



- ＜資格＞ 医学博士(富山医科薬科大学大学院卒)
日本医学放射線学会専門医
日本放射線腫瘍学会認定医
日本超音波医学会指導医
- ＜職歴＞ 元富山県立中央病院放射線治療科部長
元富山大学附属病院放射線治療科診療教授
- ＜趣味＞ 45歳で始めたゴルフ(ベストスコア99)
22歳で始めた琴古流尺八(師範)

各種がんの放射線治療第4回 子宮頸癌の放射線治療

はじめに

子宮頸癌の原因は、ヒトパピローマウイルス(HPV: Human papilloma virus)の持続感染です。HPVが、膣の奥に存在する子宮頸部の扁平上皮基底細胞へ持続的に感染することにより発症します。したがって子宮頸癌のほぼ80%が扁平上皮癌(残りほぼ20%は腺癌)です。HPVが関係する癌は、外陰癌・膣癌・陰茎癌(関与率40%)肛門癌(90%)咽頭癌(12%)口腔癌(3%)などありますが、子宮頸癌の扁平上皮癌タイプではHPVの関与は100%です。

HPVは性交渉によって男性から移されます。男性は、ごく希に陰茎癌を発症することがありますが、ウイルスを持っていてもほぼ体に害がないのです。性体験のある女性のうち約8割がHPVに感染していると言われていますが、ほとんどの場合、免疫機能がウイルスを排除してくれるので、癌になることはありません。ただ、長年にわたり感染すると、子宮頸癌になる場合があります。子宮頸癌発症のリスクファクターとしては、HPV感染(特にtype 16、18、31)、不特定多数のsex partnerの存在、低所得階級層、多産、低年齢での初性交、喫煙です。

子宮頸癌について

子宮頸癌は、乳癌、卵巣癌と並んで生殖年齢に多く罹患するがんですが、HPVの感染からがんの発症までほぼ10年の潜伏期間で、出産前の20代、30代の女性も罹患するという大きな問題があります。

2017年の国立がんセンターのがん統計によりますと、10万人あたりの罹患率は4.4人で10位です。死亡率では11位です。これは先進国の中では極めて高い値です。何故でしょうか。

ワクチンについて

乳癌の発症は、先進国と発展途上国で差はないのに対し、子宮頸癌は85%が発展途上国で発症しています。日本は先進国の中では、子宮頸癌の罹患率が非常に高いのです。この原因は、日本ではHPVワクチンの接種勧奨が中止状態のままであることです。HPVワクチンは、世界130国以上で承認され、60数か国で公費助成されています。我が国で

も 2013 年 4 月に定期接種化されましたが、“けいれん”、“歩行障害”、“記憶力低下”、“不登校”の報告があり、国家賠償請求訴訟もあって、接種勧奨中止となっているのです。その後、厚労省副反応研究班が、ワクチン接種の有無にかかわらず認められる症状であると報告し(一時的インフルエンザ治療薬による異常行動が疑われた経過に似ていますね)、2017 年 1 月に日本産婦人科学会が勧奨再開を求める声明を出しました。日本では当初 70-80%であった接種率が 1%以下にまで低下しているのです。このことは海外のメディアから驚愕の目で見られています。このワクチンは9歳以上の小中学生の時期に3回に分けて(1ヶ月後、半年後)接種します。したがって接種の判断は、親(特に母親)による訳ですね。

HPV には多くの種類がありますが、子宮頸癌に關与するのは、HPV16 と 18 であり、關与率は 70%強です。ワクチンの両者による CIN2(後述の異形成)予防効果は ほぼ 98%と報告されています。非常に効果があると言えますね。

子宮頸癌の検査

- 1) 細胞診
ブラシで子宮頸部を擦って細胞を採取し、顕微鏡で調べる検査です。
- 2) コルポスコープ診・組織診
細胞診で異常があれば、コルポスコープ(拡大鏡)で子宮頸部を観察します。正常、異常、浸潤がん、評価不能などに分類し、疑わしい部分の組織を採取し(生検)顕微鏡で観察して、子宮頸癌や異形成(*1)などの確定診断を行います。
- 3) 内診・直腸診
膣に指を入れて、片方の手は下腹部に当てて子宮を挟み込んで調べます。子宮傍組織を直腸に指を入れて調べることもあります。
- 4) 超音波検査
膣の中から超音波をあてて、子宮や卵巣の状態を観察、あるいはお腹の上から超音波をあてて、他の臓器やリンパ節への転移がないかを調べます。
- 5) CT 検査・MRI 検査
治療前の子宮頸癌の広がりやリンパ節や他臓器への転移を診断します。2018 年版の FIGO 分類(表 1)には、この診断が広く取り入れられました。
- 6) PET 検査
リンパ節や他臓器への転移の有無、再発の有無、治療の効果を調べます。
- 7) 内視鏡検査
膀胱鏡、直腸鏡にてそれぞれの臓器への浸潤の有無を精査します。
- 8) 腫瘍マーカー検査
治療前に異常高値を示せば、治療効果判定に使います。

*1 異形成:顕微鏡などによる観察で、現状ではがんとは言えないが、がんに進行する確率が高い状態(前がん病変)あるいは悪性・良性の境界にある状態(境界悪性)とされたもの

子宮癌の病期

子宮頸癌の治療法には、病期の進み具合によって様々な方法があります(表 2)が、前癌病変という癌になる前の状態でも治療を行います。

高度異形成と前癌病変

子宮頸癌の組織型は扁平上皮癌と腺癌に分けられます。扁平上皮癌には、異形成という癌になる前の状態があります。この異形成は3つの段階があり、軽度(CIN1)中等度(CIN2)高度(CIN3)と呼ばれます。高度異形成(CIN3)と上皮内癌(CIS)を前癌病変としています。ちなみに腺癌では上皮内癌を前癌病変とします。

子宮頸癌の病期分類にはいくつかのものがありますが、FIGO 分類(国際分類)が国際的に最も広く用いられている分類です。更新された「FIGO2018」では、骨盤壁への浸潤や隣接臓器(膀胱や直腸)への浸潤、リンパ節転移などの判定に、遂に画像診断が取り入れられることとなりました。これまでは、発展途上国では、CT や MRI 検査を受けることは容易ではないことから、画像診断が取り入れられていなかったのです。

病期	
I 期	がんが頸部に限局し、頸部以外に病変を認めない
I A 期	病理組織検査でのみがんが診断できる(肉眼で病変が指摘できない)深さ<5mm
I A1 期	浸潤深 <3mm
I A2 期	浸潤深 ≥3mm、<5mm
I B 期	頸部に限局、≥5mm、I A を超える
I B1 期	浸潤深 ≥5mm、最大径<2cm
I B2 期	最大径 2~4cm
I B3 期	最大径 ≥4cm
II 期	子宮を超えて浸潤しているが、膣の下 1/3 を超えない、あるいは骨盤壁に至っていない
II A 期	膣の上 2/3 を超えるが、子宮傍組織への浸潤はない
II A1 期	最大径<4cm
II A2 期	最大径 ≥4cm
II B 期	子宮傍組織を超えて浸潤するが、骨盤壁には至っていない
III 期	膣壁浸潤が下 1/3 を超える and/or 骨盤壁に至る浸潤 and/or 水腎症あるいは無機能腎を来している and/or 骨盤リンパ節かつ/あるいは傍大動脈リンパ節に浸潤している
III A 期	膣壁浸潤が下 1/3 を超える
III B 期	子宮傍組織浸潤が骨盤壁に及ぶ
III C 期	骨盤/傍大動脈リンパ節転移あり
III C1 期	骨盤リンパ節転移のみ
III C2 期	傍大動脈リンパ節転移
IV 期	癌が膀胱、直腸に進展するか、遠隔転移を生じている
IV A 期	癌が膀胱粘膜か直腸粘膜に進展する
IV B 期	肺、肝臓などへの遠隔転移を生じている

表1:子宮頸癌の病期分類 FIGO2018

子宮頸癌の治療法

手術

(0)円錐切除術

子宮頸部を円錐状に切除します。前癌状態とされる高度異形成で、病巣を完全に切除します。早期癌では、治療方針を立てるために、病巣の深さや広がりを見極める目的で、この切除を行います。

(1) 単純子宮全摘術

子宮頸部の周囲の組織(卵巣や卵管など)は取らず、子宮だけを切除する方法です。良性疾患である子宮筋腫で用いられる手術法です。

(2) 準広範子宮全摘術

上記に加えて、子宮頸部を支える基靭帯の一部と上部膣 2cm を切除する手術法です。

(3) 広範子宮全摘術

準広範子宮全摘術よりもさらに広く組織を切除します。基靭帯と上部脛 3～4cm を切除します。さらに骨盤内のリンパ節も切除(リンパ節郭清)します。また症例によっては卵巣、卵管も切除する場合があります。根治を目指して多くの病期で適応される手術法ですが、リンパ浮腫、排尿時の障害、性生活への影響、腸への影響などの合併症のリスクがあります。

(4) 広範子宮頸部摘出術

本来広範子宮全摘を行う症例で、妊娠可能年齢で育児を強く望む場合に施行されることのある手術です。子宮体部と卵巣を残し、その他は広範子宮全摘と同じ領域を切除します。本来切除すべき子宮体部、卵巣を残しているため、術後に救済治療が必要となり、妊娠が望めなくなる場合もあります。

放射線治療 …次に詳しく説明します

放射線治療単独

化学放射線療法

薬物療法

化学療法

子宮頸癌に用いられる抗癌剤は、細胞障害性抗癌薬(*2)の中の白金製剤が使われることが多く、放射線治療の増感作用も期待できます。シスプラチン、カルボプラチンなどが代表的薬剤です。さらに他の機序の薬剤を併用する 경우가多く、パクリタキセルが代表的です。多剤併用療法と言われています。シスプラチン+パクリタキセルあるいはカルボプラチン+パクリタキセルの組み合わせで使用されることが多いです。

分子標的薬

癌細胞の増殖に関わるタンパク質を標的にして、癌を攻撃する薬です。子宮頸癌ではベバシスマブが使われます。

*2 細胞障害性抗癌薬:癌細胞の増殖の仕組みの一部を邪魔することで癌を攻撃する薬剤

子宮頸癌の治療法の適応

下記に示す表2は最も新しいNCCN(全米広域がんセンターネットワーク)の子宮頸癌の病期別の治療適応です。

NCCN2019 では、病期ⅡB は化学放射線療法となっていますが、日本では、病期ⅡB はまだ多く広範子宮全摘術が施行されています。しかし病期ⅡB の35～45%に骨盤リンパ節転移があり、広範子宮全摘術だけで治療が完結したのは、わずか9%です。そのため化学放射線治療を追加する症例が非常に多いのです。

しかし日本でも、病期ⅡB の治療として、2004年は手術が60%、放射線治療が18%、2014年は手術が44%、放射線治療が39%と推移しており、我が国でも放射線治療を主体とした治療にシフトしつつあります。

I	I A	I A1	手術	放射線治療 あるいは 化学放射線療法
		I A2		
	I B	I B1		
		I B2		
		I B3		
	II	II A		
II A2				
II B				
III				
IVA				

表2 子宮頸癌の病期別治療法の選択(NCCN2019 ガイドラインより)

NCCIガイドライン:National Comprehensive Cancer Network 米国を代表する21のがんセンターで結成されたガイドライン策定会議であり、臓器ごとにガイドラインを作成している

放射線治療について

子宮頸部は、頭頸部の舌や咽頭と同じように、直接に病変部を観察、治療できる部位です。膣を介して細い管を、非侵襲的に直達させることができます。放射線治療の一種である腔内照射を使うことができるのです。X線を扱う外照射と腔内照射を併用することによって、重篤な副作用なく、十分な線量を照射することができるのです。子宮頸癌の標準治療が、この放射線治療(外照射+腔内照射)と化学療法の同時併用療法(同時併用化学放射線療法; CCRT; Concurrent Chemo-Radiation Therapy)なのです。

病期1Aでは、局所の放射線治療単独治療も選択肢となりますが、病期Ⅱ以上は、化学放射線治療が施行されます。

下記は、病期ⅡBの標準的な化学放射治療のスケジュールです。

外照射 50Gy/25回	全骨盤照射			中央遮蔽			
	図1~6	1週月~金	2週	3週	4週		
化学療法 CDDP40mg/m ²	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
+PTX							
腔内照射 24Gy/4回 図7				①	②	③	④

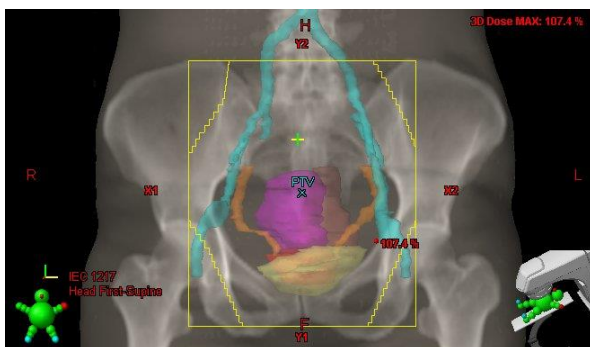
全治療期間は8週以内とすること

表3:標準的放射線治療

1) X線による骨盤照射

まず放射線治療計画用のCTを撮影し、大動脈および下大静脈と左右の腸骨動静脈~大腿動静脈を同定し、色付けします(図1、図3)。これよりリンパの流れを推定して、前後左右の標的体積を決定します。不必要に腸管を広く含めないこと、外陰部には照射しないように、照射野を設定します(図2、図4)。この前後左右の4門で1回2Gy(グレイ)を、月~金曜日に週5回、3週間で15回照射します。かつてCTが放射線治療部門にまで普及する前は、X線の透視台に患者さんに寝てもらい、前後方向の透視写真を見ながら計画していました。私も20年弱前まで、X線透視装置で計画を立てていました。それが今では、CTやMRIの画像を撮影して患者さんは帰宅あるいは帰室してもらいます。この後、コンピュータで処理した立体画像に患者さんの腫瘍や各臓器が再現された仮想の患者さんが、計画用のコンピュータに転送されます。これを用いて数時間~数日をかけて精密な計画を立案することができるようになりました。隔世の感がありますね。今も年々放射線治療は進歩し続けています。遅れないように勉強するのが大変です~。

さて、骨盤部でX線を多くかけたくない正常臓器は、小腸と大腸です。小腸が広範に照射される場合、副作用が残らない最大照射線量(耐容線量)は45Gy、大腸が50Gyです。子宮頸癌の治療で照射する線量が50Gyですから、少しでも線量を下げる工夫がされてきたのです(逆にだからこそ、骨盤照射は50Gyなのです)。かつて前後照射しかできなかった頃に比べれば、前後左右4門では左右照射野で小腸や大腸のかなりの部位をブロックできます。実際、近年は重篤な下痢や数年後の腸管の癒着がほとんど見られなくなっております。



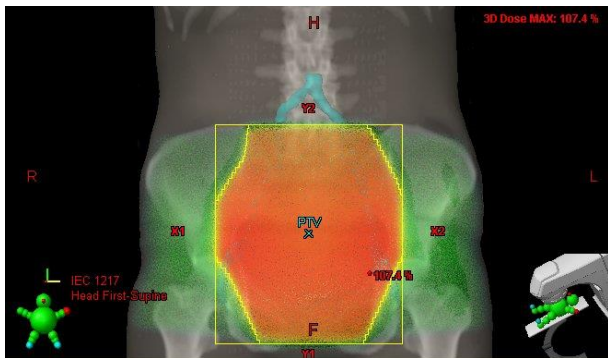


図1、2 全骨盤照射(前後2門)

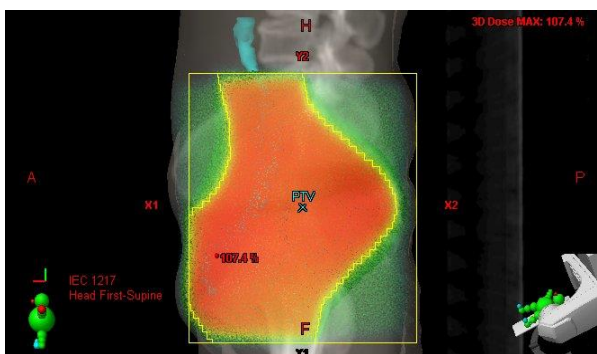
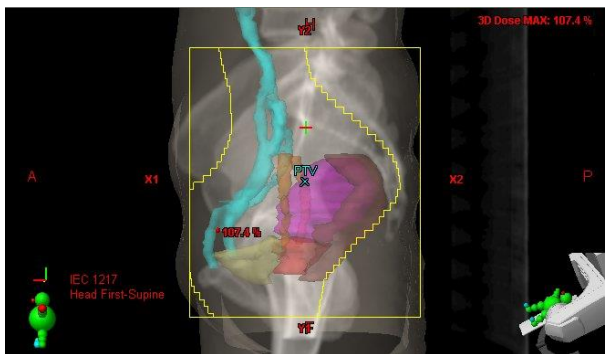
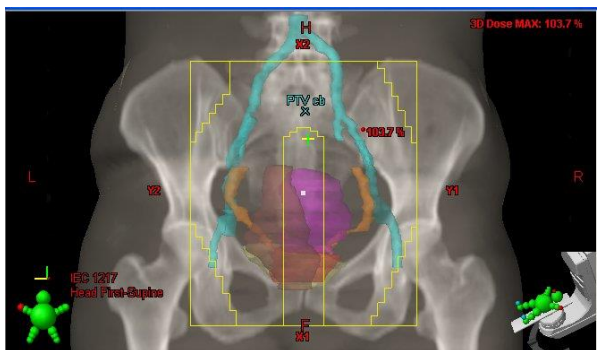


図3、4全骨盤照射(左右2門)

骨盤4門照射が、 $2\text{Gy} \times 15$ 回、計 30Gy になった時点で、センターブロックを入れた骨盤前後 2 門照射に変更します (図 5、6)。この照射野で $2\text{Gy} \times 10$ 回、計 20Gy を追加します。これは主に直腸や膀胱の線量を下げる目的です。次に述べる腔内照射の線源の位置に比較的近いからです。



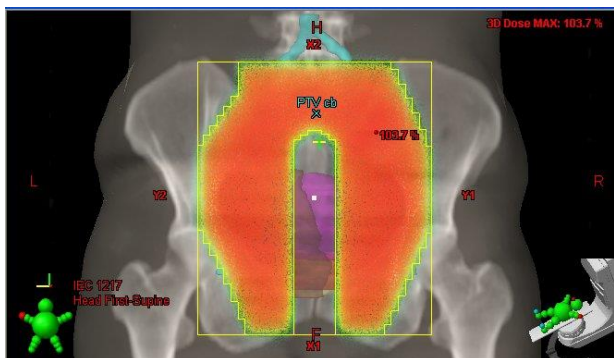


図5, 6 中央遮蔽を入れた前後2門

2) 腔内照射

膣を介して、子宮腔内に1本のアプリケータ(タンデムと言います)と子宮頸部を挟むように2本のアプリケータ(オボイドと言います)を挿入し(図8, 9)、ガーゼや綿球で固定します。



図7 子宮頸癌の腔内照射専用のアプリケータ



図8 膣を介してアプリケータを挿入固定

X線写真を撮影してアプリケータの位置をコンピュータに認識させます。最近ではこれをCTやMRI画像で認識させて、照射範囲を立案することも多くなっています。



図9 アプリケーターをセット後の骨盤X線写真

3つのアプリケーター内に、順次イリジウム線源(直径 0.9mm、長さ 4.5mm のカプセル線源にワイヤケーブルが付いたもの)を挿入し、例えば 30 秒毎に 5mm ずつ6~8段階で引き抜いて行きます。

イリジウムからは、体内で 2cm 程度の飛程距離しかないガンマ線(*4)が発生します。これを、癌の近くあるいは内部に挿入して、身体の内から放射線を照射します。病変局所に比較的高い線量を照射することが可能であり、子宮頸癌には非常に有効です。この腔内照射を治療開始4週目から、週に1回、計4回施行します。腔内照射を施行する日は、外照射はお休みとなります。

* 4ガンマ線: 紫外線より短く、X線より長い波長の電磁波のひとつ

下の症例は、化学放射線療法で完全治癒した例です。

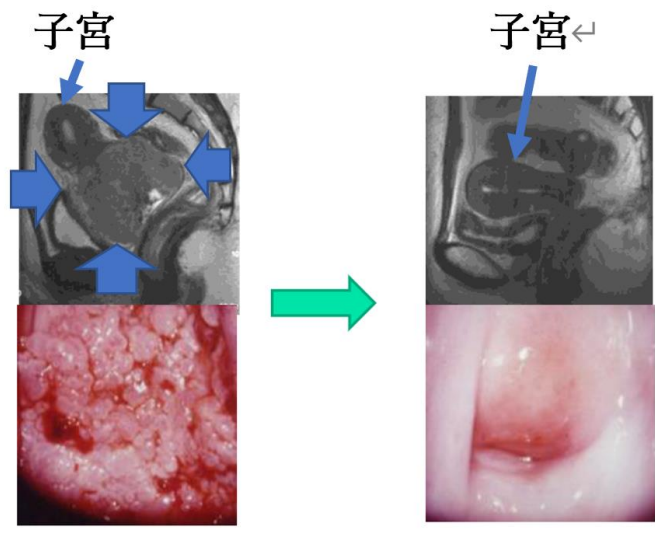


図10: 化学放射線療法の前後。左右の上は MRI 画像。青い短い矢印で囲まれた巨大な頸癌が診られます。子宮は腫瘍に押されて頭腹側に偏位しています。

下左右はコルポ診の写真で、子宮頸部がきれいに治癒しています。

治療の種類にもよりますが、治療時間は、富山大学附属病院で行っている上記の4門照射で 2 分弱です。呼ばれて治療室に入り、上半身を検査気着に着替えて治療台に寝て、照射終了して身繕いをして部屋を出るまでで 8 分前後です。この治療を、土日祭日はお休みで、毎日同じ時間に(つまり 24 時間毎に)15 回行います。さらに前後 2 門では 1 分程度です。腔内照射は、毎週 1 回で、準備に 40 分程度、照射時間は 15 分程度です。総治療日数は、ほぼ 6 週間強です。

診療費は 4 門照射で、1 回 18,000 円、2 門照射で 1 回 8,400 円です。腔内照射は 1 回 100,000 円です。放射線治療管理料(最低週に一度の医師の診察や毎日の看護師、診療放射線技師によるカルテ記載などが義務付けられています)や常勤の放射線治療医がいること、高精度治療機を適切にメンテナンスしていることなどの加算を加えて、一連の治療で 1, 000, 000 円程度ですが、保険診療であり、高額医療費助成の制度がありますから 1 ヶ月 8 万円強を超えた金額は戻ってきます。

化学放射線療法の放射線治療による副作用

放射線治療による有害事象は、治療期間中に発生する軟便などの早期障害と治療終了後1年以上経過してから発生する晩期障害に大別されます。1年以上経過してから生ずる副作用と聞けば恐ろしく聞こえるかもしれませんが、腫瘍の周囲にある正常組織にはそれぞれ、これ以上の線量を照射すると晩期障害が生じますよという限界の線量(耐用線量)があり、これを超えないように治療することが求められます。つまりある年数を経過すると発生する副作用がありますよというのではなく、我々放射線治療専門医は、各臓器の耐用線量を熟知しており、この晩期障害を決して起こしてはなら

ないのです。

早期有害事象としてはどのようなものがあるかと言いますと、照射開始翌日から嘔気、全身倦怠感がおこる(放射線宿酔といいます。宿酔は二日酔いのことです。お酒を飲まない方に分かり易いのは乗り物酔いですかね)可能性があります。これは通常 1 週間ほどで自然に治まりますが、必要ならば吐き気止めを処方します。しかし 4 門照射を使うようになった近年ではほとんど発症しなくなりました。

腸管への影響から、治療開始後3~4週後に軟便あるいは下痢が起こることがあります。これには、整腸薬を服用してもらいます。(止痢薬は使いません。逆に便秘になるとむしろ苦しいですから)

皮膚炎は、乳癌とは使用するX線の電圧が異なるため、治療が必要なものはほとんど発生しません。

患者さんには初診時、治療中の定期的診察のたびに、症状の確認と予想される有害事象と治療効果の説明を繰り返します。また計画時に、小腸、結腸や直腸への線量が許容線量以内であることを確認します。

さいごに

子宮頸癌に対する治療は、上記の標準治療の他にも、先端技術を用いた治療も施行されています。原発腫瘍が腔内照射の適応より大きい場合は、X線の強度変調放射線治療で代替する、あるいは腫瘍内部にアプリータを留置して内部照射をする組織内照射などがあります。

病期 I B から病期 III は、手術を主体とする治療と放射線治療と抗癌剤を併用する治療で、ほぼ同等の成績となってきました。

当協会では検査を施行している前立腺癌でも、強度変調放射線治療を用いれば、外来通院で安全に痛くも痒くもなく 78Gy (2Gy×39 回、ほぼ8週間)を照射できるようになり、手術を上回る成績をあげています。富山大学附属病院では、この強度変調放射線治療専用のロボットマシンが導入されています。