

令和元年6月21日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2018

課題番号：25460775

研究課題名(和文) 子宮頸がん撲滅へ向けての至適検診法導入への取り組み

研究課題名(英文) Approaches for cervical cancer elimination: Evaluation of the cytology and HPV co-testing program for optimal cervical cancer screening

研究代表者

藤原 寛行 (Fujiwara, Hiroyuki)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：50316535

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：細胞診-HPV検査併用検診の有効性を検証した。ASC-US・HPV陽性群におけるCIN+発生頻度と疾患構成分布がLSIL群とほぼ同じであり、HPV検査によるASC-USトリアージが有効に機能していることを示した。細胞診単独年との比較では、精検率は2.2倍に増加したが、CIN2+以上の年間発見数は2.8倍に上昇し、疑陽性率は約40%減少した。併用検診で総費用は30%上昇したが、CIN2+を1名発見するコストは逆に25%減少した。複数の検診案内を作成し、受診率がどのように変化するかを検討したが、検診案内にある程度の検診に伴うリスクを説明したとしても検診率が下がらないことを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

欧米ではHPV検査の検診への導入により、CIN2+の検出率増加や検診間隔の延長などの利点が報告されている。一方、本邦では細胞診単独による子宮頸がん検診が未だ主流であり、HPV検査を細胞診と併用した検診の有効性に関してはデータが少ない。今回の研究成果から、日本人においても併用検診が有効に機能する可能性を、ASC-USのHPV検査によるトリアージや細胞診単独年との比較、さらにコスト面から明らかにした。至適検診制度は自治体の規模により異なるとはいえ、本研究結果は日本における精度の高い子宮頸がん検診制度を構築するために必要なデータと考える。

研究成果の概要(英文)：The ASC-US/HPV-positive group was comparable to the LSIL group in terms of prevalence of CIN+ lesions. The application of HPV triage (which is routine in other countries) to identify these groups would be of benefit in Japan. The comparison with cytology and co-testing, recall rate is increased 2.2 times, however, CIN2+ number / year, detection number, also increased 2.8 times. On the other hand, normal rate in work-up examination is decreased to 0.6 times. Total cost was increased only 30% and cost of one CIN1+detection decreased half, and CIN2+ also low compared with cytology only.

Towards improving the cervical cancer screening rate, encouraging eligible people to make an informed choice. Providing information on the possible risks of screening may not prevent people from taking part in cervical cancer screening among a Japanese non-adherent population.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：子宮頸がん 検診 細胞診 HPV検査 受診勧奨

1. 研究開始当初の背景

子宮頸がんは本邦において年間約1万人が罹患し、約3000人が死亡している疾患で、発症には子宮頸部にハイリスク型 HPV が持続感染することが強く関係している。若年発症も多く、上皮内癌を含むとそのピークは30代であり、命を落とす危険があるだけでなく、子宮を失うリスクが伴うため、“マザーキラー”とも呼ばれている。これを防ぐためには二つの大きな柱がある。一つはワクチン接種、もう一つは検診による早期発見である。残念ながら本邦ではワクチン接種が副反応報道により事実上停止しており、検診にのみ頼らざるを得ない状況である。

本邦における子宮頸がん検診は、未だ細胞診単独が主流である。子宮頸がん検診における細胞診は、特異度が高いが感度が低いことが長年の問題であった。欧米では HPV 検査の検診への導入により、CIN2+の検出率増加や検診間隔の延長などの利点が報告されている。一方、疑陽性率の増加など不利益も生じる可能性がある。本邦ではこの HPV 検査を検診に導入した際の有効性やメリット・デメリットに関してはデータが少ない。また検診の受診率が本邦では諸外国と比べて低率であることも問題となっている。

以上、本邦では HPV 検査未導入、ワクチン非接種、子宮頸がん検診受診率低下など、独自の現状があるため、欧米とは異なるより有効な検診制度を確立することの必要性を実感したことが本研究を行う背景、動機である。

2. 研究の目的

- HPV 検査の検診への導入は有効かを科学的に検証する
 - 検診受診率を上昇させるための施策を検討する
 - 子宮頸がん早期発見や予後に関するバイオマーカーを検討する
- 上記を検討することにより、子宮頸がん撲滅へ向けて HPV 検査の検診への導入を含め、本邦における至適検診制度の確立を目指すこと

3. 研究の方法

- (1) 栃木県小山地区で2012年度から行われている細胞診（LBC:液状化検体細胞診）と HPV 検査併用による子宮頸がん検診を調査フィールドとして研究を行った。当科、市町行政担当課、検診受託事業団、HPV 検査会社、指定医療機関の構成メンバーで実行委員会を作り、検診結果を委員会で利用できるシステムを構築した（自治医科大学生命倫理委員会にて承認：疫11-52号）。併用検診は20歳以上、地区内すべての検診（集団、個別）を同一とした。検診プロトコールは日本産婦人科医会の併用検診リコメンデーションを参考に、NILM/HPV(-)は3年後受診、NILM/HPV(+)とASC-US/HPV(-)は1年後受診、ASC-US/HPV(+)と細胞診異常は精検対象とした。

併用検診で特徴的な細胞診ASC-USでの HPV 検査によるトリアージの実態調査、細胞

診単独年（3年）と併用検診（3年）の調査結果比較、細胞診単独と併用検診でのコスト比較、併用検診開始年齢の検討、等を行った。

- (2) 栃木県小山地区で行われている子宮頸がん住民検診で、受診勧奨後の検診未受診者（20-39歳）を対象に、異なった3つの受診勧奨はがき（A：通常の情報に加え、検診の利点を強調したもの、B：通常の情報に加え、検診の利点とリスク（疑陽性など）を記載したもの、C：通常勧奨はがき）を送り、受診率の検討を行った（自治医科大学生命倫理委員会にて承認：疫 13-51号）
- (3) 頸がん早期発見や予後に関するバイオマーカーなどの検出へ向けての基礎研究として、「婦人科がんにおける microRNA を用いた新規マーカー探索（New biomarker research using microRNA in gynecologic cancer）」（自治医科大学遺伝子倫理委員会にて承認：遺 13-44号）を計画した。当科で検体を収集し、外部機関に送付し、microRNA を網羅的に測定する。

4. 研究成果

(1) 併用検診結果

ASC-US の HPV 検査によりトリアージが有効に機能しているかの検討

期間中の総初回受診者は 21,342 人、うち ASC - US は 542 人（2.5%）であった。ASC-US のうち HPV 陽性は 289 人（53.3%）だった。ASC-US/HPV 陽性群における CIN 以上の有病率は 63.2% で CIN1/2/3 比率は 81.8%/16.4%/4.8% であった。LSIL 群における CIN 以上の有病率は 66.8% で CIN1/2/3 比率は 77.6%/18.6%/4.8% であり、ASC-US/HPV 陽性群と統計学的有意差はなかった。一方、HSIL 群の CIN 以上の有病率は 89.4% で CIN1/2/3 比率は 25.7%/34.7%/39.6% であり、ASC-US/HPV 陽性群と LSIL 群と明らかに異なっていた。ASC-US/HPV 陰性群の 1 年後受診群における CIN 有病率は 3% と低率であった。ASC-US/HPV 陽性群は LSIL 群と同等の CIN 病変を含むグループであり、これを抽出できる HPV トリアージは日本においても有用であった。また ASC-US/HPV 陰性群の CIN 有病率は低いことから、この群は精密検査ではなく、年単位で受診間隔が延長できることを示した。（Asian Pac J Cancer Prev. 2019;20:81-85）

検診の精度に関する検討（細胞診単独との比較）

2009-2011 年に同地区で行われた細胞診によるがん検診（34,063 名）と、2012-2014 年の併用検診（21,670 名）データを比較した。精検率は細胞診単独 1.9% から併用検診 4.3% と 2.2 倍に増加したが、CIN 2 + 以上の年間発見数は 2.8 倍に上昇し、逆に精検受診者における正常者の割合（疑陽性率）は約 40% 減少した。併用検診で CIN1 を含めると細胞診単独に比べ、多くの精検受診者を抽出するが、細胞診単独と比べて CIN2+ の陽性反応的中率は上昇していることが示された。

細胞診単独と併用検診でのコスト比較

一人あたりにかかるコストは2倍になるが、NILM/HPV(-) (92%) が3年後受診となるため、総受診者数が約2/3となり、総費用は約30%の上昇のみで抑えられていた。CIN2+が約1.5倍発見されているため、CIN2+を1名発見するコストは逆に約25%減少した。コスト面からみても併用検診は許容されると考えられた。

併用検診開始年齢の検討

諸外国では併用検診を30歳から開始することが推奨されている。これは若年者においてHPVの一過性感染率が高く、検診の疑陽性者が多いからである。我々の検討でも20-24歳のHPV陽性率が16.6%、要精検率が9.9%とすべての年齢層の中で最も高かった。(平均はそれぞれ6.4%、4.1%)しかし、要精検者の最終診断を比較すると20-24歳ではCIN3以上が認められないのに対し、25-29歳ではCIN3を含む、疾患分布が30歳以上とほぼ同等であった。このことから、本邦における至適開始年齢は25歳である可能性が示唆された。

(2) 受診勧奨結果

検診受診率に関する研究では、複数種類の検診案内を作成し各々の受診率がどのように変化するかを検討した。A-C群の比較では(A:通常の情報に加え、検診の利点を強調したもの、B:通常の情報に加え、検診の利点とリスク(疑陽性など)を記載したもの、C:通常の手紙)受診率C群4.9%に比較してA群11.4%(OR2.49[1.61-3.84])、B群10.3%(OR2.22[1.43-3.84])と有意に上昇した。A群とB群間では有意差は認めなかった。受診率を上昇させるためには、通常の手紙より、検診における利点を加えることが有効であること、またある程度の検診に伴うリスクを説明したとしても検診率が下がらないことを示した(Arch Public Health. 2015;73:7. doi: 10.1186/s13690-014-0055-7.)

(3) 基礎研究結果

頸がん早期発見や予後に関するバイオマーカーなどの検出へ向けての基礎研究も並行して行った。microRNAの網羅的測定結果から、疾患特異的なものを同定しようと試みたが、最終的に検診に寄与するバイオマーカーの発見には至らなかった。IDOやE6/E7をターゲットとした基礎研究も並行して行ったが、検診に寄与するデータは得られなかった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計2件)

Fujiwara H, Shimoda A, Ishikawa Y, Taneichi A, Ohashi M, Takahashi Y, Koyanagi T, Morisawa H, Takahashi S, Sato N, Machida S, Takei Y, Saga Y, Suzuki M. Effect of providing risk information on undergoing cervical cancer screening: a randomized controlled trial. Arch Public

Health. 2015 Feb 23;73(1):7. 査読あり.

DOI: 10.1186/s13690-014-0055-7.

Fujiwara H, Suzuki M, Morisawa H, Sayama M, Kimura K. The Impact of Triage for Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance with Human Papillomavirus Testing in Cervical Cancer Screening in Japan. Asian Pac J Cancer Prev. 2019; 20(1):81-85. 査読あり.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30678384>

[学会発表](計 13 件)

藤原寛行、竹井裕二、町田静生、嵯峨 泰、葭葉貴弘、佐藤尚人、小柳貴裕、吉田智香子、佐山雅昭、平尾 潔、木村孔三、鈴木光明. 子宮頸がん検診 ASC-US/HPV 陽性群における CIN リスクは LSIL 群と同等である 細胞診/HPV 併用検診モデル事業より. 第 66 回日本産科婦人科学会総会、東京、2014 年 4 月 18-20 日.

藤原寛行、鈴木光明. 細胞診/HPV-DNA 検査併用子宮頸がん検診. 第 55 回日本臨床細胞学会春期大会、横浜、2014 年 6 月 6 日. [シンポジウム]

藤原寛行. 栃木県小山地区における細胞診/HPV-DNA 検査併用子宮頸がん検診. 第 56 回日本婦人科腫瘍学会、宇都宮、2014 年 7 月 18-19 日. [シンポジウム]

藤原寛行、町田静生、嵯峨 泰、森澤宏行、吉田智香子、佐藤尚人、小柳貴裕、高橋詳史、種市明代、竹井裕二、佐山雅昭、平尾 潔、木村孔三、鈴木光明. 栃木県小山地区における細胞診/HPV-DNA 検査併用子宮頸がん検診. 第 53 回日本臨床細胞学会秋期大会、下関、2014 年 11 月 8-9 日. [シンポジウム]

Fujiwara H, Shimoda A, Ishikawa Y, Takei Y, Machida S, Taneichin A, Ohashi M, Takahashi Y, Morisawa H, Koyanagi T, Saga Y, Suzuki M. [Abstract] The effects of message framing on cervical cancer screening: A randomized controlled trial. 2015 ASCO Annual Meeting, Chicago, May 29 - June 2.

森澤宏行、藤原寛行、高橋詳史、佐藤尚人、種市明代、町田静生、竹井裕二、嵯峨泰、鈴木光明. ASCUS トリアージと HPV 陽性症例の追跡調査 第 67 回日本産科婦人科学会 横浜 2015 年 4 月 10-12 日

森澤宏行、藤原寛行、高橋詳史、佐藤尚人、高橋寿々代、種市明代、町田静生、竹井裕二、嵯峨泰、鈴木光明. ASCUS/HPV 陽性症例の組織診断について. 第 56 回日本臨床細胞学会総会 春季大会 くにびきメッセ 2015 年 6 月 13 日

大橋麻衣、藤原寛行、種市明代、高橋詳史、森澤宏行、吉田千香子、高橋寿々代、佐藤尚人、町田静生、竹井裕二、嵯峨泰、松原茂樹. 子宮頸がん検診未受診者に対する受診勧奨はがきの種類別効果：ランダム化比較試験（優秀演題賞受賞）. 第 53 回日本癌治療学会 京都 2015 年 10 月 29-31 日

藤原寛行、鈴木光明、森澤宏行、佐山雅昭、平尾 潔、木村孔三. 細胞診/HPV-DNA 検査併用子宮頸がん検診（小山地区）. 第 25 回日本婦人科がん検診学会、東京、2016 年 11 月 6 日. [シンポジウム]

森澤宏行、竹井裕二、町田静生、高橋詳史、高橋寿々代、佐藤尚人、種市明代、嵯峨泰、藤原寛行. 細胞診/HPV-DNA 検査併用子宮頸がん検診における検診間隔の妥当性について 第 57 回日本臨床細胞学会総会春季大会 横浜 2016 年 5 月 28-29 日

Fujiwara H. (Symposium) Cervical cancer screening through a combination of liquid-based cytology and HPV testing in the Oyama area. AOGIN2017, Tokyo, October 18, 2017

Fujiwara H, Suzuki M. Cytology and HPV co-testing for cervical cancer screening in the Oyama area. The 60th Annual meeting of the Japan Society of Gynecologic Oncology, Kyoto, Sep 14-16, 2018.

藤原寛行 [シンポジウム] 細胞診・HPV 検査併用子宮頸がん検診の有効性の検証～小山地区モデル事業結果から. 第 135 回関東連合産科婦人科学会総会・学術集会. 東京 2018 年 6 月 17 日

[図書](計 3 件)

藤原寛行、鈴木光明：子宮頸部細胞診報告様式ベセスダシステムと ASC-US の取り扱い. 日本医事新報 4730: 51, 2014.

藤原寛行：子宮頸がん検診の進化 - 本邦の検診事情と将来像 -. In 小西郁生 (監): 子宮頸癌トータルマネージメント 啓発から予防・管理・治療まで . 東京、メディカルレビュー社、50-52, 2014.

鈴木光明、藤原寛行. 子宮頸がん検診における HPV 検査導入の意義. 微研ジャーナル友 2017;40:3-16.

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名： 鈴木 光明

ローマ字指名：(SUZUKI, mitsuaki)

所属研究機関名：自治医科大学医学部 (前)

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号：50110870

2015 年 11 月 10 日 (削除)