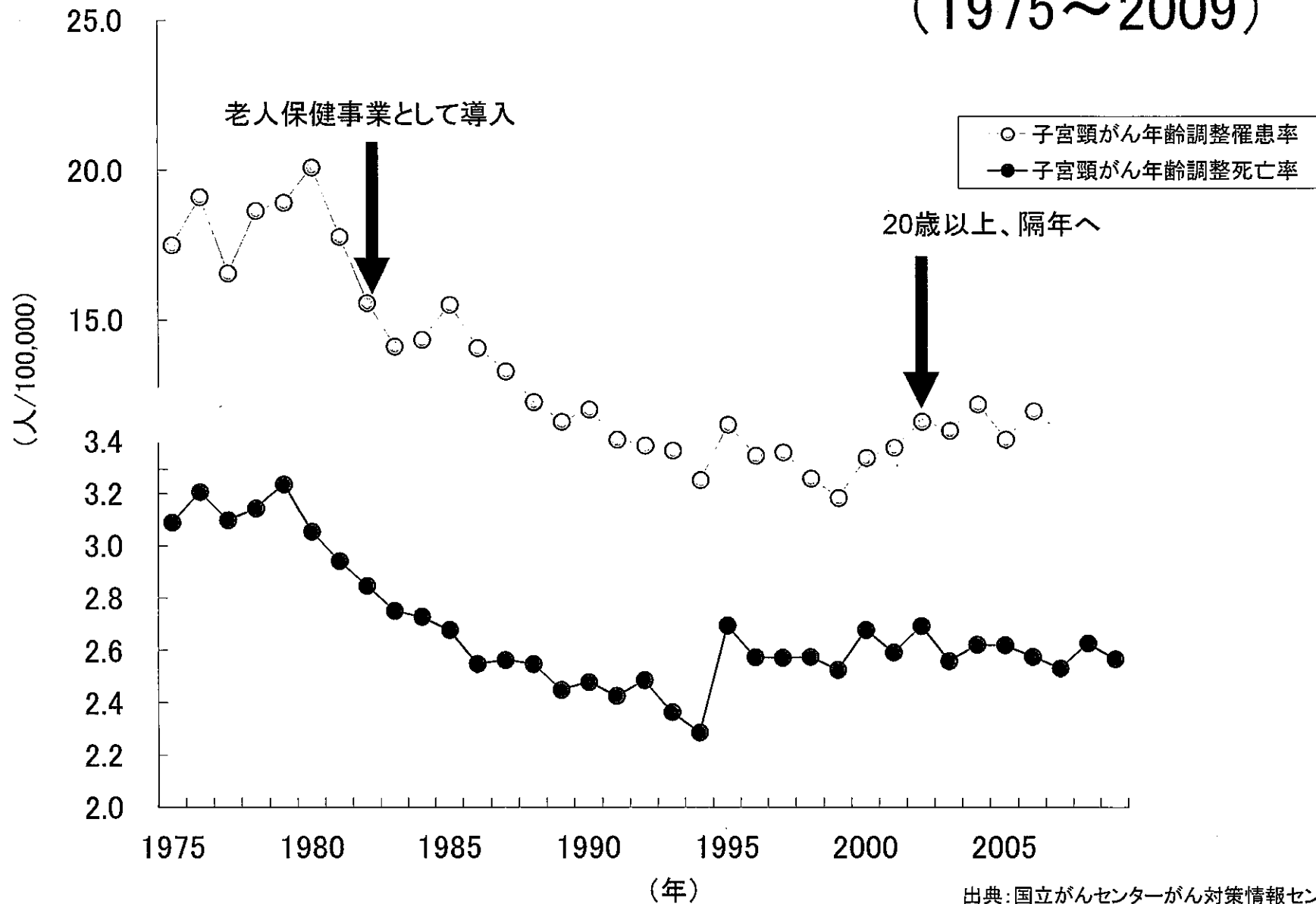


# 子宮頸がん検診の新たな手法の導入検討に際して

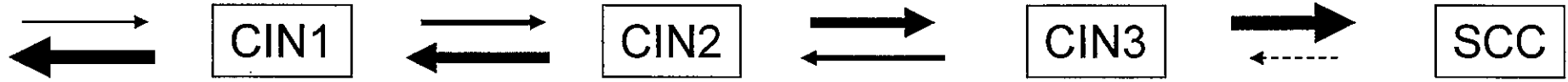
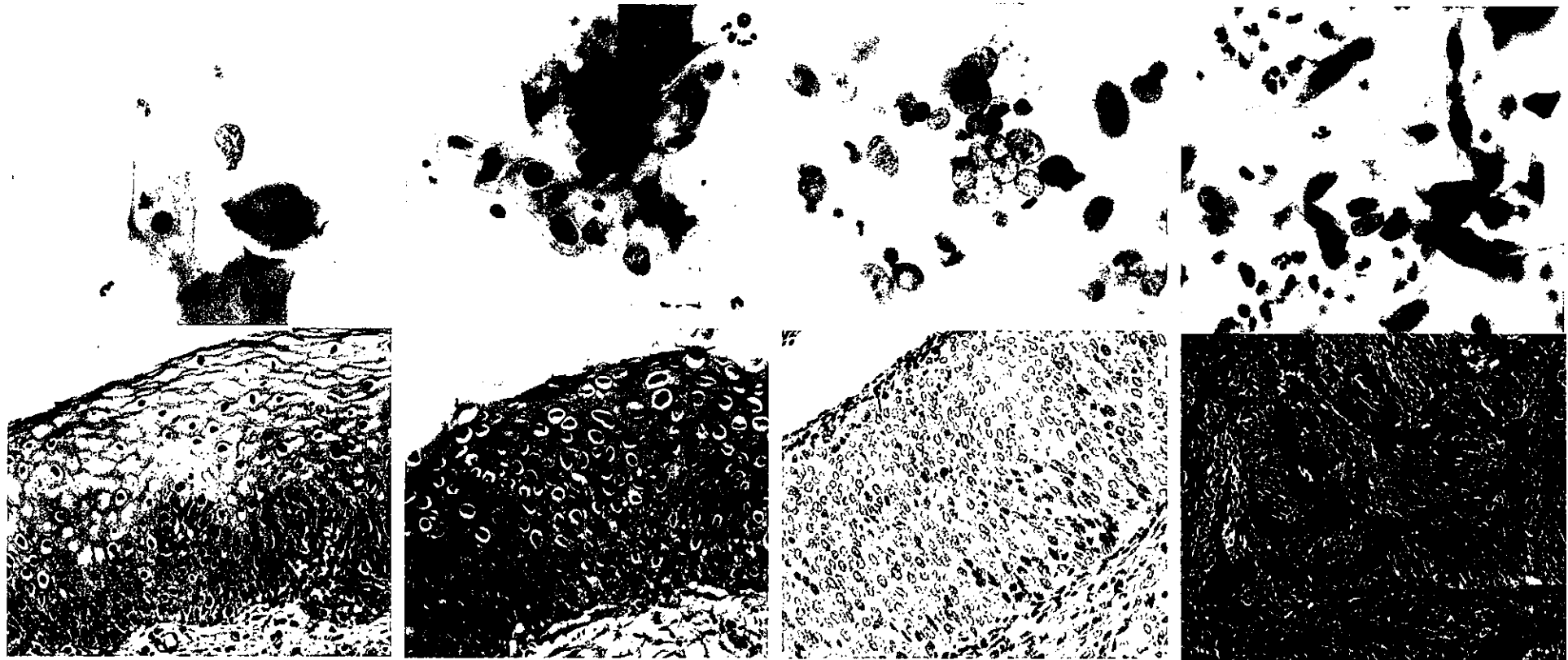
慶應義塾大学医学部産婦人科  
青木大輔

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)

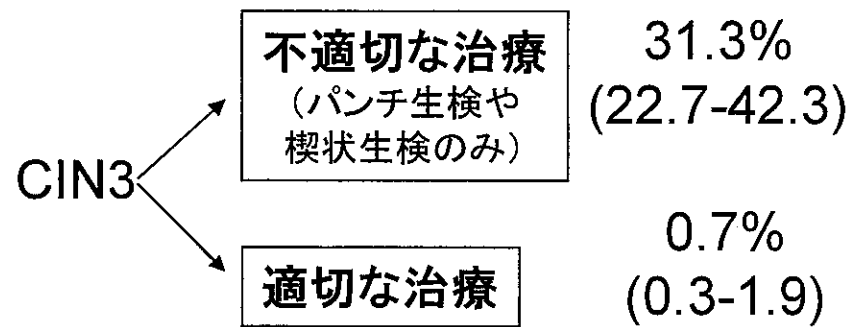
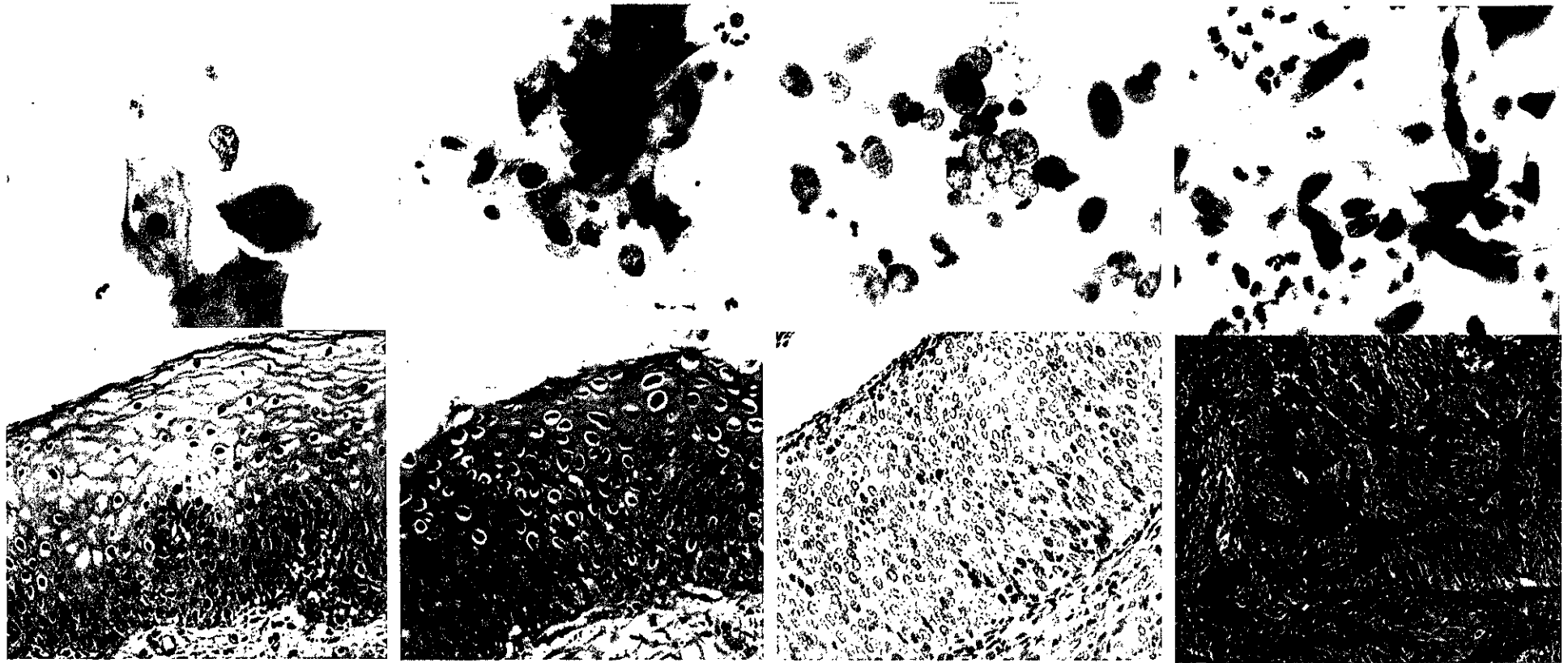


出典：国立がんセンターがん対策情報センター



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



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

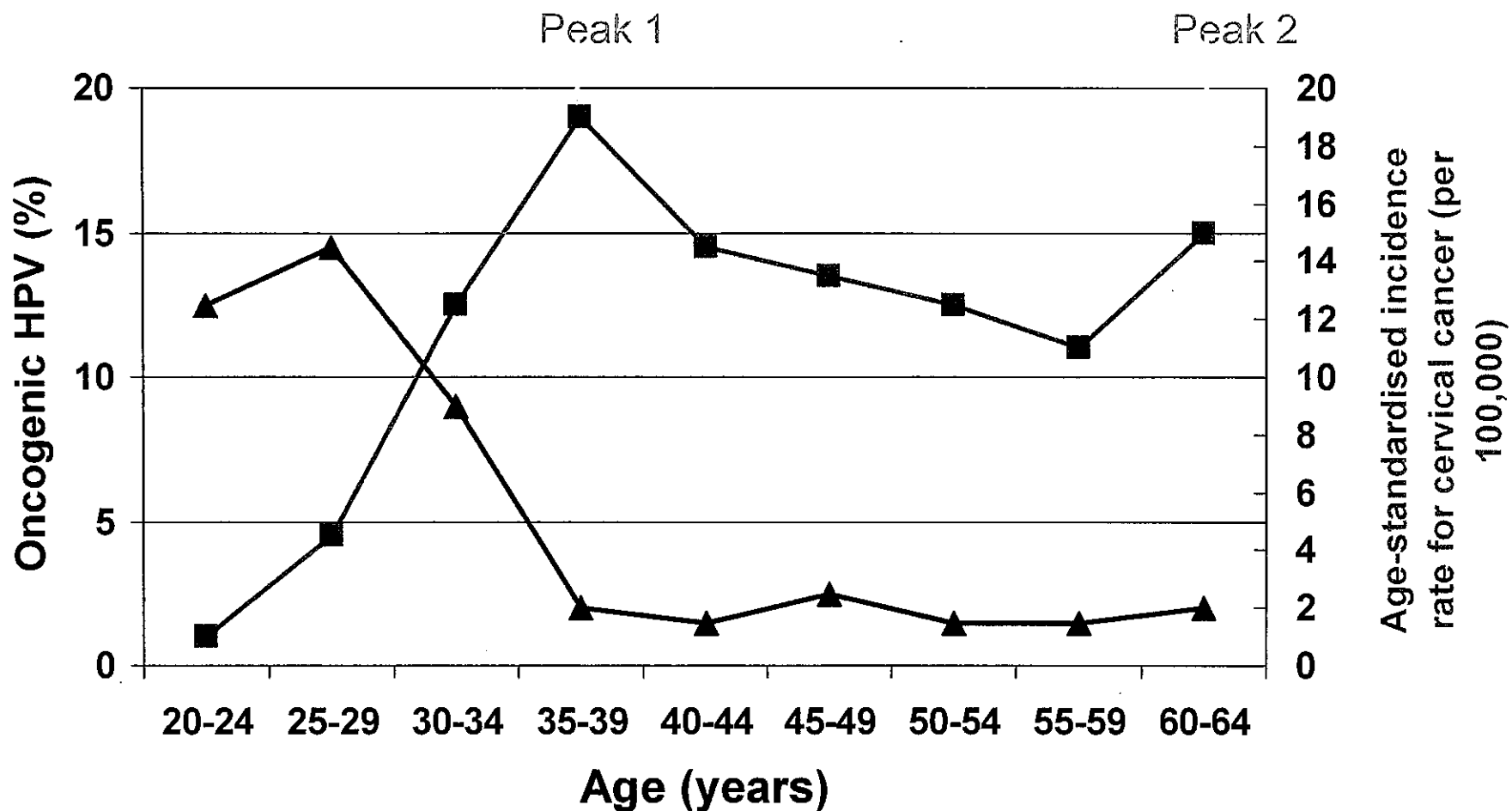
# 東京都予防医学協会のデータ

## 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%

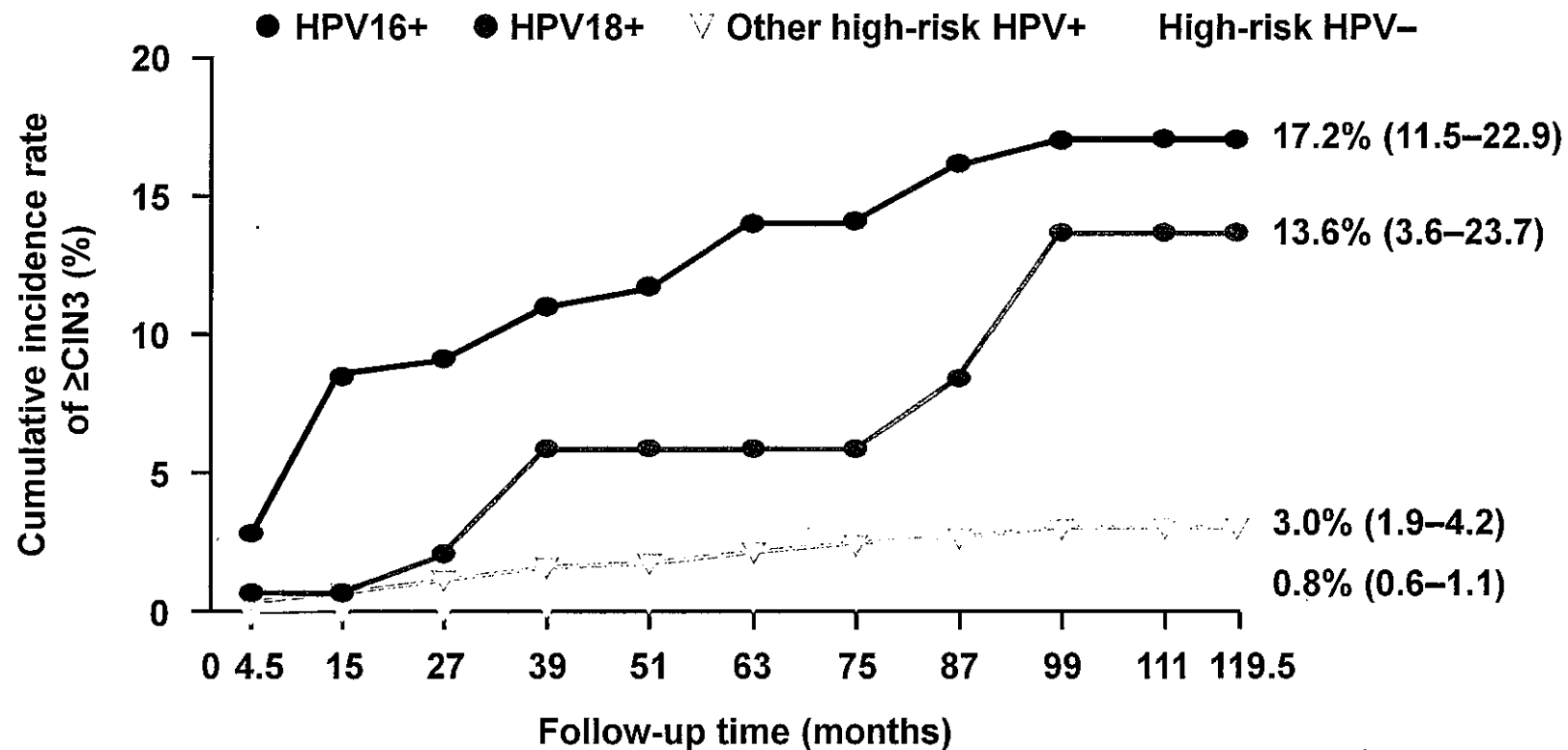
東京都予防医学協会年報 2009～2012年度より作成

# 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)

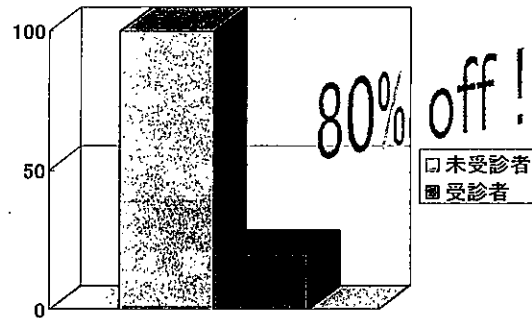


# がん検診の利益と不利益

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、  
がんが疑われる。  
(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 )

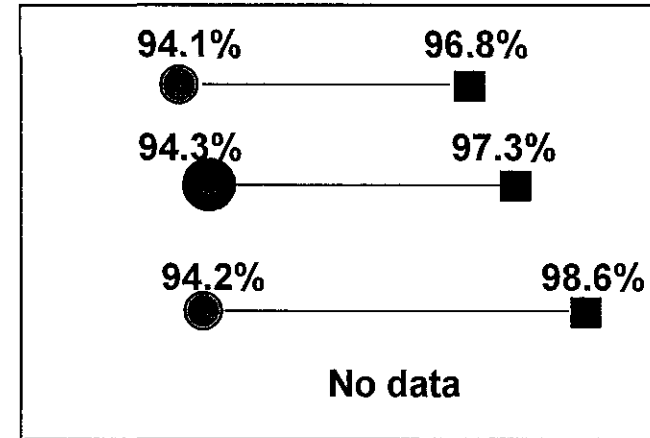
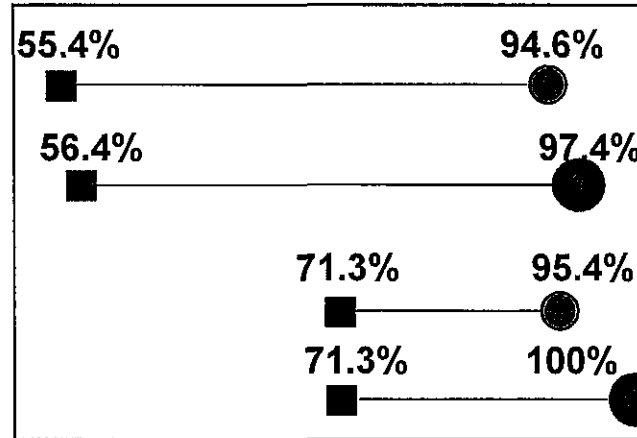
# HPV検査の精度を細胞診と比較した結果

## CIN2以上

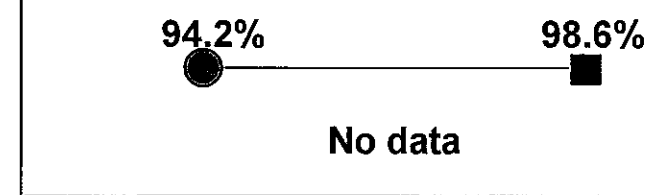
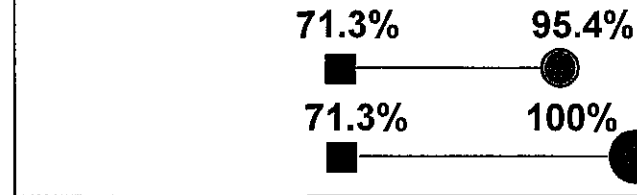
感度

特異度

カナダ 2007  
30~69歳



スウェーデン 2009  
32~38歳  
(無作為割付なし)

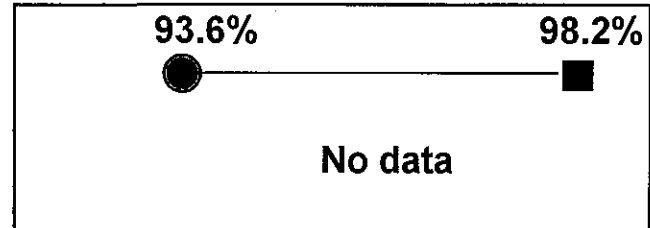
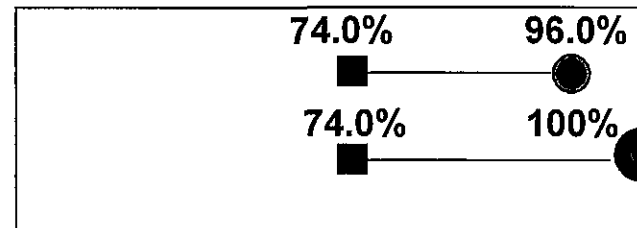


## CIN3以上

感度

特異度

スウェーデン 2009  
32~38歳  
(無作為割付なし)

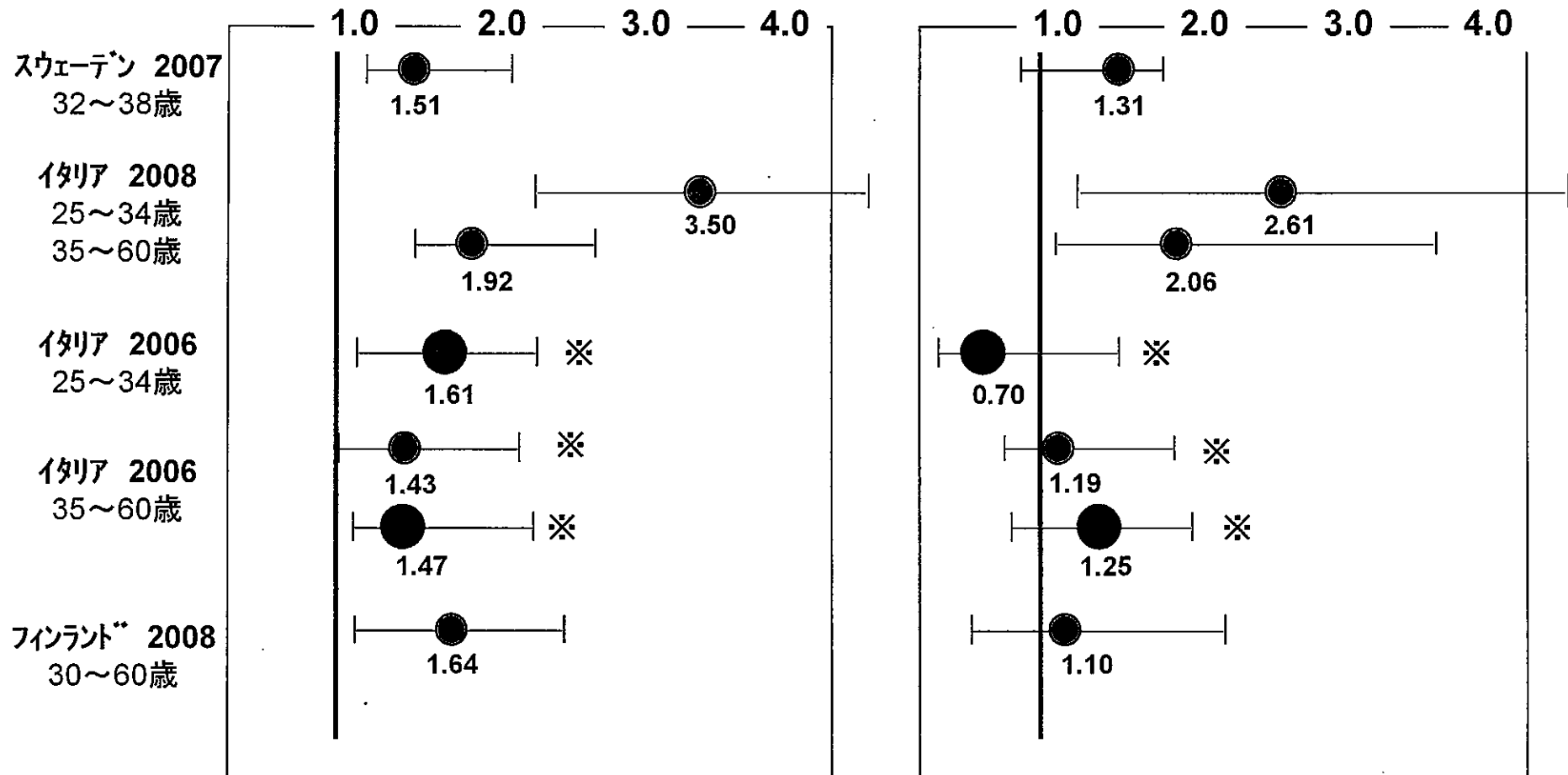


- 細胞診従来法
- HPV検査
- HPV検査+細胞診

# 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

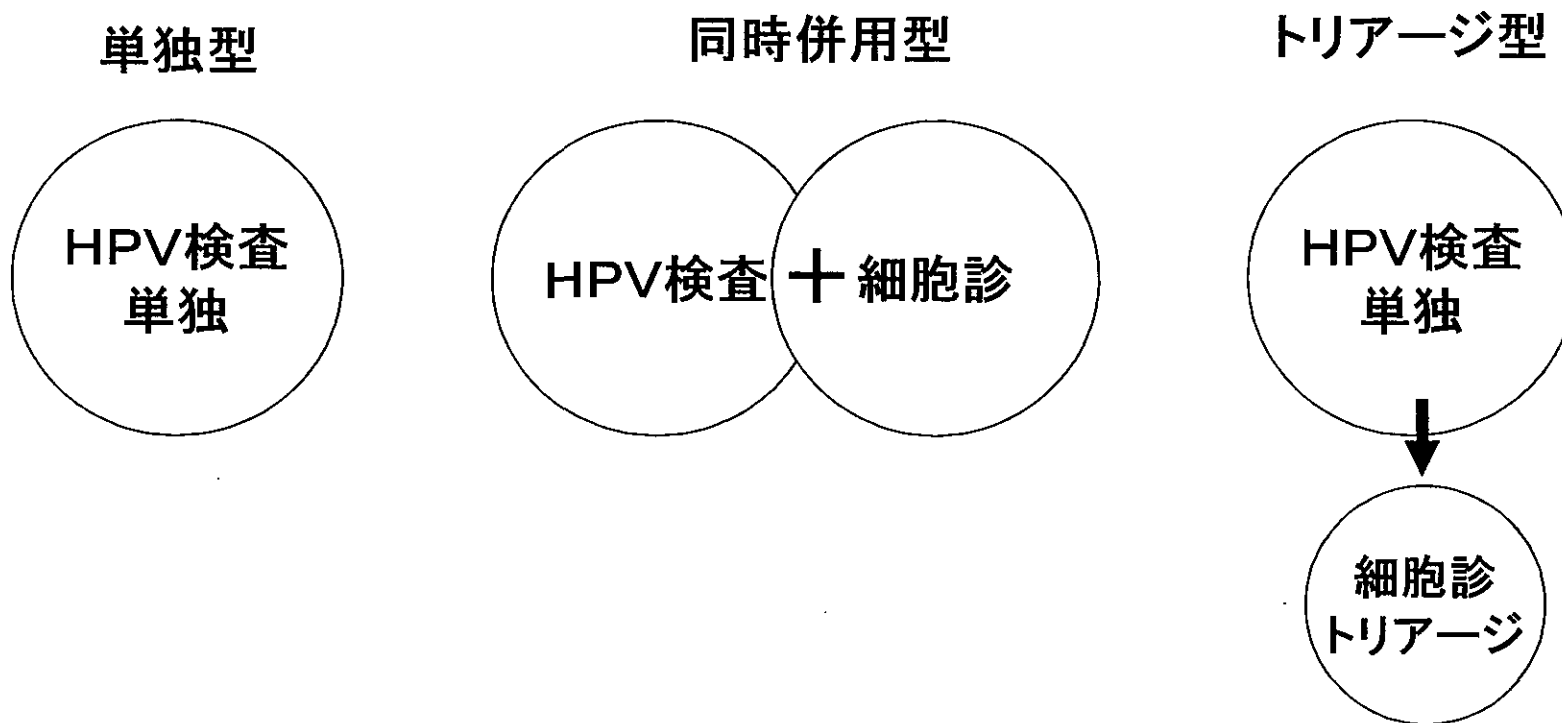
		年齢	細胞診	HPV検査	
イタリア	2008	25-60	3.4%	7.9%	HC-II
		25-34	4.0%	13.1%	
		35-60	3.1%	5.8%	
フィンランド	2008	30-60	1.0%	8.0%	HC-II
スウェーデン	2009	32-38	2.2%	6.9%	HC-II
アメリカ	2011	21-	9.1%	12.6%	Cobas
		21-24	15.0%	30.5%	
		30-34	※a 8.6%	13.4%	
		40-44	※b 8.1%	7.6%	
佐賀市	2011	20-	2.4%	13.5%	アプリアコアHPV
		20-29		23.9%	
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

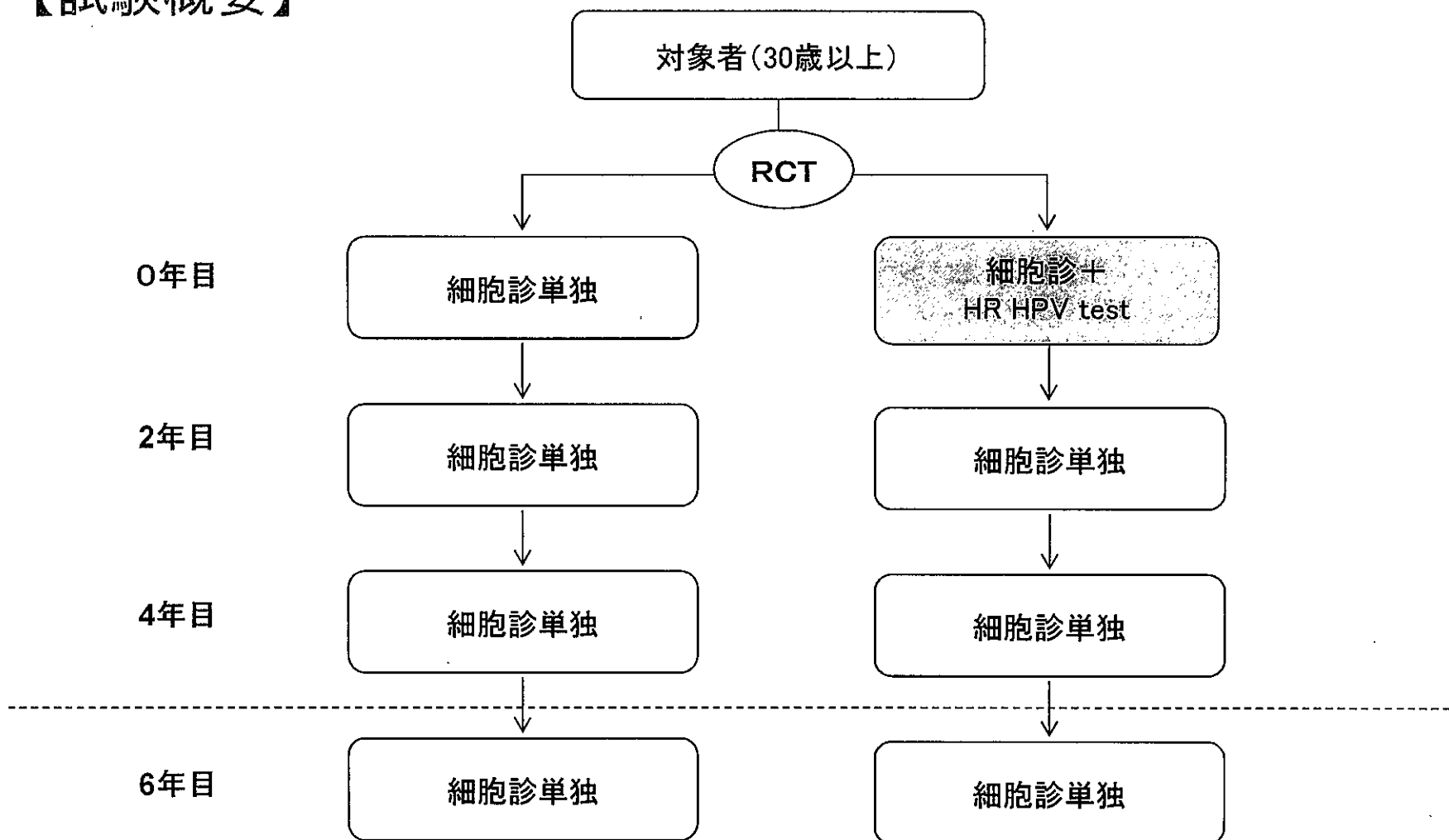
# 子宮頸がん検診におけるHR-HPV検査の有効性評価 － 細胞診との比較 －

## 【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 —

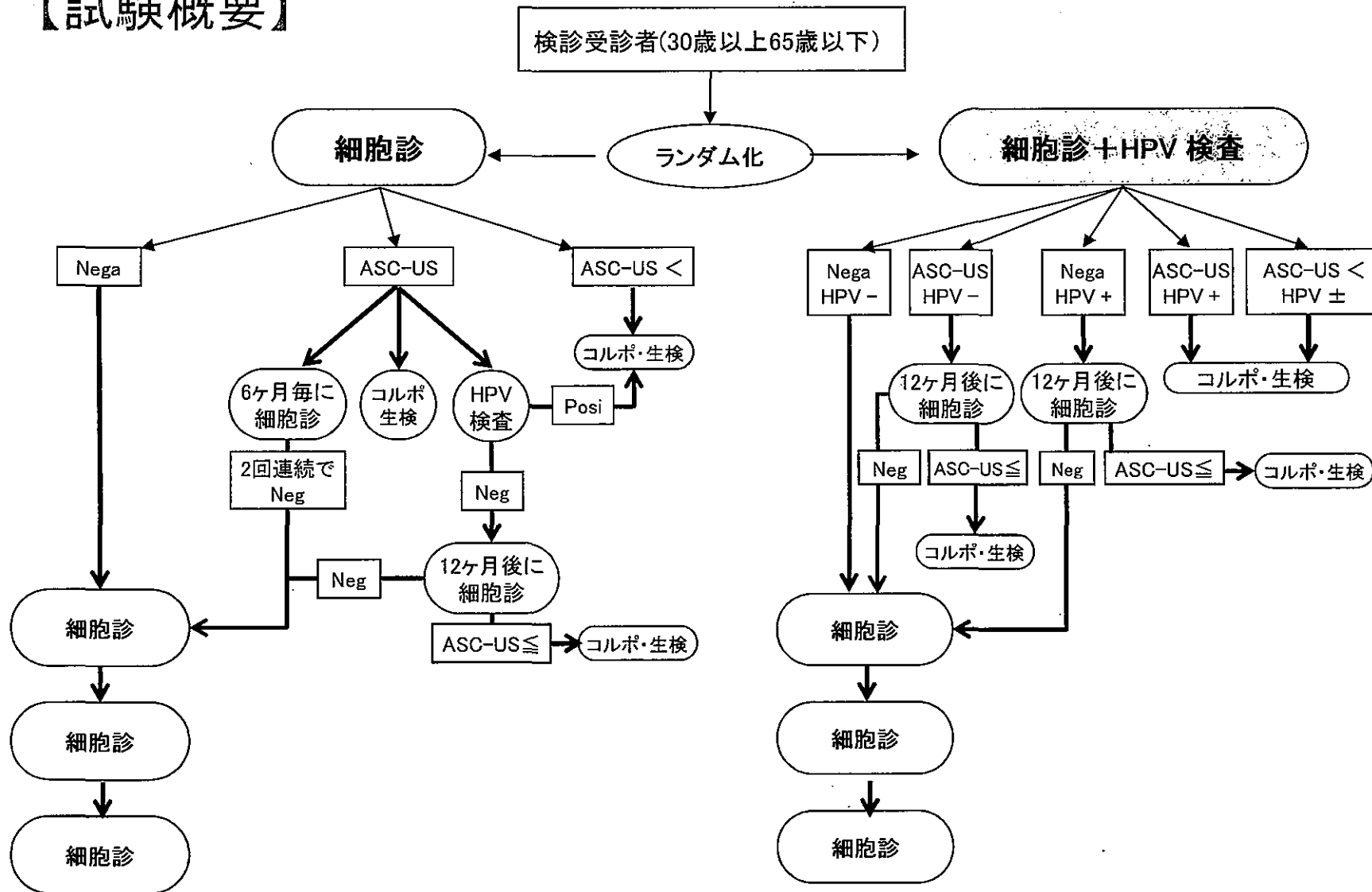
## 【試験概要】





# 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。