

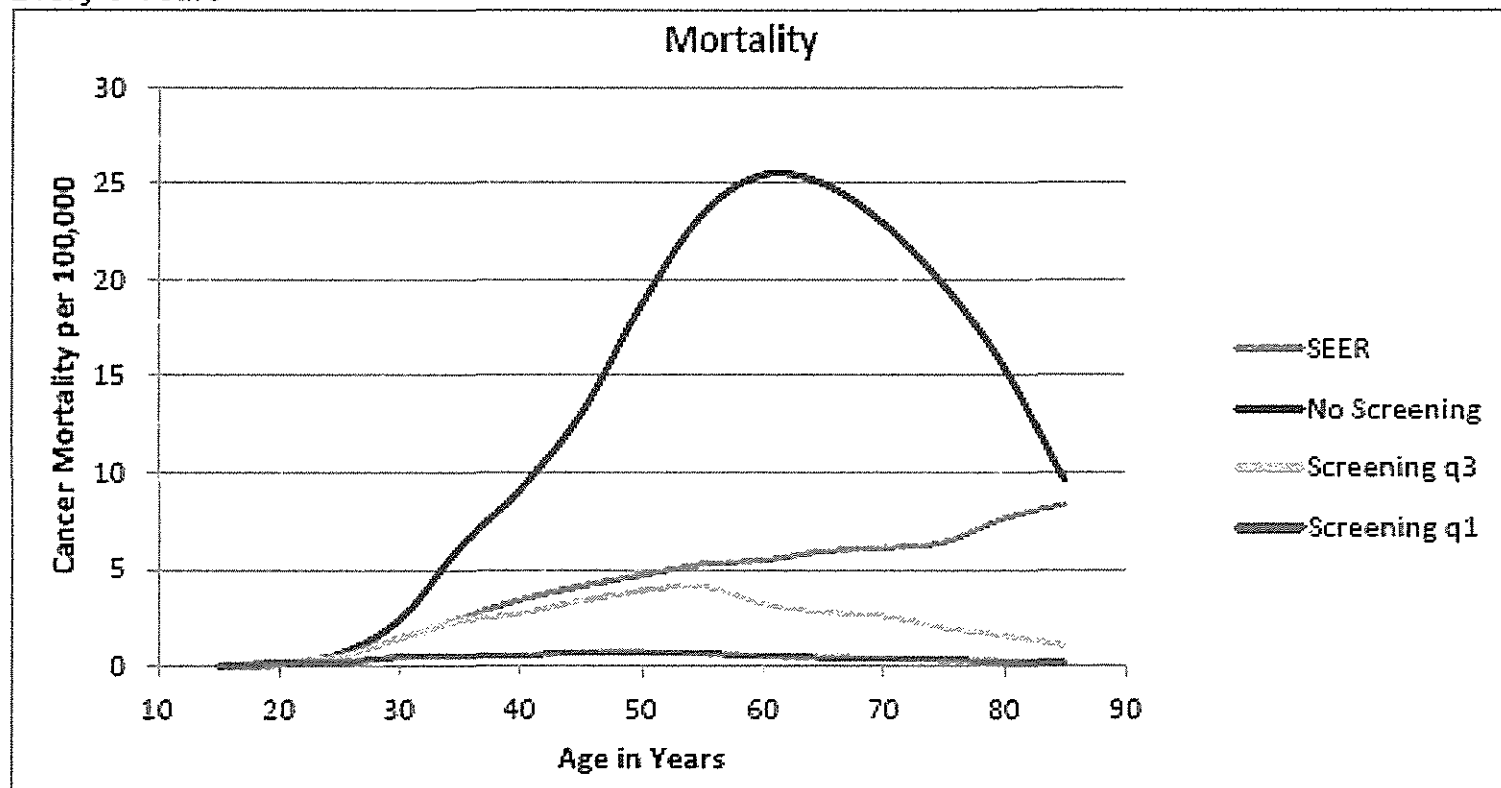
子宮頸がん検診のあり方 HPVテストの導入ー細胞診との併用検診

今野 良

日本産婦人科医会 がん対策委員会
子宮頸がん征圧をめざす専門家会議

自治医科大学附属さいたま医療センター産婦人科

Appendix B Figure 7. Revised Natural History Model (Sensitivity Analysis Only): SEER Age-Specific Cancer Mortality Assuming No Screening, Screening Every 1 Year, or Screening Every 3 Years



細胞診 と HPV testing(HC2法)

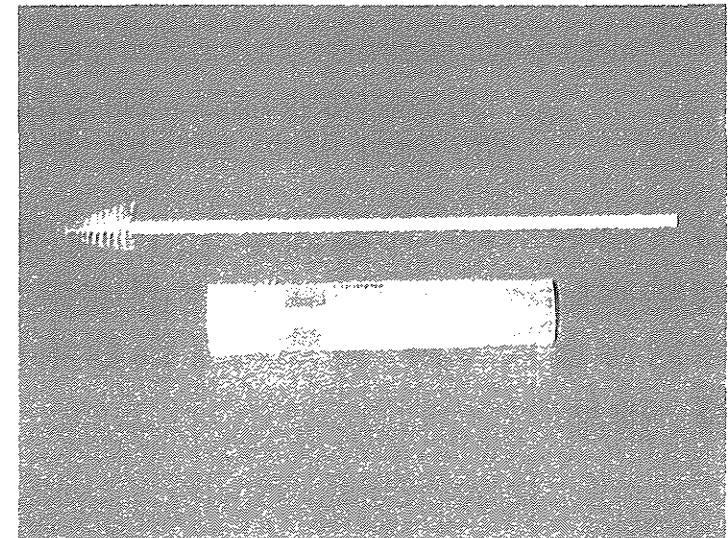
WHO (IARC) (2004年5月3日)

「細胞診は一次スクリーニングとして子宮頸癌の発生と死亡率を減少させた(has reduced)十分な根拠がある」

「HPV testingは一次スクリーニングとして子宮頸癌の発生と死亡率を減少させる(can reduce)十分な根拠がある」

ハイブリッドキャプチャー(HC2)法
中-高リスク型HPV 13種類

16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52,
56, 58, 59, 68型



▼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)			対象
			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)	30-60 歳
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)	30 歳 -
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	30-69 歳
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	15-85 歳
日本	今野 良 *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 2010; 27: 323-334

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

HPVテスト併用検診のメリットおよび目指すところ

HPVテストは感度が高い、特異度がやや低い =CIN3の発見精度の向上

* 細胞診は感度が低い、特異度が高い

HPVテスト検診でどうやって特異度を上げるか =アルゴリズム(運用)の開発

過剰診断、弊害をどうやって減らすか
費用対効果をどうやって上げるか

=受診間隔の延長、年齢の制限
=モデリング解析

子宮頸がん検診のエンドポイント

死亡率減少



浸潤癌の減少

現行(細胞診)の子宮頸がん検診

細胞診: 浸潤癌の代替指標としてのCIN2/3の減少

CIN2以上を管理して、CIN3で治療している

女性のQOLと妊孕能

子宮頸がん予防

子宮頸癌発生抑制=CIN3の抑制—他のがんとは全く違う時代

がんレジストリ、検診レジストリ、ワクチンレジストリの構築・リンク

HPVワクチン効果を含めて、子宮頸がん予防政策の評価・再評価

5年後、10年後はレジストリをもとにワクチンと検診施策を再構築する

* 他のがんの予防・検診政策のモデルになりうる

R. Sankaranarayanan, M.D.

Head, Early Detection & Prevention Section (EDP) and

Head, Screening Group (SCR)

International Agency for Research on Cancer (WHO-IARC)

1. 検診に関する基本コンセプト

- ・70%以上の検診受診率が必須
- ・検診結果が陽性の場合に90%が治療を受ける
- ・頻回に検診を受けるよりも(1年や3年間隔ではなく)、良い精度(70%以上の感度、90%の特異度)で、5年に1回以上の間隔がよい。
フィンランド、オランダ、イギリス。

2. 検診の方法—HPV検査のメリット

- ・HPV検査は客観的で、再現性があり、感度と陰性反応適中度が高い。
- ・HPV検査を検診(一次スクリーニング)に用いることで、検診間隔を5年以上に延ばすことができる。
- ・費用を削減できる。
- ・HPVワクチンが導入された時代の、子宮頸部病変が減少してきた際の準備にも適当である。

HPV検査を用いたスクリーニング

アメリカ産婦人科学会

- CIN2, 3の検出においてHPV検査は細胞診よりも感度が高い。両者併用検診で陰性だった場合、CIN2以上が見逃される危険は1/1000程度である^①。
- 細胞診、HPV併用検診で両者陰性であった場合、6年後にCIN3以上となる確率は0.28%である^②。検診間隔を3年にすることができる。

①Wright TC Jr, et al.,2001 ASCCP-Sponsored Consensus Conference. JAMA,287, 2002

②ACOG Practice Bulletin No.109, 2009

日本産婦人科医会 (2011) リコメンデーション

II. 細胞診と HPV-DNA 検査併用による子宮頸がん検診 ーその 2ー

検診の開始年齢

細胞診と HPV-DNA 検査併用による子宮頸がん検診は 30 歳以上の女性に推奨される^{2, 11)}。30 歳未満の女性は高リスク型 HPV 感染率が高いため、併用検診は推奨されず、細胞診単独による検診が推奨される。

なお、細胞診 ASC-US のトリアージ検査として HPV-DNA 検査を実施する場合は全ての年齢に適用される。

検診の受診間隔

細胞診と HPV-DNA 検査がともに陰性であった 30 歳以上の低リスクの女性は 3 年後の受診を推奨する^{2, 10-12)}。

検診の終了年齢

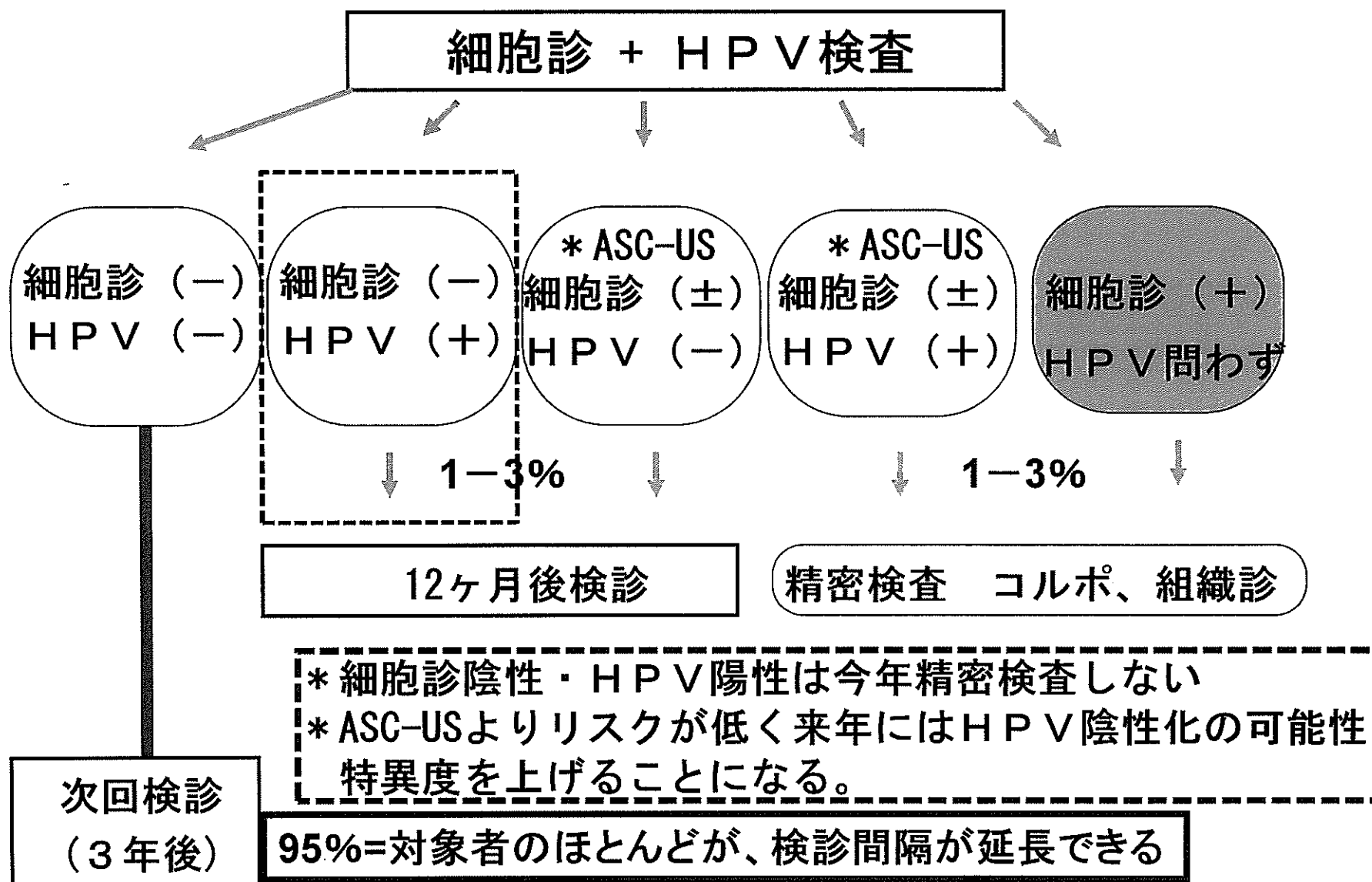
過去 10 年以内に細胞診異常がなく、連続 3 回以上細胞診が陰性であった 65 歳以上の女性は、最後の検診で細胞診と HPV-DNA 検査がともに陰性であれば検診を終了することができる^{2, 11)}。

併用検診を適用すべきでない対象

30 歳未満の女性は一過性の感染が多いため、併用検診を実施すべきではなく、毎年細胞診を受けるべきである^{2, 11)}。

また、良性疾患で子宮全摘出術を受けた女性は併用検診を実施すべきではない¹¹⁾。

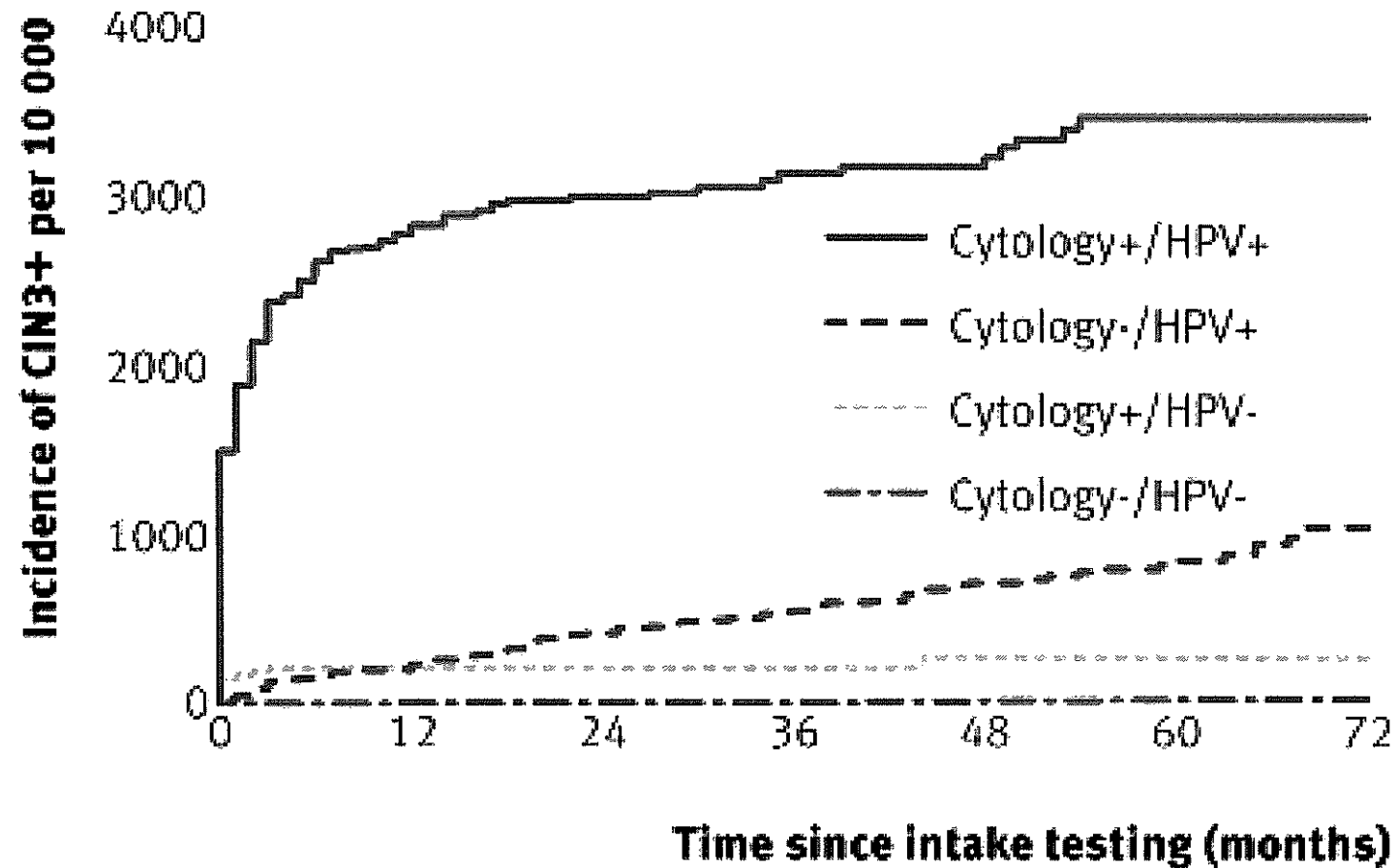
細胞診・HPVテスト併用の検診アルゴリズム（運用）



USPSTF , ACS / ASCCP / ASCP 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 (2012)	ACS/ASCCP/ASCP (2012)	日本産婦人科医会 (2011)
21歳未満	検診推奨せず Grade D	検診推奨せず	検診推奨せず
21～29歳	細胞診による3年間隔検診 Grade 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 - 検診間隔を延ばしたい女性では細胞診 / HPV併用による5年間隔検診 Grade A	- 細胞診 / HPV 検査併用による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 検査併用による3年間隔検診 - 細胞診のみによる2年間隔検診 (細胞診連続3回陰性の女性)
65歳超	これまでに適切な検診を受けており、子宮頸癌ハイリスクでない女性には検診推奨せず Grade 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+既往のない女性には検診推奨せず	- 細胞診のみの検診では年齢上限なし - 細胞診 / HPV検査併用では65歳で終了できる (細胞診連続3回陰性の女性)

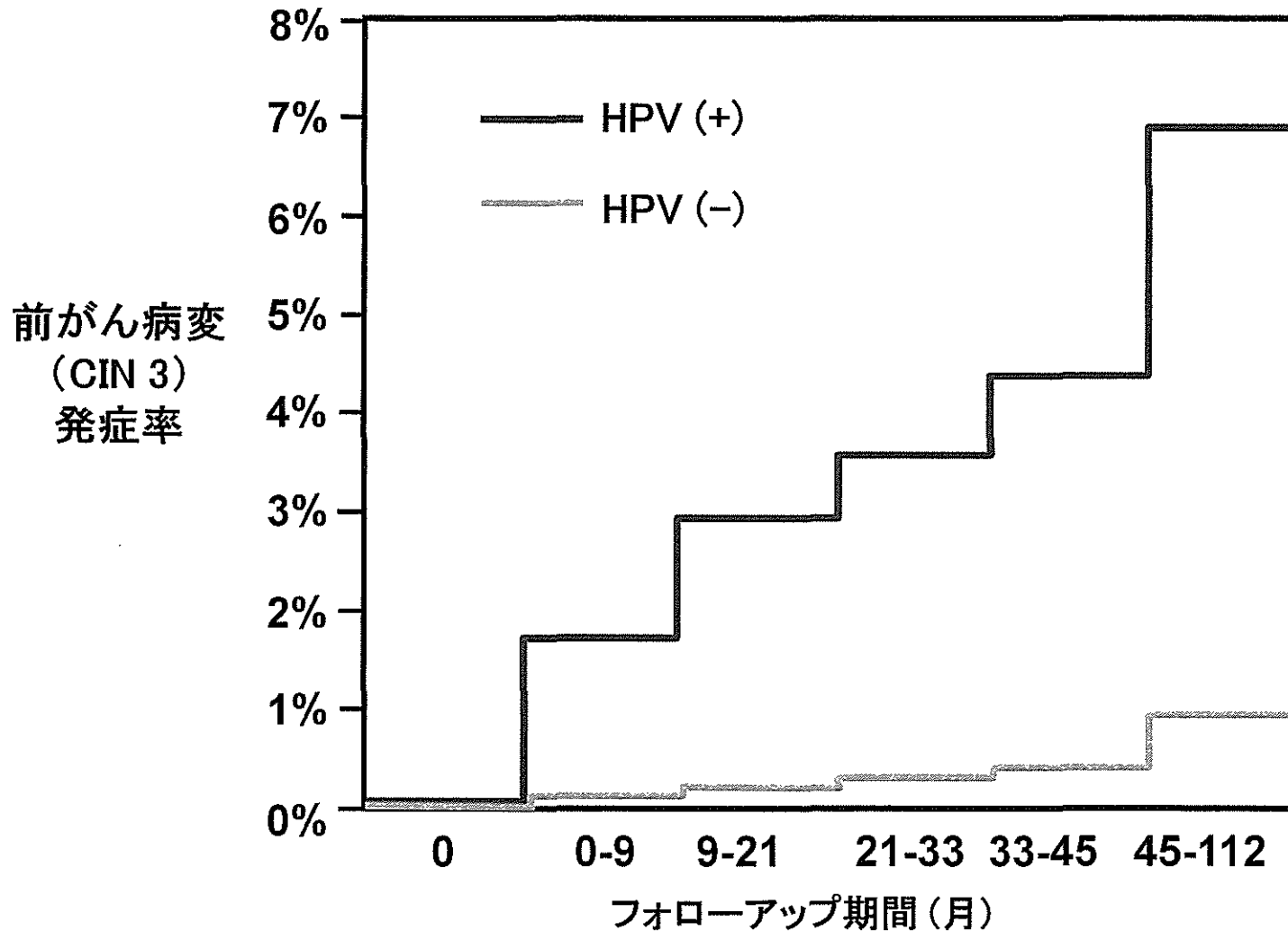
細胞診とHPV検査成績からのCIN3の累積発生率(ヨーロッパ)



Dillner J et al. BMJ 2008.

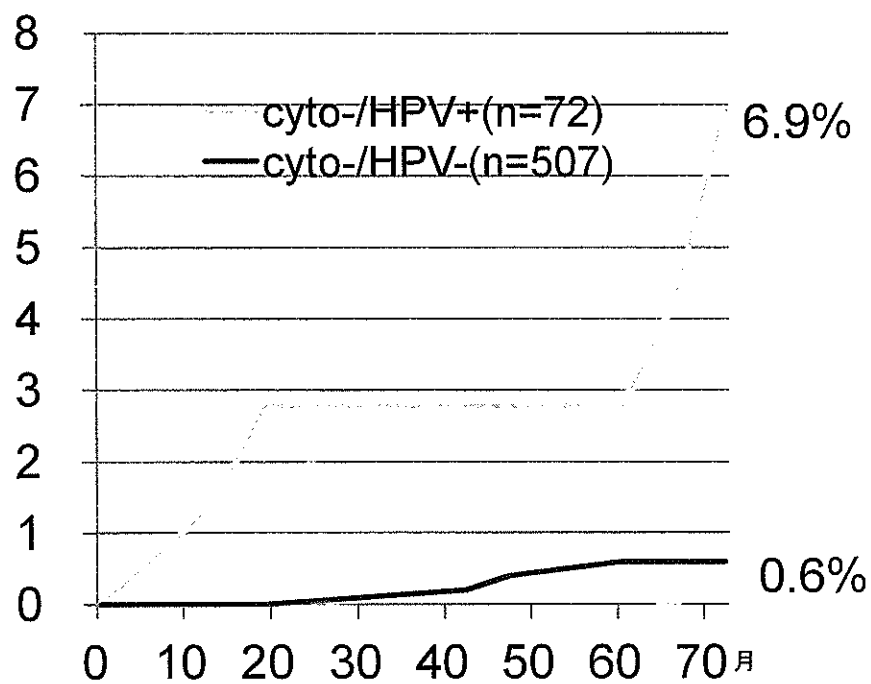
HPV検査テスト結果によるその後のCIN3+発生の違い

HPV陰性の場合、将来の病変発生リスクはほとんどない

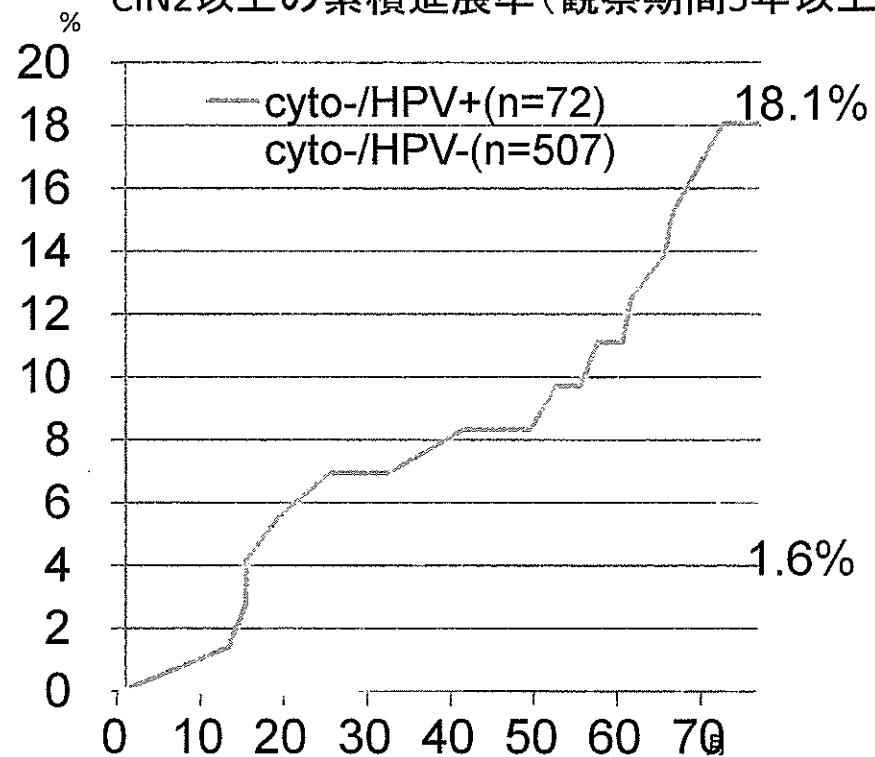


Sherman et al. (2003) JNCI

% CIN3以上の累積進展率(観察期間5年以上)



% CIN2以上の累積進展率(観察期間5年以上)



受診間隔は、3ー5年開けることが出来る＝細胞診単独よりも安全

Hayashi, Iwanari, Konno et al. (submission, IPC 2012)

有効性評価に基づく子宮頸がん検診の検証

II

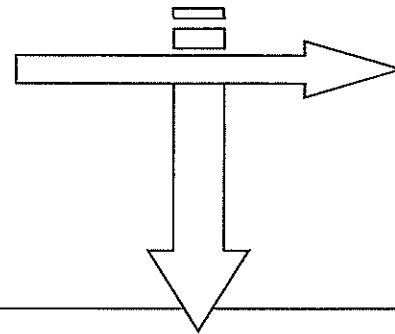
エンドポイント認識の違い

死亡・浸潤癌・癌発生減少効果

妊孕性、QOLの保持

代替指標の採用

便益と弊害



子宮頸がんやHPV
検査のガイドライン
と他のがんの違い

土俵が違う

科学的根拠を提示

疫学：過去の膨大な蓄積データを後向きに解析

＊ 死亡率減少効果評価の不利益

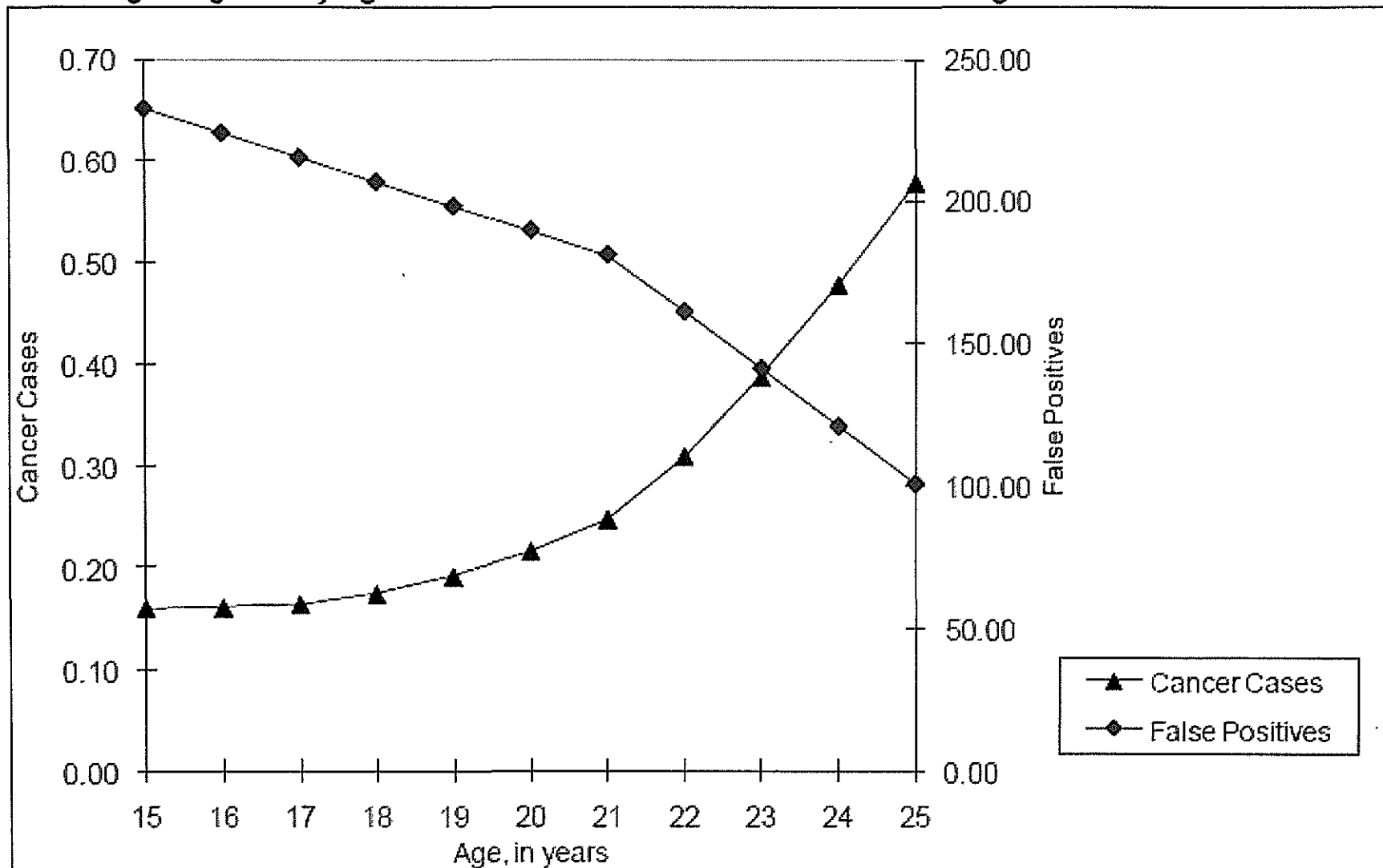
長期間の観察研究が必要（費用、時間、実現性）

コントロール群（死亡・浸潤癌例）への倫理的配慮

モデリング：過去・現在のデータをもとに将来を解析

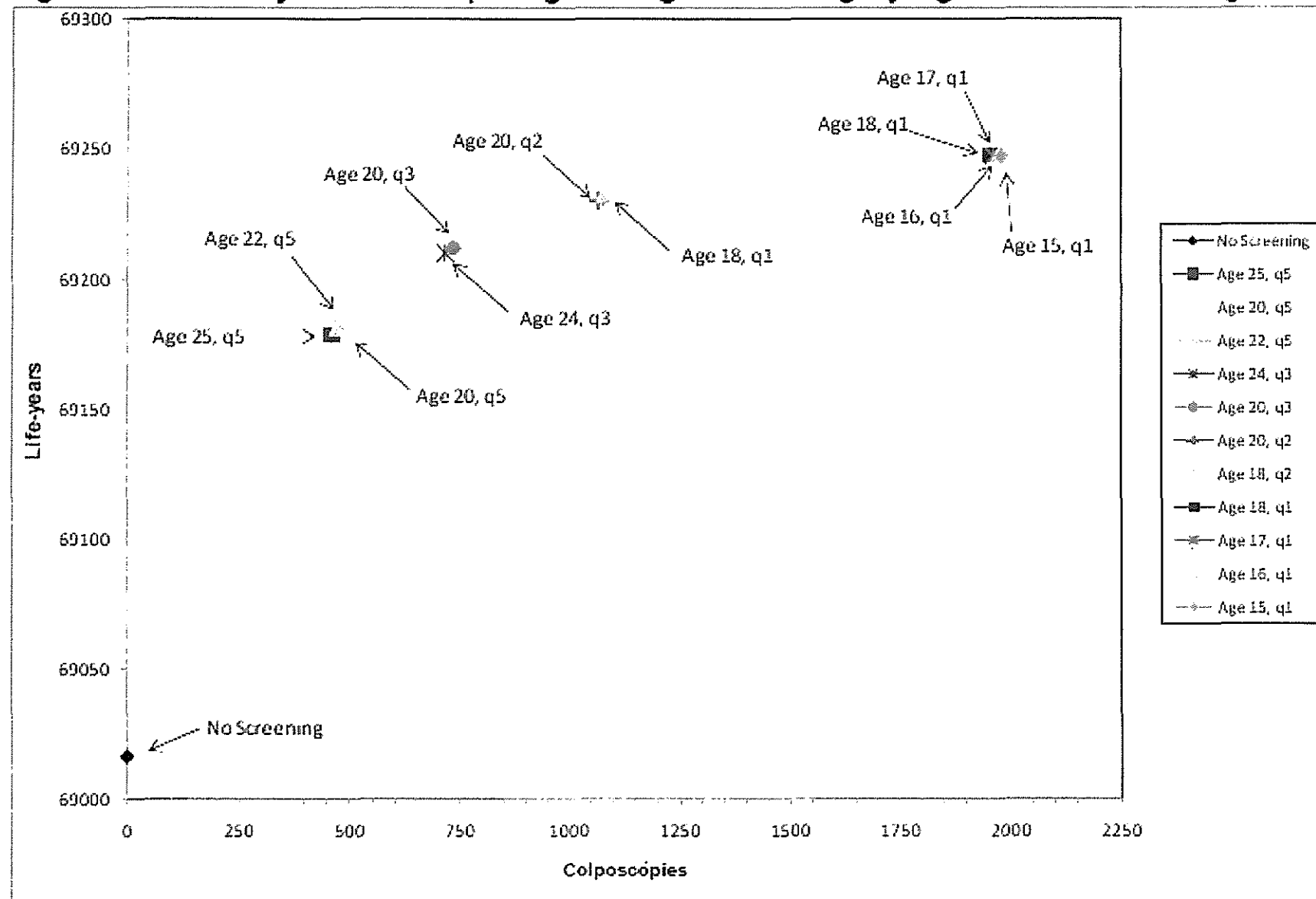
＊ 効率性・医療経済学的な判断＝政策決定の根拠

Figure 1. Expected False-Positives and Cancer Cases for Adolescent Women Who Begin Screening at Ages Varying From 15 to 25 Years and Are Followed to Age 30 Years*



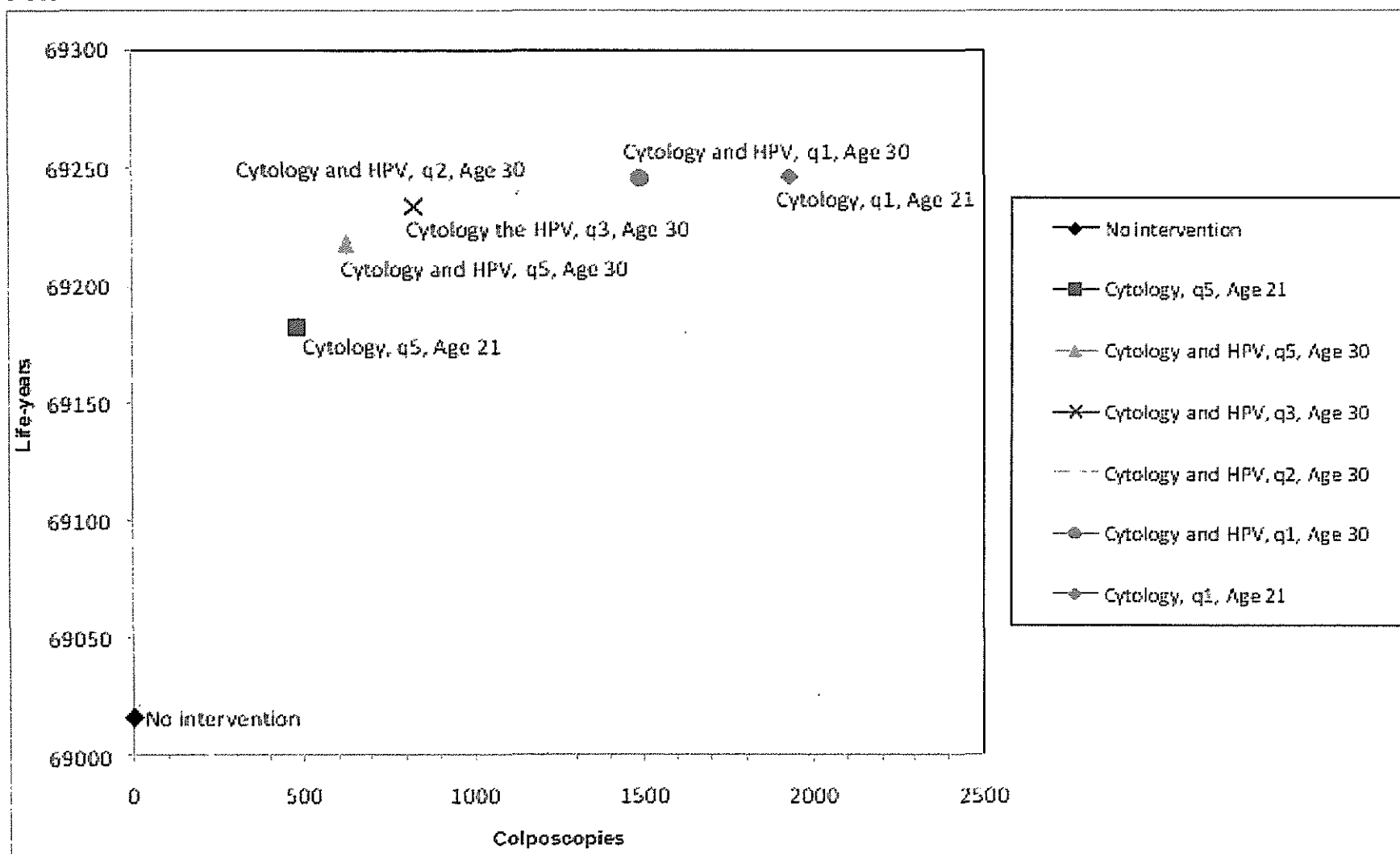
*Results presented assume an annual screening interval and are calculated per 1,000 women.

Figure 2. Efficiency Curve Comparing Strategies Differing By Age at First Screening*



*Strategies presented are those identified as efficient using incremental colposcopies per life-year.

Figure 5. Efficiency Curve Comparing Strategies Based on Cytology Either Alone or in Combination With HPV*



*For cytology and HPV combined strategies, women are assumed to be screened with cytology only (with a repeat cytology test for ASC-US results) before age 30 years. Strategies presented are those identified as efficient using incremental colposcopies per life-year.

Outcomes Tables

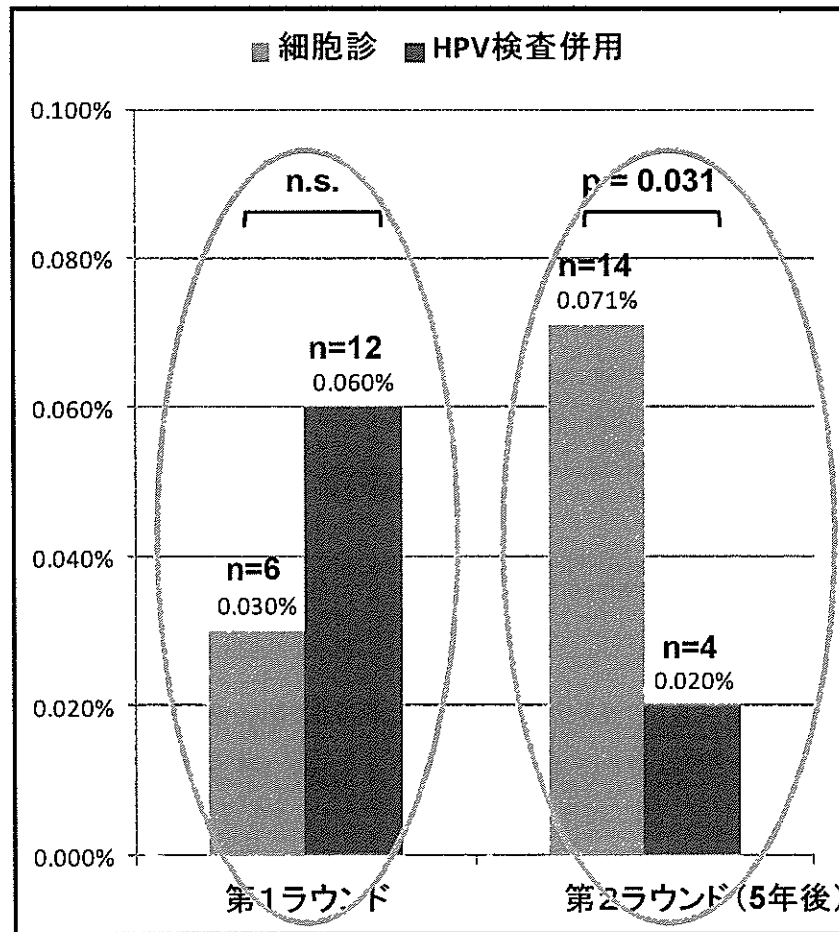
Table 2. Vesco et al³⁶: Expected False Positives, Colposcopies, CIN2-3 Cases, Cancer Cases, and Cancer Deaths Associated With Cytology and HPV Test-Based Strategies, Either Alone or in Combination*

Strategy	False Positives	Colposcopies	CIN2-3 Cases	Cancer Cases	Cancer Deaths
Cytology, q3, age 21; Cytology and HPV, q5, age 30	255.35	575.46	84.39	7.44	1.35
Cytology, q5, age 21	213.97	483.36	66.01	12.69	2.71
Cytology, q3, age 21; Cytology and HPV, q3, age 30	381.33	824.74	93.10	4.73	0.74
Cytology, q3, age 21	349.92	758.16	80.21	8.50	1.55
Cytology, q2, age 21; Cytology and HPV, q3, age 30	539.64	1129.39	94.39	3.64	0.52
Cytology, q2, age 21	515.26	1083.52	87.52	5.80	0.92
Cytology, q1, age 21; Cytology and HPV, q3, age 30	727.22	1488.19	95.19	2.57	0.35
Cytology, q1, age 21	951.45	1931.00	91.50	2.50	0.32

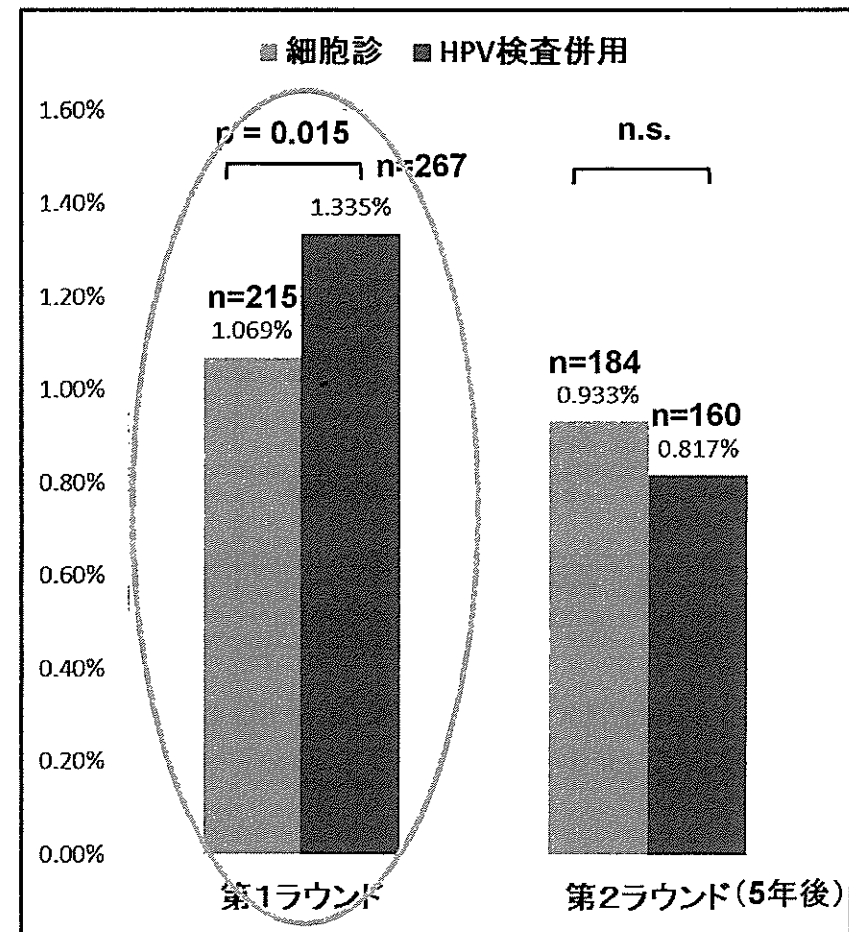
* Per 1,000 women. Time horizon is a lifetime. Age at which to begin screening is fixed at 21 years. For the combined cytology and HPV testing strategies, cytology-based screening is assumed before age 30 years, with a repeat cytology test for ASC-US results. The strategy of cytology and HPV testing begins at age 30 years. Women with normal cytology results and HPV negative results are assumed to be screened every 3 or 5 years.

POBASCAM

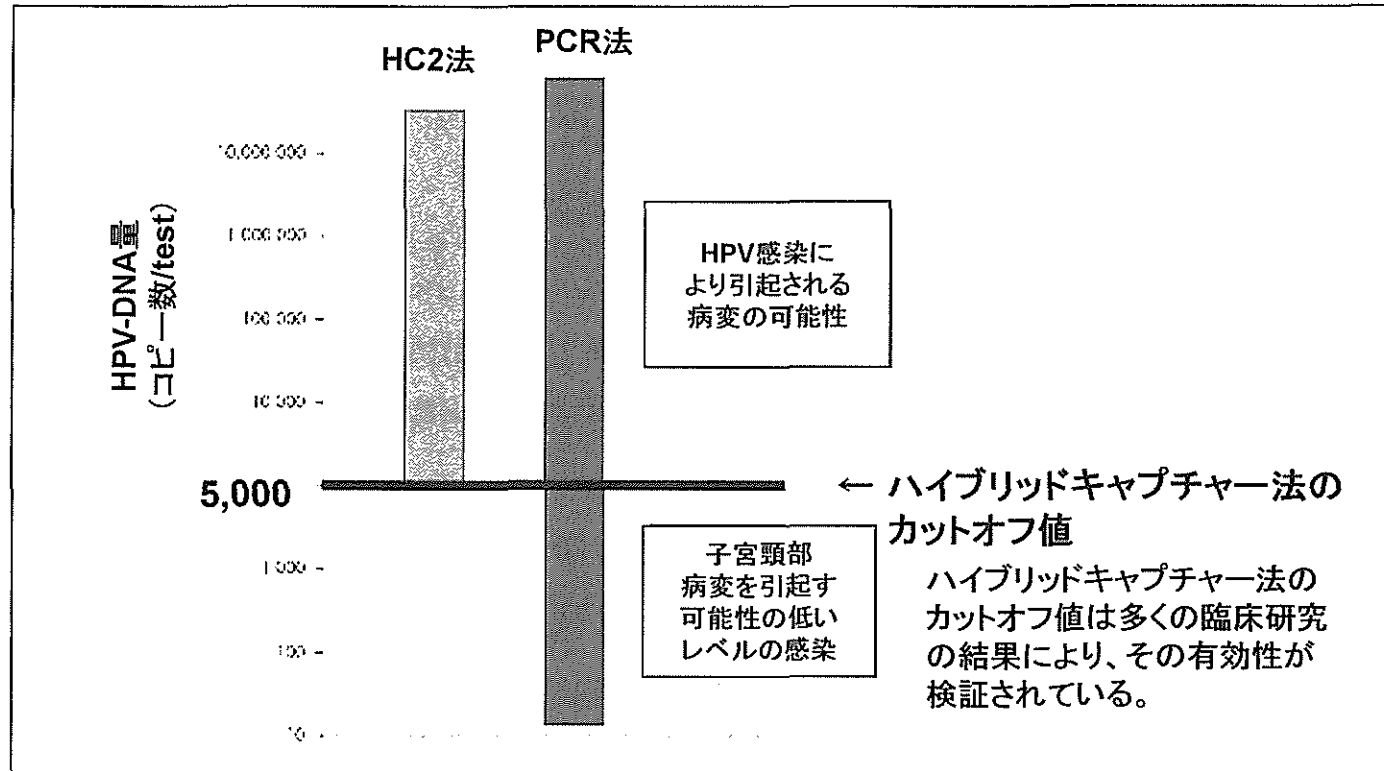
Invasive cancer



CIN2+



HC2法は臨床的に意義のあるカットオフ値を設定



病変が存在しないHPV感染の検出は無意味な精密検査につながる

Adapted from Snijders et al. Journal of Pathology 2003; 201:1-6

子宮頸がん検診： HPV検査キットの国際的ガイドライン

－新規のHPV検査キットが満たすべき条件－

HPV感染の有無ではなく、CIN2以上の高度病変の発見。

臨床的感度と特異度の間で最適のバランスを取ること

必要以上の精密検査を減らすために、一過性HPV感染の検出を最小限にとどめる

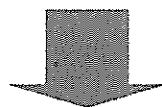
検診で有効性が検証されている必要がある。現在、国内で承認されているHPV検査のうち、国際ガイドラインに適合する検査はHC2法のみ。Genotypingは、検診には不適。

Int J Cancer 2009;124:516-520

Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years old and older.

Chris J.L.M. Meijer, Johannes Berkhof, Philip E. Castle, Albertus T. Hesselink, Eduardo L. Franco, Guglielmo Ronco, Marc Arbyn, F. Xavier Bosch, Jack Cuzick, Joakim Dillner, Danielle A.M. Heideman and Peter J.F. Snijders

30歳以上の女性における子宮頸がん一次スクリーニングにおいて必要な
HPV DNA検査に対するガイドライン



検診に採用するHPV検査キットの条件を定義

子宮頸がん検診の費用負担を考える

現実的に自治体の財政で賄えるのか。→

成人女性人口	10000人		
検診費用	(細胞診)6000円/回		
受診率	10%	20%	50%
費用総額	600万円	1200万円	3000万円

受診率が向上すると・・・
より多くの費用が発生する。
より多くの検体処理が必要であり、マンパワーの不足となる。



費用対効果(質)の高い検診導入で 検診間隔を延ばす。

マルコフモデルを用いた試算

検診方法	細胞診のみ (隔年)	細胞診のみ (毎年)	細胞診 +HPV
年間検診費用	¥32,305,350	¥63,817,600	¥36,363,366
年間検診費用 (受診者一人あたり)	¥3,250	¥6,382	¥3,636
3年間で発見できる CIN1	396	451	497
3年間で発見できる CIN2以上	181	186	185
3年間で発見できない CIN2以上	13(17)	3	0

細胞診毎年との比較

0.509

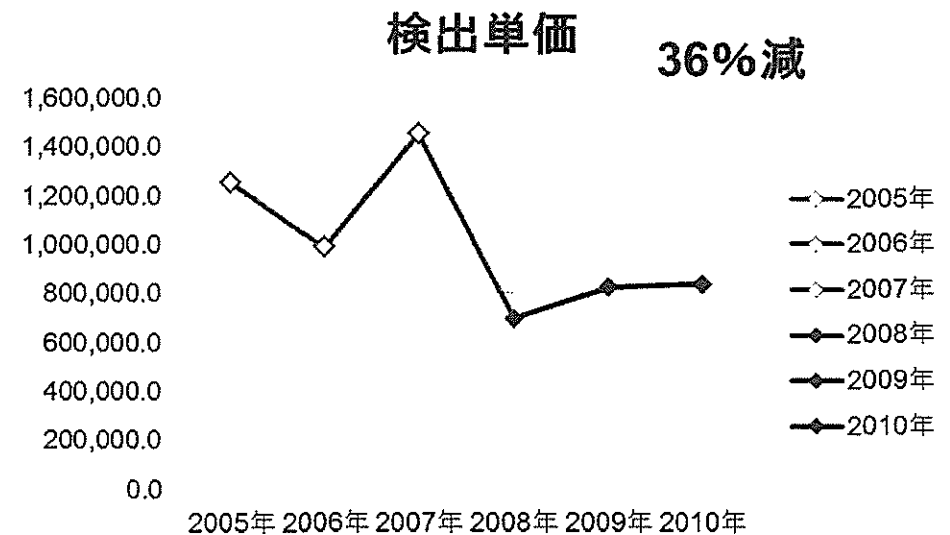
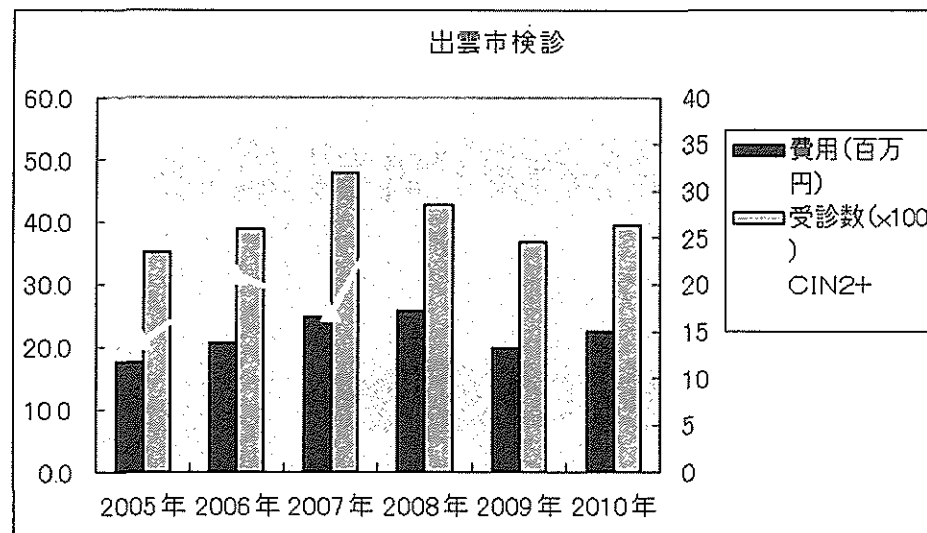
1.0

0.569

43%減少

検診費用と受診数・CIN2+発見数の推移

HPV併用検診前後 出雲市 2005年～2010年



島根県立中央病院産婦人科 岩成治先生

子宮頸癌の原因と自然史に基づいた 細胞診とHPVtesting の組合せ・使分け

検診の精度管理および効率の向上

- ・ 形態診断(細胞診)と分子診断(HPVDNA)は相補的
- ・ 医療者側には診断の確実性
- ・ 患者側には無駄な不安とコストの解消
- ・ ヘルスケアシステム(自治体)には検診能力の向上
(コスト、財源、効率)

受診者、医療者、行政、各々の言い分



どの立場においても有益な検診プログラムを作れないか？

これからの子宮頸がん検診の方法と課題

- 子宮頸がんの原因はほぼすべてがHPV
- HPVテストの揺るぎのない根拠。高感度に病変を検出する
- HPVテストの特異度が低いことの克服
細胞診でトリアージ。HPV陽性・細胞診陰性は翌年検診
- 検診の弊害を避ける。
- 検診間隔をあける。30歳以下のHPV検査を行わない。
- 細胞診によって無駄な精密(コルポ)検査を減らす
- 検診団体、医療従事者、検診従事者
1年あたりの検診受診者(検体)が減少する
産婦人科医の収入減少、優秀な細胞検査士の雇用喪失
- 検診受診率を50－80%にすると、現在の3倍以上の検診(検体)処理が求められる。
- マンパワー、インフラ、財源ともに完全にパンク
精度の高い検診を、間隔をあけて行うことによってのみ解決

HPV併用検診へのステップ

- HPVテストー精度が高い＝検診間隔をあけても大丈夫
- 女性：少ない頻度の検診でより安心、弊害を減らす
- 国や自治体：費用負担の軽減、費用対効果が良い
- 受診率を上げつつ、HPV併用検診に移行。WIN-WIN
- 政策決定者、保健担当プロフェッショナルの勉強会、コンセンサス形成
- 受診対象者数の決定
- HPV導入初年度の費用算出ー1.5-2倍
- HPV導入後、1-3年合計の費用算出
- HPV併用検診の運用マニュアル作成
- HPVと細胞診の結果集計表の作成
- 徹底した研修ー厚労省、産婦人科医会、対がん協会、他
- 検診レジストリによる有効性・効率性の評価、再評価

子宮頸がん予防の戦略

社会への還元・広報

教育・啓発 知識・意志

トランレーショナルリサーチ

HPVワクチン
一次予防

検診
細胞診・HPV
二次予防

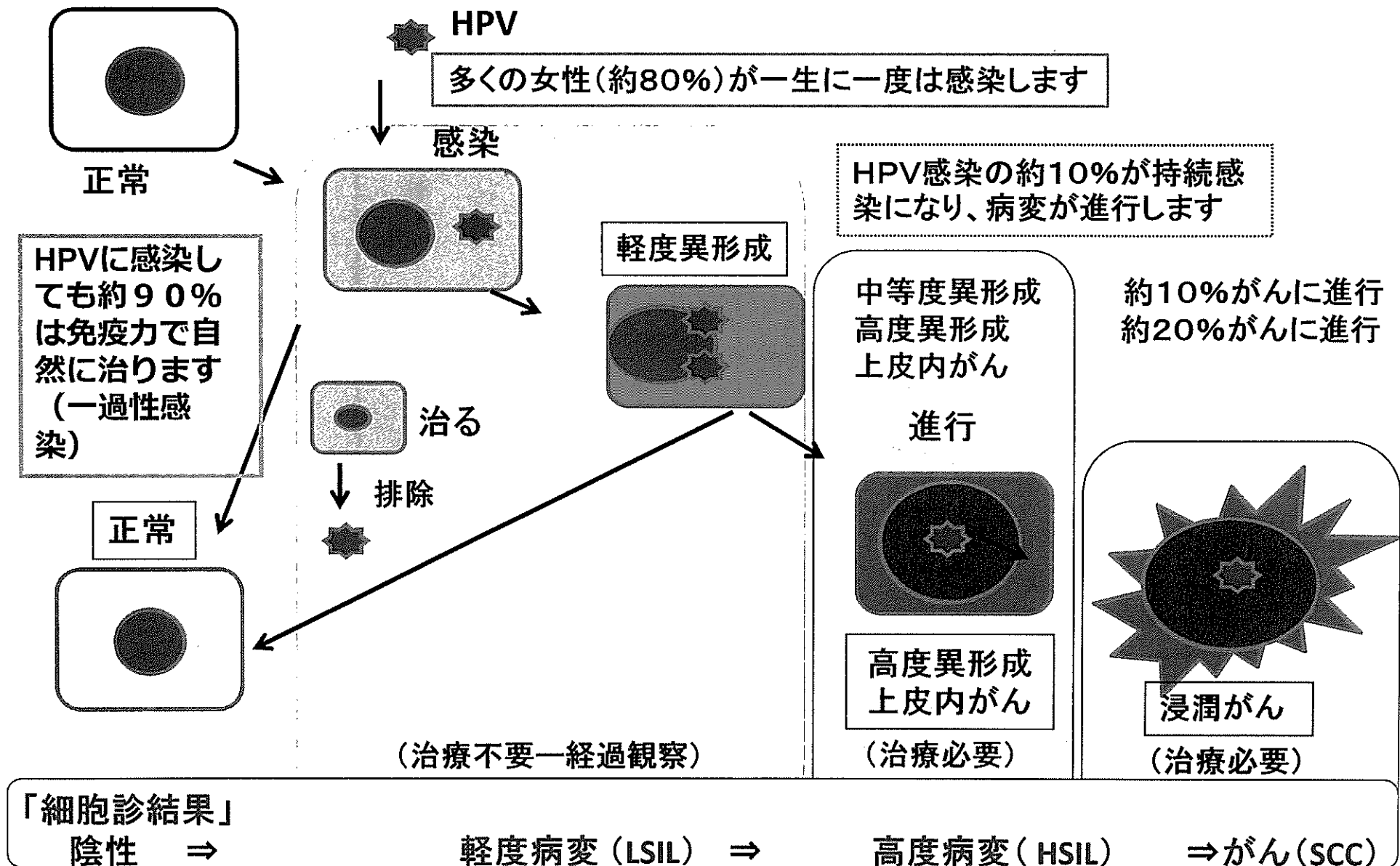
専門家としての政策提言

登録(レジストリ) 精度管理・研究

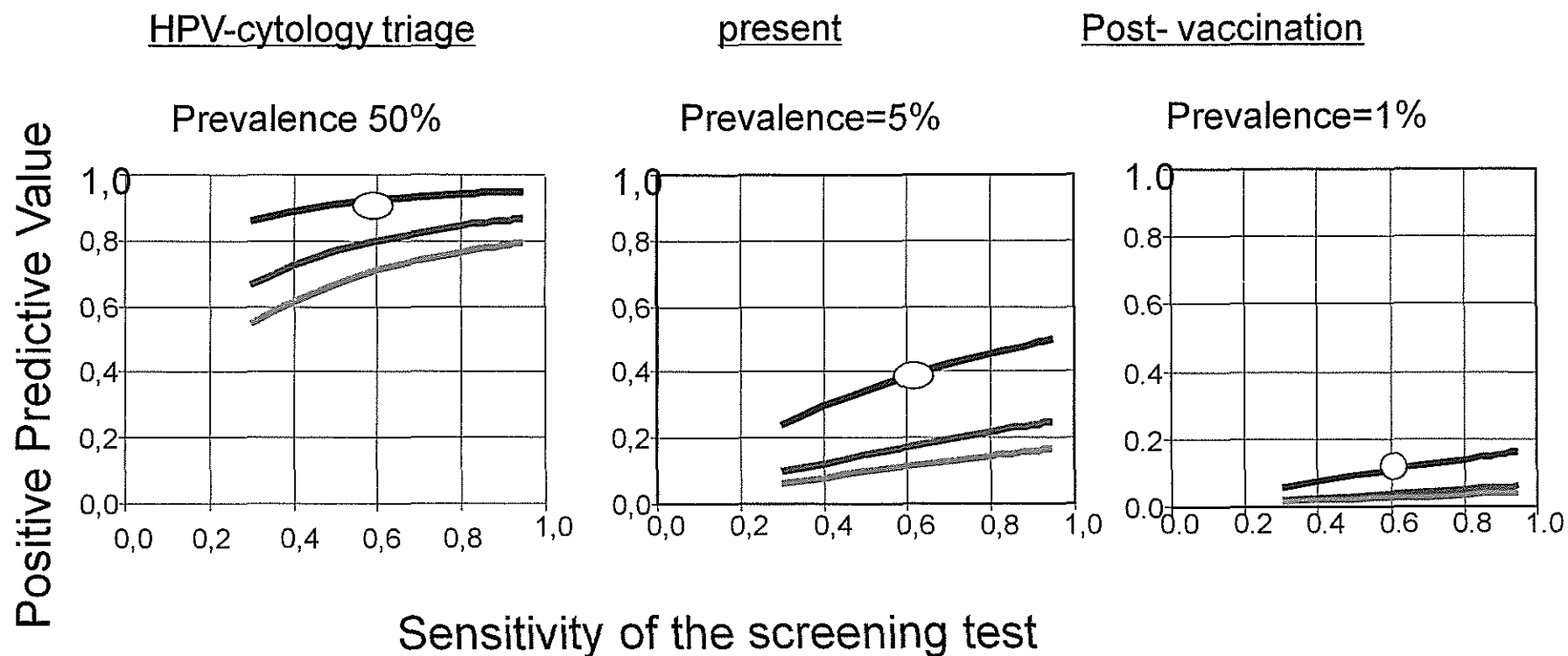
1. Garland SM, Goldie SJ, Konno R, et al. Vaccine. 2008 26 Suppl 12:M89-98.
2. Konno R, Shin HR, Kim YT, et al. Vaccine. 2008 26 Suppl 12:M30-42.
3. Garland SM, Park SN, Konno R, et al. Vaccine. 2008 26(43):5435-40.

				HPV	細胞診断 (扁平上皮系)						(腺系)			(その他)			
					1	21	22	31	32	33	34	35	41	42	43	51	61
					HPV陽性・NILM(陰性)	HPV陰性・NILM(陰性)	ASC-US	ASC-H	LSIL (軽度異形成)	HSIL (中等度)	HSIL (高度異形成)	HSIL(上皮内癌)	SCC(扁平上皮癌)	AGC(腺異型、腺癌疑い)	AdenoCa(腺癌)	AIS(腺上皮内癌)	Other(その他の癌)
指示区分	検診対象者数	受診者数	初回受診者数	1年後に細胞診・HPV検診	異常なし	HPV	要精検	要精検	要精検	要精検	要精検	要精検	要精検	要精検	判定不能		

図3 HPV感染と子宮頸がんに至るまでの病理学的変化



Effect of HPV vaccination on PPV of cervical cancer screening



○ Sensitivity: 60% and specificity 95%

Specificity: blue: 85%, and green: 75%

欧州のHPV単独検診：各国の導入状況

国名	パイロット試験	本格実施(予定)	検体のタイプ	備考
英国	2012	2014-2015	LBC	2012年にASC-US triageの運用とパイロット開始
オランダ		2012～2013	LBC	昨年に政府が導入を決定、本格実施は1～2年後
ドイツ	1試験実施中	2013～	STM(85) /LBC(15)	
トルコ	2012 Q1～	2013～	STM	
イタリア	5試験実施中 5試験を予定	2013～2014	STM(50) /LBC(50)	
スペイン	2試験実施中 1試験を予定	2014～2015	STM(40) /LBC(60)	
フランス	2012 Q1～	2016～	LBC	Genotypingも含まれる可能性あり
デンマーク	2011 Q4～	2012～	LBC	
フィンランド	2011～	2014～	STM	一部地域でパイロット的に導入済
スウェーデン	2011～	2015～2016	LBC	Genotypingも含む

がん検診の概況(2009年度、日本対がん協会)

部位	一次検診の方法	対象者	受診間隔	要精検率 (%)	がん発見率 (%)	精検受診者 ／がん発見
					異形成以上の発見率	
子宮頸がん	子宮頸部細胞診	20歳以上	2年に1回	1.0	0.07 0.41	41.6 1.8
乳がん	問・視触診、X線、超音波	40歳以上	2年に1回	6.4	0.22	24.5
胃がん	X線間接撮影	40歳以上	年1回	8.8	0.12	56.7
肺がん	X線、喀痰	40歳以上	年1回	2.3	0.04	42.6
大腸がん	便潜血検査	40歳以上	年1回	6.2	0.15	27.4

