総説

REVIEW ARTICLE

子宮頸部初期がんに対するレーザー治療

久布白 兼行, 田岡 英樹, 山本 泰弘, 櫻井 信行

東邦大学医療センター大橋病院産婦人科

(平成 22 年 6 月 24 日受理, 平成 22 年 11 月 4 日掲載決定)

Laser Treatment for Early Stage Carcinoma of the Uterine Cervix

Kaneyuki Kubushiro, Hideki Taoka, Yasuhiro Yamamoto, Nobuyuki Sakurai

Toho University School of Medicine, Ohashi Medical Center Department of Obstetrics and Gynecology

(Received June 24, 2010, Accepted November 4, 2010)

要旨

子宮頸がんの多くは扁平上皮癌であるが、近年わが国では腺癌の占める割合が増加している。子宮頸部扁平上皮病変に関して、異形成や 0 期から I a 期の初期癌の子宮温存治療についてほぼコンセンサスが得られている。すなわち異形成に対してはレーザーによる蒸散術などが、また 0 期や I a1 期に対しては、子宮頸部円錐切除術による子宮温存治療が可能である。子宮頸部円錐切除術では cold knife, レーザー, 高周波電流, 超音波メス, LEEP (loop electrosurgical excision procedure) などが用いられる。これらのうち、高周波レーザーを用いた円錐切除術では 0 期に対してはほぼ 100% の治癒率の成績が報告されている。また微小浸潤扁平上皮癌 I a1 期については、円錐切除術における切除断端が陰性で脈管侵襲がなければ子宮温存が可能である。

一方、腺がんの場合、0 期や I a 期であっても扁平上皮病変と同じ取り扱いが難しい。まず初期腺がんについては、扁平上皮病変に比べコルポスコピー下の狙い組織診による正確な病理組織診断、つまりがんの間質浸潤の有無などの評価が困難である場合が多い。したがって 0 期、微小浸潤腺がんの診断は円錐切除術の摘出検体でなされることが多い。『子宮頸癌治療ガイドライン (2007 年版) 日本婦人科腫瘍学会 / 編』においては、腺癌 0 期の治療について円錐切除術の切除断端が陰性の場合、円錐切除術を最終治療として選択する場合もあるが、単純子宮全摘術が推奨されている。その根拠は腺上皮病変では skip lesion があり、0 期腺癌で円錐切除術の断端陰性であっても約 20% に残存子宮側に病変遺残があり得るからである。また微小浸潤腺癌 I a 期に関しては浸潤の深さによって治療の個別化が考慮される。浸潤が深い場合は、骨盤リンパ節郭清を含めた準広汎子宮全摘術あるいは広汎子宮全摘術、また浸潤が浅い場合、骨盤リンパ節郭清を省略した子宮全摘術が選択される場合がある。さらに妊娠性温存を希望する症例では円錐切除術を考慮する場合もある。

キーワード：子宮頸癌, 円錐切除術, 妊娠性温存手術

Abstract

It is well-known that majority of the histological type of cervical cancer is squamous cell carcinoma (SCC). Recently, the proportion of adenocarcinoma (AC) cases is increasing in Japan. Concerning the squamous intraepithelial lesion of the cervix, consensus of the treatment was already established; namely, both LASER vaporization for dysplastic lesion and cervical conization for CIN3 and FIGO stage Ia1 of SCC are acceptable in order to preserve the patients' fertility. The methods of the cervical conization vary; cold knife, LASER, high-frequency electrical scalpel, ultrasonic scalpel, and loop electrosurgical excision

procedure (LEEP). Among these, cervical conization by LASER has a cure rate of almost 100% for CIN3. Besides, conization for stage Ia1 of SCC can avoid hysterectomy if both surgical margin and lymph-vascular space invasion are negative.

However, concerning AC, management of treatment needs extra precaution even though these are at early stages, i.e., adenocarcinoma in situ (AIS) or FIGO stage Ia1. First, early stage of AC is difficult to diagnose under colposcopy compared with squamous lesion. For this reason, correct pathological evaluation like the stromal invasion of cancer tissue is sometimes missing. Diagnosis of microinvasive adenocarcinoma is frequently made in the conization specimen. In “Guidelines for the treatment of cervical cancer (Version year 2007)” by Japan Society of Gynecologic Oncology, hysterectomy is recommended for the treatment of AIS (stage 0) even though surgical margin is negative in conization specimen. The rationale for this recommendation is that glandular epithelial lesion has skip lesion in distant spaces and around 20% of cases have possible remnant lesion in the residual uterus even though surgical margin is negative in conization specimen. Secondly, concerning the microinvasive adenocarcinoma (stage Ia), individualizations of the treatment should be considered by the depth of stromal invasion. Modified radical hysterectomy or radical hysterectomy including pelvic lymphadenectomy is chosen in patients having deep stromal invasion. Total hysterectomy without lymphadenectomy is chosen if the invasion is shallow. Cervical conization is considered if the patient strongly hopes to preserve her fertility.

Key word : cervical cancer, conization, fertility-preserving treatment

1. はじめに

厚生労働省の人口動態統計¹⁾によると、近年40歳未満の若年女性において、上皮内癌を含めた子宮頸癌の発症率が増加している。近年、女性のライフスタイルの変化、すなわち晩婚化に伴う出産年齢の高齢化などが相俟って、子宮頸部初期癌に対して子宮温存治療を必要とする患者が増えている。この年代の女性に発症するがんの中では、子宮頸癌は乳がん、大腸がんなどよりも発症率が高く、また年齢別に見た場合、子宮頸癌の発症率のピークは30歳代にある²⁾。また人口10万対の年齢調整死亡率は諸外国との比較において、日本は米国、カナダ、オーストラリア、オランダなどの諸国に比べ高率になっている^{3,4)}。一方、2009年11月、わが国においても子宮頸癌に対するHPV予防ワクチンが承認され、10~14歳の女子を中心に接種が開始されている。子宮頸部上皮内腫瘍～微小浸潤癌の一部に対する代表的な治療法は円錐切除術であるが、円錐切除術の方法にはメス(cold knife)、レーザー、超音波凝固切開装置を用いる方法、LEEP(Loop electrical excision procedure)法などがある。本稿では、子宮頸部初期がんに対する治療として、レーザーを用いた円錐切除術を中心に述べる。

2. 子宮頸癌の自然史

子宮頸癌は扁平上皮系病変、腺系病変とも異形成とよばれる前癌病変があり、異形成から浸潤癌に向けて進行していく。扁平上皮病変は軽度異形成から中等度異形成、高度異形成、上皮内癌、微小浸潤扁平上皮癌、そして浸潤癌とその成り立ちが明らかになっている(Fig.1)。一方、腺病変に関しては腺異形成から上皮内腺癌、微小浸潤腺癌、そして浸潤癌という自然史が必ずしも明らかになっているとは言い難い。また病変の局在は扁平上皮癌に比べ腺癌は頸管内(頸管の“奥”)

Fig.1 Natural History of Cervical Cancer.

まで存在するため、初期癌の治療においても扁平上皮病変と腺病変を同一にはしがたいという側面がある。

子宮頸癌の主たる原因は高リスク型ヒトパピローマウイルス(Human Papillomavirus; HPV)の持続感染であり、HPV感染は多くの場合、HPV感染者との性交渉により生ずる。HPVの感染率はおおよそ10~30%^{5,6)}と報告されている。しかしながら高リスク型HPVが感染した症例では、治療しなくても半数以上の症例では自然に消失する。一方でHPV感染が持続した一部の症例が5~10年を経て上皮内癌、子宮頸癌へ進展すると考えられている。こういったHPV感染と子宮頸癌の自然史から見た場合、性交渉を開始する(sexual debut)と考えられる10歳代から20歳代前半にかけてHPVの初感染が生ずる可能性が高い。高リスク型のHPV感染は扁平上皮病変で異形成から上皮内癌、浸潤癌と病変の進行に伴って、検出頻度が高くなることが知られている。

我々の検討では、ハイリスク型 HPV の検出率は軽度異形成 59.1% (55/93), 中等度異形成 84.9% (45/53), 高度異形成・上皮内癌 90.6% (48/53), 扁平上皮癌 100.0% (16/16) であった⁷⁾。また腺癌においてもハイリスク型の HPV の検出率は高く、扁平上皮癌に比べ HPV18 型が高頻度に検出される⁸⁾。筆者らの検討では頸部腺癌 49 例のうちハイリスク型 HPV (+) は 32 例 (65.3%) に検出されている。

3. 子宮頸癌の臨床進行期分類の改訂

癌の治療において進行期分類の確認は治療方針等を検討する上で重要である。2009 年に FIGO (Federation of International Gynecologic Oncology) 進行期分類が改訂・発効された⁹⁾。子宮頸癌の FIGO 進行期分類は、原則として治療開始前に決定する、進行期決定に際して CT や MRI 検査の画像所見を参考にしないことになっている。今回の大きな改訂のポイントは、0 期 (上皮内癌) は前がん病変とされ進行期分類から削除されたこと、IIA 期について腫瘍径と容積が予後に重要であり、IB 期と同様に IIA1 期と IIA2 期に腫瘍径 4 cm にて細分類された、ことなどである。とりわけ IIA 期を細分類したことが予後に反映されるか、といった点は問題であり、IIA1 期と IIA2 期の腫瘍径の差異が独立した予後因子となるか否か、検証する必要がある。一方わが国では、FIGO 改訂を受けて、今後「子宮頸癌取り扱い規約」¹⁰⁾の改訂が必要である。また「子宮頸癌治療ガイドライン 2007 年版」¹¹⁾は、現在 2010 年版の作成に向けて改訂作業が進行中であり、今後治療ガイドラインに 2009 年 FIGO 進行期分類をどのように反映させるか、も重要な課題である。

4. 子宮頸部初期癌に対する診断と治療法

通常、子宮頸癌では 0 期と Ia 期は臨床的に初期癌として取り扱い、子宮温存治療の適応となる。但し、扁平上皮癌と腺癌では先に述べたように自然史が異なることから、わが国では「子宮頸癌治療ガイドライン 2007 年版」¹¹⁾においても、扁平上皮癌と腺癌の治療は別項が設けられている。本ガイドラインでは 0 期の治療に関しても扁平上皮の上皮内癌に対する基本治療が円錐切除術であるのに対し、上皮内腺癌の場合には円錐切除術は拳児希望がある場合などを中心に症例を選別して考慮する方が安全であるとされ、子宮温存については慎重に対応することが推奨されている。

さて、円錐切除術は診断的に行う場合と治療的に行う場合に大別される。円錐切除術は子宮頸部を円錐形に切除する手術法 (Fig.2) で子宮頸部の多くの部分と子宮体部は温存されるので、術後に妊娠することが可能である。つまり子宮頸部円錐切除術は代表的な子宮温存、妊娠性温存治療と言える。診断が目的である円錐切除術の適応は、例えば細胞診で中等度・高度異形成～上皮内癌以上の病変が推定されるがコルポスコピー診や組織診で確定診断が困難な場合、また細胞診で浸潤癌が疑われるがコルポスコピー下の組織診で間質浸潤の程度や縦軸方向の広がり不明な場合などがある。とくに高齢者では

Fig.2 The image of LASER cervical conization. Cervical cancer in early stage can be treated with LASER cervical conization.

細胞診で浸潤癌が疑われるがコルポスコピー下の組織診や頸管内膜搔爬で病変の存在が不明な場合にも診断的円錐切除術を行う。一方、治療的な円錐切除術の適応として扁平上皮病変に関しては高度異形成～上皮内癌 (0 期)、また微小浸潤扁平上皮癌 Ia1 期で脈管侵襲が陰性、切除断端陰性の症例などがある。同じ Ia 期であっても微小浸潤扁平上皮癌 Ia2 期については円錐切除術の摘出検体での病理診断を詳細に評価し、円錐切除術を最終治療とするか、症例ごとに検討が必要であり、原則としては骨盤リンパ節郭清を含めた子宮全摘術が推奨される。

一方腺癌の場合、細胞診やコルポスコピー診と生検では正確な診断が困難な症例が少なくない。すなわち上皮内腺癌 (0 期腺癌) は頸管内および深部の頸管腺に局在することがあり、通常の細胞診では偽陰性となることがある。一方、上皮内腺癌の 24～75% に扁平上皮系の病変を伴う¹²⁾といわれており、扁平上皮の異形成として行った円錐切除標本に上皮内腺癌が見つかることは少なくない。また、上皮内腺癌は扁平上皮系の上皮内癌と異なり、特有のコルポスコピー所見を示さない場合もあることから、病変の広がりや浸潤の深さを評価することが困難である。実際、筆者の経験では上皮内腺癌 50 例のうち異形成は 7 例、上皮内癌は 26 例、微小浸潤扁平上皮癌は 2 例が共存していた。すなわち上皮内腺癌 50 例のなかで 35 例 (70%) に扁平上皮病変を伴っていた。細胞診で腺系病変を推定し得た症例は 50 症例中 24 例 (48%) でほぼ半数であり、また組織診においても腺病変を検出した症例は 50 例中 20 例 (40%) であった。このように初期腺系病変の術前診断は困難な症例が少なくないと考えられる。

したがって、頸部細胞診で異型腺細胞が検出され上皮内腺癌以上の病変が疑われる場合には、正確な診断を得るために子宮頸部円錐切除術が選択される。また病理組織診断において、浸潤の深さの評価 (浸潤の起点をどこからにするかなど) について病理医の間でもコンセンサスが得られていない¹³⁾。そのためわが国の子宮頸癌取り扱い規約では、腺癌に対しては正常の内頸腺領域に限局し、微小浸潤を示す腺癌を Ia 期腺癌とし、かつ、細分類は行わないとしている¹⁰⁾。

5. レーザー円錐切除術の実際

筆者が実施した日本産科婦人科学会認定医制度指導施設 840 施設におけるアンケート調査(複数回答可)によると、円錐切除術の方法はレーザー:302 施設 (50.9%), cold knife:202 施設 (34.1%), LEEP 法:197 施設 (33.2%), ハーモニックスカルペル:155 施設 (26.1%) であり、その他:94 施設 (15.9%) であった¹⁴⁾。つまり約半数の施設でレーザーが使用されており、最も多く行われていることになる。

さて、各種の円錐切除術の特性について述べる。レーザーには Nd:YAG レーザー、CO₂ レーザー、Nd:YAG レーザーの第 2 高調波 (KTP レーザー)、また半導体レーザーなどがある。レーザーを用いた円錐切除術は、切開と凝固・止血能に優れており、また切除後に蒸散を加えることが可能である。レーザーの利点の一つとして cold knife を用いる方法と異なり、切除後に Sturmdorf 縫合を行う必要がないことから、扁平円柱上皮境界が頸管内に後退することが少ないことがあげられる。cold knife による方法では切開は容易であるが、他の方法のような止血能はないため、時に思わぬ出血に遭遇することもある。ただ、組織に対する熱損傷はないので病理組織診断において組織変性の影響はない。

レーザー円錐切除術の実際を Fig.3 に示す。子宮腔部を露出しコルポスコピー診によって病変部位を確認す

Fig.3 The procedures of LASER cervical conization.

Fig.4 The photographs of LASER chip.

る。通常、3% 酢酸で子宮腔部を処理することによって病変部位はより明らかに見えるようになる。円錐切除術による出血を軽減する目的で子宮腔部の 3 時と 9 時の位置で子宮動脈下行枝に合成吸収糸をかける。つぎに病変部位の外側に糸をかけて子宮腔部を牽引するために用いる。切開の出力は Nd:YAG レーザーの場合 20~25 W に設定し、子宮腔部にかけた糸を牽引しながら、全周性に切開を加えていく。切除した後、断端部位はレーザーで十分に蒸散し、さらに子宮頸管部は先端がボール型の形状をしたチップを用いて止血・凝固を行う。これらの手術は通常、上皮内癌に対して約 15~20 分程度を要する。なお、現在は半導体レーザーがよく用いられており、その先端チップには切開用、止血用のものがある (Fig.4)。

6. 子宮頸部初期腺癌に対する治療法

初期腺癌は頸管内に存在することがあるので扁平上皮系病変の場合よりは頸管側を多く切除する、つまり十分に頸管腺を摘出するように心がけることが必要である。すなわち、扁平上皮系の上皮内癌に対する基本治療が円錐切除術である点と異なるので注意が必要である。とりわけ円錐切除術で切除断端が陽性の症例については、メタアナリシスで、有意に病変遺残のリスクが高率であり、再発率も高率であると報告されている¹⁵⁾ので注意を要する。

また子宮頸部円錐切除術後、断端陽性例の約半数に子宮側の残存病変が見つかることや¹⁶⁾、頸管内膜に skip lesion が存在することが指摘されている¹⁷⁾。さらに断端陰性例でも約 20% に子宮側の残存病変が発見されると報告されている¹⁸⁾。また、レーザー円錐切除術後、平均経過観察期間が 43 ヶ月で切除断端陰性の症例で再発は見られなかったとする報告も見られる¹⁹⁾。上皮内腺癌の病変の局在を多数例で検討すると、上皮内腺癌は SCJ 近傍に発生することがわかる。我々の検討では、上皮内腺癌の病変から SCJ までの距離は測定しえた 44 例について同一頸管腺内にフロント形成が見られる上皮内腺癌病変から SCJ までの距離を測定した。

Fig.5 Relation between adenocarcinoma in situ (AIS) and the squamocolumnar junction (SCJ). In 44 patients whose lesions could be measured, the locus was adjacent to the transitional zone, within 5 mm of the SCJ.

その結果、1mm までに存在したものが 32 例、2 mm までに存在したものが 6 例であり、44 例全症例が SCJ から 5 mm 以内に存在し、今までの報告と同様に上皮内腺癌の局在は SCJ 近傍であった (Fig.5)。そして円錐切除術のみで経過観察した 25 例について、年齢は 26 ~ 40 歳 (平均 35.9 歳)、切除頸管長: 10 ~ 30mm (平均 18.0mm)、切除断端の病変は全症例陰性、そして術後観察期間 8 ~ 84 ヶ月 (平均 37 ヶ月) で再発症例は認められなかった²⁰⁾。

微小浸潤腺癌 (Ia 期) に関しては、NCCN の子宮頸癌に対するガイドライン²¹⁾ では、浸潤が深い場合 (Ia2 期相当) には広汎子宮全摘出術あるいは広汎子宮頸部摘出術を推奨しているが、浸潤が浅い場合 (Ia1 期相当) には単純子宮全摘出術あるいは脈管侵襲陽性例には骨盤リンパ節郭清を伴う準広汎子宮全摘出術を推奨している。また手術が困難な症例や妊孕性温存を希望する症例に対しては、子宮頸部円錐切除術を行い切除断端が陰性ならば子宮温存も可能であるとしている¹⁸⁾。従ってこのガイドラインに則って治療方針を考える場合、レーザー円錐切除術は浸潤が浅い場合 (Ia1 期相当) で切除断端が陰性の症例に限って、円錐切除術後の経過観察を選択することが可能となる。

このように微小浸潤腺癌に対する治療は、子宮頸部円錐切除術から単純子宮全摘出術、準広汎子宮全摘出術 (±リンパ節郭清)、広汎子宮全摘出術まで、多岐にわたっているが、広汎子宮全摘出術が行われていることが多い^{22,23)}。Bisseling ら²²⁾ の 1565 症例の文献レビューでは、間質浸潤の深さが 3.0 mm 以下の 515 症例について、骨盤リンパ節転移は 1.1%、間質浸潤が 3.1 ~ 5.0 mm の 506 症例について 0.8% であり、また間質浸潤を 3 mm 以内と 5 mm 以内に分けて検討した 5 mm 以内の 476 症例について、骨盤リンパ節転移は 2.3% と報告されている。またこれらの症例で基韧带浸潤は認められていない。しかし、浸潤が浅い症例の場合には骨盤リンパ節への転移は極めて稀であり、リンパ節郭清を伴わない単純子宮全摘出術あるいは円錐切除術で十分とする報告も散見される²⁴⁾。いままでのエビデンスに基づく、初期腺癌、とくに微小浸潤腺癌で浸潤が浅い症例に関しては、レーザー円錐切除術を最終治療として子宮を温存し、その後経過観察を選択するという治療法が安全である可能性もある。しかしとくにわが国では、微小浸潤腺癌に対してレーザー円錐切除術による治療で十分であるか否か、今後症例を集積してその予後を検討する必要がある。

7. レーザー円錐切除術後の妊娠への影響

円錐切除術後の産科的予後を検討したメタアナリシスによると、早産率や低出生体重児の頻度は円錐切除後妊娠では対照群に比べ有意に高くなる²⁵⁾。また早産率や低出生体重などの上昇は cold knife による方法、レーザーによる方法、LEEP 法の間で差異はなかったとしている。また切除された頸部の検体が大きいほど早産率が高まる²⁶⁾。わが国では「産婦人科診療ガイドライン 産科編 2008」²⁷⁾ によると、子宮頸部円錐切除術後

の妊娠の取り扱い、「早産ハイリスク群と認識する (推奨レベル A)、早産徴候 (頸管長短縮、子宮収縮等) に注意して管理する (推奨レベル B)、症例によっては頸管縫縮術を考慮する (推奨レベル C)」とされている。以上から、円錐切除術を施行する際には、術前の説明、インフォームド Consent として術後の妊娠への影響、そして妊娠した際にはハイリスク妊娠としての管理が必要であることを説明しておくようにする。こういった知見があることから、症例ごとに円錐切除術の切除範囲や切除長 (cone height) を個別化して対応することが必要である。

またレーザー円錐切除術後の合併症の一つとして、子宮頸管の狭窄・閉塞という問題がある。これは術後に子宮頸管が癒着により狭窄したり、さらに閉塞する状態である。いったん頸管の狭窄や閉塞が生じた場合、月経痛や月経出血が腔外へ流出できなくなる、また不妊症になるといった問題が生じる。したがって、子宮頸管の閉塞が生じた場合は、頸管を再度開通させる手術が必要となる。

8. 円錐切除術後のフォローアップ

レーザー円錐切除術の術後、再発率は 5 ~ 15% と報告されている²⁸⁾。円錐切除術後の再発は切除断端が陰性の症例でも認められることから、術後のフォローアップは重要である。最高病変が上皮内癌までであれば、レーザーで切除断端を十分に蒸散してあれば、切除断端が陽性であっても再発症例は一部のものととどまる。しかし一方で、切除断端が陰性の症例でも再発する場合がある。通常、円錐切除術後のフォローアップは細胞診とコルポスコピーで行う。また円錐切除術後の症例の中には頸管狭窄や頸管閉塞を生じたり、あるいは扁平円柱上皮境界が頸管内に後退してコルポスコピー診が難しくなるような症例がある。そこで円錐切除術後の管理方法として細胞診単独ではなく HPV 検査を行うことが有用であるとする報告が見られる。Venturoli ら²⁹⁾ は HPV16,18 陽性症例では CIN 再発が多いと報告している。ただし、HPV タイピング検査には様々な方法があり、検査法によって特定の HPV サブタイプの感度に差異が生ずるものがあるので注意が必要である。今後、HPV タイピング検査が普及するようになれば、円錐切除術後の管理方法は現在とは異なり細胞診やコルポスコピー診が中心でなく HPV 検査に軸足を置いた方法になっていく可能性が秘められている。

9. おわりに

子宮頸部初期がんの診断と治療、そして初期腺癌の治療方法の考え方とレーザー治療について概説した。子宮頸癌に対する HPV 予防ワクチンの接種が開始されたとはいえ、当分の間子宮頸癌の罹患者は今後も若年層をはじめとして増加することが予想される。妊孕性温存を希望する患者に対して、レーザー円錐切除術に代表される治療は術前の説明、確実に安全な手技の修得、そして術後のフォローアップを確実に実施することが重要である。

参考文献

- 1) 国立がんセンターがん対策情報センター, 人口動態統計 (厚生労働省大臣官房統計情報部) <http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/statistics.html>
- 2) 国立がんセンターがん対策情報センター 厚生労働科研費補助金 第3次対がん総合戦略事業がん罹患・死亡動向の実態把握の研究 平成18年度総括・分担研究報告書 2007年4月
- 3) HPV and Cervical Cancer in the World 2007 Report. Vaccine, 245: S3, 2007.
- 4) OECD Health Data 2007. <http://www.ecosante.fr/index2>.
- 5) H. Trottier, EL. Franco: The epidemiology of genital human papillomavirus infection. Vaccine 24(Suppl 1): S1-15, 2006.
- 6) E. L. Franco, L. L. Villa, J. P. Sobrinho, J. M. Prado, M. C. Rousseau, M. Désy, T. E. Rohan: Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. J. Infect. Dis. 180: 1415-1423, 1999.
- 7) N. Masumoto, T. Fujii, M. Ishikawa, M. Mukai, A. Ono, T. Iwata, K. Kubushiro, S. Nozawa: Dominant human papillomavirus 16 infection in cervical neoplasia in young Japanese women; study of 881 outpatients. Gynecol. Oncol. 94: 509-514, 2004.
- 8) M. Ishikawa, T. Fujii, N. Masumoto, M. Saito, M. Mukai, I. Nindl, R. Ridder, T. Fukuchi, K. Kubushiro, K. Tsukazaki, S. Nozawa: Correlation of p16INK4A overexpression with human papillomavirus infection in cervical adenocarcinomas. Int. J. Gynecol. Pathol. 22: 378-385, 2003.
- 9) S. Pecorelli: Corrigendum to "Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium". Int. J. Gynecol. Obstet. 108:176, 2010.
- 10) 子宮頸癌取り扱い規約 1997年10月(改訂第2版). 日本産科婦人科学会 日本病理学会 日本医学放射線学会編, 東京: 金原出版, 1997.
- 11) 日本婦人科腫瘍学会 / 編 子宮頸癌治療ガイドライン 2007年版 金原出版, 2007.
- 12) R. J. Kurman: Blaustein's pathology of the female genital tract. Springer, New York, 293-299, 2002.
- 13) 久布白兼行, 岩田 卓, 塚崎克己, 野澤志朗: Ia期 FIGO 分類とその扱い. 産婦人科治療 82: 169-74, 2001.
- 14) 久布白兼行: 子宮頸部円錐切除術 日産婦誌 57: N437-442, 2005.
- 15) R. Salani, I. Puri, R. E. Bristow: Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a metaanalysis of 1278 patients evaluating the predictive value of conization margin status. Am. J. Obstet. Gynecol. 200:182.e1-182.e5, 2009.
- 16) A. G. Ostor: Early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. Int. J. Gynecol. Pathol. 19: 29-38, 2000.
- 17) J. S. Lea, C. H. Shin, E. E. Sheets, R. L. Coleman, P. A. Gehrig, L. R. Duska, D. S. Miller, J. O. Schorge: Endocervical curettage at conization to predict residual cervical adenocarcinoma in situ. Gynecol. Oncol. 87: 129-32, 2002.
- 18) J. H. Kim, J. Y. Park, D. Y. Kim, Y. M. Kim, Y. T. Kim, J. H. Nam: The role of loop electrosurgical excisional procedure in the management of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 145: 100-3, 2009.
- 19) Y. Akiba, K. Kubushiro, T. Fukuchi, T. Fujii, K. Tsukazaki, M. Mukai, S. Nozawa: Is laser conization adequate for therapeutic excision of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix? J. Obstet. Gynecol. Res. 31: 252-6, 2005.
- 20) 久布白兼行: 子宮頸部病変に対する新しい診断システムの開発と妊孕能温存治療の適応拡大に関する研究 日産婦誌 58: 1760-1768, 2006.
- 21) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Cervical Cancer- V1. 2010, National Comprehensive Cancer Network. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf
- 22) K. C. Bisseling, R. L. Bekkers, R. M. Rome, M. A. Quinn: Treatment of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix: A retrospective study and review of the literature. Gynecol. Oncol. 107: 424-30, 2007.
- 23) E. A. Poynor, D. Marshall, Y. Sonoda, B. M. Slomovitz, R. R. Barakat, R. A. Soslow: Clinicopathologic features of early adenocarcinoma of the cervix initially managed with cervical conization. Gynecol. Oncol. 103: 960-95, 2006.
- 24) K. M. Ceballos, D. Shaw, D. Daya: Microinvasive cervical adenocarcinoma (FIGO Stage 1A Tumors). Results of surgical staging and outcome analysis. Am. J. Surg. Pathol. 30: 370-4, 2006.
- 25) M. Kyrgiou, G. Koliopoulos, P. Martin-Hirsch, M. Arbyn, W. Prendiville, E. Paraskevidis: Obstetrics outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systemic review and meta-analysis. Lancet 367: 489-498, 2006.
- 26) L. Sadler, A. Saftlas, W. Wang, M. Exeter, J. Whittaker, L. McCowan: Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. JAMA 291: 2100-2106, 2004.
- 27) 日本産科婦人科学会 / 日本産婦人科医会 編集・監修 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2008 日本産科婦人科学会 137, 2008.
- 28) J. Nuovo, J. Melnikow, A. R. Willan, B. K. Chan: Treatment outcomes for squamous intraepithelial lesions. Int. J. Gynecol. Cancer. 68: 25-33, 2000.
- 29) S. Venturoli, S. Ambretti, M. Cricca, E. Leo, S. Costa, M. Musiani, M. Zerbini: Correlation of high-risk human papillomavirus genotypes persistence and risk of residual or recurrent cervical disease after surgical treatment. J. Med. Virol. 80: 1434-1440, 2008.

著者紹介

久布白 兼行 (Kaneyuki Kubushiro)

1982年3月, 慶應義塾大学医学部卒業。1984年5月, 慶應義塾大学医学部産婦人科助手。1989年9月, 米国ラ・ホヤ癌研究所(現バーナム研究所)留学。1996年10月, 慶應義塾大学医学部専任講師(産婦人科)。2005年4月, 慶應義塾大学病院産婦人科診療副部長(婦人科)。2006年5月, 川崎市立川崎病院産婦人科婦人科部長。2007年5月, 東邦大学医療センター大橋病院産婦人科教授・診療部長。