

## 細胞診・HPV検査併用子宮頸がん検診の 浸潤がん予防効果 —浸潤がんが島根県で半減、出雲市では概ね撲滅—

いわ 岩	なり 成	おさむ 治 <sup>1)</sup>	かわ 河	さき 崎	あさひ <sup>1)</sup>	みや 宮	もと 本	じゅん 純	こ 子 <sup>1)</sup>
にし 西	むら 村	じゅん 淳	いち 一 <sup>1)</sup>	たか 高	はし 橋	なり 也	ひさ 尚 <sup>1)</sup>	うえ 上	だ 田
なら 奈良井	らい 井	よう 曜	こ 子 <sup>1)</sup>	まつ 松	おか 岡	さおり <sup>1)</sup>	よし 吉	の 野	なお 直 <sup>1)</sup>
くり 栗	おか 岡	ひろ 裕	こ 子 <sup>1)</sup>	やま 山	もと 本	かず 和	ひこ 彦 <sup>1)</sup>	もり 森	やま 山
よし 吉	の 野	かず 和	お 男 <sup>2)</sup>	お 小	むら 村	あき 明	ひろ 弘 <sup>3)</sup>		まさ 政司 <sup>1)</sup>

キーワード：子宮頸がん，住民検診，細胞診・HPV検査併用検診，  
浸潤がん予防，妊娠能温存

### 概要

1. 島根県の子宮頸がん住民検診は1966年から開始された（車検診，細胞診）。
2. 従来型検診の問題点は、前がん病変（CIN 2/3, CIN：異形成）の検出感度が70%で低いうえに、若年受診率が低く、高齢化・固定化していたため、死亡率減少には貢献できたが、浸潤がん防止にはいたらなかった。
3. 子宮頸がんの若年化と、妊娠の高齢化により妊娠年齢層とがん年齢層が重なってきたため、検診の目的は死亡率減少ではなく、浸潤がん防止となった。前がん病変は円錐切除で完治でき、浸潤がん防止、妊娠能温存が可能である。
4. 子宮頸がんの原因がハイリスク HPV の持続感染であることが発見されて、自然史も解明され、さらにハイリスク HPV 検査も安価で可能になった。
5. 高精度で効率的な細胞診・HPV併用検診を、

2007年に日本で初めて島根県の住民検診で開始した。4年目の島根県では上皮内がんが倍増し浸潤がんが半減した。6年目の出雲市では若年受診率が約70%にもなり、浸潤がんをほぼ撲滅できた。

### 緒言

島根県の子宮頸がん検診は、1966年から車検診（細胞診）によって開始され、1984年には老人保健法によって国の方針となつて全国で行われるようになった。これまでの検診の目的はあくまで死亡率減少で、細胞診のみによって行われてきた。その従来型検診は死亡率減少には大いに貢献してきたが、細胞診のみによる検診には限界（前がん病変検出率70%）があり、死亡率減少も頭打ちとなった。さらに国の事業から市町村事業となり、一般財源化された1998年頃から検診事業は全国的に氷河期に入って、死亡率は増加していった（特に30から40歳代を中心とする若年者）。2004年から厚労省のガイドラインが2年間隔受診となつたことも追い打ちをかけた。

その頃世界では、子宮頸がんの原因がハイリスク HPV の持続感染であることがツア・ハウゼンによって1983年に発見されてから、子宮頸がんの

---

Osamu IWANARI et al.

1) 島根県立中央病院産婦人科

2) 吉野産婦人科医院 3) 小村医院・島根県医師会長

連絡先：〒693-8555 出雲市姫原4-1-1

自然史は急速に解明されていった。HPVの検査方法も確立され、その有効性が先進各国で発表され、2003年には細胞診・HPV検査併用検診のアルゴリズムが米国から発表された。

日本でも2002年にはハイリスク HPVの一括検査が認可され、安価で可能になった。当時の島根県の検診体制に危機感をもっていた著者(県子宮がん部会長)<sup>1)</sup>は2005,6年に細胞診・HPV検査併用検診の全国共同研究の機会を得、島根県立中央病院で5,000例に施行した<sup>2)</sup>。その結果、高精度で効率的であったことから、島根県のモデル事業として、出雲市で2007,8年に併用検診を実施した。良好なモデル事業結果と県の推進により2009年から全県内に広がっていった。

その結果4年目の島根県では上皮内がんが倍増し、浸潤がんが半減。6年目の出雲市では、子宮温存治療が可能な円錐切除例がほとんどを占め、広汎子宮全摘術例がゼロとなって、浸潤がんをほぼ撲滅できたので報告する。

## 方 法

### 1) 細胞診・HPV検査併用検診のアルゴリズム(図1)

これは2003年のACOGのガイドライン<sup>3)</sup>を基にしたもので、従来型検診では異常なしと要精密検査の2通りに分けていたものを、HPV併用検診は3年後の検診、1年後の検診、要精密検査の3通りにトリアージするものである。具体的には、①細胞診とHPV検査がともに陰性の場合には次回は3年後の検診(受診者の90%:3年間の安全が確保でき、検診頻度も減少でき、受診者の負担も軽減できる)、②細胞診陰性・HPV検査陽性

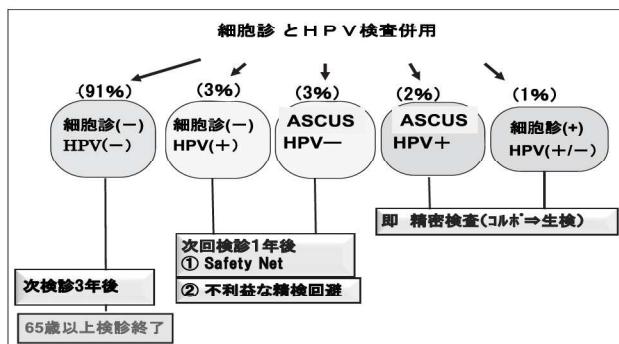


図1. HPV検査・細胞診併用検診のアルゴリズム  
(文献3)より改変

の場合には次回は1年後検診(受診者の3%:HPV検査陽性の場合は早いものでは1~1.5年でCIN3になる例もあるので、1年後に受診することはsafety netとなる)、③細胞診 ASC-US・HPV検査陰性の場合には次回は1年後検診(受診者の2%:細胞診のみの場合は精密検査または再検査が必要であったが、併用検診により過剰な精査を避けることができる)、④細胞診 ASC-US・HPV検査陽性の場合と、細胞診 LSIL以上の場合(HPV検査の結果に関わらず)は、ただちに精密検査(受診者の5%:真の要精査者として絞りこむことができて、効率的)。

### 2) HPV検査<sup>4,5)</sup>

HPV検査は子宮頸部上皮細胞中のHPV DNAの検出が可能な検査で、子宮頸がんの原因である高リスク型HPV感染の有無を知ることができ、感染直後から浸潤がんになるまで検出可能である。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、塗抹後の残り材料でも液状化検体でも可能である。検診で用いるHPV検査はHPV一括検査で、13種類のハイリスク型HPVのいずれかに感染していれば陽性となり、比較的安価である。検診におけるHPV検査の目的は、HPV感染の有無ではなく、CIN2/3の発見にある。よって検査試薬は臨床的感度と特異度の間で最適のバランスを取ることが重要で、世界の標準試薬としてHPV-DNA[キアゲン]HC II(以下HC2)が使用されている。HC2によるCIN2/3の検出感度は96%であった<sup>6)</sup>。今回の島根県の併用検診もHC2を使用した。

### 3) 検証方法

子宮頸がんの地域登録は島根県産婦人科医会の事業として、1991年から開始し、その登録率は100%である。その登録を基に併用検診を検証した。

## 成 績

### 1) 感度、特異度(表1)

2005,6年に行った大規模共同研究(n=2,931,CIN2以上50例)の結果、HPV併用検診のCIN2/3の検出感度は100%、特異度89.7%、陽性的中度14.4%、陰性的中度100%であった。共同研究は全国6施設で1万例を行い、病理診断は中央に集めて、3人の病理医によって判定した。感度

表1. 細胞診・HPV検査併用検診の感度・特異度  
(n=2931 CIN 2<sup>+</sup>: n=50 大規模共同研究05.06年)

	感度	特異度	陽性反応 的中率	陰性反応(%) 的中率
細胞診	86.0	93.6	19.1	99.7
HPV検査	94.0	91.5	16.1	99.9
細胞診・HPV	100	89.7	14.4	100

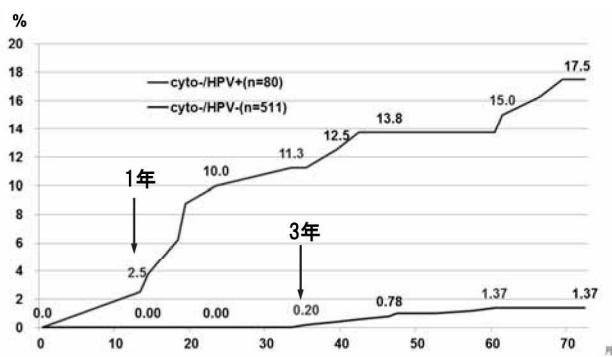


図2. 細胞診陰性例のCIN 3への累積進展率 (cyto-/HPV+ : 細胞診陰性・HPV検査陽性, cyto-/HPV- : 細胞診陰性且つHPV検査陰性, 2005-2011年, 出雲市) (文献7より改変)

特異度等はHPV検査、細胞診、生検組織診が整った2,931例で行った。

## 2) CIN 3への累積進展率 (図2) (細胞診陰性・HPV検査陽性例: 80例, 細胞診陰性・HPV検査陰性例511例)

細胞診陰性・HPV検査陽性例のCIN 3への累積進展率は、1年後、2年後、3年後、5年後がそれぞれ2.5%, 10.0%, 11.3%, 15.0%であったのに対し、細胞診陰性・HPV検査陰性例は0.0%, 0.0%, 0.2%, 1.4%であった<sup>7)</sup>。いずれも浸潤がんへの進展はなかった。

## 3) 費用対効果

### (1) 行政の検診助成費用削減効果

併用検診の受診間隔が3年であるため、出雲市における従来型検診（車検診、毎年細胞診）と併用検診それぞれの、3年分の助成費用を比較した。HPV検査助成3,000円、細胞診助成4,042円、初回受診率20%，細胞診・HPV検査陰性率98%（出雲市車検診結果）として島根県が推計した。その結果、受診者1,000人当たりの従来型の行政



図3. CIN 2/3+ (前がん病変) の検出単価  
(2005.6.7年は併用検診前, 2008.9.10は併用検診後, 出雲市施設検診)

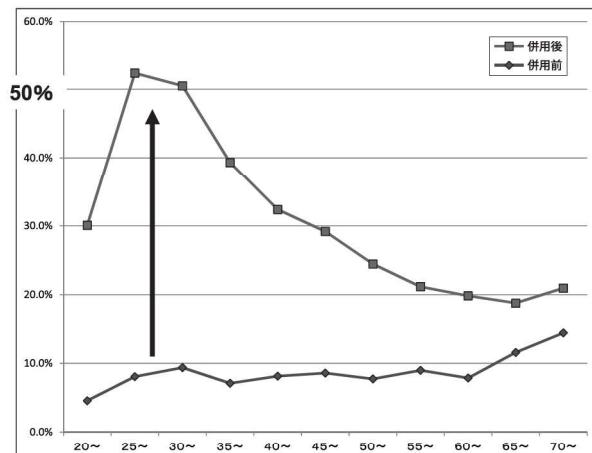


図4. 出雲市住民検診における併用検診前後の受診率  
(妊婦健診時を含む) (併用検診の受診率: 3年間の受診数/人口, 2008~2010年)

負担は12,126,600円であったが、併用検診の場合は8,724,648円となり、3,401,952円（約30%）も削減できた。

### (2) CIN 2<sup>+</sup>検出単価の削減効果

出雲市における、併用検診前3年間と併用検診後3年間の年平均CIN 2<sup>+</sup>の検出は、それぞれ17.3例と33.3例、実際の検診費用は2,101万円と2,273万円であった。よって1例を発見するための検診費用は、従来型が121.4万円、併用検診が68.3万円となって、約43.8%の削減ができた。65歳以上を検診終了とすればさらに削減できる（図3）。同じようにして、CIN 3<sup>+</sup>の検出単価は約45%削減できた。

#### 4) 若年者の受診率が4倍増加(図4)

出雲市の3年間の受診率を併用前後で比較してみると、25~34歳は4倍増加し9%が38%に、35~49歳は8%が30%に増加した。併用検診と受診率向上によりCIN 2<sup>+</sup>の発見率は、全年齢では0.2%が0.9%に増加、25~49歳は1.9%に増加した。25歳~34歳の受診率は妊婦健診時のがん検診、保険診療、職域検診を加えると受診率70%に達していると思われる。

#### 5) 併用検診の効果を地域がん登録で検証(島根県産婦人科医会登録:登録率100%)

##### (1) 島根県の浸潤がんが半減(図5)

HPV併用検診前は、島根県の浸潤がんと上皮内がんはほぼ同数(全国並み)で、それぞれ46例程度であったが、HPV併用検診後は上皮内がんが増加し、県全体に普及した2009年からは上皮内がんが70%~80%を占めてきた。子宮頸がんはHPVの持続感染(約10%)から、一定の率でCIN 2/3を経て浸潤がんに進展するので、ある一定期間内の上皮内がんと浸潤がんの合計数は同じである。検診で発見された多くの上皮内がん(CIN 3含む)が円錐切除治療されたために、4年目の2012年にはついに浸潤がんが半減し25例となつた(平均の2SD以下、Ia期7例)。

##### (2) 出雲市の浸潤がんは概ね撲滅(図6)

併用検診6年目の2012年には、出雲市からは広汎子宮全摘例が0例となり、浸潤がんは検診未受

診者の6例(Ia期3例:円錐切除で完治、IIIb期3例)のみとなって、HPV併用検診の有効性が実証できた。2012年のCIN 3は34例であった。

## 考 案

子宮頸がんは若年化する一方で妊婦が高齢化したため、妊婦年齢と子宮頸がん年齢が重なり、妊娠前や妊娠中の子宮頸がんが急増してきた。現在、初妊婦の平均年齢およびCIN 3の平均年齢は共に30.5歳である。よって、妊娠能温存治療で完治できるCIN 3の発見が検診の目的となってきた。わが国においてはCIN 2を検診で発見・管理し、CIN 3に進展した段階で円錐切除する方法が最良と思われる。

子宮頸がんはハイリスクHPVの持続感染、前がん病変(高度異形成、上皮内がん)を経て発生するが、持続感染率は約10%で一定のため、子宮頸がんの発症率も0.5%で一定である。よって一回の検診によって見逃しなく、すべてが前がん病変で発見できれば、浸潤がんは防止できるはずである。併用検診の前がん病変検出感度は100%であったことから、前がん病変の罹患率が最も高い若年者の併用検診受診率を高くし、未受診者がなくなれば、浸潤がんは防止できるはずである。

併用検診6年目の出雲市では、若年者受診率が約70%を維持できたことから、子宮広汎全摘術・放射線療法(医療費約300万円)が必要な進行期

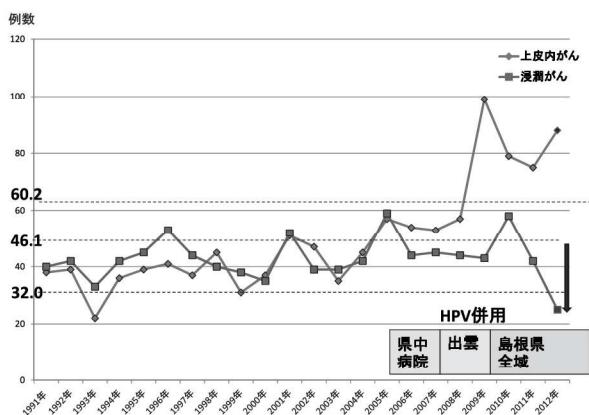


図5. 島根県の子宮頸部上皮内がん、浸潤がんの推移(1991-2012年)(島根県産婦人科医会子宮頸がん登録:登録率100%)

浸潤がん激減: 平均46例が25例/年に (平均±2SD=46.1±14.1)

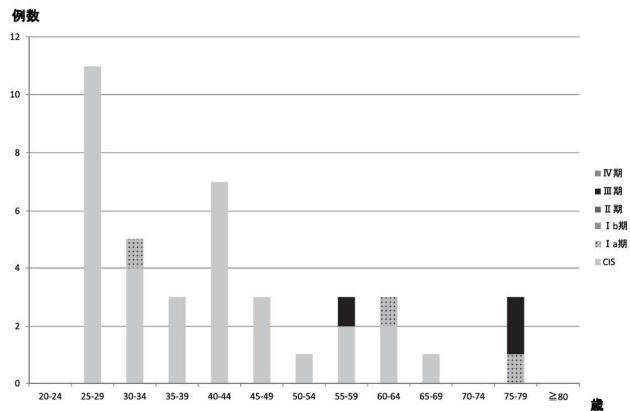


図6. HPV併用検診6年目の出雲市の子宮頸がん(CIN 3: 34例、Ia期: 3例、IIb期: 3例)(島根県産婦人科医会子宮頸がん登録、2012年)

I b期とII期が予防できたものと思われる。子宮広汎全摘術例が出雲市からなくなったことは、膀胱麻痺、足の術後浮腫などの副障害に悩む若い患者が消え、検診費用はもとより、医療費も大幅な削減できたと思われる。概算であるが、約55%以上の医療費削減ができたことになる。また92.5%を占める円錐切除例は自然妊娠、自然分娩が可能であるため、少子化対策にも大いに貢献できる。現に、この6年間に上皮内がん治療後に64人が生児を得ている。若年者の受診率が約70%（4倍増）になった要因は、併用検診の安全性と将来予測可能に対する信頼性が大きい（陰性反応的中率100%，3年間はがんにならない）。最も強力な受診行動動機は、信頼できる人からの受診勧奨である。出雲市では保健師、看護師、助産師、開業医が熱心に受診を勧奨したこと、妊婦健診にも併用検診を取り入れたこと、受診券を使用せず施行後還元方式をとったこと、また友達からの口コミなどが高受診率につながったと思われる。しかし出雲市にも課題はある。細胞診陰性・HPV陽性例の1年間隔検診が完全ではないことである。5年間で15%もCIN3になることから、洗い出しと勧奨が必要である。

併用検診4年目の島根県では平均46例あった浸潤がんが25例に半減している。まだ撲滅できない

原因是、県西部の若年者の併用検診受診率が低いことがある。受診施設の多い東部の車検診はやめて、その分を産婦人科医の少ない西部に回して受診の機会を増やし、受け皿を十分作ることが近々の課題である。

全県内が出雲市並みの若年高受診率になれば浸潤がんは0になるはずである。さらにワクチンが十分普及すれば円錐切除例も現在より70%削減できるはずである。

HPVには一時的にはほとんど（80%）の女性が感染するので、「HPV検査はHPVが消えたかどうかの検査です」と事前説明することが過剰な不安を与えず、併用検診の受診率向上につながる。著者は受診者に対し次の4つの選択を提示する、①円錐切除も嫌ならワクチン+併用検診（97%保証）、②子宮摘出は嫌だが円錐切除はOKなら併用検診（99%保証）、③死にたくないが子宮摘出はOKなら細胞診のみの検診（90%保証）、④死も苦もOKなら出血があってから病院受診（100%保証）。ほとんどの人は①を選択する。著者の願いは受診率向上ではなく、併用検診の未受診者をなくすことである。

今、HPVワクチン（円錐切除回避率70%）とHPV併用検診（浸潤がん回避率99%）で子宮頸がんのない時代を島根県から迎えようとしている。

## 文

- 1) 岩成 治 ほか：島根県子宮がん検診の変遷と今後。島根医学. 22: 22-29. 2002
- 2) 岩成 治 ほか：細胞診・HPVテスト併用検診の必要性。島根医学. 26: 29-39. 2006
- 3) ACOG Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetrician - gynecologists. Number 45, August 2003. Cervical cytology screening. Obstet Gynecol, 102: 417-427, 2003
- 4) 子宮頸がん検診リコメンデーションとHPVワクチン

## 獻

- の普及に向けて—細胞診 HPV-DNA検査併用検診—, 日本産婦人科医会, 2012
- 5) HPV-DNA検査. Office Gynecology のための婦人科腫瘍関連マニュアル 9-16, 2011
- 6) 今野 良, 岩成 治: IIPVDNA検査. 化学療法の領域. 27: 323-334, 2011
- 7) 岩成 治 ほか：子宮頸がんのHPV検査・細胞診併用検診. 臨床婦人科産科, 67: 300-3007, 2013