第35回がん検診のあり方に関する検討会	資料２
令和４年５月25日	

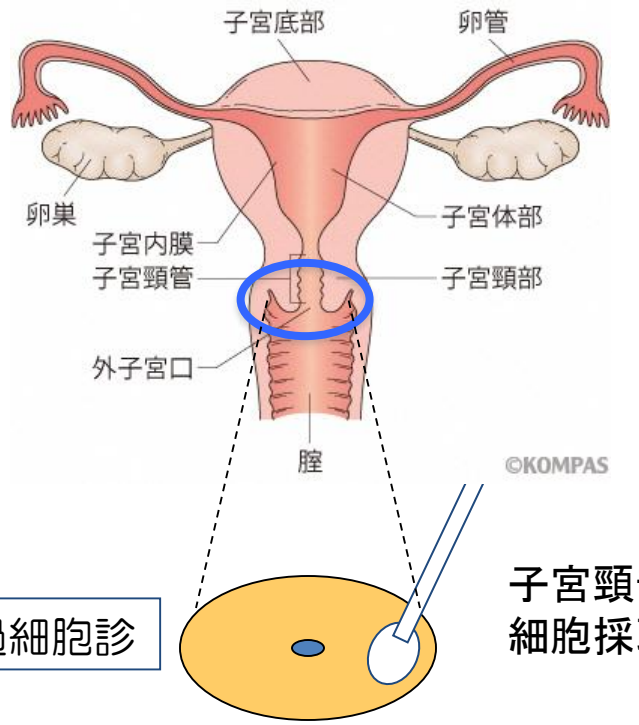
子宮頸がん検診におけるHPV検査導入の検討

アルゴリズム，実施体制，導入についての課題

慶應義塾大学医学部 産婦人科学教室
青 木 大 輔

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
子宮頸がん検診におけるHPV検査導入に向けた実際の運用と課題の検討のための研究
研究代表者

擦過細胞診を用いた子宮頸がん検診



子宮頸部擦過細胞診

子宮頸部より
細胞採取

パパニコロウ
染色

スクリーニング／判定

陰性

陽性（要精検）

↓

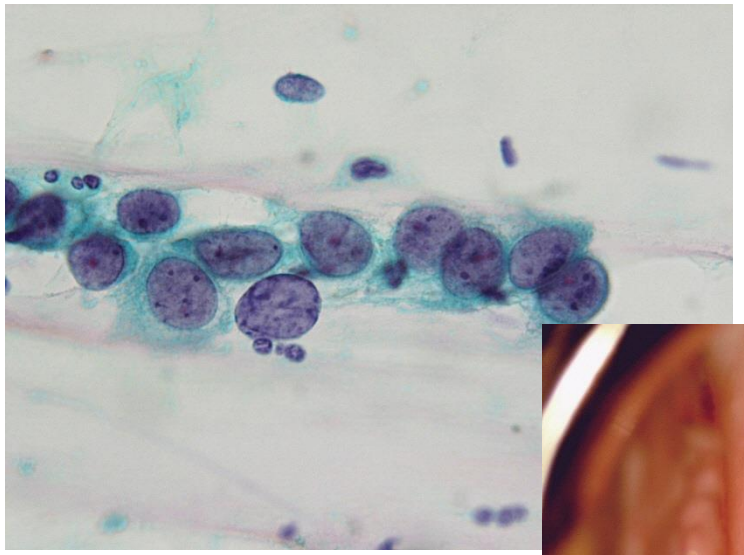
精密検査

コルポスコープ診
組 織 診

健康増進事業による子宮頸がん検診 （2004年～）

対　　象：	２０歳以上
検診間隔：	２年
方　　法：	子宮頸部擦過細胞診

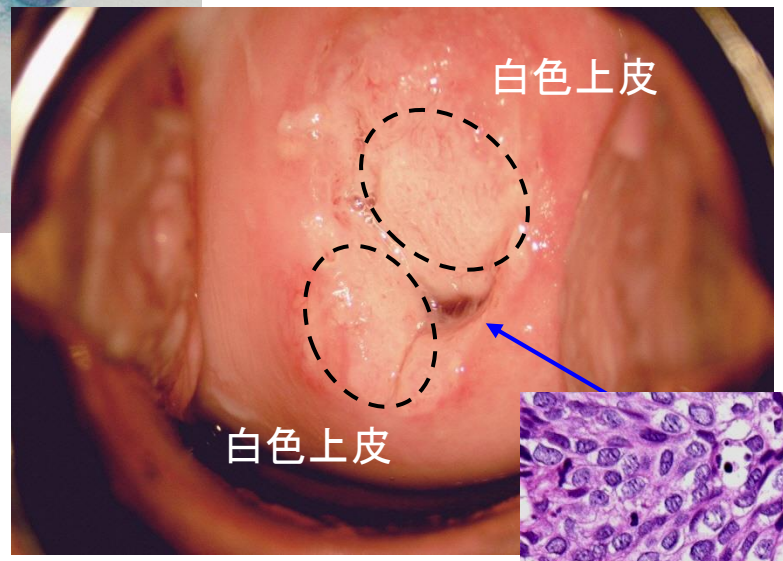
子宮腟部擦過細胞診



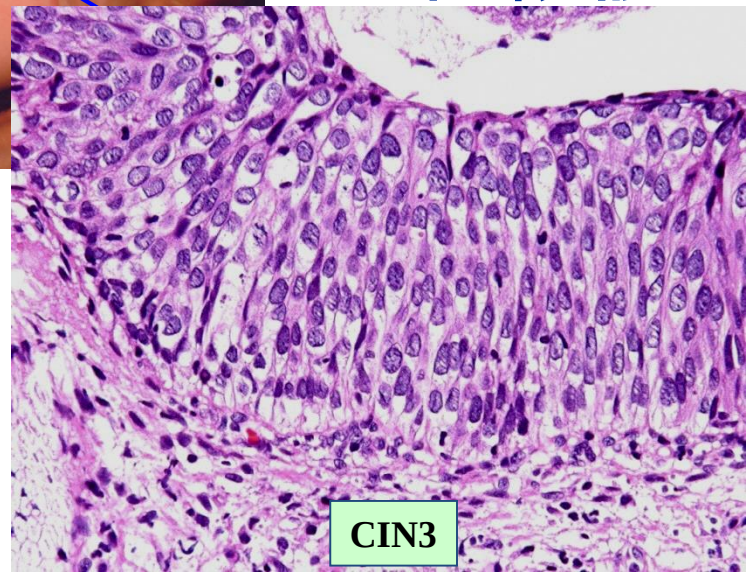
経過観察

CIN1
CIN2

コルポスコピー



組 織 診

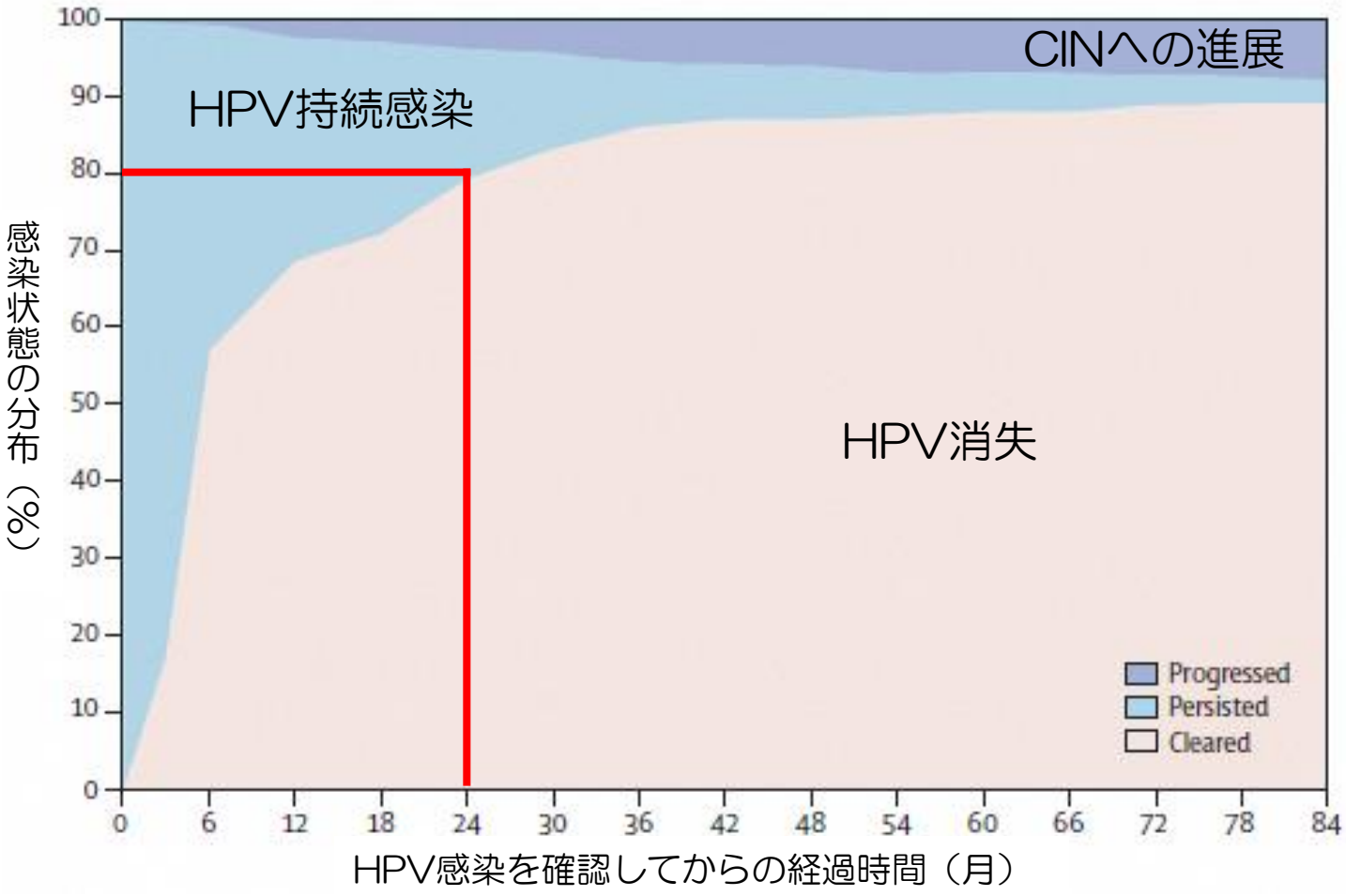


CIN3
上皮内腺がん（AIS）
浸潤がん

治療

CIN; cervical intraepithelial neoplasia
AIS; adenocarcinoma *in situ*

がん検診でみつかるHPV検査陽性は、ほとんどが一過性のHPV感染である

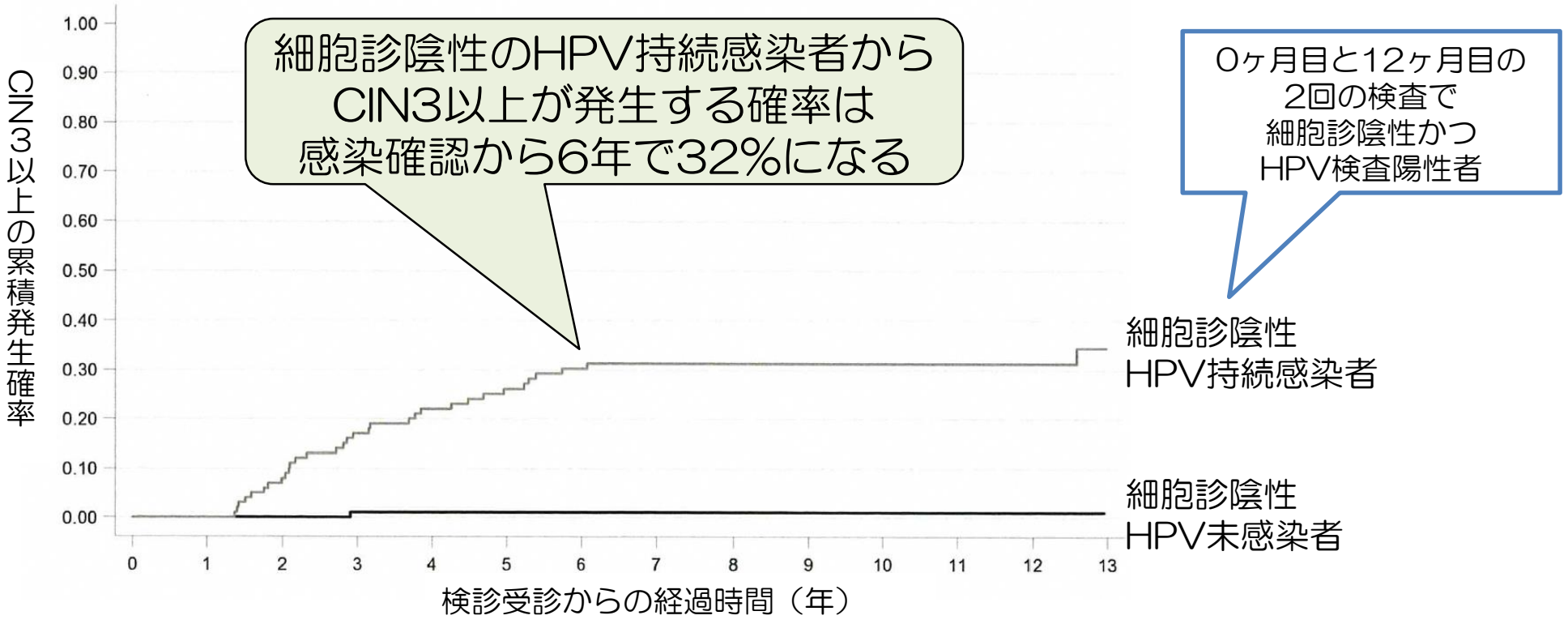


HPV感染は24か月で8割が消失 → 一過性の感染

Schiffman M., Lancet. 2007

HPV持続感染者からのCIN3以上の病変の発生率

Swedescreen（N=12,527） 32-38歳



Elfgren K., Am J Obstet Gynecol, 216, 264.e1, 2017

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

国立がん研究センター 社会と健康研究センター

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

有効性（浸潤がん罹患率減少効果）と不利益（偽陽性）を指標として検討：

- 細胞診と比較して、HPVを含む方法では１万人あたり浸潤癌罹患者数は２～３人減少する。
- 浸潤がん罹患率減少効果は、HPV検査単独法とHPV検査＋細胞診併用法で大差はない。
- 細胞診と比較して両者とも偽陽性者数は増加する。偽陽性者数を指標とした不利益は、細胞診、HPV検査単独法よりも細胞診＋HPV検査併用法で明らかに大きい。

HPV検査陽性者の大半（例：細胞診陰性/HPV陽性者）は、その時点では病変を有さず、そのごく一部が数年後に有病者となり得るため、これらのリスク保持者の長期間の追跡管理が検診の効果に大きく影響する。

HPV検査を用いた検診は、実現可能性のあるアルゴリズムの構築と検診の精度管理を含めて、適切な検診の運用ができる場合にのみ実施すべきである。

3つの検診手法の長所/短所

検診手法	長 所	短 所
細胞診単独法	• 浸潤がんの死亡率・罹患率減少効果についてエビデンスがある。 • 現在の検診事業のインフラをそのまま使用できる。 • 検査の特異度が高い • 要精検率は低い	• 細胞検査士の育成など人的資源を要する。 • 検診間隔：２年
HPV検査単独法	• 浸潤がんの罹患率減少効果についてエビデンスがある。 • 検査の感度が高い • 細胞診単独法に比較して検診間隔の延長が可能：５年程度	• 要精検率は高い • 偽陽性が多い • アルゴリズムがやや複雑になるため、運用が難しい • 追跡精検の検査項目/時期の設定、遵守のための準備が必要 • 新たな体制整備、人員確保が必要
HPV検査＋細胞診併用法	• 浸潤がんの罹患率減少効果についてエビデンスがある。 • 検査の感度がもっとも高い • 細胞診単独法に比較して検診間隔の延長が可能：５年程度	• 要精検率はもっとも高い • 偽陽性が最も多い • アルゴリズムの複雑さによりその運用が難しい • 追跡精検の検査項目/時期の設定、遵守のための準備が必要 • 新たな体制整備、人員確保が必要

がん検診のアルゴリズム

がん検診のアルゴリズムとは？

- がん検診では、有効性の証明された検診手法の選択も大切だが、検診結果ごとにどのような検査（精密検査）をいつ行うかなどを定めることが必要。

  → これを定めたもの：「アルゴリズム」

- それを遵守することで、がん検診の目的（死亡率減少／罹患率減少）を達成することができると考えられる。

- がん検診の受診者、提供者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。

日本産科婦人科学会HPより改変引用
https://www.jsog.or.jp/uploads/files/jsogpolicy/HPV_Part4.pdf

各種アルゴリズムの検討

【検討項目】
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のアルゴリズムについて、要精検の定義、精密検査の内容、リスク保持者（HPV陽性/細胞診陰性）の追跡管理方法などを検討する。

【検討対象とするアルゴリズム】
以下のI～IVのカテゴリーのアルゴリズムを調査対象とする。

I. 「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン」の評価対象となったRCTで採用されたアルゴリズム

II. 国のプログラムとして導入されている検診のアルゴリズム

III. 上記以外のガイドライン等に掲載されているアルゴリズム

IV. わが国の検診の評価研究で用いられているアルゴリズム

各種アルゴリズムの検討結果

- 有効性評価に用いられた研究のアルゴリズムを対象に、記載の仕方の統一と構成する項目（トリアージ精検、確定精検、追跡精検）による整理した。

- これらにより、3つの精密検査の組み合わせに特徴付けられるアルゴリズムのパターンは
  細胞診単独法：3パターン
  HPV検査単独法：3パターン
  細胞診+HPV検査併用法：2パターン
  であった。

↓

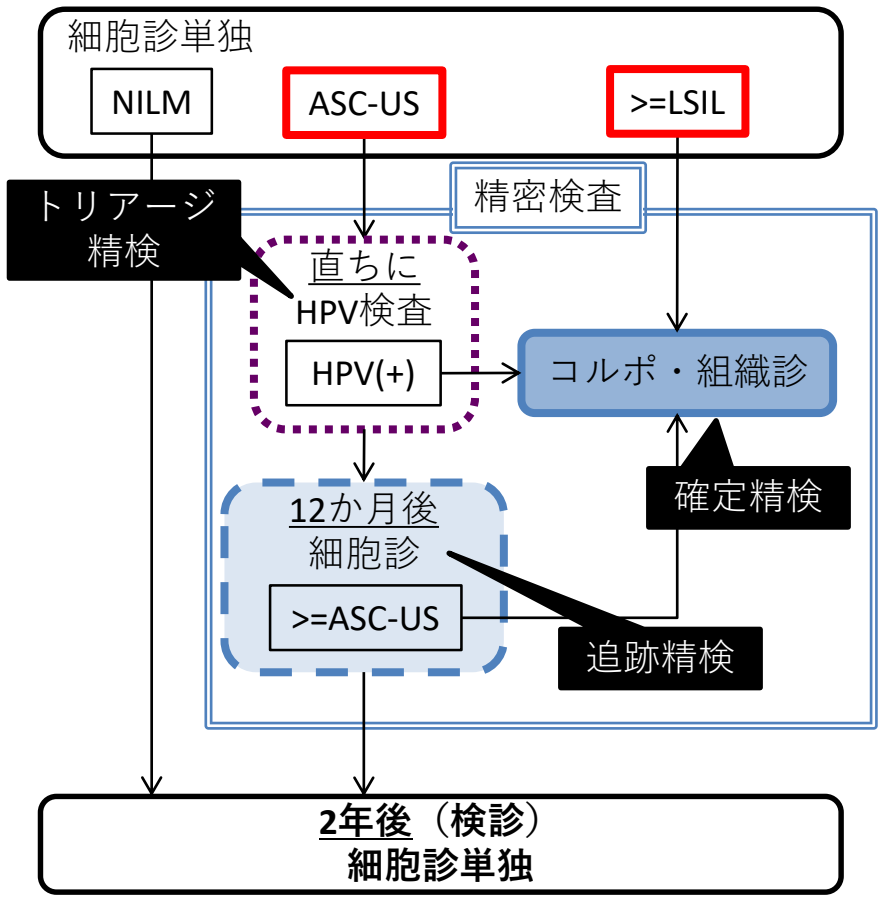
「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン」で示された検討結果より
HPV検査を用いた検診のうち、推奨度Aの「HPV検査単独法」によるアルゴリズムを提示
（国のプログラムとして採用されている検診では，細胞診＋HPV検査併用法はなかった）

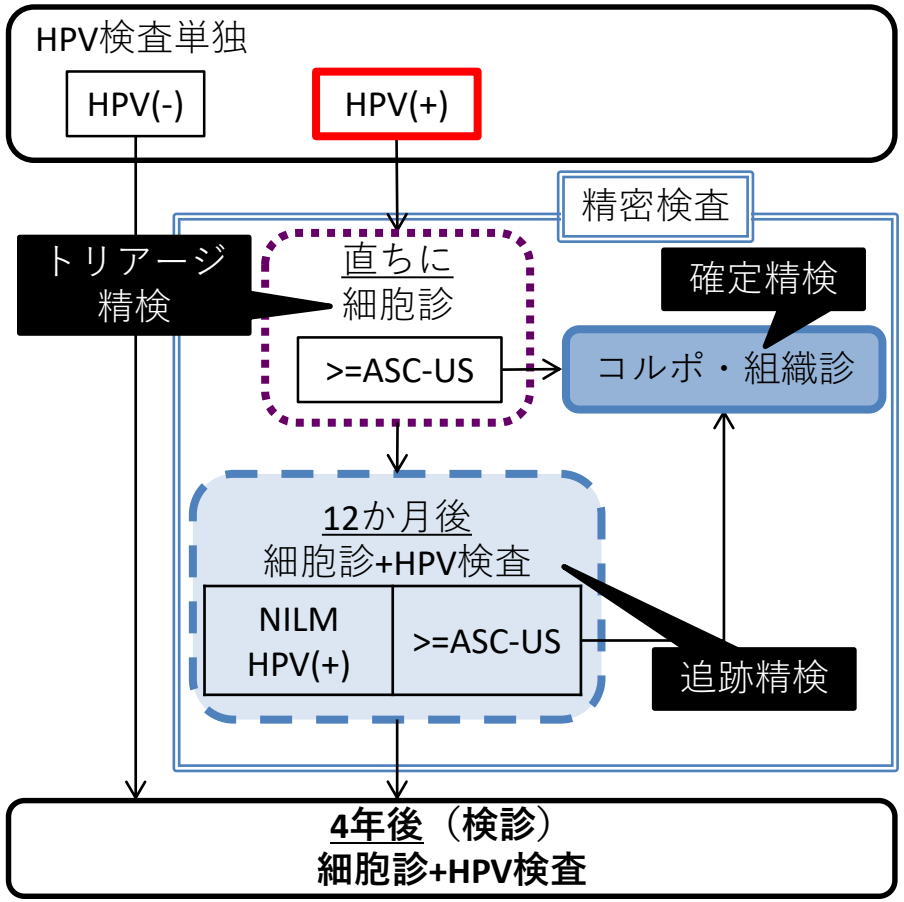
アルゴリズムを構成する項目(主に精密検査)の整理を試みる （例：FOCAL研究）

要精検者：baselineの検診で「陽性」とされたもの全て

精密検査：要精検者が「コルポ・生検」または「次の検診」となるまでに受診するすべての検査

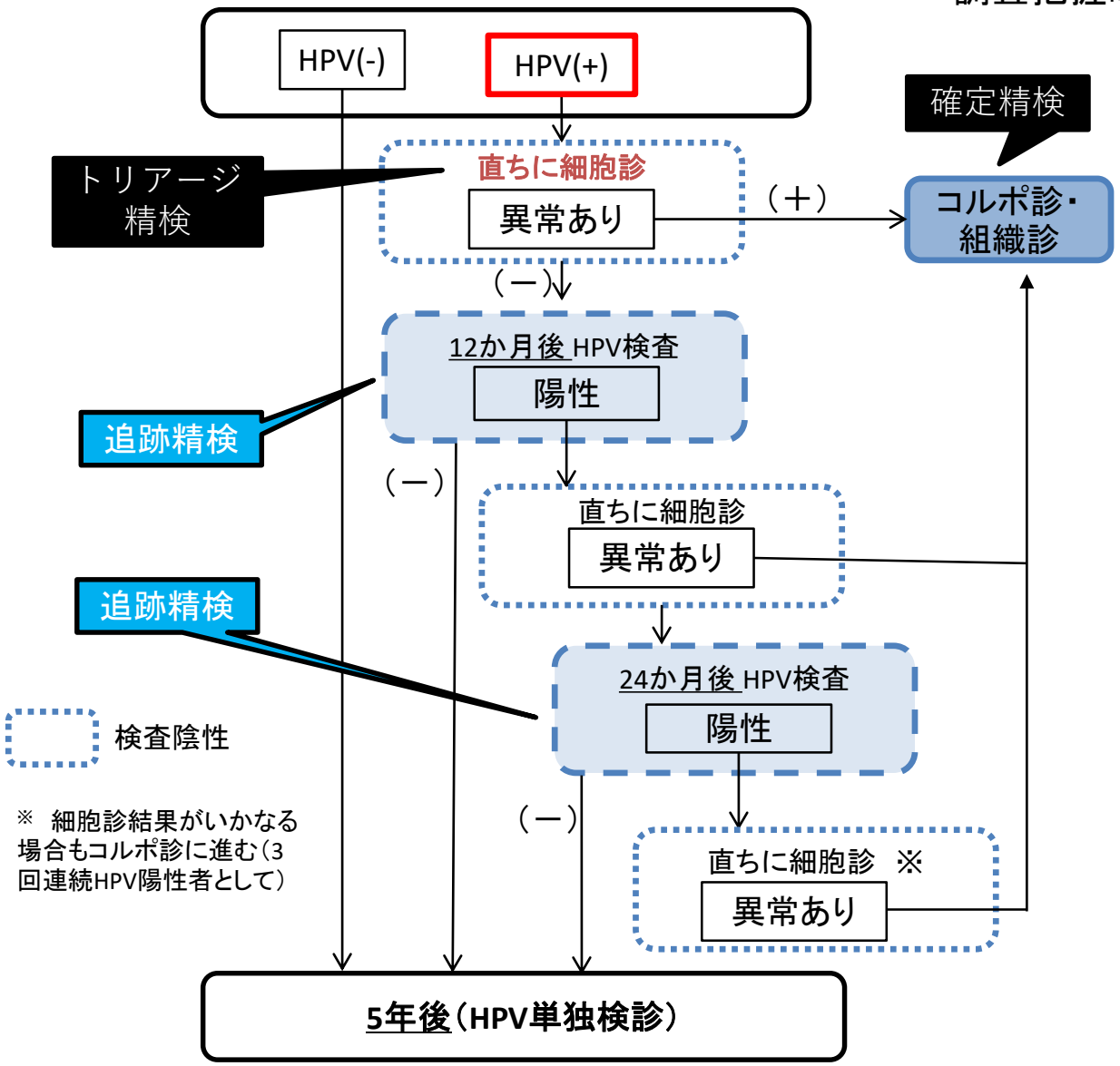
- 確定精検：コルポスコープ診や組織診による確定診断を得るための検査
- トリアージ精検：baselineの検診判定直後に疾患リスクの選別の目的で実施する確定精検以外の検査
- 追跡精検： baselineの検診判定後、確定精検を経ずに実施する確定精検、トリアージ精検以外の検査

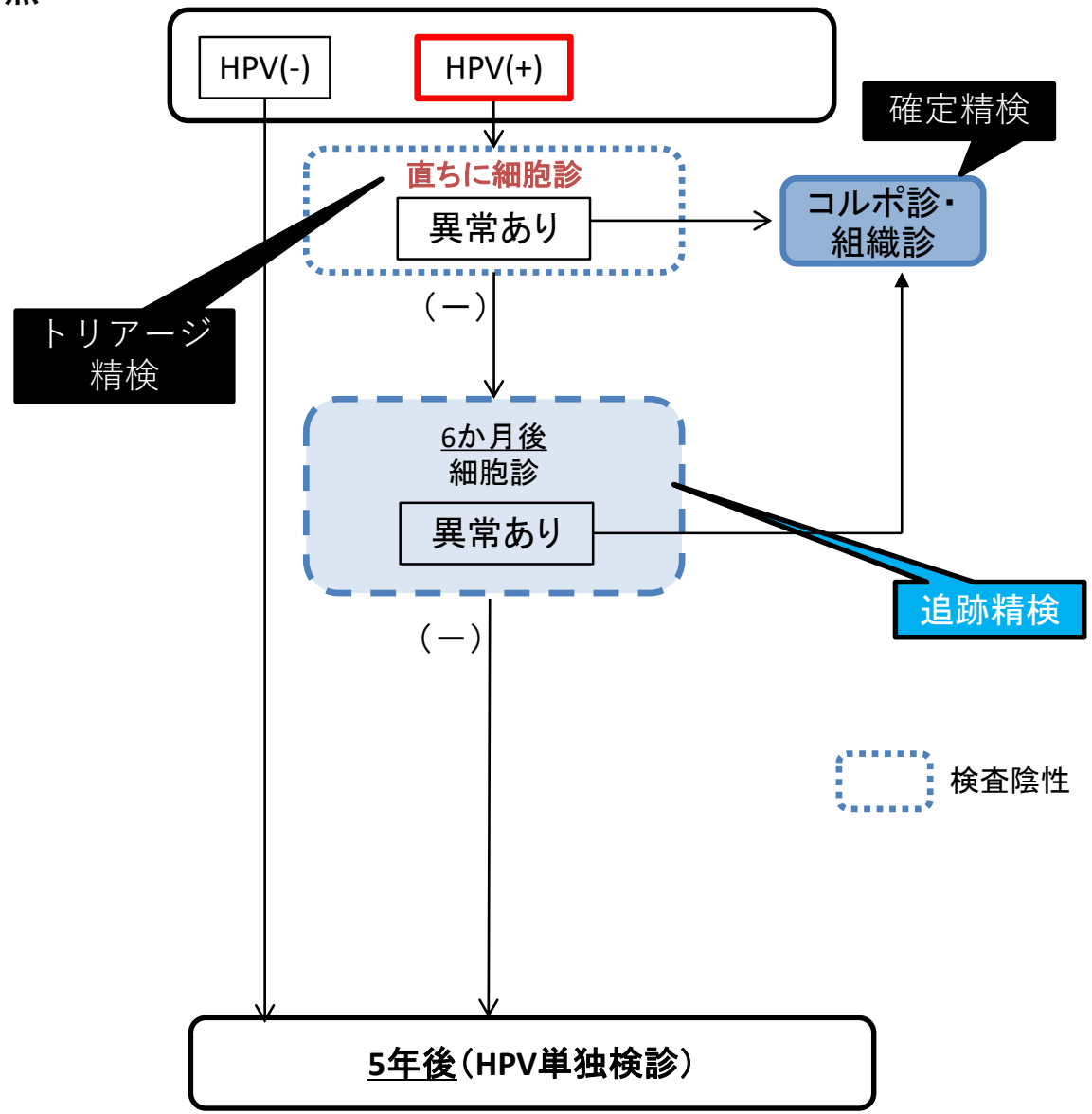




英国　海外の細胞診陰性/HPV陽性者に対する追跡精検の例　オランダ

調査把握時点





Guidance Cervical screening care pathway
https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-care-pathway/cervical-screening-care-pathway　より作図

https://www.rivm.nl/documenten/framework-for-execution-of-cervical-cancer-population-screening
より作図

追跡精検としての細胞診とHPV 検査の長所/短所

追跡精検の方法	長 所	短 所
細胞診	• 現在のわが国の診療のインフラをそのまま使用できる • 判定結果に対する取扱いが明確（ASC-US以上はコルポ診・組織診）	• 診療（CINの管理など）で行われる細胞診との差異が現場で誤認されやすい • 受診者を含む検診関係者のアルゴリズムの理解が必要 • 初回検診と追跡精検の方法が異なるので、受診者を明確に区別する必要がある（精検受診勧奨に必要） • 精検手法としてHPV検査より感度が低く、特異度が高い
HPV検査	• HPVの持続感染によって病変が発生するというエビデンスを論拠としている • 検査結果に対する取扱いが、初回検診と同じ方法なので理解しやすい（陽性であれば細胞診、陰性であれば次回検診） • 精検手法として細胞診より感度が高く、特異度が低い	• 受診者を含む検診関係者のアルゴリズムの理解が必要 • HPV陽性／細胞診陰性が増加する • HPV陽性者の経過観察の方法についてコンセンサスが必要 • 受診者への説明が複雑 • 保険診療としては現状ではできない。

HPV 検査を用いた検診のアルゴリズム内での HPV(+)かつ細胞診陰性者の管理方法の検討が必要

HPV検診では、HPV検査が「病変」でなく「HPV感染」を検出する検査であるため、
HPV陽性者の多くは、トリアージ精検として行う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（HPV＋/細胞診陰性）である。

したがって、このHPV＋/細胞診陰性者に対する精密検査には直ちにコルポ診・組織診はふさわしくなく、
長期的な経過観察による追跡精検の過程での病変の発見が大切。

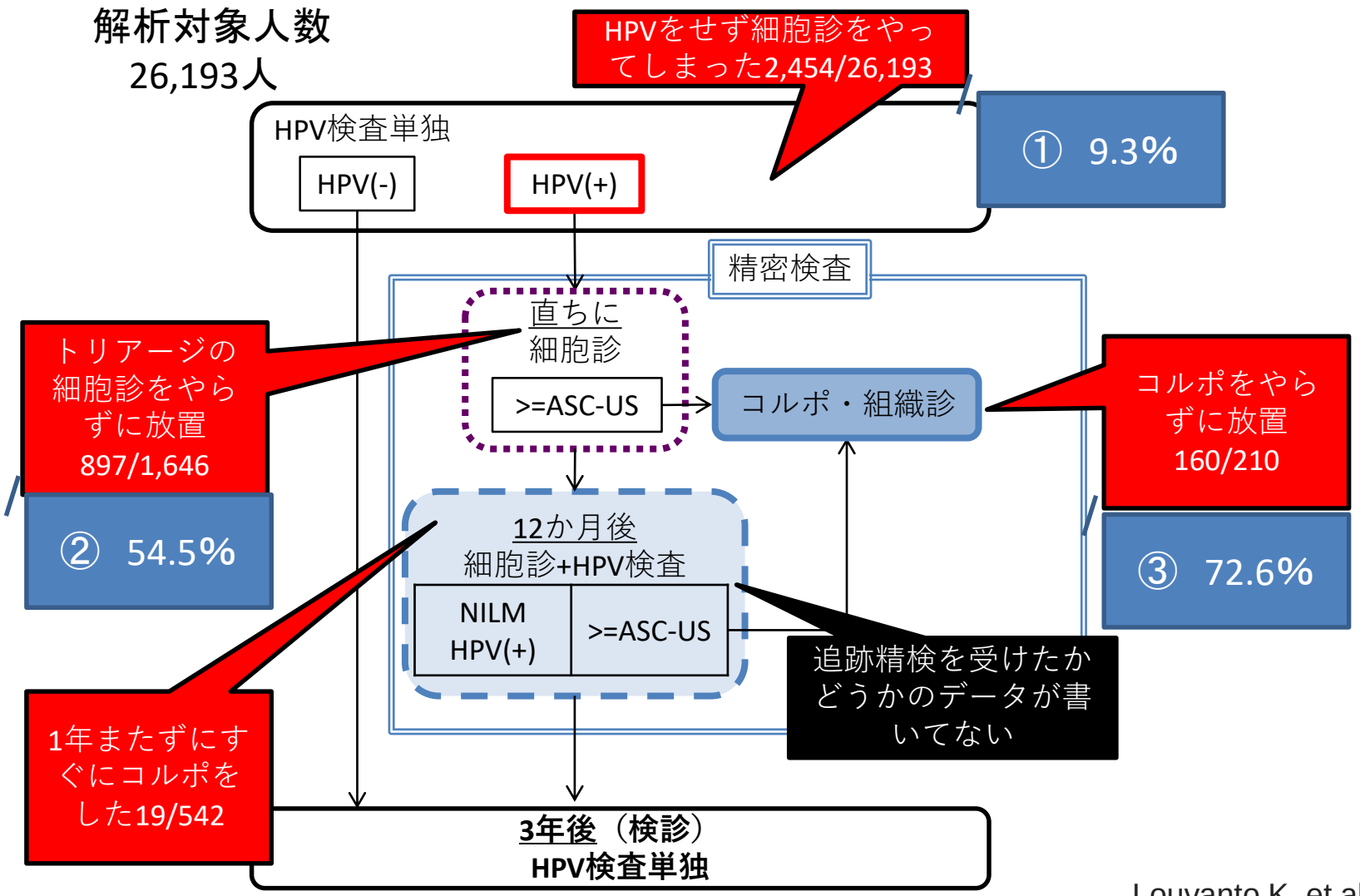
実際、わが国の研究におけるHPV検診でのHPV＋/細胞診陰性者の割合は、

5.4% (Kono K et al. J Gynecol Oncol. 2021)
10.2%（Kurokawa T et al. Cytopathology. 2018）
10.4% (Morisada T et al. Cancer Epidemiol. 2017)

などの報告がある。

この数字は、細胞診単独検診のASC-US以上を検診陽性としたわが国の現状（約2%）と
比べてかなり大きい。

VASCARの運用上の問題（HPV単独法）



アルゴリズムを遵守した運用の難しさを示している

HPV-Pap triage protocolを、医療従事者に教育し続ける必要がある

カナダ　モントリオール
2014年報告

Louvanto K, et al. Am J Obstet Gynecol. 2014. PMID: 24373948

アルゴリズムの運用に関連する課題

- HPV検査を含む検診は30歳以上が対象、20歳から30歳未満は細胞診 → 30歳未満と30歳以上によって、検診手法と次の検診の時期が変わってくるが、受診勧奨は可能か
- 検査結果によって次の精検の時期が異なる →結果把握に基づく精検受診勧奨は可能か
- HPV陽性者に対して細胞診（トリアージ精検）や次のHPV検査（追跡精検）を行う場合 → 現行では保険適応ではない

精度管理のしやすいアルゴリズムであるか否か
個々の受診者の経時的な結果の把握と管理が必要
データ収集管理体制の確立、それに関わる人員の確保

HPV検査導入までのスケジュールと役割分担（案）

エビデンス調査検討（～2023年度）	研究班	厚労省
使用可能なHPV検査キットの条件 検体の取り扱い等の基準	学会等と調整しながら決定	–
診断までのアルゴリズムの提案	○	–
検診結果の管理方法、運用体制 （誰がどこで何をするか）	○	保険適用等に関する整理
検診を実施・運用するための ガイダンス作成	研究班？ 学会？	あり方検討会？

導入準備段階（2023年度～）	研究班	厚労省
保険適用等に関する検討	–	○
検診結果登録システムの改正	案を出す	○
検診関連業務の人員や仕事内容の 整理と体制整備	何が必要かの整理 （実際の整備は検診機関、医療機関）	検診機関、医療機関への通知？
検診の精度管理のための モニタリングの準備	検診チェックリスト案、 事業報告項目案の作成	検診チェックリスト、 事業報告の準備
医療従事者および検診対象者への情報発信の準備	–	○

まとめ

(1)HPV 検査を用いた検診のアルゴリズム内の未確定の部分

諸外国の有効性評価に関する研究でHPV検査陽性者に対する対応はまちまち.

追跡精検として細胞診を用いるのか、HPV検査を用いるのか.

(2) HPV 検査を用いた検診を運用する際の主な課題

複雑化するアルゴリズムに関連する課題.（体制整備、データ収集管理体制の確立）

検診対象者の確定、精検対象者の結果の経時的把握、検診受診勧奨、精検受診勧奨、再勧奨、トリアージ精検、追跡精検は保険適応の範囲にするか？

2つの方法によるアルゴリズムの併存を管理できるか（30歳未満と30歳以上）

複雑なアルゴリズムに対応するため検診関係者への持続的教育、受診者への適切な説明

HPV検査キットの選定、細胞診について液状化検体法導入の可否

HPV検査の子宮頸がん検診への導入に向けて、（1）未確定部分と（2）課題などに対する検討と対策が必要