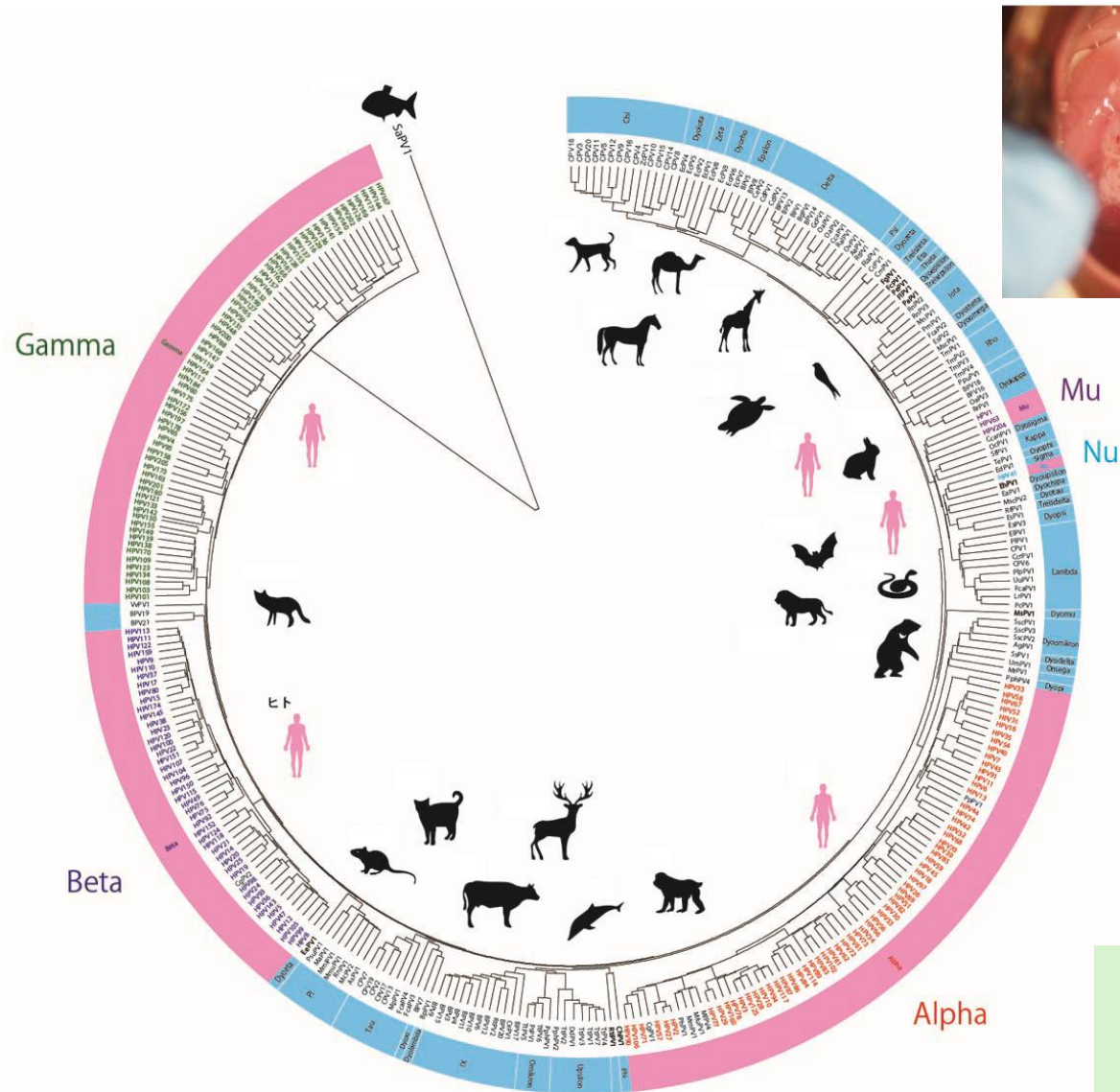


1. 感染する動物・感染する部位・感染した時の病原性その傾向が型ごとに決まっている

ヒトに病原性を示す型・特に負担の大きいものが問題となる



子宮頸部感染病変
(子宮頸がん)
その他HPV関連がん
ハイリスクHPV
(HPV 16・18・52・58...)



尖圭コンジローマ
(HPV6・11)

①全がんの5%がハイリスクHPV感染によるものである
特にHPV16型18型によるものが多い

HPV16型18型に対するワクチンを作ろう
ハイリスクHPV検査を行うと、発症リスクがわかる。

②尖圭コンジローマの有病率は数%で負担が大きい

HPV6型11型に対するワクチンを作ろう

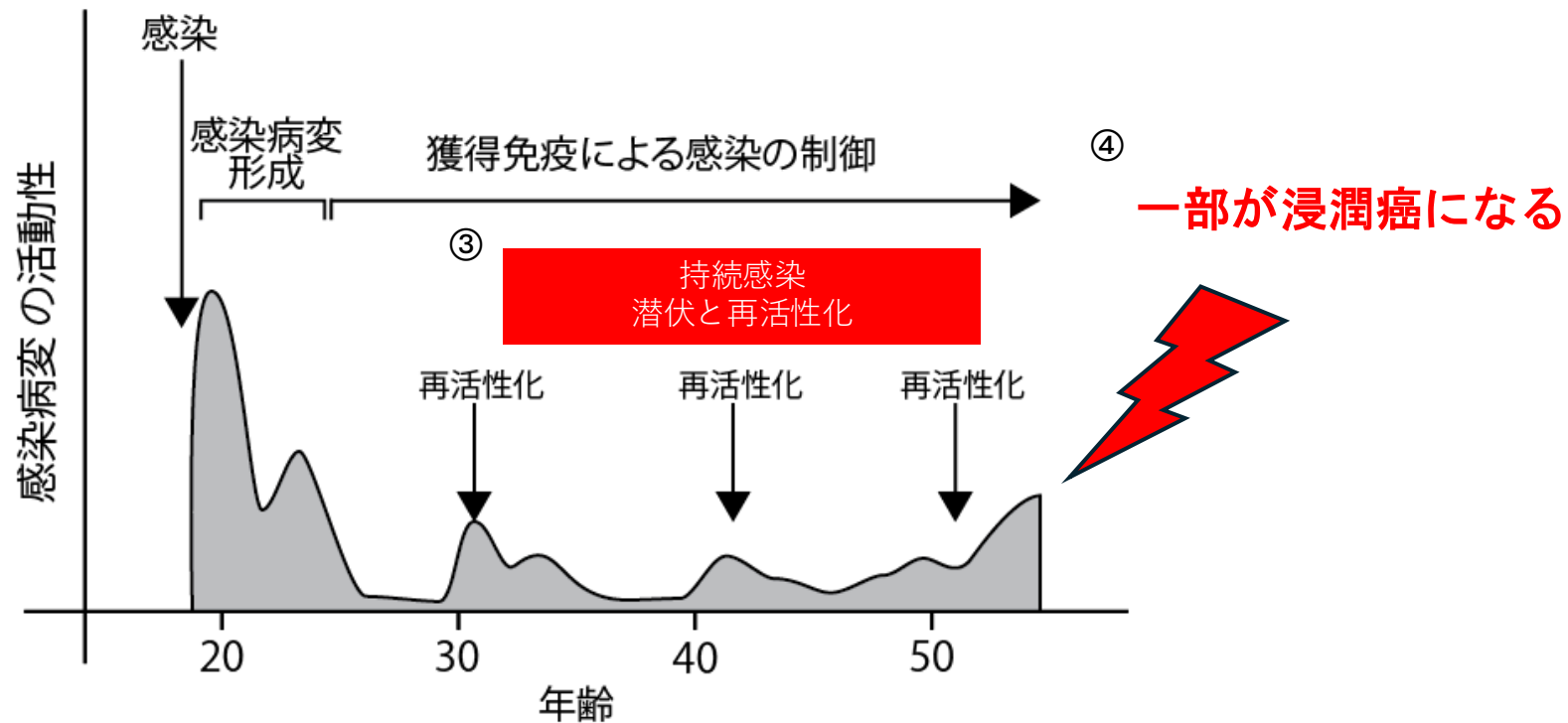
特定の型の感染をワクチン予防できればがんを予防できる。
検診にHPV検査が使える
全てのHPVを相手にする必要がない。

持続感染するウイルスだ→HPV感染の自然史

①

性的接触を介した
子宮頸部へのHPV感染

初感染後
一過性感染病変形成

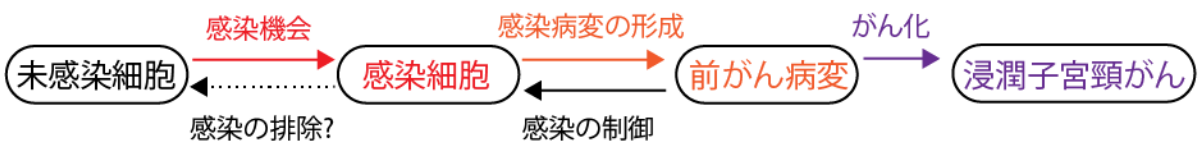
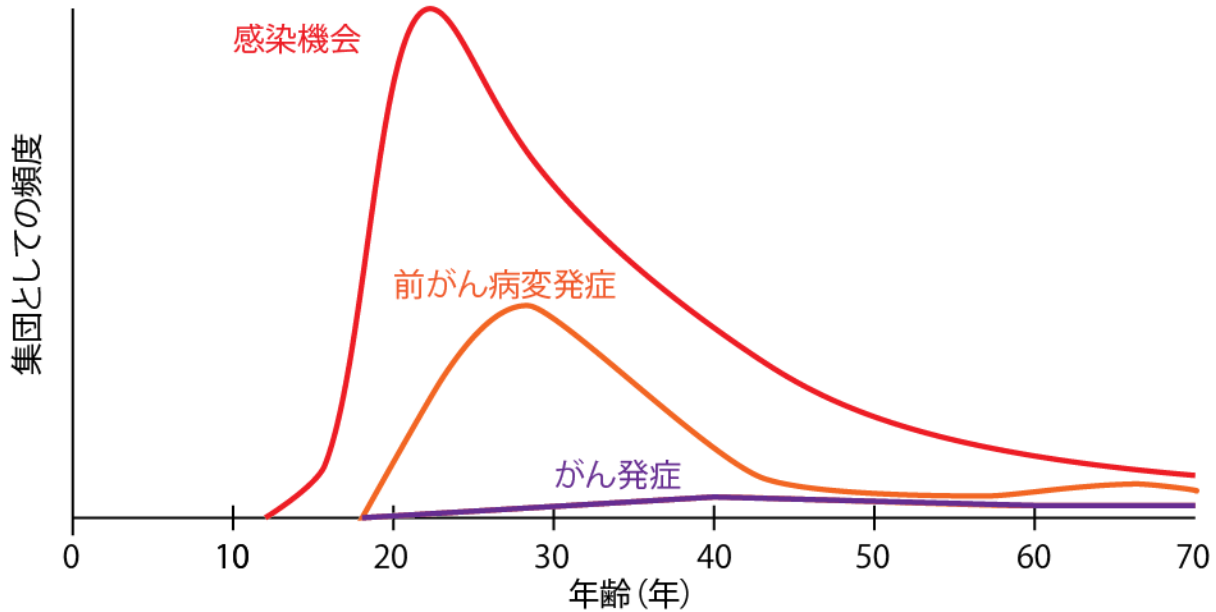


②

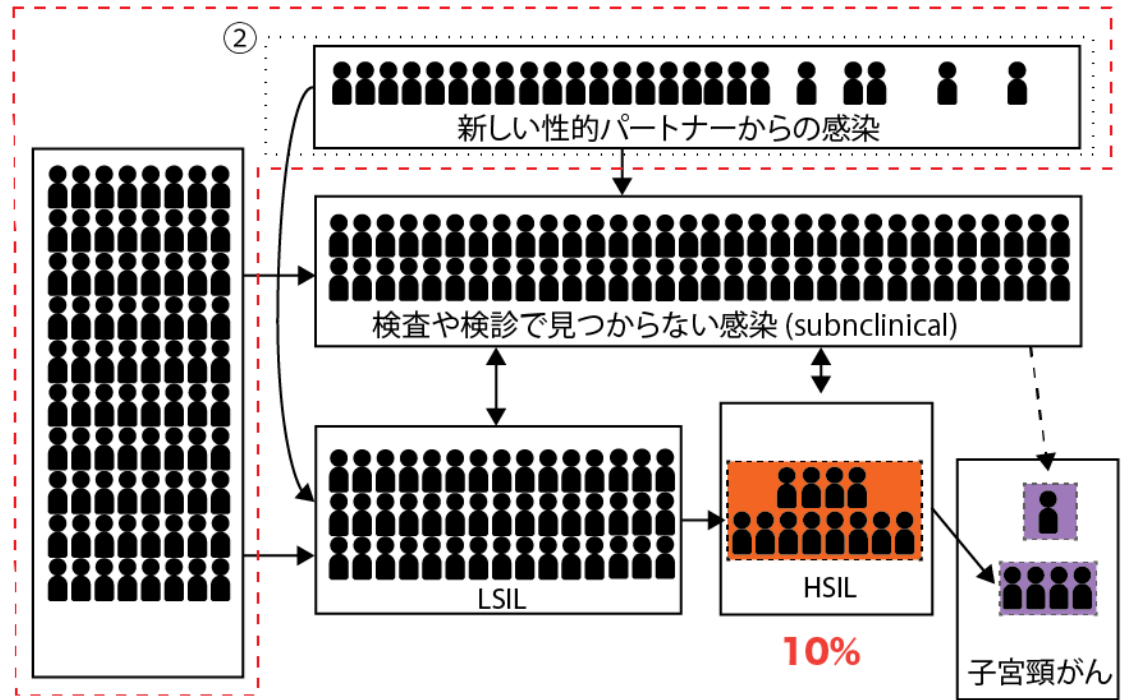
9割の感染が免疫の働きによって2年以内に自然治癒する

持続感染するウイルスだ→HPV感染の自然史（集団で見た場合）

ハイリスクHPV感染から子宮頸がん発症までの自然史



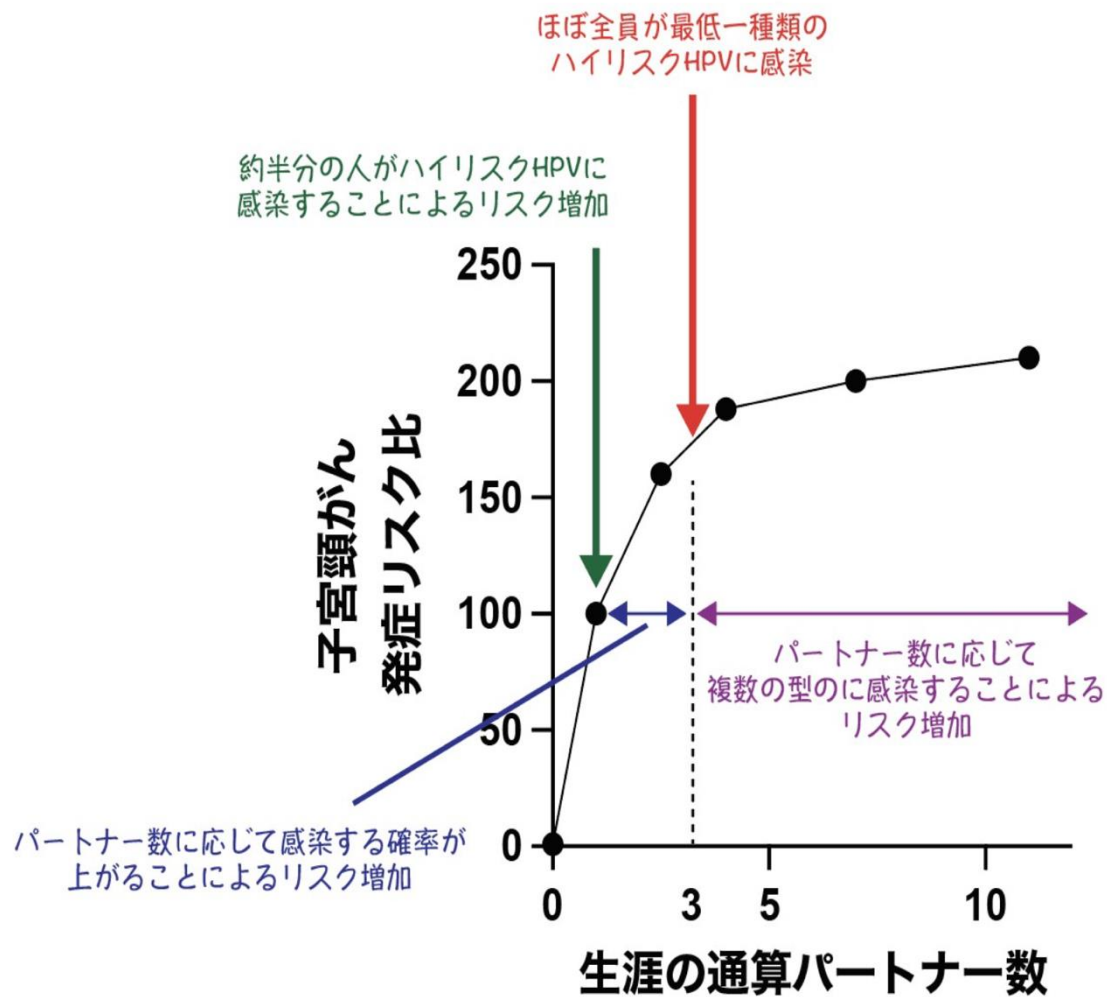
①新しい性的パートナーを持つ=感染機会 (性的経験のある大部分の人が感染する) **>80%**



20代前半 20代後半~30歳 30代 40代50代以降
 イベントの年齢中央

性経験が豊富だと子宮頸がんになりやすい？

まず1人目のパートナーを持つことが最大のリスク



- パートナーを生涯で1人しか持たない女性の半分くらいがハイリスクHPVに感染する。
- 3人持てばほぼ全員が最低一種類のハイリスクHPVに感染する。
- パートナー数に応じて複数のHPVに感染する（がん発症リスクは少しだけ上昇する）。

性経験が豊富だと子宮頸がんになりやすい？

子宮頸がんのほとんど全てがHPV感染が第一の条件。

ハイリスクHPVの持続的な『活動性の病変』の一部から子宮頸がんが発症してくる

子宮頸がんの発症リスクに影響を与える因子

簡単な理由の説明

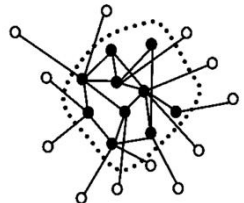
性的接触をもつこと（1人目）	子宮頸部へのハイリスクHPVの感染リスク。
より早い初交年齢	より長いHPV感染期間につながる。
通算で複数の性的パートナー持つ	1人より2人以上の方が感染リスクが高い。 5人目くらいでリスクは飽和する。
リスクの高い性的パートナーを持つ	パートナーの過去のパートナー数。 特に、女性側のパートナー数が少ない時に影響大。
免疫抑制	HIV感染や臓器移植・自己免疫疾患の治療などで 免疫が抑制されているとリスク。
他のハイリスクHPV感染症の罹患歴	特にHPV16の感染と相関する。
検診を受診していない	ほとんどの人が感染している。感染から癌への進行を 前がん病変の治療で予防できる。

集団内でHPV感染がこんなに簡単に蔓延するのはなぜ？

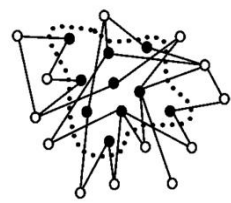


HPVは持続感染する
一度感染すると病気にならないに関係なく生涯感染源になる可能性

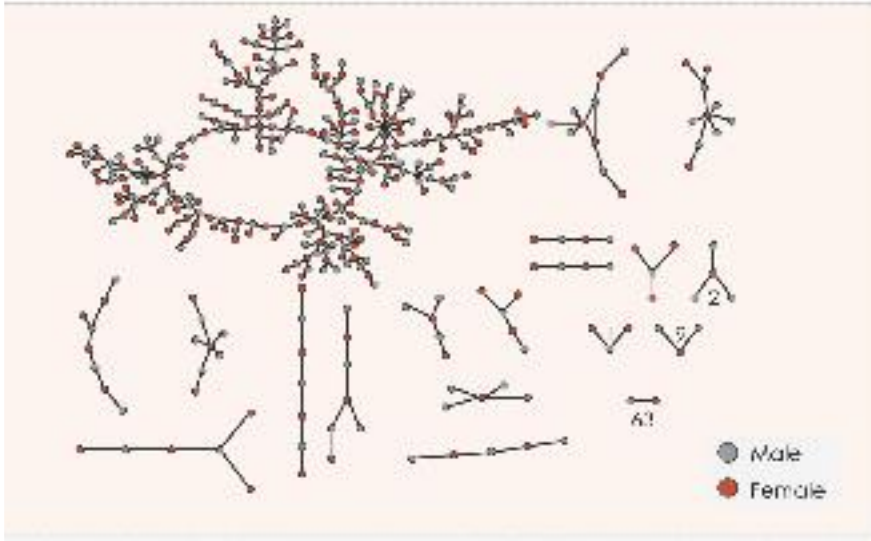
コアグループ依存型感染モデル
VS
一般集団維持型感染モデル



Panel A: Core Infection Model

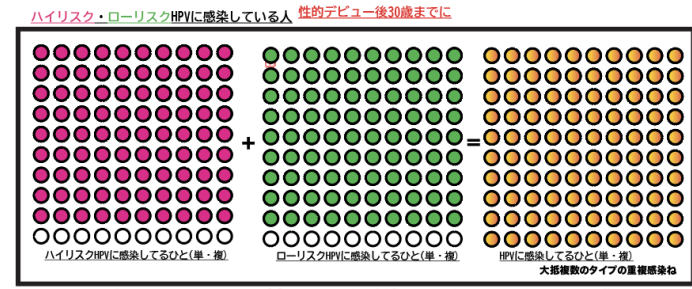
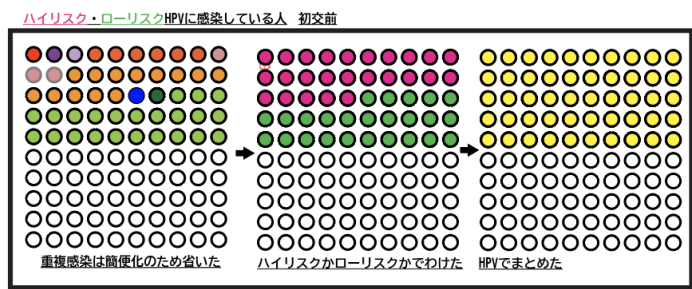
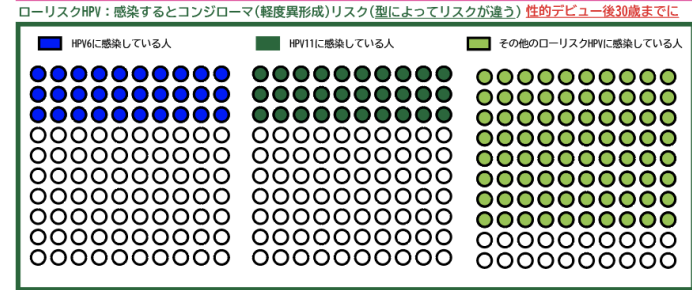
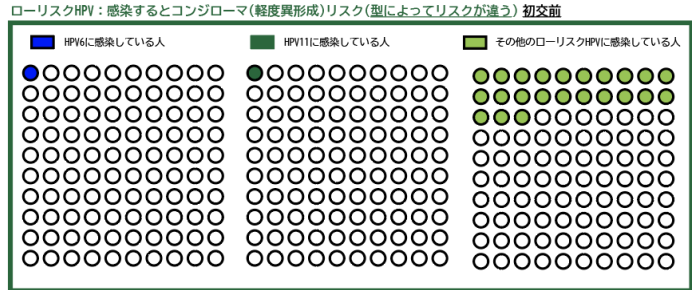
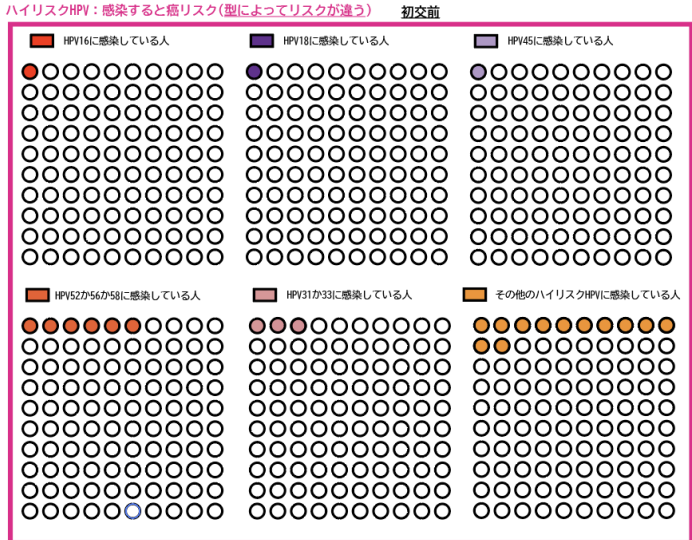


Panel B: Inverse Core Model



初交前に一定キャリアがいる
(母子垂直感染・水平感染)

性的デビュー後30歳まで
(平均5人のパートナーを持ったとする)



50%の人が初交前にHPVに感染している!!! (多くが癌リスクとして低めね)

性的に活動的であったほとんど全ての人が一種類以上がハイリスクHPVに感染していて初交前と比較すると子宮頸がんリスクは100倍となっている

処女・童貞のカップルなら
子宮頸がんにならない？

陰性が続いている
感染機会がなければ
検診をしなくていい？

HPVが陰性化した
感染は無くなった？

治療後HPVが陰性になったら成功？
ならないとダメ？

HPVは性行為感染症？
HPVは性病？

性産業従事者は
子宮頸がんになりやすい？

性経験が豊富だと
子宮頸がんになりやすい？

検査で陰性から陽性になった。
最近感染機会があった。

長く性交渉がないから
もう検診しなくていい？

付き合う前に
HPV検査をすると予防できる？

HPVには何回も感染する？

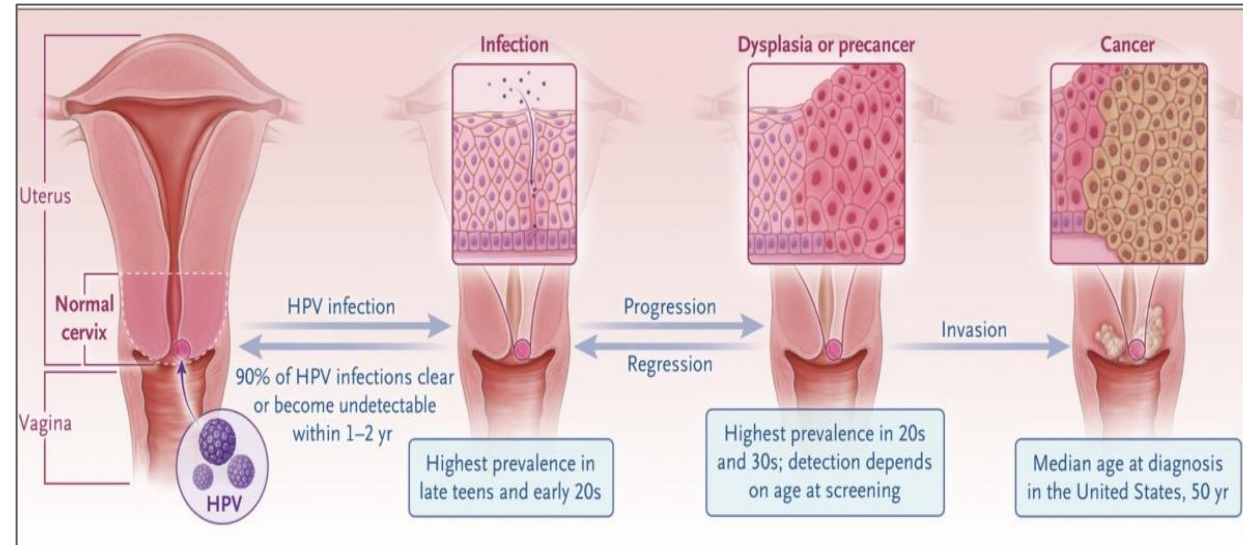
HPV陰性になったらワクチン接種が有効？

尖圭コンジローマ・異形成が発症した
最近感染機会があった。

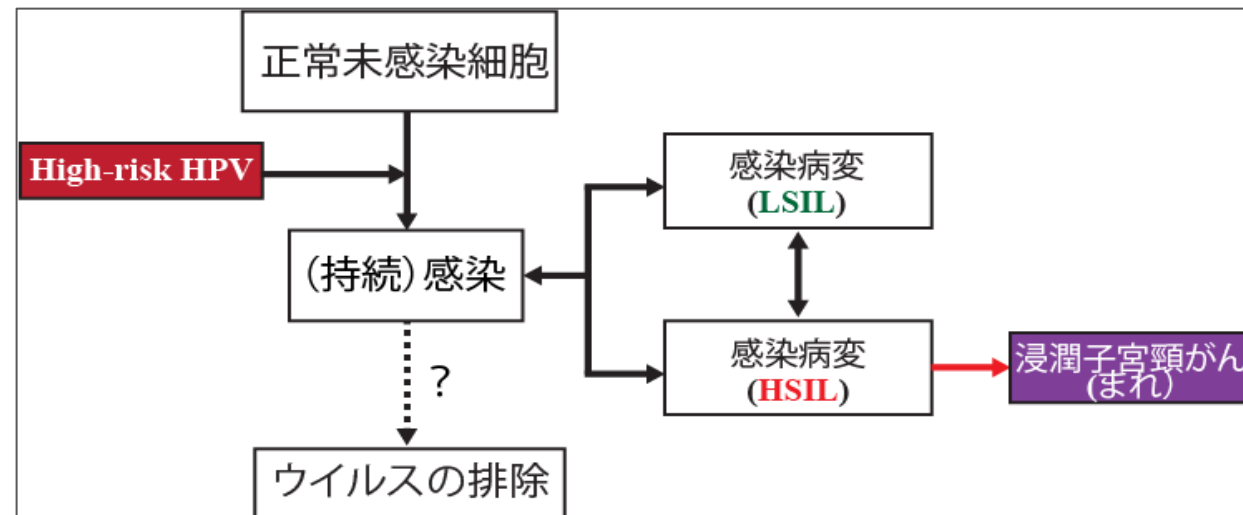
CIN1 → CIN2 → CIN3

LSIL → → → HSIL

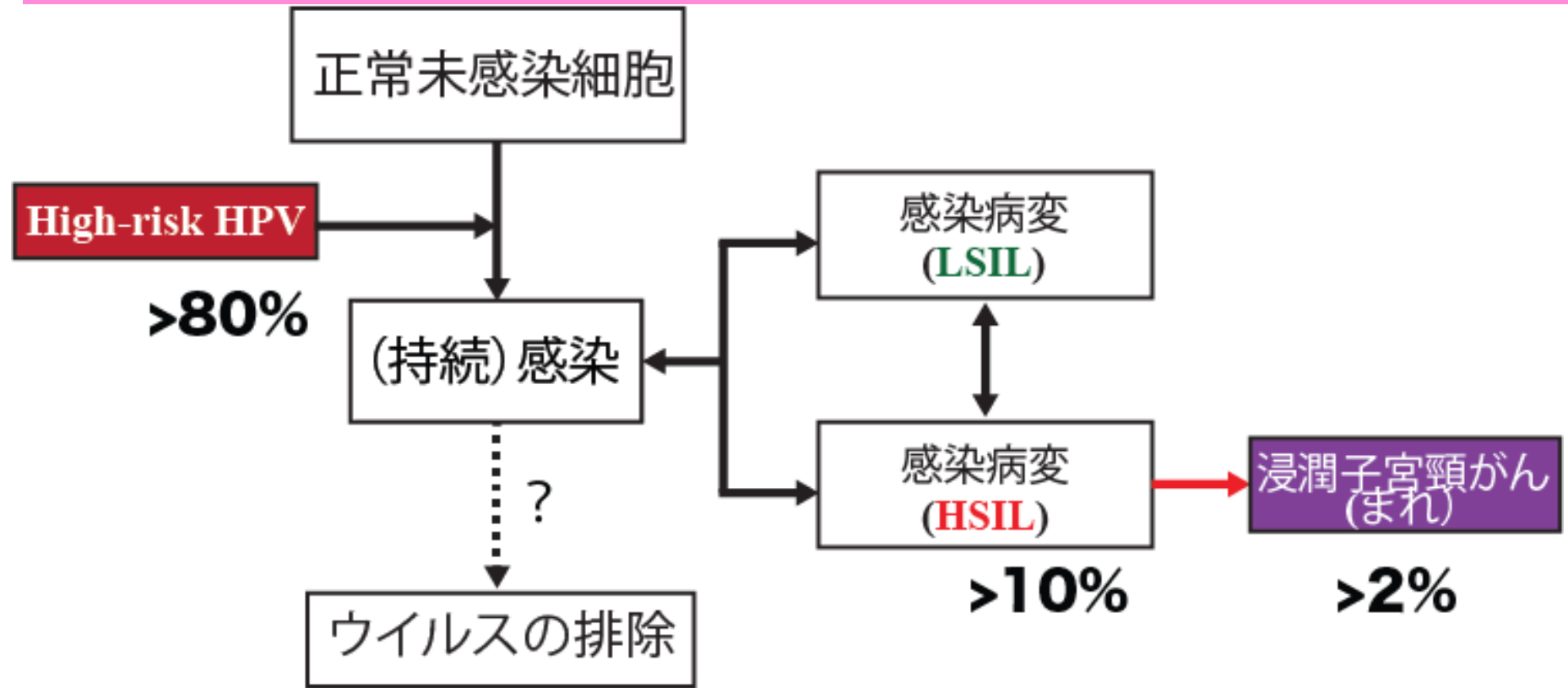
直線的進展モデル



持続感染を基盤とする動的モデル



子宮頸がん検診は『前がん病変』を見つけて治療につなげることで子宮頸がんを予防する



HPV検査で陰性になる人がでても…
HPV検査で陽性になる人がでても…
軽度異形成を発見しても…
軽度異形成が経過観察して自然治癒しても…

子宮頸がんはへらない
子宮頸がんはへらない
子宮頸がんはへらない
子宮頸がんはへらない

子宮頸がん検診・検査は『治療が必要な感染病変・HSILのリスク』に対して働く

逆に→検診を受けたらいきなりがんの一步手前だった
(これは当たり前、HSILだけを見つける検査があれば最善)

細胞診による検診

子宮頸がんを予防するには前がん病変を見つけて治療する必要がある → 臨床診断に結びつかない分類には”限界がある”

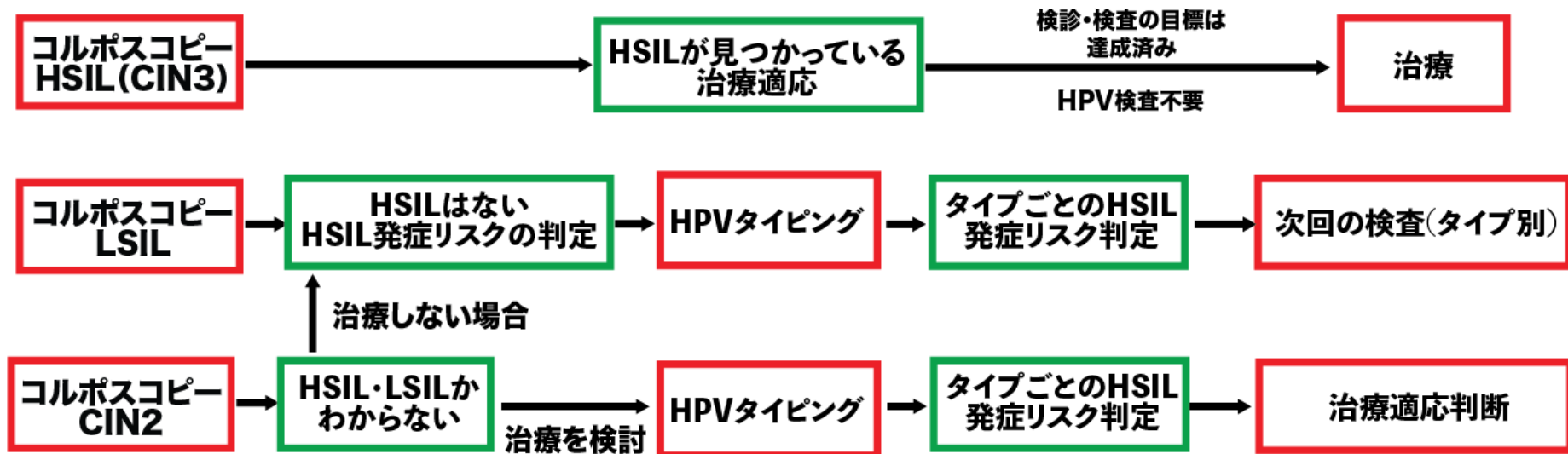
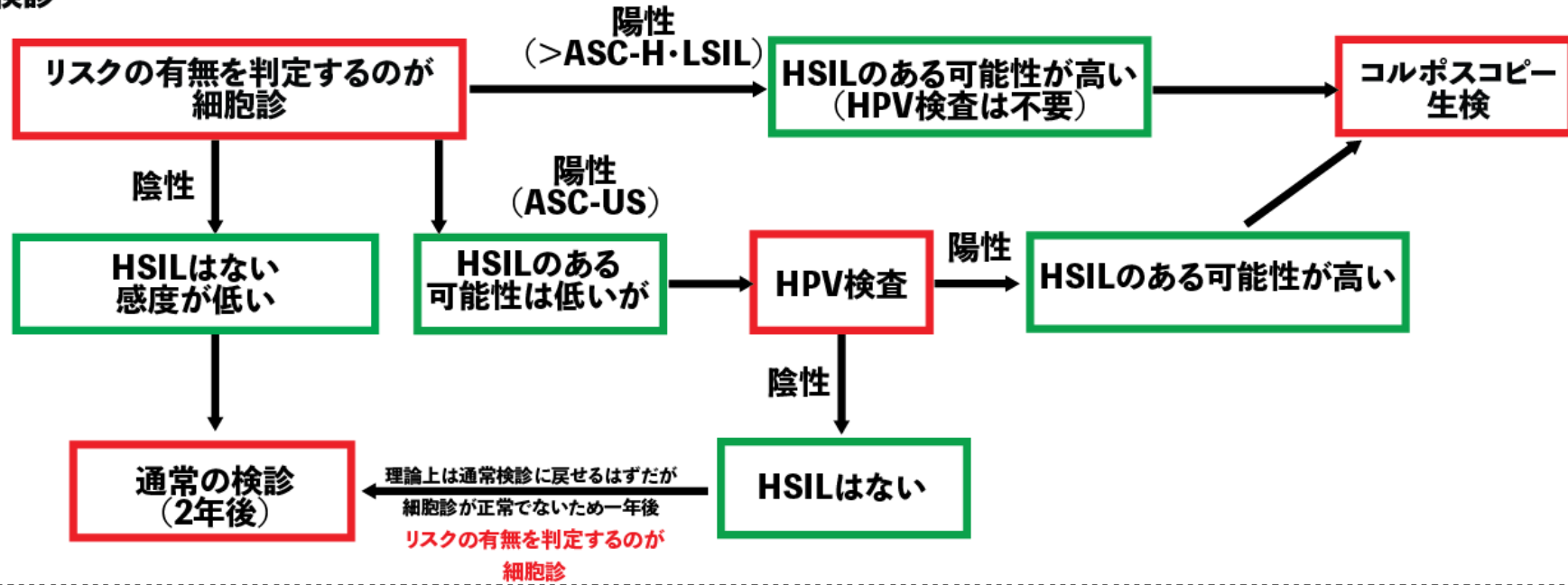
		HPV陰性	HPV陽性				
細胞診	ベセスダシステム	ASC-US		ASC-H		検査の結果	
		NILM	LSIL		HSIL/SCC		
	英国細胞診	Negative	Boarderline	Mild	Moderate		Severe
		Negative	Not negative		Significant		
	治療の必要がある病変がある可能性	なし	あり		高い	解釈・診断	
	精密・診断的検査の必要性	なし	あり(コルポスコピー/生検)				
組織診			CIN1	CIN2	CIN3		検査の結果
	組織診		LSIL		HSIL		
	治療の必要性		なし	あり			

注：経過観察の場合は解釈の基準が変わる

目標(忘れない):治療すべき”がんになるHSIL”を見つけること

HSIL=治療すべき病変

細胞診による検診



HPV検査による検診

HPV検査

	陰性	陽性	検査の結果
治療の必要がある 病変がある可能性	なし	あり	解釈・診断

細胞診

	正常	異常 (ASC-US+)	検査の結果
治療の必要がある 病変がある可能性	低い	あり	解釈・診断
精密・診断的 検査の必要性	なし	あり	

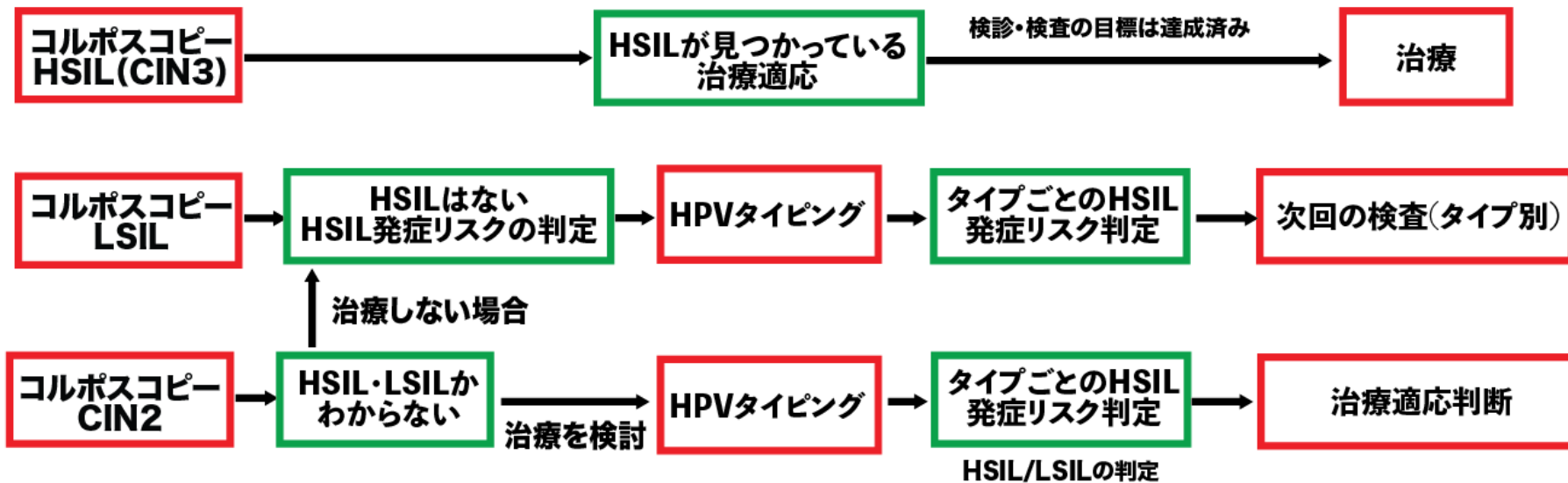
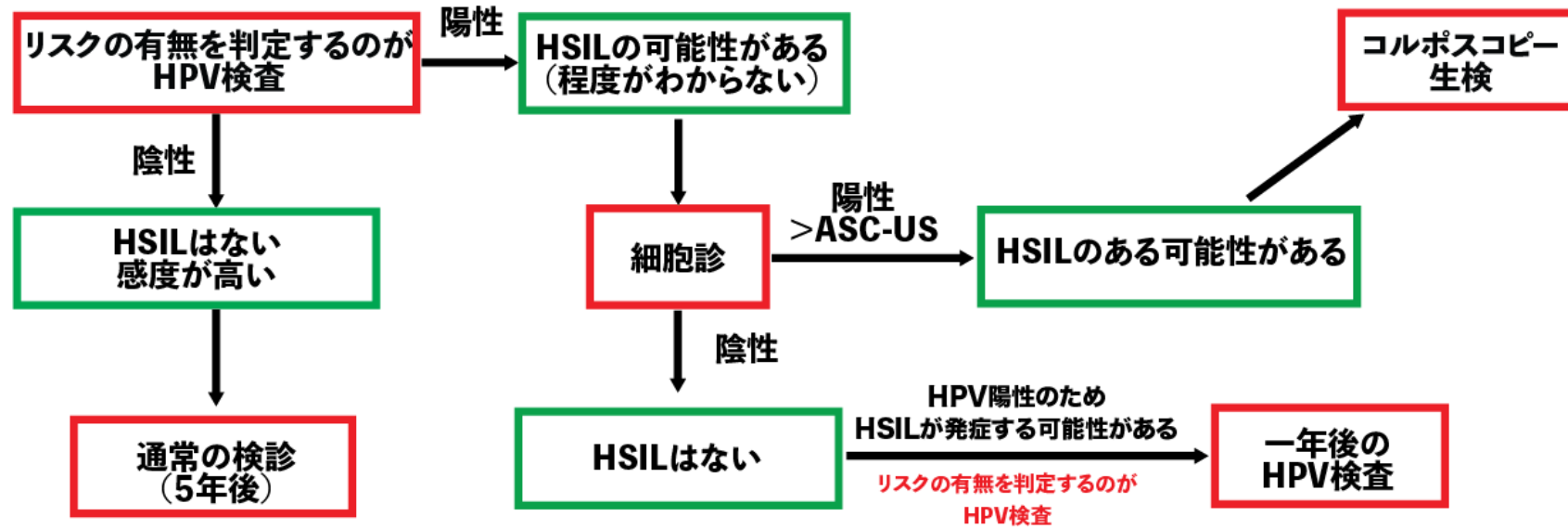
細胞診

	CIN1	CIN2	CIN3	検査の結果 解釈・診断
組織診	LSIL		HSIL	
治療の必要性	なし		あり	

目標(忘れない):治療すべき”がんになるHSIL”を見つけること

HSIL=治療すべき病変

HPV単独法による検診



なぜ検診がHPV検査に移行しようとしているのか



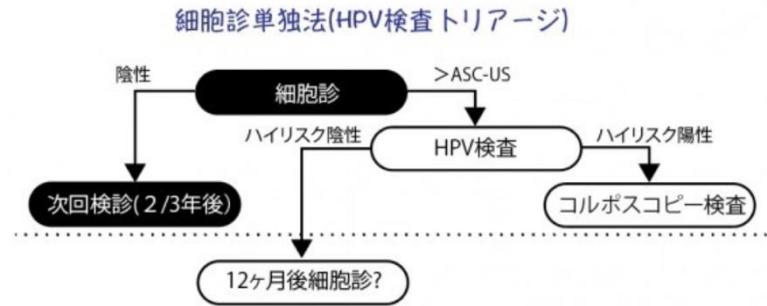
精度が高い
正確である
より早期に見つかる



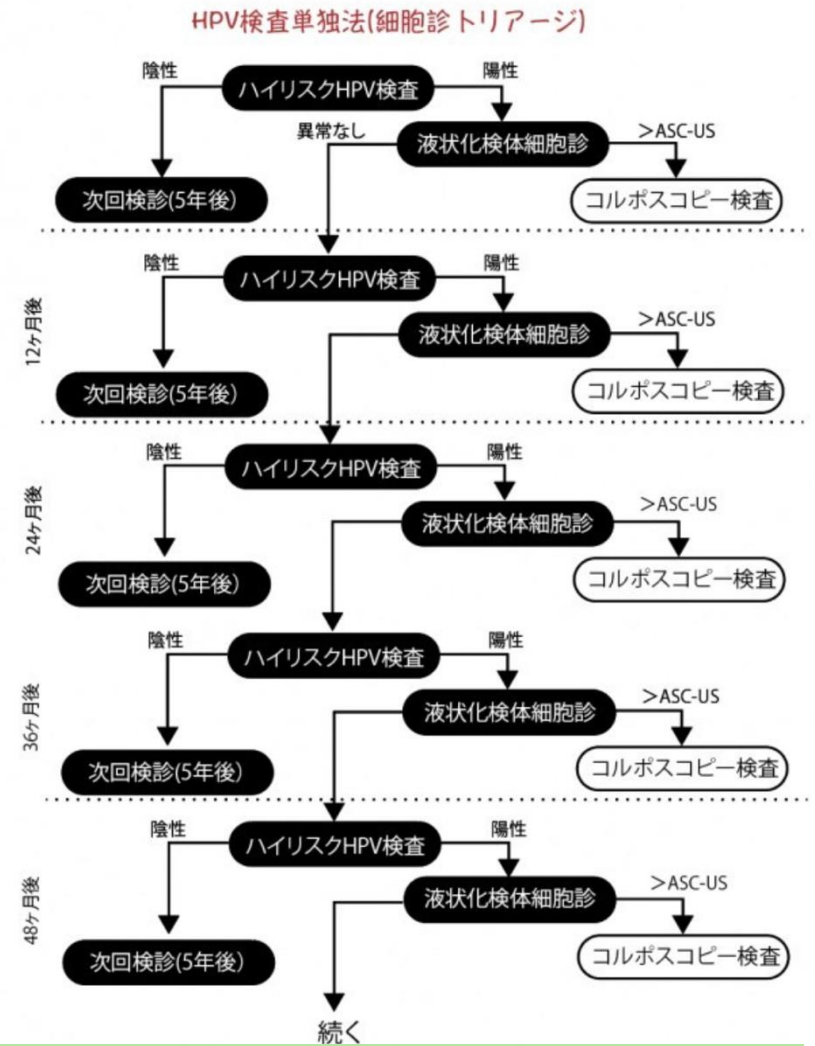
HPV検査がよりリスクを反映する

		HPV検査	細胞診
HSILリスクとの関連	陰性の意味	高い安全性（5年間HSILがほぼ出ない）	HSILを含みうる（安全期間が短い）→検診短い
	陽性の意味	リスク集団を形成（が多くは非HSIL）	リスク分離が不十分
	リスク層別化	明確（陽性 vs 陰性）	不明瞭（LSIL/陰性に重なり）
	感度（HSIL検出）	◎ 高い	中程度
	特異度	低い（陽性が多い）	比較的高い
	陽性的中率（PPV）	低い	中等度・LSILとHSILの分離が不十分
診断	検診	明瞭なリスク集団を定義	形態異常を記述（リスク定義は不完全）
	コルポ適応	単独では不可（トリアージがいる）	可・LSIL（ASC-US）とHSILの分離が不十分
	治療	判定できない(検診だもの)	判定できない(検診だもの)
	検診としての強み	除外能力（rule-out）	異常の可視化
	検診としての弱み	過剰陽性	見逃し・リスク層別化が不十分

検診のHPV単独検診法はより確実ながんの予防につながるか？検診の精度が上がるのか？



検診・検査(黒)を『細胞診』から始めるか『HPV検査』からの違い。両方行う併用法ではない。



検診→トリアージ(細胞診・コルポスコピー)→CIN3→治療

検診=リスクを高い人を見つけて
コルポスコピー検査を行うかどうかを決めること

細胞診トリアージに100%依存している。
日本のHPV検査検診=細胞診の頻度を定める

検診の精度が上がる→細胞診の頻度が上がること(2年に1度から毎年)によって達成される負担の大きい毎年の細胞診を受ける意味のある人を選別するシステム

検診のHPV単独検診法はより確実ながんの予防につながるか？検診の精度が上がるのか？

Table 62. Percentage reduction in the cumulative rate of invasive cervical cancer over the age range 35–64 years, with different frequencies of screening

Screening frequency	% reduction in the cumulative rate*	Number of tests
1 year	93.5	30
2 years	92.5	15
3 years	90.8	10
5 years	83.6	6
10 years	64.1	3

* Assuming a screen occurs at age 35 years, and that a previous negative screen had been performed

From IARC (1986)

検診の精度が上がる→細胞診の頻度が上がること（2年に1度から毎年）によって達成される負担の大きい毎年の細胞診を受ける意味のある人を選別するシステム

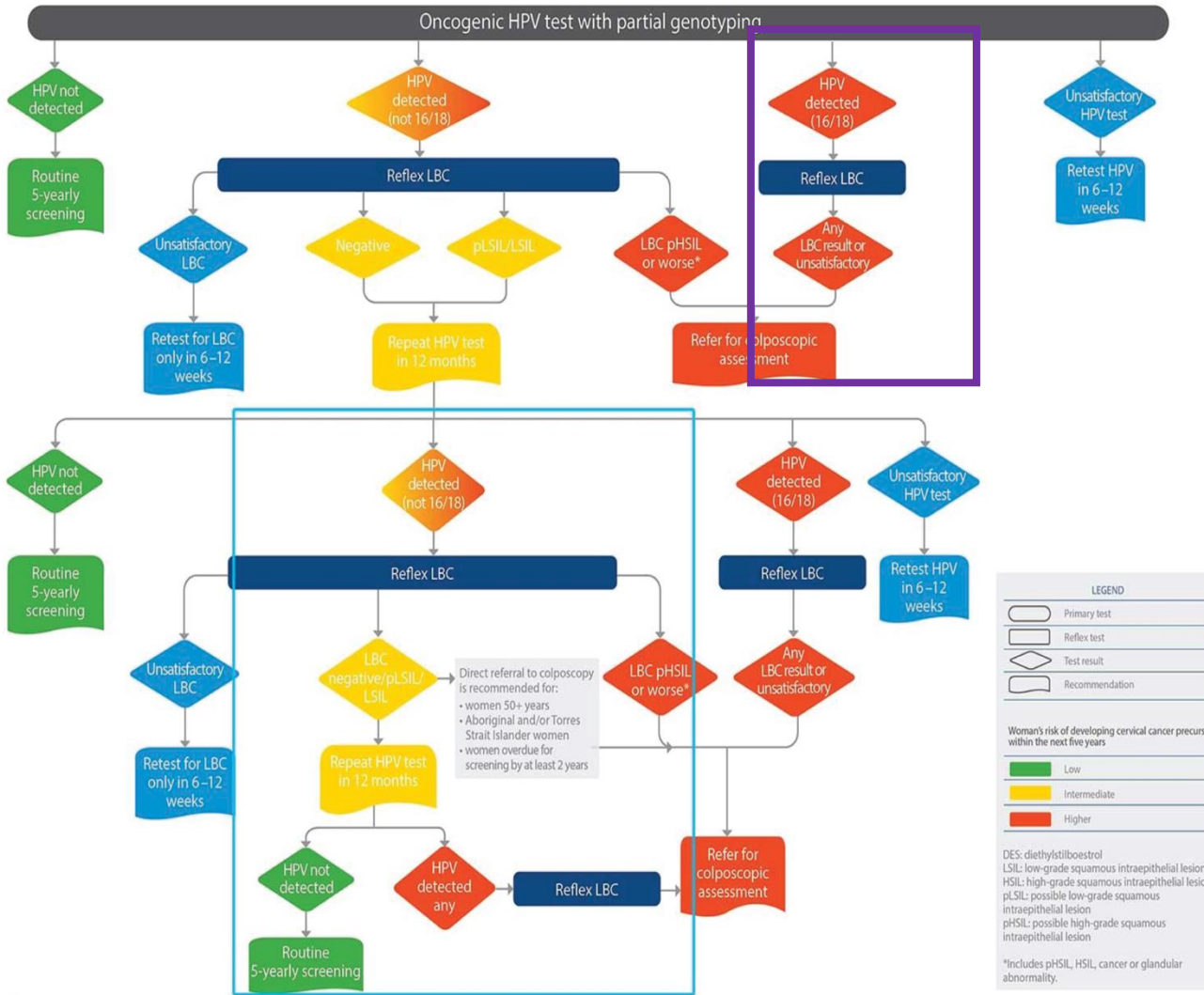
検診の精度(より確実な子宮頸がん予防に効くか) に対する影響は小さめであることが予想できる

検診のHPV単独検診法はより確実ながんの予防につながるか？検診の精度が上がるのか？他国の例

細胞診で陽性とならない子宮頸がんが存在する

細胞診陰性でコルポスコピー検査を行う場合がある（英国・豪州）

CERVICAL SCREENING PATHWAY



オーストラリアの場合

- HPV16/18型かそれ以外で分岐
- HPV16/18型の場合、細胞診の結果にかかわらずコルポスコピー検査
- HPV16/18型以外の場合、細胞診HSIL以上でコルポスコピー検査
- HPV16/18型以外の陽性が3年続いた場合、コルポスコピー検査

細胞診で見逃すCIN2/3を見つけに行くルートがある

ハイリスクHPV陽性のCIN2+リスクに差をつけている
 HPV+ASC-US /LSILの大部分を一年後のHPV検査としている
 (コルポスコピー検査数の適正化→3倍に増加した)
 (HPV陽性者の検査頻度が増えるから)

早くワクチン世代が来い

Suggested citation: Cancer Council Australia Cervical Cancer Screening Working Party. Clinical pathway: Cervical screening pathway. National Cervical Screening Program: Guidelines for the management of screen detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of abnormal vaginal bleeding. CCA 2016. Accessible from http://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines/Cervical_cancer/screening. Updated Dec 2020.

検診のHPV単独検診法はより確実ながんの予防につながるか？検診の精度が上がるのか？

細胞診で陽性とならない子宮頸がんが存在する



細胞診陰性でコルポスコピー検査を行う場合がある（英国・豪州）

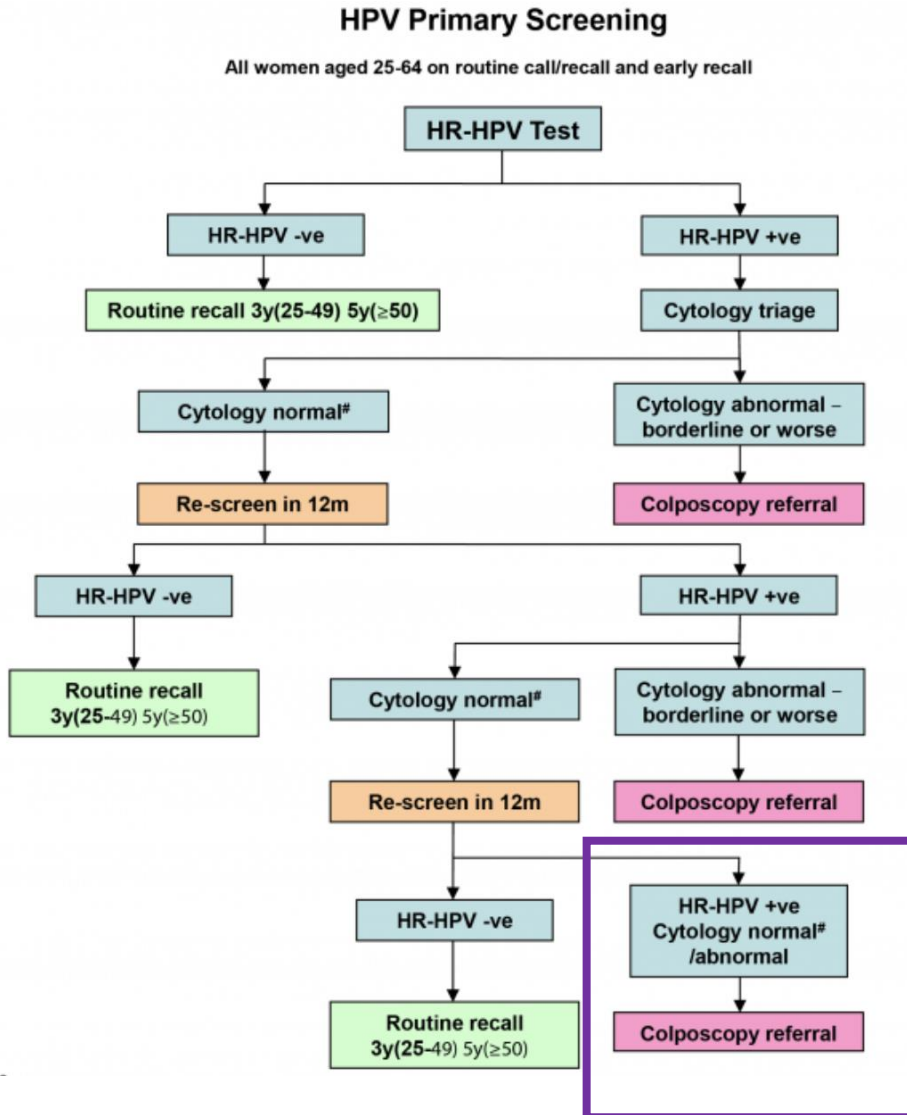
イングランドの場合

- ・ HPV型による分岐はしない
- ・ HPV16/18型の場合細胞診の結果にかかわらずコルポスコピー検査
- ・ HPV陽性の場合、細胞診ASC-US以上でコルポスコピー検査
- ・ HPV陽性が3年続いた場合、コルポスコピー検査

細胞診で見逃すCIN2/3を見つけに行くルートがある

ハイリスクHPV陽性のCIN2+リスクに差をつけていない
HPV+ASC-US /LSILの大部分を一年後のHPV検査としている
(コルポスコピー検査数の適正化→2倍弱に増加した)
(HPV陽性者の検査頻度が増えるから)

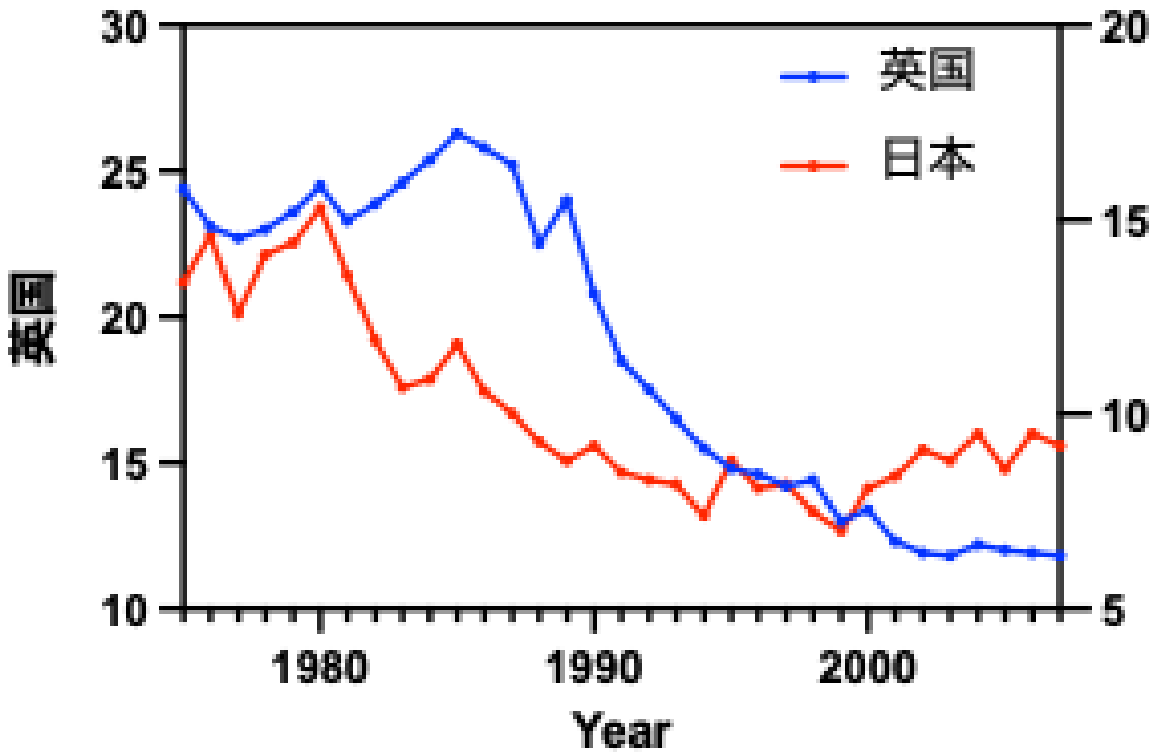
早くワクチン世代が来い



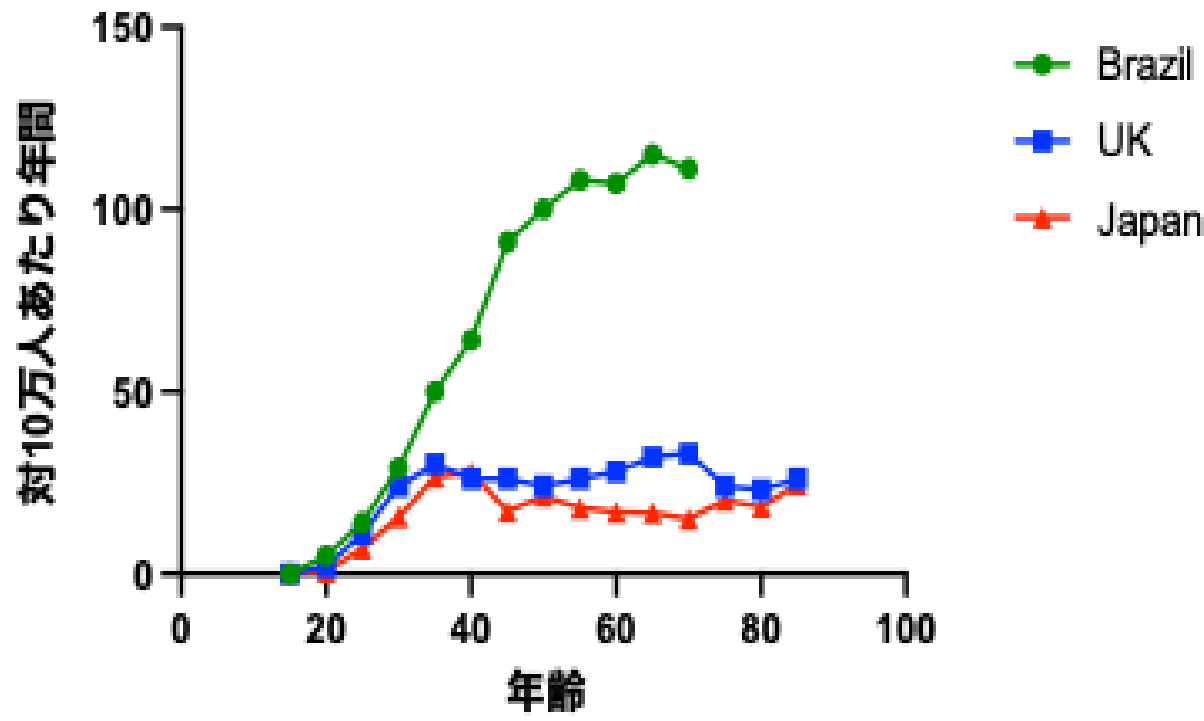
検診はシステムだ
検診は疫学の問題だ

現在の日本の検診システムはそこそこ(相当)成果が上がっている

日本・英国罹患率(対10万)



年齢別子宮頸がん罹患率



注：絶対値は使用した標準人口で変わる・比較しないよう

どの検診法においても『適切なタイミングでの検診受診率が高いこと』が一番重要(方法より優先順位が高い)

- **日本の子宮頸がん検診システムは”Organised screening(組織型検診)”とみなされていない・未確立**

検診レジストリ・それに基づいた運用が行われていない。

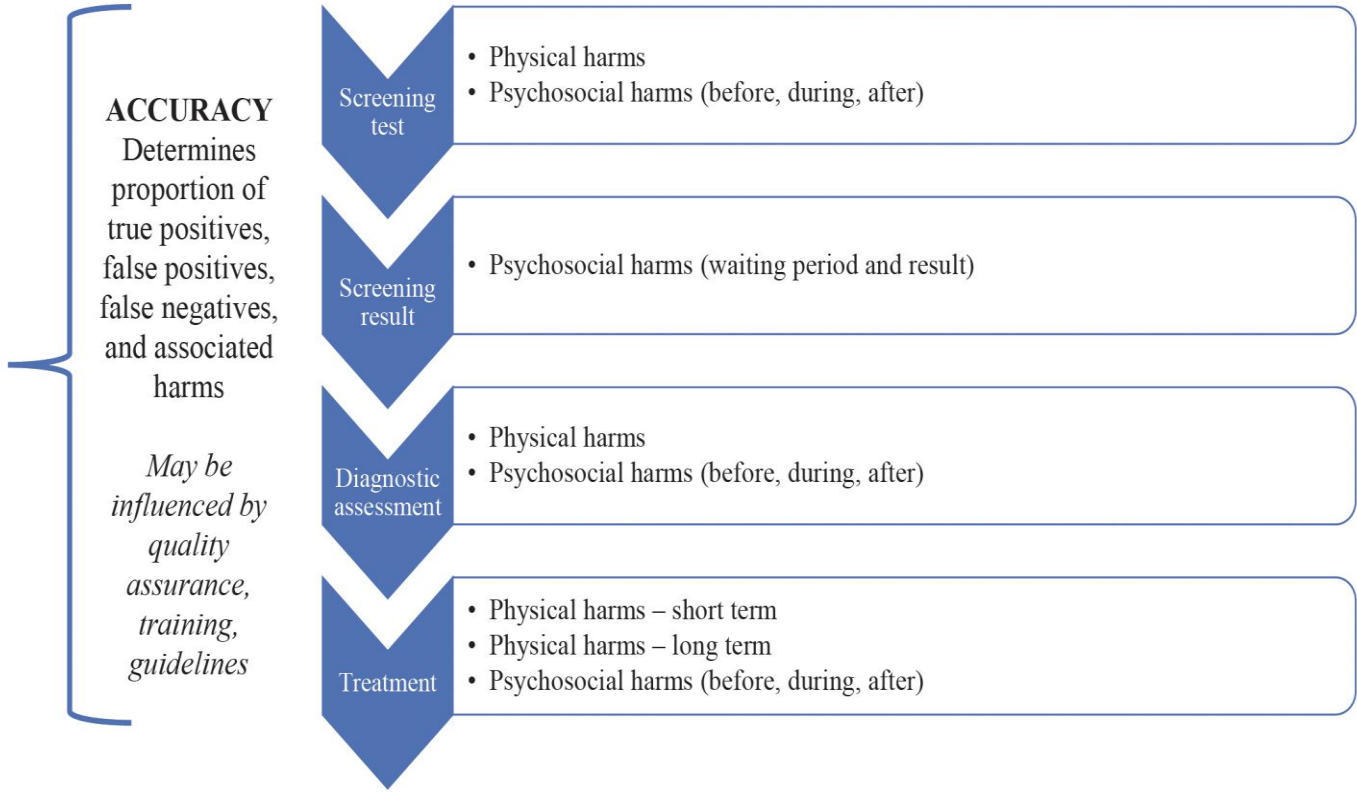
1. 自治体検診、職域検診、妊婦健診、外来診療等統一した運用が行われていない
2. 検診を受けるタイミングである人が把握されていない
未受診者が把握されていない
検診のタイミングでない人が受診しない・できないシステムがない
3. Call/Recall制度が運用できない・個別通知制度が必要。

”Organised screening(組織型検診)”ではなく受診者側の意思による”Opportunistic screening”検診

- **精度管理に必要な情報が不足している→レジストリを用いたと検診結果と効果の評価**

HPV検査単独法の導入に関する議論を、組織型検診の導入のための契機として欲しい🐰

Fig. 4.1 Potential harms associated with the cervical screening pathway



- 検査自体の身体的負担
- 検査関係の精神的負担
コルポスコピー検査を受けた10%に検査関連PTS)
細胞診自体を受けること自体のハードル
- 検査結果関係の精神的負担
長期にわたる経過観察に伴う精神的負担
『がんの一步手前になった!』
- 治療関係の身体的・精神的負担
- 治療関係の後遺症
- 時間的・経済的な負担
保険診療として：NHSとして

子宮頸がんの生涯罹患率は『検診を行わない場合』2%～程度（日本）

子宮頸がん検診で利益がある人は最大で全女性の2%～の人。誰かはわからないが98%の人に利益がない

検診は費用対効果が十分にあり・利益が害を上回る場合にのみ行う

検診が子宮頸がん罹患率減少に効くのは『高度異形成を治療するから』→高度異形成の治療は検診が原因の負担

Wuntakal et al. *BMC Pregnancy and Childbirth* (2015) 15:232
DOI 10.1186/s12884-015-0664-3



RESEARCH ARTICLE

Open Access

How many preterm births in England are due to excision of the cervical transformation zone? Nested case control study



R. Wuntakal^{1,2}, Alejandra Castanon^{3*}, R. Landy³ and P. Sasieni³

年間840例(早産全体の2.5%)は
高度異形成の治療によるものだ

20代の検診で子宮頸がんはどの程度予防できているか？

Int. J. Cancer: 124, 461–464 (2009)

© 2008 Wiley-Liss, Inc.

How many cervical cancers are prevented by treatment of screen-detected disease in young women?

Peter Sasieni*, Alejandra Castanon and D. Max Parkin

Cancer Research UK Centre for Epidemiology, Mathematics and Statistics, Wolfson Institute of Preventive Medicine, Bart's & The London School of Medicine, Queen Mary University of London, London, United Kingdom

検診を受けてCIN2/CIN3と診断され治療を受けた人

VS

検診を受けなかった人（同じだけCIN2/CIN3の罹患者がいるはず）



癌罹患率を比較する

25歳未満のCIN2/3罹患者のがん発症率は年間1%を超えることはない
（それまで受け入れられていた4.3%よりはるかに低い）

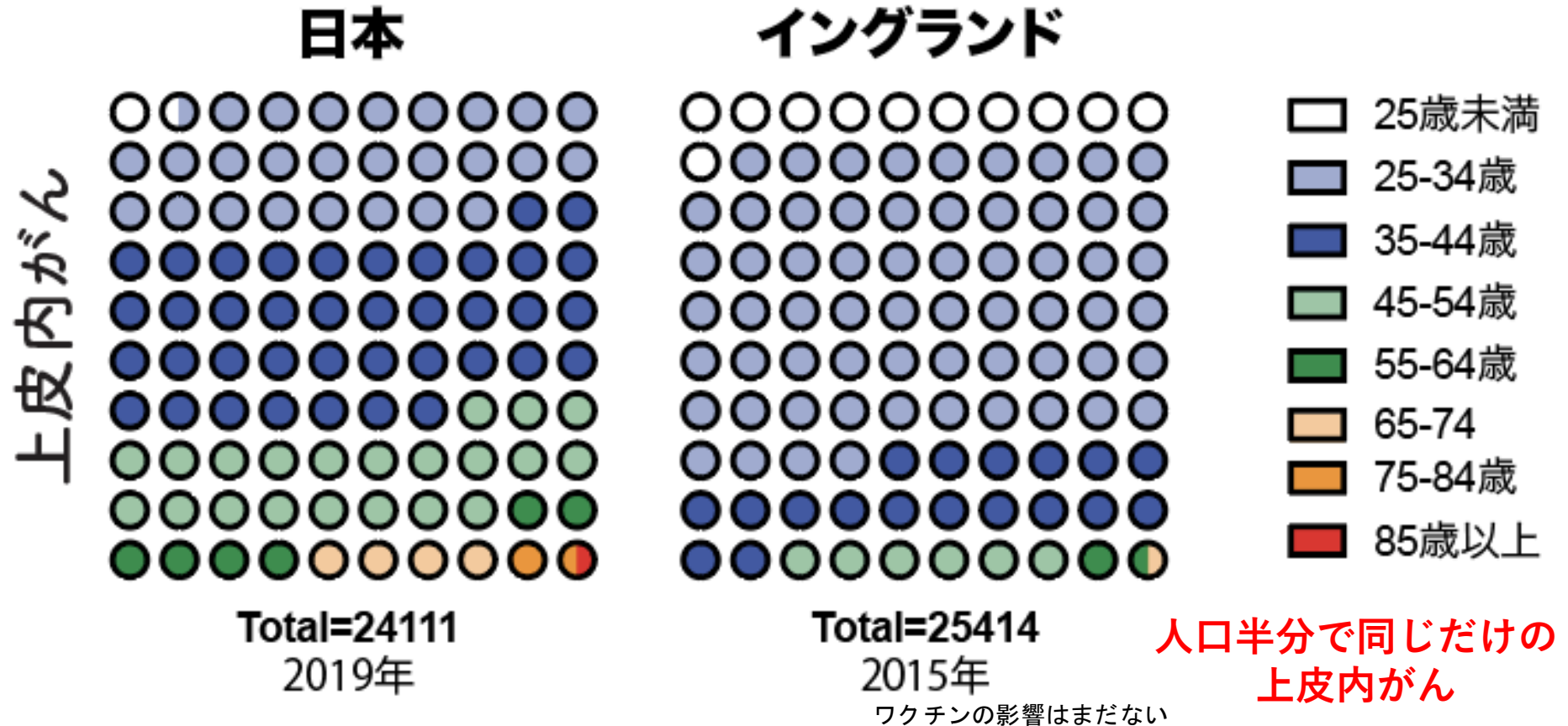
治療しなければ1.5%が子宮頸がんを発症していた
（半分以上は治療しなくても自然治癒していた）

VS

1人の子宮頸がん罹患者を減らすために33人治療する
1人の子宮頸がん死亡者を減らすために330人治療する

初回検診年齢20歳
(??%の受診率)

初回検診年齢24.5歳
(50+%の受診率、30歳以降70%)



検診 = 上皮内がんを見つけるもの = 圧倒的大多数は35歳未満になる。
ワクチンの接種率が上がらず20代の検診受診率が上がった場合の日本の未来はこれ

子宮頸がん検診を25歳ではなく20歳から始めるべきか？英国の議論

1. 細胞診ベースの検診は、20～24歳の女性における子宮頸がん予防には効果がない。
 - この年齢層でHPV検査がより効果的であることを示すデータは存在しない
 - この年齢層では子宮頸部異常が一般的であるが、大半は25歳までにがんへ進行することはない
実際、若い女性のCIN2はそのほとんどが自然に消退する。
 - 浅いループ切除術は安全と考えられるが、深い切除は早産リスクの増加と関連する
2. 子宮頸がん検診の対象年齢が引き下げられると、検診で検出されたCINに対する過剰治療の結果として早産する若年女性が増加すると確実にいえるエビデンスが存在する。
3. 子宮頸がんは20～24歳の女性には稀である。
仮に検診が若年女性に効果的であったとしてもがんの発生率が低いため、その（コストや）害を正当化するには至らない

20代前半の子宮頸がんは症状あるものに対して対処するしかない（もしくはワクチンの出番）

25-29歳の検診は子宮頸がん予防に大きな効果はないが
「ダウンスレージング（早期発見）」に効果がある→利益があるから継続

検診精度を評価できるレジストリがあるからこそ、この判断ができた

ワクチンの確認されたインパクト

- HPVワクチンを初交前に接種した集団で20代の子宮頸がん(16型18型が9割) はほとんど発症しない。
- 30代以降の効果はこれから確認されるが、期待できる。
- 35歳以降は検診が子宮頸がん予防に非常に有効である→ワクチンは検診世代に入るまでを確実に予防できる。
- 生涯罹患率を7～9割減少させること可能性

検診に対するインパクト

- 検診の負担も大きく・効果も小さかった20代の子宮頸がんはワクチンによって予防できる。
20代の検診に利益はほとんどなくなる (9価を待つかどうかの問題)
- 初回検診年齢の引き上げが検討できる。30歳からか・35歳からか？イタリアでは30歳に引き上げられた。
- 全体の子宮頸がん罹患率が大きく下がるため、検診強度の引き下げが検討できる(将来は必ず引き下げられる)
2価・4価接種者で生涯で3～5回・9価接種者では生涯で1～2回と試算されている。
- 検診で見つかる異常に対して、子宮頸がん罹患率が下がる。子宮頸がんリスクと関係ない異常の割合が増える

検診ができないことをワクチンができる
検診の最適化(負担の低減)にワクチンが必要
検診を最適化してこそワクチンを接種した利益が最大化する



HPV・HPV感染症とはどんなものか 子宮頸がん発症の自然史

HPVワクチンの仕組み・ワクチンができること
ワクチンの有効性・安全性

検診で何ができるか何をしてるか・最適な検診とは？

正しく知るこことによって、正しく対応できる様になります

簡単には

**適切なタイミングでの
HPVワクチン接種と
適切なタイミングでの
検診によって**

子宮頸がん・HPV関連がんは撲滅できます