

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

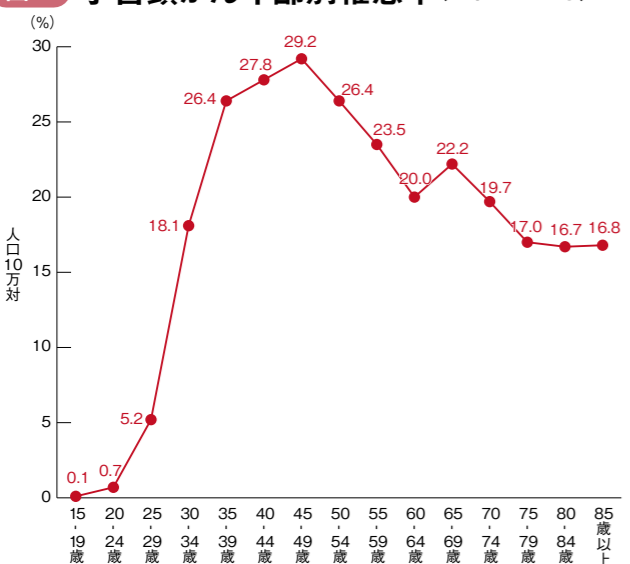
ン郡で行われた活動だと思えます³⁾。この解析はNational Cancer Instituteがスポンサーとなり1956年から開始されました。細胞診による毎年検診を6万7012人に3年間行い、初年は浸潤がんが1000人あたり2.8人、3年目は0.11人、4年目は0人となりました。上皮内がんは初年3.7人、3年目は0.53人、4年目は1.0人です。細胞診による検診が一躍脚光を浴びたのですが、1966年にはAmerican Society of Cytology International Academy of Cytologyが細胞診の質の管理および保証に注意喚起を出しています⁴⁾。

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

図1 子宮頸がん年齢別罹患率(日本・2018年)²⁰⁾



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。

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

N2以上を新生物としています⁸⁾。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。

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

*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、サーベックスブラシ：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」¹⁾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不十分で、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」²⁾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

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では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⁾

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とあります。

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と示唆されています。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性を元に将来の年齢調整死亡率の比較

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

子宮頸がん罹患率の上昇は25～29歳の上昇をみていることになりました。いずれにせよ、子宮頸がんは若年者に多い疾患と捉えられがちですが、人口10万人あたりの罹患率が20を超えているのは35歳から69歳と幅広い年齢層にみられます(図1)。すなわ

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性を元に将来の年齢調整死亡率の比較

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

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

図2 HPVワクチン接種プログラムと検診との関連¹³⁾

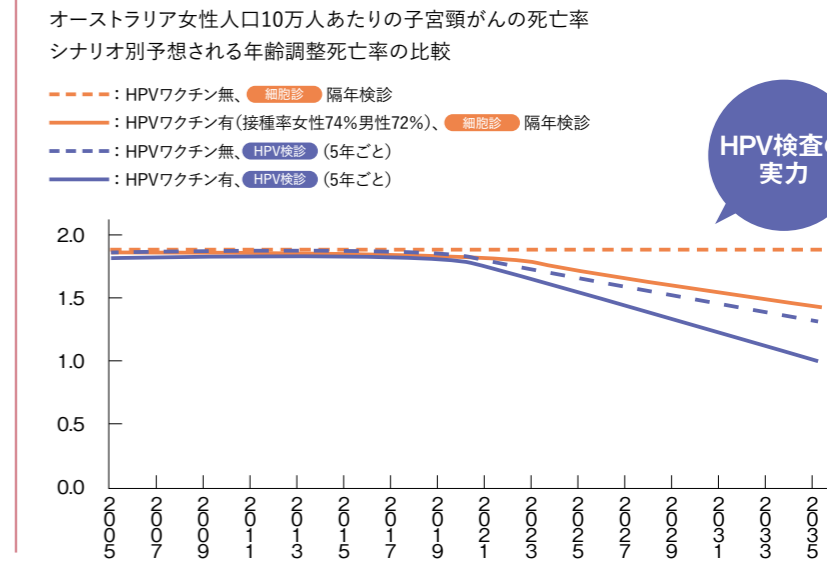


図3 HPVを含む検査は検診延長が可能²¹⁾

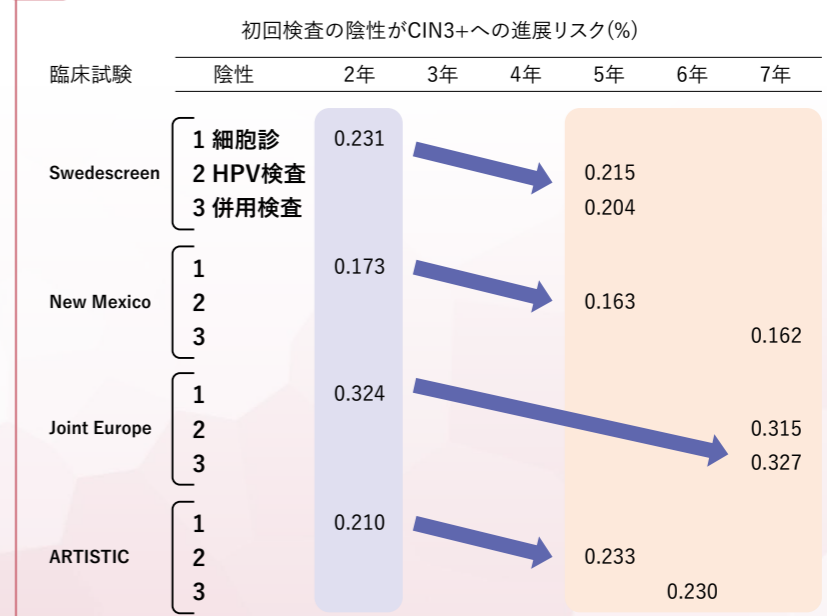


図4 HPV検査 単独法による 子宮頸がん検診の アルゴリズム³⁾



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⁾

この図は、HPV検査単独法による子宮頸がん検診のアルゴリズムを示しています。図4(二次元コード参照)に管理指針を示します。さて、HPV検査による検診ではHPVを先にを行い、トリアージとして細胞診を行う体制です。従来の細胞診後のトリアージとしてのHPV検査とは順番が逆です。この逆転現象はどのように説明されているのでしょうか。実はHPV検査が検診に導入された1990〜2000年代はHPV検査の信頼性が確立していませんでした。そのため、従来用いられている細胞診が優先されたのです¹⁶⁾。しかし、多数の臨床試験の結果から細胞診の感度がHPV検査よりはるかに低く、特異度は高いことが判明してきました。スクリーニングとしては感度の高い検査を先行させ、次に特異度の高い検査でトリアージするというの

が常道ですので、情報がそろった今の時点で検査順番の逆転が起こりました。

4 HPV検査試薬について

HPV検査試薬として子宮頸がん検診マニュアルに記載のあるのは5種類(表3)です。今回のマニュアルではHPVサブタイプによる管理指針の変更はしないように求められています(附録・本マニュアルに関するQ&A)。

5 検体採取

検体は液状化検体を用いることから、検体採取はブルームもしくはブラシやへらを使用し、綿棒は使用しません。

6 結果報告

実施主体(事業主)は検診の結果区分(表2)を検診終了後4週間以内にすべての受診者に通知するように求めています。米国の場合、高度

1 HPV検査の懸念事項

検診の事業主体が各自治体であるために以下の点が懸念事項です。

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、引越した場合に検診シ

2 検診用語

新たにトリアージ精検、確定精検、追跡精検という用語が使われるようになりました(表2)。トリアージ精検とはHPV陽性者に対する細胞診の検査を指し、確定精検はトリアージの細胞診検査で陽性者に対するコルポ狙い組織診を指します。追跡精検は表2に示す1年後のHPV検査を指します。

3 管理指針

図4(二次元コード参照)に管理指針を示します。さて、HPV検査による検診ではHPVを先にを行い、トリアージとして細胞診を行う体制です。従来の細胞診後のトリアージとしてのHPV検査とは順番が逆です。この逆転現象はどのように説明されているのでしょうか。実はHPV検査が検診に導入された1990〜2000年代はHPV検査の信頼性が確立していませんでした。そのため、従来用いられている細胞診が優先されたのです¹⁶⁾。しかし、多数の臨床試験の結果から細胞診の感度がHPV検査よりはるかに低く、特異度は高いことが判明してきました。スクリーニングとしては感度の高い検査を先行させ、次に特異度の高い検査でトリアージするというの

5 細胞診判定への影響

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。

7 検診の精度管理の改善

HPV単独検査導入にあたり、検診の精度管理の改善が求められています。一方、コルポスコピーの精度管理方法が明らかでなく、HPV検査に伴う患者数の増加は診断の遅れや見逃しのリスクを増長する恐れがあります。

今後の課題、展望

1 HPV検査の懸念事項

検診の事業主体が各自治体であるために以下の点が懸念事項です。

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、引越した場合に検診シ

2 HPV型の違いによる発がんリスクの違い

HPV型の違いによる発がんリスクの違いは疫学データや臨床試験の結果で明らかとなっており、北欧ではHPV型判定による管理指針が発表されています。分子生物学機器の発展により、型判定法はさらに低コストで測定が可能となることから、今後は型の違いによるリスク管理が重要となります。

3 細胞診とHPV検査

HPV検査は高感度、低特異度である一方、細胞診は低感度、高特異度を示す検査です。細胞診の質保証の維持のためにはインフラの維持や人材の育成などに費用がかかります。これらの点を踏まえ、欧米ではさらなる分子補助診断マーカーとしてp16/ki67による免疫細胞診の導入やメチレーションマーカーの開発、臨床試験が進んでいます。

p16/ki67による免疫細胞診は2024年6月のWHOのガイドラインにも掲載され¹⁸⁾、米国においても

6 陽性者への対応

HPV陽性という情報が受検者に与える心理的影響は無視できません。HPVに関する正しい情報を誰がどのように伝えるのかについて明らかとなっていません。HPV陽性者が婦人科クリニックを受診することも想定され、現場での対応が注目されます。

1 検診対象

検診対象は30〜60歳の無症状女性で検診間隔は5年です。詳細は表1に記しました。症状がある者は検診でなく、婦人科外来受診の対象です。症状を有する場合、偽陰性の可能性があります。

各論

1 検診対象

検診対象は30〜60歳の無症状女性で検診間隔は5年です。詳細は表1に記しました。症状がある者は検診でなく、婦人科外来受診の対象です。症状を有する場合、偽陰性の可能性があります。

2 検体採取

検体は液状化検体を用いることから、検体採取はブルームもしくはブラシやへらを使用し、綿棒は使用しません。

3 結果報告

実施主体(事業主)は検診の結果区分(表2)を検診終了後4週間以内にすべての受診者に通知するように求めています。米国の場合、高度

4 検診用語

新たにトリアージ精検、確定精検、追跡精検という用語が使われるようになりました(表2)。トリアージ精検とはHPV陽性者に対する細胞診の検査を指し、確定精検はトリアージの細胞診検査で陽性者に対するコルポ狙い組織診を指します。追跡精検は表2に示す1年後のHPV検査を指します。

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	コルポスコピー・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66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