

令和元年6月14日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05253

研究課題名(和文) A randomized-control trial assessing the impact of HPV self-sampling on cervical screening uptake rates in women 20-29yrs: A comparative evaluation of two novel cervico-vaginal self-sampling devices

研究課題名(英文) A randomized-control trial assessing the impact of HPV self-sampling on cervical screening uptake rates in women 20-29yrs: A comparative evaluation of two novel cervico-vaginal self-sampling devices

研究代表者

Hanley Sharon (Hanley, Sharon)

北海道大学・医学研究院・特任講師

研究者番号：80529412

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,600,000円

研究成果の概要(和文)：HPV検査の一つであるHybrid Capture は最近のメタアナリシスによると内部コントロールを設定しておらず、PCR法によるウイルス検出ではないため、自己採取検査として適切ではないことが明らかになった。

検診受診率を80%まで増加させると同時に、HPV16型、18型を型別判定するHPV検査を5年ごとに実施することで、全国の子宮頸がん死亡率は55%減少すると予測した。しかし検診受診率は現在のまま推移すると全国の子宮頸がん死亡率は18%しか減少しないこともわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

英国やオーストラリアのような先進国とは異なり、日本における子宮頸がんによる死亡者数を減少させる最も重要な要因は、どの検診法が用いられるかではなく受診率の向上であることを本研究で示すことができた点は意義深い。HPV検査は多くの国で検診受診率の向上が示されており、細胞診とは異なって自己採取検査が可能である。したがって、子宮頸がん検診ガイドラインが見直されるときには、HPV検査を正式に推奨すべきであると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Cervical screening has been shown to reduce incidence and mortality from cervical cancer. However, high uptake is important. Therefore, the WHO recommends uptake of 80%. Many countries are now moving from a cytology to an HPV-based screening program. Reasons for this are higher sensitivity which provides women with greater reassurance of being at very low risk of cancer if they test HPV negative, as well as reducing harm from over-screening. HPV testing also has higher sensitivity on self-collected samples helping reach under/never screened women. In this study we found that unlike in many high income countries with screening programs, In Japan, the biggest factor influencing reductions in national mortality rates was not changing from a cytology to an HPV-based screening program, but increasing screening uptake to levels recommended by the WHO. However, unlike cytology based screening programs HPV testing allows for a self-sampling to be taken, which could help increase uptake.

研究分野：がんの疫学、公衆衛生学

キーワード：子宮頸がん HPV検査 検診 自己採取 受診率向上 若年女性

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

子宮頸がん検診の有用性は科学的に証明されている。また、検診プログラムの成否を決める最も重要な要素は検診受診率である。そこで、WHO は子宮頸がん検診受診率80%を目標に掲げている。

HPV 検査による検診は細胞診のみの単独検診に比べ、費用対効果を含めて有用であるというエビデンスに基づき、欧米諸国やオーストラリアでは、主に HPV 検査の単独検診、場合によって HPV 検査と細胞診を組み合わせた併用検診というように HPV 検査に基づいた検診へと移行している。

HPV 検査の一つの利点として、自己採取 HPV 検査が可能であることが挙げられる。現在、多くの国で、検診を受けたことのない女性（未受診者）や最近受けていない女性を対象に自己採取法が用いられるようになってきている。

しかし、HPV 検査による検診に関しては検診の受診間隔や年齢ごとの検診方法、HPV 陽性症例の全例がコルポスコピーの実施の対象とはならないような適切なトリアージ方法などについて、未だにコンセンサスが得られていない。

2. 研究の目的

- (1) 子宮頸がん検診の実施における世界の指導者を招き、一般市民と医療者の両者が世界の現状と子宮頸がん検診プログラムの変化を理解することを目指す。
- (2) 自己採取器具の種類によって 20 代の女性の受容性（受け入れ）に差があるかを検討する。さらに自己採取器具法ごとに自己採取および医師採取による HPV 検査の検査結果一致率を検討する。また、2 種の HPV 検査法（HC2(Qiagen)と Cobas4800(Roche)）の HPV 検出率を比較する。
- (3) 異なる検査法（HPV 検査と細胞診）と検診受診率の向上が、子宮頸がんによる死亡をどの程度まで減らせるのかを現状と比較して評価する。

3. 研究の方法

- (1) 細胞診から HPV 検査へと変更しつつある子宮頸がん検診プログラムが成功している国、カナダのエデュアルド・フランコ博士、オーストラリアのケイト・シムス博士と英国のルイーザ・キャドマン氏の 3 人の専門家を招いた。
- (2) 2 種類の自己採取器具（Evalyn Brush、Her Swab）を半数ずつ割り付けて、採取した検体（自己採取検体と医師採取検体）を 2 種類の HPV 検査（HC2 と Cobas4800）で分析し、自己・医師採取の結果一致率を求める。
- (3) 子宮頸がんの罹患数や死亡数は「Policy1 Cervix Model」を用いて推計した。この数理モデルは多くの国で検証されており、妥当性の高いもので、各国政府が子宮頸がん検診に関する政策を決定する際に直接的に影響を与えている。

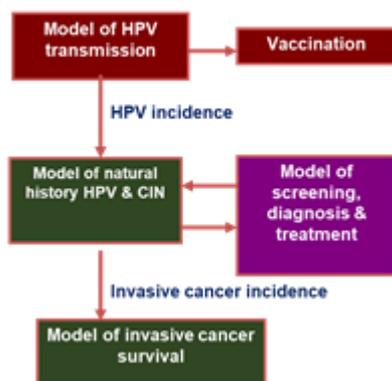


図1 Policy 1 Cervix Model



図2 国際シンポジウムの演者



図3 Dr Kate Simms 博士

4. 研究成果

- (1) 2017年8月に3回の国際シンポジウムを開催した。1回目は公衆衛生の専門家を対象としたもので、国際疫学会（大宮）で開催した。2回目はメディアを対象とし、国立研究開発法人国立国際医療研究センター（新宿）で開催した。3回目は医療者と一般市民を対象としたもので、北海道大学（札幌）で開催した。
- (2) 本研究で使用する予定であったHPV検査の一つであるHybrid Capture IIは最近のメタアナリシスによると内部コントロールを設定しておらず、PCR法によるウイルス検出ではないため、自己採取検査として適切ではないと結論された。そこでHybrid Capture IIの代わりにGenotypingが可能であるSeegeneを用いることになった。
- (3) 全体として、検診受診率を80%まで増加させると同時に、HPV16型、18型を型別判定するHPV検査を5年ごとに実施することで、全国の子宮頸がん死亡率は55%減少すると予測した。他の先進国と比べて、検査法の選択よりも、受診率増加の方が死亡率減少に大きく貢献すると考えられる。ただし、HPV検査ならば、自己採取も可能なので、検診受診率の増加につながるであろう。

表1. 検診法と受診率の向上が子宮頸がんによる死亡を生涯に渡って減少させる比率

検診法	生涯子宮頸がん死亡リスク	生涯子宮頸がん死亡リスクの低下割合
受診率30-40%・2年ごとの細胞診	0.41%	
受診率30-40%・5年ごとのHVP検査	0.34%	18%
受診率80%・2年ごとの細胞診	0.24%	42%
受診率80%・5年ごとのHVP検査	0.18%	55%

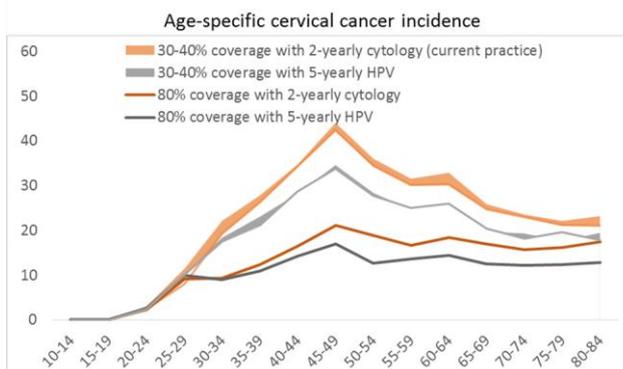


図4 検診法ごとに受診率から予測した子宮頸がんの年齢別罹患率

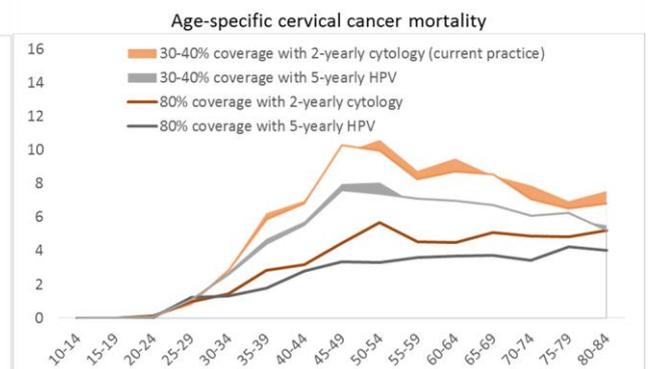


図5 検診法ごとに受診率から予測した子宮頸がんの年齢別死亡率

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 3 件）

- (1) Satomi Aoyama-Kikawa, Hiromasa Fujita, Sharon J.B. Hanley, Mitsunori Kasamo, Kokichi Kikuchi, Toshihiko Torigoe, Yoshihiro Matsuno, Akiko Tamakoshi, Takayuki Sasaki, Motoki Matsuura, Yasuhito Kato, Peixin Dong, Hidemichi Watari, Tsuyoshi Saito, Kazuo Sengoku, Noriaki Sakuragi, Comparison of human papillomavirus genotyping and cytology triage, COMPACT Study: Design, methods and baseline results in 14 642 women, Cancer Science, (109), 2018, 203-2012. 10.1111/cas.13608 (査読有)
- (2) Vorsters Alex, Arbyn Marc, Baay Marc, Bosch Xavier, de Sanjose Silvia, Hanley Sharon, Karafillakis Emilie, Lopalco Pier Luigi, Pollock Kevin G, Yarwood Joanne, Van Damme Pierre, Overcoming barriers in HPV vaccination and screening programs, Papillomavirus Research, (4), 2017, 45-53. 10.1016/j.pvr.2017.07.001 (査読有)
- (3) Hanley Sharon JB, Fujita Hiromasa, Yokoyama Susumu, Kunisawa Shiori, Tamakoshi Akiko, Dong Peixin, Kobayashi Noriko, Watari Hidemichi, Kudo Masataka, Sakuragi Noriaki, HPV self-sampling in Japanese women: A feasibility study in a population with limited experience of tampon use, Journal of Medical Screening, (23), 2016, 164-170. 10.1177/0969141315625702 (査読有)

〔学会発表〕（計 17 件）

- (1) シャロン ハンリー、日本および海外における子宮頸がん検診の動向：自己採取を含めて、スミアテイクナー養成プログラム（東京）2018
- (2) シャロン ハンリー、日本および海外における子宮頸がん検診の動向：自己採取を含めて、スミアテイクナー養成プログラム（京都）2018
- (3) Sharon Hanley, How HPV vaccination influences screening, detection and treatment of cervical cancer, The 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society, 2018
- (4) Sharon Hanley, Comparison of HPV Genotyping and Cytology Triage, COMPACT Study: Design, Methods and Baseline Results, The 32nd International Papilloma Virus Conference, 2018
- (5) Sharon Hanley, Evaluation of Partial Genotyping with HPV 16/18 for triage of HPV positive, cytology negative Japanese women, The 32nd International Papilloma Virus Conference, 2018
- (6) Sharon Hanley, Absolute and relative risk of CIN2/3+ in women ascus HPV16/18+ versus ascus 12other HRHPV+: baseline results of the compact study, EUROGIN, 2018
- (7) Sharon Hanley, Smoking And Perceived Risk And Not Embarrassment or Work/Childcare Constraints are Predictors of Being Overdue for Screening in Japanese Women, International Papillomavirus Conference, 2017
- (8) Sharon Hanley, Smoking status is a strong predictor of cervical cancer screening attendance in Japanese Women, 第 27 回 日本疫学会学術総会, 2017
- (9) Sharon Hanley, Cervical Cancer, Adolescence and Health, Building Trust, Managing Risk: Vaccine Confidence and Human Papillomavirus Vaccination, 2017
- (10) Sharon Hanley, Preventing cervical cancer, why screening alone is not enough, 21st World Congress of Epidemiology, 2017
- (11) Sharon Hanley, Cervical Cancer Prevention in Japan: Progressing or Regressing, Preventing Cervical Cancer through Education and Advocacy: 2nd JSPS International Symposium on cervical cancer, 2017
- (12) Sharon Hanley, Can HPV Self-Sampling help increase cervical cancer screening uptake in Japan: The evidence to date, AOGIN, 2017
- (13) Sharon Hanley, Trying to prevent peer to peer sharing of ignorance and fear. Prevention and control of HPV and HPV related cancers in Ireland and the UK, 2017
- (14) Sharon Hanley, Rational and Design of the Comparison of HPV Self-Sampling Collection Devices and Assays in Hokkaido (CHOICES) Study, 第 69 回北海道公衆衛生学会, 2017
- (15) シャロン ハンリー、北海道での HPV 検査を応用した新しい検診システム導入への取り組み、第 64 回北日本産婦人科学会、2016
- (16) シャロン ハンリー、北海道での HPV 検査を応用した新しい検診システム導入への取り組み、第 25 回日本婦人科がん検診学会総会・学術講演会、2016

- (17) Sharon Hanley, Sociodemographic, Practical and Attitudinal Barriers to Cervical Cancer Screening in Under-screened and Never-Screened Japanese Women, EUROGIN 2016,

〔図書〕 (計 1 件)

- (1) Gregory D. Zimet, Beth E. Meyerson, Tapati Dutta, Alice Forster, Brenda Corcoran, Sharon Hanley, Human Papillomavirus: Proving and using a viral cause for cancer, Chapter 23 Political and public responses to HPV screening and vaccination, Elsevier, 2019, In Press

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：櫻木 範明

ローマ字氏名：Sakuragi Noriaki

所属研究機関名：北海道大学

部局名：医学研究院

職名：名誉教授

研究者番号 (8 桁)：70153963

研究分担者氏名：伊藤 善也

ローマ字氏名：Ito Yoshiya

所属研究機関名：日本赤十字北海道看護大学

部局名：看護学部

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：70241437

研究分担者氏名：玉腰 暁子

ローマ字氏名：Tamakoshi Akiko

所属研究機関名：北海道大学

部局名：医学研究院

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：90236737

研究分担者氏名：松岡 悦子

ローマ字氏名：Matsuoka Etsuko

所属研究機関名：奈良女子大学

部局名：生活環境科学系

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：10183948

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：柿山 浩一郎

ローマ字氏名：Kakiyama Koichiro

研究協力者氏名：ケイト シムズ

ローマ字氏名：Kate Simms

※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、研究者個人に帰属されます。