# 円錐切除後に断端遺残を認め光線力学療法を施行した2 例

静岡産科婦人科学会雑誌(ISSN 2187-1914)
2014 年第 3 巻 第 1 号 58 頁

# 円錐切除後に断端遺残を認め光線力学療法を施行した 2 例

# Two cases of photodynamic therapy against residual and recurrent lesions after conization

神藤里枝[1]、幸村康弘[1]、金森隆志[1]、村上裕介[1]、村上浩雄[2]、仲谷傳生[2]、安立匡志[2]、柴田俊章[2]、田村直顕[2]、伊東宏晃[2]、杉原一廣[2]、金山尚裕[2]

[1]中東遠総合医療センター産婦人科
[2]浜松医科大学産婦人科
[1]Department of Obstetrics and Gynecology, Chutoen General Medical Center
[2]Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine
Rie KANDOU, Yasuhiro KOUMURA, Takashi KANAMORI, Yusuke MURAKAMI, Hirotake MURAKAMI, Yoshio NAKAYA, Tadashi ADACHI, Tishiaki SHIBATA, Naoaki TAMURA, Hiroaki ITOH, Kazuhiro SUGIHARA, Naohiro KANAYAMA

キーワード：光線力学療法、PDT、CIN3、円錐切除術、妊孕性温存

〈概要〉

CIN3 に対する治療法として妊孕能温存を考慮した円錐切除術、レーザー蒸散術、冷凍凝固術、光線力学療法(Photodynamic therapy: PDT)が挙げられる。円錐切除術施行後に断端遺残を認めた場合、子宮頸管短縮や妊孕能温存の点から治療法選択に悩まされる。今回、CIN3 円錐切除後の断端遺残症例に対し PDT を施行した 2 例を経験したので報告する。症例 1 は 40 歳、1 経妊 0 経産。近医で円錐切除術施行後の病理診断で断端陽性であったが細胞診で経過観察されていた。1 年 7 か月後に頸部組織診で再度 CINIII と診断。頸管短縮の可能性から PDT 希望され当院紹介となった。PDT 施行し、その後の診察で治癒と診断。現在不妊治療を再開している。症例 2 は 32 歳、0 経妊 0 経産。近医で 2 回の LEEP を施行されたが、CIN3 の再発を認めたため前医へ紹介。再度円錐切除術施行されるも頸管側断端陽性。挙児希望強く PDT 希望のため当院へ紹介受診となった。PDT 施行し治癒に至った。2 症例の経験から子宮頸部円錐切除後の再発や断端遺残に対し PDT は有効な治療法の一つと考えられた。

〈緒言〉

子宮頸癌は本邦における 20 代・30 代の女性において罹患率第 1 位の疾患である[1)]。その前病変とされる子宮頚部上皮内病変(cervical intraepithelial neoplasia: CIN)も同様に増加傾向にあり、かつ若年化傾向にある。そのため CIN3 に対する治療法としては妊孕能温存を考慮した円錐切除術、レーザー蒸散術、冷凍凝固術、PDT が挙げられる。その中で治癒率、組織学的診断の理由から多くの症例に円錐切除術が推奨され選択されている。

一方、円錐切除術後には子宮頸管短縮を認めることが多く、早産のリスクを上昇させる[2)]。そのため初回円錐切除術施行後に再発や断端遺

残を認めた場合、再度円錐切除術を施行することは更なる子宮頸管短縮の恐れが、子宮摘出にいたっては妊孕能の喪失などの点から治療法選択に悩まされる。

当院で CIN3 に対し施行している PDT は重篤な副作用である光線過敏症を避けることはできないが、治癒率は円錐切除術とほぼ同等であり、子宮頸管短縮は認めないため妊娠を希望する女性にとって有効な治療法と考えられる。今回、我々は CIN3 の円錐切除術後の再発および断端遺残に対し、妊孕能温存を目的とした PDT を施行した 2 例を経験したので報告する。

〈症例 1〉

患者：40 歳　158 ㎝　51kg (BMI　20.4)

妊娠歴：1 経妊 0 経産（自然流産 1 回 ）

既往歴：特記すべきことなし

家族歴：母が子宮筋腫

現病歴：

社内癌検診で HSIL, severe dysplasia を指摘され近医受診。近医にて診断および治療目的に円錐切除術を施行され、病理組織診断では CIS、断端陽性であったが追加治療は行われず、細胞診で経過観察を行っていた。 その経過観察中に他院で体外受精 2 回を施行されるも妊娠には至らなかった。初回の円錐切除術から 1 年後に妊娠するも自然流産。さらに 7 か月後施行された頸部組織診で severe dysplasia～CIS との診断であったため前医に紹介。挙児希望あるため頸管短縮の可能性を恐れ PDT 希望され当院紹介受診となった。

初診時内診所見では、子宮は鶏卵大、付属器は触知しなかった。経腟超音波検査で子宮頸管長 30mm と短縮を認めた。コルポスコピーでは 3 時から 5 時にかけての白色上皮及びモザイクを、10 時から 2 時にかけて赤点斑を認めた。頸部組織診では前医と同様の CIN3 という結果であった。重篤な副作用である光線過敏症の説明を行った上でも妊孕能温存の強い希望がありPDT を希望された。

入院 2 日目フォトフリン®102mg（2mg/㎏）静脈投与した。入院 4 日目に光照射施行。光照射はエキシマダイレーザー（excimer dye laser: EDL）を用いて子宮膣部への外照射 80 J/回×26 回、子宮頸管内照射 10 J/回×29 回を行った。その後、光線過敏以外の大きな副作用なく経過し、入院 32 日目に退院となった。

退院 2 か月後に受診し施行したコルポスコピーでは異常所見なく、頸部細胞診は NILM、頸部組織診では異型細胞は認めなかった。治療から 6 か月後に施行した頸部細胞診でも NILM であったため治癒と診断、前医に逆紹介し不妊治療を再開している。

〈症例 2〉

患者：32 歳　162 ㎝　52kg (BMI　19.8)

妊娠歴：1 経妊 0 経産（人工流産 1 回 ）

既往歴：特記すべきことなし

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：

近医で severe dysplasia と診断され円錐切除術（Loop Electrosurgical Excision Procedure: LEEP）施行。8 か月後に再燃を認め、再度 LEEP による円錐切除術施行。2 回目の LEEP から 3 か月後の頸部細胞診で HSIL を認めたため、前医に紹介となった。前医で行った頸部組織診では CIS であったためハーモニックによる円錐切除術が施行された。切除病理標本による組織診断で病変は CIS , 頸管側断端陽性であった。子宮摘出を勧められたが挙児希望が

強く、PDT を希望されたため当院へ紹介となった。

初診時内診所見では、子宮は鶏卵大、付属器に腫大はなかった。経腟超音波検査で子宮頸管長 26mm と短縮していた。頸管側断端陽性のためかコルポスコピーでは異常所見を確認できなかった。

入院 2 日目にフォトフリン®104mg（2mg/kg）静脈投与。入院 4 日目に光照射施行。EDL を用いて光照射を施行。子宮膣部への外照射 80 J/回×7 回、子宮頸管内照射 10 J/回×29 回を照射した。光線過敏以外の大きな副作用なく経過、入院24日目に退院した。

退院後 2 か月で施行したブラシによる頸管内細胞診は NILM であった。治療後 6 か月の頸管内細胞診でも NILM であったため近医へ逆紹介し経過観察となっている。

〈考察〉

今回、我々はCIN3症例の再発および断端遺残病変に対して PDT を行うことで治癒を得ることができた。光線過敏の副作用は認めるものの、治療後の細胞診及び組織診で病変は認められず、妊孕能温存という目的を達成できた。

上皮内癌を含む子宮頸癌の罹患率は国立がんセンターがん対策情報センターのデータでは20歳～39歳で急激に上昇しており、その年代の女性では各癌種の中で第1位を占めている[1)]。生産年齢である20代・30代で発症した場合、妊孕能温存の必要性がある場合は選択される治療は限られる。病変がCIN3であった場合は治療法として円錐切除術、レーザー蒸散術、冷凍凝固療法、PDT などが挙げられる。日本婦人科腫瘍学会による子宮頸癌治療ガイドラインでは CIS に対する治療法として円錐切除術が推奨されている[3)]。また、円錐切除後に再発を認めた場合は再度同じ手技を用いるか子宮摘出術を推奨している[4)]。

初期病変に対する円錐切除術後の再発や遺残に対しての治療法についての報告は多数である。再発および残存病変に対して再度円錐切除術を行うか子宮全摘術を施行することで治癒できたという報告が主である[5-7)]。また、部分頸部切除術[8)]や蒸散術[9)]、レチノイン酸投与[10)]で病変の抑制できたという報告もある。しかし、それらの追加治療後の妊娠についての報告はほとんどない。初回治療での早産率上昇を考慮すれば追加切除症例では更なるリスク上昇が予想される。診療において治療が最優先される必要性は十分理解しているが、その対象が挙児希望症例であった場合は他の選択肢がないかと常に悩まされる。

円錐切除術後の再発や遺残に対する PDT の有用性についての報告は海外で 1 つのみ報告[11)]されており、良好な成績であったとされ特に若年者に対する治療法としての有用性が示唆された。今回報告した 2 例は挙児希望があり PDT を追加治療に用いることでリスク上昇を回避できたと考えられる。PDT はこのような症例にとって治療法の選択肢の一つとして考えられる。

PDT が初めて報告されたのは 1979 年、乳癌の皮膚転移の治療に対し用いられた Dougherty らによる報告である[12)]。本邦における婦人科領域では 1995 年に CIN から子宮頸癌ⅠA1 期までの早期子宮頸癌に対するフォトフリン®と EDL による PDT が保険適応となった。治癒率は円錐切除術とほぼ同等で、坂本らは初回治癒率 97%、2回目の治療も含めた治癒率は 98%と報告している[13)]。PDT 治療後

の症例では、円錐切除術後の症例に比べ子宮頸管長の短縮は認められないため、早産率は上昇しないと考えられている。そのため生産年齢における初期子宮頸癌、特に CIN3 に対する治療の一つとして考慮できる。

しかしながら、PDT には重篤な副作用である光線過敏症が全症例で認められる。この光線過敏症は可逆性であるが直射日光を避ける期間は入院期間が約 2~4 週間、退院後約 2～3 か月と長期間になる。そのため、社会的立場を損なう可能性も併せ持っている。そのため、当院では詳細な内容や慎重な説明をもとにインフォームドコンセントを得て治療に臨むようにしている。

この光線過敏症を軽減するために様々な薬剤や治療法の研究がなされてきた。Monk DJ らによる Dihematoporphyrin を用いた局所投与による PDT の臨床実験の報告では、経過観察できた 68%の CIN 患者が治癒できたと報告している [14)]。また Hillemanns P らは CIN に対し脂質親和性を増すために 5- aminolaevulinic acid をエステル化した Hexaminolevulinate を局所投与に用いた PDT についての報告をしたが、奏効率は 64%であった [15)]。これらの報告も含め治癒率が劣っているなどから特に婦人科疾患である CIN3 には他の治療法や薬剤が臨床応用されていない。近年、Laserphyrin と半導体レーザーによる PDT は、本邦で早期肺癌に対し保険採用された。その治癒率は 86%とフォトフリン®を用いた PDT に比べやや劣るものの、遮光期間が 1～2 週間と短期間であり、今後子宮頸癌に対しても応用されることに期待が持たれる。

## 結論

今回、我々は CIN3 に対する円錐切除後の再発および断端遺残に対し、妊孕能温存および妊娠に対するリスク増加を抑制するために PDT を施行し治癒することができた 2 例を報告した。PDT は挙児希望のある CIN3 円錐切除後の遺残や再発症例に対し、追加治療の選択肢の一つになる可能性が示唆された。PDT を容易に選択できるようになるためには副作用である光線過敏症を抑制できる薬剤開発や新たな投与法の発見が期待される。

〈参考文献〉

1）国立がんセンターがん対策情報センター, がん情報サービス, 統計 http://ganjoho.jp/professional/statistics/index.html

2）Kyrgiou M, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. Lancet 2006 Feb; 367(9509): 489-498.

3）子宮頸癌治療ガイドライン. 2011 年版: 31-34.

4）子宮頸癌治療ガイドライン. 2011 年版: 35-36.

5）Narducci F, et al. Positive margins after conization and risk of persistent lesion. Gynecol Oncol 2000; 76: 311-314.

6）Ayhan A, et al. Repeat LEEP conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and positive ectocervical margins. Int J Gynaecol Obstet 2009 ; 105(1): 14-17.

7）Milojkovic M, et al. Residual and recurrent lesions after conization for

cervical intraepithelial neoplasia grade 3. Int J Gynaecol Obstet 2002; 76(1) :49-53.
8) Jeng CJ, et al. Partial trachelectomy: a new treatment choice for persistent or recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia. Gynecol Oncol 2006; 100(2): 231-232.
9) Itsukaichi M, et al. Stage Ia1 cervical squamous cell carcinoma: conservative management after laser conization with positive margins. Gynecol Oncol 2003; 90(2): 387-389.
10) Kim SH, et al. 13-cis-retinoic acid for chemoprevention after colpoconization for cervical intraepithelial neoplasia. Int J Gynaecol Obstet 2003; 81(2): 217-218.
11) Choi MC, et al. Photodynamic therapy for management of cervical intraepithelial neoplasia II and III in young patients and obstetric outcomes. Lasers Surg Med 2013; 45(9): 564-572.
12) Dougherty TJ, et al. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. Cancer Res 1978; 38: 2628-2635.
13) 坂本 優, 他. 子宮頸部初期癌ならびに異形成に対する光線力学療法の現状と展望. 日本レーザー医学会誌 2012; 33(2): 117-121.
14) Monk BJ, et al. Photodynamic therapy using topically applied dihematoporphyrin ether in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Gynecol Oncol 1997 Jan; 64(1): 70-5.
15) Soergel P, et al. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia with of hexaminolevulinate. Lasers Surg Med 2008; 40(9): 611-615.