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

妊婦健診における感染性疾患スクリーニング

研究分担者　丸山　康世　小田原市立病院 産婦人科　　担当部長
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
妊産婦の患者背景、妊婦健診として施行する感染症の頻度と、子宮頸部細胞診異常の頻度、採取器具を検討した。2014年から2017年の当院の分娩症例を対象とし、診療録を後方視的に検討した。
分娩数は3393例で、子宮頸部擦過細胞診結果の確認できた症例は3346例、中央値年齢は32歳であった。妊娠前1年以内の施行例は639例（18.8%）で、妊娠契機の施行例は2644例（77.9%）であった。細胞診の結果はNILM 3250例（97.1%）、異常症例 96例（2.9%）であった。異常症例のうち、妊娠契機の異常発見症例は73例（76.0%）、CIN1以上の病変が42例（57.5%）にみられた。
細胞診採取器具はヘラが1968例（58.0%）、次に綿棒が505例（14.9%）であった。当院では主にヘラで採取しているが、多量の出血など処置を要した症例は認めなかった。採取器具と細胞診異常の発見頻度を比較検討したところ、陽性率はヘラが74例（3.8%）、ヘラ以外の採取器具が22例（1.6%）で、p＜0.001であった。
対象年齢中央値は32歳と、子宮頸がん検診の対象年代であるが、定期受診している女性は18.8%にとどまった。日本の子宮頸がん検診の受診率は低く、未だ子宮頸がん予防の大きな課題である。また、ヘラでの採取は妊婦にも比較的安全に使用できた。

A．研究目的

当院は地域周産期母子医療センターであり、産科救急症例、ハイリスク症例の受け入れを行っている。当院における妊婦健診として施行する感染症の頻度、子宮頸部細胞診異常の頻度、その後のフォロー状況、妊婦の子宮頸部擦過細胞診の採取器具による違い、妊婦健診での子宮頸部細胞診の有用性を明らかにすることを目的とした。

B．研究方法

2014年1月1日から2017年12月31日の4年間に当院で分娩した妊婦を対象とし、診療録を後方視的に検討した。同期間に複数分娩した例も含まれている。年齢、妊産回数、既存の母体合併症、妊娠合併症、分娩転帰、妊娠中に行った諸検査の結果と子宮頸部擦過細胞診に関しては採取器具についても調査した。妊娠初期の受診時に、直近１年間の非妊時に子宮頸がん検診を受けている症例はその結果を記載した。解析方法については採取器具による違いなど2群間の比較はχ二乗検定で検定を行った。解析ソフトはSPSS　ver.25を用いた。

（倫理面への配慮）

当院の倫理委員会で承認を受け（承認番号2018-1号）、オプトアウト形式で対象者へ公示し、不参加の意思表示がないことを確認した。

C．研究結果

研究対象期間中の分娩数は3393例で、子宮頸部擦過細胞診結果の確認できた症例は3346例（98.6%）であった。結果が不明であったのは47例（1.4%）であり、うち産科救急症例が25例（0.74%）、妊婦健診未受診症例が11例（0.3%）、妊娠中期以降の紹介症例で検査が施行されていなかった症例が11例（0.3%）であった。対象症例の3346例の中央値年齢は32歳（14-47歳）、初産1650例（48.6%）、経産1743例（51.4%）であった。NILM群と異常群の背景を比較すると、異常群で人工妊娠中絶歴がある群と34週未満早産群の率が高かった。分娩転帰は、正常経腟分娩　2558例（75.3%）、鉗子・吸引分娩　201例（5.9%）、選択的帝王切開分娩　377例（11.1%）、緊急帝王切開分娩　257例（7.5%）であった。初診から当院で健診を受診した症例は1635例（48.1%）、紹介症例は1758例（51.8%）であった。今回の検討対象症例の全体の属性、子宮頸部細胞診NILM 群（以降NILM群）、子宮頸部細胞診異常群（以下異常群）に分類した。年齢別では30代が1134例（33.4%）と最も多く、40代が247例（7.2%）と最少であった。本人申告に基づく能動喫煙者は263人（7.8%）であった。BMIは標準の体格が2400人（70.7%）であった。妊娠34週未満の早産は51人（1.5%）であった。

妊娠期間中に検査を推奨されている感染症の検査結果の全体とNILM群、異常群に分類した。HBV、HCV、HIV、梅毒に関しては母体搬送症例、妊婦健診未受診妊婦にも全例施行しており、不明症例はいなかった。結果判明症例の中での全体の陽性率はHCV　11/3393人（0.3%）、HBV 18/3393人（0.5%）、梅毒　8/3393人（0.2%）、HTLV-1　2/3393人（0.2%）、トキソプラズマ　65/3325人（1.9%）、クラミジア　64/3268 人（1.9%）、淋菌　3/2912人（0.1%）、GBS　521/3314人（15.4%）、カンジダ　534/3312人（2.4%）との結果となった。

クラミジア感染症がHPV感染性を高める可能性を考え、NILM群と異常群でクラミジアの陽性率に差があるかを検討すると、p=0.013と有意差を認めた。他の感染性疾患のうち、子宮頸部細胞診異常の有無で差があった疾患は、GBSでありNILM群で多いという結果になった。

母体合併症について調査した（重複例あり）。婦人科系疾患合併が最も多く、子宮筋腫・子宮腺筋症　129人（4.1%）であった。次いで気管支喘息　127人（4.0%）、卵巣腫瘍　63人（2.0%）であった。

抑うつ障害群　35人（1.1%）、不安障害群　29人（0.9%）と精神疾患合併症例もみられた。高血圧合併は49例（1.4%）、甲状腺疾患合併は38例（1.1%）であった。妊娠中に手術を要した症例は、卵巣腫瘍　8人（0.3%）、子宮頸部円錐切除術　2人（0.06%）、虫垂炎　1人（0.03%）であった。

次に子宮頸部細胞診の施行時期について調査した。妊娠前の施行例は639例（18.8%）で、内訳は子宮頸がん検診受診例441例（13%）、不妊治療や子宮頸部細胞診異常などの婦人科受診を契機の施行症例198例（5.8%）であった。妊娠を契機に施行された症例は2644例（77.9%）、施行時期が不明症例は110例（3.3%）であり、妊娠を契機に子宮頸部細胞診を受けた割合は約8割であった。

結果の確認できた症例は3346例であり、NILMが3250例（97%）、子宮頸部細胞診異常は96例（2.8%）に認められた。子宮頸部細胞診異常の詳細は、ASC-USが44例（1.2%）、ASC-Hが12例（0.4%）、LSILが19例（0.6%）、HSILが20例（0.6%）、SCCが1例（0.03%）であり、腺系の異常症例は認めなかった。異常群のうちで、妊娠中に初めて異常が見つかった症例は73例（76%）、子宮頸部異形成などのためフォローされていた症例が23例（24%）であった。

子宮頸部細胞診異常症例の転帰について調査した。妊娠を契機に子宮頸部細胞診異常が診断された73例中、妊娠中にCIN1以上の病変が発見されたのは、57%（42例）であった。妊娠中に2例がCIN3以上の診断で、子宮頸部円錐切除術を施行されていた。CIN1以上の症例のうち、分娩後に通院を自己中断した症例が14人(25%) 存在した。非妊娠時には当時の産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編に則り、ASCUS症例のHPV検査の施行、組織診でCIN1、CIN2症例のHPVジェノタイプ検査を施行しているが、妊娠中は方針が一定していなかった。妊娠中に判明したCIN1、CIN2の36症例のうち、HPVジェノタイプ判定施行は1例のみと、ほぼ施行されていなかった。

子宮頸部細胞診の採取器具と結果は、ヘラ（サイトピック®:以降ヘラ）が一番多く1968例（58%）、続いて綿棒が505例（15%）、不明が868例（26%）であり、少数ながらブラシやスワブ、スポンジ、自己採取があった。不明例は他院で施行の子宮頸部細胞診で採取器具の記載がないもの、個人で受けたがん検診結果の自己申告で異常なしとしたものが主であった。当院では主にヘラで採取を行っているが、多量の出血などで処置を要した症例は認めなかった。次に採取器具により早産率に差がみられるか、ヘラ、綿棒について34週未満、34週以降で比較検討した。34週未満での早産はヘラで採取した症例のうち18/1968人（0.91%）、綿棒では18/505人（3.6%）であり、$p<0.001$と有意差がみられ、綿棒と比べサイトピックが有意に低い早産率を認めた。交絡因子の検討は施行していないが、綿棒と比べサイトピックが有意に低い早産率を認めた。

採取器具と子宮頸部細胞診異常の発見頻度を比較検討したところ、陽性率はヘラ（サイトピック）74例（3.8%）、綿棒　14例（2.8%）、ブラシ　0例、スワブ　0例、スポンジ　0例、自己採取　0例であった。ヘラ（サイトピック）とそれ以外の採取方法を比較検討すると　$p<0.001$となりヘラ（サイトピック）での採取が他の採取方法に比較して、細胞診異常の発見頻度が高くなった。

妊娠前からCIN1以上の診断でフォローされていた症例を除き、妊娠を契機に子宮頸部細胞診異常が指摘された76例中、採取器具が綿棒かヘラか判明しており、組織診が施行されていた47例に絞って、採取器具別による子宮頸部細胞診と組織診の一致率について検討した。細胞診と組織診の一致率は、ヘラによる採取が66.7%で、綿棒による採取が60.0%であった。採取器具による子宮頸部細胞診と組織診の一致率は$p=0.766$と、有意差はみられなかったがヘラの方が高い傾向にあった。

D．考察

今回、当院で分娩した妊婦を対象に子宮頸がん検診の現状を明らかにした。年齢の中央値は32歳と、すでに子宮頸がん検診の対象となっている女性がほとんどであったにも関わらず、妊娠前の1年以内に子宮頸がん検診を受診していた女性は18.8%にとどまった。既存の報告でも日本の子宮頸がん検診の受診率は低く、子宮頸がん予防の大きな課題であることが明らかである。

今回の研究ではヘラでの採取により、34週未満の早産率が高くなっておらず、安全性への影響はないと考えられた。ヘラは綿棒に比してendocervical cellの細胞採取量が多いとされており、妊婦のスクリーニングにも比較的安全に使用できると考えられ、綿棒での採取よりはヘラでの採取が望ましいと考えられた。

妊娠を契機に子宮頸部細胞診異常が診断されても、フォローを自己中断する症例も存在する。分娩後に所見が改善する症例もみられるが一定の見解は得られていない。妊娠中の子宮頸部細胞診の不確実性を考慮すると、子宮頸部細胞診異常症例は分娩後も継続的に受診することが重要である。本研究でも、25%の症例が分娩後のフォローを自己中断している。このため妊産婦、医療者ともに継続的な受診環境の提供、啓発も重要である。

E．結論

本研究では、妊娠が子宮頸部細胞診を受ける好機になっていることが明らかになった。妊産婦の年齢の中央値は32歳と、すでに子宮頸がん検診の対象の女性がほとんどにも関わらず、妊娠前の1年以内に子宮頸がん検診を受診していた女性は18.8%にとどまった。妊娠を契機に子宮頸部細胞診を受けた割合は約8割であった。妊娠中の子宮頸部細胞診での大きな副作用はみられず、精度の観点からはヘラで採取を行うべきと考える。

異形成を発見され、治療に結びついた症例がある一方で、分娩後のフォローが継続されていないこともあり、今後の課題である。HPVワクチン接種が殆ど施行されていない本邦の現状で、子宮頸がん検診受診率の低さは子宮頸がん予防の大きな課題であり、sexual activityのある年代となった女性の子宮頸がん検診受診を推進することが重要である。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

（1）論文発表

1. Maruyama Y, Sukegawa A, Yoshida H, Iwaizumi Y, Nakagawa S, Kino T, Suzuki Y, Kubota K, Hirabuki T, Miyagi

E: Screening for Infectious Diseases in Pregnancy Screening - Focusing on cervical cancer. 2021.（投稿中）

（２）学会発表

1. 丸山康世, 助川明子, 宮城悦子: 当院における妊産婦の子宮頸部細胞診施行の時期についての検討. 第59回日本臨床細胞学会秋期大会, 横浜, 2020, 11.
2. 丸山康世, 助川明子, 岩泉ゆき葉, 中川沙綾子, 木野民奈, 山本賢史, 中島文香, 堀田裕一朗, 平田豪, 成毛友希, 平吹知雄, 宮城悦子: 当院で分娩した妊婦の妊娠初期の子宮頸部細胞診の現状. 第61回日本婦人科腫瘍学会学術講演会, 新潟, 2019, 7.
3. 丸山康世, 助川明子, 岩泉ゆき葉, 中川沙綾子, 木野民奈, 山本賢史, 紙谷菜津子, 鈴木幸雄, 平吹知雄, 宮城悦子: 妊娠初期の子宮頸部細胞診における採取器具についての検討. 第28回日本婦人科がん検診学会総会・学術講演会, 奈良, 2019, 9.
4. 丸山康世, 助川明子, 鈴木幸雄, 宮城悦子: 妊娠中の細胞診異常は他の感染症の陽性頻度と相関するか？当院での後方視的検討より. 第58回日本臨床細胞学会秋期大会, 岡山, 2019, 11.

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし