

| | |
|---------------------|--------|
| 第38回がん検診のあり方に関する検討会 | 参考資料 5 |
| 令和5年6月2日 | |

令和4年度 日本産科婦人科学会
日本の子宮頸がん検診における HPV 検査導入方法提言のための
ワーキンググループ議事サマリー（案）

【ワーキングメンバー】

| | 氏名 | 所属 |
|-------------|--------------------|-----------------------|
| 日本産科婦人科医会 | 小澤信義 先生 | おざわ女性総合クリニック |
| | 鈴木光明 先生 | 百合ヶ丘総合病院がんセンター |
| | 石渡 勇 先生（副会長オブザーバー） | 石渡産婦人科病院 |
| 日本婦人科腫瘍学会 | 戸澤晃子 先生 | 聖マリアンナ医科大学東横病院婦人科 |
| | 馬場 長 先生 | 岩手医科大学産婦人科 |
| 日本臨床細胞学会 | 田畑 務 先生 | 東京女子医科大学産婦人科 |
| | 川名 敬 先生 | 日本大学 産婦人科 |
| 日本婦人科がん検診学会 | 小田瑞恵 先生 | こころとからだの元氣プラザ |
| | 齊藤英子 先生 | 国際医療福祉大学三田病院 予防医学センター |
| 日本産科婦人科学会 | 森定 徹（幹事） | 杏林大学 産婦人科 |
| | 宮城悦子（世話人） | 横浜市立大学 産婦人科 |
| | 青木大輔（副理事長・オブザーバー） | 慶応大学 産婦人科 |

第1回 令和4年4月14日（木）17:00-19:00 ZOOM 会議

【テーマ】「HPV 検査を含む子宮頸がん対策型検診の推奨年齢設定と検診間隔設定」

1. 子宮頸がん検診の開始年齢

- 国立がん研究センター「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン 2019 年版」（以下国立がん研究センターガイドライン）の作成課程での検討では、エビデンス的には開始年齢は 25 歳以上である。20～24 歳はほとんど癌がない。ただし、がん検診を 20 歳以上ということが日本では定着しており、それを覆すほどの明らかなデータがないので 20 歳としているのが現状である。
- HPV 検査を導入する場合には HPV 検診がその効果を発揮する（25～）30 歳からが合理的であり、WHO の 2021 年のガイドラインでも 30 歳以上を開始年齢としている。産婦人科医会としても 2021 年のリコメンデーションで 30 歳からの検診開始を妥当としているとして 30 歳以上の導入にほぼコンセンサスが得られた。

2. 検診の推奨年齢の上限

- 総じて 50 歳～69 歳までに子宮頸がん検診受けていればもうそれ以降の検診を受けなくても 80 歳前半まで病気が発生しないという安全性があるとみて、60 歳代全てをカバーした 69 歳を終了年齢とすることが妥当と考えられる。細胞診推奨年齢が 20～69 歳という国立がん研究センターガイドラインでも推奨していることにほぼコンセンサスが得られた。
- 一方でわが国の「指針」では明確に何歳以降は検診してはいけないということは明記していないものの、検診の精度管理指標としてのプロセス指標の新基準案をみると 74 歳くらいを評価の目安としているとも考えられる。

3. 検診間隔について

- 20歳～29歳は2年に1回の細胞診による検診にコンセンサスが得られた。
- HPV検査を導入した検診においては、海外データでは2年後の細胞診によるCIN3+累積発生がHPV検診で匹敵する時期がだいたい5年～7年ぐらいなので、検診間隔を2.5倍から3.5倍に延ばせると論じている。複数の大きな研究を総括すると、2年おきに行われる細胞診と比較してHPV検査で同等のCIN3+の罹患リスクとなる時期を検討すると、だいたい4、5、7年という数字になるので、国立がん研究センターガイドラインでも、細胞診で行っている検診間隔を2～3.5倍に延長することが妥当（5年が望ましい）としている。
- 検診間隔について日本では3年ごとのデータしかなく、3年ごとの併用検診で良好な結果が得られている。世界のRCTでは3年間隔、5年間隔の間の比較を行ったものはなくドイツでは3年毎の併用検診を選択しているが6年間の移行期を経て見直しを図るとされていることも紹介された。

4. その他

議論の論点の整理の中で、日本には受診者のレジストリーがない・受診者登録制度に基づく精度管理ができないことが指摘された。また、日本の30～40歳代は職域検診の受診が多いため、職域検診の精度管理もこのWGとして考えていくことが提案された。

第2回 日時:令和4年8月2日(火) 18:00-20:00 ZOOM会議

【テーマ】「HPV検査単独検診を対策型検診として採用した場合、子宮頸部腺癌の見逃しが増えるか？」

1. ゲストスピーカー福井大学医学部産婦人科 黒川哲司先生のご発表より
 - HPV陰性の腺癌について8県で併用検診を行なった115,273名のデータで、細胞診LSIL以上/HPV陰性の生検結果は、扁平上皮癌が1例、腺癌が1例発見され、腺癌の中では約7.1%(1/14)がHPV陰性であった。
 - 頸部腺癌は頸癌全体の33%(14/42)として2年間で626名、腺癌の中のHPV陰性腺癌の割合は少し多く見積もって10%程度、1年間で81名程度の発生予想。HPV検査を用いた頸部腺癌のスクリーニングによるデメリットは限定的であろう。
2. 日本産婦人科医会より
 - 兵庫がんセンターの52例の検討で、海外よりは日本でのHPV陰性の胃型腺癌の頻度は少し高いかもしれない。
 - 2021年の海外論文では、頸部腺癌64例について、細胞診陽性率66%、HPV検査陽性率94%で、概してHPV検査の感度が優る。しかしHPV検査陰性/細胞診陽性が6.3%が存在しており、細胞診で拾える腺癌があるとも言える。
 - 扁平上皮癌でもHPV陰性は0～13%とされ、HPV陰性率は、通常型内頸部腺癌0～28% 粘液癌0～17% 胃型腺癌100%とのデータがある。

3. 日本臨床細胞学会より
 - HPV 関連腫瘍を確実に検出できるメリットが HPV 非依存性腫瘍を検出できないデメリットを上回るであろう（上皮内腺癌はほとんどが HPV 依存性腫瘍）。
 - 症状のない健常者を対象とした場合には HPV 検査単独検診を考える。
 - HPV 検査で発見できない頸癌もあることを検診従事者に周知するべきである。医師、看護師、自治体、保健師、細胞検査士、国、色々な職種の人に丁寧な説明と周知が必要であろう。
4. 日本婦人科腫瘍学会より

「HPV 単独検診を採用した場合、頸部腺癌の見逃しは増えるか？」の CQ として、海外論文より特に腺癌、AIS では、診断がつく 2~3 年前の段階で、HPV 検査の方がよく検出できていると言える。結果として無症状で拾い上げるのは扁平上皮癌が多いが、腺癌については、併用検診での細胞診の上乗せ効果は少ないため、細胞診よりも HPV 検査の方が腺癌の検出は有利と考えられる。HPV 検査単独での腺癌の見逃しはそれほど増えないと考えるという結論が紹介された。
5. 日本婦人科がん検診学会より

HPV 検診は全ての年代で腺癌の減少が期待できるが、特に 50 歳以上の年代での寄与が大きいとしているとの海外データ紹介とともに、検査をするだけでなく受診者にきちんと説明することが大切。チェックリストでも検診の有効性に加えて、偽陰性、偽陽性などがん検診の欠点について説明しているかが求められている。HPV 検査の導入を考える際にはこういった説明で国民の理解を得ることが大切。
6. 日本産科婦人科学会より
 - 国立がん研究センターガイドラインの基となった「子宮頸がん検診エビデンスレポート 2019 年度版」からの知見により、腺癌の診断については細胞診、HPV 検査どちらが優れているのか結論は出ず、腺癌で HPV 陰性となるものは 20~40%、腺癌で細胞診が陰性となるものは 20~50%、85%との報告もある。腺癌に対して万能の検査は無く、細胞診と HPV 検査を併用しても、陰性となる腺癌が 8~22%であった。
 - 米国の診断から最大 6 年以上の遡及的検討では、HPV 検査陰性かつ細胞診陽性例からのがん発症は全がんの 5.9%に過ぎず、その多くは扁平上皮癌であったことから細胞診の併用が腺癌の発見に寄与する効果にはそれほど大きな期待はできないと考えられるというデータが紹介された。

以上より、腺癌の診断については細胞診と HPV 検査のどちらが優れているのか、併用検診のメリットの結論はでなかったが、上皮内腺癌と通常型腺癌の検出力においては HPV 検査が期待されることはコンセンサスと言える。

第3回 日時:令和4年11月1日(火) 18:00-20:00 Zoom 会議

【テーマ】自己採取 HPV 検査

1. HPV 検査自己採取 ゲストスピーカー シャロン・ハンリー先生（北海道大学環境健康科学研究教育センター）のプレゼンテーション内容（海外の現状）も踏まえて

- 自己採取 HPV 検査は検診未受診者対策に日本でもなりうる可能はある。
- ただし、年齢、採取器具とキット（一部は PCR でも特定のジェノタイプの検出率が悪いものもある）、カットオフ値、HPV 陽性者への対応などをあらかじめ決めておく必要がある。
- 日本での導入には、大規模研究が必要である。

上記コンセンサスが得られた。

2. 細胞診自己採取：ゲストスピーカー細野覚代先生（国立がん研究センターがん対策研究所）からの職域検診における自己採取細胞診の実施状況調査報告より

- 職域検診の提供者、産業医への中止要請を徹底する。
- 厚労省の検診の在り方検討委員会にその旨要望を出す。職域におけるがん検診に関するマニュアル [000991064.pdf \(mhlw.go.jp\)](https://www.mhlw.go.jp/stf/shokuhokoku/000991064.pdf) にもその旨記載を加えてもらうことを要望する。

関連団体からも、上記コンセンサスが得られた。

第 4 回 日時：令和 5 年 2 月 1 日（水）18:00-20:00 Zoom 会議

【テーマ】日本の子宮頸がん検診における HPV 検査導入方法

1. ゲストスピーカー 国立がん研究センター がん対策研究所 検診研究部中山富雄先生による「厚労省がん検診のあり方に関する検討会の方向性を中心に」のミニレクチャー

- 国立がん研究センターでガイドラインを作成し、科学的根拠を収集、評価、推奨して、その資料等をもとにあり方検討会で政策としてがん対策として実行できるかどうかを検討するという形で指針に反映される。
- 検診を受ける利益が不利益を上回るということがまず一番大きな条件である。
- 対象となる集団や受診間隔、要精密検査と判定された場合の診断に至るまでのフローチャート（アルゴリズム）などが明確にされていることが重要である。精度管理の手法が確立されているということは、「検査」そのものというよりも「検診」としての精度管理の手法は確立されているということである。

2. 日本産婦人科医会からの提案

- 医会の HPV 検査の導入法として、20～29 歳は世界的にも HPV 検査の不利益が多いということで、細胞診の単独法、30～64 歳に、HPV 検査の上乗せ検診（細胞診に節目の年齢に HPV 検査を上乗せする方法）が提案された。
- 第 2 推奨とした、HPV 検査の併用検診は、現在 10 数ヶ所の自治体で行われているが、管理が難しいという問題点と、それから予算が毎年均一にいかないのが自治体の導

入がやや困難だというところで頭打ちになっている。

- 上乘せ検診の場合、HPV 陽性群と ASC-US だけをしっかりフォローしていけばよく、少なくとも併用検診よりは自治体にとって受け入れやすく自治体の管理業務が軽減されると考えられる。
- デメリットは、実施間隔をはっきりと決めていないため、自治体ごとに統一されなくなる可能性がある。HPV 単独検診に比べれば、検診費用がかさむということはもちろん否めない。

3. 日本婦人科がん検診学会からの提案

- 職域においても、マニュアルに沿った検診の提供を求められるので、指針の内容をきちんと追従して欲しい。
- 東京都のがん検診結果より、細胞診単独検診のアルゴリズムとして、NILM と ASC-US/HPV 陰性の二つは同等に扱うアルゴリズムに整理できるということを1つ提案したい。
- HPV 単独で導入している国の代表がオランダとイギリスで、アルゴリズムはそれぞれ HPV 単独で始まりどちらも、HPV 陽性には直ちにトリアージで細胞診を行うもの。
- 英国案をもとに HPV が陽性で細胞診トリアージ結果 NILM、この群に対して1年後に HPV 検査をする、陰性であったら次の検診に戻る。陽性の場合、また細胞診でトリアージをする。これを1年ごとに HPV 陽性/細胞診 NILM のものに対して繰り返していくというアルゴリズムが提示された。
- オランダ型の HPV 単独検診の HPV 陽性細胞診/NILM を細胞診でフォローアップするアルゴリズムは HPV 陽性/細胞診 NILM のものを毎年細胞診で繰り返して追いかけていくというもので、強みとしては、HPV 陽性になったものの細胞診の変化を追跡することができる、HPV 検査で追跡するよりもコストが若干下がる、5歳刻みで対象者を把握しやすいなどが挙げられる。

4. 日本婦人科腫瘍学会からの提案

- 対策型検診に HPV 検査を導入するのであれば、科学的根拠に基づく方法を選択するのが原則であって、HPV プライマリーが最も妥当であると考えている。
- 精度管理についてまず問題点としては検診受診率が低迷している。要精検の受診勧奨と精検結果の管理が問題と考える。
- オーストラリアのタイプと、英国のタイプと、同列で同等な位置付けとして、進めてはどうかと考えている。その理由は16/18型は特に注意を要するために、コルポ/組織診につなげたいということである。16/18型以外は、リスク保持者であるため、12ヶ月ごとに追跡を行った方がよく、検診間隔は5年間隔が妥当で、いたずらに検診回数をふやすのは、受験者の不利益になる。

5. 日本産科婦人科学会からの提案

- 単独法にしても併用法にしても要精検者が増加するので、実現可能性のあるアルゴ

リズムの構築と検診のプログラム精度管理が適切に運用できる場合のみ実施すべきで、併用法が推奨度 C であった理由（偽陽性の不利益が3つの検診方法の中で最大）を深く考えなければならない。

- がん検診として、死亡率を減少させる効果はあるかということまで問われると、今は細胞診にしかないということになる。効果に関して HPV 検査を使った検診が細胞診検診を大幅に上回るメリットがあるということではないため、不利益がどの程度かの比較がポイントになっている。併用法も HPV 単独法も、追跡精検の確保ができなければ、検診としての効果は、細胞診の今の検診を下回る可能性は十分にある。
- 国立がん研究センターガイドラインを踏襲して科学的なエビデンスに基づいて検診を考えるとという原理に則れば、HPV 単独法が先に来ると考える。英国型に似ているが HPV 陽性者は全例細胞診トリアージ検査を受けて何らかの異常があれば、コルポ診/組織診に進む。細胞診 NILM であれば追跡精検に進む。この追跡精検は1年後に HPV 検査をすることを提案したい。このメリットは、追跡精検のやり方が4年間共通なので比較的簡単と言える。ただしどこから保険診療にするのか、どこまでを自治体事業とするのかは十分に吟味して決めなければならない。またレジストリー、データ管理能力は非常に高いものが必要となる。

6. 日本臨床細胞学会からは会員の複数の声の紹介

- 英国もしくはオランダ型アルゴリズムが良いのではないか。16/18型個別判定を行うと混乱するのではないかという危惧。LBC への移行が必須になってくる。
- 最終的にオランダ型の HPV 単独検診がいいのではないか。実際の地元のデータも交えての解説で LBC の導入が前提になるという条件つき。
- オーストラリア、英国の HPV 単独検診を推しているものの、各自治体にその手法を任されているので、全国统一の手法に限定するのはなかなか難しいのではないか。
- 精密検査に行き着くのが半数ぐらいではないかという点をやはり危惧されているということで、最終的には HPV 上乗せを取り入れた医会案が現実的ではないかという意見が産婦人科・病理医双方から複数あった。
- HPV 単独検診の方は検診間隔が延びる等もありますが検診受診率が低下することも心配だということで、HPV 検査の導入というのは時期尚早ではないか。

以上、4回のワーキングにより、5団体と4人のゲストスピーカーを交えた議論により、日本における HPV 検査導入の課題が浮き彫りとなった。アルゴリズムのコンセンサスには辿り着かなかったが、議論の内容を厚生労働省のがん検診のあり方に関する検討会に投げかけることとしたい。

（文責：日本の子宮頸がん検診における HPV 検査導入方法提言のためのワーキンググループ 代表世話人 日本産科婦人科学会特任理事 宮城悦子）