

東京産婦人科医会との協力による 子宮がん細胞診

■検診を指導・協力した先生

青木大輔

慶應義塾大学医学部産婦人科学教授

伊藤良彌

東京都予防医学協会婦人検診部長

岡本愛光

東京慈恵会医科大学産婦人科学講座主任教授

落合和彦

東京産婦人科医会会長

木口一成

東京都予防医学協会検査研究センター長

長谷川壽彦

東京都予防医学協会常任学術顧問

室谷哲弥

東京産婦人科医会癌対策担当理事

山田正興

東京産婦人科医会副会長

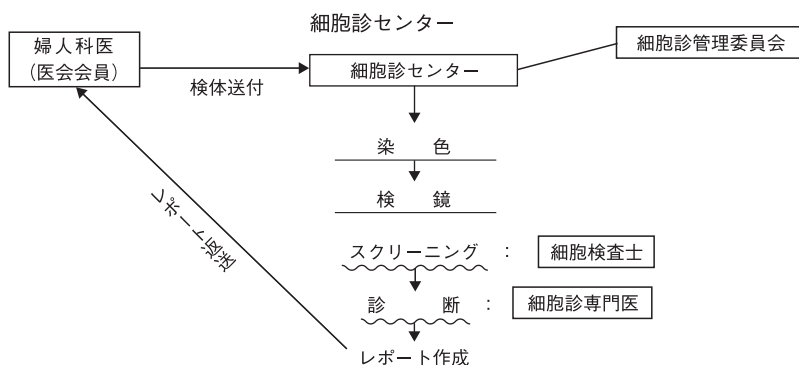
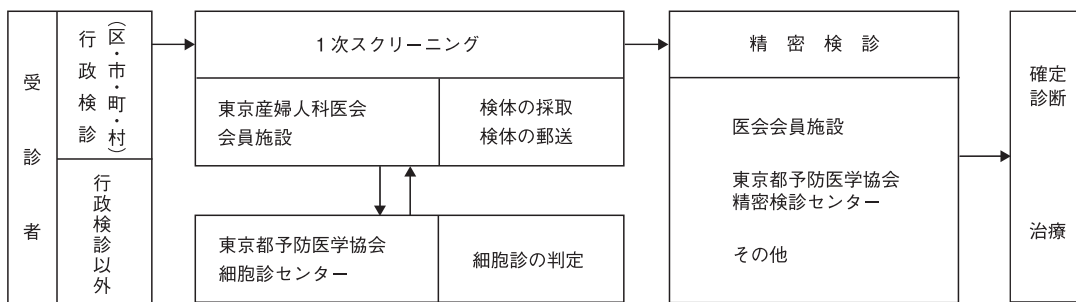
(50音順)

■検診の方法とシステム

この検診は、東京産婦人科医会（以下、医会／旧東京母性保護医協会（以下、東母））の会員施設を利用して検体（細胞診）を採取し、それを東京都予防医学協会細胞診センター（以下、細胞診センター）に送付し細胞診断を行う施設検診方式（いわゆる東母方式）で実施されている。

この東母方式には、下図のような流れがある。一つは東京都内の区、市、町、村が実施する「行政検診」で、子宮頸がん検診実施の各自治体が発行した受診票を持参して、地区内の医会会員施設に向いて検診を受ける方式である。もう一つは、「行政検診」に関係せず医会会員の施設で細胞診を実施し、それを細胞診センターに送付し細胞診断を行う「行政検診以外」である。

子宮がん細胞診のシステム



細胞診専門医：日本臨床細胞学会認定

細胞検査士：日本臨床細胞学会、日本臨床病理学会認定

子宮がん細胞診の実施成績

木口一成

東京都予防医学協会検査研究センター長

はじめに

本論の解説に入る前に、国が考える子宮がん検診の精度管理の概念として、2017（平成29）年9月に開催された日本婦人科がん検診学会総会で報告された「健康増進事業における子宮頸がん検診のプロセス指標の年次推移と今後の動向」についての講演要旨を参考までに紹介する。

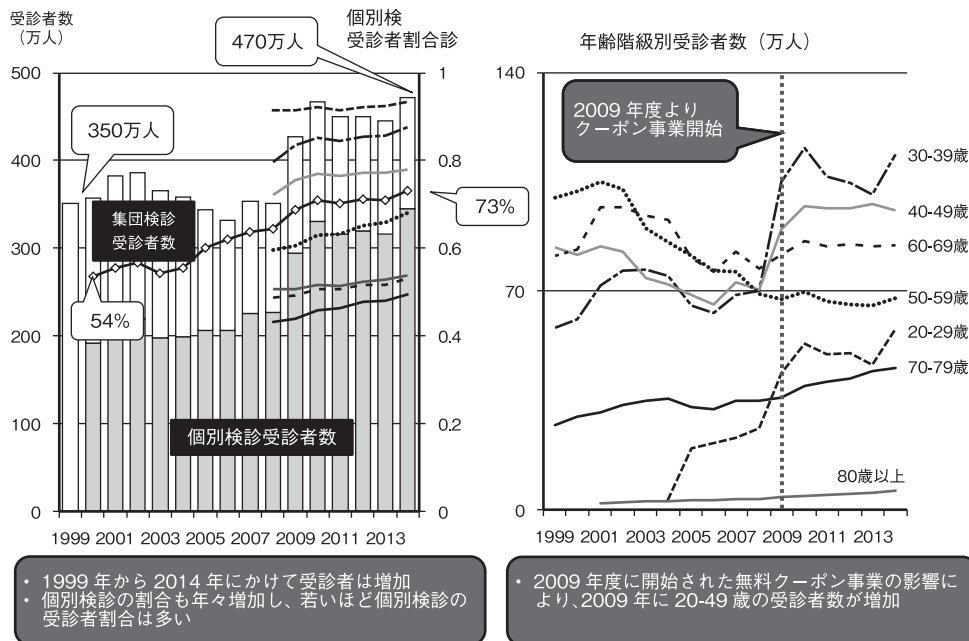
「わが国の地域住民子宮頸がん検診における精度管理状況の改善状況についての報告」

・ 個別検診受診者の割合、年齢別受診者数は図1に示

したとおりであった。

- ・ 地域保健・健康増進事業報告より、子宮頸がん検診の2008～2014年度のプロセス指標（①要精検率 ②精検受診率③がん発見率④陽性反応適中度）につき、集団検診、個別検診別に集計した。
- ・ 【結果】プロセス指標①は集団検診で0.9%→1.3%に増加、個別検診で1.3%→2.4%に増加、②は集団検診で78%→82%、個別検診でも64%→71%に増加。③は集団検診では2008～2011年度までは0.054%→0.064に増加していたが、それ以降減少し2014年度には0.028%。個別検診では2008～2010年度まで

図1 受診者数と個別検診受診者割合



国立がん研究センター社会と臨床研究センター検診研究部の資料を基に作成

は0.078%→0.088%に増加していたが、以降減少し2014年度には0.046%となっている。④は2008年度の集団検診で5.9%であったのが、2014年度には2.1%に減少、個別検診においても2008年度に5.8%であったのが2014年度には1.9%まで減少している(図2)。

- ・【考察】要精検率の増加は、クーポン券配布にて受診歴の少ない者が受診したことが原因と推察される。精検受診率が個別検診で集団検診より低い事実は、現在の個別検診増加の流れの中で問題が大きい。がん発見率および陽性反応適中度の2014年度における急激な低下は、CISのCIN3への編入などの取り扱い規約の変更に伴う影響と考えられる。
- ・集団検診と個別検診の精度管理レベルの差については、個別検診では若年受診者も多く、要精検率・がん発見率も高くなっているが、精検受診率・陽性反応適中度は集団検診の方が高いことから、精度の上では集団検診の方が勝っていると言える。今後ますます個別検診が増加する傾向がみられる手前、改善すべき由々しき問題と考えられる。

以上の報告を踏まえて、東京都予防医学協会(以下、本会)の実績について解説を加える。

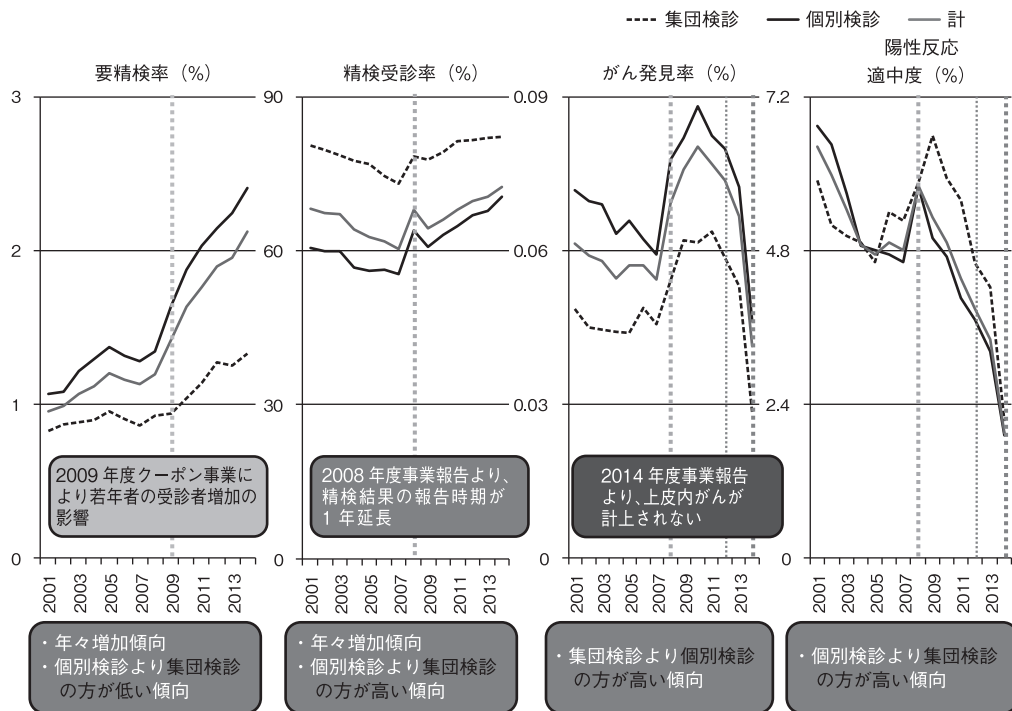
2016年度の統計とその分析

本会年報では、婦人科細胞診標本の母集団を、行政が検診主体になって実施する対策型検診の行政検診とそれ以外の自由検診と標記してきたが、自由検診としている細胞診標本は任意型検診ばかりでなく臨床的に症状を有する場合も含まれている。それ故に、標本の母集団に相違があるので、2013年版年報からは、標記を「行政検診」と「行政検診以外」としている。

[1] 年度別の受診者数の推移

2013年度より従来の表記を大幅に変更した。その理由として、行政検診以外は2011年度よりベセスダに移行しており、さらに行政検診においても2013年度より大部分の地域がベセスダ分類に移行し、クラス分類はごく一部となったためである。そこで表1に示すように、行政検診については、1968～2012年度分を一括した合計および2013年度クラス分類報告

図2 プロセス指標



国立がん研究センター社会と臨床研究センター検診研究部の資料を基に作成

分を掲載し、さらに、2013年度についてはベセスダ報告分を分けて記載した。また、2014～2016年度はほとんどの地区でベセスダへの移行がみられたため、ベセスダ単独の報告とした。

いち早くベセスダシステムを採用した行政検診以外の検診のデータをみると(表1)、採用初年度(2011年度)に比べ、子宮頸がん(扁平上皮癌、腺癌を含む)の発見数は増加傾向にある。特に2014～2015年度は上皮内腺癌を含めた腺癌の増加が目立ったが、2016

年度は減少した。

近年改訂されたCAP(米国病理学会)による子宮頸がん検診精度管理チェックリストによると、ASC/SIL(異型扁平上皮細胞/扁平上皮内病変)比を細胞診判定結果に関するベンチマーク(基準)として統計データを記録するように指示しており、その中央値は1.5とされている。ASC/SIL比が重要視されるのは、検査機関が重要視する地域環境によって患者や検診受診者集団のリスク程度が異なっている場合が多く、

表1 年度別・検診別子宮頸がん検診成績

年度	行政検診						計		
	I	II	III	(%)	IV	(%)		V	(%)
	1968～2012	2,625,332	3,081,758	44,459	(0.77)	2,538		(0.04)	1,204
2013*	7,674	26,244	660	(1.91)	10	(0.03)	8	(0.02)	34,596
計	2,633,006	3,108,002	45,119	(0.78)	2,548	(0.04)	1,212	(0.02)	5,789,887
(%)	(45.48)	(53.68)	(0.78)		(0.04)		(0.02)		(100)

(注) ※ベセスダシステム報告地区以外

年度	行政検診										計
	NILM	ASC-US	ASC-H	LSIL	HSIL	扁平上皮癌	AGC	上皮内腺癌	腺癌	その他の癌	
2013	186,548	1,462	496	1,451	681	47	139	5	14	4	190,847
2014	231,635	2,197	647	2,242	910	49	162	15	23	2	237,882
2015	214,195	1,856	487	1,918	621	51	131	17	24	2	219,302
2016	206,625	1,764	453	1,731	623	42	122	11	17	4	211,392
計	839,003	7,279	2,083	7,342	2,835	189	554	48	78	12	859,423
(%)	(97.62)	(0.85)	(0.24)	(0.85)	(0.33)	(0.02)	(0.06)	(0.01)	(0.01)	(0.00)	

年度	行政検診以外					計
	I	II	III	IV	V	
	1968～2010	913,331	790,195	357,41	3,256	
(%)	(52.31)	(45.26)	(2.05)	(0.19)	(0.20)	(100)

年度	行政検診以外										計
	NILM	ASC-US	ASC-H	LSIL	HSIL	扁平上皮癌	AGC	上皮内腺癌	腺癌	その他の癌	
2011	21,198	396	136	377	191	25	39	2	13	2	22,379
2012	20,516	394	131	380	198	24	39	0	13	4	21,699
2013	19,211	467	160	431	202	29	55	0	10	2	20,567
2014	17,843	471	132	504	224	30	52	3	18	5	19,282
2015	17,282	500	110	496	185	21	52	2	18	0	18,666
2016	18,442	435	101	456	222	13	35	0	8	0	19,712
計	114,492	2,663	770	2,644	1,222	142	272	7	80	13	122,305
(%)	(93.61)	(2.18)	(0.63)	(2.16)	(1.00)	(0.12)	(0.22)	(0.01)	(0.07)	(0.01)	(100)

それぞれの集団リスク背景に対して行われている細胞診検査の精度を管理するには有効な指標となるからである。本会の成績では、2013年度0.95、2014年度0.81、2015年度0.90、2016年度0.94と低値を示している。中央値を大幅に下回することは、検査精度としては問題ないと思われるが、このような差異を生じる原因として、①米国と細胞診断の傾向が異なり、日本でのASCの判定率が平均2%と米国に比べ低値であること、②本会の受診者が極めて多数であり、しかも健常者のリピーターが多いなど、本会独自の事情も影響していると考えられる。今後、このASC/SIL比の評価についても日本の実情に合わせた基準の検討が必要となる可能性も考えられよう。

子宮頸がん検診受診者総数は、2015年度と比較して、行政検診では7,910人の減少で減少率3.6%であり、昨年の減少率の約1/2に収まった。行政検診以外では1,046人の増加で増加率5.6%であった。2013年度は従来制度による無料クーポン配布の最終年となり、2014年度以降は20歳に限っての配布となった。さらに2014～2015年度の2年間はクーポン未使用の人にも改めて配布され、個別に受診を呼びかけるなど、受診率の落ち込みを必死に防ごうとの意図がみられたが、今後、クーポン配布以前の低い受診者数に逆戻りすることが懸念される(表1、図3)。

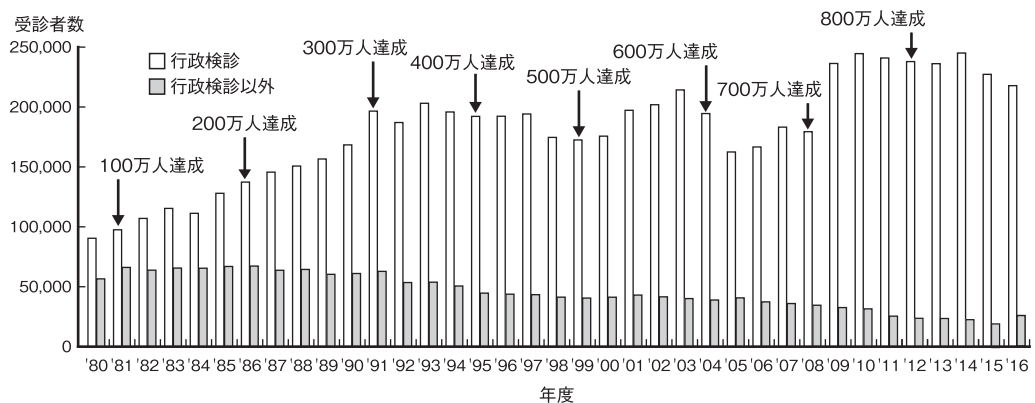
体がんにて特化して受診者数をみると、2015年度との比較では、行政検診受診者は396人の減少で、一方、行政検診以外の受診者は逆に166人の増加となっ

た。体がん検診の受診者は長期的に減少傾向にある。国が保険での検査を推奨していることもあり、この傾向は持続すると思われる。細胞診の疑陽性、陽性率をみると、陽性率については2015年度と比べて行政検診で微増、行政検診以外ではやや減少傾向がみられる。一方、疑陽性率については両者とも2014年度にそれまでの増加傾向に歯止めがかかったかのように見えたが、2015年度の行政検診では再び増加を示した。しかし2016年度は再び減少し、受診者の無駄な精検などの不利益に対する改善がみられている。本会のデータでも、疑陽性例のかなりの部分が最終的には良性異型であり(データ未発表)、良性異型の疑陽性の診断をできる限り減少させることを今後の課題としたい(表2)。

[2] 年度別・検診別子宮がん検診数と子宮がん発見数および発見率

子宮頸がんにおいて2012年度までは上皮内癌を含むデータであったが、2013年度より上皮内癌を含まない統計となっている(表3)。また、従来は報告年度と、その前年度を含む1968年度からのデータの総和と比較していたが、1987年度より子宮体がんの検診数が加えられており、したがって子宮体がんも含む正確ながん発見率の比較は困難である。そこで2013年度より、表3に示す年度別のデータと、それとは別に、表4の1987～前年度までの累計および報告年度の子宮頸がん検診追跡結果のデータ、さらには表5の1987～前年度までの累計および報告年度の子宮体

図3 年度別・検診別子宮がん検診受診者数



がん検診追跡結果のデータについてもコメントを加える。1968～2016年度にわたる子宮がん検診の合計受診者数は9,175,240人、がん発見数は14,412人、がん発見率は0.16%（2015年度と同様）であった（表3）。2016年度のデータを2012年度以前と比較すると、行政検診ではがん発見率でわずかな減少（0.09→0.02%）がみられ、さらに行政検診以外でもかなりの減少（0.43→0.05%）がみられたが、上皮内癌症例が混在している中での不正確な比較であることを承知いただきたい。

次に、いわゆるプロセス指標として検診の精度管

理上極めて重要な精検受診率については、表3では追跡率（結果判明率）として記載している。2016年度の行政検診は、厚生労働省の許容値である70%以上を大幅に下回る45.2%という低値にとどまっている（ただし、データ追跡中のため、例年どおりだと最終的には60～70%になる予定）。本会で把握できないデータもあり、実際の精検受診率よりもかなり低い数値を示している可能性もあることを言い訳として述べておきたい。原因として、個人情報保護法の誤った解釈に影響を受けている可能性もあり、結果としてがん検診の精度が低くなることは、検診の精度管理

表2 年度別・検診別子宮体がん検診成績

検診別 判定	行政検診				行政検診以外			
	陰性	疑陽性 (%)	陽性 (%)	計	陰性	疑陽性 (%)	陽性 (%)	計
1987～1999	216,540	2,106 (0.96)	228 (0.10)	218,874	70,700	3,004 (4.05)	409 (0.55)	74,113
2000	22,145	256 (1.14)	37 (0.16)	22,438	5,353	279 (4.92)	35 (0.62)	5,667
2001	27,304	272 (0.98)	46 (0.17)	27,622	5,599	281 (4.73)	56 (0.94)	5,936
2002	26,167	256 (0.97)	30 (0.11)	26,453	5,212	209 (3.83)	42 (0.77)	5,463
2003	28,273	256 (0.90)	46 (0.16)	28,575	5,000	238 (4.49)	62 (1.17)	5,300
2004	23,436	281 (1.18)	26 (0.11)	23,743	4,624	319 (6.41)	36 (0.72)	4,979
2005	14,555	296 (1.99)	22 (0.15)	14,873	5,375	401 (6.90)	39 (0.67)	5,815
2006	13,479	275 (2.00)	10 (0.07)	13,764	4,848	277 (5.38)	28 (0.54)	5,153
2007	15,797	163 (1.02)	15 (0.09)	15,975	5,429	203 (3.59)	29 (0.51)	5,661
2008	13,624	163 (1.18)	12 (0.09)	13,799	4,912	172 (3.37)	26 (0.51)	5,110
2009	14,523	169 (1.15)	23 (0.16)	14,715	5,257	151 (2.77)	40 (0.73)	5,448
2010	13,220	133 (0.99)	24 (0.18)	13,377	5,412	171 (3.05)	22 (0.39)	5,605
2011	13,005	105 (0.80)	20 (0.15)	13,130	4,707	113 (2.33)	30 (0.62)	4,850
2012	11,237	103 (0.91)	15 (0.13)	11,355	4,803	94 (1.91)	27 (0.55)	4,924
2013	10,566	124 (1.16)	13 (0.12)	10,703	4,663	125 (2.60)	26 (0.54)	4,814
2014	6,853	68 (0.98)	9 (0.13)	6,930	4,765	108 (2.20)	36 (0.73)	4,909
2015	6,883	93 (1.33)	10 (0.14)	6,986	4,902	105 (2.08)	33 (0.65)	5,040
2016	6,259	48 (0.73)	14 (0.21)	6,590	5,076	103 (1.98)	27 (0.52)	5,206
計	483,866	5,167	600	489,902	156,637	6,353	1,003	163,993
(%)	(98.76)	(1.05)	(0.12)	(100)	(95.51)	(3.87)	(0.61)	(100)

表3 年度別・検診別子宮がん検診数（頸がん・体がん）と子宮がん発見数および発見率

年度	行政検診				行政検診以外			
	検診数	がん発見数	発見率 (%)	追跡率 (%)	検診数	がん発見数	発見率 (%)	追跡率 (%)
1968～2012	6,213,984	5,825	(0.09)	(74.9)	1,934,770	8,223	(0.43)	(70.7)
2013	236,146	69	(0.03)	(55.4)	26,040	16	(0.06)	(54.8)
2014	244,817	100	(0.04)	(62.9)	24,931	20	(0.08)	(43.2)
2015	226,288	84	(0.04)	(56.9)	24,518	12	(0.05)	(41.1)
2016	217,982	50	(0.02)	(45.2)	25,764	13	(0.05)	(38.1)
計	7,139,217	6,128		(69.3)	2,036,023	8,284		(67.0)

行政検診と行政検診以外の合計は9,175,240件、がん発見数14,412人、発見率0.16%

(注) 2016年10月31日現在のデータ

なお2012年度までは上皮内癌の数を含むが、2013年度からは含まない
1987年から、子宮体がんの検診数を含む

上重大な問題である。検査実施機関でデータが把握できないもう一つの原因としては、近年、追跡調査を実施主体自らが施行するケースが増えてきたことも理由としてあげられる。さらに、医療機関によっては、理由は不明だが、データ提供を拒否する施設も一部に存在するため、報告をする義務を負う側の理解を強く求めていきたい。一方で、ASC-US例のHPVテストによるトリアージの結果、HPVテスト陰

性場合には次回の検診が1年後となり、追跡結果の判明が年度末の報告に間に合わない場合がある。こうした年度をまたぐデータの処理については、今後の対策が必要と考える。

[3] 子宮がん検診の追跡結果

2013年度より子宮がん検診の表記載については、上皮内癌が子宮頸部上皮内病変(高度異形成CIN3)に分類されたのに伴い、子宮頸部異形成の表記を便宜

表4 子宮頸がん検診の追跡結果

		(1987～2015年度)				(2016年度)							
確定病変	行政検診	%	行政検診以外	%	合計	%	行政検診	%	行政検診以外	%	合計	%	
頸部良性	17,447	(41.86)	10,153	(44.10)	27,600	(42.66)	839	(38.95)	209	(43.36)	1,048	(39.76)	
上皮内病変	腺異形成	68	(0.16)	35	(0.15)	103	(0.16)	3	(0.14)	0	(0.00)	3	(0.11)
	上皮内腺癌	75	(0.18)	18	(0.08)	93	(0.14)	8	(0.37)	2	(0.41)	10	(0.38)
	CIN1	10,065	(24.15)	4,270	(18.55)	14,335	(22.16)	713	(33.10)	158	(32.78)	871	(33.04)
	CIN2	5,050	(12.12)	2,338	(10.16)	7,388	(11.42)	326	(15.13)	82	(17.01)	408	(15.48)
	CIN3	6,166	(14.79)	3,124	(13.57)	9,290	(14.36)	226	(10.49)	28	(5.81)	254	(9.64)
早期癌	微小浸潤腺癌	16	(0.04)	6	(0.03)	22	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	微小浸潤癌	757	(1.82)	579	(2.51)	1,336	(2.06)	7	(0.32)	1	(0.21)	8	(0.30)
浸潤癌	頸部腺癌	164	(0.39)	108	(0.47)	272	(0.42)	5	(0.23)	0	(0.00)	5	(0.19)
	扁平上皮癌	919	(2.20)	1,158	(5.03)	2,077	(3.21)	15	(0.70)	1	(0.21)	16	(0.61)
頸部その他のがん	87	(0.21)	86	(0.37)	173	(0.27)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	
体部良性	235	(0.56)	421	(1.83)	656	(1.01)	2	(0.09)	0	(0.00)	2	(0.08)	
内膜増殖症	135	(0.32)	232	(1.01)	367	(0.57)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	
体部腺癌	359	(0.86)	323	(1.40)	682	(1.05)	7	(0.32)	1	(0.21)	8	(0.30)	
その他のがん	137	(0.33)	171	(0.74)	308	(0.48)	3	(0.14)	0	(0.00)	3	(0.11)	
追跡可能例	41,680	(69.51)	23,022	(65.67)	64,702	(68.09)	2,154	(45.19)	482	(37.95)	2,636	(43.66)	
追跡不可能例	18,281	(30.49)	12,035	(34.33)	30,316	(31.91)	2,613	(54.81)	788	(62.05)	3,401	(56.34)	
追跡対象例	59,961		35,057		95,018		4,767		1,270		6,037		

注1) 各症例の%は追跡可能例に対する割合を示す
 2) その他のがんは子宮以外のがんや、部位不確定のがん等の症例

表5 子宮体がん検診の追跡結果

		(1987～2015年度)				(2016年度)						
確定病変	行政検診	%	行政検診以外	%	合計	%	行政検診	%	行政検診以外	%	合計	%
体部良性	2,414	(53.41)	2,535	(51.49)	4,949	(52.41)	19	(63.33)	26	(60.47)	45	(61.64)
内膜増殖症	631	(13.96)	1,029	(20.90)	1,660	(17.58)	1	(3.33)	3	(6.98)	4	(5.48)
内膜異型増殖症	95	(2.10)	121	(2.46)	216	(2.29)	1	(3.33)	2	(4.65)	3	(4.11)
体部腺癌	482	(10.66)	534	(10.85)	1,016	(10.76)	6	(20.00)	9	(20.93)	15	(20.55)
頸部良性	370	(8.19)	265	(5.38)	635	(6.72)	1	(3.33)	2	(4.65)	3	(4.11)
頸部上皮内病変	306	(6.77)	211	(4.29)	517	(5.47)	1	(3.33)	1	(2.33)	2	(2.74)
頸がん	168	(3.72)	157	(3.19)	325	(3.44)	1	(3.33)	0	(0.00)	1	(1.37)
その他のがん	54	(1.19)	71	(1.44)	125	(1.32)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
追跡可能例	4,520	(79.23)	4,923	(68.13)	9,443	(73.03)	30	(48.39)	43	(33.08)	73	(38.02)
追跡不可能例	1,185	(20.77)	2,303	(31.87)	3,488	(26.97)	32	(51.61)	87	(66.92)	119	(61.98)
追跡対象例	5,705		7,226		12,931		62		130		192	

注1) 各症例の%は追跡可能例に対する割合を示す
 2) その他のがんは子宮以外のがんや、部位不確定のがん等の症例

的に腺異形成およびCINに変更するとともに、子宮頸がんと子宮体がんのデータ内容を、それぞれ明確に分けて記述するよう変更した(表4, 表5)。

2016年度の子宮がん発見率を以前(1968～2012年度の合計)と比較すると、大幅に低下しているように見えるが(表3)、上皮内癌が2012年度まで含まれていることを考慮すれば、それを差し引いた発見率は、やや低下した状態とみられる。がんと診断する前に治療する症例(CIN3等)が増加すれば、この傾向は持

続するが、子宮がん罹患率や死亡率はむしろ増加を示しているデータもあり、がん症例が大幅に減少したとは思われないので、今後の推移を注意深く見守ることが大切である(表4)。

子宮頸がん検診で発見されたがんの種類別では、2015年度以前と2016年度を比率で比較すると、がん症例は行政検診、行政検診以外ともに減少している。子宮頸部上皮内病変(腺異形成/CIN)について、2015年度以前と2016年度の発見率を比較すると、行政検

表6-1 年齢別子宮頸がん検診成績(行政検診)

(1987～2013年度)

Class	検査数	%	～24	25～29	30～34	35～39	40～44	45～49	50～54	55～59	60～64	65～69	70～	年齢不明
I	1,609,345	(35.44)	20,510	62,693	251,599	325,413	361,792	298,039	156,459	60,340	36,798	20,273	13,777	1,652
II	2,887,468	(63.58)	33,315	90,624	247,927	287,855	316,952	314,528	409,990	427,129	364,644	227,390	164,912	2,184
III	41,330	(0.91)	1,498	3,622	7,921	7,334	7,048	4,802	3,357	2,102	1,618	1,063	965	0
IV	2,014	(0.04)	4	52	359	426	398	313	161	118	97	45	41	0
V	964	(0.02)	0	7	52	109	106	99	119	126	146	80	120	0
計	4,541,121		55,327	156,998	507,858	621,137	686,296	617,781	570,086	489,815	403,303	248,851	179,815	3,836
(%)	(100.00)		(1.22)	(3.46)	(11.18)	(13.68)	(15.11)	(13.60)	(12.55)	(10.79)	(8.88)	(5.48)	(3.96)	(0.08)

(ベセスダ判定地区)

(2013～2015年度)

TBS	検査数	%	～24	25～29	30～34	35～39	40～44	45～49	50～54	55～59	60～64	65～69	70～	年齢不明
NILM	626,763	(97.56)	26,401	55,061	54,569	89,570	89,813	86,117	54,872	44,478	36,686	44,033	45,163	0
ASC-US	5,515	(0.86)	476	725	1,087	855	841	522	369	176	151	154	159	0
ASC-H	1,630	(0.25)	38	176	300	351	274	121	89	63	73	65	80	0
LSIL	5,611	(0.87)	608	1,148	1,222	893	835	427	227	82	45	63	61	0
HSIL	2,212	(0.34)	56	250	573	486	443	209	96	26	25	20	28	0
扁平上皮癌	147	(0.02)	0	3	14	18	23	18	17	9	12	14	19	0
AGC	432	(0.07)	6	17	44	57	82	63	60	28	23	20	32	0
上皮内腺癌	37	(0.01)	0	0	6	13	13	3	2	0	0	0	0	0
腺癌	61	(0.01)	0	0	4	13	4	5	8	8	3	8	8	0
その他の癌	8	(0.00)	0	0	0	0	3	1	0	0	2	0	2	0
計	642,416		27,585	57,380	57,819	92,256	92,331	87,486	55,740	44,870	37,020	44,377	45,552	0
(%)	(100.00)		(4.29)	(8.93)	(9.00)	(14.36)	(14.37)	(13.62)	(8.68)	(6.98)	(5.76)	(6.91)	(7.09)	(0.00)

(ベセスダ判定地区)

(2016年度)

TBS	検査数	%	～24	25～29	30～34	35～39	40～44	45～49	50～54	55～59	60～64	65～69	70～	年齢不明
NILM	206,625	(97.74)	7,053	13,084	23,733	24,347	30,669	23,483	20,097	14,292	14,573	15,717	19,577	0
ASC-US	1,764	(0.83)	116	224	311	270	290	230	130	61	43	28	61	0
ASC-H	453	(0.21)	3	27	96	65	84	59	31	21	19	21	27	0
LSIL	1,731	(0.82)	163	320	324	272	276	171	105	35	27	16	22	0
HSIL	623	(0.29)	10	65	130	129	146	76	28	9	5	10	15	0
扁平上皮癌	42	(0.02)	0	1	3	8	10	1	2	5	2	3	7	0
AGC	122	(0.06)	1	7	11	23	21	18	18	7	6	3	7	0
上皮内腺癌	11	(0.01)	0	0	1	1	5	2	1	1	0	0	0	0
腺癌	17	(0.01)	0	0	0	1	1	2	3	1	1	5	3	0
その他の癌	4	(0.00)	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0
計	211,392		7,346	13,728	24,609	25,117	31,502	24,042	20,416	14,432	14,677	15,803	19,720	0
(%)	(100.00)		(3.48)	(6.49)	(11.64)	(11.88)	(14.90)	(11.37)	(9.66)	(6.83)	(6.94)	(7.48)	(9.33)	(0.00)

診、行政検診以外ともに増加を認めた。浸潤癌（扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌）に対する微小浸潤癌合計数の比率は、2015年度以前と同様に2016年度も行政・行政以外の検診ともに浸潤癌の割合が多かった。また、近年増加傾向にある頸部腺癌（上皮内腺癌を含む）については、2015年度と同様の15例であった。

子宮頸がん検診で発見された新生物症例、特に体部腺癌については、2015年度の3例に対し2016年度は8例と、約3倍増加した（表4）。

〔4〕細胞診成績

年齢別子宮頸がん検診成績（表6）

1.行政検診のデータについて

子宮頸がん検診の細胞診における受診者の年齢層を分析すると、2013年度以前の集計では30～59歳に幅広いピークがあるが、2013年度以降のデータでは明らかにより若年層、すなわち29歳以下の受診者の増加が目立っている（2013年度以前：4.68%、2013～2015年度：13.22%）。これは2009年からの無料

表6-2 年齢別子宮頸がん検診成績（行政検診以外）

(1987～2010年度)

Class	検査数	%	～24	25～29	30～34	35～39	40～44	45～49	50～54	55～59	60～64	65～69	70～	年齢不明
I	363,061	(37.52)	26,157	53,390	61,659	55,947	59,340	56,421	29,008	9,790	4,547	2,729	2,901	1,172
II	575,749	(59.51)	38,288	61,643	65,860	56,614	58,396	69,708	69,618	55,579	38,302	26,930	33,229	1,582
III	25,650	(2.65)	2,841	3,809	4,077	3,368	3,125	2,757	1,928	1,267	849	643	986	0
IV	1,469	(0.15)	23	90	217	215	231	177	147	102	75	64	128	0
V	1,590	(0.16)	3	23	72	96	133	132	176	215	196	143	401	0
計	967,519		67,312	118,955	131,885	116,240	121,225	129,195	100,877	66,953	43,969	30,509	37,645	2,754
(%)	(100.00)		(6.96)	(12.29)	(13.63)	(12.01)	(12.53)	(13.35)	(10.43)	(6.92)	(4.54)	(3.15)	(3.89)	(0.28)

(2011～2015年度)

TBS	検査数	%	～24	25～29	30～34	35～39	40～44	45～49	50～54	55～59	60～64	65～69	70～	年齢不明
NILM	96,052	(93.62)	9,253	14,348	16,164	13,322	9,591	9,095	6,399	4,033	3,762	3,492	6,528	65
ASC-US	2,228	(2.17)	368	422	373	288	267	190	133	45	36	38	68	0
ASC-H	669	(0.65)	28	92	155	111	87	72	26	18	21	18	41	0
LSIL	2,188	(2.13)	390	437	421	305	267	162	95	27	16	25	43	0
HSIL	1,000	(0.97)	53	165	261	175	159	94	44	13	14	6	16	0
扁平上皮癌	129	(0.13)	0	3	8	13	15	6	10	8	12	8	46	0
AGC	237	(0.23)	3	12	19	27	31	27	45	15	11	15	32	0
上皮内腺癌	7	(0.01)	0	1	3	1	2	0	0	0	0	0	0	0
腺癌	72	(0.07)	0	0	3	2	3	10	7	11	8	9	19	0
その他の癌	13	(0.01)	0	0	1	1	1	1	0	0	4	1	4	0
計	102,595		10,095	15,480	17,408	14,245	10,423	9,657	6,759	4,170	3,884	3,612	6,797	65
(%)	(100.00)		(9.84)	(15.09)	(16.97)	(13.88)	(10.16)	(9.41)	(6.59)	(4.06)	(3.79)	(3.52)	(6.63)	(0.06)

(2016年度)

TBS	検査数	%	～24	25～29	30～34	35～39	40～44	45～49	50～54	55～59	60～64	65～69	70～	年齢不明
NILM	18,442	(93.56)	1,615	2,754	3,466	2,680	1,801	1,754	1,311	752	534	600	1,175	0
ASC-US	435	(2.21)	65	78	72	62	55	46	20	10	9	5	13	0
ASC-H	101	(0.51)	3	11	21	21	9	15	6	4	2	3	6	0
LSIL	456	(2.31)	67	100	79	63	55	44	25	8	7	2	6	0
HSIL	222	(1.13)	14	23	48	48	36	36	4	5	4	1	3	0
扁平上皮癌	13	(0.07)	0	1	0	3	2	4	0	1	0	1	1	0
AGC	35	(0.18)	2	0	3	2	5	9	4	3	1	1	5	0
上皮内腺癌	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腺癌	8	(0.04)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2	4	0
その他の癌	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	19,712		1,766	2,967	3,689	2,879	1,963	1,908	1,371	783	558	615	1,213	0
(%)	(100.00)		(8.96)	(15.05)	(18.71)	(14.61)	(9.96)	(9.68)	(6.96)	(3.97)	(2.83)	(3.12)	(6.15)	(0.00)

クーポン検診などの効果とみられる。しかしながら、2016年度の29歳以下の受診率は9.97%と、2013年以前の傾向に戻りつつあり、やや懸念される。

細胞診によるがん診断率については、ベセスダ報告以前(0.06%)とそれ以降の4年間(2013年度0.03%、2014年度0.04%、2015年度0.04%、2016年度0.04%)の差はほとんどみられない。しかしながら詳細にみえてみると、2015年度においては、若年者(40歳未満)における腺癌の診断数が増加傾向にあり、それがトータルの腺癌診断数の増加(2013～2015年度：19→38→41例)に結びついていたが、2016年度は、むしろ40代以降に多くみられ、トータル数も28例と半減している。

2. 行政検診以外のデータについて

子宮頸がん検診細胞診受診者の年齢層を分析すると、2010年度以前においては25～54歳に幅広いピークがあったが、2011年度以降は明らかに若年層、特に29歳以下の受診者が増加しており、これは行政検診とほぼ同様で、近年の特徴だと言える。無料クーポン配布による効果が持続している結果とみる。

1987～2010年度のクラスⅢの割合は2.65%、Ⅳ、Ⅴの合計は0.31%となっているが、2011～2015年度

の累計ではASC・AGC・SILの合計は6.15%、がんは上皮内腺癌・腺癌を含め0.08%、さらに2016年度はASC・AGC・SILの合計は6.34%、がんは0.04%であり、行政検診と同様に、がんは不変で異形成(腺型も含め)の増加傾向がみられた。

2017年度より、組織診も含めたCINを使用しないSILのみによる分類の変更が、決定されている。その際には、統計データ比較において、さらなる工夫が必要と思われる。

おわりに

国が考える子宮がん検診の精度管理の概念を紹介しつつ、本会における2016年度の子宮頸がん検診の結果について、例年のごとく上皮内癌をがんに含まない検診のデータや、ベセスダシステムによる細胞診判定の精度管理の指標(ASC/SIL比など)を示しながら考察した。

(注)より詳しい資料をお求めの場合

ここに示した統計資料は、本会開設以来年度ごとに集計したものを簡略化しています。詳しい資料については、ご連絡をいただければ開示します。

レディースクリニック (レディース外来) の実施成績

長谷川 壽彦

東京都予防医学協会常任学術顧問

はじめに

レディース外来 (Ladies Clinic : LC) の開設は2011 (平成23) 年5月で、2017年3月ではほぼ6年が経過した。外来開設時の主な目的は、東京都予防医学協会の子宮頸がん検診でASC-USと判定された症例を登録し、その成り行きを見極めることであった。その後、細胞診NILMで高危険群HPV・DNA陽性症例の管理が追加された。

LCにおける過去の実績をみると、必ずしも初期の目的、すなわち症例の成り行きの解析について成果を上げたとは言いがたい。追跡間隔が原則6ヵ月ごとと間が空くことや、保険診療での診察よりも自治体や保険組合が行う無料あるいは低額の子宮頸がん検診を新たに受診する症例が多く認められることが、本会LCでの追跡管理を困難にしている。

今回はASC-US症例につき追跡年数を含めて検討した。

HPV検査について

LCでのHPV検査は、HPV・DNA簡易ジェノタイプ判定法のCobas 4800で行っている。このキットでは高危険群HPV・DNAを16型・18型・16, 18型以外の高危険群(その他型)、さらに混合型として報告している。16型・18型以外の高危険群は31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68型の12種類を一括で検出できる。

今回の報告では、ASC-US症例について、初年度の高危険群HPV・DNAの検出率とHPV・DNA型別の

組織診との関係を調べた。また、追跡期間別の高危険群HPV・DNAの消失や存続について、また組織診との関連性についても検討した。

ASC-US症例：初年度

ASC-US症例は48例で、そのうち高危険群HPV・DNA陽性は29例、60.4%であった。ASC-US症例の高危険群HPV・DNA陽性率は40~60%が許容範囲と言われているので、大きな誤差ではない。毎年の傾向として、その他型が圧倒的に多く、本年度も同じ傾向を示した。組織採取を16例で行ったが、その他型のみからCIN1を8例検出している(表1)。

追跡症例

追跡症例については、初診日から起算してそれぞれの年ごとに調査した。追跡管理を原則6ヵ月ごととしたが、原則を外れる症例が多く、統計処理の便宜上、初診日からさかのぼっての年枠内で成り行きを判断し、統計処理した。

傾向として、追跡が短い期間での高危険群HPV・

表1 レディースクリニック初診
2017年度ASC-US症例

高危険群 HPV・DNA	症例数	%	型別・組織別症例数
陰性	19	39.6	
陽性	29	60.4	16 : 2 16+other : 2 other : 25
計	48		
組織採取	16		良性=8 (16 : 1 other : 7) CIN 1 = 8 (other : 8)

Other : 16・18型以外の高危険群HPV・DNA

表2 ASC-US追跡症例

追跡期間	高危険群HPV・DNA	症例数	型別・組織別症例数
1年：15例	陰性化	7	other：7
	陽性持続	8	16：1 16+other：1 18：1 18+other：1 other：4
	組織採取	5	良性=4 16：1 other：3/CIN2=1 16+other：1
2年：7例	陰性化	2	other：2
	陽性持続	6	16+other：1 18：1 other：4
	組織採取	4	良性=1 other：1/CIN1=2 16+other：1 18：1/CIN2=1 other：1
3年：6例	陰性化	2	16：1 other：1
	陽性持続	4	16：1 other：3
	組織採取	3	良性=1 other：1/CIN1=2 16：1 other：1
4年：8例	陰性化	2	16：1 other：1
	陽性持続	6	16：1 18：1 other：4
	組織採取	4	良性=1 16：1/CIN1=3 other：3
5年：3例	陰性化	0	
	陽性持続	3	16：1 other：2
	組織採取	2	良性=1 16：1/CIN2=1 other：1
6年：1例	陰性化	1	HPV型不詳
	陽性持続	0	
	組織採取	1	良性=1 HPV型不詳

DNAの消失はその他型が多く、また消失頻度も高い傾向に見えたが、その他型が圧倒的に多いので今後の症例蓄積を期待したい。

経過観察中に検出されたCINは延べ10症例あり、そのうちCIN2は追跡1年、2年と5年目でそれぞれ1例認めた。これらの高危険群HPV・DNAタイプはすべてその他型であった。ただその他型が圧倒的に多数を占めているので、型別の傾向を検討するのであ

れば症例の蓄積が必要であろう。

追跡6年目症例は、LC開設以前から追跡していた症例で、興味深い経過をとったので、紹介も兼ねて記載する。

2010(平成22)年HC=2陽性で、組織診はCIN2であった。2011年も組織診CIN2で、その後追跡を続けていると、2013(平成25)年Cobas陰性になり、2016(平成28)年もCobas陰性、組織診も良性所見だった(表2)。

子宮がん検診における最近の話題

木口一成

東京都予防医学協会検査研究センター長

はじめに

子宮がん検診における最近の話題について述べる。
2016 (平成28)年度は、①「子宮頸癌取り扱い規約」の改訂、②「産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編」の改訂、③HPVワクチンの有効性と安全性の評価のための大規模研究、④子宮頸がん検診のパラダ

イムシフト：HPVをターゲットにした新しい予防戦略(HPV-FASTER)、⑤HPV9価ワクチンの予防効果、などの話題について紹介させていただく。

「子宮頸癌取り扱い規約」の改訂(図1～3)

日本産婦人科学会・日本病理学会の共同で、2017

図1

子宮頸癌取り扱い規約第4版
(2017年7月10日出版)

組織分類

A. 扁平上皮病変および前駆病変 Squamous cell tumors and precursors

1. 扁平上皮内病変 Squamous intraepithelial lesions (SIL) / 子宮頸部上皮内腫瘍 Cervical intraepithelial neoplasia (CIN)

a. 軽度扁平上皮内病変 Low-grade SIL (LSIL) / CIN 1	8077/0
b. 高度扁平上皮内病変 High-grade SIL (HSIL) / CIN 2	8077/2
c. 高度扁平上皮内病変 High-grade SIL (HSIL) / CIN 3	8077/2

2. 扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma 8070/3

図2

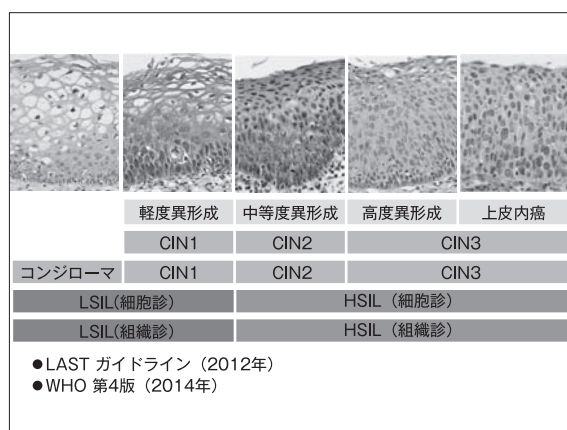


図3

第3版 (2012)	第4版 (2017)
A. 上皮性腫瘍と関連病変	I. 上皮性腫瘍 Epithelial tumors
b. 腺上皮および関連病変	B. 腺腫瘍および前駆病変
1) 腺異形成	1. 上皮内腺癌
2) 上皮内腺癌	2. 腺癌
3) 微小浸潤腺癌	a. 通常型内頸部腺癌
4) 腺癌	b. 粘液性癌
a) 粘液性腺癌 mucinous adenocarcinoma	1. 胃型粘液性癌
(1) 内頸部型粘液性腺癌	最小偏倚腺癌
(2) 腸型粘液性腺癌	2. 腸型粘液性癌
(3) 印環細胞型粘液性腺癌	3. 印環細胞型粘液性癌
(4) 最小偏倚(へんい)型粘液性腺癌	c. 絨毛腺管状腺癌
(5) 絨毛腺管状粘液性腺癌	d. 類内腺癌
b) 類内腺癌	e. 明細胞癌
c) 明細胞腺癌	f. 漿液性癌
d) 漿液性腺癌	g. 中腎癌
e) 中腎性腺癌	h. 神経内分泌癌を伴う腺癌
5) 腺扁平上皮癌 →その他の腫瘍へ	
a) すりガラス細胞癌	

年7月10日に改訂第4版が発行された。主な変更点は以下のとおりである。

- ・細胞診判定用語であったLSIL, HSILが組織診断用語としても採用された。
- ・早期浸潤(微小浸潤)扁平上皮癌, 早期浸潤(微小浸潤)腺癌は進行期で規定されるものであるため, 組織分類から削除された。
- ・腺癌および前駆病変の分類が変更になった。

『産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編』の改訂

2014年度版から改訂された『産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2017』が発行され, その中で, CQ201, CQ202が次のように変更された。CQ201には付記が加わった。

- ・CQ201 子宮頸部細胞診の適切な採取法は？

Answer

1. 子宮頸部のSCJ領域を中心に細胞を採取する(推奨レベルB)。
2. 妊娠女性以外では, 綿棒ではなく, ヘラ, ブラシ(ブルーム型を含む)での細胞採取を行う(推奨レベルB)。

Answer, 解説は前回と同様だが, 液状処理細胞診標本(LBC法: liquid-based-cytology)に関する付記が下記の内容で付け加えられた。

「LBC法と従来法におけるCIN2以上に対する感度, 特異度には差がないとされていたが, 近年, CIN2, CIN3の検出率が優位に上昇したとの報告がある。また, LBC法は従来法に比し不適正標本が減少する」

- ・CQ202 子宮頸部細胞診後に精密検査としてのコルポスコピー・生検を行う場合は？

Answer

(アンダーラインの部分が改正されている)

1. 子宮頸部細胞診がLSIL, ASC-H, HSIL, SCC, AGC, AIS, adenocarcinoma, その他の悪性腫瘍のときは, ただちに行う。(推奨レベルB)
2. 子宮頸部細胞診がASC-USでは以下の場合に行う。
 - ・ハイリスクHPV検査が陽性の場合。(推奨レベルB)
 - ・ハイリスクHPV検査が施行不可能な施設では, 6ヶ月後と12ヶ月後の細胞診再検でASC-US以上の場合(B), もしくはただちに行う。(推奨レベルC)

3. 子宮頸部細胞診が陰性であってもHPV検査が行われていた場合は以下の状況で行う。
 - ・ハイリスクHPV持続陽性者と判断した場合に行う。(推奨レベルC)
 - ・HPV16型もしくは18型が陽性の場合に行う(推奨レベルC)(*:ハイリスクHPV検査を保険医として実施するには一定の施設基準を満たす必要あり, 細胞診がASC-USの場合のみが適応となる)

HPVワクチンの有効性と安全性の評価のための大規模研究(2014~2016年度厚生労働省科学研究費)について

[1]はじめに

子宮頸がんの罹患率を下げするためには, 検診による早期発見とHPVワクチンによる予防が必要であるが, 若年者の子宮頸がん罹患率は極めて低く, HPVワクチンは積極的接種勧奨の一時中止によって接種率がほぼ0にまで落ち込んでいる。ワクチンの副反応は有効性ととも論じられるべきものであるが, HPVワクチンの効果はこれまで比較的短期の成績しか示されていない。そこで本研究では, 中長期的な有効性を本邦で初めて住民ベースで調査し, 同時に安全性に関する検証も併せて行うことを目的に, 以下の研究が実施された。

[2]研究開発のSTUDY内容

- ①HPVワクチンによる子宮頸がん・前がん病変の中長期的な予防効果の検証(NIIGATA STUDY, OCEAN STUDY)
- ②HPVワクチン副反応の正確な頻度の把握と, 副反応に対する診療体制モデルの構築(NIIGATA STUDY)
- ③若年女性の子宮頸がん検診率・HPVワクチン接種率向上のための手法の開発(OCEAN STUDY, YOKOHAMA STUDY)

[3]研究開発の概要(OCEAN STUDYの中間報告)

12~18歳の子宮頸がんワクチン接種者を接種時に登録し, 20・25歳の子宮頸がん検診受診時に細胞診に加えてHPV検査を施行。細胞診異常者にはコルポスコピー下の生検を施行。接種者におけるHPV感染率,

細胞診異常およびCINの頻度を、HPVワクチンを接種していない20・25歳の子宮頸がん検診受診者と比較した。

2017年度は、まだ対象者が25歳に達していないため、20歳のみを検討を行った。非接種者の悪性型HPV感染率は21.2%、HPV16/18型の感染率は4.9%。一方、接種者の悪性型HPV感染率は15.2%、HPV16/18型の感染率は0%であり、HPV16/18型の感染率は接種者では有意に低値であり、悪性型HPV感染率も低い傾向にあった。

ASC-US以上の細胞診異常は、非接種者で3.4%、接種者で1.8%と接種者で低い傾向にあった。

非接種者ではHSILが1例認められたが、接種者には存在しなかった。CIN1以上の頻度については、非接種者では1.8%であったのに対し、接種者では0.9%と低い傾向にあった。特にCIN2以上については非接種者では0.6%に認められたが、接種者では存在しなかった。

[4] 結果の考察

ASC-USならびにCINの頻度の比較においては症例数が限られていたせいもあり、ワクチン接種の有無による有意差は生じなかったが、ワクチン接種者において有意なHPV16/18型感染率の低下が実証された。

子宮頸がん検診のパラダイムシフト：HPVをターゲットにした新しい予防戦略（HPV-FASTER）について

[1] はじめに

子宮頸がん検診は、1950年代に細胞診による単独検診の形でスタートした。その後、細胞診による検診の欠陥も指摘され、2003年には細胞診とHPV検査の併用検診が米国を中心に導入され、それ以降先進諸国では、HPV検査を用いた検査法を推奨する国が増加しつつある。感受性に優れたHPV検査の診断効果により、結果的にはHPV検診陰性者では検診間隔の延長が可能となる利点がある。欧州では最近、さらに一歩進んだ子宮頸がん検診の予防戦略として、

「HPV検査単独による検診を先行して実施し、HPV検査陽性者を細胞診で精検（トリアージ）する」という手法への転換が、加速している。

また、子宮頸がん予防のもう一つの重要なツールは「HPVワクチン」である。現在、CoheaHr（comparing health services interventions for the prevention of HPV related cancer）と称する、欧州連合（EU）が資金を提供する欧州の研究コンソーシアムが中心となり、「HPVワクチン接種とHPV検査単独検診を組み合わせた新しい子宮頸がん予防戦略HPV-FASTER」なる概念を提唱している。すなわち、子宮頸がんの罹患を防ぐために、まず1次予防としてのワクチンを幅広い世代にわたり接種し、HPV検査によるスクリーニングによりチェックを行い、陽性例に確実なトリアージを行うことで、検診回数の減少につなげるというコンセプトである。

[2] CoheaHrとは？

HPV関連がん予防を目的に、HPVスクリーニングおよびワクチン接種の各分野における主要研究者が集う非営利団体である。政策立案者やその他の利害関係者が、HPV予防プログラムを導入する際の判断材料となるエビデンスを提供することを目的としており、欧州各国横断的なデータを収集・比較・検討している。HPV関連がんとあるが、フォーカスされているのは1次予防と2次予防の確立された子宮頸がんであり、プロジェクトの中に組み込まれた①自己採取検診②ワクチン接種者の検診③成人女性に対するワクチン効果——という3つの臨床研究をベースに、より費用対効果が高い子宮頸がん予防プログラムの提唱・普及のため活動している。

上記3研究の中で、③成人女性に対するワクチン効果の検証には、HPVワクチンとHPV検査単独検診を組み合わせた新しい子宮頸がん予防戦略HPV-FASTERの検証が含まれている。この研究が行われる背景の一つとしては、中東欧州などの発展途上国では、ワクチン導入費用が大きな壁となっており、それらの問題解決の一助となるエビデンスを得ることも含まれている。

新しい子宮頸がん予防戦略HPV-FASTERについては、現在まだ各試験を比較・分析している最中であり、明確なフローは固まっていないうである。各研究により成人女性でもHPV陰性者に対する2価・4価ワクチンの効果が認められてきていることから、ワクチンとHPVテストを組み合わせた予防プログラムのフローが医療経済の観点も含めて議論されている。

[3] HPV-FASTERのコアコンセプト

CoheaHrの枢要メンバーであるXabier Boschらの主張するHPV-FASTERの概念とは、HPVワクチン接種とHPVスクリーニングにHPV検査単独検診によるスクリーニングという補完的なプログラムを組み合わせることで、子宮頸がんの罹患を減少させる可能性があるという主張である(2016年にBoschらがNat. Rev. Clin. Oncol.に報告した論文をCancer World誌に2017年に要約し、公開している)。

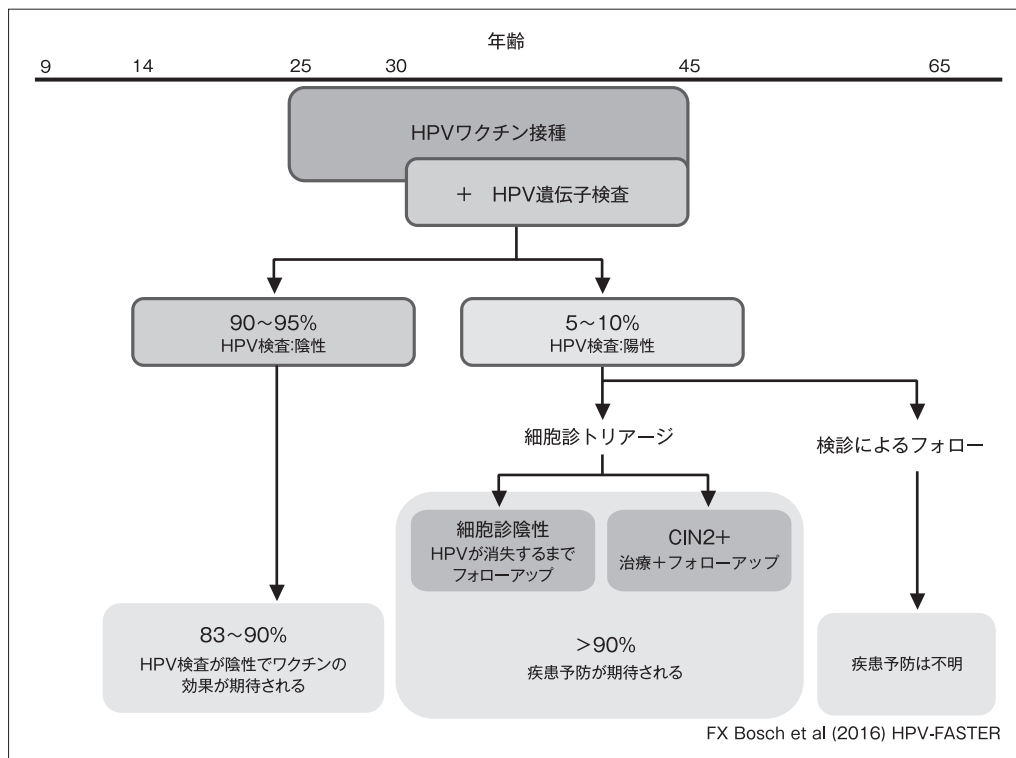
HPV-FASTER戦略は、25～45歳の女性にHPVワクチン接種を施行し、30～45歳の女性にはHPV-DNAスクリーニングを併用し、接種時に30歳未満で

あった女性には、30歳以上のどこかで少なくとも1回はHPVスクリーニングを施行することを提案している(図4)。

その結果、90～95%がHPV検査陰性で、83～90%においてワクチンの効果が期待できるとしている。残りの5～10%がHPV検査陽性で、陽性者は原則として細胞診によるトリアージを受け、一部は検診によるフォローにまわることとなる。細胞診トリアージ対象者のうち細胞診陰性者はHPVが消失するまでフォローを受け、細胞診CIN2+の受診者は治療またはフォローを受ける。こうして細胞診トリアージ対象者の90%以上において疾患の予防が期待される。一方で細胞診トリアージ対象者の中で単なる検診によるフォローになった症例に対する疾患予防の程度は不明である。

さらに、子宮頸がんの予防を最大限にするために、ワクチン接種者におけるHPVスクリーニングの必要回数、および採用されたHPV検査の最適感度を決定する必要があるとしている。

図4 The HPV-FASTER core concept



今後のHPVワクチンに関する研究結果の中で、特に効力・保護期間およびカバーされるHPV遺伝子型のスペクトルに関する最新の情報は、将来のHPV-FASTER戦略の予防に関する予測を大きく変えることが期待されるとしている。

〔4〕HPV-FASTER戦略に対する論争

- ・問題点の一つは、HPV感染の有無に関わらず女性にワクチンを接種すべきかどうか、また、HPV陰性女性に予防接種を制限することが妥当かどうかである。現在のHPVワクチンは、HPV-DNA陽性者には子宮頸部病変に対する治療効果がないとされている(JAMA2007.298:743-53)。
- ・30歳以上の女性のHPV検査と組み合わせで最初のHPVワクチン接種をした場合、3回のワクチン接種が施行しやすくなる。ワクチン接種後のHPV検査を施行することにより、より煩雑なCIN2以上の病変のフォロー回数が減少するなどの効果も想定される。
- ・「代替HPV-FASTER戦略(1)」は、9～45歳の女性にHPVワクチン接種可能で、30歳以上でワクチン

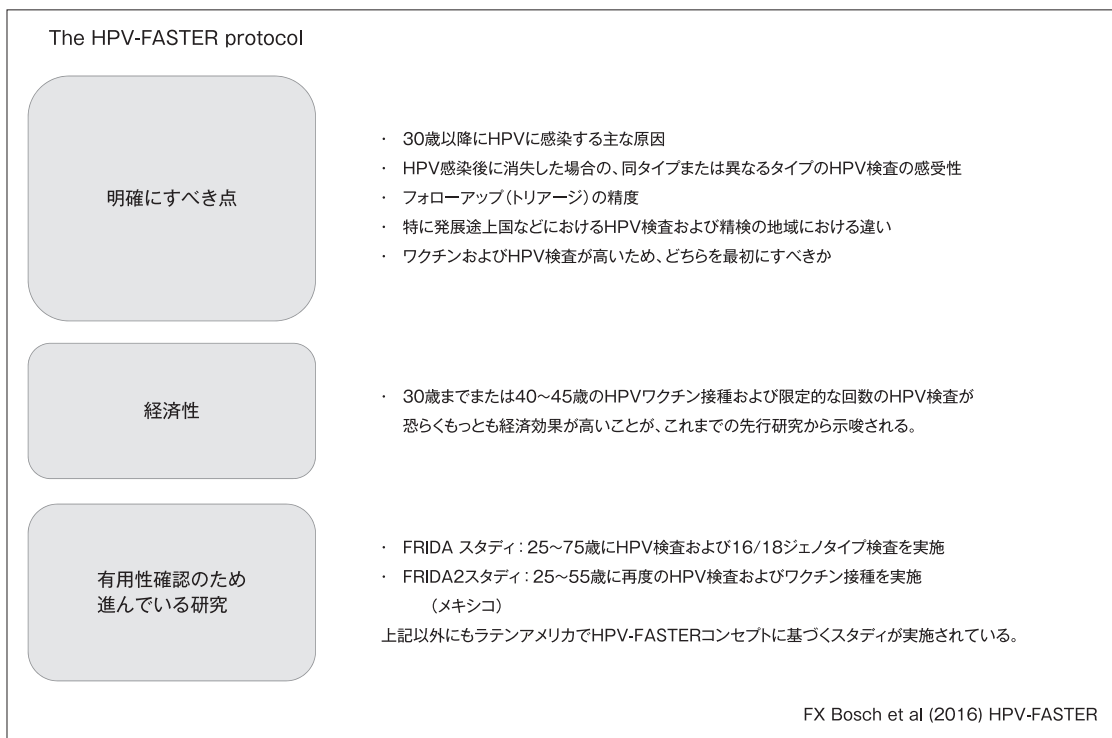
ン接種後1～5年以内に任意の年齢でHPV検査を受診可能としている。無論のこと、HPV検査陽性者はトリアージが必要である。ワクチン接種の有効性を確認するためには、HPV-FASTERが現在の感染を完全には保護不可能なため、すべての女性が、ワクチン接種後少なくとも1回のHPV検査を受けることが非常に重要であるとしている。

- ・「代替HPV-FASTER戦略(2)」は、HPV検査陽性者に、陰性になるまで、もしくは45歳までワクチン接種を施行するというものである。

今後の議論のポイントとしては、①生涯における最も適切なHPVワクチン接種と検診受診間隔との組み合わせ、②限られた予算の中で精度を落とすことなく、最も経済的な効果のある組み合わせ、③各国で罹患率や死亡率が異なる中で、どのような組み合わせが適切か、④予算、意志決定の機関や方法、検診の提供方法が各国で異なる中で、どのように適切な内容を提供するか——などの点をあげている。

さらなる将来展望として、図5に示すような課題や現在進行中の研究概要をあげている。

図5 The HPV-FASTER core concept



[5] Boschらの結論

HPVスクリーニングとHPVワクチン接種の理想的な組み合わせにより、これまでの予防的パラダイムを現在の「癌コントロール」の目的から、選択された集団における子宮頸部の「癌の除去」という目標に移行させる可能性を秘めており、2018年までにはフローについての結論が出されるようである。

HPV9価ワクチンの予防効果について

米MERK社の9価のHPVワクチン「ガーダシル9」と既存の4価ワクチンを比較した、2重盲検のランダム化Phase3試験の初期の結果はすでに報告されている。米国Alabama大学Birmingham校のWarner K Huh氏らは、接種から最長6年後まで追跡した結果をまとめ、9価のワクチンの有効性が確認されたと報告した。詳細はLancet誌(2017年9月4日)を参照願いたい。

この9価のHPVワクチンはHPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58型をカバーしている(図6)。疫学データから考えると、このワクチンが有効であれば、世界の子宮頸がんの9割、および男女のHPV関連の外陰・陰嚢の約9割が予防できる可能性がある。そこで著者らは、16~26歳の女性に9価のHPV(9vHPV)ワクチンまたは既存の4価のHPV(qHPV: HPV6, 11, 16, 18型)ワクチンを投与して、有効性と安全性を比較す

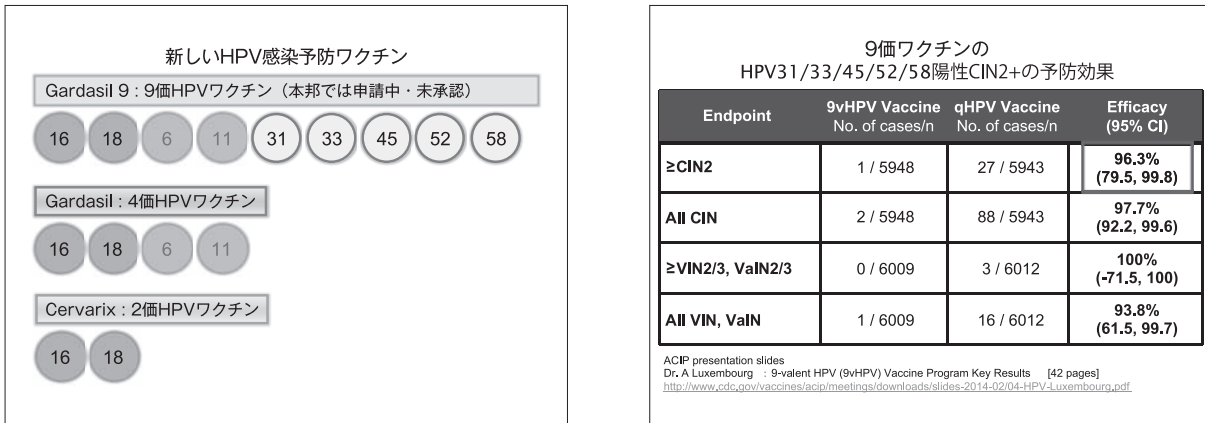
るフェーズ3試験を行い、最長6年追跡した結果を発表した。

この試験は、日本も含む18カ国の105施設で行われた。参加したのは16~26歳の健康な女性で、子宮頸部の細胞学的異常の既往が無く、それまでの性交渉の相手は4人以下の人に限定された。参加者は、1対1の割合で9vHPVワクチンまたはqHPVワクチンにランダムに割り付けられた。ワクチンはどちらも0.75mL入りの同じ外観のバイアルで提供され、1日目、2ヵ月後、6ヵ月後に3回接種した。

主要評価項目は、qHPVワクチンと比較した9vHPVワクチンの有効性とした。HPV31, 33, 45, 52, 58型については、高度の子宮頸部疾患(CIN2, 3, AIS, invasive ca.), 外陰部の疾患(VIN1, 2, vulva ca.), 陰嚢疾患(VaIN2, 3, vaginal ca.)を合わせた予防効果を評価した。HPV6, 11, 16, 18型については幾何平均抗体価(GMT: geometric mean titer/平均力価)を調べ、qHPVワクチンに対して非劣性であることとした。2007年9月から2009年12月までの間に14,215人を集め、半々ずつ均等に割り付けた。初回接種からの追跡期間の中央値は4.0年で、3回の接種からの追跡期間の中央値は3.5年であった。

結果として、9vHPVがカバーする5種類のウイルス(HPV31, 33, 45, 52, 58型)による高度病変の発生率は、qHPVワクチンのグループに比べて97.4%減少し

図6 新しいHPV感染予防9価ワクチン



出典：第68回日本産科婦人科学会専攻医教育プログラム，松本光司先生スライドより改変し引用

た。さらに、高度の子宮頸部疾患の発症率は、同様に97.1%減少した。42ヵ月時点でのHPV6, 11, 16, 18型については、いずれの型の幾何平均抗体価(GMT)もqHPVワクチンに劣らないことが判明した。一方で、副作用の可能性のある症状など(有害事象)のうち、深刻なものは9vHPVの方が多く発生した。

これらの結果から著者らは、ワクチンの有効性は最長で6年持続しており、9vHPVワクチンはHPV31, 33, 45, 52, 58型の感染予防効果があり、qHPVワクチ

ンがカバーするHPV6, 11, 16, 18型の予防効果も劣らなかったと結論付けている。

同様のデータは2015年のNew England journal of Medicineにも報告されており、9vHPVワクチンは、2014年12月に米食品医薬品局(FDA)にも承認されている。

以上、子宮がん検診における最近の話題のいくつかについて、その要約を紹介させていただいた。

子宮がん精密検診センターの実施成績

伊藤 良 彌

東京都予防医学協会婦人検診部長

はじめに

東京産婦人科医会(以下、医会/旧東京母性保護医協会<以下、東母>)では、1968年(昭和43年)に全国に先駆けて、それまでのような単検診ではなく、医会会員が自分の施設で行う子宮がん検診(いわゆる東母方式)を開始した。

その事業の実務を東京都予防医学協会(以下、本会)が全面的に引き受け、医会会員施設にて採取され郵送された、あるいは本会職員が回収した標本を診断し、その診断結果にコメントをつけて報告してきた。

そして、1973年には細胞診異常例に対する精密検診センター(以下、精検センター)を本会内に開設し、医会会員から委託された要精検者の精密検査を実施してきた。

現在では、医会会員から紹介された要精検者の他に、本会女性検診センターで施行された職域検診や行政検診および人間ドック検診における要精検者で本会精検センターを希望する人にも精密検査を行うようになった。

さて、医会では2009(平成21)年4月以降、細胞診断表記として従来のクラス分類に替えてベセスダシステム分類(表1)を導入しているが、7年間経過してようやく会員にその新分類が浸透してきた。

しかし、会員が開業している行政地区の統計処理システムの切り替えができていないなどの理由もあり、まだ十分とは言えない。

今回、2016年度の精密検査成績の年次報告をするに当たり、本年度は精検受診者の1次検診における細

胞診判定は従来のクラス分類ではなくベセスダシステム分類で2015年度と比較した。

また、精検センター受診時の細胞診についてもベセスダシステム分類で、2015年度と比較しつつ、若干の考察を加えて報告する。

精検実施数

2016年度の年間受診者数は初診および再診を含めて2,554人であり、前年度より153人増加した。2001年度以降の受診者数をみると、2011年度から伸び幅が大きい。本年度も同様で、これはベセスダシステム分類においてHPV感染を軽度異形成と同様にLSIL

表1 ベセスダシステム分類用語

NLIM	Negative for intraepithelial lesion or malignancy 上皮内病変ではない/悪性ではない
ASC-US	Atypical squamous cells of undetermined significance 意義不明な異型扁平上皮細胞
ASC-H	Atypical squamous cells cannot exclude HSIL 高度扁平上皮内病変疑い
LSIL	Low grade squamous intraepithelial lesion 軽度上皮内病変
HSIL	High grade squamous intraepithelial lesion 高度上皮内病変
MISCC	Microinvasive squamous cell carcinoma 微小浸潤癌
SCC	Squamous cell carcinoma 扁平上皮癌
AGC	Atypical glandular cells 異型腺細胞
AIS	Adenocarcinoma in situ 上皮内腺癌
EC-AC	Endocervical adenocarcinoma 頸部腺癌
EM-AC	Endometrial adenocarcinoma 体部腺癌

として精密検査の対象としたことや、中等度異形成をHSILとして、ややリスクが高いため本会精検センターで管理することになったことも理由にあげられる。

月別の受診者数をみると、2014年度から2月、3月が多い傾向にあり、2016年度は両月とも240人を超えている。それに対し、2016年度で200人以下なのは5月と7月のみで、それ以外の月は200人を超え、全体的に受診者は増加傾向にある(表2)。

なお、受診者の増加には無料クーポンの配布や頸がん検診受診の広報活動が貢献していることは論ずるまでもない。

精検受診者の年齢分布

精検受診者の年齢分布をみると、2016年度は29歳以下が521人(22.3%)と最も多く、次いで30～34歳の511人(20.2%)、35～39歳の469人(16.0%)であった。

この年齢分布では、29歳以下が2013年度から30～34歳と入れ替わりトップになり、それが定着してきている。そして2016年度は39歳以下の占める割合が58.5%と約6割に近い。特に29歳以下が22.3%を占めることは、細胞診でHPV感染をLSILとして精検対象としたことが大きいと思われる。

なお、50歳以上ではそれぞれの年齢層が10%未満で、特に55歳以上は2%前後と激減するのは、それまでに異形成以上の病変が認められ治療などを受けたり、次第にHPV感染の機会が減少していくことなどが反映していると思われる(表3)。

精検受診者の1次検診における細胞診判定

冒頭に述べたようにベセスダシステム分類による前年度との比較である。

NILMでの受診は、本会の女性検診センターなどでのコルポ診異常やポリープ等による受診である。

ASC-USが604人(24.0%、前年度23.5%)で、LSIL

表2 年度別・月別・精検実施数

(2001～2016年度)													
年度	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	計
2001～2005	438	375	485	550	494	440	529	467	436	422	419	461	5,516
2006～2010	365	347	511	537	562	485	479	472	454	473	486	501	5,672
2011	116	88	130	123	143	138	163	150	112	131	158	153	1,605
2012	165	115	112	156	182	172	191	164	161	169	143	146	1,876
2013	184	150	157	182	201	176	194	174	161	161	167	178	2,085
2014	171	172	149	206	181	191	237	180	214	216	221	237	2,375
2015	228	208	119	301	175	172	213	202	173	180	220	210	2,401
2016	205	186	228	192	207	213	213	213	208	207	240	242	2,554
(%)	(9.5)	(8.7)	(5.0)	(12.5)	(7.3)	(7.2)	(8.9)	(8.4)	(7.2)	(7.5)	(9.2)	(8.7)	(100.0)

表3 年度別・精検受診者の年齢分布

(2001～2016年度)											
年度 \ 年齢	～29歳	30～34	35～39	40～44	45～49	50～54	55～59	60～64	65～69	70歳～	計
2001～2005	708	1004	916	791	622	627	383	197	127	141	5,516
2006～2010	881	1083	1030	957	623	398	245	179	135	141	5,672
2011	314	331	312	253	146	98	47	46	25	33	1,605
2012	377	391	345	324	182	98	37	65	25	32	1,876
2013	422	417	361	365	204	128	55	52	44	37	2,085
2014	536	499	430	348	231	143	60	43	39	46	2,375
2015	535	486	384	335	275	168	62	46	61	49	2,401
2016	521	511	469	386	288	146	90	44	55	44	2,554
(%)	(22.3)	(20.2)	(16.0)	(14.0)	(11.5)	(7.0)	(2.6)	(1.9)	(2.5)	(2.0)	(100.0)

が1,114人(44.3%, 前年度42.6%)と、この2つが圧倒的多数を占めているのは、HPV感染や軽度異形成の疑いを含めて判定しているためである。

なお、ASC-USで、HPV検査が依頼医で未実施のため当科で実施したものが289件、そのうちHPV陽性は141件(48.8%)であった。

LSILにはコルポ診で異常所見がごく軽度のため組織診を省略して6ヵ月後の再検でよい例もある。

HSILは中等度異形成281人(11.7%, 前年度11.2%), CIN(cervical intraepithelial neoplasia)分類でCIN3として同一に分類されている高度異形成と上皮内癌は114例(4.5%, 前年度6.6%)である。

なお、扁平上皮癌は微小浸潤癌を含め8例(0.3%, 前年度0.2%)である。腺系病変を見るとAGCは54人(2.1%, 前年2.0%), AISは7人(0.3%, 前年度0.9%), EC-ACは3人(0.1%, 前年度0.2%)であった。

なお、今年度は頸部細胞診で1例の体部癌の判定をしている。総じて2016年度と2015年度は各病変とも比率は同様であった。

体がん検診においては、2016年度は疑陽性が25人(前年度は24人)で、例年どおり疑陽性が圧倒的に多い。疑陽性は内膜の機能的異常の他、内膜増殖症、異型内膜増殖症や内膜癌疑いと、いろいろな病態を包含する。内膜細胞診の診断の困難さを反映している。陽性は3人(前年度は2人)であった(表4)。

精検センター受診時の細胞診

精検時の細胞診は、コルポ診の妨げとなる出血をさせないようにと、また病理組織診断に重きを置くため、上皮の最表層の剥脱を軽減しようと、細胞擦過を軽くする傾向がある。そのことが細胞診と組織診の結果の不一致の要因ともなり得る。

NILMであっても514例中異形成が141例、頸部腺癌と体癌が各1例(計27.8%)認められた。2015年度は29.8%, 2014年度は27.5%である。

ASC-USでは325例中異形成が139例(42.8%)認められた。2015年度は52.7%, 2014年度は44.1%である。

ASC-Hでは151例中異形成が112例、上皮内癌1

例の合計113例(74.8%)が異形成以上の病変である。2015年度は71.5%, 2014年度75.1%である。

LSILは539例中異形成以上が394例(73.1%)であった。2015年は71.8%, 2014年度74.6%である。LSIL相当の軽度異形成は306例(56.8%)であったが、上皮内腺癌が2例あったのが注目される。

HSILは461例中異形成以上が443例(96.1%)であった。2015年は92.9%, 2014年度は95.6%である。中等度異形成、高度異形成、上皮内癌の順に多く、微小浸潤癌が4例、扁平上皮癌が1例、上皮内腺癌が2例認められた。HSIL相当の中等度と高度異形成、上皮内癌の合計は380例(82.4%)であった。2015年は77.8%, 2014年度77.4%である。

MISCCとSCCを合計すると21例で、組織診は微小浸潤癌と扁平上皮癌を合わせて9例(42.9%), あとは上皮内癌1例、上皮内腺癌1例、高度異形成2例、軽度異形成が2例であった。

AGCは16例中、良性は8例(50.0%)と多いが、扁平上皮系異形成が2例、腺異形成が1例、上皮内腺癌が5例あった。

AISは2例中上皮内腺癌が1例、頸部腺癌が1例であった。

EC-ACは1例で、組織診も頸部腺癌であった。

表4 精検受診者の1次検診における細胞診判定 (2015~2016年度)

判定	年 度		
	2015	2016	
NILM	24	13	
ASC-US	502	603	
ASC-H	259	316	
LSIL	909	1,114	
頸	中等度異形成	239	281
	高度異形成	112	99
	上皮内癌	29	15
部	MISCC	2	6
	SCC	2	2
	AGC	45	54
	AIS	4	7
	EC-AC	4	3
	EM-AC	0	1
	その他の悪性腫瘍	2	0
	判定不能	0	0
	未実施	19	40
	体部	疑陽性	24
陽性	2	3	
合 計	2,178	2,582	

(注)重複例が含まれる

ベセスダシステム分類はクラス分類よりASC-USと腺系病変の分類を加えたことが特によいという立証となっている(表5)。

病理組織診断

2016年度の精検受診者の子宮頸部病理組織診断は、軽度異形成649例(30.1%, 前年度33.0%), 中等度異形成496例(23.0%, 前年度19.9%), 高度異形成107例(5.0%, 前年度8.4%)である。

上皮内癌は15例(0.7%, 前年度2.0%), 微小浸潤癌を含む扁平上皮癌は15例(0.7%, 前年度0.4%)である。また上皮内腺癌は12例(0.6%, 前年度0.2%), 頸部腺癌は4例(0.2%, 前年度0.1%)である。

従来、本会精検センターでは子宮頸部早期がんとして上皮内癌と微小浸潤癌を合計して発表していたが、上皮内癌はHSILの中に分類され癌と呼称できないので、前回からがん登録に報告できるように微小浸潤癌と扁平上皮癌、頸部腺癌を合計して子宮頸部浸潤癌とした。2016年度の子宮頸部浸潤癌は19例(0.9%, 前年度0.5%)である。

一方、子宮体部病変では子宮内膜増殖症1例、体癌が10例(前年度は1例)で、このうち5例は頸部細胞診によるものである。相変わらず良性例も11例(前年度は7例)と多い。

近年、体部病変が増加傾向にあると言われているが、本会の1~2年の少数のデータでも増加している。

頸がん患者の年齢の推移

2008年度から上皮内癌を含む頸がんの年齢の推移をみると、2008年度は40~49歳が最も多かったのが2009年度以降30~39歳が最も多くなり、若年化した。

また、2016年度をみると29歳以下は上皮内癌を含めて4.3%で、前年度6.0%、前々年度12.7%に比べ減少傾向にある。40~49歳が42.6%で一番多く、30~39歳がそれに次いでおり、前年度までと順位が逆転しているのが注目される。

本会でも2012年度からがん登録のために上皮内癌を除くデータを作成している。2016年度は、前年度、前々年度はみられなかった29歳以下の浸潤癌が、5%認められた。30~39歳が45%と最も多く、次いで40

表5 精検センター受診時の細胞診と病理組織診断

(2016年度)

頸部細胞診	病理組織診断	異形成								上皮内癌	微小浸潤癌	扁平上皮癌	腺形成	上皮内腺癌	頸部腺癌	体部良性	内膜増殖症	体癌	その他悪性腫瘍	小計	未実施	判定不能	計
		良性	軽度	中等度	高度																		
NILM		371	113	26	1				1					1					1	514	122	3	639
ASC-US		186	103	35	1															325	59	4	388
ASC-H		38	34	65	13	1														151	10	1	162
LSIL		145	306	80	6									2						539	42	3	584
頸部	HSIL	12	48	242	28	3														333	9	1	343
	高度異形成	5	8	40	52	4	1							2						112	5		117
	上皮内癌	1		2	3	6	3	1												16			16
体部	MISCC	6	2		2	1	3	2		1										17			17
	SCC						1	3												4			4
	AGC	8	2						1	5										16	1		17
	AIS								1	1										2			2
	EC-AC										1									1			1
	EM-AC																		4	4			4
	その他の悪性腫瘍																		4	0			0
	判定不能																			0			0
	未実施	76	33	6	1					1	1									119	197	5	321
	陰性																10			10	5		15
疑陽性															1	1	2		4	2	6	12	
陽性																	3		3			3	
判定不能																			0			1	
合計		848	649	496	107	15	8	7	2	12	4	11	1	10	0				2,170	452	23	2,646	
																			(2,153)**				
																			(17)***				

(注) *: ()内の数値は未実施および判定不能を除いた頸部細胞診HSILの合計数
 **: ()内の数値は未実施および判定不能を除いた頸部病理組織診断の合計数
 ***: ()内の数値は未実施および判定不能を除いた体部病理組織診断の合計数

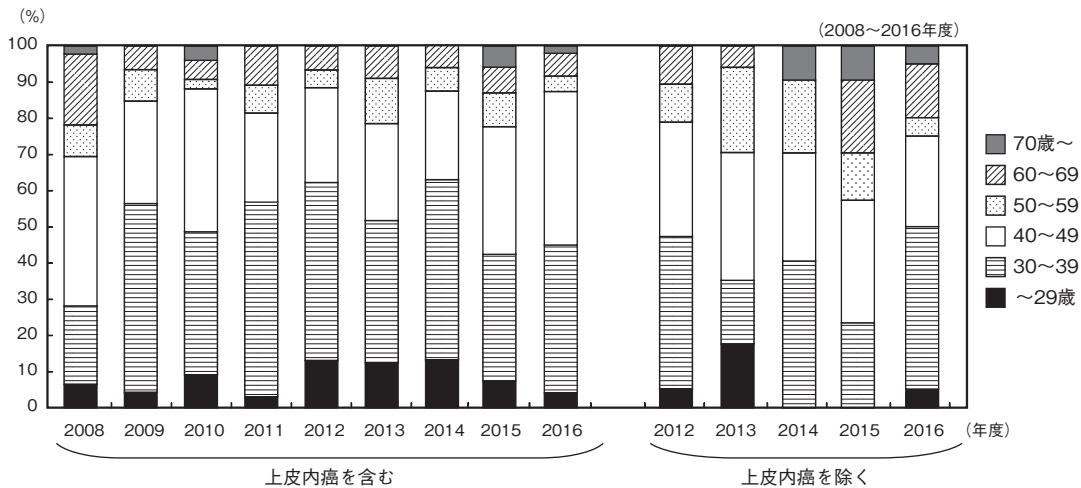
表6 頸がん患者の年齢の推移

(2008～2016年度)

年 齢 \ 年 度	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	*2012	*2013	*2014	*2015	*2016
～29歳	6.5	4.3	9.2	3.1	13.1	12.5	12.7	6.0	4.3	5.3	17.6	0.0	0.0	5.0
30～39	21.7	52.2	39.5	53.8	49.2	39.3	43.6	36.0	40.4	42.1	17.6	40.0	22.2	45.0
40～49	41.3	28.3	39.5	24.6	26.2	26.8	29.1	34.0	42.6	31.6	35.3	30.0	33.3	25.0
50～59	8.7	8.7	2.6	7.7	4.9	12.5	7.3	10.0	4.3	10.5	23.5	20.0	11.1	5.0
60～69	19.6	6.5	5.3	10.8	6.6	8.9	3.6	8.0	6.4	10.5	5.9	0.0	22.2	15.0
70歳～	2.2	0.0	3.9	0.0	0.0	0.0	3.6	6.0	2.1	0.0	0.0	10.0	11.1	5.0

(注) 単位%
* 上皮内癌を除く

図 頸がん患者の年齢の推移



～49歳が25%と、上皮内癌を含めた順位と逆転している。浸潤癌の若年化傾向を示しているが、その一方で高齢化時代に入り60歳以上に20%も浸潤癌が見られる。これらのことは検診の重要性を示唆している(表6, 図)。

おわりに

本年度より、精検受診者の1次検診も頸部クラス分類からベセスダ分類による分析に切り替えた。開設当初からの財産とも言える長年の傾向分析を断絶し、2015年度との比較が最初となる。

精検時の受診者への説明では、ASC-USなどの横文字での羅列では理解しがたい年齢層の人も多く、それはクラス分類の何に該当するのかと聞き返されることがよくある。

細胞診のベセスダ分類に合わせるように病理組織分類にもLSILやHSILが導入され、その相関がclear cutにわかりやすくなったが、長年馴染んだ軽度・中等度・高度異形成や上皮内癌が脇におかれるようになったのはさびしい気がする。

特にHSILの内訳の中等度・高度異形成・上皮内癌の3段階の分類は、移行形があり明白な分類がし難いとはいえ、臨床的情報として十分役に立つと思われる。また細胞診でHPV感染所見があるとLSILとして精検が必要としたため、当精検センターでは精検受診者がそれまでの1,600～1,800人より2013年度から一気に2,000人を超えて増加し、2016年度は2,544人になっている。

実際LSILでは、精検時のコルポ診でpunch biopsyをするべき異常所見が弱い受診者も時々みられる。LSILでHPV感染推定の場合、大部分の人は6ヵ月後の再細胞診検査でよいと思われるが、2016年度の当科での精検時の細胞診で、NLIMやASC-USであっても頸部腺癌が1例、高度異形成が2例、少数ではあるが発見されている。

このことから腺系の異常はコルポ診の弱点といわれているが、HPV感染の場合、コルポ診で異常所見があるか、どの程度の異常であるかを確認することが重要であると気持ちを切り替えている。