

# 子宮頸部悪性腫瘍の疫学・診断・治療

静岡がんセンター 武隈宗孝

第72回日本産科婦人科学会学術講演会  
COI 開示

筆頭発表者名： 武隈宗孝

私は今回の演題に関連して  
開示すべきCOIはありません。

# 瘦 字



# 子宮頸がんの症状

検診の目的：この時期に発見する

## 初期症状

最も初期には無症状

不正性器出血（**性行為後の出血**）

帯下の増加



治癒困難…

## 進行患者の症状

腹痛、腰痛、坐骨神経痛、尿閉、

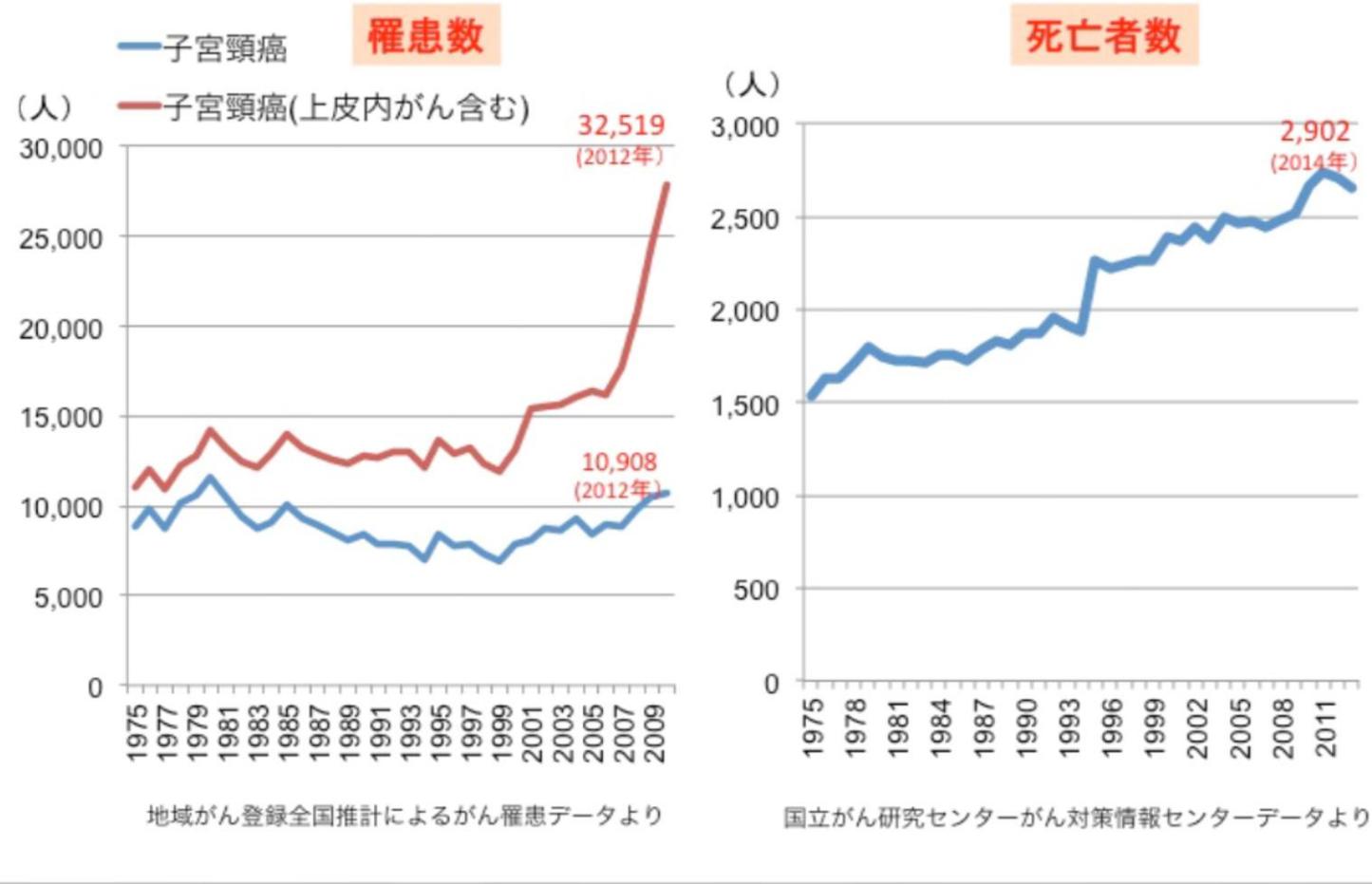
大量出血、悪臭

# 子宮頸がんのリスクファクター

- 低年齢での性体験
- 性的パートナーが多い
- 多産
- HPV以外の性感染症
- 経口避妊薬の使用
- 低所得階層
- 喫煙

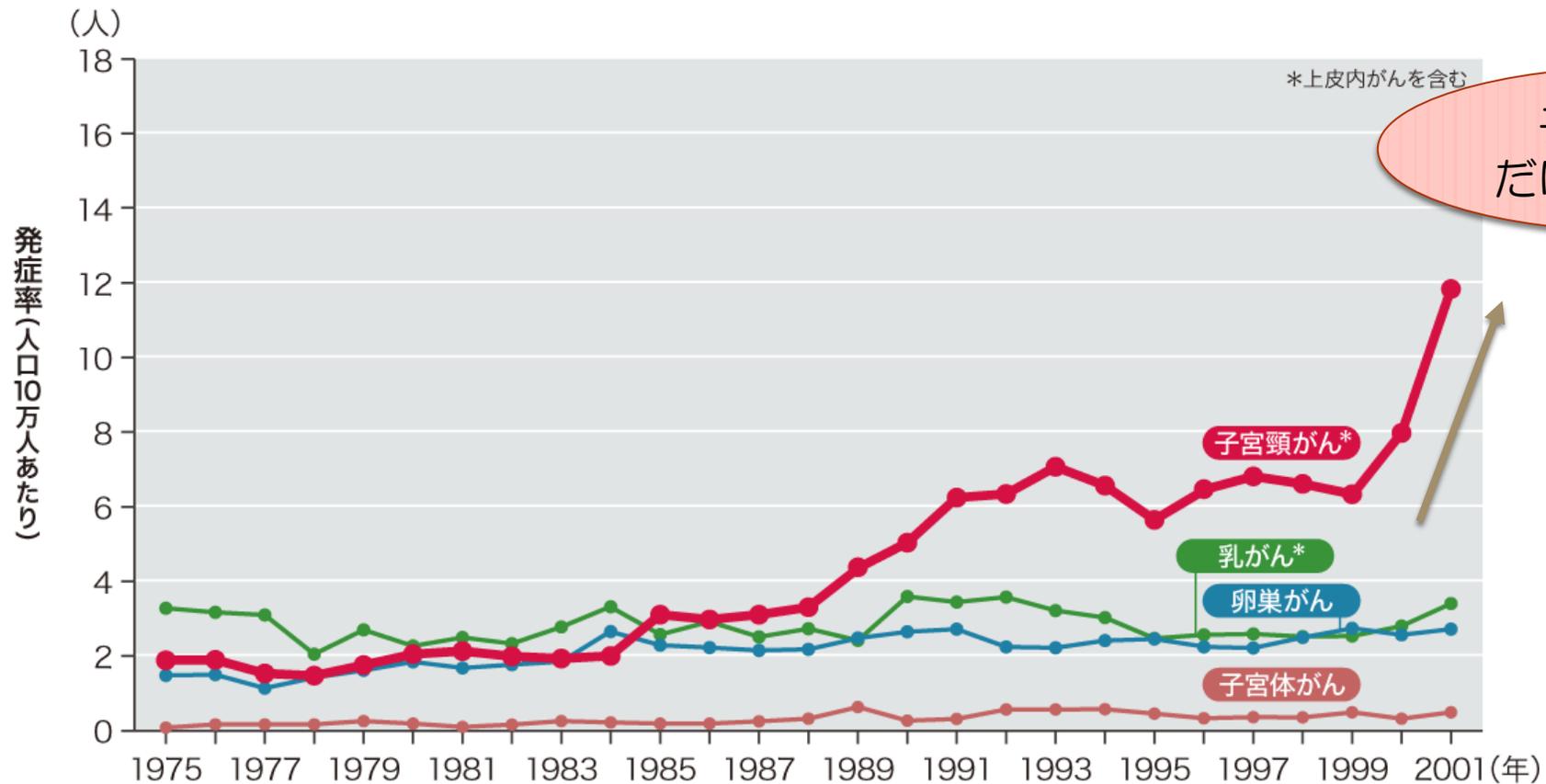
その多くはHPV感染のリスク因子と共通

# 子宮頸がんの罹患数と死亡者数



近年**増加傾向**。年間約10,000人が罹患し、約3,000人が死亡している。

# 日本における20~29歳の女性10万人当たりの 各種がんの発症率推移



子宮頸がん  
だけが増加傾向

# HPV (Human Papilloma Virus, ヒトパピローマウイルス)

## 子宮頸がん発生の最も大きな原因



ハラルト・ツア・ハウゼン博士



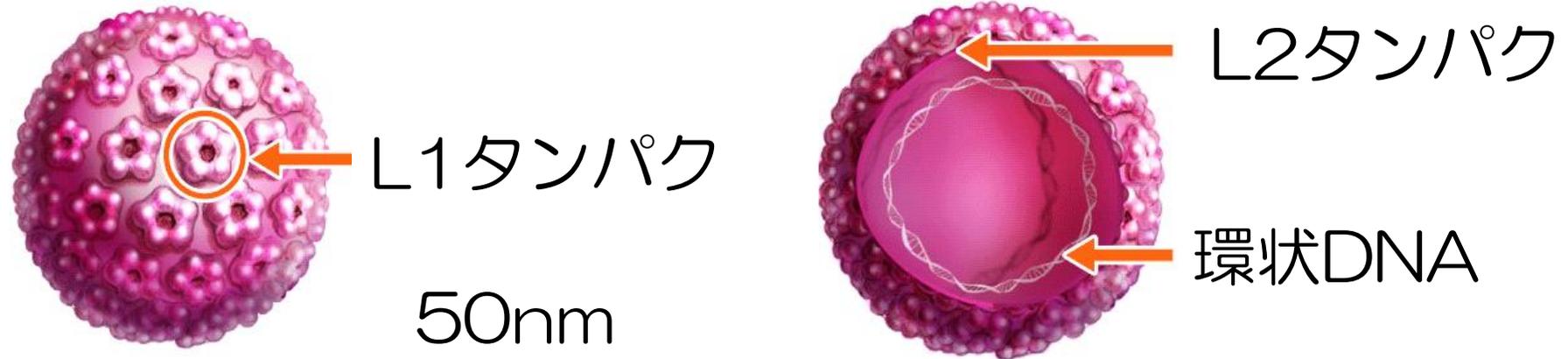
HPV感染がなければ、子宮頸がんになるリスクは無視しても良い

- ほとんどが性行為によって感染する。
- 感染した場合の自然経過は不明な点が多い。
- **感染した人がすべてがんになるわけではない。**

感染したウイルスの型、本人の免疫機構、HLA type、他の要因で発ガンする？

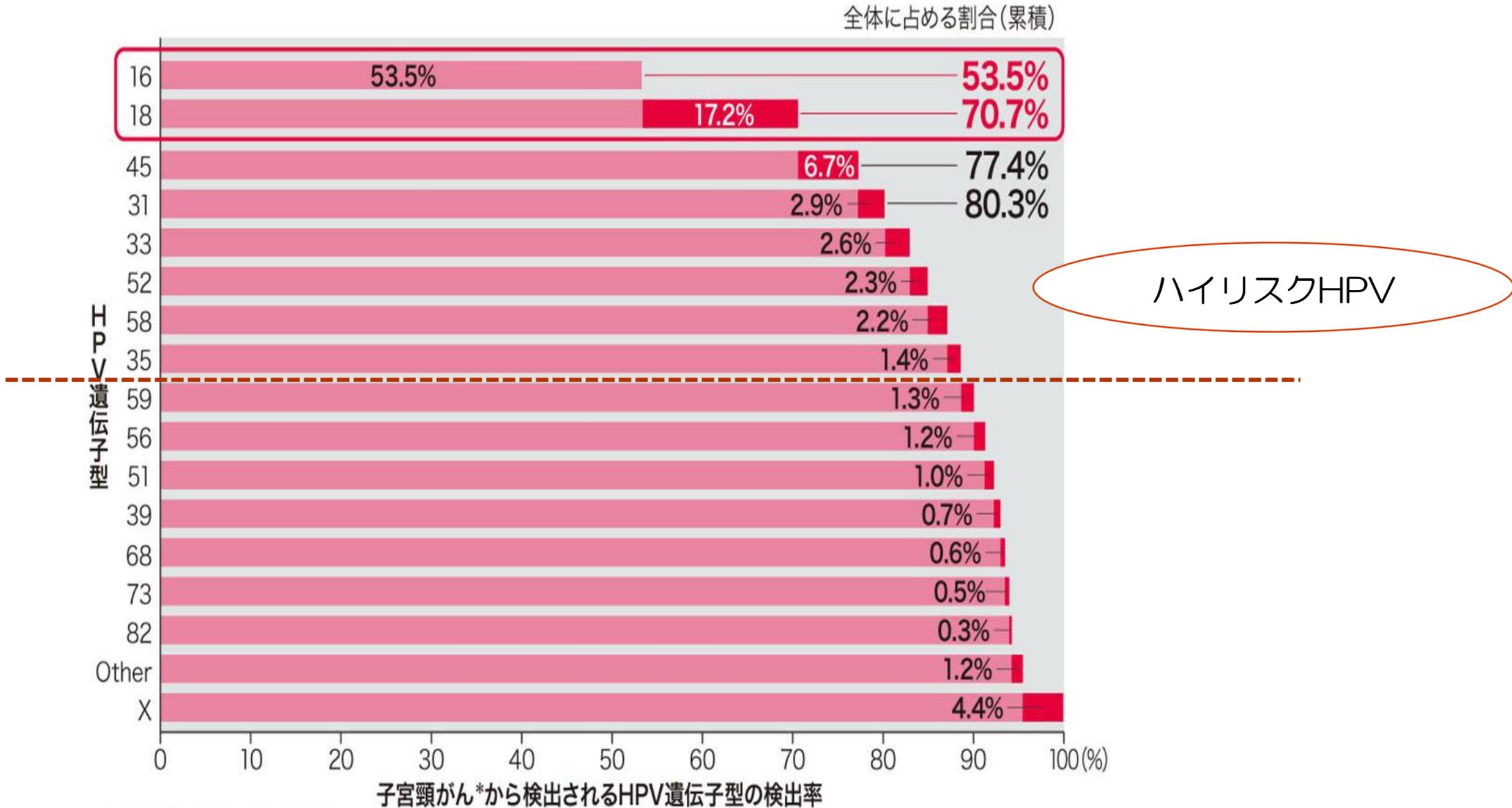
# HPV

(Human Papilloma Virus, ヒトパピローマウイルス)



- 非常に多くの型（**180種類以上**）が存在する。
- 約**15種類**は発がん性である。
- 子宮頸部扁平上皮前がん状態の**ほぼ100%**、  
浸潤がんの**60~70%**にいずれかの型が検出される。

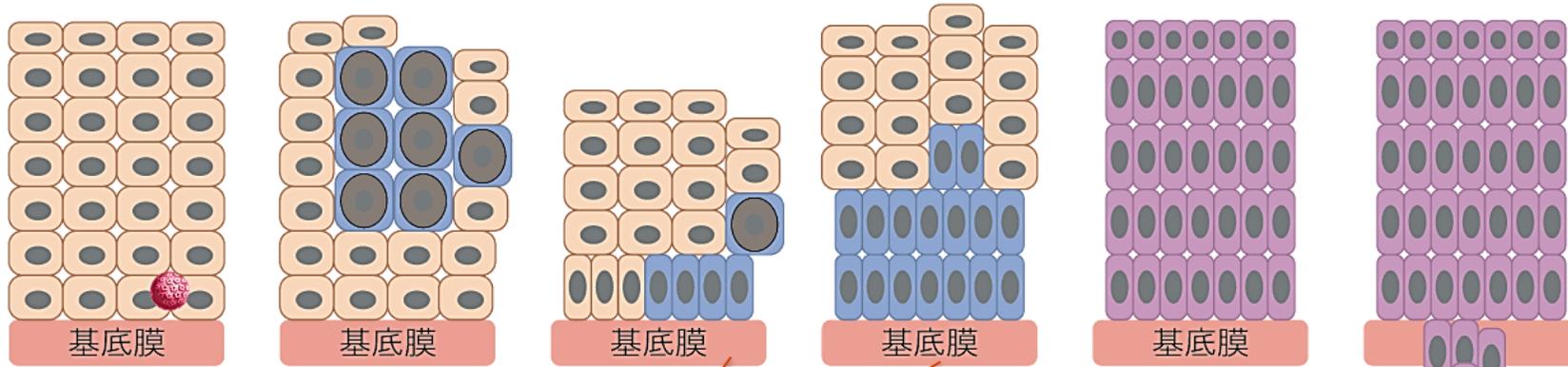
# 子宮頸がんに関連するHPVの遺伝子型



# 子宮頸がんの自然史

○ 正常細胞    □ 異型細胞    ■ がん細胞

時間 → 数ヵ月 → 十数年 →



正常な上皮    HPV感染  
細胞のコイロサイトーシス

子宮頸部異形成

浸潤癌

一次予防：ワクチン接種  
HPV感染の遮断

二次予防：検診  
前がん病変から超早期癌にて発見

HPVの持続感染

腫瘍化

CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍

# 2019年1月：第114回WHO理事会

70カ国以上が、WHO事務局が以下を策定する決定を支持した。

## 子宮頸がんの排除に向けた世界的戦略

注：感染性疾患の用語について

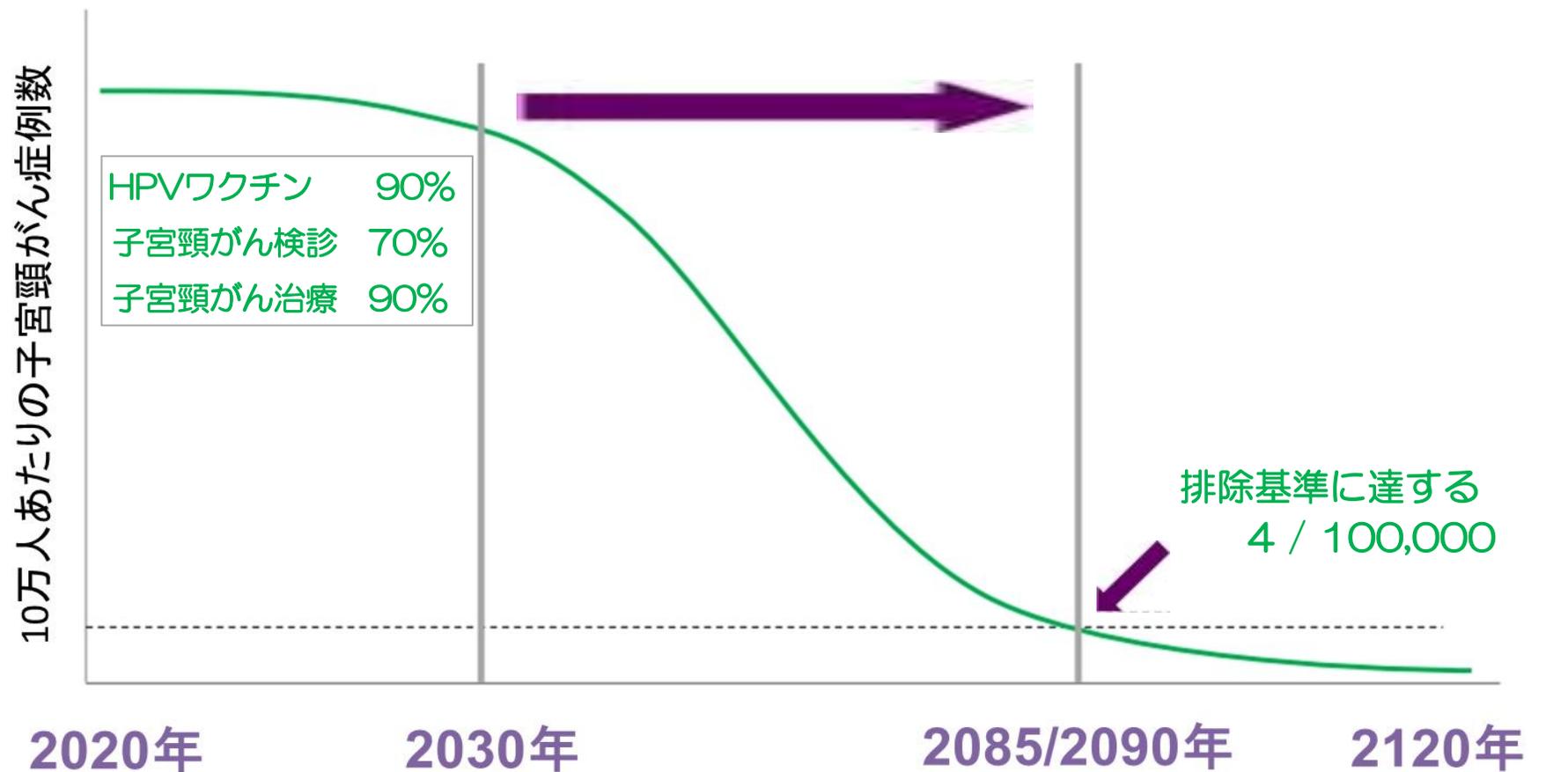
- Elimination: 感染性疾患をワクチンなどで特定地域で排除することだが、麻疹の様に海外からの移入などで流行が起こる可能性が残る状態
- Eradication: 病原菌やウイルスを完全に排除し根絶すること。天然痘が1例。

2者を区別する適切な日本語訳がないので、この翻訳ではEliminationを**排除**と訳す。



Photo credit: Chris Black

# 2030年にHPVワクチン、子宮頸がん検診、子宮頸がん治療のそれぞれの介入が、増加した場合の変化



# 診 断

1. 細胞診（子宮がん検診）
2. コルポスコピー診・組織診
3. 画像診断（CT、MRI）



# 子宮頸部細胞診：パパニコロウ染色



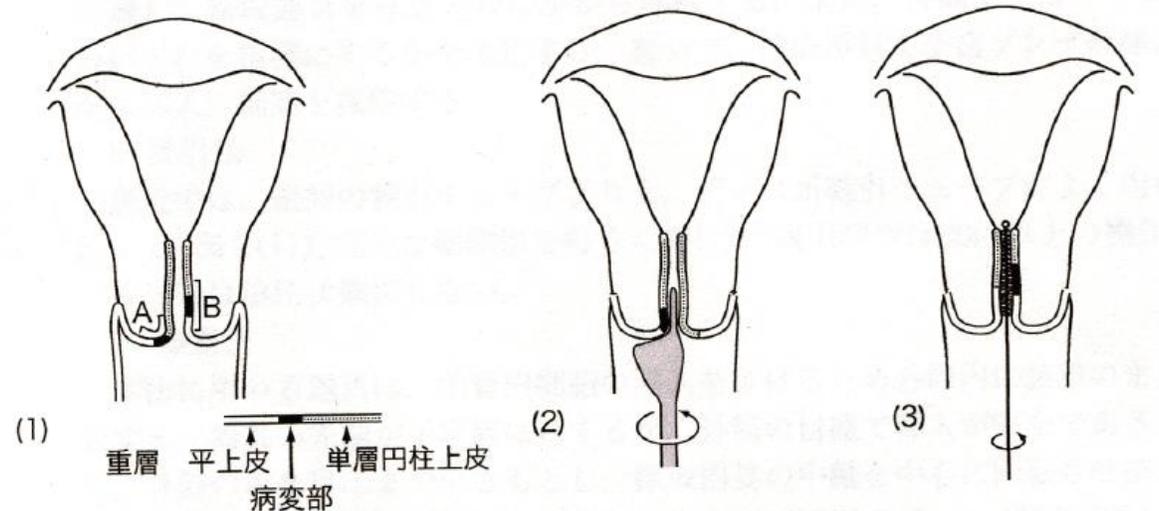
Georgios Nikolaos Papanikolaou  
1883.5.13 - 1962.2.19

- がんの細胞診の創始者として有名
- 核クロマチン構造の観察に優れたパパニコロウ染色を開発し5段階のクラス分類によるがん診断の客観化を行った。
- 人における性周期性変化を膣スミアで研究中、1927年にたまたま子宮頸がん患者の異型細胞に気づき、それを端緒として癌の診断法を発展させた。

# 子宮頸部細胞診の適切な採取法

1. 子宮頸部の扁平上皮—円柱上皮境界(SCJ)領域を中心に細胞を採取する(B)
2. 妊娠女性以外では、綿棒ではなく、ヘラ、ブラシ(ブルーム型含む)での細胞採取を行う (B)

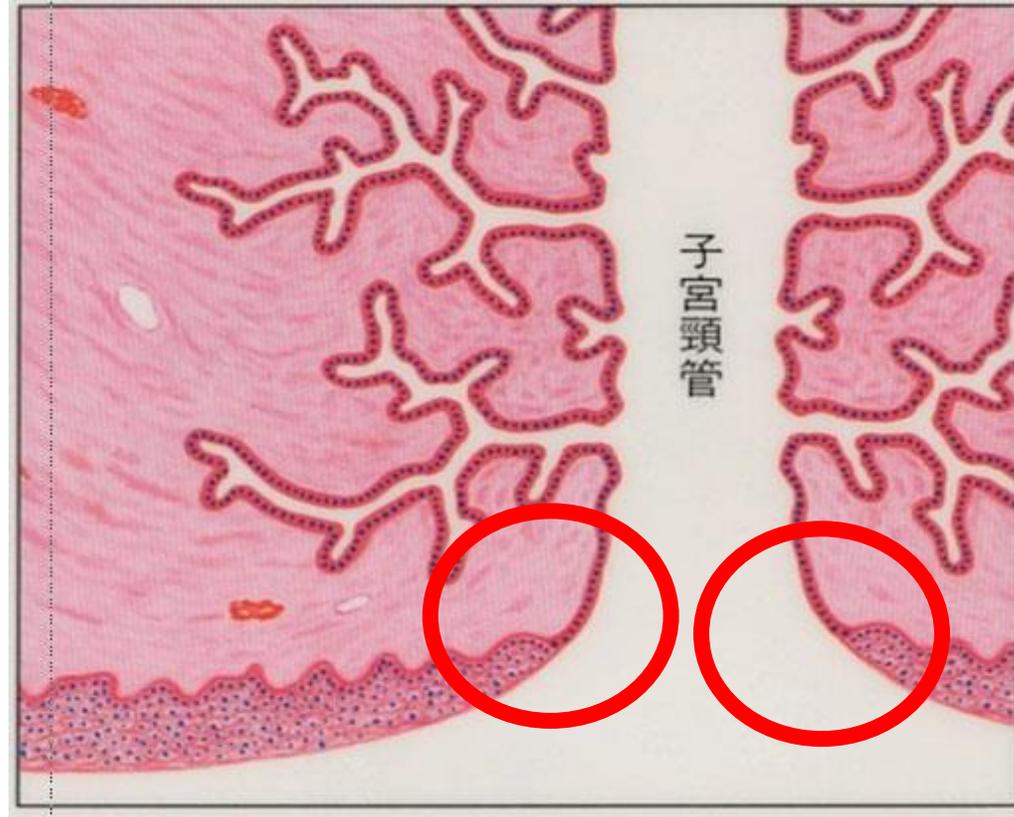
産婦人科診療ガイドライン-婦人科外来編2017



子宮頸部の初期癌、異形成の存在部位  
A: 平円柱上皮境界が外頸部にある.  
B: 平円柱上皮境界が頸管内にある.

# SCJ

Scuamo-Columunal Junction : 扁平上皮と円柱上皮の接合部)



頸癌の発生母地

# 子宮がん検診(従来法)

## 細胞診採取器具

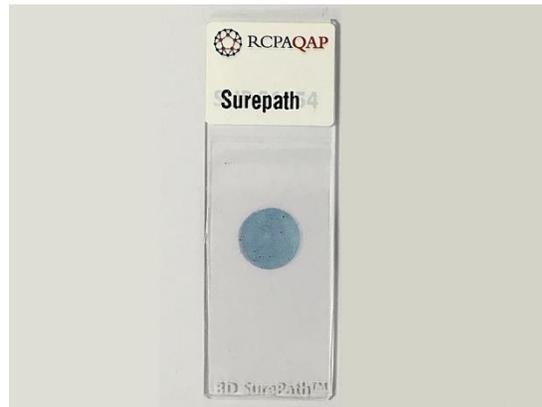


## アルコール固定



- ① 綿棒
- ② サイトピック®
- ③ サイトブラシ®
- ④ ソフトサイト®
- ⑤ エンドサイト®

# 子宮がん検診（LBC Liquid Based Cytology法）

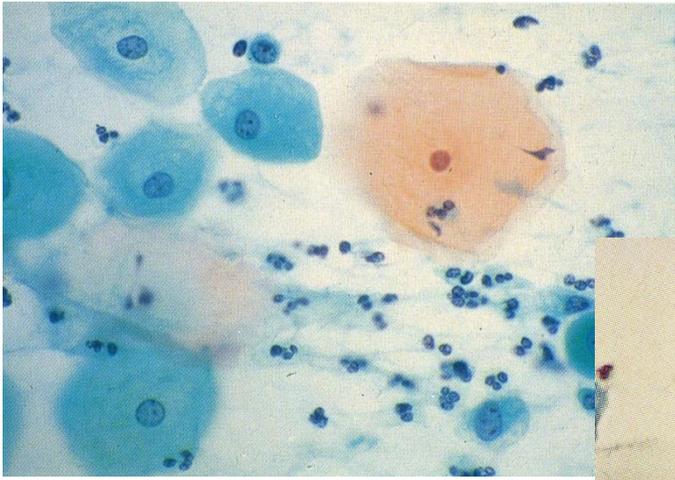


余剰検体でHPV検査も可能

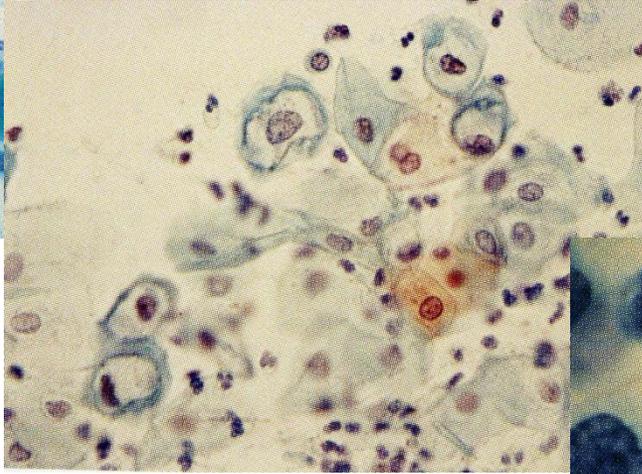
# 細胞診所見：パパニコロウ染色によるクラス分類とベセスダシステム

クラス分類 日母分類	class I, II negative	class III a mild-moderate dysplasia	class III b severe dysplasia	class IV CIS AIS	class V SCC (microinvasive, invasive) adenocarcinoma
ベセスダシステム	negative  NILM	LSIL mild dysplasia  ASC-US	HSIL moderate - severe dysplasia CIS  ASC-H		SCC (microinvasive, invasive)
		AGC (NOS), AGC (favor neoplastic)		AIS	adenocarcinoma

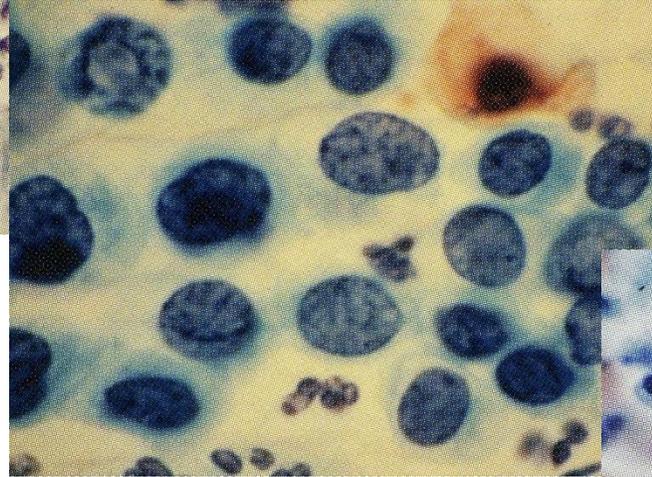
LSIL : low-grade squamous intraepithelial lesion , HSIL : high-grade squamous intraepithelial lesion , CIS : carcinoma *in situ* , SCC : squamous cell carcinoma , ASC-US : atypical squamous cells of undetermined significance , ASC-H : atypical squamous cells, cannot exclude HSIL , AGC (NOS) : atypical glandular cells, not otherwise specified , AGC (favor neoplastic) : atypical glandular cells, favor neoplastic , AIS : adenocarcinoma *in situ*



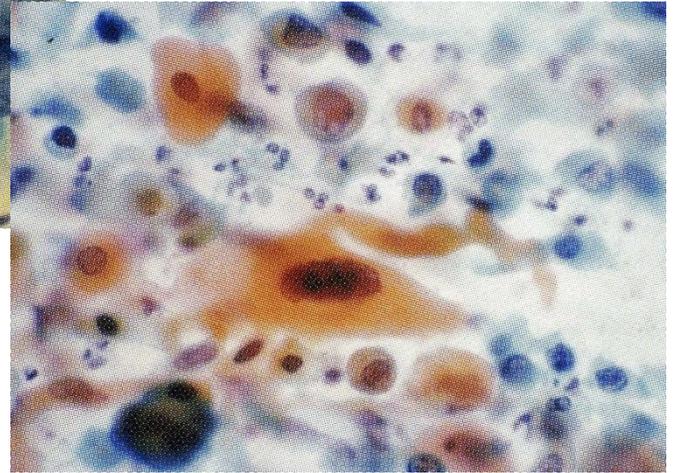
**NILM**



**LSIL**



**HSIL**



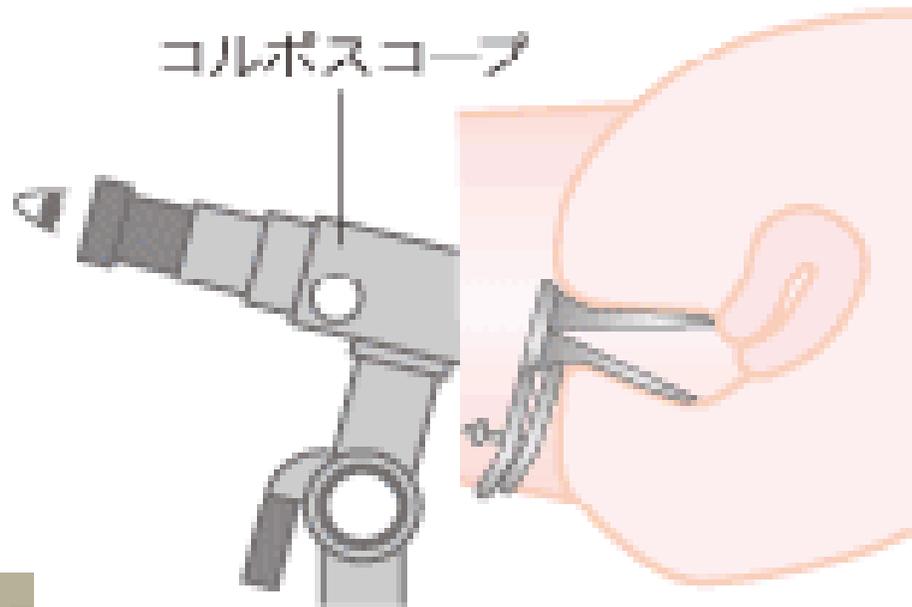
**SCC**

# 診断

1. 細胞診（子宮がん検診）
2. コルポスコピー診・組織診
3. 画像診断（CT、MRI）



# コルポスコピー診



- コルポスコープにて子宮腔を観察する。
- 3%酢酸溶液を子宮腔部、頸管内に塗布する(酢酸加工)。

医療情報科学研究所 編:病気がみえる vol.9 婦人科(メディックメディア, 2007)



**3%酢酸加工⇒血管が収縮し病変が浮かび上がる**

# 改訂コルポスコピー所見分類：日本婦人科腫瘍学会2014

## 軽度所見 Grade1(minor)

白色上皮 (軽度)	Thin acetwhite epithelium	W1
モザイク (軽度)	Fine mosaic	M1
赤点斑 (軽度)	Fine punctation	P1
不規則・地図状辺縁	Irregular, Geographic border	B1

## 高度所見 Grade2(major)

白色上皮	Dense acetwhite epithelium	W2
モザイク	Coarse mosaic	M2
赤点斑	Coarse punctation	P2
異常腺開口	Abnormal gland opening	aGo
鋭角辺縁、内部境界、尾根状隆起	Sharp border, Inner border, Ridge sign	B2

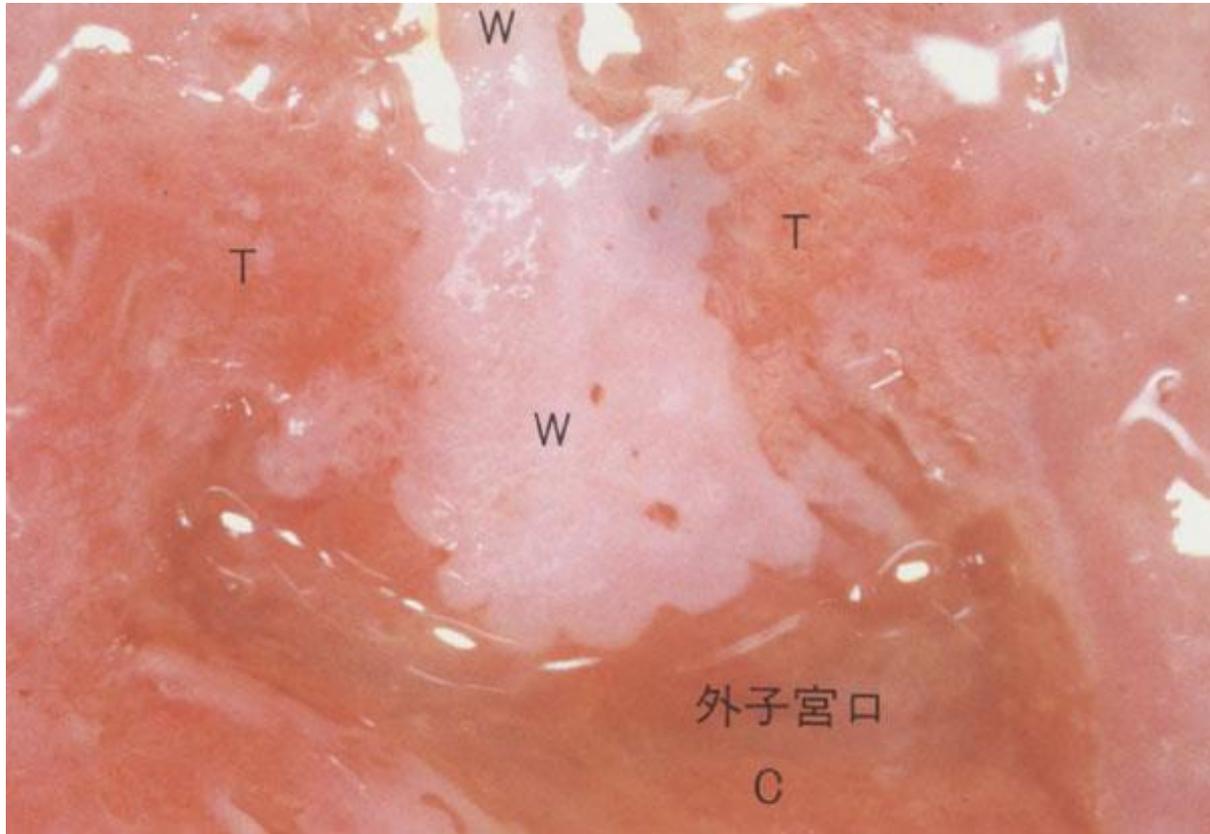
## 非特異的所見 Nonspecific findings

白斑 (角化、過角化)	Leukoplakia (keratosis , hyperkeratosis)	L
びらん	Erosion	Er

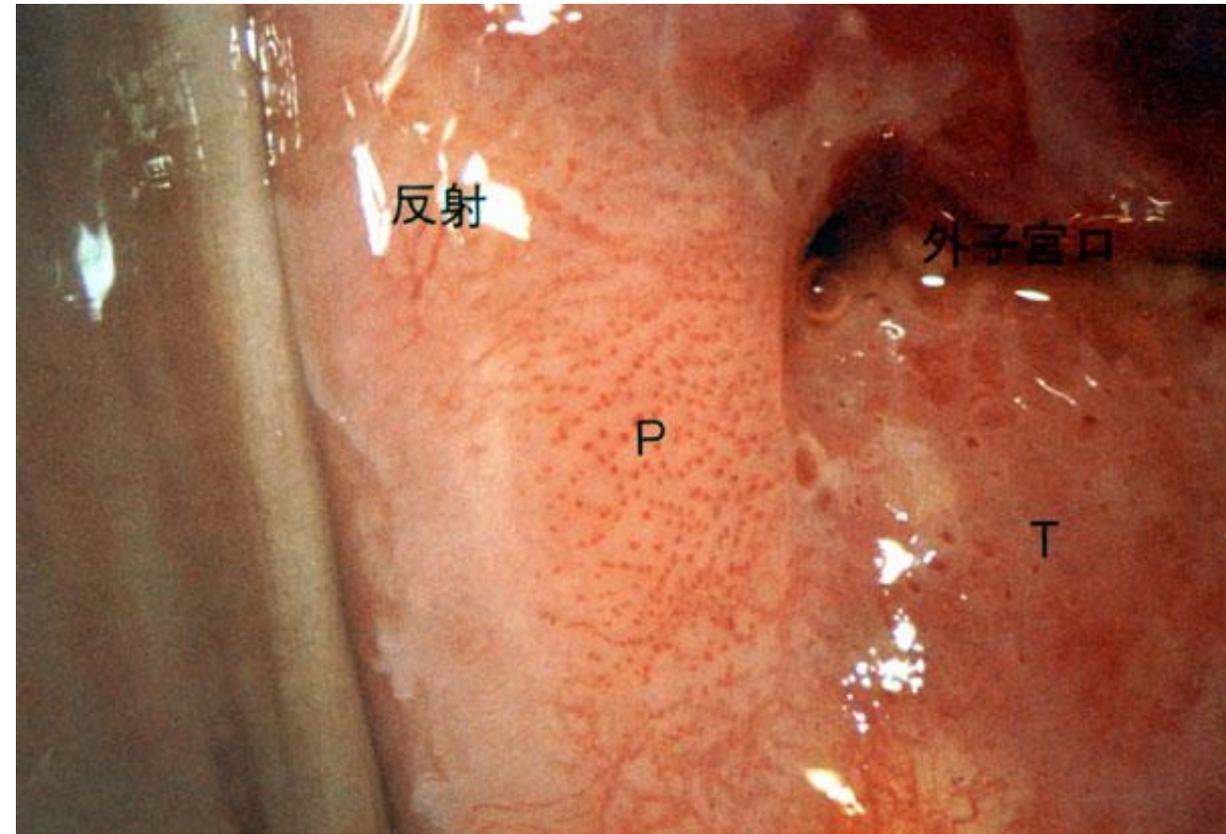
## 浸潤癌所見 Suspicious for invasion

異型血管	Atypical Vessels	aV
付随所見	Additional signs: fragile vessels, irregular surface necrosis, ulceration (necrotic), tumor or gross neoplasia	

# コルポスコピー診：異常所見

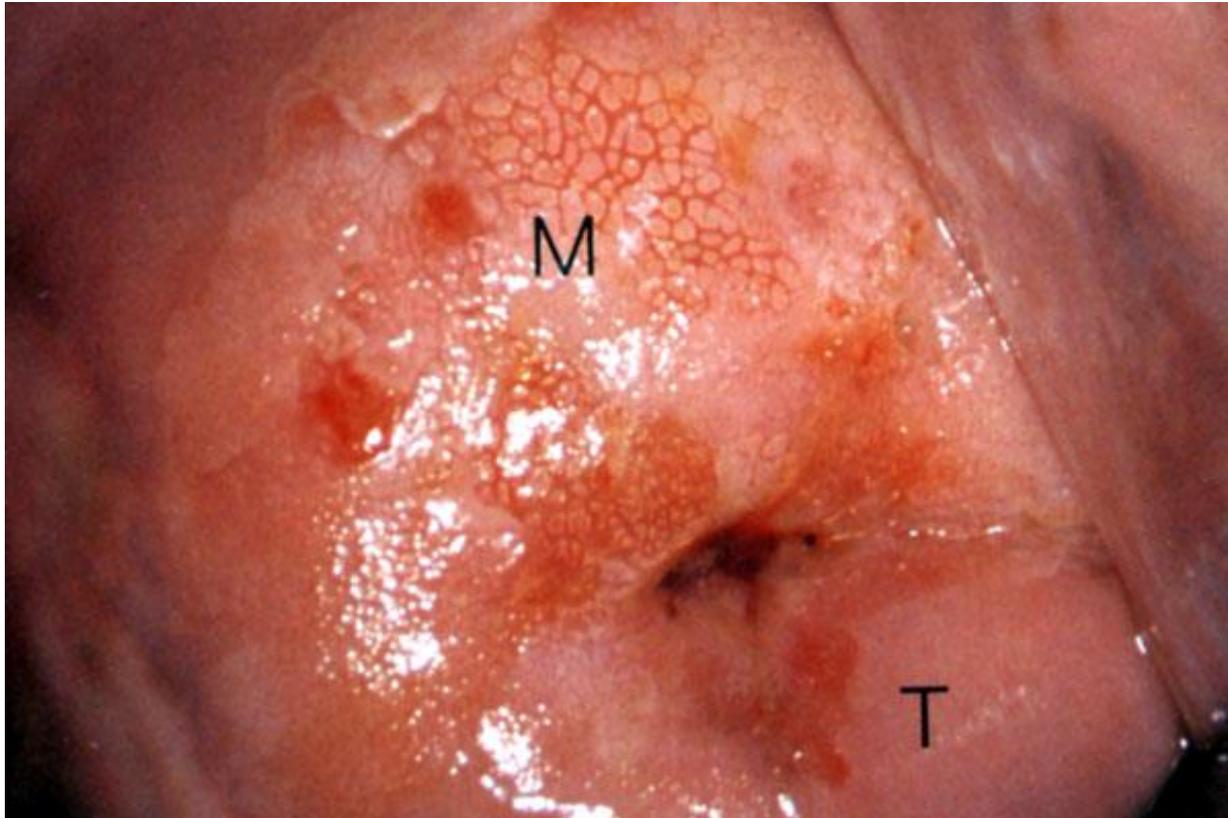


白色上皮

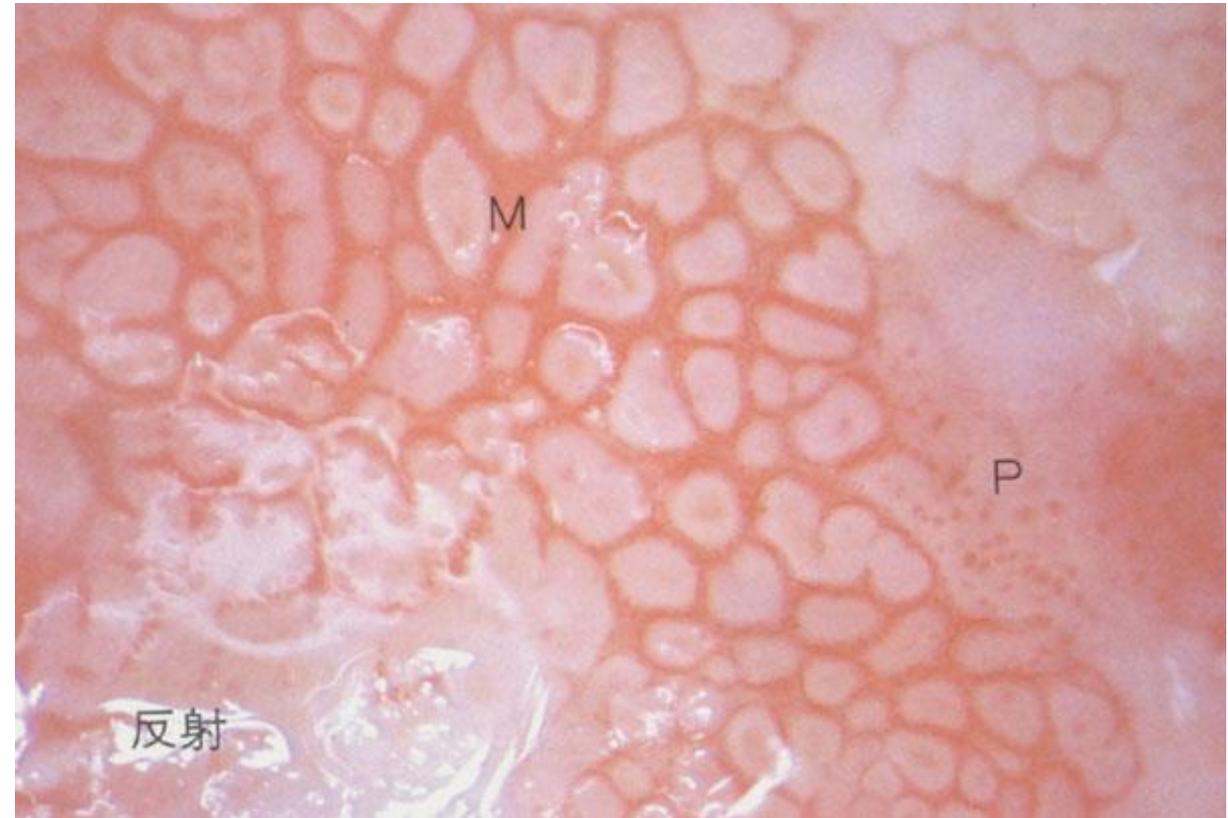


赤点斑

# コルポスコピー診：異常所見

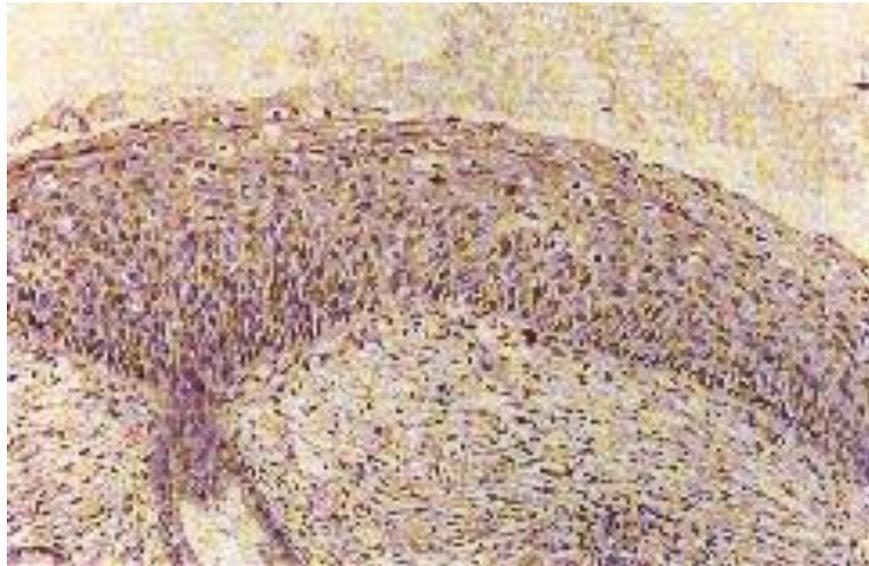
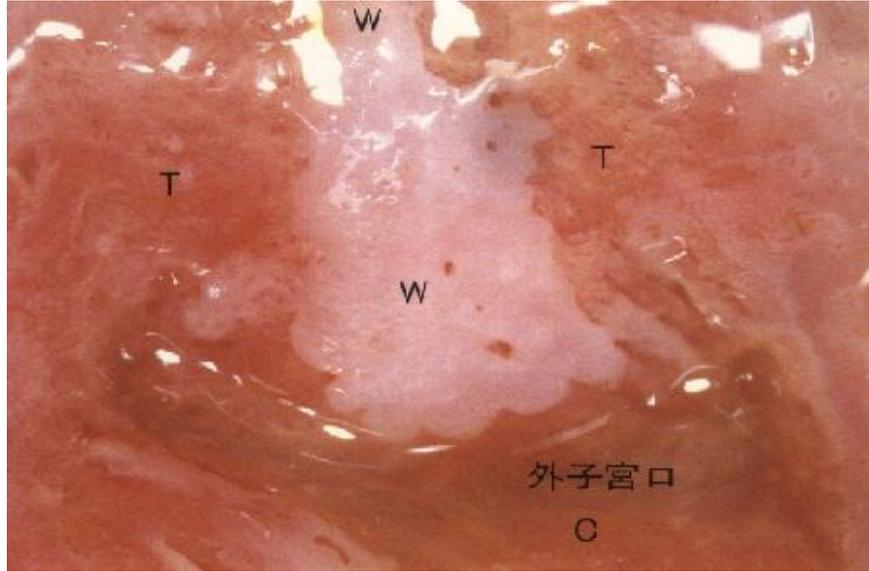


モザイク

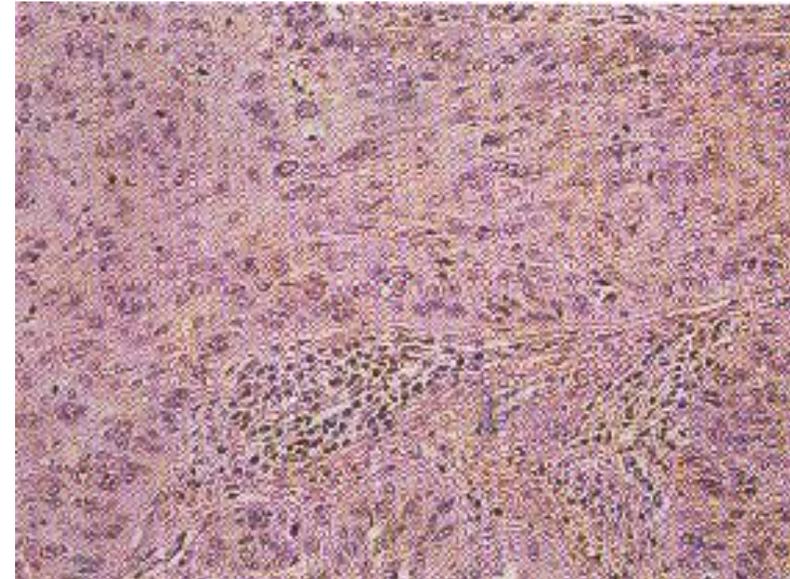


モザイク

# 前がん



# がん



## 組織診断

コルポスコピー下に生検鉗子を用いて「生検」



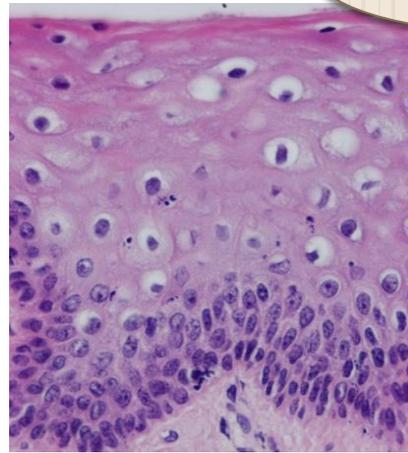
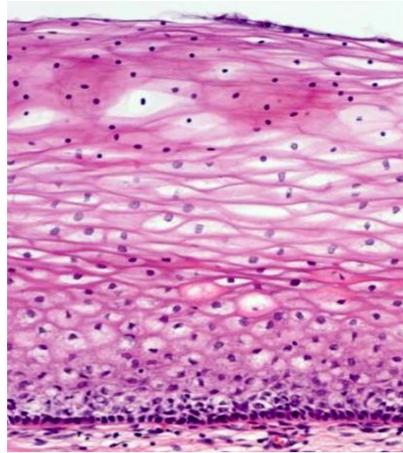
生検鉗子

CIN : (Cervical intraepithelial neoplasia:子宮頸部上皮内腫瘍)

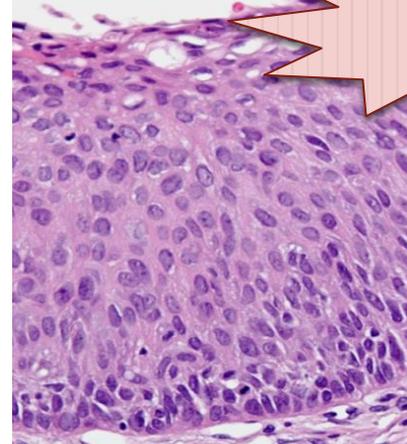
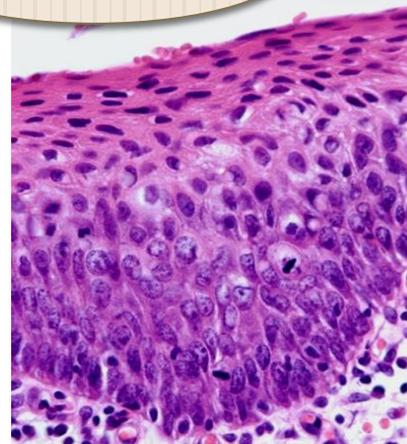
- CIN1: 子宮頸部軽度異形上皮(異形成)
- CIN2: 子宮頸部中等度異形上皮(異形成)
- CIN3: 子宮頸部高度異形上皮(異形成)+子宮頸部上皮内癌(CIS)

# 頸部上皮内腫瘍

## Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)

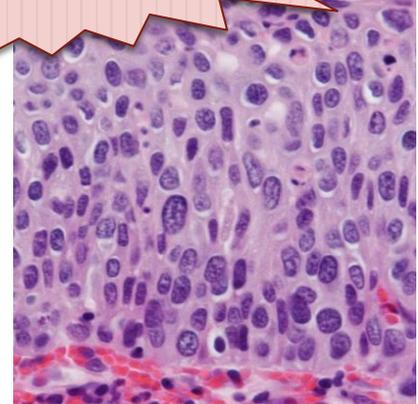


感染



腫瘍化

腫瘍化

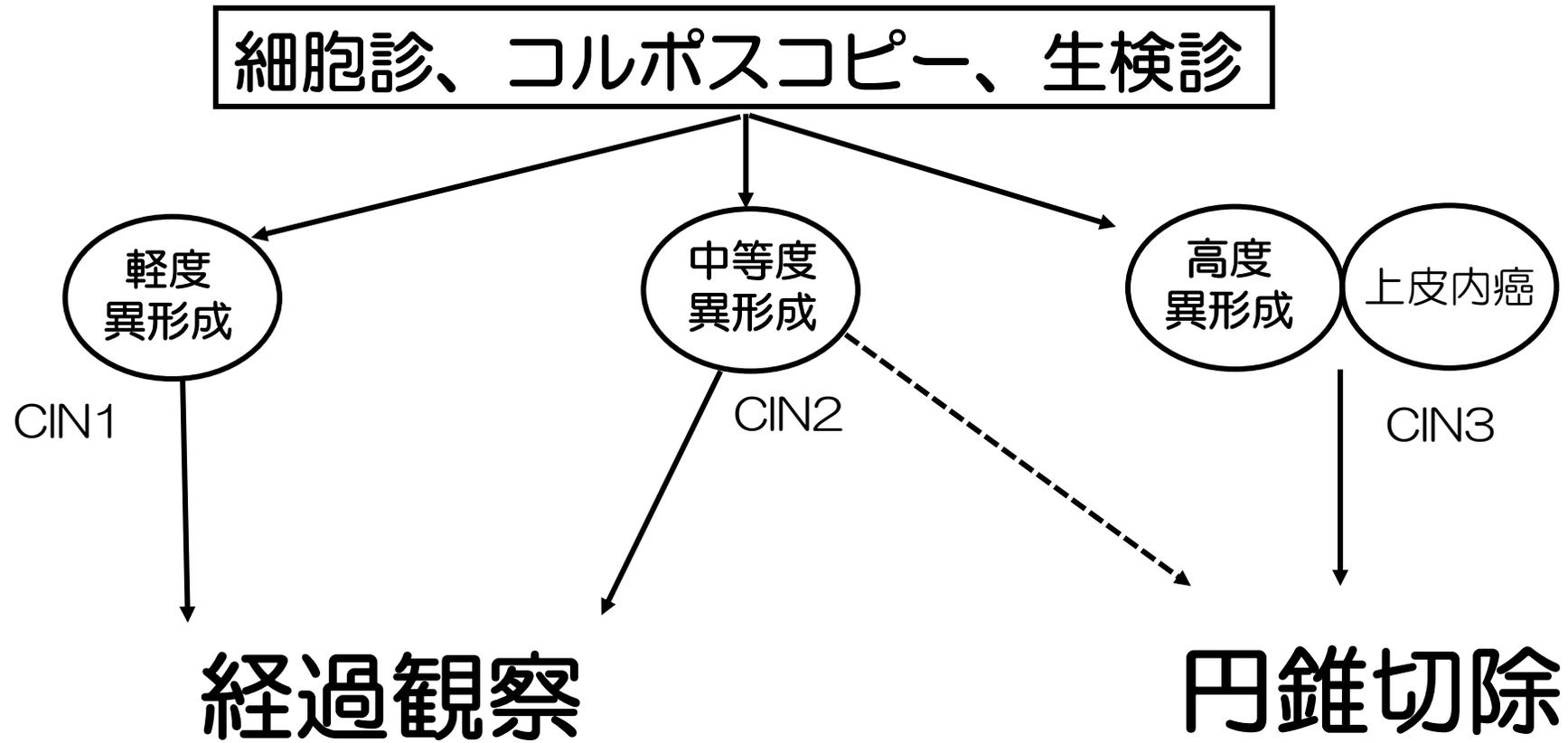


軽度 異形成	中等度 異形成	高度 異形成	上皮内癌
<b>CIN1</b>	<b>CIN2</b>	<b>CIN3</b>	

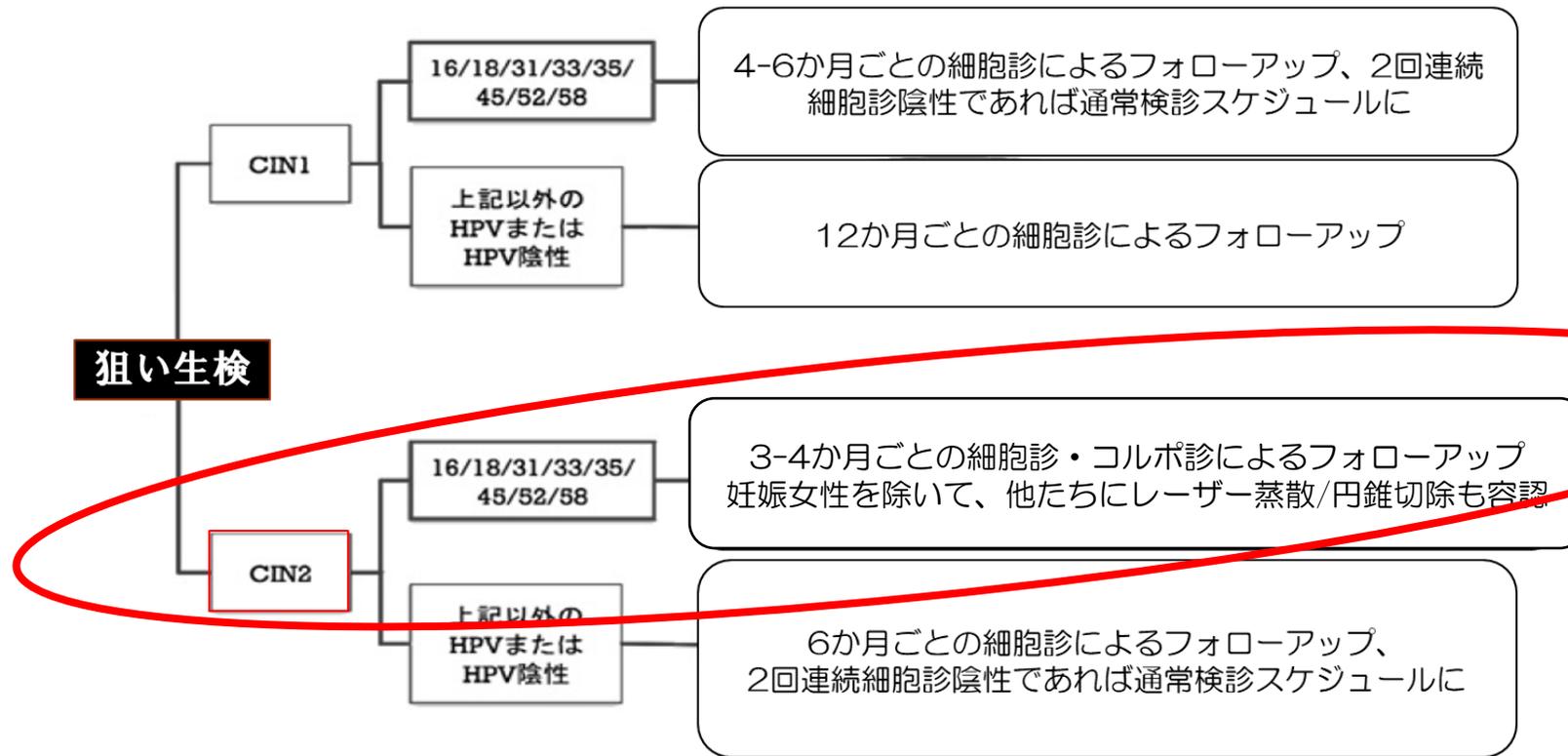
多くは病状の「変更なし～正常化」  
病状の進行は10%程度…

前がん病変：年単位で「がん化」する病態

# CINの取り扱い



# HPVタイピング検査を行う場合の管理指針 (産婦人科診療ガイドライン-婦人科外来編2017)



HPV(16.18.31.33.35.45.52.58) の8つのタイプのいずれかが陽性の病変は有意に自然消失しにくく (p<0.0001)、かつCIN3へ進展しやすいこと (P=0.0001)

*Matsumoto K et al. Int J Cancer 2010*

CIN2が5年以内にCIN3に進展する可能性は上記タイプ陽性では40.5%であるが、それ以外の症例では8.3%と低い。

*Miura S. et al. Int J Cancer 2006*

# 診断

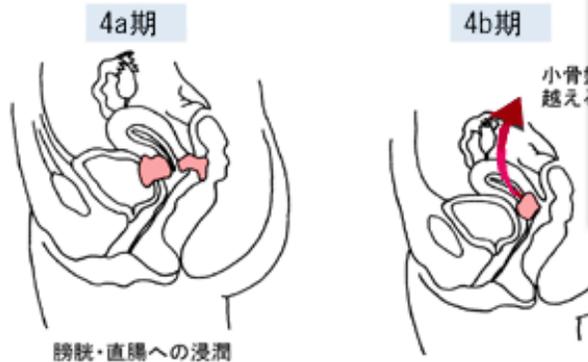
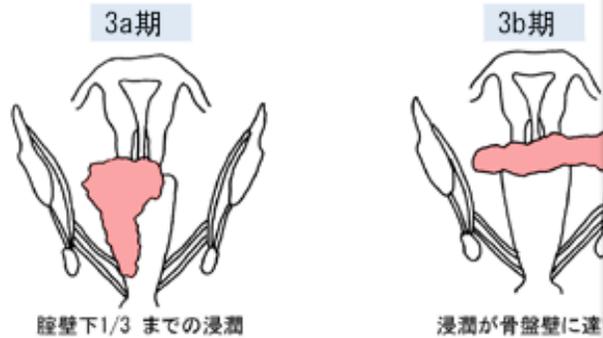
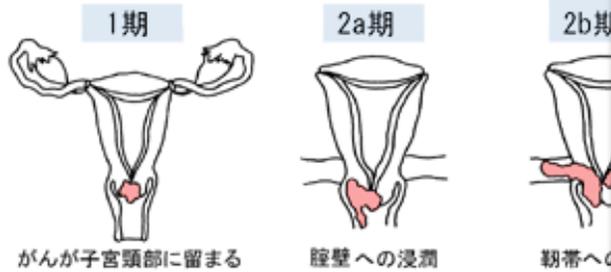
1. 細胞診（子宮がん検診）
2. コルポスコピー診・組織診
3. 画像診断（CT、MRI）

進行期の確定＝方針の決定



# 子宮頸がん進行期 日産婦2011 FIGO 200

がんが子宮頸部にとどまっているもの



## FIGO2018 (Bhatla N, et al. Int J Gynaecol Obstet 2018)

TABLE 1 FIGO staging of cancer of the cervix uteri (2018).

Stage	Description
I	The carcinoma is strictly confined to the cervix (extension to the uterine corpus should be disregarded)
IA	Invasive carcinoma that can be diagnosed only by microscopy, with maximum depth of invasion <5 mm <sup>a</sup>
IA1	Measured stromal invasion <3 mm in depth
IA2	Measured stromal invasion ≥3 mm and <5 mm in depth
IB	Invasive carcinoma with measured deepest invasion ≥5 mm (greater than Stage IA), lesion limited to the cervix uteri <sup>b</sup>
IB1	Invasive carcinoma ≥5 mm depth of stromal invasion, and <2 cm in greatest dimension
IB2	Invasive carcinoma ≥2 cm and <4 cm in greatest dimension
IB3	Invasive carcinoma ≥4 cm in greatest dimension
II	The carcinoma invades beyond the uterus, but has not extended onto the lower third of the vagina or to the pelvic wall
IIA	Involvement limited to the upper two-thirds of the vagina without parametrial involvement
IIA1	Invasive carcinoma <4 cm in greatest dimension
IIA2	Invasive carcinoma ≥4 cm in greatest dimension
IIB	With parametrial involvement but not up to the pelvic wall
III	The carcinoma involves the lower third of the vagina and/or extends to the pelvic wall and/or causes hydronephrosis or nonfunctioning kidney and/or involves pelvic and/or para-aortic lymph nodes <sup>c</sup>
IIIA	The carcinoma involves the lower third of the vagina, with no extension to the pelvic wall
IIIB	Extension to the pelvic wall and/or hydronephrosis or nonfunctioning kidney (unless known to be due to another cause)
IIIC	Involvement of pelvic and/or para-aortic lymph nodes, irrespective of tumor size and extent (with r and p notations) <sup>c</sup>
IIIC1	Pelvic lymph node metastasis only
IIIC2	Para-aortic lymph node metastasis
IV	The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has involved (biopsy proven) the mucosa of the bladder or rectum. (A bullous edema, as such, does not permit a case to be allotted to Stage IV)
IVA	Spread to adjacent pelvic organs
IVB	Spread to distant organs

When in doubt, the lower staging should be assigned.

<sup>a</sup>Imaging and pathology can be used, where available, to supplement clinical findings with respect to tumor size and extent, in all stages.

<sup>b</sup>The involvement of vascular/lymphatic spaces does not change the staging. The lateral extent of the lesion is no longer considered.

<sup>c</sup>Adding notation of r (imaging) and p (pathology) to indicate the findings that are used to allocate the case to Stage IIIC. Example: If imaging indicates pelvic lymph node metastasis, the stage allocation would be Stage IIIC1r, and if confirmed by pathologic findings, it would be Stage IIIC1p. The type of imaging

IV期

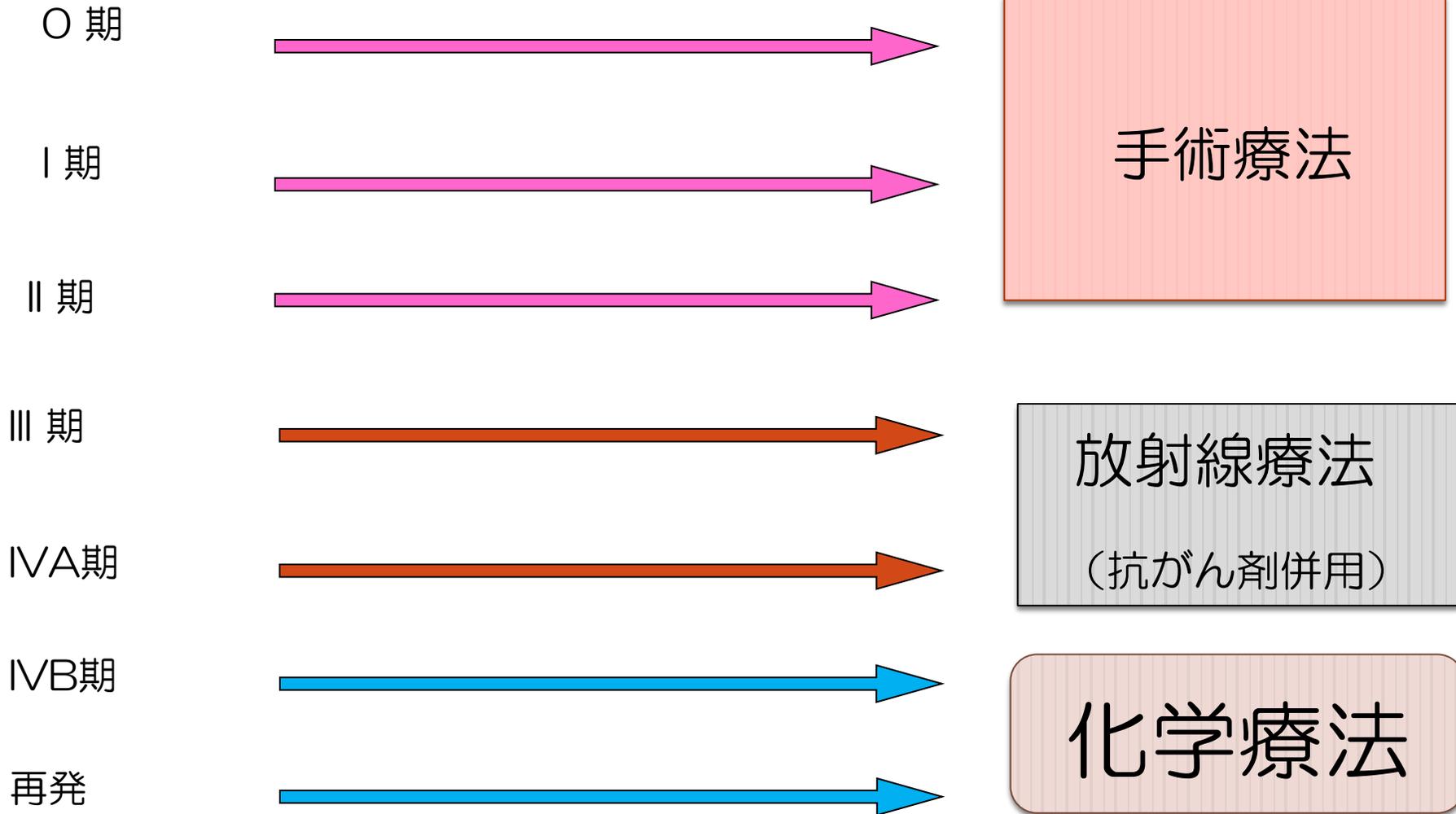
IVA期 膀胱や直腸の粘膜に浸潤しているもの

IVB期 小骨盤腔を超えて広がっているもの

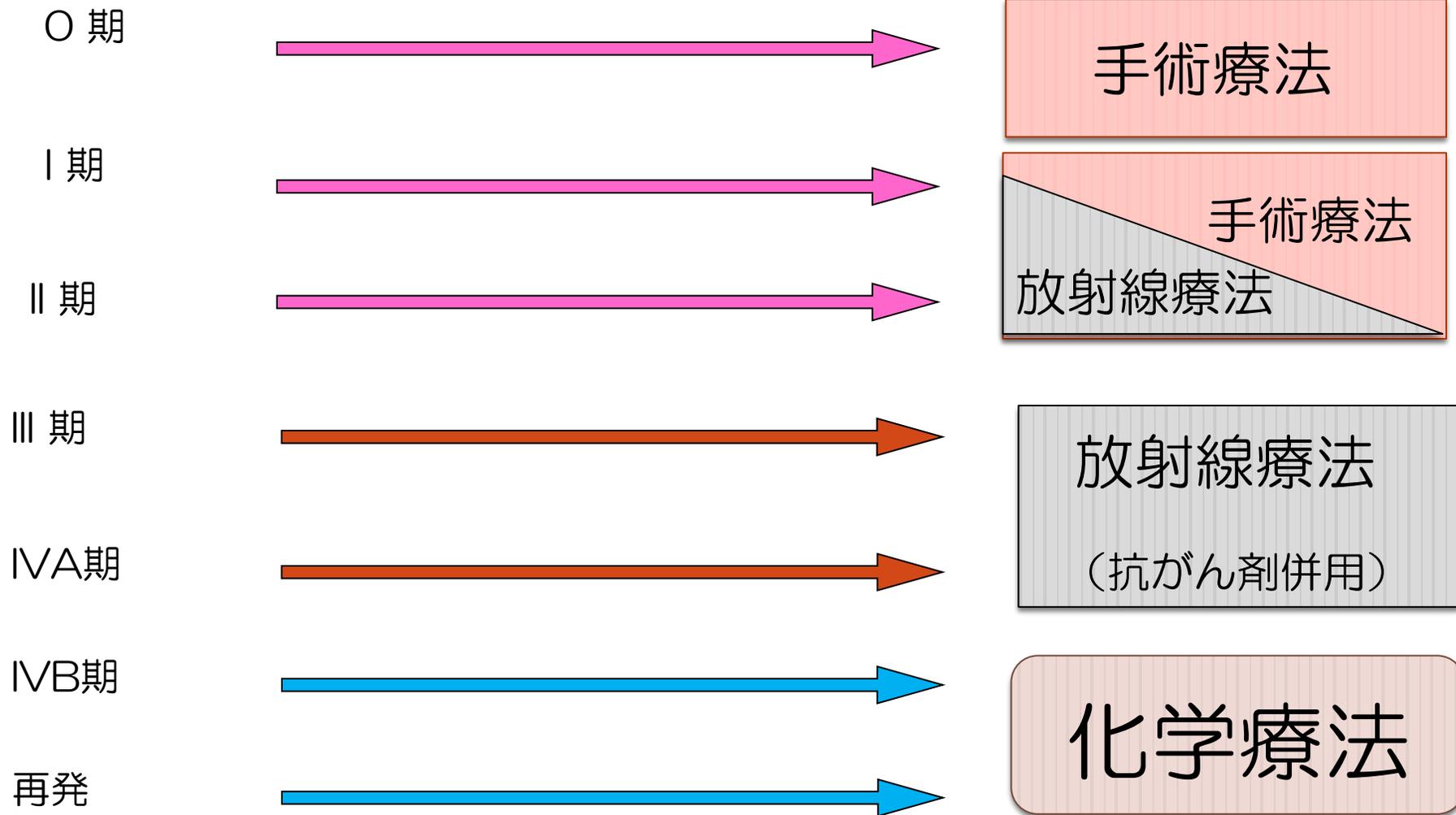
# 治 療



# 日本における子宮頸がん標準治療



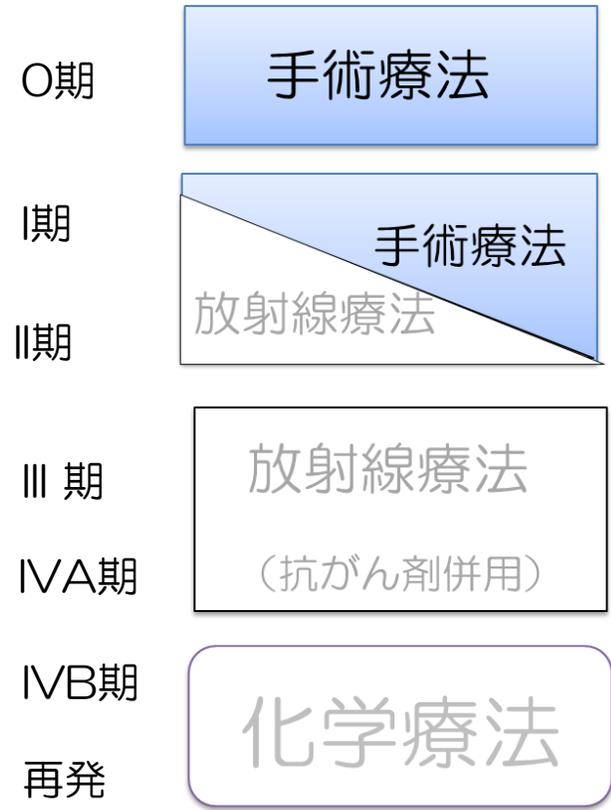
# 日本における子宮頸がん標準治療



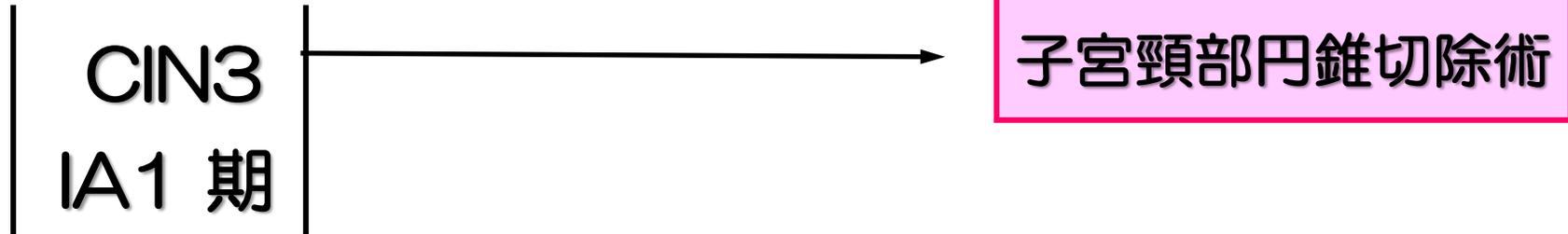
# 進行期0-IA2期の治療

肉眼的にも画像検査でも判別できない「微小病変」

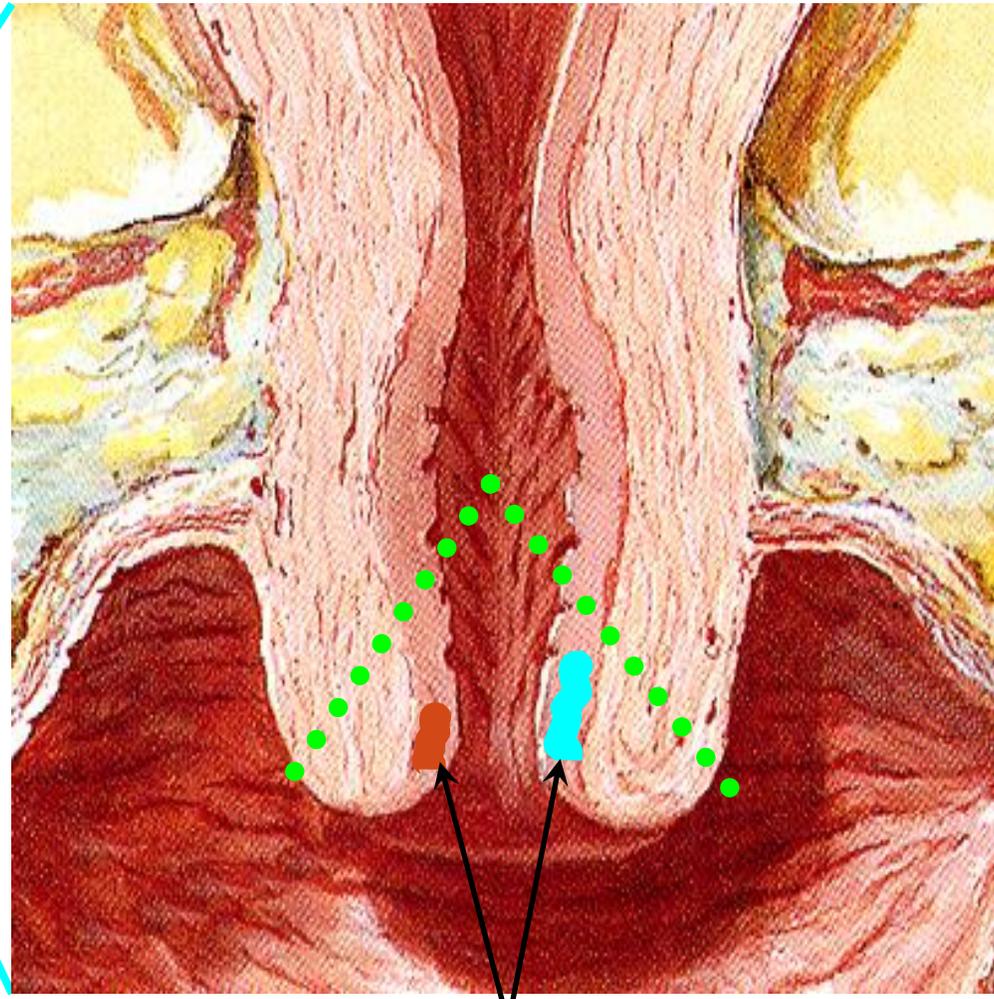
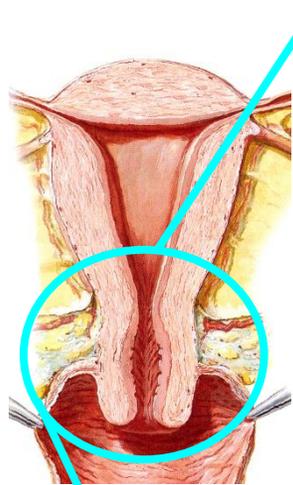
## 手術療法



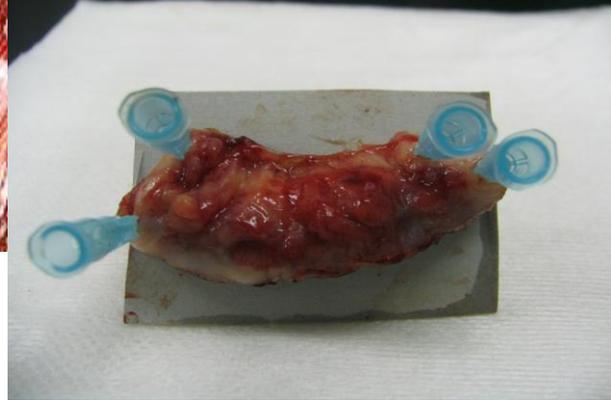
# 初期がん（CIN3期-IA2期）の標準治療方針



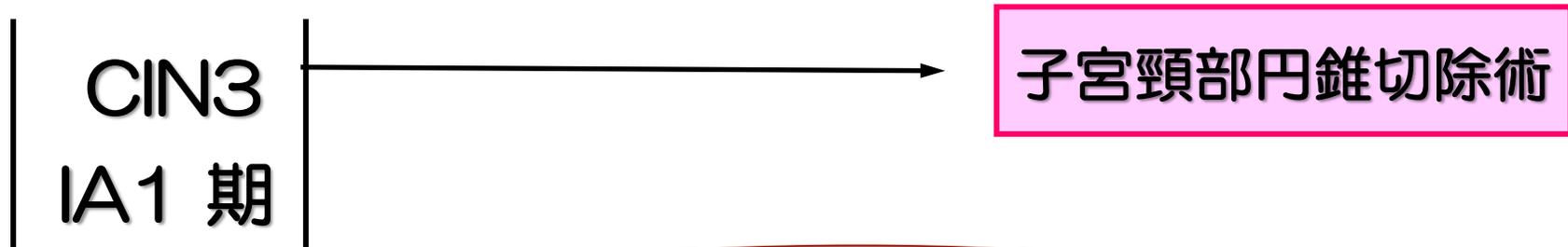
# CIN3・IA1期：子宮頸部円錐切除術



初期がん



# 初期がん（CIN3期-IA2期）の標準治療方針

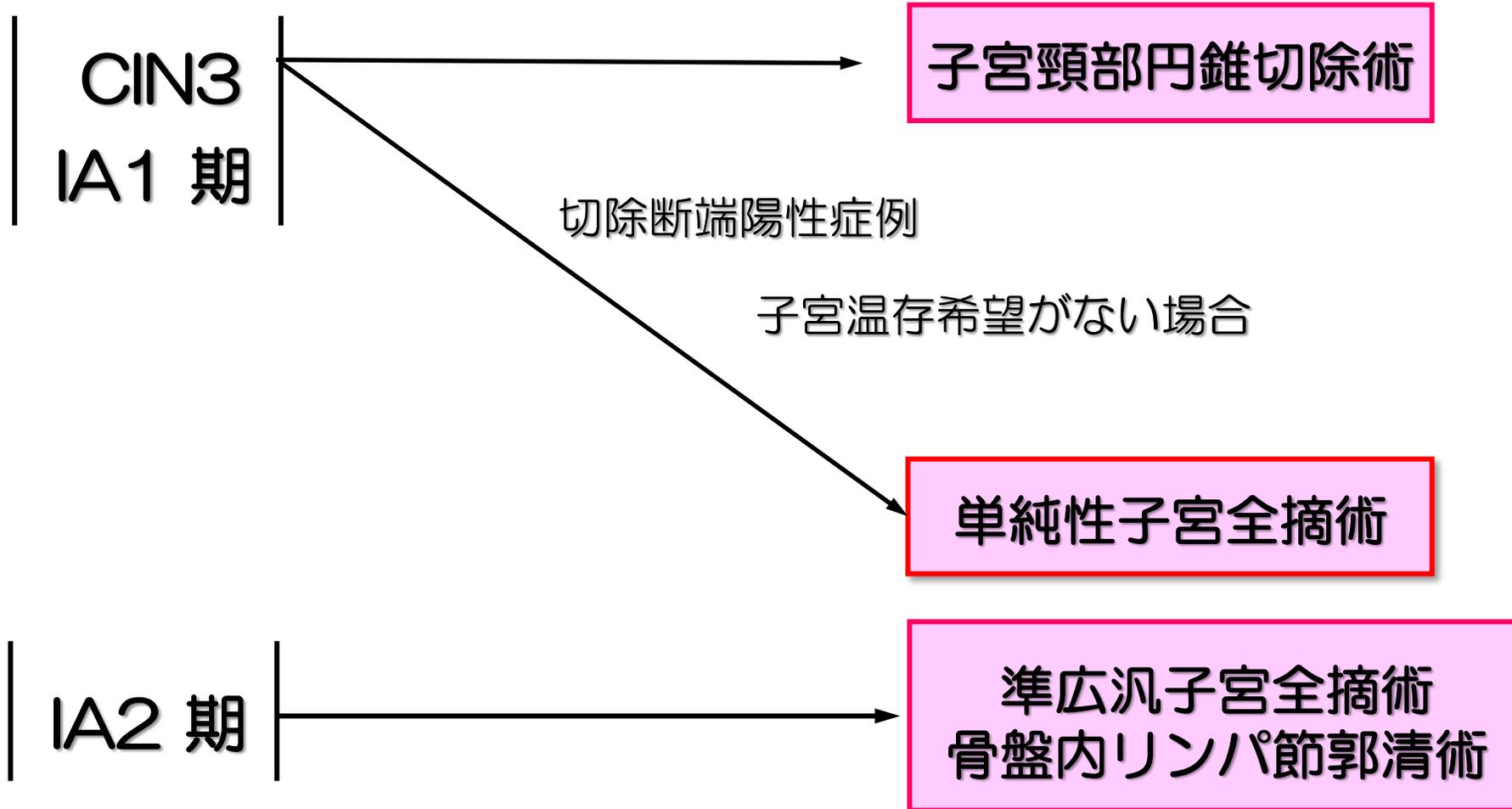


意義：子宮頸部全体の検査

外来での病理検査で「微小病変」の存在は確定。  
しかし、「浸潤癌」がないことは否定できていない。

約5%の頻度で「浸潤癌」が発見される

# 初期がん（CIN3-IA2期）の標準治療方針



# 進行期IB-II期の治療

## 手術療法 または 放射線療法

効果と安全性において  
同等と評価されている。

0期

手術療法

I期

手術療法

II期

放射線療法

III期

放射線療法

IVA期

(抗がん剤併用)

IVB期

再発

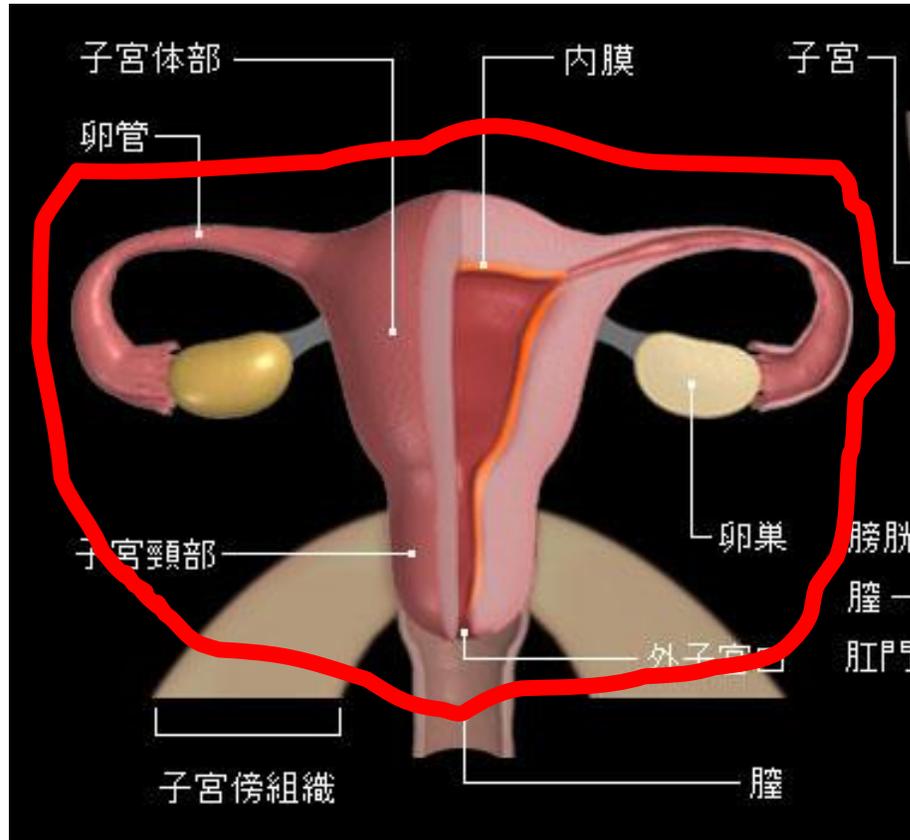
化学療法

# 進行期IB-II期の手術療法について

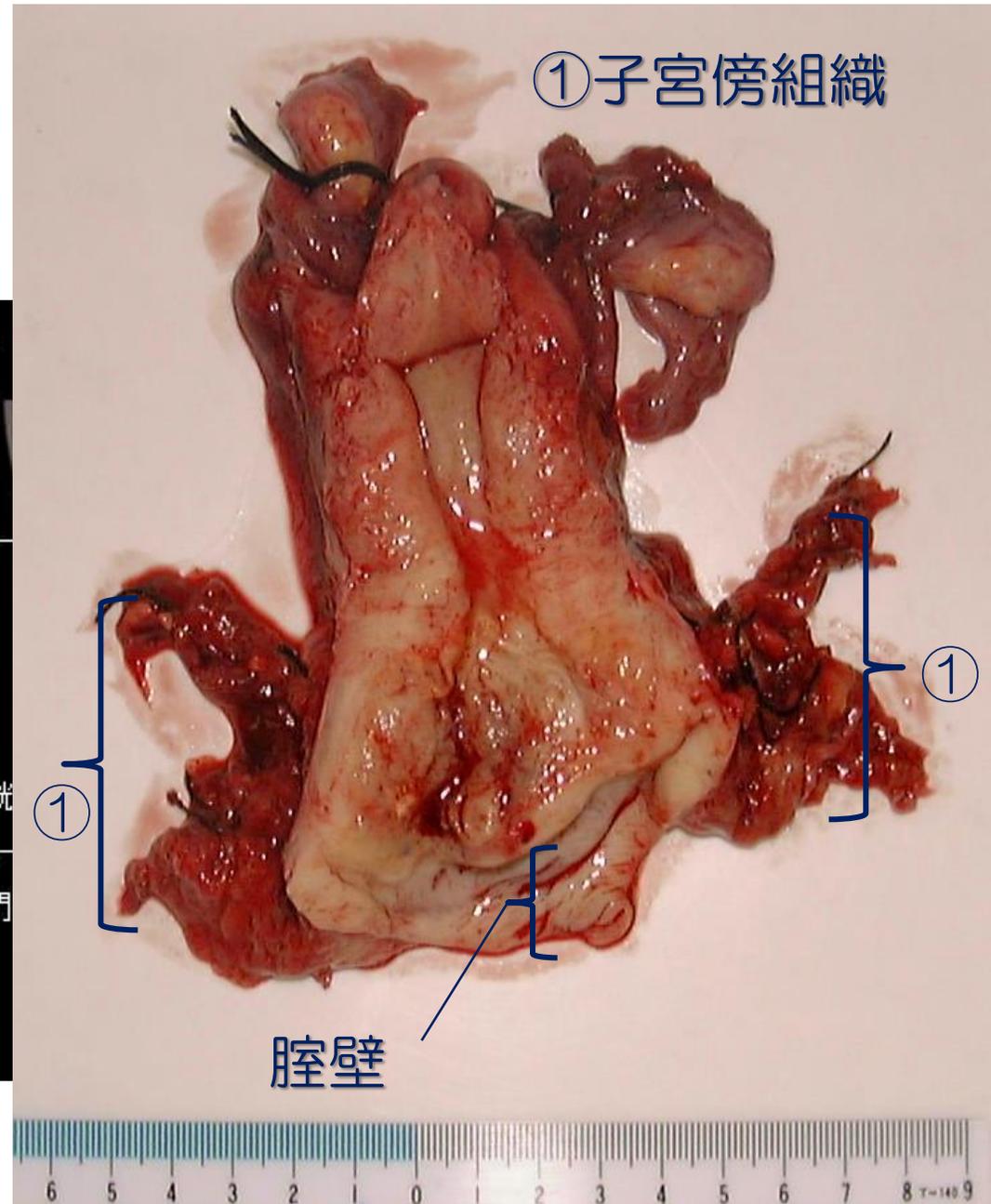
## 広汎子宮全摘術



# 広汎子宮全摘術



骨盤内リンパ節も摘出する



# 広汎子宮全摘術の術後合併症

- **神経因性膀胱**

膀胱に分布する骨盤神経叢（自律神経：下腹神経＋骨盤内臓神経S3, S4＋仙骨内臓神経）が切断され、神経因性膀胱が発生するため、排尿障害・尿失禁が発生する。

神経温存術式の採用

- **リンパ嚢胞・リンパ浮腫**

リンパ節の摘出により、リンパ液の貯留が起きたり（リンパ嚢胞）、リンパの流れが障害され下肢や外陰部に浮腫が生じる（リンパ浮腫）。

リンパマッサージ

- **骨盤死腔炎**

骨盤腔に死腔が生じ、貯留した滲出液に感染が起こる。

# 進行期IB-II期の放射線療法について

## 根治的放射線療法

0期	手術療法
I期	<del>手術療法</del>
II期	放射線療法
IVA期	放射線療法 (抗がん剤併用)
IVB期	
再発	化学療法

IB2期、IIA2期、IIB期に対しては  
化学療法を組み合わせたCCRT



# 放射線治療

治療期間：約6週間

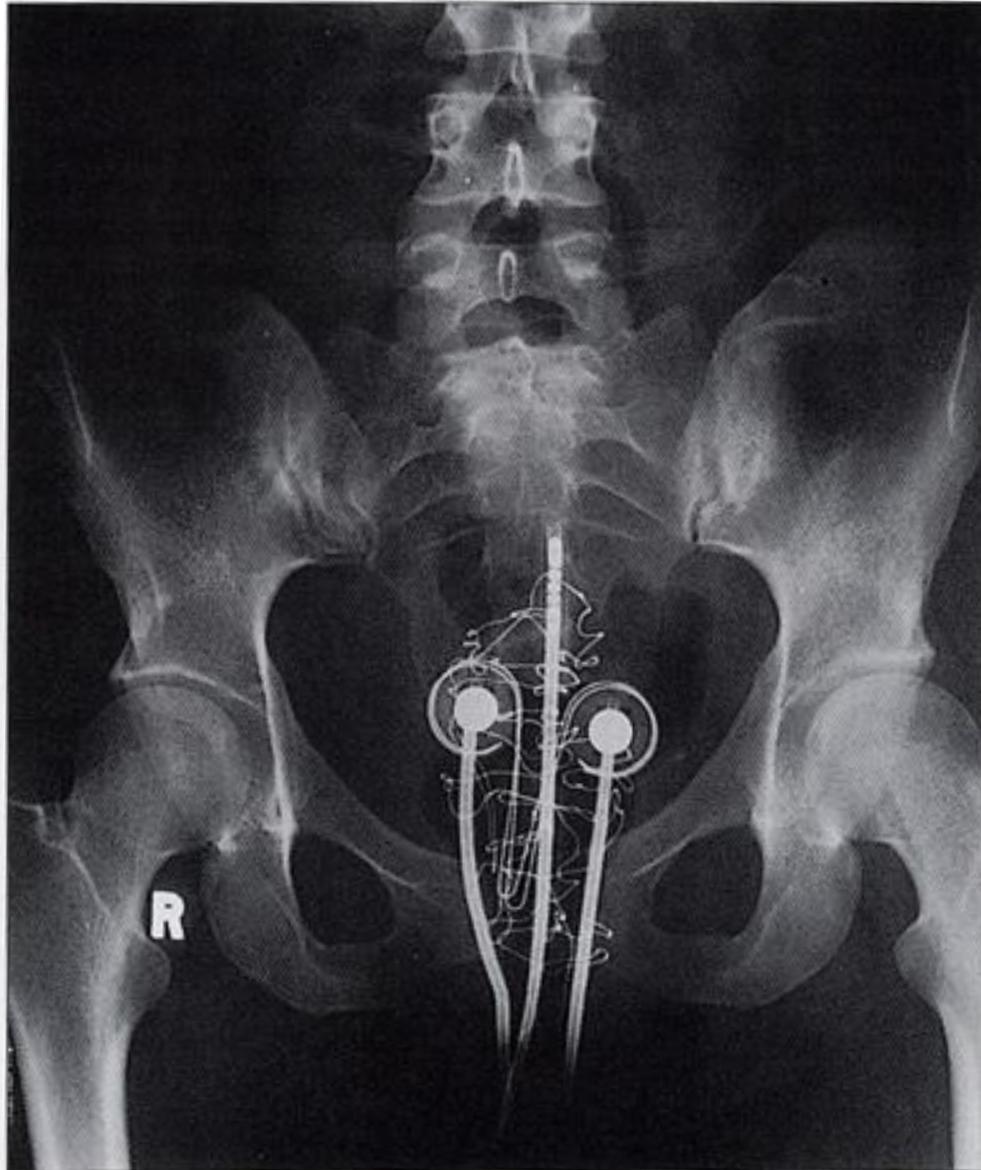
**方法：** 下記の方法を組み合わせで行う

**外照射** 1日1回、週5回、連日投与。標準的には25-30回

**腔内照射** 治療の終盤から開始。週1回。標準的には3-5回



# 子宮頸がんに対する腔内照射



RALS

遠隔操作式後充填装置

remote after loading system

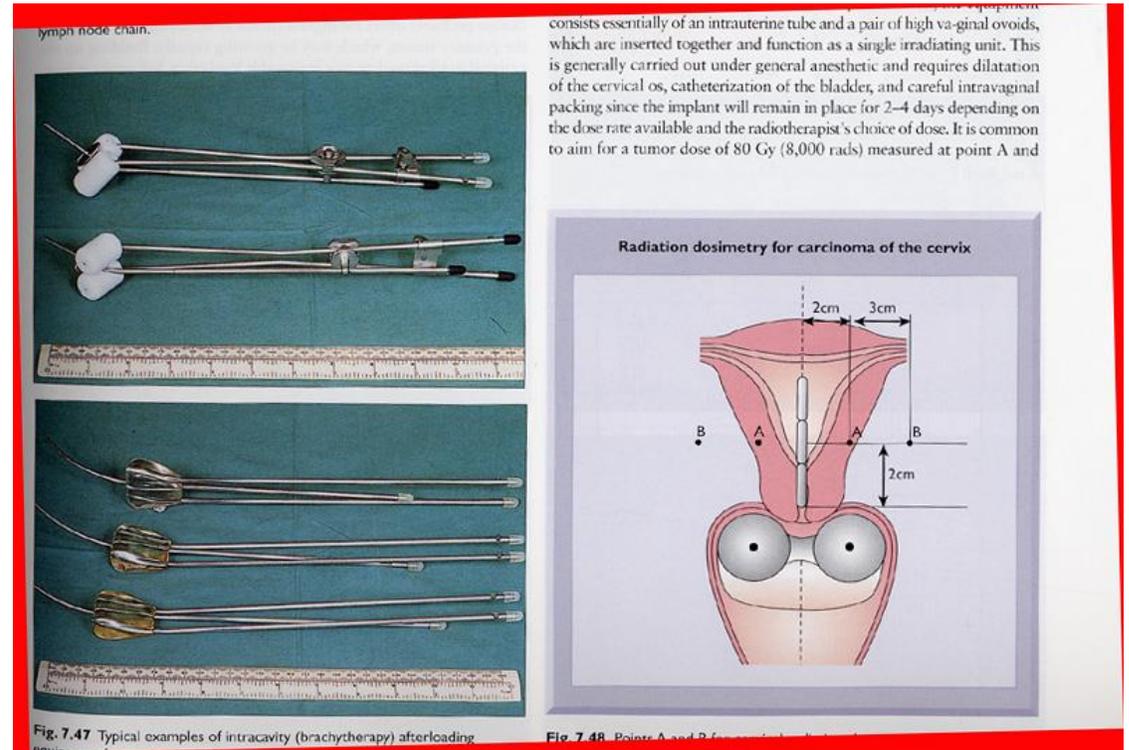


Fig. 7.47 Typical examples of intracavity (brachytherapy) afterloading.

Fig. 7.48 Points A and B for radiation dosimetry.

# 放射線治療の合併症

➤ 食欲低下・悪心・嘔吐

制吐剤

➤ 骨髄抑制＝血球減少症

- 輸血などの対応が必要になる場合も
- 感染症に注意

➤ 放射線性腸炎  
下痢、下血、腸閉塞

最重症；腸管穿孔

➤ 放射線性膀胱炎  
頻尿、血尿、排尿時痛

治療後数年経過してから発症する場合も

➤ 放射線性皮膚炎

進行期III-IVA期の治療

「手術適応がない」

## 根治的同時化学放射線療法 (CCRT)

0期	手術療法
I期	手術療法
II期	放射線療法
III期	放射線療法 (抗がん剤併用)
IVA期	
IVB期	化学療法
再発	

# 同時化学放射線療法（CCRT）

通常の放射線療法単独療法を行いながら、  
シスプラチンを週一回、毎週投与する。

シスプラチンは  
5-6回投与が目標

放射線の合併症に抗がん剤の副作用が  
上乗せされるため注意が必要



# 進行期IVB期・再発の治療

## 全身化学療法

Key drug  
シスプラチン  
(CDDP)

0期	手術療法
I期	手術療法
II期	放射線療法
III期	放射線療法
IVA期	(抗がん剤併用)
IVB期	化学療法
再発	化学療法

# 進行・再発子宮頸がんにおける治療開発の変遷

GOG43

Randomized trial of three cisplatin dose schedule  
in squamous-cell carcinoma of the cervix; a Gynecologic Oncology  
Study

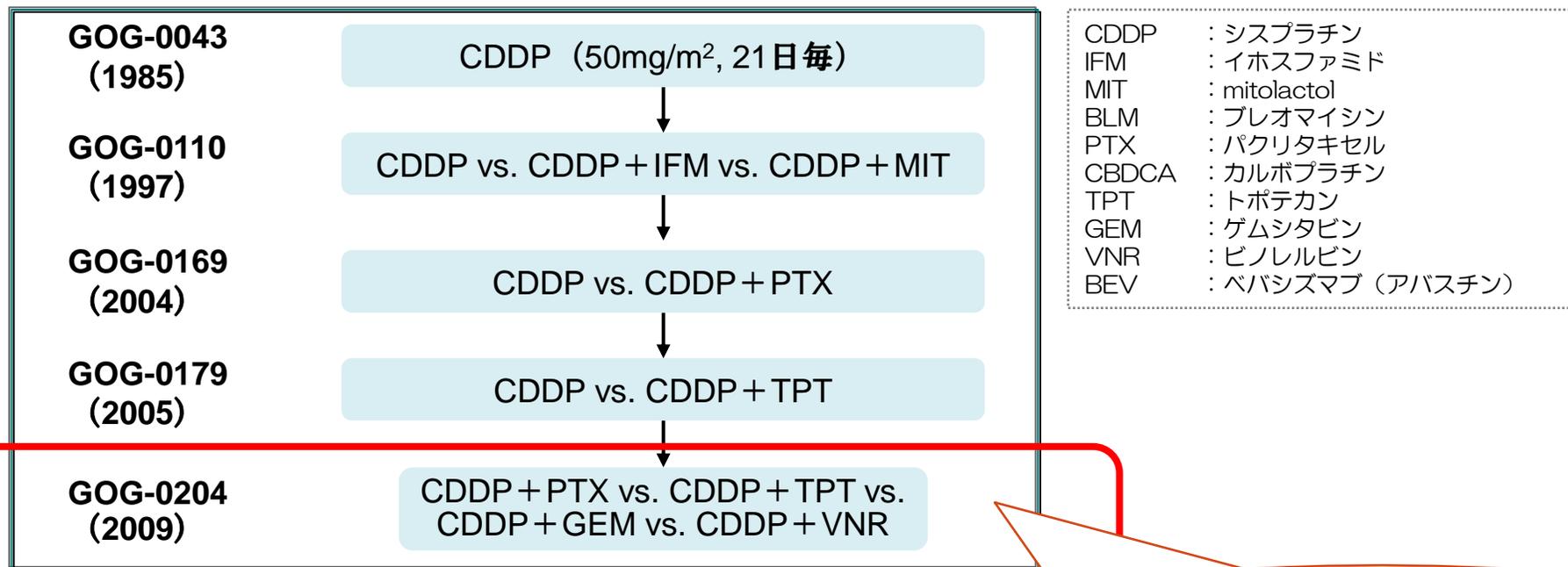
Bonomi P et al. J Clin Oncol 1985; 3: 1079-1085



CDDP 50mg/m<sup>2</sup>, 21日毎

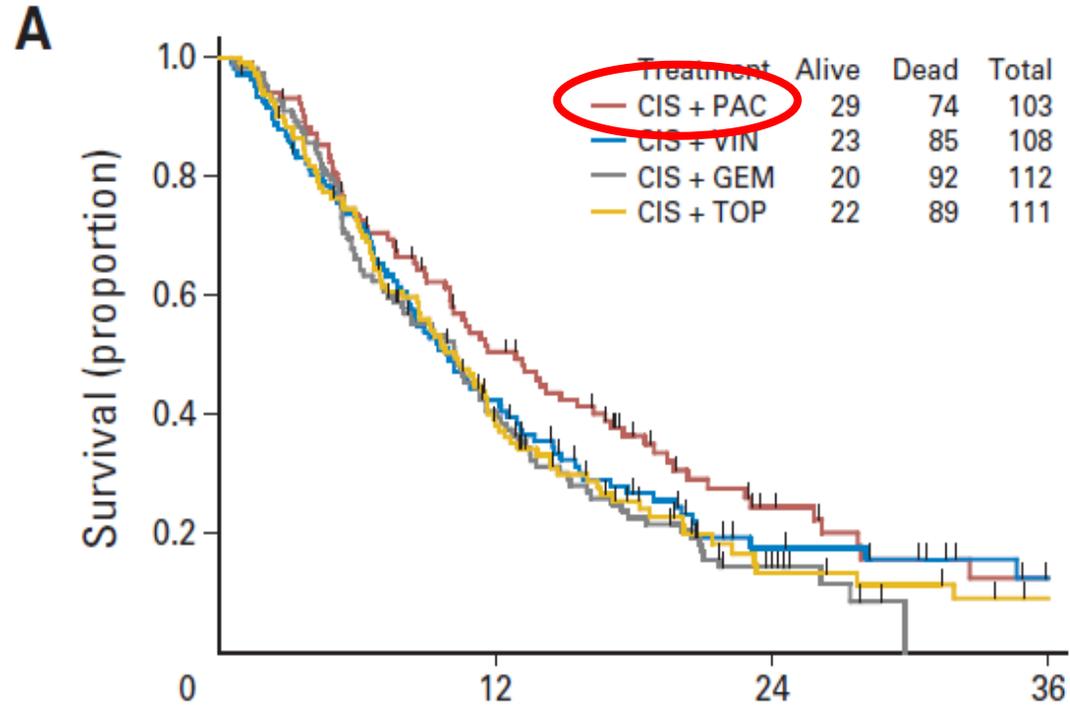
# 進行・再発子宮頸がんにおける治療開発の変遷

## ● 検討された化学療法レジメンの流れ



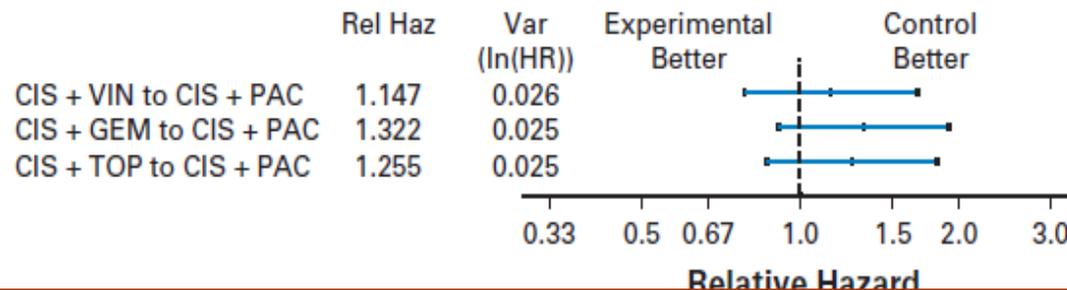
TP (タキソール+シスプラチン) 療法  
を標準療法として  
その他3つのレジメンを比較した試験

# 進行・再発子宮頸がんにおける治療開発の変遷



TP療法が標準療法として認識されるようになった。

Treatment Hazard Ratios for Overall Survival



# 進行・再発子宮頸がんにおける治療開発の変遷

標準治療：TP療法

TP療法は臨床的に利便性が欠けた治療  
1) CDDPに対する腎毒性予防のための補液  
2) タキソールは24時間投与方法

数日の入院が必要

GOG204試験のTP療法の  
全生存期間：12か月

↓  
さらなる治療開発が必要

**JCOG**  
Japan Clinical Oncology Group

JCOG0505試験

TP療法 vs.

TC(タキソール+カルボプラチン)療法



**GOG**® Gynecologic Oncology Group

GOG240試験

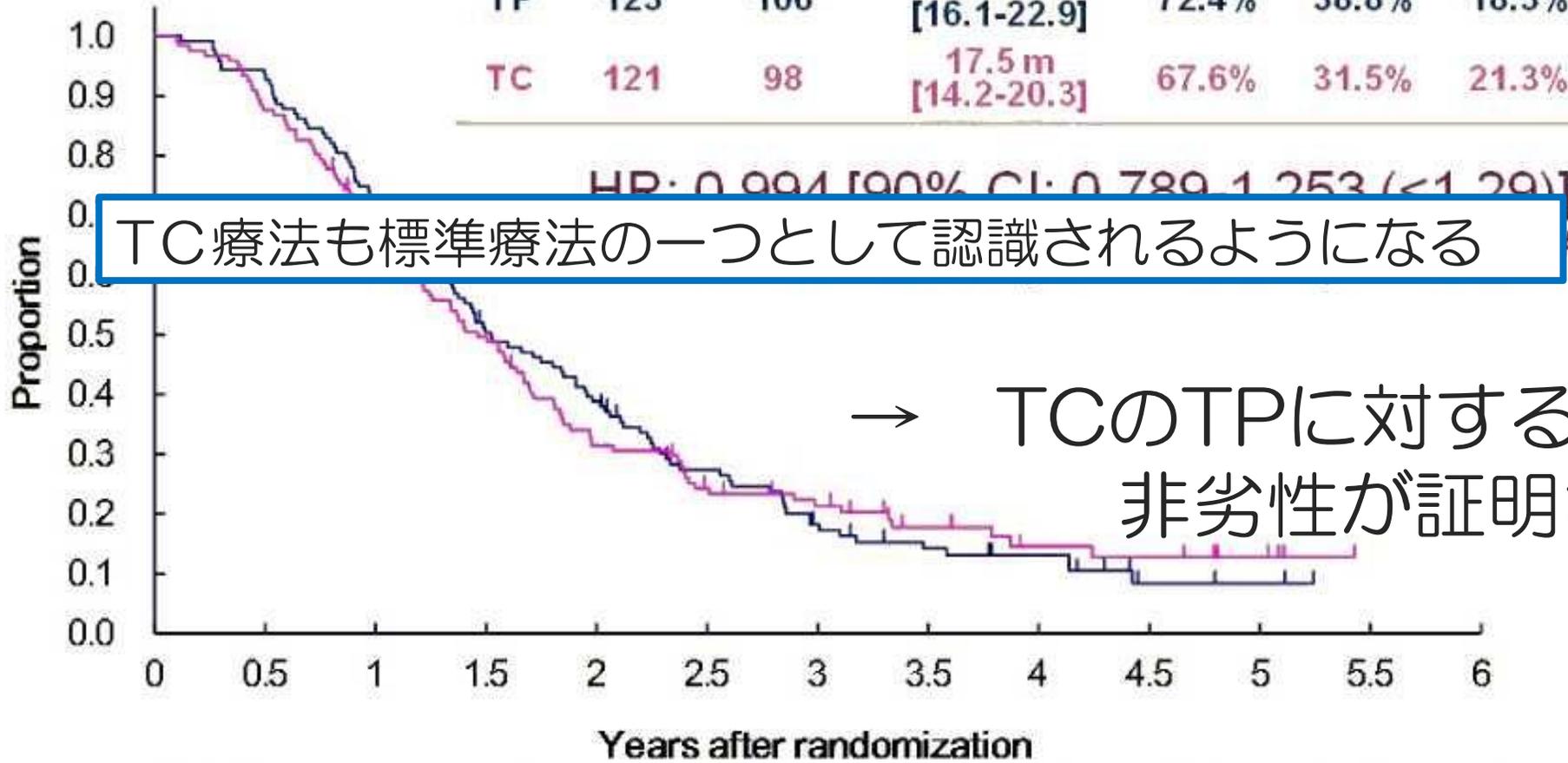
化学療法 vs.

化学療法+ベバシツマブ



# 全生存期間

Arm	N	Events	Median(m) [95% CI]	1-yr OS	2-yr OS	3-yr OS
TP	123	106	18.3 m [16.1-22.9]	72.4%	38.8%	18.3%
TC	121	98	17.5 m [14.2-20.3]	67.6%	31.5%	21.3%



#stratified Cox regression with "tumors outside prior irradiation field[yes/no]" as strata

# 進行・再発子宮頸がんにおける治療開発の変遷

標準治療：TP療法

TP療法は臨床的に利便性が欠けた治療  
1) CDDPに対する腎毒性予防のための補液  
2) タキソールは24時間投与方法

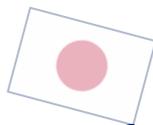
数日の入院が必要

GOG204試験のTP療法の  
全生存期間：12か月

↓  
さらなる治療開発が必要

**JCOG**  
Japan Clinical Oncology Group

JCOG0505試験  
TP療法 vs.  
TC(タキソール+カルボプラチン)療法



**GOG**®  
Gynecologic Oncology Group

GOG240試験  
化学療法 vs.  
化学療法+ベバシツマブ



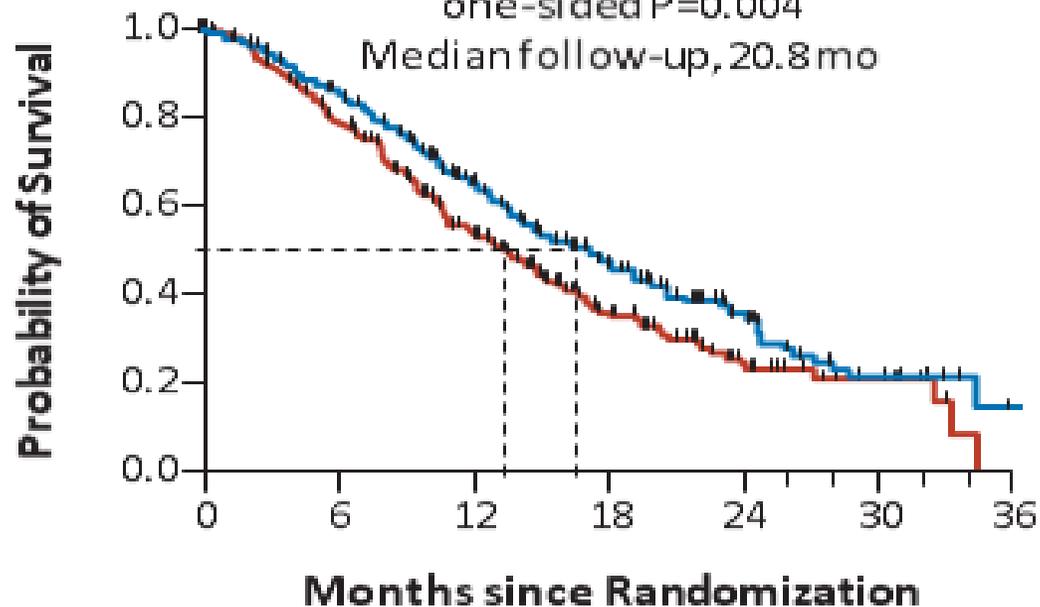
# GOG 240: 全生存期間：化学療法 vs. 化学療法+ Bev

	Events <i>no. (%)</i>	Median Overall Survival <i>mo</i>
— Chemotherapy (N=225)	140 (62)	13.3
— Chemotherapy+Bev (N=227)	131 (58)	17.0

Hazard ratio, 0.71 (98% CI, 0.54–0.95);

one-sided P=0.004

Median follow-up, 20.8mo



## No. at Risk

Chemotherapy	225	167	94	45	17	8
Chemotherapy +bev	227	184	121	69	30	10

ベバシズマブを  
加えることで統計学的に  
有意に全生存期間が延長

## ベバシズマブに特化した副作用

- 高血圧

早めに降圧剤を使用

- 尿蛋白

治療毎に尿蛋白を測定

- 血栓塞栓症

血栓性素因のある方には注意

- 出血（鼻血）

出血傾向のある方には注意

- 創傷治癒遅延

観血的処置の前後は  
十分休薬が必要

- 瘻孔形成

膀胱腔瘻、尿管腔瘻、腸管腔瘻  
外科的回復が困難

# 進行・再発子宮頸がんにおける治療開発の変遷

標準治療：TP療法



JCOG0505試験  
TP療法 vs.  
TC(タキソール+カルボプラチン)療法



非劣性は証明された

TC療法も標準療法の一つ

長期的なQOLに関わる神経毒性  
については大きな問題



GOG240試験  
化学療法 vs.  
化学療法+ベバシツマブ



ベバシツマブの追加により予後改善

瘻孔形成などの発症に注意が必要  
＝すべての患者に提供できる治療ではない

# 進行期IVB期・再発の治療

## 全身化学療法

Key drug  
シスプラチン  
(CDDP)

標準治療  
TP+ベバシズマブ療法  
TP療法  
TC療法

0期

手術療法

I期

手術療法

II期

放射線療法

III期

放射線療法

IVA期

(抗がん剤併用)

IVB期

再発

化学療法

# 謝 辞

このような機会を与えて頂きました学会長  
慶応義塾大学 青木 大輔 先生  
に心より御礼申し上げます。

COVID-19の感染拡大により、不自由な生活・診療状況が続いていると思います。

皆様ご自身、そして皆様のご家族の安全を祈念します。

そして力を合わせて、この戦いを勝ち抜きましょう！