

2022年

4月号

神戸徳洲会病院月刊通信

こべとく通信



「Newsweek 日本版
世界の最新医療2022」
に掲載されました。

外科医師の富田院長がインタビューを
受け、大腸がんの内視鏡治療・腹腔鏡
手術や、鼠経ヘルニア手術等、注力して
いる当院の診療内容についてご紹介を
させていただきました。



2022年3月22日より
全国の書店にて販売しております。

2021年10月より院内分娩を開始しております。



こべとくBABYのご紹介

2022年2月9日産まれ 男の子(3394グラム)

♡ お母さんからのメッセージ ♡

やっと会えたね！お父さん、お母さん、お姉ちゃん達とても楽しみに
していたよ！元気いっぱいのお姉ちゃん達と一緒に元気に大きくなってね。

当院送迎バス(垂水駅 ⇄ 神戸徳洲会病院)のご案内

神戸徳洲会病院 発 (JR・山陽垂水駅行き)	
午前 09時台	9:15, 9:45
10時台	10:15, 10:45
11時台	11:15, 11:45
12時台	12:15

垂水駅西口 発 (神戸徳洲会病院行き)	
午前 09時台	9:30
10時台	10:00, 10:30
11時台	11:00, 11:30
12時台	12:00



日程：月曜～土曜の午前中 対象：当院の患者様、患者様のご家族様 ※「垂水駅⇄当院」の直行便

2025年、新病院OPEN!

2025年2月に垂水体育館・養護学校跡地に開設予定

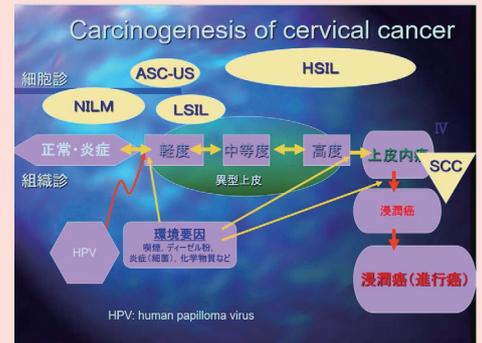
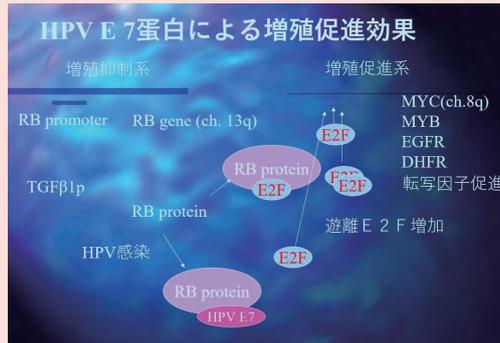
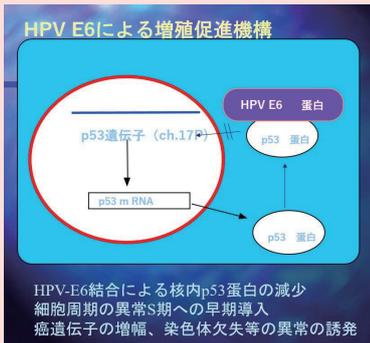


※イメージ図

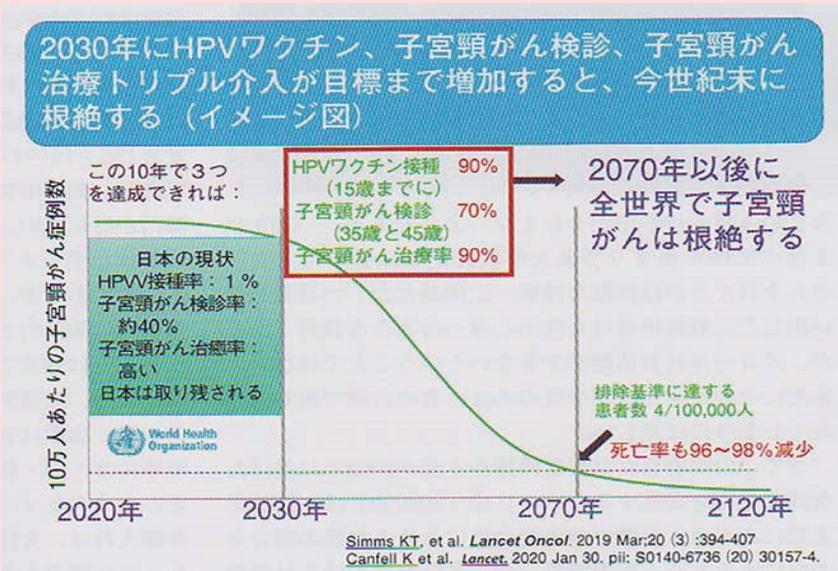
子宮頸がんの発生原因HPV

子宮頸がんは、子宮の出口の子宮頸部（外子宮口—子宮頸管腺）でできるがんです。約80%が扁平上皮癌であり、一部頸管腺より発生する粘液性がん（頸管腺癌）、遺伝子異常に伴う胃型腺癌、子宮内膜症病巣より発生する明細胞癌など腺癌が20%弱を占めます。大変珍しいですが、悪性リンパ腫も発生します。一方、子宮体がん（子宮内膜がん）は子宮内の内膜（胎児が宿るところ）より発生する腺がんです。子宮頸管腺と内膜腺の境界より発生する内膜腺癌もあり、頸癌、体癌との鑑別が困難な症例もありますが、腫瘍占拠部位や予後などを踏まえ体癌に分類することが多いです。あと、女性の内性器（骨盤内）に発生するものは、卵管がん、卵巣がんがあります。子宮より外側では、膣がん、外陰がんがあります。

本シリーズでは、女性の生殖器に発生する悪性腫瘍につき簡単にお話ししますが、今回は、唯一、予防のできる悪性腫瘍としての子宮頸がんについて述べます。



悪性腫瘍には、上皮（皮膚に似た粘膜）とそれ以外の、筋肉や、筋肉と上皮の間にある間質（間葉系）や骨組織、軟骨組織が悪性化する肉腫があります。肉腫は難治性なことが多く、放射線治療や抗がん化学療法に対して抵抗性を示すことが多いです。また、その発生の詳細は、一部のものを除き不明です。一方、子宮頸がんのうち特に扁平上皮癌では、その原因の多くはヒトパピローマウイルス（Human Papilloma Virus: HPV）という疣（いぼ）を作るウィルスの持続感染です。子宮頸がんはHPV感染によるものがほとんどで、特にHPVのタイプで16型、18型といったタイプでは、扁平上皮の異型性（増殖の仕方、細胞の異型度、細胞分裂の増加といったような、いわゆる不死化）を起こし異型上皮をへて、浸潤、増殖、転移をひきおこす“がん”細胞に変化します。これらのHPVの内、最もよくみられるのがHPV16型とHPV18型です。他に、中等度の悪性度を示すタイプはHPV31,35,39、HPV42、46、HPV51、52、58などの亜系があります。HPVの感染しやすい部位は、squamo-columnar junction (S-CJ) とよばれる、扁平上皮と頸管腺を構成して円柱上皮の境目、とくにその直下にある予備細胞（reserve cell: RC）です。これは、RCは増殖能が多能性（multi potent）で円柱細胞（子宮頸管細胞）と扁平上皮細胞（膣の粘膜細胞）を供給します。他に、組織移行部である肛門管（肛門と直腸）、口腔内（中咽頭）特異なところでは、卵巣、扁桃、などでも見つかることが多いです。ただし、HPVは感染しただけではがんになりません。たとえば、喫煙（受動喫煙を含む）により、たばこ先端の800度の高温で熱せられることにより約4800種類の発がん物質が発生、体内に取り込まれることにより、正常のDNAが断裂され異常DNAが生じることになります。その細胞がHPV16型に感染している場合には、HPVのE6蛋白が、がん抑制遺伝子（修復遺伝子）のp53たんぱく質を阻害し、その細胞の異常DNAがそのまま残存、場合により除外されずに、増殖能のみが残り、発がんします。HPV18も同様にE7蛋白ががん抑制遺伝子のRBを不活性化することにより、増殖物質E2F（RBにより減少する）が限りなく増加するために、細胞増殖に転じ、がん細胞はとめどなく増える性質を獲得します。



現時点では、HPV16E6蛋白、HPV18E7蛋白をターゲットとする治療法は一般的ではありません。岩手医科大学ではHPV16E6蛋白をターゲットとし、ヘルペスウイルスを用いたウイルス治療が研究されていますが、フェーズ0で、ヒト臨床試験はまだされていません。そこで、一番大切なのがHPV16、HPV18に対するワクチンを投与し免疫を付けることです。当該ワクチンは混合され投与され、現時点で上記述べた発がんに関するHPVのうち9種類に対するワクチンの安全性、有効性が確認され投与可能となっています（商品目シルガード9）。

がんに対するワクチンのみならず性行為感染症（Sexual Transmitted Disease: STD）の一つである尖形コンジローマ（HPV6、HPV11）も予防できます。現時点での有効率はほぼ100%、約20年間にわたり有効という報告があります。ただ、

すでに感染している人に対しては、既感染HPVに対する効果は認められませんが、他の種類のHPVは予防可能です。そこで、ワクチンを打つのは性交経験のない人、特に小学生高学年—中学生2年生ぐらいまでが適当と考えられます。もちろん、性交経験のない大人も接種は可能です。ただ、医療経済学的に検討してみると、45歳程度が上限と考えられています。たとえ、性交回数が少ない、パートナーが一人であっても、パートナーが多人数と性的交渉がある場合には、HPV感染率が上昇するのは自明の理であります。次にHPVに感染しているかどうかは、各検査会社から上梓されているHPV検査キットと、子宮頸部細胞診断を合わせ行うことが必要です。ただし、ここにもピットフォールがあり、腫瘍化が進むとHPV検査キット（L1領域という部位が少なく見積もられるので）では陽性化しません。

オーストラリアにおいては、約20年前より、すべての女子大生はHPVワクチンを受けており、現在子宮頸部病変（異型上皮、上皮内癌、浸潤癌）が減少しております。つまり、大学を受験する女性はHPVワクチンを受けていることが必須条件であると受験要綱に記載されているようです。将来的に、ワクチン接種が公的にすすめば、2030年ごろにはHPVは地球上から消滅する予定です。

HPV ワクチンの副反応による政府不勧奨の問題

一時期に、厚生労働省のHPVワクチンの勧奨が控えられましたが、その後の症例の蓄積及び専門家会議での検討の結果、HPVによるワクチンとは関係がないことが判明しました。（HPVワクチンに関するQ&A | 厚生労働省 (mhlw.go.jp)）つまり、HPVワクチンの副反応については、平成25年6月14日に開催された専門家会議において、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、積極的な勧奨を一時的に差し控えるべきとされました。

子宮頸部病変に関して

さて、かりに異形細胞が出た方は、婦人科腫瘍専門医によるコルポスコピーおよびコルポスコピー下生検を行い、病変部の最悪病変、広がりなどをチェックすることが必要となります。軽度上皮内異型病変（LSIL：エルシルという）での1段飛び越えて、浸潤癌が出ることは非常にまれで、場合により経過観察（遺伝子破壊の要素をとりのぞき、つまり、タバコをやめるなど）で消退することが多いです。しかしながら、高度病変（HSIL：ハイシル、エッチシル）では、HPV16,18型が原因のものはおおむね進行し、8~9割、上皮内がん（CIS）や浸潤癌（IC）に進むことが多いため、子宮頸部の円錐切除が必要となります。円錐切除は診査切除で病変の深さ、広がりを調べるものです。浸潤度3mm未満、幅7mm未満のものは微小浸潤癌とよばれ、レーザーメスや超音波メスによる切除では採り切りますので、治療は終了、以後経過観察となります。ついで、それ以上、大きさが4cm未満のものは広範性子宮全摘出術+骨盤内リンパ節廓清術が必要となりますが、5年での生存率（5生率という）は90%以上です（進行期1B）。詳しくは国立がんセンターホームページに書いてありますので参考にしてください。また、子宮頸部のみを摘出し妊娠能（妊娠能）を温存する場合には、腫瘍径15mm未満です。

以上が扁平上皮癌のおはなしですが、その他に腺癌があります。腺癌のほとんどは子宮内膜がんと同じ組織型の類内膜腺癌が多いのですが、他に、内頸部型腺癌（HPV18型）、明細胞癌、胃型腺癌があります。内頸部型腺癌以外はHPVとは関連がなく、たとえば類内膜腺癌は女性ホルモンの持続被曝（多いのは肥満：脂肪細胞のアロマトラーゼが副腎よりのコレステロール由来の男性ホルモンDHEA（デヒドロエピアンドロステネジオン：男性ホルモン全区物質）を代謝し、エストロン（E1）を被曝する。卵巣（卵胞）ホルモンはエストラジオールE2、胎盤由来のものはエストリオール（E3：妊婦のみ）で、E2の1/4力価ですが、脂肪の量は10Kg単位ですので相当な被曝となる。ちなみに卵巣は大きくても30g程度。）の発生原因が判明しています。一方、明細胞癌に関しては、腎、卵巣の明細胞癌によく似て、放射線耐性、抗がん薬耐性の難治性腫瘍ですが、ARID1Aという低酸素状態で活性化する増殖因子の異常ということ以外、その遺伝子プロファイルや、プロテオミクスプロファイルは不明です。

最後に、最も悪性であるのが胃型腺癌と言われているもので、一見正常の胃底腺にみえ、細胞分裂が極めて少ない腺癌で、Stick1という遺伝子変異が特徴的で、大腸腺腫症のひとつであるポイツェーガース症候群に合併する遺伝子病と考えられています。もちろん、散発的にP-JS以外にも何らかの原因によりSTK11が不活性化された場合には発生します。

今月のコラム担当医師

神戸徳洲会病院 産婦人科 部長

たけうち きとる
竹内 聡

専門分野 婦人科腫瘍学、産婦人科

資格・専門医 日本産科婦人科学会 専門医・指導医
日本臨床細胞学会 細胞診指導医・専門医・教育研修指導医
日本婦人科腫瘍学会 専門医・暫定指導医・指導医
日本がん治療認定機構 認定医
緩和ケア医療従事者研究会 修了

