



# 子宮頸癌 あれこれ

---

癌拠点病院セミナー

2008. 12. 11

倉敷中央病院産婦人科

本田徹郎、内田崇史、

堀川直城、森本明美、前田綾子、宇佐美知香、  
川崎 薫、中堀 隆、高橋 晃、長谷川雅明



## はじめに

---

このたび、地域の癌拠点病院セミナーで、講演をさせていただきました本田です。

正直申しまして、私は産婦人科の3部門「腫瘍」「周産期」「不妊」のなかでは不妊を得意としておりまして、今回の講演を任されたのはちょっと恥ずかしいのですが、後輩の内田医師の協力を得て、なんとかまとめたところではあります。

この web は、医療関係者、患者さん、その他多くの方がご覧になると思います。私どもが調べた範囲での最新情報ですが、2008年11月現在の情報とお考えください。皆様のお役に立てれば幸いです。



## 国内の子宮癌検診は普及率は低い

---

国内　　およそ30～40%

欧米　　一般に80%

日本では子宮癌検診を受けない女性がいまだに多い(羞恥心から?)。

昔に比べると、初期で見つかるケースと、手遅れで見つかるケースに2極化している。

本日は、**癌検診の重要性と、癌検診の問題点**、の2点について、わかりやすく話します。



# 子宮頸癌あれこれ 本日の内容

---

まず 子宮頸癌のステージ

1 当院の子宮頸癌統計

癌検診の重要性

2 癌検診の落とし穴;腺癌

癌検診の問題点

3 妊娠中の子宮頸がん

癌検診の重要性

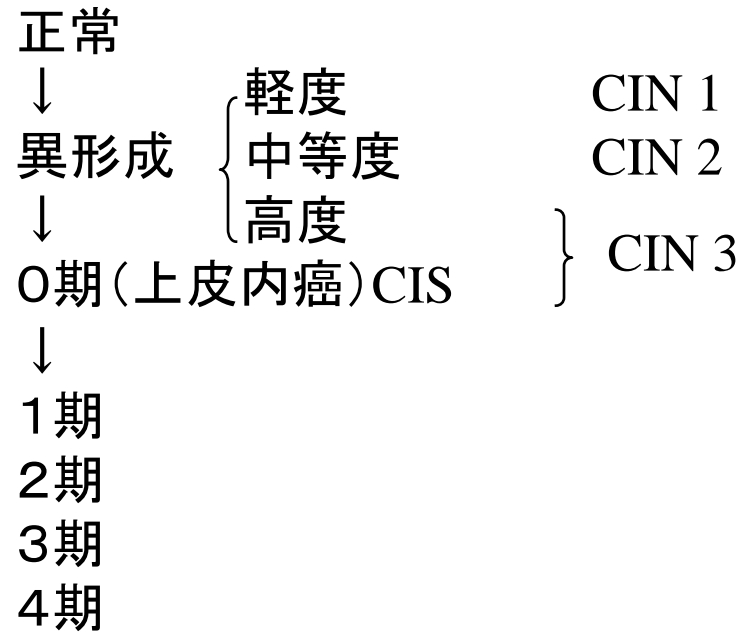
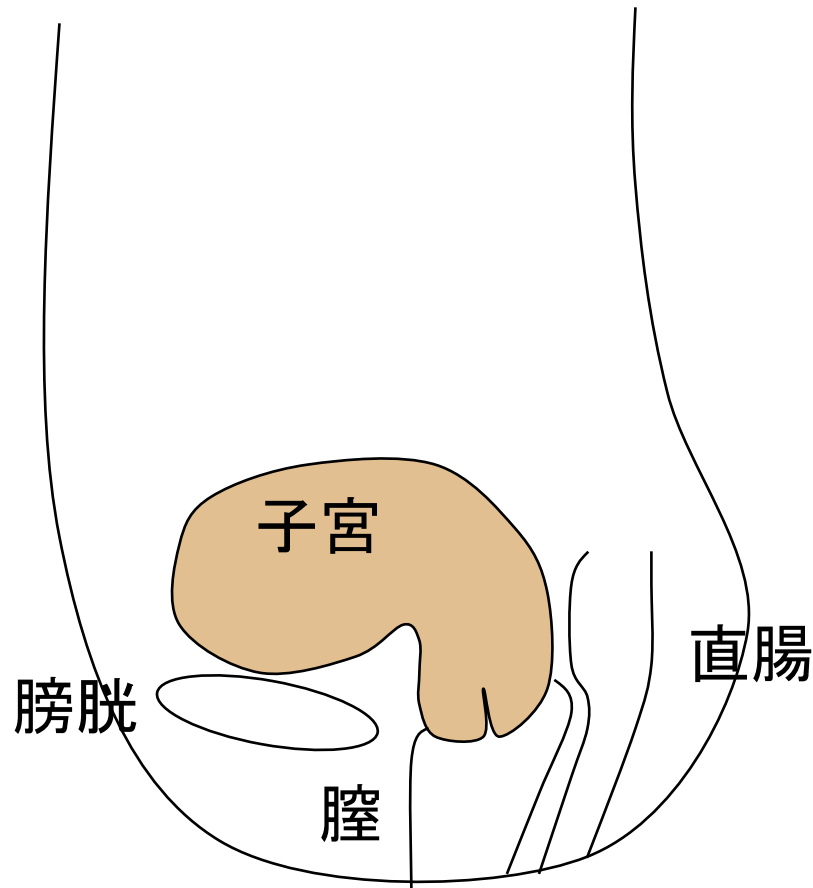
4 診断困難なAdenoma malignum

癌検診の問題点

5 HPVウイルスとワクチン

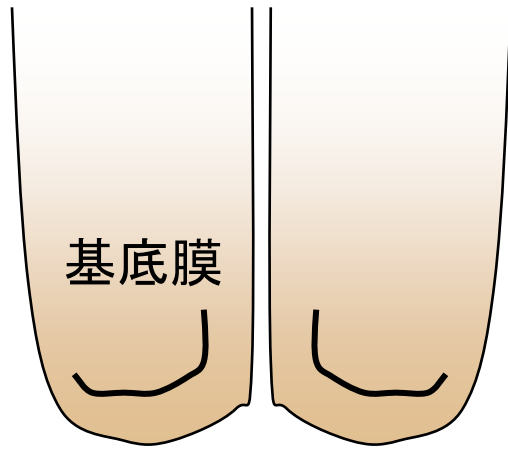
癌検診の今後

# 子宮頸癌の期別分類(扁平上皮癌の場合)

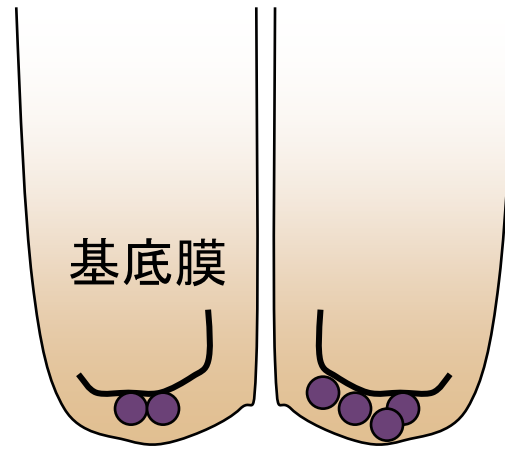


# 子宮頸癌の期別分類 0期まで (腺癌を除く)

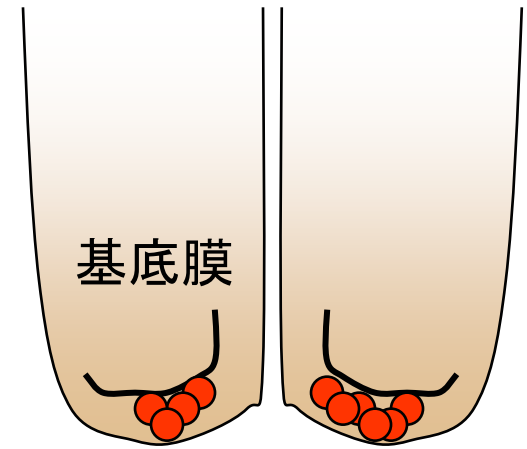
正常



異形成



0期(上皮内癌)

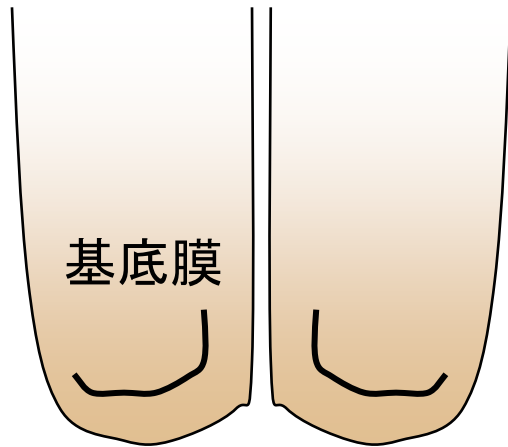


異形細胞

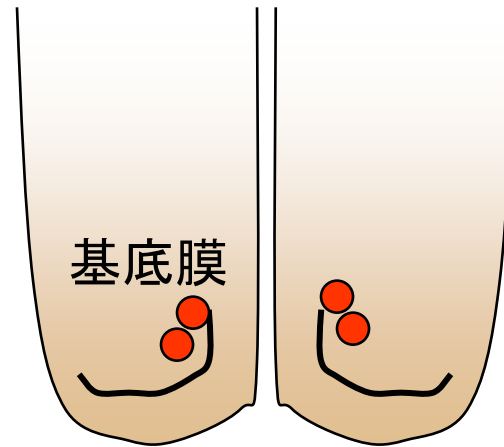
癌細胞

# 子宮頸癌の期別分類 0期まで (腺癌の場合)

正常

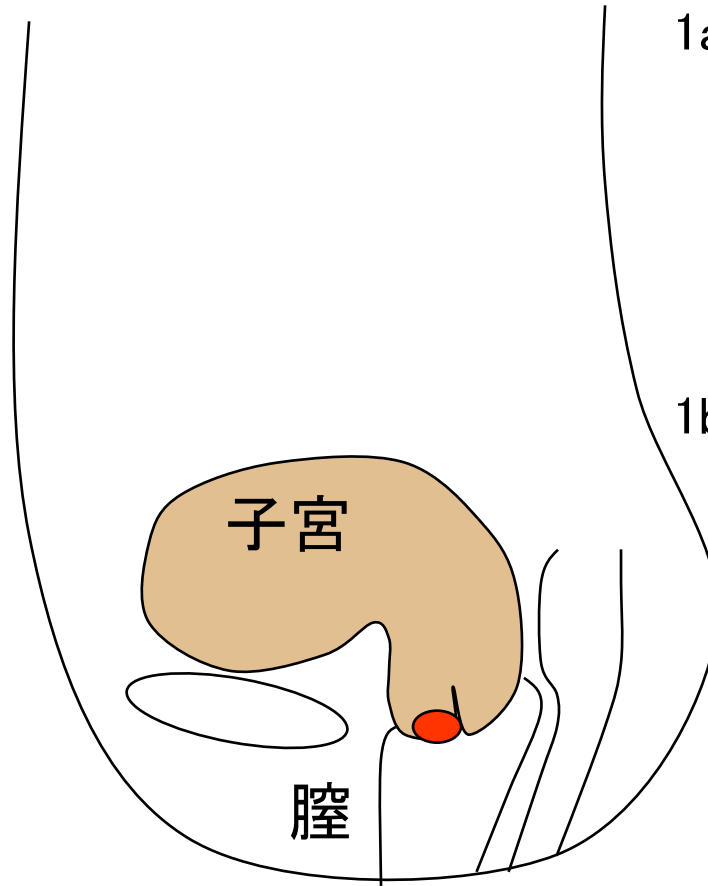


0期(頸管腺内にとどまる)



癌細胞

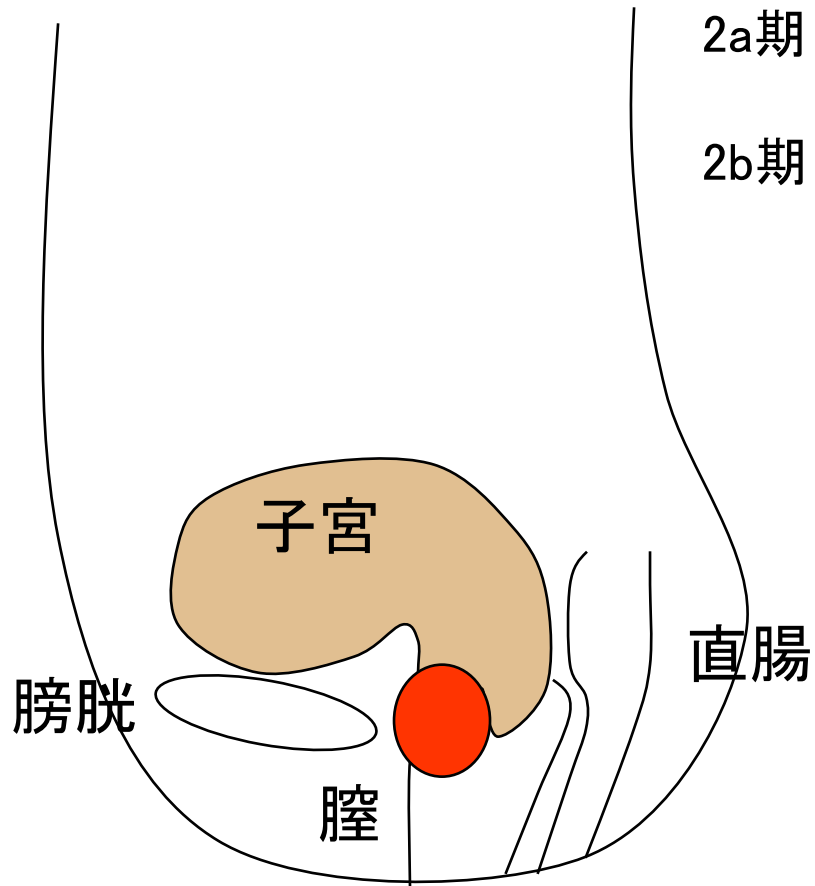
# 子宮頸癌の期別分類 1期



1a期 微少浸潤癌  
根治的治療が可能  
浸潤の大きさで、  
1a1期、1a2期に  
細分化されている

1b期 浸潤癌  
子宮を越えない  
1b1期、1b2期に  
細分化されている

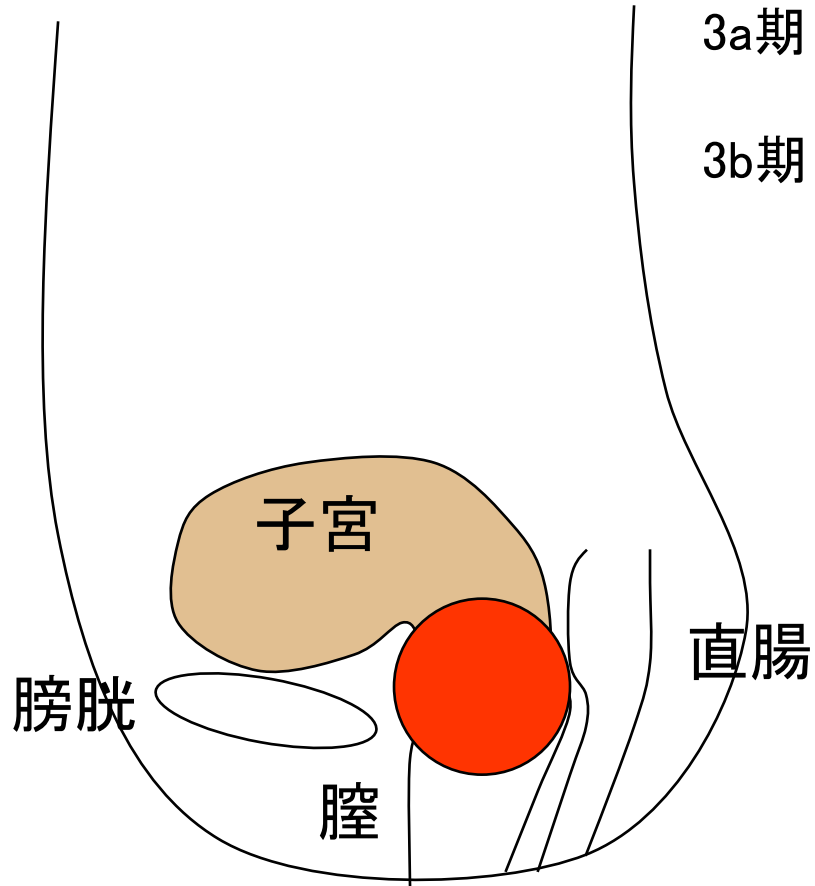
## 子宮頸癌の期別分類 2期



2a期 膣上部1/3以内の浸潤

2b期 子宮側方に浸潤

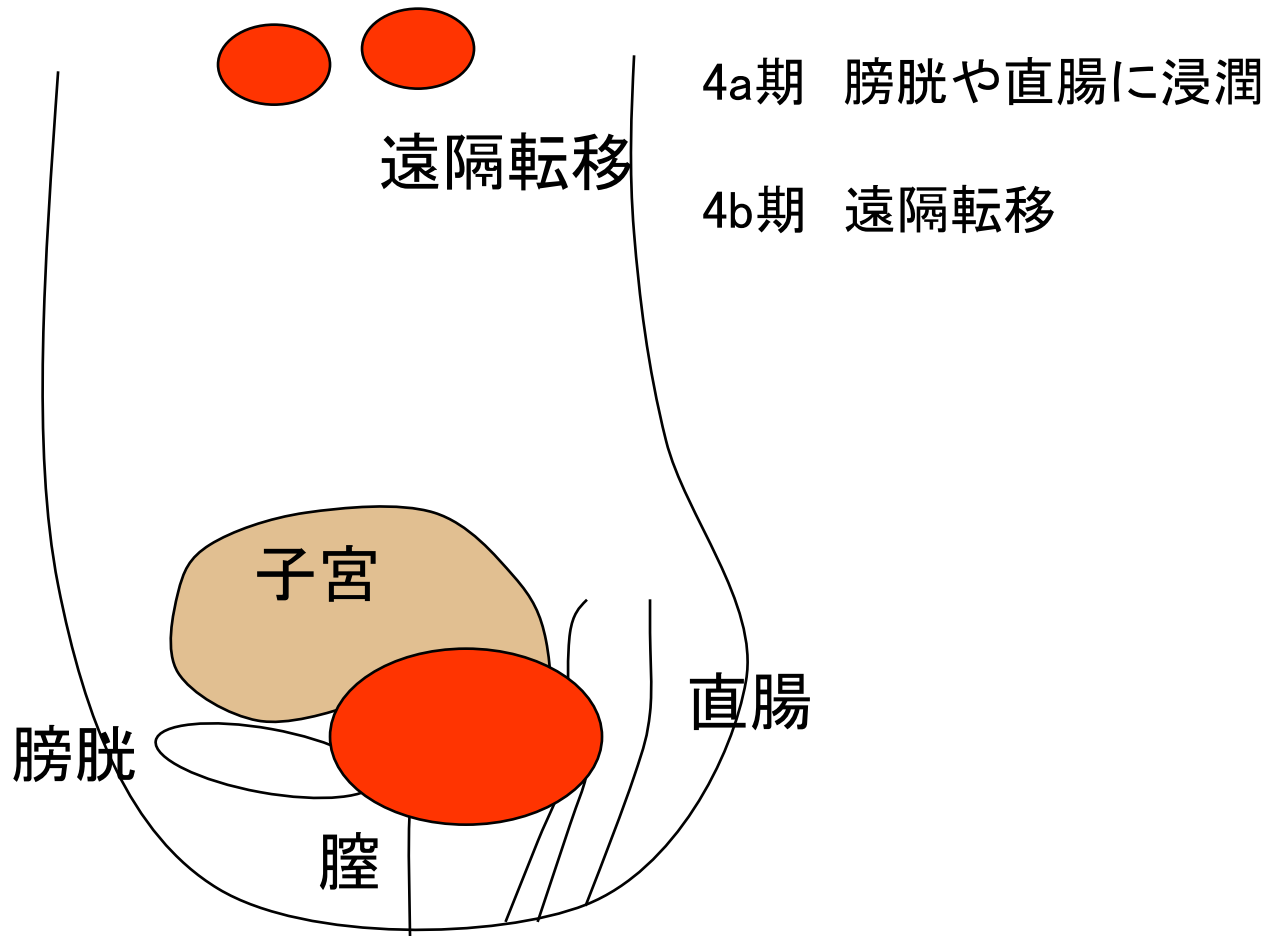
## 子宮頸癌の期別分類 3期



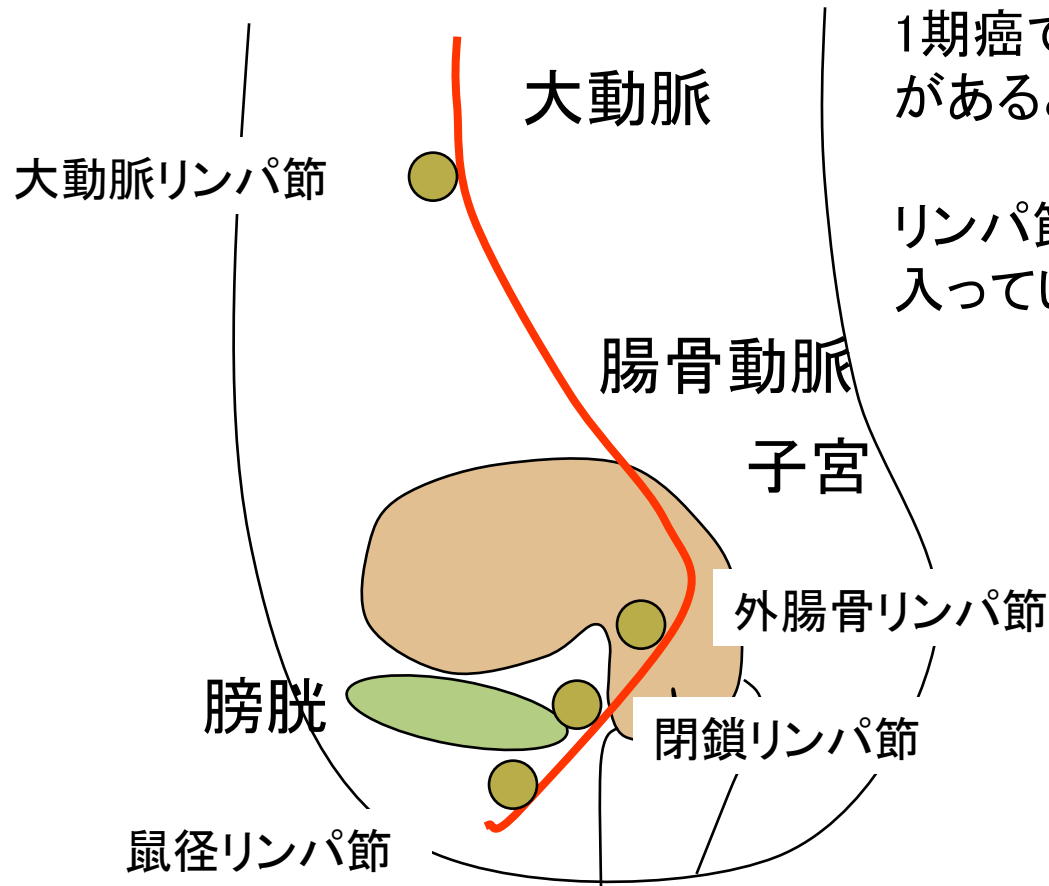
3a期 膣上部1/3以上の浸潤

3b期 骨盤壁に至る浸潤

# 子宮頸癌の期別分類 4期



# 子宮頸癌の期別分類 リンパ節転移



1期癌であってもリンパ節転移があると予後が悪くなる

リンパ節転移は期別分類に入っていない

# 子宮頸癌の期別分類と治療

(簡略化してありますので、微妙な所もあります)

	軽度異形成 中等度異形成	高度異形成 0期・1a1期	1a2期	1b期以上
細胞診で経過観察	可			
円錐切除		適応		
単純子宮全摘		適応		
準広汎子宮全摘			適応	
広汎子宮全摘			適応	適応あり
放射線				適応あり
化学療法				適応あり



## 子宮頸癌あれこれ

---

- 1 当院の子宮頸がん統計
- 2 癌検診の落とし穴;腺癌
- 3 妊娠と子宮頸がん
- 4 診断困難なAdenoma malignum
- 5 HPVウイルスとワクチン



## 当院の子宮頸癌統計

---

日頃かかえている疑問を調べてみました。

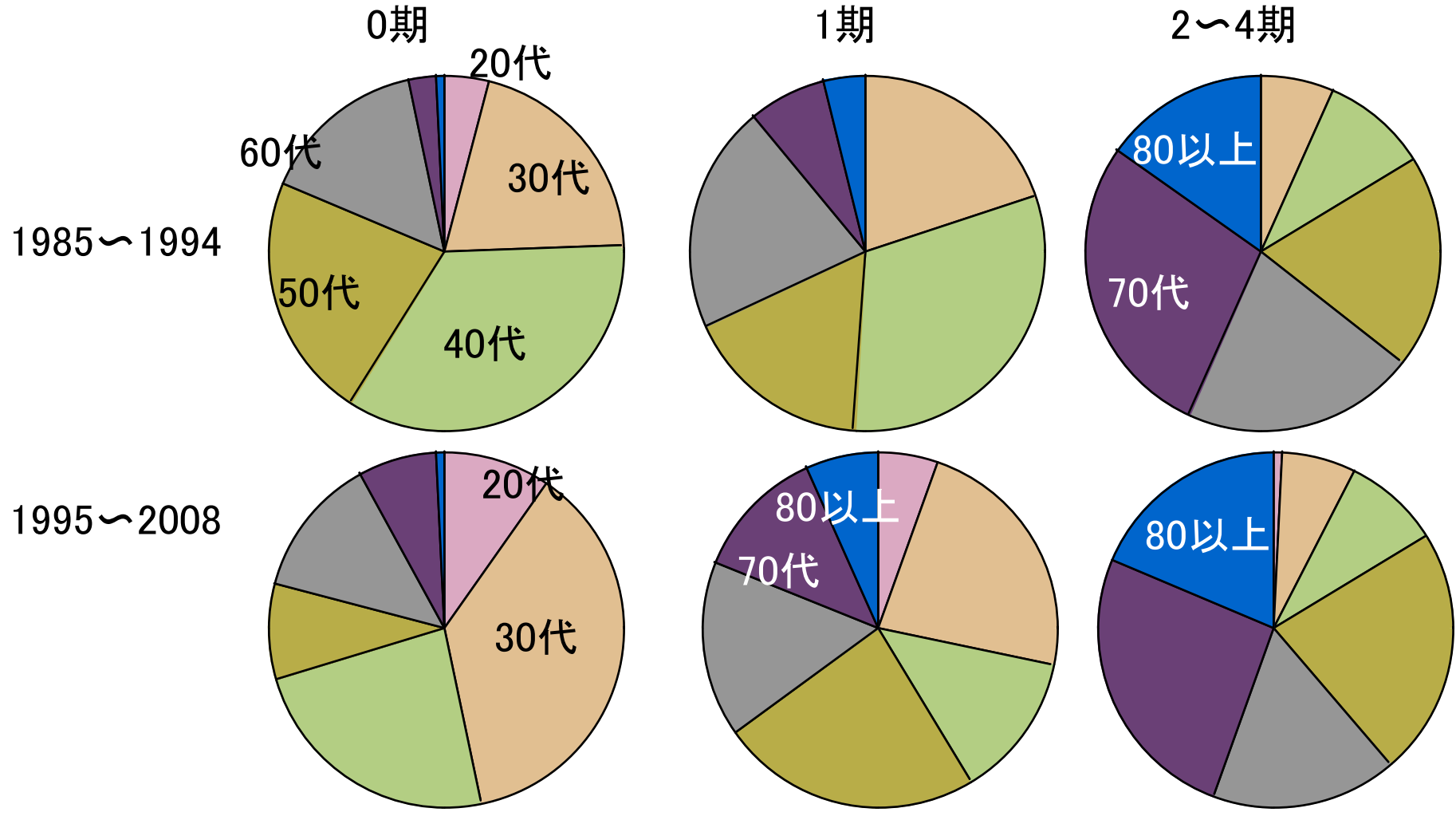
若年患者が増えているか？

一方で高齢患者も増えているか？

腺癌が増えているか？

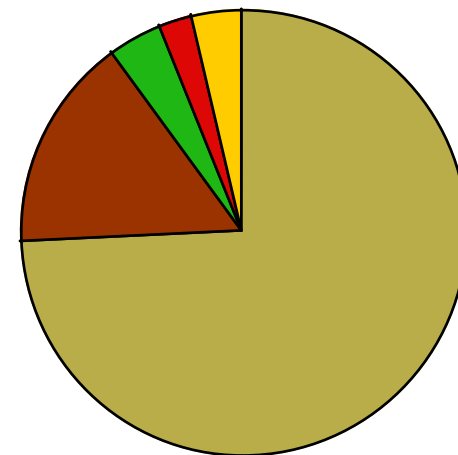
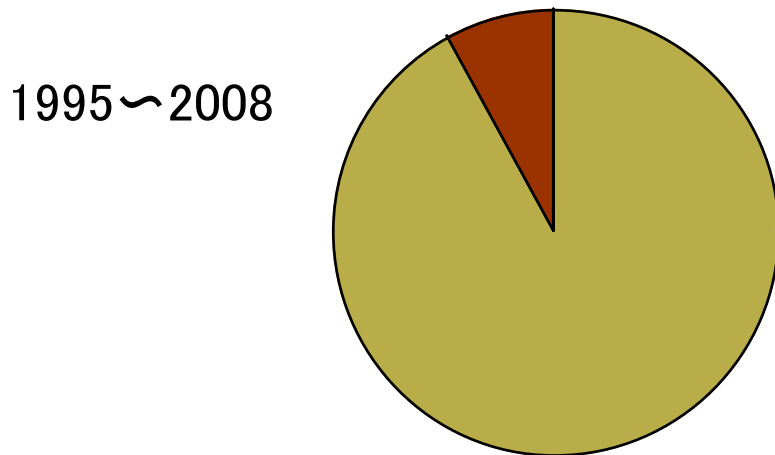
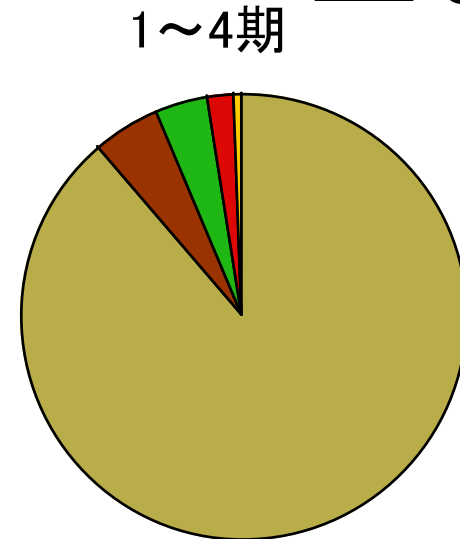
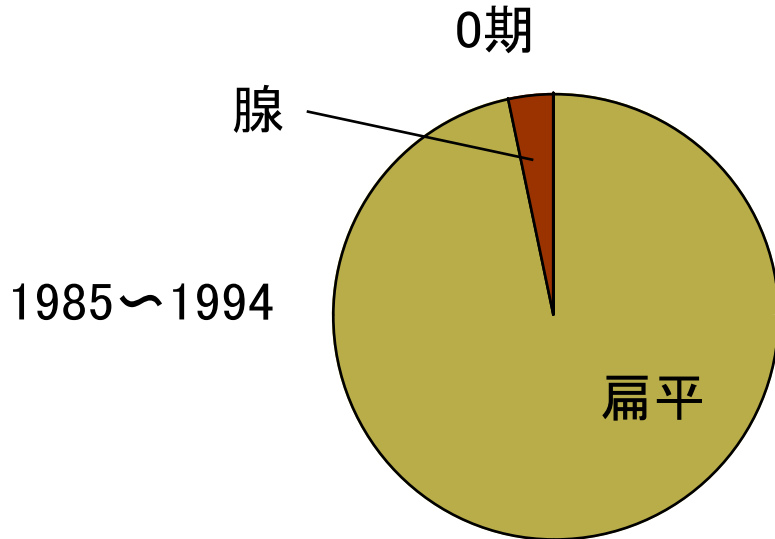
化学療法の充実によって、進行癌の3年あるいは5年生存率は向上しているか？

# 患者年齢分布のうつりかわり; 若年と高齢の両方が増加



# 当院の子宮頸癌統計； 腺癌が増えている。

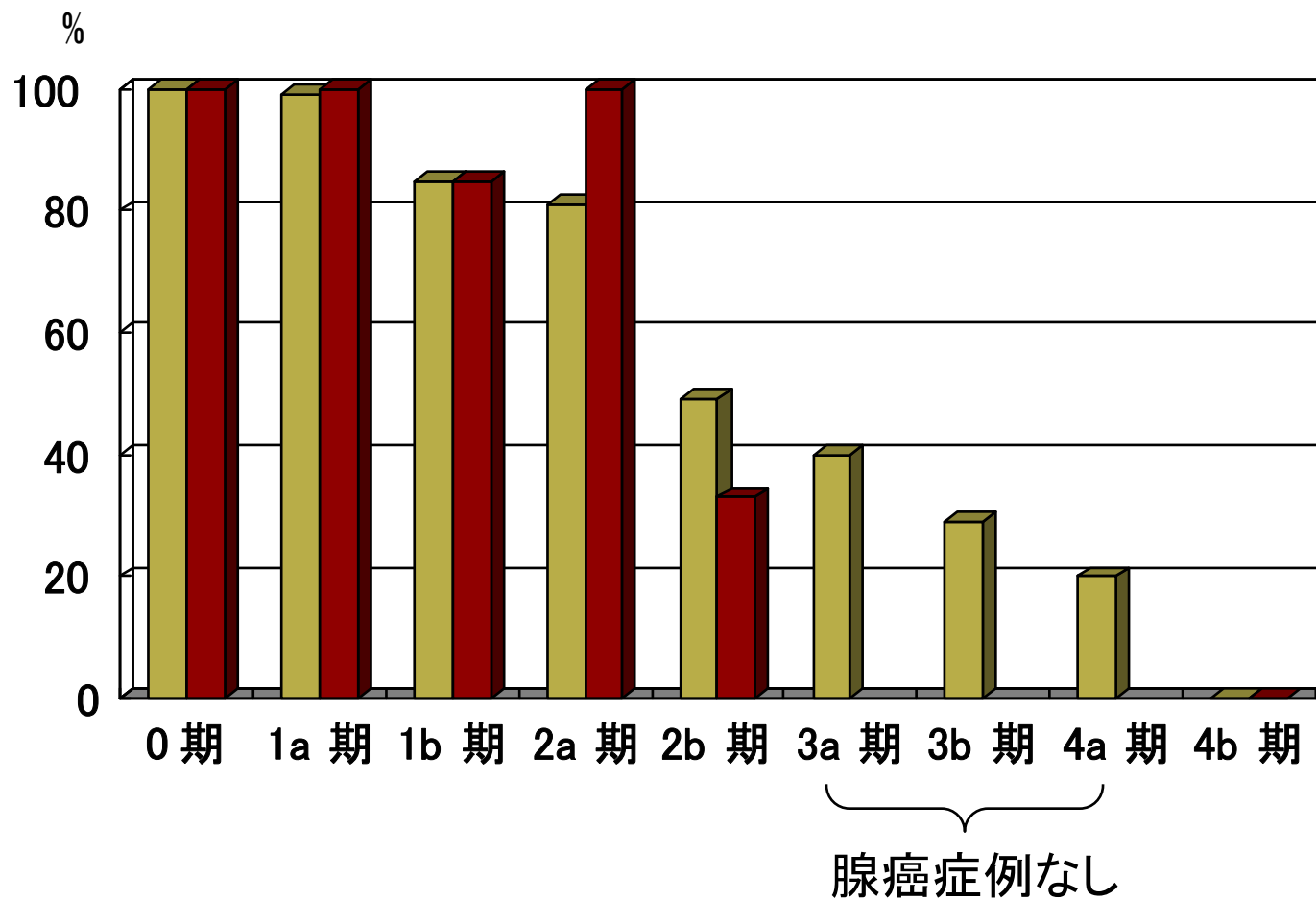
- 扁平上皮癌
- 腺癌
- 腺扁平上皮癌
- 小細胞癌
- その他



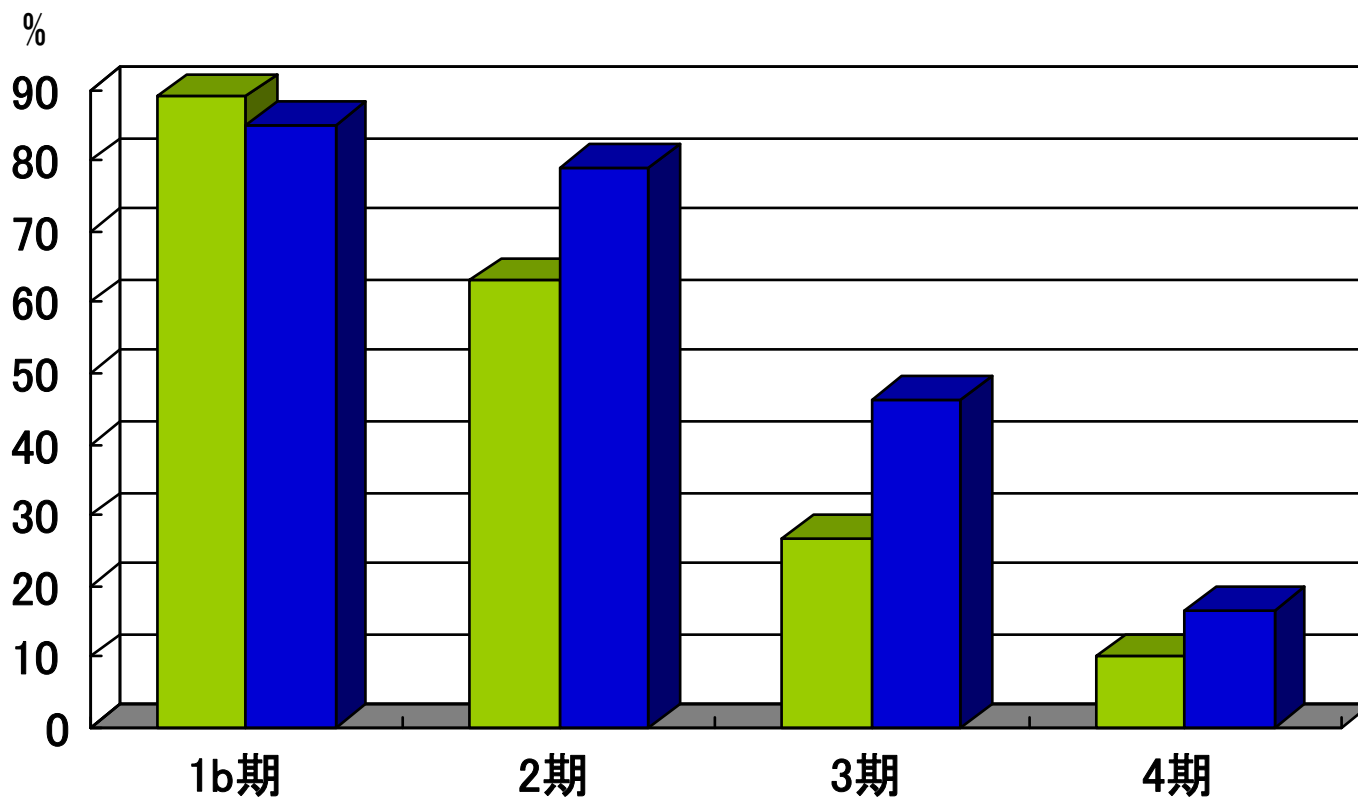
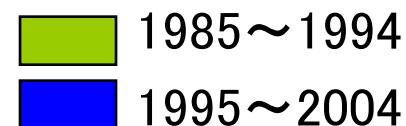
# 当院の子宮頸癌統計 組織別5年生存率

1985～2004

扁平上皮癌  
腺癌



# 化学療法で進行扁平上皮癌の 3年生存率が向上したか？



3年生存率は2期と3期で、向上していました。ただし、5年生存率では差がありませんでした。今後さらに、患者さんが平穏に過ごせる時間を長くできるように向上させていきたいと思えます。



## 子宮頸癌あれこれ

---

- 1 当院の子宮頸がん統計
- 2 癌検診の落とし穴;腺癌
- 3 妊娠と子宮頸がん
- 4 診断困難なAdenoma malignum
- 5 HPVウイルスとワクチン



## 癌検診の落とし穴；腺癌

---

最近増加している子宮頸部の腺癌ですが、  
癌検診でも発見できないことがあります。

その理由としては、

- ・細胞の異形がわかりにくいこと

もありますが、もう一つの理由として、

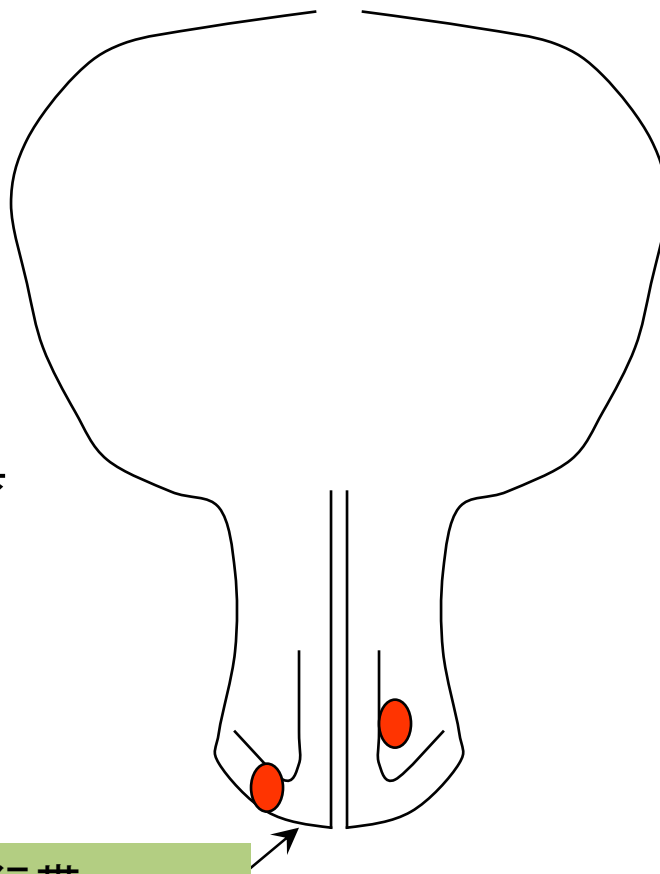
- ・癌が発生する場所が深い場所にあり、必ずしも検出できない、  
ということが挙げられます。

## 腺癌は扁平上皮癌と違って、深部に発生しやすい

扁平上皮癌

SCJ付近の  
発生が多い

基底膜から外向性発育



腺癌

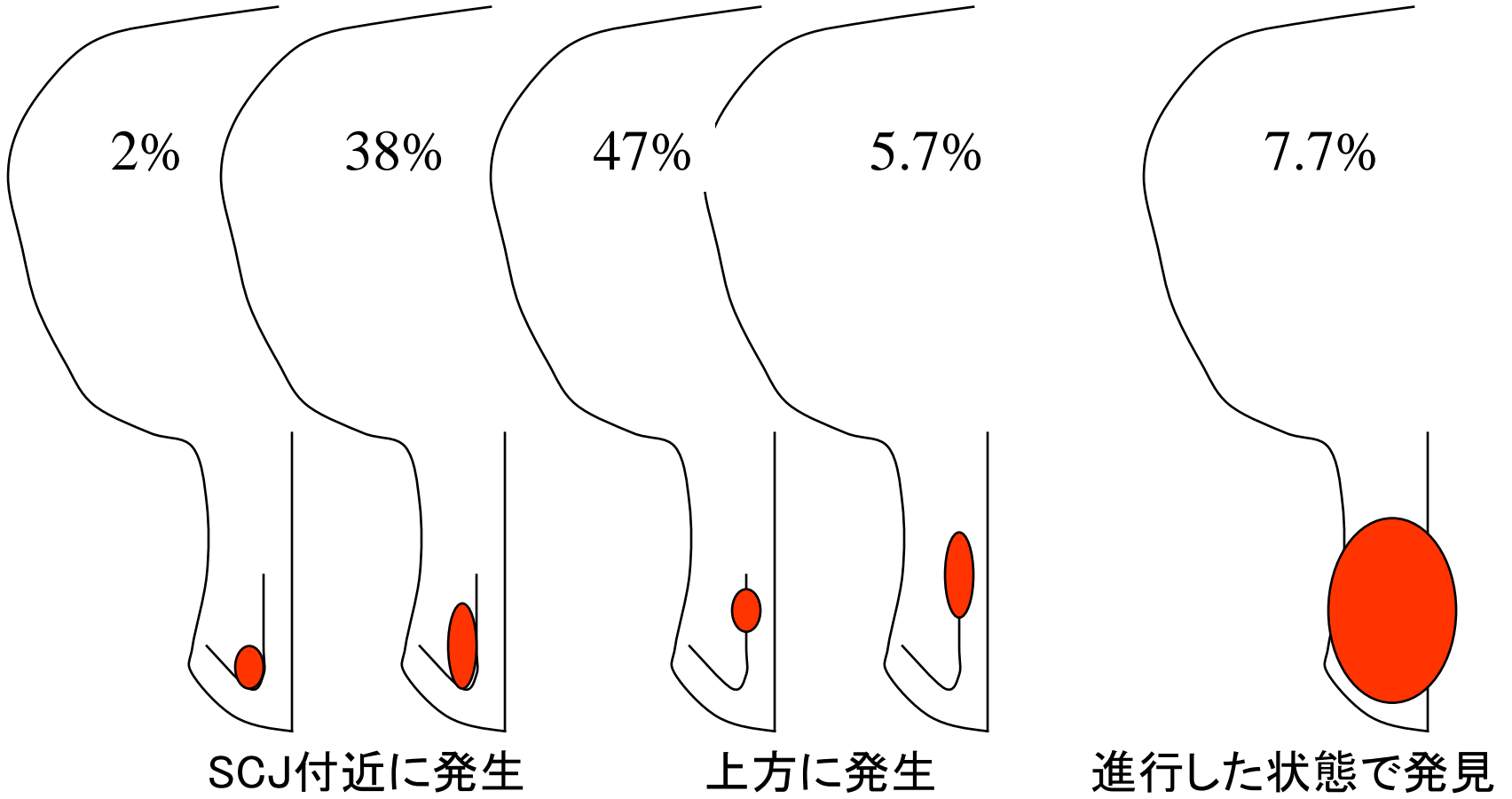
必ずしもSCJ付近に  
発生しない

一般に深部に  
発生し、かつ  
必ずしも外向性に  
発育しない

SCJ: 扁平上皮と腺上皮の移行帯  
外子宮口よりやや外  
年齢とともに内側になる

# 腺癌発育部位

Int J Gynecol Pathol 2005



# 腺癌発育部位と細胞診陽性率

Int J Gynecol Pathol 2005

発育部位	病巣がSCJ付近を 含むもの	病巣がSCJ付近を 含まないもの
細胞診陽性率	67% (18/27)	<sup>n</sup> 46% <sup>n</sup> (12/26)



## 腺癌を見落とさないために留意すべきこと

---

以下の場合、細胞診が陰性でも疑う

症状：不正性器出血

視診：頸部が大きい

触診：頸部が硬い

疑ったら、組織検査をする。

→組織検査でも陰性の可能性あり、

MRIなど画像診断も活用する。



## 子宮頸癌あれこれ

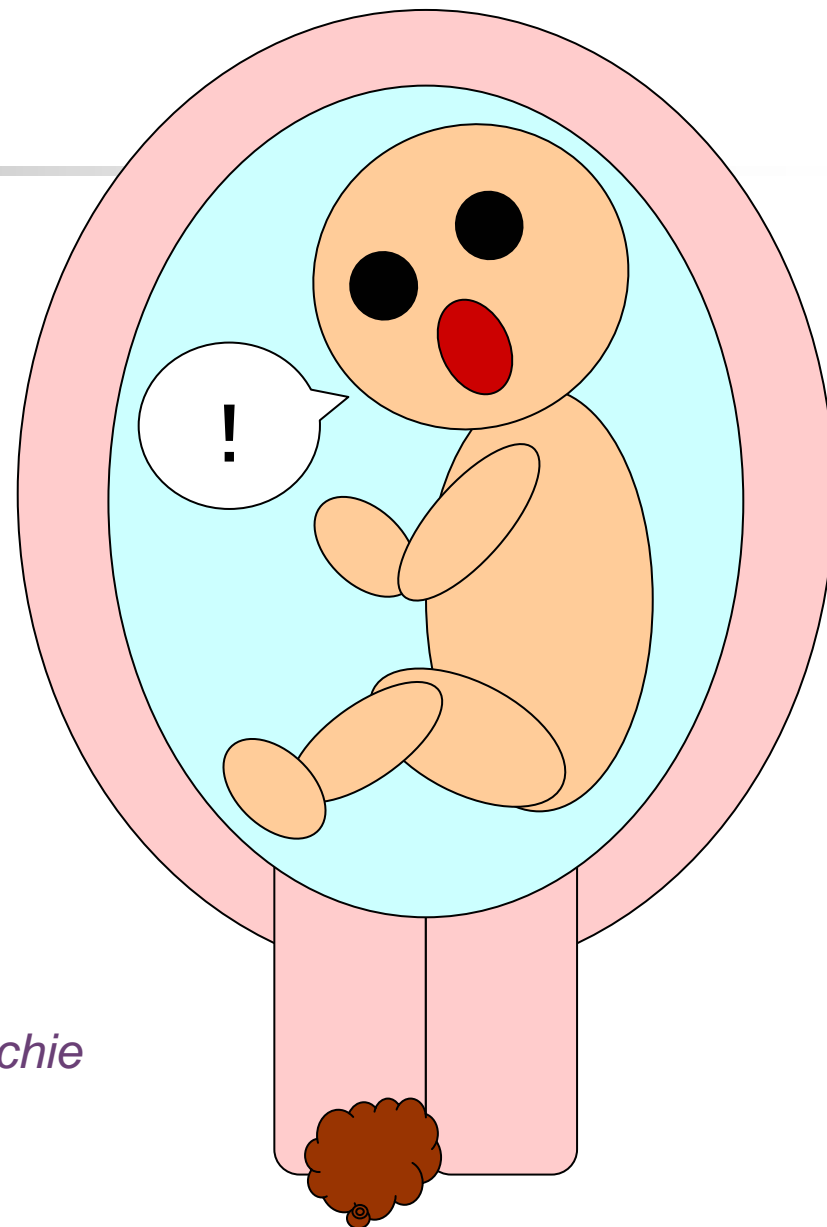
---

- 1 当院の子宮頸がん統計
- 2 癌検診の落とし穴;腺癌
- 3 妊娠と子宮頸癌
- 4 診断困難なAdenoma malignum
- 5 HPVウイルスとワクチン

# 妊娠と子宮頸癌

1. 妊娠合併子宮頸癌

2. 子宮頸癌治療後の妊娠



*By Uccie*



## 子宮頸癌合併妊娠の増加の背景

---

- 子宮頸癌発症年齢の若年化
- 結婚、妊娠年齢の高年化
- 婦人科癌検診の低受診率

→妊娠を契機に子宮癌検診を行い発見される症例、  
妊娠前に子宮頸癌を指摘される症例の増加

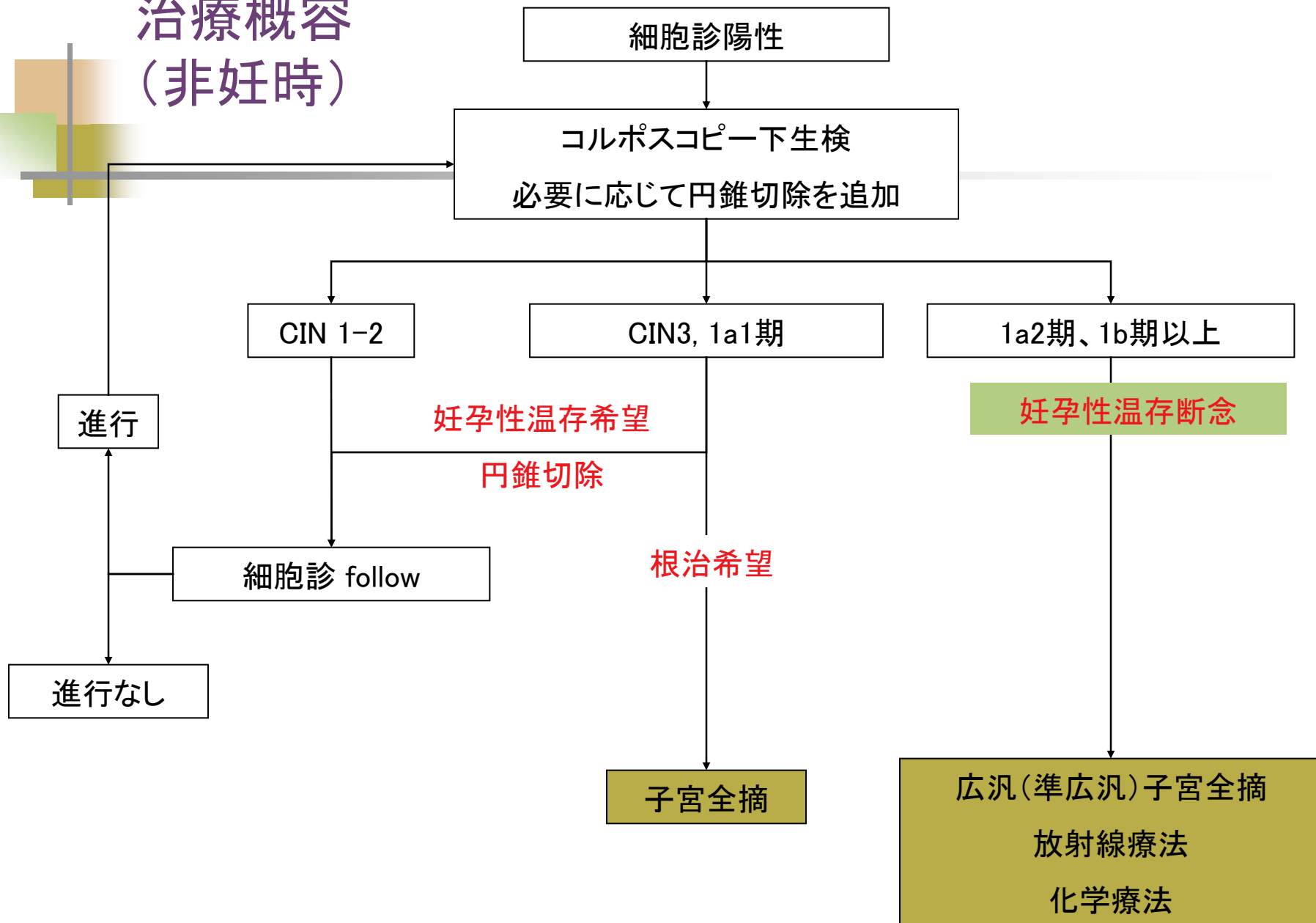


## 妊娠に合併した頸癌の問題点

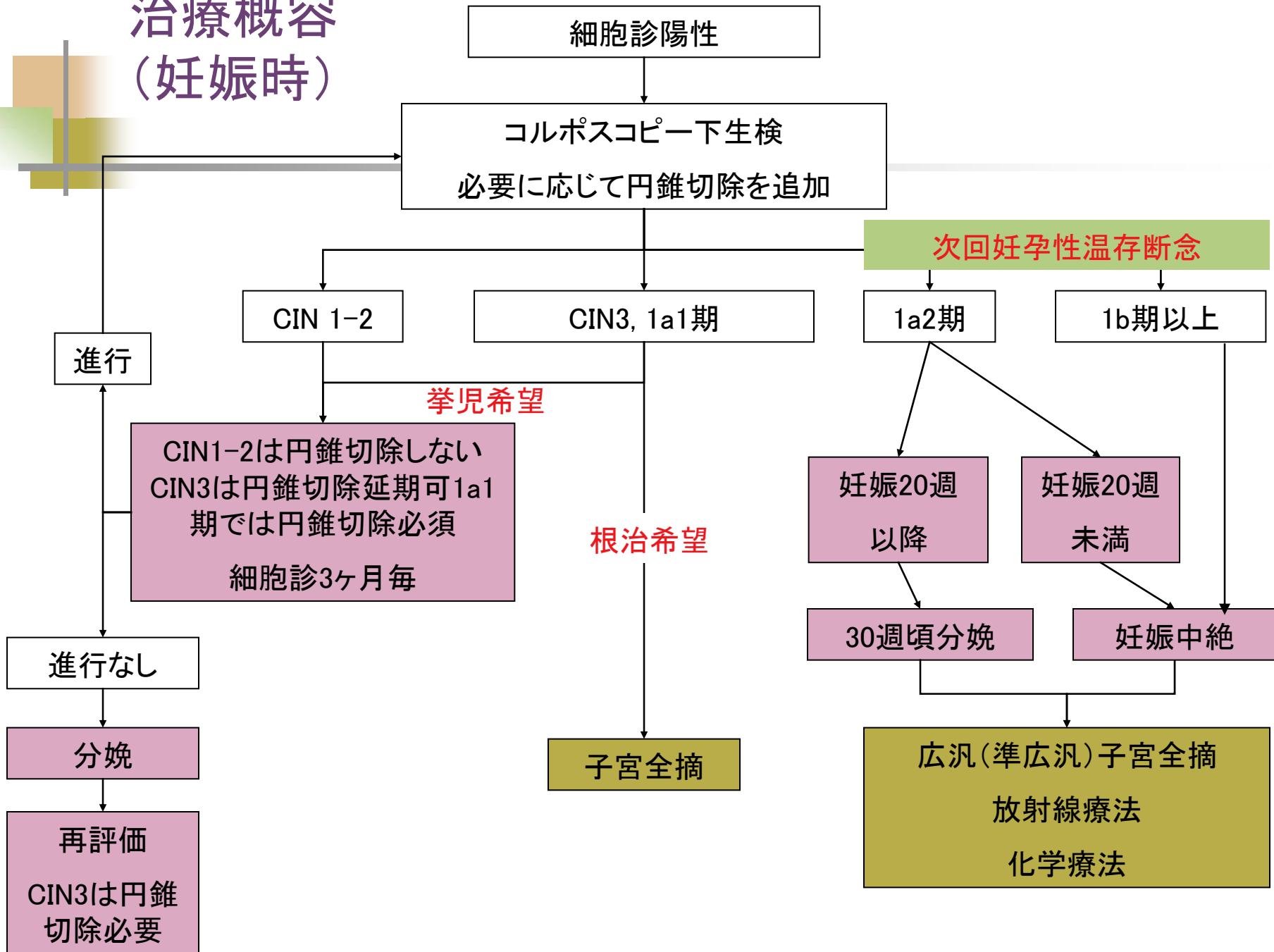
---

- CTなど被爆を伴う検査が不十分になる。
- 1a2期以上の場合に、  
母体のためには早期に治療を開始する必要があるが、  
胎児が胎外生活可能になる30週頃まで妊娠を延長したい。

# 治療概要 (非妊時)



# 治療概容 (妊娠時)





## 以上は扁平上皮癌の場合です。 妊娠中にみつかった腺癌の取り扱いは？

---

- 腺癌は細胞診での評価が難しいことに留意する。
- 0期(AIS)であっても円錐切除が必要。円錐切除で0期が確定できれば妊娠継続可能。
- 一方、進行癌であれば扁平上皮癌同様に妊娠終了しての根治療法が必要。



## 妊娠中の円錐切除は以下のリスクを伴う

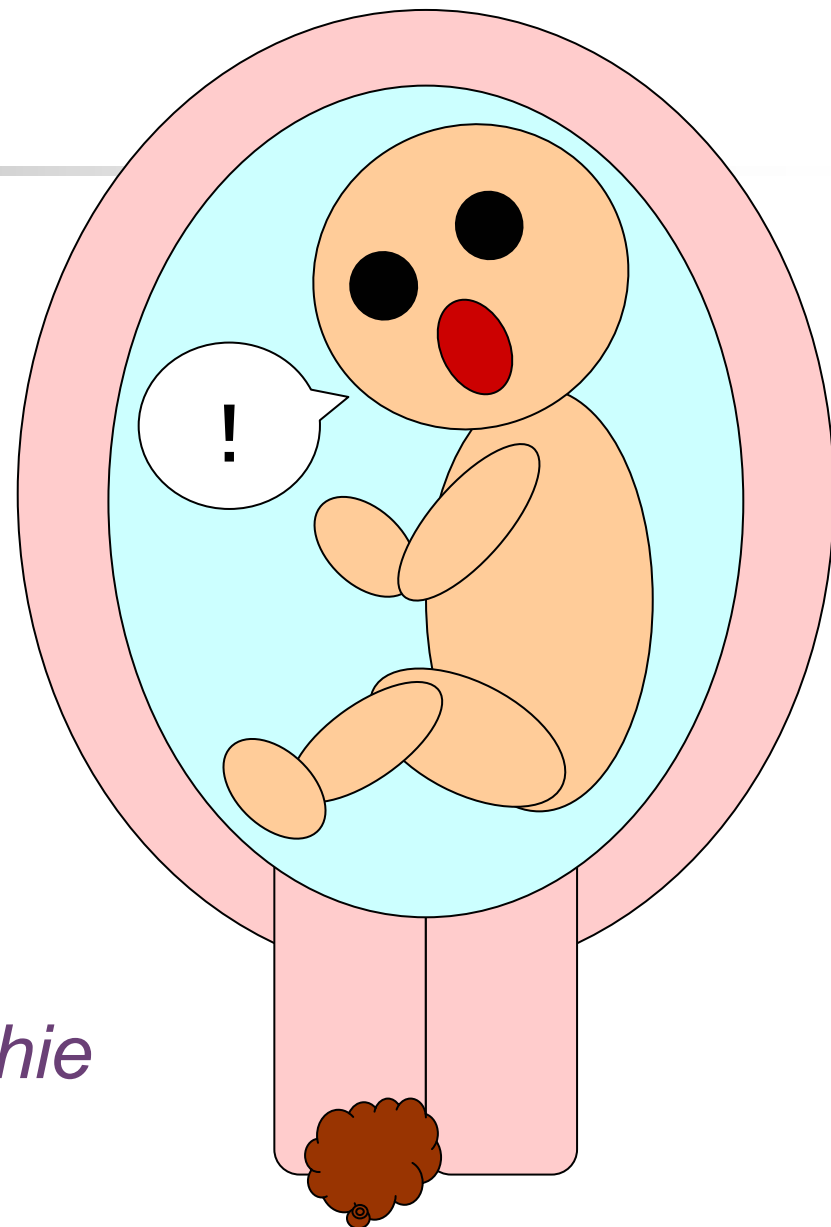
---

- 妊娠中の手術は子宮への血流が増加しており、避妊時よりも出血量が増加する
- 創部の感染の危険性→流早産の危険性
- 頸管短縮→流早産の危険性

# 妊娠と子宮頸癌

1. 妊娠合併子宮頸癌

2. 子宮頸癌治療後の妊娠



*By Ucchie*



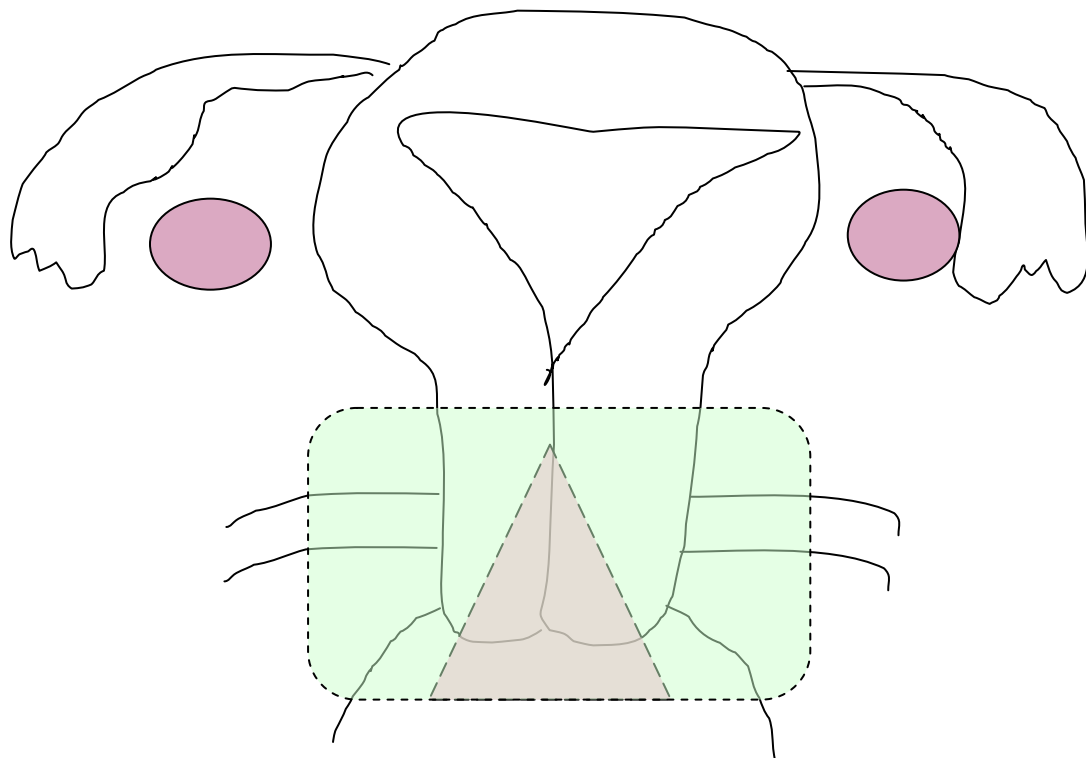
## 子宮頸癌治療と妊孕性

---

- **円錐切除**: 子宮体部を温存できれば妊孕性は保たれるため、初期の癌では円錐切除が第一選択
- **放射線照射**では卵巣機能の低下、子宮内膜の萎縮により妊娠が困難
- **化学療法**後の妊娠は、他疾患で報告があるが、子宮頸癌の治療としては第一選択ではない

## 新術式

- 広汎子宮頸部切除術（当院ではまだ実施しておりません）
  - 子宮頸部と腔壁、傍子宮組織を広範囲に切除し、リンパ節も郭清するが、子宮体部は温存する。
  - 腫瘍径2cm以下の1b期まで施術可能
  - 妊孕性は温存可能
  - 頸管が著明に短縮するので、早産のハイリスクである。





## 妊娠と頸癌：まとめ

---

- 妊娠時に進行期癌が発見されると治療方針に葛藤を生じる。妊娠継続の希望が強い場合も、基本的に母体生命を優先するが妊娠週数、進行期によって個別に判断する。
- 円錐切除後は流早産のハイリスク。
- 2cm以下の1b期で妊孕性を温存する手術法もある。
- **感染予防および妊娠前からの子宮癌検診が重要。**



## 子宮頸癌あれこれ

---

- 1 当院の子宮頸がん統計
- 2 癌検診の落とし穴;腺癌
- 3 妊娠中の子宮頸がん
- 4 診断困難なAdenoma malignum
- 5 HPVウイルスとワクチン

# 悪性腺腫 adenoma malignumとは

(別名 MDA: minimum deviation adenocarcinoma)

- 子宮頸部に多数の嚢胞を持つ悪性腫瘍。特徴的な画像所見を持つが、**画像診断だけでは確定診断できない。**
- 個々の細胞に異形が乏しいため、**細胞診や生検では確定診断が困難。**
- 化学療法や放射線療法に抵抗性があるため、手術が必要である。悪性であれば広汎子宮全摘が必要である。良性であれば広汎子宮全摘では手術侵襲が大きすぎる。単純全摘をしてから広汎全摘をするのは実際不可能。したがって**術式の決定に苦慮する。**



## MDAを術前診断するにあたって 参考となる症状と特徴

---

- 臨床症状・・・水様性帯下
- 粘液中マーカー・・・CA125、CA19-9
- カラードップラー・・・嚢胞隔壁の血流
- MRI・・・嚢胞隔壁の肥厚、造影効果  
嚢胞が頸部全体に存在
- 細胞診・・・黄色粘液産生細胞の存在
- 組織診(免疫染色)・・・HIK1083、MUC6



## 悪性腺腫 MDA のまとめ

---

- 実際のセミナーでは、3症例を提示して、実は1例だけが悪性腺腫でした、という紹介をしました。しかし、年齢、MRI写真などから、万が一にも患者さんが特定されるおそれがないとも言えず、webに掲載することはやめました。
- 正確な術前診断が困難で、適切な手術選択が事前に決められないことが問題になっています。まれな疾患ではありますが、このような場合もありますということをお知らせしたくて、今回webに掲載いたしました。



## 子宮頸癌あれこれ

---

- 1 当院の子宮頸がん統計
- 2 癌検診の落とし穴;腺癌
- 3 妊娠中の子宮頸がん
- 4 診断困難なAdenoma malignum
- 5 HPVウイルスとワクチン



## HPVウイルスとワクチン ～初めに概要を

---

ヒトパピローマウイルス (HPV) の持続感染が、子宮頸癌やその前癌状態の原因と考えられている。

米国では2003年に、30歳以上の女性に限り、子宮癌検診において、細胞診と HPV DNA 診断を併用することが承認された。

2006年に米国で承認された HPV ワクチンは海外90カ国ですでに市販されている。日本でも、おそらく2010年頃に認可される情勢である。

日本で認可が遅れているのは、子宮頸癌患者に検出されるHPVタイプが、海外のものと少し異なることが一因。



## HPVの発癌機序

---

正確な機序はいまだ不明であるが、以下のことが考えられる。

- ・不必要な細胞増殖が起こらないよう制御している細胞蛋白質群の機能阻害
- ・DNA損傷が生じたさいに修復するあいだDNA複製を停止させる機能を担う p53 の分解

→細胞DNAに変異が蓄積して発癌に至ると推定されている。



## HPV感染は持続するとは限らない

---

HPV感染が起きても、9割は一過性であると考えられている。

産婦人科を受診した10代患者で約40%、20代患者で約30%に、HPV感染がみられたとする国内の報告がある。

(あくまで産婦人科を受診したなかで、ということに注意。

全女性における感染率ではない)

よって、HPV感染がみつかったても、発癌ウイルスであることを、過剰に強調しないように配慮することが大切。



## HPVウイルスの種類

---

HPVには100種類以上が知られている。そのうち、子宮頸癌の発癌性が高いものは、WHOのデータでは、

16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82

の15タイプである。

一方日本の研究では、

16, 18, 31, 33, 35, 52, 58

が子宮頸癌患者から高頻度に検出されている。52, 58 は海外では検出率が低いが、日本では検出率が高い。後で述べるが、海外のワクチンは16, 18に対するもので、この点が日本でワクチンを実用化してよいか心配されている。



## HPVウイルス検出方法

---

DNA検出：臨床レベルになっているが自費診療。

- Hybrid Capture II 法：16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68を検出する。米国で子宮癌検診に併用することが承認されているのはこれ。6,000円。三菱化学、SRL社。
- PCR + reverse hybridization法：37タイプを検出し、型判定ができる。35,000円。SRL社。
- PCR-RFLP法：これも型判定できる。20,000円。SRL社。

抗体検出：市販されていない(研究レベル)



## 子宮癌検診にHPVウイルス検査を加える意義

---

国内では、子宮癌検診 = 細胞診であるが、細胞診には、見落とし、あるいは検者の主観がはいることが問題点とされる。これに比べてウイルス検査は客観的である。

また海外では、医療の行き届かない地域で、助産師あるいは自己にて細胞が採取されており、十分採取されていないことが問題とされている。

# 子宮癌検診にHPVウイルス検査を加える意義

海外の報告では、CIN2(中等度異形性)以上で、**検出感度**(患者を、異常と正しく判定する)は

平均

細胞診	33～94%	70%
HPV検査	82～96%	91%

HPV検査が細胞診より優れる。  
でも日本では細胞診診断率は高い。

**特異性**(患者でないものを、異常なしと正しく判定する)は

平均

細胞診	78～97%	96%
HPV検査	82～97%	93%

HPV検査が細胞診より  
すこし劣る

## 子宮癌検診にHPVウイルス検査を加える意義

細胞診陰性の人が、10年後までにCIN2以上の病変が見つかる率は、

	HPV陽性の場合	HPV陰性の場合
22～32歳	13.4%	3.4%
40～50歳	27.4%	3.6%

アメリカのガイドラインでは、

- ・ 細胞診とHPVがともに陰性であれば、次の検診は3年後でよい。
- ・ 細胞診が陰性でもHPVが陽性であれば、6～12ヶ月後に再検するべきである。



## HPVワクチンの効果

---

市販されているもの

GSK社	HPV 16/18	EU、オーストラリアで承認
メルク社	HPV6/11/16/18	米国で承認
	(HPV6, 11 は尖形コンジローマの原因ウイルス)	

両者とも数万人の治検で、CIN2-3発生予防効果がほぼ100%であった。日本でも2006年から治検が始まっている。2010年ころに認可されると期待されている。ただし日本では、HPV 52, 58 が検出される子宮頸癌が多いので、注意が必要である。



## 日本でHPVワクチンに期待される点

---

海外のほとんどの地域では、HPV 16, 18 の感染を予防することで、子宮頸癌の70%以上を予防できると推定される。

日本では、HPV 16, 18, 52, 58 の4種を予防しないと、70%にならない。

一方、細胞診の弱点である、子宮頸部腺癌や、非常に悪性度の高い若年頸癌における、HPV 16, 18 の陽性率は80%以上であり、これまでの子宮癌検診で発見しにくかったこれらの癌が予防できることが期待されている。



## HPVワクチン投与の実際

---

アメリカでは11～12歳の少女が投与対象として推奨されている。  
予防効果は、性行為開始前の年齢のほうが高いこと、および思春期では、ワクチンに対する抗体産生反応が良好であること、などが理由である。

費用は360ドル(自費)で、日本でも同様の金額となろう。

筋注で3回接種する。少なくとも4～5年は自然感染の数十倍の高い抗体価が持続し、10年以上の予防効果が予想されている。



# 子宮頸癌あれこれ 総括

---

## 1 当院の子宮頸癌統計

若年、高齢、腺癌の増加。

進行癌の3年生存率が化学療法で向上。今後さらに5年も。

## 2 癌検診の落とし穴；腺癌

子宮癌検診ですべての頸癌がひっかかるわけではないことを、一般にも知ってもらうべきではないか。

## 3 妊娠中の子宮頸癌

妊娠中の進行癌は週数によって個別化。

妊娠前からの子宮癌検診普及が望まれる。

## 4 診断困難なAdenoma malignum

このような特殊な頸癌もある。

## 5 HPVウイルスとワクチン

今後大きな期待が寄せられる。