

## 子宮頸がんおよびその前駆病変に対する検診の現況

## Current Status of Screenig for Uterine Cervical Cancer and Precursors

本 間 滋 菊 池 朗 柳 瀬 徹 笹 川 基  
Shigeru HONMA, Akira KIKUCHI, Toru YANASE and Motoi SASAGAWA

## 要 旨

本邦の子宮頸がん検診は昭和30年代後半から始められ長い歴史を持つが、受診率が欧米の70-80%に比して著しく低い25%程度に低迷し、しかも受診者が頸がんになるリスクの低い高齢者に偏っていて反復受診者もその年代に多く、費用対効果の悪化を招いている。近年の頸がんとその前駆病変発生の若年化と、晩婚化～妊娠の高齢化から、検診の目的は早期がん～浸潤がんの発見というよりは、妊孕能の温存可能な円錐切除術で治療可能な前駆病変～上皮内癌までに発見することになってきた。こうした中で、頸がんとその前駆病変の発生がHPV (Human Papilloma Virus) の持続感染によること、それら病変のほとんどにHPV DNAが証明される事実が明らかになった結果、①頸がん検診を担う細胞診領域で変革がおこり、Bethesda systemという診断体系が作られ、それとともに病理組織学でもCIN (cervical intraepithelial neoplasia) からSIL (squamous intraepithelial lesion) に変更され、②頸がん検診で細胞診とHPV検査の併用が始まり、③頸がん発生を予防するHPVワクチンが開発されるなどの進展がおこった。検診ではこれら変化の本質を十分に理解した対応が求められる。

## 緒 言

子宮頸がんの前駆病変(本邦の診断基準である『子宮頸癌取り扱い規約(第3版)』<sup>1)</sup>では異形成:dysplasia,あるいはCIN (cervical intraepithelial neoplasia), 国際分類<sup>2)</sup>ではSIL (squamous intraepithelial lesion)を含め、ほとんどの子宮頸がんの発生にHPV (Human Papilloma Virus: ヒト乳頭腫ウイルス)の持続感染が関与することが証明され<sup>3)</sup>, またこの前駆病変と頸がんのほぼ100%にHPV DNAが証明されることが明らかとなった<sup>4)</sup>(例外として胃型腺癌が挙げられる)。このことから頸がんの診療において3つの重要な変化と進展がもたらされた。ひとつ目は、頸がんおよびその前駆病変を発見し診断するシステム, すなわち子宮頸部細胞診における判断と結果報告の体系の改訂と, それに対応した頸部病変の病理組織診断上の再分類・再定義である。2つ目は, 従来からもっぱら細胞診によって行われてきた子宮頸がん検診において, HPV検査が導入されつつあることである。

3つ目は, 頸がん発生を予防する目的を持ったHPVに対するワクチンの開発である。本稿では以上の3項目について, 今日の子宮頸がん検診の抱える問題点との関連から概説する。

## 1. 今日の子宮頸がん検診の問題点

後述するように一部の先駆的な地域で開始された本邦の子宮頸がん検診は, 1982年に老人保健法により国家事業における住民検診として充実度を増してきたものの, 1998年に検診に対する国からの補助金交付が一般財源化されてから地方自治体による格差と事業内容の変化が生じてきた。また, 2004年の厚生労働省による『がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針』の改訂によって検診間隔が2年となった頃から浸潤癌の増加と死亡率の再上昇が報告されるようになってきた。一方, 頸がん及びその前駆病変の発生が若年化しており, 現在では結婚年齢の上昇とともに妊娠年齢が高くなっていることから頸がん患者年齢とほぼ同じ29.5歳となっている<sup>5)</sup>。

新潟県立がんセンター新潟病院 婦人科

**Key words** : 子宮頸がん (uterine cervical cancer), 頸がん前駆病変 (precursor), ベセスダシステム (Bethesda system), 細胞診・HPV 検査併用検診 (combined screenig system of Papanicolaou and HPV test for cervical cancer and precursors), HPV ワクチン (HPV vaccine), 検診無料クーポン券 (free coupon ticket)

晩婚化・少子化を背景として、頸がん検診の目的が従来からの早期がん～浸潤がんの発見というよりは、妊孕能の温存ができる、つまり円錐切除術で治療可能なCIN3までに発見することが重要な課題となってきた。また、本邦では頸がん検診の受診率が25%程度であり、欧米の70-80%に比較して著しく低いこと、また受診者が頸がんになるリスクが比較的低い高齢者に偏っている（しかも反復受診者の相当数が高齢者である）ことも指摘されていて、検診の非効率化言いかえれば費用対効果の悪化に結びついており、地方自治体の財政との関連から問題となっている<sup>6), 7)</sup>。

## 2. 子宮頸がん検診の方法論

婦人科領域の悪性腫瘍として症例数が多いものは、子宮頸癌・子宮体癌・卵巣癌（卵管癌・腹膜癌も含めて）である。これらのうち検診として長い歴史をもち、高い成果をあげてきたのは子宮頸がん検診である。この頸がん検診を組織的に行ったのは、昭和37年1月に宮城県南方村の880人の婦人を対象に東北大学の野田起一郎講師をリーダーとする7人の医師らの検診が初めてであるとされる<sup>8) 9) 10)</sup>。当時は検診台を村の施設に運び込み、採取した細胞標本を現地でPapanicolaou染色を施し検鏡して細胞診断し、要精検者に対してコルポスコピー下で組織生検を行った。現在の頸がん検診は、検診対象者が選んだ検診施設あるいは医療機関に赴いて受診する施設検診と、地域に派遣された検診設備を搭載した検診車に行って受ける車検診の2通りとなっているが、検診の医学的方法の主体が細胞診であることにはかわりはない。このようにして頸がん検診が行われ、これまで高い成果を上げてきたことには細胞診に対する高い信頼性によるところが大きい、それを支えてきたのが臨床細胞学であるといえる。本邦では、細胞診の判定はPapanicolaouの5段階分類に基づく日母（日本母性保護産婦人科医会）クラス分類により行われてきた。米国において当初精度管理の問題点の指摘から始まったが、緒言

で述べた頸がんの発生とHPVに関する知見などを踏まえた検討がなされ、それはBethesda system という細胞診の診断（判断・結果報告）体系に集約された<sup>11)</sup>。ここでは、表のような原則が反映されており、異形成（軽度～中等度～高度）あるいはCIN1～3という診断分類をなくし、軽度及び高度扁平上皮病変（LSIL とHSIL）の2分類が採用された。本邦でもBethesda system 2001に準拠した新日母分類（日本産婦人科医会分類）が作成され<sup>12)</sup>、2009年から本格的に導入されるようになった。本邦では、日本臨床細胞学会が、医師については細胞診専門医、技師については細胞検査士という資格をつくり、認定・更新を厳密に行うとともに細胞診検査施設の定期的監査などにより精度管理を行っているが、世界中を見渡すと必ずしも十分とはいえない。特にCIN 2-3の検出感度に関しては地域差があり、これは後述するHPV検査の導入にも関連してきている。一方、これらの動きに関連して病理組織学の領域でも変化が起こっている。『WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs (4th Edition)』<sup>2)</sup>において、従来細胞診領域で用いられていたSILという表現がdysplasia あるいはCINにかわって組織診断に用いられる用語となった。

## 3. 子宮頸がん検診におけるHPV検査の導入

前述のように細胞診におけるCIN 2-3の検出感度が必ずしも高いとはいえないこととHPV DNAを比較的安価で容易に測定できる方法が確立されたことから検診にHPV検査の導入が行われるようになった。Cuzick ら<sup>13)</sup>は、欧州（イギリス、フランス、ドイツ、オランダ）と北米（米国、カナダ）の6施設で行われた計6万人以上を対象とした細胞診とHPV検査の併用検診の成績を検討した。その結果、1) CIN2を発見する感度はHPV検査が細胞診より高かったが、特異度は低かった、2) HPV検査の感度には地域差はなかったが、細胞診における特異度はそうではなかった、3) 年齢との関連では、HPV検査の感度はどの年代でも変わりなかったが、細胞診

表 ベセスダシステムの3つの原則

1. 検査室から患者の健康管理者に臨床的に適切な情報を伝えることのできる用語であること。
2. 異なる病理医間、検査室間で統一、かつ合理的な再現性を有する用語であり、また様々な検査室の状況、地理的条件において、十分に柔軟に適応できること。
3. 子宮頸癌の最新の知見を反映した用語であること。

の感度は50歳を越える場合のほうが、それより若年の対象者より高かった、4) 両者の特異度は年齢が高いほど高かった。5) グレードの高いCINを除いた場合のHPV検査の陽性率には地域差があった。なお、ここで用いられているHPV検査は、Hybrid Capture II法 (HC II あるいはHC 2)が多いが、それ以外の方法 (GP5/6など) も用いられている。HC 2は、ハイリスクHPV一括 (グループピング) 検査で、HPVの16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68型のいずれかに陽性であるかを判定することができる。米国では2003年に30歳以上に限り頸がん検診に細胞診とともにこの方法によるHPV検査を併用することが承認されており、ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) からガイドラインが示されている。

Clavelら<sup>14)</sup>は細胞診とHC2の併用検診を行った4401人 (15歳~79歳) について12~72ヶ月にわたって毎年follow-upし、その後の細胞診とHPVの結果と必要に応じて行われた組織診の結果との関係を分析した。その結果、1) 4人の前駆病変 (HSIL) と1人の微小浸潤癌が診断され、これらはいずれも2年目以降の細胞診陰性・HPV陽性群から出現しており、2) 年齢は3人は29歳を越えているが、49歳を越えているものはなかった。3) 全体で、両者が陰性である場合の陰性的中率 (NPV: negative predictive value) は99.9%で、細胞診のみ陰性である場合の99.2%を上回っている。また、4) 初回から1~2年後に行われた2回目のHPV検査で陰性ならば、NPVは100%であり、5) 49歳を越えた年齢層に限ると、NPVは100%であった、これら両者が陰性である受診者は受診間隔を3~5年の引き延ばすことができ、HPV検査に要する費用と相殺できると結論づけている。また、Dillnerら<sup>15)</sup>は欧州6カ国の24,295人を対象として同様に併用検診を行って6年間経過を観察している。その結果、1) CIN3以上の異常の累積発生率は、HPV検査が陰性の群では0.27%であるのに対して細胞診陰性群では0.97%であった、2) 細胞診陰性であった群の6年後 (欧州で一般的に推奨されている3年間隔の受診による) の細胞診異常の累積発生率が0.51%であったのに対して、細胞診陰性ではあるがHPV検査が陽性であった群では10%に達し、一方細胞診が陽性でもHPV検査が陰性であった群はわずかに3%であったとし、HPV検査が陰性であればCIN3以上の病変の発生が少ないことから、陰性者の受診間隔は6年としても安全であると結論している。

本邦では、岩成ら<sup>5) 16) 17)</sup>の主導で『島根県モデル事業』としてHPV併用検診が行われた。検診地域は2007年から人口約18万人の島根県出雲市と斐川町で、2009年からは島根県全域 (人口72万人) に拡げ、

対象は20歳以上の全女性で受診者の個人負担は1500円としている。1) 細胞診・HPV検査 (HC2) の両者が陰性の場合の受診間隔を3年、2) 細胞診陰性・HPV検査陽性では1年後受診、3) 細胞診LSIL以上は医療機関で精密検査を行うこととした。この検診において、HPV検査によるCIN2-3の検出感度は96%であり、細胞診の特異度は93.7%であり、両者併用によるCIN2-3の検出感度はほぼ100%であり、陰性的中率はほぼ100%であった。その結果、CIN3への累積進展率は、1年後、2年後、3年後、5年後が上記2) (受診者の3%を占めた) で2.5%、10.0%、11.3%、15.0%であったのに対して、同1) (同90%) では0.0%、0.0%、0.2%、1.4%であり、いずれにも浸潤癌への進展例はなかった。以上から1) では受診間隔を3~5年に延ばすことが可能であり、2) では1~1.5年でCIN3になった例もあったことから1年後の受診が必要であるとしている。また、4) 細胞診: ASC-US (atypical squamous cell of undetermined significance) でHPV陰性 (同2%) の場合は、1年後の検診とし、3) と細胞診がASC-USでHPV陽性 (同5%) の場合は真の要精検者として絞り込むとしている。また、栃木県小山地区<sup>18)</sup> や千葉県の一部の地域<sup>19)</sup> などでも併用検診が行われている。

以上のような内外の研究成績の検討から日本産婦人科医会がん対策委員会は2004年に暫定的な運用方針としながらも、『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-』<sup>20)</sup> を作成し公表した。ここでは、I. 細胞診単独による子宮頸がん検診と、II. 細胞診とHPV DNA検査併用による子宮頸がん検診とに分けて指針が示されている。細胞診はともに直接塗抹法でも液状化検体細胞診 (LBC: Liquid-Based Cytology) でもよく、開始年齢はIは20歳から、IIは30歳以上としている。その理由として、30歳未満では高リスク型HPVの感染率が高い (筆者注: 一過性の感染が多く、ほとんどがいずれ消失する) ためとされている。ただ、細胞診でASC-USである場合のトリアージ検査としてHPV DNA検査を行う場合はすべての年齢に適用される。受診間隔については、Iでは20歳以上では毎年、30歳以上で、細胞診が3回連続で正常であった場合2年ごとを推奨する。IIでは、細胞診とHPV DNA検査がともに陰性の30歳以上の女性は3年後の受診を推奨する。検診の終了年齢については、過去10年以内に細胞診異常がなく、過去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としている。細胞診とHPV DNA検査の結果の解釈と実際の対応については図に示すとおりである。

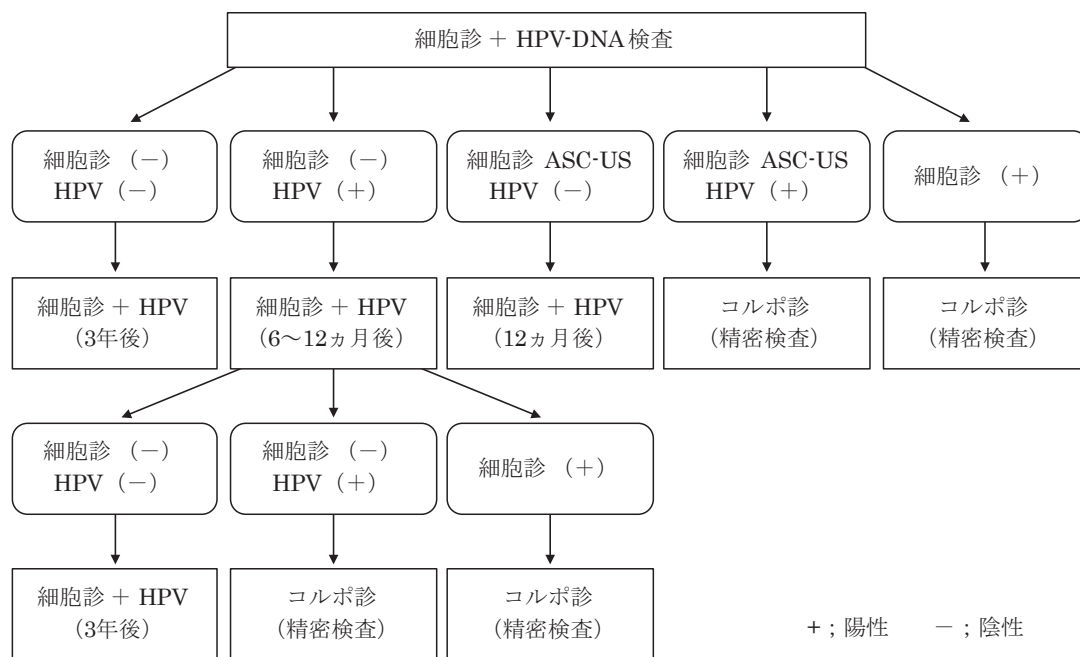


図 細胞診とHPV-DNA検査併用による子宮頸がん検診－結果と運用

#### 4. HPVワクチンと頸がん検診

HPVワクチンは本邦では2009年10月に薬事認可され、現在2価（HPV 16型と18型に対する中和抗体産生を誘導）のサーバリックスと、4価（HPV 16型と18型とともに性器コンジローマを引き起こす6型と11型に対する抗体産生を誘導）のガーダシルとが用いられており、HPV感染を予防する切り札として期待されている。世界レベルで見た場合両者あわせて約70%を占める16型と18型<sup>21)</sup>には有効であるが、残りの型を原因とする頸がんには無効である。本邦では52型、58型を原因とする頸がんが比較的多く、16型18型の占める割合は50~60%程度と考えられている。ただ、16型と18型に系統的に近い類縁HPV（それぞれ31型と45型）にある程度の抗体産生能力があること（クロスプロテクション効果）が報告されている<sup>22)</sup>。以上のことから、WHO<sup>23)</sup>をはじめHPVワクチンが投与されている国<sup>24)</sup>でもこれまで通り子宮がん検診は継続すべきであることが強調されている。

本邦では2010年4月に予防接種法に基づいて上記ワクチンの定期接種が始まったが、その頃からワクチンとの因果関係が否定できない副反応が相次いで報告されるようになったため、2013年6月に開催された第2回予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会の審議を受けて厚生労働省は積極的な接種推奨を一時的に差し控えることを決定し、以来接種率が激減している。2015年9月に第15回予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会で副反応の追跡調査についての結果にもとづき審議したが、『現時点では積極的

勧奨の一時差し控えは継続することが適当』と結論づけされ、再開にはならなかった。

#### 5. 検診受診率の向上について

前述のように本邦の頸がん検診は欧米諸国に比較して著しく低いことが指摘されている。政府は、がん対策推進として2009年6月に子宮頸がん乳がん（のちに大腸がんも加えられた）を対象として「検診無料クーポン券」と「検診手帳」の配布を決定し、受診率の向上を図った。対象者は20歳から5歳刻みの女性で、住民票のある市区町村から郵送された。その効果については、「子宮頸がん征圧をめざす専門家会議（議長：野田起一郎、近畿大学前学長）」によって全国自治体に対して調査（2010年9月施行）がなされ報告されている<sup>25)</sup>。その結果、対象人口当たりの利用率は平均21.3%で、対象年齢別の利用率は20歳：8.9%、25歳：17.9%、30歳：23.6%、35歳：25.6%、40歳：26.2%であり、クーポン券のなかった2007年及び2008年との比較では、受診者は対象年齢別で20歳：4.4倍、25歳：4.1倍、30歳：2.7%倍、35歳：2.6倍、40歳：2.3倍であり、まさに倍増したといえる。また、日本対がん協会（垣添忠生、元国立がんセンター総長）による調査でも、クーポン対象年齢の受診者数と初回受診者数は2.6倍、3.7倍に増加し、特に20歳と25歳の受診者数は9.6倍、4.5倍に、初回受診者数は10.9倍、及び6.0倍にと若年層で著しく増加した。これら受診率の向上をもたらした理由として対がん協会と提携する団体の検診担当者からは、①無料だった、②個人あての通知で、個

別勸奨になった, ③マスコミ等で報道され, がん検診自体のPRになったなどがあげられた<sup>23)</sup>。森村ら<sup>26)</sup>は福島県における同様のクーポン券導入後の検診に関して調査し, 受診者の増加に結びついたことを確認したが, クーポン券が契機となってその後の2年ごとの定期的受診が定着するという効果は顕著ではなく, また20歳代の受診者が少ない傾向にあるなどの問題点を指摘している。

岩成は鳥根県で併用検診を行って行く中で, 口コミで若年者を中心に初回受診者が増加したと述べており, 受診者に対する問診の際に説明用のパンフレットを用いながら「HPVはだれにも感染しますが, その90%は自然に消えます。このHPV検査はHPVに感染したかどうかの検査ではなく, “HPVが消えたかどうかの検査”で安心が買えます。両者陰性の場合には少なくとも3年間はがんにならないので“3年間保障”できます。細胞診の“残り材料”でできます。今後の受診が3年に1回でよくなりますので“割安”です。“みなさん”受けていらっしゃいますよ」と説明していると述べている<sup>5)</sup>。

以上から, これまでに増して若年層に頸がんについての知識とがん検診の重要性を学校や職場で講演などで啓発することが必要であり, 今後も無料クーポン券を継続すること, これから全国的に広がっていくであろう併用検診においてそのメリットの説明を行うことなどにより受診率の増加を図るべきであろう。

## 終わりに

近年, 子宮頸がんとその前駆病変の発生においてHPVが重大な関与をすることが明らかとなり, 診断と予防法に画期的な変革が生じた。頸がん検診においてもこの変化の本質を正しく理解した対応が求められる。

## 参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会・日本放射線腫瘍学会編：子宮頸癌取り扱い規約（第3版）。金原出版。2012。
- 2) Stoler M, Bergeron C, Colgan TJ, et al: Squamous cell tumours and precursors. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, edited by Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. p.172-182, International Agency for Research on Cancer. 2014.
- 3) zur Hausen H.: Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer 2:342-350. 2002.
- 4) Walboomers, JM, Jacobs, MV, Manos, MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer. J Pathol. 189:1-3, 1999.
- 5) 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－。臨床婦人科産科。64(3):288-297.2010.
- 6) 榎木 勇, 北田光美, 中島徳郎, 他：婦人科集検受診率の向上策。産婦人科治療。55(3):273-280. 1987.
- 7) 今野 良, 鈴木光明, 大和田倫孝, 他：子宮頸がん検診

- の30歳未満若年層への拡大。産科と婦人科。71(12):1907-1913. 2004.
- 8) 岡本 聡, 伊藤 潔, 新倉 仁, 他：本邦における子宮頸癌検診の歴史。臨床検査。55(12):1383-1390. 2011.
- 9) 野田起一郎：子宮頸癌の予防医学 日本がん検診・診断学会誌。20(3):265-274. 2013.
- 10) 東岩井久：婦人科頸部がん検診についての思い出。日本臨床細胞学会50年史。p129. 日本臨床細胞学会。2012.
- 11) Solomon D, Nayar R.編。平井康夫監訳：ベセスダシステム 2001アトラス。シュプリンガー・ジャパン。2007.
- 12) 鈴木光明, 今野 良, 平井康夫, 他：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。日本産婦人科医会。2008.
- 13) Cuzick J, Clavel C, Petry KU et al: Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. Int J Cancer. 119(5):1095-1101. 2006.
- 14) Clavel C, Cucherousset J, Lorenzato M, et al.: Negative human papillomavirus testing in normal smears selects a population at low risk for developing high-grade cervical lesions. Brit J Cancer. 90(9):1803-1808. 2004.
- 15) Diller J, Rebolj M, Birembaut P, et al: Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. Brit Med J. 337:a1754. 2008.
- 16) 岩成 治, 森山政司, 小村明弘：子宮頸がんHPV DNA・細胞診併用検診による子宮頸がん検診 高精度化・効率化・若年受診率向上により浸潤がん激減。臨床婦人科産科。67(8):771-779. 2013.
- 17) 岩成 治, 林 由梨, 今野 良：子宮頸がんのHPV 検査・細胞診併用検診 高精度で効率化可能（受診間隔延長・高費用対効果・ワクチン時代対応可）。臨床婦人科産科。67(2):300-307. 2013.
- 18) 藤原寛行, 竹井祐二, 嵯峨 泰, 他：細胞診/HPV-DNA 検査併用検診 栃木県小山地区モデル事業。日本臨床細胞学会雑誌。51(補冊):561. 2012.
- 19) 立花美津子, 黒川祐子, 大木洋子, 他：集団検診におけるHPV併用検診の有効性。日本臨床細胞学会雑誌。51(補冊):561. 2012.
- 20) 日本産婦人科医会がん対策委員会：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。2011.
- 21) Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al.: Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind randomized controlled trial. Lancet. 369:2161-2170. 2007.
- 22) Durst, M, Gissmann, L, Ikenberg, H, et al.: A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. Proc Natl Acad USA. 80(12):3812-3815. 1983.
- 23) WHO. Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. Human Papillomavirus and HPV vaccines. Technical information for policy-makers and health professionals. 2007.
- 24) Saslow D, Cagle PE, Cox, JT, et al: American Cancer Society guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. CA Cancer J Clin. 57(1):7-28, 2007.
- 25) 今野 良, 小西 宏：検診無料クーポンによる受診者の動向 婦人科悪性腫瘍研究機構治療ニュース。20:2-3, 2011.
- 26) 森村 豊, 荒木由佳理, 佐藤美賀子, 他：子宮頸がん集団検診へのクーポン券導入の効用。日本がん検診・診断学会誌。19(3):276-280. 2012.