

有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン

有効性評価に基づく
子宮頸がん検診ガイドライン



平成20年度　厚生労働省がん研究助成金
「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班
平成21年度　厚生労働省がん研究助成金
「がん検診の評価とあり方に関する研究」班

有効性評価に基づく
子宮頸がん検診ガイドライン

2009 年 10 月 31 日

平成 **20** 年度　厚生労働省がん研究助成金

「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班

平成 **21** 年度　厚生労働省がん研究助成金

「がん検診の評価とあり方に関する研究」班

目次

要旨 1

総括表　子宮頸がん検診の推奨グレード 3

図表一覧 4

Ⅰ．はじめに 6

Ⅱ．子宮頸がんの特徴 8

Ⅲ．目的 11

Ⅳ．方法 12

1. 子宮頸がん検診の現状に関するヒアリング 12
2. 対象となる検診方法 12
3. エンドポイントの設定 13
4. ANALYTIC FRAMEWORK の設定 14
5. 文献検索 14
6. 対象文献の選択のための系統的総括 15
7. 検診方法別の評価 15
8. 推奨グレード 17
9. 外部評価 18
10. ガイドラインの公表と再評価 19

Ⅴ．結果 20

1. 対象文献の選定 20
2. 検診方法の証拠 21
    1) 細胞診(従来法) 21
    2) 細胞診(液状検体法) 25
    3) HPV 検査(単独法) 26
    4) HPV 検査と細胞診の同時併用法 28
    5) HPV 検査陽性者への細胞診トリアージ法 28

Ⅵ. 考察 33

1. 子宮頸がん検診の現状と問題点 33
2. 諸外国におけるガイドライン等との比較 34
3. ガイドライン作成に関する問題点と対応 36
    1) 証拠のレベル・推奨グレードの変更点 36
    2) 時系列･地域相関研究の問題点 37
4. 子宮頸がん検診の有効性評価と課題 38
    1) 細胞診の有効性評価と歴史的背景 38

2) 液状検体法を用いた子宮頸がん検診の課題 41
3) HPV 検査を用いた子宮頸がん検診の課題 42
5. 不利益の評価 44
1) 過剰診断 44
2) 子宮頸部円錐切除術に関する評価 45
3) 心理的･精神的負担 45
6. HPV ワクチンを巡る新たな課題 46
7. 今後の研究課題 47
1) ガイドライン作成における課題 47
2) 子宮頸がん検診における課題 48
Ⅶ. 推奨グレード 51
Ⅷ. おわりに 53
文献 54

有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドラインは、平成 20 年度･平成 21 年度厚生労働省がん研究助成金を得て行った研究成果としてとりまとめられたものである。
本ガイドラインの内容は、科学的根拠に基づく本研究班の評価を提示したものであり、厚生労働省の見解や政策を示したものではない。

要旨

背景

わが国における、子宮頸がんの罹患数は8,779人(2002年推定値)、死亡数は2,481人(2006年確定数)であり、女性では死因簡単分類中、罹患数で9番目、死亡数で12番目に多いがんである。近年、40歳以上の罹患率が減少傾向にあるのに反して、20～30歳代の罹患が増加し、35～39歳の罹患率が最も高くなっている。

目的

本ガイドラインは、検診に関与するすべての人々へ子宮頸がん検診の有効性評価に関する適正な情報を提供することを目的とする。子宮頸がん検診による死亡率減少効果を明らかにするため、関連文献の系統的総括を行い、各検診方法の死亡率減少効果と不利益に関する科学的根拠を示し、わが国における対策型・任意型検診としての実施の可否を推奨として総括する。

検討対象

評価の対象とした方法は、現在、わが国で主に行われている細胞診(従来法・液状検体法)、HPV検査(単独法)、HPV検査陽性者への細胞診トリアージ法、HPV検査と細胞診の併用法である。細胞診後に細胞診異常症例のトリアージとしてHPV検査を行った場合は、疾病に対する精密検査を含む診療との区別をつけ難いため、今回の検討対象とはしていない。

方法

根拠となる文献は、MEDLINE、医学中央雑誌を中心に、さらに関連学会誌のハンド・サーチを加え、1985年1月から2007年9月に至る関連文献を抽出した。各検診方法別の直接的及び間接的証拠に基づき、証拠のレベルと不利益について検討した。最終的に、死亡率減少効果と不利益のバランスを考慮し、推奨グレードを決定した。

証拠のレベル

1) 細胞診(従来法)については、子宮頸がん死亡率減少効果を検討した複数の直接的証拠を認め、その結果は極めて一致性が高かった (**証拠のレベル　2++**)。

2) 細胞診(液状検体法)については、子宮頸がん死亡率減少効果を検討した直接的証拠は認められなかったが、精度を検討した無作為化比較対照試験を含む複数の研究において、細胞診(従来法)の感度・特異度がほぼ同等であることが認められた (**証拠のレベル　2+**)。

3) HPV検査(単独法)については、精度に関する証拠は認められたが、子宮頸がん死亡率減少効果を検討した直接的証拠は認められなかった (**証拠のレベル　2-**)。

4) HPV検査と細胞診の同時併用法及びHPV検査陽性者への細胞診トリアージ法については、精度に関する証拠は認められたが、子宮頸がん死亡率減少効果を検討した直接的証拠は認められなかった (**証拠のレベル　2-**)。

不利益

子宮頸がん検診の不利益として、過剰診断及び子宮頸部円錐切除術による妊娠関連の偶発症を認めた。

推奨グレード

1) 細胞診(従来法)については、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、対策型検診及び任意型検診として、細胞診(従来法)による子宮頸がん検診を実施することを勧める (**推奨グレード　B**)。
2) 細胞診(液状検体法)については、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、対策型検診及び任意型検診として、細胞診(液状検体法)による子宮頸がん検診を実施することを勧める (**推奨グレード　B**)。
3) HPV 検査(単独法)・HPV 検査と細胞診の同時併用法・HPV 検査陽性者への細胞診トリアージ法については、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、対策型検診としての実施は勧められない。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 (**推奨グレード　Ⅰ**)。

研究への提言

1) 細胞診(従来法)については、精度管理を改善するための検討が必要である。また、他のがん検診とあわせて、受診率向上に向けて対策を検討すべきである。
2) 細胞診(液状検体法)については、実際に導入する場合にはわが国における細胞診(従来法)の不適正検体の頻度を明確にすると同時に、細胞診(従来法)と比較した細胞診(液状検体法)の感度･特異度を検討する必要がある。
3) HPV 検査(単独法)・HPV 検査と細胞診の同時併用法・HPV 検査陽性者への細胞診トリアージ法については、今後は、子宮頸がん検診の精度(感度･特異度)だけでなく、子宮頸がんの死亡･浸潤がん罹患をエンドポイントとした研究の実施を勧める。
4) HPV 検査(単独法)･HPV 検査と細胞診の同時併用法を若年者に実施する場合には特に慎重な対応が必要である。今後は、その対象年齢についての検討が必要である。
5) 子宮頸がん検診の新技術に関する評価には、細胞診(従来法)を比較対照とした研究が必要である。このため、わが国における新技術に関する新たな研究が期待される。
6) 子宮頸がん検診の新技術については、CIN3 以上の病変を対象とした代替指標による評価研究の可能性も示されている。今後のガイドライン作成において、CIN3 以上の病変を代替指標として用いた研究結果の評価方法の再検討が必要である。

今後の予定

本ガイドラインは、公表後 5 年以内に新たに得られた研究成果を加え、死亡率減少効果及び不利益に関する証拠を再検討し、更新ガイドラインを作成する予定である。

総括表　子宮頸がん検診の推奨グレード

検査方法	証拠のレベル	推奨グレード	対策型検診	任意型検診	研究への提言
細胞診(従来法)	2++	B	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(従来法)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(従来法)による子宮頸がん検診を実施することを勧める。	精度管理を改善するための検討が必要である。また、他のがん検診と併せて、受診率向上に向けて対策を検討すべきである。
細胞診(液状検体法)	2+	B	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(液状検体法)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(液状検体法)による子宮頸がん検診を実施することを勧める。ただし、現段階でわが国における細胞診(従来法)の感度・特異度と比較検討した研究がないことを受診者に説明する必要がある。	実際に導入する場合にはわが国における細胞診(従来法)の不適正検体の頻度を明確にすると同時に、細胞診(従来法)と比較した細胞診(液状検体法)の感度・特異度を検討する必要がある。
HPV 検査を含む検診方法 1) HPV 検査(単独法) 2) HPV 検査と細胞診の同時併用法 3) HPV 検査陽性者への細胞診トリアージ法	2-	I	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。	今後は、子宮頸がん検診の精度(感度・特異度)に関する研究だけでなく、子宮頸がんの死亡・浸潤がん罹患をエンドポイントとした研究の実施を勧める。

- 証拠のレベル・推奨グレードは、表 3 及び表 4 参照。
- 推奨グレード I は、現段階においてがん検診として実施するための証拠が不十分であることを意味するが、今後の研究成果によって将来的に判定が変更する可能性がある。
- 子宮頸がん検診の不利益とは、偽陰性や偽陽性など不適切な結果だけではなく、陽性例に不要な精密検査が行われること、精神的不安、本来必要としない医療費が追加となることなどである。また、たとえがんであっても精密検査や治療の結果重篤な偶発症を被ることや過剰診断(overdiagnosis)も不利益の範疇に入る。ただし、検査による医療事故や過誤そのものを意味するものではない。
- 細胞診後に細胞診異常症例のトリアージとして HPV 検査を行った場合は、疾病に対する精密検査を含む診療との区別をつけ難いため、今回の検討対象とはしていない。なお、細胞診異常症例に対する HPV 検査によるトリアージについては、日本産婦人科医会から、細胞診判定のベセスダシステム 2001 による分類導入を含め、その運用の指針が示されている。
- 任意型検診において、特に若年者に HPV 検査(単独法)あるいは HPV 検査と細胞診の同時併用法を行う場合には慎重な対応が必要である。

図表一覧

図 1　子宮頸がん年齢調整罹患率の国際比較
図 2　子宮頸がん年齢調整死亡率の国際比較
図 3　子宮頸がん検診ガイドライン作成過程
図 4　子宮頸がん検診の Analytic Framework と対応する検討課題
図 5　研究デザインの判断基準
図 6　子宮頸がん検診評価文献の選択過程
図 7　年齢別子宮頸がん罹患率･死亡率と出産率

表 1　対策型検診と任意型検診の比較
表 2　ベセスダシステム 2001 に準拠した細胞診分類
表 3　証拠のレベル
表 4　推奨グレード
表 5　European Commission による精度管理ガイドラインにおける子宮頸がん検診有効性評価のためのアウトカムと研究デザインの信頼性
表 6　英文文献検索式 (MEDLINE)
表 7　英文文献検索式 (その他)
表 8　和文文献検索式 (医学中央雑誌・日本臨床細胞学会雑誌・日本産科婦人科学会雑誌)
表 9　子宮頸がん検診の証拠のレベルと根拠となる研究
表 10　細胞診(従来法)のコホート研究
表 11　細胞診(従来法)による症例対照研究(罹患率・死亡率減少効果)
表 12　細胞診(従来法)による症例対照研究(罹患率減少効果)
表 13　細胞診(従来法)による時系列･地域相関研究
表 14　子宮頸がん検診の精度 (従来法･液状検体法・HPV 検査)
表 15　HPV 検査または細胞診・HPV 検査併用検査と細胞診(従来法)との無作為化比較対照試験などによる精度比較
表 16　諸外国における子宮頸がん対策型検診の実施体制
表 17　諸外国ガイドラインにおける子宮頸がん検診の推奨の比較
表 18　IARC ハンドブック(2005)における証拠の判定と推奨
表 19　European Commission による子宮頸がん検診精度管理ガイドラインの各種検診方法の評価
表 20　米国ガイドラインにおける子宮頸部がん検診の比較
表 21　米国ガイドラインにおける子宮頸部がん液状検体･HPV 検査の評価
表 22　子宮頸がんの自然史
表 23　諸外国における HPV ワクチンの実施状況
表 24　子宮頸がん検診における研究課題
表 25　HPV 検査関連の無作為化比較対照試験の実施状況

表 26　子宮頸がん検診の推奨グレード
表 27　実施体制別子宮頸がん検診の推奨グレード
表 28　HPV 検査による検診の情報

添付書類
添付書類 1　　採用文献リスト
添付書類 2　　最終追加文献リスト
添付書類 3　　非採用文献リスト
添付書類 4　　子宮頸がん検診のエビデンス・テーブル
添付書類 5　　子宮頸がん検診検査方法別文献の構造化要約
添付書類 6　　がん検診用語の解説
添付書類 7　　婦人科用語の解説
添付書類 8　　子宮頸がん検診ガイドライン・ガイドブック (医療従事者向け要約版・Q&A)
添付書類 9　　キーワード「妊孕性」により抽出された文献リスト
研究班構成
　　研究班構成メンバー
　　子宮頸がん検診ガイドライン作成委員会
　　子宮頸がん検診ガイドライン文献レビュー委員会
　　研究班メンバーの利益相反
外部評価
謝辞

Ⅰ．はじめに

子宮頸がんの罹患･死亡の動向

わが国における、子宮頸がんの罹患数は 8,779 人(2002 年推定値)、死亡数は 2,481 人(2006 年確定数)であり、女性では死因簡単分類中、罹患数で 9 番目、死亡数で 12 番目に多いがんである [1)]。ただし、死亡数・罹患数の推計値には上皮内がんは含まれていない。

年齢調整罹患率･年齢調整死亡率は、1990 年までは微減傾向であったが、以降はほぼ横ばいである。

年齢階級別の罹患率(人口 10 万人あたり)を、2002 年までの 20 年間でみると、40 歳以上の罹患率が減少傾向にあるのに反して、20～39 歳の罹患率が増加傾向にある。20～24 歳、25～29 歳ではそれぞれ 1982 年に 0.2、2.0 であったのが、2002 年には 1.2、6.3 まで急増している。2002 年の年齢階級別罹患率は、30～34 歳、35～39 歳、40～44 歳、45～49 歳、50～54 歳、55～59 歳、60～64 歳、65～69 歳でそれぞれ 17.1、23.4、20.1、22.8、17.3、17.5、15.9、16.2 である [1)]。

一方、年齢階級別の死亡率(人口 10 万人あたり)は、2006 年までの 20 年間で 60 歳以上の死亡率が減少傾向にあるのに反して、40～50 歳代の死亡が増加し、2006 年では 55～59 歳の死亡率が最も高くなっている。2006 年の死亡率は、20～24 歳、25～29 歳、30～34 歳、35～39 歳、40～44 歳、45～49 歳、50～54 歳、55～59 歳、60～64 歳、65～69 歳でそれぞれ 0.1、0.6、1.2、2.2、4.1、4.4、5.5、5.5、5.2、4.7 である [1)]。

20～29 歳の全がん罹患数では子宮頸がんが第 1 位だが、全年齢の子宮頸がん罹患に占める割合は 3.4%に過ぎない [1)]。一方、30～39 歳、40～49 歳、50～59 歳ではいずれも子宮頸がん罹患に占める割合は各々18%前後となっている。死亡数については、20～29 歳が子宮頸がん死亡の 0.6%であるのに対して、30～39 歳では 7.0%、40～49 歳 12.5%、50～59 歳 21.1%を占めている [1)]。20 歳代の罹患の増加は認められるものの、40～59 歳の子宮頸がんによる疾病負担は依然無視できないものとなっている。

子宮頸がんの年齢調整罹患率を諸外国と比較すると(**図 1**)、1998～2002 年では、フィンランド・英国・オランダなど組織型検診を行っている国々に比べ日本の罹患率は若干高いものの、1973～1977 年以降は他の国々と同様に 1970 年代から 1980 年代までに減少、以降はやや横ばいという同様の傾向をたどっている [2)]。年齢調整死亡率は、子宮頸がん検診の受診率が高い国々(フィンランド・英国・オランダなど)ではわずかながら減少傾向にあるが、わが国では横ばいである(**図 2**)[2)]。

従来の国内での評価 (久道班報告書第 3 版)

平成 13 年 3 月に公表された、平成 12 年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金 がん検診の適正化に関する調査研究事業　新たながん検診手法の有効性評価報告書(以下、久道班報告書第 3 版)[3)]において、擦過細胞診による子宮頸がん検診は I-a 群「検診による死亡率減少効果があるとする、十分な根拠がある」と判定されている。しかし、細胞診としては従来法のみが検討されており、液状検体法は対象外となっている。一方、ヒトパピローマウイルス検査による子宮頸がん検診はⅡ群「検診による死亡率減少効果を判定する適切な根拠となる研究や報告が、現時点では見られないもの」と評価された。

わが国におけるがん検診の現状

わが国におけるがん検診は対策型検診と任意型検診に大別される [4)](**表 1**)。対策型検診は、対象集団

の当該がんの死亡率減少を目的とし、公共的な予防対策として行われるべきものである。一方、任意型検診は、個人の死亡リスク減少を目的として医療機関などが任意で提供するものである。両者の定義及び特徴は、**表 1** に示した。なお、組織型検診は対策型検診の理想型として位置づけられる[4)]。

細胞診による子宮頸がん検診は昭和 58 年の老人保健法の導入時から全国で行われている。昭和 58 年から平成 14 年までは 40 歳以上を対象とした逐年検診が原則であったが、平成 15 年以降は 20 歳以上対象とした隔年検診に変更された。平成 18 年度の子宮頸がん検診受診者総数は 332 万人であった[5)]。

Ⅱ．子宮頸がんの特徴

細胞診の診断･判定方法

子宮頸がん検診の方法としては、細胞診が用いられてきた。細胞採取は医師直視下で行うのが原則である。しかし、検診受診者本人が細胞採取を行う「自己採取法」が一部で行われている。「自己採取法」は医師などによる直視下での子宮頸部擦過細胞診とは明確に区別すべきである。その理由として、子宮頸部からの細胞採取がブラインドであり、そのために採取が不確実であることがあげられる。土岐らが 25 人の中等度異形成から上皮内がんまでの症例を対象として自己採取法と直視下の擦過細胞診を同時に行ったところ、自己採取法では不適正検体が 4 人で発生し、また適正とされたものでも異型細胞の出現数が少なく、かつ正常と判定されたもの、すなわち偽陰性であったものが 18 人(72%)に達していた [6]。一方、通常の細胞診では不適正検体は発生せず、偽陰性もなかった。この結果から、自己採取法は通常の子宮頸部擦過細胞診とはその精度も全く異なり、子宮頸部の腫瘍性病変を検出するスクリーニング検査としては不適切と考えられる。従って、本ガイドラインで検討する細胞診は、細胞採取は医師直視下で行う方法に限定し、自己採取法は対象としない。また、以降の細胞診に関する記載もすべて直視下で行う方法であることを前提としている。

細胞診の診断・判定方法は、これまで日母分類が用いられてきた。しかし、日本産婦人科医会や日本産科婦人科学会をはじめとする各関連団体での検討の結果、ベセスダシステム 2001 に準拠した判定方法の採用が決定している。両者の対応は**表 2** のとおりである [7]。

子宮頸がんの自然史

子宮頸がんは、近年の分子生物学的手法を用いた解析から、子宮頸部粘膜にハイリスク型ヒトパピローマウイルス(human papillomavirus: HPV)が感染し、子宮頸部上皮内腫瘍(cervical intraepithelial neoplasia : CIN)、または異形成と称される前駆病変が進行した結果、浸潤がん(扁平上皮がん)に至る自然史が明らかになっている。子宮頸部腺がんは子宮頸がんの約 20%程度であるが、最近わが国では腺がんの占める割合が増加傾向にある [8] 。子宮頸部腺がんの自然史については扁平上皮がんのように明らかにはなっていないが 80～90%に HPV 感染(特に 18 型と 16 型)が関与していることが報告されている [8)9)]。

CIN は組織学的に、軽度異形成 (CIN 1)、中等度異形成 (CIN 2)、高度異形成もしくは上皮内がん(CIN 3)に類別される。

子宮頸部の上皮内病変がその後浸潤がんに移行するか否かという自然史については複数の報告があるが、最も検討症例数が多い報告は米国オンタリオ州の研究である 10)。この研究では 1970～1980 年にかけて子宮頸部細胞診で異形成病変の認められた 17,217 人をがん登録と照合し、1989 年末までの罹患を把握した。10 年間での上皮内がん (carcinoma in situ :CIS)以上の累積発症率は軽度異形成 (CIN1 に相当)で 2.8% (95%CI: 2.5-3.1)、中等度異形成 (CIN2 に相当)で 10.3% (95%CI: 9.4-11.2)、高度異形成(CIN3 の一部に相当)で 20.7% (95%CI: 17.0-24.3)であった。浸潤がんへの進行は、軽度･中等度･高度異形成でそれぞれ 0.4% (95%CI: 0.3-0.5)、1.2% (95%CI: 0.9-1.5)、3.9% (95%CI: 2.0-5.8)であった。逆に軽度及び中等度異形成から正常への退行は 10 年間でそれぞれ 87.7% (95%CI: 86.0-89.5)、82.9% (95%CI: 79.5- 86.3)であった。軽度異形成の約半数は 2 年以内に正常化していた。この研究では、異形成に対す

る治療が行われていた(軽度異形成 3.6～5.3%、中等度異形成 18.6～33.3%、高度異形成 69.1～75.9%)ため自然史そのものを把握してはいないものの、軽度異形成及び中等度異形成の取り扱いは高度異形成とは一線を画す必要がある。

またニュージーランドの研究では、1955～1974 年までに CIN3 と組織学的に診断され、治療を受けた 1,063 人を 2000 年まで追跡し、その後の浸潤がんの罹患を把握した 11)。治療内容が適切と考えられる 593 人のその後 30 年間の浸潤がんの累積罹患率は 0.7% (95%CI: 0.3-1.9)であったのに対し、ごく小さな病変についてパンチ生検や楔状生検のみの不適切な治療に終わった場合は 31.3% (95%CI: 22.7-42.3)と高かった。このうち治療後 6～24 ヶ月で細胞診のクラス III 以上が続くような腫瘍残存例では、50.3% (95%CI: 37.3-64.9)と実に半数が浸潤がんに罹患していた。この成績は、高度異形成あるいは上皮内がん(CIN3)に対して、適切な治療を行わなければ、その後浸潤がんへと進行するリスクが高いことを示唆する成績である。

子宮頸がんは HPV 感染から浸潤がんに至るまでの長い経過をたどることから、細胞診によるスクリーニングで浸潤がんの前駆病変を効果的に検出する機会が与えられることになると考えられている。

わが国における HPV タイプ

わが国における子宮頸がんの発症に関与する HPV タイプに関しては、東京大学・筑波大学の研究グループが、PCR(polymerase chain reaction：遺伝子増幅法)により少なくとも 16 種類の HPV タイプ(6,11,16,18,31,33,35,39,45,51,52,53,56,58,59,68 型)を分析した 14 研究の系統的総括としてのデータを公表している 12)。この結果では、浸潤がんから検出される HPV タイプは頻度が多い順に、HPV16(44.8%)、18(14.0%)、52(7.0%)、58(6.7%)、33(6.3%)、31(5.1%)、35(2.3%)、51(1.0%)、56(0.9%)であった。扁平上皮がんでは HPV16 型が 49.2%を占め、腺がん(腺扁平上皮がん含む)では HPV18 型が 58.2%と最多であった。2004 年に IARC (International Agency for Research on Cancer)の研究として発表された世界規模の調査結果 13)との比較では、わが国の子宮頸がんにおいては HPV16 型と 18 型の関与が 58.8%と世界的なデータの 70.7%に比べ低いことが明らかになった。ただし、その後、日本人 2,282 人を対象とした検診データから、PCR 法により HPV が検出された浸潤がんにおける HPV16 型または 18 型割合は 69.3%との報告もあり、これまで考えられていたよりはわが国の浸潤がんにおける 16 型と 18 型の関与が高い可能性もある 14)。さらに、この報告では 20～29 歳の浸潤がんの 90%より 16 型と 18 型が検出されたとしている。また、わが国の子宮頸がんでは、52 型と 58 型が 13.7%と諸外国データ(4.5%)と比べ高い比率となっていることも特徴とされている 12)。HPV16 型と 18 型の比率は、北アジアで 78.2%、ヨーロッパ/北アメリカで 84.3%、また 52 型と 58 型の比率は、北アジアで 6.1%、ヨーロッパや北アメリカで 1.1%と地域差が示されている [13)]。

子宮頸部上皮内病変及び子宮頸がんの治療法の概要

高度扁平上皮内病変 (high-grade squamous intraepithelial lesion: HSIL、CIN2 及び 3 に相当) ～Ia 期コルポスコープによる可視病変を有する異形成では蒸散法や冷凍法が行われることもあるが、CIN3 (高度異形成及び 0 期)では LEEP (loop electrosurgical excision procedure：通電ワイヤーからなるループ電極による切除) 法やレーザー子宮頸部円錐切除術など子宮頸部の病変切除により子宮を温存した治療が行われることが多い。妊孕性温存を希望する微小浸潤扁平上皮がん Ia1 期も子宮頸部円錐切除術による子宮温存が可能であるが、子宮温存を希望しない Ia1 期に対しては子宮全摘出術を施行することが

多い。Ia2 期扁平上皮がんでは、リンパ節転移の頻度が 0～10%と報告されており、子宮頸癌治療ガイドラインでは、骨盤リンパ節郭清を含めた準広汎子宮全摘出術以上の手術が行われることが多いとされている[8]。米国 NCCN (National Comprehensive Cancer Network)の子宮頸がん検診ガイドラインにおいても、CIN2 の治療としては LEEP、 Cryotherapy(冷凍凝固)、コールドナイフ(鋭利なメスによる)円錐切除、Laser ablation(レーザー焼灼)を選択すべきであるとしているが、臨床医の裁量で治療を行わないで経過観察をする場合もありうることを付記している[15]。CIN2 の取り扱いについては、発見時すぐ治療すべきか、消退するかを経過観察すべきか、どのような治療を行うべきかなどについて、わが国でのコンセンサスは示されていない。

0 期腺がんには単純子宮全摘出術が推奨されている。Ia 期腺がんで浸潤が浅い場合は単純子宮全摘出術(または準広汎子宮全摘出術)、浸潤が深い場合には骨盤リンパ節郭清を含めた準広汎子宮全摘出術以上の手術が行われることが多い。

1) Ib～II 期

わが国では主治療として広汎子宮全摘出術を行っている施設が多いが、年齢、全身状態や合併症の状況によっては根治的放射線療法も選択肢として考慮される。根治的放射線療法(全骨盤照射と腔内照射を組み合わせて行う)を選択する場合の同時化学放射線療法(concomitant または concurrent chemoradiotherapy: CCRT)は、腫瘍径が 4cm を超える腫瘍では CCRT により治療成績の改善が見られるという報告もある[16]。日本婦人科腫瘍学会による子宮頸癌治療ガイドラインの「I 期から II 期の腺がん」の項では主治療として手術が推奨されている[8]。

2) III・IV 期

III 期及び IVa 期では、放射線単独よりも CCRT が推奨されているが、わが国で一般的に行われている根治的放射線治療に併用して行うべき化学療法の具体的な投与方法や最適なレジメンはまだ確立していない。米国では、複数の無作為化比較対照試験の結果に基づき、NCI (National Cancer Institute)より放射線治療を必要とする子宮頸がん患者においては CCRT が考慮されるべきとの勧告が 1999 年に出され[17]、進行子宮頸がんの標準的治療は CCRT となっている[17][18]。IVb 期では、転移部位や全身状態に応じた集学的治療を行う。

治療成績

適切な治療が行われれば子宮頸部上皮内がん(0 期)の腫瘍制御率はほぼ 100%、早期がんとされる Ia1 期の 5 年生存率も 95%以上と報告されており[19]、早期がんの段階で診断されるほど高い生存率が期待できる。日本産科婦人科学会の追跡調査により生存が確認された症例に限定して算出された初回治療子宮頸がんの 5 年生存率は、I 期 83.2%、II 期 63.0%、III 期 39.2%、IV 期 13.0%と報告されており、臨床進行期が進むにつれて明らかに予後不良となる[20]。

Ⅲ. 目的

子宮頸がん検診の有効性評価に関する適正な情報を提供することを目的として、子宮頸がん検診ガイドラインの作成を行う。子宮頸がん検診は、わが国における国民の健康状態を改善する可能性が期待されているが、近年、HPV 検査をはじめとする新たな方法が開発され、検診への応用が検討されている。そこで、子宮頸がん検診による死亡率減少効果を明らかにするため、関連文献の系統的総括を行い、各検診方法の死亡率減少効果と不利益に関する科学的根拠を示し、わが国における対策型・任意型検診としての実施の可否を推奨として総括する。

本ガイドラインは、対策型検診・任意型検診にかかわらず、がん検診に関与するすべての人々への情報提供を目的とする。すなわち、がん検診の計画立案や実施に関与し、提供者となる保健医療の行政職、医師、保健師、看護師などの保健医療職、事務担当者、検診機関の管理経営者、さらに、がん検診の受診者も対象となる。従って、本ガイドラインは、がん検診を実施するすべての医療機関はもとより、検診対象となる一般住民にも浸透することを期待し、その周知を図ることに努める。このため、平成 21 年度には本ガイドラインの普及版や解説版を作成すると共に、市民参加による一般向けリーフレットなどを作成する予定である。

本ガイドラインで提示する推奨は、あくまで死亡率減少効果と不利益に関する科学的証拠に基づいた判断である。科学的証拠とは、系統的検索に基づき文献を収集し、証拠を吟味する系統的総括による結果であり、一部の専門家の個人的意見ではない。予防対策の目的をもって子宮頸がん検診を行う場合には、科学的根拠に基づき、利益と不利益のバランスを考慮し、意思決定を行うべきである。本ガイドラインで定義する対策型検診は、対象集団の当該がん死亡率減少を目的としたものであることから、「推奨する」と評価されたがん検診を、公共対策として実施することは適切な判断といえる。しかし、「推奨する」と評価されたがん検診を実際に導入する場合であっても、がん検診の担当となる行政職や検診実施担当者を含め、がん検診提供者は、対象集団での当該がんの罹患率･死亡率、経済性、利用可能な医療資源、他の健康施策との優先度など、他の多くの要因も含めて検討すべきである。その結果、本ガイドラインで推奨する検診を実際には導入しないことが合理的と判断される場合もありうる。対策型検診において「推奨しない」と判断されたがん検診を導入することは明確な科学的根拠に欠けることから、合理的な判断とは考え難い。また、「推奨しない」と判断されたがん検診を実施している場合には、本ガイドラインを参照し、その継続の是非を再検討すべきである。一方、任意型検診であっても、がん検診の提供者は同様の責務を有している。従って、対策型検診と同様に、本ガイドラインで、推奨するがん検診を任意型検診として実施することは適切な判断である。条件付の実施を容認する場合には、受診者に対して利益と不利益の両者について説明すると共に、リスク・マネジメントの体制整備に努めなくてはならない。また、任意型検診において個人の選択による受診が望ましいとされた場合には、死亡率減少効果が証明されていないこと及び当該検診による不利益について公平に説明するなど、受診者の意思決定の支援に配慮するべきである。

Ⅳ．方法

本ガイドラインは、有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順[4]に基づいて作成した。その過程は**図 3** に示した。はじめに、がん検診ガイドラインは、対象となるがん検診を選定し、がん検診の流れを示した Analytic Framework(**図 4**)に基づき、検討課題を明らかにする。各検討課題に対応した評価を行うため、複数の検索エンジンを用いて文献を収集し、2 段階の文献レビューを経て証拠となり得る研究を抽出する。文献レビューは、はじめに抄録のレビューを行い、研究方法別チェックリストに従い、個別研究の評価を行う。個別研究は検診方法別にエビデンス・テーブルとして統括され、死亡率減少効果と不利益の両者を勘案し、推奨グレードを決定する。この時点でまとめたガイドライン・ドラフトを外部評価や公開フォーラムで検討した上で、最終的な追加・修正を行い、有効性評価に基づくがん検診ガイドラインとして公表する。

今回のガイドライン作成に先立ち、初めに証拠のレベル及び推奨グレードの検討を行ったことから、修正の詳細については、7. 検査方法別の評価、8. 推奨グレードに併せて記載した。

1. 子宮頸がん検診の現状に関するヒアリング

子宮頸がん検診ガイドライン作成に先立ち、日本産科婦人科学会及び日本臨床細胞学会に依頼し、子宮頸がん検診の現状や課題に関するヒアリングを行った。日本産科婦人科学会からは八重樫伸生氏(東北大学医学部産婦人科)、日本臨床細胞学会からは平井康夫氏(財団法人癌研究会有明病院細胞診断部)の両名が推薦された。両名からは、以下の内容を含めた子宮頸がん検診に関連する診断治療などの説明を受け、研究班内部でガイドラインの検討課題などについての意見交換を行った。

日本産科婦人科学会推薦の八重樫伸生氏からは、①子宮頸がん検診の現状、②科学的根拠、③ベセスダ方式、液状検体法の導入、④HPV 検診導入の科学的根拠、⑤HPV ワクチンについての説明を受けた。日本臨床細胞学会推薦の平井康夫氏からは、①子宮頸がん検診の現状、②新日母・ベセスダ分類の内容及び利用状況、③液状検体法の評価と導入、④HPV 検査の評価についての説明を受けた。

さらに、両氏には外部評価委員として、子宮頸がん検診ガイドライン・ドラフトの評価を依頼した。

2. 対象となる検診方法

検診の対象者は、平均的なリスクを有する無症状の健常者であることが原則であり、有症状者や診療の対象となる者は該当しない。子宮頸がん検診は、子宮頸がんの早期発見・早期治療を目的としたものである。評価の対象とした方法は、現在、わが国で主に行われている細胞診(従来法)、細胞診(液状検体法)、HPV 検査(単独法)、HPV 検査と細胞診の併用法及び HPV 検査陽性者に対する細胞診トリアージである。

HPV 検査は、多くの研究で細胞診検体(従来法または液状検体法)を採取後の余剰検体を用いてハイリスク型 HPV の感染の有無を調べており、設定したエンドポイントとなる病変検出の精度を単独に解析し細胞診の精度と比較している。HPV 検査と細胞診の併用法は、設定したエンドポイントとなる病変検出の精度について研究毎に双方の検査のカット・オフの基準を定めて両者を同時に検体採取した後に、どちらか一方の検査で陽性と判定されたものを陽性として精度を解析したものである。また

HPV 感染だけでは疾病とは考えられていないため、HPV 検査施行後にハイリスク型 HPV 陽性健常者を選別し、検診の一部として細胞診トリアージを施行したものも含めて評価した。さらに、大規模な無作為化比較対照試験等における同一研究の解析の中で、各々の検査法を単独、HPV 検査と細胞診の同時併用あるいは HPV 検査陽性者へのトリアージとして施行した場合の細胞診結果との比較から算出した精度を解析したものも採用した。ただし、細胞診後に細胞診異常症例(多くは atypical squamous cells of undetermined significance: ASC-US、low-grade squamous intraepithelial lesion: LSIL)のトリアージとして HPV 検査を行った場合は、疾病に対する精密検査を含む診療との区別をつけ難いため、今回の検討対象とはしていない。

3. エンドポイントの設定

子宮頸がん検診の評価研究は、直接的証拠と間接的証拠に大別される。直接的証拠は子宮頸がん死亡をエンドポイントとした、無作為化比較対照試験、症例対照研究、コホート研究、時系列研究・地域相関研究を抽出した。子宮頸がん検診はすでに 50 年以上の歴史のある検診であり、近年は死亡率減少効果に関する研究がほとんど行われておらず、代替指標としての浸潤がん罹患をエンドポイントとした研究が大半を占めるため、両者を識別した上で直接的証拠として採用する。浸潤がん罹患をエンドポイントとした研究は直接的証拠として採用するが、証拠のレベルの判断ではあくまでも次善の証拠として参考にする。なお、European Commission による精度管理ガイドラインにおいても、エンドポイントの中で子宮頸がんの死亡率を最も信頼性の高い指標としており、浸潤がん罹患率は次善のアウトカムと定義している(**表 5**)[21]。

子宮頸がん死亡をエンドポイントとした研究がある場合にはそれを優先する。また、子宮頸がん死亡をエンドポイントとした研究が全くない場合には疾患特異性などを考慮し、その採用を検討する。間接的証拠としては、検査精度(感度・特異度･陽性反応適中度)、検診発見がんの病期、治療法、生存率、不利益などの文献を抽出した。検査精度に関する研究を抽出するが、IARC ハンドブックの短期的評価の原則に倣い[22]、カット・オフポイントを CIN3 以上の病変とした結果を最終的な判断として採用する。ただし、これらの間接的証拠を抽出するのは、個々の診断や治療の評価が目的ではなく、がん検診の有効性評価に重要な影響のある研究に限定する。なお、死亡率減少効果に関する以外の研究は、個々の成果だけでは、がん検診による死亡率減少効果を証明することが困難であり、間接的証拠のみでは証拠のレベルは決定しない。

死亡率減少効果を示す証拠として直接的証拠と間接的証拠の両者を採用するが、あくまでも直接的証拠を優先する。間接的証拠単独では死亡率減少効果を証明することはできない。直接的証拠により証拠が不十分とされた場合には、間接的証拠として本ガイドラインに記載をするが、最終的な推奨にはなんら関与しない場合がある。間接的証拠は、単独ではなく、直接的証拠のある検診方法との比較検討が可能な場合にのみ、証拠のレベルの決定に際し勘案することを原則とする。

すでに信頼性の高い研究により死亡率減少効果の確立した方法を比較対照とし､感度･特異度を測定した研究については、以下の条件を満たした場合には、同等の効果があると判断し、間接的証拠を評価対象に含める。ただし、死亡率減少効果の確立した方法が、無作為化比較対照試験によるものか観察研究によるものかで、証拠のレベルは異なる。①同種の検体を用い、かつ検査の基本的手技が同様

であること、②死亡率減少効果の確立した方法と比較し、感度・特異度の両者が同等以上であることといういずれの条件も満たすことが基本である。他のがん検診手法の検討結果を例にとると、①には、便潜血検査の従来型の化学法と免疫法が該当する。また、②には証拠として採用された文献が、一定の研究の質を保っており、かつ感度・特異度の両者が同等以上である結果は一致していることが条件となる。大腸がん検診では、便潜血検査における免疫法の評価に適用されている[23)]。便潜血検査化学法が無作為化比較対照試験により死亡率減少効果を証明されていることから、大腸がん検診で各種の検診方法の有効性を検討する場合、便潜血検査化学法と精度を比較することで、間接的証拠である感度・特異度に関する研究を採用することができる。がん検診は無症状の健常者を対象とすることからその不利益である不要な検査をできるだけ少なくすることが原則である。死亡率減少効果の確立した方法と比較した場合、感度が高い検査はより大きな利益をもたらす可能性があるが、特異度が低い場合には偽陽性が増加するので同時に不利益も増加する。こうした場合には、不利益を考慮してなお、どの程度十分な利益が得られるかは定かではない。従って、精度に関する研究をもとに証拠のレベルを判定する場合には、感度・特異度の両者が同等以上であることをもって、死亡率減少効果の確立した方法と同等の効果があると判断することを原則とする。

4. Analytic Framework の設定

Analytic Framework とは、検査や治療の結果を評価するために、検診、精密検査、治療の段階における評価指標(検診によりもたらされる中間結果)を明確にし、最終的な結果である死亡率減少にどのように結びついていくかを、一連の流れとしてまとめ、直接的証拠と間接的証拠の位置づけを明確にしたものである[4)]。Analytic Framework の各段階に対応した検討課題を設定し、その解決のために必要な文献を系統的に収集し、証拠としての妥当性や信頼性を吟味する。

子宮頸がん検診の Analytic Framework(**図 4**)を作成し、直接的証拠と間接的証拠を分け、各段階の検討課題を示した。がん検診の死亡率減少効果を示す証拠は、直接的証拠と間接的証拠に大別される[4)]。直接的証拠に該当するのは Analytic Framework1(AF1)の子宮頸がん死亡率減少効果と、Analytic Framework1'(AF1')の浸潤がん罹患率減少効果である。Analytic Framework2~8(AF2~8)は間接的証拠に相当し、検査の精度(感度・特異度・陽性反応適中度)や検診発見がんの生存率、不利益に関する情報を収集する。検査の精度や不利益など、スクリーニング、精密検査、治療など各段階の検討課題に回答し得る研究を抽出する。

5. 文献検索

現状の診断・治療技術の評価を勘案し、MEDLINE、EMBASE、医学中央雑誌を中心に、1985 年 1 月から 2007 年 10 月に至る関連文献を抽出した。この他に、子宮頸がん検診の関連雑誌である、日本産科婦人科学会雑誌、日本臨床細胞学会雑誌についてハンド・サーチを行った。最終的に科学的根拠として採用されるのは系統的検索が基本となるが、評価判定に影響を及ぼす重要な論文については久道班報告書、 IARC ハンドブックなどの関連ガイドラインやエビデンス・レポートとの照合の上、採用する場合がある。また、検索終了後であっても、継続中の無作為化比較対照試験に関する更新結果が報告された場合に限って追加採用とする。

子宮頸がん検診による死亡率減少効果の評価には直接的、あるいは間接的証拠となり得る論文を採用し、臨床上の診断や治療の効果に関する論文は対象外とした。文献の採用・除外条件は以下のとおりである。ただし、除外条件に相当した論文であっても、他に根拠となる文献がない場合などは、採用することもありうる。その判断は、ガイドライン作成委員会や文献レビュー委員会で協議の上、採否を決定した。また、ガイドライン作成中に公表された直接的証拠の採用は、証拠のレベルの判断に影響があるものは、ガイドライン作成委員会や文献レビュー委員会で協議の上、採否を決定した。

① peer review を経て掲載された原著論文のみを対象とし、総説、レター、その他の報告や資料、私信などは除外する。ただし、メタ・アナリシスを含む系統的総括は検討対象とする。
② 学会等のガイドラインあるいはその解説、国家機関･学会などの年報、統計集等は除外する。
③ 原則として無症状者を対象として検討したものに限定し、有症状者(外来受診者など)は除外する。
④ 発見率(数)に関する論文は除外する。ただし、特定の検診の実施及び未実施群の発見率(数)の比較検討は採用する場合もある。
⑤ 抄録のないものは除外する。
⑥ 経済評価を含むモデル解析による研究は除外する。

6. 対象文献の選択のための系統的総括

有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順[4] として定められた方法に基づき、文献検索と個別研究の評価検討を行った。文献検索により抽出した候補文献の抄録について、文献レビュー委員会のメンバーが 2 人 1 組(婦人科医師と疫学及び関連分野の専門家が各 1 人ずつ 2 人 1 組とした)で検討し、さらに両者の採否の評価を照合した。採否の判定や評価内容の不一致例は、子宮頸がん検診レビュー委員会が採否の最終的決定を行った。

抄録レビューにより抽出した文献を、文献レビュー委員会のメンバーが同様に 2 人 1 組となり、研究方法別チェックリストを用いて、論文レビューを行い、証拠として採用可能なものを絞り込んだ。研究方法の選別は**図 3** のフローチャートに基づき、研究方法別チェックリストを決定する。なお、比較対照を設定し、対象集団を構成する個人の情報を把握しているもの(検診受診歴など)をコホート研究とし、該当しないものを時系列研究・地域相関研究とした。

個別研究の評価は、子宮頸がん検診レビュー委員会の他、研究班会議全体での討議も行い、バイアスや交絡因子の制御が適切になされているかを考慮し判定した。また、最終的な論文の採用には、文献レビュー委員を含めた研究班会議全体での討議で、全体の意見の合意を確認した上で決定した。その結果、各方法別に再検討した結果をエビデンス・テーブルとしてまとめ、検診方法別の証拠のレベルや不利益の判定を行った。

7. 検診方法別の評価

がん検診の死亡率減少効果については、検診方法別の直接的証拠及び間接的証拠を統合し、その結果に基づき証拠のレベルを判定した。ただし、単独の間接的証拠が証拠のレベル判定に影響を与えることはないが、直接的証拠のある検診方法との比較検討が可能な場合、証拠のレベル判定への影響を検討した。

1)　証拠のレベルの修正点

子宮頸がん検診ガイドライン作成に先立ち、時系列研究・地域相関研究などの観察研究を証拠としてどのように取り扱うかを検討し、以下の修正を行った。これまでは時系列研究・地域相関研究について、観察研究の中で症例対照研究及びコホート研究の次善の研究として位置づけてきた。しかしながら、理想的な状況下で行われた時系列研究・地域相関研究は、症例対照研究及びコホート研究よりセレクション・バイアスが小さく、また診断や治療法の変化がない場合には、がん検診と死亡率との因果関係があると判断できる場合もありうる。ただし、研究デザインの制約上、がん検診以外の要因である、診断・治療の影響が排除しにくく、がん検診と死亡率との直接の因果関係を証明できることは極めて例外的である。一方、時系列研究・地域相関研究は研究の実施が比較的容易であり、国内外で多くの研究が実施される可能性がある。従って、系統的な検索を行い一定の基準を満たしている時系列研究・地域相関研究が複数あり、これらの研究結果の一致性が極めて高い場合には、質の高い症例対照研究・コホート研究(2++)と同等と評価することとし、**表 3** のように証拠のレベルに追加修正を行った。

証拠のレベル 2+の Analytic Framework 内の間接的証拠の組み合わせについては、「死亡率減少効果の有無を示す直接的な証拠はないが、Analytic Framework の重要な段階において無作為化比較対照試験が行われており、一連の研究の組み合わせにより死亡率減少効果が示唆される」としていた。Analytic Framework 内の間接的証拠の組み合わせについては、さらに以下の条件を付記した。すなわち、「死亡率減少効果の有無を示す直接的な証拠はないが、証拠のレベルが 2++の観察研究により死亡率減少効果が認められた検診方法を比較対照とした研究において感度・特異度が同等以上であり、Analytic Framework における一連の研究の組み合わせにより死亡率減少効果が示唆される」とした。この条件に合致する検査方法は、死亡率減少効果について十分な証拠のある検診方法と同種の検体を用い、かつ検査の基本的手技が同様であることが基本条件である。

なお、「証拠のレベル 1+」の Analytic Framework 内の間接的証拠の組み合わせについても、観察研究の評価基準の変更に伴い、以下の表現に変更する。「証拠のレベル 2++の観察研究により死亡率減少効果が証明されており、さらに無作為化比較対照試験により死亡率減少効果が証明された方法を比較対照とした研究において感度・特異度が同等以上であり、Analytic Framework における一連の研究の組み合わせにより死亡率減少効果がより強く示唆される」。これに合致する検査方法は、死亡率減少効果について十分な証拠のある検診方法と同種の検体を用い、かつ検査の基本的手技が同様であることが必要である。

また、「証拠のレベル 1-」及び「証拠のレベル 2-」については、死亡率減少効果の一致性がないことを評価基準に追加記載した。

2)　証拠のレベルの決定

証拠のレベルは、研究方法及び研究の質から、8 段階に分類される(**表 3**)。がん検診による死亡率減少効果の直接的証拠となる研究方法としては、無作為化比較対照試験が最も信頼性が高く、コホート研究や症例対照研究は次善の方法となる。その他の研究としては、横断的研究や発見率・生存率などの研究が該当するが、これらの研究は、重要な情報であっても、単独では有効性評価の根拠とはならない。

がん検診の不利益は、一般に、偽陰性、偽陽性、過剰診断、精密検査の偶発症、手術後の合併症、受診者の心理的・身体的負担などが該当する。本ガイドラインでは、子宮頸がん検診の不利益として過剰診断及び精密検査・治療(子宮頸部円錐切除術)に限定して採用した。過剰診断は直接的な測定は困難であることから、モデルによる推定値を採用する。また、自然史に関する論文は過剰診断そのものを検討目的としたものではないが、がん検診による過剰診断の存在が示唆されることから、採用することとした。精密検査･治療に関する不利益としては、死亡の原因や術後の生活に支障をきたす可能性がある検査に伴う偶発症や早期がんへの過剰治療などが考えられる。そこで、子宮頸がん検診の精密検査･治療はこの対象を妊娠関連の偶発症が問題となる子宮頸部円錐切除術に限定した。ただし、ここでいう不利益とは、検査による医療事故や過誤を意味するものではない。

原則的にわが国における報告を優先的に採用するが､不利益に関する報告は極めて少ないことから、適切な研究がない場合には諸外国の報告を代用する。

8. 推奨グレード

1) 推奨グレードの修正点

推奨グレードは、これまで死亡率減少効果の根拠が明確な検査方法について、証拠のレベルと対応し、推奨グレードA及び推奨グレードBの判定を行ってきた。推奨グレードの表現は、推奨グレードAでは「強く推奨する」、推奨グレードBでは「推奨する」としている。しかし、その相違点は推奨グレードに付記される証拠のレベルで明確化されており､共に対策型検診･任意型検診における実施が推奨されている。従って、両者の表現を「推奨する」に統一した(**表 4**)。推奨グレードの表現は、対策型検診･任意型検診における推奨に加え､各検診方法について今後の課題となる研究への提言を付記した。また､推奨Ⅰの判定を受けた検査の現在の状況について､US Preventive Services Task Force (USPSTF)における推奨Ⅰに関する情報提供のための4要因(利益の可能性、不利益の可能性、機会費用を含む費用、検診の現状)[24] を整理し提示した。これらの情報は、検診従事者が検診対象者や受診者に対して説明すべき基本要件を示すものである。

2) 推奨グレードの決定

がん検診の利益である死亡率減少効果と不利益とのバランスを考慮した上で、わが国における対策型・任意型検診としての実施の可否を推奨グレードとして決定する(**表 4**)[4]。対策型検診及び任意型検診の定義は、**表 2** に示したとおりである。推奨グレードはAからD及びⅠの5段階で示した。経済評価、受診率や検診実施の障壁(バリア)に関する研究などは推奨の判断基準とはしない。

推奨は、有効性に関する証拠のレベルと不利益の大きさを勘案し、**表 4** の原則に従い、最終的にガイドライン作成委員会の協議により決定する。推奨グレードA及びBについては、死亡率減少効果を認め、かつ不利益も比較的小さいことから、対策型検診としても、任意型検診としても実施可能である。推奨グレードDは、死亡率減少効果がないことから、対策型・任意型のいずれのがん検診としても、実施すべきではない。

推奨グレードCは死亡率減少効果を認めるが、無視できない不利益があるため、対策型検診としての実施は望ましくない。しかし、任意型検診においては、安全性を確保し、不利益についての十分な説明を行った上での実施は可能である。

推奨グレードIは、死亡率減少効果の有無を判断するための研究が不十分なことから、対策型検診としては推奨できない。任意型検診として実施する場合には、がん検診の提供者は、死亡率減少効果が証明されていないこと及び当該検診による不利益について十分説明する責任を有する。その説明に基づく、個人の判断による受診は妨げない。

推奨グレードIの判定を受けた検診は、有効性評価を目的とした研究の範囲で行われることが望ましい。ただし、ここでいう研究とは単なる発見率などの報告ではなく、死亡率減少効果を証明するための系統的アプローチの基盤となる精度や生存率の検討、検診対象がんの死亡率をアウトカムとした無作為化比較対照試験をはじめとした信頼性の高い研究に限定される。また、推奨Iの判定を受けたがん検診は、一定の評価を得るまで公共政策として取り上げるべきではない。

9. 外部評価

本ガイドラインはドラフトの段階で、研究班に所属していない8人に外部評価を依頼した。日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会がん対策委員会、日本臨床細胞学会、日本婦人科腫瘍学会、日本婦人科がん検診学会の立場より婦人科医4人及び関連分野(地域保健、医療経済、産業保健、医療情報)4人である。外部評価の結果に基づき、追加・修正を行った。外部評価にご協力頂いた方々の氏名は、謝辞に記載した。

外部評価で修正が行われた後、がん検診にかかわる研究者、実務担当者、一般の方々などを対象とした子宮頸がん検診ガイドライン公開フォーラムを2008年12月8日に国立がんセンター国際交流会館にて開催した。開催に先立ち、ガイドライン・ドラフトを研究班ホームページ「科学的根拠に基づくがん検診推進のページ」(http://canscreen.ncc.go.jp/)に公開し、フォーラム参加の事前登録者には送付した。

子宮頸がん検診ガイドライン公開フォーラムでは、研究班よりガイドライン作成手順の説明を行った上で、子宮頸がん検診ガイドライン・ドラフトについて概説した。さらに、日本産科婦人科学会からの推薦1人(東北大学医学部産婦人科　伊藤 潔氏)が指定発言を行い、参加者110人を含め、意見交換を行った。また、公開フォーラム後に島根県立中央病院 岩成治氏に島根県における細胞診・HPV検査併用検診についてヒアリングを行った。外部評価、ヒアリング及び公開フォーラムで寄せられた意見は、明確な根拠が提示され、追加・補足の必要性がガイドライン作成委員会で承認された場合には、本ガイドラインに反映させ、記載の追加や修正を行った。その他の意見については、ガイドラインの普及や今後の評価の改善に反映させるための参考資料とした。同時に、外部評価者及び公開フォーラムにおける指定発言者に対しては、質問・意見に対する回答を送付すると共に、子宮頸がん検診ガイドライン・ドラフト第2版を送付し、自由回答にて再度コメントを依頼した。

ドラフト第2版については、外部評価委員(八重樫伸生氏、平井康夫氏)、産婦人科医会がん対策部会委員(今野 良氏、小澤信義氏)、その他婦人科関連学会関係者(青木陽一氏)、その他の関係者(垣添忠生氏、前田光哉氏)、と研究班の意見交換会を平成21年3月9日に開催した。会議欠席となった外部評価委員及びその他婦人科関連学会関係者からのコメントも修正の参考とした(外部評価委員及び婦人科関連学会関係者については外部評価を参照)。再度修正した子宮頸がん検診ガイドライン・ドラフト第2版については、子宮頸がん検診に関連する5団体(日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会、

日本婦人科がん検診学会、日本臨床細胞学会、日本産婦人科医会)の理事長あるいは会長宛に送付し、各団体からの意見をうかがい、最終版への反映を検討した。さらに各団体へ送付した子宮頸がん検診ガイドライン・ドラフト第2版及び子宮頸がん検診ガイドラインフォーラムにおける指定発言者への回答は平成 21 年 5 月 1 日より研究班ホームページ「科学的根拠に基づくがん検診推進のページ」(http://canscreen.ncc.go.jp/)に公開し、広く一般からの意見を募集した。これらの意見を取りまとめ、最終的な追加修正を行い、子宮頸がん検診ガイドライン完全版とした。

10. ガイドラインの公表と再評価

子宮頸がん検診ガイドライン・ドラフト第2版に関する再修正を行い、平成21年10月31日にガイドライン完全版を研究班ホームページ「科学的根拠に基づくがん検診推進のページ」(http://canscreen.ncc.go.jp/)に公開するとともに、全国市町村のがん検診担当者及び研究班関係者に郵送した。他のガイドライン同様に、今後は医師対象の普及版、保健師など検診従事者対象の簡略版を平成21年度内に作成予定である。また、現在、一般市民の方々の参加協力により、一般向けリーフレット(若年者版、中高年者版)を平成21年度内に作成する予定である。これらの成果はいずれも「科学的根拠に基づくがん検診推進のページ」(http://canscreen.ncc.go.jp/)でも公開する。

ガイドライン公表後はその普及啓発に努めると共に、関係者から広く意見を求め、次回の更新に反映させる。平成21年度は第50回日本臨床細胞学会総会及び第18回日本婦人科がん検診学会において、意見交換を行う予定である。

本ガイドラインについては、公表後5年以内に新たに得られた研究成果を加え、死亡率減少効果及び不利益に関する証拠を再検討し、更新ガイドラインを作成する予定である。

Ⅴ．結果

1. 対象文献の選定

子宮頸がん検診に関する文献を、**表 6** 及び**表 7** の検索式を用いて 1985 年 1 月 1 日から 2007 年検索日までの MEDLINE2,853 編、EMBASE521 編を抽出した(MEDLINE 検索日 2007 年 10 月 17 日、EMBASE 検索日 2007 年 10 月 24 日、MEDLINE 追加検索日 2007 年 1 月 4 日)。医学中央雑誌についても、**表 8** の検索式を用いて、同様の期間の 19 編を選択した(検索日 2007 年 9 月 19 日)。この他、ハンド･サーチにより、日本産科婦人科学会雑誌から 5 編、日本臨床細胞学会雑誌から 52 編を抽出した。

これらの文献について、**図 5** の過程を経て、集約を行った。抽出された候補論文を文献レビュー委員会の委員が婦人科医師と疫学及び関連分野の専門家 2 人 1 組(計 5 組)となり、独立して抄録のチェックを行い、英文 106 編、和文 5 編が採用された。両者の評価が採用・非採用の不一致例は文献レビュー委員会内での再評価を行い、英文 150 編、和文 3 編(計 153 編)を採用とした。さらに、委員会から提案のあった 11 編を追加した。以上、英文 267 編、和文 8 編について、研究方法別のチェックリストを用いて、文献レビュー委員会の委員が婦人科医師と疫学及び関連分野の専門家 2 人 1 組となり、独立して論文レビューを行った。その結果、両者一致の採用は英文 91 編、和文 3 編であり、両者不一致例 124 編については再度文献レビュー委員会内の協議により、英文 67 編を採用とした。検査方法別に Analytic Framework の検討課題別のエビデンス･テーブルを作成し、採用文献を吟味した。

精度評価論文の採用は、全例コルポスコープを実施したかあるいはがん登録による追跡を行った場合が望ましい。ただし、新技術の評価については同条件を必ずしも満たすことができない場合もあることから、以下を原則とした。無作為化比較対照試験は必ずしも全例についてコルポスコープ診を行っていない場合でも、介入群･非介入群の CIN 及びがんの診断方法や罹患に関する情報の把握方法が同等であることが確認できることを基本条件とする。また、感度と特異度の両者が同時に検討されていることが原則であるが、感度しか検討されていないものについてはその旨を明らかにした上で採用した。

メタ･アナリシスについては、要精検の基準を明確化し、CIS 及びがんの把握方法が明確化されていることを採用基準とした。観察研究では、評価対象となる検査方法に上記の条件を満たすものがない場合には、要精検の判断基準を明確化し該当例にコルポスコープ診を行ったものも含めて採用とした。また、この時点で 1985 年以前のコホート研究として久道班報告書[3]、IARC ハンドブック[23]に採用されていた 4 編を追加した。

これらの文献をもとに、研究班内での再討議を行い、最終的な証拠のレベル、さらに推奨グレードを確定した。論文レビューが終了した時点で英文 158 編、和文 3 編が残り、この時点でエビデンス・テーブルを作成し、久道班報告書[3]と IARC ハンドブック[22]から不利益に関する時系列研究の英論文を各 2 編づつ追加した。さらに委員会内部の討議で、時系列研究の英文論文を 3 編追加した。同時に精度に関する論文のうち、上記の採用条件に該当しないものを除外した。また、腺がんのみを標的とした細胞診(従来法)を評価の対象から除外し、組織型に関する評価については考察にて言及した。ドラフト執筆時には、子宮頸癌治療ガイドラインから不利益に関する英文論文 2 編とわが国における細胞診の精度に関する英文論文 1 編を追加した。さらに、ガイドライン作成中に公表されたスウェーデ

ンの無作為化比較対照試験の追加報告を 1 編追加した。最終的に、科学的根拠としてガイドラインに採用されたのは英文 65 編、和文 1 編であった(**添付書類 1**)。

証拠をまとめる段階で研究班内の討議や外部評価の指摘により追加採用されたのは、英文 11 編、であり、うち 3 編は治療の不利益に関するものである(**添付書類 2**)。一方、論文レビューの後、証拠として採用に至らなかった論文は英文 104 編、和文 2 編であった(**添付書類 3** 除外 B 及び C)。

2. 検診方法の証拠

各検診方法別の検査の概要、直接的証拠、間接的証拠、不利益及びその他の要因は以下のとおりである。

各検診方法に関する引用論文については、**添付書類 4** のエビデンス・テーブルとして、その結果をまとめ、その詳細は検査方法別の構造化要約(**添付書類 5**)に示した。さらに、**添付書類 4** のエビデンス・テーブルの結果に基づき、各検診方法別の証拠のレベルを判定した。最終的に採用とした直接的証拠と間接的証拠は**表 9** に示した。

1) 細胞診(従来法)

検査法の概要

子宮頸部擦過細胞診とは、医師などが直視下に子宮腟部と子宮口を確認しながらスクレーパーやへら、綿棒、ブラシなどの器具で子宮腟部及び頸管内の細胞を擦過によって採取する方法である。採取された細胞をただちにスライドグラスに塗布してエタノールで固定し、パパニコロウ染色を施した後、細胞診断の専門的なトレーニングを受けた者(わが国では細胞検査士や細胞診専門医がこれに相当)による顕微鏡下の目視によって、異型細胞の有無をスクリーニングする検査である。子宮頸部から採取した細胞を採取直後に塗抹･固定する手法を従来法とし、後述の液状検体法(liquid base cytology)と区別している。また、前述のように自己採取法は子宮頸部擦過細胞診に該当しない(Ⅱ．子宮頸がんの特徴 細胞診の診断･判定方法参照)。子宮頸部擦過細胞診は侵襲が少なく、特殊な機器をほとんど必要としない反面、細胞採取量の不足や不十分な細胞塗抹、エタノール固定前の標本乾燥といった採取の際のサンプリング・エラーなど、不適正検体発生を防ぐ手立てを取る必要があることや、顕微鏡下での細胞診判定の能力を獲得・維持するための教育制度など、的確な精度管理体制を必要とする検査方法である。

直接的証拠

子宮頸部擦過細胞診(従来法)による子宮頸がん検診の死亡率減少効果について無作為化比較対照試験が行われたことはなく、観察研究であるコホート研究 3 編(**表 10**)[25-27]、症例対照研究(死亡率減少効果)2 編(**表 11**)[28)29)]、症例対照研究(罹患率減少効果)9 編(**表 12**)[30-38]、地域相関・時系列研究に分類された 20 編(**表 13**)[28,39-57]が存在した。子宮頸がん検診の開始は 1950～1960 年代に遡り、先進国ではすでに国策として行われている国が多く、近年は主として検診間隔や組織型検診の評価に関する検討が行われている。

① コホート研究(**表 10**)

デンマークと日本の研究のエンドポイントは子宮頸がん死亡、イタリアの研究のエンドポイントは

浸潤がん罹患である[25-27]。1960 年代のデンマークにおける研究では検診未受診群での死亡率が 47.4(4 人/13,148 人)であるのに対して受診群では 3.8(8 人/2,109 人)と約 1/10 に低下した[25]。一方、わが国における研究でも死亡率の減少が示されている[26]。この研究では45 市町村を対象に1988～2003 年の間、70,157 人の追跡調査を行い、検診受診者の子宮頸がん死亡率は非受診者に比較して 70%減少したことを示している(ハザード比 0.30, 95%CI: 0.12-0.74)。さらに healthy screenee bias を排除するため、検診受診者の、子宮頸がん以外での全死亡の相対ハザード比 0.73 (95%CI: 0.68-0.78)との比較を行い 58.9%は子宮頸がん検診そのものによる死亡率減少効果であるとしている。

② 症例対照研究

スコットランドとわが国において子宮頸がん死亡をエンドポイントとした研究が各 1 編あるが[28)29)] (**表 11**)、他の研究のエンドポイントは浸潤がん罹患である[30-38](**表 12**)。

1982～1991 年のスコットランドでの研究では、検診受診率は症例群(子宮頸がん死亡例)35%、対照群 73%であり、前回検診が 5 年以内の場合の頸がん死亡リスクを 1 とすると 5～10 年で 1.63(95%CI: 0.62-4.25)、10 年以上で 2.20(95%CI: 0.86-5.60)、未受診群では 6.75(95%CI: 3.43-13.41)であり、5 年以内の受診群と未受診群とでは有意差があった[28]。また 1988 年の大阪からの報告では検診受診率が症例群 6.7%、対照群 53.3%で、オッズ比 0.22 (95%CI: 0.33-1.95)という結果であり[29]、子宮頸がん死亡率減少が示唆されているが、症例数が 15 人と少なく有意差は示されなかった。

浸潤がん罹患をエンドポイントとした地域や時代の異なる 9 編の症例対照研究では一貫して罹患率の減少が示された[30-38]。

1997 年のわが国における研究では、検診受診率が症例群(浸潤がん罹患例)55.0%、対照群 88.5%であり、検診受診群での浸潤がん罹患リスクは 84%減少していた(オッズ比 0.16 , 95%CI: 0.090-0.278)[33] 。また、2008 年のオーストラリアの研究では、4 年以内の検診受診歴が症例群 33.3%、対照群 87.3%であり、1 回の検診受診歴があると、未受診群に比べて浸潤がん罹患リスクは 85%減少し(RR=0.15, 95%CI: 0.120-0.19)、2 回の受診歴、すなわち定期的な検診受診により浸潤がん罹患リスクは 96%減少することが示されていた(RR=0.04, 95%CI: 0.03-0.05)[31]。

③ 地域相関・時系列研究(**表 13**)

細胞診(従来法)による子宮頸がん検診の死亡率減少効果は、時系列研究及び地域相関研究が様々な地域において異なる時期に報告されている。本研究で採用した 21 編の論文のいずれにおいても子宮頸がん死亡率減少効果が示されており、極めて高い一致性を示した[25,28,39-57](**表 13**)。

アイスランドでは 1969 年から 2～3 年毎の組織型検診を導入しているが、検診対象の 25～59 歳において、検診導入前の 1955～1964 年では子宮頸がん死亡率が増加していたのに対し、検診導入後、5～10 年経った 1970～1974 年では子宮頸がん死亡率が減少しているのが確認されている[43]。またフィンランドでは検診導入の 1963 年を挟んだ 1953～1995 年の子宮頸がん死亡率を観察し、1970 年前後までは横ばいであった子宮頸がん死亡率が、1965 年以降の検診の普及に伴い、以後、一貫して持続的かつ著明に減少している[40]。これらの時系列研究の結果は、検診の導入が子宮頸がん死亡率を減少させていることを示唆する。

地域相関研究としては受診率や検診間隔が異なる北欧 5 カ国において、5 カ国ともに死亡率が減少するものの、検診の密度が高いほど子宮頸がん死亡率の減少程度が大きいことが示されている[47]。カ

ナダでは検診受診率が異なる 10 州を比較し(0.4～31.8%)、検診受診率と子宮頸がん死亡率の減少割合が相関することを示し [41]、フィンランドとエストニアでは人種や子宮頸がん罹患が類似しているが、組織型検診を導入して受診率が 70～80%に達するフィンランドでは子宮頸がん死亡率が一貫して減少しているのに対して、組織型検診を導入していないエストニアでは子宮頸がん死亡率は横ばいになっていることが示されている [42]。

検診の導入による子宮頸がん死亡率の減少は、アイスランドで 80%(1964～2002 年)[56]、オーストリアで 44%(1980～1996 年)[53]、フィンランドで 50%[47]などの報告がある。

わが国では子宮頸がん死亡をエンドポイントとした 1 編の地域相関研究があり、10 年間の観察において検診カバー率が 40%以上の高実施地区では子宮頸がん死亡率が 63.5%減少したのに対して、カバー率が 10%台の対照地区では子宮頸がん死亡率減少は 33.3%に留まるなど、カバー率が 20%以上であれば 10%台の対照地区に比べて有意に子宮頸がん死亡率が減少することを示している($P<0.05$)[49]。

地域や時代の異なる時系列・地域相関研究においても一貫して浸潤がん罹患率の減少が示されている。例えば、前述のフィンランドの報告では検診導入の 1963 年以後、1967 年前後までは横ばいであった浸潤がん罹患率が、その後 1990 年まで一貫して減少していた [52]。わが国では 1962 年に 30 歳以上を対象とした検診を導入した宮城県において、1970 年以降、浸潤がん罹患率減少が確認され、同時に検診対象年齢ではなかった 20 歳代での罹患率が増加していることも示されている [51]。

間接的証拠

従来法の精度については同時法 3 編･追跡法 3 編による検討 (**表 14**) [58-61) 77) 78)]があり、また、HPV 検査の精度評価のための比較対照とした無作為化比較対照試験のうち、2 編の論文で従来法の感度・特異度が算出されている(**表 15**)[62)63)]。従来法での精度は、わが国における報告では、疑陽性以上(日母分類でのクラス III 以上)をカット・オフポイントとし、上皮内がん以上の病変を検出する場合の感度は 94.7%、特異度は 98.9%と報告されている [58]。

また子宮頸がん検診では上皮内がんや早期浸潤がんのみならず、前がん病変の検出が可能で治療と結びつけられることから、近年では CIN2 以上の前がん病変を検診における検出目的病変とする報告が多い。諸外国では細胞診判定についてもクラス分類に変わってベセスダシステムが用いられるようになり、それに伴いスクリーニングのカット・オフ値をベセスダシステム 1991 での ASC(atypical squamous cells)やベセスダシステム 2001 での ASC-US とした報告がある [58-61]。Cochand-Priollet らは全例にコルポスコープ診を行い、ASC-US をカット・オフポイントとして感度 60%、特異度 99%としている [60]。

24 編の系統的総括では従来法の感度は 68%、特異度は 79%[64]、6 編の系統的総括では感度 53.0%、特異度 96.3%[65] と報告され、また従来法の精度には地域差があることが指摘されている。無作為化比較対照試験による液状検体法との比較を行った報告では、従来法では感度 83.6%(95%CI: 71.2-92.2)、特異度 85.1%(95%CI: 83.6-86.5)[59]という数値が示され、報告によって差はあるものの従来法の感度は概ね 50～80%台、特異度は 70～90%台に分布すると考えられる。

大阪府がん登録の子宮頸がん症例を対象とした生存率解析では、検診発見がんの相対生存率は 30～54 歳 84.3%、55～64 歳 75.4%、65 歳以上 64.2%だが、検診外発見がんの相対生存率は 30～54 歳 77.6%、55～64 歳 67.1%、65 歳以上 55.0%であった。検診発見がんの割合は年齢と共に減少し、局在がんの割

合も同様の傾向であった[66]。

不利益

子宮頸部擦過細胞診においては従来法でも液状検体法でも子宮頸部の擦過による細胞採取自体には被験者に対するリスクや苦痛はほとんどない。以下の点は、いずれの方法であっても子宮頸がん検診の不利益として考慮すべきである。

① 過剰診断

細胞診による子宮頸がん検診を契機に発見された軽度及び中等度異形成は、子宮頸がんの自然史に記載したように 10 年間で 87.7% (95%CI: 86.0-89.5)、82.9% (95%CI: 79.5-86.3)がそれぞれ正常へと消退したとの報告がある[10]。これらは治療症例を含んではいるものの、多くは自然消退が見込めるものに対する過剰診断に相当する可能性がある。なお、中等度異形成 (CIN2)以下の病変に対して治療を行うことについては子宮頸部上皮内病変及び子宮頸がんの治療法の概要に記載したようにコンセンサスが得られておらず、わが国の「子宮頸癌治療ガイドライン」で言及しているのは、CIN とされる病変のうち、0 期(CIS)を含む CIN3 に関してのみである[8]。

② 精密検査

異常所見があった場合の精密検査として、まずコルポスコープ診とそれに基づく組織診が行われるが、コルポスコープ診自体には侵襲はほとんどなく、組織診も若干の出血を伴う程度であり、重篤な不利益の報告はない。

③ 子宮頸部円錐切除術

子宮頸部円錐切除術はコルポスコープ下の組織診にて CIN3 が検出された場合に浸潤がんを除外する目的で行われる検査であり、浸潤がんにおいても進達度の確定のため開腹手術に先立って施行される検査である。CIN3 や Ia1 期と呼ばれる極初期の浸潤がんにおいては確定診断である円錐切除にて切除断端陰性の場合にはその後フォローアップを行うことを前提に最終治療とすることができるとされているため、妊娠中に円錐切除術が行われたり、若年女性で挙児希望の場合には円錐切除後に妊娠・出産を経験する場合がしばしば見受けられ、円錐切除の不利益についての報告はほとんどが妊娠に関連したものである。

それらによると円錐切除によって早産率が増加したとの報告[67-69]がある一方で、メスによる円錐切除は早産率を増加させたもののレーザー円錐切除では有意差がなかったとの報告もある[70]。LEEP 法や LLETZ(large loop excision of the transformation zone)など、従来の円錐切除よりも切除範囲が狭いと考えられる検査・治療法においても流・早産率に影響があったとする報告[67, 70-72]となかったとする報告とがあり[73-76]、いずれの方法においても妊娠に対するその不利益の可能性についての報告は一定でない。

証拠のレベル：細胞診(従来法) 2++

子宮頸部擦過細胞診(従来法)については子宮頸がん死亡率減少効果を示す、質の高い地域相関・時系列研究とコホート研究 3 編[25-27]、症例対照研究 2 編[28)29)]がある。地域相関・時系列研究では、検診導入前後の死亡率の変化が把握できるようにデザインされたものや、人種や子宮頸がん罹患率に差がない地域での検診受診状況による死亡率の比較をするなど、現在でも「質が高い」と判断される論文を多く含み、また全ての論文にて子宮頸がん死亡率減少効果が示され、一致性が極めて高かった。

浸潤がん罹患率減少効果についても、2 編のコホート研究と 11 編の症例対照研究、17 編の時系列・地域相関研究で一致した結果が示された。以上の結果より、従来法については、子宮頸がん死亡率の減少効果を証明する相応な証拠があり、証拠のレベルは 2++とした。

2) 細胞診(液状検体法)

検査の概要

液状検体法は、細胞診の不適正検体発生への対策を目的の一つとして開発された比較的新しい手法である。スクレーパーやブラシによって直視下に採取された子宮頸部の細胞を、採取器具を保存液の入った容器の中で洗浄することによって細胞を効率よく回収し、液体中の細胞を専用装置を用いてスライドガラスに塗抹する方法で、その後のパパニコロウ染色や鏡検といった工程は従来法と同様である。従来法と異なる点は検体作成工程の一部に過ぎない。液状検体法では細胞数の不足を回避し、検鏡条件の改善が期待されると共に、保存液中の細胞の保存も可能である。液状検体を作製するシステムについては Thin Prep、Sure Path などの製品がある。

直接的証拠

液状検体法を用いた子宮頸部擦過細胞診による子宮頸がん検診の死亡率減少効果･罹患率減少効果についての報告はない。

間接的証拠

液状検体法の精度は、無作為化比較対照試験による従来法との比較を行った 4 編の報告がある(**表 14**)[59)60)77)78)]。そのうちの 1 編では液状検体法として Thin Prep を用い、全例にコルポスコープ診を行っており、LSIL をカット・オフ値として CIN2 以上を検出した場合、従来法 69.1%(95%CI: 55.2-80.9)、液状検体法 60.3%(95%CI: 47.4-71.9)、特異度は従来法 94.5%(95%CI: 93.5-95.4)、液状検体法 94.1%(95%CI: 93.2-94.9)であった。カット・オフポイントを変化させても、両者の間に有意差はなかったとしている[59)]。もう 1 編の無作為化比較対照試験では液状検体法として Thin Prep を用い、要精検者にのみコルポスコープ診を行い、CIN2 以上に対する相対感度を求めている。その結果、液状検体の相対感度は観察期間 1.5 年では 1.60（95%CI: 1.12-2.28）、観察期間 3～7 年では 1.51（95%CI: 1.13-2.01）という結果が得られているが、この研究では特異度の検討は行っていない[77)]。他に ASC-US をカット・オフポイントとした場合 CIN2 に対する感度は、従来法 60%、液状検体法 65%、特異度は従来法 99%、液状検体法 98%という報告がある[60)]。

24 編の系統的総括による精度の比較では液状検体法として Thin Prep を用い、感度は従来法 68%、液状検体法 76%、特異度は従来法 79%、液状検体法 86%で、少なくとも Thin Prep による液状検体法は従来法と比較して感度、特異度ともに若干上回るかほぼ同程度としている[64)]。

不利益

細胞診(従来法)と同様である。

証拠のレベル：細胞診(液状検体法) 2+

液状検体法については、子宮頸がん死亡率減少効果、浸潤がん罹患率減少効果のいずれも報告がないが、感度･特異度については従来法とほぼ同等と考えられている。また、系統的総括でも液状検体法は従来法と比較して感度、特異度ともに若干上回るか同程度と判断されている。共に細胞診である従

来法と液状検体法とでは最も重要な工程である鏡検を含めてほとんどの作業工程が共通であることを勘案し、精度が従来法とほぼ同等な液状検体法については証拠のレベル 2+と判断した。ただし、実際に導入する場合は、わが国における細胞診(従来法)における不適正検体の頻度を明確にすると同時に、細胞診(従来法)と比較した細胞診(液状検体法)の感度・特異度を検討する必要がある。

3) HPV 検査(単独法)

検査法の概要

子宮頸がんの発生と関連があるとされる HPV タイプ(いわゆるハイリスク HPV)を検出する方法には大別して液相ハイブリダイゼーション法と遺伝子増幅法(PCR 法)がある。現在、欧米を中心に子宮頸がんのスクリーニングやベセスダシステムの意義不明異型扁平上皮(ASC-US)症例におけるハイリスクグループの選別に用いられているのは液相ハイブリダイゼーション法で、ハイブリッドキャプチャー法が最も普及している米国 FDA (Food and Drug Administration)も検査法として認可している。この方法で最も普及しているキットであるハイブリッドキャプチャー2 (HC2)は、子宮頸がんを引き起こすいわゆる中～高リスク型 HPV を検出する検査法で、本検査では 13 タイプ(16,18,31,33, 35,39,45,51,52,56,58,59,68 型)の中～高リスク型 HPV のいずれかに感染していると陽性と判定される。わが国では保険適応の承認は現在では得られていない。PCR 法では、子宮頸がんと関連しているハイリスク HPV でハイブリッドキャプチャー2 では検出できない 26 型、66 型、73 型、82 型も検出し陽性としている論文もある [60]。最近はハイブリッドキャプチャー2 をスクリーニングに使用している論文が多いため、以下、ハイブリッドキャプチャー法を HPV 検査とし、PCR 法で行われた研究はその旨を記載する。

直接的証拠

子宮頸がん死亡率減少効果や浸潤がん罹患率減少効果を証明した研究はない。

間接的証拠

① 無作為化比較対照試験による検査精度の比較

検査精度に関して、細胞診(従来法)と HPV 検査(単独法)を比較した無作為化比較対照試験が 2007 年から 2008 年に相次いで報告されている(**表 15**)[62)63)79-84)]。

カナダの施設検診で 30～69 歳の健常者に対し HPV 検査(単独法)による検診群 5,095 人と細胞診（従来法)による検診群 5,059 人を比較した無作為化比較対照試験(Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group: CCCaST)では、精密検査として LEEP 法により組織を採取した場合、CIN2 以上の病変を検出する感度は HPV 検査(単独法)94.6% (95%CI: 84.2-100.0)と、細胞診(従来法)55.4% (95%CI: 33.6-77.2)に比し有意に高く(p=0.01)、特異度は HPV 検査(単独法)94.1%(95%CI: 93.4-94.8) と、細胞診(従来法)96.8% (95%CI: 96.3-97.3)に比し有意に低かった (p<0.001)[62)]。この研究では実際には介入群にも対照群にも細胞診(従来法)と HPV 検査の両法を同時施行しており、割り付けの段階で focus on Pap, focus on HPV の 2 群に分け割り付けられた検査の精度を比較したもので、無作為化比較対照試験内で併用検診、トリアージでのデータも算出している(後述)。また、全例にコルポスコープ診は行わなかったが、異常のなかった例の一部に対してランダムにコルポスコープ診を行い確定診断バイアス(verification bias)の補正を行っている。この研究では CIN2, 3 は HSIL として一括して取り扱われている。

イタリアにおける 25～60 歳の健常者を対象とした検診で、細胞診(従来法)受診群 24,661 人、HPV 検査受診群 24,535 人を無作為に割り付けた研究(New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group: NTCC)において、細胞診(従来法)を基準とした HPV 検査(単独法)の相対感度は 25～34 歳では CIN2 以上の検出で 3.50(95%CI: 2.11-5.82)、CIN3 以上の検出で 2.61(95%CI: 1.21-5.61)であった [80]。35～60 歳では CIN2 以上を対象とすると 1.92(95%CI: 1.28-2.87)、CIN3 以上を対象とすると 2.06(95%CI: 1.16-3.68)で CIN2, 3 の検出率はともに HPV 検査(単独法)が優っていた [80]。この研究では特異度のデータは報告されていない。相対陽性反応適中度は、25～34 歳では CIN2 以上を対象とすると 0.89(95%CI: 0.55-1.44)、35～60 歳では 0.80(95%CI: 0.55-1.18)と細胞診(従来法)より劣る傾向であったが有意ではない [81]。しかし HPV 検査のカット・オフを 2pg/mL とすることで 35～60 歳では CIN2 以上を検出する相対感度は 1.81(95%CI: 1.20-2.72)とさほど低下させずに相対陽性反応適中度が 0.99(95%CI: 0.67-1.46)まで改善するとしている [80]。この条件での CIN3 以上を検出する相対感度は 2.06(95%CI: 1.16-3.68)、相対陽性反応適中度は 1.22(95%CI: 0.64-1.99)であった。

なお､イタリアの研究では 25～34 歳に対する HPV 検査と液状検体法による細胞診の同時併用法で、細胞診陰性かつ HPV 検査陽性では 1 年後に再検査を行うトリアージの場合の相対感度が CIN2 以上で 1.58(95%CI: 1.03-2.44)、CIN3 以上で 0.66(95%CI: 0.34-1.27)であるのと比べ、HPV 検査単独での CIN2 以上、CIN3 以上の相対感度はともに有意に高かったことから(p =0.019、p =0.021)[81)82)]、HPV の一過性感染が比較的多い若年者に対して HPV 検査陽性例をすべて精密検査の対象とすることは過剰治療に結びつくとしており、HPV 検査については対象年齢の配慮が必要との考察がなされている。

以上 2 つの無作為化比較対照試験では、HPV 検査(単独法)は CIN2 以上の病変を検出する感度は細胞診(従来法)に有意に優るが、カナダの研究では特異度が劣っていることが示されていた。一方、イタリアの研究では 35～60 歳ではハイブリッドキャプチャー2 のカット・オフを通常の 1pg/ml より高い 2pg/ml へ変更することで陽性反応適中度を細胞診と同レベルまで改善可能であることを示している。

② その他の検査精度比較

検査精度に関する健常者 60,000 人以上を対象とした系統的総括 [65]では、CIN2 以上の病変の検出の感度は HPV 検査 96.1%(95%CI: 94.2-97.4)、細胞診(従来法)53.0%(95%CI: 48.6-57.4)、CIN3 以上の病変の検出の感度は HPV 検査 96.1%、細胞診(従来法)55.0%で HPV 検査が優っていた。CIN2 以上の病変検出の特異度は HPV 検査 90.7%(95%CI: 90.4-91.1)、細胞診(従来法)96.3%(95%CI: 96.1-96.5)で細胞診が有意に優っていた。HPV 検査の精度に地域差はほとんどないが、細胞診は地域差があるとしている。また、HPV 検査の 35 歳未満の CIN2 以上を検出するための特異度は 85.8%であるが、35～49 歳では 92.8%、50 歳以上では 94.2%と改善する。この傾向は細胞診でも認められ、35 歳未満では 94.9%、35～49 歳では 96.8%、50 歳以上では 97.6%と改善する。このメタ･アナリシスは前述の 2007～2008 年に公表された大規模な無作為化比較対照試験の結果が公表される以前に、両検査の検体を同時採取(split sampling)し精密検査の精度も高いと判断された研究結果を集めたものである。また、HPV 検査はハイブリッドキャプチャー1, 2 と PCR 法が混在している。

双方の検査精度に関して HPV 検査と細胞診(従来法)を同時採取などで比較し全例にコルポスコープ診を行い評価した研究等でも、CIN2 以上の病変の検出の感度は HPV 検査が良好であるが特異度は劣

る傾向であるという結果で一致している[85-87]。細胞診(従来法)の精度については、研究間で感度に 20～68%と大きな差があり、HPV 検査の感度は 84～94%と安定している[82)85)86)]。しかし、インドの 4 ヶ所の地域で行われた研究では、CIN2, 3 の検出感度が HPV 検査で 46～81%、細胞診(従来法)で 37～72%と双方の検査とも地域差が大きく、開発途上国での検査精度の問題を指摘している[88)]。

一方、Cuzick らは、HPV の一過性感染が若年者と比較して少ない 35 歳以上の女性に対して、HPV 検査と従来法による細胞診のいずれかが陽性の場合に精密検査を行った結果に基づき、両者の精度比較を行っている。CIN2 以上の感度は細胞診(従来法)80.9%に対し HPV 検査 87.5%、特異度は従来法 95.5%に対し HPV 検査も 95.0%で差がないとしている[89)]。また、CIN3 以上の感度は細胞診(従来法)82.4%に対し HPV 検査 96.0%、特異度は従来法 96.2%に対し HPV 検査は 95.4%であり、35 歳以上での HPV 検診は感度が良く特異度も大きな低下はなく有用であるとしている。さらに、長期間のフォローアップの成績から前回検査で陰性だった症例から CIN2 が検出されるようになるまでの期間が HPV 検査陰性後の方が 6 年と細胞診陰性後の 3 年より長く、検診間隔の延長を可能にすることにつながる可能性があるとしている。

不利益

① 過剰診断

HPV 検査では CIN3 以上に対する感度は細胞診(従来法)との比較で有意差がなく、また CIN2 以上に対して HPV 検査は細胞診(従来法)と比べて有意に感度が良いが、CIN2 では比較的多く自然消退が期待できるため過剰診断に結びつく可能性があることが指摘されている[79)80)82)84)]。

② 精密検査

細胞診(従来法)の記載参照。

③ 子宮頸部円錐切除術

細胞診(従来法)の記載参照。

証拠のレベル：HPV 検査(単独法) 2-

ここ数年、フィンランド、イタリア、スウェーデン、オランダ、カナダなどで行われた無作為化比較対照試験は将来的に HPV 検査を対策型検診に導入することを視野に入れており、今後の長期追跡により、浸潤がんの罹患率や子宮頸がん死亡率の減少が示される可能性がある。しかし、現段階ではその成果は得られていない。これらの研究では細胞診(従来法)単独検診と HPV 検査(HC2 法及び PCR 法)を含む検診との比較が様々な方法で検討されており、一部の試験はまだ継続されている。現時点では、 HPV 検査(単独法)は CIN2 以上あるいは CIN3 以上を検出する感度においては細胞診(従来法)よりも優れている、あるいは同等であるものの、特異度については劣るという知見が得られている。コホート研究･症例対照研究･時系列研究を含め観察研究による子宮頸がん死亡率･浸潤がん罹患率の減少は証明されていない。従って、現段階での間接的証拠の集積だけでは子宮頸がん死亡率減少効果を示唆する証拠としては不十分とし、証拠のレベルとしては 2-(Analytic framework3 を構成する間接的証拠が複数あるが、子宮頸がん死亡率減少効果を示す証拠としては不十分) と判断した。

4) HPV 検査と細胞診の同時併用法

5) HPV 検査陽性者への細胞診トリアージ法

直接的証拠

子宮頸がん死亡率減少効果や浸潤がん罹患率減少効果を証明した研究はない。

間接的証拠

無作為化比較対照試験により、対策型検診の中で細胞診(従来法)を比較対照とし、介入群としてHPV検査と細胞診(従来法)の同時併用またはHPV検査陽性者に細胞診トリアージを行った場合の検査精度を比較した論文が2006～2008年に相次いで発表された(**表15**)[62)63)79-84)]。

スウェーデンの細胞診(従来法)による対策型検診を行う群(6,270 人)と細胞診(従来法)に HPV 検査(PCRによるHPV typing法)を加え、HPV陽性者を陽性とし、細胞診でトリアージする介入群(6,257人)の無作為化比較対照試験の結果、初回検診での介入群の CIN2 以上の病変発見の検出率は細胞診（従来法）の1.51倍(95%CI: 1.13-2.02)と有意に高いが、CIN3以上では1.31倍(95%CI: 0.92-1.87)であり、有意差はなかった[79)]。この研究では、HPV検査陽性者のうち、細胞診陽性者は精査としコルポスコープ診を行う。その結果、細胞診が陰性の場合は1年後にHPV検査を施行して再度同じDNA typeのHPV陽性の場合のみコルポスコープ診と生検を行い、HPVハイリスクの持続感染者を選別し精密検査を減らす工夫をしている。さらに介入群でコルポスコープ診が多くなるため細胞診陰性例もランダムにコルポスコープ診を行い、確定診断バイアスを検証している。また、初回検診終了後の平均4.1年間の追跡期間において、介入群のCIN2以上の病変の発見率は0.58倍(95%CI: 0.36-0.96)、CIN3以上の病変では0.53倍(95%CI: 0.29-0.98)と有意に少なかった。しかし、CIN2に限定すれば、初回の検診で介入群に2.01倍(95%CI: 1.19-3.40)の発見があるものの、その後の検診での発見数には有意差がないことから、自然消退する CIN2 の過剰診断の可能性を指摘している。ただし、初回検診とフォローアップ期間を含めたCIN3以上の病変の発見数には差がない。2009年に入り発表された論文では、同様のデータに基づき11種類の検診手法の中からCIN3以上の病変を検出するのに最も精度の高い方法を算出している。HPV検診陽性者に細胞診トリアージを行い両者陽性の場合のみ精密検査を施行し、細胞診陰性であれば1年以内にHPV検査再検という方法が、細胞診(従来法)によるこれまでの方式に比べ相対感度1.3 (95%CI: 1.09-1.54)と有意に高いまま相対陽性適中度0.87 (95%CI: 0.60-1.26)と有意な低下はなく、検査総数を12%増加させるだけで済むと結論付けた(併用検診では35%増)[63)]。

オランダ･アムステルダムで 29～56 歳の健常な検診受診者を対象とし、細胞診(従来法)9,196 人とHPV検査(PCRによるHPV typing)に細胞診(従来法)を加えた同時併用法による介入群9,207人を比較とした無作為化比較対照試験では、対象人口当たりの CIN3 以上の病変の検出率は介入群の初回検診ではコントロール群の 1.7 倍(95%CI: 1.15-2.51)で有意差があるが、その後のラウンドの発見率 0.55 倍(95%CI: 0.28-0.72)で有意に少なくなる[83)]。6.5年以上のフォローアップ期間全体ではCIN2, 3とも発見率に有意差がないため、介入群においてより大きな過剰診断はなく、細胞診(従来法)とHPV検査の同時併用では検診間隔を延長できる可能性があるとしている。これら2つの大規模な無作為化比較対照試験は細胞診(従来法)とHPV検査との併用の仕方が異なるが、共にPCRによるHPV typing法を用いて、2 ラウンド目の検診が終わった状態でのフォローアップ成績を明らかにしたもので、特異度を比較したデータは示されていない。

HPVの一過性感染が多く偽陽性率の高いことが問題となる25～34歳の若年女性において、イタリアの無作為化比較対照試験(NTCC)では、細胞診(従来法)をコントロール群(6,002人)、細胞診液状検体

法と HPV 検査(1pg/mL 以上を陽性)を介入群(5,808 人)とし、併用検診及び同一研究内で HPV 陽性者への細胞診液状検体法によるトリアージにも焦点を当てた解析を行っている[81]。この研究は、介入群の HPV 検査陽性または細胞診液状検体法 ASC-US 以上でコルポスコープ診による精査とする同時併用法を行っている。この手法による併用検診では、CIN2 以上の病変を対象として従来法と比較した相対感度は 1.61(95%CI: 1.05-2.48)と高いが相対陽性反応適中度は 0.55(95%CI: 0.37-0.82)と低いことが示された。CIN3 以上の病変を対象とした従来法との比較における相対感度は 0.70(95%CI: 0.37-1.34)と有意差はなく、相対陽性反応適中度は 0.24(95%CI: 0.13-0.45)とさらに低い。一方、上記のスクリーニング陽性者のうち、HPV 検査陽性者で液状検体細胞診陰性の場合、1 年後に両者を再検して両者が陽性のときのみコルポスコープ診、組織診を行うというトリアージを行うと、CIN2 以上の病変を対象とした相対感度は 1.55(95%CI: 1.01-2.40)とやや低下するが相対陽性反応適中度は 0.97(95%CI: 0.65-1.44)と細胞診(従来法)施行の場合と差がなくなる。しかし、このトリアージの方法での CIN3 以上の病変を対象とした相対感度は 0.66(95%CI: 0.34-1.27)で相対陽性反応適中度は 0.41(95%CI: 0.22-0.77)と HPV 検査を加える利点がなくなる。つぎに HPV 検査のカット・オフを 2pg/ml に引き上げ、細胞診液状検体法との同時併用法では、HPV 検査陽性かつ細胞診陰性の場合 1 年後に両者を再検してどちらか陽性の場合コルポスコープ診、組織診を行うトリアージを設定すると、CIN2 以上の病変を発見する細胞診(従来法)に対する相対感度は 1.58(95%CI: 1.03-2.44)で、相対陽性反応適中度は 0.84 (95%CI:0.56-1.25)となる。この研究では、若年者の検診では相対的な陽性反応適中度と感度のバランスを考慮すると同時併用法では HPV 検査のカット・オフ値を 2 pg/mL とし(通常は 1 pg/mL)、細胞診液状検体法の ASC-US 以上を陽性とし、かつ細胞診液状検体法陰性、HPV 陽性例に対しては 1 年後に両者を再検していずれか陽性の者にのみコルポスコープ診による精査を行うというトリアージを含む手法が実現の可能性があることを示唆した。

この研究と同じイタリアの NTCC グループは、35〜60 歳女性を対象として行った無作為化比較対照試験で、HPV 検査(単独法)、HPV 検査と細胞診液状検体法による同時併用法や HPV 検査陽性例に細胞診液状検体法によるトリアージを行った場合の分析結果も報告している[82]。このトリアージでは HPV 検査陽性かつ細胞診液状検体法陰性の場合は 1 年後両者の再検とし、どちらか一方が陽性の場合コルポスコープ診としている。HPV 検査と細胞診液状検体法の同時併用法による介入群(16,706 人)と細胞診(従来法)のコントロール群(16,658 人)を比較し、CIN2 以上の病変検出に関して HPV 検査 1pg/ml 以上または細胞診で ASC-US 以上を陽性とした場合の介入群の同時併用検診による相対感度は 1.47 (95%CI:1.03-2.09)と高いが、相対陽性適中反応度は 0.40 (95%CI: 0.23-0.66)と低い[82]。また、CIN3 以上の病変検出に関して、この条件では介入群の相対感度は 1.25 (95%CI: 0.78-2.01)と有意差がなくなり、相対陽性反応適中度は 0.34(95%CI: 0.21-0.54)と低い。これに対して HPV 検査 1pg/ml 以上の単独法での CIN2 以上に対する相対感度は 1.43(95%CI: 1.00-2.04)、相対陽性反応適中度は 0.40(95%CI: 0.23-0.66)、CIN3 以上の病変に対する相対感度は 1.22(95%CI: 0.76-1.96)、相対陽性反応適中度は 0.34(95%CI: 0.21-0.54)で、前述の HPV 検査と細胞診液状検体法の併用法とほとんど差がないことから、スクリーニングとして、HPV 検査に細胞診液状検体法を加える意義は小さいと判断している。また HPV 検査のカット・オフ値を 1pg/ml としたスクリーニングに対して細胞診液状検体法 LSIL 以上を陽性とするトリアージを行った結果を算出すると、介入群の CIN2 以上の病変検出の相対陽性反応適中度は

1.66(95%CI: 1.16-2.36)へ改善するが相対感度は 1.02(95%CI: 0.69-1.50)と低下した。この条件での、CIN3 以上の病変検出は、相対感度 0.96(95%CI: 0.58-1.59)で、相対陽性反応適中度は 1.57(95%CI:0.97-2.54)とコントロール群との差はなくなる。

この NTCC グループからの 2 論文では、HPV 検査と細胞診液状検体法の併用検査では年齢によらず CIN2 以上の病変検出の感度は高いが陽性反応適中度が細胞診(従来法)より低いことが明らかとなっている。35 歳以上に対して CIN2 以上、CIN3 以上の病変検出の相対感度については同時併用検診の優位性は示されていない。HPV 検査の陽性反応適中度を改善させる検診の方法は、年齢によって感度とのバランスを考慮しつつ、HPV 検査のカット・オフ値を変化させたり細胞診によるトリアージを行うなどの様々な工夫が必要であることが示されている。

フィンランドでは、検診プログラムに参加した 30～60 歳の女性 61,149 人を対象とした極めて大規模な HPV 検診の研究が行われている [84]。この研究は、細胞診(従来法)群は LSIL 以上でコルポスコープ診及び必要に応じた生検が行われ、HPV 検査群では陽性者に細胞診(従来法)を行い LSIL 以上にコルポスコープ診及び必要に応じた生検を行っているため確定診断バイアスがあると考えられるが、HPV 検査単独の特異度の低さを改善するため、HPV 検査によるスクリーニングに細胞診(従来法)によるトリアージを実践することを視野に入れて対策型検診の枠組みの中で検討したものである [84]。この手法で従来法を基準とした HPV 検査の CIN1 から CIN3 の病変を検出する相対感度は 1.58(95%CI: 1.19-2.09)、CIN3 を検出する相対感度は 1.10(95%CI: 0.57-2.12)、浸潤がんを検出する相対感度は 0.99(95%CI:0.20-4.89)であった。一方で CIN2 以上の病変を検出する特異度は細胞診(従来法)のトリアージを加えない HPV 検査(単独法)が 92.9%(95%CI: 92.6-93.3)、細胞診(従来法)が 99.3%(95%CI: 99.1-99.4)で、CIN3 以上を検出する特異度は HPV 検査単独が 92.7%(95%CI: 92.3-93.0)、細胞診(従来法)が 99.1%(95%CI: 99.0-99.2)であり、CIN3 や浸潤がんに対する感度には差がなく、HPV 検査の特異度が明らかに劣ることが示された。また、HPV 検査陽性者に細胞診(従来法)のトリアージを行うと、 CIN2 以上の病変を陽性とした場合の特異度が 99.1%、CIN3 以上の病変を陽性とした場合の特異度は 98.8%(95%CI: 98.7-99.0)と HPV 検査単独よりそれぞれ改善する。

不利益

HPV 検査(単独法)の記載参照。

証拠のレベル

HPV 検査と細胞診の同時併用法：2-

HPV 検査と細胞診の同時併用法による浸潤がんの罹患率や子宮頸がん死亡率の減少効果を示す証拠はない。HPV 検査と液状検体法の併用検査では、同時併用法でもトリアージでも細胞診(従来法)と比較して CIN2 及び 3 が調査の早い時期に発見され、かつ検出率が高いが CIN2 の過剰診断の可能性もある(HPV 検査単独法の記載参照)。また、CIN3 の感度は手法によって細胞診(従来法)より良好なものと明らかな差がないものがある。また、同時併用法で両者を全例に行いどちらか一方陽性で精査を行うと、検査の施行回数が著しく増えるという問題点が指摘されている。特異度についての細胞診(従来法)と同時併用法との無作為化比較対照試験のデータはない。HPV 検査全体としてみると、HPV 検査もしくは同時併用法における陽性反応適中度の低さは対象年齢の選定やトリアージの方法等で細胞診(従来法)と同等レベルに改善できる可能性も示され、HPV 検査の偽陽性例の多さから生じる様々な不

利益を軽減する方法が模索されている段階である。HPV 検査陽性者に対するトリアージや同時併用法においても HPV 検査単独法と同様に、新たな研究により浸潤がんの罹患率や子宮頸がん死亡率の減少効果が示される可能性はある。しかし、現時点では「証拠のレベル 2++の観察研究により死亡率減少効果が証明されており、さらに無作為化比較対照試験により死亡率減少効果が証明された方法を比較対照とした研究において感度･特異度が同等以上であり、Analytic Framework における一連の研究の組み合わせにより死亡率減少効果がより強く示唆される」には該当せず、証拠のレベルとしては 2-(Analytic Framework 3 を構成する、間接的証拠が複数あるが、子宮頸がん死亡率減少効果を示す証拠としては不十分)と判断した。

HPV 検査陽性者への細胞診トリアージ法：2-

HPV 検査陽性者への細胞診トリアージ法による浸潤がんの罹患率や子宮頸がん死亡率の減少効果を示す証拠はない。また、CIN3 以上の検出感度については手法によって細胞診(従来法)より良好なものと明らかな差がないものがある。また、同時併用法で両者を全例に行いどちらか一方陽性で精査を行うと、検査の施行回数が著しく増えるという問題点が指摘されている。特異度についての細胞診(従来法)と同時併用法との無作為化比較対照試験はない。HPV 検査全体としてみると、HPV 検査もしくは同時併用法における陽性反応適中度の低さは対象年齢の選定やトリアージの方法等で細胞診(従来法)と同等レベルに改善できる可能性も示され、HPV 検査の偽陽性率が高いことから生じる様々な不利益を軽減する方法が模索されている段階である。HPV 検査陽性者に対するトリアージや同時併用法においても HPV 検査単独法と同様に、新たな研究により浸潤がんの罹患率や子宮頸がん死亡率の減少効果が示される可能性はある。しかし、現時点では「証拠のレベル 2++の観察研究により死亡率減少効果が証明されており、さらに無作為化比較対照試験により死亡率減少効果が証明された方法を比較対照とした研究において感度･特異度が同等以上であり、Analytic Framework における一連の研究の組み合わせにより死亡率減少効果がより強く示唆される」には該当せず、証拠のレベルとしては 2-(Analytic Framework3 を構成する、間接的証拠が複数あるが、子宮頸がん死亡率減少効果を示す証拠としては不十分)と判断した。

VI. 考察

1. 子宮頸がん検診の現状と問題点

細胞診による子宮頸がん検診は1960年代より一部地域で実施され、1983年に老人保健法によるがん検診として、胃がん検診と共に導入され、以来、全国で実施されている。子宮頸がん検診の受診率は大きな変化はなく、15%前後に留まっていた[90)91)]。

わが国においては1983～2002年までは30歳以上を対象とした逐年検診が原則であった。わが国で行われた症例対照研究の結果からは、細胞診の陰性結果から 2 年毎まで予防効果が期待できるが、2年に比べ1年毎の方がより効果が大きかった[33)38)]。一方、海外での研究は5年以上でも効果が持続するとする報告が多い[32)34)36)37)]。年齢により異なる場合もあるが、少なくとも検診間隔が 1 年と 2 年では効果に大差はない[34)36)37)92-94)]。Sasieni らは、20～39歳、40～54歳、55～69歳の3群について、受診間隔別の浸潤がん罹患減少効果を比較している[94)]。20～39歳では検診間隔が2年までは67%の浸潤がん減少が期待できるが、3年以上間隔が延長すると効果が期待できない。一方、55～69歳では検診間隔が1年から4年まではほぼ同等の浸潤がん罹患減少効果が期待できる上に、効果の大きさは減少するものの最大6年まで浸潤がん罹患は減少する。

諸外国の子宮頸がん検診を比較すると、対策型検診としては従来法による細胞診が行われている(**表16**)。ただし、英国では液状検体法による細胞診が実施されている。HPV 検査については対策型検診に付随して行われているものもあるが、あくまでも研究段階に限定されている。英国では、2008年1月からHPV検査のパイロットスタディを国内6ヶ所で開始した[95)]。この研究の目的は細胞診異常者へのHPVトリアージとCIN治療後のフォローとしてHPV検査を実施できるかを検証するものであり、HPV検査によるスクリーニングを意図したものではない。

開始年齢を20歳代とするところから30歳で開始するところがあるが、30歳以上はほとんどの国で対象となっている[23)96)]。しかし、英国では25歳を開始年齢としているが、近年20歳開始を求める研究者、マスコミや行政に動きがあり、議論となっている[95)]。一方、終了年齢は60歳あるいは69歳に設定されている。検診間隔は2年から5年までの幅があるが、英国やカナダでは、年齢や陰性結果の連続回数により受診間隔を変更している。

IARC ハンドブックでは、浸潤がん罹患のリスクを勘案し、対象年齢や検診間隔について提言している[23)]。細胞診(従来法)による組織型検診として25歳未満は不適切と判断している。受診間隔については25～49歳では3年毎の実施が望ましいが、50歳以上については5年毎が適切としている。また、いずれの年代においても逐年検診は推奨しないと結論付けている。さらに、65歳以上については陰性結果が継続した場合には中止できるとしている。

先行研究の結果や諸外国における実施体制を勘案し、わが国では厚生労働省がん検診検討会中間報告に基づき2003年からは対象を20歳以上とし、検診間隔は2年となった[97)]。わが国では開始年齢が20歳と比較的早い一方で、終了年齢は設定されておらず、検診間隔も諸外国と比較して 2 年と短く、受診機会も多い。受診間隔の延長が新たな受診者の発掘につながることで受診率の増加が期待されたが、現段階では微増に留まっている[91)]。受診率の測定方法は各国で異なるものの、**表 16** で比較した国々に比べ受診率は極めて低いことからも、受診率対策の検討が必要である。

2. 諸外国におけるガイドライン等との比較

細胞診(従来法)による子宮頸がん検診について死亡率減少効果があるとする研究が多数あり、かつその結果の一貫性が極めて高いことから、その評価はほぼ一致している。しかし、1950 年から導入が始まり、先進国の多くで普及したため、無作為化比較対照試験による評価がないまま今日に至っている。近年では、従来法に加え、新たな方法として液状検体法や HPV 検査が検討されているが、未だに評価が定まらない現状にある。

諸外国におけるガイドラインの主たる評価対象は、細胞診(従来法)、細胞診(液状検体法)、HPV 検査、HPV 検査と細胞診の併用法である(**表 17**)[15)17)22)23)99-109)]。

IARC ハンドブックでは、液状検体法と HPV 検査について従来法と同様に子宮頸がんの罹患率・死亡率を減少させる可能性について科学的根拠があるという判断をしている(**表 18**)[23)]。しかし、公共政策としての実施に関する推奨について、従来法と液状検体法あるいは HPV 検査では一線を画している。諸外国における多くの観察研究で死亡率減少効果の確実な証拠が得られている細胞診(従来法)を第 1 段階の証拠とする一方、従来法を比較対照とした代替指標(感度・特異度)を用いて浸潤がん罹患減少が示唆された第 2 段階の証拠として、液状検体法と HPV 検査を位置づけている。評価が定着し、多くの国々で公共政策として取り入れている従来法については組織型検診としての実施を徹底することを求めている。一方、液状検体法と HPV 検査について新たな研究の必要性や実施に伴う検討が必要とされており、公共施策としての実施には慎重な対応をとっている。

2007 年に公表された European Commission による子宮頸がん検診精度管理ガイドライン第 2 版では、精度管理だけではなく、各種検診方法の評価も行っている。その判断基準として、評価方法のアウトカムと研究デザインの組み合わせを用いており、評価判定の序列は**表 5** に示されている[22)]。アウトカムとして最も信頼性の高いのは死亡率の減少であり、浸潤がんの罹患減少は次善のアウトカムである(**表 5**)。一方、序列の 4 以下のアウトカムには CIN も含められているが、その中では CIN3 以上の病変の罹患減少が最も信頼性の高いものとされている。この評価方法に基づき、細胞診(従来法)、細胞診(液状検体法)、細胞診(自動化診断法)、HPV 検査を評価している(**表 19**)。細胞診(従来法)については、子宮頸がん死亡・浸潤がん罹患減少をアウトカムとした観察研究があり、子宮頸がん検診として有効性を評価している。一方、その他の方法は、無作為化比較対照試験は行われているものの、いずれも代替指標による評価と判断されている。HPV 検査では、①単独法、②細胞との併用法、③トリアージの 3 方法を検討している。単独法は ASC-US あるいは LSIL をカット・オフポイントとした場合、CIN2、CIN3 及びがんの感度は高く特異度は低いが、30～35 歳以上では HPV 検査の特異度は改善し得ると評価している。一方、HPV 検査と細胞診の併用法は、HPV 検査単独法と比べてハイグレードの CIN を検出するためわずかな感度の増加はあるが、特異度の低下があることが指摘されている。また、現在進行中の HPV 検診に関する無作為化比較対照試験では、CIN3 と浸潤がんの累積罹患の低下が証明できる可能性を示している。いずれにせよ現段階での評価は可能性の範囲に留まることから、HPV 検診を推奨するためには子宮頸がん死亡・浸潤がん罹患減少効果を得ることを必須条件としている。

多くのガイドラインやエビデンス・レポートでも、細胞診(従来法)と液状検体法は識別して、評価されている。従来法に比し、液状検体法を高く評価しているのは、カナダ(オンタリオ州)と英国 NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)である[100)104)]。両国共に不適正検体が多いこと、細胞

診(従来法)の精度が比較的低いことが指摘されていた。英国 NICE では、系統的総括と共に経済評価を行い、液状検体法の推奨を決定している[100]。英国における不適正検体は約 8%であり、英国における液状検体を用いたパイロット・スタディでは従来法が 9.1%であるのに対して液状検体では 1.6%にまで減少したと報告されている[100]。また同時に、14 研究のメタ・アナリシスを行い、液状検体の感度は従来法より 12%高いとしている。経済評価においても、液状検体法は検診間隔を変化させても、従来法に比べ効果が大きいだけではなく、費用の抑制も可能な方法であると判断されている。

一方、米国におけるガイドラインの評価は分かれている(**表 20、表 21**)[110]。エビデンスベースのガイドラインとして評価方法が確立している USPSTF では液状検体法・HPV 検査は証拠不十分としている[101]。一方、液状検体法、HPV 検査については必ずしも科学的根拠だけではなく、コンセンサスベースの判断を行っている場合もある。ASCCP(American Society for Coloposcopy and Cervical Pathology)は 2001 年に関係 29 団体とのコンセンサス会議を開催し、ASC-US 及び LSIL の管理に関するガイドラインを公表した[111]。2003 年に FDA が 30 歳以上を対象にした細胞診と HPV 検査(ハイブリッドキャプチャー2)併用による検診を認可したことから、NCI (National Cancer Institute)とアメリカがん協会(American Cancer Society)とワークショップを開催し、2004 年に併用法に関する暫定的な(interim)ガイドラインを追加している[106]。2006 年にはこれら先行ガイドラインの成果をまとめ、関係 29 団体とのコンセンサス会議を開催し、HSIL と AGC(atypical glandular cells) の管理方法を追加修正すると共に、HPV 検査結果による受診間隔の延長を含めて結果をまとめている[107]。本ガイドラインではガイドライン作成方法について若干の記述はあるものの、根拠の選定基準は明確な記載がなく、あくまでもコンセンサスが主体である。HPV 検査併用検診について証拠として提示されているのは CIN2 以上の病変を対象とした感度・特異度のみであり、IARC ハンドブックの基準に従えば代替指標による第 2 段階の証拠に留まっている。細胞診と HPV 検査の併用法は FDA 承認を受け暫定ガイドラインを公開した 2004 年版でも証拠のレベルや推奨も示されず、また 2006 年版でも同様の扱いとなっており、細胞診陽性例に対する HPV 検査を用いた取り扱いが証拠のレベルと推奨グレードを併記しているのに比べ対照的である。アメリカがん協会やアメリカ産婦人科学会(American College of Obstenicians and Gynecologists)では、HPV 検査との併用について推奨あるいは実施可という判断をしている[103)108)109)]。また、アメリカがん協会やアメリカ産婦人科学会では、液状検体法・HPV 検査の実施については、細胞診と同様に対象年齢や受診間隔についても言及している[103)108)109)]。なお、NCCN の子宮頸がん検診ガイドラインは検診方法についてアメリカがん協会の推奨をそのまま採用している[15)]。

オーストラリアでは諸外国に先駆け、HPV ワクチンの導入を決定している。しかし、検診方法については、液状検体法によるがん検診は証拠不十分とし、従来法による検診が行われている。また、HPV 検査をトリアージとして用いることについても否定的である[99)]。フランスは同様に HPV ワクチンを導入しているが、HPV 検査によるがん検診は推奨していない[112)]。

なお、ACCP (Alliance for Cervical Cancer Prevention)は途上国を対象としており、基本的にはわが国における医療供給体制とは異なっている。このため、限られた医療資源のもとに検診が実施される状況が考慮され、視診と HPV 検査を推奨している[113)]。

2009 年にヨーロッパで公表された HPV 検診に関するガイドラインは、HPV 検査の実施上のマニュアルである[114)]。HPV 検査の感度の高さを重視しつつも、精度評価のエンドポイントはあくまでも CIN3

以上の病変とした上で、暫定的なエンドポイントにCIN2も含めた精度研究を取り上げている。

3. ガイドライン作成に関する問題点と対応

1) 証拠のレベル・推奨グレードの変更点

時系列･地域相関研究は、通常の診療ガイドラインにおいては、証拠のレベルの判定に用いられないことが多い。しかし、公衆衛生ガイドラインでは、観察研究の一つとして重要視され、証拠の一部として採用されている。英国NICEの公衆衛生ガイドラインでは、時系列研究、前後比較、地域相関研究なども、症例対照研究・コホート研究と同様に証拠の判定に用いられる[115]。米国CDC (Centers for Disease Control and Prevention)の公衆衛生ガイドラインCommunity Guideでは、系統的総括では研究デザインの評価は識別されているが、最終的な推奨の判断では、観察研究は一括して証拠の判断に用いられている[116]。ガイドラインの国際的標準化を目指して開発された作成方法であるGRADE (Grade of Recommendation, Assessment , Development and Evaluation)では、診療ガイドラインに限定せず利用される可能性があるが、ここでは時系列研究などの研究を症例対照研究・コホート研究と同レベルの証拠としている[117]。しかし、一般的には、がん検診の有効性評価は主として診療ガイドラインの範疇で行われており、がん検診を主として評価しているUSPSTFやCTFPHC (Canadian Task Force on Preventive Health Care)などの予防対策ガイドラインの証拠のレベルの判定もほぼこれに準じ、時系列研究・地域相関研究などを除外して証拠のレベルの判定を行っている[118),119)]。

Analytic Framework内の間接的証拠の組み合わせについては今回判断基準を明確化し、死亡率減少効果を認めた検診方法を比較対照とした研究により、感度･特異度が同等以上の場合に採用する条件を明確化した。比較対照となる方法の死亡率減少効果が無作為化比較対照試験によるものか観察研究によるものかで、その評価レベルは異なる。

感度・特異度を用いて、新技術と有効性評価を確立した方法を比較検討するには、①同時法、②追跡法、③感度･特異度を評価対象とした無作為化比較対照試験、④発生率法(incidence method)がある[23),120)]。①については、同一対象に2種の検査を同時に行い、さらに精密検査も併用する必要がある。しかし、同一対象に2種の検査を同時に行うことが不可能な場合もあり、精密検査も含め多種の検査を同時に同条件で行うことには実施上の難点があることから、対象が限定されることがある。②については、対象の検診歴を明確にし、初回検診(prevalence screening)と継続検診(incidence screening)を識別する必要がある。検診歴を正確に把握できるか、またその調査方法に左右される可能性がある。③については、子宮頸がん死亡や浸潤がん罹患をエンドポイントとした研究の中間結果として得られる場合がある。しかし、両者の要精検率が異なる場合、精密検査をより多く行った検査法でがん発見が増加することから相対感度は過大評価される[23)]。④は理想的な方法であるが、②と同様に、対象の検診歴を明確にし、初回検診と継続検診を識別する必要がある。従って、新技術の精度を用いて、Analytic Framework内の間接的証拠の組み合わせによる評価を行う場合には、上記方法のうち、①から③のいずれかの方法を行っていること、あるいは④発生率法(incidence method)が行われていることが必要である[23)]。①から③については、理想的な状況下では、感度･特異度をアウトカムとした無作為化比較対照試験よりも同時法が望ましい。しかし、発見される疾患分布が異なる場合には、治療法に関する評価が定まっていないと最終結果が相違する可能性があることから、子宮頸がん死亡をエンドポイン

トとした無作為化比較対照試験が必要となる[120]。従って、精度評価研究の結果のみでは、子宮頸がん死亡率・罹患率減少効果があるという判断はできない。

2) 時系列・地域相関研究の問題点

擦過細胞診を用いた子宮頸がん検診は、他のがん検診に先んじて1950年代より行われており、その有効性評価は、現在標準とされている無作為化比較対照試験などの評価手法が確立される前に着手されたものが多い。当時コホート研究として行われた研究の大半は、個人単位のリスク要因(検診受診や他のリスクファクターなど)が把握されておらず、本研究班の評価基準では時系列・地域相関研究に分類されるものである。時系列・地域相関研究の評価には、前述したように様々な問題点が指摘されているため、ここで解説する。

時系列・地域相関研究(ecological study)は、社会学や環境因子の評価(ラドン、大気汚染、放射線被曝など)の分野で広く用いられているが、その問題点は、すでに1950年代から明らかにされており、1980年代後半から1990年代前半にかけて、数学モデルを用いた議論が展開されている。

1950年代のRobinsonの報告は、19世紀のプロシア地方の自殺を例にあげたものである。この地方での自殺はプロテスタントの多い地域で増加しているため、あたかもプロテスタントが自殺のリスク要因であるかのように連想させられた。しかし自殺の多い地域では逆に「少数派であるカソリックの自殺率が高かった」と報告している[121]。このように、時系列・地域相関研究の解釈は難しく、全く別の結論に至ることもあるため、Robinsonは"Ecologic fallacy"として注意を喚起している。

その後、時系列・地域相関研究は、① 既存の統計資料のみで実施が容易、② 地域と個人との関係が直感的にイメージできる、③ 時代・地域の影響が一義的な関心事の場合、正確な分析が可能、④ 仮説を一般化するには役に立つ、などの理由から広く行われるようになった[122]。しかし、1980年代になって、特に個人単位の交絡因子を把握しないことによる偏りの危険性が、American Journal of Epidemiology等の専門誌上で議論されている。

Richardsonらは、既出のコホートデータを用いて、一つの要因で求めた相対危険度と、他の要因を調整して求めた真の相対危険度を比較し、一つの要因で求めても偏りがない場合(肺がん死亡と1日喫煙本数)、リスクを過大評価する場合(膀胱がん死亡と1日喫煙本数)、過小評価する場合(虚血性心疾患と1日喫煙本数)を例示している[123]。

また、Piantadosiは、「個人単位のデータを得ずに、時系列研究の結果を解釈することを研究者は正当化してはいけない。個人単位のデータがなければ時系列研究の解釈をどうすべきかという一定の見解は出し得ない。」と戒めている[122]。

2000年代になると、個人単位の交絡因子を同時に把握して、調整するデザインなどが検討されている。Websterらの分析によれば、グループの中での要因の曝露率の分布が単一(個人の曝露率が一定)だと、偏りは極小化し、分布が2極化すると偏りは大きくなると報告している[124]。検診の受診のように離散量(受診するかしないか)の場合、偏りは非常に大きいと推測されている。

このように、時系列・地域相関研究の解釈には、注意が必要であり、単独の研究結果や、複数の研究結果でも結果が相反する場合は、判断を保留せざるを得ない。本研究班においては、他のガイドラインやエビデンス・レポートでコホート研究として分類されている研究であっても、受診歴などの個人単位のリスク要因や交絡因子を把握していない場合は時系列・地域相関研究と分類した。これは観察研

究の質を評価する上で、偏りの補正が不可欠なためであり、時系列･地域相関研究を、コホート研究や症例対照研究の次善の研究として位置づけてきている。しかし、今回の細胞診を用いた子宮頸がん検診のように、様々な時代･地域で行われたすべての時系列･地域相関研究の結果が一致するということは、極めて例外的ではあるが、前述の考察を踏まえた上で、質の高い証拠として採用せざるを得ないと判断された。

4. 子宮頸がん検診の有効性評価と課題

1) 細胞診の有効性評価と歴史的背景

① 有効性評価のエンドポイント

がん検診に限らず､医療サービスを評価するエンドポイントは最終結果を用いることが原則である。がん検診の有効性評価の指標は死亡率が原則であり、代替指標による評価は次善の証拠となる。死亡率をアウトカムとすることで、がん検診の有効性評価にとって重要な影響を与えるリードタイム・バイアスやレングス・バイアスを回避できることが重要な要因である。

診療ガイドライン作成に代替指標を用いることは、研究成果を一定の対象集団に適応した場合に誤った結果を導く可能性があり[117]、慎重に対応すべきとされている。がん検診だけではなく、診療に関する先行研究でも代替指標の結果と最終指標の結果が異なった事例や、過大・過小評価の可能性があることなどが報告されている[125-128]。従って、本ガイドラインにおいて、代替指標による研究結果も検討するが、最終的な判断は当該がんの死亡率減少効果に基づく判断を原則とした。

近年、診療ガイドラインの国際的標準化を目指して開発された作成方法である GRADE では、ガイドライン作成に先立ち、評価指標となり得る健康結果を 9 段階に順位付けし、さらに① 意思決定の判断基準となるもの、② 重要なアウトカムが意思決定を左右しない、③ 意思決定には影響しないに 3 分類した上で、ガイドラインの判断基準として第 1 段階の健康結果は判断基準として採用すべきとしている[129]。

子宮温存・妊孕性温存が意思決定の判断基準となり得る重要な事項であり、①に該当するものと考えられる。子宮頸がんの罹患率の高い 35～49 歳で､その罹患率は 10 万人中 20～25 であるのに対して、同年代の出産率を 10 万人換算した場合には 7,500～7,900 となる。同年代であっても、子宮頸がんに罹患する割合は限定的である(**図 7**)。さらに、出産年齢は 20～44 歳が主体であるが、子宮頸がん死亡率は若年層に比べ 40～50 歳代が依然高い状況にある。出産年代を経てもなお大きな疾病負担をもたらすことを考慮し、全年齢を対象とした死亡率をエンドポイントとした評価指標が優先することとなる。実際、子宮温存・妊孕性をエンドポイントとした子宮頸がん検診に関する評価研究はほとんど行われておらず、「妊孕性」をキーワードとして MEDLINE による文献検索を行い 304 候補文献を抽出したが、該当する研究はなかった。文献検索式及び抽出された候補文献は**添付資料 9** に提示した。

ただし、子宮頸がん検診については、諸外国における研究から子宮頸がん死亡率は浸潤がん罹患率を代替指標として用いた場合であっても同様の結果が示されている。従って、子宮頸がん死亡に限らず、浸潤がん罹患をエンドポイントとした研究であっても、子宮頸がん検診の有効性を示す証拠と考えられる。IARC ハンドブックでは、子宮頸がん検診については子宮頸がん死亡と並んで浸潤がん罹患をエンドポイントとすることを明記している。また、横断研究などによる CIN3 を標的とした相対

感度の算出はあくまでも代替指標に過ぎず、新たな検診方法を代替指標のみで評価する方法はないと結論付けている[23]。

また、2007年にEuropean Commissionから公表された子宮頸がん検診の精度管理ガイドラインでは、子宮頸がん検診の有効性評価についての記載も見られ、その指標としてアウトカムと研究デザインの観点から評価を行うべきとして、**表5**の序列を提示している[22]。すなわち、アウトカムとして最も信頼性が高いのは、子宮頸がん死亡率減少であり、浸潤がんの罹患減少がこれに続く。CIN2 あるいはCIN3の発見率はアウトカムとして信頼性が高いとはいえないという判断が明示されている。研究デザインは、無作為化比較対照試験で最も信頼性が高く、時系列研究や地域相関研究は、コホート研究・症例対照研究より下位とされている。

子宮頸がんの自然史に関する1950年からの研究に関するOstorのレビューに基づけば、**表22**に示すようにCIN1、CIN2、CIN3から浸潤がんへの進展の可能性が各々1%、5%、12%未満であるのに対し、各々の消退率は60%、40%、33%である[130]。こうした研究をもとに、浸潤がんへの進展リスクを考慮した場合であっても、精度の評価についてもCIN3を標的とした精度を代替指標とすることが適切と考えられている[130-132]。IARCハンドブックでは、子宮頸がん検診の短期的評価としてCIN3を標的とした感度・特異度を指標とした研究を求めている。液状検体法やHPV検査についてはこの段階までの研究が報告されている[23]。さらに、長期にわたる研究について発生率法(incidence method)による絶対感度の測定と共に、浸潤がん罹患を指標とした研究が必要とされる。HPV検査など新技術の評価では従来法を比較対照とすることも基本条件としている。こうした状況を踏まえ、ヨーロッパにおける子宮頸がん検診の精度管理ガイドラインでもCIN2とCIN3を分けて報告することを原則としている[22]。

② 子宮頸がん死亡率減少効果

子宮頸がん検診の主たる手法であり、新たな手法との比較対照の基準となる従来法については、前述のように現在標準とされている無作為化比較対照試験などの評価手法が確立される以前の1950年代に始まり、かつ急速に浸透していった。このため有効性評価として複数の時系列・地域相関研究が行われていたが1959年から開始されたノルウェーの研究[39]や1950～1972年のカナダの研究[41]のように、当時コホート研究と銘打って行われた研究も多い。本ガイドライン作成にあたってはこれらの研究を見直し再分類したことから、コホート研究の数が限られたものになった。本ガイドラインでは時系列研究と分類されるものの、フィンランドなどでは計画的導入に伴う前向き試験として評価されており、その効果は最大で80%の死亡率減少効果があると考えられている[23]。従って、あえて「検診施行群対検診未施行群」という形で子宮頸がん死亡をエンドポイントとした無作為化比較対照試験を行うことはもはや必要ないとされている。しかし、これらの背景を本ガイドラインの共通原則に照らし合わせても、「3-2) 時系列・地域相関研究の問題点」で述べた理由から観察研究である時系列・地域相関研究を無作為化比較対照試験と同等の証拠のレベルとすることは困難と考えられた。一方、本ガイドラインで時系列・地域相関研究とした多数の論文は質の高いものを含み、時期や地域が異なる報告で全て結果の方向性が一致していたことから、コホート研究や症例対照研究による結果にこれらを勘案し、「死亡率減少効果について極めて高い一致性を認める、質の高い地域相関・時系列研究が多数行われている」を以って証拠のレベルは「2++」とし、推奨グレードは「B」とした。

子宮頸がん検診による死亡率減少効果は極めて高いとは推測されるが、効果の大きさについて、時系列研究や地域相関研究の結果をもとにするだけでは論ずることが困難であること等の理由から、これまで本研究班で作成した他のがん検診ガイドラインとの整合性を取ることを目処として証拠のレベルや推奨グレードの判定基準に含めることを避けた。しかしながら、効果の大きさについては今後の推奨グレード決定の基準の一つとして採用すべきか否か、採用する際にどのような尺度を用いるのか、は検討すべき課題である。特に、今後検討されるであろう新たな手法の有効性を、従来法のように無作為化比較対照試験がもはや不可能となった手法との比較で示す際の明確な指針が求められる、という事実を受け入れることとした。

③　浸潤がん罹患率減少効果

子宮頸がん検診の有効性の評価には過去においても現在においても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ることがある。子宮頸がんのように、非浸潤がんあるいはそれ以前の段階で発見することが可能ながん種においては、そのような研究がこれまでも行われており、実際多数の論文が浸潤がん罹患率減少効果の報告を行っている。子宮頸がんでは、前がん病変や非浸潤がんを検出して治療を行うことにより浸潤がん罹患率を減少させ、さらには子宮頸がん死亡率減少に結びつくことが期待されている。しかしながら子宮頸がんに限らず、このような研究においては、浸潤がん罹患率が減少しても致死的でないがんが減少するだけでは死亡率は減少しない(過剰診断バイアス)場合があるため、浸潤がん罹患率減少のみで子宮頸がん死亡率減少効果の有無を直接証明することは難しいなど、浸潤がん罹患率減少効果は証拠としての確実性においては限定的であると考えられる。また、前がん病変の罹患率が減少しても、一部のがんに進展する病変を検出する一方で多くのがんに進展しない前がん病変が減少するのみで浸潤がんの罹患率や死亡率は減少しない場合(過剰診断バイアス)があるため、やはり前がん病変の罹患率減少効果も証拠としての確実性においては限定的であると考えられる。

従って、本ガイドラインでは「浸潤がん罹患率減少効果も直接証拠として採用する(Analytic Framework1'に相当)が、証拠のレベルの判断においてはあくまでも次善の証拠として参考にする、すなわち、子宮頸がん死亡率をアウトカムとした研究がある場合にはそれを優先する」という原則に基づき Analytic Framework を作成し、それに基づき検討した。その結果、従来法についてはコホート研究、症例対照研究、地域相関・時系列研究のいずれにおいても子宮頸がん死亡率と浸潤がん罹患率のそれぞれをアウトカムとした研究が存在し、各々について死亡率と罹患率の両者を検討したところ、いずれも従来法による検診の有効性に対する方向性が一致していることが明らかになった。

④　組織別の解析

子宮頸がん検診の標的がんを組織型別に評価するかという課題については次のように考えられる。まず子宮頸がんでは扁平上皮がんより腺がんの方が少ないことからこの検診のターゲットとして腺がんだけを独立させることは現実的でなく、実際、ほとんどの有効性に関する研究では扁平上皮がんと腺がんの両者を含んだ状態で評価を行っている。

その中で細胞診による子宮頸がん検診が、子宮頸部腺がんの罹患を減少させるか否かについて検討した報告がいくつか存在した。Herrero R らはラテン・アメリカにおける症例対照研究を行い、細胞診(従来法)による検診が扁平上皮がんと腺がんの相対予防効果(relative protection)を報告した(扁平上皮が

ん 2.5:95%CI: 2.1-3.3、腺がん 2.0:95%CI: 1.2-3.38)[36]。Makino H らによる症例対照研究では細胞診(従来法)による検診が扁平上皮がんのオッズ比を有意に低下させる(0.13,95%CI: 0.077-0.215)のに対して腺がんのオッズ比は低下しているものの、有意差はなかった(0.40, 95%CI: 0.091-1.753)[38]。これらの報告はいずれも腺がんの症例数が少ないという問題点があり、Mitchell H らはオーストラリアにおける 160 人の子宮頸部腺がんを対象とした症例対照研究を行い、検診間隔が 1 年の場合相対予防効果(relative protection)は 2.85(95%CI: 1.56-5.23)で、655%の浸潤腺がんを減少させることができるとしている [134]。また 1993 年までの検診では 1 回もしくは 2 回にわたり細胞診陰性であっても細胞診陰性 0 回の場合と比較して相対予防効果(relative protection)に有意差がなかったのに対して、1994 年以降では 1 回もしくは 2 回にわたり細胞診陰性であった場合では相対予防効果(relative protection)がそれぞれ 2.97(95%CI: 1.60-5.54)、3.06(95%CI: 1.39-6.75)と有意に高くなっていることを示している。筆者らは、1990 年代以降前がん病変や上皮内腺がん(adenocarcinoma in situ)の認識の向上、細胞採取部位の改善など細胞診の精度管理の向上があったことをその理由に挙げつつ、近年のオーストラリアでの擦過細胞診による検診によって頸部腺がんが減少しているとしている。

このように腺がんに対する子宮頸部擦過細胞診による検診の罹患率減少効果を研究した報告は、報告数としても症例数としても限られており、結論の方向性の一致についても疑問が残ることから、腺がんのみに対する細胞診の有効性について評価を決定することは困難である。この現状を勘案し、また、そもそも子宮頸がん検診の目指す罹患率、死亡率減少のターゲットが全ての組織型を含んだ「子宮頸がん」であり、特定の組織型でないことから、今後新たな検診手法について評価する場合も、異なる組織型に対する検診の効果についての sub-analysis には大いに興味を引かれるところではあるが、検診手法の有効性評価そのものについては「子宮頸がん」全体に対するデータをもって判断することが肝要と考えられる。

2) 液状検体法を用いた子宮頸がん検診の課題

細胞診では細胞採取や検体作成が適切に行われなかった場合(不適正)は、正確な診断が困難になる可能性がある。液状検体法ではベセスダシステム 2001 で不適正を指す「unsatisfactory」に分類される頻度は、従来法より後発の液状検体法において低いとの報告(液状検体法 2.5%、従来法 3.7%、P<0.001)[83]や、「inadequate」、すなわち検体不十分の発生率が従来法より液状検体法において低いとの報告(OR:0.47, 95%CI: 0.27-0.82) [78]がある。また、「unsatisfactory」は液状検体法 2.2% 、従来法 0.8% (P<0.01)で従来法の方が不適正検体の発生率が低かったとの報告もある [65]。

一方、2006 年発表の、46 編の論文について総括した系統的総括では、液状検体法による不適正検体の発生率の減少は 0.17% (IQR −0.98%～0.37%)で有意差はなかったとし [135]、この系統的総括では不適正検体の発生率が液状検体法の方が少ない場合と従来法の方が少ない場合があることも述べている。

わが国において従来法や液状検体法での不適正検体の割合について検討を行った報告は極めて少ない。赤松らは液状検体法として Sure Path 法を用いて集団検診における「不適標本」の割合を従来法の場合と比較し、それぞれ 4.7%と 24.3%と報告している。ここでの「不適標本」の条件はベセスダシステム 2001 の「不適正」とは異なり、「移行帯由来細胞不足」を含んでいるが、ベセスダシステム 2001 の「不適正」の項目に該当する「扁平上皮細胞数の不足」と「細胞像不鮮明」については液状検体法での不適正検体の割合はそれぞれ 0.95%と 0%であったのに対して従来法では 11.45%と 0.09%であっ

たと報告している[136]。これらの数値から算出すると、液状検体法での「不適正」は0.95%であるのに対して従来法では11.54%となる。この研究は一つの地域に限られたもので、液状検体法と従来法のsplit sampling や無作為化比較対照試験でもないことから様々なバイアスの存在が懸念されるものの、わが国でも従来法による細胞採取では不適正検体の割合が比較的高い場合があって液状検体法によって不適正検体を抑制できる可能性が示唆される。他の地域においても従来法による不適正検体発生率の把握を行うことと、複数の地域において液状検体法による不適正検体が減少できるかについての研究を行うことが望まれる。また適切な評価方法による研究結果の比較が可能となることが、液状検体法採用の可否についての意思決定に必要な証拠を構築する近道である。

液状検体法では不適正標本を減少させることが期待されてきた反面、実際に従来法との比較を行うと必ずしもその精度に関する効果が十分得られない場合もある。従って、わが国で液状検体法を用いるに際しては、従来法と比較した液状検体法の感度・特異度を検討すると共に、不適正検体の割合について従来法との比較を行う必要がある。

3) HPV 検査を用いた子宮頸がん検診の課題

子宮頸がんの発がんと HPV 感染の関連の自然史が明らかになるに伴い、HPV 感染例を選別することで前がん病変である CIN を早期発見し、浸潤がんを予防するという概念により、2000 年に入り HPV 検査を対策型検診に組み込むための様々な検討が行われてきた。これまでの一連の報告から、HPV 検査は細胞診(従来法)より CIN2 以上の病変を検出する感度は 23～43%程度高く、特異度は 5～8%低いと考えられている[65]。HPV 検査は初回検診でより多くの CIN 及びがんを検出するが、自然に消退する可能性がある病変については過剰診断の可能性が指摘されている。一方で、HPV 検査陰性後の方が細胞診陰性後に比べ CIN2 以上の病変が発症するまでの期間が長いことから、検診間隔の延長の可能性につながるとする報告や[79][83][89]、併用検診においては、HPV 検査陰性かつ細胞診陰性者の陰性反応適中度はほぼ 100%となることから[62][137]、検診間隔の延長が可能になるとの考察もなされている。

2009 年に報告されたインドの無作為化比較対照試験では、30～59 歳の 131,746 人を対象とし、52 地域のクラスター割付した評価が行われた[138]。検診群は HPV 検査、細胞診(従来法)、VIA 法(visual inspection of the cervix with acetic acid: 酢酸加工による頸部視診)のいずれかの検査が 1 回、各クラスターの対象住民に提供された[139]。一方、対照群はこれらの検診が提供されず、従来どおりに必要に応じて標準的診療が行われた。StageⅡ以上のがん罹患リスクは、対照群と比較して HPV 検査群で 0.45 (95%CI: 0.32-0.69)、細胞診群で 0.75(95%CI: 0.51-1.10)であった。一方、死亡リスクは対照群と比較して HPV 検査群で 0.52 (95%CI: 0.33-0.83)、細胞診群で 0.89(95%CI: 0.62-1.27)であった。この結果から、HPV 検診による浸潤がん罹患率・死亡率減少効果が示唆された初めての論文である。しかし、先進国の多くはすでに一定の年齢を対象とした継続的な細胞診による検診を 20 年以上継続している。しかもその多くは、一定の年齢を対象とした受診プログラムを提供している。一方、この研究で行われた細胞診は細胞採取も細胞診判定も 3 週間のトレーニングを受けたのみで実施されており、長年にわたって細胞診を行ってきた国々の精度と同等のレベルとは言い難い検査であることに十分留意する必要がある。同時にこの論文は、精度管理が不十分な体制では細胞診による検診の効果が得られない場合があることも示唆している。本研究では VIA 法による浸潤がん罹患率・死亡率減少効果はないとされているが(浸潤がん罹患率 1.04:95%CI: 0.72-1.49, 死亡率 0.86:95%CI: 0.60-1.25)、インドの Dindigul 地方

で行われたクラスター単位の無作為化比較対照試験では同様のトレーニングを受けた医療従事者によるVIA法を行い、浸潤がん罹患率・死亡率共に減少を認めている(浸潤がん罹患率 0.75:95%CI: 0.55-0.95, 子宮頸がん死亡率 0.65:95%CI: 0.47-0.89)[140]。本研究においては、CIN2-3及びがんの発見率がHPV検査群で細胞診群よりやや低く、また HPV 検査群の浸潤がん罹患率が検診開始当初より他の群に比べて抜きんでて低い状況にある。インドにおける検診対象者はほぼ全員が初回と考えられ、受診歴の影響は無視できるとしている。しかし、子宮頸がんの浸潤がん罹患減少効果は、その自然史から考えて介入当初から検出されることは考えにくく、そもそも HPV 検査群の子宮頸がん罹患率が他の群に比べて低い集団に割り付けられた可能性が考えられる。このため本論文における死亡率減少効果の解釈に関しては、慎重な議論が必要である。細胞診、HPV検査、VIA法の発見率に差がないにもかかわらず、浸潤がん罹患率及び子宮頸がん死亡率が HPV 検査群でのみ有意に低下してしていることについては同様の指摘があるが、その理由については著者らも明確な回答を示していない[141]。インドで行われた HPV 検診の無作為化比較対照試験は今後の可能性は示唆されるものの、研究の質や外的妥当性に限界があることからそのままわが国に当てはめることは困難である。HPV検診の導入可否の判断には、一定レベルの細胞診の質が確保され、定期的なプログラムを提供している先進国における同様の研究が必要である。

一方、先進国を対象としこれまでの HPV 検査の検査精度の特性を明らかにした様々な研究結果から、将来的にさらにスクリーニング精度を上げ、かつ検診間隔も延長できる効果的な HPV 検査の導入を模索する研究の結果が最近相次いで発表されている。特に若年者では HPV 検査の偽陽性率が高くなるため、どのような女性を対象にどのように HPV 検査を組み入れるのが効率的であるかが大きな課題である。HPV検査陽性例を精検にまわすことにより、コルポスコープ診を必要とする例が増えCIN1, 2の自然消退例を多く検出することが問題となるため、HPV検査と細胞診のトリアージが焦点となっている。

トリアージ研究は、細胞診を先に施行し HPV 検査を行うべき症例を選別する手法と、今回の証拠としての検討にも加えた HPV 検査を先に行い陽性者に細胞診を行う症例を選別する方法に大別される。前者の報告では、HPV検査の陽性閾値を様々に変え年齢別検査精度を比較し効率的なトリアージを模索しているRoncoらイタリアのNTCCグループからの報告では、35〜60歳の方が25〜34歳より細胞診異常症例に HPV 検査を行い陽性例で精査を行うトリアージの検査精度が有意に高く、35〜60歳では細胞診 LSIL 以上で選別し HPV 検査を行うことが効率的であろうとしている[142]。さらに、ASCUS-LSIL Triage Studyの中から、細胞診でASC-US症例にHPV検査を行うと、HPV陽性例では陰性例の10倍以上でCIN3が発見され、その後の追跡調査よりHPV陰性のASC-US例では2年間はCIN3以上の病変が発生するリスクが極めて低いために通常のスクリーニングに戻すという臨床的取り扱いでの有用性を提唱したものがある[137]。

一方、後者のHPV検査を先に行う方法では、NTCCグループの一連の研究の中で、HPV検査陽性者に液状検体法トリアージを行うと HPV 検査の検診における弱点である陽性反応適中度の低さは改善し、コルポスコープ診受診者を減らすことができるなどの利点が指摘されている[82]。また、フィンランドで、60,000 人以上を対象とした HPV 検査の対策型検診への導入と有用性を模索した大規模研究でも、HPV検査陽性者に細胞診(従来法)のトリアージを行うと、CIN3以上を陽性とした場合の特異

度は98.8%と高くなりHPV検査単独より改善するとしている[84]。しかしこの研究は、CIN3以上の病変検出の感度は、HPV検査の検診導入を疑問視する内容となっている。

HPV検査の自己採取法は、医療従事者による採取より感度が低いとする報告が多い(自己採取及び医療従事者採取の感度、中国：83%、95%[143]、中国：88%、97%[144]、南アフリカ：66%、84%[145]、米国・メキシコ・ペルー：49%、82%[146]、メキシコ：71%、93%[147])。一方、HPV検査の自己採取法は、医療従事者による採取と遜色なく(カナダ：98.3%、86.2%)[148]、両者の一致性が高いことから未受診者の受診率向上対策としての期待もある[149]。オランダでは、30～50歳の未受診者を対象として無作為割付により細胞診(従来法)群284人と自己採取型HPV検査群2,546人の受診率を比較した結果、HPV検査群の受診率は34.2%と細胞診従来法群17.6%より有意に高い結果となった[150]。Health Council of the Netherlandsではこの研究成果を踏まえ、HPV検査の有効性が確立した場合には、受診率向上に寄与する可能性が大きいとしている[151]。

いずれにしても、各国で進行中の極めて多数の一般住民が参加しているHPV検査を様々な手法で組み込んだ子宮頸がん検診の評価研究は、今後の浸潤がん罹患率の追跡調査結果や各国の子宮がん検診実施体制への影響も含めて注目される。HPV検査についても迅速法が開発され、新たな方法(careHPV)を用いた中国の調査についても報告されており[152]、今後更なる評価研究も期待されている。

HPV検査の実際の検診への導入にあたっては、その国における子宮頸がんの年齢別罹患率や病期の分布、検診受診率、細胞診(従来法)の検査精度に加え、国際的に標準化された方法に基づく費用効果分析が必要となると考えられる。細胞診異常症例に対するHPV検査によるトリアージについては、日本産婦人科医会から、細胞診判定のベセスダシステム2001による分類導入を含め、その運用の指針が示されている[153]。この中で、ASCUS-LSIL Triage Studyから得られたコンセンサスを取り入れた方法として[107]、要精査として“HPV検査による判定が望ましい”と記載されている。わが国においては、HPV検査は2009年3月現在で保険未収載であるが、ベセスダシステム2001に準拠した報告様式におけるASC-US症例の臨床的取り扱いの中でのHPV検査の需要は高いと考えられる。

5. 不利益の評価

1) 過剰診断

過剰診断とは、検診によって発見されたがんであっても生命予後には影響しないものと定義される[22]。すなわち、がん検診のない状況では本来発見されるはずのないがんが相当する。がんの発生から診断に至る過程(滞在時間)はがん種によりその期間は様々である。しかし、すべてのがんは一様に進展するわけではなく、成長が緩やかながんや途中で進展が滞ったりあるいは消退してしまう病変もあり、こうした病変を発見することが過剰診断に該当する可能性がある。成長の緩やかながんとしては前立腺がんや甲状腺がんが該当する。また、子宮頸がんの前がん病変であるCINは進展が滞ったり、あるいは消退してしまう可能性がある。がん検診を行うことでこうした病変を過剰に診断することは、結果的には過剰治療を招くことになりかねない。しかし、特定のがんに限らず、どのようながんであってもがん検診を行うことによって、一定の割合で過剰診断が生じることは不可避である[154]。

「Ⅱ．子宮頸がんの特徴」で述べたように、子宮頸がんは上皮内腫瘍または異形成が進行した結果浸潤がんに至る自然史が明らかになっている。70年代に高度異形成及び上皮内がんに対する無治療例

の経過観察研究が複数報告されている。ノルウェーの研究では、無治療上皮内がん 8 人中 5 年以上経過した後に 2 人が浸潤がんに罹患していた[155]。また、デンマークの研究では 30 人中 9 人が浸潤がんに進行し、うち 2 人が死に至っていた[156]。このように、高度異形成及び上皮内がんの約 30%程度は浸潤がんに移行すると考えられるが、残りは病変が残存したり、また一部は退行していくものもあると考えられ、過剰診断の可能性はある。しかし、ニュージーランドの研究のように CIN3 に相当する病変に対してパンチ生検だけなどの不適切な治療に終わった場合の浸潤がん罹患率が 30%を上回る[11]ことからも、少なくとも CIN3 に相当する高度異形成及び上皮内がんに対して子宮頸部円錐切除などの侵襲の少ない標準的治療を行うこと、またその発見を目指すために子宮頸がん検診を行うことは、正当化されるものと考えられる。一方、軽度異形成(CIN1)及び中等度異形成 (CIN2)に関しては、その後の浸潤がんの罹患率が低く、逆に退行率が高い。細胞診によるこれらの病変の診断例の中には、数%程度の浸潤がんが含まれていることから、必ずしもこれらの異形成病変のすべてを過剰診断と考えるべきではないものの、被験者に対しては十分な説明が必要である。

2) 子宮頸部円錐切除術に関する評価

子宮頸部円錐切除術は、子宮頸部の上皮内病変に対する治療法であり、その後の分娩も可能な侵襲の少ない治療法である[8]。子宮頸がんの自然史の項で述べたように、CIN3 に対する治療が適切な場合にはその後の浸潤がんの罹患が極めて低いのに対して不適切な治療では再発や浸潤がん罹患率が高いことも判明している[11]。

妊孕性の温存効果を期待して LEEP 法など切除範囲の狭く、切除不十分となる可能性がある切除法が選択されることもしばしばあり、また CIN や子宮頸がん発生要因である HPV の感染が除去し得ない感染持続の可能性や、再感染の可能性もありうることから、術後にフォローアップを行うことは妥当と考えられる。上皮内病変に対する子宮頸部円錐切除術後の長期追跡により、必ずしもその後の CIN3 や浸潤がん罹患を減少させることができないことが確認されている。Soutter らは、英国の 4 病院で 1975～1994 年に子宮頸部円錐切除術を受けた 2,116 人を 8 年間追跡し、浸潤がん累積罹患率を 10 万人年あたり 85 (95%CI: 60-119)と報告している[157]。Kalliala らは、1974～2001 年までにフィンランド大学で子宮頸部円錐切除術を受けた 7,466 人を 2003 年まで追跡し、新たに 22 人の浸潤がんと 57 人の CIN3 の罹患を把握した。CIN3 以上の罹患が多いのは、1970 年代に用いられていたコールドナイフ例に多い傾向が見られたが、切除時点の CIN の grade は、その後の罹患と相関がみられなかった[158]。またその後の CIN の標準化罹患比は 2.8(95%CI: 1.7-4.2)と一般集団と比べて有意に高いことを報告している[159]。また Soutter らは、円錐切除後の再発をエンドポイントとした文献に対する系統的総括を行い、切除後 20 年以内の浸潤がん累積罹患リスクが 10 万人年あたり 56 で、期待値の 2.8 倍と高く、少なくとも治療後 10 年間の頸部擦過細胞診による追跡が必要と結論している。このように、上皮内病変に対する円錐切除により、必ずしもその後の浸潤がん罹患を一般集団と同じレベルにまで低下させることはできないという点には留意が必要であり、診療現場での追跡が必要である[160]。

3) 心理的･精神的負担

がん検診では、偽陽性となった人に必要でない精密検査が行われることや精神的不安を与えることも不利益の範疇とされる。子宮頸がん検診陽性結果を受け取った受診者の不安や心理的負担について、定量的な心理検査を行った報告がある。例えば、HPV 検査陽性・細胞診陰性で CIN2 以上の病変罹患

のリスクは極めて低く HPV の一過性感染の可能性が高い女性において、検査結果の解釈について十分な説明が行われ理解していたとしても、HPV 検査陰性の女性に比べて有意に不安や心理的負担が大きく、過去や将来のパートナーに対する精神的な動揺などの感情が生じることが報告されている[161]。また、ASC-US～CIN1 相当をカット・オフとした細胞診陰性群と繰り返しの細胞診陽性で HPV 検査陽性または陰性群、細胞診陽性で HPV 検査を行っていない群の心理的検討を行った報告では、性的な心配は HPV 検査陽性群でより高いが、子宮頸がん発症など全般に関する高い不安レベルの 6 ヶ月間の持続については、HPV 検査をしていない細胞診陽性群で最も高いとの報告もある[162]。

HPV 検査を子宮頸がんスクリーニングとして若年者に行った場合には多くの偽陽性者が生じることになり、その心理的・社会的負担を検診の不利益として考慮する必要があるとともに、フォローアップ体制も含めた検討が必要であると考えられる。一方で、細胞診で ASC-US～CIN1 の陽性結果を受け取った女性にとっては、疾患と検査結果に対する適切な説明と理解があれば、HPV 検査結果が判明することでかえって発がんに対する過度の不安を抑える効果もある可能性がある。

6. HPV ワクチンを巡る新たな課題

子宮頸がんに対する一次予防法としての HPV ワクチンが開発され、子宮頸がん発生のハイリスク型である HPV16 型と 18 型の感染を予防するワクチン接種が世界的に開始されている(HPV16 型 18 型をカバーする 2 価ワクチンと良性のコンジローマ病変の原因となる HPV6 型 11 型もカバーする 4 価ワクチンの 2 種類)。これらのワクチンは、HPV の表面抗原(L1 タンパク)遺伝子を細胞培養系で発現させたサブユニット(L1 virus-like-particle)ワクチンで、感染性はなくこれまで重篤な副作用の報告もない。ワクチン接種者の追跡データから、これらのワクチンはともに 5 年間以上の高い血清抗体価を持続し、HPV16,18 型が関与する前がん病変(CIN)の発生を 90%以上予防する効果があると報告されている[163) 164)]。しかし、HPV ワクチンのさらに長期の抗体価持続期間については、接種者のフォローアップ結果を待つ必要がある。

HPV ワクチンは、米国 FDA が 2006 年に 4 価ワクチンを承認し、ヨーロッパでも 2007 年に 2 価ワクチンが承認された。オーストラリア、米国、英国、カナダ、フランス、ドイツ、オランダなどで既に認可され接種可能となっており[165-169]、わが国でも近日中に接種可能となる見込みである。これらの HPV ワクチンは子宮頸がんの自然史を勘案すると、初交開始年齢前の若年者への接種が最も効果的であることと考えられているが、高額なワクチンを 6 ヶ月間に 3 回接種する必要がある。オーストラリア、フランス・ドイツ・英国などヨーロッパの一部の国、米国の一部の州では公的助成金のもとで青少年(女性)への接種が推進されている(**表 23**)[163-169]。オランダでは、2009 年 9 月から、12 歳女児を対象にした予防接種プログラムの実施が決定されており、HPV ワクチンに関するガイドラインも公表されている[169]。しかし、2009 年の HPV ワクチン導入公表後、組織型検診が適切に実施され、子宮頸がんが減少している状況下では、ワクチンの安全性に関する長期的検討が出てから導入すべきであるという反論も出ている。HPV ワクチン導入に関する費用効果分析では、若年女性の子宮頸がんの死亡減少には寄与する可能性はあるが、40 歳以上に対しては効果が期待できないことから、検診の継続が必要と結論付けている[170]。**表 23** にあげたすべての国々では、HPV ワクチン導入後も子宮頸がん検診を従来と同様の方法で継続している。

HPV ワクチンの導入については、WHO や European Centre for Disease Prevention and Control.(EDCD)が導入に関するガイドラインを公表している [171-173]。両者とも HPV ワクチン接種は初交前の 10 歳代前半を対象とするが、さらに 10 歳代前半から 20 歳代前半までを追加的(catch up)な対象となり得るとしている。EDCD では、さらに対象年齢については各国の初交年齢、HPV 感染の年齢分布、ワクチンの供給体制、接種の同意(接種率)を考慮して決定すべきであるとしている。なかでも、思春期前の女性を対象にした学校での接種が最も医療費抑制ができる方法としている。諸外国における接種対象は概ね 11～15 歳が対象であるが、追加接種の対象としては、ベルギーやオーストラリアで 26 歳までとなっている(**表 23**)。オーストリアを除いて、接種は女性に限定されており、男性そのものが接種対象として考慮されていない。接種方法は、英国、オーストラリア、ベルギー、イタリア、ニュージーランドでは学校で接種する方法を採用しているが、多くの国々では接種方法を指定していない。

子宮頸がん検診に関連する問題としては、HPV16 型と 18 型は、世界的には子宮頸がんの約 70%をカバーするとされているが [13)174)]、わが国の子宮頸がんに関連する HPV タイプの分析データでは 16 型と 18 型のカバー率が低いことが報告されている [12)]。いずれにしても、現状では現在使用可能なワクチン接種を受けた女性であっても子宮頸がん検診を受ける必要がある。将来的には、さらに他のハイリスク HPV のタイプも広くカバーするワクチンが開発され実用化される可能性もある。一方で、HPV ワクチンを接種された女性に対する適切な子宮頸がん検診の方法に関する指針が今後示されていくことになると考えられる。現状の子宮頸がん検診受診率の低さは、HPV 感染と子宮頸がんに関する一般女性の知識の欠如やがん検診への関心の低さを示していると考えられる [175)]。わが国で 2 価または 4 価のワクチン接種が可能になった場合にも、その普及に関しては同様の問題が生じる可能性がある。

HPV ワクチンの導入が子宮頸がん検診にもたらす影響についても懸念されている。HPV ワクチンは若年者の子宮頸がん予防に直結するものの、すでに HPV に感染している場合やワクチンの接種対象にならない一定年代以上の女性に対しては従来どおりの子宮頸がん検診の提供が必要になる。ECDC ではすべての年代の子宮頸がんリスクの減少をもたらす組織型検診がこれから数十年は必要であることを強調している [170)]。このため、HPV ワクチン導入後ワクチン接種者のモニタリングを行うと共に、従来どおり対策型検診の精度管理を維持するよう求めている。今後、HPV ワクチンを導入した国々での供給体制や安全管理を参考にしつつ、わが国独自の提供体制を検討していく必要がある。

7. 今後の研究課題

1) ガイドライン作成における課題

子宮頸がん検診においては HPV ワクチンの導入により、検診のあり方が今後大きく変化する可能性がある。しかし、ワクチンの主たる接種対象が青少年であることからしばらくの間はがん検診とワクチンによる予防対策が共存することが予想される。近い将来の状況も視野に入れ、子宮頸がん検診における検診の対象年齢や検診間隔の再検討が求められている。近年、USPSTF では対象年齢の検討のためにモデル解析を導入している [176)]。また、英国 NICE では経済評価研究を推奨の判断基準としている [115)]。本ガイドラインにおいても、今後は各種がん検診の評価についても再検討し、モデル解析や経済評価研究などをガイドライン作成に組み入れていく必要がある。

HPV 検査については単独法でスクリーニングを行い細胞診でトリアージする方法が検討されてい

る。子宮頸がんそのものを発見する細胞診とは異なり、HPV 検査はハイリスク群を集約するという点で異なっている。各種がん検診でも、同様にハイリスク群を集約する 2 段階のスクリーニングが検討されている。しかし、ハイリスク集約型検診については、間接的証拠の利用も含めた評価方法を検討していかなくてはならない。

有効性評価に関する子宮頸がん検診特有の問題としては、エンドポイントをどこに定めるかという問題がある。子宮頸がん検診の有効性については子宮頸がん死亡と同様に浸潤がん罹患をエンドポイントとした評価が可能であることが先行研究の成果からすでに確立している。しかし、細胞診従来法について子宮頸がん死亡・浸潤がん罹患と同時に、エンドポイントを CIN3 あるいは CIN2 に拡大し評価した研究はなく、新技術の評価についてもエンドポイントを前がん病変まで拡大することについては慎重に吟味すべきである。子宮頸がんの罹患率や HPV 感染から子宮頸がん発症に至る長い経過を考慮し、IARC ハンドブックでは新技術の短期的な評価には CIN3 以上の病変を対象とした代替指標の利用を容認している。その後に公開された European Commission による精度管理ガイドラインでも同様の方針をとっている。一方、HPV 検査を用いた子宮頸がん検診に関する無作為化比較対照試験では、CIN2 以上の病変を代替指標とする評価が行われている。本ガイドラインの作成においても、HPV 感染から CIN を経て浸潤がんが発症する自然史がほぼ解明されている子宮頸がんの検診については代替指標による評価方法や各種がん検診の評価に応用できるハイリスク集約型検診の評価方法を今後の検討課題とする。

2) 子宮頸がん検診における課題

今後、わが国の子宮頸がん検診において取り組むべき課題を**表 24** に示した。今後取り組むべき課題は、すでに評価の確立した細胞診と、今後さらなる研究が求められている HPV 検査を用いた検診方法では異なっている。細胞診については最終的な成果を得るための精度管理と受診率対策が課題であり、HPV 検査を用いた検診では子宮頸がん死亡率・浸潤がん罹患率をアウトカムとした研究が期待されている。

① 細胞診(従来法)を用いた子宮頸がん検診の課題

細胞診(従来法)を用いた子宮頸がん検診は、観察研究のみの評価ではあるが、その有効性は確立している。実施上の問題点として、わが国においては精度管理上の問題がたびたび指摘され、日本臨床細胞学会等の学会や都道府県の医師会や生活習慣病管理指導協議会での取り組みがなされてきた。しかしこれらの取り組みは熱意のある検診従事者のレベルアップにはつながっても、全体のボトムアップには必ずしもつながってこなかった。今後は「子宮頸がん検診のための事業評価のためのチェックリスト」[97]に記載された各項目の充足度を増すことにより、精度管理の向上が期待される。また従来のクラス分類から国際標準であるベセスダシステムへ変更されることにより、課題であった判定のバラツキの縮小や適正・不適正標本の基準が統一され、臨床医と細胞検査側との間の連携が円滑化することが期待されている。また、受診率は他の先進国に比べて極めて低い状況にあり、かつ受診者は高齢者に固定化している。胃がん・大腸がんとは罹患年齢のパターンが異なるにもかかわらず均等な受診勧奨を行ってきたことも問題の一因である。受診率の向上対策としては、対象者名簿の把握に基づく個人を対象とした受診勧奨が欠かせないものの、子宮頸がん罹患が 20～40 歳代に多いという点からは、実施主体を市町村に限定した形では大幅な受診率向上は期待できない。この年代の就業率が 60～

70%台であることを考慮すれば、職場で提供される検診への導入等が必要であるものの、職場で提供される健診は労働安全衛生法に基づくものであり、がん検診はその項目には含まれていない。検診に関連する種々の法整備及び予算措置等の抜本的な枠組みの改革が必要である。

② 細胞診(液状検体法)を用いた子宮頸がん検診の課題

細胞診(液状検体法)に関しては、従来法との精度比較を目的とした無作為化比較対照試験が複数行われ、従来法に比べて液状検体法の感度が若干高い、あるいは同等という報告が見られている。英国のように従来法による不適正検体割合が多い国のガイドラインでは、液状検体法を従来法に比して高く評価している。家庭医(General Practitioner:GP)が主に細胞を採取する英国と、婦人科医が細胞を採取するわが国では状況が異なるものの、そもそもわが国での不適正検体の割合に関する報告はほとんどないことから、従来法を液状検体法に換える意義については判断材料に欠ける状況にある。今後、ベセスダシステムがわが国で普及するに伴い、まず不適正検体の割合に関する大規模な調査を行うべきである。

この際検診に従事する施設が必ずしも専門医療機関に限定されていない現状を鑑み、調査は専門医療機関に限定しないことが望ましい。また、従来法と液状検体法との精度比較の研究もわが国独自の成績が必要である。無作為化比較対照試験の実行が困難な場合は、地域がん登録による追跡研究が想定されるが、上皮内がんの登録が行われているのは、地域がん登録でも一部のものに限定されていることに注意が必要である。これらの成績が得られた上で、費用効果分析を行い、液状検体法を導入するか否かの議論が行われることが望ましい。

③ HPV 検査に関する課題

HPV 検査に関しては、すでに細胞診を用いた子宮頸がん検診が普及した欧米先進国において、主に精密検査としてのコルポスコープ診の実施数を減らすことと検診受診間隔の更なる延長を目的として研究が行われており、英国 NHS の Sentinel Implementation Project はその代表例である[95]。しかし、今回 HPV 検査の精度研究として採用した無作為化比較対照試験の中にも精度を中間指標として報告しつつ、浸潤がん罹患率をアウトカムとして計画しているものも含まれている。フィンランドにおける無作為化比較対照試験は研究計画の当初から長期の追跡を予定し、追跡期間内における中間結果を適宜報告している(**表 25**)。この研究は組織型検診の枠組の中で行われているが、浸潤がん罹患をエンドポイントし、2015 年まで追跡予定となっている[177]。また、英国の ARTISTIC study でも介入群については少なくとも 6 年間の追跡が予定されている[178]。このように、HPV 検査に関しても絶対的感度のみで評価が確定した訳ではなく、諸外国でも浸潤がん罹患率をアウトカムとした研究が行われている。

わが国では島根県出雲市などで一般住民を対象に細胞診との併用検診として HPV 検査を組み入れる試みが始まっている[179)180)]。こうした試みは通常の行政サービスの範疇で行われる場合であっても、研究としての枠組みを明確にした上で検査精度のみならず子宮頸がんの罹患率・死亡率減少効果に関する評価も並行して行うべきである。そこから得られた結果は、わが国女性の子宮頸がんによる死亡率を確実に減少させるための最適な検診方法の確立のための基礎データとして有効活用されることが期待される。

すでに行われた HPV 検査を用いた検診の成績を活用して、観察研究を行う場合、エンドポイント

としては長期的には子宮頸がん死亡が必須であるが、短期的には浸潤がん罹患も容認される。従って、研究対象地域での浸潤がん罹患を把握するシステムが不可欠である。症例対照研究あるいはコホート研究の実施にあたっては、受診者個々の状況(年齢・受診歴・リスク要因)の把握が必要であるため、これに加えて検診対象者名簿・受診者名簿・問診票をそれぞれ保管することが必要である。従来型の細胞診検査の評価に用いられたような時系列・地域相関研究の場合は、これらの個々の名簿は必要としないものの、エビデンスレベルとして低く扱われることを承知しなければならない。すでに対策型検診に HPV 検査を導入している地域においては、これらの点を考慮し早急に研究としての枠組みを整え、検診を引き続き実施しながらデータを蓄積していくことが期待される。

一方、HPV 検査の実施を想定した実践的な問題として、HPV 検査をスクリーニングの第一段階にするのか、細胞診要精検者へのトリアージとして用いるのか、という問題と、対象年齢をどうするのか、という問題がある。わが国での子宮頸がん検診は、2003 年から開始年齢を 20 歳に引き下げ検診間隔を 2 年毎に延長させたが、検診間隔の延長については検診受診の機会が減少するとの観点から批判があり、一部の市町村では逐年検診が未だに行われている。HPV 検査を検診に導入することで検診間隔の延長を図ることが可能であったとしても、同様の事態が生じる可能性がある。国内の検診従事者が納得する十分な証拠を得た上で、関連学会全体のコンセンサスを得ておく必要があるとともに、政策への導入を検討する際も、検診間隔の延長のみならず、受診者数の増加の具体的な方策も併せて検討されるべきである。

Ⅶ. 推奨グレード

各検診方法の推奨レベル(**表 26**)について、有効性評価に基づくガイドライン作成手順[4]の基本方針に従い、証拠のレベル及び各検査方法の不利益を勘案し、文献レビュー委員会・ガイドライン作成委員会及び研究班での協議の上、決定した。

本研究班の提示する推奨は、あくまでも子宮頸がん死亡率減少効果と不利益に関する科学的証拠に基づいた判断である。なお、対策型検診は、対象集団における子宮頸がんの死亡率減少を目的とし、公共的な予防対策として行われるべきものである。一方、任意型検診は、個人の死亡リスク減少を目的としている。両者の定義及び特徴は、**表 1** のとおりである。対策型検診及び任意型検診別に、各検診方法の推奨グレードを**表 27** にまとめた。

推奨 I と判断された検診方法は、科学的根拠が不十分なことから、対策型検診としては勧められない。一定の評価を得るまで公共政策として取り上げるべきではなく、現在実施している場合には、その継続の是非を検討すべきである。仮に実施する場合は、有効性評価を目的とした研究のみに限定されるべきである。ただし、その場合であっても、研究の実施主体や目的を明確にし、対象者への適切なインフォームド・コンセントを行う事と同時に、その成果を公表する責任がある。ただし、有効性評価を目的とした研究には、有効性評価への寄与が小さい発見率などの報告は含めないことに留意する。任意型検診として行う場合、がん検診の提供者は、子宮頸がん死亡率減少効果が証明されていないこと、及び、当該検診による不利益について十分説明する責任を有する。任意型検診においては、受診者の価値観を踏まえ、受診選択を支援するにあたり、有効性が不明であることに加え、不利益についても正確な情報を伝達すべきである。今回、推奨グレード I の評価となった HPV 検査を含む子宮頸がん検診については、利用方法も含め、現段階での利益の可能性、不利益の可能性、費用、検診の現状を整理し、**表 28** に提示した。さらに、主として検診従事者を対象とした要約版として検診ガイドライン･ガイドブックを**添付書類 8** に提示した。検診対象者に向けての一般向けリーフレットは、一般市民の参加協力を得て、平成 21 年度内に作成の予定である。

がん検診の目的であるがん死亡率減少を達成するためには、有効な検診が正しく実行される必要がある。対策型検診･任意型検診として推奨された方法であっても、目的に確実に到達するためには、精度管理や受診率向上に向けての更なる検討が必要である。一方、現段階で証拠不十分と判断された新技術については、子宮頸がん罹患率・死亡率減少効果に結びつく研究を積み重ねることにより、証拠のレベルや推奨グレードが変わり得る可能性がある。ただし、子宮頸がん検診の新技術に関する評価には細胞診(従来法)を比較対照とした研究が必要である。このためには諸外国における研究成果を外挿するばかりではなく、わが国における研究が必須といえる。こうした状況を勘案した上で、次回 5 年後の更新に向けて新たな研究を進めるべきである。

1)　細胞診(従来法)：推奨グレード B

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、対策型検診及び任意型検診として、細胞診(従来法)による子宮頸がん検診を実施することを勧める。今後は、精度管理を改善するための検討が必要である。また、他のがん検診とあわせて、受診率向上に向けて対策を検討すべきである。

2)　細胞診(液状検体法)：推奨グレード B

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、対策型検診及び任意型検診として、細胞診(液状検体法)による子宮頸がん検診を実施することを勧める。ただし、実際に導入する場合は、わが国における細胞診(従来法)の不適正検体の頻度を明確にすると同時に、細胞診(従来法)と比較した細胞診(液状検体法)の感度･特異度を検討する必要がある。

3)　HPV 検査(単独法)：推奨グレード I

4)　HPV 検査と細胞診の同時併用法：推奨グレード I

5)　HPV 検査陽性者への細胞診トリアージ法：推奨グレード I

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。ただし、適切な説明に基づく個人の判断による受診は妨げない。今後は、細胞診(従来法)や HPV 検査単独法を比較対照とした子宮頸がん検診の精度(感度･特異度)に関する研究だけでなく、子宮頸がんの死亡率･浸潤がん罹患率をアウトカムとした研究の実施を勧める。

Ⅷ. おわりに

子宮頸がん検診はすでに1960年代から日本を始め先進諸外国において導入されている。以降はさらに、国策としての対策型検診として普及している。1970年代には、いち早く対策型検診として子宮頸がん検診を導入したフィンランドやカナダのブリティッシュ・コロンビア州などにおいて子宮頸がん死亡率減少が報告されたものの、導入の遅れた国々では明確な効果が明らかではなく、検診の評価が定まらない時代もあった。しかしながら、1980年代以降は子宮頸がん検診の有効性は世界中で検証され、今日に至っている。この経過が物語るように、子宮頸がん検診の評価はがん検診そのものの歴史である。子宮頸がん検診の有効性を示唆する研究の多くは時系列研究だが、それらの研究が示す死亡率減少効果に関する一貫性をもって、推奨されている。一方、新たに登場した液状検体法の評価は分かれるが、精度管理を含む各国におけるがん検診の実施上の問題点を浮き彫りにしている。また、HPV検査は子宮頸がんの病因からのアプローチという観点で新たな検診として期待されているが、現在まだ評価が定まっていない。今回、検討対象には取り上げなかったものの、HPVワクチンの導入により子宮頸がん検診がどのように変わっていくのかについても検討が必要であろう。これまでのがん検診は病因からのアプローチではなく、画像や検体検査によりがんそのものを早期発見することが主体であった。しかしながら、ハイリスク集約によるがん検診も検討され始めている。子宮頸がん検診においては、今後HPV検査やHPVワクチンが変革をもたらす可能性も残している。

ガイドライン作成過程では、他のがん検診と同様にわが国における子宮頸がん検診に関する評価研究が十分に行われていないことが明らかになった。高齢化の進むわが国において、限られた資源を有効に活用する上でも、単に海外における研究成果を引用するだけではなく、わが国における政策決定に活用できる独自の研究を進めていく必要がある。わが国独自のがん検診ガイドラインを作成するために、わが国で行われた有効性評価研究をいかに利用していくか、ということが検討課題の一つであり、予防対策を立案する上でも重要な要因である。

これまで「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン」において、科学的根拠が不十分と判断された検診方法については新たな研究が開始されている。超音波検査による乳がん検診の無作為化比較対照試験が開始されたことに始まり、大腸内視鏡検診による無作為化比較対照試験がこれに続いている。さらに、低線量CTによる肺がん検診や大腸内視鏡検診による無作為化比較対照試験も企画検討されている。今回、子宮頸がん検診については同種の方法という観点から、液状検体法を従来法と同様に推奨グレードBと判断したが、2009年以降のベセスダシステムを用いた報告様式の導入に伴い、従来法と液状検体法を巡る不適正検体や感度・特異度に関するわが国の研究を進めるべきであろう。また、次回の更新に向けて、HPVワクチンなどがん検診に変革をもたらす新たな手法の研究成果を反映できるよう、ガイドライン作成方法についても再検討し、改善していく予定である。

任意型検診ではいち早く新しい検査法が導入されるわが国の現状にあって、科学的根拠を明らかにした上で対策型検診を導入するということはあくまでも理想に過ぎないという指摘もある。しかし、無作為化比較対照試験や信頼性の高い観察研究以外、がん検診による死亡率減少効果を示す早期の解決方法は明らかではない。従って、現段階では対策型検診における新たな検診方法の導入に関しては本ガイドラインの評価に基づき有効性の確立したがん検診であるか否かの判断を最も重視し、利益と不利益の両者に配慮した政策決定を期待する。

文献

1) 国立がんセンターがん対策情報センター http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/index.html (2008.7.20.アクセス)
2) IARC. CANCER Mondial Statistical Information System , http://www-dep.iarc.fr/ (2009.2.20.アクセス)
3) 平成 12 年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金　がん検診の適正化に関する調査研究事業 新たながん検診手法の有効性評価報告書(主任研究者 久道茂). 2001. 公衆衛生協会.
4) 平成 16 年度厚生労働省がん研究助成金 がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究班(主任研究者　祖父江友孝)有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順. 2005.
5) 厚生労働省統計情報部. 平成 18 年度地域保健・老人保健事業報告.
6) 土岐利彦, 藤井信吾. 自己採取スメアとその問題点. 産婦人科治療. 1996; 73:510-513.
7) ソロモン D, ネイヤー R.編, 平井康夫　監訳. ベセスダシステム 2001 アトラス. シュプリンガー ジャパン, 2007.
8) 日本婦人科腫瘍学会編:子宮頸癌治療ガイドライン. 金原出版, 東京, 2007.
9) International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. Int J Cancer. 2007; 120(4):885-991.
10) Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. J Natl Cancer Inst. 1999; 91(3):252-258.
11) McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DC. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. Lancet Oncol. 2008; 9 (5):425-434.
12) Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, Taketani Y, Yoshikawa H. Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? Int J Cancer. 2006; 119(11):2713-2715.
13) Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz M, de Sanjose S, Hammouda D, Shah KV, Meijer CJ. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. Int J Cancer. 2004; 111(2):278-285.
14) Onuki M, Matsumoto K, Satoh T, Oki A, Okada S, Minaguchi T, Ochi H, Nakao S, Someya K, Yamada N, Hamada H, Yoshikawa H. Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. Cancer Sci. 2009;100(7):1312-1316.
15) National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cervical Cancer Screening VI 2009. www.nccn.org.
16) Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, Walker JL, Gersell D. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N Engl J Med. 1999; 340(15):1154-1161.
17) National Cancer Institute. Cervical Cancer (PDQ): Treatment, Health Professional Version.

http://cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/cervical/healthprofessional/ (2009.2.20.アクセス)

18) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Cervical Cancer- V2. 2006, National Comprehensive Cancer Network. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf

19) Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2006; 95:S43-S103.

20) 日本産科婦人科学会腫瘍委員会報告. 日産婦誌. 2004; 56(3): 750-777.

21) Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Scheneck U, Seganan N, Wiener HG, Herbert A, Daniel J, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, International Agency for Research on Cancer, Luxembourg, 2008.

22) International Agency for Research on Cancer. IARC Handbooks of Cancer Prevention. IARC press. 2005. Lyon France.

23) 平成 16 年度厚生労働省がん研究助成金　がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究班（主任研究者　祖父江友孝）有効性評価に基づく大腸がん検診ガイドライン. 2005.

24) Petitti DB, Teutsch SM, Barton MB, Sawaya GF, Ockene JK, DeWitt T; U.S. Preventive Services Task Force. Update on the methods of the U.S. Preventive Services Task Force: insufficient evidence. Ann Intern Med. 2009; 150(3):199-205.

25) Berget A. Influence of population screening on morbidity and mortality of cancer of the uterine cervix in Maribo Amt. Danish Medical Bulletin. 1979; 26:91-100.

26) Aklimunnessa K, MoriM, Khan MMH, Sakauchi F, KuboT, FujinoY, Suzuki S, Tokudome S Tamakoshi A. Effectiveness of Cervical Cancer Screening Over Cervical Cancer Mortality Among Japanese Women. Jpn J Clin Oncol. 2006; 36(8):511-518.

27) Ronco G, Pilutti S, Patriarca S, Montanari G, Ghiringhello B, Volante R, Giordano L, Zanetti R, Mancini E, Segnan N; Turin Cervical Screening Working Group. Impact of the introduction of organized screening for cervical cancer in Turin, Italy: cancer incidence by screening history 1992-98. Br J Cancer. 2005; 93(3):376-378.

28) Macgregor JE, Campbell MK, Mann EM, Swanson KY. Screening for cervical intraepithelial neoplasia in north east Scotland shows fall in incidence and mortality from invasive cancer with concomitant rise in preinvasive disease. BMJ. 1994; 308(6941):1407-1411.

29) Sobue T, Suzuki T, Hashimoto S, Yokoi N, Fujimoto I. A case-control study of the effectiveness of cervical cancer screening in Osaka, Japan. Jpn J Cancer Res. 1988; 79(12):1269-1275.

30) Macgregor JE, Moss SM, Parkin DM, Day NE. A case-control study of cervical cancer screening in north east Scotland. Br Med J (Clin Res Ed). 1985; 290(6481):1543-1546.

31) Yang B, Morrell S, Zuo Y, Roder D, Tracey E, Jelfs P. A case-control study of the protective benefit of cervical screening against invasive cervical cancer in NSW women. Cancer Causes Control. 2008; 19(6):569-576.

32) Hernández-Avila M, Lazcano-Ponce EC, de Ruíz PA, Romieu I. Evaluation of the cervical cancer screening

programme in Mexico: a population-based case-control study. Int J Epidemiol. 1998; 27(3):370-376.

33) Sato S, Makino H, Yajima A, Fukao A. Cervical cancer screening in Japan. A case-control study. Acta Cytol. 1997; 41(4):1103-1106.

34) Jiménez-P rez M, Thomas DB. Has the use of pap smears reduced the risk of invasive cervical cancer in Guadalajara, Mexico? Int J Cancer. 1999; 82(6):804-809.

35) Palli D, Carli S, Cecchini S, Venturini A, Piazzesi G, Buiatti E. A centralized cytology screening programme for cervical cancer in Florence. J Epidemiol Community Health. 1990; 44(1):47-51.

36) Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, de Britton RC, Gaitan E, Tenorio F. Screening for cervical cancer in Latin America: a case-control study. Int J Epidemiol. 1992; 21(6):1050-1056.

37) Celentano DD, Klassen AC, Weisman CS, Rosenshein NB. Duration of relative protection of screening for cervical cancer. Prev Med. 1989; 18(4):411-422.

38) Makino H, Sato S, Yajima A, Komatsu S, Fukao A. Evaluation of the effectiveness of cervical cancer screening: a case-control study in Miyagi, Japan. Tohoku J Exp Med. 1995; 175(3):171-178.

39) Magnus K, Langmark F, Andersen A. Mass screening for cervical cancer in Ostfold county of Norway 1959-77. Int J Cancer. 1987; 39(3):311-316.

40) Hakama M, Joutsenlahti U, Virtanen A, Räsänen-Virtanen U. Mass screenings for cervical cancer in Finland 1963-71. Organization, extent, and epidemiological implications. Ann Clin Res. 1975; 7(2):101-111.

41) Miller AB, Lindsay J, Hill GB.Mortality from cancer of the uterus in Canada and its relationship to screening for cancer of the cervix. Int J Cancer. 1976; 17(5):602-612.

42) Aareleid T, Pukkala E, Thomson H, Hakama M. Cervical cancer incidence and mortality trends in Finland and Estonia: a screened vs. an unscreened population. Eur J Cancer. 1993; 29A (5):745-749.

43) Johannesson G, Geirsson G, Day N. The effect of mass screening in Iceland, 1965-74, on the incidence and mortality of cervical carcinoma. Int J Cancer. 1978; 21(4):418-425.

44) Anderson GH, Boyes DA, Benedet JL, Le Riche JC, Matisic JP, Suen KC, Worth AJ, Millner A, Bennett OM. Organization and results of the cervical cytology screening programme in British Columbia, 1955-85. Br Med J (Clin Res Ed). 1988; 296(6627):975-978.

45) Pettersson F, Björkholm E, Näslund I. Evaluation of screening for cervical cancer in Sweden: trends in incidence and mortality 1958-1980. Int J Epidemiol. 1985; 14(4):521-527.

46) Duguid HL, Duncan ID, Currie J. Screening for cervical intraepithelial neoplasia in Dundee and Angus 1962-81 and its relation with invasive cervical cancer. Lancet. 1985; 2(8463):1053-1056.

47) Lăără E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organized screening programmes. Lancet. 1987; 1(8544):1247-1249.

48) Free K, Roberts S, Bourne R, Dickie G, Ward B, Wright G, Hill B. Cancer of the cervix--old and young, now and then. Gynecol Oncol. 1991; 43(2):129-136.

49) 高長明, 黒石哲生, 広瀬加緒瑠, 富永祐民, 田島和雄. 子宮がん検診の効果と疫学的評価-検診受診率と死亡率の変化率との関連性-. 日公衛誌. 1992; 39(10):784-788.

50) Levi F, La Vecchia C, Randimbison L, Te VC. Incidence, mortality and survival from invasive cervical

cancer in Vaud, Switzerland, 1974-1991. Ann Oncol. 1994; 5(8):747-752.

51) Sato S, Matsunaga G, Konno R, Yajima A. Mass screening for cancer of the uterine cervix in Miyagi Prefecture, Japan. Effects and problems. Acta Cytol. 1998; 42(2):299-304.

52) Anttila A, Pukkala E, Söderman B, Kallio M, Nieminen P, Hakama M. Effect of organized screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963-1995: recent increase in cervical cancer incidence. Int J Cancer. 1999; 83(1):59-65.

53) Vutuc C, Haidinger G, Waldhoer T, Ahmad F, Breitenecker G. Prevalence of self-reported cervical cancer screening and impact on cervical cancer mortality in Austria. Wien Klin Wochenschr. 1999; 111(9):354-359.

54) Bulk S, Visser O, Rozendaal L, Verheijen RH, Meijer CJ. Incidence and survival rate of women with cervical cancer in the Greater Amsterdam area. Br J Cancer. 2003; 89(5):834-839.

55) Comber H, Gavin A. Recent trends in cervical cancer mortality in Britain and Ireland: the case for population-based cervical cancer screening. Br J Cancer. 2004; 91(11):1902-1904.

56) Sigurdsson K, Sigvaldason H. Effectiveness of cervical cancer screening in Iceland, 1964-2002: a study on trends in incidence and mortality and the effect of risk factors. Acta Obstet Gynecol Scand. 2006; 85(3):343-349.

57) van der Aa MA, Pukkala E, Coebergh JW, Anttila A, Siesling S. Mass screening programmes and trends in cervical cancer in Finland and the Netherlands. Int J Cancer. 2008; 122(8):1854-1858.

58) Yoshida Y, Sato S, Okamura C, Nishino Y, Yajima A. Evaluating the accuracy of uterine cancer screening with the regional cancer registration system. Acta Cytol. 2001; 45(2):157-162.

59) Taylor S, Kuhn L, Dupree W, Denny L, De Souza M, Wright TC Jr Direct comparison of liquid-based and conventional cytology in a South African screening trial. Int J Cancer. 2006; 118(4):957-962.

60) Cochand-Priollet B, Cartier I, de Cremoux P, Le Galès C, Ziol M, Molinié V, Petitjean A, Dosda A, Merea E, Biaggi A, Gouget I, Arkwright S, Vacher-Lavenu MC, Vielh P, Coste J. Cost-effectiveness of liquid-based cytology with or without hybrid-capture II HPV test compared with conventional Pap smears: a study by the French Society of Clinical Cytology. Diagn Cytopathol. 2005; 33(5):338-343.

61) Cecchini S, Piazzesi G, Carli S. Sensitivity of the screening program for cervical cancer in the Florence District. Gynecol Oncol. 1989; 33(2):182-184.

62) Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, Ratnam S, Coutlée F, Franco EL; Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. N Engl J Med. 2007; 357(16):1579-1588.

63) Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, Radberg T, Strander B, Forslund O, Hansson BG, Hagmar B, Johansson B, Rylander E, Dillner J. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. J Natl Cancer Inst. 2009; 101(2):88-99.

64) Abulafia O, Pezzullo JC, Sherer DM. Performance of ThinPrep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: a quantitative survey. Gynecol Oncol. 2003; 90(1):137-144.

65) Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, Szarewski A, Birembaut P, Kulasingam S, Sasieni P, Iftner T. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. Int J Cancer. 2006; 119(5):1095-1101.

66) Ioka A, Tsukuma H, Ajiki W, Oshima A. Influence of age on cervical cancer survival in Japan. Jpn J Clin Oncol. 2005; 35(8):464-469.

67) Bruinsma F, Lumley J, Tan J, Quinn M. Precancerous changes in the cervix and risk of subsequent preterm birth. BJOG. 2007; 114(1):70-80.

68) El-Bastawissi AY, Becker TM, Daling JR. Effect of cervical carcinoma in situ and its management on pregnancy outcome. Obstet Gynecol. 1999; 93(2):207-212.

69) Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol. 2007; 109(2 Pt 1):309-313.

70) Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. Lancet. 2006; 367(9509):489-498.

71) Sjøborg KD, Vistad I, Myhr SS, Svenningsen R, Herzog C, Kloster-Jensen A, Nygård G, Hole S, Tanbo T. Pregnancy outcome after cervical cone excision: a case-control study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007; 86(4):423-428.

72) Nøhr B, Tabor A, Frederiksen K, Kjaer SK. Loop electrosurgical excision of the cervix and the subsequent risk of preterm delivery. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007; 86(5):596-603.

73) Tan L, Pepra E, Haloob RK. The outcome of pregnancy after large loop excision of the transformation zone of the cervix. J Obstet Gynaecol. 2004; 24(1):25-27.

74) Dunn TS, Ginsburg V, Wolf D. Loop-cone cerclage in pregnancy: a 5-year review. Gynecol Oncol. 2003; 90(3):577-580.

75) Cruickshank ME, Flannelly G, Campbell DM, Kitchener HC. Fertility and pregnancy outcome following large loop excision of the cervical transformation zone. Br J Obstet Gynaecol. 1995; 102(6):467-470.

76) Ferenczy A, Choukroun D, Falcone T, Franco E. The effect of cervical loop electrosurgical excision on subsequent pregnancy outcome: North American experience. Am J Obstet Gynecol. 1995; 172(4 Pt 1):1246-1250.

77) Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Rådberg T, Ryd W. Liquid-based cytology versus conventional Papanicolaou smear in an organized screening program : a prospective randomized study. Cancer Cytopathology. 2007; 111(5):285-291.

78) Belinson JL, Pan QJ, Biscotti C, Wu LY, Pretorius RG, Li L, Elson P, Rong SD, Zhang WH, Qiao YL. Primary screening with liquid-based cytology in an unscreened population in rural China, with an emphasis on reprocessing unsatisfactory samples. Acta Cytol. 2002; 46(3):470-474.

79) Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, Rådberg T, Strander B, Johansson B, Forslund O, Hansson BG, Rylander E, Dillner J. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. N Engl J Med. 2007; 357(16):1589-1597.

80) Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, Minucci D, Naldoni C, Rizzolo R, Schincaglia P, Volante R, Zappa M, Zorzi M, Cuzick J, Segnan N; New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. J Natl Cancer Inst. 2008; 100(7):492-501.

81) Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L, De Lillo M, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Segnan N, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M, Cuzick J; New Technologies for Cervical Cancer screening Working Group. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomized controlled trial. Lancet Oncol. 2006; 7(7):547-555.

82) Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, Folicaldi S, Gillio-Tos A, Nardo G, Naldoni C, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M, Cuzick J; New Technologies for Cervical Cancer Working Group. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. J Natl Cancer Inst. 2006; 98(11):765-774.

83) Bulkmans NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S, Voorhorst FJ, Verheijen RH, van Groningen K, Boon ME, Ruitinga W, van Ballegooijen M, Snijders PJ, Meijer CJ. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomized controlled implementation trial. Lancet. 2007; 370(9601):1764-1772.

84) Kotaniemi-Talonen L, Anttila A, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, Hakama M, Nieminen P. Screening with a primary human papillomavirus test does not increase detection of cervical cancer and intraepithelial neoplasia 3. Eur J Cancer. 2008; 44(4):565-571.

85) Guillaud M, Benedet JL, Cantor SB, Staerkel G, Follen M, MacAulay C. DNA ploidy compared with human papilloma virus testing (Hybrid Capture II) and conventional cervical cytology as a primary screening test for cervical high-grade lesions and cancer in 1555 patients with biopsy confirmation. Cancer. 2006; 107(2):309-318.

86) Bulk S, Bulkmans NW, Berkhof J, Rozendaal L, Boeke AJ, Verheijen RH, Snijders PJ, Meijer CJ. Risk of high-grade cervical intra-epithelial neoplasia based on cytology and high-risk HPV testing at baseline and at 6-months. Int J Cancer. 2007; 121(2):361-367.

87) Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistritza S, Kühne-Heid R, Nindl I, Müller B, Haerting J, Dürst M. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. Int J Cancer. 2000; 89(6):529-534.

88) Sankaranarayanan R, Chatterji R, Shastri SS, Wesley RS, Basu P, Mahe C, Muwonge R, Seigneurin D, Somanathan T, Roy C, Kelkar R, Chinoy R, Dinshaw K, Mandal R, Amin G, Goswami S, Pal S, Patil S, Dhakad N, Frappart L, Fontaniere B. Accuracy of human papillomavirus testing in primary screening of cervical neoplasia: results from a multicenter study in India. Int J Cancer. 2004; 112(2):341-347.

89) Cuzick J, Szarewski A, Mesher D, Cadman L, Austin J, Perryman K, Ho L, Terry G, Sasieni P, Dina R,

Soutter WP.Long-term follow-up of cervical abnormalities among women screened by HPV testing and cytology-Results from the Hammersmith study. Int J Cancer. 2008; 122(10):2294-2300.

90) 厚生省統計情報部. 昭和 58 年度～平成 8 年度老人保健事業報告.1985-1998.

91) 厚生労働省統計情報部. 平成 9 年度～平成 18 年度地域保健・老人保健事業報告.1998-2008.

92) International Agency for Research on Cancer. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. IARC Working Group on evaluation of cervical cancer screening programs. Br Med J (Clin Res Ed). 1986; 293(6548):659-664.

93) Van den Akker-van M, van Ballegooijen M, Habbema F. Low risk of cervical cancer during a long period after negative screening in the Netherlands. Br J Cancer. 2003; 88(7):1054-1057.

94) Sasieni P, Adams J, Cuzich J. Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. Br J Cancer. 2003; 89(1):88-93.

95) NHS Cervical Screening Programme. Annual Review 2008.Sheffield. UK. 2008.

96) von Karsa L, Anttila A, Ronco G, Ponti A, Malila N, Arbyn M, Segnan N, Castillo-Beltran M, Boniol M, Ferlay J, Hery C, Sauvaget C, Voti L, Autier P. Cancer Screening in the European Union. -Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening- 2008. http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/genetics/documents/cancer_screening.pdf

97) 厚生労働省がん検診検討会中間報告.老人保健事業に基づく乳がん検診及び子宮がん検診の見直しについて. がん検診に関する検討会中間報告.2004.

98) National Cancer Institute. Cervical Cancer (PDQ): Cervical Cancer Screening, Health Professional Version. http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/cervical/healthprofessional (2009.2.20.アクセス)

99) Medical Services Advisory Committee. Assessment Report: Liquid based cytology for cervical screening. 2002. Australia.

100) National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of liquid-based cytology for cervical screening. London (UK); 2003 Oct. 22 p. (Technology appraisal; no. 69).

101) United States Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: Recommendations and rationale.AHRQ Pub.No.03-515A.2003.

102) University of Michigan Health System: University of Michigan Health System (UMHS). Adult preventive health care: cancer screening. Ann Arbor (MI): University of Michigan Health System; 2004.

103) Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 45, August 2003: (Replaces Committee Opinion Number 152, March 1995): Cervical Cytology Screening. Obstet Gynecol 2003; 102:417-427.

104) Ontario Cervical Screening Program, Gynecology Cancer Disease Site Group. McLachlin CM, Mai V, Murphy J, Fung Kee Fung M, Chambers A. Cervical screening. Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO); 2005.

105) Kaiser Permanente Care Management Institute: Kaiser Permanente Care Management Institute (KPCMI). Cervical cancer screening guideline: October 2006. Oakland (CA): Kaiser Permanente Care Management Institute; 2006.

106) Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S, Hatch K, Noller KL, Roach N, Runowicz C, Saslow D. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. Obstet Gynecol. 2004; 103(2):304-309.

107) Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. Am J Obstet Gynecol. 2007; 197(4):346-355.

108) Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, Cohen C. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer. CA Cancer J Clin.2002; 52: 342-362.

109) Robert A. Smith, Vilma Cokkinides, and Otis W. Brawley Cancer screening in the United States, 2009: A review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. CA Cancer J Clin 2009; 59:27-41.

110) CDC Summary Table of Cervix Cancer Screening Guideline and New Technology. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology and American Cancer Society. http://www.asccp.org/ (2008.12.25 アクセス.)

111) Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ; 2001 ASCCP-sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Cytological Abnormalities. JAMA. 2002; 287(16):2120-2129.

112) Strengthening cervical cancer prevention in Europe: Meeting report of policy –makers and programme managers WHO Regionel Office for Europe Copenhagen Denmark 2007.

113) Alliance for Cervical Cancer Prevention. Planning and implementing cervical cancer prevention and control programs: A manual for managers. 2004. Seattle.

114) Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, Arbyn M, Bosch FX, Cuzick J, Dillner J, Heideman DA, Snijders PJ. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. Int J Cancer. 2009; 124(3):516-520.

115) National Institute for Health and Clinical Excellence. Methods for development of NICE public health guidance. 2006.

116) Briss PA, Zaza S, Pappaioanou M, Fielding J, Wright-De Agüero L, Truman BI, Hopkins DP, Mullen PD, Thompson RS, Woolf SH, Carande-Kulis VG, Anderson L, Hinman AR, McQueen DV, Teutsch SM, Harris JR. Developing an evidence-based Guide to Community Preventive Services--methods. The Task Force on Community Preventive Services. Am J Prev Med. 2000; 18 (1 Suppl): 35-43.

117) GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendation. BMJ. 2004; 328(7454): 1490.

118) Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, Atkins D. Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force: A review of the process. Am J Prev Med. 2001; 20(3S): 21-35.

119) Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task

Force on Preventive Health Care. CMAJ. 2003; 169: 207-208.
120) Lord SJ, Irwig KL, Simus RJ. When is measuring sensitivity and specificity sufficient to evaluate a diagnostic test, and when do we need randomized trial? Ann Intern Med. 2006; 144:850-855.
121) Robinson WS. Ecological correlations and the behavior of individuals. Am Social Rev. 1950; 15: 351-357.
122) Piantadosi S. Invited commentary: ecologic biases. Am J Epidemiol. 1994; 139(8): 761-764.
123) Richardson S, Stücker I, Hémon D. Comparison of relative risks obtained in ecological and individual studies: some methodological considerations. Int J Epidemiol. 1987; 16(1): 111-120.
124) Webster TF. Bias magnification in ecologic studies: a methodological investigation. Environ Health. 2007; 6: 17.
125) Morrison AS. Intermediate determinants of mortality in the evaluation of screening. Int J Epidemiol. 1991; 20(3): 642-650.
126) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA. 2002; 288: 321-333.
127) Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med. 1991; 324(12): 781-788.
128) Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM, Cedel SL, Melton LJ 3rd. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 1990; 322(12): 802-809.
129) Gyyatt GH, Oxman AD, Gunn E, Kunz R, Fack-Ytter Y, Schunemann HJ. GRADE: what is ‘quality of evidence ‘ and why is it important to clinicians? BMJ. 2008; 336: 995-998.
130) Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol. 1993; 12: 186-192.
131) Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet. 2007; 370(9590):890-907.
132) Herbert A, Arbyn M, Bergeron C. Why CIN3 and CIN2 should be distinguished on histological reports. Cytopathology. 2008; 19(1):63-64.
133) Ismail SM, Colclough AB, Dinnen JS, Eakins D, Evans DM, Gradwell E, O'Sullivan JP, Summerell JM, Newcombe RG. Observer variation in histopathological diagnosis and grading of cervical intraepithelial neoplasia. BMJ. 1989;298(6675):707-710.
134) Mitchell H, Hocking J, Saville M. Improvement in protection against adenocarcinoma of the cervix resulting from participation in cervical screening. Cancer Cytopathology. 2003; 99(6):336-341.
135) Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, Saville AM.Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. Lancet. 2006; 367(9505): 122-132.
136) 赤松節, 姫路由香里, 生田直美, 島垣二佳子, 丸岡央, 児玉省二. 子宮頸がん検診標本の適否状況

と発見病変 －Liquid based cytology 法と conventional 法の比較－．日臨細胞誌. 2008; 47(6):420-424.

137) Safaeian M, Solomon D, Wacholder S, Schiffman M, Castle P. Risk of precancer and follow-up management strategies for women with human papillomavirus-negative atypical squamous cells of undetermined significance. Obstet Gynecol. 2007; 109(6): 1325-1331.

138) Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, Hingmire S, Malvi SG, Thorat R, Kothari A, Chinoy R, Kelkar R, Kane S, Desai S, Keskar VR, Rajeshwarkar R, Panse N, Dinshaw KA. HPV screening for cervical cancer in rural India. N Engl J Med. 2009; 360(14):1385-1394.

139) Sankaranarayanan R, Nene BM, Dinshaw KA, Mahe C, Jayant, K Shastri SS, Malvi SG, Chinoy R, Kelkar R, Budukh AM, Keskar V, Rajeshwarker R, Muwonge R, Kane S, Parkin DM, on behalf of the Osmanabad District Cervical Screening Study Group. A cluster randomized controlled trial of visual, cytology and human papillomavirus screening for cancer of the cervix in rural India. Int J Cancer 2005;116(4): 617-623.

140) Sankaranarayanan R, Esmy PO, Rajkumar R, Muwonge R, Swaminathan R, Shanthakumari S, Fayette JM, Cherian J. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trial. Lancet. 2007; 370(9585):398-406.

141) Suba EJ, Cibas ES, Raab SS. HPV screening for cervical cancer in rural India. N Engl J Med. 2009; 361(3): 304-306.

142) Ronco G, Cuzick J, Segnan N, Brezzi S, Carozzi F, Folicaldi S, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, Giubilato P, Naldoni C, Polla E, Iossa A, Zorzi M, Confortini M, Giorgi-Rossi P; NTCC working group. HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. Eur J Cancer. 2007; 43(3): 476-480.

143) Belinson J, Qiao YL, Pretorius R, Zhang WH, Elson P, Li L, Pan QJ, Fischer C, Lorincz A, Zahniser D. Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. Gynecol Oncol. 2001 ;83(2):439-444.

144) Belinson JL, Qiao YL, Pretorius RG, Zhang WH, Rong SD, Huang MN, Zhao FH, Wu LY, Ren SD, Huang RD, Washington MF, Pan QJ, Li L, Fife D. Shanxi Province cervical cancer screening study II: self-sampling for high-risk human papillomavirus compared to direct sampling for human papillomavirus and liquid based cervical cytology. Int J Gynecol Cancer. 2003;13(6):819-826.

145) Wright TC Jr, Denny L, Kuhn L, Pollack A, Lorincz A. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. JAMA. 2000 Jan 5;283(1):81-86.

146) Garcia F, Barker B, Santos C, Brown EM, Nuño T, Giuliano A, Davis J. Cross-sectional study of patient- and physician-collected cervical cytology and human papillomavirus. Obstet Gynecol. 2003;102(2):266-272.

147) Salmerón J, Lazcano-Ponce E, Lorincz A, Hernández M, Hernández P, Leyva A, Uribe M, Manzanares H, Antunez A, Carmona E, Ronnett BM, Sherman ME, Bishai D, Ferris D, Flores Y, Yunes E, Shah KV. Comparison of HPV-based assays with Papanicolaou smears for cervical cancer screening in Morelos State, Mexico. Cancer Causes Control. 2003;14(6):505-512.

148) Sellors JW, Lorincz AT, Mahony JB, Mielzynska I, Lytwyn A, Roth P, Howard M, Chong S, Daya D,

Chapman W, Chernesky M. Comparison of self-collected vaginal, vulvar and urine samples with physician-collected cervical samples for human papillomavirus testing to detect high-grade squamous intraepithelial lesions. CMAJ. 2000; 5;163(5):513-518.

149) Szarewski A, Cadman L, Mallett S, Austin J, Londesborough P, Waller J, Wardle J, Altman DG, Cuzick J. Human papillomavirus testing by self-sampling: assessment of accuracy in an unsupervised clinical setting. J Med Screen. 2007; 14(1):34-42.

150) Bais AG, van Kemenade FJ, Berkhof J, Verheijen RH, Snijders PJ, Voorhorst F, Babović M, van Ballegooijen M, Helmerhorst TJ, Meijer CJ. Human papillomavirus testing on self-sampled cervicovaginal brushes: an effective alternative to protect nonresponders in cervical screening programs. Int J Cancer. 2007; 120(7):1505-1510.

151) Health Council of the Netherlands. Annual report on screening for disease 2007. Hague. 2007.12.

152) Qiao YL, Sellors JW, Eder PS, Bao YP, Lim JM, Zhao FH, Weigl B, Zhang WH, Peck RB, Li L, Chen F, Pan QJ, Lorincz AT. A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. Lancet Oncol. 2008; 9(10):929-936.

153) 鈴木光明, 今野良, 平井康夫, 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. 社団法人日本産婦人科医会. 2008.

154) Miller AB. Principles of screening and of the evaluation of screening programs. In Miller AB ed. screening for cancer. Orland. Academic Press. pp3-24.

155) Kolstad P, Klem V. Long-term follow up of 1121 cases of carcinoma in situ. Obst Gynecol. 1976; 48(2): 125-129.

156) Gad C. The management and natural history of severe dysplasia and carcinoma in situ of the uterine cervix. Br J Obst Gynecol. 1976; 83:554-559.

157) Soutter WP, Lopes AB, Fletcher A, Monaghan JM, Duncan ID, Paraskevaidis E, Kitchener HC. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. Lancet. 1997; 349: 978-980.

158) Kalliala I, Nieminen P, Dyba T, Pukkala E, Anttila A. Cancer free survival after CIN treatment: methods and histology. Gynecol Oncol. 2007; 105(1):228-233.

159) Kalliala I, Anttila A, Pukkala E, Nieminen P. Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study. Br Med J. 2005; 331:1183-1185.

160) Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. Int J Cancer. 2005; 118: 2048-2055.

161) McCaffery K, Waller J, Forrest S, Cadman L, Szarewski A, Wardle J. Testing positive for human papillomavirus in routine cervical screening: examination of psychosocial impact. BJOG. 2004; 111: 1437-1443.

162) Maissi E, Marteau TM, Hankins M, Moss S, Legood R, Gray A. The psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: 6-month follow-up. Br J Cancer. 2005; 92: 990-994.

163) Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, Iversen OE, Hoye J, Steinwall M,

Riis-Johannessen G, Andersson-Ellstrom A, Elfgren K, von Krogh G, Lehtinen M, Paavonen J, Tamms GM, Giacoletti K, Lupinacci L, Esser MT, Vuocolo SC, Saah AJ, Barr E. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. Vaccine. 2007; 25(26): 4931-4939.

164) Schwarz TF, Leo O. Immune response to human papillomavirus after prophylactic vaccination with AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine: improving upon nature. Gynecol Oncol. 2008; 110: S1-10.

165) Koulova A, Tsui J, Irwin K, Van Damme P, Biellik R, Aguado MT. Country recommendation on the inclusion of HPV vaccines in national immunization programmes among high-income countries. June 2006-January 2008. Vaccine. 2008; 26: 6529-6541.

166) Garland SM, Brotherton JML, Skinner SR, Pitts M, Saville M, Mola G, Jones RW. Human papillomavirus and cervical cancer in Australia and Oceania: Risl-facotors, epidemiology and prevention. Vaccine. 2008; 26S:M80-88.

167) HPV Project Team Population Health Directorate Minestry of Health, NZ. The HPV (Human Papillomavirus) Immunization Programme: National Implementation Strategic Overview. 2008.

168) Shefer A, Markowittz L, Deeks S, Tam T, Irwin K, Garland SM, Schuchat A. Early experience with human papillomavirus vaccine introduction in the United States, Canada and Australia. Vaccine. 2008; 26S:K68-75.

169) de Kok IM, Habbema JD, Mourits MJ, Coebergh JW, van Leeuwen FE. Insufficient basis for the inclusion of Human papillomavirus vaccination in the National Immunization Progrmme in The Netherlands. Ned Tijdschr Geneeskd. 2008; 152:2001-2004.

170) Coupé VM, van Ginkel J, de Melker HE, Snijders PJ, Meijer CJ, Berkhof J. HPV16/18 vaccination to prevent cervical cancer in The Netherlands: model-based cost-effectiveness. Int J Cancer. 2009;124(4): 970-978.

171) European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU countries. 2008. Stockholm, Sweden.

172) Initiative for Vaccine research Department of Immunization, Vaccines and Biological World Health Organization. Human papillomavirus and HPV vaccine: technical information for policy-makers and health professionals. World Health Organization. Genova Switzerland 2007.

173) World Health Organization. Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and program guidance for countries. World Health Organization. Genova Switzerland 2008.

174) A National Clinical Guideline: Management of cervical cancer. Scottish Intercollegiate Guideline Network. Edinburg 2008.

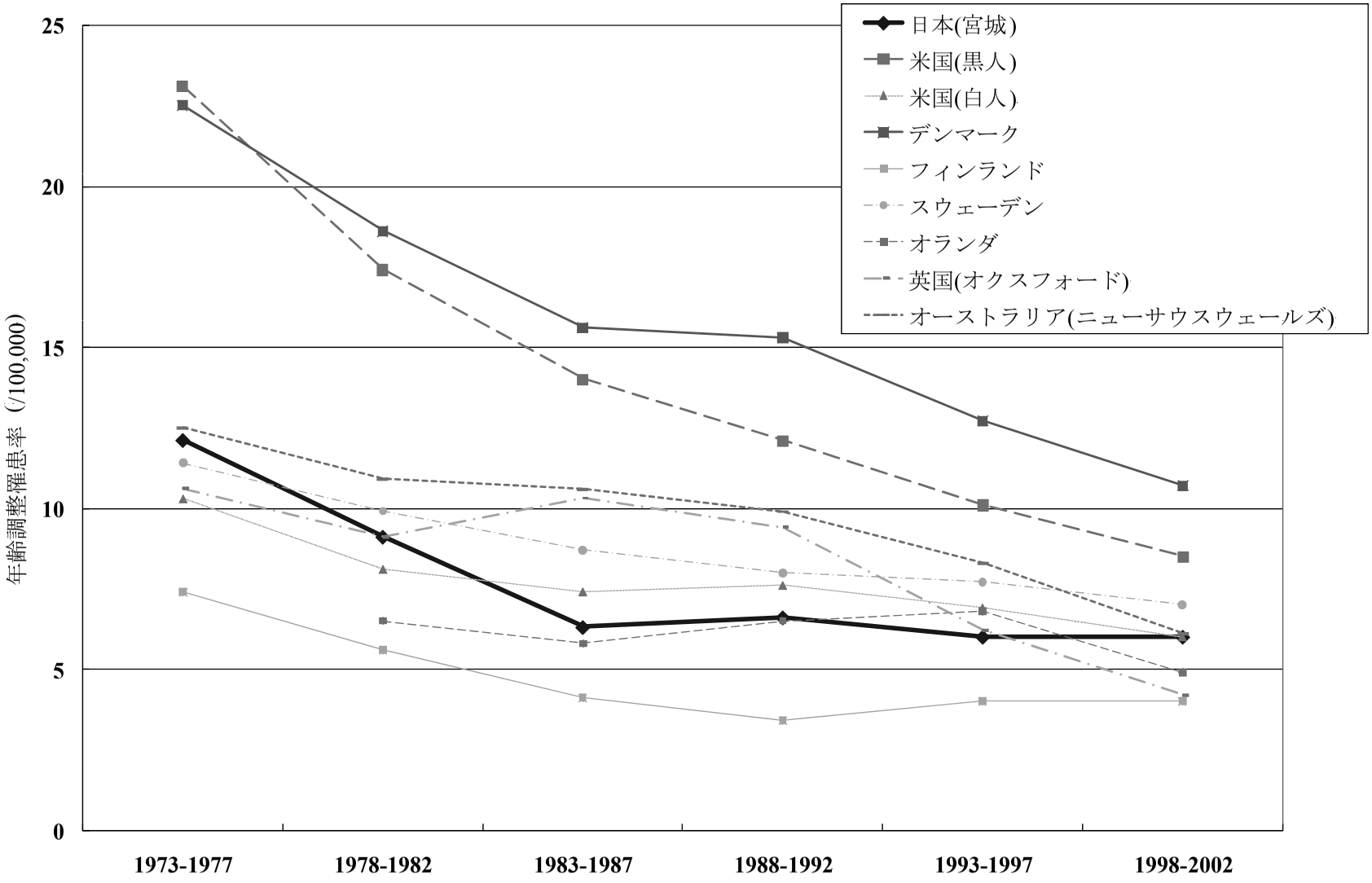
175) Vaccination against cervical cancer. Health Council of the Netherlands. 2008.

176) Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Wilschut J, van Ballegooijen M, Kuntz KM. Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2008; 149(9):659-669.

177) Anttila A, Hakama M, Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P. Alternative technologies in cervical cancer screening: a randomized evaluation trial. BMC Public Health. 2006; 6:252.

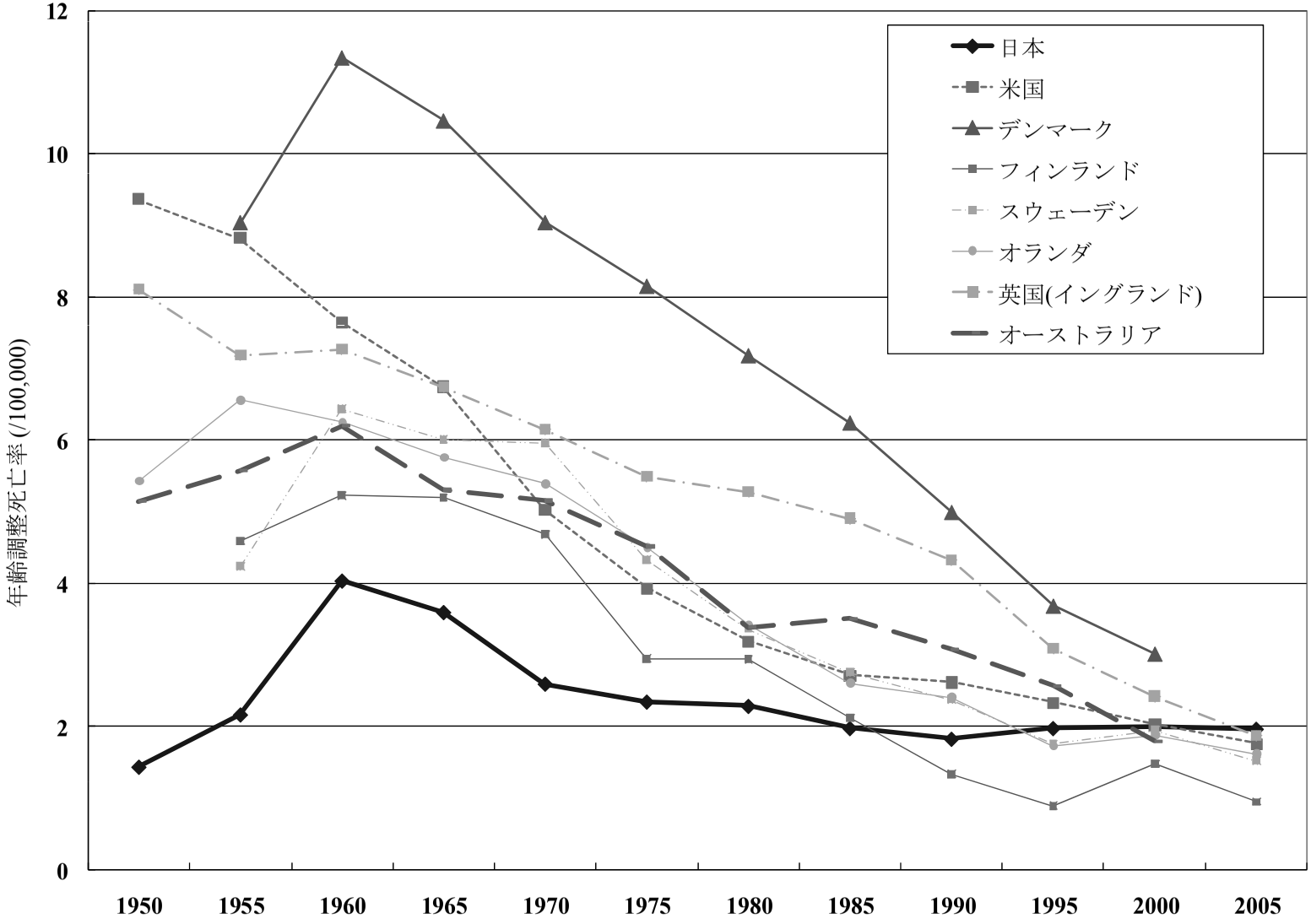
178) Davies P, Arbyn M, Dillner J, Kitchener HC, Meijer CJ, Ronco G, Hakama M. A report on the current status of European research on the use of human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. Int J Cancer. 2006; 118(4):791-796.
179) 岩成治, 倉田和巳, 加藤一郎, 片桐浩, 岸本聡子, 渡辺知緒, 上田敏子, 吉野直樹, 栗岡裕子, 森山政司, 長谷川明広, 高野文美, 嶋渡喜久枝, 長岡三郎, 長廻錬, 徳安祐輔, 藤原明美, 渡部樹, 松原真奈美, 板倉利恵.子宮頸がん細胞診・HPV テスト併用検診のすすめ：急増する若年子宮頸がん. 島根中病医誌. 2006;31:27-32.
180) 岩成治, 倉田和巳, 加藤一郎, 片桐浩, 岸本聡子, 渡辺知緒, 上田敏子, 吉野直樹, 栗岡裕子, 森山政司, 長谷川明広, 小村明弘. 地域がん登録で検証した子宮頸がん検診の問題点と改革案:細胞診・HPV テスト併用検診の必要性. 島根医. 2006; 26(4):240-250.

図1　子宮頸がん年齢調整罹患率の国際比較



注) データは国際がん研究機関CANCER Mondial Statistical Information System (http://www-dep.iarc.fr/)からダウンロードし、本稿の著者らが集計した。
診断年は代表的な期間を指し、英国（オクスフォード）のみ診断年の最初の期間が1979-82年である。

図2　子宮頸がん年齢調整死亡率の国際比較



(注) 国際がん研究機関CANCER Mondial Statistical Information System (http://www-dep.iarc.fr/)から、国際がん研究機関がWHO Mortality databaseからがん死亡のみのデータを抽出したものをダウンロードし、本稿の著者らが集計した。

図 3　子宮頸がん検診ガイドライン作成過程

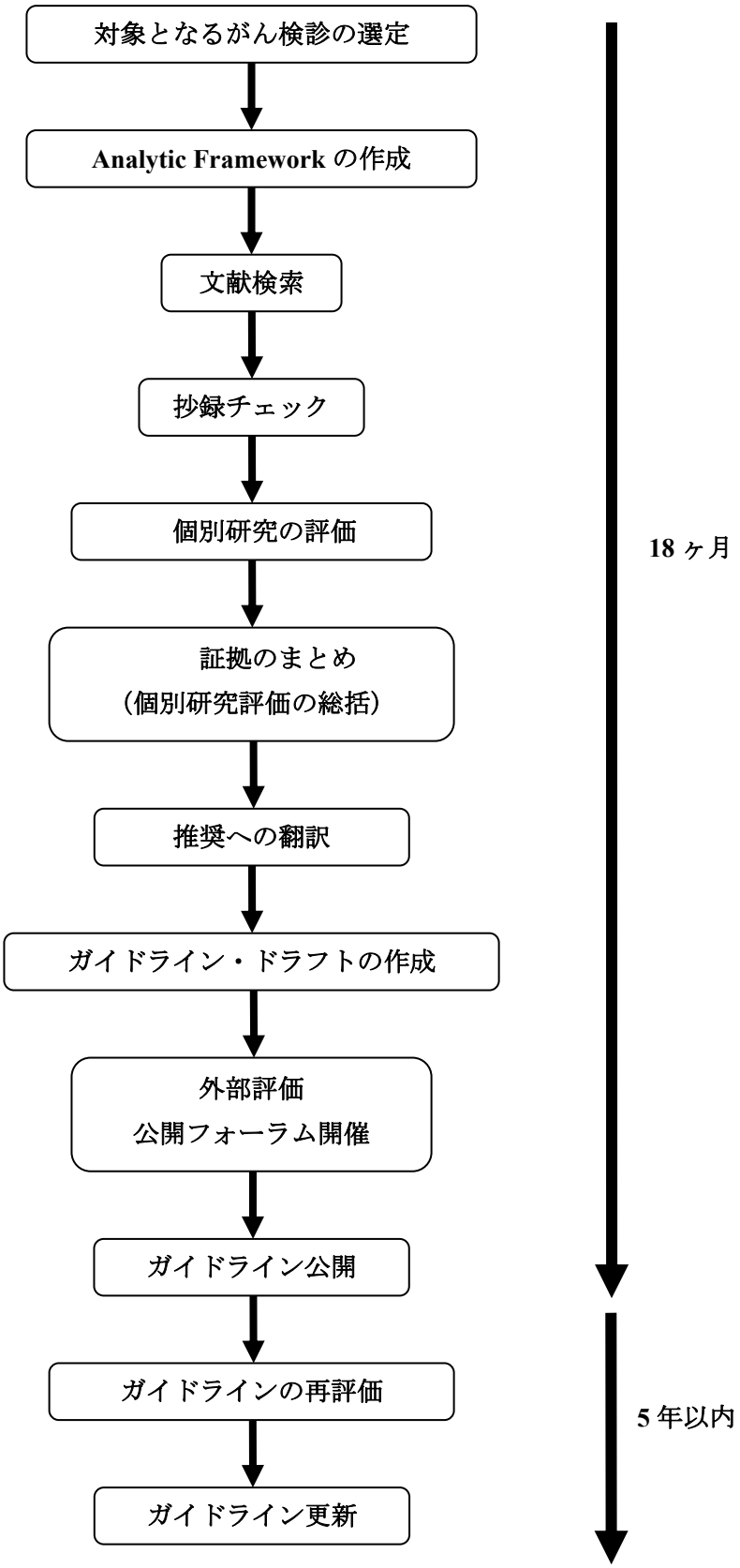
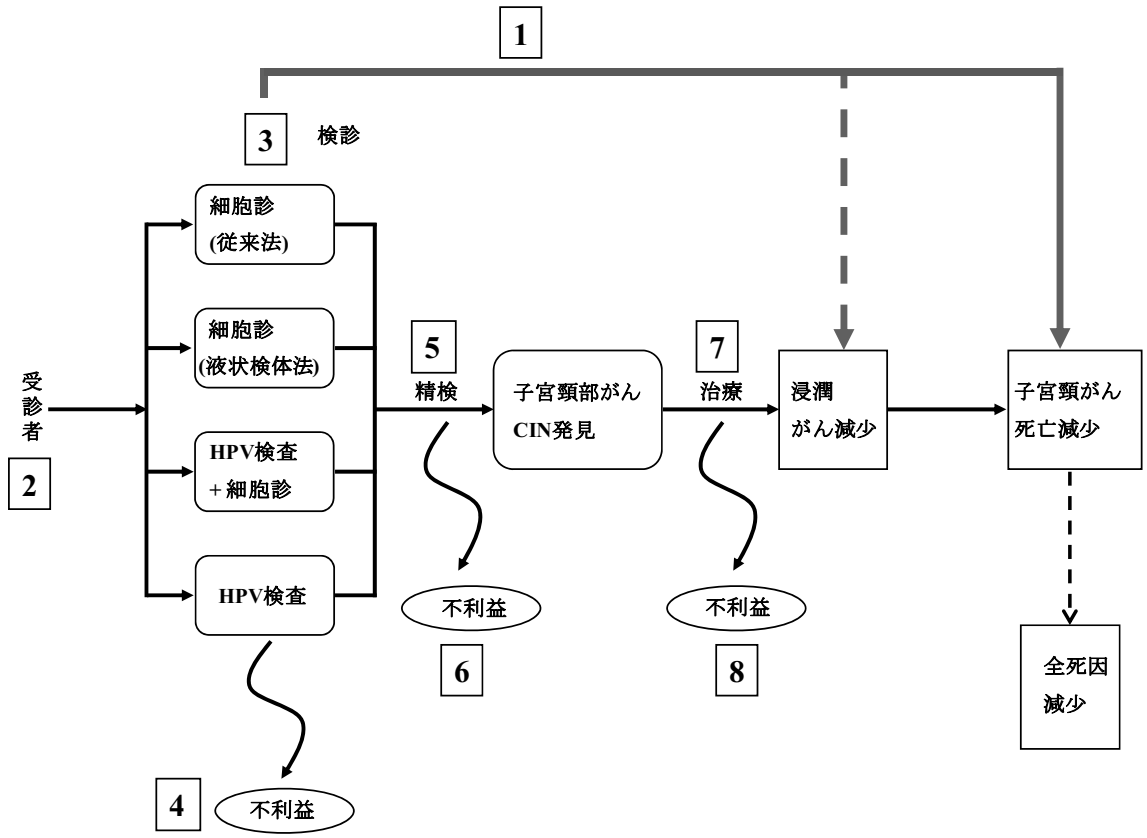


図 4　子宮頸がん検診の **Analytic Framework** と対応する検討課題



AF1　無症状で平均的な集団に対して、がん検診を行うことにより、がん検診を行わない場合に比べて、対象となるがんの死亡(あるいは浸潤がん罹患)を減少できるか(検診による死亡率減少を示す直接的根拠、代替指標として浸潤がんをエンドポイントとした研究も抽出するが、エビデンステーブルにはエンドポイントを明記し、分類はAF1'とする)

① 細胞診(従来法)

② 細胞診(液状検体法)

③ HPV

④ HPV＋細胞診

AF2　特定の検査法や問診により、無症状で平均的な集団に比べて、ハイリスクな対象を特定することはできるか

1) HPV 感染

→HPV 感染によるリスク増加、HPV 感染の有無によるがん(CIN)発症頻度の比較

2) その他(人種差、年齢など)

AF3　検診の精度(感度・特異度・陽性反応適中度)

対象となる検査法

① 細胞診(従来法)

② 細胞診(液状検体法)

③ HPV(単独法)

④ HPV＋細胞診(併用法)

1) 精度(感度・特異度・陽性反応適中度)は、他の方法と比べて高いか

・ 感度・特異度・陽性反応適中度はどの程度か

・ 病期別(早期・進行がん)の感度

2) 発見がんの病期分布は、他の方法と比べて、異なるか

・ 進行がんと早期がんの割合

・ 発見がんの特性(病期・腫瘍径など)

AF4　検診の不利益

① 偽陰性・偽陽性率は、他の方法と比べて、高い(低い)か

② 偶発症の種類や発生率は、他の方法と比べて、異なるか

③ 受診者の負担は、他の方法と比べて、異なるか

AF5　精密検査の精度

・ 感度・特異度に関する報告はあるか

対象となる検査法

① コルポスコピー、またはコルポスコピーおよび組織診

② 子宮頸部円錐切除術

AF6　精密検査の不利益

対象となる検査法

① コルポスコピー、またはコルポスコピーおよび組織診

② 子宮頸部円錐切除術

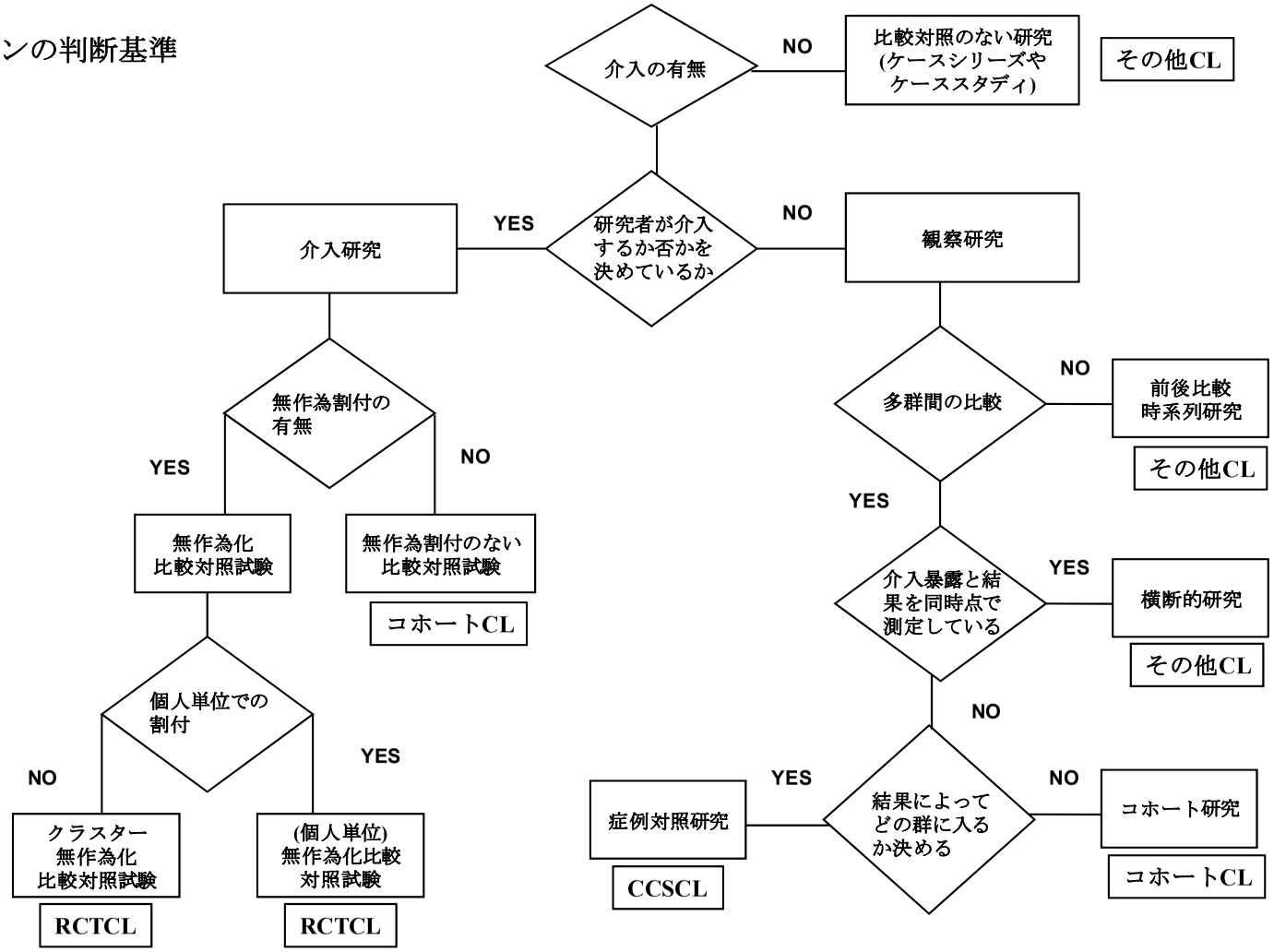
AF7　検診発見がんに対して、適切な治療法を行うことにより、検診外発見がんに比べて、生存率が高いか

AF8　検診発見の割合が高い上皮内がんに対して、治療を行うことによる不利益はあるか

対象となる治療法

① 子宮頸部円錐切除術

図 5　研究デザインの判断基準



RCT: randomized controlled trial(無作為化比較対照試験)

CCS: case-control study(症例対照研究)

CL: check list

図 6　子宮頸がん検診評価文献の選択過程

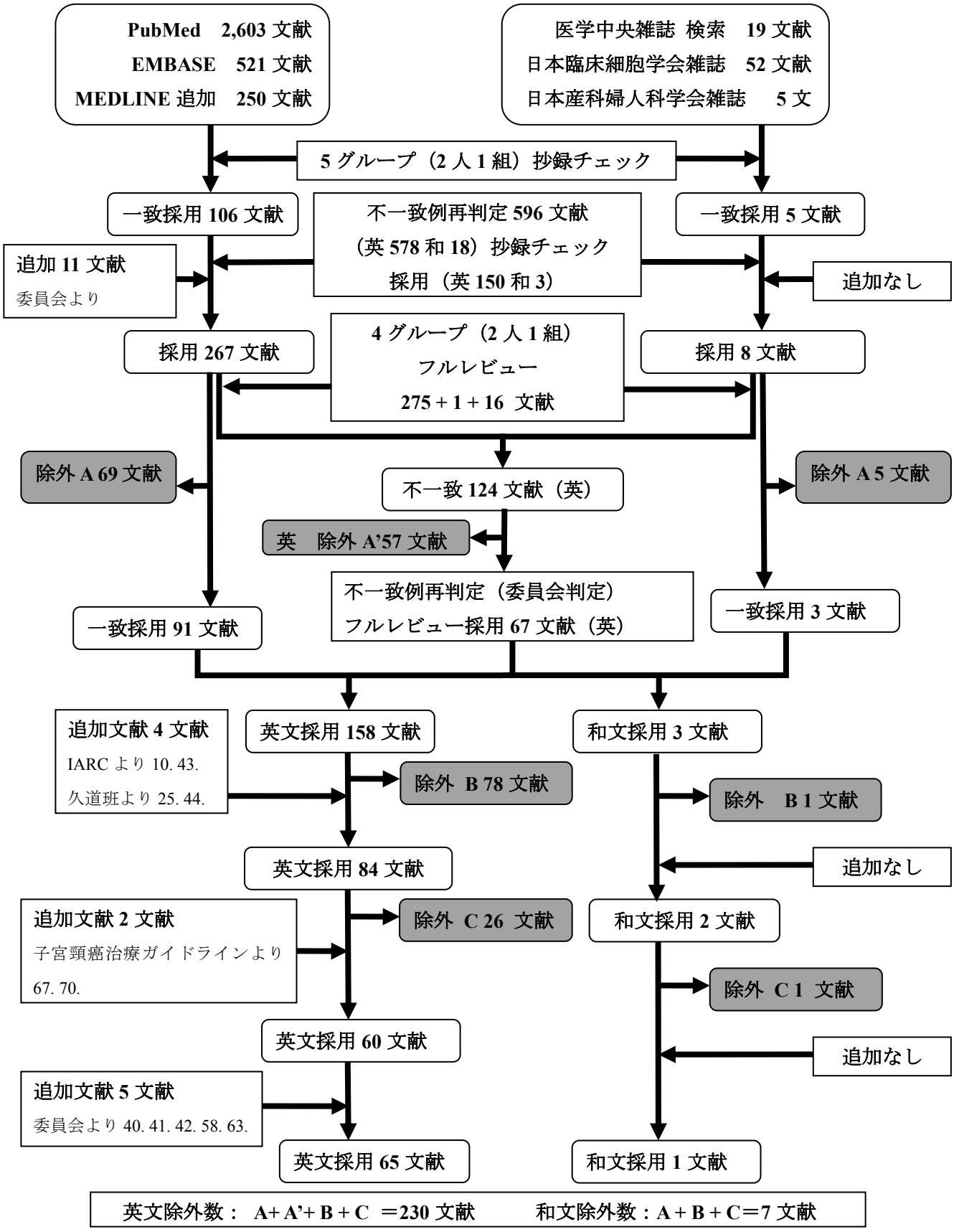


図7　年齢別子宮頸がん罹患率･死亡率と出産率

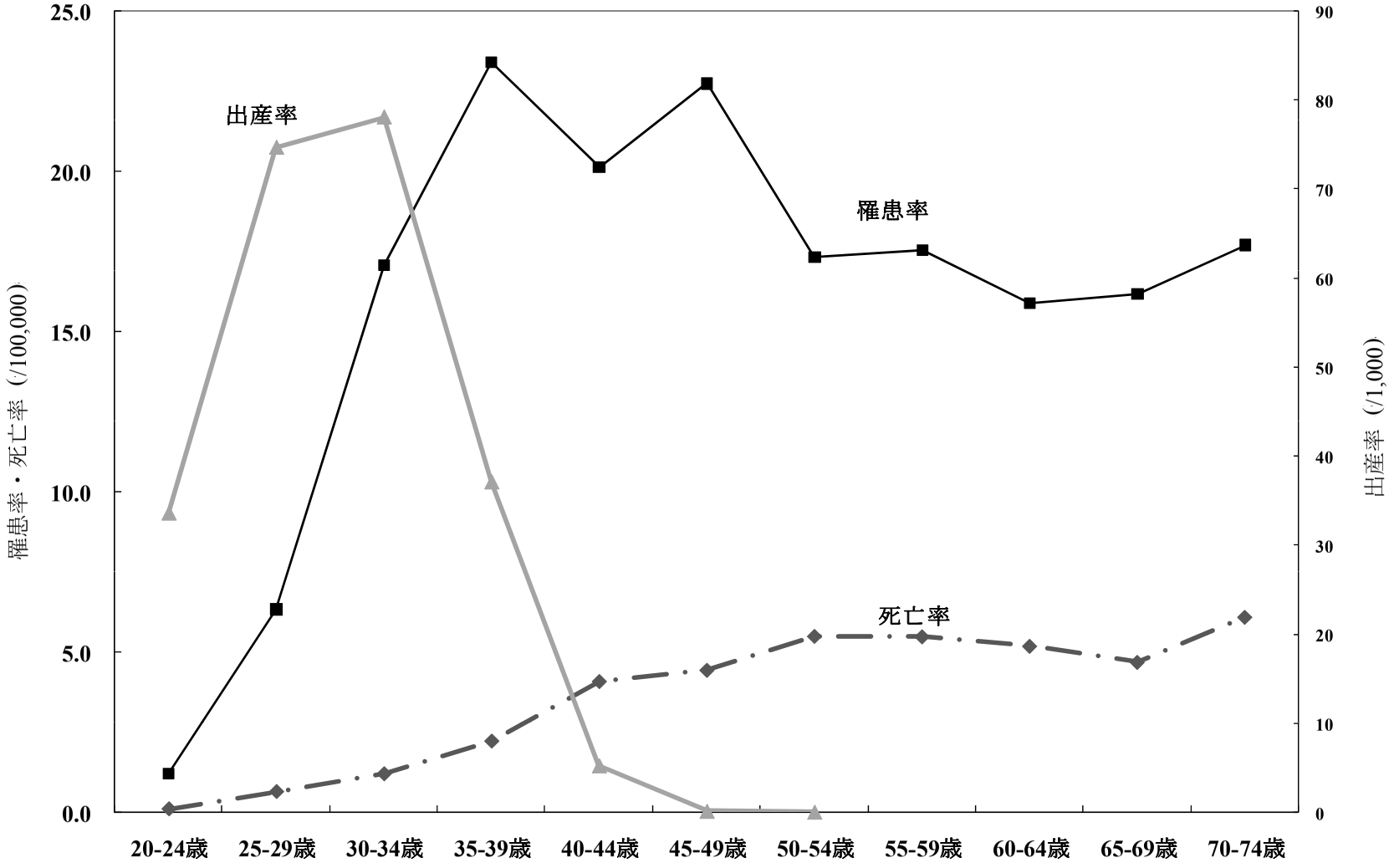


表1　対策型検診と任意型検診の比較

検診方法	対策型検診 (住民検診型)	任意型検診 (人間ドック型)
	Population-based screening	Opportunistic screening
定義		
目的	対象集団全体の死亡率を下げる	個人の死亡リスクを下げる
検診提供者	市区町村や職域・健保組合等のがん対策担当機関	特定されない
概要	予防対策として行われる公共的な医療サービス	医療機関・検診機関等が任意に提供する医療サービス
検診対象者	検診対象として特定された集団構成員の全員(一定の年齢範囲の住民など)。ただし、無症状であること。有症状者や診療の対象となる者は該当しない	定義されない。ただし、無症状であること。有症状者や診療の対象となる者は該当しない
検診費用	公的資金を使用。無料あるいは一部少額の自己負担が設定される	全額自己負担。ただし、健保組合などで一定の補助を行っている場合もある
利益と不利益	限られた資源の中で、利益と不利益のバランスを考慮し、集団にとっての利益を最大化する	個人のレベルで、利益と不利益のバランスを判断する
特徴		
提供体制	公共性を重視し、個人の負担を可能な限り軽減した上で、受診対象者に等しく受診機会があることが基本となる	提供者の方針や利益を優先して、医療サービスが提供される
受診勧奨方法	対象者全員が適正に把握され、受診勧奨される	一定の方法はない
受診の判断	がん検診の必要性や利益・不利益について、広報等で十分情報提供が行われた上で、個人が判断する	がん検診の限界や利益・不利益について、文書や口頭で十分説明を受けた上で、個人が判断する。参加の有無については、受診者個人の判断に負うところが大きい
検診方法	死亡率減少効果が示されている方法が選択される。有効性評価に基づくがん検診ガイドラインに基づき、市区町村や職域・健保組合等のがん対策担当機関が選ぶ	死亡率減少効果が証明されている方法が選択されることが望ましい。ただし、個人あるいは検診実施機関により、死亡率減少効果が明確ではない方法が選択される場合がある
感度・特異度	特異度が重視され、不利益を最小化することが重視されることから、最も感度の高い検診方法が必ずしも選ばれない	最も感度の高い検査の選択が優先されがちであることから、特異度が重視されず、不利益を最小化することが困難である
精度管理	がん登録を利用するなど、追跡調査も含め、一定の基準やシステムのもとに、継続して行われる	一定の基準やシステムはなく、提供者の裁量に委ねられている
具体例		
具体例	老人保健事業による市町村の住民検診(集団・個別) 労働安全衛生法による法定健診に付加して行われるがん検診	検診機関や医療機関で行う人間ドックや総合健診 慢性疾患等で通院中の患者に、かかりつけ医の勧めで実施するがんのスクリーニング検査

注1)　対策型検診では、対象者名簿に基づく系統的勧奨、精度管理や追跡調査が整備された組織型検診(Organized Screening)を行うことが理想的である。
ただし、現段階では、市区町村や職域における対策型検診の一部を除いて、組織型検診は行われていないが、早急な体制整備が必要である。

注2)　2005年に公開した大腸がん検診ガイドラインでは、対策型検診を一元的にOrganized screeningとしたが、2006年の胃がん検診ガイドラインでは、わが国における対策型検診の現状を考慮し、現状の対策型検診(Population-based screening)と対策型検診の理想型である組織型検診(Organized screening)を識別し、その特徴を明らかにした。

注3)　任意型検診の提供者は、死亡率減少効果の明らかになった検査方法を選択することが望ましい。
がん検診の提供者は、対策型検診で推奨されていない方法を用いる場合には、死亡率減少効果が証明されていないこと、及び、当該検診による不利益について十分説明する責任を有する。

表2　ベセスダシステム2001に準拠した細胞診分類

1.検体の適否

1) 適正

2) 不適正　　(再検が必要)

2.細胞診結果

結果	略語	推定される病理診断	従来のクラス分類	英語表記
1) 陰性	Negative	非腫瘍性所見、炎症	I、II	Negative
2) 意義不明異型扁平上皮	ASC-US	軽度扁平上皮内病変(LSIL)疑い	II/IIIa	Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US)
3) 高度病変除外できない異型扁平上皮	ASC-H	高度扁平上皮内病変疑い(HSIL)	III/IIIb	Atypical squamous cells cannot exclude HSIL (ASC-H)
4) 軽度扁平上皮内病変	LSIL	HPV感染 軽度異形成(CIN1)	IIIa	Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)
5) 高度扁平上皮内病変	HSIL	中等度異形成(CIN2)	IIIa	High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)
		高度異形成(CIN3)	IIIb	
		上皮内がん(CIN3)	IV	
6) 扁平上皮がん	SCC	扁平上皮がん (微小浸潤がんを含む)	V	Squamous cell carcinoma
7) 異型腺細胞	AGC	腺異形成、腺系病変疑い	III	Atypical glandular cells
8) 上皮内腺がん	AIS	上皮内腺がん	IV	Adenocarcinoma in situ
9) 腺がん	Adenocarcinoma	腺がん	V	Adenocarcinoma
10) その他の悪性腫瘍	Other	その他の悪性腫瘍	V	Other malignant neoplasms

CIN (Cervical intraepithelial neoplasia)/子宮頸部上皮内腫瘍

表3　証拠のレベル (2009.1.27)

証拠レベル	主たる研究方法	内容
1++	無作為化比較対照試験	死亡率減少効果について一致性を認める、質の高い無作為化比較対照試験が複数行われている
	系統的総括	死亡率減少効果の有無を示す、質の高いメタ・アナリシス等の系統的総括が行われている
1+	無作為化比較対照試験	死亡率減少効果について一致性を認める、中等度の質の無作為化比較対照試験が複数行われている
	系統的総括	死亡率減少効果の有無を示す、中等度の質のメタ・アナリシス等の系統的総括が行われている
	AF組み合わせ	証拠のレベル2++の観察研究により死亡率減少効果が証明されており、さらに無作為化比較対照試験により死亡率減少効果が証明された方法を比較対照とした研究において感度･特異度が同等以上であり、Analytic Frameworkにおける一連の研究の組み合わせにより死亡率減少効果がより強く示唆される
1-	無作為化比較対照試験	死亡率減少効果について一致性が認められない、あるいは質の低い無作為化比較対照試験が行われている
	系統的総括	死亡率減少効果の有無を示す、質の低いメタ・アナリシス等の系統的総括が行われている
2++	症例対照研究/コホート研究	死亡率減少効果について一致性を認める、質の高い症例対照研究・コホート研究が複数行われている
	地域相関研究/時系列研究	死亡率減少効果について質の高い地域相関研究・時系列研究が複数行われており、その結果は極めて一致性が高い
2+	症例対照研究/コホート研究	死亡率減少効果について一致性を認める、中等度の質の症例対照研究・コホート研究が複数行われている
	地域相関研究/時系列研究	死亡率減少効果について一致性を認める、質の高い地域相関研究・時系列研究が複数行われている
	AF組み合わせ	1)死亡率減少効果の有無を示す直接的な証拠はないが、Analytic Frameworkにおける重要な段階で、無作為化比較対照試験が行われており、一連の研究の連係により死亡率減少効果にが示唆される 2)死亡率減少効果の有無を示す直接的な証拠はないが、証拠のレベルが2++の観察研究により死亡率減少効果が認められた検診方法を比較対照とした研究において感度･特異度が同等以上であり、死亡率減少効果が示唆される
2-	症例対照研究/コホート研究	死亡率減少効果について一致性が認められない、あるいは質の低い症例対照研究・コホート研究が行われている
	地域相関研究/時系列研究	死亡率減少効果について一致性が認められない、あるいは質の低い地域相関研究･時系列研究が行われている
	AF組み合わせ	死亡率減少効果の有無を示す直接的な証拠はないが、Analytic Frameworkを構成する複数の研究がある
3	その他の研究	横断的な研究、発見率の報告、症例報告など、散発的な報告のみでAnalytic Frameworkを構成する評価が不可能である
4	専門家の意見	専門家の意見

AF: Analytic Framework

注1)　研究の質については、以下のように定義する。
質の高い研究：バイアスや交絡因子の制御が十分配慮されている研究。
中等度の質の研究：バイアスや交絡因子の制御が相応に配慮されている研究。
質の低い研究：バイアスや交絡因子の制御が不十分である研究。

注2)　系統的総括について、質の高い研究とされるものは無作為化比較対照試験のみを対象とした研究に限定される。
無作為化比較対照試験以外の研究(症例対照研究など)を含んだ系統的総括の研究の質は、中等度以下と判定する。

注3)　各検診方法を評価するための研究において、死亡率減少効果について一致性を認められない場合には、証拠のレベルを下げることを考慮する。

注4)　AF組み合わせによる評価を行う場合は、死亡率減少効果の確立した方法を比較対照とし、感度･特異度を測定することが原則である。
さらに、以下の条件を満たした場合には、同等の効果があると判断する。
①同種の検体を用い、かつ検査の基本的手技が同様であること、②死亡率減少効果の確立した方法と比較し、感度･特異度の両者が同等以上であること。

表4　推奨グレード

推奨	表現	対策型検診　注1) (住民検診型)	任意型検診　注2) (人間ドック型)	証拠のレベル
A	死亡率減少効果を示す十分な証拠があるので、実施することを勧める。	推奨する	推奨する	1++/1+
B	死亡率減少効果を示す十分な証拠があるので、実施することを勧める。	推奨する	推奨する	2++/2+
C	死亡率減少効果を示す証拠があるが、無視できない不利益があるため、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、安全性を確保し、不利益に関する説明を十分に行い、受診するかどうかを個人が判断できる場合に限り、実施することができる。	推奨しない	条件付きで実施できる	1++/1+/2++/2+
D	死亡率減少効果がないことを示す証拠があるため、実施すべきではない。	推奨しない	推奨しない	1++/1+/2++/2+
I 注3)	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、効果が不明であることと不利益について十分説明する必要がある。その説明に基づく、個人の判断による受診は妨げない。	推奨しない	個人の判断に 基づく受診は妨げない	1-/2-/3/4

注1)　対策型検診は、公共的な予防対策として、地域住民や職域などの特定の集団を対象としている。
その目的は、集団におけるがんの死亡率を減少させることである。
対策型検診は、死亡率減少効果が科学的に証明されていること、不利益を可能な限り最小化することが原則となる。
具体的には、市区町村が行う老人保健事業による住民を対象としたがん検診や職域において法定健診に付加して行われるがん検診が該当する。

注2)　任意型検診とは、医療機関や検診機関が任意で提供する保健医療サービスである。
その目的は、個人のがん死亡リスクを減少させることである。
がん検診の提供者は、死亡率減少効果の明らかになった検査方法を選択することが望ましい。
がん検診の提供者は、対策型検診では推奨されていない方法を用いる場合には、
死亡率減少効果が証明されていないこと、及び、当該検診による不利益について十分説明する責任を有する。
具体的には、検診センターや医療機関などで行われている総合健診や人間ドックなどに含まれているがん検診が該当する。

注3)　推奨Iと判定された検診の実施は、有効性評価を目的とした研究を行う場合に限定することが望ましい。

表5　European Commissionによる精度管理ガイドラインにおける子宮頸がん検診有効性評価のためのアウトカムと研究デザインの信頼性

序列	指標の分類	信頼性	Outcome	アウトカム
1	絶対指標	高い	Reduce mortality from cervical cancer, life-year gaind	子宮頸がん死亡率の減少、生存延長年
2	絶対指標		Reduction of morbidity due to cervical cancer: incidence of cancer (Ⅰb+), quality-adjusted life years gained.	子宮頸がん有病率の減少(Ⅰb以上の子宮頸がんの罹患)、質調整生存年
3	絶対指標		Reduction of incidence of cancer (including micro-invasive cancer)	子宮頸がん罹患の減少(微小浸潤がんを含む)
4	代替指標		Reduction of incidence of CIN3 or worse disease (CIN3+)	CIN3あるいはCIN3以上減少
5	代替指標		Increased detection rate of CIN2+ or CIN3+	CIN2あるいはCIN3の発見率の増加
6	代替指標	低い	Increased test positivity with increased, similar, or hardly reduced positive predictive value	陽性反応適中度が増加するか、同等、あるいは少なくとも減少しない条件でテスト陽性率が増加する

序列	研究の分類	信頼性	Study design (Only controlled studies were considered, i.e., studies which compare two or more screening methods)	研究デザイン(2つ以上の検診方法を比較対象とした研究に限定)
1	介入研究	高い	Randomized clinical trial,randomized population based trial	無作為化比較対照試験
2	観察研究		Cohort studies	コホート試験
3	観察研究		Case-control studies	症例対照研究
4	観察研究	低い	Trend studies, ecological studies or routinely collected data	時系列研究、定期的なデータ収集に基づく地域相関研究

表6　英文文献検索式(MEDLINE、検索期間：1985/01/01～2007/09/30)　2007年10月17日実施

AF	内容	方法	検索式	総数	総説数	対象数
1	死亡率減少	細胞診	((("uterine cervical neoplasms"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR cervical cancer[Text Word]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR ("mass screening"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "mass screening"[MeSH Terms] OR screening[Text Word]) AND ("mortality"[Subheading] OR "mortality"[MeSH Terms] OR mortality[Text Word]) AND ("cytology"[Subheading] OR "cytology"[MeSH Terms] OR ("cytological techniques"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "cytological techniques"[MeSH Terms] OR cytology[Text Word])) AND (("1985/01/01"[PDAT] : "2007/09/30"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))	1349	168	1181
1	死亡率減少	human papilloma virus	((("uterine cervical neoplasms"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR cervical cancer[Text Word]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR ("mass screening"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "mass screening"[MeSH Terms] OR screening[Text Word]) AND (("humans"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "humans"[MeSH Terms] OR human[Text Word]) AND ("papilloma"[MeSH Terms] OR papilloma[Text Word])) AND (("viruses"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "viruses"[MeSH Terms] OR virus[Text Word])) AND (("1985/01/01"[PDAT] : "2007/09/30"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]) AND cancer[sb])	391	66	325
1'	浸潤がん罹患減少	細胞診	((("uterine cervical neoplasms"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR cervical cancer[Text Word]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR ("mass screening"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "mass screening"[MeSH Terms] OR screening[Text Word]) AND invasive[All Fields] AND (("neoplasms"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR cancer[Text Word]) AND ("epidemiology"[Subheading] OR "incidence"[MeSH Terms] OR incidence[Text Word]) AND ("cytology"[Subheading] OR "cytology"[MeSH Terms] OR ("cytological techniques"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "cytological techniques"[MeSH Terms] OR cytology[Text Word])) AND (("1985/01/01"[PDAT] : "2007/09/30"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))	595	91	504
3	検査精度	細胞診	((("uterine cervical neoplasms"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR cervical cancer[Text Word]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR ("mass screening"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "mass screening"[MeSH Terms] OR screening[Text Word]) AND ("cervical intraepithelial neoplasia"[MeSH Terms] OR cervical intraepithelial neoplasia[Text Word]) AND (("sensitivity and specificity"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR sensitivity[Text Word]) AND (("sensitivity and specificity"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR specificity[Text Word]) AND ("cytology"[Subheading] OR "cytology"[MeSH Terms] OR ("cytological techniques"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "cytological techniques"[MeSH Terms] OR cytology[Text Word])) AND (("1985/01/01"[PDAT] : "2007/09/30"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))	626	36	590
3	検査精度	human papilloma virus	((("uterine cervical neoplasms"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR cervical cancer[Text Word]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR ("mass screening"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "mass screening"[MeSH Terms] OR screening[Text Word]) AND ("cervical intraepithelial neoplasia"[MeSH Terms] OR cervical intraepithelial neoplasia[Text Word]) AND (("sensitivity and specificity"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR sensitivity[Text Word]) AND (("sensitivity and specificity"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR specificity[Text Word]) AND (("humans"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "humans"[MeSH Terms] OR human[Text Word]) AND ("papilloma"[MeSH Terms] OR papilloma[Text Word]) AND (("viruses"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "viruses"[MeSH Terms] OR virus[Text Word])) AND (("1985/01/01"[PDAT] : "2007/09/30"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))	30	2	28
4	検査不利益	細胞診(過剰診断)	((("uterine cervical neoplasms"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR cervical cancer[Text Word]) AND ("cytology"[Subheading] OR "cytology"[MeSH Terms] OR ("cytological techniques"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "cytological techniques"[MeSH Terms] OR cytology[Text Word]) AND overdiagnosis[All Fields]) AND (("1985/01/01"[PDAT] : "2007/09/30"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))	18	3	15
4	検査不利益	細胞診(偶発症)	((("uterine cervical neoplasms"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR cervical cancer[Text Word]) AND ("cytology"[Subheading] OR "cytology"[MeSH Terms] OR ("cytological techniques"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "cytological techniques"[MeSH Terms] OR cytology[Text Word]) AND adverse[All Fields] AND effect[All Fields]) AND (("1985/01/01"[PDAT] : "2007/09/30"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))	104	10	94
4	検査不利益	HPV(過剰診断)	((("uterine cervical neoplasms"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR cervical cancer[Text Word]) AND (("humans"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "humans"[MeSH Terms] OR human[Text Word]) AND ("papilloma"[MeSH Terms] OR papilloma[Text Word]) AND (("viruses"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "viruses"[MeSH Terms] OR virus[Text Word]) AND overdiagnosis[All Fields]) AND (("1985/01/01"[PDAT] : "2007/09/30"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))	1	0	1
4	検査不利益	HPV(偶発症)	((("uterine cervical neoplasms"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR cervical cancer[Text Word]) AND (("humans"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "humans"[MeSH Terms] OR human[Text Word]) AND ("papilloma"[MeSH Terms] OR papilloma[Text Word]) AND (("viruses"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "viruses"[MeSH Terms] OR virus[Text Word]) AND adverse[All Fields] AND effect[All Fields]) AND (("1985/01/01"[PDAT] : "2007/09/30"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))	10	1	9
4	検査不利益	コルポ(偶発症)	((("uterine cervical neoplasms"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR cervical cancer[Text Word]) AND ("colposcopy"[MeSH Terms] OR colposcopy[Text Word]) AND adverse[All Fields] AND effect[All Fields]) AND (("1985/01/01"[PDAT] : "2007/09/30"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))	6	1	5
5	治療		((("uterine cervical neoplasms"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR cervical cancer[Text Word]) AND ("mortality"[Subheading] OR "survival"[MeSH Terms] OR survival[Text Word]) AND screen[All Fields] AND detected[All Fields] AND (("neoplasms"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR cancer[Text Word])) AND (("1985/01/01"[PDAT] : "2007/09/30"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))	4	1	3
6	治療不利益	手術偶発症	((("uterine cervical neoplasms"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR cervical cancer[Text Word]) AND ("surgery"[Subheading] OR "operative surgical procedures"[Text Word] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR "surgery"[MeSH Terms] OR surgery[Text Word]) AND adverse[All Fields] AND effect[All Fields]) AND (("1985/01/01"[PDAT] : "2007/09/30"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))	75	9	66
6	治療不利益	円錐切除偶発症	((("uterine cervical neoplasms"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR cervical cancer[Text Word]) AND (conisation[Text Word] OR "conization"[MeSH Terms] OR Conization[Text Word]) AND adverse[All Fields] AND effect[All Fields]) AND (("1985/01/01"[PDAT] : "2007/09/30"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))	7	2	5
6	治療不利益	円錐切除妊孕性	((("uterine cervical neoplasms"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR cervical cancer[Text Word]) AND (conisation[Text Word] OR "conization"[MeSH Terms] OR Conization[Text Word]) AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR pregnancy[Text Word])) AND (("1985/01/01"[PDAT] : "2007/09/30"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))	85	16	69
総数				3216	390	2826
			重複省く、抄録レビュー総数	2824	221	2603

表7　英文文献検索式 (その他)

EMBASE：http://www.nifty.com/embase/index.html、検索期間：1985～2007　2007年10月24日実施

キーワード	その他の条件	総数	総説数	対象数
cervical cancer screening	ヒトを対象とした文献に限定 抄録付きレコードに限定	633	112	521

MEDLINE追加、検索期間：2007/01/01～2007/12/31　2008年1月4日実施

AF	内容	方法	検索式	総数	総説数	対象数
1	死亡率減少	human papillomavirus	((("uterine cervical neoplasms"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR cervical cancer[Text Word]) AND ("cervical intraepithelial neoplasia"[MeSH Terms] OR cervical intraepithelial neoplasia[Text Word])) AND (("2007"[PDAT] : "2007"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND English[lang])	369	119	250

表8　和文論文検索式
(医学中央雑誌、2006年9月19日実施・日本臨床細胞学会雑誌・日本産科婦人科学会雑誌)

No	AF	内容	方法	キーワード	その他の条件	検索式	総数	総説数(解説・特集など)	対象数
#1	1 医中誌-A	死亡率減少	細胞診	子宮頸がん がん検診 死亡率 細胞診	原著論文 症例報告除く 会議録除く ヒト　女	(子宮頸部腫瘍/TH or 子宮頸がん/AL) and (集団検診/TH or がん検診/AL) and (死亡率/TH or 死亡率/AL) and (細胞診/TH or 細胞診/AL) and (PT=症例報告除く,原著論文,会議録除く) and (CK=ヒト,女)	12	10	2
#2	1 医中誌-B	死亡率減少	human papilloma virus	子宮頸がん がん検診 死亡率 human papilloma virus	原著論文 症例報告除く 会議録除く ヒト　女	(子宮頸部腫瘍/TH or 子宮頸がん/AL) and (集団検診/TH or がん検診/AL) and (死亡率/TH or 死亡率/AL) and (ヒト/TH or human/AL) and (乳頭腫/TH or papilloma/AL) and (ウイルス/TH or virus/AL) and (PT=症例報告除く,原著論文,会議録除く) and (CK=ヒト,女)	0	0	0
#3	1' 医中誌-C	浸潤がん罹患減少	細胞診	子宮頸がん がん検診 細胞診 浸潤がん 罹患	原著論文 症例報告除く 会議録除く ヒト　女	(子宮頸部腫瘍/TH or 子宮頸がん/AL) and (集団検診/TH or がん検診/AL) and (細胞診/TH or 細胞診/AL) and 浸潤がん/AL and 罹患/AL and (PT=症例報告除く,原著論文,会議録除く) and (CK=ヒト,女)	0	0	0
#4	3 医中誌-D	検査精度	細胞診	子宮頸がん がん検診 細胞診 感度 特異度	原著論文 症例報告除く 会議録除く ヒト　女	(子宮頸部腫瘍/TH or 子宮頸がん/AL) and (集団検診/TH or がん検診/AL) and (細胞診/TH or 細胞診/AL) and (感度と特異度/TH or 感度/AL) and (感度と特異度/TH or 特異度/AL) and (PT=症例報告除く,原著論文,会議録除く) and (CK=ヒト,女)	7	6	1
#5	3 医中誌-E	検査精度	human papilloma virus	子宮頸がん がん検診 human papilloma virus 感度 特異度	原著論文 症例報告除く 会議録除く ヒト　女	(子宮頸部腫瘍/TH or 子宮頸がん/AL) and (集団検診/TH or がん検診/AL) and (ヒト/TH or human/AL) and (乳頭腫/TH or papilloma/AL) and (ウイルス/TH or virus/AL) and (感度と特異度/TH or 感度/AL) and (感度と特異度/TH or 特異度/AL) and (PT=症例報告除く,原著論文,会議録除く) and (CK=ヒト,女)	0	0	0
#6	4 医中誌-F	検査不利益	細胞診(過剰診断)	子宮頸がん がん検診 細胞診 過剰診断	原著論文 症例報告除く 会議録除く ヒト　女	(子宮頸部腫瘍/TH or 子宮頸がん/AL) and (集団検診/TH or がん検診/AL) and (細胞診/TH or 細胞診/AL) and 過剰診断/AL and (PT=症例報告除く,原著論文,会議録除く) and (CK=ヒト,女)	0	0	0
#7	4 医中誌-G	検査不利益	細胞診(偶発症)	子宮頸がん がん検診 細胞診 偶発症	原著論文 症例報告除く 会議録除く ヒト　女	(子宮頸部腫瘍/TH or 子宮頸がん/AL) and (集団検診/TH or がん検診/AL) and (細胞診/TH or 細胞診/AL) and 偶発症/AL and (PT=症例報告除く,原著論文,会議録除く) and (CK=ヒト,女)	0	0	0
#8	4 医中誌-H	検査不利益	HPV(過剰診断)	子宮頸がん がん検診 human papilloma virus 過剰診断	原著論文 症例報告除く 会議録除く ヒト　女	(子宮頸部腫瘍/TH or 子宮頸がん/AL) and (集団検診/TH or がん検診/AL) and (ヒト/TH or human/AL) and (乳頭腫/TH or papilloma/AL) and (ウイルス/TH or virus/AL) and 過剰診断/AL and (PT=症例報告除く,原著論文,会議録除く) and (CK=ヒト,女)	0	0	0
#9	4 医中誌-I	検査不利益	HPV(偶発症)	子宮頸がん がん検診 human papilloma virus 偶発症	原著論文 症例報告除く 会議録除く ヒト　女	(子宮頸部腫瘍/TH or 子宮頸がん/AL) and (集団検診/TH or がん検診/AL) and (ヒト/TH or human/AL) and (乳頭腫/TH or papilloma/AL) and (ウイルス/TH or virus/AL) and 偶発症/AL and (PT=症例報告除く,原著論文,会議録除く) and (CK=ヒト,女)	0	0	0
#10	4 医中誌-J	検査不利益	コルポ(偶発症)	子宮頸がん がん検診 細胞診 浸潤がん 罹患	原著論文 症例報告除く 会議録除く ヒト　女	(子宮頸部腫瘍/TH or 子宮頸がん/AL) and (集団検診/TH or がん検診/AL) and (細胞診/TH or 細胞診/AL) and 浸潤がん/AL and 罹患/AL and (PT=症例報告除く,原著論文,会議録除く) and (CK=ヒト,女)	0	0	0
#11	5 医中誌-K	治療		子宮頸がん 生存率 検診発見がん	原著論文 症例報告除く 会議録除く ヒト　女	(子宮頸部腫瘍/TH or 子宮頸がん/AL) and (生存率/TH or 生存率/AL) and 検診発見がん/AL and (PT=症例報告除く,原著論文,会議録除く) and (CK=ヒト,女)	1	1	1
#12	6 医中誌-L	治療不利益	手術偶発症	子宮頸がん 手術 偶発症	原著論文 症例報告除く 会議録除く ヒト　女	(子宮頸部腫瘍/TH or 子宮頸がん/AL) and (外科手術/TH or 手術/AL) and 偶発症/AL and (PT=症例報告除く,原著論文,会議録除く) and (CK=ヒト,女)	0	0	0
#13	6 医中誌-M	治療不利益	円錐切除偶発症	子宮頸がん 円錐切除 偶発症	原著論文 症例報告除く 会議録除く ヒト　女	(子宮頸部腫瘍/TH or 子宮頸がん/AL) and (円錐切除術/TH or 円錐切除/AL) and 偶発症/AL and (PT=症例報告除く,原著論文,会議録除く) and (CK=ヒト,女)	0	0	0
#14	6 医中誌-N	治療不利益	円錐切除妊孕性	子宮頸がん 円錐切除 妊孕性	原著論文 症例報告除く 会議録除く ヒト　女	(子宮頸部腫瘍/TH or 子宮頸がん/AL) and (円錐切除術/TH or 円錐切除/AL) and (生殖能力/TH or 妊孕性/AL) and (PT=症例報告除く,原著論文,会議録除く) and (CK=ヒト,女)	36	21	15
#1-14	医学中央雑誌子宮頸がん文献検索のためのキーワード 検索期間：1985～2007						56	16	19
NR	日本臨床細胞学会雑誌 (1985～2007)					表題に「検診」または 「細胞診(子宮頸部)」が含まれる文献	76	24	52
NSF	日本産科婦人科学会雑誌(1985～2007)					表題に「検診」が含まれる文献	23	18	5
抄録レビュー総数	医学中央雑誌＋日本臨床細胞学会雑誌＋日本産科婦人科学会雑誌						155	58	76

表9　子宮頸がん検診の証拠のレベルと根拠となる研究

検診方法	証拠のレベル	文献総数	直接的証拠 (AF1/AF1')：子宮頸がん死亡率･浸潤がん罹患率減少効果			間接的証拠 (AF2-8)			
			コホート研究	症例対照研究	時系列・地域相関研究	AF3	AF4	AF7	AF6・8
			文献数	文献数	文献数	検査精度	検診の不利益	生存率	円錐切除
細胞診 (従来法)	2++	55	3 25. 26. 27	11 *28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38*	21 25.*28. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57*	8 *58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65*	1 *10*	1 *66*	10 *67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76*
細胞診 (液状検体法)	2+	5				5 *59. 60. 64. 77. 78*			
HPV検査	2-	17				13 *62. 63. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88.89*	4 *79. 80. 82. 84*		
HPV検査と細胞診 (従来法または液状検体法) の併用法	2-	8				8 *62. 63. 79. 80. 81. 82. 83. 84*			

AF:Analytic Framework (図1参照)

RCT: Randomized Controlled Trial (無作為化比較対照試験)

表10　細胞診 (従来法) のコホート研究

報告者	報告年	文献番号	AF	エンドポイント	地区	対象年齢	検診手法	対照	対象数	追跡期間	子宮頸がん死亡率	子宮頸がん (浸潤がん) 罹患率
Bernet A.	1979	25	1	死亡率 罹患率	デンマーク・マリボ地区	20歳以上	細胞診 (従来法)	検診未受診群	受診群13,148人 未受診群2,109人	1967-1975年	受診群3.8 (4/13148) 未受診群47.4 (8/2109)	受診群425.9 (56/13148) 未受診群1232.8 (26/2109)
Aklimunnessa K, et al.	2006	26	1	死亡率	日本：45の市町村(6市、34町、5村)	30～79歳	細胞診 (従来法)	検診未受診群	検診受診 28,586人･未受診 24,417人	1988-2003年	検診受診群/非受診群 70%減少 (ハザード比0.30, 95%CI 0.12-0.74)	-
Ronco G, et al.	2005	27	1’	罹患率	イタリア・トリノ	25～64歳	細胞診 (従来法)	非招待群 非参加群	254,132人が招待を受けた。招待群 918,862人年/平均3.9年、非招待群 1,265,075人年/平均3.9年。	1992-1998年	-	招待群/非招待群 29%減少 (RR0.8, 95%CI:0.59-1.09) 参加者/非参加者 75%減少 (RR0.25, 95%CI: 0.13-0.50)

表11　細胞診(従来法)による症例対照研究(罹患率・死亡率減少効果)

報告者	報告年	文献番号	AF	地域	エンドポイント	検討症例数		対象年齢	検診受診率	死亡率減少効果 罹患率減少効果
						症例	対照			
Macgregor JE, et al.	1994	28	1	スコットランド東北部	子宮頸がん死亡	108人	216人	25～60歳	症例群39.8% 対照群87.5%	前回検診が5年以内の場合の死亡率リスクを1とすると、相対予防効果は5～10年で1.63(95%CI 0.62-4.25)、10年以上で2.20(95%CI 0.86-5.60)、受けていないと6.7595%CI (3.43-13.41)
					浸潤がん罹患	282人	564人	25～60歳	少なくとも1度受診した人が対照	前回検診が3年以内の場合の浸潤がん罹患リスクを1とすると、相対予防効果は3～6年で0.67(95%CI 0.39-1.14)、6～9年で0.60(95%CI 0.24-1.48)、受けていないと6.75(95%CI 2.14-5.18)
Sobue T, et al.	1988	29	1	大阪府能勢町	子宮頸がん死亡	15人	150人	80歳未満	症例群6.7% 対照53.3%	オッズ比0.22(95%CI 0.33-1.95)
					浸潤がん罹患	28人	272人	80歳未満	検診発見がん： 症例群57.1% 対照群96.8% 外来発見がん： 症例群14.3% 対照群71.4%	オッズ比0.41(95%CI 0.13-1.29)

表12　細胞診(従来法)による症例対照研究(罹患率減少効果)

報告者	報告年	文献番号	AF	エンドポイント	地域	検討症例数		対象年齢	検診受診率	浸潤がん罹患率減少効果
						症例	対照			
Macgregor JE, et al.	1985	30	1'	浸潤がん罹患	スコットランドGrampian地区	有症状:35人 stage 1:50人	有症状:対照139人 stage 1:対照250人	症例は35歳以下16人、60歳以上22人。	不明。1度スクリーニング受診した者を対象としている。	有症状がんあるいは検診発見stage IのがんのOR(95%CI)は、10年以上前に検診で異常がなかったことを基準とすると、異常なしの検診から30～47ヶ月:3.5 (1.1-12.2)、48～71ヶ月:2.3 (0.8-6.5)、72～79ヶ月:1.9 (0.4-4.5)。Stage IIは30～47ヶ月:6.6、48～71ヶ月:10.5、72～119ヶ月:2.1。
Yang B, et al.	2008	31	1'	浸潤がん罹患	オーストラリア	877人	2,614人	20～69歳	4年以内の受診歴: 症例群33.3% 対照群87.3%	1) 1回のPap受診歴があると、受診歴なしに比べて浸潤がん罹患のリスクは85%減少(RR＝0.15 95%CI 0.120-0.19)。 2) 2回の受診歴があると(定期的な検診受診)、リスクは96%減少(RR=0.04 95%CI 0.03-0.05)。
Hernandez-Avila M, et al.	1998	32	1'	浸潤がん罹患	メキシコ市内	症例:CIS 233人 浸潤がん397人	1,005人	平均年齢 症例: CIS44.7歳 IC47.7歳/対照:48歳	症例群(CIS)42.4% (浸潤がん)42.4%/ 対照群50.7%	CIS:OR=0.68(95%CI 0.45-1.00) 浸潤がん:OR=0.38(95%CI 0.28-0.52)
Sato S, et al.	1997	33	1'	浸潤がん罹患	宮城県	109人	218人	35～79歳 平均年齢 症例49.0歳/対照48.8歳	症例群 55.0% 対照群 88.5%	オッズ比 0.16(0.090-0.278)
Jimenez-Perez M, et al.	1999	34	1'	浸潤がん罹患	メキシコ・グアダラハラ	143人	311人	70歳以下 平均年齢 症例49.5歳/対照49.1歳	症例群54.6% 対照群81.7%	オッズ比 0.3(95%CI 0.2-0.4)

報告者	報告年	文献番号	AF	エンドポイント	地域	検討症例数		対象年齢	検診受診率	浸潤がん罹患率
						症例	対照			減少効果
Palli D, et al.	1990	35	1'	浸潤がん罹患	イタリア・フィレンツェ	191人	540人	75歳以下	症例群18.8% 対照群47.7%	オッズ比 0.15(95%CI 0.09-0.25)
Herrero R, et al.	1992	36	1'	浸潤がん罹患	南米4カ国 (コロンビア、メキシコ、コスタリカ、パナマ)	759人	1,430人	70歳以下	症例群50.1% 対照群71.0%	浸潤がんの相対危険度は検診を一度も受けていないと2.5倍(2.1-3.3)、12～23ヶ月前と24～47ヶ月前では危険度は変わらないがそれ以上長くなると増加。一度の検診で腺がんでも危険度は下がる(2.0、1.2-3.8)。
Celentano DD, et al.	1989	37	1'	浸潤がん罹患	米国メリーランド州、ジョンズ・ホプキンス病院	153人	対照(1)153人 対照(2)392人	症例:21～84歳	症例71.9% 対照1)92.8% 2)91.1%	一回の検診受診のRP(relative protection,odds比の逆数)は、4～6年目までのRPは近隣コントロールで4.30(95%CI 1.46-12.7)、無作為コントロールで3.63(95%CI 1.38-9.57)。
Makino H, et al.	1995	38	1'	浸潤がん罹患	宮城県	198人	396人	35～79歳	症例群48.4% 対照群83.8%	オッズ比は0.14(95%CI 0.088-0.230)

表13　細胞診(従来法）による時系列･地域相関研究

No	著者	発行年	検査方法	受診間隔	対象地域(国)	対象年齢	組織型検診導入	追跡期間	受診率	エンドポイント	死亡率減少結果
25	Bernet A.	1979	細胞診(従来法)	不明	デンマーク	1967～69年:30～49歳 1971～75年:30～55歳	1967年	1967-1995年	88%	浸潤がん罹患 子宮頸がん死亡	肯定的
28	Macgregor JE, et al.	1994	細胞診(従来法)	5年	スコットランド	25～60歳	1989年	1968-1991年	1992年:21-60歳　92%	浸潤がん罹患 子宮頸がん死亡	肯定的
39	Magnus K, et al.	1987	細胞診(従来法)	2年 (初回～2回目) 3-4年 (3回～5回)	ノルウェー	25～59歳	1959年	1959-1982年	75.7%	浸潤がん罹患 子宮頸がん死亡	肯定的
40	Hakama M, et al.	1975	細胞診(従来法)	5年	フィンランド	40歳、45歳、50歳	1960年	1963-71年	91.7%(累積)	浸潤がん罹患 子宮頸がん死亡	肯定的
41	Miller AB, et al.	1976	細胞診(従来法)	不明	カナダ	不明	なし	1950-1972年	0.4(Princes Edward Island) ～31.8%(British Colombia)	子宮頸がん死亡	肯定的
42	Aareleid T, et al.	1993	細胞診(従来法)	5年	フィンランド･エストニア	フィンランド:30-59歳	フィンランド:1960年初頭から	1968-1978年	フィンランド:70-80%	浸潤がん罹患 子宮頸がん死亡	肯定的
43	Johannesson G, et al.	1978	細胞診(従来法)	2-3年	アイスランド	25～59歳	1969年(一部地域は1964年から)	1955-1970年	25-29歳:47% 30-34歳:95% 35-39歳:92% 40-44歳:88% 45-49歳:88% 50-54歳:81% 55-59歳:77%	浸潤がん罹患 子宮頸がん死亡	肯定的

No	著者	発行年	検査方法	受診間隔	対象地域(国)	対象年齢	組織型検診導入	追跡期間	受診率	エンドポイント	死亡率減少結果
44	Anderson GH, et al.	1988	細胞診(従来法)	不明	カナダ	20歳以上	1949年(無料の公共サービスの開始)	1955-1985年	1985年　40%	浸潤がん罹患 子宮頸がん死亡	肯定的
45	Pettersson F, et al.	1985	細胞診(従来法)	4年	スウェーデン	20～64歳	1964年	1958-1980年	記載なし	浸潤がん罹患 子宮頸がん死亡	肯定的
46	Duguid HL, et al.	1985	細胞診(従来法)		UK	16歳以上。34歳以下の群、35～54歳、55歳以上に分けても解析している。	1962年	1962-1981年	47%	浸潤がん罹患 子宮頸がん死亡	肯定的
47	Lăără E, et al.	1987	細胞診(従来法)	デンマーク3年 フィンランド5年 アイスランド2-3年 ノルウェー2-3年 スウェーデン4年	デンマーク、フィンランド、アイスランド、ノルウェー、スウェーデン。	デンマーク30～50歳 フィンランド30～55歳 アイスランド25～69歳 ノルウェー25～60歳 スウェーデン30～49歳		1953-1982年(アイスランドのみ1961-1982年)	デンマーク40% フィンランド100% アイスランド100% ノルウェー5% スウェーデン100%（それぞれカバー率)	子宮頸がん死亡	肯定的
48	Free K, et al.	1991	細胞診(従来法)		オーストラリア	不明		1960-1986年	1986年には91.4%をカバー	浸潤がん罹患 子宮頸がん死亡	肯定的
49	高長明, 他.	1992	細胞診(従来法)		日本	30～69歳	1960年代から徐々に開始	1979-1988年	1) 高受診地域(35.9%) 対照1 (24.0%) 対照2 (15.2%) 2) 高受診地域(44.5%) 対照1 (23.9%) 対照2 (14.5%)	子宮頸がん死亡	肯定的
50	Levi F, et al.	1994	細胞診(従来法)		スイス	全年齢		1974-1991年	記載なし	浸潤がん罹患 子宮頸がん死亡	肯定的

No	著者	発行年	検査方法	受診間隔	対象地域(国)	対象年齢	組織型検診導入	追跡期間	受診率	エンドポイント	死亡率減少結果
51	Sato S, et al.	1998	細胞診(従来法)		宮城県	1962年から1994年に子宮頸部のがん検診を受診した30歳以上の全女性。	1962年	1962-1994年	記載なし	浸潤がん罹患 子宮頸がん死亡	肯定的
52	Anttila A, et al.	1999	細胞診(従来法)	5年	フィンランド	25～74歳程度、検査の招待は、30、35、40、45、50、55、60歳時。	1963年	1953-1995年	1970年代95% 1995年72%	浸潤がん罹患 子宮頸がん死亡	肯定的
53	Vutuc C, et al.	1999	細胞診(従来法)		オーストリア	問診は20～69歳。	なし	1980-1996年	20～69歳のオーストリア女性:76%	浸潤がん罹患 子宮頸がん死亡	肯定的
54	Bulk S, et al.	2003	細胞診(従来法)	5年	オランダ	全年齢	1988年	1988-2000年	記載なし	子宮頸がん死亡	肯定的
55	Comber H, et al.	2004	細胞診(従来法)		UK、アイルランド。	年齢の記載なし。	UK (全国)1991年　アイルランドなし	1970-2000年	UK(1992/3) 83%	浸潤がん罹患 子宮頸がん死亡	肯定的
56	Sigurdsson K, et al.	2006	細胞診(従来法)	2-3年	アイスランド	20歳以上、上限なし。	1964年	1964-2002年	記載なし	浸潤がん罹患 子宮頸がん死亡	肯定的
57	van der Aa MA, et al.	2008	細胞診(従来法)	フィンランドとオランダともに5年？	フィンランドとオランダ。	25歳以上	フィンランド1963年？、オランダ1988年？	1955-2003年	フィンランド72% オランダ65%	浸潤がん罹患 子宮頸がん死亡	肯定的

表14　子宮頸がん検診の精度(従来法･液状検体法・HPV検査)

報告者	報告年	文献番号	研究デザイン	対象年齢	対象者の特性	陽性の定義	陽性の把握法	陰性の把握法	アウトカム把握	追跡期間	従来法		液状検体法			HPV検査		液状検体法＋HPV検査	
											感度	特異度	方法	感度	特異度	感度	特異度	感度	特異度
Yoshida Y, et al.	2001	58	－	記載なし	老健法の地域住民検診受診者および一般的な健康診断受診者	上皮内がん以上	要精検者にコルポ診	なし	追跡(地域がん登録)	1年	日母分類クラスIII以上および不適正標本を細胞診陽性とした 94.7	98.9	－	－	－	－	－	－	－
Taylor S.	2006	59	－	35～65歳	健常者	CIN 1以上	全例コルポスコピー施行	全例コルポスコピー施行	精密検査(同時法)	－	ASCUS以上 83.6 (71.2-92.2) LSIL以上 69.1 (55.2-80.9)	ASCUS以上 85.1 (83.6-86.5) LSIL以上 94.5 (93.5-95.4)	Thin Prep	ASCUS以上 70.6 (58.3-81.0) LSIL以上 60.3 (47.7-71.9)	ASCUS以上 84.8 (83.5-86.1) LSIL以上 94.1 (93.2-94.9)	－	－	－	－
Cochand-Priollet B, et al.	2005	60	精度比較	グループA 平均37.8歳 14%閉経	ハイリスク・グループ	CIN 1以上	全例コルポスコピー施行	全例コルポスコピー施行	精密検査(同時法)	－	ASCUS以上 85(81-89)	ASCUS以上 92(89-94)	Thin Prep	ASCUS以上 78(73-83)	ASCUS以上 94(92-96)	80 (74-86)	54 (49-60)	80 (74-86)	93 (90-96)
				グループB 平均33.3歳 8%閉経	スクリーニング・グループ						ASCUS以上 60(45-75)	ASCUS以上 99(99-99)		ASCUS以上 65(50-80)	ASCUS以上 98(98-99)	96 (88-100)	85 (83-87)	76 (59-93)	97 (97-98)

報告者	報告年	文献番号	研究デザイン	対象年齢	対象者の特性	陽性の定義	陽性の把握法	陰性の把握法	アウトカム把握	追跡期間	従来法		液状検体法			HPV検査		液状検体法＋HPV検査	
											感度	特異度	方法	感度	特異度	感度	特異度	感度	特異度
Cecchini S, et al.	1989	61	精度比較	18～60歳	検診受診者	浸潤がん	要精検者にコルポ診	なし	追跡(地域がん登録)	9年間	検診間隔 1年間 0.9 3年間 0.78 5年間 0.68	なし		-	-	-	-	-	-
Strander B, et al.	2007	77	RCT	23～60歳	検診受診者と検診予定の避妊目的受診者	CIN2以上	要精検者にコルポ診	なし	Regional Database for Prevention of Cervical Cancer	2年9ヶ月	-	-	Thin Prep	観察期間1.5年 1.60(1.12-2.28) 観察期間3-7年 1.51(1.13-2.01) (従来法に対する相対感度)	-	-	-	-	-	-
Belinson JL, et al.	2002	78	精度比較	35～45歳	検診受診者	CIN2以上	全員にコルポスコピー	全員にコルポスコピー	精密検査(同時法)	―	―	-	Thin Prep	ASCUS以上 94 LSIL以上 87 HSIL以上 77	-	-	-	-	-	-
						CIN3以上					-	-	Thin Prep	-	ASCUS以上 78 LSIL以上 94 HSIL以上 98	-	-	-	-	-

表15　HPV検査または細胞診・HPV検査併用検査と細胞診(従来法)との無作為化比較対照試験などによる精度比較

(灰色部分は無作為化割付のないデータを用いた解析)

グループ	文献番号	報告年	対象年齢	対象数	診断方法	screeningの形態	HPV検査			HPV検査と細胞診の同時併用		
							感度 (95% CI)	特異度 (95% CI)	陽性反応適中度 (95% CI)	感度 (95%CI)	特異度 (95% CI)	陽性反応適中度 (95% CI)
Mayrand MHら Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group	62	2007	30ー69歳	細胞診従来法 5,059人 HPV検査 5,095人	細胞診群はASCUS以上を陽性としてコルポ診→CIN2以上LEEP。HPV検査群は陽性者にコルポ診→CIN2以上LEEP。＊スクリーニング陰性の一部にコルポ診を施行。	トリアージなし	CIN2以上(LEEP法) HPV検査群 94.6%(84.2-100.0) 細胞診群 55.4%(33.6-77.2) CIN2以上(パンチ精検) HPV検査群 45.9%(18.9-72.9) 細胞診群 43.4%(13.2-73.6)	CIN2以上(LEEP法) HPV検査群 94.1%(93.4-94.8) 細胞診群 96.8%(96.3-97.3) CIN2以上(パンチ精検) HPV検査群 94.2%(93.5-94.9) 細胞診群 96.9%(96.4-97.4)	CIN2以上(LEEP法) HPV検査群 6.4%(5.0-8.0) 細胞診群 7.1%(4.8-10.3) CIN2以上(パンチ精検) HPV検査群 8.0%(5.6-11.3) 細胞診群 9.1%(4.7-16.7)	データなし	データなし	データなし
				細胞診＋HPV(HC2) 9,959人 (無作為化割付なし)		トリアージなし	CIN2以上(LEEP法) HPV検査群 97.4% 細胞診群 56.4%	CIN2以上(LEEP法) HPV検査群 94.3% 細胞診群 97.3%	CIN2以上(LEEP法) HPV検査群 7.0% 細胞診群 8.5%	CIN2以上(LEEP法) 100%	CIN2以上(LEEP法) 92.5%	CIN2以上(LEEP法) 5.5%
						トリアージあり (細胞診ASCUS以上)	CIN2以上(LEEP法) HPV検査→細胞診 53.8% 細胞診→HPV検査 53.8%	CIN2以上(LEEP法) HPV検査→細胞診 99.1% 細胞診→HPV検査 98.7%	CIN2以上(LEEP法) HPV検査→細胞診 21.4% 細胞診→HPV検査 14.9%	データなし	データなし	データなし

グループ	文献番号	報告年	対象年齢	対象数	診断方法	screeningの形態	HPV検査			HPV検査と細胞診の同時併用		
							感度 (95% CI)	特異度 (95% CI)	陽性反応適中度 (95% CI)	感度 (95%CI)	特異度 (95% CI)	陽性反応適中度 (95% CI)
Naucler P らスウェーデンの対策型検診	63	2009	32ー38歳	HPV検査(PCR法)＋細胞診従来法 6,257人 (無作為化割付なし)	細胞診、HPV-DNA検査の単独、同時併用、トリアージなどで陽性になったものをコルポ診の対象とするシュミレーション	トリアージなし フォローアップ中の発見症例を含む	CIN2以上 HPV-DNA検査 95.4%(88.6-98.7) 細胞診 71.3%(60.6-80.5) CIN3以上 HPV-DNA検査 96.0%(86.3-99.5) 細胞診 74.0%(59.7-85.4)	CIN2以上 HPV-DNA検査 94.2%(93.5-94.7) 細胞診 98.6%(98.3-98.9) CIN3以上 HPV-DNA検査 93.6%(93.0-94.2) 細胞診 98.2%(97.9-98.5)	CIN2以上 HPV-DNA検査 19.2%(15.6-23.2) 細胞診 42.5%（34.3-50.9） CIN3以上 HPV-DNA検査 11.1%(8.3-14.4) 細胞診 25.3%(18.5-33.2)	CIN2以上 同時併用検査 100%(95.8-100) 細胞診 71.3%(60.6-80.5) CIN3以上 同時併用検査 100%(92.9-100) 細胞診 74.0%(59.7-85.4)	データなし	CIN2以上 同時併用検査 38.1%(31.6-44.9) 細胞診 42.5%(34.3-50.9) CIN3以上 同時併用検査 22.0%(16.7-28.1) 細胞診 25.3%(18.5-33.2)
						トリアージあり (細胞診でトリアージ、細胞診陰性ならHPV-DNA検査でフォロー)	CIN2以上 HPV-DNA検査 95.4%(88.6-98.7) 細胞診 71.3%(60.6-80.5) CIN3以上 HPV-DNA検査 96.0%(86.3-99.5) 細胞診 74.0%(59.7-85.4)	データなし	CIN2以上 HPV-DNA検査 38.1%(31.6-44.9) 細胞診 42.5%(34.3-50.9) CIN3以上 HPV-DNA検査 22.0%(16.7-28.1) 細胞診 25.3%(18.5-33.2)	データなし	データなし	データなし

グループ	文献番号	報告年	対象年齢	対象数	診断方法	screeningの形態	HPV検査			HPV検査と細胞診の同時併用		
							感度 (95% CI)	特異度 (95% CI)	陽性反応適中度 (95% CI)	感度 (95%CI)	特異度 (95% CI)	陽性反応適中度 (95% CI)
Naucler Pら スウェーデンの対策型検診 (23ー50歳 3年毎、51ー60歳5年毎)	79	2007	32ー38歳	細胞診従来法 6,270人 HPV検査 (PCR法) + 細胞診従来法 6,257人	対照群、HPV実験群とも細胞診ASCUS以上はコルポの場合とASCUS,LSILは再検が混在。HPV実験群はHPV-DNA検査陽性かつ細胞診陰性の場合、1年以内にHPV-DNA再検査陽性ならコルポ診へ。	prevalance screening トリアージあり フォローアップ中の発見症例を含む	CIN2以上(相対感度) 1.51(1.13-2.02) CIN3以上(相対感度) 1.31(0.92-1.87) CIN2のみ(相対感度) 2.01(1.19-3.40)	データなし	データなし	データなし	データなし	データなし
						interval screening	CIN2以上(相対感度) 0.58(0.36-0.96) CIN3以上(相対感度) 0.53(0.29-0.98) CIN2のみ(相対感度) 0.85(0.38-1.90)	データなし	データなし	データなし	データなし	データなし
Ronco Gら New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group	80	2008	25ー60歳	細胞診従来法 24,535人 HPV検査 24,661人	細胞診群はLSIL以上を陽性としてコルポ診。(一部はASCUS以上でコルポ診) HPV検査群は陽性者にコルポ診。	トリアージなし	CIN2以上(相対感度) 25ー34歳 3.50(2.11-5.82) 35ー60歳 1.92(1.28-2.87) CIN3以上(相対感度) 25ー34歳 2.61(1.21-5.6) 35ー60歳 2.06(1.16-3.68) 有意に高い。	データなし	CIN2以上 25ー34歳 0.89(0.55-1.44) 35ー60歳 0.80(0.55-1.18) CIN3以上 25ー34歳 0.66(0.31-1.40) 35ー60歳 0.86(0.49-1.52) 有意差なし。	データなし	データなし	データなし

グループ	文献番号	報告年	対象年齢	対象数	診断方法	screeningの形態	HPV検査			HPV検査と細胞診の同時併用		
							感度 (95% CI)	特異度 (95% CI)	陽性反応適中度 (95% CI)	感度 (95%CI)	特異度 (95% CI)	陽性反応適中度 (95% CI)
Ronco Gら New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group	81	2006	25ー34歳	細胞診従来法 6,002人 HPV検査＋細胞診液状検体法 5,808人	細胞診はASCUS以上を陽性としてコルポ診。 介入群のHPV検査陽性かつ細胞診陰性は1年後両者を再検。	トリアージなし	データなし	データなし	データなし	CIN2以上(相対感度) 同時併用検査 1.61(1.05-2.48) CIN3以上(相対感度) 同時併用検査 0.70(0.37-1.34)	データなし	CIN2以上(相対PPV) 同時併用検査 0.55(0.37-0.82) CIN3以上(相対PPV) 同時併用検査 0.24(95%CI:0.13-0.45) 有意に低い。
						トリアージあり(細胞診正常の場合、再検査してどちらか陽性で精検)	データなし	データなし	データなし	(HPV検査≧1pg/ml) CIN2以上(相対感度) 1.58(1.03-2.44) CIN3以上(相対感度) 0.66(0.34-1.27) (HPV検査≧2pg/ml) CIN2以上(相対感度) 1.58(1.03-2.44) CIN3以上(相対感度) 0.66(0.34-1.27)	データなし	(HPV検査≧1pg/ml) CIN2以上(相対PPV) 0.78(0.52-1.16) CIN3以上(相対PPV) 0.33(0.17-0.61) (HPV検査≧2pg/ml) CIN2以上(相対PPV) 0.84(0.56-1.25) CIN3以上(相対PPV) 0.35(0.19-0.66)
				HPV検査＋細胞診液状検体法 5,808人 (無作為化割付なし) (従来法との比較なし)	細胞診はASCUS以上を陽性としてコルポ診。 介入群のHPV検査陽性かつ細胞診陰性は1年後両者を再検。	トリアージあり(細胞診正常の場合、再検査してどちらか陽性で精検)	データなし	データなし	データなし	(HPV検査≧1pg/ml) CIN2以上 98.2%(90.3-99.95) (HPV検査≧2pg/ml) CIN2以上 98.2%(90.3-99.95)	(HPV検査≧1pg/ml) CIN2以上 92.5%(91.8-93.2) (HPV検査≧2pg/ml) CIN2以上 93.1%(93.1-92.4-93.8)	データなし

グループ	文献番号	報告年	対象年齢	対象数	診断方法	screeningの形態	HPV検査			HPV検査と細胞診の同時併用		
							感度 (95% CI)	特異度 (95% CI)	陽性反応適中度 (95% CI)	感度 (95%CI)	特異度 (95% CI)	陽性反応適中度 (95% CI)
Ronco Gら New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group	82	2006	35ー60歳	細胞診従来法 16,658人 HPV検査(＋細胞診液状検体法) 16,706人	両群とも細胞診でASCUS以上を陽性としてコルポ診。 介入群はHPV陽性も全例コルポへ。 介入群のHPV検査陽性かつ細胞診陰性は1年後再検。	トリアージなし	(HPV検査≧１pg/ml) CIN2以上(相対感度) 1.43(1.00-2.04) CIN3以上(相対感度) 1.22(0.76-1.96) (HPV検査≧2pg/ml) CIN2以上(相対感度) 1.41(0.98-2.01) CIN3以上(相対感度) 1.19(0.74-1.92)	データなし	(HPV検査≧１pg/ml) CIN2以上(相対PPV) 0.40(0.23-0.66) CIN3以上(相対PPV) 0.34(0.21-0.54) (HPV検査≧2pg/mlの場合) CIN2以上(相対PPV) 0.75(0.45-1.27) CIN3以上(相対PPV) 0.63(0.40-1.00)	CIN2以上(相対感度) 1.47(1.03-2.09) CIN3以上(相対感度) 1.25(0.78-2.01)	データなし	CIN2以上(相対PPV) 0.40(0.23-0.66) CIN3以上(相対PPV) 0.34(0.21-0.54)
						トリアージあり(液状検体でASCUS以上)	CIN2以上(相対感度) 1.02(0.69-1.50) CIN3以上(相対感度) 0.96(0.58-1.59)	データなし	CIN2以上(相対PPV) 1.66(1.16-2.36) CIN3以上(相対PPV) 1.57(0.97-2.54)	データなし	データなし	
				HPV検査(＋細胞診液状検体法) 16,706人 (無作為化割付なし) 従来法との比較なし		トリアージなし	(HPV検査≧１pg/ml) CIN2以上 97.3%(90.7-99.7) CIN3以上 97.4%(86.5-99.9) (HPV検査≧2pg/ml) CIN2以上 96.0%(88.8-99.2) CIN3以上 94.9%(82.7-99.4)	(HPV検査≧１pg/ml) CIN2以上 93.2%(92.8-93.6) CIN3以上 93.0%(92.6-93.4) (HPV検査≧2pg/ml) CIN2以上 94.9%(94.5-95.2) CIN3以上 94.7%(94.3-95.0)	データなし	データなし	データなし	データなし

グループ	文献番号	報告年	対象年齢	対象数	診断方法	screeningの形態	HPV検査			HPV検査と細胞診の同時併用		
							感度 (95% CI)	特異度 (95% CI)	陽性反応適中度 (95% CI)	感度 (95%CI)	特異度 (95% CI)	陽性反応適中度 (95% CI)
Bulkmans NWらオランダアムステルダムの対策型検診（5年毎）	83	2007	29ー56歳	細胞診従来法 9,196人 HPV検査(PCR法)＋細胞診従来法 9,207人	細胞診でHSIL以上はコルポ診へ。細胞診でLSILは6〜18ヶ月後再検。介入群ではHPVが6-18ヶ月後も陽性、あるいは細胞診ASCUS以上でコルポ診。	検診1ラウンド目 HPV陽性または細胞診陽性 トリアージあり フォローアップ中の発見症例を含む	データなし	データなし	データなし	CIN2以上(参加者に占める割合) 同時併用検査 1.1%(0.9-1.4) 細胞診 0.7%(0.6-0.9) CIN3以上(参加者に占める割合) 同時併用検査 0.8%(0.6-1.0) 細胞診 0.5%(0.4-0.6)	データなし	データなし
						検診2ラウンド目	データなし	データなし	データなし	CIN2以上(参加者に占める割合) 同時併用検査 0.5%(0.3-0.6) 細胞診 0.9%(0.7-1.1) CIN3以上(参加者に占める割合) 同時併用検査 0.3%(0.2-0.4) 細胞診 0.6%(0.5-0.8)	データなし	データなし
						検診1ラウンド目＋2ラウンド目	データなし	データなし	データなし	CIN2以上(参加者に占める割合) 同時併用検査 1.6%(1.4-1.9) 細胞診 1.6%(1.4-1.9) CIN3以上(参加者に占める割合) 同時併用検査 1.1%(0.9-1.3) 細胞診 1.1%(0.9-1.3)	データなし	データなし

グループ	文献番号	報告年	対象年齢	対象数	診断方法	screeningの形態	HPV検査			HPV検査と細胞診の同時併用		
							感度 (95% CI)	特異度 (95% CI)	陽性反応適中度 (95% CI)	感度 (95%CI)	特異度 (95% CI)	陽性反応適中度 (95% CI)
Kotaniemi-Talonen Lら フィンランドの対策型検診 (5年毎)	84	2008	30ー60歳	細胞診従来法 30,585人 HPVテスト 30,564人	細胞診群はLSIL以上でコルポ診、生検。HPV検査群の陽性者は細胞診LSIL以上でコルポ診。	トリアージあり(細胞診LSIL以上)	CIN1(相対感度) 1.89(1.16-3.10) CIN2(相対感度) 1.64(1.08-2.49) CIN3(相対感度) 1.10(CI 0.57-2.12) 浸潤がん(相対感度) 0.99(0.20-4.89)	CIN1以上 トリアージあり 99.4% (99.2-99.5) トリアージなし 93.2% (92.8-93.5) 細胞診群 99.4% (99.3-99.5) CIN2以上 トリアージあり 99.1% (99.0-99.2) トリアージなし 92.9% (92.6-93.3) 細胞診群 99.3% (99.1-99.4) CIN3以上 トリアージあり 98.8% (98.7-99.0) トリアージなし 92.7% (92.3-93.0) 細胞診群 99.1% (99.0-99.2)	CIN1以上 トリアージあり 51.0% (44.6-57.4) トリアージなし 8.5% (7.1-10.0) 細胞診群 39.7% (32.8-46.9) CIN2以上 トリアージあり 32.4% (26.6-38.6) トリアージなし 5.4% (4.3-6.6) 細胞診群 27.6% (21.5-34.4) CIN3以上 トリアージあり 8.9% (5.7-13.2) トリアージなし 1.5% (0.9-2.2) 細胞診群 10.1% (6.2-15.1)	データなし	データなし	データなし

表16　諸外国における子宮頸がん対策型検診の実施体制

国	子宮頸がん罹患率(/100,000)	子宮頸がん死亡率(/100,000)	組織型検診の有無	対象年齢	検診方法	HPV検診	検診間隔	生涯検査件数	受診率(過去3～5年以内)
オーストリア	8.7	2.3	なし	20歳以上	細胞診(従来法)	なし	1年	50回以上	不明
ベルギー	6.6	-	なし	25ー64歳	細胞診(従来法)	なし	3年	14回	78%
デンマーク	10.7	-	あり	23ー59歳	細胞診(液状検体法)	なし	3年	13回	75%
フィンランド	4.0	1.0	あり	30ー60歳	細胞診(従来法)	なし	5年	7回	93%
フランス	6.9	1.4	一部地域あり	25ー64歳	細胞診(従来法)	なし	3年	14回	不明
ドイツ	7.7	2.0	なし	20歳以上	細胞診(従来法)	なし	1年	50回以上	80%
ギリシア	-	0.9	なし	25ー64歳	細胞診(従来法)	なし	3年	14回	不明
アイルランド	8.1	2.9	あり	25ー60歳	細胞診(従来法)	なし	5年	8回	不明
イタリア	7.9	0.6*	あり	25ー64歳	細胞診(従来法)	なし	3年	14回	50%
ルクセンブルク	-	0.8	なし	15歳以上	細胞診(従来法)	なし	1年	55回以上	不明
オランダ	5.9	1.9	あり	30ー60歳	細胞診(従来法)	なし	5年	7回	77%
ポルトガル	12.5	-	あり	20ー64歳	細胞診(従来法)	なし	3年	16回	不明
スペイン	5.3	1.5	一部地域あり	25ー65歳	細胞診(従来法)	なし	3年	14回	不明
スウェーデン	7.0	1.5	あり	23ー60歳	細胞診(従来法)	なし	23ー49歳：3年 50ー60歳：5年	14回	82%
英国	5.4	1.8	あり	25ー64歳	細胞診(液状検体法)	なし	25ー49歳：3年 50ー64歳：5年	10-16回	61%
オーストラリア	6.1	1.5*	あり	18ー69歳	細胞診(従来法)	なし	2年	26回	不明

2005

*2003

表17　諸外国ガイドラインにおける子宮頸部がん検診の推奨の比較

No	ガイドライン作成団体	公表年	国	細胞診(従来法)			液状検体法			HPV検査		
				推奨グレード 証拠のレベル	コメント(原文)	コメント(和訳)	推奨グレード 証拠のレベル	コメント(原文)	コメント(和訳)	推奨グレード 証拠のレベル	コメント(原文)	コメント(和訳)
99	Medical Services Advisory Committee	2002	オーストラリア					Since there is currently insuffcient evidence pertaining to liquid-based cytology for cervical screening, the MSAC recommends that public funding not be supported at this time for this screening test.	液状検体法による子宮頸がん検診の証拠は不十分なことから、MSACは公的資金による検診に用いるべきではないと判断する。			
100	NICE	2003	英国					It is recommended that liquid-based cytology(LBC) is used as the primary means of processing samples in cervical screening progrme in England and Wales.	英国及びウェールズでは子宮頸がん検診の第1選択として液状検体法を推奨する。			

No	ガイドライン作成団体	公表年	国	細胞診(従来法)			液状検体法			HPV検査		
				推奨グレード 証拠のレベル	コメント(原文)	コメント(和訳)	推奨グレード 証拠のレベル	コメント(原文)	コメント(和訳)	推奨グレード 証拠のレベル	コメント(原文)	コメント(和訳)
101	USPSTF	2003	米国	Grade A (21-64歳)	The USPSTF found good evidence from multiple observational studies that screening with cervical cytology (Pap smears) reduces incidence of and mortality from cervical cancer.	USPSTFは細胞診(Papスメア)によるがん検診が子宮頸がんの罹患･死亡の減少を示す複数の観察研究による適切な証拠があると判断する。	Grade I	The USPSTF found poor evidence to determine whether new technologies, such as liquid-based cytology, computerized rescreening, and algorithm based screening, are more effective than conventional PAP smear screening in reducing incidence of or mortality from inversive cervical cancer. Evidence to determine both sensitivity and specificity of new screening	USPSTFは新技術(液状検体法、コンピュター診断、スクリーニングアルゴリズム)がPapスメア(従来法)に比べ、浸潤がんや子宮頸がん死亡を減少させるとする証拠は不十分と判断する。新技術の感度･特異度に関する証拠は限定的なものである。	Grade I	The USPSTF found poor evidence to determine the benefits and potential harms of HPV screening as an adjunct or alternative to regular Pap smear screening.	USPSTFはHPV検査(単独あるいは細胞診に併用)について、利益や不利益の証拠は乏しいと判断する。
102	University of Michigan Health System	2004	米国		Recommended modality:Pap smear of cervical cell or liquid based cervical cancer (ThinPrep)	(子宮頸がん検診の方法として）推奨できる検査：従来法あるいは液状検体法(ThinPrep)によるPapスメア。		Recommended modality:Pap smear of cervical cell or liquid based cervical cancer (ThinPrep) *The ThinPrep system collects more cells and leads to better quality slides. The ThinPrep system is more sensitive (76% vs. 68%) and specific (86% vs. 79%) than Pap smear.	(子宮頸がん検診の方法として）推奨できる検査：従来法あるいは液状検体法(ThinPrep)によるPapスメア：ThinPrepは細胞を多数収集すると共にスライド検体の質を改善する。ThinPrepシステムはPapスメアに比べ、感度(76% vs. 68%)も特異度(86% vs. 79%)も高い。			

No	ガイドライン作成団体	公表年	国	細胞診(従来法)			液状検体法			HPV検査		
				推奨グレード 証拠のレベル	コメント(原文)	コメント(和訳)	推奨グレード 証拠のレベル	コメント(原文)	コメント(和訳)	推奨グレード 証拠のレベル	コメント(原文)	コメント(和訳)
103	American College of Obstetricians and Gynecologists	2004	米国		Women up to age 30: About three years after first sexual intercouse or by age 21, whichever comes first. Annual cervical cytology testing Women age 30 and older: Three screening options 1. Women who have three negative results on annual Pap tests can be rescreened with cytology alone every two to three years. 2. Annual cervical cytological testing. 3. Cytology with addition of an HPV-DNA test. If both the cervical cytology and the DNA test are negative, rescreening should occur no sooner than three yeaqrs. According to ACOG, regared less of a woman 's recommende testing interval, data indicate that both liquid-based and conventional methods of cervical cytology are acceptable for use in testing.	30歳未満:初交あるいは21歳のいずれか早い年齢から開始。細胞診を毎年行う。 30歳以上:3つの方法のいずれか。 1)毎年細胞診を受診し3回陰性の場合、2年ないしは3年毎に細胞診のみ受診 2)細胞診毎年受診 3)細胞診にHPV検査を追加する。両者が陰性の場合には、3年以内の受診は不要。 受診間隔に関わらず、従来法及び液状検体法による細胞診の実施可能		Women up to age 30: About three years after first sexual intercouse or by age 21, whichever comes first. Annual cervical cytology testing Women age 30 and older: Three screening options 1. Women who have three negative results on annual Pap tests can be rescreened with cytology alone every two to three years. 2. Annual cervical cytological testing. 3. Cytology with addition of an HPV-DNA test. If both the cervical cytology and the DNA test are negative, rescreening should occur no sooner than three yeaqrs. According to ACOG, regared less of a woman 's recommende testing interval, data indicate that both liquid-based and conventional methods of cervical cytology are acceptable for use in testing.	30歳未満:初交あるいは21歳のいずれか早い年齢から開始。細胞診を毎年行う。 30歳以上:3つの方法のいずれか。 1)毎年細胞診を受診し3回陰性の場合、2年ないしは3年毎に細胞診のみ受診 2)細胞診毎年受診 3)細胞診にHPV検査を追加する。両者が陰性の場合には、3年以内の受診は不要。 受診間隔に関わらず、従来法及び液状検体法による細胞診の実施可能		Women up to age 30: About three years after first sexual intercouse or by age 21, whichever comes first. Annual cervical cytology testing Women age 30 and older: Three screening options 1. Women who have three negative results on annual Pap tests can be rescreened with cytology alone every two to three years. 2. Annual cervical cytological testing. 3. Cytology with addition of an HPV-DNA test. If both the cervical cytology and the DNA test are negative, rescreening should occur no sooner than three yeaqrs. According to ACOG, regared less of a woman 's recommende testing interval, data indicate that both liquid-based and conventional methods of cervical cytology are acceptable for use in testing.	30歳未満:初交あるいは21歳のいずれか早い年齢から開始。細胞診を毎年行う。 30歳以上:3つの方法のいずれか。 1)毎年細胞診を受診し3回陰性の場合、2年ないしは3年毎に細胞診のみ受診 2)細胞診毎年受診 3)細胞診にHPV検査を追加する。両者が陰性の場合には、3年以内の受診は不要。 受診間隔に関わらず、従来法及び液状検体法による細胞診の実施可能
104	Program in Evidence-based Care(Cancer Care Ontario)	2005	カナダ	C-Ⅲ	Conventional smear cytology remains an acceptable alternative.	細胞診(従来法)は代替方法として実施できる	B-Ⅱ	Liquid-based cytology is the preferd tool for cervical cytology screening.	液状検体法は細胞診による子宮頸がん検診として望ましい方法である			

No	ガイドライン作成団体	公表年	国	細胞診(従来法)			液状検体法			HPV検査		
				推奨グレード 証拠のレベル	コメント(原文)	コメント(和訳)	推奨グレード 証拠のレベル	コメント(原文)	コメント(和訳)	推奨グレード 証拠のレベル	コメント(原文)	コメント(和訳)
23	IARC	2005	国際協同		There is sufficient evidence that screening by conventional cytology has reduced cervical cancer incidence and mortality rates.	細胞診(従来法)によるがん検診は子宮頸がんの罹患・死亡を減少させるという十分な証拠がある		There is sufficient evidence that screening by liquid-based cytology can reduce cervical cancer incidence and mortality rates.	細胞診液状検体法により子宮頸がんの罹患・死亡が減少の可能性を示す十分な証拠がある		There is sufficient evidence that testing for human papllomavirus infection as the primary screening modality can reduce cervical cancer incidence and mortality rates.	HPV検査により子宮頸がんの罹患・死亡が減少の可能性を示す十分な証拠がある
105	Kaiser Permanente Care Management Institute	2006	米国	Evidence-based:B	Acceptable options for cervical cancer screening in asymptomatic, average-risk women age 30 and older	無症状の平均的リスクを持つ30歳以上の女性を対象とした子宮頸がん検診の方法として実施可能	Concensus-based	Acceptable options for cervical cancer screening in asymptomatic, average-risk women age 30 and older	無症状の平均的リスクを持つ30歳以上の女性を対象とした子宮頸がん検診の方法として実施可能	Concensus-based (combination of cytology and HPV testing)	1)Acceptable options for cervical cancer screening in asymptomatic, average-risk women age 30 and older 2) HPV teting has not been FDA approved as a stand alone test for primary screening	1) 30歳以上の無症状の女性に対しては実施可能な方法である 2) ただし、FDAはHPV検査についてスクリーニングとして単独使用は認可していない
106 107	American Society for Colposcopy and Cervical Pathology	2007(2004)	米国								HPV DNA testing may be addedd to cervical cytology for screening in women aged 30 years or more.(2004)	HPV検査を細胞診に追加的に使用してもよい

No	ガイドライン作成団体	公表年	国	細胞診(従来法)			液状検体法			HPV検査		
				推奨グレード 証拠のレベル	コメント(原文)	コメント(和訳)	推奨グレード 証拠のレベル	コメント(原文)	コメント(和訳)	推奨グレード 証拠のレベル	コメント(原文)	コメント(和訳)
22	European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening (2nd edition)	2007	EU	outcome 1-3 study type 2-4	In well organized settings, with a high level of quality assurance, conventional cytological screening reduces the incidence of squamous cervical cancer by 80% or more.	徹底した精度管理が行われている適切な組織型検診では、細胞診(従来法)による検診が子宮頸がん(扁平上皮がん)の罹患を80%以上低下させる	outcome 6 study type 2	The sensitivity and specificity of liquid-based cytology is similar to conventional cytology in detection of high-grade CIN. The percentage of unsatisfactory smears usually is lower and the interpretation requires less time compared with conventional smears. The quality of evaluation reported in the literature is quite poor.	ハイグレードのCINを発見するための液状検体法の感度と特異度は、従来法と同等である。従来法と比べて、不適切検体の割合は少なく、診断に要する時間も減少する。液状検体に関する評価研究の質は極めて低い。	outcome 4-6 study type 1-3 study type only for outcome 5-6	Primary screening with HC2 or validated PCR systems is substantially more sensitive in identifying CIN2, CIN3, or cancer than cytology at cut-off ASCUS or LSIL, but it is less specific. The specificity of HPV screening can be enhanced by targeting women older than 30-35 years. Combining HPV and cytology screening yields a small gain in sensitivity for high-grade CIN lesions, but at the expense of a considerable loss in specificity, compared to isolate HC2screening.	ASCUSあるいはLSILをカットオフポイントとして、HC2あるいは確立したPCR法によってCIN2、CIN3、がんの感度は高いが、特異度は低い。30～35歳以上ではHPV検診の特異度は改善し得る。HPV検査単独法と比べて、HPV検査と細胞診の併用法は、ハイグレードのCINを検出するためわずかな感度の増加はあるが、特異度の低下がある。
17	PDQ	2008	米国		Based on solid evidence, screening via regular gynecologic examinations and cytologic testing (Papnicolaou smear) with treatment of precancerous abnormalities decrease and mortality of cervical cancer.	確かな証拠に基づき、婦人科診察と細胞診(Papnicolaou smear)を行い、前がん病変を治療することにより、子宮頸がんの罹患・死亡は減少する						

No	ガイドライン作成団体	公表年	国	細胞診(従来法)			液状検体法			HPV検査		
				推奨グレード 証拠のレベル	コメント(原文)	コメント(和訳)	推奨グレード 証拠のレベル	コメント(原文)	コメント(和訳)	推奨グレード 証拠のレベル	コメント(原文)	コメント(和訳)
15	NCCN(American Cancer Society ガイドライン引用)	2008	米国		Cervical cancer screening should begin approximately years after a woman begins having vaginal intercourse but no later age years. Screening should be done every years with conventional Pap tests or every 2 years using liquid -based Pap test.At or after age 30 years, women who have had 3 normal test results in a row may get screened every 2 to 3 years with cervical cytology (either conventional or liquid-based Pap test) alone or every 3 years with an HPV DNA test plus cervical cytology.	子宮頸がん検診は初交あるいは遅くとも21歳から開始する。細胞診従来法では毎年、液状検体法は2年毎に実施。細胞診(従来法あるいは液状検体法単独)の場合、30歳以上で3回検査が正常な場合には間隔を2年から3年に延長できる、あるいは細胞診にHPV検査を併用した場合には3年毎		Cervical cancer screening should begin approximately years after a woman begins having vaginal intercourse but no later age years. Screening should be done every years with conventional Pap tests or every 2 years using liquid -based Pap test.At or after age 30 years, women who have had 3 normal test results in a row may get screened every 2 to 3 years with cervical cytology (either conventional or liquid-based Pap test) alone or every 3 years with an HPV DNA test plus cervical cytology.	子宮頸がん検診は初交あるいは遅くとも21歳から開始する。細胞診従来法では毎年、液状検体法は2年毎に実施。細胞診(従来法あるいは液状検体法単独)の場合、30歳以上で3回検査が正常な場合には間隔を2年から3年に延長できる、あるいは細胞診にHPV検査を併用した場合には3年毎		Cervical cancer screening should begin approximately years after a woman begins having vaginal intercourse but no later age years. Screening should be done every years with conventional Pap tests or every 2 years using liquid -based Pap test.At or after age 30 years, women who have had 3 normal test results in a row may get screened every 2 to 3 years with cervical cytology (either conventional or liquid-based Pap test) alone or every 3 years with an HPV DNA test plus cervical cytology.	子宮頸がん検診は初交あるいは遅くとも21歳から開始する。細胞診従来法では毎年、液状検体法は2年毎に実施。細胞診(従来法あるいは液状検体法単独)の場合、30歳以上で3回検査が正常な場合には間隔を2年から3年に延長できる、あるいは細胞診にHPV検査を併用した場合には3年毎

No	ガイドライン作成団体	公表年	国	細胞診(従来法)			液状検体法			HPV検査		
				推奨グレード 証拠のレベル	コメント(原文)	コメント(和訳)	推奨グレード 証拠のレベル	コメント(原文)	コメント(和訳)	推奨グレード 証拠のレベル	コメント(原文)	コメント(和訳)
108 109	American Cancer Society	2009	米国		Cervical cancer screening should begin approximately years after a woman begins having vaginal intercourse but no later age years. Screening should be done every years with conventional Pap tests or every 2 years using liquid -based Pap test.At or after age 30 years, women who have had 3 normal test results in a row may get screened every 2 to 3 years with cervical cytology (either conventional or liquid-based Pap test) alone or every 3 years with an HPV DNA test plus cervical cytology.	子宮頸がん検診は初交あるいは遅くとも21歳から開始する。細胞診従来法では毎年、液状検体法は2年毎に実施。細胞診(従来法あるいは液状検体法単独)の場合、30歳以上で3回検査が正常な場合には間隔を2年から3年に延長できる、あるいは細胞診にHPV検査を併用した場合には3年毎		Cervical cancer screening should begin approximately years after a woman begins having vaginal intercourse but no later age years. Screening should be done every years with conventional Pap tests or every 2 years using liquid -based Pap test.At or after age 30 years, women who have had 3 normal test results in a row may get screened every 2 to 3 years with cervical cytology (either conventional or liquid-based Pap test) alone or every 3 years with an HPV DNA test plus cervical cytology.	子宮頸がん検診は初交あるいは遅くとも21歳から開始する。細胞診従来法では毎年、液状検体法は2年毎に実施。細胞診(従来法あるいは液状検体法単独)の場合、30歳以上で3回検査が正常な場合には間隔を2年から3年に延長できる、あるいは細胞診にHPV検査を併用した場合には3年毎		Cervical cancer screening should begin approximately years after a woman begins having vaginal intercourse but no later age years. Screening should be done every years with conventional Pap tests or every 2 years using liquid -based Pap test.At or after age 30 years, women who have had 3 normal test results in a row may get screened every 2 to 3 years with cervical cytology (either conventional or liquid-based Pap test) alone or every 3 years with an HPV DNA test plus cervical cytology.	子宮頸がん検診は初交あるいは遅くとも21歳から開始する。細胞診従来法では毎年、液状検体法は2年毎に実施。細胞診(従来法あるいは液状検体法単独)の場合、30歳以上で3回検査が正常な場合には間隔を2年から3年に延長できる、あるいは細胞診にHPV検査を併用した場合には3年毎

表18　IARCハンドブック(2005)における証拠の判定と推奨

方法	証拠のレベル	証拠のレベルの定義(原文)	証拠のレベルの定義(和文)	証拠の表現(原文)	証拠の表現(和文)	推奨の 基本要件	公共政策としての 推奨の条件
細胞診 (従来法)	First type	The strongest evidence derives from historical or prospective data on efficacy, currently available only for cervix cancer from observational studies or time trends in population.	子宮頸がんについて観察研究あるいは時系列研究により、効果に関する歴史的あるいは前向きなデータにより確固たる証拠がある	There is sufficient evidence that screening by conventional cytology has reduced cervical cancer incidence and mortality rates.	細胞診従来法により子宮頸がんの罹患･死亡が減少したとする十分な証拠がある		組織型検診 1. 25歳以下は対象外とする 2. 65歳以上で過去10年間に2回陰性者は対象外としてよい 3. 50歳以上は5年毎。逐年検診は不適切である。 4. 浸潤がん･死亡について長期評価必要 5. 限られた医療資源に配慮する必要がある 6. 新しい検診を追加実施する場合には試行調査を行うべきである
細胞診 (液状検体)	Second type	Evidence based upon surrogate markers of reduction in cancer incidence was utilized when derived from a comparison with comparable data following screening with a test shown to reduce cancer incidence by the first type of evidence	第一段階の証拠によってがん罹患の減少が示された方法(細胞診従来法)と比較した、代替指標に基づくがん罹患減少の証拠が存在する	There is sufficient evidence that screening by liquid-based cytology can reduce cervical cancer incidence and mortality rates.	細胞診液状検体法により子宮頸がんの罹患･死亡が減少の可能性を示す十分な証拠がある	短期的評価 1) CIN3を対象とした感度･特異度の測定を行うこと 2) 費用について検討すること	1. 従来法を比較対照としたRCT必要である 2. 費用と地域での実行の可能性を検討すべきである 3. 実施前に、CIN3を対象とした相対的な感度･特異度(短期的評価)と経済評価が必要である
HPV検査	Second type	Evidence based upon surrogate markers of reduction in cancer incidence was utilized when derived from a comparison with comparable data following screening with a test shown to reduce cancer incidence by the first type of evidence	第一段階の証拠によってがん罹患の減少が示された方法(細胞診従来法)と比較した、代替指標に基づくがん罹患減少の証拠が存在する	There is sufficient evidence that testing for HPV infection as the primary screening modality can reduce cervical cancer incidence and mortality rates.	HPV検査により子宮頸がんの罹患･死亡が減少の可能性を示す十分な証拠がある	長期的評価 1) incidence methodによる感度を測定する 2) 浸潤がんに罹患をエンドポイントとした評価を行う	1. 導入に際して実施の可能性検討すべきである 2. 従来法よりも受診間隔延長の可能性がある 3. 対象年齢の検討すべきである。ただし、30歳以下は対象として不適切である。 4. 細胞診を行う技術がない国でHPV検査を行う場合には、長期の追跡調査を行うこと 5. HPV感染に関する研究を行うこと 6. 医療従事者や検診対象者にHPV感染と子宮頸がんとの関連に関する教育を行う 7. HPV検査を行う体制整備が必要である 8. 公共政策として実施する以前に厳密な評価が必要である

表19　European Commissionによる子宮頸がん検診精度管理ガイドラインの各種検診方法の評価

方法	評価結果(アウトカム/研究デザイン)	評価結果(原文)	和文	今後の課題(原文)	和文	実施に向けての提言(原文)	和文
細胞診(従来法)	outcome 1-3 study type 2-4	In well organized settings, with a high level of quality assurance, conventional cytological screening reduces the incidence of squamous cervical cancer by 80% or more.	徹底した精度管理が行われている適切な組織型検診では、細胞診(従来法)による検診が子宮頸がん(扁平上皮がん)の罹患を80%以上低下させる	Drawbacks of cytological screening are its low-to-moderate reproductively and highly variable cross-sectional sensitivity for high-grade lesions. Therefore, the quality assurance measures recommended in this guidelines need to be fully implemented in cytological screening.	細胞診従来法の決定は再現性が中等度から低く、またハイグレードな病変に関する感度の格差が大きいことである。そのため、EC精度管理ガイドラインでは細胞診による検診では精度管理の状況を把握することを勧める。		
細胞診(液状検体法)	outcome 6 study type 2	The sensitivity and specificity of liquid-based cytology is similar to conventional cytology in detection of high-grade CIN. The percentage of unsatisfactory smears usually is lower and the interpretation requires less time compared with conventional smears. The quality of evaluation reported in the literature is quite poor.	ハイグレードのCINを発見するための液状検体法の感度と特異度は、従来法と同等である。従来法と比べて、不適正検体の割合は少なく、診断に要する時間も減少する。液状検体に関する評価研究の質は極めて低い。				
細胞診(自動化診断法)	outcome 5 study type 1-2	One large population-based randomized trial which compared automated cytology with high-quality manual conventional cytology showed equal sensitivity and specificity for high-grade CIN and cancer.	高精度の従来法を比較対照とした自動化診断法による細胞診察に関する大規模な無作為化比較対照試験で、ハイグレードなCINとがんについて、同等の感度・特異度であった。				

方法	評価結果(アウトカム/研究デザイン)	評価結果(原文)	和文	今後の課題(原文)	和文	実施に向けての提言(原文)	和文
HPV検査	outcome 4-6 study type 1-3 study type only for outcome 5-6	Primary screening with HC2 or validated PCR systems is substantially more sensitive in identifying CIN2, CIN3, or cancer than cytology at cut-off ASCUS or LSIL, but it is less specific. The specificity of HPV screening can be enhanced by targeting women older than 30-35 years. Combining HPV and cytology screening yields a small gain in sensitivity for high-grade CIN lesions, but at the expense of a considerable loss in specificity, compared to isolate HC2 screening.	ASCUSあるいはLSILをカットオフポイントとして、HC2あるいは確立したPCR法によってCIN2、CIN3、がんの感度は高いが、特異度は低い。30～35歳以上ではHPV検診の特異度は改善し得る。HPV検査単独法と比べて、HPV検査と細胞診の併用法は、ハイグレードのCINを検出する感度のわずかな増加はあるが、特異度の低下がある。	Current randomized controlled trials may demonstrate lower cumulative incidence of CIN3 and invasive cervical cancer as joint or separate outcomes in HPV-negative compared to cytology-negative women. The results of these trial are needed before screening policies for primary HPV screening can be recommended in Europe. Such policies would also have to ensure that possible increases in the detection and management of less severe lesions are kept to an appropriate minimum.	現在進行中の細胞診陰性と比較しHPV陰性を伴う場合・伴わない場合の両者に関する無作為化比較対照試験では、CIN3と浸潤がんの累積罹患の低下が証明できるかもしれない。ヨーロッパにおいてHPV単独検診を推奨する以前、これらの試験の結果は得ることが必須である。スクリーニング方針の決定は診断の可能性を増加させると共に進行度の低い病変の管理を適切に最小限に保つことを保証したものでなくてはならない	Primary HPV screening should not be recommended without specifying the age group to be targeted, the screening interval, and the essential elements of quality assurance required for programme implementation. HPV screening in an opportunistic setting is not recommended, because adherence to the appropriate intervals and requisite quality control cannot be adequately assured under such conditions.	対象年齢、検診間隔、プログラムを実施するうえでの精度管理の重要な要因を特定できない状況では、HPV検診(単独法)を推奨すべきではない。任意型検診であっても、HPV検診は推奨できない。適切な受診間隔や必要とされる精度管理は任意型検診では実施できないからである。
				Potential methods to triage HPV-positive women are: cytology, reputation of HPV test 6-12 months later, typing for a limited set of HPV types (including HPV 16), assessment of the (type-specific) viral load, viral integration, m RNA or cell-cycle regulating proteins. Identification of the best triage option is still a subject of research.	HPV陽性のトリアージとして以下の可能性がある:細胞診、HPV検査の6-12ヶ月後の再検査、HPVタイプの検索、ウィルスのインテグレーション、m RNA あるいは cell-cycleによる蛋白調整。最適なトリアージは何かということはさらに検討すべき課題である。	Piloting with validated HPV DNA testing can be recommended if performs in an organized screening programme with careful monitoring of the quality and systematic evaluation of the aimed outcomes, adverse effects and costs. Rollout towards national implementation can be considered only after the pilot project has demonstrated successful results with respect to effectiveness (relative sensitivity, positive predictive value of the screening test, triage and diagnostic assessment) and cost-effectiveness, after key organizational problems have been adequately resolved.	組織型検診の枠組みの中で、目標とするアウトカムの系統的評価、精度管理、偶発症や費用に関する適切なモニタリングができるという場合には、HPV 検診に関するパイロットスタディとして推奨できる。効果(スクリーニング検査の相対感度や陽性反応適中度やトリアージや診断法の評価)について良好な結果が得られたり、費用効果が認められた場合に限定して、国家的なレベルでの実施を検討できる。ただし、事前に組織としての重要な問題点を適切に解決することも必要である。

表20　米国ガイドラインにおける子宮頸部がん検診の比較

作成団体	American Cancer Society	US Preventive Services Task Force	American College of Obstetricians and Gynecologists
公表年(直近改訂年)	2002	2003	2003
開始年齢	初交から約3年後、ただし21歳より早い年齢から開始	初交から3年以内か21歳(どちらか早いほう)	初交から約3年後、ただし21歳より早い年齢から開始
終了年齢	1) 70歳未満 2) 直近の結果が3回陰性かあるいは直近10年以内の結果がすべて陰性	ハイリスク要因のある場合を除き、陰性結果となった65歳以内	終了年齢については確実な結論なし
間隔			
従来法	1) 毎年 2) ただし、30歳以上で3回陰性結果が出ている女性は2-3年毎	最低3年毎	1) 毎年 2) ただし、30歳以上で3回陰性結果が出ている女性は2-3年毎
液状検体法	1) 2年毎 2) ただし、30歳以上で3回陰性結果が出ている女性は2-3年毎	証拠不十分	1) 毎年 2) ただし、30歳以上で3回陰性結果が出ている女性は2-3年毎
HPV検査併用時	3年毎、ただし細胞診・HPV検査両者陰性の場合に限定	証拠不十分	3年毎、ただし細胞診・HPV検査両者陰性の場合に限定

(CDC Summary Table of Cervix Cancer Screening Guideline and New Technology　一部改変)

表21　米国ガイドラインにおける子宮頸部がん液状検体･HPV検査の評価

作成団体	American Society for Colposcopy and Cervical Pathology	American Cancer Society	US Preventive Services Task Force	American College of Obstetricians and Gynecologists	American Society for Colposcopy and Cervical Pathology and Ameriacan Cancer Society
公表年(直近改訂年)	2002	2002	2003	2003	2004
液状検体法	-	オプション	証拠不十分	オプション	-
HPV検査					
ASCUSに限定(Refex Testing)	推奨(ガイドラインあり[*1])	オプション	証拠不十分	オプション	
30歳以上を対象に細胞診に併用	-	オプション	証拠不十分	オプション	推奨(ガイドラインあり[*2])

(CDC Summary Table of Cervix Cancer Screening Guideline and New Technology　一部改変)

*1　Wright TC Jr, et al. 2001 ASCCP-sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Cytological Abnormalities.JAMA 2002:287:2120-2129

*2　Wright TC Jr, et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. Obstet Gynecol. 2004;103(2):304-9.

表22　子宮頸がんの自然史

病変	消退	停滞	CIN進展	浸潤がん進展
CIN1	57%	32%	11%	1%
CIN2	43%	35%	22%	5%
CIN3	32%	56%＞		12%＞

（Ostor AG,1993)

表23　諸外国におけるHPVワクチンの実施状況

国	推奨年	接種対象	接種方法など	追加的接種対象	男性への推奨
英国	2007年	12～13歳女性	学校で接種	18歳まで	推奨しない
オランダ	2008年	12歳女性	指定なし	13～16歳女性	記載なし
オーストリア	2007年	9～15歳男女	医師による情報提供必要	なし	推奨する 9～15歳男性
ベルギー	2007年	12～15歳女性(保険償還) 10～13歳女性(無料)	学校で接種	14～26歳 (個々のケースに応じての判断)	推奨しない
フランス	2007年	14歳女性	指定なし	15～23歳女性	記載なし
ドイツ	2007年	12～17歳女性	医療機関(総合診療医・婦人科医)	医師の判断による	推奨しない
ギリシャ	2007年	12～15歳女性	指定なし	15～26歳	記載なし
イタリア	2007年	12歳女性	学校で接種	現段階では未定	記載なし
ルクセンブルク	2007年	11～12歳女性	指定なし	13～18歳女性	推奨しない
ポルトガル	2007年	13歳	指定なし	2009年から2011年に17歳になる女性	記載なし
スペイン	2007年	11～14歳女性		現段階では未定	記載なし
スイス	2007年	11～14歳女性	指定なし	15～19歳女性 20歳以上は個々のケースに応じて判断	推奨しない
米国	2007年	11～12歳女性	指定なし	13～26歳女性	ワクチン適応外
カナダ	2007年	9～13歳女性	指定なし	14～26歳女性	推奨しない
オーストラリア	2007年	12～13歳女性	学校で接種	13～18歳女性 18～26歳女性	推奨しない
ニュージーランド	2008年	12歳女性	学校で接種	12～19歳女性	記載なし

表24　子宮頸がん検診における研究課題

方法	有効性評価	実施上の問題点	精度管理
細胞診 (従来法)		・対象年齢上限の設定[1)] ・検診間隔の検討 ・実施主体の検討[2)]	・チェックリストに基づく事業評価の実施[3)] ・ベセスダシステムの適切な運用 ・受診率向上対策
細胞診 (液状検体法)	・子宮がん死亡・浸潤がん罹患をエンドポイントとした研究 ・わが国における従来法と比較した感度・特異度	・費用効果分析	(対象者名簿に基づく個人への受診勧奨) ・従来法との不適切検体割合の比較
HPV検査	・子宮がん死亡・浸潤がん罹患をエンドポイントとした研究 ・わが国における従来法と比較した感度・特異度 ・子宮頸がん検診でHPV検査を用いる場合の方法の最適化 (単独法、細胞診との併用法、トリアージ)	・対象年齢の検討 ・検診間隔の延長の可能性に関する検討	

注1) ドイツ・オーストリア・ルクセンブルグを除く諸外国では60～70歳が対象年齢の上限とされている。米国ではACOGのガイドライン以外は年齢上限が設けられている。(IARCハンドブックより)

注2) 総務省統計局　日本統計年鑑によれば20～40歳代女性の労働者人口割合は約66%であり、市町村のみを実施主体とし、受診率の拡大を図ることには限界がある。

注3) 厚生労働省「今後の我が国におけるがん検診事業評価の在り方について」報告書　子宮頸がん検診のための事業評価のためのチェックリスト

表25　HPV検査関連の無作為化比較試験の実施状況

国	文献No	研究の枠組み 組織型検診： 年齢･受診間隔	対象数	対象年齢	細胞診	検討方法	追跡方法	リクルート	ベースライン(初回検診)		経年検診(2ラウンド)			最終評価	
									エンドポイント	評価指標	エンドポイント	評価指標	追跡期間	エンドポイント	追跡予定
フィンランド	176	組織型検診内研究 30-60歳：5年毎	86,300人 (61,1494人)	25～65歳	従来法	HPV単独(細胞診トリアージ) vs 細胞診	がん登録(Finnish Cancer Registry)	2003-2004年	CIN1, CIN2, CIN3, 浸潤がん罹患	相対感度 特異度・陽性反応適中度				浸潤がん罹患	2010-2015年
オランダ (POBASCAM)	83	組織型検診内研究 30-60歳：5年毎	49,220人	30～60歳	従来法	HPV+細胞診 vs 細胞診	PALGA (細胞･病理結果の国内ネットワーク)	1999-2000年	CIN2, CIN3, 浸潤がん罹患	相対感度	CIN2, CIN3, 浸潤がん罹患	相対感度	6.5年以上		終了
スウェーデン (Swedenscreen)	79	組織型検診内研究 23-50歳：3年毎 51-60歳：5年毎	12,527人	32～38歳	従来法	HPV+細胞診 vs 細胞診	cytologic-test registry	1997-2001年	CIN2, CIN3, 浸潤がん罹患	相対感度	CIN2, CIN3, 浸潤がん罹患	相対感度	平均4.1年		終了 (2004-2005年)
イタリア (NTCC)	80	組織型検診内研究 25-64歳:3年毎	72,076人	25～60歳	液状検体法	1)HPV+細胞診 vs 細胞診 2)HPV単独(細胞診トリアージ) vs 細胞診	精検結果把握	2002-2004年	CIN2, CIN3, 浸潤がん罹患	相対感度 特異度・陽性反応適中度					終了
英国 (ARTISTIC)	172	組織型検診内研究 25-49歳：3年毎 50-64歳 ：5年毎	24,510人	20～64歳	液状検体法	HPV+細胞診 vs 細胞診	がん登録	2001-2003年	CIN1, CIN2, CIN3, 浸潤がん罹患	発見率 (HPV型別･年齢別)				CIN3, 浸潤がん罹患	2006-2007年 (介入群は6年間追跡)
カナダ (CCCaST)	62	病院ベース	14,953人	30～69歳	従来法	HPV単独 vs 細胞診	精検結果把握	2002-2005年	CIN2, CIN3, 浸潤がん罹患	感度･特異度 陽性反応適中度 陰性反応適中度					終了 (2005年)

表26　子宮頸がん検診の推奨グレード

検査方法	証拠のレベル	推奨グレード	対策型検診	任意型検診	研究への提言
細胞診(従来法)	2++	B	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(従来法)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(従来法)による子宮頸がん検診を実施することを勧める。	精度管理を改善するための検討が必要である。また、他のがん検診とあわせて、受診率向上に向けて対策を検討すべきである。
細胞診（液状検体法）	2+	B	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(液状検体法)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(液状検体法)による子宮頸がん検診を実施することを勧める。ただし、現段階でわが国における細胞診(従来法)の感度・特異度と比較検討した研究がないことを受診者に説明する必要がある。	実際に導入する場合にはわが国における細胞診(従来法)の不適正検体の頻度を明確にすると同時に、細胞診(従来法)と比較した細胞診(液状検体法)の感度・特異度を検討する必要がある。
HPV検査を含む検診方法 1)HPV検査(単独法) 2)HPV検査と細胞診の同時併用法 3)HPV検査陽性者への細胞診トリアージ法	2-	I	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。	今後は、子宮頸がん検診の精度(感度・特異度)に関する研究だけでなく、子宮頸がんの死亡・浸潤がん罹患をエンドポイントとした研究の実施を勧める。

注1)　証拠のレベル・推奨グレードは、表3及び表4参照。

注2)　推奨グレードIは、現段階においてがん検診として実施するための証拠が不十分であることを意味するが、今後の研究成果によって将来的に判定が変更する可能性がある

注3) 子宮頸がん検診の不利益とは、偽陰性や偽陽性など不適切な結果だけではなく、陽性例に不要な精密検査が行われること、精神的不安、本来必要としない医療費が追加となることなどである。

また、たとえがんであっても精密検査や治療の結果重篤な偶発症を被ることや過剰診断(overdiagnosis)も不利益の範疇に入る。ただし、検査による医療事故や過誤そのものを意味するものではない。

注4)　細胞診によるスクリーニング後にトリアージとして行うHPV検査は本ガイドラインの対象外とした。

なお、細胞診異常症例に対するHPV検査によるトリアージについては、日本産婦人科医会から、細胞診判定のベセスダシステム2001による分類導入を含め、その運用の指針が示されている。

注5)　任意型検診において、特に若年者にHPV検査(単独法)あるいはHPV検査と細胞診の同時併用法を行う場合には慎重な対応が必要である。

表27　実施体制別子宮頸がん検診の推奨グレード

検診体制	対策型検診	任意型検診
	Population-based Screening	Opportunistic Screening
概要	対象集団全体の死亡率を下げる	個人の死亡リスクを下げる
具体例	老人保健事業による市町村の住民検診(集団・個別) 労働安全衛生法による法定健診に付加して行われるがん検診	検診機関や医療機関で行う人間ドックや総合健診
スクリーニング方法	推奨	
細胞診(従来法)	推奨する (推奨B)	推奨する (推奨B)
細胞診(液状検体法)	推奨する (推奨B)	推奨する (推奨B)
HPV検査を含む検診方法 1) HPV検査(単独法) 2) HPV検査と細胞診の同時併用法 3) HPV検査陽性者への細胞診トリアージ法	推奨しない (推奨Ⅰ)[注1)]	個人の判断による受診は妨げない (推奨Ⅰ)[注2)]

注1) 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。

注2) がん検診の提供者は、子宮頸がん死亡率減少効果が証明されていないこと、及び、当該検診による不利益について十分説明する責任を有する。

任意型検診として実施する場合には、効果が不明であることと不利益について十分説明する必要がある。その説明に基づく、個人の判断による受診は妨げない。

表28　HPV検査による検診の情報

項目	情報
検診方法	・HPV検査単独法 ・HPV検査と細胞診の併用法 ・トリアージ(細胞診後の再度の細胞診・コルポスコピー診･経過観察などの方針決定)
利益の可能性	・前がん病変であるCIN1やCIN2をより多く発見することから、浸潤がんの罹患を減少させる可能性がある ・信頼性の高い方法により子宮頸がんの死亡･浸潤がん減少を証明することができれば、対策型検診に取り入れることができる
不利益の可能性	・CIN1やCIN2などの前がん病変をより多く発見することから、過剰診断の可能性がある ・HPV検査陽性により精神的･心理的な負担がある
費用	・2009年3月にはHPV検査は保険収載されていない ・一部の医療機関などで自費負担での検査が行われている ・細胞診(従来法･液状検体法)と同時に検査ができることから、機会費用*が低減できる
検診の現状	・細胞診(従来法)による子宮頸がん検診は全国で実施されている ・HPV検査(細胞診との併用法、トリアージ)を用いた検診は、人間ドックや一部地域で住民検診として導入されている

*機会費用:資源を利用するのに最も望ましい代替利用法に等しい額

添付書類　1

添付書類1　採用文献リスト

No	AF	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year
10	4	Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T.	Natural history of dysplasia of the uterine cervix.	J Natl Cancer Inst	91	3	252-258	1999
25	1	Berget A.	Influence of population screening on morbidity and mortality of cancer of the uterine cervix in Maribo Amt.	Danish Medical Bulletin	26		91-100	1979
26	1	Aklimunnessa K, Mori M, Khan MM, Sakauchi F, Kubo T, Fujino Y, Suzuki S, Tokudome S, Tamakoshi A; JACC Study Group, Motohashi Y, Tsuji I, Nakamura Y, Iso H, Mikami H, Inaba Y, Hoshiyama Y, Suzuki H, Shimizu H, Toyoshima H, Wakai K, Ito Y, Hashimoto S, Kikuchi S, Koizumi A, Kawamura T, Watanabe Y, Miki T, Date C, Sakata K, Nose T, Hayakawa N, Yoshimura T, Shibata A, Okamoto N, Shino H, Ohno Y, Kitagawa T, Kuroki T, Tajima K.	日本人女性の子宮頸癌死亡率に対する子宮頸癌スクリーニングの有効性 (Effectiveness of Cervical Cancer Screening Over Cervical Cancer Mortality Among Japanese Women)	Japanese Journal of Clinical Oncology (0368-2811)	36	8	511-518	2006
27	1	Ronco G, Pilutti S, Patriarca S, Montanari G, Ghiringhello B, Volante R, Giordano L, Zanetti R, Mancini E, Segnan N; Turin Cervical Screening Working Group.	Impact of the introduction of organised screening for cervical cancer in Turin, Italy: cancer incidence by screening history 1992-98.	Br J Cancer	93	3	376-378	2005
28	1	Macgregor JE, Campbell MK, Mann EM, Swanson KY.	Screening for cervical intraepithelial neoplasia in north east Scotland shows fall in incidence and mortality from invasive cancer with concomitant rise in preinvasive disease.	Bmj	308	6941	1407-1411	1994
29	1	Sobue T, Suzuki T, Hashimoto S, Yokoi N, Fujimoto I.	A case-control study of the effectiveness of cervical cancer screening in Osaka, Japan.	Jpn J Cancer Res	79	12	1269-1275	1988
30	1	Macgregor JE, Moss SM, Parkin DM, Day NE.	A case-control study of cervical cancer screening in north east Scotland.	Br Med J (Clin Res Ed)	290	6481	1543-1546	1985
31	1	Yang B, Morrell S, Zuo Y, Roder D, Tracey E, Jelfs P.	A case-control study of the protective benefit of cervical screening against invasive cervical cancer in NSW women.	Cancer Causes Control	19	6	569-576	2008
32	1	Hernández-Avila M, Lazcano-Ponce EC, de Ruíz PA, Romieu I.	Evaluation of the cervical cancer screening programme in Mexico: a population-based case-control study.	Int J Epidemiol	27	3	370-376	1998

No	AF	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year
33	1	Sato S, Makino H, Yajima A, Fukao A.	Cervical cancer screening in Japan. A case-control study.	Acta Cytol	41	4	1103-1106	1997
34	1	Jiménez-Pérez M, Thomas DB.	Has the use of pap smears reduced the risk of invasive cervical cancer in Guadalajara, Mexico?	Int J Cancer	82	6	804-809	1999
35	1	Palli D, Carli S, Cecchini S, Venturini A, Piazzesi G, Buiatti E.	A centralised cytology screening programme for cervical cancer in Florence.	J Epidemiol Community Health	44	1	47-51	1990
36	1	Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, de Britton RC, Gaitan E, Tenorio F.	Screening for cervical cancer in Latin America: a case-control study.	Int J Epidemiol	21	6	1050-1056	1992
37	1	Celentano DD, Klassen AC, Weisman CS, Rosenshein NB.	Duration of relative protection of screening for cervical cancer.	Prev Med	18	4	411-422	1989
38	1	Makino H, Sato S, Yajima A, Komatsu S, Fukao A.	Evaluation of the effectiveness of cervical cancer screening: a case-control study in Miyagi, Japan.	Tohoku J Exp Med	175	3	171-178	1995
39	1	Magnus K, Langmark F, Andersen A.	Mass screening for cervical cancer in Ostfold county of Norway 1959-77.	Int J Cancer	39	3	311-316	1987
40	1	Hakama M, Joutsenlahti U, Virtanen A, Räsänen-Virtanen U.	Mass screenings for cervical cancer in Finland 1963-71. Organization, extent, and epidemiological implications.	Ann Clin Res	7	2	101-111	1975
41	1	Miller AB, Lindsay J, Hill GB.	Mortality from cancer of the uterus in Canada and its relationship to screening for cancer of the cervix.	Int J Cancer	17	5	602-612	1976
42	1	Aareleid T, Pukkala E, Thomson H, Hakama M.	Cervical cancer incidence and mortality trends in Finland and Estonia: a screened vs. an unscreened population.	Eur J Cancer	29A	5	745-749	1993
43	1	Johannesson G, Geirsson G, Day N.	The effect of mass screening in Iceland, 1965-74, on the incidence and mortality of cervical carcinoma.	Int J Cancer	21	4	418-425	1978
44	1	Anderson GH, Boyes DA, Benedet JL, Le Riche JC, Matisic JP, Suen KC, Worth AJ, Millner A, Bennett OM.	Organisation and results of the cervical cytology screening programme in British Columbia, 1955-85.	Br Med J	296	6627	975-978	1988
45	1	Pettersson F, Björkholm E, Nä slund I.	Evaluation of screening for cervical cancer in Sweden: trends in incidence and mortality 1958-1980.	Int J Epidemiol	14	4	521-527	1985
46	1	Duguid HL, Duncan ID, Currie J.	Screening for cervical intraepithelial neoplasia in Dundee and Angus 1962-81 and its relation with invasive cervical cancer.	Lancet	2	8463	1053-1056	1985

No	AF	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year
47	1	Lăără E, Day NE, Hakama M.	Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes.	Lancet	1	8544	1247-1249	1987
48	1	Free K, Roberts S, Bourne R, Dickie G, Ward B, Wright G, Hill B.	Cancer of the cervix--old and young, now and then.	Gynecol Oncol	43	2	129-136	1991
49	1	高長明, 黒石哲生, 広瀬加緒瑠, 富永祐民, 田島和雄.	子宮がん検診の効果と疫学的評価 -検診受診率と死亡率の変化率との関連性-.	日本公衛誌	39	10	784-788	1992
50	1	Levi F, La Vecchia C, Randimbison L, Te VC.	Incidence, mortality and survival from invasive cervical cancer in Vaud, Switzerland, 1974-1991.	Ann Oncol	5	8	747-752	1994
51	1	Sato S, Matsunaga G, Konno R, Yajima A.	Mass screening for cancer of the uterine cervix in Miyagi Prefecture, Japan. Effects and problems.	Acta Cytol	42	2	299-304	1998
52	1	Anttila A, Pukkala E, Söderman B, Kallio M, Nieminen P, Hakama M.	Effect of organised screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963-1995: recent increase in cervical cancer incidence.	Int J Cancer	83	1	59-65	1999
53	1	Vutuc C, Haidinger G, Waldhoer T, Ahmad F, Breitenecker G.	Prevalence of self-reported cervical cancer screening and impact on cervical cancer mortality in Austria.	Wien Klin Wochenschr	111	9	354-359	1999
54	1	Bulk S, Visser O, Rozendaal L, Verheijen RH, Meijer CJ.	Incidence and survival rate of women with cervical cancer in the Greater Amsterdam area.	Br J Cancer	89	5	834-839	2003
55	1	Comber H, Gavin A.	Recent trends in cervical cancer mortality in Britain and Ireland: the case for population-based cervical cancer screening.	Br J Cancer	91	11	1902-1904	2004
56	1	Sigurdsson K, Sigvaldason H.	Effectiveness of cervical cancer screening in Iceland, 1964-2002: a study on trends in incidence and mortality and the effect of risk factors.	Acta Obstet Gynecol Scand	85	3	343-349	2006
57	1	van der Aa MA, Pukkala E, Coebergh JW, Anttila A, Siesling S.	Mass screening programmes and trends in cervical cancer in Finland and the Netherlands.	Int J Cancer	122	8	1854-1858	2008
58	3	Yoshida Y, Sato S, Okamura C, Nishino Y, Yajima A.	Evaluating the accuracy of uterine cancer screening with the regional cancer registration system.	Acta Cytol	45	2	157-162	2001
59	3	Taylor S, Kuhn L, Dupree W, Denny L, De Souza M, Wright TC Jr.	Direct comparison of liquid-based and conventional cytology in a South African screening trial.	Int J Cancer	118	4	957-962	2006

No	AF	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year
60	3	Cochand-Priollet B, Cartier I, de Cremoux P, Le Galès C, Ziol M, Molinié V, Petitjean A, Dosda A, Merea E, Biaggi A, Gouget I, Arkwright S, Vacher-Lavenu MC, Vielh P, Coste J.	Cost-effectiveness of liquid-based cytology with or without hybrid-capture II HPV test compared with conventional Pap smears: a study by the French Society of Clinical Cytology.	Diagn Cytopathol	33	5	338-343	2005
61	**3**	Cecchini S, Piazzesi G, Carli S.	Sensitivity of the screening program for cervical cancer in the Florence District.	Gynecol Oncol	33	2	182-184	1989
62	3	Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, Ratnam S, Coutlée F, Franco EL; Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group.	Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer.	N Engl J Med	357	16	1579-1588	2007
63	3	Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, Radberg T, Strander B, Forslund O, Hansson BG, Hagmar B, Johansson B, Rylander E, Dillner J.	Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening.	J Natl Cancer Inst.	101	2	88-99	2009
64	3	Abulafia O, Pezzullo JC, Sherer DM.	Performance of ThinPrep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: a quantitative survey.	Gynecol Oncol	90	1	137-144	2003
65	3	Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, Szarewski A, Birembaut P, Kulasingam S, Sasieni P, Iftner T.	Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening.	Int J Cancer	119	5	1095-1101	2006
66	7	Ioka A, Tsukuma H, Ajiki W, Oshima A.	Influence of age on cervical cancer survival in Japan.	Jpn J Clin Oncol	35	8	464-469	2005
67	6&8	Bruinsma F, Lumley J, Tan J, Quinn M.	Precancerous changes in the cervix and risk of subsequent preterm birth.	BJOG	114	1	70-80	2007
68	6&8	El-Bastawissi AY, Becker TM, Daling JR.	Effect of cervical carcinoma in situ and its management on pregnancy outcome.	Obstet Gynecol	93	2	207-212	1999
69	6&8	Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM.	Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia.	Obstet Gynecol	109	2 Pt 1	309-313	2007
70	6&8	Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E.	Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis.	Lancet	367	9509	489-498	2006
71	6&8	Sjøborg KD, Vistad I, Myhr SS, Svenningsen R, Herzog C, Kloster-Jensen A, Nygård G, Hole S, Tanbo T.	Pregnancy outcome after cervical cone excision: a case-control study.	Acta Obstet Gynecol Scand	86	4	423-428	2007

No	AF	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year
72	6&8	Nøhr B, Tabor A, Frederiksen K, Kjaer SK.	Loop electrosurgical excision of the cervix and the subsequent risk of preterm delivery.	Acta Obstet Gynecol Scand	86	5	596-603	2007
73	6&8	Tan L, Pepra E, Haloob RK.	The outcome of pregnancy after large loop excision of the transformation zone of the cervix.	J Obstet Gynaecol	24	1	25-27	2004
74	6&8	Dunn TS, Ginsburg V, Wolf D.	Loop-cone cerclage in pregnancy: a 5-year review.	Gynecol Oncol	90	3	577-580	2003
75	6&8	Cruickshank ME, Flannelly G, Campbell DM, Kitchener HC.	Fertility and pregnancy outcome following large loop excision of the cervical transformation zone.	Br J Obstet Gynaecol	102	6	467-470	1995
76	6&8	Ferenczy A, Choukroun D, Falcone T, Franco E.	The effect of cervical loop electrosurgical excision on subsequent pregnancy outcome: North American experience.	Am J Obstet Gynecol	172	4 Pt 1	1246 - 1250	1995
77	3	Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Rådberg T, Ryd W.	Liquid-based cytology versus conventional Papanicolaou smear in an organized screening program : a prospective randomized study.	Cancer	111	5	285-291	2007
78	3	Belinson JL, Pan QJ, Biscotti C, Wu LY, Pretorius RG, Li L, Elson P, Rong SD, Zhang WH, Qiao YL.	Primary screening with liquid-based cytology in an unscreened population in rural China, with an emphasis on reprocessing unsatisfactory samples.	Acta Cytol	46	3	470-474	2002
79	3	Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, Råberg T, Strander B, Johansson B, Forslund O, Hansson BG, Rylander E, Dillner J.	Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer.	N Engl J Med	357	16	1589 - 1597	2007
80	3	Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, Minucci D, Naldoni C, Rizzolo R, Schincaglia P, Volante R, Zappa M, Zorzi M, Cuzick J, Segnan N; New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group.	Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test.	J Natl Cancer Inst	100	7	492-501	2008
81	3	Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L, De Lillo M, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Segnan N, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M, Cuzick J; New Technologies for Cervical Cancer screening Working Group.	Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial.	Lancet Oncol	7	7	547-555	2006

No	AF	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year
82	3	Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, Folicaldi S, Gillio-Tos A, Nardo G, Naldoni C, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M, Cuzick J; New Technologies for Cervical Cancer Working Group.	Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial.	J Natl Cancer Inst	98	11	765-774	2006
83	3	Bulkmans NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S, Voorhorst FJ, Verheijen RH, van Groningen K, Boon ME, Ruitinga W, van Ballegooijen M, Snijders PJ, Meijer CJ.	Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial.	Lancet	370	9601	1764 - 1772	2007
84	3	Kotaniemi-Talonen L, Anttila A, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, Hakama M, Nieminen P.	Screening with a primary human papillomavirus test does not increase detection of cervical cancer and intraepithelial neoplasia 3.	Eur J Cancer	44	4	565-571	2008
85	3	Guillaud M, Benedet JL, Cantor SB, Staerkel G, Follen M, MacAulay C.	DNA ploidy compared with human papilloma virus testing (Hybrid Capture II) and conventional cervical cytology as a primary screening test for cervical high-grade lesions and cancer in 1555 patients with biopsy confirmation.	Cancer	107	2	309-318	2006
86	3	Bulk S, Bulkmans NW, Berkhof J, Rozendaal L, Boeke AJ, Verheijen RH, Snijders PJ, Meijer CJ.	Risk of high-grade cervical intra-epithelial neoplasia based on cytology and high-risk HPV testing at baseline and at 6-months.	Int J Cancer	121	2	361-367	2007
87	3	Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistritza S, Kühne-Heid R, Nindl I, Müller B, Haerting J, Dürst M.	Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy.	Int J Cancer	89	6	529-534	2000
88	3	Sankaranarayanan R, Chatterji R, Shastri SS, Wesley RS, Basu P, Mahe C, Muwonge R, Seigneurin D, Somanathan T, Roy C, Kelkar R, Chinoy R, Dinshaw K, Mandal R, Amin G, Goswami S, Pal S, Patil S, Dhakad N, Frappart L, Fontaniere B.	Accuracy of human papillomavirus testing in primary screening of cervical neoplasia: results from a multicenter study in India.	Int J Cancer	112	2	341-347	2004
89	3	Cuzick J, Szarewski A, Mesher D, Cadman L, Austin J, Perryman K, Ho L, Terry G, Sasieni P, Dina R, Soutter WP.	Long-term follow-up of cervical abnormalities among women screened by HPV testing and cytology-Results from the Hammersmith study.	Int J Cancer	122	10	2294 - 2300	2008

添付書類　2

添付書類2　最終追加文献リスト

No	AF	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year
10	4	Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T.	Natural history of dysplasia of the uterine cervix.	J Natl Cancer Inst	91	3	252-258	1999
25	1	Berget A	Influence of population screening on morbidity and mortality of cancer of the uterine cervix in Maribo Amt.	Danish Medical Bulletin	26		91-100	1979
40	1	Hakama M, Joutsenlahti U, Virtanen A, Räsänen-Virtanen U.	Mass screenings for cervical cancer in Finland 1963-71. Organization, extent, and epidemiological implications.	Ann Clin Res	7	2	101-111	1975
41	1	Miller AB, Lindsay J, Hill GB.	Mortality from cancer of the uterus in Canada and its relationship to screening for cancer of the cervix.	Int J Cancer	17	5	602-612	1976
42	1	Aareleid T, Pukkala E, Thomson H, Hakama M.	Cervical cancer incidence and mortality trends in Finland and Estonia: a screened vs. an unscreened population.	Eur J Cancer	29A	5	745-749	1993
43	1	Johannesson G, Geirsson G, Day N.	The effect of mass screening in Iceland, 1965-74, on the incidence and mortality of cervical carcinoma.	Int J Cancer	21	4	418-425	1978
44	1	Anderson GH, Boyes DA, Benedet JL, Le Riche JC, Matisic JP, Suen KC, Worth AJ, Millner A, Bennett OM.	Organisation and results of the cervical cytology screening programme in British Columbia, 1955-85.	Br Med J (Clin Res Ed)	296	6627	975-978	1988
58	3	Yoshida Y, Sato S, Okamura C, Nishino Y, Yajima A.	Evaluating the accuracy of uterine cancer screening with the regional cancer registration system.	Acta Cytol	45	2	157-162	2001
63	3	Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, Radberg T, Strander B, Forslund O, Hansson BG, Hagmar B, Johansson B, Rylander E, Dillner J.	Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening.	J Natl Cancer Inst.	101	2	88-99	2009
67	6&8	Bruinsma F, Lumley J, Tan J, Quinn M.	Precancerous changes in the cervix and risk of subsequent preterm birth.	BJOG	114	1	70-80	2007
70	6&8	Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E.	Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis.	Lancet	367	9509	489-98	2006

添付書類　3

添付書類3A 非採用文献リスト(A) 英文126+和文5＝131文献

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year
1	Legood R, Gray A, Wolstenholme J, Moss S.	Lifetime effects, costs, and cost effectiveness of testing for human papillomavirus to manage low grade cytological abnormalities: results of the NHS pilot studies.	BMJ	332	7533	79-85	2006
2	Woo PP, Thach TQ, Choy ST, McGhee SM, Leung GM.	Modelling the impact of population-based cytologic screening on cervical cancer incidence and mortality in Hong Kong: an age--period--cohort approach.	Br J Cancer	93	9	1077-1083	2005
3	Fraser A, Hellmann S, Leibovici L, Levavi H.	Screening for cervical cancer--an evidence-based approach.	Eur J Gynaecol Oncol	26	4	372-5	2005
4	Flores Y, Bishai D, Lazcano E, Shah K, Lörincz A, Hernández M, Salmerón J.	Improving cervical cancer screening in Mexico: results from the Morelos HPV Study.	Salud Publica Mex	45	Suppl 3	S388-S398	2003
5	Patnick J.	Cervical cancer screening in England.	Eur J Cancer	36	17	2205-2208	2000
6	Eddy DM.	Screening for cervical cancer.	Ann Intern Med	113	3	214-226	1990
7	Anttila A, Hakama M, Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P.	Alternative technologies in cervical cancer screening: a randomised evaluation trial.	BMC Public Health	6		252	2006
8	Carter J, Sim J, Land R, Dalrymple C, Abdel-Hadi M, Pather S.	Recurrence after treatment for high-grade dysplasia: should we modify our post-treatment surveillance protocols?	Aust N Z J Obstet Gynaecol	46	4	360-362	2006
9	Leman RF, Espey D, Cobb N.	Invasive cervical cancer among American Indian women in the Northern Plains, 1994-1998: incidence, mortality, and missed opportunities.	Public Health Rep	120	3	283-287	2005
10	Sherman ME, Wang SS, Carreon J, Devesa SS.	Mortality trends for cervical squamous and adenocarcinoma in the United States. Relation to incidence and survival.	Cancer	103	6	1258-1264	2005
11	Blake G, Hanchard B, Gibson T, Wolff C, Samuels E, Waugh N, Simpson D.	Gynaecologic cancer incidence, Kingston and St Andrew, Jamaica, 1973-1997, and gynaecologic cancer mortality, Jamaica, 1999.	West Indian Med J	52	4	273-277	2003
12	Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, Lacey JV Jr, Devesa S.	Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000.	Cancer	100	5	1035-1044	2004

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year
13	Raffle AE, Alden B, Quinn M, Babb PJ, Brett MT.	Outcomes of screening to prevent cancer: analysis of cumulative incidence of cervical abnormality and modelling of cases and deaths prevented.	BMJ	326	7395	901	2003
14	Simcock B, Sykes P, Laney M.	The impact of the National Cervical Screening Programme on the presentation of cancer of the cervix in Canterbury.	N Z Med J	114	1138	378-380	2001
15	Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR.	The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States--a 24-year population-based study.	Gynecol Oncol	78	2	97-105	2000
16	Gatta G, Capocaccia R, Hakulinen T, Sant M, Verdecchia A, De Angelis G, Micheli A, Berrino F.	Variations in survival for invasive cervical cancer among European women, 1978-89. EUROCARE Working Group.	Cancer Causes Control	10	6	575-581	1999
17	Jansson A, Gustafsson M, Wilander E.	Efficiency of cytological screening for detection of cervical squamous carcinoma. A study in the county of Uppsala 1991-1994.	Ups J Med Sci	103	2	147-154	1998
18	Bailie RS, Selvey CE, Bourne D, Bradshaw D.	Trends in cervical cancer mortality in South Africa.	Int J Epidemiol	25	3	488-493	1996
19	Levi F, La Vecchia C, Te VC, Gutzwiller F.	Incidence of invasive cervical cancer in the Swiss canton of Vaud, and a note on screening.	J Epidemiol Community Health	43	2	121-124	1989
20	Anderson GH, Boyes DA, Benedet JL, Le Riche JC, Matisic JP, Suen KC, Worth AJ, Millner A, Bennett OM.	Organisation and results of the cervical cytology screening programme in British Columbia, 1955-85.	Br Med J (Clin Res Ed)	296	6627	975-978	1988
21	Benedet JL, Anderson GH, Matisic JP.	A comprehensive program for cervical cancer detection and management.	Am J Obstet Gynecol	166	4	1254-1259	1992
22	Luke C, Nguyen AM, Heard A, Kenny B, Shorne L, Roder D.	Benchmarking epidemiological characteristics of cervical cancer in advance of change in screening practice and commencement of vaccination.	Aust N Z J Public Health	31	2	149-154	2007
23	Helfand M, O'Connor GT, Zimmer-Gembeck M, Beck JR.	Effect of the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA '88) on the incidence of invasive cervical cancer.	Med Care	30	12	1067-1082	1992
24	van Ballegooijen M, van den Akker-van Marle ME, Warmerdam PG, Meijer CJ, Walboomers JM, Habbema JD.	Present evidence on the value of HPV testing for cervical cancer screening: a model-based exploration of the (cost-)effectiveness.	Br J Cancer	76	5	651-657	1997

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year
25	Johnson K.	Periodic health examination, 1995 update: 1. Screening for human papillomavirus infection in asymptomatic women. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination.	Cmaj	152	4	483-493	1995
26	Stenvall H, Wikström I, Backlund I, Wilander E.	Accuracy of HPV testing of vaginal smear obtained with a novel self-sampling device.	Acta Obstet Gynecol Scand	86	1	16-21	2007
27	Pagano R, Chanen W, Rome RM, Johnstone NR.	The significance of human papilloma virus atypia ('wart virus infection') found alone on cervical cytology screening.	Aust N Z J Obstet Gynaecol	27	2	136-139	1987
28	Mitchell H, Drake M, Medley G.	Prospective evaluation of risk of cervical cancer after cytological evidence of human papilloma virus infection.	Lancet	1	8481	573-575	1986
29	Jenkins D, Sherlaw-Johnson C, Gallivan S.	Can papilloma virus testing be used to improve cervical cancer screening?	Int J Cancer	65	6	768-773	1996
30	Siemens FC, Boon ME, Kuypers JC, Kok LP.	Population-based cervical screening with a 5-year interval in The Netherlands. Stabilization of the incidence of squamous cell carcinoma and its precursor lesions in the screened population.	Acta Cytol	48	3	348-354	2004
31	d'Ottaviano-Morelli MG, Zeferino L, Cecatti JG, Terrabuio DR, Martinez EZ.	Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma based on cytological screening in the region of Campinas, São Paulo, Brazil.	Cad Saude Publica	20	1	153-159	2004
32	Benard VB, Eheman CR, Lawson HW, Blackman DK, Anderson C, Helsel W, Thames SF, Lee NC.	Cervical screening in the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program, 1995-2001.	Obstet Gynecol	103	3	564-571	2004
33	Chan PG, Sung HY, Sawaya GF.	Changes in cervical cancer incidence after three decades of screening US women less than 30 years old.	Obstet Gynecol	102	4	765-773	2003
34	Nieminen P, Hakama M, Viikki M, Tarkkanen J, Anttila A.	Prospective and randomised public-health trial on neural network-assisted screening for cervical cancer in Finland: results of the first year.	Int J Cancer	103	3	422-426	2003
35	Cornelison TL, Montz FJ, Bristow RE, Chou B, Bovicelli A, Zeger SL.	Decreased incidence of cervical cancer in medicare-eligible California women.	Obstet Gynecol	100	1	79-86	2002
36	Prevost TC, Spiegelhalter DJ, Duffy SW.	Use of person-years of CIN III exposure as a surrogate outcome measure in cervical cancer screening trials.	J Epidemiol Biostat	4	1	19-29	1999

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year
37	Levi F, Randimbison L, La Vecchia C, Franceschi S.	Incidence of invasive cancers following carcinoma in situ of the cervix.	Br J Cancer	74	8	1321-1323	1996
38	Morrison BJ, Coldman AJ, Boyes DA, Anderson GH.	Forty years of repeated screening: the significance of carcinoma in situ.	Br J Cancer	74	5	814-819	1996
39	Gatta G, Bottini GM, Lampertico P, Sant M, Lualdi M, Berrino F.	The effect of cytological screening on cervical neoplasia in the Italian province of Varese.	Tumori	78	5	295-299	1992
40	Quantin C, Dusserre L, Montaud AM, Mottot C, Feldman JP.	A model for quality assessment in cervical cytology used as a screening test.	Qual Assur Health Care	4	2	105-113	1992
41	Schairer C, Brinton LA, Devesa SS, Ziegler RG, Fraumeni JF Jr.	Racial differences in the risk of invasive squamous-cell cervical cancer.	Cancer Causes Control	2	5	283-290	1991
42	Costa MJ, Grimes C, Tackett E, Naib ZM.	Cervicovaginal cytology in an indigent population. Comparison of results for 1964, 1981 and 1989.	Acta Cytol	35	1	51-56	1991
43	MacCormac L, Lew W, King G, Allen PW.	Gynaecological cytology screening in South Australia: a 23-year experience.	Med J Aust	149	10	530-536	1988
44	Pettersson F, Näslund I, Malker B.	Evaluation of the effect of Papanicolaou screening in Sweden: record linkage between a central screening registry and the National Cancer Registry.	IARC Sci Publ		76	91-105	1986
45	Parkin DM, Nguyen-Dinh X, Day NE.	The impact of screening on the incidence of cervical cancer in England and Wales.	Br J Obstet Gynaecol	92	2	150-157	1985
46	You K, Liang X, Qin F, Guo Y, Geng L.	High-risk human papillomavirus DNA testing and high-grade cervical intraepithelial lesions.	Aust N Z J Obstet Gynaecol	47	2	141-144	2007
47	星 和彦, 涌坂 俊明, 佐藤 滋, 佐藤 章, 東岩井 久, 及川 洋恵, 伊藤 圭子.	子宮頸癌検診における異型上皮follow up症例の検討	日本臨床細胞学会雑誌	25	3	441-449	1986
48	International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer.	Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies.	Int J Cancer	120	4	885-891	2007

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year
49	Abe Y, Ito K, Okamura C, Niikura H, Terada Y, Murakami T, Takano T, Ozawa N, Nagai H, Wada Y, Uehara S, Watanabe T, Tanigawara S, Wagatsuma S, Yoshida Y, Igarashi T, Suzuki M, Nakagawa K, Okamura K, Yaegashi N.	Cervical cytologic examination during physical checkup of pregnant women: cervical cancer screening in women under the age of thirty.	Tohoku J Exp Med	204	3	221-228	2004
50	Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJ, Snijders P, Bosch FX, de Sanjosé S, Muñoz N; IARC Multi-centre Cervical Cancer Study Group.	Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case--control study.	Cancer Causes Control	14	9	805-814	2003
51	Raab SS, Bishop NS, Zaleski MS.	Long-term outcome and relative risk in women with atypical squamous cells of undetermined significance.	Am J Clin Pathol	112	1	57-62	1999
52	Herbert A, Gregory M, Wagstaff HF.	Follow up of women with a history of mildly abnormal cervical smears which have returned to normal without treatment.	Cytopathology	5	3	177-183	1994
53	Fletcher A, Metaxas N, Grubb C, Chamberlain J.	Four and a half year follow up of women with dyskaryotic cervical smears.	Bmj	301	6753	641-644	1990
54	Mannino JR.	Natural history of false-negative papanicolaou smears: a prospective study using screening colposcopy in addition to cytology.	J Am Osteopath Assoc	98	10	542-546	1998
55	Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Hansson BG, Rylander E, Dillner J.	HPV type-specific risks of high-grade CIN during 4 years of follow-up: a population-based prospective study.	Br J Cancer	97	1	129-132	2007
56	Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucort-Boulch D, Wheeler CM; ALTS Group.	A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion.	J Infect Dis	195	11	1582-1589	2007
57	Guo M, Sneige N, Silva EG, Jan YJ, Cogdell DE, Lin E, Luthra R, Zhang W.	Distribution and viral load of eight oncogenic types of human papillomavirus (HPV) and HPV 16 integration status in cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma.	Mod Pathol	20	2	256-266	2007
58	Kirschner B, Simonsen K, Junge J.	Comparison of conventional Papanicolaou smear and SurePath liquid-based cytology in the Copenhagen population screening programme for cervical cancer.	Cytopathology	17	4	187–194	2006
59	Mayrand MH, Duarte-Franco E, Coutlée F, Rodrigues I, Walter SD, Ratnam S, Franco EL; CCCaST Study Group.	Randomized controlled trial of human papillomavirus testing versus Pap cytology in the primary screening for cervical cancer precursors: design, methods and preliminary accrual results of the Canadian cervical cancer screening trial (CCCaST).	Int J Cancer	119	3	615-623	2006

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year
60	Lörincz AT.	Screening for cervical cancer: new alternatives and research.	Salud Publica Mex	45	Suppl 3	S376-387	2003
61	Hutchinson ML, Berger BM, Farber FL.	Clinical and cost implications of new technologies for cervical cancer screening: the impact of test sensitivity.	Am J Manag Care	6	7	766-780	2000
62	Sigurdsson K.	Quality assurance in cervical cancer screening: the Icelandic experience 1964-1993.	Eur J Cancer	31A	5	728-734	1995
63	[No authors listed]	Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. IARC Working Group on evaluation of cervical cancer screening programmes.	Br Med J (Clin Res Ed)	293	6548	659-664	1986
64	Rozendaal L, Walboomers JM, van der Linden JC, Voorhorst FJ, Kenemans P, Helmerhorst TJ, van Ballegooijen M, Meijer CJ.	PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytomorphologically normal cervical smears.	Int J Cancer	68	6	766-769	1996
65	太田 さなえ，永井 宣隆，谷本 博利，藤本 英夫，大浜 紘三，藤原 篤.	Polymerase Chain Reaction法による子宮頸部擦過細胞のHPV DNA診断	日本臨床細胞学会雑誌	30	6	1063-1067	1991
66	Werner CL, Griffith WF 3rd, Ashfaq R, Gossett D, Wilkinson E, Raab S, Bambot S, Mongin D, Faupel M.	Comparison of human papilloma virus testing and spectroscopy combined with cervical cytology for the detection of high-grade cervical neoplasia.	J Low Genit Tract Dis	11	2	73-79	2007
67	Jeng CJ, Phdl, Ko ML, Ling QD, Shen J, Lin HW, Tzeng CR, Ho CM, Chien TY, Chen SC.	Prevalence of cervical human papillomavirus in Taiwanese women.	Clin Invest Med	28	5	261-266	2005
68	Dew JE, Athanasatos P, Hacker NF.	The significance of mild squamous atypia on cytology.	Aust N Z J Obstet Gynaecol	35	4	443-445	1995
69	Nygård JF, Nygård M, Skare GB, Thoresen SO.	Pap smear screening in women under 30 in the Norwegian Coordinated Cervical Cancer Screening Program, with a comparison of immediate biopsy vs Pap smear triage of moderate dysplasia.	Acta Cytol	50	3	295-302	2006
70	Cuzick J, Szarewski A, Terry G, Ho L, Hanby A, Maddox P, Anderson M, Kocjan G, Steele ST, Guillebaud J.	Human papillomavirus testing in primary cervical screening.	Lancet	345	8964	1533-1536	1995
71	Proca DM, Williams JD, Rofagha S, Tranovich VL, Keyhani-Rofagha S.	Improved rate of high-grade cervical intraepithelial neoplasia detection in human papillomavirus DNA hybrid capture testing.	Anal Quant Cytol Histol	29	4	264-270	2007

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year
72	Solomon D, Stoler M, Jeronimo J, Khan M, Castle P, Schiffman M.	Diagnostic utility of endocervical curettage in women undergoing colposcopy for equivocal or low-grade cytologic abnormalities.	Obstet Gynecol	110	2 Pt 1	288-295	2007
73	Szarewski A, Cadman L, Mallett S, Austin J, Londesborough P, Waller J, Wardle J, Altman DG, Cuzick J.	Human papillomavirus testing by self-sampling: assessment of accuracy in an unsupervised clinical setting.	J Med Screen	14	1	34-42	2007
74	Girianelli VR, Thuler LC, Szklo M, Donato A, Zardo LM, Lozana JA, Almeida Neto OF, Carvalho AC, Matos JH, Figueiredo V.	Comparison of human papillomavirus DNA tests, liquid-based cytology and conventional cytology for the early detection of cervix uteri cancer.	Eur J Cancer Prev	15	6	504-510	2006
75	Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré LM, Esteve R, Quinto L, Campo E, Pahisa J, Ordi J.	Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3.	Gynecol Oncol	103	2	631-636	2006
76	Pajtler M, Audy-Jurković S, Skopljanac-Macina L, Antulov J, Barisić A, Milicić-Juhas V.	Rapid cervicovaginal smear screening: method of quality control and assessing individual cytotechnologist performance.	Cytopathology	17	3	121-126	2006
77	Lee JM, Kelly D, Gravitt PE, Fansler Z, Maksem JA, Clark DP.	Validation of a low-cost, liquid-based screening method for cervical intraepithelial neoplasia.	Am J Obstet Gynecol	195	4	965-970	2006
78	Bergeron C, Cas F, Fagnani F, Didailler-Lambert F, Poveda JD.	Human papillomavirus testing with a liquid-based system: feasibility and comparison with reference diagnoses.	Acta Cytol	50	1	16-22	2006
79	Longatto-Filho A, Maeda MY, Erzen M, Branca M, Roteli-Martins C, Naud P, Derchain SF, Hammes L, Matos J, Gontijo R, Sarian LO, Lima TP, Tatti S, Syrjänen S, Syrjänen K.	Conventional Pap smear and liquid-based cytology as screening tools in low-resource settings in Latin America: experience of the Latin American screening study.	Acta Cytol	49	5	500-506	2005
80	Wu S, Meng L, Wang S, Ma D.	A comparison of four screening methods for cervical neoplasia.	Int J Gynaecol Obstet	91	2	189-193	2005
81	Irvin W, Evans SR, Andersen W, Jazaeri A, Taylor P, Stoler M, Pastore L, Rice L.	The utility of HPV DNA triage in the management of cytological AGC.	Am J Obstet Gynecol	193	2	559-565; discussion 565-	2005
82	Howard M, Sellors JW, Lytwyn A, Roth P, Mahony JB.	Combining human papillomavirus testing or cervicography with cytology to detect cervical neoplasia.	Arch Pathol Lab Med	128	11	1257-1262	2004
83	Fremont-Smith M, Marino J, Griffin B, Spencer L, Bolick D.	Comparison of the SurePath liquid-based Papanicolaou smear with the conventional Papanicolaou smear in a multisite direct-to-vial study.	Cancer	102	5	269-279	2004

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year
84	Dalstein V, Riethmuller D, Sautière JL, Prétet JL, Kantelip B, Schaal JP, Mougin C.	Detection of cervical precancer and cancer in a hospital population; benefits of testing for human papillomavirus.	Eur J Cancer	40	8	1225-1232	2004
85	Renshaw AA, Mody DR, Lozano RL, Volk EE, Walsh MK, Davey DD, Birdsong GG.	Detection of adenocarcinoma in situ of the cervix in Papanicolaou tests: comparison of diagnostic accuracy with other high-grade lesions.	Arch Pathol Lab Med	128	2	153-157	2004
86	Qureshi MN, Rudelli RD, Tubbs RR, Biscotti CV, Layfield LJ.	Role of HPV DNA testing in predicting cervical intraepithelial lesions: comparison of HC HPV and ISH HPV.	Diagn Cytopathol	29	3	149-155	2003
87	Massad LS, Collins YC.	Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology.	Gynecol Oncol	89	3	424-428	2003
88	Uyar DS, Eltabbakh GH, Mount SL.	Positive predictive value of liquid-based and conventional cervical Papanicolaou smears reported as malignant.	Gynecol Oncol	89	2	227-232	2003
89	Lorenzato M, Bory JP, Cucherousset J, Nou JM, Bouttens D, Thil C, Dez F, Evrard G, Quereux C, Birembaut P, Clavel C.	Usefulness of DNA ploidy measurement on liquid-based smears showing conflicting results between cytology and high-risk human papillomavirus typing.	Am J Clin Pathol	118	5	708-713	2002
90	Hong IS, Marshalleck J, Williams RH, Gaiter TE, Mielzynska-Lohnas I, Kim K.	Comparative analysis of a liquid-based Pap test and concurrent HPV DNA assay of residual samples. A study of 608 cases.	Acta Cytol	46	5	828-834	2002
91	Herbst AL, Pickett KE, Follen M, Noller KL.	The management of ASCUS cervical cytologic abnormalities and HPV testing: a cautionary note.	Obstet Gynecol	98	5 Pt 1	849-851	2001
92	Carozzi F, Ronco G, Confortini M, Noferini D, Maddau C, Ciatto S, Segnan N.	Prediction of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in cytologically normal women by human papillomavirus testing.	Br J Cancer	83	11	1462-1467	2000
93	Shlay JC, Dunn T, Byers T, Barón AE, Douglas JM Jr.	Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 using risk assessment and human papillomavirus testing in women with atypia on papanicolaou smears.	Obstet Gynecol	96	3	410-416	2000
94	Lin CT, Tseng CJ, Chou HH, Huang KG, Chang TC, Lai HH, Soong YK.	High-risk human papillomavirus deoxyribonucleic acid as an adjunct marker in cervical cytology.	Changgeng Yi Xue Za Zhi	22	3	409-415	1999
95	Cruickshank ME, Buchan S, Melvin WT, Kitchener HC.	Human papillomavirus type 16 and 18 detection in the management of mild dyskaryosis.	Br J Obstet Gynaecol	106	9	969-976	1999

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year
96	Nyirjesy I, Billingsley FS, Forman MR..	Evaluation of atypical and low-grade cervical cytology in private practice.	Obstet Gynecol	92	4 Pt 1	601-607	1998
97	Pete I, Tóth V, Bösze P.	The value of colposcopy in screening cervical carcinoma.	Eur J Gynaecol Oncol	19	2	120-122	1998
98	Ferris DG, Wright TC Jr, Litaker MS, Richart RM, Lorincz AT, Sun XW, Woodward L.	Comparison of two tests for detecting carcinogenic HPV in women with Papanicolaou smear reports of ASCUS and LSIL.	J Fam Pract	46	2	136-141	1998
99	Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Philippe E.	Colposcopy and directed biopsy reliability during pregnancy: a cohort study.	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	62	1	31-36	1995
100	Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH, Sherman ME, Cullen A, Kurman RJ.	Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance.	Am J Obstet Gynecol	172	3	946-954	1995
101	Wright TC Jr, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Van Devanter N, Sun XW.	Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. New York Cervical Disease Study.	Obstet Gynecol	84	4	591-597	1994
102	Edebiri AA.	The relative significance of colposcopic descriptive appearances in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia.	Int J Gynaecol Obstet	33	1	23-29	1990
103	Andersen W, Frierson H, Barber S, Tabbarah S, Taylor P, Underwood P.	Sensitivity and specificity of endocervical curettage and the endocervical brush for the evaluation of the endocervical canal.	Am J Obstet Gynecol	159	3	702-707	1988
104	Mount S, Harmon M, Eltabbakh G, Uyar D, Leiman G.	False positive diagnosis in conventional and liquid-based cervical specimens.	Acta Cytol	48	3	363-371	2004
105	Geldenhuys L, Murray ML.	Sensitivity and specificity of the Pap smear for glandular lesions of the cervix and endometrium.	Acta Cytol	51	1	47-50	2007
106	山崎洋, 笹川寿之, 井上正樹.	高リスク型HPV検査による子宮頸癌スクリーニング	日本性感染症学会誌 (0917-0324)	13	1	118-123	2002
107	Datta SD, Koutsky LA, Ratelle S, Unger ER, Shlay J, McClain T, Weaver B, Kerndt P, Zenilman J, Hagensee M, Suhr CJ, Weinstock H.	Human papillomavirus infection and cervical cytology in women screened for cervical cancer in the United States, 2003-2005.	Ann Intern Med	148	7	493-500	2008

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year
108	Vassilakos P, Schwartz D, de Marval F, Yousfi L, Broquet G, Mathez-Loic F, Campana A, Major A.	Biopsy-based comparison of liquid-based, thin-layer preparations to conventional Pap smears.	J Reprod Med	45	1	11-16	2000
109	Kainz C, Tempfer C, Gitsch G, Heinzl H, Reinthaller A, Breitenecker G.	Influence of age and human papillomavirus-infection on reliability of cervical cytopathology.	Arch Gynecol Obstet	256	1	23-28	1995
110	松浦祐介, 川越俊典, 土岐尚之, 柏村正道.	【子宮頸部初期病変における治療と細胞診】子宮頸部初期病変の保存的治療　円錐切除術の有用性と細胞診の役割	日本臨床細胞学会雑誌(0387-1193)	42	5	363-370	2003
111	Livasy CA, Moore DT, Van Le L.	The clinical significance of a negative loop electrosurgical cone biopsy for high-grade dysplasia.	Obstet Gynecol	104	2	250-254	2004
112	Lee SW, Suh CO, Chung EJ, Kim GE.	Dose optimization of fractionated external radiation and high-dose-rate intracavitary brachytherapy for FIGO stage IB uterine cervical carcinoma.	Int J Radiat Oncol Biol Phys	52	5	1338-1344	2002
113	Fujiwaki R, Iida K, Ohnishi Y, Watanabe Y, Ryuko K, Takahashi K, Miyazaki K.	Intra-arterial neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery and radiotherapy for stage IIb cervical carcinoma.	Anticancer Res	17	5B	3751-3755	1997
114	Benedetti-Panici P, Maneschi F, Cutillo G, Greggi S, Salerno MG, Amoroso M, Scambia G, Mancuso S.	Modified type IV-V radical hysterectomy with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in the treatment of patients with stage III cervical carcinoma. Feasibility, technique, and clinical results.	Cancer	78	11	2359-2365	1996
115	Brown RC, Raaphorst GP, Danjoux CE, Drouin P.	Multiorgan fatal chronic complications following radiation treatment for cancer of the cervix--results of fibroblast assay.	Gynecol Oncol	61	1	116-121	1996
116	Saito M, Kondo A, Kato T, Kobayashi M, Miyake K.	Radiation-induced urothelial carcinoma.	Urol Int	56	4	254-255	1996
117	Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N, Narumi Y, Teshima T, Inoue T.	Prophylactic irradiation of para-aortic lymph nodes in carcinoma of the uterine cervix. A prospective randomized study.	Strahlenther Onkol	171	11	655-660	1995
118	Rotman M, Pajak TF, Choi K, Clery M, Marcial V, Grigsby PW, Cooper J, John M.	Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IIA cervical carcinomas. Ten-year treatment results of RTOG 79-20.	Jama	274	5	387-393	1995
119	Piver M, Khalil M, Emrich LJ.	Hydroxyurea plus pelvic irradiation versus placebo plus pelvic irradiation in nonsurgically staged stage IIIB cervical cancer.	J Surg Oncol	42	2	120-125	1989

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year
120	Bernardini M, Barrett J, Seaward G, Covens A.	Pregnancy outcomes in patients after radical trachelectomy.	Am J Obstet Gynecol	189	5	1378-1382	2003
121	Perez CA, Grigsby PW, Chao KS, Mutch DG, Lockett MA.	Tumor size, irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma of uterine cervix.	Int J Radiat Oncol Biol Phys	41	2	307-317	1998
122	Ogino I, Okamoto N, Ono Y, Kitamura T, Nakayama H.	Pelvic insufficiency fractures in postmenopausal woman with advanced cervical cancer treated by radiotherapy.	Radiother Oncol	68	1	61-67	2003
123	van Oortmarssen GJ, Habbema JD, van Ballegooijen M.	Predicting mortality from cervical cancer after negative smear test results.	Bmj	305	6851	449-451	1992
124	Charkviani L, Charkviani T, Natenadze N, Tsitsishvili Z.	Cervical carcinoma and pregnancy.	Clin Exp Obstet Gynecol	30	1	19-22	2003
125	Wakita K, Izumi T, Kuramoto H, Sasaki N, Shimada N.	Pregnancy after laser therapy for the treatment of uterine cervical neoplasia.	J Clin Laser Med Surg	8	5	71-76	1990
126	小越和栄, 内藤みち子, 青山美奈子, 小松原秀一.	新潟県がん登録による5年生存率からみたがん検診の評価.	新潟県医師会報(0912-2796)	660		2-7	2005
127	Mazouni C, Porcu G, Haddad O, Dalès JP, Taranger-Charpin C, Piana L, Bonnier P.	Conservative treatment of cervical intraepithelial neoplasia using a cold-knife section technique.	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	121	1	86-93	2005
128	Eddy GL, Spiegel GW, Creasman WT.	Adverse effect of electrosurgical loop excision on assignment of FIGO stage in cervical cancer: report of two cases.	Gynecol Oncol	55	2	313-317	1994
129	Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Lolis E, Papanikou E, Malamou-Mitsi V, Agnantis NJ.	Delivery outcomes following loop electrosurgical excision procedure for microinvasive (FIGO stage IA1) cervical cancer.	Gynecol Oncol	86	1	10-13	2002
130	Choi NW, Nelson NA.	Results from a cervical cancer screening programme in Manitoba, Canada.	IARC Sci Publ	76		61-67	1986
131	Olesen F.	A case-control study of cervical cytology before diagnosis of cervical cancer in Denmark.	Int J Epidemiol	17	3	501-8	1988

添付書類3B 非採用文献リスト(B) 英文78+和文1＝79文献

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year
1	Ronco G, Brezzi S, Carozzi F, Dalla Palma P, Giorgi-Rossi P, Minucci D, Naldoni C, Segnan N, Zappa M, Zorzi M, Cuzick J; NTCC study group.	The New Technologies for Cervical Cancer Screening randomised controlled trial. An overview of results during the first phase of recruitment.	Gynecologic Oncology	107	1 Supplement 1	S230-S232	2007
2	Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Hakama M, Tarkkanen J, Martikainen J, Toivonen T, Ikkala J, Anttila A.	Randomized evaluation trial on automation-assisted screening for cervical cancer: results after 777,000 invitations.	J Med Screen	14	1	23-28	2007
3	Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE.	The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK.	Lancet	364	9430	249-256	2004
4	Taylor RJ, Morrell SL, Mamoon HA, Wain GV.	Effects of screening on cervical cancer incidence and mortality in New South Wales implied by influences of period of diagnosis and birth cohort.	J Epidemiol Community Health	55	11	782-788	2001
5	Monsonego J, Autillo-Touati A, Bergeron C, Dachez R, Liaras J, Saurel J, Zerat L, Chatelain P, Mottot C.	Liquid-based cytology for primary cervical cancer screening: a multi-centre study.	Br J Cancer	84	3	360-366	2001
6	Ratnam S, Franco EL, Ferenczy A.	Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors.	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev	9	9	945-951	2000
7	Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME, Bratti M, Wacholder S, Alfaro M, Hutchinson M, Morales J, Greenberg MD, Lorincz AT.	HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica.	JAMA	283	1	87-93	2000
8	Weintraub J, Morabia A.	Efficacy of a liquid-based thin layer method for cervical cancer screening in a population with a low incidence of cervical cancer.	Diagn Cytopathol	22	1	52-59	2000
9	Nieminen P, Kallio M, Anttila A, Hakama M.	Organised vs. spontaneous Pap-smear screening for cervical cancer: A case-control study.	Int J Cancer	83	1	55-58	1999
10	Baldauf JJ, Dreyfus M, Lehmann M, Ritter J, Philippe E.	Cervical cancer screening with cervicography and cytology.	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	58	1	33-39	1995

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year
11	牧野 浩充, 佐藤 信二, 矢嶋 聰, 深尾 彰.	子宮頚癌集団検診の浸潤癌減少効果についてのケース・コントロール研究	日本産婦人科学会雑誌	43	9	1226-1332	1991
12	Zhu J, Norman I, Elfgren K, Gaberi V, Hagmar B, Hjerpe A, Andersson S.	A comparison of liquid-based cytology and Pap smear as a screening method for cervical cancer.	Oncol Rep	18	1	157-160	2007
13	Lynge E, Clausen LB, Guignard R, Poll P.	What happens when organization of cervical cancer screening is delayed or stopped?	J Med Screen	13	1	41-46	2006
14	Kyndi M, Frederiksen K, Krüger Kjaer S.	Cervical cancer incidence in Denmark over six decades (1943-2002).	Acta Obstet Gynecol Scand	85	1	106-111	2006
15	Al-Saleh E, Hoskins PJ, Pike JA, Swenerton KD.	Cisplatin/etoposide chemotherapy for recurrent or primarily advanced cervical carcinoma.	Gynecol Oncol	64	3	468-472	1997
16	Taylor R, Bell J, Coates M, Churches T, Wain G.	Cervical cancer in New South Wales women: five-year survival, 1972 to 1991.	Aust N Z J Public Health	20	4	413-420	1996
17	Herbert A, Breen C, Bryant TN, Hitchcock A, Macdonald H, Millward-Sadler GH, Smith J.	Invasive cervical cancer in Southampton and South West Hampshire: effect of introducing a comprehensive screening programme.	J Med Screen	3	1	23-28	1996
18	Sigurdsson K.	Effect of organized screening on the risk of cervical cancer. Evaluation of screening activity in Iceland, 1964-1991.	Int J Cancer	54	4	563-570	1993
19	Sigurdsson K, Adalsteinsson S, Ragnarsson J.	Trends in cervical and breast cancer in Iceland. A statistical evaluation of trends in incidence and mortality for the period 1955-1989, their relation to screening and prediction to the year 2000.	Int J Cancer	48	4	523-528	1991
20	Gustafsson L, Adami HO.	Cytologic screening for cancer of the uterine cervix in Sweden evaluated by identification and simulation.	Br J Cancer	61	6	903-908	1990

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year
21	.Wu HH, Allen SL, Kirkpatrick JL, Elsheikh TM.	Reflex high-risk human papilloma virus DNA test is useful in the triage of women with atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion	Diagn Cytopathol	34	10	707-710	2006
22	Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Dillner J.	Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence.	Gynecol Oncol	99	3 Suppl 1	S7-11	2005
23	Sherman ME, Schiffman M, Cox JT; Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study Group.	Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS).	J Natl Cancer Inst	94	2	102-107	2002
24	Josefsson AM, Magnusson PK, Ylitalo N, Sørensen P, Qwarforth-Tubbin P, Andersen PK, Melbye M, Adami HO, Gyllensten UB.	Viral load of human papilloma virus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study.	Lancet	355	9222	2189-2193	2000
25	Andersson S, Dillner L, Elfgren K, Mints M, Persson M, Rylander E.	A comparison of the human papillomavirus test and Papanicolaou smear as a second screening method for women with minor cytological abnormalities.	Acta Obstet Gynecol Scand	84	10	996-1000	2005
26	Milanova E, Naumov J, Nikolovska E, Damcevski N.	Correlation of conventional and liquid-based cytology and their meaning in management of precancerous cervical lesions.	Akush Ginekol (Sofiia)	44	1	60-62	2005
27	Infantolino C, Fabris P, Infantolino D, Biasin MR, Venza E, Tositti G, Minucci D.	Usefulness of human papilloma virus testing in the screening of cervical cancer precursor lesions: a retrospective study in 314 cases.	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	93	1	71-75	2000
28	Rodney WM, Huff M, Euans D, Hutchins C, Clement K, McCall JW 3rd.	Colposcopy in family practice: pilot studies of pain prophylaxis and patient volume.	Fam Pract Res J	12	1	91-98	1992
29	Cuzick J, Beverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I, Lorincz A, Chan WK, Krausz T, Soutter P.	HPV testing in primary screening of older women.	Br J Cancer	81	3	554-558	1999
30	Sigurdsson K, Sigvaldason H.	Is it rational to start population-based cervical cancer screening at or soon after age 20? Analysis of time trends in preinvasive and invasive diseases.	Eur J Cancer	43	4	769-774	2007

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year
31	Leung GM, Woo PP, McGhee SM, Cheung AN, Fan S, Mang O, Thach TQ, Ngan HY.	Age-period-cohort analysis of cervical cancer incidence in Hong Kong from 1972 to 2001 using maximum likelihood and Bayesian methods.	J Epidemiol Community Health	60	8	712-720	2006
32	Coldman A, Phillips N, Kan L, Matisic J, Benedet L, Towers L.	Risk of invasive cervical cancer after Pap smears: the protective effect of multiple negatives.	J Med Screen	12	1	7-11	2005
33	Hoyer H, Scheungraber C, Kuehne-Heid R, Teller K, Greinke C, Leistritz S, Ludwig B, Dürst M, Schneider A.	Cumulative 5-year diagnoses of CIN2, CIN3 or cervical cancer after concurrent high-risk HPV and cytology testing in a primary screening setting.	Int J Cancer	116	1	136-143	2005
34	Smith JS, Bosetti C, Muñoz N, Herrero R, Bosch FX, Eluf-Neto J, Meijer CJ, Van Den Brule AJ, Franceschi S, Peeling RW; IARC multicentric case-control study.	Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study.	Int J Cancer	111	3	431-439	2004
35	Viikki M, Pukkala E, Hakama M.	Risk of cervical cancer subsequent to a positive screening cytology: follow-up study in Finland.	Acta Obstet Gynecol Scand	79	7	576-579	2000
36	Herbert A, Bryant TN, Campbell MJ, Smith J.	Investigation of the effect of occult invasive cancer on progress towards successful cervical screening.	J Med Screen	5	2	92-98	1998
37	Cruickshank ME, Angus V, Kelly M, McPhee S, Kitchener HC.	The case for stopping cervical screening at age 50.	Br J Obstet Gynaecol	104	5	586-589	1997
38	Herbert A, Stein K, Bryant TN, Breen C, Old P.	Relation between the incidence of invasive cervical cancer and the screening interval: is a five year interval too long?	J Med Screen	3	3	140-145	1996
39	Nielsen NH, Jensen H.	Screening for cancer of the uterine cervix in Greenland.	Apmis	101	4	290-294	1993
40	Nasiell K, Roger V, Nasiell M.	Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up.	Obstet Gynecol	67	5	665-669	1986

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year
41	Lynge E, Poll P.	Risk of cervical cancer following negative smears in Maribo County, Denmark, 1966-1982.	IARC Sci Publ		76	69-86	1986
42	Ferreccio C, Bratti MC, Sherman ME, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Burk RD, Hutchinson M, Alfaro M, Greenberg MD, Morales J, Rodriguez AC, Schussler J, Eklund C, Marshall G, Schiffman M.	A comparison of single and combined visual, cytologic, and virologic tests as screening strategies in a region at high risk of cervical cancer.	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev	12	9	815-823	2003
43	Lerma E, Quintana MJ, Quilez M, Esteva E, Carreras A, Bonfill X, Prat J, Calaf J.	Effectiveness of liquid-based cytology and papanicolaou tests in a low risk population.	Acta Cytol	51	3	399-406	2007
44	Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, Cariaggi MP, Dalla Palma P, Naldoni C, Ghiringhello B, Giorgi-Rossi P, Minucci D, Parisio F, Pojer A, Schiboni ML, Sintoni C, Zorzi M, Segnan N, Confortini M.	Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial.	BMJ	335	7609	28	2007
45	Inoue M, Sakaguchi J, Sasagawa T, Tango M.	The evaluation of human papillomavirus DNA testing in primary screening for cervical lesions in a large Japanese population.	Int J Gynecol Cancer	16	3	1007-1013	2006
46	Wright JD, Rader JS, Davila R, Powell MA, Mutch DG, Gao F, Gibb RK.	Human papillomavirus triage for young women with atypical squamous cells of undetermined significance.	Obstet Gynecol	107	4	822-829	2006
47	Kiatpongsan S, Niruthisard S, Mutirangura A, Trivijitsilp P, Vasuratna A, Chaithongwongwatthana S, Lertkhachonsuk R.	Role of human papillomavirus DNA testing in management of women with atypical squamous cells of undetermined significance.	Int J Gynecol Cancer	16	1	262-265	2006
48	Byrom J, Douce G, Jones PW, Tucker H, Millinship J, Dhar K, Redman CW.	Should punch biopsies be used when high-grade disease is suspected at initial colposcopic assessment? A prospective study.	Int J Gynecol Cancer	16	1	253-256	2006
49	Miranda Pereira SM, Castelo A, Makabe S, Utagawa ML, Di Loreto C, Sakamoto Maeda MY, Marques JA, Santoro CL, Filho AL, Das Dores GB.	Screening for cervical cancer in high-risk populations: DNA pap test or Hybrid Capture II test alone?	Int J Gynecol Pathol	25	1	38-41	2006
50	Bigras G, de Marval F.	The probability for a Pap test to be abnormal is directly proportional to HPV viral load: results from a Swiss study comparing HPV testing and liquid-based cytology to detect cervical cancer precursors in 13,842 women.	Br J Cancer	93	5	575-581	2005

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year
51	Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, Rush BB, Glass AG, Schiffman M.	The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice.	J Natl Cancer Inst	97	14	1072-1079	2005
52	Söderlund-Strand A, Rymark P, Andersson P, Dillner J, Dillner L.	Comparison between the Hybrid Capture II test and a PCR-based human papillomavirus detection method for diagnosis and posttreatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia.	J Clin Microbiol	43	7	3260-3266	2005
53	Budge M, Halford J, Haran M, Mein J, Wright G.	Comparison of a self-administered tampon ThinPrep test with conventional pap smears for cervical cytology.	Aust N Z J Obstet Gynaecol	45	3	215-219	2005
54	Bulkmans NW, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Meijer CJ.	Long-term protective effect of high-risk human papillomavirus testing in population-based cervical screening.	Br J Cancer	92	9	1800-1802	2005
55	Agorastos T, Dinas K, Lloveras B, de Sanjose S, Kornegay JR, Bonti H, Bosch FX, Constantinidis T, Bontis J.	Human papillomavirus testing for primary screening in women at low risk of developing cervical cancer. The Greek experience.	Gynecol Oncol	96	3	714-720	2005
56	Nieminen P, Kotaniemi L, Hakama M, Tarkkanen J, Martikainen J, Toivonen T, Ikkala J, Luostarinen T, Anttila A.	A randomised public-health trial on automation-assisted screening for cervical cancer in Finland: performance with 470,000 invitations.	Int J Cancer	115	2	307-311	2005
57	Mattosinho de Castro Ferraz Mda G, Nicolau SM, Stávale JN, Focchi J, Castelo A, Dôres GB, Mielzynska-Lohnas I, Lorincz A, Rodrigues de Lima G.	Cervical biopsy-based comparison of a new liquid-based thin-layer preparation with conventional Pap smears.	Diagn Cytopathol	30	4	220-226	2004
58	Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J.	Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia.	J Natl Cancer Inst	96	4	280-293	2004
59	Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, McGoogan E, Menon U, Terry G, Edwards R, Brooks C, Desai M, Gie C, Ho L, Jacobs I, Pickles C, Sasieni P.	Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study.	Lancet	362	9399	1871-1876	2003
60	Salmerón J, Lazcano-Ponce E, Lorincz A, Hernández M, Hernández P, Leyva A, Uribe M, Manzanares H, Antunez A, Carmona E, Ronnett BM, Sherman ME, Bishai D, Ferris D, Flores Y, Yunes E, Shah KV.	Comparison of HPV-based assays with Papanicolaou smears for cervical cancer screening in Morelos State, Mexico.	Cancer Causes Control	14	6	505-512	2003

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year
61	Garcia F, Barker B, Santos C, Brown EM, Nuño T, Giuliano A, Davis J.	Cross-sectional study of patient- and physician-collected cervical cytology and human papillomavirus.	Obstet Gynecol	102	2	266-272	2003
62	ASCUS-LSIL Traige Study (ALTS) Group.	A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations.	Am J Obstet Gynecol	188	6	1393-1400	2003
63	Petry KU, Menton S, Menton M, van Loenen-Frosch F, de Carvalho Gomes H, Holz B, Schopp B, Garbrecht-Buettner S, Davies P, Boehmer G, van den Akker E, Iftner T.	Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients.	Br J Cancer	88	10	1570-1577	2003
64	Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, Weiss NS, Kuypers JM, Koutsky LA.	Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral.	Jama	288	14	1749-1757	2002
65	Denny L, Kuhn L, Pollack A, Wright TC Jr.	Direct visual inspection for cervical cancer screening: an analysis of factors influencing test performance.	Cancer	94	6	1699-1707	2002
66	Lee NW, Kim D, Park JT, Kim A.	Is the human papillomavirus test in combination with the Papanicolaou test useful for management of patients with diagnoses of atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesions?	Arch Pathol Lab Med	125	11	1453-1457	2001
67	Morin C, Bairati I, Bouchard C, Fortier M, Roy M, Moore L, Meisels A.	Managing atypical squamous cells of undetermined significance in Papanicolaou smears.	J Reprod Med	46	9	799-805	2001
68	Obwegeser JH, Brack S.	Does liquid-based technology really improve detection of cervical neoplasia? A prospective, randomized trial comparing the ThinPrep Pap Test with the conventional Pap Test, including follow-up of HSIL cases.	Acta Cytol	45	5	709-714	2001
69	Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, Nazeyrollas P, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P.	Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women.	Br J Cancer	84	12	1616-1623	2001
70	Fait G, Kupferminc MJ, Daniel Y, Geva E, Ron IG, Lessing JB, Bar-Am A.	Contribution of human papillomavirus testing by hybrid capture in the triage of women with repeated abnormal pap smears before colposcopy referral.	Gynecol Oncol	79	2	177-180	2000

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year
71	Lytwyn A, Sellors JW, Mahony JB, Daya D, Chapman W, Ellis N, Roth P, Lorincz AT, Gafni A.	Comparison of human papillomavirus DNA testing and repeat Papanicolaou test in women with low-grade cervical cytologic abnormalities: a randomized trial. HPV Effectiveness in Lowgrade Paps (HELP) Study No. 1 Group.	Cmaj	163	6	701-707	2000
72	Lee KE, Koh CF, Watt WF.	Comparison of the grade of CIN in colposcopically directed biopsies with that in outpatient loop electrosurgical excision procedure (LEEP) specimens--a retrospective review.	Singapore Med J	40	11	694-696	1999
73	Wright TC Jr, Denny L, Kuhn L, Pollack A, Lorincz A.	HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer.	Jama	283	1	81-86	2000
74	Recio FO, Sahai Srivastava BI, Wong C, Hempling RE, Eltabbakh GH, Piver MS.	The clinical value of digene hybrid capture HPV DNA testing in a referral-based population with abnormal pap smears.	Eur J Gynaecol Oncol	19	3	203-208	1998
75	Schneider A, Zahm DM, Kirchmayr R, Schneider VL.	Screening for cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: validity of cytologic study, cervicography, and human papillomavirus detection.	Am J Obstet Gynecol	174	5	1534-1541	1996
76	Dreyfus M, Baldauf JJ, Ritter J.	Diagnostic value of endocervical curettage during colposcopy.	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	64	1	101-104	1996
77	DiBonito L, Falconieri G, Tomasic G, Colautti I, Bonifacio D, Dudine S.	Cervical cytopathology. An evaluation of its accuracy based on cytohistologic comparison.	Cancer	72	10	3002-3006	1993
78	Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P, Le Galès C, Cartier I, Molinié V, Labbé S, Vacher-Lavenu MC, Vielh P; French Society of Clinical Cytology Study Group.	Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening.	BMJ	326	7392	733	2003
79	Solomon D, Schiffman M, Tarone R; ALTS Study group.	Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial.	J Natl Cancer Inst	93	4	293-299	2001

添付書類3C　非採用文献リスト(C)　英文26+和文1＝27文献

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year
1	Hemminki K, Dong C, Vaittinen P.	Familial risks in cervical cancer: is there a hereditary component?	Int J Cancer	82	6	775-781	1999
2	Woodman CB, Byrne P, Kelly KA, Hilton C.	A randomized trial of laser vaporization in the management of cervical intraepithelial neoplasia associated with human papilloma virus infection.	J Public Health Med	15	4	327-331	1993
3	Bulk S, Visser O, Rozendaal L, Verheijen RH, Meijer CJ.	Cervical cancer in the Netherlands 1989-1998: Decrease of squamous cell carcinoma in older women, increase of adenocarcinoma in younger women.	Int J Cancer	113	6	1005-1009	2005
4	Mitchell H, Hocking J, Saville M.	Improvement in protection against adenocarcinoma of the cervix resulting from participation in cervical screening.	Cancer	99	6	336-341	2003
5	Nygård JF, Skare GB, Thoresen SØ.	The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer.	J Med Screen	9	2	86-91	2002
6	Demeter A, Sziller I, Csapó Z, Szánthó A, Papp Z.	Outcome of pregnancies after cold-knife conization of the uterine cervix during pregnancy.	Eur J Gynaecol Oncol	23	3	207-210	2002
7	Dillner J, Lehtinen M, Björge T, Luostarinen T, Youngman L, Jellum E, Koskela P, Gislefoss RE, Hallmans G, Paavonen J, Sapp M, Schiller JT, Hakulinen T, Thoresen S, Hakama M.	Prospective seroepidemiologic study of human papillomavirus infection as a risk factor for invasive cervical cancer.	J Natl Cancer Inst	89	17	1293-1299	1997
8	Peto J, Gilham C, Deacon J, Taylor C, Evans C, Binns W, Haywood M, Elanko N, Coleman D, Yule R, Desai M.	Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort.	Br J Cancer	91	5	942-953	2004
9	Andersson-Ellström A, Seidal T, Grannas M, Hagmar B.	The pap-smear history of women with invasive cervical squamous carcinoma. A case-control study from Sweden.	Acta Obstet Gynecol Scand	79	3	221-226	2000

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year
10	Ronco G, Cuzick J, Segnan N, Brezzi S, Carozzi F, Folicaldi S, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, Giubilato P, Naldoni C, Polla E, Iossa A, Zorzi M, Confortini M, Giorgi-Rossi P; NTCC working group.	HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology.	Eur J Cancer	43	3	476-480	2007
11	Al-Nafussi AI, Colquhoun MK.	Mild cervical intraepithelial neoplasia (CIN 1): a histological overdiagnosis.	Histopathology	17	6	557-561	1990
12	Matsuura Y, Kawagoe T, Toki N, Tanaka M, Kashimura M.	Long-standing complications after treatment for cancer of the uterine cervix--clinical significance of medical examination at 5 years after treatment.	Int J Gynecol Cancer	16	1	294-297	2006
13	Loizzi P, Carriero C, Di Gesù A, Resta L, Nappi R.	Rational use of cryosurgery and cold knife conization for treatment of cervical intraepithelial neoplasia.	Eur J Gynaecol Oncol	13	6	507-513	1992
14	Iwanari O, Moriyama M, Miyako J, Date Y, Kitao M.	[Studies on pregnancy after CO2 laser conization for cervical intraepithelial neoplasia][Article in Japanese]	Nippon Gan Chiryo Gakkai Shi	24	10	2375-2380	1989
15	Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Sparén P.	Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study.	BMJ	335	7629	1077	2007
16	Gravitt PE, Kovacic MB, Herrero R, Schiffman M, Bratti C, Hildesheim A, Morales J, Alfaro M, Sherman ME, Wacholder S, Rodriguez AC, Burk RD.	High load for most high risk human papillomavirus genotypes is associated with prevalent cervical cancer precursors but only HPV16 load predicts the development of incident disease.	Int J Cancer	121	12	2787-2793	2007
17	Davey E, d'Assuncao J, Irwig L, Macaskill P, Chan SF, Richards A, Farnsworth A.	Accuracy of reading liquid based cytology slides using the ThinPrep Imager compared with conventional cytology: prospective study.	BMJ	335	7609	31	2007
18	Safaeian M, Solomon D, Wacholder S, Schiffman M, Castle P.	Risk of precancer and follow-up management strategies for women with human papillomavirus-negative atypical squamous cells of undetermined significance.	Obstet Gynecol	109	6	1325-1331	2007

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year
19	Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, Clifford GM.	Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update.	Int J Cancer	121	3	621-632	2007
20	Xi LF, Koutsky LA, Hildesheim A, Galloway DA, Wheeler CM, Winer RL, Ho J, Kiviat NB.	Risk for high-grade cervical intraepithelial neoplasia associated with variants of human papillomavirus types 16 and 18.	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev	16	1	4-10	2007
21	Tsai HT, Tsai YM, Yang SF, Wu KY, Chuang HY, Wu TN, Ho CK, Lin CC, Kuo YS, Wu MT.	Lifetime cigarette smoke and second-hand smoke and cervical intraepithelial neoplasm--a community-based case-control study.	Gynecol Oncol	105	1	181-188	2007
22	藤原久也, 占部武, 西阪隆, 坂下知久, 三好博史, 工藤美樹.	子宮頸癌における妊孕性温存療法　初期子宮頸癌に対する円錐切除術による妊孕性温存療法の有効性および妊娠への影響に関する検討	日本婦人科腫瘍学会雑誌 (1347-8559)	25	1	1-4	2007
23	van der Graaf Y, Zielhuis GA, Peer PG, Vooijs PG.	The effectiveness of cervical screening: a population-based case-control study.	J Clin Epidemiol	41	1	21-26	1988
24	Kuroishi T, Hirose K, Tominaga S.	Evaluation of the efficacy of mass screening for uterine cancer in Japan.	Jpn J Cancer Res	77	4	399-405	1986
25	Kotaniemi-Talonen L, Anttila A, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, Hakama M, Nieminen P.	Screening with a primary human papillomavirus test does not increase detection of cervical cancer and intraepithelial neoplasia 3.	Eur J Cancer	44	4	565-571	2008
26	Chao A, Hsu KH, Lai CH, Huang HJ, Hsueh S, Lin SR, Jung SM, Chao FY, Huang SL, Huang CC, Yang JE, Chang TC.	Cervical cancer screening program integrating Pap smear and HPV DNA testing: a population-based study.	Int J Cancer	122	12	2835-2841	2008
27	McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DC.	Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study.	Lancet Oncol	9	5	425-434	2008

添付書類　4

AF1 コホート3文献

No	AF	著者	題名	公表年	検査方法	対象数	対象集団	対象集団特性	比較対照	追跡期間	評価指標	結果	備考
25	1	Bernet A.	Influence of population screening on morbidity and mortality of cancer of the uterine cervix in Maribo Amt.	1979	細胞診(従来法)	1967-1970年受診群13,148人 未受診群2,109人	デンマーク(Maribo Amt)	20歳以上	検診未受診者	1967-1975年	子宮頸がん死亡率 子宮頸がん罹患率	受診群の死亡率は3.8(4/13,148)、未受診群47.4(8/2,109)。	1) Maibo Amtでは1967年より検診を開始。 2) 1967-69年は30-49歳対象、1971-75年は30-55歳が対象。 3) 年齢階級別に浸潤がん罹患・死亡の時系列研究も行っている。 4) 1967年から検診を開始しているが、1968年からの死亡を測定している。 5) 死亡率に調整死亡率を用いていないようである。 6) 2回の検診期間(1967-69、1971-75)があるが、2回目の受診の有無は無視しているようだ。しかし、1回目の受診が13,148人、非受診が2,109人であり、その非受診者中2回目を受診した人は408人(約20%)にとどまるので、これも無視できるとは言わないまでも、結果の根幹に関わるというほどではないように思われる。 7) 有意差検定はしていないが、RRが10倍以上あり、算出すれば必ず有意差が出るだろう。
26	1	Aklimunnessa K, et al.	日本人女性の子宮頸癌死亡率に対する子宮頸癌スクリーニングの有効性(Effectiveness of Cervical Cancer Screening Over Cervical Cancer Mortality Among Japanese Women)	2006	細胞診(従来法)	70,157人	日本:45の市町村(6市、34町、5村)	30-79歳	検診未受診者	1988-2003年	子宮頸がん死亡リスク	1) 検診受診者は非受診者と比べて、相対ハザード比(HR1)0.30(95%CI: 0.12-0.74)であった。 2) 子宮頸がんを除く全がん死亡の相対ハザード比0.80(95%CI: 0.72-0.89)、子宮頸がんを除く全死因死亡の相対ハザード比(HR2)(95%CI: 0.72-0.89) 3) (HR1-HR2)/HR1＝58.9%を子宮頸がん検診の効果としている。	1) 厚生省コホートの研究 2) 子宮がん死亡率の相対ハザード比(HR1)と全死因死亡率の相対ハザード比(HR2)を求めて、(HR1-HR2)/HR1＝benefitとして、self-selection biasの影響の除去を試みている。
27	1'	Ronco G, et al.	Impact of the introduction of organised screening for cervical cancer in Turin, Italy: cancer incidence by screening history 1992-98.	2005	細胞診(従来法)	254,132人が招待を受けた。 招待群918,862人年/平均3.9年 非招待群1,265,075人年/平均3.9年	イタリア・トリノ	25-64歳	非招待者	1992-1998年	子宮頸がん罹患リスク	1992年に組織化されたスクリーニングがトリノで導入された後、1998年までにおける非招待群に対する招待群の子宮頸がん罹患率は、0.81(95%CI:0.59-1.09)であった。同様に、招待群のうち、非参加者に対する参加者の罹患率は、0.25(95%CI:0.13-0.50)であった。	任意型検診から組織型検診に移行することにより、子宮がん死亡率が減少。

AF1 症例対照研究（子宮頸がん死亡率）2文献

No	AF	著者	題名	公表年	検診方法	対象数 (症例群/対照群)	症例の抽出条件	対照の抽出条件	対象地域	対象集団の特性		エンドポイント	結果
										年齢	受診歴		
28	1	Macgregor JE, et al.	Screening for cervical intraepithelial neoplasia in north east Scotland shows fall in incidence and mortality from invasive cancer with concomitant rise in preinvasive disease.	1994	細胞診(従来法)	症例群(浸潤がん)282人/対照群564人 症例群(死亡) 108人/対照群216人	検診発見の浸潤がん、死亡例。	1:2で検診受診者名簿から抽出。年齢、症例確定時に細胞診異常なし。	スコットランド東北部(1982-1991年診断例)	25-60歳	浸潤がん:症例群45%/対照群63% 死亡:症例群35%/対照群73%	浸潤がん罹患、死亡。	1) 浸潤がん罹患率:前回検診が3年以内の場合の浸潤がん発生リスクを1と仮定 3-6年:0.67(95%CI:0.39-1.14) 6-9年:0.60(0.24-1.48) 9年以上2.01(1.15-3.50) 検診を受けない場合3.31(2.14-5.18) 2) 死亡率:前回検診が5年以内の場合の死亡率リスクを1とすると5-10年で1.63(0.62-4.25)、10年以上で2.20(0.86-5.60)、受けていないと6.75(3.43-13.41)。
29	1	Sobue T, et al.	A case-control study of the effectiveness of cervical cancer screening in Osaka, Japan.	1988	細胞診(従来法)	1) 子宮頸がん死亡率評価: 症例群15人/対照群150人 2) 浸潤がん罹患率評価: 症例群28人/対照群272人	1) 1965年から1987年に子宮頸がんと診断された80歳未満で、かつ死亡した者。 2) 1965年から1987年に80歳未満で、かつ浸潤性がんと診断された者。	住民登録から抽出症例と同年齢で症例が診断されたときに生存していた者。 1) 1:10で抽出。 2) 1例のみ1:2、他は1:10のマッチング。	大阪府能勢町	30-79歳	1) 症例群6.7%/対照群53.3% 2) 症例群57.1%/対照群96.8%	死亡、浸潤がん罹患。	1) オッズ比0.22(95%CI:0.33-1.95) 2) オッズ比0.41(95%CI:0.13-1.29)

AF1 症例対照研究(浸潤がん罹患率)9文献

No	AF	著者	題名	公表年	検診方法	対象数(症例群/対照群)	症例の抽出条件	対照の抽出条件	対象地域	対象集団の特性		エンドポイント	結果
										年齢	受診歴		
30	1’	Macgregor JE, et al.	A case-control study of cervical cancer screening in north east Scotland.	1985	細胞診(従来法)	症例群115人/対照群　人	1968年から1982年に診断された浸潤がんを抽出。	症例群と同一のスクリーニング集団に所属。症例群を有症状群(group1)と無症状群(スクリーニング発見:group2)に分けて、それぞれ生年をマッチさせて1:5で抽出。	スコットランド	35歳以下 18.8% 36-59歳 55.3% 60歳以上 25.9%	group1 受診歴不明 group2 症例群48% 対照群84%	浸潤がん罹患	有症状がんあるいは検診発見stageIのがんの相対予防効果(95%CI)は、10年以上前に検診で異常がなかったことを基準とすると、異常なしの検診から12-23ヶ月、24-35ヶ月、36-47ヶ月、48-71ヶ月、72-79ヶ月は、それぞれ8.9(95%CI:1.8-44.4)、3.5(95%CI:1.1-12.2)、2.3(95%CI:0.8-6.5)、1.9(95%CI:0.4-4.5)、1.0(95%CI:0.4-3.9)であった。
31	1’	Yang B, et al.	A case-control study of the protective benefit of cervical screening against invasive cervical cancer in NSW women.	2008	細胞診(従来法)	症例群877人/対照群2,614人	2000年から2003年に診断された浸潤がんを抽出。	細胞診登録から、生年月をマッチさせ1:3で抽出。	オーストラリア	20-69歳	4年以内の受診歴:症例群33.3%、対照群87.3%	浸潤がん罹患	1) 過去4年間のうち1回のPap受診歴があると、受診歴なしに比べて浸潤がん罹患のリスクは85%減少する(RR=0.15, 95%CI:0.120-0.19)。 2) 2回の受診歴があると(定期的な検診受診)、同様に、リスクは96%減少した(RR=0.04, 95%CI:0.03-0.05)。
32	1’	Hernandez-Avila M, et al.	Evaluation of the cervical cancer screening programme in Mexico: a population-based case-control study.	1998	細胞診(従来法)	症例群CIS 233人、浸潤がん397人/対照群1,005人	メキシコ市内6病院からCIS、浸潤がん症例。	メキシコ市民から年齢別に層別化して抽出。	メキシコ市	症例群:CIS44.7歳 IC47.7歳/対照群:48歳	症例群 CIS42.4%、浸潤がん42.4%/ 対照群50.7%	浸潤がん罹患	CIS:OR=0.68(95%CI :0.45-1.00) 浸潤がん:OR=0.38(95%CI: 0.28-0.52)

No	AF	著者	題名	公表年	検診方法	対象数(症例群/対照群)	症例の抽出条件	対照の抽出条件	対象地域	対象集団の特性		エンドポイント	結果
										年齢	受診歴		
33	1’	Sato S, et al.	Cervical cancer screening in Japan. A case-control study.	1997	細胞診(従来法)	症例群109人/対照群218人	1984年4月から1989年3月までに宮城県で行われた検診で発見された浸潤がん。	1:2で検診受診者名簿から抽出。対照は年齢(+/-3歳)、受診場所・時間が症例と同じ。	宮城県	35-79歳 平均年齢 症例群49.0歳/対照群48.8歳	症例群55.0% 対照群88.5%	浸潤がん罹患	オッズ比0.16(95%CI:0.090-0.278)
34	1’	Jimenez-Perez M, et al.	Has the use of pap smears reduced the risk of invasive cervical cancer in Guadalajara, Mexico?	1999	細胞診(従来法)	症例群143人/対照群311人	グアダラハラの3病院での1991年から1994年に浸潤がんと診断された女性。	対照群は症例群の患者住所の近くのプライマリ・ケア診療所に受診した患者を1:2.2で抽出。年齢と居住地でマッチング。	メキシコ・グアダラハラ	70歳以下 平均年齢 症例群49.5歳/対照群49.1歳	症例群54.6% 対照群81.7%	浸潤がん罹患	オッズ比0.3(95%CI:0.2-0.4)
35	1’	Palli D, et al.	A centralised cytology screening programme for cervical cancer in Florence.	1990	細胞診(従来法)	症例群191人/対照群540人	1982年から1985年に浸潤がんと診断された75歳以下の女性(フィレンツェ地域)。	対照群は出生年と居住地でマッチングした1人のケースに対して3人の対照群。	イタリア・フィレンツェ	75歳以下	症例群18.8% 対照群47.7%	浸潤がん罹患	オッズ比0.15(95%CI:0.09-0.25)

No	AF	著者	題名	公表年	検診方法	対象数(症例群/対照群)	症例の抽出条件	対照の抽出条件	対象地域	対象集団の特性		エンドポイント	結果
										年齢	受診歴		
36	1’	Herrero R, et al.	Screening for cervical cancer in Latin America: a case-control study.	1992	細胞診(従来法)	症例群759人/対照群1,430人	南米4ヶ国1986年から1987年に診断された浸潤がん。	病院名簿(1:2抽出):コロンビア、メキシコ。 病院(1:1)と住民登録(1:1)より抽出:コスタリカ、パナマ。	コロンビア、メキシコ、コスタリカ、パナマ。	70歳以下	症例群50.1% 対照群71.0%	浸潤がん罹患	浸潤がんの相対危険度は検診を一度も受けていないと2.5倍(2.1-3.3)、12-23ヶ月前と24-47ヶ月前では危険度は変わらないがそれ以上長くなると増加。一度の検診で腺がんでも危険度は下がる(2.0,1.2-3.8)。
37	1’	Celentano DD, et al.	Duration of relative protection of screening for cervical cancer.	1989	細胞診(従来法)	症例群153人/対照群1)153人2)392人	ジョンズ・ホプキンス病院診断例	1) 地域、±5歳、人種をマッチし、1:1で抽出。 2) 無作為の電話調査で地域、±5歳、人種をマッチし、1:5で抽出。	米国メリーランド州	症例群21-84歳	症例群71.9% 対照群 1) 92.8% 2) 91.1%	浸潤がん罹患	一回の検診受診のRP(relative protection,odds比の逆数)は、6年目まで認められ、4-6年目までのRPは近隣コントロールで4.30(95%CI:1.46-12.7)、無作為コントロールで3.63(95%CI:1.38-9.57)。
38	1’	Makino H, et al.	Evaluation of the effectiveness of cervical cancer screening: a case-control study in Miyagi, Japan.	1995	細胞診(従来法)	症例群198人/対照群396人	検診発見がん129人、外来発見がん69人	宮城県細胞診台帳(県内の90%をカバー)から	宮城県内に居住、細胞診はCenter for clinical cytologyで施行したもの。	35-79歳	症例群48.4% 対照群83.8%	浸潤がん罹患	オッズ比は0.14(95%CI:0.088-0.230)。年齢階級別評価では、30-49歳でオッズ比0.15(95%CI:0.078-0.280)、50-79歳では0.14(95%CI:0.065-0.281)と、全年齢で検診の効果があり。また、がん診断前の直近の細胞診陰性が1年前の場合、オッズ比が0.09(95%CI:0.083-0.163)、2年前で0.17(95%CI:0.083-0.335)と有意であり、3年以上の間隔では効果なし。

AF1 時系列研究(子宮頸がん死亡率)21文献

No	AF	著者	題名	発行年	検査方法	受診間隔	対象地域(国)	対象地域(詳細)	対象年齢	組織型検診	組織型検診導入	追跡期間	受診率	罹患率	死亡率	備考
25	1	Macgregor JE, et al.	Influence of population screening on morbidity and mortality of cancer of the uterine cervix in Maribo Amt.	1994	細胞診(従来法)	不明	デンマーク	Maribo Amt	20歳以上	実施	1967年	1943-1975年	88%	1968年まで増加し、以降は減少: 1943-47年:38.7 1953-57年:46.6 1963-67年:59.2 1968-69年:95.3 1974-75年:35.4	1961年まで緩やかに増加し、以降減少: 1953-57年:18.5 1958-62年:22.3 1963-67年:22.5 1968-72年:20.0 1973-74年:21.2 1975-76年:15.6	浸潤がん罹患率は、導入直後に急増したが、3年後には半減している。子宮頸がん死亡率は導入8年以降から減少している。
28	1	Macgregor JE, et al.	Screening for cervical intraepithelial neoplasia in north east Scotland shows fall in incidence and mortality from invasive cancer with concomitant rise in preinvasive	1994	細胞診(従来法)	5年	スコットランド	東北部	25-60歳	実施	1989年	1968-1991年	1992年:21-60歳　92%	1968-1979年と1980-1991年を比較すると、40-69歳では減少、40歳未満と70歳以上では変化なし。	1974-1991年で45-64歳は減少、65歳は減少しているがその割合は小さい。20-44歳が増加。	症例対照研究と時系列研究の両方行っている。
39	1	Magnus K, et al.	Mass screening for cervical cancer in Ostfold county of Norway 1959-77.	1987	細胞診(従来法)	2年(初回-2回目) 3-4年(3回-5回)	ノルウェー	エストフォル県の対象者全員	25-59歳	実施	実施	1959-1982年	75.70%	25-59歳の女性45,960人が検診に招待された。追跡期間中に観測された子宮頸がんの発生率は期待値の0.78倍(22%の減少)。検診に参加しなかった女性は、比較対照地域(検診が行われていない地域)と比べて、子宮頸がん発症の高いリスク(1.61倍)と、少し劣ったステージ分布がみられた。参加者では、陰性の塗抹標本の数が5つある人は、子宮頸がん罹患率の期待値の18%(82%の減少)であった。	25-59歳の女性45,960人が検診に招待された。追跡期間中に観測された子宮頸がん死亡率の期待値は0.83倍(17%の減少)であった。	1) 時系列とリスク別コホートのO/Eの両者を算出している 2) O/Eの95%CIが示されていない。 3) 対照群と研究群を直接比較したのではなく、検診開始前数年間の死亡率・罹患率が類似している対照地区を選択し、そこの年齢階級別罹患率・死亡率を用いて、研究群の期待死亡率・罹患率を求めて、O/E比を測定し
40	1	Hakama M, et al.	Mass screenings for cervical cancer in Finland 1963-71. Organization, extent, and epidemiological implications.	1975	細胞診(従来法)	5年	フィンランド	全域	40歳 45歳 50歳	あり	1960年	1963-71年	91.7%(累積)	1) 1960年代は変化なし(12-15/100,000)。1964年以降は検診の普及によりやや増加し、以降減少傾向に転じている。	1) 1968-71年の全年齢の死亡率は比較的変化なし(142→162) 2) 1960年代後半から、30-54歳では減少傾向見られるが、55-69歳では横ばい。	1) 原著というより、総説。 2) 全国レベルでのがん検診登録システムが完成したのは1968年。

No	AF	著者	題名	発行年	検査方法	受診間隔	対象地域(国)	対象地域(詳細)	対象年齢	組織型検診	組織型検診導入	追跡期間	受診率	罹患率	死亡率	備考
41	1	Miller AB, et al.	Mortality from cancer of the uterus in Canada and its relationship to screening for cancer of the cervix.	1976	細胞診(従来法)	不明	カナダ	10州	不明	なし	なし	1950-1972年	0.4(Princes Edward Island)-31.8%(British Colombia)	なし	1) 10州のうち8州で死亡率が減少。 2) 検診の普及と1960-62年と比較した1970-1972年の死亡率の減少割合は相関あり。	British Colombia州では、検診普及により死亡率減少が報告されていたが、検診の効果については議論があった。その反証として10州について比較検討した論文。
42	1	Aareleid T, et al.	Cervical cancer incidence and mortality trends in Finland and Estonia: a screened vs. an unscreened population.	1993	細胞診(従来法)	5年	フィンランド・エストニア	両者とも全国を対象	フィンランド:30-59歳	フィンランド:ありエストニア:なし	フィンランド:1960年初頭から	1968-1978年	フィンランド:70-80%	1) 年齢調整罹患率 エストニア:22.3(1968)→14.0(1987) フィンランド:13.6(1968)→3.8(1987) フィンランドでは有意に減少しているが、エストニアは横ばい。 2) 20-34歳、35-49歳、50-64歳、65歳以上の4群で見ると、エストニアは全群で横ばい、フィンランドは35-49歳、50-64歳で減少割合大、他の2群は減少する割合少。	1) 年齢調整死亡率 エストニア:10.6(1968)→6.0(1987) フィンランド:5.1(1968)→1.6(1987) 2) エストニアは1968-77年には有意な減少が見られたが1978-87年は横ばい、フィンランドでは両期間とも有意に減少。 3) 20-34歳、35-49歳、50-64歳、65歳以上の4群で見ると、エストニアは50歳以上で横ばい、49歳以下で微増。 フィンランドは35-49歳、50-64歳で減少、他の2群は横ばい。	1) 組織型検診を1960年代に導入したフィンランドと行われていないエストニアの比較。 2) フィンランドとエストニアは隣接しており、人種的にも近い。またがん罹患も北欧の他の国より類似している。
43	1	Johannesson G, et al.	The effect of mass screening in Iceland, 1965-74, on the incidence and mortality of cervical carcinoma.	1978	細胞診(従来法)	2-3年	アイスランド	全域	25-59歳	あり	1969年(一部地域は1964年から)	1955-1970年	1974年 25-29歳:47% 30-34歳:95% 35-39歳:92% 40-44歳:88% 45-49歳:88% 50-54歳:81% 55-59歳:77%	1) StageⅡ以上減少　25-59歳:16.8(1954-59年)→19.3(1960-64年)→22.3(1965-69年)→11.8(1970-74年) 2) StageⅡ以上減少(ただし、25-59歳より減少割合少)　60-89歳:27.8(1954-59年)→21.0(1960-64年)→25.4(1965-69年)→23.1(1970-74年)	1) 25-59歳では1970年以降死亡率低下 1955-59年:11.7 1960-64年:16.8 1965-69年:26.5 1970-74年:12.2 2) 60-89歳では増加 1955-59年:27.6 1960-64年:33.3 1965-69年:28.2 1970-74年:34.8 3) 検診未受診群でも減少 1965-69年:29.54 1970-74年:23.49	未受診者の死亡率はあるが(1965-69年:29.54, 1970-74年:23.49)受診者の死亡率の記載がない。

No	AF	著者	題名	発行年	検査方法	受診間隔	対象地域(国)	対象地域(詳細)	対象年齢	組織型検診	組織型検診導入	追跡期間	受診率	罹患率	死亡率	備考
44	1	Anderson GH, et al.	Organisation and results of the cervical cytology screening programme in British Columbia, 1955-85.	1988	細胞診(従来法)	不明	カナダ	British Columbia	20歳以上	無料の公共サービスとして開始されたが、詳細不明	1949年(無料の公共サービスの開始)	1955-1985年	1985年 40%	浸潤がん 1955年:28.4 1958年:23.7 1960年:19.7 1965年:4.7 1970年:12.3 1975年:8.7 1980年:6.9 1985年:6.4	1958年:11.4 1960年:9.9 1965年:7.7 1970年:6.9 1975年:5.2 1980年:2.6 1985年:3.1	久道班ではコホート研究に分類
45	1	Pettersson F, et al.	Evaluation of screening for cervical cancer in Sweden: trends in incidence and mortality 1958-1980.	1985	細胞診(従来法)	4年	スウェーデン	全域	20-64歳	実施	1964年	1958-1980年	記載なし	1958-1980年にかけて、浸潤がん罹患率は30-59歳で継続的に低下した。	1958-1980年にかけて、死亡率は35-59歳で低下した。	
46	1	Duguid HL, et al.	Screening for cervical intraepithelial neoplasia in Dundee and Angus 1962-81 and its relation with invasive cervical cancer.	1985	細胞診(従来法)		UK	スコットランド(Dundee, Angus)	16歳以上。34歳以下の群、35-54歳、55歳以上に分けても解析している。	実施	1962年	1962-1981年	47%	浸潤がんの罹患率は10万人あたり27.65人から19.23人へと減少している。それぞれP<0.005。これは35-54歳での減少にそれぞれよっていて、34歳以下では効果が小さい。55歳以上では罹患率減少は少ない。	死亡率は16.51人から9.8人へと減少している(P<0.005) これは35-54歳での減少にそれぞれよっていて、34歳以下では効果が小さい。55歳以上では死亡率減少効果あり。	
47	1	Lăără E, et al.	Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes.	1987	細胞診(従来法)	デンマーク3年 フィンランド5年 アイスランド2-3年 ノルウェー2-3年 スウェーデン4年	デンマーク、フィンランド、アイスランド、ノルウェー、スウェーデン。		74歳以下	実施		1953-1982年(アイスランドのみ1961-1982年)	デンマーク80% フィンランド75% アイスランド80% ノルウェー70% スウェーデン70%	なし	子宮頸がんによる死亡率は、全ての国で下降していることを確認した。しかしそのトレンドは、各国の検診体制(カバー率、適用年齢、受診間隔)によって異なる。	

No	AF	著者	題名	発行年	検査方法	受診間隔	対象地域(国)	対象地域(詳細)	対象年齢	組織型検診	組織型検診導入	追跡期間	受診率	罹患率	死亡率	備考
48	1	Free K, et al.	Cancer of the cervix--old and young, now and then.	1991	細胞診(従来法)		オーストラリア	クイーンズランド州	20-60歳	実施		1960-1986年	91.4%	1960-1964年と比較して、1982-1986年の子宮頸がん罹患率は、40-49歳、および60歳以上で統計学的に有意に(50%以上)減少していた(P<0.001)。	1960-1964年と比較して、1982-1986年の子宮頸がんの死亡率は、人口10万人あたり9.6人から4人まで減少した。	
49	1	高長明, 他.	子宮がん検診の効果と疫学的評価 -検診受診率と死亡率の変化率との関連性-.	1992	細胞診(従来法)		日本	3,268市区町村(解析対象は2,939市区町村)	30-69歳	なし		1979-1988年	1) 高受診地域(35.9%)対照1(24.0%)対照2(15.2%) 2) 高受診地域(44.5%)対照1(23.9%)対照2(14.5%)	なし	1) 高受診率地域のなかでも、受診率が高い市区町村ほど、前期-後期間の死亡率低下度が、対照地域(低受診率地域)のそれより大きかった。 2) 平均受診率が35.9%、24.0%、39.0%の地域群において、前期-後期における死亡率の低下度は52.3%、43.2%、39.0%であった。また、平均受診率が44.5%、23.9%、14.5%の地域群において、前期-後期における死亡率の低下度は63.5%、51.7%、38.4%であった。	
50	1	Levi F, et al.	Incidence, mortality and survival from invasive cervical cancer in Vaud, Switzerland, 1974-1991.	1994	細胞診(従来法)		スイス	Vaud州	全年齢	なし		1974-1991年		全年齢調整子宮頸がん罹患は1974-1976年13.5/10万から1986-1988年5.8と減少したが、1989-1991年6.4と増加した。55歳未満年齢調整罹患率は1974-1976年で9.3/10万、1986-1988年で2.9に減少後、1989-1991年で4.3に上昇した。55-64歳では子宮頸がん罹患は1970年代後半まで40/10万持続し、1989-1991年では10.9と減少した。65歳以上では同様の傾向はみとめず、1989-1991年26.7/10万と1974-1976年33.7と同様であった。	全子宮頸がん死亡は1974-1976年4.3から1989-1991年2.3に減少した。55歳未満で1974年2.1/10万から1985年0.6に減少し、1989-1991年1.1と増加した。55-64歳では1980-1982年17.2から1989-1991年3.3と死亡が著減した。65歳以上の傾向は明らかでなかった。	

No	AF	著者	題名	発行年	検査方法	受診間隔	対象地域(国)	対象地域(詳細)	対象年齢	組織型検診	組織型検診導入	追跡期間	受診率	罹患率	死亡率	備考
51	1	Sato S, et al.	Mass screening for cancer of the uterine cervix in Miyagi Prefecture, Japan. Effects and problems.	1998	細胞診(従来法)		日本	宮城県	1962年から1994年に子宮頸部のがん検診を受診した30歳以上の全女性。	なし		1962-1994年	1965-1991年に5.4-30.4%と持続的に上昇し、以後1994年まで横ばい状態。	【浸潤がんの罹患率】1970年以降、低下傾向にある(ただし年代間で差があり、20代では上昇、50代では低下傾向)。	【標準化死亡率】1961-1994年まで、10万人あたり12.1%から6.02%と持続的に減少している。	
52	1	Anttila A, et al.	Effect of organised screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963-1995: recent increase in cervical cancer incidence.	1999	細胞診(従来法)	5年	フィンランド	約10万人ずつの5つの地域、大都市、旧市街、ニュータウンなど。	25-74歳程度、検査の招待は、30、35、40、45、50、55、60歳時。	実施	1963年	1953-1995年	1970年代95%1995年72%	1995年までのフィンランドのがん登録によると1991年までは減少、以降増加(1960s:15/100,000→1991:2.8→4.5)。	1995年までのフィンランドのがん登録によると、死亡率は減少し続けている(1995:0.8/100,000)。	
53	1	Vutuc C, et al.	Prevalence of self-reported cervical cancer screening and impact on cervical cancer mortality in Austria.	1999	細胞診(従来法)		オーストリア		問診は20-69歳。	なし		1980-1996年	20-69歳のオーストリア女性:76%	浸潤がん罹患率は、すべての年齢層で減少(P = 0.0001)していた(20-29歳 -59%, 30-39歳 -48%, 40-49歳 -34%, 50-59歳 -62%, 60-69歳 -59%)。	1980年と比較して1996年の子宮頸がん死亡率は44%減少していた(P = 0.0001)。	
54	1	Bulk S, et al.	Incidence and survival rate of women with cervical cancer in the Greater Amsterdam area.	2003	細胞診(従来法)	5年	オランダ	アムステルダム	全年齢	実施	1988年	1988-2000年	記載なし	全年齢の罹患率減少(11.8→8.2/100,000、P=0.001)。	扁平上皮がんの場合は、1991/1993年、1994/1997年に診断された浸潤がんの死亡に関するハザード比は2期間とも、0.8(p<0.0:95%CI: 0.6-1.0)。	

No	AF	著者	題名	発行年	検査方法	受診間隔	対象地域(国)	対象地域(詳細)	対象年齢	組織型検診	組織型検診導入	追跡期間	受診率	罹患率	死亡率	備考
55	1	Comber H, et al.	Recent trends in cervical cancer mortality in Britain and Ireland: the case for population-based cervical cancer screening.	2004	細胞診(従来法)		UK、アイルランド		年齢の記載なし。	UK実施、アイルランドなし。	UK (全国) 1991年	1970-2000年	UK(1992/3) 83%	なし	UKでは1988年までは年1%の死亡率減少、1988年以降は4.6%の減少。一方、任意型検診のアイルランド共和国では1979年以降1.5%の増加。	
56	1	Sigurdsson K, et al.	Effectiveness of cervical cancer screening in Iceland, 1964-2002: a study on trends in incidence and mortality and the effect of risk factors.	2006	細胞診(従来法)	2-3年	アイスランド	全域	20歳以上、上限なし。	実施	1964年	1964-2002年	記載なし	SCCは全年齢層で有意に減少(P<0.001)。20-29歳では増加(p=0.15)、Ⅰaが増加。40歳以上減少。	全年齢層でみて死亡率は減少。	
57	1	van der Aa MA, et al.	Mass screening programmes and trends in cervical cancer in Finland and the Netherlands.	2008	細胞診(従来法)		フィンランド、オランダ		1953年から2004年に子宮頸がん浸潤がんに罹患した、あるいは死亡した25歳以上の女性	実施		1955-2003年	フィンランド72% オランダ65%	【フィンランド】1955年の観察開始時の罹患率15/100,000、2003年時には4/100,000に減少した。【オランダ】1955年時の罹患率は18/100,000、2003年時には4.9/100,000に減少した。	【フィンランド】1955年の観察開始時の死亡率は6.8/100,000で、2003年時には0.9/100,000に減少した。【オランダ】1955年時の死亡率は5.4/100,000で、2003年時には1.4/100,000に減少した。	

AF3 検査精度エンドポイントRCT9文献

No	AF	著者	題名	発行年	研究デザイン	対象年齢	検診方法	対象者	対象数	精密検査	エンドポイント	評価指標	アウトカム把握	追跡期間	感度	特異度	備考
62	1	Mayrand MH, et al.	Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer.	2007	RCT	30-69歳	HPV vs 細胞診(従来法)	健常者	HPV:5,095人 細胞診:5,059人	要精検者+両者陰性例の一部にコルポスコピー施行。	CIN2 CIN3 がん	感度 特異度	精密検査(コルポスコピー)		≧CIN2 HPV94.6(84.2-100.0) 従来法55.4(33.6-77.2)	≧CIN2 HPV94.1(93.4-94.8) 従来法96.8(96.3-97.3)	HPV+細胞診(従来法)の感度・特異度も算出。
63	3	Naucler P, et al.	Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening.	2009	RCT内コホート(介入群)	32-38歳	HPV+細胞診(従来法)	健常者	6,257人	要精検者+両者陰性例の一部にコルポスコピー施行。	CIN2 CIN3 がん	感度 相対感度 陽性反応適中度	National registry of cervical cancer screening		CIN3以上相対感度 細胞診 1.00 HPV 1.30(1.09-1.54) 細胞診+HPV 1.35(1.15-1.60) HPV-細胞診トリアージ 1.30(1.09-1.54)	なし	
77	3	Strander B, et al.	Liquid-based cytology versus conventional Papanicolaou smear in an organized screening program : a prospective randomized study.	2007	RCT	23-60歳	細胞診(液状検体法) vs 細胞診(従来法)	健常者	細胞診(液状検体法):4,674人 細胞診(従来法):8,810人	要精検者にコルポスコピー施行。	CIN2 CIN3 がん	発見率 相対感度	Regional Database for Prevention of Cervical Cancer	2年9ヶ月	液状検体法vs従来法 相対感度(年齢・検診機関調整オッズ比) 観察期間1.5年:1.60(1.12-2.28) 観察期間3-7年:1.51(1.13-2.01)	なし	1) 割付は現場の助産師が1週間毎にいずれかの方法で検査する。 2) 両群の対象数が異なるのは運用上に不手際に起因。
79	3	Naucler P, et al.	Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer.	2007	RCT	32-38歳	HPV+細胞診(従来法) vs 細胞診(従来法)	健常者	HPV+細胞診群:6,257人 細胞診群:6,270人	要精検者+両者陰性例の一部にコルポスコピー施行。	CIN2 CIN3 がん	発見率 相対感度	National registry of cervical cancer screening	4.1年	HPV+細胞診 vs 従来法相対感度 ≧CIN2 1.51(1.13-2.02) ≧CIN3 1.31(0.92-1.87) CIN2 2.01(1.19-3.40)	なし	

No	AF	著者	題名	発行年	研究デザイン	対象年齢	検診方法	対象者	対象数	精密検査	エンドポイント	評価指標	アウトカム把握	追跡期間	感度	特異度	備考
80	3	Ronco G, et al.	Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test.	2008	RCT	25-60歳	HPV vs 細胞診(従来法)	健常者	49,481人(解析対象は無作為に1:1に割り付けた、細胞診受診群24,661人:HPVDNA検査受診群24,535人)	要精検者にコルポスコピー施行	CIN2 CIN3 がん	発見率 相対感度	精密検査(コルポスコピー)		HPV vs 従来法相対感度(25-34歳) ≧CIN2 3.50(2.11-5.82) ≧CIN3 2.00(1.16-3.68) HPV vs 従来法相対感度(35-60歳) ≧CIN2 1.92(1.28-2.87) ≧CIN3 2.61(1.21-5.61)	なし	
81	3	Ronco G, et al.	Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial.	2006	RCT	25-34歳	HPV+細胞診(液状検体法) vs 細胞診(従来法)	健常者	HPV+細胞診群:5,808人 細胞診群:6,002人	要精検者にコルポスコピー施行	CIN2 CIN3	感度 特異度 相対感度	精密検査(コルポスコピー)		液状検体法単独(ASCUS以上) 感度 81.8(69.1-90.9) 液状検体法+HPV 96.4-98.2 従来法との相対感度CIN2以上 液状検体法単独 1.32(0.84-2.06) 液状検体法+HPV 1.61(1.05-2.48) 従来法との相対感度CIN3以上 液状検体法単独 0.61(0.32-1.20) 液状検体法+HPV 0.70(0.37-1.34)	CIN2以上 液状検体法単独(ASCUS以上) 91.7(91.0-92.4) 液状検体法+HPV 92.5-94.6	
82	3	Ronco G, et al.	Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial.	2006	RCT	35-60歳	HPV+細胞診(液状検体法) vs 細胞診(従来法)	健常者	細胞診(液状検体法):16,706人 細胞診(従来法):16,658人	要精検者にコルポスコピー施行	CIN2 CIN3	感度 特異度 相対感度	精密検査(コルポスコピー)		CIN2以上 液状検体法単独 74.0(62.4-83.6) HPV 97.3(90.7-99.7) CIN3以上 液状検体法単独 81.6(65.7-92.3) HPV 97.34(86.5-99.9) 従来法との相対感度CIN2以上 液状検体法単独 1.06(0.72-1.55) 液状検体法+HPV 1.47(1.03-2.09) 従来法との相対感度CIN3以上 液状検体法単独 1.00(0.61-1.64) 液状検体法+HPV 1.25(0.78-2.01)	CIN2以上 液状検体法単独(ASCUS以上) 94.8(94.5-95.2) HPV 93.2(92.8-93.6) CIN3以上 液状検体法単独(ASCUS以上) 94.7(94.4-95.0) HPV 93.0(92.6-93.4)	

No	AF	著者	題名	発行年	研究デザイン	対象年齢	検診方法	対象者	対象数	精密検査	エンドポイント	評価指標	アウトカム把握	追跡期間	感度	特異度	備考
83	3	Bulkmans NW, et al.	Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial.	2007	RCT	29-56歳	HPV+細胞診(従来法) vs 細胞診(従来法)	健常者	HPV+細胞診群:8,575人 細胞診群:8,580人	要精検者にコルポスコピー施行	CIN2 CIN3 がん	発見率	追跡調査+Nationwide network, registry of histopathology and cytopathology	6.5年以上	HPV+細胞診(従来法) vs 従来法 (CIN3発見) 初回:68/8,575vs40/8,580 70%増(15-151) 継続:24/8,413vs54/8,456 70%増(15-151) 全体:92/8,575vs 94/85,880(P=0.89)	なし	細胞診単独法にHPVを行っている。ただし、結果ブラインド。
84	3	Kotaniemi-Talonen L, et al.	Screening with a primary human papillomavirus test does not increase detection of cervical cancer and intraepithelial neoplasia 3.	2008	RCT	30-60歳女性(フィンランドの検診プログラム対象年齢、1州のみ25歳と65歳の女性も対象)	HPV vs 細胞診(従来法)	検診招待者	61,149人	要精検者にコルポスコピー施行	CIN がん	発見率 相対感度 特異度	Laboの検診結果(HPV、細胞診)、精検病院の医療記録(組織診結果)。		HPV vs 従来法 相対感度 CIN2 1.64(1.08-2.49) CIN3 1.10(0.57-2.12) 浸潤がん 0.99(0.20-4.89)	HPV ≧CIN2 92.9(92.6-93.3) ≧CIN3 92.7(92.3-93.0) 従来法 ≧CIN2 99.3(99.1-99.4) ≧CIN3 99.1(99.0-99.2)	

AF3 検査精度・メタアナリシス2文献

No	AF	著者	題名	発行年	研究デザイン	検診方法	対象者	研究数	エンドポイント	評価指標	感度	特異度	備考
64	3	Abulafia O, et al.	Performance of ThinPrep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: a quantitative survey.	2003	メタ･アナリシス	細胞診(液状検体法) vs 細胞診(従来法)	健常者	24研究	cervical atypia, LGSIL,HGSIL, cancer	感度 特異度	液状検体法 76% 従来法 68%	液状検体法 86% 従来法 79%	24文献中10文献は生検と比較検している。
65	3	Cuzick J, et al.	Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening.	2006	生存率解析	細胞診(従来法)・HPV	健常者	6研究 (60,000人以上対象)	CIN2以上	感度 特異度	CIN2以上 HPV 96.1% 従来法 53.0% CIN3以上 HPV 96.1% 従来法 55.0%	CIN2> HPV 90.7% 従来法 96.3%	HPVは地域差はほとんどないが、細胞診は地域差がある。

AF3 検査精度(追跡法・同時法)9文献

No	AF	著者	題名	発行年	対象年齢	検診方法	対象数	精密検査	カットオフポイント	エンドポイント	評価指標	アウトカム把握	追跡期間	感度	特異度	備考
58	3	Yoshida Y, et al.	Evaluating the accuracy of uterine cancer screening with the regional cancer registration system.	2001	記載なし	細胞診(従来法)	186,161人	記載なし	日母分類クラスⅢ	がん	感度 特異度	がん登録	1年	94.70%	98.90%	1) 我が国における細胞診の感度と特異度、ただし不適正検体をどのように扱って検討したか(除外したかあるいは陽性・陰性としたか)は不明。 2) 同時に体がんをエンドポイントとした感度・特異度も算出している。
59	3	Taylor S, et al.	Direct comparison of liquid-based and conventional cytology in a South African screening trial.	2006	35-65歳	細胞診(従来法)、細胞診(液状検体法ThinPrep)	細胞診(液状検体法):3,184人 細胞診(従来法):2,463人	健常者	ASCUS LSIL	CIN2	感度 特異度	精密検査(同時法)		≧CIN2(≧ASCUS) 液状検体法70.6(58.3-81.0) 従来法83.6(71.2-92.2) ≧CIN2(≧LSIL) 液状検体法60.3(47.7-71.9) 従来法69.1(55.2-80.9)	≧CIN2(≧ASCUS) 液状検体法84.8(83.5-86.1) 従来法85.1(83.6-86.5) ≧CIN2(≧LSIL) 液状検体法94.1(93.2-94.9) 従来法94.5(93.5-95.4)	
60	3	Cochand-Priollet B, et al.	Cost-effectiveness of liquid-based cytology with or without hybrid-capture II HPV test compared with conventional Pap smears: a study by the French Society of Clinical Cytology.	2005	グループAの平均は37.8歳、グループBでは33.3歳。また14%と8%がそれぞれ閉経後。	細胞診(従来法)、細胞診(液状検体法Thin Prep)、HC2	2,585人(グループA828人、グループB1,757人)	全員コルポスコピー施行(→生検)	ベセスダ1991のASCUS以上	CIN1以上、またはCIN2以上	感度 特異度	精密検査(コルポスコピー)		CIN2以上 細胞診(従来法)60 細胞診(液状検体法)65 HPV96 液状検体法+HPV76	CIN2以下 細胞診(従来法)99 細胞診(液状検体法)98 HPV85 液状検体法+HPV97	
61	3	Cecchini S, et al.	Sensitivity of the screening program for cervical cancer in the Florence District.	1989	18-60歳の地域住民女性。	細胞診(従来法)	236,045人	要精検者にコルポスコピー施行	ASCUS	浸潤がん	感度	追跡(地域がん登録)	9年間	追跡期間 1年間 0.9 3年間 0.78 5年間 0.68	なし	

No	AF	著者	題名	発行年	対象年齢	検診方法	対象数	精密検査	カットオフポイント	エンドポイント	評価指標	アウトカム把握	追跡期間	感度	特異度	備考
78	3	Belinson JL, et al.	Primary screening with liquid-based cytology in an unscreened population in rural China, with an emphasis on reprocessing unsatisfactory samples.	2002	35-45歳	細胞診(液状検体法)	1,997人	全員コルポスコピー施行	ASCUS LSIL HSIL	CIN2 CIN3 がん	感度 特異度	精密検査(コルポスコピー)		CIN2以上 細胞診(液状検体法) ASCUS≦94 LSIL≦87 HSIL≦77	CIN3以下 細胞診(液状検体法) ASCUS≦78 LSIL≦94 HSIL≦98	比較対照なし
85	3	Guillaud M, et al.	DNA ploidy compared with human papilloma virus testing (Hybrid Capture II) and conventional cervical cytology as a primary screening test for cervical high-grade lesions and cancer in 1555 patients with biopsy confirmation.	2006	18歳以上	細胞診(従来法)、HPV(Hybrid CaptureII)、DNAの倍数性検査(ThinPrep)。	1,555人	全員コルポスコピー施行	HG-SIL以上	CIN2	感度 特異度	精密検査(同時法)		従来法0.47 HPV0.91	従来法0.96 HPV0.80	
86	3	Bulk S, et al.	Risk of high-grade cervical intra-epithelial neoplasia based on cytology and high-risk HPV testing at baseline and at 6-months.	2007		HPV	2,193人	全員コルポスコピー施行	Moderate dysplasia	CIN2 CIN3 がん	感度 特異度(調整済み)	精密検査(同時法)＋追跡		CIN2以上 細胞診(従来法)68.0 HPV94.1 CIN3以上 細胞診(従来法)75.5 HPV94.2	CIN2以下 細胞診(従来法)97.7 HPV96.1 CIN3以上 細胞診(従来法)94.2 HPV95.6	

No	AF	著者	題名	発行年	対象年齢	検診方法	対象数	精密検査	カットオフポイント	エンドポイント	評価指標	アウトカム把握	追跡期間	感度	特異度	備考
87	3	Schneider A, et al.	Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy.	2000	18-70歳(中央値35歳)	HPV	4,761人	全員コルポスコピー施行	クラスⅢ	CIN2 CIN3 がん	感度 特異度	精密検査(同時法)＋追跡		CIN2以上 細胞診(従来法)18.4 HPV94.7	CIN2以下 細胞診(従来法)99.0 HPV93.4	
88	3	Sankaranarayanan R, et al.	Accuracy of human papillomavirus testing in primary screening of cervical neoplasia: results from a multicenter study in India.	2004	25-65歳	細胞診(従来法) HPV(HC2、ハイリスク群)	20,053人中、解析可能なのはコルポスコピー等を受けた18,085人。受けていない1,945人は除外症例。	全員コルポスコピー施行(→生検) コルポスコピーの施行なしは除外。	不明	CIN2と3。浸潤がんを含む場合は別個も算出。	感度 特異度	精密検査(コルポスコピー)		CIN2以上 細胞診(従来法) 36.6-72.3 HPV45.7-80.9	CIN2以上 細胞診(従来法) 87.2-98.6 HPV91.7-94.6	インドの4ヶ所の精度比較。ばらつきが大きい.。
89	3	Cuzick J, et al.	Long-term follow-up of cervical abnormalities among women screened by HPV testing and cytology-Results from the Hammersmith study.	2008	35歳以上の女性。	HPV(HC2) vs 細胞診(従来法)	2,982人(うちフォローアップ期間の脱落は466人)		ASCUS	CIN2以上	感度 特異度	がん登録	フォローアップ期間は1-11.2年(中央値6.4年)。	CIN2以上 従来法80.9 HPV87.5	CIN2以下 従来法95.5 HPV95.0	

AF6&8 (精密検査・治療の不利益) 円錐切除 10文献

No	AF	著者	題名	発行年	研究デザイン	精密検査･治療	対象数	対象年齢	対象地域	評価指標	評価指標の把握方法	結果
67	6・8	Bruinsma F, et al.	Precancerous changes in the cervix and risk of subsequent preterm birth.	2007	コホート	円錐切除、LEEP、電気凝固(diathermy)、レーザー凝固	1983-2000年に来院した18,763人のうち、治療後の出産記録を照合できた5,548人(うち533人が早産)。	45歳未満	Cervical Dysplasia Clinic at the Royal Women's Hospital, Melbourne	早産	医療記録、新生児出生記録(Victrian Perinatal Data Collection Unit:PDCU)	子宮頸部に異常を認めた者は、一般人に比較して年齢調整した早産の比率が、治療の既往のある者では2.02 (1.77-2.31)、治療の既往のない者は1.53 (1.37-1.71)で、治療群でさらに早産のリスクが増加した。また、子宮頸部病変に対して治療をした者はしていない者に比して早産のオッズ比は1.23(1.01-1.51)であった。円錐切除、LEEP、電気凝固(diathermy)は早産と関連があったが、レーザー凝固は関連がなかった。
68	6・8	El-Bastawissi AY, et al.	Effect of cervical carcinoma in situ and its management on pregnancy outcome.	1999	コホート	円錐切除	上皮内がん群1,581人(円錐切除1,153人、円錐切除なし681人)、対照群9,201人。	50歳未満の女性	米国、ワシントン州、シアトルのフレッド・ハッチンソン・がん研究センターのサーベイランスシステムから上皮内がん患者を特定。対照群は同地域から無作為抽出されマッチングされた一般住民。	早産(37週よりも前)、低体重児(2500g未満)の割合	ワシントン州保健局の出産診断書のデータを利用。	上皮内がん群で円錐切除を経験していない者は、対照群(マッチングした上皮内がんのない一般住民)と比較して、早産の小さなリスク増加を示していた(オッズ比1.4、95%CI:1.0-2.0)。低体重児の出産リスク増加はみられなかった(オッズ比1.0、95%CI:0.7-1.6)。上皮内がん群で円錐切除を経験した者は、対照群と比較して、早産のリスクが増加していた(オッズ比1.6、95%CI: 1.2-2.0)。同様に、低出生体重児の出産リスクも増加していた(オッズ比1.8、95%CI:1.4-2.4)。上皮内がん患者の早産リスクは、円錐切除によって増加するが、他の治療では増加しなかった。
69	6・8	Jakobsson M, et al.	Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia.	2007	コホート	円錐切除	治療群 8,210人 非治療群 1,056,855人	15-49歳の女性	フィンランド全国の病院やそれ以外の医療機関での患者	早産(37週未満)率、低出生体重児出産率、周産期死亡率	フィンランドのMedical Birth Register(99.9%以上の新生児を把握)	CINのない出産例に比べて、年齢、喫煙歴、Social class、出産歴などを調整したところ、早産出現に関するオッズ比は切除術施行例では1.78(1.60-1.97)、焼灼術施行例では1.47(1.29-1.67)であった。

No	AF	著者	題名	発行年	研究デザイン	精密検査･治療	対象数	対象年齢	対象地域	評価指標	評価指標の把握方法	結果
70	6・8	Kyrgiou M, et al.	Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis.	2006	SR	1) cold knife conization (メスによる円錐切除) 2) LLETZ(large loop excision of the transformation zone) 3) レーザー切除	子宮頸部異常に対する治療に伴う妊孕機能や妊娠に関する研究27件。			早産、低出生体重、帝王切開、前期破水		cold knife conization (メスによる円錐切除)は早産[RR:2.59 (95%CI:1.80-3.72)]、低出生体重[RR:2.53 (1.19-5.36)]、帝王切開[RR:3.17 (1.07-9.40)]を有意に増加させた。また、LLETZ (large loop excision of the transformation zone)は早産[RR:1.70 (1.24-2.35)]、低出生体重 [RR:1.82 (1.09-3.06)]、前期破水(PROM)[RR:2.69 (1.62-4.46)を有意に増加させた。レーザー切除でも似たような傾向はあったが有意差は出なかった。また、レーザー凝固においては産科的不利益は明らかではなかった。また、不妊に関する研究は数が少なく、質が弱く、メタ･アナリシスできなかったが、治療が不妊に障害をもたらす証拠は得られていない。
71	6・8	Sjøborg KD, et al.	Pregnancy outcome after cervical cone excision: a case-control study.	2007	症例対照研究	円錐切除術(LEEP、CLC)	症例742人/対照742人	40歳以下の女性	ノルウェー	異常妊娠割合の比較(妊娠期間、出生体重他)	カルテ記録からの調査。	LEEPやCLCのような円錐切除術を行うと、周産期では差がないものの、16週以降での流産や未熟児の可能性が高くなる。
72	6・8	Nøhr B, et al.	Loop electrosurgical excision of the cervix and the subsequent risk of preterm delivery.	2007	ケースシリーズ	円錐切除	LEEP切除群 349人、LEEPなし群 14,567人	20-29歳	デンマーク､コペンハーゲンに住んでいる20-29歳の一般女性から､1991年5月-1993年1月に無作為に抽出された者。	早産(20週以後-37週未満の出産)	Medical Birth Register、National Patient Registerを使用。	2003年の追跡期間の終わりまでに､14,982人の出産があり､そのうち542人が早産であった。LEEP治療がない群の出産では､3.5%が早産であった。LEEP治療後に出産した群では､6.6%が早産であった。LEEP治療後では、早産に対するリスク(オッズ比)が1.8倍に増加していた(95%CI:1.1-2.9)。ただし、早産に対する最も強い危険因子は、以前の早産の経験であった(オッズ比 2.3、95%CI:1.4-3.7)。その他には、妊娠期間中の喫煙と、低学歴が有意に関連していた。以上より、LEEP治療後には、早産のリスクが約2倍となることが分かった。子宮頸部異形成(CIN)のピーク年齢と重なることから、出産可能年齢の女性には、早産のリスク増加について知らせる必要がある。
73	6・8	Tan L, et al.	The outcome of pregnancy after large loop excision of the transformation zone of the cervix.	2004	コホート	LLETZ	治療群119人/対照群119人	35歳以下	UK	流産･死産率、分娩時間、妊娠週数。	カルテ記録からの調査。	LLETZは複数回施行しても妊娠等に影響を及ぼさない。

No	AF	著者	題名	発行年	研究デザイン	精密検査･治療	対象数	対象年齢	対象地域	評価指標	評価指標の把握方法	結果
74	6・8	Dunn TS, et al.	Loop-cone cerclage in pregnancy: a 5-year review.	2003	症例報告	Loop-cone	13人(15人中診療録が完備していた13人)	女性、20-32歳(平均26.5歳)。妊娠中にLoop-coneを受けたもの(妊娠13-32週)。	アメリカ コロラド大学	Loop-coneのリスク、分娩転帰、予後。	診療録からのデータ収集。	術中出血量は50-250gで許容範囲内。13人全員が正期産で早産、流産はなし。(帝王切開→子宮摘出が5人もいる)予後は、脱落例2人を除いて1年以上再発なし。
75	6・8	Cruickshank ME, et al.	Fertility and pregnancy outcome following large loop excision of the cervical transformation zone.	1995	コホート	円錐切除	1,000人の症例のうち653人から回答を得、このうち149人が20週以上の妊娠を経験していた。	平均年齢は27.7歳、同地域の病院で出産した者(平均28.5歳)に比べ喫煙率が有意に高かった。	UK Aberdeen	出生体重、早産、分娩方法、分娩時間。	症例はアンケートから、対照はデータベース。	LLETZを施行した治療群は対照群に比べて、流死産、分娩様式、帝王切開の適応、妊娠週数、早産率、出生体重に有意な差は認めなかった。また、頸部狭窄などの理由からの不妊症も認めなかった。頸部切除が妊娠に関して負の関連があることが示唆されていたが、喫煙などを対照にマッチさせた症例対照研究の結果、この研究からは関連は認めなかった。
76	6・8	Ferenczy A, et al.	The effect of cervical loop electrosurgical excision on subsequent pregnancy outcome: North American experience.	1995	ケースシリーズ	円錐切除	1990-1992年に異型扁平上皮のためLEEPを施行した45歳未満の574人のうちの妊娠した53人。	45歳未満	Canada Qebec	LEEPの出産週数、分娩方法、流産、死産、出生体重、喫煙など。	LEEP施行後の最大36ヶ月フォローアップ時に妊娠、出産歴を聴取。	3年フォロー中に、LEEPを１または2回行った患者の53人が妊娠した。このうち1人はmicro invasionを認めた者であった。対象集団の妊娠率は8.1/100女性人年であり、年齢で補正した同地域の妊娠率と有意差はなかった。また、流産率や帝王切開率に関しても同地域の一般女性と有意差はなかった。結論として、深さ1.5cm以内の円錐切除では、早産や帝王切開率に影響はなく、またLEEPは妊娠率に影響しない。

添付書類　5

引用文献	10
著者	Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T.
Title	Natural history of dysplasia of the uterine cervix.
発表年	1999
AF	4
研究デザイン	生命表解析
検査方法	細胞診(従来法)
対象数	Mild dysplasia(CIN1)12,058、 Moderate dysplasia(CIN2)4,837、Severe dysplasia(CIN3/CIS)724
対象集団の特性	対象集団の年齢不詳
対象集団の設定条件	1962年から1980年までにオンタリオ州で細胞診を受けて、Mild dysplasia以上の診断を受けた症例
評価指標	CISあるいは浸潤がんへの移行確率
評価指標の把握方法	オンタリオ州がん登録、オンタリオ州死亡データ、医療記録(Hospital Medical Records Institute)
結果	Mild dysplasiaが10年以内にModerate dysplasia以上の病変に進展する可能性は28.8%(95%CI:26.7-30.9)。Mild dysplasiaが10年以内にSevere dysplasia以上の病変に進展する可能性は9.9%(95%CI:8.2-11.6)。Moderate dysplasiaが10年以内にSevere dysplasia以上の病変に進展する可能性は32.0%(95%CI:29.0-34.9)。
不利益	Mild dysplasiaが10年以内に消退する可能性は87.7%(95%CI:86.0-89.5)。Moderate dysplasiaが10年以内に消退する可能性は82.9%(95%CI:79.5-86.3)。
研究コメント	1）病変の進展・消退はいずれも最初の診断から2年以内の確率が高い。 2）同様の先行研究は数多くあるが、対象、検診歴や追跡期間などの設定が異なるので、同一にはできない。Mild dysplasiaがModerate dysplasia以上の病変に進展する可能性は6-54%。Mild dysplasiaがSevere dysplasia以上の病変に進展する可能性は7-30%。Moderate dysplasiaがSevere dysplasia以上の病変に進展する可能性は21-53%。一方、Mild dysplasiaが消退する可能性は11-83%。Moderate dysplasiaが消退する可能性は17-53%。本研究の結果はModerate dysplasiaであっても消退の可能性が大きい。 3）Mild dysplasia、Moderate dysplasiaが消退する可能性は極めて高いことから、前がん病変をより早期に発見することは過剰診断に結びつく可能性が極めて高いといえる。 4）対象集団の年齢分布は不明。年齢別の検診間隔の設定には、年齢毎の進展･消退に関する検討も必要である。

引用文献		25　　1)
著者		Berget A.
Title		Influence of population screening on morbidity and mortality of cancer of the uterine cervix in Maribo Amt.
発表年		1979
AF		1
研究デザイン		コホート研究
検診方法		細胞診(従来法)
対象数		1967-70年 受診群13,148人 未受診群2,109人
母集団の罹患率・死亡率		罹患率 1958-67年: 59.2, 1974-75年: 35.4 死亡率 1963-67年: 22.5, 1975-76年: 15.6
対象集団の設定基準		1967-69年の検診招待者 検診受診者13,148人、未受診者2,109人
対象集団の特性	地域	デンマーク(Maribo Amt)
	性、年齢	20歳以上、1967-69年は30-49歳対象、1971-75年は30-55歳対象
評価指標		子宮頸がん死亡率、浸潤がん罹患率
追跡期間		1）開始: 1967年10月検診から1969年までの受診した年 2）終了: 1971-1975年
受診の把握方法		住民登録による検診対象者リストとGP記録の照合
評価指標の把握方法		がん登録(Danish Cancer Registry)＋Nykobing Talster 中央病院の病理部の記録
結果		1）検診対象者15,257人のうち、13,148人が受診。 2）1967-69年の受診から1975年までを追跡している。対象者の88%が受診している。受診群の死亡率は3.8(4/13, 148)、未受診群47.4(8/2, 109)。 3）浸潤がん罹患率の期待値は72/100,000だが、受診者では18/100,000と、75%減少している。
研究のコメント		1）デンマークはコペンハーゲンで1962年より検診開始。Maribo Amtでは1967年より検診を開始。 2）年齢階級別に浸潤がん罹患・死亡の時系列研究も行っている。 3）1967年から検診を開始しているが、1968年からの死亡を測定している。1968-69年は検診開始直後のため、罹患者と有病者の両方を発見している。 4）初回検診の受診で2群に分けているが、追跡期間内の受診は無視している。ただし、1回目未受診者のうち428人(20.3%)は次回受診している。 5）有意差検定はしていないが、RRが10倍以上あり、算出すれば必ず有意差が出るだろう。

引用文献		25　　2)
著者		Berget A.
Title		Influence of population screening on morbidity and mortality of cancer of the uterine cervix in Maribo Amt.
発表年		1979
AF		1
研究デザイン		時系列研究
検診方法		細胞診(従来法)
対象数		20歳以上人口　1945年: 44,798人　1965年: 44,286人　1975年: 45,067人
対象集団の設定基準		1967-69年の検診招待者
対象集団の特性	地域	デンマーク(Maribo Amt)
	性、年齢	20歳以上
評価指標		子宮頸がん死亡率、浸潤がん罹患率
追跡期間		1）開始: 1967年10月検診-1969年までの受診した年 2）終了: 1971-1975年
受診の把握方法		住民登録による検診対象者リストとGP記録の照合
評価指標の把握方法		がん登録(Danish Cancer Registry)＋Nykobing Talster 中央病院の病理部の記録
結果		1）浸潤がん罹患率は、1968年まで増加し、以降は減少: 1943-47年:38.7、1953-57年:46.6、1963-67年:59.2、1968-69年:95.3、1974-75年:35.4 2）浸潤がん罹患率の推移をみると、1968年までの急激な増加と減少は30-49歳で顕著である。この年代は検診対象と一致している。 3）子宮頸がん死亡率は1961年まで緩やかに増加し、以降減少: 1953-57年:18.5、1958-62年:22.3、1963-67年:22.5、1968-72年:20.0、1973-74年:21.2、1975-76年:15.6 4）1953年から1976年までの推移をみると、30-54歳では1963-67年28.0から1975-76年5.5と80%減少しているが、55歳以上では1963-67年25.4から1975-76年36.4と増加している。
研究のコメント		1）Maribo Amtでは1967年より検診を開始。この時点で増加傾向にあった浸潤がんは、導入直後に急増したが、3年後には半減している。 2）子宮頸がんの死亡は導入8年以降から減少している。対象年齢での減少は顕著だが、55歳以上では増加していた。導入後10年以内では、1度も受診していない高齢者が大半と考えられる。

引用文献		26
著者		Aklimunnessa K, Mori M, Khan MMH, Sakauchi F, Kubo T, Fujino Y, Suzuki S, Tokudome S, Tamakoshi A.
Title		日本人女性の子宮頸癌死亡率に対する子宮頸癌スクリーニングの有効性(Effectiveness of Cervical Cancer Screening Over Cervical Cancer Mortality Among Japanese Women)
発表年		2006
AF		1
研究デザイン		コホート研究
検診方法		細胞診(従来法)
対象数		受診群24,417人/未受診群25,586人
母集団の罹患率・死亡率		子宮頸がん罹患(1998年) 7.2/100,000 子宮頸がん死亡(1994年) 4.0/100,000
対象集団の設定基準		アンケート調査で過去1年以内の受診歴の有無で2群に分類
対象集団の特性	地域	日本: 45の市町村(6市、34町、5村)
	性、年齢	女性、30-79歳
	受診率	46.9%
評価指標		子宮頸がんによる死亡リスク(ハザード比)
追跡期間		1）開始: アンケート調査回答日(1988-1990年) 2）終了: 2003年12月31日:42地域、1999年12月31日:3地域
受診の把握方法		アンケート調査(リクルート時)
評価指標の把握方法		住民台帳による死亡確認
結果		1988-1990年までに70,157人の女性に対してベースライン調査を実施し、2003年まで追跡(63,541人を解析)したところ、38人が子宮頸がんで死亡していた。死亡時の平均年齢は67歳、死亡率は人口10万人あたり4.2人であった。子宮頸がん検診の受診率は46.9%で、検診受診者は非受診者と比べて、子宮頸がんの死亡リスクが0.30(95%CI:0.12-0.74)であった。年齢、BMI、出生数で調整しても0.30(95%CI:0.12-0.76)であった。健康な検診者の偏りを除外すると58.9%の死亡率減少になると推定される。
研究のコメント		1）思い出しの偏りは、過去1年という短い期間のため、その影響は少ない。著者らは、健康な検診者の偏りの影響を除外した効果を推定しており、58.9%の死亡率減少効果がみられるという結論から、死亡率減少の効果があると考えられる。ただし、人数が少ないため、どのくらいの減少効果になるのかは明確には分からない。 2）アンケート調査時の受診歴で2群に分類しているが、追跡期間内の受診は不明。 3）(全死因死亡リスクー子宮頸がん死亡リスク) / 全死因死亡リスク で子宮頸がん検診の寄与を評価しているが、評価法の妥当性は不明。JACC studyでは同様の方法を用いて胃がん検診の死亡減少効果を評価している。

引用文献		27
著者		Ronco G, Pilutti S, Patriarca S, Montanari G, Ghiringhello B, Volante R, Giordano L, Zanetti R, Mancini E, Segnan N; Turin Cervical Screening Working Group.
Title		Impact of the introduction of organised screening for cervical cancer in Turin, Italy: cancer incidence by screening history 1992-98.
発表年		2005
AF		1
研究デザイン		コホート研究
検診方法		細胞診(従来法)
対象数		人年のみの提示。対象数不明。平均追跡期間3.9年。 非招待群1,265,075人年/招待群918,862人年
母集団の罹患率・死亡率・受診率		罹患率・死亡率は記載なし 3年累積受診率は74%
対象集団の設定基準		イタリア トリノ地方で25-64歳の女性、2群に分類(さらに招待者は2群に分類)。 1）第1回の組織型検診に招待されなかった 2）第1回の組織型検診に招待された 2-1）組織型検診に招待されて、少なくとも1回検診を受けた 2-2）組織型検診に招待されたが、検診を受けていない
対象集団の特性	地域	イタリア トリノの住民
	性、年齢	女性、25-64歳
評価指標		子宮頸がん罹患リスク
追跡期間		1）開始: 最初に招待された日 2）終了: ①子宮頸がん診断日 ②死亡日、移動日 ③70歳の誕生日 ④1998年12月31日
受診の把握方法		スクリーニング登録
評価指標の把握方法		地元のがん登録
結果		1）1992年に組織化されたスクリーニングがトリノで導入された後、1998年までにおける非招待群に対する招待群の子宮頸がん罹患率は、0.81(95%CI:0.59-1.09)であった。同様に、招待群のうち、非参加者に対する参加者の罹患率は、0.25(95%CI:0.13-0.50)であった。 2）3年毎の検診で中間期がんは2人であった(0.7人/100,000人年)
研究のコメント		1）浸潤がんのうち、micro invasionは除く。また、腺がんも除外。組織は扁平上皮がん及び不明がん。 2）対象数の記載なし。人年のみ記載されている。 3）従来トリノでは任意型検診が行われていた。1992年から組織型検診を導入することにより、1998年までに95%を招待した。 4）すでに任意型検診が普及していたとの記載があるが、受診歴による調整なし。一方、このためにスクリーニングの効果が過小評価されるとしている。

引用文献		28　　1)
著者		Macgregor JE, Campbell MK, Mann EM, Swanson KY.
Title		Screening for cervical intraepithelial neoplasia in north east Scotland shows fall in incidence and mortality from invasive cancer with concomitant rise in preinvasive disease.
発表年		1994
AF		1
研究デザイン		症例対照研究
検診方法		細胞診(従来法)
対象数(症例群/対照群)		【エンドポイント: 浸潤がん】: 症例282人、対照564人 【エンドポイント: 死亡率】: 症例108人、対照216人
対象集団の特性	性、年齢	20歳以上。1982-1991年の間に当該地域で診断された子宮頸がん患者。対照は、患者が症状を呈した際に陰性標本があった者で、年齢によるマッチングをしている。
	有病率	症例対照研究のため不明。CIN3は、1960年に検診が導入されてから低下したが、1983年を境に0.4%から1.6%に上昇。
	受診率	1991年で、21-60歳で検診を受けたことのない人は8%。表2より、1982-1991年の間に少なくとも1つ以上の標本がある者の割合は、症例群51.1%(144人/282人中)、対照群78.2%(441人/564人中)。
	精検受診率	不明
対象集団の設定条件		スコットランド東北部で検診受診率が高い地域。1992年の時点で検診を受けたことのない21-60歳の女性は8%。
評価指標		浸潤がんの罹患率、子宮頸がん死亡率
評価指標の把握方法		浸潤がんはがん登録や医療記録、死亡はregistar general's annual reports, Information services division of the home and health departmentなどを利用。
結果		【浸潤がん罹患率】前回検診が3年以内の場合の浸潤がん罹患リスクを1とすると、3-6年で0.67(95%CI:0.39-1.14)、6-9年で0.60(95%CI:0.24-1.48)、9年以上で2.01(95%CI:1.15-3.50)、検診を受けない場合で3.31(95%CI:2.14-5.18)であった。 10年間に採取した細胞診枚数が1-3の場合の浸潤がん発生リスクを1とすると、4-6枚で0.55(95%CI:0.33-0.90)、7-9枚で0.69(95%CI:0.35-1.37)、10枚以上で0.89(95%CI:0.28-2.47)、採取していない場合で2.84(95%CI:2.00-40.5)であった。 【子宮頸がん死亡率】前回検診が5年以内の場合の死亡リスクを1とすると、5-10年で1.63(95%CI:0.62-4.25)、10年以上で2.20(95%CI:0.86-5.60)、受けていない場合で6.75(95%CI:3.43-13.41)であった。 10年間に採取した細胞診枚数が1-2の場合の死亡リスクを1とすると、3-4枚で0.68(95%CI:0.27-1.69)、5-6枚で1.11(95%CI:0.32-3.42)、7枚以上で0.17(95%CI:0.00-1.19)、採取していない場合で3.95(95%CI:2.09-8.53)であった。
不利益		臨床的ながんでも、塗抹標本が陰性となる場合もある。(見逃しの危険性)
研究のコメント		1）年齢でマッチングをしているが、その他の交絡因子は未調整で、バイアスなどの影響は不明なため、明確な効果を知ることはできない。症例対照研究の結果では、受診間隔が長いか、受診していない場合に、浸潤がんの罹患率が有意に高いこと、子宮頸がん死亡率も受診していない場合に有意に高いことから、検診の効果があったのかもしれない。 2）細胞診の詳細が記載されていないため、実施内容は不明である。コンピュータ化されたcall and recall(定期検診通知)制度が整備され、高い受診率が維持できるといった状況が、わが国と異なる。

引用文献	28　　2)
著者	Macgregor JE, Campbell MK, Mann EM, Swanson KY.
Title	Screening for cervical intraepithelial neoplasia in north east Scotland shows fall in incidence and mortality from invasive cancer with concomitant rise in preinvasive disease.
発表年	1994
AF	1
研究デザイン	時系列研究
検診方法	細胞診(従来法)
対象数	1982-91年 診断例612人(浸潤がん282人、死亡108人)
対象集団の特性	20歳以上。1982-1991年の間に当該地域で診断された子宮頸がん患者。対照は、患者が症状を呈した際に陰性標本があった者で、年齢によるマッチングをしている。
対象集団の設定条件	スコットランド東北部で検診受診率が高い地域。1992年の時点で検診を受けたことのない21-60歳の女性は8%。
評価指標	浸潤がんの罹患率、子宮頸がん死亡率
評価指標の把握方法	浸潤がんはがん登録や医療記録、死亡はregistar general's annual reports, Information services division of the home and health departmentなどを利用。
結果	1）1968-79年と1980-91年を比較すると、40-64歳の浸潤がん罹患が有意に減少。40歳未満、65歳以上では増加していたが、有意ではなかった。 2）45歳以上で死亡は減少していたが、減少割合が45-64歳が65歳以上より大きい。45歳未満では増加していた。
不利益	臨床的ながんでも、塗抹標本が陰性となる場合もある。(見逃しの危険性)
研究のコメント	1）細胞診の詳細が記載されていないため、実施内容は不明である。コンピュータ化されたcall and recall(定期検診通知)制度が整備され、高い受診率が維持できるといった状況が、わが国と異なる。 2）1982年以降にCIN3の増加がみられるが、これはsexual behaviorの変化が影響していると思われる。45歳未満で死亡率の増加がみられる。

引用文献		29
著者		Sobue T, Suzuki T, Hashimoto S, Yokoi N, Fujimoto I.
Title		A case-control study of the effectiveness of cervical cancer screening in Osaka, Japan.
発表年		1988
AF		1
研究デザイン		症例対照研究
検診方法		細胞診(従来法)
対象数(症例群/対照群)		死亡率評価のための症例群: 15人(1:10のマッチング)、浸潤がん罹患率評価のための症例群: 28人(1例のみ1:2、他は1:10のマッチング)
母集団の罹患率・死亡率		記載なし
対象集団の設定基準		30歳以上が検診対象。【Study1】症例群: 1965-1987年に子宮頸がんと診断された80歳未満で、かつ死亡した者。がん登録より抽出。対照群: 症例群と同年齢で症例群が診断されたときに生存していた者。住民台帳より1:10で抽出。【Study2】症例群: 1965-1987年に子宮頸がんと診断された80歳未満で、かつ浸潤がんに進行した者。対照群: 検診発見がんの症例に対応する場合は検診台帳から。外来発見がんの症例については住民台帳から。
対象集団の特性	地域	大阪府 能勢町
	性、年齢	30-79歳
	受診率	能勢町: 1983年までは10%以下で、1984-1987年には13%に増加。 ①症例群6.7%(1/15) 対照群53.3%(80/150) ②検診発見がん: 症例群57.1%(4/7) 対照群96.8%(60/62) 外来発見がん: 症例群14.3%(3/21) 対照群71.4%(150/210)
評価指標		子宮頸がん死亡リスクのオッズ比、浸潤がんの罹患リスクのオッズ比
基準日		症例群の子宮頸がん診断日 ただし、受診歴についてはStudy1ではがん発見契機となった年の検診を含み、Study2では除外している。
受診の把握方法		能勢町役場・保健センターの所有する検診記録
評価指標の把握方法		がん登録
結果		受診歴ありの症例群では、受診歴がない症例群と比較して、死亡のオッズ比が0.22(95%CI:0.03-1.95)だった。浸潤がんへの進行に関しては、オッズ比が0.41(95%CI:0.13-1.29) だった。また、浸潤がんへの進行に対する受診回数の影響を評価したところ、受診歴1回ではオッズ比が0.54(95%CI:0.18-1.65)、受診歴2回では0.11(95%CI:0.01-1.06)であった。さらに、浸潤がんの進行に対する直近の受診歴を評価したところ、過去1-2年あるいは3-4年に受診歴がある群のオッズ比は、受診歴なしと比較して各々0.27(95%CI:0.06-1.23)、0.23であり、過去5年間の受診では0.55であった。
研究のコメント		1）症例群のサンプル数が少なく、結果的に統計学的有意性が得られなかった原因になったと考察している。 2）selection biasとして、症例群に、1965年以前に対象地域に居住していなかった者が1人(浸潤がん罹患者)いることを挙げ、対象地域と以前の居住地域とに受診率の差がなかったので影響ないとしている。 3）わが国の子宮頸がん検診の死亡率減少効果を評価した初めての症例対照研究。

引用文献		30
著者		Macgregor JE, Moss SM, Parkin DM, Day NE.
Title		A case-control study of cervical cancer screening in north east Scotland.
発表年		1985
AF		1
研究デザイン		症例対照研究
検診方法		細胞診(従来法)
対象数(症例群/対照群)		有症状者対象: 症例群35人/対照群139人、stage II対象: 症例群50人/対照群250人
母集団の罹患率・死亡率		記載なし
対象集団の設定基準		1968-1982年でスコットランドGrampian地区で診断された浸潤がんであり、1回でもスクリーニングに参加したことのある115人を症例とした。症例は、症状のあった35人(group1)とroutineのスクリーニングで見つかった80人(group2)に分けて検討。1症例につき5人の対照をつけ、group1の対照は症例が初めにnegative smearであった時期にスクリーニングに参加、group2は症例ががんの診断がつく前後6ヶ月以内にスクリーニングに参加した者とした。
対象集団の特性	地域	スコットランド Grampian
	性、年齢	症例群は35歳以下16人(18.8%)、36-59歳47人(55.3%)、60歳以上22人(25.9%)
	受診歴	症例群、対照群共に同一のスクリーニング受診者を母集団にしている。 group1: 受診歴は不明。ただし、過去10年間で細胞診陰性であったのが症例群で66%(23人)、対照群で81%(113人)である。 group2: 対照群の受診歴は84%(41人)、症例群は48%(26人)。
	その他	症例群のがん診断6ヶ月以内に細胞診を受けた人
評価指標		浸潤がん罹患リスク
基準日		対照群の受診歴については直近の細胞診陰性であった日
受診の把握方法		地域の中央病理検査室
評価指標の把握方法		入院患者の医療記録・がん登録
結果		1）group1: 1度でも陰性であった場合の相対予防効果(relative protection、相対リスクの逆数)は2.3、group2は5.5であった。 2）有症状がんあるいは検診発見stage Iのがんの相対予防効果(95%CI)は、10年以上前に検診で異常がなかったことを基準とすると、異常なしの検診から12-23ヶ月、24-35ヶ月、30-47ヶ月、48-71ヶ月、72-79ヶ月は、それぞれ、8.9(95%CI:1.8-44.4)、3.5(95%CI:1.1-12.2)、2.3(95%CI:0.8-6.5)、1.9(95%CI:0.4-4.5)、1.0(95%CI:0.4-3.9)であった。 3）group2のスクリーニング回数が増えるほど相対予防効果が高まるのは、self-selection biasの影響が考えられる。stage II以上のがんでは30-47ヶ月、48-71ヶ月、72-119ヶ月で、相対予防効果は6.6、10.5、2.1であった。 4）両群の異常なしのsmearが1回であったことを基準とすると、なし、2回、3回以上の相対予防効果は、0.2(95%CI:0.1-0.5)、1.2(95%CI:0.6-2.4)、5.2(95%CI:1.9-15.2)。 5）検診回数を調整すると、最終異常なしの検査から120ヶ月以上を基準とすると、12-23ヶ月、24-35ヶ月、36-47ヶ月、48-71ヶ月の相対予防効果は、6.9(95%CI:1.3-37.7)、3.4(95%CI:1.0-11.4)、1.7(95%CI:0.5-5.2)、1.6(95%CI:0.7-3.9)、1.0(95%CI:0.4-2.7)。最終異常なしの細胞診からの日数を調整すると、異常なしsmearの枚数1枚、2枚、3枚以上のオッズ比は1.0、0.8(95%CI:0.4-1.8)、2.7(95%CI:0.9-8.6)。
研究のコメント		1）スクリーニング参加既往者の中での症例対照研究であるため、今回の結果が過大評価をしている可能性がある。あくまで、スクリーニングに参加してnegativeであった者の再スクリーニングまでの期間の検討である。 2）相対予防効果5.5から相対リスクは0.18となる。時系列研究などの報告では最大80%の死亡率減少効果の可能性があることを考えるとそれほど過大な評価ではない。 3）1回に比べ複数回の受診で相対予防効果が増加するのはhealthy screenee biasによる。 4）全くの未受診は10年以上前の受診に比べてリスクが3倍になることから、未受診ベースで考えると予防効果はさらに大きいとしている。

引用文献		31
著者		Yang B, Morrell S, Zuo Y, Roder D, Tracey E, Jelfs P.
Title		A case-control study of the protective benefit of cervical screening against invasive cervical cancer in NSW women.
発表年		2008
AF		1
研究デザイン		症例対照研究
検診方法		細胞診(従来法、2年間隔)
対象数(症例群/対照群)		症例群877人/対照群2,614人
母集団の罹患率・死亡率		記載なし
対象集団の設定基準		症例群: 1）2000-2003年に診断された浸潤がん 2）診断時20-69歳 対照群: 1）症例群のがん診断日に生存している 2）症例群の生年月と一致した人をPap Test Register(Pap)より1:3で抽出 3）子宮全摘の人は除外
対象集団の特性	地域	Australia, New South Wales
	性、年齢	20-69歳
	受診歴	症例群33.3%/対照群87.3%
評価指標		子宮頸部浸潤がんの罹患リスク(オッズ比)
基準日		症例群のがん診断日
受診の把握方法		Pap Test Register、症例群のがん診断日から3ヶ月以内の細胞診は除外
評価指標の把握方法		New South Wales Central Cancer Registry
結果		1）過去4年間のうち1回のPap受診歴があると、受診歴なしに比べて浸潤がん罹患のリスクは85%減少する(RR=0.152, 95%CI:0.119-0.194)。 2）2回の受診歴があると(定期的な検診受診)、同様に、リスクは96%減少した(RR=0.04, 95%CI:0.03-0.05)。交絡要因(過去6年間に実施した最初のPapの結果)で補正すると、1回のPap受診歴のRRは、0.189(95%CI:0.134-0.265)、2回の受診歴だとRRは0.065(95%CI:0.044-0.096)となった。 3）20-29歳、30-49歳、50-69歳の3群を比較すると、高齢者の浸潤がん罹患減少効果が大きい。 4）扁平上皮がんと非扁平上皮がんでは、扁平上皮がんの減少効果が大きい。
研究のコメント		1）オーストラリアでは、対象年齢20-69歳隔年受診でorganized screeningが行われており、受診率が60%と日本よりよい。 2）PTRの記録不備によって、検診未受診が未確認な者を対照群に含めたこと、症例群における検診回数についてCCRとPTRの記録不一致例はカウント外としたこと、以上の2点が検診の過大評価につながると考察で述べている。 3）健常者が繰り返し受診することによるhealthy screenee biasの可能性について、考察で触れている。 4）症例群のがん診断日から3ヶ月以上前の検査については、診断と検診が識別されていない。3ヶ月以内の検査は受診歴より除外。

引用文献		32
著者		Hernandez-Avila M, Lazcano-Ponce EC, de Ruiz PA, Romieu I.
Title		Evaluation of the cervical cancer screening programme in Mexico: a population-based case-control study.
発表年		1998
AF		1
研究デザイン		症例対照研究
検診方法		細胞診(Papと書いてあるだけなので従来法と思われる)
対象数(症例群/対照群)		症例群: 630人(上皮内がん=233、浸潤がん=397) / 対照群: 1,005人
母集団の罹患率・死亡率		死亡率14.7/100,000
対象集団の特性	地域	Mexico cityの首都圏に特定。そこの6つの大病院から対象を選んでいる。
	性、年齢	女性　上皮内がん: 44.7歳、浸潤がん: 47.7歳、対照群: 48.0歳
	受診率	上皮内がんでは61%(受診者のうち無症状者は36%、結果まで聞いた人は30%)、浸潤がんでは42%(受診者のうち無症状者は42%、結果まで聞いた人は26%)、対照群では51%(受診者のうち無症状者は82%、結果まで聞いた人は70%)。
評価指標		上皮内がん・浸潤がん罹患リスク比
基準日		対照群選定の基準日は不明。 受診歴の把握の基準日は、症例群は診断日の12ヶ月以前。対照群はインタビュー日の12ヶ月前。
受診の把握方法		インタビュー調査
評価指標の把握方法		対象6病院の医療記録
結果		1）年齢やその他の指標(性生活、出生数、性交渉相手数、社会経済条件等)をロジスティックモデルで交絡を調整。ORでリスクを近似するにあたり、無症候性に層別化して評価を試みている。 2）細胞診の受診が浸潤がんのリスクを有意に下げている(OR=0.38, 95%CI:0.28-0.52)、in situについては明らかなprotective factorとはいえない(無症候性群に絞った場合 0.68, 95%CI:0.45-1.00)。 3）受診間隔が拡がるとリスクが高くなる。4年以内までは同等だが、9年以上でリスクは急激に増加する。社会経済条件、第1子出産時年齢、出生数、性交渉相手数がORの効果修飾因子となっている。
研究のコメント		1）細胞診は浸潤がんリスク減少には寄与する。上皮内がんでは効果が期待できない。有症状者を除外した解析を行うことで、検診の効果がより明確になる(OR=0.38, 95%CI:0.28-0.52)。 2）性経験あるもの対象、毎年を推奨してきた。年齢上限はなし(1996年まで)。メキシコでは、公式の方法はWHO分類であったが、施設によってはパパニコロー分類とばらつきあり。また、フォローアップやPap異常症例の治療内容が保証されていないという記述あり。 3）インタビュー調査は、症例群は病院で行っており、対照群は訪問調査で行った。対照群より、より詳細情報を把握していたrecall biasの可能性を示している。 4）症例群と対照群で抽出の基準日が異なる。症例群と対照群の受診機会が均等であることが前提となっている。

引用文献		33
著者		Sato S, Makino H, Yajima A, Fukao A.
Title		Cervical cancer screening in Japan. A case-control study.
発表年		1997
AF		1
研究デザイン		症例対照研究
検診方法		細胞診(従来法)
対象数(症例群/対照群)		症例群109人/対照群218人
母集団の罹患率・死亡率		死亡率4.0/100,000
対象集団の設定基準		症例は1984年4月から1989年5月までに宮城県で行われた検診で発見された35-79歳女性の浸潤がん。対照は年齢(+/-3歳)、受診場所・日時が症例と同じ。
対象集団の特性	地域	宮城県
	性、年齢	女性、平均年齢: 症例群49.0歳/対照群48.8歳
	受診歴	5年以内の受診歴: 症例群55.0%/対照群88.5%
評価指標		浸潤がん罹患リスク(オッズ比)
基準日		不明
受診の把握方法		インタビューと検診受診者台帳
評価指標の把握方法		検診受診者台帳
結果		以前に1度も検診を受けていない人に対して、以前に1回以上検診を受けた人の浸潤がんのオッズ比は0.16(95%CI:0.090-0.278)であった。また、組織型別に見た時、扁平上皮がんでは0.14(0.080-0.253)、腺がんでは0.45(0.054-3.719)で、腺がんでは有意なリスク低下は認めなかった。受診の間隔は1年(0.11, 95%CI:0.061-0.196)または2年間隔(0.33, 95%CI:0.157-0.176)で有意に浸潤がんのリスクが下がった。3年以降では有意な差は認められなかった。
研究のコメント		1）受診歴の把握方法の記載に不十分さがあるが、検診間隔が延長するほど浸潤がんリスクが大きくなり、2年までは効果を認めている。 2）受診歴を把握するための基準日は不明。症例群の発見契機になった検診が含まれているか否かは不明。 3）invasive cervical carcinoma、組織型の診断基準の記載なし。細胞診の精度の情報なし。 4）症例群・対照群の受診歴は検診台帳だけでなく、インタビュー調査も行っている。しかし、インタビュー調査により、どの程度、検診台帳外の受診を把握できたかは不明。また、インタビュー調査の妥当性検証もなし。 5）検診受診台帳から症例群、対照群を抽出しているのでself-selection biasはないとしている。しかし、5年以内の受診は対照群で高いことから、対照群は繰り返し受診していることが示唆される。

引用文献		34
著者		Jimenez-Prez M, Thomas DB.
Title		Has the use of pap smears reduced the risk of invasive cervical cancer in Guadalajara, Mexico?
発表年		1999
AF		1
研究デザイン		症例対照研究
検診方法		細胞診(従来法)
対象数(症例群/対照群)		症例群143人/対照群311人
母集団の罹患率･死亡率		1992年の子宮頸がん死亡率26.0/100,000
対象集団の設定基準		症例群: グアダラハラの3病院での1991年から1994年に浸潤がん(stage Ib-IV)と診断された女性。 対照群: 症例群の患者が初めに診断されたプライマリ・ケア診療所に受診し、さらに以下の条件をみたす者。①子宮切除していない。②産婦人科関連の受診をしていない。年齢(±3歳)と居住地でマッチング。
対象集団の特性	地域	メキシコ・グアダラハラ近隣
	性、年齢	35-69歳の女性、平均年齢: 症例群49.5歳/対照群49.1歳
	受診率	症例群54.5%/対照群81.7%
	その他	10年以上の対象地域の居住: 症例群93.6%、対照群93.2% 同一の子宮頸がん検診機関登録: 症例群69.9%、対照群68.5% 就業: 症例群26.6%、対照群23.8%
評価指標		浸潤がん[病理所見・臨床診断(Ib以上)]の罹患リスク(オッズ比)
基準日		症例群の浸潤がん診断日
受診の把握方法		インタビュー調査(受診の有無、受診日) ただし、症例群の浸潤がん診断日より12ヶ月以内の細胞診は除外。 回答率: 症例群94.1%/対照群96.3%
評価指標の把握方法		5病院での医療記録
結果		症例群の浸潤がん診断日から12ヶ月以前に1回でも検診を受けている者は、1回も受けていない者に比べて浸潤がん罹患リスク年齢は0.3(95%CI:0.2-0.4)となる。検診受診が5年以上前の場合の年齢は0.5(95%CI:0.3-0.9)、5年以内の場合は0.2(95%CI:0.1-0.5)。リスク因子(初交年齢、パートナー数、出産回数など)で調整しても結果は変わらなかった。
研究のコメント		1）全組織型での分析。死亡率減少効果ではなく、浸潤がんの罹患率を調査。主な交絡因子はコントロール済み(教育歴・婚姻歴・性交初体験年齢・パートナー数・出産数・中絶回数・帝王切開回数・経口避妊薬の服用・子宮内避妊具の使用・喫煙・帯下異常・パートナーのSTD歴)。家族歴などは調整されていない。 2）検診受診歴・診断の信頼性、対照群の罹患の有無の確認等につき疑問はあるものの、過去の同国における複数の研究結果とも整合性のある結果となっており、妥当性はあると考えられる。 3）対照群はprimary care unitから抽出されている。このため、地域の一般集団よりも受診率が高い可能性がある。 4）細胞診の受診はインタビュー調査によるので、症例群の方が対照群に比べ、検査歴をよく把握しているためのバイアスの可能性がある(recall bias)。 5）対照群では細胞診を知らない人が5.6%いた。

引用文献		35
著者		Palli D, Carli S, Cecchini S, Venturini A, Piazzesi G, Buiatti E.
Title		A centralised cytology screening programme for cervical cancer in Florence.
発表年		1990
AF		1
研究デザイン		症例対照研究
検診方法		細胞診(従来法)
対象数(症例群/対照群)		症例群191人/対照群540人 (response rate: 92%/97%)
母集団の罹患率・死亡率		フローレンス州の子宮頸がん罹患率(1985年): 9.3(10万ヨーロッパ標準人口)
対象集団の設定基準		1982年から1985年に浸潤がんと診断された75歳以下の女性(フィレンツェ地域)。対照群は出生年と居住地でマッチングした1人のケースに対して3人の対照群。ただし、インタビューに回答した例。
対象集団の特性	地域	イタリア・フィレンツェ
	性、年齢	75歳未満の女性
	受診率	過去受診なしは症例群81.2%(155人)、対照群で52.3%(282人) 症例群18.8%/対照群47.7%
	その他	離婚: 症例群8.4%/対照群2.6% (p<0.05) 21歳以下の出産: 症例群20.9%/対照群8.2% (p<0.9) 喫煙: 症例群29.8%/対照群18.3% (p<0.05) 教育歴、子供の数には両群差はなし。
評価指標		浸潤がん罹患率、組織診断確定浸潤がんの罹患リスク(オッズ比)
基準日		症例群浸潤がん診断日より6ヶ月前
受診の把握方法		インタビュー調査(ただし、症例群は死亡例がある場合は近親者から) 回答率: 症例群91.8%/対照群96.8%
評価指標の把握方法		地域がん登録(Registro Tumori Toscano)
結果		1）受診ありの受診なしに対するオッズ比: 0.15(95%CI:0.09-0.25) 2）1度のみ受診の受診なしに対するオッズ比: 0.29(95%CI:0.15-0.55)(他因子コントロール済み) 3）3年未満の検診受診でオッズ比0.34(95%CI:0.12-1.00)、3-5年に有意差はないが、5年以上では0.23(95%CI:0.09-0.58)であった。
研究のコメント		1）死亡率減少効果ではなく、浸潤がんの罹患率を調査。主な交絡因子はコントロール済み(出生地、婚姻、職種、子供の数、中絶回数、喫煙歴、教育歴、初婚年齢、初潮年齢、初産年齢)。家族歴などは調整されていない。 2）がんの組織型情報なし。 3）受診歴やリスクファクターについては、インタビュー調査、電話調査による確認を行うなどの検証をしている。この点から、効果への影響はないとしている。しかし、研究デザインの制約上、self-selection biasの制御は困難である。 4）受診回数が増加することによるオッズ比の低下は、healthy screenee biasによるものである。 5）対象地域では1980年から検診を開始、対象年齢は18-60歳である。論文公表時には、イタリアでは国策として子宮頸がん検診を行っていたわけではないが、Italian League against Cancerのワーキンググループによるガイドラインでは、25-60歳を対象として、3年間隔の検診が推奨されている。

引用文献		36
著者		Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, de Britton RC, Gaitan E, Tenorio F.
Title		Screening for cervical cancer in Latin America: a case-control study.
発表年		1992
AF		1
研究デザイン		症例対照研究
検診方法		細胞診(従来法)
対象数(症例群/対照群)		症例群: 浸潤がん759人/対照群: 1,430人
母集団の罹患率・死亡率		対照群は不明。 記載なし。
対象集団の設定基準		症例群はコロンビア、コスタリカ、メキシコ、パナマの4ヶ国にあるがんセンター、対照群はがんセンターの入院台帳または地域の住民台帳より抽出。 がんを含む他疾患は除外。
対象集団の特性	地域	コロンビア、コスタリカ、メキシコ、パナマ　4ヶ国のがんセンター
	性、年齢	70歳未満の女性
	受診率	症例群/対照群 50.2%/71.0%; 過去2年以内 16.2%/26.9%
評価指標		浸潤がん罹患の相対危険度
基準日		症例群浸潤がん診断日からみて1年以降の直近の細胞診採取日
受診の把握方法		インタビュー調査
評価指標の把握方法		診療記録
結果		pap smear未受診の浸潤がん罹患の年齢調整相対リスクは2.5(95%CI:2.1-3.3)。 2年以内にpap smear受診した人を基準にした場合の年齢調整相対リスクは、未受診3.0(95%CI:2.3-4.0)、最後の受診が10年以上前1.8(95%CI:1.0-2.5)、6年以上10年未満1.4(95%CI:0.8-2.3)、4年以上6年未満1.7(95%CI:1.0-2.5)、2年以上4年未満1.0(95%CI:0.7-1.3)。
研究のコメント		1）対照群は、ボゴタ・メキシコでは入院患者リストから、コスタリカとパナマでは病院と地域から2:1で抽出している。事前に検診受診とリスクファクターについて両者と検討し、影響なしとしている。しかし、病院受診例は一般に検診受診の可能性が高くなることから、対照群の抽出については疑問が残る。 2）受診歴についてはインタビュー調査により把握しているので、recall biasの影響がある。この傾向は、対照群により顕著であるとする報告がある。本研究は、両群の基本属性が近似していることから、その差は少ないと考察しているが、妥当性の検証は行っていない。 3）検診と診断の識別のために、インタビューから過去1年以内の細胞診は含まれていない。 4）腺がんに限定して解析も行っており、細胞診未受診の相対リスクは2.0(95%CI:1.2-3.0)であった。この結果から、腺がんも含めて細胞診は浸潤がんに予防的と判断している。

引用文献		37
著者		Celentano DD, Klassen AC, Weisman CS, Rosenshein NB.
Title		Duration of relative protection of screening for cervical cancer.
発表年		1989
AF		1
研究デザイン		症例対照研究
検診方法		細胞診(従来法)
対象数(症例群/対照群)		解析① 症例群153人/対照群153人 解析② 症例群102人/対照群392人
母集団の罹患率・死亡率		記載なし
対象集団の設定基準		症例群はジョンズ・ホプキンス病院で診断 対照群は①近隣住民②無作為電話調査
対象集団の特性	地域	米国メリーランド州
	性、年齢	女性、症例群は21-84歳、対照群は±5歳でマッチ
	受診率	解析① (症例群71.9%/対照群①92.8%、1年以内では26.8%/55.6%) 解析② (症例群65.7%/対照群②86.5%、1年以内では15.7%/50.3%)
評価指標		検診による子宮頸がん罹患の相対予防効果(relative protection RP=1/OR)
基準日		症例群のがん診断日 症例群のがん診断12ヶ月以内の検査は診断の一部とした。診断に先行する1年前までの細胞診を受診歴としてカウントしている。
受診の把握方法		インタビュー調査
評価指標の把握方法		診療録(病理確定済)
結果		1）1回の検診受診のRPは、6年目まで認められ、4-6年目までのRPは近隣コントロールで4.30(95%CI:1.46-12.7)、無作為コントロールで3.63(95%CI:1.38-9.57)。避妊薬、喫煙習慣、産婦人科受診歴は各々独立したリスク因子であるが、多変量解析にて1回の細胞診陰性はRP上昇の独立した因子である。 2）最終pap smearからの年数でみたRP 解析①: 1年以内 8.10(3.79-17.3)、2-3年 8.28(3.44-19.9)、4-6年 4.30(1.46-12.7) 解析②: 1年以内 8.13(4.18-15.8)、2-3年 4.62(2.04-10.5)、4-6年 3.63(1.38-9.57) 3）コントロールの抽出方法や交絡因子の調整(2モデル)を行っても結果はほぼ同じで、3年以内の効果は確定。4年以降になると効果が減少する。
研究のコメント		1）効果がある。特に6年以内にpap smearを受けた群では効果が認められる。 2）recall biasの2つの可能性(受診に関する記憶の誤り、受診時期の誤り)について考察で触れているが、受診歴の妥当性については検証していない。

引用文献		38
著者		Makino H, Sato S, Yajima A, Komatsu S, Fukao A.
Title		Evaluation of the effectiveness of cervical cancer screening: a case-control study in Miyagi, Japan.
発表年		1995
AF		1
研究デザイン		症例対照研究
検診方法		細胞診(従来法)
対象数(症例群/対照群)		症例群198人(検診発見がん129人、外来発見がん69人) / 対照群396人
母集団の罹患率・死亡率		記載なし
対象集団の設定基準		年齢(±5歳)を居住からマッチさせ、1:2で抽出
対象集団の特性	地域	宮城県
	性、年齢	35-79歳
	受診率	症例群48.4%/対照群83.8%
	その他	細胞診はCenter for clinical cytologyで施行したもの
評価指標		子宮頸部浸潤がんの罹患リスク(オッズ比)
基準日		詳細不明。1984年4月から1990年3月の検診台帳に掲載されていることが条件。症例群の細胞診検査日に直近の細胞診受診歴がある人を対照群として抽出。
受診の把握方法		検診台帳と自記式問診票
評価指標の把握方法		Center for clinical cytologyの記録
結果		1）前回の検診が未受診であった者は、症例群51.6%、対照群16.2%。検診受診者の浸潤がんに対するオッズ比は0.14(95%CI:0.088-0.230)。 2）扁平上皮がん(n=175)では、オッズ比は0.13(95%CI:0.077-0.215)。腺がんに対するオッズ比は0.40(95%CI:0.091-1.753)で統計的有意ではなかった。 3）年齢階級別評価では、35-49歳でオッズ比0.15(95%CI:0.065-0.281)、50-79歳では0.14(95%CI:0.078-0.280)と、全年齢で検診の効果があり。 4）受診間隔に対する評価では、がん診断前の直近の細胞診陰性が1年前の場合、オッズ比が0.09(95%CI:0.083-0.163)、2年前で0.17(95%CI:0.083-0.335)と有意であり、3年以上の間隔では効果なし。
研究のコメント		1）過去の検診歴に対するrecall biasは完全には回避できていない。また、confounding factor(初回性交時年齢や出産等)については記載されていない。 2）30-79歳において、検診受診の浸潤がん・扁平上皮がんに対するオッズ比がいずれも有意であった。従って、子宮がん検診が浸潤がん及び扁平上皮がんの罹患に対して予防効果があるとの仮説を肯定する。ただし、3年以上の受診間隔では有効性がないと結論づけている。また、腺がんに対しては検診の効果が得られなかった。 3）症例群に外来発見がんを含めた解析と、検診発見がんに限定した解析を行っている。ただし、有症状者から検診発見がんとなった症例があるかどうかは検討していない。 4）受診歴の調査は検診台帳と問診票の両者を用いているが、住民検診外の受診の補足を重視し、問診票を優先している。しかし、その妥当性は検証していない。

引用文献	39
著者	Magnus K, Langmark F, Andersen A.
Title	Mass screening for cervical cancer in Ostfold county of Norway 1959-77.
発表年	1987
AF	1
研究デザイン	時系列研究
検査方法	細胞診(従来法)
対象数	招待者45,960人、参加者はそのうちの75.7%。対象地域はエストフォル県に隣接している7つの地域のデータ。
対象集団の特性	25-59歳
対象集団の設定条件	ノルウェー・エストフォル県の対象者全員。組織型検診は1959年から開始。(1977年までに5ラウンド実施)
評価指標	子宮頸がん死亡率・罹患率(観察値/予測値)
評価指標の把握方法	標本はノルウェーのラジウム病院の細胞診検査室に送付され判定されている。Central Bureau of Statistics(死亡)やノルウェーのがん登録を利用。
結果	25-59歳の女性45,960人が検診に招待された。追跡期間中に観測された子宮頸がんの罹患率は期待値の0.78倍(267/341.5)、死亡率は0.83倍(77/94.5)であった。検診に参加しなかった女性は、比較対照地域(検診が行われていない地域)と比べて、子宮頸がん罹患1.61倍とリスクが高く、進行度が高いステージ分布がみられた。検診参加者では、5回細胞診の結果が陰性であった場合は、子宮頸がん罹患率が期待値の18%(6/34.2)であった。
不利益	特に記載なし
研究のコメント	1）検診未実施の近隣地域を対照地域に設定しているが、リスク因子がこれらの地域と異なっていないか分析が必要である。このため、招待されなかった25歳未満、60歳以上について罹患・死亡のリスク比を比較しているが、両年代ともO/E 1.06, 0.95であった。この点から、招待の有無とリスクについて差がないとしている。 2）両者に差がないとすれば、検診招待者の65%以上が参加し、3-4年に1度の組織型検診による細胞診で、子宮頸がんの発症率を22%、死亡率を17%減少させる可能性がある。 3）検診の受診の有無を含めて、国民背番号で管理している。引越しを除外した招待者の受診率は76.4-65.3%である。

引用文献	40
著者	Hakama M, Joutsenlahti U, Virtanen A, Räsänen-Virtanen U.
Title	Mass screenings for cervical cancer in Finland 1963-71. Organization, extent, and epidemiological implications.
発表年	1975
AF	1
研究デザイン	時系列研究
検査方法	細胞診(従来法)
対象数	425,053人
対象集団の特性	全年齢(19歳以下-65歳以上を含む)
対象集団の設定条件	フィンランド全域。フィンランドの検診登録データおよび、フィンランドのがん登録のデータに基づく。検診は40、45、50歳時で招待しているが、1960年代から自治体の判断で個別にスクリーニングを開始しているため、導入時期は自治体により異なる。論文執筆時点(1975年)では、ほとんどの自治体が提供している。
評価指標	浸潤がん罹患率、子宮頸がん死亡率
評価指標の把握方法	検診登録データ、フィンランドのがん登録、フィンランドがん協会の細胞診検査データ、人口登録
結果	1）浸潤がんの罹患率は、1960年代には人口10万対12-15人で変化がなかった。1964-1967年には、おそらく検診の影響によりやや増加していた。近年は減少傾向に転じていた。 2）子宮頸がんの死亡者数は、1968-1971年には142人から162人であり、比較的変化がなかった。1960年代後半から、30-54歳で死亡率に減少傾向がみられるが、55-69歳では横ばいであった。
不利益	特に記載なし
研究のコメント	1）1960年代からの検診の導入時期が自治体により異なる。1963年に標本数が2,000であったものが、1971年には80,000に増加。普及途中での分析のため、この段階で検診の効果を評価することは難しい。 2）論文中では、スクリーニングプログラムがフィンランドで開始される前から死亡率の減少効果がみられるため、解釈は困難であると述べている。 3）国家的な検診登録制度やがん登録の制度という点が異なり、わが国でもこうした整備が必要と思われる。

引用文献	41
著者	Miller AB, Lindsay J, Hill GB.
Title	Mortality from cancer of the uterus in Canada and its relationship to screening for cancer of the cervix.
発表年	1976
AF	1
研究デザイン	時系列研究/地域相関研究
検査方法	細胞診(従来法)
対象数	不明
対象集団の特性	カナダ10州の30-64歳の女性
対象集団の設定条件	カナダ10州のデータを1950-52年、1960-62年、1970-72年で比較。20歳以上の女性の細胞診受診率は、1962年には0.56-22.97%、1967年には12.8-41.06%。
評価指標	子宮頸がん死亡率
評価指標の把握方法	カナダの人口統計データ、死亡診断書、カナダ細胞診協会の調査データを利用
結果	1）ブリティッシュコロンビア州の子宮頸がん死亡率は1951年14.6、1961年13.9、1971年8.3と減少。一方、他の7州も緩やかながら、子宮頸がん死亡率は減少していたが、残りの2州では増加していた。 2）1960-62年に対する1970-72年の子宮がんの死亡率の低下は、1966年の細胞診の受診率と相関していた(相関係数0.72)。この関連は、社会学的な要因(交絡因子)で調整しても残っており、スクリーニングの効果であると考えられる。
不利益	特に記載なし
研究のコメント	1）時系列研究という限界があるが、多変量解析を実施し、社会学的要因を考慮しても、なおスクリーニングの受診率と死亡率低下との関連がみられている。したがって、スクリーニングが死亡率を低下させるという結論は、ある程度信頼できると考えられる。 2）交絡因子として、社会学的要因(収入、衛生環境、人種、婚姻、出産など)は考慮しているが、性的行動(パートナー数、初交年齢、性感染症)の変化については考慮していない。 3）カナダ・ブリティッシュコロンビア州では1949年から子宮頸がん検診を導入し、子宮頸がん死亡率が減少。しかし、検診の効果を確定することが長い間困難であった。1968年にAhluwalia&Dollがブリティッシュコロンビア州とカナダの他州を比較したが、検診の効果について検証できなかった。以降、同様の検討が行われたが確証が得られていなかった。

<table>
<tr><td>引用文献</td><td>42</td></tr>
<tr><td>著者</td><td>Aareleid T, Pukkala E, Thomson H, Hakama M.</td></tr>
<tr><td>Title</td><td>Cervical cancer incidence and mortality trends in Finland and Estonia: a screened vs. an unscreened population.</td></tr>
<tr><td>発表年</td><td>1993</td></tr>
<tr><td>AF</td><td>1</td></tr>
<tr><td>研究デザイン</td><td>時系列研究/地域相関研究</td></tr>
<tr><td>検査方法</td><td>細胞診(従来法)</td></tr>
<tr><td>対象数</td><td>1987年のフィンランドの女性人口は2,545,700人、エストニアの女性人口は828,308人</td></tr>
<tr><td>対象集団の特性</td><td>20歳以上</td></tr>
<tr><td>対象集団の設定条件</td><td>フィンランド全域(組織型検診の実施国)と、隣国エストニア全域(未実施国)の比較。フィンランドのスクリーニングは、1960年代から徐々に開始。対象者は30-59歳で、5年毎に招待される。フィンランドのスクリーニング招待者に対する参加者の割合は70-80%。エストニアは未実施。1968年から1987年の間で比較。</td></tr>
<tr><td>評価指標</td><td>浸潤がん罹患率、子宮頸がん死亡率</td></tr>
<tr><td>評価指標の把握方法</td><td>フィンランドのがん登録およびエストニアのがん登録データを利用</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>1）年齢調整した浸潤がんの罹患率はフィンランドよりもエストニアが高く、エストニアでは女性人口10万人あたり1968年が22.3人、1987年が14.0人であった。フィンランドでは1968年が13.6人、1987年が3.8人であった。1968-1977年および1978-1987年の各期間において、エストニアでは罹患率に有意差はなかったが、フィンランドでは両期間ともに罹患率に有意な低下がみられた。
2）年齢調整した子宮頸がんの死亡率は、エストニアでは女性人口10万人あたり1968年が10.6人、1987年が6.0人であった。フィンランドでは1968年が5.1人、1987年が1.6人であった。エストニアでは、1968-1977年に死亡率の有意な低下がみられたが、1978-1987年には死亡率の有意な低下はなかった。フィンランドでは、1968-1977年および1978-1987年の両期間ともに死亡率の有意な低下がみられた。
3）年齢別の罹患率・死亡率の推移は以下のとおり。
<table>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="2">エストニア</td><td colspan="2">フィンランド</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>1968-72年</td><td>1983-87年</td><td>1968-72年</td><td>1983-87年</td></tr>
<tr><td rowspan="4">罹患率</td><td>20-34歳</td><td>3.3</td><td>5.1</td><td>2.8</td><td>1.9</td></tr>
<tr><td>35-49歳</td><td>39.5</td><td>22.5</td><td>24.7</td><td>5.6</td></tr>
<tr><td>50-64歳</td><td>61.5</td><td>43.6</td><td>34.9</td><td>10.1</td></tr>
<tr><td>65歳以上</td><td>48.0</td><td>47.0</td><td>31.4</td><td>20.1</td></tr>
<tr><td rowspan="4">死亡率</td><td>20-34歳</td><td>0.6</td><td>1.8</td><td>0.4</td><td>0.3</td></tr>
<tr><td>35-49歳</td><td>12.2</td><td>8.4</td><td>6.5</td><td>1.3</td></tr>
<tr><td>50-64歳</td><td>33.7</td><td>19.0</td><td>17.4</td><td>4.7</td></tr>
<tr><td>65歳以上</td><td>37.2</td><td>33.2</td><td>21.6</td><td>15.8</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>不利益</td><td>特に記載なし</td></tr>
<tr><td>研究のコメント</td><td>組織型検診を1960年代から導入したフィンランドと、実施していないエストニアを比較した地域相関・時系列研究である。がん罹患率は、北欧の他の国よりもエストニアの方が類似しているとのことで比較対照地域としている。しかしながら、図1によると、検診導入前の発症率・死亡率ともに、エストニアよりもフィンランドの方が低いため、他の社会学的要因や性的行動などの背景要因の違いが影響している可能性は否定できない。こうした研究の限界はあるが、フィンランドの浸潤がんの発症率・死亡率の低下の割合が大きい点は無視できないため、一定の効果があると思われる。</td></tr>
</table>

引用文献	43
著者	Johannesson G, Geirsson G, Day N.
Title	The effect of mass screening in Iceland, 1965-74, on the incidence and mortality of cervical carcinoma.
発表年	1978
AF	1
研究デザイン	時系列研究
検査方法	細胞診(従来法)
対象数	1955-59年の25歳以上の成人女性は42,744人、1970-74年には52,298人
対象集団の特性	25-59歳
対象集団の設定条件	アイスランド全域。1940年には農村地域に半数が居住していたが、1970年には1/3が農村地域で、2/3が都市部周辺に居住している。1964年6月から都市部で25-59歳を対象にスクリーニングを開始。1969年に全国展開し、上限年齢を70歳に拡大。2-3年毎に実施。検診導入前後の1955-74年のデータを比較。なお、1974年までに少なくともスクリーニングを受診したことがある者の割合は38%(60歳以上)-95%(30-34歳)。
評価指標	子宮頸がん死亡率、各ステージ毎の罹患率
評価指標の把握方法	レイキャビクにあるスクリーニング・センターの細胞診検査データ、がん登録データ、入院記録のデータを利用。
結果	1）25-59歳におけるstage II以上の罹患率は、10万女性あたり1954-59年で16.8人、1960-64年で19.3人、1965-69年で22.3人、1970-74年で11.8人で、検診導入直後(1965-69年)に増加し、その後に大幅に減少。60-89歳におけるstage II以上の罹患率は、1954-59年で27.8人、1960-64年で21.0人、1965-69年で25.4人、1970-74年で23.1人で、検診導入前後であまり変化していない。 2）25-59歳における子宮頸がん死亡率は、1955-59年で11.7人、1960-64年で16.8人、1965-69年で26.5人、1970-74年で12.2人で、検診導入直後まで増加を示し、その後(1970-74年)に大幅に減少。60-89歳における子宮頸がん死亡率は、1955-59年で27.6人、1960-64年で33.3人、1965-69年で28.2人、1970-74年で34.8人で、検診導入前後であまり変化していない。なお、25-59歳でスクリーニングの受診経験がない者の子宮頸がん死亡率は、1965-69年で29.54人、1970-74年で23.49人。
不利益	特に記載なし
研究のコメント	未受診者の死亡率はあるが(1965-69年: 10万女性対29.54人、1970-74年: 23.49人)、受診者の死亡率の記載がない。検診受診者には、健康に関心の高い人が多いといったバイアスの可能性があり、効果の大きさは正確には不明である。

引用文献	44
著者	Anderson GH, Boyes DA, Benedet JL, Le Riche JC, Matisic JP, Suen KC, Worth AJ, Millner A, Bennett OM.
Title	Organisation and results of the cervical cytology screening programme in British Columbia, 1955-85.
発表年	1988
AF	1
研究デザイン	時系列研究
検査方法	細胞診(従来法)
対象数	1955年の20歳以上の女性は422,900人、1985年には1,063,100人
対象集団の特性	15歳以上の女性
対象集団の設定条件	カナダ・ブリティッシュコロンビア州。1955-1985年の検診データに基づく。パイロット検診は1949年から開始。1955年からは20歳以上の女性を対象に毎年実施。1985年には465,676人が受診し、536,800の標本が採取された。年間の受診率は1965年に約33%、1970年代初頭以降は40%で、この状況が維持されていた。1970年には82%の女性が少なくとも一度は検診を受診。
評価指標	子宮頸がん死亡率、浸潤がん罹患率
評価指標の把握方法	スクリーニングプログラムの追跡・リコールシステムのデータを利用
結果	1）浸潤がんの罹患率は、1955年で10万女性あたり28.4人、1958年で23.7人、1960年で19.7人、1965年で14.7人、1970年で12.3人、1975年で8.7人、1980年で6.9人、1985年で6.4人であり、1955年から1985年にかけて78%低下した。 2）子宮頸がんの死亡率は、1958年で11.4人、1960年で9.9人、1965年で7.7人、1970年で6.9人、1975年で5.2人、1980年で2.6人、1985年で3.1人であり、1958年から1985年にかけて72%低下していた。
不利益	特に記載なし
研究のコメント	検診開始時と比較して、およそ30年で浸潤がんの罹患率が78%、子宮頸がんの死亡率が72%低下しており、大きな変化がみられた。時系列研究で、バイアスの影響が考慮されていないため、この罹患率と死亡率の減少効果の全てが検診によるものとは言えないが、少なくとも、これらの減少に検診が影響している可能性がある。

引用文献	45
著者	Pettersson F, Bjorkholm E, Naslund I.
Title	Evaluation of screening for cervical cancer in Sweden: trends in incidence and mortality 1958-1980.
発表年	1985
AF	1
研究デザイン	時系列研究
検査方法	細胞診(従来法)
対象数	1900-1904年の出生コホートで217,611人、1950-1954年の出生コホートで264,707人
対象集団の特性	20-64歳の女性
対象集団の設定条件	スウェーデン全域。1958-1978年のデータを使用。組織型検診は、1964年から少しずつ導入され、1973年に全国に完全導入された。組織型検診では、30-49歳の女性に対して、4年毎に招待している。
評価指標	浸潤がん罹患率、子宮頸がん死亡率
評価指標の把握方法	スウェーデンの全国がん登録、死亡登録データを利用
結果	1940-1944年の出生コホートにおいて、上皮内がんは、20-24歳で女性10万人あたり44人であったが、25-29歳で260人、30-34歳で305人で増加していた。子宮頸がん罹患率は、1958年から1980年にかけて約40%低下し、とくにスクリーニングの対象年齢の集団(30-54歳)では、罹患率が2/3に低下した。子宮頸がん死亡率は、40-59歳で60%低下した。
不利益	特に記載なし
研究のコメント	1）出生コホート別、および年齢階層別の解析により、スクリーニングの対象年齢集団において、浸潤がんの罹患率が約66%、死亡率が約60%低下していたこと、この解析期間中に標本数が増加していたことから、浸潤がんの罹患率と死亡率の低下には、スクリーニングが影響しているのかもしれない。ただし、組織型検診以外で収集される標本数は組織型検診の4倍であるとのことで、交絡因子やバイアスの存在を含めて、これらが全て組織型検診による効果ではない。 2）検診の実施の詳細については本稿では説明なし。

引用文献	46
著者	Duguid HL, Duncan ID, Currie J.
Title	Screening for cervical intraepithelial neoplasia in Dundee and Angus 1962-81 and its relation with invasive cervical cancer.
発表年	1985
AF	1
研究デザイン	時系列研究
検査方法	細胞診(従来法)
対象数	スクリーニングされた16歳以上の女性は117,174人。(1957-1981年の間、この地区の女性の年齢構成や人口はあまり変化していない。20歳以上では10,400人から10,600人に微増。)
対象集団の特性	16歳以上の女性
対象集団の設定条件	イギリス、スコットランドにあるダンディとアンガスの住民。1962年からスクリーニングを開始。35歳未満は3年に1回通知しており、その多くはopportunisticで、35-60歳は5年に1回通知している。人口の変動の少ない安定した地域で比較的小規模。スクリーニング受診率は全体で47%、20歳以下は14%、20-39歳は70-80%、40-59歳は40-60%、60歳以上は13%。
評価指標	浸潤がん(Ia期を除く)の罹患率、子宮頸がん死亡率
評価指標の把握方法	地域がん登録として、1957-1981年の間に記録された全ての子宮頸がん患者の臨床所見、病期分類、組織像、治療歴のデータをパンチカードに入力。データの信頼性は、罹患はEast of Scotland Cancer Registration Officeの記録、死亡はNew Register House Edinburghの記録と照合して確認している。
結果	全年齢では、浸潤がんの罹患率は、スクリーニング実施前(1957-1961年)の10万女性あたり27.65人から、1977-1981年に19.23人に有意に低下。死亡率は16.51人から9.8人まで有意に低下。34歳未満では罹患率、死亡率ともに低値であった。35-54歳では、浸潤がんの罹患率が40.89人から17.11人に約60%低下。死亡率は20.71人から7.33人まで約64%低下。55歳以上では罹患率の低下はわずかで、死亡率は低下しつつあった。
不利益	特に記載なし
研究のコメント	1）子宮頸がんの主要な対象者となる35-54歳において、スクリーニングの開始前と比較して、浸潤がんの罹患率が約60%、子宮頸がん死亡率が64%低下したことから、スクリーニングの効果があったのかもしれない。ただし、20-39歳の受診率が70-80%で、3年に1回の通知であった(頻度が多い)にもかかわらず、35歳未満では明確な効果がみられなかった点や、バイアスの影響が考慮されていない点などがあるため、どの程度の効果なのかを明確に示すことは難しい。 2）3年に1回、5年に1回の通知でも効果がある点は参考になると思われる。

<table>
<tr><td>引用文献</td><td>47</td></tr>
<tr><td>著者</td><td>Lăără E, Day NE, Hakama M.</td></tr>
<tr><td>Title</td><td>Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes.</td></tr>
<tr><td>発表年</td><td>1987</td></tr>
<tr><td>AF</td><td>1</td></tr>
<tr><td>研究デザイン</td><td>地域相関研究/時系列研究</td></tr>
<tr><td>検査方法</td><td>細胞診(従来法)</td></tr>
<tr><td>対象数</td><td>スクリーニング対象数は、スウェーデンで約4,000,000人、ノルウェー、フィンランド、デンマークで2,000,000-2,500,000人の間、アイスランドで約100,000人</td></tr>
<tr><td>対象集団の特性</td><td>74歳以下の女性</td></tr>
<tr><td>対象集団の設定条件</td><td>東欧5ヶ国(デンマーク、フィンランド、アイスランド、ノルウェー、スウェーデン)全域。フィンランド、アイスランド、スウェーデンには、全国的な組織型検診があり、デンマークには人口の40%をカバーする組織型検診プログラム、ノルウェーには人口の5%をカバーする組織型検診プログラムがある。これらは、1960年代から1970年代前半にかけて、徐々に開始。1953-1982年の死亡率の動向を比較。</td></tr>
<tr><td>評価指標</td><td>子宮頸がん死亡率</td></tr>
<tr><td>評価指標の把握方法</td><td>WHOの死亡率データバンクから把握。アイスランドは1961-1982年、その他の国は1953-1982年のデータを利用。</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>東欧5ヶ国における子宮頸がんによる死亡率の推移を1953-1982年まで観察し(アイスランドのみ1961-1982年)、全ての国で下降していることを確認した。しかしそのトレンドは、各国の検診体制(カバー率、適用年齢、受診間隔)によって異なる。
1）organized screeningが全国的に実施されている国(アイスランド・フィンランド・スウェーデン)のうち、アイスランドは、推奨年齢が25-69歳で他の2ヶ国より幅広く、死亡率の減少率は84%と最大の下降を示した。フィンランドとスウェーデンは、全国的に実施しているにもかかわらず、死亡率の減少率は各々50%、34%であった。なお、フィンランドやスウェーデンは､組織型検診プログラムの中で採取された標本が全標本中の約20-25%しか占めていない。
2）デンマーク、ノルウェーは、人口の40%、5%のカバー率であり、子宮頸がんによる死亡率の減少率は、各々27%と11%にとどまった。デンマークは､組織型検診プログラムの中で採取された標本数は、全標本中のわずか。
<table>
<tr><td>国</td><td>デンマーク</td><td>フィンランド</td><td>アイスランド</td><td>ノルウェー</td><td>スウェーデン</td></tr>
<tr><td>範囲</td><td>一部</td><td>全国</td><td>全国</td><td>1群</td><td>全国</td></tr>
<tr><td>受診率</td><td>80%</td><td>75%</td><td>80%</td><td>70%</td><td>70%</td></tr>
<tr><td>対象年齢</td><td>30-50歳</td><td>30-55歳</td><td>25-69歳</td><td>25-60歳</td><td>30-49歳</td></tr>
<tr><td>検診間隔</td><td>3年</td><td>5年</td><td>2-3年</td><td>2-3年</td><td>4年</td></tr>
<tr><td>死亡率減少効果</td><td>27%</td><td>50%</td><td>84%</td><td>11%</td><td>34%</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>不利益</td><td>特に記載なし</td></tr>
<tr><td>研究のコメント</td><td>1）本研究で言及されているがん検診とは、アイスランドを除きorganized screeningとunorganized screening(産婦人科での個人的な検診、妊娠時の検診)の両方を意味する。東欧5ヶ国全てにおいて、子宮頸がんによる死亡率が減少傾向であったが、各国の検診供給体制の違いがトレンドの差に反映されていた。また、著者らは考察の中でunorganized screeningでは、中年でハイリスクの女性に対する死亡率減少効果が現れにくいと述べている。
2）東欧5ヶ国におけるCompliance of target populationは、デンマーク80%、フィンランド75%、アイスランド80%、ノルウェー70%、スウェーデン70%といずれも高い。また、5ヶ国ともorganized screeningである。</td></tr>
</table>

引用文献	48
著者	Free K, Roberts S, Bourne R, Dickie G, Ward B, Wright G, Hill B.
Title	Cancer of the cervix--old and young, now and then.
発表年	1991
AF	1
研究デザイン	時系列研究
検査方法	細胞診(従来法)
対象数	クイーンズランドの20歳以上の女性人口は、1961年が452,701人、1981年が840,656人。患者数は1960-1964年が571人、1982-1986年が526人。
対象集団の特性	20-60歳
対象集団の設定条件	オーストラリア、クイーンズランド州 。20年間で女性人口が86%増加。年齢別では20-29歳が126%、30-34歳が102%、65歳以上が103%、それぞれ増加。子宮頸がんは中央管理されており、当初はクイーンズランド・ラジウム協会が治療と管理を管轄。1982年からロイヤル・ブリスベン病院に移管された。スミア数は、1962-1964年の750-20,300件から、1982-1986年には113,800-136,504件に増加。オーストラリア統計局のデータでは、91.4%が定期スミア検診の経験があった。
評価指標	子宮頸がん死亡率、子宮頸がんの罹患率
評価指標の把握方法	クイーンズランド・ラジウム協会のデータ、ロイヤル・ブリスベン病院のデータ、クイーンズランドのがん登録。1960-1964年と1982-1986年のデータを比較。
結果	1）1960-1964年と1982-1986年を比較すると、各5年間にわたる子宮頸がんの罹患率は、10万女性あたり126人から62人まで減少。40-49歳、および60歳以上で統計学的に有意に(50%以上)減少していた($p<0.001$)。 2）死亡率は人口10万人あたり9.6人から4人まで減少。 3）stage I・IIと全stageを合わせた死亡率は、統計学的に有意に減少($p<0.05$)。 1960-1964年: All 62%, stage Ib 78%, stage II 56% 1982-1986年: All 68%, stage Ib 82%, stage II 62% 4）30歳以下の患者のstageは、1960-1964年には50%がstage Iであったが、1982-1986年には88%に増加。
不利益	特に記載なし
研究のコメント	1）若年者における早期stageへのシフトや、stage I・IIにおける死亡率の減少が認められることから、検診との関係が示唆される。同時期に塗抹標本数が増加していることからも、検診の普及が影響しているように思われる。ただし、他の交絡因子(人口の大幅増加、性的行動の変化など)の影響が評価できないため、効果の大きさを明確に示すことは難しい。 2）細胞診の普及(91.4%が少なくともスミアを持っている)により、罹患率、死亡率が改善する可能性が示唆されており、不利益が少なければ普及に努めるべきであろう。

引用文献	49
著者	高長明､他.
Title	子宮がん検診の効果と疫学的評価 -検診受診率と死亡率の変化率との関連性-
発表年	1992
AF	1
研究デザイン	地域相関研究
検査方法	細胞診(従来法)
対象数	3,268市区町村(解析対象は2,939市区町村)
対象集団の特性	30-69歳
対象集団の設定条件	日本全国3,268市区町村から、1979-1988年の子宮がん検診の推定年間平均受診率を算出し、研究前期(1979-1983年)の子宮がん年齢調整死亡率がゼロの市区町村を「平均への回帰」を避ける目的で除外。残りの市区町村のうち、高受診率市区町村と低受診率市区町村を、地域比較性を担保して抽出し(1:1あるいは1:2)、対象地域とした。
評価指標	年齢調整死亡率。年齢調整死亡率の変化率＝(後期死亡率－前期死亡率)÷前期死亡率×100%(前期は1979-1983年、後期は1984-1988年である)。
評価指標の把握方法	第5次悪性新生物実態調査(1989年)
結果	1）高受診率地域である各市区町村群(≧20%、≧30%、≧40%)と低受診率市区町村群(＜20%)を抽出し、それぞれの地域において前期-後期間の死亡率の低下度を比較した。高受診率地域のなかでも、受診率が高い市区町村ほど、前期-後期間の死亡率低下度が対照地域(低受診率地域)のそれより大きかった。 2）受診率が30%以上の市区町村と比較対照の2群では、平均受診率が35.9%、24.0%、15.2%であった。前期-後期における死亡率の低下度は52.3%、43.2%、39.0%であった。 3）受診率が40%以上の市区町村と比較対照となる2群では、平均受診率が44.5%、23.9%、14.5%であった。前期-後期における死亡率の低下度は63.5%、51.7%、38.4%であった。 4）受診率が高いほど、子宮がん年齢調整死亡率の低下度が大きくなる傾向が見られ、子宮がん検診の受診率を上げることは、死亡率減少効果にとって重要なファクターであるとの結論に達した。
不利益	記載なし
研究のコメント	1）子宮がん検診の集団検診導入時期は1960年代初期であるが、受診率の算定方法は一定ではない。また、「住民の移動」や「子宮摘出率」について把握していない、と記載されている。同一都道府県、女性人口規模、国保加入率、1979-1983年の死亡率でマッチしていると記載されているが、表3、表4のpopulationより読み取れることは、受診率が高い市区町村群はコントロール群より規模の小さな自治体であり、田舎(受診率が高い)と都会(受診率が低い)の差を比較している可能性が否定できない。 2）本研究の対象として子宮がん検診受診者としか記されておらず、対象に体がんも含めているのか不明である。都会と田舎の違いを比較している可能性があり、偏りが混入しているかもしれない。

引用文献	50
著者	Levi F, La Vecchia C, Randimbison L, Te VC.
Title	Incidence, mortality and survival from invasive cervical cancer in Vaud, Switzerland, 1974-1991.
発表年	1994
AF	1
研究デザイン	時系列研究
検査方法	細胞診(従来法)、詳細不明
対象数	不明、浸潤がん罹患は695人(生存率の解析には683人を使用)
対象集団の特性	全年齢
対象集団の設定条件	スイスVaud州全域。1974-1991年のがん登録データで子宮頸がん浸潤がんと登録された女性。1980年代前半には、組織型スクリーニング・プログラムは運用していなかったが、65歳未満のスイスの女性の80%以上が、少なくとも1つのPap標本を有していた。年齢を55歳未満、55-64歳、65歳以上の3群に分け、年齢、組織型、FIGOステージと、浸潤がんの罹患率、子宮頸がん死亡率、生存率について解析。
評価指標	子宮頸がん浸潤がん罹患、子宮頸がん死亡率、5年生存率
評価指標の把握方法	がん登録(Cancer resistry of the Swiss Canton of Vaud)、死亡小票(死亡ファイル)、ad hoc 調査(個々の患者のvitalフォロー)、住民台帳(移住確認)
結果	【罹患】＜55歳では、年齢調整罹患率は1974-1976年で10万女性あたり9.3人、1986-1988年で2.9人に減少後、1989-1991年で4.3人に上昇した。55-64歳では子宮頸がん罹患は1970年代後半まで40人で持続し、1989-1991年では10.9人と減少した。≧65歳では同様のtrendは認めず、1989-1991年26.7人と1974-1976年33.7人と同様であった。全年齢調整子宮頸がん罹患は、1974-1976年13.5人から1986-1988年5.8人と減少したが、1989-1991年6.4人と増加した。 【死亡】罹患と同様の傾向あり、＜55歳では、10万女性あたり1974年2.1人から1985年0.6人に減少し、1989-1991年1.1人と増加した。55-64歳では1980-1982年17.2人から1989-1991年3.3人と死亡が著減した。≧65歳ではtrendは明らかでなかった。全子宮頸がん死亡は、1974-1976年4.3人から1989-1991年2.3人に減少した。 【生存率】5年生存率は、＜55歳では0.70-0.75、55-64歳では0.60、≧65歳では0.50であった。1974-1988年でほとんど変化がなかった。COXハザードモデルでは、年齢とstageが生存と有意に相関したが、組織型と年代は相関しなかった。浸潤がん生存は、18年間大きな変化はなく、stage分布も変化がなかった。しかし、腺がんの割合は1986-1991年で増加していた。
不利益	特に記載なし
研究のコメント	opportunistic screeningのため、検診方法の詳細やカバー率の変遷が不明である。

引用文献	51
著者	Sato S, Matsunaga G, Konno R, Yajima A.
Title	Mass screening for cancer of the uterine cervix in Miyagi Prefecture, Japan. Effects and problems.
発表年	1998
AF	1
研究デザイン	時系列研究
検査方法	細胞診(従来法)
対象数	延べ3,573,879人(1962-1994年)
対象集団の特性	30歳以上
対象集団の設定条件	宮城県全域。1962年1月-1994年12月に子宮頸部のがん検診を受診した30歳以上の全女性。宮城県では、1962年1月からスクリーニングを開始。30歳以上の女性を対象に検診車と施設検診にて実施。年間のスクリーニング受診率は、1965-1991年に5.4-30.4%と持続的に上昇し、以後1994年まで横ばい状態。前回(過去1年)未受診率は、1983-1994年に10.32-6.02%と持続的に減少。子宮頸がん好発年齢である50・60代では2%未満。
評価指標	浸潤がん罹患率、子宮頸がん死亡率
評価指標の把握方法	1962-1994年の宮城県のがん登録データを利用
結果	浸潤がんの罹患率は1970年以降、低下傾向にある(ただし年代間で差があり、20代では上昇、50代では低下傾向)。1965-1996年まで、0.18-0.03%と持続的に減少し、以後横ばい。子宮頸がん死亡率は、1961-1994年まで10万人あたり12.1-6.02%と持続的に減少している。
不利益	特に記載なし
研究のコメント	受診率の増加に伴い、浸潤がん罹患率、子宮頸がん死亡率が低下していることから、少なくとも検診との関連があるのかもしれない。ただし、受診者はその大半が繰り返し受診者であり、罹患率の低下は同じ人を何度も検査していることに影響を受けている可能性がある。その他、県内外の移動状況や子宮がんのリスクファクターの変化について未検討であり、効果の大きさを明確に示すことは困難である。

引用文献	52
著者	Anttila A, Pukkala E, Söderman B, Kallio M, Nieminen P, Hakama M.
Title	Effect of organised screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963-1995: recent increase in cervical cancer incidence.
発表年	1999
AF	1
研究デザイン	時系列研究
検査方法	細胞診(従来法)
対象数	1995年には245,000人を招待、173,000標本を収集。
対象集団の特性	25-74歳
対象集団の設定条件	フィンランド全域。全国的な組織型スクリーニングは、1963年から徐々に開始。検診の対象年齢は、30、35、40、45、50、55、60歳。1970年代前半には、40、45、50歳の女性の95%以上をカバーしていたが、30、35、55、60歳の女性のカバー率は低かった。1995年には、対象年齢である30歳で72%、35歳で92%のカバー率になった。
評価指標	浸潤がん罹患率、子宮頸がん死亡率
評価指標の把握方法	フィンランドのがん登録(1953-1995年)、集団検診登録のデータに基づく。
結果	1）1995年までのフィンランドのがん登録によると、死亡率は減少し続けているものの、1991-1995年は、55歳未満の女性で61%の子宮頸がんの罹患率の増加がみられた。 2）1990年から1995年において、参加率が80%以上の自治体を基準として、66%未満の自治体と比較したところ、参加率の低い自治体の子宮頸がんの罹患率が1.54倍(1.05-2.25)に有意に増加していた。 3）35-54歳では、上皮内がんの減少がみられるが、15-34歳では、上皮内がんの増加がみられた。 4）組織型は1990年以降、腺がん、扁平上皮がん共に増加している。
不利益	特に記載なし
研究のコメント	1）検診の導入(参加者の増加)に伴い、子宮頸がんの罹患率、死亡率の低下がみられること、近年みられる子宮頸がんの罹患率の増加は、参加率の低い地域で有意に増加していること、組織型検診の対象年齢外では、上皮内がんが増加していることなどから、罹患率、死亡率の低下は、検診の効果の可能性がある。ただし、性的な行動の変化など、他の交絡因子の影響を受けている可能性もあり、検診の効果がどの程度なのかを明確に示すことは難しい。 2）子宮頸がんの罹患率、死亡率を改善する可能性があり、不利益が少なければ、適応年齢を下げることも検討する余地があるだろう。ただし、腺がんの罹患率は一定であり、腺がんを減らすことは難しい。

引用文献	53
著者	Vutuc C, Haidinger G, Waldhoer T, Ahmad F, Breitenecker G.
Title	Prevalence of self-reported cervical cancer screening and impact on cervical cancer mortality in Austria.
発表年	1999
AF	1
研究デザイン	時系列研究
検査方法	細胞診(従来法)
対象数	Papスミアの数は1969年に25万個、1990年以降は150万個。受診調査は933人。
対象集団の特性	15歳以上
対象集団の設定条件	オーストリア全域。1980-1996年のオーストリアがん登録データに基づく。1960年代後半に任意型スクリーニングを導入。自己報告による評価では、1995年の時点で、20-69歳の女性の76%は、少なくとも生涯に1回はPap検診を受診している。
評価指標	子宮頸がん死亡率、浸潤がん罹患率
評価指標の把握方法	オーストリアがん登録を利用。別途、20-69歳の女性933人への面接調査により、Pap検診受診回数を自己報告で把握。
結果	1）20-69歳のオーストリア女性933人に断面調査を実施したところ、1995年の時点で、76%は少なくとも1回検診を受診していた。 2）1980年と比較して1996年の子宮頸がん死亡率は44%減少していた(p=0.0001)。 3）浸潤がんの罹患率は、すべての年齢層で減少(p=0.0001)していた(20-29歳 －59%、30-39歳 －48%、40-49歳 －34%、50-59歳 －62%、60-69歳 －59%)。反対に、前がん病変の罹患率は、増加(p=0.001)していた(20-29歳 30%、30-39歳 45%の増加)。
不利益	特に記載なし
研究のコメント	1）1980年から1996年にかけて、子宮頸がんによる死亡率が44%減少していたこと、浸潤がんの罹患率が34-62%減少していたこと、この間に塗抹標本数が25万個から150万個に増加したことなどから総合して、検診の効果であるという内容であった。一人ひとりの検診行動に基づいた解析ができないため、明確な効果を示すことは困難であるが、死亡率が減少したことは検診の効果かもしれない。 2）任意型検診という点で、わが国でも参考になるだろう。

引用文献	54
著者	Bulk S, Visser O, Rozendaal L, Verheijen RH, Meijer CJ.
Title	Incidence and survival rate of women with cervical cancer in the Greater Amsterdam area.
発表年	2003
AF	1
研究デザイン	時系列研究
検査方法	細胞診(従来法)
対象数	1988-2000年の間に浸潤がんと診断された1,925人。アムステルダムの住民は2,800,000人。生存率の解析は、直近2年分を除外した1,441人で、45歳未満665人、45-59歳321人、60-74歳285人、75歳以上170人。
対象集団の特性	15歳以上
対象集団の設定条件	オランダ・アムステルダム広域の住民。アムステルダムがん登録データに基づく。1988年から全国的な検診プログラムを開始。1996年までは、34-54歳の女性を対象に3年毎に実施し、1996年以降は、30-60歳の女性を対象に5年毎に実施している。個々のラウンドで60-70%、全体を通じて80%程度。
評価指標	浸潤がん罹患率、子宮頸がん死亡率、5年生存率
評価指標の把握方法	罹患については、アムステルダムがん登録データを利用。予後については、診療病院のデータ(51自治体)および人口動態統計(23自治体)を利用。
結果	1）扁平上皮がんの罹患は、1988年9.7/10万から2000年6.1/10万に低下し、年3.2%の減少がみられた(p<0.001)。一方、腺がんは年1.1%の減少にとどまった(p=0.54)。 2）年齢、がんの病期などを調整した結果、扁平上皮がんの場合は、全国的な検診が導入された直後の1988-1990年に比べて、その後の1991-1993年、1994-1997年に診断された浸潤がん死亡のハザード比は、2期間とも、0.8(95%CI:0.6-1.0)で有意に改善した。腺がんの場合は、1.2(95%CI:0.7-2.0)で有意差が無かった。扁平上皮がんの予後が改善し、腺がんの予後が改善しなかったことから、検診は有用であったと結論付けている。
不利益	特に記載なし
研究のコメント	1）扁平上皮がんと腺がんの違いを分析することが論文の主なトピックで、検診そのものを直接的に評価する論文ではない。 2）扁平上皮がんの罹患率のみが減少したことは検診が有効であった可能性を示しているが、交絡の可能性についての議論がないこと、検診受診の有無との直接的な解析をした訳ではないことから、検診の効果について明確な判定をすることは困難である。 3）検診の実施方法についての詳述はないが、検診間隔が3年または5年でも効果のある可能性を示唆している点は参考になるだろう。

引用文献	55
著者	Comber H, Gavin A.
Title	Recent trends in cervical cancer mortality in Britain and Ireland: the case for population-based cervical cancer screening.
発表年	2004
AF	1
研究デザイン	地域相関研究/時系列研究
検査方法	細胞診(従来法)
対象数	人数不明 (イギリスおよびアイルランド共和国の住民)
対象集団の特性	女性、年齢の記載なし
対象集団の設定条件	アイルランド共和国、イギリス・イングランド&ウェールズ、スコットランド、北アイルランドの比較。イギリスでは、任意型検診が1964年に開始。ただし、1988年以前は、少なくとも浸潤がん患者の2/3が一度も検診を受診していなかった。また患者の70%を占める40歳以上では、90%が一度も検診を受診していなかった。1987年に住民ベースの(対策型)検診が推奨され、1991年までに全ての保健局で実施されるようになった。1988-1989年には、対象者の43%、1992-1993年には83%をカバーしている。(検診は、3年または5年毎に実施) アイルランド共和国には、任意型検診がある(2000年の標本数は18万個。仮に、対象者が定期的に受診したとすれば、3年間で25-59歳の61%をカバーすることに相当するが、データがない)。住民ベースの(対策型)検診は、小規模パイロット・プロジェクトのみで、これは国民全体の9%に相当する。
評価指標	子宮頸がん死亡率
評価指標の把握方法	1971-2000年の死亡統計に基づく
結果	Joint Point解析によると、イングランドでは、1988年まで(対策型になる以前)は、年1%の死亡率減少、1988年以降は4.6%の減少。スコットランドは1989年まで2.1%減少、1989年以降4.2%減少。一方、任意型検診のアイルランド共和国では、1979年以降1.5%の増加となっていた。
不利益	特に記載なし
研究のコメント	1）隣接する4地域について、対策型検診の導入前後と子宮頸がん死亡率の変化を調査したものである。対策型検診を導入してカバー率が増加したことと、死亡率の減少には何らかの関連があったのかもしれない。ただし、交絡因子の一つである性行動として、未婚の出産、性感染症の増加は、イギリスとアイルランドとも類似していると記述しているが、多変量分析等はしていない。その他の交絡因子についても調整していないため、検診の効果を明確に示すことは難しい。 2）任意型検診から対策型検診に変わり、対象者の83%をカバーしているとのことである。わが国でも受診者数(標本数)の増加ではなく、未把握者を減らす対策が必要だろう。

引用文献	56
著者	Sigurdsson K, Sigvaldason H.
Title	Effectiveness of cervical cancer screening in Iceland, 1964-2002: a study on trends in incidence and mortality and the effect of risk factors.
発表年	2006
AF	1
研究デザイン	時系列研究
検査方法	細胞診(従来法)
対象数	受診者数は実数として記述なし
対象集団の特性	20歳以上の女性
対象集団の設定条件	アイスランド全域。アイスランドでは、1964年6月に子宮頸がんスクリーニングプログラムを開始。1969年には全国に普及し、25-69歳の女性を対象に2-3年間隔で実施していた。また、20-24歳および69歳以上の女性は、任意参加が可能であった。1979年までの参加率は、3年間の平均で50%。参加率・追跡率を高めるため、1984年に、改良したコンピュータ管理のコール・リコールシステム(定期検診通知制度)を導入。1988年1月には、検診間隔を2年として対象年齢を20歳に引き下げた(以後、参加率は25-69歳で80%前後、20-24歳で60%以上になっている)。検診対象者は、国民背番号により特定され、全国46ヶ所の検診ステーションで受診するように招待される(組織型検診)。任意型検診の結果も把握しているため、任意で標本採取した場合は、その後の2年間は組織型検診に招待しないという、組織型と任意型の組み合わせ構成になっている。
評価指標	浸潤がんの罹患率、子宮頸がん死亡率
評価指標の把握方法	アイスランドがん登録、アイスランド統計局の40年分のデータを利用
結果	1）1964-1969年と1992-2002年を比較すると、子宮頸がんの罹患率は、20-29歳では増加(5→9.7/10万, p=0.15)。その他の年齢では有意に減少した。 2）組織別では、扁平上皮がんの罹患率は、1964-1969年の10万女性対37.2から10.6まで有意に減少した(p<0.001)。反対に、腺がんの罹患率は1.5から3.6に有意に増加した(p=0.02)。 3）子宮頸がん死亡率は20-29歳では変化を示さなかったが、30-39歳では10万女性対20.5から1.3に、40-69歳では32.1から2.7に、70歳以上では27.6から8.2まで有意に減少した。 4）20-39歳においては、受診間隔が短いことと、(保存治療可能な)微小浸潤がん(Ia)の割合に正相関が認められた。前回の細胞診(結果正常)の受診後、2年以上経過すると浸潤がん罹患率が増えてくる傾向にあった。 5）死亡ハザードに関係する因子は、ステージ、年齢、暦年、分化度の低さ等であった。 6）2-3年に1回の受診間隔で25歳より前に開始し、年をとったら検診間隔を延ばし、65歳にて陰性回数により検診を終了することが望ましいとしている。
不利益	受診間隔を短くすることにより増加するコスト、受診下限年齢を25歳以下にすることによる若年者の偽陽性(低特異度)の不要なフォローや治療介入の問題。
研究のコメント	1）40年間にわたる検診事業の大規模なデータ。層化解析をクロスしており、バイアスや交絡への対応にも努めており、ある程度の妥当性がある(例：図2、図3)。したがって、この分野での過去の時系列研究報告よりも信頼性がある。検診により罹患率と死亡率は減少するが、腺がんの罹患率は減少しないという結論は妥当と思われる。 2）検診間隔による微小浸潤がんの増加曲線、検診間隔、検診対象年齢の設定、参加率・追跡率の向上の取り組みなど、わが国でも参考になる。検診間隔は、臓器温存や腺がんの技術的な偽陰性リスクも考慮すれば、3年以内は標準的な印象。また、腺がん増加に対応した検診手法の改良(細胞診の標本採取部位、HPV等その他の手法)が考察で述べられていたが、もうひとつの検討課題とも思われる。 3）任意型検診の結果もすべて把握し、それを受けた場合は2年間組織型検診をしないという方法は、なかなか魅力的である。65歳以上で検診を止めるきっかけにHPV検査という考察も興味深いが、HPV検査の組み合わせによる受診間隔の検証は本研究ではなされていない。腺がんの細胞診偽陰性率の問題が、従来法での受診間隔を縮めることにより、どうなるかを検討したいところである。

引用文献	57
著者	van der Aa MA, Pukkala E, Coebergh JW, Anttila A, Siesling S.
Title	Mass screening programmes and trends in cervical cancer in Finland and the Netherlands.
発表年	2008
AF	1
研究デザイン	地域相関研究
検査方法	細胞診(従来法)
対象数	本文中に対象数の記載なし
対象集団の特性	25歳以上
対象集団の設定条件	フィンランド全域、オランダ全域。1953-2004年に子宮頸がん(浸潤がん)に罹患した、あるいは子宮頸がんで死亡した女性。フィンランドでは、1963年から3つの自治体で5年間隔の組織型検診を開始。1970年までには30-50歳の80%をカバー、その後はほぼ全員をカバー。オランダでは、1970年代中頃から一部の地域で3年間隔の任意型と組織型の組み合わせで開始。1988年に、35-54歳の女性を対象とした3年間隔の全国規模の検診になった。最終的に、フィンランドは1992年から、オランダは1996年から、ともに30-60歳の女性に5年間隔の検診を実施。フィンランドの参加率は70%以上、任意型を含めると推定90%、検診経験者は98%。オランダの参加率は約65%、任意型を含めると推定80%、検診経験者は90%。
評価指標	浸潤がんの罹患率、子宮頸がん死亡率
評価指標の把握方法	浸潤がんの罹患は、がん登録(フィンランド: Finnish Cancer Registry、オランダ: Netherlands Cancer Registry)で確認。死亡は、がん登録(フィンランド)とStatistics Netherlands(オランダ)。
結果	1）【フィンランド】1955年の観察開始時の罹患率・死亡率は10万女性あたり各々15人、6.8人で、2003年時には4人、0.9人に減少した。 2）【オランダ】1955年時の罹患率・死亡率は10万女性あたり18人、5.4人で、2003年時には3.6人、1.1人に減少した。 3）罹患率・死亡率ともに両国で減少傾向であるが、フィンランドの方がより減少傾向が強い。この理由として、オランダはより都会で(人口密度が高い)、浸潤がん罹患率が高い地域からの移民が多く、喫煙率・妊娠率が高いといった背景要因が影響しているのかもしれない。あるいは、(任意型検診分として)過剰スミア利用数の違い(1,000人当たり121人 vs 24人で、フィンランドが5倍高いこと)が影響しているのかもしれない。
不利益	記載なし
研究のコメント	1）フィンランドでは、検診の導入が浸潤がん罹患率・死亡率の低下に影響を及ぼしているように思われる。しかしながら、オランダでは、アイントホーフェンがん登録をみると、検診の導入前から浸潤がん罹患率・死亡率の低下がみられるため、検診の導入と単純に結びつけることは困難で、他の要因がこれらの低下と関係している可能性も否定できない。 2）参加率65-70%以上、検診経験者90-98%という状況は、わが国でも参考にすべきだろう。

引用文献	58
著者	Yoshida Y, Sato S, Okamura C, Nishino Y, Yajima A.
Title	Evaluating the accuracy of uterine cancer screening with the regional cancer registration system.
発表年	2001
AF	3
研究デザイン	検査精度(追跡法)
検査方法	細胞診(従来法)、ただし細胞採取は木製のスパーテルに限定
対象数	186,161人
対象集団の特性	記載なし(地域住民検診の受診者は30歳以上と思われる)
対象集団の設定条件	宮城県、日本。1991年4月-1992年3月にMiyagi Cancer Society(MCS)にて細胞診判定を受けた老人保健法に基づく地域住民検診としての子宮がん検診受診者および外来受診者。
評価指標	上皮内がんを含む子宮頸がん
評価指標の把握方法	1991-1993年の宮城県のがん登録との比較から把握、1年間の追跡
結果	1）83人の子宮がんが発見された。うち、26人は体がん。 2）細胞診のカットオフ値をclass IIIとした場合、子宮頸がんの感度94.7%、特異度98.9%、偽陰性率5.3%。
不利益	記載なし
研究のコメント	1）わが国における細胞診の感度と特異度。この時期では不適正検体の存在についての認識はあまり高くなく、検討したか(除外したか、あるいは陽性・陰性としたか)は不明。 2）子宮体がんの細胞診の精度も算出している。

引用文献	59
著者	Taylor S, Kuhn L, Dupree W, Denny L, De Souza M, Wright TC Jr.
Title	Direct comparison of liquid-based and conventional cytology in a South African screening trial.
発表年	2006
AF	3
研究デザイン	検査精度　無作為割付なしの比較対照試験
検査方法	細胞診(従来法)、細胞診(液状検体法 Thin Prep)
対象数	細胞診(従来法)2,463人、細胞診(液状検体法)3,184人
対象集団の特性	35-65歳
対象集団の設定条件	1）南アフリカ、ケープタウン(カエリチャ)、別の無作為化比較試験に2000年6月から2002年12月までに応募した者の一部で検診受診歴のない者 2）子宮全摘術の既往なし 3）CINの治療歴なし
評価指標	CIN2以上の病変、浸潤がん
評価指標の把握方法	対象者全員にコルポスコピー診を実施 (異常者には子宮頸管内掻爬術、生検) 。子宮頸管内掻爬術、生検の結果はコロンビア大の単一の評価者が実施。細胞診(従来法)、細胞診(液状検体法)は、4週間以内に米国の同一施設で評価。組織診の結果は目隠しされている。研究終了時には、異常所見の再評価を目隠しされた評価者により実施。
結果	細胞診(従来法)と細胞診(液状検体法)の検査精度は統計学的に同等で、従来法の感度の方がいずれのカットオフレベルでも、少なくとも5%以上高くなっていた。例えば、LSIL以上をカットオフ値として、CIN2以上を検出するための感度は、液状検体法で60.3%(47.7-71.9)、従来法で69.1%(55.2-80.9)であり、特異度はそれぞれ94.1%(95%CI:93.2-94.9)、94.5%(95%CI:93.5-95.4)であった。標本の精度で「適正: しかし限定的」とされたのは、液状検体法で6.5%、従来法で27.9%で、統計的に有意に減少していた(p<0.01)。反対に、「不適正」とされたのは、液状検体法で2.2%、従来法で0.8%で、統計的に有意に増加していた(p<0.01)。
研究のコメント	1）本研究は無作為割付のない比較対照試験で、細胞診(液状検体法)と細胞診(従来法)の検査精度を直接比較した研究であり、また、全員にコルポスコピー診を実施して確定診断を行っており、検証バイアスは存在していない貴重な研究である。 2）割付は無作為ではないが、2群の人口社会学的な特徴に差はないことが示されている。また、細胞診の評価者には、確定診断の結果が目隠しされている。以上より、本研究の結果は信頼性が高く、液状検体法の精度が従来法と同程度という結論は妥当なものと考えられる。 3）細胞診(液状検体法)を導入しても、標本の精度が必ずしも改善しない可能性があること、および感度、特異度も改善しない可能性があることから、わが国での細胞診(液状検体法)の導入は慎重に検討する必要がある。ただし、対象者の特性がわが国と大きく異なる点は注意が必要である。可能であれば、日本人を対象とした同様の研究を行うことが望ましいだろう。 4）screen-and-treat programとして実施され、治療法については無作為割付をしている(本論文の範囲外)。

引用文献	60
著者	Cochand-Priollet B, Cartier I, de Cremoux P, Le Gales C, Ziol M, Molinie V, Petitjean A, Dosda A, Merea E, Biaggi A, Gouget I, Arkwright S, Vacher-Lavenu MC, Vielh P, Coste J.
Title	Cost-effectiveness of liquid-based cytology with or without hybrid-capture II HPV test compared with conventional Pap smears: a study by the French Society of Clinical Cytology.
発表年	2005
AF	3
研究デザイン	検査精度(横断研究)
検査方法	細胞診(従来法)、細胞診(液状検体法 Thin Prep)、Thin PrepとHPV検査(HC2法)の同時併用法
対象数	2,585人。うち828人がハイリスクのグループA、1,757人がスクリーニングのグループB。404人はコルポ異常なのに組織がない、UCFなどで除外されて、最終的に解析の対象となったのは1,785人(グループA 462人、グループ B 1,323人)
対象集団の特性	グループAの平均年齢は37.8歳、グループBでは33.3歳。また14%と8%がそれぞれ閉経後。年齢分布は不明。
対象集団の設定条件	フランス。Private and public sectorに来た患者。他施設共同研究と考えられる。
評価指標	感度、特異度、検診費用
評価指標の把握方法	全員コルポスコピー診を施行し、有所見者に組織診を行うというgold standardにて把握(同時法)
結果	1）細胞診ではASC-US以上を要精検としている。 2）グループBのスクリーニング群について。CIN1以上に対する感度、特異度は従来法で74%、91%。Thin Prepで73%と90%。HC2で64%、86%。Thin PrepとHC2のコンビネーションで67%、94%。CIN2以上に対する感度、特異度は従来法で60%、99%。Thin Prepで65%と98%。HC2で96%、85%。Thin PrepとHC2のコンビネーションで76%、97%。
不利益	液状検体法(Thin Prep)はコストがかかりすぎてSocial Securityでは払えないほどであり検査精度でも従来法とほぼ同等。
研究のコメント	1）CIN1以上、CIN2以上のいずれでも従来法は液状検体法と比較して感度、特異度が同等か上回ると結論している。統計的有意性まではいえないがHC2は特異度が低い。また、フランスの医療制度では、Thin Prep(LBC)では損益分岐で、より利益的な方向には期待できない。 2）従来法と液状検体法の精度にはあまり差がない結果になっている。スクリーニング群でのCIN2以上に対する感度はHC2で96%で他の検査法を凌いでいる(有意差あり)が、他のCIN1以上やハイリスク群に対しては、感度が細胞診に劣る傾向にある。この点について他のHPVを含む報告との比較で違和感があり、原因は明らかでないが、全例にgold standardをとっている点が他と大きく異なる点である。一方、特異度については他の報告同様HC2では細胞診に比して劣る。液状検体法にHC2を組み合わせるメリットは見出せない。他の追加報告も含めて、慎重な検証が必要と思われる。細胞診では不適正標本発生率についてのデータがない。 3）題名は費用効果分析だが、実際に行われているのは費用分析である。

引用文献	61
著者	Cecchini S, Piazzesi G, Carli S.
Title	Sensitivity of the screening program for cervical cancer in the Florence District.
発表年	1989
AF	3
研究デザイン	精度評価(追跡法)
検査方法	細胞診(従来法)
対象数	236,045人
対象集団の特性	18-60歳
対象集団の設定条件	イタリア・フィレンツェの地域住民女性。3年に1回細胞診スクリーニングに招待される。
評価指標	浸潤がん
評価指標の把握方法	1975年までは病理診断機関のデータベース、1984年以降は地域がん登録
結果	1）1975-84年の初回検診について、追跡期間を1年とした場合、検診発見がんが163(検出率0.69%)、中間期に発見されたものが18。 2）検診間隔を1年とすると浸潤がんに対する感度は0.90、2年では0.87、3年では0.78、5年で0.68。 3）継続受診に限定した場合の感度は、1年間の検診間隔では0.68、2年では0.55、3年では0.43であった。 特異度についての記載なし。
不利益	偽陰性例
研究のコメント	1）イタリア・フィレンツェで行われているがん検診の感度を報告。浸潤がんをエンドポイントにしている。 2）年齢、初回受診年で層別化したが、感度は変わらなかった。 3）欧州では、細胞診(従来法)による検診間隔として、費用や効果から算出して3-5年を最適としている場合が多く、その場合の浸潤がんに対する感度は75%程度としている。 4）リードタイムは約3.5年であり、受診間隔が3年から5年になると感度が急激に低下することから、3年が最適の受診間隔であるとしている。

<table>
<tr><td>引用文献</td><td>62</td></tr>
<tr><td>著者</td><td>Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, Ratnam S, Coutlee F, Franco EL.</td></tr>
<tr><td>Title</td><td>Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer.</td></tr>
<tr><td>発表年</td><td>2007</td></tr>
<tr><td>AF</td><td>1</td></tr>
<tr><td>研究デザイン</td><td>無作為化比較対照試験</td></tr>
<tr><td>検査方法</td><td>1）子宮頸がんスクリーニングとして、focus on Pap(conventional pap test)または、focus on HPV(HC2)のどちらかに割り付け、high-grade cervical intraepithelial neoplasiaの検出率を比較 (実際には両者を採取している) 。
2）割り付けられた検査で異常のあった者はコルポスコピー診にて検査を行い、生検、LEEPなどで組織採取し、診断を確定。異常がなかった者の一部をランダムに抽出しコルポスコピー診を施行。</td></tr>
<tr><td>対象数</td><td>細胞診(従来法)群(focus on Pap)5,059人/HPV検査群(focus on HPV)5,059人</td></tr>
<tr><td>対象集団の特性</td><td>女性、2002年9月26日から2005年2月3日の期間、30-69歳</td></tr>
<tr><td>対象集団の設定条件</td><td>カナダのモントリオールとセントジョーンズにある30のクリニックに検診に来たもの。地域性に関しては、モントリオールの方よりフランス系カナダ人が多いためセントジョーンズに比し、受診年齢がやや若く、結婚していない女性がやや多かった、との記載あり。</td></tr>
<tr><td>検診群における受診率・要精検率</td><td>要精検率7.8%</td></tr>
<tr><td>評価指標</td><td>CIN2以上の病変を標的とした感度・特異度・陽性反応適中度・陰性反応適中度</td></tr>
<tr><td>評価指標の把握方法</td><td>1）細胞診・HPV検査のいずれか陽性の場合、コルポスコピー診。
2）細胞診・HPV検査の両者陰性例についても無作為に抽出し、コルポスコピー診を施行。この結果をもとに確定診断バイアスを補正している。</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>1）HPVにてCIN2以上の病変の感度は94.6%(95%CI:84.2-100)、細胞診では55.4%(95%CI:33.6-77.2)であった。また、特異度はHPVで94.1%(95%CI:93.4-94.8)、細胞診で96.8%(95%CI:96.3-97.3)であった。陽性反応適中度はHPV7.1(95%CI:4.8-10.3)、細胞診6.4(95%CI:5.0-8.0)。
2）細胞診・HPV検査の両者を受けている9,959例に限定して評価した結果は以下のとおり。
<table>
<tr><th>方法</th><th>カットオフ値</th><th>感度(%)</th><th>特異度(%)</th><th>陽性反応適中度(%)</th><th>要精検率(%)</th></tr>
<tr><td>細胞診</td><td>ASCUS</td><td>56.4</td><td>97.3</td><td>8.5</td><td>2.9</td></tr>
<tr><td>HPV</td><td>≥1pg HPV DNA/ml</td><td>97.4</td><td>94.3</td><td>7.0</td><td>6.1</td></tr>
<tr><td>HPV＋細胞診トリアージ</td><td>≥1pg HPV DNA/ml
ASCUS</td><td>53.8</td><td>99.1</td><td>21.4</td><td>1.1</td></tr>
<tr><td>HPV＋細胞診</td><td>ASCUS
≥1pg HPV DNA/ml</td><td>100.0</td><td>92.5</td><td>5.5</td><td>7.9</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>不利益</td><td>特になし</td></tr>
<tr><td>研究のコメント</td><td>1）HPVが感度が高く、特異度はやや劣るがスクリーニング効果はある。
2）細胞診ではASCUS異常、HPVでは1pg HPV DNA/mlを陽性として扱った。今回の感度、特異度はLEEPにて組織診断を行っているもので、生検のみの結果(著者はover diagnosisと考えている)では感度は下がり、HPVで45.9%(95%CI:18.9-72.9)、細胞診で43.4%(95%CI:13.2-73.6)で有意差がなかった。
3）細胞診とHPV検査の両者を行った場合、HPV検査＋細胞診トリアージでは、感度は細胞診と同程度だが、陽性反応適中度、要精検率は他の方法より改善した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>引用文献</td><td>63</td></tr>
<tr><td>著者</td><td>Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, Radberg T, Strander B, Forslund O, Hansson BG, Hagmar B, Johansson B, Rylander E, Dillner J.</td></tr>
<tr><td>Title</td><td>Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening.</td></tr>
<tr><td>発表年</td><td>2009</td></tr>
<tr><td>AF</td><td>3</td></tr>
<tr><td>研究デザイン</td><td>コホート研究(RCTの介入群)</td></tr>
<tr><td>検査方法</td><td>細胞診(従来法)採取時に全例HPV検査検体を採取されている。双方の検査結果が判明した後にHPV検査単独、細胞診単独、HPV検査と細胞診(従来法)の様々組み合わせの検査精度を算出。</td></tr>
<tr><td>対象数</td><td>6,257人 (1997年から2005年にかけてスウェーデンの対策型検診参加者に対して行った、細胞診(従来法)検診群とHPV検査施行群の無作為化比較試験のHPV検査施行介入群シングルアームのみのデータベースからの解析)</td></tr>
<tr><td>対象集団の特性</td><td>スウェーデンの32-38歳の対策型検診参加の健常女性</td></tr>
<tr><td>対象集団の設定条件</td><td>住民登録で確認された5つの市の居住者である32-38歳のすべての女性(同意をとれない者のみ除く)</td></tr>
<tr><td>アウトカム</td><td>CIN2以上の病変検出</td></tr>
<tr><td>評価指標</td><td>初回検診より6ヶ月以内のCIN2以上の病変検出の感度、ハイリスクHPV持続感染者のコルポスコピー診による感度、陽性反応適中度およびスクリーニング検査数</td></tr>
<tr><td>評価指標の把握方法</td><td>追跡は、自治体および国の病理・細胞診登録と個人識別番号でリンクして行う。</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>併用検診のデーターベースより11種類の検診手法の中からCIN2以上の病変を検出するのに最も精度の高い方法を算出した。
併用検診は、細胞診単独に比べ35%感度が上昇(95%CI:15%-60%)、相対陽性反応適中度は0.76(95%CI:0.52-1.10)と有意な低下はなかったが、2倍の検査数が必要である。
特定のHPVタイプを選ぶと、細胞診に比べ有意に陽性反応適中度が低くなる。
HPV検診陽性者に細胞診トリアージを行い両者陽性の場合のみ直ちに精密検査を施行し、細胞診陰性でHPV陽性であれば1年以内にHPV検査再検し持続感染で精密検査という方法が、細胞診従来法によるこれまでの方式に比べ相対感度が30%(95%CI:9%-54%)有意に高いまま相対陽性適中度は0.87(95%CI:0.60-1.26)と有意な低下はなく、検査回数の増加も12%増しに抑えられ効率的であると結論付けた。
<table>
<tr><td></td><td colspan="4">エンドポイント：CIN3+</td></tr>
<tr><td></td><td>感度(%)</td><td>相対感度(95%CI)</td><td>陽性反応適中度(%)</td><td>相対陽性反応適中度(95%CI)</td></tr>
<tr><td>細胞診</td><td>74.0</td><td>1.00</td><td>25.3</td><td>1.00</td></tr>
<tr><td>HPV</td><td>96.0</td><td>1.30
(1.09-1.54)</td><td>11.1</td><td>0.44
(0.30-0.64)</td></tr>
<tr><td>細胞診＋HPV</td><td>100.0</td><td>1.35
(1.15-1.60)</td><td>10.5</td><td>0.42
(0.28-0.61)</td></tr>
<tr><td>HPV＋細胞診トリアージ</td><td>96.0</td><td>1.30
(1.09-1.54)</td><td>22.0</td><td>0.87
(0.60-1.26)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>不利益</td><td>単独検診は特異度、陽性適中度が有意に低く、偽陽性者が多くなる。</td></tr>
<tr><td>研究のコメント</td><td>1）HPV検診単独の特異度・陽性反応適中度の低さと検査数の多さの欠点を高い感度を維持しながらカバーするトリアージの方法が示されたが、あくまでも32-38歳の女性のデータであり、適応範囲を拡大するには更なる研究が必要である。特に若年者への応用については慎重に検討すべきである。
2）この研究の手法では、HPV検査陰性で細胞診も陰性または軽度の細胞診異常ではコルポスコピー診がなされないため、verification biasは存在すると考えられるが、以前の細胞診検診群の陰性例のランダムサンプリングから問題は少ないとしている。
3）本邦女性において、この論文での推奨するトリアージを実施する場合は、本邦女性のHPV検査陽性率の詳細とASCUS以上を陽性とした場合の細胞診によるCIN2,3以上の病変検出の検査精度を明らかにした上での検討が必要である。</td></tr>
</table>

引用文献	64
著者	Abulafia O, Pezzullo JC, Sherer DM.
Title	Performance of ThinPrep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: a quantitative survey.
発表年	2003
AF	3
研究デザイン	メタ・アナリシス
検診方法	細胞診(従来法)、細胞診(液状検体法)
評価指標	感度、特異度、検査結果の一致率
結果	1）1990年1月-2002年9月までに公表された47論文が同定され、24文献が本レビューの対象となった。17論文は2つの細胞診を比較する35,172人のデータを含み、10論文は細胞診とgold standardとして生検などのデータを比較する21,752人のデータを含み、これらの論文のうち3論文は両方のデータを含んでいた。①17文献からThin Prepと細胞診(従来法)の精度を比較検証し、②10文献は両者をgold standardまたはそれに近いものと比較して精度を検証。 2）細胞診結果をNegative - Carcinoma 5段階に分類した場合、両者で89%が一致し、positive/negativeの2分類では92%一致した。細胞診(従来法)でnormalであったうちの6.5%ではThin Prepにて陽性検体であった。 3）細胞診(従来法)とThin Prepの感度は68%、76%、特異度は79%、86%であり、さらにThin Prepの方が異型が高度になるほど、感度が高い結果となった。
不利益	偽陰性。細胞診(従来法)の偽陰性の原因として、1)サンプルの摂取、2)血液・粘液の混入、3)検査判定、を列記している。
研究のコメント	1）細胞診の従来法、液状検体法を比較した文献の統系的解析。対象者について記載はないが、スクリーニングという前提が想像される。10文献から感度、特異度を検証する際、gold standardがどの程度のものであったか記載がされていない。 2）通常Thin Prepを導入しているのは規模の大きい欧米のLaboで、わが国のこれまでの細胞診判定区分(日母分類)とは異なるベセスダ分類に基づいた判定が用いられており、また、細胞診の精度管理体制も異なることから、この結果を直接わが国に当てはめることはできないが、考慮の余地はあると考えられる。

引用文献	65
著者	Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, Szarewski A, Birembaut P, Kulasingam S, Sasieni P, Iftner T.
Title	Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening.
発表年	2006
AF	3
研究デザイン	メタ・アナリシス(検査精度)
検査方法	HPV test (2ヶ所を除いて全てHC2法)
対象数	6万人以上
対象集団の特性	15-87歳
対象集団の設定条件	英国、フランス(2)、ドイツ、オランダ、米国、カナダ(2) (発展途上国は除外するという設定)の8研究
評価指標	CIN1、CIN2以上に対する感度、特異度
評価指標の把握方法	メタ・アナリシスのため、論文によって精密検査の対象となる基準や偽陰性の把握の有無が異なる。いずれの研究もsplit-sample designである。
結果	1）HPV検査は細胞診に比べてCIN2以上の病変を補足する感度が高く[96.1%(95%CI:94.2-97.4%) vs. 53.0%(95%CI:48.6-57.4%)]、特異度は劣る[90.7%(95%CI:90.4-91.1%) vs. 96.3%(95%CI:96.1-96.5%)]。 2）CIN3以上を対象とした感度は、HPV検査96.1%、細胞診53.0%。 3）HPV検査の結果は感度、特異度において、地域により違いはない。一方、細胞診の感度には大きな地域差がある。また、HPVは年齢での感度に差はみられないが、細胞診では50歳以上で感度が上昇する。35歳未満ではHPVの特異度が細胞診のそれとの比較で有意に低く、年齢が高くなると改善する。
不利益	特に記載なし
研究のコメント	1）細胞診による子宮頸がん検診が十分に浸透した先進国でのデータ解析である。1次スクリーニングでのHPV検査が細胞診との比較で、感度において有意に優れ、特異度において有意に劣ることを端的に示している。HPV検査では35歳未満での特異度の低さについてもきちんと言及されている。トリアージ手法としてのデータではないことに留意する必要がある。 2）わが国の細胞診の精度は良いといわれており、HPV検査との精度比較は実際にわが国で比較を行ったデータを用いる必要がある。その際、CIN2以上とCIN3以上の病変に対して評価を行うべきである。

引用文献	66
著者	Ioka A, Tsukuma H, Ajiki W, Oshima A.
Title	Influence of age on cervical cancer survival in Japan.
発表年	2005
AF	7
研究デザイン	生存率解析
検査方法	細胞診(従来法)
対象数	8,966症例
対象集団の特性	大阪府にがん登録された子宮頸がん(浸潤がん)症例。(1975-1996年の大阪府在住者および1993-1996年の大阪府勤務者が登録対象) 30歳未満、30-54歳、55-64歳、65歳以上に分けて分析。
対象集団の設定条件	大阪府のがん登録に登録された子宮頸がん症例
評価指標	年代別の検診発見がんの割合、局在がんの割合、5年生存率
評価指標の把握方法	がん登録
結果	日本では高齢者における子宮頸がんの5年生存率が低いことから調査を行った。大阪府では登録された子宮頸がん症例では高齢者における5年生存率が他に比較して有意に低く($p<0.01$)、住民検診発見がんである割合、病変が局所に限局している割合、手術ができた割合も有意に低かった(それぞれ$p<0.01$)。一方、検診発見がんでは、55歳以上における5年生存率や病変が局所に限局している割合、手術ができた割合は他の年齢層と変わらなかった。
研究のコメント	1）日本における高齢者の子宮頸がん5年生存率が低く、その理由として、他の年代と比較して発見時に進行がんが多く、手術不能例が多いことを明らかにしており、また検診発見がんが少ないことを示している。高齢者の場合でも検診によって早期がんを発見し、予後を改善し得ることを示している。 2）この検討における高齢者の年代は、これまでも検診受診機会が少なかった群と考えられている。検診受診率の高い欧米では、検診陰性例に対して一定の年齢で検診終了としている場合もあるが、わが国では受診事情が異なり、高齢者に対する定期的ながん検診の続行の可否を明らかにする必要があり、その目的で高齢者に対してもがん検診を続行することが望ましいとの記載がある。子宮頸がんの予後を改善する策の1つとして、高齢者の予後改善は、わが国において重要な課題であり傾聴すべき意見である。

引用文献	67
著者	Bruinsma F, Lumley J, Tan J, Quinn M.
Title	Precancerous changes in the cervix and risk of subsequent preterm birth.
発表年	2007
AF	6・8
研究デザイン	コホート研究
検査方法	治療: 円錐切除、LEEP、電気凝固(diathermy)、レーザー凝固
対象数	1982-2000年に来院18,763人のうち、子宮頸部病変診断後の出産記録を照合できた5,548人(うち533人が早産)。
対象集団の特性	45歳未満、子宮頸部病変診断後に分娩が確認できたもの
対象集団の設定条件	オーストラリア・メルボルン。1982-2000年にCervical Dysplasia Clinic at the Royal Women's Hospital(RWH)に来院した18,763人のうち、Victorian Perinatal Data Collection Unit(PDCU)のデータより、出産記録を照合できた5,548人
評価指標	早産
評価指標の把握方法	医療記録、新生児出生記録(Victrian Perinatal Data Collection Unit: PDCU)
結果	子宮頸部病変を認めた者の、一般人に比較して年齢調整した早産の比率は、頸部病変に対する治療の既往のある者では2.02(1.77-2.31)、治療の既往のない者は1.53(1.37-1.71)で、いずれも早産のリスクが増加した。また、子宮頸部病変を有した群の中では、治療歴のある者は妊娠前の治療歴のない者に比して早産のオッズ比は1.23(1.01-1.51)で上昇していた。様々な因子を調整すると、治療法のうち、未治療群と比較して早産率が上昇したものは電気凝固(diathermy)のみであった[OR=1.88(1.47-2.41)]。
研究のコメント	1）子宮頸部病変を有した女性は治療の有無に関わらず、早産のリスクが増加し、さらに頸部病変に対する治療歴があるものはないものに比較して早産のリスクが高いことが示されている。しかしながら、治療法別の早産率の上昇は電気凝固以外は有意でないことも示され、早産には治療法以外の因子の影響も無視できないことが示唆されている。円錐切除(corn biopsy)の詳細は不明。 2）子宮頸部病変の治療の際には、治療効果とその副作用(早産)のメリット・デメリットを考慮する必要あり。頸部病変の進行程度や、不妊や流産についての検討はされていない。 3）頸部異形成に対して子宮を温存した治療の利益・不利益を考慮する上で参考になる。

引用文献	68
著者	El-Bastawissi AY, Becker TM, Daling JR.
Title	Effect of cervical carcinoma in situ and its management on pregnancy outcome.
発表年	1999
AF	6・8
研究デザイン	コホート研究
検査方法	CISに対する円錐切除術
対象数	上皮内がん群: 1,581人(円錐切除あり1,153人、円錐切除なし治療681人)、対照群: 9,201人
対象集団の特性	米国ワシントン州シアトルのフレッド・ハッチンソン・がん研究センターにて1984-1992年に診断された上皮内がん患者で、1984-1995年に単胎の分娩にて生児を得たもの。対照群は同地域から無作為抽出されマッチングされた一般住民。
対象集団の設定条件	CIS治療群: ワシントン州(13郡に限定)の地域がん登録DB(SEER)から50歳未満のCIS患者を抽出し、州の出生記録DBを照合し同定。 対照群: 出生記録DBから同年出産者をランダムに選択(交絡因子でfreqency match)し、CIS歴をがん登録DBで除外。
評価指標	早産(37週未満)の割合、低体重児(2,500g未満)の割合
評価指標の把握方法	ワシントン州保健局の出産診断書のデータを利用
結果	上皮内がんで円錐切除を経験していない群、経験した群それぞれの早産リスクは、対照群(マッチングした上皮内がんのない一般住民)と比較でオッズ比1.4(95%CI:1.0-2.0)、オッズ比1.6(95%CI:1.2-2.0)であった。また、低体重児の出産リスクは上皮内がん円錐切除を経験していない群では対照群との比較でオッズ比1.0(95%CI:0.7-1.6)、円錐切除を経験した群ではオッズ比1.8(95%CI:1.4-2.4)であった。
研究のコメント	1）上皮内がん患者で円錐切除未施行例では早産リスクの増大は小さく、低出生体重児の割合も増加しないのに対して、円錐切除施行群では早産リスク、低出生体重児のリスクともに有意に増加していた。円錐切除術(corn biopsy)の詳細は不明。 2）交絡因子について調整していること、一般住民から無作為にマッチングした対照群を選択していること、後ろ向きコホートとして解析していることから、研究結果は妥当であると思われる。ただし、円錐切除(corn biopsy)の手技についての詳細は不明で、比較的古い論文なのでcold knifeによる円錐切除が多く含まれている可能性もあり、解釈には注意を要する。 3）上皮内がん患者に円錐切除術(手技の詳細は不明)を実施すると、その副作用として、早産や(その結果として)低出生体重児の出産が高まる可能性があることに注意すべきである。

引用文献	69
著者	Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM.
Title	Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia.
発表年	2007
AF	6・8
研究デザイン	コホート研究
検査方法	CIN治療が分娩に及ぼす影響
対象数	後方視的コホート、25,827人の治療を受けた女性のうち8,210例の分娩検討
対象集団の特性	フィンランド、1986年から2003年にCINにて治療を受けた15-49歳の女性でその後単胎を分娩したもの。対照はCIN治療歴のない1987-2004年の単胎分娩症例の全て(1,056,855例)。
対象集団の設定条件	フィンランド全体をカバーしているNational Research and Development Centre for Welfare and Health(STAKES)の中のHospital Discharge Registerに登録された1986-2003年のCIN症例(15-49歳)をSTAKESのFinish Medical Birth Registerの1987-2004年に登録された分娩とリンクさせている。
評価指標	早産(37週未満)率、低出生体重児出産率、周産期死亡率
評価指標の把握方法	カルテ、分娩記録、フィンランドのMedical Birth Register(99.9%以上の新生児を把握)
結果	円錐切除術群の37週未満、28-31週、28週未満の早産の相対リスクは各々1.99(95%CI:1.81-2.20)、2.86(95%CI:2.22-3.70)、2.10(95%CI:1.47-2.99)と上昇。焼灼群でも37週未満早産リスクは1.06(95%CI:1.41-1.82)と上昇。低出生体重児、新生児死亡のリスクは円錐切除群で増加[相対リスク各々2.06(95%CI:1.83-2.31)、1.74(95%CI:1.30-2.32)]。焼灼群では低出生体重児のリスクが増加していた[相対リスク1.39(95%CI:1.18-1.63)]。
研究のコメント	1）この研究での円錐切除にはcold knifeとレーザー円錐切除とLEEPとが含まれていることに留意。しかもLEEP導入以降はcold knifeとレーザー円錐切除はほとんどない。 2）円錐切除、焼灼以外の他の治療でも早産、低出生体重児のリスクはそれぞれ増大していることから、若年者に対する何らかのCIN治療は分娩のリスクに関するインフォームド・コンセントを十分に行う必要がある。 3）CINを見つけて何らかの治療をすることには妊娠のoutcomeに対してどの方法でも不利益があることを指摘。ただし、未治療のCIN症例のリスクについての評価はない。 4）この結果はHPVテストをスクリーニングに導入した場合、CIN1-2が若年者で検出が増え、治療によって妊娠のoutcomeに対する不利益発生が増大する可能性も示唆している。

引用文献	70
著者	Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E.
Title	Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis.
発表年	2006
AF	6・8
研究デザイン	系統的総括
検査方法	1）cold knife conization(メスによる円錐切除) 2）LLETZ(large loop excision of the transformation zone) 3）レーザー円錐切除
対象数	子宮頸部異常に対する治療に伴う妊孕機能や妊娠に関する研究27件
対象集団の特性	子宮頸部異形成または頸がんIa1期で子宮保存的治療をした者と治療しなかった者の妊娠経過および妊孕性に関する研究を収集し、レビューと解析(メタ・アナリシス)を試みた。
対象集団の設定条件	無治療群を対照にしていない。妊娠中に治療を行った研究は除外。
評価指標	不妊、早産、低出生体重、帝王切開、前期破水、新生児死亡、新生児入院
結果	cold knife conization(メスによる円錐切除)は早産[RR:2.59(95%CI:1.80-3.72)]、低出生体重[RR:2.53(1.19-5.36)]、帝王切開[RR:3.17(1.07-9.40)]を有意に増加させた。また、LLETZ(large loop excision of the transformation zone)は早産[RR:1.70(1.24-2.35)]、低出生体重[RR:1.82(1.09-3.06)]、前期破水(PROM)[RR:2.69(1.62-4.46)]を有意に増加させた。レーザー円錐切除でも似たような傾向はあったが有意差は出なかった。また、レーザー凝固においては産科的不利益は明らかではなかった。また、不妊に関する研究は数が少なく、質が弱く、メタ・アナリシスできず、治療が不妊に障害をもたらすか否かの証拠は得られていないことが判明した。
研究のコメント	1）子宮頸部切除治療は、妊娠への悪影響を及ぼす。その不利益を考慮すると若い女性で病変がlow riskであれば経過観察という選択肢も考慮すべきであろう。 2）中等度異型病変を持つ若い女性への切除治療は、それによる利益と妊娠に関する不利益とのバランスを考えなければならないことが示唆されている。 3）様々な円錐切除の手法が、妊孕性に及ぼす影響の有無について判断を下すのに十分な証拠がないことを示した論文である。

引用文献	71
著者	Sjoborg KD, Vistad I, Myhr SS, Svenningsen R, Herzog C, Kloster-Jensen A, Nygard G, Hole S, Tanbo T.
Title	Pregnancy outcome after cervical cone excision: a case-control study.
発表年	2007
AF	6・8
研究デザイン	症例対照研究
検査方法	子宮頸部切除治療(レーザー円錐切除およびLEEPの両者を含む)
対象数(症例群/対照群)	症例742人/対照742人
対象集団の特性	1990年1月1日から1999年12月31日の間にレーザー円錐切除かLEEPを受けた40歳以下の女性で、その後妊娠した人(ただし16週未満の流産は除く)
対象集団の設定条件	ノルウェー。9つの病院からなるmulti-centre study。対照はhospital birth registryからマッチングさせた。
評価指標	primary outcome: 周産期死亡。secondary outcome: 早産、低体重児、PPROM。
評価指標の把握方法	カルテ記録からの調査
結果	症例群の内訳はレーザー円錐切除が609人、LEEPが133人。周産期死亡率は症例群で0.8%、対照群で0.3%で、両者に有意差はなかった。16週以降の胎児死亡(周産期死亡も含む)は症例群で13人、対照群で2人で有意に症例群に多かった[OR=6.6(95%CI:1.5-29.4)]。レーザー円錐切除とLEEPでは周産期や胎児死亡で差がなかった。妊娠期間は症例群が有意に短かった(p<0.001)。出生体重も症例群が有意に少なかった(p<0.001)。円錐切除の深さが深くなるほど妊娠期間が短くなる傾向にあった(p=0.01)。
研究のコメント	1）レーザー円錐切除およびLEEPによる不利益は、早産のリスク増加と16週以降の流早産のリスク増加である。 2）表題がcase-control studyとなっていたので、症例対照研究として評価したが、どちらかといえばレトロスペクティブコホートに近い印象。適応率は高くない。バイアスへの考慮、交絡因子への考慮が少ない。 3）検診後の精密検査、治療による不利益についての論文。

引用文献	72
著者	Nohr B, Tabor A, Frederiksen K, Kjaer SK.
Title	Loop electrosurgical excision of the cervix and the subsequent risk of preterm delivery.
発表年	2007
AF	6・8
研究デザイン	ケースシリーズ
検査方法	LEEP治療歴による早産のリスク
対象数	LEEP切除群349人、LEEPなし群14,567人
対象集団の特性	コペンハーゲンの住人から20歳代の18,000人を抽出し、10-12年フォローし、約15,000件の出産(単胎)を把握。
対象集団の設定条件	デンマーク・コペンハーゲンに住んでいる20-29歳の一般女性から、1991年5月から1993年1月の間に無作為に抽出された者
評価指標	早産(20週以後から37週未満の出産)
評価指標の把握方法	全国民的なデータベースである、national patient register, national birth register, Pathology data bankのデータベースを国民番号でリンクして、LEEP治療歴の有無と早産歴および交絡因子となる可能性のある情報を入手。
結果	2003年の追跡期間の終わりまでに、14,982件の出産があり、そのうち542件が早産であった。LEEP治療がない群の出産では、3.5%が早産であった。LEEP治療後に出産した群では、6.6%が早産であった。LEEP治療後では、早産に対するリスク(オッズ比)が1.8倍に増加していた(95%CI:1.1-2.9)。ただし、早産に対する最も強い危険因子は、以前の早産の経験であった(オッズ比2.3, 95%CI:1.4-3.7)。その他には、妊娠期間中の喫煙と低学歴が有意に関連していた。以上より、LEEP治療後には、早産のリスクが約2倍となることが分かった。子宮頸部異形成(CIN)のピーク年齢と重なることから、出産可能年齢の女性には、早産のリスク増加について知らせる必要がある。
研究のコメント	1）LEEP治療によって、早産に対するリスク(オッズ比)が1.8倍(95%CI:1.1-2.9)に増加する可能性がある。出産が可能な年齢と子宮頸部異形成(CIN)のピーク年齢とは重なっている。 2）子宮頸がんとHPVとの因果関係を調べるための大規模コホート研究の中で、LEEP切除の副作用が検討されていること、過去の早産の経験、喫煙歴、教育歴、出産年齢、妊娠した時代といった交絡因子を調整していることから、「LEEP切除術は、早産のリスクを高める」という結論は信頼できる。デンマークでは1989年以降はほとんどLEEPによって子宮頸部の切除を行っている。 3）わが国でも、出産可能な年齢の女性に、LEEP切除が早産のリスクを高めることについてのインフォームド・コンセントの必要があると思われる。

引用文献	73
著者	Tan L, Pepra E, Haloob RK.
Title	The outcome of pregnancy after large loop excision of the transformation zone of the cervix.
発表年	2004
AF	6・8
研究デザイン	横断研究
検査方法	large loop excision of the transformation zone of cervix(LLETZ)
対象数	検査群(colposcopy/LLETZ)119人/非検査群119人
対象集団の特性	イギリス、35歳以下、平均年齢27.5歳
対象集団の設定条件	1995年1月から1998年12月の間にLLETZを施行し、その後妊娠し、Basildon General Hospitalで妊娠・分娩経過をみた119人で、術後初めての妊娠だった119人。比較対照はこれに年齢と分娩数をマッチさせた。
評価指標	流産率、早産率、正期産率、妊娠期間、分娩様式、出生時体重など
評価指標の把握方法	単純な百分率。連関(OR)は算出せず。
結果	流産率は検査群で11.8%、非検査群で9.2%、早産率は10.9%と9.2%。平均在胎週数は39.4週と39.7週。出生時体重は3.26kgと3.38kg。
研究のコメント	1）妊娠前のLLETZは妊娠経過と分娩に不利益を及ぼさない、としている。 2）症例対照研究ではない。colposcopy/LLETZを行った検査群と非検査群の比較。 3）人種・民族差および産科医療での差はあるが、ひとつの参考指標にはなるだろう。ただし、LLETZにおける術後の影響を評価するには、対象数が少ない。

引用文献	74
著者	Dunn TS, Ginsburg V, Wolf D.
Title	Loop-cone cerclage in pregnancy: a 5-year review.
発表年	2003
AF	6・8
研究デザイン	症例報告
検査方法	妊娠中のloop conization
対象数	13人(15人中診療録が完備していた13人)
対象集団の特性	女性、20-32歳(平均26.5歳)、妊娠中にloop-coneを受けたもの(妊娠13-32週)
対象集団の設定条件	アメリカ・コロラド大学
評価指標	loop-coneのリスク、分娩転帰、予後
評価指標の把握方法	診療録からのデータ収集
結果	1）症例報告。 2）術中出血量は50-250gで許容範囲内。13人全員が正期産で、早産・流産はなし。(帝王切開→子宮摘出が5人もいる)予後は、脱落した2人を除いて1年以上再発なし。
研究のコメント	1）妊娠中のloop-coneは出血量もさほど多くなく、早産も見当たらなかった。 2）症例の少ないケースレポート、妊娠中に円錐切除が必要である場合の参考資料にはなる。 3）病変がとりきれない場合が少なからずあり、帝王切開→子宮摘出という転帰に結びついている可能性がある。

引用文献	75
著者	Cruickshank ME, Flannelly G, Campbell DM, Kitchener HC.
Title	Fertility and pregnancy outcome following large loop excision of the cervical transformation zone.
発表年	1995
AF	6・8
研究デザイン	横断研究
検査方法	Large loop excision(LLETZ)
対象数	イギリス。1989-1991年にLLETZを施行し、アンケートに回答した149人と、それ1人につき年齢、喫煙、社会的背景などをマッチさせた対照2人をデータバンクから選出。
対象集団の特性	平均年齢は27.7歳、同地域の病院で出産した者(平均28.5歳)に比べ喫煙率が有意に高かった。
対象集団の設定条件	Aberdeen Maternity Hospitalで分娩
評価指標	出生体重、早産、分娩方法、分娩時間
評価指標の把握方法	症例はアンケートから、対照はデータベース
結果	LLETZ施行群は比較対照に比べて、流死産、分娩様式、帝王切開の適応、妊娠週数、早産率、出生体重に有意な差は認めなかった。また、頸部狭窄なども認めなかった。頸部切除が妊娠のアウトカムに関して負の関連があることが示唆されていたが、喫煙などを対照にマッチさせた症例対照研究の結果、この研究からは関連は認めなかった。
研究のコメント	1）一般女性と比較し、LLETZ後の妊娠のアウトカムに関連しての明らかな不利益は認めなかった。over suregeryやover diagnosisなどに関しては検討されていない。 2）任意回答式なので、対象とした集団の15%のみが症例となり、無回答者のバイアスがあり得る。CINの再発率に関してはこの研究では言及していない。

引用文献	76
著者	Ferenczy A, Choukroun D, Falcone T, Franco E.
Title	The effect of cervical loop electrosurgical excision on subsequent pregnancy outcome: North American experience.
発表年	1995
AF	6・8
研究デザイン	ケースシリーズ
検査方法	LEEP
対象数	ケベックの1病院にて1990-1992年に異型扁平上皮のためLEEPを施行した45歳未満の574人(そのうちの妊娠した者53人を検討)
対象集団の特性	15-44歳
対象集団の設定条件	カナダの3病院
評価指標	LEEPの出産週数、分娩方法、流産、死産、出生体重、喫煙など。 妊娠結果。
評価指標の把握方法	外来での質問形式
結果	3年フォロー中に、LEEPを1または2回行った患者の53人が妊娠した。このうち1人はmicro invasionを認めた者であった。対象集団の妊娠率は8.1/100女性人年であり、年齢で補正した同地域の妊娠率と有意差はなかった。また、流産率や帝王切開率に関しても同地域の一般女性と有意差はなかった。結論として、深さ1.5cm以内の円錐切除では、早産や帝王切開率に影響はなく、またLEEPは妊娠率に影響しない。
研究のコメント	1）over suregeryやover diagnosisなどに関しては検討されていない。 2）対象集団のうち妊娠した者についてのみの検討で、妊娠していない者について妊孕性などの比較検討は行っていない。 3）頸部円錐切除(LEEP)の妊娠に関する不利益の参考となる。 4）この研究でのLEEPは1.5cm以内であることに留意して解釈する必要がある。

引用文献	77
著者	Strander B, Andersson-Ellstrom A, Milsom I, Radberg T, Ryd W.
Title	Liquid-based cytology versus conventional Papanicolaou smear in an organized screening program: a prospective randomized study.
発表年	2007
AF	1
研究デザイン	無作為化比較対照試験
検査方法	細胞診(液状検体法)と細胞診(従来法)を無作為比較割付により検討
対象数	細胞診(液状検体法) 4,674検体/細胞診(従来法) 8,810検体
対象集団の特性	スウェーデンでは23歳から3年毎に50歳まで、その後55歳、60歳で検診
対象集団の設定条件	Greater Goteburg地域の5つの検診機関を検診目的、あるいは避妊相談で受診(その年に検診予定)した女性
検診群における受診率・要精検率	不明
評価指標	primary endpointは初回検診の次のラウンドの検診における組織学的にhigh grade lesionの発見、secondary endpointは細胞診結果の評価と不適正検体の割合
評価指標の把握方法	ASCUS2以上でcolposcopyによる精検。その後、経過観察例などの結果把握のため、平均2年9ヶ月追跡。
結果	液状検体法と従来法では、不適正検体の割合は0.3%と0.7%(p=0.002)。非良性診断が4.5%と3.5%(p<0.001)。組織学的診断は4.6%と4%になされた。high grade lesionは1.20%、0.85%(p=0.05)。1.5年間の追跡結果で、年齢と検診機関を調整するとhigh grade lesionを検出するオッズ比は1.60(1.12-2.28)で有意に液状検体法の方が高い。さらに3年まで追跡を延長しても、オッズ比の低下は1.51(95%CI:1.13-2.01)とわずかであった。
不利益	液状検体法導入によるスクリーニング費用の増加。精査が増えることにより約30%コスト増となるが、受け入れ可能な範囲としている。
研究のコメント	1）一般検診から診療への流れの中での、high grade lesion検出における液状検体法の有用性を示している。 2）液状検体法は不適正検体が少なく、high grade lesionの検出率も高いとしているが、研究のデザインとしてはverification biasがあると考えられる。 3）検体はブラインドで判定されているが、従来法・液状検体法の割付方法は、各施設で1週間おきに交替する方法をとっている。従って、割付方法は事前に予測可能であり、真の無作為割付ではない。

引用文献	78
著者	Belinson JL, Pan QJ, Biscotti C, Wu LY, Pretorius RG, Li L, Elson P, Rong SD, Zhang WH, Qiao YL.
Title	Primary screening with liquid-based cytology in an unscreened population in rural China, with an emphasis on reprocessing unsatisfactory samples.
発表年	2002
AF	3
研究デザイン	横断的研究(検査精度)
検査方法	細胞診(液状検体法 Thin Prep)
対象数	1,997人
対象集団の特性	35-45歳。初めてスクリーニングを受けた者。妊娠、子宮頸がん治療の既往を除外。
対象集団の設定条件	中国のXiangyuan(rural area)の4つの共同体。地域は田舎で、著者はハイリスク集団と考えている。対象者の98%が既婚者、平均3.1人子供を持つ。
評価指標	CIN2以上、CIN3以上、浸潤がん、それぞれに対する感度、特異度。不適正標本の比率。
評価指標の把握方法	すべての対象者に(所見がなくても)組織診(パンチとキュレッテージの両方)を施行
結果	1）対象者の4.3%に生検でCIN2の病変が認められた。Thin PrepでASCUS以上を陽性とした場合には、CIN2の感度は94%、特異度は78%、CIN3の感度は98%、特異度は76%、がんの感度は100%、特異度は99%であった。 2）血液を混じた検体による不適正標本の割合は158検体、7.9%であった。しかしながら、不適正標本に再加工を行うことによって不適正率は0.15%にまで下がった。
不利益	記載なし
研究のコメント	1）従来法との比較はこの研究では行われていない。 2）対象者全員に標準的方法も実施しており、適切な方法により検討していると思われる。一方、横断的研究であり、中間期がんの把握は出来ていない。 3）すべての症例に組織診を行っている点が参考になるが、細胞診の精度には判定能力も寄与することから、わが国でも独自に細胞診(液状検体法)の精度を求める必要があり、かつ、その場合には既存の細胞診(従来法)との比較が必要である。 4）液状検体は再加工により不適正検体を減少させることが可能。先行研究でも同様の結果を示しており、再加工により5.4%から1.1%に減少している。

引用文献	79
著者	Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, Radberg T, Strander B, Forslund B, Hansson BG, Rylander E, Dillner J.
Title	Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer.
発表年	2007
AF	3
研究デザイン	無作為化比較対照試験
検査方法	介入群: 細胞診(従来法)とHPV検査、対照群: 細胞診(従来法)
対象数(介入群/対照群)	6,257人/6,270人(12,527人)
対象集団の特性	スウェーデンの32-38歳の女性。両群とも平均年齢35.1歳、細胞診の異常所見割合は同等。
対象集団の設定条件	住民登録で確認された、5つの市の居住者である32-38歳のすべての女性(同意をとれない者のみ除く)。
検診群における受診率・要精検率	HPV検査受診率100%、要精検率6.9%
アウトカム	1）CIN2/3および浸潤がん、2）CIN3および浸潤がん、3）CIN2のみ
評価指標	CIN2以上の病変の発見率および相対感度
評価指標の把握方法	追跡は、自治体および国の病理・細胞診登録、および住民登録と照合。 PINでリンクして行う。 組織診断はブラインドで対照群からもランダムに組織診対象者を選ぶ。
追跡期間	1）開始: 1997年5月から2000年11月にリクルート 2）終了: ストックホルムは2005年8月31日、その他の都市は2004年12月31日 平均追跡期間4.1年
結果	従来から行われている対策型検診の中で、通常の細胞診検査および異常所見への通常の対応(CIN2以上の病変にconization)を行う非介入群と、細胞診に加えてHPV検査(PCR法による14種のハイリスク型)を行い異常所見への通常の対応を行う介入群において、追跡検診におけるCIN2以上の病変の罹患率を比較する。検診初回時のHPV＋細胞診(従来法)の細胞診(従来法)に対する相対感度は、CIN2以上なら1.51(95%CI:1.13-2.02)、CIN3以上なら1.31(95%CI:0.92-1.87)、 CIN2に限れば2.01(95%CI:1.19-3.40)。それ以降の定期検診においてはCIN2以上、CIN3以上の病変の罹患率は、介入群においてそれぞれ42%(95%CI:4-64)、47%(95%CI:2-71)と有意に減少。ただし、CIN2に限定した分析では、登録直後の検診においては、介入群での病変の発見率は非介入群より100%増(RR2.01, 95%CI:1.19-3.40)であったが、それ以降の検診においては病変が15%減少したものの有意ではなかった(95%CI:0.38-1.90)。
研究のコメント	1）通常のPap検診にHPV検査(14種のハイリスク型)を追加することは、CIN3以上の病変の罹患率の減少効果があると考えられる。CIN2については過剰診断の可能性があり、追跡期間を延長した研究が必要。 2）わが国にも同様の方法が適応できることが期待できるが、費用対効果の評価が必要。 3）当初のプロトコルから予定を変更し、HPVの結果を受診者に開示している。その結果、followにどのように影響しているかは不明。 4）研究開始時のスクリーニングにおいて、介入群で非介入群よりCIN2の検出割合が有意に多かったものの、追跡検査においては有意差がみられなかったことより、CIN2については、HPV検査による過剰診断の可能性が示唆される。

引用文献	80
著者	Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, Minucci D, Naldoni C, Rizzolo R, Schincaglia P, Volante R, Zappa M, Zorzi M, Cuzick J, Segnan N; New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group.
Title	Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test.
発表年	2008
AF	3
研究デザイン	無作為化比較対照試験
検査方法	細胞診(液状検体法)、HPV検査(HC2)
対象数	49,481人(解析対象は無作為に1:1に割り付けた、細胞診受診群24,661人: HPV検査受診群24,535人)
対象集団の特性	25-60歳
対象集団の設定条件	イタリアの9つの地域(Turin, Trento, Padua, Verona, Bologna, Imola, Ravenna, Florence, Viterbo)でorganized screeningに併用して実施。
評価指標	相対感度(CIN2+の発見率を細胞診と比較する)とPPV(陽性反応適中度)
評価指標の把握方法	医療記録[スクリーニング陽性: 細胞診でASCUS以上(一部の機関では再検査の後LSIL以上)、HPV-DNA1pg/mL以上]
結果	1）CIN2以上の病変に対する、HPV-DNA検査/Pap細胞診の相対感度・陽性反応適中度は以下の様である。【HPV-DNA検査のcutoffが1pg/mL】相対感度: 1.92(95%CI:1.28-2.87)、相対陽性反応適中度: 0.80(95%CI:0.55-1.88)。【HPV-DNA検査のcutoffが2pg/mL】相対感度: 1.81(95%CI:1.20-2.72)、相対陽性反応適中度: 0.99(95%CI:0.67-1.46)。 2）若年層(25-34歳)、HPV-DNA検査のcutoffが1pg/mLに限定すると、相対感度は3.50(95%CI:2.11-5.82)であった。細胞診＋HPV検査併用法が評価対象とされた前段階の研究では、相対感度が1.58(95%CI:1.03-2.44)だったことから、評価対象をHPV-DNA検査のみに絞ると有意に相対感度が上がる(p=0.019)。
研究のコメント	1）イタリアで進行中のNew Technologies for cervical cancer study(NTCC): 子宮頸がん組織型検診におけるHPV検査のパフォーマンスを評価するためのRCTの中間報告である。 2）本研究の解析対象者は、organized screening対象者のうち、適応基準に相当する者(適応率70%)の中から、無作為抽出した者。対象者の人口構成が、25-34歳約7,000人、35-60歳18,000人と偏っている。 3）相対陽性反応適中度は実際にコルポスコピー診を受けた者について解析している(遵守率は概ね86%以上)。精検受診率は細胞診受診群の方がわずかに高い。 4）リスクファクターとして低年齢層でHPV感染率が高いことが考慮されているが、両群の子宮頸がんに対する潜在リスク(出産、初回性交時年齢など)についての考察がなされていない。 5）HPV検査偽陽性に伴う過剰な精密検査、過剰な治療・偽陰性の記述なし。 6）イタリアでは組織型検診を実施している。本研究の対象年齢は25-60歳という点でわが国と背景が異なる。

引用文献	81
著者	Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L, De Lillo M, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Segnan N, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M, Cuzick J.
Title	Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial.
発表年	2006
AF	3
研究デザイン	無作為化比較対照試験
検査方法	HPV検査＋細胞診(液状検体法) vs 細胞診(従来法)
対象数	介入群6,002人/対照群5,808人
対象集団の特性	25-34歳(中央値30歳)
対象集団の設定条件	イタリア、9つの医療センター、組織型検診システムを利用
検診群における受診率・要精検率	受診率　介入群: (5,860/6,002)、対照群: (5,673/5,808)
アウトカム	CIN2以上の病変
評価指標	相対感度、相対陽性反応適中度
評価指標の把握方法	コルポスコピー組織診と照合、あるいは3年間の追跡(次回検診)
結果	通常のHPV検査のカットオフ値を1pg/mlでは、HPV検査のCIN2以上を検出する相対感度は1.61(95%CI:1.05-2.48)だが相対陽性反応適中度は0.50(95%CI:0.37-0.82)と低い。CIN3以上を検出する相対感度は0.70(95%CI:0.37-1.34)と有意差がなくなる。相対感度と相対的な陽性反応適中度と感度のバランスのなかで、HPV検査のカットオフ値を2pg/ml、細胞診判断をASCUS+として組合せ(どちらか陽性でコルポスコピー診)が、従来法に代替できる実現可能性の高い若年者への検査方法と結論された。
研究のコメント	1）HPV検査が高い感度を維持し、陽性反応適中度がいかに劣らないようにするかについてトリアージの条件を検討している。25-34歳はHPV陽性率が高く、35歳以上と区分して考慮されなければならない。 2）RCTとしては追跡期間が不十分だが、細胞診(従来法)とHPV検査とLBC併用検査精度を相対的に比較し、特にHPV検査のカットオフを操作することについて調べたことは評価できる。 3）35歳と線引き年齢前後での整合性をどうするかという問題は検討課題。HPV検査の感度がコマーシャル的に過大評価ではないかという反証論文も散見するので、慎重な結論が望まれる。 4）若年者におけるHPV検査の偽陽性が高いことが不利益となる。 5）今後の追加検証により、過剰診断のチェックと期間設定が検討されるべきである。

引用文献	82
著者	Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, Folicaldi S, Gillio-Tos A, Nardo G, Naldoni C, Schincaglia P, Zorzi M, Confortini M, Cuzick J.
Title	Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial.
発表年	2006
AF	3
研究デザイン	無作為化比較対照試験
検査方法	介入群: 細胞診(液状検体法 Thin Prep)とHPV検査(HC2法) 対照群: 細胞診(従来法)
対象数	介入群16,706人/対照群16,658人
対象集団の特性	女性、35-60歳(25-60歳を対象にした研究の一部データ)
対象集団の設定条件	イタリア、9つの医療センターの子宮がん検診受診者、多施設
評価指標	感度、特異度、陽性反応適中度
評価指標の把握方法	細胞診検査センター、精密検査コルポスコピー診結果との照合
結果	介入群でCIN2以上を検出する相対感度1.47(95%CI:1.03-2.09)と有意に高かったが、CIN3以上を検出する相対感度は1.25(95%CI:0.78-2.01)と有意差がなくなる。一方、相対陽性反応適中度はCIN2以上の検出で0.40(95%CI:0.23-0.66)と低かった。HPV検査単独では通常群より感度が高く、陽性反応適中度が低い。液状検体を足してもわずかに感度が高くなるだけである。HC2陽性者に細胞診(液状検体法)を加えると陽性反応適中度が改善する。HPV検査のカットオフは2pg/mLがCIN2,3の検出とも特異度も各々94.9%、94.7%と細胞診と同等である。
研究のコメント	1）HPV検査を用いることは、感度の点では有用な検診方法であることを示していると思われるが、陽性反応適中度の低さの問題がある。HC2のカットオフやトリアージの方法など、まだ最適な検診方法の結論が定まっていない。 2）このグループの一連の結果から、年齢を35歳で分けた効果的なトリアージの方法などが提案されているが、HC2のカットオフの設定などが複雑である。

引用文献	83
著者	Bulkmans NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S, Voorhorst FJ, Verheijen RH, van Groningen K, Boon ME, Ruitinga W, van Ballegooijen M, Snijders PJ, Meijer CJ.
Title	Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial.
発表年	2007
AF	1
研究デザイン	無作為化比較対照試験
検査方法	HPV-DNA検査(Hybrid Capture2)と細胞診の併用[細胞診(従来法)単独との比較]。従来法群は、HPV-DNA検査の結果を目隠しすることで設定。 細胞診(対照)のみ。細胞診＋HPV-DNAの2つの方法。
対象数	DNA検査併用群8,575人、細胞診単独8,580人 介入群8,575人/対照群8,580人、5年に1度の検診プログラム
対象集団の特性	29-56歳、平均41.0歳
対象集団の設定条件	オランダ・アムステルダムの西南部
検診群における受診率・要精検率	初回受診: 介入群93.2%(8,575人/9,196人) 対照群93.2%(8,580人/9,207人) 継続受診: 介入群98.1%(8,413人/8,575人) 対照群98.6%(8,456人/8,580人)
評価指標	CIN2以上の検出 2回のスクリーニング期間―平均7.2年
評価指標の把握方法	PALGA細胞診組織診のオランダ国内ネットワークのデータベース
追跡期間	1）開始: 1999年1月-2002年9月 2）終了: 2007年2月 CIN2,3以上、6.5年以上のフォローアップ
結果	1）中等度以上の核異型でコルポスコピー診を実施。さらに、介入群では中等度以上の核異型があるHPV陽性者にもコルポスコピー診を実施。中等度以上の核異型がないHPV 陽性者は、コルポスコピー診をせず、6ヶ月、18ヶ月後に再検査。 2）6.5年以上追跡できた者を比較したところ、初回の検診ラウンドでは、介入群でより多く(70%の増加、95%CI:15-151; p=0.007)のCIN3以上の病変が発見できた(介入群68人/8,575人、対照群40人/8,580人)。その後のラウンドでは、反対に介入群の方が少なく(55%減少、95%CI:28-72; p=0.001)なっていた(介入群24人/8,413人、対照群54人/8,456人)。両方のラウンドを合わせると、差はなかった。 3）CIN2以上の病変については、初回での介入群の発見が56%高く(95%CI:14-113)、2回目は47%低かった(95%CI:22-64)。
研究のコメント	1）CIN3以上の病変の発見数自体に変化がないが、より早期に発見できることから、検診間隔を5年からさらに1年延ばすことが可能という内容である。この効果については、認められると思われる。ただし、従来法と比べて発見数自体に変化がないこと、追加費用がかかること、代理指標での有効性の評価(発見数が変化していないため、死亡率の減少に至るかは不明)であることから、現在進行中の他のRCTの結果をみたり、費用と効果のバランスを考える必要があると思われる。 2）HPV検査を追加する場合、特異度の減少を招いたり、不要なコルポスコピー診数やバイオプシー数の増加を避けることが重要である。本研究では、HPV検査単独で陽性であっても、核異型が認められない場合には、コルポスコピー診をただちに実施しないという工夫がなされていた。わが国でも、もしもHPV検査を実施するならば、こうした工夫を積極的に取り入れて、不要な追加検査を避ける工夫が必要であろう。 3）初回のラウンドで、コルポスコピー診を受けるものが75%増加し、バイオプシーを受ける者も64%増加する。HPV検査を追加すると、初回のコルポスコピー診は増加するが、2回目以降の検査数は減少する。

引用文献	84
著者	Kotaniemi-Talonen L, Anttila A, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, Hakama M, Nieminen P.
Title	Screening with a primary human papillomavirus test does not increase detection of cervical cancer and intraepithelial neoplasia 3.
発表年	2008
AF	3
研究デザイン	無作為化比較対照試験
検査方法	HPV-DNA検査(HC2)、HPV-DNA陽性者への細胞診の2step法
対象数	61,149人 [細胞診(従来法)30,585人、HPV検査30,564人無作為割付]
対象集団の特性	30-60歳女性 (フィンランドの検診プログラム対象年齢、1州のみ25歳と65歳の女性も対象)
対象集団の設定条件	2003-2004年にフィンランドの9州でorganised screeningをinviteされた女性。検診結果の判定は2ヶ所のLaboで実施。
評価指標	1次スクリーニングとしてのHPV検査/細胞診の相対感度・特異度
評価指標の把握方法	Laboの検診結果(HPV、細胞診)、精検病院の医療記録(組織診結果)
結果	HPV、細胞診とも各1次スクリーニング陰性者はコルポスコピー診を実施していないため、直接の感度・特異度は算出できない。 HPVスクリーニング群におけるCINとがんに対する横断的な相対感度は、細胞診スクリーニング群と比較して1.58(95%CI:1.19-2.09)であった。CIN3とがんに対しての相対感度では増加は見られなかった。CIN3とがんに対する特異度は、HPV単独 (その後細胞診を実施しない場合) 92.7%(95%CI:92.3-93.0)、HPV検査陽性後細胞診98.8(95%CI:98.7-99.0)%、細胞診単独 99.1(95%CI:99.0-99.2)%であった。
不利益	過剰診断 HPVスクリーニング＞細胞診(従来法)スクリーニングで、軽度 (特にCIN1) の病変が過剰発見されるため非進行性病変も含まれ、過剰診断をもたらすであろうと考察している。
研究のコメント	1）2003年からリクルートを開始し、2015年まで追跡を継続予定である。 2）細胞診のトリアージとしてのHPVによる1次スクリーニングは、細胞診スクリーニングよりもCIN病変の発見が多いが、軽度の病変は過剰発見である。これは、多くの軽度病変が退行することより、過剰診断をもたらしそうであると述べている。 3）介入群・対照群の基本属性に関する情報が本論文だけでは不足。対象は、30、35、40、45、50、55、60歳だが、両群の年齢分布は不明。また、有症状者が含まれているかどうかも明らかではない。

引用文献	85
著者	Guillaud M, Benedet JL, Cantor SB, Staerkel G, Follen M, MacAulay C.
Title	DNA ploidy compared with human papilloma virus testing (Hybrid Capture II) and conventional cervical cytology as a primary screening test for cervical high-grade lesions and cancer in 1555 patients with biopsy confirmation.
発表年	2006
AF	3
研究デザイン	横断研究(検査精度)
検査方法	細胞診、HPV検査(Hybrid Capture2)、DNAの倍数性検査(Thin Prep)
対象数	1,555人
対象集団の特性	妊娠していない18歳以上の女性
対象集団の設定条件	米国・テキサス大学のアンダーソンがんセンター、同健康科学センター、カナダ・ブリティッシュコロンビアのがん研究所でそれぞれ募集し、同意した人
評価指標	組織診により評価された高度病変(CIN2、CIN3、浸潤がん)
評価指標の把握方法	コルポスコープとコルポスコープ下の組織診。3人(目隠しされた2人で評価し、結果が異なる場合に3人目が実施)で評価
結果	対象者の16%にCIN2以上の病変が組織学的に検出された。HSIL以上をカットオフ値にした場合の細胞診(従来法)の感度は0.44(95%CI:0.38-0.50)、特異度は0.96(0.95-0.97)、陽性反応適中度0.7(0.63-0.77)、陰性反応適中度0.9(0.88-0.99)であった。HPV検査(HC2)の感度は0.91(0.87-0.94)、特異度は0.80(0.77-0.82)、陽性反応適中度0.46(0.41-0.50)、陰性反応適中度0.98(0.98-0.99)であった。DNA倍数性検査の感度は0.59(0.52-0.65)、特異度は0.93(0.92-0.94)、陽性反応適中度0.63(0.56-0.68)、陰性反応適中度0.92(0.90-0.93)であった。
不利益	細胞診(従来法): 1)偽陰性例が多い(感度が低い)、2)不適正標本が多い、3)HPV感染リスクの予測不可 他の検査: 検査費用の追加
研究のコメント	1）従来の細胞診とDNA倍数性検査の感度、特異度には有意差があるように見えるが、従来の細胞診のカットオフ値の基準をLSIL以上として感度、特異度を算出すると、感度0.59、特異度0.91となり、DNA倍数性検査の値とほぼ一致する。 2）カットオフ値を変更すると、感度、特異度が同程度であり、DNA倍数性検査を積極的に導入する根拠にはならない。また、細胞診のカットオフ値としてこの研究のようにHSILを用いることは現実的ではない。

引用文献	86
著者	Bulk S, Bulkmans NW, Berkhof J, Rozendaal L, Boeke AJ, Verheijen RH, Snijders PJ, Meijer CJ.
Title	Risk of high-grade cervical intra-epithelial neoplasia based on cytology and high-risk HPV testing at baseline and at 6-months.
発表年	2007
AF	3
研究デザイン	精度評価(RCT内のコホート研究)
検査方法	HPV typing(14種のhigh risk typeのカクテルで感染の有無をチェックし、陽性の場合にはtypingを施行)
対象数	2,193人
対象集団の特性	30-60 歳。1次スクリーニングで陽性(ただちに要精検もしくは要フォローアップ)とされた集団。
対象集団の設定条件	オランダ・アムステルダム、POBASCAM(Population-Based Screening Amsterdam)trialの参加者で、細胞診かHPV検査のどちらかが陽性のため6ヶ月後、18ヶ月後に再検査と判定されたものと、ただちにコルポスコピー診による精密検査と判定されたもの。
評価指標	HPV検査＋細胞診(従来法)の同時法によるスクリーニングにて陽性とされた症例(陽性の定義を様々に変化させている)の18ヶ月でのCIN2以上、CIN3以上に対する感度、特異度。および6ヶ月後のトリアージの結果別のCIN2以上、CIN3以上のリスク。
評価指標の把握方法	スクリーニング陽性例に対して6ヶ月後にHPV、細胞診でのトリアージを行った上でコルポスコピー診にて把握＋組織診にて把握。細胞診陰性、HPV検査陰性の場合の把握は行っていない(偽陰性未把握)。
結果	1）スクリーニング検査法別の感度は、CIN2以上で、HPV検査: 94.1%(95%CI:91.7-95.9%)、細胞診(従来法): 68.0%(95%CI:64.2-71.6%)、CIN3以上で、HPV検査: 94.2%(95%CI:91.8-95.9%)、細胞診(従来法): 75.5%(95%CI:71.0-79.5%)。特異度は、CIN2以上で、HPV検査: 96.1%(95%CI:96.0-96.1%)、細胞診(従来法): 97.7%(95%CI:97.4-98.1%)、CIN3以上で、HPV検査: 95.6%(95%CI:95.5-95.8%)、細胞診(従来法): 97.4%(95%CI:97.2-97.9%)。 2）18ヶ月でCIN2以上になる危険性は、HPV検査陽性者と細胞診陽性者ではほぼ同様で、HPV陽性者のうち、HPV16もしくはHPV18が陽性の場合、他のHPVが陽性の場合に比較してCIN2以上になるリスクが高い。 3）スクリーニングから6ヶ月後の再検査で細胞診とHPV検査の両方とも陰性であった場合、CIN2以上である危険性は0.2%(95%CI:0.0-1.1%)であり、スクリーニング時の細胞診が正常～軽度異形成推定までで6ヶ月後のHPV検査が陰性であればCIN2以上になる危険性は0%(95%CI:0.0-0.8%)。
不利益	細胞診(従来法)とHPV検査の同時併用(どちらか一方陽性で要精検)を行うと本来不要な要精検対象者が増加する。
研究のコメント	1）既存の無作為化比較対照試験のデータを用いたsingle armの解析である。細胞診とHPV検査の同時併用(どちらか一方陽性で、要精検)では細胞診単独の際より感度が上昇するものの陽性反応適中度が低く、精密検査施行例が多いことを改善する手立てとして、スクリーニング陽性者に対するトリアージ法を模索している。その結果、6ヶ月後のトリアージによってCIN2が減少することを確認し、HPV検査のスクリーニングへの導入を検討する際には、精密検査施行例を減らすためにトリアージを組み合わせることが不可欠と結論づけている。 2）スクリーニングへのHPV検査の導入を検討する際には、トリアージなしでは疑陽性による精密検査増加というharmが大きすぎ、トリアージで改善できる可能性があるというデータが参考にある。また、トリアージではHPV検査が陰性であることが判断材料の1つになり得る可能性を示しており、トリアージ手法の候補と考えられる。 3）もともと有所見者を対象とした解析であり、ここで示された感度、特異度は検査の精度そのものではない。

引用文献	87
著者	Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistritza S, Kuhne-Heid R, Nindl I, Muller B, Haerting J, Durst M.
Title	Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy.
発表年	2000
AF	3
研究デザイン	ケースシリーズ(精度評価研究)
検査方法	HPV DNA-PCR test(General Primerで何かしらのHPVを検出し、EIA法にてhigh-riskかlow-riskかを同定)、細胞診(従来法)、コルポスコピー診
対象数	4,761人
対象集団の特性	18-70歳(中央値35歳)
対象集団の設定条件	1）ドイツ。Germany East Thuringiaの子宮がん検診に参加する10の婦人科医よりなる8の診療所を受診した女性。 2）妊婦、子宮全摘術、1年以内のCINや細胞診異常例は除外。
評価指標	組織学的に確定されたCIN2以上の病変に対する感度、特異度、陽性反応適中度、陰性反応適中度。 (細胞診はclass III以上が陽性で、ASCUSは含まない。HPV DNA testはhigh-risk陽性の場合を陽性)
評価指標の把握方法	スクリーニング検査で1つ以上が陽性であれば、コルポスコピーセンターにおけるコルポスコピー診＋組織診を行う(所見がなくても組織採取)。1回目のスクリーニングで陰性であった症例は2回目のスクリーニングを行い(1回目から数えて4-8ヶ月までに最終診断まで完了させる)、偽陰性例の発見を行っている。
結果	バイアスを調整したうえでHPV DNA testのCIN2以上に対する感度は89.4%、特異度93.9%、陽性反応適中度35.8%、陰性反応適中度99.6%であった。
不利益	記載なし
研究のコメント	1）バイアスを調整した感度、特異度が示された数少ない論文。一方、細胞診(従来法)の感度20.0%は諸外国と比べてかなり低い。1次検診に従事する産婦人科医によるコルポスコピー診の感度13.3%も、施行者の能力による差異を考慮する必要がある。 2）参考になると思われるが、細胞診、コルポスコピー診は地域格差が大きいため、そのままわが国にあてはめることはできない。

<table>
<tr><td>引用文献</td><td>88</td></tr>
<tr><td>著者</td><td>Sankaranarayanan R, Chatterji R, Shastri SS, Wesley RS, Basu P, Mahe C, Muwonge R, Seigneurin D, Somanathan T, Roy C, Kelkar R, Chinoy R, Dinshaw K, Mandal R, Amin G, Goswami S, Pal S, Patil S, Dhakad N, Frappart L, Fontaniere B.</td></tr>
<tr><td>Title</td><td>Accuracy of human papillomavirus testing in primary screening of cervical neoplasia: results from a multicenter study in India.</td></tr>
<tr><td>発表年</td><td>2004</td></tr>
<tr><td>AF</td><td>3</td></tr>
<tr><td>研究デザイン</td><td>横断研究(精度評価)</td></tr>
<tr><td>検査方法</td><td>細胞診(従来法)、HPV検査(HC2)、視診2種類(VIA: acetic acid, VILI: Lugo1's iodine)</td></tr>
<tr><td>対象数</td><td>18,085人 (コルポスコピー診まで完了)</td></tr>
<tr><td>対象集団の特性</td><td>25-65歳</td></tr>
<tr><td>対象集団の設定条件</td><td>インドの4ヶ所で、地域ごとに機会受診として検診を受けに来た無症状の地域住民で、子宮があり、CINの既往のないもの</td></tr>
<tr><td>評価指標</td><td>CIN2,3を対象とした感度、特異度、陽性反応適中度、陰性反応適中度</td></tr>
<tr><td>評価指標の把握方法</td><td>対象者全員にコルポスコピー診を行い、生検は有所見者に行った。</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>CIN2,3を対象として、精度は以下。
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">VIA</th><th colspan="2">VILI</th><th colspan="2">細胞診</th><th colspan="2">HPV</th></tr>
<tr><th></th><th>感度</th><th>特異度</th><th>感度</th><th>特異度</th><th>感度</th><th>特異度</th><th>感度</th><th>特異度</th></tr>
<tr><td>Kolkata1</td><td>54.4</td><td>88.6</td><td>-</td><td>-</td><td>36.6</td><td>87.2</td><td>45.7</td><td>91.9</td></tr>
<tr><td>Kolkata2</td><td>71.2</td><td>89.1</td><td>76.9</td><td>86.3</td><td>-</td><td>-</td><td>69.8</td><td>94.5</td></tr>
<tr><td>Mumbai</td><td>54.8</td><td>89.6</td><td>76.2</td><td>86.3</td><td>70.0</td><td>98.6</td><td>69.1</td><td>93.6</td></tr>
<tr><td>Trivandrum</td><td>78.7</td><td>90.6</td><td>76.6</td><td>89.3</td><td>72.3</td><td>97.6</td><td>80.9</td><td>94.6</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>不利益</td><td>HPVは検査単位あたりのコスト、設備投資、検査技術の精度管理が必要。</td></tr>
<tr><td>研究のコメント</td><td>1）HPVの感度が地域によってばらばらであるが、概して従来の報告より低くて、インドではHPV検査は、初回スクリーニングの手段としては改善すべきいくつかの問題点があると述べられている。精度の観点では4つの手法に優劣をつけることは困難である。
2）検体採取もコルポスコピー診も不慣れな人間が短期間のトレーニングを受けただけで施行しているというスタディではあるが、HPV検査も細胞診も検体採取状態が結果を左右する可能性があることには注目すべきであり、他の地域での精度をそのまま自国にあてはめることができないという例に相当し、日本においても然りといえる。
3）視診(VILI)に比べ、視診(VIA)、HPV検査と細胞診には地域差はない。
4）vevification biasはコルポスコピー診を全例行うことで回避できたとしている。
5）HPV検査ではCIN2,3と浸潤がんを対象とした感度、特異度を算出しているが、他の方法はCIN2,3を対象とした場合に限定している。
6）単発検査による同時法のため、疾患分布を正確に捉えていない点に限界があることが考察で指摘されている。</td></tr>
</table>

引用文献	89
著者	Cuzick J, Szarewski A, Mesher D, Cadman L, Austin J, Perryman K, Ho L, Terry G, Sasieni P, Dina R, Soutter WP.
Title	Long-term follow-up of cervical abnormalities among women screened by HPV testing and cytology-Results from the Hammersmith study.
発表年	2008
AF	3
研究デザイン	検査精度
検査方法	HPV検査(SHARP/PCR) vs 細胞診(従来法)
対象数	2,516人(うちフォローアップ期間の脱落は466人)
対象集団の特性	35歳以上の女性、フォローアップ期間は1-11.2年(中央値6.4年)
対象集団の設定条件	1）1994年4月-1997年9月、UKの40施設のGPで検診を受けた者 2）CINで治療を受けた者、過去3年以内に細胞診で異常を指摘された者は除外
評価指標	CIN2以上の病変
評価指標の把握方法	Passive follow-upの群(2,009人)は細胞診(従来法)の結果だけで精密検査(コルポスコピー診、所見あれば組織)の適応とし、2005年に全員にコルポスコピー診を行った。細胞診(従来法)とHC2を施行した群(507人)ではどちらか一方が陽性の場合のみコルポスコピー診を施行し、所見があれば生検を行っている。
結果	1）CIN2以上(追跡期間1年以内)に対する1次スクリーニングとしての細胞診(従来法)(cut-offをASCUS)の感度・特異度はそれぞれ80.9%、95.5%、HC2法によるHPV検査(cut-off 1pg/ml)では87.5%、95.0%、SHARP法では70.2%、95.1%。 2）細胞診正常後のCIN2以上の病変のリスクは、スクリーニング後1・5・9年でそれぞれ0.33%、0.83%、2.20%であり、HPV陰性後ではそれぞれ0.19%、0.42%、1.88%であった。CIN2以上の病変に対する予防期間は、細胞診陰性後が3年であるのに対し、HPV陰性後は最低6年であるとしている。
不利益	記載なし
研究のコメント	1）HPVの検査方法が様々に組み合わされている点を考慮して評価する必要がある。 2）細胞診(従来法)の感度・特異度は国によって異なる。HPV検査による検診間隔の延長がわが国でも実現できる可能性について、本論文のデータは参考になると思われるが、わが国でも独自に検討する必要がある。SHARP法についてはわが国で検討するメリットはあまり高くないと思われる。

添付書類　6

がん検診：用語の解説

ガイドラインにおける用語について解説する。用語の解説は平成 10 年 3 月に公表された厚生省老人保健推進費等補助金老人保健福祉に関する調査研究事業「がん検診の有効性評価班」報告書(主任研究者　久道茂)の用語に関する解説をもとに、追加・修正を行ったものである。

(以下　五十音順)

アウトカム　outcome

がん検診の評価研究の場合は、生存期間延長や、死亡率減少などの検診を行った結果として観察される指標を指し、エンドポイントとほぼ同じ意味として用いられる。一方、精度管理(がん検診事業評価)では「アウトカム指標」は「技術・体制指標」、「プロセス指標」とならんで用いられるが、この場合は当該がんの死亡率を指す。

アナリティック・フレームワーク　analytic framework

対象集団の選定、スクリーニングの実施、偶発症の発生、診断、治療、予後、に至るまで、様々な関連する解析のための枠組みを図式化したもの。個々の事象に関しての検討課題(key question)を列挙し、それに沿って研究データを収集し、評価する検診に関する全体の研究データを集約する手法。US Preventive Service Task Force でも、第 3 版から採用され、検診が有効であると評価されるために必要な根拠の論理的な流れや繋がりを図示する。

インテンション・トゥ・トリート分析　intention to treat analysis

検診の有効性を評価する無作為化比較対照試験において、割り付けられた検診プログラムを全ての対象者が適切に受けるとは限らない。対照群に割り付けられた対象者が、何らかの理由により、研究群の検診プログラムを受診する可能性もある。インテンション・トゥ・トリート分析とは、対象者が当初割り当てられた検診プログラム(あるいは検診を受けないというプログラム)を実際に受診したか否かにかかわらず、割り付けられた群に従って分析することをいう。対象者が方針に従わなかったことも含めて、検診の有効性を評価する第一義的な解析手法である。割り付けられた群からの脱落者を除外した分析を per protocol analysis、on treatment analysis という。

エビデンス　evidence

研究によって得られた科学的な証拠をエビデンスと呼ぶ。エビデンスに基づいて行う医療のことを evidence based medicine (EBM)と呼び、従来の経験則に基づいた医療と一線を画す。また EBM で用いられるエビデンスにはコンセンサスや権威の意見といったものはほとんど考慮されず、信頼性の高い研究方法により導き出された研究結果が優先する。公共施策の導入には、信頼性の高いエビデンスに基づく判断が必要とされる。

エビデンス・テーブル　evidence table

収集した文献を、一定の評価基準に沿って、その要約を記載し、データベース化したもの。アブストラクト・テーブルとも呼ばれる。

エビデンス・レポート　evidence report

臨床的な問題に対して、一定の基準に基づいて科学的な証拠を収集・集約し、証拠のまとめとして作成したもの。まとめあげた証拠に基づいた推奨を含まない。米国 PDQ などが代表的なエビデンス・レポートである。

エンドポイント endpoint

有効性評価研究の評価指標となる病変あるいは身体状態。がん検診の有効性評価研究のエンドポイントには、一般的には集団全体の当該がん死亡率が用いられる。

オッズ比　odds ratio：OR

一般に症例対照研究やロジスティック回帰において、要因曝露と疾病との関連の強さを評価する指標。検診の効果を評価する場合は「検診受診」を要因曝露とみなし、「当該疾病による死亡」を症例とみなす。オッズ比(OR)が 1.0 以下の場合、要因曝露(検診受診)が疾病(当該がんによる死亡)を予防したことを意味し、1.0 以上では死亡リスクが増加したことを示す。死亡率が小さい場合の相対危険度の近似値であり、相対危険度と同様の解釈が可能である。すなわちオッズ比(OR)0.3 の場合、検診を受診することで本来 1 の死亡率が 0.3 に減少した(70%の死亡率減少効果を示した)と表現される。

ガイドライン　guideline

米国 IOM(Institute of Medicine)は、1990 年に臨床ガイドラインを「特定の臨床的な状況下で、臨床医や患者が適切な医療を行うための判断を支援するために、系統的な方法で作成されたもの」と定義している。ガイドラインは古くから作成されており、専門家主導やコンセンサスによるもの、またその混合型など様々な作成方法があり、それぞれの位置づけは異なるが、現在では最も客観性の高い科学的根拠に基づくガイドラインを作成しておくべきとされている。科学的根拠に基づくガイドラインに分類されるものは上記の IOM の定義に従い作成されている。

ガイドラインの作成方法

作成方法	専門家の意見	コンセンサス	科学的根拠
概要	専門家の意見	デルファイ法 ノミナル法 コンセンサス会議	科学的根拠に基づき、系統的に作成
バイアス	大きい	あり	小さい
費用	安い	比較的安い 方法により異なる	高い
利益相反	可能性が高い	可能性あり	可能性あり

確定診断バイアス　verification bias、workup bias

主に同時法で感度を測定する際に、一方の群のほうが診断確定の不十分な例を多く含ん

でいる場合におこる偏り。検査結果が陽性(要精検)であったもののみが至適基準(gold standard)の検査を受け、陰性(精検不要)の場合には受けない場合などを指す。臨床や検診の現場では精検不要と判定したものからがんが顕在化する例(中間期がん)の把握は容易ではないため、上記のような条件で感度が測定される場合があるが、中間期がんが把握されていないため、感度が過大評価されてしまう。同時法で感度を測定する際は、全例、至適基準(gold standard)の検査を受けるような実験的な条件が必要である。

過剰診断　overdiagnosis

がん検診はがんによる死亡を防ぐことを目的に、がんによる症状が発現する前に発見し、治療するために行われる。ここには、がんは放置すると進行し致死的となるという前提が存在するが、放置しても、致死的とはならないがんも、一定割合で存在する。端的な例はがんが進行して症状が発現する前に、他の原因で死亡してしまうようながんを早期に発見する場合である。こうした例は、がんの成長速度が極めて緩やかであったり、極めて早期にがんを発見した場合、あるいは、がんが発見された人が高齢者であったり重篤な合併症を有する場合に生じやすい。このようながんを診断し、治療することは、健常者にとっては検診を受けなければ本来必要のないできごとであり、不利益につながることから、過剰診断と呼ばれる。また子宮頸がんや大腸がんのように前がん病変に治療対象を拡大している疾患では、前がん病変の自然消退率が高い場合、前がん病変の診断・治療の一部は過剰診断に該当する。

カット・オフ値　cut off point

検査法で、陽性(要精検)とするか、陰性(精検不要)とするかの境界値をカット・オフ値と呼ぶ。カット・オフ値を上げると感度は低下するが特異度は増加し、逆に下げると感度は増加し特異度が低下するため(トレード・オフの項参照)、カット・オフ値が変更された場合には感度と特異度など全ての精度指標を評価しなおす必要がある(精度の項参照)。

がん検診の有効性　effectiveness of cancer screening

がん検診の有効性は、がん検診の対象となるがんの死亡率が減少することを指標として評価する。一方、それ以外の指標(発見率、切除率、生存率など)を用いて、がん検診の評価を行う場合に「がん検診の有用性」という表現が用いられることがある。しかし「有用性(usefulness)」という表現は定義や妥当性が明らかでなく、「有効性」と同義ではない。また諸外国でも「有効性(effectiveness/efficacy)」をもって検診の評価が行われることから、当ガイドラインでは、「有効性」と「有用性」の言葉を区別し、有効性に関する検討を行った。

感度の測定法（同時法 diagnostic method・追跡法 follow-up method）

感度を測定する際に、同一被検者に複数の検査法(感度を求める検査と確定診断に用いる検査)をほぼ同時に行い、確定診断に用いる検査を至適基準(gold standard)として、至適基準との相対的な感度を求める方法を同時法と呼ぶ。一方検査法を行った後、がん登録などで把握されたその後の罹患を至適基準(gold standard)として、絶対的な感度

を求める方法を追跡法と呼ぶ。検診で発見されない中間期がんを把握できるのは、後者の場合だけである。検査後何年までの罹患を把握するのかで、値は異なってくるが、滞在時間(滞在時間の項参照)に相当する期間を追跡することが望ましい。また、同時法・追跡法とも至適基準(gold standard)と定義するものの精度により、結果の信頼性が影響を受けるため、異なる方法で求められた感度を単純に比較することはできない。

QALY　質調整生存年：Quality Adjusted Life years

経済評価を行う際に、評価するプログラムの結果の指標として用いられる。単純に生存期間の延長を論じるのではなく、生活の質(QOL)を表す効用値で重み付けしたものである。QALY を評価指標とすれば、生存期間(量的利益)と生活の質(質的利益)の両方を同時に評価できる。効用値(utility)は完全な健康を 1、死亡を 0 とした上で種々の健康状態をその間の値として計測される。例えば A という治療を受けた場合、5 年間生存期間が延長すると仮定し、その後の効用値 0.8 とすると、QALY は 5(年)×0.8＝4(QALY)となる。

系統的総括　systematic review

当該分野の専門家が文献をまとめて解説をつける総括(review)では、著者の主観が入り込むことにより、偏った文献の選択や解釈が生じる可能性がある。このため客観的な真理を追究する立場から、答えるべき疑問を特定し、一定のルールの下に文献を検索し、批判的吟味を加えてまとめあげられたものを系統的総括と呼ぶ。英国の Cochrane Library は、これを継続的に実施している代表例である。

検査の精度　accuracy

検査の目的は、病気のある者とない者とを識別することにある。病気のある者を「陽性(要精検)」、病気のない者を「陰性(精検不要)」と正しく判定する能力が検査の精度である。具体的には下記の 5 項目の指標があり、中でも感度と特異度の両者をもって検査精度の評価を行うことが最も重要である。その理由については下記を参照されたい。これらはトレード・オフの関係(トレード・オフの項　参照)にあり、個々に議論するべきではなく、併せて議論しなければならないことにも留意する必要がある。

- **感度　sensitivity**

  がん検診の場合、評価する検査が、がんのある者を「陽性(要精検)」と正しく判定する割合。一般的には下表の中、 a/(a＋b)の値を指す(検出法の項　参照)が、追跡法において、滞在時間の長い疾患を対象とする場合は、発生率法(発生率法の項　参照)による測定が提唱されている。感度が高いことは、対象となる疾患の見落とし(偽陰性例)が少ないことを意味する。

- **特異度　specificity**

  ある検査が、がんのない者を「陰性(精検不要)」と正しく判定する場合。下表の中、d/(c＋d)の値である。特異度が高いことは、偽陽性が少ないことを意味し、がんを持っていないにも関わらず精密検査を必要とされる人数が少ないと言う点で、がんのような有病率が低い疾患を対象とした検診の場合では、最も重要な指標である。

・ **偽陰性　false negative：FN**

がんがあるにもかかわらず、検査で「陰性(精検不要)」と判定されるもの。下記の表の b に該当する。見逃し例ともいう。偽陰性率は、(1－感度)として計算される。

・ **偽陽性　false positive：FP**

がんがないにもかかわらず、検査で「陽性(要精検)」と判定されるもの。下記の表の c に該当する。偽陽性率は、(1－特異度)として計算される。

・ **陽性反応適中度　positive predictive value：PPV**

検査で「陽性(要精検)」と判定された者のうちがんと診断された患者の割合である。下表の中、a/(a + c)の値である。感度や特異度が高い場合、陽性反応的中度が高くなるので、これらの代替指標として用いられる場合がある。感度と特異性は検査法固有の性能によって決まるのに対して、陽性反応適中度は集団における有病率によっても影響を受けるので、評価指標として用いる場合に留意する必要があり、感度に比べれば評価指標としての意義は低く見積もられている。

・ **陰性反応適中度　negative predictive value：NPV**

検査で「陰性（精検不要)」と判定された者のうち「がんなし」と診断された患者の割合である。下表の中、d/(b + d)の値である。感度や特異度が高い場合、陰性反応的中度が高くなるので、これらの代替指標として用いられる場合がある。感度と特異度は検査法固有の性能によって決まるのに対して、陰性反応適中度は集団における有病率によっても影響を受けるので、評価指標として用いる場合に留意する必要があり、特異度に比べれば評価指標としての意義は低く見積もられている。

		検査	
		陽性	陰性
がん	あり	a	b
	なし	c	d

検出法 detection method

感度を測定する際の古典的な方法。上記のような 2×2 表を作成し、a/(a + b)として算出される。

検診　screening

無症状の者に検査を実施してがんを早期に発見し、早期治療を図ることで当該がん死亡率を減少させることを目的とする行為と定義されている。スクリーニング検査から精密検査、そしてがんの発見と治療への橋渡しに至る一連の過程及びシステムをいう。

効果　effectiveness

現実の一般的な集団における有効性の指標。保健医療技術を実際の場に普及させるに当たっては、理想通りにはいかない場合も多くなる。例えば、がん検診の受診を勧め

られても受診しない者もいれば、検査技術も均一化し難い状況も発生してくる。このような一般的な状況下での有効性を検討するものである。従って、理想的な条件下での効能は十分あっても効果に乏しいという現象も起こり得る。

効能　efficacy

理想的な条件下で理想的な方法により検診などの保健医療技術が実施された場合の有効性の指標。例えば、検診の受診を推奨された対象者全てが検診を受診し、その検査技術も完璧なレベルで行われている状況下での有効性を検討するものである。

効率　efficiency

単位時間または単位費用当たりで得られる効果の指標。得られた効果を、それに要した時間量または費用で割ることによって計算される。

構造化要約　structured abstract

目的・デザイン・方法・結果・結論などの論文の項目と同様の構造で、内容が簡潔にまとめられた抄録。短時間で読むことができ、同様の文献との比較が容易である。

コホート研究　cohort study

ある特性(生活習慣や検診の受診歴など)をもった集団(これを「コホート」という)に対して疾患の罹患や死亡などを追跡することによって、その特性と疾患のリスクとの関連を明らかにする研究と一般的には定義されており、例えば、自発的にがん検診を受診した群と受診しなかった群とで、その後の当該がん死亡率を比較するような研究をコホート研究とする場合がある。コホート研究ではバイアスをコントロールするために検診受診の有無以外に個人単位のリスク要因や個人の異動情報なども把握しておく必要がある。しかし歴史的に振り返ってみると、子宮頸がん検診の初期の研究など比較的古い時代に行われた集団全体を追跡する観察的研究の中には、検診を受けたか否かということ以外のリスク要因を把握しないもの(現代でいうところの時系列研究・地域相関研究の大半)もコホート研究と称されている場合があり、これらを現在の範疇でのコホート研究に分類することは困難なため、本研究班では 1) 個人単位の異動情報、2) 個人単位のリスク要因、3) 対照群の設定の 3 つの条件を満たした研究をコホート研究と定義し、それに該当しないものは時系列研究や地域相関研究に分類しなおした。

コンセンサス consensus

関係者(stakeholder)の意見の一致を図ること。議論を通じて関係者が有する多様な価値を顕在化させ、相互の意見の一致を図る過程を指す。合意形成とも呼ばれる。ガイドラインには科学的根拠に基づくもの、コンセンサスによるものなどがあるが、科学的根拠に基づくガイドラインの場合には主観を排除するように系統化された一定の手法に従って非作為的に結論に到達することから、それまでのコンセンサスや専門家の意見とは異なる結果が得られる場合があることに留意する必要がある。

コンタミネーション　contamination

汚染、混入などと訳す。がん検診の有効性評価の場合には、無作為化比較対照試験において対照群(検診を受診しないはずの群)に割り付けられた者のうち、実際は検診を受診する者の割合として用いられる。がん検診に関する無作為化比較対照試験の理想は、検診群に割り付けられた者全員が受診し(100%のコンプライアンス)、対照群に割り付けられた者のうちだれも受診しない(0%のコンタミネーション)という状況下での両群の当該がん死亡率の比較である。しかし、各個人の行動を強制することは現実には不可能なので、この二つの問題が起こってくることはやむを得ない。コンタミネーションが高い場合、実際は検診に効果があったとしても、見かけ上の効果(検診群と対照群の死亡率の差)は低く測定される。

コンプライアンス　compliance

受容度、応諾率、遵守程度と訳す。対象者のうち、保健行動、医療上の指示を受容する者の割合。例えば、無作為化比較対照試験において検診群に割り付けられた者のうち、実際に検診を受診する者の割合を意味する。コンプライアンスが低い場合、実際は検診に効果があったとしても、見かけ上は十分な効果(検診群と対照群の死亡率の差)が観察されない可能性がある。

時系列研究　time series study

ある集団におけるがん死亡率などの動向について時間の経過を追って観察し、その間に変化する様々な要因との関係を検討する研究手法。例えば、がん検診や新しい治療技術の導入の前後で死亡率が著明に減少していれば、これらの効果を示唆するものといえる。導入時の子宮頸がん検診の有効性の研究にはこの方法により検討されたものが数多くある。この手法で得られる結果は直感的に理解しやすい反面、同時期に他に変化した要因(性・年齢・喫煙状況など)が交絡している可能性もあるのでその解釈には注意を要する。このためコホート研究や症例対照研究などの他の観察的研究よりも時系列研究のエビデンスレベルは低く見積もられている。しかしながら、異なる地域や時代に行われた多量の時系列研究の結果の方向性が全て一致する場合、その結果には一定の妥当性が認められるので、有効性を評価する上での重要な証拠となる。本研究班でも時系列研究について尽く吟味を行い、結果の方向性が一致している場合には質の高い症例対照研究･コホート研究に匹敵するエビデンスレベルがあると判断した。

至適基準　gold standard

新しい検査法を評価するときに、比較の基準になる方法や手段を指す。例えば検査法の感度を評価するときに、至適基準として、同時に行った別の検査法(例えば便潜血検査を評価する場合の全大腸内視鏡検査)とする場合や、がん登録で罹患を把握する場合、あるいは生検組織や剖検診断とする場合がある。至適基準自体の正確性が異なるので、単純に感度だけを比較するのではなく、至適基準をどう定義したのかに着目する必要がある。

死亡リスク　mortality risk

基準となる集団と比較した場合の死亡の危険性を数量的に表す指標。ある要因を持つ者の集団と持たない者の集団(例：検診の受診者と非受診者)との間で、死亡の危険性を比較する場合、死亡に関する相対危険度やオッズ比によって死亡リスクを検討する。一般的には対照群(検診非受診群)を基準(死亡リスク＝1)としたときの検診群(検診受診群)の死亡リスクが算出されることが多い。例えば検診群での死亡リスクが 0.67 の場合は、「検診受診により 33%の死亡リスク低下が観察された」という表現が用いられる。

死亡率　mortality rate

ある集団内で観察された死亡数を、その集団の観察人年(対象集団 1 人 1 人の観察期間の総計)で割ったもの。通常は 1 年を単位として人口千対、人口 10 万対等で表す。総死因あるいは各死因別に計算できる。がん検診の有効性評価研究の場合は、当該がんの死亡率が研究のエンドポイントとされる。

受診率　screening rate

対象集団のうちスクリーニング検査を受診した者の割合。特に、老人保健法による検診の対象者とは、運用上、「それ以外の社会資源や制度をもってしても受ける機会のない住民を対象とするもの」とされている。すなわち、他の医療保険のサ―ビスによる健康診断を受けられる者や医療機関で管理されている者を除外した結果が、ここにおける対象集団に該当する。この定義や計算法は市町村によって異なるが、国内では厚生労働省「今後のわが国におけるがん検診事業評価の在り方について」報告書(がん検診の事業評価に関する委員会、平成 20 年 3 月)において、標準的な対象者数の算出方法が提案されている。

証拠のレベル　level of evidence

科学的根拠に基づいてがん検診の有効性を評価する際に用いる最も重要な根拠となるもので、現在までに発表されている論文を系統的に検索し、吟味した結果に基づき、一定のルールに従って、当該検診の有効性に関する証拠の確実性をコード化したものである。本ガイドラインでは 1 - 4 に分類し、数字が小さくなるほど(バイアスが含まれる度合いが少なく、妥当性の高い知見となる)証拠の信頼性が高いとした。また 1 と 2 については、++、+、－のサブコードをもうけ、同じ 1 であっても++がもっとも信頼性が高く、－がもっとも信頼性が低いものと定義した。

症例対照研究　case-control study：CCS

過去にさかのぼって後向きに調査する代表的な疫学研究手法で、ある要因の有無による当該疾患罹患あるいは死亡のリスクの違いを検討するもの。がん検診の評価の場合には、当該がんで死亡した症例群(あるいは進行がんに罹患した症例)と症例群死亡時に生存している健常者に対照群をある集団より選択し、両群に対して、がん検診の受診歴(や過去の生活習慣、環境曝露)に関するデータを収集して、がん検診受診による当該がんによる死亡リスクの低下を検討する。

初回検診/継続検診　incidence screening/prevalence screening

初めて受診した検診のことを初回検診、2 回目以降の検診のことを継続検診と呼ぶ。初回検診の場合、一般的に発見率は高く、現実的にはすでに顕在化していた進行がんなども発見されやすい。初回検診では翌年以降に顕在化するはずであったがんの一部も発見されるため、継続検診では発見率は徐々に低下していく。わが国での住民を対象としたがん検診の発見率の低下は、受診者の大半が継続検診受診者であることも一因と考えられている。

信頼区間　confidential interval

特定の水準(例えば 95%)の信頼度の中で、真の値を含んでいると考えられる測定値の範囲。この範囲が狭い場合、計算の結果得られた値の信頼性は高いと考えられる。また、A というデータの 95%信頼区間が B という値を含んでいない場合、推定値 A は値 B と統計学的に有意差($p<0.05$)があるいえる。死亡率減少効果を示す相対危険度やオッズ比の場合、95%信頼区間の上限が 1 を下回れば、統計学的有意に死亡率減少効果を示したことになる。

推奨　recommendation

ガイドライン作成委員会が科学的根拠をもとに、不利益、実施条件などを勘案して判断する。推奨は証拠のレベルに対応して判断されることが原則である。ただし、証拠のレベルが高く有効性が認められる場合でも、その検査手法によって重大な不利益を被験者が被る場合には推奨されない場合もありうる(大腸がん検診における内視鏡検査)。また、ガイドラインによっては医療提供体制や経済評価も勘案した上で推奨を決定している場合もある。「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン」では、がん検診の最大の利益である当該がんの死亡率減少効果と不利益の両者を勘案し、わが国における対策型検診と任意型検診におけるがん検診実施の有無についての勧めを「推奨グレード」として示している。

スクリーニング検査　screening test

無症状の者を対象に、疾患の疑いのある者を発見することを目的に行う検査。例えば、大腸がん検診の便潜血検査、子宮頸がん検診の細胞診(従来法)などが、これにあたる。

生存率　survival rate

ある病気をもつ患者集団において、ある期間までに生存している者の割合。がんでは、一般に 5 年生存率が治癒率の代わりに用いられることが多い。一定期間まで生死が確認できなかった例(消息不明例や観察打ち切り(観察期間が短いものや、転出など)を打ち切り(censored case)とよび、これらが多い場合は、信頼性に欠ける。がんの臨床研究では、Kaplan- Meier 法を用いた実測生存率(全死因死亡による生存率 : observed survival rate)や、補正生存率(当該がん死亡による生存率 : cause-specific survival rate)が用いられることが多い。

精密検査　work-up examination

スクリーニング検査で陽性と判定された者を対象に、その疾患の診断を目的に行う検査。例えば、胃や大腸の内視鏡検査や生検(バイオプシー)による組織診、コルポスコピー併用による生検(バイオプシー)による組織診などがある。一般にはスクリーニング検査とは異なる検査法であり、スクリーニング検査の単純な再検査(例えば大腸がん検診で便潜血陽性の場合の便潜血の再検査や、肺がん検診での喀痰細胞診 D 以上に対する喀痰の再検査、子宮頸がん検診での子宮頸部擦過細胞診疑陽性以上に対する細胞診のみの再検査)とは区別しなければならない。

説明と同意、インフォームド・コンセント　informed consent：IC

病状や検査・治療方針について、医師等が患者や受診者に対して複数の選択肢があることやその行為による利益と不利益を事前に十分に説明し、患者や受診者自身が理解し納得した上で医療行為を受けてもらうこと。現代の臨床医学では倫理面から不可欠であり、全ての医療行為において、必須とされている。従って、がん検診でも偽陽性や偽陰性はもとより精密検査による偶発症等をも含めてインフォームド･コンセントが不可欠である。対策型検診･任意型検診の区別なく、インフォームド・コンセントが要求される。

セルフセレクション・バイアス　self-selection bias

検診受診者と非受診者との間で、がんの罹患、死亡及び予後に関するリスク要因の分布が異なることによるバイアスである。発見動機別のがん患者の生存率の比較の際には、一般に、検診受診者は健康意識が高く、喫煙率が低いなどにより、もともと生存率が高いのかもしれないので、検診発見例の生存率が症状発見例よりも高かったとしても、検診の効果とは言い切れない。また、検診受診者における死亡率減少を検討するための症例対照研究の際には、検診受診者は健康意識が高いために、発病リスク自体が低くなる可能性がある(healthy screenee bias)。逆に、受診者で当該がんの家族歴を有する者が多く含まれるという逆のバイアスが生じる可能性もある。従って、症例対照研究などの観察的研究において検診受診者と非受診者との間で当該がん死亡率に差があっても、このバイアスのために、それが真に検診効果のみによるものか判別し難いことがある。

相対感度　relative sensitivity

本来の言葉の意味からは、二つの検査法の感度の比をとったものを意味する。子宮頸がん検診の精度評価の一部に、二つの検査法の発見率比を用いて相対感度と称した研究があるが、真の相対感度とは異なる場合があることに留意する必要がある。無作為化比較対照試験あるいは同一集団の場合、発見率比であっても感度の比を用いた相対感度にほぼ近似すると考えられるが、滞在時間(滞在時間の項参照)が長い疾患を対象とし、追跡期間がそれよりも短い場合は、過剰診断の影響を大きく受けるため、その検査の相対感度が実際よりも高く見積もられ、検査法の精度を過大評価する危険性が高いからである。このような場合は、発生率法(incidence method)を用いた感度の比を用いる必要がある(発生率法　参照)。

相対危険度 relative risk：RR

コホート研究や無作為化比較対照試験において、要因曝露と疾病との関連の強さを評価する指標。ある要因の曝露を受けていない群に対する曝露を受けている群の罹患率(または死亡率)の比として求められる。例えば、あるがん検診を受けた群における当該がんの死亡率が人口 10 万対 30 で、その検診を受けていない群での死亡率が同 50 であった場合、30/50＝0.6 が相対危険度(RR=0.6)となる。この場合、検診受診者では、非受診者よりも当該がんの死亡リスクが 60%になる(40%の死亡率減少効果)と解釈され、検診による死亡率減少効果が定量的に示される。

相対予防効果　relative protection

症例対照研究やコホート研究において、基準となる群の生存確率を 1 とした場合に、評価対象となる群の生存確率が何倍になるのかということを示す指標。オッズ比の逆数である。例えば相対予防効果が 4.0 の場合は、1－1/4.0＝75%の死亡率減少効果という表現が用いられる。

組織型検診　organized screening

中央登録システムで管理された対象者名簿を元に、事前に定められたガイドラインに従って、組織的に管理して行われる検診。集団を対象としたがん検診として、集団の死亡率減少を目的として実施するものを示し、公共的な予防対策として行われる。対象者や検診間隔、精検方法や治療法が明確に定義されており、受診率、発見率、偽陽性率、偽陰性率などがモニタリングされ、プログラム全体が、適切に運用されているか管理されているものを指す。北欧や英国では、国民のがん死亡減少を目的とした政策として、乳がん検診や子宮頸がん検診の組織型検診(Organized Screening)が行われている。一方、わが国の老人保健事業によるがん検診は、対象者の定義があいまいであることや、精度管理指標のモニタリングが十分でない点から、組織型検診としては不十分な現状にある。

代替指標　surrogate endpoint

エンドポイントを得ることが時間的な問題や技術的な問題で困難な場合に、代わりに用いられる指標。例えばがん死亡率を得るのに時間がかかる場合、進行がんの罹患率減少等が代替指標として用いられる場合がある。代替指標によって得られた証拠の信頼性については、必ずしも担保されるものではなく結果の解釈には注意が必要であり、最終的にはエンドポイントを指標とした結果を確認し、代替指標による結果がそれと一致したか否かを検討してその代替指標を用いることが妥当であるか否かを検証する必要がある。子宮頸がん検診では子宮頸部擦過細胞診において浸潤がん罹患率減少が子宮頸がん死亡率減少と一致することが確認されている。

対策型検診　population based screening

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。対象は、地域住民など、特定の集団が対象となる。無症状であることが原則であり、有症状者や診療の対象となる者は含まれない。対策型検診は、健常者を対象として公費を用い

て実施することから、死亡率減少効果が科学的に証明されている検診手法であること、不利益を可能な限り最小化し利益が不利益を大幅に上回ることが実施の際の原則となる。わが国では老人保健事業による市区町村のがん検診や、職域における法定健診に付加して行われるがん検診が該当する。

滞在時間　sojourn time

検診で発見可能になる時点から、症状出現までの時間。がんの種類によっても異なるが、スクリーニングに用いる方法によっても異なる。新しい方法によって発見されるがんが、従来の方法で発見されるがんに比べて小型化あるいは早期がんの占める率が高くなる場合は、新しい方法による滞在時間が従来の方法よりも延長していることを意味する。滞在時間の延長は、集団全体で見ると、特定の時点での発見可能例の割合(＝有病率)の増加を来たすので、発見率が高くなる。滞在時間があまり長期間に延長すると、症状の出現する前に、他の疾患で死亡する例(過剰診断例)が出現してくる可能性もあるため発見率の高いことのみで単純に利益が大きいとは断定できず、かえって不利益が大きい場合もあることから、二つの検査の精度を比較する場合、その疾患の滞在時間を考慮に入れる必要がある。

地域相関研究　ecological study

異なる地域集団の間で、ある要因の頻度(例：検診の受診率)とある健康現象の頻度(例：当該がんの死亡率)との関連を分析することにより、その因果関係を分析評価する研究手法。例えば、あるがん検診の受診率の高い地域ほど当該がんの死亡率が低ければ、その検診の死亡率減少効果を示唆するものといえる。地域がん登録や人口動態調査等の統計情報を用いることで比較的容易に実施しうる。この結果は理解しやすいものであるが、集団間の交絡因子(性・年齢・喫煙状況など)の把握と調整がなされていないため、コホート研究や症例対照研究などの他の観察的研究よりもエビデンスレベルは低く見積もられている。しかしながら異なる地域、異なる時代に行われた多量の研究での結果の方向性が全て一致している場合には、証拠としての妥当性が評価される。この点は時系列研究と同様である(時系列研究の項　参照)。

致命率　fatality rate

ある病気を持つ患者集団におけるある期間の死亡者の割合。死亡者数をその患者集団の人数で割ることによって計算する。生存率と対をなし、生存率は、(1－致命率)の関係にある。健常者を含めた対象集団全体で計算する死亡率と区別する必要がある。

中間期がん　interval cancer

一定の間隔でがん検診を実施しているとき、前の検診では陰性と判定されたのにもかかわらず、次の検診が来る前に自覚症状が出現してがんが発見される例のこと。偽陰性例の一つで、一般的には進行速度が速く予後不良である。

トレード・オフ　trade off relationship

検査精度の指標は、その検査における正常・異常の基準値によって変わる。検査値が

高いほど異常である検査の場合、その基準値を低めに設定すれば、病気のある者のうち陽性と判定される割合は増えるので、感度は上がる。一方、病気がなくても陽性と判定される者(偽陽性)も増えるので、特異度は下がる。逆に、基準値を高めに設定すれば、特異度は上がるが、感度は下がる。このように、一方が上がれば他方が下がるような関係をトレード・オフの関係という。

任意型検診　opportunistic screening

個人の死亡リスクの減少を目的とし、医療機関や検診機関が任意に提供する医療サービス。対象となる特定の集団は定義されないが、無症状であることが基本条件となる。具体的には、検診センターや医療機関などで行われている総合健診や人間ドックなどに含まれているがん検診が該当する。死亡率減少効果の証明された方法により検診が行われることが望ましいが、受診者個人あるいは検診実施機関により、死亡率減少効果の不明な方法が選択される場合がある。がん検診の提供者は、対策型検診で推奨されていない方法を用いる場合には、死亡率減少効果が証明されていないこと、及び、当該検診による不利益について事前に十分説明する責任を有する。

バイアス、偏り　bias

調査や測定、分析や解釈の過程で、系統的に真の値から離れた結果を生じる誤りのこと。研究の計画実施にあたっては、バイアスの混入しない研究を計画することが重要であり、また研究結果を解釈する際には、バイアスの混入により結果にゆがみが生じていないかの吟味が必要となる。

発生率法　(proportional) incidence method

追跡法を用いた感度の測定法の一つ。追跡法の場合、がんの滞在時間の期間追跡をすることが望ましいが、多くのがんにおいては滞在時間は明らかではなく、追跡期間は短くなりやすい。滞在時間の長い進行の遅いがんの発見割合が高い場合は、従来の検出法では感度を過大評価しやすい。発生率法は対象集団の期待罹患数と追跡期間中の中間期がん数のみで感度を測定する方法であり、検診発見数を考慮に入れないため過剰診断の影響を受けない。

感度(発生率法)＝1－中間期がん数/検診が行われない場合の期待罹患数

p 値　p-value

帰無仮説(通常は差がないという仮説)が正しい時に、偶然によって観察されたデータ上に差が生じる確率であり、観察された差の統計学的信頼性を示す。一般にこの値が5%未満($p<0.05$ と記載される)の場合、データに「統計学的有意差がある」とし、5%以上(Not significant: NS と記載される)の場合は「統計学的有意差がない」とする。

費用効果分析　cost effectiveness analysis

ある保健・医療サービスの実施に要する費用とそれにより得られる効果(自然単位による健康結果、生存年数の延長など)と比較検討する研究手法。同じ効果が期待できる他の保健・医療サービスや無介入と比較し、1 年生存延長に要する費用(費用効果比)

を算出する。

費用効用分析　cost utility analysis

費用効果分析の 1 手法であり、効果を効用値の重み付けで調整した単位を用いて、測定する。一般には、生活の質で調整した生存年(QALY)を測定し、費用/効用比を指標とする。

費用便益分析　cost benefit analysis

健康結果を貨幣価値により示したものが便益である。医療サービスに投入された費用と便益を比較検討する方法。例えば、早期発見・治療によって救命できた人が生産活動に復帰することによる経済価値を算出する。

前向き研究　prospective study ・ 後ろ向き研究　retrospective study

研究を立案、開始してから新たに生じる事象について調査する研究を前向き研究、過去の事象について調査する研究を後ろ向き研究と呼ぶ。無作為化比較対照試験は前向き研究の代表的なものであり、症例対照研究は、後ろ向き研究の代表的なものである。検診の有効性評価の場合、前向き研究では、研究開始後に行われた検診を評価し、後ろ向き研究はすでに行われた検診を評価することになる。前向き研究では、交絡因子を事前に把握することで、偏りの制御が可能となるが、研究結果が得られるまでにかなりの時間を要する。後ろ向き研究では、交絡因子を振り返っての把握が困難なため、偏りの制御が困難であるが、研究は比較的短時間に終了することが可能である。過去の診療記録を閲覧して、ある疾患の患者の予後やその予測因子を検討する研究は、遡及的に既存資料を利用する意味では後ろ向き研究であるが、因果推論の方向は「原因→結果」であり、疫学的には「後ろ向きコホート研究」とされる。

マッチング　matching

複数の集団で予後や要因曝露などを比較する際に、性・年齢などの関連因子を両群間で同一になるように対応させること。例えば、症例対照研究では、各症例に対して、性・年齢などが一致する対照例を選定する。検診発見がんと外来発見がんとで生存率を比較する際には、上記の要因が一致するペアを構成するように症例を収集するなど。これにより関連因子の影響を除外したうえで、検診の効果などをより正確に評価することが可能になる。

マニュアル　manual

運用規則や方法論を示した手引書一般を指す。ガイドラインとは異なる。

無作為化比較対照試験　randomized controlled trial: RCT

予防・治療の効果を科学的に評価するための介入研究。対象者を無作為に介入群(検診など、決められた方法での予防・治療を実施)と対照群(従来通りまたは何もしない)とに割り付け、その後の健康結果(罹患率・死亡率など)を両群間で比較するもの。ランダム割付比較試験とも呼ばれる。日本語の用語は統一されていないので、

Randomized Controlled Trial という英語を略した RCT という用語が使われることが多い。質の高い RCT は最も証拠のレベルが高いとされている。

メタ・アナリシス　meta-analysis

一つの研究テーマに対して、複数の研究が行われた場合、結果にバラツキが生じることがあるので、複数の研究の中の個々のデータを統合して再解析する統計手法である。再解析に採用するデータは、系統的総括と同様な一定のルールに基づいて信頼できるものに絞り、それぞれに重み付けをして解析する。信頼性は高いものの、出版バイアス(publication bias：有意差がある結果のみが発表され、差がないという結果の研究が採用されにくい偏り)などの偏りにも留意が必要である。

要精検率　recall rate

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。基本的にはスクリーニングテストの陽性率(positive rate)と同じである。ただし画像診断や内視鏡検査ではがん以外の疾患が疑われ精密検査や治療を要すると判断される場合がある。要精検率はカットオフポイントや標的疾患などの基準が異なる場合があるので、施設間の比較では注意を要する。理想的には要精検率が低く、発見率が高いスクリーニング法が検診としては望ましく、逆に要精検率が高い割に標的疾患の発見率が低いものは優れたスクリーニング法とは言い難い。

ラテントがん　latent cancer

死亡者の剖検により、はじめて発見される、死因とはならないがん。進展速度が比較的緩やかながんが該当し、前立腺がんではその割合が大きい。

ラベリング効果　labeling effect

検診の結果を知ることによって受診者が受ける様々な心理的影響。例えば、スクリーニング検査の結果で要精密検査と言われただけで、「自分はがんではないか」と心配し、大変なストレスを受ける者もいる。これを「陰性のラベリング効果」と言う。逆に、検診で正常であったことを知ることにより、大いなる安心を得る者もいる。これにより、仕事や日常生活に対する活力が増すという「陽性のラベリング効果」もある。

リードタイム・バイアス　lead time bias

検診発見がんと外来発見がんとの間で生存率を比較する際に問題となる偏り。がんの発生から死亡までの時間が検診発見群と外来発見群の両群で等しい(すなわち検診の効果がない)場合でも、検診で早期診断された時間の分(リードタイム)だけ、検診発見がん患者の生存時間は見かけ上長いことになり、従って見かけ上の生存率も上がることになるという偏りで、生存率だけでがん検診の有効性を評価できない理由の一つである。生存期間の始点が早期発見の分だけずれるという意味から、ゼロタイム・シフトとも呼ばれる。

利益・不利益　benefit・harm

がん検診の利益としては、集団に対する死亡率減少効果が第一であるが、このほか進行がんとして発見された場合に比べて、治療法や医療費が軽減される場合も利益の範疇に入る。一方、不利益としては、偽陰性例(見逃し)や、偽陽性例に必要でない精密検査が行われることや、精神的不安を与えること、放射線被曝、無駄な医療費が必要となることなどである。またたとえがんであっても、精密検査や治療の結果重篤な偶発症を被ることや過剰診断(overdiagnosis)も不利益の範疇に入る。

罹患率　incidence rate

ある集団においてがんに新しく罹患した者の数をその対象集団の観察人年(対象者個人の追跡期間の総和)で割って得られる。通常は、人口千人年対あるいは人口 10 万人年対等(すなわち人口千人あるいは 10 万人を 1 年間追跡した場合に新たに罹患する割合)で表す。有病率との(ある時点における、ある集団においてある病気を有する者の割合)違いに注意する。

レングス・バイアス　length bias

がんの成長速度の差によるバイアスである。検診では成長速度の遅いがんのグループが発見される可能性が高くなる(レングス･バイアスド･サンプリングとも呼ばれる)。成長速度の遅いがんは、成長速度の速いがんに比べて一般に予後が良好である。従って、検診発見がんと外来発見がんとで予後や生存率が異なっていたとしても、それが検診の効果なのか、あるいは各々で発見されるがんの成長速度の違いに由来するものなのか判別し難いというバイアスである。

添付書類　7

婦人科用語の解説

五十音順

異形成　dysplasia

上皮の各層において細胞成熟過程の乱れと核の異常を示す病変と定義され、上皮内がんの基準を満たさないもの。核異型を示す核/細胞質比が高い異型細胞が主として扁平上皮の下 1/3 に存在する軽度異形成、異型細胞が主として扁平上皮の下 2/3 までにとどまる中等度異形成、異型細胞が主として扁平上皮の上 1/3 に達するが全体として扁平上皮への分化が認められる高度異形成に分類される。

異型扁平上皮細胞　atypical squamous cells：ASC

ベセスダシステム 2001 において、「陰性」あるいは「扁平上皮内病変(squamous intraepithelial lesion：SIL)」のいずれにも分けられない症例に対応するためのカテゴリーであり、SIL と明確な判断を下すには質的にも量的にも不十分な状態であるとされている。軽度な異型がみられ、軽度扁平上皮内病変(low-grade squamous intraepithelial lesion：LSIL)の診断基準を満たさない「意義不明な異型扁平上皮細胞(atypical squamous cells of undetermined significance：ASC-US)」と中等度異形成異常の高度な病変が疑われるが 断定できない「高度扁平上皮内病変(high-grade squamous intraepithelial lesion : HSIL)を除外できない異型扁平上皮細胞(atypical squamous cells cannot exclude HSIL : ASC-H)」に分けられる。

コルポスコピー　colposcopy

コルポスコピー(腟拡大鏡診)は、コルポスコープ(腟拡大鏡)により、子宮腟部のびらんや腟病変の観察を行うが、その主たる目的は子宮腟部の前がん病変および初期がんの狙い組織診(パンチ生検)である。その手順は、初めに単純腟拡大鏡診を行い、次いで 3%酢酸を子宮腟部に塗布して上皮病変の占拠部位および範囲を決定する。さらにグリーンフィルターを用いて毛細血管の変化を観察し、最強病変を確認して該当部位の組織採取を行う。

細胞診 cytology

1933 年にパパニコロ－によりホルモン細胞診として創始されたが、その後染色法も改良され(パパニコロ－染色)、がんの早期発見の有用な手段となっている。子宮頸部細胞診は、子宮頸部より、ヘラ、綿棒など各種採取器具により採取した細胞をスライドグラス上に塗沫し、固定後パパニコロ－染色を行い鏡検する。

パパニコロ－クラス分類は、1954 年にパパニコロ－が細胞診断所見を 5 段階に分類したもので以下のごとく分類する。class I：異型または異常な細胞を認めない。class II：異型細胞を認めるが悪性所見はない。class III：悪性の疑いのある異型細胞を認めるが、決定的に

悪性と判断できない。class IV：悪性が強く疑われる異型細胞を認める。class V：決定的に悪性といえる異型細胞を認める。

日母クラス分類は、1978 年に日本母性保護医協会(現：日本産婦人科医会)が独自に発表した子宮頸部の細胞診クラス分類。class I：正常。class II：異常細胞を認めるが良性。class IIIa：悪性を少し疑う。軽度異形成を想定。class IIIb：悪性をかなり疑う。高度異形成を想定。 class IV：極めて強くがんを疑う。上皮内がんを想定。 class V：悪性である。浸潤がんを想定。

ベセスダシステム(Bethesda system)は、1988 年に細胞学・組織病理学者・患者管理の専門家らが集まって米国の国立癌研究所(NCI)が主催した会議において、細胞診の解釈を臨床医に明確かつ適切な方法で伝えることのできる細胞診報告システムとして作成された。さらに、2001 年 4 月に開催されたワークショップで改訂されたベセスダシステム 2001 が国際的標準報告様式として普及している。このシステムは、「記述的判定を取り入れること」、「標本の適否を評価すること」を重視し、子宮頸部病変における HPV の関わりをエビデンスとして取り入れ、また液状処理法など新技術の発展も考慮している。

子宮頸部円錐切除術 cervical conization

子宮頸部を円錐形に切除する手術であり、切除範囲は子宮頸部に限局し、子宮は温存される。鋭利なメスによるコールドナイフ円錐切除、や CO2 レーザーや YAG レーザーにて切除を行うレーザー法などがある。これらはいずれも子宮頸部上皮内腫瘍や微小浸潤がんの診断確定のために行われるが、治療法ともなり得る。

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

異形成から上皮内がんまでを包括する概念。近年、異形成の症例の一部が上皮内がんに進展すること、つまり同一の病態の異なった段階を見ているに過ぎないと考えられ、軽度異形成 に相当する CIN 1、中等度異形成に相当する CIN 2、高度異形成もしくは上皮内がんに相当する CIN 3 に分類される。

上皮内がん　carcinoma in situ：CIS

扁平上皮がんとしての形態学的特徴を持つ細胞が上皮全層を置換しながら増殖するか、または、腺がん細胞としての形態学的特徴を持つ細胞が被覆上皮および頸管腺構造を保持しながら増殖して、両者ともに間質浸潤を欠くものとされる。

微小浸潤がん　microinvasive carcinoma

子宮頸部の微小浸潤がんは組織学的にのみ診断できる浸潤がんで、臨床進行期は Ia 期に分類されるものである。微小浸潤扁平上皮がんと微小浸潤腺がんがある。微小浸潤扁平上皮がんは間質内浸潤の深さが表層基底膜より計測して 5mm を超えず、その縦方向の広がりが 7mm を超えないものと定義されている。さらに扁平上皮がんは浸潤の深さが 3 mm 以内

を Ia1 期、3 mm を超えるが 5 mm を超えない Ia2 期に細分類される。本邦では、微小浸潤腺がんは細分類しないことになっている。

トリアージ　triage

選別を意味し、医療処置の緊急性にも基づく傷病者の優先順位づけにも用いられる。子宮頸がん検診では、細胞診異常者に HPV 検査を行いその後の取り扱いを規定するトリアージ法、HPV 検査陽性者に細胞診を行い異常者に精密検査を行うトリアージ法などによる検査精度が比較検討されている。

扁平上皮内病変 squamous intraepithelial lesion：SIL

ヒトパピローマウイルス(HPV)に関連する非浸潤性の頸部扁平上皮細胞異常を含み、その範囲は、一過性軽度 HPV 感染に関連する細胞変化から、浸潤扁平上皮がんの高度前駆病変に相当する異常細胞変化までの領域で、ベセスダシステムにおいて、この範囲は、軽度上皮内病変(low-grade squamous intraepithelial lesion：LSIL)と高度扁平上皮内病変(high-grade squamous intraepithelial lesion：HSIL)のカテゴリーに分かれる。LSIL は「HPV の細胞病理学的影響」(コイロサイトーシス)と軽度異形成あるいは子宮頸部上皮内腫瘍(cervical intraepithelial neoplasia：CIN)1 を包含する。HSIL は、中等度異形成、高度異形成、上皮内がんあるいは CIN2, 3 を含む。

loop electrosurgical excision procedure (LEEP)

円錐切除術同様、子宮頸部上皮内腫瘍の診断確定のために行われる手術で、通電ワイヤーからなるループ電極による loop electrosurgical excision procedure(LEEP)にて子宮頸部の外子宮口の周囲を切除する。切除標本は円錐形というより半球形に近く、1 回で切除できる範囲は通常円錐切除より狭い。したがって、病変の広がりが大きい場合には追加切除を行う必要がある。このように LEEP はコールドナイフやレーザーによる子宮頸部円錐切除とは異なる特性があるため、その評価も区別して行われることがある。

参考文献

産科婦人科用語集・用語解説集　改訂第 2 版、日本産科婦人科学会編、金原出版
産婦人科研修の必修知識 2007、日本産科婦人科学会編
ベセスダシステム 2001 アトラス、シュプリンガー・ジャパン
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、日本産婦人科医会編

添付書類　8

がん検診ガイドライン･ガイドブック「子宮頸がん検診」

推奨グレード

子宮頸部擦過細胞診 (従来法) 推奨グレード　B

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、対策型検診及び任意型検診として、細胞診(従来法)による子宮頸がん検診を実施することを推奨します。

子宮頸部擦過細胞診 (液状検体法) 推奨グレード　B

細胞診(液状検体法)は細胞診(従来法)とほぼ同様の方法であり、その精度も同等です。細胞診(従来法)と同様に子宮頸がん死亡率減少効果を示す相応な証拠があると判断できることから、対策型検診及び任意型検診としての実施を推奨します。

HPV 検査を含む方法 (HPV 検査単独・HPV 検査と細胞診の同時併用法・HPV 検査陽性者への細胞診トリアージ法) 推奨グレード　I

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、集団を対象とした対策型検診としての実施は勧められません。個人を対象とした任意型検診(人間ドック等)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、過剰診断などの不利益についても適切に説明する必要があります。

I.　子宮頸がんの特徴

子宮頸がんは、子宮の入り口に発生するがんです。子宮頸がんはヒトパピローマウイルス(human papillomavirus: HPV)のハイリスク型に感染した中の一部が子宮頸部上皮内腫瘍(cervical intraepithelial neoplasia : CIN)、または異形成と称される前がん病変になり、軽度異形成(CIN 1)→中等度異形成(CIN 2)→高度異形成もしくは上皮内がん(CIN 3)を経て子宮頸がんになります。HPV の感染からがんになるまでには何年もかかり、軽度異形成や中等度異形成の 80%程度はがんに進展せず、一部は自然に消えてなくなります。

HPV の感染は性的活動が盛んな 20 歳代に多く、子宮頸がんは 20 歳代から発症します。30 歳代、40 歳代が子宮頸がんの発症が最も多い世代です。

子宮頸がんは、高度異形成や上皮内がんで子宮頸部円錐切除術という治療を行えば子宮を残しつつ、浸潤がんになることを防ぐことが可能です。この異形成や上皮内がんには、ほとんど症状がありません。検診などで発見され、適切な治療が行われれば、子宮頸部上皮内がん(0 期)の 5 年生存率はほぼ 100%、早期がんとされる Ia1 期の 5 年生存率も 95%以上と報告されています。

II.　子宮頸がんのリスク

子宮頸がんの発生にはヒトパピローマウイルス(human papillomavirus: HPV)のハイリスク型の感染が関与することが判明しています。中でも 16 型と 18 型の HPV 感染が、がんの発症に関与します。HPV は性交渉によってヒトからヒトへと感染し、成人女性の数十%が生涯に一度は感染します。また、喫煙歴は子宮頸がん発症のリスクを増大させることが知られており、禁煙によってリスクが低下することも知られています。

III.　子宮頸がんの検査方法

1)　子宮頸部擦過細胞診(従来法)

医師が子宮頸部を直接確認しながら、そこからへらやブラシなどの器具で細胞をこすり取ってくる(擦過)方法です。採取された細胞は直ちに診断のための標本が作成されます。それを細胞診断の専門的なトレーニングを受けた専門家(細胞検査士及び細胞診専門医)が顕微鏡を使って異常な細胞がないかどうかを調べる方法です。

また、「自己採取法」と呼ばれる方法がありますが、これは検査を受ける人が自分で細胞採取しなければならず、子宮頸部からの細胞採取がきちんと行われないため、子宮頸部擦過細胞診には含みません。この方法では子宮頸がんがある人からも、がん細胞が採取されないことが報告されていますので、検診方法としてふさわしくありません。

2)　子宮頸部擦過細胞診(液状検体法)

細胞診(従来法)とほぼ同様の方法で、顕微鏡を使って子宮頸部から採取した細胞に異常な細胞がないかどうかを調べる方法です。ただし、採取した細胞の標本の作成方法が異なります。専用装置を用いるため、診断に適切な標本が確実にできます。このため、がん細胞や異常な細胞が発見されないことを防止することが期待されています。染色方法や専門家が顕微鏡で検査する方法は従来法と同様です。なお、特殊な液体や装置を必要とするため、従来法に比べて費用がかかります。

3)　HPV 検査を含む方法(HPV 検査単独・HPV 検査と細胞診の同時併用法・HPV 検査陽性者への細胞診トリアージ法)

HPV 検査とは子宮頸部から細胞を採り、細胞の中にいるかもしれない HPV の感染の有無を調べる方法です。この検査によって HPV の感染の有無は分かりますが、がんや異形成があるかどうかについて直接調べるものではありません。HPV 検査にはハイブリッド・キャプチャー2(HC2)法と遺伝子増幅法(PCR 法)があり、後者はどの HPV に感染しているか、より詳しく分かります。

HPV 検査と細胞診の同時併用法とは、一度採取した子宮頸部の細胞で HPV 検査と細胞診検査とを同時に行う方法です。HPV 検査陽性者への細胞診トリアージ法とは、まず、HPV 検査によって子宮頸がんが発症するリスクのある HPV 感染者を選び出し、この感染者に対してだけ細胞診を行うことによって子宮がんや異形成を発見するための精密検査の対象者を絞り込もうとする(トリアージ)ことです。

Ⅳ.　各種検査法の評価結果

子宮頸がん検診の有効性を評価するために、1985 年から 2007 年までの英文 3,374 論文（MEDLINE2,853 編、EMBASE521 編）、和文 76 論文(医学中央雑誌 19 編、日本産科婦人科学会誌 5 編、日本臨床細胞学会誌から 52 編)を対象とし、64 論文を採用しました。これらに基づいて、各種検診方法別に市町村や職場で公共的に行うがん検診(対策型検診)と人間ドック等(任意型検診)に分けて推奨を示しました。

1)　子宮頸部擦過細胞診(従来法)

子宮頸部擦過細胞診(従来法)による子宮頸がん死亡率減少効果を示した無作為化比較対照試験はありません。しかし、世界中で行われた多くの観察研究により、子宮頸部擦過細胞診(従来法)を定期的に受診すると、子宮頸がん死亡率と浸潤がん罹患率が減少することが分かりました。定期的に検診を受けることによって子宮頸がん死亡率を最大 80%まで減少させることができます。

わが国では 10 年間の観察において、検診を受けた人が 40%以上の高実施地区では子宮頸がん死亡率が 63.5%減少したのに対して、検診を受けた人が 10%台の地区では子宮頸がん死亡率は 33.3%の減少に留まっていることが報告されています。

子宮頸部擦過細胞診(従来法)の感度は、わが国における報告では、細胞診で疑陽性以上(日母分類でのクラス III 以上)の人を精密検査の対象とすると、上皮内がんとがんの 94.7%を発見できるとされています。また、このとき、がんや上皮内がんでないと判定できる特異度は 98.9%と報告されています。その診断能力には地域差が大きいものの、中等度異形成以上を検出する能力は概ね感度 50～80%台、特異度 70～90%台と報告されています。

2)　子宮頸部擦過細胞診(液状検体法)

液状検体法を用いた子宮頸部擦過細胞診による子宮頸がん検診の死亡率減少効果･罹患率減少効果についての報告は現在まで存在しません。従来法と液状検体法の感度、特異度はいずれの病変に対してもほぼ同等です。

3)　HPV 検査を含む方法(HPV 検査単独・HPV 検査と細胞診の同時併用法・HPV 検査陽性者への細胞診トリアージ法)

HPV 検査を含む方法による子宮頸がん死亡率減少効果を示した無作為化比較対照試験はありません。精度については HPV 検査単独の場合、中等度異形成以上あるいは高度異形成以上の病変の検出の感度はいずれも細胞診(従来法)より HPV 検査の方が良好ですが、特異度では HPV 検査の方が劣ります。HPV 検査と細胞診の同時併用法、HPV 検査陽性者への細胞診トリアージ法でも同様の結果です。ただし、HPV 検査陽性者への細胞診トリアージ法では細胞診に比べ感度は高いままで、単独法や併用法に比べ陽性反応適中度を改善することができます。

V.　子宮頸がん検診の不利益

子宮頸部擦過細胞診(従来法・液状検体法)では大きなリスクや苦痛はほとんどありません。しかし、検診で発見された軽度及び中等度異形成については自然に治ってしまうものを見つけ出してしまう過剰診断に相当する可能性があります。

精密検査として、コルポスコープという拡大鏡で子宮頸部の組織を採って調べる検査が行われますが、組織を採っても若干の出血がある程度です。ただし、精密検査で高度異形成や上皮内がんが見つかった場合には子宮頸部円錐切除術という手術を行って進行がんが存在しないかどうかを調べます。円錐切除による流・早産率には影響あり・なしの両方の報告があり、妊娠に対するその不利益の可能性についての報告は一定していません。

VI.　まとめ

市町村や職場で公共的に行うがん検診(対策型検診)に限らず、人間ドック(任意型検診)においても死亡率減少効果の証拠がある検診方法を採用することが重要です。さらに、対策型検診においては、不利益が許容範囲であることが求められています。

子宮頸部擦過細胞診(従来法)には死亡率減少効果を示す相応な証拠があることから、対策型検診及び任意型検診の両者においてその実施を推奨します。

子宮頸部擦過細胞診(液状検体法)は細胞診(従来法)とほぼ同様の方法であり、その精度も同等です。細胞診(従来法)と同様に子宮頸がん死亡率減少効果を示す相応な証拠があると判断できることから、対策型検診及び任意型検診としての実施を推奨します。

HPV 検査を含む方法(HPV 検査単独・HPV 検査と細胞診の同時併用法・HPV 検査陽性者への細胞診トリアージ法)ではいずれも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、集団を対象とした対策型検診としての実施は勧められません。個人を対象とした任意型検診(人間ドック等)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、過剰診断(何もしなくても自然に治ってしまったり、悪化しない病変を見つけ出して受けないで済んだ可能性のある治療や通院に結び付けてしまうこと)などの不利益についても適切に説明した上での個人の判断による受診は妨げません。

表　各検査法別のまとめ

検診の方法	推奨グレード	判定結果		実施体制別の推奨	
		死亡率減少効果の証拠	不利益	対策型検診 (住民検診等)	任意型検診 (人間ドック等)
細胞診 (従来法)	B	相応な証拠	許容範囲	推奨する	推奨する
細胞診 (液状検体法)	B	相応な証拠	許容範囲	推奨する	推奨する
HPV 検査を含む方法	I	不十分	不明	推奨しない	個人の判断により受診可

注1)　HPV 検査を含む方法には HPV 検査単独・HPV 検査と細胞診の同時併用法・HPV 検査陽性者への細胞診トリアージ法があります。細胞診によるスクリーニング後にトリアージとして行う HPV 検査は検診ではなく、臨床診断として取り扱われているため本ガイドラインの対象には含みません。

注2)　子宮頸がん検診の不利益とは、偽陰性や偽陽性などの不適切な結果だけではなく、病気がある場合でも必ずしも必要ではない精密検査が行われることや、精神的不安、本来必要としない医療費が追加となることなども含みます。また、例えがんであっても精密検査や治療を受けた結果、予期できない重度の合併症が生じたり過剰診断にあたる場合も不利益とします。ただし、検査による医療事故や過誤そのものは不利益に入りません。

注3)　任意型検診において、特に若年者に HPV 検査(単独法)あるいは HPV 検査と細胞診の同時併用法を行う場合、若年者には一過性の HPV 感染である可能性が高いため、慎重な対応が必要です。

子宮頸がん検診 Q&A

Q1.　前回の子宮頸がん検診で精密検査が必要と判定され、現在定期的に婦人科を受診しています。次回の子宮頸がん検診を受けてもいいでしょうか？

がん検診の対象者は無症状でそれに関連する病気のない方です。前回の子宮頸がん検診で精密検査が必要とされ、現在も受診中であれば、子宮頸部異形成といった子宮頸部の前がん病変がある可能性があります。したがって、がん検診ではなく、婦人科でのフォローアップ(診療)を引き続き受けていただくことが大切です。いつ、フォローアップを止めて検診を受けても良いかについても担当医とよく相談することが大切です。

Q2.　子宮頸がん検診を受ければ、子宮体がんも発見できるのでしょうか？

子宮頸がんが子宮の入り口である頸部に発症するのに対して、子宮体がんは子宮の奥、体部に発生し、それぞれ全く異なるがんです。子宮頸がん検診では頸部の細胞を採取するので、例え体部にがんがあってもそれを採取することは困難です。また HPV 感染も子宮体がんには無関係です。

Q3.　細胞診の自己採取法があるようですが、これは検診機関や人間ドックを受診して行う細胞診と同じでしょうか？

「自己採取法」は、検査を受ける人が自分で手探りで細胞を採取しなければならないため、子宮頸部からきちんと細胞採取することはほとんど不可能です。したがって、医師が目で子宮頸部を確認し、そこから細胞を採取する子宮頸部擦過細胞診とは全く別の方法で、子宮頸部擦過細胞診には含まれません。この方法では子宮頸がんがある場合でも、がん細胞が採取されないことが報告されていますので、検診方法としてふさわしくありません。細胞診の有効性に関するデータや評価にもこの自己採取法は含まれていません。

Q4.　ヒトパピローマウイルス(HPV)はどのように感染しますか。また、それを防ぐ方法はありますか？

HPV は性交渉によって感染することが知られています。コンドームはある程度 HPV 感染を減らすことが期待できますが完全ではありません。

また、近年 HPV に対するワクチンが開発され、HPV 感染を予防することが期待されています。現在 2 種類のワクチンがあり、両方とも HPV の中でもハイリスク型である HPV16 型と 18 型への感染を予防します。子宮頸がんの約 70%には HPV16 型か 18 型のいずれかの感染が認められるとされています。わが国では未認可ですが、オーストラリアやアメリカ、ヨーロッパの一部でワクチン接種が開始され、これらのワクチンはともに 5 年間以上にわたって HPV16 型や 18 型への感染を防ぎ、それらが関与する前がん病変(CIN)の発生を 90%以上予防する効果があると報告されています。ここで注意しなければならないことは、こ

れらのワクチンはすでに HPV16 型や 18 型に感染してしまった人に対する治療効果はないことです。したがって、ワクチンを接種して最も効果があると考えられているのは性交渉開始前の十代始めの年齢層です。また、子宮頸がん発症に関連するとされる HPV ハイリスク型には 16 型と 18 型以外に 45 型、31 型、33 型、52 型、58 型などが存在しますが、これらに対しては上記のワクチンの予防効果は明らかではありません。

Q5. ヒトパピローマウイルス(HPV)に感染した場合、どの程度ががんになるのでしょうか。

HPV 感染の大半は一過性感染ですが、一部の前がん病変が発症します。しかし、前がん病変であっても病変の大半は消退・停滞し、浸潤がんに進展するものはごくわずかです。前がん病変のうち最も進行度が高い CIN3(高度異形成)であっても浸潤がんに進展するのは 12%以下と考えられています。

Q6. ヒトパピローマウイルス(HPV)検査を用いると細胞診による検査より前がん病変が多く見つかるそうですが、なぜ市区町村などの対策型の検診では HPV 検査による検診が推奨されないのですか？

HPV 検査を含む方法よる子宮頸がん死亡率減少効果を示した研究はありません。ヒトパピローマウイルス(HPV)検査は HPV 感染の有無を調べる検査であって、子宮頸がんそのものを見つける検査ではありませんが、前がん病変とがんの発見率が高くなる可能性はあります。このため、新たな検診方法として期待されていますが、現段階では子宮頸がん死亡率や浸潤がん罹患率の減少を証明することは認められていないことから、対策型検診として行うには証拠が不十分と考えられます。

Q7. 諸外国で HPV 検査による検診を対策型検診として行っている国はありますか？

HPV 検査により子宮頸がん死亡率減少効果(罹患率減少効果)が示されておらず、対策型検診として HPV 検診を取り入れている国は現在存在しません。しかしながら、HPV 検査はその有効性が期待され、ヨーロッパ諸国の中には対策型検診の受診者を対象に、有効性がすでに確立された子宮頸部擦過細胞診(従来法)などを比較対照としながら、HPV 検査を含んだ方法の精度や有効性の検討を行っている国があります。

ただし、これらはまだ検討段階であって対策型検診そのものではなく、住民検診の現場で一定期間施行した後、その効果についてきちんと評価を行い、それから対策型検診として広く実行するか、あるいは実行を取りやめるかが決定されます。わが国でも HPV 検査を対策型検診として取り入れるかどうか決定する前に、こういった比較検討が十分に行われることが望まれます。

添付書類　9

添付書類9　追加検索文献リスト-1

文献検索式 (PubMed検索日：2009/5/13)	総数
(("infertility"[MeSH Terms] OR "infertility"[All Fields] OR "fertility"[All Fields] OR "fertility"[MeSH Terms]) AND ("uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR ("uterine"[All Fields] AND "cervical"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "uterine cervical neoplasms"[All Fields] OR ("cervical"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "cervical cancer"[All Fields]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields])) AND (("1985"[PDAT] : "2009"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))	252

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year	PMID
105	Korach J, Machtinger R, Perri T, Vicus D, Segal J, Fridman E, Ben-Baruch G.	Villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix: a diagnostic challenge.	Acta Obstet Gynecol Scand	88	3	355-8	2009	19172445
106	Olawaiye A, Del Carmen M, Tambouret R, Goodman A, Fuller A, Duska LR.	Abdominal radical trachelectomy: Success and pitfalls in a general gynecologic oncology practice.	Gynecol Oncol	112	3	506-10	2009	19131094
107	Kaminski P, Bobrowska K, Pietrzak B, Bablok L, Wielgos M.	Gynecological issues after organ transplantation.	Neuro Endocrinol Lett	29	6	852-6	2008	19112398
108	Milliken DA, Shepherd JH.	Fertility preserving surgery for carcinoma of the cervix.	Curr Opin Oncol	20	5	575-80	2008	19106664
109	Cvancarova M, Samuelsen SO, Magelssen H, Fosså SD.	Reproduction rates after cancer treatment: experience from the Norwegian radium hospital.	J Clin Oncol	27	3	334-43	2009	19075285
110	Chan KK, Naik R.	Advances in surgical treatment of cervical cancer.	Womens Health (Lond Engl)	4	3	245-56	2008	19072474
111	Hannemann M, Weeks J, Evans A, Pring A, Hirschowitz L.	Incidence, pathology and outcome of gynaecological cancer in patients under the age of 21 years in South-west England 1995-2004: comparison of data from regional, national and international registries.	J Obstet Gynaecol	28	7	722-7	2008	19065369
112	Kovács P, Mátyás S, Ungár L.	Preservation of fertility in reproductive-age women with the diagnosis of cancer.	Eur J Gynaecol Oncol	29	5	425-34	2008	19051806
113	Takeda A, Koyama K, Imoto S, Mori M, Sakai K, Nakamura H.	Temporary endovascular balloon occlusion of the bilateral internal iliac arteries for control of hemorrhage during laparoscopic-assisted myomectomy in a nulligravida with a large cervical myoma.	Fertil Steril	91	3	935 e5-9	2009	18990372

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year	PMID
114	Einstein MH, Park KJ, Sonoda Y, Carter J, Chi DS, Barakat RR, Abu-Rustum NR.	Radical vaginal versus abdominal trachelectomy for stage IB1 cervical cancer: a comparison of surgical and pathologic outcomes.	Gynecol Oncol	112	1	73-7	2009	18973933
115	Chuang LT, Lerner DL, Liu CS, Nezhat FR.	Fertility-sparing robotic-assisted radical trachelectomy and bilateral pelvic lymphadenectomy in early-stage cervical cancer.	J Minim Invasive Gynecol	15	6	767-70	2008	18971147
116	Suri A, Frumovitz M, Milam MR, dos Reis R, Ramirez PT.	Preoperative pathologic findings associated with residual disease at radical hysterectomy in women with stage IA2 cervical cancer.	Gynecol Oncol	112	1	110-3	2009	18952270
117	Dornhöfer N, Höckel M.	New developments in the surgical therapy of cervical carcinoma.	Ann N Y Acad Sci	1138		233-52	2008	18837903
118	Sahdev A, Reznek RH.	Magnetic resonance imaging of endometrial and cervical cancer.	Ann N Y Acad Sci	1138		214-32	2008	18837902
119	Maneo A, Chiari S, Bonazzi C, Mangioni C.	Neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery for stage IB1 cervical cancer.	Gynecol Oncol	111	3	438-43	2008	18835493
120	Geisler JP, Orr CJ, Manahan KJ.	Robotically assisted total laparoscopic radical trachelectomy for fertility sparing in stage IB1 adenosarcoma of the cervix.	J Laparoendosc Adv Surg Tech A	18	5	727-9	2008	18803518
121	Bertram CC, Magnussen L.	Informational needs and the experiences of women with abnormal Papanicolaou smears.	J Am Acad Nurse Pract	20	9	455-62	2008	18786022
122	Diaz JP, Sonoda Y, Leitao MM, Zivanovic O, Brown CL, Chi DS, Barakat RR, Abu-Rustum NR.	Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma.	Gynecol Oncol	111	2	255-60	2008	18755500
123	Cibula D, Slama J, Fischerova D.	Update on abdominal radical trachelectomy.	Gynecol Oncol	111	2 Suppl	S111-5	2008	18752841
124	Rob L, Pluta M, Strnad P, Hrehorcak M, Chmel R, Skapa P, Robova H.	A less radical treatment option to the fertility-sparing radical trachelectomy in patients with stage I cervical cancer.	Gynecol Oncol	111	2 Suppl	S116-20	2008	18725167
125	Hanprasertpong J, Hanprasertpong T, Thammavichit T, Kongkabpan D, Tungsinmunkong K, Chandeying N.	Primary non-Hodgkin,s lymphoma of the uterine cervix.	Asian Pac J Cancer Prev	9	2	363-6	2008	18712992

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year	PMID
126	Abu-Rustum NR, Neubauer N, Sonoda Y, Park KJ, Gemignani M, Alektiar KM, Tew W, Leitao MM, Chi DS, Barakat RR.	Surgical and pathologic outcomes of fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for FIGO stage IB1 cervical cancer.	Gynecol Oncol	111	2	261-4	2008	18708244
127	Jiménez de la Peña M, Martínez de Vega Fernández V, Recio Rodríguez M, Carrascoso Arranz J, Herráiz Hidalgo L, Alvarez Moreno E.	Current imaging modalities in the diagnosis of cervical cancer.	Gynecol Oncol	110	3 Suppl 2	S49-54	2008	18672276
128	Shepherd JH, Milliken DA.	Conservative surgery for carcinoma of the cervix.	Clin Oncol (R Coll Radiol)	20	6	395-400	2008	18606356
129	Singh P, Scurry J, Proietto A.	Lethal endometrial recurrence after cone biopsy for microinvasive cervical adenocarcinoma.	J Obstet Gynaecol Res	34	3	413-7	2008	18588617
130	Pahisa J, Alonso I, Torné A.	Vaginal approaches to fertility-sparing surgery in invasive cervical cancer.	Gynecol Oncol	110	3 Suppl 2	S29-32	2008	18585766
131	Beiner ME, Hauspy J, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, Nofech-Mozes S, Ismiil N, Rasty G, Khalifa MA, Covens A.	Radical vaginal trachelectomy vs. radical hysterectomy for small early stage cervical cancer: a matched case-control study.	Gynecol Oncol	110	2	168-71	2008	18539313
132	Ramirez PT, Schmeler KM, Soliman PT, Frumovitz M.	Fertility preservation in patients with early cervical cancer: radical trachelectomy.	Gynecol Oncol	110	3 Suppl 2	S25-8	2008	18501409
133	Pahisa J, Martínez-Román S, Martínez-Zamora MA, Torné A, Caparrós X, Sanjuán A, Lejárcegui JA.	Laparoscopic ovarian transposition in patients with early cervical cancer.	Int J Gynecol Cancer	18	3	584-9	2008	18476952
134	Divakar H.	Asymptomatic uterine fibroids.	Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol	22	4	643-54	2008	18375184
135	Yahata T, Numata M, Kashima K, Sekine M, Fujita K, Yamamoto T, Tanaka K.	Conservative treatment of stage IA1 adenocarcinoma of the cervix during pregnancy.	Gynecol Oncol	109	1	49-52	2008	18289649
136	Gray HJ.	Primary management of early stage cervical cancer (IA1-IB) and appropriate selection of adjuvant therapy.	J Natl Compr Canc Netw	6	1	47-52	2008	18267058
137	Scolaro KL, Lloyd KB, Helms KL.	Devices for home evaluation of women's health concerns.	Am J Health Syst Pharm	65	4	299-314	2008	18238767

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year	PMID
138	Robova H, Pluta M, Hrehorcak M, Skapa P, Rob L.	High-dose density chemotherapy followed by simple trachelectomy: full-term pregnancy.	Int J Gynecol Cancer	18	6	1367-71	2008	18217969
139	Cairns M, Gray NM, Cruickshank ME.	The impact of microinvasive cancer of the cervix on women during follow-up.	Int J Gynecol Cancer	18	6	1289-93	2008	18217962
140	Feratovic R, Lewin SN, Sonoda Y, Park KJ, Abu-Rustum NR, Moreira AL, Lin O.	Cytologic findings after fertility-sparing radical trachelectomy.	Cancer	114	1	1-6	2008	18085613
141	Kesic V.	Fertility after the treatment of gynecologic tumors.	Recent Results Cancer Res	178		79-95	2008	18080446
142	van der Aa MA, Pukkala E, Coebergh JW, Anttila A, Siesling S.	Mass screening programmes and trends in cervical cancer in Finland and the Netherlands.	Int J Cancer	122	8	1854-8	2008	18067129
143	Petignat P, Roy M.	Diagnosis and management of cervical cancer.	Bmj	335	7623	765-8	2007	17932207
144	Lasmar RB, Dias R, Barrozo PR, Oliveira MA, Coutinho Eda S, da Rosa DB.	Prevalence of hysteroscopic findings and histologic diagnoses in patients with abnormal uterine bleeding.	Fertil Steril	89	6	1803-7	2008	17889860
145	Melin A, Sparén P, Bergqvist A.	The risk of cancer and the role of parity among women with endometriosis.	Hum Reprod	22	11	3021-6	2007	17855408
146	Bickford LR, Drezek RA, Yu TK.	Intraoperative techniques and tumor margin status--room for improvement for cervical cancer patients of childbearing age.	Gynecol Oncol	107	1 Suppl 1	S180-6	2007	17727938
147	Bisseling KC, Bekkers RL, Rome RM, Quinn MA.	Treatment of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix: a retrospective study and review of the literature.	Gynecol Oncol	107	3	424-30	2007	17707895
148	Lindahl B, Ranstam J, Willén R.	Prospective malignancy grading of invasive squamous carcinoma of the uterine cervix. Prognostic significance in a long-term follow-up.	Anticancer Res	27	4C	2829-32	2007	17695455
149	Bull-Phelps SL, Garner EI, Walsh CS, Gehrig PA, Miller DS, Schorge JO.	Fertility-sparing surgery in 101 women with adenocarcinoma in situ of the cervix.	Gynecol Oncol	107	2	316-9	2007	17689593

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year	PMID
150	Dedes KJ, Dedes M, Varga Z, Zimmermann DR, Fink D, Fehr MK.	Curative treatment of a pelvic side wall recurrence after conization for microinvasive cervical cancer stage IA1: a case report and review of the literature.	J Low Genit Tract Dis	11	3	177-81	2007	17596764
151	Naik R, Cross P, Nayar A, Mayadevi S, Lopes A, Godfrey K, Hatem H.	Conservative surgical management of small-volume stage IB1 cervical cancer.	Bjog	114	8	958-63	2007	17578471
152	Mara M, Fucikova Z, Kuzel D, Maskova J, Dundr P, Zizka Z.	Hysteroscopy after uterine fibroid embolization in women of fertile age.	J Obstet Gynaecol Res	33	3	316-24	2007	17578361
153	Hindman N, Israel GM, Krinsky GA.	Case 114: radical trachelectomy.	Radiology	243	3	898-900	2007	17517943
154	Abu J, Ireland D, Brown L.	Adenosarcoma of an endometrial polyp in a 27-year-old nulligravida: a case report.	J Reprod Med	52	4	326-8	2007	17506376
155	Caliskan E, Cakiroglu Y, Turkoz E, Corakci A.	Leiomyoma on the septum of a septate uterus with double cervix and vaginal septum: a challenge to manage.	Fertil Steril	89	2	456 e3-7	2008	17498712
156	Marchiole P, Benchaib M, Buenerd A, Lazlo E, Dargent D, Mathevet P.	Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): a comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH).	Gynecol Oncol	106	1	132-41	2007	17493666
157	Palaia I, Perniola G, Arrivi C, Sansone M, Pastore M, Calcagno M, Panici PB.	Persistent posttrachelectomy cervical stenosis treated with Petit-Le Four pessary in early cervical cancer patients: a report of two cases.	Fertil Steril	88	6	1677 e5-7	2007	17481614
158	Sziller I, Hupuczi P, Papp Z.	Hypogastric artery ligation for severe hemorrhage in obstetric patients.	J Perinat Med	35	3	187-92	2007	17480145
159	Aust T, Herod J, Macdonald R, Gazvani R.	Infertility after fertility-preserving surgery for cervical carcinoma: the next challenge for reproductive medicine?	Hum Fertil (Camb)	10	1	21-4	2007	17454205
160	Whitten CR, DeSouza NM.	Magnetic resonance imaging of uterine malignancies.	Top Magn Reson Imaging	17	6	365-77	2006	17417085
161	Latimer J.	Gynaecological malignancies in pregnancy.	Curr Opin Obstet Gynecol	19	2	140-4	2007	17353682

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year	PMID
162	Blomfield P.	Management of cervical cancer.	Aust Fam Physician	36	3	122-5	2007	17339972
163	Sahdev A, Sohaib SA, Wenaden AE, Shepherd JH, Reznek RH.	The performance of magnetic resonance imaging in early cervical carcinoma: a long-term experience.	Int J Gynecol Cancer	17	3	629-36	2007	17309561
164	Kim HJ, Kim KR, Mok JE, Nam JH, Kim YT, Kim YM, Kim JH, Yun SC.	Pathologic risk factors for predicting residual disease in subsequent hysterectomy following LEEP conization.	Gynecol Oncol	105	2	434-8	2007	17303228
165	Rob L, Charvat M, Robova H, Pluta M, Strnad P, Hrehorcak M, Skapa P.	Less radical fertility-sparing surgery than radical trachelectomy in early cervical cancer.	Int J Gynecol Cancer	17	1	304-10	2007	17291273
166	Chung HH, Kang WJ, Kim JW, Park NH, Song YS, Chung JK, Kang SB, Lee HP.	Characterization of surgically transposed ovaries in integrated PET/CT scan in patients with cervical cancer.	Acta Obstet Gynecol Scand	86	1	88-93	2007	17230295
167	Silva-Filho AL, Carmo GA, Athayde GR, Assis ME, Almeida RC, Leal RH, Lamaita RM, Santos-Júnior JL, Castro e Silva JG.	Safe fertility-preserving management in gynecological malignancies.	Arch Gynecol Obstet	275	5	321-30	2007	17219164
168	Dursun P, LeBlanc E, Nogueira MC.	Radical vaginal trachelectomy (Dargent's operation): a critical review of the literature.	Eur J Surg Oncol	33	8	933-41	2007	17208407
169	Lamont RF.	Setting up a preterm prevention clinic: a practical guide.	Bjog	113 Suppl 3		86-92	2006	17206972
170	Sonoda Y, Abu-Rustum NR.	Radical vaginal trachelectomy and laparoscopic pelvic lymphadenectomy for early-stage cervical cancer in patients who desire to preserve fertility.	Gynecol Oncol	104	2 Suppl 1	50-5	2007	17173960
171	Chen Y, Xu H, Zhang Q, Li Y, Wang D, Liang Z.	A fertility-preserving option in early cervical carcinoma: laparoscopy-assisted vaginal radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy.	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	136	1	90-3	2008	17137704
172	Whitworth A.	New options expand possibilities for fertility preservation in cancer patients.	J Natl Cancer Inst	98	19	1358-60	2006	17018780
173	Ungár L, Smith JR, Pálfalvi L, Del Priore G.	Abdominal radical trachelectomy during pregnancy to preserve pregnancy and fertility.	Obstet Gynecol	108	3 Pt 2	811-4	2006	17018513

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year	PMID
174	Swai B, Poggensee G, Mtweve S, Krantz I.	Female genital schistosomiasis as an evidence of a neglected cause for reproductive ill-health: a retrospective histopathological study from Tanzania.	BMC Infect Dis	6		134	2006	16928276
175	Rizvi JH, Zuberi NF.	Women's health in developing countries.	Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol	20	6	907-22	2006	16890494
176	Mravcak SA.	Primary care for lesbians and bisexual women.	Am Fam Physician	74	2	279-86	2006	16883925
177	Poynor EA, Marshall D, Sonoda Y, Slomovitz BM, Barakat RR, Soslow RA.	Clinicopathologic features of early adenocarcinoma of the cervix initially managed with cervical conization.	Gynecol Oncol	103	3	960-5	2006	16860853
178	Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Black D, Levine DA, Chi DS, Barakat RR.	Fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for cervical carcinoma: technique and review of the literature.	Gynecol Oncol	103	3	807-13	2006	16837027
179	Plante M, Roy M.	Fertility-preserving options for cervical cancer.	Oncology (Williston Park)	20	5	479-88; discussion 491-3	2006	16739746
180	van Hamont D, Nissen LH, Siebers AG, Hendriks JC, Melchers WJ, Kremer JA, Massuger LF.	Abnormal cervical cytology in women eligible for IVF.	Hum Reprod	21	9	2359-63	2006	16684844
181	American College of Obstetricians-Gynecologists.	ACOG Committee Opinion. Evaluation and management of abnormal cervical cytology and histology in the adolescent. Number 330, April 2006.	Obstet Gynecol	107	4	963-8	2006	16582143
182	Plante M, Lau S, Brydon L, Swenerton K, LeBlanc R, Roy M.	Neoadjuvant chemotherapy followed by vaginal radical trachelectomy in bulky stage IB1 cervical cancer: case report.	Gynecol Oncol	101	2	367-70	2006	16542714
183	Kumakech W, Zamblera D, Jolaoso A.	The multifaceted presentation of tuberculosis in gynaecology: a masquerader as cervical cancer as well as a cause of primary infertility in the same patient.	J Obstet Gynaecol	26	2	178-9	2006	16483993
184	Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E.	Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis.	Lancet	367	9509	489-98	2006	16473126
185	deSouza NM, Dina R, McIndoe GA, Soutter WP.	Cervical cancer: value of an endovaginal coil magnetic resonance imaging technique in detecting small volume disease and assessing parametrial extension.	Gynecol Oncol	102	1	80-5	2006	16427688

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year	PMID
186	Walmer DK, Merisier D, Littman E, Rodriguez G, Venero N, Henderson M, Katz D, Edwards R.	Portable colposcopy in low-resource settings.	J Acquir Immune Defic Syndr	37	Suppl 3	S167-70	2004	16419267
187	Plante M, Renaud MC, Roy M.	Radical vaginal trachelectomy: a fertility-preserving option for young women with early stage cervical cancer.	Gynecol Oncol	99	3 Suppl 1	S143-6	2005	16419198
188	Karateke A, Gurbuz A, Kabaca C, Alkan A, Kir G, Cetiner H.	Uterine liposarcoma in a young woman: a case report.	Int J Gynecol Cancer	15	6	1230-4	2005	16343221
189	Falcón O, García R, Lubrano A, Morín JC, Andujar M.	Successful term delivery following conservative management for villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix: A case report.	Gynecol Oncol	101	1	168-71	2006	16325894
190	Muller CY, Smith HO.	Cervical neoplasia complicating pregnancy.	Obstet Gynecol Clin North Am	32	4	533-46	2005	16310670
191	Sriamporn S, Parkin DM, Pisani P, Vatanasapt V, Suwanrungruang K, Kamsa-ard P, Pengsaa P, Kritpetcharat O, Pipitgool V, Vatanasapt P.	A prospective study of diet, lifestyle, and genetic factors and the risk of cancer in Khon Kaen Province, northeast Thailand: description of the cohort.	Asian Pac J Cancer Prev	6	3	295-303	2005	16235989
192	Piketty M, Barranger E, Najat M, François P, Daraï E.	Ovarian recurrence after radical trachelectomy for adenocarcinoma of the cervix.	Am J Obstet Gynecol	193	4	1382-3	2005	16202730
193	Rodriguez AO, Truskinovsky AM, Kasrazadeh M, Leiserowitz GS.	Case report: Malignant peripheral nerve sheath tumor of the uterine cervix treated with radical vaginal trachelectomy.	Gynecol Oncol	100	1	201-4	2006	16182351
194	Sundar SS, Gornall RJ, Kehoe ST.	Advances in the management of cervical cancer.	J Br Menopause Soc	11	3	91-5	2005	16156999
195	McCaffery K, Irwig L.	Australian women's needs and preferences for information about human papillomavirus in cervical screening.	J Med Screen	12	3	134-41	2005	16156944
196	Lindeque BG.	Management of cervical premalignant lesions.	Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol	19	4	545-61	2005	16150393
197	Gray NM, Sharp L, Cotton SC, Avis M, Philips Z, Russell I, Walker LG, Whynes D, Little J; TOMBOLA group.	Developing a questionnaire to measure the psychosocial impact of an abnormal cervical smear result and its subsequent management: the TOMBOLA (Trial of Management of Borderline and Other Low-grade Abnormal Smears) trial.	Qual Life Res	14	6	1553-62	2005	16110935

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year	PMID
198	Spiliopoulou A, Lakiotis V, Vittoraki A, Zavou D, Mauri D.	Chlamydia trachomatis: time for screening?	Clin Microbiol Infect	11	9	687-9	2005	16104982
199	El-Ghobashy AA, Shaaban AM, Herod J, Herrington CS.	The pathology and management of endocervical glandular neoplasia.	Int J Gynecol Cancer	15	4	583-92	2005	16014110
200	Holland CM, Shafi MI.	Radical hysterectomy.	Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol	19	3	387-401	2005	15985254
201	Wydra D, Sawicki S, Emerich J, Romanowicz G.	Lymphoscintigraphy in radical vaginal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy.	Nucl Med Rev Cent East Eur	7	2	187-8	2004	15968609
202	Connolly TP, Evans AC.	Atypical Papanicolaou smear in pregnancy.	Clin Med Res	3	1	13-8	2005	15962016
203	Shepherd JH.	Uterus-conserving surgery for invasive cervical cancer.	Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol	19	4	577-90	2005	15955744
204	Mazouni C, Porcu G, Haddad O, Dalès JP, Taranger-Charpin C, Piana L, Bonnier P.	Conservative treatment of cervical intraepithelial neoplasia using a cold-knife section technique.	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	121	1	86-93	2005	15950367
205	Plante M, Renaud MC, Hoskins IA, Roy M.	Vaginal radical trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature.	Gynecol Oncol	98	1	3-10	2005	15936061
206	de Hullu JA, Pras E, Hollema H, van der Zee AG, Bogchelman DH, Mourits MJ.	Presentations of endometrial activity after curative radiotherapy for cervical cancer.	Maturitas	51	2	172-6	2005	15917158
207	Cohn DE, Morrison CD, Zanagnolo VL, Goist MM, Copeland LJ.	Invasive cervical adenocarcinoma immediately following a cone biopsy for adenocarcinoma in situ with negative margins.	Gynecol Oncol	98	1	158-60	2005	15913738
208	Lacour RA, Garner EI, Molpus KL, Ashfaq R, Schorge JO.	Management of cervical adenocarcinoma in situ during pregnancy.	Am J Obstet Gynecol	192	5	1449-51	2005	15902134
209	Argenta PA, Kubicek GJ, Dusenberry KE, Judson PL, Downs LS, Carson LF, Boente MP.	Widespread lymph node metastases in a young woman with FIGO stage IA1 squamous cervical cancer.	Gynecol Oncol	97	2	659-61	2005	15863175

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year	PMID
210	Bali A, Weekes A, Van Trappen P, Jeyarajah A, Querleu D.	Central pelvic recurrence 7 years after radical vaginal trachelectomy.	Gynecol Oncol	96	3	854-6	2005	15721437
211	Ungár L, Pálfalvi L, Hogg R, Siklós P, Boyle DC, Del Priore G, Smith JR.	Abdominal radical trachelectomy: a fertility-preserving option for women with early cervical cancer.	Bjog	112	3	366-9	2005	15713156
212	Sahdev A, Jones J, Shepherd JH, Reznek RH.	MR imaging appearances of the female pelvis after trachelectomy.	Radiographics	25	1	41-52	2005	15653585
213	Bradlow HL, Sepkovic DW.	Steroids as procarcinogenic agents.	Ann N Y Acad Sci	1028		216-32	2004	15650248
214	Lui M, Boerner S.	Arias-Stella reaction in a cervicovaginal smear of a woman undergoing infertility treatment: a case report.	Diagn Cytopathol	32	2	94-6	2005	15637674
215	Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Gemignani ML, Chi DS, Brown CL, Poynor EA, Barakat RR.	A fertility-sparing alternative to radical hysterectomy: how many patients may be eligible?	Gynecol Oncol	95	3	534-8	2004	15581959
216	Bernal KL, Fahmy L, Remmenga S, Bridge J, Baker J.	Embryonal rhabdomyosarcoma (sarcoma botryoides) of the cervix presenting as a cervical polyp treated with fertility-sparing surgery and adjuvant chemotherapy.	Gynecol Oncol	95	1	243-6	2004	15385139
217	Plante M, Renaud MC, François H, Roy M.	Vaginal radical trachelectomy: an oncologically safe fertility-preserving surgery. An updated series of 72 cases and review of the literature.	Gynecol Oncol	94	3	614-23	2004	15350349
218	Jordan LB, Monaghan H.	Pathology of the cervix: recent developments.	Clin Oncol (R Coll Radiol)	16	4	248-54	2004	15214648
219	Schrager S, Potter BE.	Diethylstilbestrol exposure.	Am Fam Physician	69	10	2395-400	2004	15168959
220	Ng E, Wilkins R, Fung MF, Berthelot JM.	Cervical cancer mortality by neighbourhood income in urban Canada from 1971 to 1996.	Cmaj	170	10	1545-9	2004	15136547
221	Koliopoulos G, Sotiriadis A, Kyrgiou M, Martin-Hirsch P, Makrydimas G, Paraskevaidis E.	Conservative surgical methods for FIGO stage IA2 squamous cervical carcinoma and their role in preserving women's fertility.	Gynecol Oncol	93	2	469-73	2004	15099964

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year	PMID
222	Bryson P, Stulberg R, Shepherd L, McLelland K, Jeffrey J.	Is electrosurgical loop excision with negative margins sufficient treatment for cervical ACIS?	Gynecol Oncol	93	2	465-8	2004	15099963
223	Tanguay C, Plante M, Renaud MC, Roy M, Têtu B.	Vaginal radical trachelectomy in the treatment of cervical cancer: the role of frozen section.	Int J Gynecol Pathol	23	2	170-5	2004	15084846
224	Gruessner SE.	Intrauterine versus transvaginal sonography for benign and malignant disorders of the female reproductive tract.	Ultrasound Obstet Gynecol	23	4	382-7	2004	15065190
225	Diakomanolis E, Haidopoulos D, Rodolakis A, Vlachos G, Stefanidis K, Komisopoulos K, Michalas S.	Laser CO(2) conization: a safe mode of treating conservatively microinvasive carcinoma of the uterine cervix.	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	113	2	229-33	2004	15063966
226	Singh N, Titmuss E, Chin Aleong J, Sheaff MT, Curran G, Jacobs IJ, Shepherd JH.	A review of post-trachelectomy isthmic and vaginal smear cytology.	Cytopathology	15	2	97-103	2004	15056170
227	Ben-Shachar I, Vitellas KM, Cohn DE.	The role of MRI in the conservative management of endometrial cancer.	Gynecol Oncol	93	1	233-7	2004	15047242
228	Schorge JO, Knowles LM, Lea JS.	Adenocarcinoma of the cervix.	Curr Treat Options Oncol	5	2	119-27	2004	14990206
229	Wright VC.	Cervical squamous and glandular intraepithelial neoplasia: identification and current management approaches.	Salud Publica Mex	45	Suppl 3	S417-29	2003	14746035
230	Askew I, Berer M.	The contribution of sexual and reproductive health services to the fight against HIV/AIDS: a review.	Reprod Health Matters	11	22	51-73	2003	14708398
231	Bernardini M, Barrett J, Seaward G, Covens A.	Pregnancy outcomes in patients after radical trachelectomy.	Am J Obstet Gynecol	189	5	1378-82	2003	14634572
232	Schorge JO, Lea JS, Ashfaq R.	Postconization surveillance of cervical adenocarcinoma in situ. A prospective trial.	J Reprod Med	48	10	751-5	2003	14619639
233	Stehman FB, Rose PG, Greer BE, Roy M, Plante M, Penalver M, Jhingran A, Eifel P, Montz F, Wharton JT.	Innovations in the treatment of invasive cervical cancer.	Cancer	98	9 Suppl	2052-63	2003	14603542

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year	PMID
234	Carter J, Auchincloss S, Sonoda Y, Krychman M.	Cervical cancer: issues of sexuality and fertility.	Oncology (Williston Park)	17	9	1229-34; discussion 1234-6, 1239, 1242	2003	14569851
235	Holroyd EA, Taylor-Piliae RE, Twinn SF.	Investigating Hong Kong's Filipino domestic workers' healthcare behavior, knowledge, beliefs and attitudes towards cervical cancer and cervical screening.	Women Health	38	1	69-82	2003	14535607
236	Nabeshima H, Murakami T, Sato Y, Terada Y, Yaegashi N, Okamura K.	Successful pregnancy after myomectomy using preoperative adjuvant uterine artery embolization.	Tohoku J Exp Med	200	3	145-9	2003	14521257
237	Herzog TJ.	New approaches for the management of cervical cancer.	Gynecol Oncol	90	3 Pt 2	S22-7	2003	13129492
238	Vilos GA, Ettler HC.	Atypical polypoid adenomyoma and hysteroscopic endometrial ablation.	J Obstet Gynaecol Can	25	9	760-2	2003	12970811
239	Senoh D, Tanaka H, Shiota A, Ohno M, Hata T.	Laparoscopy-assisted intrapelvic sonography with a high-frequency, real-time miniature transducer to assess the ovary: a preliminary report.	Gynecol Obstet Invest	55	3	162-7	2003	12865596
240	Mota F.	Microinvasive squamous carcinoma of the cervix: treatment modalities.	Acta Obstet Gynecol Scand	82	6	505-9	2003	12780420
241	Fielding JR.	MR imaging of the female pelvis.	Radiol Clin North Am	41	1	179-92	2003	12630692
242	Lee CL, Huang KG, Wang CJ, Yen CF, Lai CH.	Laparoscopic radical trachelectomy for stage Ib1 cervical cancer.	J Am Assoc Gynecol Laparosc	10	1	111-5	2003	12555004
243	Schlaerth JB, Spirtos NM, Schlaerth AC.	Radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine preservation in the treatment of cervical cancer.	Am J Obstet Gynecol	188	1	29-34	2003	12548192
244	Amesse LS, Taneja A, Broxson E, Pfaff-Amesse T.	Protruding giant cervical polyp in a young adolescent with a previous rhabdomyosarcoma.	J Pediatr Adolesc Gynecol	15	5	271-7	2002	12547657
245	Holtz DO, Dunton C.	Traditional management of invasive cervical cancer.	Obstet Gynecol Clin North Am	29	4	645-57	2002	12509089

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year	PMID
246	Yang CC, Tseng JY, Chen P, Wang PH.	Uterus didelphys with cervical agenesis associated with adenomyosis, a leiomyoma and ovarian endometriosis. A case report.	J Reprod Med	47	11	936-8	2002	12497685
247	Lea JS, Shin CH, Sheets EE, Coleman RL, Gehrig PA, Duska LR, Miller DS, Schorge JO.	Endocervical curettage at conization to predict residual cervical adenocarcinoma in situ.	Gynecol Oncol	87	1	129-32	2002	12468353
248	Lundqvist M, Westin C, Lundkvist O, Simberg N, Strand A, Andersson S, Wilander E.	Cytologic screening and human papilloma virus test in women undergoing artificial fertilization.	Acta Obstet Gynecol Scand	81	10	949-53	2002	12366486
249	Paraskevaidis E, Kalantaridou SN, Kaponis A, Chouliara S, Agnantis NJ, Dousias V, Zikopoulos K, Paschopoulos M, Stamatopoulos P, Lolis DE.	Surgical management of early stage cervical cancer: ten years experience from one Greek health region.	Eur J Gynaecol Oncol	23	4	341-4	2002	12214740
250	Morris R, Baker VV.	Is less more? Rethinking the extent of surgery for invasive cervical cancer.	Curr Womens Health Rep	2	1	15-9	2002	12112978
251	Lu KH, Burke TW.	Early cervical cancer.	Curr Treat Options Oncol	1	2	147-55	2000	12057052
252	Bonnamy L, Marret H, Perrotin F, Body G, Berger C, Lansac J.	Sonohysterography: a prospective survey of results and complications in 81 patients.	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	102	1	42-7	2002	12039088
253	Sheets EE.	Management of adenocarcinoma in situ, micro-invasive, and early stage adenocarcinoma of the cervix.	Curr Opin Obstet Gynecol	14	1	53-7	2002	11801877
254	Soutter WP, Haidopoulos D, Gornall RJ, McIndoe GA, Fox J, Mason WP, Flanagan A, Nicholas N, Barker F, Abrahams J, Lampert I, Sarhanis P.	Is conservative treatment for adenocarcinoma in situ of the cervix safe?	Bjog	108	11	1184-9	2001	11762660
255	McHale MT, Le TD, Burger RA, Gu M, Rutgers JL, Monk BJ.	Fertility sparing treatment for in situ and early invasive adenocarcinoma of the cervix.	Obstet Gynecol	98	5 Pt 1	726-31	2001	11704160
256	Krauss T, Huschmand Nia A, Viereck V, Emons G.	New developments in the treatment of cervical cancer.	Onkologie	24	4	340-5	2001	11574761
257	Sivanesaratnam V.	Chien-Tien Hsu Memorial Lecture. Fertility and gynaecologic malignancies.	J Obstet Gynaecol Res	27	1	1-15	2001	11330724

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year	PMID
258	Zuber TJ.	Endometrial biopsy.	Am Fam Physician	63	6	1131-5, 1137-41	2001	11277550
259	Rose PG.	Advances in the management of cervical cancer.	J Reprod Med	45	12	971-8	2000	11153256
260	Shin CH, Schorge JO, Lee KR, Sheets EE.	Conservative management of adenocarcinoma in situ of the cervix.	Gynecol Oncol	79	1	6-10	2000	11006022
261	van Os WA.	The intrauterine device and its dynamics.	Adv Contracept	15	2	119-32	1999	10997894
262	Wilmoth MC, Spinelli A.	Sexual implications of gynecologic cancer treatments.	J Obstet Gynecol Neonatal Nurs	29	4	413-21	2000	10929845
263	Schorge JO, Lee KR, Sheets EE.	Prospective management of stage IA(1) cervical adenocarcinoma by conization alone to preserve fertility: a preliminary report.	Gynecol Oncol	78	2	217-20	2000	10926806
264	Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, Mathevet P.	Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients.	Cancer	88	8	1877-82	2000	10760765
265	Andrade JM, Marana HR, Mangieri LF, Matthes AC, Cunha SP, Bighetti S.	Successful preservation of fertility subsequent to a complete pathologic response of a squamous cell carcinoma of the uterine cervix treated with primary systemic chemotherapy.	Gynecol Oncol	77	1	213-5	2000	10739716
266	Paulino AC, Wen BC, Brown CK, Tannous R, Mayr NA, Zhen WK, Weidner GJ, Hussey DH.	Late effects in children treated with radiation therapy for Wilms' tumor.	Int J Radiat Oncol Biol Phys	46	5	1239-46	2000	10725637
267	Miyamoto T, Hayashi H, Sengoku K, Ojima H, Tokusashi Y, Yaginuma Y, Takuma N, Hasuike S, Miyokawa N, Ishikawa M.	Diffuse malignant mesothelioma of the uterus.	Acta Obstet Gynecol Scand	79	2	154-5	2000	10696970
268	Zanetta G, Gabriele A, Vecchione F, Landoni F, Isimbaldi G.	Unusual recurrence of cervical adenosquamous carcinoma after conservative surgery.	Gynecol Oncol	76	3	409-12	2000	10684719
269	Ostör AG.	EEarly invasive adenocarcinoma of the uterine cervix.	Int J Gynecol Pathol	19	1	29-38	2000	10638451

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year	PMID
270	Babin EA, Davis JR, Hatch KD, Hallum AV 3rd.	Wilms' tumor of the cervix: a case report and review of the literature.	Gynecol Oncol	76	1	107-11	2000	10620450
271	Covens A, Shaw P, Murphy J, DePetrillo D, Lickrish G, Laframboise S, Rosen B.	Is radical trachelectomy a safe alternative to radical hysterectomy for patients with stage IA-B carcinoma of the cervix?	Cancer	86	11	2273-9	1999	10590368
272	del Carmen MG, Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, Cornelison T, Trimble E.	Ethnic differences in patterns of care of stage 1A(1) and stage 1A(2) cervical cancer: a SEER database study.	Gynecol Oncol	75	1	113-7	1999	10502436
273	Bigrigg A, Evans M, Gbolade B, Newton J, Pollard L, Szarewski A, Thomas C, Walling M.	Depo Provera. Position paper on clinical use, effectiveness and side effects.	Br J Fam Plann	25	2	69-76	1999	10454658
274	Peppercorn PD, Jeyarajah AR, Woolas R, Shepherd JH, Oram DH, Jacobs IJ, Armstrong P, Lowe D, Reznek RH.	Role of MR imaging in the selection of patients with early cervical carcinoma for fertility-preserving surgery: initial experience.	Radiology	212	2	395-9	1999	10429696
275	Sier CF, Sidenius N, Mariani A, Aletti G, Agape V, Ferrari A, Casetta G, Stephens RW, Brünner N, Blasi F.	Presence of urokinase-type plasminogen activator receptor in urine of cancer patients and its possible clinical relevance.	Lab Invest	79	6	717-22	1999	10378514
276	Marana HR, Andrade JM, Llorach-Velludo MA, Marana RR, Cunha SP, Tone AG, Bighetti S.	Sarcoma botryoides of the female genital tract: long-term results of conservative treatment followed by pregnancy. A case report.	Eur J Gynaecol Oncol	20	2	122-3	1999	10376429
277	Favalli G, Lomini M, Schreiber C, Ciravolo G, Junasevic J, Pecorelli S, Bianchi UA.	The use of carbon-dioxide laser surgery in the treatment of intraepithelial neoplasia of the uterine cervix.	Przegl Lek	56	1	58-64	1999	10375929
278	Lauver DR, Baggot A, Kruse K.	Women's experiences in coping with abnormal Papanicolaou results and follow-up colposcopy.	J Obstet Gynecol Neonatal Nurs	28	3	283-90	1999	10363540
279	Sevin BU.	Management of microinvasive cervical cancers.	Semin Surg Oncol	16	3	228-31	1999	10225300
280	Varghese C, Amma NS, Chitrathara K, Dhakad N, Rani P, Malathy L, Nair MK.	Risk factors for cervical dysplasia in Kerala, India.	Bull World Health Organ	77	3	281-3	1999	10212523
281	Patsner B.	Fertility options for patients with stages IA2 and IB cervical cancer: presentation of two cases and discussion of technical and ethical issues.	Obstet Gynecol	93	3	474	1999	10075004

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year	PMID
282	Senoh D, Yanagihara T, Hata T.	Clinical application of intrauterine sonography with high-frequency, real-time miniature transducer in gynecologic disorders. Preliminary report.	Gynecol Obstet Invest	47	2	108-13	1999	9949280
283	Horgan M, Bersoff-Matcha S.	Sexually transmitted diseases and HIV. A female perspective.	Dermatol Clin	16	4	847-51, xv-xvi	1998	9891693
284	Konje JC, Oladini F, Otolorin EO, Ladipo OO.	Factors determining the choice of contraceptive methods at the Family Planning Clinic, University College Hospital, Ibadan, Nigeria.	Br J Fam Plann	24	3	107-10	1998	9855717
285	Roy M, Plante M.	Pregnancies after radical vaginal trachelectomy for early-stage cervical cancer.	Am J Obstet Gynecol	179	6 Pt 1	1491-6	1998	9855586
286	Lindheim SR, Cohen M, Sauer MV.	Operative ultrasonography for upper genital tract pathology.	J Assist Reprod Genet	15	9	542-6	1998	9822982
287	Duska LR, Toth TL, Goodman A.	Fertility options for patients with stages IA2 and IB cervical cancer: presentation of two cases and discussion of technical and ethical issues.	Obstet Gynecol	92	4 Pt 2	656-8	1998	9764652
288	Shepherd JH, Crawford RA, Oram DH.	Radical trachelectomy: a way to preserve fertility in the treatment of early cervical cancer.	Br J Obstet Gynaecol	105	8	912-6	1998	9746386
289	Andersen ES, Nielsen K, Pedersen B.	Combination laser conization as treatment of microinvasive carcinoma of the uterine cervix.	Eur J Gynaecol Oncol	19	4	352-5	1998	9744725
290	Goldstein NS, Mani A.	The status and distance of cone biopsy margins as a predictor of excision adequacy for endocervical adenocarcinoma in situ.	Am J Clin Pathol	109	6	727-32	1998	9620030
291	Horng SG, Tseng CJ, Lai CH, Soong YK, Hsueh S.	Conservative treatment for cervical cancer IA1: four cases report.	Changgeng Yi Xue Za Zhi	20	4	318-22	1997	9509663
292	Bandieramonte G, Lomonico S, Quattrone P, Stefanon B, Merola M, Bucci A.	Laser conization assisted by crypt visualization for cervical intraepithelial neoplasia.	Obstet Gynecol	91	2	263-9	1998	9469287
293	[No authors listed]	National Institutes of Health Consensus Development Conference statement on cervical cancer. April 1-3, 1996.	Gynecol Oncol	66	3	351-61	1997	9312522

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year	PMID
294	Shivvers SA, Miller DS.	Preinvasive and invasive breast and cervical cancer prior to or during pregnancy.	Clin Perinatol	24	2	369-89	1997	9209808
295	Lécuru F, Neji K, Robin F, De Bièvre P, Vildé F, Taurelle R.	Microinvasive carcinoma of the cervix. Rationale for conservative treatment in early squamous cell carcinoma.	Eur J Gynaecol Oncol	18	6	465-70	1997	9443011
296	Bokhman JV, Bakidoze EV, Ourmancheeva AF.q	Fertility, pregnancy and cancer.	Acta Obstet Gynecol Scand Suppl	164		14-8	1997	9225628
297	Barbosa RM, do Lago TG, Kalckman S, Villela WV.	Sexuality and reproductive health care in São Paulo, Brazil.	Health Care Women Int	17	5	413-21	1996	8868616
298	[No authors listed]	Cervical cancer.	NIH Consens Statement	14	1	1-38; quiz 4p	1996	9407932
299	M. Morris	Management of stage IA cervical carcinoma	J Natl Cancer Inst Monogr		21	47-52	1996	9023828
300	[No authors listed]	National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: cervical cancer, April 1-3, 1996. National Institutes of Health Consensus Development Panel.	J Natl Cancer Inst Monogr	21		vii-xix	1996	9023821
301	Donato DM, Penalver M.	The current role of laparoscopic surgery in gynecological oncology.	Cancer Invest	14	5	482-90	1996	9023821
302	Muroya T, Suehiro Y, Umayahara K, Akiya T, Iwabuchi H, Sakunaga H, Sakamoto M, Sugishita T, Tenjin Y.	[Photodynamic therapy (PDT) for early cervical cancer][Article in Japanese]	Gan To Kagaku Ryoho	23	1	47-56	1996	8546469
303	Murdoch JB.	The case for early intervention ('see and treat') in patients with dyskaryosis on routine cervical screening.	Int J STD AIDS	6	6	415-7	1995	8845398
304	Lin J, Lam SK, Cheung TH.	Sarcoma botryoides of the cervix treated with limited surgery and chemotherapy to preserve fertility.	Gynecol Oncol	58	2	270-3	1995	7622119
305	Falsetti L, Salinaro F, Chiaramonte M.	Adrenal androgen-secreting carcinoma in a fertile woman.	Acta Eur Fertil	26	3	117-21	1995	9098472

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year	PMID
306	Valli E, Zupi E.	A new hysteroscopic classification of and nomenclature for endometrial lesions.	J Am Assoc Gynecol Laparosc	2	3	279-83	1995	9050571
307	Poynor EA, Barakat RR, Hoskins WJ.	Management and follow-up of patients with adenocarcinoma in situ of the uterine cervix.	Gynecol Oncol	57	2	158-64	1995	7729727
308	Ferenczy A, Choukroun D, Falcone T, Franco E.	The effect of cervical loop electrosurgical excision on subsequent pregnancy outcome: North American experience.	Am J Obstet Gynecol	172	4 Pt 1	1246-50	1995	7726264
309	Kikuchi A, Okai T, Kobayashi K, Sakai M, Ryo E, Taketani Y.	Intrauterine ultrasonography with a high-frequency probe: preliminary report.	Obstet Gynecol	85	3	457-61	1995	7862392
310	Kobak WH, Roman LD, Felix JC, Muderspach LI, Schlaerth JB, Morrow CP.	The role of endocervical curettage at cervical conization for high-grade dysplasia.	Obstet Gynecol	85	2	197-201	1995	7824230
311	Bagshaw S.	The combined oral contraceptive. Risks and adverse effects in perspective.	Drug Saf	12	2	91-6	1995	7766340
312	Beral V, Rolfs R, Joesoef MR, Aral S, Cramer DW.	Primary infertility: characteristics of women in North America according to pathological findings.	J Epidemiol Community Health	48	6	576-9	1994	7830012
313	Williams MA, Kenya PR, Mati JK, Thomas DB.	Risk factors for invasive cervical cancer in Kenyan women.	Int J Epidemiol	23	5	906-12	1994	7860170
314	Smith MB, Xue H, Takahashi H, Cangir A, Andrassy RJ.	Iodine 131 thyroid ablation in female children and adolescents: long-term risk of infertility and birth defects.	Ann Surg Oncol	1	2	128-31	1994	7834437
315	Hallam NF, West J, Harper C, Edwards A, Hope S, Merriman H, Pandher KS, Pinches P, Slade R, Marsh G, et al.	Large loop excision of the transformation zone (LLETZ) as an alternative to both local ablative and cone biopsy treatment: a series of 1000 patients.	J Gynecol Surg	9	2	77-82	1993	10146250
316	Hirschowitz L, Eckford SD, Phillpotts B, Midwinter A.	Cytological changes associated with tubo-endometrioid metaplasia of the uterine cervix.	Cytopathology	5	1	1-8	1994	8173026
317	Morris M, Mitchell MF, Silva EG, Copeland LJ, Gershenson DM.	Cervical conization as definitive therapy for early invasive squamous carcinoma of the cervix.	Gynecol Oncol	51	2	193-6	1993	8276293

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year	PMID
318	Phalakornkule K.	Report of an ovotestis with carcinoma of the cervix.	J Med Assoc Thai	76	6	339-44	1993	8083626
319	Corney RH, Crowther ME, Everett H, Howells A, Shepherd JH.	Psychosexual dysfunction in women with gynaecological cancer following radical pelvic surgery.	Br J Obstet Gynaecol	100	1	73-8	1993	8427843
320	Schilder RJ, Scher RM, Young RC.	Gynecologic malignancies.	Cancer Chemother Biol Response Modif	14		530-56	1993	8312118
321	Muntz HG, Bell DA, Lage JM, Goff BA, Feldman S, Rice LW.	Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix.	Obstet Gynecol	80	6	935-9	1992	1448263
322	Apgar BS, DeWitt D.	Diagnostic hysteroscopy.	Am Fam Physician	46	5 Suppl	19S-24S, 29S-32S, 35S-36S	1992	1442472
323	Johnson N, Lilford RJ, Jones SE, McKenzie L, Billingsley P, Songane FF.	Using decision analysis to calculate the optimum treatment for microinvasive cervical cancer.	Br J Cancer	65	5	717-22	1992	1534018
324	Keijser KG, Kenemans P, van der Zanden PH, Schijf CP, Vooijs GP, Rolland R.	Diathermy loop excision in the management of cervical intraepithelial neoplasia: diagnosis and treatment in one procedure.	Am J Obstet Gynecol	166	4	1281-7	1992	1566785
325	Davis RO, Boyers SP.	The role of digital image analysis in reproductive biology and medicine.	Arch Pathol Lab Med	116	4	351-63	1992	1558472
326	Dryfoos JG.	Bound and gagged: America's family planning network.	J Am Health Policy	2	1	16285	1992	10116482
327	JSchink JC, Lurain JR.	Microinvasive cervix cancer.	Int J Gynaecol Obstet	36	1	5-11	1991	1683303
328	Althaus FA.	An ounce of prevention ... STDs and women's health.	Fam Plann Perspect	23	4	173-7	1991	1936219
329	Valle RF.	Hysteroscopy.	Curr Opin Obstet Gynecol	3	3	422-6	1991	1813009

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year	PMID
330	Nicklin JL, Wright RG, Bell JR, Samaratunga H, Cox NC, Ward BG.	A clinicopathological study of adenocarcinoma in situ of the cervix. The influence of cervical HPV infection and other factors, and the role of conservative surgery.	Aust N Z J Obstet Gynaecol	31	2	179-83	1991	1656927
331	Gordon HK, Duncan ID.	Effective destruction of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 3 at 100 degrees C using the Semm cold coagulator: 14 years experience.	Br J Obstet Gynaecol	98	1	14-20	1991	1998626
332	Smith EM, Johnson SR, Jiang D, Zaleski S, Lynch CF, Brundage S, Anderson RD, Turek LP.	The association between pregnancy and human papilloma virus prevalence.	Cancer Detect Prev	15	5	397-402	1991	1661203
333	Kitsuki K.	[Studies on Nd:YAG laser therapy for cervical intraepithelial neoplasia][Article in Japanese]	Nippon Gan Chiryo Gakkai Shi	25	12	2810-21	1990	2074391
334	Stone KM.	Avoiding sexually transmitted diseases.	Obstet Gynecol Clin North Am	17	4	789-99	1990	2092242
335	Hill AC.	Mycoplasmas, a review of surveys examining human genital infections and experimental infection in mice with special reference to in vitro fertilization.	Lijec Vjesn	112	11-12	358-60	1990	2097465
336	Parazzini F, Hildesheim A, Ferraroni M, La Vecchia C, Brinton LA.	Relative and attributable risk for cervical cancer: a comparative study in the United States and Italy.	Int J Epidemiol	19	3	539-45	1990	2135870
337	Parazzini F, la Vecchia C, Negri E, Maggi R.	Oral contraceptive use and invasive cervical cancer.	Int J Epidemiol	19	2	259-63	1990	2376433
338	Katayama KP, Stafl A, Woodruff JD, Masukawa T, Jones HW Jr.	Analysis of false negative cytology by a chromosome study.	Asia Oceania J Obstet Gynaecol	16	1	85-7	1990	2344313
339	Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, Tenorio F, de Britton RC, Gaitán E, Montalván P, García M, Rawls WE.	Risk factors for invasive carcinoma of the uterine cervix in Latin America.	Bull Pan Am Health Organ	24	3	263-83	1990	2171706
340	Rogo KO.	Mortality in acute gynecology: a developing country perspective.	Int J Gynaecol Obstet	30	4	343-7	1989	2576543
341	Chang YC, Arrive L, Hricak H.	Gynecologic tumor imaging.	Semin Ultrasound CT MR	10	1	29-42	1989	2697324

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year	PMID
342	Meijer CJ, Calame JJ, de Windt EJ, Risse EK, Bleker OP, Kenemans P, Quint WG, Meddens MJ.	Prevalence of Chlamydia trachomatis infection in a population of asymptomatic women in a screening program for cervical cancer.	Eur J Clin Microbiol Infect Dis	8	2	127-30	1989	2498093
343	Einerth Y.	Cryosurgical treatment of CIN I-III. A long-term study.	Acta Obstet Gynecol Scand	67	7	627-30	1988	3247834
344	Hedman B, Herner E.	Women's health and women's work in health services: what statistics tell us.	Women Health	13	3-4	9-34	1988	3239084
345	Puig-Tintoré LM, Gonzales-Merlo J, Jou P, Marquez M, Faus R.	Treatment of CIN with the CO2 laser vaporization.	Eur J Gynaecol Oncol	9	4	320-3	1988	3134242
346	Vooijs GP, van der Graaf Y, Vooijs MA.	The presence of endometrial cells in cervical smears in relation to the day of the menstrual cycle and the method of contraception.	Acta Cytol	31	4	427-33	1987	3604537
347	Vooijs GP, van der Graaf Y, Vooijs MA.	The presence of endometrial cells in cervical smears in relation to the day of the menstrual cycle and the method of contraception.	Acta Cytol	31	4	417-26	1987	3604536
348	Silcocks PB, Thornton-Jones H, Murphy M.	Squamous and adenocarcinoma of the uterine cervix: a comparison using routine data.	Br J Cancer	55	3	321-5	1987	3567065
349	Grignon DJ, Carey MR, Kirk ME, Robinson ML.	Diffuse uterine leiomyomatosis: a case study with pregnancy complicated by intrapartum hemorrhage.	Obstet Gynecol	69	3 Pt 2	477-80	1987	3492695
350	Rantala ML, Koskimies AI.	Infertility in women participating in a screening program for cervical cancer in Helsinki.	Acta Obstet Gynecol Scand	65	8	823-5	1986	3825520
351	Hellberg D, Valentin J, Nilsson S.	Long-term use of oral contraceptives and cervical neoplasia: an association confounded by other risk factors?	Contraception	32	4	337-46	1985	3841044
352	Creasman WT, Fetter BF, Clarke-Pearson DL, Kaufmann L, Parker RT.	Management of stage IA carcinoma of the cervix.	Am J Obstet Gynecol	153	2	164-72	1985	4037011
353	Shiramizu M, Yo S, Hirai H, Hatase T, Yano S, Tsunawaki A, Yakushiji M, Kato T.	[Studies on the management of CIN accompanied by infertility][Article in Japanese]	Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi	37	7	1064-70	1985	4031565

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year	PMID
354	Hamblin JE, Brock CD, Litchfield L, Dias J.	Papanicolaou smear adequacy: effect of different techniques in specific fertility states.	J Fam Pract	20	3	257-60	1985	3973541
355	Luesley DM, McCrum A, Terry PB, Wade-Evans T, Nicholson HO, Mylotte MJ, Emens JM, Jordan JA.	Complications of cone biopsy related to the dimensions of the cone and the influence of prior colposcopic assessment.	Br J Obstet Gynaecol	92	2	158-64	1985	3970895
356	Baggish MS, Dorsey JH.	Carbon dioxide laser for combination excisional-vaporization conization.	Am J Obstet Gynecol	151	1	23-7	1985	3917609

添付書類9　追加検索文献リスト-2

文献検索式 (PubMed検索日：2009/5/13)	総数
(pregnant[All Fields] AND outcome[All Fields] AND ("uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR ("uterine"[All Fields] AND "cervical"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "uterine cervical neoplasms"[All Fields] OR ("cervical"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "cervical cancer"[All Fields]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields])) AND (("1985"[PDAT] : "2009"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))	52

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year	PMID
357	Trushina OI, Novikova EG, Sokolov VV, Filonenko EV, Chissov VI, Vorozhtsov GN.	Photodynamic therapy of virus-associated precancer and early stages cancer of cervix uteri	Photodiagnosis Photodyn Ther	5	4	256-9	2008	19356666
358	Adams B, Fogarty P, McKenna M, McManus D.	Superficial myofibroblastoma of the lower female genital tract: first case report of a pregnant patient	J Obstet Gynaecol	28	6	657-8	2008	19003678
359	Serati M, Uccella S, Laterza RM, Salvatore S, Beretta P, Riva C, Bolis PF.	Natural history of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy	Acta Obstet Gynecol Scand	87	12	1296-300	2008	18951206
360	Rob L, Pluta M, Strnad P, Hrehorcak M, Chmel R, Skapa P, Robova H.	A less radical treatment option to the fertility-sparing radical trachelectomy in patients with stage I cervical cancer	Gynecol Oncol	111	2 Suppl	S116-20	2008	18725167
361	Albores-Saavedra J, Martinez-Benitez B, Luevano E.	Small cell carcinomas and large cell neuroendocrine carcinomas of the endometrium and cervix: polypoid tumors and those arising in polyps may have a favorable prognosis	Int J Gynecol Pathol	27	3	333-9	2008	18580310
362	García-González J, Cueva J, Lamas MJ, Curiel T, Graña B, López-López R.	Paclitaxel and cisplatin in the treatment of metastatic non-small-cell lung cancer during pregnancy	Clin Transl Oncol	10	6	375-6	2008	18558586
363	Ramirez PT, Schmeler KM, Soliman PT, Frumovitz M.	Fertility preservation in patients with early cervical cancer: radical trachelectomy	Gynecol Oncol	110	3 Suppl 2	S25-8	2008	18501409
364	Amant F, Van Calsteren K, Vergote I, Ottevanger N.	Gynecologic oncology in pregnancy	Crit Rev Oncol Hematol	67	3	187-95	2008	18296060

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year	PMID
365	Alouini S, Rida K, Mathevet P.	Cervical cancer complicating pregnancy: implications of laparoscopic lymphadenectomy	Gynecol Oncol	108	3	472-7	2008	18201752
366	Lee JM, Lee KB, Kim YT, Ryu HS, Kim YT, Cho CH, Namkoong SE, Lee KH, Choi HS, Kim KT.	Cervical cancer associated with pregnancy: results of a multicenter retrospective Korean study (KGOG-1006)	Am J Obstet Gynecol	198	1	92 e1-6	2008	17905175
367	Leboeuf R, Emerick LE, Martorella AJ, Tuttle RM.	Impact of pregnancy on serum thyroglobulin and detection of recurrent disease shortly after delivery in thyroid cancer survivors	Thyroid	17	6	543-7	2007	17614775
368	Fambrini M, Penna C, Fallani MG, Pieralli A, Mattei A, Scarselli G, Taddei GL, Marchionni M.	Feasibility and outcome of laser CO2 conization performed within the 18th week of gestation	Int J Gynecol Cancer	17	1	127-31	2007	17291242
369	Benhaim Y, Pautier P, Bensaid C, Lhommé C, Haie-Meder C, Morice P.	Neoadjuvant chemotherapy for advanced stage cervical cancer in a pregnant patient: report of one case with rapid tumor progression	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	136	2	267-8	2008	17157432
370	Chen Y, Xu H, Zhang Q, Li Y, Wang D, Liang Z.	A fertility-preserving option in early cervical carcinoma: laparoscopy-assisted vaginal radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	136	1	90-3	2008	17137704
371	Crane JM, Delaney T, Hutchens D.	Transvaginal ultrasonography in the prediction of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia	Obstet Gynecol	107	1	37-44	2006	16394037
372	Dalrymple JL, Gilbert WM, Leiserowitz GS, Cress R, Xing G, Danielsen B, Smith LH.	Pregnancy-associated cervical cancer: obstetric outcomes	J Matern Fetal Neonatal Med	17	4	269-76	2005	16147836
373	Van Calsteren K, Vergote I, Amant F.	Cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and prognosis	Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol	19	4	611-30	2005	15886059
374	Wu DC, Hirschowitz S, Natarajan S.	Ectopic decidua of pelvic lymph nodes: a potential diagnostic pitfall	Arch Pathol Lab Med	129	5	e117-20	2005	15859655
375	Spahn M, Bader P, Westermann D, Echtle D, Frohneberg D.	Bladder carcinoma during pregnancy	Urol Int	74	2	153-9	2005	15756068

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year	PMID
376	Quinlivan JA, Petersen RW, Gani L, Tan J.	Demographic variables routinely collected at colposcopic examination do not predict who will default from conservative management of cervical intraepithelial neoplasia I	Aust N Z J Obstet Gynaecol	45	1	48-51	2005	15730365
377	Germann N, Haie-Meder C, Morice P, Lhomme C, Duvillard P, Hacene K, Gerbaulet A.	Management and clinical outcomes of pregnant patients with invasive cervical cancer	Ann Oncol	16	3	397-402	2005	15668263
378	Jacobs IA, Chang CK, Salti GI.	Coexistence of pregnancy and cancer	Am Surg	70	11	1025-9	2004	15586520
379	Barnes DM, Harrison CL.	Refugee women's reproductive health in early resettlement	J Obstet Gynecol Neonatal Nurs	33	6	723-8	2004	15561660
380	Ben-Arie A, Levy R, Lavie O, Edwards C, Kaplan A.	Conservative treatment of stage IA2 squamous cell carcinoma of the cervix during pregnancy	Obstet Gynecol	104	5 Pt 2	1129-31	2004	15516424
381	Dede M, Deveci G, Deveci MS, Yenen MC, Goktolga U, Dilek S, Gunhan O.	Villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix in a pregnant woman: a case report and review of literature	Tohoku J Exp Med	202	4	305-10	2004	15109129
382	Bernardini M, Barrett J, Seaward G, Covens A.	Pregnancy outcomes in patients after radical trachelectomy	Am J Obstet Gynecol	189	5	1378-82	2003	14634572
383	Paraskevaidis E, Kalantaridou SN, Kaponis A, Chouliara S, Agnantis NJ, Dousias V, Zikopoulos K, Paschopoulos M, Stamatopoulos P, Lolis DE.	Surgical management of early stage cervical cancer: ten years experience from one Greek health region	Eur J Gynaecol Oncol	23	4	341-4	2002	12214740
384	Demeter A, Sziller I, Csapó Z, Szánthó A, Papp Z.	Outcome of pregnancies after cold-knife conization of the uterine cervix during pregnancy	Eur J Gynaecol Oncol	23	3	207-10	2002	12094956
385	Wong GC.	Management of haematologic malignancies in pregnancy	Ann Acad Med Singapore	31	3	303-10	2002	12061290
386	Goto A, Yasumura S, Reich MR, Fukao A.	Factors associated with unintended pregnancy in Yamagata, Japan	Soc Sci Med	54	7	1065-79	2002	11999503

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year	PMID
387	Kochman AT, Rabczyński JK, Baranowski W, Pałczyński B, Kowalski P.	Metastases to the products of conception from a maternal bronchial carcinoma. A case report and review of literature	Pol J Pathol	52	3	137-40	2001	11769401
388	Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Malamou-Mitsi V, Zikopoulos K, Paschopoulos M, Pappa L, Agnantis NJ, Loli DE	Large loop excision of the transformation zone for treating cervical intraepithelial neoplasia: a 12-year experience	Anticancer Res	21	4B	3097-9	2001	11712817
389	Keefe KA, Schell MJ, Brewer C, McHale M, Brewster W, Chapman JA, Rose GS, McMeeken DS, Lagerberg W, Peng YM, Wilczynski SP, Anton-Culver H, Meyskens FL, Berman ML.	A randomized, double blind, Phase III trial using oral beta-carotene supplementation for women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev	10	10	1029-35	2001	11588128
390	Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, Lishner M.	Pregnancy and radiation	Cancer Treat Rev	27	1	1-7	2001	11237773
391	Marana HR, de Andrade JM, da Silva Mathes AC, Duarte G, da Cunha SP, Bighetti S.	Chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer and pregnancy	Gynecol Oncol	80	2	272-4	2001	11161872
392	Nguyen C, Montz FJ, Bristow RE.	Management of stage I cervical cancer in pregnancy	Obstet Gynecol Surv	55	10	633-43	2000	11023204
393	van Os WA.	The intrauterine device and its dynamics	Adv Contracept	15	2	119-32	1999	10997894
394	Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, Mathevet P.	Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients	Cancer	88	8	1877-82	2000	10760765
395	Piura B, Rabinovich A, Meirovitz M, Yanai-Inbar I.	Glassy cell carcinoma of the uterine cervix	J Surg Oncol	72	4	206-10	1999	10589035
396	Leroy V, Ladner J, De Clercq A, Meheus A, Nyiraziraje M, Karita E, Dabis F.	Cervical dysplasia and HIV type 1 infection in African pregnant women: a cross sectional study, Kigali, Rwanda. The Pregnancy and HIV Study Group (EGE)	Sex Transm Infect	75	2	103-6	1999	10448362
397	Shulman LP, Klett CC, Phillips OP.	Preliminary comparison of papanicolaou smear and speculoscopy for assessing cervical cancer precursor lesions in pregnant adolescents	J Pediatr Adolesc Gynecol	12	2	78-82	1999	10326192

No	Auther	Title	Journal	Volumes	Issue	Pages	Year	PMID
398	Hanselaar A, van Loosbroek M, Schuurbiers O, Helmerhorst T, Bulten J, Bernhelm J.	Clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. An update of the central Netherlands registry showing twin age incidence peaks	Cancer	79	11	2229-36	1997	9179071
399	Stenman J, Lintula S, Hotakainen K, Vartiainen J, Lehväslaiho H, Stenman UH.	Detection of squamous-cell carcinoma antigen-expressing tumour cells in blood by reverse transcriptase-polymerase chain reaction in cancer of the uterine cervix	Int J Cancer	74	1	75-80	1997	9036873
400	Jones WB, Shingleton HM, Russell A, Fremgen AM, Clive RE, Winchester DP, Chmiel JS.	Cervical carcinoma and pregnancy. A national patterns of care study of the American College of Surgeons	Cancer	77	8	1479-88	1996	8608532
401	Madej JG Jr.	Colposcopy monitoring in pregnancy complicated by CIN and early cervical cancer	Eur J Gynaecol Oncol	17	1	59-65	1996	8750518
402	Muroya T, Suehiro Y, Umayahara K, Akiya T, Iwabuchi H, Sakunaga H, Sakamoto M, Sugishita T, Tenjin Y.	[Photodynamic therapy (PDT) for early cervical cancer]	Gan To Kagaku Ryoho	23	1	47-56	1996	8546469
403	Allen DG, Planner RS, Tang PT, Scurry JP, Weerasiri T.	Invasive cervical cancer in pregnancy	Aust N Z J Obstet Gynaecol	35	4	408-12	1995	8717566
404	Sorosky JI, Squatrito R, Ndubisi BU, Anderson B, Podczaski ES, Mayr N, Buller RE.	Stage I squamous cell cervical carcinoma in pregnancy: planned delay in therapy awaiting fetal maturity	Gynecol Oncol	59	2	207-10	1995	7590474
405	Sato Y, Shitara Y, Soga K, Igarashi S, Sekiguchi K, Tanaka T.	[Evaluation of CO2 laser conization for pregnant women with cervical intraepithelial neoplasia]	Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi	46	4	357-60	1994	8151180
406	Duggan B, Muderspach LI, Roman LD, Curtin JP, d'Ablaing G 3rd, Morrow CP.	Cervical cancer in pregnancy: reporting on planned delay in therapy	Obstet Gynecol	82	4 Pt 1	598-602	1993	8377988
407	Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G.	Maternal and fetal outcome after invasive cervical cancer in pregnancy	J Clin Oncol	9	11	1956-61	1991	1941053
408	Senekjian EK, Hubby M, Bell DA, Anderson D, Herbst AL.	Clear cell adenocarcinoma (CCA) of the vagina and cervix in association with pregnancy	Gynecol Oncol	24	2	207-19	1986	3086191

研究班構成

「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン」は、
平成 20 年度　厚生労働省がん研究助成金(15-3)「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班により作成された。研究班の構成は以下のとおりである。

主任研究者

濱島ちさと　(保健･医療の技術評価)
　国立がんセンター　がん予防・検診研究センター　検診研究部　室長

分担研究者

祖父江友孝　(疫学：がん)
　国立がんセンター　がん対策情報センター　がん情報・統計部　部長
佐川元保　(呼吸器外科)
　金沢医科大学医学部呼吸器外科　教授
青木大輔　(婦人科)
　慶應義塾大学医学部産婦人科学　教授
新保卓郎　(臨床疫学)
　国立国際医療センター研究所 医療情報解析研究部　部長
中山富雄　(疫学：肺がん検診)
　地方独立行政法人　大阪府立病院機構　大阪府立成人病センター調査部疫学課　課長
中山健夫　(疫学)
　京都大学大学院医学研究科　社会健康医学系専攻　健康情報学分野　教授
池田　敏　(消化器内科学：肝炎・肝がん検診)
　岡山大学大学院　保健学研究科　教授
本荘　哲　(疫学・一般小児科学)
　国立病院機構　福岡病院　小児科　医長
宮城悦子　(婦人科腫瘍)
　横浜市立大学附属病院化学療法センター長　准教授

研究協力者

齋藤　博　(消化器内科:大腸がん検診)
　国立がんセンター　がん予防・検診研究センター　検診研究部　部長
松田一夫　(消化器外科:大腸がん検診)
　財団法人福井県健康管理協会県民健康センター　所長
渋谷大助　(消化器内科:胃がん検診)
　宮城県対がん協会がん検診センター　所長
小坂　健　(公衆衛生)
　東北大学大学院国際歯科保健学分野　教授

片山貴文　　(保健･医療の技術評価)
　兵庫県立大学 看護学部 統計・情報系　准教授
後藤　励　　(医療経済)
　甲南大学　経済学部　准教授
齊藤英子　　(婦人科)
　東京電力病院産婦人科　医師
田中政宏　　(疫学:感染症)
　地方独立行政法人　大阪府立病院機構　大阪府立成人病センター調査部調査課　課長
佐藤直美　　(婦人科)
　地方独立行政法人　大阪府立病院機構　大阪府立成人病センター調査部調査課　主査
朽木　恵　　(公衆衛生)
　山形大学医学部環境病態統御学講座　公衆衛生・予防医学分野　助教
吉見逸郎　　(公衆衛生)
　国立保健医療科学院たばこ政策情報室　室長
谷畑健生　　(公衆衛生)
　国立保健医療科学院疫学部応用疫学室　主任研究官
松永直久　　(感染症)
　東京医科大学病院　感染制御部 助教
鈴村滋生　　(消化器内科)
　浦河赤十字病院 内科　医師
角田雪香　　(婦人科)
　東北大学大学院　医学系研究科　産婦人科　大学院生

＊(　　) 内は主たる専門分野

子宮頸がん検診ガイドライン作成委員会

委員長　青木大輔　　慶應義塾大学医学部産婦人科学

委員

宮城悦子　　横浜市立大学附属病院化学療法センター

齊藤英子　　東京電力病院産婦人科

中山富雄　　地方独立行政法人　大阪府立病院機構　大阪府立成人病センター調査部疫学課

佐川元保　　金沢医科大学医学部呼吸器外科

祖父江友孝　国立がんセンター　がん対策情報センター　がん情報・統計部

齋藤　博　　国立がんセンター　がん予防・検診研究センター　検診研究部

濱島ちさと　国立がんセンター　がん予防・検診研究センター　検診研究部

子宮頸がん検診文献レビュー委員会

委員長　青木大輔　　慶應義塾大学医学部産婦人科学

委員

本荘　哲　　国立病院機構　福岡病院　小児科

小坂　健　　東北大学大学院国際歯科保健学分野

片山貴文　　兵庫県立大学 看護学部 統計・情報系

宮城悦子　　横浜市立大学附属病院化学療法センター

齊藤英子　　東京電力病院産婦人科

田中政宏　　地方独立行政法人　大阪府立病院機構　大阪府立成人病センター調査部調査課

佐藤直美　　地方独立行政法人　大阪府立病院機構　大阪府立成人病センター調査部調査課

鈴村滋生　　浦河赤十字病院　内科

角田雪香　　東北大学大学院　医学系研究科　産婦人科

朽木　恵　　山形大学医学部環境病態統御学講座　公衆衛生・予防医学分野

吉見逸郎　　国立保健医療科学院たばこ政策情報室

谷畑健生　　国立保健医療科学院疫学部応用疫学室

松永直久　　東京医科大学病院　感染制御部

後藤　励　　甲南大学　経済学部

濱島ちさと　国立がんセンター　がん予防・検診研究センター　検診研究部

青木綾子　　国立がんセンター　がん予防・検診研究センター　検診研究部

町井涼子　　国立がんセンター　がん予防・検診研究センター　検診研究部

子宮頸がん検診レビュー委員会の以下の委員は、証拠として採用した以下の文献の著者である。

祖父江友孝　　文献　29)

ガイドライン作成のための研究費

- 本ガイドライン作成は、平成 19-20 年度　厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班に基づく。
- 本ガイドラインの発行は、平成 21 年度　厚生労働省がん研究成金「がん検診の評価とあり方に関する研究」(主任研究者　垣添忠生)に基づく。

研究メンバーの利益相反

- 青木大輔(慶應義塾大学医学部産婦人科学)は、本研究とは直接的な関係のない研究費の支援ならびに講演料、資料監修料等を以下の企業から受けた。味の素株式会社、協和醗酵キリン株式会社、サノフィー・アベンティス株式会社、ブリストル・マイヤーズ株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社。
- ガイドラインの作成に関わるその他の委員は、特定の企業からの研究費などの支援を受けていない。

外部評価

以下の方々には、子宮頸がん検診ガイドラインドラフト(第1版･第2版)の評価に外部委員としてご協力いただきました。 貴重なご意見を頂きましたことに感謝いたします。(敬称略)。

婦人科関連

櫻木範明　　北海道大学大学院医学研究科　生殖・発達医学講座　生殖内分泌・腫瘍学分野　教授

八重樫伸生　東北大学大学院医学系研究科　医科学専攻　発生・発達医学講座　婦人科学分野　教授

鈴木光明　　自治医科大学　産婦人科学講座　教授

平井康夫　　癌研究会付属有明病院　レディースセンター(婦人科)　副部長

関連分野　(括弧内は主な専門分野)

松田　徹　　(地域保健)

山形県庄内総合支庁保健福祉環境部　医療監・庄内保健所　所長

橋本英樹　　(医療経済)

東京大学大学院医学系研究科　公共健康医学専攻　疫学保健学講座　臨床疫学・経済学分野　教授

荒木葉子　　(産業保健)

荒木労働衛生コンサルタント事務所　所長

星　佳芳　　(医療情報)

北里大学医学部付属北里臨床研究センター　医学博士

以下の方々には、子宮頸がん検診ガイドラインドラフト第2版を高閲いただきました。貴重なご意見を頂きましたことに感謝いたします。(敬称略)。

吉川裕之　　筑波大学大学院　人間総合科学研究科　疾患制御医学専攻　婦人周産期医学分野　教授

小西郁生　　京都大学大学院　医学研究科　器官外科学講座　婦人科学産科学　教授

宇田川康博　藤田保健衛生大学　医学部医学科　産婦人科学　教授

青木陽一　　琉球大学　医学部　器官病態医科学講座　女性・生殖医学分野　教授

片渕秀隆　　熊本大学大学院　医学薬学研究部　総合医薬科学部門　婦人科学分野　教授

今野　良　　自治医科大学附属　さいたま医療センター　外科系診療部　産婦人科　科長　教授

小澤信義　　NTT東日本東北病院　副院長

伊藤　潔　　東北大学大学院医学系研究科医科学専攻　発生・発達医学講座　婦人科学分野　准教授

岩成　治　　島根県立中央病院　医療局次長　母性小児診療部長　地域医療連携室長

以下の関係団体には、子宮頸がん検診ガイドラインドラフト第2版を高閲いただきました。

日本産科婦人科学会

日本臨床細胞学会

日本婦人科腫瘍学会

日本婦人科がん検診学会

日本産婦人科医会

謝辞:子宮頸がん検診ガイドライン作成にご協力頂いた方々

以下の方には、子宮頸がんの死亡・罹患に関する国際比較の記載をいただきましたことに感謝いたします。(敬称略)。

雑賀公美子　　国立がんセンター　がん対策情報センター　がん情報・統計部　研究員

以下の方々には、子宮頸がん検診ガイドライン装丁(デザイン・織物)を担当していただきましたことに感謝いたします。(敬称略)。

脇坂ふじ子　　表紙　織物
宮下千代　　表紙　デザイン

以下の方々には、子宮頸がん検診ガイドライン作成に関わる関連業務などを担当していただきましたことに感謝いたします。(敬称略)。

浅井淳子　　国立がんセンター　がん予防・検診研究センター　検診研究部
松島佳乃子　　国立がんセンター　がん予防・検診研究センター　検診研究部
杉山裕美　　国立がんセンター　がん予防・検診研究センター　検診研究部
常盤佳子　　国立がんセンター　がん予防・検診研究センター　検診研究部
佐藤　葵　　国立がんセンター　がん予防・検診研究センター　検診研究部
鶴野亮子　　国立がんセンター　がん予防・検診研究センター　検診研究部
中野かおり　　国立がんセンター　がん対策情報センター　がん情報・統計部

有効性評価に基づく　子宮頸がん検診ガイドライン

平成 20 年度　厚生労働省　がん研究助成金
「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班
平成 21 年度　厚生労働省　がん研究助成金
「がん検診の評価とあり方に関する研究」班

発　行　日　　平成 21 年 10 月 31 日
主任研究者　　濱島　ちさと
・表紙デザイン　脇坂　ふじ子
　　宮下　千代
・印刷・製本　　株式会社　三田村印刷所