

Diagnosis and management for cervical cancer

加未, 恒壽
九州大学医学部保健学科看護学専攻 発達看護学

平田, 伸子
九州大学医学部保健学科看護学専攻 発達看護学

北原, 悦子
九州大学医学部保健学科看護学専攻 発達看護学

新小田, 春美
九州大学医学部保健学科看護学専攻 発達看護学

他

<https://doi.org/10.15017/3243>

出版情報：九州大学医学部保健学科紀要. 4, pp.85-90, 2004-09. School of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kyushu University

バージョン：

権利関係：



子宮頸部初期癌および前駆病変の取り扱い

加来 恒壽¹⁾, 平田 伸子¹⁾, 北原 悦子¹⁾, 新小田春美¹⁾,
野口ゆかり¹⁾, 渡辺 恭子¹⁾

Diagnosis and management for cervical cancer

Tsunehisa Kaku, Nobuko Hirata, Etsuko Kitahara, Harumi Shinkoda,
Yukari Noguchi, Kyoko Watanabe

Abstract

Key words : Uterine cervix, Carcinoma in situ, Cervical dysplasia, Cervical intraepithelial neoplasia,
Squamous intraepithelial lesion, Adenocarcinoma in situ

はじめに

子宮頸癌は女性生殖器の悪性腫瘍では発生率は依然として1位を占めており, 女性の健康を考える女性保健の立場からも, その早期診断と治療を十分に理解し, 取り扱うことが重要である。特に子宮頸癌の初期病変とその前駆病変についての概念が変遷してきており(表1)¹⁾, その変遷の経緯と概念について詳しく説明し, これらの疾患の取り扱いの現状と基本的な考え方を述べる。

扁平上皮癌の発癌過程は, 「扁平円柱上皮接合部近辺の円柱上皮下にある予備細胞が増生する過程から, 異形成(dysplasia)が生じ, さらに進展すると上皮内癌(carcinoma in situ; CIS)を経て浸

潤癌へ移行する」という発癌過程が一般に認められている。

子宮頸部腺癌では扁平上皮癌と同様に扁平円柱上皮接合部近辺に初期病変を認め, 前駆病変として上皮内腺癌(adenocarcinoma in situ; AIS)の存在が知られて, 腺異形成(glandular dysplasia)の存在については今だ議論のあるところである。まず扁平系の病変から述べる。

1) 異形成—上皮内癌分類

1930年代にBrodersは上皮内病変に上皮内癌という用語を用いることを提唱した²⁾。上皮内癌のなかには数ヶ月から数年の経過で浸潤癌に移行するものがあることが報告され^{3, 4)}, 「浸潤扁平上皮癌は, 組織学的に明確に定義された前駆病変から発生する」という仮説が立てられ²⁾, 臨床的に上皮内癌の症例で経過観察中に浸潤癌に移行することが確かめられている^{5, 6)}。前駆病変の存在が確立すると, 上皮内癌の段階で診断し, 治療する試みが開始された。まず細胞診による子宮頸癌スクリーニングが始まった。さらに上皮内癌より異型の軽い異形成の存在が明らかとなった。Reagan

表1 子宮頸部上皮内病変に対する診断名の変遷

Dysplasia/CIS	CIN	Bethesda System
(koilocytotic atypia)	(flat condyloma)	low-grade SIL
mild dysplasia	CIN 1	
moderate dysplasia	CIN 2	high-grade SIL
severe dysplasia	CIN 3	
carcinoma in situ		

CIN ; cervical intraepithelial neoplasia
SIL ; squamous intraepithelial lesion

1) 九州大学医学部保健学科看護学専攻 発達看護学

らは核異型、核腫大を伴い、核／細胞質比が増大した基底細胞類似の異型扁平上皮細胞から成る増殖性病変に対して子宮頸部異形成 (cervical dysplasia) という用語を用いた⁷⁾。さらにこの異型細胞が上皮に占める厚さの程度から軽度、中等度、高度異形成の3段階に細分類した。Weidは「癌としての形態学的特徴をもつ細胞が上皮全層を置

換しながら増殖し、極性を失っているが、間質浸潤を欠くもの」を上皮内癌とし、「その他すべての上皮の分化異常」は異形成とすると規定された⁸⁾。WHOはこの規定に準拠して組織分類を行っている (図1, 2, 表2)⁹⁾。また日本産科婦人科学会でもこの分類を採用している¹⁰⁾。

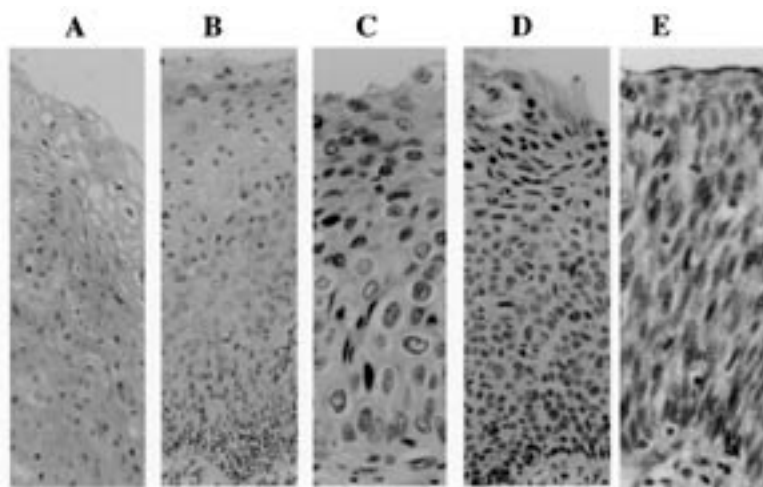


図1.
A：扁平コンジローマ (koilocytosisのみで異型細胞の増殖はみられない。新しい分類で軽度異形成あるいはCIN1)
B：軽度異形成 (CIN1)
C：中等度異形成 (CIN2)
D：高度異形成 (CIN3)
E：上皮内癌 (CIN3)

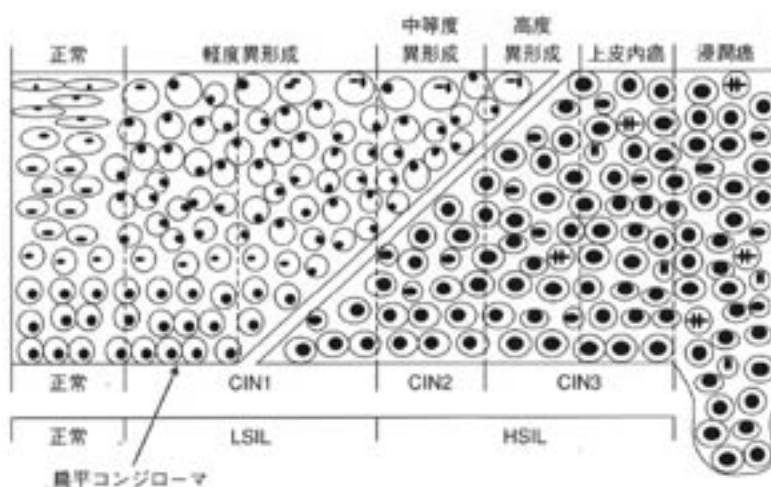


図2. 異形成—上皮内癌, CIN分類, SIL分類の関連 (文献1より)

CIN ; cervical intraepithelial neoplasia
SIL ; squamous intraepithelial lesion

表2 子宮頸部上皮内病変の組織分類 (WHO, 1994年) (文献9)

異形成—上皮内癌 (dysplasia-carcinoma in situ)
子宮頸部上皮内腫瘍 (cervical intraepithelial neoplasia : CIN)
a) 軽度異形成 (mild dysplasia) (CIN1) 異形成が上皮の下層 1/3 に限局する扁平上皮内病変である。 異形成のない koilocytosis も軽度異形成に入れる。
b) 中等度異形成 (moderate dysplasia) (CIN2) 異形成が上皮の下層 2/3 にある扁平上皮内病変である。
c) 高度異形成 (severe dysplasia) (CIN3) 異形成が上皮の表層 1/3 に及ぶ扁平上皮内病変である。
d) 上皮内癌 (carcinoma in situ) (CIN3) 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扁平上皮内病変である。

2) CIN 分類

異形成は良性に近い病変として取り扱われ、一方上皮内癌は悪性に近い病変として取り扱われている。しかし両者の差は主観的な組織学的相違によるものであり、その相違は微妙である¹⁾。「同一病理医あるいは異なる病理医間で診断の一致率を検索したところ、病理医は高い再現性を持って鑑別できない。」という報告が続いた¹¹⁻¹³⁾。その結果異形成も上皮内癌も細胞変化は同質のもので、両者の違いは量的なものにすぎなく、いずれも異数性の核 DNA をもつ異常上皮細胞の単クローン的な増殖であることが示され^{14, 15)}。Richart は「子宮頸部扁平上皮癌への前駆病変は、すべて発癌への一過程を示している」という概念を提唱し、子宮頸部上皮内腫瘍 (cervical intraepithelial neoplasia: CIN) 命名した^{16, 17)}。CIN 分類は 3 群に分けられ軽度異形成に相当する病変を CIN1, 中等度異形成に相当する CIN2, 高度異形成および上皮内癌は病理医が再現性をもって両者を鑑別できないことから CIN3 と分類された (図 1, 2, 表 1, 2)。CIN は共通の病因, 生物学的性状, および自然史をもつ組織学的変化と考えられていた。しかしながらその後の human papilloma virus (HPV) 感染との関連など多くの知見が得られ^{18, 19)}, CIN は少なくとも 2 種類の異なる生物学的特性をもった病変の集合であり, 1 つは HPV によるウイルス産生性感染像で, もう 1 つは上皮内に限局した真の腫瘍化過程である。前者は通常 2 倍体か倍数体であり, 細胞質の空胞化 (koilocytotic change) と核異常がみられ koilocytotic atypia と呼ばれ, CIN1 の多くがこれに該当する。後者は核 DNA が異数体であり, 治療せずに放置すると浸潤癌に進行する能力のある真の上皮内腫瘍であり^{15, 20)} CIN2, CIN3 の多くがこれに該当し, HPV16 型, 18 型に代表される high risk 群の HPV が検出される²¹⁻²³⁾。

3) SIL 分類

Richart は CIN 分類を改め low-grade CIN (flat condyloma と CIN1 を含む) と high-grade CIN (CIN2 と CIN3 を含む) に変更した²⁴⁾。細胞学的分類法として提唱されてベセスダシステム (The

Bethesda System: TBS) を病理診断にも適用したもので, 扁平上皮内病変 (squamous intraepithelial lesion: SIL) 分類法と呼ばれるものである²⁵⁾。koilocytotic atypia および CIN1 とされた病変に対して low grade SIL (LSIL) を, CIN2 と CIN3 とされる病変に対して high grade SIL (HSIL) という用語を用いた分類法である (表 1, 図 2)。LSIL は HPV 感染はあるが治療しなくても癌化することがほとんどない。一方は浸潤癌への移行の可能性が高い。すなわち LSIL は治療しないで経過観察できるが, HSIL は浸潤癌への移行が考えられるので治療の対象となる。1994 年に刊行された WHO 国際組織分類⁹⁾ では軽度異形成の中に koilocytosis が入れられた。この WHO 分類を日本産科婦人科学会および日本病理学会は採用している¹⁰⁾。

4) 前駆病変の自然史

頸部異形成の follow-up についてのデータは Noda らは 520 例の異形成患者を 1 - 10 年間にわたり追跡し, 16.5% が上皮内癌以上の病変に進行したが, 60.8% には病変の消退がみられたと報告している^{26, 27)}。大塚・栗原は 151 例の軽度異形成患者と 74 例の高度異形成患者を 1 年以上 follow-up し, 上皮内癌以上の病変へ進行したものは軽度異形成の 0.7%, 高度異形成の 16.3% であったと述べている^{28, 29)}。

上皮内癌の病変は, さらに浸潤癌への進行する能力をもっている (表 3)。McIndoe らの前方視的 follow-up 研究によれば, 上皮内癌は 1 - 19 年の

表 3 上皮内癌の follow-up の成績

報告者 (年)	症例数	期間 (年)	追跡結果 (%)		
			退縮	存続	増悪
Kottmeier (1961)	30	12 以上	—	—	71
Koss (1963)	67	6	25	61	14
栗原 (1972)	37	1 以上	3	43	54
野田 (1975)	30	1-11	6	24	70
Gad (1976)	16	0.5-17	—	31	41
Spriggs (1980)	37	2 以上	—	40	60
McIndoe (1984)	131	1-19	9	69	22

—: 記載なし

経過中に、その22%が浸潤癌に移行しており、その進行率は追跡期間に比例している³⁰⁾。栗原は上皮内癌を1年以上follow-upして、その54%が浸潤癌が発生したと報告している²⁹⁾。Kottmeier³¹⁾や野田²⁷⁾は70%という高い浸潤癌への進行率を示している。またその他の報告でも高い進行率を報告している³²⁾。

5) 臨床的取り扱い

子宮頸部上皮内癌および異形成は浸潤癌の前駆病変である。これらは細胞診でclass IIIa以上として診断され、コルポスコピーと生検、また必要により円錐切除を行い病理診断を確定した上で治療方針を決める。軽度異形成は基本的には治療せず経過観察するが、上皮内癌を含めた中等度異形成以上の病変が治療の対象となる。病変が全て可視できれば、レーザー治療、凍結療法、LEEP (loop electrosurgical excision procedure) 法などの保存的治療が行われる。上皮内癌と高度異形成とはほぼ同様な生物学態度を示すのでCIN3と診断されレーザー治療、円錐切除あるいは単純型子宮全摘出術が行われる(表4)。当科でのレーザー治療で行われた保存的治療の成績は寛解率が84%であった(表5)。円錐切除は浸潤癌が疑われるが組織診で病変が確認できないとき、上皮内癌や高度異形成の病変(CIN3)が子宮頸管内に進展し病変の上限が確認できないとき、細胞診で浸潤癌が強く疑われるとき、またはIa期の確定診断のために行う^{33, 34)}。円錐切除と同時に頸管と体部内膜との部位別搔爬を行う。頸管側あるいは外子宮側の断端陽性かどうか確認することが重要である。施設により上皮内癌に対して選択される治療法に違いがあるが、日本産科婦人科学会の腫瘍委員会による1999年度の全国集計では円錐切除60.8%、単純型子宮全摘出術32.3%であった³⁵⁾。1993年度の円錐切除30.9%、単純型子宮全摘出術55.8%の成績と比べるとより治療が縮小され保存的になっている。

6) 上皮内腺癌について

最後に上皮内腺癌について少しふれる。上皮

内腺癌は扁平系の上皮内癌に比べ頻度も低く、その自然史についても不明な点が多い³⁶⁻⁴⁶⁾。子宮頸癌取扱い規約¹⁰⁾では上皮内腺癌は「細胞学的に悪性の腺上皮細胞が正常の内頸腺の構造を保ったまま上皮を置換して増殖するが、間質への浸潤を示さない」と定義されている。また微小浸潤腺癌については「正常の内頸腺領域に局限し、微小浸潤を示す腺癌である。微小浸潤とは腺癌上皮の芽出(budding)を認め、その輪郭が滑らかなものをいう。」と規定されている¹⁰⁾。上皮内腺癌を含む腺癌病変の深さが5mm以内の46症例を検討したがほぼ全ての症例に芽出(budding)を認め、定義から考えると上皮内腺癌に該当する症例は存在しなかったことになる^{41, 42)}。しかしながら欧米の上皮内腺癌の報告をみると間質反応がなく、篩状構造(cribriform pattern)などの複雑な構造異型を伴わない、正常の内頸腺領域に局限する病変も上皮内腺癌として取り扱っているものが多く、これ

表4 子宮頸癌0期治療内容(1999年度子宮頸癌患者)

治療法	例数	%
円錐切除	1,630	60.8
単純全摘	866	32.3
単摘+リンパ節	4	0.1
準広汎全摘	92	3.4
準広汎+リンパ節	20	0.7
広汎全摘	4	0.1
放射線療法	11	0.4
その他	52	1.9
計	2,679	100.0

1999年日本産科婦人科学会(腫瘍委員会)報告 236機関
(文献34)

表5 高度異形成および上皮内癌に対するレーザー治療の成績(当科)

病変	症例数	残存	再発	寛解
上皮内癌	30	0	1(3%)	29(97%)
高度異形成	167	12(7%)	18(11%)	137(82%)
CIN3	197	12(6%)	19(10%)	166(84%)

(上皮内癌+高度異形成)

九州大学産科婦人科 1978年から1997年治療例

らの症例を円錐切除による保存的治療の対象としている報告が多い^{38-40, 43-46})。これらの点も考慮し上皮内腺癌の組織学的基準も含め今後の検討が必要であると思われる。

文 献

- 1) 岩坂剛, 杉森甫: 発癌過程. 杉森甫(編): 新女性医学大系 34, 子宮頸部の悪性腫瘍, 中山書店, 東京, 2000, pp59-74.
- 2) Broders AC: Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. *JAMA* 99:1670-1674, 1932.
- 3) Pemberton FA, Smith GV: The early diagnosis and prevention of carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 17:165-170, 1929.
- 4) Smith GV, Pemberton FA: The picture of very early carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 59:1-8, 1934.
- 5) Koss LG, Steward F, Foote FW, et al: Some histological aspects of behavior of epidermoid carcinoma in situ and related lesions of the uterine cervix. *Cancer* 16:1160-1211, 1963.
- 6) Kolstad P, Klem V: Long-term follow-up of 1121 cases of carcinoma in situ. *Obstet Gynecol* 48:125-133, 1979.
- 7) Reagan JW, Hamonic MJ: The cellular pathology in carcinoma in situ: A correlation. *Cancer* 9:385-402, 1956.
- 8) Weid GL: Proceedings of the First International Congress on Exfoliative Cytology. Philadelphia: JB Lippincott, 1961.
- 9) Scully RE, Bonfiglio TA: Histologic typing of female genital tract tumors, 2nd edition, Springer-Verlag, New York, 1994, pp40-41.
- 10) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線科(編): 子宮頸癌取扱い規約, 改訂2版, 金原出版, 東京, 1997, pp40-41.
- 11) Siegler EE: Microdiagnosis of carcinoma in situ of the uterine cervix: A comparative study of pathologist's diagnosis. *Cancer* 9:463-469, 1956.
- 12) Kirkland JA: Atypical epithelial changes in the uterine cervix. *J Clin Pathol* 16:150-154, 1963.
- 13) Crocker J, Fox H, Langley FA: Consistency in the histological diagnosis of epithelial abnormalities of the cervix uteri. *J Clin Pathol* 21:67-70, 1968.
- 14) Richart RM: A theory of cervical carcinogenesis. *Obstet Gynecol Surv* 24:874-879, 1969.
- 15) Fu YS, Reagan J, Richart RM: Precursors of cervical cancer. *Cancer Sur* 2:359-382, 1983.
- 16) Richart RM: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 10:748-784, 1968.
- 17) Richart RM: Cervical intraepithelial neoplasia: A review. Sommers SC (ed): *Pathology Annual*: Appleton-Century-Crofts, East Norwalk, 1973, pp301-328.
- 18) Wright TC, Richart RM: Role of human papillomavirus in the pathogenesis of genital tract warts and cancer. *Gynecol Oncol* 37:151-164, 1990.
- 19) Zur Hausen H: Human papillomavirus in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virology* 184:9-13, 1991.
- 20) Fu TS, Braun L, Shah KV, Lawrence WD, Robboy SJ: Histologic, nuclear DNA, and human papillomavirus studies of cervical condylomas. *Cancer* 52:1705-1711, 1983.
- 21) Willet GD, Kurman RJ, Reid R, et al: Correlation of the histological appearance of intraepithelial neoplasia of the cervix with human papillomavirus types. *Int J Gynecol Pathol* 8:18-25, 1989.
- 22) Bergeron C, Barrasso R, Beaudenon S, et al: Human papillomavirus associated with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 16:641-649, 1992.
- 23) Lungu O, Sun XW, Felix J, et al: Relationship of human papillomavirus type to grade of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 267:2493-2496, 1992.
- 24) Richart RM: A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*

- 75:131-133, 1990.
- 25) National Cancer Institute Workshop: The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *JAMA* 262:931-934, 1989.
- 26) Noda K, Yajima A: Histopathologic criterion of dysplasia of the uterine cervix and its biological nature. *Acta Cytol* 20:224-228, 1976.
- 27) 野田起一郎: 上皮内癌および高度異形成の臨床. 第29x回日本産科婦人科学会学術講演会教育講演テキスト. 日産婦学会, 東京, 1977, pp1-4.
- 28) 大塚誠一: 子宮頸部異形成の臨床病理学的研究. *日産婦* 23:163-172, 1971.
- 29) 栗原操寿: 子宮頸部の前癌病変に関する研究. *日産婦* 24:663-672, 1972.
- 30) McIndoe WA, McLean MR, Jones RW, et al: The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 64:451-458, 1984.
- 31) Kottmeier HL: Evolution et traitement des epitheliomas. *Rev Fran Gynecol Obstet* 56:821-826, 1961.
- 32) Spriggs AI, Boddington MM: Progression and regression of cervical lesions. *J Clin Pathol* 33:517-525, 1980.
- 33) Tsukamoto N, Kaku T, Matsukuma K, et al: The problem of stage Ia (FIGO, 1985) carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 34:1-6, 1989.
- 34) 加未恒壽: 子宮の外科病理: 検体の種類と採取の実際. *病理と臨床* 16:497-503, 1998.
- 35) 婦人科腫瘍委員会報告: 1999年度子宮頸癌患者年報. *日産婦* 54:697-716, 2002.
- 36) Burghardt E: Microinvasive carcinoma in gynaecological pathology. *Clinics in Obstet Gynaecol* 11: 239-257, 1984.
- 37) Teshima S, Shimosato Y, Kishi T, et al: Early stage adenocarcinoma of the uterine cervix. Histopathologic analysis with consideration of histogenesis. *Cancer* 56: 167-172, 1985.
- 38) Qizilbash A : In situ and microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix: A clinical, cytologic and histologic study of 14 cases. *Am J Clin Pathol* 64:155-170, 1975.
- 39) Andersen ES, Arffmann E: Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: A clinico-pathologic study of 36 cases. *Gynecol Oncol* 35: 1-7, 1989.
- 40) Poynor EA, Barakat RR, Hoskins WJ: Management and follow-up of patients with adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 57:158-164, 1995.
- 41) Kaku T, Kamura T, Sakai K, et al: Early adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 65:281-285, 1997.
- 42) 加未恒壽, 坂井邦裕, 尼田覚他: 初期子宮頸部腺癌の病理と臨床. *産と婦* 64:1240-1244, 1997.
- 43) Ostor AG: Early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 19:29-38, 2000.
- 44) Im DD, Duska LR, Rosenshein NB: Adequacy of conization margins in adenocarcinoma in situ of the cervix as a predictor of residual disease. *Gynecol Oncol* 59: 179-182, 1995.
- 45) Widrich T, Kennedy AW, Myers TM, Hart WR, Wirth S: Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: management and outcome. *Gynecol Oncol* 61: 304-308, 1996.
- 46) Wolf JK, Levenback C, Malpica A, et al: Adenocarcinoma in situ of the cervix: Significance of cone biopsy margins. *Obstet Gynecol* 88:82-86, 1996.