

教育講演

4. CIN の診断と管理

琉球大学 青 木 陽 一

子宮頸癌は20歳代、30歳代での罹患率の急上昇、HPV検査を併用した検診、さらに予防ワクチンの登場などがあり、また大規模研究の結果が明らかになるにつれ、その前癌状態であるCINの管理と治療は大きな変換の様相を呈してきている。CIN1は経過観察が可能、CIN3は治療の対象となることに関しては異論がないところであるが、CIN2の管理・治療に関してはわが国と米国では状況を異にしている。また、治療法に関しても周産期予後の実態が多数報告されるに至り、今後大いに検討していく余地があると思われる。

CINの自然史

CINの自然史はメタアナリシスや日本の大規模コホート研究によりCIN1においては、59～75%が2年以内に消退し、5～14%が5年以内に進展するとされ、CIN3では2年以内に19%のみが消退し、30%では進行するとされる。CIN2は米国では治療の対象となり、わが国では主として経過観察とされるが、2年以内に33%、5年以内に63%、10年以内に82%が消退し、17～26%は5年以内に進行するとされる。さらに最近報告された日本からのコホート研究では、CIN3への5年間の累積進展率は、ASC-US、LSIL、HSIL/CIN2(-)、HSIL/CIN2(+)においてそれぞれ0%、5.7%、23.9%、50.6%であった。これも最近報告された米国からの15年以上に及ぶ住民登録の後方視的研究結果では、細胞診異常者のCIN3以上への累積進展率はハイリスクHPVの有無により、それぞれ9.9%、3.0%であったとしている。

HPVタイプからみたCINの消退と進展

子宮頸癌発症のリスクはHPVのタイプにより異なるため、CIN1/2患者の経過観察においてHPVタイピングは有用性が高い。わが国の大規模コホート研究ではLSIL/CIN1-2患者でHPV16、18、31、33、35、52、58のいずれかが陽性の場合、有意に消失しにくく、進展しやすいことが報告された。また、5年以内のCIN2からCIN3への推定進展率は、HPV16で45.5%、HPV16/18で50.6%、HPV16/18/31/33/35/45/52/58で40.5%と高率であったが、それ以外のHPV39/51/56/59/68では8.3%であった。さらに最近のわが国からのコホート研究では、HSIL/CIN2からCIN3への1年間の累積進展率に関して、HPV16/18/33陽性例

では46.6%、HPV31/35/52/58陽性例では19.2%、タイプ不明HPV陽性例では0%であり、進展期間の中央値はそれぞれ12カ月、28.5カ月、48カ月であった。LSIL例ではHPV16/18/33が陽性であってもCIN3以上への1年間の累積進展率は7.6%で、HSIL/CIN2のHPV16/18/33陽性例では高率により早期にCIN3へ進展することが示された。最近の米国での住民登録研究結果でも、細胞診異常が高度なほど、またHPVタイプもよりハイリスクなHPV16/18では、18年間における累積進展率が上昇し、CIN2以上の病変への進展はHSIL/HPV16(+)例で89.5%、HSIL/HPV18(+)例で80.0%、さらにCIN3以上の病変への進展は、HSIL/HPV16(+)例では73.7%、HSIL/HPV18(+)例では20.0%に上るとした。

CIN進展のバイオマーカー

CIN進展・消退のマーカーとして、HPVグルーピング、タイピングに優るものはないと考えられるが、病理学的マーカーとして、分裂中期の中心体近傍に出現する異所性染色体であるECAC(ec-topic chromosome around centrosome)が、ハイリスクHPV感染と深い関連を有しCIN進展のよいマーカーとなることが報告されている。また分子マーカーとしては、HPV E7の活動性の指標となるp16^{INK4a}の強発現が、CIN1からCIN2～3へ進展しやすいことや発癌過程におけるVEGF-C発現に関しても興味ある知見が報告されている。

CINの管理方針

CINの自然史とHPVタイプによるCINの進展様式から、CIN1は経過観察が可能であり、CIN3では進行する可能性の方が高く治療が望ましい。CIN2ではHPVタイピングによる管理が望ましく、多くの場合経過観察が可能と判断されるが、HSIL/CIN2のHPV16/18/33陽性例では早期の進展率が高く治療が考慮される。

CINの治療

円錐切除術、LEEP、レーザー蒸散、さらに最近WHOからガイドラインが発表された冷凍治療法について、これらの適応、治療成績、ならびに周産期予後に関して解説したい。さらに妊婦におけるCINの管理と治療についても触れる予定である。