

当院で子宮頸部円錐切除術を施行した症例の 臨床経過についての検討

川越 靖之 西村美帆子 河野 典子 福島 和子
大西 淳仁 永井 公洋 鮫島 浩

要約：子宮頸癌の前癌もしくは初期病変の診断，治療に子宮頸部円錐切除術（円錐切除術）が行われている。2005年1月から2013年12月の9年間に当院で子宮頸癌初期病変を疑い円錐切除術を施行した253症例の手術成績および臨床経過について後方視的に検討した。手術を行った年齢の中央値は37歳（21～75歳）。円錐切除術の適応は生研の結果CIN 3が188例，CIN 1～2が39例，コルポ検査不適例16例の順であった。術前にCIN 3が疑われていた188例のうち円錐切除術の病理診断でCIN 3より進行した所見を9%（16/188）に認めた。術後にCIN 3と診断された197例中，切除断端の陽性例を16%（32/197）に認め94%（30/32）は子宮頸管側の病変の残存であった。術後CIN 3かつ切除断端陰性と診断された症例の2年以上の観察で再発を認めたのは2%（2/137）であった。この期間の円錐切除後に妊娠した32妊娠（27例）の妊娠経過の検討を行った。32妊娠のうち正期産が24例（75%），早産が8例（25%）であった。頸部を大きく切除した（高さ>15mm）症例，もしくは妊娠初期に頸管長の短縮（<30mm）した症例に妊娠12～16週に子宮頸管縫縮術（Schirodkar法）を施行し，縫縮術を行った群（縫縮群）と行わなかった群（非縫縮群）に分け妊娠経過を検討した。妊娠11～16週に測定した妊娠初期の子宮頸管長は縫縮群で平均27.0mm，非縫縮群は33.5mmであり縫縮群で有意に短縮（ $P<0.01$ ）していたが，縫縮群15例中4例（27%）が早産，非縫縮群17例では4例（24%）が早産となり両群間で早産率に有意差を認めなかった。術前CIN 3を疑った症例において円錐切除術を行うことでその8%に進行した病変を認めた。このように円錐切除術の診断的意義は大きくCIN 3症例での切除後の再発率は約2%と治療的役割も大きかった。術後の妊娠症例では頸管を深く切除した症例，もしくは頸管の短縮した症例に頸管縫縮術を施行することで早産率が低下する可能性が示唆された。

〔平成28年6月30日入稿，平成28年8月12日受理〕

はじめに

性交の低年齢化によって若年での子宮頸癌の原因となるhuman papillomavirus (HPV) 感染が増加しそれに伴う20歳代での子宮頸癌の増加が問題となっている^{1, 2)}。性交渉により80%以上の女性は高リスク型HPVに一過性に感染するがそのうち90%は2年以内に細胞性免疫，液性免疫によりウイルスは消失する。しかし残りの10%は持続感染しそのうち15%が前がん病変である子宮頸部上皮内腫瘍

(cervical intraepithelial neoplasia ; CIN) を経て浸潤癌になる。初感染から浸潤癌になるまで5年以上がかかると言われ中等度～高度異形成 (CIN 2～3) までの早期に発見することで子宮温存は可能となる¹⁾。CIN 3から浸潤癌の初期病変を対象に診断もしくは妊娠性温存可能な治療方法として子宮頸部円錐切除術（以下，円錐切除術）が行われている。当院において過去9年間に行った円錐切除術症例について検討を行った。また術後，子宮頸部の切除による頸管短縮により通常の妊婦に比べ早産が1.5～3倍に有意に増加する³⁻⁵⁾。そこで，円錐切除後に妊娠，分娩となった症例の妊娠経過について検討した。

宮崎大学医学部産達泌尿生殖医学講座産婦人科学分野

表 1. 術前診断と術後の病理診断 (n=253).

術前診断	術後病理診断								
	CIN1-2	CIN 3	AIS	IA 1	IA 2	IB 1	異常なし	診断不可	計
CIN 1-2	18	19	0	1	0	0	0	1	39
CIN 3	0	172	0	9	1	6	0	0	188
AIS	0	0	2	0	0	0	0	0	2
IA 1	1	2	0	4	0	1	0	0	8
コルポ不適用	7	4	0	1	0	0	4	0	16
計	26	197	2	15	1	7	4	1	253

対象と方法

2005年1月から2013年12月の9年間に子宮頸部病変を疑い、診断および治療を目的として円錐切除術を施行した253症例を対象とし、手術成績および臨床経過について後方視的に検討した。円錐切除術はメスを用いたcold knife法、もしくはループ式電気切除術 (loop electrosurgical excision procedure ; LEEP) 法で行った。切除範囲は術前のコルポ検査および生検病理組織検査所見、患者年齢を参考に術中にシラートテストを行い子宮頸部の切除範囲を決定した。切除方法は2005年1月から2009年3月まではcold knife法、2009年4月から2013年12月までは機器の導入に伴いLEEP法で行った。

対象患者の術前診断はCIN 3 が188例 (74%)、CIN 1-2 が39例 (15%)、子宮頸部の持続する細胞診異常が16例 (6%)、IA期が8例 (4%)、AIS (adenocarcinoma in situ) が2例 (1%) であった。診療録を基に円錐切除術症例数の推移、術前診断の評価との整合性、切除断端陽性所見の有無と術後の臨床経過について後方視的に検討した。またその期間中、円錐切除術後に妊娠した症例が30例 (35妊娠) あり、そのうち子宮内胎児死亡、前置胎盤、多胎の各1例、計3例を除外した27例 (32妊娠) の妊娠経過に関し後方視的に検討した。円錐切除後の妊娠は切除した頸部組織が大きいほど早産率が高くなると報告されている⁵⁻⁷⁾。妊娠中の頸管長は通常30-35mmであり頸管長の短縮に伴い早産は有意に増加する⁸⁾。そこで当院では円錐切除後の予防的頸管縫縮術 (Schirodkar法) を①子宮頸部の深さ15mmを超えて

切除、もしくは②妊娠11-16週に子宮頸管長が30mm未満、この2つの条件のうちいずれかの条件を満たす場合に施行し、縫縮術を行った群 (縫縮群) と行わなかった群 (非縫縮群) に分け検討した。統計学的検討では早産率については χ^2 検定、縫縮群、非縫縮群間の比較にはMann-Whitney's U testを用いた。

結 果

手術を行った患者の年齢の中央値は37歳 (範囲：21-75歳)、20歳代は50例 (20%)、30歳代が100例 (40%) で合わせて約6割を若年者が占めた。細胞診異常を指摘された契機は子宮がん検診が174例 (69%)、妊娠が34例 (13%)、不正出血が22例 (9%) の順であった。術前診断と術後の病理診断結果の比較を表1に示す。術前CIN 1もしくはCIN 2を疑った39例のうちCIN 3の症例を19例、子宮頸癌IA 1期を1例に認めた。術前にCIN 3が疑われた188例ではCIN 3より進行した所見を16例 (9%) に認めそのうち6例はIB 1期であった。IB 1期の症例のうち5例は浸潤の深さはIA 1期の範疇である3mm以内 (1.5-2.4mm) の軽微な浸潤であったが縦軸方向に7mm以上 (8-18mm) の広がりを認めIB 1期と診断された。残り1例は術前に直径2cm程度の頸部腫瘤形成を疑ったがコルポスコピー所見に乏しく、2度の頸部の生検でCIN 3と診断され確定診断のため円錐切除術を行った症例であった。

術後にCIN 3と診断された197例において、摘出標本における子宮頸部の切除断端の状態を評価した (表2)。切除断端まで病変を認めた断端陽性の症例

表2. CIN 3 症例 (n=197) における頸部切除断端の評価.

切除断端の評価	陰性	159	(81%)
	陽性	32	(16%)
	判定不能	6	(3%)
病変残存場所	頸管側	27	(85%)
	腔側	2	(6%)
	腔側と頸管側	3	(9%)

表3. 非縫縮群, 縫縮群の子宮頸管所見 (n=27).

	非縫縮群 (n=16)	縫縮群 (n=11)	P 値
頸部切除組織の高さ*(mm)	11.8±2.5	17.0±2.2	<i>P<0.01</i>
妊娠初期頸管長*(mm)	33.5±2.1	27.0±2.3	<i>P<0.01</i>

Data=Mean ± SD, 複数回妊娠症例は初回妊娠データを使用.

表4. 縫縮群と非縫縮群における早産の頻度 (n=32).

	早産	正期産	計
縫縮群	4(24%)	11(76%)	15
非縫縮群	4(27%)	13(73%)	17
計	8(25%)	24(75%)	32

を16% (32/197) に認めそのうち27例 (85%) は子宮頸管側に病変の残存を認め腔側のみは2例 (6%), 両方に認めたのは3例 (9%) であった。追加治療を行わなかったCIN 3の断端陰性症例のうち術後外来で2年以上経過観察された症例は137例ありそのうち再発を2例 (2%) で認めた。同じく経過観察された断端陽性例の10例では再発は認めなかった。

この期間中に円錐切除後に妊娠した32妊娠(27例)の妊娠経過について検討した。妊婦の年齢の中央値は30歳(範囲; 24-35歳), 初産が14例(52%)であった。手術から妊娠までの期間の中央値は24ヵ月(範囲; 5-96ヵ月), 分娩週数の中央値は38週(範囲; 28-41週), 頸管縫縮術を行った妊娠週数の中央値

は13週(範囲; 12-17週)であった。先述の診断基準を満たし早産のリスクが高いと思われる症例に妊娠12-16週に頸管縫縮術(Schirodkar)を施行し縫縮術を行った群(縫縮群; 11例, 15妊娠)と行わなかった群(非縫縮群; 16例, 17妊娠)に分け検討した。子宮頸部の切除組織の高さの平均値は縫縮群で11.8mm, 非縫縮群は17.0mmであった。また妊娠11-16週に測定した妊娠初期の子宮頸管長は縫縮群で平均27.0mm, 非縫縮群は33.5mmであり縫縮群で有意($P<0.01$)に短縮していた(表3)。妊娠経過の検討では縫縮群15妊娠のうち4妊娠(27%), 非縫縮群17妊娠では4妊娠(24%)が早産となり早産率はほぼ同等で有意差を認めなかった(表4)。全32妊娠の早産率は25% (8/32)であった。

考 察

がん検診の受診率が70-80%の欧米諸国では、子宮頸癌の浸潤癌、死亡率とも減少しているが、日本における受診率は20-30%と低く罹患率は増加傾向である¹⁾。さらに欧米ではHPV (human papillomavirus) ワクチンも広く導入されており今後さらに子宮頸癌の減少が期待されている。日本産婦人科学会婦人科腫瘍委員会の患者年報では2012年度の子宮頸癌治療患者数はCIN 3 症例を含め18,305例であり、そのうちCIN 3は11,277例 (61.6%)、IA 1期は996例 (5.4%)であった。また円錐切除術はCIN 3の80.9%、IA 1期の43.5%に行われていた⁹⁾。

当院において術前に組織診でCIN 3と診断された症例に円錐切除術を行った結果、子宮頸癌IA 1期以上の病変を9%に認めた。IA 1期では妊娠性温存希望のある症例では円錐切除術、子宮頸管内搔爬を行い切除断端が陰性で脈管侵襲がなければ子宮温存は可能である。一方IA 2期、IB 1期では広汎子宮全摘術の適応となり同じI期でも治療方針が異なる。円錐切除術は正確な診断、方針決定に大きな役割を果たしていた。

円錐切除術後の切除断端陽性例での再発率は9-16%、切除断端陰性例での再発率は2-4%と報告されている^{10, 11)}。当院での断端陰性例での再発率は2%とほぼ同様の結果であった。切除断端の陽性例を16%に認めそのうち94%は子宮頸管側の病変の残存であった。切除断端の陽性率は20-30%と報告されており¹²⁻¹⁴⁾ 当院での成績はそれより低率であった。円錐切除術の際に大きく切除すると病変の取り残しは減少するが、手術の際の出血は増加し、術後の頸管狭窄、頸管無力症などの合併症が増加する。手術の際はヨードを用いたシラー法により腔側の切除線の決定は容易であるが、頸管内の病変の広がりの評価は困難で特に妊娠性温存が必要な症例では高さが10mm程度の切除で留めることが多い。年齢、妊娠の希望の有無、子宮頸部の大きさ、病変の広がり、術前のコルポ診所見、扁平・円柱上皮接合部 (squamo-columnar junction : SCJ) の位置等を総合的に総合的に判断し切除の大きさ、深さを決定する必要がある。

初産婦の平均年齢およびCIN 3と診断される平均年齢はほぼ同じ29.5歳と言われており、妊娠前後の円錐切除術例 (CIN 3) が40%を占めると報告されている¹⁵⁾。当院では20-30歳代の若年者が円錐切除術例の約6割を占めた。円錐切除術は以前よりメスを用いたcold knife法が主流であったが近年、出血の少ない高周波電流を用いたLEEP法、CO₂やYAGなどのレーザー法が用いられているが手技による早産率に差異はなく、切除した頸部組織が大きいほどリスクが高くなると言われている⁵⁻⁷⁾。また1996年のIamsらの報告以来、子宮頸管長の短縮と早産との強い関連性が報告されてきた¹⁶⁾。円錐切除後妊娠の場合は妊娠24週までに頸管長が25mm未満であった場合には有意に早産率が高いと報告されている¹⁷⁾。一方、円錐切除後妊娠全例を対象とした頸管縫縮術に関しては早産の予防に繋がらないと言われており^{18, 19)}、産科ガイドラインにおいては円錐切除後妊娠のうち頸管長が短縮した症例では頸管縫縮術がレベルCで推奨されている²⁰⁾。

当院では妊娠12週前後に頸管長を計測し切除した組織の深さ及び妊娠分娩歴 (早産の既往の有無等)を確認し、適応のある症例に対し頸管縫縮術を施行している。その基準として子宮頸管長を40mm程度と想定した場合、頸管長が25mm以下となる可能性のある大きく切除した (高さ>15mm) 症例、もしくは妊娠初期にすでに子宮頸管長の短縮 (<30mm)を認める症例を対象に予防的頸管縫縮術を行っている。今回の検討では頸管の短縮が予想された早産ハイリスク症例に縫縮術を施行することでローリスクと思われる縫縮術を施行しなかった症例とほぼ同等の早産率であった。このように外来で早産のハイリスク症例を抽出し、基準を満たした症例を対象に頸管縫縮術を行うことが早産の減少に繋がる可能性が示唆された。しかしこれまでの円錐切除後の早産率の報告³⁻⁵⁾、8-15%と比較し当院では25%と高率であった。その原因として当院には若年かつ病変が広く切除組織が大きくなると予想される症例が紹介されることが多く、また紹介元から妊娠後に頸管長短縮傾向があり再度紹介される症例もあり当院では早産のハイリスク症例が比較的多く集まることがその一因と思われる。

術前にCIN 3が疑われた症例において円錐切除術を行うことでその8%にさらに進行した病変を認めた。この様に診断的意義は大きくCIN 3症例の円錐切除後の再発率は約2%と低く治療的役割も大きかった。円錐切除後の妊娠では子宮頸部を深く切除、もしくは頸管短縮した症例には頸管縫縮術を行うことで頸部を浅く切除、もしくは頸管短縮のない症例とほぼ同等の早産率まで低下させることができる可能性が示唆された。若年の症例に対しては病変の広がり、妊娠希望の有無を参考に切除の範囲、大きさを決定し円錐切除術を行い、術後の妊娠ではその切除組織の高さ、さらに妊娠初期の子宮頸管長を参考に頸管縫縮術が必要であるかどうか症例毎に判断し妊娠管理していくことが重要と思われた。

参考文献

- 1) 井上正樹. 子宮頸部の疾患. 井上正樹著. 症例から学ぶ婦人科腫瘍学入門. 改定第2版, 永井書店, 大阪, 2011: 61-72.
- 2) 岩成 治. 子宮がん検診受診率向上への取り組み－日本発の細胞診・HPV検査併用検診で受診向上・高精度化・効率化達成. 臨産婦 2010; 64: 288-97.
- 3) Albrechtsen S, Rasmussen S, Thoresen S, et al. Pregnancy outcome in women before and after cervical conization: population based cohort study. BMJ 2005; 272: 109-12.
- 4) Crane JM. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure: a systematic review. Obstet Gynecol 2003; 102: 1058-62.
- 5) Sadler L, Saftlas A, Wang W, et al. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. JAMA 2004; 291(17): 2100-6.
- 6) Leiman G, Harisson NA, Rubin A. Pregnancy following conization of the cervix: complications related to cone size. Am J Obstet Gynecol 1980; 136: 14-8.
- 7) Acharya G, Kjerdborg L, Hansen SM, et al. Related pregnancy outcomes after loop electrosurgical excision procedure for the management of cervical intraepithelial neoplasia. Arch Gynecol Obstet 2005; 272: 109-12.
- 8) Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. N Engl J Med 1996; 334: 567-72.
- 9) 婦人科腫瘍委員会報告. 2012年度患者年報日産婦誌 2014; 66: 995-1037.
- 10) Anderson ES, Pederson B, Nielsen K. Laser conization: the results of treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Gynecol Oncol 1994; 54: 201-4.
- 11) Vedel P, Jackbsen H, Kryger-Baggesen N, et al. Five year follow up of patients with cervical intra-epithelial neoplasia in the cone margins after conization. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993; 50: 71-6.
- 12) 蔵本博行, 脇田邦夫, 泉 尊史, 他. 子宮頸部早期癌に対する保存療法としての各種レーザー療法. 産婦の実際 1995; 44: 931-5.
- 13) 松尾憲人, 岩坂 剛, 林 嘉信, 他. 子宮頸部初期病変に対するCO₂レーザー円錐切除術の臨床的検討. 日産婦誌 1995; 42: 93-8.
- 14) Mathevet P, Dargent D, Roy M, et al. A randomized prospective study comparing three techniques of conization: Cold knife, laser and LEEP. Gynecol Oncol 1994; 54: 175-9.
- 15) 岩成 治. 子宮がん検診受診率向上への取り組み－日本発の細胞診・HPV検査併用検診で受診向上・高精度化・効率化達成. 臨産婦 2010; 64: 288-97.
- 16) Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. N Engl J Med 1996; 29; 334: 567-72.

- 17) Berghella V, Pereira L, Garipey A, et al. Prior cone biopsy : prediction of preterm birth by cervical ultrasound. Am J Obstet Gynecol 2004 ; 191 : 1393-7.
- 18) 平松祐司. 円錐切除は頸管無力症の原因となるか. 臨床婦人科産科 2002 ; 56 : 960-3.
- 19) Zeisler H, Joura EA, Bancher-Todesca D, et al. Prophylactic cerclage in pregnancy. Effect in women with a history of conization. J Reprod Med 1997 ; 42 : 390-2.
- 20) 日本産婦人科学会. 日本産婦人科医会. CQ503 子宮頸部円錐切除術後の妊娠の取り扱いとは? 産婦人科診療ガイドライン産科編. 東京, 2014 : 279-80.

A retrospective study on oncology and pregnancy outcomes after cervical conization.

Yasuyuki Kawagoe, Mihoko Nishimura, Noriko Kawano, Kazuko Fukushima,
Junji Onishi, Kimihiro Nagai, and Hiroshi Sameshima

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Miyazaki

Abstract

We determined the efficacy of cervical conization for the diagnosis and treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). We also evaluated pregnancy outcomes after conization retrospectively. Between 2005 and 2013, 253 conization procedures were performed. Indications for conization were 188 CIN3, 39 CIN1-2, and 16 undetermined lesions. There were 32 pregnancies (27 patients) after cervical conization. We performed cervical cerclage if the cervical length was < 30 mm at 12-16 weeks of gestation and/or height of resected tissue > 15 mm. We performed in cervical cerclage in 15 cases and no cerclage in 17 cases. The average age of patients was 37 (range : 21-75). More advanced lesions were found in 8% (16/188) of CIN3-suspected cases. Positive margins were found in 16% (32/197) of CIN3 cases after conization and 94% (30/32) of them were at the endocervix. Within two years after conization, 2% (2/137) of negative-margins cases recurred. We performed cervical cerclage in 15 cases and no cerclage in 17 cases. Preterm deliveries were observed in 25% (8/32). Four of the 15 (27%) cerclage cases and 4 of the 17 (24%) non-cerclage cases delivered preterm, with no significant difference. Cervical conization is useful for both the precise diagnosis and treatment of CIN lesions. Cervical cerclage for patient with suspected cervical incompetency after conization might improve pregnancy outcomes.

Key words : cervical conization, cervical intraepithelial neoplasia, positive margins, cervical cerclage, pregnancy outcomes