

# 子宮頸癌の克服を目指して



医療と技術

小玉美智子\*

Towards Conquering Cervical Cancer

## 1. はじめに

子宮頸癌は、出産の際に産道の一部となる子宮頸部に発生する癌で、年間に約1万人が罹患し、約3000人が亡くなります。30-40代に好発する癌であり、育児や仕事といった様々な役割を担う年代が罹患することによる社会的損失や、治療による子宮摘出や放射線治療による妊孕性の喪失が大きな問題となっています。世界保健機関からは子宮頸癌撲滅を目指したヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンの接種率、子宮頸癌検診率向上についての提言が出されていますが、我が国では未だ目標率を達成できておりません。初期癌は治療が可能であっても、その後生涯に渡って手術や放射線治療後の有害事象に悩まされる方が多くいらっしゃいますし、再発・転移性癌は非常に難治性であり新しい治療方法の開発が望まれています。本稿では子宮頸癌についての概説、当科で行っている研究について紹介をいたします。

## 2. 子宮頸癌の臨床

### 1) 病気について

子宮頸部の扁平上皮部から発生する扁平上皮癌が約7割と大多数を占め、円柱上皮から発生する腺癌は約2割強となります。9割以上の子宮頸癌はヒトパピローマウイルス (HPV) の感染によって生じるため、先進国では HPV ワクチン接種率及び検診率向上を背景に子宮頸癌発生率が減少していますが、

日本では依然として増加傾向にあります<sup>1)</sup>。HPVは、性的接触によって男性にも女性にも感染する非常にありふれたウイルスで、性交経験のある女性の大半が一生に一度は感染するとされます。HPVが子宮頸部に感染した場合、約10%の方で感染が長期間持続し、自然治癒をしない場合に、子宮頸部異形成とよばれる前癌病変を経て、数年後に子宮頸癌へ進行すると考えられています。男性においては頭頸部癌や肛門癌の原因となると言われています。

### 2) 自覚症状

初期は自覚症状がないことが多いですが、おりもの(帯下)の異常や、月経以外の不正な性器出血、性交時の性器出血、下腹部の痛みなどが生じる可能性があります。症状がないうちでも、前癌病変である子宮頸部異形成の段階を子宮頸部細胞診で見つけることが可能です。健康増進法の下に各自治体で助成が行われている子宮頸癌検診を定期的に受診することが重要です。

### 3) HPV ワクチンについて

HPVには200種類を超えるタイプがありますが、その中でも子宮頸癌に関連すると考えられるハイリスク HPVは13種類とされ、HPV16型、18型が代表的です。現在、日本には HPV 16型と18型に対する2価ワクチン(サーバリックス)、その2つに加え6型と11型の4種に対する4価ワクチン(ガーダシル)、更に31型、33型、45型、52型、58型を加えた9価ワクチン(シルガード9)の3種類があります。2009年にサーバリックスが承認され2013年には定期接種化されたものの、副反応の報道から社会問題化し積極的接種勧奨が差し控えられてしまったことは、皆様の記憶に残っておられるかもしれません。この間、接種率は1%に満たない状況が続き、接種差し控えによる HPV16、18への感染率の上昇、前癌病変である子宮頸部異形成の有病



\* Michiko KODAMA

1976年1月生まれ  
大阪大学医学部医学科 (2000年)  
現在、大阪大学 医学部 医学系研究科 産科学婦人科学講座 教授  
TEL : 06-6879-3351  
E-mail: mkodama@gyne.med.osaka-u.ac.jp

率の上昇という不利益が実際に生じました<sup>2)</sup>。2022年4月から、小学校6年生から高校1年生相当の女子を対象に公費で接種ができる定期接種が再開され、今後の接種率回復が望まれます。なお、世界的には、HPV 関連癌の予防、集団免疫の獲得を目指して男児にも HPV ワクチンの接種が積極的に行われており、報告のある55カ国では57.9%が少なくとも一回の接種を受けているというデータがあります<sup>3)</sup>。日本では現在、4価ワクチン、9価ワクチンの男児への接種が承認されていますが、任意接種で全額自己負担となる課題があります。

#### 4) 治療方法について

子宮頸癌の治療は、病期や患者の健康状態、妊娠の希望などに応じて異なります。以下に、主要な治療方法を紹介します。

##### 4.1 手術療法

円錐切除術：初期の子宮頸癌や前癌病変に対して、子宮頸部の一部を切除する手術です。妊娠希望のある女性にとっては、子宮を温存できる可能性があるため、選択されることが多いです。

子宮全摘出術：癌が進行している場合、子宮全体を摘出する手術が行われます。この手術は、癌の進行度に応じて、リンパ節を同時に摘出することもあります。

広汎子宮全摘出術：癌が周囲の組織へ浸潤している場合や再発のリスクが高い場合、広範囲にわたって子宮、周囲の組織、リンパ節を摘出する手術が行われます。

広汎子宮頸部摘出術：子宮頸部とその周囲の組織を広範囲に摘出し、子宮体部を温存し、妊娠できる可能性を残す手術です。その方法で十分に治癒が可能と判断できる方にのみ、行うことが可能です。

##### 4.2 放射線療法

放射線療法は、癌細胞を死滅させるために放射線を照射する治療法です。子宮頸癌に対しては、以下の方法があります。

外部照射：体外から放射線を照射する方法です。局所的な治療が可能で、手術後の補助療法として用いられることがあります。

内部照射：癌部位に直接放射線源を挿入する方法で、より高い線量を局所に照射できるため、効果的です。根治治療として、外部照射と組み合わせて行います。

最近では、従来のX線治療に加え、重粒子線を用いた重粒子線治療も選択肢となっています。従来放射線療法の効果が乏しかった子宮頸部腺癌等に行われることがあります。

##### 4.3 薬物療法

薬物療法として、殺細胞性抗癌剤や血管新生阻害剤の抗VEGF抗体の併用、抗PD-1/PD-L1抗体といった免疫チェックポイント阻害剤(ICI)、抗体薬物複合体といった様々な種類の薬剤が使用されます。診断時に遠隔の臓器に転移があるような進行した子宮頸癌や再発した場合に行われます。また、前述の根治的な放射線療法の際に、治療効果を高めるためプラチナ製剤を併用します。

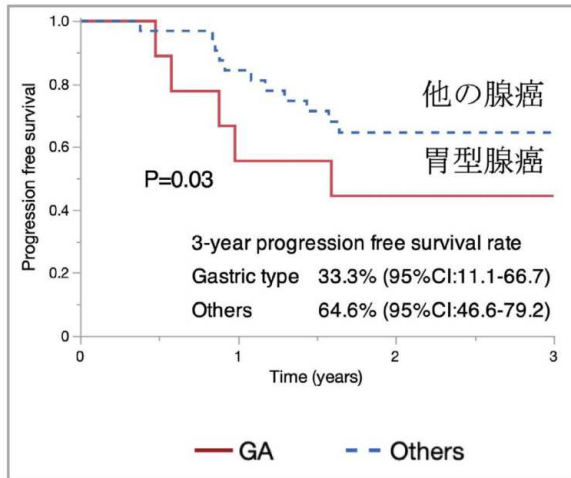
#### 5) 我々の研究について

##### 1. 簡便かつ高精度な検査法の開発

現在の子宮癌検診は細胞診を基本としてこれまで行われてきました。細胞診は形態学的な細胞変化について病理医による診断を必要とし、数日を要する検査であることから、より簡便で安価な検査法の開発を目指した研究を行っています。本学乳腺内分泌外科教室との共同研究により、従来の形態学的診断に代わり得る新たな化学的アプローチとして、癌生細胞に特異的に反応する蛍光化学試薬を用いた「Click-to-sense (CTS) 法」を子宮頸部擦過細胞診に応用することを目指しています。子宮頸部切除標本において、子宮頸癌細胞と正常細胞の蛍光染色強度の違いを検討しております。今後は、子宮頸部擦過細胞診において検討を進めていき、より簡便で迅速な検査方法の開発を進めています。

##### 2. 放射線治療抵抗性である胃型腺癌の発癌機構の解明

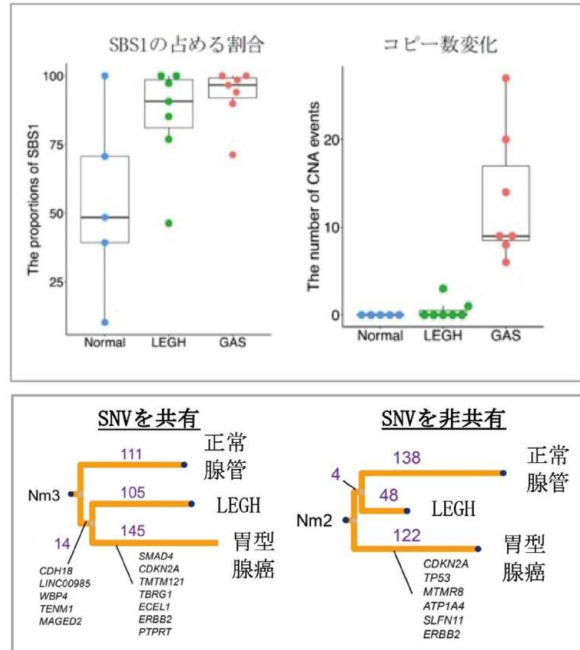
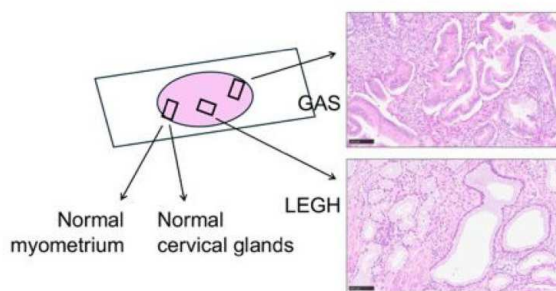
局所進行子宮頸癌に対しては放射線化学療法が行われますが、腺癌は扁平上皮癌と比較して効果に乏しいことが報告されています。当院での2010年から2020年までの症例を解析すると、腺癌の中でも特に胃型腺癌という組織型は放射線治療に抵抗性を示す事がわかりました<sup>4)</sup>。胃型腺癌は、子宮頸部のより奥に発生するために腔から病理組織を採取することが困難で、また細胞異形成が乏しいことから細胞診で異常を捉えづらく進行癌として診断されることが多い癌です。また既存治療に対して抵抗性を示すことから、非常に難治性の癌であります。LEGH (Lobular endocervical glandular hyperplasia) が前



癌病変ではないかと考えられていますが、これまで真に証明されていません。そこで、我々は正常頸部組織、LEGH、胃型腺癌を同時に有する症例について各々の組織を全エクソーム解析を行う事で、段階的な発癌系路を証明できないかという研究を行なっています。前癌病変から連続性に発生する癌（一塩基変異を共有）、また連続性が不明な癌（共有される一塩基変異が認められない）が存在することを見出しました。早期診断を可能とするために、発癌機構の解明に努めています。

### 3. 転移性子宮頸癌に対する治療戦略の革新を目指して

診断された際に既に転移性病変を有する転移性子宮頸癌は非常に予後不良で、標準治療として全身薬物療法が行われます。従来の殺細胞性抗癌剤と分子標的治療薬であるペバシズマブの併用療法に加えてICIであるペムプロリズマブを併用するレジメンが、現在最も治療強度の高い選択肢となります。しかし、この治療法でも転移性子宮頸癌について、ペムプロリズマブ上乘せによる無増悪生存期間の延長効果は限定的です<sup>5)</sup>。二次治療として確立した治療法がな



いことから、多施設共同研究を行い、全身化学療法後、局所放射線治療を追加すると予後が改善する可能性を見出しました<sup>6)</sup>。本研究はICI併用療法が導入される以前の症例が対象でしたが、現在、癌免疫応答の観点から相乗効果が期待される放射線治療とICIの組み合わせが実臨床で行われるようになり、その有効性について今後も検討を継続する予定です。

### おわりに

これまで、子宮頸癌により志半ばで命を失ってしまう女性を多く診療してきました。そのような女性を少しでも減らせるよう、子宮頸癌を克服するために社会に働きかける努力を継続し、そして難治性の再発・転移性癌を根治できるような治療戦略の構築を目指したいと考えています。

### 参考文献

1. <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/maps-heat-map?mode=population&cancers=23> 参照
2. Sekine M, et al.: Suspension of proactive recommendations for HPV vaccination has led to a significant increase in HPV infection rates in young Japanese women: real-world data. *Lancet Reg Health West Pac.* 2021 Oct 21;16:100300
3. Hang J, et al.: Global HPV vaccination programs and coverage rates: a systematic review.

- EClinicalMedicine. 2025 Jun 9;84:103290
4. Kuruma A, et al.: Gastric-Type Adenocarcinoma of the Uterine Cervix Associated with Poor Response to Definitive Radiotherapy. *Cancers* (Basel). 2022 Dec 28;15(1):170.
  5. Colomgo N, et al.: Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *NEJM* 2021;385:1856-1867.
  6. Miyoshi A, et al. : The association between additional radiotherapy after systemic chemotherapy and the prognosis of stage FIGO 2018 IVB cervical cancer. *Int J Gynecol Obstet* 22 March 2025.

