

OPVの果たした役割は大きい。しかしその役割は速やかにボタンタッチをしてより現状に適したIPVに切り替える時期にきていることは紛れもない事実である。しかしOPVは危険きわまるワクチンでは決してない。

なお日本小児科学会は2011年11月14日付で、表のような見解をホームページ上で示している⁸⁾



- 1) WHO (EURO) ホームページ:

<http://www.euro.who.int/en/what-we-publish/information-for-the-media/sections/latest-press-releases/who-responds-to-polio-outbreak-in-tajikistan>

- 2) WHO (WPRO) ホームページ:

http://www.wpro.who.int/health_topics/polio_myelitis/china/poliochn6.htm

- 3) 北京市ホームページ:

http://www.bjhb.gov.cn/gzfwq/zhfw/wsaqts/201109/t20110929_41199.htm

- 4) 厚生労働省・麻しん対策推進会議審議会資料(平成23年9月30日開催):

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001ps5z.html>

- 5) 厚生労働省・不活化ポリオワクチンの円滑な導入に関する検討会資料(平成23年8月31日開催):
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000ahdf.html#shingi12>

- 6) Surter RW et al: Poliovirus vaccine-live. Vaccines 5th ed. In: Plotkin S et al (eds), Saunders, USA, 2008: 632-685

- 7) 岡部信彦: 予防接種: 現状と今後 ポリオワクチン—生ワクチンと不活化ワクチン—. 加藤達夫, 衛藤 隆(編): 小児保健シリーズ No. 53 日本小児保健協会, 2002

- 8) 日本小児科学会ホームページ:

<http://www.jpeds.or.jp/saisin-j.html>

- 9) 厚生労働省・不活化ポリオワクチンの円滑な導入に関する検討会資料(平成23年10月14日開催):
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000ahdf.html#shingi12>

- 10) WHO 西太平洋地域事務局(WPRO) Technical Advisory Group (TAG) on Immunization and Vaccine Preventable Diseases 会議資料(平成23年8月 マニラ)

- 11) RHC USA Cooperation ホームページ:

<http://www.rhc-net.com/vaccine/documents/vaccine-doc02.pdf>

● ● ●

2011年度 iknowアンケート結果報告書

iknowとは？

子宮頸がんの認知と大学生世代の意識調査を行い、子宮頸がん啓発を行っていくプロジェクト。



1. 概要

大学生世代を中心に「子宮頸がん」の認知度や抱かれているイメージ・意識についてのアンケート調査を行い、学生の子宮頸がんに対する認識を把握。それにより得たデータを以下のような活動に使用する。

- (1)学生の認知の度合いを知ることにより、ニーズに合致した啓発活動を目指す。
- (2)集計結果をマーケティングに利用する。
- (3)活動の数値的な根拠を得る。
- (4)継続的な収集により、子宮頸がんに対する学生意識の年推移を記録する。
- (5)アンケートを通して、子宮頸がんを広める。
- (6)集計結果を政府や地方自治体等に示すことにより、より明確な提言を可能にする。

2. 実施期間

2010年6月～2011年2月（約8ヶ月）

3. 対象者

女子大生（短大生、大学院生を含む）

4. 配布場所

大学構内や街頭。またiknow webやtwitterなどのツールを用いて、回答／配布協力者を募集。

5. アンケート総数

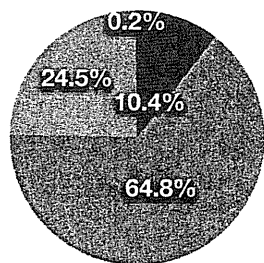
有効回答数：2,100枚（回収枚数：2,116枚 無効回答数：16枚）

6. フィードバック資料配布

アンケートの内容を補うため、回答後にフィードバック資料（A4プリント）を配布。子宮頸がんの正しい理解を促す。

アンケート集計結果

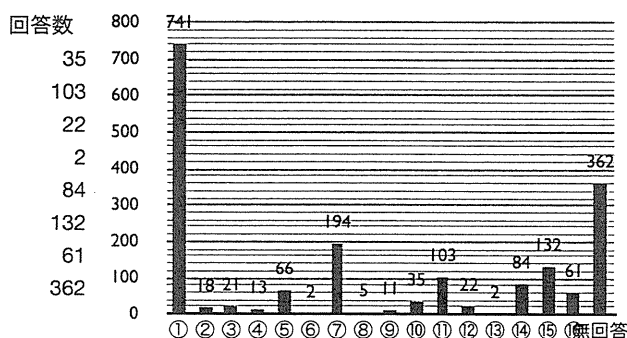
[1] 子宮頸癌には子宮頸がんと子宮体がんが存在しますが、子宮頸がんを知っていますか？



選択肢	回答数
①今初めて名前を聞いた	219
②名前を聞いたことがあるだけで、どんな病気なのかは知らない	1361
③どんな病気なのか知っている	515
無回答	5

[2] 知っていた方にお伺いします。最初に知ったきっかけは何ですか？

選択肢	回答数	選択肢	回答数
①テレビ	741	⑩医者など医療関係者	35
②インターネット	18	⑪学校(中学・高校・大学)の授業	103
③雑誌	21	⑫リーフレット	22
④新聞	13	⑬セミナー	2
⑤友人	66	⑭広報/通知	84
⑥恋人	2	⑮覚えていない	132
⑦親	194	⑯その他	61
⑧兄弟姉妹	5	無回答	362
⑨親戚	11		

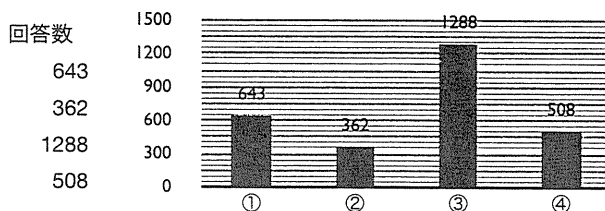


⑯その他回答

回答	回答数
トイレの広告	9
子宮頸がん検診クーポンや自治体からのお知らせ	5
電車内、病院の広告	4
学校の保健室	4
『ルナルナ』というサイト	2
知人が子宮頸がんになった	2
イベント	1
実際に子宮頸がんになった人のブログを見た	1

[3] 子宮頸がんについて以下のことを知っていましたか？（複数回答可）

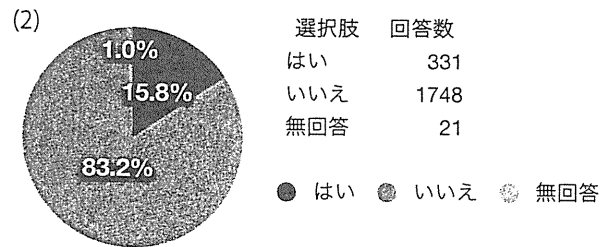
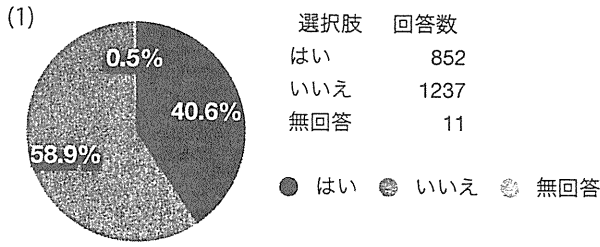
選択肢	回答数
①子宮の入り口にできるがん	643
②HPV(ヒトパピローマウイルス)というウイルスによって起きるがん	362
③20代、30代の若い女性に増えている	1288
④知らなかったので特になにもない	508



[4] 子宮頸がんの原因となるHPV(ヒトパピローマウイルス)についてお尋ねします。

(1) HPVは一度でもセックスの経験がある女性であれば、感染する可能性があることを知っていますか？(はい いいえ)

(2) 大人の女性の80%が生涯に一度はHPVに感染すると言われていたことを知っていますか？(はい いいえ)

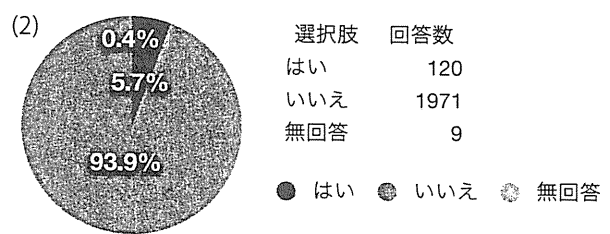
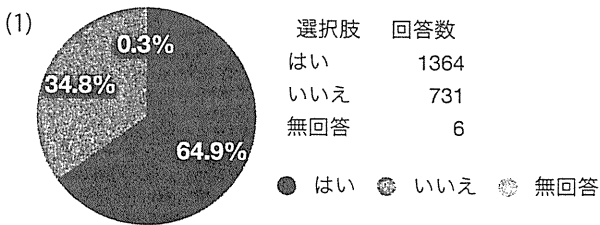


[5] 子宮頸がん検診についてお尋ねします。

検診では子宮の入り口の細胞を少しこすり取って調べます。日本では20歳を過ぎたら2年に1回受けることになっています。検診の対象者は20歳から40歳の女性です。

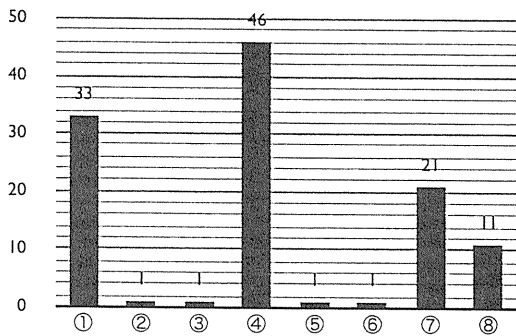
(1) 子宮頸がん検診の存在を知っていますか。(はい いいえ)

(2) 子宮頸がん検診を受けたことがありますか。(はい いいえ) …はいの人はAへ、いいえの人はBへ



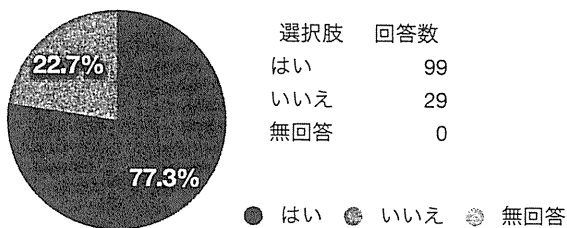
A. はいの方に伺います。

1. 誰にすすめられて検診に行きましたか？あてはまるものに○をつけてください。(複数回答可)



選択肢	回答数	⑧その他回答	回答	回答数
① 自ら進んで	33			
② 友人	1	自治体からの知らせやクーポン		4
③ 恋人	1	他の検診のついでに		2
④ 親	46			
⑤ 兄弟姉妹	1			
⑥ 親戚	1			
⑦ 医師など医療関係者	21			
⑧ その他	11			

2. 定期的を受診しようと思いますか？(はい いいえ)

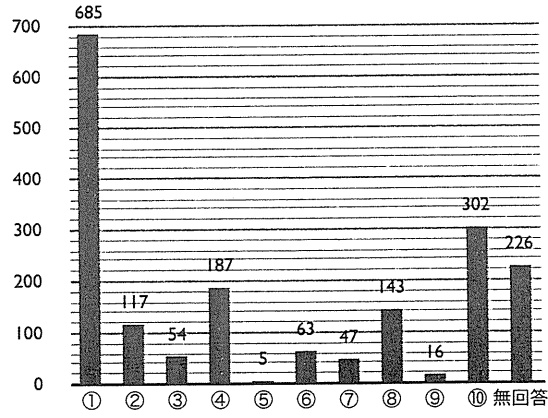


→ 『いいえ』と回答した理由

回答	回答数
医療費が高いため検討中	1
面倒	4
恥ずかしい	2
ワクチンを打ったから	1
忘れてしまいそう	1

B.いいえの方に伺います。どうしてですか。(複数回答可)

選択肢	回答数
①知らなかった	685
②若いのでがんになると思っていない	117
③子宮やデリケートゾーンに不安がない	54
④婦人科の診察に抵抗がある	187
⑤人目が気になる	5
⑥検診は痛そう	63
⑦お金が(もったい)ない	47
⑧検診の行き方が分からない	143
⑨結果が怖い	16
⑩その他	302
無回答	226

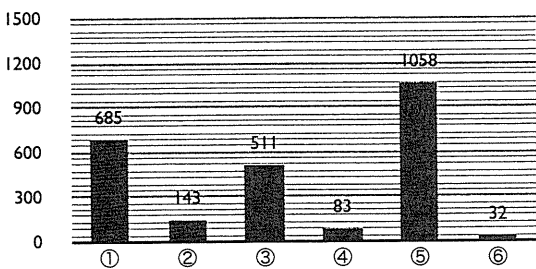


⑩その他回答

回答	回答数
まだ20歳ではないから	36
行く機会がないから	35
行くつもりである	24
時間がないから	21
受ける必要性を感じないから	12
面倒であるから	8
危機感がないから	4
お金がないから	3
HPVワクチンを打ったから	2
クーポンの期限が切れてしまったから	2
医師に受けなくてもいいと言われたから	2
親に話づらいから	2
住民票の問題で受けられないから	1
性交渉をした経験がないから	1
検診が怖いから	1

ここからまた皆さんにお聞きします。

(3) 誰と一緒に検診を受けやすいと思いますか。(複数回答可)



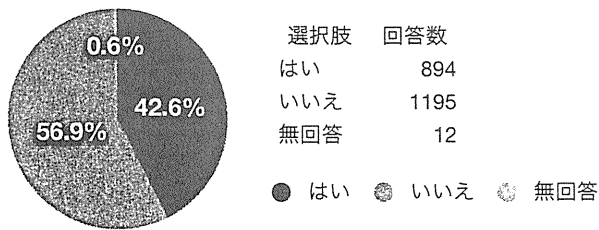
選択肢	回答数	⑥その他回答	回答	回答数
①親	685			
②兄弟姉妹	143	親族		2
③友人	511	学校や団体		1
④恋人	83	自分が信頼している人		1
⑤1人がいい	1058	特に気にしない		1
⑥その他	32			

[6] 子宮頸がんには、予防のためのワクチンがあります。

子宮頸がんの原因となっているHPVの感染を7割ほど防ぐと期待されています。

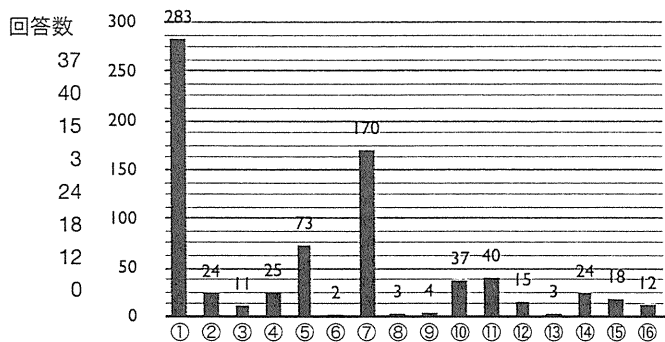
日本では去年の12月から接種できるようになりました。半年の間に3回打つことになっています。

1.このワクチンの存在を知っていましたか。(はい いいえ) …いいえの人は3.へ



2. はいの方に伺います。知ったきっかけは何ですか。

選択肢	回答数	選択肢	回答数
①テレビ	283	⑩医者など医療関係者	37
②インターネット	24	⑪学校(中学・高校・大学)の授業	40
③雑誌	11	⑫リーフレット	15
④新聞	25	⑬セミナー	3
⑤友人	73	⑭広報/通知	24
⑥恋人	2	⑮覚えていない	18
⑦親	170	⑯その他	12
⑧兄弟姉妹	3	無回答	0
⑨親戚	4		

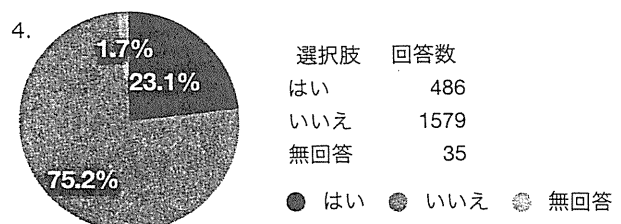
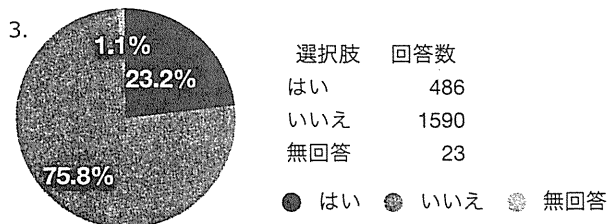


⑯その他回答

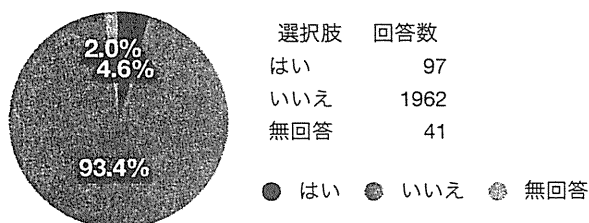
回答	回答数
授業・大学	3
サークル	2
病院	2
大学の保健室	2
GSKの就活セミナー	1
広告・携帯サイト	1

3.このワクチンはセックスを経験する前に打ったほうが効果的ということを知っていましたか。(はい いいえ)

4.このワクチン接種はセックス経験のある女性にも接種する意義があることを知っていましたか。(はい いいえ)

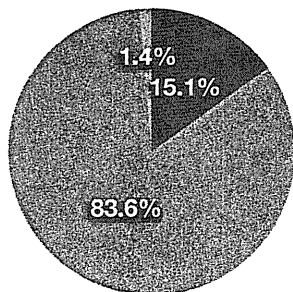


5.あなたはワクチンを接種していますか。(はい いいえ)



[7] 最後の質問です。

女子大生子宮頸がん啓発コミュニティ「リボンムーブメント」を知っていましたか。(はい いいえ)



選択肢 回答数

はい 316

いいえ 1753

無回答 29

● はい ● いいえ ● 無回答

資料

1. アンケート用紙
2. フィードバック用紙

アンケートのお願い

私たちは、女性のがんの啓発活動をしている団体です。このたび健康に関する意識調査を行っています。ご記入していただいた情報は、調査の目的以外には使用いたしませんので、ぜひ率直な意見をお聞かせください。

【1】子宮がんには子宮頸がん^{けい}と子宮体がんが存在しますが、子宮頸がん^{けい}を知っていましたか。

- ① いま初めて名前を聞いた (→【3】へ)
- ② 名前を聞いたことがあるだけで、どんな病気なのか知らない
- ③ どんな病気なのか知っている。

【2】知っていた方にお伺いします。最初に知ったきっかけは何ですか。

- ① テレビ ② インターネット ③ 雑誌 ④ 新聞 ⑤ 友人 ⑥ 恋人 ⑦ 親 ⑧ 兄弟姉妹
- ⑨ 親戚 ⑩ 医師など医療関係者 ⑪ 学校(中学・高校・大学)の授業 ⑫ リーフレット
- ⑬ セミナー ⑭ 広報/通知 ⑮ 覚えていない ⑯ その他 ()

【3】子宮頸がんについて以下のことを知っていましたか。

知っていたことに○をつけてください。(いくつでも構いません。)

- ① 子宮の入り口にできるがん
- ② HPV(ヒトパピローマウイルス)というウイルスによって起きるがん
- ③ 20代、30代の若い女性に増えている
- ④ 知らなかったので特になにもない

【4】子宮頸がんの原因となるHPV(ヒトパピローマウイルス)についてお尋ねします。

1. HPVは一度でもセックスの経験がある女性であれば、感染する可能性があることを知っていますか？
(はい いいえ)
2. 大人の女性の80%が生涯に一度はHPVに感染すると言われていることを知っていますか？
(はい いいえ)

【5】子宮頸がん検診についてお尋ねします。

検診では子宮の入り口の細胞を少しこすり取って調べます。日本では20歳を過ぎたら2年に1回受けることになっています。検診の対象者は20歳から40歳の女性です。

- (1) 子宮頸がん検診の存在を知っていますか。 (はい いいえ)
- (2) 子宮頸がん検診を受けたことがありますか。 (はい いいえ) …はいの人はAへ、いいえの人はBへ

A. はいの方に伺います。

1. 誰にすすめられて検診に行きましたか？あてはまるものに○をつけてください。

- ① 自ら進んで ② 友人 ③ 恋人 ④ 親 ⑤ 兄弟姉妹 ⑥ 親戚
- ⑦ 医師など医療関係者 ⑧ その他()

裏面へ続きます

2.定期的に受診しようと思いませんか？

①はい ②いいえ (理由：)

B.いいえの方に伺います。どうしてですか。

- ①知らなかった ②若いのがんになると思っていない
 ③子宮やデリケートゾーンに不安がない ④婦人科の診察に抵抗がある
 ⑤人目が気になる ⑥検診は痛そう ⑦お金が(もったい)ない
 ⑧検診の行き方がわからない ⑨結果が怖い ⑩その他 ()

ここからまた皆さんにお聞きます。

(3)誰と一緒に検診を受けやすいと思いませんか。(いくつでも構いません。)

①親 ②兄弟姉妹 ③友人 ④恋人 ⑤1人がいい ⑥その他 ()

(4)学校内で検診が受けられるなら、受けようと思いませんか。(はい いいえ)

【6】子宮頸がんには、予防のためのワクチンがあります。

子宮頸がんの原因となっているHPVの感染を7割ほど防ぐと期待されています。

日本では去年の12月から接種できるようになりました。半年の間に3回打つことになっています。

1.このワクチンの存在を知っていましたか。(はい いいえ) ……いいえの人は3.へ

2. はいの方に伺います。知ったきっかけは何ですか。

- ① テレビ ② インターネット ③ 雑誌 ④ 新聞 ⑤ 友人 ⑥ 恋人 ⑦ 親 ⑧ 兄弟姉妹
 ⑨ 親戚 ⑩ 医師など医療関係者 ⑪ 学校(中学・高校・大学)の授業 ⑫ リーフレット
 ⑬ セミナー ⑭ 広報/通知 ⑮ 覚えていない ⑯ その他 ()

3.このワクチンはセックスを経験する前に打ったほうが効果的ということを知っていましたか。

(はい いいえ)

4.このワクチン接種はセックス経験のある女性にも接種する意義があることを知っていましたか。

(はい いいえ)

5.あなたはワクチンを接種していますか。(はい いいえ)

【7】最後の質問です。

女子大生子宮頸がん啓発コミュニティ「リボンムーブメント」を知っていましたか。(はい いいえ)

(1)性別 女・男 (2)年齢 ___歳

(3)大学名 _____ 学部・学科名 _____ (4)学年 ___年

ご協力ありがとうございました。

9. HPV DNA 検査

今野 良* 岩成 治**

子宮頸がん検診の目的で使用される HPV (ヒトパピローマウイルス) テストは次の3つの用途で臨床的に有用である。① 一次検診の細胞診で意義不明異型扁平上皮(ASC-US)であった場合に、精密検査であるコルポスコピーの対象とすべきか否かを選択するためのトリアージ検査, ② 一次検診において、細胞診と併用して子宮頸がんの前駆病変を検出する検査, ③ 一次検診において、単独で子宮頸がんの前駆病変を検出する検査(その後細胞診でトリアージ)。HPV テストは子宮頸がん検診方法のうち、もっとも客観的かつ再現性の高い検査法であり、トレーニングや専門性は他の検診ほど必要ではない。効率性と有用性の点から、近い将来には、②の細胞診との併用検診が最適であろう。また、ワクチン接種が普及する頃には③の検診方法を考慮する必要がある。

Key Words : 子宮頸がん/がん検診/ HPV DNA 検査

I はじめに

がん検診のエンドポイントは、がん死亡率減少である。しかし、子宮頸がんにおいては大きな変革が起きている。検診の本来の目的は子宮頸がん死亡率を減少させることだが、その手段は子宮頸がんを早期に検出することと、高度前がん病変を早期に排除することにある¹⁾。ヒトパピローマウイルス(HPV)の感染が持続すると、ウイルスの腫瘍性タンパク質が細胞周期コントロールの混乱を起こし、子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)につながる。

CIN1ではこれらの病変はHPV感染の証拠に過ぎないが、CIN3は診断・治療を行わないと、がんへの進行リスクが高くなる。幸運なことに、がんへの移行には数年または数十年もかかり、そのため細胞診によって検出する機会が生まれる。HPV感染のピークは20歳で生じ、CIN3のピークは30歳程度で、がんのピークは40歳代で生

じる。二次予防である検診がなければ、ハイリスク HPV 感染のある女性のうちおよそ3~5%で子宮頸がんが生じると推定されている。

検診の有効性の評価は従来、死亡率減少効果の有無によって判定されていたが、子宮頸がんでは前駆病変であるCINを代替指標(surrogate markers)として判定することが認められている¹⁾。また、若年女性においては浸潤がんでの死亡を避けることのみが検診の目的ではなく、上皮内がん以前の段階で診断し、子宮温存治療を行うことも重要な目的である^{1)~3)}。

ハイリスク HPV の持続感染と子宮頸がんの発生における強力な因果関係が認識されたため、検診のための HPV DNA 検査システムが開発された⁴⁾。検診の目的で使用される HPV DNA の検出は次の3つの用途で臨床的に有用である。① 一次検診の細胞診で意義不明異型扁平上皮(ASC-US: atypical squamous cells of undetermined

HPV DNA testing for cervical cancer screening

*自治医科大学附属さいたま医療センター産婦人科 教授 Ryo Konno

**島根県立中央病院医療局 次長・母性小児診療部 部長 Osamu Iwanari

(323) 107

オンラインメドジャーナル

Downloaded from www.iyaku-j.com by 野村 博彦 on February 1, 2011
Copyright 2011 Iyaku(Medicine and Drug) Journal Co., Ltd. All rights reserved.

表1 検診における HPV テストの使用法

① 意義不明異型扁平上皮 (ASC-US) に対するトリアージ 不要なコルポスコピー検査を省略できる。 日本で 2010 年～保険収載。
② 一次検診に細胞診と HPV テストの併用 検診の感度を上げる。 陰性反応的中度がほぼ 100%。
③ 一次検診に単独で HPV テスト (陽性を細胞診でトリアージ) 細胞診の全検体数に占める異常検体数の率が増える。 検診における細胞診の位置づけがあがる。

HPV：ヒトパピローマウイルス

(筆者作成)

significance)であった場合に、精密検査であるコルポスコピーの対象とすべきか否かを選択するためのトリアージ検査、② 一次検診において、細胞診と併用して子宮頸がんの前駆病変を検出する検査、③ 一次検診において、単独で子宮頸がんの前駆病変を検出する検査 (その後に細胞診でトリアージ) である (表1)。本稿では、検診における HPV DNA 検査の使用法について概説する。

II HPV DNA 検査

細胞診による子宮頸部がん検診は死亡率減少効果に対する十分な根拠があるとされており、精度の高い検診手法である。しかし、細胞診の特徴として、特異度は高い (91～96%) が、感度が低い (44～78%)⁴⁾ という問題点がある (表2)。近年、HPV DNA 検査を検診に組み入れることで、検診から病変の管理を効率的に行うという取り組みが行われている。HPV DNA 検査とは、一般的に子宮頸部上皮細胞中の HPV DNA の検出を行う検査で、子宮頸がんの原因であるハイリスク HPV の感染の有無を知ることができる。HPV DNA 検査は HPV が感染してからがんに進展するまで、すべての期間で陽性となる。この検査には、① ハ

イリスク HPV 検査 (以下、HPV テストと略す)、および、② HPV タイピング検査がある。

① HPV テストは子宮頸がんの原因となるハイリスク HPV13 種類 (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 型) のいずれかに感染していれば陽性となるが、どのタイプに感染しているかは判定できない。比較的安価で、子宮頸がん検診で高い CIN2 以上の病変発見率が世界中で認められており、標準的な検査法である。② HPV タイピング検査は高価であるが、複数のタイプの混合感染も含めて、どのタイプに感染しているか詳細な情報を得ることができる。ただし、検査の標準化という点ではまだ発展途上にある。

世界で最初に臨床で HPV DNA 検査の使用が認可されたのは、FDA (米国食品医薬品局) による細胞診 ASC-US へ適用承認であった。わが国で現在承認されている検査試薬には、「HPV DNA キアゲン HC II」、「アンプリコア HPV」、「クリニチップ HPV」の3つがある。前2者が HPV テストであり、「クリニチップ HPV」は HPV タイピング検査である。これ以外の検査法は原則的に研究目的の試薬であり、研究あるいは臨床試験としての使用に限定される。

HPV (ヒトパピローマウイルス)

CIN (子宮頸部上皮内腫瘍)

ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance ; 意義不明異型扁平上皮)

FDA (米国食品医薬品局)

108 (324)

オンラインメドジャーナル

Downloaded from www.iyaku-j.com by 野村 博彦 on February 1, 2011
Copyright 2011 Iyaku(Medicine and Drug) Journal Co., Ltd. All rights reserved.

表2 細胞診と HPV DNA 検査の性能と特徴

検診試験	感度	感度	特異度	特徴
細胞診		中程度 (44 ~ 78%)	高 (91 ~ 96%)	十分なヘルスケア インフラが必要、ラボで行う、厳密な訓練と品質管理
HPV DNA 検査		高 (66 ~ 100%)	中程度 (61 ~ 96%)	ラボで行う、高いスループット、客観的、反復性がありしっかりとしている、現在高価

HPV：ヒトパピローマウイルス

(文献4より改変)

1. 「HPV DNA キアゲン HC II」の特徴

① FDA および国内 (2002 年) でもっとも早く承認され、世界中で 100 万例以上の臨床データをもとに子宮頸がん検診で高い CIN2 以上の病変発見率 (感度約 96%) が認められている⁴⁾。

② ハイブリッドキャプチャー法によりハイリスク型 HPV 群の判定を行うもので、型判定はできない。定性検査のため、検査結果は「陽性」または「陰性」で報告される。

③ HPV DNA 量は RLU (相対発光量) で示されるが、この値と病変とのあいだに相関はない。

④ 従来法の塗抹細胞診の残り材料および液上化検体細胞診 (LBC) のいずれでも測定可能である。

⑤ 検査価格は 1 検査当たり約 3,000 ~ 5,000 円。

2. 「アンプリコア HPV」の特徴

① 国内では 2008 年に承認されたため、臨床データはまだ十分にはないが、HC II と同等と考えられている。

② PCR (ポリメラーゼ連鎖反応) 法によりハイリスク型 HPV 群の判定を行うもので、型判定はできない。PCR 法のため、極少量の液状処理細胞診検体 (250 μ L) から検査が可能である。また、検体が十分採取されているかどうかの判定ができる (内部コントロール使用)。

③ 液状化検体でのみ検査可能。

④ 検査価格は 1 検査当たり約 3,000 ~ 5,000 円。

3. 「クリニチップ HPV」の特徴

① 2009 年に国内で承認され、臨床データはまだ十分にはない。海外データはほとんどない。

② LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification) 法により増幅後ハイリスク HPV の型判定を行う。

③ 液状化検体でのみ検査可能。

④ 検査価格は 1 検査当たり約 40,000 円。

塗抹細胞診後でも可能なこと、また臨床データが十分あることから、「HPV DNA キアゲン HC II」が多く使用されている。

(1) 塗抹細胞診後に検査する場合

通常どおり、子宮頸部を専用ブラシ (HPV DNA 検査キットに付属) で子宮頸部の SC junction 周辺を満遍なく擦過したものをスライドガラスに塗抹する。塗抹後のブラシをスピッツ (HPV DNA 検査キットに付属) に入れ、検査センターに提出する (常温可)。検査センターから 3 ~ 4 日後に結果通知がある。専用機器を備えれば自施設でも可能。

(2) LBC の場合

細胞採取したブラシを LBC 用のスピッツに入れて、そのまま検査センターに提出する (注意: LBC の種類によってできない場合があるので確認が必要)。

III 細胞診 ASC-US に対する HPV テストによるトリアージ

細胞診で ASC-US と判定された場合の対処としては、① HPV テストを実施するか、② 6 カ月

RLU (相対発光量)

LBC (液上化検体細胞診)

PCR (ポリメラーゼ連鎖反応)

LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification)

(325) 109

特集● ヒトパピローマウイルス感染症の基礎と臨床

以内に細胞診を再検する, ③ ただちにコルポスコピー・組織診をするの3つの方法がある。

海外で行われた22の臨床試験の結果, ASC-USの女性のトリアージにおいてHC IIは平均し

て, 8.7% (95%信頼区間 [CI]: 6.9 ~ 10.5%) にCIN2+が, 3.9% (95% CI: 2.4 ~ 5.5%) にCIN3+が発見された(表3)。全体では, HC IIの感度はCIN2+の検出で93.1% (95% CI: 91.1

表3 HPV DNA 検査のASC-US トリアージのメタアナリシス

	検査	検査のカットオフ	結果	調査	感度			特異度			検査陽性率 合計推定 (95% CI)	最終診断時の 結果の有病率 合計推定 (95% CI)
					合計推定 (95% CI)	P	範囲 (%)	合計推定 (95% CI)	P	範囲 (%)		
ASC-US トリアージ	HC II	I pg/mL	CIN2+	22	93.1 (91.1 ~ 95.1)	0.39	60 ~ 100	62.3 (57.6 ~ 67.1)	< 0.001	37 ~ 80	43.0 (37.8 ~ 48.2)	8.7 (6.9 ~ 10.5)
			CIN3+	9	95.5 (92.7 ~ 98.2)	0.94	75 ~ 100	60.5 (52.9 ~ 68.2)	< 00.01	49 ~ 70		3.9 (2.4 ~ 5.5)

HPV: ヒトパピローマウイルス, ASC-US: 意義不明異型扁平上皮, CIN: 子宮頸部上皮内腫, CI: 信頼区間 (文献4より改変)

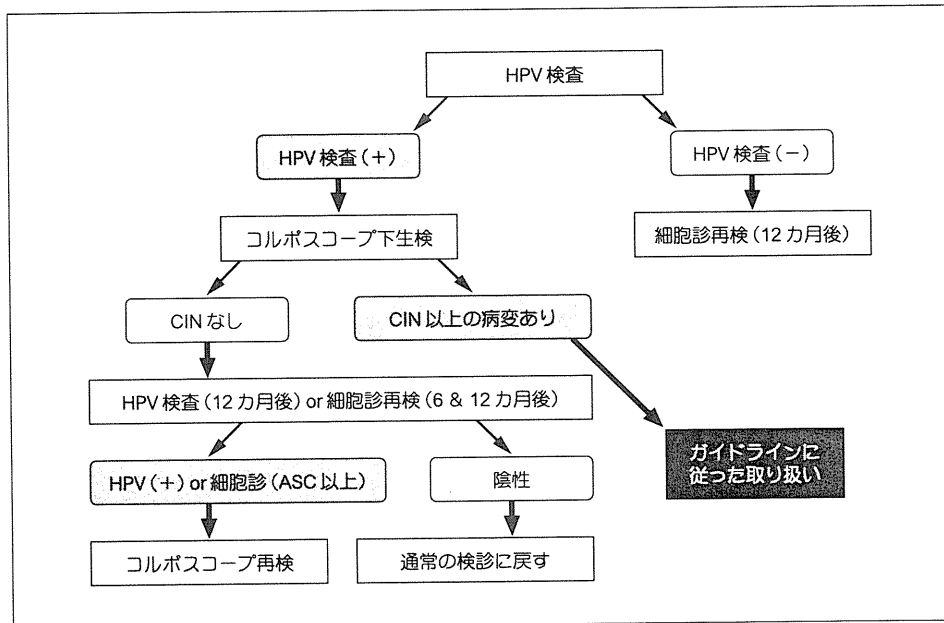


図1 意義不明異型扁平上皮 (ASC-US) の取り扱い

細胞診ASC-USに対するHPVテストによるトリアージはわが国でも2010年4月に新規保険適応となった。

HPV: ヒトパピローマウイルス, CIN: 子宮頸部上皮内腫瘍

(文献12より改変)

CI (95%信頼区間)

110 (326)

オンラインメドジャーナル

Downloaded from www.iyaku-j.com by 野村 博彦 on February 1, 2011
Copyright 2011 Iyaku(Medicine and Drug) Journal Co., Ltd. All rights reserved.

～95.1%), CIN3+で95.5% (95% CI: 92.7～98.2%)であった。全体での特異度は、結果がCIN2+であった場合は62.3% (95% CI: 57.6～67.1%), CIN3+であった場合は60.5% (52.9～68.2%)であった。

また、前記の②である反復細胞診を行った7つの調査で、ASC-USまたはそれより悪い結果を陽性の結果とした場合のCIN2+の検出において比較された。感度はHC IIが反復細胞診と比較して平均14%高く(比率: 1.14; 95% CI: 1.08～1.20)、特異度はHC IIと細胞診トリアージは同程度であった(比率: 0.99; 95% CI: 0.88～1.10)⁴¹。

以上の結果から、①のHPVテストの実施がもっとも推奨されている。③のただちにコルポスコピーを行うという選択肢はコルポスコピー陰性となる対象を増やすことになり効率的ではない。細胞診ASC-USに対するHPVテストによるトリアージはわが国でも2010年4月に新規保険適応となった(図1)。保険病名は「ASC-US」と記載すべきである。HPVテストが陽性の場合にはただちにコルポスコピー・組織診による精密検査を実施し、陰性の場合には12カ月後に細胞診を再検する。わが国でもASC-USの場合にHPVテストが陽性になる可能性は約50%であった⁵¹。

IV 一次検診における細胞診とHPVテスト併用

一次検診にHPVテストを導入するための大規模な臨床試験が海外から報告されている。横断的研究のほかにHPVと細胞診を比較した無作為化試験のベースライン結果のメタアナリシスを表4に示す⁴¹。CIN2+の結果であった4つの無作為化試験を含めた21の調査から、ASC-US+(またはASC-US+がない場合はLSIL[軽度扁平上皮内病変])でHC IIの感度を細胞診と比較した。全体では、HC IIの感度はASC-US+またはLSIL+の細胞診異常よりも33% (95% CI: 20～47%)高かった。HC2の特異度は細胞診よりも全体で6%

低かった(95% CI: 0.92～0.98)。

HC IIと細胞診を併用した時は、CIN2+またはCIN3+の検出(ASC-US+でカットオフ)感度は細胞診のみよりも46% (95% CI: 0.34～0.59)または35% (95% CI: 21～52%)高く、および特異度は7%低かった(95% CI: 6～7%)。HCII検査に細胞診を追加しASC-US以上を細胞診で陽性の結果とみなした場合は、CIN2+またはCIN3+のHC IIの感度をそれぞれ6%および4%引き上げたが、特異度が5% (95% CI: 4～6%) および7% (95% CI: 5～9%)下がった。

一部の試験に関して成績を紹介する。オランダにおけるPOBASCAM試験は29～56歳の健常者を対象とし、コントロール群には細胞診(従来法)が行われた8,575人、介入群には細胞診(従来法)+HPV検査(PCR)が行われた8,580人の比較が行われた⁶¹。検診間隔(再評価期間)は5年で、平均観察期間は7.2年(6.5～8.2年)であった。その結果、初回検診のHPV検査併用群では、CIN3以上の検出率が細胞診群に比較して1.7倍の病変を検出した。

その5年後の2ラウンド検診では病変発見率は0.55倍に減少していた。また、コントロール群では6年後に2度目の病変発見のピークが来るのに対し、介入群では6.5年以上のフォローアップ期間全体でCIN2, 3とも発見率に有意差がなかった。これらの結果から、HPV併用検診では検診間隔を5年以上に延長できる可能性があるとしている。

カナダにおける細胞診(従来型)とHPVテスト(HC II)を無作為に比較した北米で最初の大規模研究は対象者が10,456名(30～69歳)で、モントリオール、セントジョンズで行われた⁷¹。その結果、CIN2+の病変発見の感度は、細胞診のみ56.4%、HPVテストのみ97.4%であったが、細胞診とHPVテストを併用した場合は100%であった。特異度はそれぞれ、97.3%、94.3%、92.5%であった。

イタリアでは細胞診(従来型)とHPVテスト

LSIL (軽度扁平上皮内病変)

(327) 111

オンラインメドジャーナル

Downloaded from www.iyaku-j.com by 野村 博彦 on February 1, 2011
Copyright 2011 Iyaku(Medicine and Drug) Journal Co., Ltd. All rights reserved.

表4 CIN2 または CIN3 以上の検出における一次検診での HPV テスト 対 細胞診の相対的精度, または組み合わせ検診 対 一方の検査の相対的精度

比較 (検査 1/ 検査 2)	結果	相対感度			相対特異度		
		まとめた推定 (95%CI)	範囲	調査数	まとめた推定 (95%CI)	範囲	調査数
HC II / 細胞診 (ASC-US+)	CIN2+	1.29 (1.17 ~ 1.43)	0.87 ~ 2.93	1	0.96 (0.95 ~ 0.97)	0.86 ~ 1.10	16
HC II / 細胞診 (LSIL+)		1.42 (1.27 ~ 1.59)	1.09 ~ 2.35	9	0.90 (0.89 ~ 0.92)	0.67 ~ 1.03	13
HC II / 細胞 (ASC-US/LSIL+)		1.33 (1.20 ~ 1.47)	0.91 ~ 2.93	1	0.94 (0.92 ~ 0.98)	0.67 ~ 1.10	19
PCR/ 細胞診 (ASC-US+)		1.27 (1.06 ~ 1.53)	0.75 ~ 3.57	4	0.98 (0.94 ~ 1.02)	0.86 ~ 1.08	6
PCR/ 細胞診 (LSIL+)		1.61 (0.84 ~ 3.09)	0.82 ~ 5.10	2	0.92 (0.89 ~ 0.95)	0.81 ~ 1.00	3
				1			
				8			
				3			
HC II / 細胞診 (ASC-US+)	CIN3+	1.32 (1.06 ~ 1.64)	0.97 ~ 2.63	1	0.98 (0.97 ~ 1.00)	0.90 ~ 1.10	7
HC II / 細胞診 (LSIL+)		1.31 (1.13 ~ 1.53)	0.97 ~ 2.32	0	0.94 (0.93 ~ 0.96)	0.85 ~ 1.03	7
				9			
細胞診 (ASC+) & HC II / 細胞診 (ASC-US+)	CIN2+	1.46 (1.34 ~ 1.59)	1.06 ~ 2.30	1	0.94 (0.93 ~ 0.94)	0.89 ~ 0.96	10
				1			
細胞診 (ASC+) & HC II / 細胞診 (ASC-US+)	CIN3+	1.35 (1.21 ~ 1.52)	1.02 ~ 2.18	7	0.93 (0.93 ~ 0.94)	0.89 ~ 0.95	5
細胞診 (ASC-US+) & HC II / HC II+	CIN2+	1.06 (1.05 ~ 1.06)	1.02 ~ 1.37	1	0.95 (0.94 ~ 0.96)	0.81 ~ 0.99	10
				1			
細胞診 (ASC-US+) & HC II / HC II+	CIN3+	1.04 (1.03 ~ 1.05)	1.02 ~ 1.17	7	0.93 (0.91 ~ 0.95)	0.81 ~ 0.99	5

CIN : 子宮頸部上皮内腫瘍, CIN2+ : CIN グレード 2 以上, CIN3+ : CIN グレード 3 以上, HPV : ヒトパピローマウイルス
 ASC-US : 意義不明異型扁平上皮細胞, LSIL : 軽度扁平上皮内病変, CI : 信頼区画

(文献2より改変)

(HC II) + LBC を無作為に比較した研究が、対象者 33,364 名 (35 ~ 60 歳)、参加 9 施設に対して行われた^{81) 91)}。細胞診 (従来型) と HPV テスト + LBC の比較が行われた。細胞診 (従来型) と LBC の CIN2+ 発見の感度はほぼ同等であった。HPV 検査 + LBC から 75 例の CIN2+ が発見され、その内訳は、細胞診 ASC-US 以上は 54 例、HPV 検査陽性は 73 例であった。また、細胞診 ASC-US で HPV 検査陰性の 845 例からは高度病変は見つからなかった。CIN2+ 発見の感度は、HPV テストでは 97.3%、LBC では 74.3% であった。

一方、特異度はより高く、HPV テストでは 93.2%、LBC では 94.3% であった。35 ~ 65 歳の女性では、HPV テストのみによる検診は細胞診 (従来型) よりも高い CIN2+ の検出感度があった。LBC に HPV テストを追加すると、細胞診のみの場合よりも CIN2+ 検出の感度が大きく向上する。

多くの臨床試験の結果から CIN2 以上の病変に

対する細胞診のみの感度は 48 ~ 78% 程度と報告されているが、HPV テストを併用することでほぼ 100% の感度が得られる²¹⁾。米国の産婦人科学会勧告では細胞診と HPV テストが両方陰性だった場合、異形成あるいはがんが見逃される危険性は 1/1,000 程度であると報告された^{10) 11)}。HPV テストのもうひとつのメリットは検診精度を上げることにより検診間隔を延長できることである。HPV 感染の自然史や臨床研究を総合的に判断すると、細胞診と HPV テストが両方陰性だった場合、もし新しいパートナーを得たとしても 3 年以内の再検査は必要ないという勧告が打ち出され、エビデンスレベル A とされた (図 2)¹³⁾。

HPV 陽性で細胞診が陰性の女性の取り扱いに関して、HART¹⁴⁾、スウェーデン¹⁵⁾ およびアムステルダム (POBASCAM)⁶⁾ の調査の結果では、1 年後に細胞診と HPV で検査をくり返すことにより安全に管理できることを示唆しており、これはいくつかの継続した試験でさらに考察されている。HPV テストに細胞診を追加しても全体の感度

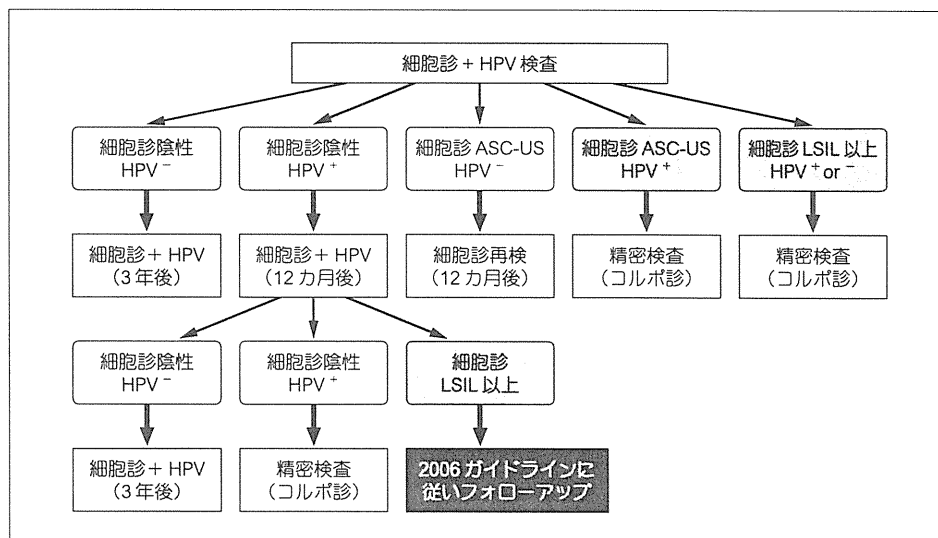


図 2 細胞診 + HPV 検査併用の検診 (2006 ASCCP コンセンサスガイドライン)

2006 年に出された ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) コンセンサスガイドラインによる細胞診 + HPV 検査併用の検診方法。

HPV: ヒトパピローマウイルス

(文献 12 より改変)

はほとんど向上しないが、特異度が下がる。

したがって、実際の管理においては ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) のガイドラインのように¹¹⁾¹²⁾、細胞診陰性・HPV 陽性の場合には、ただちにコルポスコピー・組織診とせずに1年後の検診として、特異度の低下を防ぐ。その時に両方陰性であった女性はルーチン検診に戻り、陽性であった場合はコルポスコピーの対象とする。すなわち、細胞診異常がない女性または一過性感染を行っていると考えられる女性に対しての精密検査や過度の治療を避けることを意図している。

米国では当初30歳以上の女性に対し、HPV検査併用検診を実施した場合、HPV検査の陽性者があまりにも多くなりすぎるのではないかという心配があった。しかし、Kaiser 検診財団(カリフォルニア)の2003年から5年間の成績によって実際にはそれは杞憂であることが示された。58万人以上に及ぶ累積の子宮頸がん受診者によるデー

タによれば、細胞診と HPV テスト併用検診受診者の6.27%が HPV 陽性で、細胞診が正常で HPV 陽性となったのは全体の3.99%であった¹⁶⁾。

ヨーロッパ7カ国における細胞診および HPV テストによる検診後6年後の累積病変発生率が Dillner らによって報告されている¹⁷⁾。これによれば、HPV 陰性であった例からの CIN の発生は有意に少なく、特に細胞診と HPV テストの両者が陰性の場合、6年までのあいだの累積 CIN3+ の発生は著しく少なかった(0.28%) (図3)。この結果は、HPV テストによる検診は費用対効果に優れ、検診間隔が6年であっても安全であることが示された。

我々はわが国における細胞診および HPV テストによる検診(2,931例)の評価を行うために、多施設共同で研究を行った¹⁸⁾。CIN2以上を診断した精度は表5に示す。これまでの海外で報告された成績と同様であり、HPV テストが高い精度で子宮頸部病変を診断することが示された。

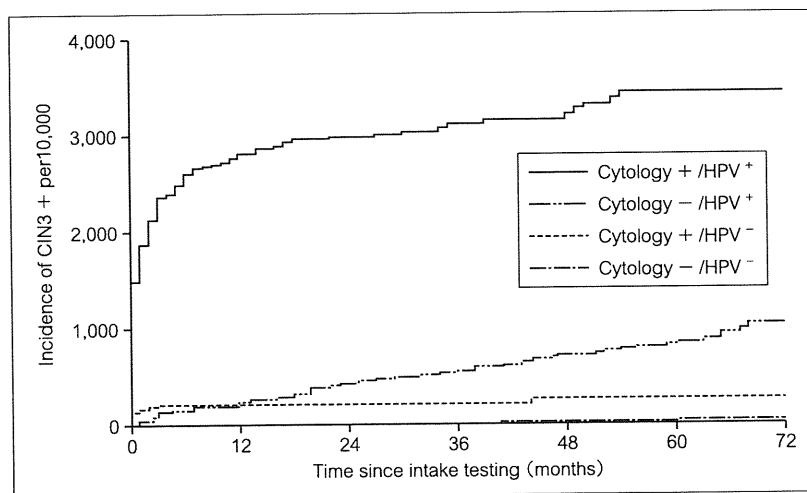


図3 ベースラインでの細胞診および HPV テスト成績からの CIN3 の累積発生率 (ヨーロッパ)

ヨーロッパ7カ国における細胞診および HPV テストによる検診後6年後の累積病変発生率。

HPV: ヒトパピローマウイルス, CIN: 子宮頸部上皮内腫瘍

(文献 17 より改変)

ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology)

114 (330)

オンラインメドジャーナル

Downloaded from www.iyaku-j.com by 野村 博彦 on February 1, 2011
Copyright 2011 Iyaku(Medicine and Drug) Journal Co., Ltd. All rights reserved.

表5 わが国の多施設共同研究における細胞診および HPV テストの精度

	感度	特異度	陽性反応的中度 (%)	陰性反応的中度 (%)
① 細胞診	86.0	93.6	19.1	99.7
② HPV テスト	94.0	91.5	16.1	99.9
③ 両者併用	100	89.7	14.4	100

HPV：ヒトパピローマウイルス

(筆者作成)

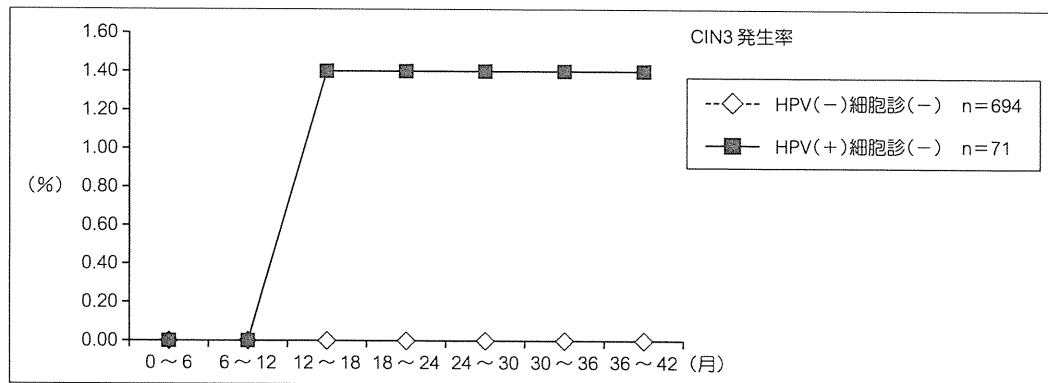


図4 ベースラインでの細胞診および HPV テスト両者陰性からの CIN3 累積発生率 (日本)

細胞診と HPV テスト併用で、両者陰性群からは 24 カ月以内に病変の発生がない。

HPV：ヒトパピローマウイルス、CIN：子宮頸部上皮内腫瘍

(文献5より改変)

さらに、検診後3年間の経過観察により、検診を受けた女性からの CIN2 および CIN3 の発生状況が報告された。細胞診および HPV テストの両者陰性例では、その後の3年間に CIN3 や浸潤がんになった例はなかった(図4)。CIN2 に2例(0.2%)が進展したのみであった。

一方、細胞診陰性・HPV テスト陽性の場合、速いものは1年で CIN3 に進展し3年間に全体の16%が CIN2-3 に進展した⁸⁾。この結果は前述の海外の結果と同様のものであり、わが国でも細胞診および HPV テスト併用を導入することにより検診間隔を3~5年以上に空けることが可能になり、安全で費用対効果に優れた検診が期待できることが示された。

以上の成績は、わが国においても細胞診・HPV テスト併用検診の導入により検診間隔を空けることが可能になることを示唆している。検診間隔を

空けることは直接的にコストの削減につながる。検診精度および検診費用について、「細胞診のみの毎年検診」「細胞診のみの隔年検診」「細胞診、HPV 検査併用の検診」の3つの場合の費用対効果に関して数学的モデルを用いて試算した(表6)¹⁹⁾。

試算前提を以下に列挙する。① 検診対象を30歳以上60歳未満の女性とする。② 検診費用は細胞診を6,600円、HPV テストを3,500円とする。③ 対象集団への新たな受信者の流入やドロップアウトはないものとする。④ 精密検査の病変検出感度を100%と仮定する。⑤ CIN1 以上の細胞診異常が発見された場合は治療(または保険医療)にてフォローアップを行うとし、次年度から検診対象から除外する。⑥ 「細胞診のみの検診」の場合、ASC-US 以上の細胞診異常であれば精密検査を実施する。⑦ 「細胞診と HPV テスト併用検診」の場合、どちらも陰性であれば次回検診は3年

(331) 115

表6 検診方法別の費用対効果

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 (受診者ひとり当たり)	¥3,250	¥6,382	¥3,636
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

HPV：ヒトパピローマウイルス，CIN：子宮頸部上皮内腫瘍
(文献 19 より改変)

後、HPV テストのみ陽性の場合には1年後に再検し、同じ結果が出れば精密検査、細胞診陽性の場合には HPV テストの結果にかかわらず、精密検査を実施する。⑧ 受診者ひとり当たりの年間検診費用は、細胞診のみの隔年検診では 3,250 円、細胞診のみの毎年検診では 6,382 円、HPV 併用検診では 3,636 円であった。すなわち、細胞診毎年検診を「1」とすると、細胞診隔年検診のコストは「0.51」であるが、細胞診-HPV テスト併用検診のコストは「0.57」となり、隔年検診に比して費用はそれほど増加しない。

一方、3年間で CIN2 以上の病変が見逃される確率は、細胞診隔年検診の場合 13 人(4年で 17 人)、細胞診毎年検診の場合 3 人、HPV テスト併用の場合は 0 人である。つまり、HPV 併用検診により検診精度を向上させるのみならず、検診間隔を空けることでコスト削減にもつながるのである。コストが同等で、検診での見逃しを限りなくゼロに近づけられるのであれば、HPV テスト併用検診の導入に躊躇する理由はない。

V 一次検診における HPV テスト 単独使用

CIN2+の検出において細胞診と比べて HPV テストの感度が大幅に高いことは明らかである。しかし、HPV 検査はおもに細胞に変化を及ぼしてい

ない一過性の感染を検出するものであるため、細胞診よりも幾分特異度が低い。基本的な概念では、このような状況ではまず感度の高い検査(すなわち HPV テスト)を適用し、さらに特異度の高い検査(すなわち細胞診)は管理の決断のために HPV 陽性の女性のみで使用すべきである。HPV テストを単独で一次スクリーニングの方法として使用するこのアプローチにはいくつかの利点がある。

HPV DNA アッセイは自動的で客観的、さらに感度の高い検査を提供する。このことにより、さらに優れた品質管理を行え、訴訟請求の根拠を少なくする。そのため、細胞診は HPV 陽性である 5~15%の女性専用に行える。これは質の高い細胞診につながり、細胞診の焦点を絞ることができる。さらに、HPV 陰性の ASC-US/LSIL の不要なトリージを避けられる。長い検診間隔であっても安全である可能性が高く、検診費用と利便性が向上する⁴¹⁾。

インドでのクラスター無作為化試験では HPV テスト(HC II)が、がん罹患率・死亡率ともに減少させる効果があると報告された²⁰⁾。対象年齢：30~59歳は 131,746 名が組み込まれ、観察期間は 2000 年 1 月~2007 年 12 月の 8 年間であった。この試験では 52 の村を 13 ずつ 4 群に分けて、HPV テスト、細胞診、VIA (visual inspection of the cervix with acetic acid) による検診

VIA (visual inspection of the cervix with acetic acid)

116 (332)

オンラインメドジャーナル

Downloaded from www.iyaku-j.com by 野村 博彦 on February 1, 2011
Copyright 2011 Iyaku(Medicine and Drug) Journal Co., Ltd. All rights reserved.

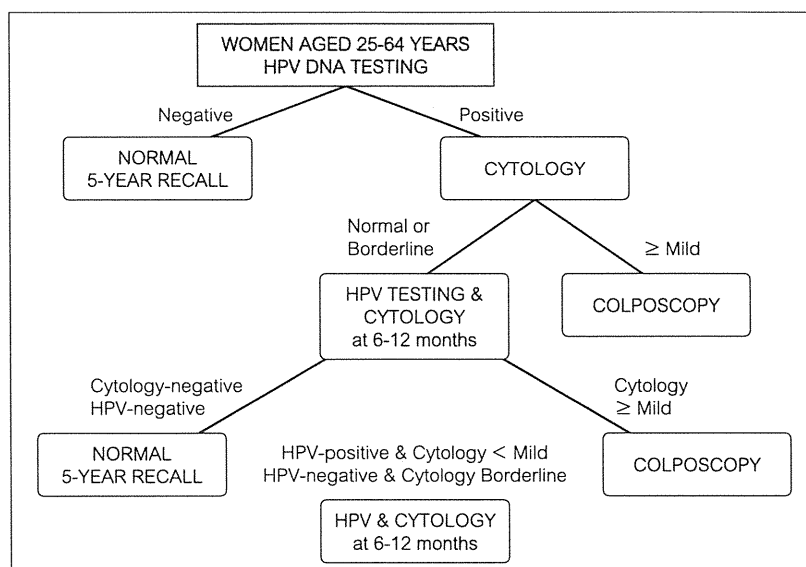


図5 HPV 検査を単独で行う子宮頸部検診として提唱されているアルゴリズム

HPV 検査は子宮頸がん検診方法のうちもっとも客観的かつ再現性の高い検査法であり、トレーニングや専門性は他の検診ほど必要ではない。この候補となるアルゴリズムを示す。

HPV：ヒトパピローマウイルス

(文献4より)

が1回のみ、各クラスターに提供された。

一方、対照群はこの地区の現状と同様に検診が提供されず、従来どおりに必要に応じて標準的診療が行われた。8年間の観察期間中、HPV 陰性の群の子宮頸がんによる死亡者はゼロであった。Stage II 以上のがん罹患リスクはコントロール群と比較して、HPV テスト群で0.47、死亡リスクは0.52と有意に低く、HPV 検査だけが細胞診やVIAによる検診に比べ、浸潤がんによる死亡者減少効果を示した。

HPV 検査は子宮頸がん検診方法のうちもっとも客観的かつ再現性の高い検査法であり、トレーニングや専門性は他の検診ほど必要ではない。この候補となるアルゴリズムを図5に示している。さらに、検診開始時期の課題、適切な検診間隔についてはまだ議論があり検討の余地はある。HPV テストにもとづいた検診を系統立った対策型検診の一部として導入するための評価を行うことが必須である¹⁾。

VI おわりに

子宮頸がんは細胞診を用いるがん検診を行うことによって二次予防が行われてきた。その歴史は50年以上に及び、理想的な検診を受けることによって70%の子宮頸がんが予防できる。

一方で検診は社会的に効率的であって、費用対効果が優れていることが期待される。HPV ワクチン時代における子宮頸がんの予防に関して一次予防であるワクチンと二次予防である検診をいかに効率的に組み合わせていくかが、今後の私たちの課題である。HPV DNA 検査の有用な使用法を今後、さらに模索していく必要がある。

文 献

- 1) Cervical Cancer Screening : IARC Handbooks of Cancer Prevention Vol.10, p239-241, IARC Press, Lyon. 2005

(333) 117