

本書は、会員の医学知識および医療レベルの向上を目的として作成されたものであって、一般の医療水準を示したものではない。

公益社団法人 日本産婦人科医会
平成 23 年度
がん対策委員会 がん部会

公益社団法人日本産婦人科医会
平成 23 年度

がん対策委員会

委員長 岩成 治
副委員長 大村 峯夫
副委員長 平井 康夫
委員 小澤 信義
委員 鎌田 正晴
委員 児玉 省二
委員 今野 良
委員 寺本 勝寛
委員 中山 裕樹
委員 森本 紀
アドバイザー 柏村 正道
アドバイザー 坂田 壽衛
アドバイザー 竹下 茂樹

がん部会

副会長 木下 勝之
常務理事 鈴木 光明
常務理事 東條龍太郎
理事 池谷 東彦
理事 河西十九三
幹事長 五味淵秀人
副幹事長 塚原 優己
副幹事長 栗林 靖
幹事 関根 憲
幹事 星合 明

子宮頸がん検診リコメンデーション － HPV-DNA 検査併用検診にむけて－

日本産婦人科医会がん対策委員会

はじめに

子宮頸がんの原因が高リスク型ヒトパピローマウイルス（HPV）の持続感染であることが明らかにされたことから、子宮頸がん予防ワクチン（HPV ワクチン）が開発され、子宮頸がんは予防の時代になった。また診断技術の面では高リスク型 HPV を検出できる HPV-DNA 検査という新しい診断技術が開発・導入され、子宮頸がん検診も大きな変革の時を迎えている。

HPV-DNA 検査と細胞診を併用することにより、CIN2 以上の高度病変の検出精度が飛躍的に向上することが期待される。また、両検査とも陰性の場合には検診間隔が延長できることから、費用対効果も優れていると考えられる。既に細胞診と HPV-DNA 検査の併用検診は一部の自治体の住民検診や、任意検診である人間ドックなどで導入されているが、今後、更なる普及が見込まれている。このような動向を鑑み、日本産婦人科医会がん対策委員会では、現在、国内外で得られているエビデンスをもとに、子宮頸がん検診において、細胞診に HPV-DNA 検査を併用する場合の最も適切と考えられる検査法および運用法に関するリコメンデーションを作成することとした。併せて従来の細胞診単独による子宮頸がん検診についてもリコメンデーションを当面の子宮頸がん検診における暫定的な運用指針であり、今後の知見の集積を踏まえて、必要に応じて見直しを行う予定である。

I. 細胞診単独による子宮頸がん検診

細胞診の検査法

子宮頸部細胞診は直接塗抹法（従来法、Conventional Cytology）、液状化検体細胞診（LBC：Liquid-Based Cytology）、のいずれも子宮頸がん検診に適している。

検診の開始年齢

細胞診による子宮頸がん検診は 20 歳から開始すべきである¹⁾。ただし、性交未経験の女性は除く。

検診の受診間隔

従来法、液状化検体細胞診のいずれであっても、20 歳代の女性に対しては毎年の検診実施が推奨される。30 歳以上で、細胞診が 3 回連続で正常だった女性は 2 年毎の検診を推奨する。

なお、HIV に感染している女性、免疫抑制剤を投与している女性、CIN2、CIN3 または子宮頸がんの治療履歴がある女性は毎年検診が推奨される²⁾。

結果の報告様式とその運用

細胞診結果は、ベセスダシステム 2001 に準拠した報告様式で報告されるべきである。ベセスダシステムは 1988 年に提唱され、1991 年と 2001 年に改訂された。わが国の細胞診の報告様式はこれまでパニコロウ分類を改変した「日母分類」が使われてきたが、2008 年に日本産婦人科医会よりベセスダシステム 2001 に準拠した新報告様式への変更が発表された³⁾。

1. 標本の種類

まず、標本の作成法を明示する。従来の直接塗抹法と液状化検体細胞診がある。ベセスダシステム 2001 では直接塗抹法と液状化検体細胞診のどちらに対しても適応しているので、選択した作成法を明示する。また、細胞採取器具（サイトピック、ヘラ、ブラシなど）を明示する。

2. 検体の適否

適正もしくは不適正を明示する。不適正の場合には、その理由を記入する。不適正には、検体が不合格（例：検体にラベルがない、スライドの破損など）のため、鏡検による評価そのものが除外される場合と、鏡検はされるが、評価するには不適正な場合がある。

適正検体の条件は、保存状態がよく、鮮明に見える扁平上皮細胞が直接塗抹法では 8,000 ～ 12,000 個、液状化検体細胞診では 5,000 個以上である。

3. 細胞診判定

細胞診結果は、ベセスダシステム 2001 に準拠した報告様式で報告される。

報告書には、臨床的取扱いの参考にするために、推定される病理組織分類を付記することが推奨される。

詳細は日本産婦人科医会発行の「ベセスダシステム 2001 準拠子宮頸部細胞診報告様式の理解のために」（2008 年 12 月）³⁾ を参照。

ASC-US の場合、コルポ診実施のトリアージに HPV-DNA 検査が推奨される。

メタアナリシスによると細胞診 ASC-US のなかには CIN2 以上の病変が 9.7%、CIN3 以上の病変が 4.3% 含まれるとされている⁴⁾。このうち、HPV-DNA 検査が陽性の群から CIN2 以上、あるいは CIN3 以上が検出される率はそれぞれ 21.3%、9.7% であるのに対して、HPV-DNA 検査が陰性の群では、それぞれ 1.3%、0.3% と低率である⁴⁾。したがって ASC-US 例において HPV-DNA 検査が陰性ならば高度扁平上皮内病変（HSIL）の可能性は低いと考えられる。

ASC-US に対するトリアージとしては、6 カ月後の細胞診の繰り返し、あるいは直ちにコルポスコピーを行うことよりも、HPV-DNA 検査のほうがより効率的である。

Ⅱ . 細胞診と HPV-DNA 検査併用による子宮頸がん検診

HPV-DNA 検査の検査法

2011 年 4 月現在、3 つの体外診断薬キットがわが国で承認されている。子宮頸がんをひき起こす 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59 および 68 型の 13 種類の高リスク型 HPV 群を検出する検査としては、ハイブリッドキャプチャー 2 (HC2) 法（商品名：HPV DNA「キアゲン」HC II）と PCR 法（商品名：アンプリコア[®]HPV）の 2 種類の診断薬が承認されている。また、上記の 13 種類の HPV の遺伝子型を判定することができるジェノタイプング試薬（商品名：クリニチップ[®]HPV）が新たに承認された。いずれの検査も細胞診と同様に子宮頸部擦過細胞を検査材料として用いる。

HC2 法のみが従来法（直接塗抹法）および液状化検体細胞診の両方で検査可能である。従来法（直接塗抹法）の場合は、HC2 法専用の採取器具（ブラシ）で子宮頸部から細胞を擦過し、細胞診用のスライドガラスに塗布した後に、ブラシをそのまま検体輸送液の入ったチューブに入れ、折れ目の箇所折って HPV 検査に提出する。

液状化検体細胞診の場合は、バイアルに採取した検体をそのまま提出すれば細胞診と HPV-DNA 検査の両方の検査が可能である。

HC2 法は世界規模の臨床研究ならびに国内の報告から、CIN2 以上の病変検出に高い感度を有することが確認されている⁵⁻¹⁰⁾。臨床検査として標準化されている。PCR 法は遺伝子増幅を行い、低コピーの DNA 検出可能な検査であるが、検診における有用性を示すエビデンスはまだ十分ではなく、検診における病変検出感度、特異度を検証する必要がある。現段階では臨床検査として標準化されていない。ジェノタイプング検査は検診での使用については世界的にまだコンセンサスは得られておらず、また、コストが高いという問題点がある。ジェノタイプングの結果による臨床的取扱いに関するエビデンスはまだ明確になっていない。

現段階で米国 FDA に承認されているのは HC2 法である。なお HC2 法および PCR 法は高リスク型 HPV グループを検出する定性検査法であり、判定結果は「陽性」または「陰性」として報告される。

検診の開始年齢

細胞診と HPV-DNA 検査併用による子宮頸がん検診は 30 歳以上の女性に推奨される^{2, 11)}。30 歳未満の女性は高リスク型 HPV 感染率が高いため、併用検診は推奨されず、細胞診単独による検診が推奨される。

なお、細胞診 ASC-US のトリアージ検査として HPV-DNA 検査を実施する場合は全ての年齢に適用される。

検診の受診間隔

細胞診と HPV-DNA 検査がともに陰性であった 30 歳以上の低リスクの女性は 3 年後の受診を推奨する^{2, 10-12)}。

※ 細胞診と HPV-DNA 検査がともに陰性の 30 歳以上の女性は、その後 4～6 年の間に CIN2 または CIN3 を発症するリスクは極めて低い。細胞診 + HPV-DNA 検査併用と細胞診単独検診の比較としては、ヨーロッパのコホート研究¹³⁾がある。それによると、対象例 24,925 人中、細胞診と HPV-DNA 検査の両者が陰性の場合、

6年間のフォローアップ期間中に CIN3 またはがんの発症率は 0.27% であり細胞診のみ陰性 (0.97%) に比べ低率であった。

HIV に感染している女性、免疫抑制剤を投与している女性、CIN2、CIN3 またはがんの治療履歴がある女性は毎年検診を受けるべきである。

検診の終了年齢

過去 10 年以内に細胞診異常がなく、連続 3 回以上細胞診が陰性であった 65 歳以上の女性は、最後の検診で細胞診と HPV-DNA 検査がともに陰性であれば検診を終了することができる^{2,11)}。

併用検診を適用すべきでない対象

30 歳未満の女性は一過性の感染が多いため、併用検診を実施すべきではなく、毎年細胞診を受けるべきである^{2,11)}。

また、良性疾患で子宮全摘出術を受けた女性は併用検診を実施すべきではない¹¹⁾。

結果の解釈と運用 (図 1)

1. 細胞診 (陰性) / HPV-DNA 検査 (陰性) の場合

次回検診を 3 年後に実施する^{2,11)}。

これは両方の検査で陰性の場合、CIN2 以上の病変に対する陰性適中率 (NPV : negative predictive value) が非常に高いことに基づく。

2. 細胞診 (陰性) / HPV-DNA 検査 (陽性) の場合

6 ~ 12 ヶ月後に細胞診と HPV-DNA 検査による再検査を実施する^{7,11)}。

高リスク型 HPV 陽性で細胞診が陰性の場合、CIN2, 3 または子宮頸がんを有するリスクはかなり低い。従って、6 ~ 12 ヶ月後に再検査を実施する。その結果、両検査とも陰性であった場合は次回検診は 3 年後で良い。どちらかの検査で異常が見られた場合にはコルポ診を実施する。コルポ診により、CIN2 以上の病変が検出されなければ、HPV-DNA 検査と細胞診によるフォローアップを 12 ヶ月後に実施する。

※ フランスの研究⁷⁾によると細胞診 (陰性) / HPV-DNA (陽性) のうち、フォローアップのコルポ診 (初回から平均 6 ヶ月後) で CIN2 以上の病変が見つかるのは、わずかに 4.2% であり、平均 6 ヶ月後のフォローアップで 60% が HPV-DNA 陰性に転じた。細胞診 (陰性) / HPV-DNA (陽性) の女性の多くは一過性の HPV 感染であり CIN2 以上の病変を有するリスクは細胞診 ASC (atypical squamous cells ; CIN2 のリスクは 5 ~ 17%) の場合よりも低い。従って、これらの女性では 6 ~ 12 ヶ月後に細胞診 + HPV-DNA 検査による検査を実施することで十分である。

3. 細胞診 (ASC-US) / HPV-DNA 検査 (陰性) の場合

1 年後に細胞診による再検査を実施する^{3,11,14)}。

これは細胞診単独の検診の場合に ASC-US で HPV-DNA 検査を実施したケースと同じ運用である。

4. 細胞診 (ASC-US) / HPV-DNA 検査 (陽性) の場合

この場合はコルポ診を実施する^{3,11,14)}。

これは細胞診単独の検診の場合に ASC-US で HPV-DNA 検査を実施したケースと同じ運用である。

5. 細胞診陽性 (異常) の場合

HPV-DNA 検査の結果にかかわらず、細胞診が LSIL、ASC-H 以上の細胞異常が見られた場合はコルポ診を実施する¹¹⁾。

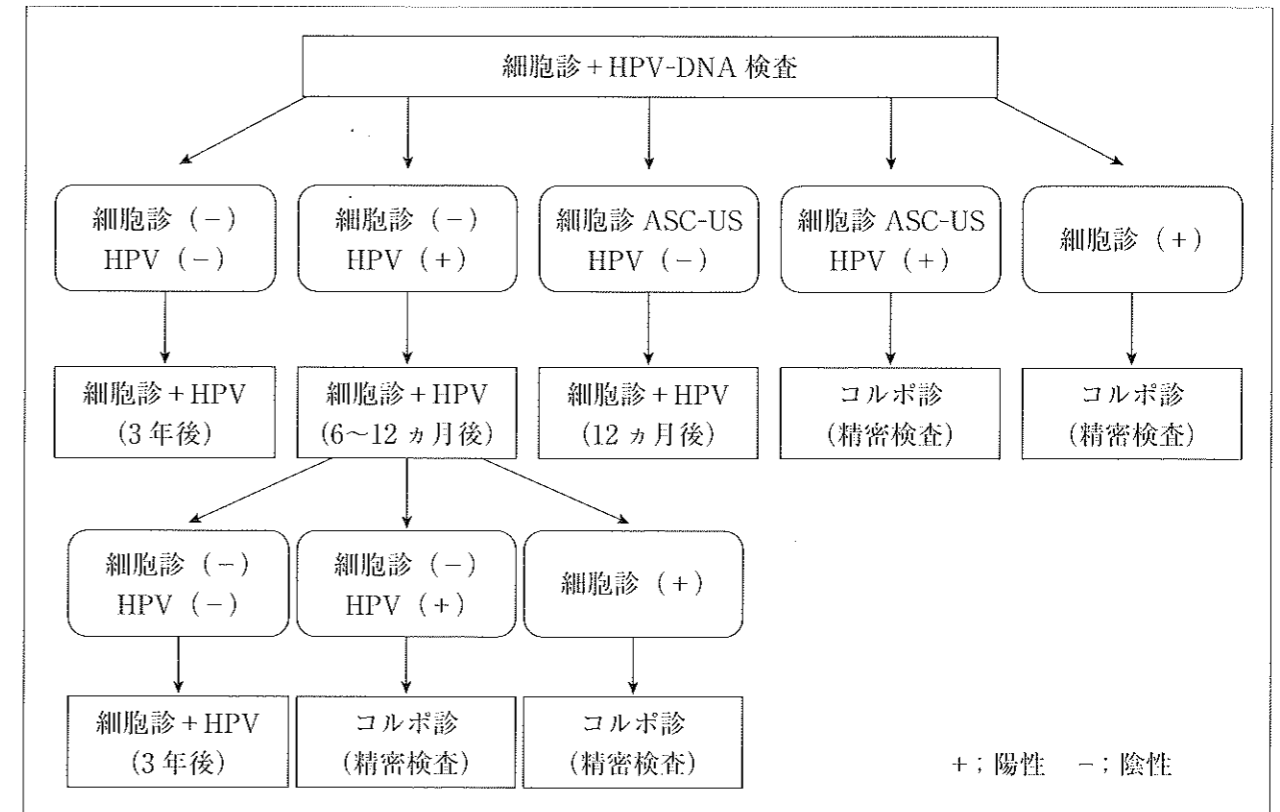


図 1 細胞診と HPV-DNA 検査併用による子宮頸がん検診 - 結果と運用

(付) 任意検診 (人間ドック) の子宮頸がん検診

対策型検診が対象集団のがんの死亡率減少を目的とし、公共的な予防対策として行われるのに対し、人間ドックなどのような任意型検診は受診者個人のがんの罹患や死亡リスクの減少を目的とするものである。目的が異なることから検診の方法も異なる。子宮頸がんの場合、CIN2、CIN3の前がん段階で発見することによるがんの予防が目的となる。従って、CIN2、CIN3のリスクが認められた場合はコルポ診・生検による精密検査が望ましい。このため、CIN2以上の病変の検出感度の高い細胞診とHPV-DNA検査の併用が基本となるが、結果の運用は以下のとおり異なる。

結果の運用 (図2)

1. 細胞診 (陰性) / HPV-DNA 検査 (陰性) の場合
次回検診を3年後に実施する。毎年実施の必要性はないが、これを妨げるものではない。
2. 細胞診 (陰性) / HPV-DNA 検査 (陽性) の場合
6～12ヵ月後に細胞診とHPV-DNA検査による再検査を実施する。ただし、受診者が希望する場合にはただちにコルポ診を実施することも妨げない。
3. 細胞診 (ASC-US) / HPV-DNA 検査 (陰性) の場合
1年後に細胞診、または細胞診とHPV-DNA検査併用による再検査を実施する。
4. 細胞診 (ASC-US) / HPV-DNA 検査 (陽性) の場合
コルポ診を実施する。
5. 細胞診陽性 (異常) の場合
HPV-DNA検査の結果にかかわらず、コルポ診を実施する。

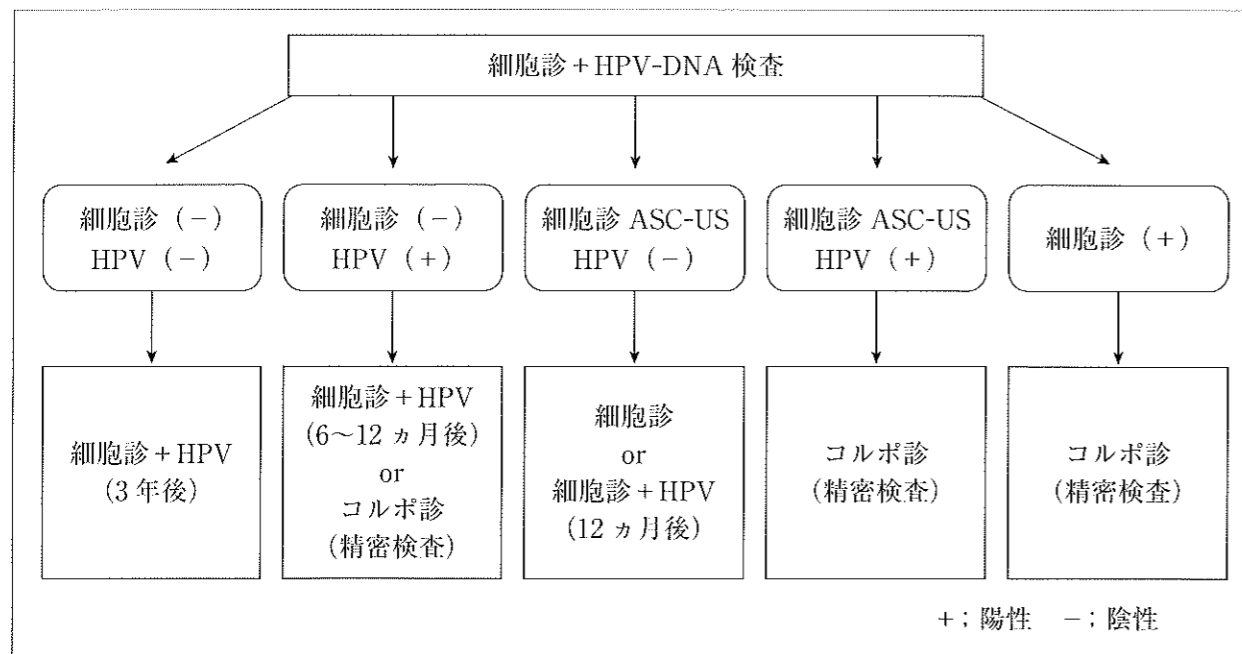


図2 任意検診 (人間ドック) の子宮頸がん検診 - 結果と運用

任意検診 (人間ドック) の場合、受診者の5～7%がコルポ診の適用となると考えられる。

文 献

1. 厚生労働省:がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針について 健発第0331058号, 2008.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Cervical cytology screening. Number 109, December 2009. Obstet Gynecol 2009 ; 114 : 1409-1420.
3. 日本産婦人科医会編:ベセスダシステム2001準拠子宮頸部細胞診報告様式の理解のために, 2008, 12月.
4. Arbyn M, et al. Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. Vaccine 2006 ; 24 (suppl3) : S3/78-S3/89.
5. Mayrand M-H, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. N Engl J Med 2007 ; 357 : 1579-1588.
6. 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 Oncology 2010 ; 11 : 249-257.
7. Clavel C, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. Br J Cancer 2001 ; 84 : 1616-1623.
8. Cuzick J, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. Lancet 2003 ; 362 : 1871-1876.
9. Lörincz AT, et al. Human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. Arch Pathol Lab Med 2003 ; 127 : 959-968.
10. 岩成 治:子宮頸がん検診受診率向上への取り組み - 日本初の細胞診・HPV検査併用検診で受診率向上・高精度化・効率化達成 -. 臨婦産 2010 ; 64 : 288-297.
11. Wright TC Jr., et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. Obstet Gynecol 2004 ; 103 : 304-309.
12. Sherman ME, et al. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: A 10-year cohort analysis. J Natl Cancer Inst 2003 ; 95 : 46-52.
13. Dillner J, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. Brit Med J 2008 ; 337 : a1754.
14. Wright TC Jr., et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. Am J Obstet Gynecol 2007 ; 197 : 346-355.