

平成31年京都臨床細胞学会
第31回生活習慣病予防健診細胞従事者研修会

「女性が健康で健やかに暮らすために」
～子宮がん克服のために知っておきたい知識～

平成31年2月17日 13時00分～
京都イオンモール KOTOホール

山梨県立中央病院顧問
山梨県厚生連健康管理センター 寺本 勝寛

「女性が健康で健やかに暮らすために」
～子宮がん克服のために知っておきたい知識～

- ・ 全がんの部位別罹患数の比較
- ・ がんになる確率・死亡する確率
- ・ 子宮がん(頸がん・体がん)罹患率・死亡率
- ・ 子宮頸がんの現状
- ・ 子宮頸がんの発癌機序
- ・ 子宮頸がん検診
- ・ HPV併用検診
- ・ 子宮頸がん予防ワクチン
- ・ 山梨県

2014年に診断された
がんの部位別患者数86万7000人

	男女 計	男	女
1	大腸 13万4000人	胃 8万7000人	乳房 7万6000人
2	胃 12万6000人	肺 7万7000人	大腸 5万8000人
3	肺 11万3000人	大腸 7万7000人	胃 3万9000人
4	乳房 7万7000人	前立腺 7万4000人	肺 3万6000人
5	前立腺 7万4000人	肝臓 2万7000人	子宮 2万5000人

出典: 国立がん研究センター 2018 9/14

がんになる確率・死亡する確率

生涯でがんになる確率

男性63%(2人に1人)

女性47%(2人に1人)

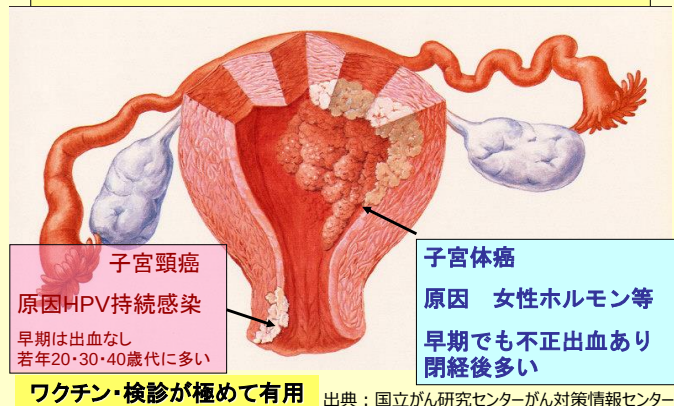
生涯でがんで死亡する確率

男性25%(4人に1人)

女性16%(6人に1人)

出典: 国立がん研究センター 2018 9/14

子宮頸がん（1生のうち1人/76人が発症、上皮内癌含む）
子宮体がん（1生のうち1人/62人が発症） 2012年



がんの年齢調整死亡率 2005年→2015年の変化(推計)

癌種	増減
子宮頸がん	+5.9%
肝がん	-47.9%
胃がん	-30.8%
大腸がん	-9.1%
肺がん	-7.5%
乳がん	-0.1%

厚生労働省がん対策推進協議会(がん対策推進基本計画中間評価報告書)参照

子宮頸がんの現状

- 20歳~39歳の子宮頸がんの罹患が増加傾向
- 年間30,000人以上(上皮内癌含)罹患(2012年)
- 女性若年者(25~29歳)臓器別死亡数(2016年)
子宮>乳房>胃>卵巣
- 子宮頸がん死亡は年々増加する傾向
- 日本では、1年間に2,900人以上(1日に8人)が
子宮頸がんによって死亡(2014年)
- 子宮頸部腺がんが増加

7

— Natural history —

子宮頸がん発癌機序

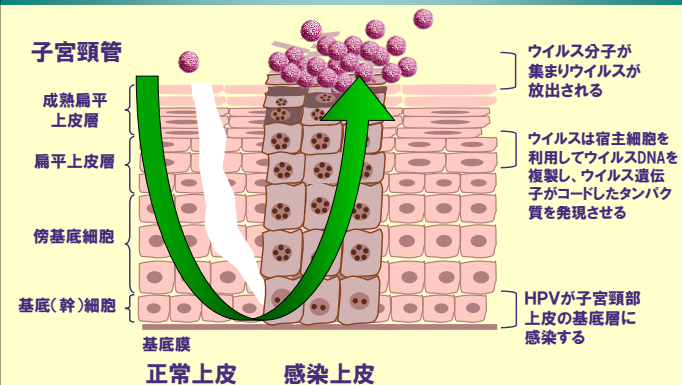
CIN病変の退行、持続、進行

10,00人の女性が前癌病変を経て 子宮頸癌で死亡する確率(日本)

- 女性 **1,000**
- HPV陽性者**700**～ 半年以内50%消失、3年で90%消失
(**HPV16/18 は25%** HPVその他75%)
- 前がん病変(～高度) **100(10%)**
- 子宮頸がん**10(1%)**
- 子宮頸がんで死亡 **3(0.3%)**

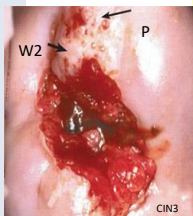
国立がん研究センターがん対策情報センター

子宮頸部内におけるHPVのライフサイクル



CIN病変の退行、持続、進行

CIN: 子宮頸がんの前がん病変



病変	退行	持続	進行*
CIN 1	57%	32%	11%
CIN 2	43%	35%	22%
CIN 3	32%	56%	12%

* CISへの進行

Castle et al. Ob. Gynecol. 2009;113:18-25
Image at: www.aafp.org/afp/20060101/105.html

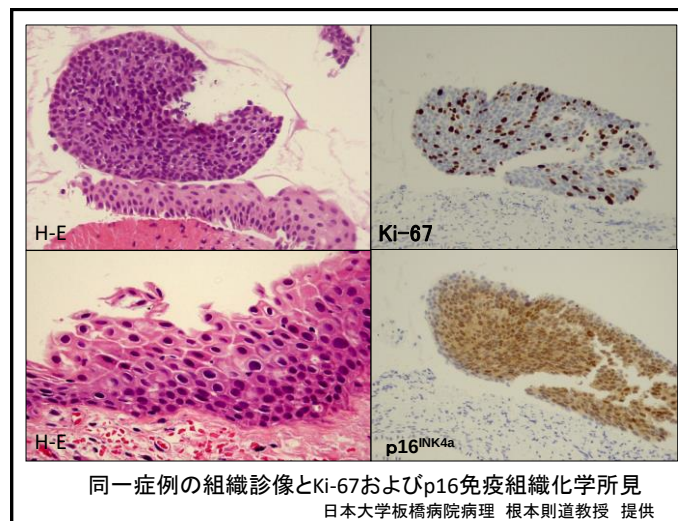
産婦人科診療ガイドライン 産婦人科外来編2014 Q202

組織診で確認されたCIN1/2管理治療は？

A

1. CIN1は6か月ごとに細胞診と必要に応じてコルポスコピーでフォローする(B)
2. CIN2は3～6か月ごとに細胞診とコルポスコピーを併用して厳重なフォローをする(B)
3. 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場合にHPV16.18.31.33.35.45.52.58のいずれかが陽性の病変では進展リスクが高いため、それ以外のHPV陽性あるいはHPV陰性と分けて管理する(B)
4. CIN2は妊娠女性を除き、以下の場合に治療することができる(B)
 - 1) 1～2年のフォローアップにおいて自然消失しない場合
 - 2) HPV16.18.31.33.35.45.52.58のいずれかが陽性の場合
 - 3) 患者本人の強い希望がある場合
 - 4) 継続的な受診が困難な場合

Ki-67およびp16免疫組織化学



- 細胞診による子宮頸がん検診は、死亡率・罹患率の減少が既に証明されている(80%の減少効果)。

子宮頸がん検診(従来型)の問題点

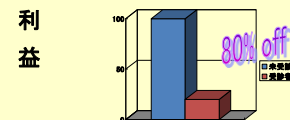
1) 細胞診の限界

前がん病変見逃し率30%
浸潤がんの見逃し率10%
腺がんの見逃し率30%
サンプリングエラー70%
スクリーニングエラー30%

15

がん検診の利益と不利益

- ① 受診した集団全体の死亡率を減少させる。
がんで死ななくてすむ。
- ② 適切な時期に発見することによって、
がんによるさまざまなダメージを減らす。



① 検診受診の不利益

- 不利益
- ・検診による合併症
 - ・精密検査による合併症
 - ・治療による合併症
 - ・経済的な負担
 - ・精神的不安(検診・精密検査)

- ② がんではないのに、
がんに疑われる。
(偽陽性)

- ③ もし検診を受けなければ
臨床的には発見されない

「ゆっくり進んで死なないがん」
「進まないがん」
「治ってしまうがん」

が発見される。
(過剰診断)

(要精検になる比率、精検を受ける延べ回数、コルポ診になる比率)

子宮頸がん検診有効性評価のための アウトカム信頼性

High

子宮頸がん死亡率の減少

子宮頸がんにおける浸潤癌の減少

子宮頸がんにおけるCIN3+の減少

CIN3+またはCIN2+の発見率の増加

陽性反応適中率が増加するか、同等、あるいは少なくとも減少しない条件で、テスト陽性率が増加する。

Low

IARC. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd edition. 2008

ー がん検診の 精度ー ー細胞診 vs HPV検査ー

子宮頸がん検診

受診率、精検受診率の伸び悩みが続く中で、
子宮頸がんの死亡率減少効果、浸潤がんの罹患率減少効果を期待し、
2012年度にHPV検査の導入が議論された。

19

子宮頸がん検診

「がん検診のあり方に関する検討会」
平成25年2月

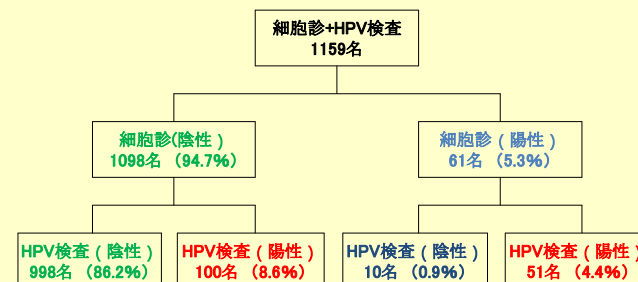
- 日本では、「HPV検査陽性者への細胞診トリアージ法」または「HPV検査と細胞診の同時併用法」の死亡率及び浸潤がんの罹患率減少効果に関する研究は報告されておらず、さらなる知見が求められる。

甲府市の子宮頸がん検診における
HPV併用検診モデル事業

対象 期間	26歳 31歳 平成24年から3年間
細胞診 HPV-DNA 提出機関	塗抹法 プラシ HC2(キアゲン)法 甲府市細胞診センター
方法	細胞診陰性・HPV-DNA陰性3年後の細胞診 細胞診陰性・HPV-DNA陽性1年後の細胞診 細胞診陽性 要精検
評価	非併用毎年検診群と比較 経済効率 精度管理 問題点 HPVワクチンの効果

甲府市の平成24、25年度のHPV併用検診結果

【対象26歳 31歳】



平成24・25年度のHPV併用検診結果(甲府市)

【細胞診(陰性)とHPV検査の内訳】

細胞診陰性・HPV陽性 100人 陽性8.6%

ベセスダ分類	HPV検査	26歳	31歳
陰性 1098 (94.7%)	陰性	402	596
	陽性	52 (10.7%)	48 (7.2%)

細胞診陰性・HPV陽性 100人 陽性8.6%

追跡結果(1年後 細胞診)

・ 40人細胞診追跡 40%

31人 NILM
7人 ASC-US
1人 ASC-H
1人 LSIL

細胞診異常を認める 9/40 (22.5%)

5年間59人が追跡 59%

CIN1 2例(ASC-H LSIL)

平成24・25年度のHPV併用検診結果 甲府市

26歳、31歳 CIN検出頻度及び 小括

・細胞診異常61例のCIN1以上の検出率

ASC-US 38例(4) CIN1 2 CIN2 1 CIN3 1 10.6%

LSIL 14例(2) CIS 1 CIN1 1 14%

ASC-H 4例(2) CIN3 2 50%

HSIL 5例(3) CIN2 2 CIN3 1 60%

細胞診異常でCINの検出割合率は漸次増加

ASC-US: HPV陽性26歳91%、31歳66.8%

要精検率: 26歳31(6.39%) 31歳30(5.98%)

LSIL2例(31歳)HPV陰性 HSIL1例(31歳)HPV陰性 CIN2

HPV併用検診 結果 甲府市

2012・2013年度

○併用検診は感度を上げる

○20代では特異度を下げる可能性がある

○HPV検査を先に行い、細胞診をトリアージに用いると見逃しの可能性がある

The current situation and issues of cervical screening test in Japan – An inspection of human Papilloma virus DNA testing for cervical cancer –

日本がん検診・診断学会雑誌 Vol25 No.2 2018

山梨県産婦人科医会事業

日本臨床細胞学会の委託

平成25年度

「一般住民を対象とした子宮頸がん検診における液状化検体細胞診とHPV DNA検査との併用法の有効性を評価する前向き無作為化比較研究」

液状化検体細胞診 LBC法(ThinPrep®)

概略 提示 山梨では登録症例数30,000件の約半分を予定

「一般住民を対象とした子宮頸がん検診における液状化検体細胞診とHPV DNA検査との併用法の有効性を評価する前向き無作為化比較研究」

- CITRUS スタディ -

(Cervical cancer screening Trial by Randomization of HPV testing intervention for Upcoming Screening)

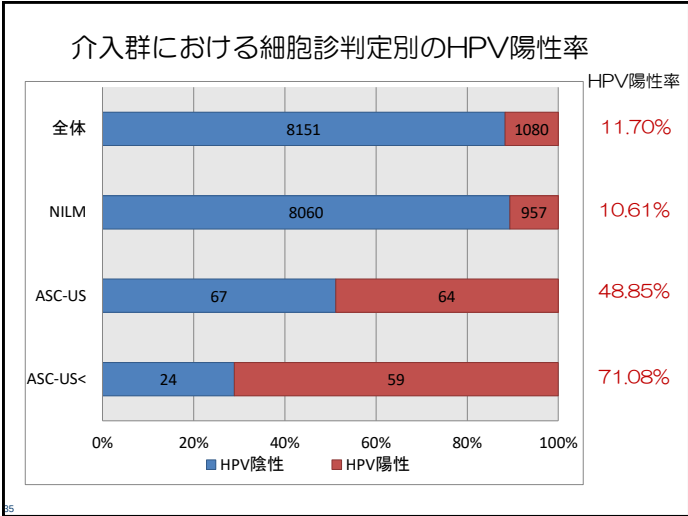
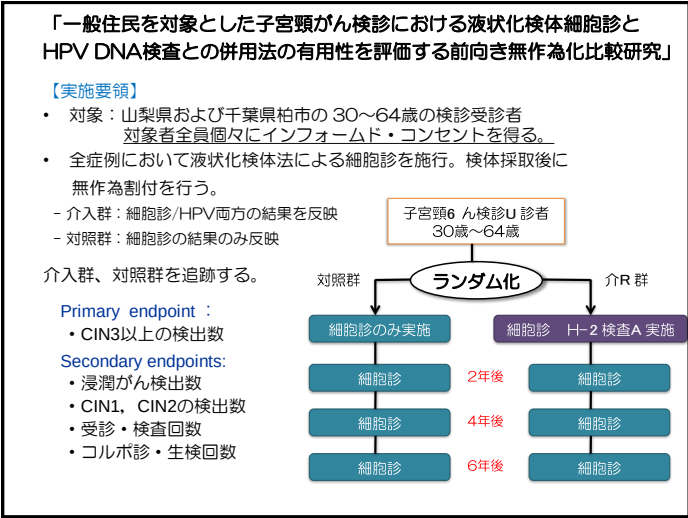
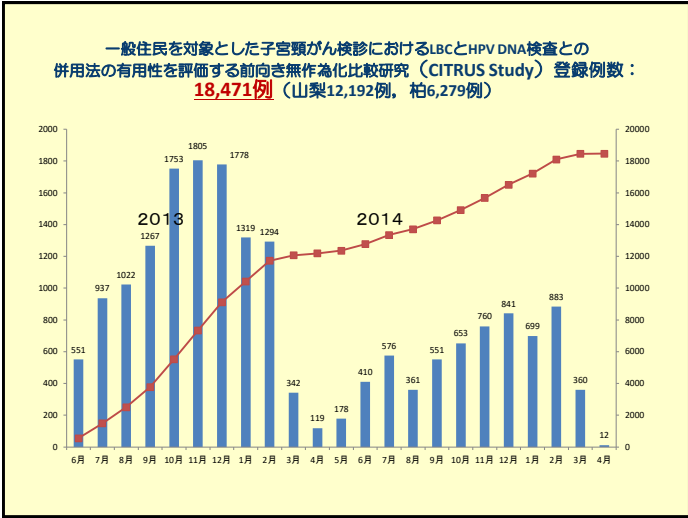
子宮頸がん検診におけるHR-HPV検査の有効性評価

ー 細胞診との比較 ー

細胞診 (LBC) による
子宮頸がん検診HPV DNA検査を併用する
子宮頸がん検診

液状化検体細胞診 (Liquid based cytology ; 以下LBC) による子宮頸がん検診において、HPV DNA検査を併用することの有効性について比較検討する。

2013年7月29日 慶應義塾大学医学部倫理委員会にて認可 (承認番号: 20130042)



「一般住民を対象とした子宮頸がん検診における液状化検体細胞診とHPV DNA検査との併用法の有用性を評価する前向き無作為化比較研究」
- CITRUS スタディ -

【進捗状況】

- 子宮頸がん検診におけるHPV検査の有用性の評価のための研究をデザインし、研究参加者の登録を終了。
登録後約6年間のフォローを施行している。

【意義】

- 本研究は、わが国の地域住民検診を対象フィールドとして、HPV検査の検診における有用性を従来の細胞診とランダム化比較試験の形で検証するものであり、今後のわが国の子宮頸がん検診のあり方を構築する上で重要なエビデンスとなることが期待される。

米国産婦人科学会ACOG2016

- ▶ In women 25 years and older, the FDA-approved primary HPV screening test can be considered as an alternative to current cytology-based cervical cancer screening methods. Cytology alone and cotesting remain the options specifically recommended in current major society guidelines. If screening with primary HPV testing is used, it should be performed as per the ASCCP and SGO interim guidance.

25歳以上の女性に関して、FDA承認のHPV検査単独スクリーニングは現行の細胞診に変わることができると考えられる。細胞診単独やHPV併用検診は、現行の主な学会ガイドラインで明確に推奨される選択肢であり続ける。もし、HPV検査単独スクリーニングを行うときは、ASCCPやSGO暫定ガイダンスに従って行われるべきである。(推奨B)

米国USPSTFの新ガイドライン (2018年8月)

<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/cervical-cancer-screening2>

対象年齢	従来のガイドライン(2012年)	新ガイドライン(2018年)
21歳未満	検診を推奨しない (グレードD)	検診を推奨しない (グレードD)
21~29歳	細胞診による、3年間隔の検診 (グレードA)	細胞診による、3年間隔の検診 (グレードA)
30~65歳	・細胞診による、3年間隔の検診 ・細胞診とHPV検査併用による、5年間隔の検診 (グレードA)	・細胞診による、3年間隔の検診 ・ HPV検査単独による、5年間隔の検診 ・細胞診とHPV検査併用による、5年間隔の検診 (グレードA)
65歳以上	これまで適切な期間、検診を受けていて子宮頸がんにはリスクでない場合は検診を推奨しない (グレードD)	これまで適切な期間、検診を受けていて子宮頸がんにはリスクでない場合は検診を推奨しない (グレードD)

グレードA: 高い確度で大きな正味の利益(「利益」-「弊害」)がある

グレードB: 高い確度で中程度の正味の利益がある、または中程度の確度で中程度から大きな正味の利益がある

グレードC: 少なくとも中程度の確度で正味の利益が小さい

▶ グレードD: 中程度から高い確度で弊害が利益を上回る

山梨県子宮頸がん検診(2013年度)の**82.4%**が
甲府市医師会細胞診センターでスクリーニング

甲府市医師会細胞診センター
による細胞診異常例の追跡率
71.3 % (2013年度)

山梨県では包括的な検診体制が確立

子宮頸がん検診受診率(山梨県)

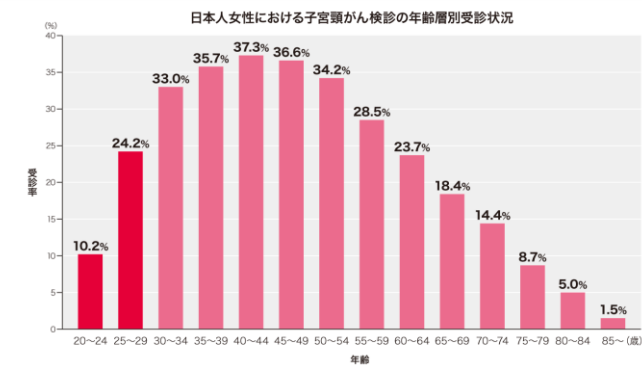
- ・ **2013年(H25年)**
- ・ **国民生活基礎調査**
都道府県別がん検診受診率(20~69歳)
- ・ **40.2% 全国3位**
- ・ 10年前 前回調査からの伸び率(8.9)は2位
- ・ さらなる受診率向上を目指し、受診勧奨として、ダイレクトメールなどの対応が必要

がん検診受診率の全国との比較 平成28年国民生活基礎調査(40(20)歳～69歳)

	胃	大腸	肺	乳房 (過去2年)	子宮頸部 (過去2年)
全国	79.5%	66.9%	46.2%	44.9%	42.4%
山梨県	50.1%	51.3%	58.7%	57.2%	49.3% 全国5位

出典: 国立がん研究センターがん対策情報センター

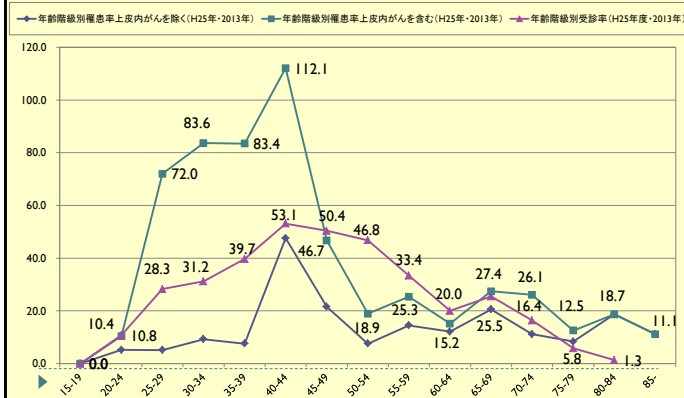
20代の女性の子宮頸がん検診受診率が特に低い



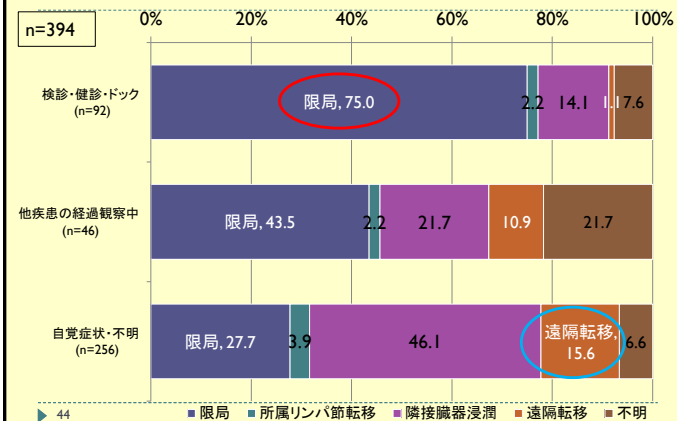
厚生労働省ホームページ/平成22年国民生活基礎調査におけるがん検診の受診状況について
(<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2018/0000000100.html>) (2014年12月アクセス)

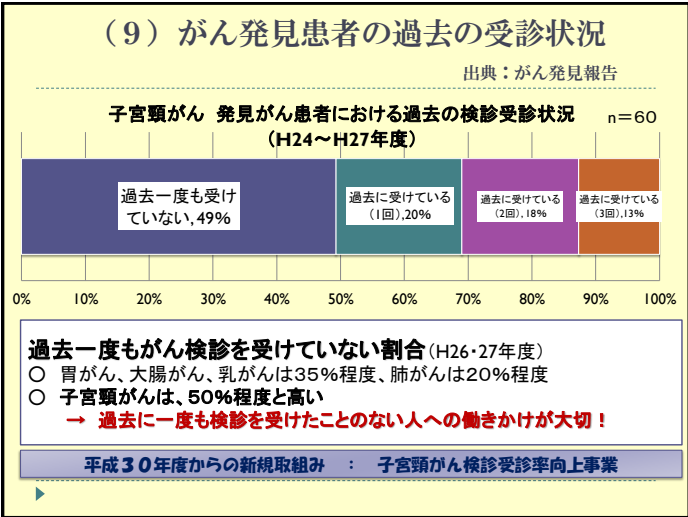
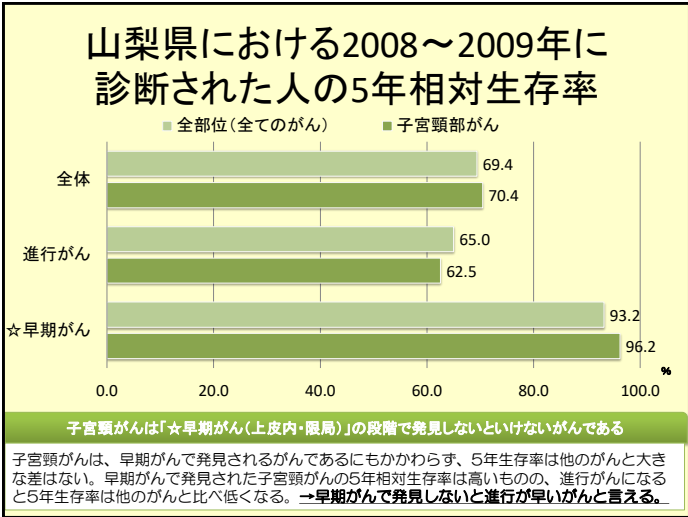
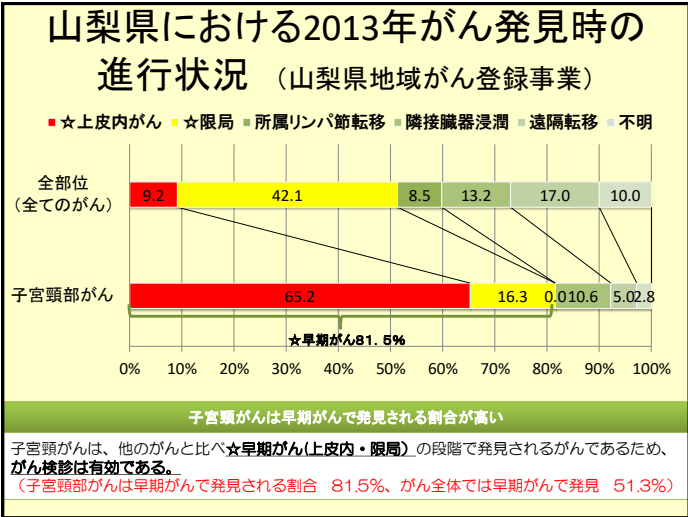
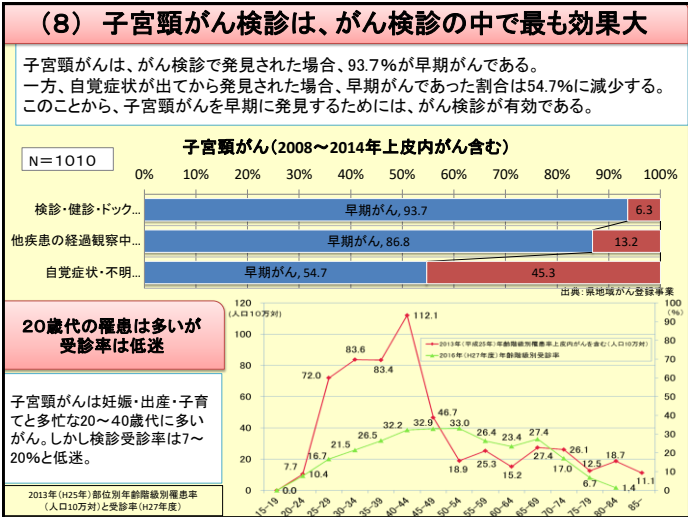
部位別年齢階級別罹患率(人口10万対)と年齢階級別子宮頸がん検診受診率

出典
・年齢階級別罹患率: 2013年地域がん登録集計
・年齢階級別受診率: 平成26年度山梨県生活習慣病管理指導協議会結果報告



(6) 発見経緯別の進展度(2008年～2014年) (子宮頸) *上皮内がん含まず





子宮頸がんで苦しむ人はどれくらいいるのか？

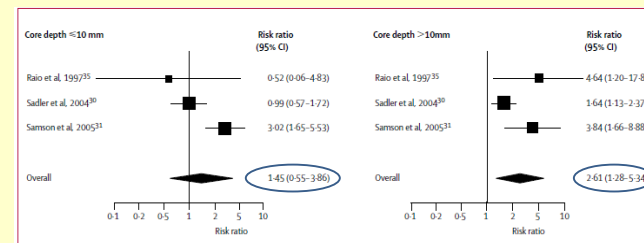
毎年約**3,000人**死亡
毎日**8人**死亡

毎年約**10,000人**
子宮頸がん
*浸潤がん患者
(子宮を失う)

毎年**9,000人**の
円錐切除術
*上皮内がんまたは
高度前がん病変

円錐切除術の切除深度と早産の関係

レーザー法およびLEEP法において切除深度10mm以下のものと、
10mmを超えるものの早産の相対リスクを比較



Kyrgiou M et al. Lancet 2006; 367: 489-98

深度10mmを超えるものは有意に早産のリスクを増加させる。
切除深度は必要最小限にとどめる必要がある。

ワクチンで予防できる人はどれくらいいるのか？

約2,500人/年
毎日**7人**の命を救う

70%の
予防

約**7,000人**/年の
子宮頸がんを予防

約**6,300人**/年の
円錐切除術が免れる

守ってあげられる「命」について考える

症例

34歳 0経妊0経産

子宮頸がん検診にて、旧日母分類クラスⅢbの細胞が出現、開業医から前癌病変が疑われ精密検査の目的で来院

精密検査

細胞診 クラス5 病理 コルポ生検にて子宮頸部
内方向型子宮頸部扁平がん

守ってあげられる「命」について考える

妊娠12週

治療計画妊娠の継続も視野に治療計画を検討画像検査でリンパ節転移が疑われる進行がんで、子宮頸癌根治手術が必要であると判断

彼女とご主人、ご両親に説明

インフォームド・コンセント後

妊娠を諦め治療を受け入れて頂いたが苦汁の選択であったと思う

守ってあげられる「命」について考える

広汎子宮全摘術＋骨盤リンパ節廓清術
リンパ節転移陽性

術後放射線療法と抗がん剤との併用で補助療法を行った。

治療は3年に及ぶ

彼女は前向きで立派だった

37歳で他界

守ってあげられる「命」について考える

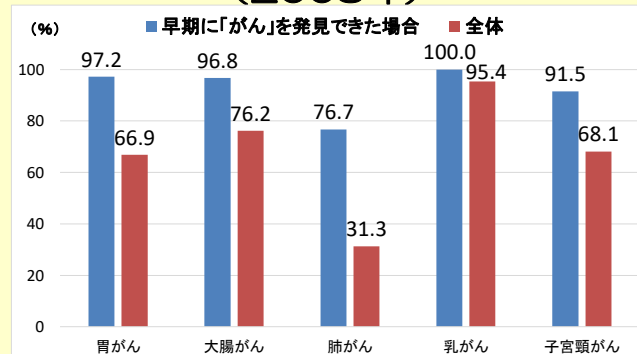
彼女が亡くなった年 2008年(山梨県)

子宮頸がん死亡数 29人

30歳代 4人

40歳代 2人

山梨県の「がん」の5年相対生存率 (2008年)



出典: 国立がん研究センターがん情報サービス『がん登録・統計』

守ってあげられる「命」について考える

- 子宮頸がんの予防にはワクチンが有効
- 2009年12月から子宮頸がんワクチンが日本で認可され接種が出来るようになった
- このワクチンは16型、18型HPVの感染をほぼ100%予防することができ、ほかの型を含めた発がん性HPVに対する効果はおよそ60~70%で、効果は20年継続すると推測されている

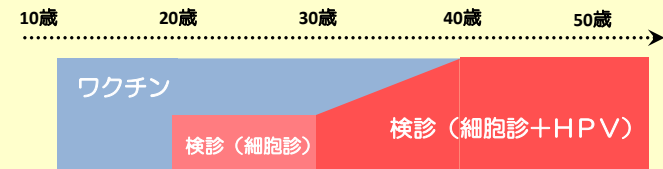
守ってあげられる「命」について考える

- 山梨県は、彼女の思いや前記の理由で、関係者の働きかけで全国に先駆け子宮頸がん予防ワクチンの県内全市町村公費助成を2010年6月県議会で知事が正式表明 補正予算審議を経て、接種費用の助成を決定した。
- さらに、県内全27市町村が助成制度を設けた。内容は(対象者は、原則小6と中3 県が1/3、市町村が2/3それぞれ費用負担)であった。その後、厚労省は子宮頸がん予防ワクチンの全国での積極的接種勧奨を決定し行った。

守ってあげられる「命」について考える

- 「命」は、永遠ではない。尽きるからこそ輝く
- 確かにそうかもしれないが37歳の死は早すぎる死であった
- 生まれてくるはずの命と彼女思いを考えると今後このようなことが起きないように子宮頸がん発症予防とがん死亡率0を目指して頑張りたいと思う

年齢別の子宮頸がん予防法（検診とワクチンの役割）



世界の大原則 子宮頸がん検診の方法は HPVテスト 減少効果 経済性

1. HPVテストと細胞診と併用 3年間隔 日本
2. HPVテストと細胞診と併用 5年間隔 米
3. HPVテスト陽性者を細胞診でトリアージ 5-7年間隔 欧

