

E. 婦人科疾患の診断・治療・管理

Diagnosis, Treatment and Management of Gynecologic Diseases

8. 腫瘍と類腫瘍

Tumor and Kind Tumor

3) 子宮の腫瘍・類腫瘍

(5) 子宮頸癌(病因・予防)(異形成も含める)

異形成(dysplasia), 子宮頸部上皮内病変(Cervical intraepithelial neoplasm : CIN)

異形成は, 子宮頸癌取扱い規約によると, 上皮の各層において細胞成熟過程の乱れと核の異常を示す病変とされている。軽度異形成 mild dysplasia は CIN1に, 中等度異形成 moderate dysplasia は CIN2に, 高度異形成 severe dysplasia および上皮内癌 carcinoma in situ(CIS)は CIN3に相当する。また, 最近では子宮頸癌前駆病変を HPV 感染による一連の変化にとらえ squamous intraepithelial lesion(SIL)という用語も提唱されている。SIL は low-grade SIL(LSIL)と high-grade SIL(HSIL)に分類され, LSIL は HPV による細胞変化と CIN1が相当し, HSIL は CIN1と CIN3が相当する(表 E-8-3)-(5)-1)。病理組織学的には異形成が上皮の下層1/3にあれば軽度異形成, 上皮の下層2/3にあれば中等度異形成, 上皮の表層の1/3に及べば高度異形成である。CIS は癌としての形態学的特徴を持つ細胞が上皮の全層に及ぶ病変である。CIN1病変の約5~10%が CIN3以上の病変に進行するが50~60%は自然退縮し, 残りの30~40%は CIN1が持続する。CIN2では20%から30%が CIN3に進展する。当科における管理方法を図 E-8-3)-(5)-1に示す。

子宮頸癌の疫学

悪性新生物はわが国において死因の第一位を占めており, 子宮頸癌による死亡数は平成15年度では2,378人となっており, 女性の悪性新生物による死亡のうち1.94%を占めている。罹患率, 死亡率ともに30歳前半から上昇している。年齢調整死亡率でみると1975年の時点では10万人あたり17.5人であったものが1988年には10万人あたり9.3人であり減少傾向にあったが, 近年, 若年層(20歳台)での罹患率は増加傾向にある¹⁾。

子宮頸癌の病因とリスクファクター

子宮頸癌のリスクファクターとして, HPV 感染は特に重要であり, HPV(human papilloma virus)は子宮頸癌の90%以上からウイルス遺伝子が検出され, HPV 感染が子宮頸癌発生と関係していることは異論のないところである。

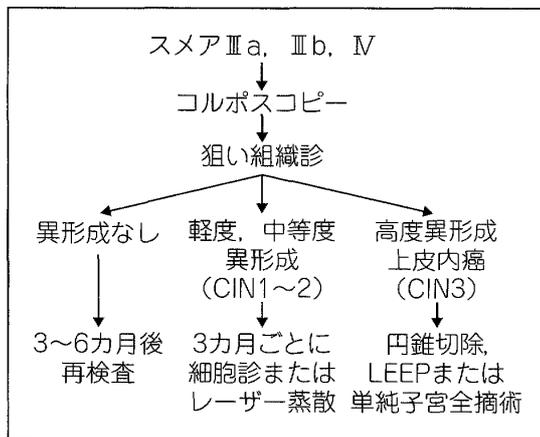
HPV は健常女性の約10~20%で認められ, 特に若い世代(20歳台)での感染率は20.4%にのぼるといふ報告がある。HPV は持続感染を特徴とし, 80歳代での感染率は約10%程度あるとも言われている²⁾。

HPV は約8,000塩基対の2本鎖の DNA ウイルスであり, 正20面体のキャプシド構造をしている。遺伝子は初期遺伝子(E1, E2, E4, E6, E7)と後期遺伝子(L1, L2)よりなる。E6, E7は癌細胞中で発現しており癌化あるいは癌形質の維持における責任遺伝子であると考えられている。L1, L2はキャプシド蛋白をコードしている。また, HPV には100種類以上の型が分離され, 特に子宮頸癌に検出されるものは高リスク型と呼ばれる(表 E-8-3)-(5)-2)。特に16型は, 子宮頸部扁平上皮癌の発症と関係が深く, 子宮頸癌のうち約50%で検出され, 他の型より潜伏期間が短いことが知られている。HPV は性行為等で生じた

(表 E-8-3)-(5)-1) 子宮頸部扁平上皮系病変における細胞診断・病理組織診断の対応

細胞診	日母分類	クラスⅢa		クラスⅢb	クラスⅣ	クラスⅤ
	Bethesda system	Low grade SIL	High grade SIL			squamous cell carcinoma
病理組織診	Richart 分類	CIN1	CIN2	CIN3		
	WHO 分類	mild dysplasia	moderate dysplasia	Severe dysplasia	CIS	squamous cell carcinoma
	子宮頸癌 取扱い規約	軽度 異形成	中等度 異形成	高度 異形成	上皮内癌	微小浸潤扁平上皮癌 浸潤扁平上皮癌

SIL : squamous intraepithelial lesion CIN : cervical intraepithelial neoplasm CIS : carcinoma in situ



(図 E-8-3)-(5)-1) 当院での子宮頸部上皮内病変の取り扱い

HPV DNA の組み込みが起こり, E6, E7の発現は次第に増加する. E6による p53の不活化とアポトーシスの抑制, E7による RB ファミリー蛋白質の不活化などにより浸潤癌へと進展してゆく⁴⁾.

その他のリスクファクターとして, 初交年齢が低く性交パートナーの数が多い, 社会的底辺層, 経口避妊薬の使用, 喫煙, 陰茎癌をもつ男性との性交渉, クラミジア感染などが知られている⁵⁾.

初交年齢が低い場合その後の子宮頸癌になるリスクが高いことが知られている. これは, 初交年齢が低い分, HPV キャリアーとなっている男性と性交渉を持つ可能性が高いためと考えられる.

喫煙により CIN および子宮頸癌のリスクは1.5倍で, 女性の喫煙者では発癌物質である NNK の濃度が子宮頸管粘液中に高濃度で検出される. また, 子宮頸管の免疫機能を低下させ HPV の持続感染を引き起こすともいわれている.

経口避妊薬の使用の経験者は, 子宮頸癌の発生率が非服用者の1.31倍になるとされているが, 経口避妊薬服用者では HPV 陽性率が高く独立したリスクファクターであるかはまだ結論が出ていない.

(表 E-8-3)-(5)-2) HPV 型と子宮頸癌のリスク³⁾

HPV 型	
High risk	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82
Low risk	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81

粘膜の微小な傷から侵入し基底細胞に感染する. 感染細胞が分裂するときにはゲノムの限定的な複製が起こり娘細胞に移行し潜伏・持続感染し CIN1の状態となる. CIN2, CIN3 と病変が進行するうちに宿主染色体への

子宮頸癌の予防

一次予防

ライフスタイル

パートナーの数の制限や日常的にコンドームを使用することにより HPV 感染を減少させる可能性がある。近年の調査では性交時にコンドームを毎回使用することにより HPV 感染を70%減少させ、パートナーが増えると感染リスクを上昇させるといった報告がある。

ワクチン

近年 HPV ワクチンによる子宮頸癌の予防が海外で始まりつつあり、日本でも臨床試験中である。HPV の L1-キャプシドを抗原とするワクチンが現在開発されており、米国ではすでに2006年6月に食品医薬品局(FDA)より認可を得ている。抗体価は4年半もの期間持続したとの報告もあり、今後、子宮頸癌の一次予防として普及する可能性がある。

二次予防

癌の二次予防とは、早期発見によって癌になっても早期治療により癌死を防ぐことができるという考え方であり検診が重要である。

細胞診：子宮頸部の擦過細胞診は子宮頸部病変の発見には有力な手段でスクリーニングには不可欠である。細胞診と組織診との対応はクラスⅢ a が CIN1~2に、クラスⅢ b は CIN3のうち高度異形成、クラスⅣが子宮頸部上皮内癌にそれぞれ対応する。細胞診が組織診よりも上位病変を示唆する場合には確定診断のために円錐切除が適応となる。

コルポスコピー：二次検診では子宮頸部病変を的確にとらえ、生検部位を特定するのに不可欠な検査法である。代表的な異常所見としては、白色上皮、赤点斑、モザイク、白斑、異型血管などがある。

HPV testing：HPV testing の導入により、細胞診にて ASCUS (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) が検出されても陰性者に対しては経過観察とし、陽性者のみコルポスコピーを施行することで不必要な生検を避けることができるという暫定的なガイドラインも米国では示されている。

子宮頸癌検診の有効性については数々の報告があり、その有効性が示されている。子宮癌検診はわが国では1982年の老人保健事業の創設と同時に開始された。2002年に検診による子宮頸癌の発見は2,281人、発見率は0.06%であった。ただし、受診率は全体の14.6%であり、受診率の低さが問題となっている。

わが国では2004年4月に、厚生労働省は子宮癌検診の指針を改定し、対象年齢は20歳以上2年に1回検診することを通達しているが、今後、子宮頸癌がどのように推移してゆくかは重要な問題である。

《参考文献》

1. 人口動態統計1958-2004年 (厚生労働省大臣官房統計情報部)
2. 前濱俊之. 子宮頸癌発生と HPV 型. 産科と婦人科 2006; 73: 179-185
3. Nubia Munoz, F Xavier Bosch, Silvia de Sanjose, Rolando Herrero. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Eng J Med 2003; 348: 518-527
4. 清野 透. 子宮頸癌の発癌分子機構に関する overview. 産科と婦人科 2006; 73: 169-177
5. Shepherd J, Weston R, Peersman G, Napuli IZ. Interventions for encouraging sexual lifestyles and behaviors intended to prevent cervical cancer. Cochrane Database Systematic Review 2004: CD001035

〈安田 允*〉

*Makoto YASUDA

**Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo*

Key words : Cervical Cancer · Dysplasia · CIN · HPV infection

索引語 : 子宮頸癌, 異形成, 子宮頸部上皮内病変, HPV 感染
