HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	子宮頸部細胞診陰性症例における高度子宮頸部病変のリスクの層別化に関するHPV16/18型判定の有用性に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	青山, 聖美
Description	配架番号：2354
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12975号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70370
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Satomi_Kikawa_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　氏 名　青山（木川）　聖美

子宮頸部細胞診陰性症例における高度子宮頸部病変のリスクの層別化に関する HPV16/18 型判定の有用性に関する研究

（Study on usability of HPV16/18 partial genotyping for risk stratification of high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and invasive cancer after negative cytology in cervical cancer screening）

【背景と目的】

子宮頸がんは、細胞診による検診の普及により、浸潤がんやその前がん病変が早期に発見されることで著しく低下したが、2000 年以降は停滞傾向にある。ほぼすべての子宮頸がんは、Human papilloma virus (HPV) の持続感染することによって引き起こされることがわかっている。　現在 150 種以上が同定されている HPV のうち、14 種類が子宮頸がんの発がんに強く関与するハイリスク HPV (high-risk HPV, hrHPV) として分類されているが、中でも関連の強い HPV16 型と 18 型は、合わせて子宮頸がんの 65-70%に関与するとされる。HPV が排除されずに持続感染すると、ウイルスタンパク E6,E7 の発現により、子宮頸部異形成、上皮内がんを経て浸潤がんへと進行する。HPV が子宮頸がん発がんの条件であることが解明されたことにより、HPV 検査などの分子生物学的検査法や、HPV 予防ワクチンが開発され、広く臨床応用されている。様々な臨床試験によって、HPV 検査が細胞診に比べて、子宮頸がんとその前がん病変の検出に対して有用であることが示され、子宮頸がん検診を細胞診から HPV 検査（HPV primary screening）へと移行する国が増えている。HPV 検査の課題として特異度の低下が懸念されていたが、hrHPV の中でも子宮がんへのリスクは HPV 型によって異なることから、最も発がんとの関連が強い HPV16 型、HPV18 型（HPV16 型/18 型）を検出する方法の導入により、コルポスコピーの回数の減少、検診間隔の延長など、費用対効果が改善することが横断研究でも追跡研究おいても示されている。日本で推奨されている検診では、20 歳以上を対象に 2 年ごとの細胞診を行い、意義不明の異型細胞 Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) に対しては hrHPV 検査を行い、hrHPV 陽性の場合にコルポスコピーを行っている。

日本における上皮内がんを含む子宮頸がんの罹患率は、若年化とともに生殖年齢層では明らかに増加傾向にある。原因としては、日本では諸外国に比べても検診受診率が低いことや、性交渉の若年化があげられるが、検診率の向上や検診システムの改善のみならず、検診方法の精度の改善は急務である。

これらを背景に、日本における子宮頚がん検診の一次検査として hrHPV 検査と細胞診の意義について検証することを目的として、子宮頸部細胞診に加えて HPV16 型/18 型タイピングを含む hrHPV 検査を併用し、3 年間の前方視的研究、COMparison of HPV genotyping And Cytology Triage (COMPACT study) を行った。

【対象と方法】

2013 年 4 月から 2014 年 3 月に北海道の主要都市にある 3 つの検診センターを検診目的に受診した女性のうち、20 歳から 69 歳の非妊娠女性のうち、子宮疾患の既往がないこと、HPV ワクチンの接種歴がないこと、必要時にはコルポスコピー及び頸部組織検査を行う 2 次検査を受けられること、の条件を満たし、インフォームドコンセントを得られた 14,644

人を対象とした。一次検査では塗抹細胞診と cobas HPV 検査を用いた hrHPV 検査を行い、細胞診が NILM で HPV16 型/18 型が陽性の場合、細胞診異常を認めた場合（ASC-US 以上）は二次検査を行うこととした。また細胞診陰性(Negative for intraepithelial lesions or malignancy, NILM) であるがその他 12 型の hrHPV が陽性の場合には 6 か月後に再検査を行い、細胞診異常を認めたものも二次検査（精密検査）を行うこととした。

二次検査は、コルポスコピーを行い、異常所見がある場合に組織生検を行った。CIN2 以上の検出をエンドポイントとした。20 歳-69 歳における hrHPV 陽性率、細胞診、組織診、及び hrHPV 型別の 12 か月以内の CIN2/CIN3 以上のリスクを年代ごとに検討した。さらに、25 歳から 69 歳を対象に、一次検査の細胞診 NILM (n=14,161)、ASC-US (n=150) について、年代ごとの hrHPV 型別の 12 か月以内の CIN2/CIN3 以上のリスクの年代ごとのリスクにつて検討した。CIN は cervical intraepithelial neoplasia（子宮頸部上皮内病変）の略である。

【結果】

細胞診異常は 2.4%に認め、20 歳-29 歳で 8.2%と最も高く、以降年齢とともに低下した。HrHPV 陽性率は、20 歳代でもっとも高く（16.1%)、以降年齢とともに低下した。HPV16 型、18 型陽性率も同様の傾向を認め、20 歳代でそれぞれ 4.5%、1.4%であった。CIN2 の検出率は 20 歳代（31.3%）で最も高いのに対し、CIN3 以上の検出率は 30 歳代（26.9%)、40 歳代（29.0%）で最も高かった。年代に関わらず、CIN が高度であるほど、hrHPV 陽性率、HPV16 型陽性率は高くなる傾向を認めた。Adenocarcinoma in Situ (ACIS)、及び浸潤がんの 8 例すべてにおいて HPV16 型あるいは 18 型が陽性であった。

細胞診 NILM では、hrHPV 陽性率は 3.1%であった。HPV16 型/18 型陽性率は、全体で 0.7%、25-29 歳、30 歳代ではそれぞれ 4.3%、1.8%であった。細胞診 NILM における HPV16 型/18 型陽性の CIN2 以上、CIN3 以上の検出率は 19.5% (95%CI, 11.6%-29.7%)、11.0% (5.1%-19.8%) であったのに対し、その他 12 型の hrHPV 陽性では、5.0% (2.5%-8.7%)、 3.2% (1.3%-6.4%) であり、その他 12 型の hrHPV に対する相対リスクはそれぞれ 3.9 (1.9-8.0, p<0.001)、3.5 (1.4-8.8, p=0.007)であった。細胞診 ASC-US における CIN2 以上のリスクは、HPV16 型/18 型で 62.5% (35.4%-84.8%)、その他 12 型の HPV 型陽性で 13.3% (3.8%-30.7%)であり、相対リスク 4.7 (1.9-11.8, p=0.001）であった。

【考察】

諸外国の報告と同様に、本研究においても細胞診 NILM、ASC-US における HPV16 型/18 型陽性の CIN2 以上、CIN3 以上の検出率は、その他 12 型の hrHPV よりも明らかに高く、HPV16 型/18 型タイピングによって CIN2 以上のリスクが層別化されることが示された。HPV16/型 18 型タイピングにより、細胞診 NILM においては、HPV16 型/18 型陽性の CIN2 以上の高リスクの女性をトリアージすることができること、細胞診 ASC-US においては侵襲性のあるコルポスコピーを適切な対象に行うことで、不要な検査による費用の増大のほかに、過剰診断、過剰治療を避けることができる。

【結論】

細胞診 NILM、ASC-US において HPV16 型/18 型タイピングを用いた hrHPV 検査によって 12 か月以内に CIN2 以上の病変が発見されるリスクの高い女性を層別化することができた。日本においても HPV16 型/18 型タイピングを用いた HPV primary screening の有効性が示唆された。