

学位論文の要旨

三 重 大 学

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 臨床医学系講座 産科婦人科学分野	氏 名	えのもと さやこ 榎本 紗也子
<p>主論文の題名</p> <p>Trends in Pregnancy-Associated Cervical Cancer in Japan between 2012 and 2017: A Multicenter Survey</p> <p>主論文の要旨</p> <p>本邦における子宮頸癌の罹患患者数・死亡者数は増加傾向にあり、特に近年では 50 歳未満の若年層での罹患が増加しており問題視されている。更に、妊娠年齢の高年化に伴い、子宮頸癌合併妊娠が問題となっている。しかし、妊娠中の子宮頸癌の治療法や母体および新生児の転帰に関する大規模なデータはなく、治療方針も確立されていない。そのため、本研究では、本邦における子宮頸癌合併妊娠の動向、治療手段、またそれによる母体と新生児への影響を明らかにすることを目的とした。</p> <p>本研究は診療録を用いた多施設共同後方視的観察研究である。妊娠中または分娩時、あるいは産褥 1 年以内に組織学的に子宮頸癌と診断された単胎妊娠症例を子宮頸癌合併妊娠として定義した。周産期母子医療センターおよびがん診療拠点病院 523 施設に 2012 年から 2017 年に診断した子宮頸癌合併妊娠の有無をアンケート調査した。1 次調査では、369 施設から回答 (72%) があり、そのうち 185 施設より子宮頸癌合併妊娠症例ありと回答があった。続いて、2 次調査では 118 施設より詳細な情報が得られ、最終的な登録症例 290 例 (妊娠中 203 例 産褥 87 例) について解析した。</p> <p>本邦では 22 週以降の人工妊娠中絶は法律上禁止されており、診断週数が妊娠中子宮頸癌にとって妊娠継続の可否及び治療選択の点で最重要である。そのため、妊娠中に診断された子宮頸癌合併症例を 22 週未満診断群 (n=163) と 22 週以上診断群 (n=40) に分けて検討とした。母体背景では、いずれも stage1B1 が症例数として最多 (22 週未満診断群: 90/163 例 (55.2%) 22 週以上診断群: 20/40 例 (50%)) であった。22 週未満診断群の stage I B1 期症例 90 例では、妊娠終了を含む多様な治療選択がされており、治療方針の決定が困難であったことがわかった。そのため、22 週未満診断群の stage I B1 期 90 例のうち妊娠継続を選択した 59 例の妊娠中の治療法に着目し、経過観察群・円錐切除術群・広汎子宮頸部摘出術群・術前補助化学療法群の 4 群に分けて解析した。</p>			

経過観察群は 9/59 例 (15.3%)、円錐切除術群は 26/59 例 (44.1%)、広汎子宮頸部摘出術群は 14/59 例 (23.7%)、術前補助化学療法群は 10/59 例 (16.9%) であった。分娩週数については、治療群間で有意差は認めなかったが、満期産の割合は経過観察群、円錐切除術群、術前補助化学療法群でそれぞれ 1/9 例 (11.1%)、4/26 例 (15.4%)、0/10 例 (0%) と 10% 前後だったが、広汎子宮頸部摘出術で 5/14 例 (35.8%) と高い傾向にあった。早期産の原因は全例で子宮頸癌早期治療目的の医原性早産であった。続いて、出生児に関しては、在胎週数別体格標準値 (%tile) が経過観察群では中央値 72.3 であったのに対して、治療介入群 (円錐切除術、広汎子宮頸部全摘出術、術前化学療法群) ではそれぞれ中央値 60.0、37.8、36.5 と低い傾向にあり、特に術前補助化学療法群では経過観察群と比較して有意に低かった。 ($p = 0.029$)

各治療群の妊娠延長期間は経過観察群では中央値 15 (IQR: 13-23) 週、術前補助化学療法群では中央値 18.5 (IQR: 17-19) 週、円錐切除群では中央値 15 (IQR: 12-21) 週、広汎子宮頸部摘出術群では中央値 23 (IQR: 19-26) 週であった。診断から分娩までの妊娠延長期間に関して、広汎子宮頸部摘出術は経過観察群及び術前補助化学療法と比較して有意に長かった。 ($p = 0.019, 0.0031$) また、4 群間で母体の無増悪生存期間 (PFS) 及び全生存期間 (OS) で有意差は認めなかった。

本研究では、臨床医が最も判断に苦慮すると思われる stage I B1 の治療選択の現状とそれによる母体・新生児への影響を明らかにした。妊娠中の化学療法施行については、出生児の Small for Gestational age (SGA) が問題となることが既報で多く報告されているが、本研究では治療 4 群間で出生時体重は化学療法群で有意に低かったが、SGA の頻度では有意差は認めなかった。しかし、stage を加味せず妊娠中に施行された化学療法症例全例で検討とすると、有意に SGA が増えていた (OR: 5.24, CI: 1.24-22.1, $p = 0.024$) ため、妊娠中に化学療法を考慮する際には総合周産期センターでの管理が推奨される。また、広汎子宮頸部摘出術群では妊娠延長期間が有意に長く満期産が多い傾向にあることがわかった。これは、妊娠中の広汎子宮頸部摘出術は妊娠初期での流産や妊娠中期以降での手術の難しさの回避のため一般的に妊娠 16 週頃に施行されることより、病期診断を早期に行うことができた症例に適応されること、また、非妊娠時の stage I B1 でも妊孕性温存治療として広汎子宮頸部摘出術が選択肢となることより手術による根治性が高いことが影響している可能性が考えられた。しかし、妊娠中の広汎子宮頸部摘出術は妊娠子宮に対して侵襲の高い手術であり手術手技の標準化が困難であることより、習熟した大規模施設での管理が推奨される。

これらのことを考慮し、妊娠中の子宮頸癌では、stage を推定した上で、母体・胎児の両方を考慮し治療方針を決定する必要がある。本研究の結果は、今後の妊娠中子宮頸癌患者やその家族へのインフォームドコンセントに役立ち、治療ガイドラインの作成の一助となることが期待される。