

精度の高い子宮頸がん検診に向けて
—わが国の現状を踏まえたHPV検査導入法—

鈴木光明

記者懇談会 2021年11月10日

“精度の高い子宮頸癌検診に向けて”
—わが国の現状を踏まえたHPV検査導入法—

- ✓ 子宮頸がんの現況とがん検診ならびに検診ガイドライン
の課題・問題点
- ✓ 細胞診・HPV検査併用検診の有用性と課題
: 全国8地域の併用検診成績 (Int J Gynaecol Obstet 2021)
- ✓ “わが国の現状を踏まえたHPV検査導入法”
: 産婦人科医会 (提言)

“精度の高い子宮頸癌検診に向けて” —わが国の現状を踏まえたHPV検査導入法—

- ✓ 子宮頸がんの現況とがん検診ならびに検診ガイドラインの課題・問題点
- ✓ 細胞診・HPV検査併用検診の有用性と課題
: 全国8地域の併用検診成績 (Int J Gynaecol Obstet 2021)
- ✓ “わが国の現状を踏まえたHPV検査導入法”
: 産婦人科医会 (提言)

子宮頸がん征圧のために

WHOの提唱する子宮頸がん排除のための生涯にわたる対策

一次予防

90%

少女が15歳までに
HPVワクチン接
種を受けること

二次予防

70%

女性が35歳と45歳の時に確
実性の高い子宮頸がん検
診(HPV検査)を受ける
こと

三次予防と緩和ケア

90%

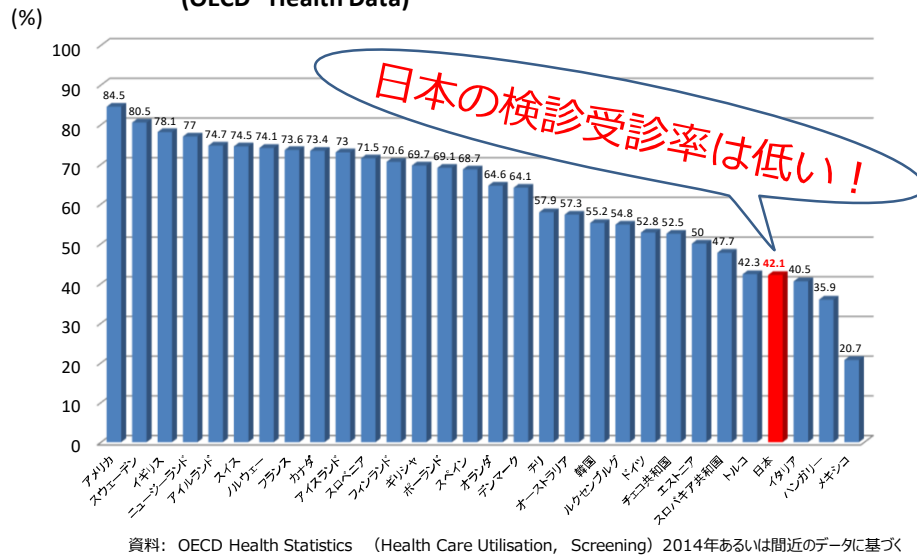
子宮頸部病変のある女性(全
年齢)が治療とケアを受
けること

2019年11月 第114回WHO理事会「子宮頸がんの排除(Elimination)
に向けた世界戦略」

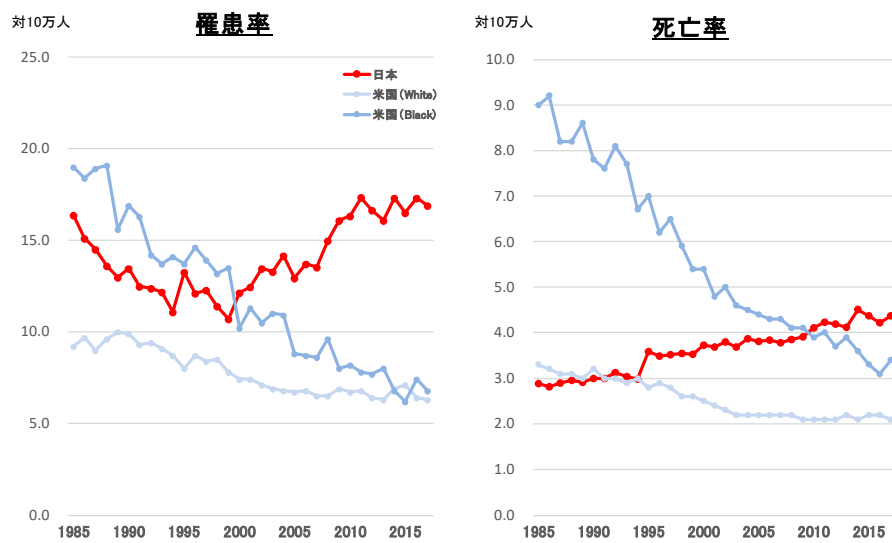


がん検診(細胞診)の課題

20歳～69歳女性の世界各国子宮頸がん検診受診率
(OECD Health Data)



子宮頸がんの罹患率と死亡率(日本vs米国; 1985年～2017年)



国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」より作図
National Cancer Institute the SEER Cancer Statistics Review 1975-2017より作図

子宮頸がん検診ガイドライン(2019年版原文)

総括表：子宮頸がん検診の推奨グレード					
手法	推奨 グレード	証拠の レベル (利益)	利益と不利益の 対比	推奨の内容	対象型検診 / 任意型検診
細胞診検査 (従来法・液状検体法)	A		*	30～64歳での検診ががん罹患率減少効果の確実なエビデンスがあり、65～69歳でのエビデンスも担保できる。20代についてはエビデンスは乏しいが効果を否定できない。 細胞診の不適正検体割合は、採取器具の進化や採取医の意識向上により改善している。液状検体法では不適正検体割合のバリエーションが小さく、更に減少が期待できる。	対象型検診・任意型検診としての実施を勧める。 検診対象は20～69歳、検診間隔は5年が望ましい。検体は医師採取のみとし、 <u>自己採取は認めない</u> 。 不適正検体割合が高い場合、採取器具の変更や液状検体法を利用する。
HPV検査単独法	A	中等度	利益はあるが、 不利益は中等度	検診ががん罹患率減少効果のエビデンスがある。 評価した研究で得られた効果は、HPV陽性者に対する長期の追跡を含む精度管理体制の構築が前提であり、遵守できない場合は効果が細胞診単独法を下回る可能性がある。 細胞診の期間を2～3年に延長することが可能である。ただし、細胞診に比べて偽陽性率が大幅に上昇し、1,000人あたりの偽陽性は42人増加する。	対象型検診・任意型検診としての実施を勧めるが、わが国で統一された検診結果毎のアルゴリズムの構築**が必須条件である。 検診対象は30～60歳、検診間隔は5年が望ましい。検体は <u>医師採取を原則とする</u> ***。
細胞診・HPV検査併用法	C	中等度	利益はあるが、 不利益は大	検診ががん罹患率減少効果のエビデンスがある。 評価した研究で得られた効果は、HPV陽性者に対する長期の追跡を含む精度管理体制の構築が前提であり、遵守できない場合は効果が細胞診単独法を下回る可能性がある。 細胞診の期間を2～3年に延長することが可能である。ただし、細胞診に比べて偽陽性率が大幅に上昇し、1,000人あたりの偽陽性は101人増加し、不利益として3つの手法のなかで最大となる。	対象型検診・任意型検診として以下の条件が満たされた場合に実施できる。検診結果毎のアルゴリズムが構築され、その適切な運用が担保された場合のみ実施すべきである****。 液状検体法を原則とし、検体は <u>医師採取を原則とする</u> ****。 検診対象は30～60歳、検診間隔は5年が望ましい。

今回の推奨から推奨Bを削除した。利益はあるが不利益が大きい推奨Cについては、課題となる条件が解決された場合に実施できるとした。

*：細胞診については、「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン」2009年度版において検討済みであり、証拠のレベル・利益と不利益の対比は今回検討しなかった。

**：本ガイドラインを公開する2020年7月時点で国内でHPV検査の診断結果毎の統一版アルゴリズムは確立されていない。

***：HPV検査単独法の自己採取法については、国内でのエビデンスが不足しており、受診率向上につながるが、精密検査以降のプロセスにつながるなどのfeasibility 研究が必要である。

****：液状検体の取り扱いを用いHPVサブタイプでのトリアージをするなど受診者の不利益を最小化する方法的確立と対象年齢・検診間隔の遵守、アルゴリズムに精通した婦人科医の確保を条件とする。

*****：細胞診の自己採取法の精度が著しく低いことから、自己採取法による細胞診・HPV検査併用法は行わない。

子宮頸がん検診ガイドライン(国立がん研究センター)

【2009年版】

手法	グレード	証拠レベル	利益と不利益の対比	検診 間隔	年齢
細胞診検査 (従来法・液状検体法)	B	-	-	2年	20-69歳
HPV検査単独法	I				
細胞診・HPV検査併用法	I				



【2019年版】

手法	グレード	証拠レベル	利益と不利益の対比	検診 間隔	年齢
細胞診検査 (従来法・液状検体法)	A	-	-	2年	20-69歳
HPV検査単独法	A	中等度	利益はあるが不利益は中等度	5年	30-60歳
細胞診・HPV検査併用法	C	中等度	利益はあるが不利益は大	5年	30-60歳

細胞診 の感度・特異度 *

報告者	文献	感度 (%)	特異度 (%)
Wright TC Jr	Obstet Gynecol 2004;103:304	69.7	96.0
Mayrand M-H	N Engl J Med 2007;357:1579	55.4	96.8
Cuzick J	Int J Cancer 2006;119:1095	53.0	96.3
今野	日産婦誌 2007;59:567(s-445)	78.3	96.4

*HSIL(CIN2+)以上の病変

前がん病変(HSIL)の感度は十分でなく発見に限界がある！

細胞診とHPV検査の検査精度

検査精度のアウトカム: CIN2+

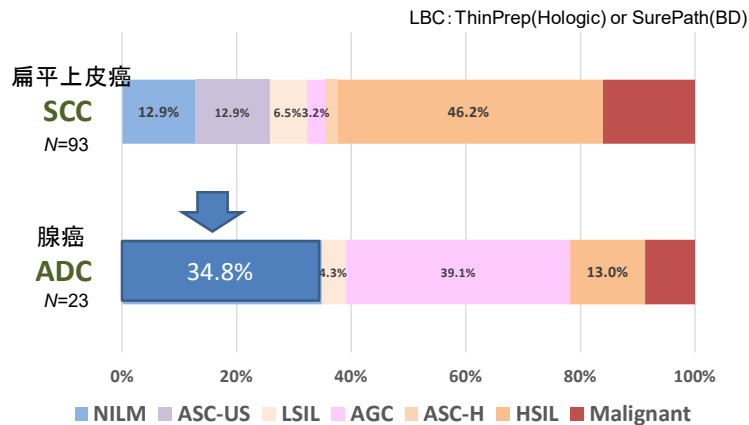
	感度		特異度	
細胞診 ^{*1}	0.635	0.492-0.760	0.947	0.912-0.978
HPV検査 ^{*2}	0.885	0.802-0.938	0.904	0.879-0.924

*1: ASC-USを陽性カットオフ基準とする

*2: HC2を用いた19研究、その他の検査プラットフォームを用いた4研究

子宮頸がん検診エビデンスレポート2019年版

子宮頸がん診断症例の1年前の細胞診(LBC)判定



1年前の細胞診(LBC)は、全症例のうち16.7%が偽陰性(NILM)であった。
腺癌では34.8%が偽陰性(NILM)であった。

Liang H et al. J of the American Society of Cytopathology 2016(5), 64-70 より作図

改定ガイドラインの問題点

- 欧米のエビデンスのみを基に作成しているため、わが国の現状に合わない
 - ✓ 先進国では減少傾向にある子宮頸がん罹患率、死亡率が、わが国だけが増加を続けており、状況が大いに異なる。わが国では検診受診率もワクチン接種率も先進国で最低レベルであることから、欧米データを基に作成したガイドラインをそのまま適用することは適切ではない。
- 細胞診・HPV検査併用検診の推奨グレードをEPR(either positive rule)で決定
 - ✓ 併用検診において、細胞診陰性/HPV検査陽性の場合に即精密検査、という運用はされていない。本ガイドラインの推奨グレードの決定に当たっては、いわゆるEPR(either positive rule、どちらか一方でも陽性の場合、陽性と判定する方法)で検診の不利益を評価している。このため併用検診の不利益が過大に評価されている。
- 運用するための情報が不十分(実際の運用法が示されていない)
 - ✓ 本ガイドラインでは、特にHPV検査を取り入れた検診の実施法が示されておらず、実際の検診での運用法が提示されていない。

“精度の高い子宮頸癌検診に向けて” —わが国の現状を踏まえたHPV検査導入法—

- ✓ 子宮頸がんの現況とがん検診ならびに検診ガイドライン
の課題・問題点
- ✓ 細胞診・HPV検査併用検診の有用性と課題
: 全国8地域の併用検診成績 (Int J Gynaecol Obstet 2021)
- ✓ “わが国の現状を踏まえたHPV検査導入法”
: 産婦人科医会 (提言)

全国8地域における細胞診/HPV検査併用検診の実態調査

方法: わが国でHPV検査併用検診を実施している自治体のうち、以下の8つの地域について、
細胞診単独検診時のデータとHPV検査併用検診導入後のデータを集積し、比較検討した

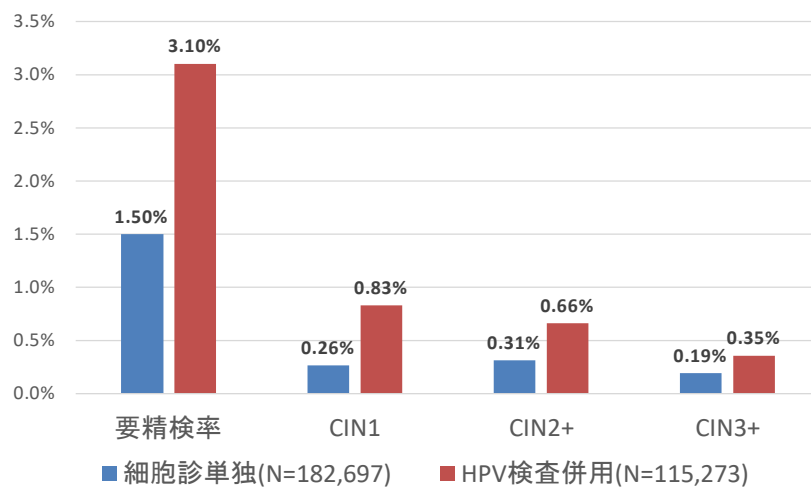
	細胞診			HPV検査併用検診			
	年	細胞診の方法	受診者数	年	細胞診の方法	HPV検査法	受診者数
北海道 (北海道対がん協会)	2015	塗抹法	66,424	2013	塗抹法	Cobas	16,322
栃木 (小山市ほか)	2009-2011	塗抹法	34,040	2012-2014	LBC (SurePath)	HC2	21,338
千葉 (柏市ほか)	2009-2011	塗抹法	24,323	2012-2014	LBC (SurePath)	HC2	17,292
福井 (福井市ほか)	2012	塗抹法	25,312	2015	LBC (ThinPrep)	Cobas	7,573
鳥取 (米子市)	2008-2012	塗抹法	16,553	2013-2017	LBC (ThinPrep)	Cobas	19,664
島根 (出雲市)	2014-2016	塗抹法	943	2014-2016	塗抹法	HC2	10,162
佐賀 (佐賀市)	2010	塗抹法	6,589	2013	塗抹法	Cobas	3,064
宮崎 (宮崎市)	2011-2013	塗抹法	8,513	2014-2016	LBC (SurePath)	HC2	19,858
合計			182,697				115,273

大石、鈴木ら: 日臨細胞誌58:157,2019

細胞診単独検診とHPV検査併用検診の比較

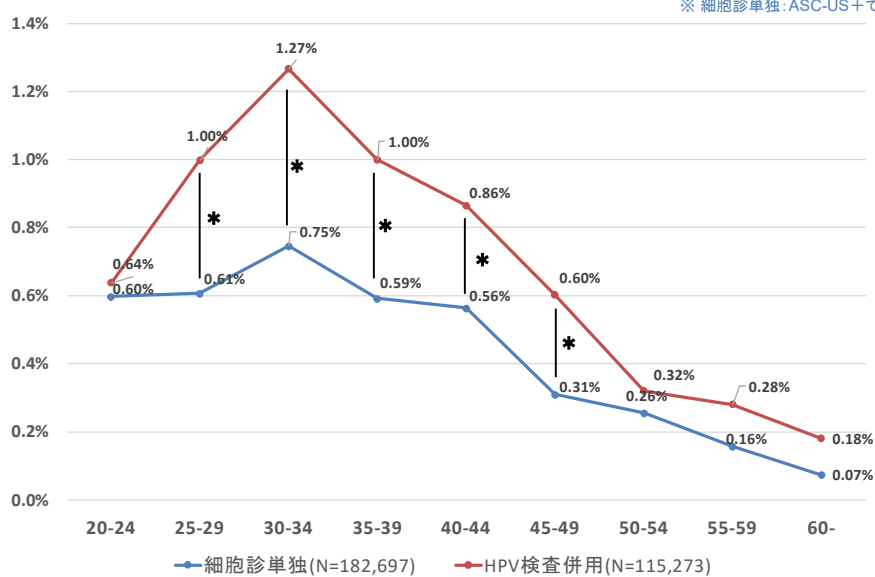
※ 細胞診単独:ASC-US+で精検

要精検率と病変発見率



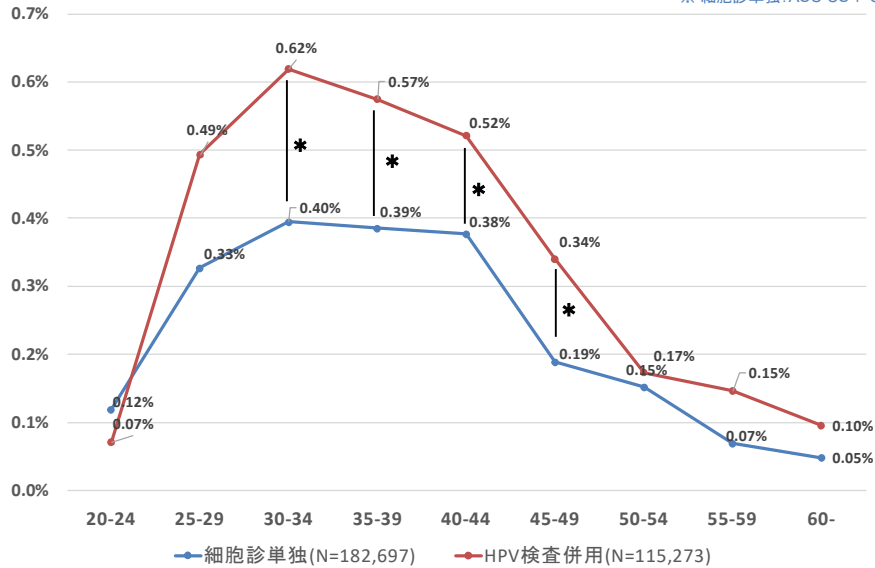
年齢階級別CIN2+発見率

※ 細胞診単独:ASC-US+で精検



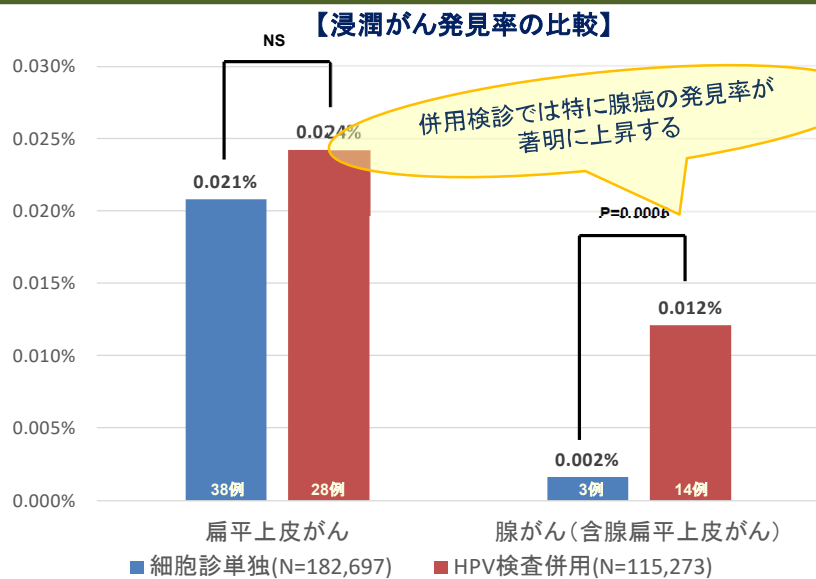
年齢階級別CIN3+発見率

※ 細胞診単独:ASC-US+で精検



細胞診/HPV検査併用検診と細胞診単独検診の浸潤がん発見率

全国8地域;115,273例の検診データより



Is cytology/HPV co-testing for cervical cancer screening useful in Japan?

Tetsuro Oishi ¹, Junzo Kigawa ², Osamu Iwanari ³, Tokuzo Kasai ⁴, Tetsuji Kurokawa ⁵, Masao Hamada ⁶, Hiromasa Fujita ⁷, Hiroyuki Fujiwara ⁸, Masatoshi Yokoyama ⁹, Noriaki Sakuragi ¹⁰, Tasuku Harada ¹¹, Mitsuaki Suzuki ¹¹

Affiliations + expand

PMID: 34605027 DOI: 10.1002/ijgo.13961

Abstract

Objective: In Japan, no region has introduced primary HPV testing for cervical cancer screening. We assessed the diagnostic value and possible harm of HPV testing in Japan.

Methods: This cross-sectional study with historical controls used cytology-based screening and co-testing data in Japan. As surrogate indicators of possible harm, colposcopy referral rate and cervical intraepithelial neoplasm (CIN) 1 detection rates were calculated. As surrogate indicators with diagnostic values, the detection rates of CIN2 or greater (CIN2+) and CIN3+ were calculated.

Results: The data of 297,970 women (182,697 for cytology-based, 115,273 for co-testing) were examined. The detection rates of CIN1, CIN2+, and CIN3+ were significantly higher in the co-testing group than in the cytology-based group ($P < 0.001$, $P < 0.0001$, $P < 0.01$, respectively). Between ages 25-49, CIN2+ detection rates were significantly higher in the co-testing group than in the cytology-based group ($P < 0.05$ for each 5-year age group). Between ages 30-49, CIN3+ detection rates were significantly higher in the co-testing group than in the cytology-based group ($P < 0.05$ for each 5-year age group).

Conclusion: Limiting the target age group may minimize the possible harm of screening. Cytology/HPV co-testing may be useful in Japanese populations if balance is maintained between benefit and harm.

Keywords: HPV; cervical cancer; cytology; screening.

ACTIONS

Cite
Favorites

SHARE



PAGE NAVIGATION

< Title & authors

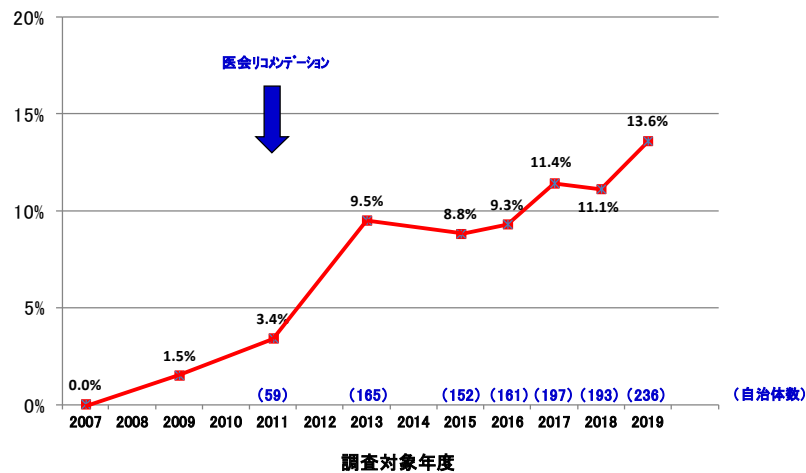
Abstract

Related information

LinkOut - more resources

市区町村におけるHPV検査併用検診の実施状況

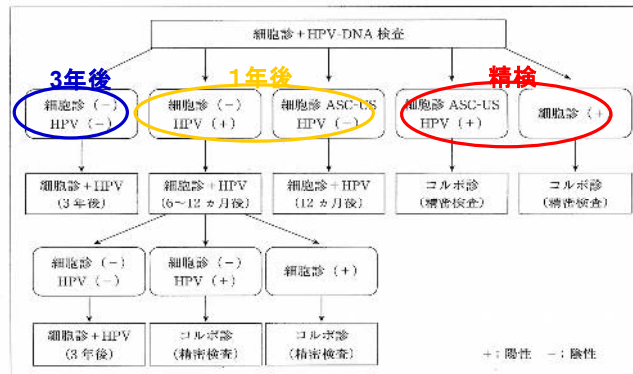
HPV検査併用検診を実施している自治体(%)



厚生労働省 市区町村におけるがん検診の実施状況調査より

細胞診・HPV検査併用検診の課題

- 1) 併用検診では、検診結果ごとに次回検診が1年後もしくは3年後に分かれ、自治体における受診者の運用管理業務が増大する。



- 2) 併用検診は複数年度でみれば費用対効果の良い方法であるが、導入初年度には細胞診とHPV検査の二つを実施するため、自治体の費用負担が一時的に増加する

“わが国の現状を踏まえたHPV検査導入法” 背景

日本産婦人科医会では、2011年に子宮頸がん検診リコメンデーションを発表し、精度の高い細胞診とHPV検査併用検診の普及を目指してきたが、普及は10数%の自治体検診に限られている。

普及が進まない理由として、併用検診は導入初期段階における費用の増加、検診結果毎の運用管理の難しさなど、運用上の課題が挙げられる。

一方、われわれはHPV検査併用検診を導入した自治体の中から8地域、115,273例の検診データを集積して解析を行った。その結果、CIN2+の病変発見率は少なくとも25~49歳の年齢階級で、細胞診単独検診に比べ有意に高率であることが判明し、実際の住民検診事業の場でHPV検査併用検診のメリットが確認できた（論文投稿中）。

従来の細胞診だけの子宮頸がん検診は精度に限界があり、感度が高く将来のリスクも予測できるHPV検査の導入が必要である。医会は、子宮頸がんによる死亡率減少だけでなく、妊孕能の維持、女性のQOLを重視している。そのためには高度前がん病変も含めた発見精度の高いHPV検査を加えた検診の普及を推進していくべきと考えている。

そこで今回、わが国の現状を踏まえた運用しやすいHPV検査の導入法を提示することにした。これにより、精度の高いHPV検査を併用した子宮頸がん検診の普及につながればと考えている。

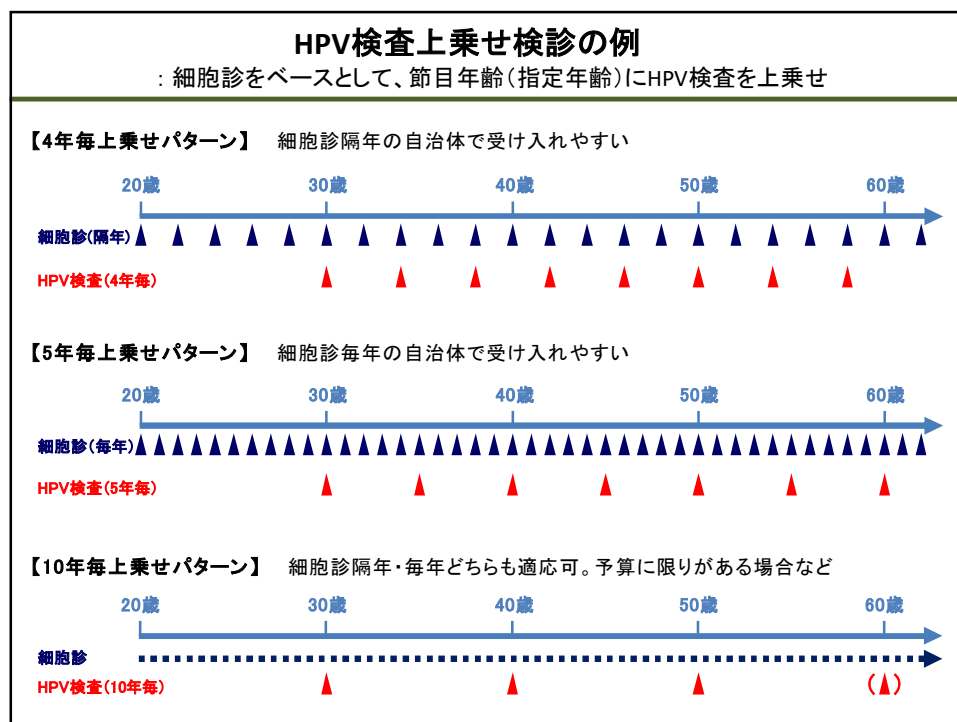
“精度の高い子宮頸癌検診に向けて” —わが国の現状を踏まえたHPV検査導入法—

- ✓ 子宮頸がんの現況とがん検診ならびに検診ガイドラインの課題・問題点
- ✓ 細胞診・HPV検査併用検診の有用性と課題
: 全国8地域の併用検診成績 (Int J Gynaecol Obstet 2021)
- ✓ “わが国の現状を踏まえたHPV検査導入法”
: 産婦人科医会 (提言)

わが国の現状を踏まえたHPV検査導入法

年齢	検診方法	受診間隔
20～29歳	細胞診単独法	1～2年
30～64歳	1. HPV検査上乗せ検診: 第1推奨 (細胞診をベースとして、節目年齢(指定年齢)にHPV検査を上乗せ)	1～2年
	2. 細胞診・HPV検査併用検診: 第2推奨	3年
65歳以上	30～64歳と同様。 (直近(60歳以降)の検診で細胞診とHPV検査がともに陰性であれば、検診を終了することもできる)	

※ HPV検査単独検診(5年間隔)は現時点では推奨しない



わが国の現状を踏まえたHPV検査導入法

年齢	検診方法	受診間隔
20～29歳	細胞診単独法	1～2年
30～64歳	1. HPV検査上乗せ検診：第1推奨 (細胞診をベースとして、節目年齢(指定年齢)にHPV検査を上乗せ)	1～2年
	2. 細胞診・HPV検査併用検診：第2推奨	3年
65歳以上	30～64歳と同様。 (直近(60歳以降)の検診で細胞診とHPV検査がともに陰性であれば、検診を終了することもできる)	

※ HPV検査単独検診(5年間隔)は現時点では推奨しない

HPV検査単独検診(5年毎)を推奨しない理由

わが国の現状を鑑みるとHPV検査単独検診は時期尚早

- 先進諸国では子宮頸がんの罹患率、死亡率はともに減少しているが、わが国は検診受診率が低く、ワクチン接種もなされていないため、上昇傾向が続いている。まずはこれに歯止めをかける必要がある
- 受診間隔を5年にまで延ばせることを担保する国内エビデンスが無い
- 受診者の登録制度をはじめ、検診の精度管理体制が不十分である
- 検診受診率が低いわが国において、5年間隔検診導入はさらなる受診率低下につながりかねない
- 女性の産婦人科受診機会の減少にともない、子宮体がん、卵巣がん、乳がんなど重大な疾患の発見も遅れる可能性がある

上記が解消された暁にはHPVプライマリー検診も考慮される

わが国の現状を踏まえた HPV 検査導入法に関する提言

日本産婦人科医会・会長 木下勝之
同・常務理事 鈴木光明
がん対策委員会・委員長 小澤信義

I. はじめに

昨年7月、国立がん研究センターから「有効性に基づく子宮頸がん検診ガイドライン（2019年版）」が公表された。2009年版からの大きな変更点はHPV検査のエビデンスが認められたことである。HPV検査単独法（5年間隔）が推奨「A」、細胞診・HPV検査併用法（5年間隔）が推奨「C」と評価された。従来から施行されている細胞診も推奨「A」とされたが、高度前がん病変や腺がんの発見に限界があることは周知のとおりである。細胞診単独の検診には限界があり、感度が高く将来のリスクも予測可能なHPV検査の導入は不可欠である。しかしながらHPV検査単独法（5年間隔）に関しては、子宮頸がん予防先進国（高検診受診率・HPVワクチン高接種率）から得られたエビデンスを基に評価されたもので、子宮頸がんの罹患率・死亡率の増加に歯止めがかかっていないわが国においては現状では受け入れがたいところである。

一方、医会会員の先生方からはHPV検査を検診にどのように取り入れればよいのか、具体的に提示して欲しい旨の要望が多く寄せられている。そこで医会がん部会は、がん対策委員の先生方からの意見をもとに、わが国の現状を踏まえた現実的なHPV検査導入法を提示することとした。

II. わが国の現状を踏まえたHPV検査導入法（表1、図1）

1. HPV検査上乗せ検診（細胞診をベースとしてHPV検査を上乗せする）：第1推奨
従来の細胞診による検診をベースとして、節目年齢（指定年齢）にHPV検査を上乗せする方法である。
全国のHPV検査導入事例を調査したところ、特定の年齢にHPV検査を施行している自治体がかなりみられた。クーポン券などを活用して、節目の指定年齢に細胞診に加えてHPV検査を上乗せする方法である。図1に一例を示す。

日本産婦人科医会報 2021年11月号(掲載予定)

Summary

- ✓ 子宮頸がんの罹患率・死亡率の上昇に歯止めがかかっていないわが国においては、精度の高いHPV検査の普及が必要である
- ✓ 日本産婦人科医会はわが国の現状を踏まえ、“**HPV検査上乗せ検診**”（従来の細胞診による検診をベースとして、節目年齢にHPV検査を上乗せする方法）を第一推奨とした
HPV検査単独検診（5年間隔）は現時点では推奨しない
- ✓ 今回提示したHPV検査導入法は**当面の暫定的なもの**であり、国内のエビデンスが蓄積され、検診精度管理体制が整い、子宮頸がん罹患率の上昇に歯止めかけられたときにはHPV検査単独検診も含め、より良い子宮頸がん検診のアルゴリズムを検討する必要がある

子宮がん検診の新たな潮流

- 画一的アルゴリズムから個人のリスク別管理へ -

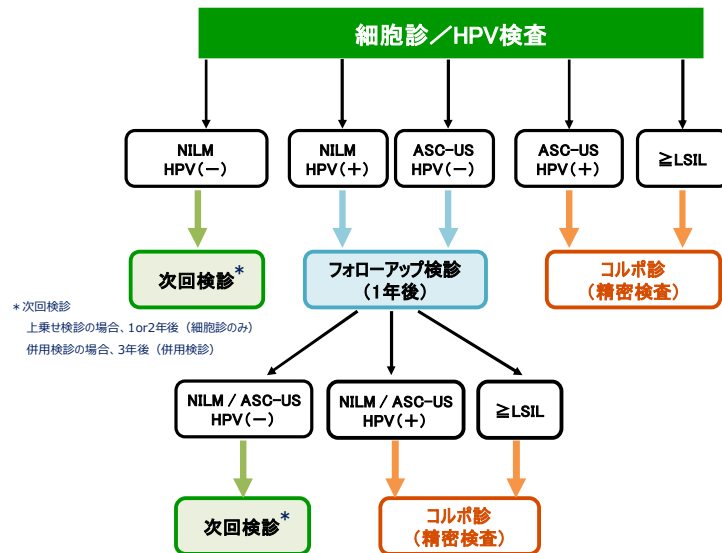
欧米ではHPV検査を導入した子宮頸がん検診は、画一的なアルゴリズムによる検診から個人のリスク別管理への移行が進んでいる。

リスク別管理は、今回の検診結果だけでなく、過去の結果も考慮して個々のリスクに応じて管理を行うものであり、検診の有効性と効率性が大きく改善される可能性がある。

米国ではASCCP（American Society for Colposcopy and Cervical Pathology）の新ガイドラインが2020年より運用開始され、検診アルゴリズムによる管理から個人のリスク（具体的には、現在のCIN3+リスクと5年後のCIN3+リスクにより判断）に応じた管理に移行している。欧州でもRISCC（Risk-based Screening for Cervical Cancer）プロジェクトが立ちあげられており、リスク別管理に向かっている。

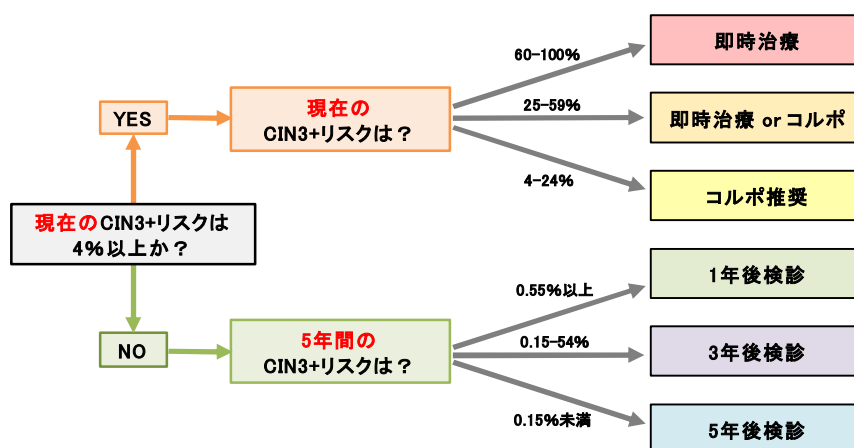
Perkins RB et al. J Low Genit Tract Dis 2020;24:102–312019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors.

細胞診・HPV検査併用検診



米国のリスク別管理(米国ASCCP)

CIN3+のリスクを指標として、6つの管理のいずれかを推奨

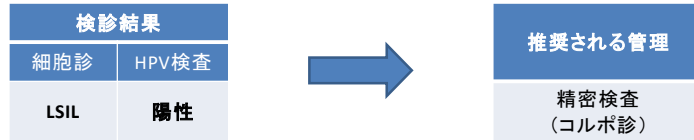


Perkins RB, et al. J Low Genit Tract Dis 2020;24:102-31
2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for
abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors.

※ 米国コルポスコピー・子宮頸部病理学会(ASCCP; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology)は2019年に子宮頸がん検診の管理に関するガイドラインを更新。新ガイドラインによると、検診結果による従来のアルゴリズム管理から過去の検診・生検結果なども取り入れたリスク別管理へ移行。

アルゴリズムからリスク別管理へ(参考例)

【アルゴリズム管理】



【リスク別管理】

前回の検診結果	検診結果		現在の CIN3+リスク	5年間の CIN3+リスク	推奨される管理
	細胞診	HPV検査			
履歴なし	LSIL	陽性	4.27%	6.94%	精密検査 (コルポ診)
NILM/HPV(-)	LSIL	陽性	2.01%	4.26%	1年後検診
NILM/HPV(+)	LSIL	陽性	4.97%	8.47%	精密検査 (コルポ診)

Egemen D, J Lower Genital Tract Dis,24,132,2020
Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines.