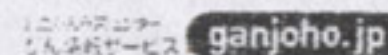


金沢大学附属病院産科婦人科
打出 喜義



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

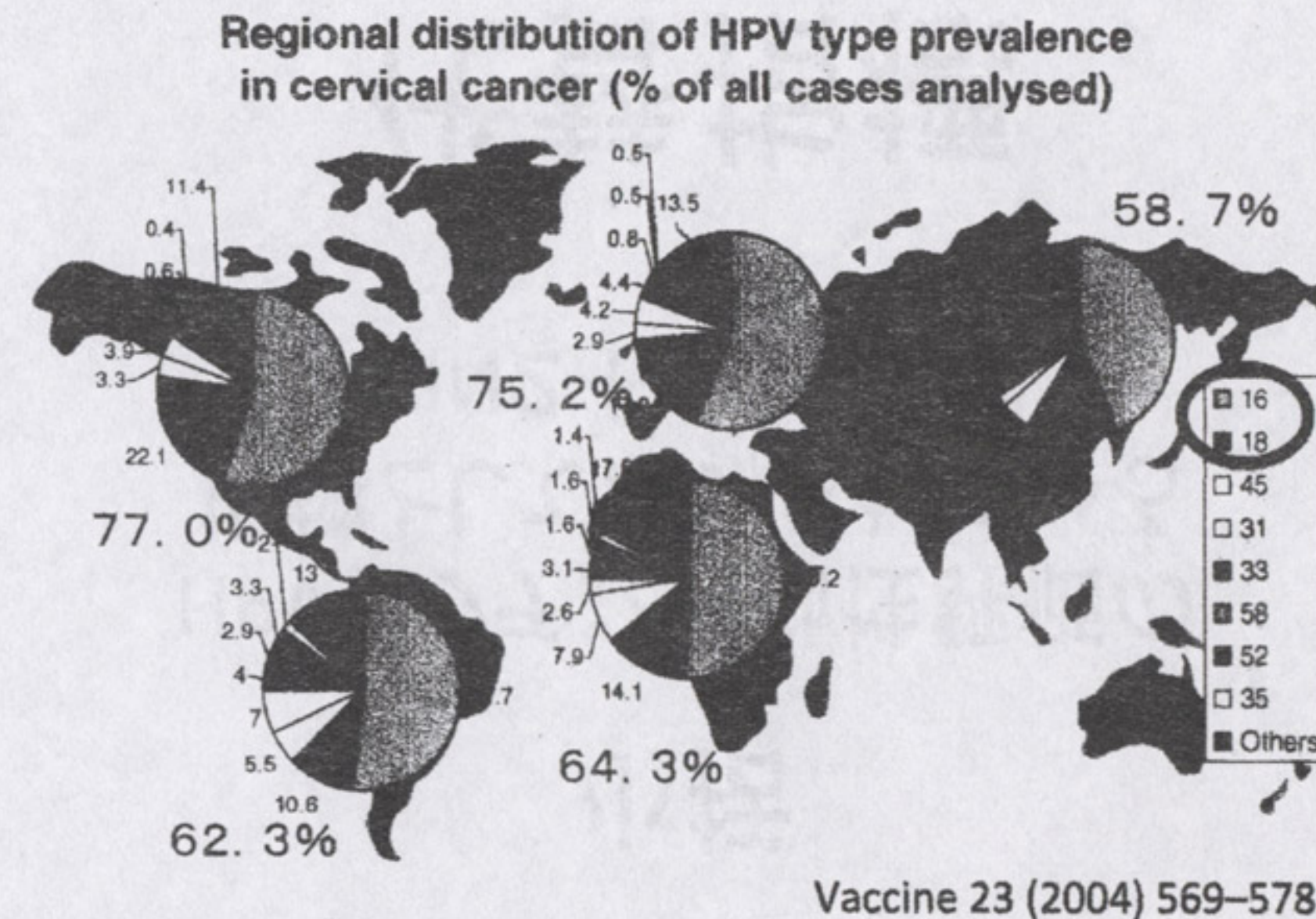
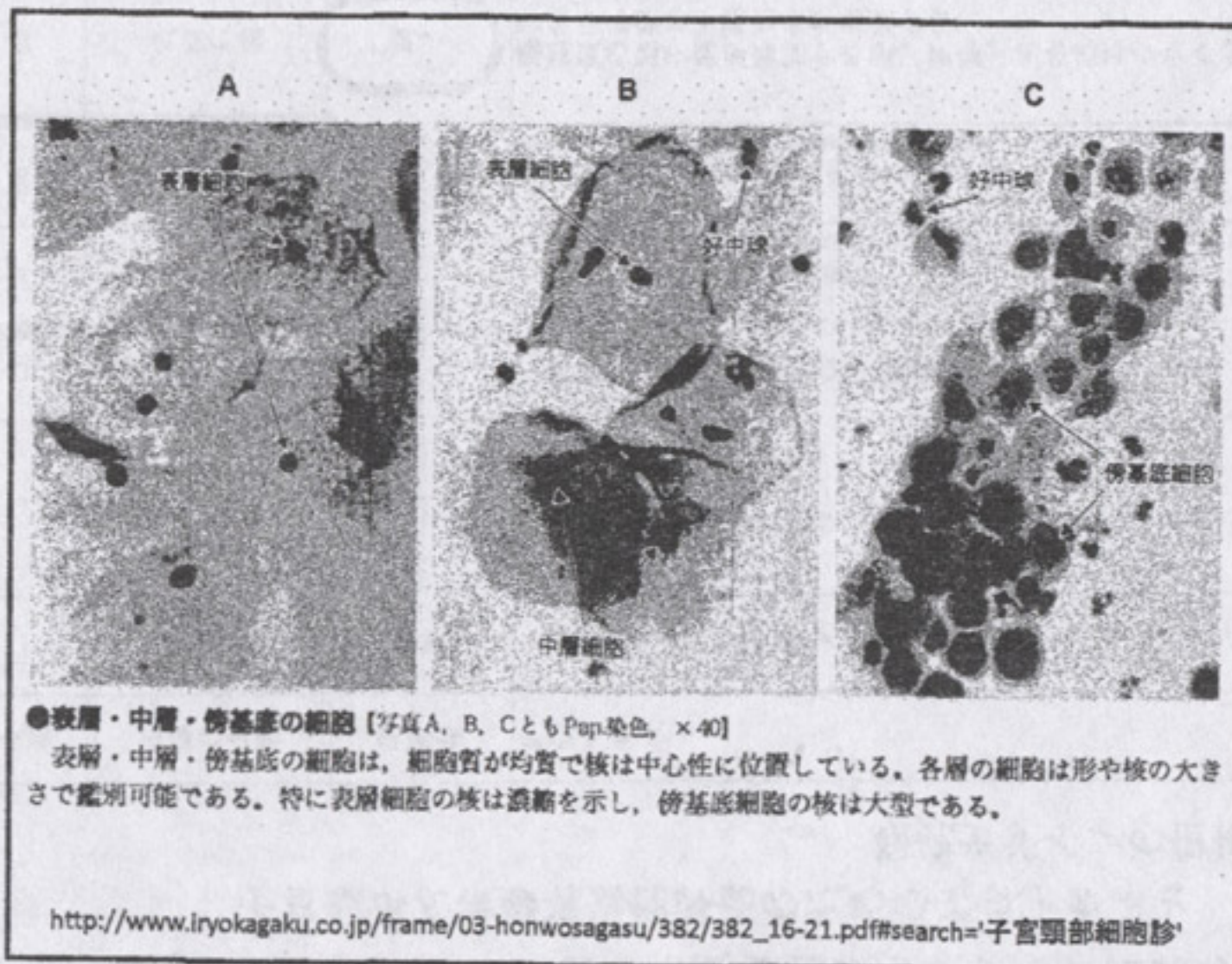


HPV感染率増加

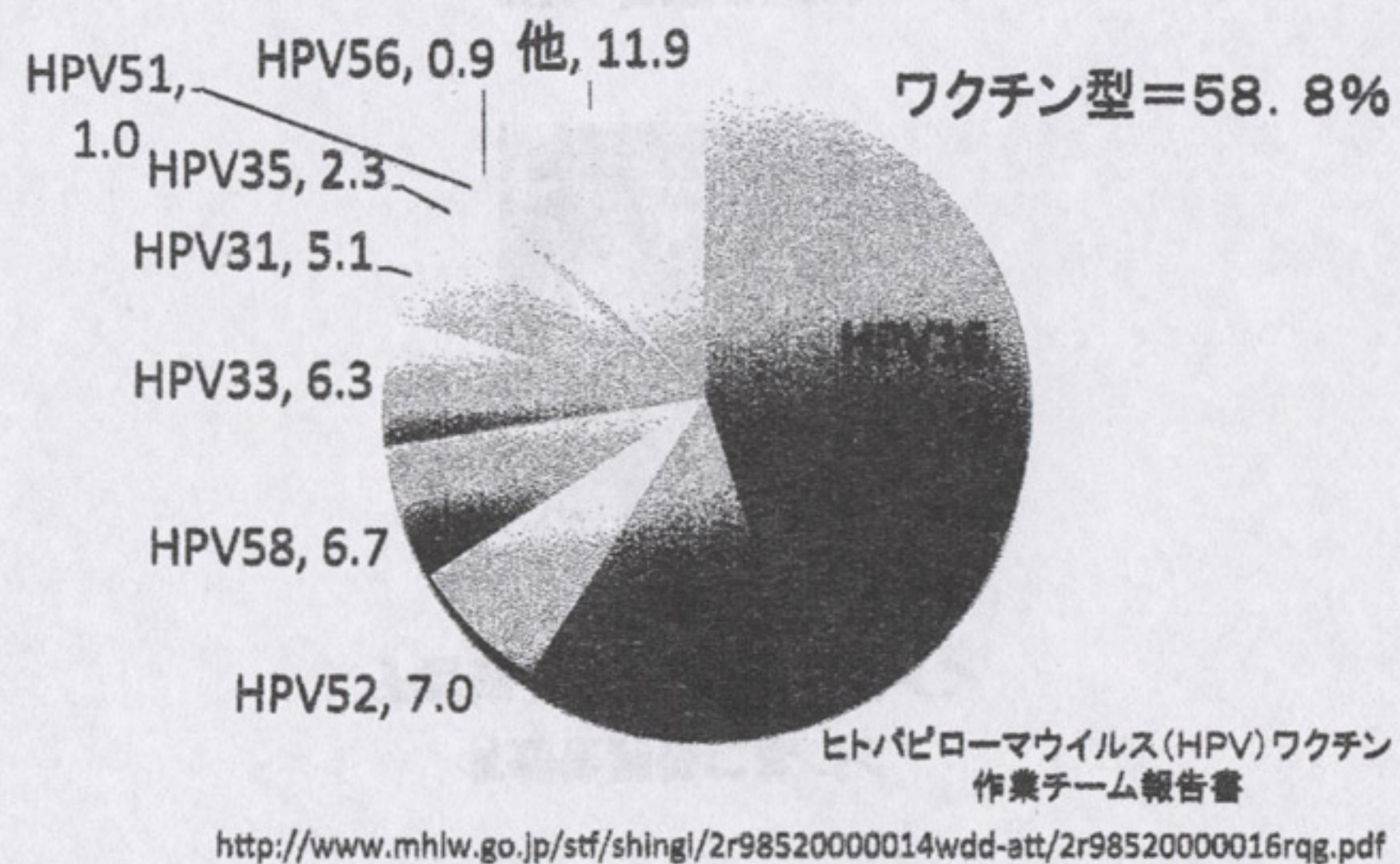


子宮頸がん罹患率増加

？！



日本人の子宮頸がんのHPV型



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 厚生労働省がん研究助成金
「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班
平成21年度 厚生労働省がん研究助成金
「がん検診の評価とあり方に関する研究」班

表22 子宮頸がんの自然史

病変	CIN進展	停滞	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	絶対指標		子宮頸がん有病率の減少 (I b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

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+、CIN3+

代替指標

HPVワクチンの有効性

16、18型以外にも有効

？

Vaccine 群の副反応率が
Control 群と同じ



Vaccine は安全と
言っているのか？

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), %	AAHS** Adjuvant – containing Placebo (N = 5,372), %	Saline Placebo (N = 320), %
Injection Site			
Pain	81.6	70.6	48.6
Swelling	23.6	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 (1 to 15 Days Postvaccination)	GARDASIL (N = 6,995), %	Placebo (N = 5,692), %	
Systemic			
Headache	20.6	20.3	
Fever	10.1	8.7	
Nausea	3.7	3.4	
Dizziness	2.9	2.7	
Pain in extremity	1.5	1.0	

*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.

** amorphous aluminium hydroxyphosphate sulfate

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%20ishii_Nat%20Medicine%20解説.pdf#search=あじゅばんと+免疫

Table 2
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 前臨床研究

臨床導入

治験

販売承認

市販後調査
市販後臨床試験

研究室環境(細胞培養や動物など)

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
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

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ワクチン

善きもの
悪しきもの

A: HPVワクチン

定期接種化には

疑義



子宮頸がん予防ワクチン キャンペーンの「危うさ」

金沢医科大学産婦人科准教授 笹川寿之
金沢大学附属病院産婦人科講師 打出喜義

とです。11〜13歳の女子に接種がすすめられる理由は、性交渉を未経験のうちのほうが効果的だからです。45歳くらいまでなら多少のメリットはありますが、年齢が高くなるほど効果は限定的であり、すでに免疫ができていない人もいますので、接種が無駄になることもあります。また、40歳以上で発生する子宮頸がんの3〜5割はこのワクチンを接種していても予防できないタイプのHPVが原因の可能性もあります。したがって、子宮頸がんを手遅れにならないためには定期的に子宮頸がん検診が欠かせません。

こので、「ワクチンを打ちさえすれば安心」と言えない理由を、ご理解いただければいいと思います。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、ほんとうに子宮頸がんが撲滅できるかどうか懸念している、

このサーバリックスは、十分な免疫を獲得するため、半年間で3回接種する必要があります。医療機関での接種費用などを足すと合計で5万〜6万円かかります。保険は利きませんので、全額自己負担です。これを公費負担で11〜13歳の女子全員に接種するとすると、概算で毎年二百数十億円規模の国家予算が必要となるでしょう。

オーストラリアやイギリスなど約30カ国は公費負担をしています。これらの国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、ほんとうに子宮頸がんが撲滅できるかどうか懸念している、

とです。11〜13歳の女子に接種がすすめられる理由は、性交渉を未経験のうちのほうが効果的だからです。45歳くらいまでなら多少のメリットはありますが、年齢が高くなるほど効果は限定的であり、すでに免疫ができていない人もいますので、接種が無駄になることもあります。また、40歳以上で発生する子宮頸がんの3〜5割はこのワクチンを接種していても予防できないタイプのHPVが原因の可能性もあります。したがって、子宮頸がんを手遅れにならないためには定期的に子宮頸がん検診が欠かせません。

こので、「ワクチンを打ちさえすれば安心」と言えない理由を、ご理解いただければいいと思います。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、ほんとうに子宮頸がんが撲滅できるかどうか懸念している、

このサーバリックスは、十分な免疫を獲得するため、半年間で3回接種する必要があります。医療機関での接種費用などを足すと合計で5万〜6万円かかります。保険は利きませんので、全額自己負担です。これを公費負担で11〜13歳の女子全員に接種するとすると、概算で毎年二百数十億円規模の国家予算が必要となるでしょう。

オーストラリアやイギリスなど約30カ国は公費負担をしています。これらの国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、ほんとうに子宮頸がんが撲滅できるかどうか懸念している、

とです。11〜13歳の女子に接種がすすめられる理由は、性交渉を未経験のうちのほうが効果的だからです。45歳くらいまでなら多少のメリットはありますが、年齢が高くなるほど効果は限定的であり、すでに免疫ができていない人もいますので、接種が無駄になることもあります。また、40歳以上で発生する子宮頸がんの3〜5割はこのワクチンを接種していても予防できないタイプのHPVが原因の可能性もあります。したがって、子宮頸がんを手遅れにならないためには定期的に子宮頸がん検診が欠かせません。

こので、「ワクチンを打ちさえすれば安心」と言えない理由を、ご理解いただければいいと思います。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、ほんとうに子宮頸がんが撲滅できるかどうか懸念している、

このサーバリックスは、十分な免疫を獲得するため、半年間で3回接種する必要があります。医療機関での接種費用などを足すと合計で5万〜6万円かかります。保険は利きませんので、全額自己負担です。これを公費負担で11〜13歳の女子全員に接種するとすると、概算で毎年二百数十億円規模の国家予算が必要となるでしょう。

オーストラリアやイギリスなど約30カ国は公費負担をしています。これらの国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、ほんとうに子宮頸がんが撲滅できるかどうか懸念している、

とです。11〜13歳の女子に接種がすすめられる理由は、性交渉を未経験のうちのほうが効果的だからです。45歳くらいまでなら多少のメリットはありますが、年齢が高くなるほど効果は限定的であり、すでに免疫ができていない人もいますので、接種が無駄になることもあります。また、40歳以上で発生する子宮頸がんの3〜5割はこのワクチンを接種していても予防できないタイプのHPVが原因の可能性もあります。したがって、子宮頸がんを手遅れにならないためには定期的に子宮頸がん検診が欠かせません。

こので、「ワクチンを打ちさえすれば安心」と言えない理由を、ご理解いただければいいと思います。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、ほんとうに子宮頸がんが撲滅できるかどうか懸念している、

このサーバリックスは、十分な免疫を獲得するため、半年間で3回接種する必要があります。医療機関での接種費用などを足すと合計で5万〜6万円かかります。保険は利きませんので、全額自己負担です。これを公費負担で11〜13歳の女子全員に接種するとすると、概算で毎年二百数十億円規模の国家予算が必要となるでしょう。

オーストラリアやイギリスなど約30カ国は公費負担をしています。これらの国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、ほんとうに子宮頸がんが撲滅できるかどうか懸念している、

とです。11〜13歳の女子に接種がすすめられる理由は、性交渉を未経験のうちのほうが効果的だからです。45歳くらいまでなら多少のメリットはありますが、年齢が高くなるほど効果は限定的であり、すでに免疫ができていない人もいますので、接種が無駄になることもあります。また、40歳以上で発生する子宮頸がんの3〜5割はこのワクチンを接種していても予防できないタイプのHPVが原因の可能性もあります。したがって、子宮頸がんを手遅れにならないためには定期的に子宮頸がん検診が欠かせません。

こので、「ワクチンを打ちさえすれば安心」と言えない理由を、ご理解いただければいいと思います。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、ほんとうに子宮頸がんが撲滅できるかどうか懸念している、

このサーバリックスは、十分な免疫を獲得するため、半年間で3回接種する必要があります。医療機関での接種費用などを足すと合計で5万〜6万円かかります。保険は利きませんので、全額自己負担です。これを公費負担で11〜13歳の女子全員に接種するとすると、概算で毎年二百数十億円規模の国家予算が必要となるでしょう。

オーストラリアやイギリスなど約30カ国は公費負担をしています。これらの国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、ほんとうに子宮頸がんが撲滅できるかどうか懸念している、

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。

金沢がん研究センター
がん情報サービス 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。

金沢がん研究センター
がん情報サービス 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。

金沢がん研究センター
がん情報サービス ganjoho.jp

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。

金沢がん研究センター
がん情報サービス ganjoho.jp

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。腔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。

金沢がん研究センター
がん情報サービス ganjoho.jp

3. 検査と診断

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。



国立がん研究センター
がん情報サービス ganjoho.jp

4. 病期（ステージ）

表1. 子宮頸がんの病期

0期または 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
I期	がんが子宮頸部だけに留められ、ほかに広がっていない（子宮体部への浸潤（広がり）は考えない）
IA期	組織学的にのみ診断できる浸潤がん。間質浸潤の深さが5mm以内、縦断方向の広がりが7mmを超えないもの
IA1期	組織学的にのみ診断できる浸潤がん。間質浸潤の深さが3mm以内、縦断方向の広がりが7mmを超えないもの
IA2期	間質浸潤の深さが3mmを超えるが5mm以内、広がりが7mmを超えない。しかし子宮頸部腺癌では、IA1期とIA2期を分類しない *腺癌：がん細胞が腺管構造で巣を伴うもの。
IB期	臨床的に明らかな病変が子宮頸部に限局するもの、または臨床的に明らかではないがIA期を超えるもの
IB1期	病変が4cm以内のもの
IB2期	病変が4cmを超えるもの

国立がん研究センター
がん情報サービス ganjoho.jp

4. 病期（ステージ）

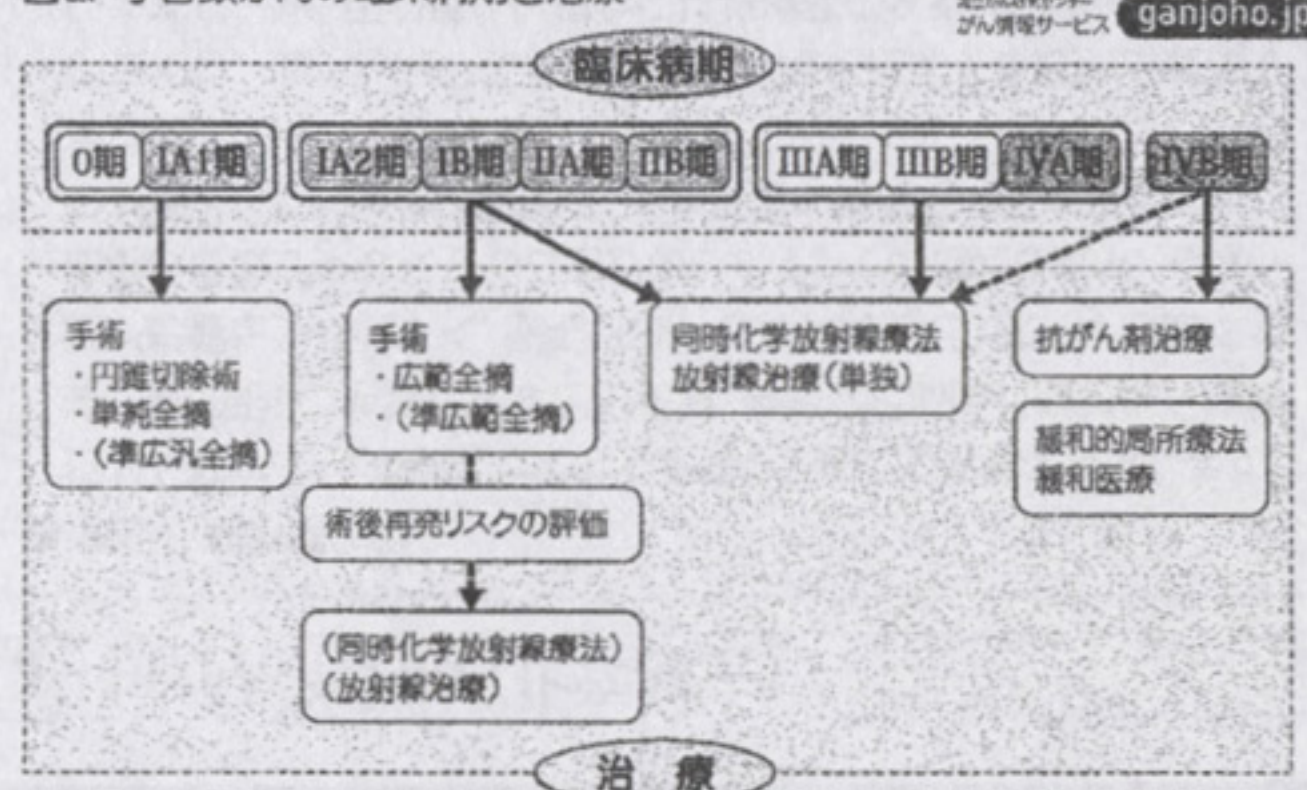
II期	がんが子宮頸部を越えて広がっているが、骨盤または膀胱の下1/3には達していないもの
IIA期	がんが膀胱に広がっているが、子宮頸部の周囲の組織には広がっていないもの
IIA1期	病変が4cm以内のもの
IIA2期	病変が4cmを超えるもの
IIB期	がんが子宮頸部の周囲の組織に広がっているが、骨盤まで達していないもの
III期	がんが骨盤まで達するもので、がんが膀胱との間にがんでない部分を挟み、または膀胱の浸潤が下方部分の1/3に達するもの
IIIA期	がんの膀胱への広がりは下方部分の1/3に達するが、子宮頸部の周囲の組織への広がりは骨盤にまで達していないもの
IIIB期	がんの子宮頸部の周囲の組織への広がりが骨盤にまで達しているもの、または膀胱と腸をつなぐ尿管ががんにつぶされ、水腎症となったり腎臓が無機能となったもの
IV期	がんが小骨盤を越えて広がるか、膀胱・直腸の粘膜にも広がっているもの
IVA期	膀胱や直腸の粘膜へがんが広がっているもの
IVB期	小骨盤を越えて、がんの転移があるもの

日本婦人科腫瘍学会/日本がん学会/日本放射線腫瘍学会編「子宮頸がん診療ガイドライン（第2版）」（第2版）よりFIGO（第5版）（2009年）をもとに一部改定

国立がん研究センター
がん情報サービス ganjoho.jp

5. 治療

図2. 子宮頸がんの臨床病期と治療



国立がん研究センター
がん情報サービス ganjoho.jp

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。

国立がん研究センター
がん情報サービス ganjoho.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。

国立がん研究センター
がん情報サービス ganjoho.jp

5. 治療

3 抗がん剤治療(化学療法)

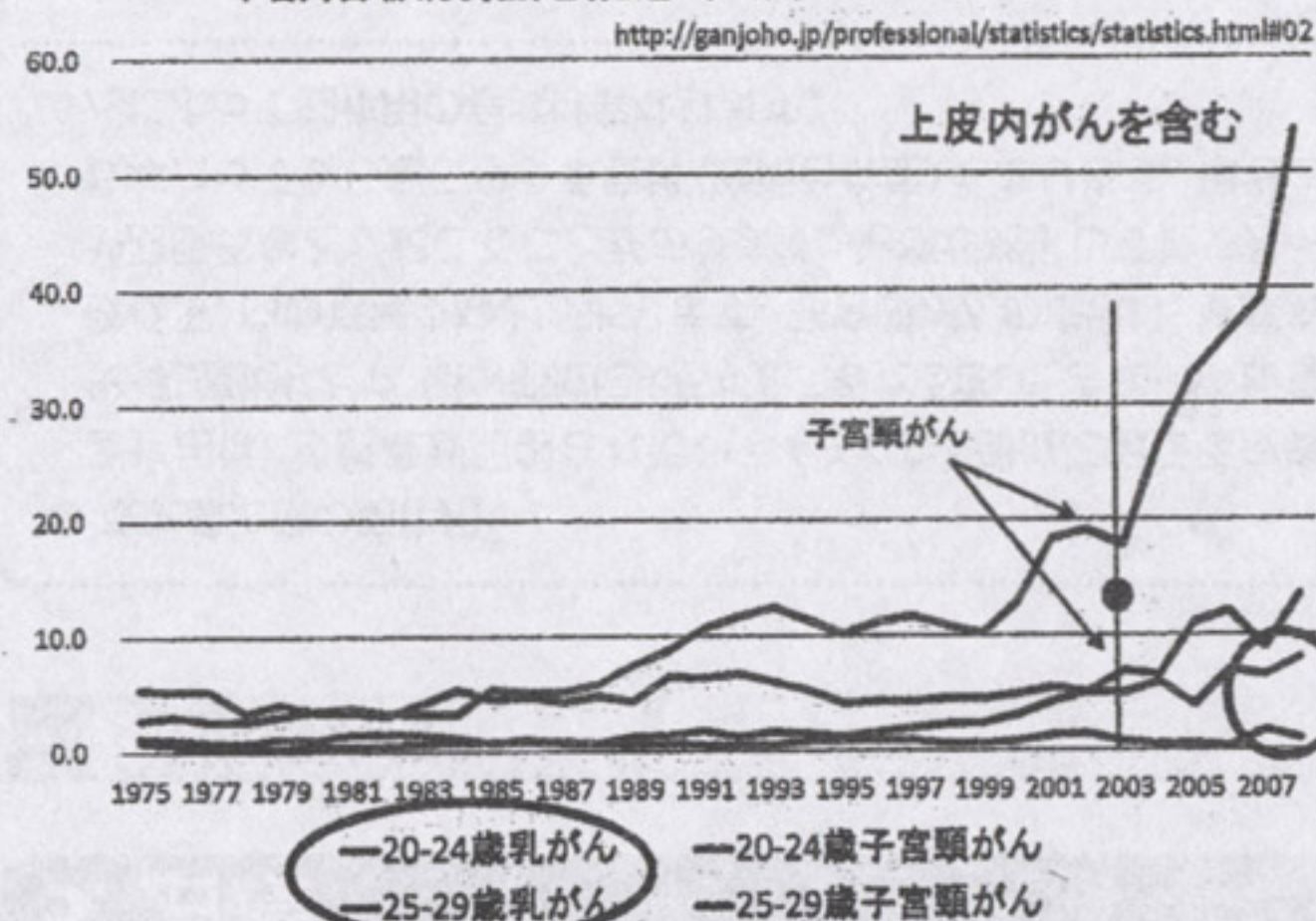
● 抗がん剤の副作用

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。

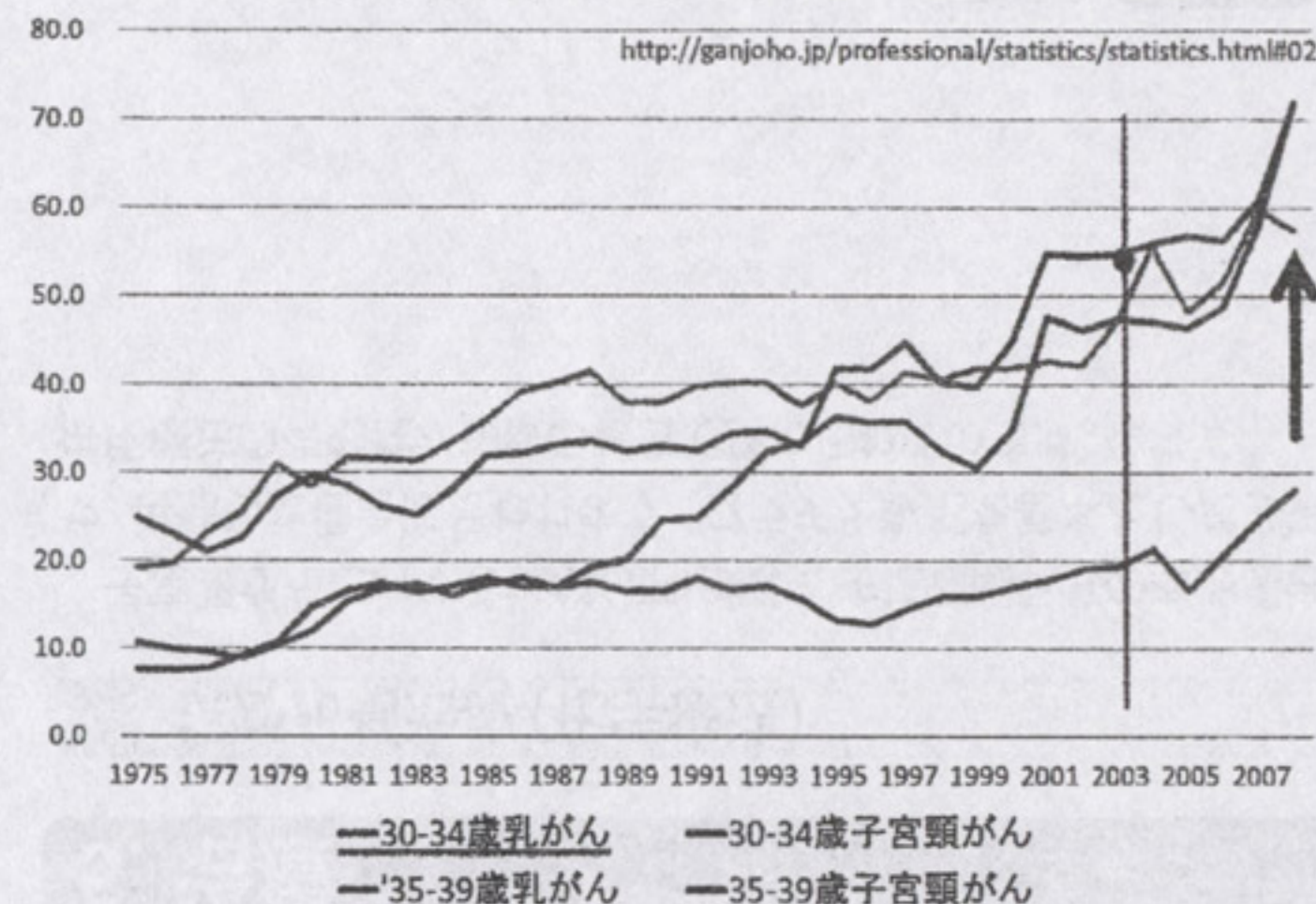
現在では、抗がん剤の副作用による苦痛を軽くする方法が進んでいますし、副作用が著しい場合には治療薬の変更や治療の休止、中断などを検討することもあります。

国立がん研究センター
がん情報サービス ganjoho.jp

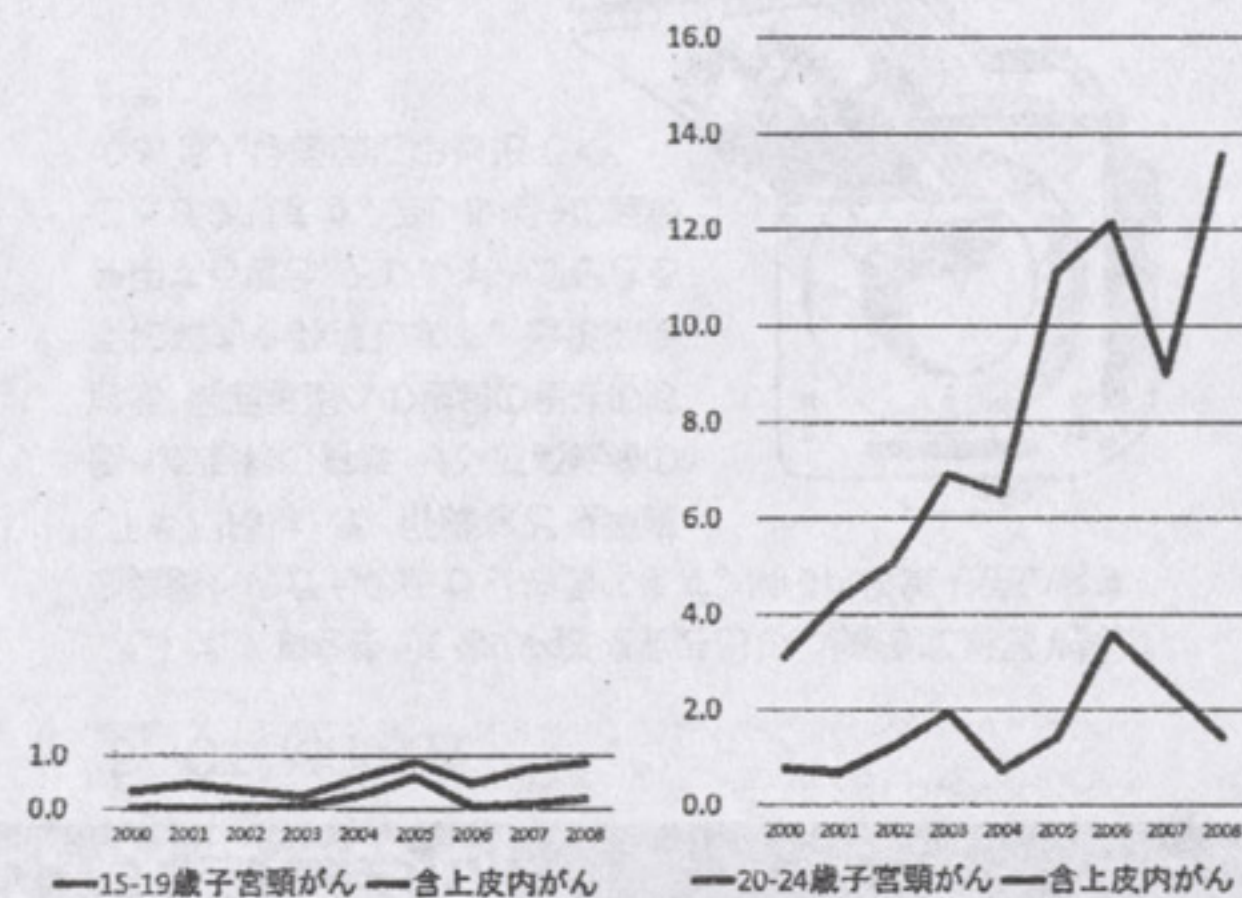
年齢階級別推定罹患率(対人口10万人)



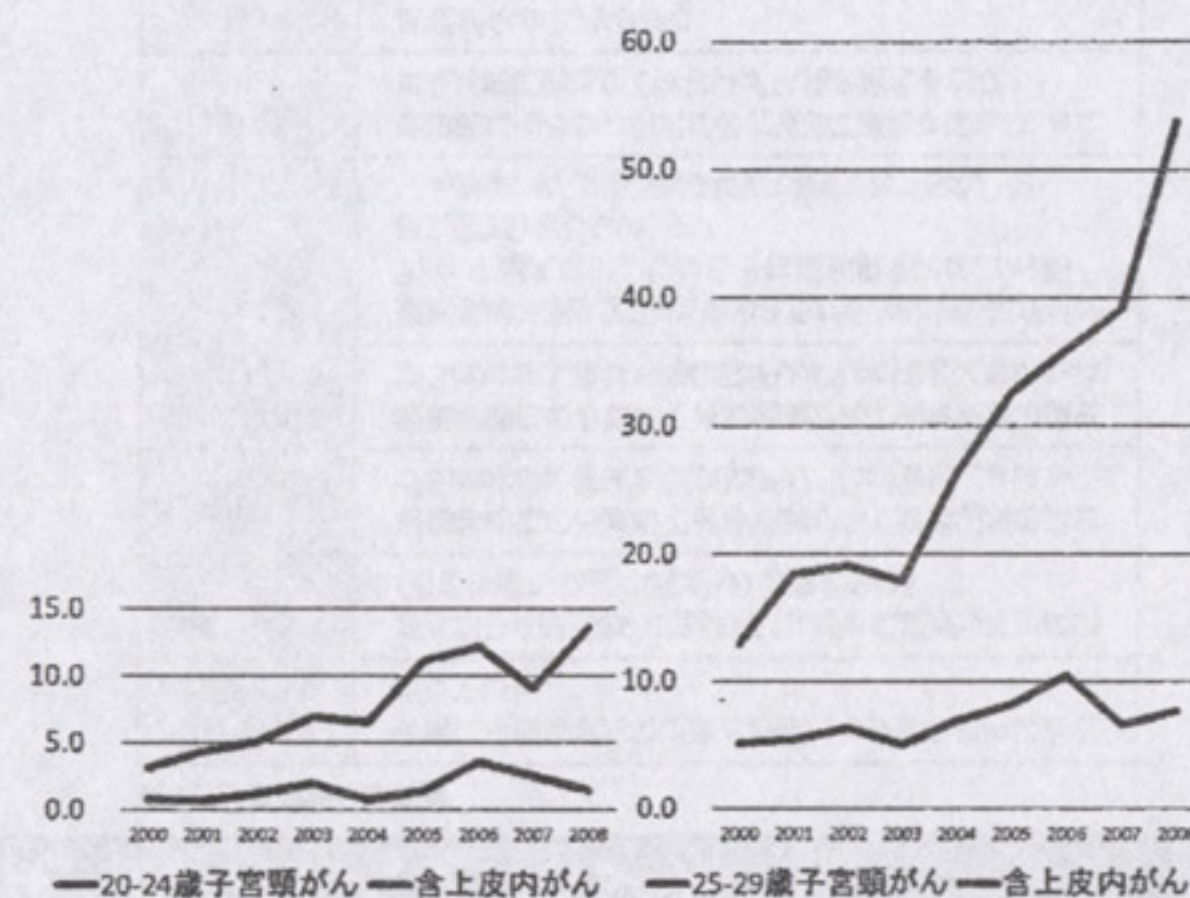
年齢階級別推定罹患率(対人口10万人)



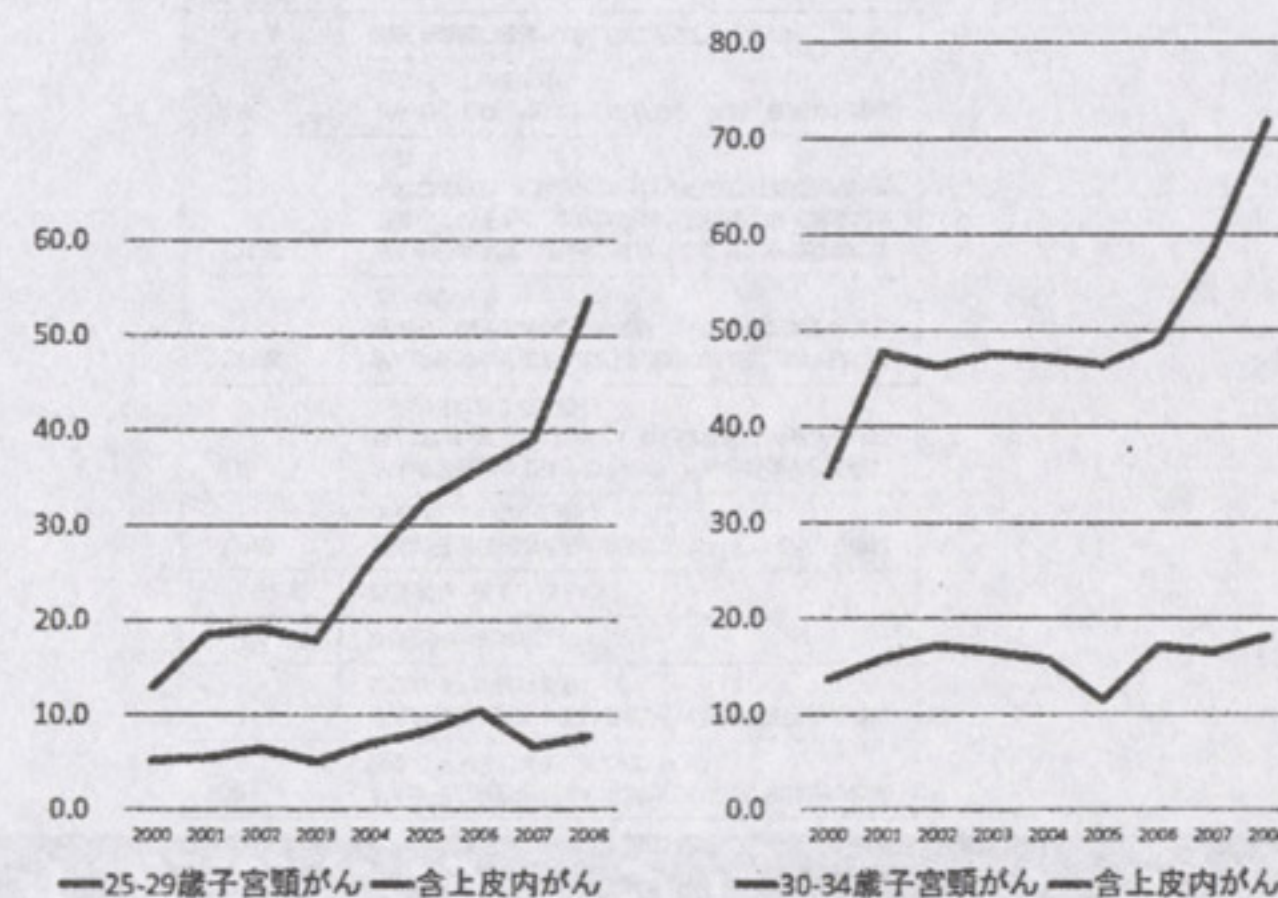
子宮頸がん・含む上皮内がん率の経年変化(対人口10万人)



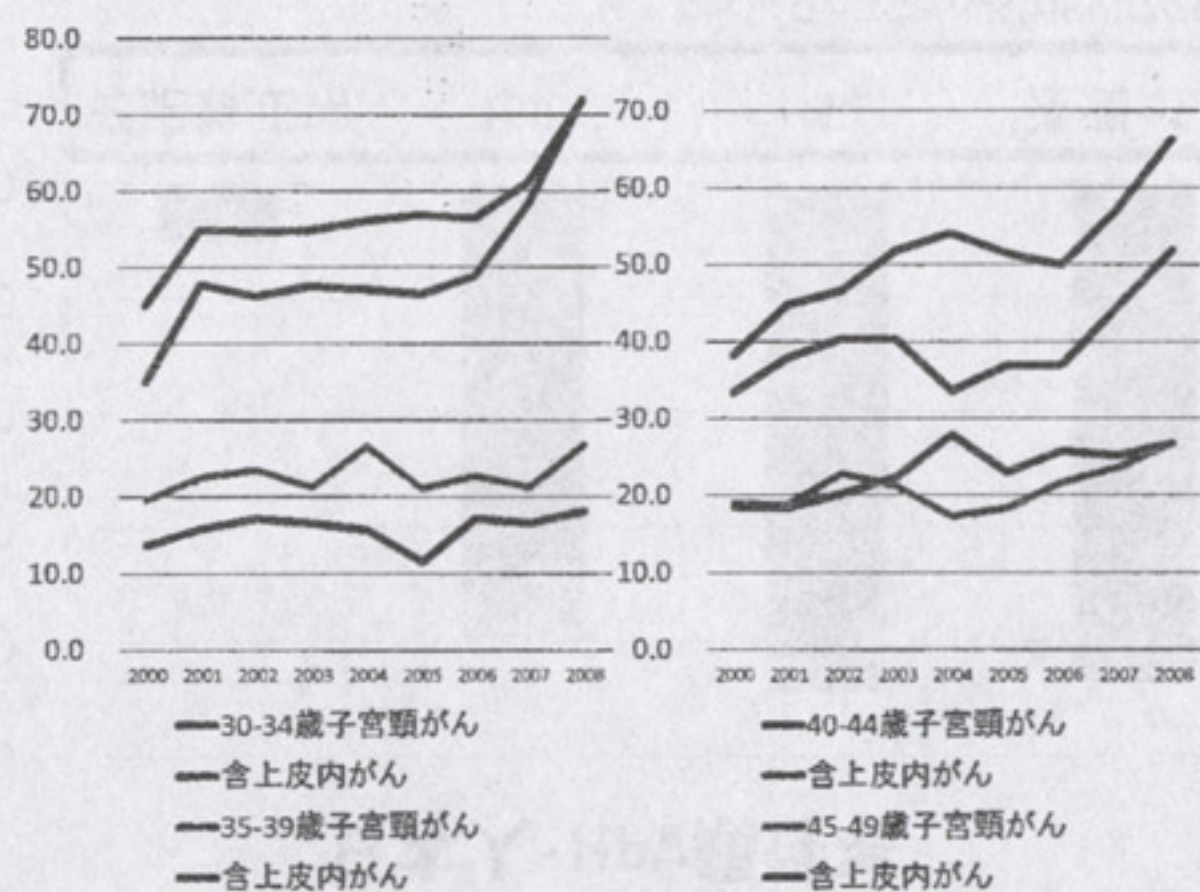
子宮頸がん・含む上皮内がん率の経年変化(対人口10万人)



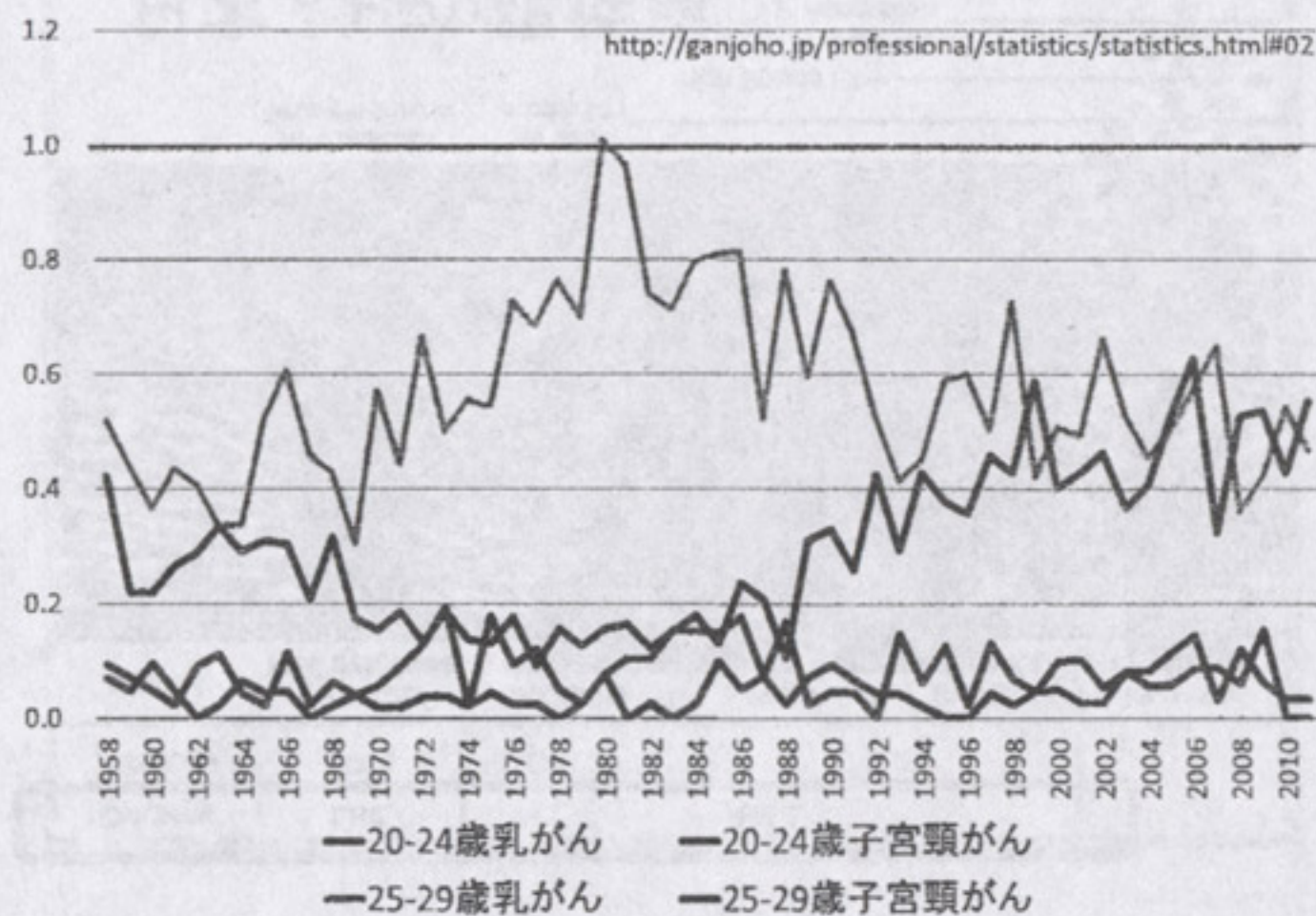
子宮頸がん・含む上皮内がん率の経年変化(対人口10万人)



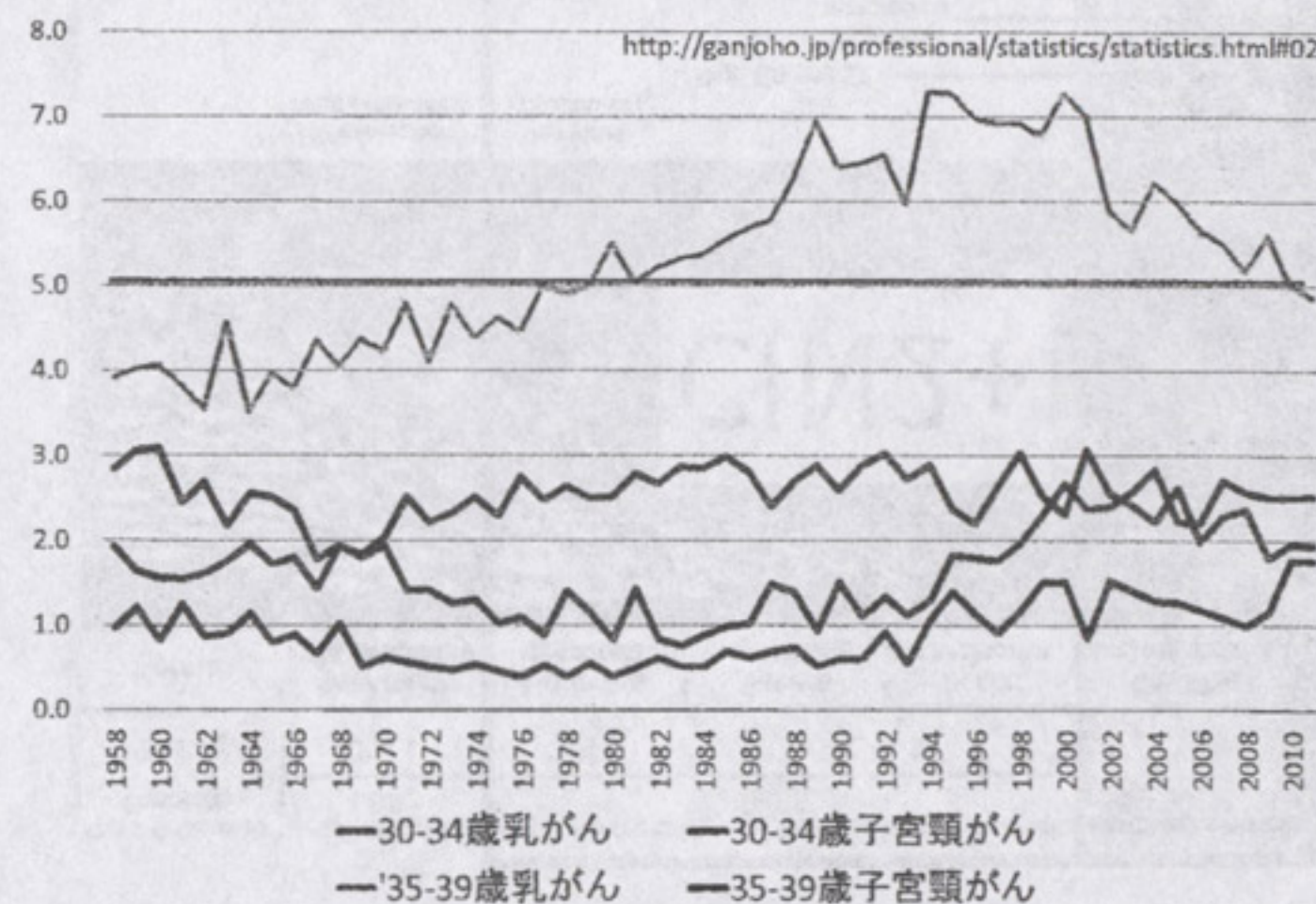
子宮頸がん・含む上皮内がん率の経年変化(対人口10万人)



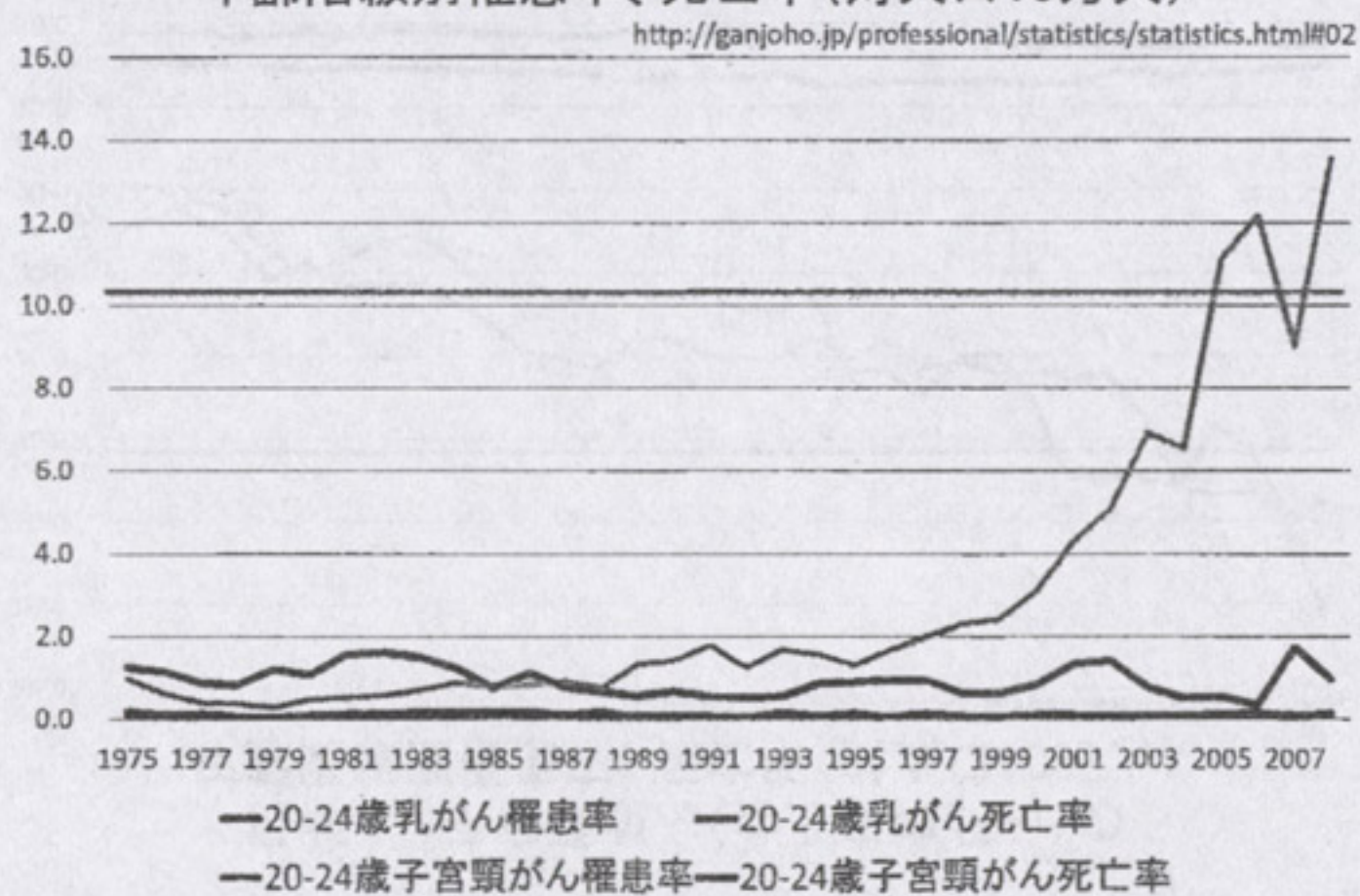
年齢階級別死亡率(対人口10万人)



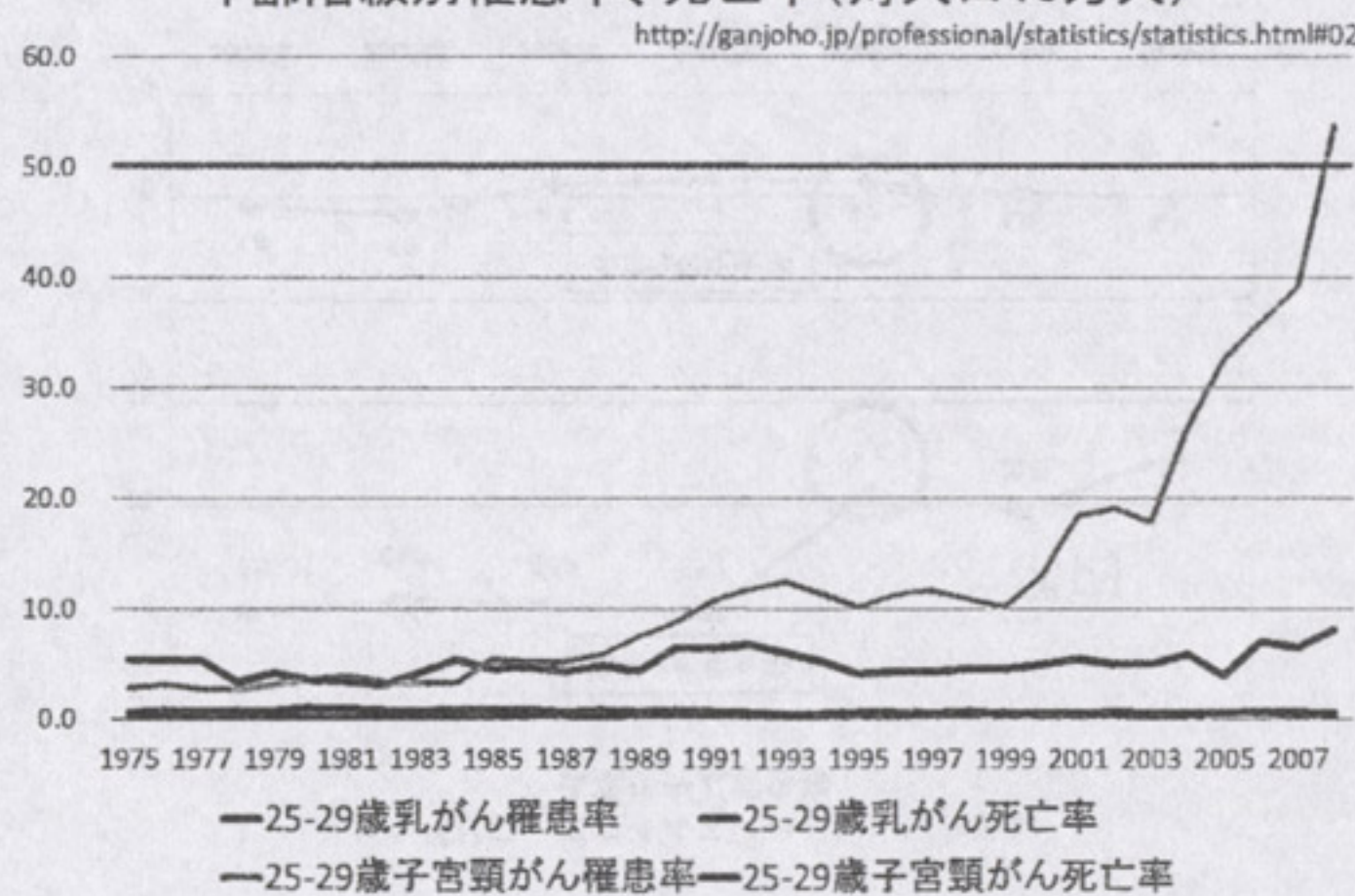
年齢階級別死亡率(対人口10万人)



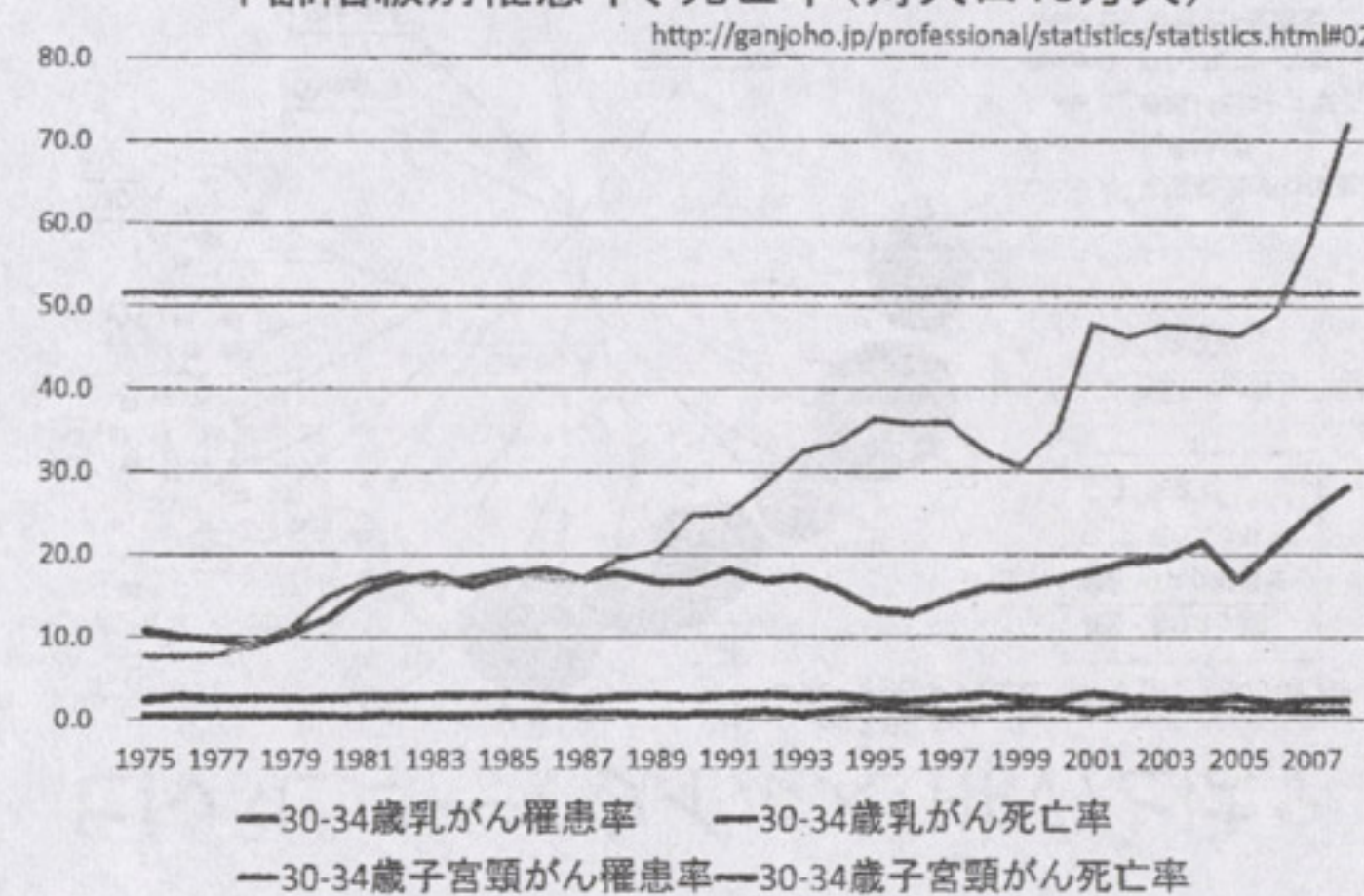
乳がん、子宮頸がん(含む上皮内がん)の
年齢階級別罹患率、死亡率(対人口10万人)



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

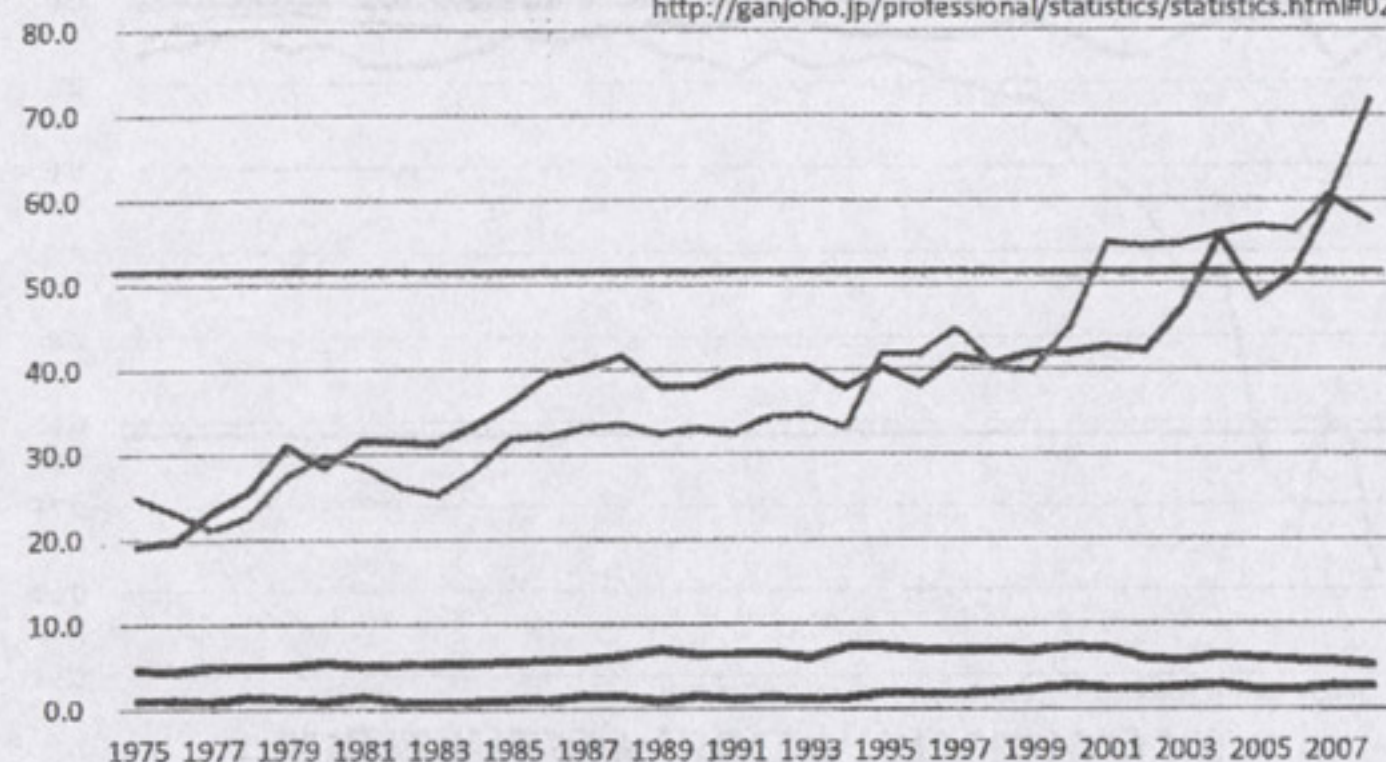


乳がん、子宮頸がん(含む上皮内がん)の
年齢階級別罹患率、死亡率(対人口10万人)



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)

<http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html#02>



—'35-39歳乳がん罹患率 —'35-39歳乳がん死亡率
—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) ワクチン 作業チーム報告書

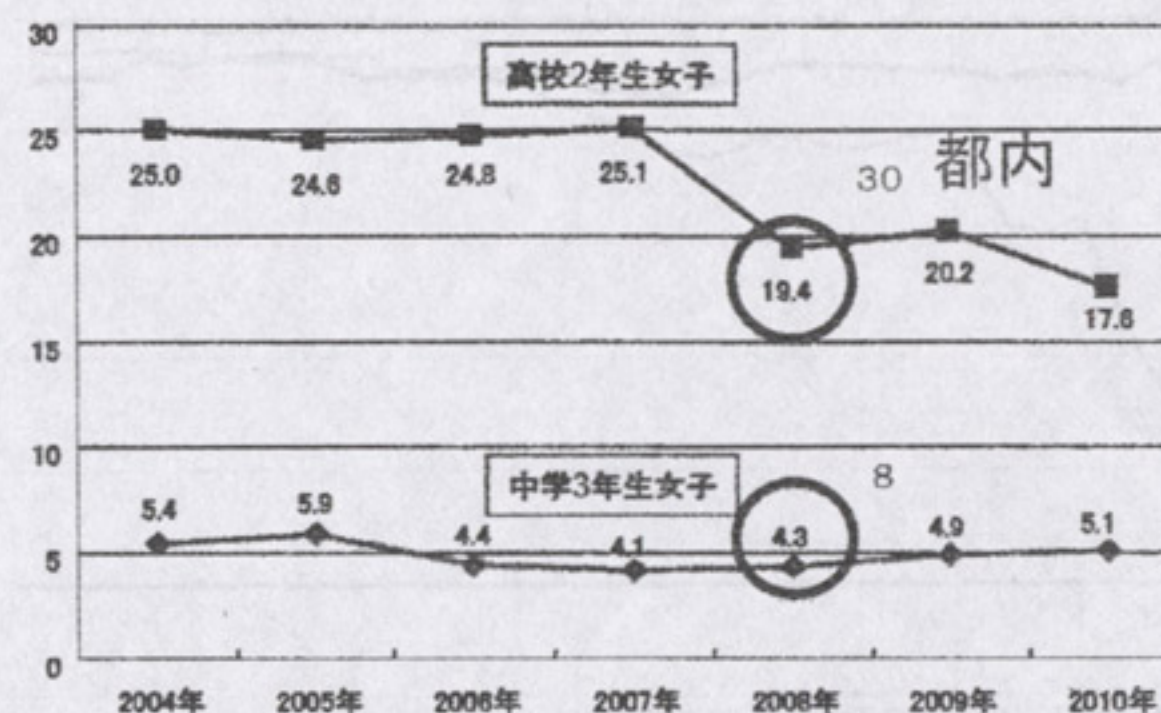


図5 中学生・高校生女子の性経験率の年次推移

予防接種部会 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？

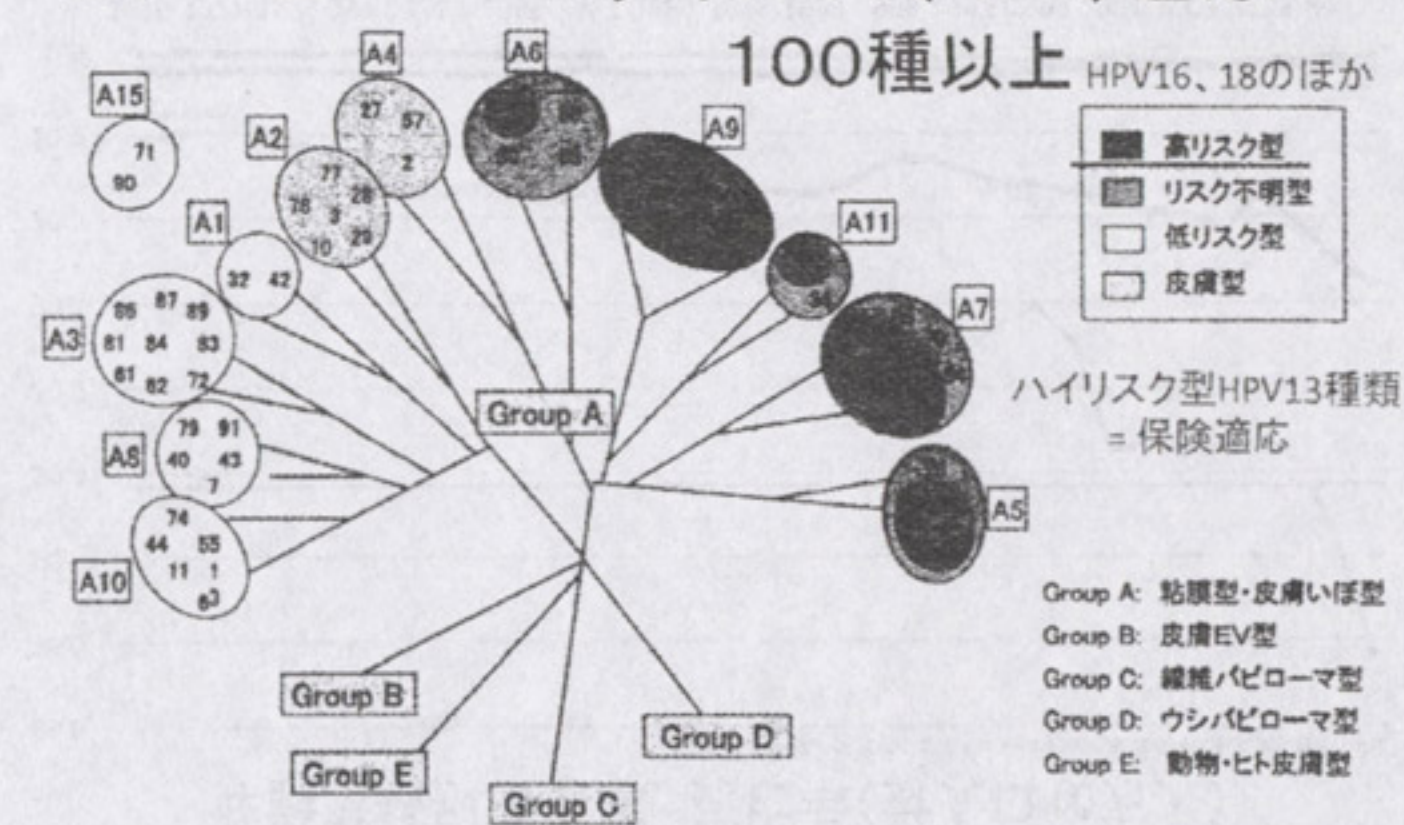
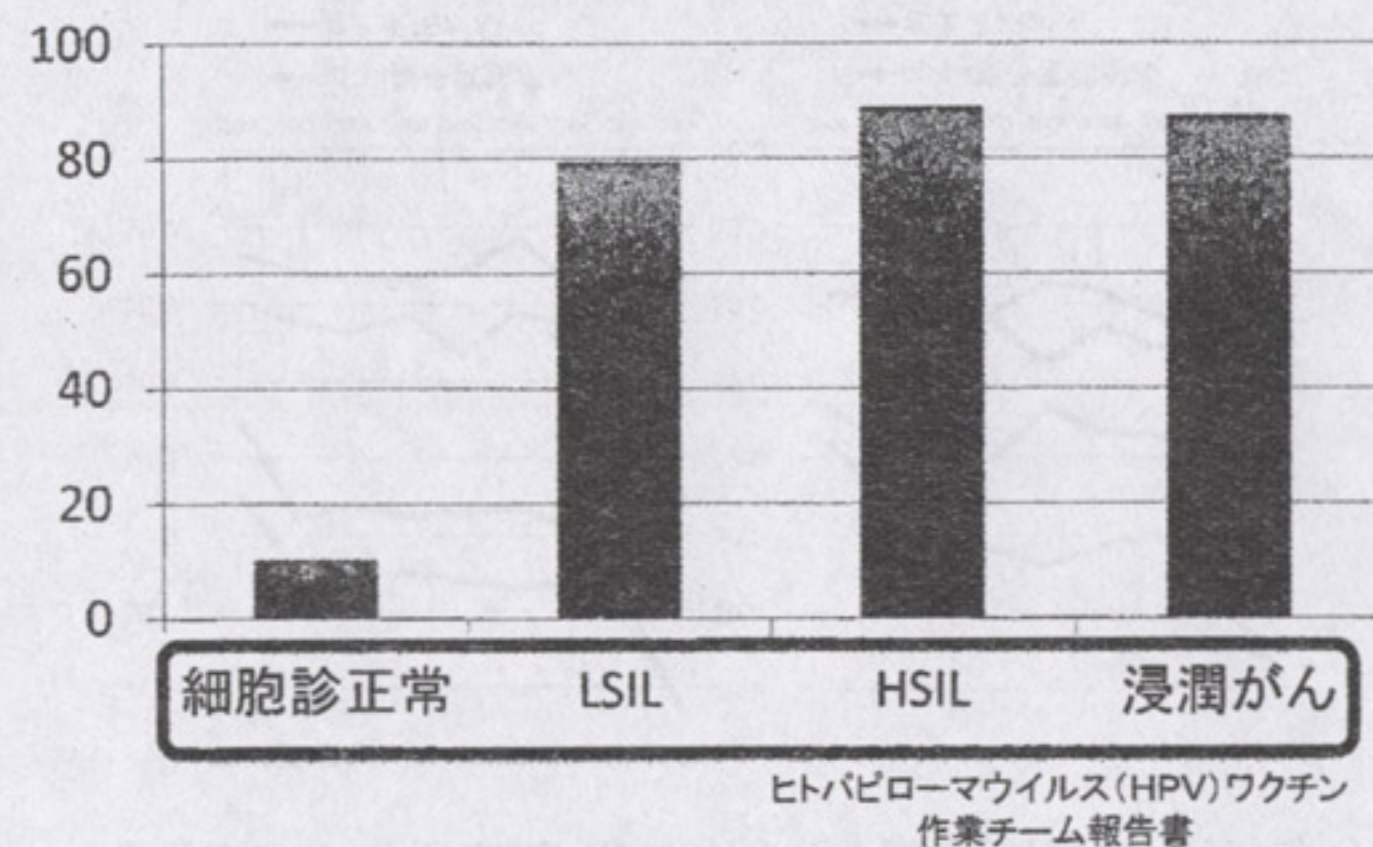


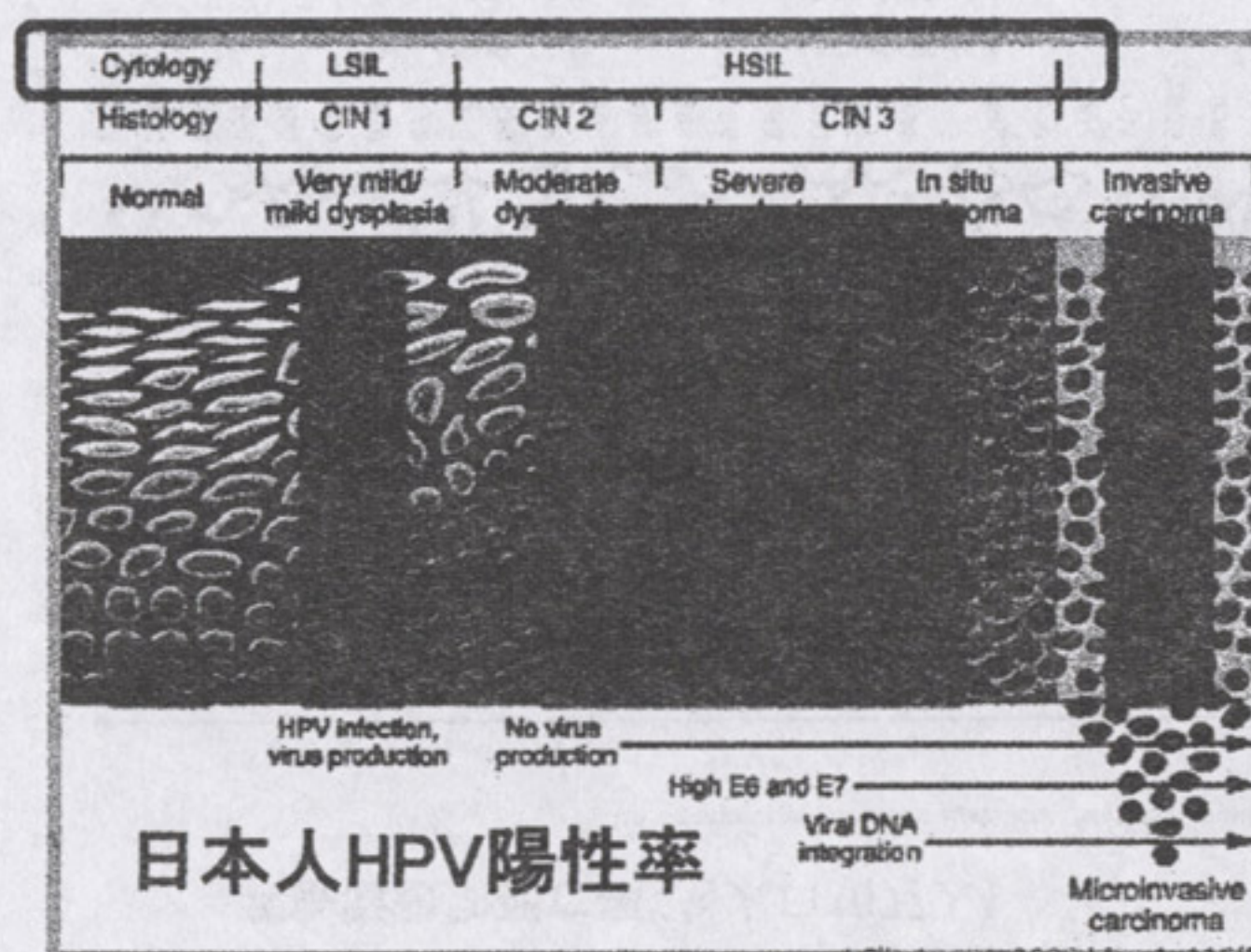
図1 ヒトパピローマウイルス(HPV)の遺伝子分類
(文献1の図を簡単にした。正式の系統樹ではない)
Lab. Clin. Pract., 24(1):69-79(2006)

日本人:HPV陽性率



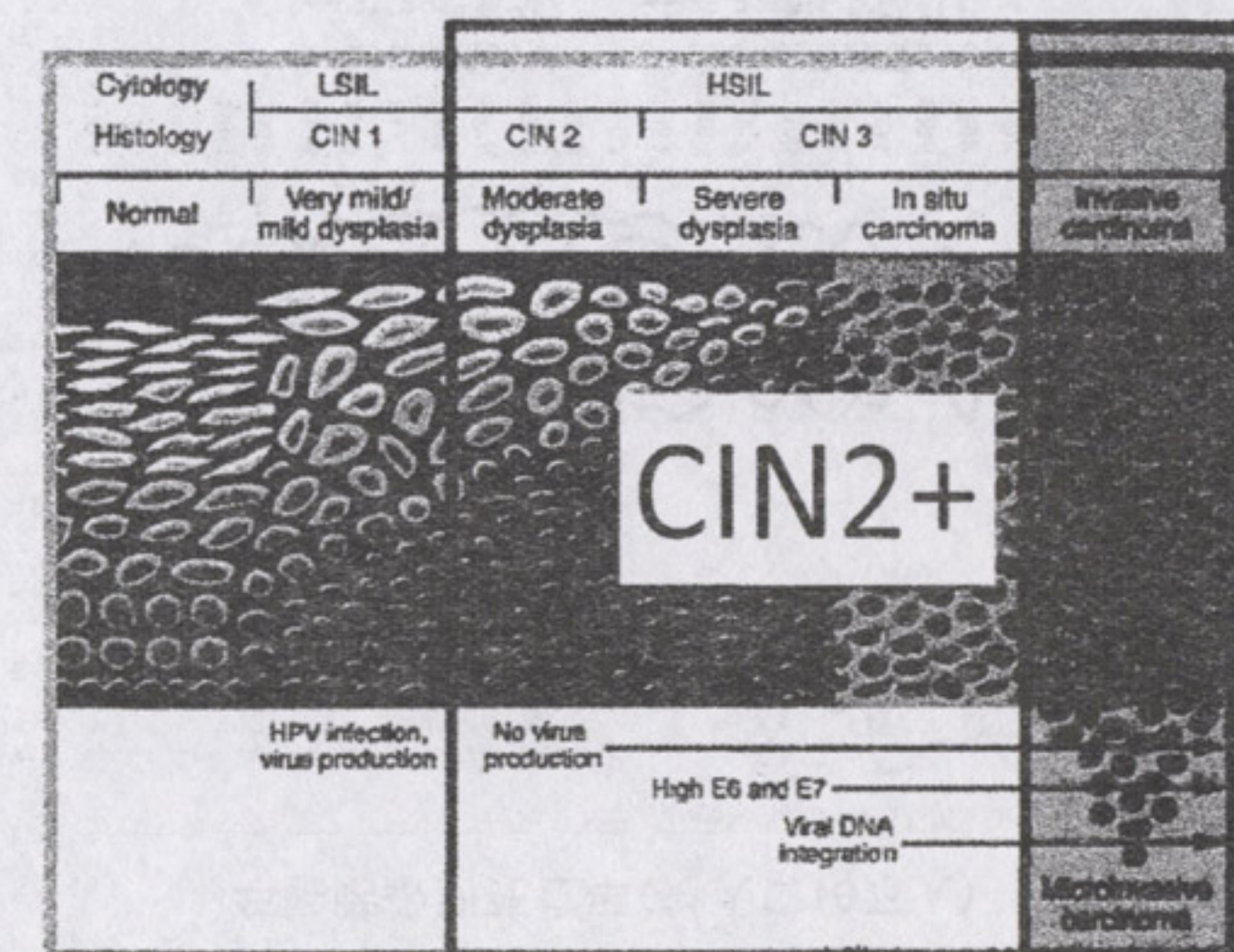
ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン
作業チーム報告書

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000014wdd-att/2r98520000016raq.pdf>



日本人HPV陽性率

J Clin Invest. 2008 May 1; 116(5)



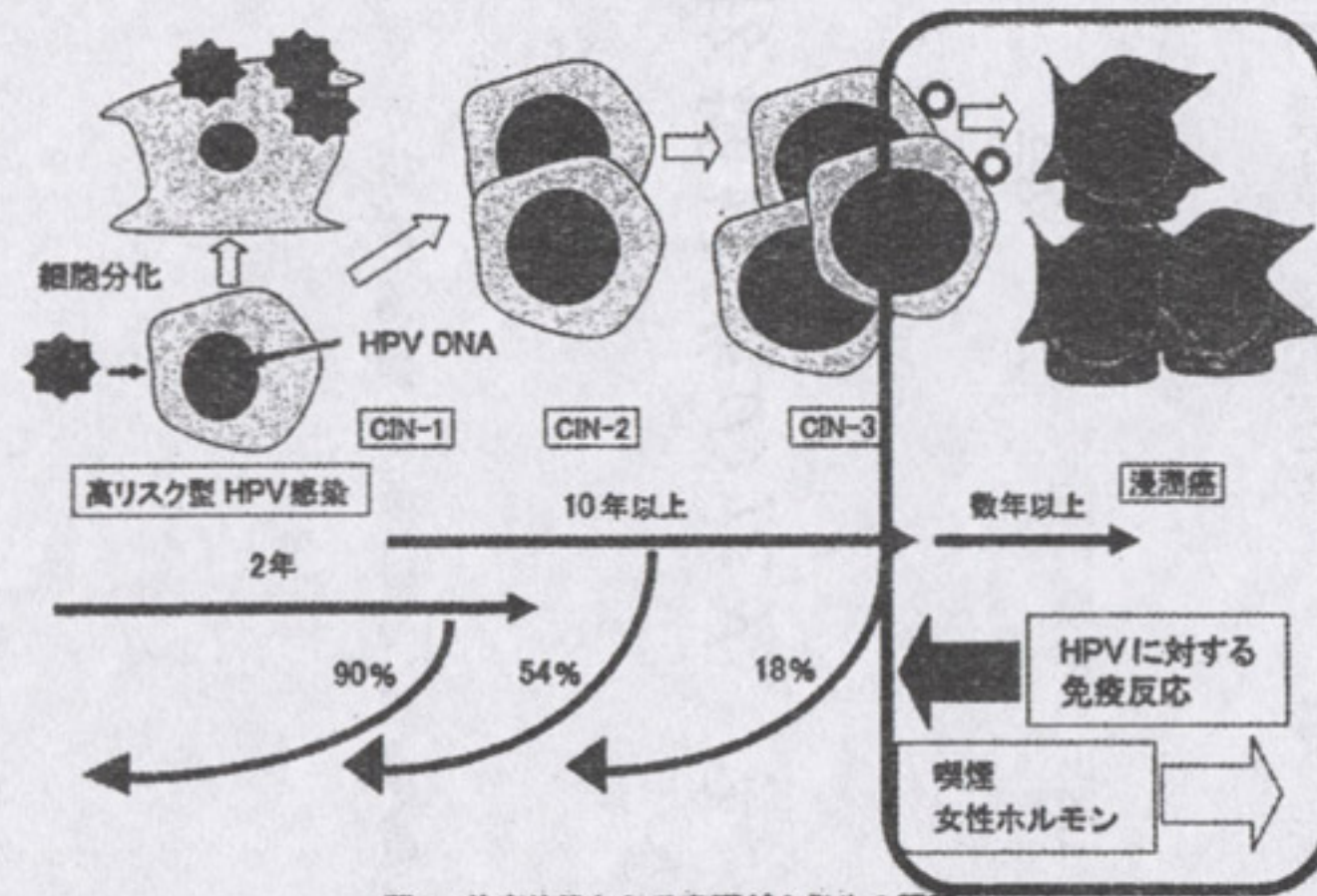


図3 前癌状態から子宮頸がん発生の際

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

表22 子宮頸がんの自然史

病変	CIN進展	停滞	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	絶対指標		子宮頸がん有病率の減少(1b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(1b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

一般薬の開発

前臨床研究

臨床導入

研究室環境(細胞培養や動物など)

治験

販売承認

市販後調査
市販後臨床試験第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
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。