

トピックス コルポスコピー How to

公益財団法人がん研有明病院 健診センター

宇津木久仁子

子宮頸部の前がん病変やがんの診断には、コルポスコピー下での狙い組織診が必要である。子宮頸癌取扱い規約では、子宮頸部細胞診で LSIL 以上、あるいは HPV 陽性の ASC-US 以上等がコルポスコピーの適応である。当学会では 2014 年に改訂コルポスコピー所見分類が発表された。

子宮頸がんおよびその前がん病変は squamocolumnar junction(SCJ)から発生するが、SCJ は年齢によりその位置が変化する。コルポスコピーを施行するにあたり、一次 SCJ と二次 SCJ の間の移行帯の把握が必要である。通常光での観察とグリーンフィルター下での観察、酢酸使用前後での観察を行なう。

コルポスコピーで観察した所見は改訂コルポスコピー所見分類に基づき図示して所見を残す。総合評価として、1. 観察可か不可か（炎症や出血、瘢痕などによる理由で）、2. SCJ を完全に確認できる場合には可視(V1)、開口鑷子などを用いて子宮頸管内を観察し少なくとも一部が見えるものを部分可視(V2)、確認できないものを不可視(V3)とする。3. 移行帯は完全に観察できるものを 1 型(TZ1)、一部内頸部に広がるがすべて見える場合を 2 型 (TZ2)、移行帯の上限が観察できないものを 3 型 (TZ3) と評価する。正常所見として、扁平上皮、腺上皮、化生上皮の確認、異常所見として、白色上皮 (Grade1, 2)、モザイク (Grade1, 2)、赤点斑 (Grade1, 2)、異常腺開口 (Grade1, 2)、辺縁所見がある。軽度の辺縁所見として不規則あるいは地図状辺縁、高度の所見は、鋭角辺縁、内部境界、屋根状隆起などである。

最強病変の狙い組織をする。生検鉗子も形状が様々であり、角度、爪の有無、採取される部位の大きさなども異なるので、自分が使い易い形状のものを選ぶ。生検した場合は、その部位を図に記しておく。生検後は出血するため、止血剤の噴霧や貼付、タンポン等を使用するとともに、注意事項を説明し、説明用紙を手渡す。組織診の結果からガイドラインに基づき、経過観察か、治療が必要かを決定することとなる。コルポスコピー所見を図示しておくことにより、経過観察中の変化等も判断でき、また、他の医師が次に診察したときにも役にたつ。

特に初心者においては、自分が採取した組織標本をみてどのコルポ所見がどのようなミクロ像を表現しているか、正しい部位が生検されているかを振り返ることにより、コルポスコピーの習得がし易くなる。

当日は、実際の症例を用い、自然光、グリーンフィルター下、酢酸加工下での所見を提示し、どの部位を生検すべきか、そのように図示するかななどを述べる。

B-1 放射線治療後の晩期有害事象：骨盤骨不全骨折と2次がんを中心に

群馬大学放射線治療科

大野達也

放射線治療による有害事象は、90日以内の早期有害事象と91日以降の晩期有害事象に大別される。子宮頸癌放射線治療後の晩期有害事象には、直腸炎・直腸出血、膀胱炎・膀胱出血、直腸腔瘻、膀胱腔瘻、腔粘膜の癒着、下腹部皮下組織の線維化・浮腫、小腸障害（腸閉塞）、慢性の下痢、卵巣機能不全とホルモン欠落症状、骨盤骨骨折・不全骨折、2次がんなどがある。本講演では、日頃まとまって聞く機会がないと思われる、骨盤骨不全骨折と2次がんを中心に解説する。

1) 骨盤部への放射線治療後に、骨盤骨の完全骨折や不全骨折を来すことがある。部位としては仙骨や恥骨に多く、主にMRIやCTにて診断される。BMIが低いほど、また高齢になるほど不全骨折の頻度は上昇する。不全骨折のリスク因子としては、骨粗鬆症、閉経後、糖尿病、高線量照射などが指摘されている。照射方法別には、前後対向二門照射、前後左右4門照射、強度変調放射線治療の順に頻度が低下するとされ、骨を有害事象の対象として認識し、可及的に照射線量を減じて予防することが求められる。

2) 2次がんは放射線治療後に確認された、照射野外も含む全身すべてに発生したがんのことを指す。放射線には発がん作用があることが知られている。しかし、2次がんの要因は宿主因子（遺伝子変異など）、治療因子（放射線、化学療法）、環境因子（感染、大気汚染、化学物質）、生活因子（食事、喫煙、飲酒、運動）など様々な要因が複合的に関与していると考えられているため、放射線との因果関係を特定することは難しい場合が多い。従って、「放射線誘発がん」よりは、「放射線治療関連がん」や、単に「放射線治療後2次がん」と表現されることが多い。これまでの大規模な調査研究により、子宮頸癌に対する放射線治療後の2次がんの実態が報告されている（Chaturvediら JNCI 2007）。一般集団と比較して、子宮頸癌のサバイバーでは、放射線治療群と放射線治療なし群のいずれも、HPV関連がん（咽頭、子宮／膣／外陰、直腸／肛門）および喫煙関連がん（咽頭、気管／気管支／肺、膀胱、膀胱）のリスクが上昇していた。また、放射線治療を受けた子宮頸癌患者は、一般集団の女性と比較して、40年以上の追跡期間中に放射線の照射線量の多い部位（結腸、直腸・肛門、膀胱、卵巣および生殖器）の2次がんリスクが上昇していた。しかし、照射による腫瘍制御という利益を考えれば、照射後の2次がんリスクを恐れて目の放射線治療を回避する必要はないと言えよう。

B-2 婦人科がん治療における終末期ケアに関する諸問題

東京医科大学産科婦人科

二神真行

婦人科がん治療に特化した終末期ケアに関する論文は少ないため、婦人科がん治療の終末期ケアについてのエビデンスも少ない。そのような現状の中で、今回は特に二つの内容に注目したい。一つ目は、がんで家族等を失った遺族が経験する精神心理的苦痛の診療とケアに関すること、二つ目は最近の終末期ケアに関する論文を、日本のデータと比較することである。

まず遺族ケアについて語る前に、緩和ケアの変遷について触れたい。緩和ケア(1990年, WHO)とは、“治癒を目指した治療が有効でなくなった患者に対する積極的な全人的ケアである”とされていた。しかし時が経過しがん治療を取り巻く環境や治療の変化に伴い、“生命を脅かすような疾患による問題に直面している患者とその家族に対して、疾患の早期より、痛みや身体的、心理社会的、スピリチュアルな問題の同定と評価と治療を行うことによって、予防したり軽減したりすることでQOLを改善するためのアプローチである”とされた。(2002年, WHO) ここで注目していたきたいのは、患者のみならず、対象にその家族という言葉が述べられていることである。2022年には、日本でも遺族ケアガイドラインが発刊され、今後患者のみならず遺族ケアの重要性が論じられるようになると思われる。実際に死亡場所別の遺族のアウトカム評価についての論文では、PTSDは死亡場所が在宅緩和と比べICUで多かったことや、遷延性悲嘆は在宅緩和と比較して病院で多かったなどの報告がある。

次に諸外国における最近の終末期ケアに関する論文を紹介しつつ、婦人科がんの緩和医療を考える会(JSJGPM)と婦人科悪性腫瘍研究機構(JGOG)でのデーターを合わせて概説する。婦人科がんの終末期医療(End of life)に関する最近の論文では、文化、宗教、人種が日本と異なるものの、内容的には日本でのデータと同様な部分も多く興味深い。

婦人科悪性腫瘍研究機構(JGOG)の臨床試験として行われた JGOG9002S 試験について簡単に記載する。この臨床試験は婦人科がん死亡症例の詳細調査である。1065名の婦人科がん症例を対象に行われたカルテベースの後方視的検討である。ICUや救急室の利用が177例(16.6%)、死亡場所は病院が677例(63.6%)、Best supportive care(以下BSC)を勧められた症例は862名いたが、BSCを勧められて死亡するまでの中央値は1.8ヶ月であった。最終化学療法投与日から死亡日までの中央値は69日であった。

日本のみならず世界においてもBSCのタイミングが遅いことは、過去の論文でも報告がある。また結果的に半数の症例で抗がん剤治療が死亡の2ヶ月前程度まで行われていることは、常に念頭におくべきことと思われる。そのためBSCを早期に提示することは最も重要なことであると思われる。また最近の分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤の登場により、治癒ないし担癌状態を長く保つことができる場合もある。今後遺伝子パネル検査やそれに伴う新規治療薬の開発により、現状が変わることもありうる。BSCを提示する場合にはそれらの状況も踏まえた上で、適切な選択肢を患者さんに提示することが重要である。

B-3 外陰癌の手術

久留米大学医学部産科婦人科学教室

津田尚武

外陰癌は女性生殖器癌全体の約4%を占める稀な婦人科系悪性腫瘍である。主な組織型としては、約9割が扁平上皮癌である。外陰部扁平上皮癌は、硬化性苔癬および分化型外陰上皮内新生物から発生し、診断時の年齢の中央値は69歳と高齢および閉経後の女性に好発する。近年世界的に、若年女性において外陰部扁平上皮癌の増加が報告されており、その要因としてヒトパピローマウイルス(HPV)関連の外陰部扁平上皮内病変の増加が指摘されている。世界的には外陰部扁平上皮癌の約45%はHPV感染によるものと考えられており、若年女性での更なる罹患率の上昇が懸念されている。

外陰癌治療のゴールドスタンダードは手術療法である。しかし、頻度が稀な婦人科悪性腫瘍であること、治療の核をなす広汎外陰全摘術・鼠径リンパ節郭清術は高い専門性を要し再建手術や術後治療においては形成外科医や放射線治療医との集学的な連携が必要であること、合併症を有する高齢患者の管理の必要性などから、実際の手術施行は限られた施設で施行されていると思われる。

現在のESGOおよびNCCNのガイドラインでは、外陰部再発のリスクを減少させるために、少なくとも1cmの切除マージン（病理組織学的マージンに換算すると8mm）が推奨されているが、腫瘍がクリトリス、尿道、肛門など中央部に近く、切除に伴いその機能を阻害する場合はより狭い縁でも良い場合があるとされている。十分な切除縁を確保することは大切であるが、同時に広範囲の組織欠損は術後の創部合併症の発生、また整容性も損なわれるため、近年の報告では過剰なマージン確保のみでなく、機能確保とのバランスの保持が提唱されている。また切除後の外陰の欠損を補填するために、一次閉鎖が不可能な場合には形成外科と連携した植皮術や再建術が必要となる。

外陰癌においては婦人科領域でセンチネルリンパ節の同定とその治療応用がなされてきた。現在までの蓄積してきたエビデンスからはセンチネルリンパ節生検の適応は以下の通りである。(i) 外陰部に限局した単病巣腫瘍、(ii) 外陰部腫瘍の直径が4cm未満、(iii) 間質浸潤が1mm以上、および(iv) 臨床的および放射線学的に大腿鼠径部リンパ節が陰性。

センチネルリンパ節生検は、鼠径リンパ節郭清術と比較して、周術期の病的状態およびリンパ浮腫の発生率が低いことと相関していることが報告されている。

今回のセミナーにおいては、外陰癌の手術療法として、根治的外陰部分切除や広汎外陰切除術で役に立つ外陰、鼠径部の解剖、各手術の適応、鼠径リンパ節郭清術の際に併せて施行する縫工筋皮弁、そしてセンチネルリンパ節生検の適応を中心として報告する。

B-4 最新の子宮体がん薬物療法

国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科

西川忠暁

子宮体がんに対する薬物療法は主に再発リスク低減を目的に実施される術後化学療法と、進行・再発例における延命を目的に実施される化学療法に大別される。本講演では最新の薬物療法について概説するとともに、未だ明らかになっていないクリニカルクエッションについても言及する。

術後化学療法として実施された第Ⅲ相試験としては JGOG2043、GOG209 が挙げられる。JGOG2043 では再発高リスク例を対象として、標準治療である AP 療法と、DP 療法、TC 療法が比較され、AP 療法に対する DP 療法ならびに TC 療法の優越性は示されなかった。GOG209 では、術後化学療法のみを設定ではないものの、StageⅢ-Ⅳと転移・再発例を対象として、TAP 療法に対する TC 療法の非劣性が示された。これらの結果から AP 療法と TC 療法が術後化学療法の標準レジメンとして認識されている。

進行・再発例に対する第Ⅲ相試験としては GOG209 で TAP 療法に対する TC 療法の非劣性が示され、TC 療法が AP 療法とともに標準治療として広く認識されている。同じく第Ⅲ相試験である GOG261 では進行・再発子宮癌肉腫（卵巢癌肉腫も含む）を対象とし、パクリキセル+イホマイド併用療法に対する TC 療法の非劣性が示された。子宮癌肉腫においては、TC 療法がその簡便さより、進行・再発例のみならず、術後化学療法としても汎用される。

KEYNOTE-158 はペムブロリズマブ単剤を用いた第Ⅱ相のバスケット試験であり、MSI-High の進行・再発子宮体癌では奏効率 48%、TMB-High の進行・再発固形がんでは奏効率 29%（子宮体癌では 47%）という成績を示した。この結果より、MSI-High または TMB-High を呈する場合には、進行・再発子宮体癌のみならず、その他の婦人科がんでもペムブロリズマブ単剤がプラチナ併用化学療法後に使用可能である。

KEYNOTE-775/309 はプラチナ併用化学療法歴のある進行・再発子宮体癌を対象とし、ドキシソルビン単剤またはパクリタキセル単剤とレンバチニブ+ペムブロリズマブ併用（LP）療法の有効性を比較した第Ⅲ相試験である。ミスマッチ修復機構欠損の有無に拘わらず、化学療法単剤に対する LP 療法の優越性が示され、プラチナ併用化学療法後の進行・再発子宮体癌における標準治療となった。LP 療法については、プラチナフリーインターバルが長い進行・再発例でプラチナ併用化学療法とどちらを優先するか、MSI-High や TMB-High の症例でペムブロリズマブ単剤とどちらを優先するか、子宮癌肉腫に対する有効性が不明などのクリニカルクエッションが存在しており、今後の展開に注目が集まっている。また、LP 療法で報告される有害事象は、既存の殺細胞性化学療法に伴う有害事象とはプロファイルが異なっており、そのマネジメントが重要となる。

B-5 卵巣がん・卵管がん・腹膜がんの病理診断

弘前大学医学部附属病院病理部

加藤哲子

婦人科領域のがんのなかでも子宮頸がん、体がんでは早期発見が可能なことが多いのに対して、卵巣・卵管・腹膜がんでは早期発見が通常困難である。子宮は生検が可能な臓器であり初期病変をとらえやすいのに対して、卵巣・卵管・腹膜では解剖学的理由により初期病変をとらえにくい。卵巣・卵管・腹膜がんのなかには、初期病変や原発巣についての考え方が大きく変化したものもある。今回はそのなかから、高異型度漿液性癌と腹膜偽粘液腫の2つの腫瘍・病態を取り上げ、原発巣についての考え方の変化と、それに関連した病理診断の注意点について整理してみたい。

高異型度漿液性癌の多くが卵巣に腫瘤を形成し、大部分がIII期以上で発見される。従来、卵巣の表層上皮から発生すると考えられてきたが、ここ約20年の間に、大部分が卵管（特に卵管采）の上皮内癌を前駆病変とし、卵巣由来は一部であると考えられるようになった。これには、BRCA1/2変異キャリアに対する予防的卵管卵巣切除により初期病変を観察する機会が生じたこと、次世代シーケンス技術によりゲノム解析が急速に進んだことが大きく影響している。これまで集積された病理および分子データに基づき、2020年発刊のWHO分類第5版には原発巣の決定基準が掲載された。原発巣の病理学的判断においては卵管の状態を肉眼的に十分確認すること、SEE-FIM法に沿った切り出しで卵管上皮内癌や初期浸潤癌の有無を確認することが重要となる。肉眼所見については固定後の検体では分かりにくいこともあるため、術中所見もふまえて婦人科医と病理医で確認することが大切である。

腹膜偽粘液腫は腹腔内にゼリー状粘液が貯留した状態を表す臨床用語であり、その本体は細胞外粘液産生の活発な腫瘍細胞の腹膜播種である。卵巣には大抵、粘液性腫瘤が形成されることから、当初は卵巣粘液性腫瘍が原発巣と考えられていた。しかしながら、詳細な外科病理学的検討に基づき、主たる原発は虫垂（多くは低異型度粘液性腫瘍）で、卵巣はその二次的進展と考えられるようになり、分子データもこれを支持している。腹膜偽粘液腫を伴う低異型度虫垂粘液性腫瘍では、虫垂が粘液性腫瘤と一塊になり同定できないことがある一方で、虫垂に肉眼的異常が明らかでないこともある。上述の高異型度漿液性癌における卵管と同様、虫垂の状態を肉眼的によく観察し、全割を基本とした切り出しで腫瘍組織を確認することが重要となる。

B-6 胞状奇胎の病理診断

京都大学医学部附属病院 病理診断科

南口早智子

胞状奇胎は、WHO 第5版にても従来の分類に大きな変更はなく、全胞状奇胎(CM)、部分奇胎(PM)、侵入奇胎と、PMに類似する異常絨毛 abnormal villous lesion の4つが記載されている。侵入奇胎は、CM、PMのいずれかの絨毛が子宮筋層内に浸潤している場合を指す。

胞状奇胎の病理診断は、HE標本で組織学的異常がみられた場合は、p57^{KIP2}の免疫染色で細胞性栄養膜細胞(CT)や絨毛間質細胞の核に陰性の時に、CMと確定する。PMは染色体検査(G-banding、FISH)、DNA多型分析(STR)などの補助的診断にて3倍体であることを確認して確定する、という流れがWHOには記載されている。しかし、本邦で胞状奇胎の遺伝子検査は保険適応ではなく、p57^{KIP2}の免疫染色もできない施設がある。また、胞状奇胎の形態的特徴は、CMとPM、およびPMと非奇胎絨毛で重複するため、HE標本のみでは正しい診断に至らないことは少なくない。

ここでは、胞状奇胎の病理診断の本邦における現実的な問題を踏まえ、診断の注意点・ポイントを記載する。

1) 臨床診断と病理診断が一致しない例

hCG高値などで臨床診断はCM疑いであるが、病理診断はPMや非奇胎絨毛であった例は、p57^{KIP2}の免疫染色が行われた上での診断かを確認する必要がある。HE標本のみの診断の場合は、早期CMの可能性がある。このパターンで筆者がコンサルトを受けた例は、全例CMであった。また、hCG値や肉眼的異常はないが、CMが組織学的に疑われる場合も、p57^{KIP2}の免疫染色が必要である。早期CMは臨床的なCMの所見に乏しく、病理診断でCMが判明することがある。しかし、組織学的に類似するPM除外のために免疫染色は必要である。外部委託やコンサルテーションを利用し、CMが鑑別に挙がる例にはp57^{KIP2}の免疫染色を行なって頂きたい。

2) PM疑い例の補助的診断

CMとPMの鑑別は、p57^{KIP2}の免疫染色で診断確定可能である。Ki-67は、通常妊娠の初期はCTの陽性率は高いため、Ki-67陽性率高値のみは診断根拠とならない。

絨毛癌などを示唆する存続絨毛症の頻度はCMで15-29%、PMで0-5%とされており、PMは、hCG値計測と経過観察は必要であるが、全例に過剰な掻爬を行う必要はない。一方、絨毛癌の先行病変は50%がCMであるが、50%は通常妊娠であり、PMと通常妊娠の絨毛癌続発リスクはあまり変わらない。但し、PMが形態のみでは診断困難なため、一般的な集団における正確な発生率を示した論文は存在せず、学術的には遺伝子検査で確定すべきである。実臨床では、CMを確実に診断することが最も重要であり形態診断で確定可能であるが、PMは、確定できないことをご理解頂き、各施

設で可能な補助的検査を外部委託も含め、確認して頂きたい。

補助的検査のための検体の取り扱い:G-banding は、ホルマリン固定や凍結検体では検査できず、培養液に入れて冷蔵保存した検体を提出する。FISH、STR は、ホルマリン固定パラフィンプロックで検査可能であるが、48 時間以上のホルマリン過固定や壊死した検体では検出率が低下する。