

分担研究報告書

妊婦健診として行われる子宮頸がん検診の有用性と適正実施方法に関する研究

研究分担者 水島 大一 横浜市立大学 大学院医学研究科 生殖生育病態医学 助教
宮城 悦子 横浜市立大学 大学院医学研究科 生殖生育病態医学 教授

研究要旨

20～40 歳代の妊娠・出産が可能な世代で子宮頸癌の罹患が増加している一方で、子宮頸がん検診の受診率が伸び悩んでいる。妊娠中の子宮頸部細胞診は、子宮頸がん検診の重要な機会である。子宮頸部がん検診では、精度管理の観点から一般的に綿棒ではなくヘラやブラシでの細胞採取が推奨されているが、妊娠中は使用が取扱説明書で禁止されている採取器具もあり、出血を可能な限り避けるため、しばしば綿棒で細胞が採取されている。本研究では、妊娠や子宮頸がん検診に関して後方視的に「高度前がん病変または頸がん疑いの検出率、精密検査結果、流産率や検査後出血 等」等の情報を収集し、妊娠中の子宮頸がん検診で使用する適正な採取器具を検討する。この研究を通して、がん検診の適正な実施方法とその意義を明らかにする。

A. 研究目的

子宮頸がん(以下、頸がん)は日本で年間約1万人が罹患し、約2,900人が死亡しており、特に20～40歳代の妊娠・出産が可能な世代での罹患増加が問題である¹⁾。妊婦健診で施行される頸がん検診は、地方自治体が実施主体の検診と同様に公費補助が行われているが、その結果解析や適正な子宮頸部細胞診の実施方法の検討は十分になされておらず、自治体のがん対策に反映されていない。ヘラ・ブラシ・綿棒などの細胞診採取器具の中で、綿棒は通常の頸がん検診では推奨されていないものの、とりわけ妊娠中はヘラやブラシを使用して出血する可能性があるため、綿棒も多くの施設で採用されている。診療ガイドラインが妊婦に限り綿棒による細胞採取を容認する²⁾一方で、綿棒採取では細胞採取量の少なさにより過小評価や不利益が生じる可能性もある^{3,4)}。実際には妊婦健診を行う多くの施設で、出血のリスクを説明した上でヘラやブラシの採取器具が用いられている。海外からも、その安全性や精度についての報告がなされている^{5,6)}。また、近年では細胞診の検体の質の向上のために、液状化細胞診の導入も進んできているが、本邦では普及していない。

本研究の目的は、妊娠中に行われる頸がん検診において、綿棒とそれ以外の採取器具(ヘラまたはブラシ)による細胞診高度前がん病変の検出率・陽性率(ベセスダシステム2001のASC-US以上)・精密検査結果・流産率・検査後出血による予約外受診頻度等を比較することで、妊婦の頸がん検診の適正な実施方法とその意義を明らかにすることである。

B. 研究方法

【検討方法】2019年度の妊婦健診の細胞診結果等

(後述)を多施設より、合計約10,000例を収集し、採取方法(綿棒、それ以外)による、HSIL以上の検出率を後方視的に検討する。

【収集する情報】

年齢、妊娠・出産回数、子宮頸部病変の既往、検査直後の出血、出産の転帰、細胞採取器具・方法[直接塗抹法 OR 液状検体法]・採取回数、細胞診の結果、HPVワクチン接種歴(自己申告)、HPV接種の有無、(ASC-US以上の症例のみ・おそらく全体の2%前後)精密検査結果

【主要評価項目】

妊娠時に受けた初回の子宮頸部細胞診の結果がASC-HもしくはHSIL以上(高度前がん病変またはがんを疑う)の割合

【副次評価項目】

子宮頸部細胞診陽性の割合(ASC-US以上)
妊娠中の子宮頸部組織診によるCIN1以上およびCIN2以上の割合
流産の割合
妊婦健診での子宮頸部細胞診検体採取後の出血による予約外外来受診の割合
年齢階層別の子宮頸部細胞診陽性率の差
初産婦と経産婦による子宮頸部細胞診陽性率の割合(ASC-USまたはASC-H・HSIL以上をカットオフとする)

【解析方法】

綿棒による細胞採取群(以下、綿棒群)とそれ以外の採取器具(ヘラまたはブラシ)群の子宮頸部細胞診結果ASC-H・HSIL以上(高度前がん病変またはがんを疑う)の割合をロジスティック回帰分析により比較する。調整因子は、経妊、子宮頸部病変の既往、細胞診方法[従来法(直接塗抹法)、液状検体法]とする。

C. 研究結果の影響 見込み

これらの結果は、採取器具の添付文章やガイドラインにも影響する可能性があり、子宮頸がん検

診の精度管理に重要な知見をあきらかにする。

D. 参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会 HP 頸がん と HPV ワクチンに関する正しい理解のために
http://www.jsog.or.jp/uploads/files/jsogpolicy/HPV_Q%26A.pdf
- 2) 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 p30-32, 2020. 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会編集・監修
- 3) 石岡伸一・他. 妊婦の子宮頸部細胞診におけるブラシ使用の安全性と有用性. 日本臨床細胞学会雑誌 57: 7-12, 2018
- 4) 早田英二郎、鈴木俊治 他. 日産婦医会報妊娠中の子宮頸部細胞診異常と HPV 感染の関連に関する実態調査 母子保健部調査. 令和 2 年 2 月 1 日.
- 5) Orr JW Jr, Barrett JM, Orr PF, Holloway RW, Holimon JL et al. The efficacy and safety of the cytobrush during pregnancy. Gynecol Oncol. 44: 260-2, 1992.
- 6) Rivlin ME, et al. Comparison of cytobrush and cotton swab for Papanicolaou smears in pregnancy J Reprod Med 38: 147-50, 1993.

妊婦健診として行われる子宮頸がん検診の有用性と 適正実施方法に関する研究

横浜市立大学 産婦人科
水島 大一

子宮頸がん

- 日本で年間約 1 万人が罹患し、約 2,900 人が死亡している。
- 20～40 歳代の罹患が増加している。

子宮頸がん検診

- 日本の定期検診受診率は 42.1%
- 妊婦健診が子宮頸がん検診を受ける機会となっている。
- 適正な精度管理が求められている。

子宮頸がん検診の採取器具

- 一般的には、ヘラやブラシが推奨されている。
- 妊婦を対象とした採取器具の検討は十分な情報がない。

**子宮頸部細胞診の採取器具
妊娠中は綿棒が多くの施設で採用されている**

- 妊娠中はヘラやブラシを使用して出血する可能性があるため
- 診療ガイドラインで妊婦に限り綿棒による細胞採取を容認しているため
- 妊娠女性に対して **取扱説明上使用を禁止** されている器具があるため

**診療ガイドラインで妊婦に限り
綿棒による採取を容認している**

CQ201 子宮頸部細胞診の適切な実施方法は？

2. **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）での細胞採取を行うB)

ヘラ、ブラシの使用（併用）が望ましく、綿棒のみの使用は一般に推奨されない。ただし、ヘラやブラシは出血を来しやすいという欠点があり、妊娠女性やその可能性のある女性に対して取扱説明上使用を禁止されているものが多い。妊娠女性においては細胞採取量が少ないという欠点を理解したうえで、**侵襲の少ない綿棒採取が容認される。**

産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2020

妊娠女性に対して 取扱説明上使用を禁止されている器具がある

サーベックスブラシ

- 【禁忌・禁止】**
1. 再使用禁止
 2. **妊娠10週以降の妊婦には使用しないこと。** [妊娠の継続に支障をきたすおそれがある。]
 3. 子宮内避妊器具等の装着者には使用しないこと。 [ブラシの先端が、器具に引っ掛かり、落ちるおそれがある。]
- 【併用禁忌】**
1. 細胞を採取する際に、膣部への潤滑クリーム等の使用は避けること。 [細胞の採取に影響が出るおそれがある。]

【形状・構造及び原理等】

本品は、子宮頸部（膣部・子宮頸管を含む）の細胞採取用ブラシであり、ブラシ先端部は軸より取り外すことができる。本品には、滅菌及び非滅菌品がある。



サイトブラシプラス

- 【禁忌・禁止】**
- 適用対象（患者）
- 妊娠10週以上経過している妊婦には使用しないこと。**
- [安全性が確立されていない]
- 子宮内臓の細胞採取には使用しないこと。
- 再使用禁止

****【形状・構造及び原理等】**



サイトピックα

- 【禁忌・禁止】**
1. 適用対象（患者）
子宮頸管内細胞採取用端子端子部A(下図)の妊娠又は妊娠している可能性のある婦人への適用 [子宮頸管内細胞採取用端子端子部Aは、子宮頸管内に挿入できるため流産の恐れがある。]
 2. 使用方法
再使用禁止 [ディスプレイ製品のため]



妊娠中の子宮頸部細胞診でブラシによる採取は 安全性が報告され、綿棒に比べて適正検体が多い

サイトブラシは綿棒を比較した観察研究（ Papanicolaou 染色, n=222）

- ・ 合併症はなかった
- ・ Endocervical cell の収量が多かった
- ・ 異形成の比率（19 cases）に差はなかった

Rivlin et al. *J Reprod Med.* 1993; 38:147-50.

サイトブラシ(n=300) と綿棒(n=263, historical control)を比較した観察研究

- ・ 流産は増えなかった
- ・ Endocervical cellsを含む適正検体は有意に多かった
- ・ 細胞診異常がサイトブラシ群が綿棒の約倍であった。

Orr et al. *Gynecol Oncol.* 1992;44:260-2

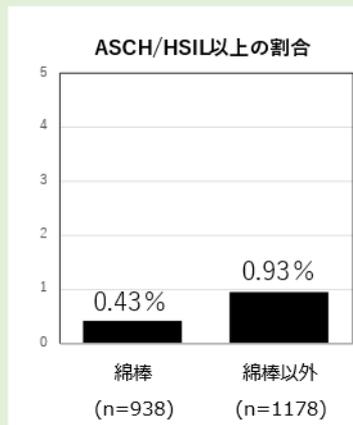
妊娠中の子宮頸部細胞診 綿棒とそれ以外の採取器具での安全性や精度の検討

Cervexブラシを用いた細胞採取による産科的合併症の検討 (179例)

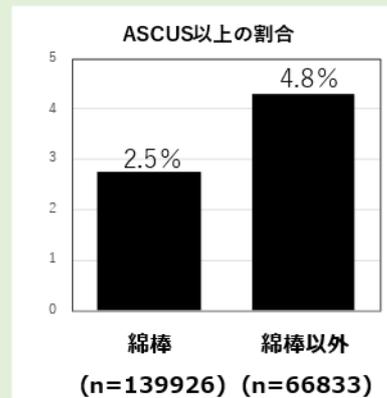
ブラシ使用に伴い2日以上続いた症例は2例で、75%で出血を全く認めなかった
ブラシが原因と考えられる産科的合併症は認めなかった。

石岡伸一 他 日本臨床細胞学会誌 2018;57: 7-12

妊娠中の子宮頸部細胞診 綿棒とそれ以外の採取器具での精度の検討



厚生労働科研究費研究事業の内部データ*
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
(研究代表者 宮城悦子)



早田英二郎、鈴木俊治 他、日産婦医会報 妊娠中の
子宮頸部細胞診異常と HPV 感染の関連に関する実
態調査 母子保健部調査、令和 2 年 2 月 1 日。

妊娠中の子宮頸部細胞診 採取器具による違い

- ・綿棒での採取
妊娠中も細胞採取量が少く、過小評価が生じる可能性がある
- ・綿棒以外の器具での採取
約100-300例の検討で安全性や精度の報告がある
単変量解析でASCUS以上の検出率が高い
内部データよりASCH/HSIL以上の検出率が高い可能性がある

妊婦健診として行われる子宮頸がん検診の有用性と 適正実施方法に関する研究

【目的】 妊婦健診における子宮頸がん検診の 適正な採取器具を明らかにする

【主要評価項目】

妊娠時に受けた初回の子宮頸部細胞診の結果がASC-HもしくはHSIL以上の割合

綿棒群 vs. それ以外の採取器具（ヘラまたはブラシ）群
ロジスティック回帰分析
調整因子; 経妊, 子宮頸部病変の既往, 細胞診方法 [直接塗抹/液状検体法]

【副次評価項目】

- ・ 子宮頸部細胞診陽性率（ASC-US以上）
- ・ 子宮頸部細胞診陽性率（年齢階層別）
- ・ 子宮頸部細胞診陽性率（初産婦と経産婦）
- ・ 妊娠中の子宮頸部組織診によるCIN1以上およびCIN2以上の割合
- ・ 流産の割合
- ・ 細胞診検体採取後の出血による予約外受診の割合

1.基本情報

年齢, 妊娠/出産回数, 子宮頸部病変の既往, 今回の出産の転帰

2.妊娠初期の子宮頸部細胞診結果

結果, 採取器具, 採取方法〔直接塗抹/液状検体〕, 細胞診採取時の週数
出血による予定外受診(1週間以内)の有無

3.HPVワクチン接種歴(自己申告)

HPV接種の有無、接種回数

【妊娠初期の子宮頸部細胞診の結果がASC-US以上の場合】

1.HPV検査 妊娠中の検査有無とその結果

2.子宮頸がん検査の結果

・細胞診および組織診の結果(妊娠中の初回, 全妊娠期間, 産後それぞれ)

3.妊娠中及び出産後の子宮頸部病変の治療内容

4. 浸潤がんの場合 その臨床病期及び転帰

妊婦健診として行われる子宮頸がん検診の有用性と
適正実施方法に関する研究

【研究デザイン】 多施設共同後方視的観察研究

【研究対象者数】 10,000例以上(綿棒, その他の採取器具 各5000例以上)

ASC-H・HSIL以上の割合; 綿棒群0.4% その他の器具群0.9%
検出力; 80%
有意水準; 両側5%
1群あたりの必要症例数; 4054例

【研究期間】 調査 2021年2月28日まで, 研究全体 2022年3月31日まで