

子宮頸がん検診

HPV検査単独法をめぐって

2024年2月、「対策型検診におけるHPV検査単独法による子宮頸がん検診マニュアル」が公表されました。

HPV検査単独法とはどういうもので、

その導入の目的・意義は、どこにあるのでしょうか。

今号では、「子宮頸がん検診ガイドライン」作成委員会委員の

藤井多久磨教授に、HPV検査単独法を中心に

最新の子宮頸がん検診事情について解説していただきます。



●執筆者

藤井多久磨

ふじい たくま

藤田医科大学
医学部婦人科学講座 教授

1987年慶應義塾大学医学部卒業、1991年国立がんセンター研究所リサーチレジデント、1996年米国エール大学リサーチアソシエイト、2005年慶應義塾大学医学部産婦人科専任講師、2013年藤田医科大学医学部産婦人科学講座教授、2023年より同医学部婦人科学講座教授・副院長。

はじめに

子宮頸がんは予防可能ながんとして、がん撲滅への戦略が明確に打ち出されてきています¹⁾。世界保健機関(WHO)は1次予防としてのHPVワクチン、2次予防としてのスクリーニング、そして3次予防としての治療介入とその後のケアを全世界の女性が適切に受けることができれば、2030年までに子宮頸がんを希少がんにできると宣言しました。具体的には、HPVワクチンは15歳までのHPVワクチン接種率が90%となること、スクリーニングとしては生涯2回(35歳、45歳)の検診を受ける割合が70%、子宮頸部腫瘍とみなされた女性が適切な治療とケアを受ける割合が90%という数値目標を設定しています。

子宮頸がん患者を減らすためには

総論

1 子宮頸がん検診の目的

子宮頸がん検診は、無症状の健康な集団から、子宮頸がんまたは前がん病変である子宮頸部高度扁平上皮内病変(CIN3)の疑いのある者またはこれらのリスクの高い者として、そうでない者を選別し、疑いのある者またはリスクの高い者を精密検査

に、疑いのない者を次回の検診に導く一連のプログラムです²⁾。子宮頸がん検診は、子宮頸がんを早期の段階で発見することによる「子宮頸がん死亡率減少」に加え、子宮頸がんの前がん病変(CIN3)を特定し、治療することにより、「子宮頸がん罹患率減少」も目的としています。

2 検診で前がん病変を 検出するには細胞診、 それともHPV検査?

子宮頸部細胞診が住民検診において有用と最初に報告されたのはアメリカ・ケンタッキー州ジェファーソン

ン郡で行われた活動だと思えます³⁾。この解析はNational Cancer Instituteがスポンサーとなり1956年から開始されました。細胞診による毎年検診を6万7012人に3年間行い、初年は浸潤がんが1000人あたり2.8人、3年目は0.11人、4年目は0人となりました。上皮内がんは初年3.7人、3年目は0.53人、4年目は1.0人です。細胞診による検診が一躍脚光を浴びたのですが、1966年にはAmerican Society of Cytology、International Academy of Cytologyが細胞診の質の管理および保証に注意喚起を出しています⁴⁾。

その後、1987年にはPapスキャンダルとして細胞診の質保証の欠如がWall Street Journalに掲載されました。

これを踏まえ1988年ベセスダシステムが公表、2001年に改定され、質の保証とともに細胞診の限界についても解説され、HPV感染の概念を取り入れた細胞診判定の分

類が公表されました。すなわち、LSILはHPV感染の指標、HSIL(高度扁平上皮内病変)は腫瘍性変化と捉えること、そしてASC-USはHPV検査の結果でトリアージをするというものです。

N2以上を新生物としています⁵⁾。すなわち前がん病変はCIN2以上であり、CIN1は前がん病変ではありません。したがって、検診で「前がん病変を検出する」は「CIN2以上を検出する」と読み替えることができます。

ベセスダシステムはHPV感染の概念を取り入れ判定を行うとされていますが、実際に細胞の形態異常はどの程度検出できるでしょうか。コスタリカ住民を対象とした臨床試験ではMy09/11プライマーを用いた研究レベルのPCR法を用いた検討されました。その結果、HPV16感染が確認された患者の38.5%に形態異常が認められました⁶⁾。これはHPV感染において細胞診異常は4割弱しか見つけられないことを示しており、細胞診の限界を示したデータとも言えます。ジェファーソン郡で行われた研究のように子宮頸がん罹患率が高い母集団では細胞診は威力を発揮してきましたが、現代先進国の一般住民対象の母集団ではより感度のよいスクリーニング法が求められます。

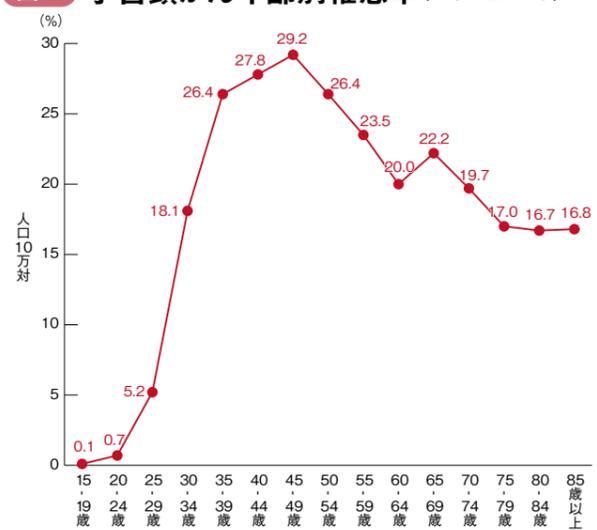
ここで、注意すべきポイントが2つあります。1つ目はCINの考え方です。従来CIN1、2、3などと数字が徐々に増えるに伴いがん化するとされていましたが、現在ではCIN1はHPV感染を示し、CIN

CIN3は浸潤がんが潜んでいる可能性もあるので治療対象となりますが、CIN2の治療に対しては議論の余地があります。CIN2は30〜40代前半くらいでは自然消退することも多く⁹⁾、経過観察も選択肢の一つです。一方でCIN2とCIN3は区別が容易でないことからHSILとして一括して診断する場合もあります。さらに、たとえCIN3の病変があったとしても、その見分けがコロポスコピストにできなくて結果的にCIN2の部分を生検していれば、診断はおのずと異なり、臨床的な判断としては悩ましいところ

3 日本の現状と将来像

まずは世界の中での日本の現在位置を確認してみましよう。毎年、世界では60万人が子宮頸がん罹患し、30万人が死亡しています。日本では1万人が罹患し、3000人が死亡しています。単純に計算すると罹患に対する死亡の割合は世界全体では

図1 子宮頸がん年齢別罹患率(日本・2018年)²⁰⁾



*ヒトパピローウイルス

表1 HPV検査単独法による子宮頸がん検診の対象・除外・注意すべき対象の条件²⁾

	条件
対象	下記①～③の条件をすべて満たす者 ① 30～60歳の女性 ② 4年以内にHPV検査による子宮頸がん検診を受診していない者 ③ 1年以内に細胞診による子宮頸がん検診を受診していない者
除外	・子宮頸部を有さない者 (子宮の手術歴があっても子宮頸部を有する場合は対象となる) ・子宮頸部浸潤がんの治療中または既往のある者 ・子宮頸部の疾患 ¹⁾ で、医療機関で治療中または経過観察中 (医師に検査のために受診することを指示されている)の者 ・性交経験が一度もない者 ²⁾
そのほか 注意すべき対象	・妊娠中の者 妊娠週数によって、細胞採取器具が禁忌のものがあるため、適切な採取器具の選択が必要である ³⁾

¹⁾：子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）や子宮頸部上皮内腺がん（AIS）などの子宮頸がん前がん病変を指す
²⁾：HPV感染のリスクも子宮頸がん罹患のリスクも極めて低いため対象外としてよいが、これらの説明を十分に実施した上で受診を希望する場合は対象としてよい
³⁾：2023年11月現在、サーベックスプラン：妊娠週数10週以降禁忌、サイトピック：子宮頸管内検体採取用器具は妊娠週数に関わらず禁忌

子宮頸がん検診は、1983年2月の老人保健法施行の下、国、都道府県、市町村が費用を3分の1ずつ負担する形で、40歳以上の女性に対して開始されました。検診手法は細胞診です。1988年度には、財源が地方交付税となり、市町村独自の事業として実施されることになり、検診対象者は、30歳以上毎年の実施となります。2004年度には20歳以上の女性に2年に1回の実施と変更され、2008年度からは健康増進法に基づく健康増進事業として実施され現在に至っています。

子宮頸がん検診におけるHPV検査は、2009年10月に公開された「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン」¹⁴⁾では「子宮頸がん死亡率減少効果の有無を判断する証拠が十分で、対策型検診としての実施は勧められない」と評価されましたが、2020年3月に公開された「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン2019年度版」³⁾において、HPV検査単独法について「子宮頸部浸潤がん罹患率減少効果のエビデンスがある。ただし、HPV検査陽性者に対する

長期の追跡を含む精度管理体制の構築ができない場合は、細胞診単独法による効果を下回る可能性がある。検診対象は30～60歳、検診間隔は5年が望ましい」(推奨グレードA…推奨)とされました。細胞診とHPV検査の併用法については、「子宮頸部浸潤がん罹患率減少効果のエビデンスがある」と評価されたものの、細胞診単独法に比べて偽陽性が大幅に増加することから、利益はあるが不利益が大きい(推奨グレードC)とされています。さて、子宮頸がん検診エビデンスレポート2019¹⁵⁾によるとHSIL+に対する精度として論文のメタ解析により細胞診の感度は63・5% (信頼区間49・2～76・0)、特異度は94・7% (91・5～96・7)です。一方HPV検査の場合、感度88・6% (信頼区間78・6～94・5)、特異度は90・4% (87・9～92・4)と記されています。偽陽性者は検診受診者10万人あたり、細胞診で5200人(3200～8300)、HPV検査で96000人(72000～1万2500)であり、細胞診では偽陽性、偽陰性の両者が問題となるが、HPV検査の場合、偽陽性のみが問題となります。さらに細胞診、HPV検査、そして併用検査の成績を比較してみまし

をしたデータが公表されています¹³⁾。これによると、図2の黄色の破線が現在の日本に類似しているのではないかと思います。すなわち死亡率は横ばいですが、ワクチン接種率が劇的に上昇した場合には細胞診の2年ごと検診でも黄色の実線のように死亡率は低下しますが、現在のわが国にとっては現実的とは思えません。青色の破線はワクチン無しのHPV5年ごと検診です。図2に示すように

死亡率は減少するとの結果が得られました。このようなデータも後押しとなり日本はHPV単独検査による検診に舵を切ったと言えるのではないのでしょうか。

4 細胞診による子宮頸がん検診導入からHPV単独検診に至る経緯²⁾

子宮頸がん検診は、1983年2月の老人保健法施行の下、国、都道府県、市町村が費用を3分の1ずつ負担する形で、40歳以上の女性に対して開始されました。検診手法は細胞診です。1988年度には、財源が地方交付税となり、市町村独自の事業として実施されることになり、検診対象者は、30歳以上毎年の実施となります。2004年度には20歳以上の女性に2年に1回の実施と変更され、2008年度からは健康増進法に基づく健康増進事業として実施され現在に至っています。

子宮頸がん検診におけるHPV検査は、2009年10月に公開された「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン」¹⁴⁾では「子宮頸がん死亡率減少効果の有無を判断する証拠が十分で、対策型検診としての実施は勧められない」と評価されましたが、2020年3月に公開された「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン2019年度版」³⁾において、HPV検査単独法について「子宮頸部浸潤がん罹患率減少効果のエビデンスがある。ただし、HPV検査陽性者に対する

よう。検診では母集団の有病率により成績に差がでてくるため、仮に検診受診者1000人あたりCIN2+の有病率は2%と仮定し、細胞診を基準に計算するとHPV検査では5人、併用検査では7人増加します。一方、偽陽性はHPV検査では42人、併用検査では101人増加することになり、これが併用検診とHPV単独検診との推奨レベルの差となりました。

HPV検査の一番の特徴は、検診間隔の延長が可能ということ。ここでは初回の検査が陰性であったとしてもCIN3+の進展率がどれくらいあるかというものを計算しています(図3)。例えば、Swedescreenの臨床試験では細胞診で、この進展リスクが2年で0・2%だったものが、HPV検査ではこの0・2という数字が5年後に到達します。どの臨床試験においても同様のデータを示しています。CIN3+の進展のリスクについて、細胞診で2年後に示された数字がHPV検査では5年から7年に到達していました。すなわち、このことが検診間隔延長可能な根拠になっていきます。HPV検査導入のメリットとして、検診間隔の延長が挙げられます。逆を言えば、検診間

この年齢層は子宮頸がんのみつかる割合が高いので、この年齢層およびその前の前がん病変で発見する必要があるがあります。さて、日本は世界をリードする高齢化社会で今や人口の30%が65歳以上という社会です。65歳以上の子宮頸がん死亡者は全子宮頸がんの55%を占めており、この年代では発見されても救命できない可能性があるので示唆しています。少なくとも子

子宮頸がんは若者特有のがんとは言えません。この年代になる前に前がん病変で検出することが、がん死を防ぐためには重要です。さて、ワクチンと検診による子宮頸がんの予防効果はどのような組み合わせが最も効果的なのでしょう。オーストラリアを例にとり細胞診の2年ごと検診とHPV検査の5年ごと、そしてワクチン接種率との関係

を元にしたデータが公表されています¹³⁾。これによると、図2の黄色の破線が現在の日本に類似しているのではないかと思います。すなわち死亡率は横ばいですが、ワクチン接種率が劇的に上昇した場合には細胞診の2年ごと検診でも黄色の実線のように死亡率は低下しますが、現在のわが国にとっては現実的とは思えません。青色の破線はワクチン無しのHPV5年ごと検診です。図2に示すように

をしながら、図2の黄色の破線が現在の日本に類似しているのではないかと思います。すなわち死亡率は横ばいですが、ワクチン接種率が劇的に上昇した場合には細胞診の2年ごと検診でも黄色の実線のように死亡率は低下しますが、現在のわが国にとっては現実的とは思えません。青色の破線はワクチン無しのHPV5年ごと検診です。図2に示すように

50%ですが、日本では30%程度です。これは日本の医療事情が優れており、がんと診断されても、高度に発達した救命治療が奏功するために死亡率が少なく推察されます。まずは先人が作り上げてきた日本の医療制度に感謝せねばなりません。一方、これからの15年で統計解析が可能な国の中で子宮頸がんの罹患率、死亡率ともに増加傾向になると予想されているのは日本だけです¹⁾。日本の罹患率は1985年から1997年まではわずかに減少しているのですが、1997～2012年では2・6%と上昇に転じています。年齢層別にみても特に20～29歳では5・1%、30～39歳では3・2%の増加となっていました¹²⁾。

オーストラリア女性人口10万人あたりの子宮頸がんの死亡率シナリオ別予想される年齢調整死亡率の比較

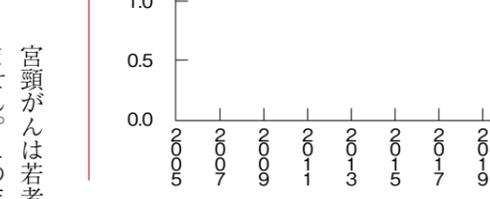


図2 HPVワクチン接種プログラムと検診との関連¹³⁾

図3 HPVを含む検査は検診延長が可能²¹⁾

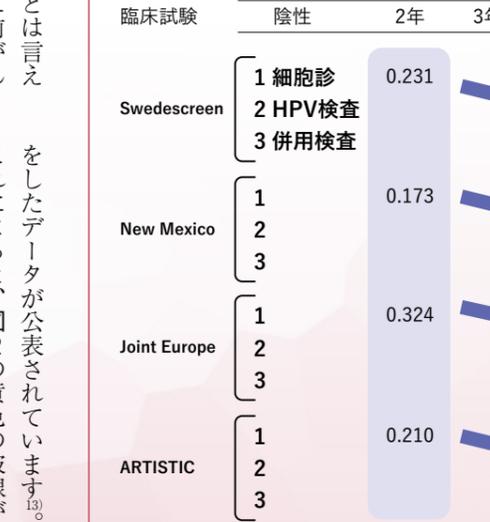


図4 HPV検査 単独法による 子宮頸がん検診の アルゴリズム³⁾



図4 HPV検査 単独法による 子宮頸がん検診の アルゴリズム³⁾

このQRコードは、図4のアルゴリズムに関する詳細な情報を提供しています。

図4 HPV検査 単独法による 子宮頸がん検診の アルゴリズム³⁾

このQRコードは、図4のアルゴリズムに関する詳細な情報を提供しています。

図4 HPV検査 単独法による 子宮頸がん検診の アルゴリズム³⁾

このQRコードは、図4のアルゴリズムに関する詳細な情報を提供しています。

②データ管理は検診の事業主である自治体が行うことから、検診受診者が引越しをした時の自治体間の取り扱いが不明です。自治体が検査試薬、検査対象者を決めるため、引越しをした場合に検診シ

③受診間隔が2年から5年となるため、現場では混乱する可能性があります。

④検査対象年齢については20〜29歳は従来通り細胞診が推奨され、61歳以降も同様です。検診手法が年齢により異なることから、データ管理を行う自治体の管理体制の整備が求められます。

⑤細胞診判定において従来はHPV検査の結果はマスクされていたものの、HPV単独検査が先行となると、今後は細胞診判定においてHPV陽性という情報の下に判定をすることになります。これが、どの程度臨床の現場に影響を与えるかが不明です。

①検診対象年齢については20〜29歳は従来通り細胞診が推奨され、61歳以降も同様です。検診手法が年齢により異なることから、データ管理を行う自治体の管理体制の整備が求められます。

②データ管理は検診の事業主である自治体が行うことから、検診受診者が引越しをした時の自治体間の取り扱いが不明です。自治体が検査試薬、検査対象者を決めるため、引越しをした場合に検診シ

③受診間隔が2年から5年となるため、現場では混乱する可能性があります。

④検査対象年齢については20〜29歳は従来通り細胞診が推奨され、61歳以降も同様です。検診手法が年齢により異なることから、データ管理を行う自治体の管理体制の整備が求められます。

1 HPV検査の懸念事項

2 HPV型の違いによる発がんリスクの違い

3 細胞診とHPV検査

4 液状化検体の管理

①検査対象年齢については20〜29歳は従来通り細胞診が推奨され、61歳以降も同様です。検診手法が年齢により異なることから、データ管理を行う自治体の管理体制の整備が求められます。

②データ管理は検診の事業主である自治体が行うことから、検診受診者が引越しをした時の自治体間の取り扱いが不明です。自治体が検査試薬、検査対象者を決めるため、引越しをした場合に検診シ

③受診間隔が2年から5年となるため、現場では混乱する可能性があります。

④検査対象年齢については20〜29歳は従来通り細胞診が推奨され、61歳以降も同様です。検診手法が年齢により異なることから、データ管理を行う自治体の管理体制の整備が求められます。

5 細胞診判定への影響

6 陽性者への対応

7 検診の精度管理の改善

8 結果報告

①検査対象年齢については20〜29歳は従来通り細胞診が推奨され、61歳以降も同様です。検診手法が年齢により異なることから、データ管理を行う自治体の管理体制の整備が求められます。

②データ管理は検診の事業主である自治体が行うことから、検診受診者が引越しをした時の自治体間の取り扱いが不明です。自治体が検査試薬、検査対象者を決めるため、引越しをした場合に検診シ

③受診間隔が2年から5年となるため、現場では混乱する可能性があります。

④検査対象年齢については20〜29歳は従来通り細胞診が推奨され、61歳以降も同様です。検診手法が年齢により異なることから、データ管理を行う自治体の管理体制の整備が求められます。

1 検診対象

2 検診用語

3 管理指針

4 HPV検査試薬について

①検査対象年齢については20〜29歳は従来通り細胞診が推奨され、61歳以降も同様です。検診手法が年齢により異なることから、データ管理を行う自治体の管理体制の整備が求められます。

②データ管理は検診の事業主である自治体が行うことから、検診受診者が引越しをした時の自治体間の取り扱いが不明です。自治体が検査試薬、検査対象者を決めるため、引越しをした場合に検診シ

③受診間隔が2年から5年となるため、現場では混乱する可能性があります。

④検査対象年齢については20〜29歳は従来通り細胞診が推奨され、61歳以降も同様です。検診手法が年齢により異なることから、データ管理を行う自治体の管理体制の整備が求められます。

各論

5 検体採取

6 結果報告

7 検診の精度管理の改善

①検査対象年齢については20〜29歳は従来通り細胞診が推奨され、61歳以降も同様です。検診手法が年齢により異なることから、データ管理を行う自治体の管理体制の整備が求められます。

②データ管理は検診の事業主である自治体が行うことから、検診受診者が引越しをした時の自治体間の取り扱いが不明です。自治体が検査試薬、検査対象者を決めるため、引越しをした場合に検診シ

③受診間隔が2年から5年となるため、現場では混乱する可能性があります。

④検査対象年齢については20〜29歳は従来通り細胞診が推奨され、61歳以降も同様です。検診手法が年齢により異なることから、データ管理を行う自治体の管理体制の整備が求められます。

8 結果報告

9 今後の課題、展望

10 今後の課題、展望

11 今後の課題、展望

①検査対象年齢については20〜29歳は従来通り細胞診が推奨され、61歳以降も同様です。検診手法が年齢により異なることから、データ管理を行う自治体の管理体制の整備が求められます。

②データ管理は検診の事業主である自治体が行うことから、検診受診者が引越しをした時の自治体間の取り扱いが不明です。自治体が検査試薬、検査対象者を決めるため、引越しをした場合に検診シ

③受診間隔が2年から5年となるため、現場では混乱する可能性があります。

④検査対象年齢については20〜29歳は従来通り細胞診が推奨され、61歳以降も同様です。検診手法が年齢により異なることから、データ管理を行う自治体の管理体制の整備が求められます。

表2 HPV検査単独法による子宮頸がん検診で実施する検査と実施枠組み²⁾

検査の種類	検査手法	実施時期	公的医療保険適用の有無
検診	HPV検査 (液状化検体)	5年ごとの検診実施時	なし (検診事業の枠組み)
トリアージ精検	細胞診 (検診時のHPV検査で採取した残余検体を用いる)	検診でHPV検査陽性と判定された後すぐに検診で採取した同じサンプルを用いて実施 (液状化検体)	なし (検診事業の枠組み)
確定精検	コルボスコピー・組織診	トリアージ精検後直ちに	あり (診療の枠組み)
追跡精検	HPV検査 (液状化検体)	検診/追跡精検の1年後	なし (検診事業の枠組み)

表3 HPV検査試薬の特徴²⁾

検査試薬	コバ4800 システムHPV、コバ5800 システムHPV、コバ6800/8800 システムHPV	アキュジーン mHPV、Alinity m HR HPV	BD Onclarity HPVキット	アプティマ HPV	HPVDNA 「キアゲン」 HC II
製造販売元	ロシュ・ダイアグノスティクス	アボット ジャパン	BD	ホロジック ジャパン	キアゲン
対象領域	L1遺伝子	L1遺伝子	E6/E7 DNA	E6/E7 mRNA	全領域
検出対象 HPV型	14種類 (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)				13種類 (14種類のうち566以外)
内部コントロール (βグロビン DNA)の有無※	あり	あり	あり	なし	なし

※採取した検体に、HPV検査に必要なDNAが含まれているかどうかを判定する機能。採取した細胞が適切な部位からのものでなくとも内部コントロールの結果は陽性 (DNA 検査ができる) となることある

●参考文献

- 1) <https://www.who.int/news/item/19-08-2020-world-health-assembly-adopts-global-strategy-to-accelerate-cervical-cancer-elimination>
- 2) <https://www.jagcs.org/pdf/screening/HPVmanual202402.pdf>
- 3) <http://canscreen.ncc.go.jp/guideline/shikyukeigan.html>
- 4) Christopherson WM, et al: JAMA, 182: 179-82, 1962
- 5) Frable WJ: Semin Diagn Pathol, 24: 77-88, 2007
- 6) Kovacic MB, et al: Cancer Res, 66: 10112-9, 2006
- 7) Ostor AG: Int J Gynecol Pathol, 12: 186-92, 1993
- 8) Schiffman M, et al: Lancet, 370: 890-907, 2007
- 9) Tainio K, et al: BMJ, 360: k499, 2018
- 10) Skorstengaard M, et al: BJOG, 127: 729-36, 2020
- 11) Lin S, et al: Cancer, 127: 4030-9, 2021
- 12) Utada M, et al: Int J Cancer, 144: 2144-52, 2019
- 13) Hall MT, et al: PLoS One, 13: e0185332, 2018
- 14) <https://canscreen.ncc.go.jp/guideline/shikyukei-full0912.pdf>
- 15) <http://canscreen.ncc.go.jp/guideline/shikyukeigan.html>
- 16) Tota JE, et al: Prev Med, 98: 5-14, 2017
- 17) Mayeaux EJ, Jr., et al: J Low Genit Tract Dis, 21: 242-8, 2017
- 18) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK195239/>
- 19) <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>
- 20) https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html#a17
- 21) <https://canscreen.ncc.go.jp/guideline/shikyukeiguide2019.pdf>