

# HPV ワクチン後の子宮頸がん

京都大学大学院医学研究科 婦人科学産科学教授  
小西郁生

## 要旨

21 世紀に入り、子宮頸がんの原因であるヒトパピローマウイルス(HPV)の感染を予防するワクチン (HPV ワクチン) が開発され、わが国においても 2010 年から公費助成によるワクチン接種が開始された。この HPV ワクチンが有効であれば、接種を受けた年代の女子が子宮頸がん好発年齢となる 15~25 年後には、子宮頸部前がん病変の発生数は半減し、浸潤頸がん罹患数も減少に転ずると予測される。子宮頸がん発生頻度の変化に対応した検診システムの見直しも必要である。

## はじめに

子宮頸がんは全世界で毎年約 50 万人の女性が新たに罹患している。特に発展途上国に多く、アジアでは約 27 万人に達している。わが国では上皮内がんを含めて約 1 万 5000 人が発症し、約 3500 人が死亡していると推定され、人口 10 万人あたりの罹患率は 13.0、死亡率は 3.9 である(1)。年齢階級別では 20 歳代前半から上昇し始め、25 歳以降に急上昇し、40 歳前後でピークに達している (図1)。

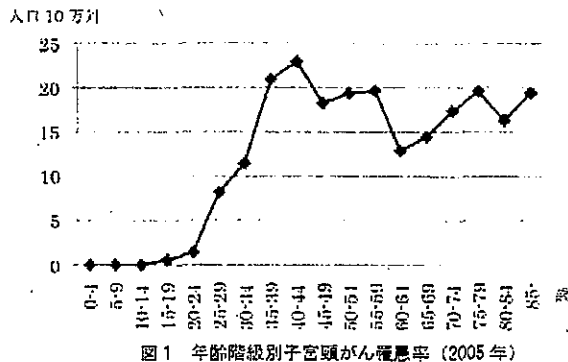


図1 年齢階級別子宮頸がん罹患率

わが国では子宮頸がん検診の普及により、1960年代から浸潤頸がんの発症は著しく減少したものの、検診受診率の低下やがん発症の若年化などにより、この10年間は罹患率、死亡率ともに横ばいまたはやや増加の傾向が見られている。

ところが、わが国においても子宮頸がん予防を目的とする HPV ワクチンが承認され、2010 年からワクチン接種に対する公費助成も開始された。このワクチンの接種率は現在 75%とも報告され、今後もかなり高い接種率が維持されれば、近い将来、子宮頸がんの発症を大幅に減少させることが期待できる。また子宮頸がん検診においては、今後、HPV 検査

との併用検診が導入される可能性もある。そこで本稿では、人類の歴史に現れる子宮頸がんの診断と治療の歴史を振り返りながら、近未来の子宮頸がんの発生と診療を予測してみたい。

#### 子宮頸がん治療の歴史

子宮頸がんという疾病の存在を文書に初めて記載したのはヒポクラテスであり、紀元前450年であった。胎児を育てる大切な臓器である子宮にがんが発生することがきわめて古くから知られていたのである。この子宮頸がんに対する治療法が考案され始めたのは16世紀に入ってからであり、1575年に初めて頸部切断術を提唱され、17世紀になって実際に多くの切断術が行われた後、19世紀には腔式子宮全摘術が行われるようになった。そして、1989年、Ernst Wertheimにより初めての腹式広汎全摘術が行われたのである(2)。1906年、Wertheimは300例の実績をもってシカゴ大学にて講演するも米国では受け入れられず、米国での手術療法の歴史は1950年代のMeigs教授の再評価から始まることとなる。

ところが、わが国では京都大学の第2代高山尚平教授(図2)がWertheimと同時期にいち早く子宮頸癌根治手術の開発を始め、1918年には日本産科婦人科学会において広汎子宮全摘術を会員に供覧している。



図2 高山尚平

そして、第3代岡林秀一教授(図3)が3つの子宮支帯を系統的に処理する広汎子宮全摘術を確立し、1921年にその術式をSurgery, Gynecology and Obstetrics誌に発表した(3)。その後、わが国においては、多くの先輩方が子宮頸癌根治手術術式の改良に情熱を注いできた。最近では、術後のQOL向上を目指す骨盤神経温存術式が普及し、妊孕能を温存できる広汎性頸部摘出術やロボット支援(daVinci)腹腔鏡下の広汎子宮全摘術も行われている。



図3 岡林秀一

一方、放射線療法は19世紀末のラジウム発見の直後、1902年には早くも腔内照射が開始され、1925年には外照射も始まり、子宮頸がんに対する欧米の標準療法として確立されてきた。さらに1999年～2000年にかけて、放射線照射と同時にシスプラチン投与を行う同時化学放射線療法(CCRT)がより有効な治療法としての位置を獲得して今日に至っている。しかし、CCRTが開始されて10年が経過した現在、その限界も次第に明らかになりつつあり、さらなる治療法の進歩が待たれる状況である。

#### 子宮頸がん早期発見の歴史

細胞診の開発から子宮頸部の前がん病変が発見されたのは1940年代であり、George N. Papanicolau (図4)の功績である(4)。



図4 George N. Papanicolau

その後、頸部上皮内病変の自然経過が観察され、これが浸潤癌へと進展することが確認されたことで「上皮内がん」の概念が確立された。さらに「異形成」という用語も導入され、1960年代には“異形成は経過観察、上皮内がんは子宮摘出”という方針が提唱された。しかし、1970年代に入るとこの両者を一連の上皮内腫瘍病変として捉える cervical intraepithelial neoplasia (CIN)という概念が導入され、局所治療が普及し現在に至ってい

る。軽度異形成は CIN1、中等度異形成は CIN2、高度異形成と上皮内がんは CIN3 と呼ばれ、CIN3 には頸部円錐切除術が推奨されている。細胞診を受けることで子宮を失わずにすむ“早期発見、早期治療”が確立されたのである。

わが国では宮城県において先駆的に頸がん検診の導入が図られ、全国に広まった経緯がある。当時、細胞診の普及に尽力された野田起一郎先生を初めとする諸先輩に敬意を表したい。いずれにしても、細胞診という簡便な方法により前がん病変を早期に発見できる意義は大きく、先進国ではこの細胞診を用いた頸がんスクリーニングシステムが確立された。そして、細胞診により頸がんによる死亡率が低下することが証明され、種々のがん検診のうちでも頸がん検診が有効性で最も高いエビデンスを有すると認定されている。

### HPV の発見と基礎研究の発展

子宮頸がんの発生原因を探索する試みは古くからなされ、経産、多産、貧困、喫煙、免疫力低下などがリスク因子と考えられた。1970年代には性行動との関連が改めて注目され、疫学研究から初交年齢や性パートナー数などがリスク因子であると報告された(5)。そのような中で、頸がん発生の原因として性行為により感染する微生物が注目され、なかでも 1970年代後半には、単純ヘルペスウイルス(HSV)が頸がんの主原因とみなされていたが、最終的には、HSV は頸がん細胞から検出されなかった。そして、1983年、ついに Harald zur Hausen (図5)らによって頸がん組織に HPV 16型、18型が同定されたのである(6)。



図5 Harald zur Hausen

この後、1980年代には HPV 基礎研究が世界中できわめて活発に進行し、HPV E6 タンパクが癌抑制遺伝子 p53 の機能を抑制することなどが判明し、HPV は間違いなく子宮頸がん発症の最初のステップを担っていることが明らかとなった。

しかし、この HPV 感染の自然史が明らかとなるのは、1990年代の臨床研究の成果を待たなければならなかった。HPV 感染は主に性行為によって感染するが、通常の性感染症と

は異なっている。すなわち、コホート研究によって、HPV 自体はごくありふれた存在であり通常の性活動をもつ男女のほとんどが感染するが、通常は速やかに排除されていることが明らかにされてきた(7)。しかし、ごく一部の女性で HPV が持続感染状態となり、それが CIN へと発展すると考えられる。したがって、ワクチンで HPV 感染を防ぐことができれば、子宮頸がんの発症を予防できる可能性が考えられた。

#### HPV ワクチンの時代が到来

20 世紀末から、多くの研究者によってワクチン開発のための研究が行われ、とりわけ Ian H. Frazer (図 6) らによる人工的な HPV 殻(virus-like particle; VLP)合成の成功によりその道が開かれた(8)。



図 6 · Ian H. Frazer

まずは、HPV 16 型、18 型、6 型、11 型の VLP を免疫原とする 4 価ワクチンが開発された。さらに、HPV 16 型、18 型を対象とする 2 価ワクチンも登場した。両ワクチンともに、大規模の臨床試験を経て有効性が証明され、2007 年には世界各国で接種が開始された。とくにオーストラリアでは小学校での集団接種が行われ、ほぼ 90% という高い接種率が維持されている。

わが国でも日本産科婦人科学会が中心となり、患者団体とともに政府に働きかけを行った結果、2009 年 10 月に 2 価ワクチンが、2011 年に 4 価ワクチンが承認された。さらに、2010 年から中学校 1 年生～高校 1 年生の女子を対象とする公費助成が開始されたことは、非常に画期的である。全国の市町村に HPV ワクチン接種の公費助成を受けられる仕組みが浸透した結果、現時点で、この年代の女子の接種率は約 75% と推定される。2014 年からは HPV ワクチンは定期接種に組み入れられる可能性もあり、今後わが国の女子の大多数が 15 歳までに HPV ワクチン接種を受けるものと推定される。

#### HPV ワクチン後の子宮頸がん発症予測

先進国においては、子宮頸がんの二次予防として細胞診が導入され、子宮頸がんの罹患率が顕著に低下したという事実があり、有効な予防手段が地域全体に普及すれば、疾患の罹患率が低下することは明白である。わが国で HPV ワクチン接種が十分に浸透し、15 歳女子の 75% が確実にワクチン接種を受けると想定される 2015 年を起点として、その 15 年後、すなわち最初のワクチン接種年代女性が 30 歳前後となる 2030 年の子宮頸がんの罹患数を予測してみたい。なお、HPV ワクチンの費用効果分析の詳細については今野良先生の論文を参照いただきたい(9)。

2030 年に入ると、まず 20 歳代後半～30 歳代前半の女性の CIN3 罹患数の確実な減少が見られると予測される。接種率の高いオーストラリアでは、接種プログラム開始 5 年後から、接種を受けた年代の女子における CIN2 の罹患頻度が実際に減少し始めたことが報告されているので、CIN 減少の始まりはもっと早いかも知れない。ワクチンの対象は HPV 16 型、18 型のみであるため、その予防効果は約 70% と推定され、接種率をかけ合わせると、当該年代女性の CIN 減少率は約 50% となる。したがって、2030 年には、20 歳代後半～30 歳代前半の女性で子宮頸部円錐切除を受ける患者の数は半減することが期待される。頸部円錐切除術はその後の妊娠において早産リスクを上昇させることが知られており、その減少は女性の妊孕能という点で良い効果をもたらすと期待される。なお、浸潤がんの罹患数はスクリーニング法の改善や検診受診率の向上がない限り、変化がないと推測される。

2040 年に入ると、ワクチン接種開始から 25 年が経過し、最初のワクチン接種年代女性が 40 歳前後となった時期となり、ようやく浸潤がん罹患数の減少がみられるのではないだろうか。HPV 持続感染および CIN を経て浸潤がんへと進展するのに約 10 年かかると推定されているからである。しかし、現在多く経験されるような 50～60 歳代の子宮頸がん患者についてはそれほど減少しないと思われる。ここで注目されるのは子宮頸部腺癌の動向である。わが国では近年、扁平上皮癌に比して腺癌の割合が増加しているが、腺癌は一般にやや若年に多く、扁平上皮癌よりも予後不良である。腺癌で最も多く検出される HPV 18 型に対してワクチンが真に有効であれば、この頃から頸部腺癌の罹患数減少が期待される。難治性の頸部腺癌に苦しむ女性が減ることは大きな福音といえる。

2050 年に入ると、最初のワクチン接種年代女性が 50 歳前後となる時期であり、CIN および浸潤がんともに、全体数が半減すると期待される。ただし、ワクチンによる血清抗体価維持の問題は今後も慎重に検討する必要がある。全体として罹患数は減少するものの、子宮頸がんの前がん病変である CIN および浸潤がんの罹患年齢は相変わらず若年女性であることに変わりない。したがって、妊孕能を温存する治療法、妊娠中の疾患の取り扱いを引き続き重要なテーマとして存続すると思われる。以上は、HPV ワクチン接種のみの効果予測であり、これでは CIN および頸がんの減少はいつまでも半減までにとどまってしまう。これをブレイクスルーするには、頸がん検診における進歩が必要であろう。

HPV 検査が頸がん検診に導入されたら

子宮頸がん検診の手段として、近々にも、HPV DNA 検査 (HPV テスト) の導入について検討が開始される場所である。頸がんの検診では細胞診がきわめて有効な手段であるが、ある程度の偽陰性が報告されている。そこで、HPV 16 型、18 型を含めて発がん性を有する約 13 種の HPV DNA の存在の有無を検査できる HPV テストが開発された。米国などでは 30 歳以上の女性では細胞診と HPV テスト併用検診が推奨され(10)、わが国も島根県で行われている。問題点はコストと特異度の低さであり、特に 20 歳代女性では一過性の HPV 感染と捉えることからこの年代の女性には HPV 検査は推奨されていない。

HPV ワクチンの普及により CIN 発症率が大幅に減少することになれば、検診による CIN 検出頻度が低下することとなり、頸がん検診のあり方自体にも大きな影響を及ぼしていくであろう。細胞診を主体とする検診にかかる費用と検出率のアンバランスが生じてくる可能性がある。それ以前に HPV テストの導入を行って、細胞診と HPV テストの使い分けを上手に行っていくことが大事である。将来的に、30 歳以上では“まず HPV テストを行い、HPV 陽性者に細胞診を行う”という手順に変わっていくと考えられる。

わが国において、子宮頸がんの発症を徹底的に減らすためには、HPV ワクチンと頸がん検診の二本柱を進めることが必須である。ワクチンについては公費助成が継続されるかぎり、現在の高い接種率が維持される可能性が高い。一方、検診の受診率および質の向上には多大の努力を必要とする。わが国においても、いよいよ頸がん検診に HPV テストを組み入れる時期がやってきたことは間違いないと思われるが、コストをあまり上昇させることなく導入することが重要である。また、HPV テストを導入することで質の向上とともに、HPV テストのアピールを受診率の上昇に繋げることで、CIN および浸潤頸がん発症のさらなる減少を期したいと考える。

おわりに

HPV ワクチンの登場によって、紀元前から若い女性を苦しめてきた子宮頸がんを、わが国から、またこの地球上から完全に消滅させることができる可能性が生まれてきた。女性のヘルスケア向上を最大の生きがいとする産婦人科医としては、このワクチンの普及そして頸がん検診の質向上と啓発を進めていきたい。

文献

(1) 国立がん研究センターがん対策情報センター

<http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/index/html>

(2) Wertheim E. The extended abdominal operation for carcinoma uteri. Am J Obstet Did Women Child 66:169-232, 1912

(3) Okabayashi H. Radical abdominal hysterectomy for cancer of the cervix uteri. Surg Gynecol Obstet 33:335-341, 1921

(4) Papanicolau GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of

the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 42:193, 1941

- (5) Rotkin ID. A comparison review of key epidemiologic studies in cervical cancer related to current searches for transmissible agents. *Cancer Res* 33:1353-1367, 1973
- (6) Durst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad USA* 80:3812-3815, 1983
- (7) Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women. *N Eng J Med* 338:423-428, 1998
- (8) Frazer IH. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nature Rev Immunol* 4:46-54, 2004
- (9) Konno R, Sasagawa T, Fukuda T, van Krieking G, Demarteau N. Cost-effectiveness analysis of prophylactic cervical cancer vaccination in Japanese women. *Int J Gynecol Cancer* 20:385-392, 2010
- (10) Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology: Screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* 137:516-542, 2012