

Part 4 HPV 検査を含めた子宮頸がん検診について

初版 2022年3月1日

目次：

はじめに

1. 子宮頸がん検診における HPV 検査の位置付け
2. 「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」の作成法とその意義
3. 「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」の内容
4. 子宮頸がん検診の運用のためのアルゴリズムについて
5. わが国の子宮頸がん検診に HPV 検査の導入を考える際の課題

はじめに

現在わが国の市町村における子宮頸がん検診は、国の定める健康増進法第 19 条 2 に定められた健康増進事業として地方自治体を実施主体とした対策型検診として行われており、その検査手法は「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）」¹⁾に基づいて子宮頸部の細胞診が採用されています。一方、HPV 検査（子宮頸がんに関連する 13～14 種類のヒトパピローマウイルスをまとめて検出する検査）を用いた子宮頸がん検診は、浸潤がんの罹患率減少効果があるということについて主として海外での相応なエビデンスがあり²⁾、欧州、オセアニアを中心に対策型検診として導入した国もあります。しかしながらこれらのエビデンスは、検診の精度管理が理想的に実施されている状況におけるものであり、検診の精度管理体制の構築が十分とは言えないわが国において同じ効果が上げられる保障はありません。

がん検診の本来の目的であるがん死亡の減少のためには、検診対象者の決定、適切な受診勧奨、高い検診受診率、検診陽性者に対する適切な精密検査とその結果の把握、高次医療機関での治療につなげるだけでなく、検診陰性者に対しての継続的ながん検診の受診勧奨と受診が必要です³⁾。この観点からがん検診事業においては、検診手法の選択もさることながら、検診の実施から要精検者の精密検査、結果に基づく臨床的な対応等を一連の検診事業ととらえて本来の目的を達するべく適切に運用することが重要です。

実際に HPV 検査を導入すると、HPV 検査が「病変」でなく HPV の「感染」を検出するリ

スク検査であるため、検診陽性者の多くは、同時またはトリアージ（リスクのふるい分けの検査）として行った細胞診検査では異常を認めない、その時点では「病変」を有さないリスク保持者です。ゆえにリスク保持者に対する精密検査には即時の組織診などはふさわしくなく、長期的な経過観察（例：12ヶ月後の細胞診）による対象者の経過観察の過程での異常の発見が大切です。つまり HPV 検査を導入した検診では精密検査に関して、検査内容や施行時期についてバリエーションが出てくることは避けられません。検診受診率、精検受診率、どのデータ（プロセス指標）をとっても検診の精度管理が十分とは言えないわが国においてこの複雑化したアルゴリズム（検診プログラムの手順と運用方法のこと：詳細は後述）を遵守し、リスク保持者の中から然るべく有病者を発見してゆくことは決して容易ではありません。

さらに要精検率の増加も大きな問題です。わが国の報告では検診対象者の HPV 陽性率は 6.8%⁴⁾、11.7%⁵⁾などと報告されています。そのため、現在細胞診による子宮頸がん検診において約 2%と報告されている要精検率（スクリーニング検査の結果、精密検査が必要とされたものの割合）は、3～6 倍に増加することが予想されます。要精検者の中には、病変に進展しない一過性の HPV 感染者がかなりの程度含まれますが「要精検」とされた受診者の精神的負担、精密検査を担当する医療機関やその受診勧奨などを担う行政機関の業務負担は大きくなると考えられます。自然消退するものを含む CIN1・CIN2 の発見は増えますが CIN3 以上の病変の発見はそれほど増えないと予想されるため、陽性反応的中度（検査で陽性と判定された者における病気に罹患した者の割合）の低下が見込まれます。これは「要精検」と言われたのに滅多に「がん」は見つからず、多くが偽陽性であることであり、そのことはそのがん検診自体への信頼の失墜にも繋がります。

こうした観点から、HPV 検査を導入することに伴う、検診の精度管理の充実、精密検査以降を含む検診全体のアルゴリズムの構築、さらには検診受診者が子宮頸がん検診のアルゴリズムを遵守できるような方策を講じることが重要です。

※ CIN: cervical intraepithelial neoplasia(子宮頸部上皮内腫瘍)

1. 子宮頸がん検診における HPV 検査の位置づけ

子宮頸がん検診で細胞診検査と HPV 検査ではどのような検査方法の違いがありますか？

細胞診検査と HPV 検査は、いずれも医師による診察で子宮頸部をヘラやブラシなどで擦過して得られる検体の検査です。細胞診検査には塗抹法と液状検体法があります。HPV 検査を行う場合、塗抹法では細胞診のスライドガラスへの塗抹とは別に HPV 検査用の検体をボトルに採取する必要がありますが、液状検体法では同一の検体ボトルから両方の検査ができます。

細胞診検査は細胞の形態を顕微鏡で観察して、前がん病変や浸潤癌の細胞が存在する

か評価する方法です。

HPV 検査は、子宮頸癌の 95%が発がん性のあるハイリスク HPV に関連していることに注目し、発がんの原因であるウイルスを検出する検査です。ですから浸潤癌だけでなく、前がん病変や HPV の一過性感染・持続感染の状態でも陽性となります。

HPV 検査には何種類ありますがどのような違いがありますか？

HPV 検査として 2021 年 9 月現在、6 種類の検査キットが保険適用されています。100 種類以上のタイプがある HPV の中で、子宮頸がんの発がんと関連があると報告されている 13～14 種類のタイプを検出します。それぞれの検査キットにより、検出する HPV タイプ（13 種類もしくは 14 種類）・結果の表示方法（陽性/陰性のみを表示か、陽性となった HPV のタイプを個別表示か）・測定する部位（HPV 遺伝子には、L1 や E6, E7 といった複数の遺伝子があります）・測定する物質（DNA もしくは mRNA）が異なります（表 1）。現在わが国で使用可能な HPV 検査キットのどれが優れているかは大規模な試験で比較されていません。

表 1 多様化するハイリスク HPV 検査 ～どの検査法を選ぶか～

販売名	HPV DNA キアゲン HCH	コバス®4800	アキュジーン® HPV	アプティマ®HPV	BD Onclarity™ HPV
製造販売元	キアゲン	ロシュ・ ダイアグノスティックス	アボットジャパン	ホロジックジャパン	BD
測定方法	ハイブリッド キャプチャー法	リアルタイム PCR 法	リアルタイム PCR 法	TMA 法	リアルタイム PCR 法
検体の種類	専用検体採取キット または LBC 検体	LBC 検体	専用検体採取キット または LBC 検体	LBC 検体	LBC 検体
検出対象 HPV 型	16,18,31,33,35,39, 45,51,52,56,58,59,68 の 13 種類	左記の 13 種類 +66 型	左記の 13 種類 +66 型	左記の 13 種類 +66 型	左記の 13 種類 +66 型
対象遺伝子領域	HPV 遺伝子全域	L1 遺伝子	L1 遺伝子	E6/E7 mRNA	E6/E7 DNA
16、18 型 個別タイプピン	×	○	○	×	○
16、18 型以外の 個別タイプピン	×	×	×	×	○
保険点数（対象）	360 点 (ASC-US 一括ルーピング判定)	360 点 (ASC-US 簡易ジェノタイプ判定)	360 点 (ASC-US 簡易ジェノタイプ判定)	360 点 (ASC-US 一括ルーピング判定)	360 点 (ASC-US 一括ルーピング判定) 及び 360 点 (ASC-US 簡易ジェノタイプ判定)
内部コントロール	×	○	○	○	○

©JSOG All Right Reserved

HPV 検査は健康保険に適用の検査ですか？

「検診」は、症状のない健常人を対象として、がんを早期に発見し早期治療を図ること
でその疾患の予後を改善させる（当該がん死亡率を減少させる）ことを目的としています。
それに対して、症状のある対象者には「診療」としての検査が行われます。2021 年 9 月
現在、HPV 検査は「診療」において特定の条件を満たす以下の 3 つの場合のみで保険適用
とされています。

- 1) 細胞診検査で意義不明な異型扁平上皮 (ASC-US) と判定された場合には、その原因として発がんとは関連のない炎症と HPV 感染に起因した病変があり得ます。HPV 検査は発がんに関連した変化か否かを判定する目的で保険適用とされています。
- 2) 子宮頸部の前がん病変で子宮頸部円錐切除やレーザー照射などの治療を受けた後に経過観察をする場合には、手術後の再発リスクが高いかを判定する目的で HPV 検査が保険適用されています。
- 3) 子宮頸部の前がん病変 (CIN1・CIN2) と診断された場合には、病変の進行リスクを評価する目的で保険適用とされていますが、この検査は感染している HPV の型を判定するジェノタイピング検査と呼ばれ、いわゆる一括 HPV 検査とは検査法が異なります。

今後、HPV 検査にはどのような役割や意義が期待されますか？

がん検診において、がんに罹患するリスクが低い集団の検診間隔を延ばしたり、浸潤がんの発生率を低減することを見込み、それを検証するために HPV 検査に関する臨床試験が実施されてきました。HPV 検査では浸潤がんだけでなく、前がん病変・ハイリスク HPV の持続感染の状態・一過性感染の状態まで検出されるため、早い段階で前がん病変を発見できる、より感度の高い検査手法として注目されています (図 1)。また、HPV 検査が陰性であれば、従来の細胞診より検診間隔を延長できるとされています。HPV 検査では発がんとは関連のない炎症などは陰性と判断されますが、HPV に関連しない 5% のがんの検出には細胞診の併用で見落としを減らす方法が検討されてきました。

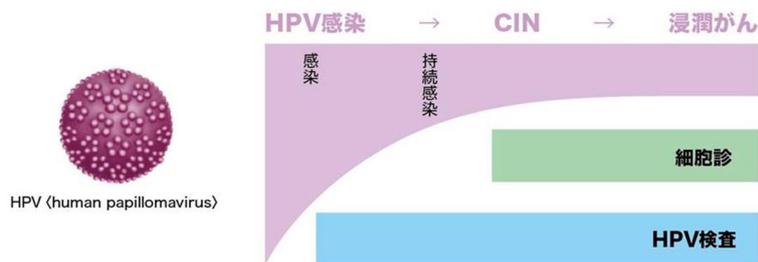
複数の臨床試験を統合した結果から、実際の各検査法の推奨度を次の章で解説しています。HPV 検査単独法や細胞診・HPV 検査同時併用法では、浸潤がん罹患率減少効果があるものの、偽陽性が増える結果となりました (図 2)。これは健常者を対象とする検診においては、検診の不利益ととらえられます。

HPV 検査陽性が意味する“浸潤がん発生のリスク保有者”とは、数年から数十年後に発がんする症例を含む集団です。HPV 検査陽性の場合には、無治療で正常に回復する可能性もあれば、数年後や数十年後に発がんすることもあります。一回の子宮頸がん検診だけで浸潤がんの発生を適切に管理ができませんから、結果に応じてアルゴリズム化された対応や経過観察が実施できる環境が重要です。

図 1

HPV検査

ヒトパピローマウイルスには 100 種類以上のタイプが知られているが、持続感染することで子宮頸がんの発生に関わるタイプ（高リスク型 HPV：約 13-14 種類のタイプ）を検出する検査



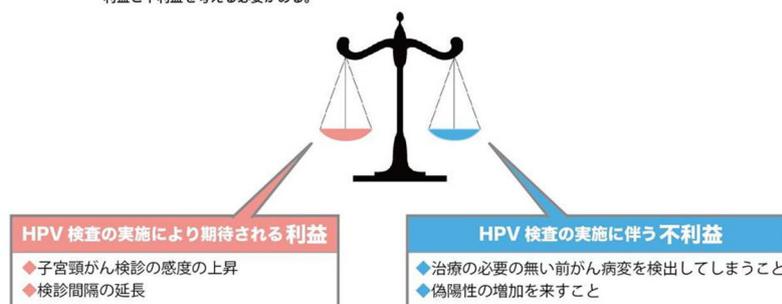
「HPV 検査」は、細胞診よりさらに早い段階で前がん病変を発見できる、感度の高い検査手法として注目されている。

©JSOG All Right Reserved

図 2

検診手法としてのHPV検査

HPV 検査（ハイリスク HPV 検査）は、感度の高さから検診に導入を検討したい検診手法であるが、利益と不利益を考える必要がある。



©JSOG All Right Reserved

2. 「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」の作成法とその意義

「有効性に基づく子宮頸がん検診ガイドライン 2019 年度版」はどのように作成されたのでしょうか？

国立がん研究センターは科学的根拠に基づくがん検診を推進するために、がん検診に関する国内外の研究を検証し、その結果を提言としてまとめています。前回のガイドライン（2009 年）発刊から約 10 年が経過し、その間に海外では様々な臨床研究の結果が公表されています。それらの中から特に HPV 検査単独法、細胞診・HPV 同時併用検診法の 2 つについて検診の利益と不利益を中心として検討を行い、「子宮頸がん検診エビデンスレポート 2019 年度版」としてまとめました。

その結果に基づき「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」を

同時に公表しました。検討課題の設定として、浸潤がん罹患※をプライマリ・アウトカム（主要評価項目）とし、前がん病変としての子宮頸部上皮内病変の罹患をセカンダリー・アウトカム（副次評価項目）とし、それぞれの減少の度合いを評価しています。HPV 検査を用いた検診は世界的なトピックであることから多数の研究報告がなされています。これらの中のエビデンスレベルの高い報告の研究結果を統合するため、メタアナリシス（複数の論文の結果を統合して解析する統計手法）を用いています。そのほかの判断材料として、費用・医療資源や価値観・受診意欲の向上といった面を踏まえて作成されました。

※ がん検診のアウトカム指標は対象となるがんの死亡率ですが、子宮頸がんの場合、先進国における年齢調整死亡率は小さく、アウトカムとしての評価が現実的ではありません。そのためがん検診の有効性評価においては、子宮頸がん死亡率減少効果とともに浸潤がん罹患率減少効果が用いられます。

この「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」の前回（2009 年度版）と比べた特徴とはどのようなものですか？

特徴としては以下のものが挙げられます。

- 1) 諸外国のデータに基づき、それぞれの検診手法により対象年齢および検診間隔を定めています。
- 2) 従来 of 細胞診による検診に加え、HPV 検査を検診手法として推奨しています(表 2)。ただし、その導入にあたり HPV 単独および細胞診・HPV 同時併用検診のいずれも国内で統一された検診結果毎の診療方針を定めたアルゴリズムの構築が必須と提言しています。
- 3) 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（実現可能性）についての研究が必要であると提言しています。

表 2 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

推奨の概要

検査法	内容	推奨度
細胞診単独法	20 歳～69 歳、2 年に 1 回	A
HPV 検査単独法	30 歳～60 歳、5 年に 1 回	A
HPV 検査 + 細胞診併用法	30 歳～60 歳、5 年に 1 回	C

国立がん研究センター 社会と健康研究センター

©JSOG All Right Reserved

この「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」と国の「指針」との関係はどのようなものですか？

がん検診ガイドラインは検診手法が用いられた研究において、有効性が評価できるかどうかを検討したものとなっています。ガイドラインで評価される研究は、ほとんどすべての対象者の予後（子宮頸がんやCINの有無等）が確実に把握できており、それぞれの研究で対象者に指示した対応がほとんどすべての人が実施できているような（精検受診率はほぼ100%）精度管理が充実した状況で実施されています。ですので、ガイドラインで有効性が評価されたからといって、対策型検診（対象集団全体の死亡率の減少を目的とし、公共的な予防対策として行われる検診）として導入できるというわけではなく、研究で評価されたような徹底した精度管理状況が再現できるかどうかの検討が必要となります。わが国のがん検診の精度管理の指針の作成に関する検討は、がん検診のあり方に関する検討会（厚生労働省）によって行われます。がん検診のあり方に関する検討会では、実際に地方自治体が新しい手法を用いたがん検診を住民に提供する場合に、どういった検診方法をどのような体制で実施するか、どのように管理するのか等についての具体的な内容が決められます。その際、実際の運用について実施が可能になるように制度の変更、関係者などへの説明や場合によってはマニュアルの作成等を経たあと、「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）」¹⁾に記載されてはじめて新たな検診プログラムの実施が認められます。検診のあり方に関する検討会で決めた内容での実施が多くの地方自治体で困難であることが明らかな場合には、がん検診ガイドラインで有効性があると評価されていたとしても、指針で採択されないこともあり得ます。

「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」が出ました。HPV検査単独法でも、細胞診とHPV検査併用法でもガイドラインに記載された条件を整えれば、すぐに実施して構わないでしょうか？

ガイドラインではHPV検査導入にあたり、適切な管理のもとに運用されるべきであると提言しています。ガイドラインが発刊されたからということで、すぐにHPV検査が検診事業に導入されるわけではありません。過去に厚生労働省健康局がん・疾病対策課から発出されている「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」では子宮頸がん検診には子宮頸部細胞診を用いて行うと明記されています。住民検診としての検診手法の実施が認められるのは、導入するかどうかの審議を経て「指針」にその手法と実施方法が記載された後になります。まずは検診事業に関連するさまざまな事柄の整備が求められています。本ガイドラインは国立がん研究センターによる有効性評価の内容をまとめたものであり、厚生労働省の見解や政策を示すものではありません。

こうした情勢を踏まえて、2021年3月17日に第32回「がん検診のあり方に関する検討会」⁶⁾が開催され、子宮頸がん検診についての議題が挙げられています。

3. 「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」の内容

細胞診単独法、HPV 検査単独法、細胞診・HPV 検査同時併用法についてはどのような推奨度になっていますか？

それぞれの検診手法の検診対象と推奨度などは以下の通りです。

1) 細胞診単独法 [推奨レベル A]

30～69 歳では浸潤がん減少のエビデンスがある一方、20 歳代でのエビデンスは乏しいが効果を否定できません。したがって検診対象は 20～69 歳、検診間隔は 2 年が望ましいとして、検体は医師採取のみとし、自己採取は認めませんでした。

2) HPV 検査単独法 [推奨レベル A]

浸潤がん罹患率減少効果のエビデンスがあります。しかし、本法の採用にあたっては精度管理体制の構築が前提です。細胞診単独法に比べ偽陽性率は 1,000 人あたり 42 人増加するという不利益が存在します。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しました。

3) 細胞診・HPV 検査同時併用法 [推奨レベル C]

浸潤がん罹患率減少効果のエビデンスがあります。しかし、本法の採用にあたっては精度管理体制の構築が前提です。細胞診単独法に比べ偽陽性率は 1,000 人あたり 101 人増加するという不利益が存在します。検診対象は 30～60 歳、検診間隔は 5 年が望ましい。細胞診は液状化検体を採用することを原則とし、検体は医師採取を原則としました。

なお、推奨グレードは、対策型検診と任意型検診における実施の可否を示しています。今回の推奨グレードは、2014 年度以前より 3 点の大きな変更があります。

1) 推奨 B の削除

2) 推奨 C が「実施を推奨しない」から「条件付き推奨」へ変更

3) 対策型検診と任意型検診をひとくくりにした推奨

です。これまで推奨 A と B は、有効性を評価する研究の手法で分けていましたが、実施を推奨するという点で区別がないことから推奨 A のみとしました。また推奨 C は対策型検診では実施を推奨しない、任意型検診では個人の判断に基づく受診は妨げないと、検診の体制により推奨を変えていましたが統一し、実施するにあたっての具体的な条件を設定しました。このことにより、対策型検診と任意型検診との差別化は必要なくなったことから、両者をひとくくりにして推奨しました。

細胞診単独法と HPV 検査単独法で検診対象年齢の上限が異なっているのはなぜですか？

「細胞診単独法で 69 歳まで受診し続けた場合、80 歳前後までの死亡率減少効果が持続する」とした根拠は、50 歳代～60 歳代までの検診を受診して適切に対応した効果が 80 歳まで継続することが複数の研究で示されていることです。

細胞診については、海外の症例対照研究の検討から、60歳代の受診に関しては60歳代後半までに受診した場合は一貫してその後も一定期間浸潤がん罹患率、死亡率減少効果が持続することが示されていますが、70歳代の受診については確定的な証拠がなかったことによります。HPV検査については、検討の対象となった無作為化比較試験の対象年齢が25～65歳であったこと、HPV検査の将来予測の信頼性が高く、60歳以上での新規HPV感染率が低いことを考慮しています。年齢上限については、年齢上限までに検診の受診歴が長期間ないものが、受診しても効果がないという意味ではない点に注意が必要です。また、高齢者で子宮頸がんの検診を打ち切りにする場合は、症状があれば保険診療として医療機関を受診するようという啓発も必要です。

HPV検査単独法、細胞診+HPV検査同時併用法において、ガイドラインでは検査間隔は「5年が望ましい」とあります。その科学的根拠を教えてください。

ガイドラインで検討した、初回検査が陰性のその後の病変（CIN3+）の累積発症リスクをHPV検査と細胞診で比較した海外の研究の検討では、HPV検査陰性者の検診間隔を細胞診の2～3.5倍延長することが可能という結果でした。細胞診の検診間隔2年を前提とするとHPV検査は5年程度とすることが妥当という判断になりました。

細胞診+HPV検査同時併用法にて、偽陽性が多い理由を教えてください

同時併用法では細胞診、HPV検査という2つの検査が行われ、細胞診陰性かつHPV陽性、細胞診陽性かつHPV陰性、および双方陽性の3つが検診陽性になり、細胞診やHPVの単独法に比べて要精検者は多くなります。

しかし要精検者のうち、経過を追ったり治療が必要になる病変（陽性反応的中度）は実際には数%程度しかありません。残りは全く病変がなかったり、検出したりする必要がない病変であったりするため偽陽性です。陽性の基準としては浸潤がん、CIN3+、CIN2+などを用いますが、いずれにおいても

- 1) 細胞診陰性かつHPV陽性のものの大部分には病変がない。
- 2) 細胞診陽性かつHPV陰性の中からも検出する必要のある病変は少ない。

ということがこれまでの報告から考えられ、したがって細胞診+HPV検査の同時併用法では、がん検診の代表的な不利益としての「偽陽性」が多いとされます。

4. 子宮頸がん検診の運用のためのアルゴリズムについて

がん検診のアルゴリズムとはなんですか？

がん検診を行う際には、有効性の証明された検診手法を選択することも大切ですが、検診結果毎にどのような検査（精密検査）をいつ行うかなどを定めることが必要です。検診結果が陽性とされた場合、陰性とされた場合それぞれについて、その後検診受診者にはど

のようなスケジュールが求められるのか、これを定めたものをアルゴリズムと呼んでいます。

なぜ子宮頸がん検診の運用にアルゴリズムを定めることが必要なのですか？

がん検診の目的は、検診をうける集団において、対象とするがんによる死亡を減らすことです。そのためには、死亡率減少効果について科学的な証拠のある検診手法を、正しい運用方法で行い、かつ多くの対象者が受けること（受診率）が重要です。

この「正しい運用」には、検診結果陰性と判定された方が、次の機会のがん検診をまた必ず受けることや、検診結果陽性の方が、適切な精密検査を適切な時期に受けることで病変を漏らさず発見して、治療などに結びつけることが含まれます。この運用を、適格な精度管理のもとで連綿と継続することで、本来目的としていた当該がんによる死亡を減らすことができると考えられています。そのため、それを遵守することで、がん検診の目的を達することができると考えられ、かつ、がん検診を受診する側、提供する側を含めて現状で実現性のあるアルゴリズムを定めることが必要です。

実際にアルゴリズムが遵守されないと病変が発見できず適切な治療に結びつけることができません。これはがん検診の不利益としてとらえられます。

HPV 検査を用いた子宮頸がん検診のアルゴリズムの特徴はなんですか？

HPV 検査は、病変そのものではなく HPV の感染を検出するリスク検査であるため、検診陽性とされた方の中にはその時点では病変を有さない、いわゆる「リスク保持者」が多く含まれますそのためリスク保持者に対する精密検査としては、即時のコルポスコープ検査/組織診（病理組織検査）は相応しくなく、長期的な経過観察（例：12 ヶ月後の細胞診）によって後に発生する有病者を診断/治療に結びつけることが重要です。

この長期的な追跡のための精密検査の精検受診率は、即時の精密検査に比べて低下することが多くの検討で明らかにされています⁷⁾。HPV 検査を導入した検診では、このリスク保持者を適切な時期の精密検査等で確実に追跡できないと、HPV 検査を導入したメリットの多くが享受できないこととなります。がん検診の精度管理が未だ十分とは言えないわが国で、アルゴリズムを遵守しリスク保持者の中から然るべく有病者を発見することは容易ではないと考えられます。

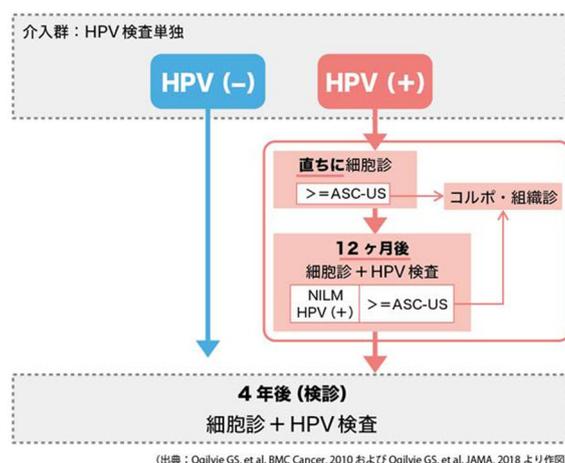
実際に運用されているアルゴリズムはどのようなものですか？

子宮頸がん検診においては、細胞診単独法、HPV 検査単独法、HPV 検査＋細胞診併用法、それぞれについて各国の行政、学術団体、検診の検証研究などで採用されたアルゴリズムがあります。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」研究班では、それらについて詳細な検討を行っていますが、現時点では結論に至っていません。調査されたアル

ゴリズムは、検査結果に応じた精密検査の検査内容や実施時期を含めて、どれひとつとして同じものではなく、重視された科学的知見、その国や地域の特性などに配慮して定められていました。

以下に子宮頸がん検診のアルゴリズムの例として、カナダの研究（Focal study）で使用された HPV 検査単独法のアルゴリズム（**図3**）、および日本産婦人科医会より過去に提唱された HPV 検査+細胞診同時併用法のアルゴリズム（**図4**）を示します。

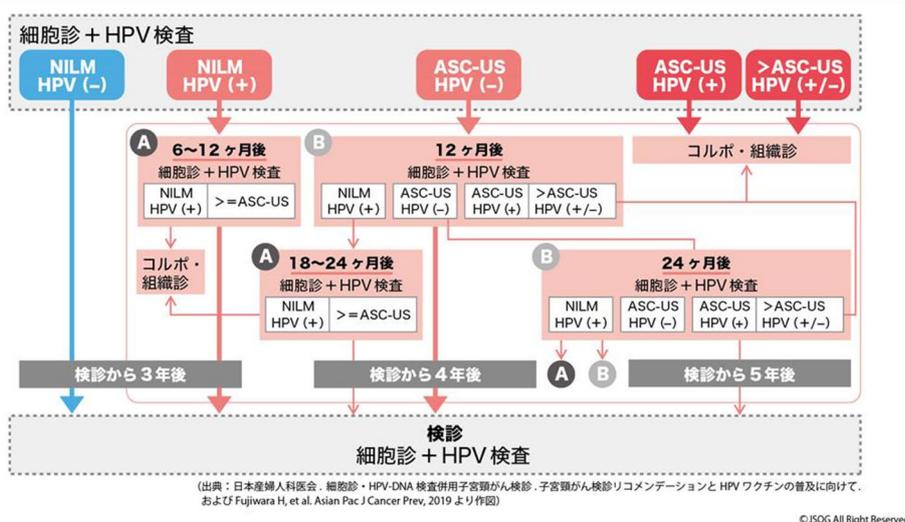
図3 カナダ Focal研究（HPV検査単独法の例）



© JSOG All Right Reserved

解説：2008年から2014年にかけて、カナダのブリティッシュコロンビア州で33,000人の25-65歳の女性を、3群に割付けした研究です。上の**図3**は、その中で有効性を証明する目的の HPV 検査を最初に行い、陽性者のみに細胞診を行うというシンプルなアルゴリズムの例です。研究として評価するための研究終了時（4年後）に、HPV 検査と細胞診の併用検査を行いました⁸⁾。結果として、HPV 単独検査群では1,000人あたり2.3人、通常の液状検体による細胞診群では1,000人あたり5.5人が高度異形成・上皮内がん以上の病変が発見され、有意な病変の減少が示されました⁹⁾。

図4 日本産婦人科医会 提唱（HPV検査+細胞診併用法）



解説：2011年に日本産婦人科医会より提唱された、HPV検査と細胞診を同時に行う併用検査のアルゴリズムの例^{7),10)}です。その後、複数の自治体が、このアルゴリズムを参考として、独自に研究、あるいは指針外のがん検診の実施という観点からは相応しくないものの実際の住民検診として併用検査を行うことになりました。実際の運用としては、細胞診では異常がないけれど HPV 検査陽性の女性に対して 18-24 ヶ月後検査の実施体制に関する問題提起（精度管理が可能か、費用は医療保険か自治体負担かなど）もなされています。

用語説明：

- NILM: Negative for intraepithelial lesion or malignancy
細胞診の結果、腫瘍を推定しない場合「陰性 (NILM)」と表記される。腫瘍性病変を認めない場合で、HPV 感染以外による炎症所見や修復細胞所見はこのカテゴリーに含まれる
- ASC-US: Atypical squamous cells of undetermined significance
「意義不明な異型扁平上皮細胞 (ASC-US)」は軽度な異型が見られ、軽度扁平上皮内病変 (LSIL) が疑われるが、LSIL の診断基準を満たさないものを指し、表層細胞の一部に核腫大が見られる。
- LSIL: Low-grade squamous intraepithelial lesion
「軽度扁平上皮内病変 (LSIL)」には HPV 感染 (コイロサイトーシス) ならびに軽度異形成 (Cervical intraepithelial neoplasia grade1:CIN1) に相当する細胞所見である。

5. わが国の子宮頸がん検診に HPV 検査の導入を考える際の課題

費用対効果はどうでしょうか。

細胞診単独検査、HPV 単独検査、細胞診・HPV 検査同時併用法の 3 つを比較した論文^{11) 12) 13) 14)}では、いずれも HPV 検査を用いた検診が細胞診単独に比較して費用対効果に優れていました。ただし、HPV 単独検査と細胞診・HPV 検査同時併用法の 2 者を比較した論文はいずれも設定条件が異なっており、HPV 検査単独検査が優れているとの報告¹⁵⁾や、QALY (Quality-Adjusted Life Year: 費用対効果の指標で質調整生存年) が増加し費用が減少するという点で経済的効率が優れていたという報告¹⁶⁾もあります。このように諸外国から報告された費用効果分析では HPV 単独検査もしくは同時併用法の費用対効果が優れると報告されています。しかし HPV 検査結果に対するアルゴリズムや運用マニュアルが各国で異なり¹⁷⁾、検査の単価も異なります。それぞれの費用を日本の値に置換えると、経済的効果の結果が変わる可能性があります。

仮に本邦の保険点数で費用を計算すると、HPV 検査 (保険点数 360 点) が細胞診検査 (保険点数 200 点) の 1.8 倍の価格であること、いずれも採取法が同様であることから、HPV 検査の導入により検診間隔を延長できれば費用対効果を高められる可能性は十分にあります。ただし、HPV 検査は細胞診検査より偽陽性率が高いため、陽性例にどのような追跡検査をどのタイミングで組み合わせるかアルゴリズムの確立が重要です。追跡検査には細胞診検査やコルポスコピー検査 (保険点数 210 点)、子宮頸部生検 (保険点数 手技 1060 点・病理標本作成料 860 点・病理診断料 450 点) が挙げられ、本邦での費用対効果は今後の検証が待たれます。

HPV 検査単独法や細胞診+HPV 検査併用法が導入された場合、12 ヶ月後の細胞診の費用負担は公費になるのでしょうか？それとも保険診療になるのでしょうか？

どこまでを自治体が費用負担をする公費での検査とするか、どこから保険診療の範囲にするかについては、現段階では全く決まっていません。HPV 検査を含む検診の導入を検討する際に、そのアルゴリズムの決定と共に、運用の一環として公費のカバーする範囲や、保険適用、また地域保健・健康増進事業報告の形式などを整えていくことが必要になります。

既にわが国で HPV 検査を検診に導入されている自治体で見えてきた問題点はどんなものなのでしょうか？

既にわが国で HPV 検査を検診に導入されている自治体に対する調査研究では、「リスク保持者」に対する対応内容を日本産婦人科医会の提唱に則ってアルゴリズムとして定めている自治体は 21.7%、地域保健・健康増進事業報告に準じた検診、精密検査のデータ収集体制の構築ができていた自治体は 25%でした。また、これらの自治体におけるプロセ

ス指標の把握状況は、要精検率、精検受診率、がん発見率、陽性反応的中度の全てを把握できている自治体が60～70%にとどまっています¹⁸⁾。

HPV検査を用いた検診では、長期的な追跡のための精密検査にまわる要精検者の人数が増加します。検診とその後の精密検査について、適切な受診勧奨を行うことができるか、検診が受けやすい環境を整えられるか、検診間隔が長くなった場合でも確実な検診の受診を継続できるか、精密検査の時期や検査内容に多様性が出た場合でも適切に対応できるか、などの課題が考えられます。

職域における検診（事業者が労働者の健康を守るために定期健康診断などの法定健診に付加して行う検診）では、市区町村における対策型検診のような検診の精度管理体制を持っていないケースが多いため、この課題への対応はより困難であろうと予想されます。

HPV検査を用いた検診の導入にあたってアルゴリズム以外に検討しておくべき項目は なんですか？

HPV検診の実装を考える上では、アルゴリズムとそれに付帯する事項を包括的に捉えて準備する必要があります。そのため以下の項目などについてあらかじめ定めておく必要があります。

- ・対象年齢/検診間隔
- ・検診受診勧奨、精検受診勧奨 それぞれ再勧奨の方法
- ・HPV検査キット
- ・検体採取器具
- ・細胞診の検体処理方法（従来法・液状化検体法）、

我が国で HPV 検査を用いた検診を適切に運用するために求められる必要条件とはどの ようなものですか？

現状わが国の精度管理体制は改善傾向にあるとはいっても十分とは言えない状況です。比較的シンプルと考えられる現行の細胞診単独での検診においても精検受診率は75%程度であり、2年に1回とされている検診間隔の遵守率は30%程度で、70%程度が1年間隔の受診を許容している状況にあります^{19),20)}。精検受診率に関しては検診手法に関わらず90%以上の到達が求められており、有効性評価ガイドラインでは細胞診では2年に1回、HPV検査を検診に導入する際の検診間隔として5年に1回が記載されていることから、これらの実現には現状のデータ収集や精度管理体制を改変するのか、検診受診者の個別・経時的な医療情報のデータベースを構築するのも含め、データ収集体制の再構築と入念な検診の精度管理に関する準備と周知が求められます。

検診未受診者に対する HPV 検査の自己採取法は？

米国では子宮頸がんの50%は一度も検診うけたことない人から、10%は5年以内に検診

受けていない人から発生しているという報告もあり、検診未受診に対する対策は重要です。

細胞診の自己採取は不適正検体が多く信頼性が低いのですが、HPV 検査単独法の有用性が示唆される中で、検診のために医療機関を受診するより自分で検体を採取する方法

(自己採取法)の有用性が注目されています。自己採取法による HPV 検査については、その検査精度は医師採取のものと遜色ないとする報告も多いですが、すでに HPV 検査による検診を適切に運用できる体制が構築されていることを前提条件とした上で、あくまで未受診への対策としての有用性が示唆されています。

近年の無作為化比較試験の結果では、自己採取による HPV 検査を受けると健康意識が高めるだけでなく、HPV 検査を含む子宮頸がん検診の受診率を高めるという報告があります²¹⁾。そこで、海外では子宮頸がん検診に HPV 検査が導入されている国があり、そういった国々では自己採取法による HPV 検査は受診率を向上させるための追加の選択肢とはなり得ます。

しかし国内では、HPV 検査の自己採取法についてのエビデンスが乏しく、海外のように自己採取法が子宮頸がん検診の受診率向上に繋がるのか、また HPV 検査陽性だった場合の次の精密検査の受診まで繋げられるかどうかについての実現可能性もわかっておらず、慎重な議論があります。

そのため現時点では医療者による HPV 検査が望ましく、自己採取法については今後国内における有用性の検証、および適切な管理指針が構築された上での施行が検討されるべきであると考えられます。

【参考文献】

1. がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針 (健発第 0331058 号平成 20 年 3 月 31 日厚生労働省健康局長通知別添)
2. Ronco G et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014; 383: 524-532.
3. 青木大輔ら. 特集 今日の子宮頸がん検診の精度管理とその課題 がん検診における精度管理の考え方 —アセスメントとマネジメントの関係性を踏まえて—. *日本産科婦人科学会雑誌*. 2019; 71(3): 449-458.
4. Kurokawa T et al. The ideal strategy for cervical cancer screening in Japan: Result from the Fukui Cervical Cancer Screening Study. *Cytopathology*. 2018; 29(4): 361-367.
5. Morisada T et al. 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.* 2017; 50(Pt A): 60-67.
6. 厚生労働省「がん検診のあり方に関する検討会」
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-kenkou_128563.html
 7. Fujiwara H et al. The Impact of Triage for Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance with Human Papillomavirus Testing in Cervical Cancer Screening in Japan. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019; 20(1): 81-85.
 8. Ogilvie GS et al. A randomized controlled trial of Human Papillomavirus (HPV) testing for cervical cancer screening: trial design and preliminary results (HPV FOCAL Trial). *BMC Cancer.* 2010; 10: 111.
 9. Ogilvie GS et al. Effect of Screening With Primary Cervical HPV Testing vs Cytology Testing on High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia at 48 Months: The HPV FOCAL Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018; 320(1): 43-52.
 10. 日本産婦人科医会. 細胞診・HPV-DNA 検査併用子宮頸がん検診. 子宮頸がん検診リコメンデーションと HPV ワクチンの普及に向けて 2011.
 11. Mandelblatt JS et al. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA.* 2002; 287(18) :2372-2381.
 12. Vijayaraghavan A et al. Cost-effectiveness of using human papillomavirus 16/18 genotype triage in cervical cancer screening. *Gynecol Oncol.* 2010; 119(2): 237-42.
 13. Vijayaraghavan A et al. Cost-effectiveness of high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening in Québec, Canada. *Can J Public Health.* 2010; 101(3): 220-225.
 14. Sroczynski G et al. Cost-effectiveness of primary HPV screening for cervical cancer in Germany—a decision analysis. *Eur J Cancer.* 2011; 47(11): 1633-1646.
 15. Accetta G et al. Is human papillomavirus screening preferable to current policies in vaccinated and unvaccinated women? A cost-effectiveness analysis. *J Med Screen.* 2010; 17(4): 181-189.
 16. Felix JC et al. The Clinical and Economic Benefits of Co-Testing Versus Primary HPV Testing for Cervical Cancer Screening: A Modeling Analysis. *J Womens Health.* 2016; 25(6): 606-616
 17. Campos NG et al. The cost-effectiveness of implementing HPV testing for cervical cancer screening in El Salvador. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145(1): 40-46.
 18. 雑賀公美子ら. 市区町村事業として実施されている子宮頸がん検診に ヒトパピローマウイルス (HPV) 検査を導入した 自治体におけるがん検診体制の実情. *日本がん検診・診断学会誌.* 2020; 27(2): 151-158.
 19. 宮城悦子ら. 特集 今日の子宮頸がん検診の精度管理とその課題 わが国の地域住民

- 検診における子宮頸がん検診の精度管理（マネジメント）現状と課題. 日本産科婦人科学会雑誌. 2019; 71(3): 459-468.
20. 齊藤英子ら. 特集 がん検診 見えて来た問題にどう取り組む? 対策型検診における先進国型の子宮頸がん検診プログラム わが国の現状と課題. 公衆衛生. 2020; 84(3): 174-181.
21. Yeh PT et al. Self-sampling for human papillomavirus (HPV) testing: a systematic review and meta-analysis. BMJ Glob Health. 2019; 4(3): e001351.