

公開フォーラム  
子宮頸がん検診の運用を考える  
2021年2月19日(ウェブ開催)



厚生労働科学研究費補助金 がん対策推進総合研究事業「わが国の子宮頸がん検診におけるHPV検査導入の問題点と具体的な運用方法の検討」研究班

# HPV検査と子宮頸がん検診

藤井多久磨

藤田医科大学医学部 産婦人科学講座教授

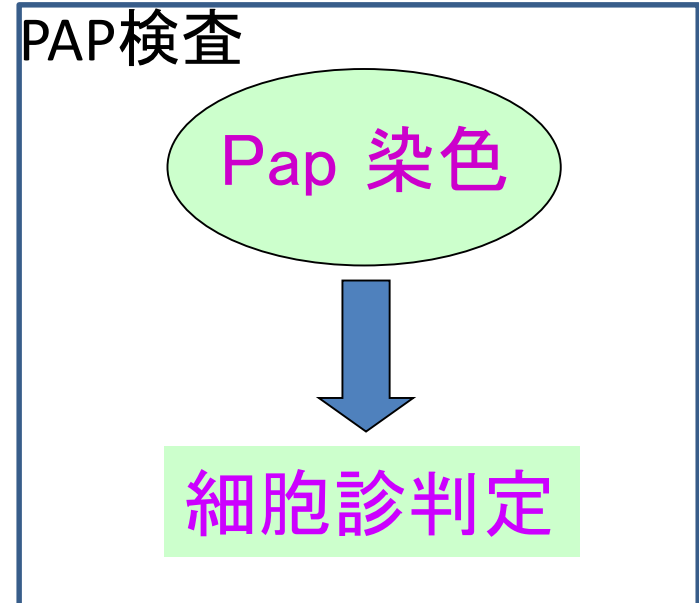
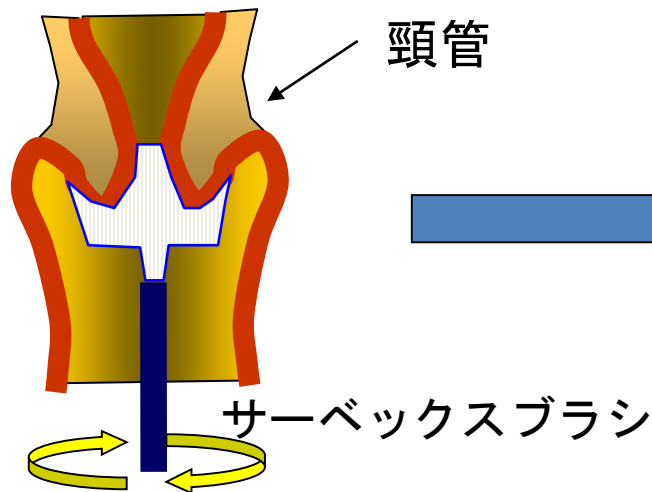
# 本日のアジェンダ

---

- 細胞診とHPV検査の比較
- HPV感染の特徴を踏まえたアルゴリズムの構築
- HPV検査キットの特徴

# 子宮頸部細胞診は革新的な検査手法だった

- 細胞診が導入され、子宮頸がんの死亡率が70%以上減少
- 発見される浸潤癌の60%は過去一度も、
- もしくは5年以内に細胞診による検診を受診していない人



# 子宮頸部細胞診のベセスダシステム導入の経緯と日本での精度

- 1966年にAmerican Society of CytologyとInternational Academy of Cytologyが細胞診検査室の品質管理・保証に注意喚起<sup>1)</sup>
- 1987年 Wall Street Journal に記事として掲載

偽陰性 = Pap スキャンダル

1988年ベセスダシステム

2001年改訂

質の保証、細胞診の限界

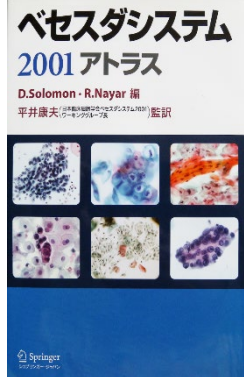
HPV感染の概念を細胞診に取り入れた

LSIL HPV感染

HSIL 腫瘍性変化

ASC-US HPV検査のトリアージで区別

2008年 日本へ導入



日本 コホート研究  
(黒川等)

CIN2+の検出精度  
細胞診<sup>2)</sup>

感度

特異度

70.9(83/117)  
(62.8-78.0)

97.3(7301/7468)  
(97.6-97.9)

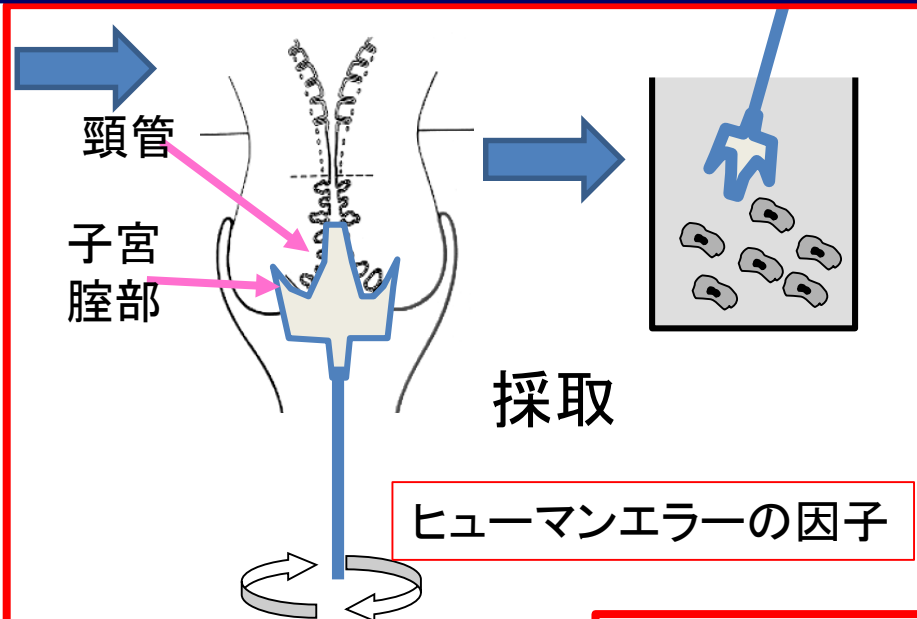
# HPV16・18型感染による 細胞形態異常は3割

HPV type	Total N	% Abnormal (95% CI)*	Abnormal N
All single infections <sup>†</sup>	1,222	24.8 (22.4-27.3)	303
α1/α8/α10	50	18.0 (8.6-31.4)	9
HPV6	23	17.4 (5.0-38.8)	4
HPV11	5	20.0 (0.5-71.6)	1
α9	351	33.9 (29.0-39.1)*	119
HPV52 <sup>‡</sup>	39	18.0 (7.5-33.5)	7
HPV67	5	80.0 (28.4-99.5)*	4
HPV33	23	30.4 (13.2-52.9)	7
HPV58	70	32.9 (22.1-45.1)	23
HPV16	156	38.5 (30.8-46.6)*	60
HPV31	46	26.1 (14.3-41.1)	12
HPV35	12	50.0 (21.1-78.9)*	6
α7	218	25.7 (20.0-32.0)	56
HPV59	9	44.4 (13.7-78.8)	4
HPV18	39	30.8 (17.0-47.6)	12
HPV45	16	12.5 (1.6-38.3)	2
HPV70	85	22.4 (14.0-32.7)	19
HPV39	30	43.3 (25.5-62.6)*	13
HPV68	13	38.5 (13.9-68.4)	5
HPV negative	5,925	8.0 (7.4-8.8)*	476

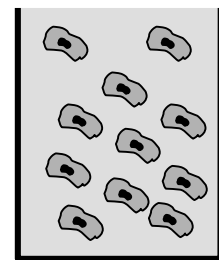
細胞の形態異常(ASC-US以上)はHPV16では39%,HPV18は31%

# 細胞診はヒューマンエラーのリスクを含む工程

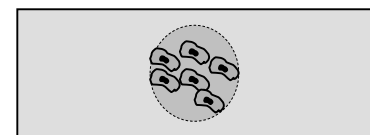
## 検査の説明



運搬



標本作製



スクリーニング



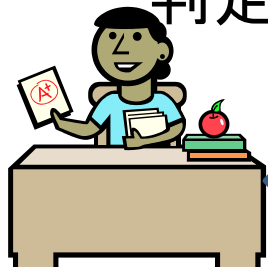
ヒューマンエラーの因子

議論



翻訳

判定



ヒューマンエラーの因子

# 細胞診検査の偽陰性の原因

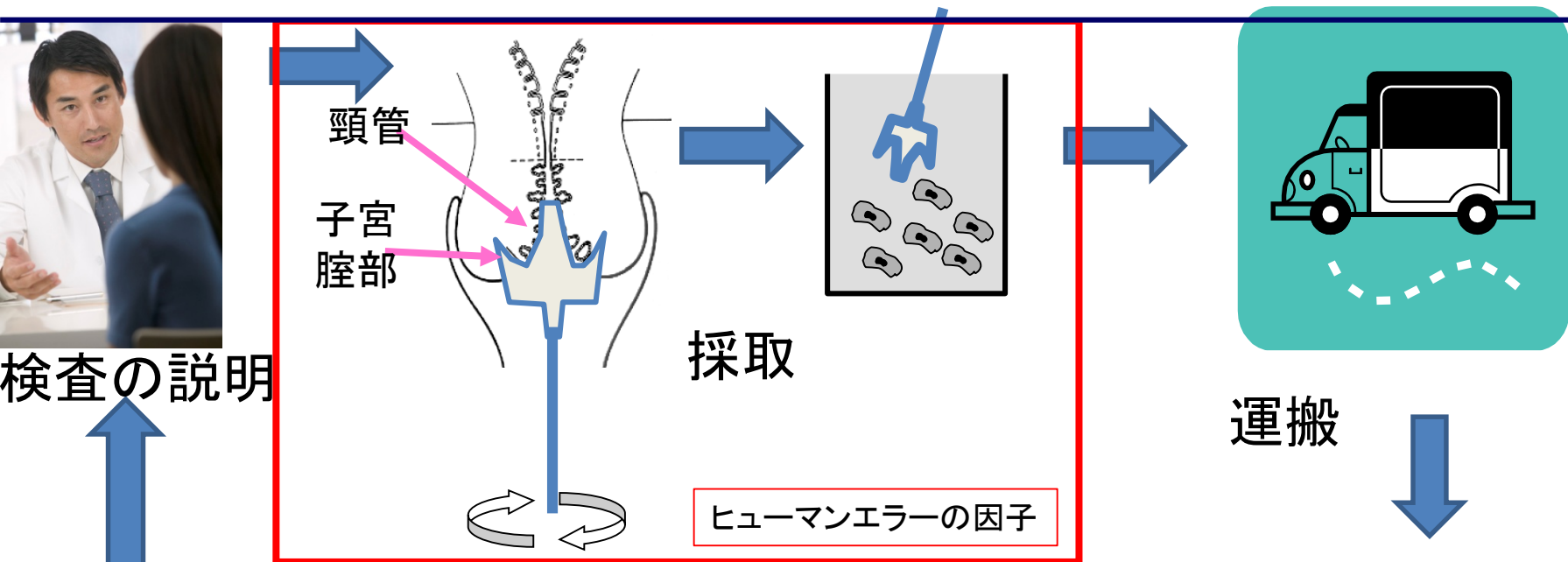
Year	Error type (%)		
	Sampling (採取時)	Screening	Interpretation (誤判定)
1980	50	25	25
1981	50	33	17
1982	65	15	20
1983	72	3	25
Total	62	16	22

Sampling採取時:細胞診実施に耐えうる適切な検体採取が出来ていない

Screening見逃し:がんや前駆病変を疑う異型細胞存在するが、細胞検査士がそれを指摘できない

Interpretation:Screeningで異型細胞を指摘されるが、診断医がそれを異常でないと判断

# HPV検査は自動化可能、中央管理しやすい



判定


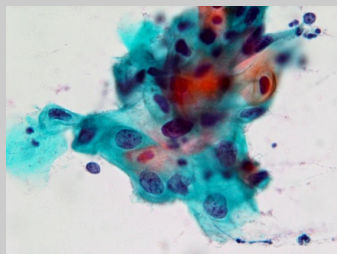

HPV検査結果

陽性 ○  
陰性





# 高度扁平上皮内病変(CIN2/3)に対する HPV検査の検出能力と偽陽性

	感度 (検出能力)	特異度	偽陽性数 (受診者10万人あたり)
細胞診 (形態観察) 	 63.5% (49.2%-76.0%)	94.7% (91.5%-96.7%)	少なくはない 5,200人 (3,200人-8,300人)
HPV検査 (分子診断) 	細胞診より 良い 88.6% (78.6%-94.5%)	90.4% (87.9%-92.4%)	細胞診より 更に多い 9,600人 (7,200人-12,500人)

細胞診を用いた検診では、偽陰性の問題と偽陽性の問題とがあるが、HPV検査は高感度のため、偽陽性が問題となる。

# 小括1

---

- 細胞診による検診はこれまで子宮頸がん死亡率に寄与してきた
- 細胞診による検診は偽陰性（見逃し）が問題視された
- HPV感染の有無の判定は細胞診では限界があり、HPV検査で判定
- HPV検査は子宮頸がんやCIN2以上の前がん病変に対しての感度が高い反面、偽陽性が細胞診検査よりも多くなることが問題
- HPV検査は人的エラーの因子が細胞診より少なく、オートメーション化が可能であるため、中央管理しやすい

# 本日のアジェンダ

---

- 細胞診とHPV検査の比較
- HPV感染の特徴を踏まえたアルゴリズムの構築
- HPV検査キットの特徴

# ヒト発癌に関わる病原体リスト

## Biological agents assessed by the IARC Monograph Working Group

Group 1 agent	Cancers for which there is sufficient evidence in humans	Other sites with limited evidence in humans	Established mechanistic events
Epstein-Barr virus (EBV)	Nasopharyngeal carcinoma, Burkitt's lymphoma, immune-suppression-related non-Hodgkin lymphoma, extranodal NK/T-cell lymphoma (nasal type), Hodgkin's lymphoma	Gastric carcinoma,* lympho-epithelioma-like carcinoma*	Cell proliferation, inhibition of apoptosis, genomic instability, cell migration
Hepatitis B virus (HBV)	Hepatocellular carcinoma	Cholangiocarcinoma,* non-Hodgkin lymphoma*	Inflammation, liver cirrhosis, chronic hepatitis
Hepatitis C virus (HCV)	Hepatocellular carcinoma, non-Hodgkin lymphoma*	Cholangiocarcinoma*	Inflammation, liver cirrhosis, liver fibrosis
Kaposi's sarcoma herpes virus (KSHV)	Kaposi's sarcoma,* primary effusion lymphoma*	multicentric Castleman's disease*	Cell proliferation, inhibition of apoptosis, genomic instability, cell migration
Human immunodeficiency virus, type 1 (HIV-1)	Kaposi's sarcoma, non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin's lymphoma,* cancer of the cervix,* anus,* conjunctiva*	Cancer of the vulva,* vagina,* penis,* non-melanoma skin cancer,* hepatocellular carcinoma*	Immunosuppression (indirect action)
Human papillomavirus type 16 (HPV-16)†	Carcinoma of the cervix, vulva, vagina, penis, anus, oral cavity, and oropharynx and tonsil	Cancer of the larynx	Immortalisation, genomic instability, inhibition of DNA damage response, anti-apoptotic activity
Human T-cell lymphotropic virus, type-1 (HTLV-1)	Adult T-cell leukaemia and lymphoma	..	Immortalisation and transformation of T cells
<i>Helicobacter pylori</i>	Non-cardia gastric carcinoma, low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) gastric lymphoma*	..	Inflammation, oxidative stress, altered cellular turnover and gene expression, methylation, mutation
<i>Clonorchis sinensis</i>	Cholangiocarcinoma*	..	..
<i>Opisthorchis viverrini</i>	Cholangiocarcinoma	..	Inflammation, oxidative stress, cell proliferation
<i>Schistosoma haematobium</i>	Urinary bladder cancer	..	Inflammation, oxidative stress

\*Newly identified link between virus and cancer. †For other types, see table 2.

# 細胞診陰性者のHPV16、18型陽性率

一般人(細胞診陰性者)におけるHPV型判定調査より

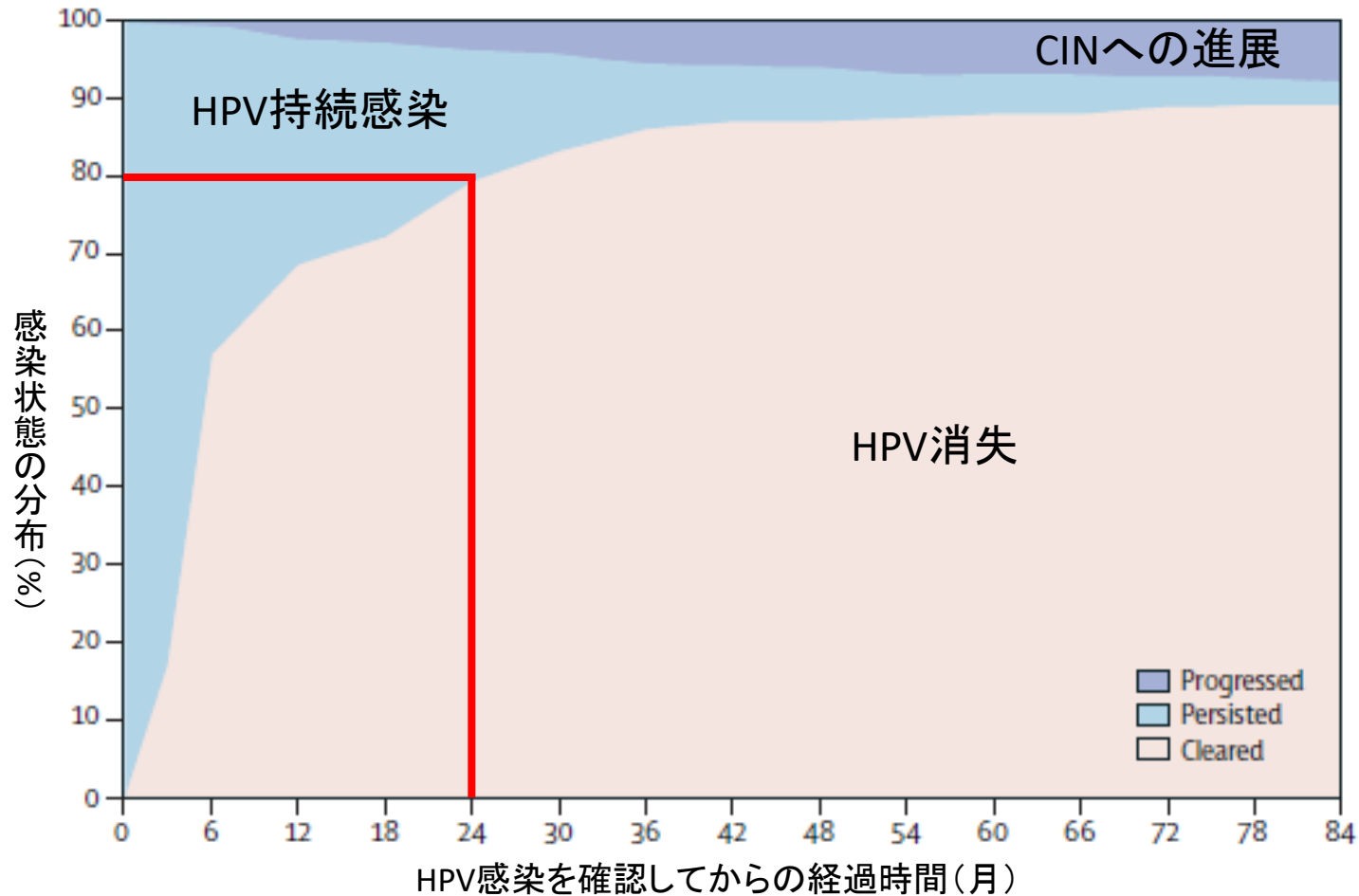
	N	HPV16	HPV18
Belgium <sup>1)</sup> , 2009	8790	2.3%	1.0%
Costa Rica <sup>2)</sup> , 2005	7459	2.2%	1.1%
Denmark <sup>3)</sup> , 2008	10,918	4.8%	2.2%

1) Arbyn M, Cancer Epi Biomarkers Prev 18,321, 2009

2) Herrero R, J Infect Dis 191, 1796, 2005

3) Kjaer, SK, IJC, 123, 1864, 2008

# 検診で見つかるHPV感染はほとんどが一過性



**HPV感染は24か月で8割が消失→一過性**

# 子宮頸がんとはHPVの感染との関連

およそ80%の女性は一度はHPVに感染する

子宮頸がんの生涯の発がんリスクは  
1.3%(75人に1人)\*である

\*国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」



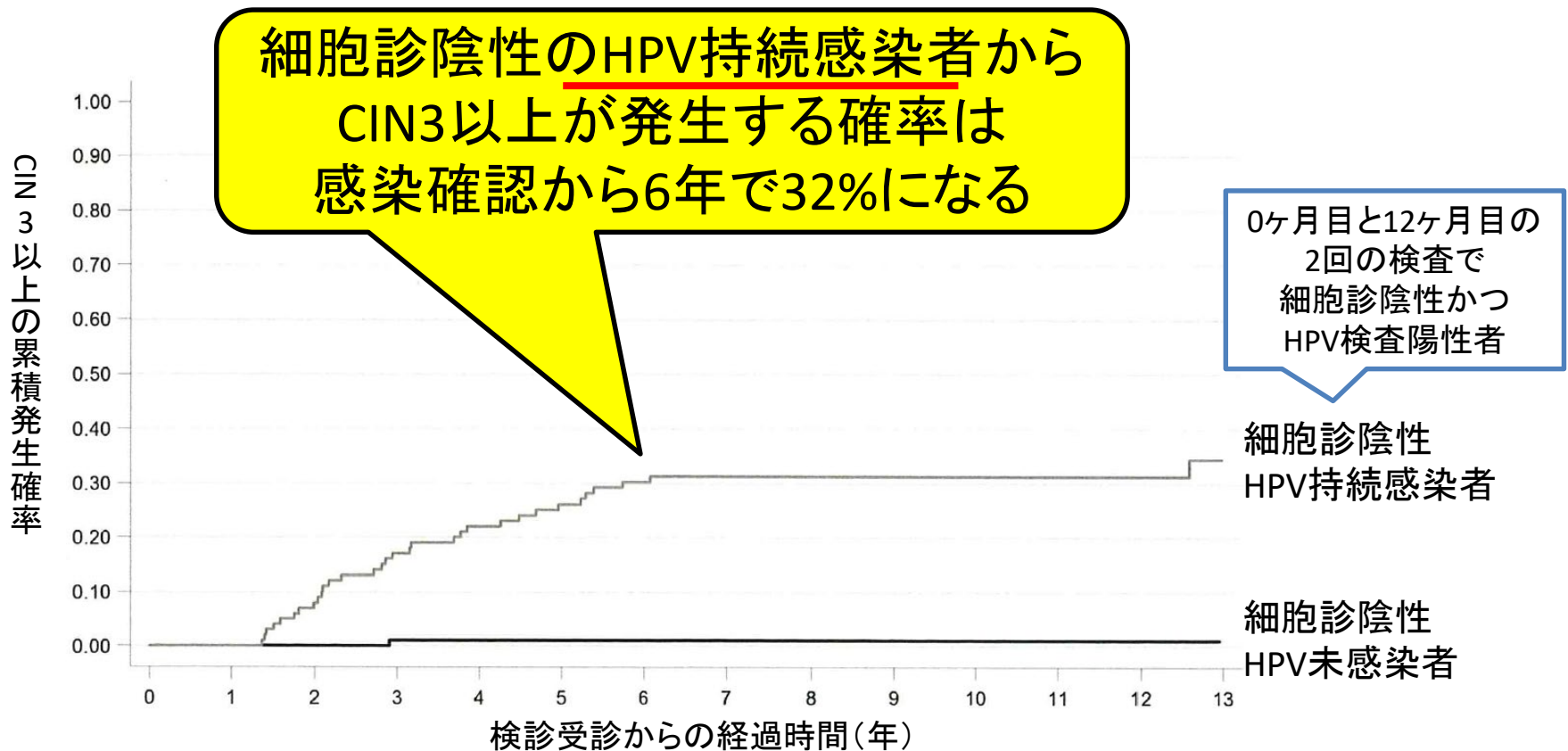
感染と発がんに数学的な乖離がある

一過性感染でなく持続感染\*が発がんに必要な働きをしている

\*持続感染の明確な定義はない

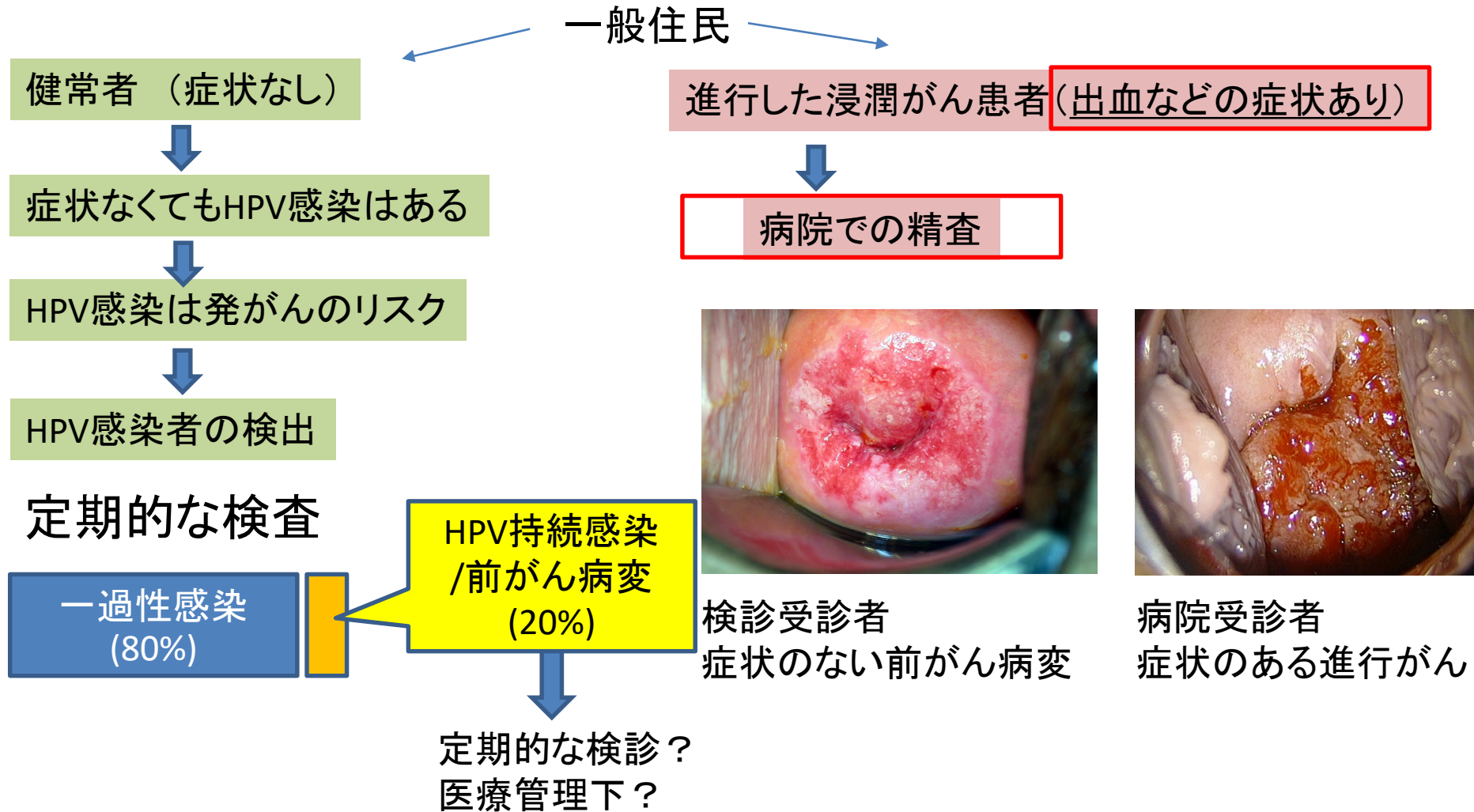
# HPV持続感染者のCIN3以上発生確率

Swedescreen,(N=12,527) ,32-38歳





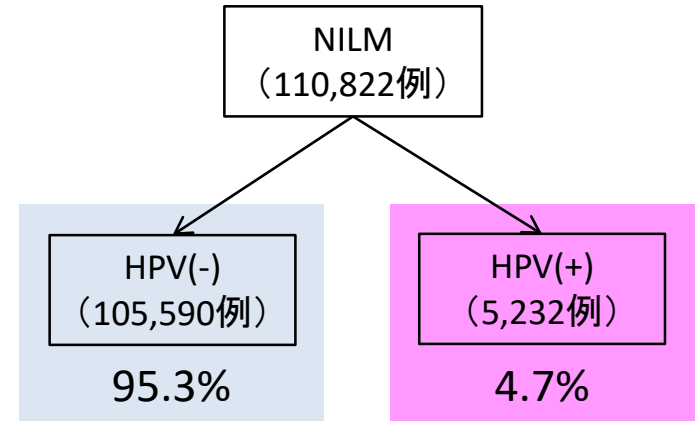
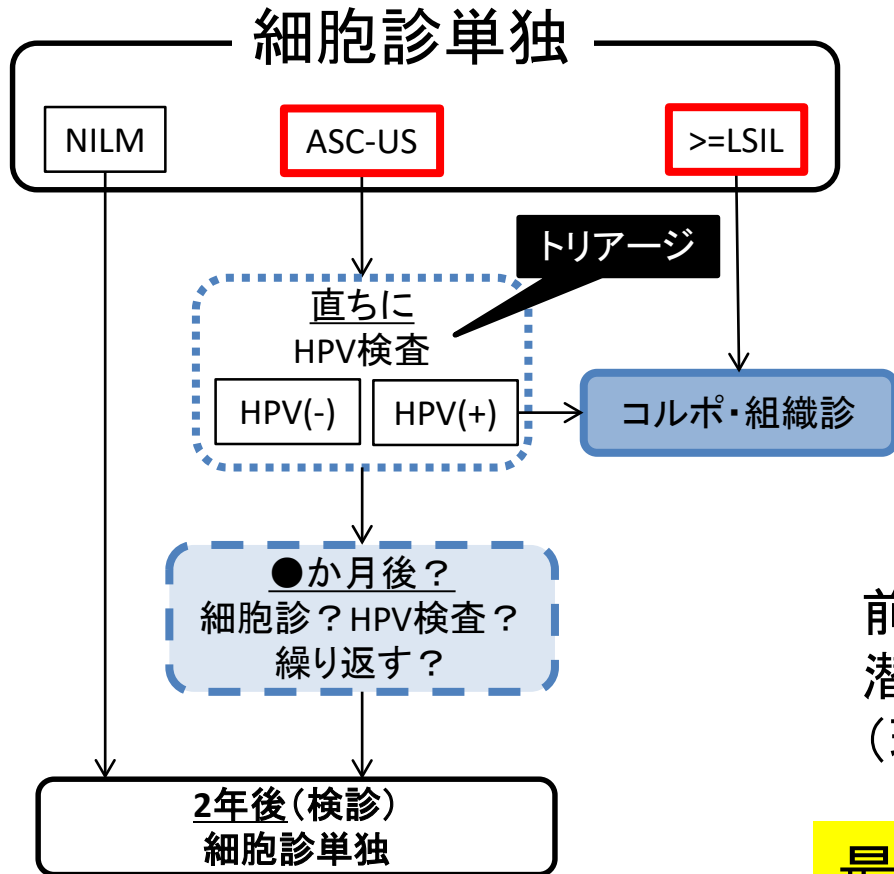
# -健常者(無症状)から発癌リスクのある受診者の抽出-



検査目的は前がん病変患者もしくはリスク保因者(HPV感染者)の抽出

# 細胞診検査ではリスク有の集団を抽出できない可能性

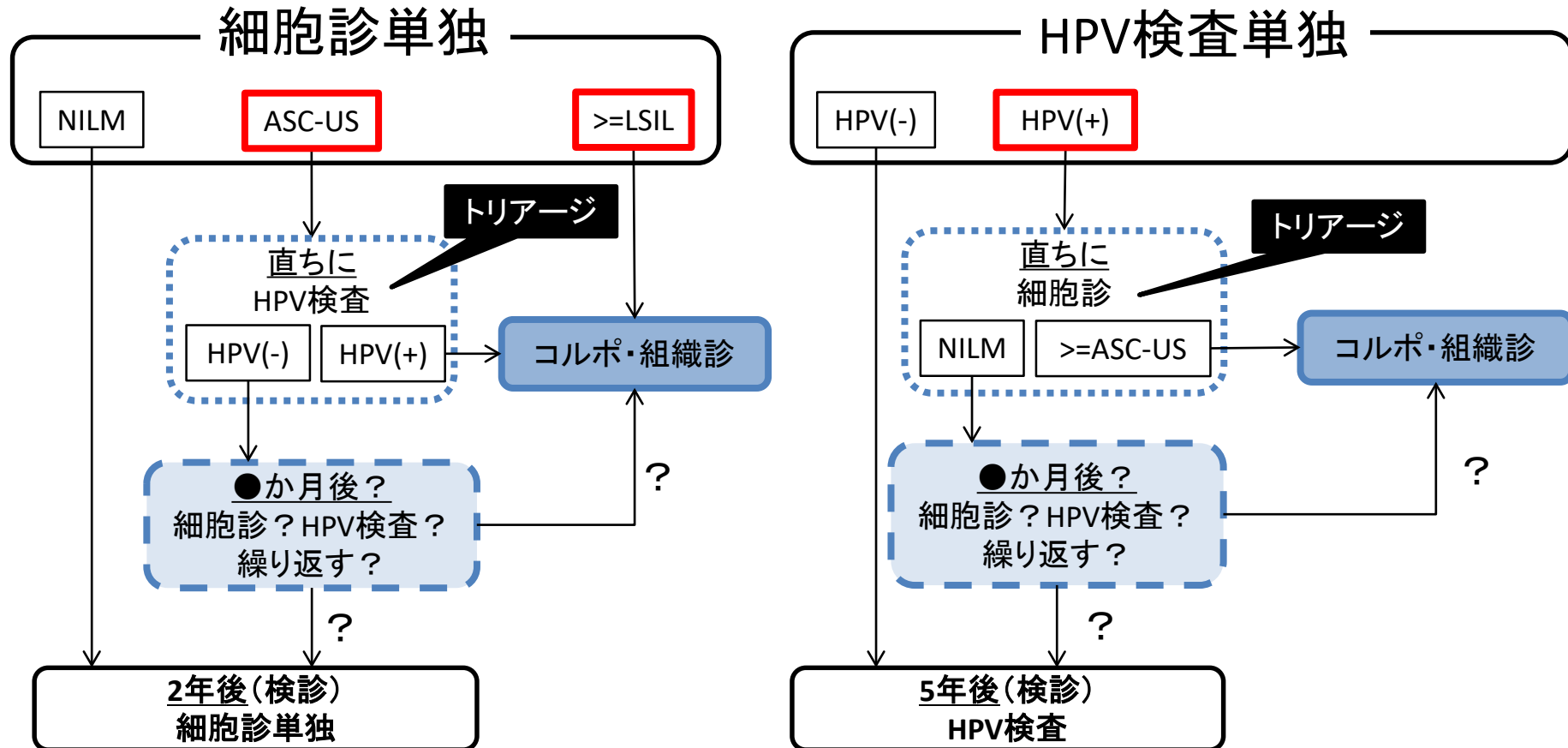
Kurokawa T, Mol Clin Oncol,13,22,2020



前がん病変、浸潤がんが潜在的に含まれている可能性がある集団 (現在、将来を含む)

最初に細胞診NILMで選別すると HPV陽性者を見逃す

# 細胞診検査もHPV検査も継続した検査を含む 具体的な実施内容の整理が必要

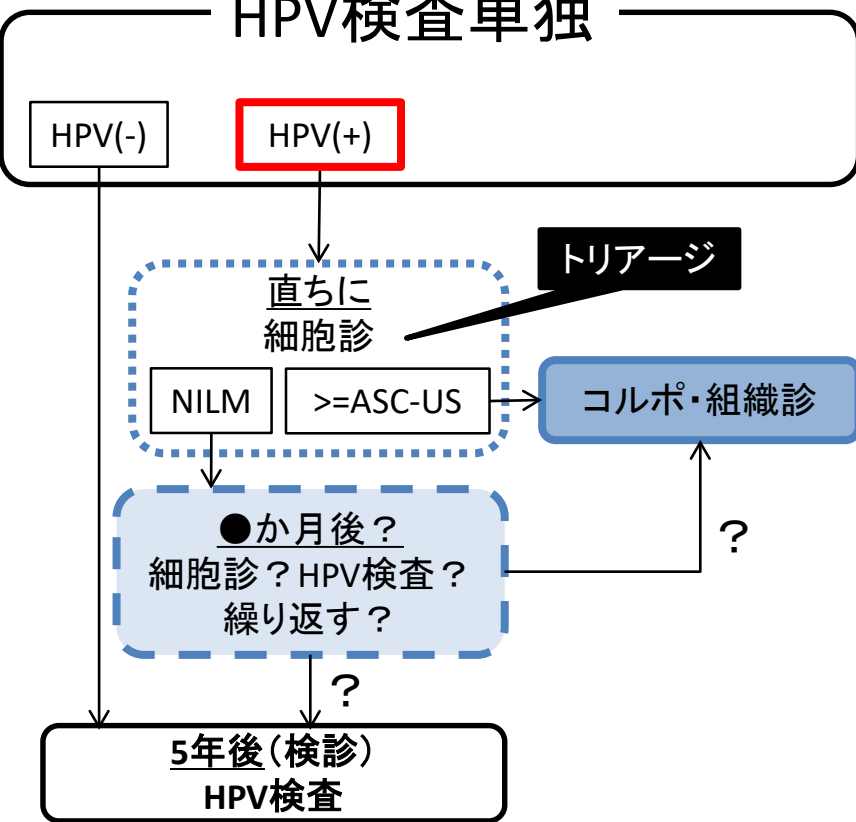


ASC-USのトリアージとしてHPV検査は1990年代に採用されたが、この時はHPV検査単独による検診の有効性がわからなかった。

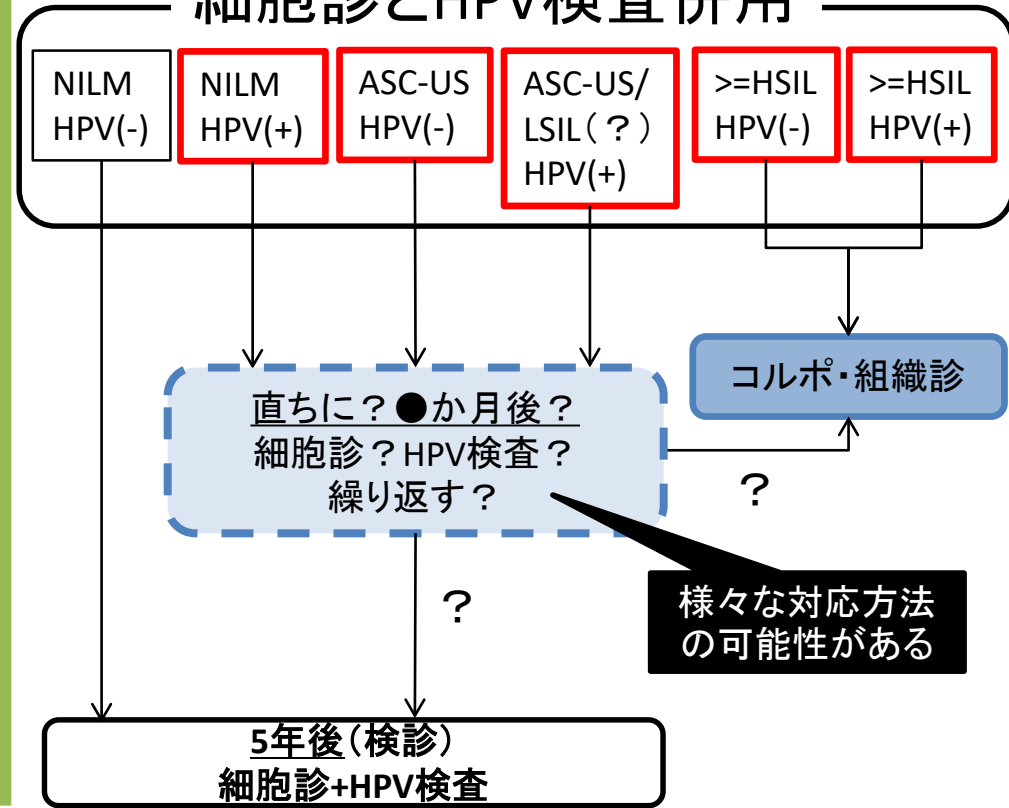
# HPV単独検診は併用検診よりは管理が簡単か

POBASCAM,ARTISTICより一部改変のモデル図

## HPV検査単独



## 細胞診とHPV検査併用



様々な対応方法の可能性がある

受診者: 過剰検査・治療  
 検診実施主体(自治体など): 検診後対応が必要な受診者の増大

### 問題点:

- 最初の検診後に実施する検査(細胞診/HPV検査)は誰が費用負担するのか?
- 偽陽性が多くなることは受診者を含むステークホルダー全体の不利益

## 小括2

---

- HPV感染は子宮頸がんの発がんリスク因子
- HPV感染は細胞診が陰性の者でも検出されるが、そのほとんどが一過性感染(2年で8割が消失)
- HPVの持続感染は発がんのリスクであるため、HPV検査を用いた検診では持続感染を指標にする必要がある
- HPV検査を検診に導入するためには、適切なタイミングで適切な検査を確実に受診してもらえるような精度管理の体制整備が重要

# 本日のアジェンダ

---

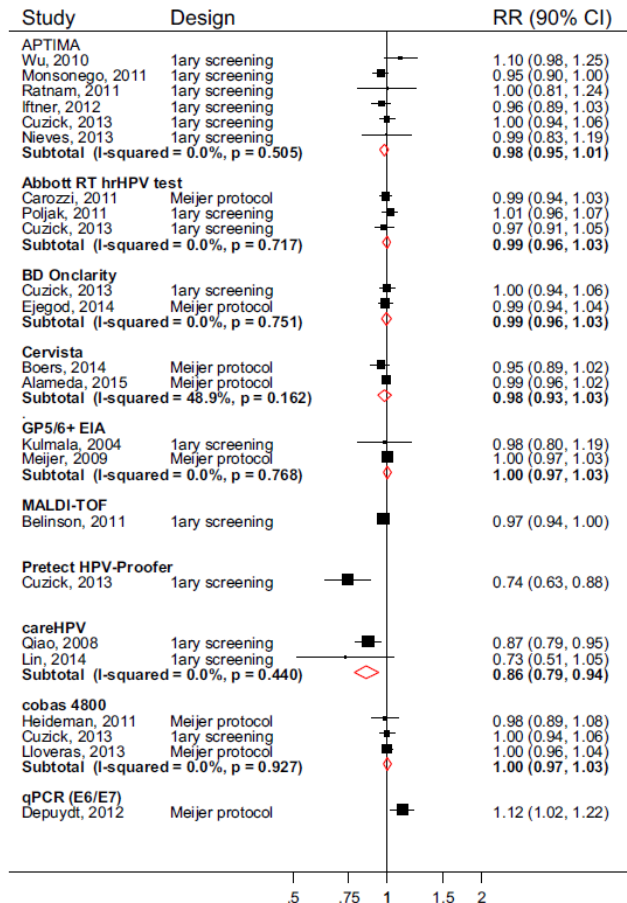
- 細胞診とHPV検査の比較
- HPV感染の特徴を踏まえたアルゴリズムの構築
- HPV検査キットの特徴

# 国内で承認されている 主なハイリスクHPV検査法

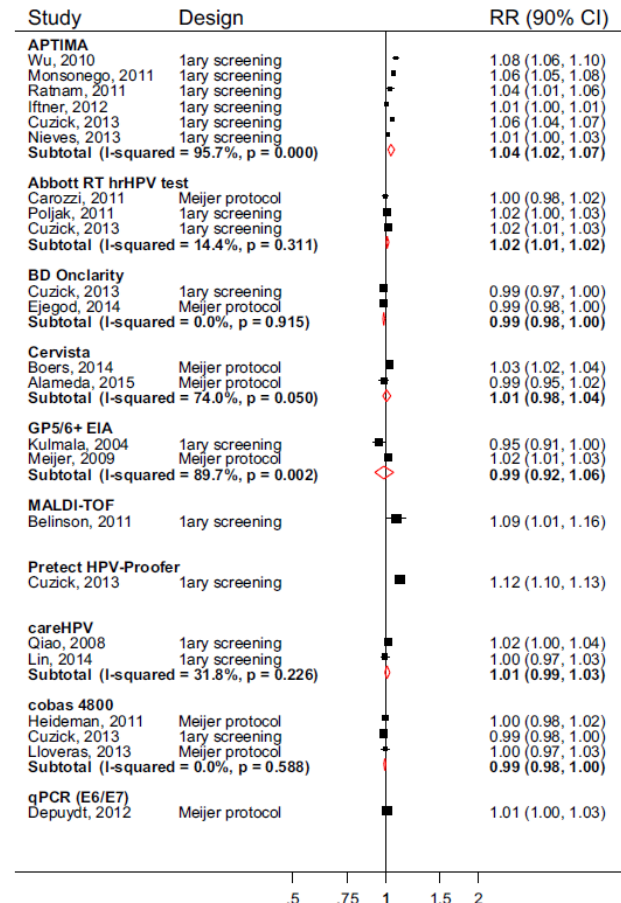
解析方法	ハイブリッド キャプチャー法	リアルタイム PCR		TMA
標的遺伝子	DNA 全領域	L1	E6 / E7	
標的 mRNA				E6 / E7
検出対象	ハイリスク 13 種	16 / 18 その他ハイリスク 12 種	16/18/31/45/51/52 グループ判定 (33, 58) (59, 56, 66) (35, 39, 68)	ハイリスク 14 種
内部コントロール	—	+	+	△
商品名	HC II	コバス 4800 コバス 6800 / 8800 アキュジーン m-HPV	BD Onclarity	アプティマHPV

# HPV検査キットの性能試験

## CIN2+の検出においてHC2との比較



相対感度

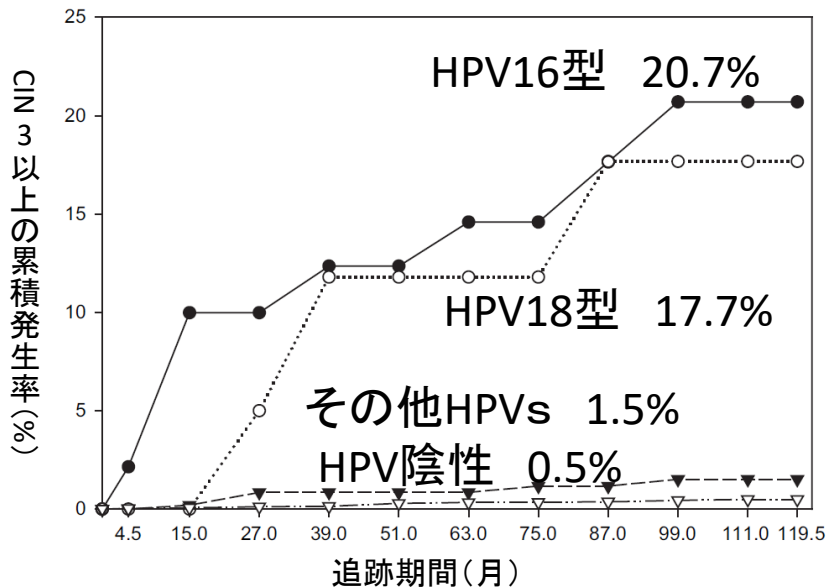


相対特異度



# HPV検査のキットの特徴

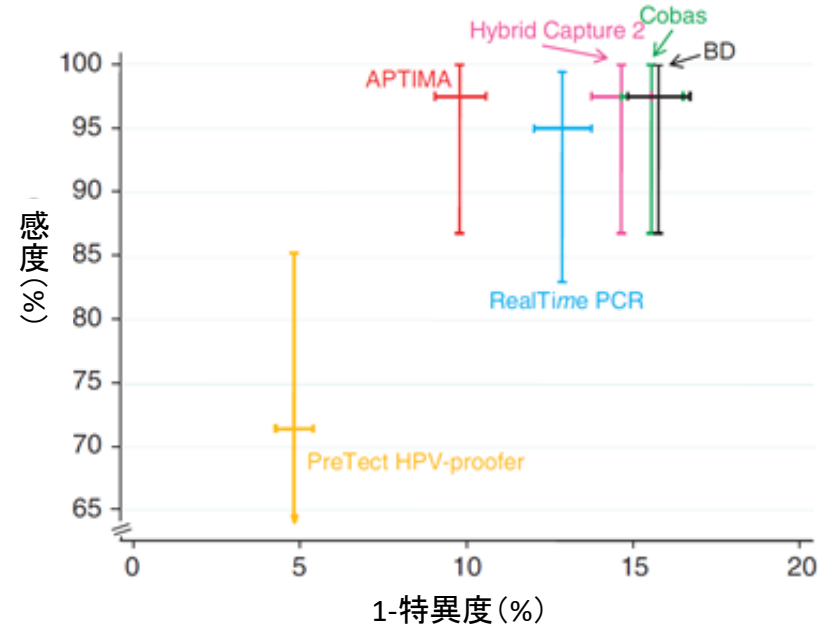
HPVの型別CIN3以上の発生率(追跡10年)  
(対象:細胞診陰性の30歳以上12,976人)



Khan M. J., J Natl Cancer Inst, 97, 1072, 2005

型による層別化を行う

HPVの検査キット別  
CIN2以上の感度・特異度



1-特異度(%)

Cuzick J., Br J Cancer, 108, 908, 2013

感度・特異度を参考にキットを決定する

HPV検査を用いた検診の具体的な実施内容(アルゴリズム)と  
HPV検査の詳細な内容は相互的に判断して決定すべき

# まとめ

- HPV検査は細胞診よりもCIN2以上を発見する感度が高く、HPV感染という発がんリスクの検出にも優れている
- HPV検査は細胞診に比べて偽陽性数が多くなるため、検診プログラムの効率を検討することが必須
- HPV検査は人的エラーの因子が細胞診より少なく、中央管理しやすい
- HPVの持続感染が発がんのリスクであるため、持続感染を指標にしたHPV検査の導入は意味がある



持続感染者に適切なタイミングで適切な検査を  
確実に受診してもらえるような精度管理の体制を構築することで  
効率の良い検診プログラムとなることを目指すべき