

研究報告書

厚生労働行政推進調査事業費補助金（がん対策推進総合研究事業）

地域住民検診における子宮頸がん検診のプロセス指標の動向と報告区分変更の影響に関する研究
—精密検査結果把握の精度を考慮して—

研究分担者 青木 大輔 慶應義塾大学医学部産婦人科教授

研究要旨

1. 地域住民・健康事業報告に基づきプロセス指標を解析し、2014年度（平成26年度）検診受診実施から、①細胞診報告のベセスダ・システムへの一本化、②前がん病変におけるCIN1, 2, 3の区分による報告の採用があったため、報告区分の変更の影響のない項目、ある項目を分けて、指標の動向を検討した。また、その結果から子宮頸がん検診における基準値改訂について検討した。中でもCIN1, 2, 3の区分による報告が採用された2014、2015年度検診実施の結果が得られ、初めてほぼ「浸潤がん」のみからなると思われる「子宮頸がん」の陽性反応適中度および発見率が明らかになり、この2ヶ年はそれぞれ同様の値であった。さらに「CIN3+AIS以上」の発見率や陽性反応適中度が2014、2015年度で初めて得られており、事業報告の区分から判断し、2014-2017年度検診実施の4年間は「子宮頸がん」および「CIN3+AIS以上」に対するそれぞれの陽性反応適中度および発見率の基準値を決定するデータが得られると考えられた。
2. 地域住民検診・健康事業報告の改訂を経時的に整理して現状を把握し、プロセス指標の現状と対比させた。その結果、2018年度検診実施からの報告で採用された「CIN3 又は CIN2 のいずれかで区別できない者（HSIL）」の区分を含む改訂は、検診の効果の評価に用いる罹患率減少や、発見率や陽性反応適中度として近年強く求められている「CIN3+AIS 以上」に関連するデータを正確に把握するのがそれ以前より困難になり、精密検査結果の信頼性を低下させる可能性があるため、早急かつ綿密な対応が必要であることが判明した。

A. 研究目的

検診事業でその効果を上げるためにはマネジメントが肝要で、中でも現状を把握するプロセス指標等を正確に把握することは、全ての判断の客観的根拠を得る意味で最も重要である。地域住民・健康事業ではそれらの指標を算出することが可能であり、また子宮頸がん検診ではここ数年間で何度か事業報告の報告区分に変更が加えられている。そこでプロセス指標の動向や報告区分変更の内容について、解析して現状を把握し、今後より正確で実際に活用できるデータを収集する方法、体制を検討することを目的とした。

B. 研究方法

- ① 地域住民検診・健康事業報告のデータ（2008年度-2015年度検診実施）からプロセス指標等を算出し動向を解析した。対象データは20-74歳とした。また、プロセス指標のトレンドと、現在改訂が検討されている基準値との比較を行い、それぞれの基準値改訂の妥当性や達成の可能性について検討した。
- ② 地域住民検診・健康事業報告の区分変更につい

て検討した。対象にした項目は精密検査受診者のうち、「異常を認める」に集計されたもののうちの、内訳となる区分である。検診実施年度毎に、2014年度-2015年度、2016年度-2017年度、そして2018年度以降の集計表の3つを比較した。更に、集計項目区分の変更によって起こりうる事態を、検診事業に関わるものや精密検査を実施するもの、病理診断を実施するものからヒアリング実施を含めて検討した。

（倫理面への配慮）

特になし

C. 研究結果

1 精検受診率に関する推移(図1a, b, c)

- ・ **精検受診率** : 改善傾向が続いており、2015年度は74.4%に到達し2008年度以降最高値であった。
- ・ **精検未受診率** : 改善傾向が続いており、2015年度は7.3%まで低下し2008年度以降では最も低い値であった。
- ・ **未把握率** : 2015年度は18.3%で2008年度以降20%弱程度で推移し、改善傾向はない。

2 要精検率(図2)

- 2008年度の1.2%以降上昇傾向が続いた後、2012年度-2015年度では2.0%前後で推移していた。この間の2014年度には、細胞診の報告様式がベセスダ・システムに統一されているが、その前後で大きな変化はなかった。

3 陽性反応適中度、発見率の推移(図3a. b)

- 陽性反応適中度**：「がん」に対する陽性反応適中度は2008年度の5.7%以降低下傾向が続いていたが、CIN1, 2, 3区分導入後の2014年度と2015年度ではそれぞれ1.9%、1.9%で変動がなかった。また、子宮頸がん検診の評価では「浸潤がん」の代替指標としてしばしば用いられる「CIN3+AIS以上」については2014年度：7.6%、2015年度：7.3%であった。
- 発見率**：「がん」に対する発見率は2008年度の0.07%以降、低下傾向が続いていたが、CIN1, 2, 3区分導入後の2014年度と2015年度ではそれぞれ0.04%、0.04%で変動がなかった。また「CIN3+AIS以上」については2014年度：1.6%2015年度：1.5%であった。

4 要精検者の判定区分別割合(図4)

- 2015年度検診実施の要精検者のうち、未受診：7.3%、未把握：18.3%、子宮頸がんの疑いのあるもの又は未確定：7.8%、子宮頸がん及びCIN(異形成等)以外の疾患であったもの：11.9%であった。すなわち、要精密検査と判定されたもののうち、異常なし、もしくは子宮頸がんやCINの確定診断がなされたものは54.7%に留まった。

5 事業報告の区分変更の推移と想定される問題点

- 2014年以降、①細胞診報告のベセスダ・システムへの一本化、②前がん病変におけるCIN1, 2, 3の区分による報告の採用があり、2017年度検診実施まで踏襲される。また、2017年7月に出版された子宮頸癌取扱第4版では、SIL区分が導入されたものの、CIN併記が残され、CIN1→LSIL(CIN1)、CIN2→HSIL(CIN2)、CIN3→HSIL(CIN3)のように表記することが望ましいとされている。ところが、今回の改訂を受けた厚生労働省の指示では2018年度検診実施以降の報告で「CIN3又はCIN2のいずれかで区別できない者(HSIL)」の区分が許容されることになった。
- 表1, 2に示すように、2014年度-2015年度と2016年度-2017年度検診実施の集計表を比較すると、いずれも精検にて「異常があったもの」の区分には「CIN3又はAISであった者」、「CIN2であった者」、「CIN1であった者」を

含み、CIN3、CIN2、CIN1は明確に区別される。したがって、これらの2つの集計表を用いる期間では、「CIN3又はAIS」、「CIN2」、「CIN1」を同様の区分で集計することになる。

- 一方、表3に示すように、2018年度以降の検診実施の精検結果集計では、「AISであった者」と「CIN3であった者」がそれぞれ独立した区分になった一方、CIN3、CIN2、CIN1以外に「CIN3又はCIN2のいずれかで区別できない者(HSIL)」の区分が許容されることになった。その結果、2014年度-2015年度および2016年度-2017年度とは異なる区分分けで集計されることになった。

- 「CIN3又はCIN2のいずれかで区別できない者(HSIL)」の区分が許容されることになって想定される問題点は、下記の通りである。

HSILとしか把握できないデータが集計されると、

- ① 本来「CIN3であった者」もしくは「CIN2であった者」にそれぞれ分類されるはずの症例がここに区分されてしまう、または「子宮頸がんの疑いのある者又は未確定」などに区分されてしまう

- ① 本来「CIN3であった者」もしくは「CIN2であった者」にそれぞれ分類されるはずの症例が、細胞診でのHSILとして認識され、不適切な精密検査が実施されたものとして「検診未受診」に区分されてしまう

- ② 細胞診がHSILと記載され、組織診の結果がCIN3でもCIN2でもないものが、組織診の「CIN3又はCIN2のいずれかで区別できない者(HSIL)」に区分されてしまう

これらの影響により、CIN3に計上されるものの数、プロセス指標として用いることが期待されている「CIN3+AIS以上」が、本来よりも過少になることが想定され、対策が必要と判断された。

D. 考察

【プロセス指標の推移と基準値の改訂について】 (区分変更が影響しないプロセス指標)

- 2014年度検診症例からの細胞診診断の報告様式、精密検査結果のCIN1, 2, 3の導入が影響しないと考えられる指標は、精検受診率、未受診率、未把握率の3つである。当研究班では、プロセス指標の基準値の改訂を検討している。平成29年5月時点の改定案では、子宮頸がん検診では、

精検受診率	：許容値	；70%以上	→	80%以上	
		目標値	；90%以上	→	90%以上
未受診率	：許容値	；20%以下	→	10%未満	
		目標値	；5%以下	→	5%未満
未把握率	：許容値	；10%以下	→	10%未満	
		目標値	；5%以下	→	5%未満

が提案されている。

これらは直接的に全国値を反映するものではないが、今回の全国値の推移と2015年度精検受診率：74.4%、未受診率：7.3%からして、精検受診率と未受診率ではこの改定案を受け入れて自治体レベルでより高い目標達成を目指すことは妥当と考えられた。一方、未把握率については改善傾向がないままに2015年度も18.3%であったことから、改定案の数値目標達成に向けては合わせて具体的な対策案の準備が求められる。

〈区分変更が影響するプロセス指標〉

- 2014年（平成26年度）検診受診症例以降の細胞診報告様式へのベセスダ・システム導入およびCIN1, 2, 3の区分導入による影響がありうる指標は要精検率、陽性反応的中度、発見率の3つである。
- 要精検率**については上昇傾向が続いており、近年では2%程度になっており、これは細胞診の報告様式がベセスダ・システムに統合された2014年度、2015年度にも変わりがなく、改定案で示されている許容値1.4%以下→1.4%未満からはかけ離れた自治体が多いことが推察され、**再考を求めたい。**要精検率の変動は、報告様式の変更だけで全て説明することは困難で、要精検率が高いとされる若年層の受診の増加や、初回受診者の増加（クーポンの影響）なども考慮すべきである。特に若年層と比較的年齢の高い層では子宮頸がんやCINの罹患率、HPVの感染率に差があり、要精検率も異なることから、年齢層によって要精検率の基準値を変える必要性なども含めて更なる検討を要する。
- がん発見率、陽性反応適中度**については、既存の基準値が策定された2004年（平成16年）当時と比較して、近年の値は大きく異なっていることから改訂すべきとされているが、改定案では具体的な数値が示されていない。理由は、「がん」と報告されてきたものの精度があまり高くなかったことと、2014年（平成26年度）検診実施分からCIN分類が採用され、発見がんが浸潤がんに限定され、上皮内がんが除かれ、2014年以降のデータが十分に存在しなかったためである。今回の検討では2014年、2015年のデータが得られ、それぞれ同等の値が得られており、今後2017年度まではほぼ同等の精度のデータが蓄積できると考えられるので、この4年間のデータを中心に新たな基準値を算出することが妥当と考えられる。

また、この期間は「CIN3+AIS以上の病変」についての**がん発見率、陽性反応適中度**についても同等の精度でのデータ獲得が期待され、浸

潤がんのみならず、より実用的なプロセス指標として基準値を提示することが可能になると考えられる。

一方、2018年度以降はHSILでの報告を許容してしまっただけから、CIN3の実数の把握が困難になる自治体が出現する可能性が十分にあり、「CIN3+AIS以上の病変」の基準値算出において2018年度以降のデータをそれ以前のものと同等に扱うことには加えることには細心の注意が必要である。

・2018年度（平成30年度）以降の検診受診者に対する精検結果の精度維持への対応策

- 子宮頸がん検診の評価には、浸潤がんのみならず、CIN3+AIS以上についての指標が用いられ、LSIL、HSILの区分は適さず、用いられない。そこで事業報告では「CIN3又はCIN2のいずれかで区別できない者（HSIL）」に区分される者の数を限りなく0に近づける対策をとる必要がある。そのために取り得る手段として、
- 精密検査結果報告書を選択式とし、その選択肢を「CIN1」「CIN2」「CIN3」とし、「HSIL」「LSIL」を設けない
- 精密検査を実施する医師や病理診断医などにも「CIN1」「CIN2」「CIN3」の区分の必要性を説明し、それらでの報告を要請する
- 1回の組織診で「CIN3又はCIN2のいずれかで区別できない者（HSIL）」となるものでも、その後のフォローアップ中の組織診では「CIN2」「CIN3」のいずれかに区分可能なものが大部分であり、本来その結果を収集すべきである。そのための追跡体制を確立する。
- 現在、精密検査結果収集の基本は、病理医→精密検査実施医療機関→検診実施機関→自治体という長いルートを経るため、途中でエラーが起こるリスクが存在する。これを解消するため、発生源の病理診断施設から自治体にダイレクトに、紙を介さずに結果を伝える体制づくりなどを考慮する。

などを新たに実行する必要があると考えた。

〈精検結果把握の向上と妥当性の担保〉

- 2015年度検診実施で要精密検査と判定されたもののうち、異常なし、もしくは子宮頸がんやCINの確定診断がなされたものは54.7%に留まっており、また今後「CIN3又はCIN2のいずれかで区別できない者（HSIL）」の区分が導入されてこの値が更に低下しうることから、プロセス指標のうち、「CIN3+AIS以上」を含めた発見率、陽性反応適中度などのデータを信頼に耐えうるものにするには、精検受診率の更

なる向上と共に、未確定なものを確定させる体制作りや不適切な区分での報告を減らす体制作りを同時に進める必要がある。

E. 結論

- 地域保健・健康事業報告に基づきプロセス指標等を解析した結果、子宮頸がん検診事業では、精検受診率などの改善が確認でき、2014年度検診実施からの改訂により「子宮頸がん」よりも実用的な「CIN3+AIS以上」での発見率、陽性反応適中度の算出も可能になっており、プロセス指標の基準値全般の改訂を検討すべき時期である。その一方、2018年度検診実施以降は更なる報告区分改訂によりCIN3+AISの実数把握が困難になる自治体が出現しうるなど精度がそれ以前とは異なると想定されるため、基準値改訂の根拠に用いるデータは2014年度～2017年度の範囲であることが妥当と考えられた。また2018年度検診実施以降の精検データの精度を低下させないためには、単に報告区分の変更を行うだけでなく、早急に検診事業の中での具体的な対応を示し、受診率向上や未確定なもの・不適切な区分での報告を減らす体制作りを強力にサポートしていく必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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*, 50(Pt A): 60-67, 2017, 10
- 2) Nakamura K, Komatsu M, Chiwaki F, Takeda T, Kobayashi Y, Banno K, Aoki D, Yoshida T, Sasaki H: SIM21 attenuates resistance to hypoxia and tumor growth by transcriptional suppression of *HIF1A* in uterine cervical squamous cell carcinoma. *Sci Rep*, 7(1): 14574, 2017. 11
- 3) Mikami M, Shida M, Shibata T, Katabuchi H, Kigawa J, Aoki D, Yaegashi N: Impact of institutional accreditation by the Japan Society of Gynecologic Oncology on the treatment and survival of women with cervical cancer. *J Gynecol Oncol*,

29(2) :e23, 2018. 3

2. 学会発表

- 1) Nakamura K, Komatsu M, Chiwaki F, Kobayashi Y, Banno K, Iijima M, Takeda T, Tominaga E, Sasaki H, Tanaka M, Aoki D: Knockdown of SIM2 enhances radio-resistance and tumor growth by inducing HIF1A in cervical squamous cell carcinoma. The 25th Asian and Oceanic Congress of Obstetrics and Gynaecology (AOCOG) (Hong Kong), 15-18 June 2017 (6/16)
- 2) 森定 徹, 齊藤英子, 仲村 勝, 岩田 卓, 田中京子, 田中 守, 青木大輔: 子宮頸がん検診の検診手法としての細胞診と HPV 検査の有用性を評価するコホート研究: 初年度登録状況と結果の把握について. 第 69 回日本産科婦人科学会学術講演会 (広島), 2017. 4. 13~16
- 3) Nakamura K, Komatsu M, Chiwaki F, Kobayashi Y, Banno K, Iijima M, Takeda T, Tominaga E, Sasaki H, Tanaka M, Aoki D: Blockade of aurora kinase induces addiction to the EGFR pathway and enhances the sensitivity of an EGFR inhibitor in cervical squamous cell carcinoma. 第 69 回日本産科婦人科学会学術講演会 (広島), 2017. 4. 13~16
- 4) Miyauchi A, Iwata T, Saiki N, Iijima T, Suga Y, Nishio H, Nakamura M, Hayashi S, Morisada T, Tanaka K, Tanaka M, Aoki D: Utility of cytology and HR-HPV test for detection of recurrence of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) lesions after cervical laser vaporization. 第 69 回日本産科婦人科学会学術講演会 (広島), 2017. 4. 13~16
- 5) 森定 徹, 寺本勝寛, 高野浩邦, 佐々木寛, 青木大輔: 日本臨床細胞学会臨床試験ワーキンググループからの報告: 検診手法としての HPV 検査の有用性 (ランダム化比較試験の進捗報告). 第 58 回日本臨床細胞学会総会 (春期大会) (大阪), 2017. 5. 26~28
- 6) 青木大輔: 子宮頸がん検診の精度管理の要点. 平成 29 年度 がん予防教育指導者研修会 (静岡), 2017. 7. 14 静岡県静岡市
- 7) 森定 徹, 寺本勝寛, 高野浩邦, 岩田 卓, 端 晶彦, 岡本愛光, 佐々木 寛, 原田智佳子, 山内崇司, 中谷英仁, 手良向 聡, 青木大輔: 合同企画課題: 日本婦人科がん検診学会: HPV, LBC スマア併用検診の有用性について 分担課題: 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 検査との併用法の有用性を評価するランダム化比較研究—CITRUS study—. 第 59 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 (熊本), 2017. 7. 27~29

- 8) 佐伯直彦, 岩田 卓, 飯島朋子, 宮内安澄, 菅裕佳子, 平尾薫丸, 仲村 勝, 林 茂徳, 森定 徹, 田中京子, 柗元 巖, 香川昌紀, 谷口智憲, 青木大輔: 子宮頸癌における転写因子 HOXD9 の悪性形質への関与と分子生物学的機序の解明. 第 59 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会(熊本), 2017. 7. 27~29
 - 9) 飯島朋子, 田中京子, 佐伯直彦, 宮内安澄, 仲村 勝, 森定 徹, 岩田 卓, 青木大輔: 子宮頸部円錐切除術を施行した上皮内腺癌(AIS) 42 例の検討. 第 59 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会(熊本), 2017. 7. 27~29
 - 10) 久慈志保, 渡邊麗子, 岩田 卓, 吉岡恵美, 笠松由佳, 角 暢浩, 田中 晶, 安部正和, 高橋伸卓, 武隈宗孝, 平嶋泰之, 青木大輔, 伊藤伊知郎, 亀谷 徹: 根治手術を行った子宮頸部高異型度神経内分泌腫瘍 FIGO I, II 期 28 例の臨床病理学的検討. 第 59 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会(熊本), 2017. 7. 27~29
 - 11) 森定 徹, 雑賀公美子, 齊藤英子, 河野可奈子, 斎藤 博, 青木大輔: シンポジウム課題: HPV 検診の展開 分担課題: 子宮頸がん検診手法としての HPV 検査の有用性を検証するコホート研究—進捗報告—. 第 26 回日本婦人科がん検診学会総会・学術集会(仙台), 2017. 9. 2~3
 - 12) 青木大輔: 子宮頸がん検診の精度管理の考え方. 平成 29 年度第 1 回子宮頸がん検診従事者講習会(東京都生活習慣病従事者講習会)(東京), 2017. 9. 5
 - 13) 雑賀公美子, 河野可奈子, 青木大輔, 齊藤英子, 森定 徹, 斎藤 博: 健康増進事業における子宮頸がん検診のプロセス指標の年次推移. 第 26 回日本婦人科がん検診学会総会・学術集会(仙台), 2017. 9. 2~3
 - 14) 河野可奈子, 雑賀公美子, 青木大輔, 齊藤英子, 森定 徹, 斎藤 博: HPV 検査を導入した自治体における子宮頸がん検診の精度管理の現状報告. 第 26 回日本婦人科がん検診学会総会・学術集会(仙台), 2017. 9. 2~3
 - 15) 齊藤英子, 雑賀公美子, 河野可奈子, 森定 徹, 斎藤 博, 青木大輔: 子宮頸がん検診における HPV 検査の有用性に関する各無作為化割付試験のアルゴリズムの比較. 第 26 回日本婦人科がん検診学会総会・学術集会(仙台), 2017. 9. 2~3
 - 16) 青木大輔: ヒトパピローマウイルス感染と子宮頸がん. 日本医学会公開フォーラム 感染症とがん—感染症対策でがんを予防しよう—(東京), 2017. 10. 14
 - 17) 青木大輔: 特別講演: 子宮頸がん検診の精度管理の考え方. 第 43 回広島県臨床細胞学会総会(広島), 2018. 1. 13
 - 18) 青木大輔: 特別講演: 子宮頸がん検診の精度管理の考え方. 第 43 回和歌山臨床細胞学会(和歌山), 2018. 2. 3
 - 19) 青木大輔: 特別講演: 子宮頸がん検診の課題と HPV 検査の有効性評価. 玉川・世田谷区産婦人科医会合同学術講演会(東京), 2018. 3. 8
- 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
 3. その他
なし

精密検査受診の有無別人数											
精密検査受診者											
異常認めず	異常を認める								未受診	未把握	
	がんであった者	がんであった者のうち原発性のがん	原発性のがんのうち微小浸潤がん	CIN3又はAISであった者	CIN2であった者	CIN1であった者	腺異形成であった者	がんの疑いのある者又は未確定			がん及びCIN(異形成等)以外の疾患であった者

【表 1 : 2014 年度、2015 年度（平成 26、27 年度）検診受診者の精密検査結果】

精密検査受診の有無別人数											
精密検査受診者											
異常認めず	異常を認める								未受診	未把握	
	子宮頸がんであった者(転移性を含まない)	子宮頸がんのうち微小浸潤がん	CIN3又はAISであった者	CIN2であった者	CIN1であった者	腺異形成であった者	子宮頸がんの疑いのある者又は未確定	子宮頸がん及びCIN(異形成等)以外の疾患であった者(転移性の子宮頸がんを含む)			

【表 2 : 2016 年度、2017 年度（平成 28、29 年度）検診受診者の精密検査結果】

精密検査受診の有無別人数											
精密検査受診者											
異常認めず	異常を認める								未受診	未把握	
	子宮頸がんであった者(転移性を含まない)	子宮頸がんのうち進行度がIA期のがん	AISであった者	CIN3であった者	CIN2であった者	CIN3又はCIN2のいずれかで区別できない者(HSIL)	CIN1であった者	子宮頸がんの疑いのある者又は未確定			子宮頸がん、AIS及びCIN以外の疾患であった者(転移性の子宮頸がんを含む)

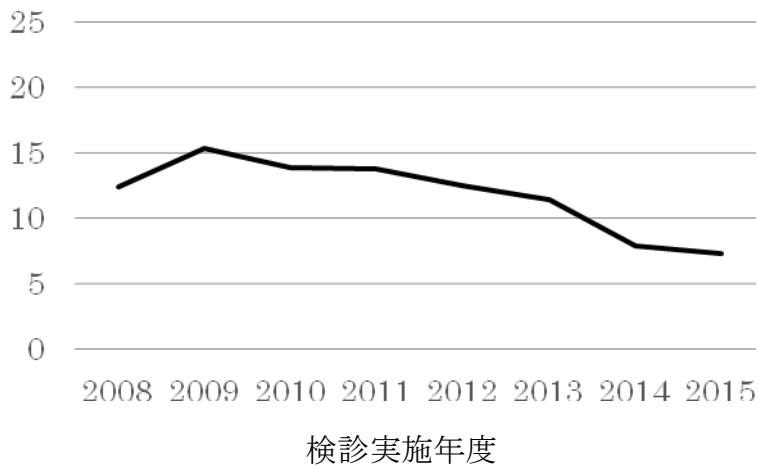
【表 3 : 2018 年度（平成 30 年度）検診受診者の精密検査結果）以後】

図1. 精検受診率、未受診率、未把握率の推移

a. 精検受診率(%)



b. 未受診率(%)



c. 未把握率(%)

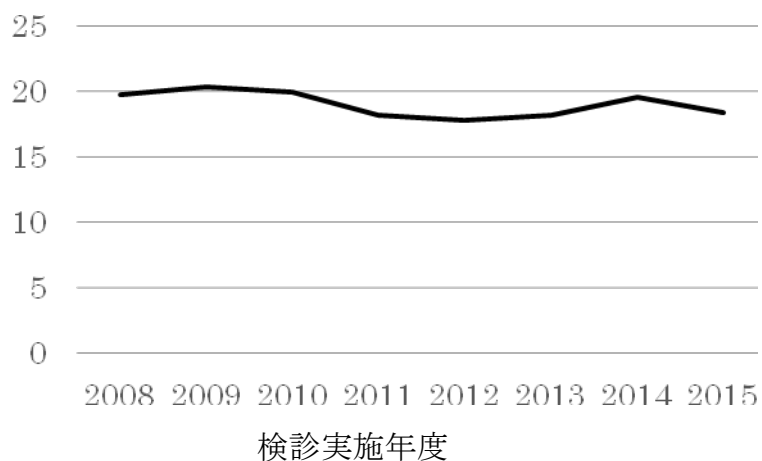


図2. 要精検率の推移(%)

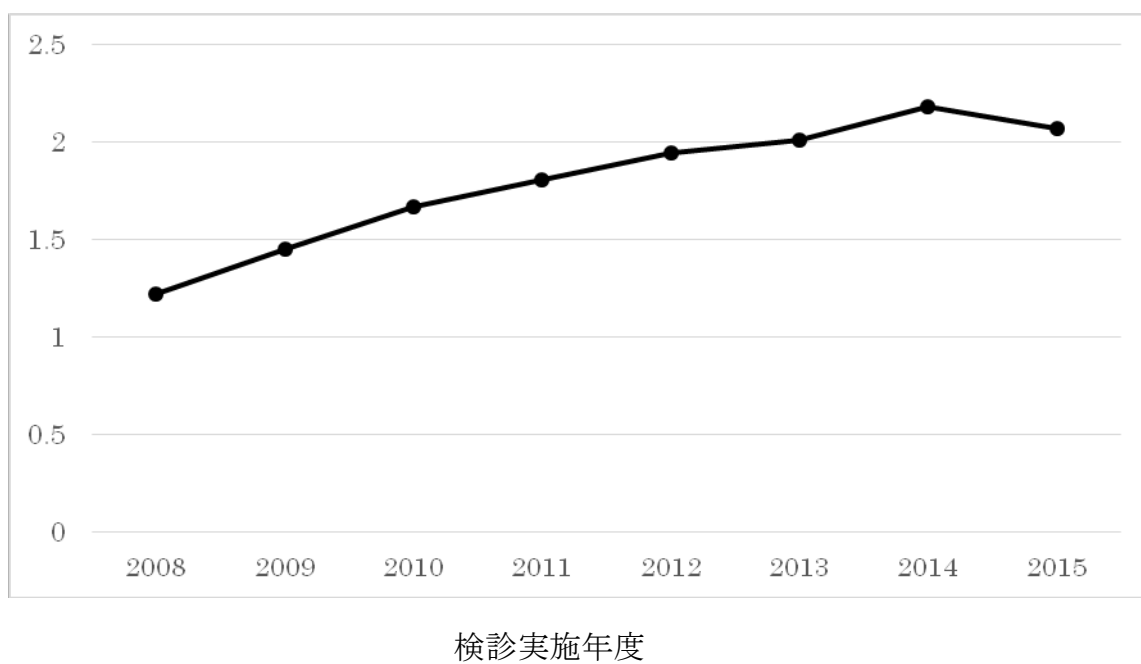


図3

a. 陽性反応的中度(%)

b. 発見率(%)

