

講演 1 子宮頸がん

— HPV感染を指標とした
子宮頸がん早期発見のための検査法 —

ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus ; HPV)

パピローマウイルス科パピローマウイルス属に属する小型 DNA ウィルスで、大きさは 50 ~ 55nm の正 20 面体である。接触により皮膚や粘膜の上皮に感染し、ヒトの手足、皮膚、性器などにイボ (乳頭腫) を形成する。HPV 型によって、感染部位、病型、発がんリスクが異なり、それぞれ特有のイボがみられる。

HPV は子宮頸がんの原因となるだけでなく、手指にみられる普通のイボ (尋常性疣贅)、足裏などにできるイボ (足底疣贅)、顔面などに多数できる扁平のイボ (扁平疣贅)、性器粘膜にできる有茎のイボ (尖圭コンジローマ)、遺伝性高発がん性の特殊病型の疣贅状表皮発育異常症などがある。全てのイボは HPV が傷口などから侵入し、上皮の基底細胞など増殖能を有する細胞に感染し、感染細胞の分化抑制と異常増殖を起こしたものである。イボの外見は異なっても、組織学的にはそれほど差は無い。HPV 感染が持続しやすいのは HIV 感染、腎移植後、Hodgkin リンパ腫、ステロイド使用中の患者である。

疾患	関連する HPV 型
尋常性疣贅	2, 4
足底疣贅	1, 4
扁平疣贅	3, 10
尖圭コンジローマ	6, 11
疣贅状表皮発育異常症	5, 8, 17, 20

ツァ・ハウゼン博士 (Harald zur Hausen 1936年~)

ドイツのウイルス学者で、ドイツがん研究センター名誉教授。HPV と子宮頸がんとの関連性を発見し、2008年にノーベル医学生理学賞を受賞した。1970年代から性感染症ウィルスである HPV とがんに関する研究に取り組み、がん腫瘍内にあるウィルスを詳細に調べ、1980年には外陰コンジローマから HPV DNA のクローニングに成功し (HPV6 型)、1983年および 1984年には DNA ハイブリダイゼーション技術により、子宮頸がんからの HPV16 型および HPV18 型のクローニングに成功した。

HLA (human leukocyte antigen)

ヒト白血球抗原。HLA 遺伝子は 6 番染色体短腕上に存在しており、HLA はヒトが自己と非自己を認識する際に最も重要な抗原である。

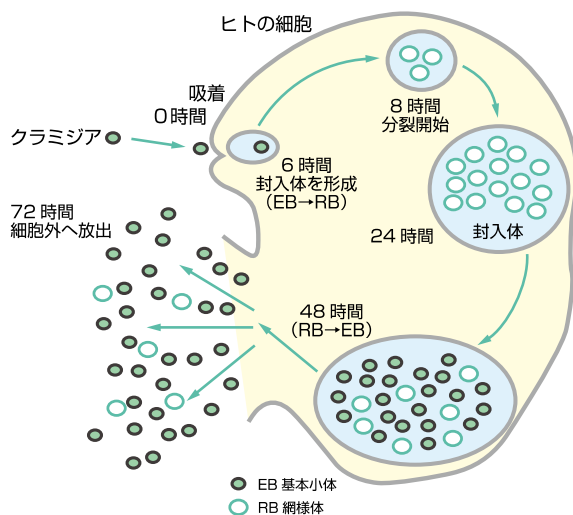
臓器移植においては HLA の不一致は拒絶反応の原因となるため、HLA が一致することは移植臓器の生着率を向上させ、特に造血幹細胞移植では成否に関わる。造血幹細胞移植では HLA は拒絶反応や移植片対宿主病 (GVHD) にも関与している。ドナー細胞がレシピエントのリンパ球により非自己と認識されると拒絶反応となり、ドナー由来のリンパ球がレシピエントを非自己として認識すると GVHD となる。

クラミジア

生きた動物細胞の中でのみ増殖する偏性細胞内寄生性細菌で、人工培地上では増殖できない。呼吸酵素を持たず、エネルギーの多くを宿主細胞に依存している。ヒトに感染し問題となるのは *Chlamydia trachomatis*, *C. psittaci*, *C. pneumoniae* の 3 種類で、*C. trachomatis* はトラコーマならびに尿路・性器感染症を起こし、さらに不妊、新生児・乳児肺炎が問題となる。また、*C. psittaci* は人畜共通感染症としてオウム病を起こし、*C. pneumoniae* はヒト-ヒト感染により急性呼吸器感染症を起こす。

クラミジアの生活環は独特で、感染性はあるが代謝活性の無い基本小体 (elementary body ; EB) と、感染性は無いが代謝

クラミジアの生活環



活性が高い網様体 (reticulate body ; RB) の間の変換を行って増殖する。通常の細菌より小さく、EB は直径約 0.3 μm, RB は 0.5 ~ 1.5 μm である。EB は宿主細胞外で存在できるので、新しい宿主細胞に吸着・侵入し、封入体の中で増殖形態である網様体に変化して分裂増殖した後に、再び小胞体に戻り、細胞破壊とともに細胞外に放出される。

尖圭コンジローマ

外生殖器や肛門に生じる性感染症で、主に HPV6 型、11 型の感染による。男性では陰茎に、女性では外陰、膣、子宮頸部に、鶏冠様で表面が角化した乳頭を形成する。視診のみで診断可能であるが、外陰がん、Bowen 様丘疹症など類似疾患との鑑別には組織診断が望ましい。患者のパートナーにも 30 ~ 50% で認められ、感染後 2 ~ 3 カ月の潜伏期間を経て、腫瘤が形成される。症状は腫瘤触知のみということが多いが、そう痒感を訴えることもある。

再発性呼吸器乳頭腫症

HPV の 6 型と 11 型による感染が原因となり、尖圭コンジローマを発症している妊婦が経膣分娩すると、HPV の母子感染によ

り出産児も HPV に感染し、咽頭に乳頭腫ができる再発性呼吸器乳頭腫症になることがまれにある。生涯にわたり嘔声や乳頭腫の再発を繰り返す。

特に咽頭や喉頭に乳頭腫はできやすく、細気管支へ広汎に進展した場合やイボが大きくなる場合には、呼吸困難となり致命的となる。再発を繰り返すので乳頭腫を取り除くため、手術による治療を繰り返すことになる。従って、妊娠後期に尖圭コンジローマが膣内に多発している場合や非常に大きい場合は、自然分娩ではなく帝王切開が選択される。

HPV 予防ワクチン

子宮頸がん予防ワクチン (HPV ワクチン) にはサーバリックス® およびガーダシル® の 2 種類があり、2013 年 (平成 25 年) 4 月 1 日から定期接種化された。

ところが、ワクチンとの因果関係を否定できない持続的な疼痛がワクチン接種後に特異的に見られたことから、同年 6 月 14 日に厚生労働省は定期接種を積極的に勧奨すべきではないと全国の自治体に勧告を出した。なお、この副反応の発生頻度等が明らかになり、国民に適切な情報提供ができるまでは積極的な勧奨とはしないが、公費助成は継続されている。

	サーバリックス®	ガーダシル®
カバータイプ	16/18 型	6/11/16/18 型
接種対象者	10 歳以上の女性	9 歳以上の女性
アジュバント	AS04	アルミニウム塩
効能・効果	HPV16 型及び 18 型感染に起因する以下の疾患の予防 ・子宮頸癌 (扁平上皮細胞癌、腺癌) とその前駆病変 (子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN2, 3))	HPV6, 11, 16 及び 18 型感染に起因する以下の疾患の予防 ・子宮頸癌 (扁平上皮細胞癌及び腺癌) とその前駆病変 (子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN1 ~ 3) と上皮腺癌 (AIS)) ・外陰上皮内腫瘍 (VIN1 ~ 3) と膣上皮内腫瘍 (ValN1 ~ 3) ・尖圭コンジローマ
用法・用量	1 回 0.5mL を 0, 1, 6 カ月に 3 回筋注	1 回 0.5mL を 0, 2, 6 カ月に 3 回筋注

サーバリックス® (2013 年 6 月改訂, 第 7 版), ガーダシル® (2013 年 6 月改訂, 第 3 版) の添付文書に基づき作成

ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種の対応について (勧告)
(平成 25 年 6 月 14 日 健発 0614 第 1 号より抜粋)

- 自治体は積極的な勧奨とならないよう留意する。
- 定期接種を中止するものではなく、希望者が定期接種を受けることができるよう接種機会を確保する。
- 接種する場合は、積極的な勧奨を行っていないことを伝えるとともに、ワクチンの有効性および安全性等について十分説明する。
- 副反応症例の速やかな調査を行い、評価し、積極的な勧奨の再開の是非を判断する予定である。

日本産婦人科医会がん対策委員会 (平成 25 年 6 月より)

コルポスコピー

子宮頸部をコルポスコープ (腔鏡) で拡大して観察する。そのまま表面の色調、隆起、血管病変を診る単純診と、3%酢酸に浸した綿球を押し当てる酢酸加工を繰り返し行いながら、変化 (白濁) の形態、程度、持続時間を診る加工診を行い、異常所見が認められた場合は生検を行う (狙い組織診)。

ダイレクトシーケンス法

核酸を構成する塩基である ATGC の並び順を調べる (塩基配列を決定する) 場合に、PCR 法で調べたい部分を増幅させ、その増幅産物 (PCR 産物) から塩基配列を決定 (シーケンス) する方法。通常行われるクローニングと呼ばれるステップ (PCR 産物をプラスミドベクターとつなげ、大腸菌の中で大量に増幅して単離すること) を踏むことなく、PCR 産物から直接シーケンスを行うためダイレクトシーケンス法と呼ばれる。

講演 2 肺がん

— 進行非小細胞肺がん個別化治療における組織診断・遺伝子診断 —

プラチナ製剤

白金製剤とも呼ばれ、シスプラチン (CDDP)、ミリプラチン、カルボプラチン (CBDCA)、ネダプラチン、オキサリプラチンがある。DNA 鎖と結合して架橋を形成し、DNA 複製を阻害する抗腫瘍薬で、CDDP、CBDCA が代表的な薬剤である (下表)。

シスプラチンとカルボプラチンの特徴

	長所	短所
シスプラチン	・治療効果が高い	・吐き気強い ・腎毒性が強い (大量の補液が必要) ・投与時間が長い (外来治療に不向き) ・聴力障害、神経障害が起こることがある
カルボプラチン	・吐き気が弱い ・腎毒性が弱い (大量の補液は不要) ・投与時間が短い (外来治療に適している) ・聴力障害、神経障害が起こりにくい	・シスプラチンと比べて治療効果がやや劣る ・骨髄抑制がやや強い

CDDP は頭頸部腫瘍、咽頭がん、肺がん、胃がん、卵巣がん、子宮頸がん、膀胱がん、前立腺がんなど各種がんの治療に用いられるが、腎毒性、催吐作用が強いといわれている。なお、オキサリプラチンの適応は結腸がん、直腸がん、肺がんの適応は無い。

FACS (Four-Arm Cooperative Study)

進行非小細胞肺がんに対して、シスプラチンあるいはカルボプラチンのプラチナ製剤をベースとした 4 つのレジメンを比較した日本での多施設共同第 III 相臨床試験。

1990 年代に第三世代抗がん剤が承認される以前は、進行非小細胞肺がんの標準治療はプラチナ製剤をベースとした 2 剤併用療法であった。しかし、承認後は第三世代抗がん剤のイリノテカンやパクリタキセル、ビノレルビン、ゲムシタビンなどのうち、プラチナ製剤との併用が最も望ましい薬剤について検討することとなった。

未治療の進行非小細胞肺がん患者 602 例を対象に 4 群 (シスプラチン+イリノテカン、カルボプラチン+パクリタキセル、シスプラチン+ゲムシタビン、シスプラチン+ビノレルビン) のいずれかに無作為に振り分け、反応率、生存期間、1 年生存率を検討した。その結果、4 群の有効性は同様であることが確認された。

VEGF (vascular endothelial growth factor)

VEGF は 1983 年に血管漏出を誘導する分子 (VPF) として報告され、1989 年に血管内皮細胞に対する強力な増殖亢進効果を持つ分子 (VEGF) として報告され、後に VPF と VEGF は同一分子であることが明らかとなった。このことから分かるように VEGF は血管内皮細胞の増殖亢進因子と血管漏出作用を持つ因子である。

免疫染色により腫瘍細胞や単球系細胞、血管内皮細胞で発現が認められる。発現程度は、腫瘍組織内微小血管密度と比例し、酵素免疫測定法で定量できる。

NCCN (National Comprehensive Cancer Network)

世界の 21 の主要がんセンターの NPO (同盟) 団体であり、がん患者に提供されるケアの質および有効性の向上に尽力している。ガイドライン策定のための組織で、大腸がん、泌尿器がん、

語句解説
講演 1
講演 2
講演 3
講演を
終えて
検査と私
医の焦点
徒然なる
ままに。

語句解説
講演 1
講演 2
講演 3
講演を
終えて
検査と私
医の焦点
徒然なる
ままに。

肺がんなどのガイドラインを策定し、年に1回以上の改訂を行っている。

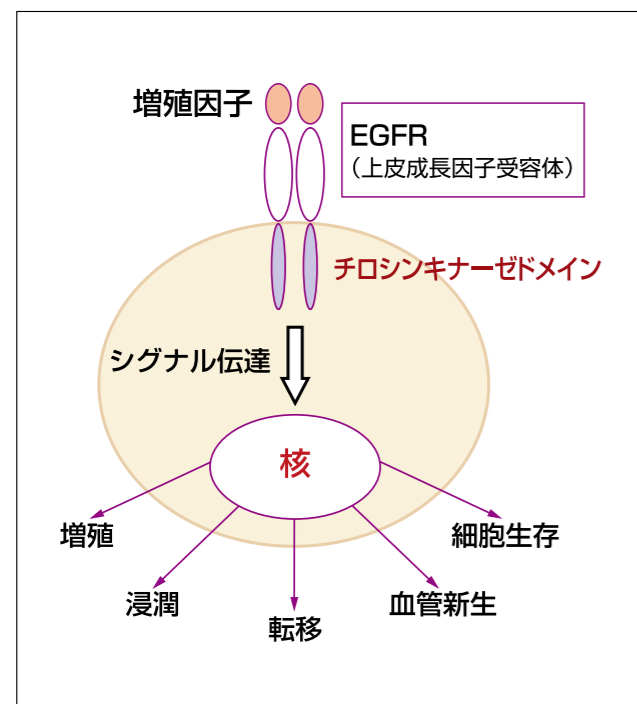
診療上のあらゆる過程（スクリーニング、診断、手術、術後補助療法、経過観察、再発の治療、緩和ケアなど）を網羅的にカバーしており、冊子やインターネットにより情報を提供している。

IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer)

世界肺がん会議。1974年に設立された世界最大の専門家組織で、80カ国3,500名以上の肺がん専門家によって構成されている。

EGFR (epidermal growth factor receptor)

上皮成長因子受容体。細胞の増殖や成長を制御するリガンドを認識し、シグナル伝達を行うチロシンキナーゼ型受容体。分子量170kDaの糖蛋白質で細胞膜を貫通している。上皮系、間葉系、神経系起源の多様な細胞で発現が認められ、細胞の分化増殖に関わっており、さまざまな悪性腫瘍で過剰発現している。正常組織では細胞の分化、発達、増殖、維持の調節に重要な役割を担っているが、EGFRに遺伝子異常などが起こると発がんやがんの増殖、浸潤、転移などに関与するようになる。



driver oncogene

がん細胞の増殖において必須となる遺伝子（がん遺伝子）。がん細胞には数万種類の配列異常が存在しているが、これらの異常は「がんゲノムの不安定性」の結果ランダムに生じたものである。実際の発がんに寄与する遺伝子変異はごくわずかで、一般に「driver mutation（がん細胞の増殖や生存に正の影響を及ぼす変異）」と呼ばれている。なお、変異のほとんどは「passenger mutation（がん細胞の増殖や生存に影響を与えない、偶然に蓄積しただけの変異）」と呼ばれ、発がんには全く関与していない。

がん遺伝子の中でもがんの増殖に必須の遺伝子を「essential growth driver」あるいは「driver oncogene」といい、driver oncogeneが存在するがんに対しては、その機能を抑制する薬剤が、がんの特効薬になると予想される。

c-MET

METは細胞外αサブユニットと膜貫通型βサブユニットで構成される膜貫通型の受容体型チロシンキナーゼの一種である。リガンドである肝細胞増殖因子（hepatocyte growth factor；HGF）の結合により、2量体化されがん細胞の増殖や浸潤、転移などに重要な役割を果たす。

HGF/METシグナル系の亢進は非小細胞肺がん（NSCLC）、乳がん、卵巣がん、結腸がんなどの予後不良と相関する。また、EGFRのチロシンキナーゼ阻害薬の耐性機構にも関与しており、治療標的として注目されている。

c-METは主に上皮細胞に存在しており、肝臓や腎臓に多く発現している。消化管や前立腺、精嚢、乳腺、また脳のミクログリア細胞や、単球、マクロファージにも発現が見られ、個体の初期発生には必須の分子である。細胞の成熟により発現しなくなるが、がん化した細胞では再活性化や遺伝子変異により、がん細胞の増殖や浸潤、転移に関与する。c-METのがん細胞における機序の一つとして、がん細胞が低酸素状態になるとこの状態を脱するためにc-METとVEGFの発現が高まり、血管新生となることが考えられる。

p63

上皮系マーカーで、特に咽頭がん、低分化扁平上皮がんでの発現が多い。p63遺伝子のコードするp63は、p73とともに

p53ファミリーに属する。p63およびp73はp53に構造的、生化学的に類似しており、どちらもp53と同様な認識配列に結合することができる。ヒトでは、p63、p73のいずれもN末端が欠けるΔN型が数種類認められており、C末端構造はp63では5通り、p73では7通り認められている。

TTF1 (thyroid transcription factor 1)

甲状腺濾胞細胞由来であるが、腺がんのマーカーとして用いられる。TTF1の名前の由来は、甲状腺濾胞細胞の核内でTSH受容体(TSHR)、thyroglobulin(TG)、thyroperoxidase(TPO)の発現を誘導する転写因子として発見されたことによる。

CK (cytokeratin)

サイトケラチンは上皮細胞の細胞骨格を形成する蛋白質の一つである。中間径フィラメントで、表皮有棘細胞内に認められる。直径10nm内外の細糸（張細糸）が何本かで束となり（張原線維）、デスモソームに端を発して細胞内を縦横に走って細胞骨格を形づくる。主成分は40～70kDaの分子量を持つケラチンで、有棘層の表層に近づくにつれて量が増し分布も変化する。

サイトケラチンには約20種類のサブタイプが存在しており、例外もあるが分子量の大きい順に番号が付けられている。

講演3 胃がん
— ABC分類で早期発見を —

対策型検診

がん検診の種類の一つで、集団全体の死亡率を下げるために行う。市区町村が行っている集団検診が該当し、公的資金により実施されている。罹患率・死亡率が高く、検診により死亡率が確実に減少するものが対象となる。本邦では胃がん、大腸がん、肺がん、乳がん、子宮頸がんが対象である。方法に関しても死亡率の減少に科学的根拠が必要で、胃がんにおける内視鏡検査は現時点では死亡率減少効果を示すエビデンスが不十分として推奨されていない。

対策型検診に対して任意型検診は個人が自分の死亡リスクを下げるために受けるもので、人間ドックが該当する。

また、検診は特定の疾患を発見することを目的とし、健診は健康かどうかを確認するものである。

種類	検診方法
胃がん	胃レントゲン検査
子宮頸がん	細胞診
乳がん	視触診とマンモグラフィの併用
肺がん	胸部レントゲン検査と喀痰細胞診（喫煙者のみ）の併用
大腸がん	便潜血検査、大腸内視鏡

年齢調整死亡率

基準となるモデル人口に合わせて調整された死亡率。がんは高齢なほど死亡率が高くなるため、集団の年齢構成が異なればがんによる死亡率も異なる。そのため、年齢による影響を排除するため基準となる年齢構成（基準人口）に合わせて求められた死亡率。

年齢調整罹患率

年齢調整死亡率同様に基準人口に合わせて求められた罹患率。

がん対策推進基本計画

2006年（平成18年）に成立したがん対策基本法に基づき、2007年（平成19年）に策定され、2012年（平成24年）に見直し、変更された。がん対策の総合的かつ計画的な推進を図るため、がん対策の基本的方向について定めるとともに、都道府県がん対策推進計画の基本となるものである。

IARC (International Agency for Research on Cancer)

国際がん研究機関。1965年に設立された世界保健機構（WHO）の外部組織であり、発がんのメカニズム、疫学、予防などを研究している。化学物質等のヒトに対する発がん性を評価・分類し、発がんリスク一覧として公表している。

胃粘膜萎縮

胃粘膜障害後の固有腺の不完全な再生により腺構造が消失した状態。前庭部から体部へと進展する。粘膜が薄くなり血管透見像が認められ、粘膜のヒダは消失する。以前は加

語句解説

講演1

講演2

講演3

講演を
終えて

検査と私

医の
焦点

徒然なる
ままに。

語句解説

講演1

講演2

講演3

講演を
終えて

検査と私

医の
焦点

徒然なる
ままに。

齢により起こると考えられていたが、現在ではほとんどが *H. pylori* 感染により引き起こされることが分かっている。

腸上皮化生

胃粘膜上皮が腸粘膜様の上皮に置き換わる変化のこと。小腸・大腸に多く存在する杯細胞や小腸に存在するパネート細胞が観察される。

異時性

複数の原発がんが同じ患者に2カ月を超えた間隔で発生した場合に異時性がんという。2カ月以内の場合は「同時性」という。

1次予防

病気の発生を予防することで、食事・運動など生活習慣の改善がこれに当たる。予防接種も1次予防である。

プロトンポンプ阻害剤 (proton pump inhibitor ; PPI)

胃酸分泌細胞において H^+ 分泌の最終過程を担うプロトンポンプを特異的に阻害する薬剤。胃酸の分泌を強く抑制する。生体内では主に CYP2C19 で代謝される。プロトンポンプは100万倍以上の濃度勾配に逆らって H^+ を胃内へ分泌する。

2次予防

発生した病気に対して早期発見、早期治療に努めることで、重症化を予防する。がん検診は2次予防に該当する。また、再発予防やリハビリテーションは3次予防である。

CYP2C19

チトクロム P450 の一つで、肝臓での薬物の代謝に関与している。CYP2C19 により代謝される薬として PPI、ジアゼパム、イミプラミンなどが知られている。CYP2C19 には活性に影響する2つの遺伝子多型が存在し、薬物の代謝速度に個人差が生じる要因となっている。この遺伝子多型を調べることで、代謝が早い (extensive metabolizer ; EM)、中間 (intermediate metabolizer ; IM)、代謝が遅い (poor metabolizer ; PM) のいずれかが分かる。

