


## I-23. 子宮頸がん検診における自己採取 HPV 検査の有効性検証 (自己採取 HPV 検査臨床応用研究事業)

Effectiveness and feasibility of HPV testing using a self-sampling device in cervical cancer screening for citizens and employees

 <b>キーワード</b>	子宮頸がん、住民検診、職域検診、自己採取 HPV 検査、島根県出雲市
<b>Key Word</b>	cervical cancer screening, HPV testing, self-sampling device, Izumo city

### 1. 調査研究の目的

健康増進法により国内の市区町村で実施されている子宮頸がん住民検診の受診率は30%余りしかなく、特に20代は20%余りとさらに低くなる。それに呼応するかのように近年若い世代で子宮頸がんの罹患率も死亡率も増加傾向にある。顕著に低い受診率も子宮頸がんの増加も先進国では日本だけが抱える非常に不名誉な課題である。検診未受診者がハイリスク群であることは国内外のデータで明らかであり、早急に対策を講じなければならない。子宮頸がんはヒトパピローマウイルス(HPV)の持続感染が主な原因であることが分かっており、海外では従来の子宮頸部細胞診に HPV 検査を合わせて行う併用検診が進んでいる。国内でも島根県出雲市をはじめ先駆的に併用型の住民検診を実施している自治体は、浸潤がんが減少するなどの成果を上げている。しかし、検診受診率が低迷したままでは併用検診の効果は限定的なものでしかなく、子宮頸がん好発年齢でもあり、出産・子育て世代にもあたる20代後半～40代後半を中心に、まずは受診率を上げることが求められる。そこで出雲市や島根県立中央病院、公益財団法人日本対がん協会、同島根県環境保健公社、東京大学大学院医学系研究科、未来工学研究所との共同臨床研究事業として、2015(平成27)年に出雲市子宮頸がん住民検診において未受診者対策を目的に自己採取 HPV 検査導入のトライアル事業を実施した。自己採取 HPV 検査で HPV 陽性結果が出た研究協力者の7割近くが同年度内に住民検診(医師による細胞診)を受けるなど良好な結果を示していたが、2016年度は引き続き追跡調査を行った。最終的にどれくらいの研究参加者が従来の子宮頸がん検診を受けたのかを調べ、さらに細胞診や精密検査の結果までほぼ全て追跡した。そのことにより、自己採取 HPV 検査の導入で検診受診率を本当に上げることが可能なのか、そして自己採取 HPV 検査が検査としてどれくらい有効なのかを検証することを大きな目的の一つとした。

さらに、出雲市以外の自治体での自己採取 HPV 検査導入トライアル事業を支援すること、職域における子宮頸がん検診で自己採取 HPV 検査を実施する際の運用法の検討、自己採取 HPV 検査キットを使用した際の検体の安定性を検討することを目的としていくつかの調査を実施した。

### 2. 調査研究成果概要

#### (1) 調査の概要

本調査研究は大きく4つの調査(①出雲市追跡調査、②出雲市以外のトライアル事業の支援、③民間企業での自己採取 HPV 検査実施の運用法の検討、④自己採取 HPV 検査キット使用時の検体安定性確認調査)からなる。

#### ① 出雲市住民検診における自己採取 HPV 検査有効性検討のための追跡調査

##### 1. 調査方法

2015年に出雲市のトライアル事業に参加し自己採取 HPV 検査を実施した2,120人の住民検診(医師による細胞診)受診状況とその結果を追跡した。住民検診を受診していなかった場合は、質問紙を郵送し、住民検診以外での受診の有無と受診しなかった理由を尋ねた(質問紙の返送がない場合は直接電話をかけて調べた)。自己採取検査で HPV 陰性だった1,968人の住民検診受診状況も確認した。

## 2. 調査結果

2015年に自己採取HPV検査を実施した女性2,120人のうちHPV陽性者は152人(7.2%)だったが、その追跡調査の最終的な結果内訳は以下のとおりである。「市の子宮頸がん住民検診を受診した」111人(HPV陽性者の73.0%)、「住民検診とは別に医療機関に行き受診した」12人(同7.9%)、「全く受診していない」22人(同14.5%)、「連絡つかず調査不能」4人、「市外へ転出」3人。自己採取HPV検査で陽性結果が出たうちの計123人(80.9%)が何らかの形で従来の細胞診を受けた。HPV陰性者1,968人からも239人(12.1%)が住民検診を受診しており、自己採取HPV検査の導入が子宮頸がん検診を受診する動機づけになり得ると考えられる。

2015年度トライアル事業の対象者は2010～14年度の5年間に子宮頸がん住民検診を受診していなかった12,546人だった。この「過去5年間の未受診者」を対象に実際の検診受診状況を尋ねた調査(2015年度調査ステップ1)では、3,756人(29.9%)が回答し、その約半数は職域検診や妊婦検診などで受診経験を持っていた。残る半数1,911人(50.9%、平均年齢36歳)が過去に全く検診を受けたことがない真の検診未受診者だったが、その9割近い1,685人が自己採取HPV検査なら受けたいと希望し調査に参加した。こうした経緯を考えると、本調査の結果は自己採取HPV検査の導入が子宮頸がん検診の受診率向上に有効であることを示唆しているといえよう。

自己採取HPV検査陽性者のうち、住民検診(細胞診)を受診した111人におけるCIN2(中等度異形成)以上の発見割合は1割を超えた。国内の子宮頸がん住民検診の3分の1にあたる年間約130万件の子宮頸がん検診を担っている日本対がん協会のデータ<sup>ii</sup>の約18倍である。これは自己採取HPV検査を活用することによって未受診者の中からよりリスクの高い集団を効率的に発見し得ることを意味している。感度も非常に高い検査であり<sup>iii</sup>、医療資源が乏しい山間へき地や離島で効率よく検診機会を提供する方法としても自己採取HPV検査を活用できる可能性がある。

### ② 出雲市以外の自己採取HPV検査導入トライアル事業の支援

九州、四国地方などで出雲市以外に未受診者対策として自己採取HPV検査導入のトライアル事業を実施したり、導入を検討したりしている自治体にコンサルテーションを実施し実際に未受診者を対象の調査も実施した。一部成果は国内学会で発表した<sup>iv</sup>が、出雲市での調査同様、自己採取HPV検査は検診未受診者から良好に受け入れられ、受診率向上のツールとして活用しうることが示された。また、2017年度は香川県宇多津町で始まる未受診者対策事業としての自己採取HPV検査について、検診結果や意識調査の分析を含めて日本対がん協会、香川県総合健診協会と共に支援することが決定した。

### ③ 民間企業における自己採取HPV検査実施の運用法検討

職域検診における子宮頸がん検診の受診啓発も重要である。出雲市での2015年度調査の結果や国のデータ<sup>v</sup>から、住民検診では「未受診者」と把握されていても職域での婦人科検診で子宮頸がん検診を受けている場合が少なくないことが分かっている。そこで、民間企業を対象に自己採取HPV検査の導入実現可能性を探る調査を実施した。日本対がん協会、東京大学大学院医学系研究科と共同で、女性の健康啓発活動を積極的に進めているNPO法人の協力を得て実施した。

#### 1. 調査方法

- (1) 民間企業E社の協力を得て、2016年10月、関連会社も含めた全女性従業員(20歳以上、対象約3,300人)でこれまで子宮頸がん検診を受けたことのない従業員を対象に、自己採取HPV検査の受診を呼びかけた。子宮頸がんや子宮頸がん検診に関する意識調査も行った。検査実施の呼びかけはE社を通して女性社員全員へ一斉にメールする形で実施したが、検査の申し込みは日本対がん協会が独立した専用ウェブサイトを用意して希望する従業員が会社を通さずに直接申し込めるようにし、検査結果の返送も申込者と直接やりとりする方式を取った。ウェブサイトからの申し込んだ検査希望者の情報管理と自己採取キットの郵送でのやりとり、検査結果の通知はNPO法人が担当した。個人情報の扱いを含め研究計画は日本

対がん協会の倫理委員会で承認を受けた。

- (2) 検査希望は同 11 月半ばに締め切り、検査は 2017 年 1 月まで実施した。
- (3) 検査結果を通知する際、自己採取 HPV 検査の結果は 100%絶対ではなく目安であることを伝え、結果(陽性か陰性か)にかかわらず一度は医療機関等で医師による検診(国の指針が定める細胞診)を受けることを勧め、任意ではあるが受診した際の細胞診の結果を報告してくれるよう依頼する内容を添えた。
- (4) 検査申し込みをしながら検体を返送しなかった検査未実施者には「キャンセル理由調査」を郵送で実施した。

## 2. 調査結果

- (1) 自己採取 HPV 検査希望者は 435 人、検査実施者は 344 人だった(実施率 79.1%)。HPV 陽性者割合は約 14%だった。現在結果を分析中であり、詳細については適宜学会発表や論文投稿で公表していく予定である。
- (2) 本調査では検査申し込み専用のウェブサイトと、それに連動した申し込みから検査実施と結果通知状況までデータを一括して管理するシステムを試験的に作り運用した。トラブルもなくスムーズに運用ができた。これらをより使いやすいものに改良することで、職域における子宮頸がん検診の啓発や受診率向上のツールとして自己採取 HPV 検査を用いることができる。さらに仕事や育児で検診を受ける機会を確保しづらい女性の個人レベルでのニーズに応じる道が開けていくかも知れない。

### ④ 自己採取 HPV 検査キット使用時の検体安定性確認調査

#### 1. 調査の背景

改めて説明すると、自己採取 HPV 検査は自己採取キットを用いて検査を受ける者が自ら子宮頸部から検体を採取し、郵送で健診(検診)機関や検査会社とやりとりする形で実施する検査である。オランダやデンマークでは国の検診プログラムに未受診者対策として自己採取 HPV 検査が導入されている。両国で使われている自己採取キットは数多くの先行研究で妥当性が確認されている

ローバース社(オランダ)の「エヴァリンブラシ<sup>®</sup>」である。自己採取 HPV 検査法として最も信頼できるのは、子宮頸がん検診の標準 HPV 検査法として国際ガイドラインで唯一認められ、日本産科婦人科医学会のリコメンデーションでも推奨されているキアゲン社(ドイツ)のハイブリッドキャプチャー II (HC2)法である。

2013 年から日本対がん協会や東京大学大学院医学系研究科が国内でのエヴァリンブラシと HC2 法による国内における自己採取 HPV 検査の妥当性を検討する調査研究を始め、2015 年から弊所も参加している。これまでの一連の研究で自己採取・医師採取の結果一致率が 89%~94 と海外の先行研究と同等以上の高い一致率であり、検査として一定の妥当性が確認できている。欧州では様々な研究で妥当性が検証されているが、日本は夏に外気温が 35 度を超え、郵便ポストの内部温度が時には 50 度近くになるという事情がある。そのため、自己採取キットで採取した検体が日本の温度環境等によって変性・劣化することなく検査結果に影響や問題を生じないかどうか確認しておいた方がよいと考え、温度環境と時間経過に対する検体の安定性を確認することとした。



図 1 本臨床研究事業で使っているデバイスと検査法

1. 調査方法

(1) 温度環境は4度(冷蔵)、30度(常温)、50度(高温)の3種類を設定した。

(2) まず、大手産婦人科病院S病院(群馬県高崎市)の協力により、検診を受けに同病院を訪れ研究参加に同意をした女性に、通常検診に加えて、エヴァリンブラシで検体を採取させてもらった(検体採取は医師が行った)。

(3) 検体採取済みのエヴァリン

ブラシは検査会社に到着した順番に4度、30度、50度の環境に割り当てられた。各検体はそれぞれ検体のついたブラシ部分を3分割して、(i)即検査、(ii)指定温度で2週間保存の後検査、(iii)指定温度で4週間保存の後検査の3通りで検査をし、それぞれの結果を把握検討した。

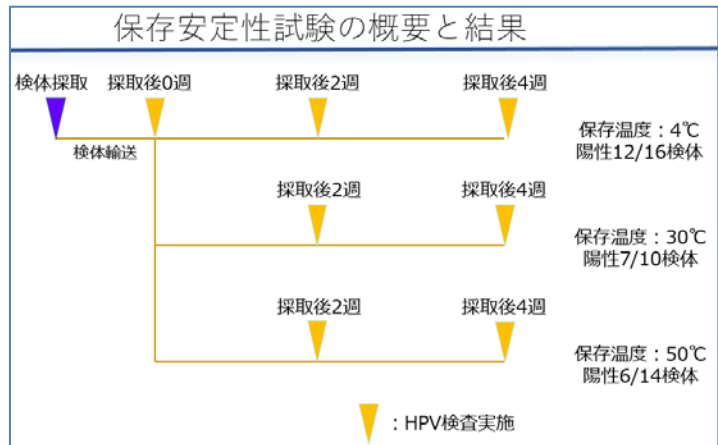


図2 検体保存安定性調査の流れと結果(0~4週まで陽性だった検体数)

2. 調査結果と考察

分析対象は2016年9月~17年3月に得られた計40検体(2016年度実施分)。0週、2週、4週の各保存期間で一貫して陽性結果が出た検体は4度で12検体(16検体中75.0%)、30度で7検体(10検体中70.0%)、50度で6検体(14検体中42.9%)だった。調査が完了していないこともあり詳細な結果はここでは省略するが、一部で陰性になり一貫して陽性とならなかったケースは、保存温度や保存期間の違いで検体が劣化し検査不能になったわけではなく、検体のついたブラシを3分割する際に検体が均一に分けられなかったため、検体量に偏りが生じていた影響によると考えられる。0週と4週目で陽性になりながらも2週目で陰性になっているケースが多数出ていることから、保存する温度と期間の影響というよりは、それ以外の事情が影響しているといえよう。現在詳細な分析を進めながら2017年度に追加調査あるいは新たな調査を行う予定で準備を進めている。

(2)まとめ

「自己採取 HPV 検査臨床応用研究事業」として①出雲市住民検診における自己採取 HPV 検査有効性検討のための追跡調査、②出雲市以外の自己採取 HPV 検査導入トライアル事業の支援、③民間企業における自己採取 HPV 検査実施の運用法検討、④自己採取 HPV 検査キット使用時の検体安定性確認調査を実施した。「出雲市住民検診における自己採取 HPV 検査有効性検討のための追跡調査」では自己採取 HPV 検査を導入することによって子宮頸がん検診の受診率を上げる可能性があること、また活用の仕方によっては医療資源の少ない地域の女性の健康維持と増進のためにも役立て得ることが示された。出雲市の成果を受けて自治体や職域検診で自己採取 HPV 検査の導入を検討するところが少しずつ増えており、香川県宇多津町のように予算をつけて事業化する自治体も増えていくと考えられる。保存安定性の調査によって自己採取 HPV 検査の妥当性がさらに確認されれば、子宮頸がん検診をめぐる様々な課題を改善していく道がさらに広がっていくのではないかとと思われる。

(文責:政策調査分析センター/22世紀ライフエンスセンター 伊藤真理)

i 平成 25 年国民生活基礎調査

ii 公益財団法人日本対がん協会 2016 年度・がん検診年次報告書

iii 自己採取 HPV 陽性者の細胞診結果とあわせて論文投稿準備中のため、詳細は省く。

iv 平成 28 年国民生活基礎調査

v エヴァリンブラシ([http://medical.haradacorp.co.jp/products/sanfujin/evalyn\\_brush.html](http://medical.haradacorp.co.jp/products/sanfujin/evalyn_brush.html))