

表4 cobas 4800 HPV Test結果の判定

	Channel 1	Channel 2	Channel 3	Channel 4
HPV 16+	Any	Positive	Any	Positive or Negative
HPV 18+	Any	Any	Positive	Positive or Negative
HR HPV +	Any positive result in any channel			Positive or Negative
HR HPV -	All 3 channels negative			Positive
Invalid	Negative	Negative	Negative	Negative
Invalid	Any	Any	Any	Invalid

7.3 p16, Ki67 検査

7.3.1 CINtec PLUS Kit 測定

検体②を用いて、検査センターにて測定する。測定は、添付文書に従い実施する。

検体②を用いて、検査センターにて測定する。測定は、添付文書に従い測定する。

各検体の結果判定

- 各検体におけるp16^{ink4a}タンパクおよびKi-67タンパクによる陽性反応の有無を確認する。
- p16^{ink4a}タンパクは、細胞質または核もしくは両方に局在、茶褐色に染まる。Ki-67タンパクは、核に局在、赤色に染まる。同一細胞上に両タンパクの発現がある場合には、細胞質は茶褐色に核は赤色もしくは赤色と茶褐色の重染色像が認められる。
- ①p16^{ink4a}タンパクのみ陽性、②Ki-67タンパクのみ陽性③p16^{ink4a}タンパクおよびKi-67タンパク両陽性に判定する。

7.4 病理組織診

7.4.1 H&E 標本の作製

生検サンプルをホルマリン溶液で固定後パラフィン包埋し、パラフィンブロックを薄切する。薄切標本をH&E染色し、HE標本を中央病理診断（EPRP）で判定を実施する。

7.4.2 EPRP (Expert Pathology Review Panel)

EPRP での病理診断を最終的な病理診断とする。EPRP は、3 人の病理診断医で構成され、被験者情報や検査情報（HPV 検査情報を含む）、他の病理医の診断情報は伏せた状態で、各々病理判定を実施し、CRF をデータセンターに提出する。EPRP の結果は、各医療機関の担当医には報告するが、原則として被験者には開示しない。

同一症例に対して複数の生検検体（LEEP やその他婦人科的処置で得た検体も含む）がある場合は、それぞれの検体を単独で判定した上で、最も高度病変の判定をその症例の判定とする。

解析に使用する子宮頸部病変群を以下のように定義する（表5）。

表5 子宮頸部病変群の定義

子宮頸部病変群	EPRP 病理判定
<CIN2	正常、CIN1
≥CIN2	CIN2, CIN3 および 癌（AIS, 腺癌, 扁平上皮癌, 子宮頸部腺癌を含む）
≥CIN3	CIN3, AIS, 腺癌, 扁平上皮癌, 子宮頸部腺癌

7.4.3 病理組織診の判定基準

EPRP は、子宮頸部上皮腫瘍形成について以下の分類に従い判定し、CRF に記録する。

- 1) 病理的異変なし
- 2) 反応性または炎症性病変を認める
- 3) 異型扁平上皮細胞または腺変性
- 4) 子宮頸部の腺異型：子宮頸部腺異型
- 5) 扁平上皮化生
- 6) CIN1：軽度異形成，HPV 感染所見
- 7) CIN2：中等度異形成
- 8) CIN3：高度異形成または扁平上皮内癌，（浸潤なし）
- 9) ACIS：上皮内腺癌（浸潤なし）
- 10) 扁平上皮癌：浸潤扁平上皮癌（浸潤あり）
- 11) 腺癌または腺扁平上皮癌：浸潤腺癌または腺扁平上皮癌（浸潤あり）
- 12) 診断不能

7.5 残余検体の取扱い

- ThinPrepの残余検体は、HPV検査等の再測定解析および婦人科領域の医学的研究に使用することを目的として、試験終了時まで検査センターで保管しその後医療廃棄物として廃棄する。
- H&E標本スライドは、中央病理診断（EPRP）終了後、試験終了時まで保管し、その後各医療機関に返却する。
- 細胞診（従来法）標本スライドは、原則として各医療機関で保管するが、精度管理の目的で中央病理診断（EPRP）で再検鏡する場合がある。

7.6 検査結果の報告

- cobas 4800 HPV Testの結果は、21日以内にデータセンターから各医療機関の担当医へ報告される。
- LBC細胞診、CINtec PLUS Kitの結果は、およびEPRP病理診断結果は、後日まとめてデータセンターから各医療機関の担当医へ報告される。
- EPRP病理診断結果は、データセンターから各医療機関の担当医へ報告される。
- EPRP病理診断の結果は、原則として被験者には開示しない。但し、被験者にとって著しい不利益が生じると考えられる場合は、担当医の判断で開示することも可能とする。
- cobas 4800 HPV Test結果、LBC細胞診、CINtec PLUS Kitの結果に関しては、担当医の判断で被験者に開示できるものとする。

8 評価項目

子宮頸部病変の検出に関しては、EPRP の病理判定に基づき、Baseline のエンドポイントは 1) \geq CIN2、2) \geq CIN3 とし、Follow-up のエンドポイントは 1) 1年目までの累積 \geq CIN2、2) 1年目までの累積 \geq CIN3 について以下の評価項目を評価する。 \geq CIN2、 \geq CIN3 の定義は、表 5 とする（7.4 参照）。

8.1 主要評価項目

- 細胞診（従来法）およびcobas 4800 HPV Test結果に基づき、子宮頸部病変の検出におけるHR-HPV およびHPV16/HPV18型検査の性能を細胞診（従来法）と比較して有用性を評価する。

8.2 副次評価項目

- 細胞診（従来法）およびcobas 4800 HPV Test結果に基づき子宮頸部病変の相対リスクを解析し、以下の手法間における有用性を比較評価する。
 - ① 細胞診（従来法）vs HR-HPV検査
 - ② 細胞診（従来法）vs HPV16/HPV18型別検査
 - ③ 細胞診（従来法）vs 併用検査（細胞診+HR-HPV検査）
- 細胞診（従来法）とLBC細胞診およびLBC-Imagingの結果に基づき、子宮頸部病変の検出におけるLBC細胞診およびLBC-Imaging検査の性能を細胞診（従来法）と比較して有用性を評価する。
- 細胞診（従来法）とLBC細胞診およびLBC-Imagingの結果に基づき、不適正標本発生率を比較する。

- 各手法の結果に基づきそれぞれの子宮頸部病変の相対リスクを解析し、以下の手法間における有用性を比較評価する。
 - ④ 細胞診（従来法）vs LBC細胞診
 - ⑤ 細胞診（従来法）vs LBC-Imaging
- 細胞診（従来法）（Visit1とVisit3）およびcobas 4800 HPV Test結果に基づき、子宮頸部病変の検出における繰り返し細胞診と併用検診の性能を比較し評価する。

8.3 探索的評価項目

- 細胞診（従来法）およびLBC細胞診とp16/Ki67検査の併用検査結果に基づき、子宮頸部病変の検出におけるp16/Ki67検査の性能を細胞診（従来法）と比較して有用性を評価する。
- 細胞診（従来法）およびp16/Ki67検査結果に基づき子宮頸部病変の相対リスクを解析し、以下の手法間における有用性を比較評価する。
 - ⑥ 細胞診（従来法）vs 併用検査（LBC細胞診+p16/Ki67）

9 データマネジメント

9.1 データハンドリング

試験データはすべて、CRFによってデータセンターに収集されデータベースに入力される。記載事項に疑義がある場合は、データセンターより各機関に問合せをかける。

9.2 品質管理

データ固定をする前に、データベースの品質保証（QC）を実施する。QCは、別途定められているQC手順に則り、各機関それぞれ、ランダムに10%のデータサンプリングをし、データ入力事項とCRF又は結果報告書の記載事項に齟齬ないかを確認する。入力ミス率が許容範囲内であれば、データ固定を行い、統計解析を実施する。

10 統計解析

10.1 解析対象者

本試験の適格基準を満たした登録者のうち、規定の検査結果が得られた被験者を解析対象者とする。

10.2 性能評価

HPV検査、LBC細胞診、LBC-Imaging、p16/Ki67、繰り返し細胞診の子宮病変検出における感度、特異度、PPV、NPVについて、95%信頼区間で評価する。

- ・ 感度 (Sensitivity) = $a / (a+b) \times 100 (\%)$: 病変 (+) 中の、各種検査で陽性となった割合。各種検査の病変検出能力を示す。
- ・ 特異度 (Specificity) = $d / (c+d) \times 100 (\%)$: 病変 (-) 中の、各種検査で陰性となった割合。各種検査陰性となった場合の正確性を示す。
- ・ 陽性予測度 (PPV: Positive predictive value) = $a / (a+c) \times 100 (\%)$: 各種検査で陽性となった場合、本当に病変である割合。
- ・ 陰性予測度 (NPV: Negative predictive value) = $d / (b+d) \times 100 (\%)$: 各種検査で陰性となった場合、本当に病変がない割合。

表6 各種検査結果による2X2表

検査結果	病変 (+)	病変 (-)	
陽性	a	c	a+c
陰性	b	d	b+d
	a+b	c+d	a+b+c+d

10.3 リスク分析

子宮頸部病変リスク（95%信頼区間）を表7のグループ間（陰性群・陽性群）で評価する。

表7 グループ定義

		陰性群		陽性群	
		NILM		ASC-US以上	
HPV検査	細胞診	14種類のHR-HPV*1 遺伝子型がいずれも陰性		14種類のHR-HPV*1 遺伝子型のうち、いずれかが陽性	
	HR-HPV	14種類のHR-HPV*1 遺伝子型がいずれも陰性		HPV16 and/or HPV18が陽性	
	HPV16/18	HPV16 or HPV18が陰性		HPV16 and/or HPV18が陽性	
併用検査	細胞診	(-)	(+)	(-)	(+)
	HPV	(-)	(-)	(+)	(+)
Repeat Pap	初回	(-)	(+)	(-)	(+)
	追跡時	(-)	(-)	(+)	(+)
LBC/IHC併用検査	LBC	(-)	(+)	(-)	(+)
	P16/Ki67	(-)	(-)	(+)	(+)

*1 : HR-HPV遺伝子型（16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68）

10.4 細胞診（従来法）とLBC細胞診の不適標本率

細胞診（従来法）とLBC細胞診の2法の結果を出現率（95%信頼区間）で評価する。

11 試験実施期間

- 症例登録期間：平成24年4月1日～平成26年3月末日予定
- 試験実施期間：平成24年4月1日～平成27年3月末日予定
 - 登録期間中に目標症例数に達しない場合、研究責任者は、これを延長することができるものとする。
 - 登録期間中であっても、目標症例数に達した場合は、研究責任者は、登録期間を終了することがある。

12 中止基準

- 被験者から試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
- 有害事象により試験の継続が困難な場合
- 試験全体が中止された場合
- その他の理由により、医師が試験を中止することが適当と判断した場合

13 有害事象

13.1 有害事象の定義

- 検体採取に起因し、検体採取日から30日以内に、入院加療を必要とする痛み、出血、受傷、嘔吐があった場合。

13.2 有害事象発生時の取扱い

- 研究責任者または研究担当者は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、診療録に記載する。また、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。

14 実施計画書からの逸脱の報告

- 研究責任者または研究担当者は、臨床研究倫理審査委員会の事前の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。
- 研究責任者または研究担当者は、緊急回避等のやむを得ない理由により、臨床研究倫理審査委員会の事前の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、逸脱または変更の内容および理由ならびに試験実施計画書等の改訂について、その案を速やかに臨床研究倫理審査委員会に提出し、臨床研究倫理審査委員会の承認を得るものとする。
- 研究責任者または研究担当者は、試験実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録し、報告しなければならない。

15 試験の終了、中止、中断

15.1 試験の終了

- 各施設での試験の終了時には、研究責任者は、速やかに試験終了報告書を提出する。

15.2 試験の中止、中断

- 研究責任者は、以下の事項に該当する場合は試験実施継続の可否を検討する。
 - 1) 被験薬の品質、安全性、有効性(性能)に関する重大な情報が得られたとき。
 - 2) 予定症例数または予定期間に達する前に、(中間解析等により)試験の目的が達成されたとき。
- 試験の中止または中断を決定した時は、速やかにその理由とともに文書で報告する。

16 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮

16.1 人権への配慮（プライバシーの保護）

- 試験実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。
- 本試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。
- 本試験の目的以外に、本試験で得られた被験者のデータは使用しない。
- 本試験において、被験者はすべて連結可能匿名化を実施し、本試験専用の症例登録番号で管理される。また、各医療機関から外部機関に送付される検体は全て本試験専用の検体番号で管理される。

16.2 安全性への配慮

- 有害事象発生時には、速やかに適切な診察と処置を行う。

17 研究助成金

平成24年度厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）「わが国の子宮頸がん検診における新たな検診手法の有効性についての研究」研究経費を研究資金として使用する。

18 健康被害補償

本試験は体外診断用医薬品を用いており、本試験薬に起因する直接的な健康被害はないものと予測される。本試験における検体採取時の出血等の健康被害については保険診療の一部として対処し、発生したその医療費は通常の医療費に準じて被験者が負担する。

19 倫理指針及びヘルシンキ宣言への対応

本試験は、ヘルシンキ宣言に示された倫理規範および「臨床研究に関する倫理指針」または「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

20 記録の保存

研究責任者および担当者は、試験等の実施に係わる文書（申請書類の控え、報告書の控え、被験者識別

ID番号リスト、同意書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など)を試験終了時まで保管することとする。

21 研究結果の公表および知的財産権の帰属

研究結果の学会・論文発表に際しては、発表時点での研究組織で決定されたポリシーに従う。発表時点で明確な研究組織のポリシーが定まっていない場合、以下の原則に従う。主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。プロトコールで規定された最終解析以外は、効果安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて発表は行わない。ただし、研究代表者または共同研究者は、研究のエンドポイントの解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文(総説)発表は研究事務局または研究代表者の了承を経て行うことができる。

研究結果の主たる公表論文の著者は研究代表者及び登録患者数の多い施設の代表者と協議の上決定する。すべての共著者は投稿前に論文内容をreviewし、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して議論にても合意が得られない場合、研究事務局は研究代表者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、登録の多い施設の共同研究者の中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者および研究事務局了承を得て決定する。

ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容については発表者および研究代表者が責任を持つ。研究代表者以外の発表者が、研究事務局および研究代表者の了承なく、直接研究事務局から集計・解析結果を受け取ることはできない。

22 実施計画書等の変更

- 実施計画書や同意説明文書の変更(改正、改訂)を行う場合は予め各医療機関の臨床研究倫理審査委員会の承認を必要とする。
- 各医療機関の固有の変更:各医療機関で試験実施計画書の変更を求められた場合は、各施設の研究責任者は、研究代表者との合意の上、当該機関での試験実施計画書を変更することができる。

23 参考文献

1. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin.* 2002 Nov-Dec; 52(6):342-362.
2. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003 Feb 6; 348(6):518-527.
3. Konno R, Shin HR, Kim YT, et al. Human papillomavirus infection and cervical cancer prevention in Japan and Korea. *Vaccine.* 2008 Aug 19; 26 Suppl 12:M30-42.
4. Health Care Quality Indicators Project 2006 Data Collection Update Report. OECD Health Working Papers No.29; 2007. DELSA/HEA/WD/HWP. Paris: Organization for Economic Co-operation and Development.; 2007.
5. Japanese National Cancer Center. 2007. Japanese Cancer Registry Data 2005.
6. Guglieimo Ronco, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet oncology.* 2010 Mar 11; 249-57.
7. Guglieimo Ronco, et al. Human Papillomavirus Testing and Liquid-Based Cytology: Results at

Recruitment From the New Technologies for Cervical Cancer Randomized Controlled Trial. J Natl Cancer Inst. 2006 Jun 7; 98(11):765-773.

8. K. Triaging Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stained cytology. Gynecologic Oncology. 2011 January1;121(3) ; 505-509
9. Philip E Castle, et al. Performance of carcinogenic human papillomavirus(HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. Lancet oncology. 2011 Sep 12(9); 880-90.
10. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. JAMA. 2007 Feb 28; 297(8):813-819.
11. Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2001 Feb 21; 93(4):293-299.
12. 子宮頸癌取扱い規約 1997 年 10 月【改訂 第 2 版】;日本産科婦人科学会 日本病理学会 日本医学放射線学会 編

以上

ベセスダシステム2001結果判定

1. NEGATIVE FOR INTRAEPITHELIAL LESION OR MALIGNANCY (NILM) : 非腫瘍性所見、炎症

その他、下記症状：

- a. 細菌・真菌感染：
- b. 臍トリコモナス
 - i. (形態学的に) カンジダ真菌症
 - ii. 常在菌感染と疑われる細菌性感染症
 - iii. (形態学的に) アクチノマイセス属細菌感染症
 - iv. 単純ヘルペスによる細胞変化
- c. その他非腫瘍性
 - i. 下記による細胞変容
 - 炎症 (典型的な再修復も含む?)
 - radiation
 - 子宮内避妊具 (IUD)
 - ii. 子宮摘出による腺細胞
 - iii. 萎縮

2. その他

子宮内膜細胞

3. 上皮細胞の異常

- a. 扁平上皮細胞
 - i. Atypical squamous cells (ASC)
 - of undetermined significance (ASC-US)
 - cannot exclude HSIL (ASC-H)
 - ii. Low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)
 - encompassing: HPV/mild dysplasia/CIN1
 - iii. High grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)
 - encompassing: moderate and severe dysplasia, CIS/CIN2 and CIN3)
 - iv. Squamous cell carcinoma
- b. 腺細胞
 - i. Atypical
 - endocervical cells
 - endometrial cells
 - glandular cells
 - ii. Atypical
 - endocervical cells, favor neoplastic
 - glandular cells, favor neoplastic
 - iii. Endocervical adenocarcinoma *in situ*
 - iv. Adenocarcinoma
 - endocervical
 - endometrial
 - extrauterine
 - not otherwise specified (NOS)

4. その他悪性上皮細胞

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
青木大輔	子宮頸がん検診の新たな手法とその導入に際しての考え方	日本産科婦人科学会雑誌	63 (12)	2103-2110	2011
青木大輔, 齊藤英子, 富永英一郎	特集 がん検診のあり方 —現状と展望— 子宮頸がん検診	癌と化学療法	39 (1)	23-26	2012

第 63 回日本産科婦人科学会・学術講演会

教育講演

子宮頸がん検診の新たな手法とその導入に際しての考え方

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室

教授 青木 大輔

Emerging Technologies Applicable for Cervical Cancer Screening and Theoretical Consideration Toward their Implementation

Daisuke AOKI

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Keio University, Tokyo

はじめに

細胞診による子宮頸がん検診は最も古くから行われている検診のひとつであり、その歴史を通じて死亡率、罹患率を減少させてきた実績があり、その有効性から対策型検診として実施することが推奨されている。しかしながら細胞診判定は人間の目に委ねざるを得ないなど、教育、技術・体制の管理などに十分なリソースが必要で、地域差が生じるという一面もある。一方、子宮頸がんの発症にはハイリスク型のヒトパピローマウイルス (human papillomavirus ; HPV) の感染が必要条件であることが次第に明らかにされ、このウイルスの検出を子宮頸がん検診に役立てられないかという研究が生まれてきたのは当然の流れである。さらに、がん検診を考えると、対策型検診と任意型検診とに大別される実施体制も理解しておく必要がある。前者は公衆衛生的観点から集団のがん死亡の減少を目的とした対策として行われ、集団としての利益が優先されるのに対して、後者は人間ドックのように受診者個人の死亡リスクを下げることを目的とする。本稿では、既存の検診

方法が対策型検診として実施されている場合、新たな検診手法の導入を検討する際に何を考えるべきかを概説したい。

対策型がん検診の目的と利益・不利益

何十万人～何百万人の無症状者の中からスクリーニング検査によってがんを早期(時に前がん状態も含まれる)に発見し、治療・治癒に結びつけ、結果として死亡を減らすことが対策型がん検診の目的といえよう。すなわち、がん検診によってもたらされる利益として、早期発見によって、検診を受けなければ被るはずであったがんによるダメージの回避と、検診受診者の死亡率が減少することが挙げられる。

一方、不利益としては偽陽性や過剰診断などがある。がん検診では対象が無症状でかつ有病率は10万人あたり数人～数十人に留まることから、大多数の受診者は上記の利益に浴することはない。疾患がないにもかかわらず陽性と判定される偽陽性では、不必要な精密検査(精検)を受けねばならず、それによる合併症のリスク、経済的負担、心理的不安などを被る。無病者が大多数で、かつ対

Key Words: Cervical cancer screening, Cervical cytology, HPV test, Effectiveness, Implementation

【表1】 細胞診従来法の有効性評価

有効性評価指標	文献総数	有効	その他
死亡率減少	25	24	1 (有意差なし)
罹患率減少	30	29	1 (有意差なし)

有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン、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、2009²⁾より作表

象者数が何十万人、何百万人と膨大であるがん検診では、偽陽性率のわずか1%の上昇でも1,000~10,000人単位という大きな影響を及ぼすことから、不利益として極めて重要視されている。また、がんが検出された場合でも、そのがんがすべて死にいたるのではなく、もし検診を受けなければ臨床的には発見されることがない、「ゆっくり進んで死なないがん」、「進まないがん」、「自然に治ってしまうがん」がみつかるという事実を「過剰診断」と呼び、やはり不利益として重要視する。代表的な理解しやすい過剰診断の例として、神経芽細胞腫のマススクリーニングで発見されたがんの一部などが該当するとされる。カナダからの報告では、マススクリーニング受診群では10万人あたり14.2人の神経芽細胞腫の累積発見率(罹患率)があったのに対して、未受診群での罹患率は10万人あたり7.3人であった。ところが死亡率は10万人あたり受診群では1.3人であったのに対して未受診群では1.2人と差がなかった。神経芽細胞腫はしばしば自然治癒が知られており、受診群で発見された症例のなかには少なからず過剰診断が含まれていたため未受診群と比較して死亡率を改善するに至らなかったと考えられている¹⁾。

過剰診断や偽陽性といった不利益は、子宮頸がん検診を含めたいずれのがん検診にも多かれ少なかれ存在する。その対価を払ってでも対象集団にがん検診を受診してもらうには少なくとも明らかに利益があることを保証する必要がある。その代表としての死亡率の減少は、がん検診にとっていわば必要条件である。またがん検診では死亡率に目を向けるのみならず、集団にもたらす利益と不利益のバランスを考慮するために、それぞれをな

るべく具体的に示していくことが求められる。

細胞診による子宮頸がん検診の評価

細胞診による子宮頸がん検診は欧米先進国を中心に浸透し、50年以上の歴史がある。この場合の細胞診とは細胞診従来法である。近年に至るまで他の検診方法がなかったことから、「検診を受けた群」と「受けていない群」との間で、コホート研究、症例対照研究・時系列・地域相関研究といった観察研究によって死亡率が比較されている。その結果、表1に示すように、今日まで多数の報告があり、死亡率減少効果についてはほぼ一致しているところから、有効性ありと判断され、その実施が推奨されている²⁾。

また浸潤がん罹患率についても多数の報告があり、いずれも減少効果を認めている(表1)。しかもこれらの大多数は死亡率と同時に検討を行い、罹患率減少と死亡率減少とが一致して観察されている。これは子宮頸がん検診では早期がんはもとより、子宮頸部上皮内腫瘍(cervical intraepithelial neoplasia; CIN)と呼ばれる前がん病変の段階からの検出と医療介入が可能であることによると考えられ、それが実際に疫学的にも確認された例である。しかしながら、がんの種類によっては前がん病変の検出が困難な場合もあり、また前がん病変を検出しても、過剰診断のために浸潤がん罹患率減少に結びつかない場合もある。こういった背景から子宮頸がんに限っては、死亡率とならんで浸潤がん罹患率の減少も有効性の評価指標として考えられるようになってきたという経緯がある。

【表2】 European Commission で提唱されている検診手法の有効性評価のための指標の信頼度の位置づけ

順序	指標の分類	信頼性	アウトカム
1	絶対指標	高い	子宮頸がん死亡率の減少
2	絶対指標		進行子宮頸がん有病率 (Ib 期以上) の減少
3	絶対指標		子宮頸がん罹患の減少 (微小浸潤がん以上)
4	代替指標		CIN3 あるいは CIN3 以上の罹患の減少
5	代替指標		CIN2 以上あるいは CIN3 以上の発見率の増加
6	代替指標	低い	陽性反応的中度が増加するか、同等以上の条件でテスト陽性率が増加する

Int J Cancer 2009 ; 125 : 2489-2496³⁾ より改編

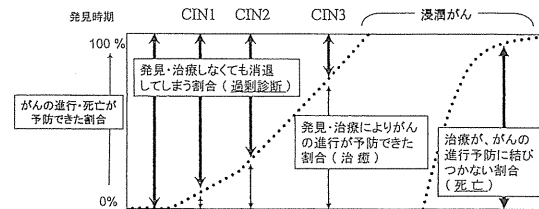
【表3】 CIN の自然史

病変	CIN1	CIN2	CIN3
消退	57%	43%	32%
停滞	32%	35%	56% >
CIN 進展	11%	22%	
浸潤がんへ進展	1%	5%	12% <

Int J Gynecol Pathol 1993 ; 12 : 186-192⁴⁾ より改編

新たな検診手法の評価方法

子宮頸がんにおける細胞診のように、すでに有効性が確認されている検診手法がある場合、そしてすでに検診が普及している地域において、新たな検診手法の導入を検討する際には「有効性が確立している検診を受けた群」と「新たな検診方法による検診を受けた群」との間で比較を行い、「新たな方法が、既存の方法と同等もしくはそれ以上」の有効性を持つか否かを示すことが求められる。その手順は、まず集団での検査精度の比較からはじめ、最終的には罹患率・死亡率減少効果の検討に至るものである。子宮頸がん検診の場合、前がん病変である CIN の検出が可能であることから、European Commission ではがん検診施行の比較的早期から結果が現れやすい CIN の検出率や減少率を代替指標として順次評価の対象とし、絶対指標である浸潤がんの罹患率減少効果や死亡率減少効果が判明するまでの中継ぎとして用いるという考え方を示している(表2)³⁾。表3に示したように、CIN はそのすべてが浸潤がんにいたるわけではなく、段階ごとに一定の割合で消退したり、停滞するとする報告がいくつかあることから⁴⁾、子

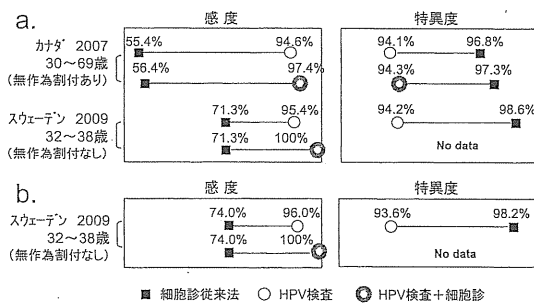


【図1】 発見時期ごとのがん検診の効果と過剰診断のジレンマのイメージ図。CINを含めた病変の発見によってがんへの進展が予防できる一方、発見が早期であればあるほど過剰診断の割合が多くなり、また遅すぎるとがんの進行予防に結びつかず、発見時期ごとの効果と過剰診断との間でジレンマが生じることになる。

宮頸がん検診で検出された CIN の中には過剰診断も相当数含まれることになるため(図1)、CIN を有効性評価の絶対的な指標ではなく、代替の信頼度が低い指標とするという位置づけには説得力がある。

まず、新たな手法の有効性を評価する際には感度と特異度について既存の方法との比較が行われる。両者において新規手法が既存のものと同等もしくはそれを上回っていれば、間接的にはあるが新規手法の有効性を認めよう、という考え方があるからである。この適応になった例が細胞診液状検体法であり、感度と特異度の両者が細胞診従来法と同等であることが確認されている。イギリスではそれに加えて不適正検体の発生率が従来法に比較してより少ないことを自国で確認し、対策型検診への導入に踏み切っている⁶⁾。

HPV 検査も感度と特異度について細胞診従来法との比較が報告されている⁷⁾⁻¹²⁾。図2, 3に示す

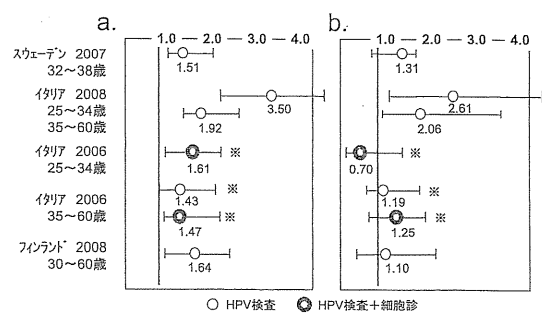


【図2】 HPV検査と細胞診の感度と特異度の比較⁷⁾⁸⁾。
a; CIN2以上, b; CIN3以上。

ように CIN2 以上, CIN3 以上に対する HPV 検査の感度は細胞診従来法を明らかに上回っている反面, 特異度は細胞診を明らかに下回っているため, HPV 検査では液状検体法の場合とは異なり, より具体的に利益について証明する必要があり, 導入を検討している欧州の国々で研究がなされ, その結果が段階的に報告されている。

HPV 検査の評価の実際

それらの報告で最も注目すべきと思われるのは 2010 年のイタリアからの報告である¹³⁾。22,708 人を対象とした HPV 検査+液状検体法→トリアージ(phase I)もしくは 24,661 人を対象とした HPV 検査単独でトリアージなし(phase II)を実験群とし, 対照群に細胞診従来法を割り付けた無作為化比較試験が報告されている。1 ラウンド目では上記の方法でそれぞれ検査が行われ, 約 3 年後に行われた 2 ラウンド目ではいずれの群においても細胞診従来法を用いて検診を行っていることが本研究の特徴である。その結果, 25~60 歳の全年齢を対象とした場合, 浸潤がんの発見率は 1 ラウンド目では両群間で差がなかったものの, 2 ラウンド目では実験群で有意に減少した。さらに 1 ラウンド目と 2 ラウンド目を統合した結果でも実験群の方が有意に浸潤がんの発見数が少なく, トータルで実験群の浸潤がんの減少を示している。この結果は HPV 検査の有効性を支持するエビデンスになることが期待される。しかしながら, この結果では HPV 検査+液状検体法と HPV 検査単独の



【図3】 HPV検査の相対感度(細胞診との比較)^{9)~12)}。
a; CIN2以上, b; CIN3以上。

どちらが効果的であったのか, が明らかでない。また, 年齢別に分析すると 35~60 歳では 2 ラウンド目の実験群でのみ有意な浸潤がん発見数減少が認められ, 25~34 歳の若年層ではいずれのラウンドでも 2 群間に有意差がなかった。若年層での浸潤がん罹患率の低さなども考慮すると, 最終的な有効性を判定するためには今しばらくの追跡が必要であろう。さらに CIN2 の発見率では, 若年層では 1 ラウンド目で実験群は対照群の 4.54 倍の CIN2 が発見されているが, 2 ラウンド目の実験群の CIN2 発見率は対照群の 0.54 倍に低下するに留まり, トータルでも 3.11 倍もの CIN2 が発見されている。35~60 歳の群での 2.0 倍→0.54 倍への発見率の低下と比較すると若年層では低下率が少ない。この原因として若年層の HPV 検査では, 本来自然消褪してしまう CIN2 の発見という過剰診断が 35 歳以上よりも多く含まれる可能性が挙げられている。この点は HPV 検査の導入を検討する際に何らかの対応や解決策が求められる課題である。

イタリア以外に, スウェーデン, オランダ, イギリス, フィンランドなどで HPV 検査を含む実験群と細胞診を単独で用いる対照群の無作為化比較試験を行っている。このうちスウェーデン, オランダ, イギリスでは 2 ラウンド目で CIN2 以上もしくは CIN3 以上の発見率が低下するという共通の傾向が得られている(表 4)⁹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。1 ラウンド目と 2 ラウンド目の合計での発見率の低下の報告はなく, また個々の結果ではそれぞれ異なる部分が

【表4】 HPV 検査を用いた子宮頸がん検診に関する無作為化比較試験

		オランダ#) POBASCAM	スウェーデン Sweedescreeen	イギリス#) ARTISTIC
対象年齢 (歳)		29 ~ 56	32 ~ 38	20 ~ 64
検診方法	Round 1	PCR+CC vs CC	PCR+CC vs CC	HC2+LBC vs LBC
	Round 2	PCR+CC vs PCR+CC	PCR+CC vs CC	HC2+LBC vs LBC
CIN2+発見率比	Round 1	1.57	1.51 (1.13-2.02)	1.13
	Round 2	0.56 ↓	0.58 (0.36-0.96) ↓	0.63 ↓
	合計	1.00	NA	0.99
CIN3+発見率比	Round 1	1.60	1.31 (0.92-1.87)	0.93
	Round 2	0.50 ↓	0.53 (0.29-0.98) ↓	0.53 ↓
	合計	1.00	NA	0.85

N Engl J Med 2007 ; 357 : 1589-1597.⁹⁾, Lancet 2007 ; 370 : 1764-1772.¹⁴⁾, Lancet Oncol 2009 ; 10 : 672-682.¹⁵⁾ よ

り作表. なお, #)のデータは筆者らが文献より算出

PCR : PCR 法による HPV 検出

HC2 : Hybrid Capture 2 による HPV 検出

LBC : liquid based cytology (細胞診液状検体法)

CC : conventional cytology (細胞診従来法)

NA : not available

あるが、研究ごとに対象年齢や、用いた HPV 検査や細胞診検査の種類が異なったり、HPV 検査が単独か、細胞診と併用か、などさまざまな条件が異なっていることが不一致の一因とも考えられる。また、欧州の研究のいくつかは今後も続行して追跡されるので、累積罹患率を含めた追跡結果や、プールされたデータの解析結果が報告されることになる。

以上、検診が浸透している地域における HPV 検査の評価の現状をまとめると、

①感度では細胞診従来法を上回り、特異度では下回る。

② CIN2 以上、CIN3 以上の病変の発見率は細胞診と同等以上。

③ CIN3 以上の減少については期待されるが、確証にいたるには今しばらくの追跡調査が必要。

④浸潤がんの罹患率減少については細胞診を上回ることが期待できる報告がひとつある。

⑤死亡率の減少については明らかでない。ということになる。

わが国における検討の展望

以上より、わが国においても HPV 検査の導入を念頭において、細胞診従来法との比較を行う価

値が十分にあると考えられる。また、細胞診の精度(感度・特異度)は国や地域によって大きく異なることや、上述のように HPV 検査を取り入れた検診手法といってもさまざまな組み合わせがあり、すべてが同じ効果を上げるとは考えにくいことから、わが国ではこういった年齢を対象に、こういった手法の導入を考えるのかをより具体的に、自国での細胞診との比較を行っていく必要がある。

それでは、欧米諸国のように疫学的検討が行える体制がわが国には存在するだろうか？ これまでの報告にあるようなデータを算出するためには個々の対象者の情報を把握することが必要で、検診対象者(リスト)、検診受診の有無、検診結果、精検受診の有無、精検結果の把握、転帰がこれらに含まれる。そして表5に示すようにわが国の市区町村で施行されている地域住民検診では精度管理の一貫としてこれらの把握が求められている¹⁰⁾。なぜなら、どんなに優れた検診手法が存在しても事業としての検診がきちんと運用されなければがん検診はその成果を上げることはできず絶えずモニタリングをする必要があるからである。最終的なアウトカム指標は死亡率ではあるが、そこに至る前に技術・体制的指標として検診実施機関

【表5】 有効性評価のために必要な情報とがん検診事業での精度管理指標との関係

有効性評価のために必要な対象者の個別情報	がん検診事業での精度管理指標
検診対象者（対象者リスト）	対象者数*
検診受診の有無	受診率*
検診結果	要精検率*
精検受診の有無	精検受診率*
精検結果	がん発見率* CIN 発見率 陽性反応的中率*
転帰	検診発見がんの生存率 死亡率

*は市区町村単位での把握が求められている項目。今後の我が国におけるがん検診事業評価の在り方について 報告書。がん検診事業の評価に関する委員会。2008年3月¹⁶⁾より抜粋

の体制の確保などや、プロセス指標として検診受診率、要精検率、精検受診率、陽性反応的中度、がん発見率などの正確な把握と改善が自治体ごとに求められているのである。例えば、市区町村用の子宮頸がん検診のためのチェックリストでは、「対象者の網羅的な名簿を住民台帳などに基づいて作成しているか」

「個人別の受診（記録）台帳またはデータベースを作成しているか」といった文言がある¹⁶⁾。

そしてこれらの項目を十分に満足する自治体では、個々の受診者ごとの受診状況、検診結果、精検結果の把握が可能となり、さらに発見病変の程度、発見がんの転帰を追跡可能である。それらを活用して欧州で行われているような信頼度が高い無作為化比較試験を行うことが最も理想的ではあるが、それ以外にもコホート研究や症例対照研究などを実施しても、体制が整っていればかなり信頼度の高いデータを得ることが可能である。さらに、例えば地域ごとに（地域相関研究）、あるいは実施時期のちがいで（時系列研究）、HPV検査といった新規手法と細胞診とをこれらの項目について比較検討し、まずはCIN3以上の病変の減少効果を、さらには持続的な追跡調査から浸潤がんの減少効果をみることによっても、信頼度は低くなるものの、両者の有効性を考察することができ、そういったデータを異なる地域、異なる時期で収集することによってトレンドの一致がみら

ればより強力なエビデンスとすることも可能である。

しかしながら、わが国の精度管理体制は盤石とは言いがたく、次のような問題点がある。受診率が20～30%程度と低迷していること、精検受診率が60～70%と低いこと、結果として精検結果の未把握が40%程度にも及ぶこと、CIN発見の報告が必ずしも義務づけられていないこと、転帰を把握するためのがん登録が不十分な地域があること、などである。

これらの項目は現在実施している検診方法を正確に評価するためにも改善が求められる点である。細胞診においてもがん検診手法としての有効性が確認されていることに安住するのではなく、常に評価を繰り返していくべきであり、その一環として新規手法との比較を組み入れていくことが最も合理的であろう。これは新規手法が導入された場合も同様であり、有効性を検証し続け、さらなる有望な新手法に近い将来出現した際にはそれとの比較が可能な体制を維持しておくべきである。

おわりに

新たな検診手法の導入を検討する際には、細胞診と同等かそれ以上の有効性を持つかどうかを従来法と比較検討する必要があることについて概説した。なかでも、死亡率減少効果に至るまでに、途中経過となる代替指標とその位置づけを明確に

し、どこまで明らかになっているかをその都度認識しておくことは今後の方向性を決定していくのに極めて有用である。

また現時点でわが国には HPV 検査など新たな検診手法の比較・評価が可能な体制がすでに存在する一方で、現場ではその適確な運用がなされているとは言い難く、それを実現するには早急に体制の整備を行うことが重要である。実はこの検診体制の整備こそ、新たな検診手法の導入と実施 (implementation) を検討する際にその準備としてわが国の検診関係者、臨床家、行政が目を向けなければならない最大の課題であるといっても過言ではないだろう。

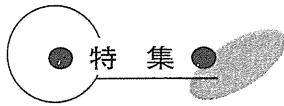
謝 辞

第 63 回日本産科婦人科学会総会・学術講演会にて本教育講演の機会をお与えいただきました星合 昊学術集会長ならびに座長の労をおとりいただきました井上芳樹教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Schilling FH, Spix C, Bérthold F, Erttmann R, Fehse N, Hero B, Klein G, Sander J, Schwarz K, Treuner J, Zorn U, Michaelis J. Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* 2002; 346: 1047—1053
- 2) 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. 有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン. 2009
- 3) Arbyn M, Ronco G, Cuzick J, Wentzensen N, Castle PE. How to evaluate emerging technologies in cervical cancer screening? *Int J Cancer* 2009; 125: 2489—2496
- 4) Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186—192
- 5) McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DC. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 425—434
- 6) Moss SM, Gray A, Legood R, Henstock E. Evaluation of HPV/LBC Cervical Screening Pilot Studies (First Report of the Department of Health on Evaluation of LBC), Sutton: Institute of Cancer Research <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/lbc-pilot-evaluation.pdf>
- 7) Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, Ratnam S, Coutlée F, Franco EL. Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1579—1588
- 8) Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, Rådberg T, Strander B, Forslund O, Hansson BG, Hagmar B, Johansson B, Rylander E, Dillner J. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 88—99
- 9) Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, Rådberg T, Strander B, Johansson 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: 1589—1597
- 10) Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, Minucci D, Naldoni C, Rizzolo R, Schincaglia P, Volante R, Zappa M, Zorzi M, Cuzick J, Segnan N. New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 492—501
- 11) Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L, De Lillo M, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Segnan N, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M, Cuzick J. New Technologies for Cervical Cancer screening Working Group. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for

- a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 547—555
- 12) Kotaniemi-Talonen L, Anttila A, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, Hakama M, Nieminen P. Screening with a primary human papillomavirus test does not increase detection of cervical cancer and intraepithelial neoplasia 3. *Eur J Cancer* 2008; 44: 565—571
 - 13) 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: 249—257
 - 14) Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Ke-
menade FJ, Boeke AJ, Bulk S, Voorhorst FJ, Verheijen RH, van Groningen K, Boon ME, Ruitinga W, van Ballegooijen M, Snijders PJ, Meijer CJ. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007; 370: 1764—1772
 - 15) Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, Gilham C, Baysson H, Roberts C, Dowie R, Desai M, Mather J, Bailey A, Turner A, Moss S, Peto J. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 672—682
 - 16) 厚生労働省がん検診事業の評価に関する委員会. 今後の我が国におけるがん検診事業評価の在り方について報告書. 2008



がん検診のあり方
—現状と展望—

子宮頸がん検診

青木 大輔^{*1} 齊藤 英子^{*2} 富永英一郎^{*1}

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(1): 23-26, January, 2012]

Cervical Cancer Screening: Daisuke Aoki^{*1}, Eiko Saito^{*2} and Eiichiro Tominaga^{*1} (^{*1}Dept. of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Keio University, ^{*2}Dept. of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Electric Power Hospital)

Summary

There is abundant evidence that cervical cancer screening with conventional cytology (CC) has reduced mortality from cervical cancer. Based on the evidence, CC has been implemented as a modality of the population-based screening for the last several decades in Japan. Several issues are currently faced during screening. For instance, very low coverage is one of the greatest unsolved problems. At the same time, a reliable system is required to monitor specimen adequacy and to calculate detection rates of not only invasive cancer, but also cervical intraepithelial neoplasia (CIN), for the quality control and evaluation of screening efficacy.

Recently, two new modalities may be applicable for cervical cancer screening. One is liquid-based cytology (LBC) and the other is the HPV test. LBC and CC did not differ significantly in terms of sensitivity and specificity for detection of CIN2+ or CIN3+. HPV tests are superior to CC in sensitivity but are inferior in specificity for detection of CIN2+ or CIN3+. Because there is a possibility reducing mortality from and incidence of invasive cervical cancer, implementation of these modalities to Japan should be taken into consideration. Prior to this, however, it is necessary to organize a system to compare performance indicators reflecting the effectiveness of the new modalities to those of CC in a population-based screening. Also, these results must be disclosed for a steady perspective on the cervical cancer screening in Japan. Key words: Cervical cancer screening, Conventional cytology, Liquid-based cytology, HPV tests, Implementation, Corresponding author: Daisuke Aoki, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Keio University, 35 Shinano-machi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

要旨 子宮頸がんの検診には細胞診従来法という手法があり、その有効性が証明されている。わが国の地域住民検診でも従来法による検診が施行されているが、他がんの検診同様、受診率の低迷が改善すべき課題である。これらの向上をめざすとともに、子宮頸がん検診では検体の適正・不適正の割合や浸潤がんだけでなく子宮頸部上皮内腫瘍 (cervical intraepithelial neoplasia: CIN) と呼ばれる前がん状態の発見や罹患などについても把握して、精度管理や検診事業評価がよりの確に行えるように検診体制を整備することが求められる。

また、子宮頸がん検診では新規手法として、細胞診液状検体法および HPV 検査の導入が検討されている。諸外国からの報告で従来法と比較して液状検体法では、感度、特異度もほぼ同等とされ、HPV 検査は感度において優れ、特異度において下回るとされ、両者ともその導入を検討するに値すると考えられている。そこでわが国でも体制を整備した地域住民検診の場において新規手法を従来法と比較し、その有効性についての検討結果を順次公表していくことが今後あるべき展望である。

I. 子宮頸がんの特徴

子宮頸がんには cervical intraepithelial neoplasia (CIN) と呼ばれる前がん状態が存在し、またその進展は比較的緩徐であることから、検診では早期浸潤がんのみ

ならず CIN の段階での検出が可能である。検出された CIN はすべての医療管理下におかれるが、その取り扱いは CIN の進行レベルによって異なる。CIN の自然史の研究から、それらすべてが浸潤がんへと進展するのではなく、CIN1, CIN2 では大部分が消退もしくは停滞する

^{*1} 慶應義塾大学医学部・産婦人科学教室

^{*2} 東京電力病院・婦人科

表 1 CIN の自然史

病変	CIN1 (%)	CIN2 (%)	CIN3 (%)
消退	57	43	32
停滞	32	35	56>
CIN 進展	11	22	
浸潤がんへ進展	1	5	12>

(文献 1 より改編)

とされている¹⁾(表 1)。わが国では CIN1 については経過観察することでコンセンサスが得られている一方で、CIN3 については円錐切除などの治療の対象とされている。CIN3 に対して不十分な切除や生検のみの経過観察など病変が遺残した症例では 30 年間の累積で 31.3% (95% CI: 22.7-42.3) に浸潤がんが発生し、一方適切な切除が行われた症例では浸潤がんの発生率は 0.7% (95% CI: 0.3-1.9) にとどまったとの報告²⁾もあり、CIN3 に対しては経過観察ではなく、適切な治療的介入を行う必要があると考えられている。CIN1 と CIN3 の中間に位置する CIN2 について治療的介入を行うか否か必ずしも一定の見解が得られていないが、CIN3 へと進展する可能性があるものも相当数含まれることもあり、検診で検出すべき対象とされている。

II. 細胞診による検診

わが国の地域住民検診で施行されてきたのは細胞診による子宮頸がん検診である。この手法による検診には数十年の歴史があり、死亡率減少効果について一致して肯定的な結果が得られていることから有効性が認められ、その実行が推奨されている³⁾。また、子宮頸がん検診では CIN の段階での検出、介入が可能であり、実際、細胞診による検診によって浸潤がん罹患率が減少すること、罹患と死亡の減少を同時に報告している報告が多数存在する³⁾。

なお、ここで述べている細胞診とは従来法と呼ばれるもので、その精度は CIN2 以上の病変に対して感度 50~70% 台、特異度 96~99% 程度、CIN3 以上の病変に対して感度 70% 台、特異度 98% 程度^{4,5)}などの報告があり、特異度が高いものの、感度は国や地域によって大きな格差がある。その理由として検体採取、標本作製、顕微鏡によるスクリーニング検査など、細胞診の各工程が人の経験に頼らざるを得ない作業であることから、人材育成やその後の技術的精度管理が維持できるかどうかの差があげられている。

III. わが国の地域住民検診の現状

日本ではすべての都道府県で細胞診による検診が可能

である。日本臨床細胞学会が細胞検査士と細胞診専門医の育成、認定、資格の更新をつかさどっており、両者はペアを組んで業務を行うことを義務付けている。また、地域住民検診では検診機関に対するチェックリストのなかで、細胞診の精度管理の実施を要求している⁶⁾。なかでも、細胞数不足が主たる原因である不適正標本の把握と、それを減らす対策を講じることは精度管理上極めて重要であり、チェックリストでは細胞診の適正・不適正の明記、不適正標本に対する再検査の実施や原因の検討についての記載が近年追加された⁶⁾。また、地域保健・健康増進事業報告におけるがん検診の集計においても不適正標本の発生率の集計が始められるなど、精度管理に力が注がれるようになってきている。

また、事業としての子宮頸がん検診の課題は、他がんの検診と同様に受診率の低迷にあり、20% 台とされている⁶⁾。地域住民検診以外に人間ドックなどの任意型検診の受診者も存在するものの、それらに対する集計が存在せず、またそれらを加算したとしても大幅な増加はないと目されている。また新規受診者が少なく、カバー率が低いことも課題である。さらに精検受診率も十分とはいえず、改善に力を注ぐ必要がある。受診率向上に対しては平成 22 年度より一部の年齢に対して無料受診券を配布するという取り組みが行われた。しかしながら受診率向上に最も効果があるとされている call・recall システムの導入などは実施されておらず、今後はエビデンスに基づいた受診率対策の試行と実施施策の効果の判定・評価を繰り返しながら長期的かつ計画的に受診率の向上をめざすことが肝要であろう。

次に、わが国では CIN の集計がほとんどできない。地域保健・健康増進事業報告におけるがん検診の集計では改編によって CIN1 (軽度異形成) と CIN2 (中等度異形成) および CIN3 の一部である高度異形成を足し合わせた異形成というカテゴリーでの集計が可能になったが、現時点では CIN1, CIN2, CIN3 を別個には集計することができず、精度管理上、改善が求められる。またわが国のがん登録は十分に機能しているとはいえず、浸潤がんの発生の把握にも困難がつきまとうが、より現状に即して子宮頸がん検診の精度管理や有効性評価を行っていく上では浸潤がんに加え CIN3 についてもその発生をモニタリングするシステムを構築する必要があると考えられる。

さらに、わが国では永年細胞診判定の分類はクラス分類を用いていたが、国際標準であるベセスダシステムに現在移行中である。ベセスダシステムによる分類はクラス分類への読み変えが困難であることから、新たな分類での細胞診精度についても改めて実施する必要がある。

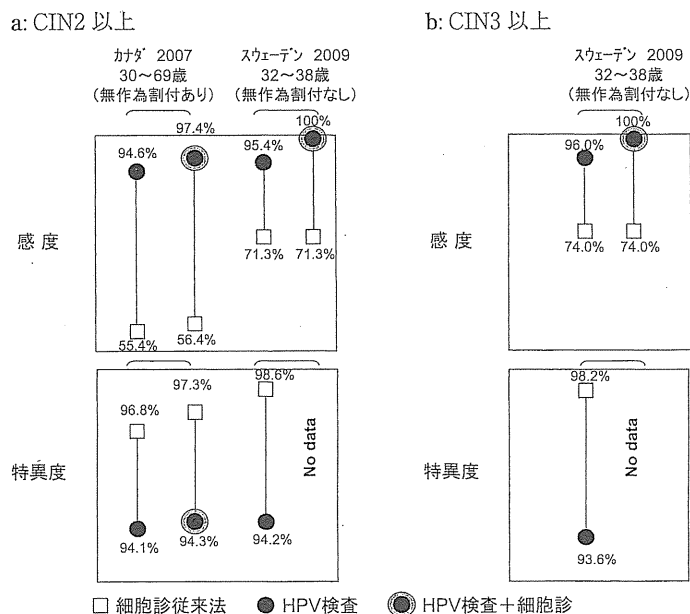


図 1 HPV 検査と細胞診従来法の精度の比較 (感度・特異度) (文献 4, 5 のデータより作図)
 HPV 検査は、カナダでは HC2 法をスウェーデンでは PCR 法をそれぞれ用いている。

このように近年わが国の地域住民検診では、検診体制の整備と細胞診従来法の技術・精度管理の両面から子宮頸がん検診の品質管理に目が向けられるようになり、改善に向けての取り組みが行われ始めているが、スタートラインについたばかりというのが現状である。

IV. 新たな手法の台頭と評価の現状

子宮頸がん検診においては幾つかの検査手法の新規導入が検討されてきたことがあるものの、実現したものはこれまでなかったが、近年、二つの手法の導入がいよいよ本格的に検討されるにまで到達している。その二つとは液状検体法による細胞診とハイリスク型ヒトパピローマウイルス (HPV) 検査である。

細胞診液状検体法とは、採取した細胞をいったん保存液のなかに回収し、その一部を用いて細胞診標本作製するというもので、その後の染色や判定の行程は細胞診従来法とほぼ同様である。この方法の利点は二つある。一つ目は保存液のなかに回収された細胞を濃縮することで、細胞数の不足による不適正検体の発生を抑制するのに役立つというものである。二つ目は細胞診標本作製後も保存液のなかに細胞が相当数残り、それを保存することが可能なことである。残った細胞は HPV 検査をはじめとする様々な検査への利用が可能である。一方、液状検体法の問題点は従来法に比して価格が高いことにある。いくつかの比較対照試験において、液状検体法と従来法の感度・特異度はほぼ同等とされ^{7,8)}、コストに見合う利益が見込めればその導入は可能と考えられている。実際、イギリスでは従来法での不適正標本発生率が極め

て高く、液状検体法にてこれを解消できることを自国で確認し⁹⁾、液状検体法を地域住民検診に取り入れている。わが国の場合、ベセスダシステムの浸透に伴って検体の適正・不適正の概念が本格的に導入されたばかりなので、まずは不適正率の把握体制や不適正率の高い検診施設への指導体制を構築し、従来法と液状検体法のいずれがわが国の現状に即しているかを判断するべきであろう。

次に CIN や子宮頸がんを引き起こすのに必要な HPV の感染の有無を調べる HPV 検査による検診が世界的に着目されている。HPV 検査には、ハイリスク型 13 種の感染の有無を調べるハイブリッド・キャプチャー II (HC2) 法やウイルスの型まで判定する PCR 検査などがあり、また HPV 検査単独、HPV 検査+細胞診の同時併用、HPV 検査+細胞診によるトリアージなど、細胞診との組み合わせ方、さらには細胞診として従来法と液状検体法のいずれを用いるかなど、その検査法には様々なバリエーションがある。HPV 検査を含む検診手法は CIN2 以上、CIN3 以上に対して、それぞれ感度において細胞診従来法を上回り、それぞれ特異度において劣る (図 1)^{4,5)}。感度が高いこと、および細胞診に比べて人材育成や精度管理のための投資が大幅に削減できると見込まれることから HPV 検査には大きな期待が寄せられている。

これまでにイタリア、スウェーデン、オランダ、イギリス、フィンランドなどで HPV 検査を含む実験群と細胞診を単独で用いる対照群の無作為化比較試験が行われている。このうち、イタリアから HPV 検査を含む検診のほうが細胞診従来法に比較して有意に浸潤がんを減少