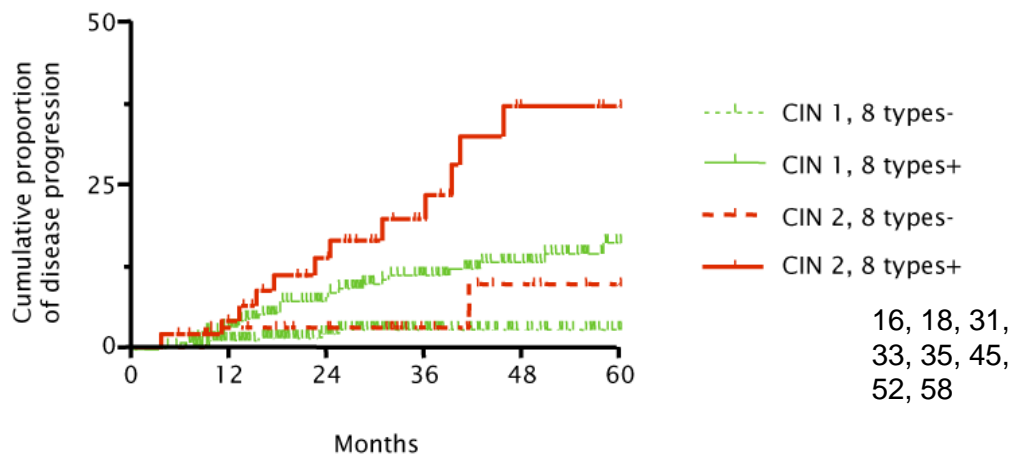


有効性評価に基づく 子宮頸がん検診ガイドライン更新版に ついて

国立がん研究センター
社会と健康研究センター
検診研究部 中山富雄

子宮頸がんの自然歴

- HPV慢性感染が発がんの原因であり、その後の前がん病変の発生、浸潤がんへの移行という自然歴が明らか。
- 前がん病変の発見と治療介入により、浸潤がんの減少が示されている。
- 前がん病変であっても、自然消退や停止の頻度が高く、前がん病変から長期間の経過観察が必要な場合がある。

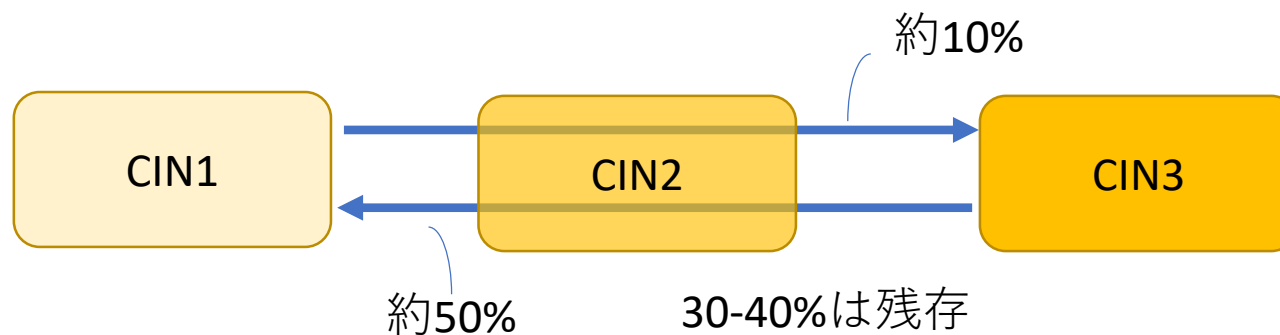


Matsumoto K, et al. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research: 2013

子宮頸がんの自然歴

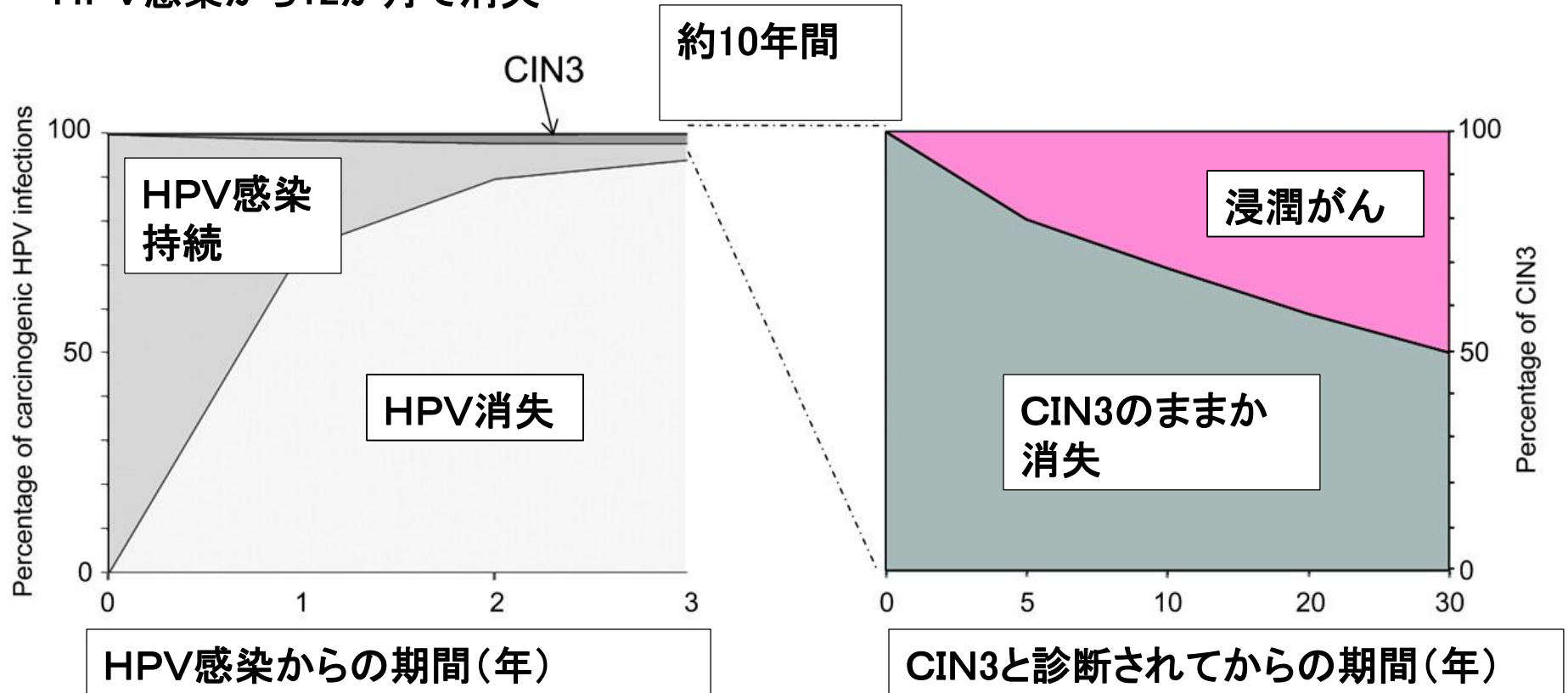
		要精検					
細胞診 (ベセスダ分類)	NILM	ASC-US	ASC-H	LSIL	HSIL	SCC Adenocarcinoma	
組織診				CIN1	CIN2	CIN3	SCC Adenocarcinoma

CIN3以上が治療対象



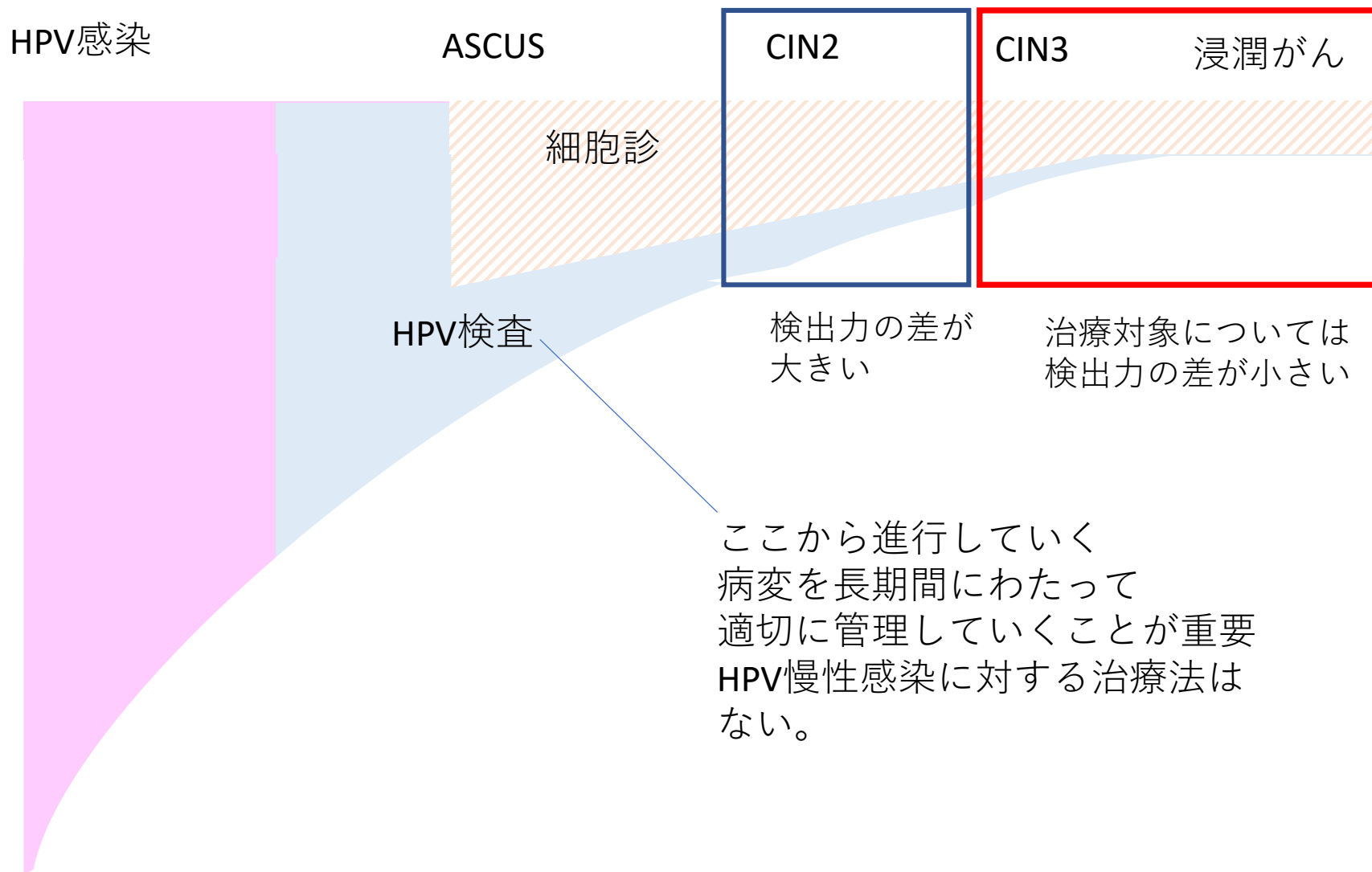
HPV感染の経過

HPV感染から12か月で消失



Schiffman M et al. JNCI J Natl Cancer Inst 2011;jnci.djq562

細胞診とHPV検査の概念図



子宮頸がん検診評価のアウトカム

ランク	アウトカム	
1	子宮頸がん死亡の減少	絶対指標
2	子宮頸がん罹患 (stage I B+の罹患)	
3	子宮頸がん罹患 (微小浸潤がんを含む)	
4	CIN3+病変の減少	代替指標
5	CIN3+病変 (またはCIN2+病変) の検出増加 ①累積CIN3+病変検出増加 ②CIN2病変検出増加後のCIN3+病変の減少	
6	スクリーニング陽性の増加 (陽性反応的中度の増加または不変が必要)	

European guideline for quality assurance in cervical cancer screening 2nd edition(2010)

	年齢調整死亡率(/10万人)		
	子宮頸がん	肺がん(男)	乳がん(女)
日本	2.0	23.7	9.2
US	2.2	34.8	19.7
UK	1.4	65.9	33.3

HPV検査の有効性評価を目的としたRCT

研究名・国	NTCC (イタリア)	POBSCAM (オランダ)	ARISTIC (英国)	Swedescreen (スウェーデン)	フィンランド 研究	HPV FOCAL (カナダ)
著者	Ronco G	Rijkaart DC	Kitchener HC	Smelov V	Leinonen MK	OgilvieGS
報告年	2010 Mar	2012 Jan	2009 july	2015 Mar	2012 Nov	2018 Jul
Primary endpoint	CIN2+	CIN2+/CIN3+/浸潤がん	CIN3+	CIN2+	浸潤がん	CIN3+
追跡期間	42.6か月 (検診2ラウンドの経過観察終了後まで、通常3-5年)	検診は5年毎。2ラウンドで9年までのデータが解析対象。	3年	平均11.32年 (範囲：0.04-14.64年)	平均3.6年	中央値77か月
介入群 / 対照群	HPV群 (第1相：細胞診併用、第2相：HPV単独) 47,369人 細胞診群 47,001人	細胞診+HPV DNA 検査群 22,420人 細胞診単独群 22,518人	細胞診+ HPV群 18,386人 細胞診単独群 6,124人	細胞診+HPV群 5,888人 細胞診単独群 5,795人	HPV単独群 101,678人 細胞診群 101,747人	HPV群 9,552人 細胞診群 9,457人 [2年安全性確認群 (HPV) 6,214人]
HPVプラットフォーム	HC2	PCR-EIA using general GP5+/GP6+ primer	HC2	PCR-EIA using general GP5+/GP6+ prime	HC2	HC2
平均年齢 (範囲)	25-60歳	29-61歳	20-64歳	32-38歳	25-65歳	25-65歳
検診間隔	2年	5年	3年	3年毎	5年	HPV群：4年 細胞診群：2年 [2年安全性確認(HPV)：2年]

利益(浸潤がん罹患率減少効果)のまとめ

アウトカム	研究の質					結果のまとめ					level of evidence
	参加者数 (RCT数)	経過観察 中央値 (範囲)	研究の質 (Quality)	一貫性 (Consistency)	一般化 (Generalizability)	イベント数(イベント率, %)		相対リスクHR (95% 信用区 間)	絶対イベント数(10万人年)		
						細胞診	HPV		対照 (細胞診)	リスク差	
浸潤がん発症											
全研究	374,874 (6)	6 (3.6–12.0)	High	Low	High	94/180,992 (0.052)	69/193,882 (0.035)	0.69 (0.42–1.08)	11.2	3.5人減少 (6.5人減少– 0.9人増加)	Moderate
細胞診・ HPV併用	122,718 (4)	6.8 (6–12.0)	High	Low	High	56/55,152 (0.101)	38/125,840 (0.030)	0.57 (0.27–1.11)	11.2	4.8人減少 (8.2人減少– 1.2人増加)	Moderate
HPV単独	252,156 (2)	4.5 (3.6–7.8)	High	Low	High	37/67,566 (0.054)	32/126,316 (0.025)	0.86 (0.38–2.00)	11.2	1.6人減少 (7.0人減少– 11.2人増加)	Moderate

HPV検査を用いた検診が細胞診による検診を上回る強い証拠は得られず、弱い証拠にとどまった。現実の世界では、逆に細胞診の方が効果が上回る可能性がある。

HPV検査と細胞診の偽陽性数

	HC2	全HPV検査	HC2・細胞診併用法	細胞診単独法
統合感度	88.6(78.6-94.5)	88.5(80.2-93.8)	98.5(78.0-99.9)	63.5(49.2-76.0)
統合特異度	90.2(87.2-92.7)	90.4(87.9-92.4)	84.4(68.4-93.2)	94.7(91.5-96.7)
絶対リスク（検診10万人あたり）				
偽陽性数（不利益）	9,600(7,200-12,500)	9,400(7,400-11,900)	15,300(6,700-31,000)	5,200(3,200- 8,300)
<p>()内は95%信頼区間</p> <p style="text-align: center;">+4,400/10万</p> <p style="text-align: center;">+10,100/10万</p>				

HPV検査を用いた子宮頸がん検診の利益と不利益

利益

- 10万人の受診で細胞診による子宮頸がんよりも
更に1.6～4.8人の浸潤がん罹患を減少させる可能性がある。
(ただし強い証拠(≒統計学的有意な証拠)ではない)
- 感度は細胞診を上回り、特に併用法では偽陰性はほとんど減らすことができる。

不利益

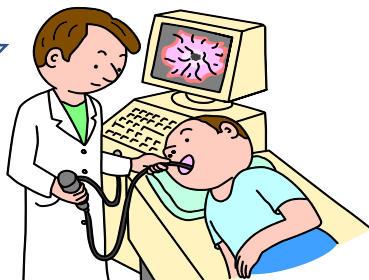
- 併用法はCIN2+に進展しないHPV陽性者(偽陽性)を
10万人あたり1万人は細胞診よりも増加させる。
偽陽性者には長期的な経過観察が必要である。
(胃の慢性ピロリ菌感染症とは異なり治療法がないので)

HPV検査による不利益

— 偽陽性はなぜHPV検診の不利益の中心になる？ —

胃や大腸の場合

何もなさそうですね。
通院の必要
ありません。



がんではない場合は
精密検査当日に安心できる。



検診結果のお知らせ

〇〇市保健センター

がんの疑いで
精密検査が必要です

子宮頸がん(HPV検査)の場合

今のところ
何もなさそうですね。
?



でも

発がんのリスク
は高いので定期的
かつ長期的に通院
を続けてください

いったい
いつになったら大丈夫っ
て言ってくれるの？



子宮頸がん検診の推奨グレード(2019)-1

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	推奨の内容	対策型検診/任意型検診
細胞診検査 (従来法・液状検体法)	A			30～64歳での浸潤がん罹患率減少効果の確実なエビデンスがあり、65～69歳でのエビデンスも担保できる。20代についてのエビデンスは乏しいが効果を否定できない。 細胞診の不適正検体割合は、採取器具の変化や採取医の意識向上により改善している。液状検体法では不適正検体割合のバラツキが小さく更に減少が期待できる。	対策型検診・任意型検診としての実施を勧める。検診対象は20～69歳、検診間隔は2年が望ましい。検体は医師採取のみとし、自己採取は認めない。不適正検体割合が高い場合、採取器具の変更や液状検体法を利用する。

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。

子宮頸がん検診の推奨グレード(2019)-2

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	推奨の内容	対策型検診/任意型検診
HPV検査単独法	A	中等度	利益はあるが、不利益は中等度	浸潤がん罹患率減少効果のエビデンスがある。評価した研究で得られた効果は、HPV陽性者に対する長期の追跡を含む精度管理体制の構築が前提であり、遵守できない場合は効果が細胞診単独法を下回る可能性がある。検診の間隔を2～3倍に延長することが可能である。細胞診に比べて偽陽性率が大幅に上昇し、1,000人あたりの偽陽性は42人増加する。	対策型検診・任意型検診としての実施を勧めるが、わが国で統一された検診結果毎のアルゴリズムの構築が必須条件である。検診対象は30～60歳、検診間隔は5年が望ましい。検体は医師採取を原則とする*。

*: HPV検査単独法の自己採取法については、国内でのエビデンスが不足しており、受診率向上につながるか、精密検査以降のプロセスにつながるかなどのfeasibility研究が必要である。

子宮頸がん検診の推奨グレード(2019)-3

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	推奨の内容	対策型検診/任意型検診
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	浸潤がん罹患率減少効果のエビデンスがある。評価した研究で得られた効果は、HPV陽性者に対する長期の追跡を含む精度管理体制の構築が前提であり、遵守できない場合は、効果が細胞診単独法を下回る可能性がある。検診の間隔を2～3倍に延長することが可能である。ただし細胞診に比べて偽陽性率が更に上昇、1,000人あたりの偽陽性は101人増加し、不利益として3つの手法のなかで最大となる。	対策型検診・任意型検診として以下の条件が満たされた場合に実施できる**。液状検体法を原則とし、検体は医師採取を原則とする。検診対象は30～60歳、検診間隔は5年が望ましい。

**：液状検体の残りをを用いHPVサブタイプでのトリアージをするなど受診者の不利益を最小化する方法の確立と対象年齢・検診間隔の遵守、アルゴリズムに精通した婦人科医の確保を条件とする。