

Title	Papanicolaou tests and molecular analyses using new fluid-based specimen collection technology in 3000 Japanese women.
Sub Title	本邦3000例における液状検体を用いた細胞診と分子生物学的解析の有用性の検討
Author	舩本, 暢生
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.2 (2005. 6) ,p.45-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050602-0045">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050602-0045</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# Papanicolaou tests and molecular analyses using new fluid-based specimen collection technology in 3000 Japanese women.

(本邦3000例における液状検体を用いた細胞診と分子生物学的解析の有用性の検討)

## 舛 本 暢 生

### 内容の要旨

子宮頸癌スクリーニングの向上を目的に、子宮頸部擦過細胞浮遊液（液状検体）を用いた検体採取法が注目されている。液状検体は細胞診標本の質的向上を目的としたモノレーヤー標本の作製や子宮頸癌の発生に関与するヒトパピローマウイルス（HPV）の検出に用いられ、海外ではその有用性が報告されている。しかしながら、子宮頸癌スクリーニングにおけるモノレーヤー標本や液状検体を用いたHPV検出の有用性は本邦ではいまだ報告されていない。そこで本研究では本邦におけるこれらの有用性の有無を明らかにすることを目的とした。

対象は当科を受診した患者3000例とした。子宮頸部擦過細胞を採取、塗抹標本作製した後、採取器具であるサーベックスブラシを保存液に攪拌し液状検体を作製した。液状検体の一部からモノレーヤー標本作製し、塗抹標本と精度を比較した。組織診を施行した477例に対し簡便なHPV検出法であるハイブリッドキャプチャー2法（HC2法）にてハイリスク型HPVの検索を行い、組織診にて子宮頸部腫瘍が検出された146例に対しPCR法にてHPVの検出・型判定を行った。

塗抹標本とモノレーヤー標本の細胞診一致率は96.8%と良好であった。モノレーヤー標本の子宮頸部腫瘍に対する感度（73.9%）は、塗抹標本（75.7%、 $P=0.22$ ）やHC2法（76.3%、 $P=0.56$ ）と有意な差を認めなかった。型判定の検討の結果、高度異形成以上の病変においてHPV16型、HPV52型は他の型より高頻度に検出された（ $P<0.00001$ 、 $P<0.01$ ）。また腺癌病変においてはHPV18型が高頻度に検出された（ $P<0.001$ ）。

モノレーヤー標本は塗抹標本と同等の感度を示し、塗抹標本と同様に子宮頸部腫瘍のスクリーニングに有用であると考えられた。しかしながら、HC2法単独による子宮頸部腫瘍に対する感度の向上は認められなかったことから、本邦においては細胞診が組織型の推定などの情報が得られる点でHC2法より有用であると考えられた。一方、PCR法による型判定では、HPV16型、HPV52型が高度異形成以上の病変で、高頻度に検出されることが判明した。従って、これらのHPVが検出された患者においては、より綿密な経過観察が必要であることが示唆された。しかしながらPCR法は手技が煩雑であるため、簡便なHPV検出法であるHC2法がPCR法施行前のHPVのスクリーニングに有用と考えられた。

本研究は液状検体による細胞診、HPV検索の有用性を評価した本邦で初の大規模な研究である。液状検体は従来の塗抹細胞診標本と同等な細胞診標本を提供でき、さらには必要に応じてHPVの検出に利用することが可能であった。この検体採取法は、HPV感染を検出するだけでなく、必要に応じてHPVの型判定を行うなど子宮頸部腫瘍の高危険群の抽出にも有用となる可能性が示唆された。

### 論文審査の要旨

近年欧米では、子宮頸癌スクリーニングの向上を目的として、子宮頸部擦過細胞浮遊液（液状検体）から作製されるモノレーヤー標本が導入され、従来の塗抹標本と比較し感度が高いと報告されている。一方子宮頸部腫瘍で高頻度に検出されるヒトパピローマウイルス（HPV）はハイリスク型のHPVで、このハイリスク型HPVを簡便に検出するハイブリッドキャプチャー2法も、すでに米国で子宮頸癌スクリーニングに導入されている。本邦ではスクリーニングに塗抹標本を用いており、モノレーヤー標本や液状検体を用いたHPV検査法の有用性についてはいまだ報告されていない。そこで本研究では、子宮頸癌スクリーニングにおけるこれらの方法の有用性について検討した。モノレーヤー標本は鏡検しやすいう上に従来の塗抹標本と同等のスクリーニング感度を有した。ハイブリッドキャプチャー2法は細胞診標本と同等のスクリーニング感度を有し、HPVの簡便な検出法としての有用性が有ると考えられた。PCR法によるHPVの型判定では子宮頸部腫瘍の上位病変でHPV16型、HPV52型が多く検出されることが判明した。

審査ではまずモノレーヤー標本に関する世界と本邦の現況についての質問がなされ、米国では細胞診の60%程度でモノレーヤー標本が使用され、1996年にFDAで認可されて以来すでに1億検体以上が判定されているが、本邦ではモノレーヤー標本はいまだ導入されていないと回答された。また各スクリーニング法の特異度についての質問がなされ、モノレーヤー標本（84.6%）や塗抹標本（84.6%）がハイブリッドキャプチャー2法（72.1%）より有意に高値を示したと回答された。さらにHPVと腺癌病変との関連について質問がなされ、これまでの報告と同様に本研究でもHPV18型が多く検出されたと回答された。一方液状検体のゲノムDNAの断片化の意義については、断片化の程度とPCRにおける至適template量についての関係の検討は評価できるものの断片化の原因についてさらに検討するよう助言がなされた。またPCR法とハイブリッドキャプチャー2法の一致率がCIN1で低い背景について質問がなされ、HPV-DNAのコピー数が少ない症例が含まれる可能性があることやPCR法がより感度の高いHPV検出法であることが原因として考えられると回答された。これに対し、腫瘍細胞と比較してHPV-DNAのコピー数の少ない症例におけるHPV感染と病変との関連についてin situ hybridizationなどを行い検討するべきであるとの助言がなされた。

以上のように本研究は今後検討されるべき課題を残しているものの、本邦で初めて子宮頸癌スクリーニングにおけるモノレーヤー標本や液状検体を用いたHPV-DNA検査の有用性を検討した点で有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 産婦人科学 吉村 泰典  
病理学 坂元 亨宇 病理学 岡田 保典  
臨床検査医学 渡辺 清明  
学力確認担当者：北島 政樹、坂元 亨宇  
審査委員長：坂元 亨宇  
研究指導者：野澤 志朗（産婦人科学）

試問日：平成17年 1月24日