



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
Author(s)	青山, 聖美; Aoyama, Satomi
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k12975
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/88962
Type	doctoral thesis
File Information	Satomi_Kikawa.pdf



学 位 論 文

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

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)

目次

発表論文目録および学会発表目録	1
緒言	2
略語表	9
第一章	
緒言	10
方法	12
結果	18
考察	34
第二章	
緒言	38
方法	41
結果	46
考察	63
総括および結論	68
謝辞	71
引用文献	72

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

Satomi Kikawa-Aoyama, Hiromasa Fujita, Sharon HB, Hanley, Mitsunori Kasamo, Kokichi Kikuchi, Toshiko Torigoe, Yoshihiro Matsuno, Akiko Tamakoshi, Takayuki Sasaki, Motoki Matsuura, Yoshihito Kato, Peixin Dong, Hidemichi Watari, Tsuyoshi Saito, Kazuo Sengoku, Noriaki Sakuragi. Comparison of HPV genotyping and cytology triage, COMPACT-Study: Design, methods and baseline results in 14,642 women (投稿中)

本研究の一部は下の学会に発表した。

1. Satomi Kikawa, Hiromasa Fujita, Sharon HB, Hanley, Mitsunori Kasamo, Tsuyoshi Saito, Kazuo Sengoku, Noriaki Sakuragi. Detection of high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) using HPV DNA testing with partial genotyping for HPV16/18. EUROGIN (European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia), (EUROGIN2016), Salzburg, Austria. 15-18, June, 2016

2. 子宮頸がん検診にける HPV16/18 検査の有用性に関する研究
木川聖美、藤田博正、シャロン・ハンリー、玉腰暁子、笠茂光則、佐々木隆之、斎藤豪、千石一雄、櫻木範明
日本婦人科腫瘍学会 (第 58 回 日本婦人科腫瘍学会学術講演会), 平成 28 年 7 月 8 日、島根県松江市米子

緒言

子宮頸がんの疫学

子宮頸がんは細胞診による検診の普及に伴い、1970年代以降著しく減少したが、検診システムの整っている先進国でさえも子宮頸がんはいまだ社会的な懸案事項である。世界の年間罹患数は約52万人、年間死亡者数は約265,700¹と報告されている。日本の年間罹患患者数は約9,000人、年間死亡者数は3,600人と報告され²、現在、子宮頸がんは、日本女性のがんによる死因の10位にあたる。さらに日本では、2000年以降、子宮頸がん罹患率は増加傾向に転じている。特に若年層で急激な増加が見られており、15歳から44歳では死亡率、罹患率はともに乳がんについて第2位となっているが³、原因としては、日本の検診受診率が全体的に低く、特に若年層で低いことや、性交渉の若年化などがあげられる⁴。

HPVによる発がん機構

1983年にZur Hausen博士らによりHPVと子宮頸がんへの関与が初めて発表されて以降⁵、子宮頸がんの発がんと進展にはヒトパピローマウイルス(Human Papillomavirus; HPV)の持続感染が必須条件であることが明らかにされてきた⁶。発がん過程において最も重要な因子がHPV-E6, E7遺伝子であることが明らかにされている。基底細胞に潜伏感染したHPVが免疫機構などによって排除されずに持続感染すると、細胞内でDNAに組み込まれたHPV-E6, E7が継続的に高発現するようになり、E6によるテロメラーゼの活性化やがん抑制遺伝子p53の不活化、E7によるRb経路の不活化により、細胞は不死化し、遺伝子変異が蓄積してがん化する^{7,8}。数年をかけてCIN、いわゆる前がん病変を経て浸潤がんへと進展する多段階発がん機構が明らかにされている⁹。CINは子宮頸部上皮内病変(子宮頸部異形成)を意味するCervical Intraepithelial neoplasiaの略であり、数か月から数年をかけてCINグレード1(CIN1;軽度)からCIN2(中等度)、さらにCIN3(高度)へと進展しさらに数年をかけて浸潤がんに至る。CINは退縮することもあるが、異形成が高度になるほど退縮しづらくなり、浸潤がんへと進展しやすくなる⁹。

現在ではほぼすべての子宮頸がんはHPV感染によって引き起こされるとされており¹⁰、特にHPV16型、18型は子宮頸がんとの関連が強く、16型と18型を合わせて世界では子宮頸がんの約70%に^{11,12}、日本では約65%に関与するとされている¹³⁻¹⁵。子宮頸がんの組織型は従来、扁平上皮がんが多くを占めていたが、近年は腺がんが急増して全体の20~25%をしめる^{16,17}。子宮頸部腺がんは、前がん病変が細胞診で検出されづらいこと、進展が速く、早期に浸潤、転移

を起こしやすいこと、また化学療法や放射線治療に対して治療抵抗性で、再発率が高いなど、扁平上皮がん比べて予後不良とされることから、より早期に発見されることが望まれる。HPV16型は扁平上皮がんの約60%、腺がんの約40%に関与し、世界的に最も子宮頸がんの発がんリスクの高いHPVである^{11,12,16,18}。続くHPV18型は特に腺がんとの関連が強く、HPV16型と18型を合わせて腺がんの約80%に関与するが、その他のhrHPV型と浸潤がんとの関連には地域性がみられる^{11,16,18}。

子宮頸がん検診方法の世界的動向

細胞診によって子宮頸部の前がん病変の段階で発見されることによって、世界的に子宮頸がんの罹患率、死亡率が著しく低下したが、近年は横ばいの状態であり、従来の細胞診では前がん病変として治療対象となるCIN2以上の高度子宮頸部病変(CIN2、CIN3)に対する感受性が低いことに起因する検診の限界とも考えられていた。しかし近年は、子宮頸がんの発がんにおけるhrHPVの役割が解明されるに従って、hrHPVを標的としたさまざまな分子生物学的検査が開発されて臨床的にも応用されている。2000年初頭以降、HPV検査の有用性に関して多くの臨床試験が行われ、HPV検査を子宮頸がん検診とその管理に用いることで、子宮頸がんの前がん病変の早期発見と検出率の向上につながることを示された。細胞診は、CIN2、CIN3の検出に対する感度は約55%と、HPV検査の約90%に比べて低いことや¹⁹⁻²²、HPVによる検診は細胞診単独検診に比べて費用対効果を含めて有用であるという証拠に基づき^{23,24}、ヨーロッパの多くの国々やアメリカ、オーストラリアでは、HPV単独検診やHPVと細胞診を組み合わせた併用検診などのHPVに基づいた検診へと移行している²⁵⁻²⁸。例えば、オランダでは2017年1月から、オーストラリアでは2017年12月から、それぞれ5年ごとのHPV検査による一次検診が導入され、アメリカとイギリスでは2018年に導入が予定されている。

ヨーロッパのHPV検診についてのランダム化比較試験では、HPV検診では細胞診による検診に比べて、CIN3以上がより早期に検出されることや浸潤がんのリスクが有意に減少したことが示された²⁹。しかし一方で、HPV検診を一次検診とした場合、細胞診による検診に比べて高度子宮頸部病変検出の特異度は、低くなり、コルポスコピー実施数が増え、結果として多くの若い世代、特にCIN2が消退しやすい30歳未満の女性に対しては、過剰診断・過剰治療につながることを懸念されていた³⁰。コルポスコピーによる組織診は、痛みや出血を伴うことがある他、精神的な苦痛を伴うこともあるため、子宮頸部・膣部を擦過するだけの細胞診に比して心身への侵襲性が大きくなる点にも配慮しなければならない。

一方、CIN2以上の高度子宮頸部病変や浸潤がんへの進展リスクは、

hrHPV の中でも型によって異なることが知られており、Kahn らによる研究では、細胞診が陰性 (Negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM) であっても、HPV16 型、次いで HPV18 型では、短期的にも長期的にも CIN3 以上への進展リスクがあり、その他の hrHPV 陽性の場合や hrHPV 陰性の場合に比べて有意に高率であることが示された³¹。北海道大学と北海道対がん協会による CIN2 の長期的追跡研究でも同様の結果が報告されている³²。これを受けてアメリカでは ATHENA (Addressing the Need for Advanced HPV Diagnosis) trial³³、オーストラリアでは COMPASS (Randomized Controlled Trial of Primary HPV Testing for Cervical Screening in Australia) Trial³⁴ が実施され、HPV16 型、18 型の型判別検査 (genotyping) を併用した HPV 検査の有用性が示され、hrHPV 陽性を一括して取り扱う場合に比べて検診の精度、特に特異度の低下を防ぐことができる可能性が示唆された。

日本における子宮頸がん検診の状況

日本では、1960 年代から細胞診が子宮頸がん検診の一次検診として採用されているが、2011 年に HPV 検査が ASC-US (Atypical squamous cells of undetermined significance) のトリアージとして導入された³⁵。現在、日本で推奨されている子宮頸がん検診 (図 1) では、細胞診 NILM の場合は 2 年ごとの細胞診を行い、ASC-US の場合には HPV 検査を行う。HrHPV 陰性の場合は 6~12 か月後の細胞診を、陽性の場合にはコルポスコピー (腔拡大鏡検査) 下の生検を行うことが推奨されている。LSIL 以上の場合にはコルポスコピー下生検を行う。産婦人科外来ガイドライン (2017) では、組織診で確認された CIN1, CIN2 の進展リスクの評価の目的に HPV 検査を行い、HPV16, 18 型及び、HPV31,33,35,45,52,58 型の陽性と陰性とを区別して管理することが推奨されている。2011 年には日本産婦人科医会により、細胞診と HPV 検査の併用検診が推奨され、細胞診陰性の場合に、hrHPV 検査陽性と陰性とで検診方法を区別することなどがあげられたが、1 次検診への HPV16 型/18 型 genotyping の導入については日本ではいまだ報告されていない。

日本の子宮頸部細胞診の判定は、長年に渡り採用されていた日母分類が 2009 年に廃止され、現在はベセスダ 2001 に基づいている (表 1)³⁶。日母分類の細胞診判定はクラス I, II, IIIa, IIIb, IV, V に分類されるが、各分類に様々な病変が含まれる可能性があり、細胞診と組織診との不一致が生じやすいこと、また腺異型上皮細胞についても明確な診断基準がないなどの問題点が指摘されていた。ベセスダ分類は 1988 年にアメリカで提唱された子宮頸部細胞診報告様式で、現在は世界的に広く共通して採用されている。1980 年代にアメリカで細胞診と組織診の不一致、結果の報告様式や用語の不一致が社会問題となったことを契機

に細胞診の報告様式が再考され、現在のベゼスタシステムへと改定された。ベゼスタシステムの主な要点としては、①検体の適正・不適正が導入されたこと、②クラス分類ではなく推定病変名を記述すること、③HPV感染と関連した新病名として扁平上皮内病変（Squamous intraepithelial lesion：SIL）が導入されたこと、④腺系細胞に関する分類が追加されたこと、があげられる。SILは、軽度扁平上皮内病変（Low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL）と、高度扁平上皮内病変（High-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL）に区別され、さらに明確にSILと判定できないものを表記するASC-US（意義不明な異形扁平上皮細胞）、ASC-H（HSILを除外できない異形扁平上皮細胞）が導入され、細胞診結果の表記法が細分化された。

ASC-USは「意義不明な異形扁平上皮細胞」と日本語訳され、軽度な異形がみられ、LSILが疑われるが、LSILの診断基準をみたさないものをさす。概ね従来の細胞診報告書では要再検査（表層細胞の一部に核肥大がみられる等）に相当する。ASC-USには高度子宮頸部病変が10～20%潜在するとされるが、コルポスコピー検査によって、これらが見落とされる危険性は減少するものの、退縮する症例も多く含まれるため、全例にコルポスコピーを行うことは過剰診断や過剰治療につながる。またASC-US陽性率の高い若齢層については、米国子宮頸部病理学会（American Society for Colposcopy Cervical Pathology, ASCCP）のガイドラインでも、20歳以下の思春期にみられたASC-USとLSILでは、HSIL以上が潜在する可能性は極めて低いことから、例外として12カ月の細胞診再検査とし、HPV検査やコルポ診を直ちに行うことは推奨していない^{37,38}。ASC-USに関してはHPV型や年齢などによってCINへの進展リスクが異なることは示されているが、管理方針は国によって異なる。

子宮頸がん全体の発症率は1975年から2011年まで減少を示したが、15歳から39歳までの子宮頸がん発症率は1994年から2011年までに4.4%増加し、同年代の死亡率は1.9%増加した³⁹。2000年以降は特に上皮内がんを含む子宮頸がんが増加傾向を示している。これらの原因としては、性交渉開始年齢の若年化や、生殖年齢の若い年代の検診受診率が20-30%と低いことなどがあげられる³⁹。諸外国では既にHPVワクチンを積極的に取り入れている国も多くある。HPVワクチン先進国であるオーストラリアではすでにワクチン接種年代の頸がん罹患率低下が明らかとなり⁴⁰、男児への接種も義務付ける制度を進めている国もある⁴¹。子宮頸がんは、検診とワクチンの徹底により、将来的には罹患率をゼロにすることを期待できる疾患であり、日本国内でHPVワクチン接種の積極的な推奨が保留されていることは⁴²、生殖年齢層における頸がん罹患率低下への障害の一つといえる。

今後の課題

日本で現在推奨されている検診方法では、第一に細胞診NILMの場合、hrHPV、中でも高度子宮頸部病変を有するリスクの高いHPV16型、18型が陽性であっても、HPV検査がなされないため、定期的に検診を受診したとしても2年間は放置されてしまうことになる。第二に細胞診ASC-USに関しては、hrHPV陽性の場合、高度子宮頸部病変のリスクの高いHPV16/18型と、それ以外のhrHPVを区別せずにコルポスコピーの対象とするため、コルポスコピーの感受性、特異度の低下につながりやすい。特に若年層ではASC-USの検出率は高いが、hrHPVの一過性感染が多く、病変の退縮率も高いため、コルポスコピーの対象に偽陰性が多く含まれることになる。

日本では、20-30歳代の若年層での子宮頸がん罹患率が著しく増加傾向にあり、受診率の向上に向けての検診システムの改善や、より精度の高い検診を最適な時期に行うなど検診自体の改善が必要である。子宮頸がんの一般的な治療法は、前がん病変に対しては子宮頸部レーザー蒸散術や円錐切除術が、上皮内がんや浸潤がんに対しては主に子宮摘出術(状況に応じて子宮頸部切除術)がそれぞれ適応され、さらに進行した場合は抗がん剤治療や放射線治療などが適応となる。治療法の選択には年齢や挙児希望も加味されるが、特に生殖年齢層に対しては、円錐切除に伴う産科的合併症のリスクや子宮摘出による妊孕性への影響をさけるためにも、CIN3や浸潤がんへの進展リスクの高い患者をその前段階からフォローし、前がん病変をより早期に検出し、より侵襲の少ない治療を行うように配慮しなければならない。

これらを背景に、日本における子宮頸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hrHPV検査を併用し、CIN2以上の病変の検出をエンドポイントとする3年間の前方視的研究、COMparison of HPV genotyping And Cytology Triage (COMPACT study)を行った。

本稿第一章では本研究の研究デザインとともに、年代ごとのhrHPV感染と細胞診、子宮頸部病変との関連について検証した。HrHPV陽性率、HPV16型/18型陽性率はいずれも20歳代~40歳代で高いこと、子宮頸部病変が高度になるほど、年代に関わらず、HPV16型/18型の関与が強くなることが示された。本稿第二章では、本稿第一章の結果をうけ、1次検診の細胞診がNILM及びASC-USの症例を対象に、hrHPV感染の有無に加えて、HPV16型/18型と、その他のhrHPV型に細分化して高度子宮頸部病変の検出率を比較し、一次検診において、NILM、及びASC-USに対してHPV16/18型 genotyping を行う有用性について検証した結果を報告する。

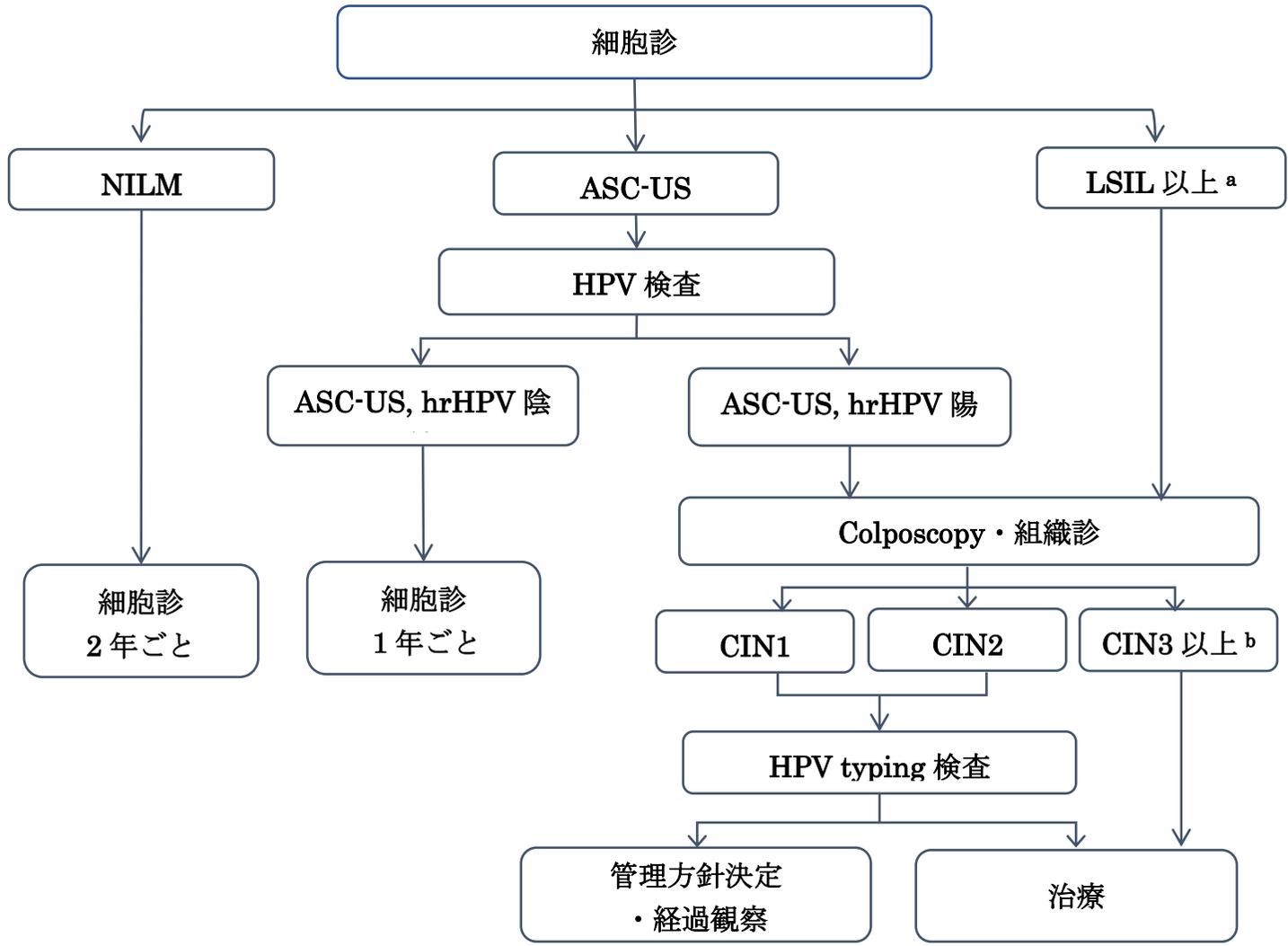


図 1.日本で現在推奨されている子宮頸がん検診（日本産婦人科医会）

^aLSIL, ASC-H, HSIL, SCC, AGC, AIS, Adenocarcinoma を含む。 ^bCIN3, AIS, SCC, Adenocarcinoma を含む。

表 1. ベゼスダシステム 2001 による細胞診結果³⁶

扁平上皮細胞系			
結果	略語	英語表記	推定される病理診断
陰性	NILM	Negative for intraepithelial lesion or malignancy	非腫瘍性病変、炎症
意義不明な異型扁平上皮細胞	ASC-US	Atypical squamous cells of undetermined significance	軽度扁平上皮病変疑い
HSIL を除外できない 異型扁平上皮細胞	ASC-H	Atypical squamous cells cannot exclude HSIL	高度扁平上皮病変疑い
軽度扁平上皮内病変	LSIL	Low grade squamous intraepithelial lesion	HPV 感染、軽度異形成、CIN1
高度扁平上皮内病変	HSIL	High grade squamous intraepithelial lesion	中等度異形成、高度異形成、上皮内がん；CIN2,及び CIN3 を含む
扁平上皮がん	SCC	Squamous cell carcinoma	扁平上皮がん
腺上皮細胞系ほか			
結果	略語	英語表記	推定される病理診断
特定不能な異型腺細胞	AGC-NOS	Atypical glandular cells not otherwise specified	特定不能な異型腺細胞
腫瘍性を示唆する異型腺細胞	AGC-favor neoplastic	Atypical glandular cells, favor neoplastic	腺異型または腺がん疑い
上皮内腺がん	AIS	Adenocarcinoma in situ	上皮内腺がん
腺がん	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	腺がん
その他の悪性腫瘍	Other Malig.	Other Malignant Neoplasms	その他の悪性腫瘍

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

ASC-H	Atypical squamous cells cannot exclude HSIL
ADCA	Adenocarcinoma
AGC	Atypical glandular cells
AIS	Adenocarcinoma in situ
ASC-US	Atypical squamous cells of cytology undetermined significance
CGN	Cervical glandular neoplasia
CIN1	Cervical intraepithelial neoplasia grade1
CIN2	Cervical intraepithelial neoplasia grade2
CIN3	Cervical intraepithelial neoplasia grade3
CIS	Carcinoma in situ
DNA	Deoxyribonucleic acid
HSIL	High grade squamous intraepithelial lesion
HPV	Human papillomavirus
HrHPV	High risk human papilloma virus
ICC	Invasive cervical cancer
LSIL	Low grade squamous intraepithelial lesion
NILM	Negative for intraepithelial lesion or malignancy

第一章

北海道における 14,642 人の女性を対象とした子宮頸がん検診における HPV 型検査と HPV 型判別トリアージによる細胞診に関する研究

緒言

子宮頸部細胞診の導入によって、子宮頸がんの罹患率、死亡率は劇的に低下したが、近年は、検診システムが整備された国々でさえも、横ばいの状態が続いており、いまだ世界の女性の死亡原因の一つとして社会的な問題である^{1,2}。日本では、子宮頸がん全体の発症率は 1975 年から 2011 年まで減少を示したが、15 歳から 39 歳までの子宮頸がん発症率は 1994 年から 2011 年までに 4.4%増加し、同年代の死亡率は 1.9%増加した³。2000 年以降は特に上皮内癌を含む子宮頸がんが増加傾向を示している。これらの原因としては、性交渉開始年齢の若年化や、生殖年齢の若い年代の検診受診率が 20-40%と低いことなどがあげられる³⁹。子宮頸がんワクチン接種の徹底により頸がん罹患率の著しい低下が実証されている諸外国の現状を考慮すると、日本国内で頸がんワクチン接種の実施が滞っていることもまた、生殖年齢層における頸癌罹患率・死亡率の改善への障害となっているといえる。

一方、ほぼすべての子宮頸がんは、hrHPV のいずれかの持続感染によって起こることが明らかになった¹⁰。HPV が免疫機構によって排除されずに持続感染すると、前がん病変、上皮内がんを経て浸潤がんへと進行する^{7,8}。現在までに同定されている 100 種類以上の HPV の中でも、子宮頸がんに関与する hrHPV として、現在 14 種 (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) が同定されている。中でも、HPV16 型、次いで 18 型が最もリスクが高く、合わせて浸潤がんの約 70%を占める^{11,12}。このように hrHPV の関与と子宮頸がんの発がん様式が解明されるに伴い、分子生物学的検査方法と HPV ワクチンとが開発され、現在では世界的に臨床応用されるようになった。

2000 年代初頭からは、子宮頸がん検診と管理に hrHPV 検査を導入することで、子宮頸がんの前がん病変の早期発見と検出率の向上することが多くの臨床研究で示された。HPV 検査は、子宮頸がんの一次検診 (primary screening) として、あるいは細胞診との併用 (co-testing) や細胞診陽性に対するトリアージとして使用される。

細胞診による検診は、中等度異形成(CIN2)、高度異形成・上皮内がん(CIN3)の検出に対する感受性が HPV 検査に比べて低いこと¹⁹⁻²²、HPV による検診は細胞診単独検診に比べて費用対効果を含めて有用であるという証拠に基づき^{23,24}、ヨーロッパの多くの国々やアメリカ、オーストラリアでは、HPV 単独検

診や co-testing などの HPV に基づいた検診へと移行している²⁵⁻²⁸。

様々な臨床試験によって、HPV 検査の導入によって浸潤がんの罹患率の低下が細胞診に比して短期的にも長期的にも有用であるということが実証されたが²⁹、HPV 検査は細胞診に比べて特異度が低いため、コルポスコピーの数が増え、費用対効果が低下することが指摘されていた。特に、20～30 歳年代では、hrHPV 罹患率が高いが、一過性感染となりやすく、高度子宮頸部病変が退縮しやすいため、過剰検査・過剰治療につながることを懸念されていた。しかし、その解決策として、高度子宮頸部病変や浸潤がんへの進展のリスクは hrHPV の中でも 16 型、18 型とその他の hrHPV 型とでは、前がん病変や浸潤がんに対するリスクが異なることから³¹、HPV16 型/18 型陽性と、その他の hrHPV 型陽性とを区別して扱うことが有用であることが数々の臨床試験で実証された^{33,34}。

一方、日本で推奨される子宮頸がん検診では、いまだに細胞診を採用しており、2 年ごとに細胞診を行い、ASC-US に対しては HPV 検査を行う。ASC-US の場合は、HPV 陰性では 6～12 か月後の細胞診を、HPV 陽性ではコルポスコピーを行う³⁵。この検診方法では、第一に、細胞診 NILM に関しては、そのうちで hrHPV 陽性であって高度異形病変のハイリスクである女性は、2 年間は検診の機会がないこと、第二に細胞診 ASC-US に関しては、高度子宮頸部病変のリスクの少ない 16 型、18 型以外の hrHPV 型陽性の女性も対象となるため、不必要なコルポスコピーが増え、偽陽性率が高くなる、という問題点がある。諸外国と同様に若年層での hrHPV 罹患率が高いにも関わらず、諸外国に比して検診受診率が低い、頸がんワクチン接種の実施が遅れているなどの諸問題のある日本では、より精度の高い検診を最適な時期に行うなどの改善が必要である。そのために、日本における CIN の発症、HPV 感染状況の現状を把握し、現状に適した子宮頸がん検診方法を再構築することは必須の急務であると考えられる。

これらを背景に、日本における子宮頸がん検診の一次検診における 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 hrHPV 検査を併用し、高度子宮頸部病変 (CIN2 以上) の検出をエンドポイントとする 3 年間の前方視的研究、COMparison of HPV genotyping And Cytology Triage (COMPACT study)を行った。本稿第一章では、本研究の研究デザインとともに、年代ごとの hrHPV 陽性率、細胞診・組織診の結果に基づき、hrHPV 感染と子宮頸部病変との関連について検討した結果を報告する。

方法

1. 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札幌（センター1、人口200万人）、旭川（センター2、人口34万1000人）、および釧路（センター3、人口17万3000人）の北海道対がん協会検診センターを検診目的に受診した女性のうち、年齢は20歳～69歳であり、妊娠していないこと、子宮に関わる疾患がないこと、HPVワクチン接種歴がないこと、必要時にはコルポスコピー及び頸部組織生検のために受診し検査を受けることが可能であるという条件を満たし、かつ本研究に関するインフォームドコンセントが得られた14,642人を対象とした。本編では、以下に示す研究デザインのうち、1年目の第一相で得られた結果について報告する。

2. 研究デザイン

本研究は第一相（phase 1）の横断研究（2014年4月から2015年3月）と3年間の追跡研究である第二相（phase 2）とで構成され、経過観察期間を含めて2018年3月に終了予定である。第一相に一次検診で子宮頸部細胞診とHPVテストを行い、それらの結果に応じて二次検診（コルポスコピーにおける精密検査）を行った。第二相として3年間の追跡を行った。本研究は北海道大学病院の院内倫理委員会（ID-013-0364）と北海道対がん協会（ID-12-01-001）の承認を得て行ったものである。HPV検査（地方の公的補助がない場合）、追跡で行う細胞診、コルポスコピー、病理組織検査の研究参加者の費用負担はなく、また、コルポスコピーを受ける場合は、交通費補助として3,000円を支給された。その他に研究参加者への報奨金はないものとする。

研究デザインを図1に示す。本研究の主要評価項目（エンドポイント）は、CIN2以上、すなわちCIN2、CIN3、子宮頸部上皮内腺がん（AIS）、子宮頸部扁平上皮がん（SCC）、及び子宮頸部腺がん（Adenocarcinoma）を含む高度子宮頸部病変の検出とした。

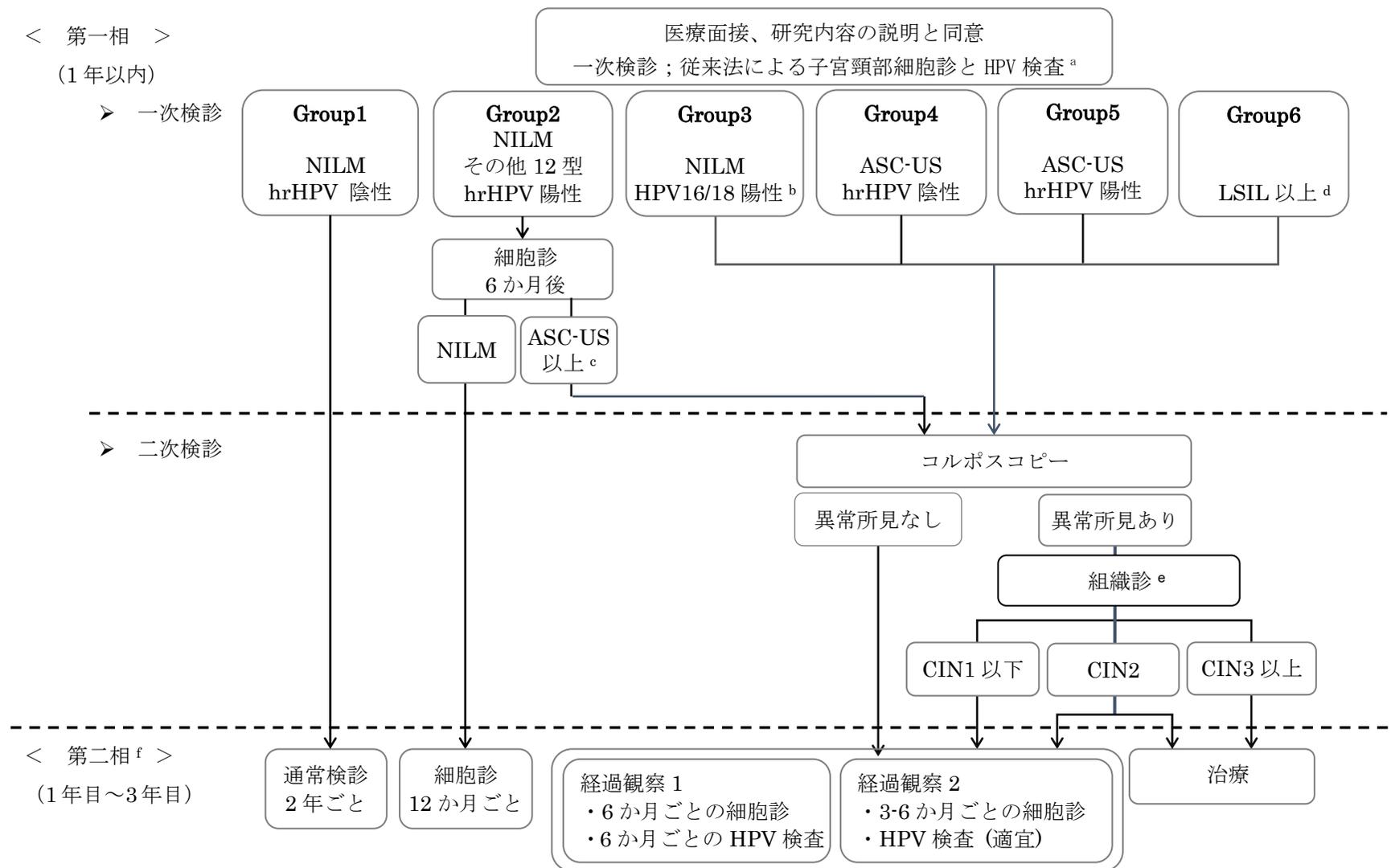


図 1. 研究デザインとプロトコール

^acobasHPV 検査を用いた。^bHPV16 型陽性かつ/または HPV18 型陽性。^cASC-US, LSIL, ASC-H, HSIL, AIS, SCC,

Adenocarcinoma を含む。^dLSIL, ASC-H, HSIL, AIS, SCC, AGC, Adenocarcinoma を含む。hrHPV 陽性、または陰性含む。^eCIN1 以下は、コルポスコピーで異常所見なし、コルポスコピー下に生検を行った組織診断にて異常所見なし、または CIN1 を含む。CIN3 以上は コルポスコピー下に生検を行った組織診断にて組織診断にて CIN3, AIS, SCC, 及び Adenocarcinoma を含む。^f各経過観察に含まれる対象の条件は本文参照。経過観察 2 において、HPV 検査は年齢、HPV 検査結果、コルポスコピーの結果によって現行の日本産婦人科学会の基準に準じて決定された。

2-1. 第一相 (Baseline phase)

一次検診

年齢、子宮頸部病変の既往歴や妊娠出産歴、閉経の有無を含む婦人科病歴、HPV ワクチン接種歴を含むインフォームドコンセントが得られたのち、子宮頸部細胞診と HPV 検査を行った。陰鏡診により子宮頸部を観察したのち、2本のスパチュラブラシを用いてメーカープロトコールに準じて子宮頸部を擦過し検体を採取した。検体の1本は直接塗抹法による細胞診に、もう1本は HPV 検査に使用した。細胞診の結果は3施設それぞれの細胞診検査技師によってベセスダ分類に準じて診断された。HPV テストは Cobas 4800(Roche Molecular Diagnostics, Pleasanton, CA)を用いてメーカーのプロトコールに準じて行った。Cobas HPV 4800 システムは、全自動核酸抽出装置と核酸増幅・検出装置を組み合わせたシステムで、PCR によって目的とする DNA 領域を増幅して検出することができ、HPV16 型、HPV18 型、16 型・18 型以外の 12 種の hrHPV 群 (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)、hr-HPV 陰性に判別される。一次検診では、細胞診と HPV 検査の結果によって、以下の 6 つの Group に分類した [Group1 : 細胞診正常 (negative for intraepithelial lesion or malignancy : NILM) かつ hrHPV 陰性、Group2 ; 細胞診 NILM かつ非 16/18 型 hr-HPV 陽性、Group3: 細胞診 NILM かつ HPV16 型陽性または 18 型陽性、Group4 : 細胞診 ASC-US かつ hrHPV 陰性、Group5 : 細胞診 ASC-US かつ hrHPV 陽性、Group6 ; 細胞診 LSIL(Low grade squamous intraepithelial lesions)以上]。Group1 は 2 年後の通常検診を行う。Group2 は 6 か月後に細胞診を行い、ASC-US 以上の場合は細胞診の結果によって Group5、または Group6 に従属するものとした。Group3-6 は直ちに二次検診でコルポスコピーを行う。

二次検診

一次検診で細胞診 NILM かつ HPV16 型または 18 型陽性 (Group3)、細胞診 ASC-US 以上 (Group4-6)、細胞診 NILM でその他 12 型の hrHPV 陽性 (Group2) のうち再検査の細胞診で ASC-US 以上の女性は 2 次検診でコルポスコピーを行い、異常所見がある場合に生検を行い、異常所見がない場合に細胞診または経過観察とした。コルポスコピーにて適正な検体が得られなかった場合は、子宮頸管内擦過組織を用いて診断した。本研究のエンドポイントである CIN2 以上に達した場合は、日本産科婦人科医会の推奨するガイドラインに準じて経過観察または治療が行われた。コルポスコピーで異常所見がなく組織診を行わなかった場合や、病理組織診断で本研究のエンドポイントである CIN2 以上に達しない場合は、年齢や HPV 型に応じて経過観察 (図 1, 経過観察 1 または 2) とした。

2-2. 第二相（追跡期間）

コルポスコピーを行い、本研究のエンドポイントである CIN2 以上に達しない場合は、3 年間の追跡期間の対象として登録される。経過観察 1 では、6 か月ごとの細胞診および HPV 検査を行う。経過観察 1 には、Group3、Group4 でコルポスコピーが陰性であった症例が含まれる。経過観察 2 では、3~6 か月ごとの細胞診と、年齢と HPV 型に応じて HPV 検査を行うこととした。経過観察 2 には、Group2 のうち、再検査の細胞診で ASC-US 以上で、コルポスコピーが陰性の症例、HPV Group5、および Group6 のうち、コルポスコピー陰性であった症例、及び一次検診の結果に関わらず、コルポスコピー下に生検を行い、CIN1 以下であった症例が含まれる。CIN3 以上に達した場合は、日本産科婦人科医会の推奨するガイドライン及び各施設の標準治療方針に準じて経過観察または治療が行われた。CIN2 の場合は、年齢と HPV 型によって、経過観察 2、または CIN3 以上と同様に治療が行われた。

3. 病理組織診断

二次検診のコルポスコピーにおける病理診断は、細胞診や HPV 検査の結果を含むすべての情報を伏せた盲目試験であり、中央病理診断に準じて 3 名の病理医によって行われた。すなわち、まず 2 名の病理医がレビューし、相違がある場合にはさらに 1 名の病理医がレビューして優位数であるものを最終診断とした。3 名が相違する症例はなかった。病理組織診断の判定は、異常なし、CIN1, CIN2, CIN3, 子宮頸部上皮内がん (Carcinoma in situ, CIS), 子宮頸部上皮内腺がん (Adenocarcinoma in situ, AIS), 子宮頸部扁平上皮癌がん (Squamous cell carcinoma, SCC), 子宮頸部腺がん (Adenocarcinoma) と表記された。

4. 統計解析

細胞診の罹患率、hrHPV 陽性率は、ともに適正な検体が得られた患者の結果を用いて算出した。hrHPV 陽性率、HPV16 型あるいは HPV18 型の陽性率の年齢との関連 (Linear trend) についての解析には Cochran-Armitage 傾向判定を用いた。p 値<0.05 を統計学的有意差ありと定義した。子宮頸部病変の粗罹患率は、2 次検診でコルポスコピーを実施、または一次検診以降に追加検査として細胞診を実施した症例に基づいて CIN 検出率として計算した。細胞診が NILM かつ hrHPV 陰性のグループでは、臨床的かつ道徳的理由により二次検診のコルポスコピーを行わないものとした。よって本研究の方法では、細胞診が NILM で HPV 陰性でコルポスコピーを行っていない症例、コルポスコピーに応じなかった症例、およびコルポスコピーを施行されたうちで異常所見がなく組織診が

行われなかった症例が検証においてバイアスとなりうる。

HPV 検査の結果は以下のように分類した：HPV16 型陽性、HPV18 型陽性、その他 12 型の hrHPV 陽性、HPV16 型/18 型陽性、hrHPV 陽性、hrHPV 陰性。HPV16 型陽性群には HPV16 型陽性、HPV18 型陽性または陰性、その他 12 型の hrHPV 陽性または陰性の症例が含まれる。HPV18 型陽性群には HPV16 型陰性、HPV18 型陽性、その他 12 型の hrHPV 陽性または陰性の症例が含まれる。HPV16 型/18 型陽性群には、HPV16 型陽性かつ/または HPV18 型陽性、その他 12 型の hrHPV が陽性または陰性、その他 12 型の hrHPV 群には HPV16 型陰性、HPV18 型陰性、その他 12 型の hrHPV 陽性の症例が含まれる。HrHPV 陽性群には HPV16 型、HPV18 型、その他 12 型の hrHPV 陽性のうちいずれかが陽性である症例、hrHPV 陰性群には HPV16 型、HPV18 型、その他 12 型の hrHPV すべてが陰性の症例が含まれる。

結果

1. 患者背景

患者背景を表 1 に示す。本研究に参加した症例のうち、細胞診と HPV 検査とともに適正な検体が得られた 14,642 人を対象とした。平均年齢は 50.6(±11.2SD) 歳で、39 歳以下は全体の 14.5% (2,129 名) であった。また全体の約半分 (50.0%) が閉経後の症例であった。本研究には HPV ワクチン接種歴を含まない (表 1 に記載なし)。また、免疫不全状態に関する情報は得ていない。

表 1. 参加者背景

背景 (N=14,642)	閉経 ± SD	n	(%)
年齢 (歳)	50.6 ± 11.2		
20-29		439	(3.0)
30-39		1,690	(11.5)
40-49		4,594	(31.4)
50-59		3,879	(26.5)
60-69		4,040	(27.6)
検診センター			
センター1		7,927	(54.1)
センター2		4,803	(32.8)
センター3		1,912	(13.0)
閉経の有無			
閉経前		7,325	(50.0)
閉経後		6,951	(47.5)
不明		366	(2.5)

2. 細胞診の結果

細胞診の年代ごとの結果を表 2-1 に示す。全体の 97.6% (14,295 名) が NILM と判定された。細胞診異常ありと判定された 2.4% (347 名) のうちわけは、ASCUS が 1.1%、ASC-H が 0.2%、LSIL が 0.6%、HISL が 0.5%であった。浸潤がんと判定され症例は、SCC が 2 名 (0.1%) であったが、Adenocarcinoma と判定された症例はなかった。年代別の細胞診異常陽性率は、20 歳代で 8.2% と最も高く、30 歳代で 4.3%、40 歳代で 3.4%と比較的高く推移し、以降は 50 歳代で 1.4%、60 歳代で 0.7%と、年齢とともに低下した。20~29 歳の細胞診異常の検出率は、その他の各年代と比べて有意に高い値であった ($p < 0.05$)。20-29 歳では、腺系異型細胞や浸潤がんは検出されなかった。

細胞診の結果と hrHPV 検査の内訳を表 2-2 に示す。細胞診 NILM における hrHPV、HPV16/18 型の罹患率はそれぞれ 3.2%、0.7%であった。細胞診異常が高度であるほど、hrHPV 罹患率、HPV16 型/18 型の罹患率は高くなり、ASC-US ではそれぞれ 43.5%、13.6%であり、LSIL 以上ではそれぞれ 78.8%、28.0%、HSIL ではそれぞれ 86.4%、36.4%であった。

表 2-1. 年齢別の細胞診の結果

細胞診 ^a	年代 (歳)											
	Total (n=14,642)		20-29 (n=439)		30-39 (n=1,690)		40-49 (n=4,594)		50-59 (n=3,879)		60-69 (n=4,040)	
	n	(%) ^a	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
NILM	14,295	(97.6)	403	(91.8)	1,617	(95.7)	4,438	(96.6)	3,825	(98.6)	4,012	(99.3)
ASC-US	154	(1.1)	19	(4.3)	23	(1.4)	66	(1.4)	33	(0.9)	13	(0.3)
ASC-H	25	(0.2)	2	(0.5)	5	(0.3)	10	(0.2)	4	(0.1)	4	(0.1)
LSIL	93	(0.6)	11	(2.5)	24	(1.4)	50	(1.1)	5	(0.1)	3	(0.1)
HSIL	66	(0.5)	4	(0.9)	18	(1.1)	28	(0.6)	11	(0.3)	5	(0.1)
AGC	6	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
AGC, favor of neoplastic	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)
SCC	2	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

^a 各年代に占める割合

表 2-2. 細胞診の結果と hrHPV 陽性率^a

細胞診	Total N	hrHPV 陽性率											
		hrHPV 陰性		hrHPV 陽性		HPV16/18 型 陽性		HPV16 型陽性		HPV18 型陽性		その他 12 型の hrHPV 陽性	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
NILM	14,295	13,844	(96.8)	451	(3.2)	99	(0.7)	74	(0.5)	25	(0.2)	352	(2.5)
ASC-US	154	87	(56.5)	67	(43.5)	21	(13.6)	18	(11.7)	3	(1.9)	46	(29.9)
LSIL	93	28	(30.1)	65	(69.9)	16	(17.2)	14	(15.1)	2	(2.2)	49	(52.7)
ASC-H	25	4	(16.0)	21	(84.0)	6	(24.0)	3	(12.0)	3	(12.0)	15	(60.0)
HSIL	66	9	(13.6)	57	(86.4)	24	(36.4)	20	(30.3)	4	(6.1)	33	(50.0)
AGC ^b	7	0	(0.0)	7	(100.0)	6	(85.7)	4	(57.1)	2	(28.6)	1	(14.3)
SCC	2	0	(0.0)	2	(100.0)	2	(100.0)	2	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
LSIL 以上 ^c	193	41	(21.2)	152	(78.8)	54	(28.0)	43	(22.3)	11	(5.7)	98	(50.8)

^a細胞診結果ごとの cobasHPV 検査陽性率。 ^bAGC は AGC,及び AGC favor of neoplastic を含む。 ^cLSIL, ASC-H, HSIL, AGC, SCC, 及び adenocarcinoma を含む。

3. 年代別 hrHPV 陽性率

表 3 に年代別の hrHPV 陽性率を示した。hrHPV 陽性率は 20 歳代で 16.1% と最も高く、細胞診異常の検出率と同様に、年代とともに低下がみられ、40 歳代で 5.2%、60 歳代で 2.7%であった (p for trend =0.003)。また HPV16 型、HPV18 型の陽性率においても同様に、年代とともに低下した。20 歳代、40 歳代、60 歳代の HPV16 型陽性率は、4.6%、0.9%、0.5% (p for trend <0.003)、HPV18 型陽性率は 1.4%、0.3%、0.1% (p for trend <0.001) であった。

表 3. 年代ごとの hrHPV 陽性率の内訳

年代 (歳)	全体						
	HPV 陽性 ^a , n (%)						
	N	hrHPV		HPV16		HPV18	
n		(%)	n	(%)	n	(%)	
20-29	439	71	(16.1)	20	(4.6)	6	(1.4)
30-39	1,690	149	(8.8)	36	(2.1)	13	(0.8)
40-49	4,594	239	(5.2)	43	(0.9)	12	(0.3)
50-59	3,879	101	(2.6)	15	(0.4)	2	(0.1)
60-69	4,040	110	(2.7)	21	(0.5)	6	(0.1)
全体	14,642	670	(4.6)	135	(0.9)	40	(0.3)
<i>p</i> for trend		0.003		0.003		<0.001	

^acobas HPV 検査陽性 (14 型の hrHPV のうち、いずれか一つ以上が陽性)

4. 年代別コルポスコピー下組織診の結果

二次検診でコルポスコピーを施行した女性における年代別の子宮頸部病変の中央病理診断の結果を表 4 に示す。一次検診の結果、798 名が追加検査に適合した。そのうちコルポスコピーによる二次検診に適合したのは 480 名であり、その内訳は NILM かつ HPV16/18 陽性の 99 名 (20.6%)、NILM かつその他 12 種の hrHPV 陽性の 352 名のうち細胞診の再検査で細胞診異常を認めた 34 名 (7.1%)、細胞診 ASC-US の 154 名 (32.1%)、細胞診 LSIL 以上の 193 名 (40.2%) であった。480 名のうち、346 名 (72.0%) が二次検診を受診し、コルポスコピーを実施した (図 2)。子宮頸部病変が検出されたのは 213 名 (61.6%) であり、年代ごとの子宮頸部病変検出率は 20 歳代で 78.1% (25/32 名) と最も高く、以降年齢に従って低下し、50 歳代で 38.3% (18/47 名)、60 歳代で 45.5% (20/44 名) であった。CIN2 以上の検出率は生殖年齢である 20 歳代~30 歳代でそれぞれ 43.8%、44.8% と高いが、CIN3 以上の検出率は、30 歳代で 26.9%、40 歳代では最も高く 29.0% であったのに対し、20 歳代では 12.5% であった。

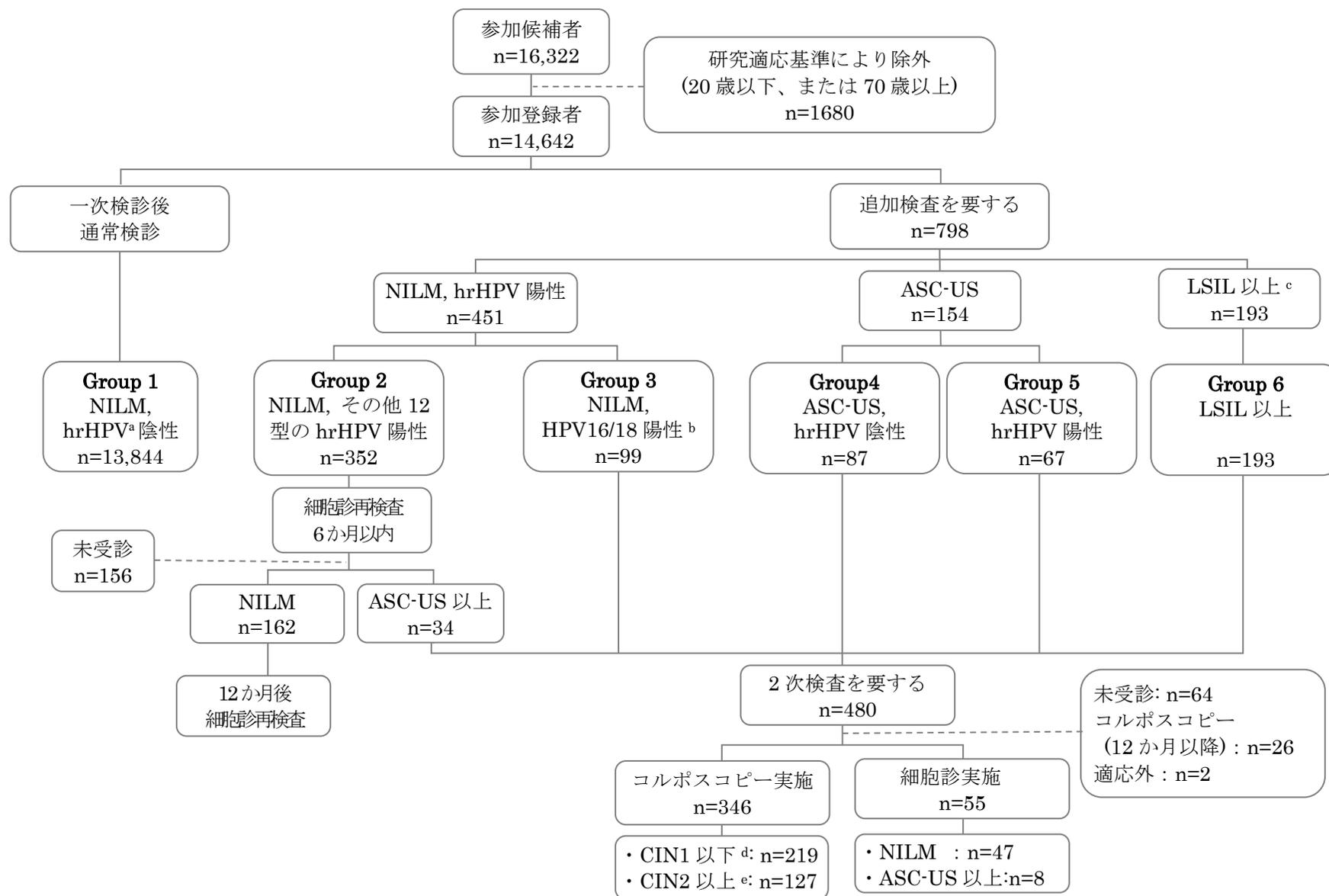


図 2. 第一相 (Baseline phase) の全体像

^ahrHPV は、cobasHPV 検査により判定した。^bHPV16 型かつ/または HPV18 型陽性, ^cLSIL, ASC-H, HSIL, AGC, AIS, SCC, 及び Adenocarcinoma を含む。hrHPV 陽性、または陰性を含む。^d コルポスコピーで異常所見なし、コルポスコピー下に生検を行った組織診断にて異常所見なし、または CIN1 を含む。^e CIN2 以上はコルポスコピー下に生検を行った組織診断にて CIN2, CIN3, AIS, SCC, 及び Adenocarcinoma を含む。

表 4. コルポスコピーを実施した女性における、子宮頸部病変の中央病理組織診断の結果

病理組織結果	年代 (歳)											
	全体		20-29		30-39		40-49		50-59		60-69	
	N	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
異常なし ^a	133	(38.4)	7	(21.9)	24	(30.8)	49	(33.8)	29	(61.7)	27	(54.5)
CIN1	86	(24.9)	11	(24.4)	19	(24.4)	43	(29.7)	7	(14.9)	6	(13.6)
CIN2	45	(13.0)	10	(31.3)	14	(17.9)	11	(7.6)	5	(10.6)	5	(11.4)
CIN3 以上 ^b	80	(23.8)	4	(12.5)	21	(26.9)	42	(29.0)	6	(12.7)	9	(20.5)
CIN3	72	(20.8)	4	(12.5)	20	(25.6)	38	(26.2)	5	(10.6)	5	(11.4)
AIS	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(2.3)
SCC	4	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.3)	2	(1.4)	0	(0.0)	1	(2.3)
Adenocarcinoma	4	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(2.1)	2	(4.5)
全体	346		32		78		145		47		44	

^a コルポスコピーにて異常所見を認めなかった、あるいはコルポスコピー下生検を行い組織診断で異常を認めなかったものを含む。

^b CIN3, AIS, SCC, Adenocarcinoma を含む。

5. 年代別子宮頸部上皮内新生物の有病率

本研究の全受診者における年代ごとの子宮頸部病変の有病率を表 5 に示す。CIN1、CIN2 の子宮頸部病変の検出率は、20 歳代でそれぞれ 2.5%、2.3%と年代別にみると最も高率であり、30 歳代ではそれぞれ 1.1%、0.8%と半減し、以降年齢とともに低下して 50 歳以上ではそれぞれ 0.2%、0.1%であった。一方 CIN3 以上の検出率は、30 歳代で 1.2%と最も高く、20 歳代、40 歳代で 0.9%であったのに対し、50 歳代以降は 0.2%と低下した。

表 5. 全受診者における有病率

年代 (歳)	有病率、% (95%CI)					
	CIN1		CIN2		≥CIN3 ^a	
20-29	2.5	(1.0-4.0)	2.3	(0.9-3.7)	0.9	(0.0-1.8)
30-39	1.1	(0.6-1.6)	0.8	(0.4-1.3)	1.2	(0.7-1.8)
40-49	0.9	(0.7-1.2)	0.2	(0.1-0.4)	0.9	(0.6-1.2)
50-59	0.2	(0.0-0.3)	0.1	(0.0-0.2)	0.2	(0.0-0.3)
60-69	0.1	(0.0-0.3)	0.1	(0.0-0.2)	0.2	(0.0-0.4)
全体	0.5	(0.4-0.7)	0.3	(0.2-0.4)	0.6	(0.4-0.7)

^a CIN3, AIS, SCC, および Adenocarcinoma を含む。

6. 子宮頸部病変における hrHPV 陽性率

各子宮頸部病変における年代別の hrHPV 陽性率を表 6 に示す。CIN1、CIN2、CIN3 における hrHPV 陽性率はそれぞれ 82.6%、88.9%、90.3%であり、子宮頸部異型上皮病変は高度であるほど、hrHPV 陽性率が高かった。HPV16 型の陽性率は CIN1、CIN2、CIN3 でそれぞれ 19.8%、35.6%、43.1%であった。HPV16 型/18 型の陽性率は、CIN1、CIN2、CIN3 でそれぞれ 30.2%、44.7%、45.8%であった。20 歳代では AIS と浸潤がんはともに検出されなかったが、CIN3 は全て hrHPV が陽性であり、その 75.0%で HPV16 型が陽性であった。全年代において、AIS、および浸潤がん (SCC, Adenocarcinoma) では、すべてが HPV16 または 18 型が陽性であった。

表 6. 各子宮頸部病変における hrHPV 陽性率 (年代別)

病理組織診断	全体	年代 (歳)				
		20-29	30-39	40-49	50-59	60-69
hrHPV 陽性 ^a , % (n/N)						
CIN1	82.6 (71/86)	81.8 (9/11)	89.5 (17/19)	79.1 (34/43)	85.7 (6/7)	83.3 (5/6)
CIN2	88.9 (40/45)	90.0 (9/10)	85.7 (12/14)	81.8 (9/11)	100.0 (5/5)	100.0 (5/5)
CIN3	90.3 (65/72)	100.0 (4/4)	100.0 (20/20)	84.2 (32/38)	80.0 (4/5)	100.0 (5/5)
AIS	100.0 (2/2)	0.0 (0/0)	0.0 (0/0)	100.0 (1/1)	0.0 (0/0)	100.0 (1/1)
SCC/adenocarcinoma	100.0 (8/8)	0.0 (0/0)	100.0 (1/1)	100.0 (3/3)	100.0 (1/1)	100.0 (3/3)
HPV 16 型陽性, % (n/N)						
CIN1	19.8 (17/86)	18.2 (2/11)	26.3 (5/19)	16.3 (7/43)	14.3 (1/7)	33.3 (2/6)
CIN2	35.6 (16/45)	40.0 (4/10)	14.3 (2/14)	45.5 (5/11)	20.0 (1/5)	80.0 (4/5)
CIN3	43.1 (31/72)	75.0 (3/4)	60.0 (12/20)	34.2 (13/38)	60.0 (3/5)	0.0 (0/5)
AIS	50.0 (1/2)	0.0 (0/0)	0.0 (0/0)	0.0 (0/1)	0.0 (0/0)	100.0 (1/1)
SCC/adenocarcinoma	50.0 (4/8)	0.0 (0/0)	100.0 (1/1)	33.3 (1/3)	0.0 (0/1)	66.7 (2/3)
HPV 18 陽性, % (n/N)						
CIN1	10.5 (9/86)	9.0 (1/11)	15.8 (3/19)	9.3 (4/43)	0.0 (0/7)	16.7 (1/6)
CIN2	11.1 (5/45)	20.0 (2/10)	7.1 (1/14)	9.1 (1/11)	20.0 (1/5)	0.0 (0/5)
CIN3	2.8 (2/72)	0.0 (0/4)	10.0 (2/20)	0.0 (0/38)	0.0 (0/5)	0.0 (0/5)
AIS	50.0 (1/2)	0.0 (0/0)	0.0 (0/0)	100.0 (1/1)	0.0 (0/0)	0.0 (0/1)
SCC/adenocarcinoma	50.0 (4/8)	0.0 (0/0)	0.0 (0/1)	66.7 (2/3)	100.0 (1/1)	33.3 (1/3)
HPV 16/18 型陽性 ^b , % (n/N)						
CIN1	30.2 (26/86)	27.3 (3/11)	42.1 (8/19)	25.6 (11/43)	14.3 (1/7)	50.0 (3/6)

CIN2	44.7 (20/45)	60.0 (6/10)	21.4 (3/14)	45.5 (5 ^b /11)	40.0 (2/5)	80.0 (4/5)
CIN3	45.8 (33/72)	75.0 (3/4)	70.0 (14/20)	34.2 (13/38)	60.0 (3/5)	0.0 (0/5)
AIS	100.0 (2/2)	0.0 (0/0)	0.0 (0/0)	100.0 (1/1)	0.0 (0/0)	100.0 (1/1)
SCC/adenocarcinoma	100.0 (8/8)	0.0 (0/0)	100.0 (1/1)	100.0 (3/3)	100.0 (1/1)	100.0 (3/3)

^a14 種の hrHPV のうち、一種以上が陽性。 ^b1 例は HPV16 型と 18 型ともに陽性。

考察

子宮頸がん検診における細胞診は感度が低いため、定期的な検査を要する。日本では、2年ごとに細胞診が推奨されているが、その検診受診率は30-40%と低く、子宮頸がん罹患率の高い生殖年齢層では特に低く20-30%であり、また検診受診を勧奨するコール・リコール制度を実施しているのは、国内でもわずか5%未満の地域にとどまる。そのため、検診受診率の向上の他、一度の検査でより適切な検診を実施することにより、子宮頸がんのリスクの高い女性を効率よく検出しなければならない。そこで、日本における子宮頸がん検診のより適切な検診方法として、HPV検査の有用性を検証することを目的として、前方視的研究、**COMparison of HPV genotyping And Cytology Triage (COMPACT study)**を行った。具体的には、従来の子宮頸部細胞診に加えてHPV16型/18型 genotypingを含むhrHPV検査を併用し、CIN2以上の高度子宮頸部病変の検出をエンドポイントとして、3年間の追跡研究を行った。本稿第一章では、その研究デザインと、1年目の一次検診におけるhrHPV検査、細胞診及び組織診の結果について報告した。

1. 患者背景について

本研究の年齢層(50.6歳±11.2)は、アメリカで実施されたHPV型判別検査の導入に関する大規模な臨床試験であるATHENA studyでは(39.8歳±12.3)に比してかなり高いが、現在日本で進行中である、細胞診単独検診と細胞診とHPV検査の併用検診(Co-testing)を比較した臨床試験CITRUS(44.3歳±3.7)とは大きな差はない⁴³。このように日本国内の臨床試験で年齢層が高いのは、日本の頸がん検診には年齢の上限がないこと、若年層の検診受診率が低いことその他、公的検診を受診する女性には、退職後や、子供がある程度の年齢になって仕事復帰した高い年齢層が多く含まれることも影響していると考えられる。

子宮頸部細胞診異常の検出率(ASC-US以上)は2.4%で、ASC-USは1.1%であった。これはCITRUS studyにおける細胞診異常検出率(2.2%)、ASC-USの検出率(1.3%)と近似することから、本研究患者背景は日本の地域保険・健康増進事業報告による細胞診結果と同等であると判断できる^{2,44}。

本研究におけるHrHPV陽性率は4.6%であり、ATHENA study(12.6%)、CITRUS study(11.7%)に比べて低い。これは後者二つの研究に比べて参加女性の年齢層が高いことが影響していると考えられる。しかし、日本国内での他の二つの研究における値とは近い値である；20歳以上の女性24,743人を対象としたおやま地方の研究では6.4%、25歳から69歳の女性7,584人を対象とした福井県の研究では6.8%であった^{45,46}。HPV陽性率は、二つの臨床研究でもと

もに二峰性を示すが、本研究では ATHENA study 同様に年齢とともに低下する傾向を認めた¹³。しかしながら、本研究においては、明らかな上昇はないものの、50歳代から60歳代でも2.7%でhrHPVが陽性であったが、日本が超高齢社会であることを考慮すると無視できないものである。

2. HPV型と高度子宮頸部病変

子宮頸がん及び前がん病変とHPV16型、18型との関連については様々な報告がある。複数の報告では、CIN1におけるHPV16型罹患率は10%⁴⁷⁻⁴⁹~20%⁵⁰⁻⁵²とされるが本研究でも19.8%と類似していた。CIN3以上におけるHPV16型陽性率は、本研究では43.9%であり、これはAzumaら¹⁴、Nakamuraら⁵³の41.8%、38.4%と類似する。浸潤がんのHPV16型陽性率については、40~50%^{13,14,54,55}と報告され、本研究とほぼ同等であった。HPV18型に関しては、本研究ではATHENA study³³と同様に、CIN1、CIN2における陽性率はそれぞれ10.5%、11.1%であったが、AISと浸潤がんではそれぞれ50%で陽性であった。これは日本国内の他の報告に比べるとやや高値であるが、Onukiraらによる報告では20-29歳の浸潤がんの60%でHPV18型が陽性であった¹³。本研究ではすべてのAISと浸潤がんがHPV16型/18型が陽性であり、20歳代ではCIN3の75.0%でHPV16型/18型が陽性であった。これは、HPV16型/18型に対するワクチン接種が、日本においても子宮頸がん罹患率の減少に大きな役割を持つことを意味する。しかしながら日本では現在HPVワクチン接種の積極的な推奨が保留されており、日本女性はワクチン接種により避けることのできる子宮頸がんのリスクにさらされたままの状態である⁴²。

3. 日本における子宮頸がん検診の状況

日本の一次検診はいまだに細胞診を基本としており、ASC-USの場合にはHPV検査を行うことが推奨されている。現在国内では、ランダム化比較試験であるCITRUS study⁴³の他、一次検診として液状細胞診とHPV検査の併用検診(Co-testing)と液状細胞診単独検診とを比較した厚生労働省による臨床試験⁵⁶が行われている。3つ目の臨床試験である厚生労働省の助成によるJCHO-studyは、20歳以上の20,000人の女性を対象として、細胞診とHPV検査の併用検診と、細胞診単独検診との比較試験であり、近々結果が公表されるものであるが、この研究でHPV検査に用いられるHybrid capture2 (HC2, Qiagen, US)では、HPV16型と18型を個別に判定することはできない⁵⁷。

子宮頸がん検診にHPV検査を導入する方法は、細胞診のトリアージとしてHPV検査を用いる方法、細胞診とHPV検査の併用検診(co-testing)、HPV検査を細胞診によりトリアージする方法(HPV primary screening)、の3つに大別

され、その有用性や費用対効果について検証されてきた。HPV 検査では、細胞診に比べて、子宮頸がんの前がん病変がより早期に検出されること、検診間隔を伸ばしても前がん病変及び浸潤がんの検出率をほぼ同等あるいはより高いこと(費用対効果)、またこれにより頻回の検査による侵襲を減らすことができることなど示され⁵⁸⁻⁶⁰、子宮頸がんの一次検診としては細胞診に比べて HPV 検診 (HPV primary screening) が有用であることは、諸外国における様々な臨床研究の報告実績により広く同意が得られている。細胞診と HPV 検査の併用検診は、HPV 単独検診と比較しても高度子宮頸部病変や浸潤がんの検出に対する有用性にほとんど差がないことを示す報告もあり、米国予防医療サービス専門作業部会 (The United States Preventive Services Task Force, USTPF) は、細胞診と HPV 検査の併用検診の推奨を中止する方針を固めた⁶¹。

HPV primary screening に関していまだ議論されている課題としては、HPV 陽性の場合の検診間隔や年齢ごとの検診方法、HPV 結果陰性または HPV 型それぞれに応じた適切なトリアージ方法、などがある。また、HPV Primary Screening の追加検査として p16/Ki67 などのバイオマーカーや DNA のメチル化など新しい検査法についても様々に研究されている⁶²⁻⁶⁴。しかしながら、適切な検診方法は、検診の精度のみならず、費用対効果や汎用性、それぞれの国や地域の特性、及び保健衛生予算のバランスによって規定されるものである。

4. 研究に関する制約と得られた知見

COMPACT study では、日本における年齢ごとの HPV 陽性率、細胞診異常、及び組織診による検診結果の関係を把握し、日本の子宮頸がん検診として HPV primary screening における HPV16 型、18 型の genotyping を含む HPV 検査の意義について検証した。本研究にはいくつかの制約がある。第一に、細胞診陰性かつ hrHPV 検査陰性の女性、及びコルポスコピーで異常所見を認めなかった女性は組織診を行っていないことであり、これらの女性は、子宮頸部病変検出率の算出のバイアスとなりうるが、本研究では検証バイアスを用いていない点である。しかし検証バイアスについては議論がある^{33,65}。子宮頸部病変のリスクが低い女性に対して、心身ともに侵襲性のある検査を行うことは、非倫理的であるだけでなく、HPV 検査と細胞診がともに陰性で、コルポスコピーに応じる女性群は少なく、かつバイアスのかかった集団になりやすいという報告もある³⁴。第二に、本研究の対象にはワクチン接種歴のある女性はいなかったため、本研究で得られた結論の適応が、ワクチン未接種の集団に限られる点にも留意しなければならない。さらに、本研究での対象年齢層は比較的高い年齢層であり、それゆえ、全体として hrHPV 陽性率が低い点である。しかしながら、本研究の細胞診異常の年齢分布を日本国内の報告と比較しても同等とみられることから、本研

究の対象集団は日本の頸がん検診対象を象徴する集団としてみなすことができると考える。

複数の制約はあるものの、本研究は日本で初めて子宮頸がん検診における HPV16 型、18 型 genotyping を含む HPV 検査の意義を検証した研究である。本研究では、hrHPV の陽性率、HPV16 型/18 型の陽性率は生殖年齢である若年層で高いこと、細胞診異常の症例、細胞診陰性かつ HPV16 型/18 型陽性の症例、及びその他 12 型の hrHPV 陽性で再検査で細胞診異常を認めた症例を対象に 12 か月以内に実施した組織検査により、子宮頸部上皮病変は高度であるほど HPV16 型/18 型の関与が強いことが示された。

第二章

北海道における子宮頸部細胞診陰性、及び ASC-US 症例における HPV16 型・18 型検査によるトリアージの有用性についての検証

緒言

子宮頸部細胞診の普及によって、子宮頸がんの罹患率・死亡率は次第に減少してきたが、近年は停滞し、いまだに世界的にも日本国内においても女性のがんによる死因の上位をしめている^{1,2}。子宮頸部細胞診の感受性に伴う検診の限界とも考えられていたが子宮頸がんの発がんにおける hrHPV の役割が解明されたこと^{5-8,10}で、HPV 検査に代表される分子生物学的検査や HPV ワクチンが開発され、現在では広く臨床応用されるようになり、諸外国では積極的に子宮がん検診に導入されている。

HPV 検査の有用性に関して、様々な臨床試験により実証され広く受け入れられている見解としては、HPV 検査では、短期的にも長期的にも、浸潤がんや前がん病変の検出率が細胞診に比べて高いこと、細胞診 ASC-US において浸潤がんや前がん病変の進展リスクの層別化に有効であること^{30,66}、HPV 検査が陰性の場合には、子宮頸がんへのリスクが非常に低いため³¹、HPV 検診の間隔を延長し、かつ頻回の侵襲的な検査の回数を減らせること^{67,68}、細胞診では検出されづらい腺癌の早期発見に有効であること⁶⁹、などがあげられる。さらに、HPV primary screening においては、近年臨床応用にむけて研究が進んでいる HPV 自己検診や検尿で行う HPV 検査という選択肢もあり、検診受診者数の拡大が期待される⁷⁰⁻⁷³。HPV ワクチン接種世代では中等度～高度子宮頸部異型上皮病変の罹患率が低下することで、細胞診の感受性はより低下することが見込まれるため、hrHPV 検査は最も合理的な検診方法となるであろう⁷⁴。近年の多くの臨床試験の結果に基づき^{30,75-78}、HPV 検査を一次検診として採用することを検討している、あるいは既に決定している国が増えてきたが、日本を含めていまだに細胞診を一次検診としている方法を採用している国はまだ多い。

HPV 検査を取り入れた検診法は、細胞診による検診を HPV 検査によりトリアージする方法、HPV16 型/18 型の genotyping を含む HPV 検査併用の細胞診 (co-testing)、HPV 検診を細胞診によりトリアージする方法の 3 つに大別される。子宮頸がん検診の一次検診として、HPV 検査は細胞診と比して子宮頸部上皮病変の検出に優れており、費用対効果も含めて臨床的に有用であることは世界的に合意が得られているが、hrHPV 陽性の場合のトリアージ方法については、いまだ結論に達していない。HPV 検診では、hrHPV 陽性のすべてを 2 次検診、すなわちコルポスコピーの対象とすると、細胞診に比べて特異度が低い点が懸

念されていた。すなわち、HrHPVの中でも HPV 型によって発がんリスクは大きく異なり、特に 16 型/18 型とその他の hrHPV 型とでは大きな差があるため、hrHPV 陽性の症例をひとまとめに取り扱った場合には、偽陽性が多く含まれることになるため特異度が下がる他、CIN2 病変が消退しやすい若年層においては過剰診断・過剰治療となる危険性がある。これに対し、諸外国の臨床試験により、hrHPV 陽性の女性に対するトリアージとして HPV16 型/18 型 genotyping を導入することにより不必要なコルポスコピー検査による患者への侵襲と費用は削減され、子宮頸部病変検出の感度は向上し、かつ hrHPV 検査による特異度の低下が防がれることが報告されている^{67,78}。また、アメリカの大規模臨床試験において、細胞診陰性の場合でも、HPV16 型/18 型が陽性の場合には、短期的にも長期的にも高度子宮頸部上皮内病変のリスクがあり、その他の hrHPV 型に比べて有意にリスクが高いことが報告された⁸³。すでに HPV 検査を取り入れているオーストラリアでは、HPV16 型、HPV18 型が陽性の場合には即座にコルポスコピーを、その他の hrHPV 陽性の場合には細胞診を行い、HSIL の場合はコルポスコピーへ、LSIL 以下の場合は 12 か月後の再検査を行う^{34,79}。一方オランダでは、細胞診 ASC-US かつ hrHPV 陽性の場合には、HPV 型に関わらず全てコルポスコピーを行い、hrHPV 陰性の場合には 12 か月後に細胞診を行う²⁶。近年ではより検診の精度を向上するため、p16/Ki67 や DNA メチル化などのバイオマーカーの併用など⁶²⁻⁶⁴、特殊な検査についても様々な報告もみられるが、検診の方法は、検診の精度のみならず、費用対効果やそれぞれの国の特性に合致し汎用性があること、医療衛生予算などにより規定されるものである。

日本で現在推奨される検診では、20 歳以上の女性を対象に細胞診による検診を行い、細胞診陰性の場合には 2 年後に細胞診を、細胞診 ASC-US の場合には続いて HPV 検査を行い、hrHPV 検査陰性の場合には 6~12 か月後に細胞診を、hrHPV 検査陽性の場合にはコルポスコピーを行う。LSIL 以上の場合には即時にコルポスコピーを行う。現行の検診の問題点として、第一に、現行の細胞診の問題点として、まず細胞診の結果が NILM 場合、HPV 検査がなされないため、その中に含まれる HPV16/18 型陽性であって CIN2 以上の子宮頸部病変を有するリスクのある患者は見落とされる可能性がある。また細胞診の結果が ASC-US の場合、hrHPV 陽性の場合に全てコルポスコピーを行うため、hrHPV の中でも CIN2 以上の高度子宮頸部病変のリスクの高い 16 型、18 型に加え、リスクの少ない 16 型、18 型以外の hrHPV 患者も同様にコルポスコピー検査の対象となることで、検査の特異度は低下し、不必要なコルポスコピー検査による侵襲と費用の増大につながる、という問題点があげられる。WHO の推奨や諸外国での多くの臨床研究の報告実績にも関わらず、日本では国内のエビデンスの不足により、HPV 検査はいまだ一次検診としても、併用検診としてさえも採用されていない

のである。現在、厚生労働省により、30歳から49歳を対象としてHPV検査併用検診と細胞診単独検診の優位性を比較する臨床試験として、エンドポイントをCIN3として7年間の追跡研究が行われているが、HPV16型、18型の型判定に関する臨床試験は未だ行われていない。

これらを背景に、本研究では、子宮頸がんの一次検診としてHPV16型/HPV18型 genotyping と細胞診の意義を検証するために3年間の追跡研究を行った。本稿第一章では、第一相（初回検診から1年以内）において、hrHPV陽性率、HPV16型/18型の陽性率は生殖年齢である若年層で高いこと、細胞診異常の症例、細胞診陰性でHPV16型/18型陽性の症例、及び細胞診陰性かつその他12型のhrHPV陽性であって6か月以内の細胞診の再検査で細胞診異常を認めた症例、の3群を対象に12か月以内に実施した組織検査で、子宮頸部上皮内病変が高度であるほどHPV16型/18型の関与が強くなることが示された。本稿第二章では、一次検診の細胞診の結果が陰性の症例におけるHPV16型、18型 genotyping の有用性を検証することを目的として、HPV16型、18型とその他12型のhrHPV型陽性におけるCIN2以上の検出率について、細胞診ASC-USとの比較とともに報告する。

方法

1. 対象と方法

本稿第二章は、本稿第一章に示した研究デザインにおいて、25歳から69歳であって、一次検診で細胞診NILM、及びASC-USであった女性を対象としたものである。2013年4月から2014年3月に北海道の主要都市である札幌、旭川、釧路にある北海道対がん協会検診センターを検診目的に受診した計16,322名の女性のうち、年齢が25歳～69歳、妊娠していないこと、子宮に関わる疾患がないこと、HPVワクチン接種歴がないこと、必要時には12か月以内にコルポスコピー及び頸部組織生検のために受診し検査を受けることが可能であるという条件を満たし、かつ本研究に関するインフォームドコンセントが得られた女性は、14,500名であった。そのうちで、一次検診で子宮頸部細胞診がNILMであった14,160名、ASC-USであった150名を対象とした。

2. 研究デザイン

本研究は第一期の横断研究（2014年4月から2015年3月）と3年間の追跡研究である第二相とで構成され、経過観察期間を含めて2018年3月に終了予定である。第一相に1次検診で子宮頸部細胞診とHPVテストを行い、それらの結果に応じて二次検診を行った。続いて第二相として、第一相の二次検診の結果によってそれぞれの方法で3年後まで追跡することとした。本研究は北海道大学病院の院内倫理委員会（ID-013-0364）と北海道対がん協会（ID-12-01-001）の承認を得て行ったものである。研究デザインを図1に示す。

本研究の主要評価項目（エンドポイント）は、CIN2以上、すなわちCIN2、CIN3、AIS、SCC、子宮頸部腺がんを含む高度子宮頸部病変とした。本稿第二章は、第一相の一次検診で細胞診NILMかつhrHPV陽性であった症例を対象に、高度子宮頸部異型上皮病変の検出に対するHPV16型/18型の型判別検査の有用性について、細胞診ASC-USの症例を踏まえて検討した。

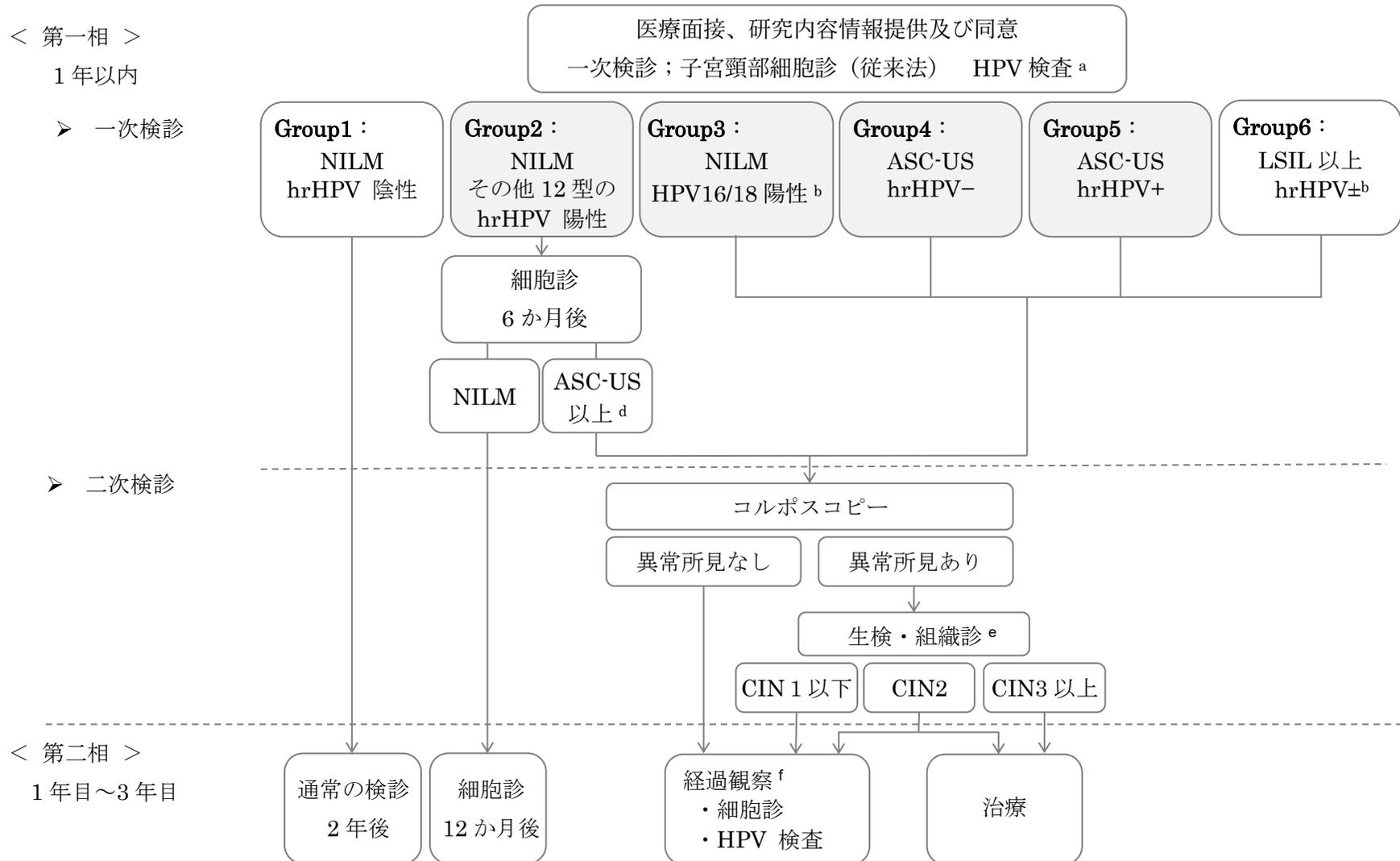


図1. 研究デザインとプロトコール

NILM かつ hrHPV 検査陽性 (Group2, 3) 及び ASC-US (Group4, 5) について検証した。

^acobasHPV 検査を用いた。^bHPV16 型陽性かつ/または HPV18 型陽性。^chrHPV 陽性または陰性, LSIL 以上は, LSIL, ASC-H, HSIL, AIS, SCC, Adenocarcinoma を含む。^dASC-US 以上は, ASC-US, LSIL, ASC-H, HSIL, AIS, SCC, Adenocarcinoma を含む。^eCIN1 以下は、コルポスコピーで異常所見なし、コルポスコピー下に生検を行った組織診断にて異常所見なし、または CIN1 を含む。CIN3 以上は コルポスコピー下に生検を行った組織診断にて組織診断にて CIN3, AIS, SCC, 及び Adenocarcinoma を含む。CIN3 以上に至った女性は、日本産婦人科医会による CIN の標準ガイドラインに準じて、年齢や HPV 検査結果を踏まえて各施設において標準治療を受けるものとした。CIN2 の場合は、年齢、HPV 型によって経過観察または治療が選択された。^f経過観察中の細胞診や HPV 検査の実施については、年齢、初回の HPV 検査結果、コルポスコピーの結果によって現行の日本産婦人科学会の基準に準じて決定された。

2-1. 第一相（1年以内） 一次検診

年齢、子宮頸部病変の既往歴や妊娠出産歴、閉経の有無を含む婦人科病歴、HPVワクチン接種歴を含むインフォームドコンセントが得られたのち、子宮頸部細胞診と HPV 検査を行った。膣鏡診により子宮頸部を観察したのち、2本のスパチュラブラシを用いてメーカープロトコールに準じて子宮頸部を擦過し検体を採取した。検体の1本は直接塗抹法による細胞診に、もう1本は HPV 検査に使用した。細胞診の結果は3施設それぞれの細胞診検査技師によってベセスダ分類に準じて診断された。HPV 検査は Cobas 4800(Roche Molecular Diagnostics, Pleasanton, CA)を用いてメーカーのプロトコールに準じて行い、HPV16型、HPV18型、16型・18型以外の12種の hrHPV 群 (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)、及び hrHPV 陰性の4群に分別した。

一次検診では、細胞診と HPV 検査の結果によって、以下の6つの Group に分類した [Group1: 細胞診正常 (negative for intraepithelial lesion or malignancy: NILM) かつ hrHPV 陰性、Group2: 細胞診 NILM かつ非 16/18 型 hr-HPV 陽性、Group3: 細胞診 NILM かつ HPV16 型陽性または 18 型陽性、Group4: 細胞診 ASC-US かつ hrHPV 陰性、Group5: 細胞診 ASC-US かつ hrHPV 陽性、Group6: 細胞診 LSIL(Low grade squamous intraepithelial lesions)以上]。Group1 は2年後の通常検診を行う。Group2 は6か月後に細胞診を行い、ASC-US 以上の場合は細胞診の結果によって Group5、または Group6 に従属するものとした。Group3-6 は直ちに二次検診でコルポスコピーを行う。

2-2. 第一相（1年以内） 二次検診

一次検診で、細胞診 NILM かつ HPV16 型または 18 型陽性の症例 (Group3)、細胞診 ASC-US 以上の症例 (Group3-6)、に加え、細胞診 NILM でその他 12 型の hrHPV 陽性 (Group2) のうち再検査の細胞診で ASC-US 以上の症例を2次検診の対象として婦人科医がコルポスコピーを行い、異常所見がある場合に生検を行い、異常所見がない場合に細胞診または経過観察とした。適正な検体が得られなかった場合は、子宮頸管内を擦過して採取した組織を用いて診断した。

2-3. 第二相（追跡期間：1年目～3年目）

コルポスコピーを行い、本研究のエンドポイントである CIN2 以上に達しない場合は、3年間の追跡期間の対象として登録され、経過観察となる。経過観察中の細胞診の間隔や HPV 検査は、年齢、初回の HPV 検査の結果やコルポスコピーの結果によって、現行の日本産婦人科学会の基準に準じて決定された。CIN3 以上に達した場合は、日本産科婦人科医会の推奨するガイドライン及び各施設の標準治療方針に準じて経過観察または治療が行われた。CIN2 の場合は、年齢と HPV 型によ

って、経過観察、または CIN3 以上と同様に治療が行われた。詳細は本稿第一章方法に記す。

3. 病理組織診断

二次検診のコルポスコープにおける病理診断は中央病理診断に準じて 3 名の病理医によって行われた。すなわち、まず 2 名の病理医がレビューし、相違がある場合にはさらに 1 名の病理医がレビューして優位数であるものを最終診断とした。3 名が相違する症例はなかった。

病理組織診断の判定は、異常なし、CIN1, CIN2, CIN3, CIS, AIS, SCC, adenocarcinoma と表記された。

4. 統計解析

結果の解析は、IBM SPSS Statistics Version 22.0 (SPSS Inc.Chicago, USA)を用いた。一次検診における hrHPV 検査、細胞診、二次検診における組織診において、ともに適正な検体が得られた患者の結果を用いて、年代別の hrHPV 陽性率、各 hrHPV 型陽性率、細胞診 NILM、ASC-US それぞれにおける、一次検診の細胞診から 1 年以内の CIN2 以上の検出率を年代別及び hrHPV 検査の結果ごとに検証した。 p 値 <0.05 を統計学的有意差ありと定義した。子宮頸部病変の粗罹患率は、二次検診でコルポスコープを実施、または一次検診以降追加検査として細胞診を実施した症例に基づいた CIN 検出率として計算した。細胞診が NILM かつ hrHPV 陰性のグループでは、臨床的かつ道徳的理由により 2 次検診のコルポスコープを行わないものとした

HPV 検査の結果は以下のように分類した：HPV16 型陽性、HPV18 型陽性、その他 12 型の hrHPV 陽性、HPV16 型/18 型陽性、hrHPV 陽性、hrHPV 陰性。HPV16 型陽性群には HPV16 型陽性、HPV18 型陽性または陰性、その他 12 型の hrHPV 陽性または陰性の症例が含まれる。HPV18 型陽性群には HPV16 型陰性、HPV18 型陽性、その他 12 型の hrHPV 陽性または陰性の症例が含まれる。HPV16 型/18 型陽性群には、HPV16 型陽性かつ/または HPV18 型陽性、その他 12 型の hrHPV が陽性または陰性、その他 12 型の hrHPV 群には HPV16 型陰性、HPV18 型陰性、その他 12 型の hrHPV 陽性の症例が含まれる。HrHPV 陽性群には HPV16 型、HPV18 型、その他 12 型の hrHPV 陽性のうちいずれかが陽性である症例、hrHPV 陰性群には HPV16 型、HPV18 型、その他 12 型の hrHPV すべてが陰性の症例が含まれる。

結果

本稿第二章の全体像を図 2 に示す。細胞診が NILM であった 14,160 名のうち、追加検査（細胞診の再検査または二次検診）の対象となったのは 441 名であり、そのうち二次検診を要したのは 130 名で、101 名が二次検診に参加した。その内訳は、HPV16 型または 18 型陽性が 87 名、その他 12 型の hrHPV 陽性かつ再検査の細胞診で ASC-US 以上であった 31 例であった。コルポスコピーによる検査結果の内訳は、55.4% (56 名) は異常所見を認めず (WNL)、CIN1、CIN2、CIN3 以上はそれぞれ 17.8% (18 名)、10.9% (11 名)、15.8% (16 名) であった。AIS、SCC は検出されなかった。唯一検出された Adenocarcinoma の一名は 60 歳代で HPV18 型陽性であった。

細胞診 ASC-US で二次検査の対象となったのは 150 名であった。そのうち 118 名 (hrHPV 陰性 72 名、その他 12 型の hrHPV 陽性 30 名、HPV16 型/18 型陽性 16 名) が二次検査を受診し、82 名 (hrHPV 陰性 43 名、その他 12 型の hrHPV 陽性 45 名、HPV16 型/18 型陽性 14 名) がコルポスコピーを行った。56.1% (48 名) は WNL であり、CIN1、CIN2、及び CIN3 以上はそれぞれ 20.7% (17 名)、9.8% (8 名)、11.0% (9 名) であった。

細胞診 LSIL 以上で 2 次検診を要した 190 名のうち、166 名が二次検診を受診し、155 名がコルポスコピーを実施した。CIN2、CIN3 以上はそれぞれ 16.1% (25 名)、36.8% (57 名) で検出された。

第一相（1年以内）

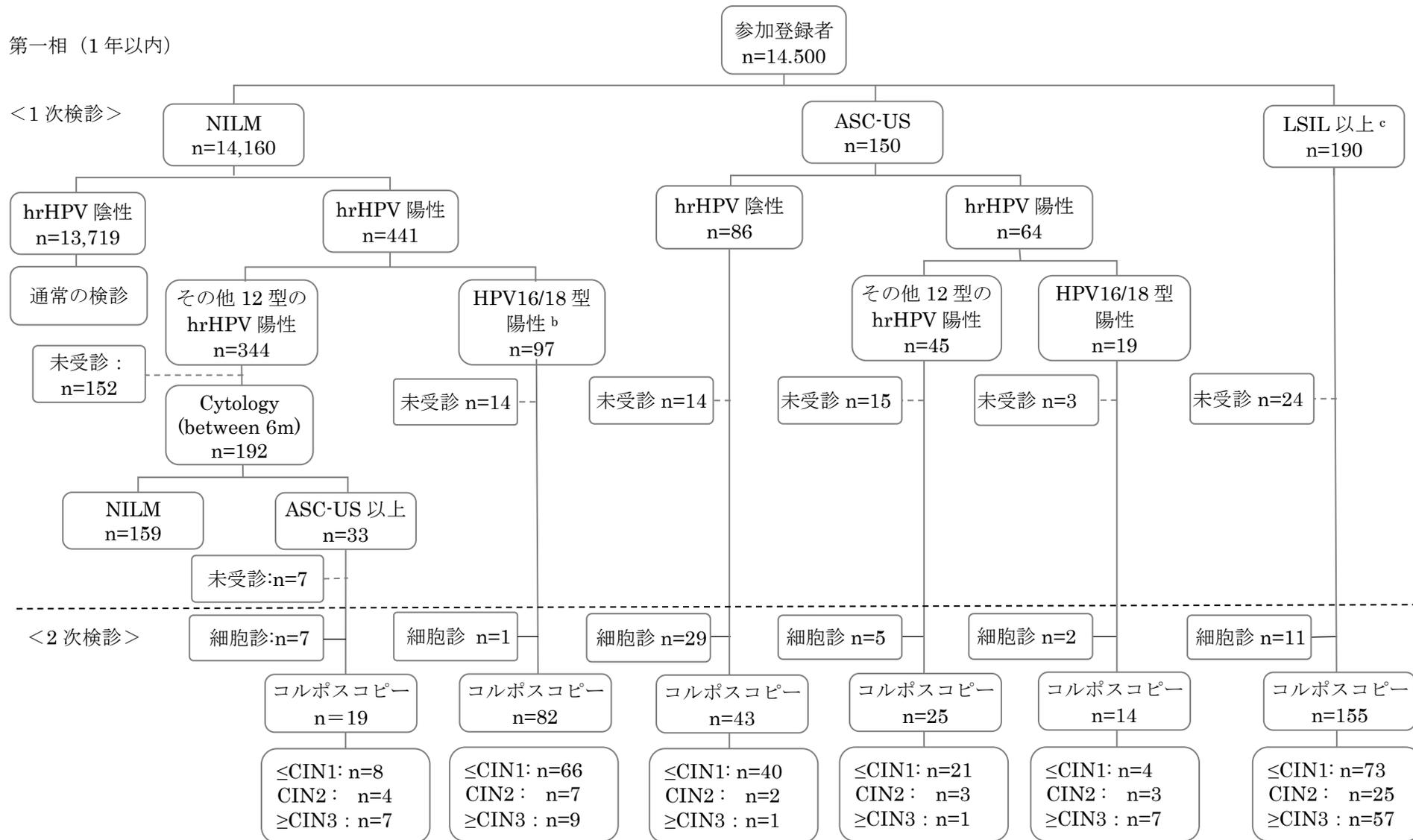


図 2. 研究デザインのプロトコールに従いコルポスコピーを実施した細胞診・HPV 型別^aの CIN の検出数

^aHPV 検査は cobasHPV 検査を用いた。^bHPV16 型陽性かつ/または HPV18 型陽性。^chrHPV 陽性または陰性, LSIL 以上は, LSIL, ASC-H, HSIL, AIS, SCC, Adenocarcinoma を含む。^dASC-US 以上は, ASC-US, LSIL, ASC-H, HSIL, AIS, SCC, Adenocarcinoma を含む。^e≤CIN1 は、コルポスコピー下に生検による組織診断にて異常なし、及び CIN1 を含む。CIN3 以上は コルポスコピー下に生検による組織診断にて CIN3, AIS, SCC, 及び Adenocarcinoma を含む。

1. 参加者背景

参加者の背景を表 1 に示す。本研究に参加し、かつ条件を満たした症例のうち、細胞診と HPV 検査でともに適正な検体が得られた 14,500 人において、一次検診の細胞診で NILM であった 1,4160 名、ASC-US であった 150 名を対象とした。NILM 群の平均年齢は 51.1 (± 10.8 SD) 歳で、39 歳以下は全体の 13.3% (1,885 名) であった。また全体の約半分 (48.7%) が閉経後の症例であった。ASC-US 群の平均年齢は 44.4 (± 10.2 SD) 歳で、39 歳以下は全体の 25.3% (38 名) であった。閉経後の症例は全体の 17.3% であった。本研究には HPV ワクチン接種歴を含まない (表 1 に記載なし)。また、免疫不全状態に関する情報は得ていない。

表 1. 細胞診 NILM 群 及び ASC-US 群の参加者背景^a

NILM			
参加者背景 (N=14,160)	平均 ± SD	n	(%)
年齢 (歳)	51.1±10.8		
25-29		268	(1.9)
30-39		1,617	(11.4)
40-49		4,438	(31.3)
50-59		3,825	(27.0)
60-69		4,012	(28.3)
検診センター ^a			
検診センター1		7,583	(53.5)
検診センター2		4,709	(33.3)
検診センター3		1,868	(13.2)
閉経			
閉経前		6,978	(43.3)
閉経後		6,901	(48.7)
不明		281	(2.0)
ASC-US			
参加者背景 (N=150)	平均± SD	n	(%)
年齢 (歳)	44.4± 10.2		
25-29		15	(10.0)
30-39		23	(15.3)
40-49		66	(44.0)
50-59		33	(22.0)
60-69		13	(8.7)
検診センター			
検診センター1		105	(70.0)
検診センター2		32	(21.3)
検診センター3		13	(8.7)
閉経			
閉経前		85	(56.7)
閉経後		26	(17.3)
不明		39	(26.0)

^a 検診センター (札幌市、旭川市、釧路市)

2. 各細胞診における年代別 hrHPV 陽性率

2-1. 細胞診 NILM における年代別 hrHPV 陽性率

細胞診 NILM における年代別の hrHPV 陽性率を表 2 に示す。14,160 名のうち、hrHPV 陽性率は 3.1%、HPV16 型感染率、HPV18 型陽性率、その他の hrHPV 型陽性率はそれぞれ 0.5%、0.2%、2.4%であった。HrHPV 陽性率、HPV16 型陽性率、HPV18 型陽性率、その他 12 型の hrHPV 陽性率はすべて 25~29 歳で最も高く、それぞれ 10.8%、2.8%、1.5%、6.7%であった。HrHPV 陽性率は、30 歳代、40 歳代、50 歳代、60 歳代でそれぞれ 6.0%、3.4%、1.4%、2.3%と年齢とともに低下し、これは HPV16 型、HPV18 型、その他の hrHPV 型において同様の傾向がみられた。

表 2-1. 細胞診 NILM 群における hrHPV 検査陽性率^a

年代 (歳)	HPV 検査								
	全体	hrHPV +		HPV16 型+		HPV18 型+		その他 12 型の hrHPV+	
	N	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
25-29	268	29	(10.8)	7	(2.8)	4	(1.5)	18	(6.7)
30-39	1,617	97	(6.0)	17	(1.1)	11	(0.7)	69	(4.3)
40-49	4,438	149	(3.4)	21	(0.5)	5	(0.1)	123	(2.8)
50-59	3,825	74	(1.9)	11	(0.3)	0	(0.0)	63	(1.6)
60-69	4,012	92	(2.3)	16	(0.4)	5	(0.1)	71	(1.8)
全体	14,160	441	(3.1)	72	(0.5)	25	(0.2)	344	(2.4)

^a各年代における cobas HPV 検査の陽性率

2-2. 細胞診 ASC-US における年代別 hrHPV 検査陽性率

細胞診 ASC-US 群における年代別 hrHPV 検査陽性率を表 2-2. に示す。150 名における hrHPV 陽性率は 42.7%、HPV16 型陽性率、HPV18 型陽性率、その他の hrHPV 型陽性率はそれぞれ 10.7%、2.0%、30.0%であった。25-29 歳では hrHPV 陽性率は 93.3%と非常に高く、その後 30 歳代、40 歳代、50 歳代、60 歳代でそれぞれ 47.8%、37.9%、30.3%、30.8%と年齢とともに低下がみられた。25-29 歳では、HPV16 型陽性率も同様に 26.7%と他の年代に比して最も高く、以降 30 歳代で 17.4%、40 歳代で 9.1%と年齢とともに低下した。

表 2-2. 細胞診 ASC-US^a群における hrHPV 陽性率^a

年齢 (歳)	HPV 検査								
	全体	hrHPV +		HPV16 型+		HPV18 型+		その他 12 型の hrHPV+	
	N	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
25-29	15	14	(93.3)	4	(26.7)	0	(0.0)	10	(66.7)
30-39	23	11	(47.8)	4	(17.4)	1	(4.3)	6	(26.1)
40-49	66	25	(37.9)	6	(9.1)	1	(1.5)	18	(27.3)
50-59	33	10	(30.3)	1	(3.0)	1	(3.0)	8	(24.2)
60-69	13	4	(30.8)	1	(7.7)	0	(0.0)	3	(23.1)
Overall	150	64	(42.7)	16	(10.7)	3	(2.0)	45	(30.0)

^a各年代における cobas HPV 検査の陽性率

3. HPV 型別の CIN2 以上の検出率

3-1. 細胞診 NILM における高度子宮頸部病変の検出率

細胞診 NILM における hrHPV 型ごとの CIN2 以上の検出率を表 3-1 に示す。細胞診 NILM かつその他 12 型の hrHPV 陽性細胞診の再検査で NILM であった受診者、及び二次検診を行った受診者を対象に、HPV 型ごとの CIN2 以上、CIN3 以上の検出率を算出した。細胞診 NILM において CIN2 以上、及び CIN3 以上の検出率は、hrHPV 陽性群でそれぞれ 8.9% (95%CI, 6.0%-12.7%)、5.3% (3.0%-8.4%) であり、HPV16 型/18 型陽性群では、それぞれ 19.5% (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 型陽性群で 5.0% (2.5%-8.7%)、3.2% (1.3%-6.4%) であった。

年代ごとに見ると、HPV16 型/18 型陽性群の CIN2 以上の検出率は 25-29 歳で 33.3% (7.5%-70.1%) と最も高く、年齢とともに低下した。一方、HPV16 型/18 型陽性群の CIN3 以上の検出率は 30 歳代と、40 歳代で 18.2% (5.2-40.3%) と最も高率で、25-29 歳では 0.0% (0.0-28.3%) であった。その他 12 型の hrHPV 型陽性群における CIN2 以上、CIN3 以上の検出率は、25-29 歳で最も高く、ともに 16.7% (0.4-64.1%) であった。25-29 歳ではコルポスコピーを行った 4 例のうち 1 例に CIN3 を認めたもので、これは、6 か月以内に再検査した細胞診が ASC-US であり、コルポスコピー下組織診によって CIN3 と診断された症例である。CIN2 以上の検出率は 30 歳代で 8.3% (1.8%-22.5%)、CIN3 以上の検出率は 40 歳代で 6.8% (2.3%-15.3%) であり、いずれも 50-60 歳代ではさらに低下した。

2 次検診で AIS、SCC は検出されなかったが、唯一検出された Adenocarcinoma の一名は 60 歳代で HPV18 型陽性であった。

表 3-1. 細胞診 NILM における年代別・HPV 型別の CIN2 以上の検出率^a

HPV 検査結果 ^b	年代 (歳)											
	25-29		30-39		40-49		50-59		60-69		Overall	
	%	(95%CI)	%	(95%CI)	%	(95%CI)	%	(95%CI)	%	(95%CI)	%	(95%CI)
CIN2 以上												
HrHPV+	26.7	(7.8-55.1)	6.1	(6.1-25.4)	9.5	(4.4-17.2)	4.1	(0.5-14.0)	5.3	(1.5-12.9)	8.9	(6.0-12.7)
HPV16 型/18 型+	33.3	(7.5-70.1)	22.7	(7.8-45.4)	18.2	(5.2-40.3)	11.1	(0.3-48.3)	15.0	(3.2-37.9)	19.5	(11.6-29.7)
HPV16 型+	40.0	(5.3-85.3)	23.1	(5.0-53.8)	22.2	(6.4-47.6)	11.1	(0.3-48.3)	13.3	(1.7-40.5)	20.0	(10.8-32.3)
HPV18 型+	25.0	(0.6-80.6)	22.2	(2.8-60.0)	0.0	(0.0-52.7)	-	-	20.0	(0.5-71.6)	18.2	(5.2-40.3)
その他 12 型の hrHPV+	16.7	(0.4-64.1)	8.3	(1.8-22.5)	6.8	(2.3-15.3)	2.5	(0.1-13.2)	1.8	(0.0-9.6)	5.0	(2.5-8.7)
CIN3 以上												
HrHPV+	6.7	(0.2-31.9)	6.9	(1.9-16.7)	9.5	(4.4-17.2)	0.0	(0.0-5.9)	2.6	(3.2-9.2)	5.3	(3.0-8.4)
HPV16 型/18 型+	0.0	(0.0-28.3)	18.2	(5.2-40.3)	18.2	(5.2-40.3)	0.0	(0.0-28.3)	5.0	(0.1-24.9)	11.0	(5.1-19.8)
HPV16 型+	0.0	(0.0-45.1)	23.1	(5.0-53.8)	22.2	(6.4-47.6)	0.0	(0.0-28.3)	0.0	(0.0-18.1)	11.7	(4.8-22.6)
HPV18 型+	0.0	(0.0-52.7)	11.1	(0.3-48.3)	0.0	(0.0-52.7)	-	-	20.0	(0.5-71.6)	9.1	(1.1-29.2)
その他 12 型の hrHPV+	16.7	(0.4-64.1)	0.0	(0.0-8.0)	6.8	(2.3-15.3)	0.0	(0.0-7.2)	1.8	(0.0-9.6)	3.2	(1.3-6.4)

^a 検出率は各 HPV 検査陽性者数に占める高度子宮頸部病変の検出数とし、95%信頼区間とともに%で示す。

^b CIN2 以上は CIN2, CIN3, AIS, SCC, Adenocarcinoma を含む。CIN3 は CIN3, ACIS, SCC, Adenocarcinoma を含む。

3-2. 細胞診 ASC-US における高度子宮頸部病変の検出率

細胞診 ASC-US における hrHPV 型ごとの CIN2 以上の検出率を表 3-2 に示す。2 次検診を行った受診者において、HPV 型ごとの CIN2 以上、CIN3 以上の検出率を算出した。細胞診 ASC-US における CIN2 以上、及び CIN3 以上の検出率は、hrHPV 陽性群で 30.4% (95%CI, 17.7%-45.8%)、17.4% (7.8%-31.4%) であった。同様に HPV16 型/18 型陽性群では、62.5% (35.4%-84.8%)、43.8% (19.8%-70.1%) であったのに対し、その他 12 型の hrHPV 型陽性群で 9.7% (2.0%-25.8%)、3.2% (0.1%-16.7%) であった。

年代ごとにみても、上述の全体における検出率と同様に、hrHPV 陽性全体的場合と、HPV16 型/18 型とその他 12 型の hrHPV 陽性群に分類したと場合に差の出る傾向がどの年代においてもみられた。25-29 歳における hrHPV 型陽性群の CIN2 以上、CIN3 以上の検出率は、ともに 33.3% (4.3-77.7)であるのに対して、HPV16 型/18 型陽性群ではともに 100.0% (22.4%-100.0%)、その他 12 型の hrHPV 陽性群ではともに 0.0% (0.0%-52.7%) と、その他の年代と同様に HPV16 型/18 型陽性群とその他 12 型の hrHPV 陽性群とでは、検出率に差がでる傾向を認めた。60 歳代以上では CIN3 以上の病変を認めなかった。

また、細胞診 ASC-US を対象とした 2 次検診では ACIS、および浸潤がんは検出されなかった。

表 3-2. 細胞診 ASC-US 群における年代別・HPV 型別の CIN2 以上の検出率^a

HPV 検査結果 ^b	年代 (歳)											
	25-29		30-39		40-49		50-59		60-69		Overall	
	%	(95%CI)	%	(95%CI)	%	(95%CI)	%	(95%CI)	%	(95%CI)	%	(95%CI)
CIN2 以上												
hrHPV 陽性	33.3	(4.3-77.7)	37.5	(8.5-75.5)	19.0	(5.4-41.9)	37.5	(3.2-65.1)	66.7	(9.4-99.2)	30.4	(17.7-45.8)
HPV16/18 型陽性	100.0	(22.4-100.0)	75.0	(6.8-93.2)	42.9	(9.9-81.6)	100.0	(22.4-100.0)	100.0	(5.0-100.0)	62.5	(35.4-84.8)
HPV16 型陽性	100.0	(22.4-100.0)	66.7	(9.4-99.2)	50.0	(11.8-88.2)	100.0	(5.0-100.0)	100.0	(5.0-100.0)	61.5	(31.6-86.1)
HPV18 型陽性	-	-	100.0	(5.0-100.0)	0.0	(0.0-95.0)	100.0	(5.0-100.0)	-	-	66.7	(9.4-99.2)
その他 12 型の hrHPV 陽性	0.0	(0.0-52.7)	25.0	(0.6-80.6)	7.1	(0.2-33.9)	16.7	(0.4-64.1)	50.0	(12.6-98.7)	13.3	(3.8-30.7)
hrHPV 陰性	0.0	(0.0-95.0)	0.0	(0.0-25.9)	9.7	(2.0-25.8)	0.0	(0.0-12.7)	0.0	(0.0-31.2)	4.2	(0.9-11.7)
全体	28.6	(3.7-71.0)	16.7	(3.6-41.4)	13.5	(5.6-25.8)	10.0	(2.1-26.5)	18.2	(0.0-41.3)	14.4	(8.6-22.1)
CIN3 以上												
hrHPV 陽性	33.3	(4.3-77.7)	25.0	(3.2-65.1)	14.3	(3.0-36.3)	12.5	(0.3-52.7)	0.0	(0.0-63.2)	17.4	(7.8-31.4)
HPV16/18 型陽性	100.0	(22.4-100.0)	75.0	(6.8-93.2)	28.6	(3.7-71.0)	50.0	(12.6-98.7)	0.0	(0.0-95.0)	43.8	(19.8-70.1)
HPV16 型陽性	100.0	(22.4-100.0)	66.7	(9.4-99.2)	33.3	(4.3-77.7)	100.0	(5.0-100.0)	0.0	(0.0-95.0)	46.2	(19.2-74.9)
HPV18 型陽性	-	-	100.0	(5.0-100.0)	0.0	(0.0-95.0)	0.0	(0.0-95.0)	-	-	33.3	(0.8-90.6)
その他 12 型の hrHPV 陽性	0.0	(0.0-52.7)	0.0	(0.6-80.6)	7.1	(0.2-33.9)	0.0	(0.0-39.3)	0.0	(0.0-77.6)	3.3	(0.0-17.2)
hrHPV 陰性	0.0	(0.0-95.0)	0.0	(0.0-25.9)	3.2	(0.1-16.7)	0.0	(0.0-12.7)	0.0	(0.0-31.2)	1.4	(0.0-7.5)
全体	28.6	(3.7-71.0)	11.1	(1.4-34.7)	7.7	(2.1-18.5)	3.3	(0.1-17.2)	0.0	(0.0-23.8)	7.6	(3.5-14.0)

^a 検出率は各 HPV 検査陽性者数に占める高度子宮頸部病変の検出数をとし、95%信頼区間とともに%で示す。

^b CIN2 は CIN2, CIN3, ACIS, SCC, Adenocarcinoma を含む。CIN3 は CIN3, ACIS, SCC, Adenocarcinoma を含む。

4. 各細胞診における hrHPV 型別の高度子宮頸部病変以上の相対リスク

4-1. 細胞診 NILM における hrHPV ごとの高度子宮頸部病変以上の相対リスク

細胞診 NILM における、その他 12 型の hrHPV 陽性群に対する HPV16 型、HPV18 型、HPV16 型または 18 型の CIN2 以上、または CIN3 以上が検出される相対リスクを表 4-1 に示す。HPV16 型陽性群のその他 12 型の hrHPV 陽性群に対する CIN2 以上、CIN3 以上の病変が検出される相対リスクはそれぞれ 4.0 (1.9-8.5, $p<0.001$)、3.6 (1.4-9.6, $p=0.007$) であった。HPV18 陽性群のその他 12 型 hrHPV 陽性群に対する CIN2 以上の病変が検出される相対リスクは 3.7 (1.3-9.7, $p=0.005$) であった。HPV16 型/18 型陽性群の、その他 12 型の hrHPV 陽性群に対する CIN2 以上、CIN3 以上の病変が検出され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。CIN2 以上の病変検出率は HPV16 型、HPV18 型、HPV16/18 型全てにおいてその他 12 型の hrHPV 陽性群との間に有意差を認めた。HPV16 型陽性では、CIN3 以上の病変検出率に関してもその他 12 型の hrHPV 陽性対して有意差がみられた。

表 4-1. 細胞診 NILM 群における hrHPV ごとの CIN2 以上の相対リスク^a

HPV 検査結果	高度子宮頸部病変 ^b					
	CIN2 以上			CIN3 以上		
	RR ^c	(95%CI)	p-value	RR	(95%CI)	p-value
HPV16 陽性 vs. その他 12 型の hrHPV 陽性	4.0	(1.9-8.5)	<0.001	3.6	(1.4-9.6)	0.007
HPV18 陽性 vs. その他 12 型の hrHPV 陽性	3.7	(1.3-9.7)	0.14	2.9	(0.7-11.2)	0.16
HPV16/18 陽性 vs. その他 12 型の hrHPV 陽性	3.9	(1.9-8.0)	<0.001	3.5	(1.4-8.8)	0.007

^a相対リスクは各 HPV 型における検出率を用いて少数第一位まで算出した。^bCIN2 以上は CIN2, CIN3, AIS, SCC, Adenocarcinoma を含む。CIN3 以上は CIN 3, AIS, SCC, Adenocarcinoma を含む。^cRelative Risk (相対リスク)

4-2. 細胞診 ASC-US における hrHPV ごとの高度子宮頸部病変の相対リスク

細胞診 ASC-US における、その他 12 型の hrHPV 型陽性群に対する HPV16 型、HPV18 型、HPV16 型または 18 型の CIN2 以上、または CIN3 以上が検出される相対リスクを表 4-2 に示す。HPV16 型陽性群のその他 12 型の hrHPV 陽性群に対する CIN2 以上、CIN3 以上の病変が検出される相対リスクはそれぞれ 4.6 (1.8-11.5 : 57, $p<0.001$)、13.8 (2.6-85.4, $p<0.001$) であった。HPV16 型/18 型陽性群の、その他 12 型の hrHPV 陽性群に対する CIN2 以上、CIN3 以上の病変が検出される相対リスクはそれぞれ 4.7 (1.9-11.8, $p<0.001$)、13.1(2.5-80.2, $p<0.001$)であった。HPV16 型陽性、16/18 型陽性では、その他 12 型の hrHPV 陽性群に比べて CIN2 以上、及び CIN3 以上の病変と有意な関連がみられたが、その他 12 型の hrHPV 陽性と hrHPV 陰性とでは、CIN2 以上、CIN3 以上の検出率に有意差を認めなかった。

表 4-2. 細胞診 ASC-US における hrHPV ごとの CIN2 以上の相対リスク^a

HPV 検査結果	高度子宮頸部病変 ^b					
	CIN2 以上			CIN3 以上		
	RR ^c	(95%CI)	p-value	RR	(95%CI)	p-value
HPV16 陽性 vs. その他 12 型の hrHPV 陽性	4.6	(1.8-11.5)	0.001	13.8	(2.6-85.4)	<0.001
HPV18 陽性 vs. その他 12 型の hrHPV 陽性	5.0	(1.2-8.8)	0.02	10.0	(1.1-85.0)	0.04
HPV16/18 陽性 vs. その他 12 型の hrHPV 陽性	4.7	(1.9-11.8)	0.001	13.1	(2.5-80.2)	0.001
その他 12 型の hrHPV 陽性 vs. hrHPV 陰性	3.2	(0.8-12.4)	0.1	2.4	(0.3-22.8)	0.52

^a相対リスクは 各 HPV 型ごとの検出率を用いて少数第 1 位まで算出した。^bCIN2 以上は CIN2, CIN3, AIS, SCC, Adenocarcinoma を含む。CIN3 以上は CIN 3, AIS, SCC, Adenocarcinoma を含む。^cRelative Risk (相対リスク)

考察

多くの横断研究⁸⁰⁻⁸³、追跡研究^{84,85}によって、hrHPVは検診の時点及び将来的な高度子宮頸部病変(CIN2以上)の重要な予測因子であることが明らかになり、子宮頸がん検診におけるHPV検査の有用性が示された。しかし、hrHPV陽性の全ての女性に対してコルポスコピーを行うことは、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^{32,85}、特に若年層や16型/18型以外のhrHPV型陽性では将来的に退縮する可能性が高いことから、過剰診断、過剰治療にもつながることが懸念されていた³⁰。これに対して、諸外国の臨床試験の結果から、hrHPV陽性の女性に対するトリアージとしてHPV16型/18型 genotypingによりCINのリスクを層別化して管理する有用性が示された^{67,78}。HPV16型とHPV18型は、短期的にも長期的にもCIN2以上のリスクが最も高いことから^{31,32}、一次検診をHPV検査とする場合(HPV primary screening)には、HPV16型、18型陽性の症例に対してのみコルポスコピーを行う方法が、侵襲性のあるコルポスコピーの対象数を適正に限定する方法の一つとして提示された。特にATHENA studyにより、細胞診陰性においてもHPV16型/18型陽性ではCIN2以上の病変が検出されたことから、1次検診におけるHPV16/18型 genotypingの有用性が示された影響は大きい⁸³。この検診方法は、オーストラリアで改定された子宮頸がん検診に既に採用されている³⁴。しかしながら日本国内では、細胞診陰性を対象にCIN2以上の病変検出に対するHPV16型/18型 genotypingを含むHPV検査の有用性を評価した臨床研究の報告はいまだない。

本稿第一章では、一次検診で細胞診陽性の女性、及びHPV検査陽性の女性を対象に12か月以内に行ったコルポスコピー下組織診によって検出されたCINにおいて、異形成が高度になるほどHPV16型/18型の陽性率が高くなる傾向がみられた。また上皮内がんと浸潤がんでは全てHPV16型または18型が陽性であった。これらより、初回の検診から短期間であっても、HPV16型/18型陽性では、その他のhrHPVに比べて高度子宮頸部病変により強く関与することが示された。

これらを背景に、本稿第二章では、COMPACT studyにおいて25歳から69歳の細胞診NILM症例14,160名を対象に、同年齢層のASC-USの症例150名も踏まえて、HPV16型、HPV18型の型判別検査の有用性について、HPV16型、HPV18型とその他12種のhrHPVにおけるCIN2以上またはCIN3以上の高度子宮頸部病変の検出率の比較をもとに検証した結果を報告した。

1. 高度子宮頸部病変のリスクとその検出について

細胞診NILMの場合、HPV16型/18型陽性群ではCIN2以上の検出率は19.5%(11.6%-29.7%)であったのに対し、その他12型のhrHPV陽性群では、5.0%(2.5%-

8.7%)であった。細胞診 NILM においても、HPV16 型/18 型陽性の場合にはその他 12 型の hrHPV 陽性の場合に比べて CIN2 以上が検出されるリスクが有意に高い (相対リスク 3.9, 95%CI 1.9-8.0)。

また年齢に関してみると、細胞診 NILM で HPV16 型陽性の場合には、CIN2 以上の検出率は 25-29 歳で 40.0% (5.3%-85.3%) と最も高率であった。30 歳以上の女性に比べて、30 歳未満の女性では、HPV の感染は一過性であることが多く、感染と排除、再感染を繰り返しやすいこと^{86,87}、CIN2 病変は未治療であっても浸潤がんには進行しづらいことが知られている⁸⁷。他方、20-29 歳の女性 11,088 人を対象にしたデンマークの大規模な前方視的追跡研究では、HPV16 型はもっとも持続感染しやすく、かつ持続感染した場合には浸潤がんへの進展リスクが最も高く、追跡期間 12 年において、CIN3 以上または浸潤がんの絶対リスクが 47.4% (34.9%-57.5%) であったと報告している⁸⁵。同様に 8,545 人の日常的に性交渉のある女性を対象にしたコスタリカの観察研究では、HPV16 型の持続感染のあった 30 歳未満の女性では、3~5 年間の CIN2 以上の絶対リスクは 65.9% (40.3%-91.5%)、CIN3 以上では、40.3% (11.4%-69.3%) であったのに対して、その他の hrHPV 型 (HPV 検査は Hybrid caputer2 を用いたため、11 種類が該当) ではそれぞれ 7.1% (0.4%-13.8%)、3.8% (1.4%-16.1) であったと報告している⁸⁸。これら二つの研究はともに、30 歳未満であっても HPV16 型/18 型の場合には CIN2 以上のリスクが他の hrHPV に比べて有意に高いことから、全 14 型の hrHPV を統合した検査ではなく、HPV16 型と HPV18 型を個別に判別してトリアージする方法が望ましいと結論付けている⁸⁸。ただし、後者の研究では、HPV16 型陽性または HPV18 型陽性の患者を追跡すると、高度子宮頸部病変の進展リスクが 25 歳から高率に転じることから、16 型または 18 型が陽性の場合でも、初回にはすぐに積極的な検査や治療を行わずに、25 歳~30 歳では HPV の持続感染があるかどうか見極めるべきだと指摘している³⁹。20 歳代の若年層は特に国によって HPV 感染率やワクチン接種の影響なども異なることから、各国の特徴に合った管理方針を定める必要がある。

2. HPV16 型/18 型と CIN3、及び浸潤がんへの進展リスク

CIN2 とは違い、CIN3 は未治療のまま経過すると実際に浸潤がんに行き渡るリスクが高くなる⁹⁰。本研究では、細胞診 NILM において、HPV16 型/18 型陽性の場合の CIN3 以上検出率は、11.0% (5.1%-19.8%) であり、その他 12 型の hrHPV 陽性の場合には 3.2% (1.3%-6.4%) であった。HPV16 型陽性の場合には CIN3 以上の検出率は、11.7% (4.8%-22.6%) であり、その他 12 型の hrHPV 陽性の場合に比べて CIN3 以上が検出されるリスクが高くなる (RR 4.0, 95%CI 1.9-8.5, $p < 0.001$)。多くの臨床研究では、実際に治療対象となる CIN3、または浸潤

がんの罹患率や死亡率の低下をエンドポイントとしている。一般的には、CIN3と診断された場合は、多くは円錐切除や子宮摘出などの外科的治療が必要になるが、20-30歳代の生殖年齢層にとっての外科的治療は、産科的合併症やその後の妊娠への影響などについて配慮が必要であり、CIN3またはさらに前段階で発見し、適切な時期に治療するために早期から管理することを考慮すべきである。

その他12型のhrHPV陽性において、CIN3以上の検出率は25-29歳で16.7% (0.4%-64.1%)と他の年代に比して高値を示した。これは、2次検診の対象6例のうち、細胞診陰性かつその他12型のhrHPV陽性で細胞診の再検査を行いASC-USであったため、二次検診のコルポスコピーの対象となった1例が含まれる。25-29歳の対象者は全体の1.9%と他の年代に比べて著しく少ないことも考慮すべきであるが、30歳未満であっても、hrHPV感染が持続している場合には30歳以上と同様に細胞診陰性の判定から12か月以内という短期間にCIN3が検出される可能性を示唆している。30歳代、40歳代では、一次検診の細胞診NILM群において、CIN3以上の検出リスクはHPV16型陽性ではその他のhrHPV型に比べて高く、それぞれ23.1% (5.0%-53.8%)、22.2% (6.4% -47.6%)であった。

HPV18型陽性の60歳代の女性でAdenocarcinomaが一例報告されたが、この女性は細胞診が陰性だったのみならず、コルポスコピーでも異常所見を認めず、HPV18型であったために行われた頸管内擦過組織診によって診断された。HPV18型は、扁平上皮がんの10-15%に関与するが^{91,92}、腺がんでは35%以上を占める⁹²。諸外国と同様に、日本においても、子宮頸部腺がんの罹患数は増加しており、2005年には子宮頸がんの16.9%であったが、2014年には20.1%まで増加したと報告されている⁹³。腺がんではHPV16型、18型の関与が他のhrHPVよりも強いことが知られているが⁹⁴、本研究においても、本稿第一章で示したように、HPV18型はAISと浸潤がん(50%は腺がん)の50%を占めていた。腺がんは扁平上皮がんと比べて子宮頸部のより奥側で発症するために通常の細胞診による検診では検出されづらく、また腺がんの前がん病変は細胞診での判断が難しいとされる⁹⁵。このことは、従来の細胞診による検診によって扁平上皮がんが著しく減少したのに対し、腺がんの増加に対して効果が得られなかったことに反映されているが⁹⁶、HPV検査の導入によって子宮頸部腺がん、及びその前がん病変の早期検出や検出率の増加につながることを期待できる。

3. 日本の子宮頸がん検診について

日本では検診システムの管理は各地方自治体で行われており、自治体による受診勧奨を行うコール・リコール制度の実施は全国の5%未満の地域にとどまる⁸⁰。頸がん検診はほとんどが雇用先で指定された検診か機会受診によるもので、

受診率は 30-40%と諸外国に比べて非常に低い⁸⁹。また日本では、頸がん検診は、かかりつけの特定の施設で定期的に行われるものではなく³⁹、女性が産婦人科を受診するのは、自覚症状がある時か妊娠した時であって、頸部がん検診を目的に受診することは少ない。また現行の日本の検診方法では、HPV16 型あるいは HPV18 型が陽性であり、高度子宮頸部上皮内病変の高リスクであったとしても、子宮頸がん検診で細胞診の結果が陰性であった場合には、自覚症状などが出現して婦人科を受診しない限り、2 年間は次の検診を受けないことになる。前がん病変や浸潤がんへの進展リスクが高いにも関わらず検診受診率が低い若年層、特に 25-29 歳に対しては、HPV16 型、18 型陽性の場合にはまずコルポスコピー検査を呼びかけ、HPV 検査の再検を含めた以降の検診の指導を行うことは、前がん病変の早期検出による頸がん罹患率低下につながるものと考えられる。

4. HPV ワクチンの子宮頸がん罹患率への効果

HPV ワクチンの実施により、扁平上皮がんに加えてより著しく腺がんの罹患率の減少が見込まれており、オーストラリアのモデルデータでは、ワクチン未接種集団では、HPV Primary screening によって腺がんの罹患率を 19%から 43%減らすことができるという予測値を報告している⁹⁷。同じ研究グループの他のモデルデータでは、HPV ワクチン接種率の高い若い年齢層と、未接種率の高い高齢層を共に含む集団においても、25 歳以上の女性に対する HPV16 型/18 型の型判別を用いた HPV primary screening が最も有効な検診方法であると報告しており⁶⁰、オーストラリアでは 2017 年 10 月からこの方法を導入している³⁴。

日本では一時的に推奨されて積極的に実施されていたワクチン接種の推奨が 2013 年以降滞っており、現在のワクチン接種率は 1%未満である。1994 年から 1997 年生まれではワクチン接種率 70%であるのに対し、1998 年生まれでは 50%であり⁴²、それぞれ現在 20 歳から 23 歳に相当する。よって、日本で現在検診を受診している女性達は、ワクチン接種の有無によって子宮頸がんのリスクが大きく異なると予想される⁹⁸。細胞診陰性で HPV16 型/18 型陽性の 25 歳から 29 歳における CIN2 以上の検出率は 33.3%であったが、そのほとんどはワクチン未接種である。国内の最近の二つの研究では、20 歳から 24 歳のワクチン接種世代を対象として、細胞診 ASC-US の罹患率を比較し、ワクチン接種群では、未接種群にくらべて、秋田では 88.1%、宮城では 52.1%の減少を認めたと報告されている^{99,100}。日本においても、ワクチン接種の有無に関わらず、現行の細胞診を基本とした検診よりも、25 歳を開始年齢として HPV16 型/18 型の型判別を用いた HPV primary screening はもっとも適した検診方法であると考えられる。

5. 本研究の強み及び制約

本研究において特筆すべきは、細胞診NILMにおいて、hrHPVのうち、HPV16型、HPV18型とその他12型のhrHPV型とで高度子宮頸部病変のリスクを比較し、子宮頸がん検診としてHPV16型/18型 gnotyping をふくむHPV検査の有用性を示した日本初の報告となることである。また30歳未満である25歳から29歳を対象とした研究としても貴重である他、国内の報告としては細胞診、HPV検査ともに比較的对象人数の規模が大きいことも価値が高い。しかしながら本研究には制約もある。第一に、前章で述べたように、子宮頸部病変の組織診の対象は、細胞診陽性またはhrHPV検査陽性の症例であり、細胞診とhrHPVがともに陰性の症例の他、細胞診陰性かつその他12型のhrHPV陽性で6か月以内の細胞診の再検査で細胞診陰性だった症例、及びコルポスコピーで異常所見を認めなかった症例は、組織診の対象外であった点である。これらの組織診を行わなかった症例群は高度子宮頸部病変の検出率の比較においてはバイアスとなりうるが、本研究では検証バイアスを用いていない。しかし、子宮頸部上皮病変のリスクの少ない女性に対して、心身ともに侵襲性のあるコルポスコピーを行うことは非倫理的である他、細胞診とhrHPVがともに陰性の場合にコルポスコピーに参加する女性は少ないため、それ自体がバイアスになりうるという意見もあり^{34,65}、検証バイアスを用いる利点については議論のなされるところである。また、本研究の背景として、ワクチン接種歴のある対象を含んでいないため、本研究で得られた結果はワクチン未接種集団にしか適応できない可能性がある点や、対象年齢層が比較的高いことにより、hrHPV陽性率が低い点も、国外の研究報告と比べると制約される点である。しかし、本研究のhrHPV陽性率はATHENA studyに関する報告よりも低いものの、結果についてはほぼ同様の結果が得られており、対象背景は同等であると考えられる。

総括および結論

本研究は、日本の子宮頸がん検診における HPV16 型/18 型判別を含む HPV 検査の有用性について検証することを目的とした 3 年間の追跡研究のうち、第一期の 1 年目の結果について検証したものである。

1. 本研究全体から得られた新知見

- 1) 本研究の HrHPV 感染率は、諸外国、及び日本国内の報告と同様に、20 歳代～40 歳代の生殖年齢では hrHPV、16 型、18 型の感染率は若年ほど高かった。
- 2) 12 か月以内に検出された子宮頸部病変では、年齢に関わらず、高度であるほど HPV16 型/18 型陽性率が高く、他の hrHPV 型に比して子宮頸がんへの進展に関与が強いことが示された。
- 3) 細胞診で NILM と診断された場合、12 か月以内の CIN2 以上の子宮頸部病変検出率は HPV16 型/18 型陽性 (19.5%, 95%CI;11.6%-29.7%) では、その他 12 型の hrHPV 陽性 (5.0%, 2.5%-8.7%) に比べて有意に高かった [RR 3.9 (95%CI, 1.9%-8.0%)]. HPV16 型/18 型陽性では約 5 人に 1 人で CIN2 以上が検出されることになる。
- 4) 細胞診で NILM と診断された場合、12 か月以内の CIN3 以上の子宮頸部病変検出率は、HPV16 型/18 型陽性 (11.0%, 5.1%-19.8%)では、その他 12 型の hrHPV 陽性 (3.2%, 1.3%-6.4%)に比べて有意差に高かった [RR 3.6 (95%CI, 1.4%-8.8%)] HPV16 型/18 型陽性では約 9 人に 1 人で CIN2 以上が検出されることになる。
- 5) 細胞診 ASC-US と診断された場合、12 か月以内の CIN2 以上の検出率は、HPV16 型/18 型陽性(62.5%, 35.4%-84.8%)では、その他 12 型の hrHPV 陽性 (13.3%, 3.8%-30.7%) に比べて有意に高かった。 [RR 4.7 (95%CI, 1.9-11.8)]

2. 新知見の意義

日本では、上皮内がんを含む子宮頸がん罹患率は近年上昇傾向にあり、特に 20 歳代後半から 40 歳代前半の生殖年齢層での増加が著しい。日本の子宮頸がん検診の問題点として、最も大きいのは、検診受診率が全体で 30-40%、特に 20-30 歳代では 20-30%と、諸外国に比べて低いことがまずあげられる。日本では主に任意型検診であり、検診を勧奨するコール・リコール制度を実施している地域はわずか 5%未満である。また、諸外国では HPV ワクチンが広く普及し、ヨーロッパやオセアニアの HPV ワクチン先進国では、HPV ワクチンにより、集団免疫効果も含めて頸がん罹患率の著しい低下が明らかとなっているが、日本では様々な問題により積極的に推奨が保留されている。検診受診率が低く、

HPV 未感染の若年層を HPV 感染から守ることができない現状に対して、検診受診率改善のための制度の見直しや検診精度向上へ向けての対策は急務である。

2000 年代から様々な横断研究、追跡研究において HPV 検査が細胞診に対して前がん病変や浸潤がんの検出により有用であることが実証され、子宮頸がん検診は、世界的には HPV primary screening に移行しつつある。子宮頸がんのリスクの高い hrHPV の中でも、浸潤がんの 65-70% を占めるとされる HPV16 型と 18 型の genotyping を導入し、CIN2 以上のリスクを層別化して管理することで、検出率の向上、不要なコルポスコピーの減少、及び検診間隔の延長などにより、費用対効果の高くなることも報告されている。近年、HPV 検査には自己検診法や尿検査による検出法も開発され、これらを HPV primary screening に利用することにより、これまで検診受診率の低かった若年層の検診受診率の向上が期待されている。しかしながら日本ではいまだ細胞診を基本とした検診を行っている。

本稿第一章では、細胞診陽性の女性及び HPV 検査陽性の女性に対して 1 次検診から 12 か月以内に行ったコルポスコピー下組織診によって検出された CIN において、異形成が高度になるほど HPV16 型/18 型の陽性率が高くなる傾向がみられた。また上皮内がん浸潤がんでは全てにおいて HPV16 型または 18 型が陽性であった。一次検診において、HPV16 型/18 型は、その他の hrHPV に比べて子宮頸部上皮病変が高度であるほど強く関与することが示された。本稿第二章では、細胞診が NILM であって、従来の子宮頸がん検診による判定が「陰性」であっても、HPV16 型/18 型陽性の場合、CIN2 以上の検出率はその他 12 型の hrHPV 型に比して有意に高く、HPV16 型に限るとさらに高くなることが示された。HPV16/18 型が陽性の場合、細胞診が陰性であっても、5 人中 1 人に CIN2 以上の、9 人中 1 人に CIN3 以上の高度子宮頸部病変がそれぞれ検出されることに相当する。

本研究により、HPV16 型/18 型 genotyping を用いた HPV 検査では、検診の時点及び将来的に、子宮頸がんとその前がん病変への進展リスクの高い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された。また、この検診方法は、従来細胞診による検診では検出されづらい子宮頸部腺がん及びその前がん病変の検出にも有利である。

日本においても、子宮頸がん検診として HPV16 型/18 型 genotyping を含む HPV 検査を適用することにより、諸外国同様に、子宮頸がんの前がん病変の早期発見や、それによる浸潤がん罹患率・死亡率の改善につながる可能性が示された。本研究で得られた結果が、日本の子宮頸がん検診への HPV16 型/18 型 genotyping を含む HPV 検査の導入に寄与することを期待する。

3. 今後の課題

本研究は 2018 年 3 月に追跡期間を終了する予定である。今後の課題として以下の 4 点を挙げる。

- 1) HPV16/18 型 Genotyping を含む HPV 検査の一次検診への導入方法の検討；対象年齢や、年代ごと、特に 20 歳代の若年層に対する検診方法はいまだに定められていない。HPV16/18 の型判別を用いた検診を導入する場合は、CIN2 の検出率が上昇に転じる 25 歳以上の女性に対するがおおむね妥当であるとされているが、本研究で得られる 20-24 歳までを含む追跡研究の結果も踏まえて、HPV 検査を主軸として各年代に適した一次検診の方法について検証する。
- 2) 1 次検診以降の年代別、HPV 型別の管理方針；細胞診や 2 次検診の組織診断で異常なし、あるいは CIN1 の結果により経過観察となった対象に関して、追跡期間の結果に基づき、年代別・HPV 型別の管理方法について、HPV 検査や細胞診の再検査の時期などを踏まえて検証する。
- 3) 細胞診 NILM かつその他 12 型の hrHPV 陽性の管理方針；その他 12 型の hrHPV では、HPV16 型、18 型に比べると CIN の進展速度が遅いことが知られており、12 か月の期間では 2 次検診の方法や時期を検証するには至らなかった。3 年間の追跡研究の結果に基づいて、その適した管理方針について検証する。
- 4) 細胞診陰性かつ hrHPV 陰性の管理方針；本研究で 2 次検診のコルポスコピー検査の対象とならなかった細胞診 NILM かつ hrHPV 陰性の対象群は、追跡期間に細胞診の対象となるため、CIN2 以上の高度頸部病変の検出について細胞診陽性群や HPV 陽性群と比較し、その管理方針を検証する。

謝辞

学位論文を作成するにあたり、多くの方々にご支援ご協力を賜りましたことを謹んで御礼申し上げます。北海道大学名誉教授 櫻木範明先生には、国内留学において子宮頸がんの発がんに関する基礎研究に携わる貴重な機会を頂き、その経験を今回のがん検診の臨床試験へとつなげることができました。HPVと発がんに関する基礎研究に携わった2年半は困難の連続でしたが、臨床医としての視野は広がり、なによりも基礎研究者の方々の探求心と熱意に、医師として基本に立ち返り自身の責務を再確認したものです。親身にご指導いただきました国立がん研究センター研究所発がん予防研究分野部長 清野透先生、そして困難の多い日々の研究を支えてくださった研究所同期の山田健二先生（国立がん研究センター研究所発がん予防研究分野 外来研究員）、下村和樹さん（東京大学新領域創成科学研究科修士）に、合わせて深く御礼申し上げます。

今回、臨床研究の解析から基礎論文をまとめるにあたり、北海道大学名誉教授 櫻木範明先生、北海道大学大学院医学研究院総合女性医療システム学分野 特任講師 シャロン・ハンリー先生、北海道対がん協会札幌検診センター長 藤田博正先生、旭川検診センター婦人科部長 笠茂光則先生に、多大なるご協力を賜りましたことを、心よりお礼申し上げます。皆様に心から感謝するとともに、益々のご活躍をお祈り申し上げます。

最後に、国内留学と臨床医とを並行した大学院生活を支えてくれた家族と、日々の臨床や研究に励む姿で刺激を与えてくれた旭川医科大学第23期の同期の方々に、深い感謝の意を表して謝辞と致します。

引用文献

- 1 Torre, L. A., Siegel, R. L., Ward, E. M. & Jemal, A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **25**, 16-27 (2016).
- 2 Ministry of Health, Labour and Welfare,, Cancer Information Service,, National Cancer Center,, Japan,. *Cancer Registry and Statistics*, <http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html#smoking> (2016).
- 3 Foundation for Promotion of Cancer Research. *Cancer Statistics in Japan-2016*, <http://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2016/cancer_statistics_2016.pdf> (2017).
- 4 Patten, N. J. S. *et al.* To vaccinate or not to vaccinate? Perspectives on HPV vaccination among girls, boys, and parents in the Netherlands: a Q-methodological study. *BMC Public Health* **17**, 872 (2017).
- 5 Huh, W. K. *et al.* Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* (2017).
- 6 Walboomers, J. M. *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* **189**, 12-19 (1999).
- 7 Yugawa, T. & Kiyono, T. [Molecular basis of cervical carcinogenesis by high-risk human papillomaviruses]. *Virusu* **58**, 141-154 (2008).
- 8 Schiffman, M., Castle, P. E., Jeronimo, J., Rodriguez, A. C. & Wacholder, S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* **370**, 890-907 (2007).
- 9 Ostor, A. G. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* **12**, 186-192 (1993).
- 10 de Sanjose, S. *et al.* Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer* **49**, 3450-3461 (2013).
- 11 Pimenta, J. M., Galindo, C., Jenkins, D. & Taylor, S. M. Estimate of the global burden of cervical adenocarcinoma and potential impact of prophylactic human papillomavirus vaccination. *BMC cancer* **13**, 553 (2013).
- 12 Parkin, D. M. & Bray, F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* **24 Suppl 3**, S3/11-25 (2006).
- 13 Onuki, M. *et al.* Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. *Cancer Sci* **100**, 1312-1316 (2009).
- 14 Azuma, Y. *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 and invasive cervical cancer in Japanese women. *Jpn J Clin Oncol* **44**,

- 910-917 (2014).
- 15 Miura, S. *et al.* Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer* **119**, 2713-2715 (2006).
 - 16 Holl, K. *et al.* Human papillomavirus prevalence and type-distribution in cervical glandular neoplasias: Results from a European multinational epidemiological study. *Int J Cancer* **137**, 2858-2868 (2015).
 - 17 Smith, H. O., Tiffany, M. F., Qualls, C. R. & Key, C. R. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States--a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol* **78**, 97-105 (2000).
 - 18 Munoz, N. *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* **348**, 518-527 (2003).
 - 19 Mayrand, M. H. *et al.* Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* **357**, 1579-1588 (2007).
 - 20 Bulkman, N. W. *et al.* POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: design, methods and baseline data of 44,102 women. *Int J Cancer* **110**, 94-101 (2004).
 - 21 Naucler, P. *et al.* Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* **357**, 1589-1597 (2007).
 - 22 Ronco, G. & Segnan, N. HPV testing for primary cervical cancer screening. *Lancet* **370**, 1740-1742 (2007).
 - 23 Goldhaber-Fiebert, J. D., Stout, N. K., Salomon, J. A., Kuntz, K. M. & Goldie, S. J. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16,18 vaccination. *J Natl Cancer Inst* **100**, 308-320 (2008).
 - 24 H, C. K. *et al.* The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort through three screening rounds. *Health Technol Assess* **18**, 1-196 (2014).
 - 25 Bosgraaf, R. P. *et al.* Reasons for non-attendance to cervical screening and preferences for HPV self-sampling in Dutch women. *Prev Med* **64**, 108-113 (2014).
 - 26 Ketelaars, P. J. W. *et al.* High-risk human papillomavirus detection in self-sampling compared to physician-taken smear in a responder population of the Dutch cervical screening: Results of the VERA study. *Prev Med* **101**, 96-101 (2017).
 - 27 Saslow, D. *et al.* American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* **137**, 516-542 (2012).
 - 28 Simms, K. T. *et al.* Will cervical screening remain cost-effective in women offered the next

- generation nonavalent HPV vaccine? Results for four developed countries. *Int J Cancer* **139**, 2771-2780 (2016).
- 29 Ronco, G. *et al.* Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* **11**, 249-257 (2010).
- 30 Ronco, G. *et al.* Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* **383**, 524-532 (2014).
- 31 Khan, M. J. *et al.* The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* **97**, 1072-1079 (2005).
- 32 Hosaka, M. *et al.* Incidence risk of cervical intraepithelial neoplasia 3 or more severe lesions is a function of human papillomavirus genotypes and severity of cytological and histological abnormalities in adult Japanese women. *Int J Cancer* **132**, 327-334 (2013).
- 33 Wright, T. C. *et al.* The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *Am J Obstet Gynecol* **206**, 46.e41-46.e11 (2012).
- 34 Canfell, K. *et al.* Cervical screening with primary HPV testing or cytology in a population of women in which those aged 33 years or younger had previously been offered HPV vaccination: Results of the Compass pilot randomised trial. *PLoS Med* **14**, e1002388 (2017).
- 35 Iwata, T. *et al.* Human Papillomavirus Test for Triage of Japanese Women With Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)* **22**, 1509-1515 (2015).
- 36 坂本穆彦, 今., 小松京子, 大塚重則, 古田則行., 子宮頸部細胞診ベセスダシステム運用の実際. (医学書院, 2010).
- 37 Wright, T. C., Jr. *et al.* 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* **197**, 346-355 (2007).
- 38 Nagai, Y., Maehama, T., Asato, T. & Kanazawa, K. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol Oncol* **79**, 294-299 (2000).
- 39 Sauvaget, C. *et al.* Challenges in breast and cervical cancer control in Japan. *Lancet Oncol* **17**, e305-e312 (2016).
- 40 Zhang, L. *et al.* Targeted human papillomavirus vaccination for young men who have sex with men in Australia yields significant population benefits and is cost-effective. *Vaccine* **35**, 4923-4929 (2017).
- 41 Luque, J. S., Tarasenko, Y. N., Dixon, B. T., Vogel, R. L. & Tedders, S. H.

- Recommendations and administration of the HPV vaccine to 11- to 12-year-old girls and boys: a statewide survey of Georgia vaccines for children provider practices. *J Low Genit Tract Dis* **18**, 298-303 (2014).
- 42 Hanley, S. J., Yoshioka, E., Ito, Y. & Kishi, R. HPV vaccination crisis in Japan. *Lancet* **385**, 2571 (2015).
- 43 Morisada, T. *et al.* CITRUS, cervical cancer screening trial by randomization of HPV testing intervention for upcoming screening: Design, methods and baseline data of 18,471 women. *Cancer Epidemiol* **50**, 60-67 (2017).
- 44 Ministry of Health, L. a. W. *Report on Regional Public Health Services and Health Promotion Services.*, <<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/32-19.html>>
- 45 Fujiwara H, S. M., Aad G, Abbott B, Abdallah J, et al. in *AOGIN*. SY1-2, 56.
- 46 Kurokawa, T. in *AOGIN*. SY1-3, 57.
- 47 Matsumoto, K. *et al.* Subsequent risks for cervical precancer and cancer in women with low-grade squamous intraepithelial lesions unconfirmed by colposcopy-directed biopsy: results from a multicenter, prospective, cohort study. *Int J Clin Oncol* **17**, 233-239 (2012).
- 48 Takehara, K. *et al.* Human papillomavirus types 52 and 58 are prevalent in uterine cervical squamous lesions from Japanese women. *Pathology research international* **2011**, 246936 (2011).
- 49 Sasagawa, T., Basha, W., Yamazaki, H. & Inoue, M. High-risk and multiple human papillomavirus infections associated with cervical abnormalities in Japanese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **10**, 45-52 (2001).
- 50 Konno, R., Tamura, S., Dobbelaere, K. & Yoshikawa, H. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in healthy Japanese women aged 20 to 25 years old enrolled in a clinical study. *Cancer Sci* **102**, 877-882 (2011).
- 51 Yamasaki, K. *et al.* Pre-vaccination epidemiology of human papillomavirus infections in Japanese women with abnormal cytology. *J Obstet Gynaecol Res* **37**, 1666-1670 (2011).
- 52 Inoue, M., Sakaguchi, J., Sasagawa, T. & Tango, M. The evaluation of human papillomavirus DNA testing in primary screening for cervical lesions in a large Japanese population. *Int J Gynecol Cancer* **16**, 1007-1013 (2006).
- 53 Nakamura, Y. *et al.* HPV genotyping for triage of women with abnormal cervical cancer screening results: a multicenter prospective study. *Int J Clin Oncol* **20**, 974-981 (2015).
- 54 Ishikawa, H., Mitsuhashi, N., Sakurai, H., Maebayashi, K. & Niibe, H. The effects of p53 status and human papillomavirus infection on the clinical outcome of patients with stage IIIB cervical carcinoma treated with radiation therapy alone. *Cancer* **91**, 80-89 (2001).
- 55 Fujinaga, Y. *et al.* Simultaneous detection and typing of genital human papillomavirus DNA using the polymerase chain reaction. *J Gen Virol* **72 (Pt 5)**, 1039-1044 (1991).

- 56 Aoki, D. (MHLW grant system Japan, 2017).
- 57 Nagasaka K. in *AOGIN*. SY1-1, 54.
- 58 Arbyn, M. *et al.* European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition--summary document. *Ann Oncol* **21**, 448-458 (2010).
- 59 von Karsa, L. *et al.* European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Research* **1**, 22-31 (2015).
- 60 Velentzis, L. S. *et al.* How will transitioning from cytology to HPV testing change the balance between the benefits and harms of cervical cancer screening? Estimates of the impact on cervical cancer, treatment rates and adverse obstetric outcomes in Australia, a high vaccination coverage country. *Int J Cancer* **141**, 2410-2422 (2017).
- 61 US Preventive Services Task Force. *Cervical Screening Recommendations Draft*, , <<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/cervical-cancer-screening2> >
- 62 Wentzensen, N. *et al.* p16/Ki-67 Dual Stain Cytology for Detection of Cervical Precancer in HPV-Positive Women. *J Natl Cancer Inst* **107**, djv257, doi:10.1093/jnci/djv257 (2015).
- 63 Wentzensen, N., Schiffman, M., Palmer, T. & Arbyn, M. Triage of HPV positive women in cervical cancer screening. *J Clin Virol* **76 Suppl 1**, S49-s55 (2016).
- 64 Tota, J. E. *et al.* Approaches for triaging women who test positive for human papillomavirus in cervical cancer screening. *Prev Med* **98**, 15-20 (2017).
- 65 Sasieni, P. Estimating prevalence when the true disease status is incompletely ascertained. *Statistics in medicine* **20**, 935-949 (2001).
- 66 Rijkaart, D. C. *et al.* Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol* **13**, 78-88 (2012).
- 67 Schiffman, M. *et al.* The Role of Human Papillomavirus Genotyping in Cervical Cancer Screening: A Large-Scale Evaluation of the cobas HPV Test. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **24**, 1304-1310 (2015).
- 68 Gage, J. C. *et al.* The low risk of precancer after a screening result of human papillomavirus-negative/atypical squamous cells of undetermined significance papanicolaou and implications for clinical management. *Cancer Cytopathol* **122**, 842-850 (2014).
- 69 Herzog, T. J. & Monk, B. J. Reducing the burden of glandular carcinomas of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* **197**, 566-571 (2007).
- 70 Hanley, S. J. *et al.* HPV self-sampling in Japanese women: A feasibility study in a population with limited experience of tampon use. *J Med Screen* **23**, 164-170 (2016).

- 71 Lazcano-Ponce, E. *et al.* Specimen self-collection and HPV DNA screening in a pilot study of 100,242 women. *Int J Cancer* **135**, 109-116 (2014).
- 72 Arbyn, M. & Castle, P. E. Offering Self-Sampling Kits for HPV Testing to Reach Women Who Do Not Attend in the Regular Cervical Cancer Screening Program. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **24**, 769-772 (2015).
- 73 Verdoodt, F. *et al.* Reaching women who do not participate in the regular cervical cancer screening programme by offering self-sampling kits: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* **51**, 2375-2385 (2015).
- 74 Palmer, T. J. *et al.* HPV immunisation and cervical screening--confirmation of changed performance of cytology as a screening test in immunised women: a retrospective population-based cohort study. *Br J Cancer* **114**, 582-589 (2016).
- 75 Richardson, L. A., Tota, J. & Franco, E. L. Optimizing technology for cervical cancer screening in high-resource settings. *Expert Rev Obstet Gynecol* **6**, 343-353 (2011).
- 76 Isidean, S. D. *et al.* Human papillomavirus testing versus cytology in primary cervical cancer screening: End-of-study and extended follow-up results from the Canadian cervical cancer screening trial. *Int J Cancer* **139**, 2456-2466 (2016).
- 77 Wright, T. C. *et al.* Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol* **136**, 189-197 (2015).
- 78 Gage, J. C. *et al.* Reassurance against future risk of precancer and cancer conferred by a negative human papillomavirus test. *J Natl Cancer Inst* **106** (2014).
- 79 Simoons, C., Sabbe, M., Van Damme, P., Beutels, P. & Arbyn, M. Introduction of human papillomavirus (HPV) vaccination in Belgium, 2007-2008. *Euro Surveill* **14** (2009).
- 80 Okuyama A, H. T., Saito H., in *Gan No Rinsho* Vol. 61 155-161 (2015).
- 81 Cuzick, J. *et al.* Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* **119**, 1095-1101 (2006).
- 82 Ronco, G. *et al.* Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* **98**, 765-774 (2006).
- 83 Wright, T. C., Jr. *et al.* Evaluation of HPV-16 and HPV-18 genotyping for the triage of women with high-risk HPV+ cytology-negative results. *Am J Clin Pathol* **136**, 578-586 (2011).
- 84 Kitchener, H. C. *et al.* A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: extended follow up in the ARTISTIC trial. *Eur J Cancer* **47**, 864-871 (2011).
- 85 Kjaer, S. K., Frederiksen, K., Munk, C. & Iftner, T. Long-term absolute risk of cervical

- intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst* **102**, 1478-1488 (2010).
- 86 Herrero, R. *et al.* Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis* **191**, 1796-1807 (2005).
- 87 Jaisamrarn, U. *et al.* Natural history of progression of HPV infection to cervical lesion or clearance: analysis of the control arm of the large, randomised PATRICIA study. *PLoS One* **8**, e79260 (2013).
- 88 Castle, P. E. *et al.* Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population based cohort study. *Bmj* **339**, b2569 (2009).
- 89 Motoki, Y. *et al.* Increasing trends in cervical cancer mortality among young Japanese women below the age of 50 years: an analysis using the Kanagawa population-based Cancer Registry, 1975-2012. *Cancer Epidemiol* **39**, 700-706 (2015).
- 90 McCredie, M. R. *et al.* Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* **9**, 425-434 (2008).
- 91 Clifford, G. M., Smith, J. S., Plummer, M., Munoz, N. & Franceschi, S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* **88**, 63-73 (2003).
- 92 Bosch, F. X. & de Sanjose, S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer--burden and assessment of causality. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, 3-13 (2003).
- 93 Yamagami, W. *et al.* Clinical statistics of gynecologic cancers in Japan. *J Gynecol Oncol* **28**, e32 (2017).
- 94 Aoyama, K. S., Fujita, H., Hanley, SJB., Kasamo, M., Kikuchi, K., Torigoe, T., Matsuno, Y., Tamakoshi, A., Sasaki, T., Matsuura, M., Kato, Y., Dong, P., Watari, H., Saito, T., Sengoku, K., Sakuragi, N. Comparison of HPV genotyping and cytology triage, COMPACT-Study: Design, methods and baseline results in 14,642 women (under review) (2018).
- 95 Castanon, A., Landy, R. & Sasieni, P. D. Is cervical screening preventing adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix? *Int J Cancer* **139**, 1040-1045 (2016).
- 96 Katki, H. A. *et al.* Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol* **12**, 663-672 (2011).
- 97 Smith, M. A. & Canfell, K. Projected impact of HPV vaccination and primary HPV screening on cervical adenocarcinoma: Example from Australia. *Papillomavirus Res* **3**, 134-141 (2017).

- 98 Yagi, A. *et al.* Realistic fear of cervical cancer risk in Japan depending on birth year. *Hum Vaccin Immunother* **13**, 1700-1704 (2017).
- 99 Tanaka, H. *et al.* Preventive effect of human papillomavirus vaccination on the development of uterine cervical lesions in young Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res* **43**, 1597-1601 (2017).
- 100 Ozawa, N., Ito, K., Tase, T., Metoki, H. & Yaegashi, N. Beneficial Effects of Human Papillomavirus Vaccine for Prevention of Cervical Abnormalities in Miyagi, Japan. *Tohoku J Exp Med* **240**, 147-151 (2016).