



Status of cervical cancer screening among adolescents and young adults (AYA) in Japan

Eiko Saitoh¹ · Kumiko Saika² · Tohru Morisada³ · Daisuke Aoki⁴

Received: 30 October 2021 / Accepted: 4 December 2021 / Published online: 11 January 2022
© The Author(s) under exclusive licence to Japan Society of Clinical Oncology 2022

Abstract

Cervical cancer ranks high among the cancers that affect people in their 20s and 30s. Cervical cancer is characterized by the presence of precancerous lesions, which can be detected by cancer screenings; some precancerous lesions are amenable to treatment, which can halt the progression to invasive cancer. As a result, cervical cancer screening has been shown to reduce the incidence of invasive cancer and its mortality. On the other hand, many precancerous lesions do not progress to invasive cancer, but stagnate or disappear spontaneously. In Japan, there is a nationwide cytological screening program for residents, and the screening is performed every two years after the age of 20. There are also screening programs provided by the workplaces in Japan. According to the National Health Survey 2019, the checkup rates of any type of cervical cancer screenings are low: 15.1% for those aged 20–24, 36.6% for those aged 25–29, and 49.4% for those aged 30–34. Statistics are reported every year for the nationwide screening, and according to them, the positive screening rate is 2.1% for all ages, but 4.5% and 3.2% for those in their 20s and 30s, respectively. On the other hand, the percentage of people with positive test results who undergo follow-up examinations or confirmatory tests should be at least 90%, but it is 72.1% for all ages, 72.0% for those in their 30s, and even lower for those in their 20s, at 67.1%. Improving the rate of people getting screenings and subsequent examinations is a challenge even among the young.

Keywords Cervical cancer screening · Uptake rate · Screening positivity rate · Rate of follow-up · Detection rate · Adolescents and young adults

Background

Adolescents and young adults (AYA) refer to the population subgroup in the age group of 15–39 years. Cervical cancer differs from most other cancers, in that it is more common in relatively young people. The National Cancer Center has reported that cervical cancer is the fourth most common

cancer in people in their 20s and the second most common following breast cancer in their 30s in Japan in 2018 [1]. Therefore, herein, we review the biological characteristics of cervical cancer, outline the system of screening for cervical cancer in Japan, and describe the current management status of cervical cancer screening, especially in the AYA population, in Japan. This is followed by a description of the future direction of cervical cancer screening and a discussion of the challenges in cervical cancer screening for the AYA population.

Characteristics and epidemiology of cervical cancer

One of the most characteristic features of cervical cancer is the occurrence of precursor lesions (cervical intraepithelial neoplasia [CIN] 1, 2, and 3), and the fact that high-risk Human Papilloma Virus (HPV) infection precedes the development of cancer and cancer precursor lesions in most cases.

✉ Eiko Saitoh
saitoh.eiko@iuhw.ac.jp

¹ Preventive Medicine Center, International University of Health and Welfare, Mita Hospital, 1-4-3 Mita, Minato-Ku, Tokyo, Japan

² Saku Central Hospital Advanced Care Center, Nagano Prefectural Federation of Agricultural Cooperatives for Health and Welfare, Nagano, Japan

³ Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Kyorin University, Tokyo, Japan

⁴ Department of Obstetrics and Gynecology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

In Japan, detection of CIN and HPV infection is possible in general medical services and conical resection is performed for CIN3 to prevent its progression to invasive cancer (IC), which is a common cervical cancer prevention strategy in some other developed countries.

All of CIN 1, 2 and 3 are asymptomatic. It has also been reported that in most cases, CIN stagnates and regresses without progression to cancer [2] (Fig. 1). Therefore, while screening a presumably healthy population allows detection of precursor lesions as well as IC, it also brings under medical intervention the majority of stagnant or regressing precursor lesions that do not need to be detected.

There are more than a dozen high-risk HPV types that are known to be associated with precursor lesions of cervical cancer and IC [3], and all of them are known to be

sexually transmitted. HPV infection is not expected to occur in persons in their early teens, before the onset of sexual intercourse, and the frequency of HPV infection is highest in women in their 20s, declining subsequently thereafter. This is followed by the appearance of precancerous lesions in among the 20s age group, and IC in the over 30 age group. In Japan, CIN3 increases from the age of 20, becomes most common from the age of 30, and then decreases rapidly, while IC occurs predominantly in women in their 30–50s, declining thereafter [1]. As for the mortality rate, it increases with age, and is higher after the age of 40 than for those in their 20s and 30s (Fig. 2) [1]. While cancer registries in Japan have been able to collect nationwide data since fiscal year 2016, values prior to that are overall values estimated from the limited data that we were able to collect. Since

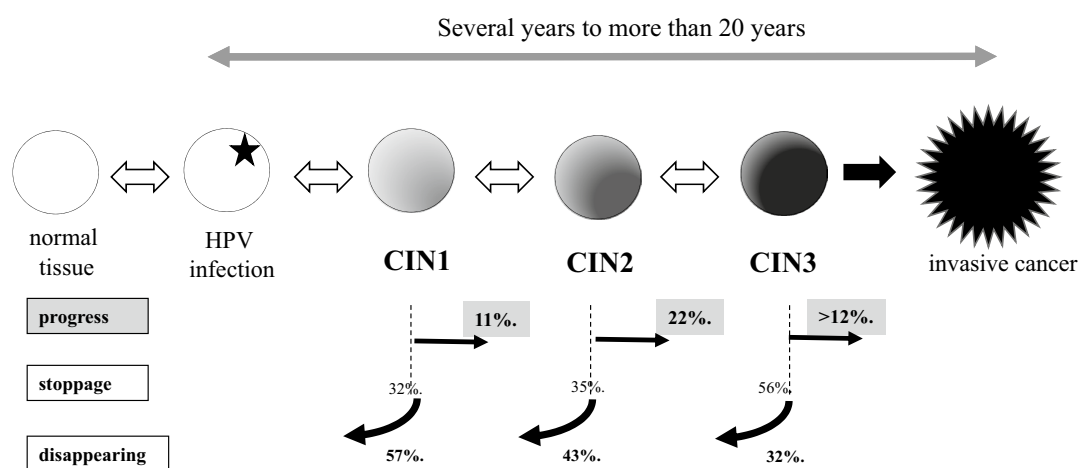


Fig. 1 Natural history of cervical cancer. Modified from Oster A.G. IJGP 1993:186–192 [2]

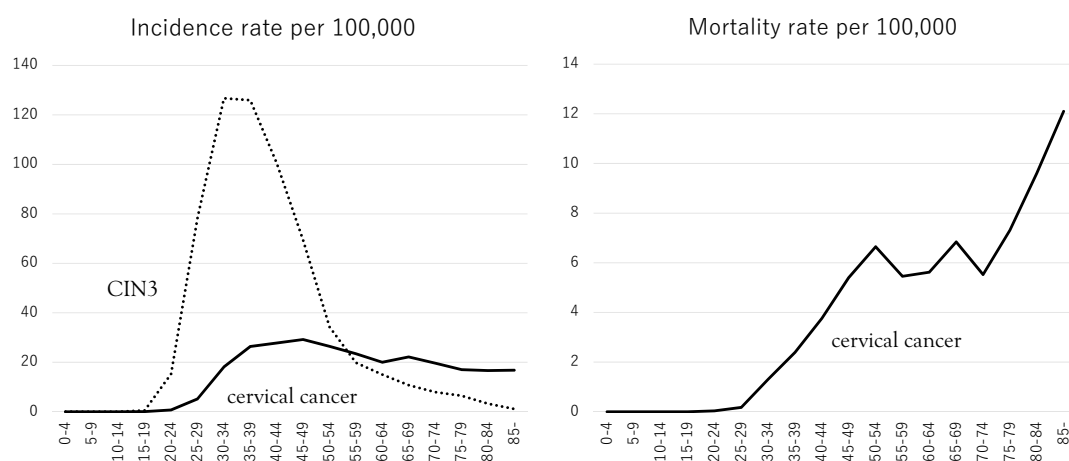


Fig. 2 The incidence of cervical cancer and CIN3 and the mortality rates of cervical cancer by age in Japan. Incidence rates were calculated from 2018 and mortality rates from 2019 data of cancer registry in Japan [1]

2016, the incidence of cervical cancer has decreased among women in their 20s and 30s, and it has not increased among people in other age group. There is no increasing trend in Mortality among any age group after 2016 [1] (Fig. 3).

Structure of cervical cancer screening in Japan

There are three types of screening methods used worldwide for cervical cancer screening: cytology, visual inspection with acetic acid (VIA), and HPV testing. Among these, no scientific evidence exists to show that VIA reduces either cervical cancer incidence or mortality; on the other hand, there is good scientific evidence that cytology reduces both incidence and mortality [4], and HPV testing has only evidence of reducing cervical cancer incidence [5]6. In Japan, a nationwide cervical cancer screening program by cervical cytology has been offered by local governments to residents since 1962 (hereinafter referred to as community screening). This program is based on the Health Promotion Act. In addition, there are other types of cancer screening that do not fall under a legal framework, such as cancer screening provided by workplaces (workplace screening), and screening that people receive individually (opportunistic screening).

The targets, methods, and examination intervals are specified in the community screening program: women aged 20 years or older undergo screening, the screening is

conducted once every 2 years, and the cytological diagnosis determines further policy; all cases other than those with negative cytology are required to undergo further medical examinations. The purpose of this cervical cancer screening program is to reduce cervical cancer incidence and mortality, and the screening is always managed so as to ensure that the program is operated appropriately, and various data are evaluated annually. For efficient management of the program, an appropriate algorithm for the screening program is necessary. The following is the algorithm used in community screening in Japan. Among the women who undergo screening, those with a negative cytology result (Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy; NILM) are advised to repeat screening two years later, while all other results require follow-up or confirmatory tests. The cases with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) undergo the HPV triage test immediately, and those with non-ASC-US abnormal cytology who require confirmatory examinations are advised to immediately undergo colposcopy/histology. For ASC-US and HPV-negative cases, repeat cytology after 12 months is advised (Fig. 4) [7, 8].

Status of cervical cancer screening in Japan

In Japan, the cervical cancer screening uptake rate is reported from two data sources: one is the community screening uptake rate from Report on Regional Public

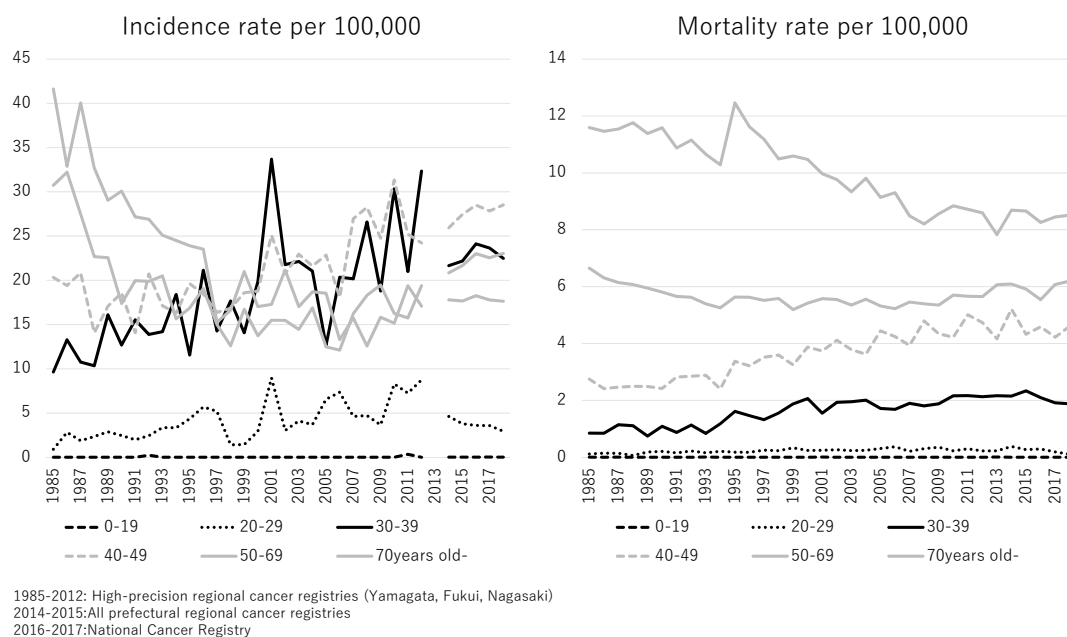


Fig. 3 Annual trends in the incidence and mortality rates of cervical cancer by age. Data from "Cancer Registries and Statistics," Cancer Information Service, National Cancer Center [1]

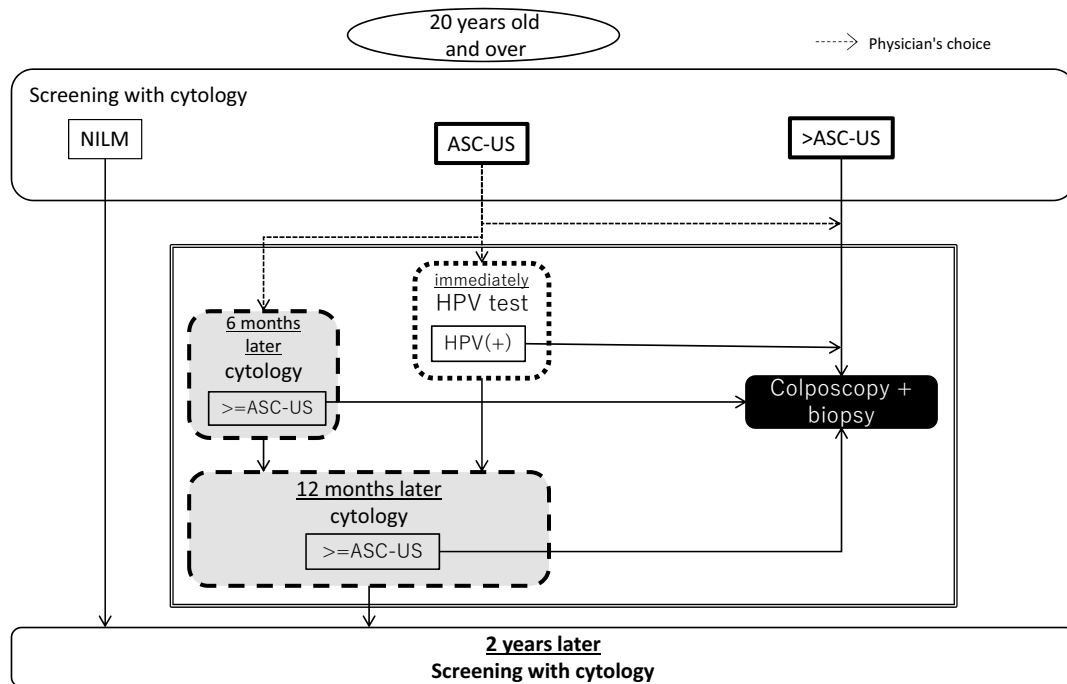


Fig. 4 The structure of community cervical cancer screening in Japan. If the screening result is Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASC-US), the physician has the option of immediate triage by HPV testing, immediate definitive diagnosis

by colposcopy plus biopsy, or repeat cytology every 6 months. The physician makes the decision. If the screening result is >ASC-US, the physician have to do immediate definitive diagnosis by colposcopy + biopsy. [7, 8]

Health Services and Health Promotion Services [9], and the other is from a census that asked the public (Basic Survey of National Life) about their memory of screening uptake [10]. The former report includes only the women who underwent community screening by cytology, which is recommended by government, but the latter

report includes women who underwent workplace and opportunistic screening other than community screening, as well as screening by methods other than cytology and possible misremembering. As shown in Fig. 5, community screening uptake rate in fiscal 2018 and the rate in 2019 reported by Basic Survey of National Life

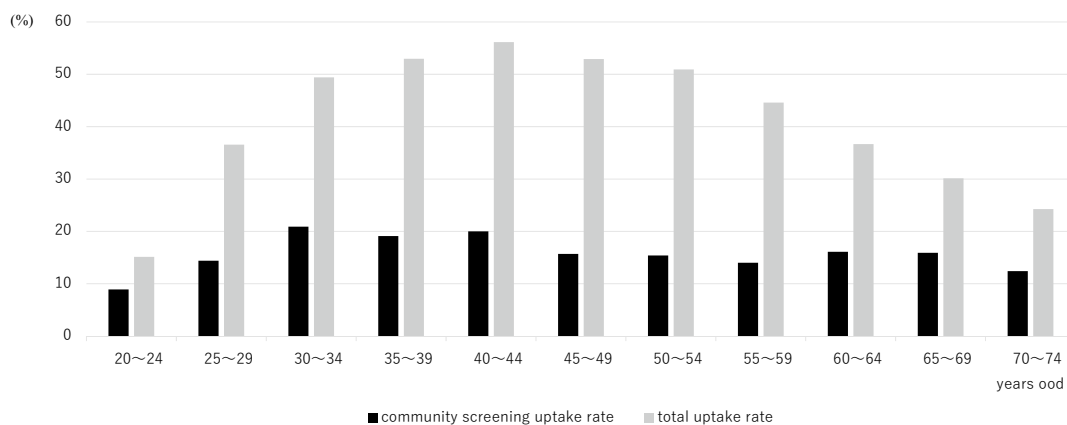


Fig. 5 Cervical cancer screening; uptake by age. The black bars indicate the FY2017–FY 2018 community screening uptake rate calculated from Report on Regional Public Health Services and Health

Promotion Services, and the gray bars indicate the percentage of respondents who reported having received some form of cervical cancer screening in Basic Survey of National Life. [9, 10]

are 8.9%, 15.1% in 20–24-year-olds, 14.4%, 36.5% in 25–29-year-olds, 20.9%, 49.4% in 30–34-year-olds, and 19.1%, 53.0% in 35–39-year-olds, respectively. Based on the above results, the rate of cervical cancer screening among young people in Japan is estimated to be around 10–50% [9, 10]. Screening rates in women aged 20–69 for cervical cancer ranged from 20.7% in Mexico to 84.5% in the United States in 2013 and have increased from 57.0 to 61.6% on average across twenty-four OECD countries from 2003. Although Japan's uptake rate is also rising, it was the fifth lowest among OECD countries [11].

Management of cervical cancer screening

In order for a cancer screening program to be effective, it is necessary not only to increase the screening uptake rate, but also ensure that an efficient screening method is provided, that the appropriate population is targeted for the screening, and that nearly 100% of the cases that require follow-up or confirmatory tests are linked to medical care; this path is called management of the cancer screening program. It is necessary to monitor each stage of the program in order to check if the management is going well and make improvements where necessary, and this is only done for the community screening program in Japan. Process indicators are included in the monitoring items, and data from the Japanese community screening program based on Report on Regional Public Health Services and Health Promotion Services will be introduced below [9].

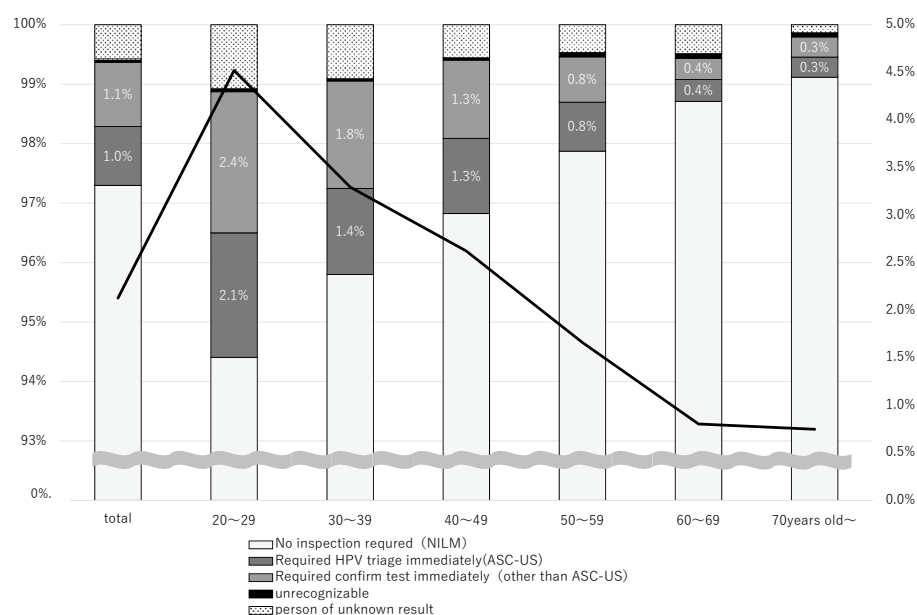
The screening positivity rate

In community screening, this refers to all cases in which the cytological diagnosis is other than normal (NILM). In the AYA population, 4.5% of women in their 20s and 3.2% of women in their 30s are estimated to show abnormal cytologies—these percentages are higher than those in other age groups. It should also be noted that the percentage of patients with unknown results is 1.1% in women in their 20s and 0.9% in women in their 30s, which percentages are also higher than those in other age groups (Figs. 5, 6) [9].

Rate of follow-up

The percentage of women who have undergone any follow-up examinations or confirmatory tests and whose results are known to the local government. Those who have not undergone any follow-up examinations or confirmatory tests are included in the category of “not examined,” and those who are not known to the local government as having undergone/not undergone follow-up examinations or confirmatory tests are included in the category of “unknown status.” The percentage of women in their 20s in the “not examined” category is 7.2%, while that in the “unknown status” category is 25.7%; both percentages are higher than those in other age groups. On the other hand, the percentage of women in their 30s who had undergone screening was 72.0%, a higher percentage than that of women in their 20s, but lower than that of women in their 40s, 50s and 60s who had undergone screening. In this age group, the percentage of cases included in the “unknown status” category was 21.8%, the third highest after the percentage of women in their 20s and

Fig. 6 Community cervical cancer screening; screening results by age group. The line graph shows the screening positivity rate in each age group, and the stacked graph shows the percentage of each screening result in that age group [9]



those over 70s included in this category, and it is necessary to first reduce the percentage of cases included in the “unknown status” category when aiming to improve the rate of follow-up in the AYA (Fig. 7).

Detection rate

Refers to the percentage of cases diagnosed as IC among the screened. In cervical cancer screening, CIN3, a precursor lesion, is also targeted for detection and treatment, and the detection rates of CIN2 and CIN1 are monitored as well as those of IC and CIN3. The estimated detection rates of IC and CIN3 in all age groups are 28 and 114 per 100,000, respectively. In the AYA population, the detection rates of IC and CIN3 are 8 and 128 per 100,000, respectively, in women in their 20s, and 28 and 238 per 100,000, respectively, in women in their 30s; that is, the detection rates of IC and CIN3 are lower in participants in their 20s than in participants in their 30–40s. The detection rates of CIN1 (1108 per 100,000) and CIN2 (314 per 100,000) are higher than those in other age groups, and the risk of these CINs progressing to invasive cancer is low, suggesting that the disadvantages of screening of women in the 20s are greater than those in other age groups. On the other hand, in women in their 30s, the detection rate of CIN3 is relatively high and that of CIN1 (682/100,000) is relatively low as compared to women in their 20s (Fig. 8). This is consistent with the characteristics of the natural history of cervical cancer.

Discussion

Cervical cancer screening for the AYA generation includes people in their 20s and 30s in Japan. Looking at the recent trend of cervical cancer, there has been no increase in either the incidence or mortality rate in both the 20s and 30s. Whether or not this trend is due to the effectiveness of screening cannot be determined yet, but it can be said that the cervical cancer screening uptake rate in this age group is still inadequate, and the uptake rate in their 20s is particularly low compared to other age groups. In addition, the rate of follow-up for those in their 20s who are positive for screening is also low and needs to be improved.

The benefits of cervical cancer screening for women in their 30s are considered certain. This is because the incidence of cervical cancer is highest in women in their 30s and 40s. Early invasive cervical cancer has a good prognosis, and early detection by screening contributes to the reduction of mortality. The incidence of CIN3 is also highest among women in their 30s, and conical resection of CIN3 can prevent the progression to IC, thus contributing to the reduction of the incidence of IC. In fact, several studies in developed countries evaluating the efficacy of cytological screening for cervical cancer have shown a simultaneous reduction in mortality and incidence [4]. Today, there is a consensus that not only the mortality rate but also the incidence rate is an absolute indicator for evaluating the effectiveness of cervical cancer screening [12]. Although there is no consensus on how to assess fertility and it cannot be used to determine

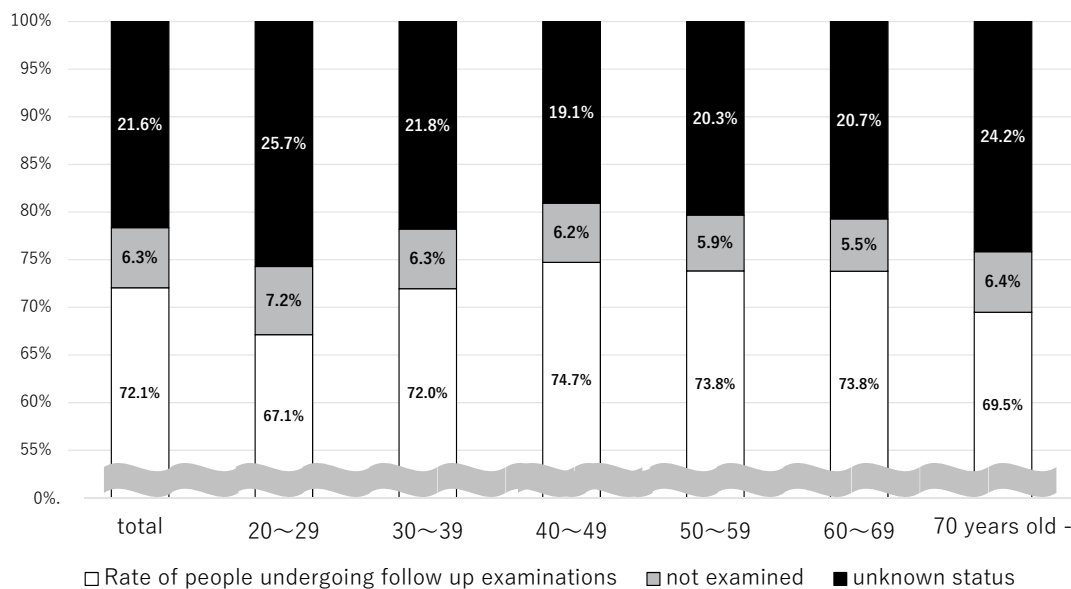
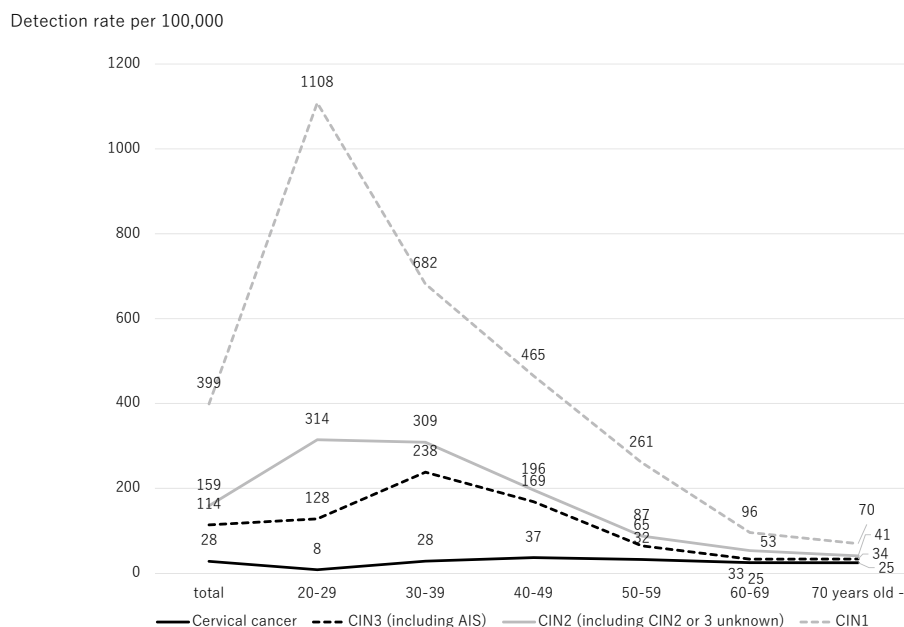


Fig. 7 Community cervical cancer screening: rate of follow-up among abnormal cytology cases [9]

Fig. 8 Community cervical cancer screening: cancer and CIN detection rate by age [9]

the effectiveness of cancer screening, detection at CIN3 by screening and uterine preservation by conical resection can be expected to benefit individuals who are CIN3, as many in this age group wish to become pregnant. Thus, among the AYA generation, the benefit of cervical cancer screening in those in their 30s is considered to be significant. The WHO recommends screening from the age of 30 [13], and so the screening uptake rate should be further increased in Japan.

On the other hand, it is time to pause and think about the provision of cervical cancer screening to people in their 20s in our country. The results of this study revealed that the cervical cancer mortality rate is low in this age group, and the incidence has also been low in recent years. In addition, the incidence of CIN3 differed greatly between the first half and second half of those in their 20s, with an increase of about five times in the latter half. The detection and treatment of CIN3 in the age group of 25–29 years, where there is a high prevalence of CIN3, may contribute to reducing the incidence of IC in that age group and after the age of 30 years, so the benefit of screening can be expected to some extent in the age group of 25–29 years. On the other hand, the benefit in the 20–24 age group would be much less. These data have only become clear in recent years with the introduction of the CIN classification in Japanese statistics and the availability of CIN3 data.

With regard to the initiation age of screening, the distribution of the initiation age of screening in the 32 countries of the EU and its neighbors in 2018 was as follows: <20 years: 3, 20–24 years: 6, 25 years: 16, 30–34 years: 3, 35 years: 1, N/A: 3, and only 28% of the countries were under 25 years. Interestingly, whether the age at which screening

was initiated was less than 25 years or 25 years and over depended on whether the accuracy of screening management had reached the level of so-called organized screening. This is the aim of screening management levels and is determined by the fulfillment of requirements such as a high rate of screening uptake, follow-up examinations and the awareness of all results for each individual. In the former case at which screening initiation was less than 25 years of age, the countries did not reach organized screening, and in the latter case at which screening initiation was 25 years old and over, the countries did [14]. If the incidence and mortality rates are already low and have reached the level of organized screening, it may be considered sufficient to start cervical cancer screening at age 25.

The positive screening rate is higher in those in their 20s than in those in their 30s. And the detection rate of CIN1, which has a high possibility of spontaneous regression, is also higher. Therefore, it can be said that the disadvantages of screening are greater in people in their 20s than in their 30s. These are also issues that give reason to reconsider at which age to start the screening coverage.

What Japan needs to do in the area of cervical cancer screening for the AYA generation is to improve the screening uptake rate and the follow-up rate, and to establish a system to follow-up each positive case while managing them safely without omission. Based on the results of strict follow-ups, it is also important to evaluate the benefits and disadvantages of screening those in their early and late 20s, respectively, and to reconsider whether to change the starting age for cervical cancer screening.

Declarations

Conflict of interest No author has any conflict of interest.

References

1. Cancer Statistics (2021) Cancer Information Service, National Cancer Center, Japan (National Cancer Registry, Ministry of Health, Labour and Welfare). https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html. Accessed Oct 2021
2. Ostör AG (1993) Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 12:186–192
3. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L et al (2010) Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 11:1048–1056
4. Hamashima C, Aoki D, Miyagi E et al (2008) Japanese guideline for cervical cancer screening. *Jpn J Clin Oncol* 38:259–267
5. Gaffikin L, Lauterbach M, Blumenthal PD (2003) Performance of visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening: a qualitative summary of evidence to date. *Obstet Gynecol Surv* 58:543–550
6. National Cancer Center, Japan, Title of subordinate document (2019). In: Japanese Guideline for Cervical Cancer Screening. <http://canscreen.ncc.go.jp/shikyukeiguide2019.pdf>. Accessed Oct 2021
7. Ministry of Health, Labour and Welfare (2021) Guidelines for focused health education for cancer prevention and implementation of cancer screening (partially revised on October 1, 2021). <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000838645.pdf>. Accessed Oct 2021
8. Health and Labor Sciences Research Grants (2021) Comprehensive Research Project for the Promotion of Cancer Control, "Study of Issues and Practical Methods for Implementing HPV Tests in Cervical Cancer Screening in Japan" Research Group Report. https://www.activenet-tv.jp/hpv2021/report_20211018.pdf. Accessed Dec 2021
9. Ministry of Health, Labour and Welfare (2021) Report on Regional Public Health Services and Health Promotion Services. <https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00450025&tstat=000001030884>. Accessed Oct 2021
10. Statistics Bureau. Census (2020) <https://www.e-stat.go.jp/stat-search?page=1&toukei=00200521>. Accessed Oct 2021
11. OECD (2015) Screening, survival and mortality for cervical cancer, in Health at a Glance 2015: OECD. Indicators. OECD Publishing, Paris. https://doi.org/10.1787/health_glance-2015-53-en. Accessed Oct 2021
12. Arbyn M, Anttila A, Ronco G et al (2009) European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. In: 2nd edition Chapter 3 Methods for screening and diagnosis. City of Luxembourg, Grand Duchy of Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, pp 73–76
13. World Health Organization (2021) WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. In: Chapter 4. Recommendations and good practice statements on screening and treatment to prevent cervical cancer. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>. Accessed Dec 2021
14. Chrysostomou AC, Stylianou DC, Constantinidou A et al (2018) Cervical cancer screening programs in Europe: the transition towards HPV vaccination and population-based HPV testing. *Viruses* 10:729

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

HPV検査単独法を念頭においた場合に実施すべき 子宮頸がん検診体制について

Recommended system in cervical cancer screening program for the implementation of HPV primary screening

齊藤英子¹⁾、雑賀公美子^{2,9)}、森定 徹³⁾、宮城悦子⁴⁾、藤井多久磨⁵⁾、
高橋宏和⁶⁾、八重樫伸生⁷⁾、戸澤晃子⁸⁾、中山富雄⁶⁾、青木大輔⁹⁾

- 1) 国際医療福祉大学三田病院予防医学センター
- 2) JA長野厚生連佐久総合病院 佐久医療センター 総合医療情報センター
- 3) 杏林大学医学部 産科婦人科学教室
- 4) 横浜市立大学 大学院医学研究科 生殖生育病態医学
- 5) 藤田医科大学 医学部 産婦人科学
- 6) 国立がん研究センター がん対策研究所
- 7) 東北大学 大学院医学系研究科 婦人科学分野
- 8) 聖マリアンナ医科大学 東横病院 婦人科
- 9) 慶應義塾大学医学部 産婦人科学教室

Eiko Saitoh¹⁾, Kumiko Saika^{2,9)}, Tohru Morisada³⁾, Etsuko Miyagi⁴⁾, Takuma Fujii⁵⁾,
Hirokazu Takahashi⁶⁾, Nobuo Yaegashi⁷⁾, Akiko Tozawa⁸⁾, Tomio Nakayama⁶⁾, Daisuke Aoki⁹⁾

- 1) Preventive Medicine Center, International University of Health and Welfare, Mita Hospital
- 2) Saku Central Hospital Advanced Care Center, Nagano Prefectural Federation of Agricultural Cooperatives for Health and Welfare
- 3) Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Kyorin University
- 4) Department of Obstetrics and Gynecology, Yokohama City University School of Medicine
- 5) Department of Obstetrics and Gynecology, Fujita Health University School of Medicine
- 6) Institute for Cancer Control, National Cancer Center
- 7) Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University School of Medicine
- 8) Department of Gynecology, St. Marianna University School of Medicine Toyoko Hospital
- 9) Department of Obstetrics and Gynecology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

Abstract

Among the methods used for cervical cancer screening, cytology alone has been shown to directly to reduce incidence and mortality, and it has been adopted as a nationwide screening method for residents (community screening) in Japan. HPV primary screening, which detects the presence or absence of high-risk HPV infection, which predisposes to cervical cancer, has also been shown to be effective, and its incorporation into screening programs has been considered in various countries and regions in recent years. On the other hand, whether the implementation of any cancer screening program can actually reduce the incidence and mortality or not depends on the appropriate operation of the entire program. In order for a cancer screening program to be well managed, some requirements need to be satisfied, and a program that satisfies these requirements is called “organized screening.”

Therefore, with the aim of not only introducing, but also improving the efficacy of HPV primary screening in Japan, we examined the current status of the requirements for organized screening for each of the following types of screening services provided in Japan: community, workplace, and opportunistic. In addition, we examined the important requirements for the efficacy of HPV primary screening, based on the characteristics of the algorithm. According to the results, we found that requirements for organized screening are not fulfilled, regardless of the type of screening service provided, and that all of the requirements must be met for efficient HPV primary screening. Our study also suggested that it

is necessary to focus on a monitoring system, an improved process indicators system and an improved diagnosis and treatment system. Implementation of HPV primary screening should be accompanied by the organized cervical cancer screening programs.

Keywords: cervical cancer screening, HPV primary screening, organized screening

緒言

がん検診の意義は、それを提供することのみに留まらず、その効果が実際に得られることによって示されるべきである。今日ではわが国でも、死亡率減少という効果を上げているか否か、その利益が不利益を上回っているかが評価される方向に向かっている。

一方、子宮頸がんの特徴として、浸潤がんに進展する以前に Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) と呼ばれる前駆病変が存在すること¹⁾、浸潤がんや CIN の発生には HPV の感染が関与することが挙げられる。そして HPV 感染から CIN1、CIN2、CIN3 を経て浸潤がんに至るには、数年から数十年という期間を要し、CIN の大部分が浸潤がんに進展せずに停滞、あるいは自然消退することが知られている²⁾。

CIN は概ね無症状で、無症状者への子宮頸部擦過細胞診を行って異常であった症例に組織診を行うことによって検出が可能であることが知られており、わが国では CIN を有する者を医療管理下におき、CIN3 の者に対して子宮頸部円錐切除術により浸潤がん発症を防ぐという管理方針のコンセンサスが得られている^{1,3)}。この、無症状者への子宮頸部擦過細胞診（以下細胞診）は子宮頸がん検診の手法として、死亡率減少効果が確認されており、かつ浸潤がん罹患率減少効果も確認されている⁴⁾という、他のがん種にない特徴を持つ検診である。一方、浸潤がんには進展しえないはずであった CIN を検出することは、検診を受診しなければ発生しなかった精神的、肉体的、経済的負担を発生させることから子宮頸がん検診の最大の不利益とみなされる。

子宮頸がん検診の手法には細胞診以外に Visual Inspection with Acid 法（酢酸による目視検査）やヒトパピローマウイルス（Human Papillomavirus；HPV）検査などがあるが、現在までに死亡率減少効

果が確認できているのは細胞診のみである。わが国を含む先進国では子宮頸がん検診の歴史は長く、検診受診者の利益を増やして不利益をいかに減らすかの葛藤の歴史であると言っても過言ではない。

そこで、子宮頸がん検診において、現在注目されている HPV 検査単独法による検診事業について、わが国で導入する場合に実際に効果を上げ、不利益を最小化するためにはどのような準備が必要かを、検診体制のあるべき姿とされている組織型検診の必要条件をもとに検討した。まず、現在わが国で提供されている3種の子宮頸がん検診体制を取り上げ、それぞれの組織型検診の必要条件の充足状況を評価した。続いて HPV 単独検査法を用いる子宮頸がん検診の流れであるアルゴリズムには複数の種類があるのでそれらを紹介し、その中でわが国での導入が想定されるものについて組織型検診の必要条件をもとに、必要な準備について検討した。最後にこれらの結果に基づき、現行のわが国の3種のがん検診体制それぞれで、HPV 検査単独法による検診導入検討に際して、現状の体制のままで HPV 検査単独法本来の効果をえられる可能性について考察した。

わが国の子宮頸がん検診体制の種類

子宮頸がんに限らず、がん検診は何らかの検診手法を提供するのみでは効果は期待できず、実際に効果を上げるためには有効な検診手法の選定とともに、対象者や検診間隔、検診陽性者の取り扱いなどを取り決めて、ひとつのプログラムとして適切に運用されるよう管理していく必要がある。プログラムは検診事業と呼ばれ、適切に運用されるための具体的な方法は精度管理と呼ばれる。

わが国で行われているがん検診は、その体制から主に3種に分類されている。1つめは地域保健・健康増進事業として市町村が出資して実施主体となっている、通常、住民検診と呼ばれるもの。2つめは事業者や健康保険組合など職域から、従業員や被保

表1 がん検診の推奨グレード(文献5. 国立がん研究センターがん対策研究所「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン」2019年度版より)

※細胞診単独法は、2009年版で評価済みのため証拠のレベル・利益と不利益の対比は検討せず。

検査方法	推奨グレード	証拠のレベル	利益と不利益の対比
細胞診検査単独法(従来法・液状検体法)	A	※	
HPV検査単独法	A	中等度	利益はあるが、不利益は中等度
細胞診・HPV検査併用法	C	中等度	利益はあるが、不利益は高度

険者などに、がん検診を受ける機会提供や費用補助を行う職域でのがん検診で、定期健康診断などの際に付随して受診機会を提供する場合もある。3つめは原則として個人が費用負担をして任意に受けるがん検診である。住民検診は、健康増進法(平成14年法律第103号)第19条の2に基づく地域保健・健康増進事業として市町村が実施しており、事業としての実施とデータ収集・公表を含めて精度管理を行うことに法的根拠がある。一方、職域でのがん検診や個人が任意で受診するがん検診については、事業としての体系化や、データの把握について法的な根拠・義務はない。

住民検診についての検診手法や検診事業の体制は、厚生労働省が組織する「がん検診のあり方に関する検討会」での協議を経て「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針(指針)」として自治体に通知されている。検診手法決定の根拠のひとつに、「科学的根拠に基づく子宮頸がん検診の有効性評価」がある。子宮頸がんに関する最新のものとは2020年に公表された2019年度版であり、そこでは細胞診単独法とHPV検査単独法とが検診手法として推奨されている(表1)⁵⁾。現行の指針に記載されている細胞診単独法⁶⁾から、HPV検査単独法へと移行すべきかについては、HPV検査単独法での検診結果別の取り扱いの流れ(アルゴリズム)やそのために必要な体制、実現可能性をも含めて検証が進行中であり、それらの結果をもって、将来の「がん検診のあり方等に関する検討会」での検討が行われ、指針に掲載されることになる。

子宮頸がん検診における組織型検診の 必要条件の充足状況

それではわが国の子宮頸がん検診の体制の状況は

どのようなになっているのだろうか。満たすべき項目を列挙し、それに沿っての評価を試みるため、すべてのがん検診の体制においてあるべき姿とされているOrganized screeningに着目した。わが国では組織型検診と訳されているこのOrganized screeningの概念は、当該がんによる死亡を減らすことを目的とし、対象集団を特定し、精度管理の体制が整えられた状況で運用されている検診の到達状況を指す。がんの種類によらず、がん検診で効果を上げるために目指すべき状況と考えられている。国立がん研究センターのがん情報サービスにその必要条件の記載があり表2に引用する⁷⁾。そこに記されている組織型検診の特徴を集約すると、対象集団の定義があり、受診者一人ひとりを特定し、個別に転帰を把握する体制をとること、検診検査の提供に終わらず、精密検査や診断・治療体制についてまで管理下に置くこと、実際の運用状況を絶えずモニタリングして評価し続ける体制を持つことの3点になる。

この組織型検診の必要条件7項目の充足状況を、わが国で現在実施されている、上述の3形態の子宮頸がん検診それぞれについて、がん検診関連の法規の整備状況と、厚生労働省および国立がん研究センターが公表している各種報告から評価することを試みた。各項目の達成状況を、「ない」「努力中」「基盤がある」「実現できている」の4段階と、情報がない「不明」とに分類した(表3)。

住民検診

精度管理が法的にも求められ⁶⁾、1. 対象集団の明確化という条件では、「20歳以上、2年に1回」が定められているが、上限年齢や、子宮摘出後や子宮頸がんやその前駆病変のために医療管理下にあるものなど明確な除外要件など、更なる改良の議論が行わ

れている。住民に対して検診の受診勧奨を行い、適切な対象者を設定するために2.対象となる個人が特定されている、を満たして個人の記録を経時的に把握することがすべての自治体に求められているが、実行されている自治体とそうではない自治体とが存在し⁸⁾、改善が促されている。3.高い受診率が確保できる体制については、最低限個別受診勧奨や、未受診者への再受診勧奨が求められるが、実施してい

る自治体と未実施の自治体とが存在している⁸⁾。これらは、質の高い検診を提供するため、到達目標を定めて検診の事業評価を行う4.精度管理体制の整備にも紐づき、6.検診受診者のモニタリングに基づいて行われるものであり、4.6.についても、指針およびチェックリスト(都道府県、自治体、検診実施機関)で精度管理体制についての記載がある。またモニタリングすべき項目が公表され、地域保健・健

表2 組織型検診の基本条件(文献7.国立がん研究センターがん情報サービスより)

組織型検診の基本条件	説明
1. 対象集団の明確化	どの地域の、何歳から何歳までをがん検診の対象とするといった基本方針が明確化されています。
2. 対象となる個人が特定されている	1の条件にかなった人々が個人単位で把握され、がん検診の対象となる人々の名簿が作成されています。
3. 高い受診率を確保できる体制	確実に検診を受けるためのサポートシステムが管理されています。2で作成された名簿に基づき、検診を受ける時期には個人あての案内やリーフレットが送付され、予約などの事務手続きもサポートされます。
4. 精度管理体制の整備	質の高い検診を提供するため、到達目標を定めて検診の事業評価を行います。
5. 診断・治療体制の整備	検診でがんが疑われた場合には、適切な診断や治療が受けられるような医療の標準化、医療機へのアクセス確保など医療提供体制が整備されていることも必要です。
6. 検診受診者のモニタリング	がん検診でがんが疑われた場合、精密検査などを受けているかどうかを確認します。未受診の場合には、精密検査の必要性を説明し、受診のためのサポートをします。また、その検査結果について情報を取ります。
7. 評価体制の確立	実施されたがん検診が対象となるがんの死亡率減少に本当に貢献したかということを、検診データベースとがん登録、死亡登録などと突き合わせながら検証します。

表3 わが国の検診費用出資元別子宮頸がん検診での組織型検診の基本条件の充足状況およびHPV検査単独法での基本条件の必要性

組織型検診の基本条件	現行の、細胞診による子宮頸がん検診での基本条件充足			トリアージ精検追跡精検つきHPV検査単独での必要性
	地域保健・健康増進事業(住民検診)	職域が提供する検診	個人が任意で受ける検診	
1. 対象集団の明確化	努力中 基盤はある	努力中～不明	ない	必要
2. 対象となる個人が特定されている	努力中	努力中～不明	ない	必要
3. 高い受診率を確保できる体制	努力中 基盤はある	努力中～不明	ない	必要
4. 精度管理体制の整備	努力中 基盤はある	努力中～不明	ない	特に必要
5. 診断・治療体制の整備	努力中 基盤はある	努力中 基盤はある	努力中 基盤はある	特に必要
6. 検診受診者のモニタリング	努力中 基盤はある	ない～努力中	ない～不明	特に必要
7. 評価体制の確立	努力中	ない	ない	必要

康増進事業報告、全国がん検診実施状況データブックなどで各種データが公表されていることから、基盤構築は完了した状態と言える。しかし実施については自治体間での格差が大きく⁸⁾、さらなる改善が進行中である。5. 診断・治療体制の整備については「子宮頸がん取り扱い規約」「子宮頸がん治療ガイドライン」^{1,3)}によって診断の根拠や治療の方向性が示され共有されており、検診提供元によらず等しく取り扱われて基盤が確立されている。その一方、検診陽性症例が診断に至るまでの取り扱いについては、オーストラリアのように既に規定されている⁹⁾国がある一方で、わが国にはそれがない。そのためCIN発症後のものがいつ、どのような条件で再び検診の対象となるのかの議論も必要である。7. 評価体制の確立については、住民検診において改善のための努力が行われてきた経緯があるものの、死亡率減少効果などの把握についていまだ基盤ができていない状況ではない。わが国の住民検診の体制は、組織型検診の必要条件各項目について、実現できているとまではいえないものの、基盤はできつつある。

職域でのがん検診

これについては、その実施義務や精度管理を行う根拠となる法律がない。そのため住民検診に匹敵するような組織型検診の必要条件の実施は求められてこなかった経緯があり、個々の職域ではまったく取り組みがなかったり、不明であったりする場合も多々あった。ところが平成30年3月に厚生労働省により、「職域におけるがん検診のあり方に関するマニュアル」¹⁰⁾が公表され、その内容は、職域でのがん検診においては、住民検診の精度管理体制を踏襲することを原則とすることになった。一方、事業報告にあたるモニタリング結果の報告体制や死亡率減少効果の評価などは求められていない。またマニュアル順守の法的な根拠はなく、組織型検診の必要条件1.～4.および6.7.については、まったく配慮していない～努力を開始しているところ、また実態不明のところまで、個々の事業所や会社、健保組合などごとにさまざまであり、平成30年から精度管理開始の端についた段階と言えるであろう。5. 診断・治療体制の整備については、細胞診単独法での

検診提供であれば、住民検診と同等のレベルとみなすべきであろう。

個人が任意で受ける検診

これについては、フランスのように組織型検診ではなくても検診手法、検診間隔、結果把握などを国が統一して制約する場合も存在する¹¹⁾が、わが国ではその方法や精度管理についての縛りが一切ない。組織型検診の必要条件1.～4.および6.7.については実施の方向にあるものではなく、住民検診や職域でのがん検診と比較すると、個人が任意で受ける検診では、さらにかん検診の効果を上げるための体制作りがない状況と言える。5. 診断・治療体制の整備については、細胞診単独法での検診提供であれば、住民検診や職域で提供されるがん検診と同様である。

このように、組織型検診の必要条件7項目での評価に基づくと、わが国の子宮頸がん検診の体制ではその検診を実施する主体者によって、検診の効果を上げるための体制を構築する方向に動いているところと、その方向にはないところが混在していることがわかる。そこで、HPV検査単独法を実施する場合、組織型検診の必要条件を充足するような準備なしで効果を上げられるかの可能性、またどの項目の準備が効果を上げるためにより重要であるかの検討を試みた。

HPV検査単独法でのアルゴリズムの種類

HPV検査単独法で効果を上げるための体制準備について検討するために、この検査方法での受診者の検診結果別の取り扱いを経時的に規定するアルゴリズムの候補について整理しておく。検診でのアルゴリズムはフローチャートなどで示され、すべての受診者に対して、次回の検診受診または確定診断を受けるところまでの道筋を明確に示す必要がある。そのためここでは、有効性評価に耐えうるだけの体制を有する「2019年度版子宮頸がん検診の有効性評価に基づくガイドライン」で用いられた各研究でのアルゴリズム、および国家で統一されたプログラムとして運用可能と判断して採用されたHPV単独法のアルゴリズムを検討した「わが国の子宮頸がん検

診におけるHPV検査導入の問題点と具体的な運用方法の検討」研究班の検討結果を中心に示す。

その報告によると、有効性評価研究および国の統一プログラムとしてのHPV検査単独法でのアルゴリズムは下記の3パターンに集約できる(図1)¹²⁾。

パターン1：HPV検査陽性者全員に直ちにコルポスコープ診・組織診(コルポ・組織診)

パターン2：HPV検査陽性者全員に細胞診トリアージ

パターン3：HPV検査陽性者に原則細胞診トリアージ(HPV検査時に16、18型簡易型判定を行い、陽性者は直ちにコルポ・組織診)

このうち、パターン1の、陽性例全例直ちにコルポ・組織診は研究でのみ用いられており、実際の国の運用では用いられない理由としてはコルポ・組織診という侵襲が不利益として大き過ぎ、社会的負荷として容認できる範囲を超えているためと考えられる。このため実際の運用ではパターン2,3のように

HPV検査陽性例には直ちに行うコルポ・組織診の対象を絞り込むための精密検査(トリアージ精検)を用いる配慮がなされている。トリアージ精検が行われた場合には、HPV陽性/細胞診陰性が有効性評価研究のデータでは検診受診者の4.67～6.35%と相当数発生し¹²⁾、わが国での研究のデータでも5.17%¹³⁾と同程度であり、その中には検診時には疾患はないものの近い将来発症するものと、発症しないものとが混在する。このリスク保持者とも言うべき集団に対して6か月後や12か月後に追跡のための精密検査(追跡精検)を行うことで、リスク保持者からの発症例をすくい上げ、かつ直ちに全例コルポ・組織診の場合よりもコルポ・組織診実施者を減らすという2つを同時に目論む点¹²⁾がトリアージ精検と追跡精検を伴うHPV検査単独法のアルゴリズムの利点である。

HPV検査単独法に求められる精度管理

以上より、HPV単独法による検診での体制準備

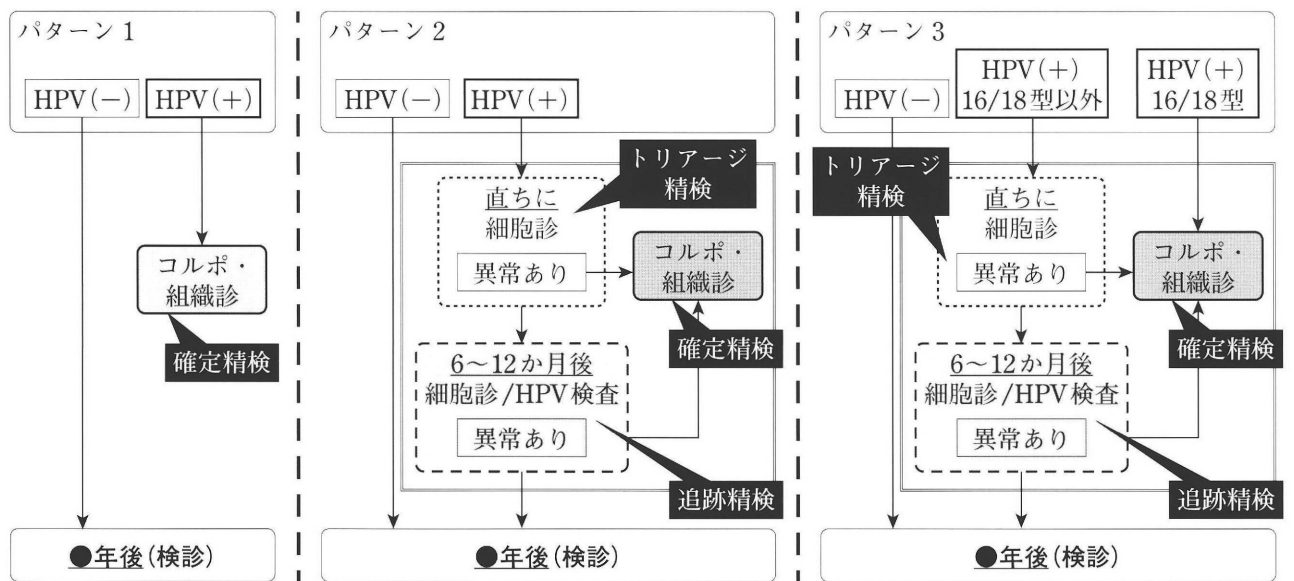


図1 HPV単独法による子宮頸がん検診のアルゴリズムのパターン

「わが国の子宮頸がん検診におけるHPV検査導入の問題点と具体的な運用方法の検討」研究班¹²⁾より引用し、補足。

HPV(-)の場合：

パターン1～パターン3のいずれにおいても次回検診の対象にする。

HPV(+)の場合：

パターン1：全症例に対して直ちにコルポスコープ診＋組織診(コルポ診・組織診)による確定診断を実施

パターン2：全症例に対して直ちに細胞診によるトリアージ精検を実施。細胞診NILMに対して6～12か月後に追跡検査を行う。

パターン3：HPV検査を16、18型簡易型判定で実施する場合、16、18型(+)には直ちにコルポ診・組織診を、16、18型(-)の場合は追跡精検を行う。

を考える場合には、HPV検査での陽性者に対しての精密検査として、トリアージ精検かつ追跡精検を想定することになるので、それらを考慮した体制について、組織型検診の必要条件に挙げられている項目に基づいて検討した。

まずトリアージ精検や追跡精検をどのように規定するか、またその結果による受診者への対応の標準化が必要である。これは組織型検診の必要条件の5.診断・治療体制の整備にあたり、これまでの細胞診単独とは異なるものであるため新たに確立する必要がある、この検診制度の根幹になる。さらに対象人数がトリアージ精検では全検診受診者の6.92～8.07%、追跡精検では4.67～6.35%^{12,13)}と、現行の細胞診単独法での検診陽性率2.1%⁸⁾に比して著しく増加するにもかかわらず、これらの精検において未受診者が多い体制では、「本来検出されるはずの疾患が見つけられない(偽陰性)」が多数発生することを想定しておかねばならない。そこで、この部分の精検受診率を確保するためには、検診対象者に医療管理下に置くべき者の混入などのない検診対象者名簿を基盤とし、個人ごとの検診結果、トリアージ精検結果、追跡精検結果を確実に把握する必要がある。これには1.対象集団の明確化と2.対象となる個人が特定されている、の必要条件を満たしたうえで、6.検診受診者のモニタリングにこれまで以上に重点を置く必要がある。そしてこのトリアージ精検、追跡精検の受診率についても目標値を定めてそれを満たすために、未受診者へのサポートを行う4.精度管理体制の整備が成功の可否を握る可能性がある。以上、組織型検診の必要条件のうち、1.2.4.5.6.はHPV単独法での子宮頸がん検診において効果を上げるために細胞診単独法以上に準備と実施が求められる項目であり、到達目標を5.6.および4.に集約できる。また、3.高い受診率を確保できる体制については、がんの種類やがん検診手法の種類によらず、1.2.4.5.6.が満たされた状況を伴っての高い検診受診率を実現することは、検診の効果確保につながる事が期待でき、HPV検査単独法でも求められる。7.評価体制の確立は直接的に検診の効果を上げるのに役立つものではない。しかしながら、検診の効果を測り、効果の有無によって次のアクション

ンを決定するという観点から準備が求められる。

考 察

HPV単独法による検診の導入を考える場合、現状の検診体制のままでは本来期待される効果を上げられるかは、実際に開始する前にそのアルゴリズムの特性から検討しておく必要がある。これまでの報告から実際の運用として想定されるトリアージ精検や追跡精検を伴うアルゴリズムでは、それらの精検の特性を活かして不利益の発生を抑制しつつ、罹患率や死亡率を減らす検診効果を維持するために、組織型検診の必要条件にあたる項目7つのうち、5つに対して現状の細胞診単独法の場合よりもさらに注力する必要がある。これら体制の準備なしのHPV単独検診では実際の効果が得られない可能性が示唆される。

わが国で実施されている子宮頸がん検診のうち、最も体制整備が行われている住民検診においては組織型検診の必要条件の多くにおいて基盤ができつつあるもののさらなる改善が求められる状況であり、職域での検診や個人が任意で受ける検診では検診体制構築について充足からは程遠い状況の項目が多い。このため、職域での検診や個人が任意で受ける検診において現状の体制のままではHPV検査単独法を導入しても本来得られるべき効果が得られない場合を想定しておく必要がある。一方、住民検診においても精度管理体制の整備と検診受診者のモニタリング、診断・治療体制の整備の3項目強化という準備は特に必要で、このうち、精度管理体制の整備と検診受診者のモニタリングは現行の細胞診単独による検診運用中でも開始できる課題である。

今回は子宮頸がん検診について検討したが、ほかのがんの種類での検診においても検診手法の変更は繰り返し議論されることになる。検診手法の選定の際にそのアルゴリズムの種類や体制準備についても検討されるのはわが国ではほぼ初めてのことであり、今後の方向性を示している。本稿で示した組織型検診の必要条件項目ごとに検診体制の準備を検討することは、がんの種類に寄らず応用できるため、今後の水平展開も考慮すべきである。

引用文献

- 1) 日本産科婦人科学会／日本病理学会／日本医学放射線学会／日本放射線腫瘍学会 編、子宮頸癌取扱い規約 臨床編 第4版、金原出版、東京、2020年
- 2) Ostör AG: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol.* 1993, 12: 186-92.
- 3) 日本婦人科腫瘍学会編、子宮頸癌治療ガイドライン 2017年版、金原出版、東京、2017年
- 4) 国立がん研究センターがん対策研究所「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 <http://canscreen.ncc.go.jp/guideline/shikyukei-full0912.pdf>
2021年11月12日 最終アクセス
- 5) 国立がん研究センターがん対策研究所「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン」2019年度版 <http://canscreen.ncc.go.jp/shikyukeiguide2019.pdf>
2021年11月12日 最終アクセス
- 6) がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針（令和3年10月1日一部改正）
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000838645.pdf>
2021年11月12日 最終アクセス
- 7) 国立がん研究センターがん情報サービス
https://ganjoho.jp/med_pro/cancer_control/screening/screening.html
2021年11月12日 最終アクセス
- 8) 全国がん検診実施状況ガイドブック＜2020＞
https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/pdf/Cancer_Screening_Performance_Measures_2020.pdf
2021年11月12日 最終アクセス
- 9) Cancer Council Australia Cervical Cancer Screening Guidelines Working Party. National Cervical Screening Program: Guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of abnormal vaginal bleeding. Sydney: Cancer Council Australia.
https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Cervical_cancer/Screening.
2021年11月12日 最終アクセス
- 10) 職域におけるがん検診のあり方に関するマニュアル
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000204422.pdf>
2021年11月12日 最終アクセス
- 11) Stéphanie Barré, Marc Massetti, Henri Leleu, et al: Organised screening for cervical cancer in France: a cost-effectiveness assessment, *BMJ Open.* 2017, 7: e014626.
- 12) 厚生労働科学研究費補助金 がん対策推進総合研究事業「わが国の子宮頸がん検診におけるHPV検査導入の問題点と具体的な運用方法の検討」研究報告書
https://www.activenet-tv.jp/hpv2021/report_20211018.pdf
2021年11月12日 最終アクセス
- 13) Kono K, Morisada T, Saika K, et al: The first-round results of a population-based cohort study of HPV testing in Japanese cervical cancer screening: baseline characteristics, screening results, and referral rate. *J Gynecol Oncol.* 2021; 32(3): e29.

要旨

日本がん検診・診断学会誌 29(3) : 185-192、2022

子宮頸がん検診の手法の中で死亡率と罹患率の減少効果が直接的に示されたものは細胞診単独法のみで、現在わが国の地域保健・健康増進事業での検診手法としても採用されている。また子宮頸がんの原因とされるハイリスク HPV 感染の有無を調べる HPV 検査単独法は、研究での罹患率減少効果によって検診の有効性が示されたことから、近年では検診への導入がいろいろな国や地域で検討されている。一方、がん検診事業を実施して実際に対象集団における死亡や罹患の減少という効果を得られるかは、ある程度妥当な検診手法を用いたうえで、検診事業全体を適切に運用する必要がある。検診事業の運用が良好と言えるためには、精度管理体制の整備、検診受診者のモニタリング、診断・治療体制の整備など、運用状況に関する条件を満たす必要があり、それらを満たすものが organized screening、すなわち組織型検診と言われる。

そこで、わが国への HPV 検査単独法を導入するのみならず、それによって効果を上げることを念頭におき、わが国で実施されている住民検診、職域での検診、個人が任意で受ける検診それぞれの体制が、組織型検診の必要条件とされる各項目をどの程度充足しているかの現状を検討した。また、HPV 検査単独法での効果を上げるために特に留意すべき条件を、そのアルゴリズムの特性から検討した。その結果、いずれの検診様式でも組織型検診の条件の充足が十分ではなかった。一方、HPV 検査単独法での検診で期待される効果を得るにはそれらの条件すべてを準備すべきであり、特に精度管理体制の整備と検診受診者のモニタリング、診断・治療体制の整備に注力する必要があると考えられた。HPV 検査単独法導入の検討は、同時に子宮頸がん検診事業の組織型検診の必要条件充足を伴うべきである。

キーワード：子宮頸がん検診、 HPV 検査単独法、組織型検診