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_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　氏 名　青山（木川）　聖美

主査　教授　　荒戸　照世
審査担当者　副査　教授　　西浦　博
副査　教授　　大滝　純司
副査　准教授　伊藤　陽一

学 位 論 文 題 名

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)

本研究は、子宮頸がん検診においてヒトパピローマウイルス(Human papilloma virus：HPV)16型、18型判定を含むHPV検査を行うことの有用性の検討を目的とした3年間の臨床研究のうち、初回検診における中等度異形成(Cervical intraepithelial neoplasia grade2：CIN2)以上の高度子宮頸部病変の検出に対する有用性について検証したものである。対象は、2013年4月からの1年間に検診目的に受診した20歳から69歳までの女性のうち、研究に同意を得られた14,642名である。1次検診で細胞診異常またはhrHPV検査陽性の場合にコルポスコピーによる組織診断の対象とし、年代ごとのHPV陽性率やCINの検出率、及び各HPV型におけるCIN2以上の検出率について比較検証した。その結果、若い世代ほどHPV陽性率が高いこと、細胞診が陰性であっても、HPV16/18型陽性群では、その他12型のhrHPV陽性群に比べてCIN2以上の検出率が各年代において高いこと、細胞診ASC-US（意義不明な扁平上皮細胞）においてもHPV16/18型とその他12型のhrHPVとの間でCIN2以上の検出率に有意差が示された。細胞診陰性におけるCIN2以上の検出率は、HPV16/18陽性群で17.2%、その他12型のhrHPV陽性群で4.2%との間に有意差と認めた($p<0.001$)。また細胞診陰性においてCIN3以上の検出率は、HPV16型陽性群で16.7%であり、その他12型のhrHPV陽性群の3.2%との間に有意差を認めた（$p=0.04$)。細胞診陰性かつHPV16/18型陽性群において、

年代ごとにみると、CIN2 以上の検出率は 25-29 歳で 33.3%、30 歳代で 25.0%と順に高く、CIN3 以上の検出率は、30 歳代と 40 歳代でともに 25.0%と最も高い。国内で hrHPV 検査によるトリアージが適応されている細胞診 ASC-US(意義不明な異形扁平上皮細胞)においても、CIN2 以上、CIN3 以上の検出率は、HPV16/18 陽性ではそれぞれ 68.8%、50.0%、その他 12 型の hrHPV 陽性ではそれぞれ 16.1%、3.2%であった。(p<0001, p<0.0001)。

学位審査会での発表後、副査の西浦教授から、1) 前がん病変 CIN3、CIN2 における HPV16 型、18 型の Attributable fraction、その他に関与する因子について 2)HPV の排除や病変の退縮、進行と年代ごとの CIN 変化と関連について 3)本研究でのアウトカムの設定時期についての質問があった。副査の大滝教授から 1)日本での検診受診率が低いことに関して、HPV 検査が自己検診など受診率向上に寄与するものか、2) HPV 検査の具体的な方法、細胞診後の HPV 検査の実施法、コストなどの実際の運用に関わる事項について 3) HPV の排除されるときの機序、免疫学的排除後の再感染の可能性について、質問があった。副査の伊藤先生准教授から 1) 結果のグラフの要素の整合性について、2) 20 歳代の受診率が低いことに関し、母集団のバイアスとなっている可能性について、3) 統計学的な用語の適正な使用法についての質問、及び指摘があった。主査の荒戸教授からは、本研究の成果を踏まえ海外の検診スケジュールの外挿可能性について質問があった。これらの質問に対して申請者は自身のこれまでの研究成績や臨床経験、文献的情報をもとにおおむね妥当な回答を成しえた。審査員からは、今後の追跡期間の結果を踏まえて、子宮頸がん検診における HPV16 型、18 型判定検査の有用性を数年後のアウトカムとともに検証すること、さらには日本の子宮頸がん検診への実用化を目指して引き続き研究を発展させていくことへの期待が述べられた。

本論文は、子宮頸がん検診の 1 次検診において細胞診が陰性であっても、HPV16 型、18 型陽性の場合には CIN2 以上の高度子宮頸部病変が検出されること、その検出率はその他の hrHPV に比べて高いことを示した。HPV16/18 型判別検査が、細胞診に比べて子宮頸がんの前がん病変へのリスクの高い女性の検出に有効である可能性を示唆するものであり、子宮頸がんが近年 20～40 歳代で増加傾向にある子宮頸がんの早期発見、早期治療の必要性の観点からも高く評価される。今後子宮頸がんの検診や管理方針に導入されることで、子宮頸がん罹患率の低下につながることが期待される。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における取得単位も合わせて申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するもの判定した。