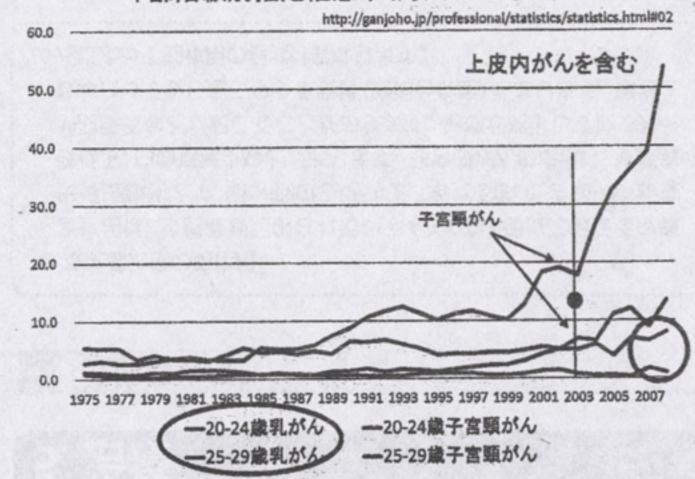
● 抗がん剤の副作用

抗がん剤は、がん細胞だけでなく正常な細胞にも影響を及ぼします。 特に髪の毛、口や消化管などの粘膜、骨髄など新陳代謝の盛んな細胞が影響を受けやすく、脱毛、口内炎、下痢が起こったり、白血球や血小板の数が少なくなることがあります。その他吐き気や、心臓への影響として動悸や不整脈が、また肝臓や腎臓に障害が出ることもあります。

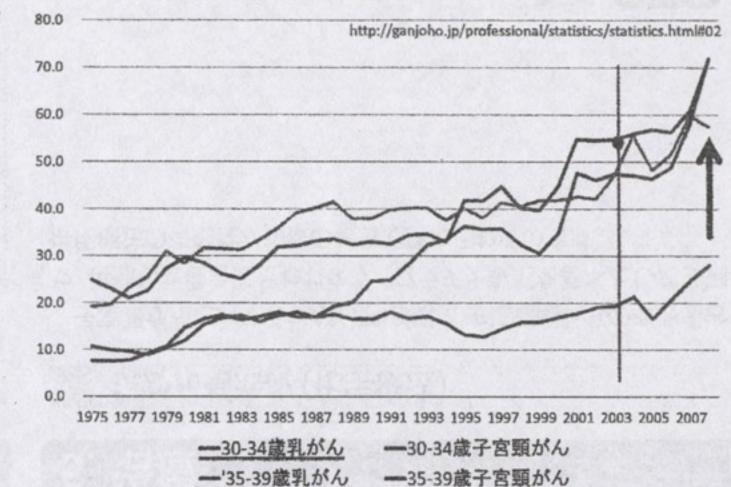
現在では、抗がん剤の副作用による苦痛を軽くする方法が進んでいますし、副作用が著しい場合には治療薬の変更や治療の休止、中 断などを検討することもあります。

MARKET-12 ganjoho.

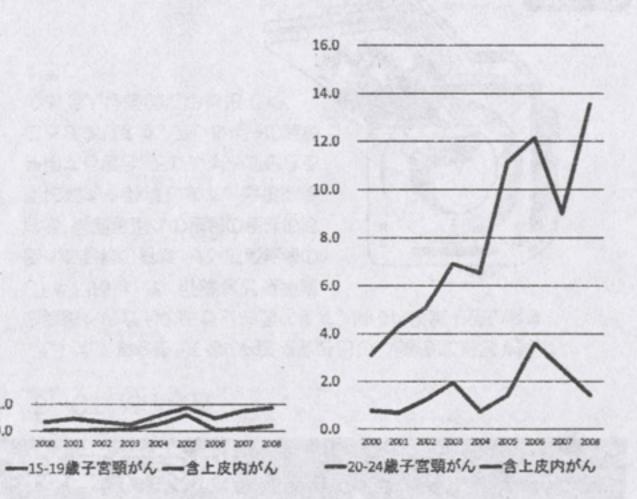




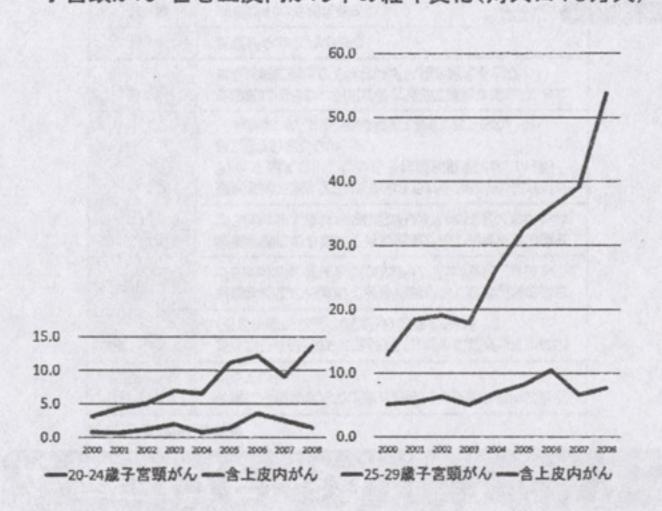
年齡階級別推定罹患率(対人口10万人)



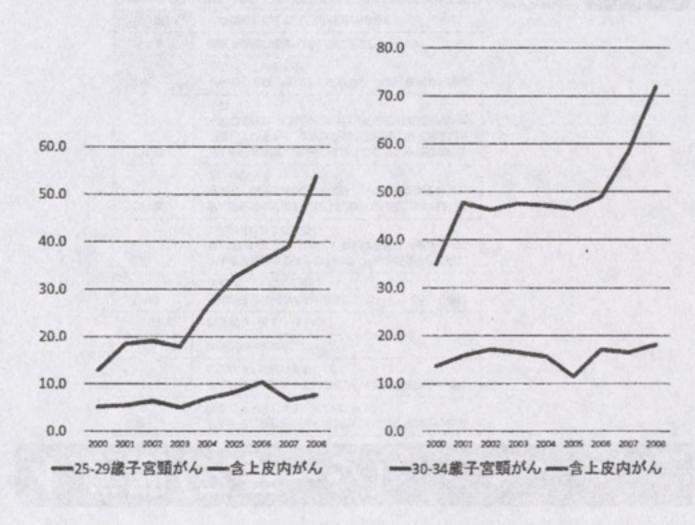
子宮頸がん・含む上皮内がん率の経年変化(対人口10万人)



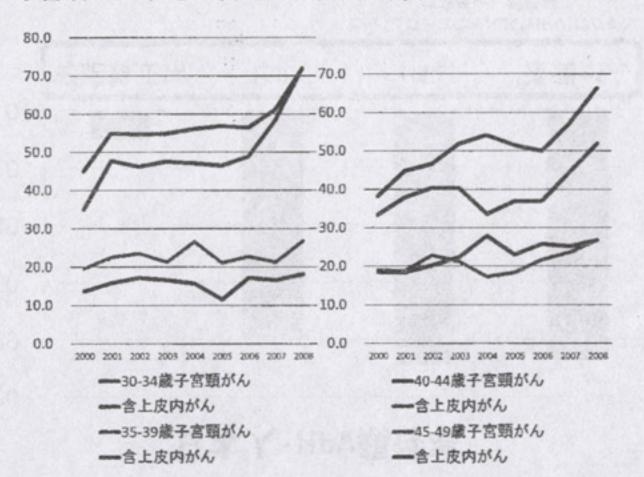
子宮頸がん・含む上皮内がん率の経年変化(対人口10万人)

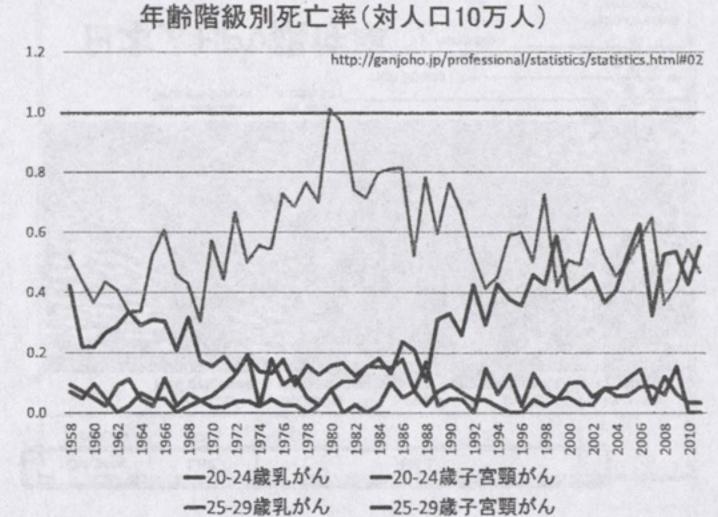


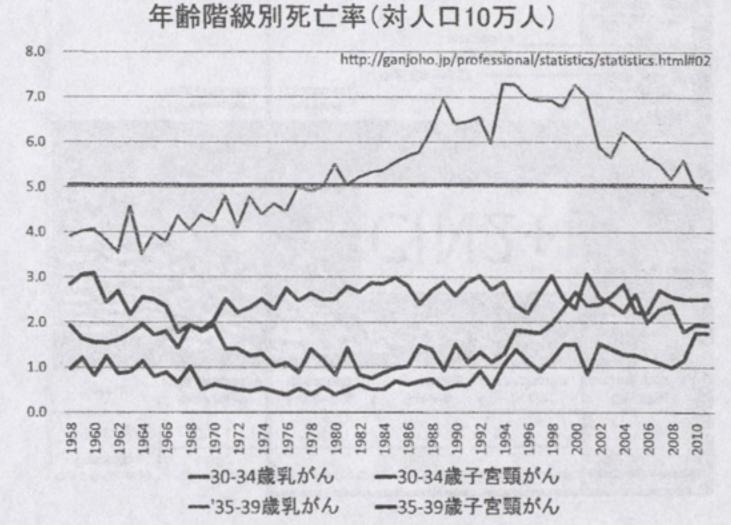
子宮頸がん・含む上皮内がん率の経年変化(対人口10万人)



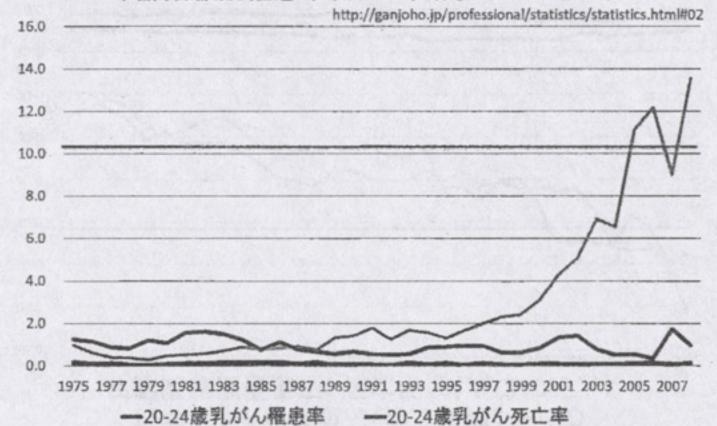
子宮頸がん・含む上皮内がん率の経年変化(対人口10万人)





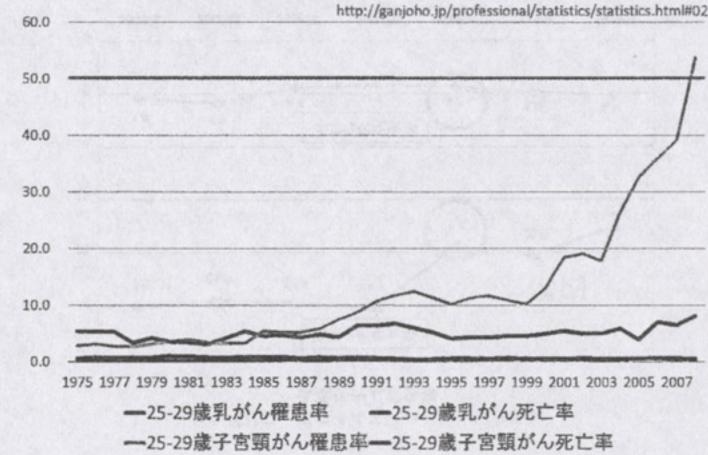


乳がん、子宮頸がん(含上皮内がん)の 年齢階級別罹患率、死亡率(対人口10万人)

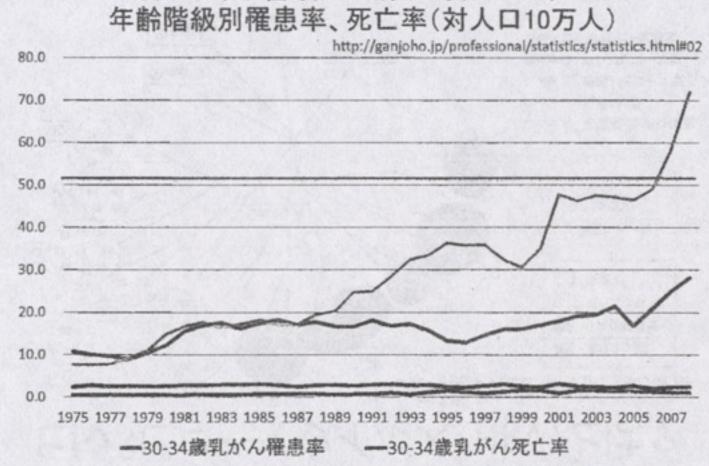


--20-24歳子宮頸がん罹患率---20-24歳子宮頸がん死亡率

乳がん、子宮頸がん(含上皮内がん)の 年齢階級別罹患率、死亡率(対人口10万人)

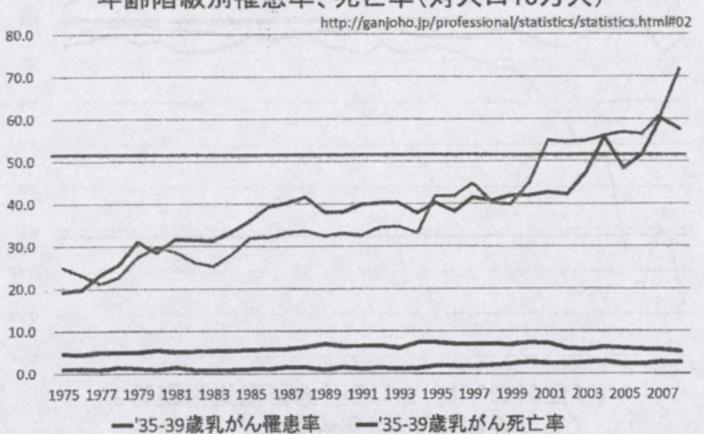


乳がん、子宮頸がん(含上皮内がん)の 年齢階級別罹患率、死亡率(対人口10万人)



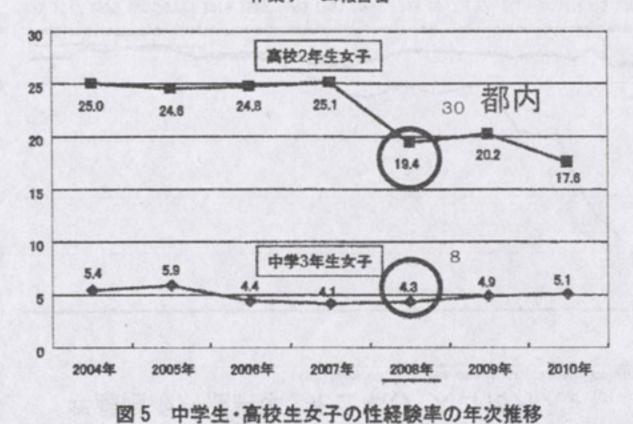
-30-34歳子宮頸がん罹患率-30-34歳子宮頸がん死亡率

乳がん、子宮頸がん(含上皮内がん)の 年齢階級別罹患率、死亡率(対人口10万人)



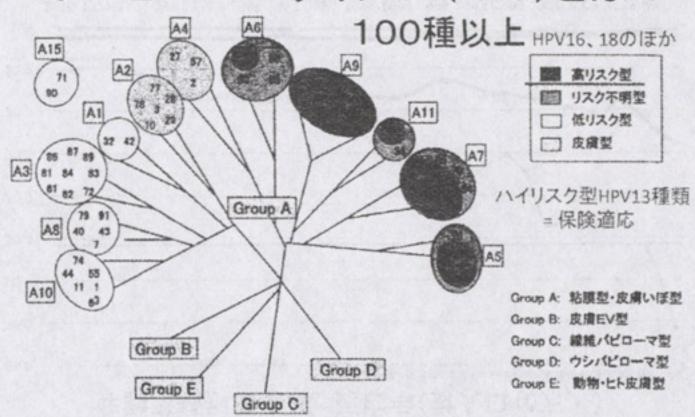
--35-39歳子宮頸がん罹患率--35-39歳子宮頸がん死亡率

ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクテン 作業チーム報告書



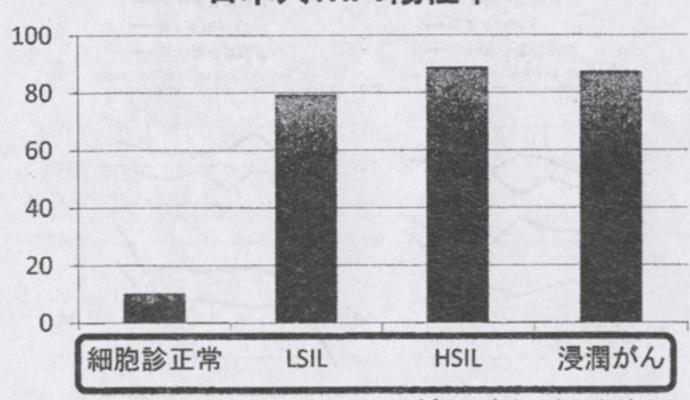
予助接機部会 ワクチン評価に関する小委員会 ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチン作業チーム

ヒトパピローマウイルス(HPV)とは?



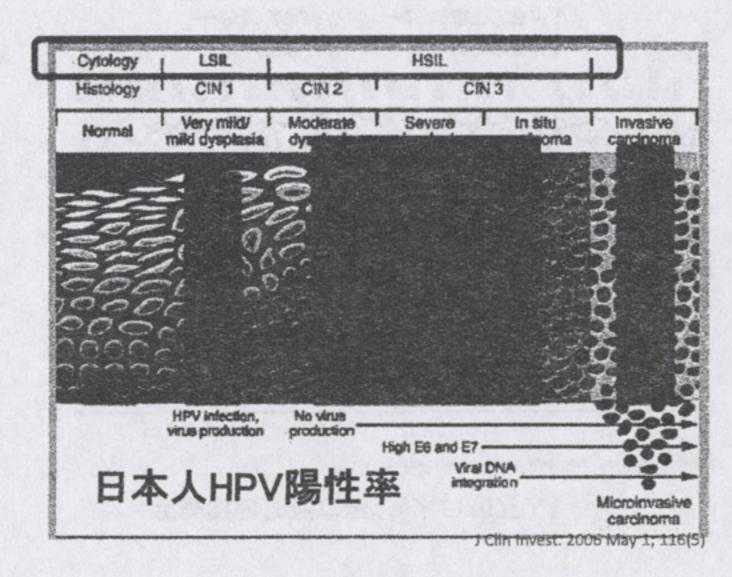
図I ヒトパピローマウイルス(HPV)の遺伝子分類 (文献 1 の図を簡単にした、正式の系統樹ではない) Lab. Clin. Pract., 24(1):69-79(2006)

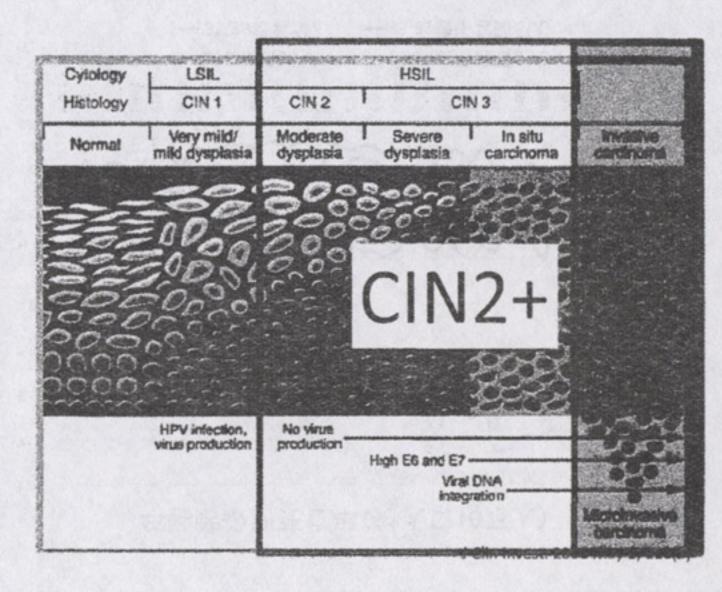
日本人:HPV陽性率



ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン 作業チーム報告書

http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000014wdd-att/2r98520000016rqg.pdf





Lab. Clin. Pract., 24(1):69-79(2006)

表22 子宮頸がんの自然史

病変	CIN進展	停滯	消退	浸潤がん進展
CIN1	11%	32%	57%	1%
CIN2	22%	35%	43%	5%
CIN3		56%>	32%	(12%>)

表5 European Commissionによる精度管理ガイドラインにおける 子宮頸がん検診有効性評価のためのアウトカムと 研究デザインの信頼性

序列	指標の分類	信頼性	アウトカム
1	絶対指標	高い	子宮頸がん死亡率の減少、生存延長年
2	絶対指揮		子宮頸がん有病率の減少(Ib以上の子宮頸がんの罹患)、質調整生存 年
3	絶対指標		子宮頸がん罹患の減少(微小浸潤がんを含む)
4	代替指標		CIN3あるいはCIN3以上減少 HPVワクチンの指標
5	代替指標		CIN2あるいはCIN3の発見率の増加
6	代替指標	低い	陽性反応適中度が増加するか、同等、あるいは少なくとも減少しない条件でテスト陽性率が増加する

表5 European Commissionによる精度管理ガイドラインにおける 子宮頸がん検診有効性評価のためのアウトカムと 研究デザインの信頼性

序列	指標の分類	信頼性	アウトカム
1	絶対指標	高い	子宮頸がん死亡率の減少、生存延長年
2	絶対指標		子宮頸がん有病率の減少(Ib以上の子宮頸がんの罹患)、質調整生存年
3	絶対指標		子宮頸がん罹患の減少(微小浸潤がんを含む)
4	代替指揮		CIN3あるいはCIN3以上減少 HPVワクチンの指標
5	代替指標)	CIN2あるいはCIN3の発見率の増加
6	代替指標	低い	

一般薬の開発 前臨床研究 研究室環境(細胞培養や動物など) 臨床導入 第1相 健康なボランティア10~100人 エンドポイントは毒性 第2相 新薬が治療の対象にしている 治験 病気の患者50~500人 第3相 新薬が治療の対象にしている 病気の患者300~3万人 販売承認 -第4相 市販後調査 新薬の全服用者 市販後臨床試験 新しい治療法や毒性が発見される可能性

妊婦, 小児, 高齢者が含まれる 低発現率の有害事象を検出できる。

35