



公益社団法人
日本産婦人科医会



細胞診・HPV-DNA検査併用 子宮頸がん検診

子宮頸がん検診リコメンデーションと HPV ワクチンの普及に向けて

監 修

- | | |
|------|---|
| 鈴木光明 | 自治医科大学産科婦人科教授
公益社団法人 日本産婦人科医会常務理事 |
| 岩成 治 | 島根県立中央病院母性小児診療部長
公益社団法人 日本産婦人科医会がん対策委員長 |
| 大村峯夫 | 医療法人社団こころとからだの元氣プラザ婦人科部長
公益社団法人 日本産婦人科医会がん対策委員 |
| 今野 良 | 自治医科大学さいたま医療センター産婦人科教授
公益社団法人 日本産婦人科医会がん対策委員 |

はじめに

昭和 58 (1983) 年、ハラルド・ツア・ハウゼン博士によって、子宮頸がん組織から HPV16 型と 18 型が分離され、ハイリスク型 HPV の子宮頸部粘膜への持続感染が子宮頸がんの原因であることが明らかとなった。この発見が端緒となって今世紀に入り HPV ワクチンが開発され、現在、世界中で子宮頸がんの一次予防として接種が推進されている。

診断技術の面では、ハイリスク型 HPV を同定する HPV-DNA 検査が開発され、形態学診断である細胞診と併用することで、より精度の高い子宮頸がん検診が可能となった。米国とヨーロッパの一部ではすでに両検査の併用検診が定着しているが、日本産婦人科医会も会員に併用検診導入を奨励し、従来の細胞診では検出が難しかった腺がんも含めた子宮頸がんの早期検出と、前駆病変（異形成）の早期発見と治療開始に利用するよう取り組んでいるところである。

近年本邦では 20 代、30 代の若年女性の間には子宮頸がんの発生数、死亡数が増加している。子宮頸がんはワクチンと検診による有効な予防法が確立されていることから、エンドポイントは死亡率の減少ではなく、患者の QOL と妊孕能の維持を目的にすべき疾患である。行政のがん対策担当の方々にはぜひその点をご理解いただき、予防対策推進にご協力願いたい。

目 次

1. 精度の高い子宮頸がん検診の実施と普及	4
1) ベセスダシステムの徹底	4
2) HPV-DNA 検査とは	5
a. HPV-DNA 検査の種類と特徴	5
b. 保険診療と検診における HPV-DNA 検査	5
3) HPV-DNA 併用検診導入に向けて	6
a. 本邦の検診の問題点	6
1. 受診率	6
2. 細胞診感度の限界	7
b. HPV-DNA 検査の導入意義	7
1. CIN2 以上の前がん病変の発見精度の向上	7
2. 検診の受診間隔の延長	8
3. 検診の費用対効果の向上	8
c. 併用検診の有効性エビデンス（海外データ）	10
d. 併用検診ガイドライン	11
1. 日本産婦人科医会のリコメンデーション	11
2. 海外の最新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	11
4) 併用検診の導入・運用事例	13
a. 島根県の事例	13
b. 全国自治体の導入状況	13
5) 液状化細胞診（LBC）導入のメリット	14
a. 液状化細胞診とは	14
b. 不適正標本の減少	14
c. 同一検体で HPV-DNA 検査が可能	14
2. HPV ワクチン接種の推進	15
1) ワクチン接種による疫学的インパクト	15
2) 公費助成対象女児の接種率向上例	16
a. 事例紹介：奈良県	16
3) キャッチアップ世代への接種促進意義	17
a. 成人女性における HPV 感染率	17
4) 成人女性における成績	18
a. 抗体価	18
b. 有効性	18
c. 副反応	19
参考文献	20

1 精度の高い子宮頸がん検診の実施と普及

1) ベセスダシステムの徹底

現在の本邦の子宮頸がん検診は、細胞診が基本である。その報告様式は、長年、日母分類が用いられてきたが、平成 20 (2008) 年より日本産婦人科医会は「ベセスダシステム 2001」に準拠した、新しい報告様式への変更を実施した。

ベセスダシステムは欧米で広く使用されている報告様式である。日母分類が臨床的判断基準によるクラス分類であったのに比して、ベセスダシステムの骨子は、「標本の適否 (適正もしくは不適正) を明確に示す」ことと、「推定病変を細胞所見や形態学的所見により記述的に記載する」ことである。細胞診の精度管理向上のために、本報告様式の徹底した普及が必要である。

▼ベセスダシステムへの改定が必要な理由

1. 検診の精度管理のため、単なるクラス分類ではなく、推定病変を記述する必要がある。
2. 標本の適正・不適正を評価し、不良 (不適正) 標本をなくす。
3. 診断困難な異型細胞に対して、新しいクライテリアを設ける必要がある。
4. 子宮頸がんの発癌における HPV 関与のエビデンスを取り入れる。

(日本産婦人科医会編：ベセスダシステム 2001 準拠子宮頸部細胞診報告様式の理解のために、2008 年 12 月)

▼ベセスダシステムに基づく細胞診の分類

	結果	略語	推定される病理診断
扁平上皮細胞	陰性	NILM	非腫瘍性所見、炎症
	意義不明な異型扁平上皮細胞	ASC-US	軽度扁平上皮内病変の疑い
	HSIL を除外できない異型扁平上皮細胞	ASC-H	高度扁平上皮内病変の疑い
	軽度扁平上皮内病変	LSIL	HPV 感染、軽度異形成
	高度扁平上皮内病変	HSIL	中等度異形成、高度異形成、上皮内癌
	扁平上皮癌	SCC	扁平上皮癌
腺細胞	異型腺細胞	AGC	腺異型または腺癌疑い
	上皮内腺癌	AIS	上皮内腺癌
	腺癌	Adenocarcinoma	腺癌
	その他の悪性腫瘍	other malig.	その他の悪性腫瘍

(日本婦人科腫瘍学会ホームページ)

2) HPV-DNA 検査とは

a. HPV-DNA 検査の種類と特徴

HPV-DNA 検査は、ハイリスク HPV の持続感染と子宮頸がんとの因果関係が解明されたことにより、子宮頸がん検診への応用を目的として開発された検査である。このため HPV-DNA 検査は、単に HPV に感染しているか否かを判定するのではなく、子宮頸部高度病変のリスクを判定するために実施される。また、現在の状態の判定に加え、将来病変として進行する可能性が予測できる。平成 24 (2012) 年 7 月現在、本邦では 3 種類のハイリスク HPV-DNA 検査の体外診断薬キットが承認されている。

HPV-DNA 検査の効率的な利用は、検診の精度を高め、費用対効果の改善にも寄与する。本邦の子宮頸がん検診は細胞診の単独検診が一般的であるが、先進諸国では HPV-DNA 検査を組み合わせた検診が導入され、実績をあげている。

子宮頸がん検診に使用する HPV-DNA 検査は、検診における病変発見の有効性が検証されている必要がある。欧米の専門家により、検診に使用可能な HPV-DNA 検査についてのガイドラインが提唱されている¹⁾。同ガイドラインでは、子宮頸がん検診に使用する検査キットは、病変発見に対する臨床的感度と特異度の間で最適のバランスをとることが重要であり、新しい HPV-DNA 検査法を検診に使うためには、標準法であるハイブリッド・キャプチャー法 (HC2 法) に対して、臨床性能が非劣性であることを検証されている必要があるとしている。とくに公共政策として行う対策型検診の実施にあたっては、検診での有効性が検証された検査法を使用することは、受診者の不利益を最小化する観点でも重要なことである。

▼国内で承認されているハイリスク HPV-DNA 検査薬 平成 24 (2012) 年 7 月現在

販売名	HPV DNA「キアゲン」HC II	アンブリコア HPV	インベーター Cervista HPV HR
販売元	キアゲン	ロシュ・ダイアグノスティックス	サードウェイブジャパン
測定方法(名称)	ハイブリッド・キャプチャー法 (HC2 法)	PCR 法	インベーター法
承認年月	2002 年 1 月	2008 年 9 月	2012 年 3 月
検体	ブラシ直接塗抹後の残り検体 または LBC 検体	LBC 検体のみ	LBC 検体のみ
検出対象	HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68 型		左記の 13 種類 + 66 型
対象遺伝子領域	HPV 遺伝子全域	L1 遺伝子	L1、E6、E7 遺伝子
カットオフ基準値	100,000 コピー /mL (5,000 コピー /テスト)	480 コピー /mL	(5,000 コピー /テスト)
保険点数	360 点 (ASC-US)		

(各メーカー資料より作成)

b. 保険診療と検診における HPV-DNA 検査

ハイリスク HPV-DNA 検査は保険診療と保険外診療の両方で使用される。細胞診 ASC-US のトリアージ検査として HPV-DNA 検査が実施される場合は、保険が適用される。一方、子宮頸がん検診として用いられる場合は保険外診療となる。この場合の検査費用は、子宮頸がん検診を行う自治体、職場の健保組合、または受診者の自己負担となる。

6

3) HPV-DNA 併用検診導入に向けて

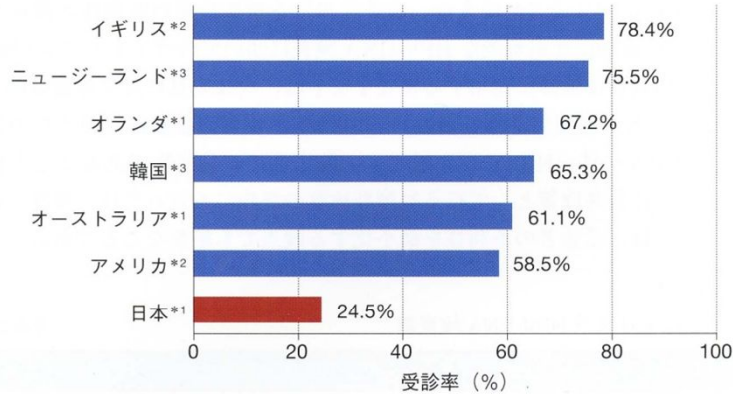
a. 本邦の検診の問題点

1. 受診率

先進諸国の子宮頸がん検診受診率は、概ね 60～80%前後である。本邦では、平成 21（2009）年度から個別勧奨で配布された無料クーポンの効果によって受診者数は増加したが、平成 22（2010）年厚生労働省国民生活基礎調査によると、まだまだ他国の受診率と開きがある。

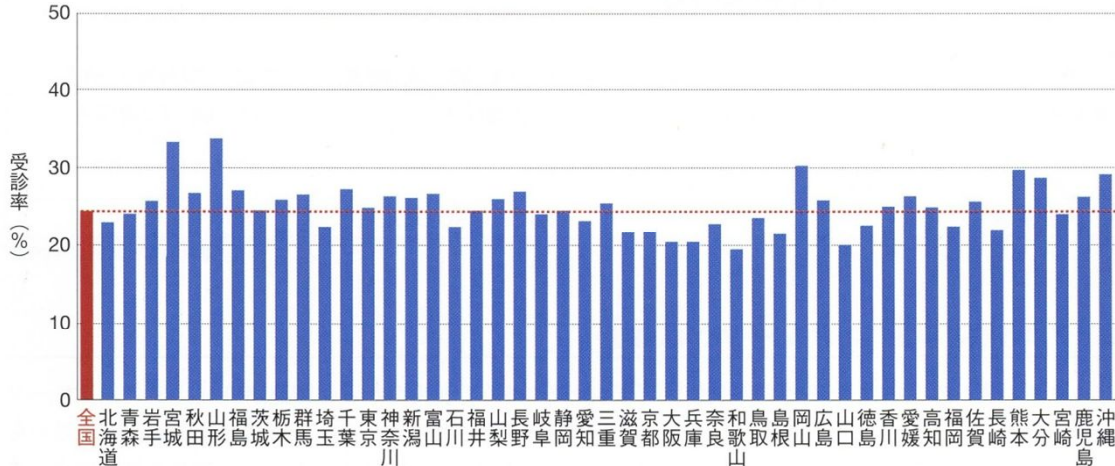
子宮頸がん検診の受診率向上が病変発見率の増加に大きく寄与することは明らかであることから、受診者拡大、とくに未受診者の開拓は子宮頸がん予防における大きな課題である。

▼ OECD（経済協力開発機構）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)

▼平成 22（2010）年 都道府県別検診受診率（20 歳以上女性の過去 1 年の受診有無）



(国立がん研究センターがん対策情報センター：厚生労働省国民生活基礎調査による都道府県別がん検診受診率データより作図)

用語解説

CIN 分類：前駆病変（異形成）の異型度の分類。
 CIN1：軽度異形成、CIN2：中等度異形成、CIN3：高度異形成から上皮内がん
 特異度：病変がない例を陰性と判定する率
 感度：病変がある例を陽性と判定する率

2. 細胞診感度の限界

子宮頸がん検診はがんの前駆病変（異形成）である CIN2、CIN3 での発見を目的とし、それによって妊孕能を維持したまま治療を行うことが重要である。子宮頸がん検診における細胞診は、長い歴史と実績がある検査であるが、特異度は 93.6～98.3%と高いが感度は 43.5～86.0%と低い。CIN2 以上の病変発見感度がそれしかないことは、細胞診という診断技術の限界でもある。また、世界的に若い女性間で増加傾向にある腺がんについても細胞診単独検査では発見しづらい。

b. HPV-DNA 検査の導入意義

子宮頸がん検診において、細胞診単独ではなく、細胞診と HPV-DNA 検査の併用検診を実施することは、① CIN2 以上の前がん病変の発見精度の向上、② 将来の頸部病変発生リスクがわかることから検診の受診間隔の延長、といった 2 つのメリットがある。このため、総合的に検診の費用対効果の向上が期待できる。

▼細胞診と HPV-DNA 検査の併用検診導入メリット

1. CIN2 以上の発見精度の向上
2. 受診間隔の延長
3. 費用対効果の向上

1. CIN2 以上の前がん病変の発見精度の向上

子宮頸がん検診ではがん予防・妊孕能の維持といった観点から、浸潤がんではなく CIN2/3 といった前がん病変（異形成）での発見が求められる。このため CIN2 以上の異形成の発見精度の向上は、子宮頸がんの予防にとって極めて重要な意義がある。

下表のとおり、細胞診単独による検診の CIN2 以上の病変発見感度は 43.5～86.0%であるのに対し、細胞診と HPV-DNA 検査の併用検診では 98.0～100%と大きく向上する。HPV-DNA 検査単独検診では 93.1～97.8%と高感度で、とくに前駆病変（異形成）あるいは初期病変（上皮内がん）の発見に有用な検査である。また、細胞診が主観的検査法による形態診断であり、現在の状態を判定するのに対し、HPV-DNA 検査は HPV の感染の有無を分子診断することで、将来その病変が進行する可能性を予測できる診断法である。

両検査の併用では 100%に近い感度が得られることから、併用検診を行えば病変の発見精度が向上することは明らかである。米産婦人科学会勧告によると、両検査で陰性の結果であれば、CIN2、CIN3 あるいはがんが見逃される確率は 1/1000 程度であるとしている（エビデンスレベル A）。

▼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)		
			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)
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)
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
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
日本	今野 良ら *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 化学療法の領域 2011; 27: 323-334

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

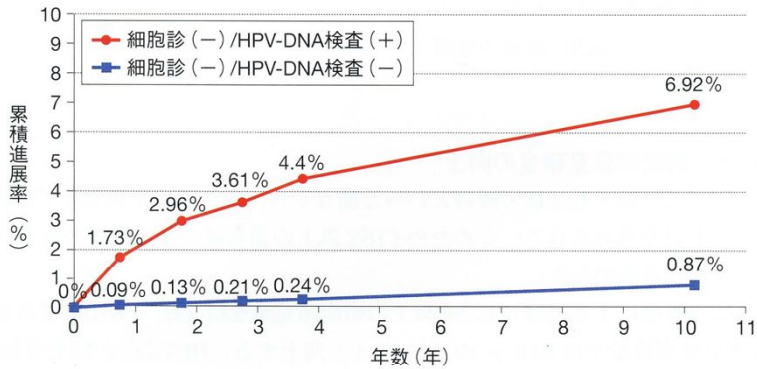
2. 検診の受診間隔の延長

細胞診 /HPV-DNA 検査併用検診のメリットとして、受診間隔が延長できるという効率化が挙げられる。また、併用検診では、現時点の病変の有無だけでなく、将来の病変発生のリスクがわかる。

Sherman らの 20,810 人を対象とした追跡研究²⁾によると、追跡開始時に HPV-DNA 検査 (HC2 法) で HPV 陽性であった女性はその後 45 ヶ月間の CIN3 以上の病変発生率が累積で 4.4%であったのに対し、HPV 陰性者では 45 ヶ月間の病変発生率はわずかに 0.24%であった。本邦でも岩成らが細胞診正常の女性を 5 年間追跡した結果、HPV 陽性者が 5 年間で CIN2 に進展したのは 13.9% (10/72 例)であったのに対し、HPV 陰性者が CIN2 に進展したのは 1.4% (7/507 例)であった。また、HPV 陰性の女性からの浸潤がん発生はゼロであったと報告している (未発表)。

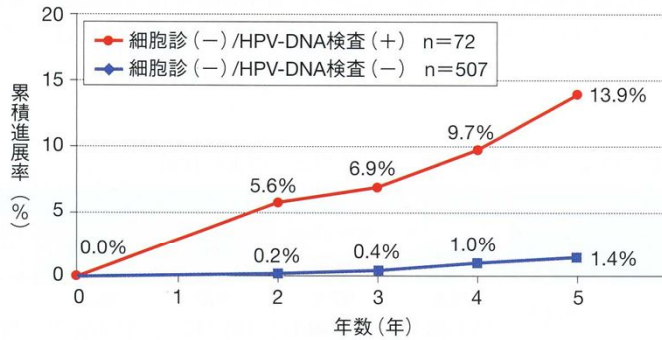
このことは HPV 陰性であれば将来的に前がん病変を発生するリスクが極めて低いことを意味し、検診の受診間隔の延長につながる。同時に、受診者は大きな安心が得られる。

▼細胞診/HPV-DNA 検査併用検診後の CIN3 以上の累積進展率 (海外データ)



(Sherman ME, et al: J Natl Cancer Inst 2003; 95: 46-52 より作図)

▼細胞診/HPV-DNA 検査併用検診後の CIN2 以上の累積進展率 (国内データ)



2005 ~ 2011 年、島根県出雲市

(岩成治、今野良: 島根県立中央病院調べ)

3. 検診の費用対効果の向上

併用検診により、病変発見の精度が向上し、細胞診、HPV-DNA 検査ともに陰性の場合には受診間隔を延長できることから、費用対効果の向上が実現できる。本邦で初めて細胞診 /HPV-DNA 検査併用検診を導入した島根県では、受診間隔の延長が可能になったことで自治体の検診助成費が 30%削減できた³⁾ (P.13 参照)。

併用検診導入では、削減分の費用を受診勧奨に関わる費用に回すことで未受診者をはじめとする受診者増に結び付け、さらに受診者が増えることで CIN2 以上の異形成やがんの発見数にもつながるという効果も期待できる。

▼検診方法別費用対効果

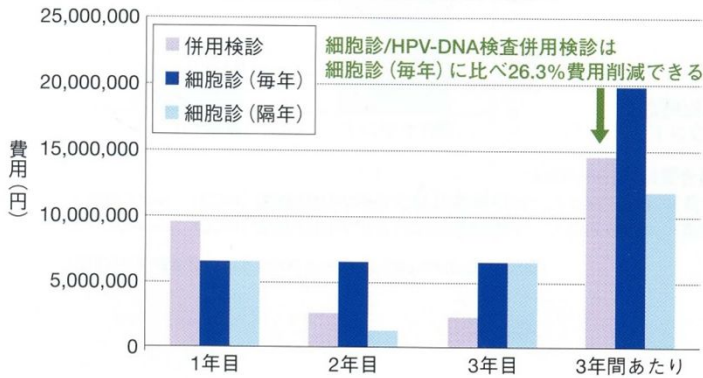
検診方法	細胞診単独検診（毎年）	細胞診単独検診（隔年）	細胞診 /HPV-DNA 検査併用検診
年間検診費用（1人当たり）	6,382 円	3,250 円	3,636 円
コスト比率	1	0.51	0.57
3年間で発見できる CIN2 以上	186	181	185
3年間で発見できない CIN2 以上	3	13	0

対象：30歳以上60歳未満、検診費用：細胞診6,600円、HPV-DNA検査3,500円に設定 精密検査の病変検出感度を100%と仮定

（林由梨ほか：産婦の実際 2009；58：507-518、一部改変）

栃木県小山市で併用検診モデル事業を開始するにあたり検診費用を試算したところ、併用検診のコストは隔年の細胞診検診よりは若干高くなるが、毎年の細胞診のコストよりも低くなる。

▼細胞診 /HPV-DNA 検査併用検診の費用対効果の試算



【試算の前提】

- ・ 検診受診者：1,000人（うち毎回受診者800人、新規受診者200人）
- ・ HPV陽性率：10%
- ・ 検診費用：細胞診のみ：6,600円、併用検診：9,600円（HPV-DNA検査：3,000円）
- ・ 細胞診のみ（隔年）、細胞診のみ（毎年）および細胞診とHPV-DNA検査併用の場合を試算

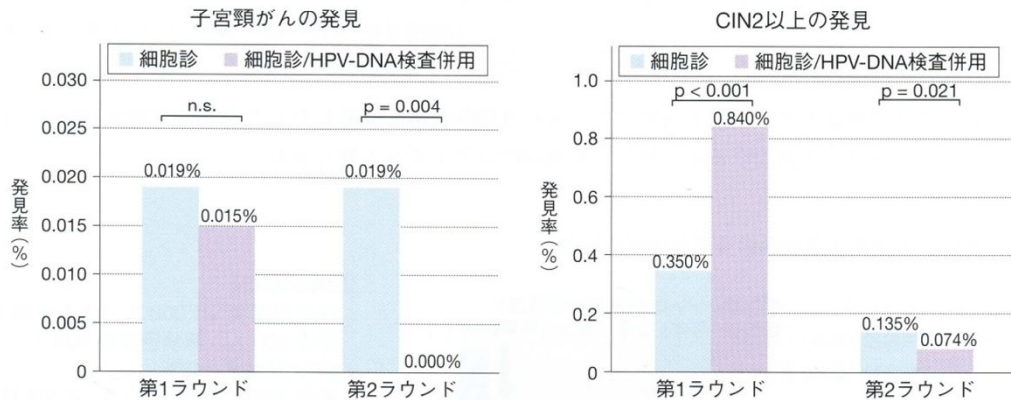
検診形態	年	受診者内訳	試算	費用合計
細胞診 / HPV-DNA 検査併用検診	1年目	毎回受診者	@ 9,600 円 × 800 人 = 7,680,000 円	14,592,000 円
		初回受診者	@ 9,600 円 × 200 人 = 1,920,000 円	
	2年目	初回受診者	@ 9,600 円 × 200 人 = 1,920,000 円	
		前年陽性者*	@ 9,600 円 × 80 人 = 768,000 円	
	3年目	初回受診者	@ 9,600 円 × 200 人 = 1,920,000 円	
		前年陽性者	@ 9,600 円 × 20 人 = 192,000 円	
前々年陽性者		@ 9,600 円 × 20 人 = 192,000 円		
細胞診のみ（毎年）	1年目	毎回受診者	@ 6,600 円 × 800 人 = 5,280,000 円	19,800,000 円
		初回受診者	@ 6,600 円 × 200 人 = 1,320,000 円	
	2年目	毎回受診者	@ 6,600 円 × 800 人 = 5,280,000 円	
		初回受診者	@ 6,600 円 × 200 人 = 1,320,000 円	
	3年目	毎回受診者	@ 6,600 円 × 800 人 = 5,280,000 円	
		初回受診者	@ 6,600 円 × 200 人 = 1,320,000 円	
細胞診のみ（隔年）	1年目	毎回受診者	@ 6,600 円 × 800 人 = 5,280,000 円	4年間 15,840,000 円 (3,960,000 円 / 年)
		初回受診者	@ 6,600 円 × 200 人 = 1,320,000 円	
	2年目	初回受診者	@ 6,600 円 × 200 人 = 1,320,000 円	
		毎年受診者	@ 6,600 円 × 800 人 = 5,280,000 円	
	3年目	初回受診者	@ 6,600 円 × 200 人 = 1,320,000 円	3年間換算 11,880,000 円
		毎年受診者	@ 6,600 円 × 800 人 = 5,280,000 円	
	4年目	初回受診者	@ 6,600 円 × 200 人 = 1,320,000 円	
		毎年受診者	@ 6,600 円 × 800 人 = 5,280,000 円	

* 1年目に HPV 陽性となった 80 人は 2年目の検診の結果、3年後検診または精密検査（コルポ診）となる。
本試算では 80 人のうち 25%（20 人）がコルポ診となり、その後 3年目の検診も受診すると仮定した。

c. 併用検診の有効性エビデンス (海外データ)

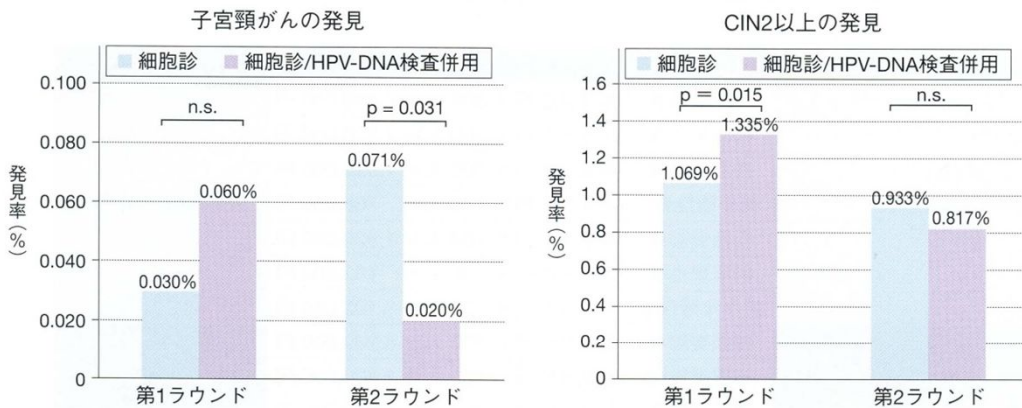
イタリアの NTCC、オランダの POBASCAM とともに、細胞診単独検診よりも細胞診/HPV-DNA 検査併用検診のほうが初回検診での CIN2 以上の発見率が高い。その結果、見逃しがなくなるため 2 回目検診での子宮頸がん発見は有意に減少している。

▼イタリアの例 (NTCC)



【エントリー数】133,285人 (25 ~ 60歳) 【適合登録数】94,370人
 第1ラウンド 細胞診 (塗抹法) n=47,001人、細胞診 (LBC) /HPV-DNA検査 (HC2) n=47,369人
 第2ラウンド (3 ~ 5年後) 細胞診 (塗抹法) n=46,702人、細胞診 (LBC) /HPV-DNA検査 (HC2) n=46,071人
 (Ronco G, et al: Lancet Oncol 2010; 11: 249-257 より作図)

▼オランダの例 (POBASCAM)



【エントリー数】49,220人 (29 ~ 56歳) 【適合登録数】40,405人
 第1ラウンド 細胞診 (塗抹法) n=19,999人、細胞診 (塗抹法) /HPV-DNA検査 (PCR-EIA) n=20,106人
 第2ラウンド (5年後) 細胞診 (塗抹法) n=16,750人、細胞診 (塗抹法) /HPV-DNA検査 (PCR-EIA) n=16,743人
 (Rijkaart DC, et al: Lancet Oncol 2012; 13: 78-88 より作図)

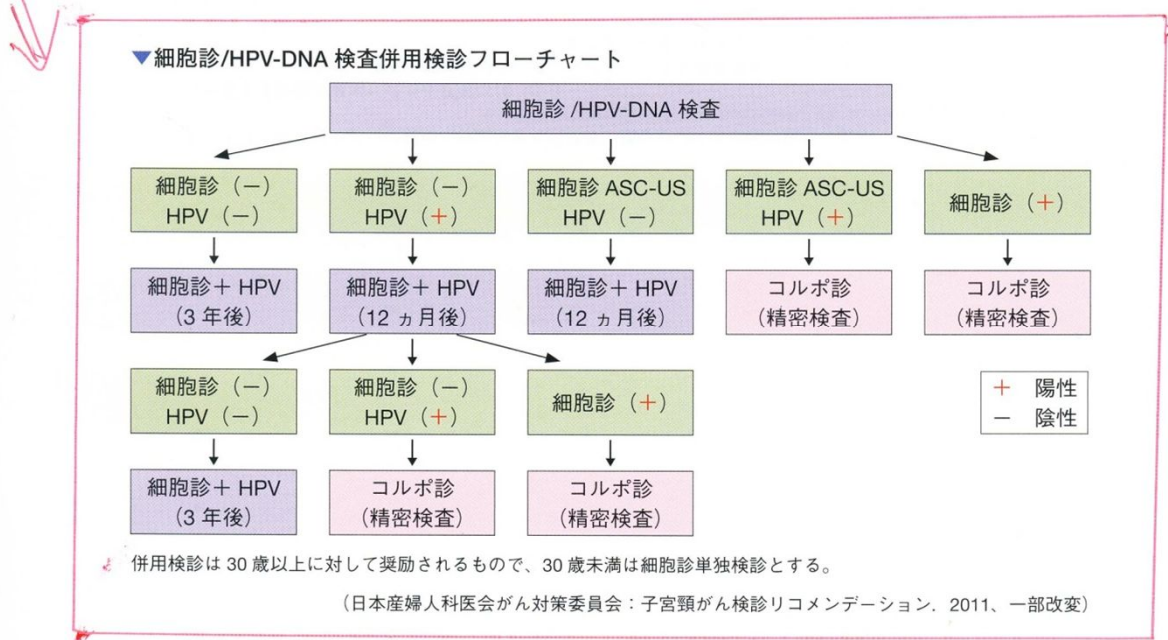
このように併用検診において細胞診と HPV-DNA 検査がともに陰性の場合、その後 4 ~ 6 年の間に CIN2 または CIN3 を発症するリスクは極めて低い。ヨーロッパのコホート研究では、対象例 24,925 人の 6 年間のフォローアップ期間中における CIN3 またはがんの発症率は 0.27% で、細胞診単独検診の陰性者 0.97% に比して低率であった⁴⁾。

なお、20代の若年層ではHPV-DNA検査が偽陽性となる確率が高いことから、米国のガイドラインでは併用検診対象者は30歳以上としている。30歳以上に絞っても陽性者が多数になるのではないかという意見もあったが、Kaiser検診財団の5年間の成績によると、併用検診におけるHPV-DNA検査の陽性者は6.27% (95% CI:6.21-6.32)、細胞診が陰性でHPV-DNA検査が陽性である者の割合は全体の3.99% (95% CI:3.94-4.03)であり、過度の陽性数への懸念は不要であることが裏づけされた⁵⁾。

d. 併用検診ガイドライン

1. 日本産婦人科医会のリコメンデーション

細胞診とHPV-DNA検査の併用検診は、すでに一部の自治体の住民検診や人間ドックなどで導入されているが、今後さらなる普及が見込まれることから、本医会ががん対策委員会では、平成23(2011)年に、「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-」と題した運用指針を会員に配布し、併用検診における検査法および運用法に関するリコメンデーションを周知した。なお、当リコメンデーションは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。



2. 海外の最新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

米国では平成24(2012)年3月に、USPSTF(米国予防医学特別作業部会)とACS(米国癌協会)/ASCCP(米国コルポスコピー子宮頸部病理学会)/ASCP(米国臨床病理学会)から、新しい子宮頸がん検診のガイドラインが発表されている。その背景には、効率的な検診を行うことで、その分の時間、費用、手間などを他の検診や治療に向け、有限な医療資源の有効活用をすべきという考え方がある。

▼米国の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 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	・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)	・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	・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	・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/uspsscerv.htm>

真の便益、すなわち、便益から弊害を差し引いたものに基づいている。

グレード A : 介入により相当に大きな真の便益を受ける グレード B : 中等度の真の便益を受ける

グレード C : 小さな真の便益を受ける グレード D : 真の便益がない (弊害が便益を上回る)

*2 ACS/ASCCP/ASCP : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21139/full>

大部分は「強い」勧告であり、今後も容易に変わらない質の高いエビデンスと便益と弊害のバランスに基づいている。

4) 併用検診の導入・運用事例

a. 島根県の事例

島根県産婦人科医会が行っている婦人科がんの地域がん登録で、島根県の子宮がん検診を検証したところ、子宮頸がんは増加しているのに検診によるがん発見率は減少し（0.05%〔有効発見率は0.2%以上、全国平均0.05%〕）、がん登録の上皮内がんは40%にとどまっていた。その一方で高齢妊婦が増加し、妊娠前にがんになる例が増加していた。

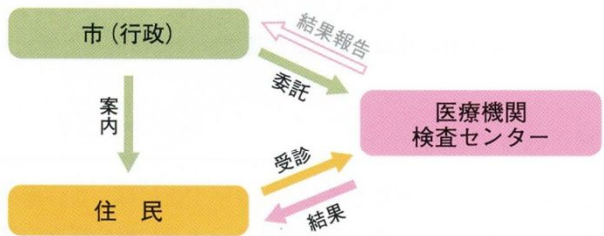
そこで平成19（2007）年に行政モデル検診として、CIN2/3の検出感度がほぼ100%と高精度で、受診間隔が延長でき、高齢者の検診終了判定が可能である細胞診/HPV-DNA検査併用検診を全国に先駆けて導入した。当時、欧米ではすでに併用検診は評価され、ガイドラインも出ていた。

その結果、受診者数は前年比の1.5倍に向上し、若年受診者増に伴いCIN2以上の病変発見率も2.2倍に増加した。さらには、95%を占めた両検査陰性者は次回検診までの間隔を3年に延長することが可能となり、行政の検診補助費は30%減少、CIN3一例を発見するためにかかる費用は45%削減できた。

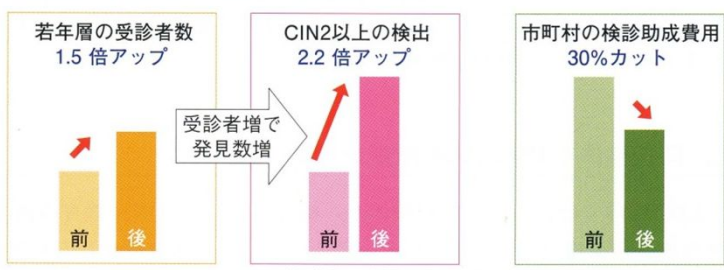
平成24（2012）年現在、併用検診は島根県全域で行われているが、上皮内がんが1.5倍に増加し70%を占め、浸潤がんはわずかながら漸減している。他のがん種と異なり子宮頸がんの発生は一定で、HPVの持続感染者から発生することがわかっている。よって、未受診者をなくし持続感染者の絞り込み検診を行えば、浸潤がんをなくすことは可能である。

将来が予測できる併用検診の導入は女性に安心感を与え（両検査とも陰性ならば3～5年はがんにならない、CIN2/3以内で発見できれば簡単な円錐切除で完治する）、島根県の受診率向上に寄与して目標値を超えた。

▼細胞診/HPV-DNA検査併用検診システム



▼細胞診/HPV-DNA検査併用検診導入効果



(岩成治：臨床婦人科産科 2010；64：288-297 を改変)

b. 全国自治体の導入状況

平成24（2012）年7月25日現在の細胞診/HPV-DNA検査の併用検診導入状況は以下のとおりである。

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

5) 液状化細胞診 (LBC) 導入のメリット

a. 液状化細胞診とは

液状化検体細胞診 (LBC) は、採取した細胞を専用の保存液容器に回収して細胞浮遊液として保存した後、専用の機器を用いて細胞診標本を作製する方法である。病変部細胞が観察しやすいように薄く均一に塗抹され、鏡検しやすくできあがりの差が少ない細胞診標本を得ることができる。なお、細胞診採取器具はブルーム型ブラシであるサーベックスブラシが推奨されており、綿棒は十分な細胞が採取できないことがあるため、推奨されない。

ベセスダシステムでは従来の直接塗抹法か LBC かを記載することが求められているだけで、どちらを選択することも可能である。しかしながら、ベセスダシステムが普及している米国では LBC で運用が行われており、その利点について多数報告されている。

現在、日本において選択可能な主な LBC 法は、① ThinPrep 法、② SurePath 法、③ TACAS 法がある。LBC 法は今後、細胞診の自動化スクリーニングへの活用も検討されている。

LBC 法を用いると従来法に比べて細胞診の精度が向上するかについては、数多くの検討が行われている。日本では、ThinPrep 法を用いた場合、HSIL 以上の高度病変の検出率について従来法に比べ向上するという報告はある⁶⁾。しかしながら LBC 法全体では、いくつかのランダム化比較試験^{7,8)} やメタアナリシス^{9,10)} の結果、感度や陽性的中率は LBC 法と従来法はほぼ同等と考えられている。

b. 不適正標本の減少

従来法では、採取した細胞が正しくスライド上に移らない塗抹不良や乾燥変性など、細胞形態の保存不良による不適正標本が一定の割合で発生する。とくに細胞採取の処理などの習熟度によってこの比率は大きく変わる傾向にある。

しかし LBC 検体を用いた場合、採取された細胞は直ちに固定保存液に回収される。その後、専用の装置により塗抹および固定されるため、不適正標本の発生をほぼ回避することが可能であり、不適正標本の発生により再検査などの負担が軽減できる。

c. 同一検体で HPV-DNA 検査が可能

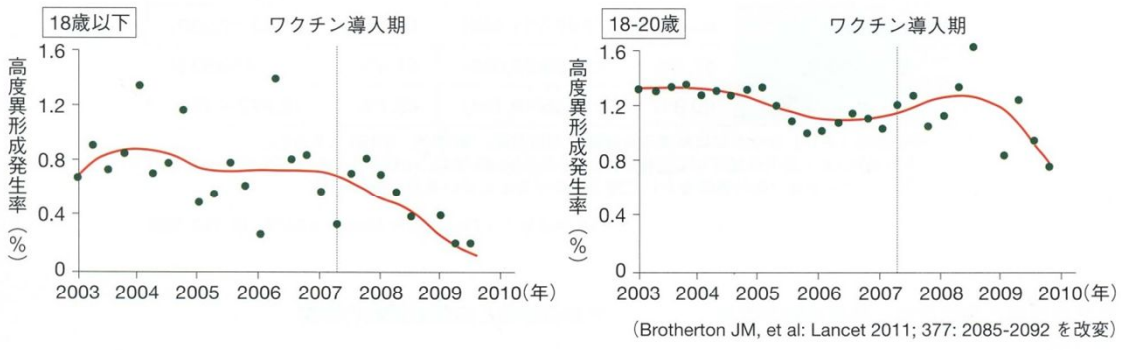
LBC 検体では、一つの採取検体から細胞診と HPV-DNA 検査の両方を実施することが可能であり、効率的な検査が実施できる。この場合、細胞を保存する固定液が遺伝子を保存するのに適しているかどうか、各 LBC 法を選択するうえで重要な要素となる。そのなかで ThinPrep 法は検体の保存安定性に優れており、米国 FDA は同法のみにより同一検体による細胞診と HPV-DNA 検査を実施してよいとの承認を与えている。そのためベセスダシステムが普及している米国では、ThinPrep 法が最も多く使用されている。

2 HPV ワクチン接種の推進

1) ワクチン接種による疫学的インパクト

オーストラリアは2007～2009年に12～26歳の全女性にHPVワクチン接種プログラムを導入した。Brothertonらがビクトリア州で4価ワクチンを導入した前後の子宮頸部異形成の傾向を分析した結果、18歳未満の高度異形成発生率は、導入前の2003年と比して導入後の2009年では0.38% (95% CI: 0.61-0.16) 減少していた¹¹⁾。この減少は、ワクチン導入前の予測発生率の線形 (IRR: 1.14 (95% CI: 1.00-1.30)、 $p=0.05$) と有意に異なっていることから、ワクチンの有効性が示されている。

▼年齢群別高度異形成の変化



2) 公費助成対象女児の接種率向上例

a. 事例紹介：奈良県

HPV ワクチンの接種率向上では、自治体による対象者およびその保護者に対する広報活動が重要となる。小林らは奈良県内の各自治体ワクチン接種事業担当者へのアンケートを実施し、広報活動とワクチン接種率の関係を調べ、接種率に影響する要因を解析した¹²⁾。31自治体（11市、12町、8村、回収率79.5%）の平成23（2011）年9月末までのワクチン接種率は24.1～100%で、100%の4自治体はいずれも村であった。

接種率へもっとも影響があったのは「個別通知」であり、広報誌への掲載は影響しなかった。個別通知に加えて学校通知のフォローが、高接種率を導くことがわかった。

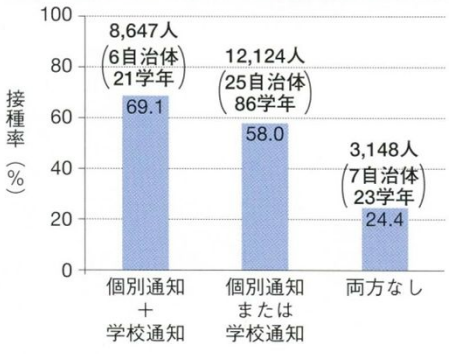
▼初回接種に影響を及ぼす要因の検討（単独因子）

	あり	なし
接種費用自己負担	59.1% (11,266/19,071)	51.0% (2,471/4,848)
個別通知 ^{*1}	63.3% (12,724/20,115)	26.6% (1,013/3,804)
学校通知 ^{*2}	64.8% (7,577/11,689)	50.4% (6,160/12,230)
広報誌掲載	57.4% (13,259/23,086)	57.4% (478/833)
ホームページ掲載	60.8% (11,655/19,154)	43.7% (2,082/4,765)

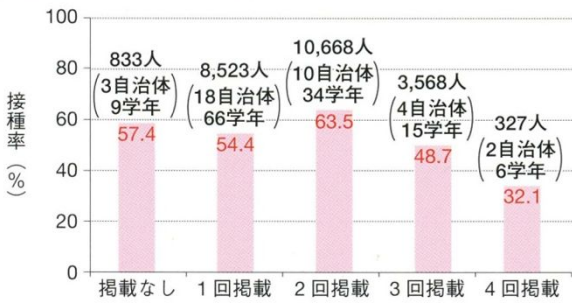
*1 個別通知「あり」のなかには私学のみ実施の5自治体、16学年、2,386人を含む。
 *2 「学校通知」は一部の地域では公立校のみ。13自治体、45学年、11,689人のなかにも行われなかった私立中学/高校（県外通学含む）に通う生徒が含まれているが、数は不明。

（小林浩ほか：Progress in Medicine 2012; 32: 753-759）

▼初回接種と個別通知・学校通知の有無



▼初回接種と広報誌掲載の影響



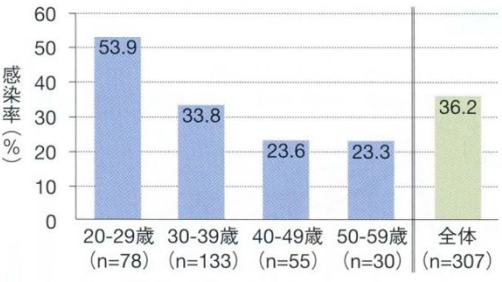
（小林浩ほか：Progress in Medicine 2012; 32: 753-759）

3) キャッチアップ世代への接種促進意義

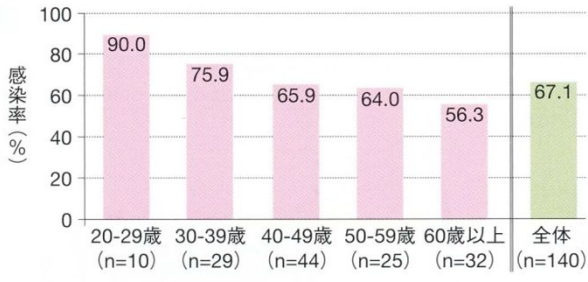
a. 成人女性における HPV 感染率

世界的に HPV16/18 型は子宮頸がん患者から高率で発見されているが、本邦における CIN2/3 患者、浸潤がん患者からの検出率の報告でも同様であった¹³⁾。いずれも若年者ほど高率であることから、公費助成によるワクチン接種推進年齢以上の若年層にもワクチン接種が勧められる。

▼ CIN2、CIN3 患者の HPV16/18 型感染率

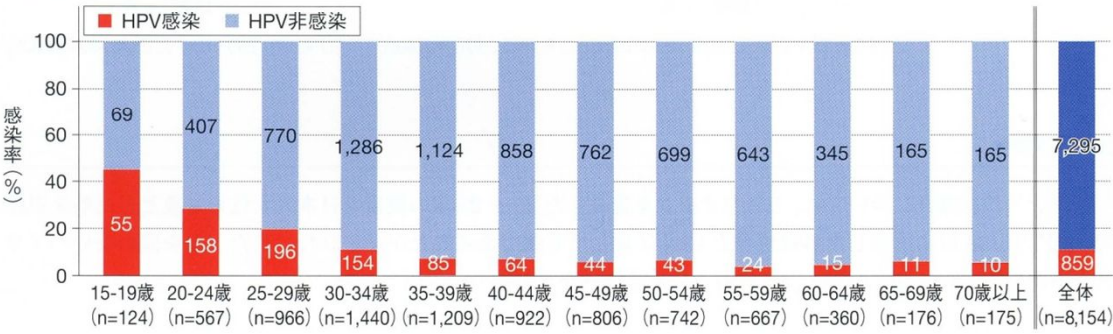


▼ 浸潤がん患者の HPV16/18 型感染率



(Onuki M, et al: Cancer Sci 2009; 100: 1312-1316 より作図)

▼ 健康女性の HPV 感染率



(Inoue M, et al: Int J Gynecol Cancer 2006; 16: 1007-1013. 一部改変)

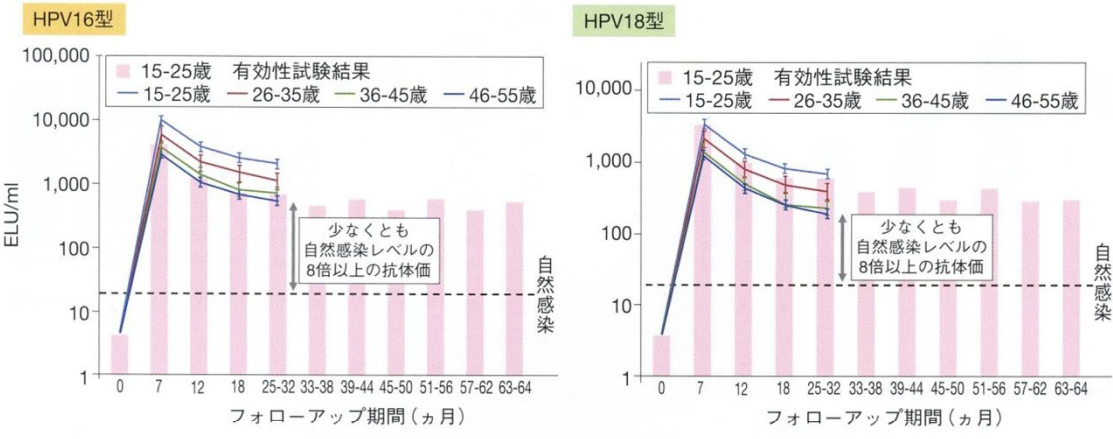
18

4) 成人女性における成績

a. 抗体価

ワクチン接種後の抗体価については、平成 23 (2011) 年ベルリンで行われた国際ヒトパピローマウイルス (IPC) 学会で 2 価ワクチンの 9.4 年までのデータが発表されたが¹⁴⁾、HPV16/18 型の感染予防には十分な高い抗体価が維持されている。

▼接種後の抗体化の推移 (2 価ワクチン)



(Harper DM, et al: Lancet 2006/Rombo L: ESPID 2007/Schwarz TF: EUROGIN 2007/Gall S, et al: AACR 2007)

b. 有効性

ワクチンの有効性については、2 価ワクチンを接種した 20 ~ 25 歳の健康な日本人女性を対象とした効果追跡で、HPV16/18 型に関連した持続感染と CIN に対して有効であることが示された。また、型を問わないハイリスク HPV 型の持続感染および CIN に対しても有効性を示した¹⁵⁾。

▼日本人女性 (20 ~ 25 歳) における 4 年間 (48 ヶ月) の追跡

	ATP-E (延長試験)			ATP-E (主試験・延長試験統合)		
	n/N (人)		有効性 (95% CI)	n/N (人)		有効性 (95% CI)
	ワクチン群	対象群		ワクチン群	対象群	
HPV16/18 型*						
12 ヶ月持続感染	0/257	9/241	100% (54.3-100)	0/382	16/383	100% (74.8-100)
CIN1 以上	0/332	5/335	100% (-3.7-100)	0/406	8/404	100% (42.2-100)
CIN2 以上	0/332	4/335	100% (-44.0-100)	0/406	5/404	100% (-8.0-100)
ハイリスク HPV 型に関連した評価						
12 ヶ月持続感染	19/280	31/261	46.1% (1.6-71.3)	34/419	53/413	39.4% (5.0-61.8)
CIN1 以上	8/363	22/359	66.4% (21.6-81.7)	13/444	34/435	63.4% (28.8-82.3)
CIN2 以上	2/363	11/359	83.0% (22.1-98.2)	4/444	17/435	77.3% (30.4-94.4)

主試験期間：0 ~ 24 ヶ月 延長試験期間：48 ヶ月まで
 n/N：各群で少なくとも 1 つのイベントを報告した被験者数 / 各群の被験者数
 ハイリスク HPV 型：HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68 型
 * ベースラインにおいて各評価項目に対応する HPV 型の DNA 陰性、抗体陰性であったすべての被験者

(Konno R, et al: EUROGIN 2012)

c. 副反応

2価ワクチン、4価ワクチンの副反応報告を下記にまとめる。

▼ HPV ワクチンの副反応報告

	2 価ワクチン	4 価ワクチン
10%以上	瘙癢、疼痛、発赤、腫脹、胃腸症状（悪心、嘔吐、下痢、腹痛等）、筋肉痛、関節痛、頭痛、疲労	疼痛、紅斑、腫脹
1～10%未満	発疹、蕁麻疹、硬結、めまい、発熱、上気道感染	発熱、瘙癢感、出血、不快感、頭痛
1%未満	知覚異常、感覚鈍麻（しびれ感）	硬結、四肢痛、筋骨格硬直、下痢、腹痛、白血球数増加
頻度不明	失神・血管迷走神経反射、リンパ節症	無力症、悪寒、疲労、倦怠感、血腫、失神（強直間代運動を伴うことあり）、浮動性めまい、関節痛、筋肉痛、嘔吐、悪心、リンパ節症、蜂巣炎

(添付文書より作成)

参考文献

- 1) Meijer CJ, et al: Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009; 124: 516-520
- 2) Sherman ME, et al: Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst*: 2003; 95:46-52
- 3) 岩成治: 子宮頸がん検診受診率向上への取り組みー日本初の細胞診・HPV 検査併用検診で受診率向上・高精度化・効率化達成. *臨床婦人科産科* 2010; 64: 288-297
- 4) Dillner J, et al: Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008; 337: a1754
- 5) Castle PE, et al: Five-year experience of human papillomavirus DNA and Papanicolaou test cotesting. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 595-600
- 6) 平井康夫ほか: 子宮頸部病変検出における液状化検体細胞診 (LBC) ThinPrep の精度と有用性評価のための前方視的検討. *日本臨床細胞学会雑誌* 2010; 49: 237-241
- 7) Siebers AG, et al: Cytologic detection of cervical abnormalities using liquid-based compared with conventional cytology: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 1327-1334
- 8) Ronco G, et al: Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. *BMJ* 2007; 335: 28
- 9) Arbyn M, et al: Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 167-177
- 10) Davey E, et al: Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet* 2006; 367: 122-132
- 11) Brotherton JM, et al: Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet* 2011; 377: 2085-2092
- 12) 小林浩ほか: 子宮頸がん予防ワクチン接種率に及ぼす広報活動の影響ー奈良県内自治体の子宮頸がん予防ワクチン接種事業に関するアンケート調査ー. *Progress in Medicine* 2012; 32: 753-759
- 13) Onuki M, et al: Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. *Cancer Sci* 2009; 100: 1312-1316
- 14) Naud P, et al: IPVC 2011, Berlin, Germany
- 15) Konno R, et al: 20 ~ 25 歳の日本人女性における HPV-16/18 ワクチンの有効性 (48 ヶ月). *EUROGIN* 2012