

クリニカルカンファレンス(一般診療・その他): 5. 婦人科腫瘍合併妊婦の取り扱い

2) 妊娠を合併した子宮頸部上皮内癌 並びに微小浸潤癌の取り扱い

慶應義塾大学医学部産婦人科学
准教授
塚崎 克己

座長: 島根大学教授
宮崎 康二
東京慈恵会医科大学
青戸病院教授
落合 和彦

はじめに

近年の女性の晩婚化やそれに伴う出産年齢の高齢化¹⁾, さらに, 子宮頸癌の若年化²⁾により, 妊娠を合併した子宮頸部異形成や子宮頸癌などの子宮頸部新生物患者の症例が増加しつつある. しかしながら, 現在までの幾多の議論を通じて「異形成の症例では妊娠中は経過観察をする。」など, 一部で意見の一致が得られているものの, 妊娠を合併した上皮内癌や微小浸潤癌の取り扱いに関してはいまだ統一した見解が得られていない. そこで今回は, 妊娠を合併した子宮頸部上皮内癌や微小浸潤癌の管理を中心に, 文献的考察を加えるとともに, 我々の成績も含めて報告する.

妊娠合併頸癌に関する文献的考察

1. 頻度と特徴³⁾

文献的には, 上皮内癌を含む子宮頸癌患者の約30%が生産年齢であり, 約3%が妊娠中に診断されている. さらに, 妊娠に子宮頸癌が合併する頻度は10,000人の妊娠に1~10人(0.01~0.1%)で, 頸癌合併妊婦の年齢, 妊娠歴, 組織型などは非妊娠患者と同じであるが, 診断時の進行期分類は早期が多いことが特徴とされている. また, 妊娠に伴う生理的变化の為に, その診断や治療, 管理が非妊娠患者に比べ困難なことが多いことが指摘されている.

2. 診断

妊娠時の子宮頸部新生物の診断は非妊娠時と同様に細胞診, コルポスコピー, 狙い組織診によって行われる.

1) 細胞診

妊婦細胞診では異形成細胞との鑑別を要する異型細胞(脱落膜細胞・異型化生細胞など)がしばしば出現する. そのため, 妊娠中の細胞診はOverdiagnosisになりやすいとの意

Management of Intraepithelial or Early Invasive Cervical Lesions during Pregnancy

Katsumi TSUKAZAKI

Dept. of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Keio University, Tokyo

Key words: CIS・MIC・Pregnancy・Prognosis・Treatment

見もあったが、妊婦の子宮頸部細胞診が class III a 以上と判定される頻度は我が国では約 1%⁴⁾であり、行政検診にて40歳未満の子宮頸部細胞診 class III a 以上と判定される頻度 1.16%⁵⁾とほぼ同じであることから、必ずしも Overdiagnosis ではないことが明らかになっている。むしろ、採取の際の出血を避けるため、十分な細胞採取が行われず、逆に Underdiagnosis になりやすいとの報告もある⁴⁾。

2) コルポスコピー

妊婦のコルポスコピーでは、(1)上皮の菲薄化に伴う病変部位の所見の減弱化、(2)血管所見が目立つ一方、間質の脱落膜化に伴う間質の透光性の低下による正常部位のコルポ所見の偽陽性化などから、妊婦のコルポスコピーは非妊婦に比べ正確な診断が難しく、しかも妊娠週数が進むほどこの傾向が顕著になる特徴がある³⁾。

3) 狙い組織診

組織採取により多量の出血が起こることから、検体数や検体量が限られ、不十分な組織診により診断が Under になりやすい。そこで、欧米では妊娠中の CIN (Cervical intraepithelial neoplasia) は組織診を行わず、細胞診と習熟した医師によるコルポ診のみでの follow up を勧める報告もある⁶⁾。

3. 治療

妊娠中の上皮内癌(CIS)・微小浸潤癌(MIC)症例に対する子宮頸部レーザー円錐切除術については、最高病変の確認の為に妊娠中でも円錐切除を行うとする積極派と、妊娠中は経過を観察し、分娩後に行う方針を決定する待機派の2派に分かれている。待機派の理由としては、従来、妊娠中の円錐切除術は、(1)出血量が多い、(2)早産のリスクがある、(3)再発率が高い、などが挙げられたが、これらのエビデンスとされる文献は1980年以前のものが多く⁷⁾⁸⁾、現在行われているレーザー円錐切除術の成績を必ずしも反映していない可能性がある。むしろ、妊娠中の子宮頸部新生物は、非妊娠時に比べ必ずしも進行しやすいということはないことが明らかになってきたことがその理由として挙げられ、NCI ガイドライン⁹⁾や ASCCP ガイドラインでも、妊娠中は厳重に follow up し、浸潤癌が疑われなければ分娩後に再評価して治療方針を決定することを勧めている。さらに近年、妊娠中の CIN III は分娩後消失しやすいとする報告も見られ¹⁰⁾¹¹⁾、CIN の妊娠、分娩、産後の経過が注目を集めている。そこで次に、妊娠合併子宮頸部新生物患者の診断、

a.

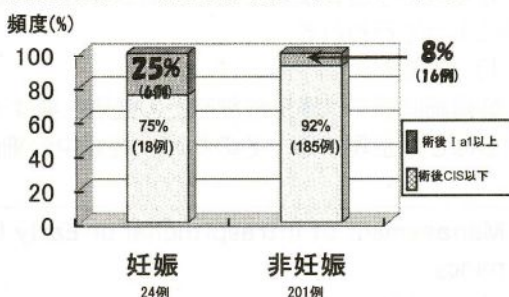
術前細胞診と術後組織診断の比較

術後組織診断 術前細胞診	SD	CIS	I a1	I a2~
III a	1	12	0	1
III b	2	37	3	0
IV	1	17	6	0

□ :over □ :adequate ■ :under

b.

術前細胞診IVで術後高位病変が認められる頻度



オッズ比3.854 [1.341 ~ 11.077]で有意差あり(Fisher exact testでも有意差あり p=0.018)

(図1)

妊娠中レーザー円錐切除術施行症例における治療成績、妊娠合併 CIN 症例の経過に関する我々の成績について報告する。

妊娠合併 CIN, MIC 患者の診断, 治療, 自然経過に関する我々の成績

1. 診断

慶應義塾大学病院で妊娠中にレーザー円錐切除術を行った90例を対象として、(1)術前の細胞診断、組織診断と術後組織診断を比較した。その結果、術前細胞診が Overdiagnosis であった症例は90例中1例で、70例が Underdiagnosis であった(図1a)。一方、術前組織診が Underdiagnosis であった症例は16例であり、うち術前 CIS と診断した74例中9例で class I a1 が認められ、さらにそのうちの2例で脈管侵襲、癒合浸潤が認められた(2.7%)。また、術前 MIC と診断した6例中1例で class I b1 が認められた(図2a)。(2)術前細胞診が class IV で、術後診断が class I a1 以上であった割合を妊娠例24例、非妊娠例201例で比較したところ、妊娠例では25%(6/24)であったのに対し、非妊娠例では8%(16/201)であり、有意($p=0.018$)に、妊娠例では術前細胞診が Underdiagnosis であることが示された(図1b)。(3)術前組織診が CIS で、術後診断が class I a1 以上であった割合を妊娠例74例、非妊娠例224例で比較したところ、妊娠例では12%(9/74)、非妊娠例では6.7%(15/224)であり、有意差は認めなかった($p=0.143$)ものの、Underdiagnosis になりやすい傾向が示された(図2b)。

2. 治療成績

妊娠中にレーザー円錐切除術を施行した90例の検討では、(1)手術時の破水例や術後の流産例は1例も認めなかった。(2)術中出血量は平均82.7ml で、非妊娠例(平均23.6 ml)に比べやや多いものの、輸血例は1例もなかった。また、妊娠16週未満での手術で、それ以後に比べ出血量が少ない傾向を認めた。(3)早産率は12%で、全国平均の4.98%に比べ高いが、早産の9例中7例は32週以降であり、新生児死亡や重篤な後遺症を認めた症例はなかった。また、早産予防の為に頸管縫縮術を施行した群での早産率は30.8%で、未施行群の6.7%に比べ有意($p=0.043$)に高く、頸管縫縮術はむしろ早産の頻度を増加させる可能性が示唆された。(4)遺残・再発率は16.5%であり、妊娠16週未満での

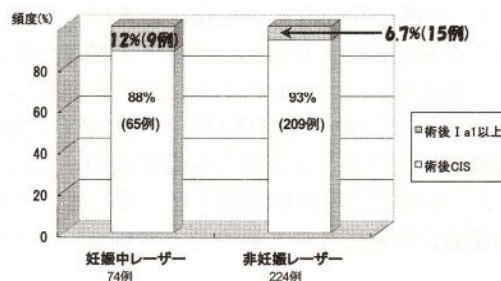
a. 術前組織診と術後診断の比較

術後組織診断 術前組織診	SD	CIS	I a1	I a2~
SD	4	6	0	0
CIS	—	65	9*	0
MIC	—	—	5	1

□ :over ■ :adequate ■ :under

※9例中2例に脈管侵襲・癒合浸潤を認める

b. 術前組織診CISで術後高位病変が認められる頻度



オッズ比1.929 だが[0.807 ~ 4.614]で有意差なし
(Fisher exact testでも $p=0.143$ 有意差なし)

妊娠中レーザーの方がやや術後高位病変となる頻度が高い傾向を認めるものの、有意な差は認められなかった。

(図2)

手術の遺残・再発率28%に比べ有意に低かった。

3. 妊娠合併 CIN の経過観察について

今回経過観察した class III a 27例, class III b 11例の平均年齢はそれぞれ32.6歳, 31.4歳である。妊娠中の細胞診が連続して class III a であった27例のうち, 分娩後に細胞診がⅡに下った症例は17例(63%)で, III a が持続した症例が7例, class III b に上がった症例は3例であった。一方, 妊娠中に細胞診 class III b が出現した11例では, 分娩後にⅡに下った症例1例(9.1%)のみで, class III a が持続した症例が8例, class IV 以上となった症例は2例で, class III b 群では産後も多くの症例で病変が存続した。文献的には対象年齢が20代前半と我々の対象より10歳若いものの, class III b 群における消失率は26%¹⁰⁾, 37%¹¹⁾と報告されており, 我々の成績(9.1%)よりかなり高い値となっている。また, 妊娠中細胞診が class III b であった11例(class III b 判定時組織診は全例高度異形成)のうち, 1例で分娩後細胞診で class V が出現し, 円錐切除術後の組織診で class I a 1 が認められた。以上の成績より,

a. 妊娠中に異形成を経過観察した症例における成績の比較

	class III a(ASC-US, LSIL)			class III b(ASC-H, HSIL)		
	年齢平均 (最小～最大)	分娩後 消失率	円錐切除 術施行率	年齢平均 (最小～最大)	分娩後 消失率	円錐切除 術施行率
今回の成績	平均32.6歳 (24～42)	63%	3.7%	平均31.4歳 (25～42)	9.1%	67%
Boardman (2005)	平均22.5歳 (14～36)	44%	8%	平均23.8歳 (16～38)	26%	25%
Yost (1999)	平均22～23 歳 (CIN II)	39%	—	平均24～27歳 (CIN III)	37%	—

b. 妊娠中に細胞診class III b が出現した11例の経過



(図 3)

結 論

1. 妊娠中に細胞診や組織診にて(1)上皮内癌と診断された場合には, さらなる高位病変の存在が否定できないもののその頻度が低いことから, 十分なインフォームドコンセントと厳重な follow up のもとに経過を観察し, 病変の進行を認めなければ妊娠中は待機してもよい。(2)微小浸潤癌が疑われた場合には, 浸潤癌の存在を否定するために妊娠中に円錐切除を行うことは有力な選択肢の一つになり得る。

2. 妊娠中に円錐切除術を行う際には, 手術の安全性や有効性を考え, 妊娠4カ月までを目処に早期に手術を行うことが好ましいと考えられた。

提 案

結論を実現させるためにも, 以下を提案する。

1. 妊娠初期のコルポ診, 組織診を実現するために, 妊娠が確定した段階での速やかな細胞診のスクリーニングの実施が重要である。

2. 細胞診が classⅢa 以上であった場合には高位の病変の可能性を考え、習熟した医師のもとでのコルポ診、積極的な組織診の施行がトラブルを予防するうえで望ましいと考える。

謝 辞

本稿を終わるにあたり、今回クリニカルカンファレンスでの発表の機会を与えていただいた丸尾猛会長ならびに座長の労をお取り頂いた宮崎康二教授、落合和彦教授に感謝申し上げます。

また、研究協力を賜った東京都予防医学協会の長谷川壽彦検査研究センター長・楠奈々子細胞診検査2部婦人科担当課長、医療法人愛育会愛育病院 井澤秀明理事長・岡田恭芳副院長に深謝致します。

研究の指導を頂いた吉村泰典教授、青木大輔教授をはじめ共同研究者である教室の諸先生に厚く御礼申し上げます。

《参考文献》

1. 厚生労働省. 人口動態統計年報腫瘍統計表第5表より改変
2. 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告
3. K. Van Calsteren, I. Vergote, F. Amant. Cervical neoplasia during pregnancy : Diagnosis, Management and prognosis. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology 2005 ; 19 : 611—630
4. 長谷川壽彦. 妊娠中の子宮頸癌. 医療 1996 ; 50 : 601—606
5. 東京都予防医学協会年報. 第33号 2004年版 行政検診成績
6. ASCCP ガイドライン. 2001Consensus Guidelines for the Management of Women With Cervical Cytological Abnormalities. Pregnant Woman
7. Shall S, Weingold AB, Stone ML. Cancer of the cervix in pregnancy. Bull NY Acad Med 1969 ; 45 : 328
8. Lutz MH, Underwood PB Jr, Rozier JC, Putney FW. Genital malignancy in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1977 ; 129 : 536
9. NCI ガイドライン 2006. 5改訂版
10. Boardman LA, Goldman DL, Cooper AS, Heber WW, Weitzen S. J Report Med 2005 ; 50 : 13—18
11. Yost NP, Santoso JT, McIntire DD, Iliya FA. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. Obstet Gynecol 1999 ; 93 : 359—369