

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



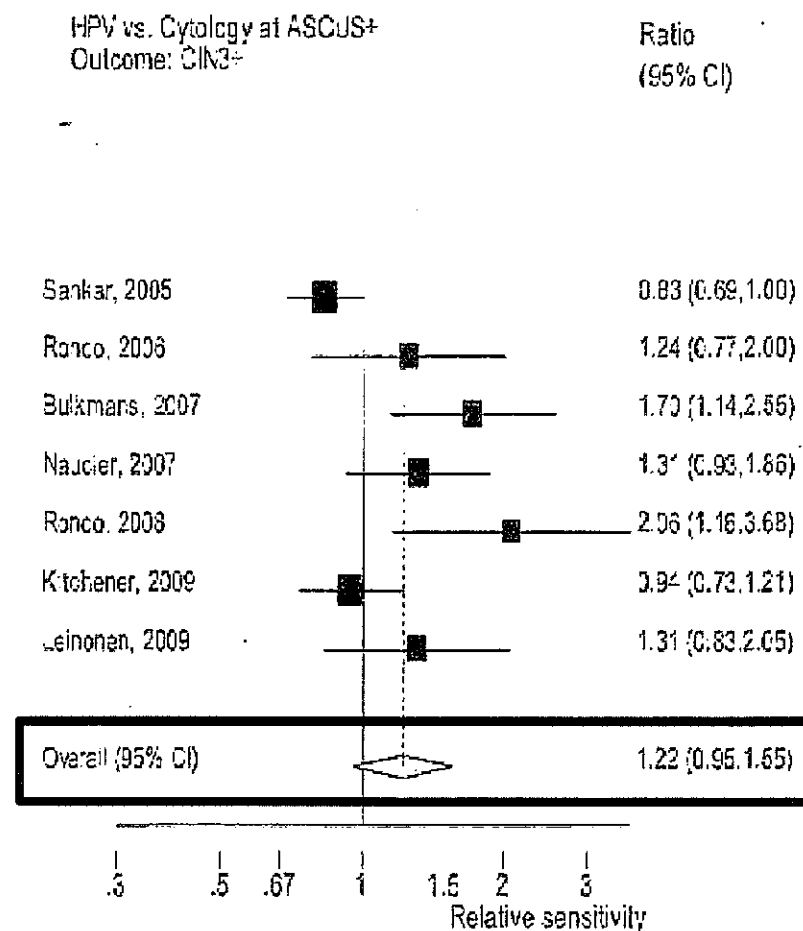
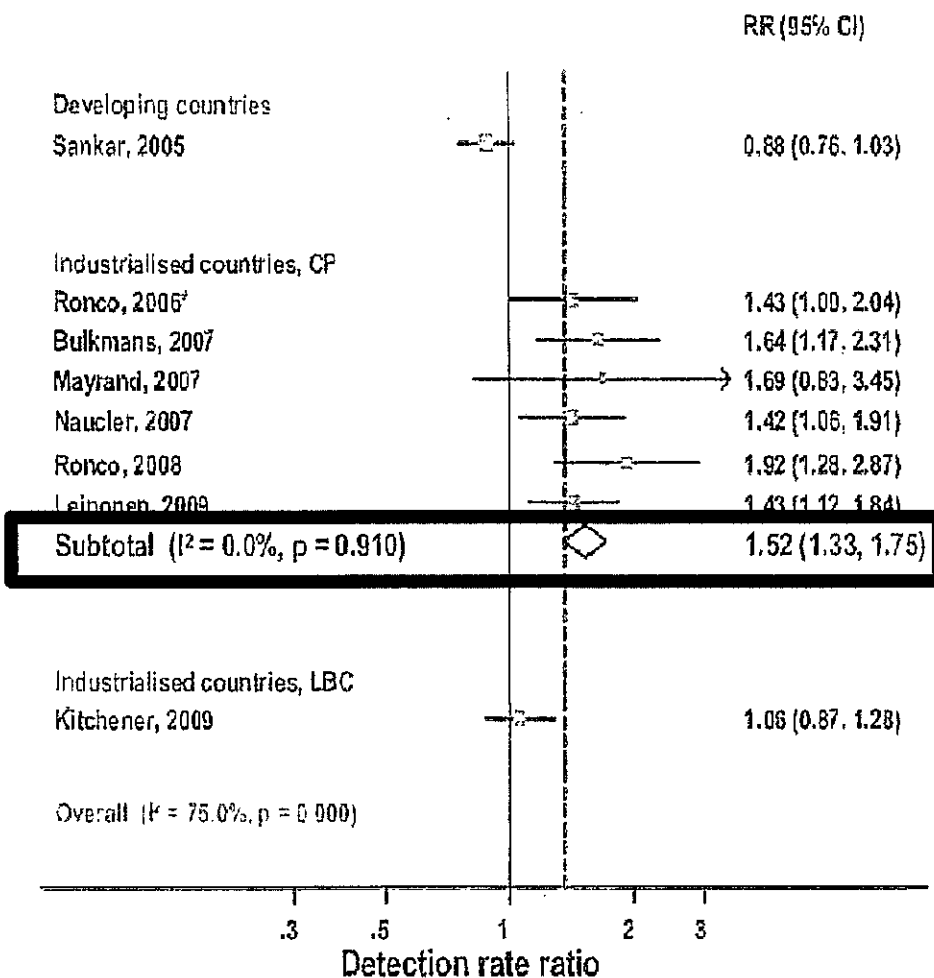
- ・ CIN2以上の病変の感度はHPV検査のほうが高い
- ・ CIN3以上の病変の感度は同程度
- ・ 特異度は細胞診が高い

# HPV検査と細胞診：発見率の比較

イタリアHTALレポート(2012)

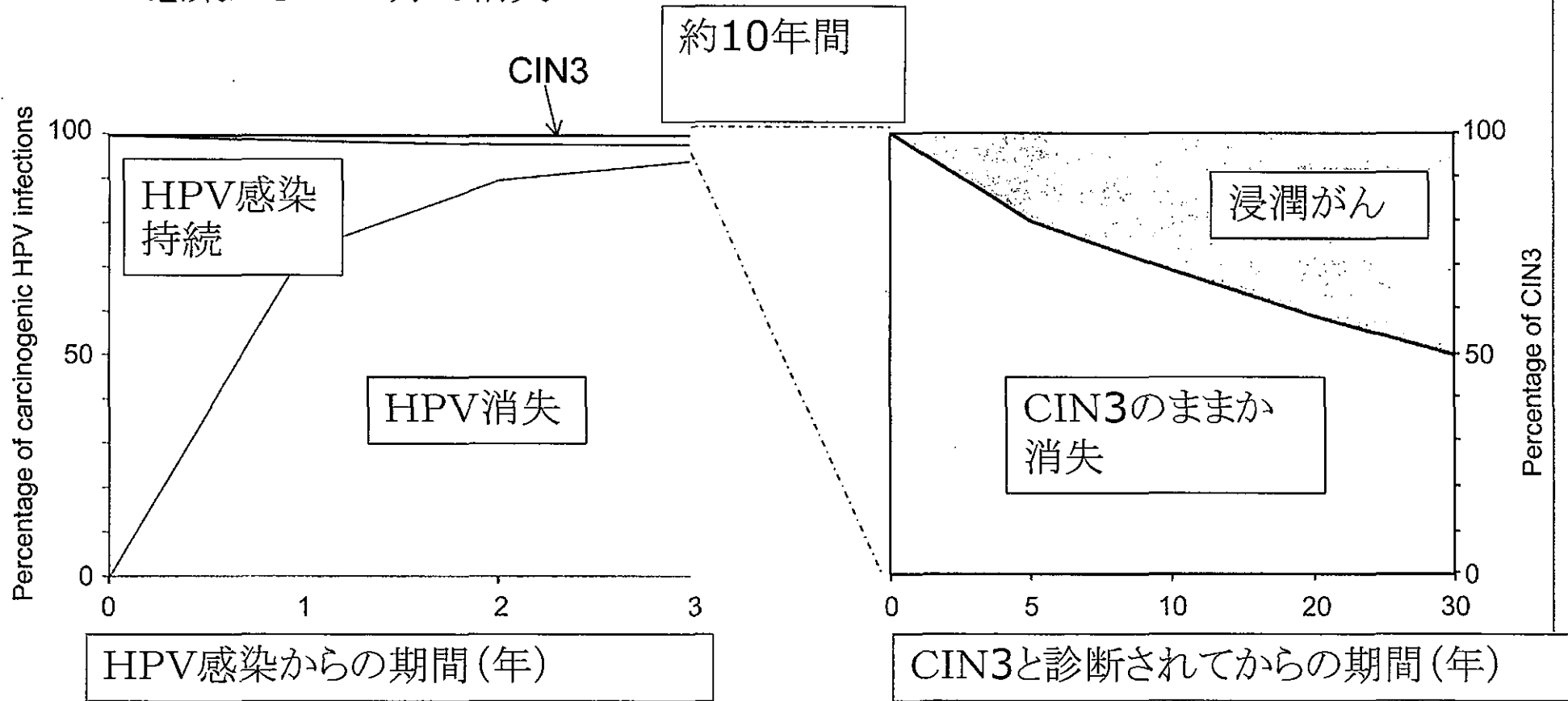
## CIN2以上を対象

## CIN3以上を対象



# HPV感染の経過

HPV感染から12か月で消失



# 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

【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

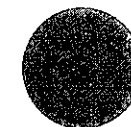
62文献

抄録レビュー

【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

3文献

インド (2009) イタリア (2010) オランダ (2012)





# 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



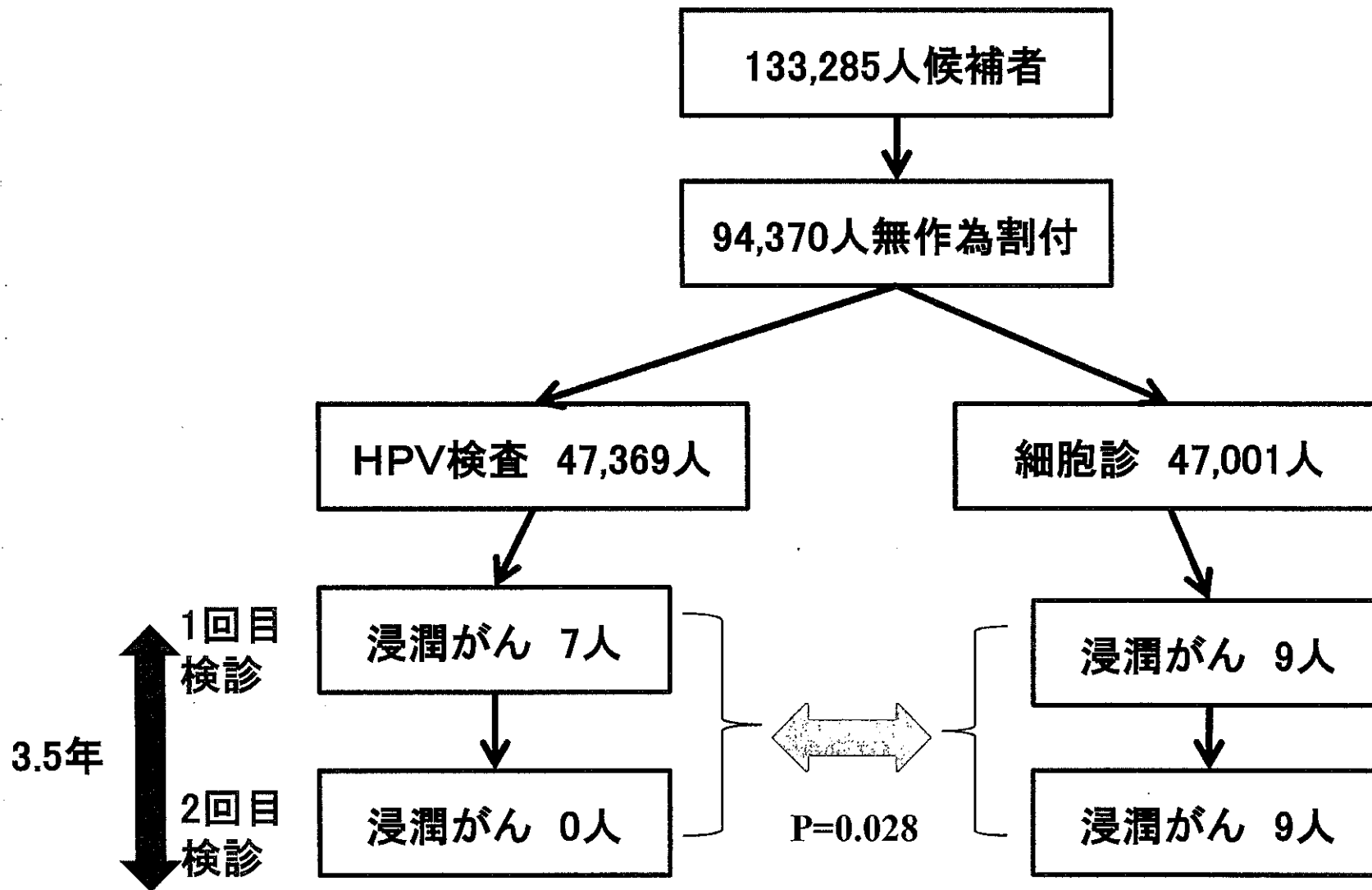
497村→52クラスター(14,701人)

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.

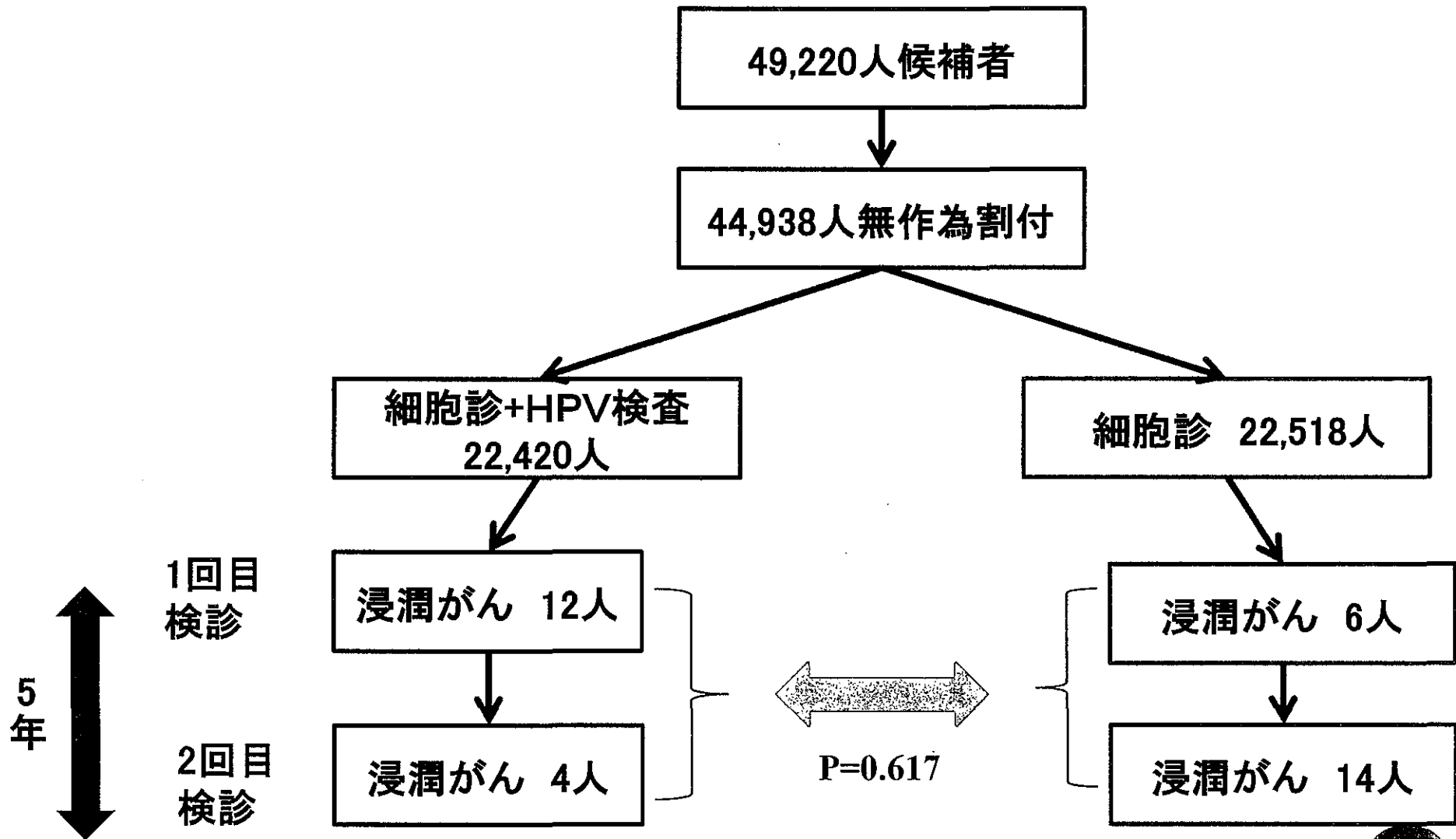
	HPV検査	細胞診	視診	P値
対象数	2841	2707	2837	
受診率(%)	74.1	72.9	71.9	0.75
陽性率(%)	10.3	7.0	14.0	N/A
精密検査受診率【コルポスコピー】(%)	88.2	87.1	98.5	<0.001
コルポスコピーにより確診に至らなかった割合(%)	17.1	12.4	1.7	
<b>結果判定</b>				
異形成/コンジローマ/CIN1(%)	2.3	2.0	5.6	<0.001
CIN2/CIN3(%)	0.9	1.0	0.7	0.06
子宮頸がん(%)	0.2	0.3	0.3	0.16
発見がんに占める臨床診断例の割合(%)	30.8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

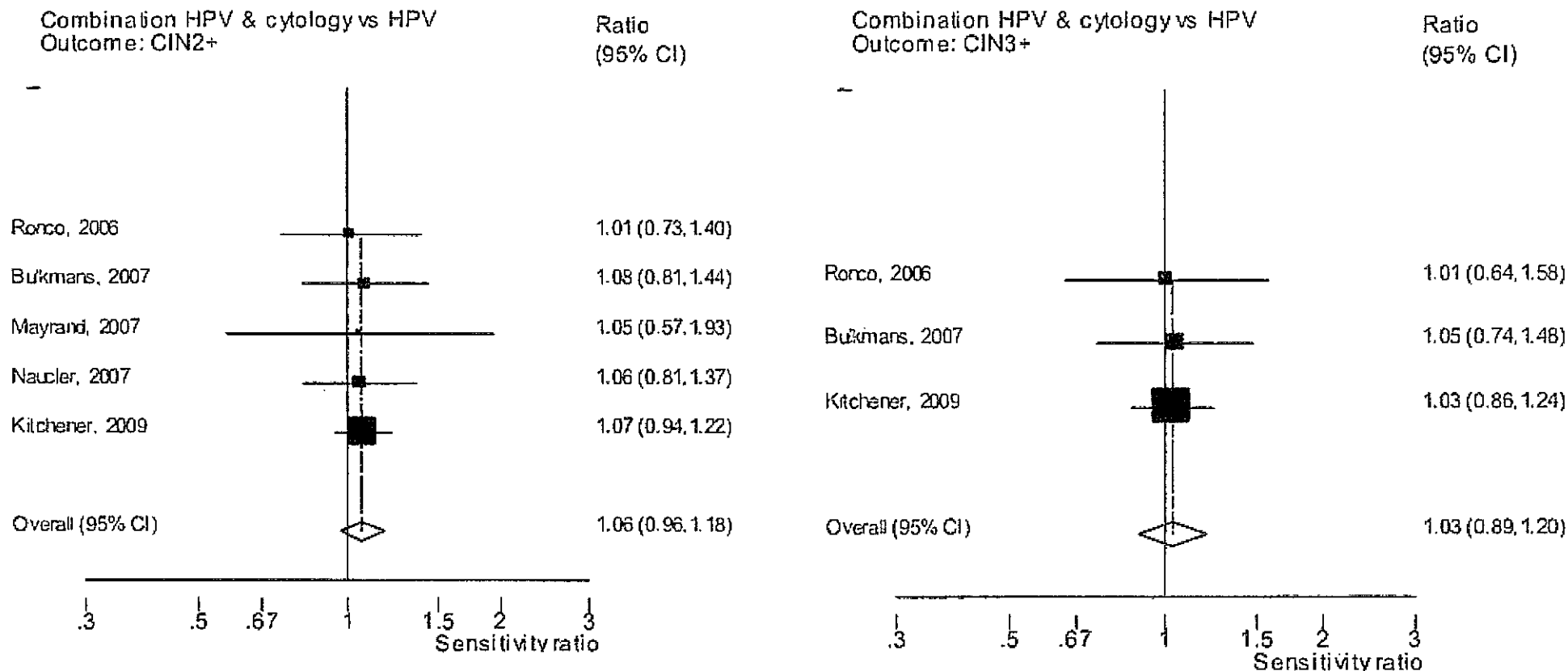


# CIN3以上をエンドポイントとした研究

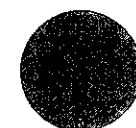
研究	国	公表年	対象年齢	観察期間	検査方法	受診 間隔	介入群/ 対照群		相対リスク (95%CI)
							対象数	初回 (CIN3+)	
POBSCAM	オランダ	2007	29-56歳	6.5年	細胞診+HPV /細胞診	5年	8,575 /8,580	68/40 24/54	0.43 (0.28-0.66)
Swedescre en	スウェー デン	2007	32-38歳	4.1年	細胞診+HPV /細胞診	3年	6,257 /6,270	72/55 16/30	0.53 (0.29-0.96)
NTCC	イタリア	2010	35-60歳	3.5年	HPV /細胞診	3年	34,430 /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、直接コルポスコーピーは実施しない。
- 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)

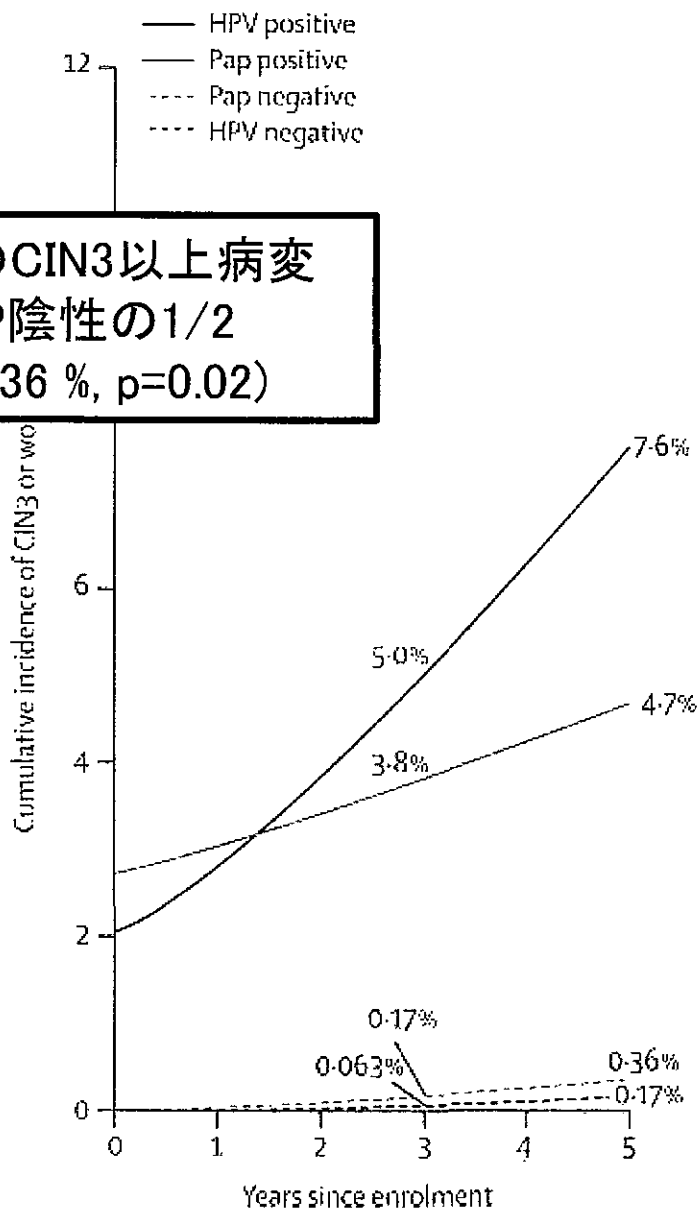
年齢	検診
21歳未満	必要なし
21～29歳	細胞診【3年毎】
30～65歳	細胞診+HPV検査【5年毎】 (最適)
	細胞診【3年毎】 (可)
	HPV検査単独は推奨しない
65歳以上	陰性診断後であれば検診不要
子宮摘出後	必要なし

# 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%

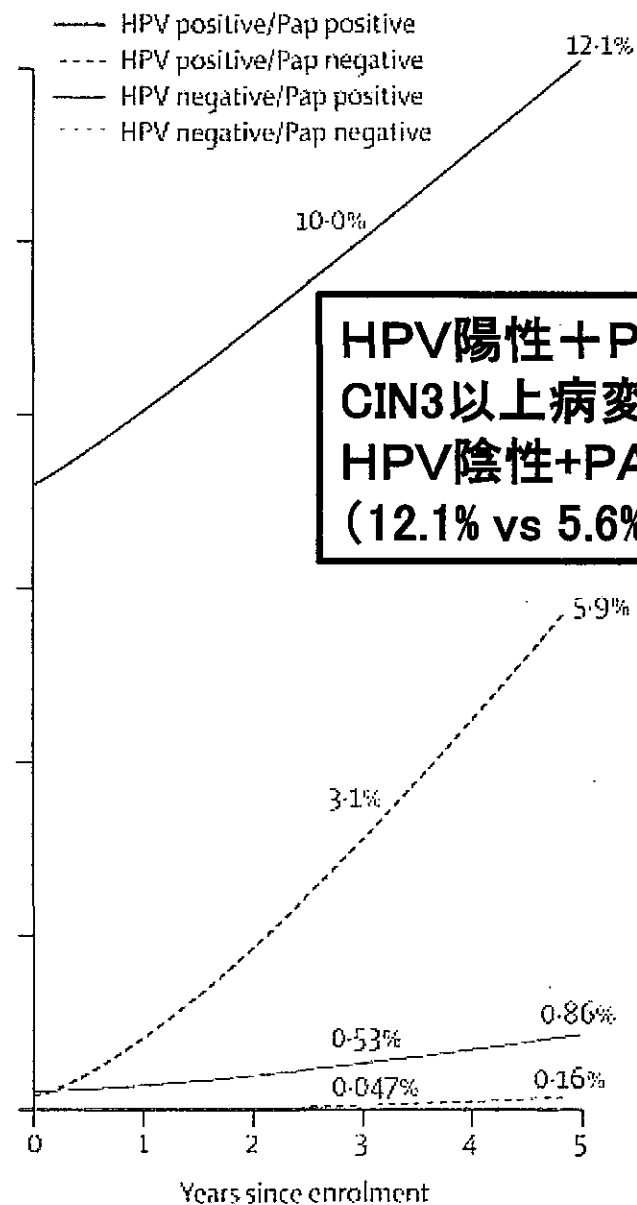
# カイザー・コホート研究(2011)

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)

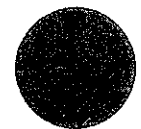
**\*HPV検査【単独法】の効果は不明**

## 【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%

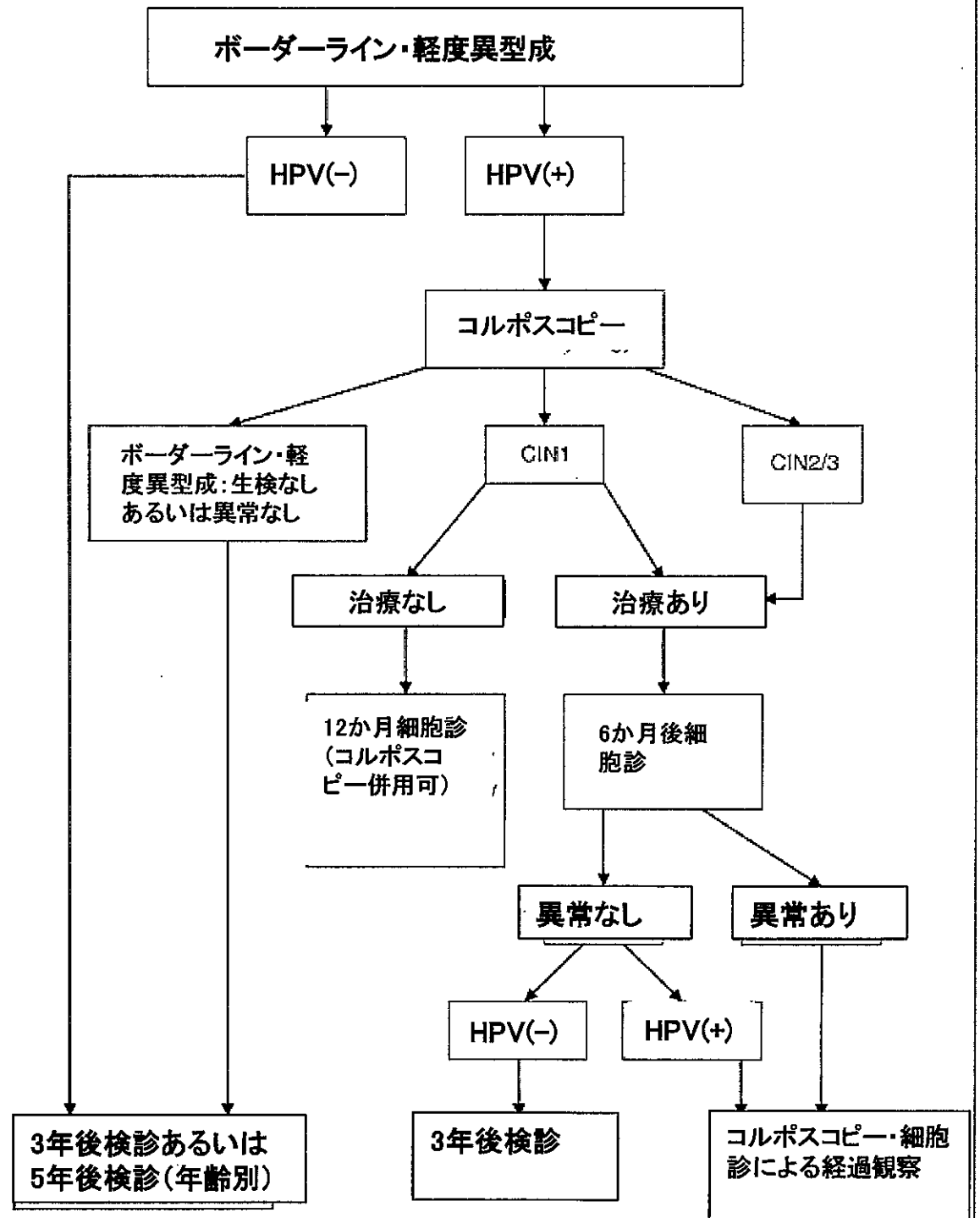
CIN3以上の陽性適中度:6.1%



# 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

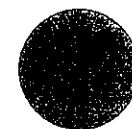
  - パートナーとの関係への影響

    - (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](#)

最新情報

[>>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。

解説版・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CT検診学会を追加しました。