

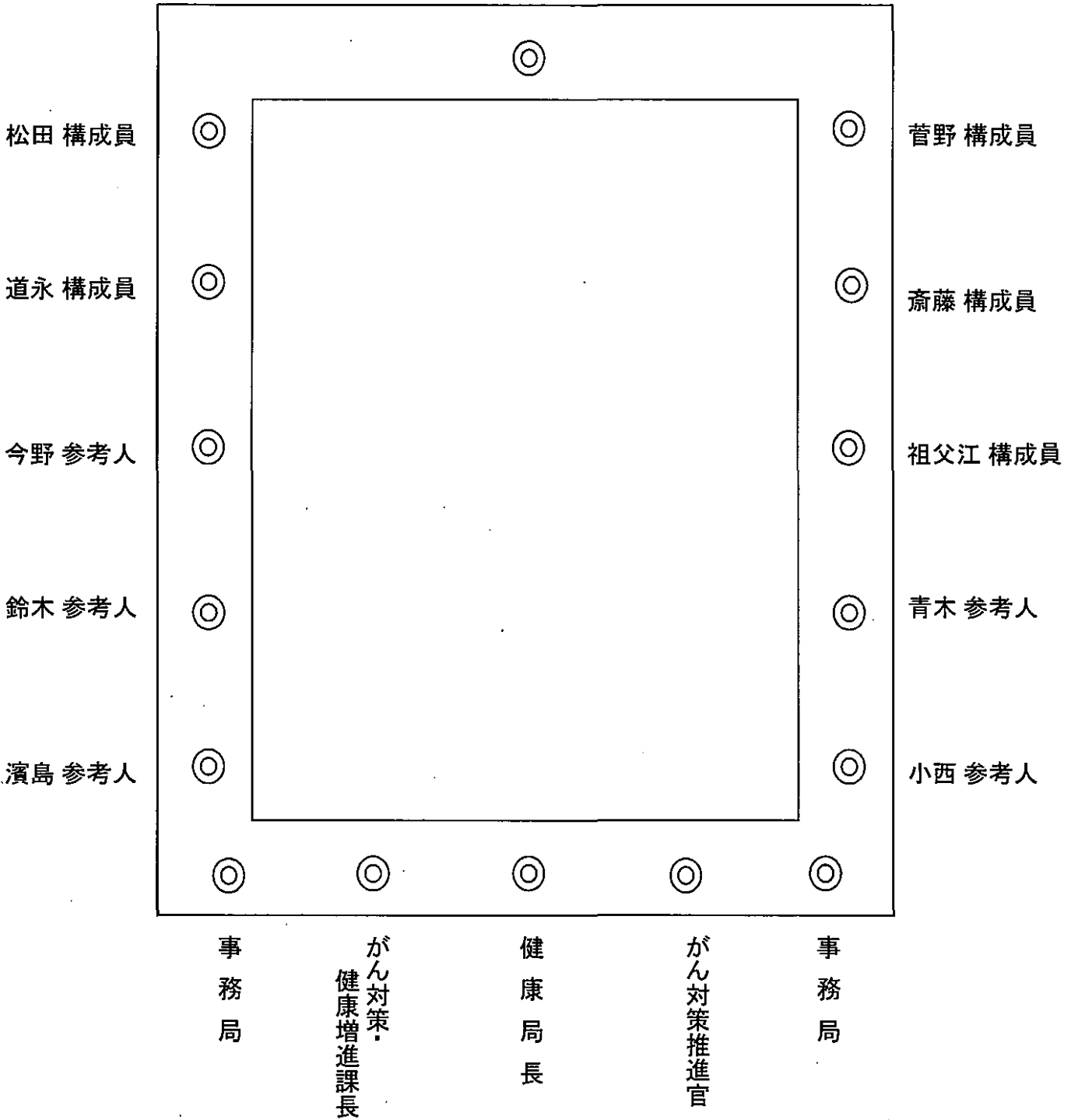
第2回 がん検診のあり方に関する検討会 座席表

日時：平成24年9月3日(月)17:00~19:00

場所：厚生労働省 9階 省議室(東京都千代田区霞が関1-2-2)

速記

大内座長



事務局

(傍 聴 席)

出入口

第2回がん検診のあり方に関する検討会 議事次第

日 時：平成24年9月3日（月）

17：00～19：00

場 所：厚生労働省9階 省議室

議 事 次 第

1 開 会

2 議 題

子宮頸がん検診について

【資 料】

- 資料1 子宮頸がん検診に関する検討の経緯等について
- 資料2 子宮頸がん検診 HPV検診を巡る最近の動向（濱島参考人提出資料）
- 資料3 子宮頸がん検診の新たな手法の導入検討に際して（青木参考人提出資料）
- 資料4-1 子宮頸がん検診のあり方
－HPV併用検診の研究段階から実施への移行（今野参考人提出資料）
- 資料4-2 子宮頸がん検診のあり方
HPVテストの導入－細胞診との併用検診（今野参考人提出資料）
- 資料5 HPVワクチン後の子宮頸がん（小西参考人提出資料）
- 資料6 日本産婦人科医会が提案する子宮頸がん検診リコメンデーションと
小山地区の併用検診事業について（鈴木参考人提出資料）
- 資料7 今後の子宮頸がん対策（子宮頸がん検診）について（案）

参考資料 第2回がん検診のあり方に関する検討会 構成員及び参考人名簿

子宮頸がん検診に関する 検討の経緯等について

平成24年9月3日
厚生労働省健康局
がん対策・健康増進課

子宮頸がん検診のあゆみ

昭和42年	子宮がん検診車の整備費と運営費の補助
昭和58年2月	老人保健法に基づく子宮頸がん検診の開始
平成10年4月	老人保健法に基づかない事業と整理 がん検診等に係る経費の一般財源化
平成15年12月	厚生労働省に「がん検診に関する検討会」を設置
平成16年3月	がん検診に関する検討会中間報告 「乳がん検診及び子宮がん検診の見直しについて」
平成20年4月	健康増進法上（第19条の2）の健康増進事業として がん検診を位置づけ

市区町村による子宮頸がん検診の項目等

厚生労働省においては、「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」を定め、市区町村による科学的根拠に基づくがん検診を推進。

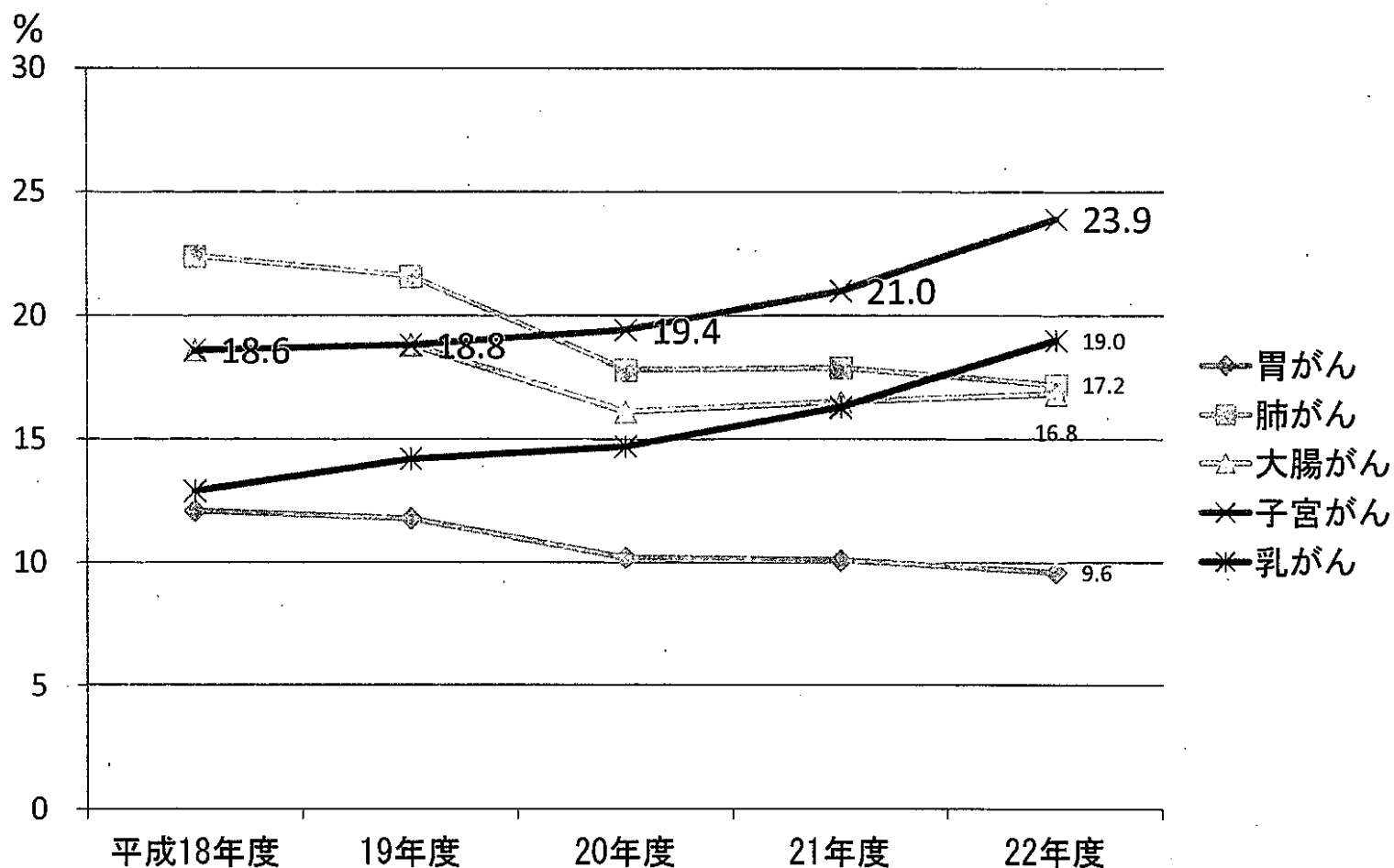
	対象年齢	検診間隔	検診項目
平成10年～	30歳以上	年1回	問診、視診、子宮頸部細胞診、内診
平成16年～	20歳以上	2年に1回	問診、視診、子宮頸部細胞診、内診

市区町村による 子宮頸がん検診の受診者数等(平成21年度)

	受診者	要精密検査	要精検率	がんであつた者	陽性反応的中度	がん発見率	未受診	未把握率	未把握	未受診率
総数	4275409	60864	1.42%	3238	5.32%	0.08%	9395	15.4%	12360	20.3%
20～24歳	139602	4006	2.87%	34	0.85%	0.02%	791	19.7%	1008	25.2%
25～29歳	296857	7221	2.43%	195	2.70%	0.07%	1161	16.1%	1725	23.9%
30～34歳	492983	10772	2.19%	514	4.77%	0.10%	1636	15.2%	2215	20.6%
35～39歳	557870	10400	1.86%	666	6.40%	0.12%	1478	14.2%	2181	21.0%
40～44歳	565702	9884	1.75%	660	6.68%	0.12%	1489	15.1%	2097	21.2%
45～49歳	332255	5110	1.54%	272	5.32%	0.08%	716	14.0%	952	18.6%
50～54歳	320645	3648	1.14%	166	4.55%	0.05%	544	14.9%	624	17.1%
55～59歳	353948	2653	0.75%	186	7.01%	0.05%	392	14.8%	445	16.8%
60～64歳	456666	2771	0.61%	208	7.51%	0.05%	430	15.5%	413	14.9%
65～69歳	358371	2055	0.57%	156	7.59%	0.04%	312	15.2%	311	15.1%
70～74歳	248485	1388	0.56%	96	6.92%	0.04%	264	19.0%	228	16.4%
75～79歳	112216	630	0.56%	49	7.78%	0.04%	104	16.5%	100	15.9%
80歳以上	39809	321	0.81%	36	11.21%	0.09%	78	24.3%	57	17.8%

出典:平成22年地域保健・健康増進事業報告より作成

がん検診受診率の推移 (地域保健・健康増進事業報告)



- ・平成22年度は、東日本大震災の影響により、岩手県の一部の市町村（釜石市、大槌町、宮古市、陸前高田市、野田村）、宮城県のうち仙台市以外の市町村、福島県の一部の市町村（南相馬市、広野町、楡葉町、富岡町、川内村、大熊町、双葉町、浪江町、新地町、飯舘村、会津若松市）が含まれていない。
- ・受診率は、計数不詳の市区町村を除く。

指針で示しているがん種のがん検診における 指針以外の検査項目の実施状況

	指針で示している がん種のがん検診における、 指針以外の検査項目(複数回答)	市区町村数 (回答数1783市区町村)
胃がん検診	胃内視鏡検査	234(13.1%)
	ペプシノゲン法	53(3.0%)
	ヘリコバクター・ピロリ抗体	18(1.0%)
肺がん検診	CT検査	150(8.7%)
大腸がん検診	大腸内視鏡検査	32(1.8%)
	S状結腸鏡検査	30(1.7%)
	注腸X線検査	5(0.3%)
乳がん検診	エコー検査	536(30.1%)
子宮がん検診	<u>HPV検査</u>	<u>26(1.5%)</u>

※対象者全てに実施している市区町村及び対象者の一部(希望者のみ等)に実施している市区町村の合計数 (重複回答)

出典：市区町村におけるがん検診の実施状況等調査結果について(平成22年1月1日現在 健康局総務課がん対策推進室調べ)

子宮頸がん検診に関する最近の研究結果
(主として子宮頸がん死亡率・浸潤がん罹患率をエンドポイントとしている研究)

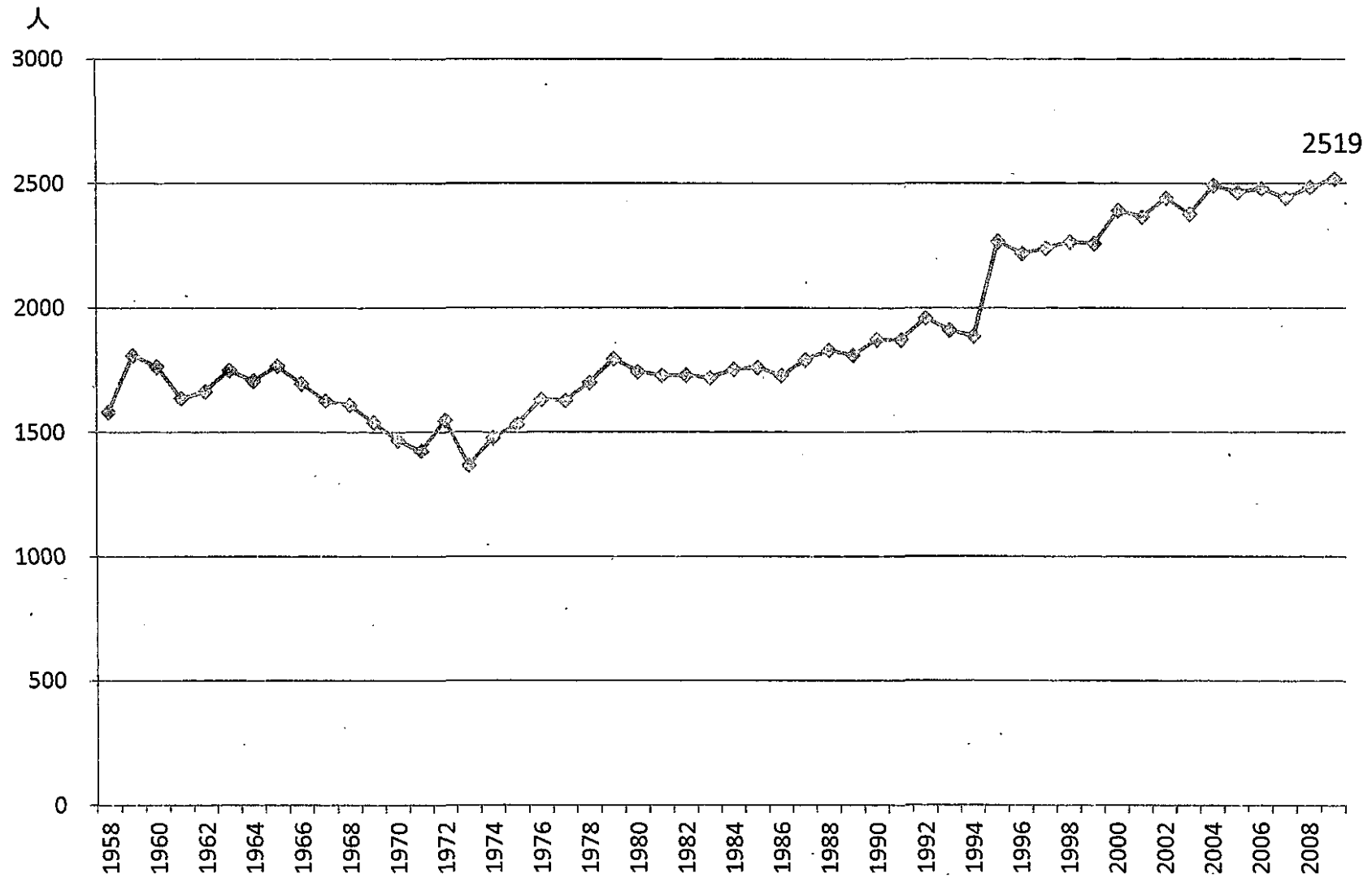
論文名 (文書名)	公表年	場所	研究方法	検診方法	評価指標
Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, Hingmire S, Malvi SG, Thorat R, Kothari A, Chinoy R, Kelkar R, Kane S, Desai S, Keskar VR, Rajeshwarkar R, Panse N, Dinshaw KA. N HPV screening for cervical cancer in rural India. Engl J Med. 2009 Apr 2;360(14):1385-94.	2009	インド	無作為化比較試験	HPV or CC or VIA Vs 検診なし	浸潤がん罹患率・死亡率
Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2010; 11:249-57.	2011	イタリア (NTCC)	無作為化比較試験	Round 1: HPV+LBC vs CC Round 2: CC vs HPV	浸潤がん罹患率
Schiffman M, Glass AG, Wentzensen N, Rush BB, Castle PE, Scott DR, et al. A long-term prospective study of type-specific human papillomavirus infection and risk of cervical neoplasia among 20,000 women in the Portland Kaiser Cohort Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011;20:1398-409.	2011	米国	コホート研究	HPV+CC VS HPV or CC	CIN3以上の累積罹患率
Rikaart DC, Berkhos J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman NW, Heideman DA, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012;13:78-88.	2012	オランダ (POBASCAM)	無作為化比較試験	Round 1: HPV+CC Vs CC Round 2: HPV+CC Vs HPV+CC	浸潤がん罹患率

注) HPV: HPV検査、CC: 細胞診 (従来法)、LBC: 細胞診 (液状検体法)

子宮頸がん検診に関するガイドライン
(海外において最近改訂・作成され、HPV検査の評価を行っている主なもの)

ガイドライン等の名称	公表年	作成場所	種別
Population screening for cervical cancer. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2011; publication no. 2011/07E.	2011	オランダ Health Council	ガイドライン
Screening for Cervical Cancer. U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement (March 2012) Ann Intern Med. 2012 Mar 14	2012	米国USPSTF	ガイドライン
American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer (2012)	2012	米国ACS (がん協会)	ガイドライン

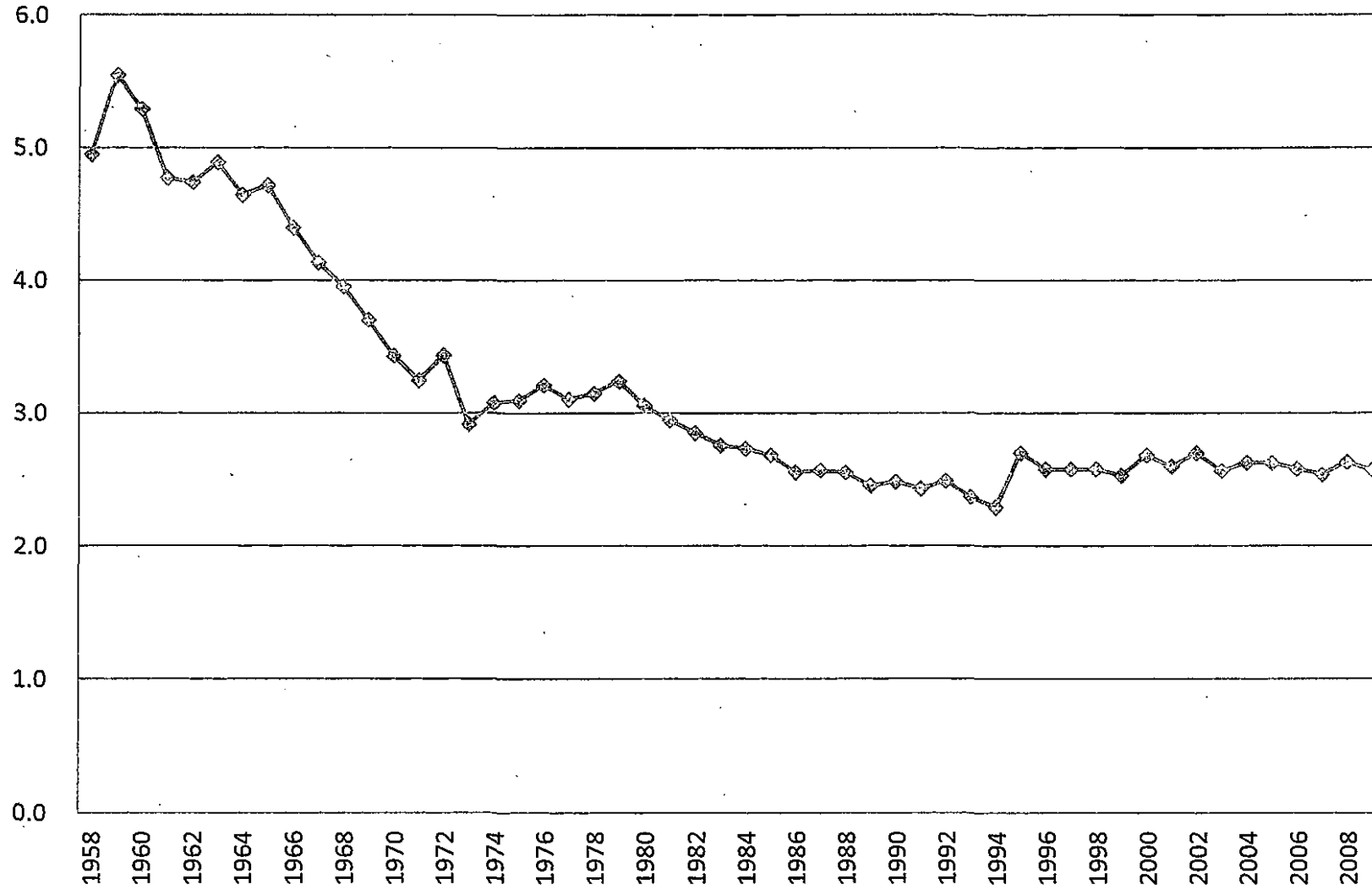
子宮頸がん死亡者数



出典:国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報サービス/人口動態統計

対人口10万人

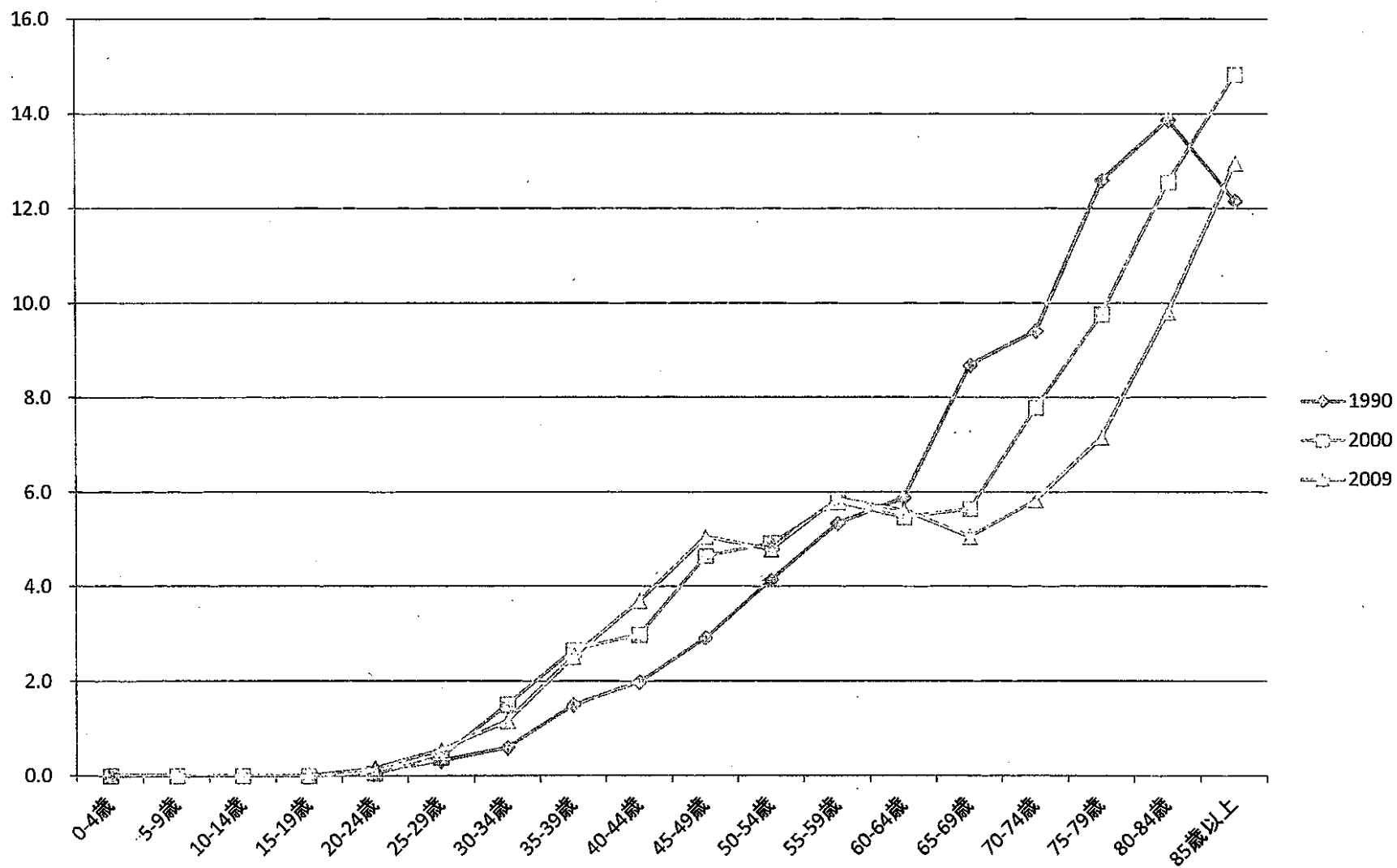
子宮頸がん年齢調整死亡率



出典：国立がん研究センターがん対策情報センター がん情報サービス/人口動態統計

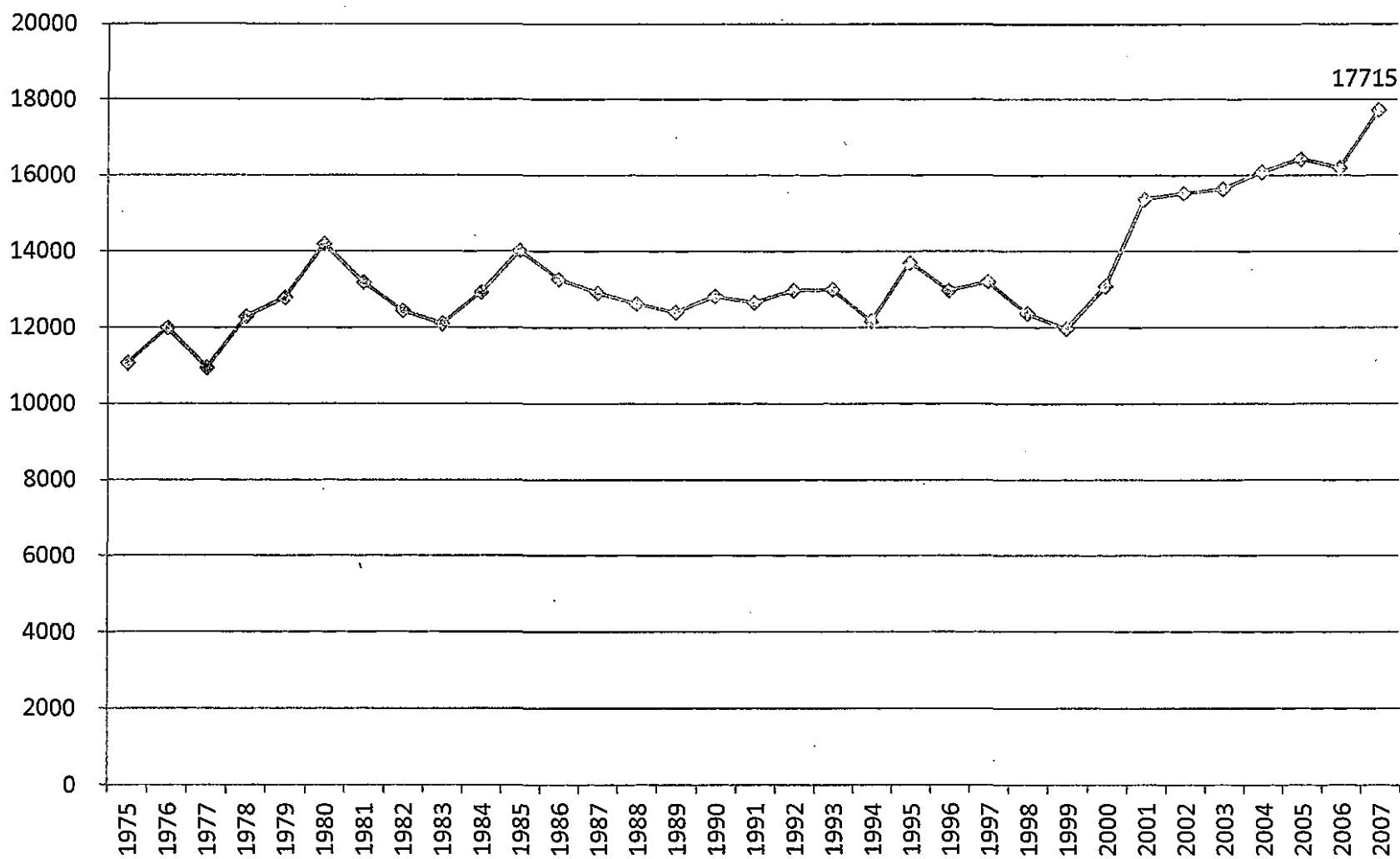
子宮頸がん年齢階級別死亡率

対人口10万人



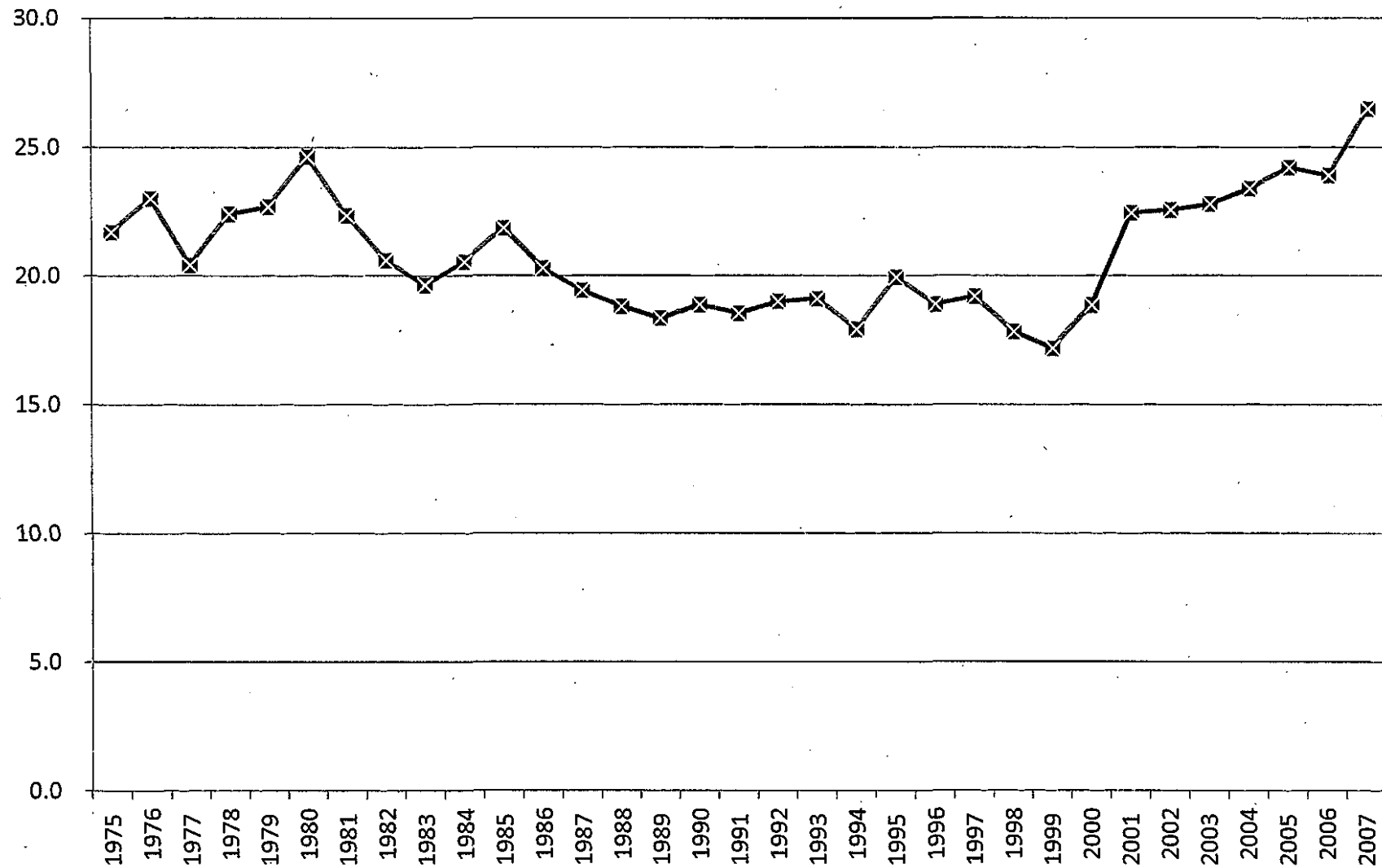
出典：国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報サービス/人口動態統計

子宮頸がん(上皮内がん含む)罹患患者数



出典:国立がん研究センター がん対策情報センターがん情報サービス/全国がん罹患モニタリング集計

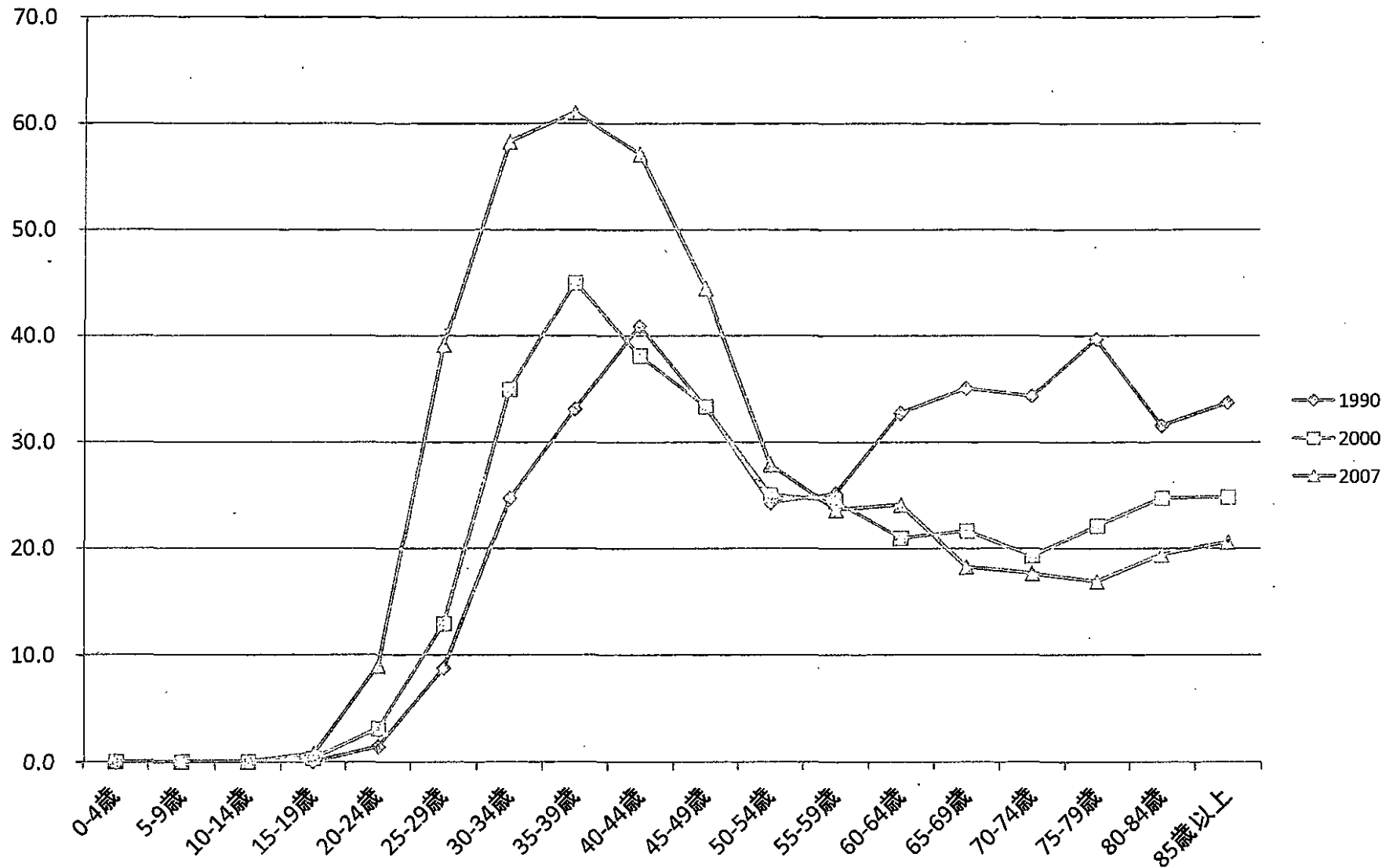
子宮頸がん（上皮内がん含む） 年齢調整罹患率



出典：国立がん研究センター がん対策情報センターがん情報サービス/全国がん罹患モニタリング集計

子宮頸がん(上皮内がん含む) 年齢階級別罹患率

対人口10万人



出典: 国立がん研究センター がん対策情報センターがん情報サービス/全国がん罹患モニタリング集計

第2回 がん検診のあり方に関する検討会(2012.9.3)

子宮頸がん検診 HPV検診を巡る最近の動向



濱島ちさと(国立がん研究センター)

子宮頸がん検診ガイドライン(2008)

検査方法	証拠のレベル	推奨	対策型検診	任意型検診	研究への提言
細胞診(従来法)	2++	B	子宮頸がん死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので、細胞診(従来法)による子宮頸がん検診を実施することを勧める。	子宮頸がん死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので細胞診(従来法)による子宮頸がん検診を実施することを勧める。	精度管理を改善するための検討が必要である。また、他のがん検診とあわせて、受診率向上に向けて対策を検討すべきである。
細胞診(液状検体法)	2+	B	子宮頸がん死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので、細胞診(液状検体法)による子宮頸がん検診を実施することを勧める。	子宮頸がん死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので、細胞診(液状検体法)による子宮頸がん検診を実施することを勧める。ただし、現段階でわが国における細胞診(従来法)の感度・特異度と比較検討した研究がないことを受診者に説明する必要がある。	実際に導入する場合にはわが国における細胞診(従来法)の不適正検体の頻度を明確にすると同時に、細胞診(従来法)と比較した細胞診(液状検体法)の感度・特異度を検討する必要がある。
HPV検査を含む検診方法 1) HPV検査(単独法) 2) HPV検査と細胞診の同時併用法 3) HPV検査陽性者への細胞診トリアージ法	2-	I	子宮頸がん死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、対策型検診として実施することは勧められない。	任意型検診として実施する場合には、子宮頸がん死亡率減少効果が不明であることと不利益について適切に説明する必要がある。適切な説明に基づく個人の判断による受診は妨げない。	今後は、子宮頸がん検診の精度(感度・特異度)に関する研究だけでなく、子宮頸がんの死亡・浸潤がん罹患をエンドポイントとした研究の実施を勧める。

HPV単独検査と従来法との精度比較

CIN2以上の病変対象とすると

○ フィンランドの研究

細胞診に比べて感度は1.64倍

特異度: HPV検査 92.9% 細胞診 99.3%

○ カナダの研究

感度: HPV検査 94.6% 細胞診 55.4%

特異度: HPV検査 94.1% 細胞診 96.8%

○ イタリアの研究

感度: 25~34歳で3.5倍、35~60歳で1.9倍



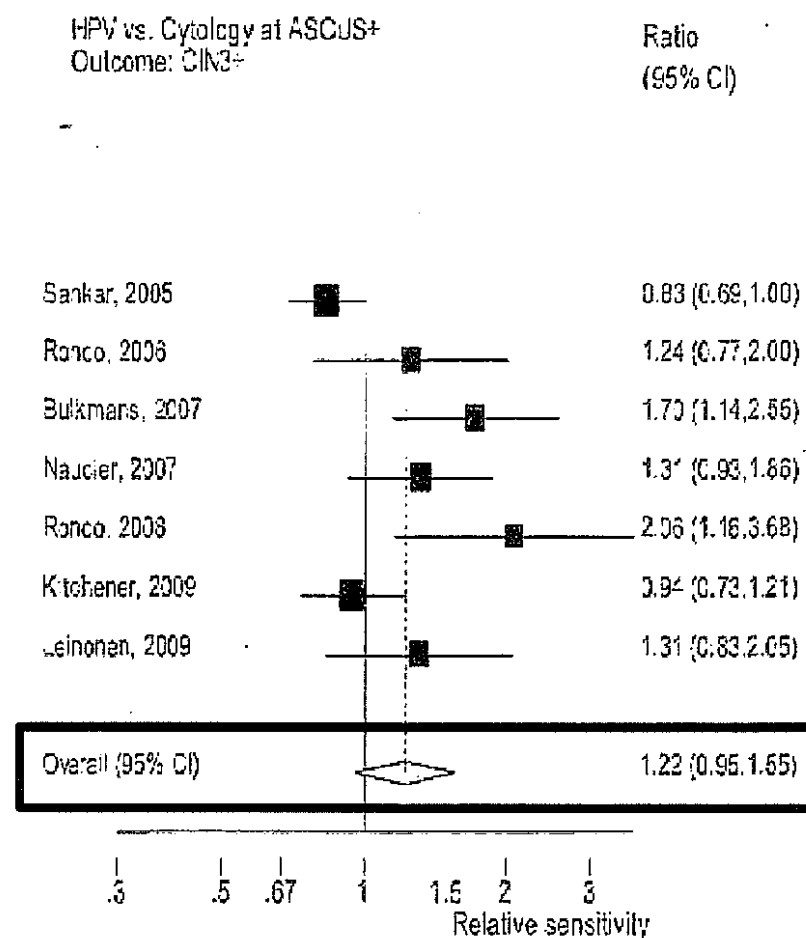
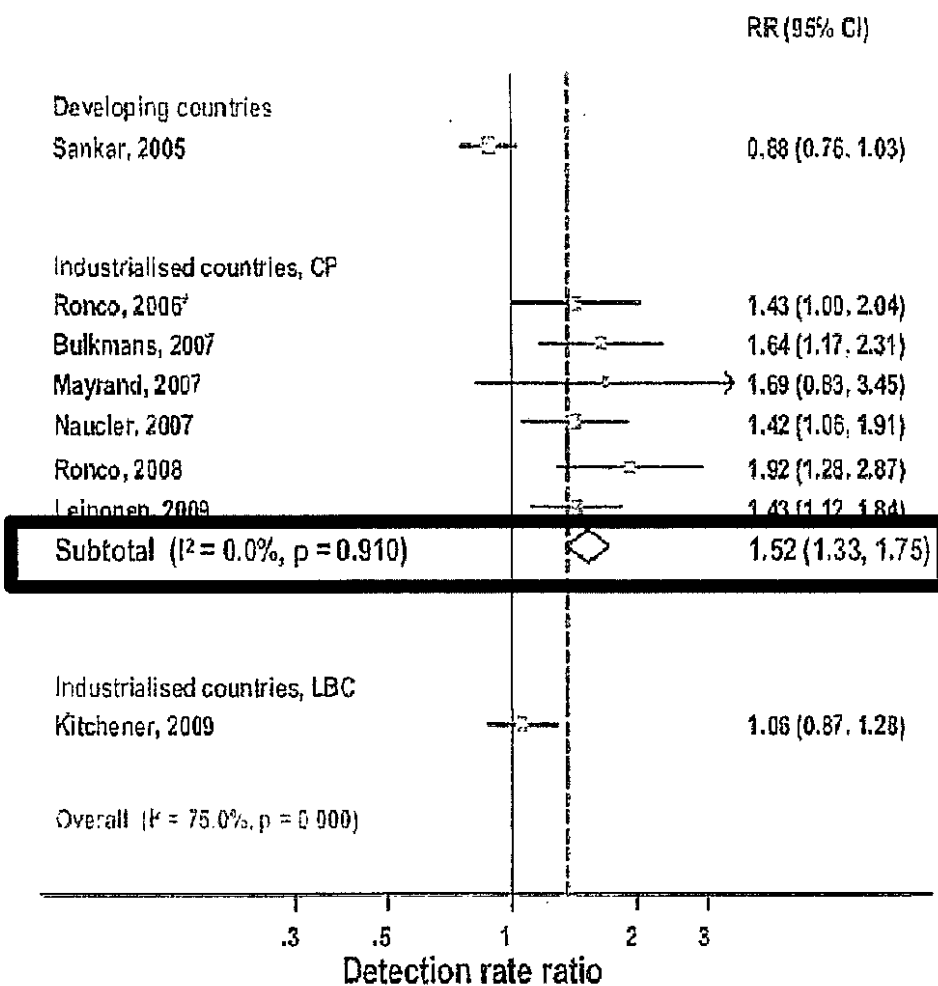
- ・ CIN2以上の病変の感度はHPV検査のほうが高い
- ・ CIN3以上の病変の感度は同程度
- ・ 特異度は細胞診が高い

HPV検査と細胞診：発見率の比較

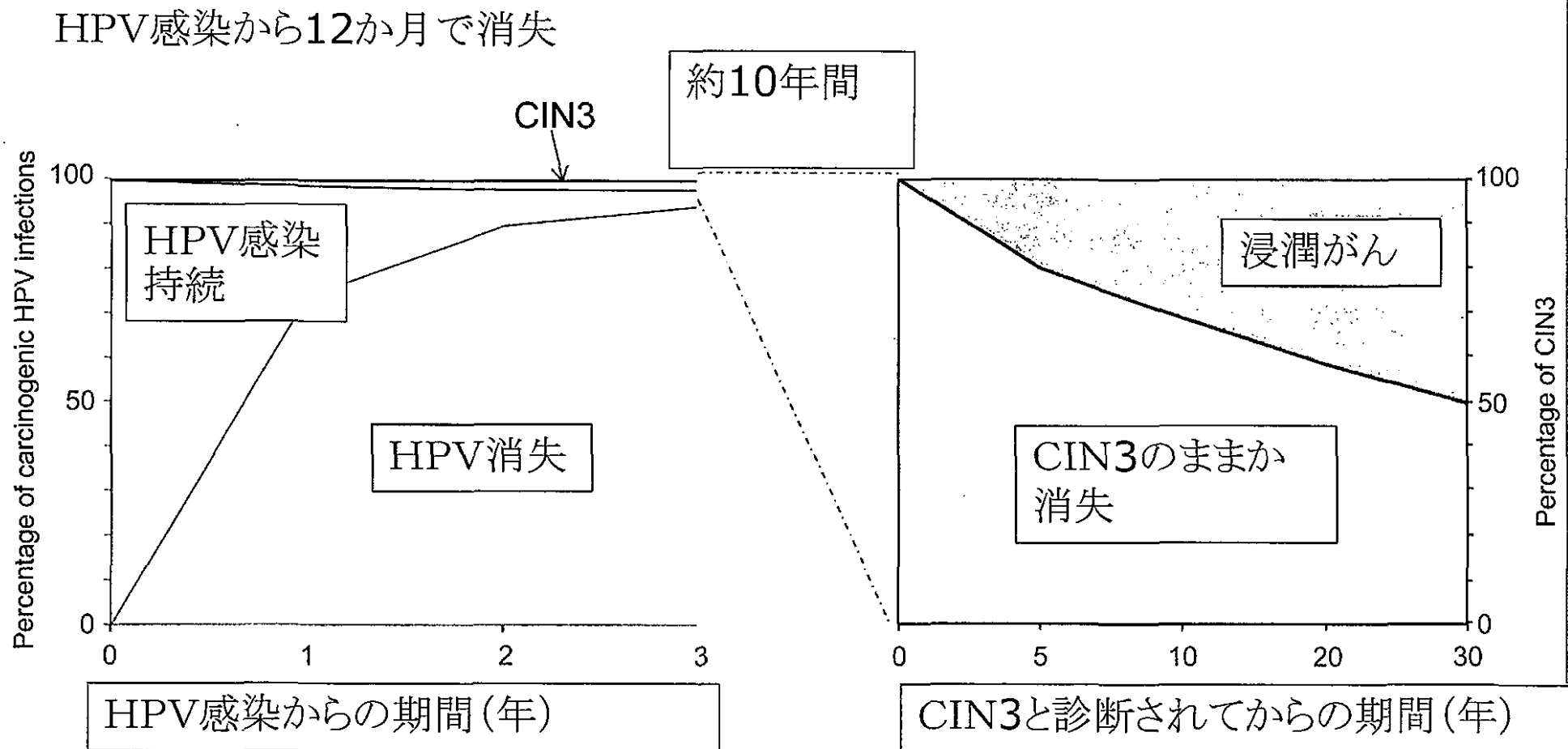
イタリアHTALレポート(2012)

CIN2以上を対象

CIN3以上を対象



HPV感染の経過



5

Schiffman M et al. JNCI J Natl Cancer Inst 2011;jnci.djq562

先進国におけるHPV検診RCT

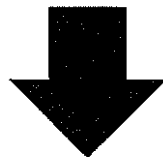
研究	国	対象年齢	方法	比較対照
CCCaST	カナダ	30-69歳	HPV検査【単独】	細胞診【従来法】
Sweedsceen	スウェーデン	32-38歳	細胞診【従来法】+HPV検査	細胞診【従来法】
POBSCAM	オランダ	29-56歳	細胞診【従来法】+HPV検査	細胞診【従来法】
ARISTIC	英国	20-64歳	細胞診【液状検体法】 +HPV検査	細胞診【液状検体法】
NTCC phase1 age25-34	イタリア	25-34歳	細胞診【液状検体法】 +HPV検査	細胞診【従来法】
NTCC phase1 age35-60	イタリア	35-60歳	細胞診【液状検体法】 +HPV検査	細胞診【従来法】
NTCC phase2 age25-34	イタリア	25-34歳	HPV検査【単独】	細胞診【従来法】
NTCC phase2 age35-60	イタリア	35-60歳	HPV検査【単独】	細胞診【従来法】
Finland	フィンランド	30-60歳	HPV検査【単独】	細胞診【従来法】

EUROPEAN COMMISSIONによる 精度管理ガイドライン(2006)

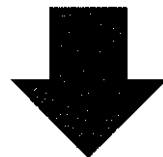
序列	指標の分類	信頼性	アウトカム
1	絶対指標	高い ↓	子宮頸がん死亡率の減少、生存延長年
2	絶対指標		子宮頸がん有病率の減少 (I b以上の子宮頸がんの罹患) 質調整生存年
3	絶対指標		子宮頸がん罹患の減少 (微小浸潤がんを含む)
4	代替指標	↓ 低い	CIN3あるいはCIN3以上減少
5	代替指標		CIN2あるいはCIN3の発見率の増加
6	代替指標		陽性反応適中度が増加するか、同等、あるいは少なくとも減少しな条件でテスト陽性率が増加する

ガイドライン以降のHPV検査に関する評価研究

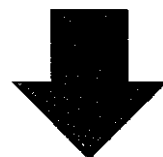
PubMed
2007. 1. 1~2012. 7. 17



62文献



抄録レビュー

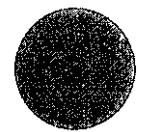


3文献

インド (2009) イタリア (2010) オランダ (2012)

【キーワード】
HPV検査、子宮頸がん検診、RCT
【除外】
自己採取、抄録なし、レビュー

【適応条件】エンドポイント
浸潤がん罹患率あるいは子宮頸がん死亡率



ガイドライン公表後のRCTの比較

	インド	イタリア	オランダ
公表年	2009	2010	2012
対象年齢	30-59歳	25-60歳	30-60歳
エンドポイント	子宮頸がん死亡率	浸潤がん罹患率	浸潤がん罹患率
追跡期間	4-7年	平均3.5年	平均5年
介入群			
方法	HPV検査単独	HPV検査単独	HPV検査+細胞診
検診頻度	1回	2回	2回
対象数	34,126人	47,369人	22,420人
比較対照			
方法	通常診療	細胞診	細胞診
対象数	31,488人	47,001人	22,518人
結果	0.52 (95%CI:0.33-0.83)	0.386 P=0.028	0.800 (95%CI:0.42-1.55)

インドの無作為化比較対照試験(2009)

	HPV検査	細胞診	視診	対照 (通常診療)
対象数	34,126	32,058	34,074	31,488
子宮頸がん罹患				
ハザード比	1.05 →	1.34 →	1.30 →	1.00
95%CI	0.77-1.43	0.99-1.82	0.90-1.78	
ステージⅡ以上 子宮頸がん罹患				
ハザード比	0.47 ↓	0.75 →	1.04 →	1.00
95%CI	0.32-0.69 ↓	0.51-1.10	0.72-1.49	
子宮頸がん死亡				
ハザード比	0.52 ↓	0.89 →	0.86 →	1.00
95%CI	0.33-0.83 ↓	0.62-1.27	0.60-1.25	

背景

- 1) 子宮頸がんに関する教育啓発活動浸透(含対照群)
- 2) 診療と検診の識別が不徹底
- 3) 医療提供体制の不備
- 4) 診断精度:トレーニングの影響による判定の変動(細胞診・視診)

Sankaranarayanan R., et al.
NEJM 2009; 360:1385 -
1394

インドの無作為化比較対照試験(2009)追補



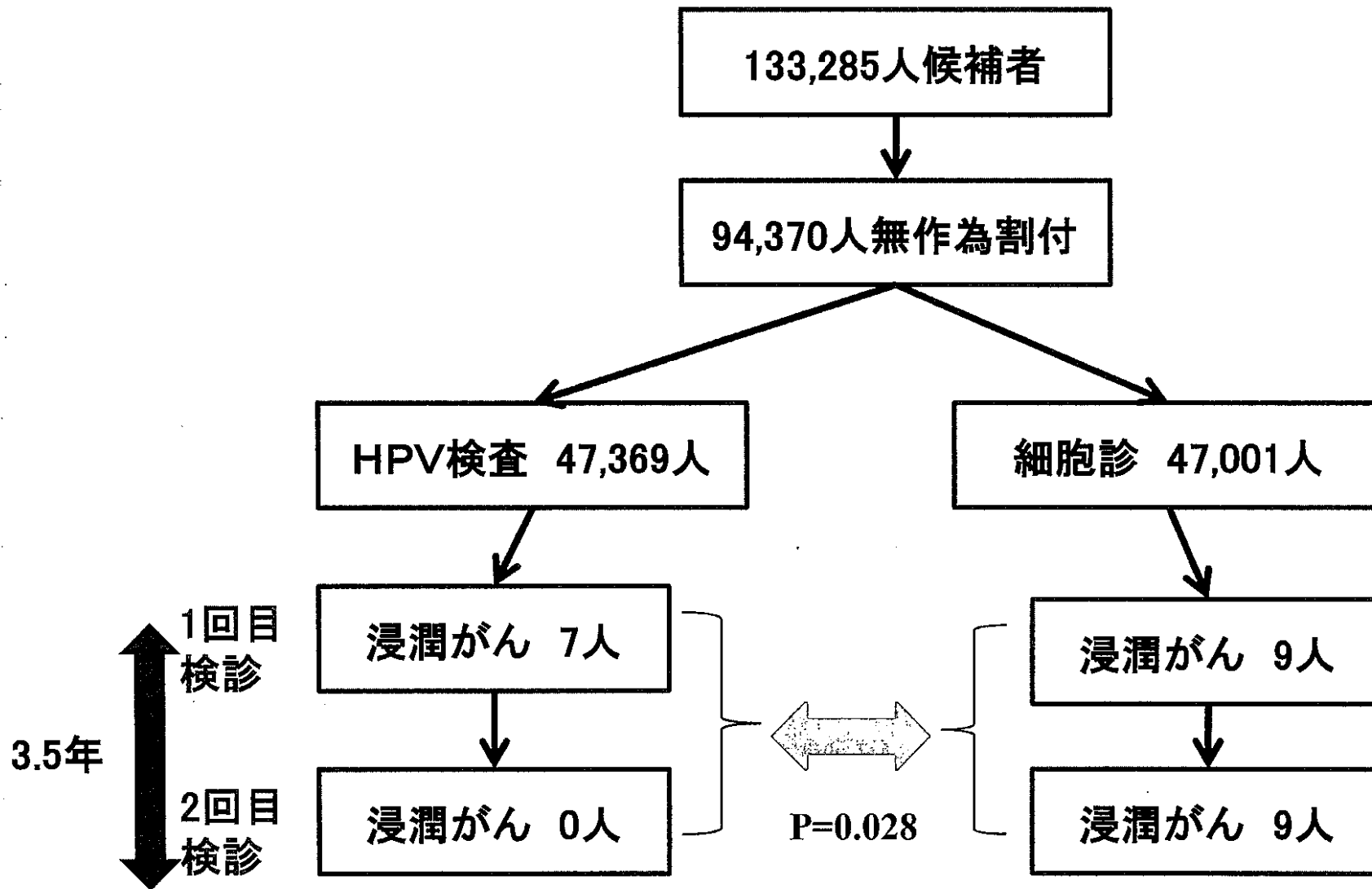
497村→52クラスター(14,701人)

子宮頸がん罹患率 27.4/100,000
 Oncogenic HPV感染率高い(10.3%)
 子宮頸がん検診の未導入地域
 → 子宮頸がんの教育啓発活動を開始

Sankaranarayanan R., et al. Int J Cancer. 2005;116(4):617-23.

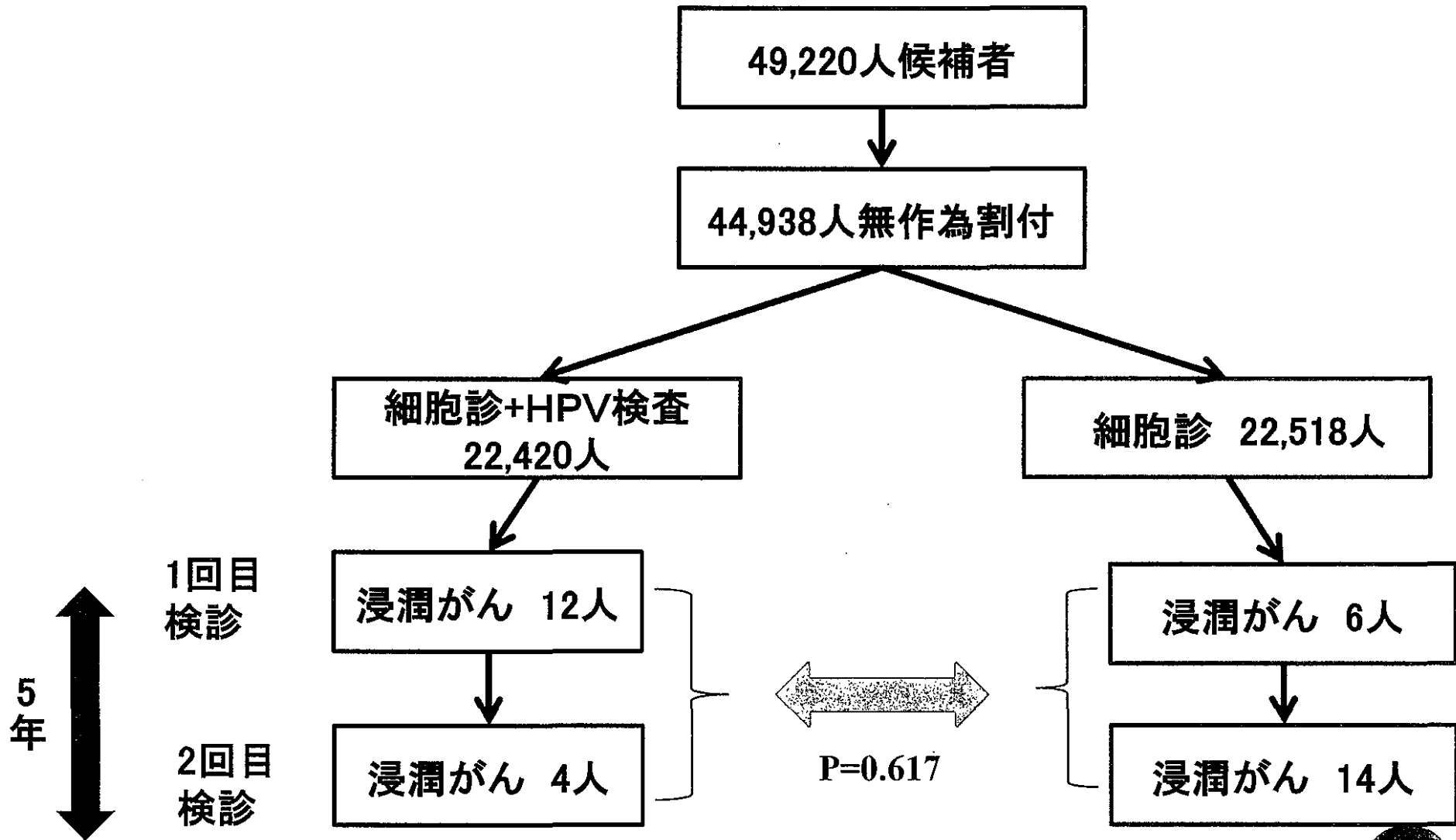
	HPV検査	細胞診	視診	P値
対象数	2841	2707	2837	
受診率(%)	74.1	72.9	71.9	0.75
陽性率(%)	10.3	7.0	14.0	N/A
精密検査受診率【コルポスコピー】(%)	88.2	87.1	98.5	<0.001
コルポスコピーにより確診に至らなかった割合(%)	17.1	12.4	1.7	
結果判定				
異形成/コンジローマ/CIN1(%)	2.3	2.0	5.6	<0.001
CIN2/CIN3(%)	0.9	1.0	0.7	0.06
子宮頸がん(%)	0.2	0.3	0.3	0.16
発見がんに占める臨床診断例の割合(%)	30.8	34.1	25.0	
治療の割合				
異形成/コンジローマ/CIN1(%)	30.7	46.1	34.3	0.002
CIN2/CIN3(%)	83.3	88.3	88.2	0.22

イタリアの無作為化比較対照試験(2010)



HPV検査群の浸潤がんは細胞診群に比べて、減少

オランダの無作為化比較対照試験(2012)



介入群の浸潤がんは細胞診群に比べて減少しているが、有意差なし

Rijkaart DC, et al. Lancet Oncol. 2012 Jan;13(1):78-88.

オランダ：エビデンス・レポート(2011) (HEALTH COUNCIL OF THE NETHERLANDS)

【推奨】

- HPV検査単独法を推奨
- 細胞診はHPV検査陽性者にトリアージとして実施

【対象年齢】

生涯5回：30歳、35歳、40歳、50歳、60歳

→ 細胞診5年毎(生涯7回)よりも検診頻度を軽減

【受診率対策】

再勧奨に応じない場合、HPV検査の自己採取キット送付

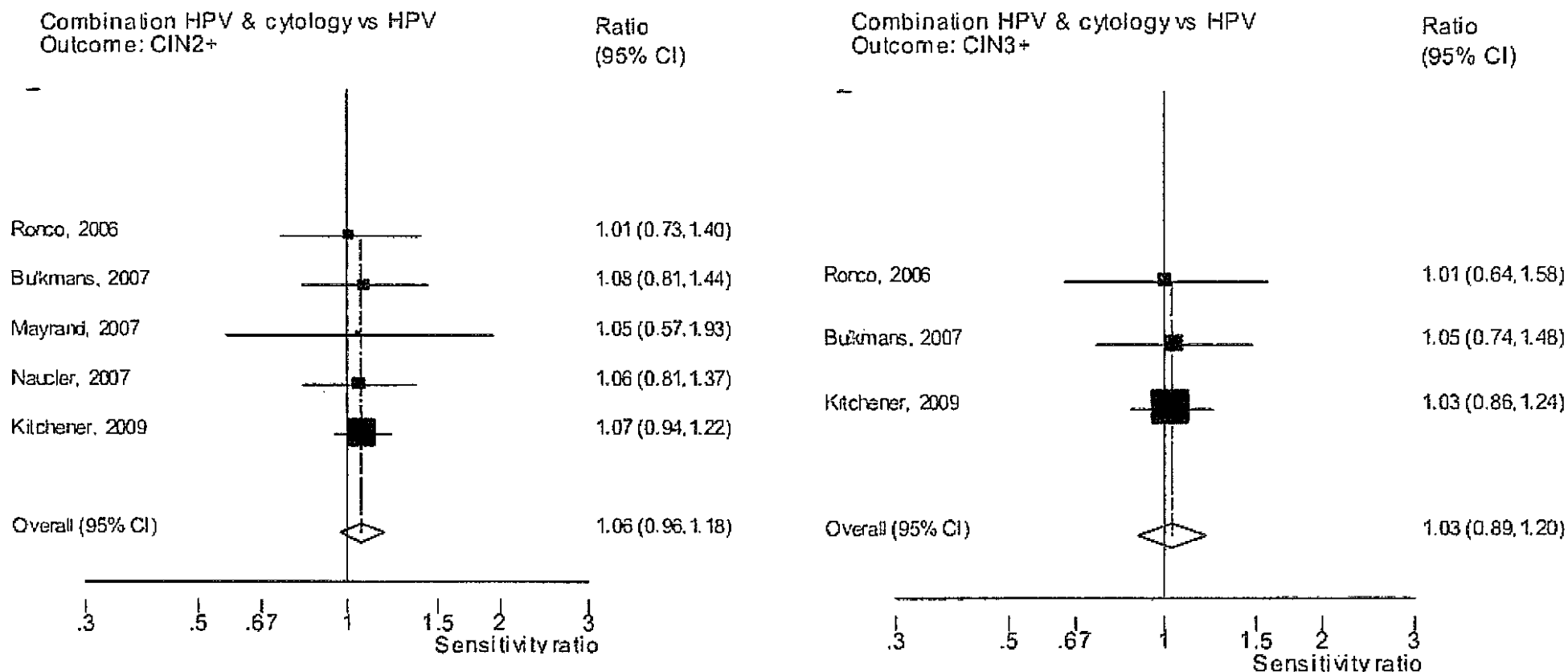


CIN3以上をエンドポイントとした研究

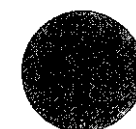
研究	国	公表年	対象年齢	観察期間	検査方法	受診 間隔	介入群/ 対照群		相対リスク (95%CI)
							対象数	初回 (CIN3+)	
POBSCAM	オランダ	2007	29-56歳	6.5年	細胞診+HPV /細胞診	5年	8,575 /8,580	68/40 24/54	0.43 (0.28-0.66)
Swedescre en	スウェー デン	2007	32-38歳	4.1年	細胞診+HPV /細胞診	3年	6,257 /6,270	72/55 16/30	0.53 (0.29-0.96)
NTCC	イタリア	2010	35-60歳	3.5年	HPV /細胞診	3年	34,430 /34,405	98/47 8/17	0.48 (0.21-1.11)
ARISTIC	英国	2009	20-64歳	3年	細胞診+HPV /細胞診	3年	18,386 /6,124	233/80 29/18	0.52 (0.28-0.97)
計									0.47 0.35-0.63)

感度の比較： 細胞診+HPV vs HPV【単独法】

イタリアHTALレポート(2012)



- 1) 細胞診+HPVの感度は、HPV検査単独とはやや高いか、ほぼ同じ
- 2) 細胞診+HPVでは、CIN2を多く発見される
- 3) 細胞診+HPVは、精密検査(コルポスコピー)増加
- 4) CIN3+発症予測は両者陰性とHPV陰性でほぼ同等



イタリアHTALレポート(2012)

ECガイドライン更新のためのHPV検査に関するヘルステクノロジー・アセスメント

- HPV検査【単独法】は細胞診【従来法】に比べてより大きな効果が期待できる
- HPV検査の適応は30～35歳以上
- HPV検査の検診間隔は最低5年
- HPV検査陽性者には、最初に細胞診を実施し、直接コルポスコピーは実施しない。
- HPV検査に関する知識に関する迅速な啓発が必要
- HPV検査と細胞診の併用法に関する証拠はない



米国におけるHPV検査の評価(2000年代)

作成団体	US Preventive Services Task Force	American Cancer Society	American College of Obstetricians and Gynecologists	American Society for Colposcopy and Cervical Pathology	American Society for Colposcopy and Cervical Pathology and American Cancer Society
公表年(直近改訂年)	2003	2002	2003	2004	2006
作成方法	科学的根拠	科学的根拠 + コンセンサス	科学的根拠 + コンセンサス	科学的根拠 + コンセンサス	コンセンサス
液状検体法	証拠不十分	推奨	推奨	-	-
HPV検査					
ASCUSに限定 (Reflex Testing)	証拠不十分	推奨	推奨	推奨	
30歳以上を対象に細胞診に併用	証拠不十分	推奨	推奨	-	推奨

ACSと3学会合同ガイドライン(2012)

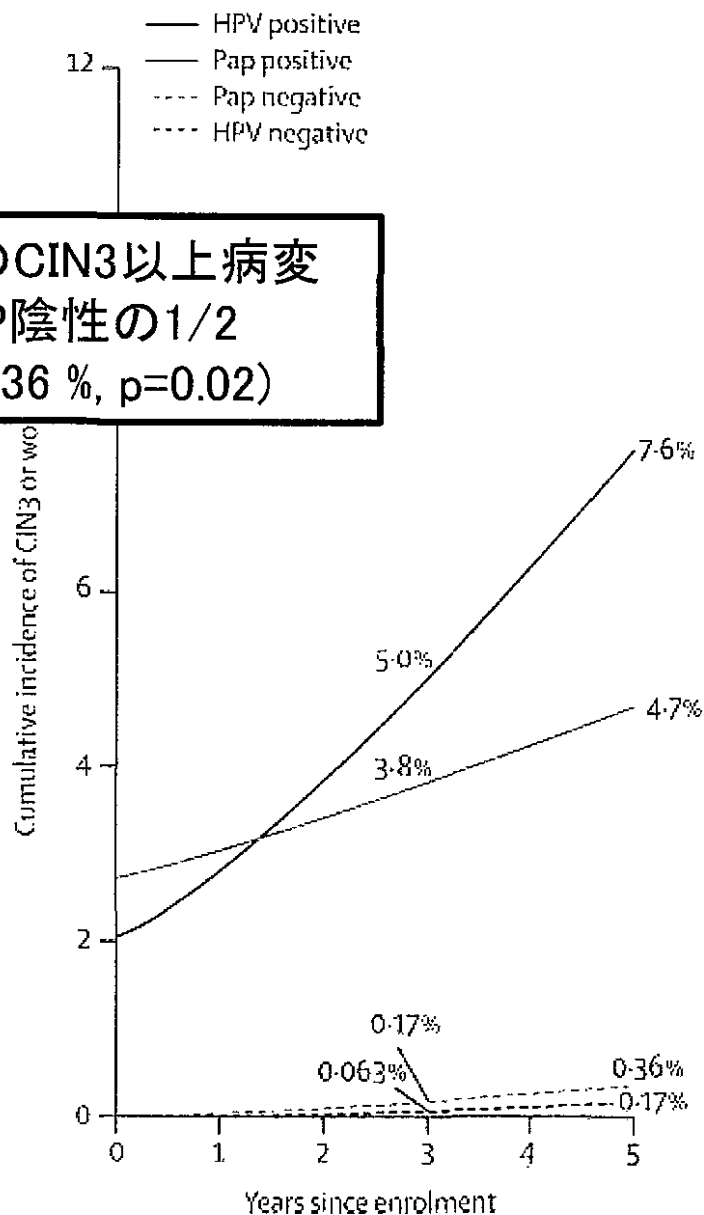
年齢	検診
21歳未満	必要なし
21～29歳	細胞診【3年毎】
30～65歳	細胞診+HPV検査【5年毎】 (最適)
	細胞診【3年毎】 (可)
	HPV検査単独は推奨しない
65歳以上	陰性診断後であれば検診不要
子宮摘出後	必要なし

リスク別の発症予測

著者	公表年	国	対象数	追跡 期間	エンドポ イント	結果
Khan MJ	2005	米国	20,810人	10年	CIN3+	HPV16+:17.2%,HPV18+:13.6% HPV-:0.8%
Cuzik J	2008	英国	2,516人	9年	CIN2+	HPV-:1.88% 細胞診陰性:2.20%
Diller J	2008	EU	24,295人	6年	CIN3+	HPV-:0.27% 細胞診陰性:0.97%
Meshor D	2010	英国	8,868人	5年	CIN2+	HPV-:0.22% 細胞診陰性:0.47%
Katki HA	2011	米国	315,061 人	5年	CIN3+	HPV-:0.17% 細胞診陰性:0.36%

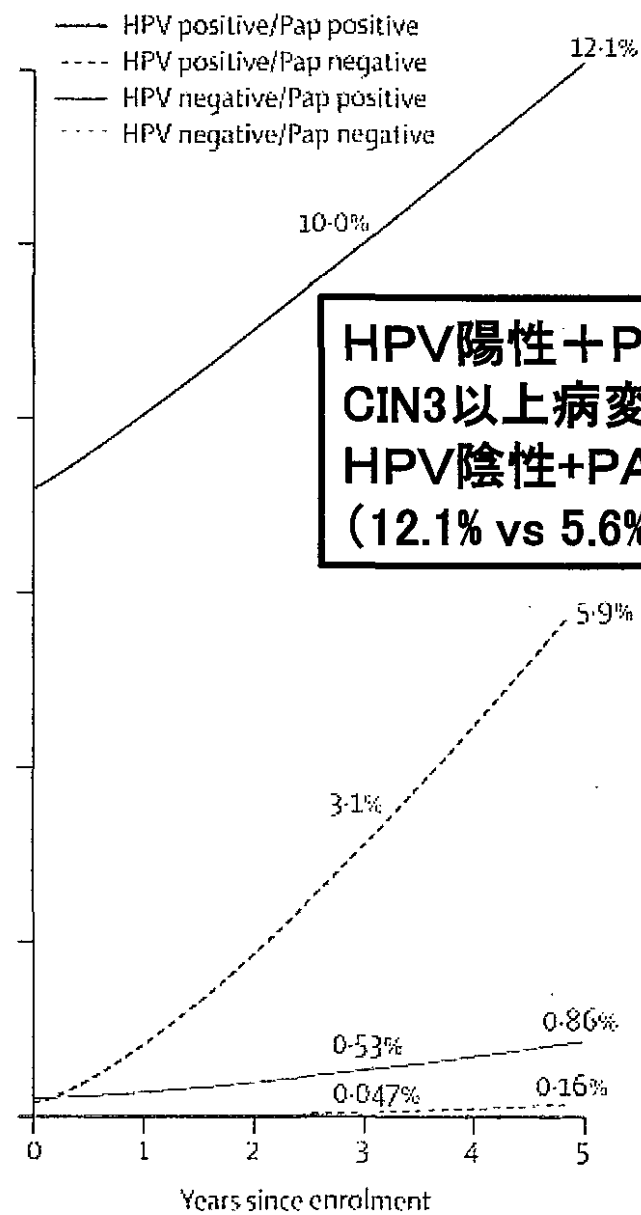
カイザー・コホート研究(2011)

A HPV and Pap separately



HPV陰性のCIN3以上病変発症はPAP陰性の1/2 (0.17% vs 0.36%, p=0.02)

B HPV and Pap jointly



HPV陽性+PAP陽性のCIN3以上病変発症はHPV陰性+PAP陽性の2倍 (12.1% vs 5.6%, p<0.001)

USPTSFガイドライン(2012)

【推奨A】

- 21～65歳を対象とした3年毎の細胞診
 - * 細胞診は従来法と液状検体法は同等
- 30～65歳を対象とした5年毎の細胞診とHPV検査の併用
 - 不利益の減少(検診間隔を延長により検診・精密検査)

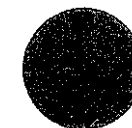
*HPV検査【単独法】の効果は不明

【推奨D】

- 21歳以下は細胞診の対象外
- 65歳以上でこれまで検診を受けてきた人は対象外

【推奨D】

- 30歳以下を対象とした
HPV検査(単独)あるいは細胞診とHPV検査の併用



HPV検査導入の判断基準

研究の種類	オランダ	USPTSF(米国)	イタリア
公表年	2011	2012	2012
浸潤がんエンドポイント			
インドRCT	×	×	○
NTCC(イタリアRCT)	○	×	○
POBSCAM(オランダ)	-	○	×
CIN3+エンドポイント			
POBSCAM(オランダ)	○	×	○
Sweedscreen	○	×	○
ARSTIC(英国)	○	×	○
NTCC(イタリアRCT)	○	×	○
感度の比較	○	○	○
発症リスク	○	○	○
不利益(過剰診断・偽陽性など)	○	○	○
経済評価	○	×	○

INAHTAレポート(2011) ← IHE (CANADA)

- 細胞診(従来法・液状検体法)を推奨
- HPV検査はASCUSのトリアージとして用いる

【不利益】

- HPV検査・細胞診により「前がん病変」のラベルを付ける
- 偽陽性による不要な浸襲性のある治療の増加

【経済性】

- 細胞診(従来法・液状検体法)はHPV検査よりも費用効果的



英国におけるHPV検査の評価研究

➤ ARTISTIC trial

液状検体法とHPV検査併用法の評価

➤ HPV/LBC Cervical Screening Pilot Studies

液状検体法とHPV検査の評価

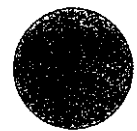
液状検体の挿入により不適切検体の減少

HPVトリアージによりコルポスコピーの減少

➤ Sentinel Sites study

CIN2以上の陽性適中度:16.3%

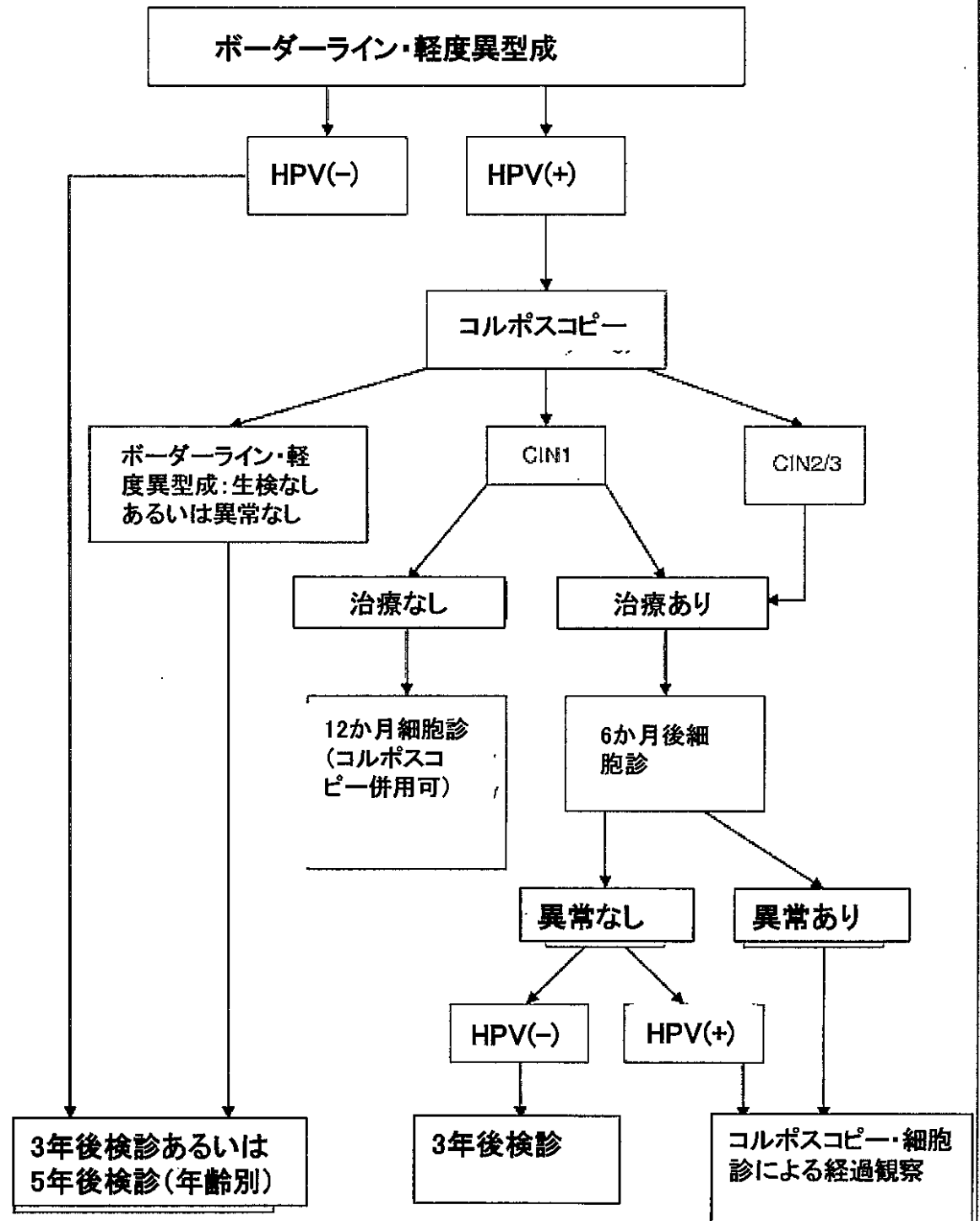
CIN3以上の陽性適中度:6.1%



英国NHS

- ◆ 2011年より、HPVトリアージを開始
- ◆ 細胞診陽性者にHPV検査を行うことで、コルポスコピーの対象者や細胞診の繰り返しを避ける

細胞診	従前	新規
		HPV陰性 HPV陽性
ボーダーライン	6か月後細胞診再検	通常検診 コルポスコピー精検
軽度異型成 (Mild dyskaryosis)	コルポスコピー精検	通常検診 コルポスコピー精検



HPV検査を含む3方法から、どれを選択するか

- 3つの検査方法

- 1) HPV検査【単独法】

- 2) HPV検査と細胞診の同時併用法

- 3) HPV検査陽性者への細胞診トリアージ法

- 各方法の評価は国より異なる

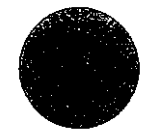
- 最終判断は自国の研究を重視

- 自国に最適な方法を選択

- 我が国に適切な方法は不明

- 対象年齢や検診間隔の設定

- 過剰診断や偽陽性の増加



HPV検査の管理上の問題点

- 対象年齢

 - 20歳代はHPV検査の対象として不適切

- 検診間隔

 - HPV検査を含む検診の検診間隔は最低5年

- リスク別フォローの体制

 - リスク別に精密検査やフォローの間隔が異なる
受診間隔の異なる集団をマネジメントできるか

 - HPV検査の導入によっても検査頻度に変化なし

 - (Saraiya M, et al. Arch Intern Med, Jun 2010; 170: 977 – 986.)

- 精神的負担

 - 不安・怒りなど精神的な問題

 - パートナーとの関係への影響

 - (Hendry M, Br J Cancer. 2012 Jul 10;107(2):243-54.)

HPV検査導入のための研究の必要性

- 適切な方法の根拠となる我が国独自の研究
少なくとも【CIN3以上の病変】をエンドポイントとした
感度・特異度の算出
有効性評価研究
- 利益と不利益のバランス
HPV検査による偽陽性や過剰診断
対象年齢・検診間隔の再検討
- 適切な受診継続のためのインフォームド・コンセント
HPV感染と子宮頸がん発症リスク
受診サポートシステムの構築



科学的根拠に基づくがん検診 推進のページ

<http://canscreen.ncc.go.jp>

基本理念 がん検診ガイドラインの考え方 ガイドライン作成手順 がん検診ガイドライン がん検診フォーラム ガイドライン周知度

一般向けリーフレット

精度管理・事業評価

受診率対策

用語解説

がん検診Q&A

研究班

リンク(準備中)

がん検診ガイドライン

最新更新日 08/7/25

■[肝臓がん](#)

■[胃がん](#) | ■[大腸がん](#) | ■[肺がん](#)
■[前立腺がん](#) | ■[子宮頸がん](#)

>>過去情報

- 08/8/27 [有効性評価に基づくがん検診ガイドライン一般向けリーフレット作成参加協力者募集中](#)
- 08/8/26 [有効性評価に基づくがん検診ガイドライン一般向けリーフレット作成を開始しました。](#)



20歳からはじめる
子宮頸がん検診



[ガイドラインフォーラム](#)の日程が変更になりました。

ガイドライン(仮称)の作成を開始します。

第3次対がん深尾班(鳥取県)における内視鏡による胃がん検診評価計画を掲載しました。

簡説版・英語版を追加しました。

[子宮頸がん](#)の開催日時が決定しました。

[前立腺がん](#) 完全版を追加しました。

解説版を追加しました。
[肺がん](#)・[前立腺がん](#)

を追加しました。
・仕様書・インフォームド・コンセント・ツール

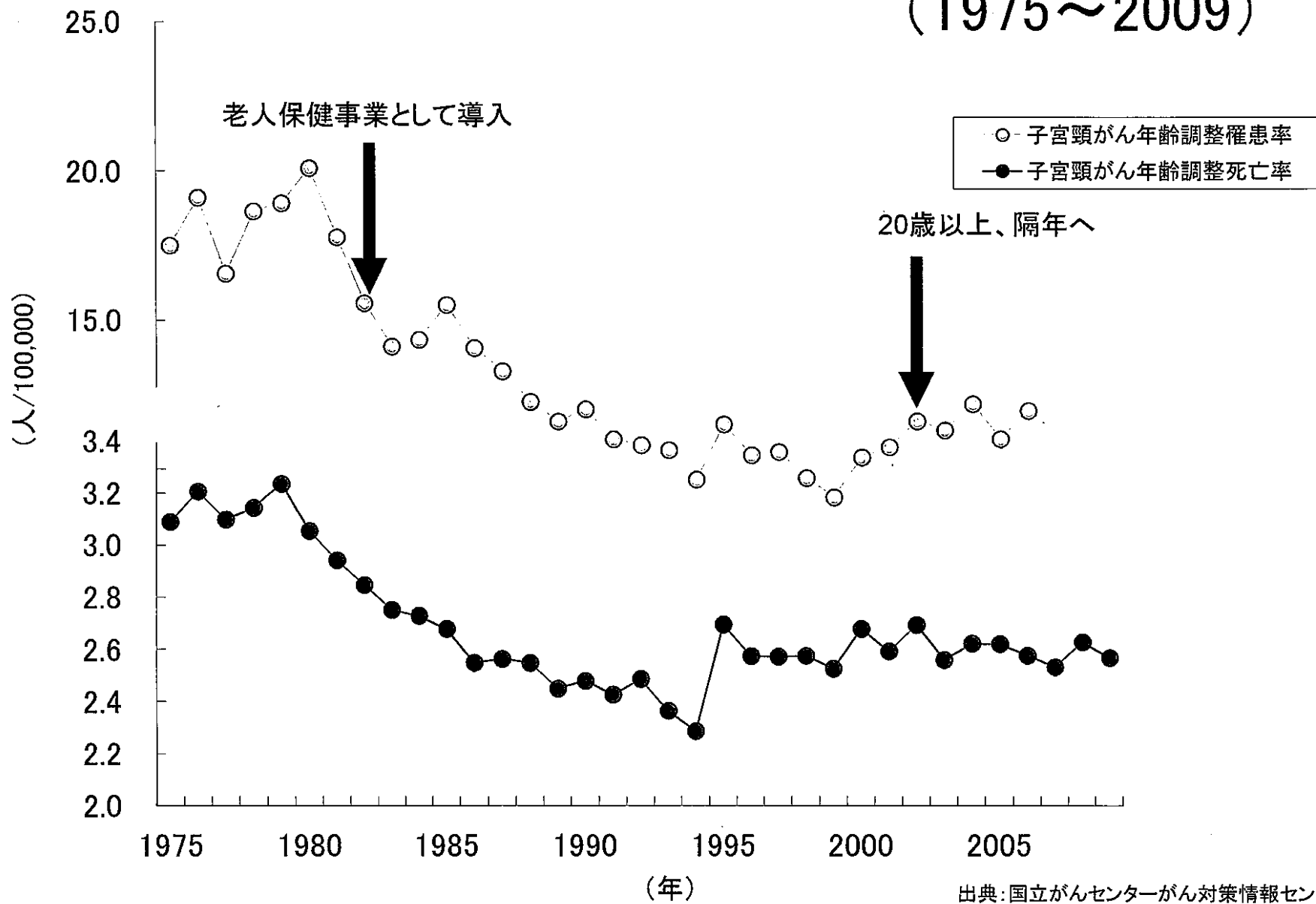
[消化器がん検診学会報告](#)・[日本OT検診学会](#)を追加しました。

子宮頸がん検診の新たな手法の導入検討に際して

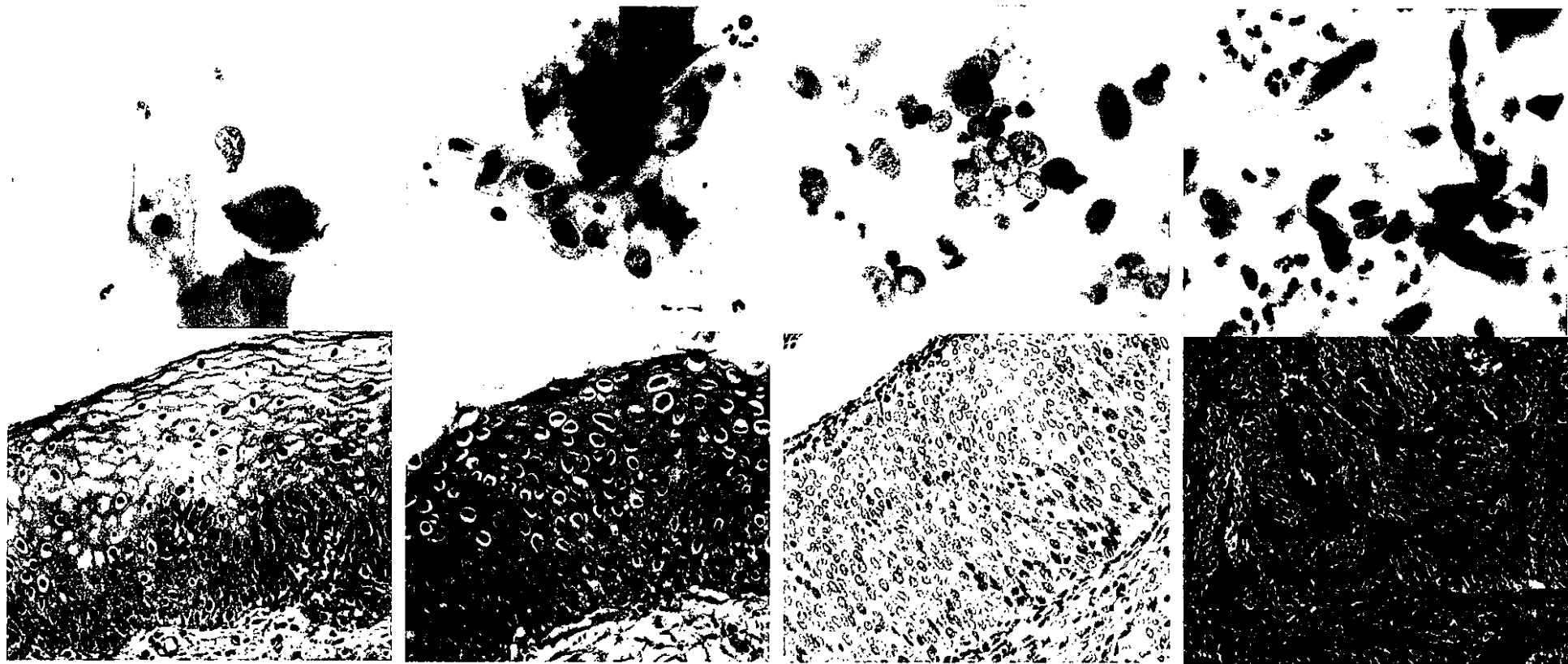
慶應義塾大学医学部産婦人科
青木大輔

2012年9月3日

子宮頸がん：年齢調整罹患率・死亡率・年次推移 (1975～2009)

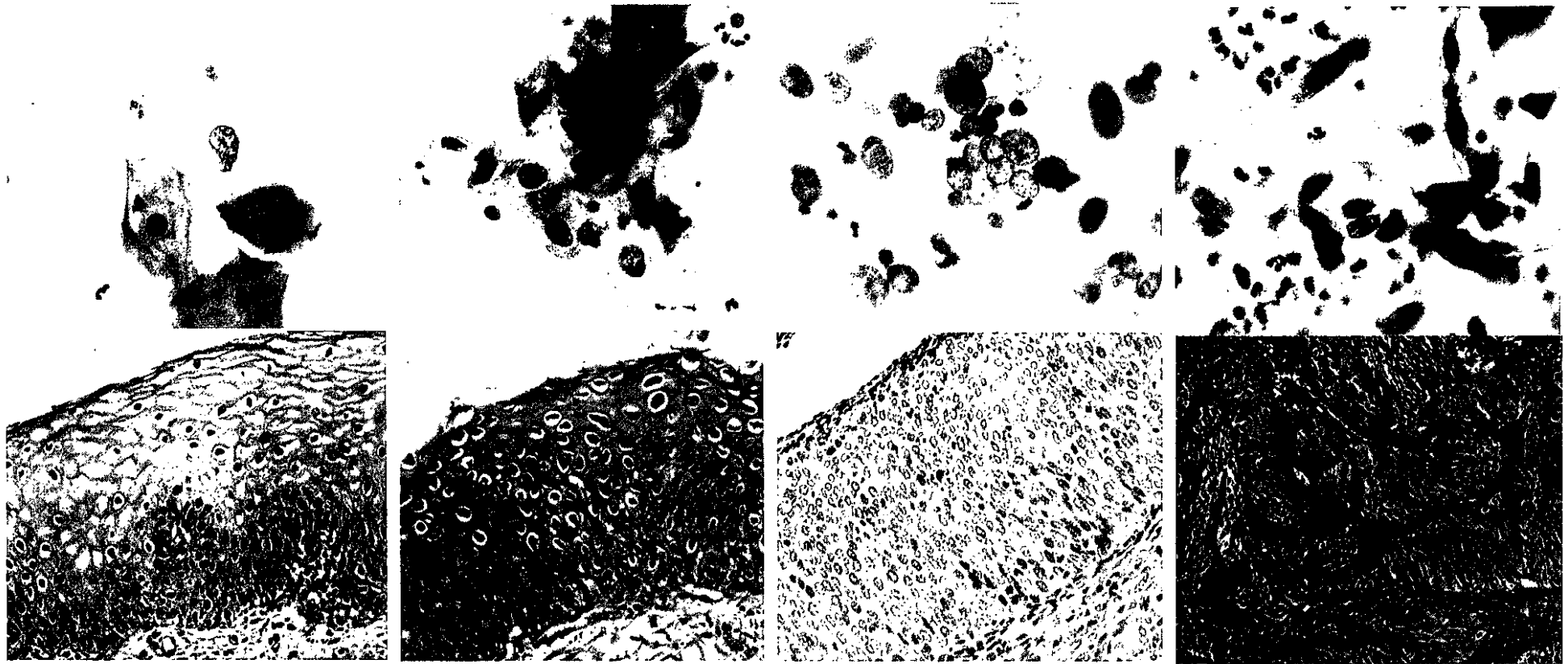


出典：国立がんセンターがん対策情報センター



消退	57%	43%	32%
停滞	32%	35%	56% >
CIN進展	11%	22%	
がんへ進展	1%	5%	12% >

Oster, A.G. IJGP 1993: 186-192



CIN3	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> 不適切な治療 (パンチ生検や 楔状生検のみ) </div>	31.3% (22.7-42.3)
	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> 適切な治療 </div>	0.7% (0.3-1.9)

30年間での浸潤がん累積罹患率(95%CI)

McGredie MR, et al., Lancet Oncol.2008:425-434

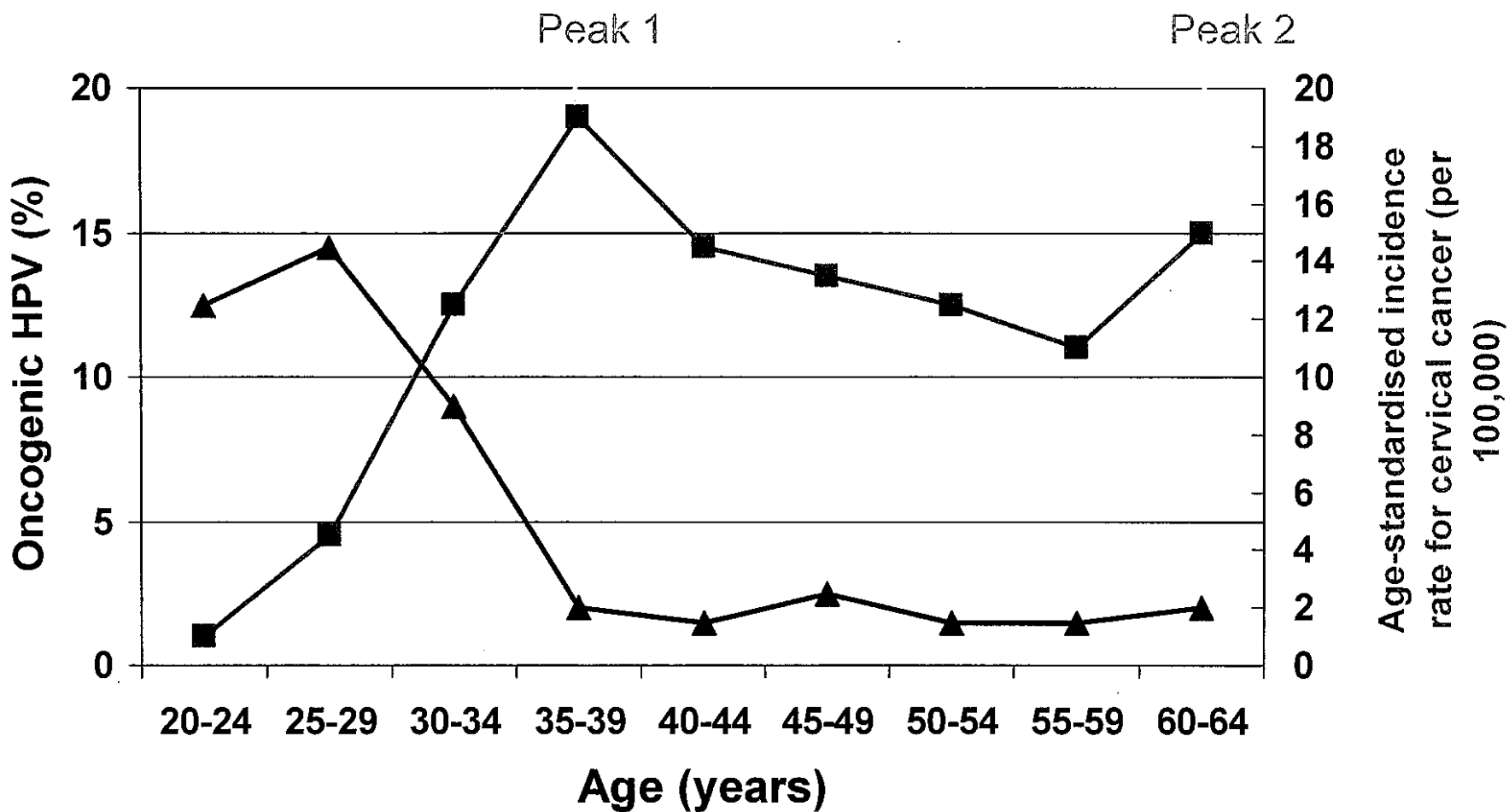
東京都予防医学協会のデータ

子宮頸がん検診(細胞診)の結果

年度	2010		2009		2008		2007	
	n	%	n	%	n	%	n	%
受診者数	231,180	100.00%	221,612	100.00%	165,598	100.00%	167,230	100.00%
要精検率	3,830	1.66%	3,196	1.44%	1,916	1.16%	1,858	1.11%
未把握等	1,972	0.85%	1,792	0.81%	922	0.56%	881	0.53%
CIN1	451	0.20%	360	0.16%	249	0.15%	187	0.11%
CIN2	297	0.13%	213	0.10%	121	0.07%	134	0.08%
CIN3	295	0.13%	239	0.11%	149	0.09%	155	0.09%
invasive ca	53	0.023%	40	0.018%	32	0.019%	29	0.017%

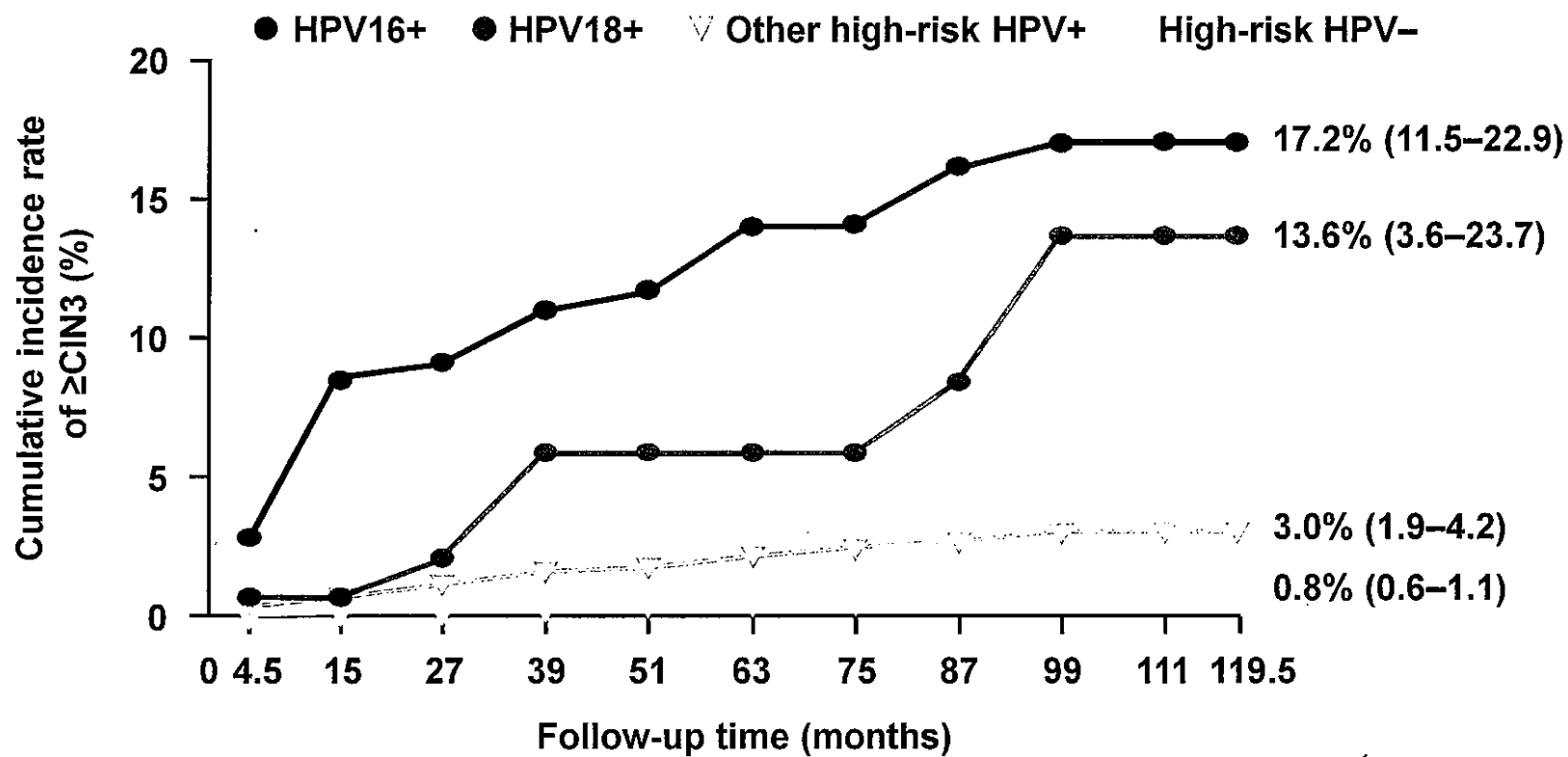
東京都予防医学協会年報 2009～2012年度より作成

子宮頸がん年齢階級別罹患率とHPV



Bosch FX et al. J Clin Pathol 2002; 55: 244-65.

Cumulative incidence of \geq CIN3 in women with negative cytology over 10 years by hrHPV status at baseline



Women with HPV16 and HPV18 infection at baseline are at a higher risk of developing cervical disease over time than women positive for the 12 other hrHPV types

HPV感染が引き起こす腫瘍性変化についての知見

- HPV感染クリアランスは6～18ヶ月（中央値約8ヶ月）
- HPV陽性の1/3が細胞診異常を示す
- HPV16型および16関連型は細胞診異常を示すが18型は異常を示すことが少ない
- HPV16型の3～5年の持続感染はCIN3への進展が40%のリスク

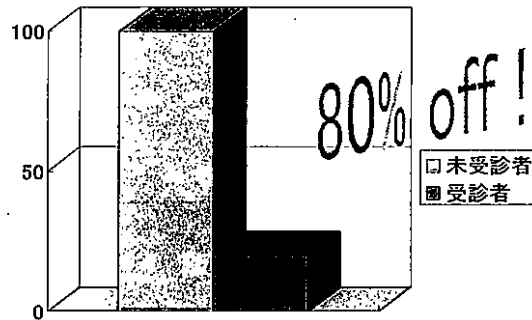
(Lancet 890,370, 2007)

がん検診の利益と不利益

① 受診した集団全体の死亡率を減少させる。
がんで死ななくてすむ。

② 適切な時期に発見することによって、
がんによるさまざまなダメージを減らす。

利益



① 検診受診の不利益

- ・検診による合併症
- ・精密検査による合併症
- ・治療による合併症
- ・経済的な負担
- ・精神的不安(検診・精密検査)

不利益

② がんではないのに、
がんで疑われる。
(偽陽性)

③ もし検診を受けなければ
臨床的には発見されない

「ゆっくり進んで死なないがん」
「進まないがん」
「治ってしまうがん」

が発見される。
(過剰診断)

(要精検になる比率、 精検を受ける延べ回数、 コルポ診になる比率)

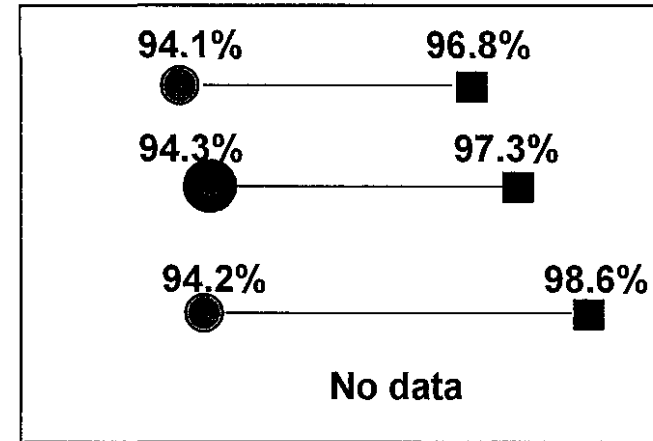
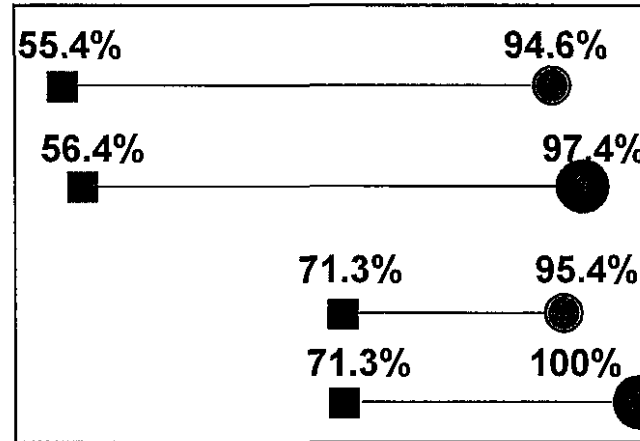
HPV検査の精度を細胞診と比較した結果

CIN2以上

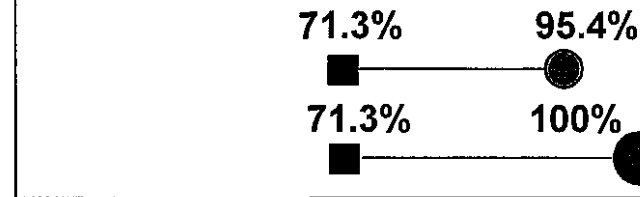
感度

特異度

カタ 2007
30~69歳



スウェーデン 2009
32~38歳
(無作為割付なし)

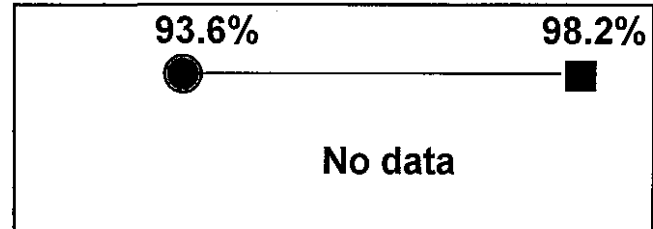
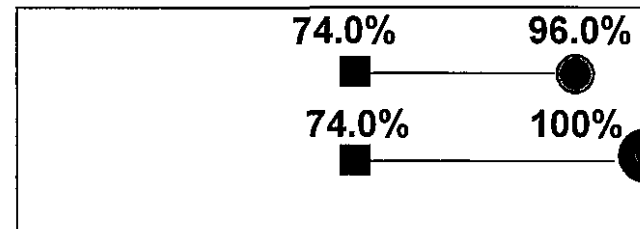


CIN3以上

感度

特異度

スウェーデン 2009
32~38歳
(無作為割付なし)

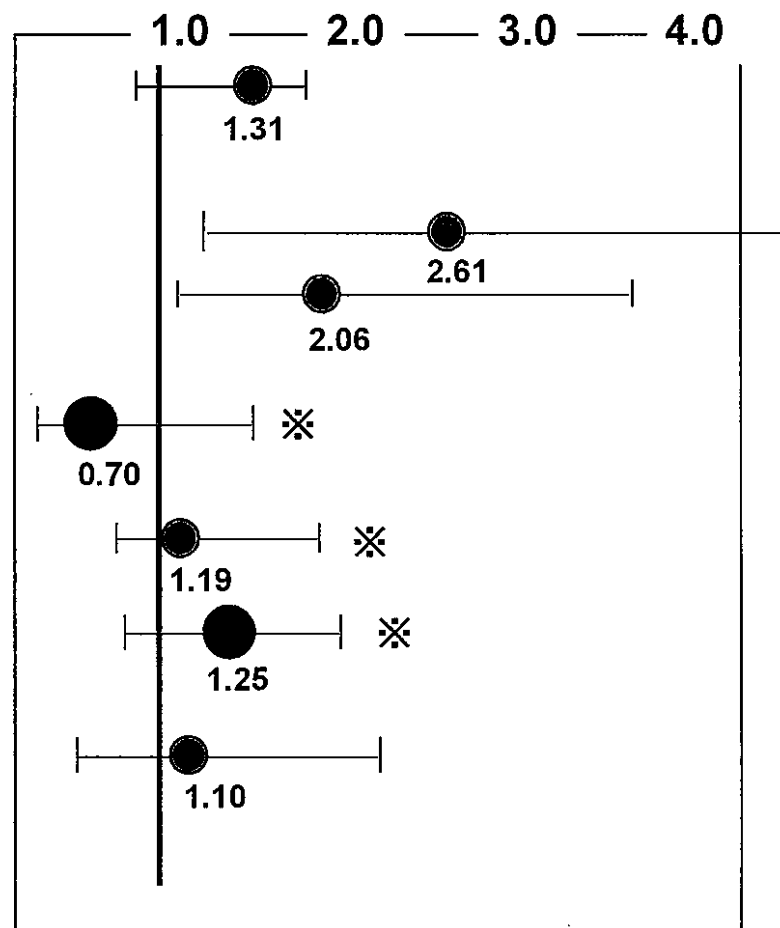
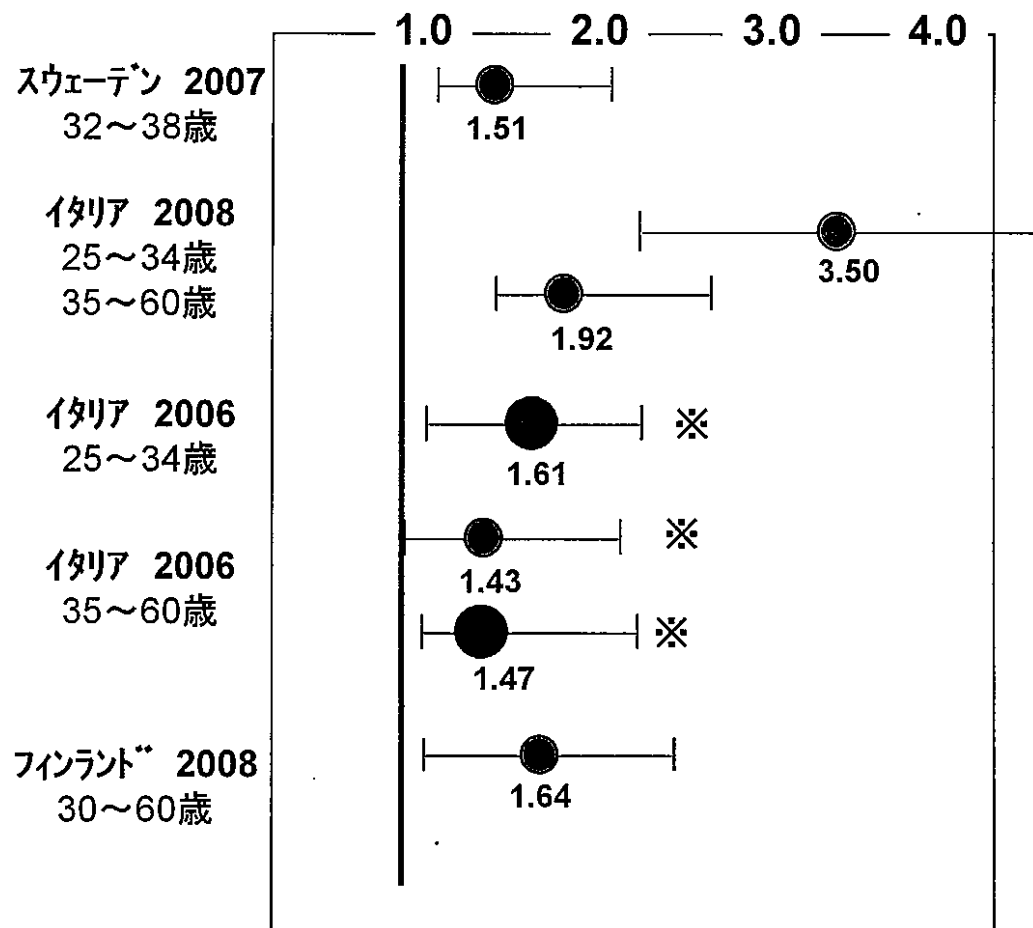


- 細胞診従来法
- HPV検査
- HPV検査+細胞診

HPV検査の相対感度(細胞診との比較)

CIN2以上

CIN3以上



- HPV検査
- HPV検査+細胞診

※ 液状検体法との比較

HPV検査の導入が検討された理由(1)

- 細胞診による子宮頸がん検診は、死亡率・罹患率の減少が既に証明されている(80%の減少効果)。
- HPV検査はCIN2+に対して細胞診より感度が高い(1.5倍程度)。CIN3+に対する感度は細胞診と同等かそれ以上。
- したがって、HPV検査を用いれば、細胞診よりも死亡率・罹患率が減少する可能性がある。

HPV検査の導入が検討された理由(2)

- 細胞検査士 (cytotechnologist) のような人材育成が不要。
 - → 発展途上国には特にメリット
 - → 精度 (感度・特異度) に地域格差が出にくい

HPV検査を用いた子宮頸がん検診に関するRCT

	イタリア	イタリア	フィンランド	オランダ	スウェーデン	イギリス
	NTCC Phase II	NTCC Phase I	Finnish Trial	POBASCAM	Swedescreen	ARTISTIC
N	49,196	45,174	71,337	44,938	12,527	24,510
Age	25-60	25-60	25-65	30-56	32-38	20-64
Round 1	HC2 vs CC	HC2+LBC vs CC	HC2 w/ CC triage vs CC	PCR+CC vs CC	PCR+CC vs CC	HPV+LBC vs LBC
Round 2	CC vs CC	CC vs CC	NA	PCR+CC vs PCR+CC	PCR+CC vs CC	HPV+LBC vs LBC

HPV検査を用いた子宮頸がん検診に関するRCTの結果(30歳もしくは35歳以上)

		イタリア	イタリア	フィンランド	オランダ	スウェーデン	イギリス
		NTCC Phase II	NTCC Phase I	Finnish Trial	POBASCAM	Swedescreen	ARTISTIC
CIN2+ 発見率 比	R1	2.13 ↑	1.78 ↑	1.36	1.56 ↑	1.51 ↑	1.21 →
	R2	0.25 ↓	0.59	NR	0.53 ↓	0.58 ↓	0.63 ↓
	C	1.58 ↑	1.50 ↑	NR	1.00 →	1.17 →	0.99 →
CIN3+ 発見率 比	R1	2.37 ↑	1.57 ↑	1.38	1.70 ↑	1.31	1.02 →
	R2	0.23 ↓	0.46	NR	0.45 ↓	0.53 ↓	0.53 ↓
	C	1.57 ↑	1.30	NR	0.98 →	1.04 →	0.85 →
浸潤がん検 出数(vs CC)		↓4 vs 5	↓2 vs 10	NR	7 vs 9	1 vs 2	8 vs 4

HPV検査を検診手法として採用するとどのような不利益が想定されるか

- ・ 細胞診より偽陽性・過剰診断が多い(＝特異度が低い)ことによる不利益

実際の細胞診とHPV検査の陽性率の比較

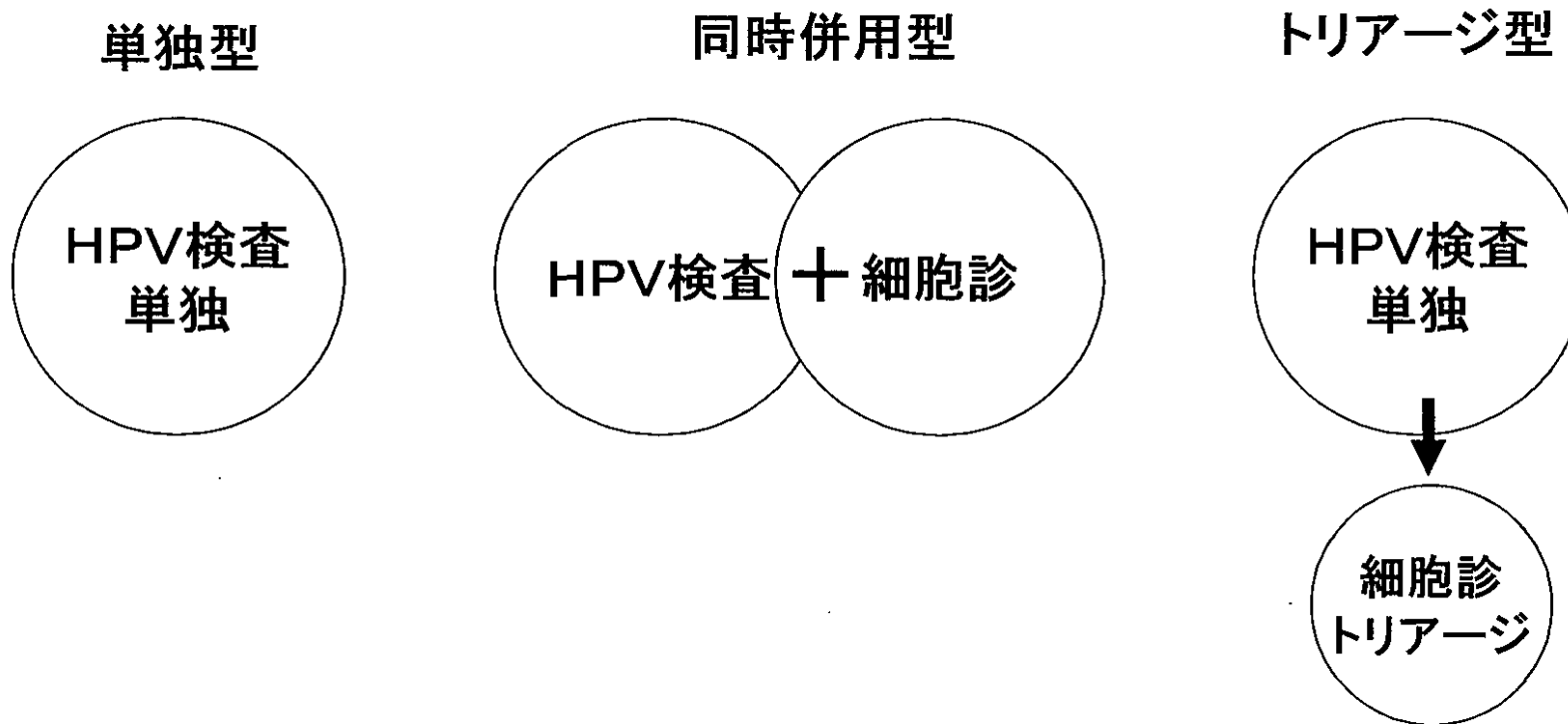
		年齢	細胞診	HPV検査	
イタリア	2008	25-60	3.4%	7.9%	HC-II
		25-34	4.0%	13.1%	
		35-60	3.1%	5.8%	
フィンランド	2008	30-60	1.0%	8.0%	HC-II
スウェーデン	2009	32-38	2.2%	6.9%	HC-II
アメリカ	2011	21-	9.1%	12.6%	Cobas
		21-24	15.0%	30.5%	
		30-34	※a 8.6%	13.4%	
		40-44	※b 8.1%	7.6%	
佐賀市	2011	20-	2.4%	13.5%	アンプリコアHPV
		20-29		23.9%	
		30-39		16.0%	
		40-49		9.4%	

※a: 30-39, b:40-49

HPV検査を検診手法として採用するとどのような不利益が想定されるか

- ・ 細胞診より偽陽性・過剰診断が多い(＝特異度が低い)ことによる不利益
-
- ・ 不利益を最小化するためには
 - Harm(偽陽性、過剰診断)が大きい20歳代には使用しない
 - HPV検査陽性者に対して細胞診などでトリアージを行う
 - 細胞診と比較して、検診間隔を延長する(のべ偽陽性を減らす)。
 - オランダ:5年→10年(ただし30歳代は5年おき)
 - USPSTF:3年→5年

HPV検査を用いた1次スクリーニングの形態



それぞれメリット・デメリットがある。国ごとに異なる選択。
わが国はどれを選ぶべきか??

日本でHPV検査導入を検討するときに決めなければならないこと(=証拠が必要)

- ❑ HPV検査はHC II か？、タイピングか？、ほかの方法か？
- ❑ HPV検査単独にするか、細胞診とのco-testingがいいのか？
- ❑ スクリーニング陽性症例への対応はどうするか？
- ❑ HPV検査の対象年齢をどうやって決めていくか？
- ❑ HPV検査を導入すると不利益はどの程度増えるのか？
- ❑ わが国の細胞診と比較して、少なくとも同等の有効性があるのか？

子宮頸がん検診におけるHR-HPV検査の有効性評価 — 細胞診との比較 —

【目的】

- 対象：30歳以上
- 5年に1回程度のHPV検査が、2年に1回の細胞診と同等（もしくはそれ以上）のCIN3+減少効果があるのか？
- わが国でもHPV検査は何年間あければ不利益（過剰診断や延べ検査数）が細胞診と同等（もしくはそれ以下）まで減らせるのか？

を検証する。

子宮頸がん検診におけるHR-HPV検査の有効性評価 － 細胞診との比較 －

【目標】

細胞診群 と 細胞診＋HPV検査群を 試験期間を通じてフォローアップし、以下の点で比較する

Primary endpoint :

- ・CIN3＋検出数

Secondary endpoints:

- ・浸潤がん検出数
- ・CIN1, CIN2の検出数
- ・受診・検査回数
- ・コルポ診・生検回数

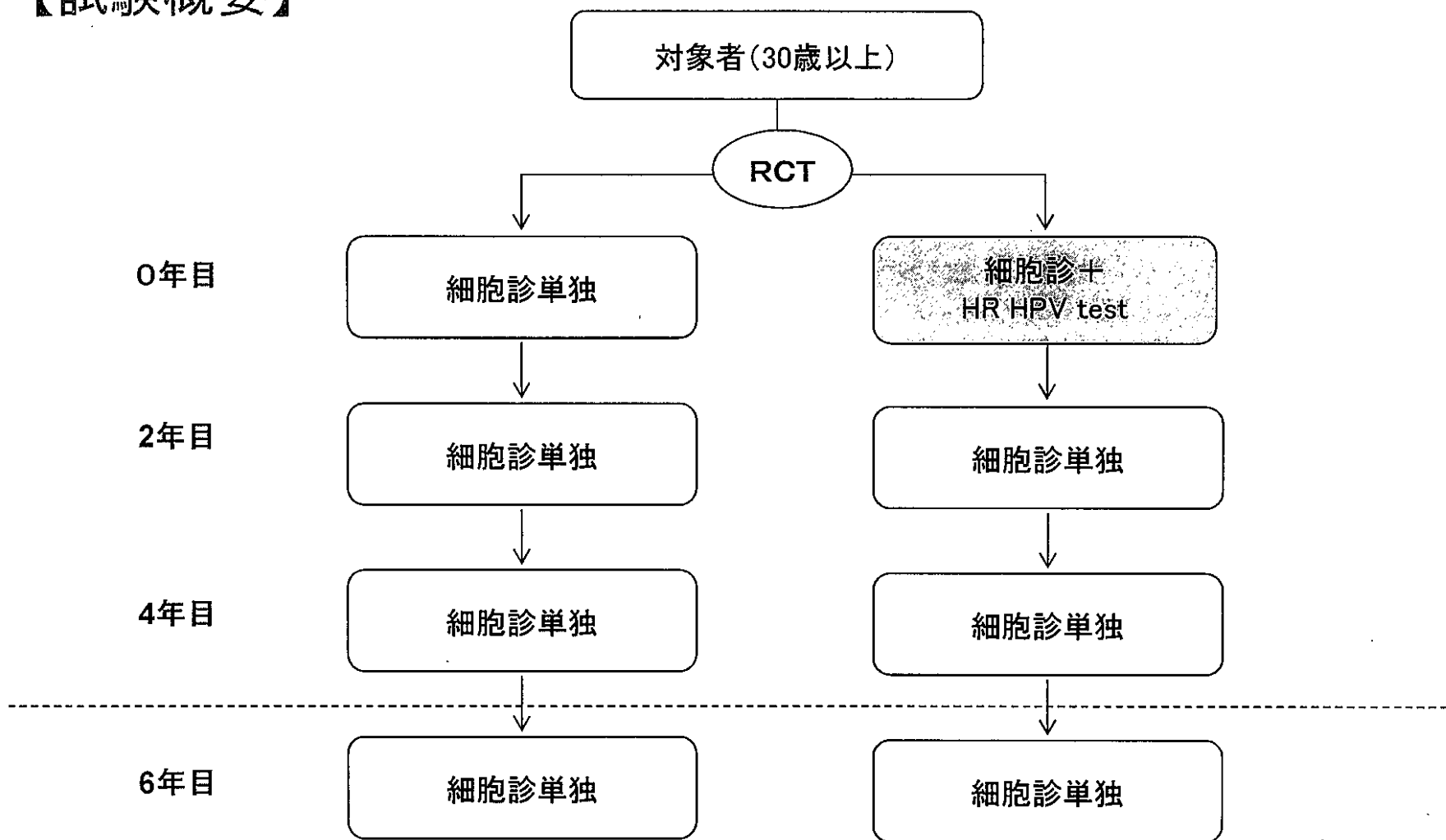
子宮頸がん検診におけるHR-HPV検査の有効性評価 － 細胞診との比較 －

【実施要領】

- 30歳以上を対象とする。
- 1ラウンド目：全症例に細胞診とHPV検査を同時に施行。
- 検体採取後に無作為割付を行う。
 - 介入群：細胞診、HPV両方の結果を反映
 - 対照群：細胞診の結果のみ反映
- 2～4回目：介入群、対照群ともに細胞診のみ。
- CINおよび浸潤がん罹患数は、コルポ診・生検の結果およびその後のフォローアップの結果から算出。

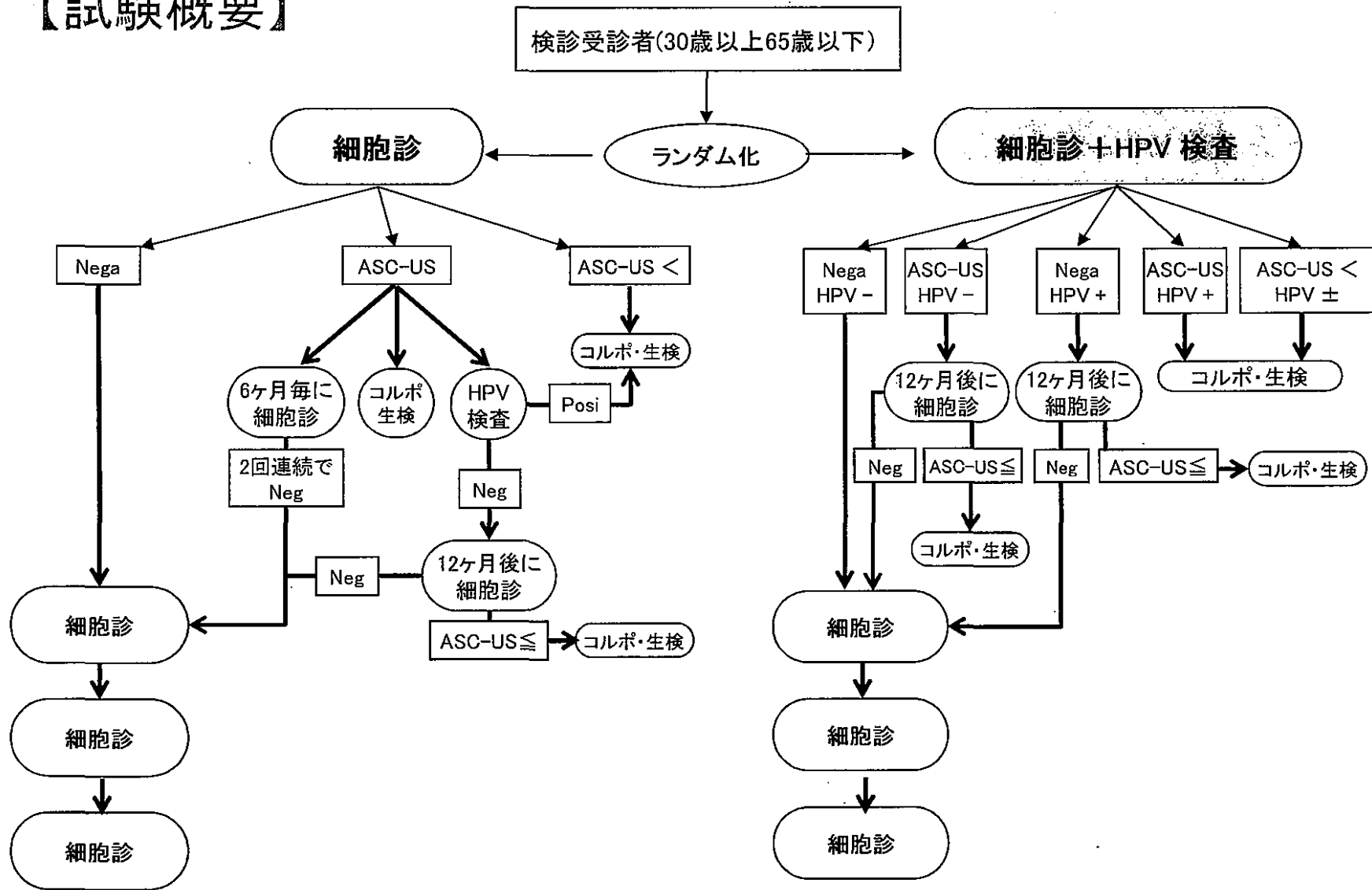
子宮頸がん検診におけるHR-HPV検査の有効性評価 — 細胞診との比較 —

【試験概要】



子宮頸がん検診におけるHR-HPV検査の有効性評価 — 細胞診との比較 —

【試験概要】



まとめ

- わが国でも、HPV検査の導入を検討する時期に来ているので、いずれの検査方法で、実際にどういった検診体制(検診方法、対象者、検診間隔、精検実施体制)を選ぶか、決定する必要がある。
- 諸外国の報告や勧告はそれぞれ異なるので、わが国が独自に科学的に検証する必要があり、早急に着手すべきである。

子宮頸がん検診のあり方—HPV併用検診の研究段階から実施への移行

日本産婦人科医会がん対策委員
子宮頸がん征圧をめざす専門家会議実行委員長
自治医科大学附属さいたま医療センター産婦人科教授
今野 良

子宮頸がんの予防は、一次予防であるワクチン接種と二次予防であるがん検診によってより確実なものとなる。ついに日本でも、他の先進国と同様に HPV ワクチンに対する公費負担による定期接種が現実のものになった。現在ワクチン接種がはじまった思春期女子は少なくとも今後 5-7 年間は検診を受けることはないが、彼らが検診を受ける年齢に達するまでには、今後行われる検診の内容についてより効率的な方法を検討しておいて、移行する必要がある。現行の細胞診を用いる検診から HPV テストに基づくプロトコールへ移行するためにはある程度のバリアが存在する。HPV に基づく検診の利点について、圧倒的な科学的根拠があるにもかかわらず、社会的、政治的ならび組織上の問題により、この検診の採用は遅れている。検診プログラムを再構築するためには、研究の段階から実施への移行にとりくむ必要があり今はまさしくその時期である。

現在、子宮頸がん検診の方法としては、HPV テストを用いることが大原則であることが、揺るぎのない世界の医学的常識となった。HPV テストを用いる検診によって高感度に病変を検出すること、一方で細胞診や他のバイオマーカー（HPV16/18 型検出、P16 免疫染色、mRNA、メチレーション）を用いることによって特異度を高め、検診間隔を 3-5 年以上にすること、費用対効果の良い検診を行い、検診の弊害を減らすことが今後の検診の方向性である。

これによって女性たちは、少ない頻度の検診でより安心することができる。国や自治体などの費用負担を軽減すること、検診に従事する人々の労力を削減できる。一方、1 年あたりの検診受診者（検体）が減少することによって、産婦人科医の収入が減少することや、細胞検査士の雇用機会を失うという懸念があるようだが、その心配は少なくとも日本には必要ない。なぜならば、現在の検診受診率は 20-30% 程度に過ぎず、少なくともこの 3 倍以上の検診受診者（検体）を処理することが社会インフラとして求められている。しかし、検診受診者が現在の 3 倍になった場合、今の検診体制では現場が対応できない。これは、精度の高い検診を間隔をあけて行うことによるのみ解決できる。日本で、検診受診率を上げつつ、HPV テストをベースとした検診に移行することが、行政、検診従事者（医師、細胞検査士、看護師等）、女性たちといった立場の異なる人々にとって、WIN-WIN である政策である。

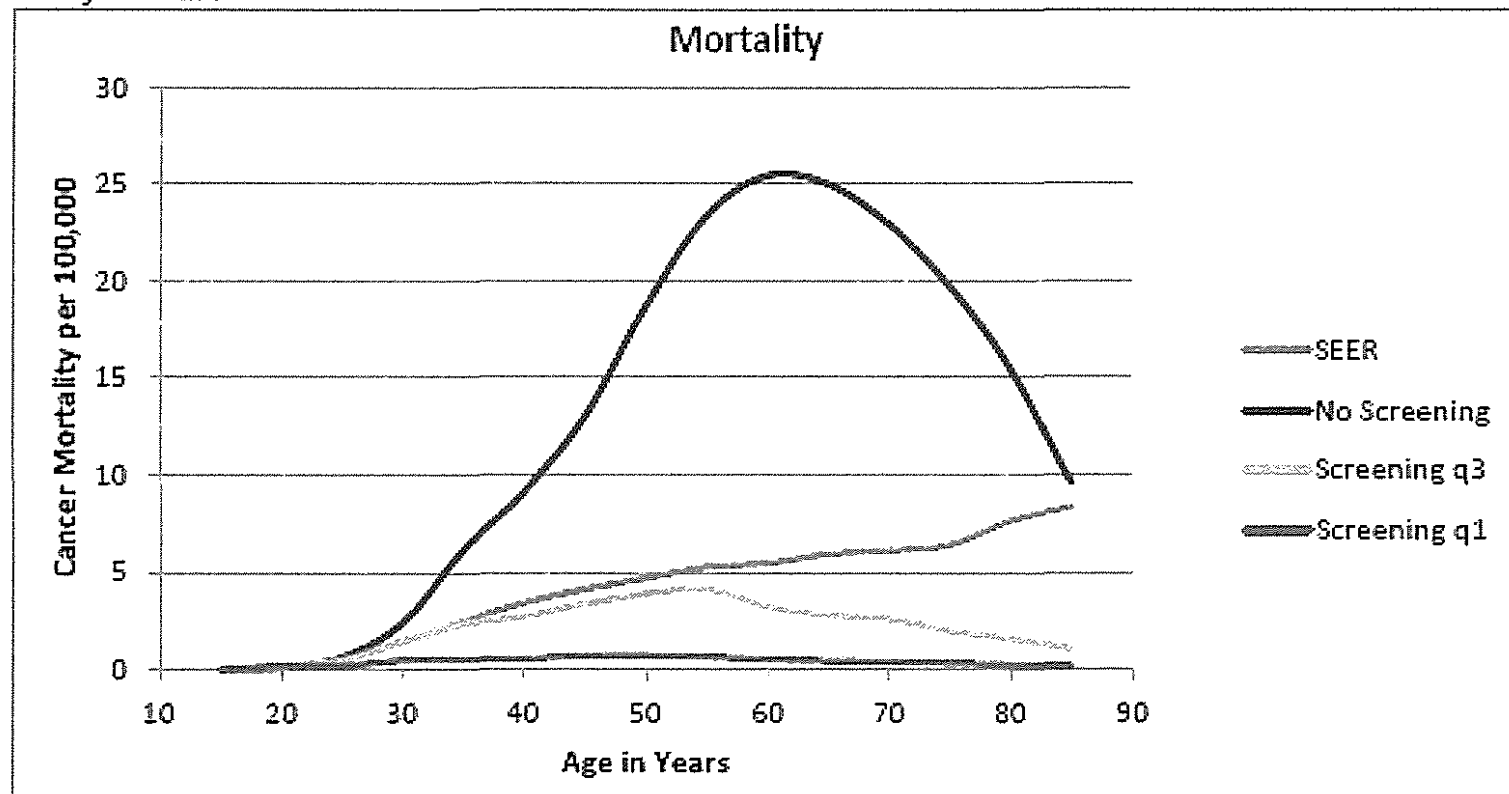
子宮頸がん検診のあり方 HPVテストの導入—細胞診との併用検診

今野 良

日本産婦人科医会 がん対策委員会
子宮頸がん征圧をめざす専門家会議

自治医科大学附属さいたま医療センター産婦人科

Appendix B Figure 7. Revised Natural History Model (Sensitivity Analysis Only): SEER Age-Specific Cancer Mortality Assuming No Screening, Screening Every 1 Year, or Screening Every 3 Years



細胞診 と HPV testing (HC2法)

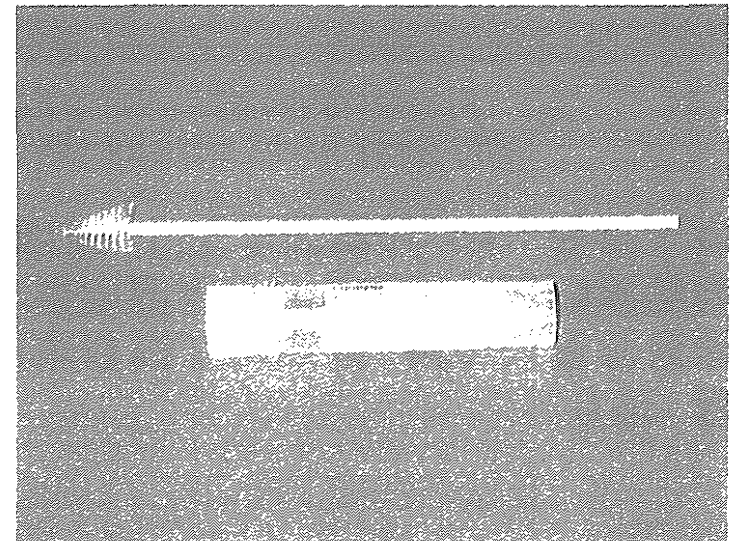
WHO (IARC) (2004年5月3日)

「細胞診は一次スクリーニングとして子宮頸癌の発生と死亡率を減少させた(has reduced)十分な根拠がある」

「HPV testingは一次スクリーニングとして子宮頸癌の発生と死亡率を減少させる(can reduce)十分な根拠がある」

ハイブリッドキャプチャー (HC2) 法
中-高リスク型 HPV 13種類

16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52,
56, 58, 59, 68型



▼細胞診と HPV-DNA 検査の感度と特異度 (HSIL (CIN2 以上) 以上) 比較

国	報告者	対象数 (人)	感度 (%) (95% CI)			特異度 (%) (95% CI)			対象
			細胞診	HPV-DNA 検査	併用	細胞診	HPV-DNA 検査	併用	
英国 (HART)	Cuzick J ら *1	10,358	76.6 (65.1-85.1)	97.1 (91.2-99.1)	100 (96-100)	95.8 (95.4-96.2)	93.3 (92.7-93.9)	94.0 (93.4-94.5)	30-60 歳
ドイツ	Petry KU ら *2	8,101	43.5 (30.0-58.0)	97.8 (86.3-99.7)	100 (93.7-100)	98.0 (96.7-98.8)	95.3 (93.5-96.6)	93.8 (91.8-95.3)	30 歳 -
カナダ (CCCaST)	Mayrand MH ら *3	10,154	55.4 (33.6-77.2)	94.6 (84.2-100)	100	96.8 (96.3-97.3)	94.1 (93.4-94.8)	92.5	30-69 歳
メキシコ	Salmeron J ら *4	7,868	59.4 (49.2-68.9)	93.1 (85.8-96.9)	98.0	98.3 (98.0-98.6)	91.8 (91.2-92.4)	91.2	15-85 歳
日本	今野 良 *5	2,931	86.0	94.0	100	93.6	91.5	89.7	

*1 Lancet 2003; 362: 1871-1876

*4 Cancer Causes Control 2003; 14: 505-512

*2 Br J Cancer 2003; 88: 1570-1577

*5 化学療法領域 2010; 27: 323-334

*3 N Engl J Med 2007; 357: 1579-1588

HPVテスト併用検診のメリットおよび目指すところ

HPVテストは感度が高い、特異度がやや低い

= CIN3の発見精度の向上

* 細胞診は感度が低い、特異度が高い

HPVテスト検診でどうやって特異度を上げるか

= アルゴリズム(運用)の開発

過剰診断、弊害をどうやって減らすか

= 受診間隔の延長、年齢の制限

費用対効果をどうやって上げるか

= モデリング解析

子宮頸がん検診のエンドポイント

死亡率減少



浸潤癌の減少

現行(細胞診)の子宮頸がん検診

細胞診: 浸潤癌の代替指標としてのCIN2/3の減少

CIN2以上を管理して、CIN3で治療している

女性のQOLと妊孕能

子宮頸がん予防

子宮頸癌発生抑制=CIN3の抑制—他のがんとは全く違う時代

がんレジストリ、検診レジストリ、ワクチンレジストリの構築・リンク

HPVワクチン効果を含めて、子宮頸がん予防政策の評価・再評価

5年後、10年後はレジストリをもとにワクチンと検診施策を再構築する

* 他のがんの予防・検診政策のモデルになりうる

R. Sankaranarayanan, M.D.

Head, Early Detection & Prevention Section (EDP) and

Head, Screening Group (SCR)

International Agency for Research on Cancer (WHO-IARC)

1. 検診に関する基本コンセプト

- ・70%以上の検診受診率が必須
- ・検診結果が陽性の場合に90%が治療を受ける
- ・頻回に検診を受けるよりも(1年や3年間隔ではなく)、良い精度(70%以上の感度、90%の特異度)で、5年に1回以上の間隔がよい。
フィンランド、オランダ、イギリス。

2. 検診の方法—HPV検査のメリット

- ・HPV検査は客観的で、再現性があり、感度と陰性反応適中度が高い。
- ・HPV検査を検診(一次スクリーニング)に用いることで、検診間隔を5年以上に延ばすことができる。
- ・費用を削減できる。
- ・HPVワクチンが導入された時代の、子宮頸部病変が減少してきた際の準備にも適当である。

HPV検査を用いたスクリーニング

アメリカ産婦人科学会

- CIN2, 3の検出においてHPV検査は細胞診よりも感度が高い。両者併用検診で陰性だった場合、CIN2以上が見逃される危険は1/1000程度である^①。
- 細胞診、HPV併用検診で両者陰性であった場合、6年後にCIN3以上となる確率は0.28%である^②。検診間隔を3年にすることができる。

①Wright TC Jr, et al.,2001 ASCCP-Sponsored Consensus Conference. JAMA,287, 2002

②ACOG Practice Bulletin No.109, 2009

日本産婦人科医会 (2011) リコメンデーション

II. 細胞診と HPV-DNA 検査併用による子宮頸がん検診 —その2—

検診の開始年齢

細胞診と HPV-DNA 検査併用による子宮頸がん検診は 30 歳以上の女性に推奨される^{2,11)}。30 歳未満の女性は高リスク型 HPV 感染率が高いため、併用検診は推奨されず、細胞診単独による検診が推奨される。

なお、細胞診 ASC-US のトリアージ検査として HPV-DNA 検査を実施する場合は全ての年齢に適用される。

検診の受診間隔

細胞診と HPV-DNA 検査がともに陰性であった 30 歳以上の低リスクの女性は 3 年後の受診を推奨する^{2,10-12)}。

検診の終了年齢

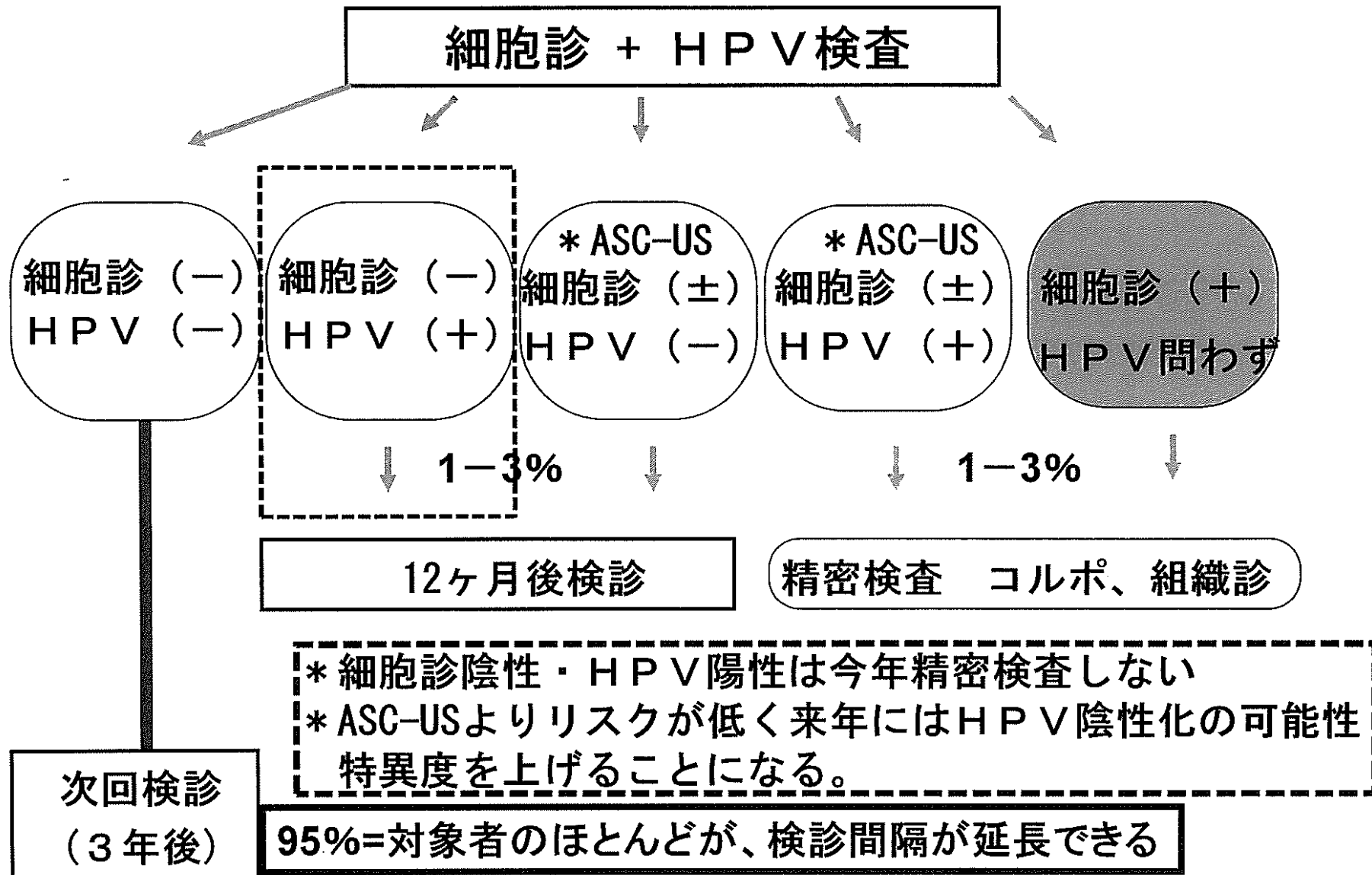
過去 10 年以内に細胞診異常がなく、連続 3 回以上細胞診が陰性であった 65 歳以上の女性は、最後の検診で細胞診と HPV-DNA 検査がともに陰性であれば検診を終了することができる^{2,11)}。

併用検診を適用すべきでない対象

30 歳未満の女性は一過性の感染が多いため、併用検診を実施すべきではなく、毎年細胞診を受けるべきである^{2,11)}。

また、良性疾患で子宮全摘出術を受けた女性は併用検診を実施すべきではない¹¹⁾。

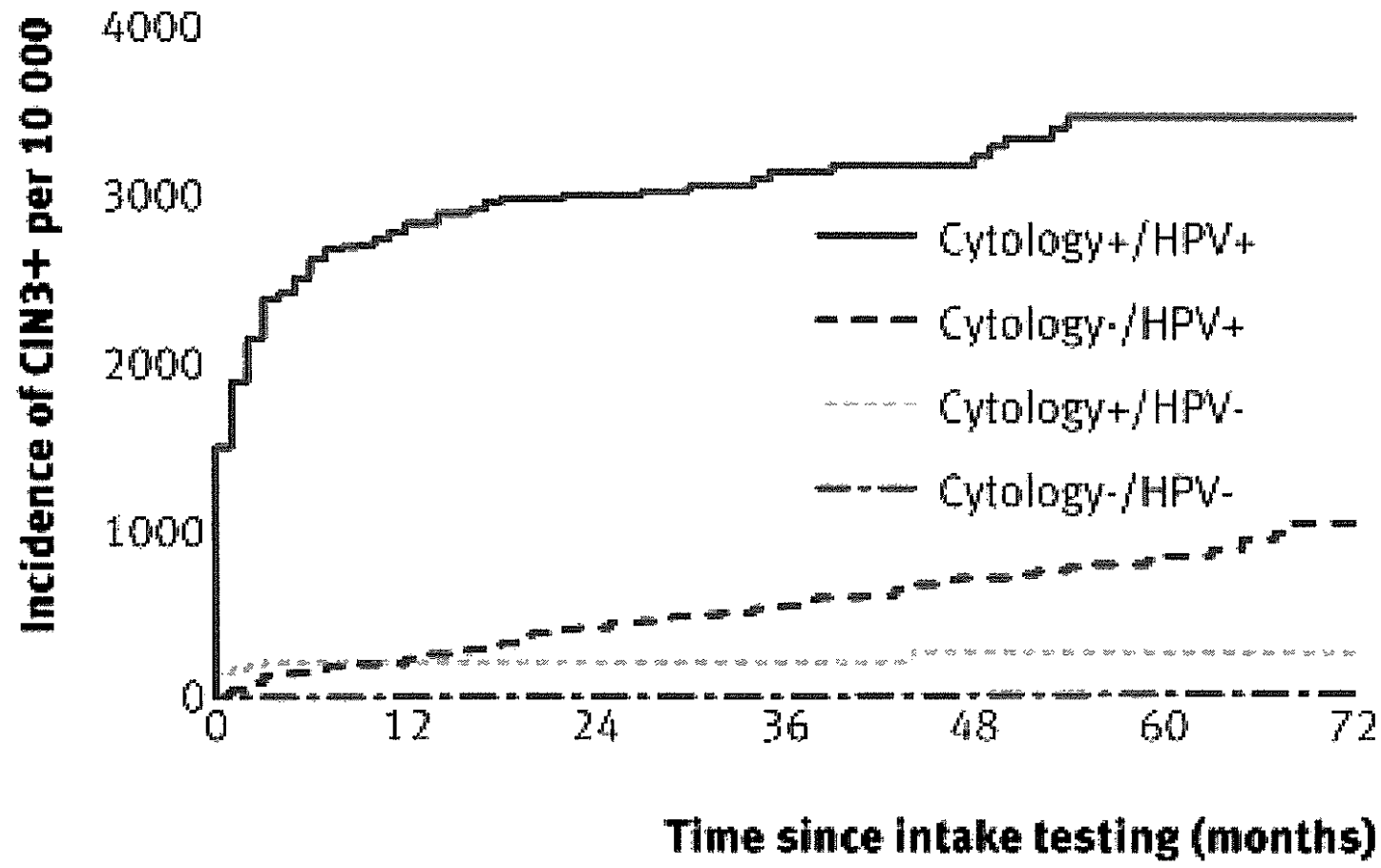
細胞診・HPVテスト併用の検診アルゴリズム（運用）



USPSTF , ACS / ASCCP / ASCP ガイドラインと 日本産婦人科医会リコメンデーションとの比較

対象年齢	USPSTF (2012)	ACS/ASCCP/ASCP (2012)	日本産婦人科医会 (2011)
21歳未満	検診推奨せず Grade D	検診推奨せず	検診推奨せず
21～29歳	細胞診による3年間隔検診 Grade A	細胞診のみによる 3年間隔検診	細胞診のみによる 1年間隔検診
30～65歳	<ul style="list-style-type: none"> ・ 細胞診による3年間隔検診 ・ 検診間隔を延ばしたい女性では細胞診 / HPV併用による5年間隔検診 Grade A	<ul style="list-style-type: none"> ・ 細胞診 / HPV 検査併用による5年間隔検診が望ましい ・ 細胞診のみによる3年間隔検診も許容 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 細胞診 / HPV 検査併用による3年間隔検診 ・ 細胞診のみによる2年間隔検診 (細胞診連続3回陰性の女性)
65歳超	これまでに適切な検診を受けており、子宮頸癌ハイリスクでない女性には検診推奨せず Grade D	これまでに適切な検診を受けている、もしくは最近20年以内にCIN2+既往のない女性には検診推奨せず	<ul style="list-style-type: none"> ・ 細胞診のみの検診では年齢上限なし ・ 細胞診 / HPV検査併用では65歳で終了できる (細胞診連続3回陰性の女性)

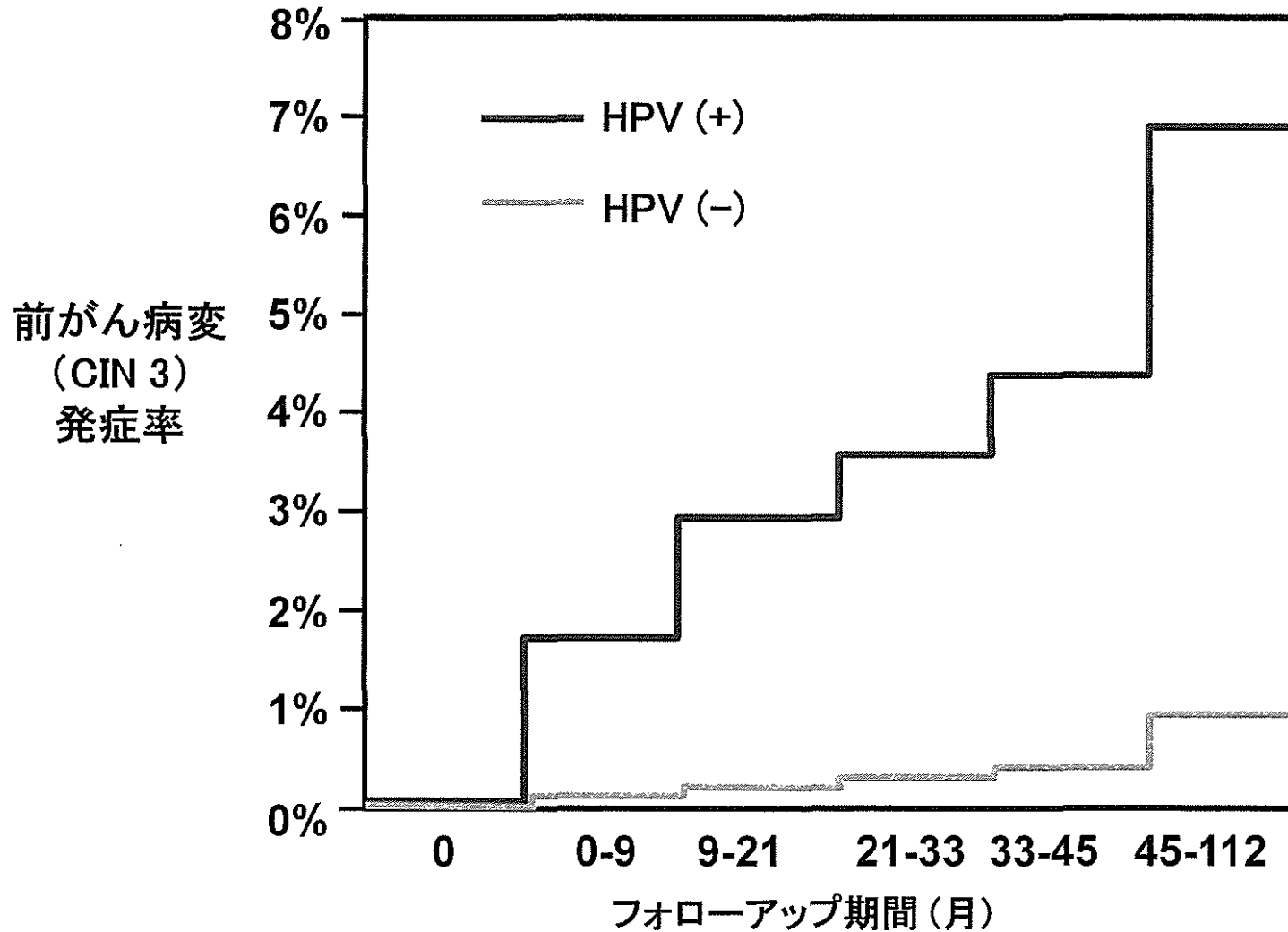
細胞診とHPV検査成績からのCIN3の累積発生率(ヨーロッパ)



Dillner J et al. BMJ 2008.

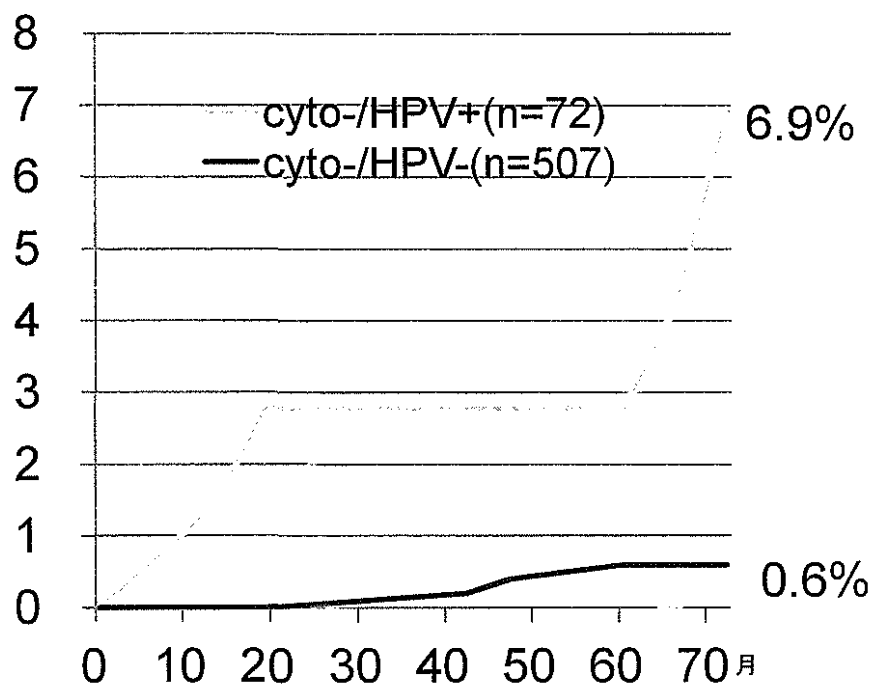
HPV検査テスト結果によるその後のCIN3+発生の違い

HPV陰性の場合、将来の病変発生リスクはほとんどない

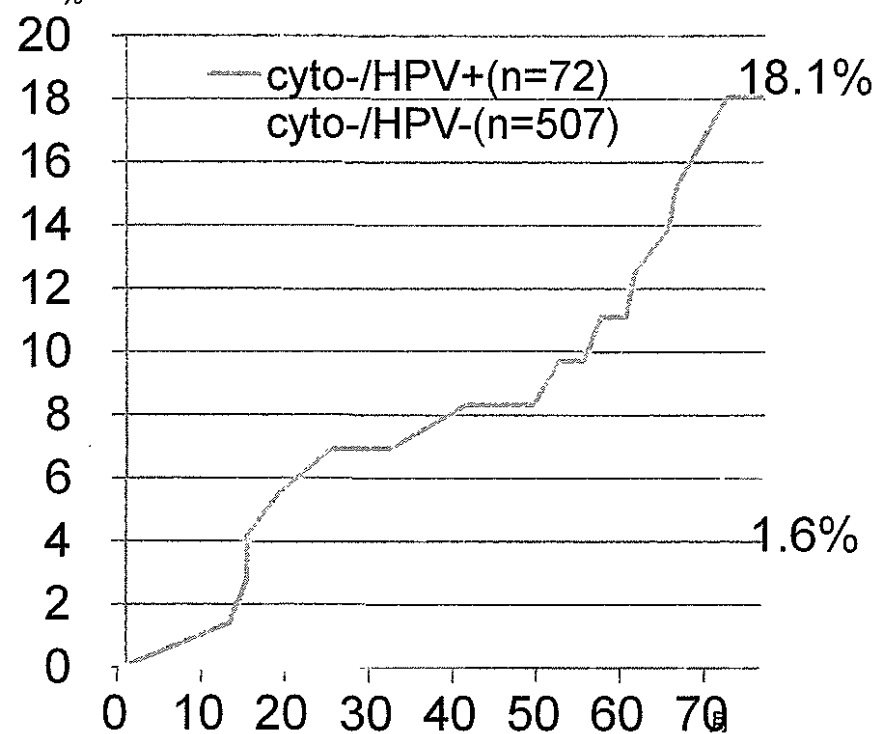


Sherman et al. (2003) JNCI

% CIN3以上の累積進展率(観察期間5年以上)



% CIN2以上の累積進展率(観察期間5年以上)



受診間隔は、3-5年開けることが出来る=細胞診単独よりも安全

Hayashi, Iwanari, Konno et al. (submission, IPC 2012)

有効性評価に基づく子宮頸がん検診の検証

II

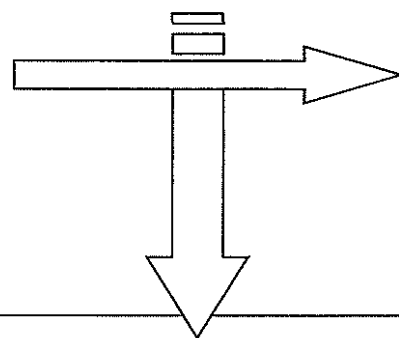
エンドポイント認識の違い

死亡・浸潤癌・癌発生減少効果

妊孕性、QOLの保持

代替指標の採用

便益と弊害



子宮頸がんやHPV
検査のガイドライン
と他のがんの違い

土俵が違う

科学的根拠を提示

疫学: 過去の膨大な蓄積データを後向きに解析

* 死亡率減少効果評価の不利益

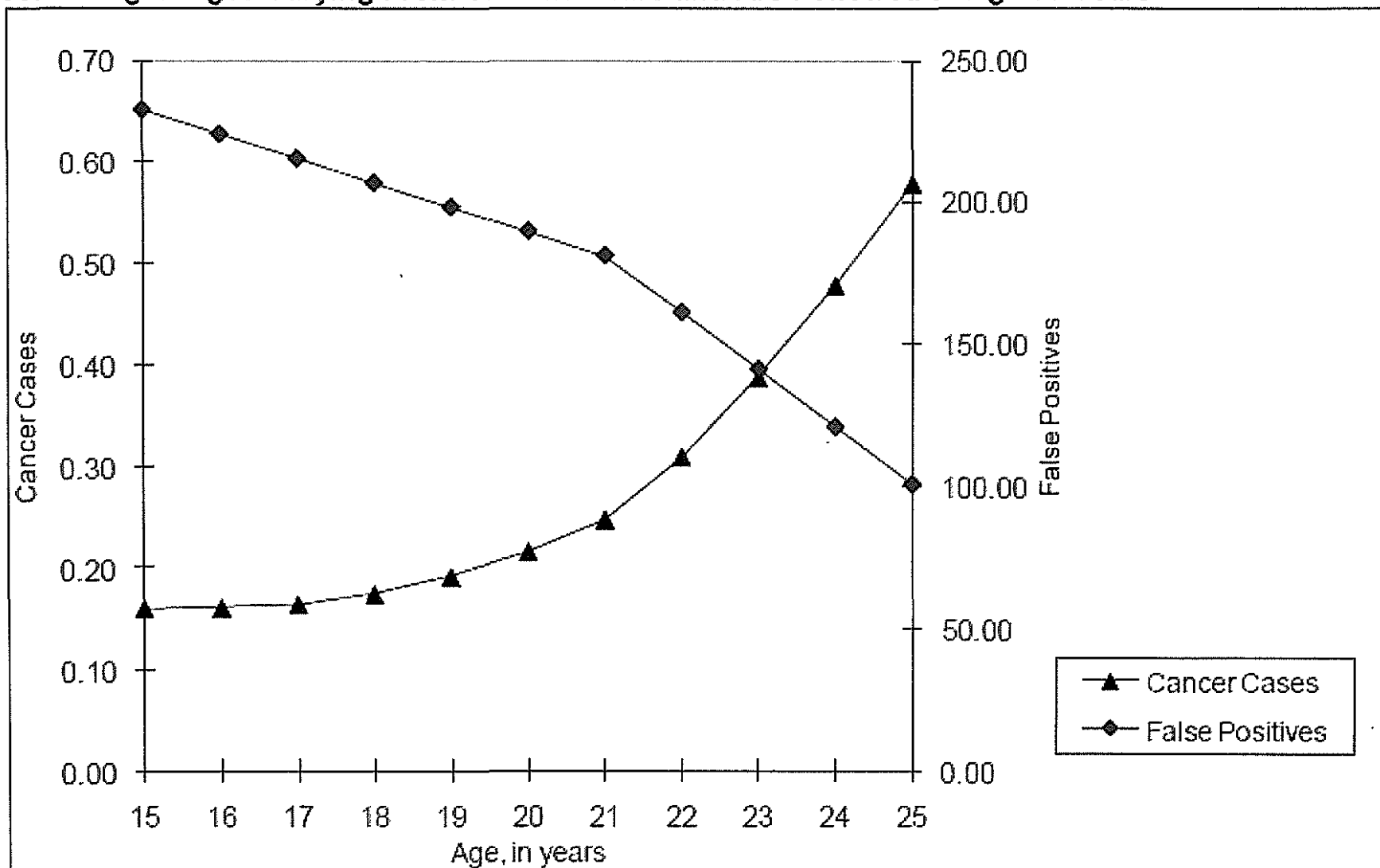
長期間の観察研究が必要(費用、時間、実現性)

コントロール群(死亡・浸潤癌例)への倫理的配慮

モデリング: 過去・現在のデータをもとに将来を解析

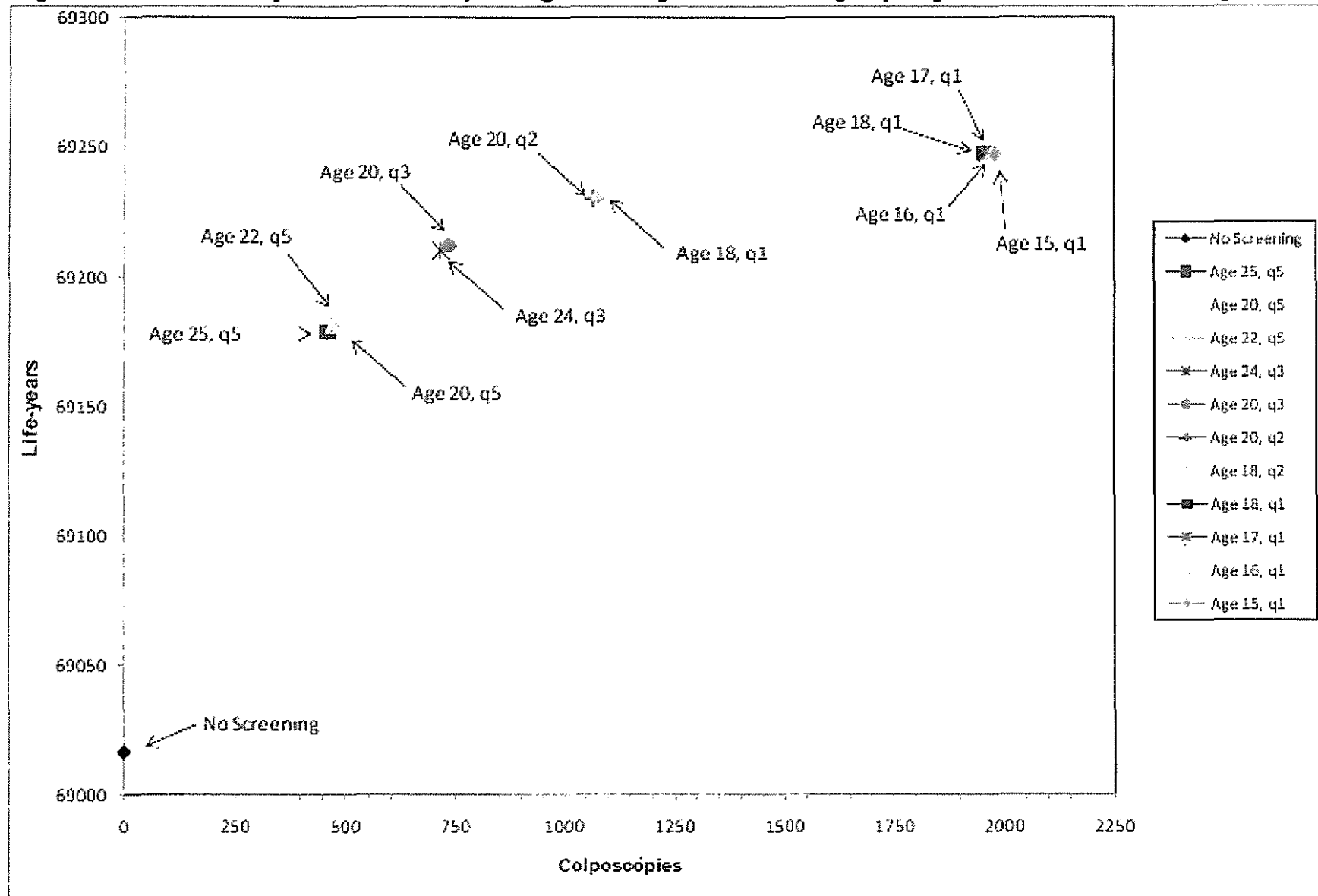
* 効率性・医療経済学的な判断＝政策決定の根拠

Figure 1. Expected False-Positives and Cancer Cases for Adolescent Women Who Begin Screening at Ages Varying From 15 to 25 Years and Are Followed to Age 30 Years*



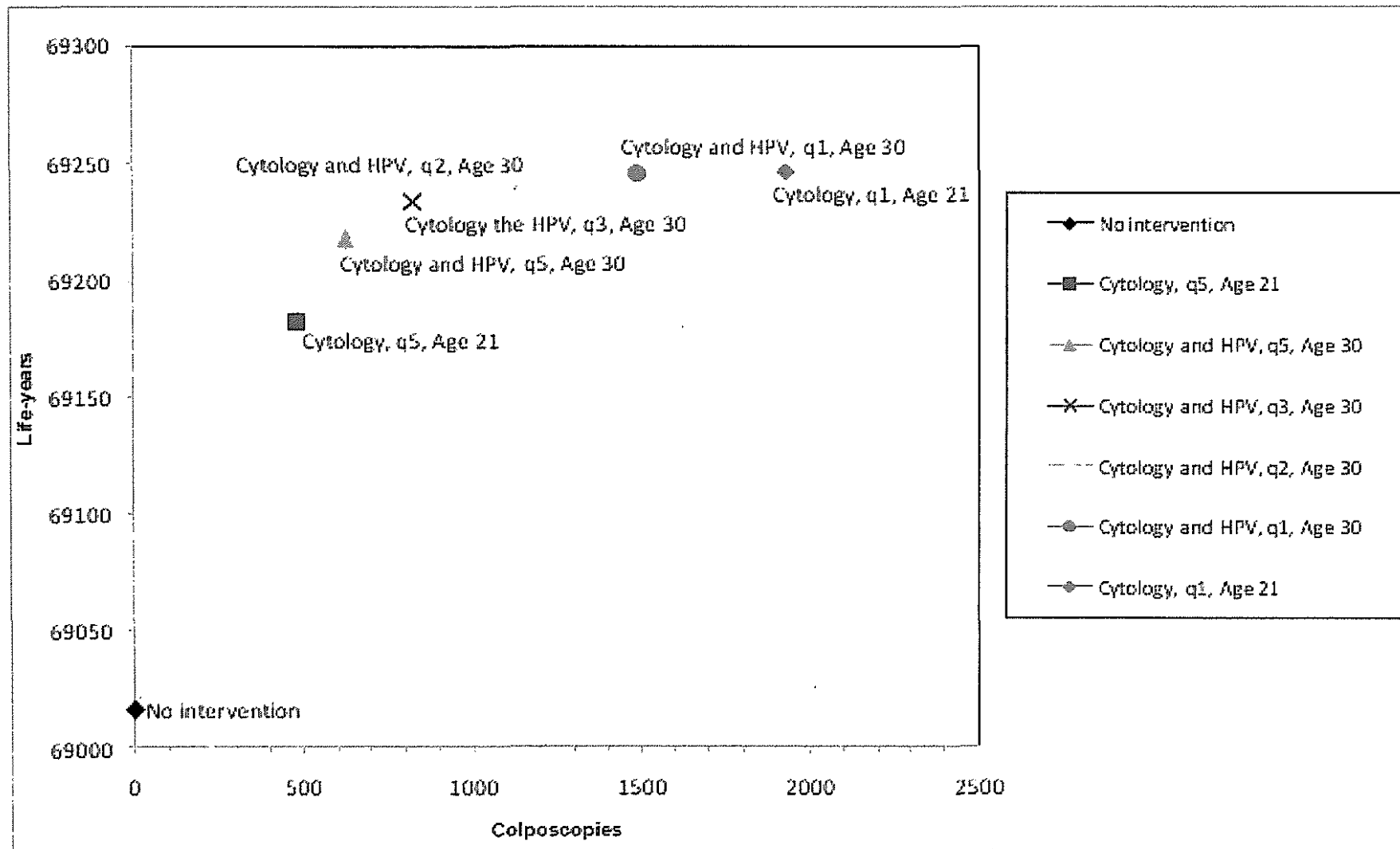
*Results presented assume an annual screening interval and are calculated per 1,000 women.

Figure 2. Efficiency Curve Comparing Strategies Differing By Age at First Screening*



*Strategies presented are those identified as efficient using incremental colposcopies per life-year.

Figure 5. Efficiency Curve Comparing Strategies Based on Cytology Either Alone or in Combination With HPV*



*For cytology and HPV combined strategies, women are assumed to be screened with cytology only (with a repeat cytology test for ASC-US results) before age 30 years. Strategies presented are those identified as efficient using incremental colposcopies per life-year.

Outcomes Tables

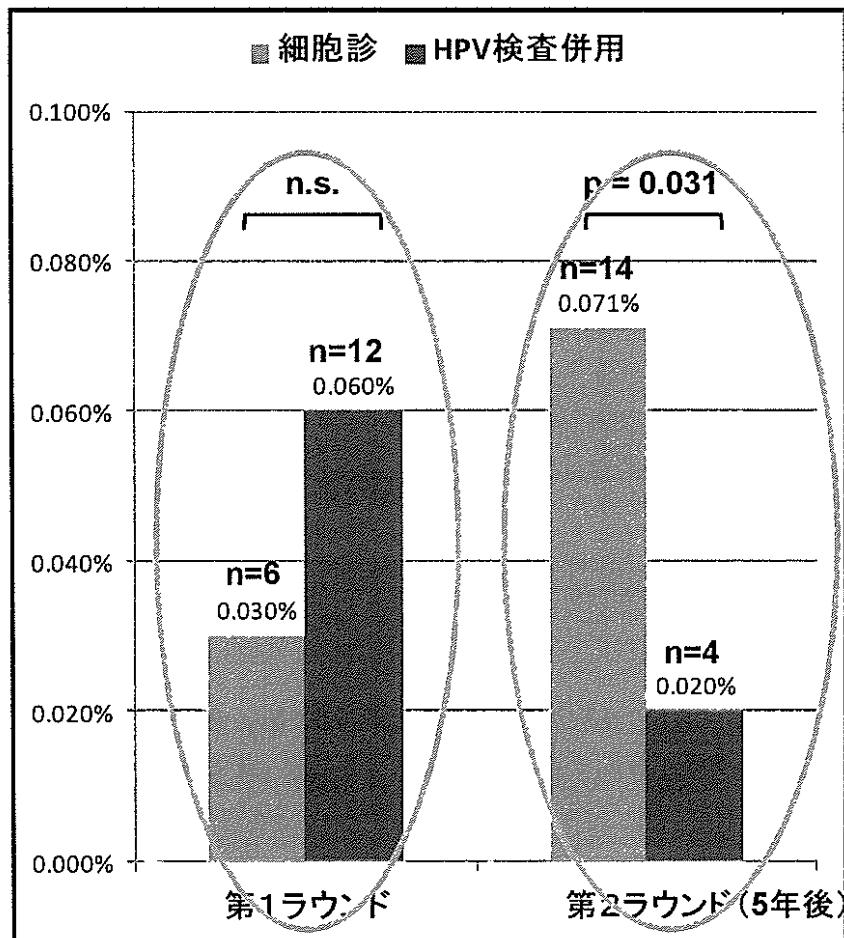
Table 2. Vesco et al²⁵: Expected False Positives, Colposcopies, CIN2-3 Cases, Cancer Cases, and Cancer Deaths Associated With Cytology and HPV Test-Based Strategies, Either Alone or in Combination*

Strategy	False Positives	Colposcopies	CIN2-3 Cases	Cancer Cases	Cancer Deaths
Cytology, q3, age 21; Cytology and HPV, q5, age 30	255.35	575.46	84.39	7.44	1.35
Cytology, q5, age 21	213.97	483.36	66.01	12.69	2.71
Cytology, q3, age 21; Cytology and HPV, q3, age 30	381.33	824.74	93.10	4.73	0.74
Cytology, q3, age 21	349.92	758.16	80.21	8.50	1.55
Cytology, q2, age 21; Cytology and HPV, q3, age 30	539.64	1129.39	94.39	3.64	0.52
Cytology, q2, age 21	515.26	1083.52	87.52	5.80	0.92
Cytology, q1, age 21; Cytology and HPV, q3, age 30	727.22	1488.19	95.19	2.57	0.35
Cytology, q1, age 21	951.45	1931.00	91.50	2.50	0.32

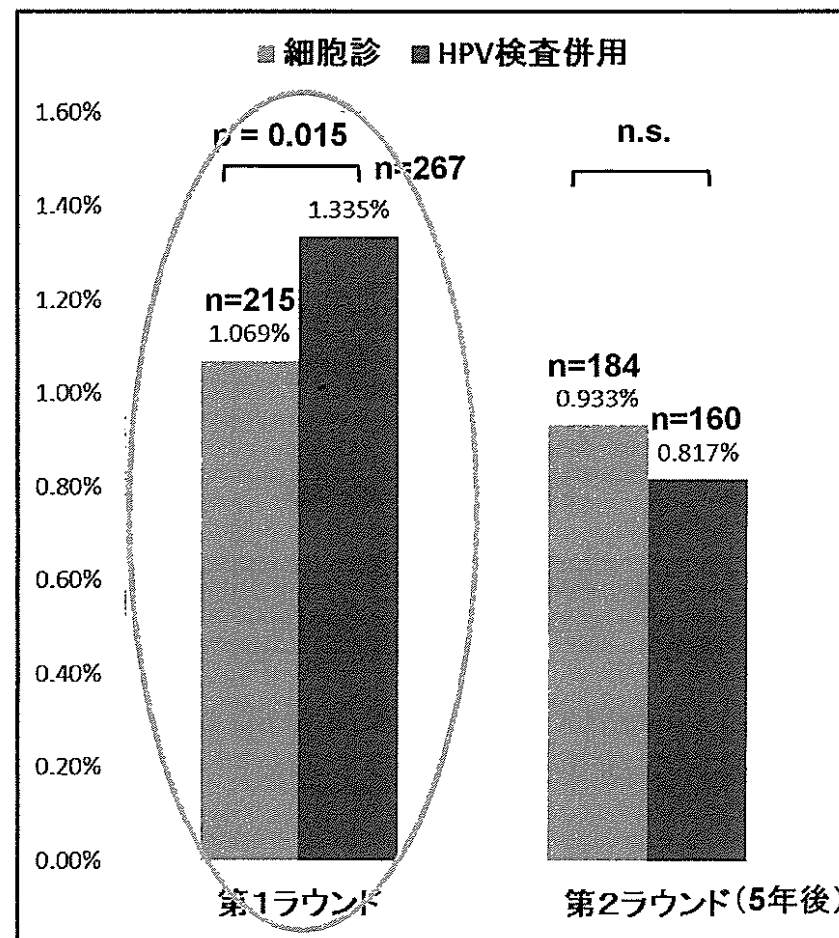
* Per 1,000 women. Time horizon is a lifetime. Age at which to begin screening is fixed at 21 years. For the combined cytology and HPV testing strategies, cytology-based screening is assumed before age 30 years, with a repeat cytology test for ASC-US results. The strategy of cytology and HPV testing begins at age 30 years. Women with normal cytology results and HPV negative results are assumed to be screened every 3 or 5 years.

POBASCAM

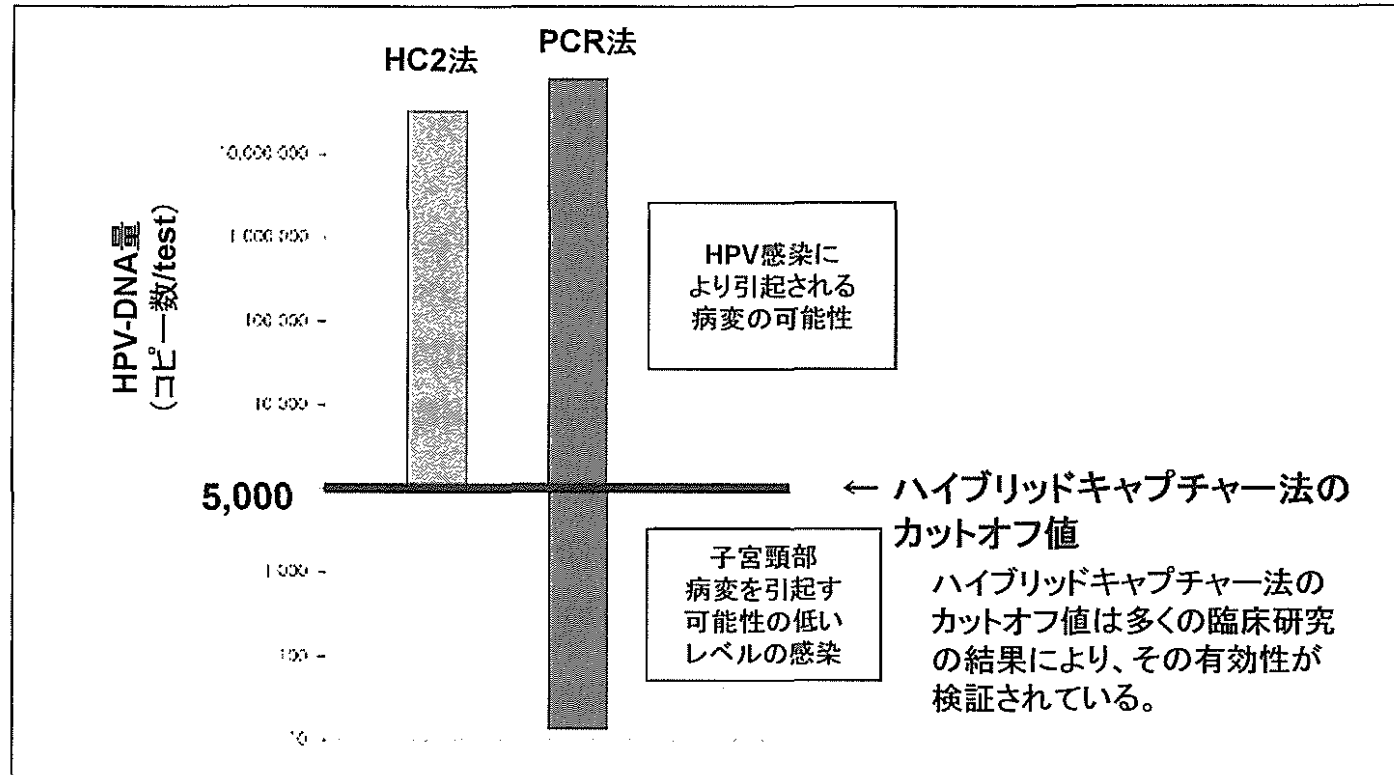
Invasive cancer



CIN2+



HC2法は臨床的に意義のあるカットオフ値を設定



病変が存在しないHPV感染の検出は無意味な精密検査につながる

Adapted from Snijders et al. Journal of Pathology 2003; 201:1-6

子宮頸がん検診： HPV検査キットの国際的ガイドライン

－新規のHPV検査キットが満たすべき条件－

HPV感染の有無ではなく、CIN2以上の高度病変の発見。

臨床的感度と特異度の間で最適のバランスを取ること

必要以上の精密検査を減らすために、一過性HPV感染の検出を最小限にとどめる

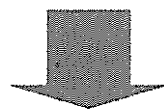
検診で有効性が検証されている必要がある。現在、国内で承認されているHPV検査のうち、国際ガイドラインに適合する検査はHC2法のみ。Genotypingは、検診には不適。

Int J Cancer 2009;124:516-520

Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years old and older.

Chris J.L.M. Meijer, Johannes Berkhof, Philip E. Castle, Albertus T. Hesselink, Eduardo L. Franco, Guglielmo Ronco, Marc Arbyn, F. Xavier Bosch, Jack Cuzick, Joakim Dillner, Daniele A.M. Heideman and Peter J.F. Snijders

30歳以上の女性における子宮頸がん一次スクリーニングにおいて必要な
HPV DNA検査に対するガイドライン



検診に採用するHPV検査キットの条件を定義

子宮頸がん検診の費用負担を考える

現実的に自治体の財政で賄えるのか。→

成人女性人口	10000人		
検診費用	(細胞診)6000円/回		
受診率	10%	20%	50%
費用総額	600万円	1200万円	3000万円

受診率が向上すると…
より多くの費用が発生する。
より多くの検体処理が必要であり、マンパワーの不足となる。

↓
費用対効果(質)の高い検診導入で 検診間隔を延ばす。

マルコフモデルを用いた試算

検診方法	細胞診のみ (隔年)	細胞診のみ (毎年)	細胞診 +HPV
年間検診費用	¥32,305,350	¥63,817,600	¥36,363,366
年間検診費用 (受診者一人あたり)	¥3,250	¥6,382	¥3,636
3年間で発見できる CIN1	396	451	497
3年間で発見できる CIN2以上	181	186	185
3年間で発見できない CIN2以上	13(17)	3	0

細胞診毎年との比較

0.509

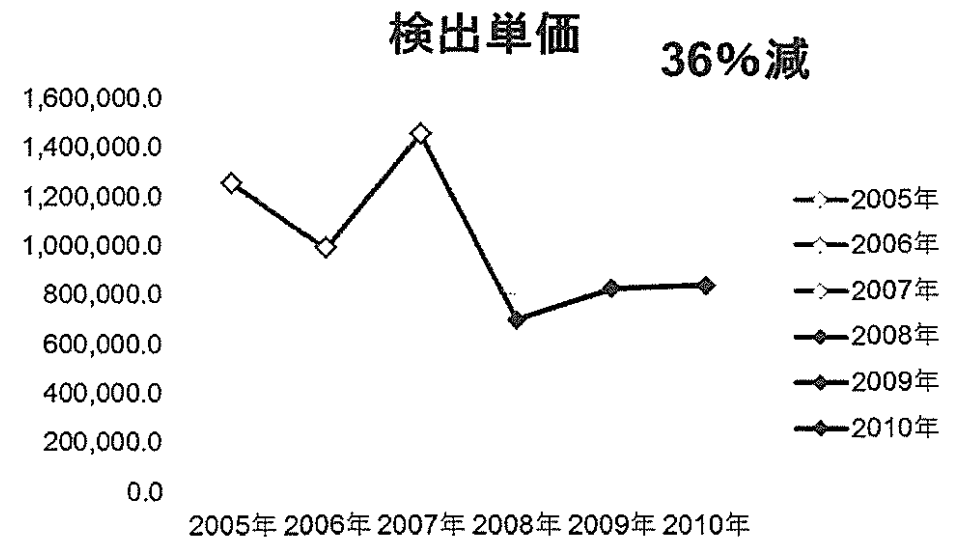
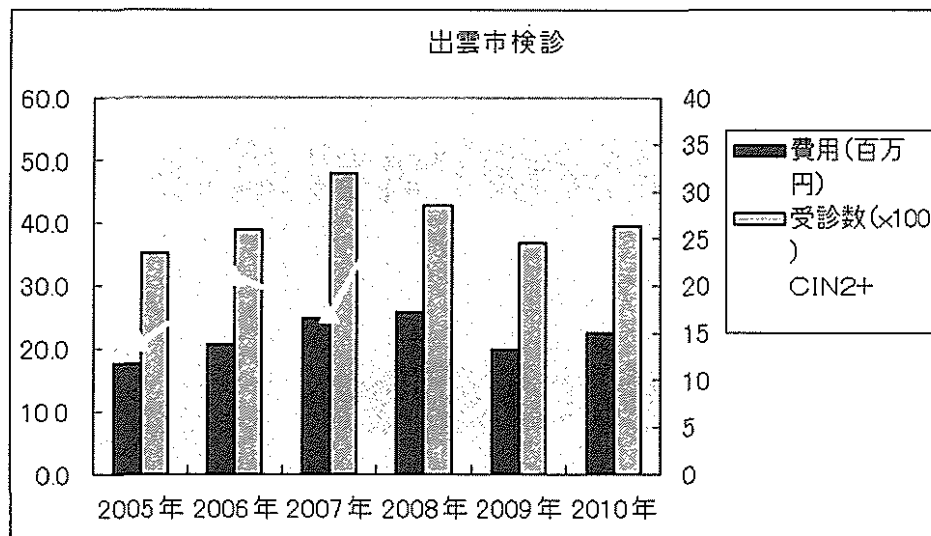
1.0

0.569

43%減少

検診費用と受診数・CIN2+発見数の推移

HPV併用検診前後 出雲市 2005年～2010年



島根県立中央病院産婦人科 岩成治先生

子宮頸癌の原因と自然史に基づいた 細胞診とHPVtesting の組合せ・使分け

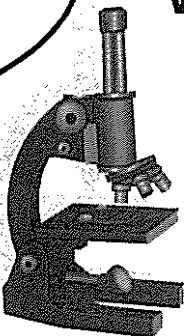
検診の精度管理および効率の向上

- ・ 形態診断(細胞診)と分子診断(HPVDNA)は相補的
- ・ 医療者側には診断の確実性
- ・ 患者側には無駄な不安とコストの解消
- ・ ヘルスケアシステム(自治体)には検診能力の向上
(コスト、財源、効率)

受診者、医療者、行政、各々の言い分

・専門職としてのステータスがほしい。
・正常検体ばかりがたくさん増えるのはつまらない。

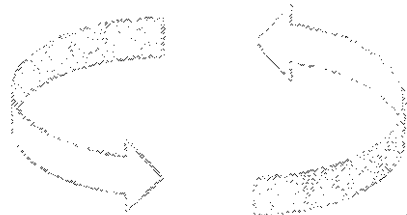
WIN



急にたくさん来すぎて、検診しきれない……。

できるだけコストを下げたい。

WIN



WIN

・検診したことで安心感を得たい。
・無駄な検査はしたくない。
・自己負担は少ないに越したことはない。

どの立場においても有益な検診プログラムを作れないか？

これからの子宮頸がん検診の方法と課題

- 子宮頸がんの原因はほぼすべてがHPV
- HPVテストの揺るぎのない根拠。高感度に病変を検出する
- HPVテストの特異度が低いことの克服
細胞診でトリアージ。HPV陽性・細胞診陰性は翌年検診
- 検診の弊害を避ける。
- 検診間隔をあける。30歳以下のHPV検査を行わない。
- 細胞診によって無駄な精密(コルポ)検査を減らす
- 検診団体、医療従事者、検診従事者
1年あたりの検診受診者(検体)が減少する
産婦人科医の収入減少、優秀な細胞検査士の雇用喪失
- 検診受診率を50－80%にすると、現在の3倍以上の検診(検体)処理が求められる。
- マンパワー、インフラ、財源ともに完全にパンク
精度の高い検診を、間隔をあけて行うことによるのみ解決

HPV併用検診へのステップ

- HPVテスト—精度が高い＝検診間隔をあけても大丈夫
- 女性：少ない頻度の検診でより安心,弊害を減らす
- 国や自治体：費用負担の軽減、費用対効果が良い
- 受診率を上げつつ、HPV併用検診に移行。WIN-WIN
- 政策決定者、保健担当プロフェッショナルの勉強会、コンセンサス形成
- 受診対象者数の決定
- HPV導入初年度の費用算出—1.5-2倍
- HPV導入後、1-3年合計の費用算出
- HPV併用検診の運用マニュアル作成
- HPVと細胞診の結果集計表の作成
- 徹底した研修—厚労省、産婦人科医会、対がん協会、他
- 検診レジストリによる有効性・効率性の評価、再評価

子宮頸がん予防の戦略

社会への還元・広報

教育・啓発 知識・意志

トランレーショナルリサーチ

HPVワクチン
一次予防

検診
細胞診・HPV
二次予防

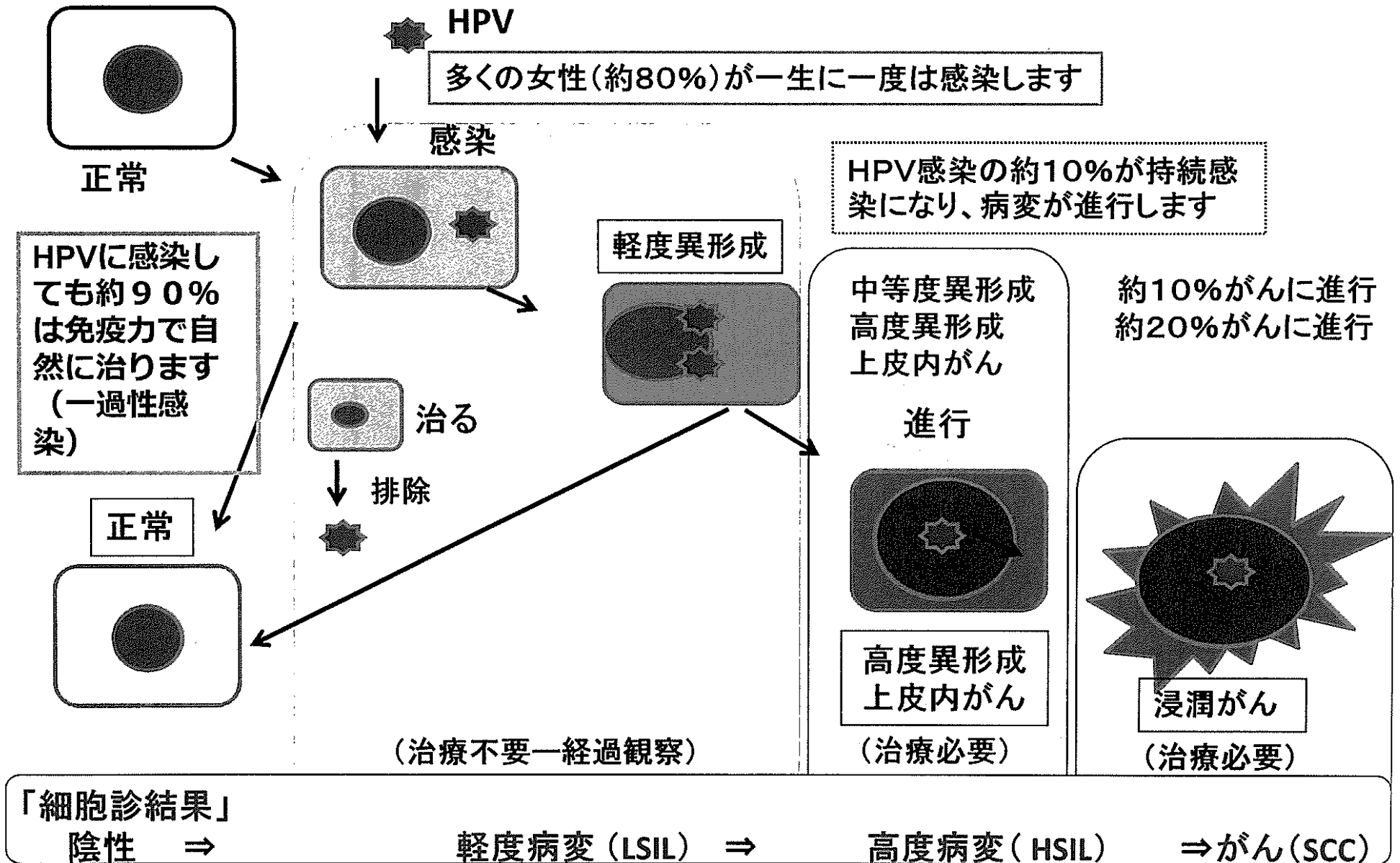
専門家としての政策提言

登録(レジストリ) 精度管理・研究

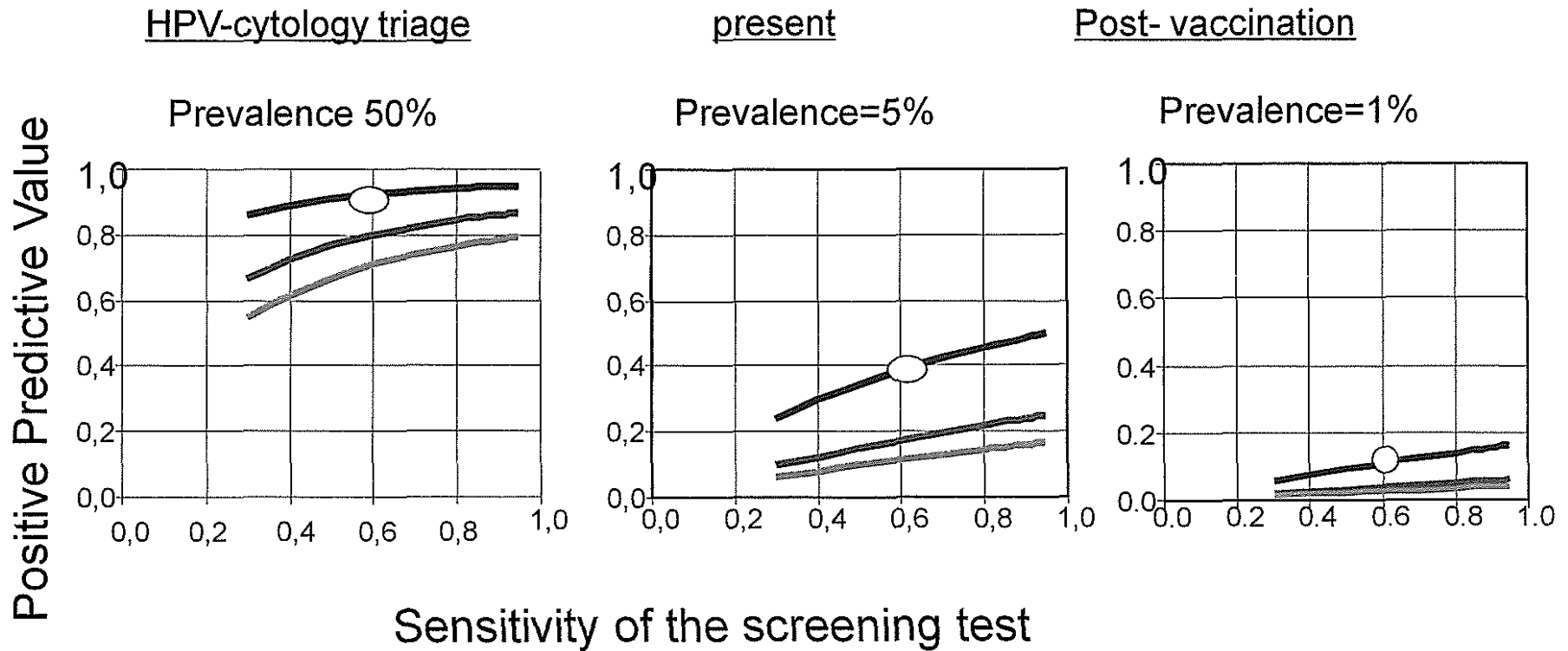
1. Garland SM, Goldie SJ, Konno R, et al. Vaccine. 2008 26 Suppl 12:M89-98.
2. Konno R, Shin HR, Kim YT, et al. Vaccine. 2008 26 Suppl 12:M30-42.
3. Garland SM, Park SN, Konno R, et al. Vaccine. 2008 26(43):5435-40.

指示区分	検診対象者数	受診者数	初回受診者数	HPV	細胞診断(扁平上皮系)					(腺系)			(その他)			
				1	21	22	31	32	33	34	35	41	42	43	51	61
				HPV陽性・NILM(陰性)	HPV陰性・NILM(陰性)	ASC-US	ASC-H	LSIL(軽度異形成)	HSIL(中等度)	HSIL(高度異形成)	HSIL(上皮内癌)	SCC(扁平上皮癌)	AGC(腺異型、腺癌疑い)	AdenoCa(腺癌)	AIS(腺上皮内癌)	Other(その他の癌)
				1年後に細胞診・HPV検診	異常なし	HPV	要精検	要精検	要精検	要精検	要精検	要精検	要精検	要精検	判定不能	

図3 HPV感染と子宮頸がんに至るまでの病理学的変化



Effect of HPV vaccination on PPV of cervical cancer screening



○ Sensitivity: 60% and specificity 95%

Specificity: blue: 85%, and green: 75%

欧州のHPV単独検診：各国の導入状況

国名	パイロット試験	本格実施(予定)	検体のタイプ	備考
英国	2012	2014-2015	LBC	2012年にASC-US triageの運用とパイロット開始
オランダ		2012～2013	LBC	昨年に政府が導入を決定、本格実施は1～2年後
ドイツ	1試験実施中	2013～	STM(85) /LBC(15)	
トルコ	2012 Q1～	2013～	STM	
イタリア	5試験実施中 5試験を予定	2013～2014	STM(50) /LBC(50)	
スペイン	2試験実施中 1試験を予定	2014～2015	STM(40) /LBC(60)	
フランス	2012 Q1～	2016～	LBC	Genotypingも含まれる可能性あり
デンマーク	2011 Q4～	2012～	LBC	
フィンランド	2011～	2014～	STM	一部地域でパイロット的に導入済
スウェーデン	2011～	2015～2016	LBC	Genotypingも含む

がん検診の概況(2009年度、日本対がん協会)

部位	一次検診の方法	対象者	受診間隔	要精検率 (%)	がん発見率 (%)	精検受診者 ／がん発見 異形成以上の発見率
子宮頸がん	子宮頸部細胞診	20歳以上	2年に1回	1.0	0.07 0.41	41.6 1.8
乳がん	問・視触診、X線、超音波	40歳以上	2年に1回	6.4	0.22	24.5
胃がん	X線間接撮影	40歳以上	年1回	8.8	0.12	56.7
肺がん	X線、喀痰	40歳以上	年1回	2.3	0.04	42.6
大腸がん	便潜血検査	40歳以上	年1回	6.2	0.15	27.4

HPV ワクチン後の子宮頸がん

京都大学大学院医学研究科 婦人科学産科学教授

小西郁生

要旨

21 世紀に入り、子宮頸がんの原因であるヒトパピローマウイルス(HPV)の感染を予防するワクチン (HPV ワクチン) が開発され、わが国においても 2010 年から公費助成によるワクチン接種が開始された。この HPV ワクチンが有効であれば、接種を受けた年代の女子が子宮頸がん好発年齢となる 15~25 年後には、子宮頸部前がん病変の発生数は半減し、浸潤頸がん罹患数も減少に転ずると予測される。子宮頸がん発生頻度の変化に対応した検診システムの見直しも必要である。

はじめに

子宮頸がんは全世界で毎年約 50 万人の女性が新たに罹患している。特に発展途上国に多く、アジアでは約 27 万人に達している。わが国では上皮内がんを含めて約 1 万 5000 人が発症し、約 3500 人が死亡していると推定され、人口 10 万人あたりの罹患率は 13.0、死亡率は 3.9 である(1)。年齢階級別では 20 歳代前半から上昇し始め、25 歳以降に急上昇し、40 歳前後でピークに達している (図1)。

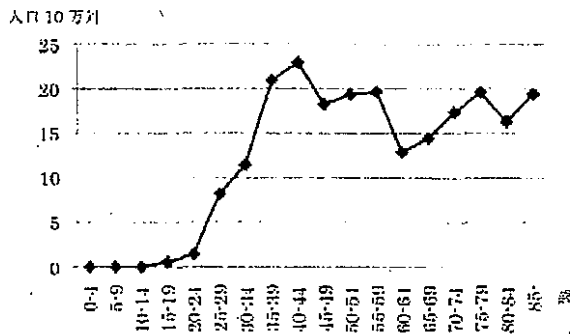


図1 年齢階級別子宮頸がん罹患率 (2005年)

図1 年齢階級別子宮頸がん罹患率

わが国では子宮頸がん検診の普及により、1960年代から浸潤頸がんの発症は著しく減少したものの、検診受診率の低下やがん発症の若年化などにより、この10年間は罹患率、死亡率ともに横ばいまたはやや増加の傾向が見られている。

ところが、わが国においても子宮頸がん予防を目的とする HPV ワクチンが承認され、2010 年からワクチン接種に対する公費助成も開始された。このワクチンの接種率は現在 75%とも報告され、今後もかなり高い接種率が維持されれば、近い将来、子宮頸がんの発症を大幅に減少させることが期待できる。また子宮頸がん検診においては、今後、HPV 検査

との併用検診が導入される可能性もある。そこで本稿では、人類の歴史に現れる子宮頸がんの診断と治療の歴史を振り返りながら、近未来の子宮頸がんの発生と診療を予測してみたい。

子宮頸がん治療の歴史

子宮頸がんという疾病の存在を文書に初めて記載したのはヒポクラテスであり、紀元前450年であった。胎児を育てる大切な臓器である子宮にがんが発生することがきわめて古くから知られていたのである。この子宮頸がんに対する治療法が考案され始めたのは16世紀に入ってからであり、1575年に初めて頸部切断術を提唱され、17世紀になって実際に多くの切断術が行われた後、19世紀には腔式子宮全摘術が行われるようになった。そして、1989年、Ernst Wertheimにより初めての腹式広汎全摘術が行われたのである(2)。1906年、Wertheimは300例の実績をもってシカゴ大学にて講演するも米国では受け入れられず、米国での手術療法の歴史は1950年代のMeigs教授の再評価から始まることとなる。

ところが、わが国では京都大学の第2代高山尚平教授(図2)がWertheimと同時期にいち早く子宮頸癌根治手術の開発を始め、1918年には日本産科婦人科学会において広汎子宮全摘術を会員に供覧している。



図2 高山尚平

そして、第3代岡林秀一教授(図3)が3つの子宮支帯を系統的に処理する広汎子宮全摘術を確立し、1921年にその術式をSurgery, Gynecology and Obstetrics誌に発表した(3)。その後、わが国においては、多くの先輩方が子宮頸癌根治手術術式の改良に情熱を注いできた。最近では、術後のQOL向上を目指す骨盤神経温存術式が普及し、妊孕能を温存できる広汎性頸部摘出術やロボット支援(daVinci)腹腔鏡下の広汎子宮全摘術も行われている。



図3 岡林秀一

一方、放射線療法は19世紀末のラジウム発見の直後、1902年には早くも腔内照射が開始され、1925年には外照射も始まり、子宮頸がんに対する欧米の標準療法として確立されてきた。さらに1999年～2000年にかけて、放射線照射と同時にシスプラチン投与を行う同時化学放射線療法(CCRT)がより有効な治療法としての位置を獲得して今日に至っている。しかし、CCRTが開始されて10年が経過した現在、その限界も次第に明らかになりつつあり、さらなる治療法の進歩が待たれる状況である。

子宮頸がん早期発見の歴史

細胞診の開発から子宮頸部の前がん病変が発見されたのは1940年代であり、George N. Papanicolaou (図4)の功績である(4)。



図4 George N. Papanicolaou

その後、頸部上皮内病変の自然経過が観察され、これが浸潤癌へと進展することが確認されたことで「上皮内がん」の概念が確立された。さらに「異形成」という用語も導入され、1960年代には“異形成は経過観察、上皮内がんは子宮摘出”という方針が提唱された。しかし、1970年代に入るとこの両者を一連の上皮内腫瘍病変として捉える cervical intraepithelial neoplasia (CIN)という概念が導入され、局所治療が普及し現在に至ってい

る。軽度異形成は CIN1、中等度異形成は CIN2、高度異形成と上皮内がんは CIN3 と呼ばれ、CIN3 には頸部円錐切除術が推奨されている。細胞診を受けることで子宮を失わずにすむ“早期発見、早期治療”が確立されたのである。

わが国では宮城県において先駆的に頸がん検診の導入が図られ、全国に広まった経緯がある。当時、細胞診の普及に尽力された野田起一郎先生を初めとする諸先輩に敬意を表したい。いずれにしても、細胞診という簡便な方法により前がん病変を早期に発見できる意義は大きく、先進国ではこの細胞診を用いた頸がんスクリーニングシステムが確立された。そして、細胞診により頸がんによる死亡率が低下することが証明され、種々のがん検診のうちでも頸がん検診が有効性で最も高いエビデンスを有すると認定されている。

HPV の発見と基礎研究の発展

子宮頸がんの発生原因を探索する試みは古くからなされ、経産、多産、貧困、喫煙、免疫力低下などがリスク因子と考えられた。1970 年代には性行動との関連が改めて注目され、疫学研究から初交年齢や性パートナー数などがリスク因子であると報告された(5)。そのような中で、頸がん発生の原因として性行為により感染する微生物が注目され、なかでも 1970 年代後半には、単純ヘルペスウイルス(HSV)が頸がんの主原因とみなされていたが、最終的には、HSV は頸がん細胞から検出されなかった。そして、1983 年、ついに Harald zur Hausen (図 5) らによって頸がん組織に HPV 16 型、18 型が同定されたのである(6)。



図 5 Harald zur Hausen

この後、1980 年代には HPV 基礎研究が世界中できわめて活発に進行し、HPV E6 タンパクが癌抑制遺伝子 p53 の機能を抑制することなどが判明し、HPV は間違いなく子宮頸がん発症の最初のステップを担っていることが明らかとなった。

しかし、この HPV 感染の自然史が明らかとなるのは、1990 年代の臨床研究の成果を待たなければならなかった。HPV 感染は主に性行為によって感染するが、通常の性感染症と

は異なっている。すなわち、コホート研究によって、HPV 自体はごくありふれた存在であり通常の性活動をもつ男女のほとんどが感染するが、通常は速やかに排除されていることが明らかにされてきた(7)。しかし、ごく一部の女性で HPV が持続感染状態となり、それが CIN へと発展すると考えられる。したがって、ワクチンで HPV 感染を防ぐことができれば、子宮頸がんの発症を予防できる可能性が考えられた。

HPV ワクチンの時代が到来

20 世紀末から、多くの研究者によってワクチン開発のための研究が行われ、とりわけ Ian H. Frazer (図 6) らによる人工的な HPV 殻(virus-like particle; VLP)合成の成功によりその道が開かれた(8)。



図 6 · Ian H. Frazer

まずは、HPV 16 型、18 型、6 型、11 型の VLP を免疫原とする 4 価ワクチンが開発された。さらに、HPV 16 型、18 型を対象とする 2 価ワクチンも登場した。両ワクチンともに、大規模の臨床試験へ経て有効性が証明され、2007 年には世界各国で接種が開始された。とくにオーストラリアでは小学校での集団接種が行われ、ほぼ 90%という高い接種率が維持されている。

わが国でも日本産科婦人科学会が中心となり、患者団体とともに政府に働きかけを行った結果、2009 年 10 月に 2 価ワクチンが、2011 年に 4 価ワクチンが承認された。さらに、2010 年から中学校 1 年生～高校 1 年生の女子を対象とする公費助成が開始されたことは、非常に画期的である。全国の市町村に HPV ワクチン接種の公費助成を受けられる仕組みが浸透した結果、現時点で、この年代の女子の接種率は約 75%と推定される。2014 年からは HPV ワクチンは定期接種に組み入れられる可能性もあり、今後わが国の女子の大多数が 15 歳までに HPV ワクチン接種を受けるものと推定される。

HPV ワクチン後の子宮頸がん発症予測

先進国においては、子宮頸がんの二次予防として細胞診が導入され、子宮頸がんの罹患率が顕著に低下したという事実があり、有効な予防手段が地域全体に普及すれば、疾患の罹患率が低下することは明白である。わが国で HPV ワクチン接種が十分に浸透し、15 歳女子の 75% が確実にワクチン接種を受けると想定される 2015 年を起点として、その 15 年後、すなわち最初のワクチン接種年代女性が 30 歳前後となる 2030 年の子宮頸がんの罹患数を予測してみたい。なお、HPV ワクチンの費用効果分析の詳細については今野良先生の論文を参照いただきたい(9)。

2030 年に入ると、まず 20 歳代後半～30 歳代前半の女性の CIN3 罹患数の確実な減少が見られると予測される。接種率の高いオーストラリアでは、接種プログラム開始 5 年後から、接種を受けた年代の女子における CIN2 の罹患頻度が実際に減少し始めたことが報告されているので、CIN 減少の始まりはもっと早いかも知れない。ワクチンの対象は HPV 16 型、18 型のみであるため、その予防効果は約 70% と推定され、接種率をかけ合わせると、当該年代女性の CIN 減少率は約 50% となる。したがって、2030 年には、20 歳代後半～30 歳代前半の女性で子宮頸部円錐切除を受ける患者の数は半減することが期待される。頸部円錐切除術はその後の妊娠において早産リスクを上昇させることが知られており、その減少は女性の妊孕能という点で良い効果をもたらすと期待される。なお、浸潤がんの罹患数はスクリーニング法の改善や検診受診率の向上がない限り、変化がないと推測される。

2040 年に入ると、ワクチン接種開始から 25 年が経過し、最初のワクチン接種年代女性が 40 歳前後となった時期となり、ようやく浸潤がん罹患数の減少がみられるのではないだろうか。HPV 持続感染および CIN を経て浸潤がんへと進展するのに約 10 年かかると推定されているからである。しかし、現在多く経験されるような 50～60 歳代の子宮頸がん患者についてはそれほど減少しないと思われる。ここで注目されるのは子宮頸部腺癌の動向である。わが国では近年、扁平上皮癌に比して腺癌の割合が増加しているが、腺癌は一般にやや若年に多く、扁平上皮癌よりも予後不良である。腺癌で最も多く検出される HPV 18 型に対してワクチンが真に有効であれば、この頃から頸部腺癌の罹患数減少が期待される。難治性の頸部腺癌に苦しむ女性が減ることは大きな福音といえる。

2050 年に入ると、最初のワクチン接種年代女性が 50 歳前後となる時期であり、CIN および浸潤がんともに、全体数が半減すると期待される。ただし、ワクチンによる血清抗体価維持の問題は今後も慎重に検討する必要がある。全体として罹患数は減少するものの、子宮頸がんの前がん病変である CIN および浸潤がんの罹患年齢は相変わらず若年女性であることに変わりない。したがって、妊孕能を温存する治療法、妊娠中の疾患の取り扱いは引き続き重要なテーマとして存続すると思われる。以上は、HPV ワクチン接種のみの効果予測であり、これでは CIN および頸がんの減少はいつまでも半減までにとどまってしまう。これをブレイクスルーするには、頸がん検診における進歩が必要であろう。

HPV 検査が頸がん検診に導入されたら

子宮頸がん検診の手段として、近々にも、HPV DNA 検査 (HPV テスト) の導入について検討が開始される場所である。頸がんの検診では細胞診がきわめて有効な手段であるが、ある程度の偽陰性が報告されている。そこで、HPV 16 型、18 型を含めて発がん性を有する約 13 種の HPV DNA の存在の有無を検査できる HPV テストが開発された。米国などでは 30 歳以上の女性では細胞診と HPV テスト併用検診が推奨され(10)、わが国も島根県で行われている。問題点はコストと特異度の低さであり、特に 20 歳代女性では一過性の HPV 感染と捉えることからこの年代の女性には HPV 検査は推奨されていない。

HPV ワクチンの普及により CIN 発症率が大幅に減少することになれば、検診による CIN 検出頻度が低下することとなり、頸がん検診のあり方自体にも大きな影響を及ぼしていくであろう。細胞診を主体とする検診にかかる費用と検出率のアンバランスが生じてくる可能性がある。それ以前に HPV テストの導入を行ってにおいて、細胞診と HPV テストの使い分けを上手に行っていくことが大事である。将来的に、30 歳以上では“まず HPV テストを行い、HPV 陽性者に細胞診を行う”という手順に変わっていくと考えられる。

わが国において、子宮頸がんの発症を徹底的に減らすためには、HPV ワクチンと頸がん検診の二本柱を進めることが必須である。ワクチンについては公費助成が継続されるかぎり、現在の高い接種率が維持される可能性が高い。一方、検診の受診率および質の向上には多大の努力を必要とする。わが国においても、いよいよ頸がん検診に HPV テストを組み入れる時期がやってきたことは間違いないと思われるが、コストをあまり上昇させることなく導入することが重要である。また、HPV テストを導入することで質の向上とともに、HPV テストのアピールを受診率の上昇に繋げることで、CIN および浸潤頸がん発症のさらなる減少を期したいと考える。

おわりに

HPV ワクチンの登場によって、紀元前から若い女性を苦しめてきた子宮頸がんを、わが国から、またこの地球上から完全に消滅させることができる可能性が生まれてきた。女性のヘルスケア向上を最大の生きがいとする産婦人科医としては、このワクチンの普及そして頸がん検診の質向上と啓発を進めていきたい。

文献

(1) 国立がん研究センターがん対策情報センター

<http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/index/html>

(2) Wertheim E. The extended abdominal operation for carcinoma uteri. Am J Obstet Gynecol 66:169-232, 1912

(3) Okabayashi H. Radical abdominal hysterectomy for cancer of the cervix uteri. Surg Gynecol Obstet 33:335-341, 1921

(4) Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of

the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 42:193, 1941

(5) Rotkin ID. A comparison review of key epidemiologic studies in cervical cancer related to current searches for transmissible agents. *Cancer Res* 33:1353-1367, 1973

(6) Durst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad USA* 80:3812-3815, 1983

(7) Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women. *N Eng J Med* 338:423-428, 1998

(8) Frazer IH. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nature Rev Immunol* 4:46-54, 2004

(9) Konno R, Sasagawa T, Fukuda T, van Krieking G, Demarteau N. Cost-effectiveness analysis of prophylactic cervical cancer vaccination in Japanese women. *Int J Gynecol Cancer* 20:385-392, 2010

(10) Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology: Screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* 137:516-542, 2012

日本産婦人科医会が提案する子宮頸がん検診リコメンデーションと 小山地区の併用検診事業について

子宮頸がん検診リコメンデーション － HPV-DNA 検査併用検診にむけて－

日本産婦人科医会がん対策委員会

2011年11月発刊

はじめに

子宮頸がんの原因が高リスク型ヒトパピローマウイルス（HPV）の持続感染であることが明らかにされたことから、子宮頸がん予防ワクチン（HPV ワクチン）が開発され、子宮頸がんは予防の時代になった。また診断技術の面では高リスク型 HPV を検出できる HPV-DNA 検査という新しい診断技術が開発・導入され、子宮頸がん検診も大きな変革の時を迎えている。

HPV-DNA 検査と細胞診を併用することにより、CIN2 以上の高度病変の検出精度が飛躍的に向上することが期待される。また、両検査とも陰性の場合には検診間隔が延長できることから、費用対効果も優れていると考えられる。既に細胞診と HPV-DNA 検査の併用検診は一部の自治体の住民検診や、任意検診である人間ドックなどで導入されているが、今後、更なる普及が見込まれている。このような動向を鑑み、日本産婦人科医会がん対策委員会では、現在、国内外で得られているエビデンスをもとに、子宮頸がん検診において、細胞診に HPV-DNA 検査を併用する場合の最も適切と考えられる検査法および運用法に関するリコメンデーションを作成することとした。併せて従来の細胞診単独による子宮頸がん検診についてもリコメンデーションは当面の子宮頸がん検診における暫定的な運用指針であり、今後の知見の集積を踏まえて、必要に応じて見直しを行う予定である。

II. 細胞診と HPV-DNA 検査併用による子宮頸がん検診 ーその2ー

検診の開始年齢

細胞診と HPV-DNA 検査併用による子宮頸がん検診は 30 歳以上の女性に推奨される^{2,11)}。30 歳未満の女性は高リスク型 HPV 感染率が高いため、併用検診は推奨されず、細胞診単独による検診が推奨される。

なお、細胞診 ASC-US のトリアージ検査として HPV-DNA 検査を実施する場合は全ての年齢に適用される。

検診の受診間隔

細胞診と HPV-DNA 検査がともに陰性であった 30 歳以上の低リスクの女性は 3 年後の受診を推奨する^{2,10-12)}。

検診の終了年齢

過去 10 年以内に細胞診異常がなく、連続 3 回以上細胞診が陰性であった 65 歳以上の女性は、最後の検診で細胞診と HPV-DNA 検査がともに陰性であれば検診を終了することができる^{2,11)}。

併用検診を適用すべきでない対象

30 歳未満の女性は一過性の感染が多いため、併用検診を実施すべきではなく、毎年細胞診を受けるべきである^{2,11)}。

また、良性疾患で子宮全摘出術を受けた女性は併用検診を実施すべきではない¹¹⁾。

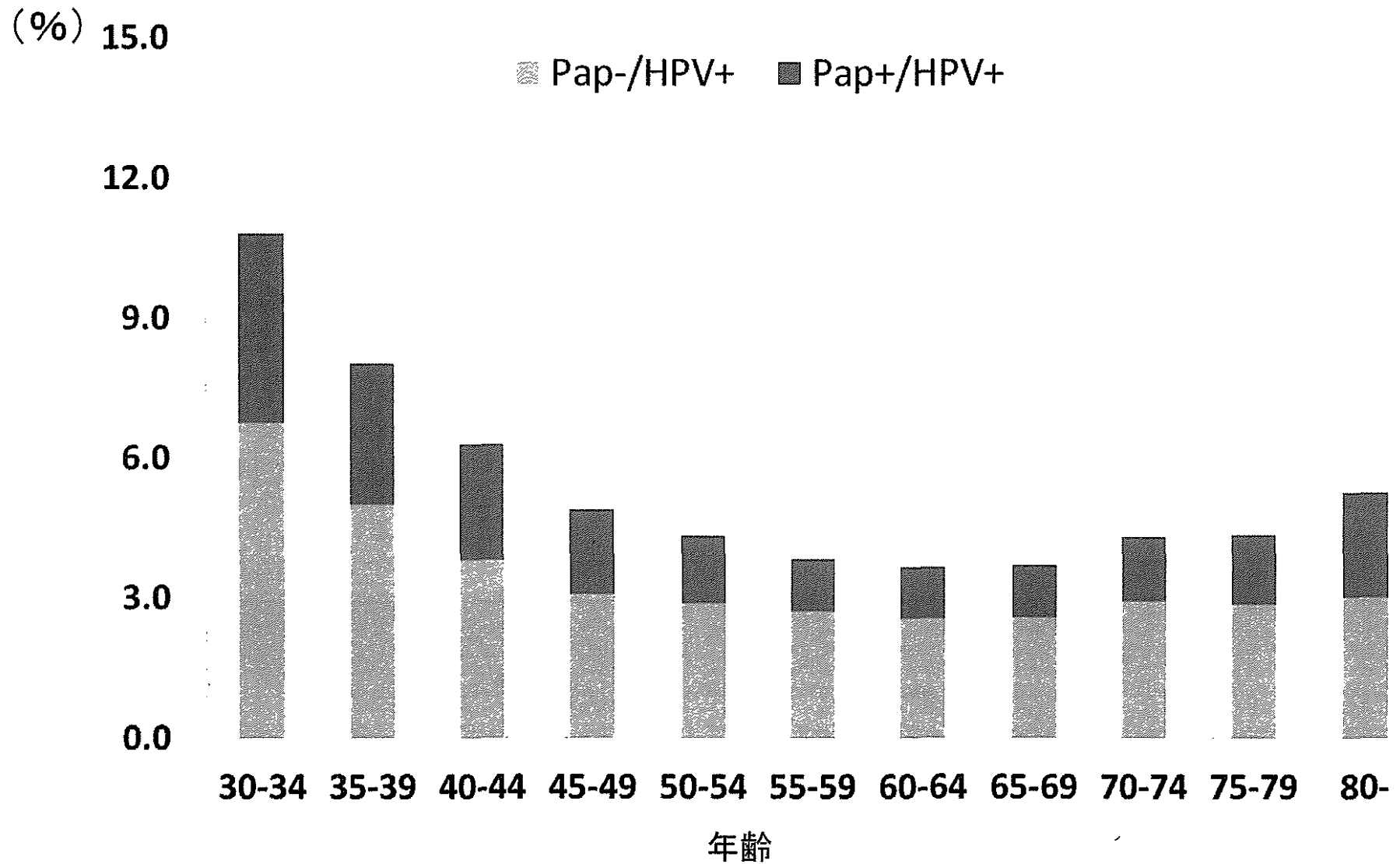
米国ガイドラインと日本産婦人科医会リコメンデーション

対象年齢	USPSTF ガイドライン*1 平成 24 (2012) 年	ACS/ASCCP/ASC ガイドライン*2 平成 24 (2012) 年	日本産婦人科医会 リコメンデーション 平成 23 (2011) 年
21 歳未満	検診を推奨しない (グレード D)	検診を推奨しない	20 歳未満には検診を推奨しない
21 ~ 29 歳	細胞診による 3 年間隔検診 (グレード A)	細胞診のみによる 3 年間隔検診	細胞診のみによる 1 年間隔検診
30 ~ 65 歳	<ul style="list-style-type: none"> 細胞診による 3 年間隔検診 検診間隔を延長したい場合は、細胞診 /HPV-DNA 検査併用検診による 5 年間隔検診 (グレード A) 	<ul style="list-style-type: none"> 細胞診 /HPV-DNA 検査併用検診による 5 年間隔検診が望ましい 細胞診のみによる 3 年間隔検診も許容 	<ul style="list-style-type: none"> 細胞診 /HPV-DNA 検査併用検診による 3 年間隔検診 細胞診連続 3 回陰性(-)の場合は、細胞診のみによる 2 年間隔検診
65 歳以上	これまで適切な検診を受けていて子宮頸がんがハイリスクでない場合は検診を推奨しない (グレード D)	これまでに適切な検診を受けている、もしくは最近 20 年以内に CIN2 以上の既往がない場合は検診を推奨しない	<ul style="list-style-type: none"> 細胞診のみの検診では年齢上限なし 細胞診 /HPV-DNA 検査併用検診では 65 歳で終了 (細胞診連続 3 回陰性 (-) の場合)

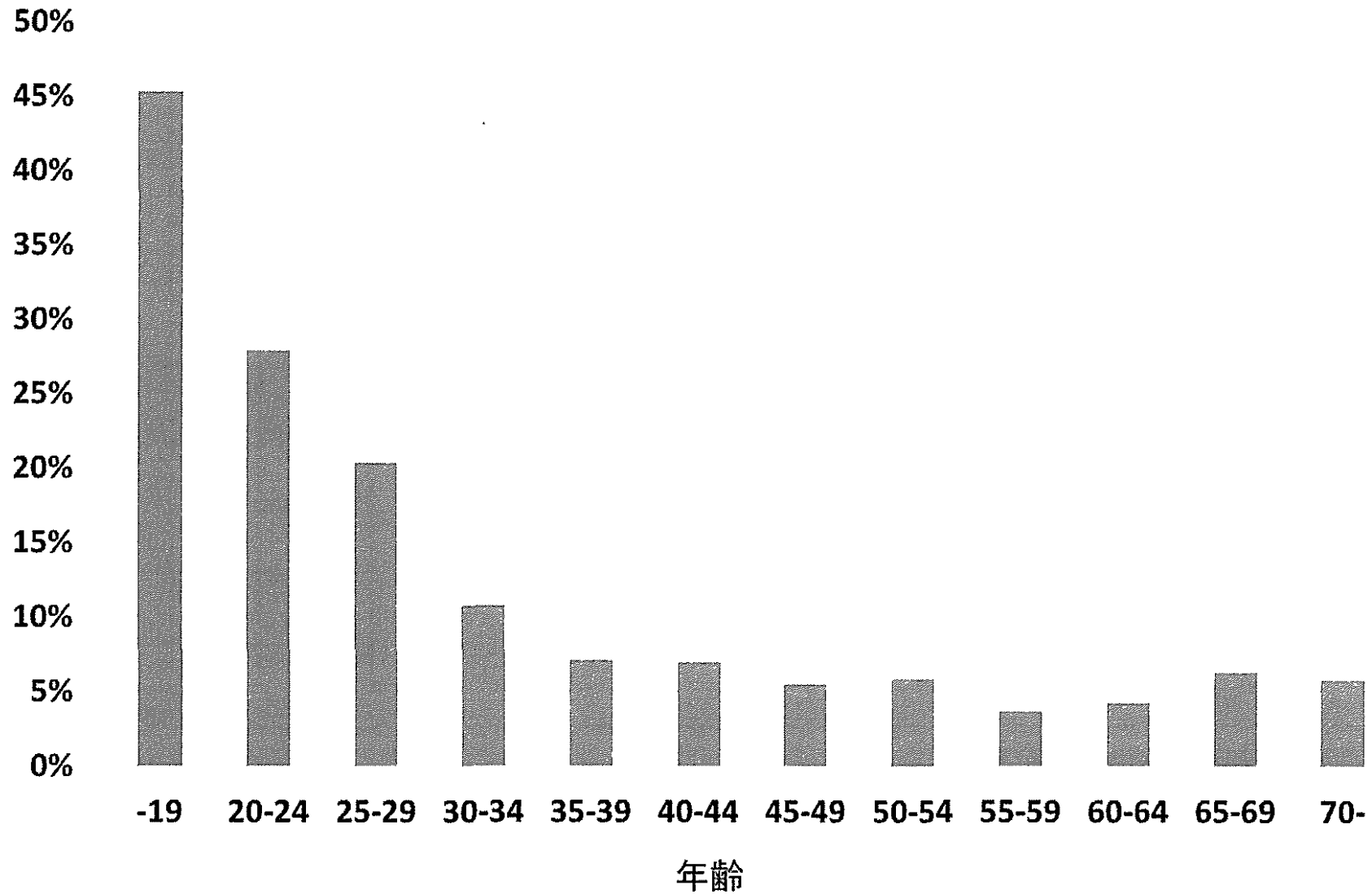
*1 USPSTF: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspstf22.htm>

*2 ACS/ASCCP/ASCP: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/coc.21139.full>

年齢別HPV検査(HC2法)陽性率(米国:n=797,927)



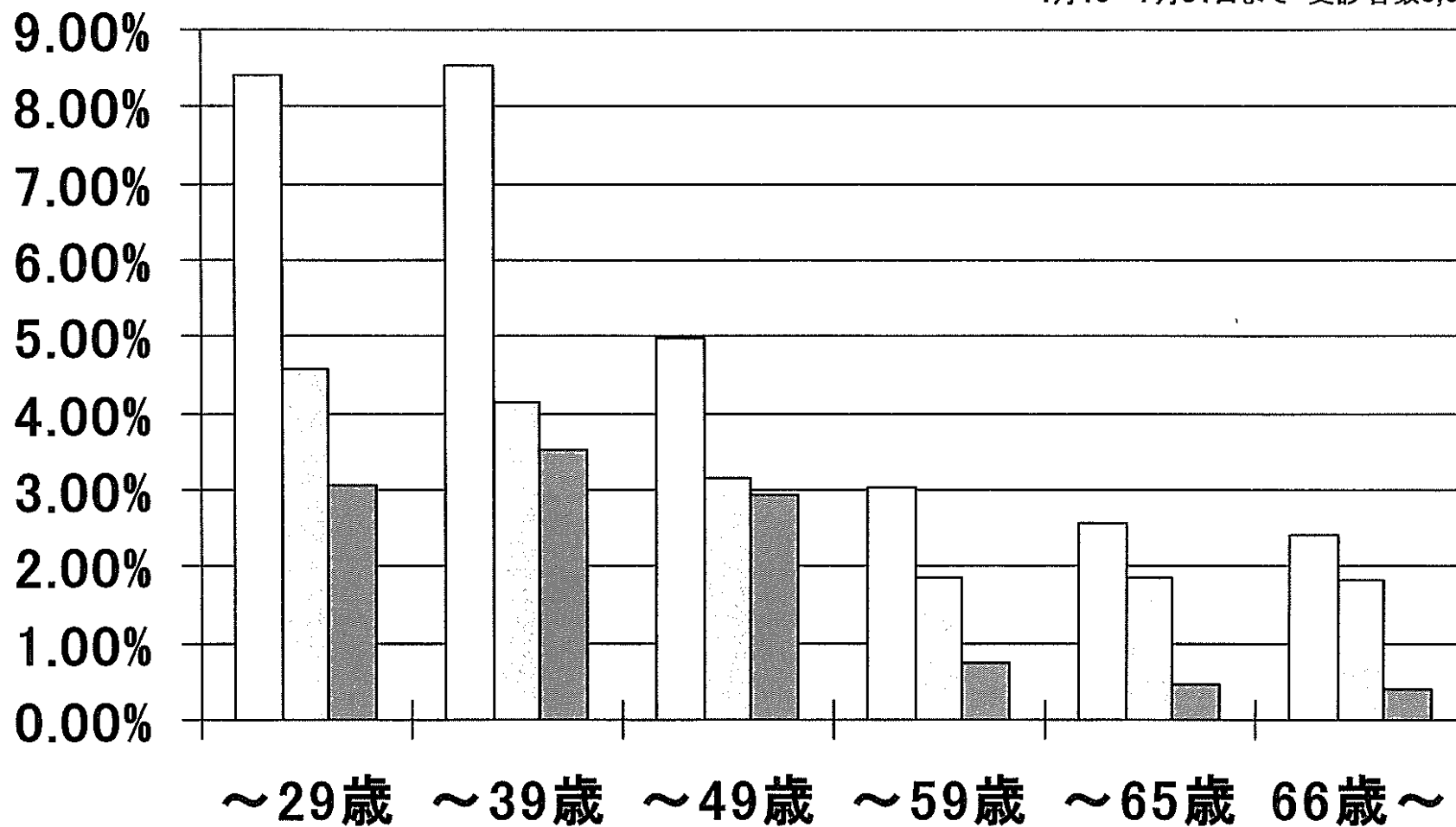
年齢別HPV検査(HC2法)陽性率(金沢市;n=8,156)



栃木県小山地区HPV検査併用検診

年代別HPV検査陽性率とASC-US及びLSIL以上の割合

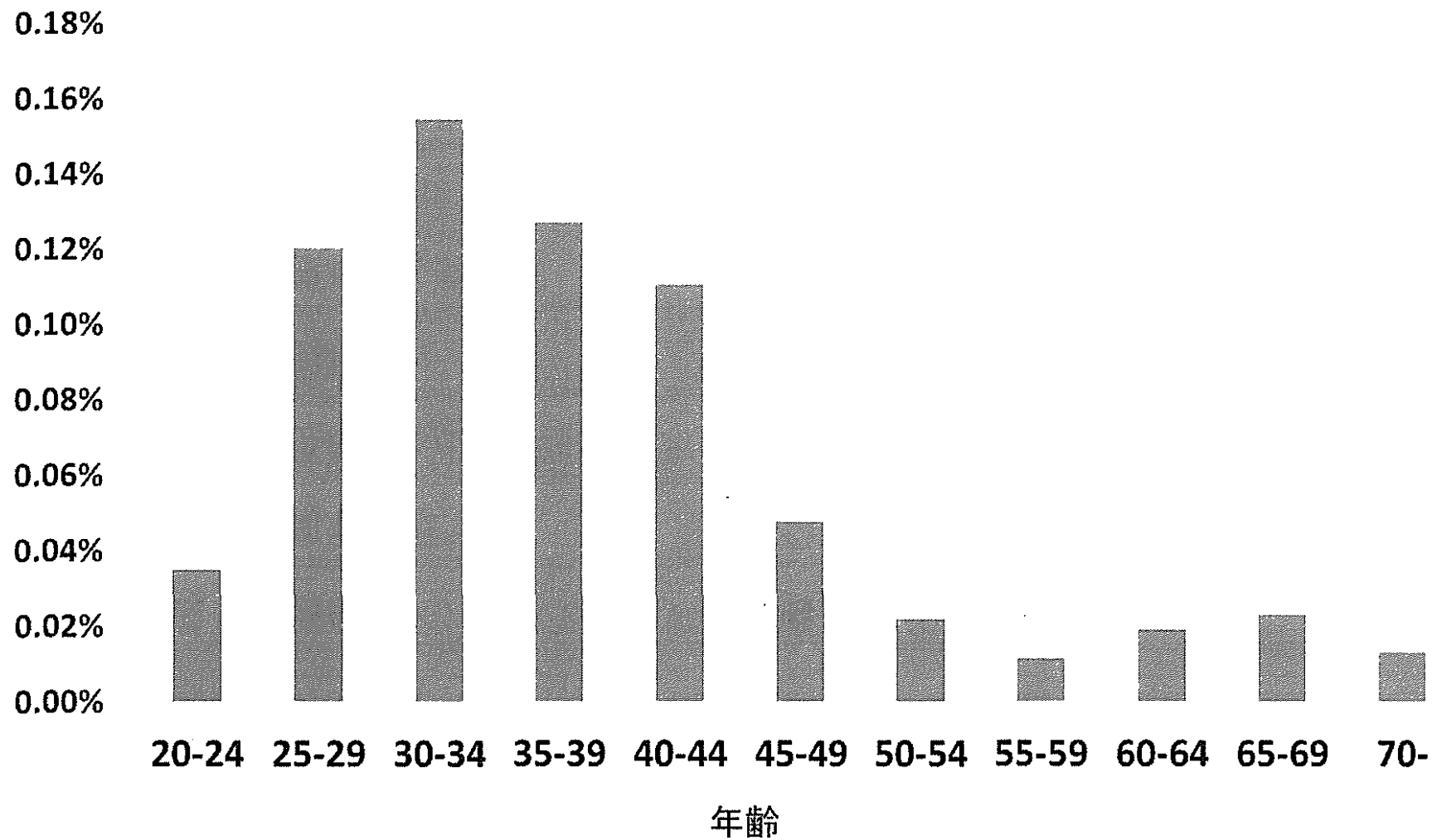
4月16～7月31日まで 受診者数3,098人



□ HPV陽性率 □ ASC-US ■ LSIL以上

年齢別上皮内がん発見率(2009年度日本対がん協会)

上皮内がん



細胞診とHPV検査併用検診導入自治体

北海道	羅臼町	長野県	東御市
秋田県	由利本荘市	愛知県	碧南市、岡崎市
栃木県	下野市、小山市、野木町	三重県	鈴鹿市
埼玉県	鳩山町	島根県	全域
千葉県	東庄町、長生村	香川県	宇多津町
新潟県	糸魚川市	徳島県	牟岐町、鳴門市
富山県	上市町	佐賀県	佐賀市
山梨県	甲府市、市川三郷町	大分県	宇佐市

子宮頸がん征圧をめざす専門家会議調査(2012年8月)

※ 電話確認後、掲載許諾を得た自治体のみ記載

“米国のガイドラインは、日本産婦人科医会のリコメンデーションに比べ、

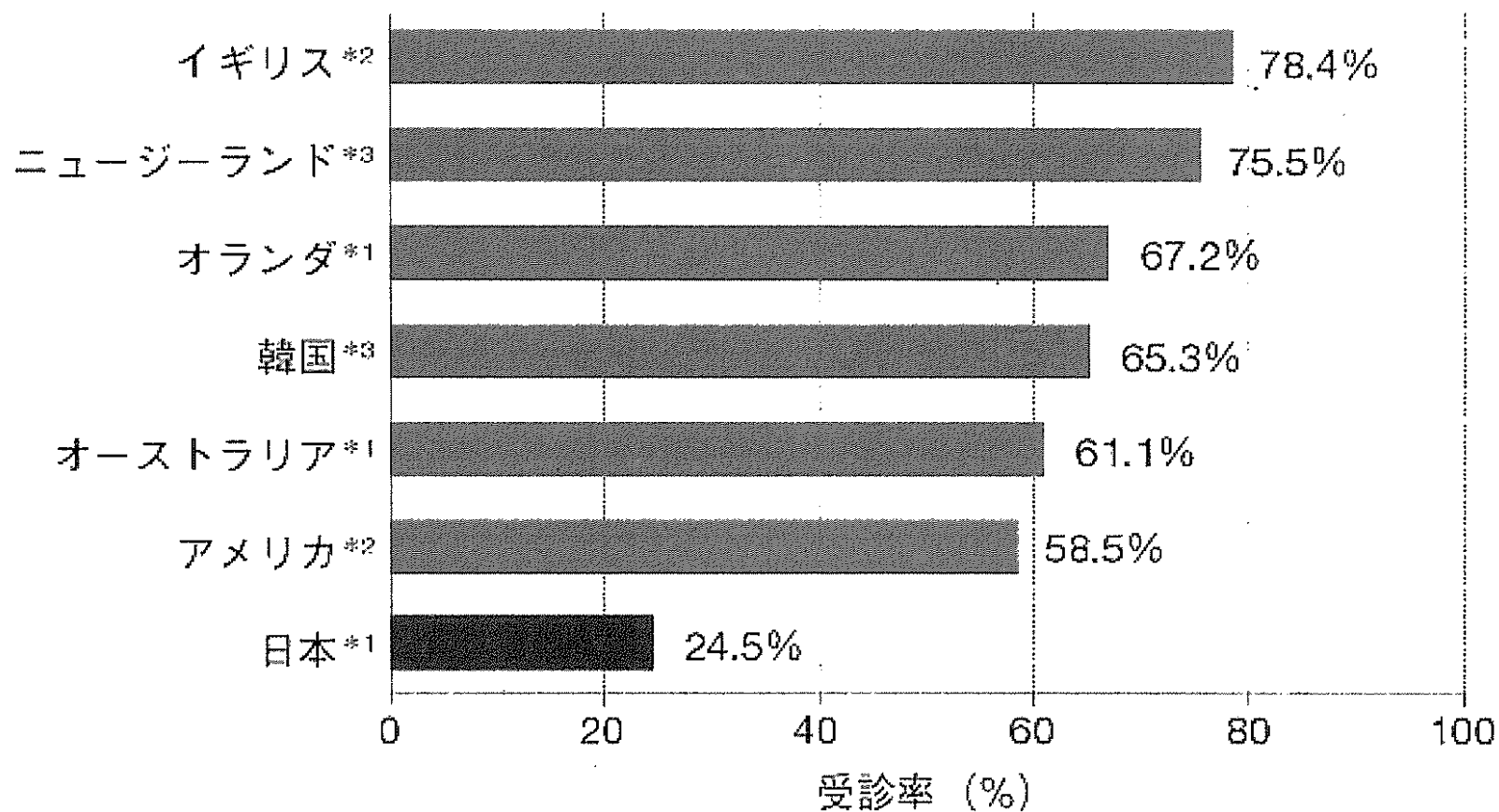
検診間隔が長い。とくに細胞診 / HPV検査併用では5年間隔検診を推奨している。”

日本の子宮頸がん検診の実情

1. 検診受診率が欧米に比べて著しく低率
2. 精度管理が不十分
 - 1) ベセスダシステムが未徹底
 - 2) 液状化細胞診が未普及
3. レジストリー（住民台帳）がない
4. 受診勧奨（Call / Recall）制度がない

1. 検診受診率が低率

OECD加盟国の子宮頸がん検診受診率



*1 2007年調査データ

*2 2008年調査データ

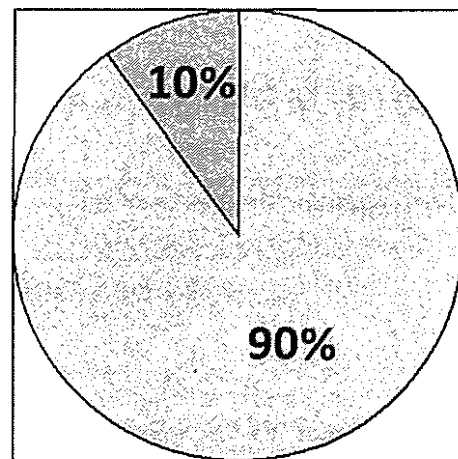
*3 2009年調査データ

(OECD Health Data 2010)

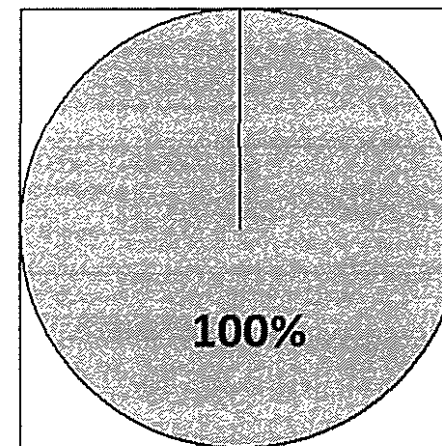
2. 精度管理が不十分

2-2) 国別の液状化細胞診(LBC)普及率

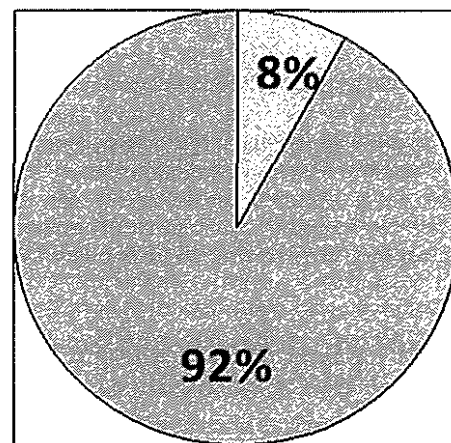
日本



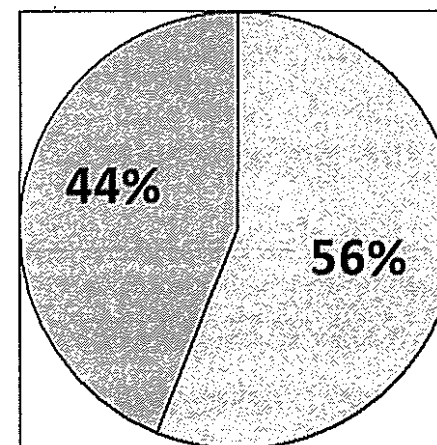
英国



米国



カナダ



※ 日本BD社(2012年)提供資料

□ Conventional

■ LBC

3. レジストリー（住民台帳）がない



DATA REQUEST FORM: NSW PAP TEST REGISTER FOR PURPOSES OTHER THAN PARTICIPATION RATES

Pap Test Register

The Annual Statistical Reports (ASR) which are produced by the NSW Cervical Screening Program are valuable sources of information on cervical cancer screening. We therefore recommend that you review these reports before submitting a data request. Reports can be accessed through the Publications tab of the Cancer Institute NSW website - www.cancerinstitute.org.au. When completing a data request form please note that the data provided will only be as current as the most recently published ASR, unless Ethics and/or Chief Health Officer approval has been obtained.

MERU Reference:

First Name: _____ Surname: _____

Organisation: _____

Phone: _____ Email: _____

Please state briefly the reason you require cervical screening data from the NSW PapTest Register, including the research question if applicable:

Please specify the date that you require the data by:

Why are the data required? Research Quality Assurance Health Service Planning/Admin Reporting Patient Recruitment Publication Other:

※ オーストラリア (NSW州) の登録フォーム



DATA REQUEST FORM: NSW PAP TEST REGISTER FOR PURPOSES OTHER THAN PARTICIPATION RATES

Page 1 of 1

Pap Test Register

The Annual Statistical Reports (ASR) which are produced by the NSW Cervical Screening Program are valuable sources of information on cervical cancer screening. We therefore recommend that you review these documents before submitting a data request. Reports can be accessed through the Publications tab of the Cancer Institute NSW website - www.cancerinstitute.org.au. When completing a data request form please note that the data provided will only be as current as the most recently published ASR, unless Ethics and/or Chief Health Officer approval has been obtained.

MERU Reference:

First Name _____ Surname _____

Organisation _____

Phone _____ Email _____

Please state briefly the reason you require cervical screening data from the NSW PapTest Register, including the research question if applicable:

Please specify the date that you require the data by:

Why are the data required? Research Quality Assurance Health Service Planning/Admin Reporting Patient Recruitment Publication Other:

SELECTION REQUIRED

Date Range: to _____ by _____ by year Other (specify grouping)

Age Group: to _____ 5 year age group Other (specify grouping)

Geographics: Region Yes No

If, yes, please specify Other Criteria:

Cytology LOIL Possible LOIL HCIL Possible HCIL Other (specify grouping)

Histology LOIL Possible LOIL HCIL Possible HCIL Other (specify grouping)

HPV DNA Other (specify grouping)

AGGREGATED DATA - STATISTICS REQUIRED

Rate (specify age groups above): per 1,000 women Other:

UNIT RECORD DATA

Is unit record data requested? Yes No

Level of Identification: Identifiable Possibly Identifiable De-identified Other:

Which variables and variables details requested:

Will an ethics application be submitted? Yes No

PUBLICATION

Is there an intention to publish or present these data? Yes No

If yes, please specify the journal or proposed conference name and date

It would be appreciated if you could supply the PTR Data Custodian with an electronic copy of the published data, abstract from the conference proceedings or an electronic copy of the presentation

Requestor's Signature _____ Date _____

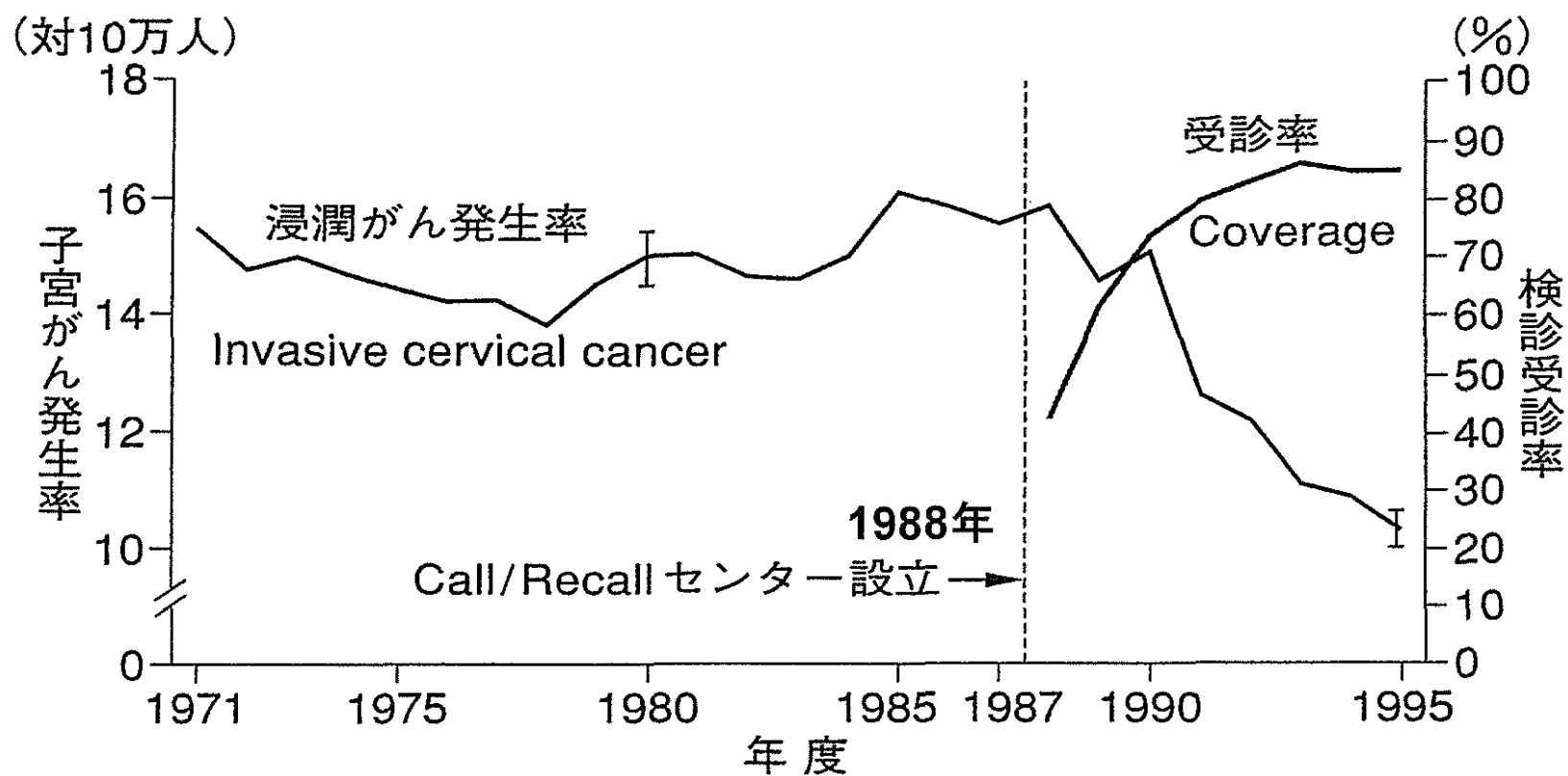
Return scanned signed copy by Email to: cervicalscreening@cancerinstitute.org.au or Fax: 02 9374 6655

PTR Data Custodian Signature _____ Date _____

Form Version: 3 Form Date: 10/11/2004 Form Ref: 10030175

4. 受診勧奨 (Call/Recall) 制度がない

イギリスにおける子宮頸がん発生率と検診受診率の年次推移



Quinn M et al : Brit Med J 318:904,1999

栃木県小山地区HPV-DNA併用検診モデル事業

2012年4月より2市1町(小山市、下野市、野木町)でスタート

設立目的

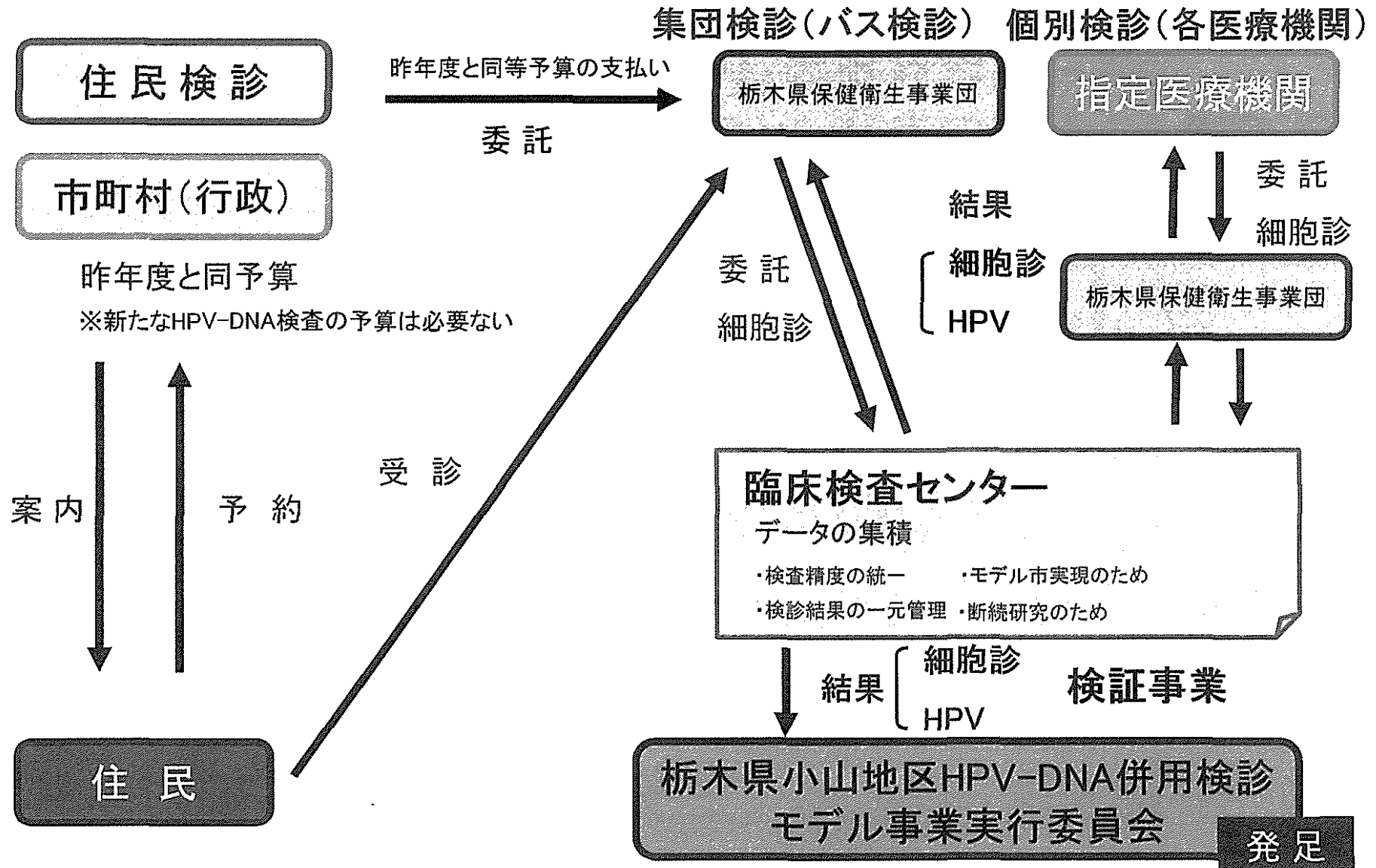
HPV-DNA検査と細胞診併用検診による精度の高いがん検診を導入し、子宮頸がん前がん病変、初期病変の発見率を上げ、また検診受診率の向上をはかり、ひいては子宮頸がんの征圧を目指す

目 標

- 精度が高く費用対効果にすぐれた子宮頸がん検診(HPV-DNA検査 + 細胞診併用)を確立する
- 子宮頸がん検診の受診率向上(50%以上)を目指す
- HPV-DNA検査 + 細胞診併用検診の全国普及の礎とする

栃木県小山地区

HPV-DNA併用検診モデル事業スキーム(2年間)



栃木県小山地区モデル事業の特長

特長1 ▶ 全国初 集団検診も含めての試み

特長2 ▶ 全国初 液状細胞診の導入

特長3 ▶ 官民共同事業

特長4 ▶ HPV-DNA併用検診の有用性の検証事業

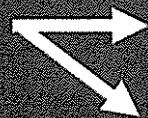
- ・前がん病変発見率、不適正検体率、検診受診率、等従来の細胞診単独検診と比較
- ・HPVワクチンの効果の検証(他地域との共同)

栃木県小山地区HPV-DNA併用検診事業

✓ 2012年4月16日 開始

✓ 受診者数 : 3,098人(4か月)

✓ 検診不同意 : 4人(0.13%)



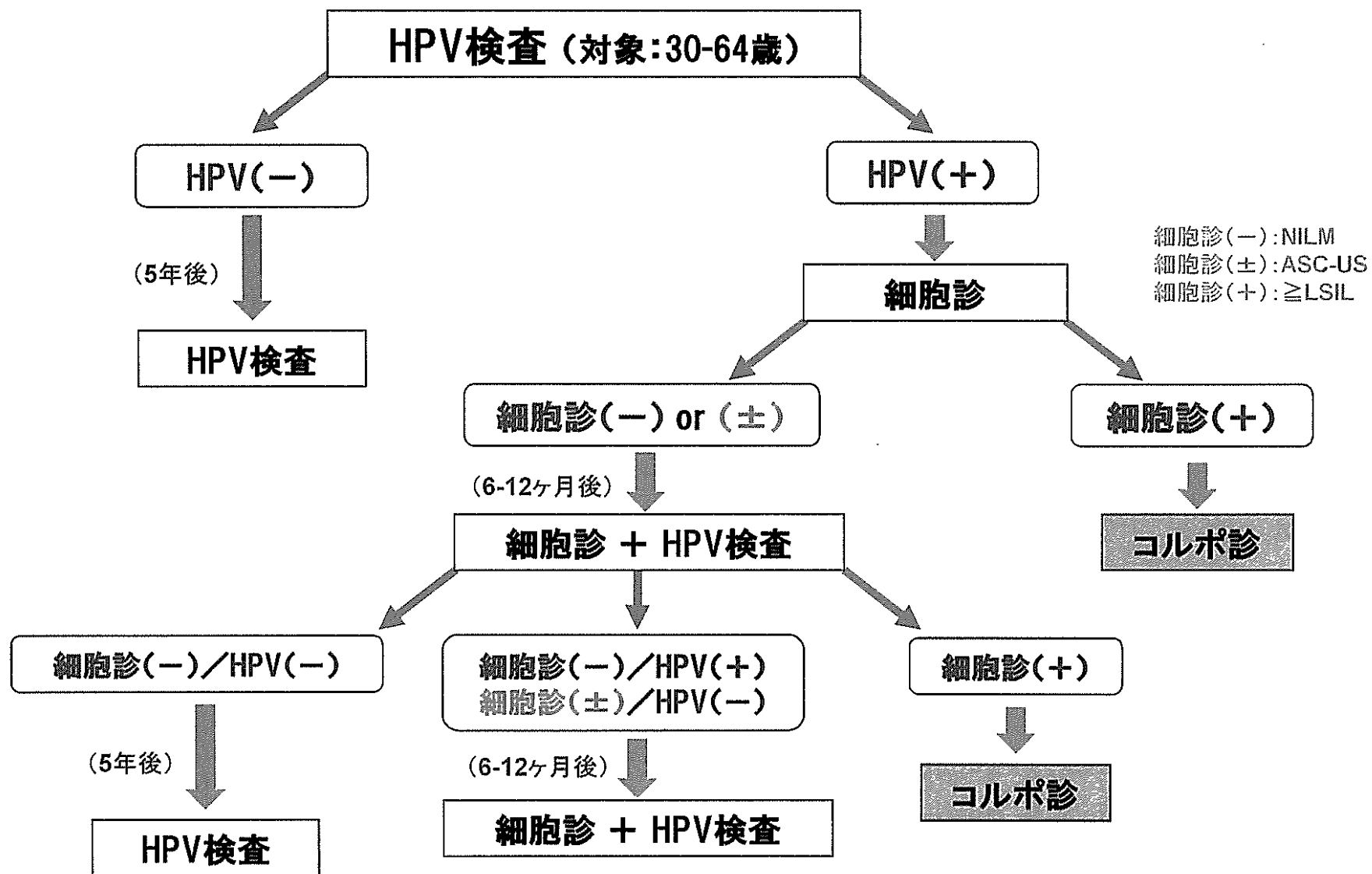
性病検査と思った
3年間隔検診が不安
従来 of 検査を信頼(2人)

✓ 不適正標本 : なし(0% : 0/3098)

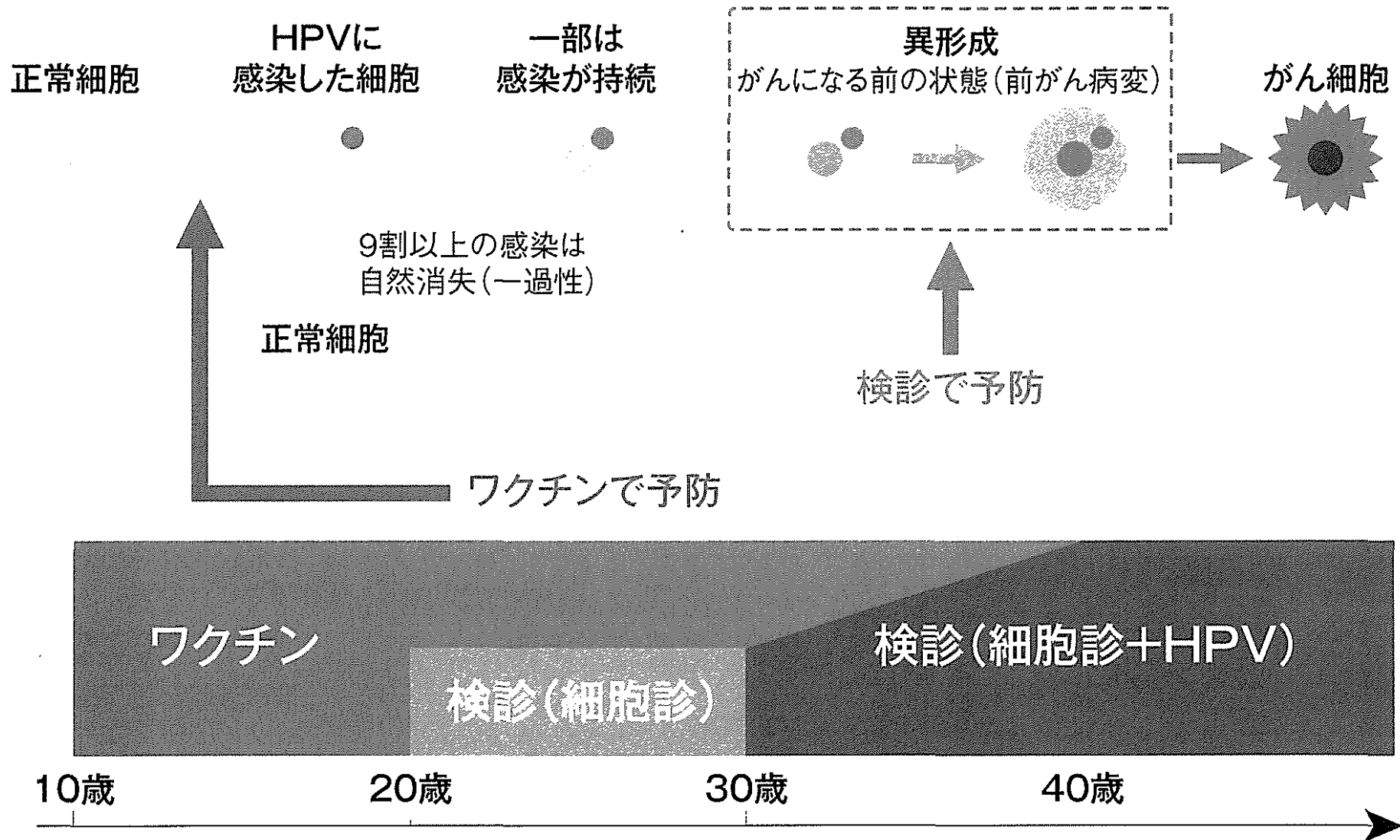
✓ HPV検査陽性 4.1% : NILM 58, ASC-US 36, ASC-H 1, LSIL26,
HSIL 6

// 陰性 95.9% : NILM 2912, ASC-US 44, LSIL 11, HSIL 3

HPV検査単独による検診(英国提唱モデル)



年齢別子宮頸がん予防法(ワクチンと検診の役割)



今後の子宮頸がん対策(子宮頸がん検診)について(案)

○ 市町村の実施する子宮頸がん検診については、20歳より問診・視診・子宮頸部細胞診を2年間隔で行うことを推奨。

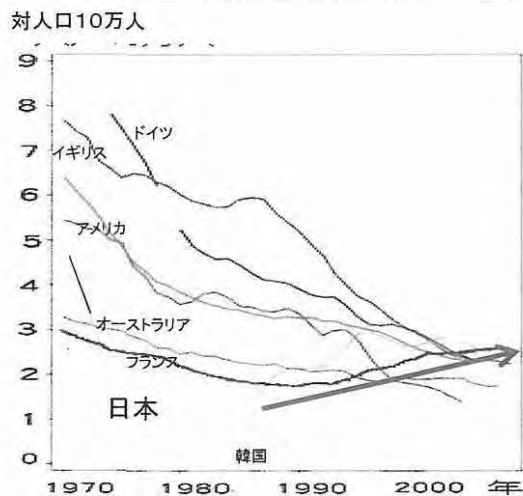
○ 受診率の向上等のため、平成21年度より、検診の無料クーポン券等を20歳、25歳、30歳、35歳、40歳の女性に対して配布してきている。

○ 子宮頸がんは、若年層の罹患が増加してきており、死亡率については諸外国は低下している中、日本は上昇していることから、従来の細胞診やクーポン配布事業に加え、海外で一定程度有用性が認められているHPV(ヒトパピローマウイルス)検査を実施することで、より正確に、より早期にがんを発見し、進行がんやがんによる死亡率を減少させることを図ってはどうか。

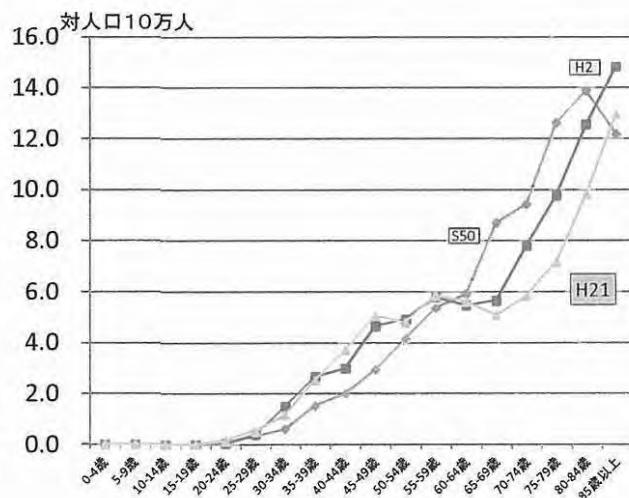
○ 具体的には、子宮頸がん罹患率の高い年齢層(30代)を中心に、HPV検査を実施してはどうか。

○ その際、留意すべき点は何か。

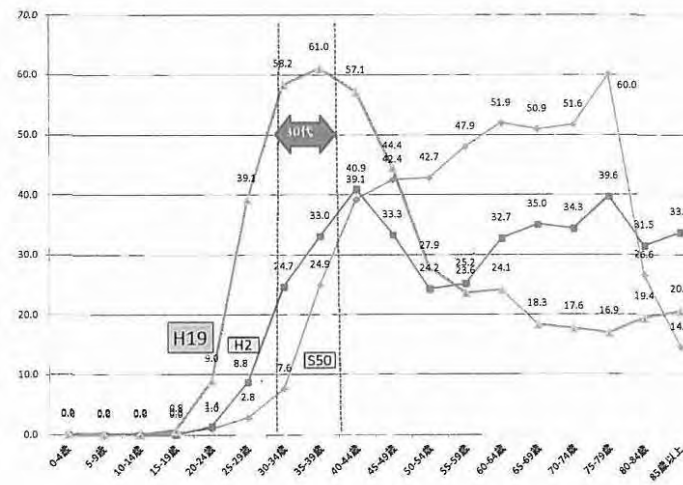
子宮頸がん年齢調整死亡率
(20-59歳) 国際比較



日本における子宮頸がん
年齢階級別死亡率



日本における子宮頸がん
年齢階級別罹患率



第2回がん検診のあり方に関する検討会 構成員及び参考人名簿

－がん検診のあり方に関する検討会構成員－

- ◎ 大内 憲明 国立大学法人東北大学医学部医学系研究科長・医学部長
- 菅野 匡彦 東京都八王子市健康福祉部地域医療推進課課長補佐兼主査
- 斎藤 博 独立行政法人国立がん研究センター
がん予防・検診研究センター検診研究部部長
- 祖父江 友孝 国立大学法人大阪大学医学系研究科環境医学教授
- 福田 敬 国立保健医療科学院研究情報支援研究センター上席主任研究官
- 松田 一夫 財団法人福井県健康管理協会副理事長
- 道永 麻里 社団法人日本医師会常任理事

－第2回がん検診のあり方に関する検討会参考人－

- 青木 大輔 慶應義塾大学医学部産婦人科学教室教授
- 小西 郁生 国立大学法人京都大学大学院医学研究科
婦人科学産科学講座教授
- 今野 良 自治医科大学附属さいたま医療センター産婦人科教授
- 鈴木 光明 自治医科大学産科婦人科学講座教授
- 濱島 ちさと 独立行政法人国立がん研究センター
がん予防・検診研究センター検診研究部 検診評価研究室室長

◎・・・座長

(50音順、敬称略)

子宮頸がん検診の経済評価 予備解析結果

平成帝京大学薬学部 荒川一郎

- 単年度の検討では細胞診単独による検診に対して、併用検診並びにDNA単独検診は、費用対効果的であると推測された。
- 30歳より35年間(65歳)まで観察した場合、併用検診(隔年及び3年)並びにDNA単独検診(隔年)は、細胞診単独(感度50%と仮定)に対して費用対効果的であると推測された。
- DNA検診(3年)及び併用検診(4年)は、細胞診単独に比べ、高い検出数が得られ、さらに費用削減効果が得られると推測された。

おことわり

- この分析は、現状における細胞診検診(隔年)に対して、HPV-DNA検査単独検診、あるいは併用検診の技術評価を検討した結果である。
- 海外のモデルを参考にしている上に、限られた情報の中で数理計算を実施しているため、分析の限界は否めない。
- 今後情報を更新することによって、異なる結果が得られる可能性がある。

検診法の費用対効果単年度での検討 -10000人仮想コホート(CIN3+)の観察-

	平均費用	増分費用
併用検診	¥13,414.0	¥6,051.7
DNA単独	¥9,231.2	¥1,868.9
細胞診単独	¥7,362.3	-
	検出率	増分効果
併用検診	0.03200	0.01600
DNA単独	0.03008	0.01408
細胞診単独	0.01600	-
		ICER
併用検診		¥378,231*
DNA単独		¥132,734*

*【結論】費用対効果的である: 本分析のICERは1検出当たりの増分費用であるため、500万円/QALYの80%(400万円/1検出)を上限値と仮定している。

検診法の費用対効果(予備解析)-10000人仮想コホート: 35年間観察

	費用(¥)	差(¥)	検出数	差	ICER
併用(隔年)	153,051	69,049	3,651	1,826	378,231*
併用(3年)	103,534	19,532	2,470	644	303,144*
併用(4年)	78,787	-5,215	1,880	54	優位
併用(5年)	67,703	-16,299	1,615	-210	774,458*
DNA(隔年)	105,326	21,324	3,432	1,606	132,734*
DNA(3年)	71,250	-12,752	2,322	496	優位
DNA(4年)	54,219	-29,783	1,767	-59	5,063,004
DNA(5年)	46,592	-37,410	1,518	-307	1,217,146*
細胞診(隔年)	84,002	-	1,826	-	-

ICER: incremental cost-effectiveness ratio

*【結論】費用対効果的である: 本分析のICERは1検出当たりの増分費用であるため、500万円/QALYの80% (400万円/1検出)を上限値と仮定している。

#【結論】優位: 細胞診単独に比べ高検出率で、かつ費用削減

POBASCAM 29—56歳、細胞診HPV併用5年間隔

初回検診

・CIN3以上

HPV併用検診 171件 vs 細胞診 150件、RR=1.15、95%CI 0.92—1.43、P=0.239

・細胞診正常におけるCIN3以上

HPV併用検診 34件 vs 細胞診 12件、RR=2.85、95%CI 1.47—5.49、P=0.001

・CIN2以上

HPV併用検診 267件 vs 細胞診 215件、RR=1.25、95%CI 1.05—1.50、P=0.015

2回目検診(5年後)

・CIN3以上

HPV併用検診 88件 vs 細胞診 122件、RR=0.73、95%CI 0.55—0.96、P=0.023

・浸潤癌

HPV併用検診 4件 vs 細胞診 14件、RR=0.29、95%CI 0.10—0.87、P=0.031

・HPV16陽性CIN3以上

HPV併用検診 17件 vs 細胞診 35件、RR=0.48、95%CI 0.27—0.85、P=0.012

* 初回検診では、CIN2以上の病変と細胞診での見逃しCIN3以上病変を多く見つけた。

* 2回目検診では、CIN3以上の病変、浸潤癌、ハイリスクHPV16陽性CIN3以上が減った。