

子宮がん検診

ヒトパピローマウイルス(HPV)

細胞診

広島市医師会臨床検査センター

検査科・科長 渡辺昌三

日本における子宮頸がん検診の時代的背景

1982年 老人保健法にて

20年かけて子宮頸がんを半減させる

30歳以上の女性を対象

受診間隔は1年に1回

費用は行政が全額負担

1998年 地方交付税による財源措置に変更

費用の一部個人負担が必要となる

2004年 子宮頸がん検診の見直し

受診対象年齢の20歳以上への引き下げ

受診間隔は2年に1回

日本での市町村が行う検診受診率 …… 平均22%

(住民検診 約14% + 企業健診 約8%)

欧米での受診率 ……………… 平均80%

アメリカにおける子宮がん検診の時代的背景

1960年代 子宮頸癌スクリーニングプログラム確立

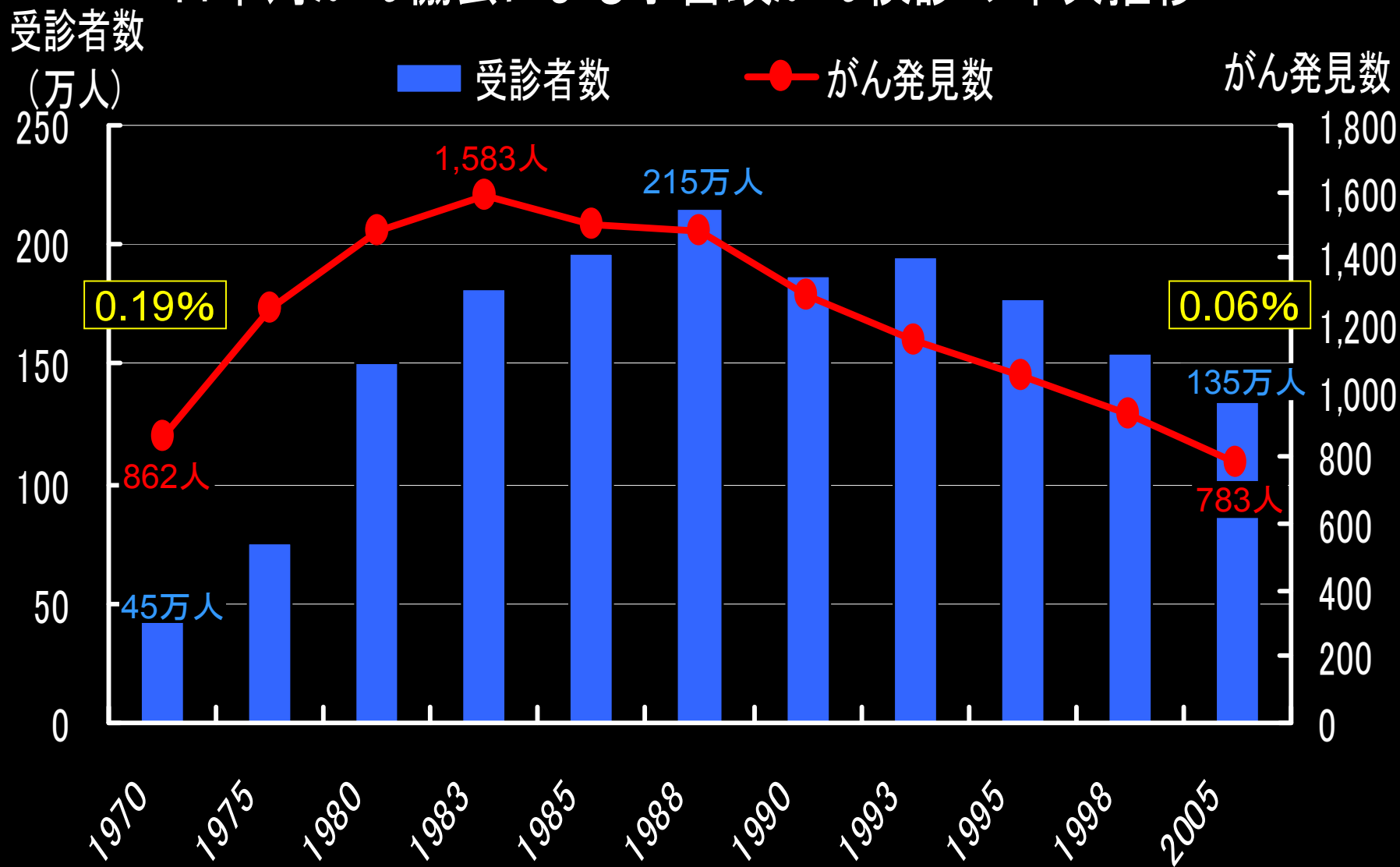
1987年 細胞診断の質の低下が指摘
(The Wall Street Journal に発表される)
技術の未熟 (キッチン細胞検査士)
業務量の増大による細胞検査士の過労
無許可検査機関

1988年 ベセスダシステム 発表
(The Bethesda System = TBS)
精度管理された標本で評価
HPV感染(発がんに関与)を基本におく

1991年 TBS改定

2001年 TBS改定

日本対がん協会による子宮頸がん検診の年次推移

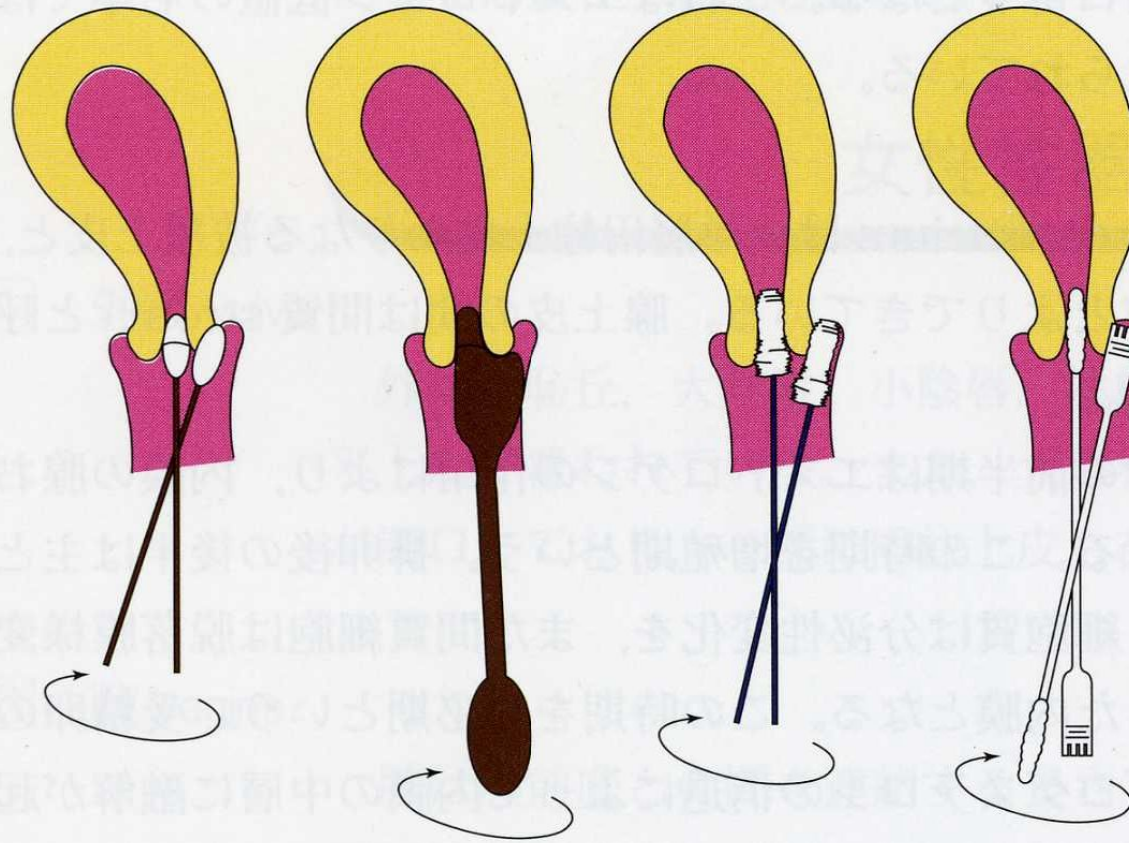


平成16年度, 17年度における各検診の受診者数の推移

日本対がん協会 データによる

部 位	平成16年度	平成17年度	増 減
子宮頸がん	1,587,702	1,349,077	- 238,625
子宮体がん	44,423	34,847	- 9,576
胃がん	2,619,773	2,515,391	- 104,382
乳がん	1,146,051	1,000,966	- 145,085
肺がん	3,541,296	3,552,077	10,781
大腸がん	2,051,765	2,093,951	42,186
甲状腺がん	346,305	250,271	- 96,034
合 計	11,337,315	10,796,580	- 540,735

細胞採取法



a. 綿棒

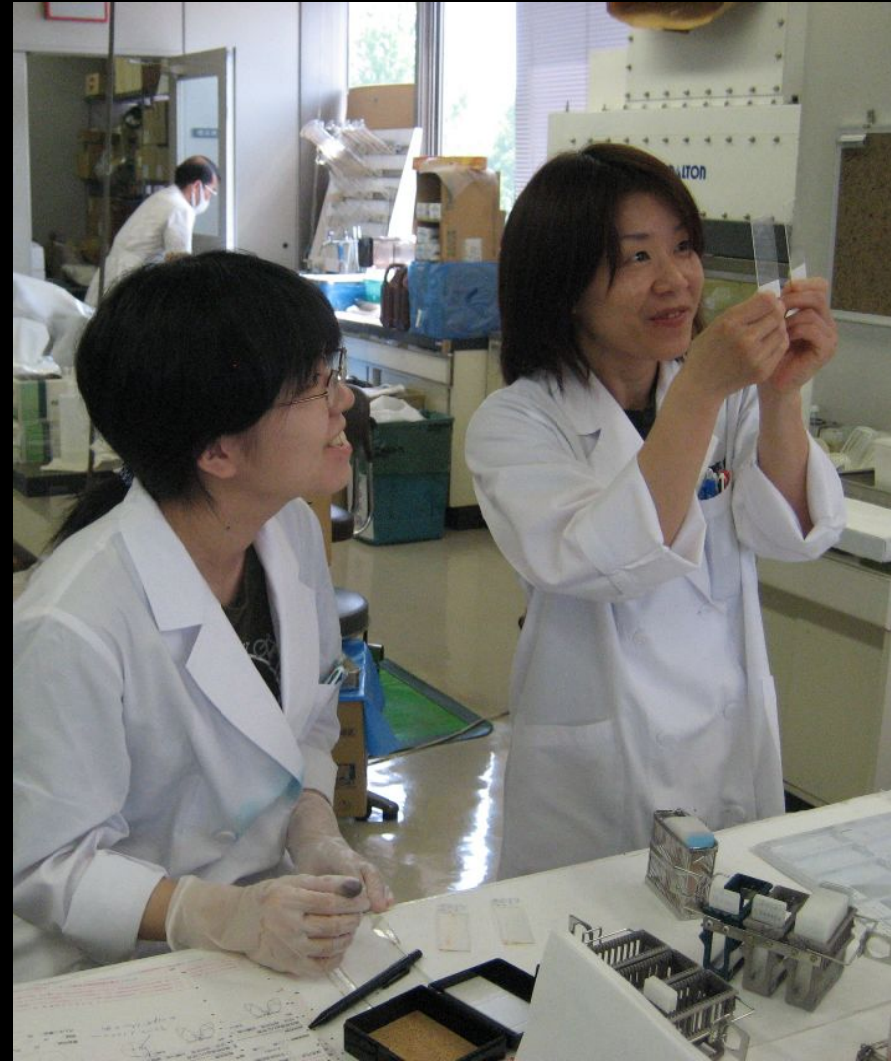
b. 木製ヘラ

c. サイトブラシ

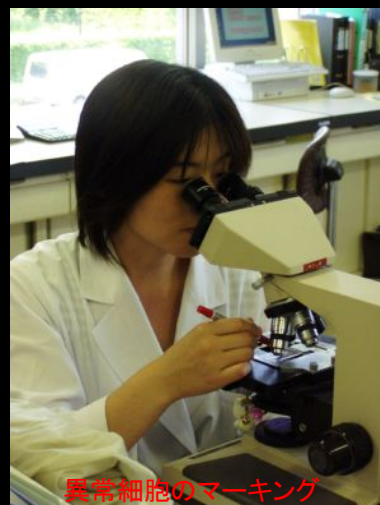
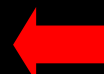
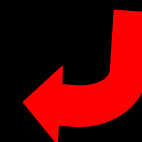
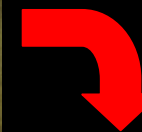
d. サイトピック

図 27 子宮頸部および頸管内膜細胞採取法.

細胞診 — 検体受付・確認 —



染色から鏡検（スクリーニング）



細胞診分類の比較

日母分類	CIN分類	TBS分類
Class III a: 軽度異形性	CIN 1	SIL 軽度 (+HPV)
Class III : 中等度異形性	CIN 2	SIL 高度
Class III b: 高度異形性	CIN 3	
Class IV : 上皮内癌		
Class V : 浸潤癌 (+微小浸潤癌)		扁平上皮癌

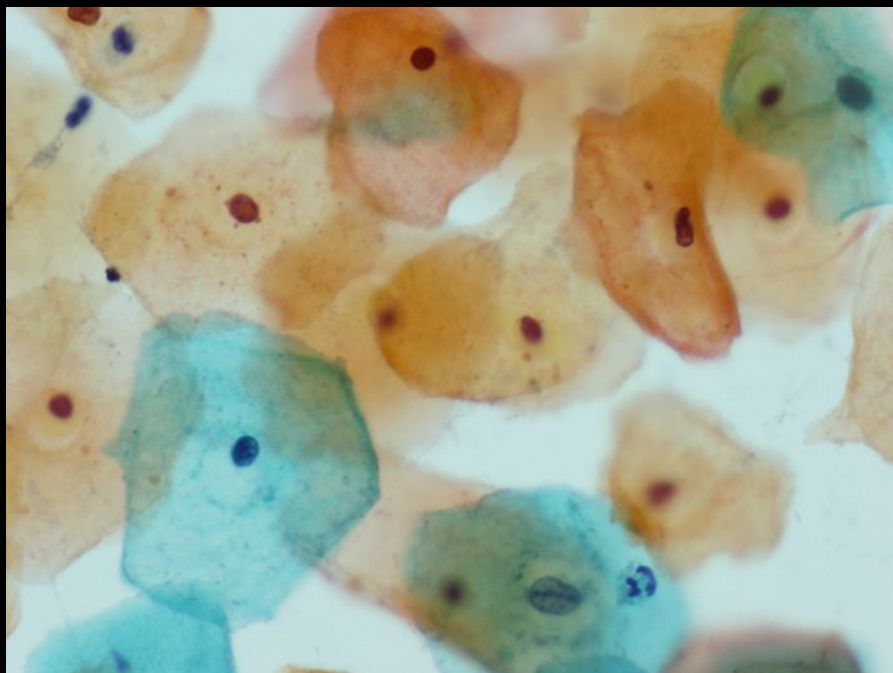
「細胞診の判定結果は日母クラス分類で行う」 2004年4月27日厚生労働省通達

CIN: cervical intraepithelial neoplasia (頸部上皮内腫瘍)

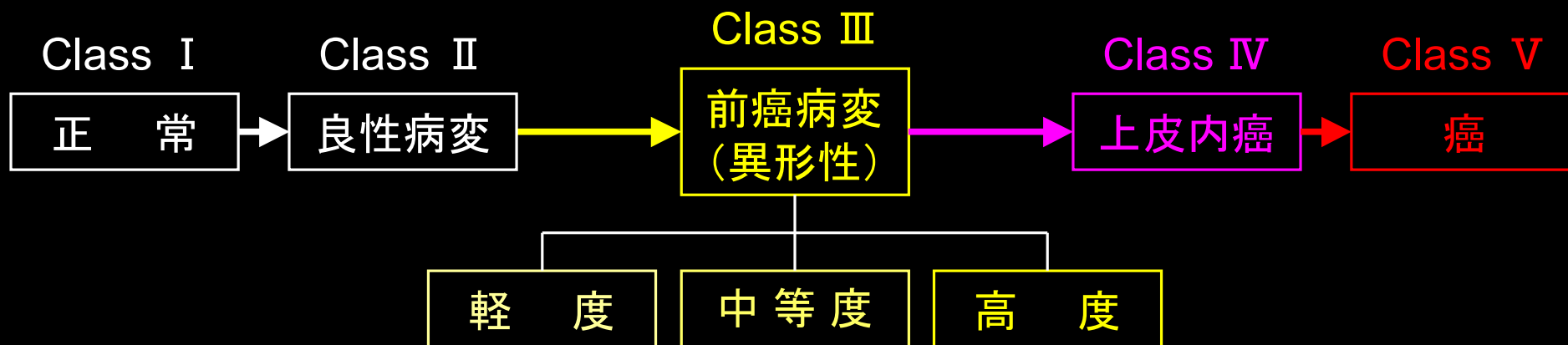
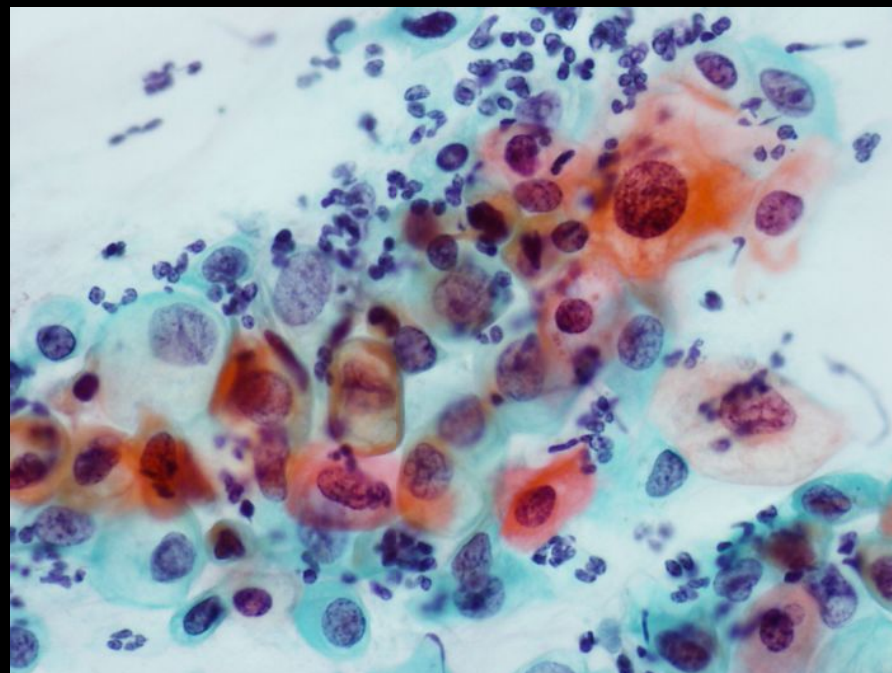
SIL: squamous intraepithelial lesion (扁平上皮内病変)

正常から子宮頸癌における細胞像

34歳：正常 (class I)

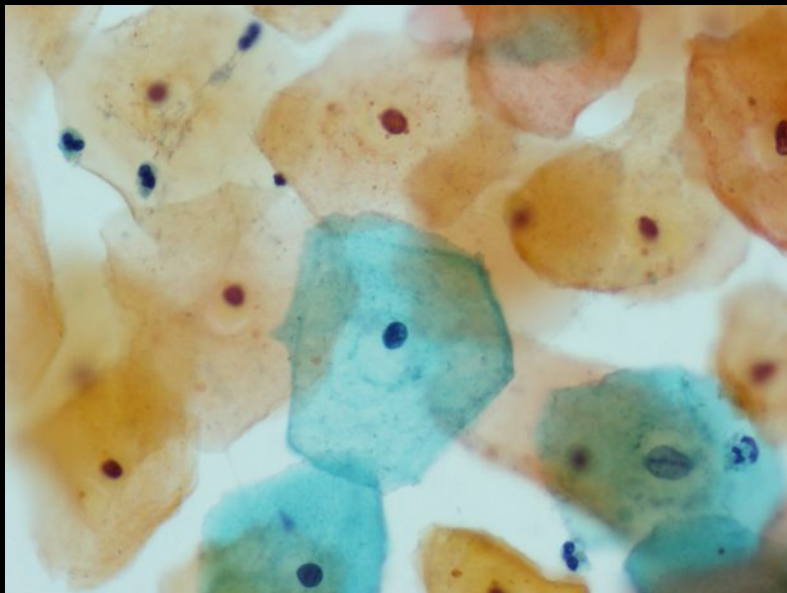


43歳：扁平上皮癌 (class V)

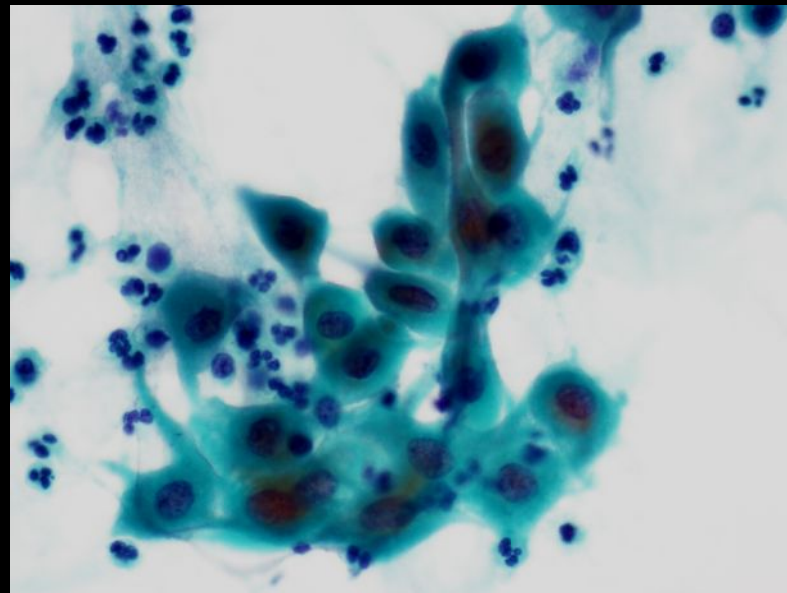


正常～良性の細胞像

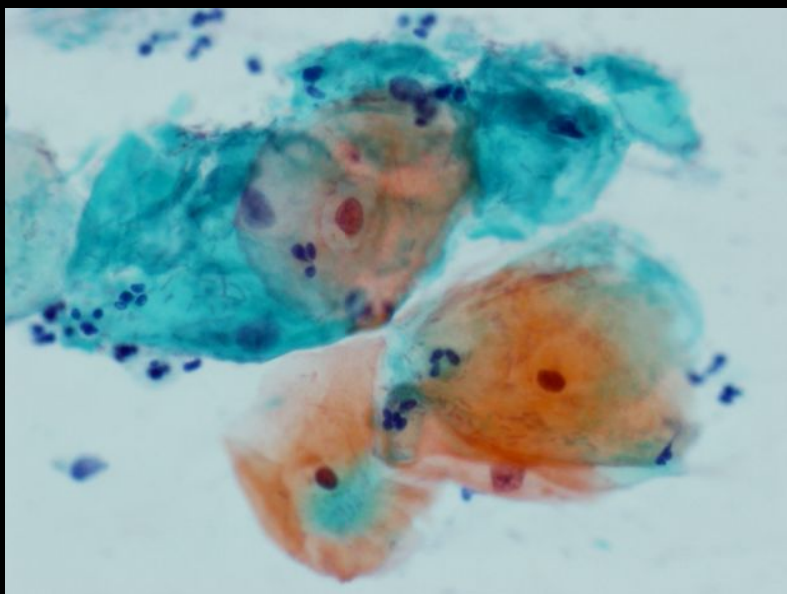
34歳・正常



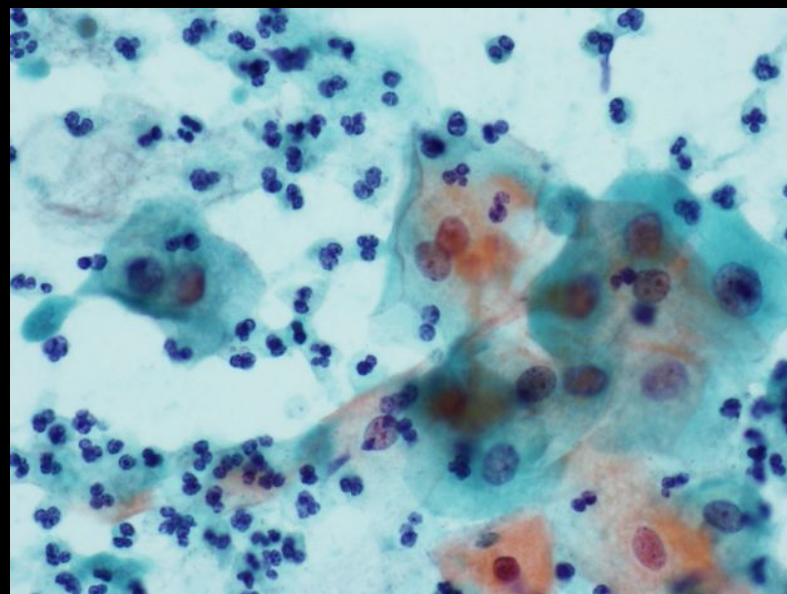
87歳・扁平上皮化生細胞



28歳・炎症による細胞変化



31歳・トリコモナス感染症

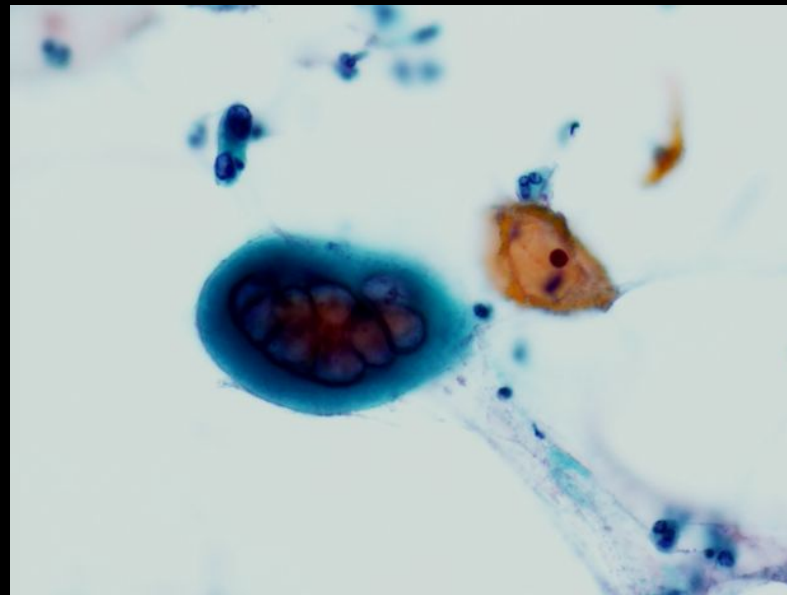


良性(感染症)の細胞像

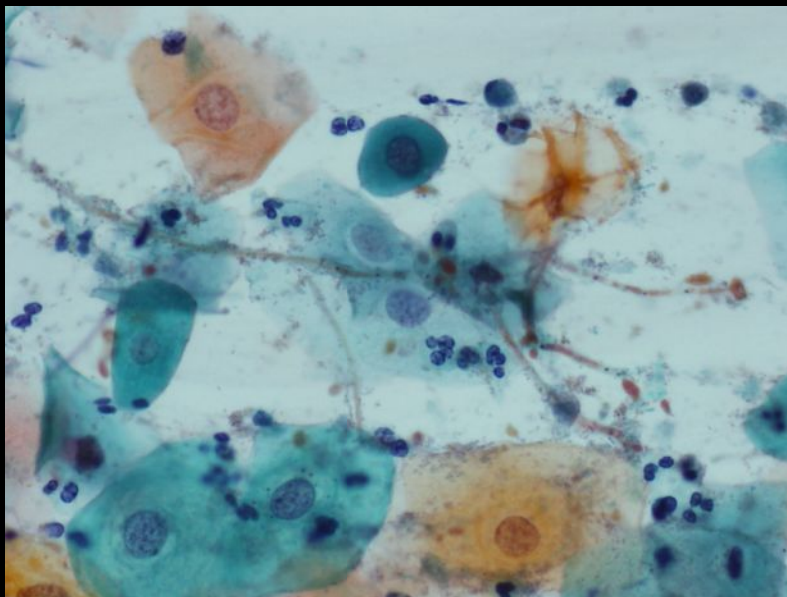
31歳・HPV(ヒト乳頭腫ウイルス)感染細胞



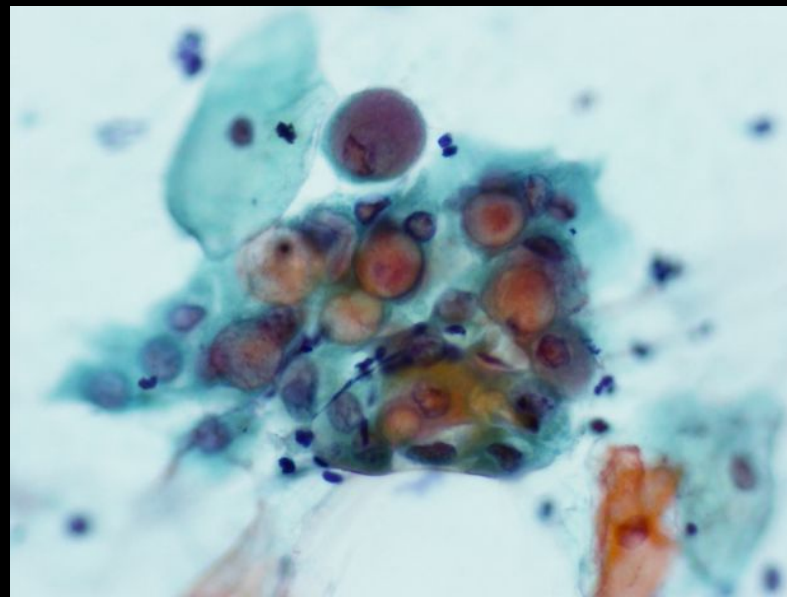
21歳・ヘルペス感染細胞



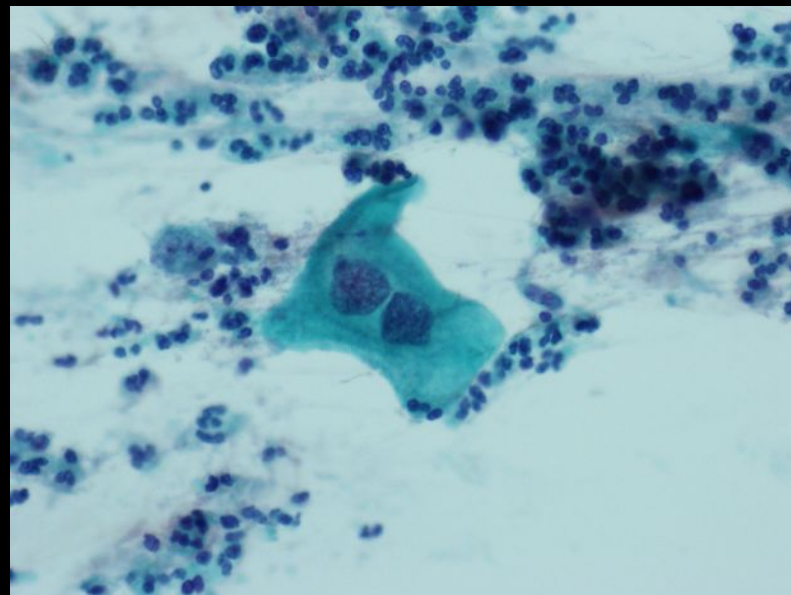
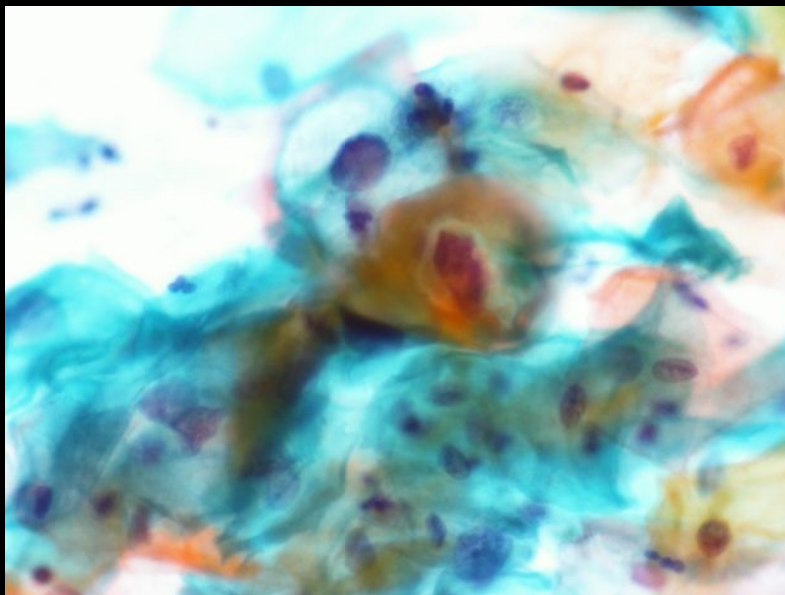
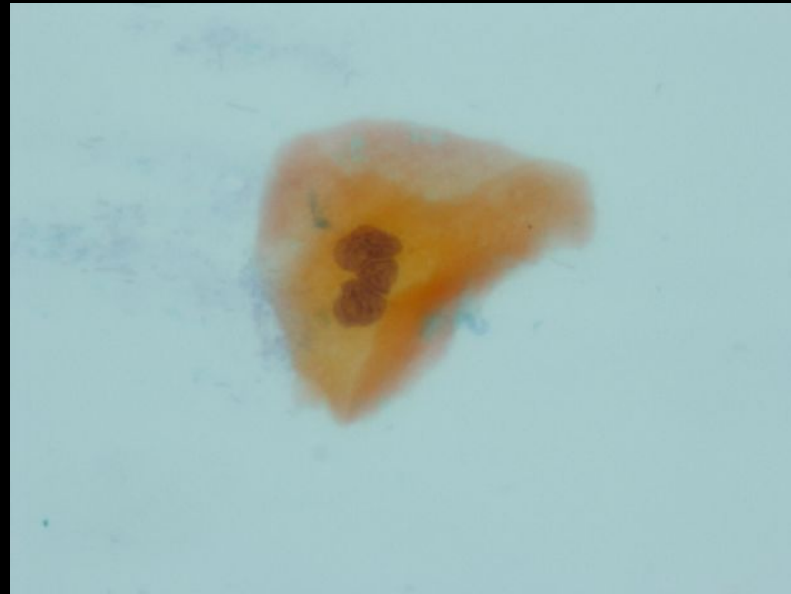
38歳・カンジダと細胞変化



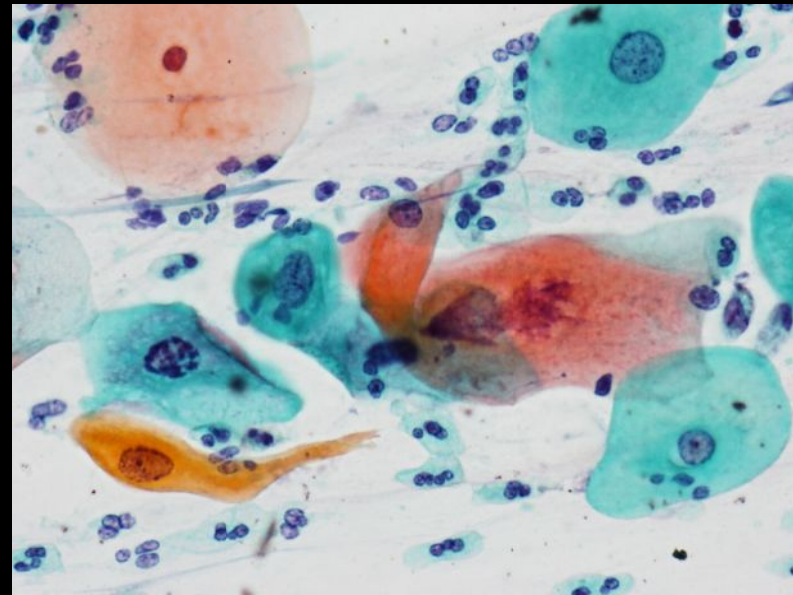
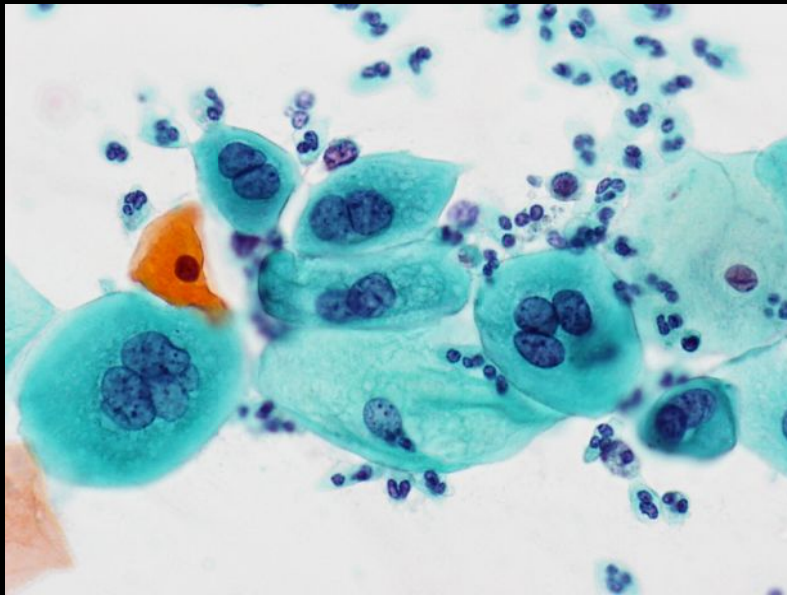
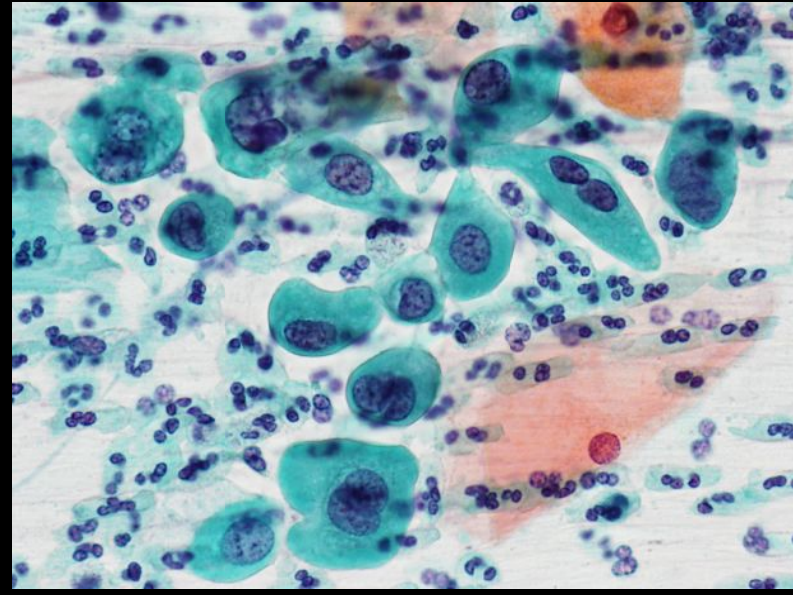
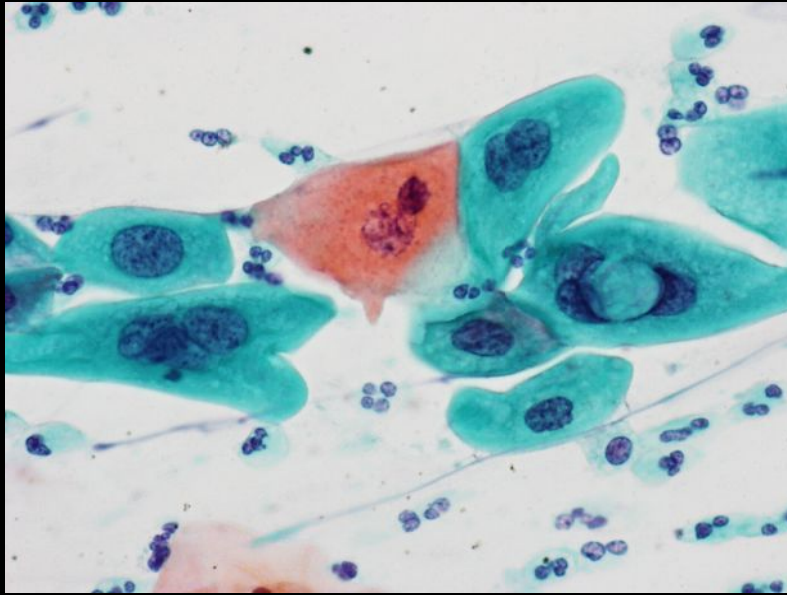
29歳・クラミジア感染細胞



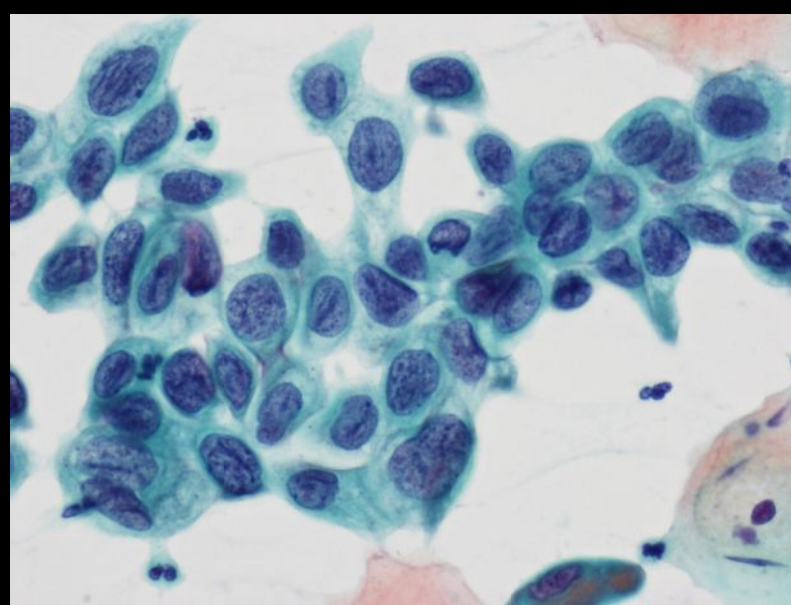
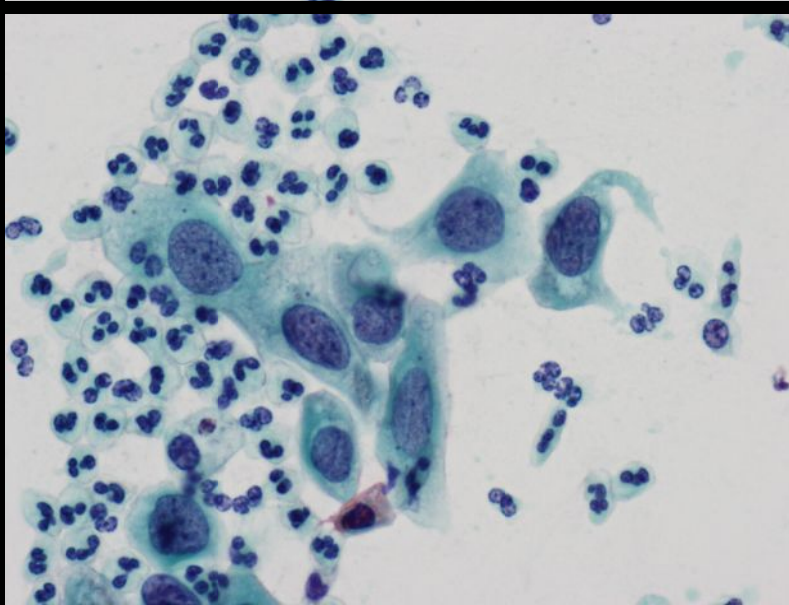
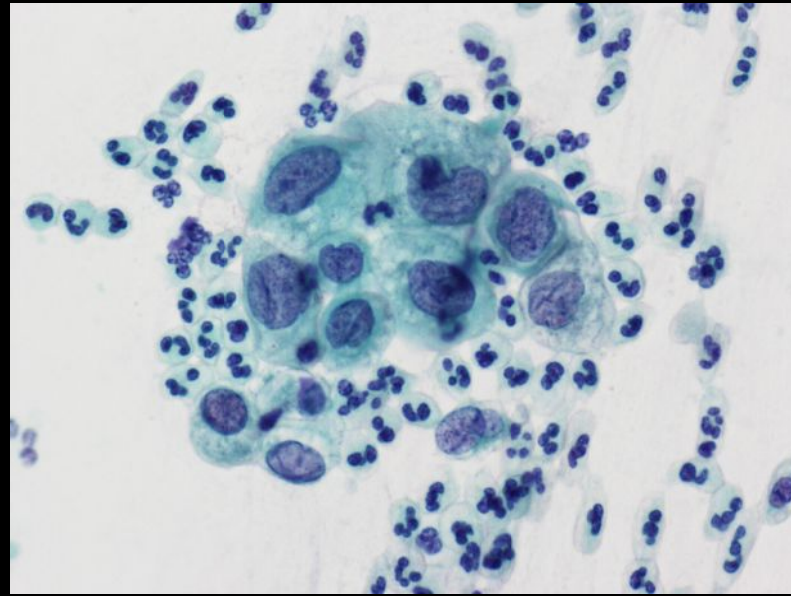
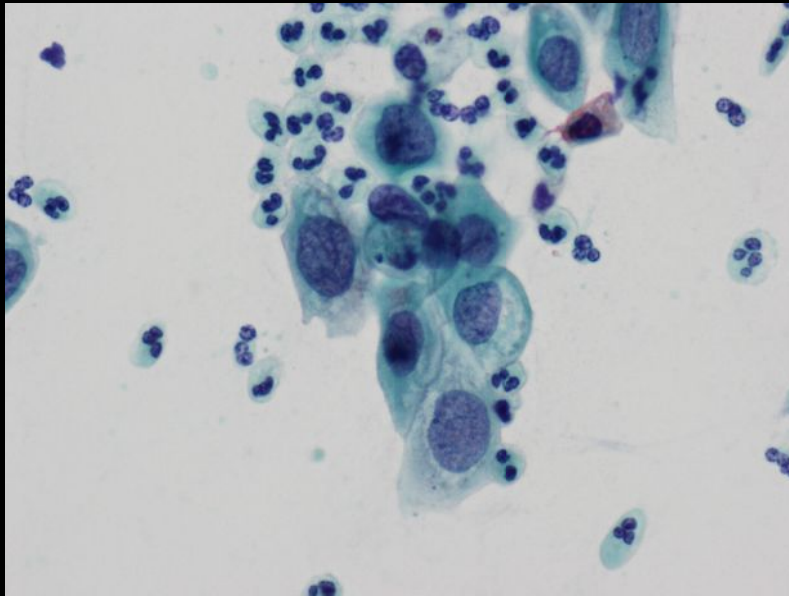
軽度異形性(class III a) の細胞像 (28歳: 腔部頸部)



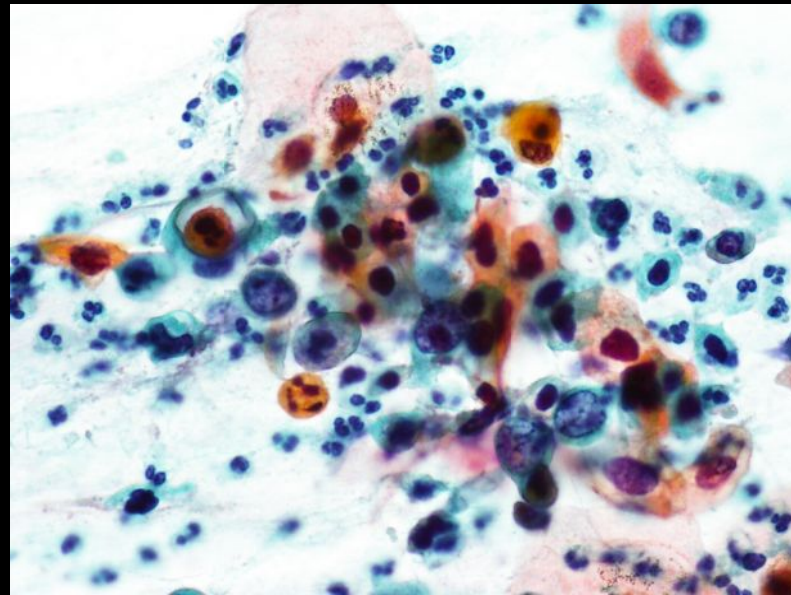
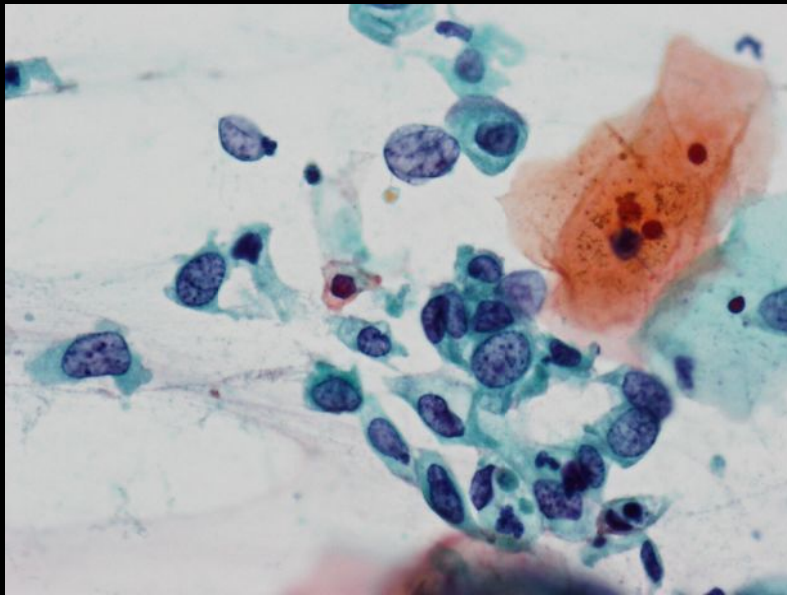
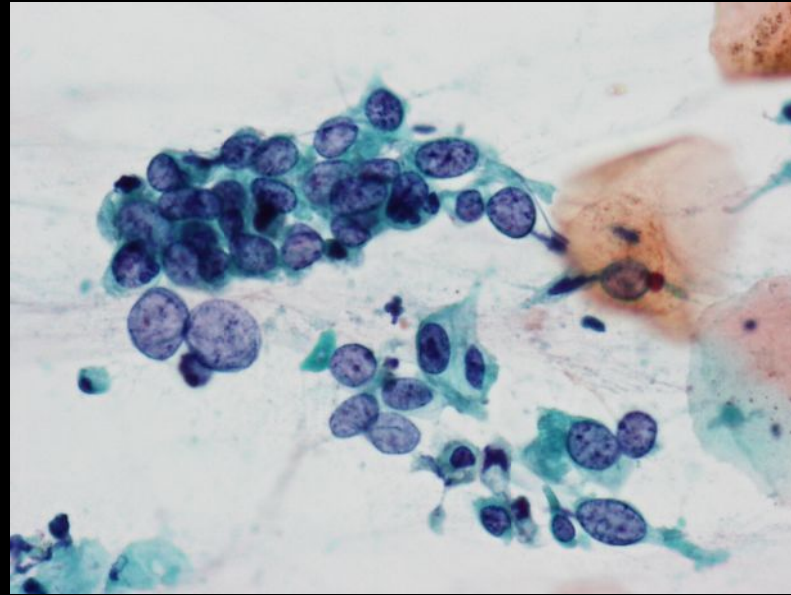
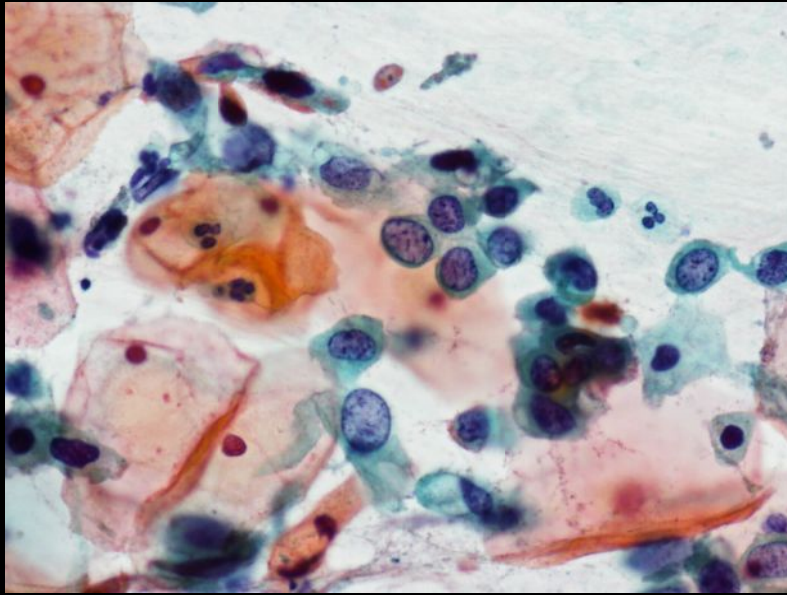
中等度異形性(class III)の細胞像 (34歳: 膣部頸部)



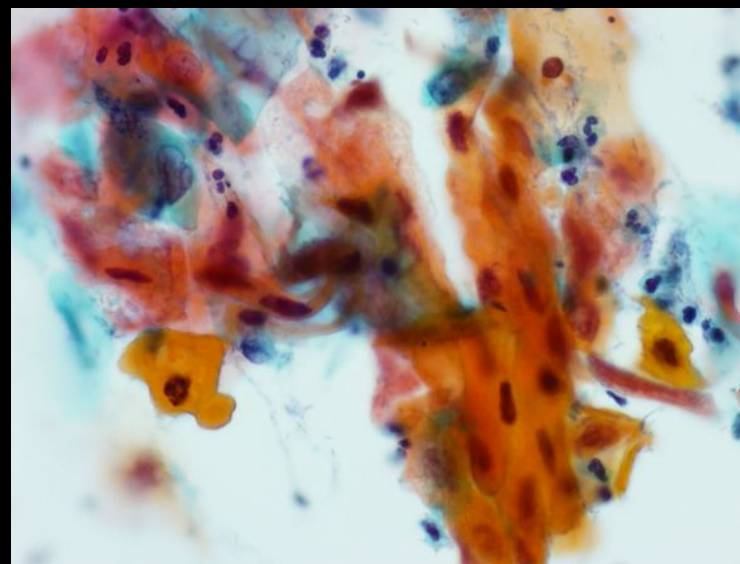
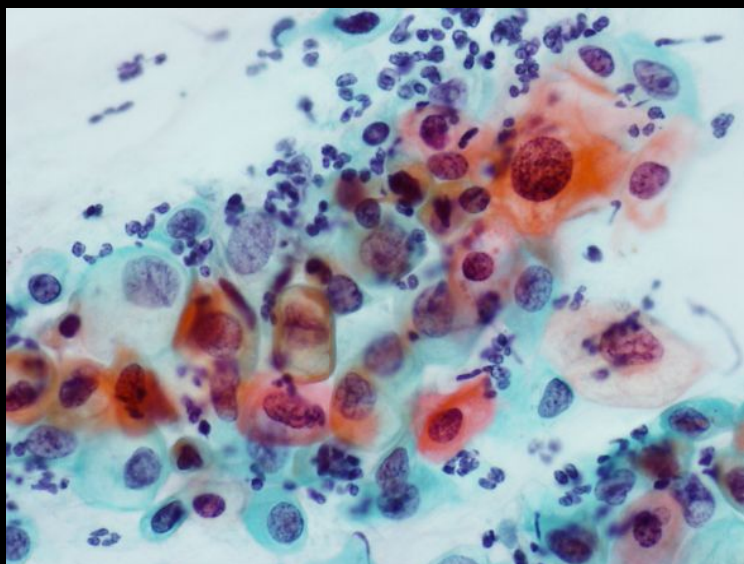
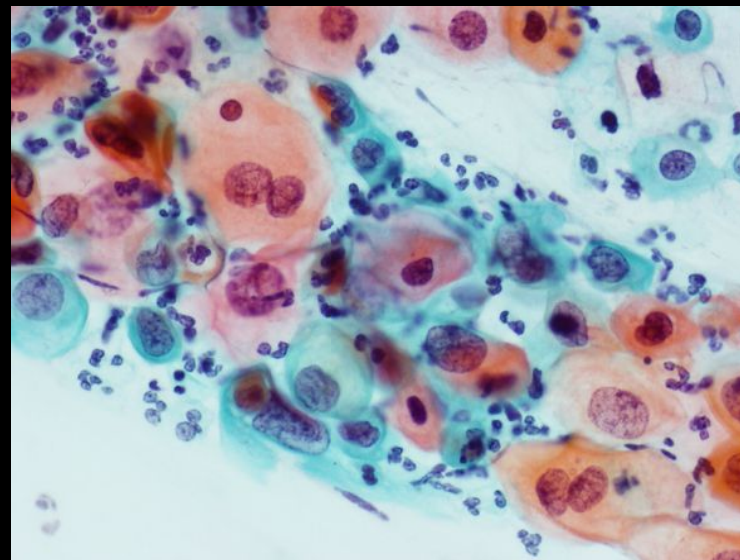
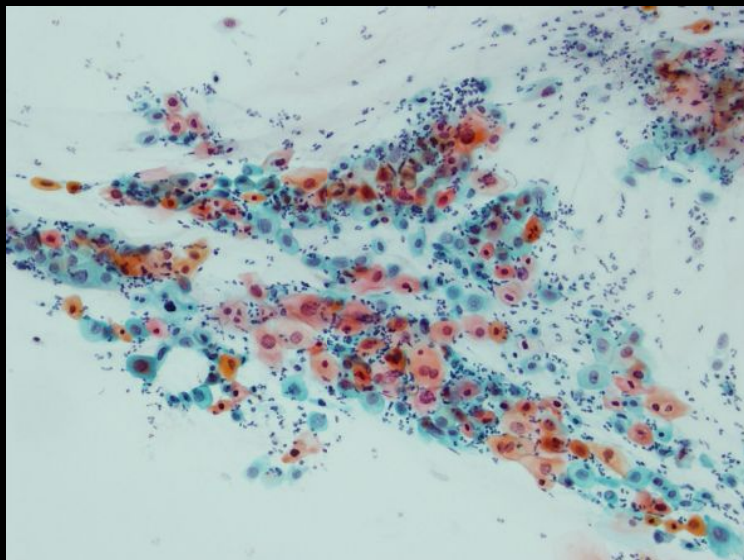
高度異形性(class IIIb)の細胞像 (33歳: 腔部頸部)



上皮内癌(classIV), 一部微小浸潤癌 の細胞像 (41歳: 腔部頸部)



子宮頸部癌（43歳：扁平上皮癌 class V）



子宮頸がん検診受診者減少の原因と問題点

旧厚生省の子宮頸癌検診の有効性評価に関する研究(1998年3月)

「30歳以上の女性を対象とした細胞診による

子宮頸癌検診の死亡率減少効果を示す **十分な証拠** がある」

受診率低下の原因

受診者の固定化と高齢化

デリケートな診察を伴うことによる **抵抗感**

検診に対する意識の低下 (**特に20～30代**)

(日本対がん協会資料より)

がん検診費用の一般財源化(1998年)と自治体の財政難

検診費用の個人負担分の増額

実施主体である市町村が積極的に広報活動や受診勧奨をしない

従来行ってきた未受診者への勧奨を中止

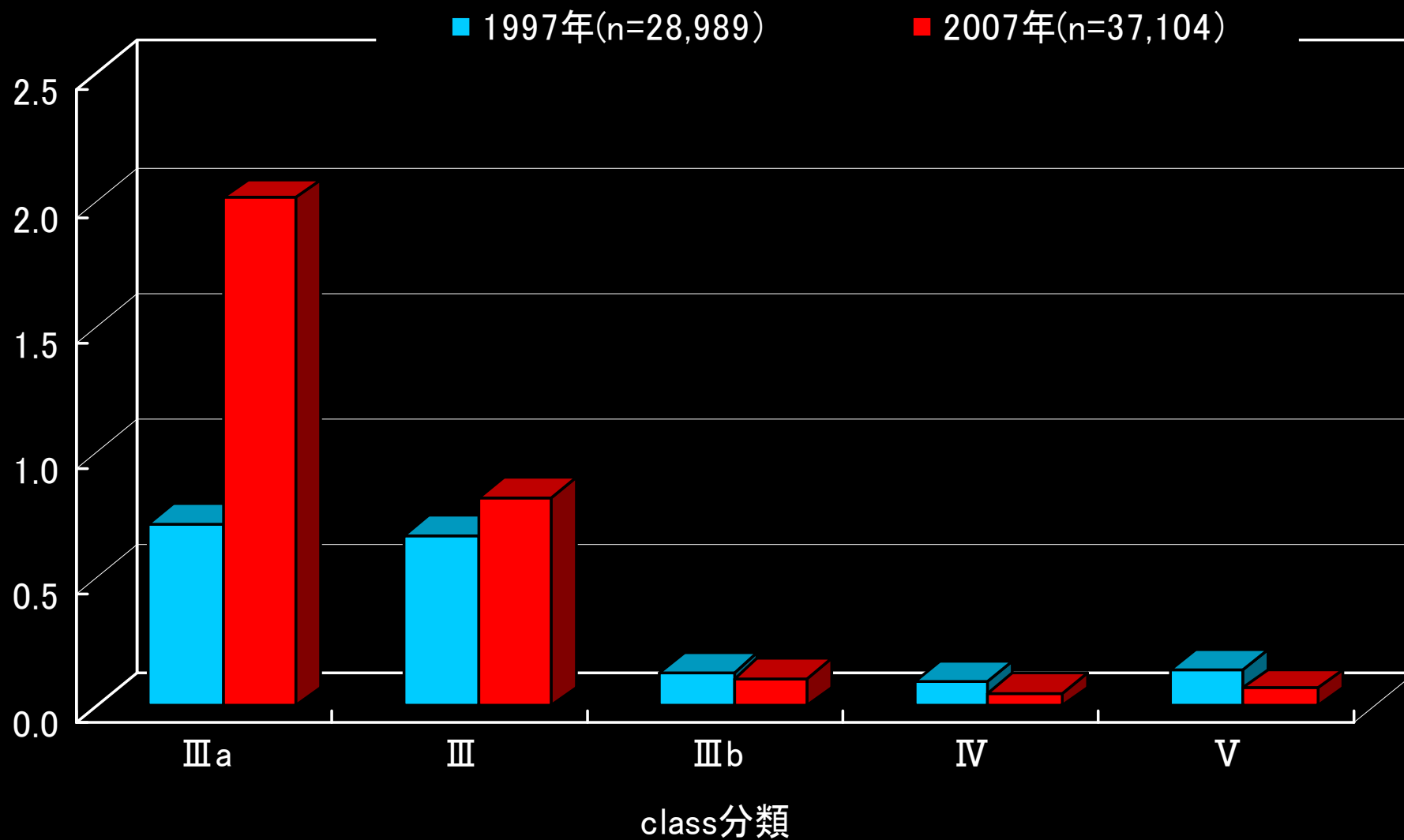
介護保険事業拡大により保健師不足が加速、がん検診推進の弱体化

行政指導型から自己責任型検診への転換が出来ていない

仮に受診率が上がった際、診断する細胞診断専門医、細胞検査士が少ない

1997年と2007年の全年齢層における検出頻度：classⅢa～Ⅴ

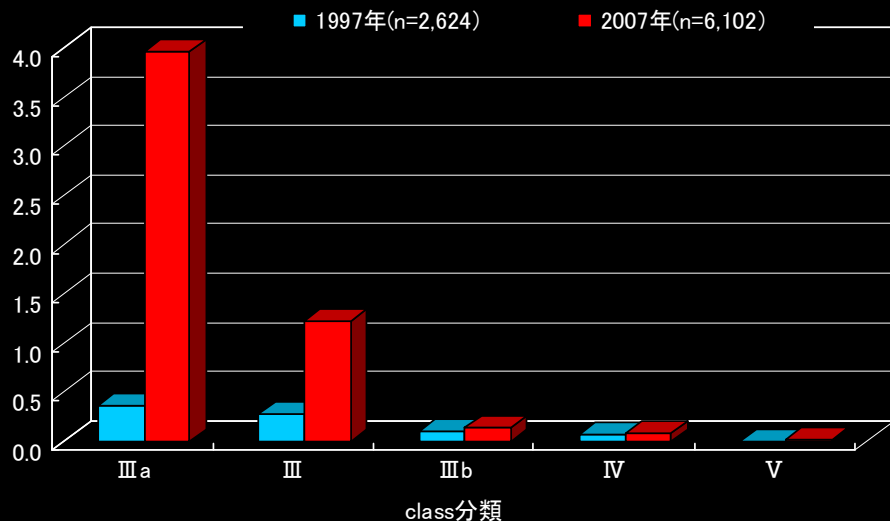
(広島市医師会臨床検査センターデータより)



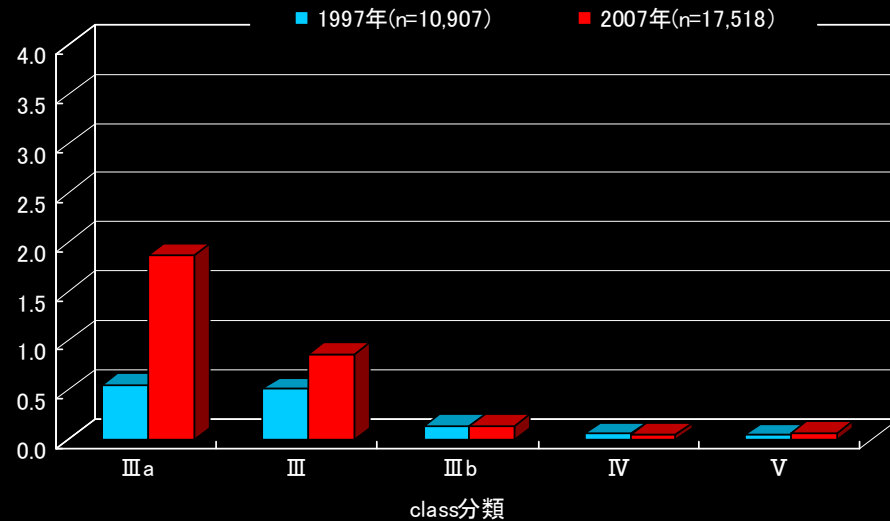
1997年と2007年の年齢層別検出頻度比較

(広島市医師会臨床検査センターデータより)

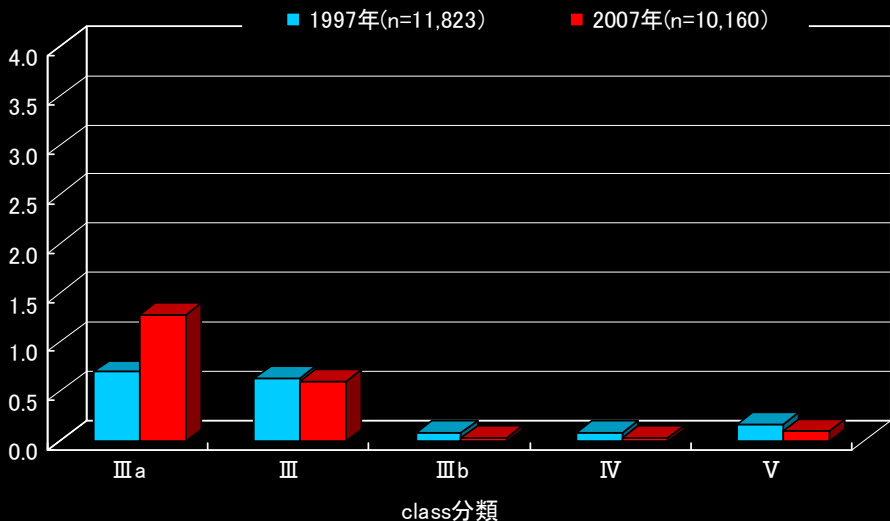
～30歳における検出頻度(%)



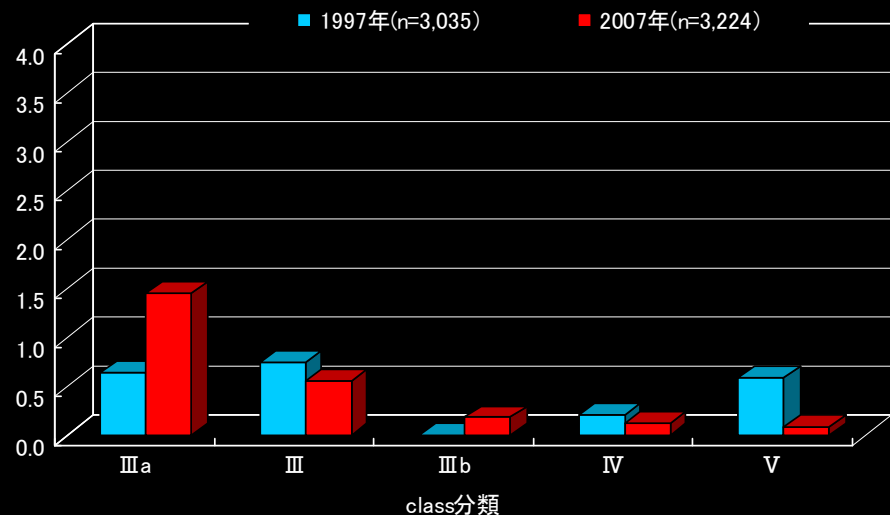
31～45歳における検出頻度(%)



46～60歳における検出頻度(%)



61歳以上における検出頻度(%)

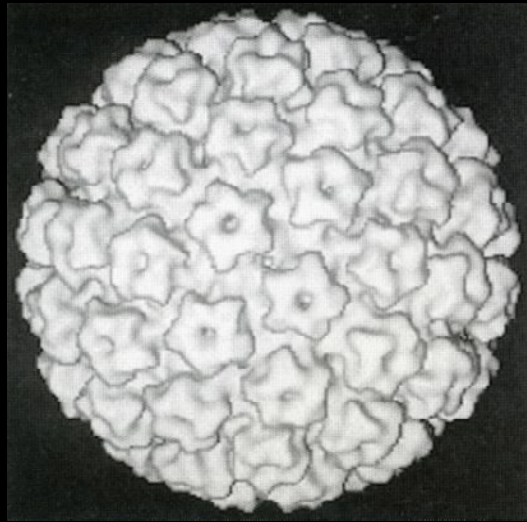


若年者の異形性・頸癌はなぜ増加しているか？

- 歴史的背景も含めた文献的考察 -

- ・ 古くより性との関連が強いことが疑われ“**ビーナス病**”の一つと考えられていた
- ・ 修道女には極端に子宮頸癌が少ない → 原因としてセックスによる事が示唆
- ・ 1983年:HPV16型, 1984年:HPV18型が相次いで子宮頸癌組織より分離される
- ・ HPVはクラミジア, 淋病, ヘルペス, 等と同じく、**性行為感染症(STI)**である
- ・ 初交年齢の低下と複数のパートナーとの性行為により感染の機会が増加
- ・ **我が国ではがん検診に対する抵抗感と意識の低下が見られる**
- ・ 低年齢でHPVに感染する機会が増えた結果、若年者の異形成, 頸癌が増加
- ・ 教育の問題
 - アメリカ → 高校の教科書に「子宮頸癌の原因はHPVである」と明記
 - 日本 → 性や生殖器に関わることを極端にタブー視する傾向がある

ヒトパピローマウイルス (HPV) とは



白澤 浩: HPVの生物学. 臨床検査
51:805-809,2007より引用

直径52~55nmの正20面体粒子
小型の環状二本鎖DNAウイルス
遺伝子情報(ゲノム)は以下の群で構成されている

: 初期遺伝子群 (E1, E2, E4, E5, E6, E7)

: 後期遺伝子群 (L1, L2)

エンベロープをもたない

72個のユニット(カプソマー)より構成

HPVには大きく α , β , γ の属に分類される
型により感染対象となる臓器・組織が異なる
子宮頸癌は α 属によって引き起こされる

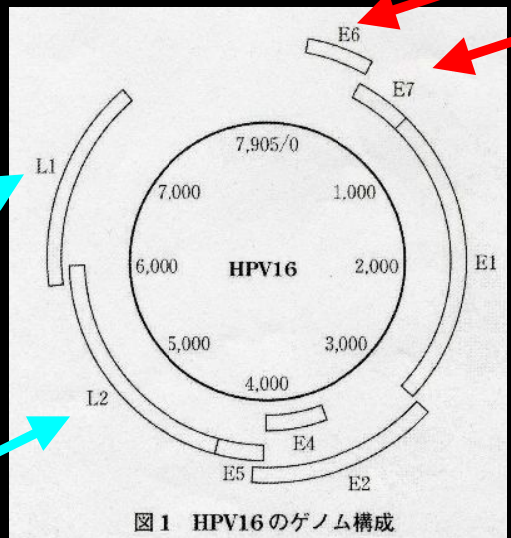


図1 HPV16のゲノム構成

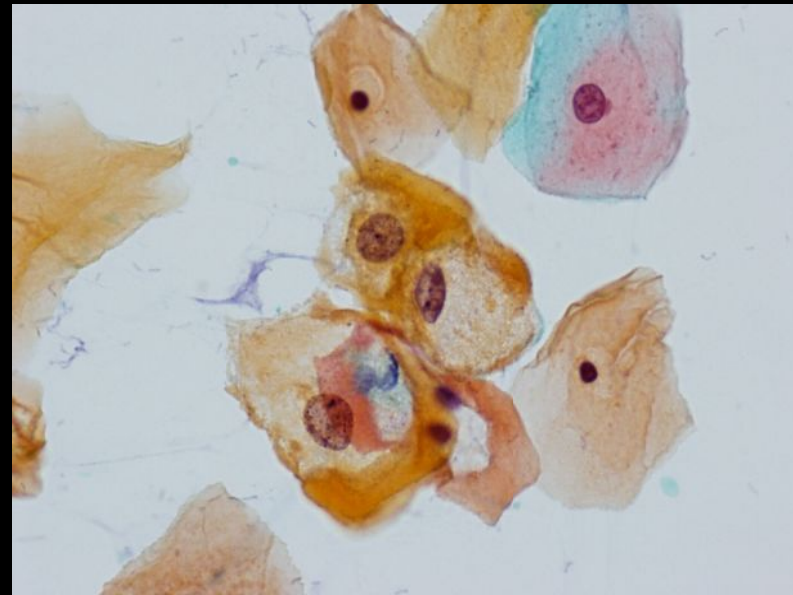
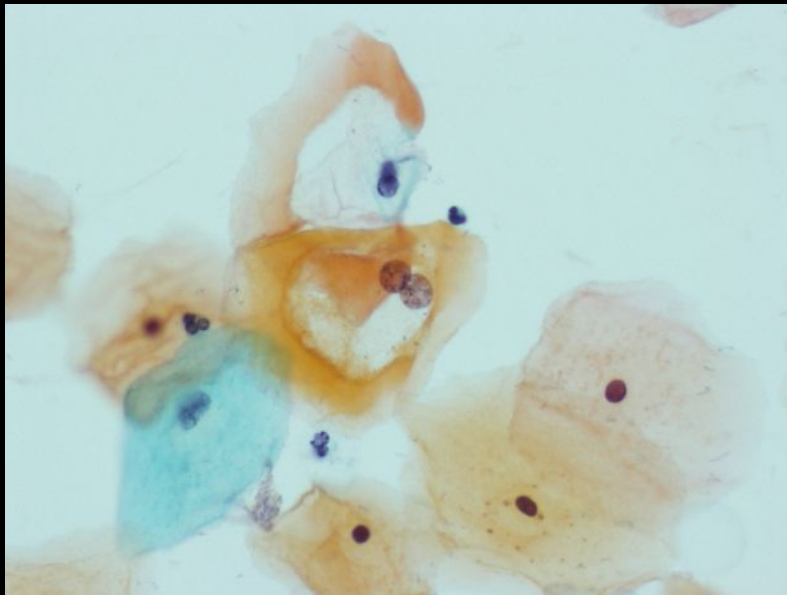
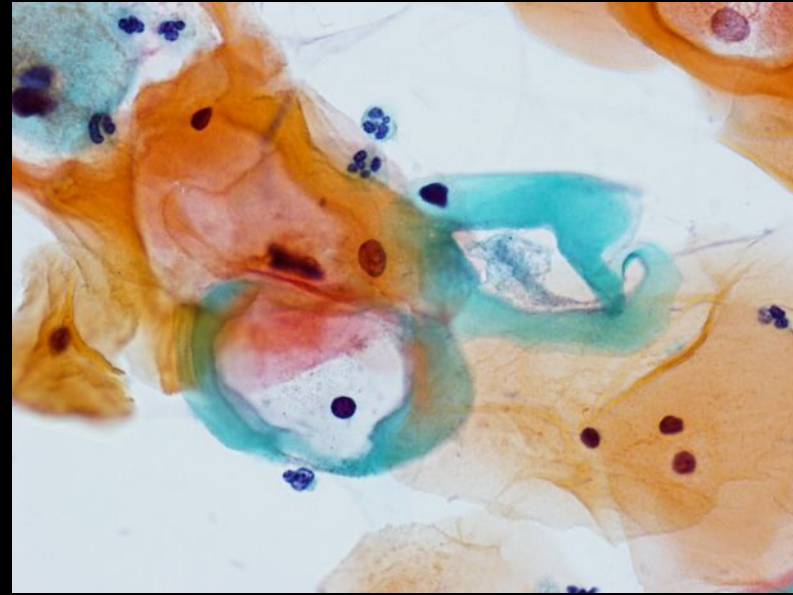
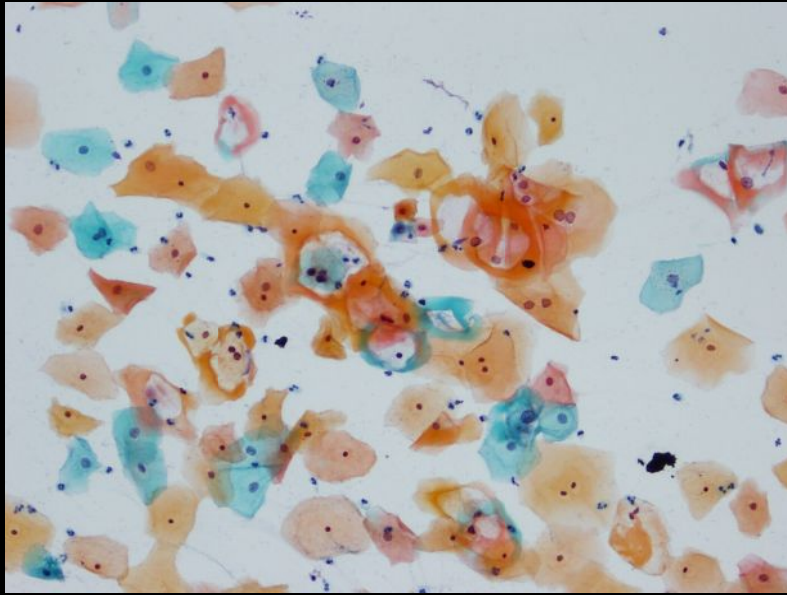
上皮のみで増殖し、病変の広がりはない
他のウイルスのように血中, リンパ中に入らない
免疫系に認識されにくい

肉眼的に認識できないほど小さな病変を形成
かなり長期にわたり持続的に感染する

松本 光司: ヒトパピローマウイルスと子宮頸癌.

日本臨床65:2113-2124,2007より引用

HPV感染の細胞像 (31歳・腔部頸部)



HPVによる発癌の機序

性交渉により多くの人々がHPVに感染(多くは10代, 20代または30代)
ほとんど(約90%)は自然消退し、10%近くが持続感染を起こす
高リスクHPV(16, 18, 31, 33, 52, 58型など)の持続感染で異形性に進展
軽度異形性の多くは高度異形性や子宮頸癌に進展せず自然治癒
一部は10年以上の期間をかけて浸潤癌へ進行する

ウイルス癌蛋白(E6・E7)における癌化への関与

E6 → 癌抑制遺伝子の不活化 …… p53遺伝子

E7 → 細胞の不死化 …… Rbファミリーの蛋白質

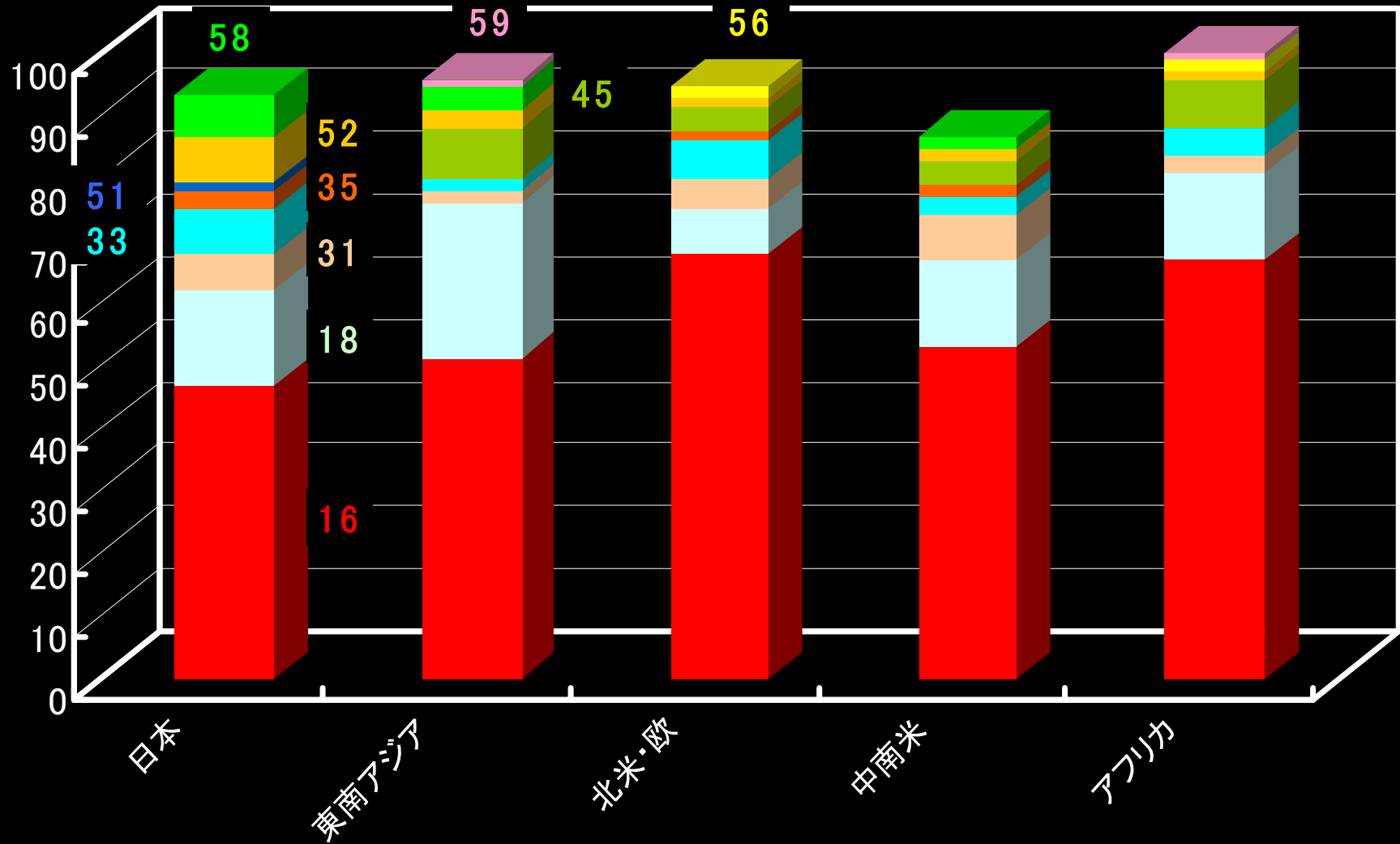
テロメラーゼの活性化

子宮頸癌の危険因子：喫煙, クラミジア感染, ピル, HLAタイプ, 等

環境因子：喫煙 → 病変の**存続**に関与

遺伝的素因：HLAタイプ → 病変の**進展**に関与

地域別に見た高リスク型HPV検出頻度



松本 光司: ヒトパピローマウイルスと子宮頸癌. 日本臨床 65:2113-2124, 2007より改変

広島市医師会臨床検査センター 検査科・科長 渡辺昌三

HPVワクチンについて

予防的ワクチン → HPV粒子を中和して感染を予防

ウイルスの外郭蛋白(L1/L2蛋白)に対するワクチン

現在開発中のワクチン

16/18型に対する2価ワクチン (GSK社:Cervarix)

16/18型に6/11型を加えた4価ワクチン (Merk社:GARDASIL)

治療的ワクチン → ウイルスに既に感染している細胞を攻撃

発癌性に機能する蛋白(E6/E7蛋白)に対するワクチン

現在のところ臨床的な有効性は示されていない

井上 正樹:HPVワクチン開発の現状. 臨床検査 51:867-873, 2007より引用

まとめ（私見による） 子宮頸がん検診の方向性は？

従来からの細胞診によるスクリーニング
特異性は高いものの**検出感度がやや低い**

新しい方法による細胞診（例えばLBC:Liquid Based Cytology）
同一検体にてHPV-DNA検査にも用いることが可能
細胞像が従来法と**少し異なる**
コストが高い（設備，採取器具，保存容器，保存液，等）

ヒトパピローマウイルスDNA(HPV-DNA)検査の導入
ハイブリッドキャプチャー法 高リスク 13type の検出
PCR法 型別のHPV type の検出
in situ ハイブリダイゼーション法 組織・細胞内のHPVの証明
2008年2月現在HPV-DNAテストは**保険未収載**

細胞診とHPV-DNA検査の**組み合わせにより検出率の向上が期待できる**

検診受診率向上のためのアプローチが必要

発表の機会を与えていただき

有難うございました。

今後ともよろしくお願い致します。

広島市医師会臨床検査センター

検査科・科長 渡辺昌三