

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 丸山 康世

横浜市立大学大学院医学研究科 生殖生育病態医学

審査員

主査 横浜市立大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 教授 折館伸彦

副査 横浜市立大学附属病院 病理診断科 准教授 山中 正二

副査 横浜市立大学大学院医学研究科 放射線治療学 講師 小池泉

博士の学位論文審査結果の要旨

Role of cervical cancer screening during prenatal checkups for infectious diseases: a retrospective, descriptive study

(妊婦健診における子宮頸部細胞診，感染症スクリーニングに関する後方視的研究)

学位論文の審査にあたり審査冒頭で以下のように学位研究の要旨が説明された。申請者は上記表題について発表を行った。

【序論】

本邦では、ほとんどの妊産婦が妊娠初期から産婦人科を受診し定期的な妊婦健診を受ける。検査結果を踏まえた医療介入が母児の予後改善に有益であるものとして、日本産科婦人科学会産婦人科診療ガイドライン産科編 2020 年版では、妊婦健診で推奨されている感染症スクリーニング検査として、HBs 抗原、HCV 抗体、風疹抗体、梅毒スクリーニング、HTLV-1 抗体、HIV スクリーニング、トキソプラズマ抗体が挙げられている。また子宮頸部細胞診も、一定期間に子宮頸がん検診として子宮頸部細胞診を受けていない妊産婦に対しては、同診療ガイドラインで妊娠初期に得ておくべき情報として記載されている。子宮頸がんはヒトパピローマウイルス (Human papillomavirus : HPV) ワクチンによる HPV 感染予防と子宮頸がん検診による早期発見で罹患率の減少が期待される疾患となった。本邦では HPV ワクチンは 2013 年から定期接種となっており、小学校 6 年生から高等学校 1 年生相当年齢の女子を対象として無料で接種を受けることができるが、2013 年 6 月より接種の積極的勧奨が中止され、接種はほとんど行われなくなった。本邦の子宮頸がん検診事業は 20 歳以上の女性を対象として 1967 年より行われているが、子宮頸がん検診の受診率は約 40% と低い。本邦の現状は HPV ワクチン接種率、がん検診受診率ともに WHO の介入目標には届かない。このような現状から、本邦では妊娠が初めての産婦人科受診となる女性も多い。妊婦健診のスクリーニングの現状を把握するために、ヒトパピローマウイルス感染により惹起される子宮頸部細胞診異常の頻度と転帰、子宮頸部細胞診の採取器具、その他の感染症の現状について検討した。

【実験材料と方法】

2014 年から 2017 年の小田原市立病院の分娩症例 3393 例のうち、今回の妊娠中に子宮頸部細胞診を受けた妊産婦を対象として、妊婦健診として施行される感染症、および子宮頸部細胞診のスクリーニング結果、子宮頸部細胞診の採取器具が記載された診療録を後方視的に検討した。同期間に複数分娩した症例も含まれている。子宮頸部細胞診異常症例については診療録を 2020 年 3 月まで追跡調査した。子宮頸部細胞診の結果と子宮頸部組織診断の一致についても解析した。なお風疹については分娩症例 3393 例のうち、検査結果が確認できた 3322 名について検討を加えた。本研究は小田原市立病院倫理審査委員会の承認を得ている

(承認番号 2018-1).

【結果】

対象となる分娩数は 3393 例であり、子宮頸部擦過細胞診結果の確認できた妊産婦は 3280 例(96.6%)、このうち妊娠前の1年以内に子宮頸がん検診を受けた妊産婦は639例(18.8%)であった。今回の妊娠中に子宮頸部細胞診を施行していた 2641 名 (81.2%) を分析した。年齢の中央値は 32 歳であった。子宮頸部細胞診結果は 2562 名 (97.0%) が陰性 (negative for intraepithelial lesion or malignancy: NILM)で、79 名 (3.0%) が異常であった。

妊娠中に施行を推奨されている感染症の検査結果の陽性率は、B 型肝炎ウイルス 15 人 (0.6%)、C 型肝炎ウイルス 11 人 (0.4%)、梅毒 6 人 (0.2%)、成人 T 細胞白血病ウイルス 4 人 (0.2%)、トキソプラズマ 45 人 (1.7%)、クラミジア・トラコモティス 55 人 (2.1%)、淋菌 2 人 (0.1%)、B 群溶血性連鎖球菌 403 人 (15.3%)、カンジダ・アルビカンス 424 人 (16.1%) であった。クラミジア・トラコモティス陽性率は、子宮頸部細胞診異常群 (n=50, 6.3%) が NILM 群 (n=5, 2.0%, P=0.007) より有意に高かった。風疹スクリーニングでは、妊娠初期の血液検査で測定した赤血球凝集抑制 (Hemagglutination Inhibition: HI) 抗体測定法で風疹抗体価 HI が 16 倍以下の低抗体価の妊産婦は、1,048 名 (31.5%) であった。

子宮頸部細胞診異常症例 79 人のうち、妊娠を契機に発見された症例は 70 人であった。このうち 42 人は子宮頸部軽度異形成以上の病変があった。細胞診の採取器具はスパチュラが最も多く、次いで綿棒であり、妊娠経過に対し採取器具による大きな副作用は認められなかった。自院では主にスパチュラで採取しており、多量の出血など処置を要した症例は認めなかった。

【考察】

妊娠中の感染症スクリーニングは重要である。HPV ワクチン接種率が 5%未満の本邦では、子宮頸がん検診率の低さは子宮頸がん予防の大きなハードルとなっている。本研究では対象年齢中央値は 32 歳と子宮頸がん検診の対象年代であるが、妊娠前の定期的な子宮頸部細胞診検査を受けた女性は約 20%にとどまり、本邦の検診率より低かった。子宮頸部細胞診の新規異常発見率は 2.7%、子宮頸部軽度異形成以上と診断された率は 1.6%であった。分娩後に手術が必要となった症例もあった。妊娠中の子宮頸部細胞診検査は、非妊娠時に比べて精度は落ちることが示されている。採取器具をスパチュラにすることで細胞診の精度が上がる可能性が考えられ、本研究の中でスパチュラでの採取は妊婦にも比較的安全に使用できたことが示された。妊娠中の細胞診結果が不確実である可能性があり、分娩後も定期的に検診を受けることの重要性を妊産婦に伝える必要がある。HPV ワクチン接種の普及と検診率が向上するまでは、初産婦、経産婦ともに妊娠時の子宮頸部細胞診の重要性は変わらない。

以上の論文要旨の説明の後、主査による総括、主査・副査による質疑応答がなされた。

折館主査の総括

1. 単施設からの妊婦健診におけるスクリーニングに関する研究であり、単施設であることより研究対象の因子について細かい検討がなされた。
2. 一方、単施設なので症例数が限られているという制約がある。HPV ワクチンの接種率が低いという日本の特殊な状況を反映している研究で、世界の状況にすべて当てはまるものではない。

山中副査より以下の指摘と質問がなされた。

1. 日本では妊婦健診における子宮頸部細胞診のスクリーニングはどのようなシステムで行われているのか。
2. 他国ではどのような検診プログラムが行われているのか。
3. HPV ワクチンの接種によってどのくらいの割合で子宮頸癌を予防可能か。
4. 実際に HPV ワクチンを接種した人の何割が子宮頸がんを発症しているのか。
5. HPV ワクチンを接種しても子宮頸がんを発症するのであれば、HPV ワクチンを接種しない方がいいとはならないか。
6. 定期的に子宮頸がん検診を受診していても、子宮頸がんになる人はどのくらいいるか。
7. 妊婦への使用が禁止されている子宮頸部細胞診採取器具があったが、その理由は何か。
8. 妊娠初期は出血しやすいのか。
9. サイトピックとスパチュラは同一の採取器具のことか。
10. 採取器具のスパチュラと綿棒では細胞診異常の診断率に有意差がなかったが、なぜスパチュラを勧めるのか。有意差がないのであれば出血しにくい綿棒の方が、開業医にも勧めやすいとは考えられないのか。また、綿棒による自己採取のシステムを制度化するほうが検診率は上がるのではないか。
11. 分娩後の子宮頸部異形成のグレードの進行について、妊娠中は軽くみられているのか、あるいは妊娠によって免疫が抑制されており、子宮頸がんにとって有利な環境になっているので出産後に病変が一気に進行するのをみている可能性がある。
12. 細胞診と組織診の一致率について、個人的にはスクリーニングは感度を高めて、組織診は特異度を高めるものであって、多くの検体を要精検にしたほうがよいと思っている。出血するから細胞診だけで診断してしまいたいという観点はあるのか。
13. HPV 検査は難しいものなのか。実際にはどのように施行されているのか。
14. HPV ワクチンの啓発は重要と考えるか。

上記に対して、以下の通り回答があった。

1. 老人保健法を元にしており、20 歳以上は 2 年に 1 回の子宮頸がん受診が推奨されてい

る。過去に無料クーポンを配布したこともあったが、受診率は2割以下と低かった。いずれも受診には自発的な行動が必要である。小田原市では費用の8割ぐらゐの助成制度がある。自治体の検診事業以外に職場の人間ドック等で受ける人もゐるため、子宮頸がん検診の受診状況について、自治体の一元的管理はされていない状況である。

2. HPV ワクチン接種率が8割程度と高く HPV 陽性率が低いことが前提となるが、オランダでは2017年から、HPV 検査単独の検査から開始するアルゴリズムとし、検診間隔は原則10年となっている。オーストラリアでは9価ワクチンを定期接種としており、2017年から HPV 検査単独へ完全に切り替え、検診間隔を2年から5年に延長している。

3. 現在普及している HPV ワクチンには16, 18型の予防が含まれており、アジアでは子宮頸がんの7割が16, 18型陽性であるため7割は予防可能といえる。

4. 現段階では追跡調査の段階であるが、理論上はかなりの減少が考えられる。

5. HPV ワクチン接種が始まって10年～15年程度であり長期的なデータはないが、スウェーデン、フィンランド、秋田県から子宮頸部異形成の罹患者は減少しているという報告がある。前がん病変である子宮頸部異形成が減少しているため、子宮頸がんの発症も減少すると考えられ、将来的には子宮頸がんの減少率が示されると考える。

6. 腺系細胞は内頸部から発生するため子宮頸部擦過細胞診では採取しにくく、精度が低い。定期検診を受けていても、時に内頸部に発生した子宮頸がんが進行した状態で発見される人もゐる。子宮頸がんが診断された人の検診時の採取器具や採取部位まではわからないことが多い。同一施設で継続して受けていない症例も多く、継続的な把握が困難である。

7. 文献的な根拠がなく禁止されている場合が多い。子宮頸部細胞診採取時の出血があるとトラブルになる可能性があり、製造会社の判断で禁止されていると考える。

8. 子宮頸部がびらん状になっており、ブラシはプラスチックで硬く、その形状から出血しやすい。綿棒は柔らかいので出血は少ないが細胞採取量も少ない。しかし採取時の出血は一時的なので十分説明しておけば問題にならないと考える。

9. サイトピックとスパチュラは同一の採取器具である。スパチュラが一般名称で、サイトピックは商品名である。

10. 綿棒であると十分な量の細胞を採取できないことは示されており、学位研究報告書にも記載したように検査精度の観点から、細胞が多く採取できるスパチュラがより適していると考えられる。文献では綿棒より精度の面でスパチュラが優れているという報告がある。本研究の結果では、採取器具不明の割合が高いことも結果に影響している可能性がある。子宮頸部細胞診の自己採取法は存在しているが、子宮頸部まで採取器具が届かない可能性があり精度が低いことが示されている。肉眼で子宮頸部が可視できるため、医師が採取した方がよいと考える。HPVの自己採取法では必ずしも子宮頸部に採取器具が到達する必要はなく、自己採取には適しているといえる。

山中副査のコメント：子宮頸部異形成の定義について、子宮頸部軽度異形成か子宮頸部中等度異形成か診断が困難な病変もある。本当に進行しているかどうかは複数の病理医が診

断するか、採取時期の異なったプレパラートを同時に顕鏡するなどの対策を講じることが必要ではないか。子宮頸部異形成の定義について考え方が少しずつ変わってきているので、客観的にはもう一度見直しの方が良いかと考えている。

11. 免疫抑制の状態が関与している可能性はあると考える。更に妊娠中の組織診は一般的に出血が多く、止血に難渋することがあり、検査した医師が出血を恐れて十分に組織を採取していない可能性があり、組織診の精度が下がる可能性がある。分娩後の方が組織を採取しやすいため、分娩後のフォローアップが重要と考える。しかし妊産婦自身の意識の問題でどうしてもフォローに自己中断する人がいるのが現実である。

12. 綿棒は子宮頸部細胞診の採取器具として適していないということが述べられるかどうかという観点で本研究を行った。症例数が少ないことも影響している可能性があるが、綿棒よりもスパチュラの方が採取細胞量が多いため、スパチュラの方が採取器具としては適していると考えている。

13. 患者が内診台に上がり、子宮頸部をブラシで擦過し細胞を採取し、ハイブリッドキャプチャー法で検出する。検査結果は10日間程度を要する。医療資源的、地理的に頻回の受診が困難であるアフリカの国では、その場でHPVを判定して、陽性者には蒸散などの処置を行い、診断、治療をワンストップで終わらせるようなシステムも確立されている。

14. 9価ワクチンであれば、アジアでの発がん性HPVの90%をカバーできる可能性があるが、かなり有効であると考えている。このため啓発は重要である。

小池副査より以下の指摘と質問がなされた。

1. 方法と結果の箇所、今回研究対象となった子宮頸部細胞診の異常はASC-US以上を異常としているが、他の国でも同じ定義なのか。
2. 結果で研究対象者の図があったが、今回の妊娠を契機に診断された79人のうち、初めて細胞診異常を発見されたのが70人、妊娠前に診断が9人となっているが、妊娠1年以内に受診している人は対象外となっているがどういう対象者がこの分類に入っているのか。
3. 妊娠中は子宮細胞診の結果が不安定ということが示されているが、今回の対象者で妊娠中に異常がなかった人のフォローアップはしているのか。
4. 妊娠中異常がなかった人のフォローアップのデータはないのか。

上記に対して、以下の通り回答があった。

1. ベセスダシステムに則っており、ASC-US以上は異常と定義されており世界共通である。
2. 妊娠の1年以上前に細胞診異常の診断を受けてはいたが、1年以上フォローがされず、久しぶりに子宮頸がん検診を受けた妊産婦がこの分類に入った対象者である。
3. 厚労省の推奨通り、子宮頸がん検診を2年に1回は受けるように情報提供はしている。
4. 検診は婦人科クリニックや、検診センターなどで受けることが前提であり、当施設のよ

うな総合病院では異常がない方のフォローは難しい。

折館主査より以下の指摘と質問がなされた。

1. 研究対象者について、妊娠1年以内に子宮頸部細胞診を受けている人はその結果が正常だったために除外したということか。この方たちは妊娠を契機にした子宮頸部細胞診は行っていないのか。
2. 全国の自治体によって対応が違うために、全国一律で集めようと思ってもこのようなデータは集められないということか。
3. 妊婦健診に子宮頸部細胞診が含まれていないというのは厚労省の指導不足ともいえるのか。
4. 今回の研究対象者2641人中、SCCの細胞診結果が1人であったが、全体の有病率と同程度か。
5. がん検診におけるコストベネフィットの問題として、患者1人を救うのに3000人くらいを対象者としての検診を施行する必要があるのは妥当なのか。
6. 本邦でHPVワクチンの4価、9価ワクチンの普及率の上昇によって現在の検診よりも効率の良い方法となる可能性があるのか。
7. この研究に関して丸山が実際に行った作業は何か。

上記に対して、以下の通り回答があった。

1. 結果に関わらず除外している。結果の異常の有無については妊娠初診時の自己申告制で判断している。基本的には結果用紙の持参を促しており、半数程度は持参するので診療録に保存している。妊婦健診は市町村が主体となって産婦人科に委託するという制度になっており、自治体によって委託内容が異なっている。89%の自治体では妊婦健診に子宮頸がん検診が含まれているが、小田原市は含まれておらず公費の助成がない。費用が生じるため、1年以内に検診を受けている人に妊娠契機の細胞診は施行しにくい。
2. 現状ではデータの統一はされておらず、フォーマットも異なるため、ビッグデータとして集積するのは困難である。
3. 自治体によって判断を任されているのが現状であり、小田原市は市の検診として施行しているため、市の検診として受診を促すために妊婦健診へ助成していない可能性もあるが、担当者に直接理由を聞いてはいない。現状、妊婦健診のデータは全国で一元的に管理できていない。また若年層は住居の移動も多く、自治体ごとの管理では継続性に乏しい。人間ドック等での個人健診の結果は自治体とは連携されていないという現状がある。現実的には個人の意識がなければ一元的管理は困難である。
4. 同程度である。
5. 要精検率が低いので、スクリーニングとして子宮頸がん検診は優れているという文献がある。日本はHPVワクチン接種率が低いため、現状でHPV検診をスクリーニングと

して導入すると要精検率がかなり高くなるという問題がある。

6. 学位研究報告書，要旨の説明でも示したようにオランダ，オーストラリアでは HPV ワクチンの接種率が高くなったことで HPV 単独健診に切り替えており，本邦の現状では喫緊に検診方法が変わることは困難であるが，可能性はある。
7. データ収集，データ解析，論文作成・投稿を行った。実際の子宮頸部細胞診の採取に関しては，小田原市立病院には 2015 年から赴任しており，2015～2017 年の初診患者を対象として採取しており，300 人程度を採取したと考える。

本研究は妊婦健診における子宮頸部細胞診に関する後方視的研究である。単施設で実臨床として行われたスクリーニングについての研究であり，単施設のメリットを生かし、研究対象の因子について細かい検討がなされている。一方で，症例数が限られているという制約があり，HPV ワクチンの接種率が低い日本の特殊な状況を反映している研究であるが，学術的かつ臨床的に高く評価できる内容である。申請者の発表内容ならびに質疑応答はいずれも適切であり，3 名の審査員の合議の結果，本学位論文は研究内容，貢献度のいずれの点においても博士（医学）の学位授与に十分値すると判断された。