

季刊

BEST DOCTORS IN JAPAN™

第48号 2020年 1月

今月の
ベストドクター

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室
教授・診療科部長

青木 大輔

女性の人生を考慮した治療で 婦人科腫瘍学全体をリード

女性の人生のさまざまな局面に大きな影響を与える婦人科がん。

臨床試験から、手術、妊孕性温存のガイドラインの作成、がん検診の精査まで。

多岐にわたって婦人科腫瘍学を牽引する青木大輔先生に、最新の治療法や今後の展望を伺った。



慶應義塾大学医学部産婦人科学教室
教授・診療科部長

青木 大輔 あおき・だいすけ

1982年慶應義塾大学医学部卒業、同年慶應義塾大学医学部研修医、88年米国La Jolla Cancer Research Foundation（現 Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute）Postdoctoral fellow、90年国立東京第二病院（現 独立行政法人国立病院機構東京医療センター）医員、91年慶應義塾大学医学部助手、96年専任講師を経て、2005年より現職。

低侵襲手術や妊孕性温存療法の普及、新薬の開発等に尽力する、婦人科腫瘍学全般のエキスパート。

日本産科婦人科学会産婦人科専門医、日本婦人科腫瘍学会婦人科腫瘍専門医、日本臨床細胞学会細胞診専門医、日本がん治療認定医機構がん治療認定医、日本遺伝性腫瘍学会遺伝性腫瘍専門医。

子宮頸がん、子宮体がん、 卵巣がんの傾向と課題

婦人科腫瘍と一口に言っても子宮、卵管、卵巣、膣、外陰と範囲は広い。それぞれの部位でがん発生の可能性はあるが、中でも子宮頸がん、子宮体がん、卵巣がんの罹患数が多く、治療の対象もこの3つが主体となっている。「以前は子宮頸がんが圧倒的に多かったのですが、最近は子宮体がん、卵巣がんも、子宮頸がんと同程度まで罹患数が増加しました」と語るのは慶應義塾大学病院（以下、慶大病院）の青木大輔先生だ。3つのがんは全く性質が異なり、年齢層も違う。「卵巣がんは以前から中高年に多く、漸増傾向です。子宮

頸がんは若い人に多く、しかも罹患と死亡が増加に転じてしまいました。子宮体がんは55歳ぐらいがピークですが、若年層を含めた全年齢で増えています。そのため子宮頸がんと子宮体がんについては、妊孕性をいかに温存するかという点も重要なテーマとなります」

臨床試験に積極的に参加し、 卵巣がんの薬物治療を前進させる

2000年以降、がんの薬物療法の進歩は目覚ましく、さまざまながんの分子標的薬が開発されている。しかし婦人科がんは従来の分子標的薬の多くに対して良好な効果が確認できなかったこと、また製薬会社が婦人科がんの治療に積極的でなかったことから分子標的薬

ではない従来の抗がん薬に頼る治療が続いていた。特に卵巣がんは早期発見が難しく、発見時には骨盤外の腹膜播種や後腹膜リンパ節転移のあるⅢ期、遠隔臓器へ転移したⅣ期に進行していることが少なくない。死亡率を下げる有効な検診法がないことと相まって予後が悪く、再発率も高い疾患だ。多くは術後に化学療法を行うが、2人に1人が亡くなるという状況で、新たな薬物療法が切望されていた。そこで青木先生は「企業が力を入れないなら、医師主導で試験を動かすしかない」との思いで医師主導型のグローバル多施設共同治験に参加。こうして2013年、血管内皮増殖因子（VEGF）阻害薬ベバシズマブがわが国でも承認され、10数年ぶりに卵巣がんの薬物療法が動き始めた。現在、卵巣がんでは、従来の化学療法にベバシズマブを追加した「カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ」が標準治療となっている。

実は先生には、ベバシズマブが承認される以前より注目している別の分子標的薬があった。遺伝性卵巣がんの原因遺伝子「BRCA遺伝子」の変異保持者に効果のあるPARP阻害薬オラパリブだ。BRCA遺伝子変異は卵巣がん全体の約12～13%の要因とされる。そのBRCA遺伝子変異に起因する卵巣がんの効果のあるオラパリブが2019年6月、「BRCA遺伝子変異陽性の卵巣がんにおける初回治療後の維持療法」として承認された（再発卵巣がんでは白金系抗悪性腫瘍薬感受性の場合に適応）。「ベバシズマブ、オラパリブと2つの分子標的薬が加わったことで卵巣がんの治療は大きく変わるでしょう。エビデンスは常に変わっていきます。それを意識しながら最新の治療をしたい」。そう語る青木先生は、今も新たな薬物療法の開発のため婦人科悪性腫瘍研究機構（JGOG）などで臨床試験を行いながら、機構の副理事という立場で若い医師のサポートにも力を注いでいる。「現在、各婦人科がんで複数の試験が



カンファレンスではスタッフから活発な意見が飛び交う。

行われています。オラパリブに続き、今後PARP阻害薬はあと3つ使えるようになるでしょう」と期待を寄せる。

新薬登場で大きく変わる 遺伝子医療

「オラパリブによって、卵巣がんだけでなく、遺伝性のがんに対する治療が大きく変わることになります」と青木先生。前述したBRCA遺伝子の変異は卵巣がんだけでなく遺伝性の乳がんの原因でもある。「乳がんにかかったことがきっかけで遺伝子検査を受けた結果、BRCA遺伝子変異が陽性であればHBOC（遺伝性乳がん卵巣がん症候群）であることが分かる。そこで卵巣、卵管の予防切除を考えるケースが多い。実際



外来診察にて。「患者さんが理解しやすいよう、あまり多くのことを一度に言わず、小分けに話すよう心がけています」

に卵巣がんの予防を目的に卵巣と卵管を切除する人の多くは、乳がんにかかった人です」。BRCA検査は、生殖細胞系列変異に対する初めてのコンパニオン診断でもある。「オラパリブを使用する際にはBRCA遺伝子検査を行って陽性であることを確認しなければならないので、患者さんだけでなく、その家族もBRCA遺伝子の生殖細胞系列変異があるかどうか検査することが勧められます。卵巣がんは検診が有効でないため、遺伝学的にリスクの高い人は予防的にリスク低減手術をする概念が出てきたんですね」。先生は遺伝子検査を行う際、予防的に卵巣を切除する場合と切除しない場合の可能性などについて、言葉を尽くして説明する。「卵巣がんの患者さんが抱く、自分の娘はどうなるの？という不安に答えることも大切です」。慶大病院では、遺伝カウンセリングの実施体制を整備し、術後の女性ホルモン低下に起因するさまざまな症状に対処する専門外来も診療科の中に設置している。先生はそれらと常に連携しながら、遺伝的背景のある患者さんのQOL向上にも余念がない。

子宮頸がんの妊孕性温存手術を普及させる

薬物療法が大きく動き始めた卵巣がんだが、初回治療は外科的切除となる。早期発見が困難なため、手術は大がかりになる場合が多い。「可能な限りがん細胞を取り除く腫瘍減量手術が標準的なコンセプトです。基本は子宮、両側付属器、大網の摘出ですが、腫瘍の

範囲によっては、腸管、膀胱壁、横隔膜、肝臓などを切除することもあります」

また、子宮体がんは、卵巣がんに比べて薬物療法が遅れており、手術のウエイトが高い。「もともと予後が良い疾患なので、臨床試験が組みにくいもありました」。そこで先生は、低侵襲の腹腔鏡下手術に早くから取り組んできた。「子宮体がんの腹腔鏡下手術は低侵襲性で開腹手術と治療成績がほぼ同等なので、2014年からは保険適用となりほぼ定着しています」

子宮頸がんの術式としては、広汎子宮全摘出術が推奨される。「この手術を腹腔鏡下で行うことは技術的には可能です。しかし、従来の開腹で行う術式に比べ再発率が高いとの大規模な臨床試験の結果が報告されたことから、現時点では原則として腹腔鏡による低侵襲術式は行っていない。一方、罹患の若年化により、近年特に妊孕性温存を希望する患者さんが増えています。妊孕性温存療法には2つの手術方法があり、ごく初期のがんや前がん病変で治療する場合には子宮頸部円錐切除術を、浸潤がんであっても出産を希望する患者さんには腫瘍径が2cm以下であることを条件に広汎性子宮頸部摘出術を選択肢として提示している状況です」。この2つは、青木先生ら慶大病院産婦人科が全国の医療機関を牽引し、現在では多くの施設で行われるようになった。現在、同病院での婦人科悪性腫瘍手術は年間500件を超える。その内訳は、子宮頸部円錐切除術が約250件（前がん病変のレーザー蒸散法を含む）、広汎子宮全摘出術が約50件、広汎性子宮頸部摘出術が約10件、子宮体がん手術が約120件（ホルモン療法を含む）、卵巣がんの手術が約80件となっている。



手術に臨む青木先生。この日は子宮頸がんの根治術式として、広汎子宮全摘出術が行われた。



青木先生（中央）は、婦人科がんの治療において、手術はそれ自体の効果からも、その後の治療方針を決めるための情報を得るうえでも非常に重要と語る。

がんを治しつつ 妊孕性温存を目指す

妊孕性温存を考慮した治療が求められる中、先生はワーキンググループの委員長となり、各臓器・各領域の専門家と共に2017年に『小児・思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン』（日本癌治療学会）をまとめあげた。がん患者さんに対する最優先はがん治療であり、がん種や進行度合いによっては、将来の妊娠・分娩を諦めざるを得ない。一方、がん治療医の生殖医療に関する知識不足や生殖専門医との連携不足が原因で妊孕性温存が果たせない症例もあったという。子宮頸管の切除は、どうしても流産・

早産のリスクを高める。その後、子宮温存手術が全国に普及したり、術後のケアやNICU（新生児集中治療室）との連携の必要性が啓発されたことなどにより、術後、無事に出産に至るケースは増えた。しかし、婦人科ならではの難しさがあると先生は語る。「我々は生殖器そのものに直接メスを入れ、場合によっては摘出しなければいけません。そこが他科と違います。いかに早い段階で治療し、機能を残すかに常に注視することが大切です」

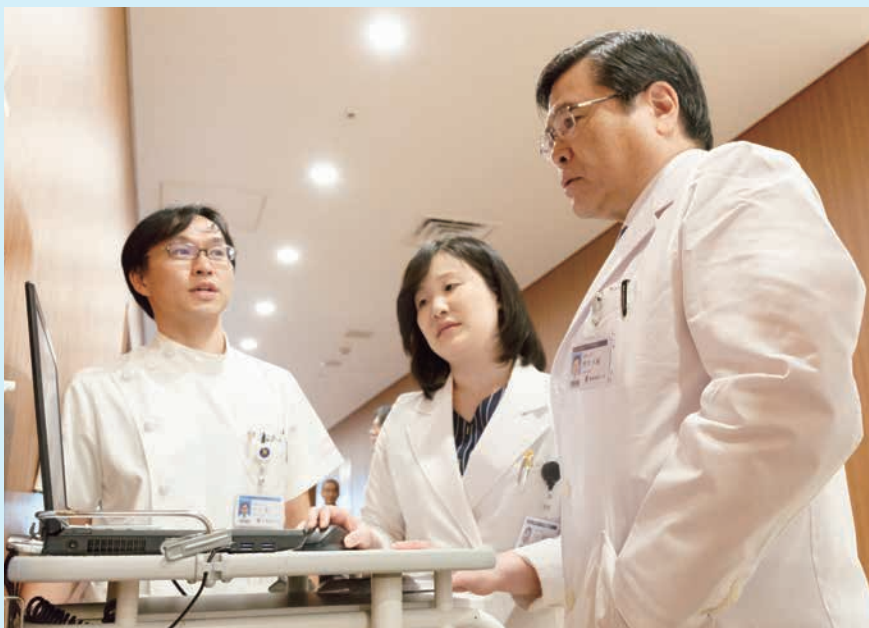
青木先生のチームでは、生殖医療専門医や周産期専門医のグループとの連携も欠かせない。例えば、ごく初期の子宮体がんの90%は手術をしなくてもホルモン療法で消えるが、うち70%で再発するという。

だから再発までの間に妊娠、出産の機会を作る。こうした情報を患者さんに伝えたり、生殖医療専門医や周産期専門医のグループと協力してその機会のタイミングを見計らったりするのだ。そのような症例は現在まで約300あり、60人ほどの新生児が誕生している。再発後の治療にも対応できるからこそ可能なことだ。「ハイリスクな症例であっても、妊娠を目指す場合には院内の生殖や周産期のグループにしっかりカバーしてもらえます。だから僕たちも思い切った治療ができる。そこは本当にありがたいです」とチームの層の厚さを強調する。

患者さんも、もっと勉強して

多岐にわたって婦人科腫瘍学を牽引している青木先生にとって、名医・良医とはどのような医師だろうか。それを伺うと「患者さんに正しい情報を提供して、それを正しく理解してもらえるように努力する人だと思います」と即答が返ってきた。

昨今、インターネットの普及でがん治療や妊孕性温存などについて、さまざまな情報が容易に入手できるようになった。「だから、患者さんももっと勉強した方が良いと思いますよ。僕は『どんどん調べてください。前回の診察からどんなことを調べましたか？』と必ず聞きます」。そうして患者さんがどのような情報を持ち、どんな不安を抱えているのか、一つひとつ聞きながら正確な情報を提供する。「正しい知識を持っている方が、はるかに良い治療が受けられるんです。何でも聞いてくれた方が、治療を遅らせないことにも繋がります。だから患者さんにももっと勉強してもらいたいし、僕らも勉強し続けます」



入院病棟で回診に臨む。

子宮頸がん検診をより充実させるために

青木先生は、医師になった初期に細胞診の専門医資格を取得した。「細胞診を学ぶことでがん検診もでき、婦人科の病理学的な面も見えました。今でも役に立っていますが、さまざまなことの入り口になったと思います」。検診で子宮頸がんが見つかるケースはごくわずかだが、前がん病変はその10～15倍検出される。「子宮頸がんになる前に治療できるので、結果的にがんで亡くなる人の数を減らせるのです。ただし前がん病変は自然に消える場合もあるため、あまり早い段階で治療を始めてしまうと、必要のない人に負担を強いることになります」。そこで入念な経過観察を続け、病変が消えない人には子宮頸部円錐切除術や、メスを使わずさらに低侵襲のレーザー蒸散法を用いる。子宮を取らないので、妊孕性も温存できるわけだ。

このように効果が非常に高い子宮頸がん検診だが、課題も大きい。「検査方法は確立していますが、市区町村の事業になっているため、自治体によって精度管理にかなりバラつきがあります。検診で見落としをゼロにすることはできません。しかし、きっちりした検

診を受ければ死亡のリスクを8割減少できます。僕は、検診のアウトカムをしっかり見ることに尽力したい」。そう語る青木先生は、子宮頸がん発生の原因であるヒトパピローマウイルス（HPV）を検出する方法が、わが国の子宮頸がん検診の手法として使用可能か否かを検証する大規模コホート研究を2013年から続け、細胞診単独検査群と細胞診+HPV検査併用群の比較を日本医療研究開発機構（AMED）の支援を受けて進めている。また日本臨床細胞学会では、子宮頸がん検診における液状化検体細胞診とHPV DNA検査との併用法の有用性を評価するランダム化比較試験（RCT）の研究責任者を務め、どちらもあと2、3年で結果が出るという。

がんの死亡を減らすこと。 僕の目的はそれに尽きます

青木先生は子宮体がんに関する研究で学位を取得し医師としてのキャリアをスタート。その後、検診の疫学研究で子宮頸がん、臨床試験に取り組むようになっ

て卵巣がんへと領域を広げてきた。「僕も、医師になった時点では3つのがんをやると決めてはいませんでした。でもやはり、後進たちには婦人科腫瘍全般をこなせるようになってもらいたいです。がんはやらず、産科で分娩や生殖の専門医を目指す人もいますが、自身の専門性を磨く前に研修医のうちにがんの大きな手術にも精通しておく、将来生かせることがあるはずですよ」

現在、先生は日常の診療に加えて臨床試験やがん検診の取り組みなど、婦人科腫瘍の多くのフィールドを駆け回り、多忙な毎日を送っている。「いろいろなことをしていても、僕の目的は単純です。がんを減らすこと。がんの死亡を減らすこと。それに尽きます」

座右の銘を問うと「そういうの苦手なんだよなあ」と苦笑しつつ、故北島政樹先生（元慶大病院院長）の言葉として「Act Now for the Future」を挙げた。その言葉の通り、青木先生は今、未来のために目の前にある課題の一つひとつ丁寧に取り組んでいく。そして近い将来、がんの死亡を少しでも減らせるように――。



婦人科のスタッフと青木先生。

新年のご挨拶および ピアレビュー調査開始（第二段階）ご協力のお願い

旧年中は格別のご高配を賜り誠にありがとうございます。令和初の年頭にあたり、本誌読者先生方のご多幸をお祈り申し上げます。本年も倍旧のご支援をいただくと幸いです。

さて、昨年は大勢の先生方のご協力を賜り、医師ピアレビュー調査第一段階を無事終了することができました。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

第一段階の完了をふまえ、まもなく同調査の第二段階を開始する予定です。第二段階では、第一段階でいた

いた推薦を一覧にまとめ、その評価をご依頼させていただきます。引き続きお力添えいただけると幸いです。

調査完了は2020年夏頃、また、結果は本誌にてお伝えする予定です。調査の結果Best Doctors in Japan 2020-2021となられた先生方へのご通知は、調査結果とは別に発送させていただきます。

調査に関するご質問は調査担当までご連絡ください。

ピアレビュー調査担当：2019and2020@bestdoctors.jp
（「bestdoctors」は末尾に「s」がつきます）

調査について

ベストドクターズ社は過去30年近くにわたり、医師間の相互評価（本ピアレビュー調査）を通し「医師間で信頼されている医師」のデータベース構築に取り組んでいます。

本調査の結果は、Best Doctors in Japan（ベストドクター）認定、および、病を患う方々にとって、より適切と思われる診断、治療法を見つける手助けとなり得る情報の礎にさせていただいているものです。

調査の結果、弊社のグローバルデータベースには、現在450以上の専門分野と副専門分野に及ぶ医師が53,000名以上入力されています。日本でBest Doctors in Japan（ベストドクター）として認定されている医師は約6,500名です（2019年10月現在）。

調査の手法

医師の方々に、各々の専門分野における医師を推薦・評価していただく形で進めます。企業、団体、スポンサー等の関与や医師の自薦・自己評価は一切なく、学閥も無関係です。評価対象があまりに狭くならないようにし、より小規模な調査にありがちな地域や人間関係のバイアスを排除しつつ、優れた医師についてのコンセンサスが得られるようにしています。

調査へのご協力は秘匿を条件にご依頼させていただいており、回収した調査回答は、保管から廃棄まで機密文書として扱っております。

なお、本調査の手法は著名な調査会社の監査・認定を受けております。詳細は弊社ウェブページをご覧ください。

ベストドクターズ記念楯

お問い合わせ、ご購入につきましては、お手数ですが、下記メールアドレス宛にご連絡ください。折り返しご案内をお送り申し上げます。なお、記念楯は過去のご選出年度のものも別途お承り可能です。

【仕様】木目調枠 縦約33cm×横約28cm 重さ約1kg

【価格】3万円※（送料・税別）【納期】お申し込み後8週間程度

氏名欄に記載する肩書き、学位は「Dr.」「M.D.」「Prof.」「M.D., PhD.」等からご選択いただけます。

e-mail：tate@bestdoctors.jp（bestdoctorsには末尾に「s」がつきます）

※原価高騰に伴い、令和元（2019）年10月1日受注分より3万円（送料・税別）に価格改定しております。



本誌『BEST DOCTORS IN JAPAN』のバックナンバーがご覧いただけます。 <https://bestdoctors.com/japan/newsletters/>