



**がん検診の精度管理と
「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」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

検診(screening)とは？ (その1)

- + 医学におけるスクリーニングは、ターゲットとなる集団に対して実施する共通検査によって、目標疾患の罹患を疑われる対象者あるいは発症が予測される対象者をその集団の中から選別することをいう。対象集団は通常、疾患の自覚がないかまたは疾患があっても症状が軽微で気がついていなかったり潜伏期である対象者が含まれている可能性をもつ集団となる。(Wikipediaより)

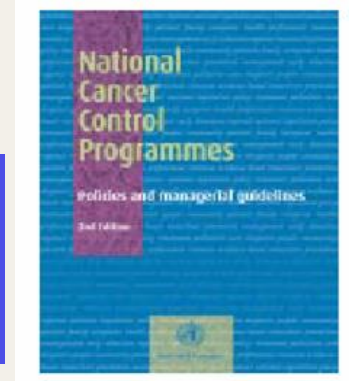
検診(screening)とは？ (その2)

- + 検診は個人の特性・背景などへの配慮が必要な診療とは異なり、公衆衛生施策であるnational cancer screening programとしての側面が大きい。
- + 現在のがん検診は、がん対策推進基本計画の柱の一つ。



世界保健機関（WHO）

国家的がん対策プログラムを提唱 （National Cancer Control Program）



2002年出版

目的

- がんの罹患と死亡を減少させる
- がん患者とその家族のQOLを向上させる


予防・早期発見・診断・治療・緩和ケアについて、
証拠に基づいた戦略を系統的にかつ公平に実行し、
限られた資源を効率よく最大限に活用することにより
上記目的を達成するために計画された公衆衛生プログラム

→ わが国のがん対策推進基本計画制定につながる


そもそもprogramとは？

- 物事の進行状態についての順序・組み合わせ・筋道などのこと
- National Cancer Control Programの場合は、国家ががんを制圧するための、道筋であり、国が定めた方針にしたがって、関係者が行動していくこと。


「危険だから動かないでおこう」



「前方の部隊を攻撃だ！」



「横の部隊に奇襲をかけろ！」



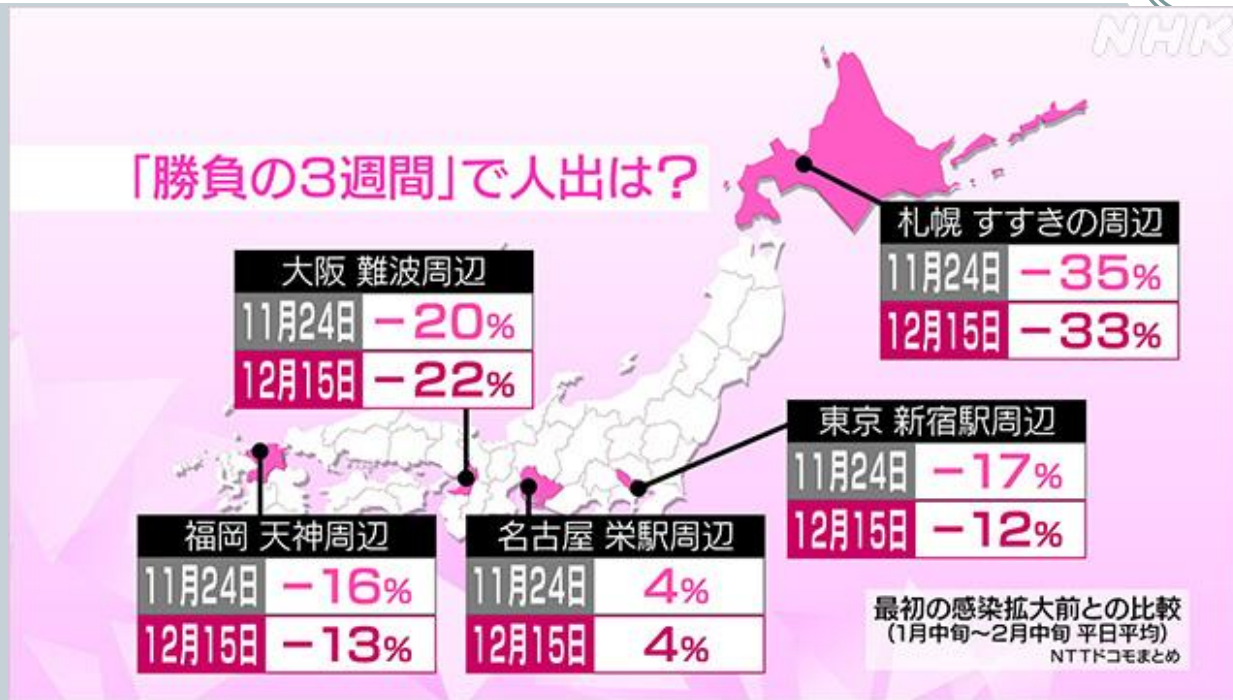
どちらの部隊が強い？



「前方の敵に向かって一斉攻撃」



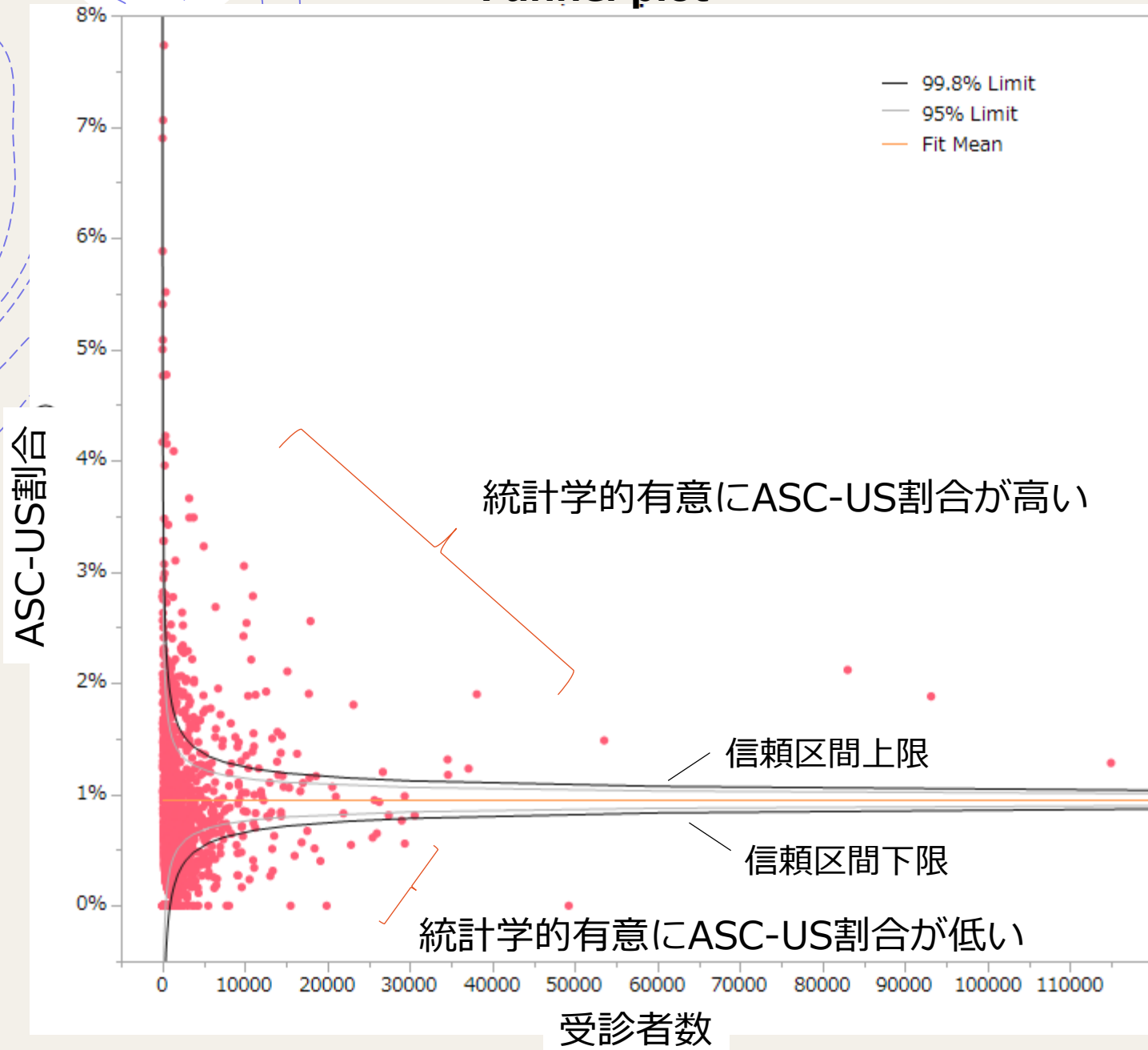
programへの参加者の理解が十分でないと結果は上がらない



- 「勝負の3週間」というネーミングだけが先行し、具体的な人の動きのコントロールまで至らなかった。
- 第三波のコントロールには至らず、緊急事態宣言の発出につながった。

- これまで診療や、自治体検診では、個人ルールや地方ルールでは許容されてきた。
- 十分な成果を得られたとは言い難い！

Funnel plot



精度管理が
できている
とはとても
言い難い

平成29年度地域保健・健康増進事業報告

有効性評価に基づく 子宮頸がん検診 ガイドライン 2019年版について



子宮頸がん検診ガイドライン（2009.12）

検査方法	推奨グレード	証拠のレベル	対策型検診	任意型検診
細胞診検査	B	2++	子宮頸がん死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので、細胞診による子宮頸がん検診を実施することを勧める。	子宮頸がん死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので、細胞診による子宮頸がん検診を実施することを勧める。
HPV検査を含む方法	I	2-	子宮頸がん死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、対策型検診として実施することは勧められない。	任意型検診として実施する場合には、子宮頸がん死亡率減少効果が不明であることと不利益について適切に説明する必要がある。適切な説明に基づく個人の判断による受診は妨げない。

当時は、HPV検査を含む方法の複数の有効性評価研究が進捗中で、最終結果が報告されていなかった。

子宮頸がん検診評価のアウトカム

一般的に
がん検診評価の
アウトカムは
がん死亡率減少ですが

	年齢調整 子宮頸がん死亡率
日本	2.0/10万人
US	2.2/10万人
UK	1.4/10万人

例) 肺がん男性 24.6/10万人

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 (stageIB+の罹患) の減少	
3	子宮頸がん罹患 (微小浸潤がんを含む) の減少	
4	CIN3+病変罹患の減少	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)	

ガイドラインの推奨の変更

(~2017)

(2019~)

推奨 グレード	内容	詳細
A	対策型検診・任意型検診としての実施を推奨する。	死亡率減少効果に関する 無作為化比較試験 が行われている。
B	対策型検診・任意型検診としての実施を推奨する。	死亡率減少効果に関する 観察研究 が行われている。
C	対策型検診としての実施を推奨しない。任意型検診として実施する場合は安全性を確保し、不利益に関する説明を十分に行い個人が判断できる場合に限り実施が可能。	利益と不利益が近接している。
D	対策型検診・任意型検診として実施しないことを推奨する。	不利益が利益を上回る。
I	対策型検診では実施しないことを推奨する。ただし任意型検診では効果が不明であることと不利益を十分説明したうえで個人の判断で受診は可。	利益があると判断できる証拠が不十分。

推奨 グレード	内容	詳細
A	対策型検診・任意型検診としての実施を推奨する。	利益が不利益を明らかに上回るので検診としての実施を推奨する。
C	課題が解消された場合に限り 、対策型検診・任意型検診として実施できる。	検診による利益があると判断できる証拠がある。 <ul style="list-style-type: none"> 利益と不利益の差が小さい 医療資源が大幅に不足 対象者の大半が受診を選択しない
D	対策型検診・任意型検診として実施しないことを推奨する。	不利益が利益を明らかに上回る。有効性がないことを示す証拠がある。
I	対策型検診では実施しないことを推奨する。ただし任意型検診では個人の判断で受診は可。	利益があると判断できる証拠が不十分

HPV検査の有効性評価を目的としたRCT(インドを除く)

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)
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	<u>HPV群</u> (第1相：細胞診併用、第2相：HPV単独) 47,369人 <u>細胞診群</u> 47,001人	<u>細胞診+HPV DNA 検査群</u> 22,420人 <u>細胞診単独群</u> 22,518人	<u>細胞診+HPV群</u> 18,386人 <u>細胞診単独群</u> 6,124人	<u>細胞診+HPV群</u> 5,888人 <u>細胞診単独群</u> 5,795人	<u>HPV単独群</u> 101,678人 <u>細胞診群</u> 101,747人	<u>HPV群</u> 9,552人 <u>細胞診群</u> 9,457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
年齢	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

メタアナリシスとは？

古典的

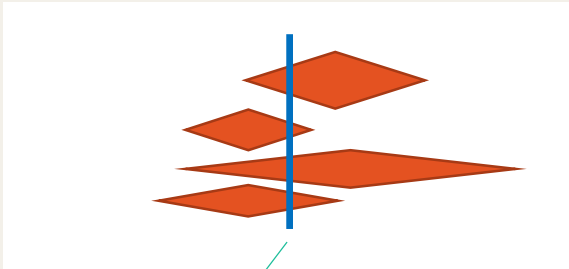
複数の研究結果をまとめて一つの値にする解析手法

今回はこちらを採用

固定効果モデル(fixed effect model)

変量効果モデル(random effect model)

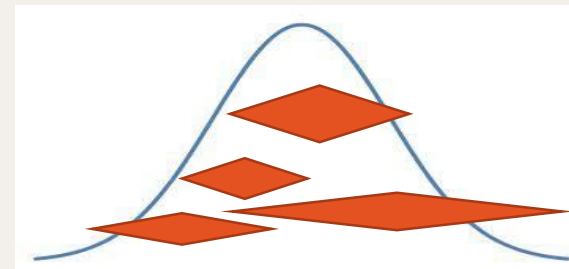
研究計画が同一の場合



介入による効果は一つ

例) ハザード比 0.67 (95%信頼区間; 0.30-1.05)
→ 33%の〇〇減少効果が示唆されたが
統計学的有意ではなかった。

研究計画が異なる場合

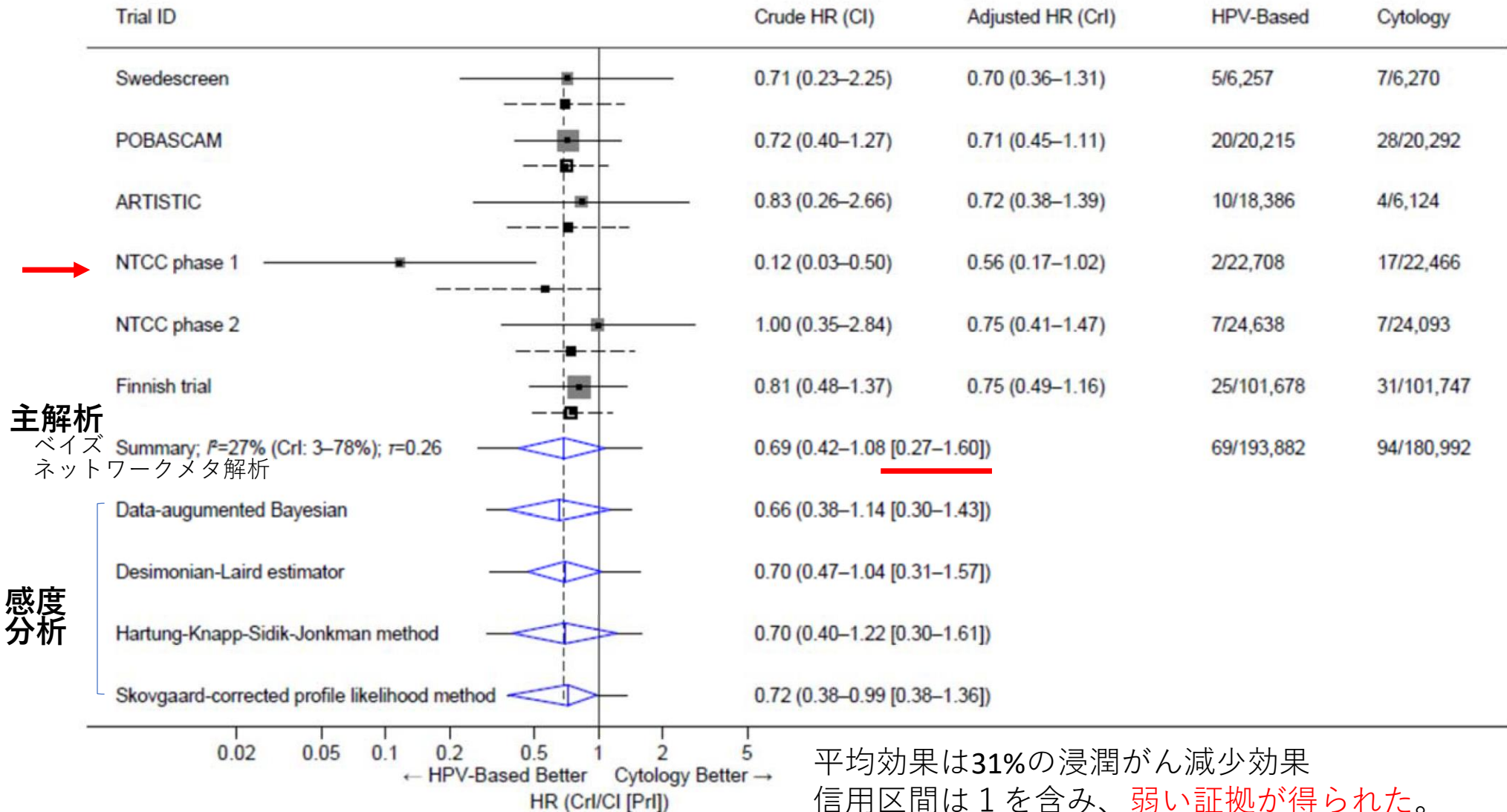


介入による効果は単一ではなく、
研究計画の数だけあるはずなので、
効果がどの範囲に収まるかの分布を示す。

実際の現場では、個々の研究計画とは異なるやり方
なので、その場合の効果の範囲を予測区間として示す

予測区間が広い場合は、
具体的な実施方法（年齢、検診間隔、精密検査法など）によっては
逆の結果が得られる場合もあり得る ということを示している。

浸潤がん罹患減少をエンドポイントにしたmeta-analysis(直接指標) (ランク 3)



主解析
ベイズ
ネットワークメタ解析

感度
分析

← HPV検査が良好

平均効果は31%の浸潤がん減少効果
信用区間は1を含み、弱い証拠が得られた。
予測区間からは、HPV検査が利益を得られる集団が多いが、
細胞診が利益を得られる集団も存在することを示している。

利益（浸潤がん罹患率減少効果）のまとめ

研究の質	参加者数 (RCT数)	経過観察年中央値 (範囲)	研究の質 (Quality)	一貫性 (Consistency)	一般化 (Generalizability)
全研究	374,874 (6)	6 (3.6-12.0)	High	Low	High
細胞診・HPV併用	122,718 (6)	6.8 (6.0-12.0)	High	Low	High
HPV単独	252,156 (6)	4.5 (3.6-7.8)	High	Low	High

結果のまとめ	浸潤がん発生数 (発生率, %)		相対リスクHR (95%信用区間)	絶対イベント数		Level of evidence
	細胞診	HPV		対照 (細胞診) , 100,000人年対	リスク差 , 100,000人年対	
全研究	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人減少から0.9人増加)	Moderate
細胞診・HPV併用	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人減少から1.2人増加)	Moderate
HPV単独	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人減少から11.2人増加)	Moderate

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)
* 真陰性数	88,400(85,500-90,800)	88,600(86,100-90,600)	82,700(67,000-91,300)	94,800(89,700-94,800)
		+4,400/10万	+10,100/10万	

()内は95%信頼区間

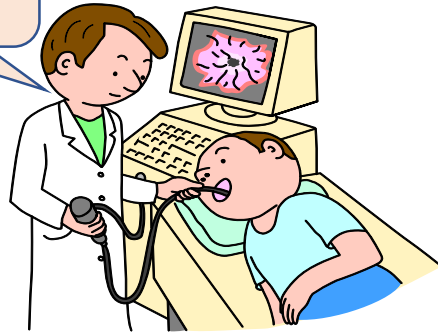
* CIN2以上に対して

偽陽性はなぜ不利益になる？

胃や大腸の場合



何もなさそうですね。



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
に通院してく
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？



HPV検査を用いた子宮頸がん検診の利益と不利益

利益

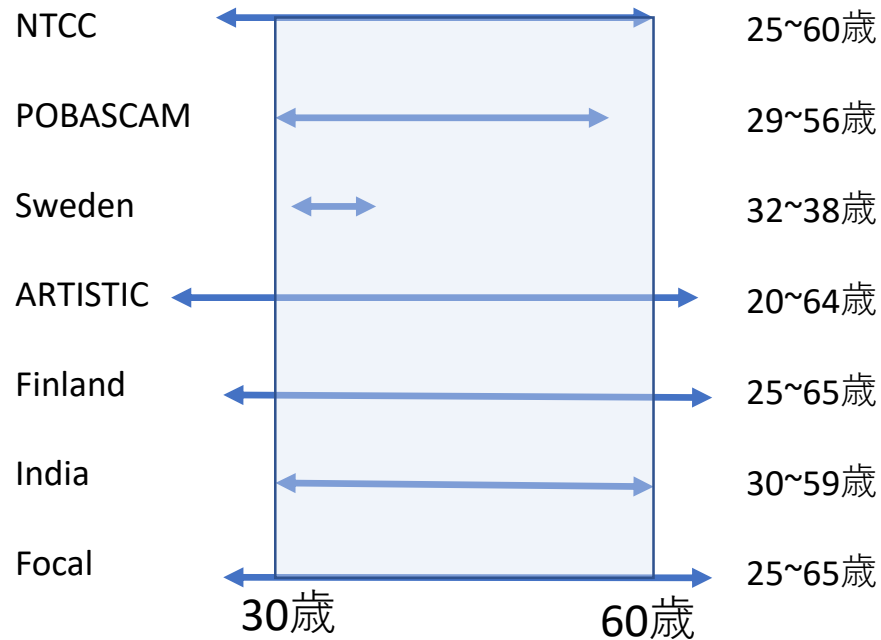
- 10万人の受診で細胞診単独検診よりも
更に1.6～4.8人の浸潤がん罹患を減少させる可能性がある。
(ただし弱い証拠(≡統計学的に有意な減少ではない)であり、状況によっては細胞診単独の方が良い場合もあり得る)

不利益

- 併用法はCIN2+に進展していない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。

対象年齢（HPV検査）の検討

RCTでの有効性を評価した年齢



要精検率の年齢での変化

	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69
HPV 感染率 (%)	21.7	9.9	1.9	11.3	0

Ishi K, et al. JOGR 2004

60-64歳の新規感染率は1.7%（Kaiser study）

浸潤がん罹患率比

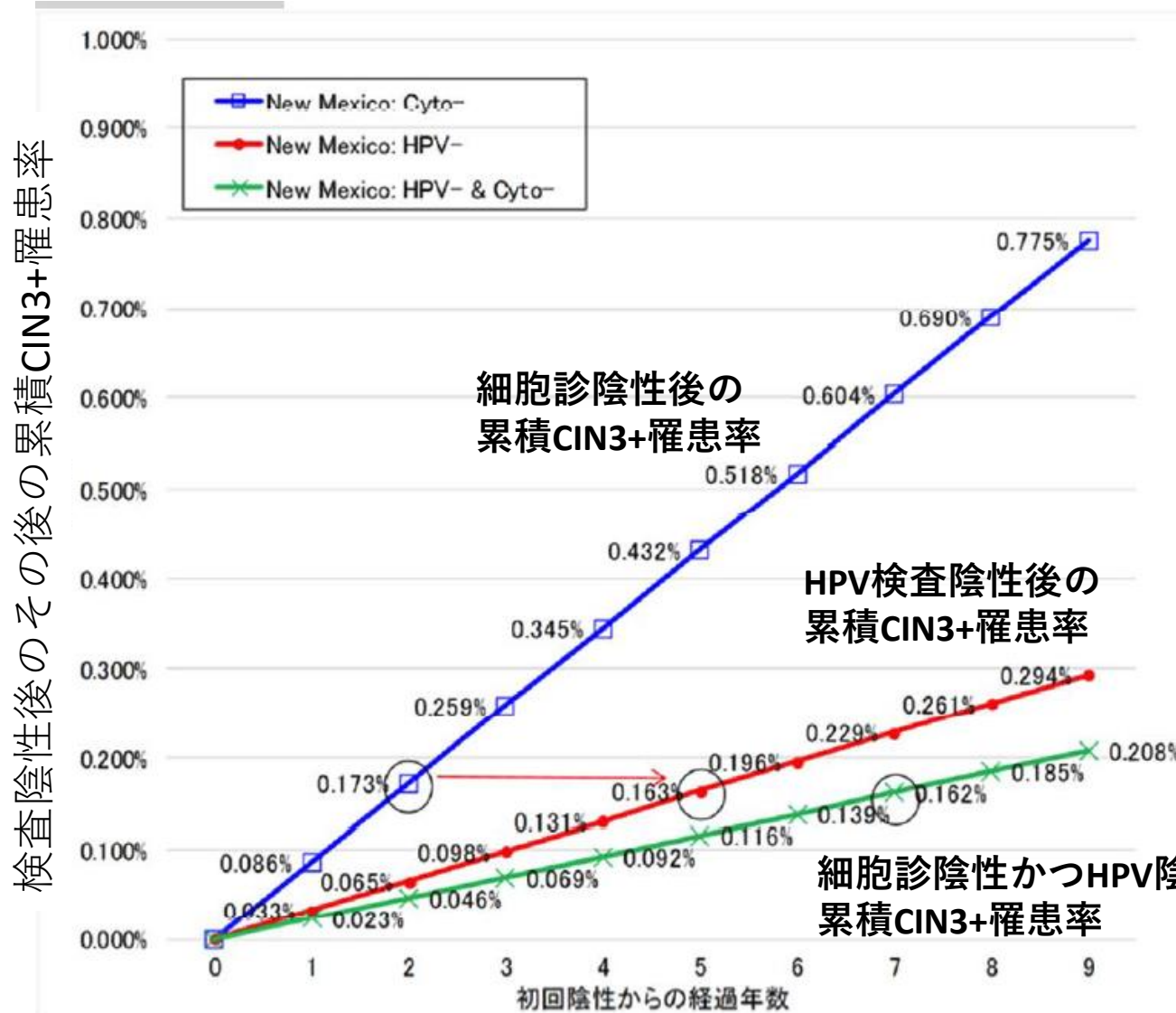
年齢	罹患率比
<30y.o	0.98(0.19-5.20)
30-34y.o	0.36(0.14-0.94)

(Ronco, et al. Lancet 2014)

対象年齢は30～60歳が妥当

検診間隔(HPV検査)

Wheeler CM, et al. Int J Cancer, 2014より作図

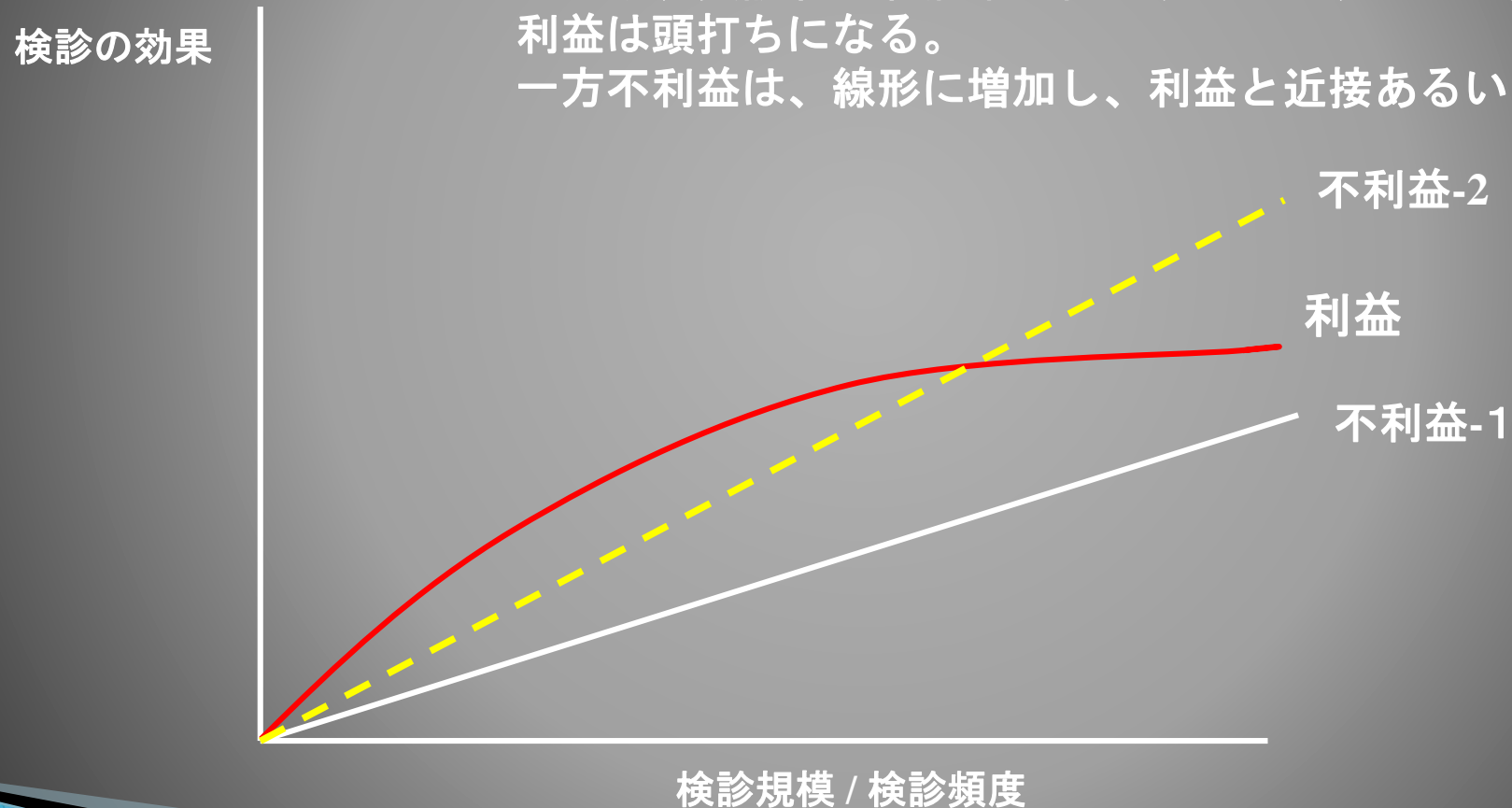


細胞診陰性後の
その後の累積CIN3+
罹患率と比較し
同等になるのは5年後

HPV検査の検診間隔は
5年が推奨される。

スクリーニング(検診)の質と効果

検診規模の拡大によるrepeatorの増加や、検診頻度を増やすことにより、受診者の有病率が低下するので、がんは見つからず、利益は頭打ちになる。
一方不利益は、線形に増加し、利益と近接あるいは上回る。



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			<p>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。</p> <p>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。</p>	<p>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。</p>

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。

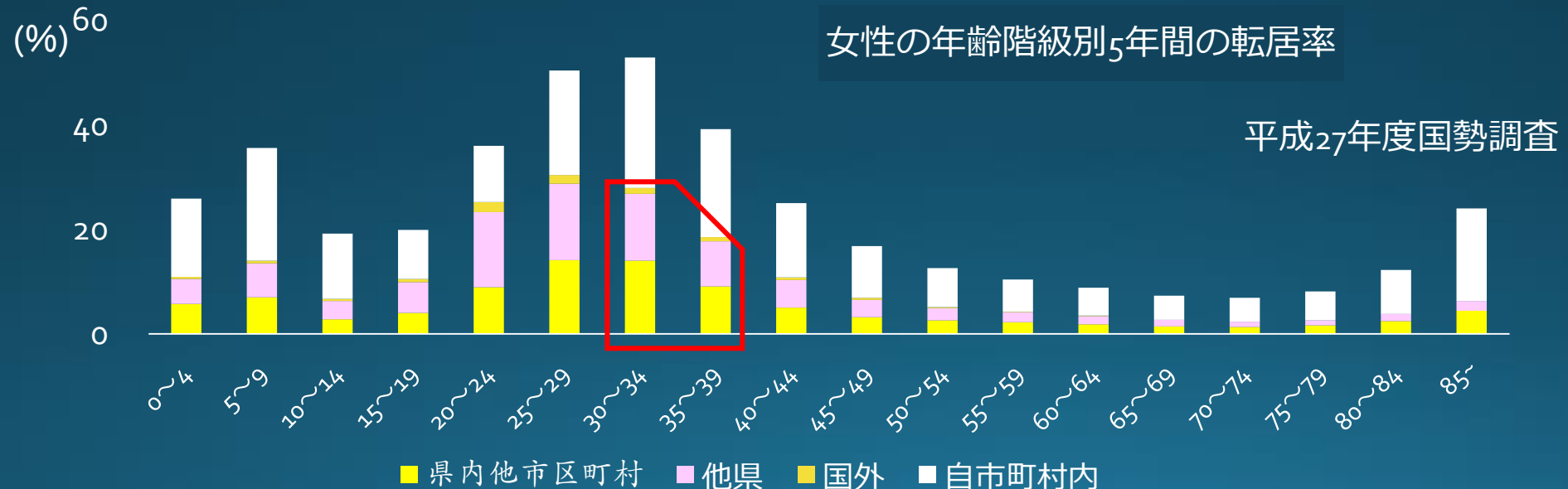
子宮頸がん検診の推奨グレード(2019)-3

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。

アルゴリズムの標準化

- 経験と勘に基づいた判断は求められておらず、ガイドラインに基づく標準化が求められている。
- 子宮頸がんの患者の多くは若年から中年であり、転居率が高い。地域や医療機関によって検査や治療が異なることは適切ではない。



国内統一版のアルゴリズムの作成が必須

HPV検査を用いた検診を導入するにあたっての課題-2

フォローアップ順守率低下による検診効果の低下

各判定結果毎のフォローアップ順守率(%)のシナリオ

		1 st round	CIN3+	1	2	3	4	5	6	7	8
5年毎の併用法 9年目のデータ	ASCUS<, HPV+	146	92	100 ^(%)	100	90	90	90	80	70	50
	ASCUS<, HPV-	19	4	100	100	90	90	90	80	70	50
	ASCUS, HPV+	185	37	80	70	80	80	80	70	70	50
	ASCUS, HPV-	330	4	80	70	70	70	70	70	70	50
	NILM, HPV+	724	31	80	70	50	30	10	10	10	0
	NILM, HPV-	18,562	3								
発見数			171	153.6	146.4	134.3	128.1	121.9	108.6	99.0	68.5
Sensitivity(%)				89.8	85.6	78.5	74.9	71.3	63.5	57.9	40.1

20,000人
29-61歳

POBASCAM
(Lancet Oncol 2012)

まとめ

- +更新された「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」では、HPV検査単独法、細胞診単独法を推奨Aとして実施を推奨した。
- +対策型がん検診は、国の公衆衛生施策として行われるべきもので、地域差のないルールで行われるべきものである。
- +他のがん検診とは異なり治療介入まで年数を要する前がん病変を標的としていることから、診断までのアルゴリズムは最も重要であり、その標準化がHPV検診の導入に不可欠である。