

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名： (日本語) 子宮頸がん検診における細胞診と HPV 検査併用の有用性に関する研究
(英語) The study assessing the efficacy of cytology and HPV test as modalities of population-based cervical cancer screening

研究開発担当者 (日本語) 慶應義塾大学医学部 教授 青木大輔

所属 役職 氏名： (英語) Keio University School of Medicine, Professor, Daisuke Aoki

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

本研究は、平成 25 年度の厚生労働省によるがん検診推進事業において実施された HPV 検査検証事業の効果を評価するために、対象自治体において実施した子宮頸がん検診受診者コホート研究を端緒としており、HPV 検査を子宮頸がん検診に導入した場合の子宮頸部上皮内腫瘍 (cervical intraepithelial neoplasia grade 3 以上の病変 (CIN3+) に対する感度、特異度や罹患率、その他の利益や不利益の発生を、細胞診単独の検診と比較できる状況において観測することを目的としていた。そのため本研究の結果は、わが国における子宮頸がん検診への HPV 検査導入についての検討に資する、わが国独自の科学的なエビデンスとなりうるものである。平成 25 年度は、細胞診単独検診 (細胞診単独群) および細胞診 + HPV 検査併用群 (HPV 併用群) との 2 群の比較をコホート研究として実施した。平成 26～27 年度はさらに参加者を増やすため、研究班主体の介入研究として平成 25 年度と同様のデザインでのリクルートを行った。その結果、平成 25 年度から平成 27 年度までの研究参加者数は約 25,080 人 (細胞診単独群が 13,845 人、HPV 群が 11,233 人) に達した (平成 29 年 4 月 1 日時点)。

平成 26～28 年度は下記の項目を実施した。

- 1) 参加自治体の選定と協力の依頼および自治体における研究実施体制の構築
- 2) 第 1 回検診の実施およびベースライン登録と検診データの集積・管理

- 3) 要精密検査対象者の精密検査および追跡調査の実施と結果の把握
- 4) 第2回目検診の実施とその結果の把握
- 5) 第2回目検診未受診者および精検のための通院未受診者に対する罹患の有無についてのアンケート調査

また、上記を確実に実施するために、参加自治体の状況に合わせて個別に検診精度管理および研究実施のための支援を継続的に行い、HPV検査導入を想定した場合に解決しておくべき下記の課題を明らかにした。

- ・子宮頸がん検診の精度管理について指定する条件を充足できていた自治体では、支障なく検診結果や精密検査結果の把握が実施できた一方で、検診精度管理の体制が確立していない自治体では、要精密検査症例の転帰などの把握ができない事例が散見された。しかし、研究班からの業務補助等の強力なサポートによりこれらの自治体でも転帰の把握が実現できることが判明した。精度管理体制の確立はHPV検査導入以前に解決すべき課題である。
- ・HPV検査併用群では、直ちに精密検査となる場合以外に12ヶ月後の細胞診による精密検査となる場合があり、直ちに精検の場合の精検受診率に比較して12ヶ月後の精検の場合の精検受診率は著しく低かった。HPV検査導入を想定した際、事前に解決しなければその効果が減少する重要な課題であることが判明した。
- ・平成25年度研究参加者に対して実施された2回目の検診（平成27年度）の受診率が低い傾向にあり、わが国では継続的に検診を受診させる体制が必要であることが判明した。

このように、わが国の子宮頸がん検診の効果を高めるためには検診手法のアセスメントの実施だけでは不十分であり、精密検査の受診や把握、検診の継続的な受診など、検診の精度管理体制の改善がそれに優先する課題であることが本研究を通じて確認された。

また平成28年度に、本研究の全登録参加者から算定した要精検率や諸外国の報告をもとに必要登録数の見直しを行った結果、各群約1万人であることが判明した。この値は前述の平成27年度までの参加者にて充足できることから、平成27年度でベースライン登録を完了した。今後はこのベースライン登録済みの参加者を対象にそれぞれ約7年間の転帰の追跡を行うことにより本研究を完遂させる。それにより、わが国の子宮頸がん検診にHPV検査を導入した場合のCIN3+の発生率減少効果などの利益や、不利益および適切な検診間隔など、新たな検診導入を検討するのに不可欠なデータを収集し、公表する予定である。

本研究の結果から、わが国の子宮頸がん検診におけるHPV検査併用の影響について、研究対象コホートにおけるCIN3+罹患の推移の把握や、不利益を定量的把握、というこれまで存在しなかった成果を得ることが期待され、それらは国民に公表されることになる。また今後、自治体を主体に研究班と共同で研究を進める中で、HPV検査が検診に導入される場合にどのような検診実施体制や精度管理体制があればHPV検査の有用性を担保できるのかを含め、わが国における最適な検診手法や検診実施体制を検討するためのエビデンスを創出し、それによってわが国の検診事業施策へ資することを目指す。

【Summary】

This study started as a cohort study from a population-based screening program conducted in the selected local governments to evaluate the effectiveness of the HPV testing verification services in the framework of cancer screening promotion services by the Ministry of Health, Labor and Welfare in 2013. The objective of this study was to determine the sensitivity and specificity for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse (CIN3+), its morbidity, and both advantages and disadvantages of new modality of screening, compared with screening using cervical cytology alone. Therefore, the results of this study are considered to provide scientific evidence to support decisions about introducing HPV testing in addition to cervical screening in Japan. In 2013, the cohort study was performed in which participants who had undergone cytology screening alone (Control group) and those who had undergone combined screening with cytology and HPV testing (Intervention group) were compared. In 2014 and 2015, we continued the enrollment of participants using the same study design as that from 2013, in order to the inclusion of a greater number of participants. Consequently, the number of participants from 2013 to 2015 increased to about 25,080 (Control group: 13,845, Intervention group: 11,233) as of April 1, 2017.

From 2014 to 2016, the following tasks were conducted.

- 1) Selection of the local governments to participate in this study, request their cooperation and establish research execution system
- 2) The conduction of first round screening, baseline registration and collecting and management of the screening data
- 3) Conduction of detailed examination and follow-up survey of participants who were referred for detailed examination and collecting data of detailed examination
- 4) The conduction of second round screening, and collecting the screening data
- 5) Questionnaire survey of the morbidity in participants who did not undergo the second screening and those who did not have detailed examination

In order to undergo the above matters, we continuously conducted supports for the accuracy management of screening and for execution of this study, in accordance with the situation of participating local governments. The following matters to be resolved when HPV testing was added to screening modalities are described below.

- In local governments that satisfied the conditions for accuracy management of cervical cancer screenings, the results of screening and detailed examinations were collected without problem. On the other hand, in some local governments without established system of accuracy management, outcomes of detailed examinations were occasionally not obtained. However, with strong supports from us, it turned out that grasping outcomes can be accomplished even in these local governments. Insufficient systems for accuracy management must be resolved in advance of the addition of HPV testing for cervical cancer screening.
- Some of the participants in the intervention group were suggested to undergo cytology as a detailed examination 12 months later, instead of immediate work-up. The participation rate of

work-up examination in the participants of the detailed examination after 12 months was remarkably low, compared with those of immediate work-up. This proved to be an important issue that would decrease the effectiveness of introduction of HPV testing unless resolving before assuming introduction.

- The participation rate for the second round screening conducted in 2015 for the participants who were enrolled in 2013 tends to be low, suggesting insufficiency of the system for continuous cervical cancer screening in Japan.

Therefore, in order to improve the effect of cervical cancer screening in our country, it is not enough to carry out the assessment of the screening modalities alone. It was confirmed that improvements in the accuracy management system for screening, such as consultation and grasp of detailed examinations, continuous cancer screening, etc., are a priority.

Based on the participation rate of work-up examination that was estimated from all subjects in this study and the studies in other countries, the number of participants required for the study was revised to approximately 10,000 persons per group in 2016. Since the participants reached this target number, the baseline registration was completed in 2015. This study will be completed by the ~7-year follow-up for the participants who were included in the baseline registration. The study has been designed to collect and provide the data necessary for the addition of HPV testing to cervical cancer screening, by investigating the advantages/disadvantages, including the effect on incidences of CIN3+, and appropriate screening intervals.

This study is expected to elucidate the effectiveness of cervical screening using cytology combined with HPV testing in Japan, by showing the changes in the incidence of CIN3+ in the cohort study and the disadvantages of screenings. These results will be released to the public. While conducting research jointly with local governments, we sought to elucidate what kind of screening system and accuracy management system can guarantee the usefulness of HPV testing when HPV testing is introduced for screening program. Therefore, this cohort study will provide evidences in which appropriate screening methods and screening system, and will aim to contribute to national policy of screening project in Japan.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 7 件、国際誌 16 件）

1. Young GPY, Senore C, Mandel JS3, Allison JE, Atkin WS, Benamouzig R, Bossuyt PM, Silva M, Guittet L, Halloran SP, Haug U, Hoff G, Itzkowitz SH, Leja M, Levin B, Meijer GA, O'Morain CA, Parry S, Rabeneck L, Rozen P, Saito H, Schoen RE, Seaman HE, Steele RJ, Sung JJ, Winawer SJ : Recommendations for a step-wise comparative approach to the evaluation of new screening tests for colorectal cancer. Cancer, 2016, 122(6) : 826-839.

2. Sekine M, Kudo R, Adachi S, Yamaguchi M, Ueda Y, Takata T, Morimoto A, Tanaka Y, Yagi A, Miyagi E, Enomoto T : Japanese crisis of HPV vaccination. Int J Pathol Clin Res, 2016, 2(2) : 039, : DOI: 10.23937/2469-5807/1510039.
3. Hirai K, Ishikawa Y, Fukuyoshi J, Yonekura A, Harada K, Shibuya D, Yamamoto S, Mizota Y, Hamashima C, and Saito H : Tailored message interventions versus typical messages for increasing participation in colorectal cancer screening among a non-adherent population : A randomized controlled trial. BMC Public Health, 2016,16:431.
4. Hamashima C, Hattori M, Honjo S, Kasahara Y, Katayama T, Nakai M, Nakayama T, Morita T, Ohta K, Ohnuki K, Sagawa M, Saito H, Sasaki S, Shimada T, Sobue T, Suto A : Japanese Research Group for the Development of Breast Cancer Screening Guidelines. The Japanese Guidelines for Breast Cancer Screening. Jpn J Clin Oncol, 2016,46 : 482-492.
5. 雑賀公美子, 祖父江友孝 : 日本と米国での女性のがんの動向. 臨牀と研究 特集 若い世代から増えている女性のがん, 2016, 93 : 774-777.
6. Hamashima C : Benefits and harms of endoscopic screening for gastric cancer. World J Gastroenterol, 2016, 22(28) : 6385-6392.
7. 宮城悦子 : 日本の子宮頸がん予防の将来を考える. 神奈川県臨床細胞学会誌, 2016, 21(1) : 1-8.
8. Yagi A, Ueda Y, Egawa-Takata T, Tanaka Y, Terai Y, Ohmichi M, Ichimura T, Sumi T, Murata H, Okada H, Nakai H, Mandai M, Matsuzaki S, Kobayashi E, Yoshino K, Kimura T, Saito J, Hori Y, Morii E, Nakayama T, Suzuki Y, Motoki Y, Sukegawa A, Asai-Sato M, Miyagi E, Yamaguchi M, Kudo R, Adachi S, Sekine M, Enomoto T, Horikoshi Y, Takagi T, Shimura K : Project conducted in Hirakata to improve cervical cancer screening rates in 20-year-old Japanese: Influencing parents to recommend that their daughters undergo cervical cancer screening. J Obstet Gynaecol Res, 2016, 42(12) : 1802-1807.
9. Hamashima C, Fukao A : Quality assurance manual of endoscopic screening for gastric cancer in Japanese communities. Jpn J Clin Oncol, 2016, 46(11) : 1053-1061.
10. 助川明子, 大重賢治, 坂梨 薫, 臼井雅美, 平原史樹, 宮城悦子 : 若年女性の子宮頸がん予防の知識と態度の変化—2011年から2014年までの経年調査. 思春期学, 2016, 34(3) : 324-334.
11. 斎藤博 : がん検診でどの程度がん死亡率を減らせるか:信頼性と限界. 内科, 2016,9,118 (3) : 371-374.
12. Ozawa N, Ito K, Tase T, Metoki H, Yaegashi N. : Beneficial Effects of Human Papillomavirus Vaccine for Prevention of Cervical Abnormalities in Miyagi, Japan. Tohoku Journal of Experimental Medicine, 2016, 240 : 147-151.
13. 森定 徹, 青木大輔, 齊藤英子 : HPV 併用検診の有効性検証. 産科と婦人科, 2016, 83 (10) : 1135-1141.
14. 田中京子, 仲村 勝, 森定 徹, 岩田 卓, 青木大輔 : 早期子宮頸癌に対する機能温存手術としての腹式広汎性子宮頸部摘出術. 産婦人科の実際, 2016, 65 (11) : 1547-1550.
15. Sekiguchi M, Kakugawa Y, Terauchi T, Matsumoto M, Hiroshi, Saito H, Muramatsu Y, Saito Y, Matsuda T : Sensitivity of 2-[18F]fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography for advanced colorectal neoplasms: a large-scale analysis of 7505 asymptomatic screening individuals. J Gastroenterol, 2016 , 51(12) : 1122-1132.

16. 田中京子, 仲村 勝, 森定 徹, 岩田 卓, 青木大輔 : 子宮頸がん. *HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY*, 2016, 23 (4) : 37-39.
17. Miyagi E, Maruyama Y, Mogami T, Numazaki R, Ikeda A, Yamamoto H, Hirahara F : Comparison of plasma amino acid profile-based index and CA125 in the diagnosis of epithelial ovarian cancers and borderline malignant tumors. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22(1) : 118-125.
18. Hamashima C, Goto R : Potential capacity of endoscopic screening for gastric cancer in Japan. *Cancer Sci*, 2017,108 : 101-107.
19. Hamashima C : Overdiagnosis of gastric cancer by endoscopic screening. *World J Gastrointest Endosc*, 2017, 9(2) : 55-60.
20. Hamashima C, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S : Receiver operating characteristic analysis of prediction for gastric cancer development using serum pepsinogen and helicobacter pylori antibody tests. *BMC Cancer*, 2017, 17 : 183.
21. Motoki Y, Miyagi E, Taguri M, Asai-Sato M, Enomoto T, Wark JD, Garland SM : Comparison of Different Recruitment Methods for Sexual and Reproductive Health Research: Social Media–Based Versus Conventional Methods. *J Med Internet Res*, 2017, 19(3), e73 : 1-7.
22. Chen TH, Yen AM, Fann JC, Gordon P, Chen SL, Chiu SY, Hsu CY, Chang KJ, Lee WC, Yeoh KG, Saito H, Promthet S, Hamashima C, Maidin A, Robinson F, Zhao LZ : Clarifying the debate on population-based screening for breast cancer with mammography: A systematic review of randomized controlled trials on mammography with Bayesian meta-analysis and casual model. *Medicine*, 2017,96:3(e5684), : DOI 10.1097/MD.0000000000005684.
23. Yashiro A, Motoki Y, Asano R, Maruyama Y, Oba M, Asai-Sato M, Yamanaka T, Hirahara F, Miyagi E : Accuracy of self-collected human papillomavirus samples from Japanese women with abnormal cervical cytology. *J Obstet Gynaecol Res*, 2017, 43(4) : 710-717.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Accuracy of initial postoperative cytology and high risk HPV(HRHPV) test for detection of recurrence of cervical intraepithelial neoplasia(CIN) after cervical laser vaporization.
示説 : Miyachi A, Iwata T, Morisada T, Iijima T, Suga Y, Nishio H, Nakamura M, Tanaka K, Aoki D : 第 68 回日本産科婦人科学会学術講演会 (東京国際フォーラム), 2016. 4, 国内.
2. 子宮頸がん検診の精度管理の考え方. 教育講演 口頭 : 青木大輔 : 第 35 回東京都臨床細胞学会総会・学術集会 (東京医科大学病院), 2016.7, 国内.
3. 子宮頸がん検診の課題と HPV 検査の有効性評価. 特別講演 口頭 : 青木大輔 : 第 307 回青森県臨床産婦人科医会 (ホテルニューキャッスル弘前), 2016.7, 国内.
4. 広汎性子宮頸部摘出術. シンポジウム 口頭 : 田中京子, 青木大輔 : 第 58 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 (米子コンベンションセンター), 2016. 7, 国内.

5. HPV 陰性子宮頸部腺癌の臨床病理学的特徴. 口頭: 飯島朋子, 岩田 卓, 赤羽智子, 齋藤深雪, 佐伯直彦, 宮内安澄, 西尾 浩, 仲村 勝, 林 茂徳, 森定 徹, 田中京子, 川井田みほ, 亀山香織, 柗元 巖, 青木大輔: 第 58 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 (米子コンベンションセンター), 2016.7, 国内.
6. 術前診断が CIN3 であった症例の子宮頸部円錐切除術の検討～蒸散術の適応拡大に向けて～. ワークショップ 口頭: 飯島朋子, 岩田 卓, 佐伯直彦, 宮内安澄, 仲村 勝, 林 茂徳, 森定 徹, 田中京子, 青木大輔: 第 54 回日本癌治療学会学術集会 (パシフィコ横浜), 2016. 10, 国内.
7. 子宮頸がん検診の精度管理の考え方. 特別講演 口頭: 青木大輔: 第 25 回日本婦人科がん検診学会総会・学術講演会 (東京慈恵会医科大学), 2016. 11, 国内.
8. 子宮頸がん検診手法としての細胞診と HPV 検査の有用性に関する研究. シンポジウム 口頭: 森定 徹, 雑賀公美子, 齋藤英子, 齋藤 博, 青木大輔: 第 25 回日本婦人科がん検診学会総会・学術講演会 (東京慈恵会医科大学), 2016. 11, 国内.
9. 早期浸潤子宮頸癌に対する広汎性子宮頸部摘出術. シンポジウム 口頭: 田中京子, 青木大輔: 第 61 回日本生殖医学会学術講演会 (パシフィコ横浜), 2016. 11, 国内.
10. 子宮がん検診の精度管理－震災以降の宮城県での取り組み－. シンポジウム 口頭: 伊藤 潔, 小澤信義, 秀城浩司, 佐藤朋春, 田勢 亨: 第 25 回日本婦人科がん検診学会総会・学術講演会 (東京慈恵会医科大学), 2016. 11, 国内.
11. 日本の子宮頸がん予防－課題と解決に向かって－. 教育講演 口頭: 宮城悦子: 第 68 回日本産科婦人科学会学術講演会 (東京国際フォーラム), 2016. 4, 国内.
12. The significance of patient reminder and recall system and coupon programs in cervical cancer screening in Kanagawa prefecture. 示説: Saji H, Kato H, Nakayama H, Motoki Y, Hirahara F, Miyagi E: The 19th International Congress of Cytology (パシフィコ横浜), 2016. 5, 国内.
13. 婦人科がんの現状と検診のあり方. 市民公開講座 口頭: 宮城悦子: 第 19 回国際細胞学会議・第 57 回日本臨床細胞学会総会春期大会 (パシフィコ横浜), 2016. 5, 国内.
14. 子宮頸がん予防 細胞診と HPV. シンポジウム 口頭: 宮城悦子: 第 25 回日本婦人科がん検診学会総会・学術講演会 (東京慈恵会医科大学), 2016. 11, 国内.
15. The specimen adequacy in the cervical cancer screening in our hospital. 示説: Saitoh E: The 19th International Congress of Cytology (パシフィコ横浜), 2016.5, 国内.
16. がんの早期発見と Overdiagnosis. ワークショップ3基調講演 口頭: 齋藤博: 第24回日本乳癌学会学術総会 (東京ビッグサイト), 2016. 6, 国内.
17. 検診の有効性評価と精度管理. パネルディスカッション講演 口頭: 齋藤博: 第 24 回日本がん検診・診断学会総会 (日本大学会館), 2016. 9, 国内.
18. がん検診の精度管理の考え方. 要望講演 口頭: 齋藤博: 第 19 回国際細胞学会議・第 57 回日本臨床細胞学会総会春期大会 (パシフィコ横浜), 2016. 5, 国内.
19. 新しい検診法の評価方法. 講演 口頭: 齋藤博: 第 23 回大阪がん検診治療研究会 (千里ライフサイエンスセンター), 2017. 2, 国内.
20. National breast cancer screening program in Korea and Japan. 口頭: Hamashima C: The 24th Cochrane Colloquium (Grand Hilton, Seoul), 2016. 10, 国外.

21. Productivity loss cancer patients in Japan. 示説：Hamashima C, Goto R, Ikeda S, Igarashi A, Shirowa T, Fukuda T : International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 19th Annual European Congress (Austria, Center Vienna) , 2016.11, 国外.
22. Japanese experience of gastric cancer screening. 口頭：Hamashima C : Korea International Gastric Cancer Week 2017 (Busan Exhibition&Convention Center), 2017.3, 国外.
23. 子宮頸がん検診に HPV 検査を導入した自治体における現状【実施状況について】. 示説：河野可奈子, 雑賀公美子, 松田和子, 斎藤 博 : 第 75 回日本公衆衛生学会総会 (グランフロント大阪) , 2016.10, 国内.
24. 子宮頸がん検診に HPV 検査を導入した自治体における現状【精密検査の内容について】. 示説：雑賀公美子, 河野可奈子, 松田和子, 斎藤 博 : 第 75 回日本公衆衛生学会総会 (グランフロント大阪) , 2016.10, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 子宮頸がん検診のあり方の今後の話題. 青木大輔 : 平成 28 年度 第 2 回がん検診受託機関講習会 (東京), 2016. 12, 国内.
2. 子宮頸がん検診における精度管理 ～市町, 検診機関, 精密検査機関の連携～. 青木大輔 : 子宮がん検診関係者研修会 (尾道), 2016. 12, 国内.
3. 子宮がん検診の実情と展望 - 大震災以降の宮城県での取り組み -. 伊藤潔 : 平成 28 年度秋田県子宮がん検診研修会 (秋田) , 2016.10, 国内.
4. 子宮がん検診の実情、そして展望 - 東日本大震災以降の宮城県での取り組み-. 伊藤潔 : 平成 28 年度熊本県がん検診従事者(機関)認定協議会子宮がん検診従事者研修会(熊本), 2017.1, 国内.
5. 子宮がん予防の現状と展望 - 震災以降の宮城県での取り組み -. 伊藤潔 : 平成 28 年度第 2 回宮城県産婦人科医会コ・メディカル研修会 (宮城) , 2017. 2, 国内
6. みんなで受けよう！大腸がん検診. 濱島ちさと : 胃内視鏡検診研究協力者対象講演会(新潟), 2017.3, 国内.

(4) 特許出願