

CQ2-16 (1) HPV DNA 検査の臨床的意義は？*Answer*

1. がん検診の精度を上げるために、細胞診にハイリスク HPV 検査(ハイブリッドキャプチャーⅡやアンプリコア HPV) を併用する。(C)
2. 細胞診で ASC-US の場合に、コルポスコピー・組織診の必要性を判定するためにハイリスク HPV 検査を行う。(B)
3. CIN2-3 治療後に病変の残存・再発の早期発見のためにハイリスク HPV 検査または HPV タイピング検査を行う。(C)
4. 生検によって確認された CIN1-2 の進展リスク評価のために HPV タイピング検査を行う。(C)

▷ 解説

現在わが国では、いくつかのヒトパピローマウイルス(HPV)DNA 検査が外注検査として利用可能である。HPV DNA 検査は、ハイリスク HPV 検査[ハイブリッドキャプチャーⅡ(HC2)、アンプリコア HPV など]とタイピング検査[リニアアレイ HPV ジェノタイプング、クリニチップ HPV など]に大別される。ハイリスク HPV 検査は頸がんの原因となるハイリスク 13 タイプのいずれかに陽性であるかどうかは判定できるが、そのうちのどのタイプに感染しているかは判定できない。しかし、比較的安価でほぼ見逃しなく CIN2 以上の病変を検出できるため、すでに米国では頸がん検診やボーダーラインの細胞診(ASC-US)症例に臨床応用されている。一方、タイピング検査は高価であるが、複数のタイプの混合感染も含めてどのタイプに感染しているか詳細な情報を得ることができ、経時的に検査すれば全く同じタイプの感染が持続しているかどうかを判定することが可能となる。我が国では ASC-US に対するハイリスク HPV 検査のみ保険適用となっており(ただし、施設基準があり、届け出の必要あり)、それ以外はいずれも保険診療の適用はなく自費検査となる。

1. 米国では 2003 年に 30 歳以上の女性に限り頸がん検診に細胞診とハイリスク HPV 検査を併用することが承認され、ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) からガイドラインが提唱されている¹⁾。日本ではごく一部の自治体検診で HPV 検査導入の試みが行われているのみである。

従来頸がん検診において、細胞形態による診断は感度・再現性が乏しく、時に見落としが見られるなど細胞診のみの検診の限界や問題点が指摘されている。細胞診と比較して、ハイリスク HPV 検査は病変を検出する感度(病変を持っている女性を陽性として判定する確率)は高い。海外 7 カ国からのスタディをレビューした Wright TC Jr らの論文を見ると²⁾、CIN2 以上の病変の検出感度は細胞診(mean 69.7%, range 33~94%)と比べて、HPV 検査(mean 90.8%, range 82~96%)の方が明らかに高く、スタディによるバラツキも小さい。細胞診は国・地域や細胞診診断士によって感度に差が出るが、HPV 検査はそのようなものに左右されない客観的な検査である。その一方で、特異度(病変を持たない女性を陰性として判定する確率)は細胞診(mean 96.0%, range 78~97%)と比べて、HPV 検査の方がやや低い(mean 93.1%, range 82~97%)。最近報告された大規模なランダム化比較試験でも同様の結果が示された³⁾。細胞診と HPV 検査のあいだの特異度の差は若年女性でさらに広がる⁴⁾。

これは病変を持たない一過性の不顕性 HPV 感染がとくに sexual activity の高い 20 代の若年女性に多いことに起因している。米国食品医薬品局 (FDA) が 30 歳以上の女性に限って細胞診との併用を承認した理由はここにある。

30 歳以上の女性に対して細胞診とハイリスク HPV 検査を併用して両方とも陰性の場合、検査した時点で CIN 2 以上の病変があるのに見逃されている可能性はほとんどないと考えてよい¹⁾。さらに、細胞診とハイリスク HPV 検査の両方が陰性の場合はその後 10 年のあいだに CIN 2-3 以上の病変が見つかる確率も格段に少ない⁵⁾。このように、細胞診とハイリスク HPV 検査の両方が陰性であった場合はかなり安心して良いので、米国ガイドラインでは次のスクリーニング検査は 3 年後でよいとしている。

細胞診が陰性であってもハイリスク HPV 検査陽性の場合はずでに病変を持っていて見逃されている可能性と今後病変を生じてくる可能性があるため 6~12 カ月後に両方の再検査が推奨されている。2009 年に米国ガイドラインでは、HPV 16/18 陽性と陰性で大きくリスクが異なるため⁶⁾、細胞診陰性/ハイリスク HPV 陽性の場合 Cervista HPV 16/18 検査 (サード・ウェイブ社) を行って HPV 16/18 陽性の場合にはただちにコルポ診を、HPV 16/18 陰性の場合には 12 カ月後に細胞診とハイリスク HPV 検査の両方の再検査を行うというリコメンデーションを追加した (ただし、現在のところ Cervista HPV 16/18 は我が国では未承認で使用できない)⁷⁾。

2. 米国ガイドラインでは細胞診が ASC-US (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance; ボーダーラインの細胞診) の場合にはハイリスク HPV 検査を行って、HPV 陰性者は 12 カ月後の再検でよいが、HPV 陽性者ではただちにコルポ診を行うことが推奨されている¹⁾。ハイリスク HPV 検査陽性の ASC-US では、2 年以内に CIN 2-3 と診断されるリスクは LSIL (low-grade squamous intraepithelial neoplasia) と同等 (約 27%) であることが報告されているので⁸⁾、LSIL と同様にただちにコルポ診を行う。我が国でも ASC-US に対するハイリスク HPV 検査は施設基準を満たす届け出施設では 2010 年 4 月より保険適用となった。

3. HPV DNA 検査は CIN 治療後のフォローアップにおいて病変の残存・再発の早期発見に有用であるとする報告がある⁹⁾¹⁰⁾。HPV DNA 検査を行うタイミングについては、治療 6 カ月後に行っているスタディが多い。長井らは円錐切除術を行った CIN 3 患者 58 例の前方視的研究を報告している⁹⁾。治療前に HPV DNA 陽性であった 56 例のうち、45 例 (80%) が円錐切除後に HPV DNA 陰性になった。治療前から HPV DNA 陰性だった症例 2 例も含めて円錐切除後に HPV DNA 陰性であった症例では一例も CIN の再発をみなかったが、円錐切除後も引き続き HPV DNA 陽性であった 11 例中 5 例 (46%) で CIN の再発がみられた。

4. 頸がん発症のリスクは検出される HPV のタイプによって異なるので¹¹⁾、CIN 1-2 患者のフォローアップにおいて HPV タイピング検査の結果はリスク評価に利用可能と考えられる¹²⁾。我が国の主要 HPV 論文のメタアナリシス¹³⁾の結果からは我が国では浸潤癌からの検出頻度が高い HPV 16, 18, 31, 33, 35, 52, 58 の 7 つのタイプで進展リスクが高いと推定される。我が国の前方視的研究では、横山らが CIN 1-2 患者 185 例のフォローアップにおいて HPV 16, 18, 33, 52, 58 の 5 つのタイプ陽性の患者で CIN 3 への進展リスクが有意に高かったことを報告している¹⁴⁾。最近我が国で行われた大規模コホートスタディでは LSIL/CIN 1-2 患者 570 例をフォローアップしており、前述のメタアナリシスでとくにハイリスクと考えられた 7 つのタイプ (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 52, 58) のいずれかが陽性の病変では有意に自然消失しにくく ($P < 0.0001$)、かつ CIN 3 へ進展しやすいこと ($P = 0.0001$) が裏付けられている¹⁵⁾。CIN 2 が 5 年以内に CIN 3 に進展する可能性は 7 タイプ陽性では 37% であるが、それ以外の症例では 8% しかない。同様に、CIN 1 が 5 年以内に CIN 3 に進展するリスクは 7 タイプ陽性では 16% であるが、それ以外の症例では 3% にすぎない。HPV 16, 18,

31, 33, 35, 52, 58 のいずれかが陽性の CIN 患者ではとくに嚴重な管理が必要と考えられる。今後、これらのデータの集積によって LSIL/CIN1-2 病変のフォローアップにタイピング検査が取り入れられていくことが期待される。

なお、HPV ワクチン接種のために HPV DNA 検査を行わない (CQ2-16 (2) 参照)。

文 献

- 1) Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference: 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 346—355 (Guideline)
 - 2) Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S, et al.: Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 304—309 (Guideline)
 - 3) Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al.: Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group: Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1579—1588 (I)
 - 4) Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al.: Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006; 119: 1095—1101 (III)
 - 5) Kjaer S, Hogdall E, Frederiksen K, Munk C, van den Brule A, Svare E, et al.: The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. *Cancer Res* 2006; 66: 10630—10636 (II)
 - 6) Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al.: The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1072—1079 (II)
 - 7) American Society for Colposcopy and Cervical Pathology: Clinical Update: HPV Genotyping, 2009. Available at http://www.asccp.org/pdfs/consensus/clinical_update_20090408.pdf (Guideline)
 - 8) Cox JT, Schiffman M, Solomon D: ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group: Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1406—1412 (II)
 - 9) Nagai Y, Maehama T, Asato T, Kanazawa K: Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol Oncol* 2000; 79: 294—299 (III)
 - 10) Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J: Chapter 9 Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006; 24: S3/78—89 (III)
 - 11) Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al.: Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121: 621—632 (III)
-