

Ⅲ. 分担研究報告

平成30年度～令和2年度 厚生労働科学研究費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）
妊娠初期の感染性疾患スクリーニングが母子の長期健康保持増進に及ぼす影響に関する研究

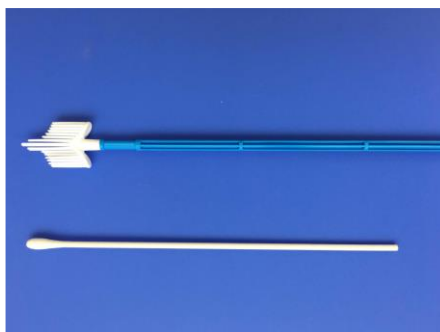
分担研究報告書 妊婦の子宮癌検診に関する問題点について

研究分担者 石岡 伸一 札幌医科大学 産科周産期科 准教授

【はじめに】

子宮頸癌患者の約30%は生殖年齢に発症し、約3%が妊娠中に診断されている。従って若年女性に対する細胞診の施行は子宮頸癌の制圧のためにも極めて重要な検査であり、妊婦に対する細胞診は、現在多くの自治体の助成対象ともなっている。通常子宮頸部細胞診における細胞採取は、ブラシやスパーテルなどを用いた擦過による方法が広く用いられているが、妊婦の細胞採取では、一般にブラシの使用による子宮頸部の擦過は特に妊娠10週以降では禁忌とされ、細胞採取には綿棒などが用いられることが多い。しかしながら綿棒による細胞採取はブラシに比較して細胞採取量が少なく、false negativeの原因となることも報告されている。我々は妊婦に対する頸部細胞診を、患者同意の下、ブラシ(Cervex ブラシ[®])を用いて主に妊娠初期に行なっているが、今回我々はその安全性と有用性につき検討した。

当科で用いているブラシと綿棒



上: cervex[®]ブラシ
下: 綿棒

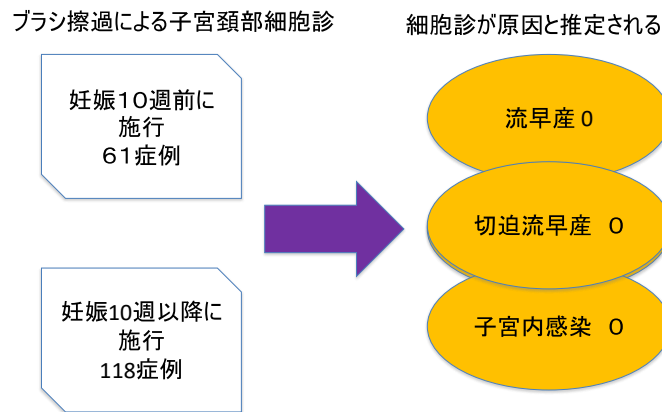
【研究方法】

2015年～2017年まで、同意を得た179人の妊婦に対して Cervex ブラシを用いた塗抹法による子宮頸部細胞診を施行し、複数回施行例も含めて、合計184検体を得た。細胞診は妊娠5～6週から妊娠12～13週くらいに施行した。通常通りブラシを子宮腔部に軽く当て5回転させ、細胞を採取した。全ての検査は産婦人科専門医により施行された。初回細胞診で異常を認めた症例に対しては、妊娠中～後期に再度細胞診を施行した。Cervex ブラシによる出血の程度は、表1に示したように肉眼的、臨床的所見により全く出血なし(-)から(++) 2日以上続く出血までの4段階に分けた。細胞診施行時期別、細胞診結果別の出血の程度について検討するとともに、ブラシ使用に伴う産科合併症発症についても検討した。なお、細胞診検査は通常塗抹法によった。細胞固定、染色も通常の Papanicolou 染色の方法に基づいて施行した。また、比較のために同意を得た5症例に対して Cervex ブラシと綿棒の両方で細胞採取を行い、細胞診診断の違い、出現細胞種、その割合についても検討した。

更に妊婦細胞診異常のリスクを評価する目的で妊娠初期にLSIL異常の細胞診異常のあった25症例についてその後の細胞診の変化についても検討した。

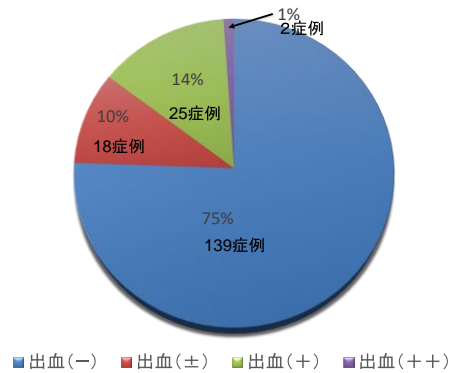
【成績】

1. 妊娠10週未満に細胞診を施行した61例にも、一般に禁忌とされる妊娠10週以降に細胞診を施行した118例にも細胞診による出血が原因と考えられた子宮内感染、切迫流産、流産は1例も認めなかった。



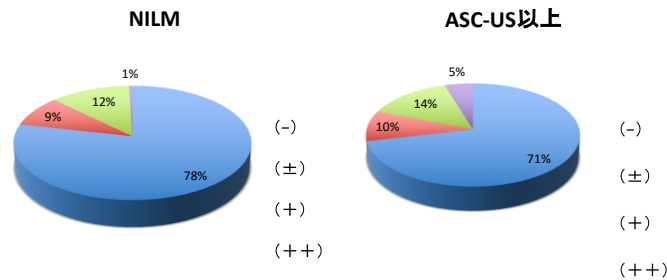
2. ブラシを用いた擦過細胞診に伴う出血の有無は、全体の75%で全く認めず、出血が2日以上続いたのは2症例のみであった。この2症例も特に止血処置を施すことなく自然に止血をみた。

全184症例における出血の程度



3. また、細胞診結果と出血の間にも全く関連は認めなかった。

細胞診結果と出血の程度



34 妊娠前に LSIL 以上の細胞診異常を認め、パンチ生検にて Mild dysplasia 以上の子宮頸部異型上皮を認めた 5 症例に対して患者の同意の下、綿棒擦過とブラシ 擦過を同時に行なった。ブラシによる影響を排除するために、最初に綿棒による擦過を行ったのち、ブラシによる擦過を行った。その結果、綿棒擦過における細胞診では、ブラシに比べ明らかに中層性より下部の細胞の出現が少なく 5 症例中 4 検体で綿棒では十分な細胞が得られず、false negative、あるいは under-diagnosis となった(表 2)。

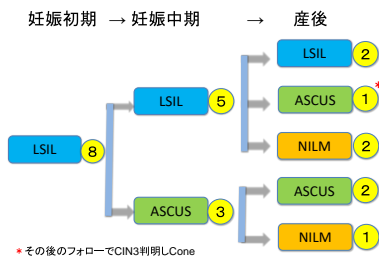
細胞採取法別の細胞診結果の違い

症例	綿棒採取	ブラシ採取	妊娠前組織診
A(12週)	NILM	LSIL	mild dysplasia
B(16週)	ASC-US	HSIL	moderate dysplasia
B(26週)	ASC-US	HSIL	
C(12週)	NILM	NILM	mild dysplasia
D(30週)	NILM	ASC-US	moderate dysplasia
E(12週)	LSIL	NILM	moderate dysplasia

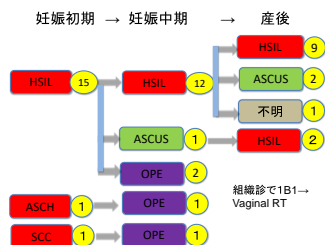
4. 妊娠初期細胞診異常妊婦のその後

妊娠初期に子宮頸部細胞診 LSIL 以上であった 25 例のその後を検討したが、妊娠初期 HSIL 以上であった 17 例のうち 3 例が妊娠中手術、11 例が産後も HSIL 以上であり、妊婦細胞診においては under-diagnosis になるような状況は避けられるべきであることが明確となった。

妊娠初期子宮頸部細胞診LSILの経過



初期子宮頸部細胞診HSIL以上の経過



【考察】

通常、子宮頸部細胞診では正確な診断のためには、十分な細胞数を得ることが重要であることは言うまでもない。以前の横山らの報告では、採取器具による標本の不適率は綿棒で約 30%と極めて高く、スパーテル 7.3%、サーベックスブラシで 1.2%となっていて、さらに不適の原因の 6-70%は細胞数過小によるものとされている。土岐らの報告でも綿棒使用では EC 細胞(-)の比率が高い、すなわち SCJ 付近の細胞採取が不十分になることを報告している。従って、妊婦子宮頸部細胞診においてもブラシ使用による細胞採取が最も有用と考えるが、妊婦に対する細胞診では、施行医師の擦過に伴う出血に対する危惧から現状ではブラシではなく綿棒を用いることが多く、ブラシメーカーの取扱書においても“全く医学的根拠はないが”、妊娠 10 週以降のブラシ採取は禁忌となっている。また、産婦人科診療ガイドラインにおいても、“妊娠女性以外では、綿棒ではなく、ヘラ、ブラシ(ブルーム型含む)での細胞採取を行なう。(C)”となっている。

妊婦に対する子宮頸部細胞診は、①出血に対する恐れから不十分な擦過になりやすい。②頸管粘液の増加、③頸管腺細胞の細胞融解、などから非妊婦に比べて underdiagnosis になりやすいことが報告されている。しかしながら我が国の上皮内がんを除く子宮頸癌の罹患者は 1998 年の 6936 人から 2008 年 9794 人と増加し

ており、特に若年者での増加が著しく、出血を恐れず正確な細胞診を施行することが重要となる。医学的根拠に基づかないブラシ使用の忌避は、上記のような特徴を持つ妊婦にとっては **false negative** の原因ともなるので、より有用なブラシ採取への変更は我が国産科医療においても、重要な検討事項と考える。

今回の我々の検討でも確かに約 **25%**は細胞診により少量の出血を認めたが、全症例、それが原因の流早産になることはなかった。今回の我々の結果を見る限り、細胞診による出血が原因となった切迫流早産、破水などは一例もなく、現在既に切迫流早産で治療中、あるいは頸管短縮があるというハイリスクな妊婦以外では、ブラシによる感染の心配はないと考える。

また、現在特に妊娠 10 週以降での使用を禁忌としているところも多いが、今回の我々の検討を見る限り、妊娠 10 週以前であれ妊娠 10 週以降であれ、出血の程度に差はなく妊娠に与える影響も全くなく、妊娠 10 週を基準とする根拠もない。さらに異型上皮を持つ方が出血し易いということもなかった。

同一患者における綿棒とブラシの採取法の比較でも、綿棒では基底細胞層近くまでの擦過は不可能であり **under-diagnosis** になり易いことがわかった。

以上より、当科の検討ではブラシを用いた妊婦子宮頸部細胞診は妊婦にとって安全に施行でき有用であった。これらの結果をもとに、より多くの施設で、よりたくさん的人数で **Cervex** ブラシを用いた妊婦子宮頸部細胞診の安全性有用性につき検討することが早急に望まれる。

(本発表内容は日本臨床細胞学会誌 57 巻 1 号 7- 12 ページに掲載、及び第 60 回日本臨床細胞学会他で発表しています。)