

— 1 章 —

HPV感染とがん

1.1 HPV感染

① HPVの特徴、遺伝子型、感染様式

パピローマウイルスには、脊椎動物を宿主とする様々なウイルスが存在し、宿主域によってヒトパピローマウイルス (Human Papillomavirus: HPV) のように命名されている。宿主域は種特異性が高く、HPVはヒト以外の動物に感染しない。HPVはゲノムの配列相同性に基づいて、これまでに200以上の遺伝子型に分類されている¹⁾。約40種の遺伝子型は粘膜の病変から、約160種は皮膚の病変から分離され、それぞれ粘膜型HPV、皮膚型HPVと呼ばれる。粘膜型のうち少なくとも15種 (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82型) は子宮頸がんからDNAが検出され、高リスク型HPVと呼ばれている²⁾。

HPVは性行為などにより生じた皮膚や粘膜の微小な傷から侵入し、上皮の最下層にある基底細胞に感染する。細胞内に取り込まれたHPVは、ウイルスゲノムが核に移行し、低レベルのウイルスゲノム複製を開始する。基底細胞の分裂に伴い、感染細胞が上皮の上層へ押し上げられると、異形細胞として顕在化する (1.2参照)。HPV感染では、子宮摘出術を受けた女性からもHPV DNAが検出されることから、子宮頸部以外の膣部や外陰部など生殖器全体に感染することが示されている³⁾。ウイルス増殖が認められないHPV潜伏感染細胞は病変を作らず、また頸管部以外でHPV増殖が起こっても、目立つ病変は形成しない。

② 日本でのHPV感染率

HPVは感染しやすく、性交経験開始時期から若年女性のHPV感染が始まり⁴⁾、性交経験を有する人の大半が生涯一度はHPVに感染する⁵⁾。また、一部の人は何度も感染を繰り返すことが知られている。子宮頸部におけるHPV感染は無症候性で、ほとんどが1年～2年以内に自然に消退するが⁶⁾、一部は持続してがんのリスクを上げる場合がある (1.2参照)。

2022年に発表された大規模メタアナリシスは、2021年3月までに報告された87件の研究に基づいて、日本人女性におけるHPV感染および子宮頸がんのHPV遺伝子型別の検出率を報告している⁷⁾。この報告では、日本人女性の子宮頸部細胞診または組織診の病期別にHPV遺伝子型の分布が示されている。表1.1.1にそれぞれの病期と略語の説明を示す。

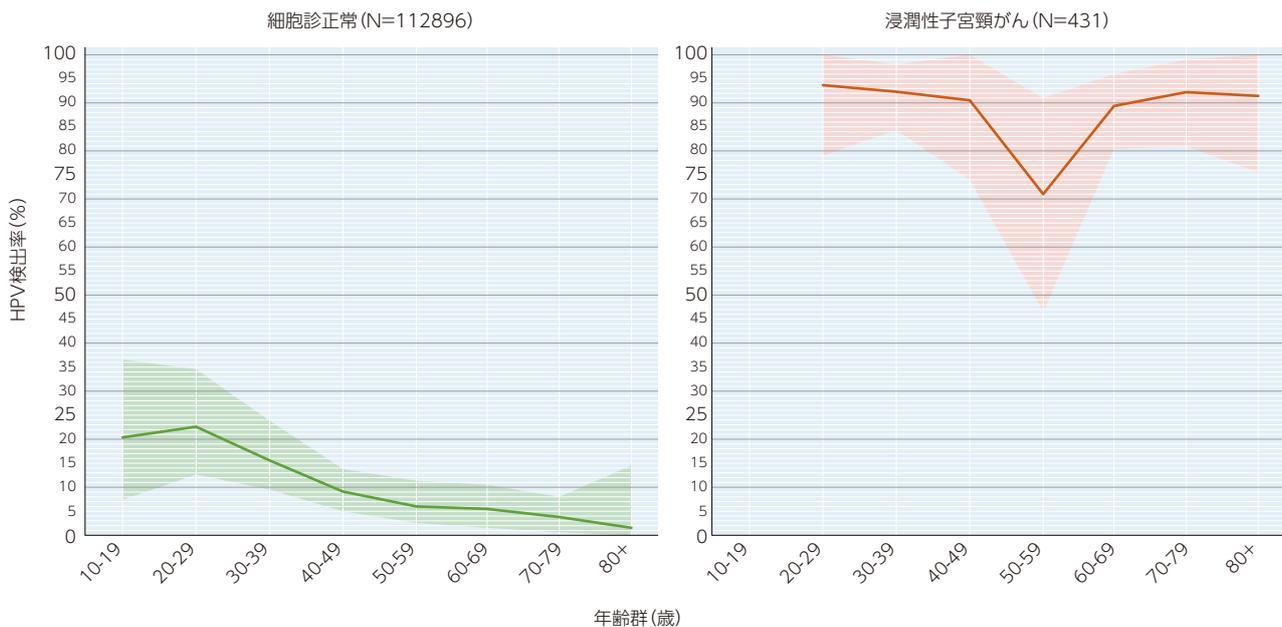
表1.1.1 各病期の略語一覧

細胞診の評価	ASC-US	atypical squamous cells of undetermined significance (意義不明な異型扁平上皮細胞)
	LSIL	low-grade squamous intraepithelial lesion (軽度扁平上皮内病変)
	HSIL	high-grade squamous intraepithelial lesions (高度扁平上皮内病変)
組織診の評価	CIN1	cervical intraepithelial neoplasia 1 (軽度異形成)
	CIN2	cervical intraepithelial neoplasia 2 (中等度異形成)
	CIN3	cervical intraepithelial neoplasia 3 (高度異形成)
	AIS	adenocarcinoma in situ (上皮内腺がん)
	ICC	invasive cervical cancer (浸潤性子宮頸がん)
	ICC-SCC	ICC of squamous cell carcinoma type (ICC扁平上皮がん)
	ICC-ADC	ICC of adenocarcinoma type (ICC腺がん)

細胞診正常と浸潤性子宮頸がん (ICC) の対象者における年齢別HPV検出率を図1.1.1に示す。日本人女性におけるHPVの検出率は細胞診正常で15.6% (95%信頼区間: 12.3~19.4)、ICCで85.6% (95%信頼区間: 80.7~89.8)であった。細胞診正常の場合、年齢階級別のHPV検出率は20歳~29歳で22.8% (95%信頼区間: 12.8~34.6)とピークに達し、その後80歳以上の群まで徐々に減少していた。対照的に、ICCの場合、20歳~29歳で

93.8% (95%信頼区間: 79.9~100)、50歳~59歳で71.1% (95%信頼区間: 46.5~91.1)、80歳以上で91.3% (95%信頼区間: 75.5~99.8)と年齢群により変動が見られたが、すべての年齢層で検出率が高かった。これらの結果を合わせると、女性は10歳~20歳代の年齢で感染し、その後免疫によりHPV感染は排除される可能性が高い一方で、ICC病変ではどの年齢群でもHPVが高頻度に検出されることが示された⁷⁾。

図1.1.1 細胞診が正常または浸潤性子宮頸がんを有する女性の年齢別HPV検出率



網掛け部分は各推定値の95%信頼区間を表す。
 出典: Palmer, M., et al. Genotype prevalence and age distribution of human papillomavirus from infection to cervical cancer in Japanese women: A systematic review and meta-analysis. Vaccine 40, 5971-5996 (2022)より作図

タイプ別分布

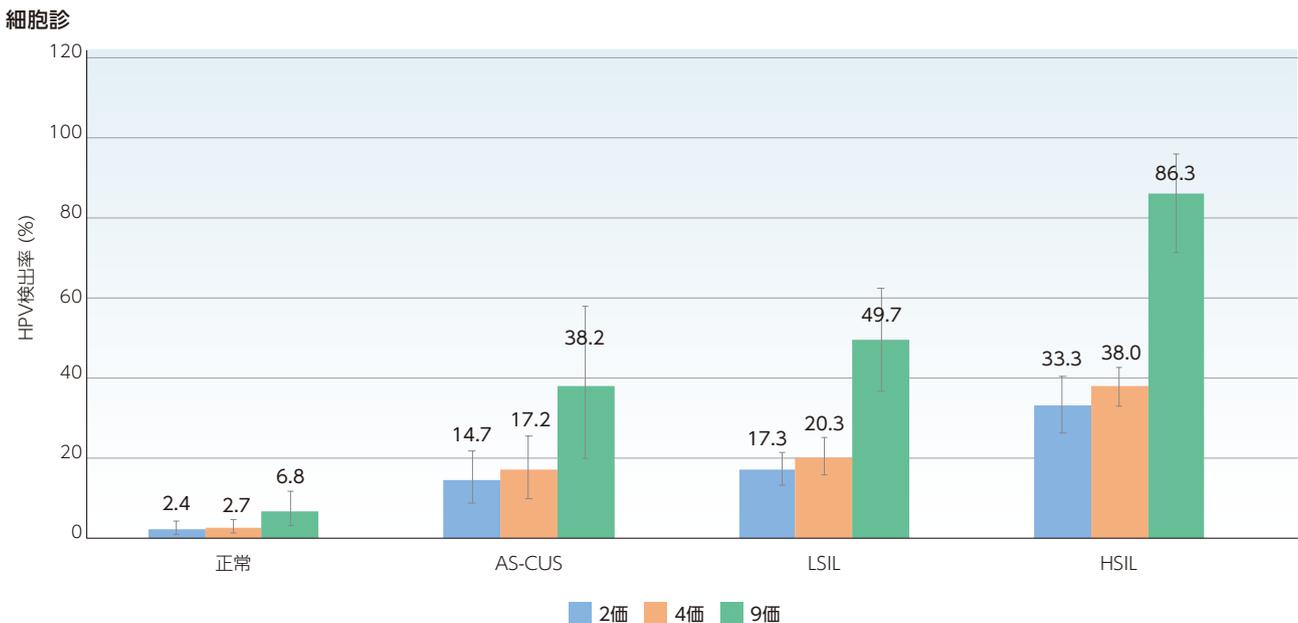
高リスク型HPV (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59型)の検出率は、正常細胞診で8.4% (95%信頼区間:3.8~14.6)、HSILで86.0% (95%信頼区間:73.9~94.9)であった。組織学的ステージ別の高リスク型HPVの検出率は、軽度異形成 (CIN1) で最も低く (37.8% (95%信頼区間:29.1~46.9))、ICCで最も高かった (75.7% (95%信頼区間:68.0~82.6))⁷⁾。

2価 (16, 18)、4価 (6, 11, 16, 18)、9価 (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) HPVワクチンに含まれるいずれかの遺伝子型の検出率は、ICCでそれぞれ58.5% (95%信頼区間: 52.1~64.9)、58.6% (95%信頼区間: 52.2~64.9)、71.5% (95%信頼区間:64.9~77.6)であった (図1.1.2)。9価ワクチンの遺伝子型の検出率は、細胞診ではHSILで最も高く86.3% (95%信頼区間:71.7~96.4)、組織診では高度異形成 (CIN3) /上皮内腺がん (AIS) で最も高く73.0% (95%信頼区間:48.0~92.3)

であった。個々のワクチン遺伝子型の分布は、細胞学的または組織学的な段階で異なっていた。ICCの組織型別では、扁平上皮がん (SCC) ではHPV16型が、腺がん (ADC) ではHPV18型が最も高頻度な遺伝子型であった。さらに、補足分析によって、ICCでHPV陽性であったサブセットにおけるワクチン遺伝子型の検出率がSCCで94.6%、ADCで95.2%であることが示され、HPV陽性の子宮頸がんのうち、9割以上が9価HPVワクチンに含まれる遺伝子型であった⁷⁾。

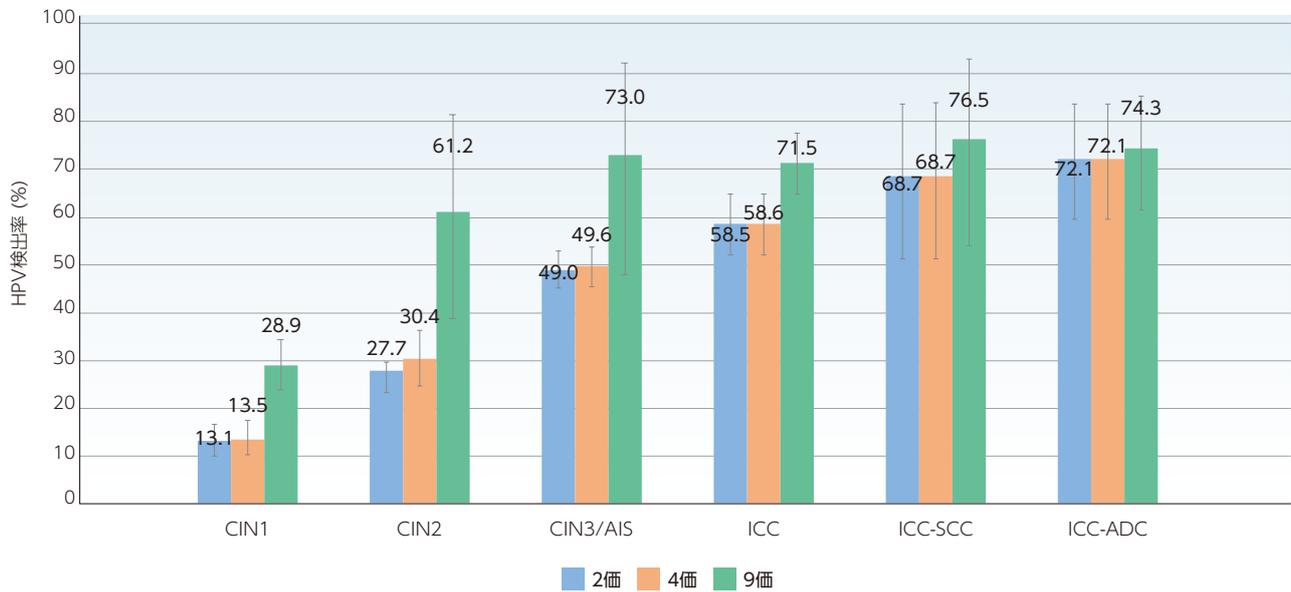
なお、各遺伝子型の検出率はHPV16、18型以外は地理的に異なっており、東アジア諸国ではHPV52型および58型の検出率が高く、欧米では HPV31、33、および45型がより多く検出される^{8,9)}。上記の日本人女性を対象としたメタアナリシスでも、ICCにおいてHPV52型 (7.9%) および58型 (4.3%) が、HPV16型 (40.6%)、18型 (16.4%) について高頻度に検出されている⁷⁾。

図1.1.2 正常細胞診から浸潤性子宮頸がんの段階別の、各種ワクチン遺伝子型の検出率



ASC-US : 意義不明な異型扁平上皮細胞, LSIL : 軽度扁平上皮内病変, HSIL : 高度扁平上皮内病変
 出典 : Palmer, M., et al. Genotype prevalence and age distribution of human papillomavirus from infection to cervical cancer in Japanese women : A systematic review and meta-analysis. Vaccine 40, 5971-5996 (2022)より作図

組織診



CIN1 : 軽度異形成, CIN2 : 中等度異形成, CIN3 : 高度異形成, AIS : 上皮内腺がん, ICC : 浸潤性子宮頸がん, SCC : 扁平上皮がん, ADC : 腺がん
 出典 : Palmer, M., et al. Genotype prevalence and age distribution of human papillomavirus from infection to cervical cancer in Japanese women: A systematic review and meta-analysis. Vaccine 40, 5971-5996 (2022)より作図

1.2 HPV関連疾患

① HPVが原因となるがんおよびその他の疾患

HPVは疣贅(ゆうぜい;いぼ)などの良性疾患から子宮頸がんなどの悪性疾患まで、様々な疾患の原因となる^{1,2)}。HPVの遺伝子型は5つのグループ(α 、 β 、 γ 、 μ 、 ν)に分類される。 α グループには、主に粘膜上皮に感染する64種類のHPVが含まれる。その中には、生殖器や肛門に感染し、がんを発症する可能性がある15種類の高リスク型(HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82型)と、尖圭コンジローマ(陰部・生殖器疣贅)の原因となる低リスク型(HPV6, 11型など)が含まれる。 β グループに含まれるHPVは主に皮膚に感染

し、紫外線照射とともに、特に非黒色腫の扁平細胞がんに関連するとされる。また、その他の3つのグループ(γ 、 μ 、 ν)は通常、良性疾患のみの原因とされる¹⁾。

表1.2.1に部位別のHPV関連疾患と遺伝子型の関連を示す。なお、HPVワクチンに含まれる遺伝子型はそれぞれ
2価：HPV16, 18
4価：HPV6, 11, 16, 18
9価：HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
である。

表1.2.1 HPV関連疾患と遺伝子型

部位	HPV関連疾患	HPV遺伝子型*
皮膚	疣贅	1, 2, 3, 4, 7, 10, 26, 27, 28, 29, 41, 48, 50, 57, 60, 63, 65, 75, 76, 77, 88, 95
	疣贅状表皮発育異常	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 37, 38, 46, 47, 49, 75, 76, 80, 92, 93, 96
咽頭口腔部, 喉頭, 口腔	頭頸部がん	主に 16 (頻度は低いが他の高リスク型も含む)
口腔	FEH (局所の上皮過形成) focal epithelial hyperplasia	13, 32
喉頭	喉頭乳頭腫	6, 11
肛門性器周辺	尖圭コンジローマ(陰部・生殖器疣贅) (低リスク型)	6, 11
	上皮内腫瘍性病変 (低リスク型)	40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73, 81
	上皮内腫瘍性病変と子宮頸がん (高リスク型)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 68, 73, 82 (26, 53, 66)

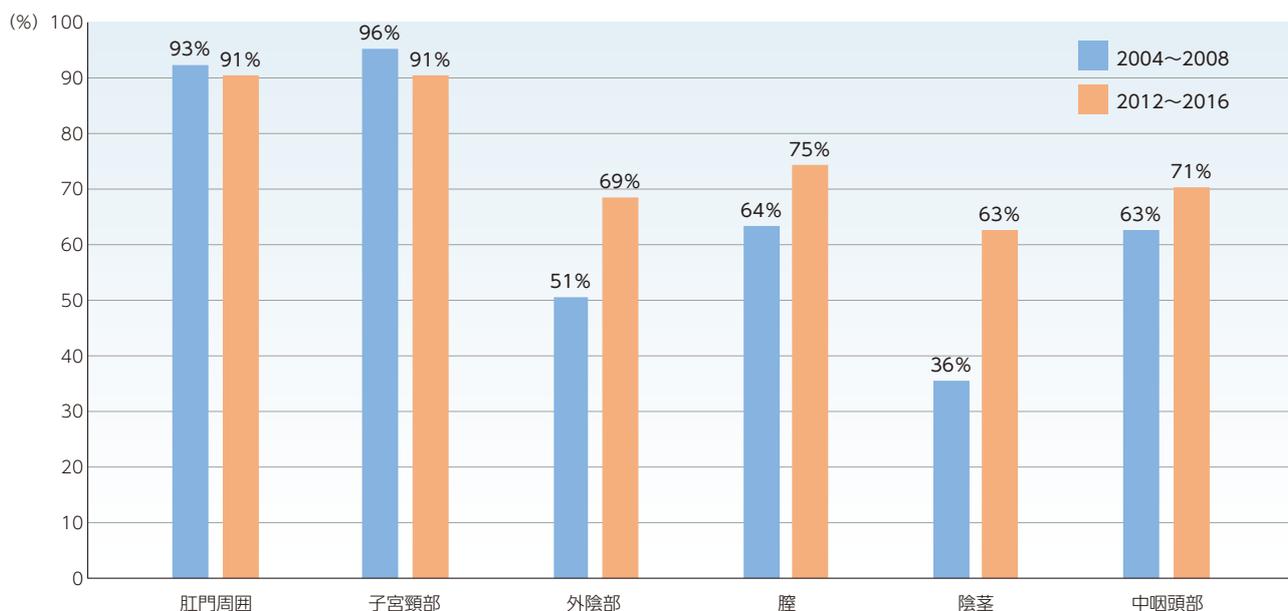
*HPVワクチンに含まれる遺伝子型をそれぞれ2価：16, 18(下線)、4価：6, 11, 16, 18(太字)、9価：6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58(網掛け)で示す。
出典：Graham SV. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. Clin Sci (Lond). 2017;131(17):2201-2221. から引用

HPVに関する世界保健機関 (World Health Organization: WHO) のポジションペーパーによると、HPV感染は肛門がんの88%、外陰部がんの15%~48% (年齢により異なる)、膣がんの78%、陰茎がんの51%、中咽頭がんの13%~60% (部位により異なる) と関連し、HPV16型が最も多いとされる³⁾。また、米国からは、がん統計のデータを用いた解析が部位別に報告されており、2012年~2016年の報告では、43,999例 (12.2/10万人、うち男性19,114例、女性24,886例) のHPV関連がんが報告され、34,800例 (79%) がHPVに起因し、そのうち9価のHPVワクチンに含まれる遺伝子型に起因するものは32,100例 (92%) と推定された⁴⁾。HPVに起因するがんの割合を部位別にみると、肛門周囲がんで91% (9価ワクチンに含まれる遺伝子型に起因するものは88%、以下括弧内はこの数値を示す) (男性で89% (83%)、女性で92% (90%))、子宮頸がんで91% (81%)、外陰部がんで

69% (63%)、膣がんで75% (73%)、陰茎がんで63% (57%)、中咽頭部がんで71% (66%) (男性で73% (68%)、女性で63% (60%)) と報告された (図1.2.1)。HPVに起因する割合を2004年~2008年⁵⁾と2012年~2016年⁴⁾で比較すると子宮頸部と肛門周囲でやや減少、外陰部、膣、陰茎、中咽頭部において、増加が見られた。

中咽頭がんについては日本でもHPVに起因するがんの割合が日本頭頸部癌学会の頭頸部悪性腫瘍全国登録で報告されている (HPV感染の代替マーカーであるp16免疫染色陽性有無に基づく)。2019年の同報告によると⁶⁾、中咽頭部がん患者のHPV (p16) 陽性が1,113例に対し、陰性が893例であり、中咽頭部がん患者の約55%がHPVに関連した中咽頭がんであることが示唆されている。HPV (p16) 陽性中咽頭部がん患者の年齢分布は男女とも60歳~70歳代にピークがあり、高い年齢層でHPV (p16) 陽性患者が多い。

表1.2.1 HPV関連疾患と遺伝子型



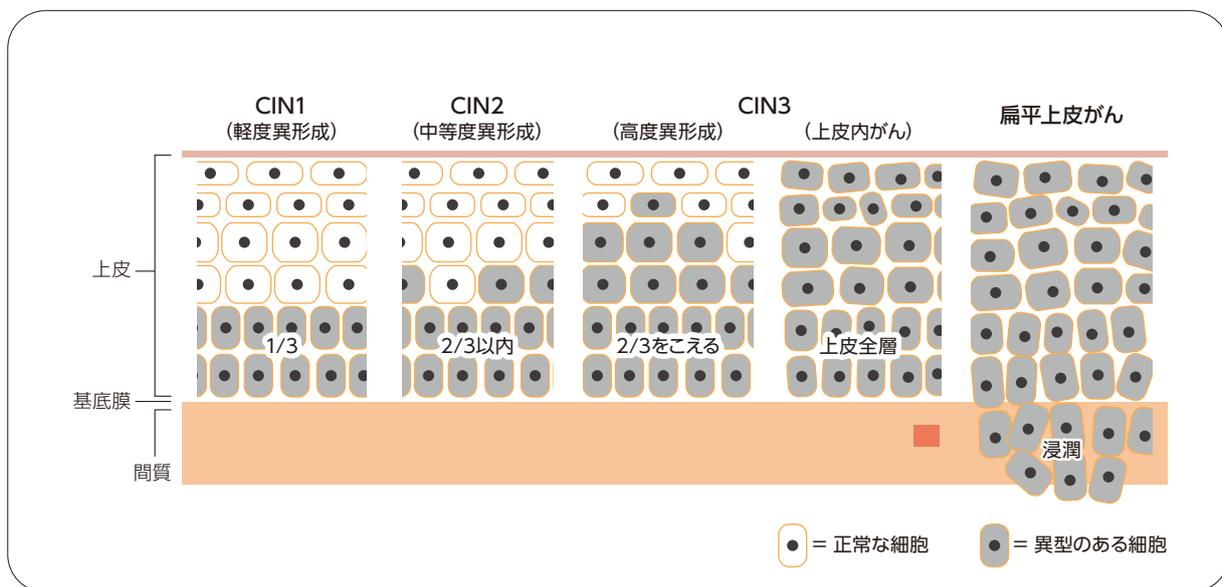
出典: Centers for Disease, C. & Prevention. Human papillomavirus-associated cancers - United States, 2004-2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 61, 258-261 (2012). Senkomago, V., et al. Human Papillomavirus-Attributable Cancers - United States, 2012-2016. MMWR More Mortal Wkly Rep 68, 724-728 (2019)より作成

② HPV感染による子宮頸がんの発生過程

子宮頸がんの95%以上は子宮頸部でのHPVの持続的な感染が原因であり⁷⁾、前駆病変である子宮頸部上皮内腫瘍(cervical intraepithelial neoplasia: CIN)または上皮内腺がん(adenocarcinoma in situ: AIS)を経て、子宮頸部浸潤がん(invasive cervical cancer: ICC)

(扁平上皮がん、腺がん)を引き起こす(表1.1.1参照)。CINには3つの段階があり、軽度(CIN1)、中等度(CIN2)、高度(CIN3)と進行する(図1.2.2)。扁平上皮がんでは、高度異形成(CIN3)と上皮内がん(CIN3)を前がん病変とし、腺がんではAISを前がん病変としている。

図1.2.2 扁平上皮がんの発生・進行



出典：国立がん研究センターがん情報サービス「子宮頸がん 治療」. https://ganjoho.jp/public/cancer/cervix_uteri/treatment.html. 日本婦人科腫瘍学会編. 患者さんとご家族のための子宮頸がん・子宮体がん・卵巣がん治療ガイドライン. 2016年. 金原出版. を参考に作成

HPVが感染した基底細胞では、分裂時にウイルスゲノムが複製され、娘細胞に分配される。感染細胞が表皮形成の分化を始めると、分化終盤でウイルス増殖が起こる。子宮頸部の移行帯(扁平上皮と円柱上皮が接する境界)は細胞増殖が速く、HPVの感染が移行帯で起こると、HPV増殖時に異型細胞を含むCIN1が生ずる。HPV感染が持続することで異型細胞が上皮層の基底膜から1/3以上に達するとCIN2となる。さらに病変全体が上皮層の2/3以上を占めるようになるとCIN3となり、悪性形質を獲得して基底膜から真皮へ浸潤すると、浸潤がんに行進する(図1.2.2)。

性的接触によるHPV感染後、その一部に持続感染が起こって、通常5年～10年以内にCIN2/CIN3などの前がん病変が生じる。高リスク型HPVの持続感染が一定期間(少なくとも6か月以上)続くと、子宮頸がんの前がん病変につながるリスクが高いことが報告されている⁸⁾。なおHPVによる子宮頸部病変の進展は一方向的ではなく、CINグレード間での進展または退縮が双方向的に起こる。HPVの一過性増殖に起因するCIN1は宿主の免疫系により自然治癒することが多く、若い女性に発症した軽度扁平上皮内病変(LSIL)の病変(HPV感染(コイロサイトーシス)ならびにCIN1に相当する細胞診所見)のおよそ

90%が3年以内に消失することが報告されている⁹⁾。また、国内観察研究で18歳～54歳(年齢中央値36歳)の女性におけるCIN1の64.0%が2年以内に消失し、5年後もグレードの進展がない確率はおおよそ90%と推定された¹⁰⁾。このように子宮頸がんの発症には、長期にわたるCIN病変の進展・退縮の過程を経ることから、15年～20年(免疫力が低下した女性、例えばHIV感染症で未治療の人の場合5年～10年)の期間が必要と考えられている^{7,11)}。また高リスク型HPVの型の違いによっても、CINの進展リスクや子宮頸がんの発症リスクが異なることも示

されているほか¹²⁾、がん化の過程にはほかの因子(喫煙、経口避妊薬の摂取、出産回数、性交渉パートナー数、ヒト白血球抗原(HLA;白血球の血液型)など)も関与すると考えられている。CIN1の自然治癒に伴ってHPV DNAも検出されなくなるが、高齢女性で二次的にHPV検出率が上昇すること¹³⁾、HPV既感染者にワクチンを接種してもHPV DNAが検出され続けること¹⁴⁾などから、HPVの潜伏・持続感染はかなりの長期に渡ることが推定されている。

1.3 子宮頸がんの症状・診断・治療

① 子宮頸がんの症状

ヒトパピローマウイルス(HPV)感染では、感染した部位に炎症反応を呈することがなく、HPV感染、さらには子宮頸がんの前駆病変である子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)または上皮内腺がん(AIS)および初期の子宮頸がんでは、通常自覚症状がほとんどない。進行した子宮頸がんでは、不正出血や性交時の性器出血、茶褐色や臭いのある帯下(おりもの)や粘液が増加することがある。

また、子宮頸がんは、進行すると骨盤内のリンパ節転移や、子宮を支える靭帯を伝って進展することがあるほか、さらに肺、脳、傍大動脈リンパ節、骨などへ遠隔転移することがある。腫瘍の進展が広範に及ぶと、下腹部痛や腰痛が出現したり、血尿、血便が見られることがある。また、静脈やリンパ管の閉塞による下肢の腫脹が生じることもある。

② 子宮頸がんの診断

子宮頸がんの診断は、まず子宮頸部をヘラやブラシなどで擦る細胞診検査を行う。意義不明な異型扁平上皮細胞(ASC-US)(表1.1.1)と判定された場合には、ハイリスクHPV検査を行う。また、ASC-USでHPV陽性であった場合やASC-USを越える細胞診異常が指摘された場合、精密検査として、コルポスコピー(陰拡大鏡による診察)下の生検を行い、病理学的診断を行う。子宮頸部前がん病変(扁平上皮がん)は、CINの程度によって軽度異形成(CIN1)、中等度異形成(CIN2)、高度異形成(CIN3)に分

類される(表1.1.1)。組織診でCIN3やAISと診断された場合でも、実際には両者の混在や浸潤がんが併存する可能性があるため、確定診断のために円錐切除術を行い診断する。子宮頸がん(浸潤がん)と診断された場合、内診、直腸診、超音波検査、CTやMRI、PETといった画像検査を行い、子宮周囲の組織への広がりやリンパ節・ほかの臓器への転移の有無を確認し、これらの結果に基づき、進行期(ステージ)(表1.3.1)の決定を行う¹⁾。

表1.3.1 進行期分類(日産婦2020, FIGO 2018)

<p>I 期：がんが子宮頸部に限局するもの(体部浸潤の有無は考慮しない)</p> <p>I A期：病理学的にのみ診断できる浸潤がんのうち、間質浸潤が5mm以下のもの 浸潤がみられる部位の表層上皮の基底膜より計測して5mm以下のものとする。 脈管(静脈またはリンパ管)侵襲があっても進行期は変更しない。</p> <p>I A1期：間質浸潤の深さが3mm以下のもの I A2期：間質浸潤の深さが3mmをこえるが、5mm以下のもの</p> <p>I B期：子宮頸部に限局する浸潤がんのうち、浸潤の深さが5mmをこえるもの(I A期をこえるもの)</p> <p>I B1期：腫瘍最大径が2cm以下のもの I B2期：腫瘍最大径が2cmをこえるが、4cm以下のもの I B3期：腫瘍最大径が4cmをこえるもの</p> <p>II 期：がんが子宮頸部をこえて広がっているが腔壁下1/3または骨盤壁には達していないもの</p> <p>II A期：腔壁浸潤が腔壁上2/3に限局していて、子宮傍組織浸潤は認められないもの</p> <p>II A1期：腫瘍最大径が4cm以下のもの II A2期：腫瘍最大径が4cmをこえるもの</p> <p>II B期：子宮傍組織浸潤が認められるが、骨盤壁までは達していないもの</p> <p>III 期：がん浸潤が腔壁下1/3まで達するもの、 ならびに／あるいは骨盤壁まで達するもの、 ならびに／あるいは水腎症や無機能腎の原因となっているもの、 ならびに／あるいは骨盤リンパ節ならびに／あるいは傍大動脈リンパ節に転移が認められるもの</p> <p>III A期：がんは腔壁下1/3に達するが、骨盤壁までは達していないもの</p> <p>III B期：子宮傍組織浸潤が骨盤壁にまで達しているもの、ならびに／あるいは明らかな水腎症や無機能腎が認められるもの (がん浸潤以外の原因による場合を除く)</p> <p>III C期：骨盤リンパ節ならびに／あるいは傍大動脈リンパ節に転移が認められるもの</p> <p>III C1期：骨盤リンパ節にのみ転移が認められるもの III C2期：傍大動脈リンパ節に転移が認められるもの</p> <p>IV 期：がんが膀胱粘膜または直腸粘膜に浸潤するか、小骨盤腔をこえて広がるもの</p> <p>IV A期：膀胱粘膜または直腸粘膜への浸潤がひろがるもの IV B期：小骨盤腔をこえて広がるもの</p>

出典：公益社団法人日本産科婦人科学会「子宮頸癌進行期分類の改定について」
<http://fa.kyorin.co.jp/jsog/readPDF.php?file=73/6/073060639.pdf>より引用

③ 子宮頸がん、前がん病変の治療

子宮頸部のがんおよび前がん病変の治療方針は基本的に、産婦人科診療ガイドラインに基づいて決定される²⁾。CIN1についてはその大部分が自然消失し、進展しない確率が高いため(1.2参照)^{3,4)}、原則として治療対象ではなくフォローアップ管理となる。

CIN2については、進展する割合は2割程度^{4,5)}であり、相当数が消退する。また、レーザー蒸散術を除き、子宮頸管の切除は、早産や低出生体重児の増加など周産期予後を悪化させる可能性が指摘されている^{6,7)}。これらを踏まえて、若年女性や妊娠女性はフォローアップが原則となる。ただし、妊娠女性を除き、1年～2年間のフォローアップで自然消退しない場合や、HPV16、18、31、33、35、45、52、58型のいずれかが陽性である場合など、CIN2は治療の対象としてもよいとされている²⁾。

CIN3やAISについては、実際には両者の混在や浸潤がんが併存する可能性があるため、確定診断のための円錐切除術を行うことが基本となる。円錐切除にて、摘出標本断端陰性のCIN3では、治療を終了することができる。摘出標本でAISと診断された場合は、単純子宮全摘出術が推奨される。ただし、妊孕性温存希望例においては、残存病変や非連続性または区域性病変(skip lesion)の存在が否定された場合で、厳密な管理の下であれば、円錐切除後の子宮温存を選択することも考慮される。

浸潤がんのIA1期については、脈管侵襲を認められない場合には、単純子宮全摘出術が推奨される。ただし、妊

孕性温存を強く希望する場合には、円錐切除後の摘出標本で脈管侵襲がなく、断端が陰性で、かつ頸管内搔把組織診が陰性であれば、子宮温存が提案される(脈管侵襲がある場合には、単純子宮全摘出術あるいは準広汎子宮全摘出術に骨盤リンパ節郭清を追加する)。IA1期の腺がんについては、多数例の論文のレビューによる摘出子宮の病理組織学的検索や予後の検討から⁸⁾、扁平上皮がんと同様に扱っている場合が多い。脈管侵襲を含め、子宮温存は慎重に選択することが求められる。

IA2期の骨盤リンパ節転移の頻度は、0%～10%で、そのリスク因子である脈管侵襲の頻度は2%～30%である。また、子宮傍組織への浸潤リスクは非常に低いことから、IA2期に対しては、骨盤リンパ節郭清を含む、準広汎子宮全摘出術が提案される。

治療前診断がIB1～2期・IIA1期の患者については、広汎子宮全摘出術と根治的放射線治療の予後に差はなく、いずれかの治療を行うことが推奨される。治療前診断がIIB期の場合は、同時化学放射線療法(CCRT)が推奨される。IIIA・IIIB・IIIC・IVA期の場合は、同時化学放射線療法(CCRT)が推奨される。IVB期の場合は、全身状態が良好、かつ臓器機能が保たれている場合は、ペバシズマブ併用の化学療法が提案される。腫瘍関連合併症に伴う症状が強い場合は、その原因となる病巣に対する緩和的放射線治療が推奨されている。

④ 治療による合併症

近年、手術の技術や合併症の予防法の向上により、合併症が発症する割合は低くなってきているが、一定の割合で手術に伴い合併症が生じる。子宮全摘出術を行った場合は、妊孕性は喪失する。また、リンパ節郭清によるリンパ浮腫が生じることがある。広汎子宮全摘出術を行った場合は、基靭帯を広く切除することにより排尿障害が生じることがある。閉経前に両側卵巢切除や放射線治療で卵巢の機能が失われた場合、卵巢欠落症状(更年期障害様

の症状)がocこりやすくなる。手術時に腔壁も約2cm摘出することから、術後性交障害が生じることもある。術後腸閉塞も気をつけなければならない。放射線治療を行った場合は、急性反応と晩期合併症がある。急性反応には、全身倦怠感や嘔気、照射部位の皮膚炎などがあるが、多くの場合治療終了後に自然軽快する。晩期合併症には、消化管出血や閉塞、穿孔、直腸腔ろう、膀胱腔ろうなどがあるが、必ずしも常に生じるものではない⁹⁾。

⑤ 再発のリスク

子宮頸がんの治療を受けた患者の内、再発をする人の割合は8%~26%という報告がある¹⁰⁾。子宮頸がんの術後再発リスク分類として、小さな頸部腫瘍、領域リンパ節転移陰性、子宮傍組織浸潤陰性、浅い頸部間質浸潤、脈管侵襲陰性のすべてを満たす場合は、再発低リスク群として分類される。また、領域リンパ節転移陰性および子宮傍

組織浸潤陰性で、かつ、大きな頸部腫瘍、深い頸部間質浸潤、脈管侵襲陽性のいずれかの項目を満たす場合は、再発中リスク群として分類される。手術断端陽性、領域リンパ節転移陽性、子宮傍組織浸潤陽性のいずれかを満たす場合は、再発高リスク群となる。

⑥ 子宮頸がんの生存率

子宮頸がんの5年相対生存率*は76.5%で(2009年~2011年診断例、全国がん罹患モニタリング集計)¹¹⁾、比較的予後のよいがんの一つである(女性のがん全体の5年相対生存率は66.9%)。診断時の進展度別5年相対生存率は、限局(がんが子宮頸部に限局しているもの)では90%を超え、遠隔転移(遠隔臓器、遠隔リンパ節などに転移・浸潤があるもの)では20%前後と低くなる(図1.3.1)。

日本産科婦人科学会の治療年報によると、子宮頸がんのFIGO分類のステージ別5年実測生存率**はI期92.3%、II期76.2%、III期56.5%、IV期32.2%である(2015年治療開始例)¹²⁾。がん診療連携拠点病院の院内がん登録では:UICC(International Union Against Cancer)TNM分類によるステージ別5年実測生存率が報告されており、それによると2014年診断例で全体

72.6%、I期93.4%、II期76.1%、III期61.9%、IV期25.6%となっている¹³⁾。

子宮頸がんはいわゆる悪性の浸潤がんとなる前の状態で診断されることが多い。前述の日本産婦人科学会の登録症例においては高度異形成(CIN3)以上の症例のうちCIN3が64.9%を占めている。CIN3は円錐切除術により完治が見込めると考えられている。

*5年相対生存率は、あるがんと診断された人のうち5年後に生存している人の割合が、日本人全体で5年後に生存している人の割合に比べてどのくらい低いかで表す。100%に近いほど治療で生命を救えるがん、0%に近いほど治療で生命を救い難いがんであることを意味する¹⁴⁾。

**5年実測生存率は、あるがんと診断された人のうち5年後に生存している人の割合のことを示す。

引用文献

1章 HPV感染とがん

1.1 HPV感染

- 1) Bzhalava D, Eklund C, Dillner J. International standardization and classification of human papillomavirus types. *Virology*. 2015;476:341-344.
- 2) Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(6):518-527.
- 3) Castle PE, Schiffman M, Glass AG, et al. Human papillomavirus prevalence in women who have and have not undergone hysterectomies. *J Infect Dis*. 2006;194(12):1702-1705.
- 4) Castellsagué X, Paavonen J, Jaisamrarn U, et al. Risk of first cervical HPV infection and pre-cancerous lesions after onset of sexual activity: analysis of women in the control arm of the randomized, controlled PATRICIA trial. *BMC Infect Dis*. 2014;14:551. Published 2014 Oct 30.
- 5) World Health Organization. [Cervical Cancer]. 2022年2月22日. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>, (2022年12月5日アクセス)
- 6) Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370(9590):890-907.
- 7) Palmer M, Katanoda K, Saito E, et al. Genotype prevalence and age distribution of human papillomavirus from infection to cervical cancer in Japanese women: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2022;40(41):5971-5996.
- 8) Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1789-1799.
- 9) Bruni L B-RL, A.G., Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. Papillomavirus and Related Diseases in the World: ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). 2017.

1.2 HPV関連疾患

- 1) Graham SV. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(17):2201-2221. Published 2017 Aug 10.
- 2) Van Doorslaer K, Li Z, Xirasagar S, et al. The Papillomavirus Episteme: a major update to the papillomavirus sequence database. *Nucleic Acids Res*. 2017;45(D1):D499-D506.
- 3) Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Wkly Epidemiol Rec* 92, 241-268 (2017).
- 4) Senkomago V, Henley SJ, Thomas CC, et al. Human Papillomavirus-Attributable Cancers - United States, 2012-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(33):724-728. Published 2019 Aug 23.
- 5) Centers for Disease Control and Prevention. Human papillomavirus-associated cancers - United States, 2004-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61, 258-261 (2012).
- 6) 日本頭頸部癌学会. [頭頸部悪性腫瘍全国登録(全国登録2019年初診症例の報告書)]. http://www.jshnc.umin.ne.jp/pdf/HNCreport_2019.pdf, (2022年11月4日アクセス)
- 7) World Health Organization. [Cervical Cancer]. 2022年2月22日. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>, (2022年12月5日アクセス)
- 8) Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998;338(7):423-428.
- 9) Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet*. 2004;364(9446):1678-1683.
- 10) Matsumoto K, Oki A, Furuta R, et al. Predicting the progression of cervical precursor lesions by human papillomavirus genotyping: a prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2011;128(12):2898-2910.
- 11) Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5(0 5):F24-F33.
- 12) Demarco M, Hyun N, Carter-Pokras O, et al. A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs. *EclinicalMedicine*. 2020;22:100293. Published 2020 Apr 25.
- 13) Jacobs MV, Walboomers JM, Snijders PJ, et al. Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk and low-risk types. *Int J Cancer*. 2000;87(2):221-227.
- 14) Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA*. 2007;298(7):743-753.

引用文献

1章 HPV感染とがん

1.3 子宮頸がんの症状・診断・治療

- 1) 公益社団法人 日本産科婦人科学会.「子宮頸がん」. 2018年9月6日.
https://www.jsog.or.jp/modules/diseases/index.php?content_id=10,
(2022年12月2日アクセス)
- 2) 日本婦人科腫瘍学会 (編). 子宮頸癌治療ガイドライン 2022年版. 金原出版株式会社.
2022年.
- 3) Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet*. 2004;364 (9446):1678-1683.
- 4) Matsumoto K, Oki A, Furuta R, et al. Predicting the progression of cervical precursor lesions by human papillomavirus genotyping: a prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2011;128(12):2898-2910.
- 5) Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*. 1993;12(2):186-192.
- 6) Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006;367(9509):489-498.
- 7) Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1284. Published 2008 Sep 18.
- 8) Bean LM, Ward KK, Plaxe SC, et al. Survival of women with microinvasive adenocarcinoma of the cervix is not improved by radical surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(3):332.e1-332.e6.
- 9) 国立がん研究センターがん情報サービス.「子宮頸がん 治療」. 2020年 10月27日.
https://ganjoho.jp/public/cancer/cervix_uteri/treatment.html, (2022年12月2日アクセス)
- 10) Elit L, Fyles AW, Devries MC, et al. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2009;114 (3):528-535.
- 11) 国立がん研究センターがん情報サービス.「全国がん罹患モニタリング集計」. 2020年4月15日.
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html#anchor3, (2022年11月4日アクセス)
- 12) Saito T, Takahashi F, Katabuchi H; 2016 Committee on Gynecologic Oncology of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. Annual Report of the Committee on Gynecologic Oncology, Japan Society of Obstetrics and Gynecology: Patient Annual Report for 2014 and Treatment Annual Report for 2009. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017. 43(11): p. 1667-1677.
- 13) 国立がん研究センターがん情報サービス.「がん統計 院内がん登録生存率集計結果閲覧システム」. 2021年12月24日. <https://hbc-s-survival.ganjoho.jp/>, (2022年12月2日アクセス)
- 14) 国立がん研究センターがん情報サービス.「用語集 5年相対生存率」. 2020年10月19日.
https://ganjoho.jp/public/qa_links/dictionary/dic01/modal/5year_relative_survival_rate.html, (2022年12月2日アクセス)