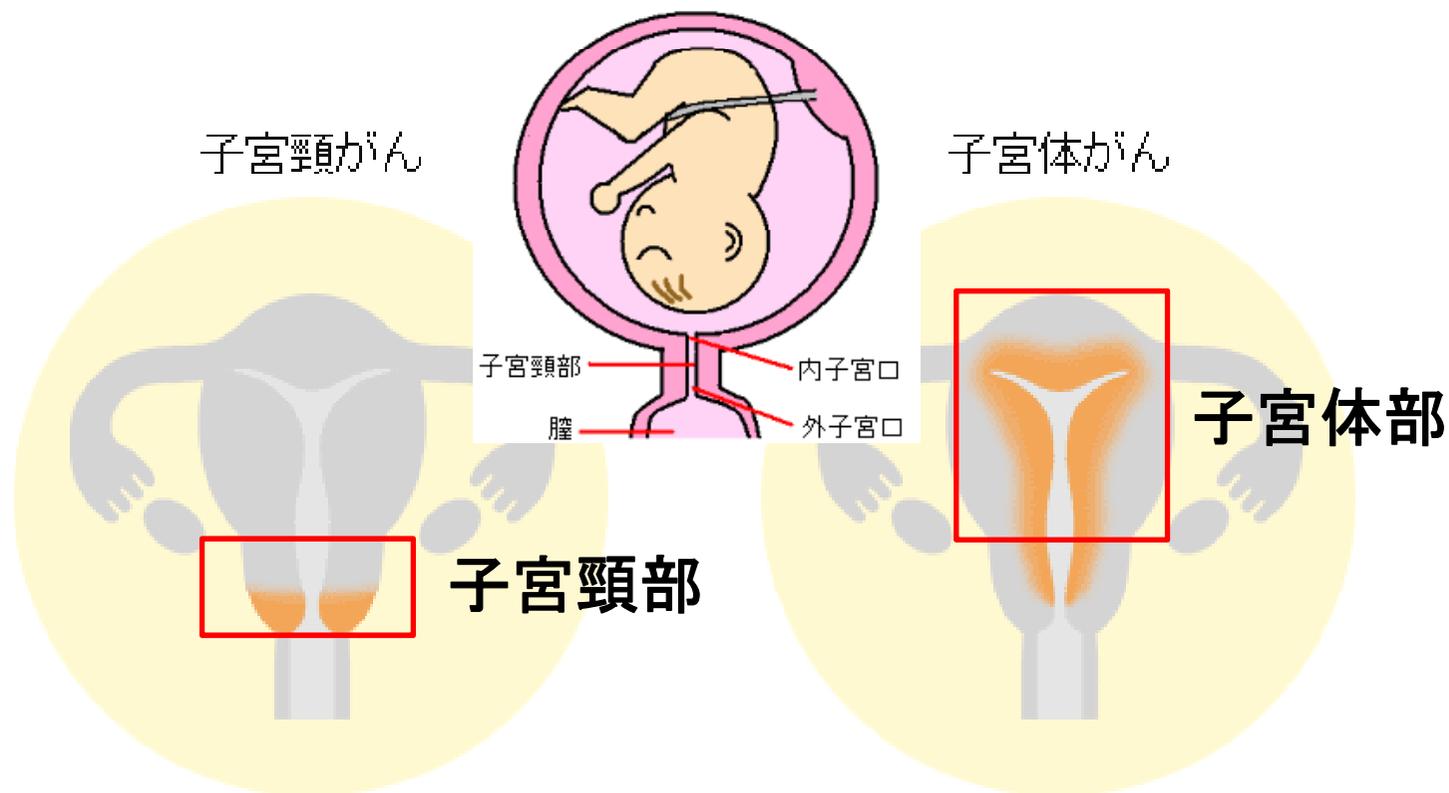


# もっと知りたい子宮がん - 疫学・病因・診断・予防 -

広島市立広島市民病院  
産婦人科  
児玉 順一

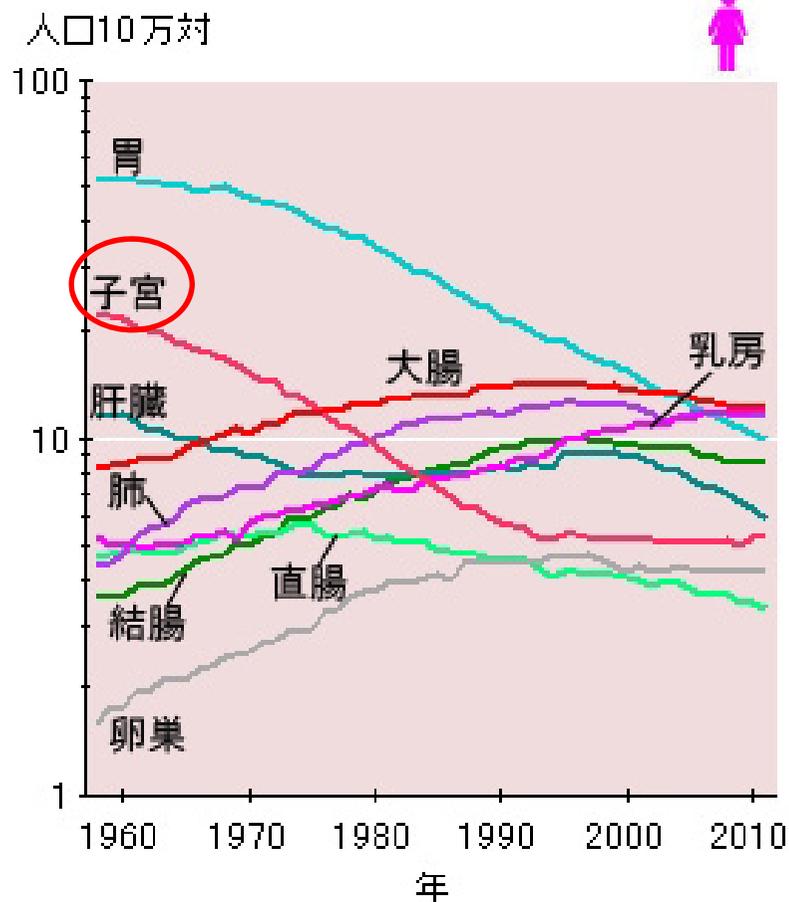
# - 子宮頸癌と子宮体癌 -



子宮の入り口である頸部  
の上皮から発生する

子宮の奥にあたる体部  
の子宮内膜から発生する

部位別がん年齢調整死亡率の推移  
 (主要部位・対数)  
 [女 1958年～2011年]



部位別がん年齢調整罹患率の推移  
 (主要部位・対数)  
 [女 1985年～2007年]

【宮城・山形・福井・長崎の4県】

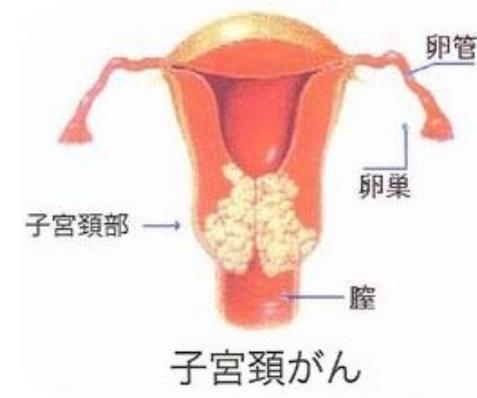


資料: 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター  
 Source: Center for Cancer Control and Information Services,  
 National Cancer Center, Japan

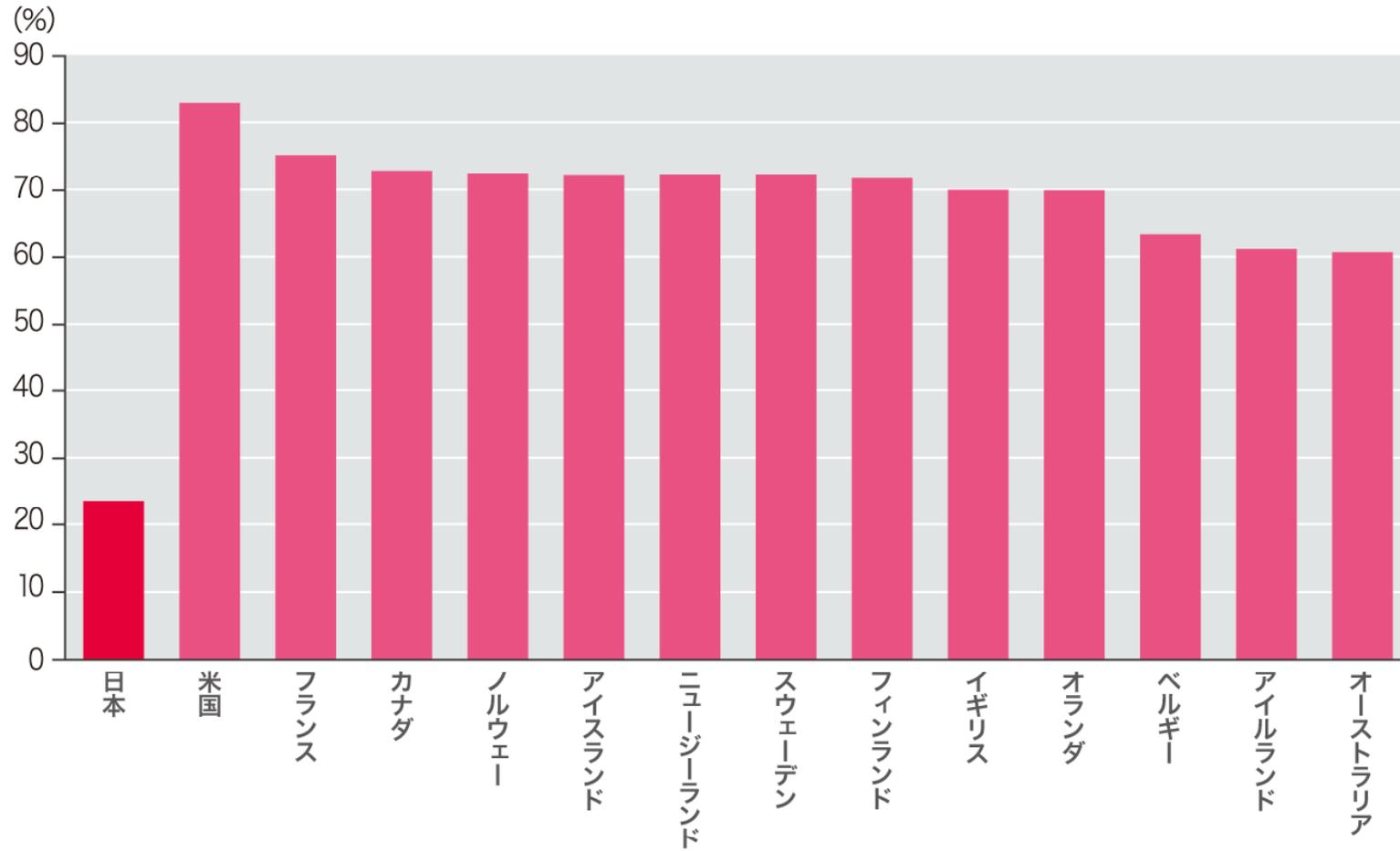
資料: 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター  
 Source: Center for Cancer Control & Information Services,  
 National Cancer Center, Japan

# 子宮頸癌の症状

- 不正性器出血
- 無症状
- 子宮頸がん検診の際の細胞診異常で発見

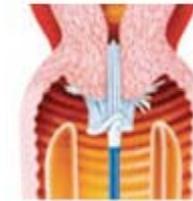
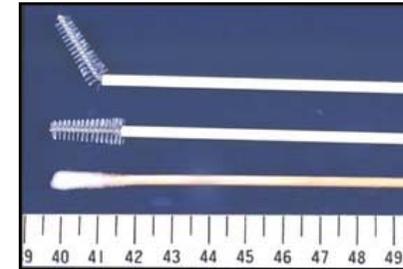


# 先進国の子宮頸がん検診受診率



# 細胞診検査

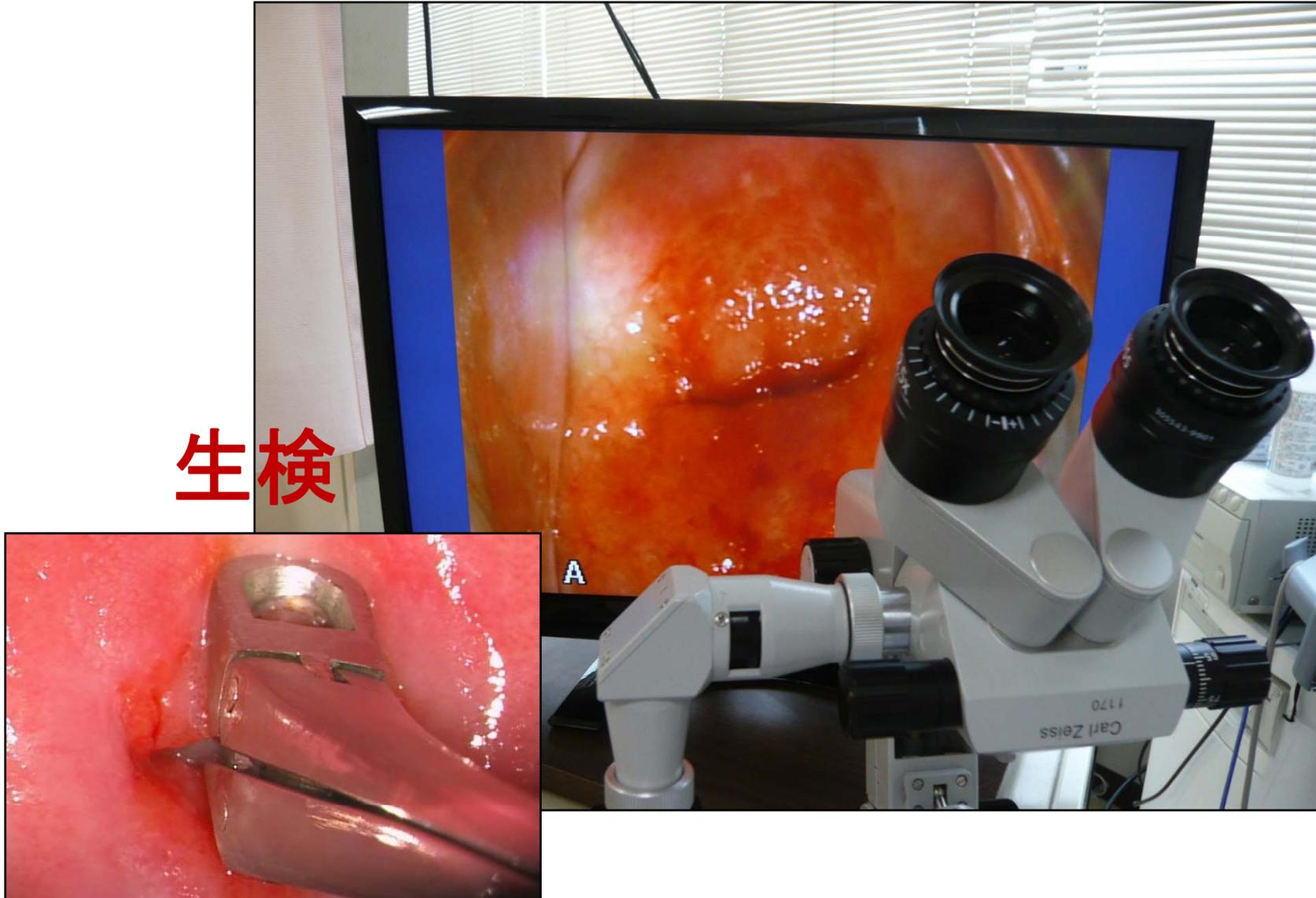
- 陰性(NILM)
- 意義不明な異型扁平上皮(ASC-US)
- 高度扁平上皮内病変を除外できない異型扁平上皮(ASC-H)
- 軽度扁平上皮内病変(LSIL)
- 高度扁平上皮内病変(HSIL)
- 扁平上皮癌(SCC)
- 異型腺細胞(AGC)
- 上皮内腺癌(AIS)
- 腺癌(Adenocarcinoma)
- その他の悪性腫瘍(other malign.)

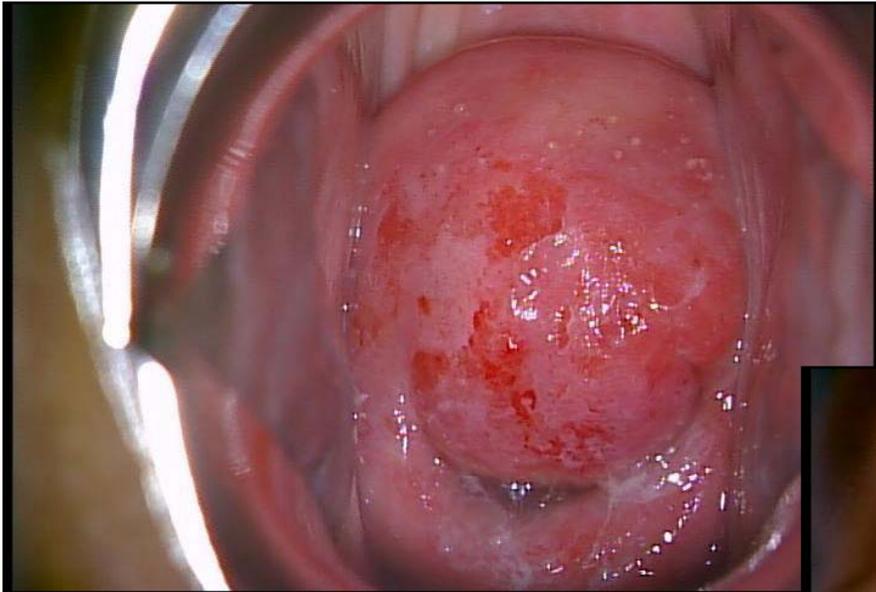


陰性以外は  
精密検査

# コルポスコピー（膣拡大鏡診）

生検

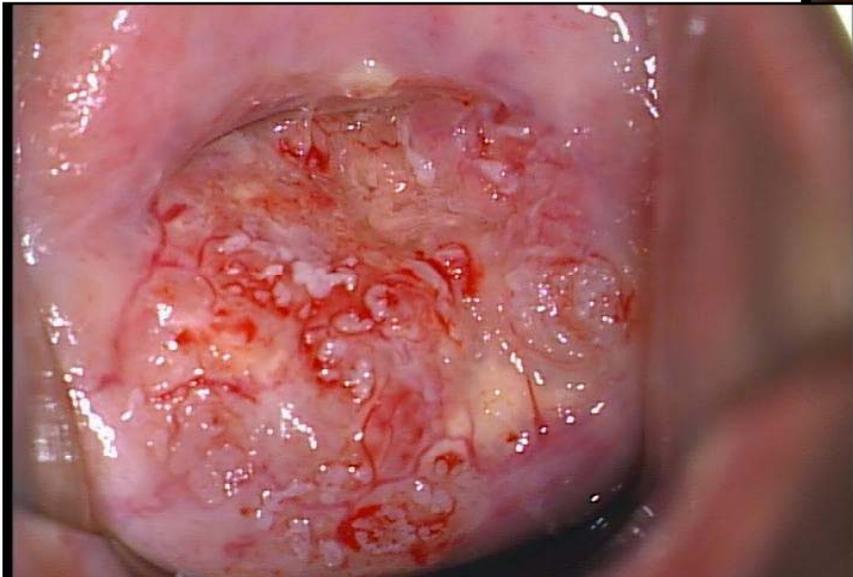




上皮内癌



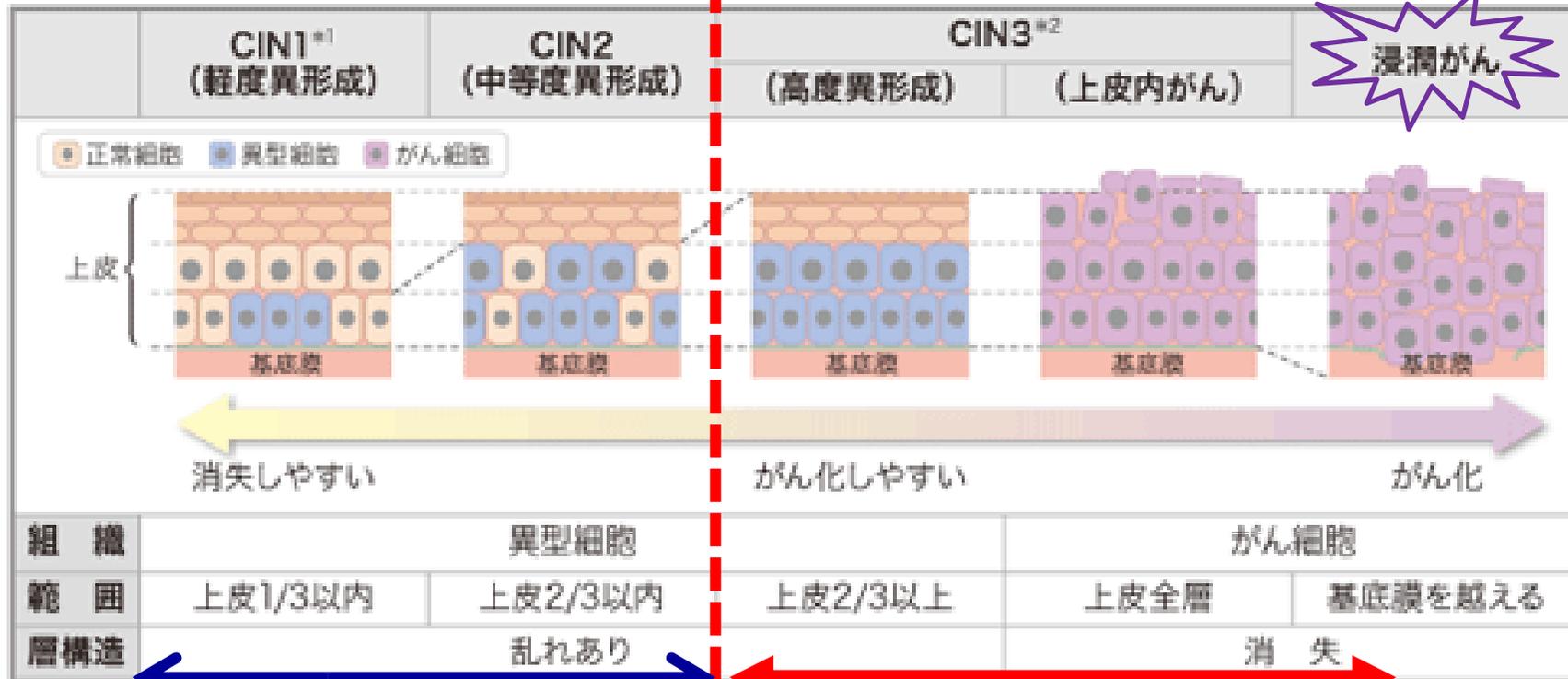
微小浸润癌



浸润癌

# 治療の適応

1期-4期



浸潤がん

経過観察

治療

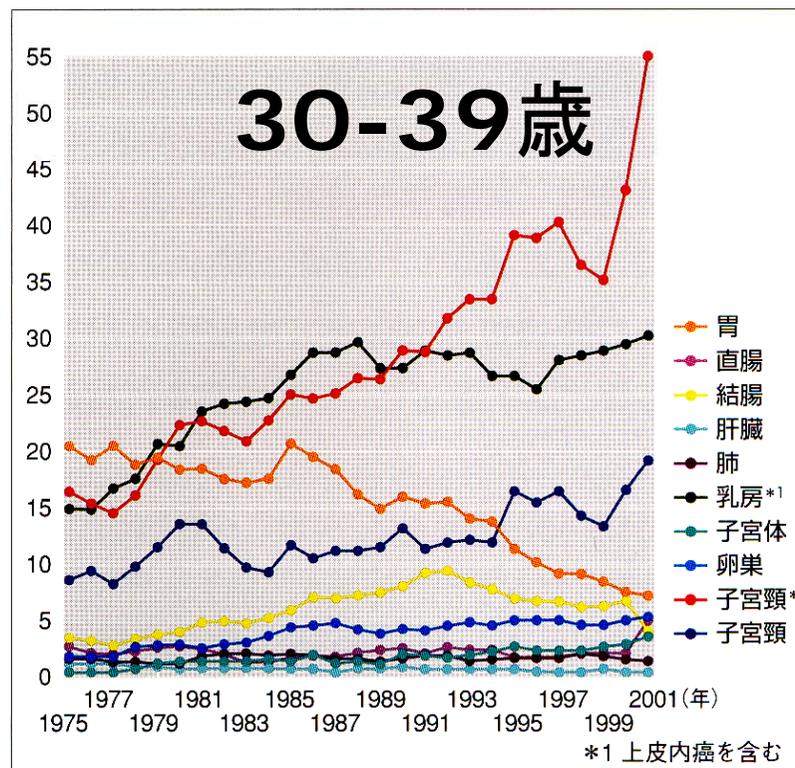
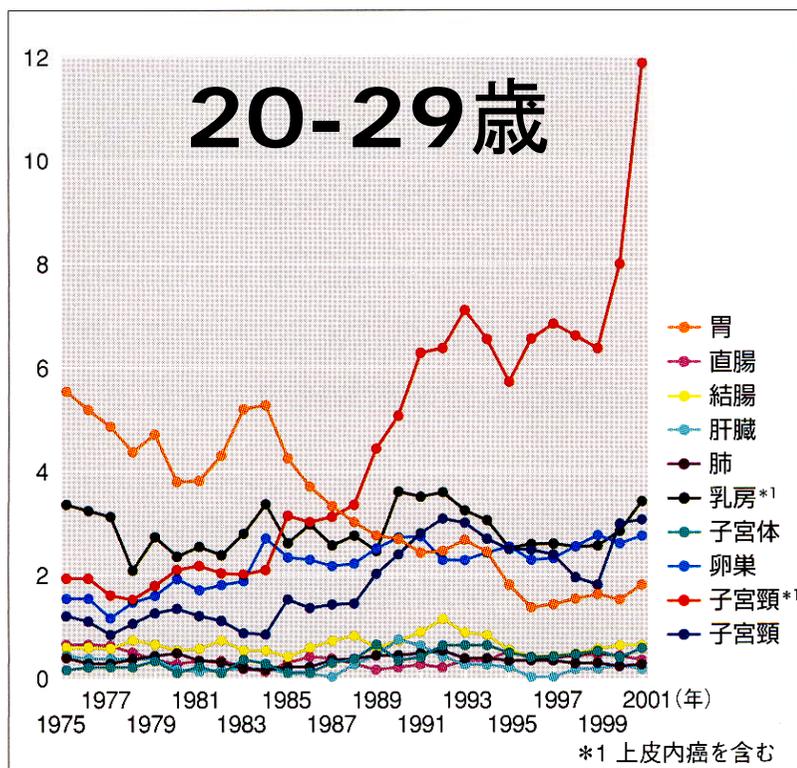
1A1期  
3mmまで

CIN: 子宮頸部上皮内腫瘍

妊孕性温存手術が可能

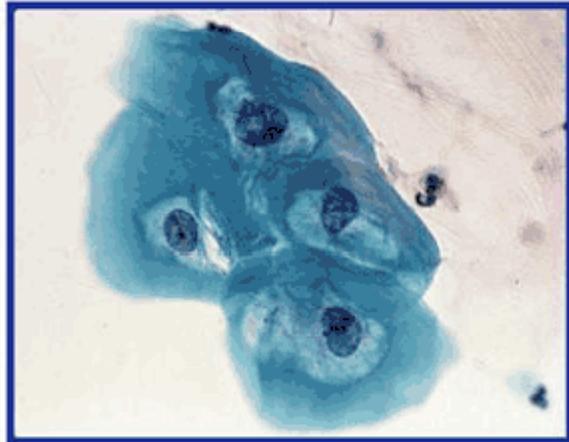
# 10万人当たりの各種癌の罹患率の推移

平均初産年齢  
30.4歳



[出典：国立がんセンター がん対策情報センター、「人口動態統計」厚生労働省大臣官房統計情報部]  
<http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/statistics.html>

# 子宮頸癌を引き起こすHPV

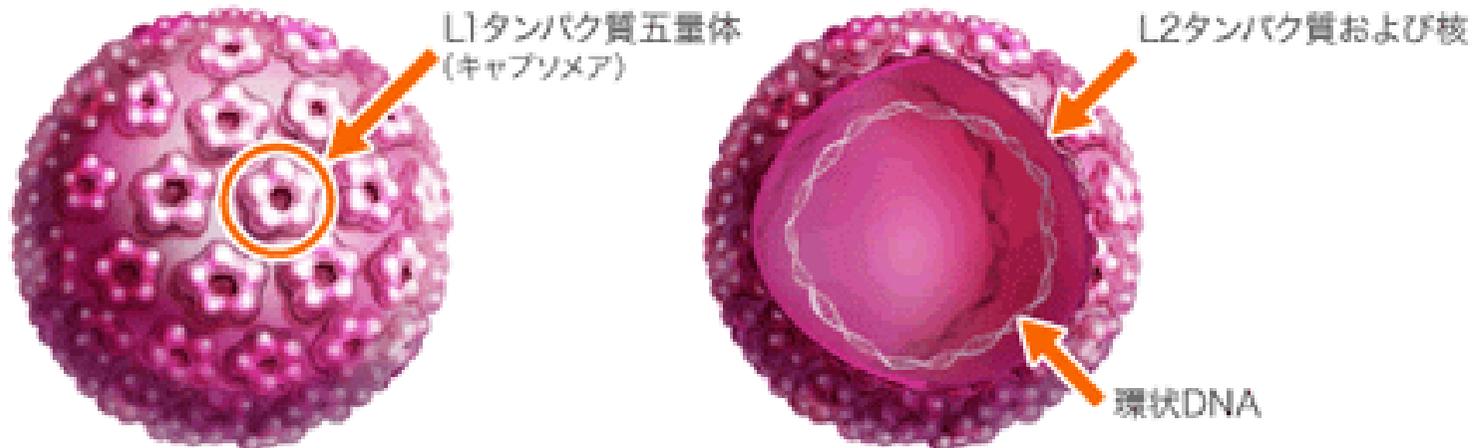


HPV感染細胞 <koilocyte>



ハラルド・ツア・ハウゼン博士  
(ドイツがん研究センターHPより)

- ヒトパピローマウイルス(HPV)感染に特徴的な細胞所見は60年前から分かっていた。
- 1970年代に入り、この所見がHPV感染によることが分かった。
- 1983年に子宮頸癌の患者からヒトパピローマウイルス(HPV)のDNAを発見、子宮頸癌の原因がHPVであることを明らかとした。
- これが、HPV感染を防ぐためのワクチン開発につながった。



## ヒトパピローマウイルス (HPV)

- ✓ パピローマウイルス科のパピローマウイルス属のウイルス
- ✓ エンベロープを有さない球状の外皮内に二本鎖DNAを持つ球状のウイルス
- ✓ 150種類以上あり40種類以上が性的接触により感染、**13種類程度が子宮頸癌に関与**

# HPV検査の陽性率

- 全女性の約75%は性行為によってHPVに曝露されている
- 10代 30~40%
- 20代 20~30%
- 30代 10~20%
- 40代 5~10%

# ウイルス感染：取り込みと内部移行

子宮頸管

成熟した  
扁平上皮層

扁平上皮層

傍基底細胞

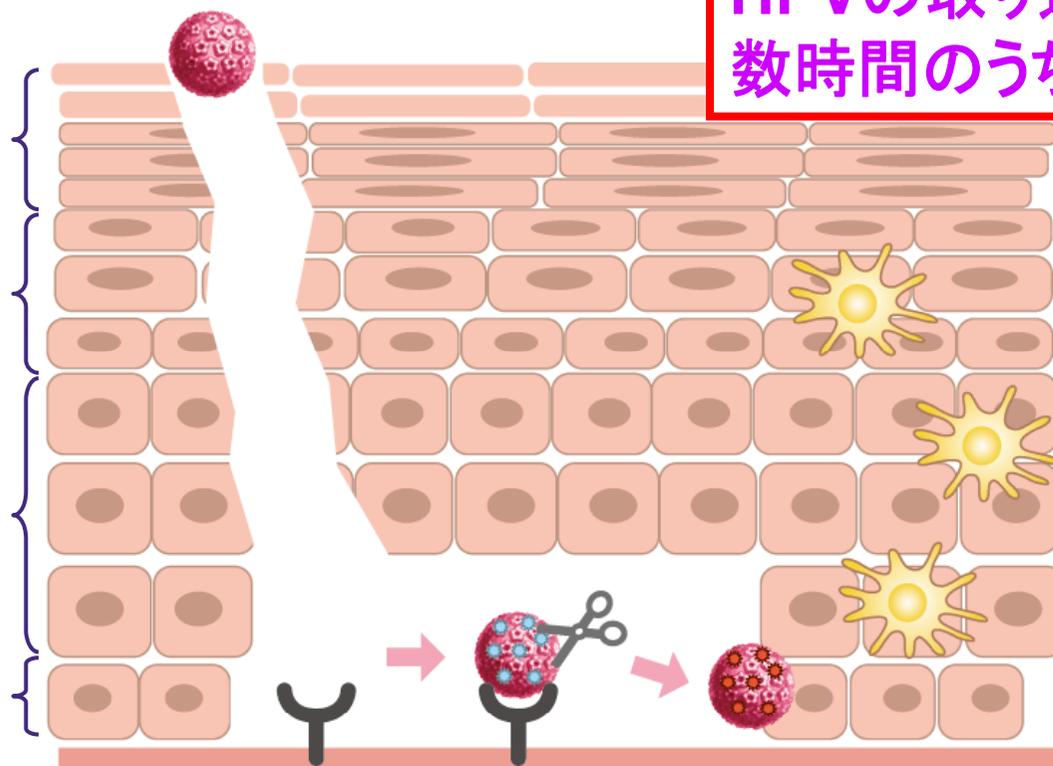
基底(幹)  
細胞

基底膜

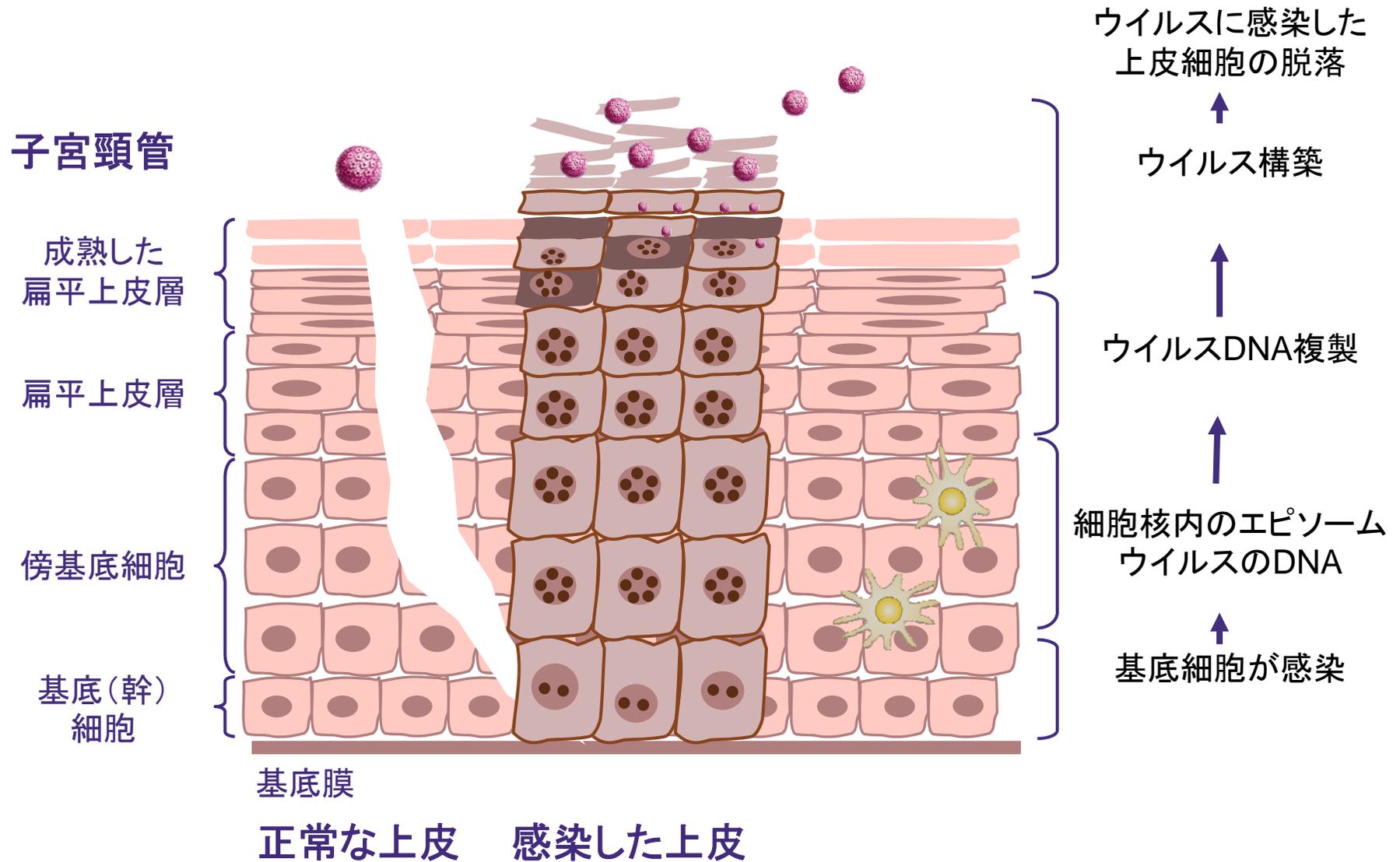
正常な上皮

標的基底上皮細胞

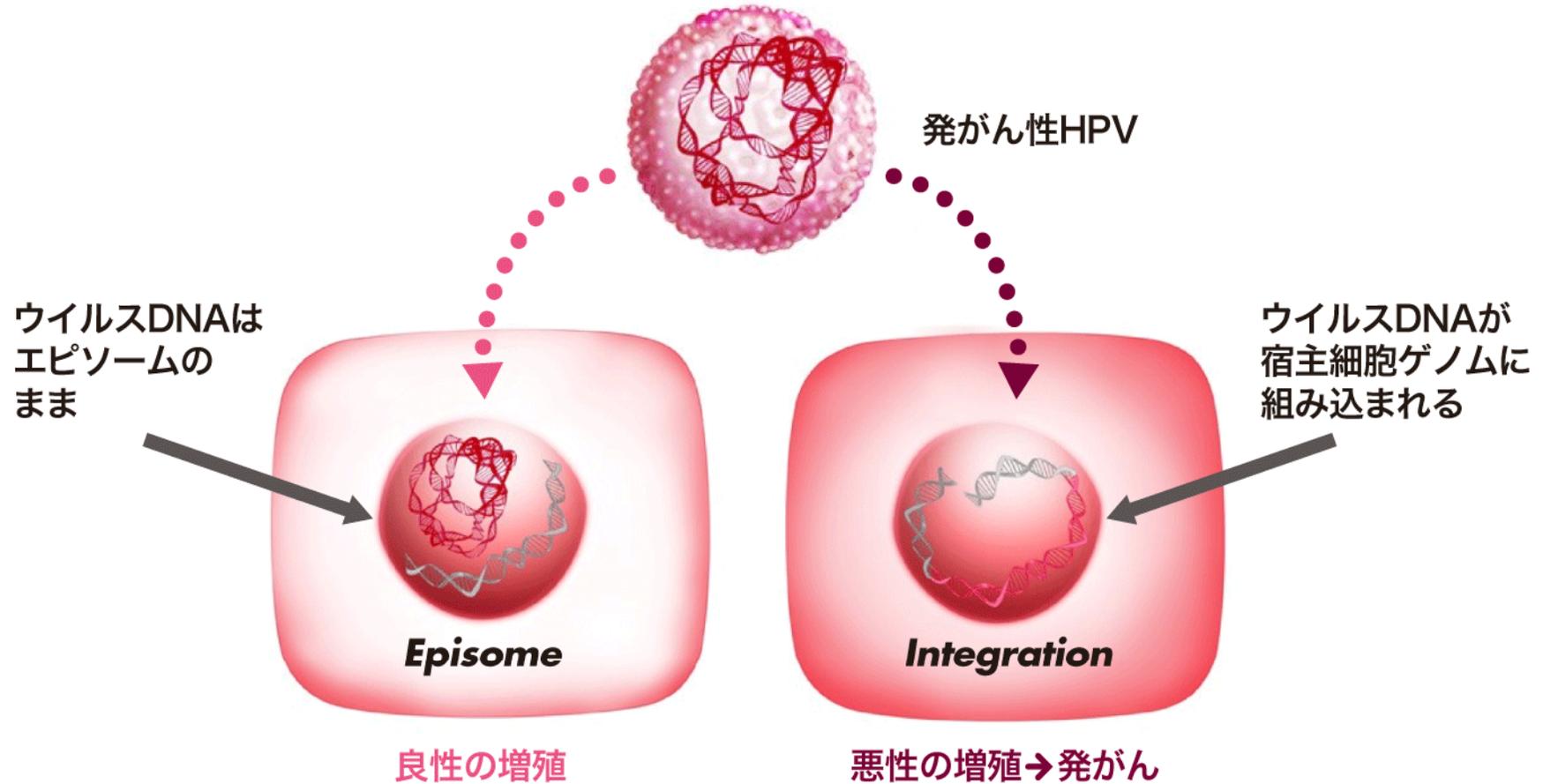
HPVの取り込みと内部移行は  
数時間のうちに起こると



# 自然感染：子宮頸部のHPV生活環

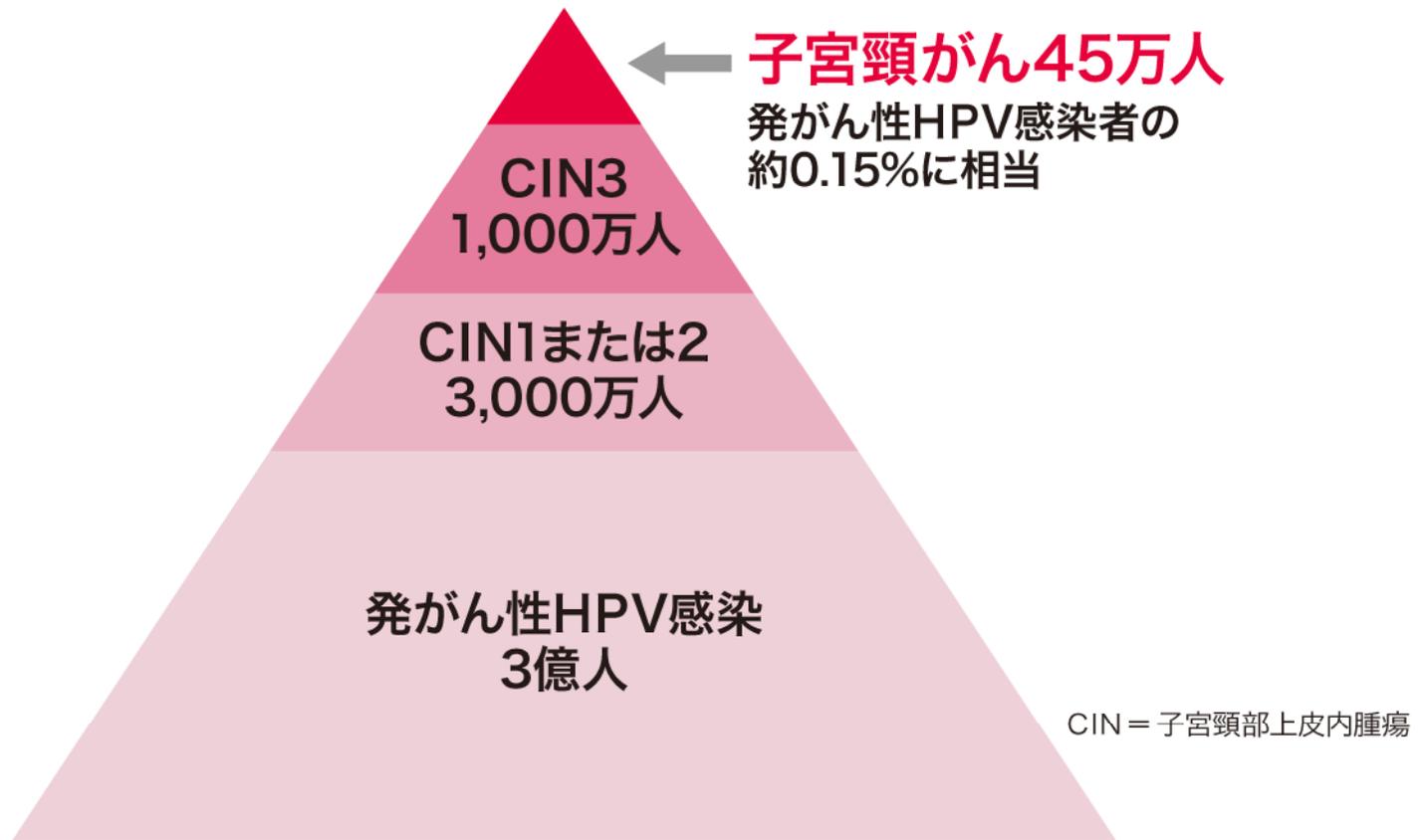


# HPVの発がん機構



# 発がん性 HPV の感染と子宮頸部病変の発生

発がん性HPVに感染してもがん化するのはごくわずか



子宮頸がんの世界での年間罹患患者推定(WHO)

# 子宮頸癌とHPV

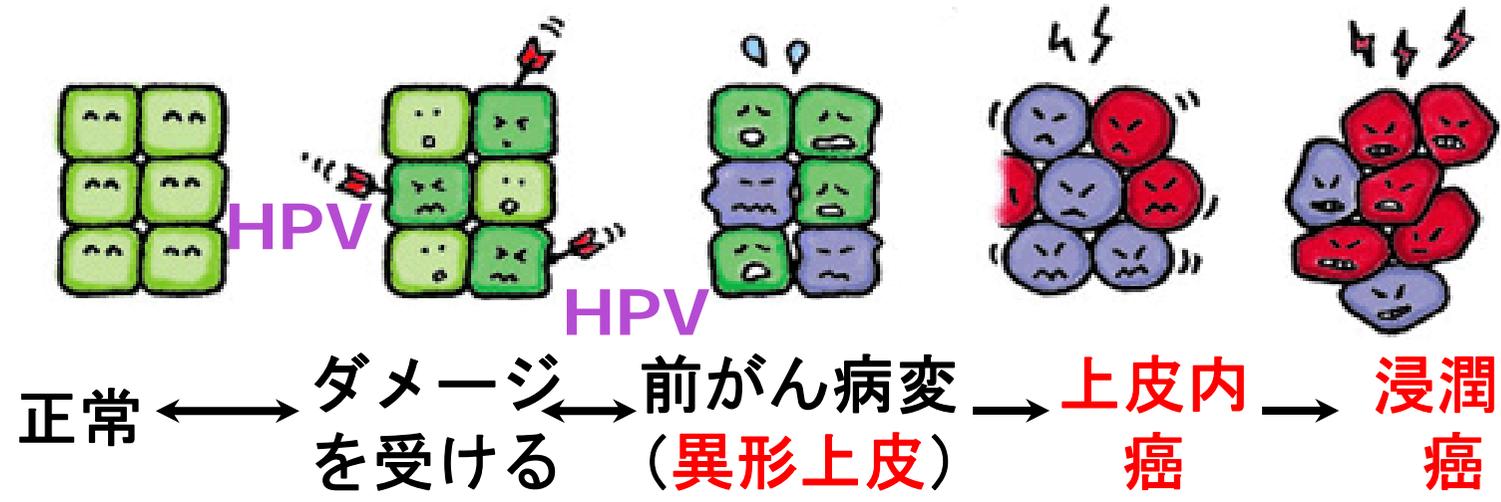
HPV感染≠  
子宮頸癌

5-10%持続感染

5-10年

600人に1人

HPV (ヒトパピロウイルス)



一生で見ると全女性の少なくとも75%はどこかでHPVに感染

30人に1人

# HPV-DNA検査

## □ HPV-DNA一括検査

➤ ASC-USのトリアージとして  
2010年に保険収載

# 細胞診検査

- 陰性 NILM
- 意義不明な異型扁平上皮 **ASC-US**
- 高度扁平上皮内病変を除外できない  
異型扁平上皮 ASC-H
- 軽度扁平上皮内病変 LSIL
- 高度扁平上皮内病変 HSIL
- 扁平上皮癌 SCC
- 異型腺細胞 AGC
- 上皮内腺癌 AIS
- 腺癌 Adenocarcinoma
- その他の悪性腫瘍 other malign.

陰性以外は  
精密検査

# ASC-USの場合どうする？

## ■ASC-US 意義不明な異型扁平上皮

- **1. HPV-DNA検査**

- 50%にhigh-risk HPV

- 陰性 1年後に細胞診

- 陽性 コルポスコピー・生検

- 10-20% CIN II-III

- **2. 6か月後と12ヶ月後に細胞診**

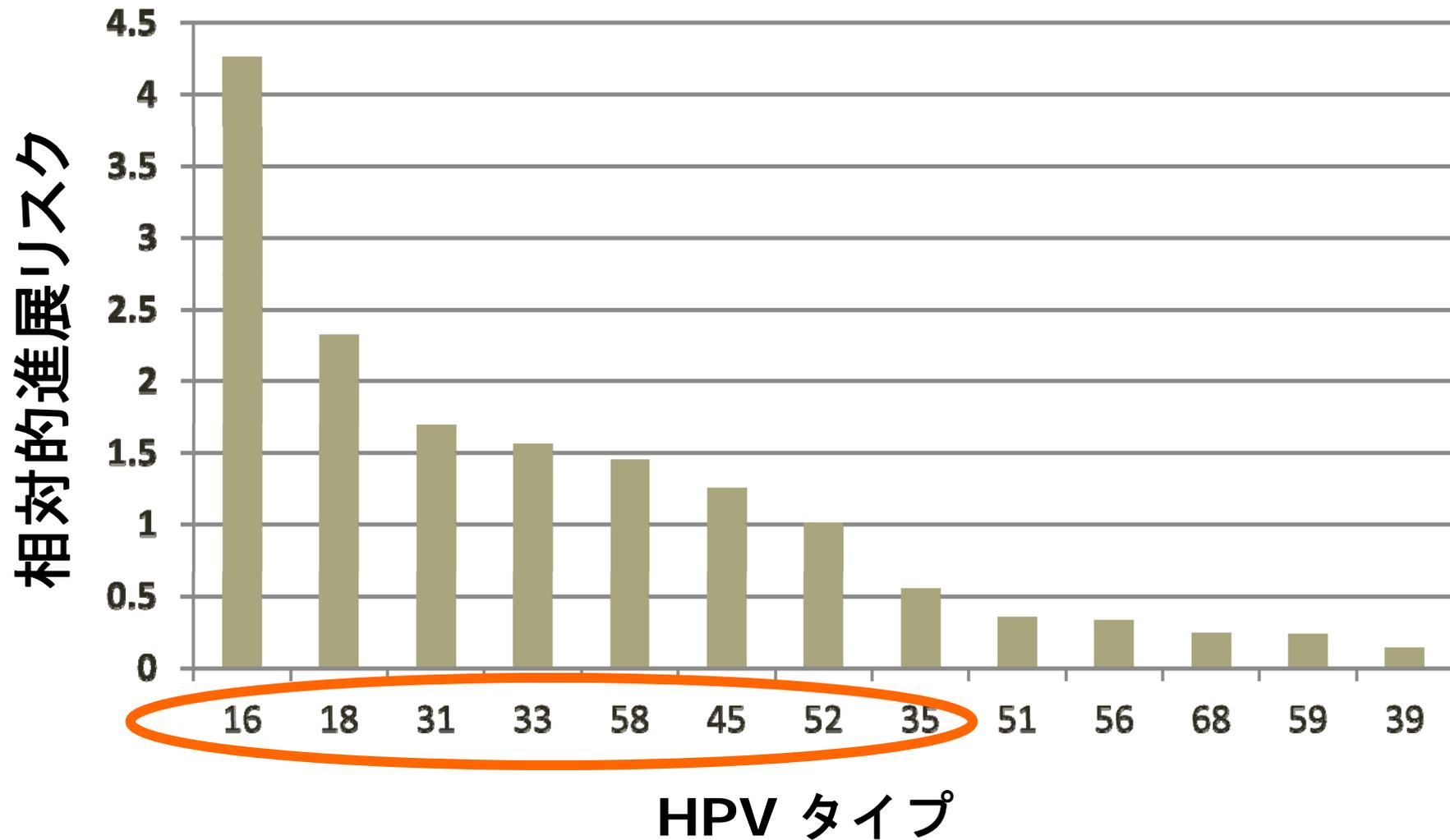
- **3. コルポスコピー・生検を施行**

# HPV-DNA検査

## □ HPV-DNAタイピング検査

- 組織診でCIN1 or 2と診断された患者に対して、病変進展リスクを把握することを目的に、2011年に保険収載

# HPV タイプと子宮頸部上皮内腫瘍 /浸潤癌への相対的進展リスク



# CIN1, 2(軽度・中等度異形成) の管理法

## ■ CIN1(軽度異形成)

- HPV 16/18/31/33/35/45/52/58

- 陽性なら、4~6ヶ月後フォローアップ

- 上記以外なら12ヶ月後

## ■ CIN2(中等度異形成)

- HPV 16/18/31/33/35/45/52/58

- 陽性なら、3~4ヶ月後フォローアップ

- 上記以外なら6ヶ月後

# HPVワクチン



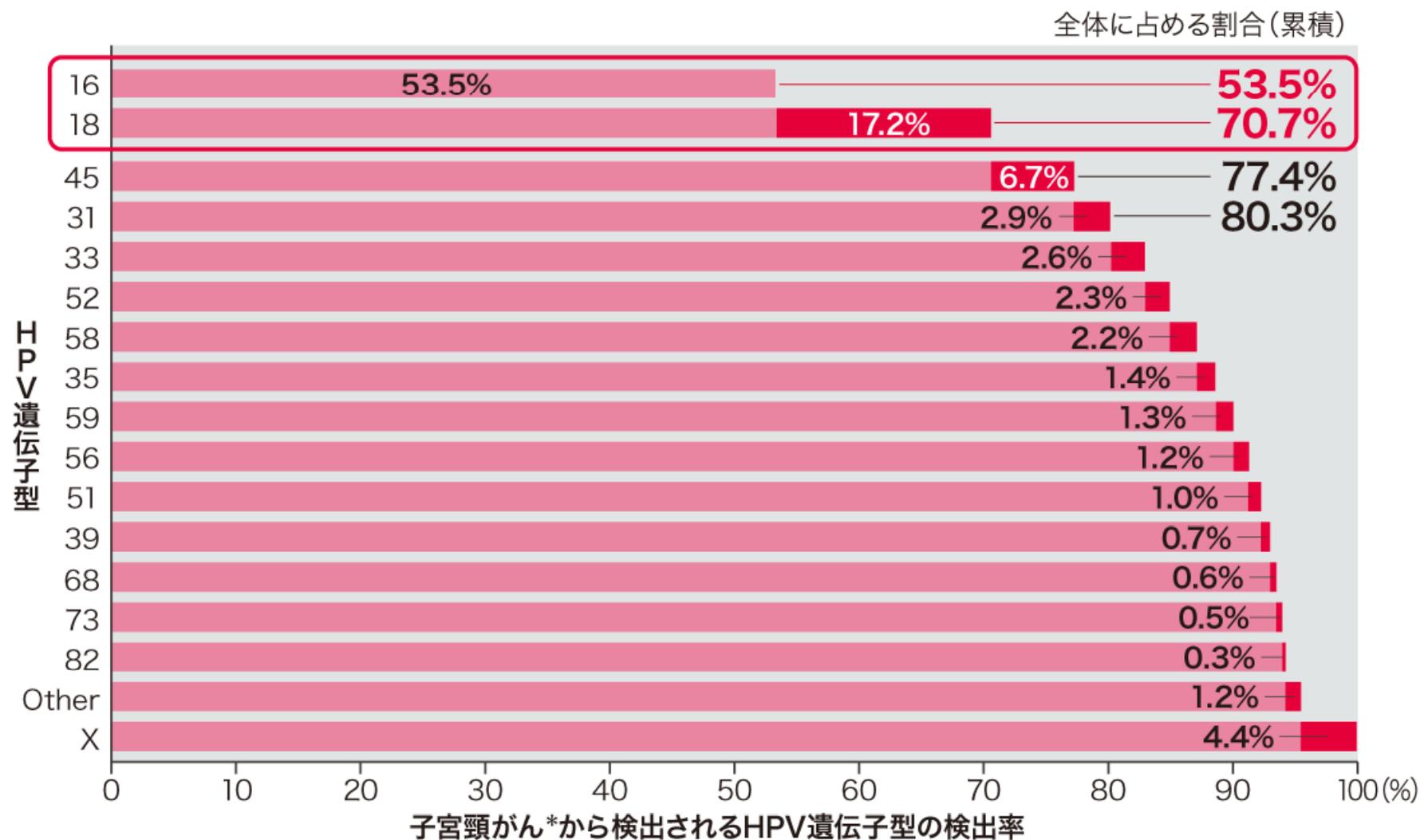
**サーバリックス**  
**HPV 16/18**に  
**対する2価ワクチン**



**ガーダシル**  
**HPV 6/11/16/18**  
**に対する4価ワクチン**

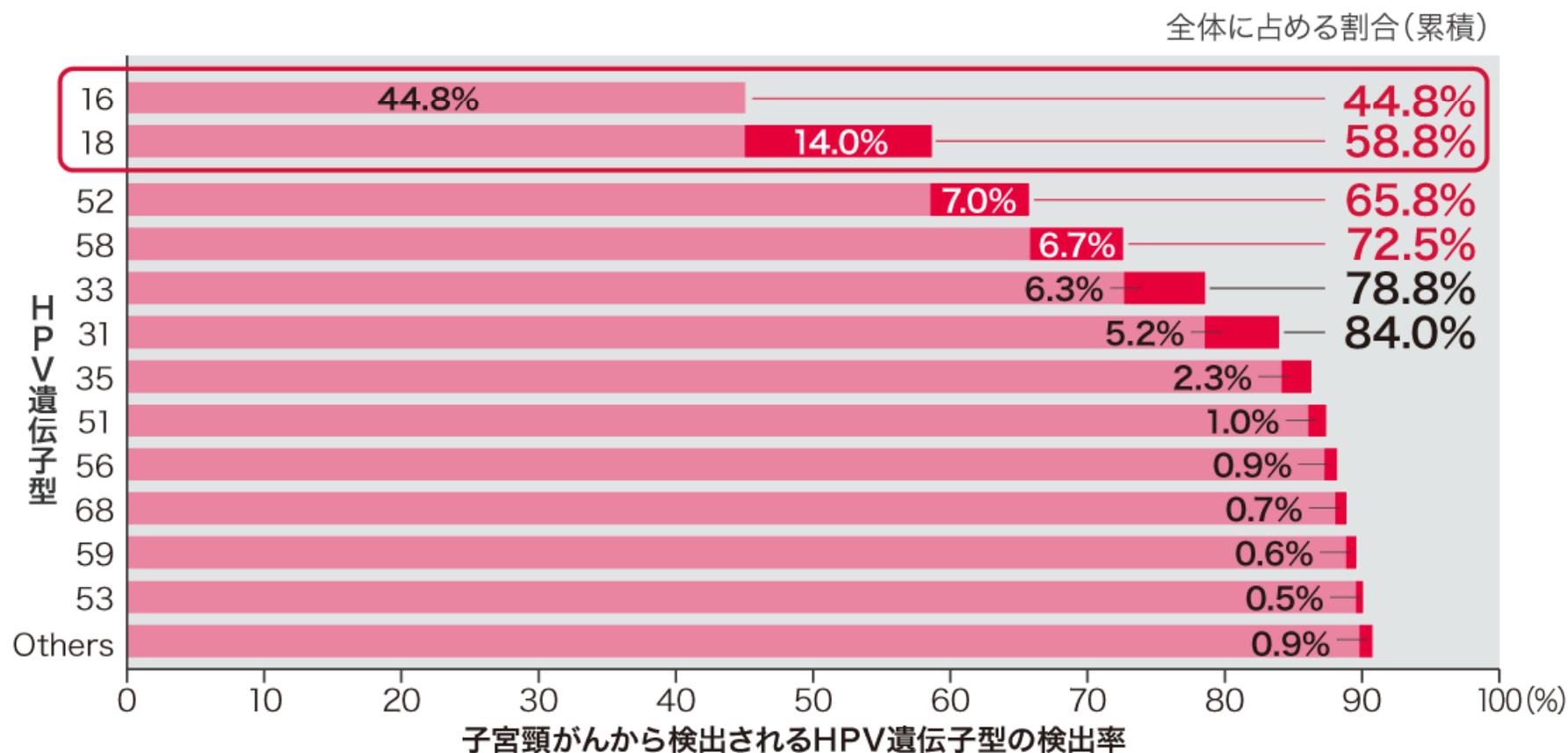
\* 豪州では国家プロジェクトとして集団接種  
尖圭コンジローマ ほぼ根絶

# 世界における子宮頸がんに関連する 発がん性HPVの遺伝子型



\*扁平上皮がん、腺がん、腺扁平上皮がん

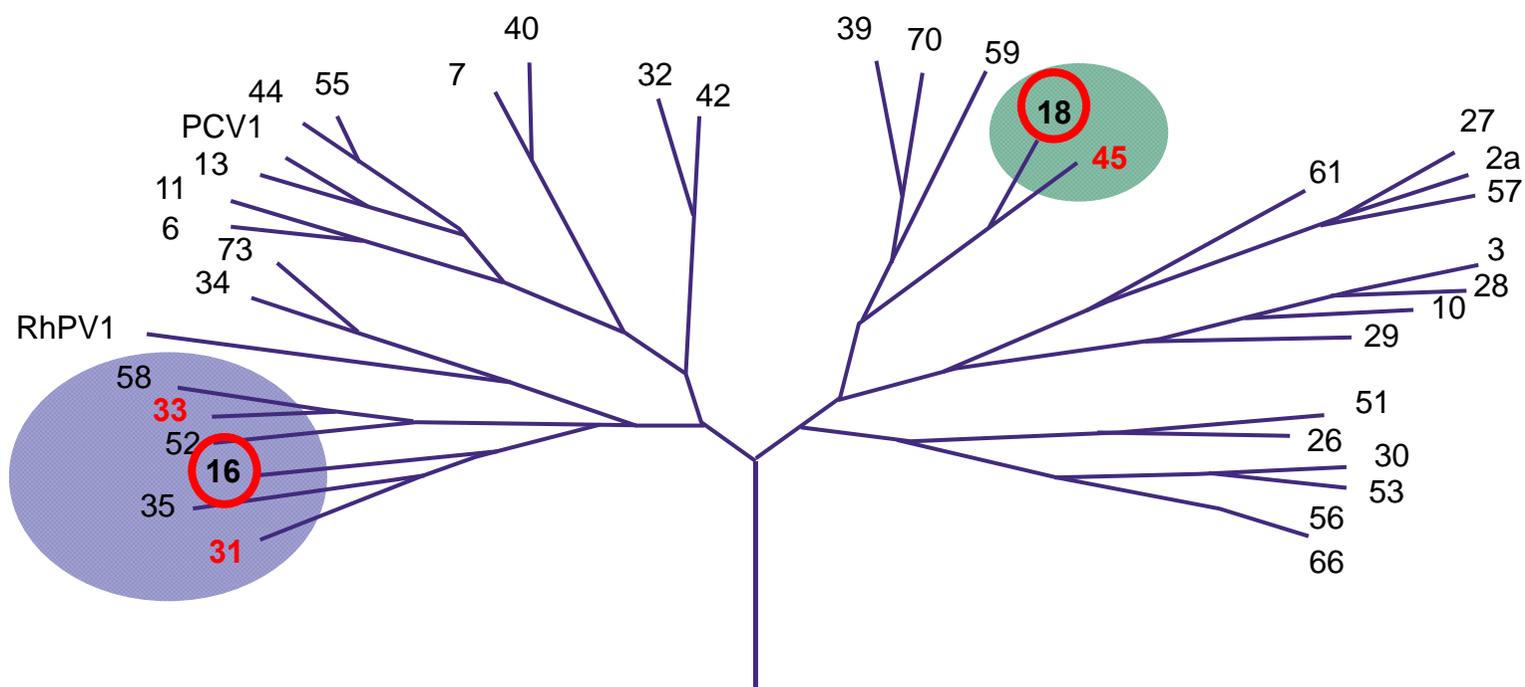
# 日本における子宮頸がんに関連する 発がん性HPVの遺伝子型



# HPVワクチン

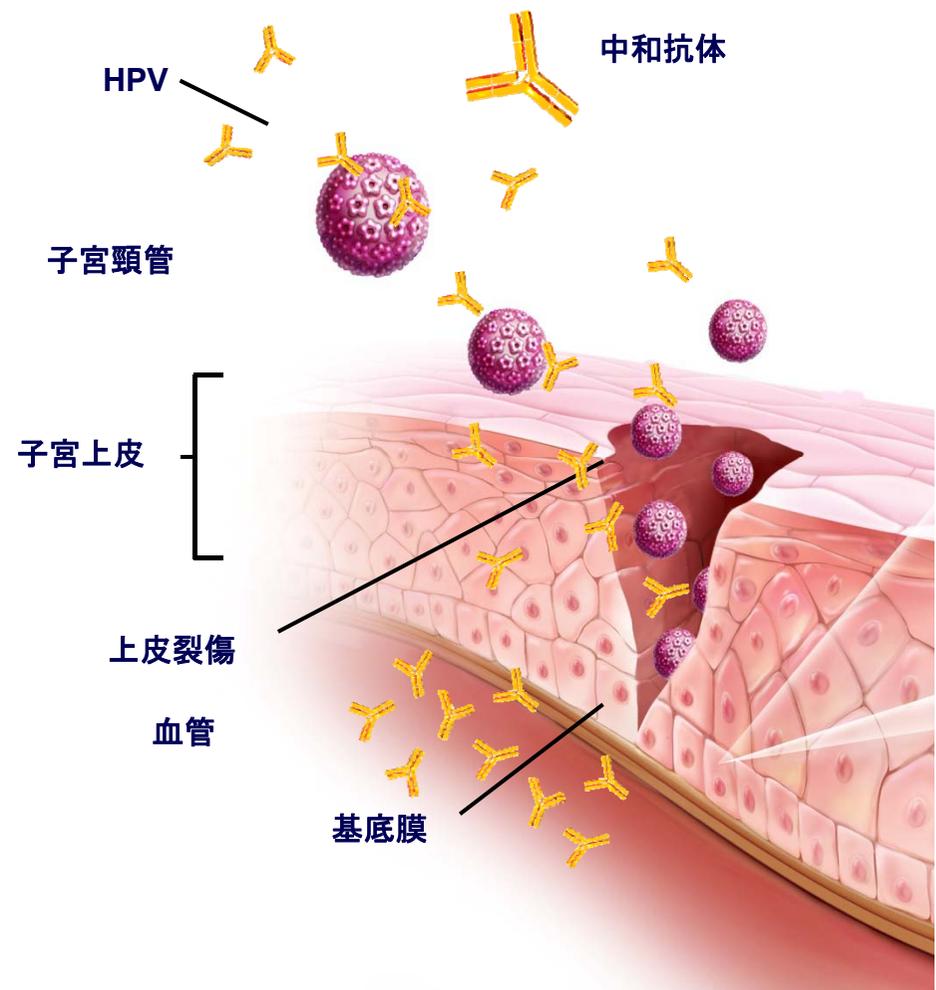
- HPVワクチンは世界の子宮頸癌の原因の70%を占める16型、18型HPVを予防する。6ヶ月に3回の投与でこれらHPVの感染を100%防ぐ。
  - ▶ 近縁のHPVに関しても若干の効果が期待できる
    - HPV45 60%  
(HPV 18)
    - HPV31 36%, HPV33 37%  
(HPV 16)

# パピローマウイルスの 分子系統樹



# 高い抗体価と濾出

- ワクチンにより誘導された抗体が**濾出**／**滲出**により感染部位に移動する。
- 血清抗体価の**上昇**は感染部位における抗体価の**上昇**と相関している。
- ワクチン接種後の抗体価のピークが高いほど、長期的に高い抗体価が**維持**される可能性が高いことを意味する。
- 中和抗体はウイルスの細胞内侵入を阻害する。



# HPVワクチンの今後の展望

- HPV予防ワクチンは、HPV 16/18型特異的
- わが国ではHPV 16/18陽性子宮頸癌は約60%
  - \* 20-30歳代に限ると80%
  - \* 腺癌に限ると90%
- 現在多価ワクチンの開発が進んでいる。  
9価ワクチン (16/18/6/11/31/35/45/52/58)
- 治療ワクチンは、実用化のめどが立っていない。

# HPV予防ワクチンの対象

- 添付文書上は10歳以上で上限なし
- 最も優先的に接種が推奨されるのは**10-14歳**の女性で、初交前の接種が望ましい
  - 15歳以上と比べ約2倍の抗体価上昇
- 次に優先的に推奨されるのは**26歳**程度までの女性
  - 特に性交渉が未経験の女性では14歳までの女性と同じ価値がある
- **45歳**までの女性においても接種の価値があり、希望者において推奨する
- 46歳以降については特に推奨しないが、特に**56歳**以降の女性においては有効性を示すデータがなく対象としない

# HPVワクチン接種前の説明

- HPV-16、HPV-18の感染を防ぎ、**子宮頸癌の60-70%の予防が期待**できるワクチンである
- 子宮頸癌、その前駆病変、HPV感染を治癒させるものではない
- **子宮頸癌検診の必要性**
- HPV-DNA検査は原則として必要なし
- 初交前に接種すると最も効果的
- 接種スケジュール
- 妊婦には推奨されない
- 局所の疼痛・発赤・腫脹、失神、頭痛、アナフィラキシーショック  
**複合性疼痛症候群（1.5人/10万人）**

# 予防接種対象者への積極的な接種勧奨を差し控えることになったのはなぜでしょうか？

(厚生労働省)

- 子宮頸がん予防ワクチンの副反応については、6月14日に開催された専門家の会議において、これまでに収集された医学的情報をもとに分析・評価され、ワクチン接種の有効性と比較した上で、**定期接種を中止するほどリスクが高いとは評価されませんでした。**
- その会議では、接種部位以外の体の広い範囲で持続する疼痛の副反応症例等について十分に情報提供できない状況にあることから、接種希望者の接種機会は確保しつつ、適切な情報提供ができるまでの間は、**積極的な接種勧奨を一時的に差し控えるべきと**されました。

## 子宮頸がん予防のHPVワクチン接種をめぐる状況について(日本産科婦人科学会)

- 「広範な疼痛または運動障害」の原因として、仮説(1) 薬液による神経障害、(2) 薬液中毒による全身反応、(3) 薬液に対する免疫反応、の可能性はすべて否定されました。そして、(4) 針を刺した痛みや薬液による局所の腫れなどをきっかけとして心身の反応が惹起され、慢性の症状が続く病態(心身の反応の可能性)が最も考えられる、という結論に至っています。
- なお、この心身の反応は非常に複雑な病態であり、単なる「心因反応」(気のせい)ではない、ことも強調されるべきです。

# 子宮頸癌の 一次予防と二次予防

## □二次予防

### 子宮頸癌検診

前癌病変を検出し浸潤癌に進行する前に治療する

→80%以上が予防される

妊孕性温存手術

## □一次予防

### HPVワクチン

→検診＋ワクチン95%以上が予防される

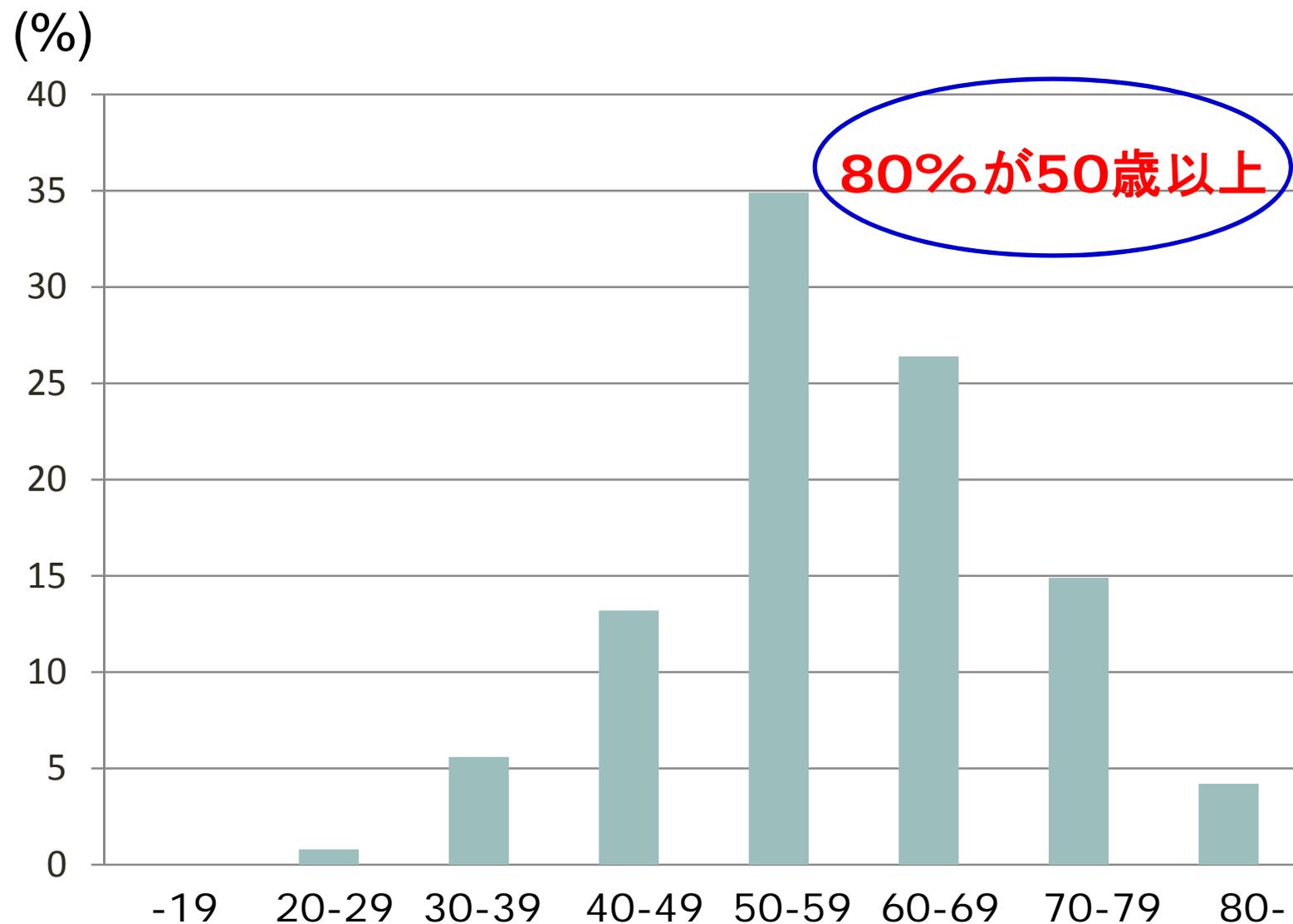
\* ワクチンのみでは65%

# 子宮体癌の症状

- 不正性器出血
  - 特に閉経後の出血
- 無症状は10%



# 子宮体癌I-IV期年齢分布



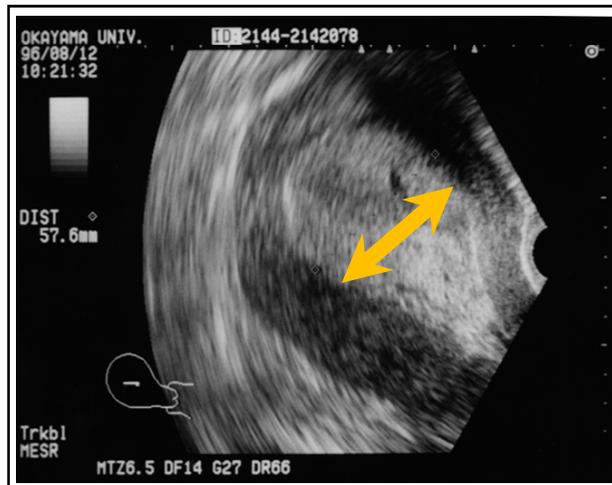
# 子宮体部細胞診対象者

- **子宮頸がん検診の受診者で、有症状者**  
(問診の結果最近半年以内に①不正性器出血、②月経異常、③褐色帯下、のいずれかの症状を有していたことが判明した。)
- **内膜肥厚のみられる者**
- **未婚、不妊、初妊年齢高い、分娩回数が少ない、エストロゲン服用歴、糖尿病、高血圧、肥満などのある者、タモキシフェンを内服している者**

子宮体癌の危険因子

# 経膈超音波検査

- 経膈超音波検査によって、子宮内膜の状態（厚みなど）を観察することが可能。
- 閉経後女性においては子宮内膜の厚さは通常4mm以下。



# 子宮体癌の診断

➤ 細胞診

➤ 組織診



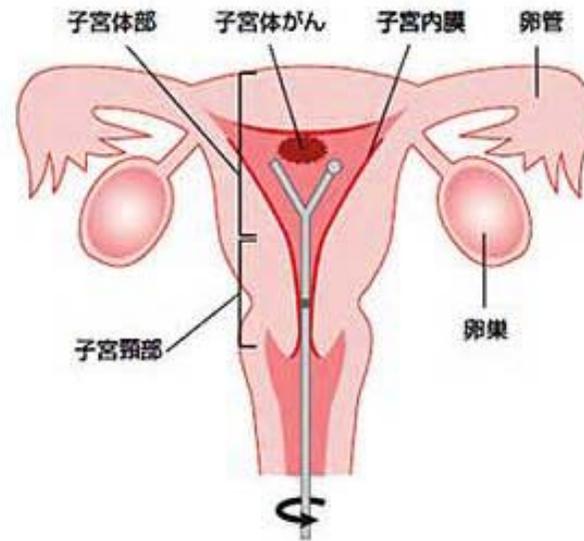
➤ 子宮鏡検査



➤ 経膈超音波検査

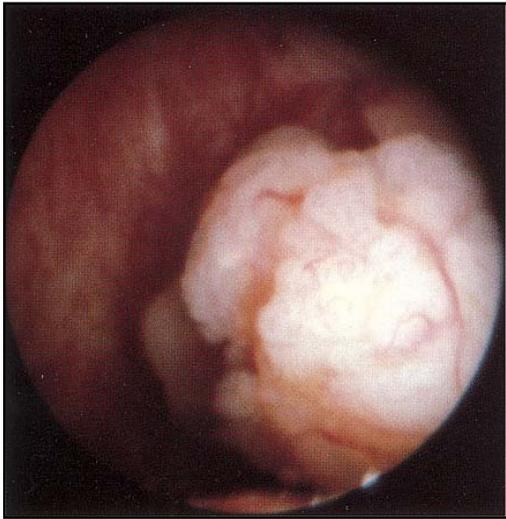
➤ MRI, PET/CT

➤ 腫瘍マーカー: CA125, CA19-9

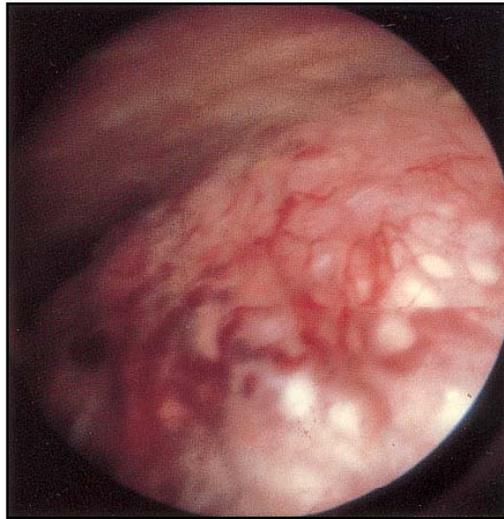


# 子宮体癌

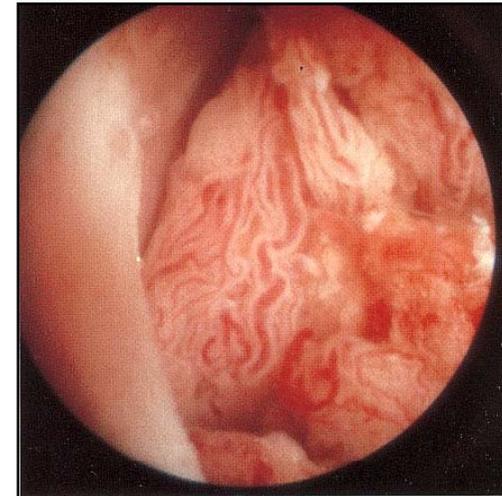
## ◆子宮鏡検査



ポリープ状



結節状



乳頭状

# 子宮体癌の危険因子

エストロゲン  
(卵胞ホルモン)

✓ 未妊・未産

✓ 不妊症

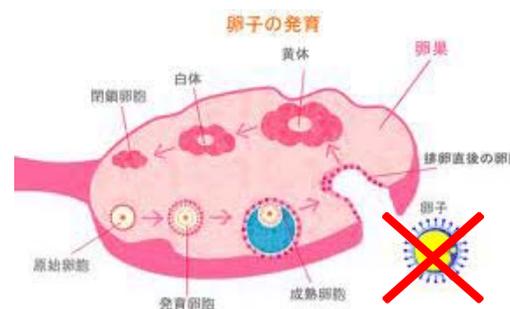
子宮体癌の頻度は同世代  
日本女性の5-10倍

✓ 高血圧

✓ 糖尿病

✓ 肥満

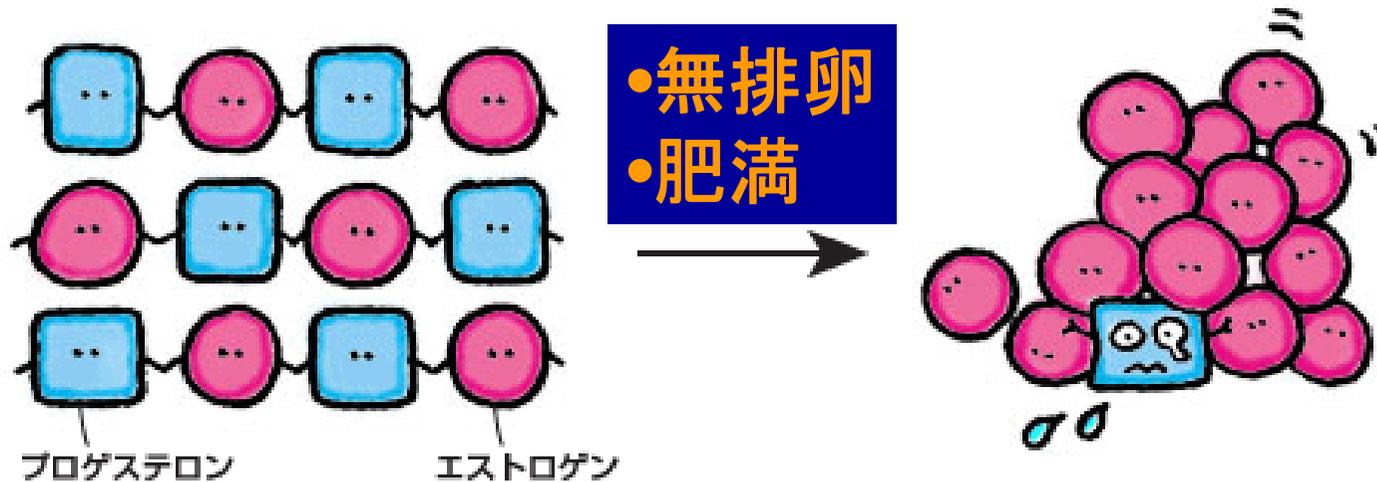
✓ 悪性腫瘍の既往(乳癌、大腸癌)



排卵障害



# 無排卵・肥満がなぜ危険因子か？



正常子宮内膜

子宮内膜増殖症

↓ (一部)

子宮体癌

エストロゲン (卵胞ホルモン)  
→ アクセル  
プロゲステロン (黄体ホルモン)  
→ ブレーキ

# 病因論

## □ Type 1 (80%)

エストロゲン関連因子と関連し、若年女性に多く、増殖期子宮内膜より、続いて子宮内膜増殖症へと進展し、癌が発生する。高分化型で、びまん性に発育し筋層浸潤が少なく、予後がよい。

## □ Type 2 (20%)

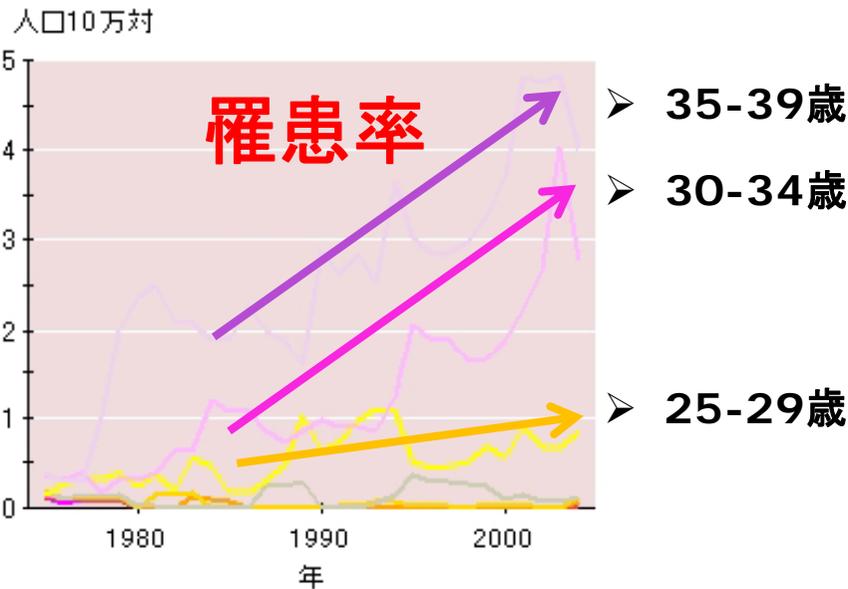
高齢女性に多く、エストロゲン刺激に関係なく、遺伝子突然変異の蓄積により萎縮子宮内膜より発生し、限局性に発育し、低分化型で筋層浸潤が強く、予後が悪い。

# 子宮体癌年齢別(40歳未満) の罹患率、死亡率

年齢階級別罹患率  
(女性・39歳以下)  
[子宮体 1975年~2004年]

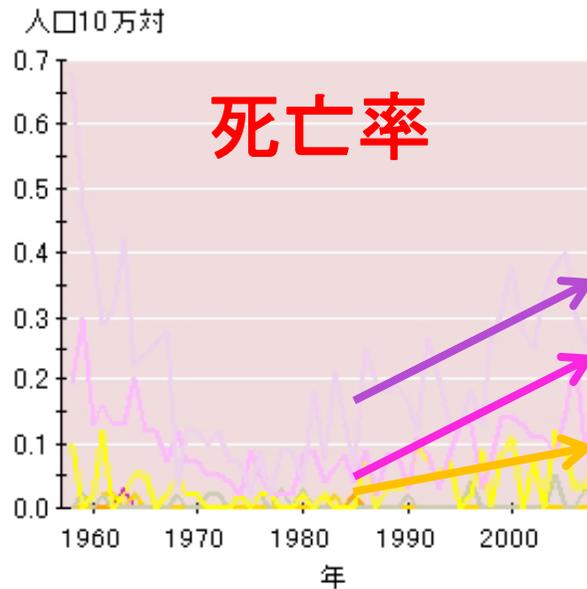
平均初産年齢  
**30.4歳**

年齢階級別死亡率  
(女性・39歳以下)  
[子宮体 1958年~2008年]



0,4	5,9	10,14
15,19	20,24	25,29
30,34	35,39	

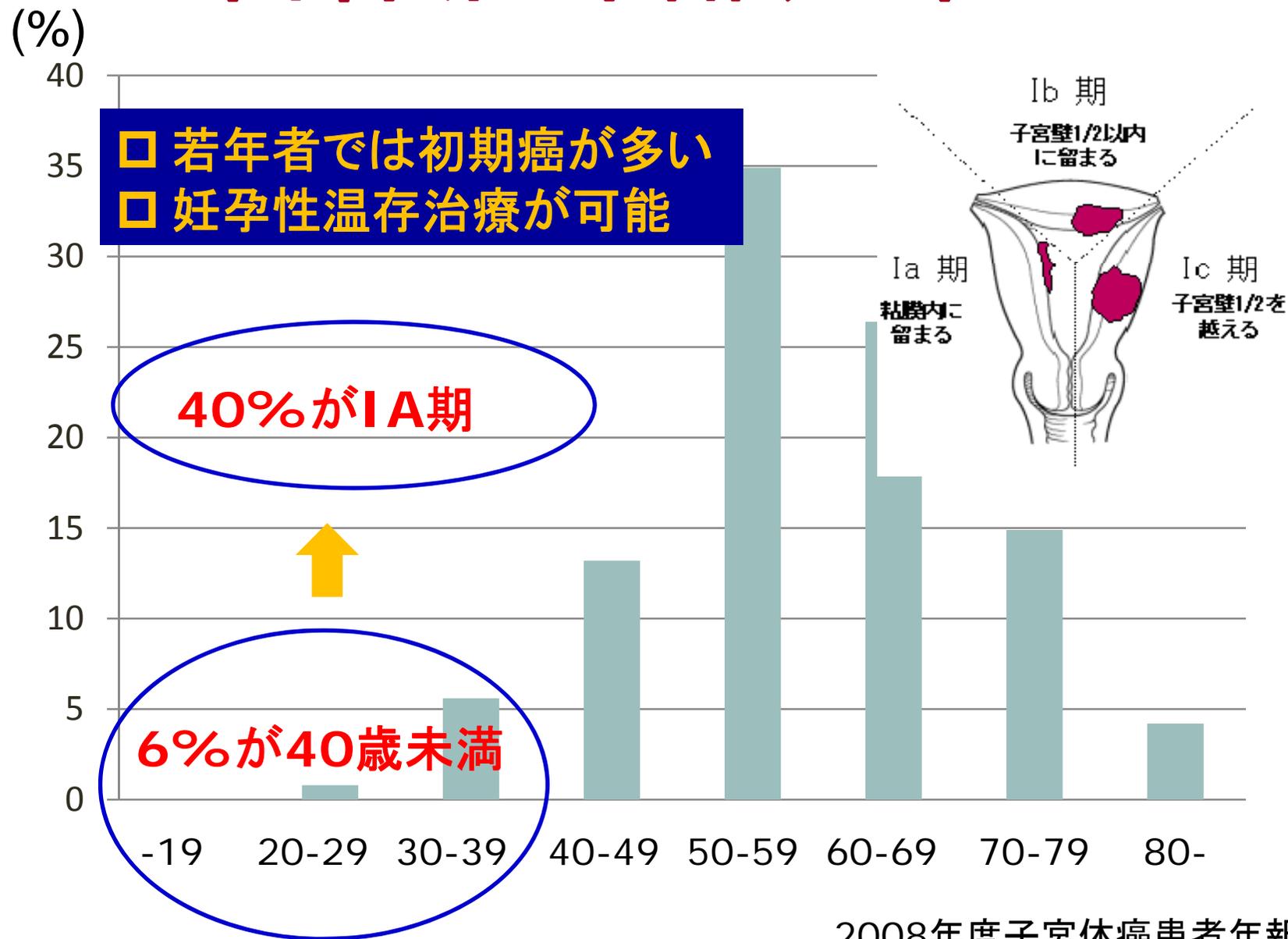
資料: 国立がんセンターがん対策情報センター  
Source: Center for Cancer Control and Information Services,  
National Cancer Center, Japan



0,4	5,9	10,14
15,19	20,24	25,29
30,34	35,39	

資料: 国立がんセンターがん対策情報センター  
Source: Center for Cancer Control and Information Services,  
National Cancer Center, Japan

# 子宮体癌年齢分布



# 子宮内膜増殖症

## □癌への進展率

◆単純型増殖症

1%

◆複雑型増殖症

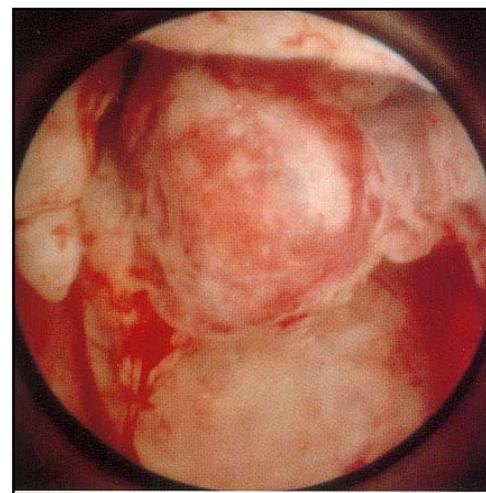
3%

◆単純型異型増殖症

8%

◆複雑型異型増殖症

29%



# 子宮内膜増殖症

- 症状：
  - 不正性器出血
  - 過多月経 → 貧血
  - 月経周期不整
  - \* 3/4の症例で無排卵
- 発症年齢：
  - 40歳台がピーク
  - \* 体癌は50歳台
- 治療：
  - ホルモン療法
  - 単純子宮全摘術
  - \* 特に異型子宮内膜増殖症

# 子宮がんの予防

- 予防に勝る治療はない
- 子宮頸癌
  - 子宮頸がん検診
  - HPVワクチン
- 子宮体癌
  - 適切な体重を保つ
  - 月経不順を放置しない