

公益社団法人 日本産婦人科医会
第47回 記者懇談会

I 子宮頸がん検診リコメンデーション

— 細胞診・HPV-DNA検査併用子宮頸がん検診 —

II HPVワクチンの普及に向けて

自治医科大学医学部 産科婦人科学講座
日本産婦人科医会（がん部会担当）

鈴木 光明

2011年9月14日 記者クラブ

はじめに

1983年、ハラルド・ツァ・ハウゼン博士によって、子宮頸がん組織からHPV16型と18型が分離され、ハイリスク型のHPVの子宮頸部粘膜への感染が子宮頸がんの原因であることが明らかとなった。この発見が端緒となって20数年後に子宮頸がんの発生を予防できるHPVワクチンが開発され、現在世界で広く接種されるようになった。また診断技術の面では、ハイリスク型HPVを同定するHPV-DNA検査が開発され、形態学診断である細胞診と併用することによって精度の高い子宮頸がん検診が可能となった。現在、米国とヨーロッパの一部では、すでにこのHPV-DNA検査を併用する子宮頸がん検診がスタートしている。

本懇談会では、今後望まれる精度の高い子宮頸がん検診として、細胞診とHPV-DNA検査併用検診について議論し、またわが国でも接種がはじまったHPVワクチンの普及にむけての取り組みについても討論したいと考える。

I 細胞診・HPV-DNA検査併用子宮頸がん検診

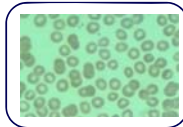
1. HPV-DNA検査とは
2. HPV-DNA検査の臨床応用
3. HPV-DNA検査と細胞診併用による子宮頸がん検診
4. 栃木県A地区におけるHPV-DNA検査と細胞診併用検診のモデル事業

I 細胞診・HPV-DNA検査併用子宮頸がん検診

1. HPV-DNA検査とは

子宮頸がん検診

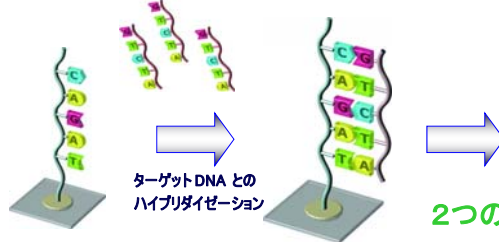
細胞診



形態学的診断

特異度は高いが、感度には限界がある
(見逃しの危険性)

HPV-DNA 検査



DNA 診断

感度が高い
特異度はやや劣る

2つの検診手段が確立

HPV-DNA検査と細胞診の感度・特異度*

報告者	文献	感度(%)		特異度(%)		エビデンス レベル
		HPV DNA	細胞診	HPV DNA	細胞診	
Wright TC Jr	Obstet Gynecol 2004;103:304	90.8 (84.9-100)	69.7 (33.8-94.0)	93.1 (81.8-96.7)	96.0 (77.8-98.7)	ガイドライン (7か国のレビュー)
Mayrand M-H	N Engl J Med 2007;357:1579	94.6 (84.2-100)	55.4 (33.6-77.2)	94.7 (93.4-94.8)	96.8 (96.3-97.3)	I (大規模比較試験)
Cuzick J	Int J Cancer 2006;119:1095	96.1	53.0	90.7	96.3	III
今野	日産婦誌 2007;59:567(s-445)	95.7	78.3	93.9	96.4	II (多施設共同試験)

* HSIL(CIN2+)以上の病変

HPV DNA検査は高感度である。とくに前がん病変、初期病変の発見に有用。

HPV-DNA検査 → 大きく二つに分類される

I. HPV-DNA一括検査 - *high risk HPV testing* -

- “ハイリスク13タイプのいずれかが陽性”を判定
- 長所：CIN2以上の病変をほぼ見逃しなく検出
低価格
- 短所：どのタイプに感染しているかはわからない
- ハイブリッド・キャプチャー II (HC2, キアゲン)
アンプリコアHPV (ロシュ)

II. HPV-DNAタイピング検査 - *HPV genotyping* -

- “どのタイプに感染しているか”を判定
- 長所：複数のタイプの複合感染や持続感染がわかる
- 短所：高価格
- クリニチップHPV (積水メディカル)

I 細胞診・HPV-DNA検査併用子宮頸がん検診

2. HPV-DNA検査の臨床応用

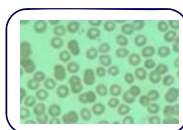
CQ HPV-DNA 一括検査およびHPV-DNA タイピング検査の臨床的意義は？

～ 産婦人科診療ガイドライン ～

- 1) がん検診の精度を上げるために、細胞診にハイリスク HPV一括検査（HC IIやアンプリコアHPV）を併用する。(C)
→ HPV-DNA検査, 細胞診併用検診
- 2) 細胞診でASC-USの場合に、コルポスコピー・組織診の必要性を判定するためにハイリスク HPV一括検査を行う。(B)
→ ASC-USのトリアージ
- 3) CIN2/3治療後に病変の残存・再発の早期発見のためにハイリスク HPV一括検査またはHPVタイピング検査を行う。(C)
→ CIN2/3治療後の再発リスク判定
- 4) 生検によって確認されたCIN1/2の進展リスク評価のために HPV タイピング検査を行うことができる。(B)
HPV16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58の進展リスク高い。
→ CIN1/2のフォローアップ

HPV-DNA検査, 細胞診併用による子宮頸がん検診

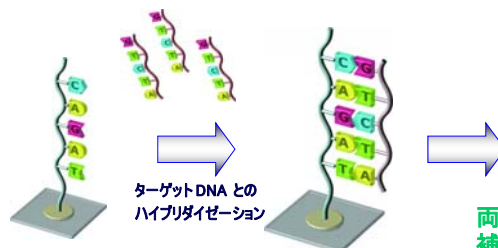
細胞診



形態学的診断

特異度は高いが、感度には限界がある
(見逃しの危険性)

HPV DNA 検査



DNA 診断

感度が高い
特異度はやや劣る
(HPV感染≠がん、前がん病変)

両者の併用によりお互いの欠点を補い精度の高い検診が可能となる

細胞診、HPV- DNA検査併用検診の感度・特異度*

報告者	文献	感度(%)	特異度(%)	エビデンスレベル
Wright TC Jr	Obstet Gynecol 2004;103:304	95.8 (87.0-100.0)	88.0 (69.5-95.8)	ガイドライン (7か国のレビュー)
Mayrand M-H	N Engl J Med 2007;357:1579	100.0	92.5	I (大規模比較試験)
今野	日産婦誌 2007;59:567(s-445)	100.0	93.8	II (多施設共同試験)

* HSIL(CIN2+)以上の病変

細胞診、HPV- DNA検査併用により感度が上がり、ほとんど見逃しなくなる

I 細胞診・HPV-DNA検査併用子宮頸がん検診

3. HPV-DNA検査と細胞診併用による 子宮頸がん検診

HPV-DNA・細胞診併用検診 —共同研究—

Gynecological members

独立行政法人霞ヶ浦医療センター 西田正人
 新潟県立がんセンター病院 児玉省二
 自治医科大学 鈴木光明、大和田倫孝
 自治医科大学さいたま医療センター 今野 良
 塚原産婦人科医院 塚原信五
 島根県立中央病院 岩成 治

Advisory members

東京都予防医学協会 長谷川壽彦
 慶応義塾大学医学部産婦人科 藤井多久磨

Pathological members

東北大学病院病理部 森谷卓也
 杏林大学医学部病理学教室 飯原久仁子
 京都大学医学部附属病院病理部 三上芳喜

Epidemiological member

東北大学公共政策大学院 坪野吉孝

HPV-DNA・細胞診併用検診

大規模共同研究05.06年 n=2931

CIN2+(中等度異形成以上) = 50/2931 = 1.7%

	感 度	特異度	陽性反応 的中度	陰性反応(%) 的中度
細胞診	86.0	93.6	19.1	99.7
HPV-DNA	94.0	91.5	16.1	99.9
HPV-DNA・細胞診併用	100	89.7	14.4	100

見逃しがない

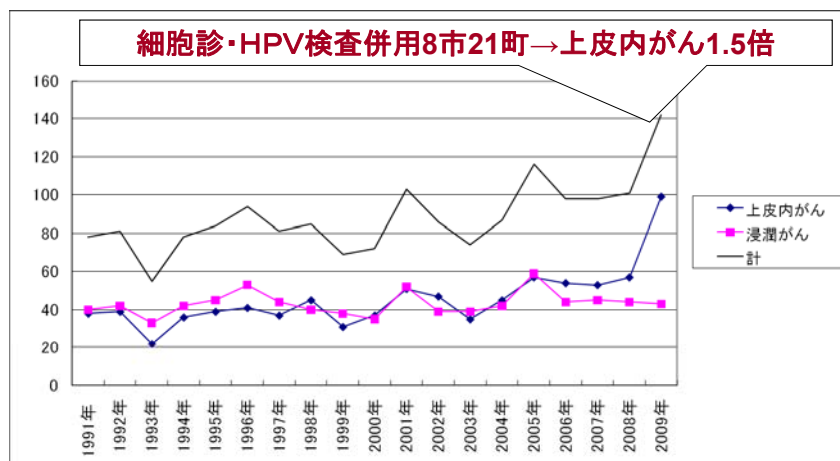
偽陰性がない

細胞診・HPV-DNA併用検診 島根県モデル事業

出雲市・斐川町
2007.2008年

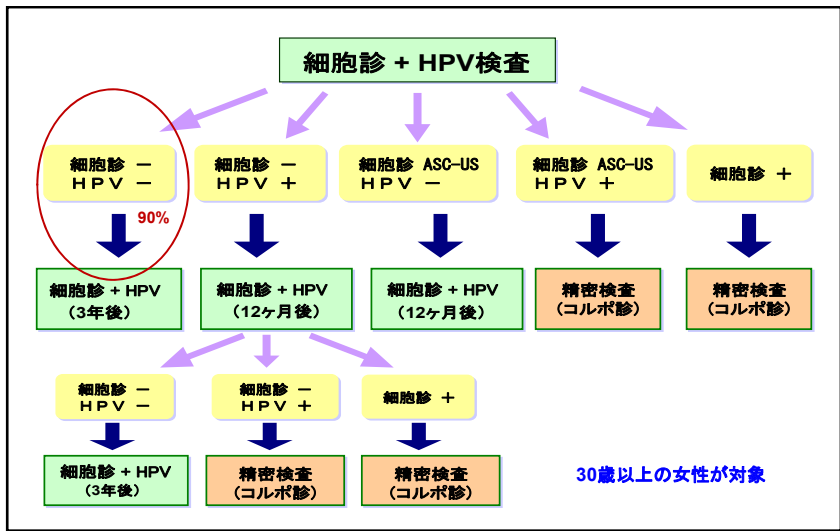
島根県立中央病院 岩成先生

上皮内がんと浸潤がんの推移 島根県がん登録1991年～2009年（岩成）



- 1) CIN2+発見率2.2倍 2)助成金30%減 3)若年層の受診率向上1.5倍

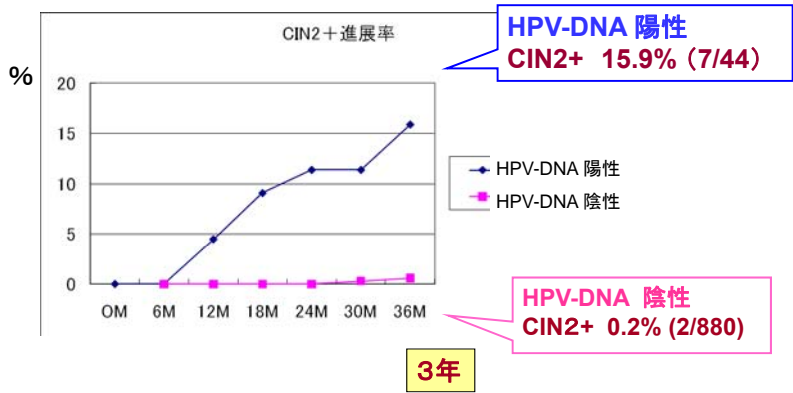
細胞診とHPV検査併用による子宮頸がん検診



細胞診、HPV-DNA検査両方陰性の場合は3年後検診でよい
(費用対効果もよい?)

HPV-DNA検査と細胞診ともに陰性の場合3年毎検診でよいか?

HPV-DNA検査陰・陽性別CIN2/3への進展リスク (細胞診陰性例)
2005~2008年 島根県立中央病院



島根県立中央病院 渡部CT資料提供

子宮頸がん検診リコメンデーション（案）

－ HPV DNA 検査併用検診にむけて －

－日本産婦人科医学会がん対策委員会－

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、日本産婦人科医学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は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。ただし、性交未経験の女性は除く。

II HPVワクチンの普及にむけて

1. HPVワクチンのガイドラインでの位置づけ
2. HPVワクチン接種の普及に向けてのキーワード
3. 栃木県の接種状況と接種率向上への取り組み

Ⅱ HPVワクチンの普及にむけて

1. HPVワクチンのガイドラインでの位置づけ



ガイドラインにおけるHPVワクチンの位置づけ

- CQ206 HPVワクチン接種の対象は？
- CQ207 HPVワクチン接種の際の説明は？
- CQ208 HPVワクチン接種の方法は？

CQ206 HPV ワクチン接種の対象は？

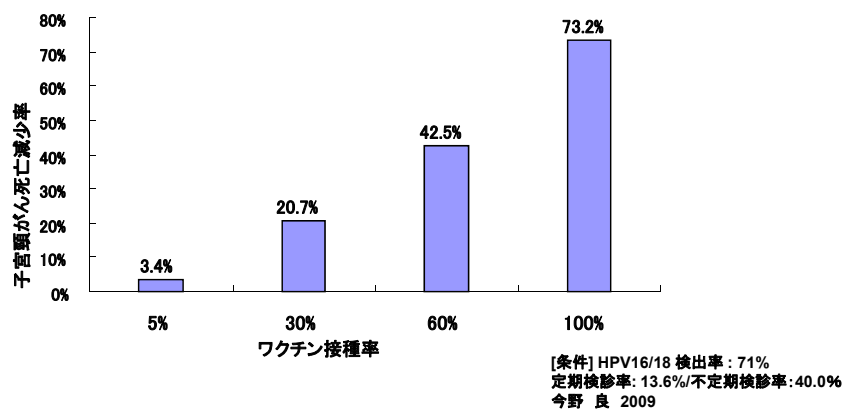
Answer

1. 最も推奨される 10～14 歳の女性に接種する*. (A)
2. 次に推奨される 15～26 歳の女性に接種する*. (A)
3. 27～45 歳の女性に接種する. (B)
4. 子宮頸部細胞診軽度異常者（既往を含む）に接種できる. (B)
5. 原則的に、接種するか決めるために HPV 検査は行わない. (B)
6. 妊婦には接種しない. (B)
7. 授乳婦に接種できる. (C)

*厚生労働省のワクチン接種緊急促進事業によって、平成 23 年度末までのあいだは中学 1 年から高校 1 年までに相当する年齢（概ね 13～16 歳）の女子は市町村が契約する医療機関で無料にて接種を受けることができる。

HPVワクチン接種率と子宮頸がん死亡抑制効果

12歳女兒への接種後の一生涯にわたるシミュレーション



子宮頸がんの死亡率を減少させるには高い接種率が必要

Ⅱ HPVワクチンの普及にむけて

2. HPVワクチン接種の普及に向けてのキーワード

ワクチン接種を普及させるには

～ 一般的なキーワード ～

1. 接種費用の助成

：接種費用の一部/全額を公費負担

2. 接種機会の創出

：学校での集団接種

3. ワクチン、疾患の教育・啓発

：学校教育、マスメディアなど

ワクチン事業補正予算

“子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進臨時特例交付金”

補正予算額(国費): **1,150億円**

対象疾病・ワクチン : **HPVワクチン、Hibワクチン、小児用肺炎球菌ワクチン**

負担割合 : **国 1/2、市町村 1/2**

助成期間 : **平成23年度末まで**

助成対象の条件 : **公費助成を実施または今後実施を予定している自治体
民間保険への加入等を要件とする**

対象年齢 : **HPVワクチン((小6)中1~高1)、Hibワクチン(0~4歳)
小児用肺炎球菌ワクチン(0~4歳)**

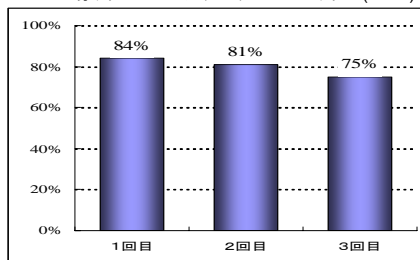
想定接種率 : **HPVワクチン(90%)、Hibワクチン(100%、2~4歳は80%)
小児用肺炎球菌ワクチン(100%、2~4歳は80%)**

厚生労働事務次官から都道府県知事宛 平成22年11月26日付通知

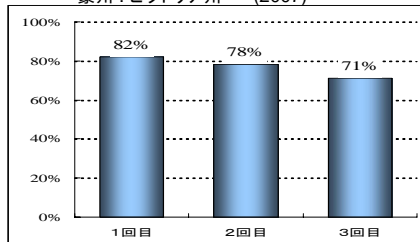
オーストラリアおよびアメリカにおけるHPVワクチンの接種状況

学校における集団接種(12歳女児)

豪州: ニューサウスウェールズ州 (2007)



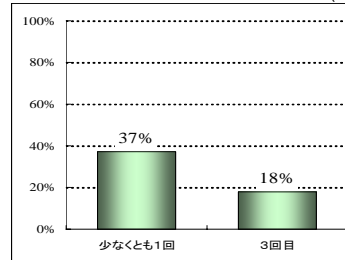
集団接種によって高い接種率が達成できる
豪州: ビクトリア州 (2007)



Julia ML B et al.: Commun Dis Intel. 32, 457-461, 2008

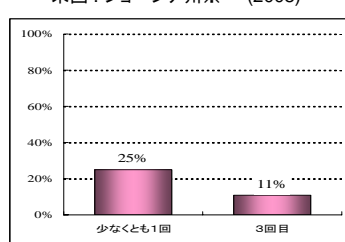
個別接種(13歳~17歳女児)

米国: 公費助成を実施している州の平均値 (2008)



2008 NIS-Teen Table Data. CDC集計

米国: ジョージア州※ (2008)



※調査時は、9歳から26歳まで公費補助ありCDCによる報告
2010 National STD Prevention Conference, March, 10, 2010

Examples from the UK: HPV Vaccine



Posters For Girls



Vaccine Record Card



Stickers

← Posters for Parents



Mobile Phone Reminders
←



Having the Vaccine is Fun

ワクチン接種をお洒落なイベントとして定着させる

Konno R, Hanley SBJ, et al JCO (in press)

Ⅱ HPVワクチンの普及にむけて

3. 栃木県の接種状況と接種率向上への取り組み

栃木県におけるHPVワクチンの公費助成による接種状況 ー調査概要ー

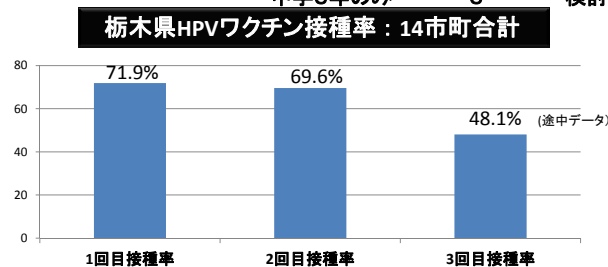
1. 調査名 : 子宮頸がん予防ワクチン(HPVワクチン)接種状況調査
2. 調査主体 : 自治医科大学産科婦人科学講座 責任者 鈴木光明、藤原寛行
栃木県保健福祉部健康増進課協力
3. 調査目的 : 栃木県内の自治体におけるHPVワクチンの公費助成状況、接種対象、接種方法、告知法、接種率などを調査し、実態を明らかにする。
調査結果をもとに、国からの助成を促すとともにHPVワクチン接種率の向上を目指す。
4. 調査期間 : 2010年4月 ~ 2010年12月 (一部~2011年2月)
5. 調査対象 : 栃木県内全 27 市町
6. 調査方法 : 郵送調査・自記入式、返信は郵送またはFAX
7. 回収状況 : 有効回収数 27市町(回収率 100%)

栃木県におけるHPVワクチンの公費助成による接種状況

- ◆ 公費助成のもとでワクチン接種を既にスタートした市町: 16市町
公費助成のもとで2011年度を目安にワクチン接種を予定している市町: 11市町

- ◆ 公費助成による接種対象年齢

2	小学6年~中学3年	8	小学6年のみ
1	中学1年~中学3年	5	中学1年と3年
1	中学1年~高校1年	3	中学2年と3年
	中学3年のみ	3	検討中
		4	





HPVワクチン集団接種における接種率（大田原市）

対象：小学校（24校）6年女児，全額自治体負担

	n	%	備考
対象者	340	—	
接種希望者	336	98.8	
第1回目接種	335	98.5	学校接種 316，個別接種 17
第2回目接種	335	98.5	学校接種 318，個別接種 10
第3回目接種	328	96.5	学校接種 307，個別接種 21



個別接種(任意接種)で高接種率を達成した小山市の取り組み

- ◆ 小山市役所から“子宮頸がん予防ワクチン接種について”ならびに
“子宮頸がん予防接種委託医療機関一覧”を対象生徒全員に郵送
- ◆ 小山市役所から学校を通して、児童・生徒向けのパンフレットを配布
- ◆ 小山市長名で“子宮頸がん予防接種券(無料券)”を対象者全員に郵送
— 無料券の郵送(直接告知) —
- ◆ 小山市役所から、未接種者の受診を促すために“子宮頸がん予防ワクチン
の接種をしましたか”という葉書きを3回に渡って送付
— 受診周知(Call / Recall) —

小山市長 大久保 寿夫

子宮頸がん予防接種のお知らせ

接種を希望される方は、自己負担なしで接種できます。事前に医療機関（別紙）と連絡をとり、この予防接種券と母子手帳をご持参のうえ接種してください。3回分ありますので紛失しないよう注意してください。（接種券がないと予防ワクチンの接種はできません。）

この接種券は、平成23年3月31日までに接種された場合のみ有効です。平成23年4月1日以降は、全額自己負担となりますのでご注意ください。遅くとも初回を9月に接種しないと、3月までに3回接種できません。余裕をもって接種をはじめてください。種類の違う予防接種を受ける場合、1〜4週間以上あける必要があります。小学6年生の場合、9〜10月に学校で二種混合の予防接種（1週間以上）、中学1年生は、6月〜7月に学校でMRの予防接種（4週間以上）がありますので、接種間隔を十分確認くださるようお願いいたします。なお、接種は3回必要で、1回目（初回）、2回目（初回から1ヶ月後）、3回目（初回から6ヶ月後）となります。

無料券 直接郵送

平成22年度 子宮頸がん予防接種券 1回目（初回）	平成22年度 子宮頸がん予防接種券 2回目（初回から1ヶ月後）	平成22年度 子宮頸がん予防接種券 3回目（初回から6ヶ月後）
住所 _____	住所 _____	住所 _____
氏名 _____	氏名 _____	氏名 _____
生年月日 _____年 ____月 ____日	生年月日 _____年 ____月 ____日	生年月日 _____年 ____月 ____日
	初回接種日 (/) ※ご自分で記入してください	初回接種日 (/) ※ご自分で記入してください

(YB2019, YB302, YB58)

郵便はがき
料金後納
郵便

再周知（受診勧奨）

子宮頸がん予防接種を
まだお済みでない方へ
小山市では、平成22年度は小学校6年生〜中学校3年生（女子）を対象に子宮頸がん予防接種費用の助成を実施しています。
※平成23年4月1日からは有料になりますので、ご注意ください。
小山市健康増進課 ☎ 22-9524-9525 (YBFP, YBFG)

☆子宮頸がん予防ワクチンの接種を
しましたか？

子宮頸がん予防ワクチンは、半年間に3回接種が必要です。
接種間隔 1回目（初回）、2回目（初回から1ヶ月後）
3回目（初回から6ヶ月後）
※期間内は費用無料

接種期間：平成23年3月31日まで
（4月1日からは有料です）
接種場所：小山市内契約医療機関と下野市、野木町、上三川町の一部医療機関
※事前に医療機関に予約をしてください。
持ち物：●母子手帳
●予防接種券（7月上旬郵送済）

他の予防接種を受ける場合下記のとおり間隔をあけてください。
☆二種混合→子宮頸がん 1週間
☆MR（麻疹・風しん）→子宮頸がん 4週間
☆子宮頸がん→他の予防接種 1週間

※指定医療機関以外で接種を希望される方は、健康増進課までお問い合わせください。(YBFL, YBPK)

この葉書を3回送付（注）1,3回目は全員に送付。2回目は未接種者に送付。

HPVワクチン個別接種における接種率（小山市）

対象：小学6年～中学3年女子、全額自治体負担

	n	%	備考
対象者	3,080	—	小6 741, 中1 783 中2 759, 中3 748
第1回目接種	2,948	95.7	
第2回目接種	2,917	94.7	
第3回目接種	2,757	89.5	

HPVワクチンの接種率向上に向けて ～ キーワード ～

- 接種費用の公的助成
- HPVワクチン、子宮頸がんの教育と啓発
- ◆ 集団接種（学校接種）
- ◆ 直接告知：無料券を本人へ直接郵送
- ◆ 受診周知・再周知（Call / Recall）：ダイレクトメール

おわりに

近年の分子テクノロジーの進歩により、HPV-DNA検査が開発され、これと細胞診を併用することにより前がん病変の検出に優れた精度の高いがん検診(二次予防)が可能となった。

またHPVワクチンの開発・導入により、子宮頸がんの原因であるHPVの感染が防げるようになった(一次予防)。

子宮頸がんは、“予防するがん”となった。HPV-DNA検査とHPVワクチンの普及が望まれる。

