

201205002A

厚生労働科学研究費補助金
厚生労働科学特別研究事業

HPV 検査の子宮頸がん検診への導入に向けての検討

平成 24 年度 総括研究報告書

研究代表者 青木 大輔

平成 25 (2013) 年 3 月

目 次

I. 構成員名簿	2
II. 総括研究報告	
HPV検査の子宮頸がん検診への導入に向けての検討	3
青木大輔	
III. 資料	
実施計画書概要（プロトコルドラフト）	13
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	49
V. 研究成果の刊行物・別刷	50

構 成 員 名 簿

研究代表者

青木大輔 慶應義塾大学医学部産婦人科 教授

研究分担者

斎藤 博 独立行政法人国立がん研究センター がん予防・検診研究センター
検診研究部 部長

中山富雄 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立成人病センター
がん予防情報センター 疫学予防課 課長

濱島ちさと 独立行政法人国立がん研究センター がん予防・検診研究センター
検診研究部検診評価研究室 室長

鈴木光明 自治医科大学産科婦人科学 教授

八重樫伸生 東北大学大学院医学系研究科婦人科学分野 教授

片渕秀隆 熊本大学大学院生命科学研究部産科婦人科学分野 教授

宮城悦子 横浜市立大学附属病院化学療法センター 准教授

研究協力者

山本精一郎 独立行政法人国立がん研究センター がん情報提供研究部
医療情報評価研究室 室長

雑賀公美子 独立行政法人国立がん研究センター がん予防・検診センター
検診研究部 研究員

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働特別研究事業）
総括研究報告書

HPV 検査の子宮頸がん検診への導入に向けての検討

研究代表者 青木大輔 慶應義塾大学医学部産婦人科 教授

研究要旨

わが国の対策型子宮頸がん検診で HPV（DNA）検査の導入を検討する際に必要なデータを得ることを見据えて、日本国内における知見を集積することが求められている。そこで本研究では知見の集積するために必要な疫学的研究手法や、その研究の中で HPV 検査を施行する際の事業の実施手法等について検討を行った。その一環として現在施行されている細胞診による対策型検診の中で実施可能と考えられる、細胞診単独法と細胞診＋HPV 検査とを比較する無作為化比較試験およびコホート研究についてのプロトコルドラフトを作成した。またわが国の現状から、複数の地域でのコホート研究の実施が実現可能と判断し、実施に向けて構築すべき体制を検討した。また、細胞診従来法と液状検体法が混在しているわが国の対策型検診の現状で、HPV 検査と細胞診との比較を行うためには、従来法 v.s. 液状検体法の同時採取法による精度比較の実施が必要であるという結論に至った。

研究分担者

齊藤 博

独立行政法人国立がん研究センター
がん予防・検診研究センター 検診研究部 部長

中山富雄

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立成人病センター がん予防情報センター 疫学予防課 課長

濱島ちさと

独立行政法人国立がん研究センター がん予防・検診センター検診研究部 検診評価研究室 室長

鈴木光明

自治医科大学 産科婦人科学 教授

八重樫伸生

東北大学大学院医学系研究科婦人科学分野 教授

片淵秀隆

熊本大学大学院生命科学研究部産科婦人科学分野 教授

宮城悦子

横浜市立大学附属病院化学療法センター 准教授

研究協力者

山本精一郎

独立行政法人国立がん研究センター
がん情報提供研究部 医療情報
評価研究室 室長

雑賀公美子

独立行政法人国立がん研究センター
がん予防・検診センター 検診研
究部 研究員

A. 研究目的

対策型の子宮頸がん検診に HPV 検査の導入を検討する際に必要なデータを得ることを見据えて、日本国内において、子宮頸がん検診として HPV 検査を実施することの知見を集積することが求められている。本研究では知見を集積するために必要な研究手法や、HPV 検査のモデル的な事業の実施手法等について検討することを目的とした。

B. 研究方法

【1】HPV検査のモデル的な事業における地域住民検診での研究法の策定

HPV検査単独（細胞診トリアージ）、HPV検査＋細胞診の同時併用、細胞診単独の間で、子宮頸がん検診において新規手法導入を検討する際に最低限必要とされている項目について比較するために妥当かつ実施可能な研究デザインを検討した。その項目とは下記の通りである。

①感度・特異度、偽陽性率・偽陰

性率などの精度

②CIN3+および浸潤がんの減少効果

③過剰診断やコルポスコープ診・組織診といった **clinical examination** の回数などの不利益の定量化データ

④検診間隔延長の際の安全性の担保

また、フォローアップや精密検査としてどのような検査を行うかについても実効性、認容性の視点を含めて検討した。

【2】HPV検査のモデル的な事業のための実施体制の確立

今回のHPV検査のモデル的な事業は疫学的な研究の場であり、活用可能なデータを得ることが求められる。この研究の対照群としては、手法として細胞診が用いられることから、まずはそれらの精度管理が充実していることは参加対象の自治体の必須条件となる。そこで、市区町村が事業を実施するにあたって満たすべき精度管理項目を検討し、また、フォローアップも含め、どのようなデータ収集体制を構築すれば目的とする研究に耐えうるデータを得ることが可能かについて検討した。

（倫理面への配慮）本研究では、検診にて要精密検査となった症例の精検結果や、転帰などの医療情報の把握が

不可欠であり、対象として一般住民を念頭においていることから、同意の取り方とその情報の取り扱いについては倫理面からの配慮が必要であり、その情報の扱いについても検討を行った。

C. 研究結果

【1】HPV検査のモデル的な事業における地域住民検診での研究法の策定

感度、特異度、偽陽性率、偽陰性率などの指標、およびCIN3+あるいは浸潤がんの減少効果など、わが国においてHPV検査による子宮頸がん検診を行った場合の有効性を含む効果について判断する知見を得るためには、わが国の地域住民検診の現場において無作為化比較試験（RCT）を含む複数の前向き研究を実施することが最も望ましいと考えられた。そこで、RCTおよびコホート研究のプロトコルドラフトを作成した（別添資料）。この際、欧州で実施されたRCTを参考にした上でわが国の現状を鑑みて作成した。参考としたRCTは下記のとおりである。

Ronco G, et.al., Lancet Oncol. 2010; 11: 249-57.

Kitchener HC, et.al., Health Technol Assess. 2009; 13: 1-150.

Rijkaart DC, et. al., Lancet Oncol. 2012; 13: 78-88.

Bulkmans NW, et. al., Int J Cancer. 2004; 110: 94-101.

Leinonen MK, et.al., BMJ. 2012; 345 :

e7789.

Naucner P, et. al., N Engl J Med. 2007 ; 357: 1589-97.

RCTは、そこから得られるデータが証拠としての質が高いとされる反面、多くの費用と労力を要し、その実施は限定的とならざるを得ない。わが国の地域住民検診の精度管理状況などを鑑みた結果、次善の策としてRCTよりも実施可能性が高く、より多くの自治体が参加しやすくなるコホート研究を、主たるHPV検査のモデル的な事業として実施し、感度、特異度及びCIN3+あるいは浸潤がんの減少効果等についてのデータを収集することを策定した。特に、HPV検査などの新規手法を実際の検診への導入を検討する際には有効性が担保されることは元より、過剰診断やclinical examinationの回数などの不利益の定量化データや、HPV導入の際には不可欠と予想される検診間隔延長の際の安全性の担保についてのデータを得ることが肝要であり、多くの自治体がコホート研究に参加することによって、これらの知見がより多く得られることはHPV検査の検診への導入（implementation）を判断する際に非常に重要な知見となると目される。

また、HPV検査単独（細胞診トリアージ）、HPV検査＋細胞診の同時併用、細胞診単独という3群間での比較については、すでに定着しつつある細胞診単独法（含：HPVトリアージ）

を対照群とし、介入群にはHPV検査＋細胞診同時併用に行い（図1）、HPV検査単独については得られたデータから必要に応じて統計学的に演繹することとした。

次に、細胞診従来法と液状検体法が混在しているわが国の地域住民検診の現状を鑑み、上記のHPV検査と細胞診との比較を行うためには、細胞診の中で従来法 v.s. 液状検体法の感度・特異度の比較として同時採取法（スプリット・サンプリング）による検証を独立して施行するが望ましい。

精密検査について、対照群では細胞診がNILM以外のものを要精密検査として計上し、このうちASC-USに対してはHPV検査によるトリアージ陽性のものをコルポスコピー診＋組織診を行い、ASC-US以外の要精検例に対しては直ちにコルポスコピー診と組織診を行うこととした（図2）。一方、介入群のHPV検査＋細胞診同時併用では、「細胞診NILMかつHPV検査陰性」以外のものは全て要精検として計上する。要精検のうち細胞診がASC-US以外のもの及び、「細胞診ASC-USかつHPV検査陽性」ものは直ちにコルポスコピー診＋組織診を行うこととし、「細胞診ASC-USかつHPV検査陰性」のものに対しては精密検査の一環として12ヶ月後に細胞診を再施行することとした。（図3）
上記の設定では介入群では対照群に比較して、「細胞診陰性かつHPV検査

陽性」という集団が要精検に新たに加わることになる。この集団の大きさと、そこに含まれるCIN3以上の症例の割合とCIN1、2及び病変なしの症例の割合がHPV検査を導入する際の知見に大きく影響を及ぼすことになる。そこで、今回の研究では、欧州の「HPV検査陽性例が比較的多く、しかもCIN3+に進展する割合が低い集団」と報告され、HPV検査の意義はないとされている20歳代を予め検討対象から外し、30歳以上の症例について検討することとした。

フォローアップについては、対照群、介入群の両者の要精検症例の結果および臨床的転帰を把握するとともに、研究に参加し、通院の必要のない全ての症例（例：精検不要例など）に対して、今回の検査以降は従来通り2年毎の細胞診単独による検診を受診して貰い、そのデータを蓄積する。このフォローアップは2、4、6年後まで行うことによって（図1）、まずは4年後、あるいは6年後まで検診間隔を延長可能か否かについて検討することとした。また、HPV検査の介入を最初の1回の検診に限定することで、2年、4年、6年ごとの検診それぞれの場合の不利益についても現行の検診体制のなかでデータ収集が可能となることを目論んでいる。

【2】HPV検査のモデル的な事業のための実施体制の確立

本事業での評価実施にあたっては、期間が短期間であることから浸潤がんや死亡症例のみならずCIN3+の減少といった代替指標での評価を視野に入れている。またフォローアップ中にCIN3+へと進展する症例の把握や逆にCIN3+には至らずに停滞、消退といった転帰を迎える過剰診断症例を把握するなどの不利益の評価のためにもCIN1、CIN2、CIN3を分離して把握するなど、現行の住民検診よりも詳細なデータが求められる。一方、わが国の検診事業の精度管理が未だ十分機能しているとは言い難い現状があることから、市区町村にはモデル事業を行うための最低限の条件として、

- ・ 過去の子宮頸がん検診受診履歴が、精密検査結果も含めて保管されていること
- ・ 子宮頸がん検診の検診間隔が2年で行われていること
- ・ 市区町村内で子宮頸部細胞診の方法（従来法か液状検体か）を統一できること
- ・ ベセスダシステムにて判定し、その結果に基づいて精密検査の必要性を判断できること
- ・ 市区町村内で同一のHPV検査を用いること
- ・ 精密検査の個別受診勧奨を確実にできること
- ・ 個々の対象者の精密検査受診の有無と、受診した精密検査実施機関を把握できること

- ・ 精密検査の対象とならなかった者と、精密検査の結果、通院の必要のない者に対して、今回の子宮頸がん検診から2年毎に、子宮頸がん検診（子宮頸部細胞診）の個別受診勧奨ができること

等とし、事業実施後の2年後、4年後、6年後の細胞診による検診結果・精密検査結果及び医療機関の受診状況等については研究班を確立して把握していくものとし、市区町村には、研究班への協力を仰ぐという実施体制をとることとした。

この際の情報収集については、被験者の同意を得ることが必要と考えられるので、本事業では介入群、対照群ともに、この点について事業開始前に同意を得られたもののみを対象とする必要があるという結論に達した。

さらにこのコホート研究において介入群と対照群に偏りを少なくするため、すべての地域において30歳、35歳、40歳など特定の年齢を介入群の候補とし、一方、対照群には31～34歳、36～39歳などそれ以外の年齢を該当させるなどの工夫を予定している。

D. 考察

本研究では、HPV検査の子宮頸がん検診への導入に向けての検討をわが国の現状に即した実現可能な方法で、かつ疫学的検討に耐えうるデータを取得する方法であることを目指した。

最大の問題点は、これまでわが国の

多くの地域では子宮頸がん検診についてこういった前向き研究が行われてこなかったこと、また、精度管理についても十分行われているとは言いがたい地域が多く存在し、疫学研究の実施に耐えうるか事前に確定できないことである。そこで、ある程度の要件を満たせばその地域の研究参加を可能とし、精度管理向上のために資することも目標として研究班が介入することによってデータ収集し、研究の完遂を目論んでいる。すなわち、自治体には検診や精密検査の個別受診勧奨、精密検査受診状況の把握などを担保してコホート研究としての事業を行って貰い、さらに研究参加者から事前に同意をとってフォローアップ期間中のデータ収集を研究班が請け負うことでデータ収集体制を確立する予定である。現時点では研究班の介入はデータ収集のために不可欠と考えられると同時に、対策型検診であるわが国の地域住民検診に必要な検診のデータ収集や解析、また精度管理などについて、参加地域のレベルの向上が図られることも期待される。こういった検診体制の構築とその運用は、検診手法の種類によらず、事業としての検診が効果を上げるためには不可欠であることから、実際にHPV検査導入を検討する段階に入る前に確立しておくことが強く望まれる。

欧州の子宮頸がん検診についてのガイドラインでは、新規手法を実際に検診に導入する前に必ず *implementation study* を実施して、不具

合を補正しておくことを要求している。今回策定したHPV検査のモデル事業は、対象年齢を導入の際に想定される年齢に特定し、精密検査やフォローアップ方法についても具体的な策定を行い、さらに細胞診の種類が地域ごとに従来法と液状検体法に分かれることを念頭においたデザインをとるなど、まさに *implementation study* に匹敵する要素を含んだ研究になっている。したがって今回策定した研究から、HPV検査の導入の妥当性が示された場合でも、それと同時に研究から明らかになる問題点を解決することなく新規手法を導入することは、国民に大きな不利益を被らせることになるので、研究の成果を十分に活用して検診体制の是正を行うことが次の課題になるであろう。

また、細胞診の精度は国によって大きく異なることから、わが国で従来法と液状検体法の独自に精度比較を行い、結果を得ておくことは、HPV検査との併用や比較の手段としてのみならず、今後わが国でいずれの細胞診手法を用いていくのかを示す根拠として、有用であることから、併せて実現を目指すべきである。

E. 結論

わが国の対策型子宮頸がん検診における HPV 検査の導入に向けて検討するための知見を得るためには、対策型検診における細胞診単独法と細胞診+HPV検査とを比較する前向き研究が必要であり、RCT とコホート研究につ

いてプロトコルを考案した。わが国の現状を鑑みた結果から、コホート研究を主たる研究として策定し、実施に向けて必要な体制確立を目指した。また、このコホート研究を中心に知見の収集を行うとともにプロトコルドラフトを作成した。

F. 健康危険情報

本研究は策定段階なので、特記すべき事項はない。

ただし、本研究で策定されたコホート研究が実施に移された場合、細胞診単独法と細胞診+HPV 検査との比較研究において介入群である細胞診+HPV 検査の群では対照群である細胞診細胞診単独法に比較して、要精検例が増加すると目されることから、過剰診断などの不利益がより多く生じ、その中から、対照群であれば被らなかつた健康危険に結びつく事象が発生する可能性が否定できない。そのため、研究参加者は同意を得たものに限定することを付記しておく。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 藤井多久磨, 仲村 勝, 青木大輔 : 子宮頸がん検診の精密検査としてのコルポスコピー. 産科と婦人科, 79 (Suppl.) : 108-114, 2012

2. 学会発表

- 1) 青木大輔 : がん検診の精度管理 マネジメント各論 (子宮頸がん). 国立がん研究センターがん対策情報センター がん検診受診向上指

導事業 全国がん検診指導者講習会 (東京), 2012年2月

- 2) 青木大輔 : 子宮頸がん検診の精度管理調査の手法について. 国立がん研究センターがん対策情報センター がん検診受診向上指導事業 全国がん検診指導者講習会 (東京), 2012年2月
- 3) 青木大輔 : 子宮頸がん検診のトピックス. 国立がん研究センターがん対策情報センター がん検診受診向上指導事業 全国がん検診指導者講習会 (東京), 2012年2月

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

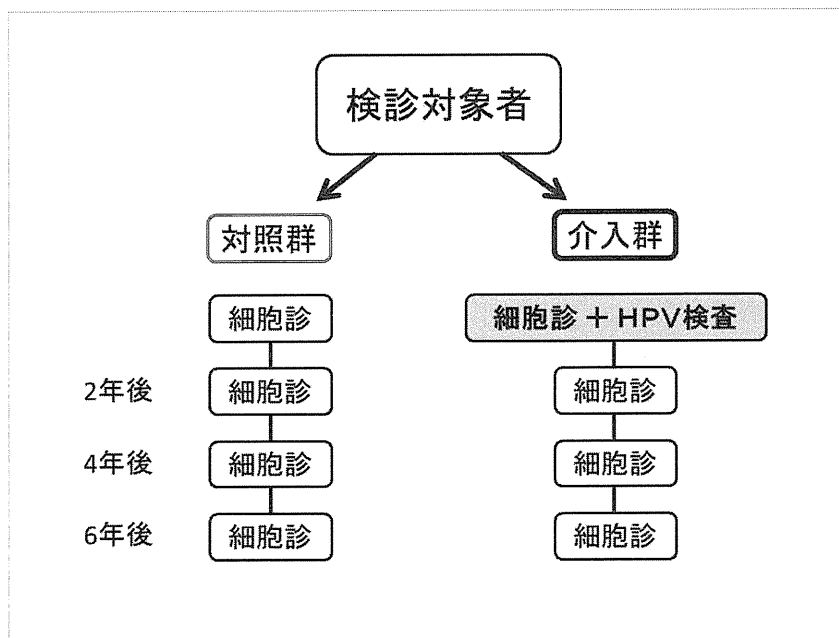


図1 細胞診単独法(含:HPV トリアージ)を対照群とし、介入群には HPV 検査+細胞診同時併用を行い、両群を比較する。

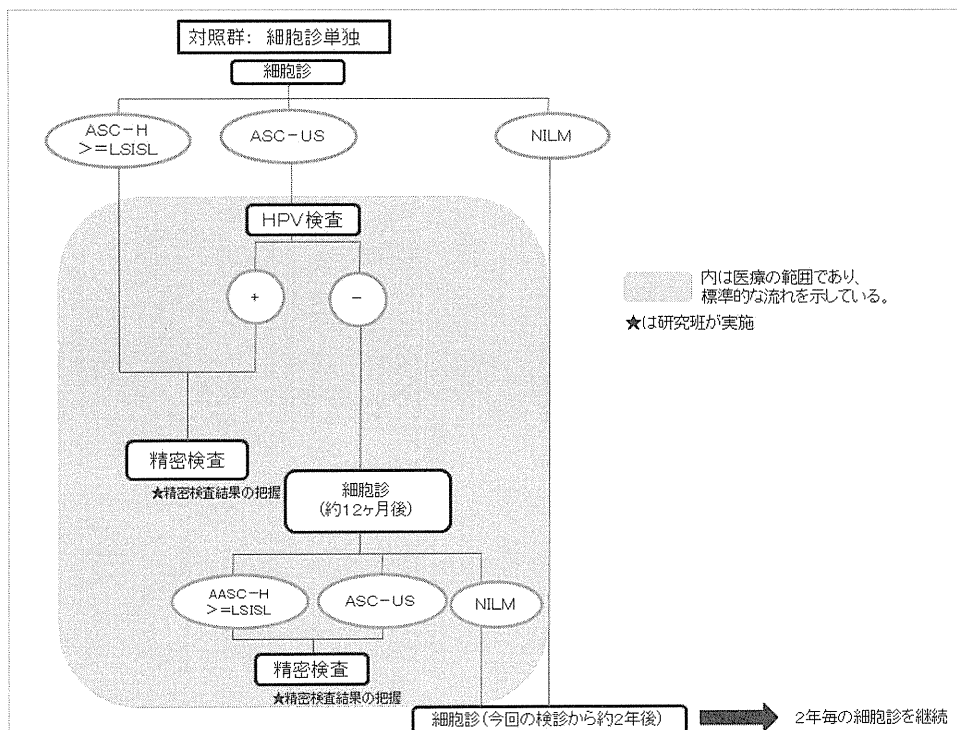


図2 対照群では細胞診がNILM以外のものを要精検とし、このうちASC-USに対してはHPVトリアージ陽性者にコルポスコープ診＋組織診を行い、ASC-US以外に対しては直ちにコルポスコープ診＋組織診を行う。

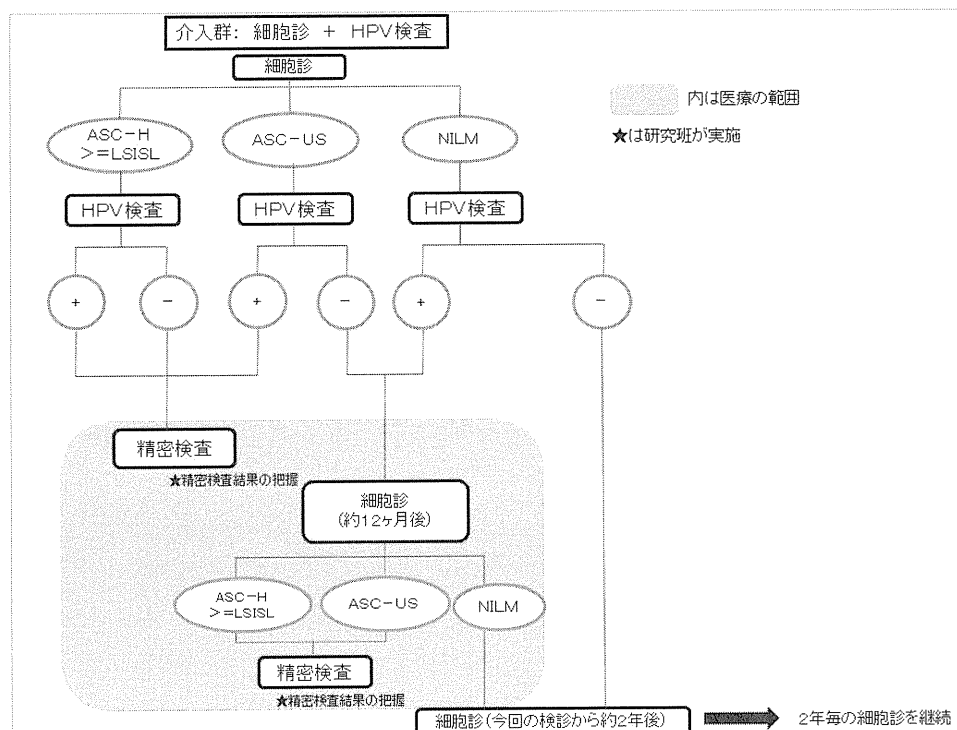


図3 介入群(HPV検査＋細胞診同時併用)では、要精検のうち細胞診がASC-US以外のもの及び、ASC-USかつHPV検査陽性のものは直ちにコルポスコープ診＋組織診を行う。ASC-USかつHPV検査陰性のものに対しては12ヶ月後に細胞診を行う。

一般住民を対象とした
子宮頸がん検診における HPV DNA 検査との
併用の有用性を評価する前向き比較研究

研究実施計画書

主任研究者 : ○○○○○○

副主任研究者 : ○○○○○○

2013年XX月XX日 ○○○倫理審査委員会承認
(第1.0版)

本研究実施計画書は、平成24年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）によってプロトコルドラフトとして作成されたものである

機密保持に関する供述：

本実施計画書に含まれる情報は、本研究に直接係わる者及び倫理審査委員会委員以外の者に開示してはならない。また、本情報は事前の書面による主任研究者の承諾なしに本研究の実施及び評価以外の目的に利用してはならない。

(遵守すべき諸規則)

本研究に関与するすべての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言」及び「臨床研究に関する倫理指針」に従う。

目次

0.	概要.....	5
0.1.	シェーマ.....	5
0.2.	目的.....	6
0.3.	適格規準.....	6
0.4.	目標登録症例数.....	6
0.5.	研究期間.....	6
0.6.	研究デザイン.....	6
0.7.	評価項目.....	6
0.8.	連絡先.....	7
1.	目的.....	8
2.	背景と根拠.....	8
3.	機器情報.....	10
3.1.	細胞採取器具.....	10
3.2.	液状化細胞診用細胞保存液.....	10
3.3.	液状化細胞診標本作製用機器.....	10
3.4.	パピローマウイルス核酸キット.....	10
4.	診断基準.....	10
4.1.	細胞診.....	10
4.2.	コルポ診所見分類.....	11
4.3.	組織診分類.....	12
4.4.	本研究における組織診分類の取り扱い.....	13
5.	適格規準.....	13
5.1.	選択規準.....	13
5.2.	除外規準.....	13
6.	説明と同意.....	13
7.	研究参加の手続きと症例登録・割付.....	14
7.1.	研究参加の手続き.....	14
7.2.	症例登録及び割付.....	15
8.	研究計画.....	15
8.1.	研究方法.....	15
8.2.	細胞診の手順.....	16
8.3.	HPV DNA 検査.....	17
8.4.	組織診の手順.....	17
9.	調査・検査・報告項目とスケジュール.....	18
9.1.	各被験者の研究期間.....	18
9.2.	調査・検査項目及び報告すべき情報.....	18
9.3.	観察・検査・報告スケジュール.....	20
10.	目標登録症例数と研究期間.....	22
10.1.	目標登録症例数.....	22

10.2. 研究期間.....	22
11. 評価項目の定義.....	22
11.1. 主要評価項目.....	22
11.2. 副次評価項目.....	23
12. 統計学的考察.....	23
12.1. 目標登録症例数の設定根拠.....	23
12.2. 解析対象集団.....	23
12.3. 解析項目・方法.....	23
12.4. 中間解析.....	24
13. 症例報告書の記入と提出.....	24
13.1. 様式.....	24
13.2. 記入方法.....	24
13.3. 症例報告書内容の確認と問い合わせ.....	25
14. 研究管理.....	25
15. 倫理的事項.....	25
15.1. 遵守すべき諸規則.....	25
15.2. 説明文書・同意書（様式）の作成と改訂.....	25
15.3. 実施医療機関における実施許可の取得.....	26
15.4. 個人情報の保護.....	26
16. 各種委員会.....	26
16.1. 研究運営委員会.....	26
17. 研究の費用負担.....	26
17.1. 資金源及び財政上の関係.....	26
17.2. 臨床研究に関する費用.....	26
18. 研究実施計画書の改訂.....	27
19. 研究の終了と早期中止.....	27
19.1. 研究の終了.....	27
19.2. 研究の早期中止.....	27
20. 記録の保存.....	28
21. 研究の公表と成果の帰属.....	28
21.1. 臨床研究登録.....	28
21.2. 成果の帰属.....	29
22. 研究組織.....	29
23. 文献.....	30
24. 付録.....	31
付録1 施設登録依頼書.....	32
付録2 新規ユーザー登録依頼書.....	33

0.2. 目的

市町村で実施される子宮頸がん検診における HPV 検査（HPV DNA 検査，ハイリスク HPV 一括検査）を併用することの有用性を検討するため、細胞診単独使用した症例と HPV 検査併用した症例を比較する。

0.3. 適格規準

選択規準

- 1) 同意取得時の年齢が 30 歳、31 歳、35 歳、36 歳、40 歳、41 歳の女性。
- 2) 住所地あるいは勤務地市町村での子宮頸がん検診（自治体配付の無料クーポン利用を含む）に HPV 検査が実施されている。
- 3) 本研究への参加について本人の同意が文書で得られている。

除外規準

- 1) 過去に子宮頸がん（浸潤がん）に罹患した。
- 2) 過去に子宮頸部円錐切除術を受けた。
- 3) 過去に子宮を摘出した。
- 4) 以前に細胞診異常が認められ、子宮頸部病変（異形成）の経過観察中である。
- 5) 妊娠が判明している。
- 6) その他、担当医師が本研究への参加を不相当と判断した。

0.4. 目標登録症例数

目標登録症例数：

HPV 検査併用した（同意取得時年齢が 30 歳、35 歳、40 歳）症例 15,000 例

細胞診単独使用した（同意取得時年齢が 31 歳、36 歳、41 歳）症例 15,000 例

0.5. 研究期間

症例登録期間：2013 年 9 月～2014 年 8 月

研究終了日：登録期間終了後 6 年に実施される検診あるいは本調査終了日

0.6. 研究デザイン

前向き比較研究（非ランダム化群間比較前向きコホート研究）

0.7. 評価項目

主要評価項目：全観察期間における CIN3 以上の病変検出割合

副次評価項目：

- 1) 初回、2年後、4年後、6年後の CIN3 以上の病変検出割合
- 2) 初回、2年後、4年後、6年後の浸潤がんの検出割合

0.8. 連絡先

- 研究内容に関する問い合わせ
研究事務局

E-mail : ○○○@○○○

担当者 : ●●●●

- 登録に関する問い合わせ
事務局

TEL : FAX : 3

E-mail : ○○○@○○○

平日 : 9 : 00 ~ 17 : 30

- 症例報告書 (CRF) に関する問い合わせ
データセンター

TEL : FAX :

E-mail : ○○○@○○○

平日 : 9 : 00 ~ 17 : 30

1. 目的

市町村で実施される子宮頸がん検診における HPV 検査（HPV DNA 検査，ハイリスク HPV 一括検査）を併用することの有用性を検討するため、細胞診単独使用した症例と HPV 検査併用した症例を比較する。

2. 背景と根拠

本邦においては 1 年間に 2,500 人以上が子宮頸がんによって死亡し、上皮内がんを含むと年間 17,000 人以上が罹患している。子宮頸がんの早期発見に対する対策としては、昭和 57 年度より老人保健法に基づく子宮頸部細胞診による子宮頸がん検診が開始され、平成 16 年より「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」により、2 年に 1 度実施することとなっている。しかしながら、若年層で子宮頸がんの罹患、死亡が増加する傾向にあり、子宮頸がんは若年層を含めた女性にとっての重大な問題となっている。

このような背景の中で現在細胞診に加え、HPV 検査を実施することにより子宮頸がんの感度を高める試みが国内外で実施されてきた。HPV 検査の導入には、以下の 4 つがある。

- ① 細胞診を単独で実施し、細胞診異常であった者の一部に HPV 検査を実施し、その結果に基づき精密検査の受診を勧奨する方法（現在の保険診療における外来診療ガイドラインに準じる）
- ② HPV 検査を単独で実施し、その結果に基づき精密検査の受診を勧奨する方法
- ③ HPV 検査を単独で実施し、陽性であった者に細胞診を実施し、その結果に基づき精密検査の受診を勧奨する方法
- ④ HPV 検査と細胞診を同時に実施し、両者の結果に基づき精密検査の受診を勧奨する方法

HPV 検査に関するエビデンスは数多く報告されている。しかしながら、その大多数は、単年の検診結果に基づき、主に子宮頸がんの前がん病変である異形成に対する感度や特異度を報告したものである。子宮頸がんは HPV の持続感染、HPV 感染による変化（異形成）、異形成の持続、および進展を経て発症するものであり、発症まで 6 年~10 年かかると言われている。また、異形成は持続せず自然消褪する場合もある。したがって、単年の異形成の検出は、子宮頸がん検診の本来の目的である子宮頸がんによる死亡率の低下の指標にならないばかりでなく、不利益の程度が明らかになるものではない。ちなみに不利益としては、以下の点などが懸念されている。

- ① HPV 陽性者を異常とした場合に、特異度（真の陰性の者を陰性と判定する割合）が低下すること。
- ② 自然消褪が期待される中等度異形成（CIN2）に対する感度が細胞診単独法と比較して高いにことによる過剰診断の増加。
- ③ HPV 検査が陽性となったことによる受診者の精神的負担