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［全文の要約］
Author(s)	青山, 聖美
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2354 他
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/2115/70813
Type	doctoral thesis
File Information	Satomi_Kikawa_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 （ 要 約 ）

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）

2018 年 3 月

北海道大学

青山（木川） 聖美
Satomi Aoyama (Kikawa)

学 位 論 文 （ 要 約 ）

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）

2018 年 3 月

北海道大学

青山（木川） 聖美
Satomi Aoyama (Kikawa)

【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減少したが、2000 年以降は横ばいの傾向にあり、これには細胞診の感受性に起因する検診の限界も一因と考えられていた。現在、世界的の年間死亡者数は約 26.7 万人、日本では 3,600 人と報告されている。日本では、2000 年以降上皮内癌を含む子宮頸がんは増加傾向にあり、特に生殖年齢層での著しい増加が問題となっている。

ほぼすべての子宮頸がんは、Human papilloma virus(HPV)によって引き起こされることが明らかにされている。現在 100 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。HPV の持続感染により、ウイルスタンパク E6、E7 の発現によって、前がん病変である子宮頸部上皮内病変（Cervical intraepithelial neoplasia: CIN）を経て浸潤がんへと進行する。HPV による子宮頸がんの多段階発がん機構の解明に伴い、HPV ワクチンや HPV 検査に代表される様々な分子生物学的検査法が開発され、広く臨床応用されている。諸外国では HPV ワクチン接種による子宮頸がん罹患率の低下が既に示されている一方、日本では 2013 年以降、HPV ワクチン接種の積極的な推奨が保留されている。

HPV 検査は、子宮頸がんの一次検診として、あるいは細胞診との併用検査として用いられる。様々な臨床試験によって、HPV 検査が細胞診単独検診に比べて、子宮頸がんとその前がん病変の検出に対して感度が高いこと、検診間隔の延長により費用対効果の面でも有用であることが示されたが、一方で細胞診に比べて特異度が低いことが課題とされていた。しかしその打開策として、前がん病変や浸潤がんへの進展リスクは hrHPV の中でも HPV 型によって異なるこることから、HPV 型判別検査 (genotyping) によって、最も高リスクである HPV16 型、HPV18 型 と、その他の hrHPV 型とを区別して管理することの有効性が新たな臨床試験によって示された。浸潤がんのリスク層別化して HPV 型別に管理することで、女性にとっては心身ともに侵襲性のあるコルポスコピー（拡大膣鏡診）の対象を適切に選出し、過剰診療・過剰治療を回避して、前がん病変や浸潤がんのリスクの高い女性をより早期にかつ効率的に検出することができる。

子宮頸がん検診における HPV 検査の有用性が明らかとなり、子宮頸がん検診を従来の細胞診から HPV 検査を基本とした検診（HPV primary screening）へ移行する国が増えているが、日本を含めていまだ細胞診を基本とした検診方法を採用している国もまだ多い。現在日本で推奨される子宮頸がん検診では、20 歳以上を対象に 2 年ごとの細胞診を行い、意義不明の異形細胞（Atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US）に対しては HPV 検査を行い、hrHPV 陽性の場合にコルポスコピーを行う。

日本では、子宮頸がんの罹患率の増加と若年化が問題となっているが、原因としては、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、検診受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診として 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 genotyping を含む HPV 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。

【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。一次検診では塗抹細胞診と cobas HPV 検査を用いた HPV 検査を行った。HPV 検査には cobasHPV4800 (Roche Molecular Diagnostics, Pleasanton, CA) を用い、14 種の hrHPV を、HPV16 型、HPV18 型、その他 12 型の hrHPV (31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68)、及び hrHPV 陰性の 4 群に分類した。一次検診で細胞診異常を認めた場合(ASC-US 以上)、及び細胞診が陰性 (Negative for intraepithelial lesions or malignancy, NILM) で HPV16 型/HPV18 型が陽性の場合は二次検診の対象とした。また一次検診で細胞診が NILM でその他 12 型の hrHPV が陽性の場合には 6 か月後に細胞診の再検査を行い、細胞診異常を認めたものも二次検診（精密検査）の対象とした。二次検診は、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。 CIN は病変の程度により軽度から高度まで CIN グレード 1 (CIN1)、CIN2、CIN3 に分類されるが、本研究のエンドポイントは CIN2 以上の高度子宮頸部病変の検出とした。

本稿第一章では、COMPACT study の第一相（初回検診から 1 年以内）に関して、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 以上の検出率を年代ごとに検証した。本稿第二章では、25 歳から 69 歳の女性を対象に、一次検診の細胞診 NILM (n=14,160)、ASC-US (n=150) それぞれに関して、年代別、hrHPV 型別の 12 か月以内の CIN2/CIN3 以上の検出率について検証した。

【結果】

1. 第一章

細胞診異常は 2.4%に認め、20 歳代で 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 6.0%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%) で最も高く、20 歳代では 12.5%であった。また、CIN における hrHPV 陽性率、HPV16 型陽性率は、年代に関わらず、CIN が高度であるほど高くなる傾向を認めた。Adenocarcinoma in Situ (AIS)の 2 例、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。

2.第二章

細胞診 NILM における HPV16 型/18 型陽性率は全体で 0.7%であり、年代別では 25-29 歳で最も高く (4.3%)、以降年齢とともに低下した。細胞診 NILM における HPV16 型/18 型の 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 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 hrHPV 陽性率は 42.7%、HPV16 型/18 型陽性率は 12.7%であった。細胞診 ASC-US における CIN2 以上の検出率は、HPV16 型/18 型で 62.5% (35.4%-84.8%)、その他 12 型の hrHPV 型で 13.3% (3.8%-30.7%) であり、相対リスクは 4.7 (1.9-11.8, p=0.001) であった。

【考察】

本研究は、日本の子宮頸がん検診における HPV16 型/18 型タイピングを含む HPV 検査の有用性について検証することを目的とした 3 年間の追跡研究を行い、本研究では、その第一相（1 年目）の結果を報告した。本研究の参加者背景は、HPV 陽性率、細胞診異常の検出率から、諸外国や国内の報告とほぼ同様と考えられた。一次検診（細胞診）から 12 か月以内に実施した二次検診（組織診）における高度子宮頸部病変の検出率は、CIN が高度になるほど HPV16 型/18 型の関与が強くなる傾向を認めた。特に上皮内腺がんと浸潤がんの計 10 例では全て HPV16 型または 18 型が陽性であった。これらの結果は、日本における HPV ワクチンの有効性をも示唆するものである。第二章では、細胞診 NILM でも、HPV16 型/18 型陽性では、CIN2 以上、及び CIN3 以上の病変が検出されるリスクがあり、検出率はその他 12 型の hrHPV に比べて有意に高いことが示された。細胞診 NILM かつ HPV16 型/18 型陽性では、CIN2 検出率は 19.5%、CIN3 以上の検出率は 11.0%であり、これは約 5 人中 1 人に CIN2 以上の病変が、9 人中 1 人に CIN3 以上の病変が検出されたことになる。細胞診 ASC-US においても同様に、HPV16 型/18 型陽性では、その他 12 型の hrHPV 陽性及び hrHPV 陰性に比べて CIN2 以上の検出率は有意に高いことが示された。これらより、日本においても、子宮頸がん検診に HPV16 型/18 型タイピングを含む HPV 検査を導入により、前がん病変のより早期かつ効率な検出や、細胞診単独では偽陰性となる症例の検出に有用である可能性が示唆された。

世界的に、HPV primary screening の有用性は広く同意が得られているが、HPV 型ごとの管理方針や検診の対象年齢、検診間隔など、まだ議論されていることは多くある。これらについて、2018 年 3 月に終了予定である本研究の追跡調査の結果を踏まえ、日本に適した子宮頸がん検診について検討したい。

【結論】

本研究は、日本における子宮頸がんの一次検診として、従来の細胞診と HPV16 型/18 型タイピングを含む HPV 検査の意義について検証した国内初の報告である。諸外国同様に、日本においても HPV16 型/18 型タイピングを用いた HPV primary screening は、現在及び将来的にも子宮頸がん、及びその前がん病変である CIN3 へのリスクを持つ女性をより早期に効率よく検出するために有効であることが示唆された。HPV16 型/18 型陽性の場合には速やかにコルポスコピーを行うことが望ましいが、20 歳代への適応についてはさらなる検証を要する。