

21.2. 成果の帰属

本研究の成果は、主任研究者に帰属するものとする。結果の公表にあたっては、主任研究者、副主任研究者が協議して筆頭著者を決定し、英語論文として発表する。ただし、主任研究者、副主任研究者、統計解析責任者、研究責任医師の連名による共同発表とし、レスポンスは主任研究者とする。

22. 研究組織

主任研究者

〇〇〇〇

TEL : FAX :

E-mail : ---@-----

副主任研究者

〇〇〇〇

TEL : FAX :

E-mail : ---@-----

研究事務局及び担当者

〇〇〇〇

TEL : FAX :

E-mail : ---@-----

担当者

事務局

〇〇〇〇

TEL : FAX :

E-mail : ---@-----

研究実施計画書作成者

〇〇〇

研究実施計画書作成支援者

小川 貴子 公益財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター

松山 琴音 公益財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター
中谷 英仁 公益財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター

データセンター (登録・データマネジメント)

〇〇〇〇

TEL : FAX :

E-mail : ---@-----

統計解析責任者

手良向 聡 公益財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター

予定実施医療機関及び研究責任医師

別紙参照

外部測定機関

株式会社〇〇〇〇

〒

TEL : XX-XXX-XXXX FAX : XX-XXX-XXXX

E-mail : 〇〇〇@〇〇〇

23. 文献

- 1) Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR), Evaluation of Cervical Cytology; Evidence Reports/Technology Assessments, Report No.: 99-E010, Feb 1999
- 2) Inoue M et.al, The evaluation of human papillomavirus DNA testing in primary screening for cervical lesions in a large Japanese population. Int J Gynecol Cancer 2006;16:1007-13.
- 3) Population screening for cervical cancer. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2011; publication no. 2011/07E.
- 4) Ronco G et al. Health technology assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors, Epidemiol Prev. 2012 May-Aug; 36(3-4 Supply):el-72.
- 5) Ferreccio C et al, A comparison of single and combined visual, cytologic, and virologic tests as screening strategies in a region at high risk of cervical cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003;12:815-23.

24. 付録

1. 施設登録依頼書
2. 新規ユーザー登録依頼書

奥付

本プロトコルの著作権は本研究の主任研究者である 青木 大輔 に帰属し、その全部または一部を無断で転用することを禁ず。

著作権所有者：青木 大輔

連絡先 ：慶應義塾大学医学部産婦人科義塾大学医学部 産婦人科
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 番地

研究成果の刊行に関する一覧表

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
藤井多久磨, 仲村 勝, 青木大輔	子宮頸がん検診の精密検査としてのコルポスコピー	産科と婦人科	79 (Suppl.)	108-114	2012

腫瘍分野

3. 子宮頸がん検診の精密検査としての
コルポスコピーふじい たくま
藤井多久磨*1なかむら
仲村まさる
勝*2あおき だいすけ
青木大輔*1

*1 慶應義塾大学医学部産婦人科学教室

*2 東京歯科大学市川総合病院産婦人科

はじめに

子宮頸部擦過細胞診は子宮頸癌(cervical cancer)スクリーニング検査としてわが国では定着した検査となっている。細胞診にて異常を指摘された患者に対し、精密検査としてのコルポスコピーは病変の程度や拡がりを確認するために必要な技術である。コルポスコピーは高次施設では必須な検査ではあるが、オフィス診療においてもその技術を生かせば患者の得るところは大きい。婦人科を標榜する医師ならば、ぜひともコルポスコピー検査に習熟してほしい。

コルポスコピー検査

コルポスコピーは子宮頸部病変の程度および拡がりや拡大視野を確認し、最も病変が強いと思われる部位を含めて生検を行うための検査である。子宮頸部病変の組織学的診断に際し、的確な部位からの生検が行われることが不可欠であるが、施行者の技量により、その結果が左右される。

わが国では細胞診によるスクリーニングの結果、意義不明異型扁平上皮細胞(ASC-US)が認められた場合、ヒトパピローマウイルス(human papillomavirus: HPV)検査も1つのオプションとされているが、コルポスコピーを行

えば感染性変化か腫瘍性変化かを判断することは難しくない。特にオフィス外来診療においては、観察された病変の程度から「癌ではない」「癌ではないけれども、将来癌になる可能性があるので、予防的な治療が望ましい」などと、狙い組織診の結果を待つまでもなく、診療の方向性をその場で患者に即座に伝えることが可能である。患者は「癌かもしれない」と不安で来院している。コルポスコピー検査は熟練した担当医により、その不安を取り除くことができるメリットがある。また、治療面からみた場合に、コルポスコピーに習熟していれば過不足ない適切な治療を行うことができる。コルポスコピーにより病変の広がりが限局していれば、無用に正常な領域を切除する必要がなくなる。不必要に大きな切除は若年者においては妊孕能を損なうリスクがある。一方、病変が広いと判断されれば、切除断端に余裕をもたせた広範囲に及ぶ切除が必要となる。

図1に新コルポスコピー分類(日本婦人科腫瘍学会, 2005)を載せた。この分類は、2002年のバルセロナ分類をもとに日本婦人科腫瘍学会で制定されたものである。異常所見の程度が軽度所見と高度所見に分類され、軽度所見ではHPV感染や軽度異形成を、高度所見では、中等度異形成から上皮内癌までの病変を推定している。わが国では、このような分類をもとに子宮

新コルポスコピー所見分類: 日本婦人科腫瘍学会 2005 所見対応略図記載法		記載例	
略図の書き方		外子宮口領域	頸管内
A) 正常所見 Normal Colposcopic Findings (NCF)			
1 扁平上皮 Original squamous epithelium (S)			
2 円柱上皮 Columnar epithelium (C)			
3 移行帯 Transformation zone (T)			
備考 ナボット卵			
B) 異常所見 Abnormal Colposcopic Findings (ACF)			
1 白色上皮 (W)			
軽度所見 Flat acetowhite epithelium (W1)			
高度所見 Dense acetowhite epithelium (W2)			
腺口型(腺口所見が主体の場合) Gland opening (Go)			
軽度所見 Gland opening: mild finding (Go1)			
高度所見 Gland opening: severe finding (Go2)			
2 モザイク (M)			
軽度所見 Fine mosaic (M1)			
高度所見 Coarse mosaic (M2)			
3 赤点斑 (P)			
軽度所見 Fine punctation (P1)			
高度所見 Coarse punctation (P2)			
4 白斑 Leukoplakia (L)			
5 異型血管域 Atypical vessels (aV)			
C) 浸潤癌所見 Colposcopic Features Suggestive of Invasive Cancer (IC)			
コルポスコピー浸潤癌所見 Colposcopic invasive cancer (IC-a)			
肉眼浸潤癌所見 Macroscopic invasive cancer (IC-b)			
D) 不適例 Unsatisfactory Colposcopic Findings (UCF)			
異常所見を随伴しない不適例 UCF without ACF (UCF-a)			
異常所見を随伴する不適例 UCF with ACF (UCF-b)			
E) その他の非癌所見 Miscellaneous Findings (MF)			
1 コンジローマ Condylomate (Con)			
2 びらん Erosion (Er)			
3 炎症 Inflammation (Inf)			
4 萎縮 Atrophy (Atr)			
5 ポリプ Polyp (Po)			
6 潰瘍 Ulcer (Ul)			
7 その他 Others (etc)			

注1: gradingは引線で略号の後に数(1,2)を入れる。例 W1,W2
 注2: ここに記載した以外の所見はその略号を記入するとよい

[文献1から引用]

図1 新コルポスコピー所見分類

頸部病変の評価が行われている。

コルポスコピー検査の手順と留意点^{2)~5)}

1. コルポスコピー観察の手順

①最初に自分の観察姿勢にあった内診台の高さ調整を行う。光の乱反射を防ぐため黒メッキ加工の腔鏡を用いて、子宮腔部全体が観察されるような視野の確保を行う。小さい腔鏡で

は観察が不十分となりがちであり、大きすぎると患者の負担になるので適切なサイズの腔鏡を選択する。妊娠や高度肥満などにより腔鏡ブレードの上下間に腔壁が挟まるように進展してくる場合には、腔鏡に超音波用経腔プローブカバーをかぶせることで側方からの腔壁の侵入を防止することが可能であり、観察視野が良好となる⁶⁾。

②粘液が多い場合には、綿球でふき取る、1 mLの注射シリンジで吸引するなどして、それを除去する。酢酸加工前に全体を観察する。白

斑 (leukoplakia) はこの時点で観察される。後述する酢酸加工において血管は収縮するので、腺癌の1つの特徴である異型血管の有無についての観察はこの時点で最初に行う習慣をつける。

- ③子宮腔部の位置が変位して病変の観察が難しい場合などには、楔子または綿棒などを用いて子宮口を視野の中心に移動させて、病変の観察を行う。たとえば、子宮腔部の右側の観察が難しい場合、腔左側を押し込むことによる、いわゆるカウンターリトラクションにより観察が容易となる場合もある。
- ④扁平円柱上皮境界 (squamocolumnar junction : SCJ) が頸管内に存在する場合、開口楔子を用いて頸管を開口して観察を行う。
- ⑤3%酢酸溶液を浸した綿球を子宮腔部に軽く押し当てる。強く擦ると上皮が剥げるので注意する。
- ⑥酢酸加工によって白色変化した病変を観察する。病変の程度により、白色変化の出現および消退時間に違いを認めるため、短時間の観察で終わらせない。
- ⑦所見がある場合には必ず記録写真を撮影する習慣をつける。
- ⑧異型血管の観察の際には、緑色フィルターを用いると有用なことがある。

2. コルポスコピー下狙い組織診

- ①異常が疑われる部位を生検鉗子にて採取する。
- ②コルポスコピー所見が不適例 UC (unsatisfactory colposcopy) の場合には、子宮頸管内をキュレットし、組織診として提出する。この場合には頸管口の盲目的生検も検討する。
- ③生検した部位からの出血に対しては、ガーゼまたはタンポンによる圧迫止血を行う。比較的出血が多い場合には、アルギン酸ナトリウム (アルト[®]) の塗布が有効である。生検後の出血はオフィス診療において、時としてトラ

ブルの原因になる。これらの方法で止血困難と予想される場合には吸収糸にて縫合した方が患者帰宅後のトラブルも少なく安心である。

- ④コルポスコピーで観察された所見やそこから考えられた推定病変、生検部位をスケッチして記録する。

3. 妊娠時のコルポスコピー検査

わが国では細胞診による子宮頸癌検診を妊娠してから初めて受ける患者は少なくない。その結果、妊娠中に細胞診異常と判定され、コルポスコピー検査による精査を余儀なくされるケースも散見される。妊娠中は上皮が浮腫化し光透過性が増すため、妊娠時には非妊娠時とは所見が異なって見える場合があり注意が必要である。特に妊娠中の頸管ポリープは酢酸加工によりアイボリー状の白色に変化し、その中の血管像も強調され、慣れていないと腫瘍性変化と見間違ふ可能性がある。SCJは妊娠週数が進むにつれて、外翻するようになるため、SCJを全周性にチェックする必要がある。特に後唇は視認しにくいこともしばしば経験する。妊娠初期にてSCJが確認できない場合、妊娠20週くらいまで待機すればSCJは確認できるようになる。妊娠時の組織検査は出血を伴うことから細心の配慮が必要である。オフィス診療においては検査後の出血を考慮して高次施設に紹介するなどの方策をとった方が無難である。一方、高次施設においては妊娠中のコルポスコピーに習熟したスタッフを養成する必要がある。妊娠中にはなるべく無用な組織検査は避けるべきで、妊娠中にもかかわらず組織検査をする必要があるという場合には、検査後の出血に対応できる技量が求められる。

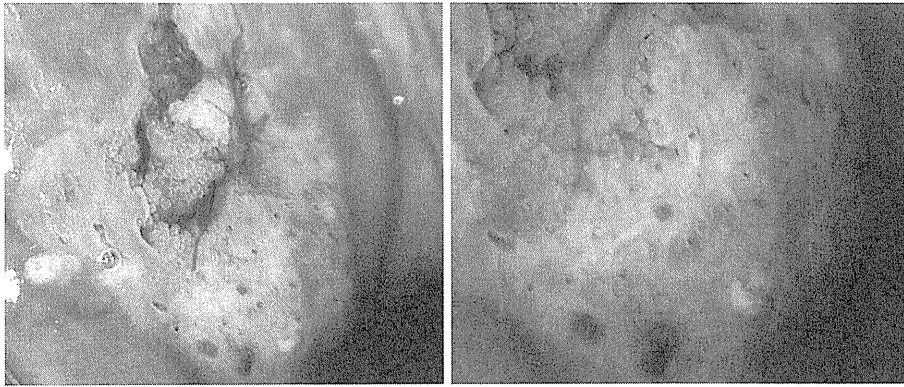


図2 LSIL(CIN1)

移行帯周囲に白色上皮病変をみとめる。コルポスコピー所見としてはW1ととらえられる病変である。このような白色上皮は酢酸加工後の消退も早い。

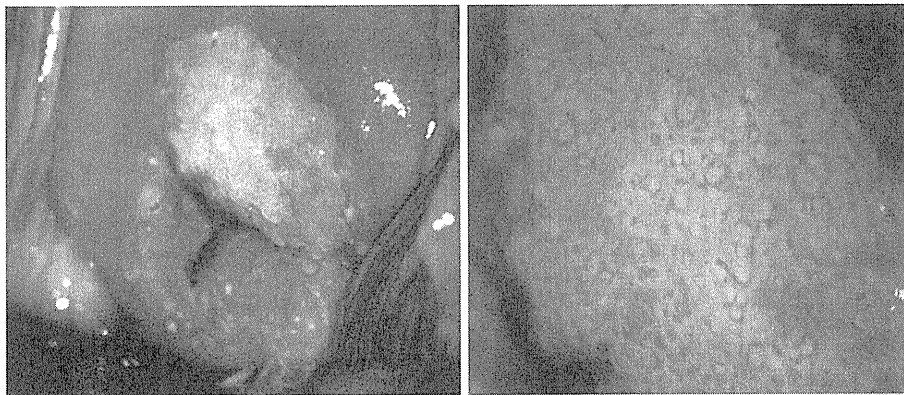


図3 HSIL(CIN2)

CIN1と比較して、白色上皮にやや厚みを帯び(W2)。腺開口(Go)の所見も認める。

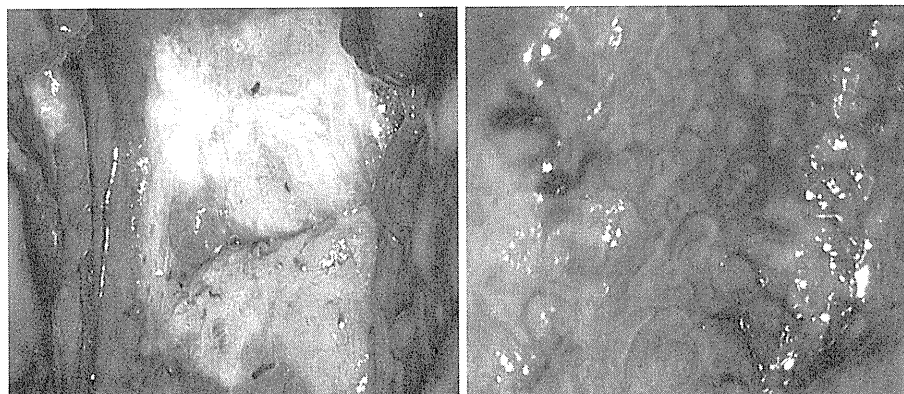


図4 HSIL(CIN3)

CIN2と比べ、白色病変にさらに多彩な所見が加わっている。赤点斑(P)が合わさった結果生じたモザイク斑をみとめる。本症例のモザイクは大小ばらつきがあり、M2ととらえられる病変である。

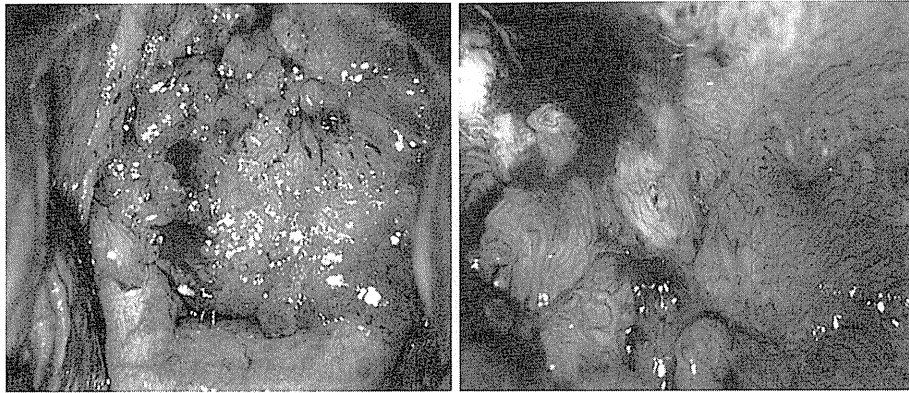


図5 浸潤癌
肉眼的にも隆起性病変をみとめ易出血性である。CIN3までの病変に比べて、明らかに異型血管像が目立っているのがわかる。

精密検査としてのコルポスコピー検査の適応や意義

コルポスコピーはスクリーニング検査としてではなく、スクリーニングの結果、異常が疑われた症例に対し精密検査として行うもので、治療が必要な病変が存在するの否かを判定するのに有用である⁷⁾⁸⁾。临床上重要なことは、細胞診異常であるASC-US、軽度扁平上皮内病変(LSIL)や高度扁平上皮内病変(HSIL)、高度病変を除外できない異型扁平上皮(ASC-H)の症例に対して、コルポスコピーによって“治療対象となりうる病変があるのか、あるならばその広がり”を確認することにある(図2~5)。

ここで、米国のスクリーニングアルゴリズムにおけるコルポスコピーの運用と日本の現状の違いについて述べる。米国ではASC-USのトリアージにHPV検査が普及しているのに対し、日本では現在のところあまり普及していないには以下の理由が考えられる。①米国は日本と比べて人口が約2倍であり、しかもはるかに高い子宮頸癌検診受診率を示していることから、スクリーニング検体数が多い。②ASC-USの比率が現在の日本に比べてかなり多い(ベセスダシステムが日本で浸透するにつれてASC-USの

比率は米国にならいう昇する可能性はある)。その結果、米国ではASC-USの検体は年間200万件とも推計されている⁹⁾。これをすべてコルポスコピー検査にまわすことはとてもできない。したがって、コルポスコピー検査が本当に必要な症例かを選別する必要がある。米国では細胞診異常を指摘されたASC-USとLSILに対し、その取扱いに苦慮したことからASC-US/LSIL Triage Study (ALTS)という臨床試験が行われた。その結果、HPV検査はASC-USのトリアージとして有効と確認されたことから現在の米国のガイドラインに至っている¹⁰⁾。したがって、日本では将来において検診受診率が上昇し検体数が膨大となり、なおかつASC-USという用語が浸透した場合にこのHPV検査は有効となってくる(後述するごとく、HPV検査はASC-USでないと保険適用となっていない)。現在の日本の検診システムにおいてはベセスダシステムを採用していない自治体もみられ、米国のスクリーニングアルゴリズムをそのまま採用できない現状がある。このあたりの事情も理解していないとオフィス診療においては患者に対する説明でトラブルになる可能性がある。

ALTS とは？

ALTSとは、米国のNational Cancer Institute (NCI)が、ASC-USやLSILといった軽度細胞診異常をどのように扱うかということを検討するために行った無作為化割付比較試験のことである。1996年11月から1998年12月までの期間に4つの大きなメディカルセンターで登録された臨床試験である。ASC-US 3,488症例とLSIL 1,572症例が登録された⁹⁾¹¹⁾。ALTSでは、ASC-USの管理を①immediate colposcopy (IC群)：直ちにコルポスコピーを行う群、②HPV triage群：まずHPV検査を行い、ハイリスクHPV陽性者にコルポスコピーを行う群、③conservative management (CM群)：細胞診HSIL以上の出現でコルポスコピーを行う群の3群に分けてフォローアップを行い、3群のうち、いずれの管理方法が、子宮頸部上皮内腫瘍(cervical intraepithelial neoplasia : CIN)3以上の病変を検出する上で効果的か、あるいは患者側に受け入れやすいかを検討した。

その結果、①HPV検査はASC-USと判定された中から前癌病変を有する患者を検出する感度にすぐれているが、LSILと判定された患者には有用ではない。②細胞診判定と生検診断が専門家によっても必ずしも一致しない。③コルポスコピーによる最高病変狙いの組織診(検体が1つ)は完全ではなく、複数の生検検体採取が診断の向上につながっていた、などが主要な成果として挙げられている。

特に③がこの項に関連することからもう少し、文献的考察を踏まえ解説してみる。

コルポスコピーによる狙い組織診よりもランダム生検の方がCIN2以上を見つける感度がよいとする論文が報告されている¹²⁾。これに対し、ALTSの結果を踏まえ、確かに最高病変唯一の生検よりは付加的な生検を加えることでコルポスコピーの感度を上げることができるのは

事実であるが、コルポスコピーをやめてランダム生検がよいとはならないとNCIのグループは論じている⁷⁾。さらに、2011年国際パピロームウイルス会議のcolposcopy workshopにおいては、コルポスコピー狙い組織診の診断精度が低いとするならば、それはコルポスコピーを行う医師の技量による違いを反映しているのではないかとのプレゼンテーションもみられた。ALTSでは婦人科専門医がコルポスコピー狙い組織診を1つ採取するのに対し、そうでない医師では複数個採取する傾向があると述べられている¹³⁾。施行医師の専門性にかかわらず複数個採取した方が正診率は上昇することから、現在ではALTSにみられるように複数個採取が望ましいとされている。その理由として、狙った場所が①上皮が薄くても高位病変が存在する¹⁴⁾、②白色上皮が厚くても必ずしも高位病変とは限らない、などが挙げられる。

おわりに

前述のALTSにおける研究の中で、HPV検査群は他の2群と比較して小さなCIN3病変を結果的に検出していたことも明らかとなっている¹³⁾。JeronimoらはHPV検査によって早期の小さいCIN3病変が発見されることとなるため、そのような場合のコルポスコピーは非常に技術が必要となるであろうと論じている⁷⁾。このようにHPV検査の導入とともに、子宮頸癌検診の流れに変化が生じ、コルポスコピーの果たす役割もますます重要になってきており、婦人科腫瘍専門医を標榜する場合には、より高度な技術が要求されることになるかもしれない。専門医でなくともコルポスコピー検査は、その技術を習得すればオフィス診療に来院する患者から「癌かもしれない」という無用な不安を瞬時に取り除くことが可能な検査であることは強調しておきたい。

● 文 献

- 1) 日本婦人科腫瘍学会：特定非営利活動法人日本婦人科腫瘍学会編. 新コルポスコピースタンダードアトラス. 中外医学社, 2005.
- 2) 栗原操寿・他：コルポ診の臨床ABC. メジカルビュー社, pp12-27, 2004.
- 3) 野田紀一郎・他：図説コルポスコピー診断のすべて. メジカルビュー社, 1978 ; pp19-23.
- 4) 青木大輔・C. 産婦人科検査法 5. コルポスコピー. 日産婦誌 2007 ; 59 : N76-80.
- 5) 植木 實・他：実地臨床医のためのコルポスコピー入門と応用. 永井書店, 1989 ; pp 15-16.
- 6) 藤井多久磨・他：子宮頸部初期病変の取り扱い「妊娠を合併した場合の取り扱い」. 産婦の実際 2009 ; 58 : 587-592, 2009.
- 7) Jeronimo J, et al : Colposcopy at a crossroads. Am J Obstet Gynecol 2006 ; 195 : 349-353.
- 8) Cantor SB, et al : Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting. Obstet Gynecol 2008 ; 111 : 7-14.
- 9) Schiffman M, et al : Finding to date from the ASC-US-LSIL Triage Study (ATLS). Arch Pathol Lab Med 2003 ; 127 : 946-949.
- 10) <http://www.asccp.org/ConsensusGuidelines/AbnormalCervicalScreeningTests/tabid/5958/Default.aspx>
- 11) The ASC-US-LSIL Triage Study (ATLS) Group : Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. Am J Obstet Gynecol 2003 ; 188 : 1383-1392.
- 12) Pretorius RG, et al : Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. Am J Obstet Gynecol 2004 ; 191 : 430-434.
- 13) Sherman ME, et al : Histopathologic extent of cervical intraepithelial neoplasia 3 lesions in the atypical squamous cells of undetermined significance low-grade squamous intraepithelial lesion triage study : implications for subject safety and lead-time bias. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003 ; 12 : 372-379.
- 14) Yang B, et al : False negative colposcopy is associated with thinner cervical intraepithelial neoplasia 2 and 3. Gynecol Oncol 2008 ; 110 : 32-36.

著者連絡先

〒160-8582
 東京都新宿区信濃町 35
 慶應義塾大学医学部産婦人科学教室
 藤井多久磨

