

氏名	藤田智子
学位論文題目	子宮頸・膣部 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

学位論文内容の要旨

研究目的

子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) および膣上皮内腫瘍 (VAIN) はヒトパピローマウイルス (HPV) 感染により発生する子宮頸部および膣の前駆病変である。CIN および VAIN は細胞異型と構造異型の程度で 3 分類される。CIN1 は自然経過で約 54%が消失するが、残りはより高いグレードに進行することが報告されている。CIN2, 3 の約 18%は消失するとされるが、残りは進行し扁平上皮癌となる。著者らは 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を考案した。本研究では局所フェノール療法の安全性と有効性を検討し、同治療法に抵抗する因子を明らかにすることを目的とした。

実験方法

対象は同意を得て局所フェノール療法を行った VAIN 患者 30 例を含む CIN 患者 187 名である。治療は 2 週または 4 週間毎に外来通院してもらい、病変部およびその周辺組織に 90.9%液状フェノールを 5 回塗布した。治療効果判定は、2 か月毎に従来法による細胞診を行い、negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM) を陰性と判定した。陰性の判定 1 か月後に再検し、再度陰性となった時点で治癒と判定した。一部の症例では、細胞診に加えて、HPV 検査やコルポスコピー検査も実施した。HPV 検査は HPV genotyping (Genosearch-31 ; MBL) で行った。治療抵抗性は治療期間あるいは治療回数で評価した。平均治療期間 (6.1 ヶ月) 以上、あるいは平均治療回数 (平均 8.8 回) 以上を治療に抵抗と定義した。説明因子は年齢、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 (IBS SPSS Statistics ver21) を行った。CIN grade や喫煙の有無と治療期間や治療回数との関係については、Mann-Whitney' s Utest (IBS SPSS Statistics ver21) を用いて有意差検定を行った。

実験成績

CIN 患者の 6.8%に VAIN が発見された。VAIN1 の 79.2%, VAIN2 の 16.7%に CIN が合併した。HPV 陽性率は、CIN1, CIN2, CIN3 ではそれぞれ、72.7%, 84.8%, 100%であった。

治療の有害事象は 170 例中 38 例 (22.3%) に認め、うち 17 例 (10%) が下腹部の疼痛や違和感を訴え、21 例 (12.3%) が 30 分以上持続するめまい・ふらつきを訴えたが、重篤なものはなく、また、副作用が原因で中止した症例はなかった。

局所フェノール治療単独の治療率は VAIN で 100%, CIN1 で 98.1%, CIN2 で 98.4%, CIN3

で 69.2%であった。Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP) 追加は 11 例あったが、外来処置でできる浅く狭い範囲で切除可能であった。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 名は妊娠・分娩を問題なく終えていた。

平均治療回数は CIN1 で 5.1 回、CIN2 で 9.7 回、CIN3 で 15.3 回、また平均治療期間は CIN1 で 3.4 か月、CIN2 で 6.5 か月、CIN3 で 10.4 か月と、CIN グレードが高くなるにつれ治療回数が有意に増加し、治療期間が有意に延長した。

局所フェノール療法に抵抗する因子を検討した。治療期間の延長に関する単変量解析では、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 項目が有意な治療期間を延長する因子であった。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病変の範囲が広い、④初交年齢が若いことが有意な治療期間を延長する独立危険因子であった。

治療回数の増加に関する単変量解析では、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 項目が有意な治療回数を増加させる因子であった。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有意な治療回数を増加させる独立危険因子であった。これらの因子間の交絡を検討すると、喫煙と初交年齢が交絡因子と考えられ、また HPV16, 18 型陽性と High Risk HPV の感染、および CIN grade が交絡因子と考えられた。

総括および結論

局所フェノール療法は重篤な有害事象がなく安全に施行できた。膣や子宮頸部組織へのダメージも少なく、頸管狭窄の発生は認めず、受療者のうち 7 名が妊娠・分娩を問題なく終えていた。

局所フェノール治療単独の治療率は VAIN, CIN1, および CIN2 ではほぼ 100%, CIN3 でも 69.2%と、CIN1 の自然経過消失率 54%などに比べ極めて高率であり、臨床上的有用性が示された。

治癒に抵抗する因子として、CIN グレードが高い、病変の範囲が広い、妊娠回数が多い、および初交年齢が若いなどが有意な危険因子として示された。

今後、CIN グレードが高い症例や病変の広範な症例では、局所フェノール療法を行うか手術などほかの治療を選別するかの検討が必要と思われた。