

特集 これだけは知っておきたい子宮頸癌の診断・治療と予防

細胞診・HPV-DNA 検査併用検診の効用 —高精度化・効率化・受診率向上—

Effect of population-based cervical cancer screening using HPV DNA testing and cytology

岩 成 治
IWANARI Osamu

島根県立中央病院産婦人科(医療局次長)

- 1) 併用検診の中等度異形成以上(CIN2+)検出率は100%, 特異度は90%であった(高精度化達成).
- 2) 両者陰性者の次回受診は3年後, 細胞診陰性・HPV 検査陽性者の次回受診は1年後受診が国内住民検診でも可能であった(絞り込み・効率化検診でワクチン時代に対応可能). 細胞診ASCUSのHPV 検査陰性率は50%, よって細胞診ASCUSの精密検査(再検・コルポ・生検)を50%回避できた(効率化達成).
- 3) 行政の住民検診助成金が3年間で30%削減できた(効率化達成).
- 4) 若年者の住民検診受診率が40%に向上(高罹患年齢層ターゲット検診達成).
- 5) 若年者を中心にCIN3・CIS 発見が2.3倍に増加し, 円錐切除後64人の生児を得ることができた(高精度化により子宮温存率・妊孕能向上, 少子化対策に貢献).
- 6) 島根県内の多くの市町村に広がった結果, 地域癌登録でCISが1.5倍に急増し, 浸潤がんが漸減している.

Key Words ■ 子宮頸がん, がん検診, 細胞診・HPV-DNA 検査併用, 受診率

はじめに

子宮頸がんはハイリスク HPV の持続感染が原因である。ハイリスク HPV は性交経験のある女性の80%以上に感染し、2年以内にその90%の女性から消退する。ハイリスク HPV 感染が判定できるハイリスク HPV-DNA 検査が比較的安価で、しかも細胞診の残り材料で検査できるようになり、臨床応用が可能となった。

2008年の厚労省国民健康調査によると、2000年ごろから急速に若年者の子宮頸がん(CISを含む)は増加し、20歳台は3倍に、30歳台は2倍に急増し死亡率も上昇してきている。

一方、妊婦の高齢化が進み、妊娠前に子宮頸がん・前がん病変に罹患する例が増えてきたため、

検診によって前がん病変(CIS以内)で発見し、妊孕能が温存できる円錐切除(レーザー、LEEPなど)などで治療することが求められている。

しかし、現在の住民検診の問題点は、①若年者の受診率が低く、全国的には15%にも満たない。②従来型検診(細胞診のみ)によるCIN2+の検出率は精度の高い施設でも75%しかない。③CIN2+の検出目的の検診間隔2年は不十分(とくに腺がん)。④また子宮頸がんワクチン接種後も検診は欠かせないが、ワクチン時代に即した検診方法は確立していない。

今回、検診先進諸国で行われている高精度で効率的な細胞診・HPV 検査併用子宮頸がん検診を、多施設共同研究でその有用性を確認後、住民検診(出雲市・斐川町)で実施し、①前がん病変の発見率向上、②絞り込み検診によって地方行政の助成

金軽減(3年間で30%削減), ③若年者受診率向上(40%)などが達成できた。その結果, 若年者を中心に CIN 3・CIS が2.3倍発見でき, 子宮摘出を回避し, 円錐切除後に多くの生児を得ることができたので報告する。

■ ■ ■ ハイリスク HPV-DNA 検査 (HPV 検査)

本検査は, 子宮頸部擦過細胞を検査材料として, ハイリスク型 HPV 感染を判定する検査で, ハイリスク型 HPV 13種類(16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68型)を一度に検出できる。一時感染・持続感染・異形成・浸潤がんのどの段階においても陽性となる。

現在国内で承認されている検査には, 以下の3種類がある。

1. 「HPV-DNA ミツビシ HC II」

ハイブリッドキャプチャー法で測定し, 一種類以上の HPV に感染している場合に陽性となる(グルーピング検査)。塗抹標本作成後の検体でも液状化検体でも測定可能。比較的安価。

2. 「アンプリコア HPV」

PCR法で測定するため微量の検体で測定可能(内部コントロールで検体量の適正判定可能)。一種類以上の HPV に感染している場合に陽性となる(グルーピング検査)。比較的安価。

3. 「クリニチップ HPV」

タイピング検査で, HPV の型別に判定可能であるが高価。

■ ■ ■ 細胞診・HPV 検査併用検診 (併用検診)

高精度・効率化をめざして, 住民検診では検診先進諸国6カ国¹⁾, 国内では島根県を初めとする数市町村で実施されている。

1. 併用検診は高精度な検診である

感度と再現性が高く客観性のある HPV 検査と, 主観的で高度な技術力が必要であるが特異度が高く悪性度判定ができる細胞診の, それぞれの長所を組み合わせ, より高精度化・効率化した検診が細胞診・HPV 検査同時併用検診である。諸外国のデータでも CIN 2⁺ の検出感度はほぼ100%であった²⁾。また, 陰性的中度100%であることから, 受診者の安心感は非常に強い。細胞診による検出感度は残念ながら精度の高い施設でも約75%である³⁾。

2. 併用検診は将来予測可能な画期的な検診 (両者陰性は3年間がんにならない) (図1)

Clavel ら⁴⁾ は, 細胞診陰性例(2,392例)の5年間の CIN 2, 3 への進展を検討した結果, 細胞診および HPV 検査の両者陰性の場合, 5年間に0.13%しか CIN 2・3 に進展しなかった。それに比較し, 細胞診陰性・HPV 検査陽性者は3年間に7%, 5年間に16%進展したと発表。著者も⁵⁾ 日本人女性において確認している。従来検診は検診時の異常の有無がわかるだけであったが, 併用検診は将来予測が可能となり, 両者陰性の場合, あたらしいパートナーを得たとしても3年間(理論的5年間)はがんにならないという安心感は大いに

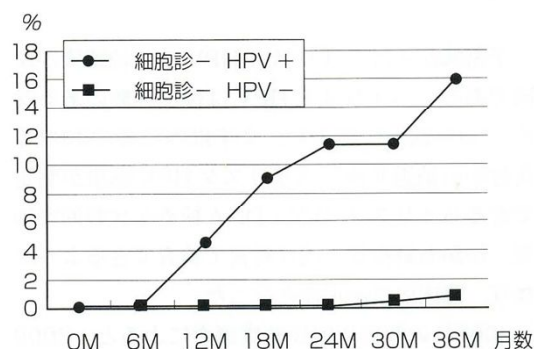


図1 細胞診陰性・HPV陰性例と細胞診陰性・HPV陽性例のCIN 2, 3への進展経過

1) 細胞診陰性・HPV陰性例の進展率は0.2% (2/880, CIN 2 = 2例, CIN 3 = 0)

2) 細胞診陰性・HPV陽性例の進展率は15.6% (7/44, CIN 2 = 5例, CIN 3 = 2例)

(島根県立中央病院, 2005~2008年)

3

受診動機となる。

が可能である⁶⁾⁷⁾。

3. 併用検診は篩い分け・絞り込み検診(ワク チン時代に即した効率的検診) (図2)

従来の細胞診のみによる検診では、細胞診異常なしの場合は2年後受診、異常ありの場合は保険診療による精密検査であった。併用検診では、①両者陰性の場合には3年後受診、②細胞診ASCUS・HPV検査陰性、細胞診異常なし・HPV検査陽性の場合には1年後受診、③細胞診ASCUS・HPV検査陽性、細胞診LSIL以上は保険診療による精密検査、の3通りのトリアージで高精度化・効率化

4. 併用検診は患者負担軽減・医療費削減・費用対効果向上検診(図3)

今野ら⁸⁾は、CIN2+を発見することを目標とした検診を(細胞診6,600円、HPV検査を3,500円として)、数学的モデルを用いて検診費用を試算した結果、細胞診毎年受診を「1」とすると、細胞診隔年検診が「0.51」、細胞診・HPV検査併用検診が「0.57」となり、毎年検診の半額、隔年検診とほぼ同等で費用が増加しないことを報告している。さらに、3年間の見逃し率がそれぞれ3人、13人、0人となり、併用検診は精度もかなり向上すると報告している。

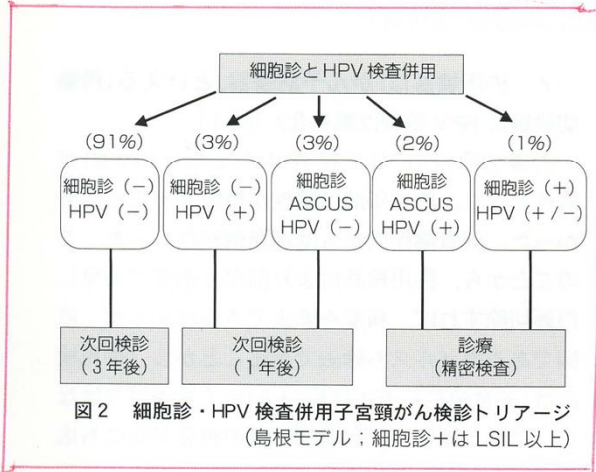


図2 細胞診・HPV検査併用子宮頸がん検診トリアージ (鳥根モデル；細胞診+はLSIL以上)

細胞診・HPV検査併用検診の 大規模多施設共同研究の結果

著者らは2005年から大規模多施設共同研究(10,000例)を行い、以下の結果を得た。

1. 併用検診が高精度であることを国内でも確認
CIN2+を発見する検出感度は100%、特異度89.7%、陰性反応の中度100%であった⁹⁾。

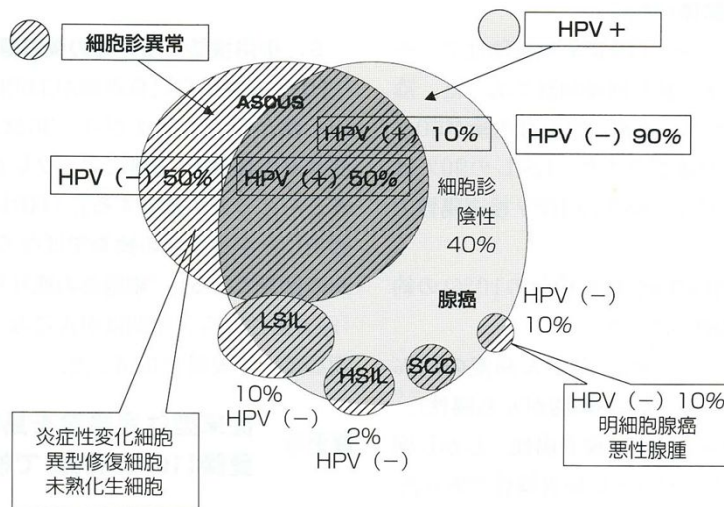


図3 HPV検査陽性例・陰性例と細胞診・組織診の関係 (鳥根県立中央病院)

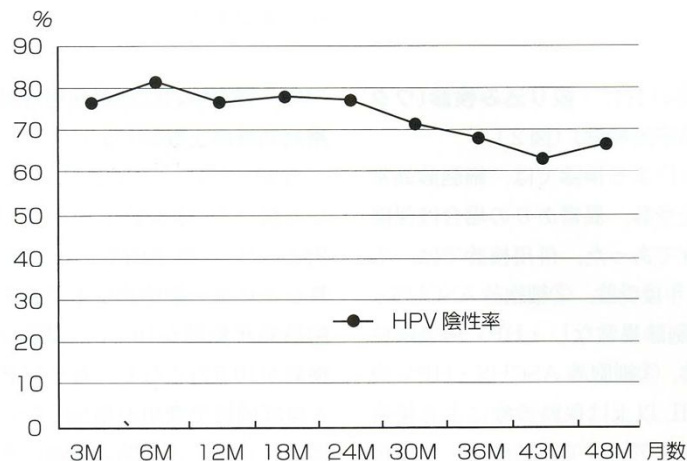


図4 円錐切除後のHPV検査陰性率の4年間の推移
(n=119例, 島根県立中央病院, 2010年)

2. 世界の併用検診トリアージは日本でも適応可能⁵⁾ (両者陰性は3年間隔受診)

図1のように, 細胞診陰性・HPV検査の両者陰性880例からは3年間にCIN3は発生しなかったが, 細胞診陰性・HPV検査陽性44例からは15.9%がCIN2・3へ進展した. 速いものは1年でCIN3に進展した. この結果から, 図2のようなトリアージが日本女性においても適応できることを確認した(国内初).

3. 併用検診における細胞診・組織診とHPV検査陽性, 陰性の関係(図3)

細胞診ASCUSの50%はHPV検査陰性で, それらは濾胞性頸管炎や異型修復細胞であった. 陰性例は精検の必要がないため, 余分な生検が50%も回避できることが確認できた. LSILの90%はHPV検査陽性, HSILの98%はHPV検査陽性であった.

一方, HPV検査陽性例(併用検診の10%)の約60%が細胞診異常例であった.

扁平上皮細胞がんの99%, 前がん病変の96%はHPV検査陽性であった(小細胞がんも陽性). また, 腺がんの90%はHPV検査陽性, しかし明細胞癌, 悪性線種などはHPV検査陰性であった.

4. 併用検診は「がん予防検診」といえる(円錐切除後にHPV検査は陰性化)(図4)

円錐切除後のHPV検査は80%(95/119例)が陰性となり, 約4年間は陰性が持続することが分かった. 両者陰性例からは再発例がなかった. このことから, 併用検診により前がん病変で発見し円錐切除すれば, 病変を除去できるばかりか, 原因であるウイルスも除去できることから, 併用検診は「子宮頸がん予防検診」といっても過言ではない. また, 陽性例は円錐切除後の再発予知にも応用できることも示唆された.

5. 併用検診で若年者の受診率が1.5倍向上

HPV検査の自己負担額が3,600円であったが, 安心感が口コミで広がり, 30歳台を中心とした受診率が従来の1.5倍にアップした⁵⁾. 「HPVにはほとんどの人が感染する」「HPV検査はHPVに感染したかどうかの検査ではなく, 消えたかどうかの検査である」「細胞診の残り材料できること」「両者陰性なら3年間のがんにならないこと」を強調して, 不安感を払拭した.

従来型住民検診を島根県地域がん登録(100%登録)で検証⁵⁾

1. 若年子宮頸がんの急増

地域がん登録によると, 20, 30歳台の頸がん

5

はこの10年で約3倍に急増し、49歳以下が約70%を占めている。一方、高齢者の頸がんは激減している。よって検診のターゲットは若年層である。

2. 住民検診の機能不全

受診者は高齢化・固定化してきたため受診率は低下し(とくに若年者)、発見率が有効発見率である0.2%を大幅に下回り0.05%(全国も0.05%)に低下し、対策型検診の有効性を失っている。

3. CIS と妊婦の年齢層が同じ(図5)

CISの平均年齢は38.1±11.3歳、妊婦の平均年齢は35.6±4.9歳であった。当院の円錐切除(CIN3, CIS)の37.4%(146/390例)は子宮温存が必要な初回妊娠前が占めていた。

これらの結果から、①検診の目的を早期がんの発見ではなく、妊孕能温存治療が可能な前がん病変の発見とすべきであること、②検診のターゲットは30歳台を中心に受診率をあげること、③極めて低リスクである高齢者の受診負担を軽減するために、検診大改革が必須であることが判明した。同様なことは全国的にもいえる。

細胞診・HPV 検査併用検診を 出雲市・斐川町住民検診で 実施(国内初)⁵⁾



従来型検診の危機感と併用検診共同研究の成果を元に、併用検診を島根県モデル事業として出雲市と斐川町(人口約18万人、2007年から3年間)で行った(「HPV-DNA ミツビシ HC II」使用)。

1. 受診数が1.5倍に増加

車検診では受診数が1.5倍に増加したが、CIN2⁺の発見はわずか3例(発見率0.1%)で、発見数は例年と変わらなかった。原因は、前がん病変発症母体であるHPV検査陽性者が、全体の2.0%と極端に低いためと思われた。この集団は60歳を中心とする高齢者・繰り返し受診者がほとんどを占めていた。

一方、施設検診は30歳台の若年受診者数が1.4倍に増加したこともあり、CIN2⁺の発見数は2.2倍の35例(CIN2 10例, CIN3 19例, がん6例: 発見率0.7%)に増加した、次年度も同様に発見された(図6)。なお、施設検診では、予約や受診券

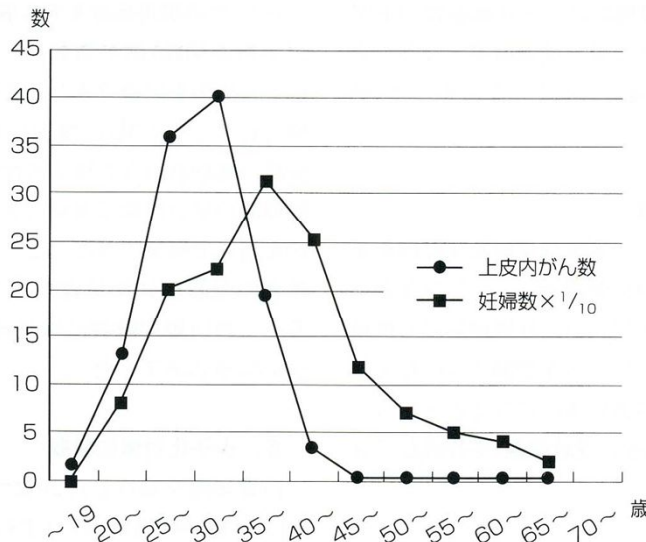


図5 年齢別妊婦数とCIS数

妊婦の平均年齢: 35.6±4.9歳(n=1,117例, 島根県立中央病院, 2007年)
上皮内がんの平均年齢: 38.1±11.3歳(n=145例, 島根県地域がん登録, 2005年~2007年)

6

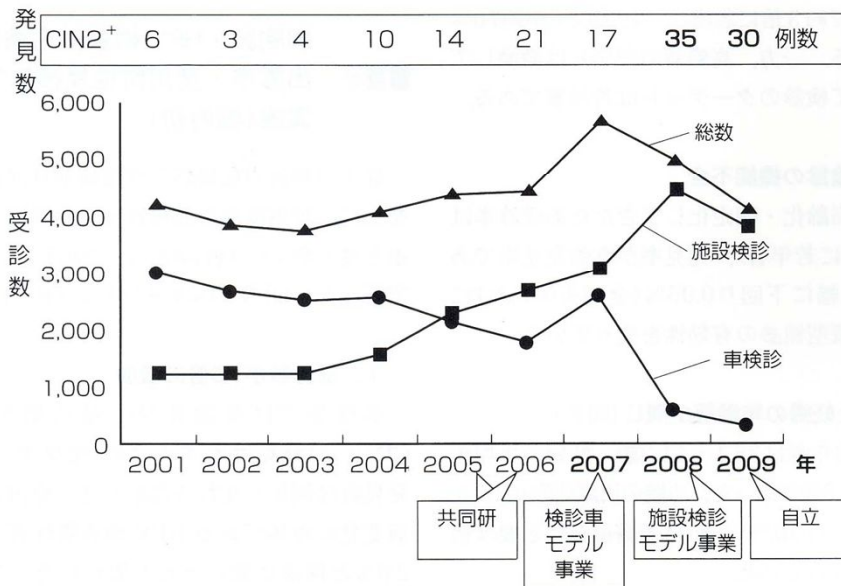


図6 受診数とCIN 2+発見数の動向 (2001年～2009年 出雲市・斐川町)

を必要とせず、事後申請で市の助成金が受けられるように市と契約し、診療所は積極的に受診勧奨している。

2. 市の助成金を3年間で30%削減可能

車検診の98%、施設検診の92%は細胞診・HPV検査両者が陰性で、3年後の受診勧奨となるため、市の助成金は30%削減できることが分かった(県の試算)。

3. 検診体制の改革

これらの結果から、出雲市は車検診を原則中止し、婦人科医のいない山間部とショッピングモールやイベント会場に限定した。妊婦健診にも併用検診を導入した。さらに、3年間隔受診になると受診者の受診歴記憶があいまいになることから、検診受診手帳(各種検診の受診記録)を作成して3年間隔受診に備えた。

4. 若年者受診率40%達成(住民検診, 2007～2009年)

25歳から39歳までの若年受診率が約40%(受

診数/女性人口)に達した(図7)。妊婦健診時のがん検診やドック検診を加えれば、国の目標である受診率50%は越えていると思われる。

5. CIN 3・CISが2.3倍に急増(図8)

2007年の併用検診モデル事業開始からCIN 3・CIS(円錐切除)例が増加し、この4年間に213例が子宮摘出を回避できた。これは開始以前の4年間と比較して2.3倍に増加したことになる。併用検診は細胞診のみの検診と比較して、がんへの進展期間の早い時期で発見できること、すなわち前がん病変で発見できたこと、また罹患率の高い若年者の受診が40%に達したことが要因と思われる。この円錐切除例には生殖年齢の20・30歳台が64%を占めていた。

6. 少子化対策に貢献

円錐切除を施行した20歳台の90%、30歳台の50%は初回妊娠の前にCIN 3またはCISになったが、幸いなことに円錐切除後に妊娠し、子宮を摘出することなく6年間に64人の生児を得ることができた(2005年～2010年)(図9)。人口18万

7

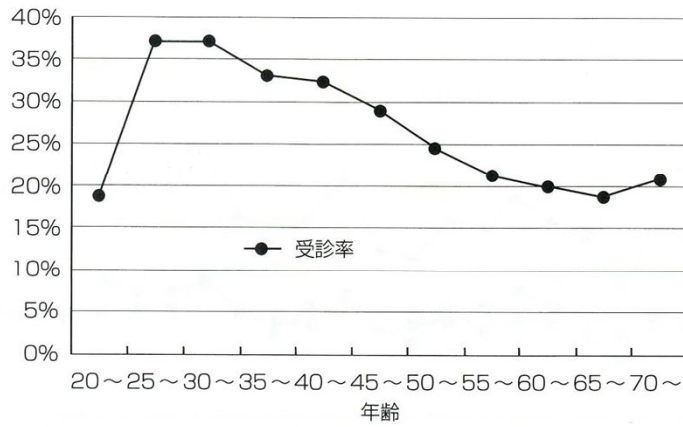


図7 住民検診の年齢別受診率, 若年者受診率40%(受診数/人口, 20歳以上出雲市女性人口64,102人, 2007~2009年)
(1)若年者の受診率, 約40%.

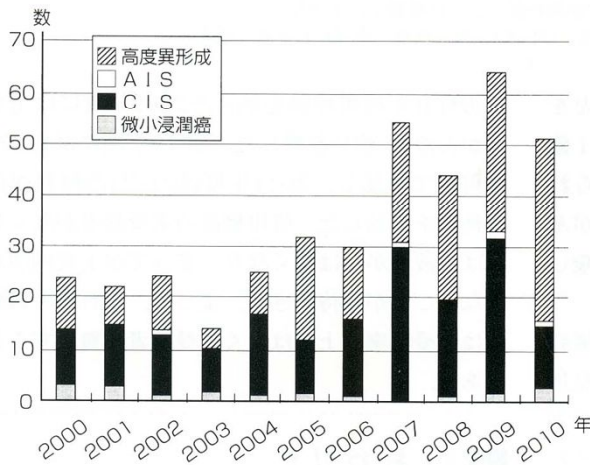


図8 併用検診前後の円錐切除数の推移
(n=384, 島根県立中央病院)
(1)2004年以前は併用検診なし:円錐切除例は平均23.3例, (2)2005, 6年は共同研究で併用検診:平均30例.
(2)2007~2010年は2市町の住民検診で併用検診:平均53.3例
 $53.3/23.3=2.3$

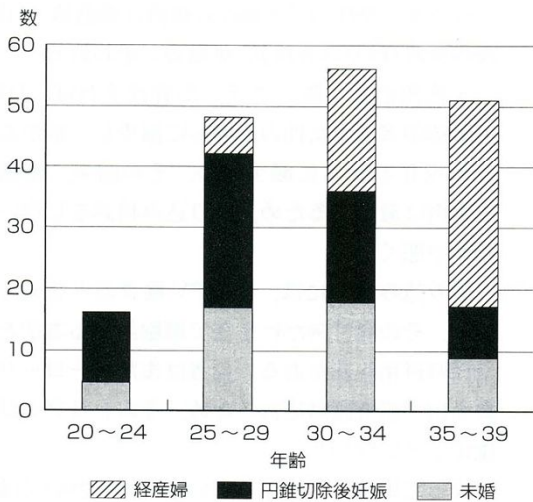


図9 年齢別の円錐切除例(CIN 3・CIS)と円錐切除後妊娠数
(n=171, 2005~2010年, 島根県立中央病院)
(1)円錐切除後に6年間で64人の健常新生児誕生.

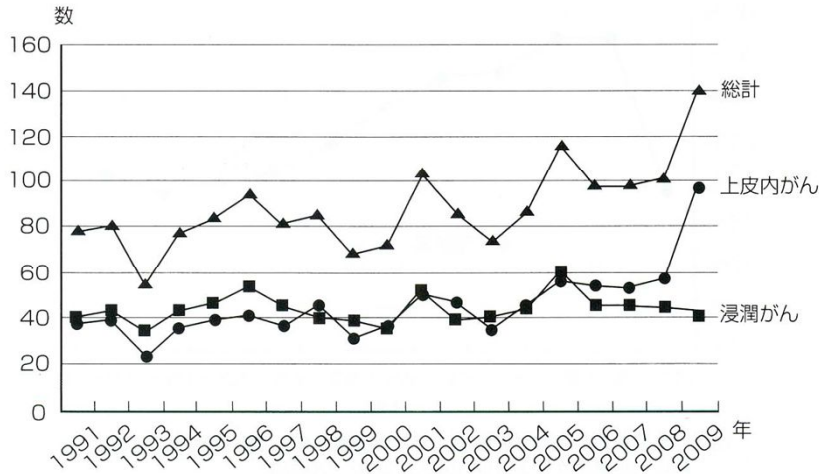


図10 上皮内がんと浸潤がんの推移
 (島根県地域がん登録, 1991年~2009年)
 (1)2005~2008年は2市町で併用検診: CISが浸潤がんより多い。
 (2)2009年は8市町で併用検診: CISが1.5倍に急増, 浸潤がんは減少傾向。

人の地域で、円錐切除後に年間10.7人の生児を得ている事実は、単純計算ではあるが人口1億2,000万人の日本では約7,000人の生児が得られることになる。これはHPV検査併用子宮頸がん検診が少子化対策にも大いに役立つことを示唆している。

若年者の受診数が急増した原因として、細胞診・HPV検査併用検診は、①前がん病変の見逃しが無い、②3年間ががんにならないという将来的保障が得られる、③仮に前がん病変が発見されても円錐切除で完治でき、妊孕能も維持でき、HPVも消滅し、がん予防ができる、④施設(診療所など)において、いつでもどこでも受診できる体制が整ったため、医師や看護師による受診勧奨が増えたことなどが考えられる。

7. 併用検診が県内に広がり、地域癌登録でCISが1.5倍に増加し、浸潤がんが漸減(2009年は8/21市町村, 2010年は17/21市町村) (図10)

地域癌登録によると、1991年から10年間は浸潤がんが上皮内がんを上回っていたが、2000年ごろから5年間は同数となり、共同研究とモデル事業として出雲圏域で併用検診を始めた2005年から上皮内がんが浸潤がんを上回り、38% (8/21)

の市町村が併用検診を始めた2009年度には上皮内がんが1.5倍に急増した。2010年度には17/21市町村で実施し、2011年度は21/21市町村が併用検診を開始した。併用検診の未受診者がなくなれば、浸潤がんはなくなり、すべてが上皮内がんとなるのが期待できる。よって、これからの検診は、受診率向上ではなく未受診者を無くすことである。

■ ■ ■ おわりに

ワクチン時代の子宮頸がん検診は細胞診・HPV併用検診(絞り込み検診)が最適と思われる。

子宮頸がん予防ワクチンが普及すれば、HPV持続感染者は全女性の約3%に減少し、前がん病変も現在の30%に減少する。その結果、細胞診異常例は激減するため、絞り込み検診をしないと効率が悪くなる。

絞り込み検診には、①HPV検査のみを先に施行し、その陽性例だけを後で細胞診する方法と、②同時併用検診がある。前者はまだヨーロッパの数力国で研究段階にあるため、そのトリアージは確定していない⁹⁾。

よって細胞診の発達している日本においては、

9

当分の間は同時併用で絞り込み検診をすべきと思われる。その適応年齢は、アメリカでは30歳~70歳を同時併用検診の適正年齢としているが(がんとHPV陽性年齢が30歳でクロスするため)、われわれのデータでは25歳でクロスしていること、CIN 2+が25歳から急増することから、日本では

費用対効果を考えて適応年齢を25~70歳と考えている。しかし、最終的には全国的な多くのデータから決めるべきものと思われる(図11)。

この絞り込み検診により、欧米並みに受診率80%になっても細胞診も対応可能と思われる(現在の細胞診検査士数における受け入れ可能な受診

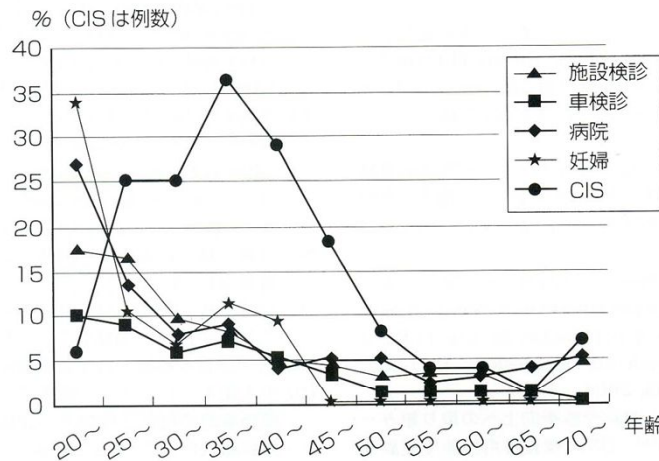


図11-a 各種検診の年齢別HPV検査陽性率(n=11,488)と上皮内がん数(n=164) 年齢とともにHPV陽性率は減少、上皮内がんは35歳まで増加、クロスするのは25歳(出雲市併用検診と島根県地域癌登録:2007, 2008年)

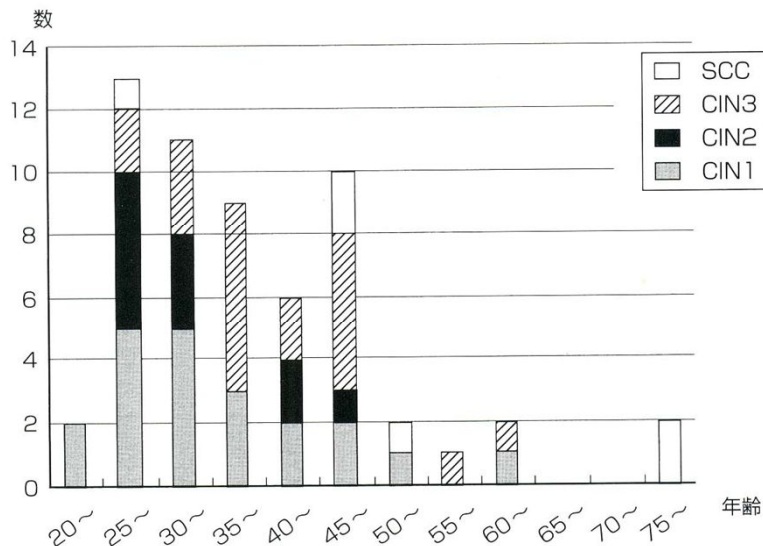


図11-b 併用検診における年齢別CIN・浸潤がん発見数 (出雲市併用検診:2007, 2008年, CIN3はCISを含む) 図11-a, 図11-bから併用検診の適正年齢は、日本においては25歳以上(案).

率は40%)¹⁰⁾.

子宮頸がん予防ワクチン, 併用検診, および円錐切除の普及により子宮頸がん征圧時代がすぐそ

こにきている. 併用検診を一生に一度でいいから受診してほしい.

文 献

- 1) 林 由梨, 今野 良ほか: 子宮頸がんスクリーニングシステムの国際比較. 産婦人科の実際 5: 1341-1349, 2008.
- 2) Mayrand MH, Duarte - Franco E: Canadian Cervical Cancer Screening Trial Group. Human Papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. N Engl J Med 357: 1579-1588, 2007.
- 3) 平井康夫, 古田則行, 荒井祐司ほか: 子宮頸部病変検出における液状化検体(LBC)Thin Prepの精度と有用性評価のための前方視的検討. J Jpn Soc Clin Cytol 49: 237-241, 2010.
- 4) Clavel C, Cucherousset J, Lorenzato M, et al: Negative human papillomavirus testing in normal smears selects a population at low risk for developing high-grade cervical lesions. Br J Cancer 90: 1803-1808, 2004.
- 5) 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-DNA検査併用検診で受診率向上・高精度化・効率化達成ー. 臨床婦人科産科 64: 288-297, 2010.
- 6) Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, et al: 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. 2001 ASCCP - Sponsored Consensus Conference. JAMA 287: 2120-2129, 2002.
- 7) Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al: 2006 ASCCP - Sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. J Low Genit Tract Dis 11: 201-222, 2007.
- 8) 今野 良, 岩成 治: HPV-DNA検査. 化学療法の領域 27: 323-334, 2011.
- 9) 今野 良, 岩成 治, 塚原信五ほか: 子宮頸がん検診におけるHPV-DNAテストと細胞診併用の精度評価. 第50回日本産婦人科学会演題抄録, 2008.
- 10) 中木龍夫: アンケート結果による広島県における子宮頸癌検診の現状と問題点の評価. 日本がん検診・診断学会誌 16: 77-82, 2009.