

# 子宮頸癌の予防、診断、治療

植田政嗣

畿央大学健康科学部、大学院健康科学研究科（〒635-0832 奈良県北葛城郡広陵町馬見中4-2-2）

## Prevention, diagnosis and treatment of uterine cervical cancer

Masatsugu UEDA

Faculty of Health Sciences, Kio University

Graduate School of Health Sciences, Kio University

(4-2-2 Umami-naka, Koryo-cho, Kitakatsuragi-gun, Nara 635-0832, Japan)

**要約** 子宮頸癌は、human papilloma virus (HPV)感染が原因となり、前癌病変であるcervical intraepithelial neoplasia (CIN)を経て発症することが明らかにされており、HPVワクチンや検診による早期発見、早期治療により予防し得る疾患である。HPVワクチンの接種が滞っている現状では、検診が最も重要で、病巣部の確かな細胞診、組織診が不可欠である。一方、集団検診や定期検診の普及にともなって進行頸癌が減少した反面、前癌病変や初期癌が増加し、その管理や子宮を温存する保存的治療の重要性が高まりつつある。特に、頸部初期病変に対するレーザー等を用いた局所治療は、妊孕性の温存、患者の負担の軽減、医療費抑制等の観点から普及しつつある。本稿では子宮頸癌の予防、診断、治療の現状と問題点について、集団検診の実態や頸癌発症因子としてのHPVの関与を含めて概説する。

Keywords：子宮頸癌、HPV、CIN、検診、レーザー治療

### 1. 病態と疫学

子宮頸癌が性感染症としての性格を持つことが古くから示唆されてきたが、1983年にzur Hausenらによって頸癌組織内にhuman papilloma virus (HPV)ゲノムが検出されて以来、HPVによる発癌機構に関する多くの基礎医学的研究や種々の疫学的研究がなされ、HPVが頸癌の発症因子であることが明らかにされてきた<sup>1)</sup>。近年の初交年齢の低下や若年者の性行為の多様化により、子宮頸癌発症年齢の若年化傾向が顕著となってきたが、これはHPV感染の蔓延によるものである<sup>2)</sup>。現在、女性性器病変に関連するHPVとして150種類以上が知られており、良性病変の尖圭コンジローマで検出されるHPV6、11型は低リスク型、HPV16、18、31、33、35、52、58型などは高リスク型として分類されている<sup>3)</sup>。中でもHPV16型が頸部扁平上皮癌の発症と関連が深く、高リスク型HPVの持続感染が頸癌発症の原因と考えられている。

子宮頸部の移行帯にHPVが感染すると、ウイルス蛋白であるE6やE7蛋白の働きによって癌抑制遺伝子産物が不活化され、細胞分裂が制御できなくなる。さ

らに遺伝子に生じた変異が修復されず蓄積されると細胞の無秩序な増殖能の獲得につながる。HPV感染が持続することにより前癌病変であるcervical intraepithelial neoplasia (CIN)が発症し、さらにある期間を経た後、浸潤癌へ進行すると考えられている<sup>4)</sup>。CINは軽度異形成に相当する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に相当するCIN3に分類される。さらに最近では、子宮頸部前駆病変をHPV感染による一連の変化と捉えた扁平上皮内病変 (squamous intraepithelial lesion : SIL) という用語が提唱されている。SILはlow-grade SIL (LSIL)とhigh-grade SIL (HSIL)に分類され、LSILにはHPVによる細胞変化とCIN1が相当し、HSILにはCIN2とCIN3が相当する (表1)。

表1 CINの分類

異形成-上皮内癌 (dysplasia - carcinoma in situ)	頸部上皮内腫瘍 (CIN)	頸部扁平上皮内病変 (SIL)
軽度異形成 (mild dysplasia)	CIN1	LSIL
中等度異形成 (moderate dysplasia)	CIN2	
高度異形成 (severe dysplasia)	CIN3	HSIL
上皮内癌 (carcinoma in situ)		

2018年8月9日 投稿

2018年8月26日 受理

CIN病変の自然史については現在まで膨大な研究がなされており、研究者によって成績は異なるものの、概ねCIN1の約5-10%がCIN3以上の病変に進行、50-60%が自然消褪、30-40%が存続するとされている。またCIN2では20-30%がCIN3に進行すると考えられている。これらの進行に要する期間はCIN1からCIN3までが平均4年10カ月、CIN2からCIN3へは約2年と報告されている<sup>5)</sup>。

## 2. 子宮頸がん予防ワクチン

国内で承認されているHPV ワクチンには2価ワクチンと4価ワクチンの2種類があり、2価ワクチンは子宮頸癌の主要な原因となるHPV16型および18型、4価ワクチンは16型・18型および尖形コンジローマの原因となる6型・11型の4つの型の感染を予防できる。両者とも組換えDNA技術を用いてHPVの表面の殻の部分の蛋白質を発現させ、ウイルスに似せた粒子(virus-like particles: VLP)を人工的に作成したものを抗原として用いている。VLPにはウイルスDNAは含まれていないので、ワクチン自体に感染性や発癌性はない<sup>6)</sup>。これらのワクチンはHPVの感染予防を目的とするもので、すでに感染している細胞からHPVを排除する効果は認められない。したがって、初交前の10代前半の若年者にワクチンを接種することが最も有効である。

2価ワクチン、4価ワクチンとも発売前のそれぞれの大規模な臨床試験(第3相試験)において、未感染者においてはHPV16/18型の感染をほぼ100%予防し、HPV16/18型による前癌病変(CIN2およびCIN3)の発生をほぼ100%予防することが明らかにされた<sup>7) 8)</sup>。これらのエビデンスを基に、欧米の多くの国々では2006-2008年に9-13歳の女兒を対象としたHPVワクチンの定期接種プログラムが開始され、すでにワクチン接種世代において標的とするHPV16/18型感染率の劇的な減少が示されている<sup>9) 10)</sup>。特に接種率が90%におよぶスコットランドでは、20代女性のHPV感染率は接種者では4.5%であり、接種していない集団の感染率30%と比較して大幅に低下している。子宮頸癌は前癌病変を経て浸潤癌へと進展していくことから、数年後には、これらの国々においては、子宮頸癌そのものが大幅に減少すると推測されている。

わが国では、HPVワクチンは、2013年4月に予防接種法に基づき定期接種化されたが、ワクチンによる副反応と思われる慢性疼痛や運動障害、起立性調節障害などの多様な症状の報告がなされたため、現在、個別に接種を奨めるような『積極的勧奨』は中断されており、接種率はほぼゼロの状態である。しかしながら、

これまでの国内外における様々な解析から、当該症状とワクチン接種との因果関係を証明するような科学的・疫学的根拠は示されていない。

WHOは2015年12月の声明の中で、若い女性が本来予防し得るHPV関連癌のリスクにさらされている日本の状況を危惧し、安全で効果的なワクチンが使用されない日本の政策は、真に有害な結果となり得ると警告している<sup>11)</sup>。また、日本産科婦人科学会は、子宮頸癌の予防戦略においてHPVワクチンと検診の両者はともに必須であると考え、これまでにHPVワクチン接種の積極的勧奨の再開を国に対して強く求める声明を4回にわたり発表してきた<sup>12-15)</sup>。将来、先進国の中でわが国においてのみ多くの女性が子宮頸癌で子宮を失ったり、命を落としたりするという不利益がこれ以上拡大しないよう、HPVワクチン接種の一刻も早い再開がのぞまれる。

## 3. 子宮頸がん検診

頸がん検診は1960年頃より始められ、その後1983年2月より施行された老人保健法(老健法)の下で胃がん検診とともに制度化され、30歳以上の全ての婦人を対象に毎年実施されるに至った。その後集団検診としての公費負担もあり、順調に検診者数ならびに早期発見、早期治療例が増加し、頸がん検診は他臓器のがん検診のモデルとされてきた<sup>16) 17)</sup>。その後の社会情勢の変化により、厚労省は2005年4月1日付けで「がん予防重点健康教育およびがん検診実施のための指針」を通知し、頸がん検診は対象年齢が20歳以上、受診間隔は2年に1回となり現在に至っている。

頸がん検診は、子宮頸部から医師が採取した細胞を検査室で染色して、顕微鏡下に異常細胞を見つけ出すものである。この子宮頸部擦過細胞診はスクリーニングに不可欠で、頸部病変の発見に非常に有力な手段である。細胞診判定方法としては、2008年より改定日母細胞診分類(ベセスダシステム2001準拠子宮頸部細胞診報告様式:通称「医会分類」)が提示され、現在日本産婦人科医会の勧告によりほぼ全国に定着している。ベセスダシステム(表2)では、標本の種類、検体の適否、細胞診判定の順に報告がなされるが、さらに、診断困難な異型細胞に対するカテゴリーが設けられている<sup>18)</sup>。ASC-USは「意義不明な異型扁平上皮細胞」と日本語訳され、軽度な異型がみられ軽度扁平上皮内病変(LSIL)が疑われるが、LSILの診断基準をみたさないものをさす。ASC-USと判定された場合には、ハイリスクHPV検査を実施することが推奨される。HPV陰性の場合には1年後に細胞診を再検、HPV陽性の場合には直ちにコルポスコピーと生検による精密検査を

表2 ベセスダシステム2001準拠子宮頸部細胞診結果報告書式例

1. 標本の種類	標本作成法	<input type="checkbox"/> 直接塗抹法、 <input type="checkbox"/> 液状検体法		次の対応	
	細胞採取器具	<input type="checkbox"/> サイトピック、 <input type="checkbox"/> ヘラ、 <input type="checkbox"/> ブラシ、 <input type="checkbox"/> 綿棒、 <input type="checkbox"/> その他			
2. 標本の適否	ベセスダシステム	推定病変	用語説明	日母分類	
	<input type="checkbox"/> 適性 <input type="checkbox"/> 不適正			<input type="checkbox"/> 判定可能 <input type="checkbox"/> 判定不可	
3. 細胞診判定	理由:				再検査
	<input type="checkbox"/> 陰性 (NILM)	<input type="checkbox"/> 微生物 <input type="checkbox"/> その他の非腫瘍性所見		I、II	定期検診
	<input type="checkbox"/> 扁平上皮系異常				以下は要精密検査
	ASC-US	<input type="checkbox"/> 軽度扁平上皮内病変疑い	意義不明な異型扁平上皮細胞	II-III a	① HPV 検査が望ましい、または ② 6ヶ月以内に細胞診
	ASC-H	<input type="checkbox"/> 高度扁平上皮内病変疑い	HSIL を除外できない異型扁平上皮細胞	III a-b	コルポ、生検
	LSIL	<input type="checkbox"/> HPV 感染	軽度扁平上皮内病変	III a	コルポ、生検
		<input type="checkbox"/> 軽度異形成			
	HSIL	<input type="checkbox"/> 中等度異形成	高度扁平上皮内病変	III a	コルポ、生検
		<input type="checkbox"/> 高度異形成		III b	
		<input type="checkbox"/> 上皮内癌		IV	
	SCC	<input type="checkbox"/> 扁平上皮癌	扁平上皮癌	V	コルポ、生検
	<input type="checkbox"/> 腺系異常およびその他の悪性腫瘍				
AGC	<input type="checkbox"/> 腺異型または腺癌疑い	異型腺細胞	III	コルポ、生検、頸管および内臓細胞診または	
AIS	<input type="checkbox"/> 上皮内腺癌	上皮内腺癌	IV	組織診	
Adenocarcinoma	<input type="checkbox"/> 腺癌	腺癌	V	病変検索	
Other malign	<input type="checkbox"/> その他の悪性腫瘍	その他の悪性腫瘍	V		
4. 細胞所見					
5. 注					

NILM: negative for intraepithelial lesion or malignancy  
 ASC-US: atypical squamous cells of undetermined significance  
 ASC-H: atypical squamous cells, cannot exclude HSIL  
 LSIL: low grade squamous intraepithelial lesion  
 HSIL: high grade squamous intraepithelial lesion  
 SCC: squamous cell carcinoma  
 AGC: atypical glandular cells  
 AIS: adenocarcinoma in situ  
 Other malign: Other malignant neoplasms

実施する。なお、細胞診結果がLSIL以上の場合、直ちにコルポスコピーと生検を含む精密検査を実施する<sup>19)</sup>。

#### 4. HPV-DNA検査併用頸がん検診

子宮頸部におけるHPV感染の有無を調べることは頸部前癌病変の管理や再発の予知に役立つと考えられ、現在世界中でHPVの臨床応用への期待が高まっている<sup>20)</sup>。細胞診と比較して、ハイリスクHPV検査の病変検出感度は高い。Wrightら<sup>21)</sup>は、CIN2以上の病変の検出感度は細胞診と比べてHPV検査の方が明らかに高く、細胞診は国・地域や細胞検査士によって感度に差が出るが、HPV検査はそのようなものに左右されない客観的な検査であると述べている。Cuzickら<sup>22)</sup>も、細胞診とHPV検査の併用でCIN2以上の病変の検出感度がほぼ100%に高まると報告している。さらに、Shermanら<sup>23)</sup>は、細胞診とハイリスクHPV検査の両方が陰性の場合はその後10年間にCIN3以上の病変が見つかる確率も格段に少ないことを指摘した。このように、欧米では頸癌スクリーニングにHPV検査の導入がすすめられ、細胞診の精度管理や経済的側面で効果が上がりつつある。

細胞診とHPV-DNA検査併用検診は、わが国でもすでに一部の自治体の住民検診や任意検診である人間

ドックなどで導入されているが、今後さらなる普及が見込まれている。このような動向を背景に、日本産婦人科医会がん対策委員会は2011年、国内外で得られているエビデンスをもとに、HPV-DNA検査併用頸がん検診の最も適切と考えられる運用方針をリコメンデーションとして作成した(図1)。その要点を以下に示す。

- ①細胞診とHPV-DNA検査併用による子宮頸がん検診は30歳以上の女性に推奨される。
- ②細胞診ASC-USのトリアージ検査としてHPV-DNA検査を実施する場合は全ての年齢に適用される。
- ③細胞診とHPV-DNA検査がともに陰性であった30歳以上の低リスクの女性は、3年後の受診を推奨する。

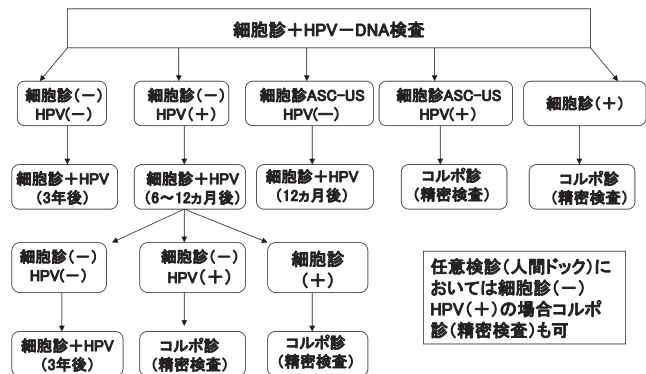


図1 細胞診とHPV-DNA検査併用による日本産婦人科医会の子宮頸がん検診リコメンデーション

- ④過去10年以内に細胞診異常がなく、連続3回以上細胞診が陰性であった65歳以上の女性は、最後の検診で細胞診とHPV-DNA検査がともに陰性であれば検診を終了することができる。
- ⑤30歳未満の女性は一過性の感染が多いため、併用検診を実施すべきではなく、毎年細胞診を受けるべきである。

このように、HPV陰性であれば発癌リスクは低く不要な検診を繰り返す必要はないため、最終的に低いコストで精度の高い検診を行うことが可能と考えられる。米国では細胞診とHPV検査両者陰性であれば検診間隔を5年に延長することを推奨している。さらに、最近ではまずハイリスクHPV検査を行って、HPV感染者に対してのみ細胞診を行うというトリアージ法が主流となりつつある。現在わが国では、2005年の厚労省の勧告により20歳以上の全年齢に対して隔年検診実施となっているが、隔年実施は理論的根拠に乏しく、HPV-DNA検査の意義については言及されていない。合理的で科学的な頸がん検診を行うためにはHPVの検出に基づく発癌リスクの個別化が是非とも必要であり、まずは厚労省主導による細胞診とHPV検査併用検診の積極的推進が望まれる<sup>24)</sup>。

### 5. 頸がん検診の精度管理

擦過細胞診による頸がん検診は、①細胞の採取、②スライドガラスへの塗布、③染色過程、④スクリーニングと細胞判定、⑤報告書作成の5つの作業段階を経て成立することから、個々の作業段階でのエラー発生を抑制する管理が必要である<sup>25)</sup>。これらのうち、③～⑤の過程は、頸がん検診に限らず全ての細胞診業務の一環として、日本臨床細胞学会の細胞診従事者資格認定ならびに細胞診実施施設認定により行われている(図2)。

このようなプロセス管理上の重要な問題点として、偽陰性例への対応があげられる。細胞診における偽陰

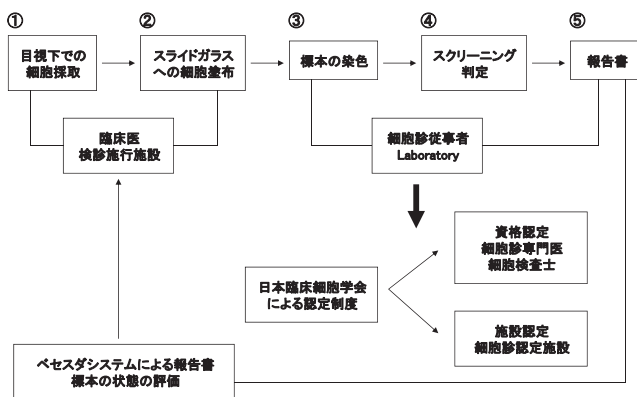


図2 子宮頸がん検診における細胞診管理プロセス

性には、①～②の過程でのsampling error (採取ミス)と④～⑤の過程でのdiagnostic error (誤判定)がある。偽陰性の原因の50%がsampling errorであったとの報告もあり<sup>26)</sup>、細胞診における偽陰性を少しでも減らすためには、適切な標本を提出するように努力しなければならない。標本採取方法も現在多岐にわたっており、自己採取、綿棒、ブラシ、ヘラなどの採取法の違いが判定の相違やsampling errorの原因となっている。綿棒による低評価率はサイトピックの2倍強であること<sup>27)</sup>、偽陰性となった中等度異形成以上の病変の約1/3が細胞採取不良に起因していること<sup>28)</sup>、自己採取法は感度が1/50以下で推奨できないこと<sup>29)</sup>などが報告されている。

細胞診は頸部病変のスクリーニングとして、精度、経済効率の両面から極めて優れた手段であり、その有効性は広く認められている。しかし、細胞診標本が不適切なものであれば、癌の見落としは約6%発生するといわれている。頸癌は早期発見・治療によってほとんど治癒する疾患であることが広く知られているので、癌の見落としは訴訟にもなりかねないリスクをはらんでいる。欧米で普及している液状化検体細胞診は適正標本をコンスタントに得られる点やHPV検査に利用できる点で優れており、今後の普及が期待される。

### 6. 液状化検体細胞診

液状化検体細胞診 (Liquid Based Cytology: LBC) とは、細胞診における細胞検体処理法の一つである。本法では採取した細胞診検体を分散液 (保存液) 中で攪拌・分散した後、細胞を回収しスライドガラス上へ薄く転写・塗抹し、固定した後、染色を行い細胞診標本を作製する方法である。従来法では採取された細胞診材料をスライドガラスに直接塗抹して細胞診標本を作製するが、病変部の状態や臨床医の採取技能によっては、細胞診標本の出来上がりに差があり、標本の出来ばえによって細胞診結果が左右されることがあった。また、綿棒などによる細胞採取では、細胞成分の有効利用ができないことが問題となっていた。この点に関して、LBC法は採取細胞を液状化することで乾燥を防ぐとともに、特殊な集細胞/転写・塗抹法 (現在FDAはフィルター転写法ならびに比重勾配法を認可している) によって効率良く細胞を塗抹することが可能となった。さらに、保存液中で分散することで塗抹細胞の重なりを最小限にすることが可能となり、観察評価に適することが示されている (図3)。現在、LBCにはSurePath法、ThinPrep法、TACAS法などがあり、いずれも細胞の重なりが少ないことからThin-layer標本と呼ばれている<sup>30)</sup>。これらの標本作製

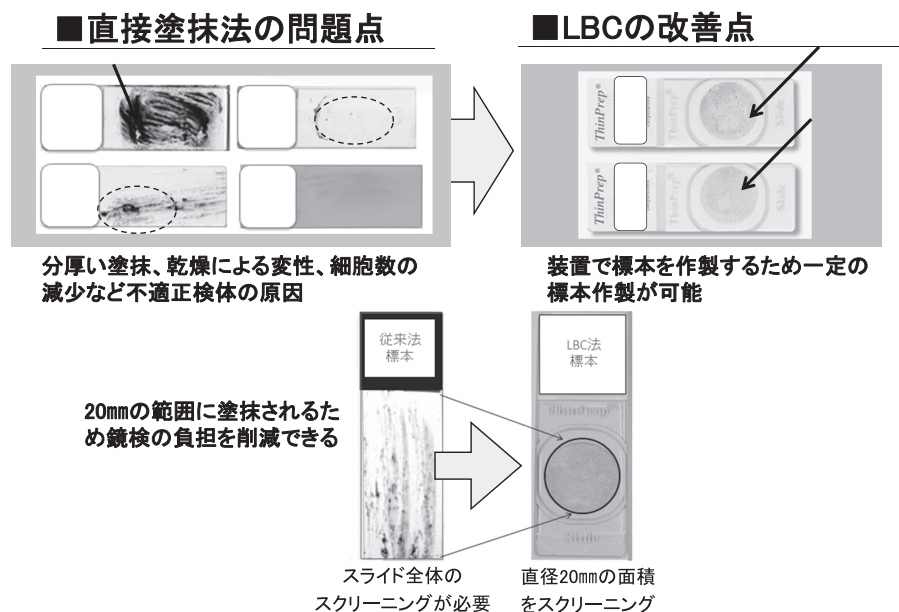


図3 直接塗抹法と液状化検体細胞診 (LBC)

原理は違うが、出来上がり標本は一樣に薄層で鏡検もしやすく精度もかなり上がることが期待されている。また、LBCでは残余検体を用いてHPV-DNA検査などの分子生物学的解析を同時に行えることに大きなメリットがあり、一部地域ではHPV-DNA検査併用頸がん検診に導入されつつある。

## 7. CINの診断

頸がん検診は、スクリーニングを目的とする一次検診、境界病変や癌の発見を目的とする二次検診、さらに治療方針を決定するため最終診断を行う三次検診の三段階の体制が確立されている。一次検診では、問診、視診（外性器および子宮頸腔部）、細胞診の順に、二次検診では細胞診に加えてコルポスコピー（子宮腔部拡大鏡診）観察下での生検（組織診）を行う。コルポスコピーは、頸部病変を的確に捉え、頸部前癌および初期癌の最強病変部位、すなわち生検部位を設定するのに必須の婦人科内視鏡検査法である<sup>31) 32)</sup>。ベセスダシステムでは、ハイリスク HPV 陽性ASC-US 例ならびにLSIL 以上のすべての細胞診異常例に対してコルポ下生検が推奨されており、その臨床検査法としての重要性が一層高まってきた。

生検は、通常細胞診とコルポスコピーの協力下に行われる。まず細胞を採取し、次にコルポスコピーを行う。通常 8～10倍の倍率で単純診を行った後、3%酢酸溶液をたっぷり浸した大型の綿球でびらん面を軽く押すようにして塗布する。酢酸加工後の所見は約30秒から1分位で明瞭化する。最強病変部位を設定できたら狙い生検を行う。組織採取にあたっては、子宮腔部に先端が開いた状態でパンチを押し当て、それから先

端を閉じて組織片を切り取る（図4）。生検後の出血部位の止血は、通常はタンポンによる圧迫のみで十分であるが、出血が強度な場合は適宜縫合、焼灼、止血剤（アルギン酸ナトリウムなど）散布を行う<sup>32)</sup>。

## 8. CINの治療

CINの治療については、従来よりメスによる子宮頸部円錐切除法（コールドナイフ法）をはじめとして、電気焼灼術、高周波法、冷凍法、CO<sub>2</sub>レーザー蒸散法などの保存的治療が、それぞれの機器の開発に応じて行われてきた。中でも、1973年Kaplanにより導入されたCO<sub>2</sub>レーザー蒸散法はわが国でも普及し、優れた治療効果が報告されてきたが、コールドナイフ法以外の治療法では組織標本が得られないため最終診断ができず、適応症例に限られるという欠点があった。最近ではレーザーあるいはLEEP (loop electrosurgical excision procedure) による円錐切除法が主として行われている<sup>33)</sup>。

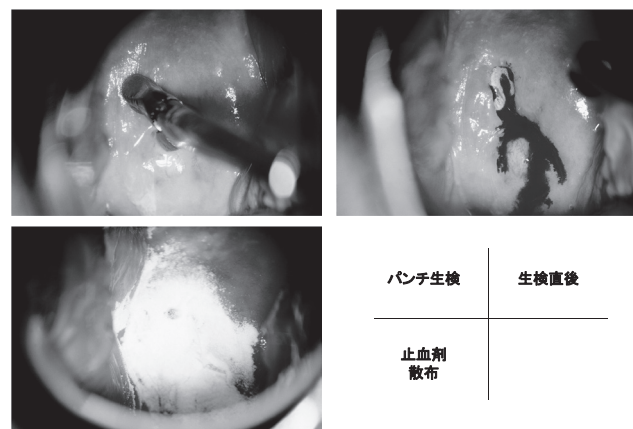


図4 狙い組織診

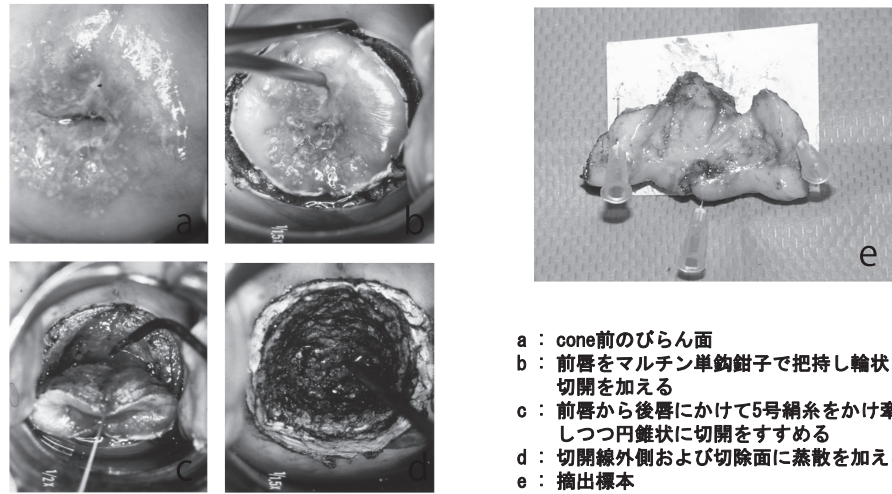


図5 YAGレーザー円錐切除術の手術手技と摘出標本

レーザーにはCO<sub>2</sub>、Nd・YAG、KTP・YAGなどの種類がある。CO<sub>2</sub>レーザーは蒸散能に優れ切除時間が速いが、YAGレーザーに比べて凝固、止血能は劣る。YAGレーザーは接触照射であり操作が容易である(図5)。レーザー円錐切除の利点としては、①術中術後の出血量が非常に少ないこと、②病巣の遺残が疑われる場合でも容易に蒸散を加えることができ、かつ腔壁の病変やskip lesionにも蒸散の併用により保存的治療が可能であること、③術後にコルポ診上不可視となる症例が少なく外来での経過観察がしやすいこと、などがあげられる。また、治癒率に関しても、諸家により症例の選択や方法が異なるものの、概ね100%近い成績が報告されている<sup>34) 35)</sup>。LEEPでは摘出できる検体の奥行き幅が不十分であることから、頸管内深くに病変が存在する可能性がある場合には取り残しの危険性が高い。LEEPの治療成績はレーザー円錐切除に比べて劣るといふ報告もあるので、LEEPの適応は病変が子宮腔部に限局する場合に限るのが望ましい<sup>33)</sup>。

### 9. CINに対する半導体レーザー蒸散療法

CINは20-30歳代に好発するため、治療を行う際には妊孕性温存や産科予後への影響も考慮しなければならない。Kyrgiouら<sup>36)</sup>は、CINおよび初期癌に対する

保存的治療後の産科学的予後に関する27論文のメタアナリシスから、円錐切除術が早産、低出生体重あるいは帝王切開のリスクを有意に高めることを報告している。また、円錐切除後の妊娠は切除した頸部組織が大きいほど早産率が高まり、早産ハイリスク群と認識されている<sup>37-39)</sup>。したがって、妊娠を希望する患者には、可能な限り周産期リスクを上げない低侵襲手術の適切な選択が望まれる。レーザー蒸散法は、術後の病理検査ができないという診断上のデメリットがあるが、手術の簡便さ、侵襲の低さという点で優れており、早産率の増加も報告されていないので推奨される<sup>36)</sup>。

著者は、前任地(大阪がん循環器病予防センター)において、2013年より国内での使用が認可された半導体レーザーシステムを用いてCINのレーザー蒸散療法を行ってきた。原則として、CIN3(上皮内癌および高度異形成)および1年以上存続するCIN2(中等度異形成)で全病変が可視領域にあり、細胞診、コルポスコピー、組織診の結果が全て一致した症例を対象とし、頸管内病変や浸潤癌が疑われる症例は円錐切除術もしくは子宮全摘術を行った。レーザー蒸散術は、外来での通院治療とし、半導体レーザーADL-20(飛鳥メディカル、京都)を使用した(図6)。患者を開脚仰臥位としてコルポスコピーを行い、3%酢酸加工にて病変を

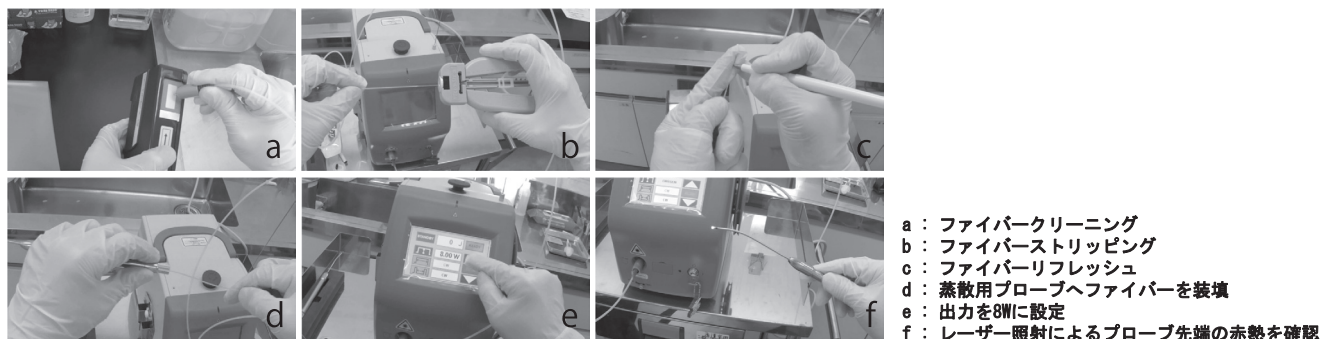


図6 半導体レーザー蒸散システムの準備

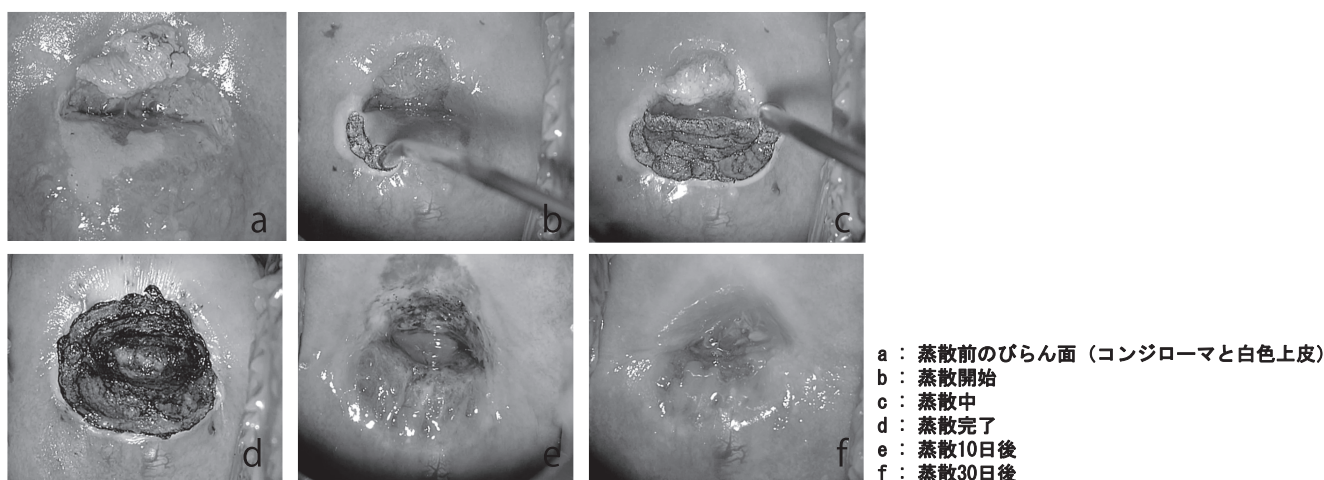


図7 半導体レーザー蒸散術の手術手技

同定し、移行帯の外側3 mm 程度に蒸散範囲を設定して8 W の出力で局麻下に約5 mm の深さまで蒸散した。縫合止血を要した症例はなく、蒸散術の所要時間は10 分程度であった。術後は、1 週間毎に3-4回創部の確認ならびに消毒を施行した(図7)。5-6週後に創部の治癒を確認後、コルポスコピーならびに細胞診を行い、以後3-6 ヶ月毎に外来経過観察した。

現在までに半導体レーザー蒸散術施行後2年以上、最長5年間追跡管理し得た106例の内訳を表3に示した。CIN2 24例、CIN3 74例、頸部コンジローマ8例で、最高齢は57歳のCIN3(高度異形成)であった。著者は、挙児希望のない性成熟期以降の女性であっても、病変が外頸部の小範囲に限局しており、十分なinformed consentにて本人の希望があれば積極的に蒸散療法を行ってきた。106例中105例で再発徴候は認められないが、1例のみ、41歳のCIN3症例において術後6ヶ月後に腺系異常細胞がみられ、診断的円錐切除を行ったところ頸管内の小範囲に上皮内腺癌が検出された。今回の成績から、精密な術前診断で頸管内病変や浸潤癌が否定され、全病変がコルポスコピーで確認できる扁平上皮系上皮異常は年齢を問わず蒸散療法の適応になり得ると考えられた<sup>40)</sup>。重藤ら<sup>41)</sup>も、CINに対するCO<sub>2</sub>レーザー蒸散療法の有用性を報告しており、特に蒸散の深度が5 mm以上であれば治癒率が著しく向上

すると述べている。半導体レーザーは接触型であり十分な蒸散深度が得られることから、今後ともその治療効果が期待される。

## 文献

- zur Hausen H.: Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat. Rev. Cancer 2:342-350, 2002
- 井上正樹: HPV感染と子宮頸がん—子宮頸がん検診にHPV-DNA検査の導入—. 産婦治療 93:628-632, 2006
- 小西郁生、他: 頸癌の自然史と再発予知におけるHPV typingの意義. 臨婦産 54:748-751, 2000
- 笹川寿之: HPV genotypingと子宮頸癌. JGOG 化療ニュース 15:1-6, 2006
- 植田政嗣: 子宮頸部異形成とその対策. 産婦治療 93:622-627, 2006
- ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンに関するファクトシート (平成22年7月7日版). 国立感染症研究所 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000bx23-att/2r9852000000byb3.pdf>
- FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N. Engl. J. Med. 356:1915-1927, 2007
- Paavonen J. et al.: HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomized study in young women. Lancet 374:301-314, 2009

表3 半導体レーザー蒸散術施行例

術前診断	症例数 (年齢別)				計
	20-29	30-39	40-49	50-59	
CIN2	6	7	10	1	24
CIN3	8	34	30	2	74
コンジローマ	1	4	1	2	8
計	15	45	41	5	106

9. Tabrizi SN. et al.: Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect. Dis.* 14:958-66, 2014
10. Berenson AB. et al.: Change in human papillomavirus prevalence among U.S. women aged 18-59 years, 2009-2014. *Obstet. Gynecol.* 130:693-701, 2017
11. [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/GACVS\\_HPV\\_statement\\_17Dec2015.pdf?ua=1](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/GACVS_HPV_statement_17Dec2015.pdf?ua=1)
12. [http://www.jsog.or.jp/statement/statement\\_150829.html](http://www.jsog.or.jp/statement/statement_150829.html)
13. [http://www.jsog.or.jp/statement/statement\\_170116.html](http://www.jsog.or.jp/statement/statement_170116.html)
14. [http://www.jsog.or.jp/statement/statement\\_170828.html](http://www.jsog.or.jp/statement/statement_170828.html)
15. [http://www.jsog.or.jp/statement/statement\\_171211.html](http://www.jsog.or.jp/statement/statement_171211.html)
16. 植田政嗣、植木 實：子宮頸癌の検診とそのあり方. *産婦治療* 77:398-404, 1998
17. 植田政嗣：子宮頸部癌の診断法 —最近のトピックス—. *医学検査* 52:179-186, 2003
18. Solomon D. et al.: ベセスダシステム2001アトラス.(平井康夫監訳) スプリングー・ジャパン, 東京, 2007
19. 鈴木光明、他：ベセスダシステム2001準拠子宮頸部細胞診報告様式の理解のために. *日本産婦人科医会編*. 2008
20. 井上正樹：HPV感染と子宮頸がん —子宮頸がん検診にHPV-DNA検査の導入—. *産婦治療* 93:628-632, 2006
21. Wright T.C. Jr. et al.: Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet. Gynecol.* 103:304-309, 2004
22. Cuzick J. et al.: Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 362:1871-1876, 2003
23. Sherman M.E. et al.: Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 95:46-52, 2003
24. 植田政嗣、他：子宮頸がん検診アップデート - HPV検査併用検診ならびに液状化検体細胞診 -. *日本がん検診・診断学会誌* 22:115-122, 2014
25. 青木大輔、他：子宮頸がん検診の精度管理. *日本がん検診・診断学会* 14:137-144, 2007
26. Boronow R. C. : Death of Papanicolau smear? A tale of three reasons. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 179:391-396, 1998
27. 赤松節、他：子宮頸部検診連続受診者からの発見病変 —採取器具の比較—. *日臨細胞誌* 45:91-95, 2006
28. ACCP: Planning and implementing cervical cancer prevention and control programs. A manual for manager. [http://screening.iarc.fr/manual/RH\\_accpmmf front.pdf](http://screening.iarc.fr/manual/RH_accpmmf front.pdf), 2005
29. 柏村賀子、他：子宮頸がん検診報告様式における問題点. *日臨細胞誌* 47:7-13, 2008
30. 久布白兼行、他：液状化検体細胞診. *産婦人科治療*6:930-936, 2011
31. 植田政嗣、他：コルポスコピーと狙い組織診. *産科と婦人科* 82:147-152, 2015
32. 植田政嗣：動画で学ぶコルポスコピー —新分類への対応—. *中外医学社*, 東京, 2016
33. 婦人科外来診療ガイドライン: CQ202 組織診で確認されたCIN1/2 (軽度・中等度異形成) の管理・治療は? CQ204 子宮頸部円錐切除術の低侵襲代用法としてのLEEP、レーザー蒸散はどのような場合に行うか? *日本産科婦人科学会*, 東京, pp.38-41/45-46, 2014
34. Ueda M. et al.: Conservative excisional laser conization for early invasive cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 95:231-234, 2004
35. Ueda M. et al.: Diagnostic and therapeutic laser conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol. Oncol.* 101:143-146, 2006
36. Kyrgiou M. et al.: Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 367:489-498, 2006
37. Sadler L. et al.: Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA* 291:2100—2106, 2004
38. Leiman G. et al.: Pregnancy following conization of the cervix: complications related to cone size. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 136:14-18, 1980
39. Acharya G. et al.: Related pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for the management of cervical intraepithelial neoplasia. *Arch. Gynecol. Obstet.* 272:109-112,



2005

40. 植田政嗣、他：子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）の診断とレーザー治療. MEDICAL PHOTONICS 23:38-44, 2017
41. 重藤龍比古、他：子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）に対するレーザー治療. 青森臨産婦誌 25:11-117, 2010

