

有効性評価に基づく 子宮頸がん検診ガイドライン更新版

2020年3月31日

目 次

要旨	3
I. 子宮頸がん検診ガイドライン 2009 年度版の概要	8
II. 更新版の作成目的	9
III. 作成方法	10
IV. 子宮頸がん検診のエビデンス	15
1. HPV 検査を用いた方法による浸潤がん罹患率減少効果	15
2. HPV 検査を用いた検診方法による子宮頸部上皮内病変(CIN)の追加的検出効果	16
3. 細胞診、HPV 検査を用いた検診方法のスクリーニング精度	17
4. 子宮頸がん検診の不利益	18
5. 費用効果分析	19
V. 証拠のレベル	21
VI. 利益と不利益の対比	23
VII. その他の判断材料	24
VIII. 対象年齢の検討	26
IX. 検診間隔	28
X. HPV 検査自己採取法	29
XI. 補足検討事項	31
1. 細胞診検査陽性者への HPV トリアージの評価	31
2. HPV 検査を含む子宮頸がん検診での子宮頸がん発症予測	31
XII. 多元的意思決定分析(MCDA)	32
XIII. 推奨グレード	33
XIV. 子宮頸がん検診の国際的評価	34
XV. 考察	36
1. 利益に関して	36
2. 不利益に関して	37
3. 推奨グレード決定に関する議論	38
4. 検診結果のアルゴリズム	39
5. 細胞診の役割	40
XVI. 研究への提言	41
XVII. おわりに	43
図表一覧	44
ガイドライン作成委員会名簿	69
文献レビュー委員会名簿	70

要旨

作成目的

「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¹⁾公開後、10年が経過しており、その間に報告された子宮頸がん検診に関する新たな科学的根拠を明確にまとめることが求められていた。子宮頸がん検診に関する最新の適正な情報を提供することを目的として、ガイドラインの更新を行った。

検討対象

「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン」更新版では、HPV 検査単独法、細胞診・HPV 検査併用法の 2 つについて、利益(子宮頸部浸潤がん罹患率減少効果)と不利益を中心に検討を行った。細胞診単独法は 2009 年度版ですでに検討済みのため、今回の検討対象からは外したが、不適正検体割合・対象年齢・検診間隔について検討した。

作成方法

子宮頸がん検診の方法について、ガイドライン作成委員会は、エビデンスレポート作成委員会が作成したエビデンスレポートを再検討し、子宮頸がん検診として採用するための科学的根拠を検討した。HPV 検査による検診について子宮頸がん死亡率をエンドポイントとした報告は乏しかったため、浸潤がん罹患率を主なエンドポイントとして評価を行った。更に細胞診検査、HPV 検査を含んだ検査について対象年齢・検診間隔を併せて検討し、推奨グレードを決定し、ガイドラインを作成した。

推奨グレード

1) 細胞診単独法<従来法・液状検体法> (推奨グレード A)

30～64 歳での浸潤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 代についての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、採取器具の進歩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ラツキが小さく、更に減少が期待できる。対策型検診・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 2 年が望ましい。検体は医師採取のみとし、自己採取は認めない。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。

2) HPV 検査単独法 (推奨グレード A)

浸潤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。検診の間隔を 2～3 倍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。対策型検診・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診断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。検体は医師採取を原則とする*。

3) 細胞診・HPV 検査併用法 (推奨グレード C)

浸潤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。検診の間隔を 2～3 倍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更に上昇、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。対策型検診・任意型検診として以下の条件が満たされた場合にのみ実施すべきである**。液状検体法を原則とし、検体は医師採取を原則とする。検診対象は 30～60 歳、検診間隔は 5 年が望ましい。

*: 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か、精密検査以降のプロセスにつながるかなどの feasibility 研究が必要である。

** : 液状検体の残りをを用い 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の確立と対象年齢・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。

研究への提言

1) HPV 検査単独法の 2 ラウンド目以降の検証

HPV 検査単独法では、2 つの無作為化比較試験でも 2 ラウンド目の検診の結果までの成績しなく、すでに研究が終了しており、検診の効果が過小評価されている可能性がある。コホート研究の形式で 2 ラウンド目以降を含めた長期の追跡を行い、浸潤がん罹患と CIN3+罹患を把握し、併せて 2 回連続陰性者のその後のリスクについても検証が必要である。

2) 数理統計モデルを用いた研究

対象年齢に関する疫学研究は未だ乏しく、断定的とは言い難い部分がある。諸外国では数理統計モデルを用いた研究により、疫学研究の実行しにくい課題を検討している。わが国でも子宮頸がん検診に関するモデル研究を行い、どの年齢層にはどのような検診手法および検診間隔が妥当かを検証する必要がある。

3) 自己採取 HPV 検査の精密検査受診率に関する研究

自己採取 HPV 検査については、先進国では検診受診機会を活用せず未受診を続けてきた者に限定した利用が考慮されており、検査キット提出率の向上は期待できるが、精密検査受診につ

いては評価されていない。医療機関への受診が検診受診への障壁となっている場合は医療機関での精密検査受診が期待できないため、結果に応じて適切に医療機関を受診することを評価する研究が不可欠である。

4) 検査結果毎のアルゴリズムの作成と普及・実装研究

検診結果毎のアルゴリズムの開発とともに、そのアルゴリズムが実臨床のなかで適切に行われるか、フォローアップの対象者が医療機関を適切に受診するかどうかを検証する普及と実装研究 (dissemination and implementation study)が必要である。

5) HPV 検査に関する情報提供のあり方とその理解に対する質的研究

HPV 検査を受診する前に、正確な情報提供と、検査陽性者が相談できる窓口の提供が必要である。ファクトシートの作成と、その効果検証が必要である。

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	対策型検診 / 任意型検診
細胞診検査 (従来法、液状検体法)	A		*	30～64歳での浸潤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代についての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ラツキが小さく、更に減少が期待できる。	対策型検診・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2年が望ましい。検体は医師採取のみとし、自己採取は認めない。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	浸潤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。検診の間隔を2～3倍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。	対策型検診・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。検体は医師採取を原則とする***。
細胞診・HPV検査併用法	C	中等度	利益はあるが、不利益は大	浸潤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。検診の間隔を2～3倍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。	対策型検診・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にのみ実施すべきである****。 液状検体法を原則とし、検体は医師採取を原則とする*****。 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か、精密検査以降のプロセスにつながるかなどのfeasibility 研究が必要である。

****: 液状検体の残りを古い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。

総括表(簡易版):子宮頸がん検診の推奨グレード					対象年齢/検診間隔
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	
細胞診検査 (従来法・液状検体法)	A		*	浸潤がん罹患率減少効果のエビデンスがある。30～69歳でのエビデンスは担保できる。20歳代でのエビデンスは乏しいが効果は否定できない。	対策型検診 / 任意型検診 20～69歳, 2年間隔
HPV検査単独法	A	中等度	利益はあるが、不利益は中等度	浸潤がん罹患率減少効果のエビデンスがある。検診の間隔を細胞診の2～3倍に延長することが可能。細胞診に比べて1,000人あたりの偽陽性は42人増加する。	対策型検診・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。検体は医師採取を原則とする***。
細胞診・HPV検査併用法	C	中等度	利益はあるが、不利益は大	浸潤がん罹患率減少効果のエビデンスがある。検診の間隔を2～3倍に延長することが可能。細胞診に比べて1,000人あたりの偽陽性は101人増加し、不利益は最大となる。	対策型検診・任意型検診として以下の条件が満たされないとは実施は勧められない。 ○液状検体の残りを利用したHPVトリアージなどで、偽陽性を減らす方法の確立 ○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師が検査陽性者の管理に従事する体制 30～60歳, 5年間隔
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ないと実施は推奨できない。					
HPV検査単独法、細胞診・HPV検査併用いずれにおいても、国内で統一された検診結果毎の診療方針を定めたアルゴリズムの構築が必須である。					
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。					
*: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かなどのfeasibility 研究が必要である。					

I. 子宮頸がん検診ガイドライン 2009 年度版の概要

2009 年に公開した「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン」¹⁾では、1985 年 1 月から 2007 年 10 月に至る関連文献を抽出し、以下の検診方法について、子宮頸がん死亡率減少効果、不利益、検診精度などを検討した。

細胞診(従来法)については、子宮頸がん死亡率減少効果を検討した直接的証拠として、無作為化比較試験[RCT(randomized controlled trial)]は行われていなかったが、複数のコホート研究、症例対照研究、時系列研究が報告されており、その結果は極めて一致性が高かった。死亡率減少効果には相応の証拠があると判断し、対策型検診でも任意型検診でも実施することを推奨した。**(推奨グレード B)**

細胞診(液状検体法)については、子宮頸がん死亡率減少効果を検討した直接的証拠はなかったが、精度を検討した無作為化比較試験を含む複数の研究において、細胞診(従来法)と感度・特異度がほぼ同等であることが認められた。このため細胞診(従来法)と同様に死亡率減少効果には相応の証拠があると判断し、対策型検診でも任意型検診でも実施することを推奨した。**(推奨グレード B)**

HPV 検査単独法、細胞診・HPV 検査併用法、HPV 検査陽性者への細胞診トリアージについては、死亡率減少効果や浸潤がん罹患率減少効果などの直接的証拠はなく、間接的証拠として CIN2+、CIN3+ の発見率を細胞診と比較した研究など、精度を比較した報告のみがみられた。このため死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分であり、対策型検診として実施は勧められず、任意型検診として実施する場合は、死亡率減少効果が不明であることと不利益について適切に説明する必要があるとした。**(推奨グレード I)**

いずれのスクリーニング検査法にも共通した不利益として、過剰診断および子宮頸部円錐切除術による妊娠関連の偶発症を認めた。

II. 更新版の作成目的

2009年に作成した「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン」¹⁾においては、子宮頸部擦過細胞診の有効性について主に検証を行った。当時は HPV 検査に関する海外での無作為化比較試験の研究結果が出始めた時期ではあったが、追跡期間が短い中間報告の状態であったことから、評価に耐えるだけの証拠に欠けており、推奨グレード I にとどめざるを得なかった。その後、HPV 検査を評価した無作為化比較試験の最終結果が続々と報告されており、海外のガイドラインでも HPV 検査を推奨する動きが見られている。わが国でも AMED (Japan Agency for Medical Research and Development: 国立研究開発法人日本医療研究開発機構) 革新的がん医療実用化研究事業「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」等が行われているが²⁾、結果が得られるまでにはまだ年数を要する。一方、厚生労働省による調査(平成 29 年度市区町村におけるがん検診の実施状況調査)では、すでに全国の 10% 弱を占める市区町村で、HPV 検査を含めた子宮頸がん検診がなし崩し的に行われている状況にあるが³⁾、統一した運営方式が定められているわけではなく、混乱した状態にある。HPV 検査を含めた子宮頸がん検診には、すでに様々な問題が海外からも投げかけられており、有効性を含めた科学的証拠を吟味し、課題を整理する必要性に迫られた。今回子宮頸がん検診ガイドラインを更新することで、これらの課題を明らかにし、わが国での新しい子宮頸がん検診体制を構築するための第一歩と位置づけている。

III. 作成方法

1. ガイドライン作成の役割分担

2011年に米国 IOM (Institute of Medicine:米国医学研究所)では診療ガイドラインの定義を更新するとともに、ガイドラインの作成要件を提示した。その中で、ガイドライン作成委員会と文献レビュー委員会の分離を勧めている。U.S. Preventive Services Task Force (以下 USPSTF)は Evidence-based Practice Center (以下 EPC)との連携を図りながら、EPC の提出するエビデンスレポートをもとに予防対策ガイドラインを作成している。また National Institute for Health and Care Excellence (英国国立医療技術評価機構、以下 NICE)も同様に英国内の王立大学との連携を図っている。

2003年度から作成している「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン」は、文献検索からガイドライン作成に至る一連の過程を同一の委員会が担っていた。本ガイドライン作成開始当初は、その必要性も十分に認識されておらず、文献レビューやガイドライン作成を担える人材も不足していた。そのため、同一の委員が文献レビューとガイドライン作成を担当したことは、必要な人材を確保し、基本概念を共有しながらガイドラインを作成するうえでは合理的であった。しかし、当該検診の専門家の参画は、文献では入手できない専門的知識や国内事情を把握することができるものの、文献評価に偏りが生じる可能性や、エビデンスレポート作成段階で公正な議論の妨げになることがあるため、胃がん検診ガイドライン(2014年度版)の作成段階からガイドライン作成委員会と文献レビュー委員会を分離した。

子宮頸がん検診のエビデンスレポート作成に先立ち、対象となる検診方法の検討と Analytic Framework(AF)の作成については、エビデンスレポート作成委員会とガイドライン作成委員会で協議した。またエビデンスレポートの進捗状況をガイドライン作成事務局に逐次報告した。エビデンスレポートは 2017年度末には一旦ほぼまとまったものの、ガイドライン作成委員会から、検診の対象年齢と検診間隔について追加検討の要求があったことから期間を 1年延長して検討が行われた。エビデンスレポートはガイドライン作成委員会に提出され、その内容を再検討した。2018年度より市民など広い立場の意見を反映することを目的に組織を改編し、ガイドラインの対象臓器の選定や課題を検討するアドバイザー委員会を設け、ガイドライン作成委員会のメンバーを一新した。

「証拠のレベル」は従来死亡率減少効果の信頼性・妥当性をもとに 4段階の評価を行っていたが、新たに利益と不利益に分けて、利益については 3段階、利益と不利益の対比として 5段階の評価を行った(表 1)。

また「推奨グレード」は、推奨 A と推奨 B を決める根拠に、子宮頸がん検診ガイドライン(2009年版)までは、利益を示す研究手法(無作為化比較試験;推奨 A, 症例対照研究、コホート研究;推奨 B)としていたが、乳がん検診ガイドライン(2013年度版)以降は利益と不利益の差の大きさを根拠にしていた。しかし推奨 A も B も対策型検診・任意型検診双方に等しく実施を推奨しており、あえて区分する必要がなかったことから、今回から B を廃止し、推奨 A に統一した。また推奨 C については利益と不利益の差が近接しているものと定義し、対策型検診では実施を推奨しない・任意

型検診では個人の判断に基づく受診は妨げないとしていた。しかしこれまで推奨 C に区分されていたものは7つのガイドライン中1検査法のみにとどまり、該当例がほとんどなかった。今回から1) 利益と不利益の差が小さい場合、2) 医療資源(費用を含む)が大幅に不足している場合、3) 対象者の大半が検査を選択(受診)しない場合といった問題がある場合に、実施できるための一定条件を設けて、推奨 C とした(表 2)。

ガイドライン作成委員会は外部評価、公開フォーラム開催により関係者からの意見聴取を行い、これらの意見を考慮したうえで、最終的なガイドラインを作成した。

2. 対象となる検診方法と検討課題の決定

1) 対象となる検診方法

「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン」更新版では、HPV 検査単独法、細胞診・HPV 検査併用法を検討対象とした。細胞診単独法は、2009 年度版においてすでに有効性を検証済みであることから、追加検討は行わず、研究への提言で指摘されていた不適正検体の発生頻度のみ検討した。また対象年齢、検診間隔は、細胞診単独法、HPV 検査単独法、細胞診・HPV 検査併用法のいずれについても追加検討した。

2) 検討課題の設定

2)-1 直接的証拠

がん検診のアウトカム指標は対象となるがんの死亡率であるが、子宮頸がんは特に先進国において年齢調整死亡率が 10 万人あたり1桁と小さく、死亡率をアウトカムとした介入研究の実施が現実的でないことから、表 3 に示す有効性の指標のランキングが示され、その中で次善の策として浸潤がん罹患率をアウトカム指標とすることへの国際的なコンセンサスが得られている^{4,5)}。本ガイドラインの主たる検討課題である HPV 検査を用いた子宮頸がん検診においては、インドの研究を除き、死亡率を評価した研究が報告されていない。このため、検診対象年齢・検診間隔などの評価を除いて、浸潤がん罹患をプライマリ・アウトカムとし、前がん病変である cervical intraepithelial neoplasia (CIN: 子宮頸部上皮内病変)を含む病変の罹患はセカンダリ・アウトカムとした。以降、CIN2 以上の病変は CIN2+、CIN3 以上の病変は CIN3+と表記した。

2)-2 間接的証拠

検査精度(感度・特異度)、検査の不利益、精密検査の精度、精密検査の不利益を検討し、子宮頸がんの治療とその有害事象についての検討は対象外とした。検査精度(感度・特異度)では、CIN3+、浸潤がんをアウトカムとし、検討した。

2)-3 その他の検討

① 細胞診および HPV 検査を含む検診方法の対象年齢

細胞診および HPV 検査を含む方法では、子宮頸がん検診の開始・終了年齢を何歳と

するか。

② 細胞診および HPV 検査を含む検診方法の検診間隔

HPV 検査を含む方法では、細胞診と比較して検診間隔を延長できるか。

③ 細胞診および HPV 検査を含む検診方法の費用効果分析

HPV 検査を含む方法では、細胞診と比較して、費用対効果は良好か。

3) メタアナリシスの方法

HPV 検査を用いた子宮頸がん検診は世界的なトピックスであることから、各評価項目について、多数の研究が報告されていた。これらの研究結果を統合するために、積極的にメタアナリシスを行った。各研究の計画、エンドポイントや、追跡期間などは多種多様であることから結果は単一ではなく、メタアナリシスには研究間の異質性を考慮したランダム効果モデルを用いた。ランダム効果モデルで算定される点推定値とその信頼区間はあくまで効果の傾向を代表する「平均効果」とその不確実性を表しているに過ぎない。研究間の統計学的異質性が大きい場合、平均効果の信頼区間は個々の研究に固有の効果すべてを含む結果とはならない。このため、個別の研究にも適用可能な効果の範囲を示すために、予測区間も併せて提示した。メインとなる解析手法としては、階層 Bayesian モデルを用い、信頼区間の代わりに信用区間を用いた。直接的証拠は、感度分析として DerSimonian-Laird 法や Hartung-Knapp 法など 4 つのモデルを実施し、結果の安定性を確認した。感度分析で結果の安定性が確保されかつ信用区間が null-effect(HR=1)を含まないときは「強い証拠」とし、結果の安定性が確保されたものの信用区間が null-effect を含むときは「弱い証拠」とした。結果の安定性が確保されず、信用区間が null-effect を含むときは「証拠があるとは言えない」とした。

今回検討する介入法は、細胞診単独法、HPV 検査単独法、細胞診・HPV 検査併用法など 3 つ以上の介入法である。従来型の「ペア・ワイズ」のメタアナリシスで 1 組ずつ評価する方法は、エビデンスの全体像を適切に考慮できない場合があるので、ネットワーク・メタアナリシスを用いて、3 つ以上の介入方法のそれぞれの比較を行った。

3. ガイドライン作成

1) エビデンスレポートの評価

エビデンスレポートのシステマティックレビュー、メタアナリシスの結果をもとに、利益と不利益を再評価した。ガイドライン作成委員会で出た様々な意見をもとに、エビデンスレポートの修正や追加解析を行った。

2) 証拠のレベル—利益と不利益の対比 (表1)

「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」2014 年度版までは、利益(死亡率減少効果)の証拠となる研究の種類とその質、複数の結果の一致性をもとに証拠のレベルを 1~4 段階に分類していた。不利益に関しては、推奨グレードを決める際に、利益と不利益のバランスを検討してい

た。利益と不利益を同じ尺度で比較するために、NNS(number needed to screen)を算出していたが、カットオフ値の基準を設定することが容易でなく、また関連学会等での理解が進まなかったことなどの問題があった。そこで今回は決定方法を以下に変更した。

1. 利益については子宮頸がんの浸潤がん罹患率減少効果で評価した。
2. 浸潤がん罹患率減少効果の有無は、メタアナリシスの結果で判断した。
3. 浸潤がん罹患率減少効果は、無作為化比較試験の研究数、参加人数と、研究の質、結果の一貫性、一般化について各々3段階(High、Moderate、Low)で評価した。その結果を総合して、利益について証拠のレベルを(HIGH、MODERATE、LOW)で評価した。
4. 不利益については、偽陽性者数で評価した。偽陽性率(1-特異度)は、対象となる研究のメタアナリシスで算出した統合特異度から求めた。なお、個々の不利益については証拠のレベルは付与しなかった。
5. 利益と不利益の対比には、1万人検診受診者あたりの浸潤がん罹患者数と偽陽性者数を用いた。その結果は5段階(High、Moderate、Low、Borderline、Negative)で評価した。

3) 推奨グレードの決定

エビデンスレポートの内容を吟味し、最終的に得られた子宮頸がん検診の利益と不利益を対比し、推奨の可否を検討した。推奨グレードの判断基準は利益と不利益であり、各々の結果についての科学的根拠と利益と不利益の対比はすでにエビデンスレポートに示されている。しかし、利益と不利益に関する受け止め方は個人の価値観により異なる。そこで、最終的に推奨グレードを決定するために、科学的根拠を参照した上で、ガイドライン委員会の各メンバーが対象となる検診方法の優先順位付けを行った。

多元的意思決定分析(MCDA; multiple criteria decision analysis)は政策決定に関与する複数の要因に配慮し、意思決定を行うための手段である^{6,7)}。検診方法の利益と不利益を直接比較する方法ではないが、意思決定に関与する複数の要因を取り込み、優先順位を決定することができる。その一つである階層分析法を用い、検診の評価基準となる要因について各検診方法の優先順位を決定した。利益として浸潤がん罹患率減少効果、不利益として偽陽性、過剰診断を要因として、1)スクリーニングの要件として、2) 2つの要因のうちどちらが重要か、2)各要因の観点から、個々の検査方法のどちらがより好ましいかを評価した。ガイドライン作成委員会の個々のメンバーに、エビデンスレポートとガイドライン・ドラフトを提示したうえで記入後の調査票を回収し、分析結果である3つの検診方法の優先順位を2019年7月に開催した最後のガイドライン作成委員会で提示し、最終的な推奨グレードの決定に用いた。

さらに、判断基準の要因に費用/医療資源と価値観(受診者の選択嗜好性、受診率向上に寄与する可能性があるか)を加えて、同様の検討を行った。

4. 外部評価

2018年11月12日にガイドライン・ドラフトを公開し、パブリックコメントを募集した。2018年11

月 22 日に公開シンポジウムを開催し、日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会、日本臨床細胞学会から推薦された方々と、希望者から意見をいただいた。この意見をもとに一部の追加解析や文献の収集を行なった。再度ガイドライン作成委員会を開催し、ドラフト第二案を作成した。

5. ガイドラインの公表

ドラフト第二案を国立がん研究センター社会と健康研究センター運営会議の審査・承認後、国立がん研究センター執行役員会の検討を経て、国立がん研究センター社会と健康研究センターから「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン更新版」として公表した。本ガイドラインの PDF 版を「科学的根拠に基づくがん検診推進のページ(<http://canscreen.ncc.go.jp/>)」に公開した。また本ガイドラインは全国の都道府県並びに市区町村に配布する。

IV. 子宮頸がん検診のエビデンス

1. HPV 検査を用いた方法による浸潤がん罹患率減少効果

細胞診・HPV 検査併用法について浸潤がん罹患または CIN3+以上をエンドポイントとし、検討した無作為化比較試験は、イタリアの NTCC の第1相⁸⁾、オランダの POBASCAM⁹⁾、英国の ARTISTIC¹⁰⁾、スウェーデンの Swedescreen¹¹⁾の4研究であった。また同様の条件で HPV 検査単独法を評価した研究は、フィンランドの Finnish trial¹²⁾と、カナダの HPV FOCAL¹³⁾の2研究であった。

インドで行われた細胞診単独法、HPV 検査単独法、視診(VIA)の3つを比較した研究¹⁴⁾は、開発途上国で行われたものであり細胞診の精度や診療技術の差が懸念されること、無作為化割り付けがクラスター単位であることから主解析のメタアナリシスには採用しなかった。

各研究については、全研究期間内の様々な時期にアウトカムの分析を行った複数の論文が公表されており、無作為化比較試験の基本情報も1論文に必要な情報がすべて網羅されているわけではなかった。

細胞診単独法と比較し、細胞診・HPV 検査併用法が浸潤がん罹患率減少効果に優れる結果であったのは、イタリアの NTCC の第1相のみで、他の研究は統計学的に有意な結果は得られていなかった。ヨーロッパで実施された4件の無作為化比較試験については固定効果モデルによるプール解析(NTCC 第1相および第2相の合同データ⁸⁾、POBASCAM⁹⁾、ARTISTIC¹⁰⁾、Swedescreen¹¹⁾)が実施され、HPV 検査に基づくスクリーニング法による浸潤がん罹患率減少効果は細胞診単独によるスクリーニング法と比較し、罹患率の相対リスク比(incidence rate ratio) = 0.60 [95%信頼区間(CI: confidence interval): 0.40–0.89]と報告されていた¹⁵⁾。

HPV 検査は HC2 または同等の高リスク HPV 遺伝子タイプを検出するプラットフォームが使用されていた。検診間隔は1ラウンドあたり3~5年で、各無作為化比較試験での検診結果に応じた精密検査や追跡、治療に関するアルゴリズムは多様であった。細胞診・HPV 検査併用法として分類された4つの無作為化比較試験のうち、第2ラウンドの検診にも細胞診・HPV 検査併用法が実施されたのは2件のみで(POBASCAM⁹⁾、ARTISTIC¹⁰⁾)、他の2件(Swedescreen¹¹⁾、NTCC 第1相⁸⁾)の第2ラウンドは細胞診のみであった。

ヨーロッパより6件(NTCC 第1相⁸⁾、NTCC 第2相⁸⁾、ARTISTIC¹⁰⁾、Swedescreen¹¹⁾、POBASCAM⁹⁾、Finnish trial¹²⁾)の無作為化比較試験に参加した合計374,874人の健常な地域住民を対象としたネットワーク・メタアナリシスを行い、HPV 検査に基づく検診と細胞診単独による検診における浸潤がん罹患率減少効果を検討した(図1)。その結果からは HPV 検査に基づく検診法(併用法、単独法含め)は細胞診単独による検診法と比較し、平均31%の浸潤がん罹患率減少効果が認められたが、信用区間は null effect を含み、強い証拠はなかった(ハザード比 [HR]=0.69[95%CrI:0.42–1.08]; $P=27%$)。予測区間からは HPV 検査に基づく検査のほうが利益がある集団が多い(最高73%の浸潤がん罹患減少)と予測されるが、逆に細胞診のほうが利益がある集団も予測された(最高47%の浸潤がん罹患減少)。他のランダム効果モデルを使用した感度

分析でもこれらの結果は、4モデル中3モデルと同様であった。インドの研究を追加した場合、平均効果として28%の浸潤がん減少効果が認められたが、信用区間は依然として1を含んでおり強い証拠はなかったが、感度分析では、4モデル中2モデルで、信用区間はnull値(=1)を含まず、HPV検査を含むスクリーニング検査が細胞診単独法を上回る弱い効果が示された(図2)。信用区間上限が1を下回った2モデルの事後的な逐次解析の結果からは、ランダム誤差の可能性は否定されたが、サンプル数が少ないあるいは追跡期間が短いことからのパワー不足の可能性が示唆された。ただしこの2つのモデルは主解析ではないので、判断根拠としては控えめに扱う必要がある。

HPV検査単独法による検診に限定すると、2件の無作為化比較試験(NTCC第2相⁸⁾、Finnish trial¹²⁾)から得られた結果では、HR=0.86と点推定値はHPV検査単独法がわずかに優越であったが、信用区間は広く、どちらがより優れるという証拠は得られなかった(図3)。

同様に、併用法を採用した4件の無作為化比較試験に限定すると、併用群の平均43%の浸潤がん減少効果が認められたが、強い証拠ではなかった(HR=0.57[95%CrI: 0.27–1.11]; $I^2=30\%$)。インドの無作為化比較試験¹⁴⁾を含めた5件で解析しても同様であった(HR=0.82[95%CrI: 0.48–1.42]; $I^2=39\%$)(図4)。

HPV検査単独法と併用法を直接比較した無作為化比較試験はなく、両者の比較効果はネットワーク・メタアナリシスから得られる間接比較から推定した。点推定値としては併用法が平均32%の浸潤がん減少効果が認められたが、信用区間は広く、どちらがより優れるという証拠は得られなかった(HR=0.68 [95%CrI: 0.23–1.76])。

表4に、細胞診単独法と比較した浸潤がん罹患率減少に関するまとめを示した。HPV検査単独法では、研究数2件、対象数252,156人、研究の質High、一貫性Low、一般化Highであった。細胞診に対する相対リスクは0.86 (95%CrI: 0.38–2.00)、絶対イベント数のリスク差は16人減少(1,000,000人年)であった。臨床的に細胞診相当あるいはそれ以上の可能性があることから、浸潤がん罹患率減少効果のエビデンスレベルはMODERATEと判断した。細胞診・HPV検査併用法では、研究数4件、対象数122,718人、研究の質High、一貫性Low、一般化Highであった。細胞診に対する相対リスクは0.57 (95%CrI: 0.27–1.11)、絶対イベント数のリスク差は48人減少(1,000,000人年)であった。

2. HPV検査を用いた検診方法による子宮頸部上皮内病変(CIN)の追加的検出効果

子宮頸がん検診のアウトカム指標としては、子宮頸がん死亡率(表3:アウトカムのレベル・ランク1)、浸潤がん罹患率(同ランク3)が絶対指標として用いられる⁴⁾。しかし、先進国における子宮頸がん罹患率は高くないことから、代替指標として前がん病変であるCIN3あるいはCIN2を含んだ指標(同ランク4–5)が中間アウトカムとして評価されている。前がん病変であるCIN3と浸潤がん罹患率が減少すること(同ランク4)が、最終結果である子宮頸がん死亡率を減少させる可能性を示唆するという考えから、HPV検査の評価にしばしば用いられている。しかし追跡期間が短いとCIN3と

浸潤がん罹患率の減少を証明することが困難なことから、次なる評価指標として累積 CIN3+病変検出率の増加(同ランク 5)が検討されている。今回のガイドラインの作成にあたってはランク 3 の浸潤がん罹患率までを利益として評価したが、ランク 4、5 については参考データとして以下に示す。

ヨーロッパからの無作為化比較試験 6 件に加え、カナダの研究 1 件(HPV FOCAL¹³⁾、を加えた合計 7 件の無作為化比較試験が CIN の追加的検出効果を評価していた。HPV FOCAL は HPV 検査単独法と細胞診単独法を比較した研究である。

メタアナリシスでは、累積 CIN3+検出率は、HPV 検査を含む検査法が細胞診と比べ、より多くの病変を検出できるという証拠は得られなかった(相対検出率 [RD: relative detection] = 1.10 [95% CI: 0.89—1.36]; $P=75\%$)。サブグループ解析においても併用法、HPV 検査単独法の両者ともに細胞診単独法と検出率が異なる証拠はなかった。HPV 検査を含む全研究では CIN3+検出率の追加的検出効果の 95%信頼区間は null effect(RR=1)を含んでいた。HPV 検査単独法および併用法のサブグループ解析でも同様の結果であった。また感度分析においても全体として同様の結果であった。

次に介入による一定期間内の CIN2+検出率の増加後に CIN3+の検出率が減少するかを確認した。1ラウンド目で CIN2+検出率が高ければ、それを除いたものが対象となる 2 ラウンド目で CIN3+検出率が減少するかもしれない。ラウンド間の間隔が短ければ CIN3+検出を把握できない可能性があるため、2 つのラウンド全体の CIN2+検出率と 2 ラウンド目終了後以降の CIN3+検出率を検討した。Finnish trial を除く 6 件の無作為化比較試験が 1 ラウンド目の CIN2+検出率上昇とその後の CIN3+検出率減少を検討していた。HPV 検査を含む検査法は細胞診単独法と比較して 1 ラウンド目には CIN2+ 検出率が 48% 増加するという強い証拠 (RD=1.48[95%CI:1.14—1.96]; $P=81\%$)が認められた。しかし、2 ラウンド目の CIN3+検出率は研究により多様な結果であり、HPV 検査を含む検査法が細胞診単独法より CIN3+検出率が減少する証拠は認められなかった(RD=1.05[95%CI:0.49—2.40]; $P=90\%$)。

表 4 の下段に、累積 CIN3+検出率の増加に関するまとめを示した。HPV 検査単独法では、細胞診に対する相対リスクは 1.26 (95%CI: 0.76—2.12)、絶対イベント数のリスク差は 329 人増加(1,000,000 人年)であった。

細胞診と HPV 検査併用法では、細胞診に対する相対リスクは 0.99 (95%CI: 0.78—1.27)、絶対イベント数のリスク差は 13 人減少(1,000,000 人年)であった。

3. 細胞診、HPV 検査を用いた検診方法のスクリーニング精度

健常者を対象としたスクリーニング精度の研究では、24 件の前向きコホートを評価の対象とした。

HPV 検査については 13 種の高リスク HPV 遺伝子型を検出する HC2 が 19 件に使用されており、このほかにも Aptima HPV[®]、cobas[®] HPV 等が採用されていた。HC と他の HPV 検査プラットフォームを直接比較した研究は 6 件あり、Aptima HPV[®]、遺伝子タイプ 16 と 18 のみに限定したプラットフォームは特異度に優れる傾向が認められたものの、感度は劣るというトレードオフの関係がみられた。また careHPV[®]は精度全体(つまり判別能自体)が劣る可能性が示唆された。

CIN3+をアウトカムとした感度・特異度

細胞診(ASC-US+)、HC2、すべての HPV 検査についてそれぞれ 9 研究(87,465 人)、8 研究(60,383 人)、12 研究(118,811 人)を採用し、メタアナリシスで統合感度、統合特異度を求めた。

1 CIN3+をアウトカムとした細胞診の精度

細胞診(ASC-US+)の統合感度および統合特異度はそれぞれ 0.658(0.356–0.882)と 0.934(0.843–0.974)であった。

2 CIN3+をアウトカムとした HPV 検査の精度

HC2 の統合感度および特異度はそれぞれ 0.956 (0.856–0.991)と 0.906 (0.852–0.942)であった。すべての HPV 検査の統合感度および統合特異度はそれぞれ 0.933 (0.860–0.974)と 0.894 (0.855–0.924)であった。

3 CIN3+をアウトカムとした細胞診と HPV 検査の精度比較

細胞診と HPV 検査のスクリーニング精度を直接比較した 14 研究によるメタアナリシスから相対感度・特異度を求めた。細胞診(ASC-US+)を 1 としたときの HC2 の相対感度は 1.347(1.016–2.077)、相対特異度 0.944(0.866–1.020)、全 HPV 検査の相対感度は 1.404(1.113–1.917)と相対特異度は 0.945(0.890–0.998)であった。

細胞診(ASC-US+)と HC2 両者の結果を同時に用いるスクリーニング精度(どちらか一方でも陽性の場合スクリーニング陽性と判定する方法)が 6 研究(19,113 人)で評価されていた。統合感度は 0.985 (0.780–0.999)、統合特異度は 0.844 (0.684–0.932)と細胞診単独および HPV 検査単独の両者と比し、全体として感度は優れているが、特異度に劣る傾向が認められた。細胞診単独に対する相対感度および相対特異度はともに有意差があり 1.362 (1.007–2.671)と 0.916 (0.880–0.952)、HC2 単独に対する相対感度および相対特異度は 1.103 (0.951–1.467)および 0.937 (0.896–0.977)と特異度のみ有意に劣る結果であった。

4. 子宮頸がん検診の不利益

1) 偽陽性率

偽陽性率は、 $1 - \text{統合特異度}$ として算出可能である。先に提示した感度および特異度のメタアナリシスの結果を用い、検診 1,000 人あたりの真陽性者数と偽陽性者数を比較した。

細胞診と比較して、真陽性者数は HPV 検査で 5 人増加、細胞診・HPV 検査併用法で 7 人増加した。一方、細胞診と比較して、偽陽性者数は HPV 検査で 42 人増加、細胞診・HPV 検査併用法で 101 人増加した。両者の差は、59 人であった。

細胞診と比較し、HPV 検査単独法および細胞診・HPV 検査併用法では偽陽性者数は明らかに増加した。併用法では特にその増数は大きかった。

2) 偽陰性率

浸潤がんに対するスクリーニング検査の陰性(がんの偽陰性)は対象者にとって不利益となる。

偽陰性率を正しく評価するため、対象者全員にコルポスコピーを行った 3 つの研究をレビューしたが、浸潤がんの偽陰性率は 0 から 25%まで報告されていたものの、浸潤がんの数が 1 桁から 2 桁の報告であり、信頼区間が広く、どのスクリーニング検査が偽陰性率が高いかという評価は困難であった¹⁶⁻¹⁹。

3) 不安

子宮頸がん検診には、検診に対する羞恥心や不安のほか、がん検診に共通してみられる検診陽性結果を受け取ったときの不安やコルポスコピーの心理的負担も考えられる。

子宮頸がん検診の不安を評価した量的研究は 9 研究であったが多くは細胞診陽性者を評価していた。細胞診陽性の女性は一般的に不安スコアが高く、一部の女性では抑うつやパニックを起こしたと報告されている^{20, 21}。細胞診検査で ASC-US、LSIL へのトライアージとして、HPV 検査、細胞診、いずれかの informed choice の 3 群に割り付けた無作為化比較試験では、子宮頸がんに対する不安ではトライアージ方法別の差はなかった^{20:McCaffery-2010}。

一方 HPV 検査に伴う不安を評価した量的研究は 2 研究しかなかった。ARTISTIC 研究の付随研究では、HPV 検査陽性者は、細胞診陽性者と精神的な負担や不安に差はなく、1 次スクリーニングに HPV 検査が追加されることによる精神的な影響は小さいと報告されている²³。

不安に対する量的研究が少ないことから、Hendry のレビュー²⁴を参照し質的研究のレビューを行った。その結果、HPV 検査の導入には、ネガティブな感情ばかりではなく、ポジティブな感情も認められた。ネガティブな感情は必ずしも HPV 検査や感染に関するものではなく、子宮頸がんや精密検査に関するものも含まれていた。一方、パートナーとの関係に関連するネガティブな感情は複数の研究で報告されている。しかし、調査後の受診行動をフォローした研究では、これらの感情は必ずしも検診受診抑制にはつながっていなかった。

4) 過剰診断

進行速度の遅い前がん病変や早期のがんは放置しても現病死に至らない場合があり、過剰診断と呼ばれ、集団としてみた場合の最大の不利益となりうる。子宮頸がん検診については過剰診断の検討は乏しく、2 つの研究を認めるにとどまった。オランダから MISCAN モデルを用いた細胞診による子宮頸がん検診の過剰診断推計の報告がみられた²⁵。Marmot Report²⁶の過剰診断割合の定義のうち、住民全体の観点からみた検診開始から生涯にわたる CIN3+の診断例における過剰診断割合はほぼ 50%と、かなり大きな値を示していた。またフィンランドの細胞診単独法と HPV 検査単独法を比較した無作為化比較試験の成績を用いた推計²⁷では CIN3+の病変で細胞診 52.1%、HPV 検査 69.4%と推計されていた。

5. 費用効果分析

子宮頸がんに関する費用効果分析の多くは、HPV ワクチンの使用を前提としたものであった。今回はワクチンをモデルに加えていない研究について検討した。

細胞診単独法、HPV 検査単独法、細胞診・HPV 検査併用法の 3 つを比較した論文が 4 件あり、費用対効果が優れていたのは、HPV 検査単独法 2 件と併用法 2 件であった。この 4 件の論文において、細胞診単独法と HPV 検査単独法を比較した分析では、費用対効果が優れていたのは細胞診単独法 1 件、HPV 検査単独法 3 件であった。細胞診単独法と併用法を比較した 5 件の論文では合わせて 8 つのシナリオで比較していたが、費用対効果が優れていたのは細胞診単独法 1 件、併用法 7 件であった。細胞診単独法が優れていた論文は、細胞診陽性者への HPV トリアージを用いた方法であり、現行のわが国の状況に近いセッティングであった。

費用効果的には、細胞診単独法、HPV 検査単独法、細胞診・HPV 検査併用法の 3 者を比較すると、おおむね、1.細胞診・HPV 検査併用法、2.HPV 検査単独法、3.細胞診単独法の順に費用対効果が優れていた。ただし、設定条件によっては併用法よりも HPV 検査単独法の費用対効果が優れる場合や、細胞診単独法に HPV トリアージをセットで行っている場合は、併用法との効果の差が小さく、細胞診単独法のほうが優れている場合もあり、いずれの方法が費用効果的かを断定することはできなかった。

V. 証拠のレベル

(利益)

HPV 検査を含む方法(HPV 検査単独法、細胞診・HPV 検査併用法)で、浸潤がん罹患率をエンドポイントとした先進国で行われた 6 研究を用いたメタアナリシス(対象数 374,874 人)では、細胞診単独法に対する相対リスクは 0.69 で 95%信用区間は 0.42–1.08 と null effect を含み、感度分析の 4 モデル中 3 モデルで同様であったが、1 モデルで null effect を含んでいなかった。インドの研究を含む 7 研究を用いたメタアナリシス(対象数 441,058 人)でも結果は同様であったが、感度分析 4 モデル中 2 モデルで信用区間は null effect を含んでいなかった。HPV 検査を含む方法全体で評価した場合、浸潤がん罹患率減少効果で、細胞診単独法を上回る弱い証拠が得られた。信用区間上限が1を下回った 2 モデルの事後的な逐次解析の結果からは、ランダム誤差の可能性は否定されたが、サンプル数が少ないあるいは追跡期間が短いことからのパワー不足の可能性が示唆された。予測区間の広がりからは、年齢・HPV プラットフォーム・検診間隔・検査毎のアルゴリズムなどによっては、細胞診単独法を上回る場合と、そうでない場合がありえることが示唆された。

1. HPV 検査単独法

HPV 検査単独法で、浸潤がん罹患率をエンドポイントとしていた 2 研究を用いたメタアナリシス(対象数 252,156 人)では、細胞診単独法に対する相対リスクは 0.86 で 95%信頼区間は 0.38–2.00 と広く、細胞診単独法とどちらで利益が上回るという証拠は得られなかった。絶対イベント数のリスク差は 100 万人年あたり 16 人減少であった。中間アウトカムである累積 CIN3+検出率についてみても、細胞診単独法を相対的に上回るという証拠は得られなかった。ただしこの結果に関しては、HPV 検査を含む方法全体で評価した場合でさえパワー不足が示唆されていることから、更に対象数を絞ったことによる影響が大きいと考えられた。

以上の結果から、HPV 検査単独法が細胞診単独法を上回るという証拠は得られなかったが、HPV 検査を含む方法全体での分析結果を踏まえると、細胞診単独法に相当あるいはそれ以上の可能性を示唆するとみて、証拠のレベルを MODERATE と判定した(表 5)。

2. 細胞診・HPV 検査併用法

細胞診・HPV 検査併用法で、浸潤がん罹患率をエンドポイントとしていた 4 研究を用いたメタアナリシス(対象数 122,718 人)では、細胞診単独法に対する相対リスクは 0.57(95%CrI: 0.27–1.11)で、細胞診単独法を利益で上回るという弱い証拠が得られた。絶対イベント数のリスク差は 100 万人年あたり 48 人減少であった。中間アウトカムである累積 CIN3+検出率についてみても、細胞診単独法を相対的に上回るという証拠は得られなかった。ただしこの結果に関しては、HPV 検査を含む方法全体で評価した場合でさえパワー不足が示唆されていることから、更に対象数を絞ったことによる影響が大きいと考えられた。

以上の結果から、細胞診・HPV 検査併用法が、細胞診単独法を上回るという証拠は得られなかったが、HPV 検査を含む方法全体での分析結果を踏まえると、細胞診単独法に相当あるいはそれ以上の可能性を示唆するとみて、証拠のレベルを MODERATE と判定した(表 5)。

(不利益)

1. HPV 検査単独法

HPV 検査単独法の統合特異度は、細胞診単独法の 0.947(95%CrI:0.915—0.967)に比べて 0.904(95%CrI:0.879—0.924)と低く、偽陽性は検診 1,000 人あたり細胞診単独法に比べて 42 人増加する。検診受診者 1,000 人あたりの要精検者数は 112 人であった。

HPV 検査単独法と細胞診単独法を比較したフィンランドでの無作為化比較試験の成績を用いた過剰診断割合の分析によると、CIN3+の過剰診断割合は細胞診単独法が 52.1%であるのに比べて、HPV 検査単独法が 69.4%と増加することが示されていた。

2. 細胞診・HPV 検査併用法

細胞診・HPV 検査併用法の総合特異度は、細胞診単独法に比べて 0.844(95%CrI:0.684—0.932)と低く、偽陽性は検診 1,000 人あたり細胞診に比べて 101 人増加する。検診受診者 1,000 人あたりの要精検者数は 173 人であった。

細胞診・HPV 検査併用法と細胞診単独法を比較して過剰診断割合を求めた研究はなかった。

VI. 利益と不利益の対比

1万人の女性が子宮頸がん検診を受診した場合、いずれの方法であっても浸潤がんの発症は3人程度に抑制できる(図5)。一方、細胞診に比べて HPV 検査を含む方法では、要精検者数、CIN3以上の病変で治療対象者数が増加する。細胞診と HPV 検査併用法では、細胞診の約3倍の要精検者数、CIN3以上の病変で治療対象者数となる(図5)。

細胞診と比べて、HPV 検査を含む方法では1万人あたり浸潤がん罹患患者数2~3人減少する。浸潤がん罹患率減少効果は、HPV 検査単独法と HPV 検査併用法に大差はない。しかし、細胞診と比べて、両者とも偽陽性者数は著しく増加する。特に、細胞診・HPV 検査併用法の偽陽性者数は HPV 検査単独法の約3倍であり、不利益を比較すると、細胞診、HPV 検査単独法と細胞診・HPV 検査併用法で明らかに差がある(図6)。

これらの結果をもとに、利益と不利益の対比は、HPV 検査単独法(医師採取)は、利益はあるが不利益中等度(MODERATE)、細胞診・HPV 検査併用法は、利益はあるが不利益大(LOW)と判断した。

VII. その他の判断材料

1. 費用／医療資源

保険点数をもとに費用を考慮すると²⁸⁾、細胞診は細胞診診断 200 点、HPV 検査は 360 点であり、両者の採取にあたっては子宮頸管粘液採取料 40 点であった。すなわち HPV 検査単独法、細胞診・HPV 検査併用法は、細胞診単独法のそれぞれ 1.7 倍、2.5 倍であった。精密検査としてのコルポスコピーは 210 点であり、組織採取 200 点、病理組織標本作製料 860 点、組織診断 450 点とすべて合わせて 1,720 点であった。

費用効果分析で検討した研究は、すべて海外の研究結果であった。スクリーニング検査やその後の診療費用等が国によって異なっているが、特に HPV 検査の費用を動かした感度分析を行っているもの、すなわちわが国での HPV 検査の費用が分析対象に含まれているものを主体に検討した。おおむね 1. 細胞診・HPV 検査併用法、2. HPV 検査単独法、3. 細胞診単独法の順に費用効果的に良好であるという結果にはなったが、HPV 検査を含む方法の検診間隔は 3 年のものがほとんどであった。

日本の子宮頸がん検診の中心をなす産婦人科医の分布について検討したが、平成 28 年度医師・歯科医師・薬剤師調査によれば、産婦人科・産科・婦人科を主たる診療科としている医師は、人口 10 万人あたり 10.4 人であり、平均を上回るのは 47 都道府県中 14 都道府県であった²⁹⁾。これらの診療科医師のいない市区町村は全国市区町村の 43.6%に及び、北海道にいたっては、全市区町村の 76.2%を占めていた。婦人科医は都市部へ偏在しており、人口あたりの婦人科医割合と子宮頸がん検診受診率は相関関係にあり、婦人科医が不足している地域では受診率が低いという国内の報告が認められた^{28:Sano-2017}。また診断・治療を担当する日本婦人科腫瘍学会専門医の偏在の報告も見られ、地域格差は歴然として存在する^{29:Fujii-2017}。従来どおり婦人科医が検体を採取するという前提に立つと、細胞診と HPV 検査は採取法が同様であり、HPV 検査を導入することでスクリーニング検査のキャパシティ不足が新たに発生するということは考慮せずともよく、検診間隔を延長することで対応は可能と考えられた。また HPV 検査の自己採取法が将来的に容認された場合は、婦人科医のリソースが少ない地域への対応も可能になることが期待された。

一方 HPV 検査陽性者の経過観察・追跡に要するマンパワーについては、検診結果毎のアルゴリズムが作成されていない現状では検討が困難であるが、婦人科医が不足している地域では、大きな問題となる可能性は十分あると考えられた。同様にコルポスコピーに関しても、専門医の修練項目に含めている婦人科腫瘍学会専門医や教育施設が偏在を示していた³¹⁾。HPV 検査を含む検診手法を用いた場合に、要精検者は増加するが、そのすべてにコルポスコピーを行うと、コルポスコピーのキャパシティを大幅に超えてしまうことが予想され、諸外国と同様にキャパシティ不足を回避するためのトライアージアルゴリズムの工夫が必要かつ十分条件と考えられた。

以上から、HPV 検査単独法でも細胞診・HPV 検査併用法でも費用/医療資源の観点からは、実施を制限すべきであるというほどの大きな問題はないと考えられたものの、HPV 検査陽性で長期追跡を要するものに対する医療資源という点では、十分な配慮が必要と考えられた。

2. 価値観・受診意欲の向上

HPV 検査に対する価値観や感情を評価した質的研究が 11 件報告されていた。HPV 検査に対してポジティブな価値観や感情を示した論文と、逆にネガティブな価値観や感情を示した論文とに二分された³²⁻⁴²⁾。

ポジティブな価値観や感情を示した論文では、従来の細胞診検査では HPV 感染がわからないことなどから、二者択一した場合細胞診単独法を選択するものは 20 人中 1 人もなく、全員が HPV 検査を含んだ方法を選択していたことが報告されている³⁴⁾。また HPV 感染が一過性の性感染症であることを理解したうえで、たとえ HPV 検査で感染が確認されても、自分の免疫力で排除できる、1 年後のフォローアップ検査で陰性とわかることが喜びにつながる、パートナーへの安心感につながるといった報告がみられた³³⁾。

一方、ネガティブな価値観や感情を示した論文では、HPV 感染を家族やパートナーに伝えることへのためらいを示す研究のほか、HPV 検査陽性を伝えられた場合、がんの告知と同様の不安やショックを感じるという報告が見られたが、多くは HPV 感染が一般的かつ一過性であるという特徴への理解不足からくるものであり、また一般的ながん検診に共通した反応でもあった^{32, 33, 36-42)}。

HPV 検査に対する価値観や感情を population レベルで評価した量的研究は行われていなかったため、これらの価値観や感情を示すものの割合は定かではない。質的研究から明らかとなった個々の意見は必ずしも一様ではなく、検査結果に対して多様な反応が起こりうることを示唆している。ネガティブな価値観を示した論文においても、HPV 検査の普及を批判する論調ではなく、新しい検査方法としてどこに配慮が必要か、情報提供として何が必要かを示す建設的な内容であった。これらの文献からは、1)細胞診を含めた既存のがん検診と異なり HPV 検査があくまで将来のリスクを示しているだけに過ぎないこと、2)性感染症の検査であり、他人に結果を相談しにくいこと、という 2 点について、一定の配慮が必要であり、きちんとした情報提供のあり方と、相談窓口の提示が必要であることを示唆している。すでに国内の様々なウェブサイトやリーフレット等で HPV 感染症に対する適切な情報提供が行われているが、引き続き情報提供を充実させていくべきである。

HPV 検査を用いることによる検診受診意欲の向上については、開発途上国や欧米での長期未受診者を対象とした HPV 検査単独法の自己採取法の介入研究において、おおむね検査受診率の増加を認めており、すでにオランダをはじめとして長期未受診者への第 2 選択として HPV 検査の自己採取法がガイドラインで推奨されている。

VIII. 対象年齢の検討

1. 細胞診の対象年齢

細胞診の開始年齢を検討したのは英国⁴³⁾、カナダ⁴⁴⁾、オーストラリア⁴⁵⁾、スウェーデン⁴⁶⁾、フィンランド⁴⁷⁾の5つの症例対照研究であった。オーストラリア研究とスウェーデン研究は、浸潤がん罹患年齢から遡っての受診について20代を一括して検討していた。他の研究では、20代前半と後半を分離して検討していた。20代を一括して検討した2研究では、20代に浸潤がん罹患率減少効果を認められたが、20代前半と後半を分離した研究では、20代前半での浸潤がん罹患率減少効果は認められなかった。一方、30歳以降では有意な結果は得られない場合もあるものの、浸潤がん罹患率減少の傾向を認めていた。

以上をまとめると、30歳以降に関しては浸潤がん罹患率減少効果の証拠の信頼性が高いが、20代の特に前半に関しては、証拠は必ずしも確実ではなく研究によって相反する結果が得られている。その一方で国内の要精検率は、2015年度の地域保健・健康増進事業報告によると20～29歳が3.9%と、30～39歳の3.0%、40～49歳の2.5%に比べて高く、逆にがん発見率が0.02%と、他の年齢での0.05%に比べて低いことから不利益としての偽陽性率が高くなると考えられた。

一方、終了年齢を検討したのは英国⁴⁸⁾、カナダ⁴⁴⁾、スウェーデン⁴⁶⁾、フィンランド⁴⁹⁾、米国⁵⁰⁾、イタリア⁵²⁾の7つの症例対照研究であった。これらの研究では、50～70歳の検診受診がおおむね60～80代前半(最長100歳)の子宮頸がん死亡あるいは浸潤がん罹患率減少につながるか(検診を終了してもその効果が継続するか)を検討していた。50代前半の細胞診による検診受診により、以降の子宮頸がん死亡率あるいは浸潤がん罹患率の有意な減少を認めた。50代後半から60代の受診については、一部の研究で有意な結果は認められないものの、一貫して以降の子宮頸がん死亡率あるいは浸潤がん罹患率減少を認めた。70歳以降の受診について評価していたのは米国の1研究⁵⁰⁾のみであった。この研究では浸潤がん罹患率減少について有意な結果は得られなかったが、対照群のうち子宮全摘術の可能性のある例を除外した場合のサブ解析で有意な結果となった。このように60代の受診に関しても60代後半までに受診した場合には、一貫してその後も一定期間浸潤がん罹患率・子宮頸がん死亡率減少効果が持続することが示されているが、70代も受診に関しては確定的な証拠はなかった。要精検率については60代以上の成績は乏しいが、国内の地域保健・健康増進事業報告では60～69歳0.8%、70代以上0.7%と低く、がん発見率は0.03%であった⁵³⁾。

ガイドライン作成委員会においても、細胞診の対象年齢について上限69歳は完全な意見の一致をみたが、下限に関しては必ずしも意見の一致をみたわけではない。20代前半は偽陽性率が高くなるという点で不利益が大きくなり、かつ浸潤がん罹患率減少効果について相反する結果もあるという点で意見は分かれた。しかし20代前半に関して分析した研究数自体が少ないことや、この世代での罹患率の上昇がみられるわが国での評価研究がないことから、20代前半を積極的に対象から外すということは妥当ではないという意見もみられた。このため細胞診の対象年齢下限については、20歳とし、20代前半については、今後わが国で症例対照研究やシミュレーションによ

り検証をしていくことを課題とした。また細胞診の効果が長期的に継続することから 69 歳までで検診を終了することが妥当ではあるが、69 歳までに検診の受診歴が長期間ないものに対しては終了年齢を超えても受診機会は提供するよう配慮が必要である。

2. HPV 検査の対象年齢

HPV 検査についての有効性を検証する無作為化比較試験の対象年齢は 20～65 歳であった。浸潤がん罹患率減少効果が単独で確認できたイタリア研究の対象年齢は 25～60 歳、死亡率減少効果が確認できたインド研究の対象年齢は 30～59 歳であった。Ronco らのプール解析によると 30 歳未満で浸潤がん罹患率減少効果は確認できず(Rate ratio 0.98, 95%CI: 0.19–5.20)、30～34 歳では有意な結果が得られていた¹⁵⁾。HPV の感染率は年齢が上がるにつれて低下し、新規感染率も同様に減少する。新規感染からの CIN3+発症率は低く、年齢が上がるにつれて若干減少する。Kaiser Cohort 研究では 60～64 歳の新規感染率は 1.7%であった⁵⁴⁾。モデル研究では、55 歳時 HPV 検査陰性のその後の子宮頸がん生涯発症率は 0.05%であった。70 歳まで細胞診検査陰性継続者の生涯発症率は 0.08%であった⁵⁵⁾。年齢別の要精検率では、各研究で年齢区分が異なっていたが、おおむね 25～29 歳(24.5–27.7%)と 30 歳以上(12.1–14.9%)で要精検率の大きな差がみられた。よって開始年齢は 30 歳以上が妥当であると考えられた。また HPV 検査の将来予測の信頼性が高いことと 60 歳以上での新規感染率が低いことから 60 歳時点で HPV 検査陰性であれば以降の発症の可能性は極めて低いと予想され、終了年齢は 60 歳が妥当と考えられた。

IX. 検診間隔

1. 細胞診の検診間隔

細胞診の検診間隔については、IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume10⁵⁶⁾や細胞診の最新のシステマティックレビュー論文⁵⁷⁾などを参考に症例対照研究やコホート研究を収集し^{52, 56~65)}、浸潤がん罹患率減少効果が確認される検診間隔をレビューした。細胞診未受診者を比較対象とした場合、細胞診による検診間隔は6年以上でも統計学的有意に浸潤がんの発症を低下させることが可能な場合があると考えられた。ただしこの効果は年齢が若年になると小さくなる傾向があり、40歳未満の女性においては検診間隔が3年未満であれば、統計学的有意に浸潤がんの発症を低下させることが可能と考えられた。

2. HPV 検査の検診間隔

HPV 検査の有効性を評価した研究は、その検診間隔を3年や5年に定めて行っている。検診後のアルゴリズムが異なることから、検診間隔が3年の場合と5年の場合の結果を比較して適切な検診間隔を評価することは妥当ではないと考えられた。このため初回検査陰性のその後のCIN3+の累積発症リスクをHPV検査と細胞診で比較し、細胞診の検診間隔の何倍にHPV検査は延長できるかを検討した。米国 Kaiser Permanente Northern California 研究^{54, 66)}、スウェーデンの Swedescreen 研究¹¹⁾、オランダ POBASCAM⁹⁾、米国ニューメキシコ州での研究⁶⁷⁾、ヨーロッパの Joint European cohort の研究⁶⁸⁾、英国 ARTISTIC 研究¹⁰⁾はいずれも HPV 検査陰性者の検診間隔を、細胞診の2~3.5倍に延長することが可能という結果であった。

X. HPV 検査自己採取法

細胞診の自己採取法は、「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¹⁾に記載したとおり、検体採取率自体が 10%程度と低すぎて、検査として使用できるものではなかった。一方 HPV 検査は子宮頸部に必ずしも採取器具が到達しなくても採取が可能である。なお、ここで検討されている自己採取法は、あくまで HPV 検査単独法であり、細胞診併用法ではない。

医療資源の乏しい開発途上国から医師採取との精度比較を行った研究が数多く報告されていた。HPV 検査単独法での医療者採取と自己採取の一致率 κ は 0.670(95%CI:0.605–0.737)と良い一致性を示していた。また医療者採取の感度を1としたときの自己採取の CIN3+、CIN2+発見の相対感度はそれぞれ 0.876(95%CI:0.798–0.945)、0.842(95%CI:0.702–0.958)で、医療者採取に比べて 12~15%程度低下していた。医療者採取の特異度を1とした場合の自己採取法の CIN3+、CIN2+発見の相対特異度は、それぞれ 0.983(95%CI:0.960–1.006)、0.982(95%CI:0.966–0.998)であり、医師採取とほぼ同等であった。

2019年にスウェーデンとオランダから医療者採取と自己採取法で、CIN2+、CIN3+の検出率を比較した無作為化比較試験が相次いで報告されたことを受けて、14 件の無作為化比較試験を用いた preliminary なメタアナリシスを行った(文献および必要な情報の収集は必ずしも十分ではない)。このメタアナリシスではコクラン・グループが提唱する修正 ITT 解析(採用基準に合致し、介入となった検診受診者のみを解析対象とする)を主解析とし、ITT 解析(採用基準に合致する無作為化を受けた全対象者を受診の有無を問わず解析対象とする)を感度分析として実施した。HPV 検査単独法において医療者採取と自己採取との間で直接比較を行ったのは 2 件であり、CIN2+、CIN3+ともどちらの採取法がより多くの病変を検出するというはっきりした証拠は認められなかった[CIN2+ ; RD=0.87(95%CrI:0.42–1.67 [95%PI:0.27–2.60])、CIN3+ ; RD=0.93(95%CrI:0.29–2.28 [95%PI:0.15–4.23])]。ネットワーク・メタアナリシスを用いて直接比較のみ、間接比較のみ、直接比較+間接比較の 3 通りで解析したが結果は同様であった。一方、従来の医療者採取による細胞診単独法と、自己採取による HPV 検査単独法を直接比較したのは小規模な 2 件の研究であり、CIN2+、CIN3+とも直接比較では、どちらの方法がより多くの病変を検出するというはっきりした証拠は認められなかったが[CIN2+ ; RD=2.72(95%CrI:0.69–6.43 [95%PI:0.39–10.75])、CIN3+ ; RD=2.16(95%CrI:0.39–6.14 [95%PI:0.20–11.08])]、ネットワーク・メタアナリシスで直接比較と間接比較を統合して解析した場合、CIN2+、CIN3+とも自己採取による HPV 検査単独法のほうが細胞診よりも検出力が上回るという強い証拠が認められた[CIN2+ ; RD=1.86(95%CrI:1.09–3.09 [95%PI:0.72–4.63])、CIN3+ ; RD=2.07(95%CrI:1.21–3.22 [95%PI:0.93–3.98])]。ただし、間接比較に依存した結果であり、直接比較の場合の強い証拠に比べると一段階弱い証拠として扱われるべきものである。これらの分析について、感度分析として行った ITT 解析でも同様の結果であった。

英国やオランダなど検診の受診率が高い先進国では、検診の長期未受診者に対しての自己採取法を用いた無作為化比較試験が 12 件報告されていた。いずれも対照群は受診再勧奨のうえ医

療者採取による細胞診検査受診がアウトカムとなっている。介入群へは自己採取キットの郵送や自宅での手渡しと回収などが行われていた。1研究を除き1.4倍以上の受診率の向上を認めている。またこれらの研究を含んだ3件のメタアナリシスでは、受診率は1.4倍から2.4倍までの上昇が報告されていた。

自己採取によるHPV検査単独法は、医療者採取によるHPV検査単独法に比べれば感度は10%強低下するが、検診の評価アウトカムのランク5に相当するCIN2+、CIN3+の検出率についてどちらの採取法が優れているかのはっきりした証拠は認められなかった。一方、医療者採取による細胞診と自己採取によるHPV検査単独法では、自己採取によるHPV検査単独法が検出力で上回るという証拠が示された。これらの結果からは、自己採取法によるHPV検査単独法が、子宮頸がん検診の手法の一つとして考慮に値することを示唆している。ただしいくつかの留意すべき点がある。HPV検査自己採取法を評価したいずれの研究においても検査陽性者の再検査応諾率やコルポスコピーの応諾率の記載がなく、精密検査受診率がどの程度見込まれるかが判断できないところである。受診率の高い先進国では長期未受診者対策として自己採取法が検討されているが、対象者の20%前後を占める未受診者がたとえ自己採取法による検体を提出したとしても、その後の精密検査受診率はかなり低いと想像される。わが国での従来型子宮頸がん検診の精密検査受診率は74.3%(2015年度地域保健・健康増進事業報告)と、必ずしも高いものではないことから、安易な自己採取の普及は精検受診につながらず、期待した効果を発揮できない可能性が高い。医療資源の乏しい開発途上国の多くは、自己採取HPV検査の導入を検討したが、その後の精密検査・治療の応諾率の低さを懸念して、導入を見送っている。わが国でHPV検査の自己採取法の導入を検討する場合は、検査回収率(受診率)だけではなく精検受診率もアウトカムとした普及と実装研究の結果に基づき議論すべきである。婦人科医の存在しない地域に限定した活用は今後の重要な検討課題であるが、HPV陽性者のフォローアップがそのような地域で達成できるかという点も検討すべき点になる。普及と実装研究の結果、適切な精検受診率が確保されない限り、検診として採用すべきものではない。

XI. 補足検討事項

1. 細胞診検査陽性者への HPV トリアージの評価

わが国では、従来子宮頸部細胞診の判定は日母分類に基づいて行われ、軽度の細胞診異常者に対して細胞診の再検が行われてきた。2008年にベセスダシステム 2001 が導入されるに伴い ASC_US や LSIL に対して、HPV 検査によるトリアージが推奨されるとともに、6 か月以内の細胞診再検も許容されてきた。直ちにコルポスコピーを要するか否かのトリアージとしてどちらの方法が妥当かという精度比較に関して、いくつかの系統的レビューがみられる。細胞診再検と HC2 法の比較を行った Arbyn のレポート⁶⁹⁾では、ASC_US の HC2 によるトリアージで CIN2 以上の病変に対する統合感度は 0.909(95%CI:0.857–0.944)、統合特異度は 0.607(95%CI:0.529–0.680)であった。一方細胞診の再検の CIN2 以上病変に対する統合感度は 0.715(95%CI:0.629–0.788)、統合特異度は 0.684(95%CI:0.599–0.758)であった。HC2 トリアージの CIN3+に対する統合感度は 0.948(95%CI:0.896–0.975)、統合特異度は 0.566(95%CI:0.394–0.723)であった。一方、細胞診再検によるトリアージでは CIN3+に対する統合感度は 0.779(95%CI:0.640–0.876)、統合特異度は 0.574(95%CI:0.404–0.730)であった。HC2 をトリアージに用いることで細胞診再検に比べて感度が 20%弱、統計学的有意に上昇するが、特異度は有意な変化ではなかった。

2. HPV 検査を含む子宮頸がん検診での子宮頸がん発症予測

リスク予測に関する研究として無作為化比較試験後の長期追跡研究 [Swedescreen^{70, 71)}、ARTISTIC¹⁰⁾、POBASCAM⁷²⁾]、コホート研究 [Joint European cohort study⁶⁸⁾、VUSA-Screen study⁷³⁾、ドイツの研究⁷⁴⁾、米国の研究 (Portland Kaiser Cohort Study⁷⁵⁾、The New Mexico HPV Pap Registry cohort study⁶⁷⁾、Kaiser Permanente Northern California cohort study^{54, 66)}、台湾の研究⁷⁶⁾、コロンビアの研究⁷⁷⁾、英国の研究 (HART study⁷⁸⁾)]を用い、CIN3+への年間進展リスクを求めた(表 6)。

細胞診が陽性/陰性の場合の CIN3+への年間進展リスクはそれぞれ 2%、0.1%であった。また HPV 検査が陽性/陰性の場合の CIN3+への年間進展リスクはそれぞれ 2%、0.05%であった。細胞診陽性かつ HPV 検査陽性の場合の CIN3+への年間進展リスクは 5%とかなり高く、逆に細胞診陰性かつ HPV 検査陰性の場合の CIN3+への年間進展リスクは 0.04%と小さかった。このように、HPV 検査を含む子宮頸がん検診で、将来の子宮頸がん発症の定量的な予測は可能であると考えられた。

POBASCAM⁷²⁾の 1 回目の検診成績では、HPV 検査陽性かつ細胞診陽性が受診者全体の 1.7%、HPV 検査陽性かつ細胞診陰性が 3.6%を占めていた。HPV 検査陽性かつ細胞診陰性の CIN3+への年間進展リスクが 1.5%であることから、受診者集団全体でみると CIN3+進展例の 30.1%が HPV 検査陽性かつ細胞診陰性群から出現すると推計された。

XII. 多元的意味決定分析(MCDA)

推奨を決めるにあたり、多元的視点から優先順位を設定し定量化して意味決定を行うための補助的手段として多元的意味決定分析(MCDA; Multi-Criteria Decision Analysis)の一つである階層分析法を用いた^{6, 7)}。利益として浸潤がん罹患率減少効果、不利益として偽陽性、過剰診断を要因として、1)スクリーニングの要件として2つの要因のうちどちらが重要か、2)各要因の観点から個々の検査方法のどちらがより好ましいかをスコア化して評価した(図7)。ガイドライン作成委員会の個々のメンバーに、エビデンスレポートとガイドライン・ドラフトを提示したうえで、スコア化を行い、委員会全体で統合したスコア値を検診手法別に求めた。このスコア値の高いものほど、検診手法として良好という判断がなされたことを示す。モデル1は、利益(浸潤がん罹患率減少効果)と不利益(偽陽性、過剰診断)のみを分析したものであり、モデル2として利益、不利益に医療資源(費用、婦人科医)、価値観(受診意欲、心理的不安)を加えたものである。

その結果(図8)、モデル1では細胞診単独法(0.29)がもっともスコア値が高く4つの検査法の中では最良と判断された。2番目にHPV検査単独法(医師採取)(0.25)で、3番目に細胞診・HPV検査併用法(0.21)、4番目にHPV検査単独法(自己採取)(0.18)という結果であった。次に医療資源、価値観を加えたモデル2では、やはり細胞診単独法(0.28)がもっともスコア値が高く、2番目がHPV検査単独法(自己採取)、3番目にHPV検査単独法(医師採取)(0.22)、4番目に細胞診・HPV検査併用法(0.19)であった。細胞診単独法、HPV検査単独法(医師採取)、細胞診・HPV検査併用法の優先順位については、モデル1でもモデル2でも変動はなかったが、医療資源、価値観を加えたモデル2でHPV検査単独法(自己採取法)の順位が2番目にあがった。

XIII. 推奨グレード

1. 細胞診単独法<従来法・液状検体法>(推奨グレード A)

30～64歳での浸潤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代についての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、採取器具の進歩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ラツキが小さく更に減少が期待できる。対策型検診・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2年が望ましい。検体は医師採取のみとし、自己採取は認めない。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。

2. HPV 検査単独法(推奨グレード A)

浸潤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、追跡が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。検診の間隔を2～3倍に延長することが可能である。ただし、細胞診単独法に比べて偽陽性が大幅に上昇し、1,000人あたりの偽陽性は42人増加する。対策型検診・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歳とし、検診間隔は5年が望ましい。検体は医師採取を原則とする*。

3. 細胞診・HPV 検査併用法(推奨グレード C)

浸潤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。検診の間隔を2～3倍に延長することが可能である。ただし、細胞診単独法に比べて偽陽性が更に上昇、1,000人あたりの偽陽性は101人増加し、3つの手法のなかで最大となる。対策型検診・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**。細胞診は液状検体法を原則とし、検体は医師採取を原則とする。検診対象は30～60歳、検診間隔は5年が望ましい。

*: 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か、精密検査以降のプロセスにつながるかなどの feasibility 研究が必要である。

** : 液状検体の残りをを用い 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の確立と対象年齢・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。

XIV. 子宮頸がん検診の国際的評価

PDQ(Physician Data Query)では、子宮頸がん検診について細胞診と HPV 検査のレビューを行っている⁷⁹⁾。細胞診については観察的研究しかないものの、少なくとも 80%の死亡率減少や浸潤がん罹患率減少効果があるとしている。ただし、21 歳未満では浸潤がんに移行する数自体が少ないので、効果も小さく、精密検査や治療といった不利益も若年者で最大となるとしている。HPV 検査単独法については陽性者の 86.7%が前がん病変やがんに進展しないことを示し、併用法では細胞診よりも偽陽性が増えること(30~34 歳で 11%、60~65 歳で 2.6%)を示している。

USPSTF では 2018 年 8 月に子宮頸がん検診のガイドラインの更新版を公開した⁸⁰⁾。細胞診単独法、HPV 検査単独法、細胞診・HPV 検査併用法を評価していた。HPV 検査のほうが細胞診単独法よりも感度はほんの少し上昇するが偽陽性率も上昇すること、特に細胞診・HPV 検査併用法では偽陽性率が他の方法よりも高くなることを指摘しながらも、不利益はいずれの方法も Moderate と判定していた。結論として 21~29 歳については 3 年ごとの細胞診単独法を推奨グレード A、30~65 歳までは 3 年ごとの細胞診、5 年ごとの HPV 検査単独法、細胞診と HPV 検査併用法のいずれも推奨グレード A としていた。

Canadian Task Force on Preventive Health Care の 2013 年に公開された子宮頸がん検診ガイドライン⁸¹⁾では、HPV 検査については証拠が不十分として推奨しておらず、細胞診について 20 歳未満、20~24 歳についてはルーチンのスクリーニング検査は推奨せず、25~29 歳の 3 年ごとのスクリーニングを検診の効果が小さいことから、弱い推奨としている。30~69 歳については効果が大きいことから強い推奨とし、70 歳以上で十分な受診歴がある場合に検診の中止を推奨しているが、10 年間に 3 回の陰性結果を得ていないものは検診の継続を弱い推奨としている。

英国の国立検診委員会(NSC: National Screening Committee)では、2012 年の更新の際に専門家パネルによるシステムティック・レビューを行い、細胞診を用いた子宮頸がん検診の 20 代前半の効果が確立していないことを理由に開始年齢を 25 歳に引き上げ、50~64 歳の検診間隔を 5 年に拡大する(25~49 歳は 3 年ごと)推奨を出していた⁸²⁾。2015 年に子宮頸がん検診の手法として HPV 検査単独法を推奨し、2019 年から HPV 検査単独法を、英国の一部で screening program として開始している。

オーストラリアでは、2011 年から検討をはじめ、2014 年には 25~69 歳を対象とした 5 年に 1 度の細胞診・HPV 検査併用法を推奨したが、2017 年末から 25~74 歳を対象とした 5 年毎の HPV 検査単独法への推奨に変更した。また 2017 年に子宮頸がん検診の全般を包括したガイドラインを公表している。このガイドラインでは、スクリーニング検査にとどまらず、検査結果毎のアルゴリズム、コルポスコピーの方法、治療や病理診断に至るまでを様々な立場でまとめており、個々の結論をエビデンスベースか、コンセンサスに基づくかを明記している。

スウェーデンでは、23~49 歳は 3 年おき、50~60 歳は 5 年おきの細胞診が推奨されてきたが、2015 年 6 月にガイドラインが更新された。23~29 歳は細胞診単独法、30~64 歳は HPV 検査

単独法が推奨された。検診間隔は 23～50 歳は 3 年おき、51～64 歳は 7 年おきに延長された。30 歳未満の細胞診 ASC_US+ の場合は HPV トリアージを、30 歳以上で HPV 検査陽性者には、細胞診 トリアージが推奨された。41 歳時にのみ細胞診・HPV 検査併用法が推奨された。HPV 陽性・細胞診陰性 (NILM) に対しては 3 年後の再検査が、28 歳以下の細胞診が ASC_US/LSIL であった場合は、細胞診の再検にとどめ、コルポスコピーは推奨されなかった⁸³⁾。

オランダでは細胞診を HPV 検査に変更する議論が 2011 年から開始され、2014 年に行われた忍容性試験の結果が良好であったことから、HPV 検査単独法を 2017 年から **National screening program** として導入している。対象年齢や検診間隔の設定には、自国で行った POBASCAM の成績を詳細に分析し、30～60 歳を HPV 検査の対象とし、30 歳、35 歳で陰性のものは 5 年おき、40 歳以上で陰性のものは 10 年おきの検診が推奨された。子宮頸がん症例の約半数が検診未受診者であったことから、HPV 検査自己採取法に関する無作為化比較試験が行われており、その結果を受けて未受診者を対象とした自己採取法が推奨されている⁸⁴⁾。

XV. 考察

1. 利益に関して

今回 HPV 検査を含む子宮頸がん検診については、細胞診を対照群とした無作為化比較試験がヨーロッパを中心に行われたが、その研究計画は様々であり、その結果を統合することは困難であった。特に検診間隔や、検診結果に伴うその後のアルゴリズムが、各国の事情を踏まえて異なり、また研究途中での変更もみられた。研究が行われた国内での導入を見越した動きかもしれないが、統合して解析を行うことの是非さえ議論になるものであり、統合解析の精度を必ずしも保証できる設定ではなかった。また中間解析にあたる報告も多数みられ、なかには同一の研究でありながら対象者数が発表のたびに異なるものや、組織診断を再評価したものもみられた。今回評価した研究はいずれも最終解析あるいはそれに近い段階の成績を用いたが、全体的な研究の質という点では疑問が感じられた。特に HPV 検査陽性者すべてにコルポスコピーを行ったイタリアの NTCC 第 1 相試験の浸潤がん罹患率減少効果だけがとびぬけて大きく、アルゴリズムの影響が大きいと考えられた。この研究の主任研究者であるイタリアの Ronco の pool 解析¹⁵⁾は、HPV 検査による検診の有効性評価を示す研究として広く用いられているが、NTCC 第 1 相試験の結果が強く反映されていると考えられる。今回の検討においては、この pool 解析に含まれていない研究も含めた解析を試みた。

HPV 検査を含むすべての検診手法(HPV 検査単独法、細胞診・HPV 検査併用法)を統合した解析では、浸潤がん罹患率減少効果において細胞診単独法を上回る弱い証拠が得られた。評価した無作為化比較試験の対象人数が少ないあるいは追跡期間が短いことからのパワー不足の可能性が示唆された一方で、予測区間の広がりからは細胞診単独法を上回る場合と、下回る場合が存在することも示唆された。評価した個々の研究は様々な対象年齢・検診間隔・判定毎のアルゴリズムを採用していることから、場合によっては細胞診単独法の効果を下回る場合もありえることには注意が必要である。今後国内で行われている評価研究の結果が出た場合に追加解析が必要となるであろう。

現在、国内で直ちに治療対象となるのは、CIN3 以上の病変であり、CIN2 については一部の例を除き経過観察の対象になっている。浸潤がん罹患率減少効果および CIN3+罹患率減少効果というエンドポイントについては、今回の解析においても、細胞診を行った対照群と HPV 検査を含む検査を行った介入群との間で点推定値は下回るものの強い証拠は得られなかった。したがって、HPV 検査を含む検診手法と従来の細胞診との間に、直ちに治療対象となる病変を減少させるという意味での明確な差があるとは言えないと解釈すべきである。

HPV 検査を含んだ検査と細胞診との相違は、感度が高いという点につきるが、それは研究として検査陽性者をもれなく管理し、診断に結びつけた場合という前提である。HPV 検査を含んだ検査では要精検率が 10%を超える可能性があり、一般化した場合に精検受診率が大幅に低下することが懸念される。この場合は、診断につながる割合が低下するため、研究で得られた感度は得られないことになる。更に HPV 検査陽性者のその後の CIN3+罹患例を把握・治療できないと、従来

の細胞診単独法よりも実際の利益は下回る可能性がある。この点で注意が必要である。

2. 不利益に関して

細胞診および HPV 検査を用いた子宮頸がん検診は、子宮頸部をブラシなどで擦過して得られた検体を用いて行うため、侵襲性は小さく、不利益としては妊婦を除けば軽微な出血程度にとどまる。

CIN が疑われる病変に対する精密検査・治療にあたる円錐切除を引き金とする早産への影響については、「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⁹⁾に記載したように、影響があるとする報告とないとする報告があり、一定の見解はないものの、産婦人科医による妊娠中の適切な経過観察は必要である。

精密検査としてのコルポスコピーの件数の増加は、海外では不利益として評価されているものの、有効性評価として行われた 7 つの無作為化比較試験では、各研究計画のなかで、コルポスコピーの対象が全く異なっていた。例えばイタリアの NTCC の第 1 相⁸⁾では、35 歳以上の HPV 陽性者はすべてコルポスコピーの対象となっていたが、英国の ARTISTIC 研究¹⁰⁾では、HPV 陽性者は 12 か月後に再検し、陽性が継続した場合に即座にコルポスコピーを行うか、更に 12 か月後の HPV 再検かを受診者に判断させるというプロトコールであった。このような検診結果後のアルゴリズムが研究毎に全く異なることから、コルポスコピーの増加を同一基準で評価することは困難と判断し、今回の検討からは外した。

このため、今回の検討では偽陽性率を主たる不利益として評価した。エビデンスレポートでは HPV 検査単独法では 1,000 人あたり 42 人偽陽性の増加を「利益はあるが不利益中等度 (Moderate)」と判定し、細胞診・HPV 検査併用法では、1,000 人あたり 101 人の増加を「利益はあるが不利益大 (Low)」と判定した。ガイドライン作成委員会では、当初偽陽性の増加が必ずしも肉体的侵襲につながることもあり、細胞診・HPV 検査併用法を「利益はあるが不利益中等度 (Moderate)」と判定していた。しかし、偽陽性者への肉体的侵襲が軽減されたとしても、精神的な負担は残りうる。パブリックコメントを受けて HPV 検査に対する価値観や不安に対して、質的研究の追加検討を行った。HPV 検査陽性という結果に対してがんや死を連想するなどの不安を示す場合がある一方、陽性であっても 1 年後の再検査で陰性という結果が得られた場合はリスクが減少することから安心感が強いという報告もみられ、反応は様々であった。HPV 検査の普及に制限を加えるべきであるという論調はみられなかったものの、感染症特有の問題(他人への感染、感染していることを周囲に相談できない、感染症そのものへの治療がないことによる不安、何年経過観察が必要か?)への配慮やサポートのあり方が論じられていた⁸⁵⁾。ガイドライン作成委員会では、これらの質的評価の結果および多元的意思決定分析の結果を踏まえて再検討し、HPV 検査単独法は「利益はあるが不利益中等度 (Moderate)」、細胞診・HPV 検査併用法は「利益はあるが不利益大 (Low)」と判定を変更した。

また他臓器でのがん検診で不利益の代表となる過剰診断について、子宮頸がん検診での評価はほとんど行われていない。今回の検討では 2 研究にとどまり、CIN3+の病変での過剰診断が細

胞診で 50%、HPV 検査で 69.2%発生すると報告されている。子宮頸がんの場合 CIN3 であれば侵襲性の比較的小さい円錐切除術で治療でき追加治療も要しないことから、身体面への負荷は小さいと考えられるが、今後継続して議論していかねばならない問題である。

3. 推奨グレード決定に関する議論

細胞診検査に関しては、今回のガイドラインでは採取法別(従来法と液状検体法)の不適正割合の比較と、年齢・検診間隔についてのみ検討した。特に 20 代前半については英国の症例対照研究等で浸潤がん罹患率減少効果が示されなかったが、この世代での罹患率の上昇がみられるわが国での評価研究もなく、少数の研究結果で 20 代前半を積極的に対象から外すということは妥当ではないという意見もみられたことから、20 代前半についても細胞診の対象年齢に含めることとした。

HPV 検査を含む検診手法(HPV 検査単独法、細胞診・HPV 検査併用法)については、利益としての浸潤がん罹患率減少効果は、いずれも細胞診を対照としたものであり、無検診と比較したものではない。すでに死亡率減少効果が確定している細胞診を対照として、浸潤がん罹患率減少効果を比較した場合に HPV 検査を含む検査が細胞診を上回る強い証拠は得られなかったが、点推定値や予測区間の偏りなどから、HPV 検査を含む検診手法が、細胞診単独法とほぼ同等あるいは上回る可能性があることを示唆する成績と判断した。

普及に制限を加える因子としての、費用/医療資源について検討したが、費用については HPV 検査自体が細胞診検査の 1.8 倍の価格に過ぎず検診間隔を拡大できることや、費用効果分析で HPV 検査を含む方法が費用効果的に良好であるという結果が示されていることなどから大きな問題とはならないと考えられた。医療資源については子宮頸がん検診の中心である婦人科医の偏在が明らかであったが、HPV 検査自己採取法により婦人科医がいない地域でも子宮頸がんの受診率向上につながる可能性が示されたものの、HPV 陽性が判明した場合のフォローアップについては、婦人科医がいない地域で実行不可能ではないかということも考慮にあがった。

同様に制限を加える因子として価値観・受診選択性を検討したが、細胞診と比較して結果が陽性/陰性すなわち感染/非感染あるいは治癒という点で理解しやすいといった質的研究がみられることや、長期非受診者に対して医療者採取よりも自己採取法のほうが受診率が高いという報告などから、価値観・受診選択性という点についても制限因子とはならないと考えられた。

以上より、HPV 検査単独法については、細胞診単独法と同じく実施を推奨することとしたが、細胞診・HPV 検査併用法については、条件が達成できる場合にのみ実施できるとした。その条件として不利益を最小化する方法の確立、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挙げた。不利益を最小化する方法は、すなわち適切なアルゴリズムの確立であり、またそのアルゴリズムに検診やフォローアップに携わるすべての婦人科医が精通していることである。また HPV 検査を含む検診の最大の利点は検診間隔を延長させることにあるが、検診間隔の短縮や対象年齢に 20 歳代を含めることは累積偽陽性者数を増大し、不利益が容認できない状態になる。細胞診・HPV 検査併用法を用いた検診を実施するのであれば、これらの問題点が起きないよ

うな運営体制を整備することが必須条件となる。

4. 検診結果のアルゴリズム

他臓器のがん検診では、スクリーニング検査で陽性と判定された場合は、直ちに医療機関で精密検査を行い、その精密検査法として何をすればよいのかが定まっている。細胞診単独法を用いた現行の子宮頸がん検診では、ASC_US への HPV 検査が精密検査の一つとして位置づけられている。これは前述したように不利益の指標として位置づけられているコルポスコピーの対象者を減らすトライアージを目的としている。しかし、細胞診によるフォローアップも未だに行われており、ASC_US に対する精密検査が医療機関によって異なる状況がみられる。HPV 検査を含む検診では、要精検率が 10%を超える可能性があり、今までの細胞診を用いた検診の 2.2%(2015 年度地域保健・健康増進事業報告)の 5~6 倍になる。これは精密検査医療機関のキャパシティを大幅に超えてしまう。HPV 検査単独法であっても液状検体法で採取し HPV 検査陽性者については細胞診でトライアージしたうえで通知するといった様々な試みが必要かもしれないが、地域や医療機関で異なる対応・ルールではかえって混乱を招くだけである。EU 諸国やオーストラリアなどでは、national screening program として HPV 検査を導入するにあたって、数年間をかけて国単位での検診結果毎のアルゴリズムや運用マニュアルを構築している。またイタリア、オランダ、フィンランドなどでは複雑化する個人の検診結果と精密検査やフォローアップ状況を州や国で一元管理するレジストリーが構築されていた。これに基づき検査結果に応じた年 1 回のフォローアップなどの管理が可能となり、後年アルゴリズムを改定する際の資料を作ることができる。わが国では、一部の市町村で先駆的に HPV 検査を用いた検診が行われているものの、検診結果に伴うアルゴリズムは地域によって異なり、国内での統一されたアルゴリズムは未だ構築されていない。HPV 検査による検診の中心となるのは 30~40 代の女性であり、この年齢階級の 5 年間の他府県移動率は 30 代で 10%前後、40 代で 4%前後と高い。全国統一アルゴリズムが未確定あるいは、全国の婦人科医療機関に周知されていない状況では、転居する HPV 検査陽性者への対応が医療機関によって異なり、大きな混乱を招く。今回有効性評価に用いた先進国での無作為化比較試験では、検診結果毎の対応は実に様々であり、文献レビューの手法だけでは、どの方法が適切であるかの条件設定は困難であった。国内での子宮頸がん検診の関連団体は様々存在するが、協働して国内統一版のアルゴリズムを作成し、HPV 検査による検診の運用・精度管理マニュアルの作成に取り組むべきである。

また HPV 検査を用いた子宮頸がん検診では、HPV 検査陽性(かつ細胞診陰性)が、検診結果陽性者の大半を占める。HPV 検査陽性者に対して現在保険病名が存在せず、診療現場での経過観察が困難な状況にある。胃のヘリコバクター・ピロリ感染症と異なり感染症そのものに対する治療法が存在しないことから、HPV 検査陽性者に対しては、経過観察のみにとどまるが、診療で経過観察ができない状況では、HPV 検査を用いた子宮頸がん検診を一般化できない。保険診療として HPV 検査陽性者の経過観察ができる体制の整備も必要である。

5. 細胞診の役割

本ガイドラインでは、HPV 検査単独法、細胞診・HPV 検査併用法を主として取り上げた。HPV 検査単独法に関して懸念されてきたのは、腺がんが HPV 検査で拾い上げできるかどうかであった。HPV 検査による浸潤がんの検出率を検討した国際共同研究では、HPV 陽性率は扁平上皮がん 87%、腺がん 62%であった⁸⁶⁾。同様の国際共同研究では、腺がんにおける HPV 陽性率は 62.8%であったが、組織亜型により陽性率は異なっていた⁸⁷⁾。腺がんのうち Classic type では 71.8%だが、異型を含む Minimal deviation では 8.3%であった。ただし、腺がんのうち、83.1%は Classic type であり、Minimal deviation は 1.8%に過ぎなかった。この研究における Classic type 以外の腺がんの割合は 17%であり、先行研究の 11~16%とほぼ一致している⁸⁸⁻⁹⁰⁾。

こうした報告に基づき、細胞診を併用しなかった場合に腺がんを見逃す可能性が指摘されてきた。確かに、一部の研究では腺がんにおける HPV 検査陰性率が 25%以上との指摘があるが、逆に細胞診陰性例も 20~50%程度あり、両者陰性例も 8~19%であった。腺がんの検出率については、細胞診がやや優れているものと、HPV 検査が優れているものとの両者が報告されている^{54, 86, 87, 91-94)}。

Kaiser Permanente Northern California データベースにより診断から最大 6 年以上の後ろ向き検討を行った報告では、HPV 検査陰性かつ細胞診陽性例からのがん発症は全がんの 5.9%に過ぎず、その多くは扁平上皮がんであったと報告している⁹⁴⁾。この結果からは細胞診の併用が、腺がん発見に寄与する可能性はそれほど大きくないと考えられる。

HPV 検査に細胞診を併用することにより、前がん病変や腺がんを含む浸潤がんの検出力を増加させることは可能と考えられるが、その効果は小さく、対策型検診としては併用によりもたらされる偽陽性率の増加と、それに伴うコルポスコピー件数の増加という不利益とのバランスを考慮する必要がある。

また、本ガイドラインでは、HPV 検査単独法の場合の細胞診トリアージに関しては言及していない。これは前述した検査結果に応じたアルゴリズムのなかで、検討されるべき課題であり、そこで HPV 検査単独法における細胞診の役割を定義すべきである。

XVI. 研究への提言

本ガイドラインでは、子宮頸がん検診の各手法について、科学的根拠に基づく推奨を示した。現時点でのエビデンスとしては、エビデンスレポートや本ガイドラインにまとめた限りであるが、ここで採用した研究のほとんどは、国外で行われた研究に基づいたものであり、わが国で行われた研究は極めて乏しい。革新的がん医療実用化研究事業「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」や、「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)」の成果が待たれるところではある。

本ガイドラインでは、最終的に細胞診単独法と HPV 検査単独法の実施を推奨した。HPV 検査単独法は、オーストラリア、オランダ、イギリスなどで **national screening program** として採用されているが、今回評価した 2 つの無作為化比較試験でも 2 ラウンド目の検診の結果を集計した時点で研究が終了しており、その後の追跡はごく一部でしか行われていない。このため検診の効果は過小評価されている可能性がある。コホート研究の形式で 2 ラウンド目以降を含めた長期の追跡を行い、浸潤がん罹患と CIN3+罹患を把握し、併せて 2 回連続陰性者のその後のリスクについても検証が必要である。

本ガイドラインでは、検診の対象年齢や受診間隔について症例対照研究を参照し検討した。しかし年齢の下限や上限に関する研究は未だ乏しく、断定的とは言い難い部分がある。諸外国では数理統計モデルを用いた研究により、疫学研究の実行しにくい課題を検討している。わが国でも子宮頸がん検診に関するモデル研究を行い、どの年齢層にはどのような検診手法および検診間隔が妥当かを検証する必要がある。

また、自己採取 HPV 検査については、今までの検診受診機会を活用せず未受診を続けてきた者に限定した利用、あるいは医療資源の乏しい地域での利用として候補にあがるものの、今回自己採取 HPV 検査として評価した研究には、前述したように精密検査受診の有無についての記載がない。便潜血検査キット同様、自分で採取できる検査キットの配付は、検査提出率自体の向上は期待できるが、検査結果に応じて正しく医療機関を受診するかどうかは、定かではない。検診を受診しない理由が医療機関への抵抗感なのであれば、精密検査受診につながらない可能性がある。自己採取法による要精検者の精密検査受診が確保されるかどうかの検証が不可欠である。

HPV 検査を含む検診を導入するにあたっては、検査結果毎のアルゴリズムの作成が必須となるが、特に細胞診・HPV 検査併用法では、検診結果が 6 通りのパターンとなり、その後のマネジメントに負荷がかかることが懸念される。諸外国のアルゴリズムにおいても、HPV 検査陽性かつ細胞診陰性の場合、12 か月毎のフォローアップという場合が多いが、このフォローアップが適切に行われないと、HPV 検査による上乗せ効果は表れず、結果として従来の細胞診単独法による検診と同等あるいはより効果が低下する懸念がある。HPV 検査単独法で細胞診トリアージが行われた場合でも同様に HPV 検査陽性・細胞診陰性者のフォローアップの問題が懸念される。アルゴリズムの開発とともに、実臨床の現場でそのアルゴリズムが適切に遵守されるか？、またフォローアップの対

象者が確実に医療機関を受診するか？、を検証する、普及と実装研究が必要である。

受診者にとって新しい検診が加わることは、混乱が生じる恐れがある。HPV 検査は感染症検査であり、陽性者が他人への感染を懸念したり、家族や知人に相談しにくいという海外からの質的研究の報告がある。各検診手法のファクトシートの作成が必要であり、それが一般の受診者に理解されるものかどうかの効果検証が必要である。

XVII. おわりに

子宮頸がん検診は、子宮頸部の擦過細胞診によるスクリーニング検査法として広く行われてきた。わが国でも 1950 年代後半から一部の自治体で行われるようになり、約 60 年の歴史がある。公益社団法人日本臨床細胞学会が認定した細胞検査士は約 6,000 人存在しており、国際細胞学会の国際細胞検査士の資格を有するものも多く、細胞診の精度が高いといわれてきた。

本ガイドラインの更新は、HPV 検査を子宮頸がん検診のなかに取り込むための世界的な動きに呼応するものである。現在までに得られている証拠を吟味した結果、HPV 検査を含む子宮頸がん検診は、細胞診を凌駕するほどの利益が得られると示す明確な根拠はなかった。諸外国での研究はほぼ終了しており、現在日本で進行中の 2 つの研究の結果が報告された時点で、利益に関しては再評価が必要となる。HPV 検査はハイリスクグループの絞り込みに有効であり、検診間隔を拡大できるという利便性が確認された。また検診終了を細胞診より早められることもあり、生涯の検診回数を大幅に減らすことも可能となる。しかしハイリスクグループに分類された場合、治療を要する CIN3+ に進展するかどうか長期間の経過観察が必要となるが、これは先行した欧米でも苦慮している問題である。すべてを医療機関で観察するには、マンパワー不足やコンプライアンスの低下という問題が発生するため、経過観察を中止するグループを設定する動きもみられる。わが国ではまだ統一した見解がない状況であり、今後関連学会等での議論を期待するが、HPV 検査を含んだ子宮頸がん検診が成功するか否かは、この経過観察を含めたアルゴリズムが、実臨床の世界で適切に運用できるかどうかにかかっている。

米国では 2012 年に USPSTF をはじめとした複数のガイドラインで細胞診・HPV 検査併用法が推奨された。最近報告されたレセプトを用いた受診状況の調査⁹⁵⁾では、細胞診検査の受診率が 2011 年以降徐々に減少し 2014 年には 10% 前後低下し、30～49 歳の 4 割程度が併用法を受診していた(ただし併用法の受診者は 2006 年から一貫して増加している)ことが示されており、異なる検査法が併存しながら少しずつ移行していることがうかがわれる。わが国でも細胞診判定法であるベセスダシステムが 2009 年に導入されて以降、従来の日母分類からの移行に相当な年数を要したことから、新しいシステムが臨床現場で容認されるまでには膨大な年数がかかることを理解せねばならない。特に、細胞診・HPV 検査併用法の場合に、慣れ親しんだ細胞診の結果のみに応じて精密検査が区分・指導され、細胞診陰性・HPV 検査陽性者に適切な対応がなされない危険性が懸念される。判定結果に基づくアルゴリズムが公表されたとしても、臨床医が習熟する期間を設けないと混乱を招く恐れが高いということを、検診の実施を検討する立場の者は理解する必要がある。

図表一覧

- 表 1. 証拠のレベルと不利益の対比(改定版)
- 表 2. 推奨グレードの定義(改定版)
- 表 3. 子宮頸がん検診によるアウトカムの減少を示すランキング
- 表 4. 一般集団における細胞診スクリーニングと比較した HPV 検査によるスクリーニングの効果
- 表 5. HPV 検査を含む検診方法の評価のまとめ
- 表 6. 検査結果毎の CIN3+への年間進展リスク

- 図 1. 浸潤がん罹患率減少効果 HPV 検査を含む方法と細胞診単独法の比較
(先進国からの 6 つの無作為化比較試験)
- 図 2. 浸潤がん罹患率減少効果 HPV 検査を含む方法と細胞診単独法の比較
(インドの研究を含む 7 つの無作為化比較試験)
- 図 3. 浸潤がん罹患率減少効果 検診方法別の比較
(先進国からの 6 つの無作為化比較試験)
- 図 4. 浸潤がん罹患率減少効果 検診方法別の比較
(インドの研究を含む 7 つの無作為化比較試験)
- 図 5. 子宮頸がん検診の方法別フロー
- 図 6. 利益と不利益の対比
- 図 7. スコア化した評価
- 図 8. モデル別比較

表1：証拠のレベルと不利益の対比（改定版）

死亡率減少効果	証拠のレベル(利益)	利益と不利益の対比		
あり (Positive)	証拠の信頼性が高い (HIGH)	利益はあるが、 不利益小 (High)	利益はあるが、 不利益中等度 (Moderate)	利益はあるが、 不利益大 (Low)
	証拠の信頼性は中等度 (MODERATE)			
	証拠の信頼性は低い (LOW)	利益は希薄だが、不利益あり (Boderline)		
なし (Negative)	証拠の信頼性が高い (HIGH)	利益はなく、不利益あり (Negative)		
	証拠の信頼性は中等度 (MODERATE)			
	証拠の信頼性は低い (LOW)			
不明 (Insufficient)	証拠の信頼性は低い (LOW)	利益は不明だが、不利益あり (Negative)		

表2: 推奨グレードの定義(改定版)

推奨グレード	内容	対策型検診	任意型検診	有効性(利益)	詳細	課題
A	対策型検診・任意型検診としての実施を推奨する	推奨	推奨	あり	検診による利益が不利益を明らかに上回るので、検診としての実施を推奨する	精度管理の徹底
C	課題が解消された場合に限り、対策型検診・任意型検診として実施できる	課題解消の場合に限り、実施可能	課題解消の場合に限り、実施可能	あり	検診による利益があると判断できる証拠があるものの <ul style="list-style-type: none"> 検診の利益と不利益の差が小さい¹⁾ 検診を行う医療資源が大幅に不足している²⁾ 対象者の大半が、がん検診の受診を選択しない³⁾ のいずれかの問題がある。	<ul style="list-style-type: none"> 有害事象減少のためのリスクマネージメント 偽陽性率の低下(カットオフ値再検計など) 検診回数減少(対象年齢、検診間隔の検討) 医療資源の確保 対象者への教育・啓発
I	対策型検診では実施しないことを推奨する。ただし、任意型検診では個人の判断で受診可。	実施しないことを推奨	利益と不利益に関する適切な情報を提供し、個人レベルで受診の判断する	不明	検診による利益があると判断できる証拠が十分。	インフォームドデジジョンメイキングの推進
D	対策型検診・任意型検診として実施しないことを推奨する	実施しないことを推奨	実施しないことを推奨	ありなし	<ul style="list-style-type: none"> 検診による不利益が利益を明らかに上回るので、推奨しない 検診の有効性がないことを示す科学的な証拠がある。 	不適切ながん検診実施の中止
推奨Aと推奨Bは、実施を推奨するという点について同等であったことから推奨Bを削除した。						
注1)	不利益が大きく、検診から受ける利益が小さい。偶発症頻度が高い場合、リスクマネージメントに努め、有害事象を減少できれば実施できる地域や施設がある					
注2)	医療機器や技術者の確保ができて、検診の普及の障害になる。医療資源には、必要な設備・備品、必要な技術を持つ人員、必要に充てられる現実的な時間が含まれる。					
注3)	検診を受けることに身体的・社会的負担や費用負担があり、対象者の大半が検診受診を選択しない。あるいは悪いイメージや容認できない不利益があるため、選択しない。					

表3: 子宮頸がん検診によるアウトカムの減少を示すランキング

アウトカムのレベル	アウトカムの内容
ランク1	子宮頸がん死亡の減少
ランク2	子宮頸がん罹患(病期1B+の発症)の減少
ランク3	子宮頸がん罹患(微小浸潤がんを含む)の減少
ランク4	CIN3+病変罹患の減少
ランク5	CIN3+病変(またはCIN2+病変)の検出増加
	①累積CIN3+病変検出増加
	②CIN2病変検出増加確認後の検診でCIN3+病変検出の減少
ランク6	スクリーニング陽性数の増加(陽性適中率の増加または不変を必要とするが、わずかの減少まで許容する)

European Commission 子宮頸がん検診精度管理ガイドライン第2版4)より引用

表4：一般集団における細胞診スクリーニングと比較したHPV検査によるスクリーニングの効果

		(Human Development Index 2017でvery highに相当する先進国に限定)									
アウトカム	参加者数 (RCT数)	研究の質		結果のまとめ		細胞診	HPV	相対リスク (95% CrI ; 信用区間)	絶対イベント数 リスク差, per 1,000,000 人 年	証拠のレベル	
		経過観察中 中央値 (範 囲)、年	研究の質 (Quality)	一貫性 (Consistency) (Generalizability)	参加者数(イベント率, %)						
浸潤がん罹患率減少											
全研究	374,874 (6研究)	6 (3.6–12.0)	High	Low	High	94/180,992 (0.052)	69/193,882 (0.036)	0.69 (0.42–1.08)	112¶	35人減少 (65人減少 から9人増加)	MODEATE
細胞診・ HPV併用	122,718 (4研究)	6.8 (6–12.0)	High	Low	High	56/55,152 (0.102)	38/125,840 (0.030)	0.57 (0.27–1.11)	112¶	48人減少 (82人減少 から12人増加)	MODEATE
HPV単独	252,156 (2研究)	4.5 (3.6–7.8)	High	Low	High	37/67,566 (0.055)	32/126,316 (0.025)	0.86 (0.38–2.00)	112¶	16人減少 (70人減少 から112人増加)	MODEATE
CIN3+検出力増加											
全研究	391,131 (7研究)	6.4 (3–11.4)	Moderate	Low	High	994/189,326 (0.525)	1,225/201,985 (0.606)	1.10 (0.89–1.36)	1,266¶¶	127人増加 (139人減少から 456人増加)	LOW
細胞診・ HPV併用	122,316 (4研究)	7.5 (4–11.4)	Moderate	Low	High	573/54,966 (1.042)	759/67,350 (1.127)	0.99 (0.78–1.27)	1,266¶¶	13人減少 (279人減少から 342人増加)	LOW
HPV単独	268,995 (3研究)	3.6 (3–6.4)	Moderate	Low	High	371/134,360 (0.276)	466/134,635 (0.346)	1.26 (0.76–2.12)	1,266¶¶	329人増加 (304人減少から 1,418人増加)	LOW

CrI = credible interval, HR = hazard ratio, RCT = randomized controlled trial

¶ 欧州で実施された4件のRCTのプール解析に報告された細胞診群のイベント率 (Ronco et al. Lancet 2013)による。

¶¶ 採用7研究の累積イベントから推定。

表 5:HPV 検査を含む検診方法の評価のまとめ

評価項目	細胞診	HPV 検査単独法	細胞診・HPV 検査併用法
利益 (浸潤がん罹患率減少効果)	比較対照	あり (Positive) リスク差は 16 人減少 (1,000,000 人年)	あり (Positive) リスク差は 48 人減少 (1,000,000 人年)
証拠のレベル(利益)	—	証拠の信頼性は 中等度(MODEATE)	証拠の信頼性は 中等度(MODEATE)
不利益 (偽陽性)	比較対照	偽陽性者数は 検診 1,000 人あたり 42 人増加	偽陽性者数は 検診 1,000 人あたり 101 人増加
利益と不利益の対比	—	利益はあるが、 不利益中等度 (Moderate)	利益はあるが、 不利益大 (Low)

表 6:検査結果毎の CIN3+への平均的な年間進展リスク

		細胞診		
		陽性	陰性	
HPV 検査	陽性	5%	1.5%	2%
	陰性	0.2%	0.04%	0.05%
		2%	0.1%	

無作為化比較試験後の長期追跡研究[Swedescreen^{70, 71}、ARTISTIC¹⁰、POBASCAM⁷²]、コホート研究[Joint European cohort study⁶⁸、VUSA-Screen study⁷³、ドイツの研究⁷⁴、米国の研究(Portland Kaiser Cohort Study⁷⁵、The New Mexico HPV Pap Registry cohort study⁶⁷、Kaiser Permanente Northern California cohort study^{54, 66})、台湾の研究⁷⁶、コロンビアの研究⁷⁷、英国の研究(HART study⁷⁸)]を用いて推計した。

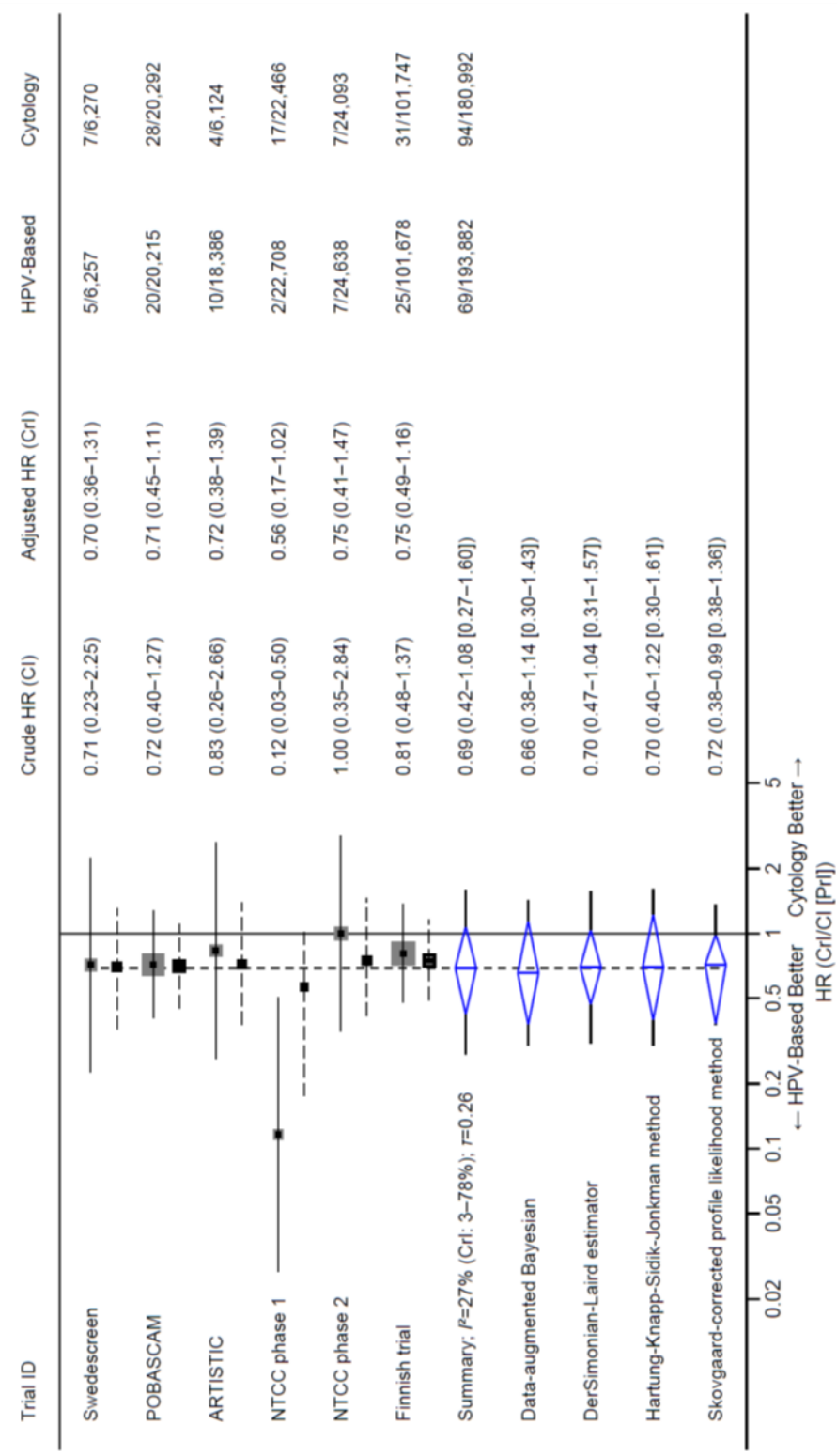


図 1: 浸潤がん罹患率減少効果 HPV 検査を含む方法と細胞診単独法の比較 (先進国からの 6 つの無作為化比較試験) 各無作為化比較試験の補正前(灰色の四角)および補正後(黒色の四角)点推定値と信用区間(CrI)(それぞれ左右に伸びる実線と破線)と統合推定値(青色ダイヤモンド)の中央線の平均効果、幅は信用区間または信頼区間(CI)と予測区間(PrI)(左右に伸びる実線)を示す。5 件のメタアナリシス結果中、下 4 件は頻度統計を使用した感度分析である。

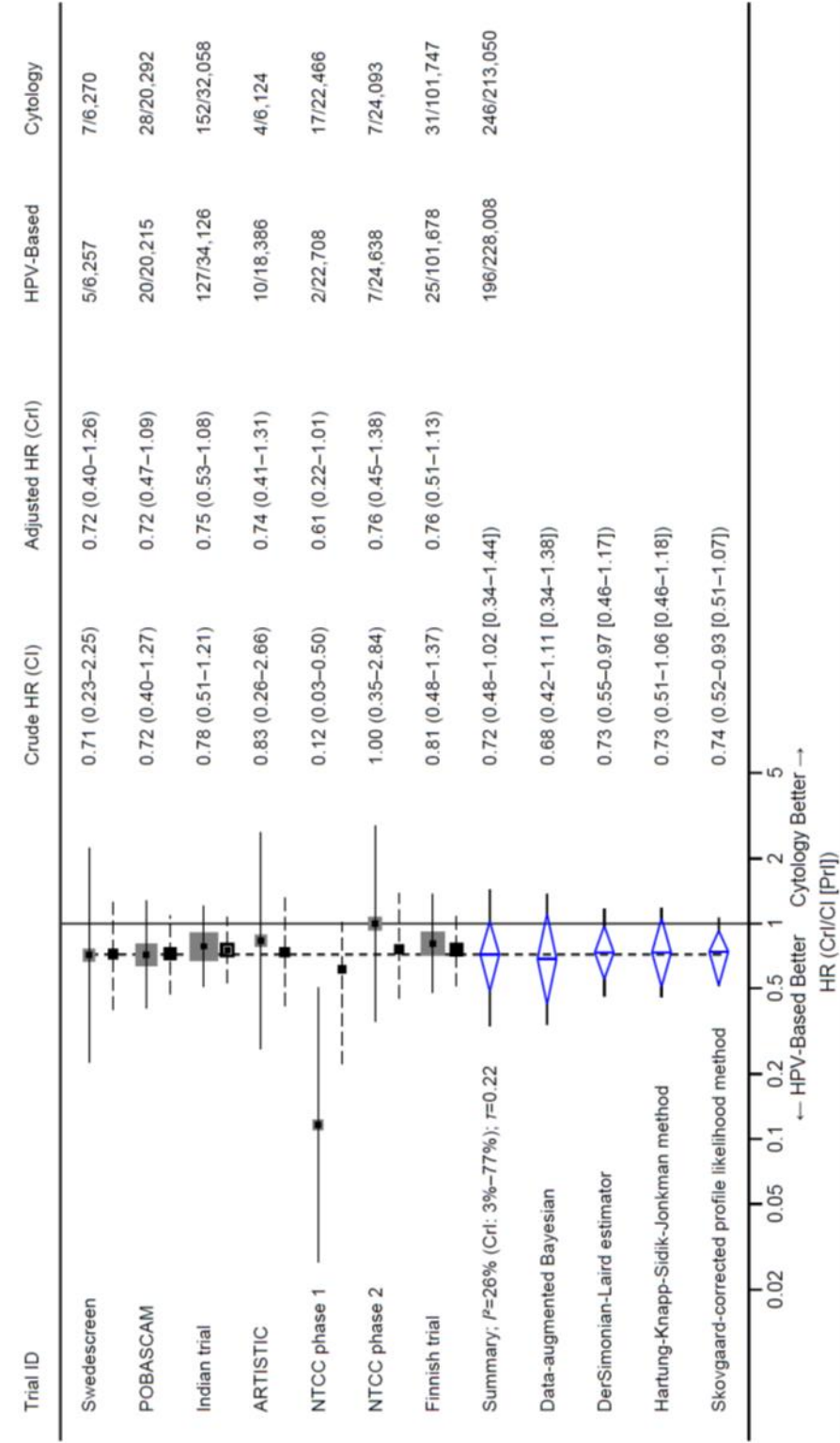


図 2: 浸潤がん罹患率減少効果 HPV 検査を含む方法と細胞診単独法の比較 (インドの研究を含む 7 つの無作為化比較試験)

各無作為化比較試験の補正前 (灰色の四角) および補正後 (黒色の四角) 点推定値と信用区間 (CrI) (それぞれ左右に伸びる実践と破線) と統合推定値 (青色ダイヤモンド) の中央線の中央線は平均効果、幅は信用区間 (CI) と予測区間 (PrI) (左右に伸びる実線) を示す。5 件のメタアナリシス結果中、下 4 件は頻度統計を使用した感度分析である。

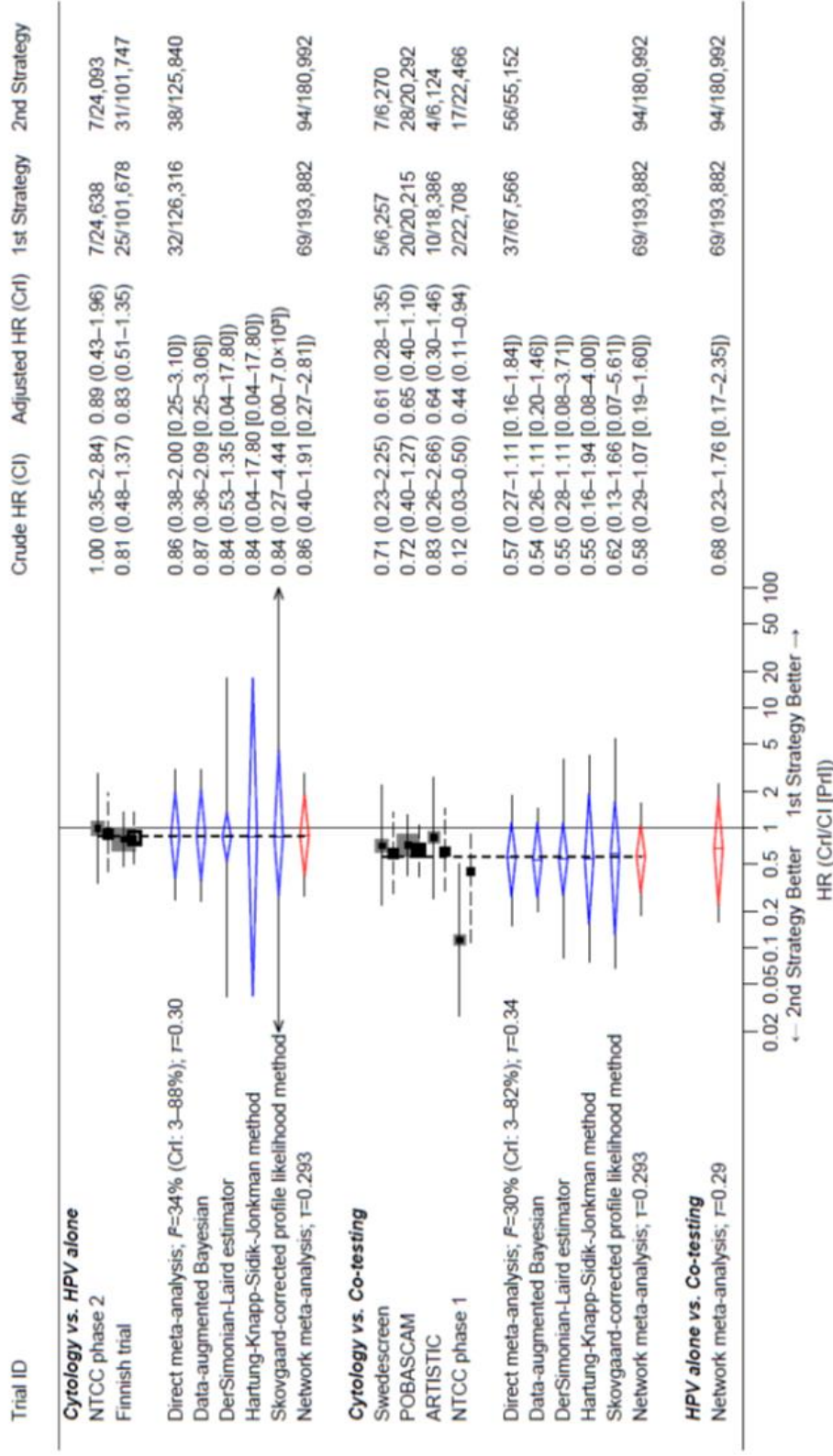


図 3: 浸潤がん罹患率減少効果 検診方法別の比較 (先進国からの 6 つの無作為化比較試験)

各無作為化比較試験の補正前 (灰色の四角) および補正後 (黒色の四角) 点推定値と信用区間 (CrI) (それぞれ左右に伸びる実践と破線) と統合推定値 (青色ダイヤモンドの中央線は平均効果、幅は信用区間または信頼区間 (CI) と予測区間 (PrI) (左右に伸びる実線) を示す。5 件のメタアナリシス結果中、下 4 件は頻度統計を使用した感度分析である。ネットワークメタアナリシスによる統合推定値は赤色ダイヤモンドで示す (中央線は平均効果、ダイヤモンドの幅は信用区間、左右に伸びる実線は予測区間を示す)。

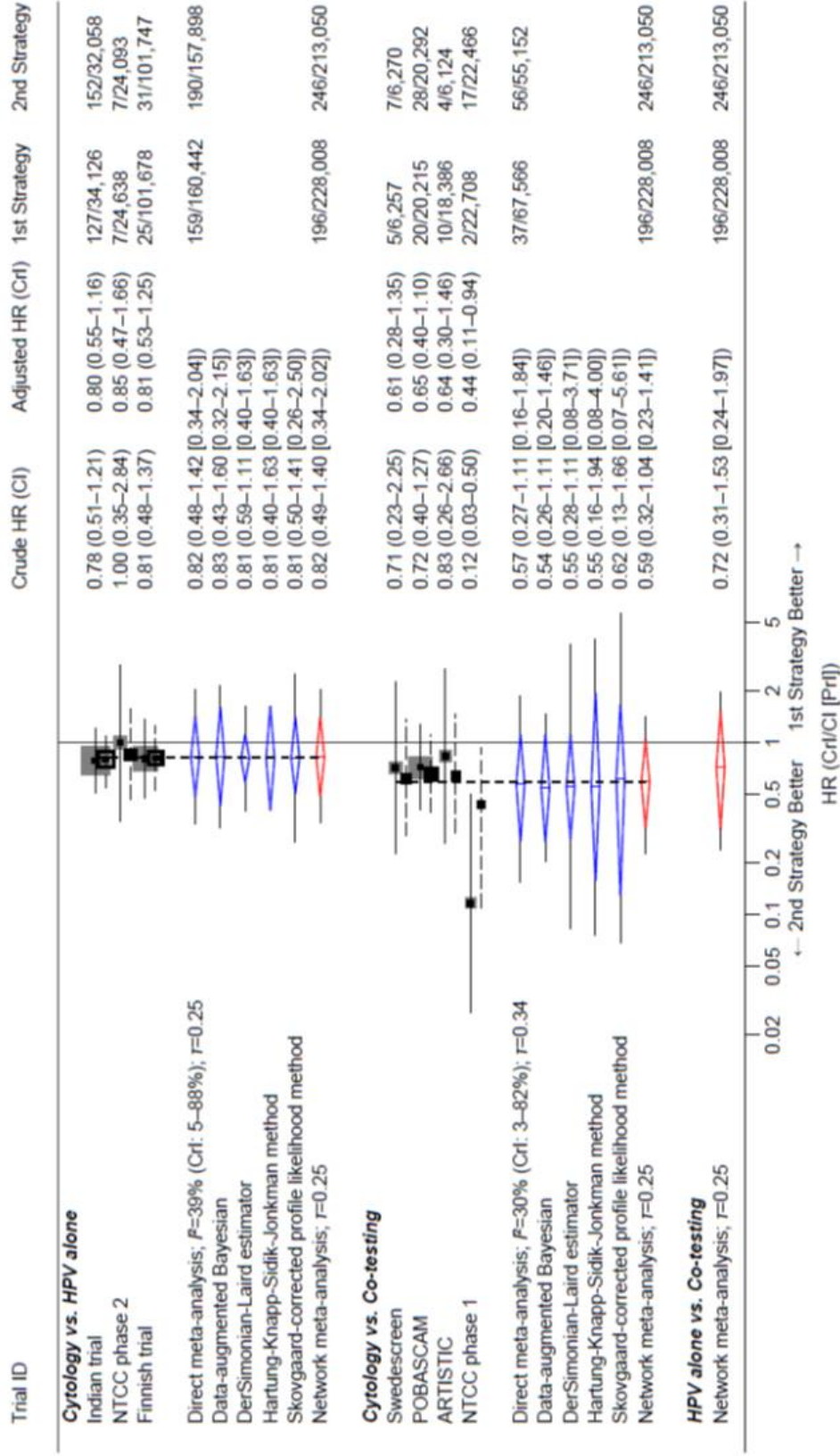
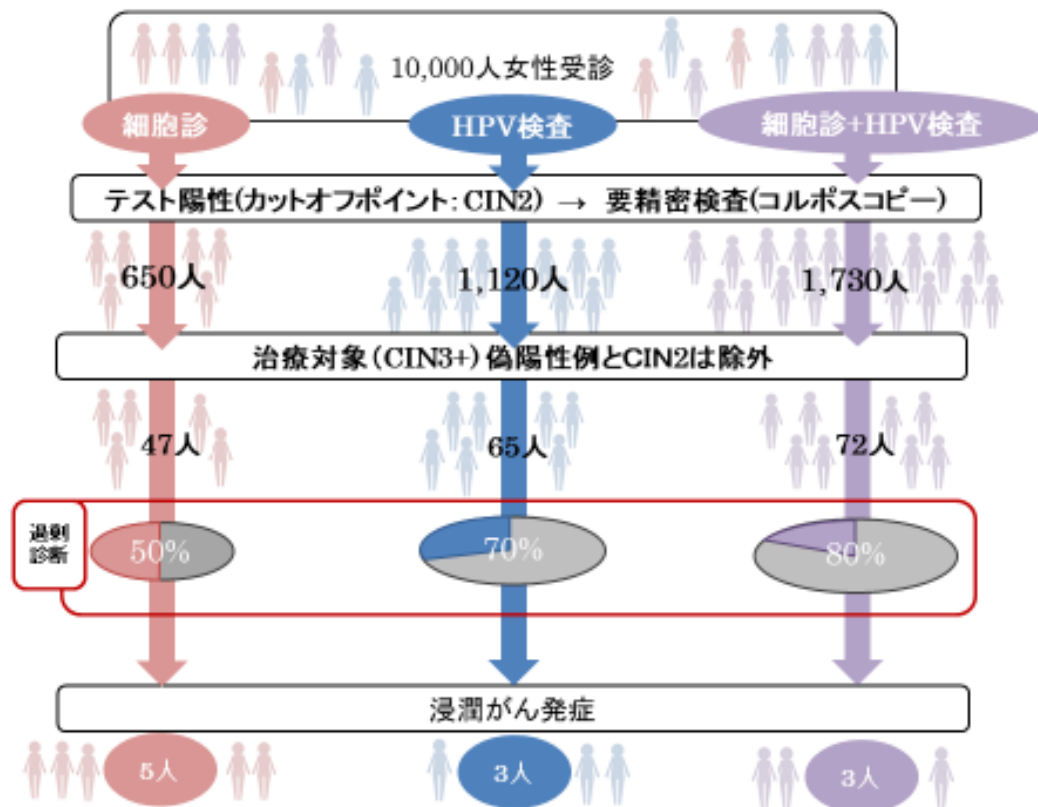


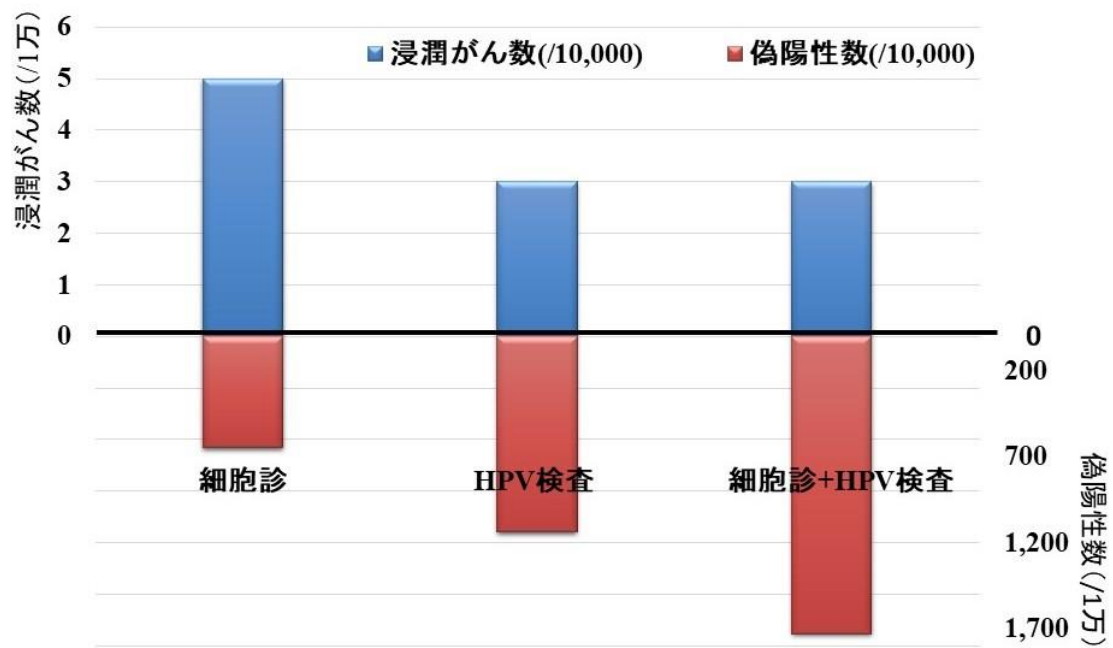
図 4: 浸潤がん罹患率減少効果 検診方法別の比較(インドの研究を含む 7 つの無作為化比較試験)

各無作為化比較試験の補正前(灰色の四角)および補正後(黒色の四角)点推定値と信用区間(CrI)(それぞれ左右に伸びる実践と破線)と統合推定値(青色ダイヤモンドの中央線は平均効果、幅は信用区間(CI))と予測区間(PrtI)(左右に伸びる実線)を示す。5件のメタアナリシス結果中、下4件は頻度統計を使用した感度分析である。ネットワークメタアナリシスによる統合推定値は赤色ダイヤモンドで示す(中央線は平均効果、ダイヤモンドの幅は信用区間、左右に伸びる実線は予測区間を示す)。



注釈) 海外の研究結果の成績をもとに作成した。この値は必ずしも国内の成績を反映しているものではない

図 5: 子宮頸がん検診の方法別フロー



注釈) 海外の研究結果の成績をもとに作成した。この値は必ずしも国内の成績を反映しているものではない

図 6: 利益と不利益の対比

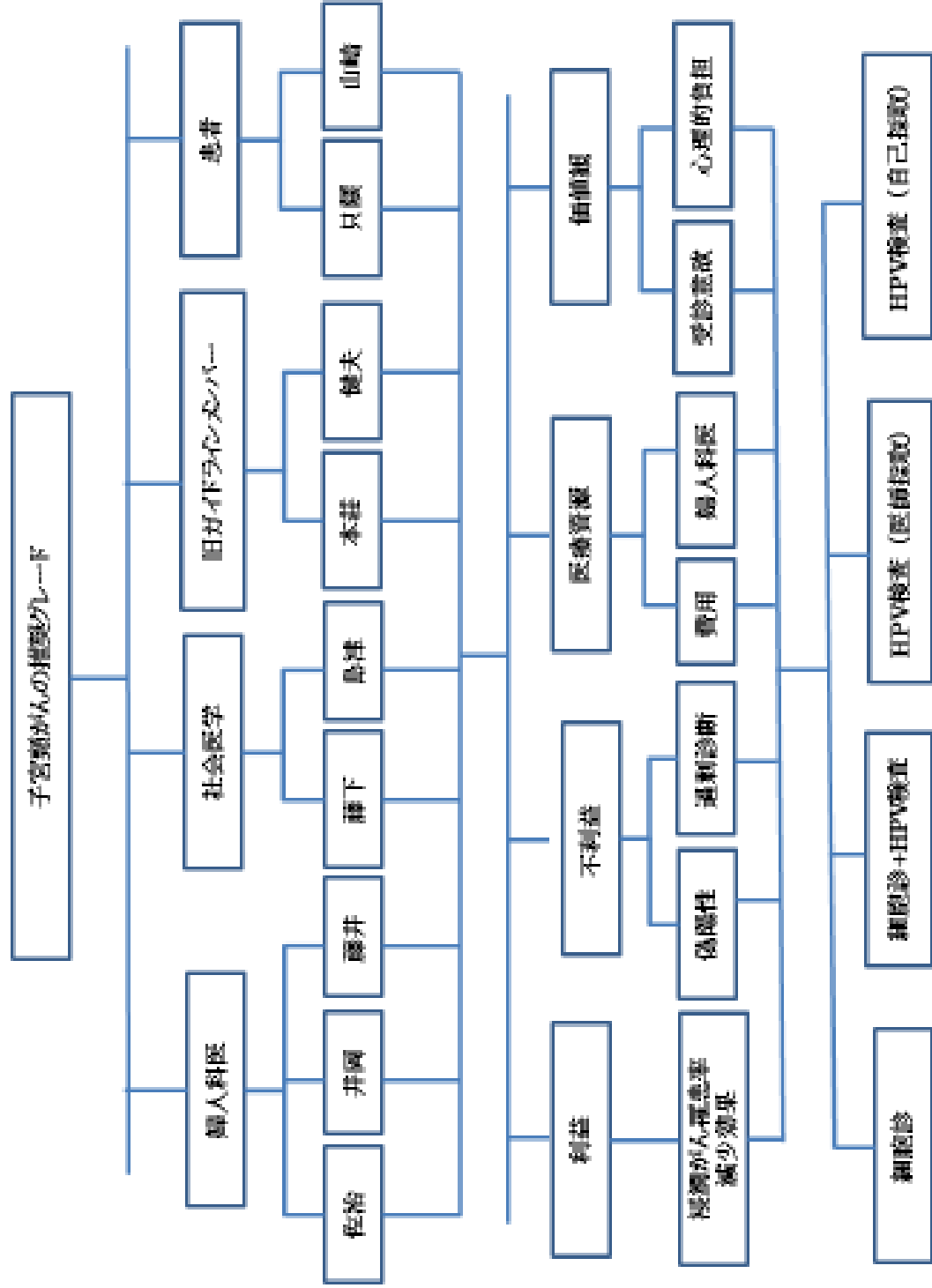


図7: スコア化した評価

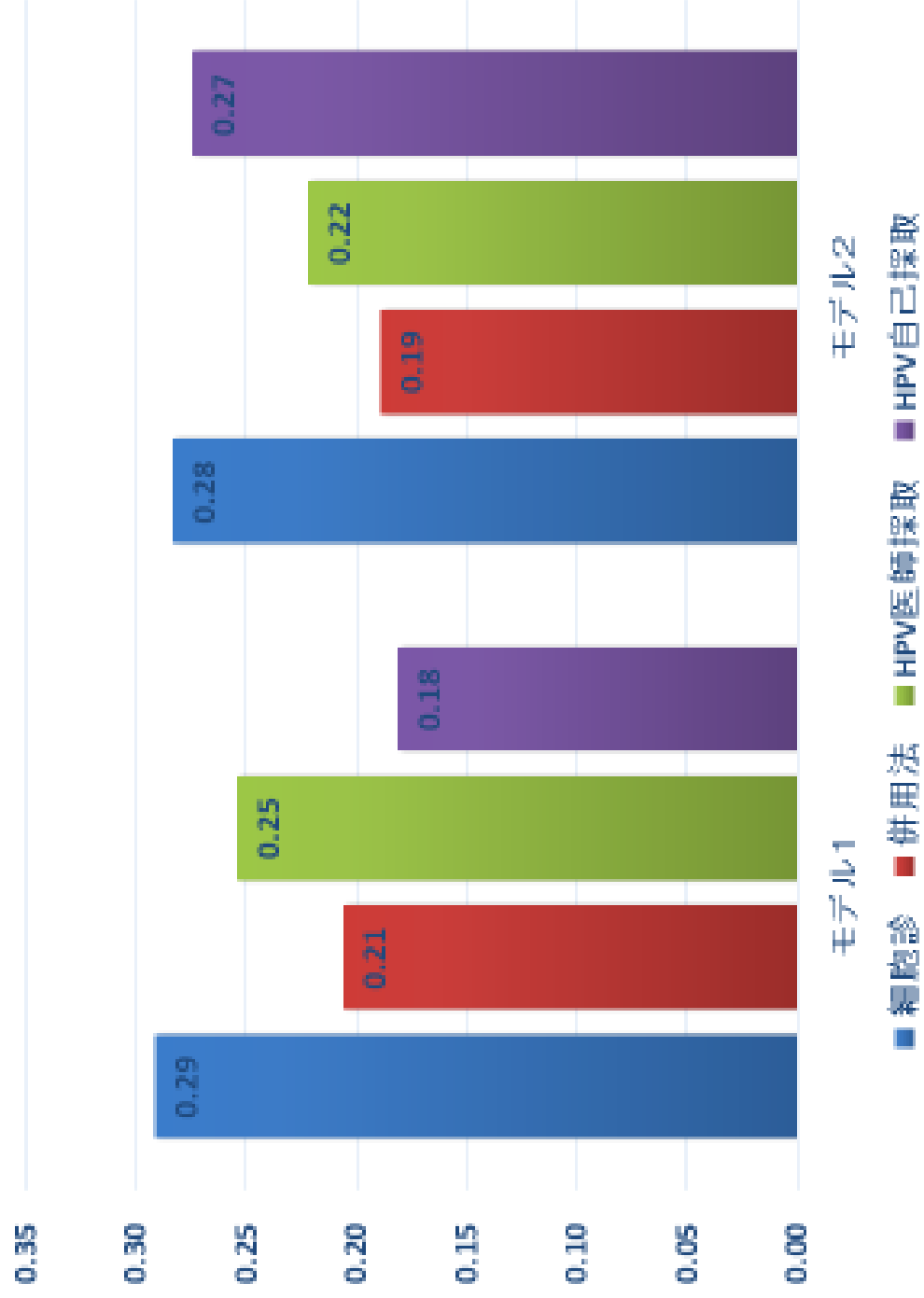


図18: モデル別比較

文献

- 1) 平成 20 年度 厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班 平成 21 年度 厚生労働省がん研究助成金「がん検診の評価とあり方に関する研究」班(主任研究者 濱島ちさと) 有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン. 2009
- 2) Morisada T, Teramoto K, Takano H, Sakamoto I, Nishio H, Iwata T, Hashi A, Katoh R, Okamoto A, Sasaki H, Nakatani E, Teramukai S, Aoki D. CITRUS, cervical cancer screening trial by randomization of HPV testing intervention for upcoming screening: Design, methods and baseline data of 18,471 women. *Cancer Epidemiol.* 2017 Oct; 50(Pt A): 60-67.
- 3) 厚生労働省. 平成 29 年度市区町村におけるがん検診の実施状況調査 集計結果. <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000208400.pdf>
- 4) Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, Herbert A, von Karsa L. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition—summary document. *Ann Oncol.* 2010; 21(3): 448-458.
- 5) Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, Senger CA, Durbin S, Soulsby MA. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 158. AHRQ Publication No. 17-05231-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2018.
- 6) Department for Communities and Local Government. Multi-criteria analysis: a manual. Communities and Local Government Publications, London. 2009. <http://www.communities.gov.uk/documents/corporate/pdf/1132618.pdf>
- 7) Angelis A, Kanavos P. Multiple Criteria Decision Analysis (MCDA) for evaluating new medicines in Health Technology Assessment and beyond: The Advance Value Framework. *Soc Sci Med.* 2017 Sep;188:137-156.
- 8) Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Ghiringhello B, Girlando S, Gillio-Tos A, De Marco L, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Schincaglia P, Zorzi M, Zappa M, Segnan N, Cuzick J; New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(3): 249-257.
- 9) Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman NW, Heideman DA, Kenter GG, Cuzick J, Snijders PJ, Meijer CJ. Human papillomavirus testing for the

detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(1): 78-88.

10) Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, Bailey A, Albrow R, Roberts C, Desai M, Mather J, Turner A, Moss S, Peto J. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: Extended follow up in the ARTISTIC trial. *Eur J Cancer.* 2011; 47(6): 864-871.

11) Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, Rådberg T, Strander B, Forslund O, Hansson BG, Rylander E, Dillner J. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357(16): 1589-1597.

12) Leinonen MK, Nieminen P, Lönnberg S, Malila N, Hakama M, Pokhrel A, Laurila P, Tarkkanen J, Anttila A. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. *BMJ.* 2012; 345: e7789.

13) Ogilvie GS, Krajden M, van Niekerk D, Smith LW, Cook D, Ceballos K, Lee M, Gentile L, Gondara L, Elwood-Martin R, Peacock S, Stuart G, Franco EL, Coldman AJ. HPV for cervical cancer screening (HPV FOCAL): complete round 1 results of a randomized trial comparing HPV-based primary screening to liquid-based cytology for cervical cancer. *Int J Cancer.* 2017; 140(2): 440-448.

14) Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, Hingmire S, Malvi SG, Thorat R, Kothari A, Chinoy R, Kelkar R, Kane S, Desai S, Keskar VR, Rajeshwarkar R, Panse N, Dinshaw KA. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med.* 2009; 360(14): 1385-1394.

15) Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, Giorgi-Rossi P, Berkhof J, Peto J, Meijer CJ; International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet.* 2014; 383(9916): 524-532.

16) Pan Q, Belinson JL, Li L, Pretorius RG, Qiao YL, Zhang WH, Zhang X, Wu LY, Rong SD, Sun YT. A thin-layer, liquid-based pap test for mass screening in an area of China with a high incidence of cervical carcinoma. A cross-sectional, comparative study. *Acta Cytol.* 2003; 47(1): 45-50.

17) Zhao FH, Zhang WH, Pan QJ, Zhang X, Chen W, Liu B, Ma JF, Hu SY, Qiao YL. A study of cervical cancer screening algorithms. *Chin J Oncol.* 2010; 32(6): 420-424. Chinese

18) Sankaranarayanan R, Chatterji R, Shastri SS, Wesley RS, Basu P, Mahe C, Muwonge R, Seigneurin D, Somanathan T, Roy C, Kelkar R, Chinoy R, Dinshaw K,

Mandal R, Amin G, Goswami S, Pal S, Patil S, Dhakad N, Frappart L, Fontaniere B. Accuracy of human papillomavirus testing in primary screening of cervical neoplasia: results from a multicenter study in India. *Int J Cancer*. 2004; 112(2): 341-347.

19) Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P, Le Galès C, Cartier I, Molinié V, Labbé S, Vacher-Lavenu MC, Vielh P; French Society of Clinical Cytology Study Group. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ*. 2003; 326(7392): 733.

20) Gray NM, Sharp L, Cotton SC, Masson LF, Little J, Walker LG, Avis M, Philips Z, Russell I, Whynes D, Cruickshank M, Woolley CM; TOMBOLA group. Psychological effects of a low-grade abnormal cervical smear test result: anxiety and associated factors. *Br J Cancer*. 2006; 94(9): 1253-1262.

21) Thangarajah F, Einzmann T, Bergauer F, Patzke J, Schmidt-Petruschkat S, Theune M, Engel K, Puppe J, Richters L, Mallmann P, Kirn V. Cervical screening program and the psychological impact of an abnormal Pap smear: a self-assessment questionnaire study of 590 patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2016; 293(2): 391-398.

22) McCaffery KJ, Irwig L, Turner R, Chan SF, Macaskill P, Lewicka M, Clarke J, Weisberg E, Barratt A. Psychosocial outcomes of three triage methods for the management of borderline abnormal cervical smears: an open randomised trial. *BMJ*. 2010; 340: b4491.

23) Kitchener HC, Fletcher I, Roberts C, Wheeler P, Almonte M, Maguire P. The psychosocial impact of human papillomavirus testing in primary cervical screening—a study within a randomized trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2008; 18(4): 743-748.

24) Hendry M, Pasterfield D, Lewis R, Clements A, Damery S, Neal RD, Adke R, Weller D, Campbell C, Patnick J, Sasieni P, Hurt C, Wilson S, Wilkinson C. Are women ready for the new cervical screening protocol in England? A systematic review and qualitative synthesis of views about human papillomavirus testing. *Br J Cancer*. 2012; 107(2): 243-254.

25) van Luijt PA, Rozemeijer K, Naber SK, Heijnsdijk EA, van Rosmalen J, van Ballegooijen M, de Koning HJ. The role of pre-invasive disease in overdiagnosis: a microsimulation study comparing mass screening for breast cancer and cervical cancer. *J Med Screen*. 2016; 23(4): 210-216.

26) Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer*. 2013; 108(11): 2205-2240.

27) Malila N, Leinonen M, Kotaniemi-Talonen L, Laurila P, Tarkkanen J, Hakama M. The HPV test has similar sensitivity but more overdiagnosis than the Pap test—a

randomised health services study on cervical cancer screening in Finland. *Int J Cancer*. 2013; 132(9): 2141-2147.

28) 医科診療報酬点数表 平成 30 年 4 月版 社会保険研究所、東京 2018.

29) 厚生労働省.平成 28 年度医師・歯科医師・薬剤師調査. https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=normal&toukei=00450026&kikan=00450&tstat=000001030962&survey=%E5%8C%BB%E5%B8%AB&result_page=1 (アクセス ; 2019 年 6 月 15 日)

30) Sano H, Goto R, Hamashima C. Does lack of resources impair access to breast and cervical cancer screening in Japan? *PLoS One*. 2017; 12(7): e0180819.

31) Fujii T. Changing state of gynecologic oncologist specialty in Japan. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016; 42(5): 481-488.

32) O'Connor M, Costello L, Murphy J, Prendiville W, Martin CM, O'Leary JJ, Sharp L; Irish Screening Research Consortium (CERVIVA). 'I don't care whether it's HPV or ABC, I just want to know if I have cancer.' Factors influencing women's emotional responses to undergoing human papillomavirus testing in routine management in cervical screening: a qualitative study. *BJOG*. 2014; 121(11): 1421-1429.

33) Waller J, McCaffery K, Kitchener H, Nazroo J, Wardle J. Women's experiences of repeated HPV testing in the context of cervical cancer screening: a qualitative study. *Psycho-Oncol*. 2007; 16(3): 196-204.

34) Brown L, Ritvo P, Howlett R, Cotterchio M, Matthew A, Rosen B, Murphy J, Mai V. Attitudes toward HPV testing: interview findings from a random sample of women in Ontario, Canada. *Health Care Women Int*. 2007; 28(9): 782-798.

35) McCaffery KJ, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Barratt A, Lewicka M, Clarke J, Weisberg E. HPV testing versus repeat Pap testing for the management of a minor abnormal Pap smear: evaluation of a decision aid to support informed choice. *Patient Educ Couns*. 2008; 73(3): 473-479, 481.

36) Kahn JA, Slap GB, Bernstein DI, Tissot AM, Kollar LM, Hillard PA, Rosenthal SL. Personal meaning of human papillomavirus and Pap test results in adolescent and young adult women. *Health Psychol*. 2007; 26(2): 192-200.

37) Patel H, Moss EL, Sherman SM. HPV primary cervical screening in England: Women's awareness and attitudes. *Psycho-Oncol*. 2018; 27(6): 1559-1564.

38) McCaffery K, Forrest S, Waller J, Desai M, Szarewski A, Wardle J. Attitudes towards HPV testing: a qualitative study of beliefs among Indian, Pakistani, African-Caribbean and white British women in the UK. *Br J Cancer*. 2003; 88(1): 42-46.

39) McCaffery K, Waller J, Nazroo J, Wardle J. Social and psychological impact of HPV testing in cervical screening: a qualitative study. *Sex Transm Infect*. 2006; 82(2): 169-174.

- 40) Fernandez ME, McCurdy SA, Arvey SR, Tyson SK, Morales-Campos D, Flores B, Useche B, Mitchell-Bennett L, Sanderson M. HPV knowledge, attitudes, and cultural beliefs among Hispanic men and women living on the Texas-Mexico border. *Ethn Health*. 2009; 14(6): 607-624.
- 41) Vanslyke JG, Baum J, Plaza V, Otero M, Wheeler C, Helitzer D. HPV and cervical cancer testing and prevention: knowledge, beliefs, and attitudes among Hispanic women. *Qual Health Res*. 2008; 18(5): 584-96.
- 42) Daley EM, Perrin KM, McDermott RJ, Vamos CA, Rayko HL, Packing-Ebuen JL, Webb C, McFarlane M. The psychosocial burden of HPV: a mixed-method study of knowledge, attitudes and behaviors among HPV+ women. *J Health Psychol*. 2010; 15(2): 279-290.
- 43) Sasieni P, Castanon A, Cuzick J, Snow J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ*. 2009; 339: b2968.
- 44) Vicus D, Sutradhar R, Lu Y, Elit L, Kupets R, Paszat L; Investigators of the Ontario Cancer Screening Research Network. The association between cervical cancer screening and mortality from cervical cancer: a population based case-control study. *Gynecol Oncol*. 2014; 133(2): 167-171.
- 45) Yang B, Morrell S, Zuo Y, Roder D, Tracey E, Jelfs P. A case-control study of the protective benefit of cervical screening against invasive cervical cancer in NSW women. *Cancer Causes Control*. 2008; 19(6): 569-576.
- 46) Andrae B, Kemetli L, Sparén P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, Dillner J, Törnberg S. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100(9): 622-629.
- 47) Lönnberg S, Anttila A, Luostarinen T, Nieminen P. Age-specific effectiveness of the Finnish cervical cancer screening programme. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21(8): 1354-1361.
- 48) Castañón A, Landy R, Cuzick J, Sasieni P. Cervical screening at age 50—64 years and the risk of cervical cancer at age 65 years and older: population-based case control study. *PLoS Med*. 2014; 11(1): e1001585.
- 49) Lönnberg S, Nieminen P, Luostarinen T, Anttila A. Mortality audit of the Finnish cervical cancer screening program. *Int J Cancer*. 2013; 132(9): 2134-2140.
- 50) Rosenblatt KA, Osterbur EF, Douglas JA. Case-control study of cervical cancer and gynecologic screening: A SEER-Medicare analysis. *Gynecol Oncol*. 2016; 142(3): 395-400.

- 51) Kamineni A, Weinmann S, Shy KK, Glass AG, Weiss NS. Efficacy of screening in preventing cervical cancer among older women. *Cancer Causes Control*. 2013; 24(9): 1653-1660.
- 52) Zappa M, Visioli CB, Ciatto S, Iossa A, Paci E, Sasieni P. Lower protection of cytological screening for adenocarcinomas and shorter protection for younger women: the results of a case-control study in Florence. *Br J Cancer*. 2004; 90(9): 1784-1786.
- 53) 厚生労働省: 平成 28 年度地域保健・健康増進事業報告. 閲覧(健康増進編)市区町村表. 平成 27 年度における子宮頸がん検診受診者数・要精密検査者数・精密検査受診の有無別人数、偶発症の有無別人数、市区町村、検診方式・検診回数・年齢階級別(総数)2018/03/07 公開版
- 54) Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, Demuth F, Schiffman M, Wacholder S, Castle PE. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol*. 2011; 12(7): 663-672.
- 55) Malagón T, Kulasingam S, Mayrand MH, Ogilvie G, Smith L, Bouchard C, Gotlieb W, Franco EL. Age at last screening and remaining lifetime risk of cervical cancer in older, unvaccinated women: a modelling study. *Lancet Oncol*. 2018; 19(12): 1569-1578.
- 56) Cervix Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 10. IARC. Press Lyon. 2005; 175-180.
- 57) Meggiolaro A, Unim B, Semyonov L, Miccoli S, Maffongelli E, La Torre G. The role of Pap test screening against cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ter*. 2016; 167(4): 124-139.
- 58) IARC Working Group on evaluation of cervical cancer screening programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986; 293(6548): 659-664.
- 59) van den Akker-van Marle ME, van Ballegooijen M, Habbema JD. Low risk of cervical cancer during a long period after negative screening in the Netherlands. *Br J Cancer*. 2003; 88(7): 1054-1057.
- 60) Sasieni P, Adams J, Cuzick J. Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Br J Cancer*. 2003; 89(1): 88-93.
- 61) Makino H, Sato S, Yajima A, Komatsu S, Fukao A. Evaluation of the effectiveness of cervical cancer screening: a case-control study in Miyagi, Japan. *Tohoku J Exp Med*. 1995; 175(3): 171-178.
- 62) Hoffman M, Cooper D, Carrara H, Rosenberg L, Kelly J, Stander I, Williamson AL, Denny L, du Toit G, Shapiro S. Limited Pap screening associated with reduced risk of cervical cancer in South Africa. *Int J Epidemiol*. 2003; 32(4): 573-577.

- 63) Jimenez-Perez M, Thomas DB. Has the use of Pap smears reduced the risk of invasive cervical cancer in Guadalajara, Mexico? *Int J Cancer*. 1999; 82(6): 804-809.
- 64) Crocetti E, Battisti L, Betta A, Palma PD, Paci E, Piffer S, Pojer A, Polla E, Zappa M. The cytological screening turned out effective also for adenocarcinoma: a population-based case-control study in Trento, Italy. *Eur J Cancer Prev*. 2007; 16(6): 564-567.
- 65) Kasinpila C, Promthet S, Vatanasapt P, Sasieni P, Parkin DM. Evaluation of the nationwide cervical screening programme in Thailand: a case-control study. *J Med Screen*. 2011; 18(3): 147-153.
- 66) Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, Cheung LC, Raine-Bennett TR, Gage JC, Kinney WK. Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2013; 17(5 Suppl 1): S28-35.
- 67) Wheeler CM, Hunt WC, Cuzick J, Langsfeld E, Robertson M, Castle PE; New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. The influence of type-specific human papillomavirus infections on the detection of cervical precancer and cancer: a population-based study of opportunistic cervical screening in the United States. *Int J Cancer*. 2014; 135(3): 624-634.
- 68) Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, de Sanjose S, Naucler P, Lloveras B, Kjaer S, Cuzick J, van Ballegooijen M, Clavel C, Iftner T. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ*. 2008; 337: a1754.
- 69) Arbyn M, Roelens J, Simoons C, Buntinx F, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch PP, Prendiville WJ. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 3: CD008054.
- 70) Elfström KM, Smelov V, Johansson AL, Eklund C, Nauclér P, Arnheim-Dahlström L, Dillner J. Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial. *BMJ*. 2014; 348: g130.
- 71) Smelov V, Elfström KM, Johansson AL, Eklund C, Naucler P, Arnheim-Dahlström L, Dillner J. Long-term HPV type-specific risks of high-grade cervical intraepithelial lesions: a 14-year follow-up of a randomized primary HPV screening trial. *Int J Cancer*. 2015; 136(5): 1171-1180.
- 72) Dijkstra MG, van Zummeren M, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Helmerhorst TJ, Snijders PJ, Meijer CJ, Berkhof J. Safety of extending screening intervals beyond five years in cervical screening programmes with testing for high risk human papillomavirus: 14year follow-up of population based randomised cohort in the Netherlands. *BMJ*. 2016; 355: i4924.

- 73) Uijterwaal MH, Polman NJ, Van Kemenade FJ, Van Den Haselkamp S, Witte BI, Rijkaart D, Berkhof J, Snijders PJ, Meijer CJ. Five-Year Cervical (Pre) Cancer Risk of Women Screened by HPV and Cytology Testing. *Cancer Prev Res.* 2015; 8(6): 502-508.
- 74) Luyten A, Buttman-Schweiger N, Luyten K, Mauritz C, Reinecke-Lüthge A, Pietralla M, Meijer CJ, Petry KU. Early detection of CIN3 and cervical cancer during long-term follow-up using HPV/Pap smear co-testing and risk-adapted follow-up in a locally organised screening programme. *Int J Cancer.* 2014; 135(6): 1408-1416.
- 75) Schiffman M, Glass AG, Wentzensen N, Rush BB, Castle PE, Scott DR, Buckland J, Sherman ME, Rydzak G, Kirk P, Lorincz AT, Wacholder S, Burk RD. A long-term prospective study of type-specific human papillomavirus infection and risk of cervical neoplasia among 20,000 women in the Portland Kaiser Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011; 20(7): 1398-1409.
- 76) Chen HC, Schiffman M, Lin CY, Pan MH, You SL, Chuang LC, Hsieh CY, Liaw KL, Hsing AW, Chen CJ; CBCSP-HPV Study Group. Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(18): 1387-1396.
- 77) Hernández-Suárez G, Ortiz N, González M, Muñoz N. Short-term risk of cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3 for women with normal cytology and human papillomavirus infection. *Salud Publica Mex.* 2010; 52(6): 486-492.
- 78) Mesher D, Szarewski A, Cadman L, Cubie H, Kitchener H, Luesley D, Menon U, Hulman G, Desai M, Ho L, Terry G, Williams A, Sasieni P, Cuzick J. Long-term follow-up of cervical disease in women screened by cytology and HPV testing: results from the HART study. *Br J Cancer.* 2010; 102(9): 1405-1410.
- 79) Cervical cancer screening(PDQ)—health professional version.
<https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-screening-pdq/> (アクセス;2018年10月1日)
- 80) US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, Doubeni CA, Epling JW Jr, Kemper AR, Kubik M, Landefeld CS, Mangione CM, Phipps MG, Silverstein M, Simon MA, Tseng CW, Wong JB. Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018; 320(7): 674-686.
- 81) Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for cervical cancer. *CMAJ.* 2013; 185(1): 35-45.
- 82) The UK NSC recommendation on cervical cancer screening in women.
<https://legacyscreening.phe.org.uk/cervicalcancer>. (アクセス;2018年10月1日)

- 83) ANCR: Association of Nordic Cancer Registries. CANCER SCREENING FACT SHEET (2 PAGES) SWEDEN – CERVIX – 2017. <https://nordscreen.org/wp-content/uploads/2017/05/Cervix-Fact-Sheet-Sweden-2017.pdf> (アクセス;2019年6月23日)
- 84) Polman NJ, Snijders PJF, Kenter GG, Berkhof J, Meijer CJLM. HPV-based cervical screening: Rationale, expectations and future perspectives of the new Dutch screening programme. *Prev Med.* 2019; 119: 108-117.
- 85) Sharp L, Cotton SC, Cruickshank ME, Gray NM, Neal K, Rothnie K, Thornton AJ, Walker LG, Little J; TOMBOLA Group. Long-term worries after colposcopy: which women are at increased risk? *Womens Health Issues.* 2015; 25(5): 517-527.
- 86) de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, Tous S, Felix A, Bravo LE, Shin HR, Vallejos CS, de Ruiz PA, Lima MA, Guimera N, Clavero O, Alejo M, Llombart-Bosch A, Cheng-Yang C, Tatti SA, Kasamatsu E, Iljazovic E, Odida M, Prado R, Seoud M, Grce M, Usubutun A, Jain A, Suárez GA, Lombardi LE, Banjo A, Menéndez C, Domingo EJ, Velasco J, Nessa A, Chichareon SC, Qiao YL, Lerma E, Garland SM, Sasagawa T, Ferrera A, Hammouda D, Mariani L, Pelayo A, Steiner I, Oliva E, Meijer CJ, Al-Jassar WF, Cruz E, Wright TC, Puras A, Llave CL, Tzardi M, Agorastos T, Garcia-Barriola V, Clavel C, Ordi J, Andújar M, Castellsagué X, Sánchez GI, Nowakowski AM, Bornstein J, Muñoz N, Bosch FX; Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010; 11(11): 1048-1056.
- 87) Pirog EC, Lloveras B, Molijn A, Tous S, Guimerà N, Alejo M, Clavero O, Klaustermeier J, Jenkins D, Quint WG, Xavier Bosch F, Alemany L, de Sanjosé S; RIS HPV TT study group. HPV prevalence and genotypes in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma, a worldwide analysis of 760 cases. *Mod Pathol.* 2014; 27(12): 1559-1567.
- 88) Pirog EC, Kleter B, Olgac S, Bobkiewicz P, Lindeman J, Quint WG, Richart RM, Isacson C. Prevalence of human papillomavirus DNA in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma. *Am J Pathol.* 2000; 157(4): 1055-1062.
- 89) Park KJ, Kiyokawa T, Soslow RA, Lamb CA, Oliva E, Zivanovic O, Juretzka MM, Pirog EC. Unusual endocervical adenocarcinomas: an immunohistochemical analysis with molecular detection of human papillomavirus. *Am J Surg Pathol.* 2011; 35(5): 633-646.
- 90) Wang SS, Sherman ME, Silverberg SG, Carreon JD, Lacey JV Jr, Zaino R, Kurman RJ, Hildesheim A. Pathological characteristics of cervical adenocarcinoma in a multi-center US-based study. *Gynecol Oncol.* 2006; 103(2): 541-546.

- 91) Zheng B, Li Z, Griffith CC, Yan S, Chen C, Ding X, Liang X, Yang H, Zhao C. Prior high-risk HPV testing and Pap test results for 427 invasive cervical cancers in China's largest CAP-certified laboratory. *Cancer Cytopathol.* 2015; 123(7): 428-434.
- 92) Tao X, Griffith CC, Zhou X, Wang Z, Yan Y, Li Z, Zhao C. History of high-risk HPV and Pap test results in a large cohort of patients with invasive cervical carcinoma: experience from the largest women's hospital in China. *Cancer Cytopathol.* 2015; 123(7): 421-427.
- 93) Blatt AJ, Kennedy R, Luff RD, Austin RM, Rabin DS. Comparison of cervical cancer screening results among 256,648 women in multiple clinical practices. *Cancer Cytopathol.* 2015; 123(5): 282-288.
- 94) Schiffman M, Kinney WK, Cheung LC, Gage JC, Fetterman B, Poitras NE, Lorey TS, Wentzensen N, Befano B, Schussler J, Katki HA, Castle PE. Relative performance of HPV and cytology components of cotesting in cervical screening. *J Natl Cancer Inst.* 2018; 110(5): 501-508.
- 95) Watson M, Benard V, Flagg EW. Assessment of trends in cervical cancer screening rates using healthcare claims data: United States, 2003—2014. *Prev Med Rep.* 2018; 9: 124-130.

ガイドライン作成委員会名簿

「子宮頸がん検診ガイドライン」作成委員会は、平成 30 年度 国立がん研究センター研究開発費 (29-A-16)「検診ガイドライン作成と科学的根拠に基づくがん検診推進のための研究」班により、下記メンバーで構成された。

事務局長

中山富雄 国立がん研究センター 社会と健康研究センター 検診研究部 部長

委員

佐治晴哉 藤沢市民病院 診療科 産婦人科 部長

井岡亜希子 まるレディースクリニック 院長

本荘哲 国立病院機構 福岡病院 小児科 臨床研究部長

中山健夫 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻健康情報学分野 教授

島津太一 国立がん研究センター 社会と健康研究センター予防研究部 室長

藤下真奈美 国立がん研究センター がん対策情報センターがん医療支援部 研究員

藤井多久磨 藤田医科大学産婦人科 教授

山崎恭子 帝京大学 医療技術学部看護学科 地域看護学領域 教授

藤原杏季子 平成 30 年度患者・市民パネル

ガイドライン作成委員会メンバーの利益相反

- ・ 日本医学会 COI 管理ガイドラインに基づき開示すべき利益相反は以下の通りである。
- ・ 島津太一は第一生命保険株式会社より研究費・補助金を受けている。
- ・ ガイドラインの作成に関わるその他の委員は、特定の企業（臨床検査に関する企業等）からの研究費などの支援を受けていない。

文献レビュー委員会名簿

「子宮頸がん検診エビデンスレポート」文献レビュー委員会は、平成 27—28 年度 国立がん研究センター研究開発費 (26-A-30)「検診ガイドライン作成と検診提供体制の政策提言のための研究」班および平成 29—30 年度 国立がん研究センター研究開発費 (29-A-16)「検診ガイドライン作成と科学的根拠に基づくがん検診推進のための研究」班により、下記メンバーで構成された。

委員長

濱島ちさと (医療技術評価、がん検診)

帝京大学 医療技術学部 看護学科 保健医療政策分野 教授

委員

寺澤晃彦 (総合内科診療、臨床疫学)

藤田医科大学 医学部 救急総合内科 教授

細野覚代 (産婦人科、がん疫学)

一般財団法人 全日本労働福祉協会 東海診療所

名古屋市立大学 大学院医学研究科 公衆衛生学分野 研究員

片山貴文 (医療技術評価)

兵庫県立大学 看護学部 統計・情報系 教授

佐々木清寿 (消化器内科)

聖路加国際病院附属クリニック予防医療センター一般内科 医長

* () 内は主たる専門分野

ガイドライン作成のための研究費

平成 30 年度 国立がん研究センター研究開発費 (29-A-16)「検診ガイドライン作成と科学的根拠に基づくがん検診推進のための研究」班に基づく。

謝辞

以下の方には、エビデンスレポートおよびガイドライン作成にご協力いただきましたことに感謝いたします。(敬称略)

星 佳芳

国立保健医療科学院 研究情報支援研究センター 上席主任研究官

松本光司

昭和大学医学部 産婦人科学講座 教授