

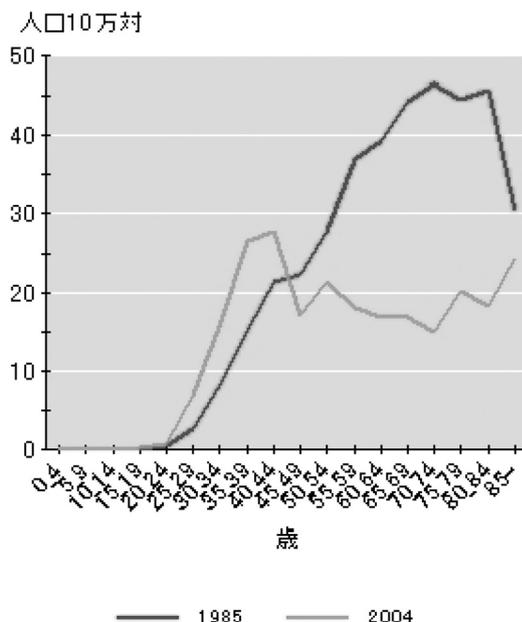
がん征圧月間 (9/1～9/30) に因んで ～子宮頸癌、ヒトパピローマウイルス(human papillomavirus ; HPV) 予防ワクチンとがん検診について～

琉球大学医学部附属病院 産科婦人科 講師 長井 裕



子宮頸癌について

子宮は、その入り口に相当する子宮頸部と胎児が育つ子宮体部に大別され、その子宮頸部から発生する上皮性悪性腫瘍が子宮頸癌と呼ばれる。本邦において子宮頸癌は、女性特有の癌の中で乳癌に次いで2番目に多い癌で、20～30代の女性で増加傾向にあり(図1)、20～30歳の女性に発生する悪性腫瘍のうちで第1位を占めている。我が国では、年間およそ10,000人以上の女性が子宮頸癌と新たに罹患し、およそ3,500人が子宮頸癌で死亡していると推定される¹⁾。子宮は、妊孕能に直接関わる臓器であるため、20～30代の女性で増加傾向にあることは重大である。



資料: 国立がんセンターがん対策情報センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services,
National Cancer Center, Japan

図1 年齢階級別子宮頸癌罹患率 (1985・2004年)

子宮頸癌の原因について

1983年にドイツ国立がん研究所の zur Hausenらにより、子宮頸癌生検組織からHPV 16型のDNAが同定された²⁾。その後も、HPV 18型、その他いくつものタイプのHPV DNAが子宮頸癌から同定された。HPVは、そのゲノムの相同性の程度により型が分類され、現在では100種類以上の型が分離されている。HPVは型により感染部位と生じる疾患が異なる。具体的には、①皮膚に感染し良性のイボの原因となるHPV 1, 2型など、②粘膜に感染して尖圭コンジローマ(外陰部のイボ)の原因となるHPV 6, 11型など、③子宮頸癌の原因となるHPV 16, 18, 31, 33, 52, 58型などである。これまでの疫学研究で、子宮頸癌の90～100%にHPV DNAが確認されていることから、HPV感染は子宮頸癌発生の最大のリスクファクターと考えられている。感染するHPV型による子宮頸癌となるodds ratioに関する報告がある^{3)・4)}。表1にHPV型による頸癌のリスク分類を示す。世界的にみると子宮頸癌患者の50%強がHPV 16型であり、次いで

表1

Epidemiological classification of HPV types

Group	HPV types
Established high-risk	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Probably high-risk	26, 53, 66, 68, 73, 82
Established low-risk	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108

Established high-risk or oncogenic types: HPV types whose high odds ratios (ORs) were based on 10 or more cervical cancer cases positive for the type being analyzed. *Probably high-risk or oncogenic types:* HPV types whose high ORs were based on nine or less cervical cancer cases positive for the type being analyzed. *Established low-risk types:* HPV types with moderately increased ORs but with the lower bound of their 95% confidence intervals lower than 1, or those HPV types that were only detected among the control women and not among women with cervical cancer.

参考文献 3)から改変・作成

HPV 18型が15%前後となっている。

本邦における子宮頸癌のHPV型分布は、やはり16型が最多であるが、18型の頻度は少なく、33型、52型、58型等の他の型が多い傾向にある。しかし、20～30歳の若年者の子宮頸癌に限るとHPV 16型と18型が約80%を占める。また、近年増加傾向にある腺癌でも、その80%以上がHPV16型あるいは18型となっている。また、HPVは最大のリスクファクターとして考えられているが、cofactor についての研究もなされており、その概要を表2に示した⁵⁾。

表2

Established and probable cofactors in cervical carcinogenesis	
Established cofactors	Probable cofactors
Smoking	HSV-2* coinfection
Long term OC* use	<i>Chlamydia trachomatis</i> coinfection
HIV* coinfection	Immunosuppression
High parity	Diet and nutrition ^a

*HSV-2: herpes simplex virus type-2; OC: oral contraceptives; HIV: human immunodeficiency virus.

^a Protective effect for high consumption of fruits and vegetables.

参考文献 5) より引用・改変

HPVの構造・癌化のメカニズムについて

HPVは、正二十面体の capsid に包まれた直径50～60nmの小型ウイルスで、遺伝子は約8,000塩基対の2本鎖DNAである。HPVの模式図および遺伝子群(L1,2, E1～7)を図2, 図3に示した。HPVが感染している癌では、遺伝子群のうちE6とE7が必ず発現している。この2つが上皮の癌化、癌形質の維持に大きな働きをしていると考えられている。紙面の都合上、詳細は割愛させていただくが、E6は癌抑制遺伝子のp53を不活化、E7は細胞周期の調節を行うRB蛋白を不活化することによ

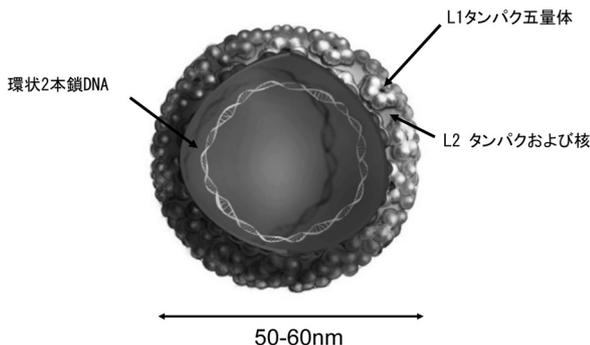
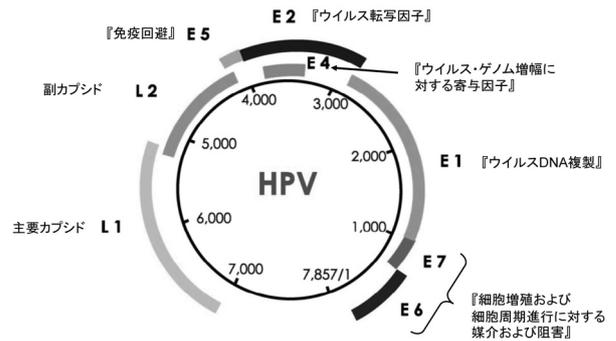


図2 HPVの模式図



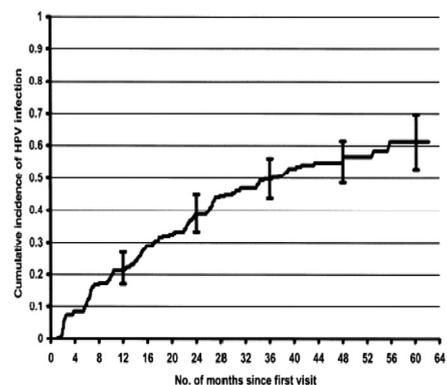
参考文献 5) より引用・改変

図3 HPVゲノムの構成

り細胞の不死化をもたらす。このE6, E7の働きが子宮頸癌の発生に必須であると考えられている。

HPVの感染について

昔から子宮頸癌は、修道女にはほとんどみられない病気であると言われてきた。HPVは性交渉によって伝搬されるものであることを間接的に物語っていたのかもしれない。米国の研究に、大学入学までに性交渉の経験がなくHPV感染を認めなかった女子学生を5年間追跡調査したところ、5年累積HPV感染率が60%を超えていたという報告がある(図4)⁶⁾。さらに別の研究で、米国女子大学生のおよそ40%に新たなHPV型が感染したとの報告もある。当科で行った20代女性のHPV感染率は、およそ30%であった。このように、HPV感染は決して稀なことではない。しかし、HPV感染が成立したとしても、そのおよそ90%は自身の免疫機能により排除されるといわれている。排除を



対象: 大学入学時までに性交渉なし、HPV非感染であった米国女子大学生
参考文献 6) より引用・改変

図4 HPV 累積感染率

逃れたおよそ10%がHPV持続感染となり、さらにその一部の症例が子宮頸癌の前癌病変であるCIN (cervical intraepithelial neoplasia) となり、HPV感染から10年以上を経て浸潤癌になっていく (図5)。

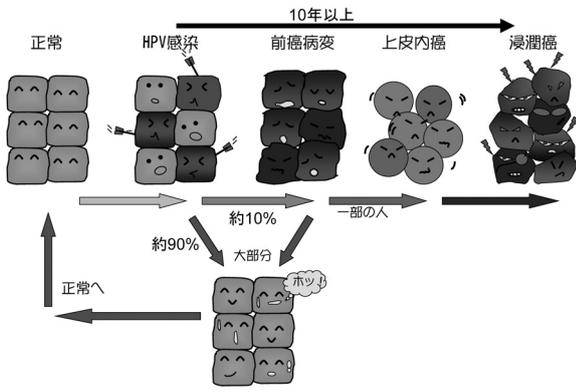


図5 HPV感染から浸潤癌まで

子宮頸癌の予防ワクチンについて

これまで述べてきたようにHPVが子宮頸癌発癌の最大の因子として考えられてきたことから、HPV感染予防ワクチンの開発、臨床試験がすすめられてきた。2006年6月に米国におけるHPV予防ワクチンの認可を皮切りに、その後100カ国以上で認可されている。本邦においても2009年10月に認可された。

予防ワクチンは、HPVのL1蛋白から形成される人工ウイルス粒子 (virus-like particle, VLP) (図6) を抗原として、中和抗体を誘導することによりHPVが細胞に感染する以前に感染そのものをブロックするものである。現在、2種類の予防ワクチンが海外で市販されている。いずれもHPV 16型、18型に対する中和抗体を誘導する。HPV16型、18型感染を原

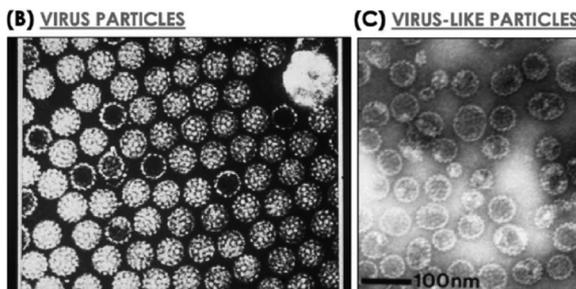


図6 HPVのvirus particles と virus-like particles (参考文献7) より引用・改変

因とするCIN2以上の病変発生に関する予防効果は、ほぼ100%である。また、予防ワクチンが原因の重篤な有害事象も報告されていない。

また、2種類の予防ワクチンうち1つは、HPV 16型、18型以外にも、尖圭コンジローマの原因となるHPV 6型、11型に対する中和抗体も誘導するワクチンとなっている (いわゆる4価ワクチン)。本邦では、現在1種類の予防ワクチンが承認されているところであるが、残りの予防ワクチンも厚労省への申請を済ませており、近く2種類の予防ワクチンが本邦でも使用可能になるとと思われる。

表3

	2価ワクチン		効果 (%)	4価ワクチン		効果 (%)
	HPV 16, 18	プラセボ		HPV 6, 11, 16, 18	プラセボ	
HPV 16, 18関連するCIN2以上の病変発生	0/7,788人	20/7,838人	100	1/7,777人	108/7,748人	99

ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチン接種の普及に関するステートメント

標記のステートメントは、平成21年10月16日に日本産科婦人科学会、日本小児科学会、日本婦人科腫瘍学会から合同発表されたものである。その抜粋を以下に記す (下線は筆者による)。
 『(1) HPVワクチン接種が広範に行われることにより、将来、わが国における子宮頸がんの発生を約70%減少させることが期待できる。このことはわが国の女性とその家庭に幸福をもたらすだけでなく、子宮頸がん治療に要する医療費を大幅に抑制することにつながる。
 (2) 11~14歳の女子に対して優先的にHPVワクチンを接種することを強く推奨する。なお、接種の費用については公的負担とすべきである。
 (3) 11~14歳でワクチン接種を受けることができなかった15歳~45歳の女性に対してもHPVワクチンの接種を推奨する。本接種についても何らかの公的支援が望まれる。
 (4) 現行のHPVワクチン接種を行っても、子宮頸がんの発生をすべて予防できるわけではない。したがって、子宮頸がん検診は今後もきわめて重要であり、検診受診率の向上を目指した

啓発が必要である。また、ワクチン接種者のフォローアップ体制が構築されることが望ましい。

最後に子宮癌検診の重要性について述べて、本稿を終了とする。

前述のように予防ワクチンは子宮頸癌の原因となるHPV 16型、18型の感染をほぼ100%予防するものではあるが、すべてのhigh risk HPVを予防するものではないこと、またワクチン接種前に感染しているHPVの排除や、発症している前癌病変や子宮頸癌に対する効果はないため、接種後も定期的な子宮頸癌検診は必要である。

琉球大学で治療した浸潤子宮頸癌 (Ib1期～IVb期) の最終がん検診時期に関する調査では、調査可能であった890人中、490人(55.1%)が全くのがん検診未受診者であった。3年以上の未受診者まで加えると724名(81.3%)が未受診者であった(図7)。「全くの未受診の方や長期間未受診の方が、これまでに一度でもいいから、あるいは、1年前にでも検診を受診されていたならば・・・」と思うことが少なくない。浸潤癌となつてからの1年は、浸潤癌となるまでの1年とは重みが全く異なる。沖縄県のがん検診、子宮頸癌の特徴として、20～50代の子宮がん検診受診率は、全国平均よりも低く(平成17年度)、子宮頸癌進行期のピークは、全国平均はIb期であるが、沖縄県(琉球大学)では、II期である(図8)。そして、沖縄県の子宮頸癌による粗死亡率、年齢調整死亡率とも全国ワーストワンである。

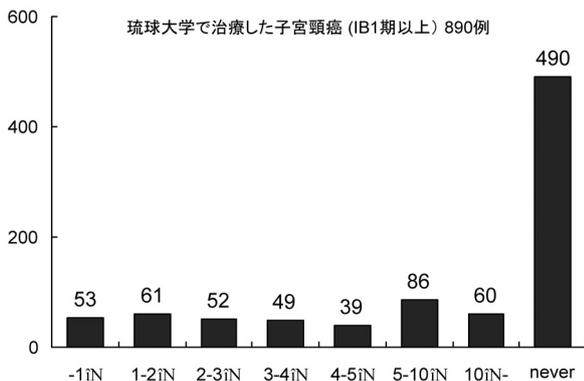


図7 最終がん検診の時期

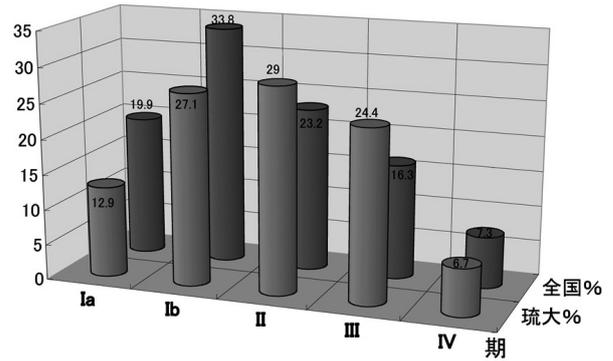


図8 子宮頸癌進行期別頻度

本稿が、子宮がん検診・HPV予防ワクチンの啓発・普及の一助となれば、幸いである。

参考文献

- 1) ヒトパピローマウィルス (HPV) ワクチン接種の普及に関するステートメント日本産科婦人科学会、日本小児科学会、日本婦人科腫瘍学会 平成21年10月16日
- 2) 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 Sci U S A 1983; 80: 3812-5.
- 3) Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Eng J Med 2003;348:518-27.
- 4) Asato T, Mehama T, Nagai Y, Kanazawa K, et al. A large case-control study of cervical cancer risk associated with human papillomavirus infection in Japan, by nucleotide sequencing-based genotyping. J Infect Dis 2004;189:1829-32.
- 5) Munoz N, Castellasague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter1: HPV in etiology of human cancer. Vaccine 2006;24S3:S3/1-10.
- 6) Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, et al. Genital Human Papillomavirus infection: Incidence and risk factors in a cohort of female university students. Am J Epidemiol 2003;157:218-26.
- 7) Tabrizi SN, Frazer IH, Garland SM. Serologic response to human papillomavirus 16 among Australian women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Int J Gynecol Obstet 2006;16:1032-5.

救急の日(9/9)・救急週間(9/5～9/11)に因んで ～走り出した#8000! 小児救急電話相談事業～

沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 我那覇 仁



小児救急電話相談事業#(シャープ)8000は、平成14年の広島県のモデル事業を受け、厚生労働省による小児救急医療体制整備の一環として発足しました。保護者が夜間に起こった急な子どもの病気にどう対処したらよいのか、いますぐ病院の診療を受けたほうがいいのかなど判断に迷った時、看護師や医師へ電話で相談しアドバイスを受ける事ができるシステムです。全国同一の短縮番号#8000をプッシュすれば、相談者の住む都道府県の相談窓口に自動転送されます。過去、沖縄県でも県医師会と行政担当でこの事業の実施について検討されましたが、当時は見送られた経緯があります。しかし全国的にはこの事業は広がり、これまで沖縄県が唯一の未実施の県でしたが、今年7月5日から当県でも#8000事業がスタートする事になりました。

小児救急医療の現場から

小児救急医療の現場、県立南部医療センター・こども医療センターでは殺到する小児救急患者や、昨年度は新型インフルエンザパンデミックなどにより救急室に電話が集中し、看護師や医師は電話対応におわれ、本来の業務に影響が出ました。夜間時間外に救急室を受診する多くの小児はいわゆるコンビニ受診と言われる軽症例で、いかに不要不急の受診を減少させる事ができるかが、今検討されています。県立南部医療センター・こども医療センターには電話による相談は年間約6,000件あり、その内こどもに関する相談が7割と圧倒的に多く、これは実際に救急室受診者のこどもがしめる割合とほぼ同じです。昨年新型インフルエンザの大流行では、一ヶ月で1,660件(こどもが8割)もの電話相談が殺到し、救急医療を行ないながらの電話への対応の限界は大きな社会問題にもなりました。その時、看護協会ボランティアによる

電話相談の協力により、救急室の業務が大幅に緩和された事は特筆されます。最近、中央福祉保健所が行なった650人の保育園児の保護者へのアンケート調査では、こどもの急性疾患について76%の親が「電話で専門家に聞ける体制創り」を求めています。このシステムを沖縄全域に適応する事により、各地域で行なわれている救急医療施設での負担が軽減される事が期待できます。

電話相談事業の実際

小児救急電話相談事業は、厚生労働省と県から補助金を得て運営されています。#8000は独自に各都道府県で行なう方法と中央のコールセンターに依頼し行なう方法があります。沖縄県は自ら地元の医療従事者による血が通った対応が望ましいとの結論に達し、沖縄県福祉保健部、県医師会、県看護協会は今年度初めから#8000の事業開設に向け取り組み、6月には大分こども病院から講師(藤本保院長、大井洋子看護部長)を招聘し、これまでの経緯や現状、実際の対応などについて話してもらいました。この事業を始める理由ともなった電話相談事業により、救急室での軽症例の受診を抑制する効果があるかどうかについては、大分県では開始後救急室を受診する患者数は若干増加したとの結果が出ています。一方、利用する家族からは好評で意味のある事業と評価され、さらに急性の病気に対し電話相談により救急患者のトリアージを行ない、育児している家族に安心感を与えるものと結論づけています。

現在電話相談事業に参加している医師は60人、看護師は46人で365日午後7時～午後11時までの4時間行ないます。相談には看護師が対応し、判断に迷う場合医師がバックアップする方式です(231例中28例が医師の助言を求めた)。統計的に分析する事は期時尚早ですが、

「結核予防週間 (9/24～9/30)」に因んで



琉球大学大学院 感染症・呼吸器・消化器内科学(第一内科) 教授 藤田 次郎

結核予防週間とは？

1949(昭和24)年から厚生省(現在の厚生労働省)と結核予防会が、毎年9月24日～30日を「結核予防週間」と定めて、結核に関する正しい知識の普及啓発を図り、これからの活動を考える週間としている。結核予防会では周知ポスターやパンフレット「結核の常識」<http://www.jatahq.org/siryokan/torikumi/index.html>からダウンロード可能)等を作成配布するとともに、「全国一斉複十字シール運動キャンペーン」として全国各地で街頭募金や無料結核検診、健康相談等を実施して、結核予防の大切さを伝えている。本稿では、結核予

防週間を迎えるにあたり、結核対策に関する様々な最近の情報を紹介したい。

結核の伝搬のモデル(文献の紹介もかねて)

結核の伝搬は、肺に空洞性病変を有するような排菌例(図1右下の胸部X線)から空気感染する。このまま発病することもあるが(primary progression、第一次結核症)、発病せず、潜在性結核となることが多い(図1のlatent)。後に結核菌の再活性化、または別の結核菌が再感染し、肺結核、または肺外結核を呈することがある(第二次結核症)。

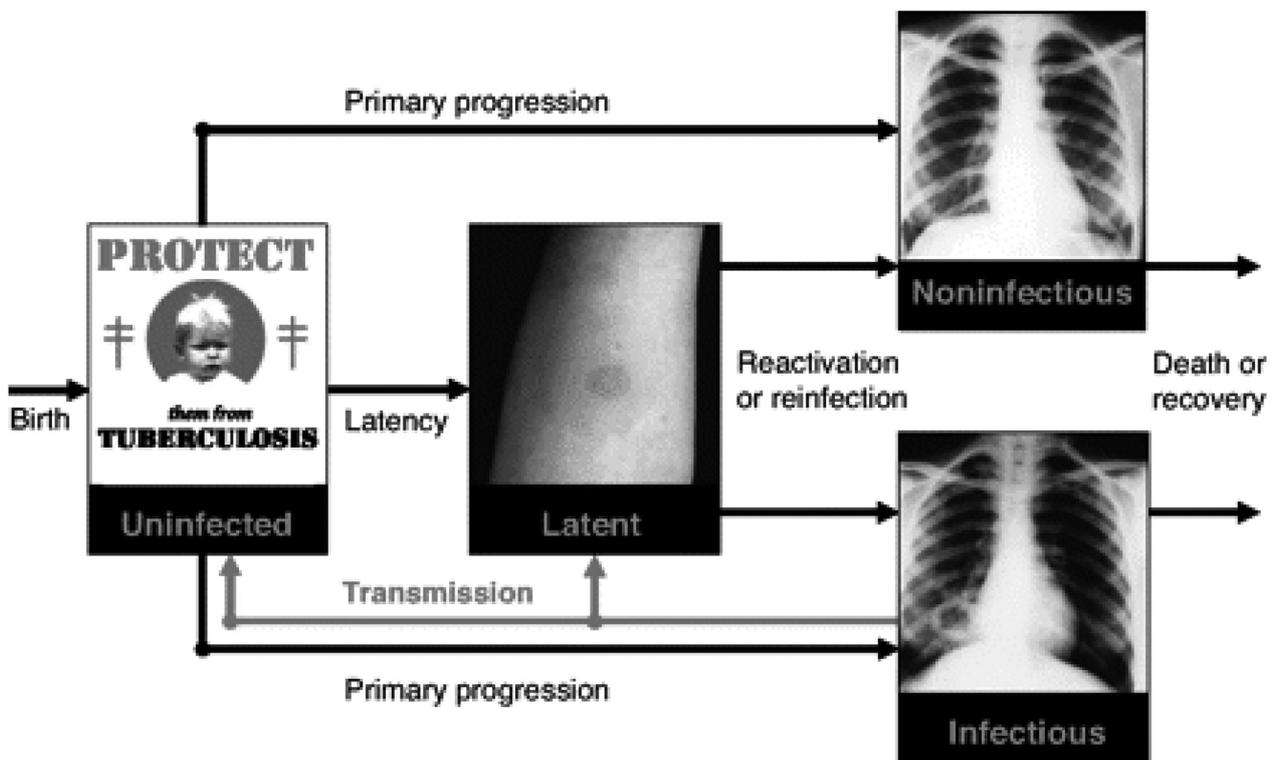


図1 結核の伝搬モデル (Science 328: 856-861, 2010より引用)

潜在性の感染はツベルクリン反応により認識できる。空洞性の病変はより感染性が高い。一方、肺外結核の感染性は低い。この論文は世界の結核患者の動向を示した論文であり、一読をお勧めしたい。

世界の結核の現状

結核を減らすための様々なキャンペーンが実施されているにもかかわらず、世界では、結核の新規症例数は増加している。なぜなら、結核の発生率は年1%のペースで減少しているものの、人口が約2%のペースで増加しているためであり、結核の患者数はむしろ増加している。2010年には世界で980万人が結核を発病すると見込まれている。これはこれまでで最高の数字であり、また近い将来1,000万人を超えることも予測される。このうち80%は22カ国で占められており、また3分の1は中国とインドである。

結核は貧困層や弱者を襲い、また最も生産性の高い15～54歳の人を直撃するため、貧困問題の解消を妨げる原因となっている。世界の全結核推定患者数の80%が22カ国で占められている。これらの国の多くでは、政府の関与の欠如により結核制圧のために最も対費用効果が高いDOTS (Directly Observed Therapy, Short course) の普及が遅れており、患者のたった5人に1人がDOTSで治療されているにすぎない。また病院における感染対策も不十分なことが多い(図2)。



図2 著者が2007年2月12日に訪問したインドネシア大学附属 Persahabatan Hospital (ジャカルタにあり最新の設備の整った病院)の呼吸器病棟。呼吸器外来を受診する患者の大半は肺結核であり、外来においてDOTSが実施されやすいシステムを整えていた。ただし空気感染である結核に対する感染対策は不十分であるように感じた。

日本、および沖縄県の結核の現状

平成20年に感染症発生動向調査事業により収集された結核登録者情報を基に、日本全体、

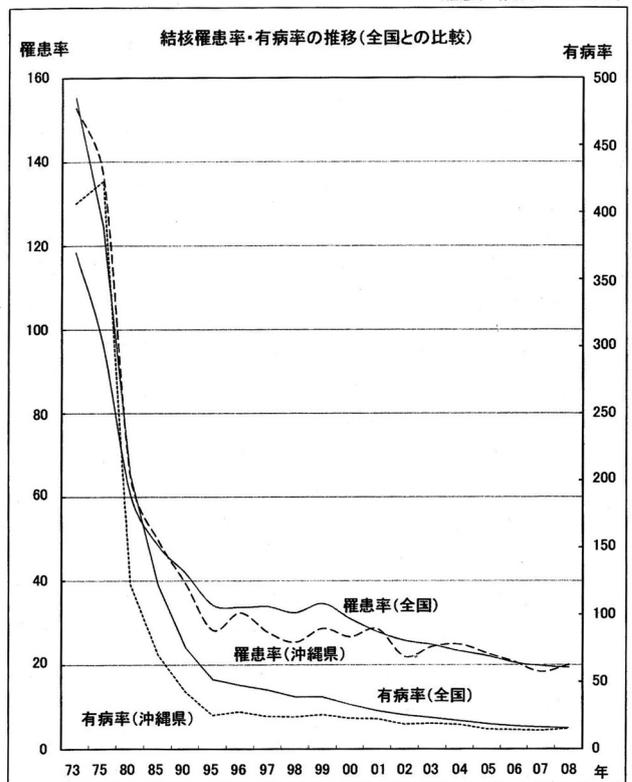
および沖縄県の「結核の現状」をまとめたものが、図3である。

日本の結核の状況は、結核対策の推進、医学の進歩、生活環境の改善等により、平成18年26,384人、平成19年25,311人、平成20年24,760人と近年、患者数は減少してきたものの、国際的にはまだ中蔓延国である。

沖縄県内の状況は、平成20年新規登録患者数277人、罹患率20.1で4年ぶりに患者数が増加し、罹患率が再び20を超えた。本県の結核患者数は減少傾向にあるものの、依然として予断を許さぬ状況である。

1. 結核罹患率・有病率の推移(全国比較)

(罹患率・有病率:人口10万対)



全国の罹患率は、1997年(H9)に43年ぶりに上昇に転じたが、2000年から8年連続で低下している。県内の罹患率は、2007年(H19)18.4と初めて20をきったが、2008年(H20)は20.1と再び20を超えている。

図3 沖縄県における結核罹患率(結核の現状 [平成21年版]、沖縄県福祉保健部医務課より引用)

複十字シール運動

複十字シール運動は、結核予防を目的に世界の約80カ国で行われているが、募金は、途上国の結核対策や結核予防の広報、教育資料の作成等に用いられている。ストップ結核大使に就任していただいているビートたけし氏が「結核は現代病である」と再認識を呼びかけている(図4)。



図4 結核予防会の作成した結核予防週間のポスター (2009年版)

ストップ結核世界計画Ⅱ (2006～2015年)

ストップ結核パートナーシップは「ストップ結核世界計画Ⅱ (2006～2015年)」を継続している。この計画にはミレニアム開発目標と、2015年までに結核による死亡率と有病率を半減するというストップ結核パートナーシップの目標に沿って世界の結核の状況にインパクトを与えるような活動が示されている。

また世界ストップ結核パートナーシップが作成している世界結核デーのポスター(2010年版)を図5に示す。その活動の詳細は、www.stopTB.orgを参照されたい。

結核の治療に関する最近の話題

現在、日本結核病学会治療委員会(筆者も委員の一人)においては、levofloxacin 500 mg

錠を結核の治療に用いることができるような活動を展開中である。また多剤耐性結核に対する治療指針も作成中である。

おわりに

平成22年5月29日、青木正和先生(82歳、財団法人結核予防会会長、元結核研究所所長)がくも膜下出血で死去された。青木正和先生は、インターンを終え結核予防会に入って以来、半世紀以上、予防対策に携わった。また、先進国としては死亡率が高い日本で、結核は過去の病気とはいえないと警鐘を鳴らし続けた。特に沖縄県の結核対策には熱心な先生であり、森亨先生と一緒に、毎年のように沖縄県を訪れ、我々の指導にあたっていただいた。心からご冥福を祈りたい。



図5 世界ストップ結核パートナーシップの世界結核デーのポスター (2010年版)