

令和 6 年 5 月 7 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03906

研究課題名(和文) 子宮頸がん検診未受診者に対する自己採取HPV検査の有用性評価：ランダム化比較試験

研究課題名(英文) A randomized control trial to evaluate effectiveness of self sampling HPV test

研究代表者

羽田 明 (Hata, Akira)

千葉大学・予防医学センター・特任教授

研究者番号：00244541

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,980,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、自己採取HPV検査の有効性を評価するランダム化比較試験である。介入群(7,337人)は、通常の検診(細胞診)または自己採取HPV検査から始まる検診を、コントロール群(7,772人)は通常検診を受けることができた。介入群とコントロール群の検診受診率はそれぞれ、20.0%、6.4%で、有意な差が認められた。HPV検査陽性者の細胞診トリアージ検査の受診率は、46.8%であった。自己採取HPV検査は、受診率を有意に向上させたものの、CIN2+の検出の向上には寄与しなかった。その主な理由は、細胞診トリアージ検査の受診率の低さにある。トリアージ検査の受診率を向上させる工夫が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

子宮頸がんは、HPVワクチン接種と検診で予防可能な疾患であるが、我が国の予防対策は十分ではない。自己採取HPV検査は、検診受診率を向上させ、早期がんや前がん病変の検出を増加させる可能性があるが、その有効性が評価されていなかった。本研究は、自己採取HPV検査が検診受診率を向上させることを明らかにした我が国初めてのランダム化比較研究である。しかし、一方で、HPV陽性者の細胞診トリアージ検査受診率が低く、早期がんや前がん病変の検出の向上には至らなかった。自己採取HPV検査を実装するにあたっての課題が明確となった。

研究成果の概要(英文)：This is the first randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of self-sampling HPV test in Japan. Women assigned to the intervention group (n=7,337) could undergo the regular screening (cytology) or screening with self-sampling HPV test and those to the control group (n=7,772) the regular screening. Screening uptake in the intervention and control groups were 20.0% and 6.0%, respectively, and significant difference was observed. Compliance rate with cytology triage in HPV-positive women was 46.8%. Self-sampling HPV test increased screening uptake; however, no difference was observed in the detection of CIN2+ between the two groups, probably due to a low compliance rate with cytology triage. Further research is needed to identify effective strategies to ensure an adequate compliance rate before rolling out programs that include self-sampling at the national level.

研究分野：公衆衛生学、人類遺伝学

キーワード：子宮頸がん検診 自己採取HPV - DNA検査 ランダム化比較試験

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

子宮頸がんは、human papillomavirus (HPV)の持続感染が原因で、ワクチン接種と検診で予防することができるが、我が国の子宮頸がん検診の予防対策は十分ではない。HPV ワクチン接種の積極的勧奨は、2013年6月から約9年間中断され、2015年には接種率はほぼ0%まで低下した。モデル研究によると、2013年から2019年のHPV ワクチン接種の低下により、24,600～27,300件の予防可能な子宮頸がんが発生し、5,000～5,700人が死亡すると推定されている。さらに、我が国の子宮頸がん検診の受診率は、先進諸国の中で顕著に低い。このような状況を反映して、我が国の子宮頸がんの罹患率は、特に若い女性を中心に増加している。

子宮頸がん検診は、長い間、細胞診として実施されてきた。2020年に国立がん研究センターが公表している子宮頸がん検診のガイドラインが更新され、日本で初めて、HPV検査が子宮頸がん検診の方法として推奨された。HPV検査は、細胞診とは異なり、自己採取検体の結果が医師採取検体の結果と高い一致性を示し、さらに、cervical intraepithelial neoplasia of grade 2以上(CIN2+)の検出において、医師採取と同等の正確性が確認されている。さらに、いくつかのメタアナリシスでは、自己採取HPV検査ががん検診の受診率とCIN2+の検出を増加させることが報告されている。しかし、受診率向上とCIN2+の検出は、研究の間でばらつきがあることから、地域レベルまたは国レベルで自己採取HPV検査を実装するにあたっては、その地域での実装可能性および有効性の評価が求められている。

2. 研究の目的

本研究は、自己採取HPV検査のがん検診受診率向上効果およびCIN2+検出率向上効果を明らかにすることを目的に実施した。また、副次評価項目として、自己採取HPV検査を実施した感想等を知ることが目的にアンケート調査を実施した。

3. 研究の方法

(1)市の子宮頸がん検診

本研究は、市原市の子宮頸がん検診プログラムに自己採取HPV検査を組入れて、自己採取HPV検査の有効性を評価した。

研究を実施した2021年度には、市原市は、20歳以上の女性を対象に、2年間隔で細胞診を実施した。子宮頸がん検診の情報は、市報、市役所や保健センターに設置されたポスターやチラシ、公式のフェイスブックやX(旧ツイッター)等で住民に周知された。さらに、がん検診の案内を前回検診受診者および50歳および60歳の節目年齢である国民健康保険被保険者である女性に送った。集団検診は、3つのコミュニティセンターで行われ、個別検診は、10か所のクリニックおよび病院で実施された。集団検診および個別検診の自己負担額は、それぞれ、500円と600円であった。集団検診と1つの個別検診医療機関では、液状化検体細胞診が実施され、残りの9つの医療機関では従来の細胞診が実施された。細胞診の結果は、集団検診を実施した検診機関および10の個別検診医療機関から市に報告された。検診参加者への細胞診の結果の報告は、集団検診の場合は市から郵送で、個別検診の場合は医療機関の医師が対面で説明した。細胞診の結果がatypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US)以上の場合には、精密検査を実施できる8つの医療機関が紹介された。細胞診の結果がASU-USの場合には、医師の判断で、HPV検査、反復細胞診、コルポスコピーと狙い組織診のいずれかが実施され、atypical squamous cells, cannot excluded high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H)以上の場合には、コルポスコピーと狙い組織診が実施された。精密検査の結果は、8つの精密検査医療機関から市に報告された。さらに、市は、細胞診の結果がASC-US以上で、精密検査の受診が確認できなかった参加者に対して、結果を知らせよう依頼の手紙を郵送した。この手紙は、細胞診実施後4～10ヵ月後に送付した。

(2)研究のデザインとランダム割付

本研究は、ランダム化非盲検並行群間試験である。対象者の基準は以下の全てに該当した女性である：「2020年12月22日時点で、市原市の住民である」、「2021年4月1日時点で30～58歳である」、「2021年の市の子宮頸がん検診の対象者である(偶数年齢の女性)」、「3年以上、市の子宮頸がん検診を受診していない」。2020年12月22日に、基準に該当した女性を市のデータベースから抽出した。さらに、2021年4月1日時点の年齢および最後に市の子宮頸がん検診を受診した年度を抽出した。後者から、検診未受診期間を算出した。2021年2月1日に、基準に該当した女性全員に研究の事前説明書を送った。その中で、研究の目的や方法を説明するとともに、研究の参加を辞退できることをお知らせした。2021年2月22日までに研究の参加を辞退した方、宛名不明だった方を対象から除外し、残りの方を、1:1の割合で介入群とコントロール群にランダムに割付けた。

(3)コントロール群

コントロール群に割付けられた女性は、市の子宮頸がん検診を受けることができることを、事前説明書の中説明した。さらに、コントロール群に割付けられた場合には、その後、研究に関する

る文書の送付は行わないことを説明した。

この研究のために、2021年5月1日～2022年3月31日までに行われた市の子宮頸がん検診（細胞診）の結果が、2022年11月29日に抽出され、提供された。また、精密検査結果が2023年11月15日に抽出され、提供された。

(4)介入群

介入群に割付けられた女性には、2021年3月10日に2回目の説明文書を送った。その中で、市の検診（細胞診）または自己採取 HPV 検査から始まる検診のいずれかを受けることができることが説明された。女性が自己採取 HPV 検査を希望した場合には、電話と Web サイトを通じて、2021年6月30日まで申し込みを受け付けた。検査を申し込んだ女性には、自己採取キット（Evalyn Brush, Rovers Medical Devices, オランダ）、日本の販売店が作成した採取方法を含むリーフレット（原田産業株式会社、大阪）、サンプルの返送方法を記載した書類、同意書、アンケート調査用紙、着払いの封筒を郵送した。女性は、家等で検体を採取して、検体、同意書、質問票を2021年9月3日までに提出した。HPV 検査は、検査機関（LSI メディエンス、東京）で、Cobas 8800 system (Roche Diagnostics, Rotkreuz, スイス)を用いて実施された。検査機関は、各 HPV タイプ別の結果を報告した（タイプ 16、18、その他のタイプ[31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68]のいずれか）。HPV 検査結果が判定不能であった場合には、女性に、再度検体を採取するように依頼した。HPV 検査結果は、郵送で女性に知らせた。その際、検査結果に関わらず、市の子宮頸がん検診を受けるように勧めた（自己採取 HPV 検査は、ガイドラインで推奨されていないため）。特に、HPV 検査が陽性の場合には、子宮頸がんのリスクがあることを伝え、細胞診を受けることを推奨した。女性が、自己採取 HPV 検査結果を知る前に市の子宮頸がん検診を受けていた場合には、その女性は、一次検診として、細胞診を受けたと判断した。細胞診と精密検査は、市の子宮頸がん検診の手順に従って実施された。しかし、女性には、細胞診を受診する際には、自己採取 HPV 検査の結果を持参するように依頼した。

(5)評価項目

主要評価項目は、CIN2+以上の検出である。副次評価項目として、検診受診率、HPV 検査が陽性または判定不能であった場合の細胞診トリアージの受診率等を計算した。さらに、事後解析として、細胞診の結果が ASC-US 以上であった場合の精密検査受診率を計算した。そのほか、有害事象の件数、各手順までの日数（説明文書の送付から検査申込の日数、キット送付から検体提出までの日数など）を計算した。アンケート調査の項目として、市の子宮頸がん検診未受診の理由、自己採取 HPV 検査の感想、HPV についての知識、将来の子宮頸がん検診の好みについて調査した。

(6)統計解析

サンプルサイズは、主要評価項目の差の検出を基に決定した。先行研究を基に、介入群とコントロール群の CIN2+ の検出率を、それぞれ、検診対象者 1000 人あたり 1.38 および 0.23 と仮定した。両側検定 0.05、検出力 0.80 とし、必要なサンプル数は 19,094 人と計算された。5%の方が研究の参加を辞退すると想定し、最終的なサンプルサイズは約 20,000 人となった。

評価項目は、必要に応じて、intention-to-screen または per-protocol 解析で評価した。Intention-to-screen 解析では、ランダム化されたすべての対象者が含まれた。per-protocol 解析では、自己採取検査または細胞診を受けた対象者が含まれた。主要評価項目については、頻度、割合、リスク比、及びリスク差を算出した。両群間の頻度の差の検定は、カイ二乗検定で評価した。そのほかの詳しい統計解析方法は、研究計画論文で公表している¹。

4. 研究成果

20,555 人の女性が対象者の基準に適合した。そのうち、4,283 人がランダム割付前に研究の参加を辞退し、12 人が宛名不明のため対象者から除外された。残りの 16,260 人がランダムに介入群（8,145 人）とコントロール群（8,115 人）に割付けられた。ランダム割付から主要評価項目のデータベースロックまでの間に、1,151 人（介入群 808 人、コントロール群 343 人）が研究参加を辞退した。最終的な研究参加者は、介入群 7,337 人、コントロール群 7,772 人である。

介入群とコントロール群の平均年齢（標準偏差）はそれぞれ、44.6（8.3）歳、44.5（8.3）歳であり、両群に有意な差はなかった（ $p=0.380$ ）。

研究のフローを図 1 に示す。介入群の 7,337 人のうち、1,372 人が自己採取 HPV 検査を申し込み、1,196 人が検体を提出した。そのうち、6 人は、HPV 検査結果を送る前に細胞診を受けていたため、一次検診として細胞診を受診したと判断した。全体で、介入群の 1,190 人が、一次検診として自己採取 HPV 検査を受け、介入群の 278 人とコントロール群の 501 人が細胞診を受けた。検診受診率は、介入群で 20.0%（1,468/7,337）、コントロール群で 6.4%（501/7,772）、リスク比は 3.10（95%信頼区間：2.82, 3.42）であり、両群に有意な差が認められた（ $p<0.001$ ）。

自己採取 HPV 検査を受けた 1,190 人のうち、72 人が HPV 陽性、1,103 人が陰性、15 人が判定不能であった。判定不能であった 15 人のうち、11 人が再検査のための検体を提出した。再検査結果は、陽性 1 人、陰性 7 人、判定不能 3 人であった。再度判定不能となった 3 人のうち、1 人が再再検査のための検体を提出し、結果は陰性であった。再検査結果を踏まえ、最終的な自己採取 HPV 検査結果は、陽性 73 人、陰性 1,111 人、判定不能 6 人であった。

HPV 検査結果が陽性または判定不能であった女性のうち、細胞診トリアージを受けた人の割合は、46.8%（95%信頼区間：35.5%, 58.4%）であった。細胞診が ASU-US 以上であった場合の精密検査受診率は、介入群で 76.9%、コントロール群で 92.9%であり、両群に有意な差は認められな

かった (リスク比 0.83 [95%信頼区間: 0.59, 1.15])。介入群で CIN2+ が 5 件、コントロール群で 4 件検出された。Intention-to-screen 解析では、介入群の CIN2+ の検出率は、対象者 1000 人あたり 0.7 (95%信頼区間: 0.2, 1.6)、コントロール群の検出率は、0.5 (95%信頼区間: 0.1, 1.3) であった。リスク比およびリスク差はそれぞれ、1.32 (95%信頼区間: 0.36, 4.93) と 0.2 (95%信頼区間: -0.6, 0.9) であった。同様に、per-protocol 解析でも CIN2+ の検出率は、両群で有意な差はなかった。これらの結果は、論文として公表した²。

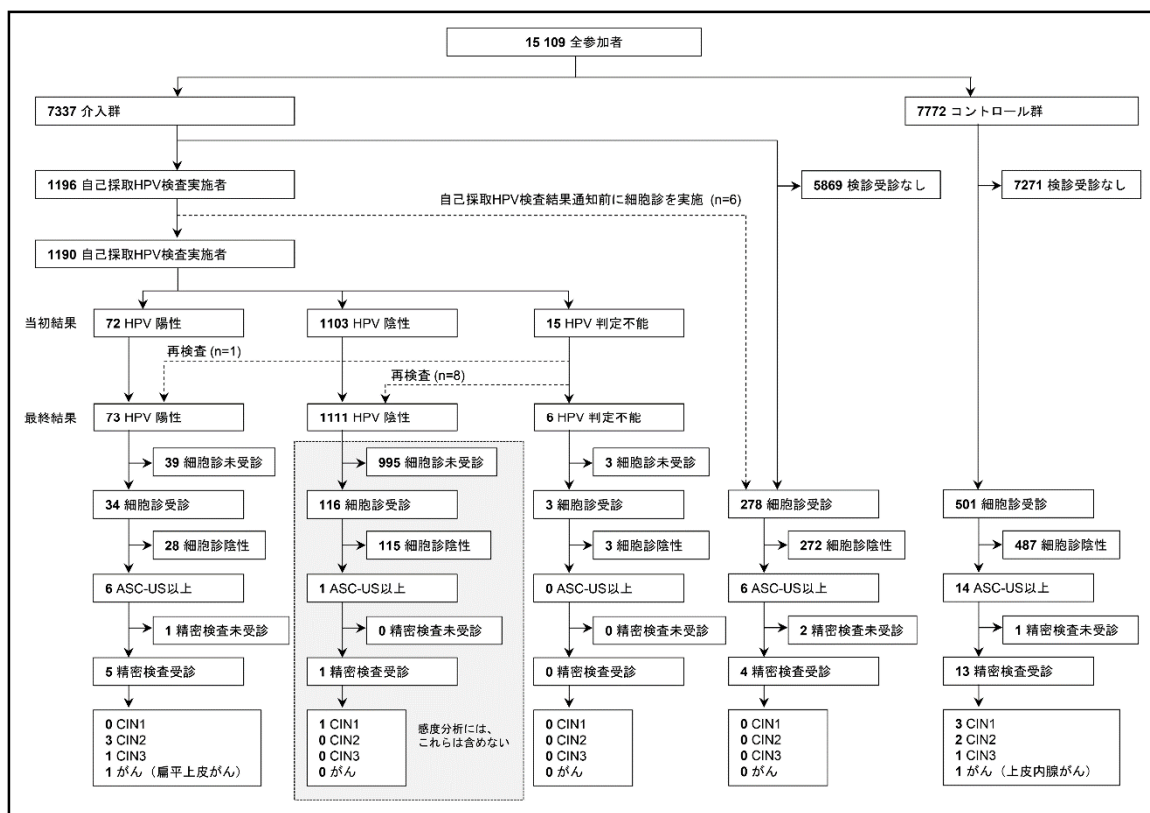


図 1. 研究のフローチャート

ASC-US: Atypical squamous cells of undetermined significance; CIN: Cervical intraepithelial neoplasia; HPV: human papillomavirus;

自己採取 HPV 検査を受診した 1,196 人の中から有害事象の報告はなかった。さらに、キットの送付や結果通知のスケジュールに関する苦情もなかった³。アンケート調査の結果から、自己採取 HPV 検査を実施した感想として、おおむね良好な結果が得られたが、検体採取の正確性について不安を感じている女性が多かった。また、将来の検診として、医師採取による検診より自己採取による検診が望まれていることが明らかとなった⁴。

本研究は、我が国で初めて自己採取 HPV 検査の有効性を評価したランダム化比較試験である。自己採取 HPV 検査は、検診受診率向上に寄与したが、CIN2+ の検出を向上させなかった。それは、主に、自己採取 HPV 検査陽性者の細胞診トリアージ検査の受診率が低かったことに起因すると思われる。我が国には、オーストラリア、オランダ、デンマーク、ノルウェー、ベルギーとは異なり、細胞診や子宮頸部組織診の登録システムがない。そのため、市の検診を利用せず細胞診を受けた方を追跡できず、細胞診トリアージ検査の受診率が過小評価されている可能性がある。しかし、この結果は、本研究の枠組みの中でのリアルワールドの結果である。本研究では、HPV 検査結果が陽性の場合には、結果を通知する際に子宮頸がんのリスクがあることを伝え、市の検診を受けることを促した。しかし、この対策だけでは、細胞診トリアージ検査受診率を確保するには不十分であることが明らかとなった。細胞診トリアージ検査の高い受診率を確保するためには、文書による通知だけでなく、電話による連絡や、事前アポイントを記載した結果通知等の工夫が必要であることが示唆された。また、自己採取検査が陽性だった女性が、検診ではなく、診療で医療機関を受診している可能性もあることから、直接女性に、細胞診の受診状況や結果を問い合わせる必要がある。この後、我が国で、自己採取 HPV 検査を実装するためには、高い細胞診トリアージ検査受診率を確保するための有効な対策を評価する必要がある。

<引用文献>

Fujita M, Shimazu M, Nagashima K, Suzuki M, Tauchi I, Sakuma M, Yamamoto, S. Hanaoka, H., Shozu, M., Tsuruoka, N., Kasai, T., Hata, A. Study protocol of the ACCESS trial: a randomised trial to evaluate the effectiveness of human papillomavirus testing by self-sampling in cervical cancer screening uptake and precancer detection. *BMJ Open*. 12. 2022, e049803

Fujita M, Shimazu M, Nagashima K, Suzuki M, Tauchi I, Sakuma M, Yamamoto, S. Hanaoka, H., Shozu, M., Tsuruoka, N., Kasai, T., Hata, A. Effectiveness of self-sampling human papillomavirus test on precancer detection and screening uptake in Japan: The ACCESS randomized controlled trial. *Int J Cancer*. 2024;111. doi:10.1002/ijc.34970

Fujita M, Nagashima K, Shimazu M, Suzuki M, Tauchi I, Sakuma M, Yamamoto, S. Hanaoka, H., Shozu, M., Tsuruoka, N., Kasai, T., Hata, A. Implementation of a self-sampling HPV test for non-responders to cervical cancer screening in Japan: secondary analysis of the ACCESS trial. *Sci Rep*. 12. 2022, 14531

Fujita M, Nagashima K, Shimazu M, Suzuki M, Tauchi I, Sakuma M, Yamamoto, S. Hanaoka, H., Shozu, M., Tsuruoka, N., Kasai, T., Hata, A. Acceptability of self-sampling human papillomavirus test for cervical cancer screening in Japan: A questionnaire survey in the ACCESS trial. *PLoS One*. 18. 2023, e0286909

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Fujita Misuzu, Nagashima Kengo, Shimazu Minobu, Suzuki Misae, Tauchi Ichiro, Sakuma Miwa, Yamamoto Setsuko, Hanaoka Hideki, Shozu Makio, Tsuruoka Nobuhide, Kasai Tokuzo, Hata Akira	4. 巻 12
2. 論文標題 Implementation of a self-sampling HPV test for non-responders to cervical cancer screening in Japan: secondary analysis of the ACCESS trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-18800-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Misuzu Fujita, Minobu Shimazu, Kengo Nagashima, Misae Suzuki, Ichiro Tauchi, Miwa Sakuma, Setsuko Yamamoto, Makio Shozu, Hideki Hanaoka, Nobuhide Tsuruoka, Tokuzo Kasai, Akira Hata	4. 巻 12
2. 論文標題 Study protocol of the ACCESS trial: a randomised trial to evaluate the effectiveness of human papillomavirus testing by self-sampling in cervical cancer screening uptake and precancer detection	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e049803
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bmjopen-2021-049803	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Fujita Misuzu, Nagashima Kengo, Shimazu Minobu, Suzuki Misae, Tauchi Ichiro, Sakuma Miwa, Yamamoto Setsuko, Hanaoka Hideki, Shozu Makio, Tsuruoka Nobuhide, Kasai Tokuzo, Hata Akira	4. 巻 18
2. 論文標題 Acceptability of self-sampling human papillomavirus test for cervical cancer screening in Japan: A questionnaire survey in the ACCESS trial	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0286909
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0286909	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Fujita Misuzu, Nagashima Kengo, Shimazu Minobu, Suzuki Misae, Tauchi Ichiro, Sakuma Miwa, Yamamoto Setsuko, Hanaoka Hideki, Shozu Makio, Tsuruoka Nobuhide, Kasai Tokuzo, Hata Akira	4. 巻 -
2. 論文標題 Effectiveness of self-sampling human papillomavirus test on pre-cancer detection and screening uptake in Japan: The ACCESS randomized controlled trial	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ijc.34970	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 藤田美鈴、島津実伸、長島健悟、鈴木美沙枝、田内一郎、佐久間美和、山本節子、鶴岡信栄、河西十九三、羽田明
2. 発表標題 集団全体の効果を評価する研究のインフォームド・コンセントとその課題
3. 学会等名 第80回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤田美鈴、島津実伸、長島健悟、鈴木美沙枝、田内一郎、佐久間美和、山本節子、鶴岡信栄、河西十九三、羽田明
2. 発表標題 自己採取ヒトパピローマウイルス検査の受入れ：the ACCESS trialの副次的解析
3. 学会等名 第32回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Misuzu Fujita, Kengo Nagashima, Minobu Shimazu, Misae Suzuki, Ichiro Tauchi, Miwa Sakuma, Setsuko Yamamoto, Nobuhide Tsuruoka, Tokuzo Kasai, Akira Hata
2. 発表標題 Acceptability of the self-sampling HPV test in Japan: A secondary analysis of the ACCESS trial
3. 学会等名 the EACR 2022 Congress (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

公益財団法人ちば県民保健予防財団ホームページ・「子宮頸がん検診に関する共同研究」について
<https://www.kenko-chiba.or.jp/cyousa/pageHPV/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------