

子宮頸・陰部HPV関連疾患の薬物治療有効性と 治療効果に影響する因子についての解析

藤 田 智 子

要 約: (目的) 我々は、子宮頸・陰部ヒトパピローマウイルス (HPV) 感染関連疾患の新しい治療法として局所フェノール療法安全性と効果を確認し、病変治癒に抵抗する因子を明らかにする。(方法) 対象者は、同意が得られた陰上皮内腫瘍患者30例を含む子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) 患者187名である。生活習慣や検査結果などの因子と治癒までの期間あるいは治療回数との関連性について、stepwise-regression法による多重ロジスティック解析を行った。(結果) フェノール療法単独による治癒率は、CIN1と2で98%、CIN3で69.2%であった。副反応として、下腹部の疼痛や違和感は10%に、ほぼ全例が軽度の眩暈やふらつき感を訴えたが、一過性であった。全例において治療後の頸管短縮や狭窄はみられなかった。多変量解析の結果、フェノール療法による治療期間を延長させ、治療回数を増やす要因として①CIN gradeが高い、②病変の範囲が広い、③初交年齢が若いことが関連した。妊娠回数が多いは、さらに治療回数を増やす要因であった。高リスク型HPV感染、あるいは受動喫煙を含めた喫煙は、それぞれ病変のサイズ、若年齢からの性交に従属した関連因子であった。(考察) 治癒に抵抗する因子として、CIN grade、病変の範囲の広さ、初交年齢が若いと考えられた。今後、病変サイズで手術か薬物療法かを選別することや若年齢の性行為や喫煙は危険であることを啓発する必要があるかもしれない。

キーワード: human papilloma virus (HPV) 感染、組織破壊療法、フェノール、子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN)

緒 言

若い女性で子宮頸癌の前癌病変が増加していること、出産経験のない女性では子宮機能の温存が必要である背景から、我々は子宮頸部上皮内腫瘍 cervical intraepithelial neoplasia (CIN) を含むヒトパピローマウイルス human papilloma virus (HPV) 関連疾患に対する液状フェノールを用いた低侵襲治療を考案した。フェノール療法は皮膚科分野での疣贅の治療として用いられていたという報告がある (1) が、婦人科領域での試みはなかった。HPVは感染成立後、細胞に寄生して宿主細胞の分裂を促し、感染粒子を複製する。HPVは自らのウイルス蛋白の発現を巧妙に調節すること、感染した細胞を殺さないようにすることで、免疫系によって排除されることなく、上皮内に潜伏感染することができる (2)。しかしながら、実際にはHPV感染した女性の9割は自然に排除されると考えられている (3)。このメカニズムの詳細は明らかではないが、おそらく性行為などによる刺激によって、組織が部分的に壊される可能性や陰内に存在する細菌による炎症によって自然に免疫が誘導される可能性がある

(2, 4)。フェノール療法による上皮の破壊は人工的にそのような状況を作り出すものと考えられる。フェノールには強力な蛋白変性や殺菌作用があり、皮膚に対して易吸収性であるが、動物実験で発癌性はなく、希釈して器具の消毒や化粧品に利用されてきた。

本研究では、フェノール療法などの薬物治療を実施した患者に対する安全性と効果を検証し、病変治癒までの期間に影響する因子について解析することを目的とした。なお、今回の検討では自然消失する可能性のあるCIN1, 2に対してもフェノール療法を施行している。その理由は、研究者として病変治癒までの過程におけるCIN gradeの影響を検討するためであり、将来的にはCIN1, 2では経過観察となることへの患者の不安の払拭である。

研究 方 法

1. 対象

対象は、2009年から2014年8月までに、書面による同意のもとにフェノール療法などの薬物療法を行い治癒した陰上皮内腫瘍 vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) 患者30例を含むCIN患者187名である (表1)。このうち11名にはLoop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP) 法による浅い円錐切除術が追加された。

表1. 患者の背景

因子	対象者総数	内訳	対象者数	内訳%	因子	対象者総数	内訳	対象者数	内訳%
年齢	187	15-19歳	3	2%	妊娠回数	156	0回	58	38%
		20-24歳	16	9%			1回	30	19%
		25-29歳	39	21%			2回	31	20%
		30-34歳	38	20%			3回	19	12%
		35-39歳	32	17%			4回	9	6%
		40-44歳	26	14%			5回	6	4%
		45-49歳	18	10%			6回	2	1%
		50歳<	15	8%			7回	1	1%
CIN grade	179	I	67	37%	分娩回数	156	0回	76	49%
		II	77	43%			1回	24	15%
		III	35	20%			2回	38	24%
3回	18	12%							
結婚歴	168	未婚	59	35%	初交からの期間	155	0-9年	32	21%
		既婚	91	54%			10-19年	66	43%
		離婚	18	11%			20-29年	43	28%
30-39年	14	9%							
初交年齢	155	13歳	2	1%	病変のサイズ(X/12)	183	1/12	1	1%
		14歳	3	2%			2/12	22	12%
		15歳	17	11%			3/12	40	22%
		16歳	15	10%			4/12	17	9%
		17歳	20	13%			5/12	23	13%
		18歳	40	26%			6/12	30	16%
		19歳	14	9%			7/12	9	5%
		20歳	27	17%			8/12	8	4%
		21歳	4	3%			9/12	5	3%
		22歳	3	2%			10/12	3	2%
		23歳	3	2%			11/12	0	0%
		24歳	2	1%			12/12	25	14%
		25歳	5	3%					
喫煙									
能動喫煙	156	あり	46	29%	HPV型	182	陽性	56	31%
		なし	110	71%			陰性	126	69%
受動喫煙	156	あり	72	46%	High-risk型	182	陽性	119	65%
		なし	84	54%			陰性	63	35%
能動+受動	156	あり	69	44%	Probably high-risk型	182	陽性	36	20%
		なし	87	56%			陰性	146	80%
					Low-risk 型	182	陽性	12	7%
							陰性	170	94%

2. 方法

1) 治療方法

フェノール療法は外来にて2009-2013年までは2週間毎、2014年から4週間毎に患部にフェノールを塗布した。具体的には、クスコにて視野を確保し、病変部およびその周囲の組織に90.9%液状フェノールを綿棒にて染ませて5回塗布した。液状フェノールは刺激臭があり、皮膚に接触すると化学熱傷を引き起こすため扱いには注意が要する(5)。医師はマスクと手袋を着用し、看護師はマスクと手袋を着用して薬瓶より紙コップに2ml注入したものを使用し、残りは破棄した。万が一、患部以外に付着した場合にはグリセロールにて中和した。

2) 副反応、副作用調査

妊娠や分娩など個人情報や治療による副反応は、本人に口頭で質問し情報を得た。30名については治療前と治療後1ヶ月に採血を行い、肝機能、腎機能、脂質について検査した。

3) HPV検査

一般検診者およびフェノール治療者全員の子宮頸部から擦過細胞を収集し液状細胞診検体として保存した。検査会社(三菱化学メディエンス)に依頼して、液状細胞診検体からDNAを抽出してHPV検査を行った。高リスク型HPVはWHOの分類(6)に基づいて、HPV16, 18型、それ以外の高リスク High-risk (HR) 型11タイプ(31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68), Probably High-risk 型6タイプ(53, 66, 67, 69, 73, 82), それ以外の低リスク Low-risk (LR) 型(6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89)とした。HPV型判定は Genosearch-31 (MBL, 名古屋, 日本) を用いて判定した。遺伝子タイプ特異的な「マルチプレックスPCR」と蛍光ビーズによる多項目同時測定を可能にする「Luminex テクノロジー」を組み合わせたPCR-rSSO法(6, 7)により、31種類のHPV遺伝子タイプを高感度に同時検出した。検出可能な遺伝子タイプはHPV-6b, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 68, 70, 71, 73, 82, 84, 90, CP6108である。また、同一患者に対して治療前後に検査した。

4) 治療効果判定

CIN, VAINでは、医師が2カ月毎に従来法による細胞診を行い正常 negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM) となったあと、1ヶ月後に再検して再度NILMとなった時点で医師が治癒と判定した。一部の症例では、細胞診のみならず、HPV検査での陰性化もコルポスコピー検査による病変の消失も確認した。

3. 解析方法

フェノール療法での治療効果に影響する因子として、年齢(19歳以下, 20-24歳, 25-29歳, 30-34歳, 35-39歳, 40-44歳, 45-49歳, 50歳以上), 初交年齢, 初交年齢から治療開始までの年数, 婚姻状態(未婚・既婚・離婚), 妊娠・分娩回数, CIN grade (1, 2, 3), 病変の範囲(12分割), 喫煙歴(問診時の自己申告, 受動喫煙は家庭・職場での受動喫煙を示す), HPV16, 18型陽

性, HR型11タイプ(31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) 陽性, Probably High-risk 型6タイプ(53, 66, 67, 69, 73, 82) 陽性, それ以外のLR型(6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89) 陽性とした。結果因子を平均治療期間(6.1ヶ月)未満とそれ以上, 平均治療回数(平均8.8回)未満とそれ以上に分けた。関連因子は年齢, 初交年齢, 妊娠・分娩回数, 病変部のサイズについて数値変数あるいは2項値として解析した。Stepwise-regression法による多重ロジスティック解析(IBM SPSS Statistics ver21)を行った。CIN gradeや喫煙の有無と治癒までの期間や治療回数との関係については, Mann-Whitney's Utest (IBM SPSS Statistics ver21)を用いて有意差検定を行った。

4. 倫理的配慮

研究に先立ち、被験者に研究の趣旨を十分説明した上で文書による同意を得て行った。また、本研究は金沢医科大学内倫理審査委員会にて承認番号107で承認されており、被験者の人権とプライバシー擁護に配慮し、倫理的側面に十分配慮して行った。

結 果

1. 子宮頸部および腔上皮内腫瘍患者の実態

フェノール療法を行ったCIN, VAINの患者では、CIN患者の6.8%にVAINが発見された。CINとの合併はVAIN1の79.2%, VAIN2の16.7%にみられた。HPV陽性率は、CIN1, CIN2, CIN3それぞれ、72.7%, 84.8%, 100%であった。

2. 治療効果

治療開始後、脱落例は7例あり、そのうち6例は10回以上治療して治らなかった患者であった。VAIN, CIN1, CIN2のほぼ全例, CIN3の69.2%はフェノール療法のみで治癒した(図1)。LEEP法追加は11例(CIN1:1例, CIN2:1例, CIN3:8例)であった。CIN1の1例は患者がLEEPを希望したが、それ以外は、治癒が遅延したのでLEEP法を勧めたところ、患者が同意したためLEEPを追加した。外来処置でできる浅く狭い範囲で切除可能であった。副作用が原因で中止した症例はなかった。したがって、フェノール療法単独による治癒率は、CIN1で98.1%, CIN2で98.4%, CIN3で69.2%であった(図1)。LEEPを追加した患者を含め、頸管狭窄の発生は1例もなく、患者のうちCIN7名は正常に妊娠分娩を終えている。

CIN単独症例の治癒までの平均治療回数はCIN1が5.1回、平均治療期間3.4ヶ月、CIN2単独では9.7回、6.5ヶ月、CIN3単独では15.3回、10.4ヶ月であった(図2)。一方、VAIN1単独症例の平均治療回数は7.8回、平均治療期間は6.4ヶ月、VAIN2単独では10回、5ヶ月であり、CIN2とほぼ同様であった。CIN3とCIN2, CIN3とCIN1の2群間で平均治療回数(P=0.0008)(図2)と平均治療期間に(P=0.003)(図3)有意差を認めた。

同様の検討を数値データに関して行ったところ、CIN gradeが高いほど治療期間は延長し、治療回数は有意に延長した。HPV

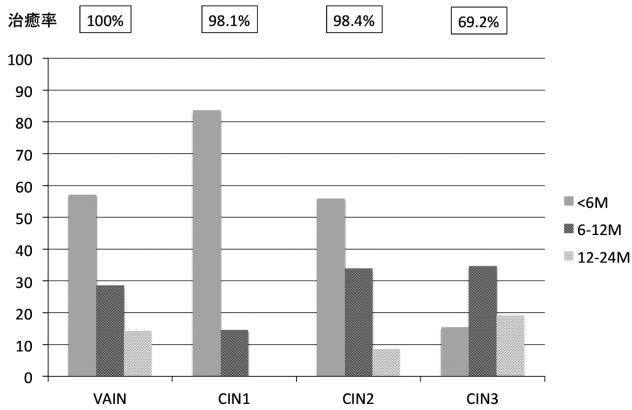


図1. フェノール療法単独での治癒率：単独による治癒率は、CIN1で98.1%、CIN2で98.4%、CIN3で69.2%であった。

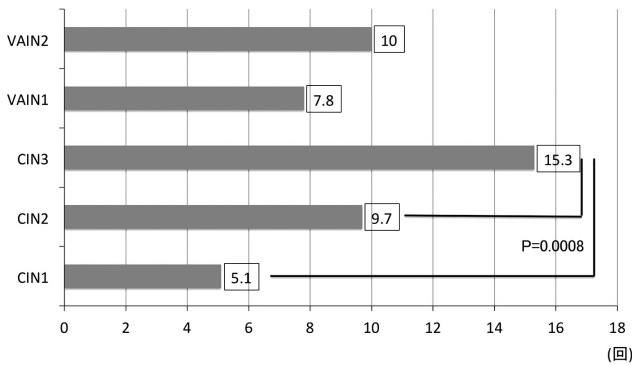


図2. フェノール療法の平均治療回数：CIN3とCIN2、CIN3とCIN1の2群間で平均治療回数有意差を認めた(P=0.0008)。

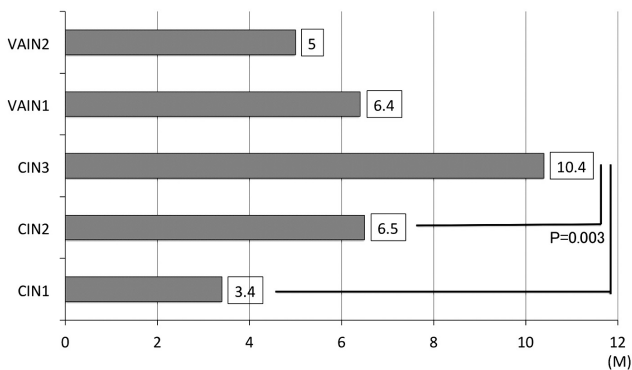


図3. フェノール療法の平均治療期間：CIN3とCIN2、CIN3とCIN1の2群間で平均治療期間に有意差を認めた(P=0.003)。

型別では、HPV16またはHPV18型感染病変は、それら以外のHPV感染病変に比べて有意に治療期間は延長し、治療回数は有意に増加した。また、受動喫煙を含む喫煙者は、非喫煙者に比べて有意に治療期間は延長し、治療回数は有意に増加した。子宮頸部を12分割して、病変の大きさを数値化したところ、病変の範囲が広いほど治療期間は延長し、治療回数は有意に増加した。

3. 治療の副反応とその後

フェノールの腔内・子宮頸部への塗布では、ほぼ全例が軽いめまい(ふわふわする感じ)を訴えたが、治療後数分以内に治まった。10% (17/170) は治療開始後から治療後数分間の下腹部の疼痛や違和感を訴え、12.4% (21/170) は治療後30分以上の眩暈やふらつきを訴えたが、「有害事象共通用語基準v4.0日本語訳JCOG版」(8)によるといずれもGrade1：軽症：症状がない、または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さないに該当し軽微なものであった。これらの副反応が原因で中止したものはなかった。治療者のうち7名は正期産で経膈分娩にて無事に出産した。早産、低出生体重児は1例もなかった。2009年から2015年末まで、重篤な副作用はみられていない。

4. フェノール療法に抵抗する因子の解析

フェノール療法に抵抗する因子を解析するために、関連因子のなかで治療期間、治療回数に影響あるものを解析した。関連因子として、年齢(19歳以下、20-24歳、25-29歳、30-34歳、35-39歳、40-44歳、45-49歳、50歳以上)、初交年齢、初交年齢から治療開始までの年数、婚姻状態(未婚・既婚・離婚)、妊娠・分娩回数、CIN grade (1, 2, 3)、病変の範囲、喫煙歴(問診時の自己申告、受動喫煙は家庭・職場での受動喫煙を示す)、HPV16, 18型陽性、HR型11タイプ(31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68)陽性、Probably High-risk型6タイプ(53, 66, 67, 69, 73, 82)陽性、それ以外のLR型(6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89)陽性を解析した。表1に患者の背景を示した。

年齢、初交年齢、婚姻状態、妊娠・分娩回数、病変の範囲については連続変数として、CIN grade (1, 2, 3)、喫煙歴、初交年齢から治療開始までの年数はカテゴリー分類し検討した。

上記因子について数値の差はMann-Whitney's U test、2項についての割合についてFisher's exact testを行ったところ、CIN grade、初交年齢が若い、病変の範囲が広い、受動喫煙を含む喫煙、HPV16, 18型陽性の5項目で治療期間・回数が有意に延長した。妊娠回数が多い程、治療期間は延長した。

結果因子を平均治療期間(6.1ヶ月)未満とそれ以上に分け、長期治療の原因と考えられる因子について検討したところ、上記因子について単変量解析を行った結果、①受動喫煙を含む喫煙歴、②HPV16, 18型陽性、③CIN grade、④妊娠回数が多い、⑤病変の範囲が広い、⑥初交年齢が若い、の6項目で治療期間が有意に延長した。さらに多変量解析による検討では、①CIN1に比べてCIN2またはCIN3が、②妊娠回数が多い、③病変の範

HPV関連疾患の薬物治療有効性と治療効果に影響する因子

囲が広い, ④初交年齢が若いことは有意に治療期間を延長させた(表2)。

次に, 完治するまでの治療回数(平均8.8回)に影響する因子を同様に解析したところ, 単変量解析では①受動喫煙を含む喫煙歴, ②HPV16, 18型陽性, ③CIN grade, ④病変の範囲が広い, ⑤初交年齢が若い, の5項目が関連した。多変量解析では, ①CIN1に比べてCIN2またはCIN3が, ②病変の範囲が広い, ③初交年齢が若いことが治療回数を有意に延長させる独立危険因子であった(表2)。単変量解析で有意差があったが, 多変量解析で有意差がなくなった因子として喫煙とHPV16, 18型陽性があった。これらの因子に交絡する因子を調べるため各因子を除いて多変量解析を行ったところ, 喫煙に関しては初交年齢が若いという因子を差し引くと有意差が出たため, この因子が交絡因子と考えられた(表3-1)。一方, HPV16, 18型陽性について同様の解析を行ったところ, HR HPV感染, CIN gradeが交絡因子であった(表3-2)。

考 察

フェノール療法の副作用はふらつき及び疼痛であった。あくまでも推測であるが, これはフェノールが組織表面から血中へ流入したために起こる過敏反応と思われる。採血検査では肝機能, 腎機能等異常所見もなく, この反応は一過性と思われた。フェノール療法の欠点は完治するまで治療が複数回必要であることであり, 治癒までに2年以上かかった症例も存在した。

(a) 治療期間について有意な因子に関する考察

①CIN1に比べてCIN2またはCIN3が, ②妊娠回数が多い, ③病変の範囲が広い, ④初交年齢が若いことが治療期間を有意に延長させる因子であった。CIN gradeが高い程, 病変が大きい程, HPVの曝露期間が長い程病気が治りにくいと考えられる。母親の免疫力が強いと, 胎児を排除すべき異物として攻撃し, 流産や早産の危険が高くなるために, 妊娠の状態では免疫が低下している。このため妊娠回数が多くなると治療期間が延長すると考えられる。

表2. 治療期間と治療回数に影響する因子

因子	治療期間に影響する因子				治療回数に影響する因子				
	解析	単変量解析	多変量解析		単変量解析	多変量解析			
		P値	オッズ比	95%CI	P値	オッズ比	95%CI	P値	
年齢		0.168	-	-	-	0.088	-	-	-
結婚歴		0.769	-	-	-	0.389	-	-	-
初交からの年数		0.519	-	-	-	0.831	-	-	-
妊娠回数		0.026	1.443	1.080-1.927	0.013	0.823	-	-	-
分娩回数		0.063	-	-	-	0.832	-	-	-
能動喫煙		0.512	-	-	-	0.316	-	-	-
受動喫煙		0.28	-	-	-	0.226	-	-	-
受動喫煙含む喫煙		0.037	-	-	0.448	0.037	-	-	0.171
HPV16,18 type 陽性		0.025	-	-	0.333	0.014	-	-	0.105
High-risk HPV 陽性		0.757	-	-	-	0.151	-	-	-
Probably High-risk HPV 陽性		0.094	-	-	-	0.569	-	-	-
Low-risk HPV 陽性		0.235	-	-	-	0.223	-	-	-
CIN grade		0.001	-	-	-	0.001	-	-	-
CIN3 vs. CIN1		-	8.009	2.437-26.319	0.001	-	5.092	1.762-14.715	0.003
CIN2 vs. CIN1		-	3.386	1.394-8.222	0.007	-	2.711	1.135-6.473	0.025
病変の範囲が広い		0.001	1.208	1.054-1.384	0.006	0.001	1.182	1.045-1.338	0.008
初交年齢が若い		0.02	1.241	0.683-0.951	0.011	0.037	1.176	0.727-0.995	0.043

多変量解析では, ①CIN1に比べてCIN2またはCIN3が, ②妊娠回数が多い, ③病変の範囲が広い, ④初交年齢が若いことは有意に治療期間を延長させた。同様に, ①CIN1に比べてCIN2またはCIN3が, ②病変の範囲が広い, ③初交年齢が若いことが治療回数を有意に延長させる独立危険因子であった。

表3-1. 喫煙と他因子の関係 (交絡因子の有無)

	単変量解析
因子	P値
年齢	0.336
結婚歴	0.497
初交からの期間	0.121
High-risk HPV陽性	0.298
Probably High-risk HPV陽性	0.426
Low-risk HPV陽性	0.113
妊娠回数	0.907
分娩回数	0.549
HPV16,18型陽性	0.127
CIN grade	0.173
病変の範囲が広い	0.363
初交年齢が早い	0.0001

喫煙に関しては初交年齢が若いという因子が交絡因子と考えられた。一方、HPV16, 18型陽性については、HR HPV感染, CIN gradeが交絡因子であった。

表3-2. HPV16, 18型陽性と他因子の関係 (交絡因子の有無)

	単変量解析
因子	P値
年齢	0.158
結婚歴	0.718
初交年齢が早い	0.19
初交からの期間	0.787
Probably High-risk HPV陽性	0.414
Low-risk HPV陽性	0.534
妊娠回数	0.1
分娩回数	0.292
受動喫煙含む喫煙	0.127
病変の範囲が広い	0.105
High-risk HPV陽性	0.043
CIN grade	0.002

(b) 治療回数について有意な因子に関する考察

①CIN1に比べてCIN2またはCIN3が、②病変の範囲が広い、③初交年齢が若い治療期間を有意に延長させる因子であった。CIN gradeが高い程、病変が大きいく程、HPVの曝露期間が長い程病気が治りにくいと考えられる。

(c) 妊娠回数が治療期間に影響するが、治療回数には影響しない結果に関する考察

今回の検討では妊娠回数が多いことは治療期間には影響しているが治療回数には影響していない。理論上は、妊娠回数が治療回数にも影響するはずだが、実際には影響がなく、このことはフェノール治療が2009-2013年までは2週間毎、2014年から4週間毎に行われたことに起因しているかもしれないと考えられた。

以上の結果から、CIN gradeが高い、病変の範囲が広い、妊娠回数が多い、初交年齢の若い人では、病気が治りにくいと考えるため、今後は、フェノール療法による治療までの期間を予測して、患者に伝え、難治症例にはLEEP法を勧めるなどの対策が必要かもしれない。また、早い時期の性行為や喫煙は危険であることを若い女性に啓発することが重要と考えられた。

高度CINの治療として、LEEP法やコールドナイフによる円錐切除術などの手術療法と、レーザー蒸散術や冷凍凝固療法などの組織破壊または剥脱 (ablation) 療法がある。フェノール療法は後者に属すると考えられる。これらのablation療法では、組織標本が得られないため最終診断ができないという欠点があるが、術前にCINと診断されたもののなかに、浸潤癌が含まれる場合もある(9, 10)ため注意が必要である。実際に、CIN3の保存療法後の長期経過観察では、冷凍凝固療法後の症例のオッズ比が2.98倍であり、最も浸潤癌になるリスクが高率であること(11)や

レーザー蒸散術後の長期経過観察例の0.2%に浸潤癌が発生する(12)と報告されている。したがって、組織剥脱療法の施行に際しては術前の細胞診、コルポスコピー、生検組織診などを総合した正確な診断が要求され、組織剥脱療法は熟練した専門医が施行すべき治療法と考えられる。一方、LEEP法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(13, 14, 15)。しかしながら、LEEP法施行後10年以上経過して上皮内癌が発生するという報告もある(16)。最近、上皮内癌に対する円錐切除術が治療後の妊娠分娩に関してどのような影響を与えるかが注目されており、早産率が有意に増加することが明らかとなりつつある。早産のリスクは、コールドナイフで円錐切除を行った場合は2.59倍、レーザー蒸散術の場合は1.71倍、LEEP円錐切除術の場合は1.70倍であり、コールドナイフ円錐切除術のリスクが最も高くなると報告されている(17)。LEEP円錐切除術であっても、低出生体重児のリスクは1.82倍、前前期破水のリスクが2.69倍であり、新生児の周産期死亡と密接に関連していると報告された(18, 19)。本研究のフェノール療法は施行後に産科的予後や新生児予後に関係するような子宮頸管短縮・狭窄もなく、CIN病変に対する画期的な治療法と考えられる。しかし、同時にほかの組織剥脱療法と同様に、治療前あるいは治療後の診断力が重要であることは明らかである。

子宮頸癌のリスクファクターとして、喫煙や妊娠回数が多い、初交年齢が若いことが知られており、今回の検討における完治するまでの治療回数や治療期間に影響する因子と同様である。喫煙や妊娠は免疫に強い影響を及ぼすことから本療法における難治症例には免疫学的因子が関与する可能性があり、今後の検討課題と考える。

利益相反の開示

本論文に関する著者の利益相反はない。

稿を終えるにあたり、御指導および御校閲いただきました金沢医科大学産科婦人科学講座の笹川寿之教授に深謝いたします。また、論文作成に際してご指導いただきました産科婦人科学講座の高木弘明講師はじめ教室員の各位に深謝いたします。さらに統計解析にあたり御指導・御協力をいただきました看護学部医科学の本多隆文教授に深謝いたします。

文 献

1. 江川清文: 特集/疣贅治療 now フェノール法 (疣贅). *MB Derma* 2012; **193**: 65-70.
2. 笹川寿之: HPV 感染から子宮頸癌発生までの自然史. *日産婦会誌* 2009; **61**: 1197-205.
3. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK et al: Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004; **364**: 1678-83.
4. Sasagawa T, Takagi H, Makinoda S: Immune responses against human papillomavirus (HPV) infection and evasion of host defense in cervical cancer. *J Infect Chemother* 2012; **18**: 807-15.
5. Lin TM, Lee SS, Lai CS et al: Phenol burn. *Burns* 2006; **32**: 517-21.
6. Sasagawa T, Maehama T, Ideta K et al: Population-based study for human papillomavirus (HPV) infection in young women in Japan: A multicenter study by the Japanese human papillomavirus disease education research survey group (J-HERS). *J Med Virol* 2016; **88**: 324-35.
7. Ozaki S, Kato K, Abe Y et al: Analytical performance of newly developed multiplex human papillomavirus genotyping assay using Luminex xMAP™ technology (Mebgen™ HPV Kit). *J Virol Methods* 2014; **204**: 73-80.
8. 「有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20100911.pdf #search= `有害事象共通用語基準`
9. Ueda M, Ueki K, Kanemura M et al: Diagnostic and therapeutic laser conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2006; **101**: 143-6.
10. Yamaguchi H, Ueda M, Kanemura M et al: Clinical efficacy of conservative laser therapy for early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007; **17**: 455-9.
11. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF et al: Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2009; **101**: 721-8.
12. Chew GK, Jandial L, Paraskevaidis E et al: Pattern of CIN recurrence following laser ablation treatment: long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 1999; **9**: 487-90.
13. Andersen ES, Pedersen B, Nielsen K: Laser conization: the results of treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1994; **54**: 201-4.
14. Vedel P, Jakobsen 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.
15. Ghaem-Maghami S, Sagi S, Majeed G et al: Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; **8**: 985-93.
16. Kocken M, Helmerhorst TJ, Berkhof J et al: Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol* 2011; **12**: 441-50.
17. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P et al: Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; **367**: 489-98.
18. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C et al: Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008; **337**: a1284.
19. Jakobsson M, Gissler M, Paavonen J et al: Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm birth. *Obstet Gynecol* 2009; **114**: 504-10.

Evaluation of Efficacy of Drug Therapy for HPV Infection-Related Diseases of Cervix and Vagina, and Analysis of Factors Influencing the Therapeutic Effect

Satoko Fujita

Department of Reproductive and Perinatal Medicine, Kanazawa Medical University Graduate School of Medical Science, Uchinada, Ishikawa 920-0293, Japan

Objective: The goals of the study were to examine the safety and efficacy of local phenol therapy as a new treatment for human papilloma virus (HPV) infection-related diseases of the cervix and vagina, and to clarify factors associated with resistance to healing of lesions.

Methods: The subjects were 187 patients with cervical intraepithelial tumor (CIN), including 30 patients with vaginal intraepithelial tumor (VAIN), who gave written consent to undergo phenol treatment. HPV typing was performed using the conventional method and by cytology using cervical scraped cells before and during treatment. HPV was typed using Genosearch-31 (MBL, Nagoya, Japan). Cytology was performed every 2 months during the treatment period. Re-examination was performed when cytology normalized, and the case was judged to be cured if cytology remained normal 4 weeks later. Associations of lifestyle factors and test results with time to cure and frequency of treatment were examined by multiple logistic analysis using the stepwise-regression method.

Results: The cure rate of phenol therapy for CIN1 and CIN2 was 98%, and 69.2% for CIN3. Adverse reactions of phenol therapy included lower abdominal pain and an uncomfortable feeling during and after treatment in 10% of

patients. Almost all subjects complained of mild vertigo and lightheadedness. These adverse reactions were transient and mostly disappeared before the patients left the hospital. Blood was collected from 30 subjects before treatment and one month after treatment, and the absence of abnormalities in liver and renal function was confirmed. There was no cervical shortening or narrowing in any patients, and 7 became pregnant naturally and gave birth after completion of treatment. In multivariate analysis, prolongation of the duration of phenol therapy was associated with high CIN grade, high frequency of pregnancy, wide range of lesions, and first sexual intercourse at a young age; and an increased frequency of treatment was associated with high CIN grade, wide range of lesions, and first sexual intercourse at a young age. Infection with a high-risk HPV type or smoking (including passive smoking) were related to lesion size and sexual intercourse at a young age.

Discussion: A high CIN grade, extent of lesions, and first sexual intercourse at a young age were associated with resistance to cure. These findings suggest that it may be necessary to select surgery or drug therapy based on the lesion size and to provide education regarding sexual intercourse at a young age and smoking as risk factors for HPV-related diseases.

Key Words: human papilloma virus (HPV) infection, ablation, phenol, cervical intraepithelial tumor (CIN)