

子宮頸がん検診と細胞診検査

當銘良也

つくば国際大学医療保健学部臨床検査科

【要 旨】 土浦市のがんによって死亡する標準化死亡比は多くのがんで全国平均より高く、特に子宮がんでは際立って高い。子宮がんの多くは子宮頸がん日本人女性の約10,000人が毎年罹患し約3,000名がこの疾患で死亡している。子宮頸がんのほとんどは HPV 感染によって発症する。これまでの子宮頸がん予防は二次予防である細胞診検査を中心に行われてきたが、HPV 感染を予防する子宮頸がんワクチンの開発により、二次予防に加えて一次予防も可能となってきた。しかしながら、日本では副反応による対応として、厚生労働省が子宮頸がんワクチンの積極的な接種勧奨の差し控えを発表した。ワクチンを接種していない世代での子宮頸部がんの増加が予測されており、二次予防としての子宮頸がん検診の重要性はますます高まっている。

キーワード：子宮がん検診, HPV, 細胞診検査

序 論

全国の死因別死亡数の1位はがんであり2位の心疾患を大きく引き離している。平成24年度の土浦市の死因別死亡数1位はがんで人口10万人当たりの死亡数は297.8で茨城県の285.5と全国の286.4を上回っている。部位別がん死亡数は肺がん、大腸がん、胃がんの順となっている。多くのがんで標準化死亡比が全国平均より高く、特に子宮がんは1.47と際立って高い(土浦市2015)。子宮がんの多くは子宮頸がん日本人女性の約10,000人が毎年罹患し約3,000名がこの疾患で死亡している。

1983年に子宮頸がん組織から Human papillomavirus (HPV) がクローニングされ、ほぼすべての子宮頸がんの進行に HPV 感染が関わっていることが判ってきた(zur Hansen H. 1987)。これまでの子宮頸がん予防は二次予防である細胞診検査を中心に行われてきたが、HPV 感染を予防する子宮頸がんワクチンの開発により、二次予防に加えて一次予防も可能となってきた。

HPV

子宮頸がんのほとんどは Human papillomavirus (HPV) の持続感染が原因で発症する。HPV は直径50nmの小型 DNA ウィルスで、100種類以上のタイプが知られている。そのうち粘膜型 HPV は約40タイプあり性的接触により生殖器粘膜や外陰部皮膚に感染する。粘膜型 HPV のうち、子宮頸がんなどから検出される HPV

連絡責任者：當銘良也
〒300-0051 茨城県土浦市真鍋6-20-1
つくば国際大学医療保健学部臨床検査科
TEL: 029-826-6000
FAX: 029-826-6937
E-mail: tome@tius.ac.jp

をハイリスク HPV と呼び、尖圭コンジローマなどの良性腫瘍から検出される HPV をローリスク HPV と呼ぶ (Muñoz N, 2003)。ハイリスク HPV は約13種あるいは15種あるが子宮頸がんの約70%は16型と18型が原因で発症する (Bosch FX, et al. 2003)。

ローリスク HPV は6型と11型が代表的で尖圭コンジローマの約95%以上を占める。

ハイリスク HPV が持続感染すると HPV の E6, E7 遺伝子によって感染細胞の分裂が促進される。さらに増殖感染が持続するとウイルスゲノムが細胞ゲノムに挿入され、E6, E7 遺伝子によって作られた E6, E7 蛋白質が感染細胞の癌抑制蛋白を阻害し無秩序に細胞増殖が促進される (Duensing S, et al. 2004)。そこに喫煙などの発癌促進因子が加わってがん形質を獲得していく。大多数の HPV 感染は一過性で HPV 感染の70%が1年以内に消失し、約90%2年以内に消失する (Ho GY, et al. 1998, Moscicki AB, et al. 1998)。ハイリスク HPV の持続感染が12か月を超えるとがんのリスクが増加する (Ho GY, et al. 1995)。子宮頸がんではほぼ100%にハイリスク HPV が検出される。

HPV ワクチン

発がんの原因である HPV の感染予防目的に子宮頸がんワクチンが2006年に開発された。

HPV ワクチンはウイルス表面の殻を構成するタンパク質である L1 カプシッドを遺伝子工学的に作製したもので遺伝子を持たないので感染性はない。現在 HPV ワクチンは2価ワクチンであるサーバリックス (HPV16/18) と4価であるガーダシル (HPV6/11/16/18) が承認され2007年から諸外国で導入された。

オーストラリアでは国家プロジェクトとして2007年からガーラシル (4価 HPV ワクチン) の集団接種を実施した。その結果21歳以下の女性での尖圭コンジローマが2011年にはほぼ根絶されている。さらに接種後4年目の2010年で

18歳未満の女性において子宮頸部上皮内腫瘍 cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2,3 の発生率の著明な低下が確認された (Donovan B, et al. 2011)。米国コネチカット州でも21~24歳の CIN2,3患者が約20%減少している (Niccolai LM, et al. 2013)。

本邦では子宮頸がんワクチンは2010年に承認され、任意接種期間を経て2013年4月から小学校6年生から高校1年生を対象に子宮頸がんワクチンの定期接種が開始された。その後に発生したワクチンの副反応がメディアで過熱報道され、発生率は0.01%で他のワクチンと比較しても決して高くはなかったが、2013年6月厚生労働省は子宮頸がんワクチンの積極的な接種勧奨の差し控えを発表した。現在の接種率は全国的に激減していると言われていて札幌市では68.4~74.0%であった接種率が2014年は0.6%となっている (Hanley SJ, et al. 2015)。子宮頸がんワクチンは120国以上で使用されているが日本だけが積極的な勧奨をしていない唯一の国になっている。WHO は安全宣言および接種推奨を行っているが、本邦での積極的な接種勧奨の再開の目途はたっていない。

細胞診検査

細胞診検査は癌細胞を顕微鏡で見つける検査法である。Papanicolaou が1928年に子宮がん患者の膣分泌物で癌細胞を発見し報告したが、13年後の1941年米国婦人科学会での Papanicolaou による報告までは評価されなかった。それ以降は細胞診検査の有用性が評価され急速に世界中に広まっていった。初期のころは剥離細胞診と呼ばれ膣分泌物、喀痰、尿などに出現する剥離細胞が対象となっていた。その後、子宮頸部や気管支などの病変部の擦過する擦過細胞診、さらに乳房や甲状腺、肝臓などの病変部を穿刺する穿刺細胞診が行われるようになった。現在では細胞診検査はがん診療の中で欠かすことの出来ない検査法の一つとなっている。

細胞診検査は切り取った組織を検査する組織診検査より侵襲性が低い検査で繰り返し検査ができる利点がある。子宮頸がんは比較的ゆっくり前癌病変から癌に進行すること、材料が比較的簡単に採取できることから細胞診検査は子宮頸がんを中心に発達し、癌の早期発見という観点からも大きく貢献してきた。

HPVの持続感染で一部の子宮頸部扁平上皮細胞が軽度異形成細胞（図1）に変化する。正常細胞と比較して核が軽度腫大して核クロマチンが増量して核が濃く見える。核周囲の細胞質が白く抜けて見える。これはコイロサイトーシスと呼ばれ典型的なHPV感染細胞の像で、前癌病変である軽度異形成に含まれる。HPVの持続感染が続くと核はさらに大きくなり、核クロマチンは増量、細胞質は狭小化して相対的に核細胞質比（N/C比）が大きくなり、中等度異形成（図2）、高度異形成を経てやがて癌細胞に変化する。癌細胞が上皮内に留まっている状態を上皮内癌（図3）と呼ぶ。上皮内癌のうち子宮頸部の円錐切除を行うことにより100%に近い生存率が期待できるばかりか妊孕性が温存できる。

上皮内癌が放置あるいは見落とされると癌細胞が上皮の下にある基底膜を破り間質へ浸潤すると浸潤癌と呼ばれる。浸潤癌の細胞像は細胞

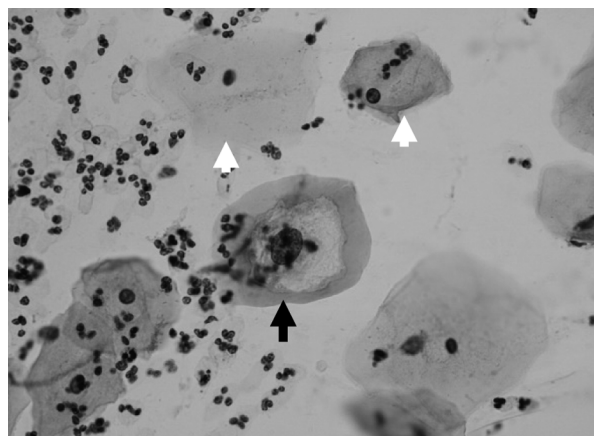


図1. 軽度異形成細胞（矢印黒）：周辺にみられる正常扁平上皮細胞（矢印白）より核が腫大して、核クロマチンが増量している。また細胞質は白く抜け、この所見はコイロサイトーシスと呼ばれる典型的なHPV感染細胞である。

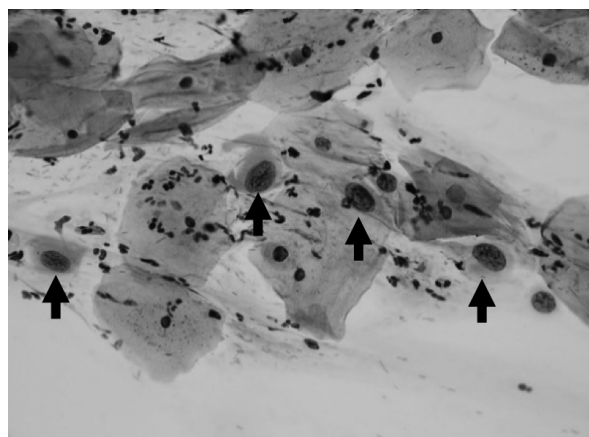


図2. 中等度異形成細胞（矢印黒）：周りの正常扁平上皮細胞に比べて明らかに核が腫大し、核細胞質比（N/C比）は50%程度と高く、核クロマチンが増量している。

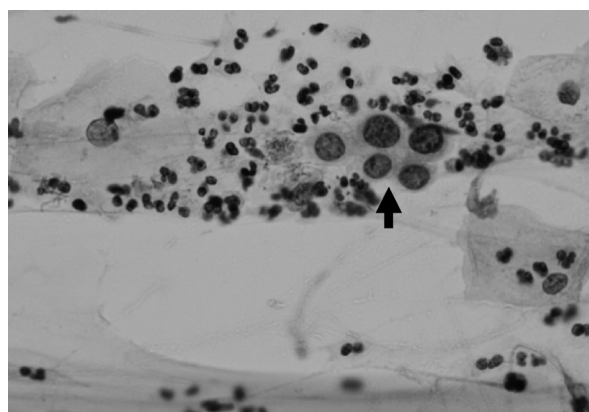


図3. 上皮内癌細胞：正常細胞に混じってN/Cが80%程度に高く、核クロマチンの増量した異型細胞が5個みられる（矢印黒）。これは上皮内癌と呼ばれる早期の癌細胞である。

の色、形、核形、核クロマチンが多彩な細胞像を呈し、さらに癌細胞が死んだ壊死物質などがみられることが特徴である（図4）。浸潤癌になると子宮を摘出しなくてはならぬばかりか生存率も低くなる。

日本の子宮頸がんの年齢調整発生率および死亡率はアジア諸国の中では低く欧米先進国とほぼ同じ水準である（Parkin DM, et al. 2005）。その主な理由は二次予防としての子宮頸がん検診が1950年後半から行われ、さらに1982年には「老人保健法」が制定され細胞診検査を中心とした子宮がん検診が積極的に行われたためである。

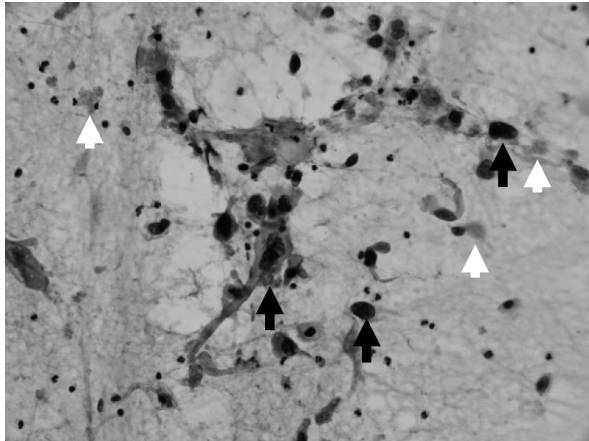


図4．浸潤癌細胞（扁平上皮癌細胞：矢印黒）：正常細胞と比べると奇異な形状をした細長い細胞や、濃縮した核を有するN/C比の高い異型細胞がみられる。また色もオレンジ色、緑色と多彩である。このような多彩な細胞像と壊死物質の出現（矢印白）が浸潤性扁平上皮癌の特徴である。

HPV 併用検診

細胞診検査は多くのがんの検査として有用で特に子宮頸がんの検査法として有用である。

しかしながら、子宮頸がん検診での細胞診検査単独での発見感度は44～86%とされ、陰性の中には偽陰性が含まれているのが現状である。そこで近年 HPV の DNA 検査である HVP 検査を細胞診検査と同時に行うと診断率が向上するとの多くの海外の報告がある（Sherman ME, et al. 2003, Khan MJ, et al. 2005）。

島根県では2007年から細胞診/HPV 併用検診を開始した結果、前癌病変の検出感度が2.2倍になり、若年層の検診率が1.5倍に上昇し、検診助成費用が約30%削減された。さらに早期がんの発見率が高くなったため進行癌が減少している（小沢他 2014）。

本邦での子宮がん検診率は徐々に上昇傾向はあるものの2013年は32.7%（国立がん研究センター）で欧米の70～80%に比べると低く問題となっている。土浦市での子宮がん検診は26.7%と全国平均よりさらに低くなっている。細胞診と HPV 検査併用検診が検診率の上昇と進行がんの減少に寄与することが期待されているが併用検診を実施している自治体は8.7%に留まって

いる。その理由はコストがかかることと同時に厚生労働省の指針に含まれていないことが大きな理由となっている（子宮頸がん征圧をめざす専門家会議, 2016）。

最後に

子宮頸がんのほぼ100%が HPV 感染で発症する。一次予防として期待されていたワクチン接種は副反応の問題で2013年6月厚生労働省が子宮頸がんワクチンの積極的な接種勧奨の差し控えを発表した。3年経過した現在でも積極的な接種勧奨再開の目途が立っていない。ワクチンを接種していない世代での子宮頸がんの増加が予測されており、二次予防としての子宮頸がん検診の重要性はますます高まっている。特に土浦市においては子宮がん検診のみならず多くのがん検診受診率は全国平均より低く、がんを含めた医療全体の一人当たりの医療費も茨城県より高くなっている。今後がん検診の受診率が上昇し早期発見が増え、その結果としてがんによる死亡者数の減少と医療費の抑制につながることを期待する。

注釈：がんと癌の違いについて

悪性腫瘍は癌腫と肉腫に区分される。癌腫は上皮から発生する悪性腫瘍で、肉腫は非上皮から発生する悪性腫瘍である。ただし、白血病やリンパ腫、脳腫瘍のように癌腫や肉腫とも呼ばれない腫瘍も存在する。癌腫は癌と省略される場合が多いが、肉腫は省略しない。

がんと表記した場合は悪性腫瘍のすべてを含み、悪性新生物と悪性腫瘍と同義である。白血病は血液の悪性腫瘍なので血液のがんということもあるが、上皮性由来ではないので血液の癌とは言わない。

肺、胃、子宮などの臓器は上皮と非上皮を含み、これらの臓器から頻度は少ないが非上皮性

の悪性腫瘍が発生する。そのことから臓器のがんを指す場合は肺癌、胃癌、子宮癌ではなく、悪性腫瘍全般を意味する肺がん、胃がん、子宮がんが使われている。つまり肺がん、胃がん、子宮がんにはそれぞれの癌腫と肉腫が含まれる可能性がある。これに対し病理診断の場合は治療の違いから明確に癌腫と肉腫の鑑別する必要があるので、扁平上皮癌、腺癌、線維肉腫、血管肉腫、平滑筋肉腫などと診断する。また癌は上皮から発生し上皮の下にある基底膜を破り非上皮の部分である間質に浸潤する。上皮内に留まる癌は上皮内がんではなく上皮内癌であり、さらに進行し基底膜を破って間質に浸潤した癌も浸潤がんではなく浸潤癌である。

これらのがんと癌の使い分けに明確な決まりがあるわけでないが、本論文では上述の通りとした。英語表記の場合にはがんは cancer、癌は carcinoma であり日本語より明確である。

参考文献

- Bosch FX, Sanjose S. (2003) Human papillomavirus and cervical cancer burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 31:3-13
- Donovan B, Franklin N, Guy R, Grulich AE, Regan DG, Ali H, Wand H, Fairley CK. (2011) Quadrivalent human papillomavirus and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* 11:39-44
- Duensing S, Münger K. (2004) See comment in PubMed Commons below Mechanisms of genomic instability in human cancer: insights from studies with human papillomavirus oncoproteins. *Int J Cancer* 109:157-162
- Hanley SJ, Yoshioka E, Ito Y, Kishi E. (2015) HPV vaccination crisis in Japan. *Lancet* 385:2571
- Ho GY, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P, Basu J, Tachezy R, Lewis R, Romney S. (1995) Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. See comment in PubMed Commons below *J Natl Cancer Inst* 87:1365-1371 See comment in PubMed Commons below
- Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. (1998) Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 338:423-428
- Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, Rush BB, Glass AG, Schiffman M. (2005) The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 97:1072-1079.
- Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, Jay N, Darragh TM, Brescia R, Kanowitz S, Miller SB, Stone J, Hanson E, Palefsky J. (1998) The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. See comment in PubMed Commons below *J Pediatr* 32:277-284
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R. (2003) Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ; Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 348:518-527
- Niccolai LM, Julian PJ, Meek JI, McBride V, Hadler JL, Sosa LE. (2013) Declining rates of highgrade cervical lesions in young women in Connecticut, 2008-2011. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 22:1446-1450
- Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, Wacholder S, Castle PE, Glass AG, Mielzynska-Lohnas I, Rush BB, Schiffman M. (2003) Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst* 95:46-52
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. (2005) Global

- cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005
55:74-108
- zur Hansen H(1987) . Papillomaviruses in human
cancer. Appl Pathol 5:19-24.
- 小沢信義、岩成治（2014） 子宮頸部がん検診と
HPV 予防ワクチンのトピックス. 総合健
診 41:64-72.
- 国立がん研究センターがん対策情報センター
http://ganjoho.jp/reg_stat/index.html
- 子宮頸がん征圧をめざす専門家会議（2016）第
8回子宮頸がん検診受診状況及び子宮頸が
ん予防ワクチン公費助成接種状況について
のアンケート調査報告
- 土浦市（2015）第二次健康つちうら21

Proceeding (Extension course 5)

Cervical cancer screening and cytodiagnosis

Yoshiya Tome

Department of Medical Technology, Faculty of Health Science,
Tsukuba International University

Abstract

The standardized death rate of cancer in Tsuchiura-city is higher than the national average for almost all cancers, especially the death rate from uterine cancer is outstandingly high. Many of the uterine cancers are cervical cancer.

Every year about 10,000 women in Japan are diagnosed with cervical cancer, and there are approximately 3,000 deaths each year. Attendance rate for cervical cancer screening in Japan is very low compared with developed western countries.

Almost all cervical cancer is caused by human papillomavirus (HPV) infection. The cervical cancer prevention in the past has been performed mainly by the examination of cytodiagnosis that was the second prevention.

Development of the cervical cancer vaccine which prevents HPV infection enabled the primary prevention in addition to the second.

However, in June, 2013, in response to the side reaction, the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare announced the suspension of the proactive recommendations.

The increase in cervical cancer in the non-inoculate generation is predicted.

The examination for cytodiagnosis as the second prevention will be of much more importance in the future.

Key words: cytodiagnosis, HPV, cervical cancer vaccine