

子宮頸がん検診管理方式における米国、豪州、欧州と日本の現状

豊田 進司

奈良県総合医療センター産婦人科

要旨

子宮頸がん検診管理方式における米国、豪州、欧州と日本の現状について解説する。米国では2020年4月に公開されたASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) ガイドライン2019が子宮頸がん検診管理方式における根幹をなすものであり、世界の標準となる指針である。豪州では細胞診による検診が2017年12月よりHPV (human papillomavirus) 検査単独へ変更した。欧州ではHPV検査単独から開始とするガイドラインがあるものの国ごとに管理方式の差異を認めた。日本の現状として、頸部細胞診HSILのみでは治療が容認されないことと、生検でCIN2の場合の取扱いが世界と異なった。子宮頸がん検診管理方式における世界の潮流として、初回スクリーニングとしてHPV検査を優先したのちにHPV陽性者に対象を絞り細胞診を実施する流れがあり、細胞診HSILに対する即時の診断的LEEP (loop electrosurgical excision procedure) 治療の容認を認めた。世界と日本の間には子宮頸がん検診管理方式に乖離を認めるものの、今後はその乖離を近づけることが肝要と考える。

Keywords : ASCCP2019ガイドライン、HPVワクチン、子宮頸がん検診

I. はじめに

子宮頸がん検診はHPV (human papillomavirus) 検査、細胞診等のスクリーニングから始まり、コルポスコピー検査と生検による精密検査を

経て、高度頸部上皮内病変 (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) を拾い上げて、治療することが大きな目標となる。子宮頸がんは紀元前400年前のヒポクラテスの記述から始まり、病因に関する記述は1842年にRigoni-Stern (イタリア) が修道女の病歴より頸癌発生に性交渉が関係と考えたのが最初であった。子宮頸部の簡易な検査法としては1924年にヒンゼルマンがコルポスコピーを考案し、1928年にパパニコロウにより現代の細胞診断学が確立された¹⁾。なお、子宮がん検診の近年の発展はベセスダ式報告様式の開始に負うことが大きい。これは1987年、米国ウォールストリート誌に綿棒での細胞採取量が頸部ブラシの約20分の1に過ぎず、少ない細胞数から得られた細胞診の結果には疑念があるとの記事が掲載され²⁾、当時の大きな社会問題に発展したことが発端である。その後、細胞採取器具として頸部ブラシが推奨されて細胞数が多く回収されるようになり不適正な検体は減少した。ところが一方で、腺細胞、化生細胞、扁平上皮異形成細胞等を含む移行帯細胞や腺細胞深部からの未知細胞や、内膜細胞、他の新生物の出現が著明に増加し、分類不可能な非新生物の出現のため現場が混乱し、当時使用されていたパパニコロウ分類では現場が対応できなくなったため、米国癌施設会議が開催され1988年にベセスダ式報告様式が創設された³⁾。ベセスダ式報告様式の創設の後の2001年に、主要29米国内外機関が関与した異常頸部細胞診と頸がん前駆体の管理に関する初めての管理ガイドラインとしてASCCPガイドラインが公表された。この

ガイドラインにおいて、ASC-USの場合にコルポスコピーが推奨された⁴⁾。ASCCPガイドラインは2020年4月に最新版としてASCCPガイドライン2019が公表された(通称、ASCCP2019)^{5,6)}。ASCCP2019は150万人を対象にした17年間の観察期間におけるCIN3+(CIN3, 扁平上皮癌、上皮内腺癌、頸部腺癌のいずれかを含む)の5年間での発生率を基にして詳細に述べられた。豪州ではスクリーニング検査は2017年12月よりHPV単独検査に変更となった⁷⁾。欧州でも基本的にはHPV単独検査をガイドラインとしている⁸⁾。本邦では2008年にベセスダ式報告様式の導入が決まり、当面はそれまでの日母分類、いわゆるパパニコロウ分類と併用され、2014年よりベセスダ式単独使用となった⁹⁾。また、本邦でもガイドラインとして2011年より日本産婦人科学会と日本産婦人科医会により編まれた産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編が公表され、現在2020年版が最新である¹⁰⁾。頸がん検診プログラムを設計する背景として予防的HPVワクチン接種の状況も重要である。以上をふまえて、子宮頸がん検診管理方式における米国、豪州、欧州と日本の現状と差異を考える。

II. 米国の現状

(1) ASCCPガイドライン2012までの状況と日本のガイドラインとの関係

ここでは日本と米国の管理ガイドラインが密接な関係にあることと臨床上の取扱いに差が存在することを述べる。米国では子宮頸がん検診の管理方式としてASCCPガイドラインが標準であり、日本のガイドラインにも強い影響を持つ¹⁰⁾。このガイドラインは子宮頸部新生物前駆体の管理に関する、主要29米国内外機関が関与した初めての管理ガイドラインとして2002年に公開されたASCCPガイドライン2001(通称、ASCCP2001)から始まる⁴⁾。その後2007年と2013年と改定され、2013年に公開されたASCCP2012では同リスクに同じ方法で管理の原則となった。これは例えば、ASC-US(atypical squamous cells, undetermined significance)でHPV検査が陽性の場合の5年間の

CIN3+の発生率は6.8%であり、LSIL(low-grade squamous intraepithelial lesion)での5.2%と同様の発生率である場合に両者を等しい方法で管理する、という考え方である(図1)¹¹⁾。そのため、ASC-USでHPV検査が陽性では即時にコルポスコピー検査が推奨されるとともに、HPV検査が陰性の場合には受診間隔の延長が図られることになった。HPV検査の使用が有効な医療資源の活用と検診受診間隔の延長に大きな役割を果たすこととなった。

なお、ASC-USに対する管理方式は日本のガイドラインもほぼ同様となっている¹⁰⁾。また、ASC-H(atypical squamous cells, cannot exclude high-grade SIL)に対する管理方式も日米では差を認めない^{10,11)}。一方で、HSILに対する管理方式は両者の間に大きな差異を認める^{10,11)}。ASCCP2012では、細胞診HSILの場合に迅速に診断的LEEP(loop electrosurgical excision procedure)かコルポスコピー検査のいずれかの選択が推奨された(図2)。つまり、細胞診がHSILであれば生検を省略して即時の治療が許容されている。しかるに日本のガイドラインにおいては細胞診がHSILでの即時治療は許容されず、治療はコルポスコピー下での生検で得たCIN3に対するものが基本とされ、CIN2に関しては、3~6か月ごとに細胞診とコルポスコピー検査を併用して嚴重な継続管理をする

ASCCP2012:ASC-USの管理

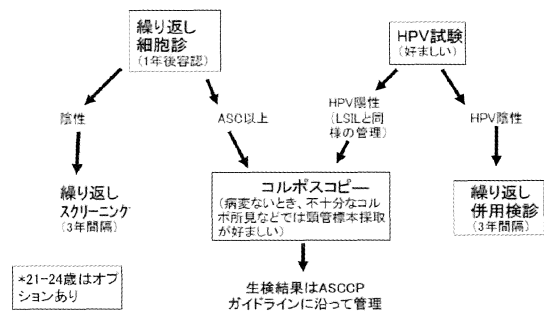


図1. ASCCPガイドライン2012におけるASC-USの管理。HPV試験は陽性であればLSILと同様の取扱いをするとともに、陰性であれば次の受診間隔の延長が図られている。

ことが推奨されている。また、CIN2においては本邦での治療適応基準として1～2年間の病変継続や高悪性度のHPV型の存在、患者の強い希望や、受診へのアクセスが困難な場合が追加されているものの、CIN2以上では基本的に治療を推奨する米国と比較すると本邦では治療への制限が大きくかかっている¹⁰⁾。このことは本邦と米国の間にはHSILに対する管理方式に大きな差異がこれまでに存在していたことを示している。

(2) ASCCPガイドライン2019(通称、ASCCP2019)について

2012年のASCCPコンセンサスガイドライン⁵⁾は、前がん病変と癌へ進行するリスクについて、CIN3+を代理エンドポイントとして推定することにより、どの検査の組み合わせがこのリスクレベルを生み出したかに関係なく、同等の管理の原則に基づく最初のガイドラインであった。それに対して2020年に公開されたASCCP2019はリスクベースの管理コンセンサスガイドラインとして、リスクの、より完全で正確な推定を可能にし、高リスクの個人に、より適切な介入を提供し、低リスクの個人には介入を減らすことを勧奨するものとなった。ASCCP2019は2001年から2017年の17年間における、KPNC (Kaiser Permanente Northern

California) で子宮頸がん検診を受けた150万人の患者に基づく膨大な資料を基にした報告を背景にもち、5年間でのCIN3+の発生率に基づいた管理としてコンセンサスの得られた臨床アクションの閾値を明確に打ち出すことにより、主に5つの臨床状況下における患者個々の管理方式を示したものとなった。5年間でのCIN3+の発生率に基づいた管理における臨床アクションの閾値として、まず4%の発生率を境と決定し、それ以上の場合に迅速な管理を要求し、未満の場合には受診間隔の延長を考慮するものとした。臨床アクションの閾値による6種類の管理分類が示された。管理分類は(a) 臨床アクションの閾値が60%以上で治療を推奨、(b) 25%以上、60%未満が治療、またはコルポスコピーを推奨、(c) 4%から25%未満がコルポスコピーを推奨、(d) 0.55%以上、4%未満が1年以内の再検査を推奨、(e) 0.15%以上、0.55%未満が3年以内の再検査を推奨、(f) 0.15%未満が5年以内の再検査を推奨、である。そして、5つの臨床状況に応じた検討がなされた。5つの臨床状況とコンセンサスの得られた臨床アクションの閾値に応じた管理方式は、(1) 一般スクリーニングにおける異常な結果への対応する状況(表1)、(2) 即時のコルポスコピー検査を必要としない異常なスクリーニング結果に続く、継続管理をした後の状況(表2)、(3) 即時にコルポスコピー検査が要求された場合における、コルポスコピー検査と生検結果へ対応する状況(表3)、(4) コルポスコピー検査下での生検結果がCIN1または良性のために未治療となった患者に継続管理をした後の状況(表4)、(5) コルポスコピー検査下での生検結果がCIN2またはCIN3のために治療を施行した患者の治療後の継続管理をした後の状況(表5)、である¹²⁾。なおASCCP2019ではスクリーニング方法として、①細胞診+HPV検査、②細胞診、③HPV単独のいずれも容認され、スクリーニング開始年齢は25歳とするものの25歳未満の場合にも対応できるように、今回論ずる内容とは別の管理方式を示している。また、米国では女性だけでなく男性にもHPVワクチンが実施されている¹³⁾。

ASCCP2012:細胞診HSILの管理

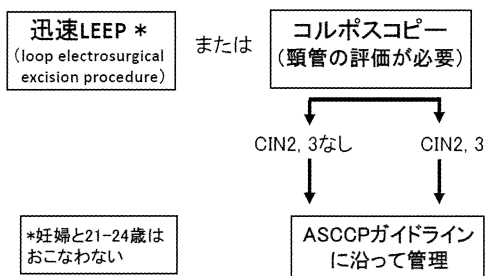


図2. ASCCPガイドライン2012における細胞診HSILの管理。細胞診HSILの場合に迅速に診断的LEEP(loop electrosurgical excision procedure)かコルポスコピー検査のいずれかの選択が推奨された。ASCCP2012では細胞診がHSILであれば生検を省略して即時の治療も容認された。

表 1. ASCCP2019ガイドライン：一般スクリーニングにおける異常な結果に対する管理方式（抜粋）

Age	PAST HISTORY (most recent)	Current HPV Result	Current PAP Result	Number	Number of CIN3+ Cases	CIN3+ 5 year risk (%)
25-65	NO HISTORY	HPV-negative	NILM	1388153	1246	0.12
25-65	NO HISTORY	HPV-negative	ASC-US	25331	83	0.40
25-65	NO HISTORY	HPV-negative	LSIL	3300	47	1.96
25-65	NO HISTORY	HPV-negative	ASC-H	791	26	3.78
25-65	NO HISTORY	HPV-negative	AGC	2275	27	1.46
25-65	NO HISTORY	HPV-negative	HSIL+	183	43	27.37
25-65	NO HISTORY	HPV-negative	ALL	1420033	1472	0.14
25-65	NO HISTORY	HPV-positive	NILM	63541	1798	4.80
25-65	NO HISTORY	HPV-positive	ASC-US	30506	1378	7.27
25-65	NO HISTORY	HPV-positive	LSIL	23659	1008	6.94
25-65	NO HISTORY	HPV-positive	ASC-H	3766	863	33.34
25-65	NO HISTORY	HPV-positive	AGC	977	254	34.53
25-65	NO HISTORY	HPV-positive	HSIL+	3980	1700	53.16
25-65	NO HISTORY	HPV16+	NILM	15457	1128	8.82
25-65	NO HISTORY	HPV16+	ASC-US	8071	891	13.31
25-65	NO HISTORY	HPV16+	LSIL	4392	561	15.36
25-65	NO HISTORY	HPV16+	ASC-H	1653	480	33.24
25-65	NO HISTORY	HPV16+	AGC	523	168	42.65
25-65	NO HISTORY	HPV16+	HSIL+	2387	1296	63.93
25-65	NO HISTORY	HPV-negative	NILM	1388153	1246	0.12
25-65	NO HISTORY	HPV-negative	ASC-US	25331	83	0.40

HPV, human papillomavirus. NILM, negative for intraepithelial lesion or malignancy. ASC-US, atypical squamous cells, undetermined significance. LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion. ASC-H, atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion. HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion. AGC, atypical glandular cells. CIN3+, including of CIN3, squamous cell carcinoma, adenocarcinoma in situ, adenocarcinoma.

表 2. ASCCP2019ガイドライン：即時のコルポスコピー検査を必要としない異常なスクリーニング結果に続く、継続管理での管理方式（抜粋）

Age	PAST HISTORY	Current HPV	Current	PAP	Number of	CIN3+ 5 year	Management	
	(most recent)	Result	Result	Number	CIN3+ Cases	risk (%)		
25-65	HPV-positive/NILM	HPV-negative	NILM		22625	113	0.90	1-year follow-up
25-65	HPV-positive/NILM	HPV-negative	ASC-US		585	11	2.59	1-year follow-up
25-65	HPV-positive/NILM	HPV-negative	LSIL		114	2	2.33	1-year follow-up
25-65	HPV-positive/NILM	HPV-negative	ASC-H		17	0	NA	Colposcopy
25-65	HPV-positive/NILM	HPV-negative	AGC		41	3	8.34	Colposcopy
25-65	HPV-positive/NILM	HPV-negative	HSIL+		9	4	44.46	Colposcopy/Treatment
25-65	HPV-positive/NILM	HPV-negative	ALL		23391	133	0.99	1-year follow-up
25-65	HPV-positive/NILM	HPV-positive	NILM		11990	608	7.20	Colposcopy
25-65	HPV-positive/NILM	HPV-positive	ASC-US		4953	310	9.49	Colposcopy
25-65	HPV-positive/NILM	HPV-positive	LSIL		2733	153	8.47	Colposcopy
25-65	HPV-positive/NILM	HPV-positive	ASC-H		654	134	28.59	Colposcopy
25-65	HPV-positive/NILM	HPV-positive	AGC		204	67	40.14	Colposcopy/Treatment
25-65	HPV-positive/NILM	HPV-positive	HSIL+		466	185	49.49	Colposcopy/Treatment
25-65	HPV-negative/LSIL	HPV-negative	NILM		1547	3	0.40	3-year follow-up
25-65	HPV-negative/ASC-US	HPV-negative	NILM		13918	14	0.14	5-year follow-up

HPV, human papillomavirus. NILM, negative for intraepithelial lesion or malignancy. ASC-US, atypical squamous cells, undetermined significance. LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion. ASC-H, atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion. HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion. AGC, atypical glandular cells. CIN3+, including of CIN3, squamous cell carcinoma, adenocarcinoma in situ, adenocarcinoma.

表 3. ASCCP2019 ガイドライン：即時にコルポスコピー検査が要求された場合における、コルポスコピーと生検結果に対する管理方式（抜粋）

Age	Referral Screen Result	Biopsy Result	Number	%	Number of	CIN3+	CIN3+	Management
					CIN3+ Cases	1 year risk (%)	5 year risk (%)	
25-65	HPV-positive NILM	<CIN1	7,082	6.87	120	0.56	2.65	1-year follow-up
25-65	HPV-positive ASC-US	<CIN1	15,601	15.13	251	0.49	3.18	1-year follow-up
25-65	HPV-positive LSIL	<CIN1	7,129	6.91	94	0.59	2.09	1-year follow-up
25-65	ASC-H	<CIN1	1,644	1.59	51	2.41	4.44	1-year follow-up
25-65	AGC	<CIN1	3,213	3.12	55	1.17	1.64	1-year follow-up
25-65	HSIL+	<CIN1	338	0.33	16	2.89	4.76	1-year follow-up
25-65	HPV-positive NILM	CIN1	5,732	5.56	102	0.74	2.84	1-year follow-up
25-65	HPV-positive ASC-US	CIN1	20,131	19.52	296	0.53	2.6	1-year follow-up
25-65	HPV-positive LSIL	CIN1	18,254	17.70	242	0.74	2.27	1-year follow-up
25-65	ASC-H	CIN1	2,131	2.07	70	1.36	5.57	1-year follow-up
25-65	AGC	CIN1	947	0.92	22	1.32	3.82	1-year follow-up
25-65	HSIL+	CIN1	809	0.78	33	3.92	6.45	1-year follow-up
25-65	-	CIN2	12,094	11.73	-	NA	NA	Treatment
25-65	-	CIN3	6,836	6.63	-	NA	NA	Treatment
25-65	-	AIS	531	0.51	-	NA	NA	Treatment

HPV, human papillomavirus. NILM, negative for intraepithelial lesion or malignancy. ASC-US, atypical squamous cells, undetermined significance. LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion. ASC-H, atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion. HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion. AGC, atypical glandular cells. AIS, adenocarcinoma in situ. CIN3+, including of CIN3, squamous cell carcinoma, AIS, adenocarcinoma.

表 4. ASCCP2019ガイドライン：生検結果がCIN1または良性のために未治療となった患者の1年後の管理方式（抜粋）

Age	Pre-Colpo		Current PAP		Number of CIN3+ Cases	CIN3+ 5 year risk (%)	Management
	Test Result	Current HPV Result	Result	Number			
25-65	Low Grade	HPV-negative	NILM	32361	56	0.42	3-year follow-up
25-65	Low Grade	HPV-negative	ASC-US/LSIL	2937	14	0.92	1-year follow-up
25-65	Low Grade	HPV-positive	NILM	9352	272	5.25	1-year follow-up
25-65	Low Grade	HPV-positive	ASC-US/LSIL	12843	445	6.03	1-year follow-up
25-65	Low Grade	HPV-negative	High Grade	149	4	4.09	Colposcopy
25-65	Low Grade	HPV-positive	High Grade	1294	276	30.70	Colposcopy
25-65	High Grade	HPV-negative	NILM	4650	12	0.48	3-year follow-up
25-65	High Grade	HPV-negative	ASC-US/LSIL	379	3	1.32	1-year follow-up
25-65	High Grade	HPV-positive	NILM	510	36	11.56	Colposcopy
25-65	High Grade	HPV-positive	ASC-US/LSIL	689	61	17.21	Colposcopy
25-65	High Grade	HPV-negative	High Grade	109	9	14.05	Colposcopy
25-65	High Grade	HPV-positive	High Grade	346	95	38.27	Colposcopy/Treatment
25-65	Low Grade	HPV-negative	ALL	35603	74	0.51	3-year follow-up
25-65	High Grade	HPV-negative	ALL	5161	24	0.80	1-year follow-up

HPV, human papillomavirus. NILM, negative for intraepithelial lesion or malignancy. ASC-US, atypical squamous cells, undetermined significance. LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion. Low Grade, including of NILM, ASC-US, LSIL. High Grade, including of atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion, high-grade squamous intraepithelial lesion.

表 5. ASCCP2019ガイドライン：治療後の継続管理における管理方式（抜粋）

Current HPV Result	Current PAP		Number of CIN3+ Cases	CIN3+ 5 year risk (%)	Management
	Result	Number			
HPV-negative	NILM	3525	29	1.67	1-year follow-up
HPV-negative	ASC-US/LSIL	280	6	3.82	1-year follow-up
HPV-positive	NILM	290	21	12.07	Colposcopy
HPV-positive	ASC-US/LSIL	342	41	20.80	Colposcopy
HPV-negative	High Grade	59	10	17.54	Colposcopy
HPV-positive	High Grade	199	98	62.88	Colposcopy/Treatment
HPV-negative	ALL	3876	45	2.03	1-year follow-up
HPV-negative x2		2379	12	0.91	1-year follow-up
Cotest-negative x2		2087	7	0.68	1-year follow-up
HPV-negative x3		1314	4	0.44	3-year follow-up
Cotest-negative x3		1099	2	0.35	3-year follow-up

HPV, human papillomavirus. NILM, negative for intraepithelial lesion or malignancy. ASC-US, atypical squamous cells, undetermined significance. LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion. High Grade, including of atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion, high-grade squamous intraepithelial lesion.

表1は通常のスクリーニングでの異常な結果に対する管理方式であるが、項目が左から年齢、これまでの検診歴、HPV検査結果、細胞診結果、対象者数、5年間でCIN3+となった患者数、CIN3+の発生率、最後に管理方式が示されている。上から1行目を説明すると、HPV検査が陰性で細胞診がNILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy) で、5年間でCIN3+の発生率が0.12%と0.15%を下回っているため、臨床アクションの閾値に応じた管理分類 (f) に該当し、5年以内の再検査が推奨されることになる。上から2行目はHPV検査が陰性でASC-USの結果では発生率が0.40%となり臨床アクションの閾値の1つである0.15%を上回るものの、0.55%を下回っているため管理分類 (e) に該当し、3年以内の再検査が推奨される。上から3行目ではHPV検査陰性でLSILではCIN3+の発生率が1.96%であり、閾値の0.55%以上、4%未満に含まれるため管理分類 (d) に該当し、1年以内の再検査となる。4行目ではHPV検査陰性でASC-H (atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion) では3.78%の発生率であるが、臨床アクションの閾値の4%とみなして管理分類 (d) に該当するとして、コルポスコピーの推奨となる。なお、5行目はAGC (atypical glandular cells) のため危険度が1.46%であるにもかかわらず、再現性の乏しいAGCのためにコルポスコピーが推奨されている点に注意が必要である。上から6行目はHPV検査陰性で細胞診HSILであり危険度が27.37%のため、臨床アクションの閾値が25%以上、60%未満の範囲に含まれるため管理分類 (b) に該当し、即時の治療、もしくはコルポスコピーが推奨される。下から3行目ではHPV16型が陽性で細胞診がHSILの場合、CIN3+の発生率が63.93%と臨床アクションの閾値の60%以上に当てはまり、管理分類 (a) に該当するため、即時の治療が推奨される。注意すべき点は、管理分類 (a) においては臨床アクションの閾値が60%以上の場合にはコルポスコピーが認められていないことである。

表2は即時にコルポスコピー検査を必要としない場合のその後の管理について示してある。この場合にはサーベイランスを継続するか、コルポスコピーを指示するかを考慮することになる。通常のスクリーニングでの異常な結果に対する管理方式 (表1) と異なる点は、以前のHPV検査と細胞診結果がCIN3+の危険度に影響を与えていることである。表の左から4項目目の最近の細胞診結果において、NILMであるのは表内に計4行分に示されている。この4行分では今回の細胞診では同じNILMの結果ではあるものの、以前のHPV検査と細胞診結果の影響で今回の管理方式が異なる。具体的に説明すると、上から1行目は以前のHPV検査が陽性とNILMの結果を示し、最新のHPV検査が陰性であり、CIN3+の発生率が0.90%のため管理分類 (d) に該当し、1年以内の再検査が推奨される。同じく8行目の今回細胞診NILMの場合にはHPV検査が陽性で危険度が7.20%のため、管理分類 (c) に該当するためにコルポスコピーが推奨される。下から2行目のNILMではCIN3+の発生率が0.40%のため管理分類 (e) に該当し、3年以内の再検査が推奨される。最下行のNILMでは発生率が0.14%のため、管理分類 (f) に該当し、5年以内の再検査が推奨される。また、最近の細胞診結果がAGCの場合では、HPV検査が陰性ではコルポスコピー検査、HPV陽性では即時の治療、もしくはコルポスコピー検査が推奨されている。表3では、コルポスコピーが要求された場合の生検結果に基づく管理方式が示されている。コルポスコピー検査理由となった初回のスクリーニング結果が示されている場合と示されていない場合が含まれるものの、いずれの場合にも生検結果がCIN2、CIN3、AISに対して治療することが明示された。なお、生検結果がCIN1または良性の生検結果では今回では治療せず、1年後の検査が推奨され、1年後の検査内容については次の表4に示されている。表4は1年前のコルポスコピー下の生検がCIN1または良性であったために治療をおこなわず経過観察を行った場合の管理方式が示されている。左から2列目の「Pre-Colpo Treat Re-

sult」の項は1年前のコルポスコピー検査前の細胞診結果を示し、「Low Grade」としてNILM、ASC-US、LSILの細胞診結果が含まれ、「High Grade」としてASC-H、HSILの細胞診結果が含まれる。下から2行目は初回生検前の細胞診がLow Gradeで最近のHPV検査が陰性では細胞診結果にかかわらず、総じてCIN3+の発生率が0.51%のため、管理分類の(e)に該当し、3年以内の再検査が推奨される。また、最下行で初回生検前の細胞診がHigh Gradeで最近のHPV検査が陰性の場合では、細胞診結果にかかわらず総じてCIN3+の発生率が0.80%のため、管理分類の(d)に該当し、1年以内の再検査が推奨される。表5は以前に、治療として診断的LEEP(loop electrosurgical excision procedure)式円錐切除を施行した患者への手術後の管理方式である。ASCCPガイドライン2019は円錐切除の6か月後にHPV検査をおこなうことを推奨している。円錐切除の6か月後のHPV検査が陰性で細胞診がNILM、ASC-USやLSILでは管理分類(d)に該当し、1年後の検査となる(上から1行目と2行目)。HPV検査が陽性で細胞診がNILM、ASC-US、LSILでは管理分類の(c)に該当し、コルポスコピーが推奨され(上から3行目と4行目)、HPV検査が陰性でも細胞診がASC-HやHSILなどのHigh Gradeであればコルポスコピーが推奨される(上から5行目)。また、HPV検査が陽性で、細胞診がHigh Gradeであれば管理分類の(b)に該当して、即時の治療、またはコルポスコピーが推奨される。なお、5つの臨床状況と臨床アクションの閾値を合わせた管理方式を記憶することは困難なため、患者の個別対応に役立つようにASCCPではガイドラインに関するモバイルアプリを提供している。

ASCCP2019におけるCIN管理に関する注目点として、生検でCIN2以上は治療、CIN1以下は1年後に再検査かいずれかとなり、生検結果により治療か1年後受診の2つの選択のみとなったことが挙げられる(表3)。これにより、医療資源の適正化が図られたことになった。ただし、CIN1は観察が基本ではあるものの、CIN1が2年続けば円錐

切除(診断的LEEP等)の容認はASCCP2012と同じことも記載された。またHSILの取り扱いについてはLAST(Lower Anogenital Squamous Terminology)ガイドライン¹⁴⁾とWHO(World Health Organization)による分類¹⁵⁾ではCIN1でもp16染色陽性ならHSIL(CIN1/HSIL)と定義されたものの、ASCCP2019ではp16染色は本来CIN2の診断が目的であり、CIN1にp16染色を施すのは過剰検査として、CIN1はヘマトキシリン&エオジン染色に基づく形態で決めるとした。そのためASCCP2019ではCIN1でp16が陽性でも、組織学的HSIL(CIN2)にアップグレードして取り扱わないと明記された。また、治療に関して子宮摘出術後の膣での扁平上皮癌発生が1-2%に存在し、円錐切除後の成績と差がないことより、HSILに対して子宮摘出は単独の治療としては容認されず、円錐切除が推奨されることが明示された⁵⁾。そして円錐切除の方法は診断的LEEPが優先される。診断的にLEEPを用いた場合とCKCとの間で明らかな治療成績の違いを認めなかったことより、現在、米国ではAISの場合を除いてCKCを施行することに制限がある¹⁾。また、円錐切除後の扁平上皮癌発生が正確に予測できないために術後25年間、もしくは受診が可能であればそれ以降も含めた継続管理が要求されるものの、その間の受診間隔自体は延長することが推奨された⁵⁾。

Ⅲ. 豪州の現状

豪州におけるスクリーニング検査は2017年12月よりHPV単独検査に変更となり、開始年齢は25歳からとなり、受診間隔が5年毎の検診となった。HPV単独検査によるスクリーニング結果に応じて、細胞診がおこなわれることとなった^{7, 16)}。まず、子宮頸部スクリーニング検査におけるHPV検査が、細胞診検査よりも精度が高いこと、HPVは、子宮頸部の細胞に変化を引き起こす可能性のある一般的なウイルスでまれにだけ、子宮頸がんに発展する可能性があることや、HPV感染を検出することにより、早期から医療提供者は感染を監視し、子宮頸部の細胞に変化があった場合に介入

することが可能であること、などがあげられている。次に、開始年齢を18歳から25歳へ引き上げたことについては、25歳未満の女性は通常HPVが自然消退し、頸がんはまれであるため25歳から開始すると、過剰な検査や治療が回避できること、25歳未満の女性を20年間スクリーニングし、この年齢層でのスクリーニングは子宮頸がんの発生率や死亡率の減少に無関係の結果であったことなどがあげられている。最後に、受診間隔が2年から5年に変更した点については、HPV検査が細胞診よりも効果的であること、子宮頸部の細胞変化を探すために細胞診が使用されていたのに対し、HPV検査では子宮頸部の細胞変化を引き起こす可能性のあるHPVを探すこと、このため、HPV検査で感染が示されていない場合は、HPV検査の間隔は5年としても安全であること、そして、HPV検査で陽性の場合でも、子宮頸がんが成長するまでには通常10年以上かかるため、子宮頸がんに至るのはごくまれと考えられること、などがあげられている¹⁷⁾。また、豪州では12~25歳のほとんどの人がHPVの予防接種を受けていることも方針の変更

の際に重要視された¹⁷⁾。

IV. 欧州の現状

欧州に関してヨーロッパ共同体 (European Union, EU) における状況を検討する。EUも基本的には豪州と同様に子宮頸がんスクリーニングは初回にHPV単独検査をおこない、その結果により細胞診が実施される管理アルゴリズムが2014年に合意された^{8,18)}。この合意では他にスクリーニング開始年齢を30歳とし受診間隔を5年とするともに、その後の内容の変更が容認された。しかし、現状ではEU内の各国別に様々なスクリーニングプログラムが存在し、開始する年齢や受診間隔、初回スクリーニング検査方法、サンプル採取者、HPV検査の利用、国家予防接種プログラムでのHPVワクチン接種プログラムの有無やプログラム開始年、等々が異なっている (表6)¹⁹⁾。例えば、初回にHPV単独検査をおこなうとするEUの管理アルゴリズムではあるものの図3に示すように、国によりHPV単独検査が行われていない。また、現状では細胞診についてはドイツなどでは20歳か

表6. 欧州連合 EU 加盟国および一部のEU関連国の子宮頸がんスクリーニングおよびヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチン接種プログラムに関するデータ (抜粋)

Countries	Presence and Type of Cervical Screening Program (Year of Initiation)	Screening Ages (Years)	Screening Interval (Years)	Primary Screening Used	Sample Test Taker	Use of HPV Testing	HPV Vaccine National Program (Year)
Austria	Opportunistic	18+ or 2 years after sexual onset	1	CC	GYN, GPs	HPV testing funded in certain cases	2014
Finland	Organized population-based, 1963	25/30-60/65	5	CC, HPV test	Midwives, Nurses	HPV primary testing in some regions, HPV triage testing	2013
France	Transitioning to organized population-based planned for 2018, 1991	25-64	3 (CC), 5 (HPV test)	CC & LBC (ages: 25-64); HPV test (ages: 30-64)	GYN, GPs, Midwives	HPV primary testing in regional pilot projects, HPV triage testing	2007
Germany	Transitioning to organized population-based planned for 2018, 1971	20+	1	CC	GYN	HPV primary testing in implementation, HPV triage testing	2007
Greece	Opportunistic	Sexual onset	1	CC	GYN, GPs	Not in use	2008
Ireland	Organized population-based, roll-out ongoing, 2008	25-60	3 (ages: 25-44); 5 (ages: 45-60)	LBC	registered smear takers	HPV triage testing, test for cure	2010
Italy	Organized population-based, roll-out ongoing, 1989	25-64	3 (ages: 25-30/35); 5 (ages: 30/35-64)	CC & LBC (ages: 25-30/35); HPV test (ages: 30/34-64)	Midwives, Nurses	HPV primary testing in some regions, HPV triage testing, test for cure	2008
Poland	Organized population-based, 2006	25-59	3	CC (ages: 25-59); CC & HPV test (ages: 30-59)	GYN, Midwives	Regional pilot for Cotesting, HPV triage testing	-

CC, conventional cytology. LBC, liquid based cytology. HPV, human papillomavirus. GYN, gynecologist. GPs, general physician.

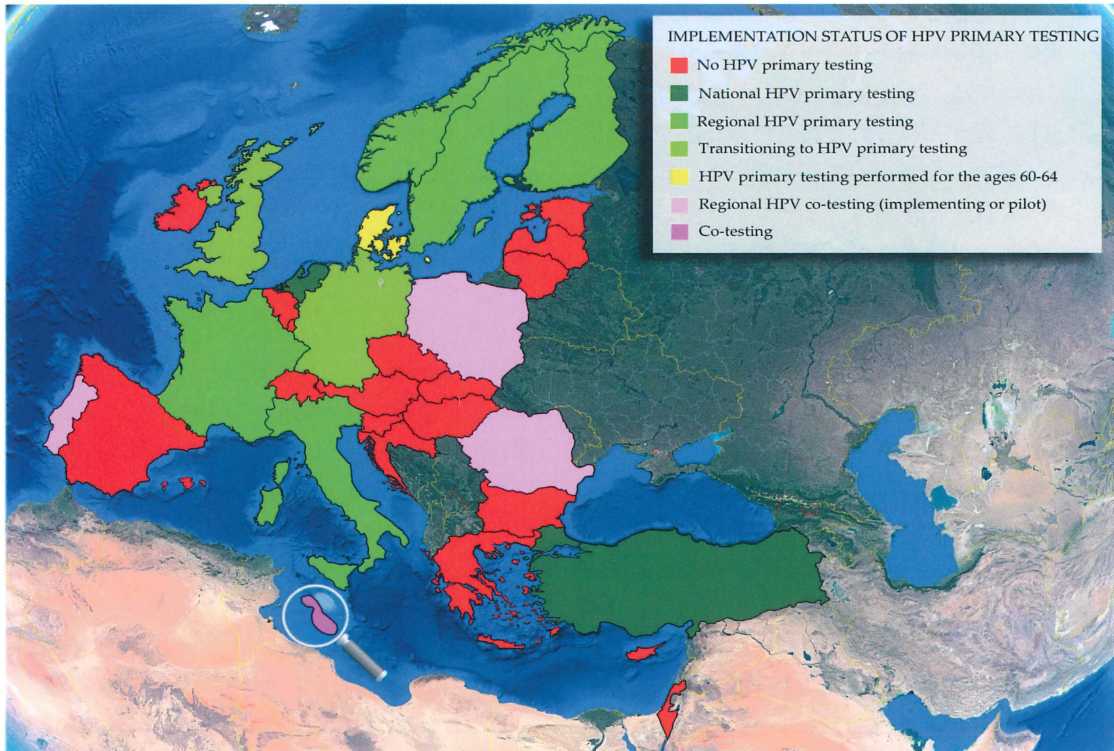


図3. EUにおける初回HPV検査実施状況 (Chrysostomou, 2018)。EUのガイドラインでは初回にHPV単独検査をおこなうとするものの、国によりHPV単独検査が行われていない。No HPV primary testing：HPV初回検査非実施。National HPV primary testing：国家的HPV初回検査。Regional HPV primary testing：地域的HPV初回検査。Transitioning to HPV primary testing：HPV初回検査へ移行中。HPV primary testing performed for the ages 60-64：年齢60～64歳に対するHPV初回検査。Regional HPV co-testing (implementing or pilot)：地域的HPV検査と細胞診。Co-testing：HPV検査と細胞診。

ら34歳までの女性に対して細胞診は毎年施行され、34歳以上では3年ごとに細胞診とHPV検査が行われるなど、スクリーニングにおいて細胞診が完全に中止となっていない²⁰⁾。但し、EU内での検診プログラムの多さに対してはWHO Europeが警鐘を鳴らし、エビデンスに基づき、利益と不利益を考慮した総合的な検診プログラムを提供することなどをEUに勧奨している²¹⁾。

V. 日本の現状について

本邦において、子宮頸部細胞診は1950年代に普及、発展した。その後、細胞診報告様式として米国に倣い、ベセスダ式報告様式の導入がなされ、当初はそれまでの日母分類との併用記載であったが、2014年からは日母分類での記載が廃止され、ベセスダ式報告様式単独での記載となった⁹⁾。こ

こでは、日本の子宮がん検診の現状について厚生労働省の資料を基にして述べる。子宮がん検診の方法は検査項目として問診、視診、子宮頸部の細胞診及び内診があり、対象者を20歳以上として、受診間隔が2年ごとである。全体の受診率は年々緩やかに上昇傾向を示し、年齢別の受診率では、30歳から54歳までは50%前後の割合である(図4)²²⁾。そして子宮頸がん検診において「非初回」受診者の子宮頸がん発見率は「初回」受診者よりも低いことと、「非初回」受診者のがん発見率は年齢が高くなるにつれて減少、あるいは横ばいの傾向にある(図5)²²⁾。子宮がん検診「初回」受診者でがんの発見率が多いことは、スクリーニングがおこなわれなかった期間に癌が進展し、症状を有してからスクリーニングを受けたことを示すため、本邦では無症状の時期からのスクリーニング受診

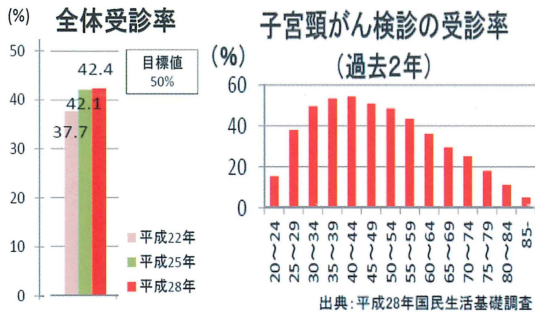


図4. 本邦における子宮頸がん検診全体受診率と年齢別受診率。子宮頸がん検診の全体の受診率は平成22年が37.7%、平成25年が42.1%、平成28年が42.4%と緩やかに上昇している。子宮頸がん検診の年齢別受診率では30歳から54歳においては50%前後の割合であった。

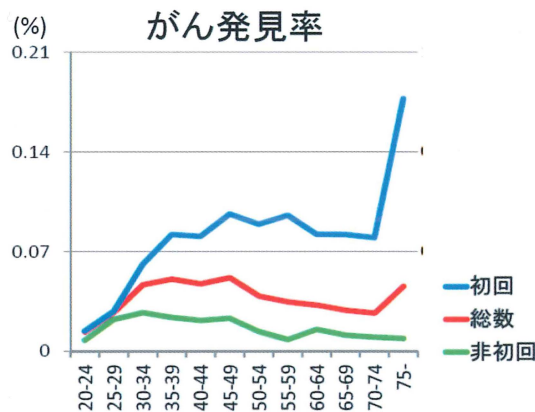


図5. 本邦の子宮頸がん検診における初回と非初回受診のがん発見率。「非初回」のがん発見率は「初回」よりも低い。「非初回」のがん発見率は年齢が高くなるにつれて減少、あるいは横ばいの傾向にある。

率を上げることが重要であることを示唆する。なお、2020年7月に科学的根拠に基づくわが国の子宮頸がん検診を提言する「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン」更新版が公開された²³⁾。更新版では子宮がん検診の方法として細胞診単独法(従来法・液状検体法)とHPV検査単独法が推奨グレードAとされ、細胞診・HPV検査併用法が推奨グレードCとされた。しかし、現状では本邦ではHPV検査を主とした初回スクリーニング検査は進んでいない¹⁰⁾。今後は本邦でもエビデンスに基づいた方法により子宮頸がん検診管理方式が議論されると思われる。

米国におけるASCCPガイドラインと同様に本邦でも「産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編」が日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会の編集と監修により2011年より発刊されており、現在、2020年版が最新版である¹⁰⁾。子宮頸がん検診に関連する項目の一つの臨床的質問(Clinical Question、CQ)202に子宮頸部細胞診後のコルポスコピー検査の適応が記載されている(表7)。質問への回答の1番と2番に関してはASCCPのガイドライン(図2)とほぼ同様の内容となっている。回答の3番については本邦におけるHPV検査結果を踏まえたコルポスコピー検査の適応に関する記載があり、HPV検査結果を考慮する範囲がASCCP2020より格段に狭い(表7)¹⁰⁾。

VI. 日本と他国との差異の検討

子宮頸がん検診管理方式における日本と他国との差異を検討する。今回述べてきた、各国と地域における子宮頸がん検診管理方式の方法と背景のまとめを表8に示す。日本では細胞診の推奨度とHPV単独との推奨度はどちらも同じのガイドラインが国立がん研究センターから示されたものの²³⁾、HPV単独による検診は日本ではおこなわれていないのが実情であり、細胞診のみが用いられている。このガイドラインも認めているように子宮頸がん検診でのスクリーニングは初回HPV単独検査を優先することは問題ではなく、世界的にはHPV単独検査が標準化していることは認めざるを得ない。検診開始年齢についても細胞診を検診に用いている日本では20歳であるのに対して他は25歳~30歳と遅い。受診間隔は日本の2年に比べてHPV検査を用いる豪州や欧州は5年と長い。ASCCP2019では細胞診単独の検診方法も認めているが、その場合にはHPV検査より感度が劣るため、細胞診+HPV検査、HPV検査単独の場合に比べて、検査受診間隔を約半分に短縮するとし⁵⁾、細胞診単独の場合には受診回数の増加に結びつく。また、世界的にはHPVワクチン接種を背景として頸がん検診プログラムが設計されている^{5,16,19)}。なお、日本では頸がん検診プログラムは

表7. 本邦婦人科外来ガイドライン2020におけるコルポスコピーの適応

- 1 子宮頸部細胞診が LSIL, ASC-H, HSIL, SCC, AGC, AIS, adenocarcinoma, その他の悪性腫瘍のときは、ただちに行う (B)
- 2 子宮頸部細胞診が ASC-US のときは以下の場合に行う
 - ・ハイリスク HPV 検査* が陽性の場合 (B)
 - ・ハイリスク HPV 検査が施行不可能な施設では、6 か月後と 12 か月後の細胞診再検で ASC-US 以上の場合 (B), もしくはただちに行う (C)
- 3 子宮頸部細胞診が陰性であっても HPV 検査が行われていた場合は以下の状況で行う
 - ・ハイリスク HPV の持続陽性者と判断した場合に行う (C)
 - ・HPV16 型もしくは 18 型が陽性の場合に行う (C)

*: ハイリスク HPV 検査を保険医として実施するには一定の施設基準を満たす必要

LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion. ASC-H, atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion. HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion. AGC, atypical glandular cells. AIS, adenocarcinoma in situ. HPV, human papillomavirus. ASC-US, atypical squamous cells, undetermined significance.

表8. 各国と地域における子宮頸がん検診管理方式の主な方法と背景

	米国	豪州	欧州	日本
検査方法	① 細胞診+HPV 検査 ② 細胞診 ③ HPV 検査	HPV 検査	HPV 検査	細胞診
開始年齢	25 歳	25 歳	30 歳	20 歳
受診間隔	個別化*	5 年	5 年	2 年
HPV 検査	あり/なし	あり	あり	なし
HPV ワクチン	実施	実施	実施	積極的勧奨の差控

*細胞診単独 (②) の場合には HPV 検査より感度が劣るため、検査受診間隔を他の方法の半分に短縮することが推奨されている。

HPV ワクチン接種を背景としていず、ワクチン接種自体も積極的勧奨が差し控えられているのが実情である²⁴⁾。

密接な関係があるものの、臨床上の取扱いに乖離が存在する。子宮頸がん検診の方法や臨床上の取扱いに存在する乖離については今後、日本でも十分に検討がなされる必要がある。

Ⅶ. まとめ

子宮頸がん検診管理方式における米国、豪州、欧州と日本の現状について解説した。世界の潮流としては、子宮頸がん検診には HPV 検査を優先し、HPV 陽性者に細胞診を実施する流れがあると考える。日本と米国の子宮頸がん検診管理方式は

参考文献

- 1) Mayeaux EJ, Cox JT: Modern colposcopy textbook and atlas: Lippincott Williams & Wilkins.2011.
- 2) Bogdanich W. Doubts about the Pap Smear,

- I. Wall Street Journal, November. 1987; 2.
- 3) Nayar R, Wilbur DC: The Bethesda system for reporting cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes: Springer. 2015.
 - 4) Wright TC, Jr., Cox JT, Massad LS, et al. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *Jama*. 2002; 287: 2120-2129.
 - 5) Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Journal of lower genital tract disease*. 2020; 24: 102.
 - 6) Cheung LC, Egemen D, Chen X, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines: methods for risk estimation, recommended management, and validation. *Journal of lower genital tract disease*. 2020; 24: 90.
 - 7) Lew J-B, Simms KT, Smith MA, et al. Primary HPV testing versus cytology-based cervical screening in women in Australia vaccinated for HPV and unvaccinated: effectiveness and economic assessment for the National Cervical Screening Program. *The Lancet Public Health*. 2017; 2: e96-e107.
 - 8) von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus research*. 2015; 1: 22-31.
 - 9) 大村峯夫. ベセスダシステム 2001 準拠 子宮頸部細胞診報告様式の理解のために : 子宮頸部細胞診報告様式の統一について. *日本産婦人科医会*. 2008 : 1.
 - 10) 小林 浩. 産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020. *日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会*. 2020.
 - 11) Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Journal of lower genital tract disease*. 2013; 17: S1-S27.
 - 12) Egemen D, Cheung LC, Chen X, et al. Risk estimates supporting the 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines. *Journal of lower genital tract disease*. 2020; 24: 132.
 - 13) Elam-Evans LD, Yankey D, Singleton JA, et al. National, Regional, State, and Selected Local Area Vaccination Coverage Among Adolescents Aged 13-17 Years - United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69: 1109-1116.
 - 14) Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2012; 136: 1266-1297.
 - 15) Herrington CS. WHO Classification of Tumours Female Genital Tumours: 8 Tumours of the uterine cervix. *International Agency for Research on Cancer*. 2020: 335-346.
 - 16) Hall MT, Simms KT, Lew J-B, et al. Projected future impact of HPV vaccination and primary HPV screening on cervical cancer rates from 2017–2035: example from Australia. *PloS one*. 2018; 13: e0185332.
 - 17) Brotherton JM, Gertig DM, May C, et al. HPV vaccine impact in Australian women: ready for an HPV-based screening program. *The Medical Journal of Australia*. 2016; 204: 184.
 - 18) Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al. Europe-

- an Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition--summary document. *Ann Oncol.* 2010; 21: 448-458.
- 19) Chrysostomou AC, Stylianou DC, Constantinidou A, et al. Cervical cancer screening programs in Europe: the transition towards HPV vaccination and population-based HPV testing. *Viruses.* 2018; 10: 729.
 - 20) Bujan Rivera J, Klug SJ. Cervical cancer screening in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2018; 61: 1528-1535.
 - 21) Europe WHO. Screening programmes: a short guide. Increases effectiveness, maximize benefits and minimize harm. 2020.
 - 22) 厚生労働省. 平成28年国民生活基礎調査の概況. III 世帯員の健康状況. 2017 : 27.
 - 23) 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年度版. 2020 : 1-9.
 - 24) 厚生労働省. 健発0614第1号 : ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種の対応について. 2013.