子宮頸がん検診エビデンスレポート

2019 年度版

2020 年 3 月 31 日

子宮頸がん検診エビデンスレポート
文献レビュー委員会

目次

要旨 1

I. 目的 5

II. 背景 6

1. 子宮頸がん罹患率・死亡率 6
2. 子宮頸部上皮内病変および子宮頸がん治療の概要 12

III. システマティックレビューの方法 14

1. 対象とした検診方法 14
2. Analytic Framework（AF）の設定 14
3. 文献検索 16
4. 評価対象論文の抽出 21
5. エビデンスの統合 21
6. 最終判断 25

IV. 検索結果 28

V. Analytic Framework クリニカル・クエスチョン：結果 30

1. 子宮頸がん罹患率減少効果・子宮頸部上皮内病変（CIN）の追加的検出効果（AF_1） 30
2. 自然史（AF_2） 51
3. 精度評価（HPV 検査）（AF_3） 65
4. 精度評価（細胞診+HPV トリアージ）（AF_3） 73
5. 自己採取検体の HPV 検査と従来型検診検査の比較（AF_3） 76
6. 精度評価（自己採取）（AF_3） 86
7. 自己採取 HPV 検査による受診率増加（AF_3） 97
8. 精度評価（コルポスコピー）（AF_3） 103
9. 不利益（偽陰性率）（AF_4） 105
10. 不利益（偽陽性率）（AF_4） 107
11. 不利益（細胞診不適正検体）（AF_4） 108
12. 不利益（過剰診断）（AF_4） 111
13. 不利益（社会的・心理的不安）（AF_4） 113

VI. Analytic Framework 外クリニカル・クエスチョン：結果 119

1. 対象年齢 119
2. 検診間隔 133
3. 費用効果分析 148
4. 医療資源 151

VII. 考察 159

VIII. 評価のまとめ 170

IX. 証拠のレベル 173

文献レビュー委員会名簿 177

検索式 181
フローダイアグラム 225
チェックリスト 241
追補：ランダム効果モデルで算定した結果の解釈 255

要旨

目的

子宮頸がん検診、特に human papillomavirus（HPV）検査を含む新たな方法の利益と不利益に関する科学的根拠を検討するためシステマティックレビューを行い、エビデンスレポートを作成した。

対象とする検診方法

細胞診単独法を比較対照とし、HPV 検査単独法、細胞診・HPV 検査併用法を検討した。

作成方法

1）子宮頸がん検診の有効性評価（利益）のアウトカムは浸潤がん罹患とした。利益と不利益の対比では、不利益は偽陽性に限定して評価した。

2）1992 年 1 月から 2019 年 4 月までの研究を MEDLINE（PubMed、Ovid）、EMBASE（Embase）、医中誌 Web 等を用いて研究論文を検索し、HPV 検査を含む検診方法に関するシステマティックレビューを行った。

3）最終的に、浸潤がん罹患率減少効果の有無、証拠のレベル（利益）、利益と不利益の対比をエビデンスレポートの結論とする。

4）対象年齢について、年齢別の利益（浸潤がん罹患率減少効果あるいは子宮頸がん死亡率減少効果）と不利益（要精検率）のバランスから、対象年齢を検討した。

5）HPV 検査を含む方法では、検診間隔は初回陰性者のコホートをベースとし、cervical intraepithelial neoplasia（CIN）3 以上の病変の累積罹患率から検討した。なお、細胞診は症例対照研究を参照した。

結果

1. 利益（浸潤がん罹患率減少効果）

1）HPV 検査単独法では、研究数 2 件、対象数 252,156 人、研究の質 High、一貫性 Low、一般化 High であった。細胞診に対する相対リスクは 0.86（95%CI:0.38–2.00）、絶対イベント数のリスク差は 16 人減少（/1,000,000 人年）であった。浸潤がん罹患率減少効果は臨床的に細胞診相当あるいはそれ以上の可能性があり、その証拠のレベルは、信頼性が中等度（MODERATE）と判断した。

2）細胞診・HPV 検査併用法では、研究数 4 件、対象数 122,718 人、研究の質 High、一貫性 Low、一般化 High であった。細胞診に対する相対リスクは 0.57（95%CI:0.27–1.11）、絶対イベント数のリスク差は 48 人減少（/1,000,000 人年）であった。浸潤がん罹患率減少効果は臨床的に細胞診相当あるいはそれ以上の可能性があり、その証拠のレベルは、信頼性が中等度（MODERATE）と判断した。

2.　不利益 （偽陽性）

1）HPV 検査単独法に関する 23 コホート、164,577 人の統合特異度は 0.904（95%CI:0.879–0.924）であり、細胞診と比べ偽陽性は検診 1,000 人あたり 42 人増加する。

2）細胞診・HPV 検査併用法に関する 6 コホート、19,113 人の統合特異度は 0.844（95%CI: 0.684–0.932）であり、細胞診と比べ偽陽性は検診 1,000 人あたり 101 人増加する。

3.　利益と不利益の対比

浸潤がん罹患率減少効果は、HPV 検査単独法と細胞診・HPV 検査併用法に大差はなく、細胞診と比べてほぼ同等である。しかし、細胞診と比べて、両者とも偽陽性者数は増加する。特に、細胞診・HPV 検査併用法の偽陽性者数は HPV 検査単独法の約 3 倍であり、不利益を比較すると、細胞診、HPV 検査単独法と細胞診・HPV 検査併用法で明らかに差がある。従って、利益と不利益の対比は、HPV 検査単独法は、利益はあるが不利益中等度（Moderate）、細胞診・HPV 検査併用法は、利益はあるが不利益大（Low）と判断した。

4.　対象年齢

細胞診については、20 代に比べ 30 歳からの開始がより効果的で利益と不利益のバランスが優れている。60 代後半までは一貫して子宮頸がん死亡率減少効果あるいは浸潤がん罹患率減少効果があり、69 歳を終了年齢とすることが妥当と考えられる。HPV 検査については、無作為化比較試験の結果から、対象年齢として 30～60 歳が妥当と考えられる。

5.　検診間隔

HPV 検査の検診間隔は、細胞診の 2 倍から 3.5 倍程度に延長しても、CIN3+進展リスクが同等であった。従って、現状の細胞診の検診間隔は 2 年だが、HPV 検査は 4～7 年間隔でも同等であり、40 歳以上ではさらに延長することも可能である。

6.　費用効果分析

細胞診、HPV 検査単独法、細胞診・HPV 検査併用法を検討したのは 4 研究であった。細胞診を比較対照として、HPV を含む検診方法は概ね費用効果的であり、罹患率やスクリーニング費用を変化させても同様の結果が得られた。しかし、HPV 検査単独法と細胞診・HPV 検査併用法の優位性は研究により、その評価は異なっていた。

結論

1）HPV 検査単独法は浸潤がん罹患率減少効果があり、その証拠のレベルは MODERATE、利益と不利益の対比は Moderate と判断した。

2）細胞診・HPV 検査併用法は浸潤がん罹患率減少効果があり、その証拠のレベルは MODERATE、利益と不利益の対比は Low と判断した。

表. HPV 検査を含む検診方法の評価のまとめ

評価項目	細胞診	HPV 検査単独法	細胞診・HPV 検査 併用法
利益（浸潤がん罹患率減少効果）	比較対照	あり（Positive） リスク差は 16 人減少 （/1,000,000 人年）	あり（Positive） リスク差は 48 人減少 （/1,000,000 人年）
証拠のレベル（利益）	—	証拠の信頼性が 中等度（MODERATE）	証拠の信頼性が 中等度（MODERATE）
不利益（偽陽性）	比較対照	偽陽性者数は検診 1,000 人あたり 42 人増加	偽陽性者数は検診 1,000 人あたり 101 人増加
利益と不利益の対比	—	利益はあるが、 不利益中等度（Moderate）	利益はあるが、 不利益大（Low）

参考. 最終判断の基準

<table>
<tr><td>浸潤がん罹患率減少効果</td><td>証拠のレベル（利益）</td><td colspan="3">利益と不利益の対比</td></tr>
<tr><td rowspan="3">あり
（Positive）</td><td>証拠の信頼性が高い
（HIGH）</td><td rowspan="2">利益はあるが、
不利益小
（High）</td><td rowspan="2">利益はあるが、
不利益中等度
（Moderate）</td><td rowspan="2">利益はあるが、
不利益大
（Low）</td></tr>
<tr><td>証拠の信頼性が中等度
（MODERATE）</td></tr>
<tr><td>証拠の信頼性が低い
（LOW）</td><td colspan="3">利益は希薄だが、不利益あり
（Borderline）</td></tr>
<tr><td rowspan="3">なし
（Negative）</td><td>証拠の信頼性が高い
（HIGH）</td><td colspan="3" rowspan="3">利益はなく、不利益あり
（Negative）</td></tr>
<tr><td>証拠の信頼性が中等度
（MODERATE）</td></tr>
<tr><td>証拠の信頼性が低い
（LOW）</td></tr>
<tr><td>不明
（Insufficient）</td><td>証拠の信頼性が低い
（LOW）</td><td colspan="3">利益は不明だが、不利益あり
（Negative）</td></tr>
</table>

I. 目的

2014 年の子宮頸がんの年齢調整罹患率（/10 万）は 14.7、2016 年の子宮頸がんの年齢調整死亡率（/10 万）は 2.7 である[I-1,2)]。最近 40 年間の年齢調整死亡率は横ばいであるが、年齢調整罹患率では 2000 年以降増加傾向にある。

子宮頸がんの予防対策として、細胞診は世界的にも最も普及しているがん検診であり、わが国でも 1960 年代から住民検診に導入され、1983 年以降は老人保健法、健康増進法により、対策型検診として全国で実施されている。

2009 年には「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン」が公開され、細胞診による子宮頸がん検診の有効性が確立した[I-3)]。「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン」2009 年度版では、細胞診（従来法・液状検体法）は対策型検診・任意型検診での実施を推奨したが、human papillomavirus（HPV）検査を用いた検診については科学的根拠が不十分なことから、対策型検診・任意型検診での実施を推奨していない[I-2)]。ガイドライン公開後、HPV 検査を用いた子宮頸がん検診の有効性評価に関する研究が進み、諸外国におけるエビデンスレポートやガイドラインにおいてもその評価が更新されつつある。わが国においても自治体の自主的な導入や研究的試行などにより普及してきた。HPV 検査を用いた子宮頸がん検診を対策型検診として実施するためには、新たに公表された研究成果を含め、再評価が必要である。

本レポートでは、「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン」2009 年度版を踏まえ、新たな証拠を抽出し、子宮頸がん検診の利益と不利益について検討しエビデンスレポートを作成した。

文献

I-1. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」人口動態統計によるがん死亡データ（1958～2016 年）. http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html. Accessed May 7, 2019.

I-2. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」地域がん登録全国推計によるがん罹患データ（1975～2014 年）. http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html. Accessed May 7, 2019.

I-3. 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（主任研究者　濱島ちさと）. 有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン. 2009.

II. 背景

1. 子宮頸がん罹患率・死亡率

地域がん登録全国推計値の罹患データによると、2014 年の浸潤子宮頸がんの年齢調整罹患率（/10 万）は 14.7、上皮内がんを含めた場合は 54.3 である。浸潤がんは 2011 年以降、横ばいから低下傾向に転じているが、上皮内がんを含めた罹患率は上昇傾向が続いている[II1-1)]。2014 年の年齢階級別罹患率のピークは 40～44 歳（10 万人あたり 30.7）である。20 代から罹患率が上昇し、40～44 歳でピークを迎えた後、50 代までなだらかに低下する。60 代以降の年齢階級別罹患率はほぼ横ばいである[II1-1)]（II1-図 1）。

人口動態統計によるがん死亡データによると、2016 年の年齢調整死亡率（/10 万）は 2.7 で最近 40 年は横ばいとなっている[II1-2)]。年齢階級別死亡率は 25～29 歳から徐々に上昇し、50～54 歳で 10 万人あたり 6.5 となる。その後年齢階級別死亡率は横ばいであるが、85 歳以上でさらに上昇する[II1-2)]（II1-図 2）。

2004 年 4 月より子宮頸がん検診の対象年齢が 20 歳以上に引き下げられ、検診間隔は 2 年間隔となった[II1-3)]。20～24 歳（II1-図 3-a）と 25～29 歳（II1-図 3-b）の 1988 年以降の年齢階級別罹患率（/10 万）と死亡率（/10 万）の推移を見ると、2003 年以降罹患率は上昇している一方、死亡率は横ばいである。20 代の罹患数の増加は何らかのリスクによるというよりは、検診による過剰診断の可能性と考えられる。30 代、40 代、50 代前半の罹患率と死亡率は徐々に増加している。50 代後半は罹患率、死亡率ともほぼ横ばいであるが、60 代以上は罹患率、死亡率ともに減少傾向である。ただし、85 歳以上の高齢子宮頸がん患者の死亡率は改善が見られない[II1-2,4)]。また、30 代以上の罹患率で認められる 2003～2007 年のノッチは検診間隔が 1 年から 2 年間隔に切り替わったため一次的に受診者数が減り、その後回復したと考えられる。

文献

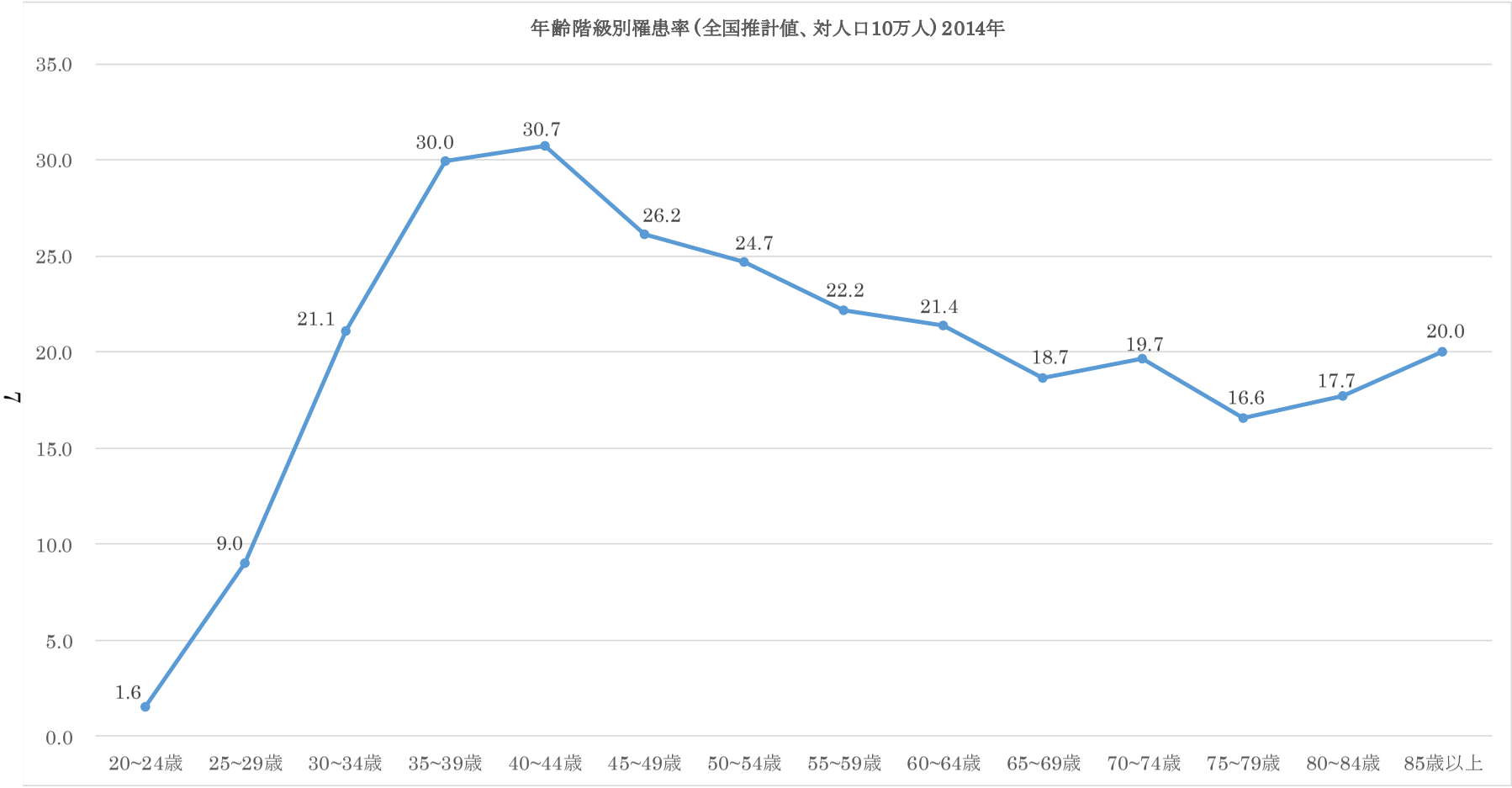
II1-1. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」地域がん登録全国推計によるがん罹患データ（1975～2014 年）. http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html. Accessed May 7, 2019.

II1-2. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」人口動態統計によるがん死亡データ（1958~2016 年）. http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html. Accessed May 7, 2019.

II1-3. Hamashima C. Cancer screening guidelines and policy making: 15 years of experience in cancer screening guideline development in Japan. Jpn J Clin Oncol. 2018;48:278–286.

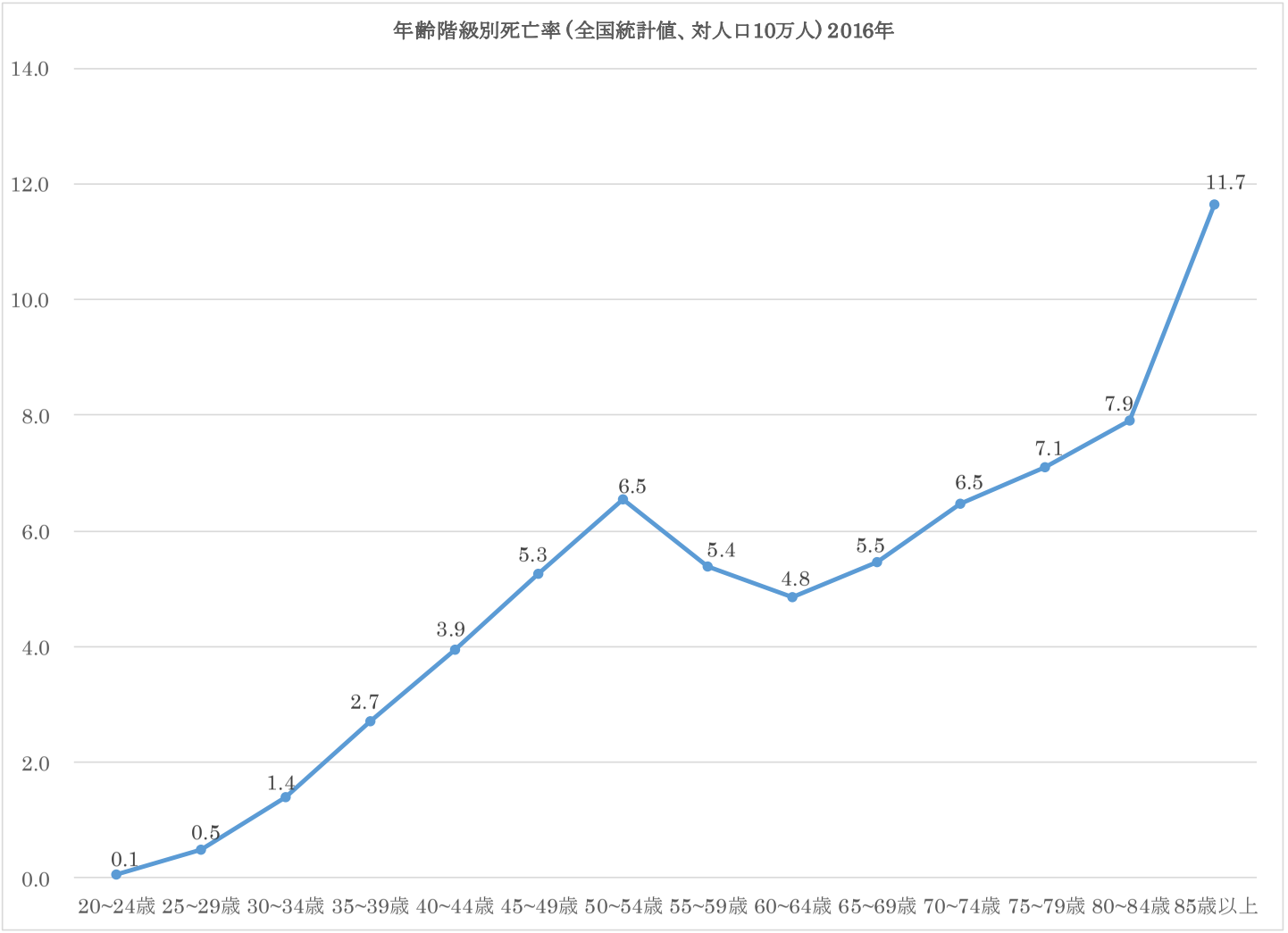
II1-4. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」高精度地域がん登録のがん罹患データ（1985 年～2012 年）. http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html. Accessed May 7, 2019.

Ⅱ1-図1. 年齢階級別罹患率 (全国推計値、対人口10万人) 2014年



国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」地域がん登録全国推計によるがん罹患データ

Ⅱ1-図2. 年齢階級別死亡率 (全国統計値、対人口10万人) 2016年



国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」人口動態統計によるがん死亡データ

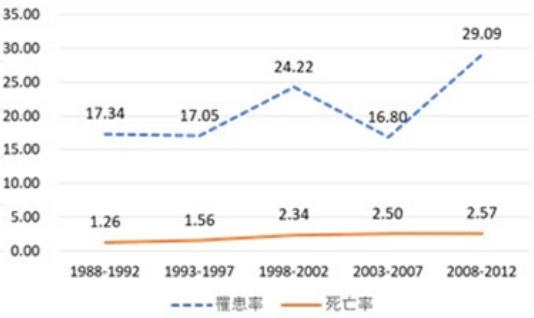
Ⅱ 1-図3. 年齢階級別罹患率・死亡率の推移

a) 20-24歳

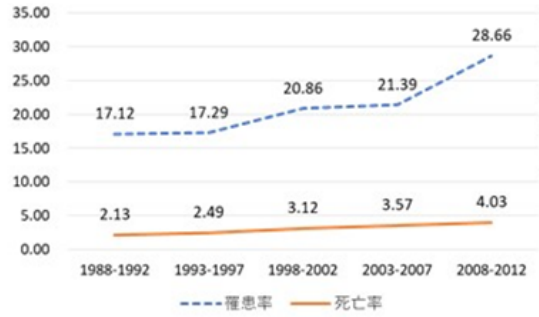
b) 25-29歳

c) 30-34歳

d) 35-39歳



e) 40-44歳

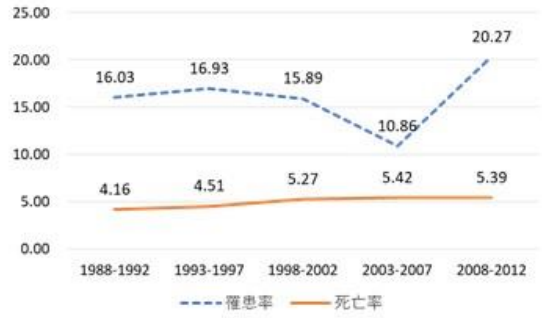


f) 45-49歳

年齢階級別罹患率：高精度地域がん登録のがん罹患データより、上皮内がん除く
年齢階級別死亡率：人口動態統計によるがん死亡データ(1958年~2016年)

Ⅱ 1-図3. 年齢階級別罹患率・死亡率の推移

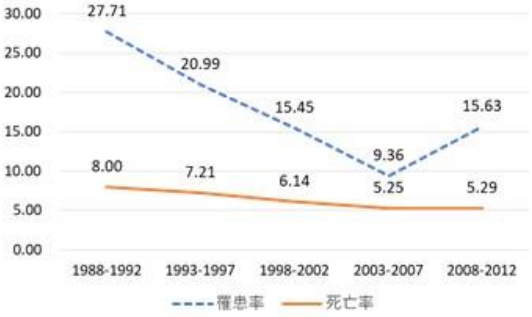
g) 50-54歳



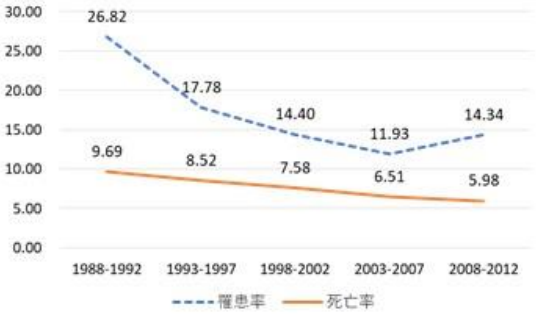
h) 55-59歳

i) 60-64歳

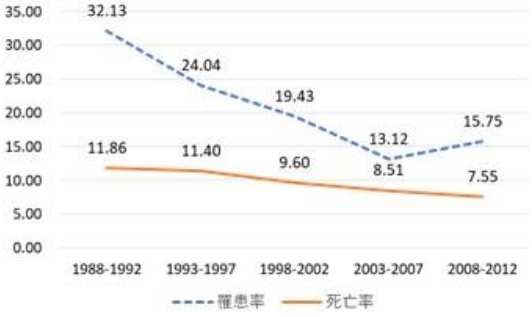
j) 65-69歳



k) 70-74歳



l) 75-79歳



年齢階級別罹患率：高精度地域がん登録のがん罹患データより、上皮内がん除く
年齢階級別死亡率：人口動態統計によるがん死亡データ(1958年~2016年)

Ⅱ 1-図3. 年齢階級別罹患率・死亡率の推移

m) 80-84歳

n) 85歳以上

年齢階級別罹患率：高精度地域がん登録のがん罹患データより、上皮内がん除く
年齢階級別死亡率：人口動態統計によるがん死亡データ(1958年~2016年)

2. 子宮頸部上皮内病変および子宮頸がん治療の概要

日本における子宮頸部上皮内病変（CIN）の管理方針は、高度異形成および上皮内がんに相当する CIN3 は子宮頸部円錐切除術が推奨される[II2-1)]。一方、CIN1/2（軽度・中等度異形成）は自然消褪する可能性が高く[II2-2,3)]、細胞診やコルポスコピー、HPV タイピング検査による進展リスク評価を併用しつつ、経過観察が勧められている[II2-4)]。

日本と海外では CIN2 に対する治療方針が異なり、世界保健機関（WHO）ガイドライン[II2-5)]（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/whocinais/pdf/）では CIN2/3 と上皮内腺がんに対してコールドナイフによる円錐切除術・LEEP（loop electrosurgical excision procedure）・冷凍凝固療法が推奨されている。また、American Society for Colposcopy and Cervical Pathology（ASCCP）のコンセンサス・ガイドラインでも若年女性や妊婦を除き、原則として CIN2 を治療対象としている（http://www.asccp.org/guidelines）。欧米では LEEP による外来手術が可能であること、外来通院に対するコンプライアンスが十分でないこと、組織生検のみでは CIN2 と CIN3 を組織学的に判別することがしばしば困難であること等の理由で CIN2 を治療対象としている[II2-6)]。このような臨床的背景の違いもあり、CIN2 の管理・治療は国によって異なる。

近年日本における子宮頸がんの治療は、子宮頸癌治療ガイドライン[II2-7)] に準じて実施されることが多い。

IA1 期で脈管侵襲が認められない症例に対しては単純子宮全摘出術が推奨される。IA1 期のリンパ節転移の頻度は低いが、脈管侵襲を認める症例では骨盤リンパ節転移率が高くなるとする報告もあり、単純子宮全摘出術あるいは準広汎子宮全摘出術に骨盤リンパ節郭清の追加が考慮される[II2-8~10)]。IA2 期に対しては骨盤リンパ節郭清を含む準広汎子宮全摘術が考慮される。

IB 期と II 期の主治療としては広汎子宮全摘出術と根治的放射線治療（concurrent chemoradiotherapy; CCRT を含む）が推奨されている。米国 NCCN（National Comprehensive Cancer Network）ガイドライン 2017 年版では、IIB 期に対して手術療法という選択肢は含まれていない[II2-11)] が、日本では根治性の高い岡林式広汎子宮全摘出術が選択されることが多い。また、IB 期・II 期子宮頸がんで術後再発リスク因子を有する症例については術後補助療法として、放射線治療や CCRT が推奨または考慮される。

III 期、IVA 期の進行がんに対してはシスプラチンを含むレジメンを用いた CCRT が推奨されており、IVB 期に対しては全身状態や転移の状況に応じて集学的治療が行われる。

日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会がまとめた平成 29 年度治療年報[II2-12)] による子宮頸がんの進行度別 5 年生存率は、1 期 92.2%、II 期 77.0%、III 期 55.9%、IV 期 27.5%であった。

文献

II2-1. 日本婦人科腫瘍学会. 子宮頸癌治療ガイドライン. 東京, 金原出版; 2011.

II2-2. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cárdenas J, Hernándes, Glazer-Livson S, Jakobsson M, Joronen K, Kiviharju M, Louvanto K, Oksjoki S, Tähtinen R, Virtanen S, Nieminen P, Kyrgiou M, Kalliala I. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2018; 360:k499.

II2-3. Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N, Mitsuhashi A, Fujii T, Hirai Y, Iwasaka T, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Kitagawa T, Yoshikawa H, Japan HPV And Cervical Cancer Study Group. Predicting the progression of cervical precursor lesions by human papillomavirus genotyping: a prospective cohort study. Int J Cancer. 2011;128:2898–2910.

II2-4. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン―婦人科外来編 2017. 東京, 日本産科婦人科学会; 2017.

II2-5. WHO Guidelines for Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2–3 and Adenocarcinoma in situ. Geneva, World Health Organization; 2014.

II2-6. 川名 敬, 井上 正樹. CIN の経過観察と治療の判断. 日産婦誌. 2012; 64: N-305–N-310.

II2-7. 日本婦人科腫瘍学会. 子宮頸癌治療ガイドライン. 東京, 金原出版; 2017.

II2-8. Sevin BU, Nadji M, Averette HE, Hilsenbeck S, Smith D, Lampe B. Microinvasive carcinoma of the cervix. Cancer. 1992;70:2121–2128.

II2-9. Takeshima N, Yanoh K, Tabata T, Nagai K, Hirai Y, Hasumi K. Assessment of the Revised International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging for Early Invasive Squamous Cervical Cancer. Gynecol Oncol. 1999;74:165–169.

II2-10. Elliott P, Coppleson M, Russell P, Liouros P, Carter J, MacLeod C, Jones M. Early invasive（FIGO stage IA）carcinoma of the cervix: a clinico-pathologic study of 476 cases. Int J Gynecol Cancer. 2000;10:42–52.

II2-11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology（NCCN Guidelines®）, 子宮頸癌, 2018 年 第 2 版. https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/japanese/cervical.pdf. Accessed May 7, 2019.

II2-12. 榎本 隆之. 婦人科腫瘍委員会報告, 第 59 回治療年報. 日産婦誌. 2018;70:1372–1444.

III. システマティックレビューの方法

1. 対象とした検診方法

子宮頸がん検診の新たな方法として、HPV 検査単独法、細胞診・HPV 検査併用法を対象とした。細胞診の有効性については「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン」2009 年度版[III-1)] において検証済みであることから、本レポートでは追加検討は行わない。細胞診の有効性を前提とし、HPV 検査を含む方法の比較対照とした。ただし、「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン」2009 年度版[III-1)] において検討が不十分であった細胞診の不適正検体、対象年齢、検診間隔については追加検討した。

2. Analytic Framework（AF）の設定

1）AF と対応するクリニカル・クエスチョン

細胞診、HPV 検査単独法、細胞診・HPV 検査併用法（細胞診または HPV のどちらか一方でも陽性の場合にスクリーニング陽性と判定する方法）を行い、子宮頸部浸潤がん罹患率をアウトカム指標とした研究を評価するため、Analytic Framework（AF）と対応するクリニカル・クエスチョンを作成した（III2-図 1）。

がん検診のアウトカム指標は対象となるがん死亡率であるが、子宮頸がん検診では浸潤がん罹患率をアウトカム指標とすることで、国際的なコンセンサスが得られている[III-2)]。このため、子宮頸がん死亡と合わせて、浸潤がん罹患を最終アウトカムとし、前がん病変の cervical intraepithelial neoplasia（CIN）を含む病変は中間アウトカムとした。以降、CIN2 以上の病変については CIN2+、CIN3 以上の病変については CIN3+と表記する。

間接的証拠として、検査精度（感度・特異度）、検査の不利益、精密検査精度、精密検査の不利益を検討し、子宮頸がんの治療とその有害事象についての検討は対象外とした。検査精度（感度・特異度）では、CIN2+、CIN3+、浸潤がんをアウトカムとし、検討した。

AF に対応したクリニカル・クエスチョンを下記の通り設定し、一部にはサブ・クエスチョンも設定した。AF_1～4 の対象は健常な無症状者を対象としている。

2）Analytic Framework（AF）以外の検討

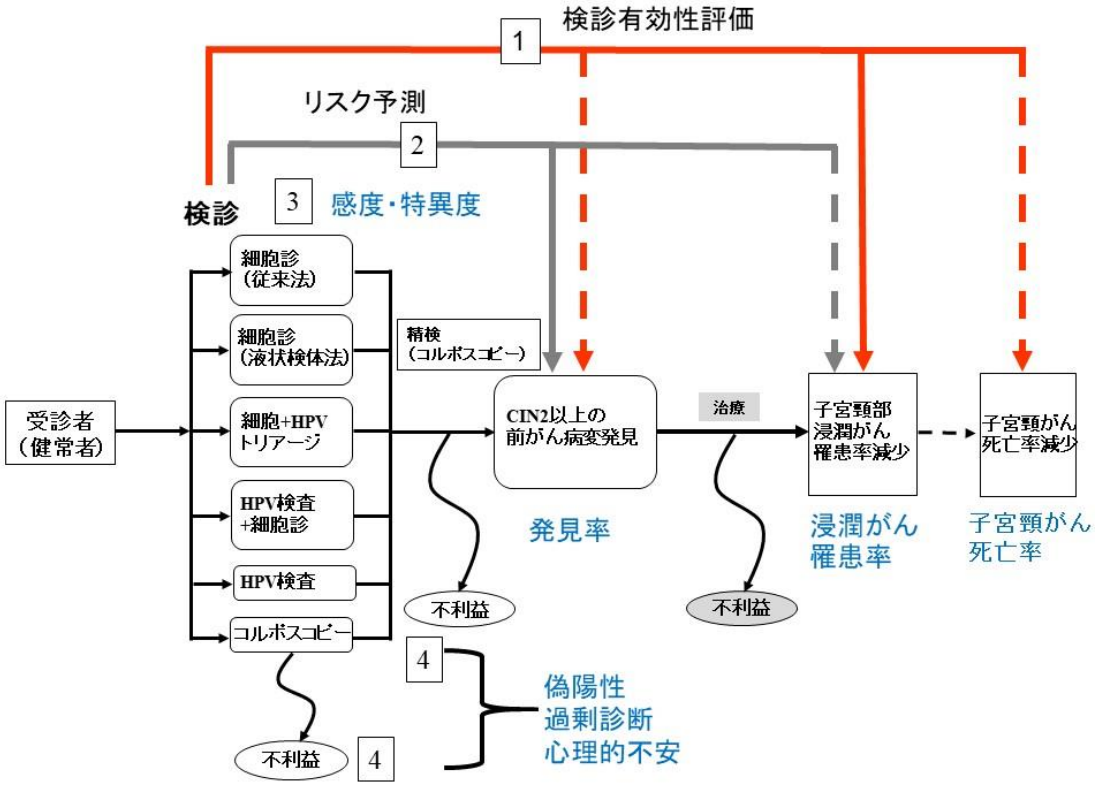
Analytic Framework（AF）以外の課題として、以下について検討した。

① 細胞診および HPV 検査を含む検診方法の対象年齢
細胞診および HPV 検査を含む方法では、子宮頸がん検診の開始・終了年齢を何歳とするか。

② 細胞診および HPV 検査を含む検診方法の検診間隔
HPV 検査を含む方法では、細胞診と比較して検診間隔を延長できるか。

③ 細胞診および HPV 検査を含む検診方法の費用効果分析
HPV 検査を含む方法では、細胞診と比較して、費用効果的か。

III2-図 1. 子宮頸がん検診の Analytic Framework と対応するクリニカル・クエスチョン



クリニカル・クエスチョン

1. 細胞診に比べ、HPV 検査を含む子宮頸がん検診により、浸潤がん罹患率は減少するか。

1-2. 細胞診に比べて、HPV 検査を含む子宮頸がん検診により、CIN2 以上の病変の検出率は増加するか。

2. HPV 検査を含む子宮頸がん検診は将来の子宮頸がん発症予測が可能か（リスク別に浸潤がんあるいは CIN2 以上の病変の累積罹患率を比較する）。

3. HPV 検査を含む検査は、細胞診と同等以上の感度（検出率の比較）・特異度か。

3-2. 細胞診+HPV トリアージによる子宮頸がん検診は、細胞診と同等以上の感度（検出率の比較）・特異度が得られるか。

3-3. 自己採取 HPV 検査による子宮頸がん検診は、医療従事者採取と同等以上の感度（検出率の比較）・特異度が得られるか。自己採取 HPV 検査による子宮頸がん検診により、受診率は増加するか。

3-4. コルポスコピースクリーニングの感度・特異度は細胞診と同等以上か。コルポスコピーの精度（感度・特異度）。

4. 細胞診に比べて HPV 検査を含む子宮頸がん検診による偽陽性率の割合は増加するか。

4-2. 細胞診に比べて HPV 検査を含む子宮頸がん検診による過剰診断の割合は増加するか。

4-3. HPV 検査を含む子宮頸がん検診による心理的不安はあるか。

3. 文献検索

MEDLINE（PubMed、Ovid）、EMBASE（Embase）、医中誌 Web、Cochrane Central Register of Controlled Trials を用いて検索を行った。検索データベース、検索日、検索式を記録し、アブストラクトを含む書誌情報をダウンロードした。対応する検索式については下記に示し、文献のダウンロード件数については、検索式と文献選択過程（PRISMA 2009 Flow Diagram）の図中に示す。

AF_1 については、研究デザインを無作為化比較試験（Randomized Controlled Trial:RCT）に限定した。

1）AF クリニカル・クエスチョンに対応する検索

1. 子宮頸がん罹患率減少効果・子宮頸部上皮内病変（CIN）の追加的検出効果（AF_1）

・PRISMA 2009 Flow Diagram：[FD 図 3-AF_1：無作為化比較試験]

・検索式：[RCT1 更新:Ovid_1,308、Embase_223]

・検索対象年：1992 年 1 月～2018 年 8 月

2. 自然史（AF_2）

・検索式：[4-5:Ovid_1,568] [6:Ovid_2,822] [RCT1 更新:Ovid_1,436、Embase_213] [14:Ovid_6,053] [15:Embase_1,794]

・検索対象年：1992 年 1 月～2018 年 2 月

3. 精度評価（HPV 検査）（AF_3）

・PRISMA 2009 Flow Diagram：[FD 図 4-AF_3：健常者スクリーニング]

・検索式：[14:Ovid_6,053] [15:Embase_1,794] [16:Ovid_8,316] [17:Embase_2,193] [4-5:Ovid_1,568] [6:Ovid_2,822] [RCT1 更新:Ovid_1,436、Embase_213]

・検索対象年：1992 年 1 月～2018 年 2 月

4. 精度評価（細胞診+HPV トリアージ）（AF_3）

・PRISMA 2009 Flow Diagram：[FD 図 5-AF_3：トリアージ]

・検索式：[12:Ovid_1,639] [13:Embase_2,606]

・検索対象年：2011 年 1 月～2017 年 7 月

5. 精度評価（自己採取）（AF_3）

・PRISMA 2009 Flow Diagram：[FD 図 6-AF_3：自己採取・精度]

・検索式：[6:Ovid_2,822] [16:Ovid_8,316] [17:Embase_2,193] [18−20:自己採取:PubMed_530、Embase_823、Central_125]

・検索対象年：1992 年 1 月～2018 年 1 月

6.自己採取 HPV 検査による受診率増加（AF_3）

・PRISMA 2009 Flow Diagram：[FD 図 7-AF_3：自己採取・受診率]

・検索式：[18−20:自己採取:PubMed_530、Embase_823、Central_125]

・検索対象年：2013 年 1 月～2018 年 1 月

7. 精度評価（コルポスコピー）（AF_3）

・PRISMA 2009 Flow Diagram：[FD 図 8-AF_3：精度評価（コルポスコピー）]

・検索式：[14:Ovid_6,053] [15:Embase_1,794] [16:Ovid_8,316] [17:Embase_2,193]

・検索対象年：1992 年 1 月～2017 年 10 月

8. 不利益（偽陽性率）（AF_4）

・検索式：[6:Ovid_2,822] [16:Ovid_8,316] [17:Embase_2,193]

・検索対象年：1992 年 1 月～2018 年 2 月

9. 不利益（細胞診不適正検体）（AF_4）

・PRISMA 2009 Flow Diagram：[FD 図 9-AF_4：不適正検体]

・検索式：[7:日本_54] [9:ichu_1,123]

・検索対象年：2005 年 1 月～2017 年 7 月

10. 不利益（過剰診断）（AF_4）

・PRISMA 2009 Flow Diagram：[FD 図 10-AF_4：過剰診断]

・検索式：[22:Ovid_1,436] [23:Embase_213] [24:PubMed_138]

・検索対象年：1992 年 1 月～2019 年 4 月

11. 不利益（社会的・心理的不安）（AF_4）

・検索式：[4-5:Ovid_1,523] [6:Ovid_2,370] [16:Ovid_8,316] [17:Embase_2,193]

・検索対象年：1992 年 1 月～2018 年 2 月

参考：

PRISMA 2009 Flow Diagram（英語版）（Accessed June 14, 2018）

http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram：[FD 図 13]

PRISMA 2009 Flow Diagram（日本語版）（Accessed June 14, 2018）

http://prisma-statement.org/Translations/Translations

http://prisma-statement.org/documents/PRISMA%20Japanese%20flow%20diagram.pdf : [FD 図 14]

各クリニカル・クエスチョンに関する文献選択基準については、以下の通りである。適応基準については、以下の PICO（D）に合致する論文を選択した。

[AF_1]

Population（P）は無症状健常成人女性（18 歳以上）、Intervention test（I）は HPV 検査、Comparator test（C）は細胞診、Outcome（O）は浸潤がんである。Design（D）は、I と C の比較効果をみている無作為化比較試験であり、ベースラインを超える経過観察に基づく結果を検討、報告している研究に限定した。HPV 検査は単独法と細胞診併用法の両者を対象としたが、遺伝子タイプ 16 と 18 を含むものなら方法は問わないこととした。また、細胞診は、従来法および液状検体法どちらも可とした。経過観察の方法は規定しなかった。複数の

論文が公表されている場合には、最も経過観察期間が長い研究を最終結果として選択し、詳細情報については中間報告を参照した。さらに、子宮頸がんの既往を持つ対象者が解析に含まれている場合は、除外した。

[AF_2] リスク予測・自然史

Population（P）は、検査陰性者（細胞診－、HPV－）と陽性者（細胞診+、HPV+）を含む全体を対象としている研究とし、LSIL、HSIL、ASC-H など対象を限定している研究を除外した。Intervention test（I）は HPV 検査、Comparator test（C）は細胞診である。Outcome（O）は CIN3 以上の病変の発症率（進展率）とした。Design（D）は、コホート（無作為化比較試験介入研究終了後のコホートを含む）で、追跡期間が 2 年以上のものとした。

[AF_3] 精度評価（細胞診単独法、HPV 検査単独法、細胞診・HPV 併用法）

Population（P）は国を問わず住民検診の対象者、Intervention test（I）は HPV 検査単独法、細胞診・HPV 併用法、Comparator test（C）は医療従事者が採取した通常（子宮頸部）細胞診とした。Outcome（O）は、CIN2+あるいは CIN3+を診断するスクリーニング精度（感度・特異度）とした。精密検査は、生検の有無にかかわらずコルポスコピーとした。Design（D）は対象者に対して I および C 両方の検査を実施しているペアデザインで、検診精度研究に多く見られる検証バイアスに何らかの方法で対応している研究のみとした。

ここで用いる「検証バイアス」とは何らかの理由で精密検査を受けない対象者を精密検査も陰性と仮定することにより生じるバイアスとした（最も一般的な例は通常検診通りに研究が実施され、細胞診・HPV 両スクリーニング検査陰性者には精密検査を実施しないデザイン）。また、「検証バイアスに対応する研究方法」とは以下の 4 種類とした。①スクリーニング検査の結果にかかわらず対象者全員にコルポスコピーを実施し、コルポスコピーで所見がない場合にも無作為にバイオプシー等を実施し、全員に病理学的な評価を実施するデザイン、②スクリーニング検査の結果等によるアルゴリズムでコルポスコピーと生検を受けた対象者の病理学的結果を、生検を受けていない対象者にも反映する統計学的な補正を実施するデザイン、③スクリーニング検査の結果にかかわらず対象者全員にコルポスコピーを実施し、コルポスコピー有所見者を中心に病理学的な評価を実施するデザイン、④通常の検診通りにスクリーニング検査の結果に応じてコルポスコピー（およびその所見に応じた病理学的評価）を実施するが、検診の際にコルポスコピーを実施しないグループに当たる対象者については無作為に抽出された対象者のみにコルポスコピー（およびその所見に応じた病理学的評価）を実施し、グループ全体の所見に反映する統計学的な補正を実施するデザインである。

[AF_3] 精度評価（細胞診+HPV トリアージ）

Population（P）は 1 次スクリーニングの細胞診の結果で atypical squamous cells of

undetermined significance（ASC-US）または low grade squamous intraepithelial lesion（LSIL）であった者とし、Intervention test（I）は HC2 を含む各種 HPV 検査、Comparator test（C）は細胞診再検、Outcome（O）は、CIN2+または CIN3+を診断するトリアージ精度とした。精密検査として、全員がコルポスコピーのみ、あるいは+生検実施、+キュレット実施、+生検・キュレット両者実施を施行しているものを採用した。なお、ASC-US と LSIL のそれぞれでトリアージ精度が検討できるものを採用した。LSIL のみの研究や、病理登録データを使用した研究、細胞診異常を反復する症例を対象とした研究は除外した。

[AF_3] 精度評価（自己採取）

Population（P）は国を問わず住民検診の対象者、Intervention test（I）は自己採取した膣サンプルによる HPV 検査、Comparator test（C）は医療従事者が採取した通常（子宮頸部）サンプルによる HPV 検査、Outcome（O）は CIN2+ and/or CIN3+を診断するスクリーニング精度とした。精密検査は生検の有無にかかわらずコルポスコピーとした。また、同じ対象者に両方の介入（ペアデザイン）をしているものや、無作為化比較試験の場合は別々のグループへの介入も可とした。

[AF_3] 精度評価（コルポスコピー）

Population（P）は国を問わず住民検診の対象者、Intervention test（I）と Comparator test（C）は、HPV 検査単独法、細胞診・HPV 検査併用法、医療従事者が採取した通常（子宮頸部）細胞診を含むものとして、全員に精密検査として、生検の有無にかかわらずコルポスコピーを施行しているものとした。Outcome（O）は、CIN2+ and/or CIN3+を診断するスクリーニング精度（感度・特異度）とした。

[AF_4] 不利益（社会的・心理的不安）

1 次スクリーニングにおける子宮頸部細胞診・HPV 検査、精密検査であるコルポスコピー・組織診に関するあらゆる心理的不安に関する研究を含めた。コルポスコピーに関する評価では、患者を対象とした研究も含めた。

2）AF 以外の検討事項に関する検索

① 細胞診・対象年齢

・PRISMA 2009 Flow Diagram：[FD 図 1：細胞診 開始年齢] [FD 図 2：細胞診 終了年齢]

・検索式：[4-5:Ovid_1,568] [10:Ovid_1,421] [11:Embase_107]

・検索対象年：1998 年 1 月～2017 年 7 月

② HPV 検査・検診間隔

・検索式：[6:Ovid_2,822] [12:Ovid_1,436] [16:Ovid_8,316] [17:Embase_2,193]

・検索対象年：1992 年 1 月～2017 年 10 月

③　費用効果分析

・PRISMA 2009 Flow Diagram：[FD 図 11：費用効果分析]

・検索式：[21:PubMed_152]

・検索対象年：1946 年 1 月～2017 年 12 月

4. 評価対象論文の抽出

「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン」のためのエビデンスレポート作成方法 2018 年度ドラフト版[III-1)] 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、または、1 人で検討し、採否の判定や評価内容の不一致例は、文献レビュー委員会にて 6 人の委員の合議により最終的な決定を行った。

抄録レビューによって抽出した文献を、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。研究方法の分類の中で、「コホート研究」に分類するものは対照群を置いた研究のみとし、対照群を置かない 1 群のみは「ケースシリーズ」に分類した。研究方法別チェックリスト（バイアスのリスク評価）は、研究デザイン別に汎用されているものを用いた。無作為化比較試験については改訂版 Cochrane の Risk of Bias（RoB 2.0）、検査精度については QUADAS-2 を用いた。

個別研究の評価は、文献レビュー委員会での討議も行い、研究デザインや研究の質について検討し、採否を決定した。検討の結果、最終的な採用文献を決定し、エビデンステーブルや構造化要約を作成した。定量的なアウトカムデータの抽出とバイアスのリスク評価については 2 人以上が独立して実施した。結果の齟齬についてはレビューアー間のコンセンサスに加え、文献レビュー委員会での討議で最終的に確定した。

5. エビデンスの統合

1）子宮頸がん罹患率減少効果・子宮頸部上皮内病変（CIN）の追加的検出効果（AF_1）

本レポートでは、浸潤がん罹患をプライマリーアウトカムとし、その罹患率をアウトカム指標とした研究について検討した。European Commission が作成した子宮頸がん検診精度管理ガイドライン第 2 版[III-4)] および米国予防医療専門委員会のエビデンスレポート 2018[III-3)] では子宮頸がんスクリーニングによる効果を示すアウトカムとして、浸潤がん罹患減少（アウトカムのレベル・ランク 3）獲得にいたる下位中間アウトカムとして CIN3+病変罹患の減少（アウトカムのレベル・ランク 4）、CIN2+または 3+病変の検出率上昇（アウトカムのレベル・ランク 5）を提唱している（III5_1-表 1）。これらのレポートに倣い、2 次アウトカムの評価として、CIN2+または 3+病変の検出率増加（アウトカムのレベル・ランク 5）を検討した。

III5_1）-表 1. 子宮頸がん検診によるアウトカム減少の効果を示すランキング[III-3,4,)] *

アウトカムのレベル	アウトカムの内容
ランク 1	子宮頸がん死亡の減少
ランク 2	子宮頸がん罹患（病期 1B+の発症）の減少
ランク 3	子宮頸がん罹患（微少浸潤がんを含む）の減少
ランク 4	CIN3+病変罹患の減少
ランク 5	CIN3+病変（または CIN2+病変）の検出増加 ①累積 CIN3+病変検出増加 ②CIN2 病変検出増加確認後の検診で CIN3+病変検出の減少
ランク 6	スクリーニング陽性数の増加（陽性反応適中度の増加または不変を必要とするが、わずかの減少まで許容する）

注）国際的にはランク 1～3 を介入研究で検証可能な最高レベルの証拠とみなすことが一般的であるが、研究の実現性からランク 4～6 に相当する証拠も許容する提唱がされている。[III-4)] ただし、ランク 4～6 のアウトカムを用いた研究は脆弱であり、単独で有効性を評価することはできない。

対象とする研究地域を米国予防医療専門委員会（A Systematic Evidence Review for the USPSTF 2017）[III-3)] の方法に準じ、Human Development Index 2017 で very high に相当する先進国で実施された研究による結果を主解析とした。これ以外の地域からの研究結果を含めた解析は感度分析とした。

対象となる研究は、ベースラインとなる 1 ラウンドから 2 ラウンドまでの期間を追跡したもの、あるいは 2 ラウンドに相当する期間を追跡した研究に限定した。後者に相当するのはフィンランド研究であり、検診介入はベースラインのみだが、平均 3.5 年の追跡を行っている。先進国の多くは 2～3 年間隔で検診を行っていることから、フィンランド研究も解析に加えた。

浸潤がん罹患率減少効果については、地域住民を対象とした無作為化比較試験から、HPV 検査に基づくスクリーニング法または細胞診単独法によるスクリーニング法のどちらか一方へ割り付けし、浸潤がん罹患のハザード比で算定、検討した。メタアナリシスでは、無作為化比較試験間の臨床的および研究法的なバリエーションを適切に取り込む目的でランダム効果モデルにて統合ハザード比を推定した。無作為化比較試験間の種々のバリエーションを考慮せず、スクリーニング効果はすべての無作為化比較試験で同一と仮定して効果サイズの推定値を算定する固定効果モデルとは異なり、ランダム効果モデルは各無作為化比較試験の効果とはそれぞれ異なること前提としている。ここで、異なる効果の分布をモデル化し、効果サイズの平均（平均効果）とその不確実性として信頼区間（ベイズ統計の場合には信用区間）を統合推定している[III-5)]。故に、算定された平均効果と信頼（または信用）区

間の臨床的な解釈は固定効果モデルで得られる効果サイズと信頼（または信用）区間とは異なる。そこで、実臨床の個別の状況に当てはまる効果サイズの範囲を示す予測区間も算定した[III-5,6)]。

これまでに汎用された古典的なランダム効果モデルである DerSimonian-Laird 法は多くのメタアナリシスの状況で問題があり、これを凌駕する新たなランダム効果モデルが提唱されてきている[III-6,7)]。これらの推奨に基づき、主解析はランダム効果のパラメータに有事前情報を用いたベイズ階層ランダム効果モデルで効果サイズを推定した。感度分析として通常の統計（つまり頻度論統計）で算定可能なデータ拡張ベイズ階層ランダム効果モデル、改訂 Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman 法、Skovgaard 補正プロファイル尤度法、さらに参照として以前から頻用されている DerSimonian-Laird 法でランダム効果モデルによるメタアナリシスを実施した[III-6)]。統計学的に有意な結果（平均効果について強い証拠の可能性がある解析結果）については累積メタアナリシスによる逐次解析を事後的に行い、ランダム誤差の可能性を検討した[III-8)]。

HPV 検査に基づくスクリーニング法には HPV 検査のみによるスクリーニング法（HPV 検査単独法）と細胞診・HPV 検査併用によるスクリーニング法（併用法）がある。各スクリーニング法については無作為化比較試験を単位としたサブ解析を実施した。さらに各スクリーニング法と両者の比較効果をベイズ階層ランダム効果モデルによるネットワークメタアナリシスを用い、統合解析として間接的エビデンスの比較効果を検討した。統計学的不均一性を推定した研究間標準偏差 τ から I^2 を算定した。詳細なモデルのパラメータ設定および感度分析は当研究班が実施した原著論文（投稿中）を参照のこと。

CIN の追加的検出効果には、HPV 検査に基づくスクリーニング法または細胞診単独法によるスクリーニング法のどちらか一方への割り付けと CIN 検出についての関連を相対検出率（relative detection）で検討した。CIN3 および浸潤がん（CIN3+）の検出を主要評価項目とし、さらに CIN2 も含むもの（CIN2+）を副次的評価項目とした。

2）スクリーニング精度評価 （健常者における細胞診・HPV 検査、併用法）（AF_3）

健常者を対象としたスクリーニング精度の研究では、スクリーニング検査陰性者が精密検査であるコルポスコピー（reference standard : 参照基準）を受けず、結果陰性（異常なし）と仮定するデザインがしばしば採用される。この場合、計算される感度・特異度にバイアスが生じる可能性がある。今回のシステマティックレビューでは、スクリーニング参加者全員が参照基準を受けた研究、あるいは 1 次研究レベルで上記のデザインから算定されるスクリーニング精度に補正解析が実施されている研究のみを採用した。

感度・特異度の ROC（Receiver Operating Characteristic）プロットを実施し、統計学的異質性を検討した。4 件以上の研究がある場合、2 変量階層ランダム効果モデルにて完全な参照基準を仮定したベイズモデル解析から統合感度および統合特異度を推定、階層統合 ROC 曲線を算定した[III-9)]。比較精度については細胞診と HPV 検査の両者を全対象者に実施して直

接比較を行う paired design 研究に限定し、同一研究から生じる 2 検査間の dependence をモデルに組み込んだ Smith-Spiegelhalter-Thomas モデルを利用した 2 変量ランダム効果メタアナリシスを実施した[III-10)]。詳細なモデルのパラメータ設定および感度分析については当研究班が実施した原著論文（投稿中）を参照のこと。

3）自己採取検体の HPV 検査と従来型検診検査の比較

自己採取検体の HPV 検査と従来型検診検査を比較した無作為化比較試験については、1 ラウンドの検診アルゴリズムに基づく短期間における CIN2+または CIN3+病変の検出数を検討した中間アウトカム（アウトカムのレベル・ランク 5 に相当）の報告しかない。そこで、各無作為化比較試験で最初の検診検査の結果に基づいて採用されたトリアージ検査やリピート検査を含む検診アルゴリズム 1 ラウンド全体にて検出された病変数を最長 2 年間まで認めた結果について比較効果を検討した。無作為化比較試験で直接検討された比較効果は通常のベイズ階層ランダム効果メタアナリシスにて統合、4 種類すべての検診法（医療従事者採取細胞診、医療従事者採取 HPV 検査、医療従事者採取細胞診および HPV 検査併用法、自己採取 HPV 検査）の相互比較は直接および間接比較の証拠をベイズ階層ランダム効果モデルを使用したネットワークメタアナリシスで統合解析として比較効果を検討した。両解析については各無作為化比較試験で検出された病変数を横断的にとらえた相対検出のリスク比（RR:risk ratio）をアウトカム指標として解析した。コクライングループが提唱する修正 ITT 解析（採用基準に合致し、介入となった検診受診者のみを解析対象とする）を主解析とし、採用基準に当てはまる無作為化比較試験を受けた全対象者（介入となった検診受診は問わず）を解析対象とした ITT 解析を感度分析として実施した。

4）不利益（細胞診不適正検体）（AF_4）

地域住民を対象とした子宮頸がん検診においてベセスダシステム 2001（TBS2001）基準による不適正検体数を報告している研究から頻度データを抽出し、ランダム効果 2 項ロジスティック回帰分析にて統合不適正検体率を算出した[III-11)]。細胞診従来法と液状検体法の両者のデータが報告されているものは各研究でオッズ比を算定し、さらにランダム効果条件付きロジスティック回帰分析にて統合オッズ比を算定した[III-11)]。統計学的異質性の評価には I^2 を算定した。ある検診集団の全員に従来法と液状検体法の両検査法を実施して集団内での比較検討をした研究（paired design）を直接比較、異なる 2 つの検診集団に従来法細胞診と液状検体法を別個に 1 法のみ実施し、集団間での比較検討をした研究を間接比較と定義し、デザインごとにサブグループ解析を実施した。

詳細なモデルのパラメータ設定および感度分析については文献レビュー委員会が実施した原著論文[III-12)] を参照のこと。

5）その他

自然史（AF_2)、不利益［過剰診断、社会的・心理的不安（AF_4)］および番外の項目となる対象年齢、検診間隔、費用効果分析については記述的解析を中心とし、適宜、表・グラフを用いて定量的にデータ統合を実施した。偽陽性率は AF_3）スクリーニング精度で算定した統合特異度を用いて統合偽陽性率を評価した。

対象年齢は、利益（浸潤がん罹患率減少効果）と不利益（要精検率）の対比から、効果や不利益に年齢格差が生じる年代をもとに、最適の対象年齢と許容できる対象年齢を設定した。

6. 最終判断

子宮頸がん検診の新たな方法として、HPV 検査単独法と細胞診・HPV 検査併用法の利益（浸潤がん罹患率減少効果）を評価し、その利益と不利益を対比する（III6-表 1)。

1. 利益については子宮頸がんの浸潤がん罹患率減少効果で評価する。
2. 浸潤がん罹患率減少効果の有無は、メタアナリシスの結果で判断する。
3. 浸潤がん罹患率減少効果は、無作為化比較試験の研究数、参加人数と、研究の質、結果の一貫性、一般化について各々3 段階（High、Moderate、Low）で評価する。その結果を総合して、利益について証拠のレベルを（HIGH、MODERATE、LOW）で評価する。
4. 不利益については、偽陽性者数で評価する。偽陽性率（1－特異度）は、対象となる研究のメタアナリシスで算出した統合特異度から求める。なお、個々の不利益については証拠のレベルは付与しない。
5. 利益と不利益の対比には、利益として浸潤がん罹患者数、不利益として偽陽性者数を用いる。その結果は 5 段階（High、Moderate、Low、Borderline、Negative）で評価する。
6. 最終的に、浸潤がん罹患率減少効果の有無、証拠のレベル（利益)、利益と不利益の対比をエビデンスレポートの結論とする。

III6-表 1. 最終判断の基準

<table>
<tr><td>浸潤がん罹患率減少効果</td><td>証拠のレベル（利益）</td><td colspan="3">利益と不利益の対比</td></tr>
<tr><td rowspan="3">あり
（Positive）</td><td>証拠の信頼性が高い
（HIGH）</td><td rowspan="2">利益はあるが、不利益小
（High）</td><td rowspan="2">利益はあるが、不利益中等度
（Moderate）</td><td rowspan="2">利益はあるが、不利益大
（Low）</td></tr>
<tr><td>証拠の信頼性が中等度
（MODERATE）</td></tr>
<tr><td>証拠の信頼性が低い
（LOW）</td><td colspan="3">利益は希薄だが、不利益あり
（Borderline）</td></tr>
<tr><td rowspan="3">なし
（Negative）</td><td>証拠の信頼性が高い
（HIGH）</td><td colspan="3" rowspan="3">利益はなく、不利益あり
（Negative）</td></tr>
<tr><td>証拠の信頼性が中等度
（MODERATE）</td></tr>
<tr><td>証拠の信頼性が低い
（LOW）</td></tr>
<tr><td>不明
（Insufficient）</td><td>証拠の信頼性が低い
（LOW）</td><td colspan="3">利益は不明だが、不利益あり
（Negative）</td></tr>
</table>

文献

III-1. 文献レビュー委員会（編集）. 国立がん研究センター 社会と健康研究センター 検診研究部がん検診ガイドライン事務局（発行）.「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン」のためのエビデンスレポート作成方法 2018 年度ドラフト版. 2019. 国立がん研究センター 社会と健康研究センター 検診研究部 がん検診ガイドライン事務局.

III-2. 平成 17 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.

III-3. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, Senger CA, Durbin S, Soulsby MA. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis Number158. Rockville, MD, AHRQ Publication; 2018.

III-4. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, Herbert A, von Karsa L. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition-Summary Document. Ann Oncol. 2010;21:448–458.

III-5. Riley RD, Higgins JP, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. BMJ. 2011;

342:d549.

III-6. Veroniki AA, Jackson D, Bender R, Kuss O, Langan D, Higgins JPT, Knapp G, Salanti G. Methods to calculate uncertainty in the estimated overall effect size from a random-effects meta-analysis. Res Synth Methods. 2018; doi:10.1002/jrsm.1319. [Epub ahead of print]

III-7. Cornell JE, Mulrow CD, Localio R, Stack CB, Meibohm AR, Guallar E, Goodman SN. Random-Effects Meta-analysis of Inconsistent Effects: A Time for Change. Ann Intern Med. 2014;160:267–270.

III-8. Miladinovic B, Hozo I, Djulbegovic B. Trial sequential boundaries for cumulative meta-analyses. Stata Journal. 2013;13:77–91.

III-9. Menten J, Boelaert M, Lesaffre E. Bayesian meta-analysis of diagnostic tests allowing for imperfect reference standards. Stat Med. 2013;32:5398–5413.

III-10. Menten J, Lesaffre E. A general framework for comparative Bayesian meta-analysis of diagnostic studies. BMC Med Res Methodol. 2015;15:70.

III-11. Stijnen T, Hamza TH, Ozdemir P. Random effects meta-analysis of event outcome in the framework of the generalized linear mixed model with applications in sparse data. Stat Med. 2010;29:3046–3067.

III-12. Hosono S, Terasawa T, Katayama T, Sasaki S, Hoshi K, Hamashima C. Frequency of unsatisfactory cervical cytology smears in cancer screening of Japanese women: A systematic review and meta-analysis. Cancer Sci. 2018;109:934–943.

IV. 検索結果

検索結果は、検索データベース、検索日、検索式を含め、各検索結果中に示した。AF ごとにシステマティックレビューを行い、統合を行った場合については、PRISMA2009 Flow Diagram にて論文選択過程を示した。

検索式 1-RCT 更新_20180811（Ovid_1,308）
検索式 1-RCT 更新_20180811（Embase_223）
検索式 4-5_20160119（Ovid_1,568）
検索式 6_20160330（Ovid_2,822）
検索式 7_20161025（日本_54）
検索式 9_20170720（ichu_1,123）
検索式 10_20170721（Ovid_1,421）
検索式 11_20170721（Embase_107）
検索式 12_20170723（Ovid_1,639）
検索式 13_20170723（Embase_2,606）
検索式 14_20170801（Ovid_6,053）
検索式 15_20170801（Embase_1,794）
検索式 16_20171014（Ovid_8,316）
検索式 17_20171014（Embase_2,193）
検索式 18_20180106（PubMed_530）
検索式 19_20180106（Embase_823）
検索式 20_20180106（Central_125）
検索式 21_20171206（PubMed_152）
検索式 16 更新_20181005（Ovid_11,176）
検索式 17 更新_20181005（Embase_2,886）
検索式 22_20180209（Ovid_1,436）
検索式 23_20180208（Embase_213）
検索式 24_20190422（PubMed_138）
検索式-産婦人科医師数偏在_20190105（Ovid_204）
検索式-産婦人科医師数偏在_20190226（ichu_3,231）

【FD 図 1】細胞診　開始年齢
【FD 図 2】細胞診　終了年齢
【FD 図 3】AF_1：無作為化比較試験
【FD 図 4】AF_3：健常者スクリーニング

【FD 図 5】AF_3：トリアージ

【FD 図 6】AF_3：自己採取・精度

【FD 図 7】AF_3：自己採取・受診率

【FD 図 8】AF_3：精度評価（コルポスコピー）

【FD 図 9】AF_4：不適正検体

【FD 図 10】AF_4：過剰診断

【FD 図 11】費用効果分析

【FD 図 12】医療資源：医師数偏在

【FD 図 13】PRISMA 2009 Flow Diagram（英語版）

【FD 図 14】PRISMA 2009 Flow Diagram（日本語版）

V. Analytic Framework クリニカル・クエスチョン：結果

1. 子宮頸がん罹患率減少効果・子宮頸部上皮内病変（CIN）の追加的検出効果（AF_1）：細胞診あるいは通常診療に比べて、HPV 検査を含む子宮頸がん検診により、浸潤がん（あるいは CIN3＋）は減少するか？

1）個別研究の評価

浸潤がん罹患または CIN3+をエンドポイントとして評価できる無作為化比較試験は、インド、イタリア（NTCC）、オランダ（POBASCAM）、英国（ARTISTIC）、スウェーデン（Swedescreen）、フィンランド、カナダ（FOCAL）で実施されている。HPV 検査に基づくスクリーニング法の内訳は HPV 検査単独法によるスクリーニングが 3 件[V1-1,7,12]、細胞診・HPV 検査併用法が 4 件[V1-2,3,4,5] であった。主たる無作為化比較試験の概要をV1_1）-表 1 に示した。インド研究[V1-8] は唯一子宮頸がん死亡をエンドポイントとした評価研究であるが、無作為化割り付け方法は他の研究と異なり、地域単位のクラスター割り付けである。また、発展途上国における研究であることから、主解析のメタアナリシスには採用していない。

各研究については、複数の論文が公表されており、無作為化比較試験の基本情報が 1 論文の研究の質評価に必要な情報が網羅されているわけではない。また、ヨーロッパの 4 件の無作為化比較試験についてのプール解析時に追加的に記載された情報もあり、1 研究の成果を 1 論文の結果として構造化要約を作成することは困難であった。従って、本レポートでは、各研究について公表された論文を総括し、総合的に研究の質を評価し、1 研究について 1 構造化要約を作成した。

細胞診単独法と比し、HPV 検査に基づくスクリーニング法が浸潤がん罹患率減少効果に優れる結果であったのはイタリア研究 1 件のみ（NTCC phase1[V1-1]）であり、他の研究はどちらのスクリーニング法がより優れるという有意な結果は得られていなかった。ヨーロッパで実施された 4 件の無作為化比較試験については固定効果モデルによるプール解析（NTCC phase1 および phase2 の合同データ[V1-1]、ARTISTIC[V1-2]、Swedescreen[V1-3,4]、POBASCAM[V1-5]）が実施されてい[V1-6]。HPV 検査に基づくスクリーニング法による浸潤がん罹患率減少効果は細胞診単独によるスクリーニング法と比較し、罹患率の相対リスク比=0.60[95%信頼区間（CI:confidence interval）:0.40–0.89]と報告されている。このプール解析では、追加的解析として研究開始後 2.5 年以降の発症がんに限定したサブ解析で罹患率の相対リスク比=0.45[95%CI:0.25–0.81]、さらに 2.5 年までに CIN2 または CIN3 が発見された対象者を打ち切りとした解析では罹患率の相対リスク比=0.30[95%CI:0.15–0.60]と数字上はさらに優れた浸潤がん罹患率減少効果を報告している。これらの解析は European Commission[V1-10] 子宮頸がん検診精度管理ガイドライン第 2 版[V1-9] および USPSTF の Systematic Evidence Review で定義された子宮頸がんスクリーニングによる効果を検討するアウトカムにはなく、サブグループの限定や事後的な打ち切りに伴い、無作為化によって生成された群間比較同

等性の保証に懸念があることから参考所見とみなした。

HPV 検査は HC2 または同等の高リスク HPV 遺伝子タイプを検出するプラットフォームが使用されていた。各無作為化比較試験の細胞診群の浸潤がん罹患率は 10 万人あたり 6.4～14.0 人年であった。検診間隔は 1 ラウンドあたり 3～5 年で、各無作為化比較試験の検診アルゴリズムは多様であった。1 件の無作為化比較試験（Finnish trial[V1-7)]）は介入としての検診は 1 ラウンドのみであった。併用スクリーニング無作為化比較試験のうち、2 ラウンドにも併用法が実施されたのは 2 件のみで（POBASCAM[V1-5)]、ARTISTIC[V1-2)]）、他の 2 件（Swedescreen[V1-3,4)]、NTCC phase1[V1-1)]）の 2 ラウンドは細胞診のみであった。これらの点から研究間の臨床的な異質性は高いと評価した。

V1_1）-表 1. HPV 検診の主たる無作為化比較試験

論文ID	V1-1 Ovid1,436_RCT350	V1-5 Ovid1,436_RCT18	V1-2 Embase213_RCT202	V1-4 Ovid1,436_RCT45	V1-7 Ovid1,436_RCT23	V1-12 追加FOCAL
著者	Ronco G	Rijkaart DC	Kitchener HC	Smelov V	Leinonen MK	Ogilvie GS
報告年	2010 Mar	2012 Jan	2009 Jul	2015 Mar	2012 Nov	2018 Jul
研究の名称・国	NTCC（イタリア）	POBASCAM（オランダ）	ARTISTIC（英国）	Swedescreen（スウェーデン）	Finnish trial（フィンランド）	HPV FOCAL（カナダ）
結果	最終結果	最終結果	最終結果	最終結果	最終結果（1ラウンドのみ）	最終結果
Primary endpoint	CIN2+	CIN2+/CIN3+/子宮頸がん	CIN3+	CIN2以上の子宮頸部病変	浸潤がん	CIN3+
割り付け方法	個人	個人	個人	個人	個人	個人
追跡期間	42.6か月（招聘から検診2ラウンドの経過観察終了後まで、通常3〜5年）	検診は5年ごと。2ラウンドで9年までのデータが解析対象	3年	追跡期間は2012年12月まで。平均追跡期間11.32年（範囲：0.04–14.64年）	平均3.6年	中央値77か月
介入群 / 対照群	無作為化はHPV群[第1相の参加者は細胞診（液状検体法）併用、第2相の参加者はHPVテストのみ] 47,369人 vs. 細胞診（従来型）細胞診群47,001人	介入群（細胞診+HPV DNA検査） 22,420人 対照群 （細胞診単独） 22,518人	細胞診（液状検体法）単独群6,124人 細胞診（液状検体法）+HPV群18,386人	介入群 （細胞診+HPV） 5,888人 対照群 （細胞診のみ） 5,795人	介入群（HPV） 101,678人 対照群（細胞診） 101,747人	HPV群9,552人 細胞診群9,457人 [2年安全性確認群（HPV） 6,214人]
HPVプラットフォーム	HC2	PCR-EIA using general GP5+/16+PCR	HC2	PCR-EIA using general GP5+/16+PCR	HC2	HC2
平均年齢（範囲）	中央値41歳（25〜60歳）	29〜60歳	20〜64歳	32〜38歳	25〜65歳	25〜65歳
検診間隔	2年	5年	3年	3年毎	5年	HPV群：4年 細胞診群：2年 [2年安全性確認群（HPV）：2年]

研究の質評価には、改訂版 Cochrane の Risk of Bias（RoB 2.0）を用いた（V1_1）-表 2)。すべての研究で無作為化割り付けは適切に行われており、追跡結果は既存の検診システム、細胞診登録データベース、がん登録などが用いられていた。対象となる研究は通常の検診システムに上乗せして行われていることから、多くの研究でアウトカム評価者のマスク化欠如によるバイアスのリスクが懸念されたが、全体としてバイアスのリスクは高くないと評

価した。以上の結果から、研究の質については 6 項目を評価し、7 件中 6 件の無作為化比較試験に何らかのバイアスのリスクが疑われた。

V1_1）-表 2. 個別研究の評価

研究の質評価項目	無作為化割り付け Randomization process	各検診群の規定された介入内容からの逸脱 Deviations from intended interventions	未把握のアウトカムデータ Missing outcome data	アウトカムの測定方法 Measurement of outcome	選択的な報告 Selective reporting	研究全体のバイアスのリスク Overall risk of bias
細胞診・HPV 検査併用法						
Swedescreen	☺	☺	☺	☺	☺	☺
POBASCAM	☺	☹	☹	☹	☺	☹
ARTISTIC	☺	☹	☺	☹	☺	☹
NTCC Phase1	☺	☹	☺	☹	☺	☹
HPV 単独法						
NTCC Phase2	☺	☹	☺	☹	☺	☹
Finnish trial	☺	☹	☺	☹	☺	☹
HPV FOCAL	☺	☹	☹	☺	☺	☹

研究の質の表記方法

研究のバイアスが小さい（Low risk of bias）	☺
研究に何らかのバイアスがある（Some concerns）	☹
研究のバイアスが大きい（High risk of bias）	☹

2）メタアナリシス：浸潤がん罹患率減少効果

今回のシステマティックレビューでは、ヨーロッパより 6 件（NTCC phase1[V1-1)]、NTCC phase2[V1-1)]、ARTISTIC[V1-2)]、Swedescreen[V1-3,4)]、POBASCAM[V1-5)]、Finnish trial[V1-7)]）の無作為化比較試験に参加した合計 374,874 人の健常地域住民を対象とし、HPV 検査に基づくスクリーニング法と細胞診単独によるスクリーニング法における浸潤がん罹患率減少効果を検討した。

メタアナリシスの結果からはHPV検査に基づくスクリーニング法は細胞診によるスクリーニング法と比較し、平均して 31%の浸潤がん罹患率減少効果が認められたが、平均効果の信用区間はnull effect（HR=1）を含み、HPV検査に基づくスクリーニング法が優れるという強い証拠はなかった（ハザード比[HR]=0.69, 95%CrI:0.42–1.08; I^2=27%）（V1-図 1）。予測区間からはHPV検査に基づくスクリーニング法により利益がある集団が多いと予測されるが（最高73%の減少効果）、細胞診によるスクリーニング法のほうが利益がある集団も予測される（最高47%の減少効果）。他のランダム効果モデルを使用した感度分析においてもこれらの結果はSkovgaard補正プロファイル尤度法の結果を除いては同様であった（V1-図 1）。

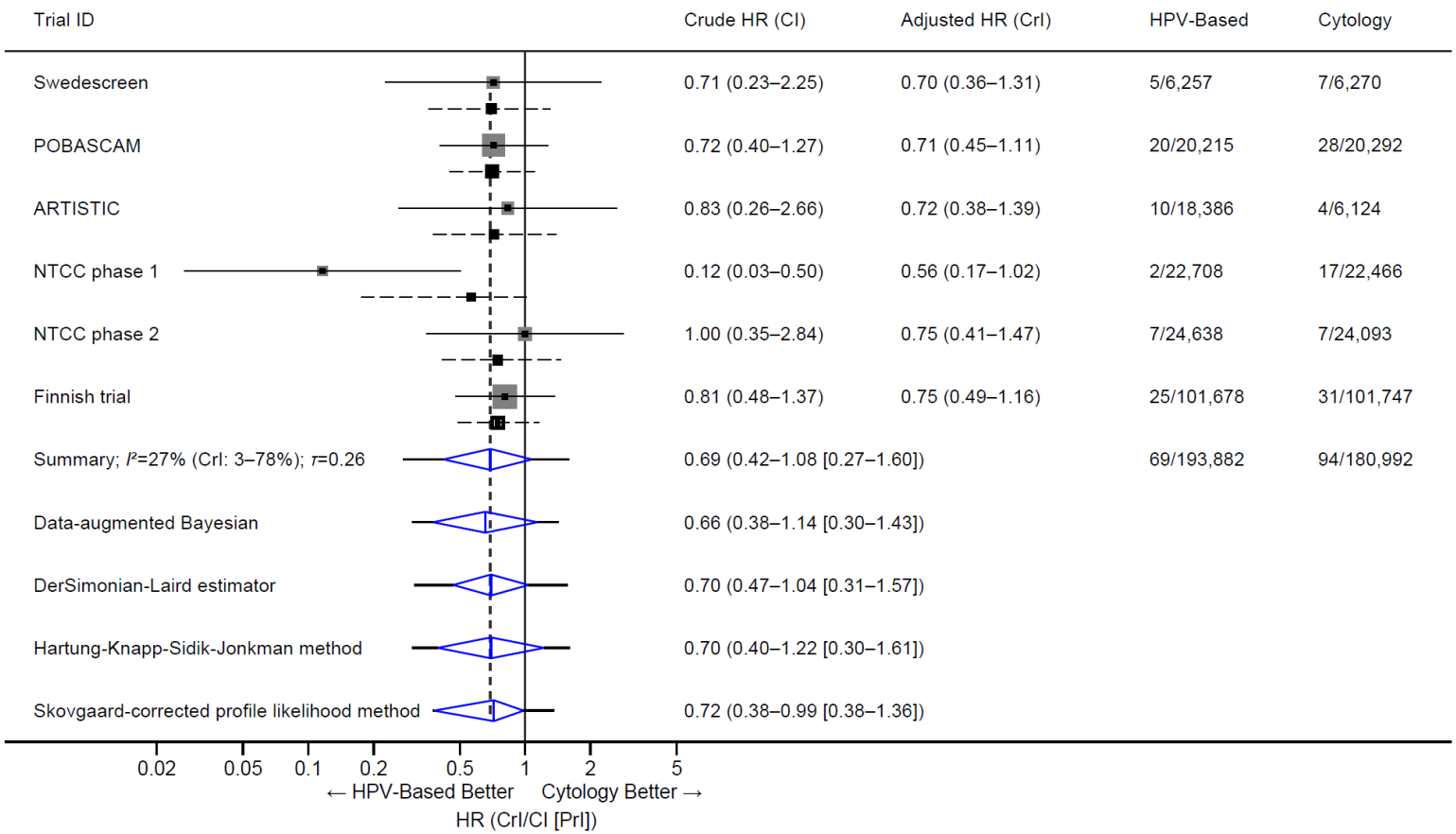
クラスター・デザインを採用した非先進国からの無作為化比較試験（Indian trial[V1-8)]；参加者 66,184 人）を含めると全体として 7 件の無作為化比較試験で合計 441,058 人の健常地域住民がメタアナリシスの対象となった。平均効果として 28%の浸潤がん減少が認められたが、信用区間は依然 1 を含み、HPV 検査に基づくスクリーニング法が優れるという強い証拠はなかった（HR=0.72, 95%CrI:0.48–1.02; I^2=26%）（V1-図 2）。予測区間からは主解析と同様にHPV検査に基づくスクリーニング法により利益がある集団が多いと予測されるが（最高66%の減少効果）、細胞診によるスクリーニング法の方が利益がある集団も予測される（最高 31%の減少効果）。一方、他のランダム効果モデルを使用した感度分析においてはDerSimonian-Laird 法と Skovgaard 補正プロファイル尤度法を使用した解析で平均効果の信頼区間は常に 1 未満であり、HPV 検査に基づくスクリーニング法が細胞診によるスクリーニング法より優れる強い証拠がある可能性が示唆された（V1-図 2）。

細胞診単独法との比較を HPV 検査単独法によるスクリーニングに限定すると、2 件の無作為化比較試験（NTCC Phase2[V1-1)]、Finnish trial[V1-7)]）から得られた結果では信頼区間は広く、どちらがより優れるという証拠は得られなかった（HR=0.86 点推定値はHPV検査単独法によるスクリーニング群が優越であった（95%CrI:0.38–2.00; I^2=34%）。同様に細胞診単独によるスクリーニング法との比較を、併用法を採用した無作為化比較試験に限定すると（4件の無作為化比較試験）、併用群の平均43%の浸潤がん減少効果が認められたが、統計学的に有意な結果ではなかった（HR=0.57, 95%CrI:0.27–1.11; I^2=30%）（V1-図 3）。これは他のランダム効果モデルを使用した感度分析においても同様であった。さらに、平均効果は非先進国からのクラスター・デザイン無作為化比較試験であるIndian trial[V1-8)]を含めても同様であった（HR=0.82, 95%CrI:0.48–1.42; I^2=39%）（V1-図 4）。

HPV 検査単独法と併用法を直接比較した無作為化比較試験はなく、両者の比較効果はネットワークメタアナリシスから得られる間接比較から推定した（V1-図 3、V1-図 4）。点推定値としては併用スクリーニング法が平均 32%の浸潤がん減少効果が認められたが、信用区間は広く、どちらがより優れるという証拠は得られなかった（HR=0.68, 95%CrI:0.23–1.76）。浸潤がんをアウトカムとした場合、予防効果の95%信用区間はnull effect（HR=1）を交差する（V1_2）-表 2）。可能性がある予防効果の平均は58%のリスク減少から8%のリスク増加を示す。HPV 検査単独法および併用法のサブグループ解析でも予防効果は同様の結果であ

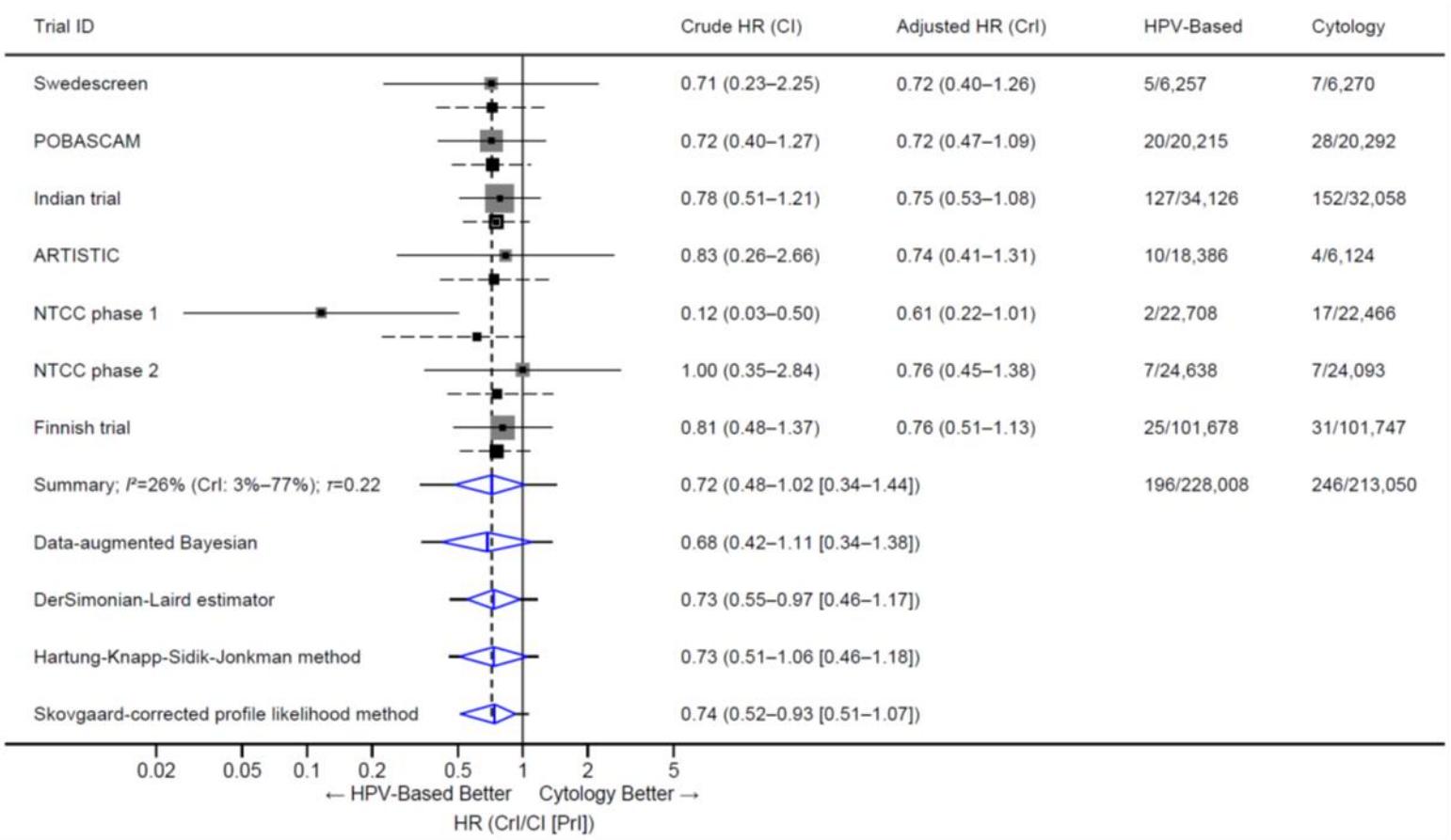
った。HPV 単独、HPV と細胞診併用、併用群の細胞診トリアージの採用、リピート検査法など研究間の臨床的な異質性は高い。さらに、点推定値では I^2 は 29%だが、全 6 研究と少ないため信用区間は 3%から 78%と広く、τ では点推定値でも 0.26 と少なくとも中等度の統計学的異質性が疑われた。これは予測区間の広さに反映されている。従って、研究の一貫性は低い（Low）と判断した。

がん特異的死亡（アウトカムのレベル・ランク 1 [III5_1）-表 1]）は対象となった先進国で実施された 7 件の無作為化比較試験では検討されていない。浸潤がん罹患は同ランク 3 であるが、現時点では重要なアウトカムと判断した。また、これらの研究はいずれも通常検診システムと並行して行われていた。従って、これらの研究結果は、先進国では再現性があると考えられる。従って、一般化の可能性は高い（High）と判断した。腺がん罹患に限定した解析データは 4 件の無作為化比較試験（POBASCAM、Swedescreen、NTCC Phase1 および 2 合同）から個別に報告され、後にヨーロッパ 4 無作為化比較試験のプール解析において経過観察中央値 6.5 年のアップデートが報告された。細胞診検診と比較して HPV 検査に基づく検診は、オリジナルの解析では固定効果モデルで約 70%の腺がん発症の減少効果（累積罹患率の相対リスク比=0.31, 95%CI:0.14–0.69; I^2=0%）が報告された。当研究班の同アップデート・データに基づくベイズ階層ランダム効果メタアナリシスでも結果は同様であった（累積罹患率の相対リスク比=0.35, 95%CrI:0.13–0.93; I^2=10%）。



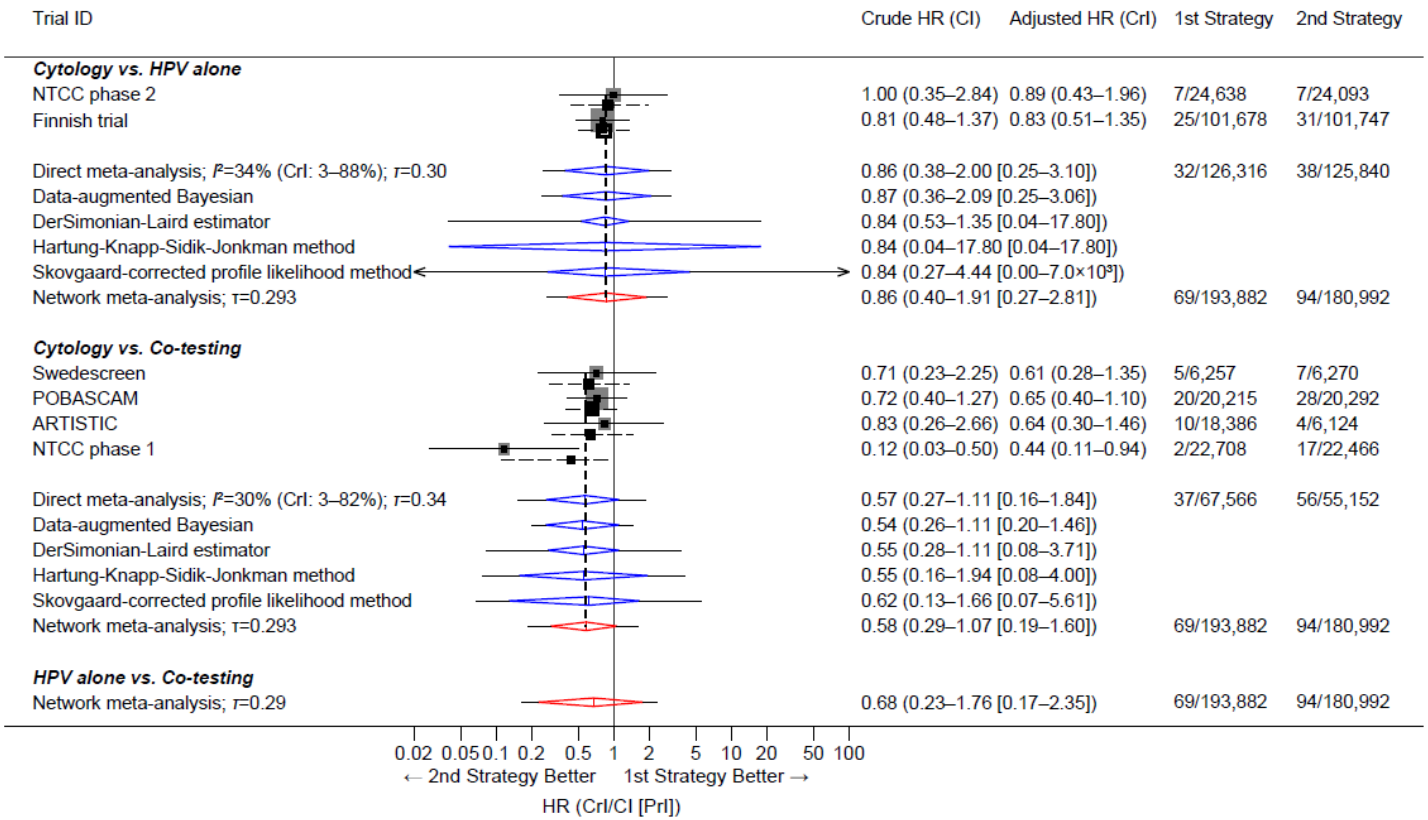
V1-図 1. 浸潤がん罹患率減少効果（Human Development Index 2017 で very high に相当する先進国からの 6 無作為化比較試験）

各無作為化比較試験の補正前（灰色の四角）および補正後（黒色の四角）点推定値と信用区間（CrI）（それぞれ左右に伸びる実践と破線）と統合推定値（青色ダイヤモンドの中央線は平均効果、幅は信用区間または信頼区間（CI））と予測区間（PrI）（左右に伸びる実践）を示す。5 件のメタアナリシス結果中、下 4 件は頻度統計を使用した感度分析である。



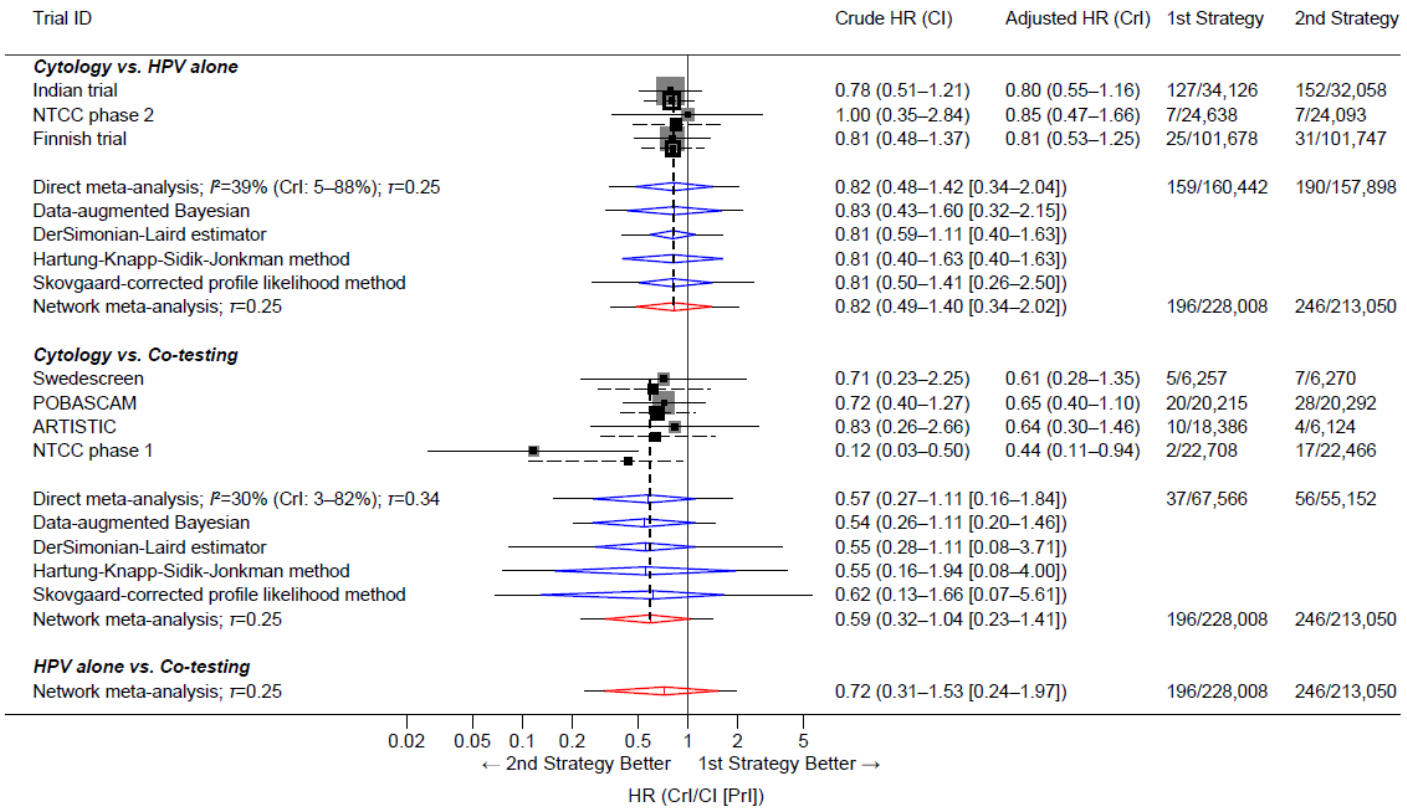
V1-図 2. 浸潤がん罹患率減少効果（Human Development Index 2017 によらないすべての 7 無作為化比較試験（インド研究を含む））

各無作為化比較試験の補正前（灰色の四角）および補正後（黒色の四角）点推定値と信用区間（CrI）（それぞれ左右に伸びる実践と破線）と統合推定値（青色ダイヤモンドの中央線は平均効果、幅は信用区間または信頼区間（CI））と予測区間（PrI）（左右に伸びる実線）を示す。5 件のメタアナリシス結果中、下 4 件は頻度統計を使用した感度分析である。



V1-図 3. 浸潤がん罹患率減少効果（Human Development Index 2017 で very high に相当する先進国からの 6 無作為化比較試験）

各無作為化比較試験の補正前（灰色の四角）および補正後（黒色の四角）点推定値と信用区間（CrI）（それぞれ左右に伸びる実践と破線）と統合推定値（青色ダイヤモンドの中央線は平均効果、幅は信用区間または信頼区間（CI））と予測区間（PrI）（左右に伸びる実線）を示す。5 件のメタアナリシス結果中、下 4 件は頻度統計を使用した感度分析である。ネットワークメタアナリシスによる統合推定値は赤色ダイヤモンドで示す（中央線は平均効果、ダイヤモンドの幅は信用区間、左右に伸びる実線は予測区間を示す）。



V1-図 4. 浸潤がん罹患率減少効果（Human Development Index 2017 によらないすべての 7 無作為化比較試験（インド研究を含む））

各無作為化比較試験の補正前（灰色の四角）および補正後（黒色の四角）点推定値と信用区間（CrI）（それぞれ左右に伸びる実践と破線）と統合推定値（青色ダイヤモンドの中央線は平均効果、幅は信用区間または信頼区間（CI））と予測区間（PrI）（左右に伸びる実線）を示す。5 件のメタアナリシス結果中、下 4 件は頻度統計を使用した感度分析である。ネットワークメタアナリシスによる統合推定値は赤色ダイヤモンドで示す（中央線は平均効果、ダイヤモンドの幅は信用区間、左右に伸びる実線は予測区間を示す）。

V1_2）-表2. 一般集団における細胞診スクリーニングと比較したHPV検査によるスクリーニングの効果
（Human Development Index 2017でvery highに相当する先進国に限定）

アウトカム			研究の質			結果のまとめ					証拠のレベル
						参加者数（イベント率, %）		相対リスク（95% 信用区間）	絶対イベント数		
	参加者数（RCT数）, *人*	経過観察中央値（範囲）, *年*	研究の質（Quality）	一貫性（Consistency）	一般化（Generalizability）	細胞診	HPV		対照（細胞診）, *1,000,000 人年*	リスク差, *per 1,000,000 人年*	
浸潤がん発症											
全研究	374,874 (6)	6 (3.6–12.0)	High	Low	High	94/180,992 (0.052)	69/193,882 (0.036)	HR, 0.69 (0.42–1.08)	112¶	35人減少（65人減少から9人増加）	MODERATE
細胞診・HPV併用	122,718 (4)	6.8 (6–12.0)	High	Low	High	56/55,152 (0.102)	38/125,840 (0.030)	HR, 0.57 (0.27–1.11)	112¶	48人減少（82人減少から12人増加）	MODERATE
HPV単独	252,156 (2)	4.5 (3.6–7.8)	High	Low	High	37/67,566 (0.055)	32/126,316 (0.025)	HR, 0.86 (0.38–2.00)	112¶	16人減少（70人減少から112人増加）	MODERATE
CIN3+検出											
全研究	391,311 (7) ¶¶¶	6.4 (3–11.4)	Moderate	Low	High	994/189,326 (0.525)	1,225/201,985 (0.606)	HR, 1.10 (0.89–1.36)	1,266¶¶	127人増加（139人減少から456人増加）	LOW
細胞診・HPV併用	122,316 (4) ¶¶¶	7.5 (4–11.4)	Moderate	Low	High	573/54,966 (1.042)	759/67,350 (1.127)	HR, 0.99 (0.78–1.27)	1,266¶¶	13人減少（279人減少から342人増加）	LOW
HPV単独	268,995 (3) ¶¶¶	3.6 (3–6.4)	Moderate	Low	High	371/134,360 (0.276)	466/134,635 (0.346)	HR, 1.26 (0.76–2.12)	1,266¶¶	329人増加（304人減少から1,418人増加）	LOW

HR = hazard ratio, RCT = randomized controlled trial

¶欧州で実施された4件の無作為化比較試験のプール解析に報告された細胞診群のイベント率（Ronco G, et al. Lancet 2014）による

¶¶採用7研究の累積イベントから推定

¶¶¶無作為化を受けた全参加者から研究本来の採用基準に該当する健常対象者について行われた"modified intention-to-analysis"集団のうち該当アウトカムについて検討された総参加者数

3）メタアナリシス：子宮頸部上皮内病変（CIN）の追加的検出効果

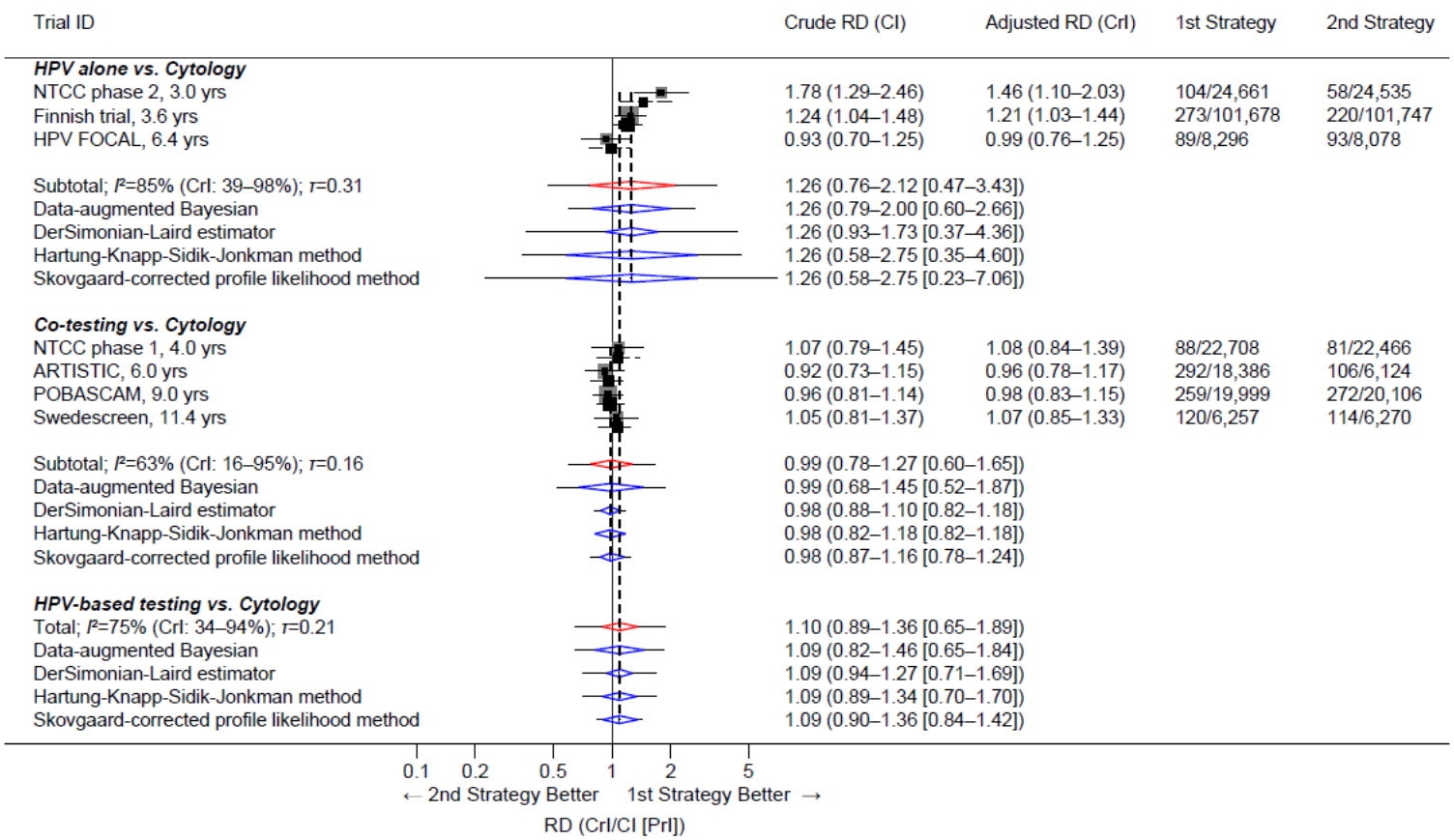
子宮頸がん検診のアウトカム指標としては、子宮頸がん死亡率（アウトカムのレベル・ランク 1[III5_1）-表 1]）、浸潤がん罹患率（アウトカムのレベル・ランク 3）が絶対指標として用いられる。しかし、先進国における子宮頸がん罹患率は高くないことから、代替指標として前がん病変である CIN3 あるいは CIN2 を含んだ評価（アウトカムのレベル・ランク 4～5）も行われている。前がん病変である CIN3 と浸潤がん罹患率が減少することが、最終結果である子宮頸がん死亡率を減少させる可能性を示唆するという考えから、HPV 検査の評価にしばしば用いられている（アウトカムのレベル・ランク 4）。しかし、追跡期間が短い場合、CIN3 と浸潤がん罹患率の減少を証明することが困難なことから、次なる評価指標として累積 CIN3+病変検出率の増加（アウトカムのレベル・ランク 5）が検討されている。

上記ヨーロッパからの無作為化比較試験 6 件[V1-1,2,3,4,5,7)] に加え、カナダからの無作為化比較試験 1 件（HPV FOCAL）[V1-11)]、合計 391,311 人を含む 7 件の無作為化比較試験がアウトカムのレベル・ランク 5（CIN の追加的検出効果）を評価していた。HPV FOCAL は HPV 検査単独によるスクリーニングと細胞診単独によるスクリーニング（ただしコルポスコピーによる精密検査前に HPV 検査でトリアージを実施している）を比較した研究である。

① 累積 CIN3+病変検出率の増加（アウトカムのレベル・ランク 5-①）

CIN3+病変検出率は全体として細胞診と比し、HPV 検査に基づくスクリーニング法がより多くの病変を検出できるという証拠は得られなかった（相対検出率=1.10, 95%CI:0.89–1.36; I^2=75%; HPV 検査に基づくスクリーニング法が点推定値としては優越であった）（V1-図 5）。サブグループ解析においても併用法、HPV 検査単独法の両者ともに細胞診単独法と検出率が異なる証拠はなかった。

HPV 検査を含む全研究では、CIN3+病変検出率は検出に対する追加的有効性の 95%信頼区間は null effect（RR=1）を交差する。可能性がある有効性の平均は 36%の検出上昇から 11%の検出減少を示す。HPV 検査単独法および併用法のサブグループ解析でも同様の結果であった。結果は感度分析においても全体として同様であった。



V1-図 5. 累積 CIN3+病変検出率

注）HPV 検査を含む研究について、介入の 2 ラウンド（フィンランド研究のみ 1 ラウンド）および介入終了後の追跡期間も含めた全経過観察期間において、CIN3 以上の病変の累積検出率を細胞診と比較した。細胞診の併用にかかわらず、HPV 検査を含む方法と細胞診の累積 CIN3+病変検出率に差がある証拠はなかった。研究名に続く期間は全経過観察期間（中央値、年）を示す。RD; relative detection。

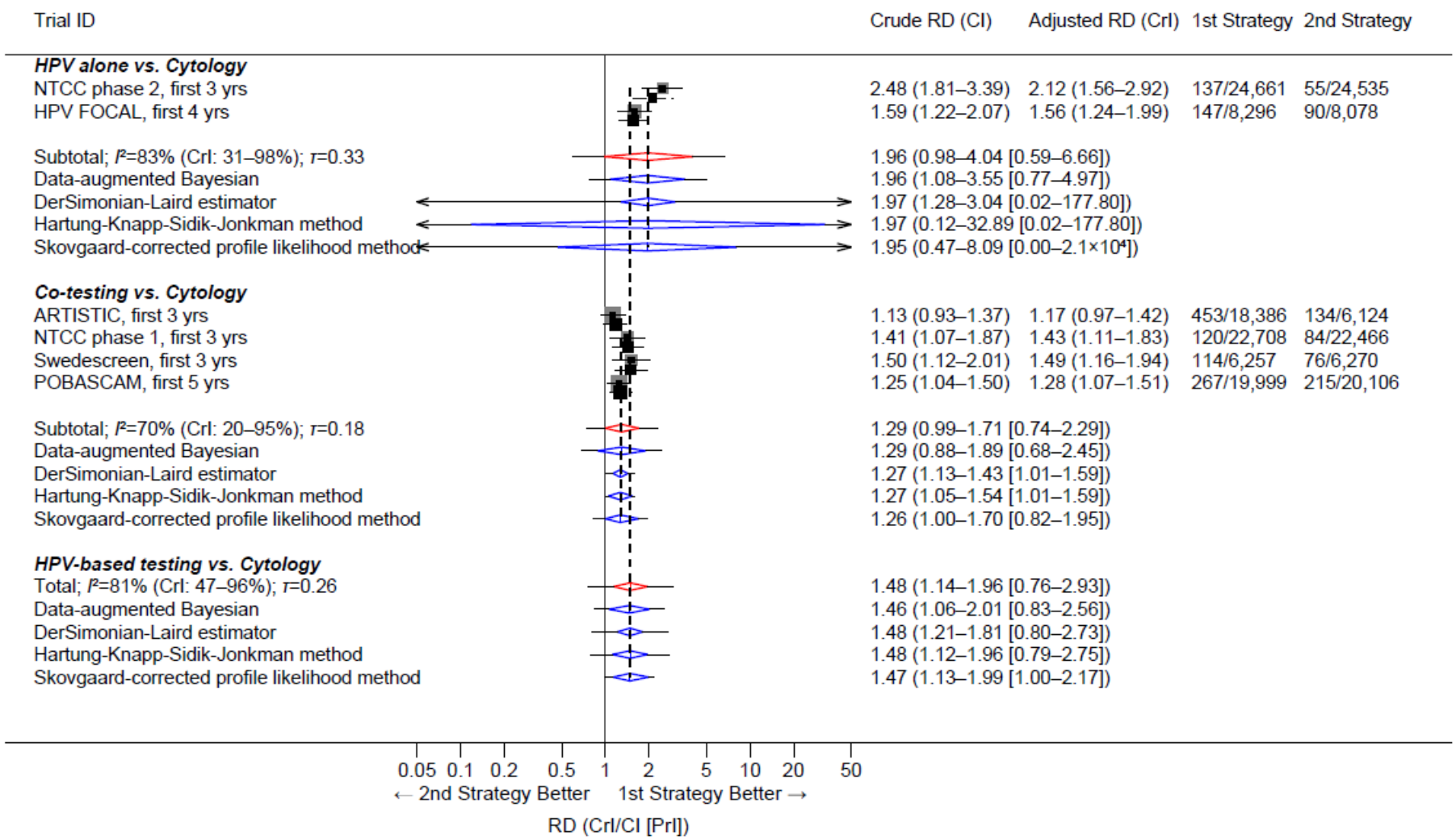
② CIN2+病変検出率増加とその後の CIN3+病変検出率減少（アウトカムのレベル・ランク 5-②）

前がん病変である CIN の大半は消褪するものの、CIN1 から、CIN2、CIN3 へと進展し、浸潤がんにいたる。上記では累積 CIN3+病変検出率（CIN3 および浸潤がん）の増加（アウトカムのレベル・ランク 5-①）を検討したが、介入による一定期間内の CIN2+病変検出率（CIN2、CIN3 および浸潤がん）の増加観察後に CIN3+病変検出率減少を確認したものが以下の結果である。

1 ラウンドで CIN2+病変検出率（CIN2、CIN3 および浸潤がん）が高ければ、2 ラウンドで CIN3+病変検出率（CIN3 および浸潤がん）が減少する可能性がある。ただし、検診間隔は 3 年から 5 年と研究間で異なり、CIN3+病変検出率の減少を確認するには追跡期間が短いかもしれない。このため、2 ラウンド全体の CIN2+病変検出率と 2 ラウンド終了以降の CIN3+病変検出率を検討している。さらに、細胞診と HPV 検査を含む方法では感度は異なることから、1 ラウンドと 2 ラウンドで発見される累積 CIN2+病変検出率は異なる可能性がある。また、両ラウンド合計が同等で、HPV 検査を含む方法が 1 ラウンドで CIN2+病変検出率が高ければ、HPV 検査の先取り効果を示すことになる。

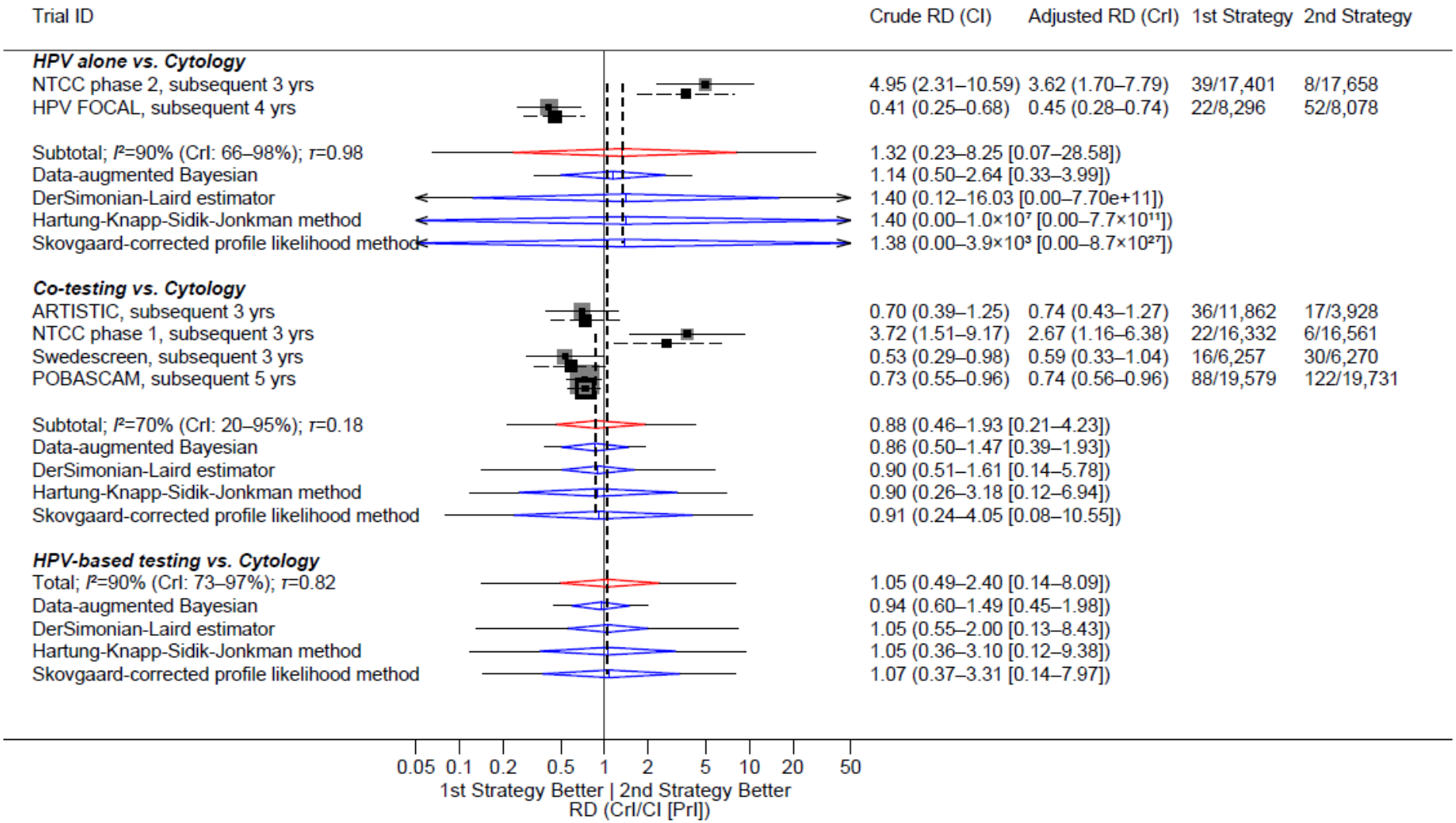
Finnish trial を除く 6 件の無作為化比較試験が 1 ラウンド目の CIN2+病変検出率上昇とその後の CIN3+病変検出率減少を検討していた。HPV 検査に基づくスクリーニング法は細胞診スクリーニングと比較して 1 ラウンド目には平均効果として 48%多くの CIN2+病変を検出する強い証拠が認められた（relative detection=1.48, 95%CI:1.14–1.96; I^2=81%）（V1-図 6）。一方、2 ラウンド目の CIN3+病変の検出は多様な結果であり、全体として HPV 検査に基づくスクリーニング法が細胞診単独法と比し CIN3＋が減少する証拠はなかった（relative detection=1.05, 95%CI:0.49–2.40; I^2=90%）（V1-図 7）。これらの結果は感度分析においても同様の結果であった。

さらに、4 件の無作為化比較試験が合計 2 ラウンドの CIN2+病変検出率上昇とその後に続く観察期間のみにおける CIN3+病変検出率減少を検討していた。HPV 検査に基づくスクリーニング法は平均として 1・2 ラウンド合計で 60%多くの CIN2+病変を検出していたが、統計学的に有意な強い証拠ではなかった（relative detection=1.60, 95%CI:0.93–2.77; I^2=94%）（V1-図 8）。ただし、感度分析ではモデルによっては強い証拠として推定されるものもあった。スクリーニング 2 ラウンド以後の CIN3+病変検出は平均として 31%の減少効果が示唆されるものの強い証拠は得られなかった（relative detection=0.69, 95%CI:0.35–1.24; I^2=55%）（V1-図 9）。感度分析においても同様の結果であった。



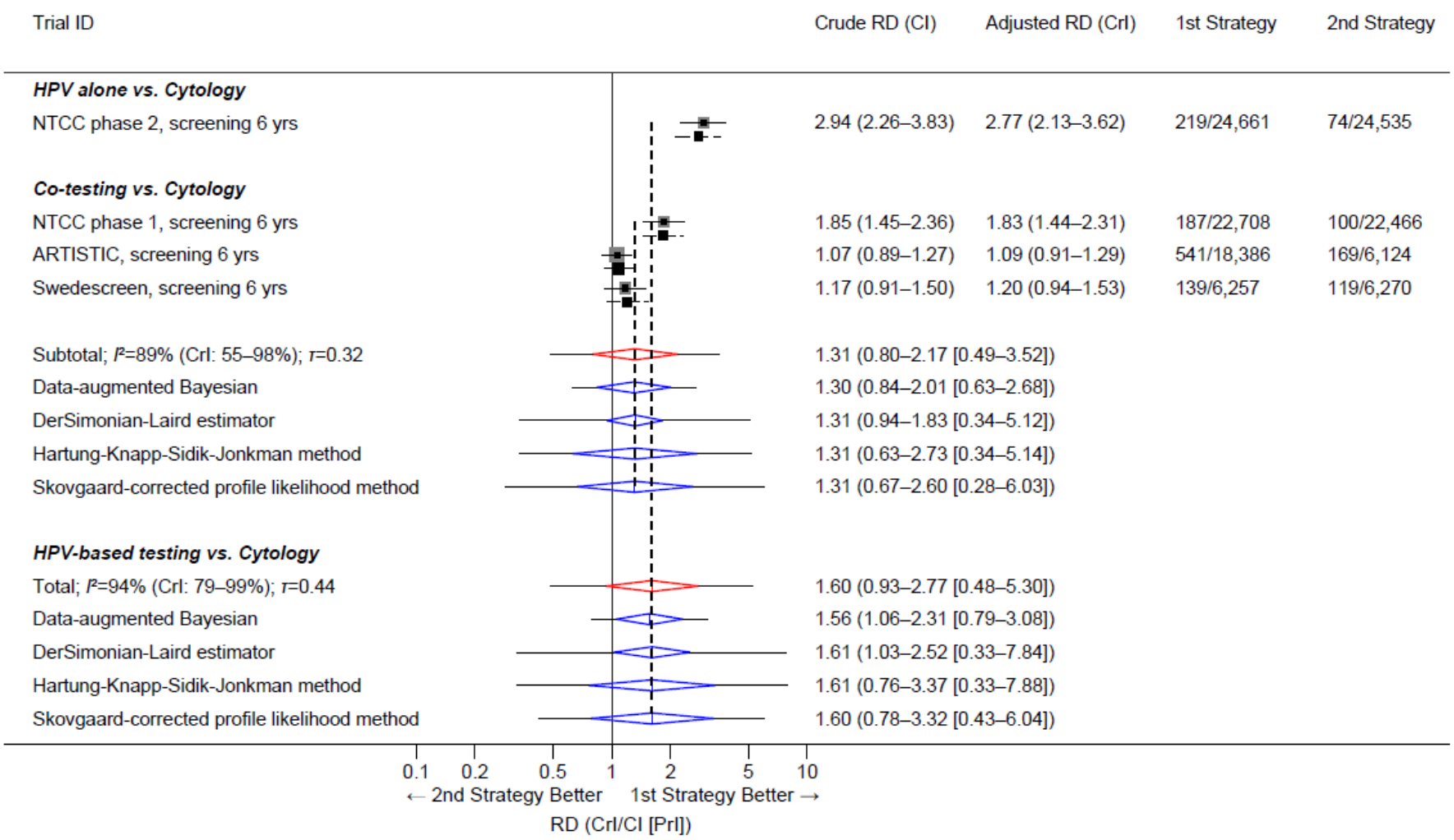
V1-図 6. 1 ラウンドの累積 CIN2+病変検出

研究名に続く期間は 1 ラウンドの間隔を示し、必ずしも実際に経過観察された期間とは一致しない。RD; relative detection。



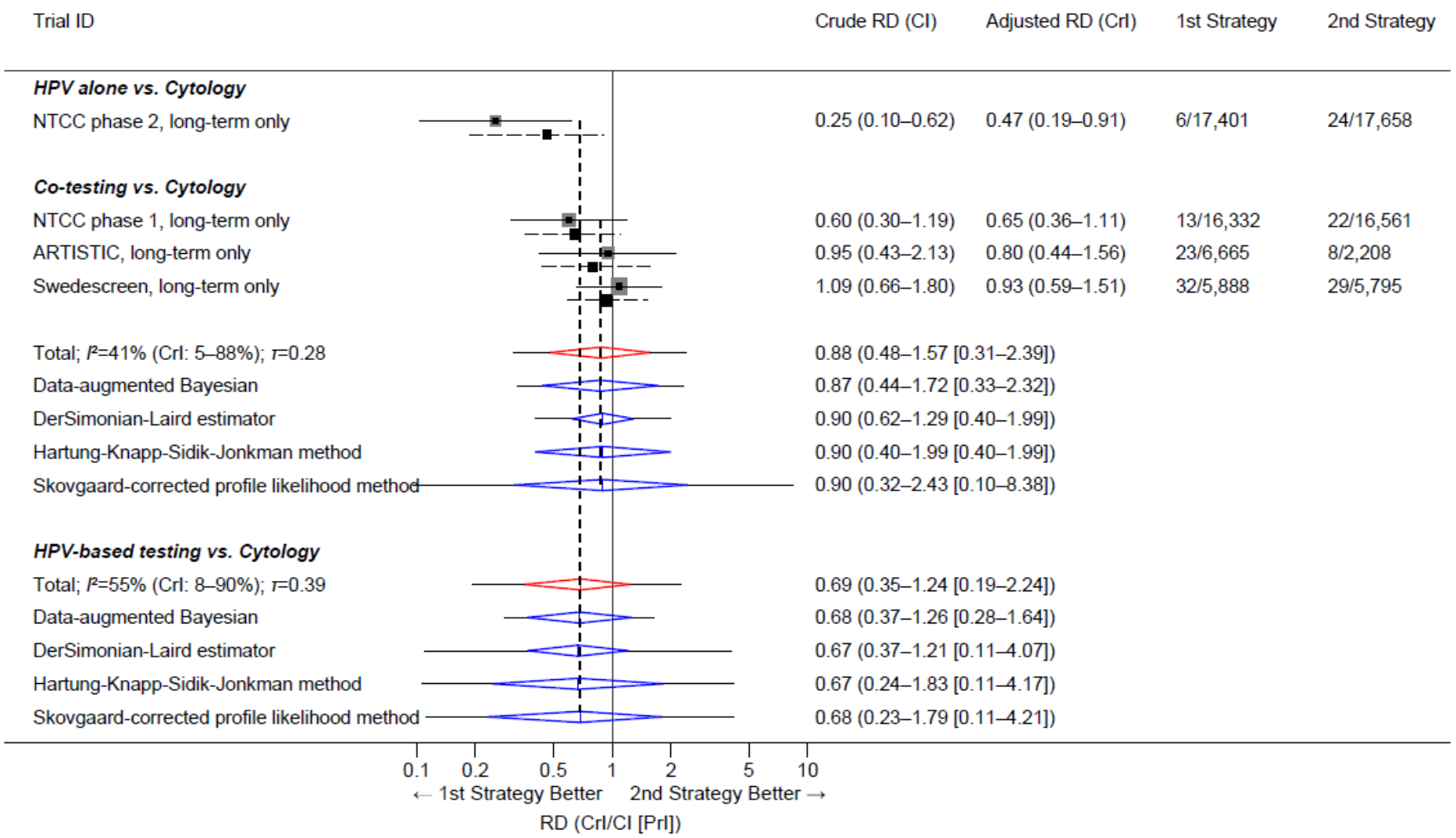
V1-図 7. 2 ラウンドの累積 CIN3+病変検出

研究名に続く期間は 1 ラウンドの間隔を示し、必ずしも実際に経過観察された期間とは一致しない。RD; relative detection。



V1-図 8. 1 および 2 ラウンド合計での累積 CIN2+病変検出

研究名に続く期間は 2 ラウンド全体の長さ（各ラウンドの合計）を示し、必ずしも実際に経過観察された期間とは一致しない。RD; relative detection。



V1-図 9. 全 2 ラウンド終了後の累積 CIN3+病変検出

研究名に続く期間は 2 ラウンド全体の長さ（各ラウンドの合計）を示し、必ずしも実際に経過観察された期間とは一致しない。RD; relative detection。

4）証拠のレベル（V1_2）-表 2）

①浸潤がん罹患率減少効果

アウトカムの絶対指標である浸潤がんの罹患率を用いて、HPV 検査を含む方法の有効性を検証した。HPV 検査を含むスクリーニング法は高所得国で実施された無作為化比較試験研究数 6 件（参加者 374,874 人）、研究の質 High、一貫性 Low、一般化 High であった。細胞診に対する平均相対リスクは 0.69（95%CrI:0.42–1.08）、絶対イベント数のリスク差は 1,000,000 人年あたり 35 人減少（不確実性の範囲は 65 人減少から 9 人増加）であった。平均効果は浸潤がんの減少が示唆されたが、強い証拠は得られず、統計学的パワー不足の可能性が考えられた。非高所得国であるインド研究を含めるとランダム効果メタアナリシスのモデルによっては強い証拠となる場合もあった。臨床的に細胞診相当あるいはそれ以上の可能性があることから、浸潤がん罹患率減少効果の証拠のレベルは MODERATE と判断した。

HPV 検査単独法は、研究数 2 件（対象数 252,156 人）、細胞診と HPV 検査併用法は、研究数 4 件（対象数 122,718 人）と少ないため、HPV 検査単独法、併用法細胞診スクリーニングの 3 つのスクリーニング法においてどちらがより優れるという証拠は十分に検討できなかった。

②累積 CIN3+罹患率減少効果

アウトカムの代替指標である累積 CIN3+罹患率を用いて、HPV 検査を含む方法の有効性を検証した。研究の質は Moderate（CIN3+罹患率による代替指標を用いたため）、一貫性 Low、一般化 High であった。HPV 検査を含むスクリーニング法は高所得国で実施された無作為化比較試験研究数 7 件（参加者無作為化比較試験 391,311 人）、全体の経過観察期間を通して CIN3+病変検出率は細胞診と比し、HPV 検査に基づくスクリーニング法がより多くの病変を検出できるという証拠は得られなかった（relative detection=1.10, 95%CI:0.89–1.36）。7 件の研究のうち、6 件の無作為化比較試験がラウンドごとの CIN 病変相対検出率を検討していた。1 ラウンド目において CIN2+病変検出率が上昇する強い証拠があったが（relative detection=1.48, 95%CI:1.14–1.96）、その後の 2 ラウンド目で CIN3+病変検出率が減少する証拠はなかった。スクリーニング 2 ラウンドとその後の CIN 病変相対検出率を検討した研究は 4 件しかなく、パワー不足が懸念された。1 ラウンドと 2 ラウンドを合計して CIN2+病変検出率が上昇する傾向が認められたが（relative detection=1.60, 95%CI:0.93–2.77）、それ以後の経過観察期間において CIN3+病変検出率が減少する証拠はなかった。HPV 検査単独法、併用法、細胞診スクリーニングの 3 つのスクリーニング法においてどちらがより優れるという証拠は研究数が少なく、十分に検討できなかった。

文献

V1-1. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Ghiringhello B, Girlando S, Gillio-Tos A, De Marco L, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Schincaglia P, Zorzi M, Zappa M, Segnan N, Cuzick J; New Technologies for Cervical Cancer screening（NTCC）Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2010;11:249–257.

V1-2. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, Gilham C, Baysson H, Roberts C, Dowie R, Desai M, Mather J, Bailey A, Turner A, Moss S, Peto J. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening（ARTISTIC）: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2009;10:672–682.

V1-3. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, Radberg 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;357:1589–1597.

V1-4. Smelov V, Elfström KM, Johansson AL, Eklund C, Naucler P, Arnheim-Dahlström L, Dillner J. Long-term HPV type-specific risks of high-grade cervical intraepithelial lesions: A 14-year follow-up of a randomized primary HPV screening trial. Int J Cancer. 2015;136:1171–1180.

V1-5. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkmans NW, Heideman DA, Kenter GG, Cuzick J, Snijders PJ, Meijer CJ. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012;13:78–88.

V1-6. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, Giorgi-Rossi P, Berkhof J, Peto J, Meijer CJ; International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet. 2014;383:524–532.

V1-7. Leinonen MK, Nieminen P, Lönnberg S, Malila N, Hakama M, Pokhrel A, Laurila P, Tarkkanen J, Anttila A. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. BMJ. 2012;345:e7789.

V1-8. 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;360:1385–1394.

V1-9. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, Herbert A, von Karsa L. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition-Summary Document. Ann Oncol. 2010;21:448–458

V1-10. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, Senger CA, Durbin S, Soulsby MA. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis Number158. Rockville, MD, AHRQ Publication; 2018.

V1-11. Coldman AJ, Gondara L, Smith LW, van Niekerk D, Ceballos K, Krajden M, Cook D, Quinlan DJ, Lee M, Stuart GC, Peacock S, Martin RE, Gentile L, Franco EL, Ogilvie GS. Disease detection and resource use in the safety and control arms of the HPV FOCAL cervical cancer screening trial. Br J Cancer. 2016;115:1487–1494.

V1-12. Ogilvie GS, van Niekerk D, Krajden M, Smith LW, Cook D, Gondara L, Ceballos K, Quinlan D, Lee M, Martin RE, Gentile L, Peacock S, Stuart GCE, Franco EL, Coldman AJ. Effect of Screening With Primary Cervical HPV Testing vs Cytology Testing on High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia at 48 Months: The HPV FOCAL Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018;320:43–52.

2. 自然史（AF_2）：HPV 検査を含む子宮頸がん検診は将来の子宮頸がん発症予測が可能か？（リスク別の浸潤がん（あるいは CIN3 以上）の累積罹患率比較）

1）HPV 感染から CIN2/3 発症

リスク予測に関する研究は、無作為化比較試験後、あるいはコホート研究による長期追跡結果に基づいている。無作為化比較試験後の長期追跡研究（V2_1）-表 1）は、スウェーデン（Swedescreen）、英国（ARTISTIC）、オランダ（POBASCAM）で行われた CIN3 以上をエンドポイントとした研究に基づき、CIN3+への年間進展リスクを求めた。コホート研究（V2_1）-表 2）は、ヨーロッパ 6 か国（joint European cohort）、スウェーデン、デンマーク、オランダ（VUSA-Screen study）、ドイツ、米国（Portland Kaiser Cohort Study、Kaiser Permanente Northern California study）、台湾、コロンビア、英国（HART）で行われた研究に基づき、それぞれ CIN3+への年間進展リスクを求めた。

細胞診陰性者（単独検査）の CIN3+への年間進展リスク（V2_1）-図 1）は、多くの研究で 0.1%前後であった。ただし、細胞診・HPV 検査ともに陰性の場合、多くの研究で 0.04%前後を示し、CIN3+への年間進展リスクは 1/2 に減少していた。一方、細胞診陰性で HPV 検査陽性の場合、多くの研究で 1.5%前後を示し、CIN3+への年間進展リスクは細胞診陰性者（単独検査）の 10～20 倍に増加していた。以上の結果から、細胞診単独検査で陰性であったとしても、HPV 検査の結果は進展リスクの増減に大きく影響していた。

細胞診陽性者（単独検査）の CIN3+への年間進展リスク（V2_1）-図 2）は、多くの研究で 2%前後であった。ただし、細胞診陽性で HPV 検査陰性の場合、多くの研究で 0.2%前後を示し、CIN3+への年間進展リスクは 1/10 に減少していた。一方、細胞診・HPV 検査ともに陽性の場合、多くの研究で 5%前後を示し、CIN3+への年間進展リスクは細胞診陽性者（単独検査）の 2～3 倍に増加していた。以上の結果から、細胞診単独検査で陽性であったとしても、同様に HPV 検査の結果は進展リスクの増減に大きく影響していた。

HPV 検査陰性者（単独検査）の CIN3+への年間進展リスク（V2_1）-図 3）は、多くの研究で 0.05%前後であった。また、HPV 検査・細胞診ともに陰性の場合、多くの研究で 0.04%前後を示し、CIN3+への年間進展リスクに違いは見られなかった。一方、HPV 検査陰性で細胞診陽性の場合、多くの研究で 0.2%前後を示し、CIN3+への年間進展リスクは HPV 検査陰性者（単独検査）の 4 倍に増加していた。以上の結果から、HPV 検査で陰性であったとしても、細胞診が陽性の場合に進展リスクの増加に影響していた。

HPV 検査陽性者（単独検査）の CIN3+への年間進展リスク（V2_1）-図 4）は、多くの研究で 2%前後であった。ただし、HPV 検査陽性で細胞診陰性の場合、多くの研究で 1.5%前後を示し、CIN3+への年間進展リスクは 3/4 に減少していた。一方、HPV 検査・細胞診ともに陽性の場合、多くの研究で 5%前後を示し、CIN3+への年間進展リスクは HPV 検査陽性者（単独検査）の 2～3 倍に増加していた。以上の結果から、HPV 単独検査で陽性であった場合、細胞診の結果は進展リスクの増減にやや影響していた。

文献

V2_1）-1. Smelov V, Elfström KM, Johansson ALV, Eklund C, Naucler P, Arnheim-Dahlström L, Dillner J. Long-term HPV type-specific risks of high-grade cervical intraepithelial lesions: A 14-year follow-up of a randomized primary HPV screening trial. Int J Cancer. 2015;136:1171–1180.

V2_1）-2. Elfström KM, Smelov V, Johansson AL, Eklund C, Nauclér P, Arnheim-Dahlström L, Dillner J. Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial. BMJ. 2014;348:g130.

V2_1）-3. Dahlström LA, Ylitalo N, Sundström K, Palmgren J, Ploner A, Eloranta S, Sanjeevi CB, Andersson S, Rohan T, Dillner J, Adami HO, Sparén P. Prospective study of human papillomavirus and risk of cervical adenocarcinoma. Int J Cancer. 2010; 127:1923–1930.

V2_1）-4. Luyten A, Buttmann-Schweiger N, Luyten K, Mauritz C, Reinecke-Lüthge A, Pietralla M, Meijer CJ, Petry KU. Early detection of CIN3 and cervical cancer during long-term follow-up using HPV/Pap smear co-testing and risk-adapted follow-up in a locally organised screening programme. Int J Cancer. 2014;135:1408–1416.

V2_1）-5. Kjær SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term Absolute Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 or Worse Following Human Papillomavirus Infection: Role of Persistence. J Natl Cancer Inst. 2010;102:1478–1488.

V2_1）-6. Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, Bailey A, Albrow R, Roberts C, Desai M, Mather J, Turner A, Moss S, Peto J. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: Extended follow up in the ARTISTIC trial. Eur J Cancer. 2011;47:864–871.

V2_1）-7. Mesher D, Szarewski A, Cadman L, Cubie H, Kitchener H, Luesley D, Menon U, Hulman G, Desai M, Ho L, Terry G, Williams A, Sasieni P, Cuzick J. Long-term follow-up of cervical disease in women screened by cytology and HPV testing: results from the HART study. Br J Cancer. 2010;102:1405–1410.

V2_1）-8. Uijterwaal MH, Polman NJ, Van Kemenade FJ, Van Den Haselkamp S, Witte BI, Rijkaart D, Berkhof J, Snijders PJ, Meijer CJ. Five-Year Cervical（Pre）Cancer Risk of Women Screened by HPV and Cytology Testing. Cancer Prev Res（Phila）. 2015;8:502–508.

V2_1）-9. Dijkstra MG, van Zummeren M, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Helmerhorst TJ, Snijders PJ, Meijer CJ, Berkhof J. Safety of extending screening intervals beyond five years in cervical screening programmes with testing for high risk human papillomavirus: 14 year follow-up of population based randomised cohort in the Netherlands. BMJ. 2016;355:i4924.

V2_1）-10. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, de Sanjose S, Naucler P, Lloveras B, Kjaer S, Cuzick J, van Ballegooijen M, Clavel C, Iftner T. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. BMJ. 2008;337:a1754.

V2_1）-11. Wheeler CM, Hunt WC, Cuzick J, Langsfeld E, Robertson M, Castle PE; New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. The influence of type-specific human papillomavirus infections on the detection of cervical precancer and cancer: A population-based study of opportunistic cervical screening in the United States. Int J Cancer. 2014;135:624–634.

V2_1）-12. Schiffman M, Glass AG, Wentzensen N, Rush BB, Castle PE, Scott DR, Buckland J, Sherman ME, Rydzak G, Kirk P, Lorincz AT, Wacholder S, Burk RD. A Long-term Prospective Study of Type-Specific Human Papillomavirus Infection and Risk of Cervical Neoplasia Among 20,000 Women in the Portland Kaiser Cohort Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011;20:1398–1409.

V2_1）-13. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, Demuth F, Schiffman M, Wacholder S, Castle PE. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. Lancet Oncol. 2011;12:663–672.

V2_1）-14. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, Cheung LC, Raine-Bennett T, Gage JC, Kinney WK. Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. J Low Genit Tract Dis. 2013;17:S28–S35.

V2_1）-15. Hernández-Suárez G, Ortiz N, González M, Muñoz N. Short-term risk of cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3 for women with normal cytology and human papillomavirus infection. Salud Publica Mex. 2010;52:486–492.

V2_1）-16. Chen HC, Schiffman M, Lin CY, Pan MH, You SL, Chuang LC, Hsieh CY, Liaw KL, Hsing AW, Chen CJ; CBCSP-HPV Study Group. Persistence of Type-Specific Human Papillomavirus Infection and Increased Long-term Risk of Cervical Cancer. J Natl Cancer Inst. 2011;103:1387–1396.

V2_1）-表 1. 自然史（AF_2）無作為化比較試験後コホート

研究ID	V2_1）-1. Smelov V, et al., Int J Cancer. 2015	V2_1）-2. Elfström KM, et al., BMJ. 2014	V2_1）-6. Kitchener HC, et al., Eur J Cancer. 2011	V2_1）-9. Dijkstra MG, et al., BMJ. 2016
国	スウェーデン	スウェーデン	英国	オランダ
研究設計	RCTベースのコホート	RCTベースのコホート	RCTベースのコホート	RCTベースのコホート
対象者数	11,683人	12,527人	6,337人（ラウンド3）	43,339人
対象者の募集	1997年5月～2000年11月に募集した無作為化比較試験の参加者	1997年5月～2000年11月に募集した無作為化比較試験の参加者	2001年～2003年の英国のルーチンスクリーニング参加者。LBCとHPV検査を実施（HPVの検査結果を通知する群と非通知群に無作為に割り付け）	無作為化比較試験の参加者、ベースラインでHPV/細胞診のいずれかが陰性だった者
年齢	32歳～38歳	32歳～38歳	20歳～64歳	29歳～61歳
追跡期間	14年	13年	6年間	14年
ベースライン異常者の割合（細胞診）		細胞診+ 2.6%(318/12,030人)	細胞診+ 2.5% (554/21,934人)	
ベースライン異常者の割合（HPV）	HPV+ 8.5%（991/11,683人）	HPV+ 8.5%（989/11,683人）	HPV+ 15.6%（3,813/24,510人）	
ベースライン時のリスク別のCIN3への年間進展リスク（単独検査によるリスク階層化）				
細胞診（-）		0.12%（0.09%–0.17%）	0.11%（0.08%–0.13%）	0.09%（0.07%–0.1%）
HPV（-）		0.07%（0.04%–0.12%）	0.05%（0.03%–0.07%）	0.04%（0.03%–0.05%）
細胞診（+）			1.93%（1.72%–2.15%）	
HPV（+）	1.64%（1.37%–1.96%）		1.96%（1.75%–2.18%）	
HPV16（+）	2.98%（2.36%–3.76%）		5.85%（5.05%–6.75%）	
HPV16/18（+）	2.79%（2.26%–3.45%）		4.88%（4.07%–5.57%）	
HPV18（+）	2.49%（1.55%–3.98%）			
HPV31（+）	2.36%（1.42%–3.9%）			
HPV31/33/45/52/58（+）			1.86%（1.46%–2.34%）	
HPV33（+）	2.93%（2.36%–3.76%）			
HPV16/18/31/33（+）	2.69%（2.18%–3.32%）			
ベースライン時のリスク別のCIN3への年間進展リスク（併用検査によるリスク階層化）				
細胞診（-）/HPV（-）		0.06%（0.04%–0.11%）	0.04%（0.02%–0.06%）	
細胞診（-）/HPV（+）			0.69%（0.5%–0.91%）	
細胞診（+）/HPV（-）			0.14%（0.07%–0.25%）	
細胞診（+）/HPV（+）			3.89%（3.46%–4.36%）	
細胞診（-）/HPV16（+）				
細胞診（-）/HPV18（+）				
細胞診（-）/HPV31（+）				
細胞診（-）/HPV33（+）				

＊網掛けは HPV ウイルスタイプ別の進展リスク

V2_1）-表 2. 自然史（AF_2）コホート

研究	V2_1）-3. Dahlström LA, et al., Int J Cancer. 2010	V2_1）-4. Luyten A, et al., Int J Cancer. 2014	V2_1）-5. Kjær SK, et al., J Natl Cancer Inst. 2010	V2_1）-7. Mesher D, et al., Br J Cancer. 2010
国	スウェーデン	ドイツ	デンマーク	英国
研究設計	マッチングコホート	コホート	コホート	コホート
対象者数	564人	4,067人（ラウンド2）	7,482人	11,085人
対象者の募集	National Cancer Registerから特定された子宮頸部上皮内腺がん・浸潤性腺がん患者、および、居住地域・コホート登録時期・年齢でマッチした対照者	2006年2月～2011年1月、婦人科医が30歳以上の女性（年齢上限なし）をスクリーニングに招待	デンマークの一般住民。初回調査：1991年5月15日～1993年1月31日、2回目調査：1993年10月1日～1995年1月31日	1998年6月～2001年7月、英国の5つの検査室、バーミンガム、エディンバラ、ロンドン、マンチェスターの紹介病院から募集
年齢	AISは診断時 36歳（20～60歳） ACは診断時 43歳（24～88歳）	30歳以上の女性（年齢上限なし）	20歳～29歳	30歳～60歳
追跡期間	AIS 中央値 7年（1～26年） AC 中央値 6年（1～21年）	5年	13年	中央値 6年
ベースライン異常者の割合（細胞診）		細胞診+ 2.3%（446/19,795人）	細胞診正常者が対象	細胞診+ 2.2%（194/8,735人）
ベースライン異常者の割合（HPV）		HPV+ 6.2%（1,232/19,795人）	HPV+ 17.1%（1,281/7,482人）	HPV+ 7.6%（664/8,735人）
ベースライン時のリスク別のCIN3への年間進展リスク（単独検査によるリスク階層化）				
細胞診（-）				
HPV（-）				
細胞診（+）				
HPV（+）				
HPV16（+）				
HPV16/18（+）				
HPV18（+）				
HPV31（+）				
HPV31/33/45/52/58（+）				
HPV33（+）				
HPV16/18/31/33（+）				
ベースライン時のリスク別のCIN3への年間進展リスク（併用検査によるリスク階層化）				
細胞診（-）/HPV（-）		0%（0%–0.01%）	0.25%（0.21%–0.3%）	
細胞診（-）/HPV（+）		1.91%（1.53%–2.28%）		
細胞診（+）/HPV（-）		0%（0%–0.03%）		
細胞診（+）/HPV（+）		9.06%（7.18%–11.11%）		
細胞診（-）/HPV16（+）			2.56%（1.96%–3.14%）	
細胞診（-）/HPV18（+）			1.75%（0.91%–2.62%）	
細胞診（-）/HPV31（+）			1.28%（0.79%–1.78%）	
細胞診（-）/HPV33（+）			1.34%（0.68%–1.96%）	

＊網掛けは HPV ウイルスタイプ別の進展リスク

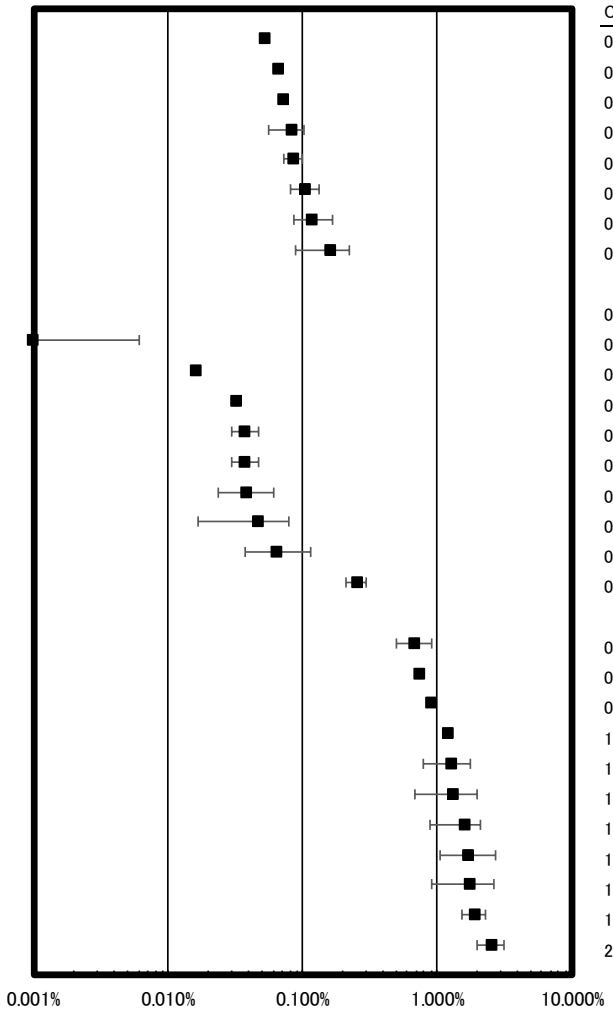
研究	V2_1)-8. Uijterwaal MH, et al., Cancer Prev Res. 2015	V2_1)-10. Dillner J, et al., BMJ. 2008	V2_1)-11. Wheeler CM, et al, Int J Cancer. 2014	V2_1)-12. Schiffman M, et al., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011
国	オランダ	ヨーロッパ共同	米国	米国
研究設計	コホート	多国籍コホート	コホート	コホート
対象者数	20,860人	24,295人	47,541人	19,921人
対象者の募集	オランダの地域住民のルーチンスクリーニング参加者（VUSA-Screen cohort参加者）	ドイツ 異常所見なしの者。スウェーデン 組織型スクリーニング参加者。デンマーク 子宮頸部悪性所見なしの者。英国 過去3年に異常所見なし。フランス 過去2年に異常所見なし。スペイン 人口ベースか、スクリーニング参加者	2007年12月～2009年4月、ニューメキシコのHPV Pap Registry（NMHPVPR）に登録されている者で、細胞診異常者。および細胞診陰性者からランダムサンプリング（30歳未満は45%、30歳以上は8%）	1989年4月1日～1990年11月2日、Portland Kaiser Cohort加入者
年齢	29歳～61歳	ドイツ 30歳以上、スウェーデン 32～38歳、デンマーク 20～29歳、英国 35歳以上、フランス 年齢制限なし、スペイン 人口構成とマッチング	30歳未満、30歳以上の両群を含む	16歳以上（30歳未満 7,186人、30歳以上 12,735人）
追跡期間	5年	6年	3年	30歳未満: 最大18年間、中央値4.3年 30歳以上: 最大18年、中央値10.5年
ベースライン異常者の割合（細胞診）	細胞診正常者が対象	細胞診+ 5.2%（1,273/24,295人）	細胞診+ 7.1%（13,972/196,888人）	細胞診+ 5.2%（1,011/19,461人）
ベースライン異常者の割合（HPV）	HPV+ 5.1%（1,066/20,860人）	HPV+ 11.5%（2,799/24,295人）		HPV+ 9.6%（1,870/19,461人）
ベースライン時のリスク別のCIN3への年間進展リスク（単独検査によるリスク階層化）				
細胞診(-)	0.08%（0.06%–0.1%）	0.16%（0.09%–0.22%）	0.07%	
HPV(-)	0.02%（0.01%–0.03%）	0.05%（0.02%–0.08%）		30歳未満0.42%（0.28%–0.59%） 30歳以上0.16%（0.12%–0.21%）
細胞診(+)	2.44%（1.57%–3.31%）			
HPV(+)	2.09%（1.46%–2.41%）			
HPV16(+, 16を除く)				30歳未満1.67%（0.99%–2.78%） 30歳以上0.73%（0.37%–1.45%）
HPV16(+)				30歳未満3.6%（2.42%–5.31%） 30歳以上2.07%（0.97%–4.29%）
HPV16/18(+)				
HPV18(+)				
HPV31(+)				
HPV31/33/45/52/58(+)				
HPV33(+)				
HPV16/18/31/33(+)				
ベースライン時のリスク別のCIN3への年間進展リスク（併用検査によるリスク階層化）				
細胞診(-)/HPV(-)	0.04%（0.03%–0.05%）	0.05%（0.02%–0.08%）	0%	
細胞診(-)/HPV(+)	1.63%（0.9%–2.11%）	1.74%（1.06%–2.69%）		
細胞診(+)/HPV(-)		0.46%（0.1%–1.03%）		
細胞診(+)/HPV(+)	4.9%（3.43%–6.36%）	6.69%（5.07%–9.59%）		
細胞診(-)/HPV16(+)			0.74%	
細胞診(-)/HPV18(+)				
細胞診(-)/HPV31(+)				
細胞診(-)/HPV33(+)				

＊網掛けはHPV ウイルスタイプ別の進展リスク

研究	V2_1)-13. Katki HA, et al., Lancet Oncol. 2011	V2_1)-14. Katki HA, et al., J Low Genit Tract Dis. 2013	V2_1)-15. Hernández-Suárez G, et al., Salud Publica Mex. 2010	V2_1)-16. Chen HC, et al., J Natl Cancer Inst. 2011
国	米国	米国	コロンビア	台湾
研究設計	コホート	コホート	コホート	コホート
対象者数	331,818人	965,360人	1,409人	10,123人
対象者の募集	2003年～2005年、Kaiser Permanente Northern California加入者	2003年～2010年、Kaiser Permanente Northern California加入者	1993年～1995年、18歳以上のスクリーニング参加者2,000人。および、13歳から17歳のfamily planning clinics訪問者 200人	1991年1月1日～1992年12月31日、7つの都市と郡部から募集
年齢	30歳以上	30歳～64歳	13歳以上	30歳～65歳
追跡期間	5年	5年	9年	16年
ベースライン異常者の割合（細胞診）	細胞診+ 3.8% （12,641/331,818人）	細胞診+ 4.4%（42,208/965,360人）		細胞診正常者が対象
ベースライン異常者の割合(HPV)	HPV+ 5.1%（16,757/331,818人）			HPV+ 13.3%（1,343/10,123人）
ベースライン時のリスク別のCIN3への年間進展リスク (単独検査によるリスク階層化)				
細胞診(-)	0.07%	0.05%		
HPV(-)	0.03%			
細胞診(+)	0.96%			
HPV(+)	1.57%			
HPV16(+)				
HPV16/18(+)				
HPV18(+)				
HPV31(+)				
HPV31/33/45/52/58(+)				
HPV33(+)				
HPV16/18/31/33(+)				
ベースライン時のリスク別のCIN3への年間進展リスク(併用検査によるリスク階層化)				
細胞診(-)/HPV(-)	0.03%	0.02%		
細胞診(-)/HPV(+)	1.21%	0.92%		
細胞診(+)/HPV(-)	0.17%			
細胞診(+)/HPV(+)	2.55%			
細胞診(-)/HPV16(+)				
細胞診(-)/HPV18(+)				
細胞診(-)/HPV31(+)				
細胞診(-)/HPV33(+)				

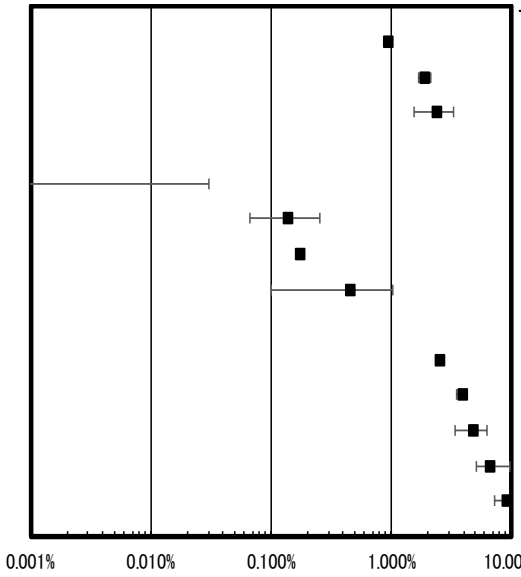
＊網掛けは HPV ウイルスタイプ別の進展リスク

V2_1）-図 1. 細胞診正常者の CIN3+発症リスク



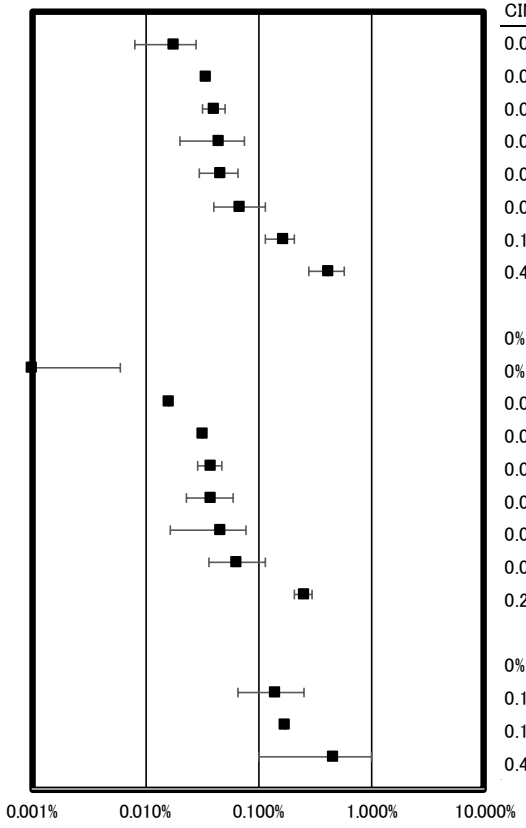
CIN3+の年間発症リスク	研究ID	地域（研究名）	対象者年齢	スクリーニング結果
0.05%	(Katki HA, et al., 2013)	米国 (KPNC)	30歳から64歳	細胞診(−)
0.07%	(Wheeler CM, et al, 2014)	米国	年齢記載なし	細胞診(−)
0.07%	(Katki HA, et al., 2011)	米国 (KPNC)	30歳以上	細胞診(−)
0.08% (0.06%−0.1%)	(Uijterwaal MH, et al., 2015)	オランダ (VUSA-Screen study)	29歳から61歳	細胞診(−)
0.09% (0.07%−0.1%)	(Dijkstra MG, et al., 2016)	オランダ (POBASCAM)	29歳から61歳	細胞診(−)
0.11% (0.08%−0.13%)	(Kitchener HC, et al., 2011)	英国 (ARTISTIC)	20歳から64歳	細胞診(−)
0.12% (0.09%−0.17%)	(Elfström KM, et al., 2014)	スウェーデン	32歳から38歳	細胞診(−)
0.16% (0.09%−0.22%)	(Dillner J, et al., 2008)	ヨーロッパ共同研究	20歳以上(多くは30歳以上)	細胞診(−)
0%	(Wheeler CM, et al, 2014)	米国	年齢記載なし	細胞診(−)/HPV(−)
0% (0%−0.01%)	(Luyten A, et al., 2014)	ドイツ	30歳以上(上限なし)	細胞診(−)/HPV(−)
0.02%	(Katki HA, et al., 2013)	米国 (KPNC)	30歳から64歳	細胞診(−)/HPV(−)
0.03%	(Katki HA, et al., 2011)	米国 (KPNC)	30歳以上	細胞診(−)/HPV(−)
0.04% (0.03%−0.05%)	(Uijterwaal MH, et al., 2015)	オランダ (VUSA-Screen study)	29歳から61歳	細胞診(−)/HPV(−)
0.04% (0.03%−0.05%)	(Dijkstra MG, et al., 2016)	オランダ (POBASCAM)	29歳から61歳	細胞診(−)/HPV(−)
0.04% (0.02%−0.06%)	(Kitchener HC, et al., 2011)	英国 (ARTISTIC)	20歳から64歳	細胞診(−)/HPV(−)
0.05% (0.02%−0.08%)	(Dillner J, et al., 2008)	ヨーロッパ共同研究	20歳以上(多くは30歳以上)	細胞診(−)/HPV(−)
0.06% (0.04%−0.11%)	(Elfström KM, et al., 2014)	スウェーデン	32歳から38歳	細胞診(−)/HPV(−)
0.25% (0.21%−0.3%)	(Kjær SK, et al., 2010)	デンマーク	20歳から29歳	細胞診(−)/HPV(−)
0.69% (0.5%−0.91%)	(Kitchener HC, et al., 2011)	英国 (ARTISTIC)	20歳から64歳	細胞診(−)/HPV(+)
0.74%	(Wheeler CM, et al, 2014)	米国	年齢記載なし	細胞診(−)/HPV16(+)
0.92%	(Katki HA, et al., 2013)	米国 (KPNC)	30歳から64歳	細胞診(−)/HPV(+)
1.21%	(Katki HA, et al., 2011)	米国 (KPNC)	30歳以上	細胞診(−)/HPV(+)
1.28% (0.79%−1.78%)	(Kjær SK, et al., 2010)	デンマーク	20歳から29歳	細胞診(−)/HPV31(+)
1.34% (0.68%−1.96%)	(Kjær SK, et al., 2010)	デンマーク	20歳から29歳	細胞診(−)/HPV33(+)
1.63% (0.9%−2.11%)	(Uijterwaal MH, et al., 2015)	オランダ (VUSA-Screen study)	29歳から61歳	細胞診(−)/HPV(+)
1.74% (1.06%−2.69%)	(Dillner J, et al., 2008)	ヨーロッパ共同研究	20歳以上(多くは30歳以上)	細胞診(−)/HPV(+)
1.75% (0.91%−2.62%)	(Kjær SK, et al., 2010)	デンマーク	20歳から29歳	細胞診(−)/HPV18(+)
1.91% (1.53%−2.28%)	(Luyten A, et al., 2014)	ドイツ	30歳以上(上限なし)	細胞診(−)/HPV(+)
2.56% (1.96%−3.14%)	(Kjær SK, et al., 2010)	デンマーク	20歳から29歳	細胞診(−)/HPV16(+)

V2_1）-図 2. 細胞診異常者の CIN3+発症リスク



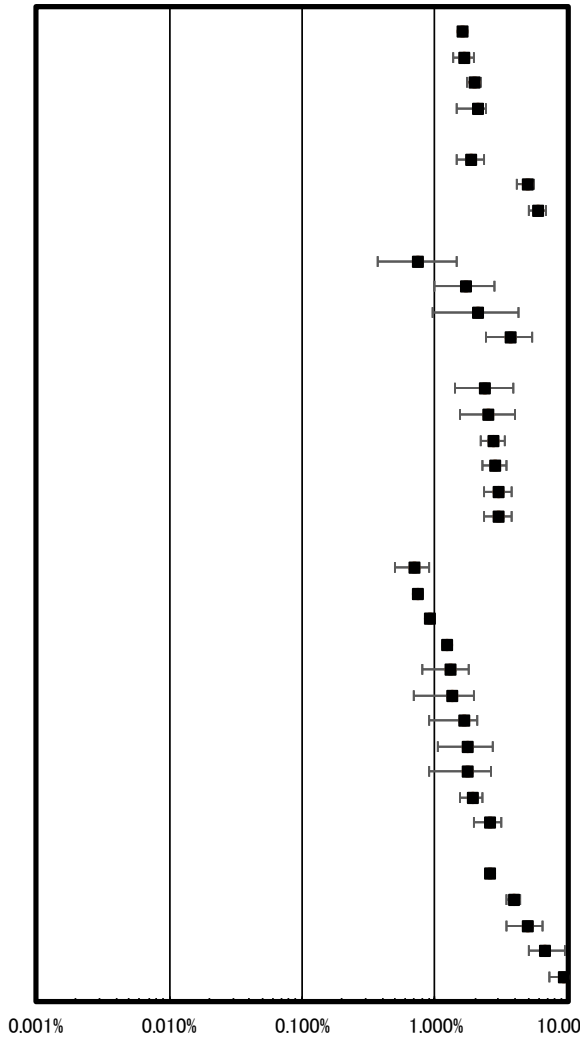
CIN3+の年間発症リスク	研究ID	地域（研究名）	対象者年齢	スクリーニング結果
0.96%	(Katki HA, et al., 2011)	米国 (KPNC)	30歳以上	細胞診(+)
1.93% (1.72%-2.15%)	(Kitchener HC, et al., 2011)	英国 (ARTISTIC)	20歳から64歳	細胞診(+)
2.44% (1.57%-3.31%)	(Uijterwaal MH, et al., 2015)	オランダ (VUSA-Screen study)	29歳から61歳	細胞診(+)
0% (0%-0.03%)	(Luyten A, et al., 2014)	ドイツ	30歳以上(上限なし)	細胞診(+)/HPV(-)
0.14% (0.07%-0.25%)	(Kitchener HC, et al., 2011)	英国 (ARTISTIC)	20歳から64歳	細胞診(+)/HPV(-)
0.17%	(Katki HA, et al., 2011)	米国 (KPNC)	30歳以上	細胞診(+)/HPV(-)
0.46% (0.1%-1.03%)	(Dillner J, et al., 2008)	ヨーロッパ共同研究	20歳以上(多くは30歳以上)	細胞診(+)/HPV(-)
2.55%	(Katki HA, et al., 2011)	米国 (KPNC)	30歳以上	細胞診(+)/HPV(+)
3.89% (3.46%-4.36%)	(Kitchener HC, et al., 2011)	英国 (ARTISTIC)	20歳から64歳	細胞診(+)/HPV(+)
4.9% (3.43%-6.36%)	(Uijterwaal MH, et al., 2015)	オランダ (VUSA-Screen study)	29歳から61歳	細胞診(+)/HPV(+)
6.69% (5.07%-9.59%)	(Dillner J, et al., 2008)	ヨーロッパ共同研究	20歳以上(多くは30歳以上)	細胞診(+)/HPV(+)
9.06% (7.18%-11.11%)	(Luyten A, et al., 2014)	ドイツ	30歳以上(上限なし)	細胞診(+)/HPV(+)

V2_1）-図 3. HPV 感染なしの者の CIN3+発症リスク



CIN3+の年間発症リスク	研究ID	地域（研究名）	対象者年齢	スクリーニング結果
0.02% (0.01%–0.03%)	(Uijterwaal MH, et al., 2015)	オランダ (VUSA-Screen study)	29歳から61歳	HPV(−)
0.03%	(Katki HA, et al., 2011)	米国 (KPNC)	30歳以上	HPV(−)
0.04% (0.03%–0.05%)	(Dijkstra MG, et al., 2016)	オランダ (POBASCAM)	29歳から61歳	HPV(−)
0.05% (0.02%–0.08%)	(Dillner J, et al., 2008)	ヨーロッパ共同研究	20歳以上(多くは30歳以上)	HPV(−)
0.05% (0.03%–0.07%)	(Kitchener HC, et al., 2011)	英国 (ARTISTIC)	20歳から64歳	HPV(−)
0.07% (0.04%–0.12%)	(Elfström KM, et al., 2014)	スウェーデン	32歳から38歳	HPV(−)
0.16% (0.12%–0.21%)	(Schiffman M, et al., 2011)	米国 (Portland Kaiser)	30歳から64歳	HPV(−)
0.42% (0.28%–0.59%)	(Schiffman M, et al., 2011)	米国 (Portland Kaiser)	16歳から30歳未満	HPV(−)
0%	(Wheeler CM, et al, 2014)	米国	年齢記載なし	細胞診(−)/HPV(−)
0% (0%–0.01%)	(Luyten A, et al., 2014)	ドイツ	30歳以上(上限なし)	細胞診(−)/HPV(−)
0.02%	(Katki HA, et al., 2013)	米国 (KPNC)	30歳から64歳	細胞診(−)/HPV(−)
0.03%	(Katki HA, et al., 2011)	米国 (KPNC)	30歳以上	細胞診(−)/HPV(−)
0.04% (0.03%–0.05%)	(Uijterwaal MH, et al., 2015)	オランダ (VUSA-Screen study)	29歳から61歳	細胞診(−)/HPV(−)
0.04% (0.02%–0.06%)	(Kitchener HC, et al., 2011)	英国 (ARTISTIC)	20歳から64歳	細胞診(−)/HPV(−)
0.05% (0.02%–0.08%)	(Dillner J, et al., 2008)	ヨーロッパ共同研究	20歳以上(多くは30歳以上)	細胞診(−)/HPV(−)
0.06% (0.04%–0.11%)	(Elfström KM, et al., 2014)	スウェーデン	32歳から38歳	細胞診(−)/HPV(−)
0.25% (0.21%–0.3%)	(Kjær SK, et al., 2010)	デンマーク	20歳から29歳	細胞診(−)/HPV(−)
0%	(Luyten A, et al., 2014)	ドイツ	30歳以上(上限なし)	細胞診(+)/HPV(−)
0.14% (0.07%–0.25%)	(Kitchener HC, et al., 2011)	英国 (ARTISTIC)	20歳から64歳	細胞診(+)/HPV(−)
0.17%	(Katki HA, et al., 2011)	米国 (KPNC)	30歳以上	細胞診(+)/HPV(−)
0.46% (0.1%–1.03%)	(Dillner J, et al., 2008)	ヨーロッパ共同研究	20歳以上(多くは30歳以上)	細胞診(+)/HPV(−)

V2_1）-図 4. HPV 感染者の CIN3+発症リスク



CIN3+の年間発症リスク	研究ID	地域（研究名）	対象者年齢	スクリーニング結果
1.57%	(Katki HA, et al., 2011)	米国 (KPNC)	30歳以上	HPV(+)
1.64% (1.37%-1.96%)	(Smelov V, et al., 2015)	スウェーデン	32歳から38歳	HPV(+)
1.96% (1.75%-2.18%)	(Kitchener HC, et al., 2011)	英国 (ARTISTIC)	20歳から64歳	HPV(+)
2.09% (1.46%-2.41%)	(Uijterwaal MH, et al., 2015)	オランダ (VUSA-Screen study)	29歳から61歳	HPV(+)
1.86% (1.46%-2.34%)	(Kitchener HC, et al., 2011)	英国 (ARTISTIC)	20歳から64歳	HPV31,33,45,52,58(+)
4.88% (4.07%-5.57%)	(Kitchener HC, et al., 2011)	英国 (ARTISTIC)	20歳から64歳	HPV16,18(+)
5.85% (5.05%-6.75%)	(Kitchener HC, et al., 2011)	英国 (ARTISTIC)	20歳から64歳	HPV16(+)
0.73% (0.37%-1.45%)	(Schiffman M, et al., 2011)	米国 (Portland Kaiser)	30歳から64歳	HPV(+, 16を除く)
1.67% (0.99%-2.78%)	(Schiffman M, et al., 2011)	米国 (Portland Kaiser)	16歳から30歳未満	HPV(+, 16を除く)
2.07% (0.97%-4.29%)	(Schiffman M, et al., 2011)	米国 (Portland Kaiser)	30歳から64歳	HPV16(+)
3.6% (2.42%-5.31%)	(Schiffman M, et al., 2011)	米国 (Portland Kaiser)	16歳から30歳未満	HPV16(+)
2.36% (1.42%-3.9%)	(Smelov V, et al., 2015)	スウェーデン	32歳から38歳	HPV31(+)
2.49% (1.55%-3.98%)	(Smelov V, et al., 2015)	スウェーデン	32歳から38歳	HPV18(+)
2.69% (2.18%-3.32%)	(Smelov V, et al., 2015)	スウェーデン	32歳から38歳	HPV16,18,31,33(+)
2.79% (2.26%-3.45%)	(Smelov V, et al., 2015)	スウェーデン	32歳から38歳	HPV16,18(+)
2.93% (2.36%-3.76%)	(Smelov V, et al., 2015)	スウェーデン	32歳から38歳	HPV33(+)
2.98% (2.36%-3.76%)	(Smelov V, et al., 2015)	スウェーデン	32歳から38歳	HPV16(+)
0.69% (0.5%-0.91%)	(Kitchener HC, et al., 2011)	英国 (ARTISTIC)	20歳から64歳	細胞診(-)/HPV(+)
0.74%	(Wheeler CM, et al, 2014)	米国	年齢記載なし	細胞診(-)/HPV16(+)
0.92%	(Katki HA, et al., 2013)	米国 (KPNC)	30歳から64歳	細胞診(-)/HPV(+)
1.21%	(Katki HA, et al., 2011)	米国 (KPNC)	30歳以上	細胞診(-)/HPV(+)
1.28% (0.79%-1.78%)	(Kjær SK, et al., 2010)	デンマーク	20歳から29歳	細胞診(-)/HPV31(+)
1.34% (0.68%-1.96%)	(Kjær SK, et al., 2010)	デンマーク	20歳から29歳	細胞診(-)/HPV33(+)
1.63% (0.9%-2.11%)	(Uijterwaal MH, et al., 2015)	オランダ (VUSA-Screen study)	29歳から61歳	細胞診(-)/HPV(+)
1.74% (1.06%-2.69%)	(Dillner J, et al., 2008)	ヨーロッパ共同研究	20歳以上(多くは30歳以上)	細胞診(-)/HPV(+)
1.75% (0.91%-2.62%)	(Kjær SK, et al., 2010)	デンマーク	20歳から29歳	細胞診(-)/HPV18(+)
1.91% (1.53%-2.28%)	(Luyten A, et al., 2014)	ドイツ	30歳以上(上限なし)	細胞診(-)/HPV(+)
2.56% (1.96%-3.14%)	(Kjær SK, et al., 2010)	デンマーク	20歳から29歳	細胞診(-)/HPV16(+)
2.55%	(Katki HA, et al., 2011)	米国 (KPNC)	30歳以上	細胞診(+)/HPV(+)
3.89% (3.46%-4.36%)	(Kitchener HC, et al., 2011)	英国 (ARTISTIC)	20歳から64歳	細胞診(+)/HPV(+)
4.9% (3.43%-6.36%)	(Uijterwaal MH, et al., 2015)	オランダ (VUSA-Screen study)	29歳から61歳	細胞診(+)/HPV(+)
6.69% (5.07%-9.59%)	(Dillner J, et al., 2008)	ヨーロッパ共同研究	20歳以上(多くは30歳以上)	細胞診(+)/HPV(+)
9.06% (7.18%-11.11%)	(Luyten A, et al., 2014)	ドイツ	30歳以上(上限なし)	細胞診(+)/HPV(+)

2）CIN2/3 から浸潤がん発症

36 研究のメタアナリシスでは、24 か月の時点で、CIN2 からの消褪は 50%、進展は 18%、CIN2 に留まるのは 32%であった[V2_2) -1)]。30 歳以下では、CIN3 以上への進展確率は 11%と低い。古典的なレビューでは、CIN2 からの消褪は 43%、進展は 27%、CIN2 に留まるのは 35%であった[V2_2) -2)]。わが国からも報告されている CIN2 の自然史はV2_2）-表 1 のとおりであり、先行研究ともほぼ一致する。国内研究でも CIN2 からの進展は 25%前後であった[V2_2) -3–8)]。

古典的なレビューでは、CIN3 からの消褪は 32%、浸潤がんへの進展は 12%以上、CIN3 に留まるのは 56%以下であった[V2_2) -2)]。一方、ニュージーランドの研究では、CIN3 から浸潤がんへの進展については、30 年間で 31.3%の進展を認めた[V2_2) -9)]。同研究では、24 か月時点で CIN3 に留まる確率は 50.3%であった。CIN3 を治療対象とすることについては、すでに標準化されていることから、他の研究はモデル研究が主体であった。スウェーデンの研究では CIN3 未治療の場合の浸潤がんの生涯リスクは 15～23%と報告されている[V2_2) -10)]。また、英国の研究では、CIN3 から浸潤がんへの進展は 40%、年率約 1%という報告がある[V2_2) -11)]。

V2_2）-表 1. CIN1/2 から CIN3 への進展（国内研究）

文献番号	著者	発行年	対象	追跡期間	消褪	保留	進展
V2_2)-3	Ueda Y	2003	CIN2：18	23.7か月 （Mean）	8 （44%）	5 （28%）	5 （28%）
V2_2)-4	Omori M	2007	CIN2：52	消褪：45.5か月 保留：47か月 進展：73か月 （Median）	28 （54%）	11 （21%）	13 （25%）
V2_2)-7	Mizushima T	2016	CIN2：54	21.5か月 （Median）	15 （28%）	21 （39%）	18 （33%）
V2_2)-5	Miyamoto S	2016	CIN2：122	消褪：20か月 保留：34か月 進展：32か月 （Median）	59 （48%）	35 （29%）	28 （23%）
V2_2)-6	Yokoyama M	2003	173 （CIN1：106 CIN2：67）	29か月 (Mean)	95 （55%）	59 （34%）	19 （11%）
V2_2)-8	Matsumoto K	2011	570 （CIN1：479 CIN2：91）	39.1か月 （Mean）	362 （64%）	162 （28%）	46 （8%）

文献

V2_2）-1. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cárdenas J, Hernándes JC, Glazer-Livson S, Jakobsson M, Joronen K, Kiviharju M, Louvanto K, Oksjoki S, Tähtinen R, Virtanen S, Nieminen P, Kyrgiou M, Kalliala I. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2018;360:k499.

V2_2）-2. Östör AG. Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Critical Review. Int J Gynecol Pathol. 1993;12:186–192.

V2_2）-3. Ueda Y, Enomoto T, Miyatake T, Ozaki K, Yoshizaki T, Kanao H, Ueno Y, Nakashima R, Shroyer KR, Murata Y. Monoclonal Expansion With Integration of High-Risk Type Human Papillomaviruses Is an Initial Step for Cervical Carcinogenesis: Association of Clonal Status and Human Papillomavirus Infection with Clinical Outcome in Cervical Intraepithelial Neoplasia. Lab Invest. 2003;83:1517–1527.

V2_2）-4. Omori M, Hashi A, Nakazawa K, Yuminamochi T, Yamane T, Hirata S, Katoh R, Hoshi K. Estimation of Prognoses for Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 by $p16^{INK4a}$ Immunoexpression and High-Risk HPV In Situ Hybridization Signal Types. Am J Clin Pathol. 2007;128:208–217.

V2_2）-5. Miyamoto S, Hasegawa J, Morioka M, Hirota Y, Kushima M, Sekizawa A. The association between p16 and Ki-67 immunohistostaining and the progression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. Int J Gynecol Obstet. 2016;134:45–48.

V2_2）-6. Yokoyama M, Iwasaka T, Nagata C, Nozawa S, Sekiya S, Hirai Y, Kanazawa K, Sato S, Hoshiai H, Sugase M, Kawana T, Yoshikawa H. Prognostic factors associated with the clinical outcome of cervical intraepithelial neoplasia: a cohort study in Japan. Cancer Lett. 2003;192:171–179.

V2_2）-7. Mizushima T, Asai-Sato M, Akimoto K, Nagashima Y, Taguri M, Sasaki K, Nakaya MA, Asano R, Tokinaga A, Kiyono T, Hirahara F, Ohno S, Miyagi E. Aberrant Expression of the Cell Polarity Regulator aPKCλ/ι is Associated With Disease Progression in Cervical Intraepithelial Neoplasia（CIN）: A Possible Marker for Predicting CIN Prognosis. Int J Gynecol Pathol. 2016;35:106–117.

V2_2）-8. Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N, Mitsuhashi A, Fujii T, Hirai Y, Iwasaka T, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Kitagawa T, Yoshikawa H; Japan HPV And Cervical Cancer（JHACC）Study Group. Predicting the progression of cervical precursor lesions by human papillomavirus genotyping: a prospective cohort study. Int J Cancer. 2011;128:2898–2910.

V2_2）-9. 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;9:425–434.

V2_2）-10. Gustafsson L, Adami HO. Natural history of cervical neoplasia: consistent results obtained by an identification technique. Br J Cancer. 1989;60:132–141.

V2_2）-11. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. Lancet. 2004;364:249–256.

3. 精度評価（HPV 検査）（AF_3）: HPV 検査を含む子宮頸がん検診は、細胞診と同等以上の感度（発見率の比較）・特異度が得られるか？

健常者を対象としたスクリーニング精度の研究で、確認バイアスに何らかの対処がされた 24 件の前向きコホート（内 10 件は Human Development Index 2017 で very high に相当する先進国からの研究、報告論文数総計 27 件）を評価の対象とした[V3-1–27)]。コルポスコピーを参加者全員に実施し、同時にその所見によらず全員に病理検査を実施したコホートが 3 件（デザインレベル 1 研究）、検診結果によるアルゴリズムから選択された対象者にコルポスコピーと生検で病理検査を実施し、病理検査をしない参加者の結果には実施された病理検査の結果に基づいた統計学的な補正を実施した研究が 7 件（デザインレベル 2 研究）、コホート全員にコルポスコピーを実施し、有所見者を中心に病理検査を実施するが、無所見者は病理学的にも陰性を仮定した研究が 6 件（デザインレベル 3 研究）、コルポスコピーを実施しない参加者にはコルポスコピー実施に基づいた統計学的な補正を実施した研究が 8 件（デザインレベル 4 研究）であった。サンプルサイズは 245～41,026 人で、平均年齢 30～40 歳程度に検診年齢は設定されていた。

細胞診については従来法細胞診のみが 11 件、液状検体法が 4 件、両者を実施したものが 2 件、液状検体法のプラットフォームは ThinPrep 法が最多であった。細胞診の判定基準は主にベセスダシステム（TBS2001）が使用されていた。従来法と液状検体法を比較した 2 件の研究は両者に対してほぼ同様のスクリーニング精度を報告していた（V3 図-1）。

HPV 検査については 13 種の高リスク HPV 遺伝子型を検出する HC2 が 19 件に使用されており、このほかにも Aptima HPV、cobas HPV（HPV 遺伝子タイプ 16 と 18 のみに限定）等が採用されていた。HC と他の HPV 検査プラットフォームを直接比較した研究は 6 件あり、研究数が少ないため限定的な観察ながらも、Aptima HPV、遺伝子タイプ 16 と 18 のみに限定したプラットフォームは特異度に優れる傾向が（ただし、感度は劣るためトレードオフの関係）、careHPV は精度全体（つまり判別能自体）が劣る可能性が示唆された（V3-図 2）。

研究は全体的に適切に実施されていたが、不適正検体および検査結果が不明な場合の処理法は多様であり、コルポスコピスト等のマスク化欠如、統計学的な確認バイアスの補正で対応できない確認バイアス（および補正に伴うバイアスの方向不明な悪化も含む）によるバイアスが生じる可能性が懸念された。

スクリーニング精度の補正解析については、検査結果は既知だが、疾患の有無のみ無作為に不明（missing at random=MAR）を仮定した Inverse probability weighting（IPW）法を採用したものが大多数を占め、検査結果・疾患の有無・確認検査（精密検査）を実施する割合をモデルで一般化し、最尤法でパラメータ推定を実施したものもあった（MAR が成立する場合、理論的には IPW 法と同様の補正値となる）。

メタアナリシスでは細胞診（陽性カットオフ基準は ASC-US 以上）の CIN2+をアウトカムとするデータは 16 件（125,532 人）で評価されており、統合感度は 0.635（95%CrI:0.492–

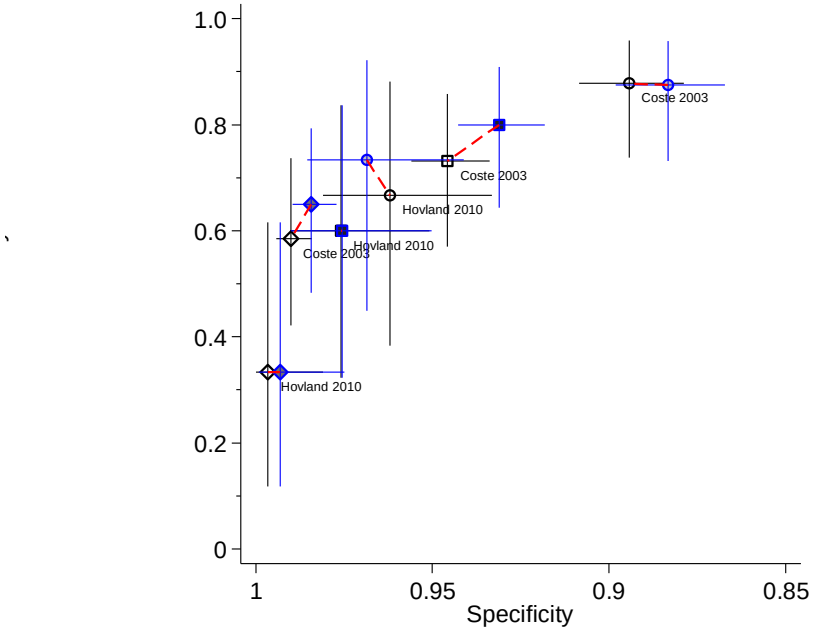
0.760)、統合特異度は 0.947（95%CrI:0.915–0.967）であった（V3-表 1)。サブグループ解析では従来法は 9 研究（43,296 人）で評価され、統合感度は 0.582（95%CrI:0.373–0.770)、統合特異度は 0.955（95%CrI:0.912–0.978）であった。一方、液状検体法は 9 研究（84,295 人）で評価され、統合感度は 0.715（95%CrI:0.501–0.867)、統合特異度 0.933（95%CrI:0.870–0.967）であった。点推定値による間接比較では感度・特異度ともに若干の違いが観察されたが、メタアナリシスでは間接比較において感度・特異度ともに有意な差がある証拠はなかった。

HC2 については 19 件（107,580 人）で評価がされており、統合感度は 0.886（95%CrI:0.786–0.945）、統合特異度は 0.902（95%CrI:0.872–0.927）であった（V3-表 1）。プラットフォームを問わず全 HPV 検査を対象とする場合、データは 23 件（164,577 人）となった。統合感度は 0.885（95%CrI:0.802–0.938）、統合特異度は 0.904（95%CrI:0.879–0.924）とほぼ同様の結果であった。

細胞診（ASC-US+）と HC2 のスクリーニング精度を直接比較した研究は 14 コホート（細胞診 84,330 人/HPV 検査 84,298 人）から得られ、HC2 のほうが細胞診と比し感度が有意に高いものの特異度は有意に低いトレードオフの結果となった（相対感度 1.449, 95%CrI:1.238–1.752)、相対特異度 0.963, 95%CrI:0.935–0.990)。プラットフォームを問わず全 HPV 検査を対象とする場合、直接比較のデータは 16 コホート（細胞診 125,532 人/HPV 検査 125,512 人）から得られた。結果は HC2 と同様であった（相対感度 1.446, 95%CrI:1.263–1.740、相対特異度 0.958, 95%CrI:0.932–0.985）。

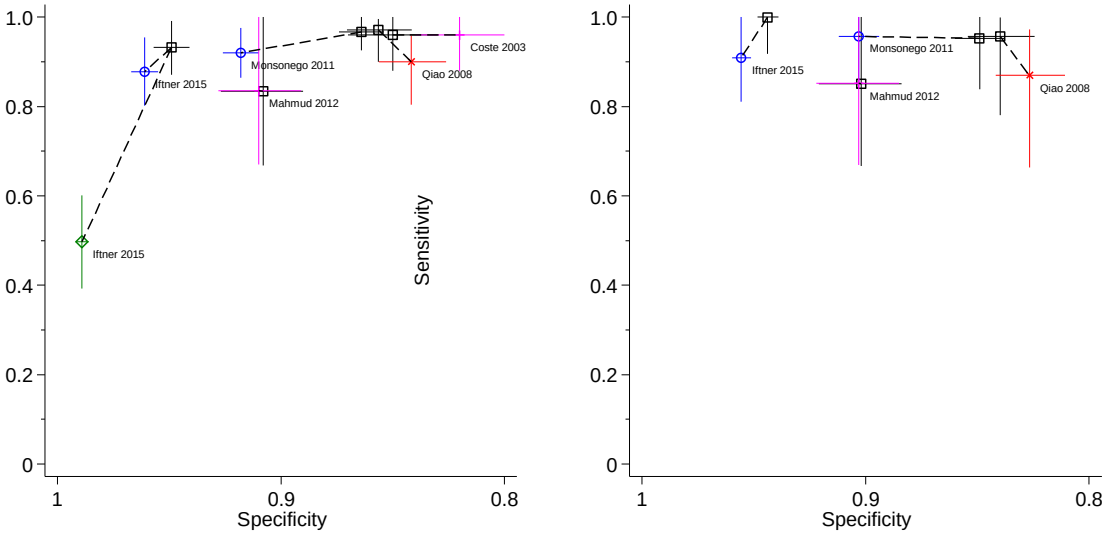
CIN3 以上を目標とするデータは細胞診（ASC-US+)、HC2、すべての HPV 検査（HC2 以外のプラットフォームでも採用とする）についてそれぞれ 9 コホート（87,465 人)、8 コホート（60,383 人)、12 コホート（118,811 人）から得られた。細胞診（ASC-US+）の統合感度および特異度はそれぞれ 0.658（95%CrI:0.356–0.882）と 0.934（95%CrI:0.843–0.974)、HC2 の統合感度および特異度はそれぞれ 0.956（95%CrI:0.856–0.991）と 0.906（95%CrI:0.852–0.942)、すべての HPV 検査の統合感度および特異度はそれぞれ 0.933（95%CrI:0.860–0.974）と 0.894（95%CrI:0.855–0.924）であった。相対感度・特異度の結果も CIN2+とほぼ同様の結果であった（HC2 に対して 1.347, 95%CrI:1.016–2.077 と 0.944, 95%CrI:0.866–1.020、全 HPV 検査に対して 1.404, 95%CrI:1.113–1.917 と 0.945, 95%CrI:0.890–0.998)。

細胞診（ASC-US+）と HC2 両者の結果を同時に用いるスクリーニング精度（どちらか一方でも陽性の場合スクリーニング陽性と判定する方法、いわゆる either positive rule: EPR）が 6 コホート（19,113 人）で評価されていた。統合感度は 0.985（95%CrI:0.780–0.999)、統合特異度は 0.844（95%CrI:0.684–0.932）と細胞診単独法および HPV 検査単独法の両者と比し、全体として感度は優るが特異度に劣る傾向が認められた。細胞診単独法に対する相対感度および特異度はともに有意に差があり 1.362（95%CrI:1.007–2.671）と 0.916（95%CrI:0.880–0.952)、HC2 単独に対する相対感度および特異度は 1.103（95%CrI:0.951–1.467）および 0.937（95%CrI:0.896–0.977）と特異度のみ有意に劣る結果であった。



V3-図 1. 異なる細胞診プラットフォームの直接比較研究

同一研究の従来法（黒）と液状検体法（青）が点線（赤）にてリンクされている。マーカーはカットオフ基準により、それぞれ〇（ASC-US +）、□（LSIL＋）、◇（HSIL＋）を示す。



V3-図 2. 異なる HPV 検査プラットフォームの直接比較研究（左パネル：CIN2+、右パネル CIN3+）

マーカーはプラットフォーム別に□（HC2）、〇（Aptima）、＋（HC2＋ 付加的な遺伝子タイプ検出）、×（CareHPV）、◇（HPV 遺伝子タイプ 16 と 18）を示す。

文献

V3-1. 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;83:439–444.

V3-2. Cárdenas-Turanzas M, Nogueras-Gonzalez GM, Scheurer ME, Adler-Storthz K, Benedet JL, Beck JR, Follen M, Cantor SB. The Performance of Human Papillomavirus High-Risk DNA Testing in the Screening and Diagnostic Settings. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17:2865–2871.

V3-3. Hovland S, Arbyn M, Lie AK, Ryd W, Borge B, Berle EJ, Skomedal H, Kadima TM, Kyembwa L, Billay EM, Mukwege D, Chirimwami RB, Mvula TM, Snijders PJ, Meijer CJ, Karlsen F. A comprehensive evaluation of the accuracy of cervical pre-cancer detection methods in a high-risk area in East Congo. Br J Cancer. 2010;102:957–965.

V3-4. 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;89:529–534.

V3-5. Li N, Shi JF, Franceschi S, Zhang WH, Dai M, Liu B, Zhang YZ, Li LK, Wu RF, De Vuyst H, Plummer M, Qiao YL, Clifford G. Different cervical cancer screening approaches in a Chinese multicentre study. Br J Cancer. 2009;100:532–537.

V3-6. Mahmud SM, Sangwa-Lugoma G, Nasr SH, Kayembe PK, Tozin RR, Drouin P, Lorincz A, Ferenczy A, Franco EL. Comparison of human papillomavirus testing and cytology for cervical cancer screening in a primary health care setting in the Democratic Republic of the Congo. Gynecol Oncol. 2012;124:286–291.

V3-7. Blumenthal PD, Gaffikin L, Chirenje ZM, McGrath J, Womack S, Shah K. Adjunctive testing for cervical cancer in low resource settings with visual inspection, HPV, and the Pap smear.Int J Gynecol Obstet. 2001;72:47–53.

V3-8. 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. 2003;326:733.

V3-9. 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;112:341–347.

V3-10. 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;9:929–936.

V3-11. McAdam M, Sakita J, Tarivonda L, Pang J, Frazer IH. Evaluation of a Cervical Cancer Screening Program Based on HPV Testing and LLETZ Excision in a Low Resource Setting. PLoS One. 2010;5:e13266.

V3-12. Quincy BL, Turbow DJ, Dabinett LN, Dillingham R, Monroe S. Diagnostic accuracy of self-collected human papillomavirus specimens as a primary screen for cervical cancer. J Obstet Gynaecol. 2012;32:795–799.

V3-13. 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. 2002;288:1749–1757.

V3-14. 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. 2003;362:1871–1876.

V3-15. 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. 2003;88:1570–1577.

V3-16. 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 13842 women. Br J Cancer. 2005;93:575–581.

V3-17. 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;357:1579–1588.

V3-18. Gravitt PE, Paul P, Katki HA, Vendantham H, Ramakrishna G, Sudula M, Kalpana B, Ronnett BM, Vijayaraghavan K, Shah KV; CATCH Study Team. Effectiveness of VIA, Pap, and HPV DNA Testing in a Cervical Cancer Screening Program in a Peri-Urban Community in Andhra Pradesh, India. PLoS One. 2010;5:e13711.

V3-19. Moy LM, Zhao FH, Li LY, Ma JF, Zhang QM, Chen F, Song Y, Hu SY, Balasubramanian A,

Pan QJ, Koutsky L, Zhang WH, Lim JM, Qiao YL, Sellors JW. Human papillomavirus testing and cervical cytology in primary screening for cervical cancer among women in rural China: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. Int J Cancer. 2010;127:646–656.

V3-20. Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus（HPV）testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. Lancet Oncol. 2011;12:880–890.

V3-21. Monsonego J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat JC, Syrjänen K, Halfon P, Ruiz F, Smith JS. Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study. Int J Cancer. 2011;129:691–701

V3-22. Ferreccio C, Barriga MI, Lagos M, Ibáñez C, Poggi H, González F, Terrazas S, Katki HA, Núñez F, Cartagena J, Van De Wyngard V, Viñales D, Brañes J. Screening trial of human papillomavirus for early detection of cervical cancer in Santiago, Chile. Int J Cancer. 2013;132:916–923.

V3-23. Iftner T, Becker S, Neis KJ, Castanon A, Iftner A, Holz B, Staebler A, Henes M, Rall K, Haedicke J, von Weyhern CH, Clad A, Brucker S, Sasieni P. Head-to-Head Comparison of the RNA-Based Aptima Human Papillomavirus（HPV）Assay and the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in a Routine Screening Population of Women Aged 30 to 60 Years in Germany. J Clin Microbiol. 2015;53:2509–2516.

V3-24. Wu Q, Zhao X, Fu Y, Wang X, Zhang X, Tian X, Cheng B, Lu B, Yu X, Lan S, Lu W, Ma D, Cheng X, Xie X. A cross-sectional study on HPV testing with type 16/18 genotyping for cervical cancer screening in 11,064 Chinese women. Cancer Med. 2017;6:1091–1101.

V3-25. Pan Q, Belinson JL, Li L, Pretorius RG, Qiao YL, Zhang WH, Zhang X, Wu LY, Rong SD, Sun YT. A Thin-Layer, Liquid-Based Pap Test for Mass Screening in an Area of China with a High Incidence of Cervical Carcinoma: A Cross-Sectional, Comparative Study. Acta Cytol. 2003;47:45–50.

V3-26. Zhao FH, Zhang WH, Pan QJ, Zhang X, Chen W, Liu B, Ma JF, Hu SY, Qiao YL. A study of cervical cancer screening algorithms. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2010;32:420–424.

V3-27. Balasubramanian A, Kulasingam SL, Baer A, Hughes JP, Myers ER, Mao C, Kiviat NB, Koutsky LA. Accuracy and Cost-Effectiveness of Cervical Cancer Screening by High-Risk HPV DNA Testing of Self-Collected Vaginal Samples. J Low Genit Tract Dis. 2010;14:185–195.

V3-表 1. 一般集団における細胞診スクリーニングと比較した HPV 検査によるスクリーニング精度*

検診方法	HC2	全HPV検査	HC2・細胞診併用	細胞診	備考
コホート	19コホート	23コホート	6コホート	16コホート	
対象数	107,580人	164,577人	19,113人	125,532人	
エビデンス全体の質	MODERATE	MODERATE	LOW	MODERATE	
統合感度（95%信頼区間）	0.886 （0.786–0.945）	0.885 （0.802–0.938）	0.985 （0.780–0.999）	0.635 （0.492–0.760）	
統合特異度（95%信頼区間）	0.902 （0.872–0.927）	0.904 （0.879–0.924）	0.844 （0.684–0.932）	0.947 （0.915–0.967）	
絶対リスク（検診1,000人あたりの検査結果）					CIN2+有病率2.0%†
真陽性（95%信用区間），人	18（16–19）	18（16–19）	20（16–20）	13（10–15）	適切なCIN2+の診断と治療機会の提供
細胞診との差	5人§増加	5人‖増加	7人¶増加	—	
偽陰性（95%信用区間），人	2（1–4）	2（1–4）	0（0–4）	7（5–10）	CIN2+にもかかわらず誤った安心と適切な検査と治療機会の喪失
細胞診との差	5人§減少	5人‖減少	7人¶減少	—	
偽陽性（95%信用区間），人	96（72–125）	94（74–119）	153（67–310）	52（32–83）	健常にもかかわらず誤った不安と不要な侵襲的検査と治療の提供
細胞診との差	44人§増加	42人‖増加	101人¶増加	—	
真陰性（95%信用区間），人	884（855–908）	886（861–906）	827（670–913）	928（897–948）	適切な健常の確認と安心の提供
細胞診との差	44人§減少	42人‖減少	101人¶減少	—	

*Koliopoulos G, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. CDSR 2017 からフォーマットを引用。表下段の絶対リスク（差）の計算は、有病率 2%（CIN2+保有者[有病者]20 人、CIN2+非保有者[非有病者]980 人）と各検診モダリティを評価した対象コホートの全データから推定された感度・特異度から算定した。各検診モダリティを評価した対象研究（コホート）数が異なるため、結果は採用された全研究から得られた「間接比較」で算定した。特定の 2 つの検診モダリティをペアデザインで直接比較したデータに限定してモデル推定した結果は「直接比較」として以下に付記した。有病者から算定される真陽性数・偽陰性数の差、および非有病者から偽陽性数・真陰性数の差は同数となる事に注意。

†採用研究のメタアナリシスにおいて、Human Development Index 2017 で very high に相当する先進国での全例に病理検査が実施される状況を仮定したスクリーニング 1 ラウンドにおける平均有病率。

‡バイアスのリスク（不適正検体および検査結果が不明な場合の処理法、コルポスコピストのマスク化欠如、確認バイアス補正で対応できないバイアス（補正に伴う悪化も含む）による)、異質性の 2 項目をダウングレード。HC2・細胞診の併用については研究数が少なく信頼区間が広いため、さらに不正確性についてもダウングレードした。

§間接比較に基づくメタアナリシスの結果間の差による。直接比較が実施された 14 研究に限定したモデルでは、有病者（真陽性・偽陰性）および非有病者（偽陽性・真陰性）それぞれ 6 人（信用区間 3–8 人）と 34 人（信用区間 9–61 人）の差が生じた。

‖間接比較に基づくメタアナリシスの結果間の差による。直接比較が実施された 16 研究に限定したモデルでは、有病者（真陽性・偽陰性）および非有病者（偽陽性・真陰性）それぞれ 6 人（信用区間 4–8 人）と 39 人（信用区間 14–64 人）の差が生じた。

¶間接比較に基づくメタアナリシスの結果間の差による。直接比較が実施された 6 研究に限定したモデルでは、有病者（真陽性・偽陰性）および非有病者（偽陽性・真陰性）それぞれ 5 人（信用区間 0–12 人）と 75 人（信用区間 43–110 人）の差が生じた。

4. 精度評価（細胞診+HPV トリアージ）（AF_3）：細胞診+HPV トリアージによる子宮頸がん検診は、細胞診と同等以上の感度（発見率の比較）・特異度が得られるか？

日本では従来 ASC-US や LSIL といった軽度の細胞診異常のトリアージとして細胞診再検を行っていた。近年は高リスクヒトパピローマウイルス（HPV）群の定性検査である Hybrid Capture 2（HC2）を用いたトリアージの検査精度に関する研究が増加し、系統的レビューが発表されている。HC2 に代わり、特にリスクが高い HPV 遺伝子タイプ 16 と 18 のジェノタイピングが可能となっている。また、高リスク型 HPV の E6/E7 がん遺伝子の mRNA を標的とした HPV 検査も実用化されており、トリアージにおける検査精度も検討されている。

Arbyn ら[V4-1)] は、ASC-US や LSIL のトリアージとして細胞診再検と HC2 の検査精度に関する系統的レビューを行っている。ASC-US の HC2 によるトリアージでは、CIN2 以上の病変（CIN2+）に対する統合感度は 90.9（95%CI:85.7–94.4%）、統合特異度は 60.7（95%CI:52.9–68.0%）であった。細胞診再検に対する HC2 の相対感度は 1.27（95%CI:1.16–1.39）、相対特異度は 0.99（95%CI:0.97–1.03）であった。HC2 によるトリアージは感度が 27%高いが、特異度はほぼ同等であった。

HPV 遺伝子タイプ 16 と 18 のジェノタイピングによるトリアージの精度についてもレビューされている[V4-2)]。ASC-US の HPV 遺伝子タイプ 16 と 18 のジェノタイピングによるトリアージの統合感度（CIN2+）は 58.8（95%CI:54.6–62.9）、統合特異度は 82.9（95%CI:79.6–85.7）であった。HPV 遺伝子タイプ 16 と 18 によるトリアージは HC2 などの高リスク HPV 検査に比べて、感度は低いが、特異度は高い傾向にある。そのため、著者らは高リスク HPV 検査陽性例に対して HPV ジェノタイピング検査を実施する有用性についても言及している。高リスク HPV 検査陽性の ASC-US の場合に CIN3 以上の病変（CIN3+）のリスクは 10.1%であったが、このような症例にさらに HPV ジェノタイピング検査を行い、HPV 遺伝子タイプ 16 と 18 が陰性であった場合、CIN3+のリスクは 4.5%となった。ASC-US+高リスク HPV 検査陽性例に HPV ジェノタイピング検査を追加することで、不必要なコルポスコピー検査をさらに減少させることができるかもしれない。

また、14 種類の高リスク HPV の E6/E7 の mRNA を同定する Aptima HPV 検査をトリアージに用いたレビュー[V4-3)] では、Aptima HPV 検査トリアージ（CIN2+）の統合感度は 95.7（95%CI:91.5–97.2）、統合特異度は 56.4（95%CI:44.7–67.5）であった。HC2 を基準とした感度比は 1.01（95%CI:0.97–1.06）、特異度比は 1.19（95%CI:1.08–1.31）であった。HC2 による LSIL のトリアージは、細胞診再検に比べて、感度は高い一方で特異度が下がる傾向があった[V4-1)]。それに対して、Aptima HPV 検査による LSIL トリアージは HC2 に比べて感度は同等であるが、特異度は有意に高かった[CIN2+の特異度比 1.37（95%CI:1.22–1.54）][V4-3)]。

本文献レビュー委員会では、上記 3 レビュー以後に発表されたトリアージに関する 9 論文を追加した[V4-4–12)]。採用論文は研究デザイン、研究対象者の年齢や研究実施地域、アウトカム、検査のプラットフォーム等で異質性が高かった。

すべての論文で HC2 を含むさまざまな HPV 検査の検査精度を評価していた。先行するレビューと同様に ASC-US のトリアージにおける HC2 の感度（CIN2+）は高い（81.0–100%）一方、特異度（CIN2+）については報告ごとにばらつき（23.3–65.2%）があった[V4-4,7–9,11,12)]。

HPV 遺伝子タイプ 16 と 18 のジェノタイピングによるトリアージについては 1 報告[V4-5)]あり、感度（CIN2+）は 52%、特異度（CIN2+）は 73%だった。HPV 遺伝子タイプ 16 と 18 の簡易ジェノタイピングとその他の高リスク HPV 検査を組み合わせた検査[V4-12)]や複数の高リスク HPV ジェノタイピング検査結果をグループ化した[V4-5,6,10,12)] 検査精度では、感度（CIN2+）94%–100%、特異度（CIN2+）25.0%–31.7%だった[V4-5,12)]。

HPV、E6/E7、mRNA を検出する検査に関する論文は 3 件[V4-8,9,12)] あり、感度（CIN2+）71.6%–94.1%、特異度（CIN2+）は 28.6%–73.2%であった。HPV、E6/E7、mRNA を検出する検査は HC2 に比べて感度は低いが特異度は高い傾向にあった。

全体的な傾向として、採用された 9 論文は先行レビューを支持するものであった。

文献

V4-1. Arbyn M, Roelens J, Simoens C, Buntinx F, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch PP, Prendiville WJ. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. Cochrane Database Syst Rev. 2013;CD008054.

V4-2. Arbyn M, Xu L, Verdoodt F, Cuzick J, Szarewski A, Belinson JL, Wentzensen N, Gage JC, Khan MJ. Genotyping for Human Papillomavirus Types 16 and 18 in Women With Minor Cervical Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2017;166:118–127.

V4-3. Arbyn M, Roelens J, Cuschieri K, Cuzick J, Szarewski A, Ratnam S, Reuschenbach M, Belinson S, Belinson JL, Monsonego J. The APTIMA HPV assay versus the Hybrid Capture 2 test in triage of women with ASC-US or LSIL cervical cytology: A meta-analysis of the diagnostic accuracy. Int J Cancer. 2013;132:101–108.

V4-4. Veijalainen O, Tuomisaari S, Luukkaala T, Mäenpää J. High risk HPV testing in the triage of repeat ASC-US and LSIL. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015;94: 931–936.

V4-5. Nakamura Y, Matsumoto K, Satoh T, Nishide K, Nozue A, Shimabukuro K, Endo S, Nagai K, Oki A, Ochi H, Morishita Y, Noguchi M, Yoshikawa H. HPV genotyping for triage of women with abnormal cervical cancer screening results: a multicenter prospective study. Int J Clin Oncol. 2015;20:974–981.

V4-6. Fujii T, Saito M, Hasegawa T, Iwata T, Kuramoto H, Kubushiro K, Ohmura M, Ochiai K, Arai H, Sakamoto M, Motoyama T, Aoki D. Performance of $p16^{INK4a}$/Ki-67 immunocytochemistry for identifying CIN2+ in atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion specimens: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. Int J Clin Oncol. 2015;20:134–142.

V4-7. Khunamornpong S, Settakorn J, Sukpan K, Srisomboon J, Suprasert P, Siriaunkgul S. Performance of HPV DNA Testing with Hybrid Capture 2 in Triaging Women with Minor Cervical Cytologic Abnormalities（ASC-US/LSIL）in Northern Thailand. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15:10961–10966.

V4-8. Guo Y, You K, Geng L, Qiao J. The clinical performance of APTIMA human papillomavirus and Hybrid Capture 2 assays in the triage of lesser abnormal cervical cytologies. J Gynecol Oncol. 2014;25:287–292.

V4-9. Alaghehbandan R, Fontaine D, Bentley J, Escott N, Ghatage P, Lear A, Coutlee F, Ratnam S. Performance of ProEx C and PreTect HPV-Proofer E6/E7 mRNA Tests in Comparison With the Hybrid Capture 2 HPV DNA Test for Triaging ASCUS and LSIL Cytology. Diagn Cytopathol. 2013;41:767–775.

V4-10. Jiang L, Zeng Y, Li J, Wang H, Xia Y, Fang X, Zhang P. Performance of High-Risk Human Papillomavirus Testing in the Triage of Abnormal Cervical Cytology among Chinese Younger Women in Shanghai, China. Asian Pac J Cancer Prev. 2011;12:2963–2968.

V4-11. White C, Bakhiet S, Bates M, Keegan H, Pilkington L, Ruttle C, Sharp L, O'Toole S, Fitzpatrick M, Flannelly G, O'Leary JJ, Martin CM. Triage of LSIL/ASC-US with p16/Ki-67 dual staining and human papillomavirus testing: a 2-year prospective study. Cytopathology. 2016;27:269–276.

V4-12. Mesher D, Szarewski A, Cadman L, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, Terry G, Young M, Stoler M, Bergeron C, McCarthy J, Wright C, Liddle S, Soutter WP, Lyons D, Cuzick J. Comparison of human papillomavirus testing strategies for triage of women referred with low-grade cytological abnormalities. Eur J Cancer. 2013;49:2179–2186.

5. 自己採取検体の HPV 検査と従来型検診検査の比較（AF_3）

14 件の無作為化比較試験（参加者全 499,310 人、1 件の無作為化比較試験あたり参加者中央値 25,142 人、範囲 2,987 人～108,425 人）が健常者集団の 1 ラウンドの検診アルゴリズムに基づく短期経過の CIN2+または CIN3+病変の検出数を比較して報告していた[V5-1–17)]。14 件の無作為化比較試験のうち 2 件は低所得国（インドおよびメキシコ）の研究であり、2 件は比較的高齢者（50 代）を中心とした研究であった。3 件の無作為化比較試験では参加率が低く、通常の検診への召喚に不参加であった対象者のスクリーニング受診率は 20%未満[V5-3)]、先述の比較的高齢者の無作為化比較試験[V5-1,5)] では 50%未満であった。自己採取検体の HPV 検査を比較した 4 件の無作為化比較試験では比較対照となる検診法との受診率の差が 10%以上認められ、3 件では自己採取 HPV 検査の受診率が 16–19%高く[V5-1–3)]、別の 1 件では自己採取 HPV 検査の受診率が 12%低かった[V5-4)]。

最初の検診検査によって比較された検診アルゴリズムを分類すると 6 件[V5-1–5,6,8,11,14,17)] が細胞診と医療従事者採取検体の HPV 検査、4 件[V5-10,12,13,15,16)] が細胞診と併用法（細胞診＋医療従事者採取 HPV 検査）、2 件[V5-3,4)] が細胞診と自己採取 HPV 検査、そして 2 件[V5-1,2)] が医療従事者採取 HPV 検査と自己採取 HPV 検査を比較していた。採用された検診アルゴリズムやコルポスコピーの適応基準は多様であり、14 件中 7 件（50%）において最初の検診検査の結果に基づいてトリアージや再検査のアルゴリズムを採用していた。細胞診と医療従事者採取 HPV 検査を比較した無作為化比較試験 6 件中 3 件（50%）および細胞診と自己採取 HPV 検査を比較した無作為化比較試験 2 件中 1 件（50%）は細胞診トリアージを採用しておらず、これらの無作為化比較試験ではコルポスコピー適応件数が理論的に増加する可能性があった。

修正 ITT 解析（採用基準に合致し、介入となった検診受診者のみを解析対象とする）を実施した主解析では、直接比較によるメタアナリシスの結果、細胞診と医療従事者採取 HPV 検査の比較では医療従事者採取 HPV 検査が平均としてより多くの CIN2+病変を検出する強い証拠があった（relative detection=1.60, 95%CrI:1.09–2.59, 95%PI:0.59–4.74）（V5-図 1）。細胞診と医療従事者採取併用法では医療従事者採取併用法が平均としてより多くの病変を検出する傾向にあったが、弱い証拠であった（relative detection=1.23, 95%CrI:0.90–1.70, 95%PI:0.64–2.38）。細胞診と自己採取 HPV 検査（relative detection=2.72, 95%CrI:0.69–6.43, 95%PI:0.39–10.75）、および医療従事者採取 HPV 検査と自己採取 HPV 検査（relative detection =0.87, 95%CrI:0.42–1.67, 95%PI:0.27–2.60）についてはどちらがより多くの病変を検出するかについての十分な証拠は得られなかった。ネットワークメタアナリシスにおいてもこれらの直接比較で示されたのは同様の結果であったが、細胞診と自己採取 HPV 検査の比較については、直接証拠と間接証拠を統合した結果、自己採取 HPV 検査が細胞診より多くの病変を検出する強い証拠を示した（relative detection=1.86, 95%CrI:1.09–3.09, 95%PI:0.72–4.63）。間接比較の証拠では、医療従事者採取併用法と比較し HPV 検査単独法は、医療従事者採取

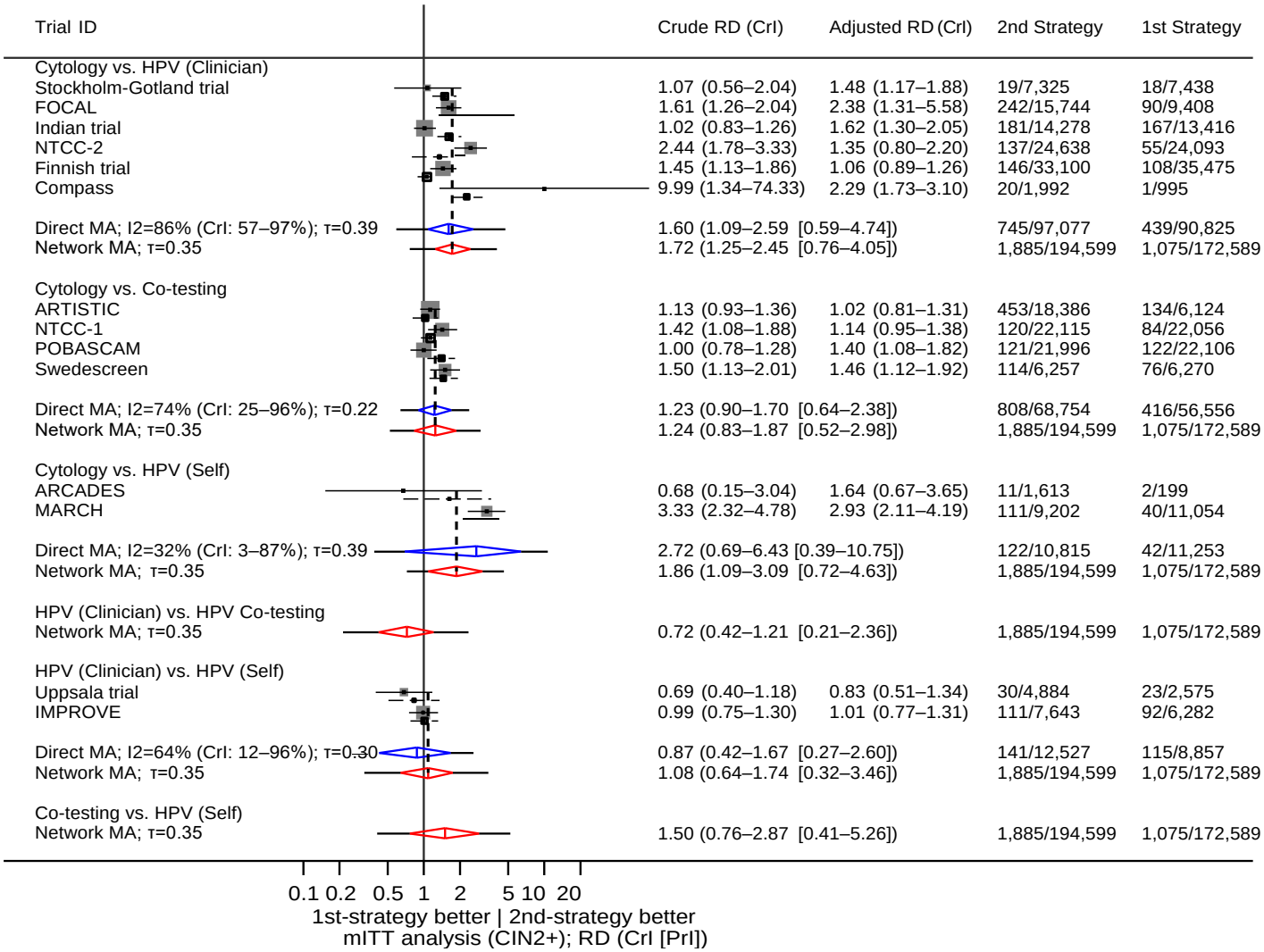
検体および自己採取検体の両者においてどちらがより多くの病変を検出するかについての十分な証拠は得られなかった。

CIN3+病変の検出についての直接比較の証拠では、細胞診と医療従事者採取 HPV 検査の比較で医療従事者採取 HPV 検査が平均としてより多くの病変を検出する強い証拠があった（relative detection=1.74, 95%CrI:1.19–2.70, 95%PI:0.81–4.06）（V5-図 2）。細胞診と併用法（relative detection=1.05, 95%CrI:0.78–1.42, 95%PI:0.58–1.92）、細胞診と自己採取 HPV 検査（relative detection=2.16, 95%CrI:0.39–6.14, 95%PI:0.20–11.08）、および医療従事者採取 HPV 検査と自己採取 HPV 検査（relative detection=0.93, 95%CrI:0.29–2.28, 95%PI:0.15–4.23）ではどちらがより多くの病変を検出するかについての十分な証拠は得られなかった。一方、ネットワークメタアナリシスで直接および間接比較を含め全体の比較効果を検討すると、細胞診と比較し、医療従事者採取 HPV 検査（relative detection=1.80, 95%CrI:1.32–2.53, 95%PI:0.98–3.44）および自己採取 HPV 検査（relative detection=2.07, 95%CrI:1.21–3.22, 95%PI:0.93–3.98）は、ともに平均としてより多くの CIN3+病変を検出する強い証拠があった。また、医療従事者採取の併用法と比較した場合、医療従事採取 HPV 検査が優れる弱い証拠（relative detection =0.58, 95%CrI:0.37–0.90, 95%PI:0.24–1.41）と、自己採取 HPV 検査が優れる強い証拠があった（relative detection =1.97, 95%CrI:1.04–3.31, 95%PI:0.70–4.73）。医療従事者採取 HPV 検査と自己採取 HPV 検査についてはどちらがより多くの病変を検出するかについての十分な証拠は得られなかった（relative detection=1.15, 95%CrI:0.68–1.73, 95%PI:0.42–2.54）。医療従事者採取併用法と医療従事者採取 HPV 検査の比較効果、さらに医療従事者採取 HPV 検査と自己採取 HPV 検査の比較効果の 2 つの結果については直接比較の結果がなく、間接比較に依存しており、他の比較効果の結果と比し、1 段階弱い証拠であることに注意が必要である。

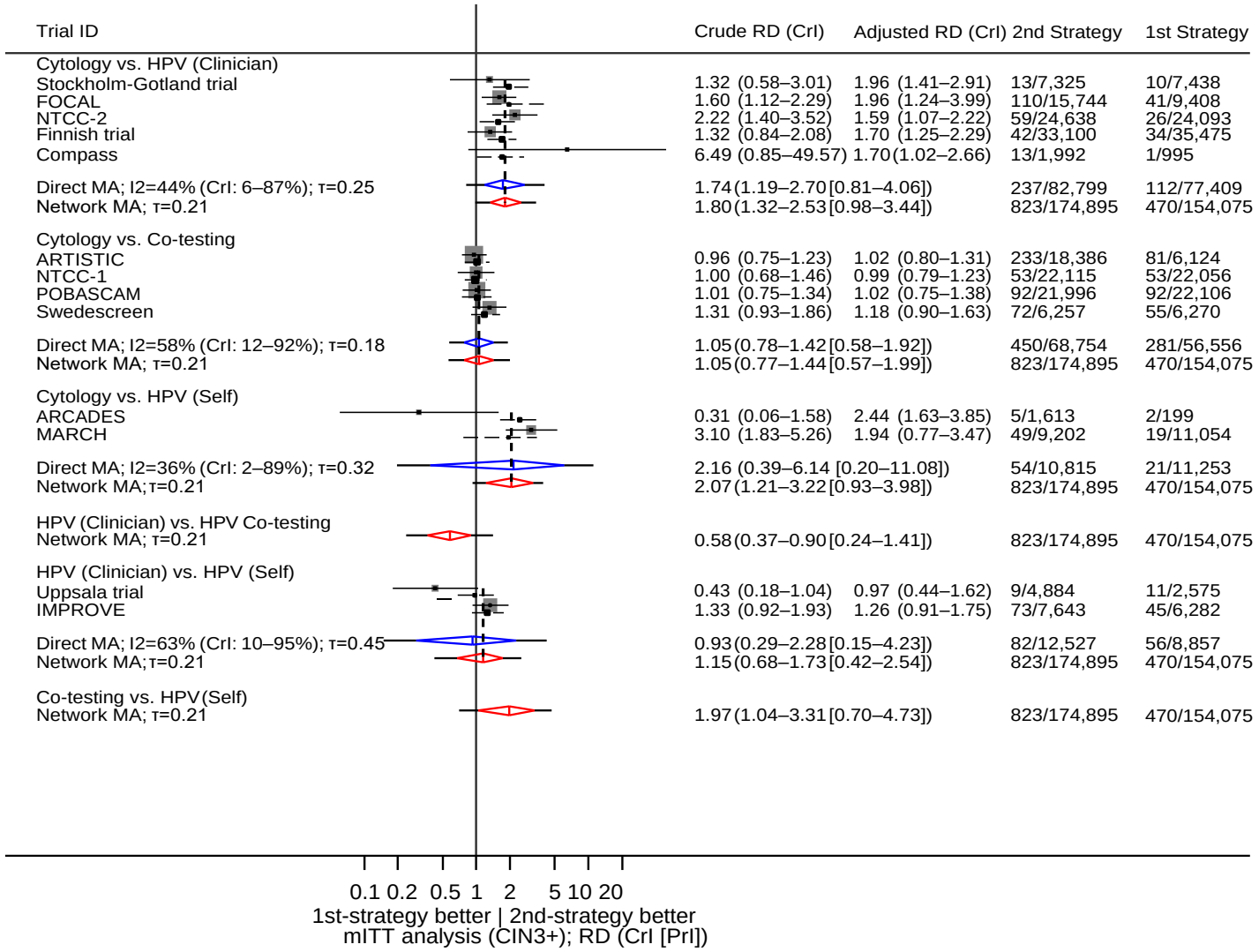
一方、採用基準に当てはまる無作為化割り付けを受けた全対象者（介入対象となった検診の実際の受診の有無は問わず）を解析対象とした感度分析では、多くの比較で一方が他方に優れる証拠が認められた（V5-図 3）。具体的に CIN2+に関する直接比較による証拠では、細胞診より医療従事者採取 HPV 検査が優れる強い証拠が（relative detection=1.59, 95%CrI:1.08–2.61, 95%PI:0.57–4.83）、細胞診より併用法が優れる弱い証拠が（relative detection=1.23, 95%CrI:0.91–1.69, 95%PI:0.64–2.39）、細胞診より自己採取 HPV 検査が優れる強い証拠があった（relative detection=3.32, 95%CrI:1.52–9.77, 95%PI:0.94–15.62）。ネットワークメタアナリシスでは、細胞診より採取者にかかわらず HPV 検査が優れる強い証拠が医療従事者採取（relative detection=1.67, 95%CrI:1.27–2.33, 95%PI:0.84–3.55）および自己採取（relative detection =2.36, 95%CrI:1.54–3.85, 95%PI:1.10–5.45）に認められ、さらに併用法より自己採取 HPV 検査単独法が優れる証拠があった（relative detection=1.91, 95%CrI:1.11–3.50, 95%PI:0.67–5.88）。医療従事者採取 HPV 検査と自己採取 HPV 検査については直接比較の証拠ではどちらがより多くの病変を検出するかについての十分な証拠は得られなかったが（relative detection =1.16, 95%CrI:0.60–2.18, 95%PI:0.39–3.27）、ネットワークメタアナリシスでは、自己採取 HPV

検査のほうがより多くの病変を検出する弱い証拠があった（relative detection=1.42, 95%CrI:0.93–2.19, 95%PI:0.52–3.94）。

CIN3+に関する感度分析でも同様の傾向が認められた（V5-図 4）。即ち、直接比較による証拠では、細胞診より医療従事者採取 HPV 検査（relative detection=1.71, 95%CrI:1.17–2.69, 95%PI:0.77–4.11）および自己採取 HPV 検査（relative detection=2.73, 95%CrI:1.10–7.19, 95%PI:0.72–11.06）が優れる強い証拠があった。ネットワークメタアナリシスでは、細胞診より採取者にかかわらず HPV 検査が優れる強い証拠が医療従事者採取検体（relative detection=1.74, 95%CrI:1.31–2.35, 95%PI:1.05–2.98）および自己採取検体（relative detection =2.44, 95%CrI:1.58–3.67, 95%PI:1.32–4.37）に認められ、さらに併用法と比較した場合、採取者にかかわらず HPV 検査単独法が優れる証拠が医療従事者採取検体（relative detection=0.60, 95%CrI:0.40–0.89, 95%PI:0.29–1.24）および自己採取検体（relative detection=2.33, 95%CrI:1.39–3.77, 95%PI:1.03–5.03）にも認められた。医療従事者採取 HPV 検査と自己採取 HPV 検査については直接比較のエビデンスではどちらがより多くの病変を検出するかについての十分な証拠は得られなかったが（relative detection=1.24, 95%CrI:0.44–2.80, 95%PI:0.25–4.86）、ネットワークメタアナリシスでは、自己採取 HPV 検査のほうがより多くの病変を検出する弱い証拠があった（relative detection=1.40, 95%CrI:0.93–2.05, 95%PI:0.66–2.80）。

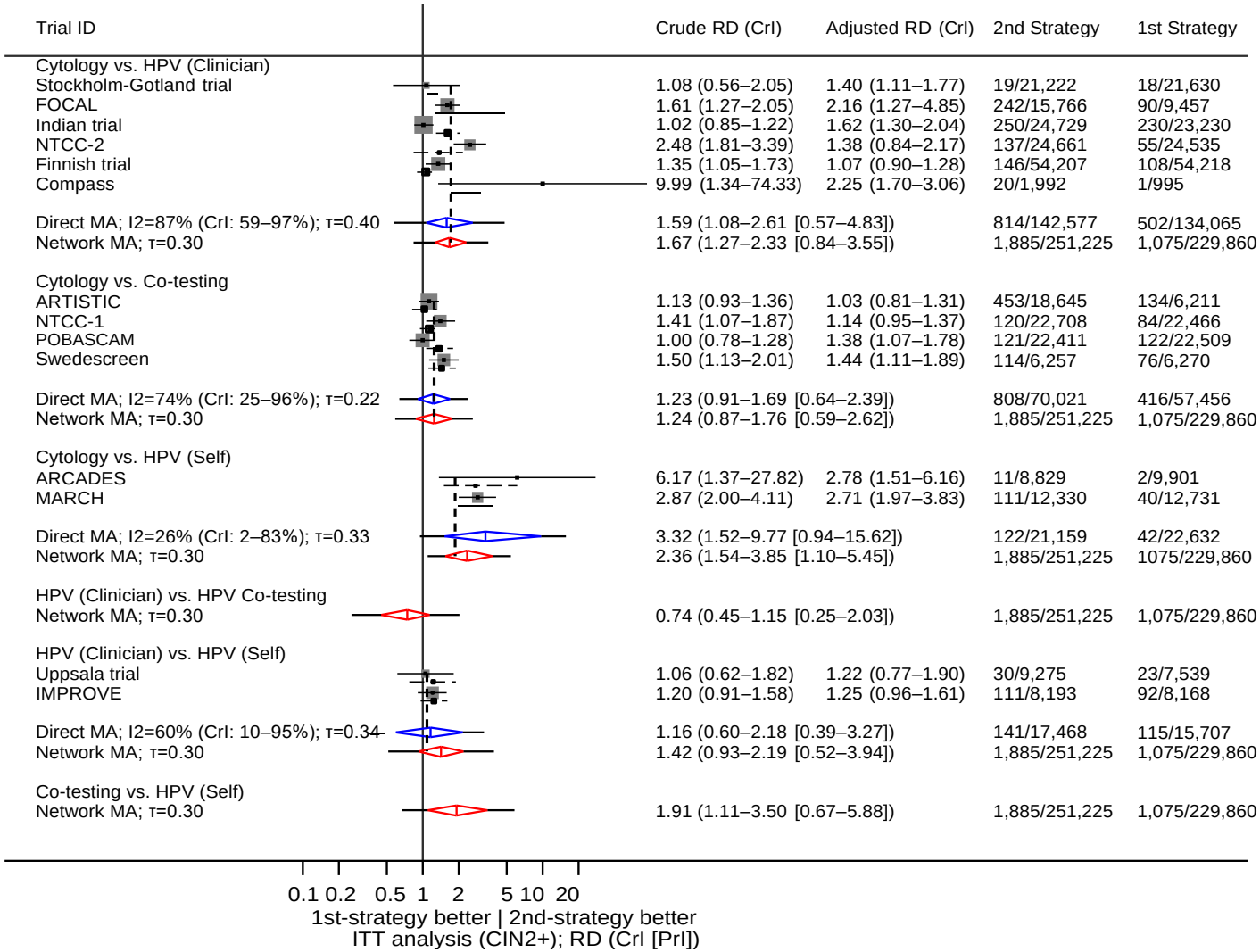


V5-図 1. 1 ラウンドの検診アルゴリズムに基づく短期間の CIN2+病変検出に関する比較効果のエビデンス（修正 ITT 解析：検診未受診者は解析から除外）
CrI=ベイズ信用区間、MA＝メタアナリシス、PI=予測区間、RD; relative detection=相対検出率



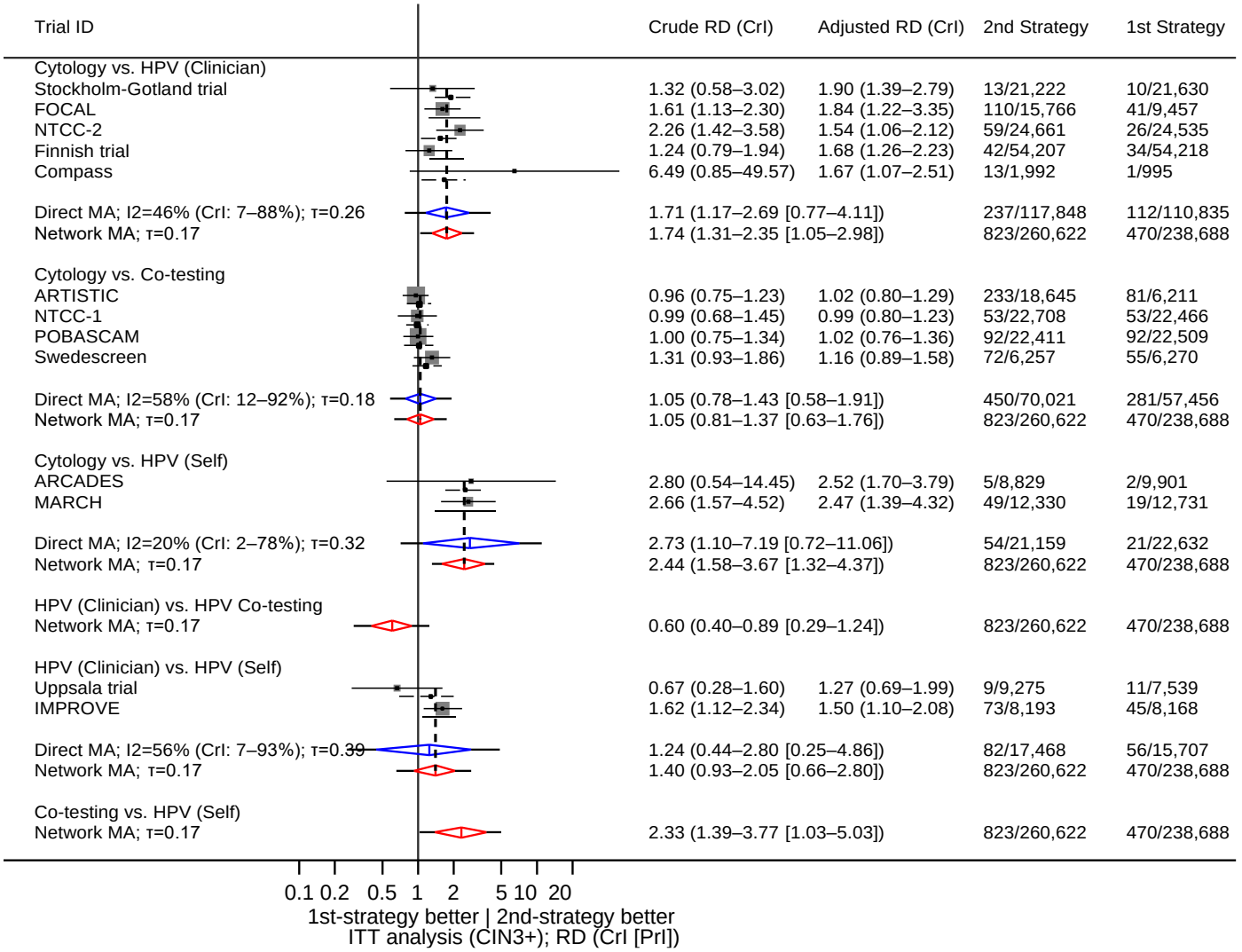
V5-図 2. 1 ラウンドの検診アルゴリズムに基づく短期間の CIN3+病変検出に関する比較効果のエビデンス（修正 ITT 解析：検診未受診者は解析から除外）

CrI=ベイズ信用区間、MA＝メタアナリシス、PI=予測区間、RD; relative detection=相対検出率



V5-図 3. 1 ラウンドの検診アルゴリズムに基づく短期間の CIN2+病変検出に関する比較効果のエビデンス（ITT 解析：検診未受診者も解析に含めた）

CrI=ベイズ信用区間、MA＝メタアナリシス、PI=予測区間、RD; relative detection=相対検出率



V5-図 4. 1 ラウンドの検診アルゴリズムに基づく短期間の CIN2+病変検出に関する比較効果のエビデンス（ITT 解析：検診未受診者も解析に含めた）

CrI=ベイズ信用区間、MA＝メタアナリシス、PI=予測区間、RD; relative detection=相対検出率

文献

V5-1. Gustavsson I, Aarnio R, Berggrund M, Hedlund-Lindberg J, Sanner K, Wikström I, Enroth S, Olovsson M, Gyllensten U. Randomised study of HPV prevalence and detection of CIN2+ in vaginal self-sampling compared to cervical specimens collected by medical personnel. Int J Cancer. 2019;144:89–97.

V5-2. Polman NJ, Ebisch RMF, Heideman DAM, Melchers WJG, Bekkers RLM, Molijn AC, Meijer CJLM, Quint WGV, Snijders PJF, Massuger LFAG, van Kemenade FJ, Berkhof J. Performance of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples for the detection of cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or worse: a randomised, paired screen-positive, non-inferiority trial.Lancet Oncol. 2019;20:229–238.

V5-3. Sancho-Garnier H, Tamalet C, Halfon P, Leandri FX, Le Retraite L, Djoufelkit K, Heid P, Davies P, Piana L. HPV self-sampling or the Pap-smear: A randomized study among cervical screening nonattenders from lower socioeconomic groups in France. Int J Cancer. 2013;133:2681–2687.

V5-4. Lazcano-Ponce E, Lorincz AT, Cruz-Valdez A, Salmerón J, Uribe P, Velasco-Mondragón E, Nevarez PH, Acosta RD, Hernández-Avila M. Self-collection of vaginal specimens for human papillomavirus testing in cervical cancer prevention（MARCH）: a community-based randomised controlled trial. Lancet. 2011;378:1868–1873.

V5-5. Lamin H, Eklund C, Elfström KM, Carlsten-Thor A, Hortlund M, Elfgren K, Törnberg S, Dillner J. Randomised healthcare policy evaluation of organised primary human papillomavirus screening of women aged 56-60. BMJ Open. 2017;7:e014788.

V5-6. Ogilvie GS, van Niekerk D, Krajden M, Smith LW, Cook D, Gondara L, Ceballos K, Quinlan D, Lee M, Martin RE, Gentile L, Peacock S, Stuart GCE, Franco EL, Coldman AJ. Effect of Screening With Primary Cervical HPV Testing vs Cytology Testing on High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia at 48 Months: The HPV FOCAL Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018;320:43–52.

V5-7. Coldman AJ, Gondara L, Smith LW, van Niekerk D, Ceballos K, Krajden M, Cook D, Quinlan DJ, Lee M, Stuart GC, Peacock S, Martin RE, Gentile L, Franco EL, Ogilvie GS. Disease detection and resource use in the safety and control arms of the HPV FOCAL cervical cancer screening trial. Br J Cancer. 2016;115:1487–1494.

V5-8. 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;360:1385–1394.

V5-9. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, Gilham C, Baysson H, Roberts C, Dowie R, Desai M, Mather J, Bailey A, Turner A, Moss S, Peto J.

HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening（ARTISTIC）: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2009;10:672–682.

V5-10. Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, Bailey A, Albrow R, Roberts C, Desai M, Mather J, Turner A, Moss S, Peto J. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: Extended follow up in the ARTISTIC trial. Eur J Cancer. 2011;47:864–871.

V5-11. 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;100:492–501.

V5-12. 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（NTCC）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. 2006;7:547–555.

V5-13. 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;98:765–774.

V5-14. Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, Anttila A. Age-Specific Evaluation of Primary Human Papillomavirus Screening vs Conventional Cytology in a Randomized Setting. J Natl Cancer Inst. 2009;101:1612–1623.

V5-15. Bulkmans NW, Rozendaal L, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Boeke AJ, Zandwijken GR, van Kemenade FJ, Verheijen RH, v Groningen K, Boon ME, Keuning HJ, van Ballegooijen M, van den Brule AJ, Meijer CJ. POBASCAM, A POPULATION-BASED RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL FOR IMPLEMENTATION OF HIGH-RISK HPV TESTING IN CERVICAL SCREENING: DESIGN, METHODS AND BASELINE DATA OF 44,102 WOMEN. Int J Cancer. 2004;110:94–101.

V5-16. 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;357:1589–1597.

V5-17. Canfell K, Caruana M, Gebski V, Darlington-Brown J, Heley S, Brotherton J, Gertig D,

Jennett CJ, Farnsworth A, Tan J, Wrede CD, Castle PE, Saville M. Cervical screening with primary HPV testing or cytology in a population of women in which those aged 33 years or younger had previously been offered HPV vaccination: Results of the Compass pilot randomised trial. PLoS Med. 2017;14:e1002388.

6. 精度評価（自己採取）（AF_3）：自己採取 HPV 検査による子宮頸がん検診は、医療従事者採取と同等以上の感度（検出率の比較）・特異度が得られるか？

1）一致率

医療従事者採取検査と自己採取 HPV 検査による判定結果の一致率 κ を求めたものを、V6-図 1 に示す[V6-3–5,9,13–14,16–18,21–22,25–30)]。HPV 検査の陽性・陰性判定に対する医療従事者採取 HPV 検査と、自己採取 HPV 検査の一致率 κ は 0.45–0.89 であった。これらの研究を量的統合した結果、一致率 κ は 0.670（95%CI:0.605–0.737）であり、比較的高い一致となった。

2）相対感度

医療従事者採取検査の感度を基準（1.0）として、自己採取 HPV 検査の感度（相対感度）を求めた結果を、V6-図 2 に示す[V6-1–2,5–8,10–12,15,19–24)]。医療従事者採取 HPV 検査の感度を比較基準とした場合、CIN2+発見に対する相対感度は 0.75–1.20 であった。また、CIN3+発見に対する相対感度は 0.63–1.06 であった。これらの研究を量的統合した結果、CIN2+発見に対する相対感度は 0.842（95%CI:0.702–0.958）、CIN3+発見に対する相対感度は 0.876（95%CI:0.798–0.945）で、自己採取 HPV 検査の感度はやや低くなっていた。

一方、医療従事者採取細胞診の感度を比較対照とした場合、CIN2+発見に対する相対感度は 0.88 から 1.20 であった。また、CIN3+発見に対する相対感度は 0.71–1.18 であった。これらの研究を量的統合した結果、CIN2+発見に対する相対感度は 0.932（95%CI:0.541–1.565）で、自己採取 HPV 検査の感度に差はみられなかった。

3）相対特異度

医療従事者採取検査の特異度を基準（1.0）として、自己採取 HPV 検査の特異度（相対特異度）を求めた結果を、V6-図 3 に示す[V6-1–2,5–8,10–12,15,19–24)]。医療従事者採取 HPV 検査の特異度を比較基準とした場合、CIN2+発見に対する相対特異度は 0.96–1.02 であった。また、CIN3+発見に対する相対特異度は 0.95–1.03 であった。これらの研究を量的統合した結果、CIN2+発見に対する相対特異度は 0.982（95%CI:0.966–0.998）、CIN3+発見に対する相対特異度は 0.983（95%CI:0.960–1.006）で、自己採取 HPV 検査の特異度は、ほぼ同等となっていた。

一方、医療従事者採取細胞診の特異度を比較対照とした場合、CIN2+発見に対する相対特異度は 0.91–1.10、CIN3+発見に対する相対特異度は 0.91–1.01 であった。これらの研究を量的統合した結果、CIN2+発見に対する相対特異度は 0.971（95%CI:0.789–1.160）で、自己採取 HPV 検査の特異度に差はみられなかった。

4）陽性反応適中度（PPV）

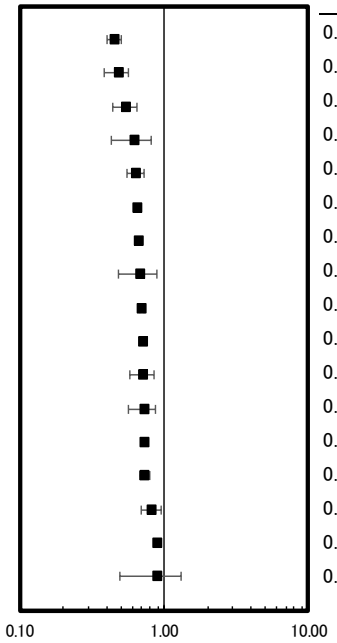
自己採取 HPV 検査の陽性反応適中度（PPV）を求めたものを、V6-図 4 に示す[V6-1–2,5–6,10–12,19,22–23)]。自己採取 HPV 検査の CIN2+発見に対する陽性反応適中度は 7.96%–20.88%であっ

た。同様に自己採取 HPV 検査の CIN3+発見に対する陽性反応適中度は 5.92%–9.60%であった。

一方、医療従事者採取 HPV 検査の陽性反応適中度（PPV）を求めたものを、V6-図 5 に示す[V6-1–2,5–6,10–12,19,22–23]。医療従事者採取 HPV 検査の CIN2+発見に対する陽性反応適中度は 9.17%–18.55%であった。同様に、医療従事者採取 HPV 検査の CIN3+発見に対する陽性反応適中度は 6.10%–14.09%で、それぞれ自己採取 HPV 検査よりも適中度が高かった。

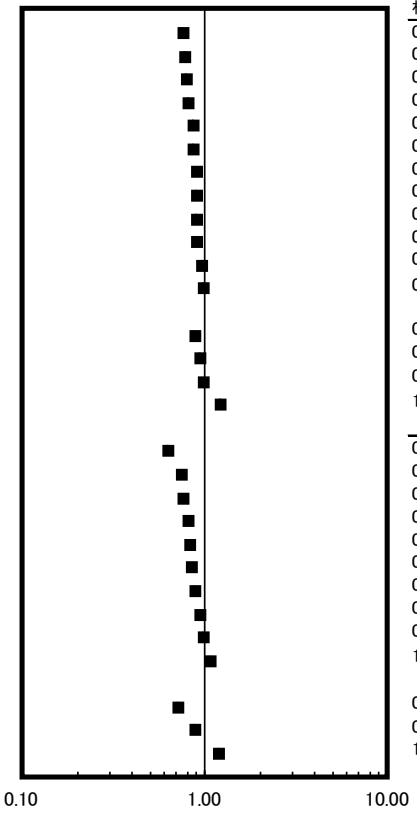
医療従事者採取細胞診の CIN2+発見に対する陽性反応適中度は 10.45%–32.09%、CIN3+発見に対する陽性反応適中度は 5.84%–29.95%で、研究によるばらつきがみられた。

V6-図 1. 医療従事者採取検査と自己採取 HPV 検査による判定結果の一致率 κ



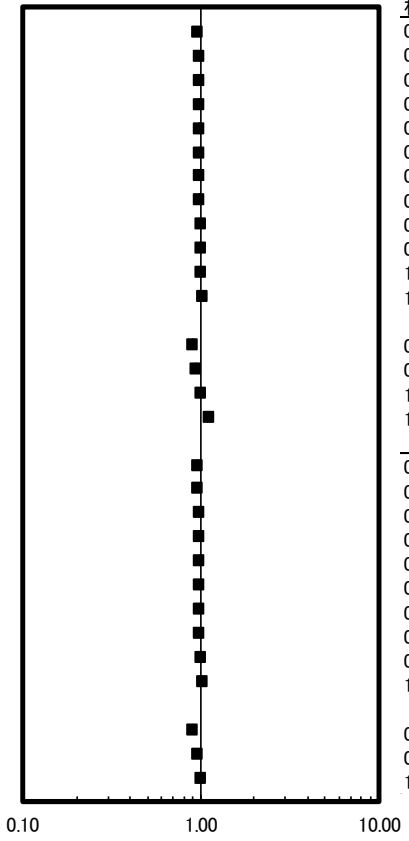
一致率 κ	アウトカム	研究ID	地域	対象者年齢	検査
0.45 (0.4–0.5)	HPV検査同士(陽性・陰性)	(Wright TC Jr, et al., 2006)	南アフリカ、ケープタウン	35歳から65歳	HC2
0.48 (0.38–0.57)	HPV検査同士(陽性・陰性)	(Castle PE, et al., 2013)	米国、ミシシッピデルタ地帯	26歳から65歳	Linear Array
0.54 (0.44–0.64)	HPV検査同士(陽性・陰性)	(Agorastos T, et al., 2005)	ギリシア	17歳から65歳	PCR(GP5+/6+)
0.62 (0.43–0.81)	HPV検査同士(陽性・陰性)	(Johnson DC, et al., 2014)	ネパール、山間地域	20歳から30歳(細胞診異常者に限定)	Aptima HPV
0.63 (0.55–0.72)	HPV検査同士(陽性・陰性)	(Chernesky M, et al., 2014)	カナダ	18歳から63歳、詳細不明	Aptima HPV
0.65 (0.63–0.68)	HPV検査同士(陽性・陰性)	(Chen W, et al., 2014)	中国	25歳から65歳	HC2
0.66 (0.43–0.89)	HPV検査同士(陽性・陰性)	(Jones HE, et al., 2013)	米国	18歳以上	HC2
0.68 (0.48–0.89)	HPV検査同士(陽性・陰性)	(Brink AA, et al., 2006)	オランダ	18歳から59歳	PCR(GP5+/6+)
0.70 (0.68–0.73)	HPV検査同士(陽性・陰性)	(Cremer M, et al., 2017)	エルサルバドル	36歳から49歳	careHPV
0.71 (0.52–0.9)	HPV検査同士(陽性・陰性)	(Delere Y, et al., 2011)	ドイツ	20歳から30歳	PCR(GP5+/6+)
0.71 (0.58–0.85)	HPV検査同士(陽性・陰性)	(Surriabre P, et al., 2017)	ボリビア	25歳から59歳	PCR(GP5+/6+)
0.72 (0.57–0.87)	HPV検査同士(陽性・陰性)	(Campos KL, et al., 2014)	ブラジル	18歳から65歳	PCR
0.73 (0.69–0.77)	HPV検査同士(陽性・陰性)	(Boggan JC, et al., 2015)	ハイチ	25歳から65歳	HC2
0.73 (0.67–0.8)	HPV検査同士(陽性・陰性)	(Toliman P, et al., 2016)	パプアニューギニア	30歳から59歳	Xpert HPV
0.82 (0.69–0.96)	HPV検査同士(陽性・陰性)	(Asciutto KC, et al., 2017)	スウェーデン	19歳から71歳	cobas HPV
0.88 (0.73–0.98)	HPV検査同士(陽性・陰性)	(Obiri-Yeboah D, et al., 2017)	ガーナ	HIV陰性者	careHPV
0.89 (0.49–1.3)	HPV検査同士(陽性・陰性)	(Williams D, et al., 2016)	米国	21歳以上	cobas HPV

V6-図 2. 医療従事者採取検査に対する自己採取 HPV 検査の感度（相対感度）



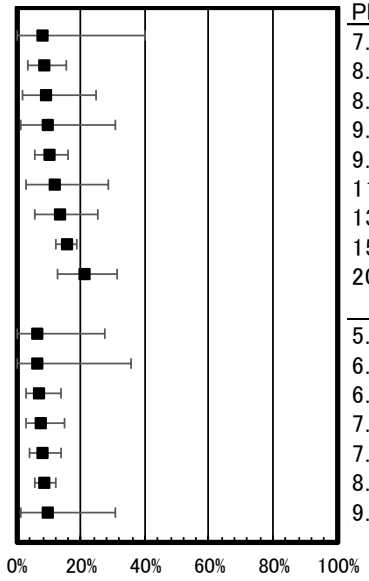
相対感度	アウトカム	研究ID	地域	対象者年齢	比較対象	自己採取
0.75	CIN2+	(Qiao YL, et al., 2008)	中国	30歳から54歳	医療従事者採取 HPV	careHPV
0.77	CIN2+	(Salmerón J, et al., 2003)	メキシコ	15歳から85歳	医療従事者採取 HPV	HC2
0.79	CIN2+	(Wright TC Jr, et al., 2000)	南アフリカ、ケープタウン	35歳から65歳	医療従事者採取 HPV	HC2
0.81	CIN2+	(Szarewski A, et al., 2007)	英国、ロンドン	10代から60代	医療従事者採取 HPV	HC2
0.85	CIN2+	(Jeronimo J, et al., 2014)	インド、ニカラグア、ウガンダ	年齢、条件が国により異なる	医療従事者採取 HPV	careHPV
0.87	CIN2+	(Chernesky M, et al., 2014)	カナダ	18歳から63歳、詳細不明	医療従事者採取 HPV	Aptima HPV
0.89	CIN2+	(Zhao FH, et al., 2012)	中国	17歳から56歳	医療従事者採取 HPV	HC2
0.90	CIN2+	(Wang SM, et al., 2014)	中国	25歳から65歳	医療従事者採取 HPV	careHPV
0.90	CIN2+	(Boggan JC, et al., 2015)	ハイチ	25歳から65歳	医療従事者採取 HPV	HC2
0.90	CIN2+	(Balasubramanian A, et al., 2010)	米国、ワシントン	18歳から50歳	医療従事者採取 HPV	HC2
0.96	CIN2+	(Zhao FH, et al., 2013)	中国	25歳から65歳	医療従事者採取 HPV	HC2
0.97	CIN2+	(Stanczuk G, et al., 2016)	英国、スコットランド	20歳から60歳	医療従事者採取 HPV	cobas HPV
0.88	CIN2+	(Belinson JL, et al., 2001)	中国 SPOCCS	35歳から45歳	医療従事者採取細胞診	HC2
0.93	CIN2+	(Labani S, et al., 2016)	インド	30歳から59歳	医療従事者採取細胞診	HC2
0.97	CIN2+	(Wright TC Jr, et al., 2000)	南アフリカ、ケープタウン	35歳から65歳	医療従事者採取細胞診	HC2
1.20	CIN2+	(Salmerón J, et al., 2003)	メキシコ	15歳から85歳	医療従事者採取細胞診	HC2
0.63	CIN3+	(Nieves L, et al., 2013)	メキシコ	30歳から50歳	医療従事者採取 HPV	HC2
0.75	CIN3+	(Belinson JL, et al., 2012)	中国、広東省、SHENCCAST II	25歳から59歳	医療従事者採取 HPV	Cervista
0.76	CIN3+	(Salmerón J, et al., 2003)	メキシコ	15歳から85歳	医療従事者採取 HPV	HC2
0.81	CIN3+	(Szarewski A, et al., 2007)	英国、ロンドン	10代から60代	医療従事者採取 HPV	HC2
0.82	CIN3+	(Qiao YL, et al., 2008)	中国	30歳から54歳	医療従事者採取 HPV(HC2)	careHPV
0.84	CIN3+	(Jeronimo J, et al., 2014)	インド、ニカラグア、ウガンダ	年齢、条件が国により異なる	医療従事者採取 HPV	careHPV
0.88	CIN3+	(Zhao FH, et al., 2012)	中国	17歳から56歳	医療従事者採取 HPV	HC2
0.94	CIN3+	(Zhao FH, et al., 2013)	中国	25歳から65歳	医療従事者採取 HPV	HC2
0.97	CIN3+	(Stanczuk G, et al., 2016)	英国、スコットランド	20歳から60歳	医療従事者採取 HPV	cobas HPV
1.06	CIN3+	(Boggan JC, et al., 2015)	ハイチ	25歳から65歳	医療従事者採取 HPV	HC2
0.71	CIN3+	(Nieves L, et al., 2013)	メキシコ	30歳から50歳	医療従事者採取細胞診	HC2
0.88	CIN3+	(Labani S, et al., 2016)	インド	30歳から59歳	医療従事者採取細胞診	HC2
1.18	CIN3+	(Salmerón J, et al., 2003)	メキシコ	15歳から85歳	医療従事者採取細胞診	HC2

V6-図 3. 医療従事者採取検査に対する自己採取 HPV 検査の相対特異度



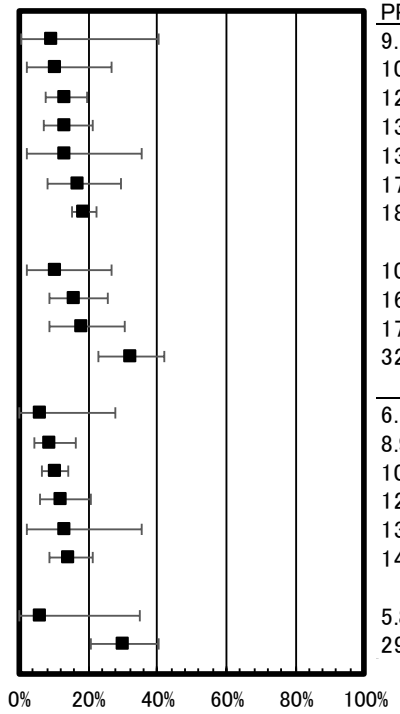
相対特異度	アウトカム	研究ID	地域	対象者年齢	比較対象	自己採取
0.96	CIN2+	(Zhao FH, et al., 2013)	中国	25歳から65歳	医療従事者採取 HPV	HC2
0.97	CIN2+	(Salmerón J, et al., 2003)	メキシコ	15歳から85歳	医療従事者採取 HPV	HC2
0.97	CIN2+	(Szarewski A, et al., 2007)	英国、ロンドン	10代から60代	医療従事者採取 HPV	HC2
0.98	CIN2+	(Zhao FH, et al., 2012)	中国	17歳から56歳	医療従事者採取 HPV	HC2
0.98	CIN2+	(Stanczuk G, et al., 2016)	英国、スコットランド	20歳から60歳	医療従事者採取 HPV	cobas HPV
0.98	CIN2+	(Boggan JC, et al., 2015)	ハイチ	25歳から65歳	医療従事者採取 HPV	HC2
0.98	CIN2+	(Wang SM, et al., 2014)	中国	25歳から65歳	医療従事者採取 HPV	careHPV
0.99	CIN2+	(Wright TC Jr, et al., 2000)	南アフリカ、ケープタウン	35歳から65歳	医療従事者採取 HPV	HC2
0.99	CIN2+	(Balasubramanian A, et al., 2010)	米国、ワシントン	18歳から50歳	医療従事者採取 HPV	HC2
0.99	CIN2+	(Jeronimo J, et al., 2014)	インド、ニカラグア、ウガンダ	年齢、条件が国により異なる	医療従事者採取 HPV	careHPV
1.01	CIN2+	(Chernesky M, et al., 2014)	カナダ	18歳から63歳、詳細不明	医療従事者採取 HPV	Aptima HPV
1.02	CIN2+	(Qiao YL, et al., 2008)	中国	30歳から54歳	医療従事者採取 HPV	careHPV
0.91	CIN2+	(Salmerón J, et al., 2003)	メキシコ	15歳から85歳	医療従事者採取細胞診	HC2
0.94	CIN2+	(Wright TC Jr, et al., 2000)	南アフリカ、ケープタウン	35歳から65歳	医療従事者採取細胞診	HC2
1.01	CIN2+	(Labani S, et al., 2016)	インド	30歳から59歳	医療従事者採取細胞診	HC2
1.10	CIN2+	(Belinson JL, et al., 2001)	中国 SPOCCS	35歳から45歳	医療従事者採取細胞診	HC2
0.95	CIN3+	(Belinson JL, et al., 2012)	中国、広東省、SHENCCAST II	25歳から59歳	医療従事者採取 HPV	Cervista
0.96	CIN3+	(Zhao FH, et al., 2013)	中国	25歳から65歳	医療従事者採取 HPV	HC2
0.97	CIN3+	(Salmerón J, et al., 2003)	メキシコ	15歳から85歳	医療従事者採取 HPV	HC2
0.97	CIN3+	(Szarewski A, et al., 2007)	英国、ロンドン	10代から60代	医療従事者採取 HPV	HC2
0.98	CIN3+	(Zhao FH, et al., 2012)	中国	17歳から56歳	医療従事者採取 HPV	HC2
0.98	CIN3+	(Stanczuk G, et al., 2016)	英国、スコットランド	20歳から60歳	医療従事者採取 HPV	cobas HPV
0.98	CIN3+	(Nieves L, et al., 2013)	メキシコ	30歳から50歳	医療従事者採取 HPV	HC2
0.98	CIN3+	(Boggan JC, et al., 2015)	ハイチ	25歳から65歳	医療従事者採取 HPV	HC2
0.99	CIN3+	(Jeronimo J, et al., 2014)	インド、ニカラグア、ウガンダ	年齢、条件が国により異なる	医療従事者採取 HPV	careHPV
1.03	CIN3+	(Qiao YL, et al., 2008)	中国	30歳から54歳	医療従事者採取 HPV(HC2)	careHPV
0.91	CIN3+	(Salmerón J, et al., 2003)	メキシコ	15歳から85歳	医療従事者採取細胞診	HC2
0.96	CIN3+	(Nieves L, et al., 2013)	メキシコ	30歳から50歳	医療従事者採取細胞診	HC2
1.01	CIN3+	(Labani S, et al., 2016)	インド	30歳から59歳	医療従事者採取細胞診	HC2

V6-図 4. 自己採取 HPV 検査の陽性反応適中度（PPV）



PPV（自己採取）	アウトカム	研究ID	地域	対象者年齢	検査
7.96% (0.01%–40.12%)	CIN2+	(Wang SM, et al., 2014)	中国	25歳から65歳	HPV (careHPV)
8.04% (3.54%–15.21%)	CIN2+	(Salmerón J, et al., 2003)	メキシコ	15歳から85歳	HPV (HC2)
8.72% (1.49%–24.61%)	CIN2+	(Boggan JC, et al., 2015)	ハイチ	25歳から65歳	HPV (HC2)
9.60% (1.19%–30.59%)	CIN2+	(Szarewski A, et al., 2007)	英国、ロンドン	10代から60代	HPV (HC2)
9.94% (5.54%–16.09%)	CIN2+	(Zhao FH, et al., 2013)	中国	25歳から65歳	HPV (HC2)
11.82% (2.95%–28.49%)	CIN2+	(Labani S, et al., 2016)	インド	30歳から59歳	HPV (HC2)
13.21% (5.5%–25.14%)	CIN2+	(Wright TC Jr, et al., 2006)	南アフリカ、ケープタウン	35歳から65歳	HPV (HC2)
15.34% (12.31%–18.79%)	CIN2+	(Zhao FH, et al., 2012)	中国	17歳から56歳	HPV (HC2)
20.88% (12.78%–31.08%)	CIN2+	(Belinson JL, et al., 2001)	中国 SPOCCS	35歳から45歳	HPV (HC2)
5.92% (0.15%–27.42%)	CIN3+	(Boggan JC, et al., 2015)	ハイチ	25歳から65歳	HPV (HC2)
6.31% (0.01%–35.73%)	CIN3+	(Labani S, et al., 2016)	インド	30歳から59歳	HPV (HC2)
6.78% (2.66%–13.73%)	CIN3+	(Zhao FH, et al., 2013)	中国	25歳から65歳	HPV (HC2)
7.37% (2.9%–14.84%)	CIN3+	(Salmerón J, et al., 2003)	メキシコ	15歳から85歳	HPV (HC2)
7.89% (4.01%–13.67%)	CIN3+	(Belinson JL, et al., 2012)	中国、広東省、SHENCCAST II	25歳から59歳	HPV (Cervista)
8.25% (5.27%–12.17%)	CIN3+	(Zhao FH,, et al., 2012)	中国	17歳から56歳	HPV (HC2)
9.60% (1.19%–30.59%)	CIN3+	(Szarewski A, et al., 2007)	英国、ロンドン	10代から60代	HPV (HC2)

V6-図 5. 医療従事者採取 HPV・細胞診検査の陽性反応適中度（PPV）



PPV（医療従事者採取）	アウトカム	研究ID	地域	対象者年齢	検査
9.17% (0.23%–40.12%)	CIN2+	(Wang SM, et al., 2014)	中国	25歳から65歳	HPV (careHPV)
10.51% (2.24%–26.97%)	CIN2+	(Boggan JC, et al., 2015)	ハイチ	25歳から65歳	HPV (HC2)
12.83% (7.79%–19.47%)	CIN2+	(Zhao FH, et al., 2013)	中国	25歳から65歳	HPV (HC2)
13.06% (7.14%–21.26%)	CIN2+	(Salmerón J, et al., 2003)	メキシコ	15歳から85歳	HPV (HC2)
13.13% (2.26%–35.42%)	CIN2+	(Szarewski A, et al., 2007)	英国、ロンドン	10代から60代	HPV (HC2)
17.09% (8.33%–29.56%)	CIN2+	(Wright TC Jr, et al., 2006)	南アフリカ、ケープタウン	35歳から65歳	HPV (HC2)
18.55% (15.25%–22.21%)	CIN2+	(Zhao FH, et al., 2012)	中国	17歳から56歳	HPV (HC2)
10.45% (2.22%–26.87%)	CIN2+	(Labani S, et al., 2016)	インド	30歳から59歳	細胞診
16.01% (8.93%–25.56%)	CIN2+	(Belinson JL, et al., 2001)	中国 SPOCCS	35歳から45歳	細胞診
17.76% (8.68%–30.46%)	CIN2+	(Wright TC Jr, et al., 2006)	南アフリカ、ケープタウン	35歳から65歳	細胞診
32.09% (23.1%–42.15%)	CIN2+	(Salmerón J, et al., 2003)	メキシコ	15歳から85歳	細胞診
6.10% (0.16%–27.78%)	CIN3+	(Boggan JC, et al., 2015)	ハイチ	25歳から65歳	HPV (HC2)
8.92% (4.05%–16.45%)	CIN3+	(Zhao FH, et al., 2013)	中国	25歳から65歳	HPV (HC2)
10.06% (6.74%–14.29%)	CIN3+	(Zhao FH,, et al., 2012)	中国	17歳から56歳	HPV (HC2)
12.08% (6.19%–20.55%)	CIN3+	(Salmeron J, et al., 2003)	メキシコ	15歳から85歳	HPV (HC2)
13.13% (2.26%–35.42%)	CIN3+	(Szarewski A, et al., 2007)	英国、ロンドン	10代から60代	HPV (HC2)
14.09% (8.77%–20.99%)	CIN3+	(Belinson JL, et al., 2012)	中国、広東省、SHENCCAST II	25歳から59歳	HPV (Cervista)
5.84% (0.01%–34.84%)	CIN3+	(Labani S, et al., 2016)	インド	30歳から59歳	細胞診
29.95% (20.84%–40.37%)	CIN3+	(Salmerón J, et al., 2003)	メキシコ	15歳から85歳	細胞診

文献

V6-1. 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;83:439–444.

V6-2. 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;14:505–512.

V6-3. Agorastos T, Dinas K, Lloveras B, Font R, Kornegay JR, Bontis J, de Sanjose S. Self-sampling versus physician-sampling for human papillomavirus testing. Int J STD AIDS. 2005;16:727–729.

V6-4. Brink AA, Meijer CJ, Wiegerinck MA, Nieboer TE, Kruitwagen RF, van Kemenade F, Fransen Daalmeijer N, Hesselink AT, Berkhof J, Snijders PJ. High Concordance of Results of Testing for Human Papillomavirus in Cervicovaginal Samples Collected by Two Methods, with Comparison of a Novel Self-Sampling Device to a Conventional Endocervical Brush. J Clin Microbiol. 2006;44:2518–2523.

V6-5. 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;283:81–86.

V6-6. 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;14:34–42.

V6-7. 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;9:929–936.

V6-8. Balasubramanian A, Kulasingam SL, Baer A, Hughes JP, Myers ER, Mao C, Kiviat NB, Koutsky LA. Accuracy and Cost-Effectiveness of Cervical Cancer Screening by High-Risk HPV DNA Testing of Self-Collected Vaginal Samples. J Low Genit Tract Dis. 2010;14:185–195.

V6-9. Delere Y, Schuster M, Vartazarowa E, Hänsel T, Hagemann I, Borchardt S, Perlitz H, Schneider A, Reiter S, Kaufmann AM. Cervicovaginal Self-Sampling Is a Reliable Method for Determination of Prevalence of Human Papillomavirus Genotypes in Women Aged 20 to

30 Years. J Clin Microbiol. 2011;49:3519–3522.

V6-10. Belinson JL, Du H, Yang B, Wu R, Belinson SE, Qu X, Pretorius RG, Yi X, Castle PE. Improved sensitivity of vaginal self-collection and high-risk human papillomavirus testing. Int J Cancer. 2012;130:1855–1860.

V6-11. Zhao FH, Lewkowitz AK, Chen F, Lin MJ, Hu SY, Zhang X, Pan QJ, Ma JF, Niyazi M, Li CQ, Li SM, Smith JS, Belinson JL, Qiao YL, Castle PE. Pooled Analysis of a Self-Sampling HPV DNA Test as a Cervical Cancer Primary Screening Method. J Natl Cancer Inst. 2012;104:178–188.

V6-12. Zhao FH, Jeronimo J, Qiao YL, Schweizer J, Chen W, Valdez M, Lu P, Zhang X, Kang LN, Bansil P, Paul P, Mahoney C, Berard-Bergery M, Bai P, Peck R, Li J, Chen F, Stoler MH, Castle PE. An Evaluation of Novel, Lower-cost Molecular Screening Tests for Human Papillomavirus in Rural China. Cancer Prev Res（Phila）. 2013; 6:938–948.

V6-13. Jones HE, Mansukhani MM, Tong GX, Westhoff CL. Validity and Reliability of Using a Self-Lavaging Device for Cytology and HPV Testing for Cervical Cancer Screening: Findings from a Pilot Study. PLoS One. 2013;8:e82115.

V6-14. Castle PE, Gage JC, Partridge EE, Rausa A, Gravitt PE, Scarinci IC. Human papillomavirus genotypes detected in clinician-collected and self-collected specimens from women living in the Mississippi Delta. BMC Infect Dis. 2013;13:5.

V6-15. Nieves L, Enerson CL, Belinson S, Brainard J, Chiesa-Vottero A, Nagore N, Booth C, Pérez AG, Chávez-Avilés MN, Belinson J. Primary Cervical Cancer Screening and Triage Using an mRNA Human Papillomavirus Assay and Visual Inspection. Int J Gynecol Cancer. 2013;23:513–518.

V6-16. Campos KL, Machado AP, Almeida FG, Bonin CM, Prata TT, Almeida LZ, Padovani CT, Ferreira AM, Fernandes CE, Tozetti IA. Good agreements between self and clinician-collected specimens for the detection of human papillomavirus in Brazilian patients. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2014;109:352–355.

V6-17. Chen W, Jeronimo J, Zhao FH, Qiao YL, Valdez M, Zhang X, Kang LN, Bansil P, Paul P, Bai P, Peck R, Li J, Chen F, Stoler MH, Castle PE. The concordance of HPV DNA detection by Hybrid Capture 2 and careHPV on clinician- and self-collected specimens. J Clin Virol. 2014;61:553–557.

V6-18. Johnson DC, Bhatta MP, Smith JS, Kempf MC, Broker TR, Vermund SH, Chamot E, Aryal S, Lhaki P, Shrestha S. Assessment of High-Risk Human Papillomavirus Infections Using Clinician- and Self-Collected Cervical Sampling Methods in Rural Women From Far Western Nepal. PLoS One. 2014;9:e101255.

V6-19. Wang SM, Hu SY, Chen F, Chen W, Zhao FH, Zhang YQ, Ma XM, Qiao YL. Clinical

Evaluation of Human Papillomavirus Detection by careHPV™ Test on Physician-Samples and Self-Samples Using The Indicating FTA Elute® Card. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15:7085–7090.

V6-20. Jeronimo J, Bansil P, Lim J, Peck R, Paul P, Amador JJ, Mirembe F, Byamugisha J, Poli UR, Satyanarayana L, Asthana S; START-UP Study Group. A Multicountry Evaluation of care HPV Testing, Visual Inspection With Acetic Acid, and Papanicolaou Testing for the Detection of Cervical Cancer. Int J Gynecol Cancer. 2014;24:576–585.

V6-21. Chernesky M, Jang D, Gilchrist J, Elit L, Lytwyn A, Smieja M, Dockter J, Getman D, Reid J, Hill C. Evaluation of a New APTIMA Specimen Collection and Transportation Kit for High-Risk Human Papillomavirus E6/E7 Messenger RNA in Cervical and Vaginal Samples. Sex Transm Dis. 2014;41:365–368.

V6-22. Boggan JC, Walmer DK, Henderson G, Chakhtoura N, McCarthy SH, Beauvais HJ, Smith JS. Vaginal Self-Sampling for Human Papillomavirus Infection as a Primary Cervical Cancer Screening Tool in a Haitian Population. Sex Transm Dis. 2015; 42:655–659.

V6-23. Labani S, Asthana S. Age-specific performance of careHPV versus Papanicolaou and visual inspection of cervix with acetic acid testing in a primary cervical cancer screening. J Epidemiol Community Health. 2016;70:72–77.

V6-24. Stanczuk G, Baxter G, Currie H, Lawrence J, Cuschieri K, Wilson A, Arbyn M. Clinical validation of hrHPV testing on vaginal and urine self-samples in primary cervical screening（cross-sectional results from the Papillomavirus Dumfries and Galloway-PaVDaG study）. BMJ Open. 2016;6:e010660.

V6-25. Williams D, Hagensee M, Gao R, Barnhill D, Fontham ETH. The accuracy and validity of HPV testing through self-collection with tampons for cervical cancer screening. Transl Cancer Res. 2016;5:S993–S999.

V6-26. Toliman P, Badman SG, Gabuzzi J, Silim S, Forereme L, Kumbia A, Kombuk B, Kombati Z, Allan J, Munnull G, Ryan C, Vallely LM, Kelly-Hanku A, Wand H, Mola GDL, Guy R, Siba P, Kaldor JM, Tabrizi SN, Vallely AJ. Field Evaluation of Xpert HPV Point-of-Care Test for Detection of Human Papillomavirus Infection by Use of Self-Collected Vaginal and Clinician-Collected Cervical Specimens. J Clin Microbiol. 2016;54:1734–1737.

V6-27. Cremer M, Maza M, Alfaro K, Morales Velado M, Felix J, Castle PE, Kim J, Gage JC. Scale-Up of an Human Papillomavirus Testing Implementation Program in El Salvador. J Low Genit Tract Dis. 2017;21:26–32.

V6-28. Surriabre P, Allende G, Prado M, Cáceres L, Bellot D, Torrico A, Ustariz K, Rojas S, Barriga J, Calle P, Villarroel L, Yañez RM, Baay M, Rodriguez P, Fontaine V. Self-sampling for human papillomavirus DNA detection: a preliminary study of compliance and feasibility in

BOLIVIA. BMC Women's Health. 2017;17:135.

V6-29. Obiri-Yeboah D, Adu-Sarkodie Y, Djigma F, Hayfron-Benjamin A, Abdul L, Simpore J, Mayaud P. Self-collected vaginal sampling for the detection of genital human papillomavirus（HPV）using careHPV among Ghanaian women. BMC Women's Health. 2017;17:86.

V6-30. Asciutto KC, Henningsson AJ, Borgfeldt H, Darlin L, Borgfeldt C. Vaginal and Urine Self-sampling Compared to Cervical Sampling for HPV-testing with the Cobas 4800 HPV Test. Anticancer Res. 2017;37:4183–4187.

7. 自己採取 HPV 検査による受診率増加（AF_3）

個別研究

自己採取 HPV 検査については、無作為化比較試験とそのメタアナリシスを採用した。自己採取 HPV 検査の提供方法は、以下の 3 つの方法に大別される。第 1 は未受診者への HPV 検査キットの直接郵送、第 2 は情報提供を先に行い要望があれば HPV 検査キットを郵送、第 3 は個別訪問により HPV 検査キットを配布する方法である。比較対照となる細胞診は勧奨通知を送付し、医療従事者が採取する。本レポートでは、すべての方法を一括して検討したが、最も行われている方法は、未受診者への HPV 検査キットの直接郵送であった。

1）無作為化比較試験

2013 年以降に行われた 12 件の無作為化比較試験はいずれも先進国で行われていた。未受診者を対象とし、通常介入（再勧奨）の対照群と比較した自己採取群の受診率を検討している。未受診の期間などの条件は研究により異なる。スイスの 1 研究以外は、通常介入（再勧奨）に比べ、自己採取 HPV 検査は、研究では 1.4 倍以上の受診率増加が認められた。対象者となっている未受診者の多くは、移民、貧困層、教育レベルが低いなどの問題を抱えている場合が多い。また、単発の介入結果であり、以降の検診継続や、陽性者への管理が適切に行われたかは不明である。

V7-表 1. 自己採取 HPV 検査に関する無作為化比較試験

文献番号	発行年	国	対象者	対象者数	受診率
V7-1	2013	スウェーデン	9 年以上検診未受診者	自己採取群：1,000 人 Pap smear 勧奨群：500 人	自己採取群：147/1,000（14.7%） Pap smear 勧奨群：21/500（4.2%） （P<0.0001）
V7-2	2013	フランス	35～69 歳、2 年以上受診なし	18,730 人	二度目のがん検診案内 2% 自己採取キット送付 18.3%
V7-3	2014	フランス	30～65 歳、3 年以上受診なし	6,000 人	no invitation 9.9% recall 11.7% self-sampling 22.5%

V7-4	2014	スウェーデン	8,800 人 介入 1： 800 人 介入 2： 4,000 人 対照：(細胞診)4,000 人	介入：800 人 対照：4,000 人	relative risk =2.32(95%CI:2.00–2.70) 対対照
V7-5	2015	英国	住民検診未受診者	自己採取 hrHPV キット送付群 3,000 人 vs 対照群(細胞診受診勧奨)3,000 人	自己採取群は、対照群に比べて 2.25 倍(95%CI:1.90–2.65)受診
V7-6	2015	イタリア	住民検診未受診者	通常リコール群(Pap smear 受診勧奨)群 1,998 人 vs 通常リコール群(HPV 受診勧奨)群 3,014 人 vs 自己採取キット郵送群 4,516 人 vs 自己採取キットを近隣薬局で受け取る群 4,513 人	通常リコール群に比べて自己採取キット群は受診率 1.75 倍(95%CI:1.60–1.93)。通常リコール群に比べて近隣薬局で受け取る群は受診率 0.96 倍(95%CI:0.86–1.07)
V7-7	2016	オーストラリア	検診未受診者、検診低受診者	NS=8,160 人 US=8,160 人	自己採取返送者と Pap smear 受診者の比較 NS では、20.3%>6.0% US では、11.5%>6.4%
V7-8	2016	ノルウェイ	1 回目未受診者	自己採取群：800 人 Pap smear 勧奨群: 2,593 人	自己採取群： 267/800(33.4%) Pap smear 勧奨群: 601/2,593(23.2%)
V7-9	2016	イタリア	検診未受診者	自宅での自己採取：1,001 人 薬局配布での自己採取:997 人 クリニックでの検査:997 人	2 回の検診機会のうち 1 回でも受診した方法は、自宅での自己採取、薬局配布での自己採取、クリニックでの

					検査でそれぞれ 44.6%、32.3%、30.3%
V7-10	2016	米国	21 歳以上、ルイジアナ州の低所得者地域在住、無保険低所得者層、過去 1 年以内に検診受診なし	120 人	検診受診率は自己採取群（48/60, 80.0%）、医療従事者採取通常検診群（34/60, 56.7%）; P<0.01
V7-11	2016	カナダ	カナダ・オンタリオ州の田舎・低所得者層（低検診受診率地域）の過去 30 か月検診未受診者（30～70 歳）	818 人（335 人自己採取 HPV、331 人細胞診検診、152 人対象）	郵送自己採取 HPV キット群は対照群と比較して relative risk =3.7（95%CI:2.2–6.4）、細胞診再通知群は対照群と比較して relative risk =1.8（95%CI:1.0–3.2）、郵送自己採取 HPV キット群は細胞診再通知群と比較して relative risk =2.1（95%CI:1.5–2.8）であった
V7-15	2017	スイス	3 年間未受診であった人対象に 2 群に割り付け	対照群（health-care provider による液状検体法に invite）331 人 vs 郵送自己採取キット群 336 人	対照群（Pap smear 液状検体法）307/331 人（92.7%）受診 vs 郵送自己採取 HPV キット群 317/336 人（94.3%）。未受診率対照群 24/331 人（7.3%,95%CI:4.9–10.6）自己採取キット群 19/336（5.7%,95%CI:3.6–8.7）（P=0.400）。有意差なし

2）メタアナリシス

3 件のメタアナリシスでは、上記同様に先進国の研究を対象としている。これらの研究には、上記研究が含まれているが、抽出要件は研究間で異なっている。しかし、いずれの結果も、自己採取により有意な受診率は 1.2 倍から 2.4 倍まで増加している。

V7-表 2. 自己採取 HPV 検査のメタアナリシス

No.	発行年	対象研究数	対象者数	対象年齢	受診率
V7-12	2013	10 研究（9 無作為化比較試験）	102,678 人（自己採取 HPV 74,312 人、細胞診 28,369 人）	25～69 歳（30～50 歳は全研究）102,678 人	①すべての研究で受診率は 1.1 倍から 4.7 倍まで増加 ②HR=2.14（95%CI:1.30–3.52）
V7-13	2015	16 件の無作為化比較試験	介入群 800～26,886 人 対照群 261～12,731 人	25～69 歳	参加率差は Mail-to-all の介入のみ参加率の有意な改善が認められた ①Mail-to-all（15 研究） relative risk =2.40（95%CI:1.73–3.33）; risk difference =12.6（95%CI:9.3–15.9） ②Opt-in（5 研究） relative risk =0.97（95%CI:0.65–1.46）; risk difference =0.2（95%CI:-4.5–4.9） ③Door-to-door（2 研究） relative risk =2.21（95%CI:0.32–15.48）; risk difference =37.5（95%CI:-17.7–92.8）
V7-14	2017	8 研究	自己採取を含む介入として 8 研究（自己採取群 22,256 人 対照群 18,314 人）	特に規定しない	自己採取法では、受診率はオッズ比 1.71 倍（95%CI:1.32, 2.22）の増加

文献

V7-1. Darlin L, Borgfeldt C, Forslund O, Hénic E, Hortlund M, Dillner J, Kannisto P. Comparison of use of vaginal HPV self-sampling and offering flexible appointments as strategies to reach long-term non-attending women in organized cervical screening. J Clin Virol. 2013;58:155–160.

V7-2. Sancho-Garnier H, Tamalet C, Halfon P, Leandri FX, Le Retraite L, Djoufelkit K, Heid P, Davies P, Piana L. HPV self-sampling or the Pap-smear: A randomized study among cervical screening nonattenders from lower socioeconomic groups in France. Int J Cancer. 2013;133:2681−2687.

V7-3. Haguenoer K, Sengchanh S, Gaudy-Graffin C, Boyard J, Fontenay R, Marret H, Goudeau A, Pigneaux de Laroche N, Rusch E, Giraudeau B. Vaginal self-sampling is a cost-effective way to increase participation in a cervical cancer screening programme: a randomised trial. Br J Cancer. 2014;111:2187–2196.

V7-4. Broberg G, Gyrd-Hansen D, Miao Jonasson J, Ryd ML, Holtenman M, Milsom I, Strander B. Increasing participation in cervical cancer screening: Offering a HPV self-test to long-term non-attendees as part of RACOMIP, a Swedish randomized controlled trial. Int J Cancer. 2014;134:2223–2230.

V7-5. Cadman L, Wilkes S, Mansour D, Austin J, Ashdown-Barr L, Edwards R, Kleeman M, Szarewski A. A randomized controlled trial in non-responders from Newcastle upon Tyne invited to return a self-sample for Human Papillomavirus testing versus repeat invitation for cervical screening. J Med Screen. 2015;22:28–37.

V7-6. Giorgi Rossi P, Fortunato C, Barbarino P, Boveri S, Caroli S, Del Mistro A, Ferro A, Giammaria C, Manfredi M, Moretto T, Pasquini A, Sideri M, Tufi MC, Cogo C, Altobelli E; HPV Self-sampling Italian Working Group. Self-sampling to increase participation in cervical cancer screening: an RCT comparing home mailing, distribution in pharmacies, and recall letter. Br J Cancer. 2015;112:667–675.

V7-7. Sultana F, English DR, Simpson JA, Drennan KT, Mullins R, Brotherton JM, Wrede CD, Heley S, Saville M, Gertig DM. Home-based HPV self-sampling improves participation by never-screened and under-screened women: Results from a large randomized trial（iPap）in Australia. Int J Cancer. 2016;139:281–290.

V7-8. Enerly E, Bonde J, Schee K, Pedersen H, Lönnberg S, Nygård M. Self-Sampling for Human Papillomavirus Testing among Non-Attenders Increases Attendance to the Norwegian Cervical Cancer Screening Programme. PLoS One. 2016;11:e0151978.

V7-9. Del Mistro A, Frayle H, Ferro A, Fantin G, Altobelli E, Giorgi Rossi P. Efficacy of self-sampling in promoting participation to cervical cancer screening also in subsequent round.

Prev Med Rep. 2016;5:166–168.

V7-10. Williams D, Hagensee M, Gao R, Barnhill D, Fontham ETH. The accuracy and validity of HPV testing through self-collection with tampons for cervical cancer screening. Transl Cancer Res. 2016;5:S993–S999.

V7-11. Racey CS, Gesink DC, Burchell AN, Trivers S, Wong T, Rebbapragada A. Randomized Intervention of Self-Collected Sampling for Human Papillomavirus Testing in Under-Screened Rural Women: Uptake of Screening and Acceptability. J Women's Health（Larchmt）. 2016;25:489–497.

V7-12. Racey CS, Withrow DR, Gesink D. Self-collected HPV Testing Improves Participation in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-analysis. Can J Public Health. 2013;104:e159–e166.

V7-13. Verdoodt F, Jentschke M, Hillemanns P, Racey CS, Snijders PJ, Arbyn M. Reaching women who do not participate in the regular cervical cancer screening programme by offering self-sampling kits: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. Eur J Cancer. 2015; 51:2375–2385.

V7-14. Musa J, Achenbach CJ, O'Dwyer LC, Evans CT, McHugh M, Hou L, Simon MA, Murphy RL, Jordan N. Effect of cervical cancer education and provider recommendation for screening on screening rates: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017 ;12:e0183924.

V7-15. Viviano M, Catarino R, Jeannot E, Boulvain M, Malinverno MU, Vassilakos P, Petignat P. Self-sampling to improve cervical cancer screening coverage in Switzerland: a randomised controlled trial. Br J Cancer. 2017;116:1382–1388.

8. 精度評価（コルポスコピー）（AF_3）：コルポスコピーによるスクリーニングは可能か。コルポスコピーの精度（感度・特異度）は？

コルポスコピーによるスクリーニングの有効性について、浸潤がんをエンドポイントとした研究は行われていない[V8-1)]。コルポスコピーの精度評価では至適基準設定が困難なことから、正確な感度・特異度を把握することができない[V8-1)]。至適基準は一定ではなく、病理学的診断、経過観察による CIN や浸潤がんの把握、同時期に行う複数検査（細胞診や HPV 検査など）を用いての評価されている。このため、全対象者にコルポスコピーと細胞診を同時に実施している Belinson らと Hovland らの論文[V8-2,3)]のデータを採用した。

Belinson らの研究[V8-2)]のうち、全対象者にコルポスコピーを実施したものは、SPOCCS であった（V8-表）。中国山西省長治市シャンユェン地区の 2,047 人を全対象にし、各種除外項目を検討した後の 1,997 人を分析対象とした横断研究で、除外項目は、妊婦がん既往歴・子宮頸がん放射線治療歴・子宮摘出術既往歴のある者であった。リクルート期間は 1999 年 6 月から 7 月、年齢は 35～45 歳で平均年齢は 39.1±3.16 歳、検査項目は自己採取 HPV 検査、蛍光分光法、細胞診、医療従事者採取 HPV 検査、視診、コルポスコピーで、全対象者に施行し、各検査での感度・特異度・PPV・NPV（陰性反応適中度）を比較していた。また、評価対象となる疾病情報は「CIN2+、3+、がん」であった。詳細な記述はないが検査情報はマスク化され、診断担当は、固定化されていた（米国人 2 人、中国人 5 人の婦人科医）。結果は、検査項目別に、CIN2+の感度・特異度・CIN3+の感度をまとめていた。コルポスコピーの CIN2+の感度は 81%、特異度は 77%、CIN3+の感度は 91%であった。細胞診の CIN2+の感度は 94%、特異度は 78%、CIN3+の感度は 98%であった。HPV の CIN2+の感度は 95%、特異度は 85%、CIN3+の感度は 98%であった

Hovland らの研究[V8-3)]は、コンゴ民主共和国の都市ブカヴの 343 人を全対象にし、各種除外項目を検討した後の 313 人を分析対象とした横断研究で、除外項目は、妊娠中の方・婦人科出血多量の方・子宮摘出術既往歴のある方であった。リクルート期間は 2003 年 11 月から 12 月、年齢は 25～60 歳で平均年齢は 37 歳、検査項目は細胞診、医療従事者採取 HPV 検査、視診、コルポスコピーで、全対象者に施行し、各検査での感度・特異度・PPV・NPV を比較していた（V8-表）。コルポスコピーは、ノルウェイ式を 2 週間集中指導を受けた者が担当した。また、評価対象となる疾病情報は「CIN2+」であった。詳細な記述はないが検査情報はマスク化され、診断担当は、固定化されていた（2 人の婦人科医）。結果は、検査項目別に、感度・特異度・PPV・NPV をまとめていた。コルポスコピーの感度は 78.6%、特異度は 61.3%、PPV は 10.7%、NPV は 98.0%であった。細胞診の感度は 66.7%、特異度は 96.2%、PPV は 47.6%、NPV は 98.2%であった。HPV の感度は 100%、特異度は 85.9%、PPV は 27.6%、NPV は 100%であった。

V8-表. スクリーニング検査におけるコルポスコピー精度

アウトカム	検査法	指標	Belinson 2001 (%)	Hovland 2010 (%)	アウトカム	検査法	指標	Belinson 2001 (%)	Hovland 2010 (%)
CIN2+	細胞診	感度	94	66.7	CIN3+	細胞診	感度	98	-
		特異度	78	96.2			特異度	-	-
		PPV	-	47.6			PPV	-	-
		NPV	-	98.2			NPV	-	-
	HPV検査	感度	95	100.0		HPV検査	感度	98	-
		特異度	85	85.9			特異度	-	-
		PPV	-	27.6			PPV	-	-
		NPV	-	100.0			NPV	-	-
	コルポスコピー	感度	81	78.6		コルポスコピー	感度	91	-
		特異度	77	61.3			特異度	-	-
		PPV	-	10.7			PPV	-	-
		NPV	-	98.0			NPV	-	-

文献

V8-1. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener HG, Herbert A, Daniel J（technical editor）, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second Edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.

V8-2. 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;83:439–444.

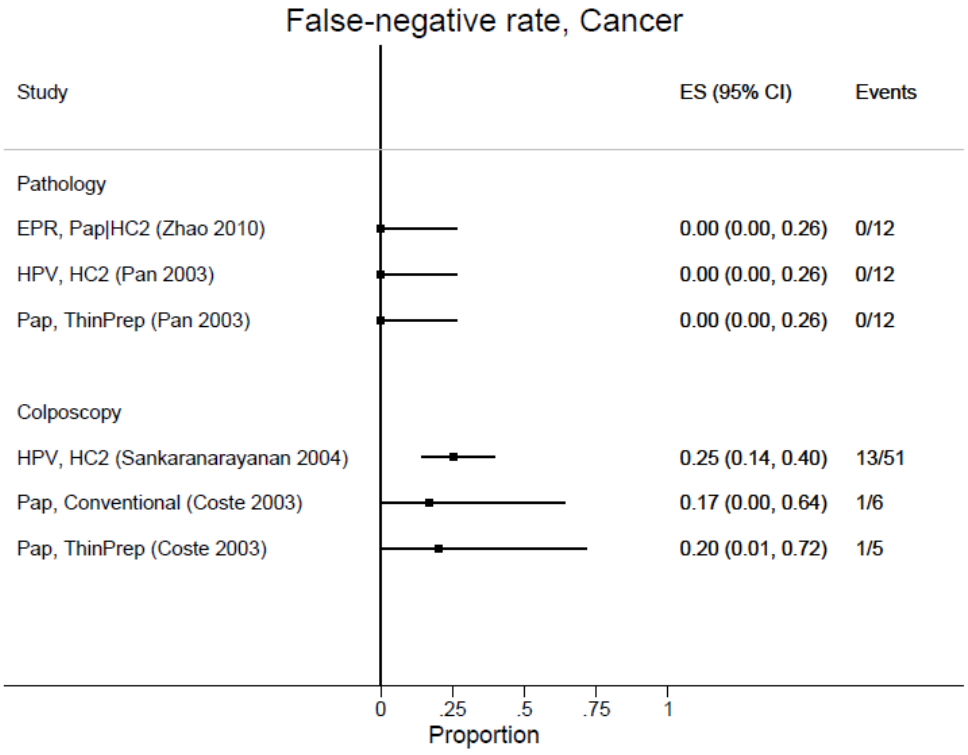
V8-3. Hovland S, Arbyn M, Lie AK, Ryd W, Borge B, Berle EJ, Skomedal H, Kadima TM, Kyembwa L, Billay EM, Mukwege D, Chirimwami RB, Mvula TM, Snijders PJ, Meijer CJ, Karlsen F. A comprehensive evaluation of the accuracy of cervical pre-cancer detection methods in a high-risk area in East Congo. Br J Cancer. 2010;102:957–965.

9. 不利益（偽陰性率）（AF_4）：子宮頸がん検診による浸潤がん偽陰性率はどの方法が高いか。

一般健常者対象検診では浸潤がんが存在するにもかかわらず、スクリーニング検査が陰性で見落としとなること（がんの偽陰性）は対象者にとって不利益となる。がん偽陰性のデータは通常実施される検診アルゴリズムに基づいた観察研究では、検査陰性者はそのまま対象疾患が陰性として扱われるため評価不可能であり、対象者全員に精密検査（少なくともコルポスコピー検査、より厳密にはコルポスコピー時に全員生検）が実施された研究のみが評価可能である。

対象となった研究でがんの偽陰性に関するデータを報告していたのは中国のSPOCCS:Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study（全員にコルポスコピー観察下生検、がん有病率 0.60%）[V9-1,2]、インド（全員にコルポスコピー（コルポスコピー陽性所見者のみ生検）、がん有病率 0.28%）[V9-3]、フランス（全員にコルポスコピー（コルポスコピー陽性所見者のみ生検）、がん有病率 0.34%）[V9-4] から合計 3 件の研究のみであった。がん偽陰性率は点推定値で最高 25%まで報告されていたが（V9-図 1）、浸潤がんの数自体が少ないため、信頼区間も広い。評価可能な研究数は 3 件と少ないため、細胞診、HPV 検査、併用法（どちらか一方でも陽性のものを併用法陽性とした結果）のどのスクリーニング法がより浸潤がんの偽陰性率が高いとの評価は困難であった。

V9-図 1. 偽陰性率の比較



文献

V9-1. Pan Q, Belinson JL, Li L, Pretorius RG, Qiao YL, Zhang WH, Zhang X, Wu LY, Rong SD, Sun YT. A Thin-Layer, Liquid-Based Pap Test for Mass Screening in an Area of China with a High Incidence of Cervical Carcinoma: A Cross-Sectional, Comparative Study. Acta Cytol. 2003;47:45–50..

V9-2. Zhao FH, Zhang WH, Pan QJ, Zhang X, Chen W, Liu B, Ma JF, Hu SY, Qiao YL. A study of cervical cancer screening algorithms. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2010;32:420–424.

V9-3. 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; IARC Multicenter Study Group on Cervical Cancer Prevention in India. ACCURACY OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS TESTING IN PRIMARY SCREENING OF CERVICAL NEOPLASIA: RESULTS FROM A MULTICENTER STUDY IN INDIA. Int J Cancer. 2004;112:341–347.

V9-4. 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. 2003;326:733.

10. 不利益（偽陽性率）（AF_4）：細胞診に比べて、HPV 検査を含む子宮頸がん検診による偽陽性率の割合は増加するか?

偽陽性率は、1－統合特異度として算出可能である。先に提示した感度および特異度のメタアナリシスの結果を用い、検診 1,000 人あたりの真陽性者数と偽陽性者数を比較した（V10-表 1）。

細胞診と比較して、真陽性者数は HPV 検査で 5 人増加、HPV 検査と細胞診の併用法で 7 人増加する。一方、細胞診と比較して、偽陽性者数は HPV 検査で 42 人増加、HPV 検査と細胞診の併用法で 101 人増加する。両者の差は、59 人である。

細胞診と比較し、HPV 検査および HPV 検査と細胞診の併用法では偽陽性者数は明らかに増加する。併用法では、その増数は大きい。

V10-表 1. 真陽性者数と偽陽性者数の比

検診方法	HC2	全 HPV 検査	HC2・細胞診併用	細胞診
統合感度（95%信頼区間）	0.886（0.786–0.945）	0.885（0.802–0.938）	0.985（0.780–0.999）	0.635（0.492–0.760）
統合特異度（95%信頼区間）	0.902（0.872–0.927）	0.904（0.879–0.924）	0.844（0.684–0.932）	0.947（0.915–0.967）
絶対リスク（検診 1,000 人あたりの検査結果）; CIN2+有病率 2.0%				
真陽性（95%信用区間），人	18（16～19）	18（16～19）	20（16～20）	13（10～15）
細胞診との差	5 人増加	5 人増加	7 人増加	Reference
全 HPV 検査との差	—	Reference	2 人増加	—
偽陽性（95%信用区間），人	96（72～125）	94（74～119）	153（67～310）	52（32～83）
細胞診との差	44 人増加	42 人増加	101 人増加	Reference
全 HPV 検査との差	—	Reference	59 人増加	—

11. 不利益（細胞診不適正検体）（AF_4）: 液状検体法による細胞診は、従来法の細胞診に比べ、不適正検体は減少するか？

2008 年に日本に導入されたベセスダシステムでは、子宮頸部細胞診精度管理のため、不適正検体を①上皮細胞の数が少ない標本（従来法では 8,000 個以下、液状検体法では 5,000 個以下）、②炎症細胞や血液で覆われた標本や、細胞が乾燥して観察困難な標本と定義している。

海外の研究では、液状検体法において有意に不適正検体が減少するという報告[V11-1)]がある一方、2006 年の系統的レビューでは液状検体法による不適正検体の発生率の差は-0.17%（IQR-0.98–0.37%）で有意差はなかった[V11-2)]。

日本の子宮頸がん検診における従来法の不適正検体率は、0%[V11-3,4)]から 18.1%[V11-5)]とばらつきが大きいが、研究年が新しいほど不適正検体率は改善する傾向がある。不適正検体率のフィードバックにより採取医の意識の向上[V11-6,7)]や、採取器具が綿棒からブラシに切り替わったことにより[V11-6)]、不適正検体率の改善が見られたという報告がある。

液状検体法の不適正検体率の報告も近年増加している。液状検体法の不適正検体率に関する報告の多くが SurePath®法、採取器具はブラシを用いている。不適正検体率は、0%[V11-8–12)]から 2.3%[V11-5)]と従来法に比べてばらつきが小さい。研究年が新しいほど不適正検体率が改善する傾向がある。

本研究班では、日本からの 17 編の報告をまとめた系統的レビューを実施した。同一の研究対象者に従来法と液状検体法を実施した直接比較デザインと、独立した研究対象集団にそれぞれ従来法と液状検体法を実施した間接比較デザインのデータを示す（V11-図 1）。間接比較デザインでは、従来法の不適正検体率と比較すると液状検体法で有意に低くなった（オッズ比=2.4×10^{-2}, 95%CI:4.5×10^{-3}–0.13; I^2=85%）。しかし、より厳格な直接比較デザインのデータを加えると、統計学的な有意差は認めなかった（オッズ比=3.5×10^{-2}, 95%CI:6.9×10^{-4}–1.7; I^2=98%）[V11-13)]。

日本では従来法の塗抹細胞診が主流であるが、液状検体細胞診の導入や採取器具の統一により、標本作製が均一化・標準化され不適正検体がさらに減少していく可能性がある。

文献

V11-1. 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. 2007;335:28.

V11-2. 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;367:122–132.

V11-3. 藏本 博行, 飯田 萬一, 杉本 直子. 細胞診、コルポ診ならびに内診による婦人科検診 -その有用性についての検証-. 予防医学. 2009;77–83.

V11-4. Kuramoto H, Sugimoto N, Iwami Y, Kato C, Hori M, Iida M. Evaluation of a New Automated Processing System（TACAS™ Pro）for Liquid-Based Procedures. Acta Cytol. 2015;59:207–212.

V11-5. 赤松 節, 姫路 由香里, 長澤 優子, 山田 美弥子, 板垣 由香里, 筑後 千得子, 丸岡 央, 児玉 省二. 子宮頸がん検診標本の適否状況 ：Thinlayer 法と従来法の比較. 日本臨床細胞学会雑誌. 2005;44;63–68.

V11-6. 森村 豊, 千葉 聖子, 荒木 由佳理, 塚原 孝, 佐藤 美賀子, 柴田 眞一, 古川 茂宣, 添田 周, 渡辺 尚文, 藤森 敬也. 検体不適正率の通知による子宮頸がん集団検診の不適正検体の減少. 日本臨床細胞学会雑誌. 2013;52; 330–334.

V11-7. 高野 浩邦, 河西 十九三, 早田 篤子, 立花 美津子, 石塚 康夫, 茂木 真, 小竹 譲, 生水 真紀夫, 佐々木 寛, 田中 忠夫. 子宮頸がん検診へのベセスダシステム 2001 導入による不適正検体の頻度の実際とその推移. 日本臨床細胞学会雑誌. 2011;50;158–162.

V11-8. 芦川 智美, 梅澤 敬, 野村 浩一, 恩田 威一, 神谷 直樹, 山田 恭輔, 岡本 愛光, 落合 和徳, 池上 雅博. サーベックスブラシ ™ を用いた split-sample による BD シュアパス ™ 液状化細胞診と直接塗抹法における標本適否の比較. 日本臨床細胞学会雑誌. 2014;53;89–93.

V11-9. 立花 美津子, 河西 十九三, 黒川 祐子, 大木 洋子, 早田 篤子, 藤澤 武彦, 錦見 恭子, 三橋 暁, 生水 真紀夫. 集団検診における液状化検体細胞診・HPV-DNA 検査併用検診の有効性に関する検討. 日本臨床細胞学会雑誌. 2013;52;545–551.

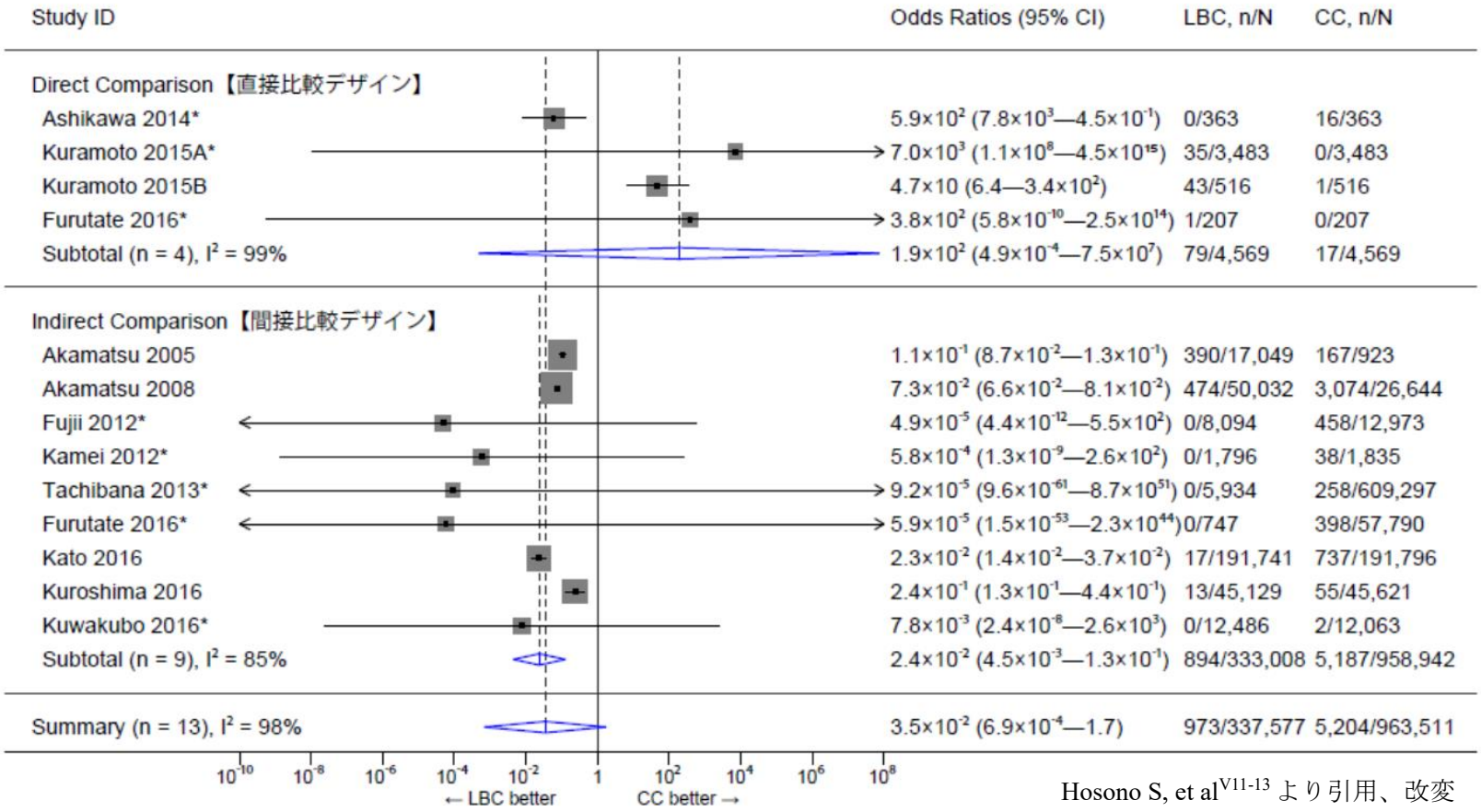
V11-10. 藤井 和晃, 柿田 和宏, 黒田 花菜子, 冨田 優子, 長谷川 利恵, 冨山 眞弓. ベセスダシステム 2001 導入による効果と問題点. 予防医学ジャーナル. 2012;26–29.

V11-11. 亀井 一彦, 矢代 智康, 宮北 誠, 石川 廣記. 子宮頸部細胞診への液状検体処理法の導入とその有用性の検討. 人間ドック. 2012;27;17–22.

V11-12. 黒島 義克, 大竹 賢太郎, 赤嶺 奈月, 青山 肇, 松崎 晶子, 齊尾 征直, 吉見 直己. 沖縄本島中部地区市町村子宮頸がん検診への LBC 全面導入効果. 日本臨床細胞学会雑誌. 2016;55:137–141.

V11-13. Hosono S, Terasawa T, Katayama T, Sasaki S, Hoshi K, Hamashima C. Frequency of unsatisfactory cervical cytology smears in cancer screening of Japanese women: A systematic review and meta-analysis. Cancer Sci. 2018;109:934–943.

V11-図 1. 日本の子宮頸がん検診における従来法（CC）と液状検体法（LBC）の不適正検体率の比較



Hosono S, et al[V11-13] より引用、改変

12. 不利益（過剰診断）（AF_4）：細胞診に比べて、HPV 検査を含む子宮頸がん検診による過剰診断の割合は増加するか？

過剰診断は、「がん検診を行うことで、本来は生命予後には影響しないがんを発見すること。過剰診断により、不必要な精密検査や治療の増加を招く可能性がある」と定義されている[V12-1)]。CIN の一部は浸潤がんに進展するが、その多くは消褪する。従って、より多くの前がん病変を発見することは過剰診断を増加させ、結果として過剰治療を誘発している。ただし、子宮頸がん検診導入時には過剰診断の概念が確立してはいないが、前がん病変である CIN2、CIN3 の治療法はすでに普及している。このため、子宮頸がんについては過剰診断の研究はほとんど進んでおらず、今回抽出されたのは 2 研究に過ぎなかった。

オランダから、MISCAN モデルによる細胞診の子宮頸がん検診の過剰診断推計の報告があった[V12-2)]。Marmot Report の定義に従い、検診実施期間（Individual perspective）と生涯（Lifetime perspective）の両者の過剰診断割合が算出されている（V12-表 1）[V12-2)]。過剰診断の割合は、検診発見がん全体におけるスクリーニングにより余計に見つかった病変の割合である。CIN3 以上の病変を対象とした場合はいずれもほぼ 50%であった。

V12-表 1. モデル研究における過剰診断の推計

Perspective	Lifetime perspective	Individual perspective
診断期間	生涯	検診実施期間
診断数（人）		
検診なしの場合	1,669	
検診発見（人）		
CIN1+	1,138	1,138
CIN2+	1,189	1,189
CIN3+	2,593	2,593
Cervical cancer	748	424
Overdiagnosis rate（%）		
CIN1+	70.6	74.8
CIN2+	63.2	68.0
CIN3+	50.0	55.4

フィンランドで行われている、細胞診を比較対照とした HPV 検査単独法の無作為化比較試験のデータを用いた研究が公表されている（V12-表 2）[V12-3)]。初回検診後 4.5 年間の追跡結果に基づく診断法による感度を推計し、細胞診 0.93（95%CI:0.82–0.98）、HPV 検査単独法 0.87（95%CI:0.74–0.95）と報告している[V12-3)]。CIN3 の過剰診断は、細胞診 20.2（/100,000）、HPV 検査単独法 39.6（/100,000）と、HPV 検査単独法がより高かった。CIN3 以上の病変を

対象とした場合、細胞診の過剰診断は 52.1%、HPV 検査は 69.4%であった。

V12-表 2. フィンランド研究における過剰診断算出

	期待罹患率	中間期がん	CIN3 病変検出率	利益	過剰診断	%
	（/100,000 人年）					
	P0	P1	P3	P0-P1	P3-（P0-P1）	（P3-（P0-P1））/P3
HPV 検査	20.0	2.5	57.1	17.5	39.6	69.4
細胞診	20.0	1.4	38.8	18.6	20.2	52.1

文献

V12-1. Pohl H, Welch HG. The role of Overdiagnosis and Reclassification in the Marked Increase of Esophageal Adenocarcinoma Incidence. J Natl Cancer Inst. 2005; 97:142–146.

V12-2. van Luijt PA, Rozemeijer K, Naber SK, Heijnsdijk EA, van Rosmalen J, van Ballegooijen M, de Koning HJ. The role of pre-invasive disease in overdiagnosis: A microsimulation study comparing mass screening for breast cancer and cervical cancer. J Med Screen. 2016; 23:210–216.

V12-3. Malila N, Leinonen M, Kotaniemi-Talonen L, Laurila P, Tarkkanen J, Hakama M. The HPV test has similar sensitivity but more overdiagnosis than the Pap test--A randomised health services study on cervical cancer screening in Finland. Int J Cancer. 2013;132:2141–2147.

13. 不利益（社会的・心理的不安）（AF_4）: HPV 検査を含む子宮頸がん検診による社会的・心理的不安はあるか？

1）定型スコアリングを用いた調査

子宮頸がん検診には検診に対する羞恥心や不安もあるが、検診結果陽性を受け取った受診者の不安、コルポスコピー検査の心理的負担も考えられる。また、HPV 検査が検診に組み込まれることで、HPV 検査陽性による不必要な検査や社会的・心理的不安が問題となる可能性も高い。近年さまざまな心理尺度を使って、これらの精神的負担や不安を評価した報告がある。

細胞診結果陽性の女性は一般的に不安スコアが高く、一部の女性では抑鬱やパニックを起こしたと報告されている[V13-1）-1,2)]。

ASC-US と LSIL のトリアージ検査と心理的不安を検討した研究もある。細胞診反復・HPV 検査・いずれかを選択可能の 3 アームに無作為化割り付けした前向き研究で、不安に関しては 3 アーム間で有意な差は見られなかった[V13-1）-3)]。

また、コルポスコピー受診者のスクリーニングに特異的な不安スコアは、一般検診受診者と比較して高かった[V13-1）-4,5)]。コルポスコピー受診者は子宮頸がん罹患や性生活に対する不安、将来の生殖に対する不安も抱えているとの報告もある[V13-1）-6,7)]。

英国の ARTISTIC 研究は細胞診陽性や HPV 検査陽性であっても精神的負担や不安に有意差はなく、1 次スクリーニングに HPV 検査が追加されることによる精神的負担は少ないと報告した[V13-1）-8)]。一方、細胞診陽性や CIN と診断された女性は HPV 検査に特異的な不安が強くなる傾向が示された[V13-1）-9)]。

子宮頸がん検診から診断にいたるフローの中で受診者の多くが精神的負担や不安を感じているが、心理的不安をそれぞれの段階で評価するのは大変難しい。HPV 検査に関する報告は 2 研究のみであり、さらなる検討が待たれる。一般的に精神的負担は受診者の特性や重症度等によっても影響を受けると考えられるが、情報源として医療の信頼度は高く[V13-2)]、医療者からの適正な情報提供によって不安が軽減する可能性も大いにある。

文献

V13-1）-1. Gray NM, Sharp L, Cotton SC, Masson LF, Little J, Walker LG, Avis M, Philips Z, Russell I, Whynes D, Cruickshank M, Woolley CM; TOMBOLA group. Psychological effects of a low-grade abnormal cervical smear test result: anxiety and associated factors. Br J Cancer. 2006;94:1253–1262.

V13-1）-2. Thangarajah F, Einzmann T, Bergauer F, Patzke J, Schmidt-Petruschkat S, Theune M, Engel K, Puppe J, Richters L, Mallmann P, Kirn V. Cervical screening program and the psychological impact of an abnormal Pap smear: a self-assessment questionnaire study of 590 patients. Arch Gynecol Obstet. 2016;293:391–398.

V13-1）-3. McCaffery KJ, Irwig L, Turner R, Chan SF, Macaskill P, Lewicka M, Clarke J, Weisberg E, Barratt A. Psychosocial outcomes of three triage methods for the management of borderline abnormal cervical smears: an open randomised trial. BMJ. 2010;340:b4491.
V13-1）-4. Korfage IJ, Essink-Bot ML, Westenberg SM, Helmerhorst T, Habbema JD, van Ballegooijen M. How distressing is referral to colposcopy in cervical cancer screening?: a prospective quality of life study. Gynecol Oncol. 2014;132:142–148.
V13-1）-5. Jerachotechueantaveechai T, Charoenkwan K, Wongpakaran N. Prevalence and Predicting Factors for Anxiety in Thai Women with Abnormal Cervical Cytology Undergoing Colposcopy. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16:1427–1430.
V13-1）-6. Sharp L, Cotton S, Cruickshank M, Gray N, Smart L, Whynes D, Little J; TOMBOLA group. Impact of post-colposcopy management on women's long-term worries: results from the UK population-based TOMBOLA trial. J Fam Plann Reprod Health Care. 2016;42:43–51.
V13-1）-7. Sharp L, Cotton SC, Cruickshank ME, Gray NM, Neal K, Rothnie K, Thornton AJ, Walker LG, Little J; TOMBOLA group. Long-Term Worries after Colposcopy: Which Women Are at Increased Risk? Womens Health Issues. 2015;25:517–527.
V13-1）-8. Kitchener HC, Fletcher I, Roberts C, Wheeler P, Almonte M, Maguire P. The psychosocial impact of human papillomavirus testing in primary cervical screening－a study within a randomized trial. Int J Gynecol Cancer. 2008;18:743–748.
V13-1）-9. Pirotta M, Ung L, Stein A, Conway EL, Mast TC, Fairley CK, Garland S. The psychosocial burden of human papillomavirus related disease and screening interventions. Sex Transm Infect. 2009;85:508–513.

2）質的研究

子宮頸がん検診を受ける際にどのような価値観を持って検査に臨み、検査結果を受け取った際にどのような心理状態に置かれるか、あるいは、どのようなこと（感情や情報）が受診を阻害しているかについて検討する必要がある。英国では National Programe の HPV 検査トリアージ導入に際し、Hendry[V13-2) -1)] らが HPV 検査について、人々がどのような意見を持っているかを検討した。その総説に引用されている論文の後にもいくつかの調査研究が行われている（V13-2）-表 1)。

①HPV 検査に対するポジティブな価値観・感情

HPV 検査にて陰性の結果を知った人は、安心し、幸福に感じ、元気づけられたと回答した[V13-2) -2)]。Waller[V13-2) -3)] らによると、HPV 検査にて一度、陽性の結果を受け取った人（細胞診では陰性）もその後の経過観察で HPV 検査にて陰性と判明すると、喜び、晴れやかな気持ちになり、更なる検査や治療の必要がないことと子宮頸がんのリスクが減少したこと

への安堵感を持つ。また、2 度目は陰性であったことから、現在のパートナーからは感染していないと満足し、自分の免疫力の高さの証拠だと感じる人もいた。さらに、2 度目も陽性の結果を受けた人も、早期発見に繋げたいのでコルポスコピーを早く受けたいという気持ちになる人もいる。Brown L.[V13-2) -4)] によると、Pap smear の結果がわかるまでの不安が続く長い時間を嫌い、Pap smear では HPV の感染の有無がわからないという理由もあり、20 人の参加者の中で、Pap smear のみを選択する人はおらず、全員が HPV 検査、または、Pap smear 用の検体での HPV 検査を希望した。HPV 検査が陽性でも積極的に健康について考え、性感染症の予防に留意するきっかけになると考える人もいた。McCaffery[V13-2) -5)] らの調査では、「HPV 検査が陽性でも、早期治療に繋げられる」とポジティブな考えを持つ人は、Pap smear より HPV 検査を受けたいと考える人が有意に多かった。若年者の中には、「HPV 検査が陽性でも自分の免疫力で排除でき、子宮頸がんにはならないと思う」という人もいた[V13-2) -6)]。「パートナーは優しく協力的で、過去の男性関係について詮索しないであろう」と考える人もいた[V13-2) -7)]。

②HPV 検査に対するネガティブな価値観・感情

McCaffery[V13-2) -8,9)] らの調査によると、HPV 検査陽性の場合、不安やパートナーに対する怒り、失望の念を抱く人もいる。また、パートナーに検査結果を伝えることで、その後にパートナーから拒絶されるのではないかと心配する人もいる。さらに HPV 検査陽性では、その後の子宮がん発症や死を連想して恐ろしいと感じる人もいた[V13-2) -6–10)]。Waller[V13-2) -3)] らによると、HPV 検査にて一度、陽性の結果を受け取った人（細胞診では陰性）が再度、陽性の結果を受け取ると、恐ろしいという気持ちや子宮がんに対する不安を持ち、性行為により感染したという理由から不潔な印象を抱く。また、パートナーが責任を感じるだろうと思う人もいた。さらに、その後のコルポ診に対する恐ろしいという気持ちから、すぐにコルポ診を受けることを避け、次の HPV 検査の機会まで待とうとする心理が働くようである。細胞診にて low-grade と診断された人、あるいは、CIN の治療中である人で HPV 検査陽性であった場合に、恥ずかしさ・困惑・屈辱・後悔・自己非難・不安・心配というようなネガテイブな感情を抱く人が多かった[V13-2) -2)]。

Vanslyke[V13-2) -11)] らの調査では、陽性の結果を受け取ると、残念で、悲しく、どこでどのように感染したのであろうと考えてしまう人もいる。また、Pap smear の検査で痛い思いをしてトラウマになっており似たような検査は受けたくないと思う人もいた。また、陽性の結果を受け取った人への調査では、恐れ、自己非難、無力感、怒りなどの感情を抱く人が多く、今後の出産計画を変更する必要があるのかと心配する人もいた[V13-2) -12)]。細胞診で異常を指摘されたことのない人に「もしも HPV 検査が陽性であったとしたら、どう感じるか？」と尋ねた場合、多くの人がショックを受け、恐ろしいと感じ、当惑するだろうと回答し、パートナーは配偶者一人であるから感染するはずがないと思う人もいた[V13-2) -7)]。

男性への調査では、パートナーが HPV 検査陽性であったとしたら、女性の不貞を疑う人

が多く、怒りや悲しみや女性への非難の感情が湧くという人もいた[V13-2）-10)]。

③まとめ

HPV 検査の導入には、ネガティブな感情ばかりではなく、ポジティブな感情も認められた。ネガティブな感情には必ずしも HPV 検査や感染に関するものではなく、子宮頸がんや精密検査に関するものも含まれていた。一方、パートナーとの関係に関連するネガティブな感情は複数の研究で報告されている。しかし、調査後の受診行動をフォローした研究では、これらの感情は必ずしも検診受信抑制にはつながっていなかった。

HPV 感染が性感染症であり、医師が説明をどのように行うかは難しい面がある。検査が陽性であった場合にネガティブな感情を抱く人が多いことから、十分な配慮が必要である[V13-2）-2)]。検診受診者の不安を軽減し、検診を受けようとする気持ちを支援できるように、正しい知識が伝えられることが重要であることから、伝達する情報の標準化を図るべきである[V13-2）-9)]。

文献

V13-2）-1. Hendry M, Pasterfield D, Lewis R, Clements A, Damery S, Neal RD, Adke R, Weller D, Campbell C, Patnick J, Sasieni P, Hurt C, Wilson S, Wilkinson C. Are women ready for the new cervical screening protocol in England? A systematic review and qualitative synthesis of views about human papillomavirus testing. Br J Cancer. 2012;107:243–254.

V13-2）-2. O'Connor M, Costello L, Murphy J, Prendiville W, Martin CM, O'Leary JJ, Sharp L; Irish Screening Research Consortium（CERVIVA）. 'I don't care whether it's HPV or ABC, I just want to know if I have cancer.' Factors influencing women's emotional responses to undergoing human papillomavirus testing in routine management in cervical screening: a qualitative study. BJOG. 2014;121:1421–1429.

V13-2）-3. Waller J, McCaffery K, Kitchener H, Nazroo J, Wardle J. Women’s experiences of repeated HPV testing in the context of cervical cancer screening: A qualitative study. Psychooncology. 2007;16:196–204.

V13-2）-4. Brown L, Ritvo P, Howlett R, Cotterchio M, Matthew A, Rosen B, Murphy J, Mai V. Attitudes toward HPV testing: interview findings from a random sample of women in Ontario, Canada. Health Care Women Int. 2007;28:782–798.

V13-2）-5. McCaffery KJ, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Barratt A, Lewicka M, Clarke J, Weisberg E. HPV testing versus repeat Pap testing for the management of a minor abnormal Pap smear: Evaluation of a decision aid to support informed choice. Patient Educ Couns. 2008;73:473–481.

V13-2）-6. Kahn JA, Slap GB, Bernstein DI, Tissot AM, Kollar LM, Hillard PA, Rosenthal SL. Personal meaning of human papillomavirus and Pap test results in adolescent and young

adult women. Health Psychol. 2007;26:192–200.

V13-2）-7. Patel H, Moss EL, Sherman SM. HPV primary cervical screening in England: Women's awareness and attitudes. Psychooncology. 2018;27:1559–1564.

V13-2）-8. McCaffery K, Forrest S, Waller J, Desai M, Szarewski A, Wardle J. Attitudes towards HPV testing: a qualitative study of beliefs among Indian, Pakistani, African-Caribbean and white British women in the UK. Br J Cancer. 2003;88:42–46.

V13-2）-9. McCaffery K, Waller J, Nazroo J, Wardle J. Social and psychological impact of HPV testing in cervical screening: a qualitative study. Sex Transm Infect. 2006;82:169–174.

V13-2）-10. Fernandez ME, McCurdy SA, Arvey SR, Tyson SK, Morales-Campos D, Flores B, Useche B, Mitchell-Bennett L, Sanderson M. HPV knowledge, attitudes, and cultural beliefs among Hispanic men and women living on the Texas-Mexico border. Ethn Health. 2009;14:607–624.

V13-2）-11. Vanslyke JG, Baum J, Plaza V, Otero M, Wheeler C, Helitzer DL. HPV and cervical cancer testing and prevention: knowledge, beliefs, and attitudes among Hispanic women. Qual Health Res. 2008;18:584–596.

V13-2）-12. Daley EM, Perrin KM, McDermott RJ, Vamos CA, Rayko HL, Packing-Ebuen JL, Webb C, McFarlane M. The Psychosocial Burden of HPV: A Mixed-method Study of Knowledge, Attitudes and Behaviors among HPV+ Women. J Health Psychol. 2010;15:279–290.

V13-2）-表 1. 質的研究における典型的な感情や価値観の対比

調査時期	著者・出版年	国/対象数	対象	ポジティブ	ネガティブ	その後の影響(含む受診行動)
HPV検査前	McCaffery 2003	英国/71人		安心感	心配・ショック 驚き 恐怖 不快感 パートナーとの関係不安 パートナーへの怒り パートナーからの非難の恐れ	記載なし
	Brown 2007	カナダ/20人		知ることによる安堵感 感染予防への備え	困惑 結果の秘匿 結果が出るまでの不安	細胞診に加え、HPV検査を追加で受診
	McCaffery 2008	オーストラリア/160人		早期治療への期待感	心配 結果が出るまでの不安	94人中61人(65%)がHPV検査を受けることを選択、 33人(35%)がPap smearを選択
	Vanslyke 2008	米国/54人		早期治療への期待感 医師への信頼	検診を受けたくない 子宮頸がんへの恐怖 陽性結果への不安、悲しみ	記載なし
	Fernandez 2009	米国/ 女性11人・男性30人	女性	適切治療への期待感	子宮頸がんによる死の不安 パートナーの反応への不安(貞節疑い)	記載なし
			男性	検査への参加意思	パートナーへの不信(貞節疑い) 女性への非難(怒り、悲しみ)	
HPV検査後	McCaffery 2006	英国/74人	検査陽性	安堵感(多くの人が感染) 家族の支援に感謝	苦痛、不安、失望 困惑、恥辱感 パートナーへの怒り・不信 パートナーへの不信(貞節疑い)	記載なし
			検査陰性	(調査なし)	細胞診の結果陽性で不安	
	Waller 2007	英国/30人	検査陽性	深刻ではない(細胞診陰性) 精検受診希望 情報の重要性理解	コルポスコピーへの不安 困惑、恥辱感 パートナーへの怒り・不信 パートナーへの不信(貞節疑い)	検査(+)群の21人中17人がコルポスコピーを選択、 4人が1年後のHPV検査のリピート受診を希望
			検査陰性	喜び、晴れやか 安堵感(多くの人が感染) 満足感	記載なし	記載なし
	Kahn 2007	米国/100人	検査陽性	自信(免疫力)	性行為への自責 恥辱感、落胆、失望、後悔 パートナーへの秘匿 がんへの不安	記載なし
			検査陰性	安心感 自信(安全な性行動)	不安(がん家系)	
	Daley 2010	米国/206人	検査陽性	連帯感 期待感 悲しくない 健康への関心	恥辱、恐れ 混乱、自己非難、無力感 怒り、ストレス　孤独感 パートナーへの秘匿	パートナーに伝え、心配し泣いた
	O'Connor 2014	アイルランド/27人	検査陽性・陰性	安心、幸福 元気づけられた	不安、心配 恥辱、困惑、屈辱 後悔、自己非難 子宮頸がんへの恐怖	記載なし
HPV検査前・後	Patel 2018	英国/46人	検査結果把握 検査未受診	パートナーへの信頼	ショック、当惑 性行為への後悔、自責の念 パートナーへの不信(貞節疑い) 検査への不快感 細胞診への信頼	記載なし

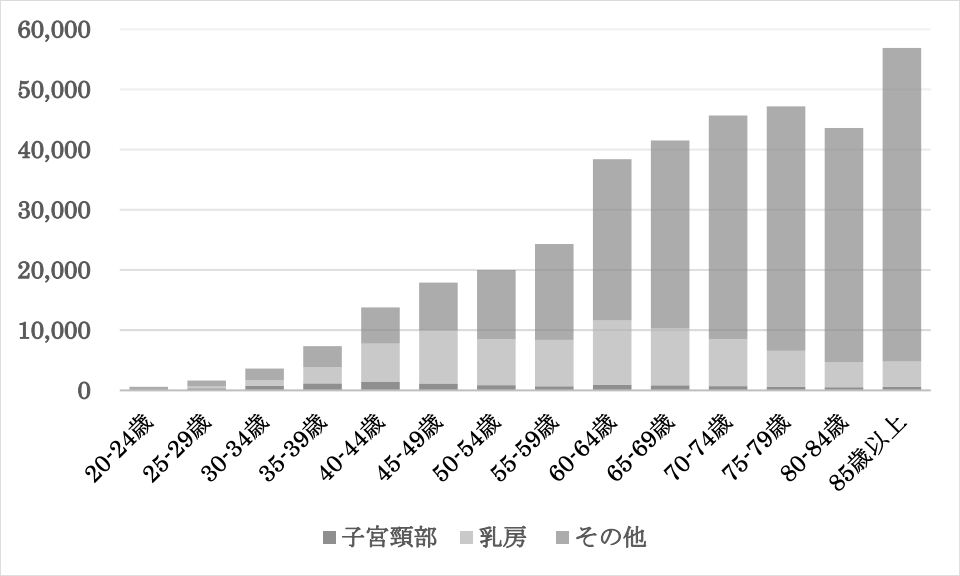
VI. Analytic Framework 外クリニカル・クエスチョン：結果

1. 対象年齢

1)背景

全がんに占める子宮頸がん罹患の割合は、25 歳以降で増加し、25～29 歳では 20.5%を占めている（VI1-図 1)。一方、全がん死亡に占める割合が最も高いのは 30～34 歳であり、20 代における子宮頸がん死亡の割合は 2%以下である（VI1-表 1）[VI1-1,2)]。

VI1-図 1. 女性がん罹患数（2013 年）



年代	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	70～74歳	75～79歳	80～84歳	85 歳以上
全がん数	605	1,637	3,626	7,352	13,778	17,908	20,008	24,319	38,413	41,537	45,682	47,193	43,602	56,912
子宮頸がん数	37	336	760	1,152	1,443	1,131	870	681	919	823	690	577	506	588
子宮頸がん割合（%）	6.12	20.53	20.96	15.67	10.47	6.32	4.35	2.80	2.39	1.98	1.51	1.22	1.16	1.03

VI1-表 1. 子宮頸がん死亡割合（2013 年）

	全年齢	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	70～74歳	75～79歳	80～84歳	85 歳以上
全部位	147,897	72	151	376	886	1,638	2,521	3,907	5,760	10,958	13,116	15,970	21,009	25,506	45,829
子宮頸部	2,656	2	12	53	121	156	210	244	214	293	283	212	246	239	370
子宮頸がん割合（%）	1.80	2.78	7.95	14.10	13.66	9.52	8.33	6.25	3.72	2.67	2.16	1.33	1.17	0.94	0.81

子宮頸がん検診では、全受診者 4,458,799 人のうち、20 代は 9.9%、70 歳以上は 12.2%を占めている。がん発見率のピークは 30～39 歳であり、以降は減少するが、20 代のがん発見率を上回っている。要精検率は 20 代が最も高く、以降は減少する。陽性反応適中度は、20 代が最も低く、加齢とともに増加する（VI1-表 2）[VI1-3)]。

VI1-表 2. 子宮頸がん検診結果（2015 年度）

	総数	20～29歳	30～39歳	40～49歳	50～59歳	60～69歳	70 歳以上
子宮頸がん検診受診者数(人)	4,458,799	440,592	900,648	963,656	707,556	902,348	543,999
年齢別割合（%）	100	9.88	20.2	21.61	15.87	20.24	12.2
要精密検査者数(人)	89,261	17,355	26,857	23,948	10,492	6,782	3,811
要精検率（%）	2.0	3.9	3.0	2.5	1.5	0.8	0.7
発見がん	1,732	97	439	474	260	274	188
がん発見率（%）	0.04	0.02	0.05	0.05	0.04	0.03	0.03
陽性反応適中度	1.94	0.56	1.63	1.98	2.48	4.04	4.93

2）細胞診の対象年齢

①方法

細胞診の対象年齢を検討した論文を抽出し、開始・終了年齢を限定し、その有効性を検討した症例対照研究を抽出した。さらに、要精検率については、AF_1 で HPV 検査の有効性評価を行った無作為化比較試験の結果を参照した。さらに、利益（子宮頸がん死亡率減少効果あるいは浸潤がん罹患率減少効果）と不利益（要精検率）を比較し、対象年齢を検討した。

②開始年齢

20～30 歳の開始年齢を検討したのは英国、カナダ、オーストラリア、スウェーデン、フ

ィンランドの 7 研究であった（VI1-表 3）[VI1-4–10]。症例群は子宮頸がん死亡例と浸潤がん罹患例を対象とした研究があった。

オーストラリア研究とスウェーデン研究は、浸潤がん罹患年齢から遡っての受診について 20 代を一括して検討している。一方、他の研究では、20 代前半と後半を分離して検討した。20 代を一括して検討した 2 研究では、20 代に浸潤がん罹患率減少効果を認めたが、20 代前半と後半を分離した研究では、20 代前半では浸潤がん罹患率減少効果は認められなかった。一方、30 歳以降では有意な結果は得られない場合もあるものの、浸潤がん罹患率減少の傾向を認めている。

VI1-表 3. 開始年齢を検討した症例対照研究

検診開始年齢	研究デザイン	ID	著者	地域			症例群		対照群	検討年齢			症例群			対照群			オッズ比	調整オッズ比	備考
				国	対象年齢	検診間隔	対象抽出条件	総数	総数	対象年齢	年齢起算	診断時年齢	数	検診受診	%	数	検診受診	%			
20歳～		VI1-4. 1421_918	Sasieni	英国	20～69歳	3年	子宮頸がん罹患	4,012	7,889	20～21歳	検診時	25～29歳	46	6	13	70	7	10	1.51 (0.95–2.38)		
		VI1-5. 1421_384	Vicus	カナダ	20～69歳	3年	子宮頸がん死亡	1,052	10,494	20～21歳	診断時	20～24歳（死亡）	9			90			1.122 (0.129–9.75)		
		VI1-5. 1421_384	Vicus	カナダ	20～69歳	3年	子宮頸がん死亡	1,052	10,494	21～24歳	診断時	20～24歳（死亡）	9			90			2.434 (0.479–12.352)		
		VI1-5. 1421_384	Vicus	カナダ	20～69歳	3年	子宮頸がん死亡	1,052	10,494	20～24歳	診断時	25～29歳（死亡）	25			250			1.836 (0.51–6.612)		
		VI1-5. 1421_384	Vicus	カナダ	20～69歳	3年	子宮頸がん死亡	1,052	10,494	20～26歳	診断時	25～29歳（死亡）	25			250			0.38 (0.05–2.904)		
		VI1-4. 1421-918	Sasieni	英国	20～69歳	3年	子宮頸がん罹患	4,012	7,889	22～24歳	検診時	25～29歳	202	117	58	399	227	57	1.11 (0.83–1.50)		
		VI1-5. 1421_384	Vicus	カナダ	20～69歳	3年	子宮頸がん死亡	1,052	10,494	20～29歳	診断時	30～34歳（死亡）	70			700			3.099 (1.607–5.979)		
	症例対照研究	**VI1-6.**	Makkonen	フィンランド	30～60歳	5年	子宮頸がん罹患	284	1,698	＜25歳	検診時	20～30歳	23	8	34	147	54	37	0.98 (0.36–2.70)	1.25 (0.46–3.43)	
		VI1-7. 1421-1024	**Yang**	**オーストラリア**	**20～69歳**	**2年**	**子宮頸がん罹患**	**877**	**2,614**	**20～29歳**	**検診時**	**20～33歳**	**61**			**183**			**0.243 (0.109–0.542)**	**0.141 (0.042–0.480)**	**規則受診**
		VI1-7. 1421-1024	**Yang**	**オーストラリア**	**20～69歳**	**2年**	**子宮頸がん罹患**	**877**	**2,614**	**20～29歳**	**検診時**	**20～33歳**	**61**			**183**			**0.096 (0.038–0.246)**	**0.068 (0.016–0.284)**	**不規則受診**
		VI1-8. 1421-1006	**Andrea**	**スウェーデン**	**23～60歳**	**23～50歳：3年 51～60歳：5年**	**子宮頸がん罹患**	**1230**	**3,124**	**23～29歳**	**診断時**	**21～29歳**	**63**	**26**	**41**	**309**	**189**	**61**	**0.45**		
25歳～		VI1-5. 1421_384	Vicus	カナダ	20～69歳	3年	子宮頸がん死亡	1,052	10,494	25～26歳	診断時	25～29歳（死亡）	25			250			1.577 (0.652–3.814)		
		VI1-6.	Makkonen	フィンランド	30～60歳	5年	子宮頸がん罹患	284	1,698	25～29歳	検診時	25～34歳	58	30	52	311	175	56	0.82 (0.47–1.45)	1.04 (0.60–1.84)	
		VI1-5. 1421_384	Vicus	カナダ	20～69歳	3年	子宮頸がん死亡	1,052	10,494	25～31歳	診断時	30～34歳（死亡）	70			700			1.959 (1.051–3.651)		
		VI1-5. 1421_384	Vicus	カナダ	20～69歳	3年	子宮頸がん死亡	1,052	10,494	25～34歳	診断時	35～39歳（死亡）	91			910			3.183 (1.902–5.328)		
		VI1-10. 1421-657	Lönnberg	フィンランド	30～60歳	5年	子宮頸がん罹患	860	5,282	25～29歳	invitation	25～34歳	29	11	37	154	77	50	0.65	0.95 (0.36–2.49)	セルフセレクション・検診参加
		VI1-9. 1421-566	Lönnberg	フィンランド	30～60歳	5年	子宮頸がん死亡	506	3,036	25～39歳	invitation	25～44歳	35	13	37	211	133	63	0.44	0.70 (0.33–1.48)	セルフセレクション・検診参加
		VI1-5. 1421_384	**Vicus**	**カナダ**	**20～69歳**	**3年**	**子宮頸がん死亡**	**1,052**	**10,494**	**27～34歳**	**診断時**	**30～34歳（死亡）**	**70**			**700**			**0.605(0.367–0.998)**		
30歳～		VI1-4. 1421-918	Sasieni	英国	20～69歳	3年	子宮頸がん罹患	4,012	7,889	30～31歳	検診時	35～39歳	88	12	14	144	16	11	0.79 (0.57–1.11)		
		VI1-6.	Makkonen	フィンランド	30～60歳	5年	子宮頸がん罹患	284	1,698	30～34歳	検診時	30～39歳	83	51	61	558	414	74	0.56 (0.35–0.90)	0.71 (0.44–1.14)	
		VI1-10. 1421_657	Lönnberg	フィンランド	30～60歳	5年	子宮頸がん罹患	860	5,282	30～34歳	invitation	30～39歳	125	50	40	773	422	55	0.54	0.79 (0.53–1.16)	セルフセレクション・検診参加
		VI1-5. 1421_384	Vicus	カナダ	20～69歳	3年	子宮頸がん死亡	1,052	10,494	30～36歳	診断時	35～39歳（死亡）	91			910			0.976 (0.476–2.001)		
		VI1-5. 1421_384	Vicus	カナダ	20～69歳	3年	子宮頸がん死亡	1,052	10,494	30～39歳	診断時	40～44歳（死亡）	131			1,310			1.168 (0.677–2.014)		
		VI1-4. 1421_918	**Sasieni**	**英国**	**20～69歳**	**3年**	**子宮頸がん罹患**	**4,012**	**7,889**	**32～34歳**	**検診時**	**35～39歳**	**346**	**183**	**53**	**842**	**556**	**66**	**0.55 (0.44–0.69)**		
		VI1-5. 1421_384	**Vicus**	**カナダ**	**20～69歳**	**3年**	**子宮頸がん死亡**	**1,052**	**10,494**	**32～39歳**	**診断時**	**35～39歳（死亡）**	**91**			**910**			**0.394 (0.251–0.619)**		
		VI1-5. 1421_384	Vicus	カナダ	20～69歳	3年	子宮頸がん死亡	1,052	10,494	34～39歳	診断時	40～44歳（死亡）	131			1,310			0.784 (0.40–1.532)		
35歳～		**VI1-6.**	Makkonen	フィンランド	30～60歳	5年	子宮頸がん罹患	284	1,698	35～39歳	検診時	35～44歳	90	54	60	559	454	81	0.34 (0.21–0.54)	0.43 (0.27–0.69)	
		VI1-10. 1421_657	Lönnberg	フィンランド	30～60歳	5年	子宮頸がん罹患	860	5,282	35～39歳	invitation	35～44歳	141	61	43	906	529	59	0.5	0.73 (0.50–1.06)	セルフセレクション・検診参加
		VI1-5. 1421_384	**Vicus**	**カナダ**	**20～69歳**	**3年**	**子宮頸がん死亡**	**1,052**	**10,494**	**37～44歳**	**診断時**	**40～44歳（死亡）**	**131**			**1,310**			**0.43 (0.295–0.626)**		

注）太字は有意な結果を示す

③終了年齢

50 歳以上の終了年齢を検討したのはイタリア、英国、カナダ、スウェーデン、フィンランド、米国の 8 研究であった（VI1-表 4）[VI1-5,8–13,17)]。症例群は子宮頸がん死亡例と浸潤がん罹患例を対象とした研究があった。カナダ、フィンランド、スウェーデン、英国の研究は開始年齢とともに、対象年齢を検討している。

50代前半については、以降の子宮頸がん死亡率あるいは浸潤がん罹患率について有意な減少を認めた。50代後半から60代については、一部の研究で優位な結果は認められないものの、一貫して以降の子宮頸がん死亡率あるいは浸潤がん罹患率について減少を認めた。70歳以降の受診については米国の1研究のみであった。本研究では浸潤がん罹患率減少について有意な結果は得られなかったが、対照群のうち子宮全摘出術の可能性がある例を除外した場合には有意な結果となった。

④持続効果

50 歳以降の細胞診の受診は、50 歳未満に比べ浸潤がん罹患率減少効果が長く持続する傾向がある[VI1-4)]。55～69 歳で細胞診を受診した場合、浸潤がん罹患率減少効果は 80～83 歳まで継続するという英国の報告もある[VI1-11)]。フィンランドの研究でも 66～84 歳の浸潤がん罹患率減少には55～64歳での受診が効果的であることが示されている[VI1-10)]。米国の研究では、75～84 歳の浸潤がん罹患率減少に 60～70 代の受診で効果を認めている[VI1-13)]。同様に 65 歳以上でも最大 7 年前までの受診で効果を確認している[VI1-17)]。

⑤要精検率

年齢別要精検率は Finnish trial 無作為化比較試験を参照した（VI1-表 5）。要精検率や陽性反応適中度については、20 代と 30 代に格差が見られた。一方、わが国の要精検率や陽性反応適中度については 50 代と 60 代には大差はなかった。無作為化比較試験でも 50 代から 60 代には、要精検率に大差はない[VI1-14,15,16)]。

⑥まとめ

細胞診について、一部の研究では 20 代において浸潤がん罹患率減少効果が認められたが、20 代前半と後半の効果は識別できなかった。30 歳以降では、子宮頸がん死亡率減少効果あるいは浸潤がん罹患率減少効果がほぼ示されていた。20 代に比べ、30 歳からの開始がより効果的で利益と不利益のバランスが優れている。

終了年齢については、60 代後半までは一貫して子宮頸がん死亡率減少効果あるいは浸潤がん罹患率減少効果が確認された。70 歳以降の研究は 1 研究のみで確定的な結果は得られていない。しかし、50～69 歳の受診で以降の効果も 80 代前半まで期待できる。

従って、利益と不利益のバランスを考慮すれば、60 代すべてをカバーし、69 歳を終了年齢とすることが妥当と考えられる。

VI1-表 4. 終了年齢を検討した症例対照研究

最終検診年齢	研究デザイン	ID	著者	地域			症例群		対照群	検討年齢			症例群			対照群			オッズ比	調整オッズ比	備考
				国	対象年齢	検診間隔	対象抽出条件	総数	総数	受診年齢	年齢起算	診断時年齢	数	検診受診	%	数	検診受診	%			
50歳～	症例対照研究	VI1-5. 1421_384	Vicus	カナダ	20～69歳	3年	子宮頸がん死亡	1,052	10,494	50～59歳	死亡	60～64歳	134			1,333			0.584 (0.291–1.174)		
	症例対照研究	**VI1-11. 1421_404**	**Castañón**	**英国**	**25～64歳**	**3年**	**子宮頸がん罹患**	**1,341**	**2,646**	**50～64歳**	**診断時**	**65～69歳**	**435**	**222**	**51.0**	**859**	**751**	**87.4**	**0.15**		
	症例対照研究	**VI1-11. 1421_404**	**Castañón**	**英国**	**25～64歳**	**3年**	**子宮頸がん罹患**	**1,341**	**2,646**	**50～64歳**	**診断時**	**70～74歳**	**404**	**265**	**65.6**	**807**	**690**	**85.5**	**0.32**		
	症例対照研究	**VI1-11. 1421_404**	**Castañón**	**英国**	**25～64歳**	**3年**	**子宮頸がん罹患**	**1,341**	**2,646**	**50～64歳**	**診断時**	**75～79歳**	**405**	**263**	**64.9**	**798**	**641**	**80.3**	**0.45**		
	症例対照研究	**VI1-11. 1421_404**	**Castañón**	**英国**	**25～64歳**	**3年**	**子宮頸がん罹患**	**1,341**	**2,646**	**50～64歳**	**診断時**	**80～83歳**	**97**	**59**	**60.8**	**182**	**135**	**74.2**	**0.54**		
55歳～		VI1-9. 1421_566	Lönnberg	フィンランド	30～60歳	5年	子宮頸がん死亡	506	3,036	55歳	死亡→ last screen	66～80歳	178	2	1.1	1,068	17	1.6		0.45 (0.09–2.17)	セルフセレクション・検診参加
	症例対照研究	VI1-5. 1421_384	Vicus	カナダ	20～69歳	3年	子宮頸がん死亡	1,052	10,494	55～61歳	死亡	60～64歳	134			1,333			0.647 (0.322–1.301)		
	症例対照研究	VI1-5. 1421_384	Vicus	カナダ	20～69歳	3年	子宮頸がん死亡	1,052	10,494	55～64歳	死亡	65～69歳	131			1,303			0.711 (0.372–1.358)		
	症例対照研究	**VI1-12. 1421_566の Ref13,1421_48の Ref17**	**Zappa**	**イタリア**			**子宮頸がん罹患**	**208**	**832**	**55～64歳**	**診断時**	**60～69歳**	**40**	**11**	**27**	**212**	**54**	**25.5**	**0.22 (0.06–0.83)**		**扁平上皮がん限定**
	症例対照研究	**VI1-5. 1421_384**	**Vicus**	**カナダ**	**20～69歳**	**3年**	**子宮頸がん死亡**	**1,052**	**10,494**	**57～64歳**	**死亡**	**60～64歳**	**134**			**1,333**			**0.449 (0.304–0.663)**		
	症例対照研究	**VI1-13. 1421_48**	**Rosenblatt**	**米国**			**子宮頸がん罹患**	**1,267**	**10,137**	**58～72歳**	**診断時**	**65～74歳**	**328**	**22**	**6.7**	**2,300**	**357**	**15.5**	**0.39 (0.24–0.61)**	**0.24 (0.15–0.37)**	**子宮全摘除術可能性あり対照群から除外**
		VI1-17. 1421_476	**Kamineni**	**米国**			**子宮頸がん死亡**	**69**	**208**	**59～72歳**	**診断時**	**65～79歳**	**39**	**23**	**59.0**	**115**	**103**	**89.6**	**0.16 (0.06–0.40)**		
60歳～		**VI1-8. 1421_1006**	**Andrae**	**スウェーデン**	**23～60歳**	**23～50歳：3年 51～60歳：5年**	**子宮頸がん罹患**	**1,230**	**6,124**	**60歳**	**診断時**	**66歳**	**390**	**32**	**8.2**	**1,940**	**366**	**18.9**	**0.38**		
		VI1-9. 1421_566	**Lönnberg**	**フィンランド**	**30～60歳**	**5年**	**子宮頸がん死亡**	**506**	**3,036**	**60歳**	**死亡→ last screen**	**66～80歳**	**178**	**14**	**7.9**	**1,068**	**138**	**12.9**		**0.41 (0.21–0.78)**	**セルフセレクション・検診参加**
		VI1-10. 1421_657	Lönnberg	フィンランド	30～60歳	5年	子宮頸がん死亡	860	5,282	60歳	死亡→ last screen	71～80歳	134	5	3.7	804	50	6.2		0.43 (0.15–1.23)	セルフセレクション・検診参加
	症例対照研究	**VI1-5. 1421_384**	**Vicus**	**カナダ**	**20～69歳**	**3年**	**子宮頸がん死亡**	**1,052**	**10,494**	**60～66歳**	**死亡**	**65～69歳**	**131**			**1,303**			**0.367 (0.148–0.915)**		
65歳～	症例対照研究	**VI1-9. 1421_566**	**Lönnberg**	**フィンランド**	**30～60歳**	**5年**	**子宮頸がん死亡**	**506**	**3,036**	**65歳**	**死亡→ last screen**	**66～80歳**	**178**	**6**	**3.4**	**1,068**	**73**	**6.8**		**0.38 (0.16–0.90)**	**セルフセレクション・検診参加**
	症例対照研究	**VI1-9. 1421_566**	**Lönnberg**	**フィンランド**	**30～60歳**	**5年**	**子宮頸がん死亡**	**506**	**3,036**	**65歳**	**死亡→ last screen**	**71～80歳**	**134**	**2**	**1.5**	**804**	**42**	**5.2**		**0.24 (0.24–1.00)**	**セルフセレクション・検診参加**
	症例対照研究	**VI1-5. 1421_384**	**Vicus**	**カナダ**	**20～69歳**	**3年**	**子宮頸がん死亡**	**1,052**	**10,494**	**62～69歳**	**死亡**	**65～69歳**	**131**			**1,303**			**0.529 (0.354–0.792)**		
	症例対照研究	VI1-10. 1421_657	Lönnberg	フィンランド	30～60歳	5年	子宮頸がん罹患	860	5,282	65～69歳	invitation	65～74歳	17	8	47.1	87	67	77.0	0.33	0.49 (0.10–2.41)	セルフセレクション・検診参加
	症例対照研究	**VI1-13. 1421_48**	**Rosenblatt**	**米国**			**子宮頸がん罹患**	**1,267**	**10,137**	**68～82歳**	**診断時**	**75～84歳**	**634**	**97**	**15.3**	**5,381**	**1,129**	**21.0**	**0.74 (0.58–0.93)**	**0.44 (0.34–0.55)**	**子宮全摘除術可能性あり対照群から除外**
70歳～	症例対照研究	VI1-13. 1421_48	Rosenblatt	米国			子宮頸がん罹患	1,267	10,137	78～98歳	診断時	85～100歳	305	30	9.8	2,456	334	13.6	0.74 (0.49–1.10)	0.44 (0.29–0.66)	子宮全摘除術可能性あり対照群から除外

注）太字は有意な結果を示す

VI1-表 5. HPV 検査と細胞診の要精検率

方法	スタディ	カットオフ・ポイント	年齢区分									
HPV検査 （+細胞診トリアージ）	FOCAL			25～29歳	30～34歳	35歳以上						
		HPV+		100.7	59.8	19.5						
HPV検査	Finland			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歳以上
		HPV+		24.5	14.9	9.6	6.5	5.2	5.2	5.4	5.0	2.9
HPV検査	Finnish RCT			25～34歳		35～64歳						
				2.6		9.2						
HPV検査	French RCT					35～39歳	40～44歳	45～49歳	50～54歳	55～59歳	60～64歳	65歳以上
		HPV+				22.6	17.1	18.9	16.1	12.7	14.7	20.8
HPV検査	ARTISTIC（1Round）		20～24歳	25～29歳	30～39歳		40～49歳		50～59歳		60～64歳	65～70歳
		HPV+	39.9	27.7	15.2		8.7		6.7		6.1	0.0
HPV検査	ARTISTIC（2Round）		20～24歳	25～29歳	30～39歳		40～49歳		50～59歳		60～64歳	65～70歳
		HPV+	33.3	25.3	12.1		5.6		4.3		4.2	2.9
HPV検査	ARTISTIC（3Round）		20～24歳	25～29歳	30～39歳		40～49歳		50～59歳		60～64歳	65～70歳
		HPV+	28.6	26.3	12.5		7.9		6.4		4.5	7.8
細胞診 （+HPVトリアージ）	FOCAL			25～29歳	30～34歳	35～39歳	40～44歳	45～49歳	50～54歳	55～59歳	60歳以上	
		ASC-US		2.8	0.6	2.1	0.9	2.5	1.3	0.0	0.5	
		LSIL		4.3	5.2	1.8	1.9	1.4	0.6	1.2	0.0	
細胞診	Finland			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歳以上
		ASC-US+		7.8	5.3	5.4	6.8	7.2	6.4	5.2	4.2	4.2
		ASC-H or LSIL		3.5	1.7	1.7	1.3	1.1	0.8	0.6	0.7	0.5
細胞診	Finnish RCT			25～34歳		35～64歳						
		LSIL		1.9		1.0						
細胞診	French RCT					35～39歳	40～44歳	45～49歳	50～54歳	55～59歳	60～64歳	65歳以上
		LSIL				2.7	9.5	8.6	0.0	0.0	5.9	0.0

文献

VI1-1. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」地域がん登録全国推計によるがん罹患データ（1975～2014 年）. http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html. Accessed May 7, 2019.

VI1-2. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」人口動態統計によるがん死亡データ（1958～2016 年）. http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html. Accessed May 7, 2019.

VI1-3. 平成 28 年地域保険・健康増進事業報告. https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450025&tstat=000001030884&cycle=8&tclass1=000001112955&tclass2=000001112960&second2=1. Accessed May 7, 2019.

VI1-4. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. BMJ. 2009:339:b2968

VI1-5. Vicus D, Sutradhar R, Lu Y, Elit L, Kupets R, Paszat L; Investigators of the Ontario Cancer Screening Research Network. The association between cervical cancer screening and mortality from cervical cancer: A population based case-control study. Gynecol Oncol. 2014;133:167–171.

VI1-6. Makkonen P, Heinävaara S, Sarkeala T, Anttila A. Impact of organized and opportunistic Pap testing on the risk of cervical cancer in young women−A case-control study from Finland.Gynecol Oncol. 2017;147:601–606.

VI1-7. 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;19:569–576.

VI1-8. Andrae B, Kemetli L, Sparén P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, Dillner J, Törnberg S. Screening-Preventable Cervical Cancer Risks: Evidence From a Nationwide Audit in Sweden. J Natl Cancer Inst. 2008;100:622–629.

VI1-9. Lönnberg S, Nieminen P, Luostarinen T, Anttila A. Mortality audit of the Finnish cervical cancer screening program. Int J Cancer. 2013;132:2134–2140.

VI1-10. Lönnberg S, Anttila A, Luostarinen T, Nieminen P. Age-Specific Effectiveness of the Finnish Cervical Cancer Screening Programme. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012;21:1354–1361.

VI1-11. Castañón A, Landy R, Cuzick J, Sasieni P. Cervical Screening at Age 50-64 Years and the Risk of Cervical Cancer at Age 65 Years and Older: Population-Based Case Control Study. PLoS Med. 2014;11:e1001585.

VI1-12. Zappa M, Visioli CB, Ciatto S, Iossa A, Paci E, Sasieni P. Lower protection of cytological screening for adenocarcinomas and shorter protection for younger women: the results of a case-control study in Florence. Br J Cancer. 2004;90:1784–1786.

VI1-13. Rosenblatt KA, Osterbur EF, Douglas JA. Case-control study of cervical cancer and gynecologic screening: A SEER-Medicare analysis. Gynecol Oncol. 2016;142:395–400.

VI1-14. Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, Anttila A. Age-Specific Evaluation of Primary Human Papillomavirus Screening vs Conventional Cytology in a Randomized Setting. J Natl Cancer Inst. 2009;101:1612–1623.

VI1-15. Leinonen MK, Nieminen P, Lönnberg S, Malila N, Hakama M, Pokhrel A, Laurila P, Tarkkanen J, Anttila A. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. BMJ. 2012;345:e7789.

VI1-16. Ogilvie GS, van Niekerk DJ, Krajden M, Martin RE, Ehlen TG, Ceballos K, Peacock SJ, Smith LW, Kan L, Cook DA, Mei W, Stuart GC, Franco EL, Coldman AJ. A randomized controlled trial of Human Papillomavirus（HPV）testing for cervical cancer screening: trial design and preliminary results（HPV FOCAL Trial）. BMC Cancer. 2010;10:111.

VI1-17. Kamineni A, Weinmann S, Shy KK, Glass AG, Weiss NS. Efficacy of screening in preventing cervical cancer among older women. Cancer Causes Control. 2013;24:1653–1660.

3）HPV 検査の対象年齢

①方法

AF_1 で抽出した無作為化比較試験がカバーする年齢における浸潤がん罹患率減少効果と要精検率を確認した。さらに、利益（子宮頸がん死亡率減少効果あるいは浸潤がん罹患率減少効果）と不利益（要精検率）を比較し、対象年齢を検討した。

②対象年齢

HPV 検査単独法あるいは細胞診併用法についての無作為化比較試験の対象年齢は研究により異なるが、対象年齢の幅は 20～65 歳である（VI1-表 6）[VI1_3) -1–8)]。このうち、浸潤がん罹患率減少効果が単独で確認できたイタリア研究 NTCC の対象年齢は 25～60 歳[VI1_3) -2)]、子宮頸がん死亡率減少効果が確認できたインド研究の対象年齢は 30～59 歳である[VI1_3) -1)]。

ヨーロッパで行われた 4 件の無作為化比較試験についてはプール解析が行われた。サブ解析として 6 研究で年齢別の検討を行っている[VI1_3) -3–8)]。30 歳未満では浸潤がん罹患率減少効果は確認できなかったが（rate ratio＝0.98, 95%CI:0.19–5.20）、30～34 歳では有意な結果が得られている（rate ratio＝0.36, 95%CI:0.14–0.94）。一方、35～49 歳（rate ratio＝0.64, 95%CI:0.37–1.10）と 50 歳以上（rate ratio＝0.68, 95%CI:0.30–1.52）ではほぼ同等の効果が得られるものの、統計的に有意ではなかった。

③持続効果

HPV 感染率は加齢とともに減少するが、新規感染も同様に減少する。継続感染からの CIN3 以上の病変の発症率に比べ、新規感染からの発症は低く、年齢とともに若干減少する。Kaiser Cohort 研究では 60～64 歳の新規感染率は 1.7%、5 年間の累積 CIN3 以上病変発症率は 3.5%である。

モデル研究では、55 歳時 HPV 感染陰性の子宮頸がん生涯発症率は 1/1,940（0.05%）であった。一方、70 歳まで細胞診を持続し検査陰性の場合の子宮頸がん生涯発症率は 1/1,206（0.08%）だが、HPV 感染陰性であれば生涯発症率は 1/6,525（0.015%）であった。

④年齢別要精検率の比較

フィンランド、フランス、英国、カナダの無作為化比較試験の介入群となっている HPV 検査群について、年齢別の要精検率を比較した（VI1-表 5）。HPV 検査については、25～29 歳、30～34 歳、35～39 歳がすべての研究で明確に区分されているわけではなく、研究ごとに年齢区分は異なる[VI1_3) -9–12]。しかし、概ね 25～29 歳と 30 歳以上では要精検率に大きな開きがある。30～34 歳と 35～39 歳を比べたフィンランドの研究では、35 歳以上でさらに要精検率は減少している。60～64 歳と 35～69 歳では、要精検率が増加する場合と減少する場合がある。しかし、要精検率はいずれも 30 代に比べて低い。

⑤まとめ

HPV 検査による臨床試験は対象年齢が異なるが、有意な結果が得られている NTCC とインド研究の共通対象は 30～59 歳である。HPV 新規感染から CIN3 以上の病変発症率は年代間の差はほとんどないが、60 歳以上の新規感染率は低い。また 55 歳時 HPV 感染陰性の子宮頸がん発症リスクは 70 歳時細胞診陰性時のリスクを下回る。一方、要精検率は 30 歳前後に大きな格差があるが、30 歳前半と後半では大きな差が見られない。従って、HPV 検査陰性による効果の持続と利益と不利益のバランスを考慮すれば、HPV 検査の対象年齢は 30～60 歳が妥当と考えられる。

VI1-表 6. HPV 検査関連無作為化比較試験の対象年齢

HPV検査	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	70～74歳	75～79歳	80歳以上
HPV感染率% (Ishi K, 2004)	21.7	21.7	9.9	9.9	1.9	1.9	11.3	11.3	0	0	0	0	0
子宮頸がん死亡率 (/10万)2015	0.0	0.5	1.6	3.0	3.6	5.1	6.5	6.0	5.5	5.7	7.2	7.0	8.8
子宮頸がん罹患率 (/10万)2012	2.9	13.8	27.8	36.3	27.7	20.7	24.4	19.1	15.1	20.4	13.7	17.2	14.1
子宮頸がん罹患率 (/10万)2012上皮内がん含む	44.8	163.6	166.6	163.2	123.2	97.4	56.0	34.9	26.0	31.5	23.7	22.6	15.1
RCT対象年齢													
NTCC		→	→	→	25～60歳	→	→	→	→				
POBASCAM			→	→	29～56歳	→	→	→					
Swedescreen			→	→									
ARTISTIC	→	→	→	→	20～64歳	→	→	→	→				
Finnish trial		→	→	→	25～65歳	→	→	→	→	→			
Indian trial			→	→	30～59歳	→	→	→	→				
FOCAL		→	→	→	25～65歳	→	→	→	→	→			
HPV評価研究	あり (ARTISTIC)	あり(RCT)	あり(RCT)	あり(RCT)	あり(RCT)	あり(RCT)	あり(RCT)	あり(RCT)	あり(RCT)	なし(細胞診CCSあり)	なし(細胞診CCSあり)	なし(細胞診CCSあり)	なし
HPV浸潤がん減少	あり(メタアナリシス)	あり(メタアナリシス)	あり(メタアナリシス)	あり(メタアナリシス)	あり(メタアナリシス)	あり(メタアナリシス)	あり(メタアナリシス)	あり(メタアナリシス)	あり(メタアナリシス)	不明	不明	不明	不明

文献

VI1_3）-1. 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;360:1385–1394.

VI1_3）-2. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Ghiringhello B, Girlando S, Gillio-Tos A, De Marco L, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Schincaglia P, Zorzi M, Zappa M, Segnan N, Cuzick J; New Technologies for Cervical Cancer screening（NTCC）Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2010;11:249–257.

VI1_3）-3. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkmans NW, Heideman DA, Kenter GG, Cuzick J, Snijders PJ, Meijer CJ. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012;13:78–88.

VI1_3）-4. Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, Bailey A, Albrow R, Roberts C, Desai M, Mather J, Turner A, Moss S, Peto J. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: Extended follow up in the ARTISTIC trial. Eur J Cancer. 2011;47:864–871.

VI1_3）-5. 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;357:1589–1597.

VI1_3）-6. Leinonen MK, Nieminen P, Lönnberg S, Malila N, Hakama M, Pokhrel A, Laurila P, Tarkkanen J, Anttila A. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. BMJ. 2012;345:e7789.

VI1_3）-7. Ogilvie GS, Krajden M, van Niekerk D, Smith LW, Cook D, Ceballos K, Lee M, Gentile L, Gondara L, Elwood-Martin R, Peacock S, Stuart G, Franco EL, Coldman AJ. HPV for cervical cancer screening（HPV FOCAL）: Complete Round 1 results of a randomized trial comparing HPV-based primary screening to liquid-based cytology for cervical cancer. Int J Cancer. 2017;140:440–448.

VI1_3）-8. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, Giorgi-Rossi P, Berkhof J, Peto J, Meijer CJ; International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical

cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet. 2014;383:524–532.

VI1_3）-9. Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, Anttila A. Age-Specific Evaluation of Primary Human Papillomavirus Screening vs Conventional Cytology in a Randomized Setting. J Natl Cancer Inst. 2009;101:1612–1623.

VI1_3）-10. Sancho-Garnier H, Tamalet C, Halfon P, Leandri FX, Le Retraite L, Djoufelkit K, Heid P, Davies P, Piana L. HPV self-sampling or the Pap-smear: A randomized study among cervical screening nonattenders from lower socioeconomic groups in France. Int J Cancer. 2013;133:2681–2687.

VI1_3）-11. Ogilvie GS, van Niekerk DJ, Krajden M, Martin RE, Ehlen TG, Ceballos K, Peacock SJ, Smith LW, Kan L, Cook DA, Mei W, Stuart GC, Franco EL, Coldman AJ. A randomized controlled trial of Human Papillomavirus（HPV）testing for cervical cancer screening: trial design and preliminary results（HPV FOCAL Trial）. BMC Cancer. 2010;10:111.

VI1_3）-12. Kitchener H, Canfell K, Gilham C, Sargent A, Roberts C, Desai M, Peto J; ARTISTIC trial study group. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort through three screening rounds. Health Technol Assess. 2014;18:1–196.

2. 検診間隔

1）細胞診

従来の細胞診の適切な検診間隔を検討するために、IARC Handbooks of Cancer Prevention, 2005[VI2_1) -1)]、および、Meggiolaro らの[VI2_1) -2)] 細胞診に関する最新のメタアナリシス論文に基づき、それぞれ検診間隔として引用されている文献を収集した。

IARC Joint Study[VI2_1) -3)] は、10 施設による国際共同研究であり、5 つのコホート研究（ブリティッシュコロンビア、マニトバ、スウェーデン、ノルウェイ、デンマーク）と、2 つの nested case-control study（アバディーン、アイスランド)、3 つの人口ベースの症例対照研究（トロント、ミラノ、ジュネーブ）からのデータに基づいている。これによると、スクリーニング未受診者を比較対照とした場合、35～64 歳の女性において、細胞診陰性と判定された者の子宮頸がんの発症リスク（相対危険度）は、検診間隔 1 年 0.07（0.04–0.10)、2 年 0.08（0.05–0.13)、3 年 0.13（0.08–0.19)、4 年 0.19（0.13–0.28)、5 年 0.36（0.25–0.53)、6 年 0.28（0.17–0.48)、7～10 年 0.63（0.30–1.67）であった。

オランダで行われた研究[VI2_1) -4)] によると、スクリーニング未受診者を比較対照とした場合、35～64 歳の女性において、細胞診陰性と判定された者の子宮頸がんの発症リスク（相対危険度）は、age period cohort（APC）analysis に基づくと、検診間隔 0～6 か月 0.26（0.18–0.39)、検診間隔 7～12 か月 0.14（0.08–0.23)、1～2 年 0.19（0.13–0.26)、2～4 年 0.33（0.26–0.42)、4～6 年 0.45（0.32–0.64)、6～10 年 0.41（0.25–0.68）であった。

英国で行われた研究[VI2_1) -5)] によると、陰性判定が 1 回もなかった者を比較対照とした場合、20～39 歳の女性において、細胞診陰性と判定された者の子宮頸がんの発症リスク（オッズ比）は、検診間隔 0～1.5 年 0.24（0.16–0.37)、1.5～2.5 年 0.33（0.21–0.51)、2.5～3.5 年 0.67（0.43–1.04）で、これより長い検診間隔では有意差はみられなかった。40～54 歳の女性では、検診間隔 0～1.5 年 0.12（0.08–0.18)、1.5～2.5 年 0.14（0.08–0.22)、2.5～3.5 年 0.25（0.16–0.40)、3.5～4.5 年 0.30（0.18–0.50)、4.5～5.5 年 0.61（0.34–1.09）で、これより長い検診間隔では有意差はみられなかった。55～69 歳の女性においては、検診間隔 0～1.5 年 0.13（0.08–0.22)、1.5～2.5 年 0.13（0.07–0.23)、2.5～3.5 年 0.15（0.08–0.26)、3.5～4.5 年 0.18（0.09–0.34)、4.5～5.5 年 0.28（0.14–0.57)、5.5～6.5 年 0.33（0.14–0.79)、6.5 年以上 0.55（0.27–1.10）であった。

日本で行われた研究[VI2_1) -6)] によると、陰性判定から 5 年以上経過した者を比較対照とした場合、35～79 歳の女性において、細胞診陰性と判定された者の子宮頸がんの発症リスク（オッズ比）は、検診間隔 1 年 0.09（0.055–0.163)、2 年 0.17（0.083–0.335)、3 年 0.67（0.259–1.727)、4 年 0.45（0.125–1.593）であった。

イタリア（フィレンツェ）で行われた研究[VI2_1) -7)] によると、細胞診未受診者を比較対照とした場合、70 歳未満の女性における子宮頸がんの発症リスク（オッズ比）は、前回の細

胞診から 3 年未満 0.25（0.15–0.42）、3～6 年未満 0.34（0.21–0.56）、6 年以上 0.56（0.38–0.82）であった。年齢階層別では、40 歳未満の女性における子宮頸がんの発症リスク（オッズ比）は、前回の細胞診から 3 年未満 0.35（0.13–0.95）、3～6 年未満 0.63（0.26–1.52）、6 年以上 0.83（0.37–1.86）で、40～69 歳の女性における子宮頸がんの発症リスク（オッズ比）は、前回の細胞診から 3 年未満 0.22（0.12–0.42）、3～6 年未満 0.26（0.14–0.48）、6 年以上 0.48（0.31–0.74）で、1～5 年未満でも 0.24（0.14–0.40）であった。

南アフリカ（ケープタウン）で行われた研究[VI2_1) -8)]によると、細胞診未受診者を比較対照とした場合、60 歳未満の女性における子宮頸がんの発症リスク（オッズ比）は、前回の細胞診から 5 年未満 0.3（0.2–0.4）、5～9 年 0.3（0.2–0.4）、10～14 年 0.4（0.3–0.5）、15 年以上 0.5（0.4–0.7）であった。年齢階層別では、未受診者を比較対照とした場合、30 歳未満の女性における子宮頸がんの発症リスク（オッズ比）は 0.7（0.3–2.1）、30～39 歳 0.3（0.2–0.6）、40～49 歳 0.3（0.2–0.4）、50～59 歳 0.3（0.2–0.4）であった。

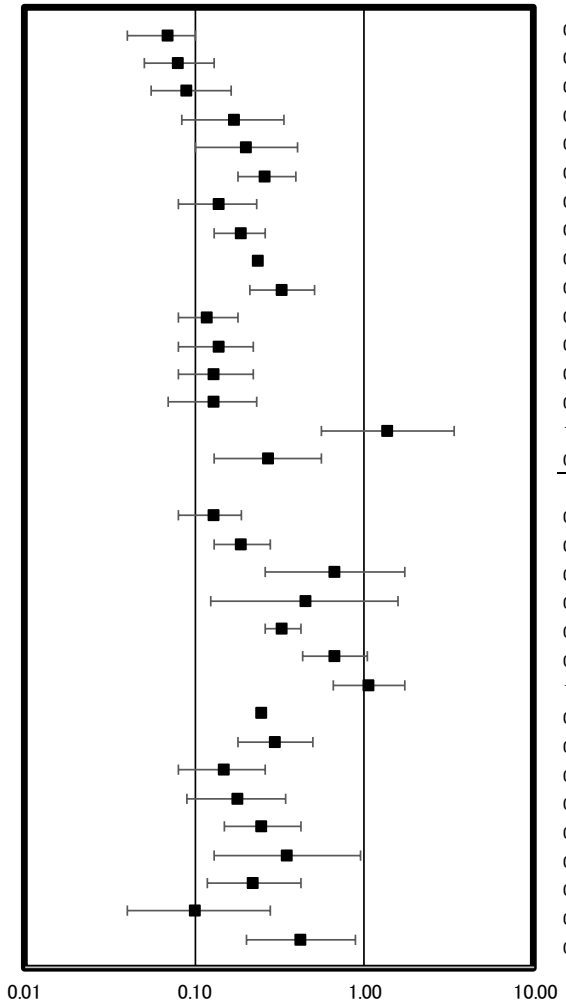
メキシコ（グアダラハラ）で行われた研究[VI2_1) -9)]によると、細胞診未受診者を比較対照とした場合、70 歳未満の女性における子宮頸がんの年齢調整発症リスク（RR）は、前回の細胞診から 1 年以内 0.2（0.1–0.4）、1～5 年 0.2（0.1–0.5）、5 年以上 0.5 （0.3–0.9）であった。

イタリア（トレント）で行われた別の研究[VI2_1) -10)]によると、細胞診未受診者を比較対照とした場合、25～64 歳の女性における子宮頸がんの発症リスク（オッズ比）は、前回の細胞診から 1～3 年 0.10（0.04–0.28）、3 年以上 0.36（0.16–0.77）であった。

タイで行われた hospital-based case-control study[VI2_1) -11)]によると、細胞診未受診者を比較対照とした場合、30～64 歳の女性における子宮頸がんの発症リスク（オッズ比）は、前回の細胞診から 1 年未満 1.38（0.56–3.40）、1～2 年 0.27（0.13–0.56）、3 年以上 0.42（0.20–0.88）であった（ただし、検診目的の細胞診か、診断目的の細胞診かは区別できていない）。

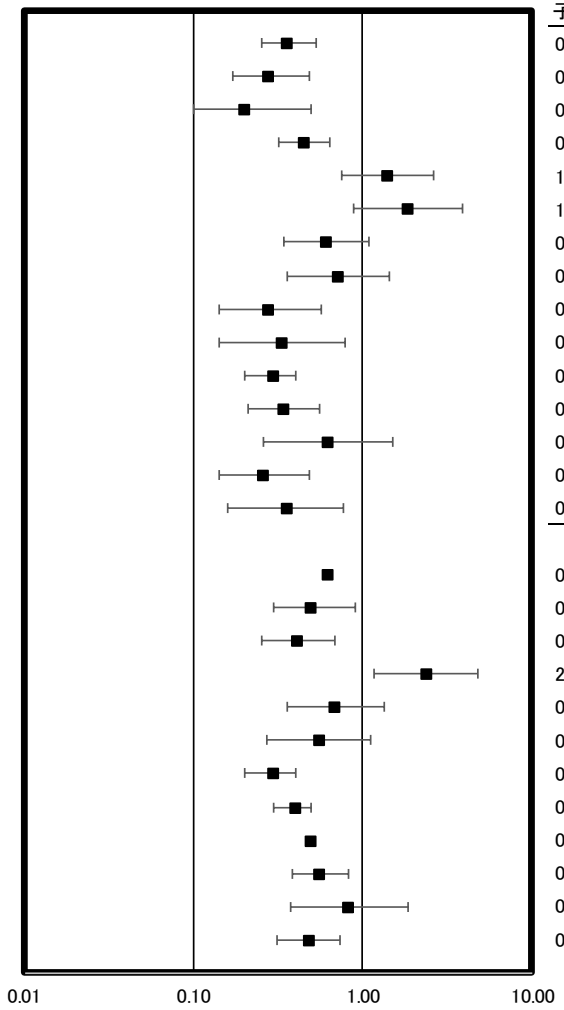
以上より、細胞診未受診者を比較対照とした場合、細胞診による検診間隔は 6 年以上でも有意に子宮頸がんの発症を低下させることが可能と考えられる。ただし、40 歳未満の女性においては、検診間隔 3 年未満であれば、有意に子宮頸がんの発症を低下させることが可能と考えられる。

VI2_1）-図 1. 細胞診未受診者（日本のみ陰性から 5 年以上経過者）を比較対照とした浸潤がん発症のオッズ比（細胞診の検診間隔 ～2 年、～4 年）



子宮頸がん発症オッズ比	研究ID	地域	対象者年齢	検診間隔
				(～約2年)
0.07 (0.04 – 0.10)	(IARC, 1986)	国際共同研究	35歳から64歳	1 y
0.08 (0.05 – 0.13)	(IARC, 1986)	国際共同研究	35歳から64歳	2 y
0.09 (0.06 – 0.16)	(Makino H et al., 1995)	日本	35歳から79歳	1 y
0.17 (0.08 – 0.34)	(Makino H et al., 1995)	日本	35歳から79歳	2 y
0.20 (0.10 – 0.40)	(Jiménez-Pérez M et al., 1999)	メキシコ(グアダラハラ)	70歳未満	<1 y
0.26 (0.18 – 0.39)	(Akker-van Marle M et al., 2003)	オランダ	35歳から64歳	0-0.5 y
0.14 (0.08 – 0.23)	(Akker-van Marle M et al., 2003)	オランダ	35歳から64歳	0.5-1 y
0.19 (0.13 – 0.26)	(Akker-van Marle M et al., 2003)	オランダ	35歳から64歳	1-2 y
0.24 (0.16 – 0.37)	(Sasieni P et al., 2003)	英国	20歳から39歳	0-1.5 y
0.33 (0.21 – 0.51)	(Sasieni P et al., 2003)	英国	20歳から39歳	1.5-2.5 y
0.12 (0.08 – 0.18)	(Sasieni P et al., 2003)	英国	40歳から54歳	0-1.5 y
0.14 (0.08 – 0.22)	(Sasieni P et al., 2003)	英国	40歳から54歳	1.5-2.5 y
0.13 (0.08 – 0.22)	(Sasieni P et al., 2003)	英国	55歳から69歳	0-1.5 y
0.13 (0.07 – 0.23)	(Sasieni P et al., 2003)	英国	55歳から69歳	1.5-2.5 y
1.38 (0.56 – 3.40)	(Kasinpila C et al., 2011)	タイ	30歳から64歳	<1 y
0.27 (0.13 – 0.56)	(Kasinpila C et al., 2011)	タイ	30歳から64歳	1-2 y
				(～約4年)
0.13 (0.08 – 0.19)	(IARC, 1986)	国際共同研究	35歳から64歳	3 y
0.19 (0.13 – 0.28)	(IARC, 1986)	国際共同研究	35歳から64歳	4 y
0.67 (0.26 – 1.73)	(Makino H et al., 1995)	日本	35歳から79歳	3 y
0.45 (0.13 – 1.59)	(Makino H et al., 1995)	日本	35歳から79歳	4 y
0.33 (0.26 – 0.42)	(Akker-van Marle M et al., 2003)	オランダ	35歳から64歳	2-4 y
0.67 (0.43 – 1.04)	(Sasieni P et al., 2003)	英国	20歳から39歳	2.5-3.5 y
1.06 (0.65 – 1.72)	(Sasieni P et al., 2003)	英国	20歳から39歳	3.5-4.5 y
0.25 (0.16 – 0.40)	(Sasieni P et al., 2003)	英国	40歳から54歳	2.5-3.5 y
0.30 (0.18 – 0.50)	(Sasieni P et al., 2003)	英国	40歳から54歳	3.5-4.5 y
0.15 (0.08 – 0.26)	(Sasieni P et al., 2003)	英国	55歳から69歳	2.5-3.5 y
0.18 (0.09 – 0.34)	(Sasieni P et al., 2003)	英国	55歳から69歳	3.5-4.5 y
0.25 (0.15 – 0.42)	(Zappa et al., 2004)	イタリア(フィレンツェ)	70歳未満	<3 y
0.35 (0.13 – 0.95)	(Zappa et al., 2004)	イタリア(フィレンツェ)	40歳未満	<3 y
0.22 (0.12 – 0.42)	(Zappa et al., 2004)	イタリア(フィレンツェ)	40歳から69歳	<3 y
0.10 (0.04 – 0.28)	(Crocetti E et al., 2007)	イタリア(トレント)	25歳から64歳	1-3 y
0.42 (0.20 – 0.88)	(Kasinpila C et al., 2011)	タイ	30歳から64歳	>3 y

VI2_1）-図 2. 細胞診未受診者を比較対照とした浸潤がん発症のオッズ比（細胞診の検診間隔 ～6 年、6 年～）



子宮頸がん発症オッズ比	研究ID	地域	対象者年齢	（～約6年）
0.36 （ 0.25 － 0.53 ）	(IARC, 1986)	国際共同研究	35歳から64歳	5 y
0.28 （ 0.17 － 0.48 ）	(IARC, 1986)	国際共同研究	35歳から64歳	6 y
0.20 （ 0.10 － 0.50 ）	(Jiménez-Pérez M et al., 1999)	メキシコ(グアダラハラ)	70歳未満	1-5 y
0.45 （ 0.32 － 0.64 ）	(Akker-van Marle M et al., 2003)	オランダ	35歳から64歳	4-6 y
1.40 （ 0.75 － 2.62 ）	(Sasieni P et al., 2003)	英国	20歳から39歳	4.5-5.5 y
1.86 （ 0.88 － 3.93 ）	(Sasieni P et al., 2003)	英国	20歳から39歳	5.5-6.5 y
0.61 （ 0.34 － 1.09 ）	(Sasieni P et al., 2003)	英国	40歳から54歳	4.5-5.5 y
0.72 （ 0.36 － 1.43 ）	(Sasieni P et al., 2003)	英国	40歳から54歳	5.5-6.5 y
0.28 （ 0.14 － 0.57 ）	(Sasieni P et al., 2003)	英国	55歳から69歳	4.5-5.5 y
0.33 （ 0.14 － 0.79 ）	(Sasieni P et al., 2003)	英国	55歳から69歳	5.5-6.5 y
0.30 （ 0.20 － 0.40 ）	(Hoffman M et al., 2003)	南アフリカ(ケープタウン)	60歳未満	<5 y
0.34 （ 0.21 － 0.56 ）	(Zappa et al., 2004)	イタリア(フィレンツェ)	70歳未満	3-6 y
0.63 （ 0.26 － 1.52 ）	(Zappa et al., 2004)	イタリア(フィレンツェ)	40歳未満	3-6 y
0.26 （ 0.14 － 0.48 ）	(Zappa et al., 2004)	イタリア(フィレンツェ)	40歳から69歳	3-6 y
0.36 （ 0.16 － 0.77 ）	(Crocetti E et al., 2007)	イタリア(トレント)	25歳から64歳	>3 y
				（約6年～）
0.63 （ 0.30 － 1.67 ）	(IARC, 1986)	国際共同研究	35歳から64歳	7-10 y
0.50 （ 0.30 － 0.90 ）	(Jiménez-Pérez M et al., 1999)	メキシコ(グアダラハラ)	70歳未満	>5 y
0.41 （ 0.25 － 0.68 ）	(Akker-van Marle M et al., 2003)	オランダ	35歳から64歳	6-10 y
2.37 （ 1.16 － 4.85 ）	(Sasieni P et al., 2003)	英国	20歳から39歳	>6.5 y
0.69 （ 0.36 － 1.34 ）	(Sasieni P et al., 2003)	英国	40歳から54歳	>6.5 y
0.55 （ 0.27 － 1.10 ）	(Sasieni P et al., 2003)	英国	55歳から69歳	>6.5 y
0.30 （ 0.20 － 0.40 ）	(Hoffman M et al., 2003)	南アフリカ(ケープタウン)	60歳未満	5-9 y
0.40 （ 0.30 － 0.50 ）	(Hoffman M et al., 2003)	南アフリカ(ケープタウン)	60歳未満	10-14 y
0.50 （ 0.40 － 0.70 ）	(Hoffman M et al., 2003)	南アフリカ(ケープタウン)	60歳未満	>15 y
0.56 （ 0.38 － 0.82 ）	(Zappa et al., 2004)	イタリア(フィレンツェ)	70歳未満	>6 y
0.83 （ 0.37 － 1.86 ）	(Zappa et al., 2004)	イタリア(フィレンツェ)	40歳未満	>6 y
0.48 （ 0.31 － 0.74 ）	(Zappa et al., 2004)	イタリア(フィレンツェ)	40歳から69歳	>6 y

文献

VI2_1）-1. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol 10, Cervix Cancer Screening, International Agency for Research on Cancer, Lyon. 2005:175–180.

VI2_1）-2. Meggiolaro A, Unim B, Semyonov L, Miccoli S, Maffongelli E, La Torre G. The role of Pap test screening against cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Ter. 2016;167:124–139.

VI2_1）-3. IARC Working Group on evaluation of cervical cancer screening programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. Br Med J（Clin Res Ed）. 1986;293:659–664.

VI2_1）-4. van den Akker-van Marle ME, van Ballegooijen M, Habbema JD. Low risk of cervical cancer during a long period after negative screening in the Netherlands. Br J Cancer. 2003;88:1054–1057.

VI2_1）-5. Sasieni P, Adams J, Cuzick J. Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. Br J Cancer. 2003;89:88–93.

VI2_1）-6. 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;175:171–178.

VI2_1）-7. Zappa M, Visioli CB, Ciatto S, Iossa A, Paci E, Sasieni P. Lower protection of cytological screening for adenocarcinomas and shorter protection for younger women: the results of a case-control study in Florence. Br J Cancer. 2004;90:1784–1786.

VI2_1）-8. Hoffman M, Cooper D, Carrara H, Rosenberg L, Kelly J, Stander I, Williamson AL, Denny L, du Toit G, Shapiro S. Limited Pap screening associated with reduced risk of cervical cancer in South Africa. Int J Epidemiol. 2003;32:573–577.

VI2_1）-9. Jiménez-Pérez M, Thomas DB. HAS THE USE OF PAP SMEARS REDUCED THE RISK OF INVASIVE CERVICAL CANCER IN GUADALAJARA, MEXICO? Int J Cancer 1999;82:804–809.

VI2_1）-10. Crocetti E, Battisti L, Betta A, Palma PD, Paci E, Piffer S, Pojer A, Polla E, Zappa M. The cytological screening turned out effective also for adenocarcinoma: a population-based case-control study in Trento, Italy. Eur J Cancer Prev. 2007;16:564–567.

VI2_1）-11. Kasinpila C, Promthet S, Vatanasapt P, Sasieni P, Parkin DM. Evaluation of the nationwide cervical screening programme in Thailand: a case-control study. J Med Screen. 2011;18:147–153.

2）HPV 検査

リスク予測で抽出した研究をベースとして、HPV 検査の適切な検診間隔を検討するために、CIN3+の累積発症リスクについて、2 ラウンド以上の追跡結果があり、細胞診単独法、HPV 検査単独法、細胞診・HPV 検査併用法の 3 群の比較が可能で、各群の人数が把握できる論文を選択した。初回検査陰性（異常なし）に限定した場合、細胞診検診群の 2 ラウンド目までの累積罹患率を基準とし、HPV 検診群で同等の累積罹患率となる年数を検討した。

米国で行われた研究（Kaiser Permanente Northern California、30 歳以上、331,818 人）[VI2_2)-1)] に基づいて、ベースライン時の検査で発見された CIN3+の数を除外して、CIN3+へと新規に進展する割合を推計した（VI2_2）-図 1)。その結果、1 年あたりの CIN3+発症リスクは、細胞診陰性が 0.070%（0.061–0.080）、HPV 陰性が 0.032%（0.026–0.039）、細胞診陰性/HPV 陰性が 0.032% （0.026–0.039）であった。また、現在の検診間隔である 2 年後の細胞診の CIN3+発症リスクは、細胞診陰性が 0.140%（0.0178–0.0196）であった。この値を基準として、HPV 検査の導入により同等の発症リスクとなる検診間隔を検討した結果、HPV 陰性の 4 年後の CIN3+発症リスクは 0.128%（0.0238–0.0276）、細胞診陰性/HPV 陰性の 4 年後の CIN3+発症リスクは 0.126% （0.0239–0.0278）であった。以上より、HPV 検査導入により HPV 陰性、または、細胞診陰性/HPV 陰性と判定された者について、検診間隔を 2 年から 4 年（2 倍）に伸ばすことが可能であると考えられた。

スウェーデンで行われた研究[VI2_2) -2)] に基づいて、ベースライン時の検査で発見された CIN3+の数を除外して、CIN3+へと新規に進展する割合を推計した（VI2_2）-図 2)。その結果、1 年あたりの CIN3+発症リスクは、細胞診陰性が 0.115%（0.061–0.197）、HPV 陰性が 0.043%（0.013–0.104）、細胞診陰性/HPV 陰性が 0.041%（0.011–0.103）であった。また、現在の検診間隔である 2 年後の細胞診の CIN3+発症リスクは、細胞診陰性が 0.231%（0.394–0.123）で、HPV 検査導入による HPV 陰性の 5 年後の CIN3+発症リスクは 0.215%（0.064–0.521）、細胞診陰性/HPV 陰性の 5 年後の CIN3+発症リスクは 0.204%（0.056–0.515）であった。以上より、HPV 検査導入により HPV 陰性、または、細胞診陰性/HPV 陰性と判定された者について、検診間隔を 2 年から 5 年（2.5 倍）に伸ばすことが可能であると考えられた。

オランダで行われた研究（POBASCAM、29～61 歳、43,339 人）[VI2_2) -3)] の初回検査陰性群に基づいて、CIN3+へと新規に進展する割合を推計した（VI2_2）-図 3)。その結果、1 年あたりの CIN3+発症リスクは、細胞診陰性が 0.077%（0.049–0.114）、HPV 陰性が 0.043%（0.023–0.073）、細胞診陰性/HPV 陰性が 0.038%（0.019–0.067）であった。また、現在の検診間隔である 2 年後の細胞診の CIN3+発症リスクは、細胞診陰性が 0.153%（0.098–0.228）で、HPV 検査導入による HPV 陰性の 4 年後の CIN3+発症リスクは 0.171%（0.091–0.293）、細胞診陰性/HPV 陰性の 4 年後の CIN3+発症リスクは 0.151%（0.075–0.269）であった。以上より、HPV 検査導入により HPV 陰性、または、細胞診陰性/HPV 陰性と判定された者について、検診間隔を 2 年から 4 年（2 倍）に伸ばすことが可能であると考えられた。

米国（ニューメキシコ州）で行われた研究（47,541 人）[VI2_2) -4)] では、3 年間の CIN3+累

積発症リスク（ベースライン時検査で発見された CIN3+の数を含む）が報告されている（VI 2_2）-図 4）。これに基づくと、1 年あたりの CIN3+発症リスクは、細胞診陰性が 0.086%（0.058–0.124）、HPV 陰性が 0.033%（0.015–0.062）、細胞診陰性/HPV 陰性が 0.023%（0.008–0.053）であった。また、現在の検診間隔である 2 年後の細胞診の CIN3+発症リスクは、細胞診陰性が 0.173%（0.116–0.248）で、HPV 検査導入による HPV 陰性の 5 年後の CIN3+発症リスクは 0.163%（0.075–0.310）、細胞診陰性/HPV 陰性の 7 年後の CIN3+発症リスクは 0.162%（0.053–0.373）であった。以上より、HPV 検査導入により HPV 陰性と判定された者については検診間隔を 2 年から 5 年（2.5 倍）、細胞診陰性/HPV 陰性と判定された者については検診間隔を 2 年から 7 年（3.5 倍）に伸ばすことが可能であると考えられた。

ヨーロッパ 6 か国で行われた研究（joint European cohort、ドイツ ハノーファー/テュービンゲン 30 歳以上、スウェーデン 32～38 歳、デンマーク 20～29 歳、英国 35 歳以上、フランス年齢制限なし、スペイン一般人口、24,295 人）[VI2_2) -5)] では、6 年間の CIN3+累積発症リスク（ベースライン時検査で発見された CIN3+の数を含む）が報告されている（VI2_2）-図 5）。これに基づくと、1 年あたりの CIN3+発症リスクは、細胞診陰性が 0.162%（0.114–0.224）、HPV 陰性が 0.045%（0.021–0.084）、細胞診陰性/HPV 陰性が 0.047%（0.022–0.087）であった。また、現在の検診間隔である 2 年後の細胞診の CIN3+発症リスクは、細胞診陰性が 0.324%（0.229–0.447）で、HPV 検査導入による HPV 陰性の 7 年後の CIN3+発症リスクは 0.315%（0.148–0.586）、細胞診陰性/HPV 陰性の 7 年後の CIN3+発症リスクは 0.327%（0.153–0.607）であった。以上より、HPV 検査導入により HPV 陰性、または、細胞診陰性/HPV 陰性と判定された者について、検診間隔を 2 年から 7 年（3.5 倍）に伸ばすことが可能であると考えられた。

英国で行われた研究（ARTISTIC、20～64 歳、8,873～24,510 人）[VI2_2) -6)] では、6 年間の CIN3+累積発症リスク（ベースライン時検査で発見された CIN3+の数を含む）が報告されている（VI2_2）-図 6）。これに基づくと、1 年あたりの CIN3+発症リスクは、細胞診陰性が 0.105%（0.066–0.159）、HPV 陰性が 0.047%（0.022–0.087）、細胞診陰性/HPV 陰性が 0.038%（0.015–0.079）であった。また、現在の検診間隔である 2 年後の細胞診の CIN3+発症リスクは、細胞診陰性が 0.210%（0.133–0.317）で、HPV 検査導入による HPV 陰性の 5 年後の CIN3+発症リスクは 0.233%（0.109–0.435）、細胞診陰性/HPV 陰性の 6 年後の CIN3+発症リスクは 0.230%（0.093–0.471）であった。この研究結果から、HPV 検査導入により HPV 陰性と判定された者については検診間隔を 2 年から 5 年（2.5 倍）、細胞診陰性/HPV 陰性と判定された者については検診間隔を 2 年から 6 年（3 倍）に伸ばすことが可能であると考えられた。

以上より、HPV 検査で陰性と判定された者、および、細胞診・HPV 検査ともに陰性と判定された者について、検診間隔を 2 倍から 3.5 倍に延長することが可能と考えられる。

VI2_2）-表 1. CIN3+への進展リスク

Study	検診間隔	ベースライン結果	CIN3+への進展リスク(%)						
			1年	2年	3年	4年	5年	6年	7年
Kaiser Permanente Northern California	2年	細胞診(-)	0.070	***0.140***					
		HPV(-)	0.032			***0.128***			
		細胞診(-)/HPV(-)	0.032			***0.126***			
Swedescreen	2年	細胞診(-)	0.115	***0.231***					
		HPV(-)	0.043				***0.215***		
		細胞診(-)/HPV(-)	0.041				***0.204***		
POBASCAM	2年	細胞診(-)	0.077	***0.153***					
		HPV(-)	0.043			***0.171***			
		細胞診(-)/HPV(-)	0.038			***0.151***			
New Mexico	2年	細胞診(-)	0.086	***0.173***					
		HPV(-)	0.033				**0.163**		
		細胞診(-)/HPV(-)	0.023						**0.162**
Joint Europe	-	細胞診(-)	0.162	***0.324***					
		HPV(-)	0.045						**0.315**
		細胞診(-)/HPV(-)	0.047						**0.327**
ARTISTIC	-	細胞診(-)	0.105	***0.210***					
		HPV(-)	0.047				***0.233***		
		細胞診(-)/HPV(-)	0.038					***0.230***	

文献

VI2_2）-1. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, Demuth F, Schiffman M, Wacholder S, Castle PE. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. Lancet Oncol. 2011;12:663–672.

VI2_2）-2. Elfström KM, Smelov V, Johansson AL, Eklund C, Nauclér P, Arnheim-Dahlström L, Dillner J. Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial. BMJ. 2014;348:g130.

VI2_2）-3. Dijkstra MG, van Zummeren M, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Helmerhorst TJ, Snijders PJ, Meijer CJ, Berkhof J. Safety of extending screening intervals beyond five years in cervical screening programmes with testing for high risk human papillomavirus: 14 year follow-up of population based randomised cohort in the Netherlands. BMJ. 2016;355:i4924.

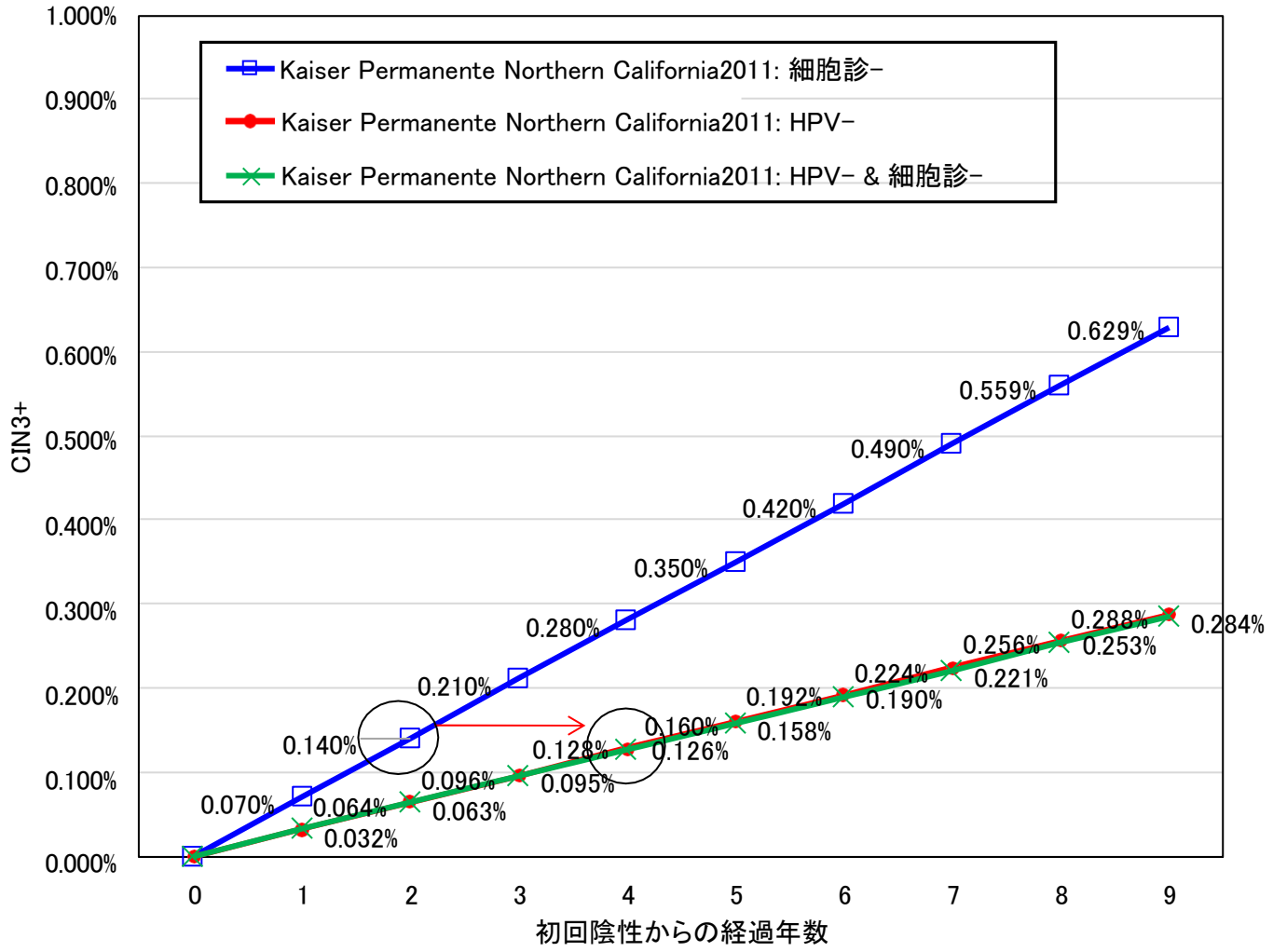
VI2_2）-4. Wheeler CM, Hunt WC, Cuzick J, Langsfeld E, Robertson M, Castle PE; New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. The influence of type-specific human papillomavirus infections on the detection of cervical precancer and cancer : A population-based study of opportunistic cervical screening in the United States. Int J Cancer. 2014;135:624–634.

VI2_2）-5. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, de Sanjose S, Naucler P, Lloveras B, Kjaer S, Cuzick J, van Ballegooijen M, Clavel C, Iftner T. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. BMJ. 2008;377:a1754.

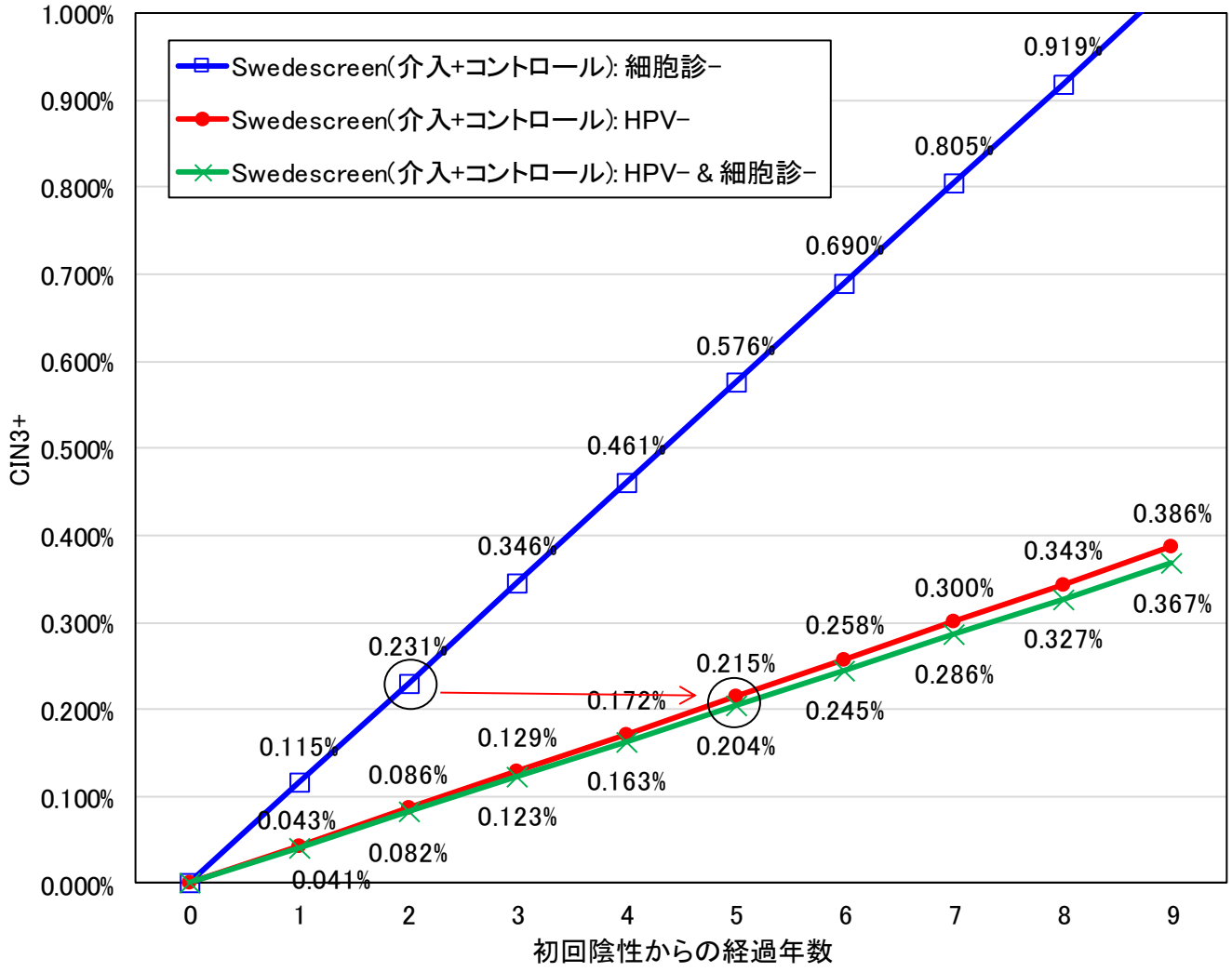
VI2_2）-6. Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, Bailey A, Albrow R, Roberts C, Desai M, Mather

J, Turner A, Moss S, Peto J. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: extended follow up in the ARTISTIC trial. Eur J Cancer. 2011;47:864–871.

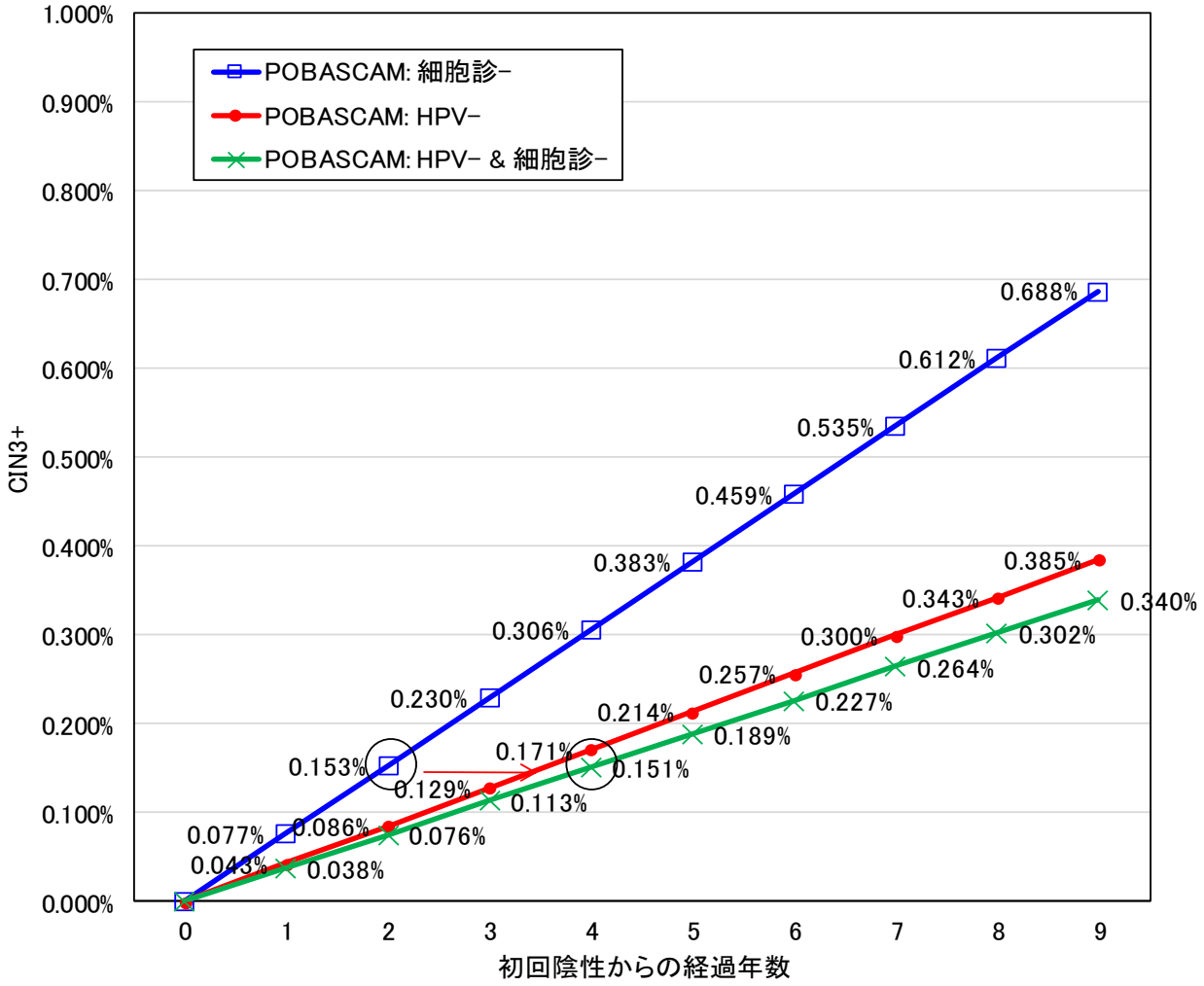
VI2_2）-図 1. 初回判定陰性者の CIN3+累積進展リスクによる検診間隔の検討:米国 Kaiser Permanente Northern California 研究の結果（30 万人、5 年追跡、HPV の検診間隔 4 年に延長可能）



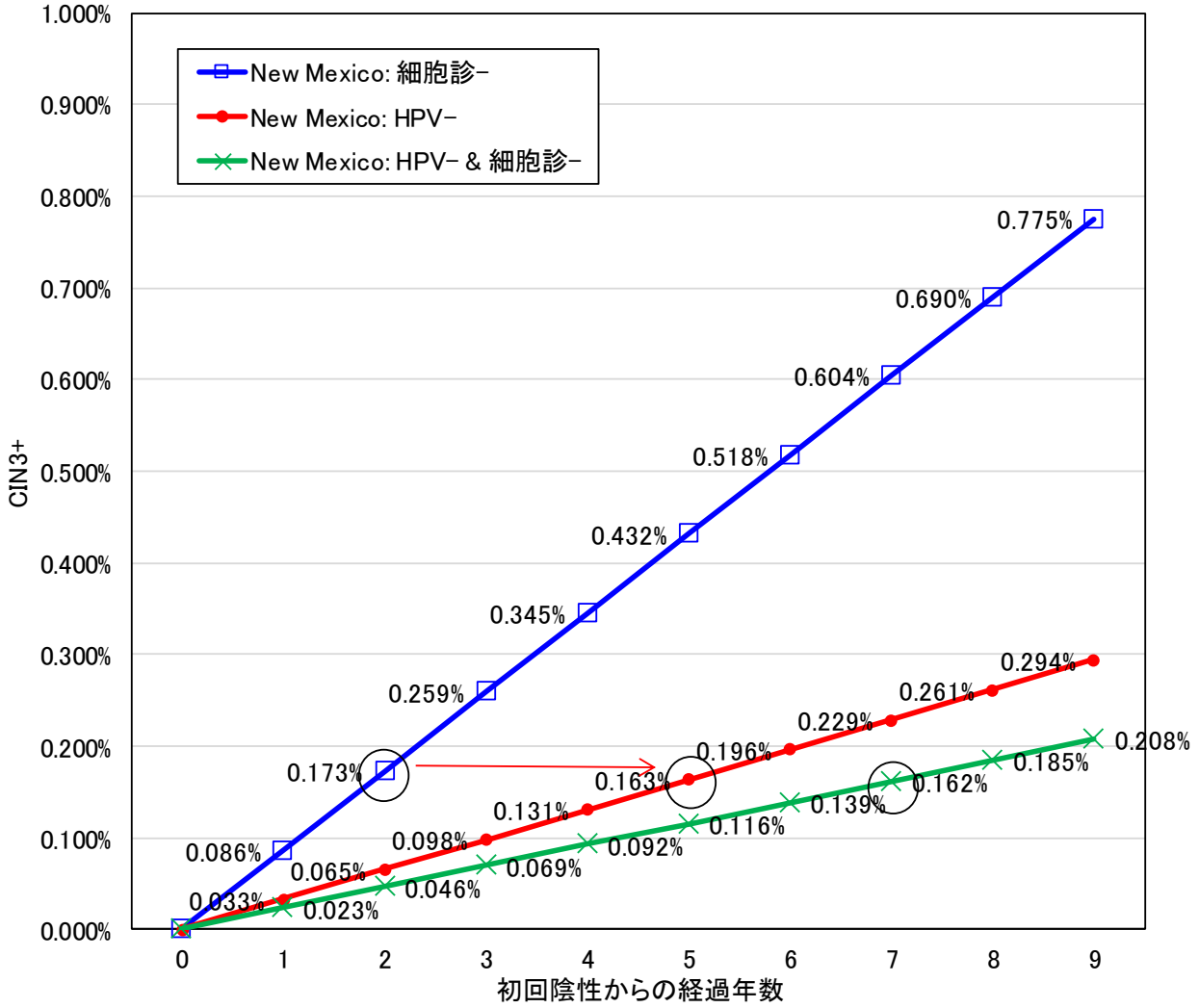
VI2_2）-図 2. 初回判定陰性者の CIN3+累積進展リスクによる検診間隔の検討:スウェーデンの結果（1 万 2 千人、13 年追跡、HPV の検診間隔 5 年に延長可能）



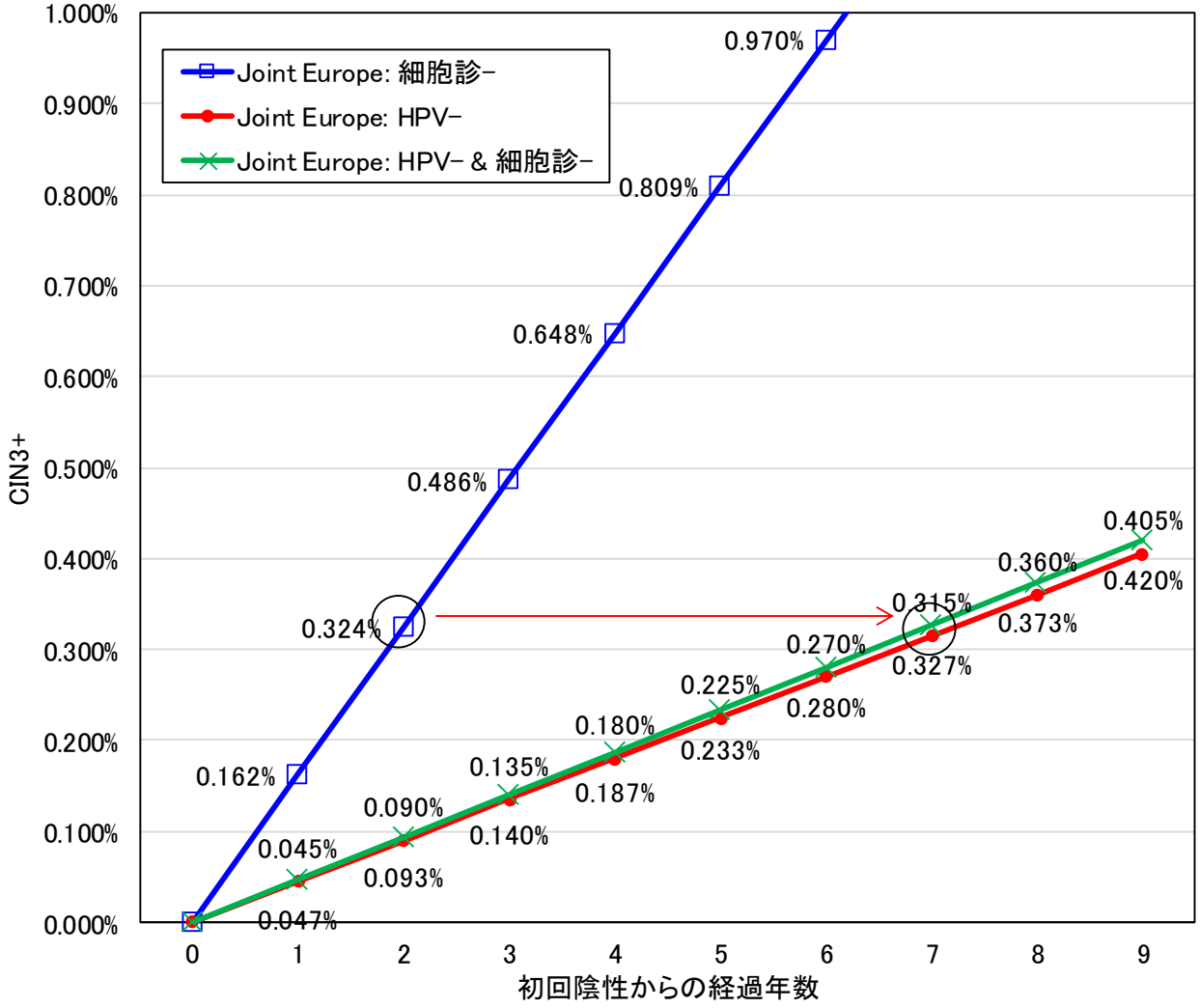
VI2_2）-図 3. 初回判定陰性者の CIN3+累積進展リスクによる検診間隔の検討:オランダ POBASCAM の結果（4 万 3 千人、14 年追跡、HPV の検診間隔 4 年に延長可能）



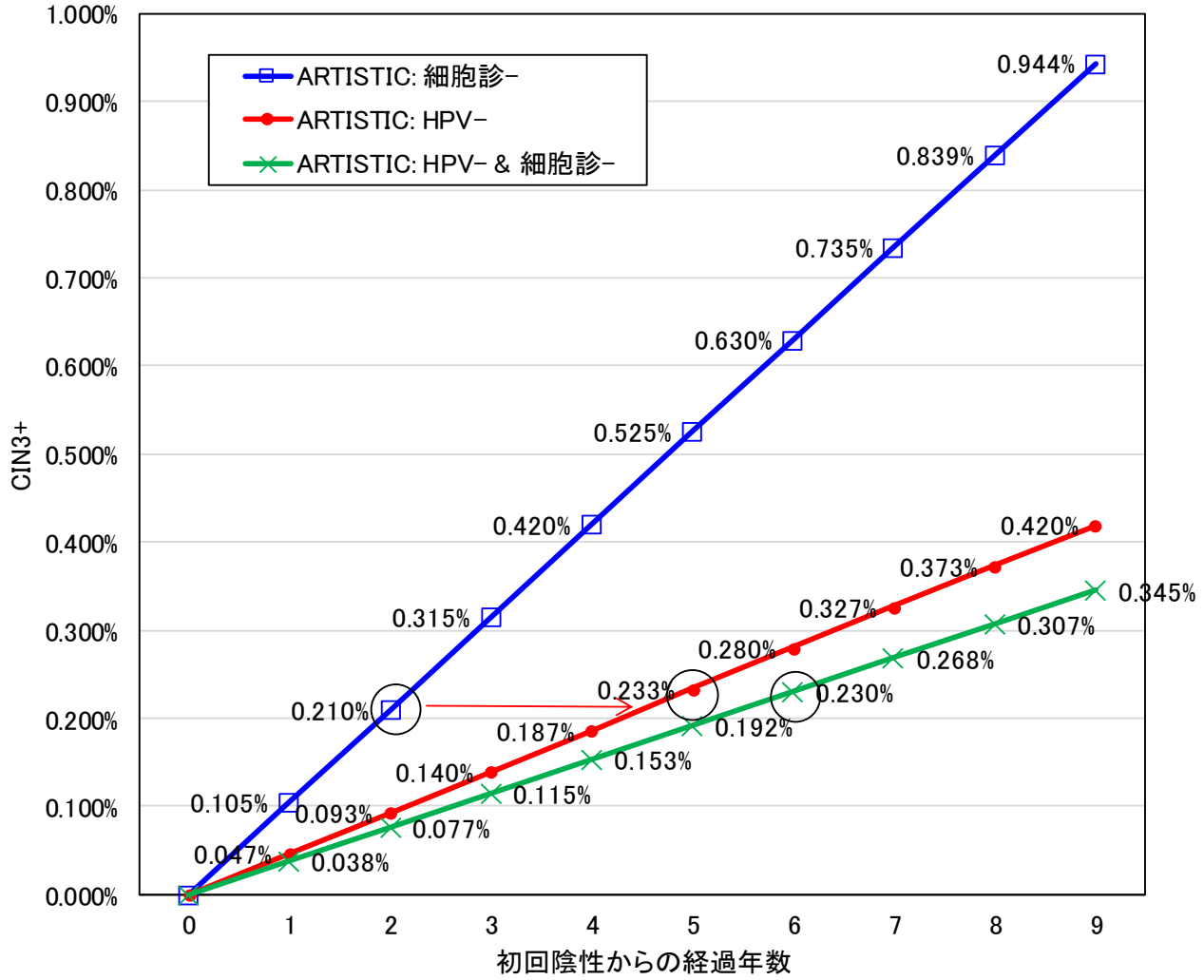
VI2_2）-図 4. 初回判定陰性者の CIN3+累積進展リスクによる検診間隔の検討:米国ニューメキシコ州の結果（4 万 7 千人、3 年追跡、HPV の検診間隔 5 年に延長可能）



VI2_2）-図 5. 初回判定陰性者の CIN3+累積進展リスクによる検診間隔の検討:ヨーロッパコホートの結果（2 万 4 千人、6 年追跡、HPV の検診間隔 7 年に延長可能）



VI2_2）-図 6. 初回判定陰性者の CIN3+累積進展リスクによる検診間隔の検討:英国 ARTISTIC の結果 （2 万 5 千人、6 年追跡、HPV の検診間隔 5 年に延長可能）



3. 費用効果分析

細胞診、HPV 検査、併用法に関する経済的評価の論文を検索し、論文中の数値を用いて費用対効果をあらためて算出した（VI3-表 1)。費用対効果の算出においては、(1) 細胞診を基準として、それぞれ HPV 検査、併用法の増分費用、増分効果を算出したものと（表中の「細胞診と比較」の欄)、(2) HPV 検査を基準として、併用法の増分費用、増分効果を算出したものから、それぞれ増分費用効果比（ICER）を算出した（表中の「HPV 検査と比較」の欄)。

なお、検診間隔については 2〜3 年のものを採用したが、一部の論文では検診間隔が 5 年や 9 年であったり、年齢により異なっていたり、比較する検査法により異なっていたりして、同一条件に統一することはできなかった。また、細胞診と HPV 検査は単独法を採用したが、単独法を扱っていない論文もみられた。その場合は、単独法の代わりにトリアージ法で代用した（表中の「扱っている検査」の欄に太字で示した検査を、それぞれ、細胞診、HPV 検査、併用法として採用した)。

細胞診、HPV 検査、併用法の 3 者が比較できる論文は 4 件[VI3_1,7–8,10)]あり、費用対効果が優れている検査は、2 件が HPV 検査、2 件が併用法となった。またこの 4 件の論文において、細胞診と HPV 検査の 2 者の比較では、3 件が HPV 検査、1 件が細胞診となった（この 1 件は、細胞診と HPV 検査の効果が同等であったため、費用が安い細胞診が優勢となった)。

細胞診、併用法の 2 者が比較できる 5 件の論文[VI3_2–6)]（うち 1 件の論文では、4 つの国の条件を設定しているため、合計 8 つの設定）では、7 つの設定において併用法の費用対効果が優れていた。ただし、併用法が優れていないという 1 件の論文は、細胞診単独法の代わりに細胞診（LBC 法）に HPV トリアージを組み合わせた方法を比較基準として採用したため、細胞診単独の場合よりも効果が高く設定されていた。その結果、HPV 検査の ICER が$401,765 / LY となり、経済的効率が優れないという結論になった。

細胞診、HPV 検査の 2 者が比較できる 1 件の論文[VI3_9)]では、HPV 検査の費用対効果が優れていた。また、HPV 検査、併用法 2 者が比較できる 1 件の論文[VI3_11)]では、併用法のほうが費用節約（QALY が増加し、費用が減少）となり、経済的効率が非常に優れていた。

以上より、費用対効果の観点から、細胞診、HPV 検査、併用法の 3 者を比較すると、概ね、1.併用法、2.HPV 検査、3.細胞診の順に費用対効果が優れていた。ただし、設定条件によって併用法よりも HPV 検査の費用対効果が優れる場合もあり、断定することはできなかった。

VI3-表 1. 費用効果分析のまとめ

著者	対象年齢	地域	扱っている検査（効果の高い順）	検診間隔の設定	費用対効果に基づく選択	(1) 細胞診と比較		(2) HPV検査と比較	ICERの単位	費用の感度分析	有病率の感度分析
						HPV検査	併用法	併用法			
細胞診、HPV検査、併用法の比較											
Vijayaraghavan A, 2010a	30歳以上	カナダ	1. **HPV** 2. **併用** 3. HPV+細胞診_triage 4. **細胞診**	3年毎	HPV	8,158	13,433	△31,111 （※ HPV検査が優勢）	$/QALY	○ HPV検査費用（基準 $25）を$18から$31に変化させても結論に影響しない	○ HPVの有病率を変化させた結果、ICERは約$2.5万から$3.5万の範囲となった
Sroczynski G, 2011	20歳以上	ドイツ	1. **併用** 2. HPV+細胞診_triage 3. **HPV** 4. **細胞診**	細胞診は3年毎。HPV検査は3年毎（30歳までは細胞診2年毎）。併用法は3年毎（30歳までは細胞診2年毎）	HPV	34,459	△34,906 （※ 細胞診が優勢）	△6,389 （※ HPV検査が優勢）	euro/LY	○ 「20～29歳までは細胞診（2y）・30歳からHPV+細胞診_triage（2y）」は、HPV検査費用50%で73,400ユーロ、200% でDominatedに変化	○ 「20～29歳までは細胞診（2y）・30歳からHPV+細胞診_triage(2y)」は、HPV有病率20%で107,700ユーロ、90% で562,900ユーロに変化
Mandelblatt JS, 2002	20～100歳	米国	1. **併用** 2. **HPV** 3. **細胞診**	2年毎、75歳まで	併用法	効果は同じ。費用は細胞診が節約	69,574	51,277	$/QALY	○ HPV検査費用が$30から$10に値下げしても結論に変化なし。$5まで価格を下げれば、HPV単独検査も費用効果的となる可能性がある	○ HPV/LSILの有病率が倍増しても結論は変わらない。HPV/LSILの有病率が半減すると、併用法は、$118,000/QALYとなり、非常に高価となる
Vijayaraghavan A, 2010b	30歳以上	米国	1. 併用→hrHPV_typing 2. HPV→hrHPV_typing 3. **併用** 4. **HPV+ LBC_triage** 5. LBC+HPV_triage 6. **LBC**	細胞診（LBC）は2年毎。HPV検査（LBCトリアージ）は3年毎。併用法は3年毎	併用法	13,617	15,495	17,500	$/QALY	○ HPV検査費用を変化させた結果、ICERは約$4万から$5.5万の範囲となった	○ HPVの有病率を変化させた結果、ICERは約$2万から$8万の範囲となった
細胞診、併用法の比較											
Bidus MA, 2006	18～85歳	米国	1. **併用** 2. **LBC+ HPV_triage**	2年毎	細胞診 （HPVトリアージ）	-	401,765 （経済的に優れない）	-	$/LY	○ HPV検査（他の費用を含む）を$5 から$40に変化させているが、順位（結論）には変化なし	○ HPV/CINの有病率を50%～200%に変化させたが、順位（結論）は変化しない。ただし、有病率の高さは費用対効果の低さと関係する
Kim JJ, 2005	20～65歳	英国	1. **併用** 2. **細胞診** 3. 細胞診+HPV_triage	20～39歳は3年毎、40～65歳は5年毎	併用法	-	14,919	-	$/LY	× ただし、各国別に異なる条件を変更して検討している	× ただし、各国別に異なる条件を変更して検討している
Kim JJ, 2005	30～60歳	オランダ	1. **併用** 2. 細胞診+HPV_triage 3. **細胞診**	5年毎	併用法	-	16,190	-	$/LY	× 同上	× 同上
Kim JJ, 2005	25～65歳	フランス	1. **併用** 2. **細胞診** 3. 細胞診+HPV_triage	3年毎	併用法	-	25,323	-	$/LY	× 同上	× 同上
Kim JJ, 2005	25～65歳	イタリア	1. **併用** 2. **細胞診** 3. 細胞診+HPV_triage	3年毎	併用法	-	18,471	-	$/LY	× 同上	× 同上
Ginsberg GM, 2007	20～65歳	イスラエル	1. **併用** 2. **細胞診** 3. 細胞診（任意）	3年毎	併用法	-	85,140	-	$/QALY	×	×
Berkhof J, 2010	30～60歳	オランダ	1. **併用** 2. HPV+細胞診_triage 3. 細胞診+HPV_triage 4. **細胞診**	5年毎	併用法	-	16,303	-	euro/QALY	○ HPV検査費用 ±10ユーロに変化させても結論に変化なし	×
Bistoletti P, 2008	32～60歳	スウェーデン	1. **併用** 2. **細胞診**	細胞診は32～50歳までが3年毎で、50～60歳は5年毎。併用法は32～50歳まで9年毎	併用法 （費用節約。ただし、併用法は検診間隔が長く設定されている）	-	△1,450	-	$/LY	○ モデルでは、実際の費用の±10%をガンマ分布に当てはめてばらつかせている	×
細胞診、HPV検査の比較											
Accetta G, 2010	25～65歳	イタリア	1. HPV+細胞診_triage 2. **HPV** 3. **細胞診** 4. 細胞診+HPV_triage	3年毎	HPV	2,000	-	-	$/LY	×	×
HPV検査、併用法の比較											
Felix JC, 2016	30～70歳	米国	1. **併用** 2. **HPV+ 細胞診_triage**	3年毎	併用法 （費用節約）	-	-	△1,749	$/QALY	○ HPV検査費用（基準は$43.58）を±10%変化させると、増分費用節約（基準は-$39）への影響は-$77から$0	× 感度分析で有病率を扱ったと記載されているが詳細不明

※ 扱っている検査の欄で太字で示した検査を、それぞれ、細胞診、HPV検査、併用法として、論文中の数値から費用対効果（ICER）を算出した（ただし、単独法を扱っていない論文では、単独法の代わりにトリアージ法で代用した）。

文献

VI3_1. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobson D, Yi B, Hwang YT, Gold K, Barter J, Shah K. Benefits and Costs of Using HPV Testing to Screen for Cervical Cancer. JAMA. 2002;287:2372–2381.

VI3_2. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of Human Papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, The Netherlands, France, and Italy. J Natl Cancer Inst. 2005;97:888–895.

VI3_3. Bidus MA, Maxwell GL, Kulasingam S, Rose GS, Elkas JC, Chernofsky M, Myers ER. Cost-Effectiveness Analysis of Liquid-Based Cytology and Human Papillomavirus Testing in Cervical Cancer Screening. Obstet Gynecol. 2006;107:997–1005.

VI3_4. Ginsberg GM, Fisher M, Ben-Shahar I, Bornstein J. Cost-utility analysis of vaccination against HPV in Israel. Vaccine. 2007;25:6677–6691.

VI3_5. Bistoletti P, Sennfält, K, Dillner J. Cost-effectiveness of primary cytology and HPV DNA cervical screening. Int J Cancer. 2008;122:372–376.

VI3_6. Berkhof J, Coupé VM, Bogaards JA, van Kemenade FJ, Helmerhorst TJ, Snijders PJ, Meijer CJ. The health and economic effects of HPV DNA screening in The Netherlands. Int J Cancer. 2010;127:2147–2158.

VI3_7. Vijayaraghavan A, Efrusy MB, Goodman KA, Santas CC, Huh WK. Cost-effectiveness of using human papillomavirus 16/18 genotype triage in cervical cancer screening. Gynecol Oncol. 2010;119:237–242.

VI3_8. Vijayaraghavan A, Efrusy MB, Mayrand MH, Santas CC, Goggin P. Cost-effectiveness of High-Risk Human Papillomavirus Testing for Cervical Cancer Screening in Québec, Canada. Can J Public Health. 2010;101:220–225.

VI3_9. Accetta G, Biggeri A, Carreras G, Lippi G, Carozzi FM, Confortini M, Zappa M, Paci E. Is human papillomavirus screening preferable to current policies in vaccinated and unvaccinated women? A cost-effectiveness analysis. J Med Screen. 2010;17:181–189.

VI3_10. Sroczynski G, Schnell-Inderst P, Mühlberger N, Lang K, Aidelsburger P, Wasem J, Mittendorf T, Engel J, Hillemanns P, Petry KU, Krämer A, Siebert U. Cost-effectiveness of primary HPV screening for cervical cancer in Germany – a decision analysis. Eur J Cancer. 2011;47:1633–1646.

VI3_11. Felix JC, Lacey MJ, Miller JD, Lenhart GM, Spitzer M, Kulkarni R. The Clinical and Economic Benefits of Co-Testing Versus Primary HPV Testing for Cervical Cancer Screening: A Modeling Analysis. J Women's Health（Larchmt）. 2016;25:606–616.

4. 医療資源

1）背景

子宮頸がん検診の医療資源として考慮する必要があるのは、細胞診やコルポスコピーなど検診に直接関わる検査を行う医療職（医師、看護師、助産師など）、また子宮頸がんの診断・治療を担当する専門職や医療機関である。わが国では、細胞診は産婦人科医が業務独占しており、産婦人科医以外の医療職が行うことはほとんどできない。一方、諸外国では、総合診療医や助産師が細胞診を行っている場合も多い[VI4_1-3)]。わが国では産婦人科医の不足している地域へ検診機関などが車検診により検診機会を提供する方法が一般的に行われている。

細胞診の自己採取は不適正検体が多く、検査自体の信頼性が低い。しかし、HPV 検査は自己採取が可能であり、近年の無作為化比較試験では、細胞診や医療従事者採取 HPV 検査とほぼ同等の感度・特異度が報告されている[VI4_4-6)]。このため、子宮頸がん検診未受診者を対象とした自己採取 HPV 検査法の提供が一部の国では始まっている[VI4_7-9)]。

子宮頸がん検診における産婦人科医の役割は、1 次スクリーニングとして細胞診を行うことばかりではなく、コルポスコピーによる精密検査や治療を担っている。後者は前者とは異なり、専門性が極めて高い領域である。スクリーニングの最終的な成果は治療成績に左右されることを考慮すれば、地域における婦人科腫瘍専門医の確保が重要な要因となる。

以上の観点から、子宮頸がん検診における医療資源について、スクリーニングと治療へのアクセスの両面から検討した。

2）方法

①平成 28 年度医師・歯科医師・薬剤師調査[VI4_10)] に基づき、産婦人科医の勤務地分布の実態を明らかにする。

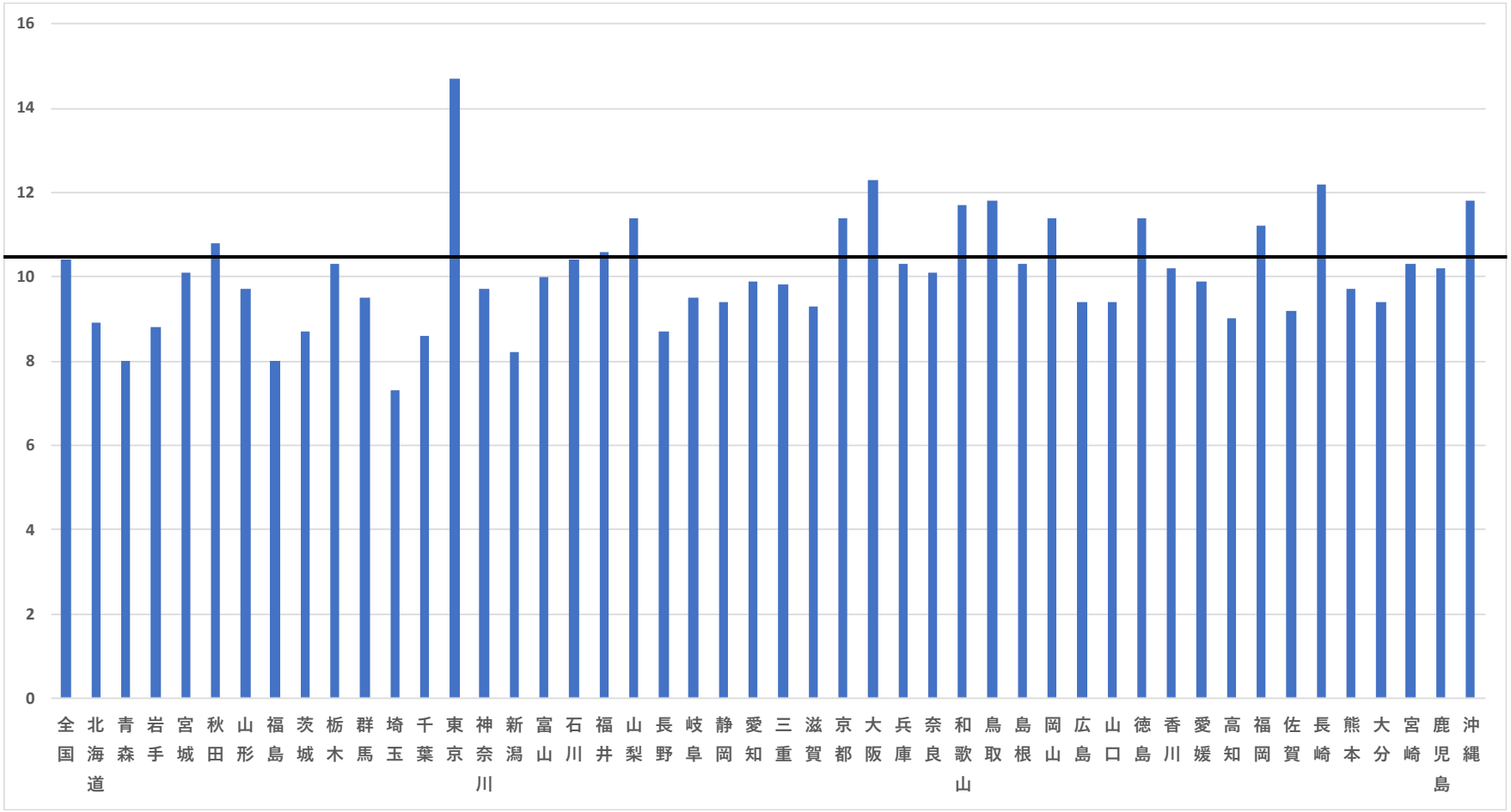
②PubMed および医学中央雑誌を用いて、わが国の子宮頸がん検診の医療資源に関する文献を抽出する。抽出対象としたのは、以下のカテゴリーに分類される検討を行っている研究である。

- 産婦人科医の地域分布と子宮頸がん検診受診率の関連
- 産婦人科専門医や専門医を有する病院の分布
- 専門医の有無と治療成績

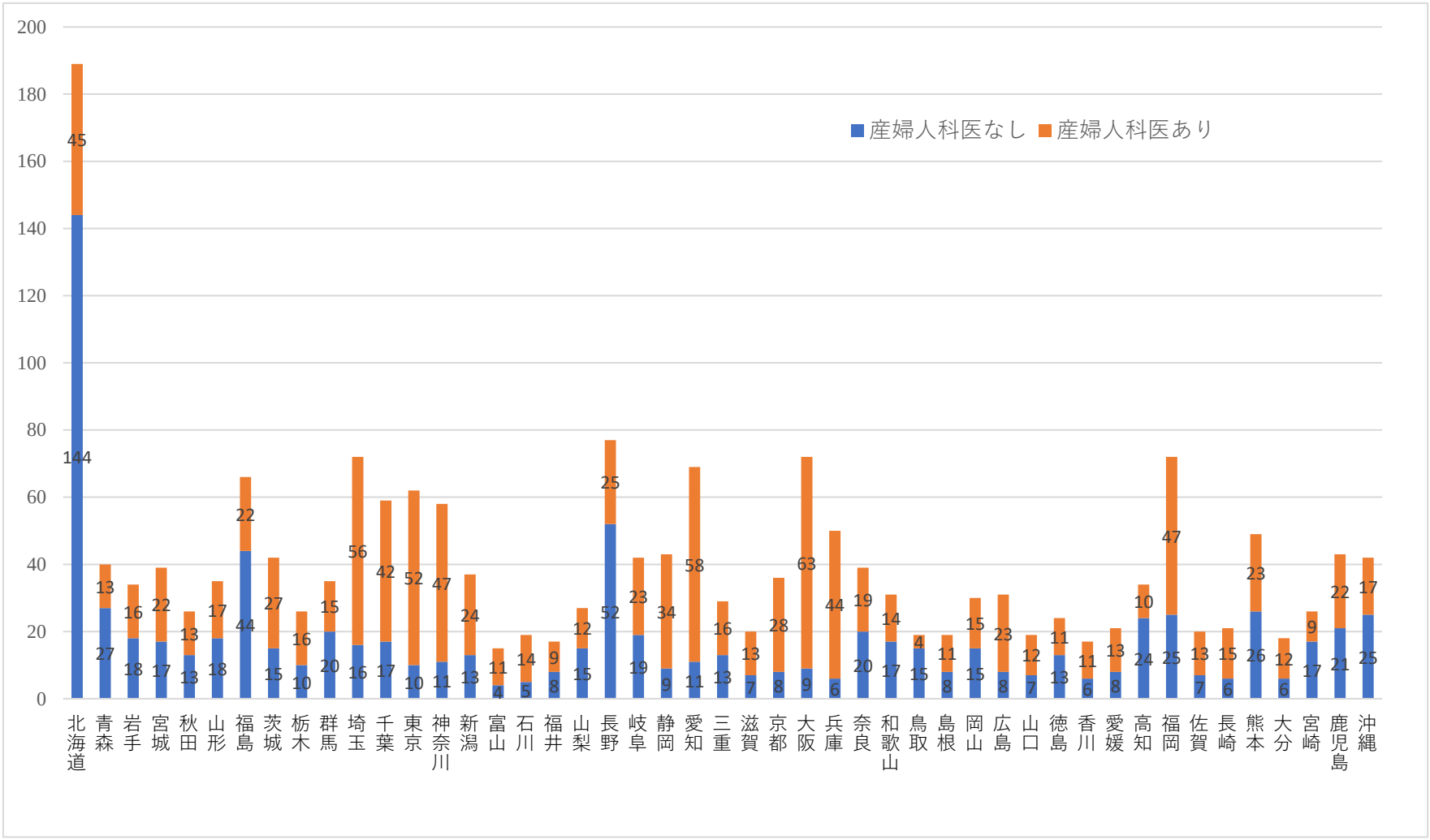
3）産婦人科医の分布

平成 28 年度医師・歯科医師・薬剤師調査[VI4_10)] によれば、産婦人科、産科、婦人科を主たる診療科としている医師は、人口 10 万人あたり 10.4 人である。しかし、平均を上回るのは 47 都道府県中 14 都府県であった（VI4-図 1）。産婦人科、産科、婦人科を主たる診療科としている医師のいない市町村は全国市町村の 43.6%にも及んでいる（VI4-図 2）。北海道では産婦人科、産科、婦人科の医師がいない市町村が全体の 76.2%を占めていた。

VI4-図 1. 産科・婦人科・産婦人科医師数の都道府県比較（人口 10 万対医療施設従事医師数）



VI4-図 2. 産科・婦人科・産婦人科医の勤務する医療機関の有無の市町村数の比較



4）文献レビュー結果

①文献の抽出

Ovid-MEDLINE および医中誌 Web を用いて検索を行った。検索の過程を Appendix に示した。

抽出された Ovid 204 文献および医中誌 3,231 文献について、2 人にて独立して抄録レビューを行い、両者の判断が不一致となった文献を含めた Ovid 5 文献および医中誌 6 文献について、文献レビュー委員会にて検討し、Ovid 5 文献、医中誌 2 文献を抽出した。その後、フルテキストをレビューした結果、計 4 文献を採用した。その内訳は、診断関連 2 文献、診断治療 2 文献であった。

②産婦人科医数と子宮頸がん検診

産婦人科医数と検診受診率に関する 1 論文と、婦人科腫瘍専門医および専門病院に関する 2 文献を抽出した。

福島県における調査では、子宮頸がん検診の受診を近隣に限定している限定型市町村と近隣の地域をさらに拡大し受診可能な医療機関を増やしている広域型市町村における受診率を比較していた[VI4_11)]。受診可能な医療機関と受診率には相関が認められ、広域型市町村における受診率が有意に高かった。

全国の市町村を対象とした Sano らの報告でも同様の結果を認め、産婦人科医の少ない地域は多い地域に比べ子宮頸がん検診受診率が低い傾向にある[VI4_12)]。すなわち、地域に産婦人科医がいないこと自体が子宮頸がん検診へのアクセスを低下させており、車検診による補填も必ずしも行き渡っていない可能性を示唆していた。

③産婦人科医数と子宮頸がん治療

コルポスコピーなどの専門的な精密検査や子宮頸がんの手術をはじめとする治療を主として担当しているのは、婦人科専門医である。婦人科腫瘍学会では 2005 年から、婦人科腫瘍専門医の認定・教育を行うと同時に、専門医の勤務する医療機関を専門病院として認定している[VI4_14)]。婦人科腫瘍医の分布には地域差があるが、婦人科腫瘍専門医に限定すると不足の地域はさらに拡大する。東北の一部地域ではそもそも婦人科腫瘍医が少なく、婦人科腫瘍専門医が比較的多いのは北海道や東京を含む関東圏、北陸、山陽に限られている（VI4-図 3）[VI4_14)]。

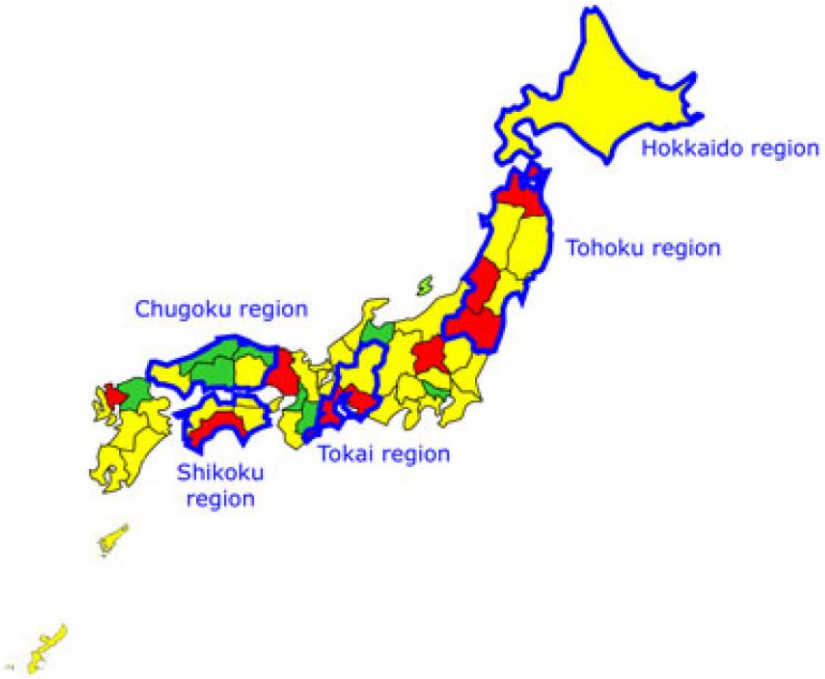
婦人科腫瘍専門病院と非専門病院では、術後生存率にも有意差が見られた[VI4_13)]。術後 2,500 日での生存率は専門病院では 73.3%であったが、非専門病院では 68.7%であった（P<0.001）。

5）まとめ

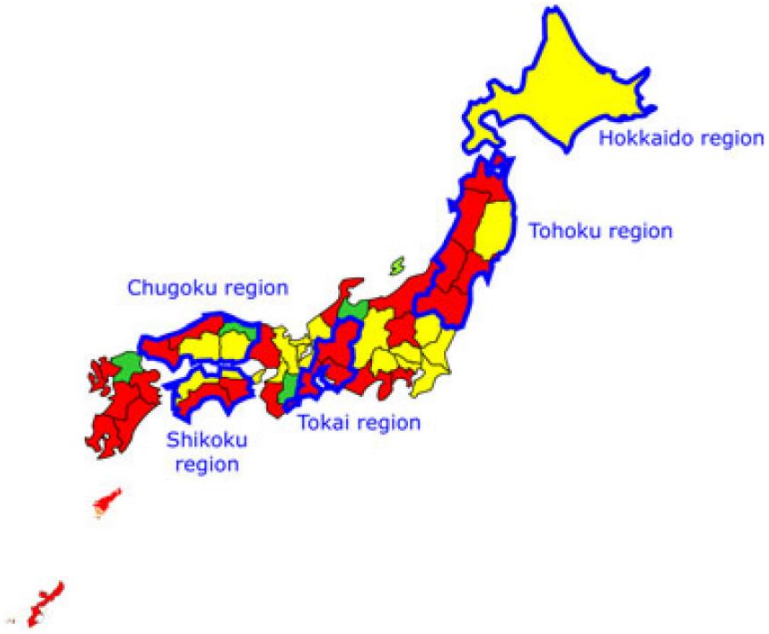
産婦人科医の勤務する医療機関には地域格差があり、産婦人科医のいない地域では検診アクセスが低下していた。検診に限らず、その後の診断、治療においても産婦人科や婦人科専門医の不足は子宮頸がん診療の質の格差を生んでいる可能性が高く、細胞診による子宮頸がん検診に資する医療資源は必ずしも潤沢とは言えない現状であった。

VI4-図 3. 婦人科専門医の都道府県分布（VI4_10 より引用）

A. 婦人科腫瘍医の分布



B. 婦人科腫瘍専門医の分布



赤：0–0.7 人（/10 万人女性）

黄：0.7–1.4 人（/10 万人女性）

緑：1.4–2.1 人（/10 万人女性）

文献

VI4_1. McDonald P, Herity B, Johnson Z, O'Kelly F. Views of Irish general practitioners on screening for cervical cancer. Ir J Med Sci. 2001;170:186–188.

VI4_2. Ideström M, Milsom I, Andersson-Ellström A. The cervical cancer screening program from a midwife's perspective. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007;86:742–748.

VI4_3. Cooper CP, Saraiya M. Opting out of cervical cancer screening: physicians who do not perform pap tests. Am J Prev Med. 2014;47:315–319.

VI4_4. Gustavsson I, Aarnio R, Berggrund M, Hedlund-Lindberg J, Strand AS, Sanner K, Wikström I, Enroth S, Olovsson M, Gyllensten U. Randomised study shows that repeated self-sampling and HPV test has more than two-fold higher detection rate of women with CIN2+ histology than Pap smear cytology. Br J Cancer. 2018;118:896–904.

VI4_5. Gustavsson I, Aarnio R, Berggrund M, Hedlund-Lindberg J, Sanner K, Wikström I, Enroth S, Olovsson M, Gyllensten U. Randomised study of HPV prevalence and detection of CIN2+ in vaginal self-sampling compared to cervical specimens collected by medical personnel. Int J Cancer. 2019;144:89–97.

VI4_6. Polman NJ, Ebisch RMF, Heideman DAM, Melchers WJG, Bekkers RLM, Molijn AC, Meijer CJLM, Quint WGV, Snijders PJF, Massuger LFAG, van Kemenade FJ, Berkhof J. Performance of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples for the detection of cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or worse: a randomised, paired screen-positive, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2019;20:229–238.

VI4_7. Health Council of the Netherlands. Population Screening Act: Renewal of nationwide cervical cancer screening programme. 2016. https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2016/06/20/wet-op-het-bevolkingsonderzoek-vernieuwing-landelijk-bevolkingsonderzoek-baarmoederhalskanker. Accessed September 23, 2018.

VI4_8. Medical Services Advisory Committee Australia. Effectiveness modelling and economic evaluation in the Australian setting. In: National Cervical Screening Program Renewal: Executive summary. 2013. http://www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/E6A211A6FFC29E2CCA257CED007FB678/$File/Executive%20Summary%20notated%2013.6.14.pdf. Accessed September 23, 2018.

VI4_9. Danish Health Council. Screening for cervical cancer − recommendations. 2017. https://prodstoragehoeringspo.blob.core.windows.net/fdaf8cf3-e83f-4c62-87ea-611ade1dd743/SST%20Anbefalinger%20livmoderhalskr%C3%A6ftscreening%20-%20H%C3%B8ring%20nov%202017.pdf. Accessed September 23, 2018.

VI4_10. 厚生労働省. 平成 28 年医師・歯科医師・薬剤師調査. https://www.e-stat.go.jp/stat-

search/files?page=1&layout=normal&toukei=00450026&kikan=00450&tstat=000001030962&survey=%E5%8C%BB%E5%B8%AB&result_page=1. Accessed September 23, 2018.

VI4_11. 森村 豊, 添田 周, 寅磐 亮子, 佐藤 美賀子, 伊藤 眞理子, 高橋 一弘, 菅野 薫, 鈴木 仁, 山田 秀和,佐藤 章. 子宮がん施設検診の問題点：検診受診者の利便性をはかるための検診の広域化と長期化. 福島医学雑誌. 2007;57:1–7.

VI4_12. Sano H, Goto R, Hamashima C. Does lack of resources impair access to breast and cervical cancer screening in Japan? PLoS One. 2017;12:e0180819.

VI4_13. Mikami M, Shida M, Shibata T, Katabuchi H, Kigawa J, Aoki D, Yaegashi N. Impact of institutional accreditation by the Japan Society of Gynecologic Oncology on the treatment and survival of women with cervical cancer. J Gynecol Oncol. 2018;29:e23.

VI4_14. Fujii T. Changing state of gynecologic oncologist specialty in Japan. J Obstet Gynaecol Res. 2016;42:481–488.

VII. 考察

1. 子宮頸がん検診の有効性評価

先進国の多くはすでに細胞診による子宮頸がん検診を導入しており、子宮頸がん罹患率はそれほど高くはない。しかし、発展途上国では、いまなお罹患率も高く、細胞診の導入が困難である場合が多い。新たな方法として期待されている HPV 検査は診断の再現性があり、細胞診の判定を行う専門職を必要としないことから、発展途上国でも導入しやすい方法である。一方、罹患率が低い先進国では、検診間隔の延長は、社会にとっても個人にとっても利する点が多いと考えられている。子宮頸がん検診に HPV 検査を導入することが長く期待されてきたが、ヨーロッパで行われた 4 件の無作為化比較試験の結果が出そろうことにより[VII-1)]、子宮頸がん検診における HPV 検査の導入が加速化している。今回のシステマティックレビューの最大の課題も、HPV 検査の評価であった。

がん検診の有効性評価では、通常はがん死亡率をアウトカムとした検討が行われるが、子宮頸がん検診では浸潤がん罹患率を用いている[VII-2)]。European Commission が作成した子宮頸がん検診精度管理ガイドラインでは、検診評価のアウトカムの序列が示されている。本レポートでもこれを参照し、プライマリーアウトカムとして累積浸潤がん罹患率とセコンダリーアウトカムとして累積 CIN3 以上の病変の罹患率の 2 段階の評価を行った。実際、HPV 検査による子宮頸がん検診の無作為化比較試験は、浸潤がんあるいは CIN3 以上の病変を対象として行われていた。最も信頼性の高い子宮頸がん死亡率をアウトカムとした研究は、唯一インド研究のみであった。がん検診の有効性評価では通常研究開始から一定期間の介入を行い、その後追跡調査により累積がん死亡率あるいは累積がん罹患率をアウトカム指標として評価している。しかし、HPV 検診に関する評価研究では、標準となっている細胞診を比較対照とし、2 ラウンドの検診結果で評価が行われていた。すなわち、ベースラインである 1 ラウンドにおいて CIN3 以上の病変をより多く発見することにより、2 ラウンドで浸潤がん罹患率の減少を期待したものである。しかし、その検診間隔は細胞診を標準としたことから、3 年から 5 年と極めて短期間になっており、2 ラウンド目で浸潤がん罹患率減少効果が確認されたのはイタリア研究のみであった。細胞診をベースとする研究では検診間隔が異なることから、個々の研究での評価は可能であっても、複数の研究を統合し、1 ラウンドと 2 ラウンドの結果を比較することは正確には困難である。また、単一の研究であっても、2 ラウンドでは 1 ラウンドの参加者が脱落しており、2 ラウンドでは無作為化が保たれていない可能性がある。Ronco らの行ったヨーロッパの 4 無作為化比較試験のプールアナリシスでも、1 ラウンドの診断がほぼ確定した 2.5 年までを 1 ラウンドの成績と仮定し、以降の経過観察期間における腺がんの浸潤がん罹患率減少を見ている。しかし、あくまでもサブ解析であり、主解析は最終追跡までの累積浸潤がん罹患率による評価を行っている。従って、本レポートでも主解析は累積浸潤がん罹患率とし、サブ解析として 1 ラウンドでは CIN2 以上の病変検出率と 2 ラウンドの CIN3 以上の病変検出率を比較検討した。

CIN3 の多くは自然消褪し、その一部の病変から浸潤がんへ進展するが、30 年間で進展率は 30%、ほぼ年率 1%である[VII-3)]。2 ラウンドだけでは、HPV 検査本来の効果は評価しがたく、メタアナリシスの結果から細胞診との優劣は判定できなかった。また、細胞診・HPV 検査併用法についても、わずかに浸潤がん罹患率は減少するものの、有意な結果は得られていない。従って、細胞診との比較のうえでは、HPV 検査単独法、細胞診・HPV 検査併用法については浸潤がん罹患率減少効果にほとんど差がないということになる。しかし、子宮頸がんの自然史を考慮すれば、今回取り上げた研究はいずれも追跡期間が短く、また 2 ラウンドの短期間で有効性を証明することには限界があると考えられる。ただし、観察期間の長い HPV 検査と細胞診の併用法に関する無作為化比較試験を見ると、長期間の観察では CIN3 以上の病変の累積罹患率は細胞診群と同等であることから、HPV 検査の利点は先取り効果ということになる。一方、前がん病変である CIN2 病変の検出率が高くなることは過剰診断を誘発することになる。CIN2 から CIN3 の進展は約 25%であり、半数が消褪する[VII-4)]。このため、最近のシステマティックレビューの結果からは、CIN2 の治療・管理には Active Surveillance が望ましいという考え方も示されている。欧米諸国のガイドラインとは異なり、わが国では CIN2 は治療対象としておらず CIN3 以上の病変に限定していることは妥当と考えられる[VII-7)]。

2. 細胞診の役割

本レポートで取り上げた 1 次スクリーニングは、HPV 検査単独法と細胞診との併用法である。初期の無作為化比較試験で取り上げられた方法は細胞診との併用法であり、これまで米国のガイドラインはこの方法を推奨してきた。一方、ヨーロッパでは無作為化比較試験の結果が公表されつつある段階から、単独法を主体としてきた経緯がある。しかし、一部では今なお HPV 検査と細胞診併用法の意義があるとされている。その理由は、HPV 検査単独法による腺がんの見逃しを指摘するものである。

Ronco らのヨーロッパ 4 無作為化比較試験のプール解析では、腺がんと扁平上皮がんを分離して、罹患率減少効果を検討している。HPV 検査による腺がんの罹患率減少効果は扁平上皮がんより大きく、統計的にも有意な結果であった（rate ratio=0.31, 95%CI:0.14–0.69）。

HPV 検査による浸潤がんの検出率を検討した国際共同研究では、HPV 検査陽性率は扁平上皮がん 82%、腺がん 62%であった[VII-8)]。同様の国際共同研究では、腺がんにおける HPV 検査陽性率は 62.8%であったが、組織型により陽性率は異なっていた[VII-9)]。Classic type では 71.8%だが、胃型を含む Minimal deviation では 8.3%であった。ただし、腺がんのうち、74.6%は Classic type であり、Minimal deviation は 1.8%に過ぎない。この研究における Classic type 以外の腺がんの割合は 17%であり、先行研究の 11～16%とほぼ一致している[VII-10–12)]。

こうした報告に基づき、細胞診と併用しなかった場合に腺がんを見逃す可能性が指摘されてきた。一部の研究では腺がんにおける HPV 検査陰性率が 25%以上との指摘があるが、細胞診陰性例も 20～50%程度あり、両者陰性例も 8～19%であった。腺がんの診断について

は、細胞診がやや優れているものと、HPV 検査が優れているものとの両者がある[VII-8,9,13–17]。これらの研究はすでに病理組織型の確定した症例やバイオプシーを施行した症例に限定した横断研究として HPV 検査陽性率を検討したもので、Katki、Schiffman らの研究以外は検診のセッティングとは異なる。

Schiffman らは Kaiser Permanente Northern California データベースにより診断から最大 6 年以上の遡及的検討を行っているが、HPV 検査陰性かつ細胞診陽性例からのがん発症は全がんの 5.9%に過ぎず、その多くは扁平上皮がんであったと報告している[VII-17]。この結果からは細胞診の併用が腺がん発見に寄与する可能性について、それほど大きな期待はできない（VII2-表 1）。

HPV 検査に細胞診を併用させることにより、わずかでも前がん病変、さらには腺がんを含む浸潤がんの検出率増加させることはできる。しかし、対策型検診としては併用によりもたらされる偽陽性率の増加とそれに伴うコルポスコピー件数の増加という不利益とのバランスを考慮する必要がある。

VII2-表 1. 浸潤がんに占める腺がんの割合

文献番号	VII-13	VII-9	VII-16	VII-14	VII-15	VII-8	VII-17
著者	Katki HA	Pirog EC	Blatt AJ	Zheng B	Tao X	de Sanjose	Schiffman M
公表年	2011	2014	2015	2015	2015	2010	2018
地域	米国	国際共同	米国	中国	中国	国際共同	米国
全がん数	87		526	427	525	10,575	1,137
腺がん数	27	682	169	56	25	760	443
腺がん/全がん（%）	31.0	—	32.1	13.1	4.8	7.2	39.0
胃型/腺がん（%）	—	1.8			9.5	—	—
腺がん HPV（-）%	22.0	37.2	26.6	25.0	33.3	38.2	20.8
腺がん PAP（-）%	85.0	—	20.7	—	22.2	—	54.6
腺がん HPV（-）PAP（-）%	22.0	—	8.3	—	—	—	18.5

3. 過剰診断

HPV 検査の感度は細胞診に比べ高いが、特異度は低い。すなわち、HPV 検査では偽陽性が増加する。細胞診・HPV 検査併用法ではさらに偽陽性が増加することとなり、HPV 検査の導入は不利益が増加する。

子宮頸がん検診は本来の標的は浸潤がんであるが、実際には前がん病変である CIN3 が標的となっており、その治療は標準化している。欧米では治療対象を CIN2 とすることが標準

となっている。しかし、検診そのものの標的病変の拡大に伴い、実際には消褪する病変の発見が過剰診断を生みだしている。CIN3 から浸潤がんへの進展は、5 年間で 13.0%、10 年間で 20.0%、30 年間で 31.3%と報告されている[VII-10)]。従って、CIN3 と診断された病変も消褪あるいは停滞することにより、本来は治療を要しない病変ということになる。子宮頸がん検診の普及した時代には、過剰診断への概念が極めて薄く、関連の研究は皆無の状態であった。また、子宮頸がん検診における「過剰診断」は細胞診と組織診が一致せず、細胞診が過大評価や過小評価となった場合に用いられていた。医療の不利益という意味とは異なる観点で同様の表現が用いられていたが、現在使われている「過剰診断」の定義とは全く異なるものであった。

最近のフィンランド研究からは、細胞診と HPV 検査の過剰診断の割合が報告されているが、決して無視できるものではない。また、細胞診に比べ HPV 検査ではさらにその割合が増加することが示唆されていた。また、近年では 20 代の子宮頸がん罹患の増加が指摘されてきたが、その増加は検診対象の拡大後に始まっており、また子宮頸がん死亡率には変化がないことから、過剰診断が疑われる。

がん検診の不利益として過剰診断についての議論が高まっているが、これまでこの問題をなおざりにしてきた子宮頸がん検診においても、あらためて取り組むべき課題である。特に、近年、治療対象として、CIN3 から CIN2 に拡大の傾向がみられるが、多くの病変が消褪する可能性を考慮すれば、過剰治療を抑制するためにも、過剰診断の存在を明確にし、治療対象をあらためて見直すことも検討されるべきであろう。

4. 利益と不利益の対比

文献レビュー委員会は 2 つの観点から、利益と不利益を対比した。その判定根拠には、以下の 2 点を用いた。

第 1 は、利益の代表である浸潤がん罹患率の減少効果の絶対リスクと不利益の代表である偽陽性率の比較である。HPV 検査単独法と細胞診・HPV 検査併用法の浸潤がん罹患率減少効果はほぼ同等だが、偽陽性率は併用法が単独法を上回っていた。両者を直接比較した研究はないが、間接比較からも併用法の偽陽性率は大であった。

第 2 は、10,000 人の受診者が最終的に浸潤がん発見にいたるまでのフローを作成し、方法別の子宮頸がん検診による最終的な浸潤がん罹患と偽陽性者数と過剰診断を比較した。HPV 検査の効果は細胞診に比べ必ずしも優位ではなく、むしろ不利益である偽陽性や過剰診断は増加する可能性がある。細胞診との併用でも同様である。研究の追跡期間の短さから考えると、あくまでも直近の利益・不利益のバランスを見ていることになる。検診の利益・不利益を評価するためには生涯にわたるモデル評価も必要であろう。

利益・不利益のバランスを考慮したネットベネフィットは理念的ではあるが、実際の計測は難しく、NNT（Number Needed to Treat）やモデル解析などが行われているが、確定的な方法とはなっていない。今後は、国際的動向を見据えながら、利益・不利益のバランスの検討

方法を考えていきたい。

5. 対象年齢

ガイドライン作成委員会からの宿題として対象年齢の検討が求められ、レビューの予定期間を 1 年延長し、検討した。

他のがん検診に比べ、子宮頸がん検診の対象年齢については長く議論されてきた経緯があり、関連の研究が比較的多かった。1990 年代には、子宮頸がん検診の終了年齢を 50 歳とすることについて議論があったが[VII-18)]、現在では、ほとんどのガイドラインで終了年齢は 60～64 歳となっている。こうしたガイドラインにおける年齢設定は必ずしも明確な根拠が示されていない。一方、韓国や日本のように開始年齢のみを提示し、終了年齢を明確にしていない国もある。わが国では受診率の改善がみられないなか、高齢者の受診増加が問題となっている。明確な終了年齢が提示されていないことから、健康な高齢者が受診を継続することにより、偶発症などの誘発や至適な年齢対象者の受診機会が減少することにもなりかねないことが危惧されている。

細胞診の対象年齢を検討した論文の多くは症例対照研究であったが、研究デザインや年齢区分の相違から統合による検討は行わなかった。ただし、利益と不利益の対比と同様の観点から、利益については浸潤がん罹患率減少効果、不利益には偽陽性率の代替指標として要精検率を用い、利益と不利益のバランスについては年齢間格差を検討した。その結果、細胞診では、20 代に比べ 30 歳からの開始がより効果的で利益と不利益のバランスが優れている。また、60 代後半までは一貫して子宮頸がん死亡率減少効果あるいは浸潤がん罹患率減少効果が認められた。50 歳以降の細胞診の受診は、50 歳未満に比べ浸潤がん罹患率減少効果が長く持続し、80 前半まで持続する可能性がある。わが国では、50 代、60 代の子宮頸がん死亡率が高く、70 歳以上でも低下しない。効果の期待できる 60 代で子宮頸がん検診を継続していれば、以降の効果も期待できる。従って、69 歳を終了年齢とすることが妥当と考えられる。

一方、HPV 検査では、浸潤がん罹患率減少効果について、無作為化比較試験がカバーしている年代から 25～64 歳は許容できる。しかし、要精検率は 30 歳前後に差があることから、30～60 歳が適切と考えられた。HPV 検査では将来発症予測の可能性が高く、60 歳時点で HPV 検査陰性であれば、以降の発症は低いと予想される。

HPV 新規感染から CIN3 以上の病変発症率は年代間の差はほとんどないが、60 歳以上の新規感染率は低い。また、55 歳時 HPV 感染陰性の子宮頸がん発症リスクは 70 歳時細胞診陰性時のリスクを下回る。従って、HPV 感染陰性が確認できれば、細胞診に比べてより早く検診を終了することは可能と考えられる。

「背景」でも指摘されているように、わが国では子宮頸がん罹患率は 30 代後半にピークはあるものの、50 歳以降ではほとんど横ばいとなっている。また、子宮頸がん死亡率は加齢とともに増加する傾向がある。検診受診率は 30～50 代ではほぼ 50%となっているが、60 代

では30%台に留まっている。また。若年者に比べ、高齢者ではCIN3から浸潤がんへの進展の可能性が高いことが先行研究でも報告されている[VII-3,19–21)]。ニュージーランド研究では、30歳以下と比較し、50歳以上では進展確率が2.5倍増加した[VII-3)]。従って、高齢者を安易に低リスクの集団とは位置づけることはできない。わが国における高齢者の罹患率・死亡率、さらには受診状況を勘案すれば、少なくとも60代に受診機会を提供することは、今なお必要である。

開始・終了年齢について、わが国における研究はなかった。諸外国でも、特定年齢を対象とした症例対照研究の対象は長期間にわたる傾向がみられた。開始・終了年齢は効果ばかりではなく、不利益も勘案する必要があるが、同様に特定年代に関する不利益の情報は極めて限られていた。利益・不利益のバランスという観点から検討する場合にも、その基準点が明確ではないことから、相対的な評価の判断に留まった。

6. 検診間隔

細胞診による検診間隔は国により2年から5年で行われている。わが国では、現在まで2年間隔で検診が行われてきた。HPV検査の特徴は感度が高いばかりではなく、将来CIN3以上の病変の発症予測の可能性が細胞診に比べ優れていることがあげられる。今回、検討した無作為化比較試験やコホート研究から、初回検診時（ベースライン）に異常なしの場合には、細胞診の2ラウンド目のCIN3以上の病変の検出率と、HPV検査を含む検診の3ラウンド目の検出率はほぼ同等と報告されていた。従って、HPV 検査を導入した場合には、従来の細胞診のほぼ倍の間隔延長、具体的には4年から10年の間隔延長の可能性が示唆された。検診間隔を延長することにより、累積偽陽性数の増加を抑制することができると同時に、コルポスコピー件数が減少する。HPV 検査では細胞診に比べ偽陽性率は高いが、検診間隔の延長により利益と不利益のバランスを保つことができる。

7. HPV検査の普及の可能性

わが国では、現段階ではHPV検査は厚労省指針外の検診であり、「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン」2009 年度版においても推奨されていない。厚労省による「平成27年度市区町村におけるがん検診の実施状況調査」では9.4%の市区町村がHPV検査をすでに導入していた[VII-22)]。

米国FDAは、HPV検査について1999年から細胞診のトリアージ、2004年からは細胞診との併用検診の使用を認可した。2002年にはAmerican Cancer Societyが30歳以上に3年ごとの併用検診を推奨している。続いて、American Society for Colposcopy and Cervical PathologyやAmerican Society for Clinical Pathologyがこれに追随して同法を推奨した[VII-23–25)]。2012年にようやくU.S. Preventive Services Task Forceが30〜65歳を対象として同法を推奨するにいたった[VII-26)]。この間のHPV検査の普及については、いくつかの研究が報告されている[VII-27–32)]。

全体の傾向としては、HPV 検査のトリアージ承認以降は、従来法から液状検体法と細胞診の方法が変化した。2002 年あたりには、HPV 検査をトリアージとして用いる方法はほぼ定着した[VII-28)]。2001～2006 年の初期のフロリダの報告では、2006 年には 9.0%に過ぎなかった[VII-27)]。しかし、長期経過を見た Johns Hopkins のクリニックからの報告では、30～65 歳を対象とすると、子宮頸がん検診全体に占める併用法の割合は、2006～2008 年の初期では 9–16%、2009～2011 年には 33–47%に増加し、2012 年以降は 50%以上となり、2013 年には 78%に達している[VII-31)]。ニューメキシコ州でも、2007～2012 年の 30～65 歳の受診は子宮頸がん検診の 22.7%と報告されている[VII-32)]。Vermont 大学からは、30 歳以上では 2011 年には併用法の割合が 46%という報告もある[VII-30)]。しかし、併用法の普及については地域間に差があるだけではなく、Johns Hopkins のクリニック間でも差があることが指摘されている[VII-29)]。

問題となるのは 20 代の受診と検診間隔の延長を行えるかという点である。上述のニューメキシコ州の研究では、20 代の受診は 12.2%となっている[VII-32)]。Johns Hopkins のクリニックでは、18～29 歳の受診は 10%程度あるが、目立った増加は確認されていない[VII-29)]。また、検診間隔は導入当時 1.5 年であったが、導入 4 年目以降は 2.5 年に延長し、ガイドラインが推奨する 3 年の検診間隔が順守されるようになってきていた。ただし、検診間隔の順守には保険者間で差がみられた[VII-31)]。

これらの結果から、地域や保険者の差はあるものの、米国 FDA の承認後に HPV 検査併用法は多少の時間を要するものの確実に浸透し、細胞診にとって代わっている。20 代の実施や検診間隔の問題は残っているが、徐々に解決されており、HPV 検査の普及を妨げるものではないと考えられる。

8. 今後の課題

子宮頸がん検診の方法として、新たに HPV 検査の可能性が検討されるようになり、その期待が高まるなかで、より確定的な結果が求められてきた。しかし、今回の文献レビューからは、細胞診を上回るという結果を得るまでにはいたらなかった。HPV 検査関連の無作為化比較試験は共通した弱点はあるものの、現在得られる証拠からは HPV 検査の子宮頸がん検診への応用性を示唆している。しかし、より適切な方法を検討するうえでは、現在の科学的根拠は十分とはいえず、継続的な研究とその再評価が必要となる。

一方、HPV 検査は、発症予測の観点から検診間隔の延長やより早い年齢で検診を終了できる可能性もあり、その結果、生涯の検診回数減少につながる。ガイドライン作成時には、こうした利点も含め、わが国における導入について検討されるべきであろう。

HPV 検査の導入は、子宮頸がん検診に大きな変革をもたらす可能性はある。しかし、特に偽陽性や過剰診断、高齢者の偶発症などの不利益に関する研究が不足している。わが国では、今なおがん検診の不利益への認識が十分ではなく、今後新たな検診の導入にあたっては子宮頸がん検診の利益・不利益の両面の研究が進められるべきである。

文献

VII-1. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, Giorgi-Rossi P, Berkhof J, Peto J, Meijer CJ; International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet. 2014;383:524–532.

VII-2. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener HG, Herbert A, Daniel J (technical editor), von Karsa L. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second Edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.

VII-3. 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;9:425–434.

VII-4. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cárdenas J, Hernándes, Glazer-Livson S, Jakobsson M, Joronen K, Kiviharju M, Louvanto K, Oksjoki S, Tähtinen R, Virtanen S, Nieminen P, Kyrgiou M, Kalliala I. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2018;360:k499.

VII-5. Jeronimo J, Castle PE, Temin S, Denny L, Gupta V, Kim JJ, Luciani S, Murokora D, Ngoma T, Qiao Y, Quinn M, Sankaranarayanan R, Sasieni P, Schmeler KM, Shastri SS. Secondary Prevention of Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. J Glob Oncol. 2016;3:635–657.

VII-6. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, Solomon D, Wentzensen N, Lawson HW; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. Obstet Gynecol. 2013;121:829–846.

VII-7. 日本婦人科腫瘍学会. 子宮頸癌治療ガイドライン. 東京, 金原出版; 2011.

VII-8. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, Tous S, Felix A, Bravo LE, Shin HR, Vallejos CS, de Ruiz PA, Lima MA, Guimera N, Clavero O, Alejo M, Llombart-Bosch A, Cheng-Yang C, Tatti SA, Kasamatsu E, Iljazovic E, Odida M, Prado R, Seoud M, Grce M, Usubutun A, Jain A, Suarez GA, Lombardi LE, Banjo A, Menéndez C, Domingo EJ, Velasco J, Nessa A, Chichareon SC, Qiao YL, Lerma E, Garland SM, Sasagawa T, Ferrera A, Hammouda D, Mariani L, Pelayo A, Steiner I, Oliva E, Meijer CJ, Al-Jassar WF, Cruz E, Wright TC, Puras A, Llave CL, Tzardi M, Agorastos T, Garcia-Barriola V, Clavel C, Ordi J, Andújar M, Castellsagué X, Sánchez GI, Nowakowski AM, Bornstein J, Muñoz N, Bosch FX; Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a

retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol. 2010;11:1048–1056.

VII-9. Pirog EC, Lloveras B, Molijn A, Tous S, Guimerà N, Alejo M, Clavero O, Klaustermeier J, Jenkins D, Quint WG, Xavier Bosch F, Alemany L, de Sanjosé S; RIS HPV TT study group. HPV prevalence and genotypes in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma, a worldwide analysis of 760 cases. Mod Pathol. 2014;27:1559–1567.

VII-10. Pirog EC, Kleter B, Olgac S, Bobkiewicz P, Lindeman J, Quint WG, Richart RM, Isacson C. Prevalence of Human Papillomavirus DNA in Different Histological Subtypes of Cervical Adenocarcinoma. Am J Pathol. 2000;157:1055–1062.

VII-11. Park KJ, Kiyokawa T, Soslow RA, Lamb CA, Oliva E, Zivanovic O, Juretzka MM, Pirog EC. Unusual endocervical adenocarcinomas: an immunohistochemical analysis with molecular detection of human papillomavirus. Am J Surg Pathol. 2011;35:633–646.

VII-12. Wang SS, Sherman ME, Silverberg SG, Carreon JD, Lacey JV Jr, Zaino R, Kurman RJ, Hildesheim A. Pathological characteristics of cervical adenocarcinoma in a multi-center U.S.-based study. Gynecol Oncol. 2006;103:541–546.

VII-13. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, Demuth F, Schiffman M, Wacholder S, Castle PE. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. Lancet Oncol. 2011;12:663–672.

VII-14. Zheng B, Li Z, Griffith CC, Yan S, Chen C, Ding X, Liang X, Yang H, Zhao C. Prior High-Risk HPV Testing and Pap Test Results for 427 Invasive Cervical Cancers in China's Largest CAP-Certified Laboratory. Cancer Cytopathol. 2015;123:428–434.

VII-15. Tao X, Griffith CC, Zhou X, Wang Z, Yan Y, Li Z, Zhao C. History of High-Risk HPV and Pap Test Results in a Large Cohort of Patients With Invasive Cervical Carcinoma: Experience From the Largest Women's Hospital in China. Cancer Cytopathol. 2015;123:421–427.

VII-16. Blatt AJ, Kennedy R, Luff RD, Austin RM, Rabin DS. Comparison of Cervical Cancer Screening Results Among 256,648 Women in Multiple Clinical Practices. Cancer Cytopathol. 2015;123:282–288.

VII-17. Schiffman M, Kinney WK, Cheung LC, Gage JC, Fetterman B, Poitras NE, Lorey TS, Wentzensen N, Befano B, Schussler J, Katki HA, Castle PE. Relative Performance of HPV and Cytology Components of Cotesting in Cervical Screening. J Natl Cancer Inst. 2018;110:501–508.

VII-18. Van Wijngaarden WJ, Duncan ID. Rationale for stopping cervical screening in women over 50. BMJ. 1993;306:967–971.

VII-19. Rebolj M, van Ballegooijen M, Lynge E, Looman C, Essink-Bot ML, Boer R, Habbema D. Incidence of cervical cancer after several negative smear results by age 50: prospective

observational study. BMJ. 2009;338:b1354.

VII-20. van Oortmarssen GJ, Habbema JD. Epidemiological evidence for age-dependent regression of pre-invasive cervical cancer. Br J Cancer. 1991;64:559–565.

VII-21. Morrison BJ, Coldman AJ, Boyes DA, Anderson GH. Forty years of repeated screening: the significance of carcinoma in situ. Br J Cancer. 1996;74:814–819.

VII-22. 厚生労働省. 平成 27 年度市区町村におけるがん検診の実施状況調査　集計結果. https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000112904.pdf. Accessed August 5, 2017.

VII-23. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, Cohen C; American Cancer Society. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. CA Cancer J Clin. 2002;52:342–362.

VII-24. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 45, August 2003. Cervical cytology screening（replaces committee opinion 152, March 1995）. Obstet Gynecol. 2003;102:417–427.

VII-25. 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;103:304–309.

VII-26. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2012;156:880–891, W312.

VII-27. Price RA. Association between physician specialty and uptake of new medical technologies: HPV tests in Florida Medicaid. J Gen Intern Med. 2010;25:1178–1185.

VII-28. Phelan DF, Boitnott JK, Clark DP, Dubay LC, Gravitt PE. Trends of Human Papillomavirus Testing in Cervical Cancer Screening at a Large Academic Cytology Laboratory. Obstet Gynecol. 2011;118:289–295.

VII-29. Tatsas AD, Phelan DF, Gravitt PE, Boitnott JK, Clark DP. Practice Patterns in Cervical Cancer Screening and Human Papillomavirus Testing. Am J Clin Pathol. 2012;138:223–229.

VII-30. Bekker JB, John TS, Leiman G. Confirming Suboptimal Adherence to HPV Cotesting Guidelines in an Academic Center in Vermont. Am J Clin Pathol. 2013;139:259–260.

VII-31. Silver MI, Rositch AF, Phelan-Emrick DF, Gravitt PE. Uptake of HPV testing and extended cervical cancer screening intervals following cytology alone and Pap/HPV cotesting in women aged 30-65 years. Cancer Causes Control. 2018;29:43–50.

VII-32. Cuzick J, Myers O, Hunt WC, Saslow D, Castle PE, Kinney W, Waxman A, Robertson M, Wheeler CM; New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. Human papillomavirus

testing 2007-2012: Co-testing and triage utilization and impact on subsequent clinical management. Int J Cancer. 2015;136:2854–2863.

VIII. 評価のまとめ

1. 子宮頸がん罹患率減少効果（AF_1）

HPV 検査を使用した検診法（HPV 検診）と細胞診単独による検診法（細胞診検診）を比較した 6 件の無作為化比較試験（観察期間 3.6～12 年、計 374,874 人の住民検診対象健常成人女性が参加）が欧州で実施された。ランダム効果メタアナリシスでは細胞診検診群と比較し、HPV 検診群では平均 31%の浸潤がん減少効果が観察されたが、統計学的に有意な結果ではなかった（HR=0.69, 95%CrI:0.42–1.08; I^2=27%）。HPV 検査の使用法によるサブグループ解析では HPV 検査単独検診（HPV 単独法）、細胞診・HPV 検査併用検診（併用法）ともに細胞診単独検診と比較して、それぞれ平均 14%、43%の減少効果が観察された。これらの結果はともに統計学的に有意ではなかった。

HPV 検診と細胞診検診を比較し、CIN3 以上の子宮頸部上皮内病変（CIN3+）の検出数向上を評価した 7 件（計 387,215 人）の無作為化比較試験が欧米より報告された。最終経過観察までの累積 CIN3+病変検出数については、HPV 検診は細胞診検診と比較し平均 12%の増加が認められたが、有意な結果ではなかった（相対検出率=1.12, 95%CI: 0.96–1.30; I^2=62%）。

2. 自然史（AF_2）

細胞診陰性者と細胞診陽性者では、CIN3+進展リスクが平均的に 10～20 倍程度異なっていた。また、細胞診に HPV 検査を追加することで、さらに CIN3+進展リスクが 3～20 倍程度異なっており、リスク層別化が可能であった。

同様に、HPV 検査陰性者と HPV 検査陽性者では、CIN3+進展リスクが平均的に 10～20 倍程度異なっていた。また、HPV 検査に細胞診を追加することで、さらに CIN3+進展リスクが 1～4 倍程度異なっており、リスク層別化が可能であった。

3. 精度評価（HPV 検査）（AF_3）

細胞診単独法（カットオフ値を ASC-US に限定、以下同様）と HPV 検査単独法（ハイブリッド・キャプチャー２にプラットフォームを限定、以下同様）のスクリーニング精度を直接比較した研究（14 コホート; 細胞診 84,330 人; HPV 検査 84,298 人）では、HPV 検査単独法の感度が有意に高かったが（相対感度 1.449; 95%CrI:1.238–1.752）、特異度は有意に低かった（相対特異度 0.963; 95%CrI:0.935–0.990）。

細胞診・HPV 検査の併用法は、細胞診単独法および HPV 検査単独法それぞれと比較し、全体として感度は優るが特異度に劣る傾向にあった[細胞診単独法に対する相対感度 1.362（95%CrI:1.007–2.671）、相対特異度 0.916（95%CrI:0.880–0.952）、HPV 検査単独法に対する相対感度 1.103（95%CrI:0.951–1.467）、相対特異度 0.937（95%CrI:0.896–0.977）。

4. 精度評価（細胞診+HPV トリアージ）（AF_3）

ASC-US に対する高リスク HPV 検査によるトリアージは細胞診再検よりも感度が高い一方、特異度はほぼ同等であるので、細胞診再検に比べて検査精度が高い。

5. 精度評価（自己採取）（AF_3）

医療従事者採取 HPV 検査を基準とした自己採取 HPV 検査の相対感度は 0.9 倍前後であり、若干劣っていた。また、医療従事者採取 HPV 検査を基準とした自己採取 HPV 検査の相対特異度は 0.96–1.22 であり、特異度は、ほぼ同等程度であった。

医療従事者採取細胞診を基準とした場合、自己採取 HPV 検査の相対感度は 0.87–2.9 倍で、自己採取のほうが優れているという研究もあった。相対特異度は 0.88–1.00 であり、特異度は、ほぼ同等程度であった。

6. 自己採取 HPV 検査による受診率増加（AF_3）

自己採取 HPV 検査法は、主として未受診者を対象として、検査キットが郵送配布されている。未介入に比べ、ほぼすべての研究で同様による検査法で受診率の増加を認めた。ただし、精検受診や継続受診への影響は明らかではない。

7. 精度評価（コルポスコピー）（AF_3）

CIN2 以上の病変をアウトカムとしたコルポスコピーの感度は 78.6–81.0%、特異度は 61.3–77.0%、PPV は 10.7–14.0%、NPV は 98.0–99.0%であった。

8. 不利益（偽陽性率）（AF_4）

メタアナリシスの結果から、検診 1,000 人あたりの偽陽性数は、HPV 検査 96 人（95%CI:72–125 人）、HPV 検査と細胞診の併用法では 153 人（95%CI:67–310 人）であった。細胞診と比べると、HPV 検査で 42 人、HPV 検査と細胞診の併用法では 101 人偽陽性者数は増加した。

9. 不利益（細胞診不適正検体）（AF_4）

日本の報告では、従来法の塗抹細胞診の不適正検体率は 0–18.1%とばらつきが大きかったが、液状検体法では 0–2.3%とばらつきが小さかった。メタアナリシスでは、従来法と液状検体法を比較した場合、液状検体法で不適正検体率が低い傾向があるが、統計学的に有意な差は認めなかった。

10. 不利益（過剰診断）（AF_4）

子宮頸がんでは、前がん病変である CIN3 は標的疾患であり、過剰診断に関する研究は極めて少ない。近年の研究では、子宮頸がん検診の過剰診断は相当に割合が高く、また細胞診よりも HPV 検査でその割合が高いことが報告されていた。

11. 不利益（社会的・心理的不安）（AF_4）

子宮頸がん検診から診断にいたるまで、受診者の多くが精神的負担や不安を感じていることが報告された。負担の大きいコルポスコピー検査受診者は一般検診受診者よりも不安が強い傾向が認められた。

番外：対象年齢

細胞診については、20 代に比べ 30 歳からの開始がより効果的で利益と不利益のバランスが優れている。また、60 代後半までは一貫して子宮頸がん死亡率減少効果あるいは浸潤がん罹患率減少効果があり、69 歳を終了年齢とすることが妥当と考えられる。HPV 検査については無作為化比較試験の結果から、HPV 検査の対象年齢は 30～60 歳が妥当と考えられる。

番外：検診間隔

HPV 検査の検診間隔は、細胞診の 2 倍から 3.5 倍程度に延長しても、CIN3+進展リスクが同等であった。従って、現状の細胞診の検診間隔は 2 年だが、HPV 検査は 4～7 年間隔でも同等であり、40 歳以上ではさらに延長することも可能である。

番外：費用効果分析

細胞診、HPV 検査単独法、細胞診・HPV 検査の併用法を検討したのは 4 研究であった。細胞診を比較対照として、HPV 検査を含む検診方法は概ね費用効果的であり、罹患率やスクリーニング費用を変化させても同様の結果が得られた。しかし、HPV 検査単独法と細胞診・HPV 検査併用法の優位性は研究により、その評価は異なっていた。

IX. 証拠のレベル

子宮頸がん検診の新たな方法として、HPV 検査単独法と細胞診・HPV 検査併用法の利益（浸潤がん罹患率減少効果）を評価し、その利益と不利益を対比した。

1. 利益（浸潤がん罹患率減少効果）

1） HPV 検査単独法では、研究数 2 件、対象数 252,156 人、研究の質 High、一貫性 Low、一般化 High であった。細胞診に対する相対リスクは 0.86（95%CI:0.38–2.00）、絶対イベント数のリスク差は 16 人減少（/1,000,000 人年）であった。浸潤がん罹患率減少効果は臨床的に細胞診相当あるいはそれ以上の可能性があり、その証拠のレベルは、中等度（MODERATE）と判断した。

2） 細胞診・HPV 検査併用法では、研究数 4 件、対象数 122,718 人、研究の質 High、一貫性 Low、一般化 High であった。細胞診に対する相対リスクは 0.57（95%CI:0.27–1.11）、絶対イベント数のリスク差は 48 人減少（/1,000,000 人年）であった。浸潤がん罹患率減少効果は臨床的に細胞診相当あるいはそれ以上の可能性があり、その証拠のレベルは、中等度（MODERATE）と判断した。

2. 不利益（偽陽性）

1） 細胞診に関する 16 コホート、125,532 人の統合特異度は 0.947（95%CrI:0.915–0.967）である。検診受診者 1,000 人あたりの要精検査者数は 65 人であった。

2） HPV 検査単独法に関する 23 コホート、164,577 人の統合特異度は 0.904（95%CrI:0.879–0.924）であり、細胞診と比べ偽陽性は検診 1,000 人あたり 42 人増加する。検診受診者 1,000 人あたりの要精検査者数は 112 人であった。

3） 細胞診・HPV 検査併用法に関する 6 コホート、19,113 人の統合特異度は 0.844（95%CrI: 0.684–0.932）であり、細胞診と比べ偽陽性は検診 1,000 人あたり 101 人増加する。検診受診者 1,000 人あたりの要精検査者数は 173 人であった。

3. 不利益（過剰診断）

1） フィンランドの無作為化比較試験から、CIN3 以上の病変の過剰診断の割合は、細胞診 50%、HPV 検査は 70%と推計されている。モデルベースの検討でも、細胞診の CIN3 以上の病変の過剰診断は 50%であった。

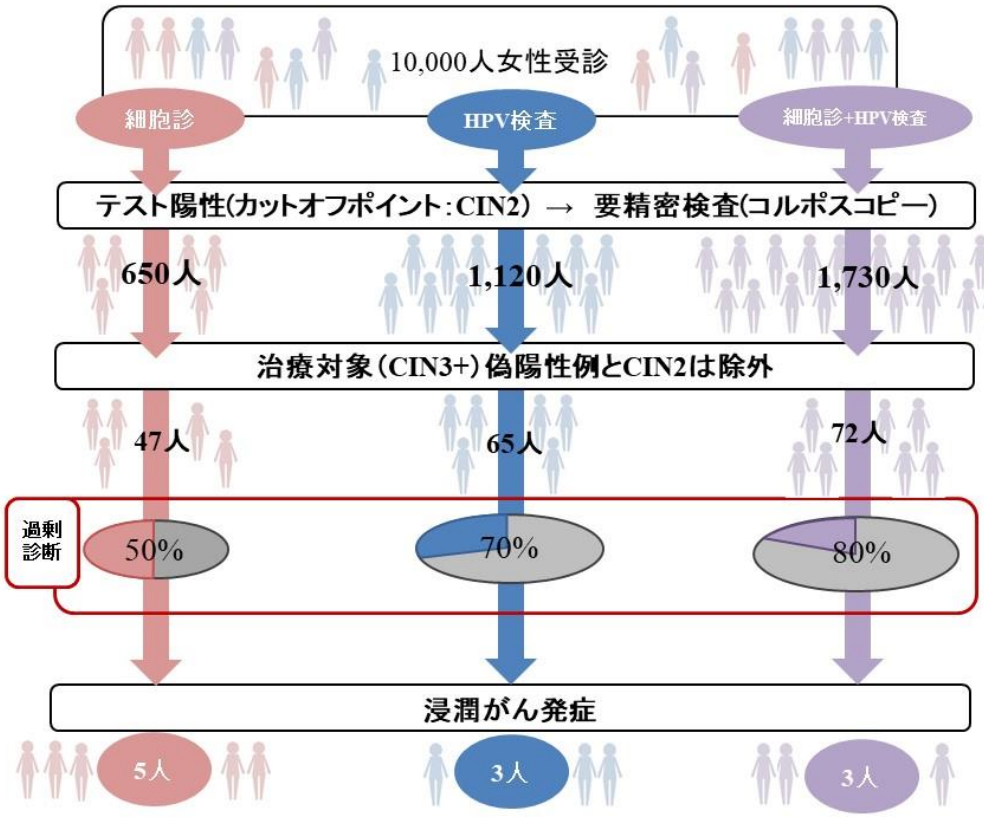
2） 細胞診と HPV 検査併用法の過剰診断の報告はないが、HPV 検査の過剰診断を上回る可能性が高い。

4. 利益と不利益の対比

1 万人の女性が子宮頸がん検診を受診した場合、いずれの方法であっても浸潤がんの発症は 3〜5 人程度に抑制できる（IX-図 1）。一方、細胞診に比べて HPV 検査を含む方法では、

要精検者数、CIN3 以上の病変で治療対象者数が増加する。細胞診と HPV 検査併用法では、細胞診の約 3 倍の要精検者数、CIN3 以上の病変で治療対象者数となる。しかし、いずれの方法についても、過剰診断の可能性を除外した真の治療対象者数には大差はない。

IX-図 1. 子宮頸がん検診の方法別フロー

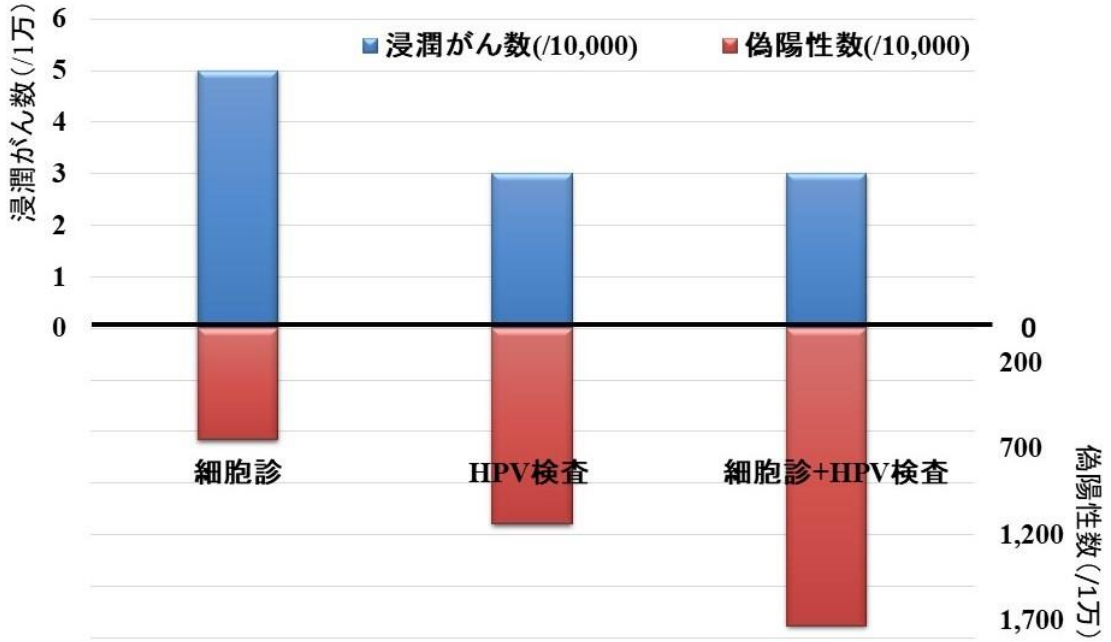


注) 海外の研究結果の成績をもとに作成した。この値は必ずしも国内の成績を反映しているものではない。

浸潤がん罹患率減少効果は、HPV 検査単独法と細胞診・HPV 検査併用法に大差はなく、細胞診と比べてほぼ同等である。しかし、細胞診と比べて、両者とも偽陽性者数は増加する。特に、細胞診・HPV 検査併用法の偽陽性者数は細胞診の約 3 倍であり、不利益を比較すると、細胞診、HPV 検査単独法と細胞診・HPV 検査併用法で明らかに差がある（IX-図 2)。

従って、利益と不利益の対比は、HPV 検査単独法は、利益はあるが不利益中等度（Moderate)、細胞診・HPV 検査併用法は、利益はあるが不利益大（Low）と判断した。

IX-図 2. 利益・不利益の対比



注) 海外の研究結果の成績をもとに作成した。この値は必ずしも国内の成績を反映しているものではない。

5. まとめ（IX-表 1）

1) HPV 検査単独法の浸潤がん罹患率減少効果は臨床的に細胞診相当あるいはそれ以上の可能性があり、その証拠のレベルは、信頼性が中等度（MODERATE）と判断した。その利益と不利益を対比し、利益はあるが不利益中等度（Moderate）と判断した。

2) 細胞診と HPV 検査併用法の浸潤がん罹患率減少効果は臨床的に細胞診相当あるいはそれ以上の可能性があり、その証拠のレベルは、信頼性が中等度（MODERATE）と判断した。その利益と不利益を対比し、利益はあるが不利益大（Low）と判断した。

IX-表 1. HPV 検査を含む検診方法の評価のまとめ

評価項目	細胞診	HPV 検査単独法	細胞診・HPV 検査 併用法
利益（浸潤がん罹患率減少効果）	比較対照	あり（Positive） リスク差は 16 人減少 （/1,000,000 人年）	あり（Positive） リスク差は 48 人減少 （/1,000,000 人年）
証拠のレベル（利益）	―	証拠の信頼性が 中等度（MODERATE）	証拠の信頼性が 中等度（MODERATE）
不利益（偽陽性）	比較対照	偽陽性者数は検診 1,000 人あたり 42 人増加	偽陽性者数は検診 1,000 人あたり 101 人増加
利益と不利益の対比	―	利益はあるが、 不利益中等度（Moderate）	利益はあるが、 不利益大（Low）

IX-参考. 最終判断の基準

<table>
<tr><td>死亡率減少効果</td><td>証拠のレベル（利益）</td><td colspan="3">利益と不利益の対比</td></tr>
<tr><td rowspan="3">あり
（Positive）</td><td>証拠の信頼性が高い
（HIGH）</td><td rowspan="2">利益はあるが、
不利益小
（High）</td><td rowspan="2">利益はあるが、
不利益中等度
（Moderate）</td><td rowspan="2">利益はあるが、
不利益大
（Low）</td></tr>
<tr><td>証拠の信頼性が中等度
（MODERATE）</td></tr>
<tr><td>証拠の信頼性が低い
（LOW）</td><td colspan="3">利益は希薄だが、不利益あり
（Borderline）</td></tr>
<tr><td rowspan="3">なし
（Negative）</td><td>証拠の信頼性が高い
（HIGH）</td><td colspan="3" rowspan="3">利益はなく、不利益あり
（Negative）</td></tr>
<tr><td>証拠の信頼性が中等度
（MODERATE）</td></tr>
<tr><td>証拠の信頼性が低い
（LOW）</td></tr>
<tr><td>不明
（Insufficient）</td><td>証拠の信頼性が低い
（LOW）</td><td colspan="3">利益は不明だが、不利益あり
（Negative）</td></tr>
</table>

文献レビュー委員会名簿

「子宮頸がん検診エビデンスレポート」文献レビュー委員会は、平成 27–28 年度　国立がん研究センター研究開発費（26-A-30）「検診ガイドライン作成と検診提供体制の政策提言のための研究」班および平成 29–30 年度　国立がん研究センター研究開発費（29-A-16）「検診ガイドライン作成と科学的根拠に基づくがん検診推進のための研究」班により、下記メンバーで構成された。

委員長

濱島 ちさと　（医療技術評価、がん検診）
　帝京大学　医療技術学部　看護学科　保健医療政策分野　教授

委員

寺澤 晃彦　　（総合内科診療、臨床疫学）
　藤田医科大学　医学部　救急総合内科学　教授

細野 覚代　　（産婦人科、がん疫学）
　一般財団法人　全日本労働福祉協会　東海診療所
　名古屋市立大学　大学院医学研究科　公衆衛生学分野　研究員

片山 貴文　　（医療技術評価）
　兵庫県立大学　看護学部　統計・情報系　教授

佐々木 清寿　（消化器内科）
　聖路加国際病院附属クリニック予防医療センター一般内科　医長

＊（　　）内は主たる専門分野

文献レビュー委員会メンバーの利益相反

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。

エビデンスレポート作成のための研究費

平成 27–28 年度　国立がん研究センター研究開発費（26-A-30）「検診ガイドライン作成と検診提供体制の政策提言のための研究」班および平成 29–30 年度　国立がん研究センター研究開発費（29-A-16）「検診ガイドライン作成と科学的根拠に基づくがん検診推進のための研究」班に基づく。

謝辞

以下の方には、文献検索およびフローダイアグラムに関する記載にご協力いただきましたことに感謝いたします。(敬称略)

星 佳芳

国立保健医療科学院　研究情報支援研究センター　上席主任研究官

以下の方々には、子宮頸がん検診エビデンスレポート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　帝京大学　医療技術学部　看護学科　保健医療政策研究室
中川 由美子　帝京大学　医療技術学部　看護学科　保健医療政策研究室
冨永 郁子　帝京大学　医療技術学部　看護学科　保健医療政策研究室
樋田 記子　帝京大学　医療技術学部　看護学科　保健医療政策研究室
松島 佳乃子　国立研究開発法人 国立がん研究センター 社会と健康研究センター 検診研究部

検索式

検索式 1-RCT 更新_20180811（Ovid_1,308） 20180811 （無作為化比較試験）

Database: EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <July 2018>, Ovid MEDLINE（R） Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE（R） Daily and Ovid MEDLINE（R） <1946 to Present> （Same coverage with PubMed）
Search Strategy:
---

1 Uterine Cervical Neoplasms/
2 Uterine Cervical Dysplasia/
3 Cervical Intraepithelial Neoplasia/
4 cervix.mp.
5 cervical.mp.
6 cervico*.mp.
7 4 or 5 or 6
8 cancer*.mp.
9 adenocarcinoma.mp.
10 neoplas*.mp.
11 dysplas*.mp.
12 dyskaryos*.mp.
13 squamous.mp.
14 tumor*.mp.
15 tumour*.mp.
16 malignan*.mp.
17 carcinoma*.mp.
18 precancer*.mp.
19 CIN.mp.
20 CINII*.mp.
21 CIN2*.mp.
22 CINIII*.mp.
23 CIN3*.mp.
24 SIL.mp.
25 HSIL.mp.
26 H-SIL.mp.
27 LSIL.mp.
28 L-SIL.mp.
29 ASCUS.mp.
30 ASC-US.mp.
31 ASC-H.mp.
32 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31
33 7 and 32
34 1 or 2 or 3 or 33
35 papillomavir*.mp.
36 HPV.mp.
37 PCR.mp.
38 'hybrid capture*'.mp.
39 HC2.mp.
40 HCII.mp.
41 HC-2.mp.
42 viral.mp.
43 virolog*.mp.
44 42 or 43
45 DNA.mp.
46 44 and 45
47 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 46
48 34 and 47

49 screen*.mp.
50 test*.mp.
51 （population* adj2 surveillance）.mp.
52 （early adj3 detect*）.mp.
53 health survey.mp.
54 mass screening.mp.
55 population surveillance.mp.
56 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55
57 48 and 56
58 randomized controlled trial/
59 Controlled Clinical Trial/
60 double-blind procedure.mp.
61 single-blind procedure.mp.
62 random*.mp.
63 （double* adj blind*）.mp.
64 （singl* adj blind*）.mp.
65 assign*.mp.
66 allocat*.mp.
67 mask*.mp.
68 randomized.ab,ti.
69 trial.ti.
70 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69
71 57 and 70
72 limit 71 to humans [Limit not valid in CCTR; records were retained]
73 limit 71 to animals [Limit not valid in CCTR; records were retained]
74 73 not 72
75 71 not 74
76 limit 75 to yr="1992 -Current"
77 remove duplicates from 76

検索式 1-無作為化比較試験 更新_20180811（Embase_223） 無作為化比較試験

#83 #81 NOT #82
#82 #81 AND （'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it）
#81 #79 NOT #80
#80 #78 AND [medline]/lim
#79 #78 AND [embase]/lim
#78 #77 AND [1992-2018]/py
#77 #73 NOT #76
#76 #75 NOT #74
#75 #73 AND [animals]/lim
#74 #73 AND [humans]/lim
#73 #60 AND #72
#72 #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71
#71 trial:ti
#70 randomized:ti
#69 randomized:ab
#68 mask*
#67 allocat*
#66 assign*
#65 blind*
#64 random*
#63 'single-blind procedure'/exp OR 'single-blind procedure'
#62 'double blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'
#61 'controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de
#60 #48 AND #59
#59 #49 OR #50 OR #53 OR #56 OR #57 OR #58
#58 'mass screening'/exp OR 'mass screening'
#57 'health survey'/exp OR 'health survey'
#56 #54 AND #55
#55 detect*
#54 early
#53 #51 AND #52
#52 'surveillance'/exp OR surveillance
#51 population*
#50 test*
#49 screen*
#48 #34 AND #47
#47 #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #46
#46 #44 AND #45
#45 'dna'/exp OR dna
#44 #42 OR #43
#43 virolog*
#42 viral
#41 'hc 2'
#40 hcii
#39 hc2
#38 （'hybrid'/exp OR hybrid） AND capture*
#37 'pcr'/exp OR pcr
#36 'hpv'/exp OR hpv
#35 papillomavir*
#34 #1 OR #2 OR #3 OR #33
#33 #7 AND #32
#32 #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31
#31 'asc h'

#30 as cus'
#29 'ascus'/exp OR ascus
#28 'l sil'
#27 lsil
#26 'h sil'
#25 hsil
#24 sil
#23 cin3*
#22 ciniii*
#21 cin2*
#20 cinii*
#19 cin
#18 precancer*
#17 carcinoma*
#16 malignan*
#15 tumour*
#14 tumor*
#13 squamous
#12 dyskaryos*
#11 dysplas*
#10 neoplas*
#9 'adenocarcinoma'/exp OR adenocarcinoma
#8 cancer*
#7 #4 OR #5 OR #6
#6 cervico*
#5 cervical
#4 'cervix'/exp OR cervix
#3 cervical AND intraepithelial AND ('neoplasia'/exp OR neoplasia)
#2 ('uterine'/exp OR uterine) AND cervical AND ('dysplasia'/exp OR dysplasia)
#1 ('uterine'/exp OR uterine) AND cervical AND ('neoplasms'/exp OR neoplasms)

検索式 4-5_20160119 （Ovid_1,568）

Ovid Technologies, Inc.

19-Jan-16
Database: Ovid Medline <1946-present>, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <December 2015>, Embase <1974 to 2016 January 18>
Search Strategy:
---

1 uterine cervix tumor.mp.
2 uterine cervix carcinoma.mp.
3 CIN*.mp.
4 （cervi* adj5 （cancer* or tumor* or tumour* or malignan* or neoplas* or carcinoma* or adenocarcinoma* or precancer* or dysplasia））.mp.
5 1 or 2 or 3 or 4
6 （screen* or test* or （population* adj2 surveillance） or （early adj3 detect*） or （early adj3 prevent*））.mp.
7 health survey.mp.
8 mass screening.mp.
9 population surveillance.mp.
10 over diagnos*.mp.
11 over detect*.mp.
12 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11
13 HPV.mp.
14 papillomavir*.mp.
15 papanikolaou.mp.
16 cytology.mp.
17 PAP.mp.
18 pokeweed antiviral protein.mp.
19 smear*.mp.
20 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19
21 5 and 12 and 20
22 exp animals/ not （human/ and animal/）
23 21 not 22
24 limit 23 to yr="2005 -Current"
25 limit 24 to abstracts
26 limit 25 to english language
27 limit 26 to editorial
28 26 not 27
29 limit 28 to "therapy （maximizes specificity）" [Limit not valid in CCTR; records were retained]
30 28 not 29
31 vaccin*.ti.
32 30 not 31
33 remove duplicates from 32

検索式 6_20160330 （Ovid_2,822） 有害事象、不安、過剰診断

Ovid Technologies, Inc.

2016.03.30
Database: Ovid Medline <1946-present>, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <February 2016>,
Embase <1974 to 2016 March 28>
Search Strategy:
---
1 uterine cervix tumor.mp.
2 uterine cervix carcinoma.mp.
3 CIN*.mp.
4 （cervi* adj5 （cancer* or tumor* or tumour* or malignan* or neoplas* or carcinoma* or adenocarcinoma* or precancer* or dysplasia））.mp.
5 1 or 2 or 3 or 4
6 （screen* or test* or （population* adj2 surveillance） or （early adj3 detect*） or （early adj3 prevent*））.mp.
7 health survey.mp.
8 mass screening.mp.
9 population surveillance.mp.
10 sensitivity.mp.
11 specificity.mp.
12 （accurac$ or false positive$ or false negative$ or false rate$ or likelihood or probabilit$）.tw.
13 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12
14 HPV.mp.
15 papillomavir*.mp.
16 papanikolaou.mp.
17 cytology.mp.
18 PAP.mp.
19 bethesda.mp.
20 biopsy.mp.
21 smear*.mp.
22 colposcopy.mp.
23 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22
24 side effect*.mp.
25 adverse event*.mp.
26 bleed*.mp.
27 blood*.mp.
28 infect*.mp.
29 pain*.mp.
30 anxiety.mp.
31 worr*.mp.
32 stress*.mp.
33 fear*.mp.
34 over diagnos*.mp.
35 over detect*.mp.
36 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35
37 5 and 13 and 23 and 36
38 limit 37 to abstracts
39 limit 38 to english language
40 limit 39 to humans [Limit not valid in CCTR; records were retained]
41 limit 40 to comment [Limit not valid in Embase; records were retained]
42 40 not 41
43 limit 42 to editorial
44 42 not 43

45 limit 44 to "reviews （best balance of sensitivity and specificity）" [Limit not valid in CCTR; records were retained]
46 44 not 45
47 limit 46 to "therapy （best balance of sensitivity and specificity）" [Limit not valid in CCTR; records were retained]
48 46 not 47
49 limit 48 to congresses [Limit not valid in Embase; records were retained]
50 48 not 49
51 limit 50 to consensus development conference [Limit not valid in Embase; records were retained]
52 50 not 51
53 vaccin*.ti.
54 DNA.ti.
55 RNA.ti.
56 genom*.ti.
57 genetic*.ti.
58 breast*.ti.
59 HIV*.ti.
60 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59
61 52 not 60
62 limit 61 to yr="2005 -Current"
63 remove duplicates from 62

検索式 7_20161025 （日本_54）

Database: Ovid Medline <1946-20161025>（日本関連）
Search Strategy:
---

1 uterine cervix tumor.mp.
2 uterine cervix carcinoma.mp.
3 CIN*.mp.
4 （cervi* adj5 （cancer* or tumor* or tumour* or malignan* or neoplas* or carcinoma* or adenocarcinoma* or precancer* or dysplasia））.mp.
5 1 or 2 or 3 or 4
6 （screen* or test* or （population* adj2 surveillance） or （early adj3 detect*） or （early adj3 prevent*））.mp.
7 health survey.mp.
8 mass screening.mp.
9 population surveillance.mp.
10 6 or 7 or 8 or 9
11 5 and 10
12 exp animals/ not （human/ and animal/）
13 11 not 12
14 exp Japan/ or Japan*.mp.
15 13 and 14

検索式 9_20170720 （ichu_1,123）

・Ichushi-Web<1977-2017.07.20>
#1　子宮頸部腫瘍/TH
#2　子宮頸癌/AL
#3　子宮頚癌/AL
#4　子宮頸がん/AL
#5　子宮頚がん/AL
#6　子宮頸ガン/AL
#7　子宮頚ガン/AL
#8　頸癌/AL
#9　頚癌/AL
#10　頸がん/AL
#11　頚がん/AL
#12　頸ガン/AL
#13　頚ガン/AL
#14　子宮頸部癌/AL
#15　子宮頚部癌/AL
#16　子宮頸部がん/AL
#17　子宮頚部がん/AL
#18　子宮頸部ガン/AL
#19　子宮頸部浸潤癌/AL
#20　子宮頚部浸潤癌/AL
#21　子宮頸部浸潤がん/AL
#22　子宮頚部浸潤がん/AL
#23　子宮頸部浸潤ガン/AL
#24　子宮頚部浸潤ガン/AL
#25　子宮頸部新生物/AL
#26　子宮頚部新生物/AL
#27　子宮頸部進行癌/AL
#28　子宮頚部進行癌/AL
#29　子宮頸部進行がん/AL
#30　子宮頚部進行がん/AL
#31　子宮頸部進行ガン/AL
#32　子宮頚部進行ガン/AL
#33　子宮腫瘍/TH
#34　子宮癌/AL
#35　子宮がん/AL
#36　子宮ガン/AL
#37　"Cervical Cancer"/AL
#38　"Cancer of Cervix"/AL
#39　"Cancer of the Cervix"/AL
#40　"Cancer of the Uterine Cervix"/AL
#41　"Cervical Cancer"/AL
#42　"Cervical Cancers"/AL
#43　"Cervical Neoplasm"/AL
#44　"Cervical Neoplasms"/AL
#45　"Cervix Cancer"/AL
#46　"Cervix Cancers"/AL
#47　"Cervix Neoplasm"/AL
#48　"Cervix Neoplasms"/AL
#49　"Cervix Tumor"/AL

#50 "Uterine Cervical Cancer"/AL
#51 "Uterine Cervical Cancers"/AL
#52 "Uterine Cervical Neoplasm"/AL
#53 "Uterine Cervical Neoplasms"/AL
#54 #1 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53
#55 集団検診/TH
#56 検診/AL
#57 診断サービス/TH
#58 健診/AL
#59 健康診断/AL
#60 マススクリーニング/AL
#61 マス・スクリーニング/AL
#62 一次検診/AL
#63 1 次検診/AL
#64 基本健康診査/AL
#65 集検/AL
#66 集団健康診断/AL
#67 集団健診/AL
#68 "Mass Health Examination"/AL
#69 Screening/AL
#70 ふるいわけ検査/AL
#71 ふるい分け検査/AL
#72 スクリーニングテスト/AL
#73 スクリーニング検査/AL
#74 住民健診/AL
#75 住民検診/AL
#76 成人病検診/AL
#77 人間ドック/TH
#78 ドック/AL
#79 細胞診/TH
#80 細胞診/AL
#81 Cytodiagnosis/AL
#82 "Cytologic Diagnosis"/AL
#83 細胞学的診断/AL
#84 細胞検査/AL
#85 捺印細胞像/AL
#86 生検/TH
#87 生検/AL
#88 Papanicolaou/AL
#89 塗抹標本/TH
#90 塗抹標本/AL
#91 スメア/AL
#92 パパニコラウ/AL
#93 Papanicolau/AL
#94 パパニコロウ/AL
#95 パパニコロー/AL
#96 パピローマウイルス科/TH
#97 パピローマウイルス/AL
#98 Papillomavirus/AL

#99 HPV/AL
#100 "Human Papilloma Virus"/AL
#101 乳頭腫ウイルス/AL
#102 組織診/TH
#103 組織診/AL
#104 smear/AL
#105 コルポ/AL
#106 コルポスコピー/TH
#107 コルポスコピー/AL
#108 病理診/AL
#109 病理診断/AL
#110 日母/AL
#111 ベセスダ/AL
#112 精密検査/TH
#113 精密検査/AL
#114 Bethesda/AL
#115 #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #64 or #65 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #78 or #79 or #80 or #81 or #82 or #83 or #84 or #85 or #86 or #87 or #88 or #89 or #90 or #91 or #92 or #93 or #94 or #95 or #96 or #97 or #98 or #99 or #100 or #101 or #102 or #103 or #104 or #105 or #106 or #108 or #110 or #111 or #112 or #113 or # 114
#116 #54 and #115
#117 （#116） and （CK=ヒト）
#118 （#117） and （PT=会議録除く）
#119 （#118） and （AB=Y）
#120 （#119） and （PT=解説,座談会,レター,症例検討会,コメント）
#121 #119 not #120
#122 （#121） and （DT=2005:2017）
#123 （#122） and （SH=治療的利用,治療,薬物療法,外科的療法,移植,食事療法,精神療法,放射線療法）
#124 #122 not #123

検索式 10_20170721 （Ovid_1,421） Age

Database: Ovid Medline <1946-present>, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <June 2017>
Search Strategy:

1 uterine cervix tumor.mp.
2 uterine cervix carcinoma.mp.
3 CIN*.mp.
4 （cervi* adj5 （cancer* or tumor* or tumour* or malignan* or neoplas* or carcinoma* or adenocarcinoma* or precancer* or dysplasia））.mp.
5 1 or 2 or 3 or 4
6 （screen* or test* or （population* adj2 surveillance） or （early adj3 detect*） or （early adj3 prevent*））.mp.
7 health survey.mp.
8 mass screening.mp.
9 population surveillance.mp.
10 6 or 7 or 8 or 9
11 HPV.mp.
12 papillomavir*.mp.
13 papanikolaou.mp.
14 papanicolaou.mp.
15 cytolog*.mp.
16 PAP.mp.
17 smear*.mp.
18 age*.mp.
19 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18
20 5 and 10 and 19
21 limit 20 to yr="1998 -Current"
22 animals/ not （human/ and animal/）
23 21 not 22
24 limit 23 to english language
25 limit 24 to "therapy （maximizes specificity）" [Limit not valid in CCTR; records were retained]
26 24 not 25
27 vaccin*.ti.
28 26 not 27
29 limit 28 to "all infant （birth to 23 months）" [Limit not valid in CCTR; records were retained]
30 28 not 29
31 limit 30 to yr="1998 - 2001"
32 remove duplicates from 31
33 limit 30 to yr="2002 - 2005"
34 remove duplicates from 33
35 limit 30 to yr="2006 - 2009"
36 remove duplicates from 35
37 limit 30 to yr="2010 - 2012"
38 remove duplicates from 37
39 limit 30 to yr="2013 - 2014"
40 remove duplicates from 39
41 limit 30 to yr="2015 -Current"
42 remove duplicates from 41
43 32 or 34 or 36 or 38 or 40 or 42
44 'case control*'.mp.
45 43 and 44

検索式 11_20170721 （Embase_107） Age

#49 #47 AND #48
#48 'case control*'
#47 #45 NOT #46
#46 #45 AND （'drug analysis'/lnk OR 'drug combination'/lnk OR 'drug comparison'/lnk OR 'drug development'/lnk OR 'drug dose'/lnk OR 'drug therapy'/lnk OR 'drug toxicity'/lnk OR 'intravenous drug administration'/lnk OR 'oral drug administration'/lnk OR 'pharmacokinetics'/lnk OR 'radiotherapy'/lnk OR 'surgery'/lnk OR 'therapy'/lnk OR 'topical drug administration'/lnk）
#45 #43 NOT #44
#44 #43 AND （'cervarix'/tn OR 'gardasil'/tn）
#43 #41 NOT #42
#42 #41 AND （'conference abstract'/it OR 'editorial'/it）
#41 #39 NOT #40
#40 vaccin*:ti
#39 #37 NOT #38
#38 #36 AND [medline]/lim
#37 #36 AND [embase]/lim
#36 #35 AND （1998:py OR 1999:py OR 2000:py OR 2001:py OR 2002:py OR 2003:py OR 2004:py OR 2005:py OR 2006:py OR 2007:py OR 2008:py OR 2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py）
#35 #31 NOT #34
#34 #33 NOT #32
#33 #31 AND [animals]/lim
#32 #31 AND [humans]/lim
#31 #30 AND [english]/lim
#30 #29 AND [abstracts]/lim
#29 #19 AND #28
#28 #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27
#27 age*
#26 smear*
#25 pap
#24 cytolog*
#23 papanicolaou
#22 papanikolaou
#21 papillomavir*
#20 'hpv'/exp OR hpv
#19 #7 AND #18
#18 #12 OR #13 OR #14 OR #15
#15 'population surveillance*'
#14 'mass screening*'
#13 'health survey*'
#12 #8 OR #9 OR #10 OR #11
#11 early AND prevent*
#10 early AND detect*
#9 population* AND surveillance*
#8 screen* OR test*
#7 #1 OR #2 OR #3 OR #6
#6 #4 AND #5
#5 cervi*
#4 cancer* OR tumor* OR tumour* OR malignan* OR neoplas* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR precancer* OR dysplasia
#3 'cin*'
#2 'uterine cervix carcinoma'/exp OR 'uterine cervix carcinoma'
#1 'uterine cervix tumor'/exp OR 'uterine cervix tumor'

検索式 12_20170723 （Ovid_1,639）

Ovid Technologies, Inc. Email Service

2017.07.23
Database: Ovid Medline <1946-present>, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <June 2017>
Search Strategy:
---

1 cervix.mp.
2 cervical.mp.
3 cervico*.mp.
4 1 or 2 or 3
5 cancer.mp.
6 carcinoma.mp.
7 neoplas*.mp.
8 dysplas*.mp.
9 squamous.mp.
10 CIN.mp.
11 CINII*.mp.
12 CIN2*.mp.
13 CINIII*.mp.
14 CIN3*.mp.
15 SIL.mp.
16 HSIL.mp.
17 H-SIL.mp.
18 LSIL.mp.
19 L-SIL.mp.
20 ASCUS.mp.
21 ASCR.mp.
22 ASCUS.mp.
23 ASCH.mp.
24 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23
25 HPV.mp.
26 human papillomavirus.mp.
27 papillomaviridae.mp.
28 papillomavirus infections.mp.
29 'hybrid capture'.mp.
30 HC2.mp.
31 'HC 2'.mp.
32 HCII.mp.
33 'HC II'.mp.
34 viral.mp.
35 virolog*.mp.
36 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35
37 triage.mp.
38 management.mp.
39 'follow up'.mp.
40 37 or 38 or 39
41 4 and 24 and 36 and 40
42 limit 41 to yr="2011 -Current"
43 limit 42 to abstracts
44 limit 43 to english language
45 limit 44 to humans [Limit not valid in CCTR; records were retained]
46 limit 44 to animals [Limit not valid in CCTR; records were retained]
47 45 and 46

48 46 not 47
49 44 not 48
50 remove duplicates from 49

検索式 13_20170723 （Embase_2,606）

#57 #56 AND [2011-2017]/py
#56 #55 AND [english]/lim
#55 #54 AND [abstracts]/lim
#54 #53 AND [humans]/lim
#53 #51 NOT #52
#52 #50 AND [medline]/lim
#51 #50 AND [embase]/lim
#50 #13 AND #48 AND #49
#49 #29 OR #41
#48 #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47
#47 'follow up'
#46 'follow up'/exp
#45 management
#44 'management'/exp
#43 triage
#42 'triage'/exp
#41 #30 OR #31 OR #32 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40
#40 'hc ii'
#39 hcii
#38 'hc 2'
#37 hc2
#36 'hc2 assay'
#35 #33 AND #34
#34 capture
#33 hybrid
#32 'hybrid'/exp
#31 'human papillomavirus'
#30 'human papillomavirus'/exp
#29 #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #26 OR #28
#28 #20 AND #27
#27 #23 OR #24
#26 #20 AND #25
#25 viral
#24 dna
#23 'dna'/exp
#22 'wart virus'
#21 'wart virus'/exp
#20 hpv
#19 'hpv'/exp
#18 #1 OR #15 OR #17
#17 #14 AND #16
#16 #7 OR #8
#15 #2 AND #13
#14 cervix
#13 #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
#12 sil
#11 cin
#10 dysplasia
#9 'dysplasia'/exp
#8 neoplasia
#7 'neoplasia'/exp
#6 carcinoma
#5 'carcinoma'/exp
#4 cancer
#3 'cancer'/exp

#2 cervic*
#1 'cervix'/exp

検索式 14_20170801 （Ovid_6,053）

Database: Ovid Medline <1946-present>
Search Strategy:
---

1 'Uterine Cervical Neoplasms'.mp.
2 'Uterine Cervical Dysplasia'.mp.
3 'Cervical Intraepithelial Neoplasia'.mp.
4 cervix.mp.
5 cervical.mp.
6 cervico*.mp.
7 4 or 5 or 6
8 cancer*.mp.
9 carcinoma.mp.
10 adenocarcinoma.mp.
11 neoplas*.mp.
12 dysplas*.mp.
13 dyskaryos*.mp.
14 squamous.mp.
15 CIN.mp.
16 CINII*.mp.
17 CIN2*.mp.
18 CINIII*.mp.
19 CIN3*.mp.
20 SIL.mp.
21 HSIL.mp.
22 H-SIL.mp.
23 LSIL.mp.
24 L-SIL.mp.
25 ASCUS.mp.
26 AS-CUS.mp.
27 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26
28 7 and 27
29 1 or 2 or 3 or 28
30 papillomaviridae.mp.
31 alphapapillomavirus.mp.
32 'DNA, viral'.mp.
33 'Papillomavirus Infections'.mp.
34 'Tumor Virus Infections'.mp.
35 Cervix Uteri/virology.mp.
36 HPV.mp.
37 'human papillomavirus'.mp.
38 papillomaviridae.mp.
39 PCR.mp.
40 'hybrid capture*'.mp.
41 HC2.mp.
42 HCII.mp.
43 'HC 2'.mp.
44 'HC II'.mp.
45 viral.mp.
46 virolog*.mp.
47 45 or 46
48 DNA.mp.
49 47 and 48
50 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 49
51 29 and 50

52 triage.mp.
53 management.mp.
54 'follow up'.mp.
55 screen*.mp.
56 test*.mp.
57 population*.mp.
58 surveillance.mp.
59 57 and 58
60 early.mp. or "Early Detection of Cancer"/
61 detect*.mp.
62 60 and 61
63 prevent*.mp.
64 60 and 63
65 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 59 or 62 or 64
66 51 and 65
67 limit 66 to yr="1992 -Current"
68 limit 67 to abstracts
69 limit 68 to english language
70 "vaccin*".ti.
71 69 not 70
72 limit 71 to pharmacologic actions
73 71 not 72

検索式 15_20170801（Embase_1,794）

#70 #68 NOT #69
#69 #67 AND [medline]/lim
#68 #67 AND [embase]/lim
#67 #66 AND [english]/lim
#66 #65 AND [abstracts]/lim
#65 #63 NOT #64
#64 #63 AND （[conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim）
#63 #61 NOT #62
#62 #61 AND （[editorial]/lim OR [letter]/lim）
#61 #60 AND [1992-2017]/py
#60 #13 AND #18 AND #56 AND #59
#59 #29 OR #30 OR #31 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #58
#58 #34 AND #57
#57 #32 OR #33
#56 #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #50 OR #53 OR #55
#55 #51 AND #54
#54 prevent*
#53 #51 AND #52
#52 detect*
#51 early
#50 #48 AND #49
#49 'surveillance'/exp OR surveillance
#48 population*
#47 test*
#46 screen*
#45 'follow up'
#44 'follow up'/exp
#43 management
#42 'management'/exp
#41 triage
#40 'triage'/exp
#39 'hc ii'
#38 hcii
#37 'hc 2'
#36 hc2
#35 'hc2 assay'
#34 capture
#33 hybrid
#32 'hybrid'/exp
#31 'human papillomavirus'
#30 'human papillomavirus'/exp
#29 #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #26 OR #28
#28 #20 AND #27
#27 #23 OR #24
#26 #20 AND #25
#25 viral
#24 dna
#23 'dna'/exp
#22 'wart virus'
#21 'wart virus'/exp
#20 hpv
#19 'hpv'/exp
#18 #1 OR #15 OR #17
#17 #14 AND #16

#16 #7 OR #8
#15 #2 AND #13
#14 cervix
#13 #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
#12 sil
#11 cin
#10 dysplasia
#9 'dysplasia'/exp
#8 neoplasia
#7 'neoplasia'/exp
#6 carcinoma
#5 'carcinoma'/exp
#4 cancer
#3 'cancer'/exp
#2 cervic*
#1 'cervix'/exp

検索式 16_20171014 （Ovid_8,316）

Database: Ovid MEDLINE® Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily, Ovid MEDLINE and Versions®
Search Strategy:
---

1 'Uterine Cervical Neoplasms'.mp.
2 'Uterine Cervical Dysplasia'.mp.
3 'Cervical Intraepithelial Neoplasia'.mp.
4 cervix.mp.
5 cervical.mp.
6 cervico*.mp.
7 4 or 5 or 6
8 cancer*.mp.
9 carcinoma.mp.
10 adenocarcinoma.mp.
11 neoplas*.mp.
12 dysplas*.mp.
13 dyskaryos*.mp.
14 squamous.mp.
15 CIN.mp.
16 CINII*.mp.
17 CIN2*.mp.
18 CINIII*.mp.
19 CIN3*.mp.
20 SIL.mp.
21 HSIL.mp.
22 H-SIL.mp.
23 LSIL.mp.
24 L-SIL.mp.
25 ASCUS.mp.
26 AS-CUS.mp.
27 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26
28 7 and 27
29 1 or 2 or 3 or 28
30 papillomaviridae.mp.
31 alphapapillomavirus.mp.
32 'DNA, viral'.mp.
33 'Papillomavirus Infections'.mp.
34 'Tumor Virus Infections'.mp.
35 "Cervix Uteri/virology".mp.
36 HPV.mp.
37 'human papillomavirus'.mp.
38 papillomaviridae.mp.
39 PCR.mp.
40 'hybrid capture*'.mp.
41 HC2.mp.
42 HCII.mp.
43 'HC 2'.mp.
44 'HC II'.mp.
45 viral.mp.
46 virolog*.mp.
47 45 or 46
48 DNA.mp.
49 47 and 48
50 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 49

51 29 and 50
52 triage.mp.
53 management.mp.
54 'follow up'.mp.
55 screen*.mp.
56 test*.mp.
57 population*.mp.
58 surveillance.mp.
59 57 and 58
60 early.mp. or "Early Detection of Cancer"/
61 detect*.mp.
62 60 and 61
63 prevent*.mp.
64 60 and 63
65 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 59 or 62 or 64
66 51 and 65
67 limit 66 to yr="1992 -Current"
68 limit 67 to humans
69 limit 68 to abstracts
70 limit 69 to "all infant （birth to 23 months）"
71 69 not 70
72 limit 71 to "preschool child （2 to 5 years）"
73 71 not 72
74 "vaccin*".ti.
75 73 not 74
76 limit 75 to comment
77 75 not 76
78 limit 96 to pharmacologic actions
79 77 not 78

検索式 17_20171014 （Embase_2,193）

#69 #66 NOT #68
#68 #66 AND [medline]/lim
#67 #66 AND [embase]/lim
#66 #65 AND [abstracts]/lim
#65 #63 NOT #64
#64 #63 AND （[conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim）
#63 #61 NOT #62
#62 #62 AND （[editorial]/lim OR [letter]/lim）
#61 #60 AND [1992-2017]/py
#60 #13 AND #18 AND #56 AND #59
#59 #29 OR #30 OR #31 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #58
#58 #34 AND #57
#57 #32 OR #33
#56 #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #50 OR #53 OR #55
#55 #51 AND #54
#54 prevent*
#53 #51 AND #52
#52 detect*
#51 early
#50 #48 AND #49
#49 'surveillance'/exp OR surveillance
#48 population*
#47 test*
#46 screen*
#45 'follow up'
#44 'follow up'/exp
#43 management
#42 'management'/exp
#41 triage
#40 'triage'/exp
#39 'hc ii'
#38 hcii
#37 'hc 2'
#36 hc2
#35 'hc2 assay'
#34 capture
#33 hybrid
#32 'hybrid'/exp
#31 'human papillomavirus'
#30 'human papillomavirus'/exp
#29 #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #26 OR #28
#28 #20 AND #27
#27 #23 OR #24
#26 #20 AND #25
#25 viral
#24 dna
#23 'dna'/exp
#22 'wart virus'
#21 'wart virus'/exp
#20 hpv
#19 'hpv'/exp
#18 #1 OR #15 OR #17
#17 #14 AND #16
#16 #7 OR #8

#15 #2 AND #13
#14 cervix
#13 #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
#12 sil
#11 cin
#10 dysplasia
#9 'dysplasia'/exp
#8 neoplasia
#7 'neoplasia'/exp
#6 carcinoma
#5 'carcinoma'/exp
#4 cancer
#3 'cancer'/exp
#2 cervic*
#1 'cervix'/exp

検索式 18_20180106 （PubMed_530） 自己採取

Advanced search - PubMed - NCBI

#8 Search （#3 AND #6） Filters: Publication date from 2013/01/01 to 2017/12/31
#7 Search （#3 AND #6）
#6 Search （#4 AND #5）
#5 Search （self-collection OR “self collection” OR self-sampling OR selfcollect* OR self-sampl* OR self OR "Self-Examination"[Mesh]）
#4 Search （HPV OR "Human Papillomavirus DNA Tests"[Mesh] OR ‘‘human papillomavirus’’ OR papillomavir* OR viral OR virus）
#3 Search （#1 AND #2）
#2 Search （Cancer OR carcinoma OR neoplas* OR dysplas* OR CIN[tw] OR CINII*[tw] OR CIN2*[tw] OR CINIII*[tw] OR CIN3[tw] OR SIL[tw] OR SIL OR HSIL[tw] OR H-SIL OR LSIL[tw] OR L-SIL OR OR ‘‘low grade’’ OR lowgrade OR mild OR equivocal OR borderline）
#1 Search （Cervix OR cervico* OR cervica*）

検索式 19_20180106 （Embase_823） 自己採取

Embase Session Results

#6 #5 AND （2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py）
#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4
#4 self+collection OR 'self collection' OR self+sampling OR 'self-sampling' OR self+collect* OR self+sampl* OR 'self'/exp OR self
#3 'hpv'/exp OR hpv OR 'human papillomavirus'/exp OR 'human papillomavirus' OR papillomavir* OR viral OR 'virus'/exp OR virus
#2 cancer'/exp cancer OR 'carcinoma'/exp OR carcinoma OR neoplas* OR dysplas* OR cin OR 'cin2' OR 'cin3' OR sil OR hsil OR h+sil OR lsil OR l+sil OR 'low grade' OR low+grade OR mild OR equivocal OR 'borderline'/exp OR borderline
#1 'cervix' OR 'cervix'/exp OR cervix OR cervico* OR cervica*

検索式 20_20180106 （Central_125） 自己採取

Date Run: 06/01/18

#1 Cervix or cervico* or cervica*
#2 Cancer or carcinoma or neoplas* or dysplas* or CIN or CIN2 or CIN3 or SIL or SIL or HSIL or H-SIL or LSIL or L-SIL or "low grade" or low-grade or mild or equivocal or borderline
#3 HPV or ‘‘human papillomavirus’’ or papillomavir* or viral or virus
#4 self-collection or "self collection" or self-sampling or ‘‘self-sampling’’ or self-collect* or self-sampl* or self
#5 #1 and #2 and #3 and #4

検索式 21_20171206 （PubMed_152） CEA

Pub Med
抄録採否基準：HPV 検査、細胞診の CEA を抽出

HPV[All Fields] AND testing[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 "mass screening"[MeSH Terms] OR （"mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]） OR "mass screening"[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 （"cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR （"cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]） OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR （"cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]） OR "cost effectiveness analysis"[All Fields]）

検索式 16 更新_20181005 （Ovid_11,176） AF_3

Database: Ovid MEDLINE（R） Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE（R） Daily and Ovid
MEDLINE（R） <1946 to Present> （Same coverage with PubMed）
Search Strategy:
---

1 'Uterine Cervical Neoplasms'.mp.
2 'Uterine Cervical Dysplasia'.mp.
3 'Cervical Intraepithelial Neoplasia'.mp.
4 cervix.mp.
5 cervical.mp.
6 cervico*.mp.
7 4 or 5 or 6
8 cancer*.mp.
9 carcinoma.mp.
10 adenocarcinoma.mp.
11 neoplas*.mp.
12 dysplas*.mp.
13 dyskaryos*.mp.
14 squamous.mp.
15 CIN.mp.
16 CINII*.mp.
17 CIN2*.mp.
18 CINIII*.mp.
19 CIN3*.mp.
20 SIL.mp.
21 HSIL.mp.
22 H-SIL.mp.
23 LSIL.mp.
24 L-SIL.mp.
25 ASCUS.mp.
26 AS-CUS.mp.
27 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26
28 7 and 27
29 1 or 2 or 3 or 28
30 papillomaviridae.mp.
31 alphapapillomavirus.mp.
32 'DNA, viral'.mp.
33 'Papillomavirus Infections'.mp.
34 'Tumor Virus Infections'.mp.
35 Cervix Uteri/virology.mp.
36 HPV.mp.
37 'human papillomavirus'.mp.
38 papillomaviridae.mp.
39 PCR.mp.
40 'hybrid capture*'.mp.
41 HC2.mp.
42 HCII.mp.
43 'HC 2'.mp.
44 'HC II'.mp.
45 viral.mp.
46 virolog*.mp.
47 45 or 46
48 DNA.mp.

49 47 and 48
50 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 49
51 29 and 50
52 screen*.mp.
53 test*.mp.
54 population*.mp.
55 surveillance.mp.
56 54 and 55
57 early.mp. or "Early Detection of Cancer"/
58 detect*.mp.
59 57 and 58
60 prevent*.mp.
61 57 and 60
62 triage.mp.
63 management.mp.
64 'follow up'.mp.
65 follow-up.mp.
66 64 or 65
67 52 or 53 or 56 or 59 or 61 or 62 or 63 or 66
68 51 and 67
69 limit 68 to yr="1992 -Current"
70 limit 69 to humans
71 limit 69 to animals
72 71 not 70
73 69 not 72
74 vaccin*.ti.
75 73 not 74
76 limit 75 to comment
77 75 not 76
78 limit 77 to "newborn infant birth to 1 month"
79 77 not 78
80 limit 79 to "infant 1 to 23 months"
81 79 not 80

検索式 17 更新_20181005（Embase_2,886） AF_3

#57 #55 NOT #56
#56 #54 AND [medline]/lim
#55 #54 AND [embase]/lim
#54 #52 NOT #53
#53 #52 AND （'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it）
#52 #50 NOT #51
#51 #50 AND [editorial]/lim
#50 #49 AND [1992-2018]/py
#49 #3 AND #20 AND #35 AND #48
#48 #37 OR #38 OR #39 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47
#47 'hc ii'
#46 hcii
#45 'hc 2'
#44 'hc2 assay'
#43 hc2
#42 #40 AND #41
#41 capture
#40 'hybrid'/exp OR hybrid
#39 （'wart'/exp OR wart） AND （'virus'/exp OR virus）
#38 'hpv'/exp OR hpv
#37 'human papillomavirus'/exp OR 'human papillomavirus'
#36 #3 AND #20 AND #35
#35 #22 OR #23 OR #26 OR #29 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34
#34 'follow up'/exp OR 'follow up'
#33 'management'/exp OR management
#32 'triage'/exp OR triage
#31 #27 AND #30
#30 prevent*
#29 #27 AND #28
#28 detect*
#27 early
#26 #24 AND #25
#25 'surveillance'/exp OR surveillance
#24 population*
#23 test*
#22 screen*
#21 #3 AND #20
#20 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
#19 'adenocarcinoma'
#18 neoplas*
#17 dyskaryos*
#16 squamous
#15 'asc us'
#14 ascus
#13 lsil
#12 'l sil'
#11 hsil
#10 h sil'
#9 sil*
#8 cin*
#7 'dysplasia'/exp OR dysplasia
#6 'neoplasia'/exp OR neoplasia
#5 'carcinoma'/exp OR carcinoma

#4 'cancer'/exp OR cancer
#3 #1 OR #2
#2 cervic*
#1 'cervix'/exp OR cervix

検索式 22-RCT 更新_20180209 （Ovid_1,436）

Database: EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <December 2017>, Ovid MEDLINE（R） Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE（R） Daily, Ovid MEDLINE and Versions（R） <1946 to February 07, 2018>
Search Strategy:

1	Uterine Cervical Neoplasms/
2	Uterine Cervical Dysplasia/
3	Cervical Intraepithelial Neoplasia/
4	cervix.mp.
5	cervical.mp.
6	cervico*.mp.
7	4 or 5 or 6
8	cancer*.mp.
9	adenocarcinoma.mp.
10	neoplas*.mp.
11	dysplas*.mp.
12	dyskaryos*.mp.
13	squamous.mp.
14	tumor*.mp.
15	tumour*.mp.
16	malignan*.mp.
17	carcinoma*.mp.
18	precancer*.mp.
19	CIN.mp.
20	CINII*.mp.
21	CIN2*.mp.
22	CINIII*.mp.
23	CIN3*.mp.
24	SIL.mp.
25	HSIL.mp.
26	H-SIL.mp.
27	LSIL.mp.
28	L-SIL.mp.
29	ASCUS.mp.
30	ASC-US.mp.
31	ASC-H.mp.
32	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31
33	7 and 32
34	1 or 2 or 3 or 33
35	papillomavir*.mp.
36	HPV.mp.
37	PCR.mp.
38	'hybrid capture*'.mp.
39	HC2.mp.
40	HCII.mp.
41	HC-2.mp.
42	viral.mp.
43	virolog*.mp.
44	42 or 43
45	DNA.mp.
46	44 and 45
47	35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 46
48	34 and 47

49 screen*.mp.
50 test*.mp.
51 （population* adj2 surveillance）.mp.
52 （early adj3 detect*）.mp.
53 health survey.mp.
54 mass screening.mp.
55 population surveillance.mp.
56 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55
57 48 and 56
58 randomized controlled trial/
59 Controlled Clinical Trial/
60 double-blind procedure.mp.
61 single-blind procedure.mp.
62 random*.mp.
63 （double* adj blind*）.mp.
64 （singl* adj blind*）.mp.
65 assign*.mp.
66 allocat*.mp.
67 mask*.mp.
68 randomized.ab,ti.
69 trial.ti.
70 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69
71 57 and 70
72 limit 71 to humans [Limit not valid in CCTR; records were retained]
73 limit 71 to animals [Limit not valid in CCTR; records were retained]
74 73 not 72
75 71 not 74
76 limit 75 to yr="1992 -Current"

#83 #81 NOT #82
#82 #81 AND （'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it）
#81 #78 NOT #80
#80 #78 AND [medline]/lim
#79 #78 AND [embase]/lim
#78 #77 AND [1992-2018]/py
#77 #73 NOT #76
#76 #74 NOT #75
#75 #73 AND [humans]/lim
#74 #73 AND [animals]/lim
#73 #60 AND #72
#72 #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71
#71 trial:ti
#70 randomized:ti
#69 randomized:ab
#68 mask*
#67 allocat*
#66 assign*
#65 blind*
#64 random*
#63 'single-blind procedure'/exp OR 'single-blind procedure'
#62 'double blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'
#61 'controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de
#60 #48 AND #59
#59 #49 OR #50 OR #53 OR #56 OR #57 OR #58
#58 'mass screening'/exp OR 'mass screening'
#57 'health survey'/exp OR 'health survey'
#56 #54 AND #55
#55 detect*
#54 early
#53 #51 AND #52
#52 'surveillance'/exp OR surveillance
#51 population*
#50 test*
#49 screen*
#48 #34 AND #47
#47 #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #46
#46 #44 AND #45
#45 'dna'/exp OR dna
#44 #42 OR #43
#43 virolog*
#42 viral
#41 'hc 2'
#40 hcii
#39 hc2
#38 （'hybrid'/exp OR hybrid） AND capture*
#37 'pcr'/exp OR pcr
#36 'hpv'/exp OR hpv
#35 papillomavir*
#34 #1 OR #2 OR #3 OR #33
#33 #7 AND #32
#32 #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31

#31 'asc h'
#30 'as cus'
#29 'ascus'/exp OR ascus
#28 'l sil'
#27 lsil
#26 'h sil'
#25 hsil
#24 sil
#23 cin3*
#22 ciniii*
#21 cin2*
#20 cinii*
#19 cin
#18 precancer*
#17 carcinoma*
#16 malignan*
#15 tumour*
#14 tumor*
#13 squamous
#12 dyskaryos*
#11 dysplas*
#10 neoplas*
#9 'adenocarcinoma'/exp OR adenocarcinoma
#8 cancer*
#7 #4 OR #5 OR #6
#6 cervico*
#5 cervical
#4 'cervix'/exp OR cervix
#3 cervical AND intraepithelial AND ('neoplasia'/exp OR neoplasia)
#2 ('uterine'/exp OR uterine) AND cervical AND ('dysplasia'/exp OR dysplasia)
#1 ('uterine'/exp OR uterine) AND cervical AND ('neoplasms'/exp OR neoplasms)

検索式 24_20190422（PubMed_138）

（"medical overuse"[MeSH Terms] OR （"medical"[All Fields] AND "overuse"[All Fields]） OR "medical overuse"[All Fields] OR "overdiagnosis"[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 "mass screening"[MeSH Terms] OR （"mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]） OR "mass screening"[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]）

検索式-産婦人科医師数偏在_Ovid　20190105　（204）

Database: Ovid MEDLINE（R）　Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE（R）　Daily and Ovid
MEDLINE（R）　<1946 to Present>　（Same coverage with PubMed）
Search Strategy:
---

1 'Uterine Cervical Neoplasms'.mp.
2 'Uterine Cervical Dysplasia'.mp.
3 'Cervical Intraepithelial Neoplasia'.mp.
4 cervix.mp.
5 cervical.mp.
6 cervico*.mp.
7 uterine.mp.
8 4 or 5 or 6 or 7
9 cancer*.mp.
10 carcinoma.mp.
11 adenocarcinoma.mp.
12 neoplas*.mp.
13 dysplas*.mp.
14 dyskaryos*.mp.
15 squamous.mp.
16 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15
17 8 and 16
18 1 or 2 or 3 or 17
19 gynecologist*.mp.
20 gynecologic*.mp.
21 oncologist*.mp.
22 specialist*.mp.
23 specialty.mp.
24 examinee*.mp.
25 physicians/
26 family practice/
27 doctor*.mp.
28 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27
29 18 and 28
30 exp Japan/ or Japan*.mp.
31 29 and 30

検索式-産婦人科医師数偏在_医中誌 Web 検索式_20190226 子宮頸がん×産婦人科医 （3,231）

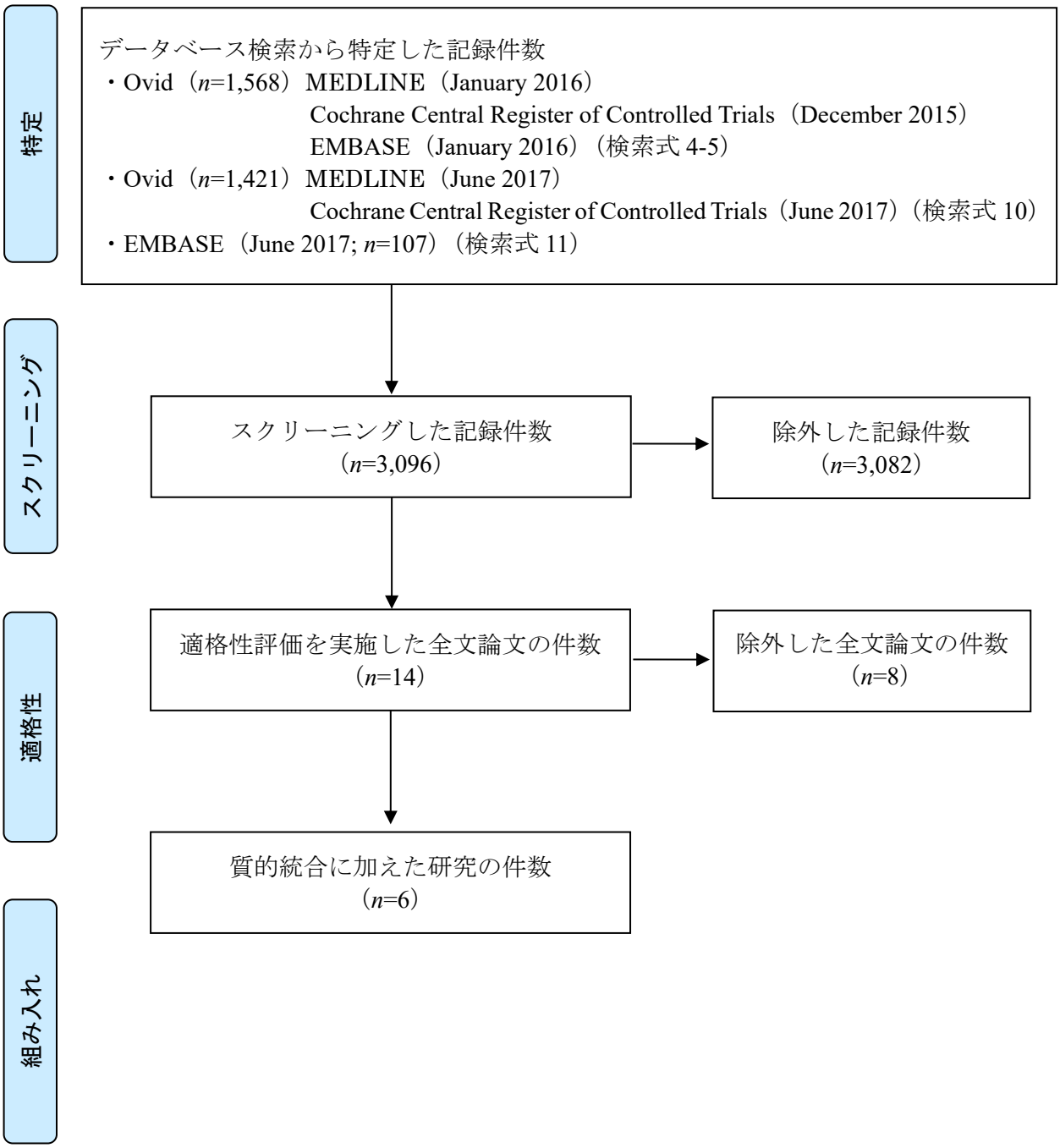
#1 子宮頸部腫瘍/TH
#2 頸癌/AL
#3 頚癌/AL
#4 頸がん/AL
#5 頚がん/AL
#6 頸ガン/AL
#7 頚ガン/AL
#8 子宮頸部癌/AL
#9 子宮頚部癌/AL
#10 子宮頸部がん/AL
#11 子宮頚部がん/AL
#12 子宮頸部ガン/AL
#13 子宮頚部ガン/AL
#14 子宮頸部浸潤癌/AL
#15 子宮頚部浸潤癌/AL
#16 子宮頸部浸潤がん/AL
#17 子宮頚部浸潤がん/AL
#18 子宮頸部浸潤ガン/AL
#19 子宮頚部浸潤ガン/AL
#20 子宮頸部新生物/AL
#21 子宮頚部新生物/AL
#22 子宮頸部進行癌/AL
#23 子宮頚部進行癌/AL
#24 子宮頸部進行がん/AL
#25 子宮頚部進行がん/AL
#26 子宮頸部進行ガン/AL
#27 子宮頚部進行ガン/AL
#28 子宮腫瘍/TH
#29 子宮癌/AL
#30 （子宮/TH or 子宮/AL）
#31 悪性/AL
#32 #30 and #31
#33 Cervical Cancer/AL
#34 Cancer of Cervix/AL
#35 Cancer of the Cervix/AL
#36 Cancer of the Uterine Cervix/AL
#37 Cervical Cancers/AL
#38 Cervical Neoplasm/AL
#39 Cervical Neoplasms/AL
#40 Cervical Tumor/AL
#41 Cervical Tumors/AL
#42 Cervix Cancer/AL
#43 Cervix Cancers/AL
#44 Cervix Neoplasm/AL
#45 Cervix Neoplasms/AL
#46 Cervix Tumor/AL
#47 Cervix Tumors/AL
#48 Uterine Cervical Cancer/AL
#49 Uterine Cervical Cancers/AL
#50 Uterine Cervical Neoplasm/AL
#51 Uterine Cervical Neoplasms/AL

#52 Uterine Cancer/AL
#53 Uterine Cancers/AL
#54 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #32 or #33 or #34 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #44 or #45 or #46 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53
#55 （医師/TH or 医師/AL）
#56 （産婦人科医/TH or 婦人科医/AL）
#57 専門医/AL
#58 （専門化/TH or 専門家/AL）
#59 （家庭医/TH or かかりつけ医/AL）
#60 専門医/AL
#61 専門職/AL
#62 gynecologist/AL
#63 gynecologic/AL
#64 oncologist/AL
#65 doctor/AL
#66 physician/AL
#67 #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66
#68 #54 and #67

フローダイアグラム

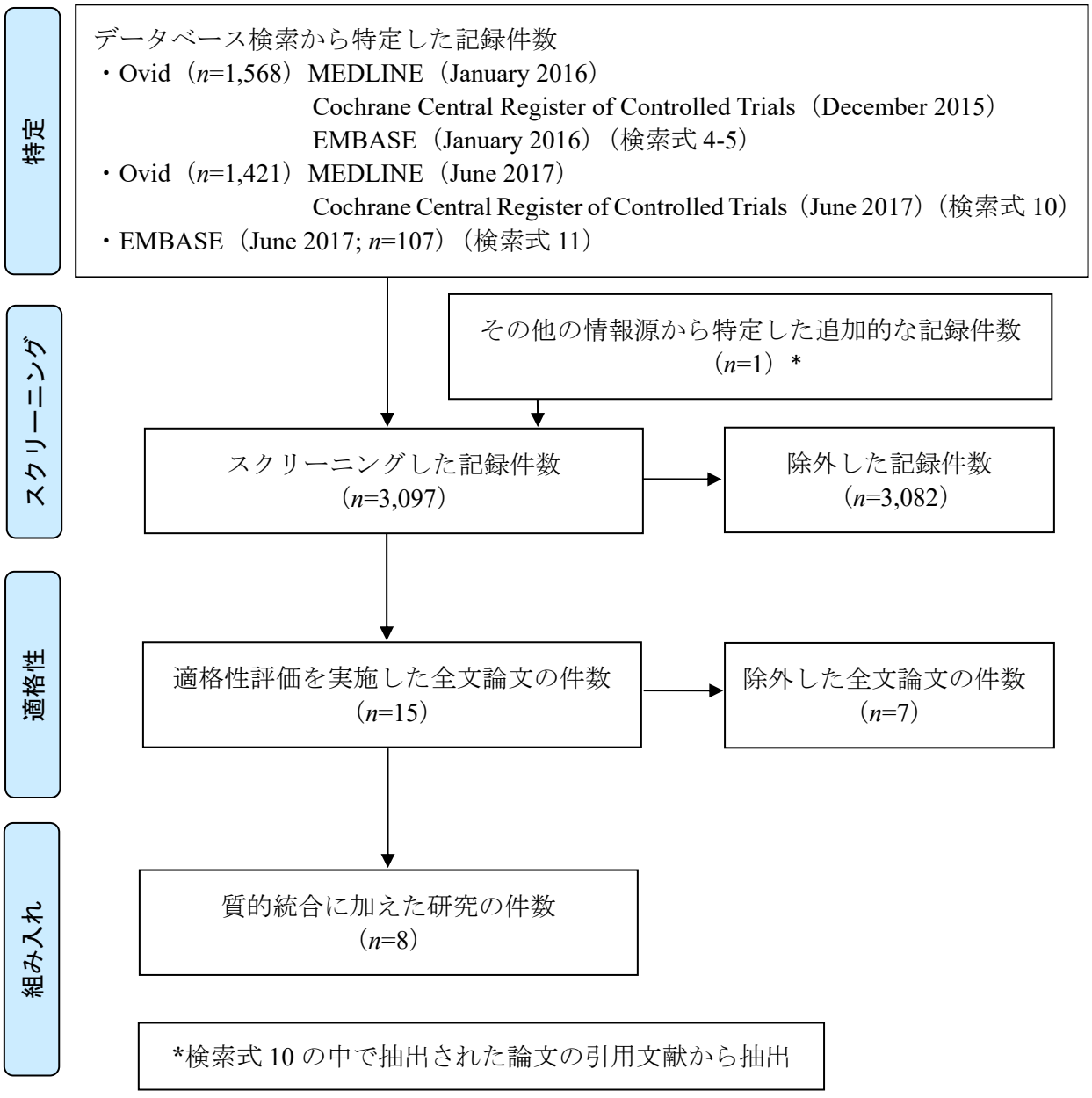
【FD 図 1】細胞診　開始年齢

PRISMA 2009 Flow Diagram（細胞診　開始年齢）



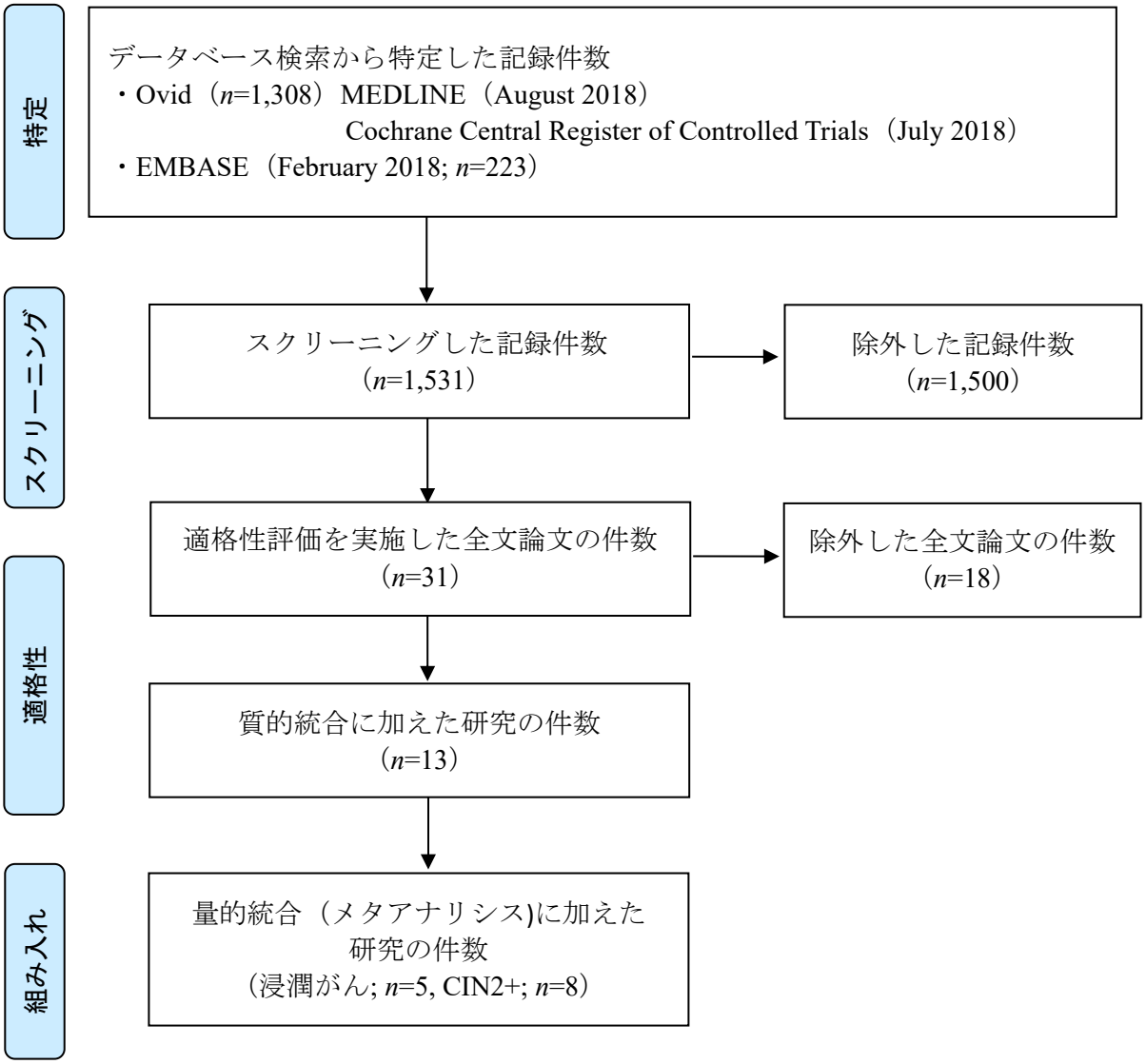
【FD 図 2】細胞診　終了年齢

PRISMA 2009 Flow Diagram（細胞診　終了年齢）



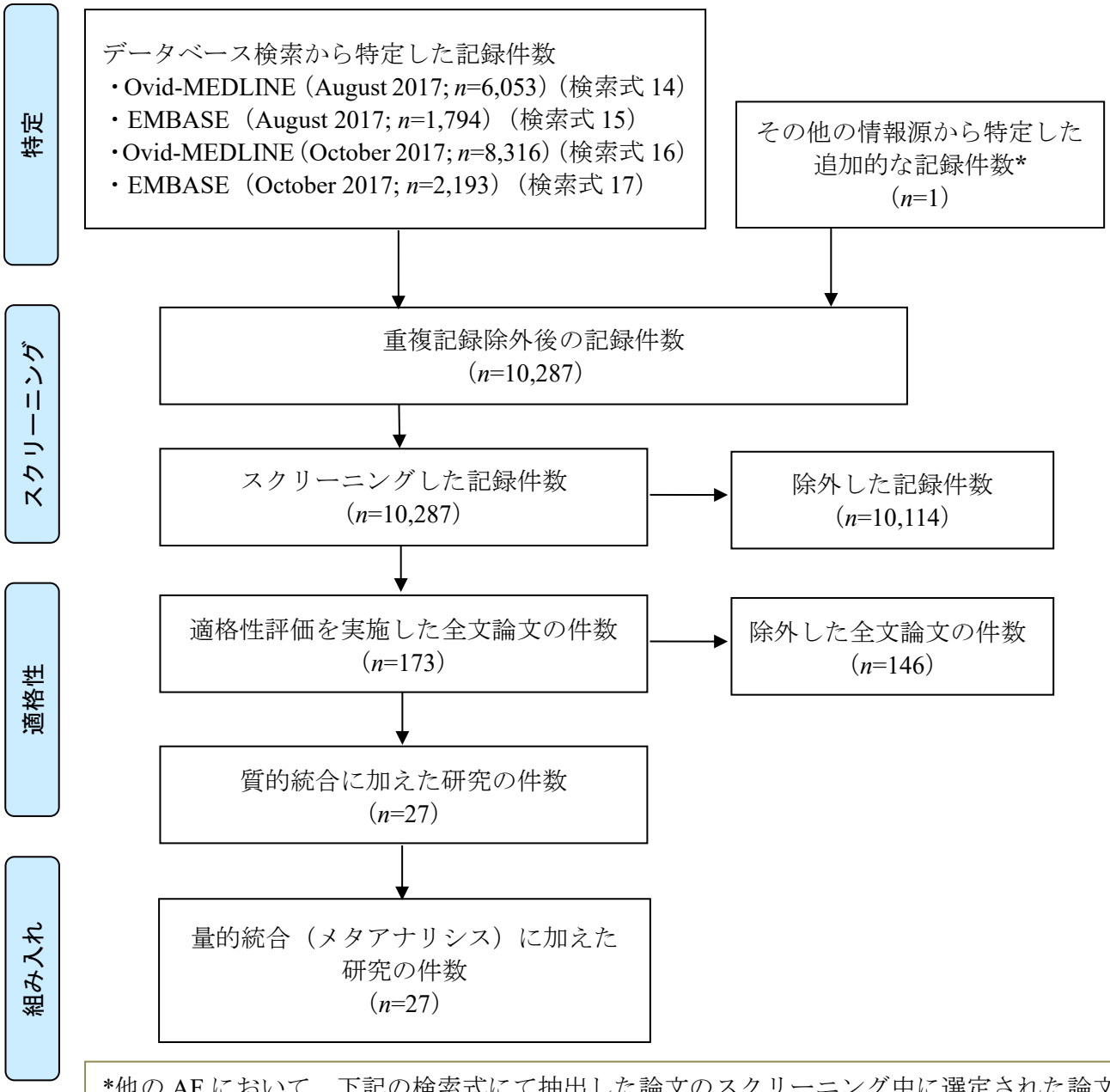
【FD 図 3】AF_1：無作為化比較試験

PRISMA 2009 Flow Diagram（AF_1: 無作為化比較試験）



【FD 図 4】AF_3：健常者スクリーニング

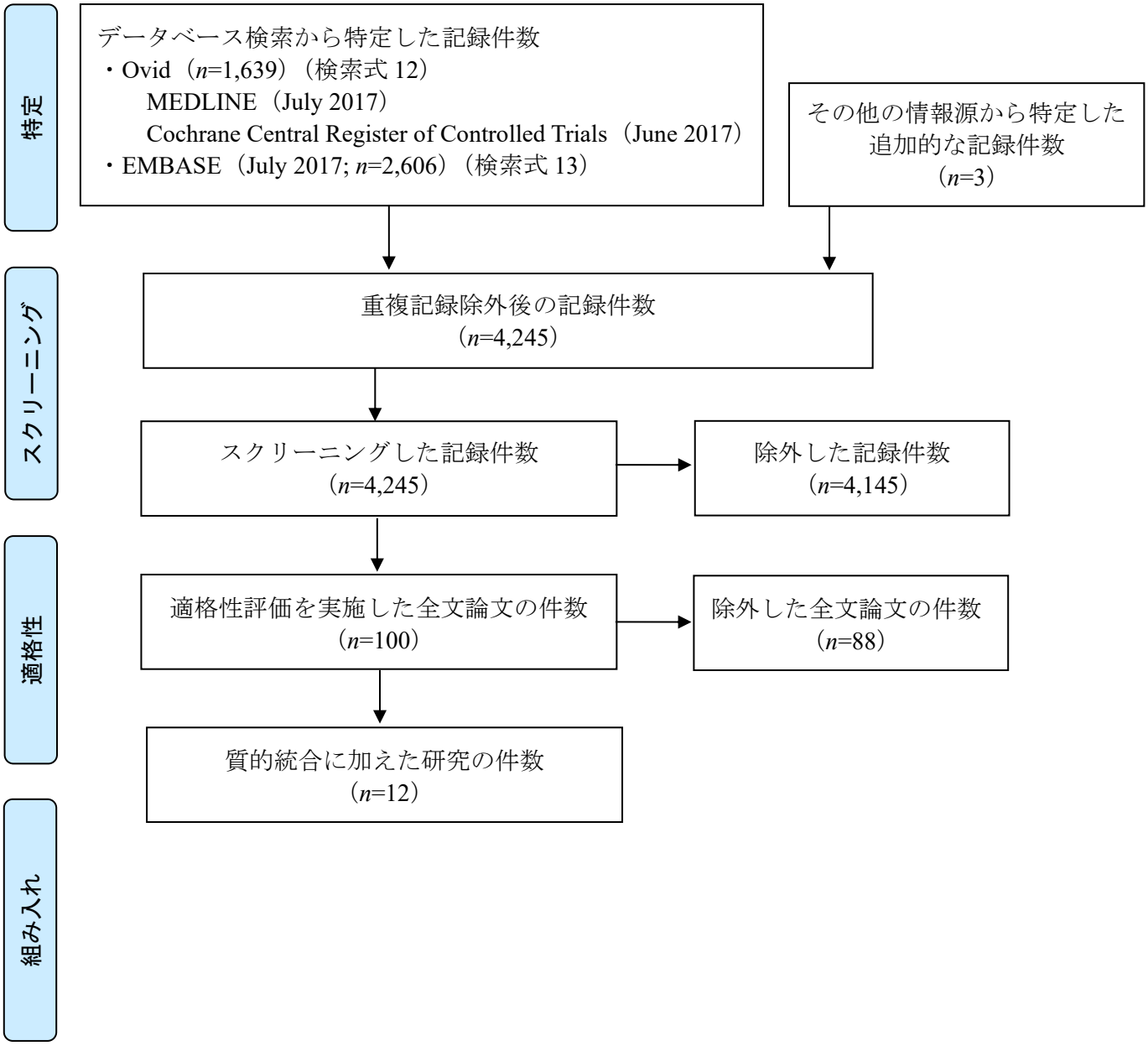
PRISMA 2009 Flow Diagram（健常者スクリーニング）



*他の AF において、下記の検索式にて抽出した論文のスクリーニング中に選定された論文
・Ovid（January 2016; n=1,568）（検索式 4-5）
MEDLINE（January 2016）, Cochrane Central Register of Controlled Trials（December 2015）, EMBASE（January 2016）
・Ovid（March 2016; n=2,822）（検索式 6）
MEDLINE（January 2018）, Cochrane Central Register of Controlled Trials（February 2016）, EMBASE（March 2016）
・Ovid（February 2018; n=1,436）（検索式 1-RCT 更新_Ovid1,436）
MEDLINE（February 2018）, Cochrane Central Register of Controlled Trials（December 2017）
・EMBASE（February 2018; n=213）（検索式 1-RCT 更新_Embase_213）

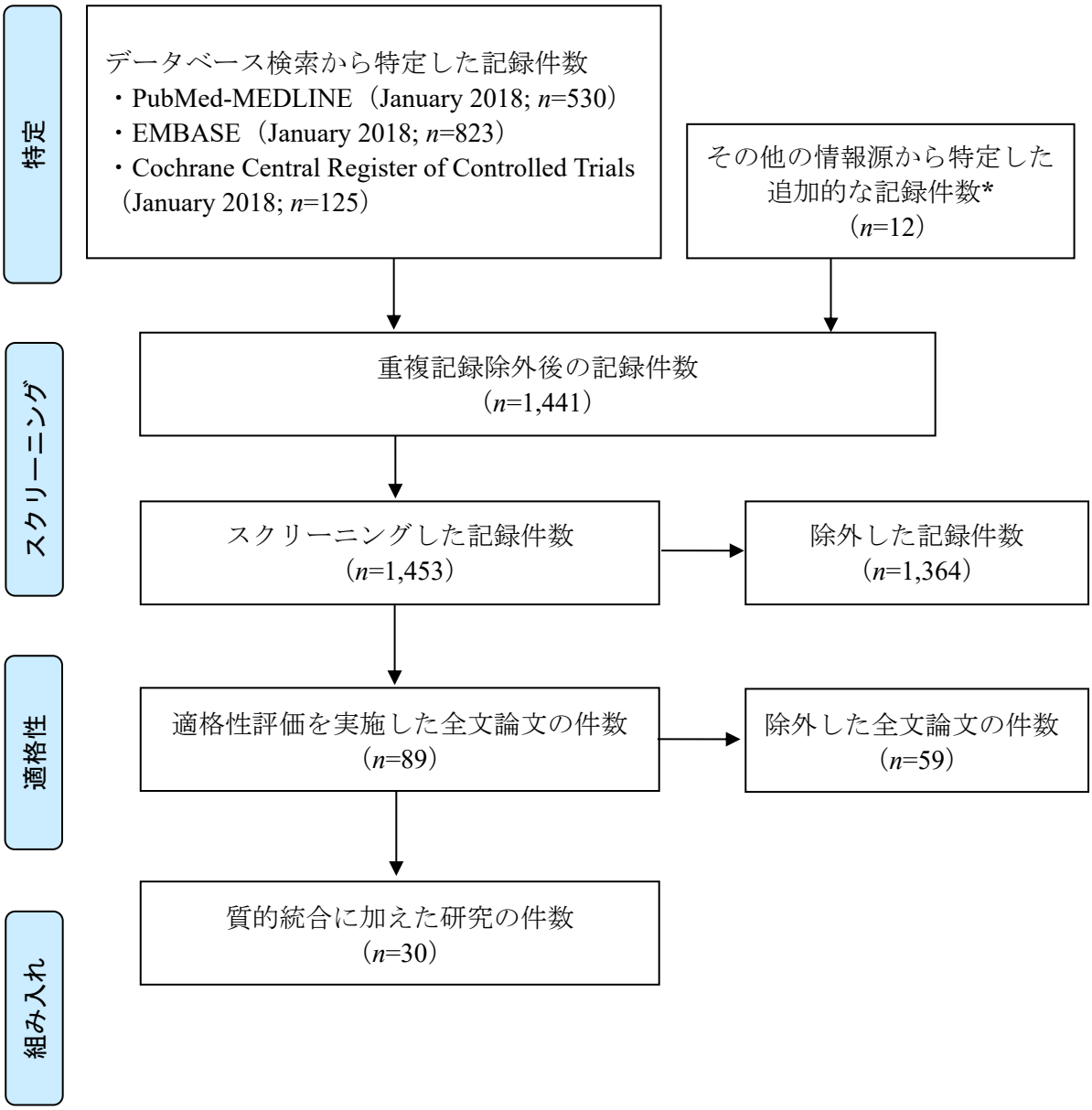
【FD 図 5】AF_3：トリアージ

PRISMA 2009 Flow Diagram（トリアージ）



【FD 図 6】AF_3：自己採取・精度

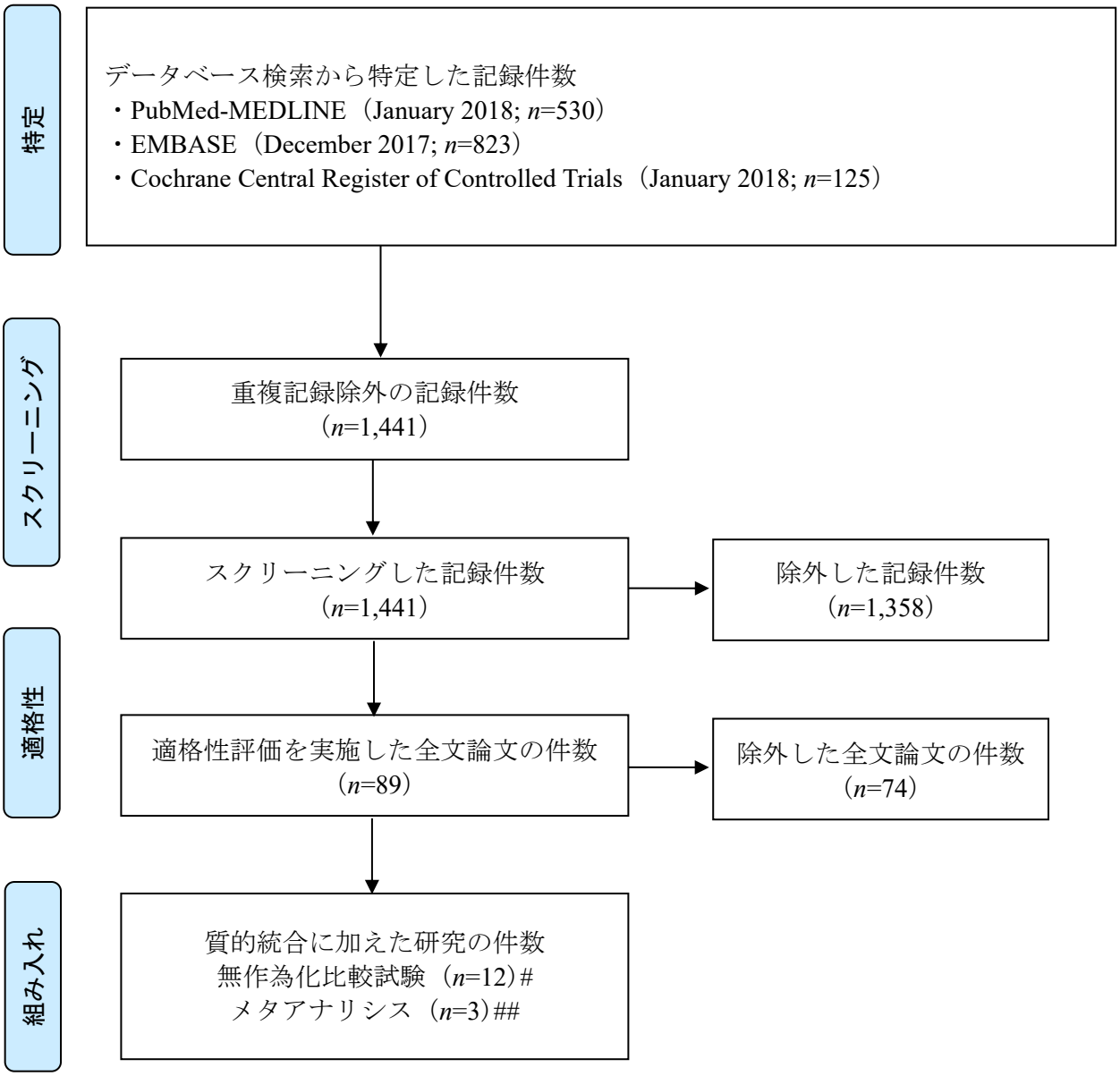
PRISMA 2009 Flow Diagram（自己採取・精度）



*他の AF において、下記の検索式にて抽出した論文のスクリーニング中に選定された論文
・Ovid（March 2016; *n*=2,822）（検索式 6）
　　MEDLINE（March 2016）
　　Cochrane Central Register of Controlled Trials（February 2016）
　　EMBASE（March 2016）
・Ovid-MEDLINE（October 2017; *n*=8,316）（検索式 16）
・EMBASE（October 2017; *n*=2,193）（検索式 17）

【FD 図 7】AF_3：自己採取・受診率

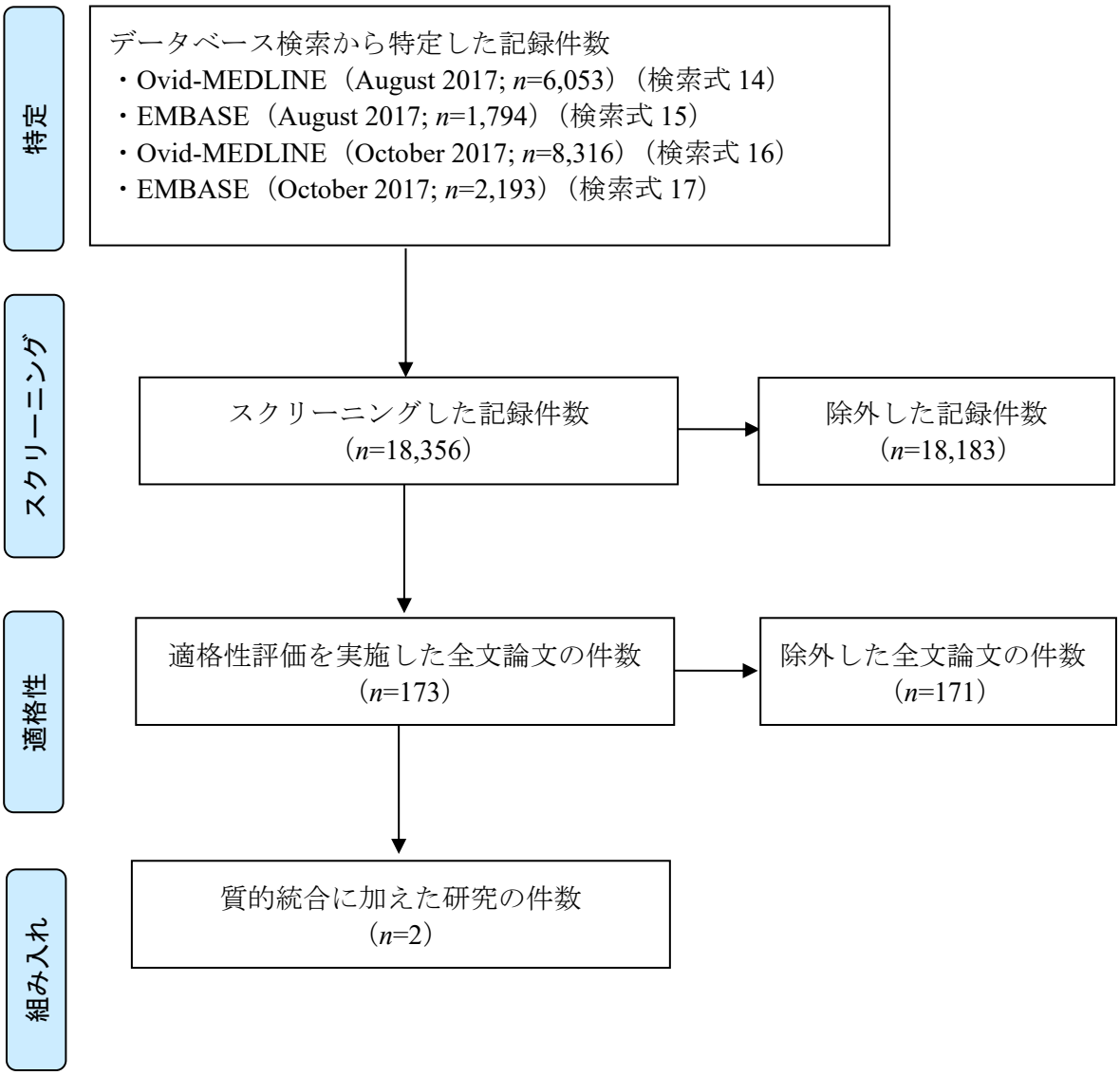
PRISMA 2009 Flow Diagram（自己採取・受診率）



##にて抽出されたメタアナリシスに、#にて抽出された無作為化比較試験がすべて含まれる

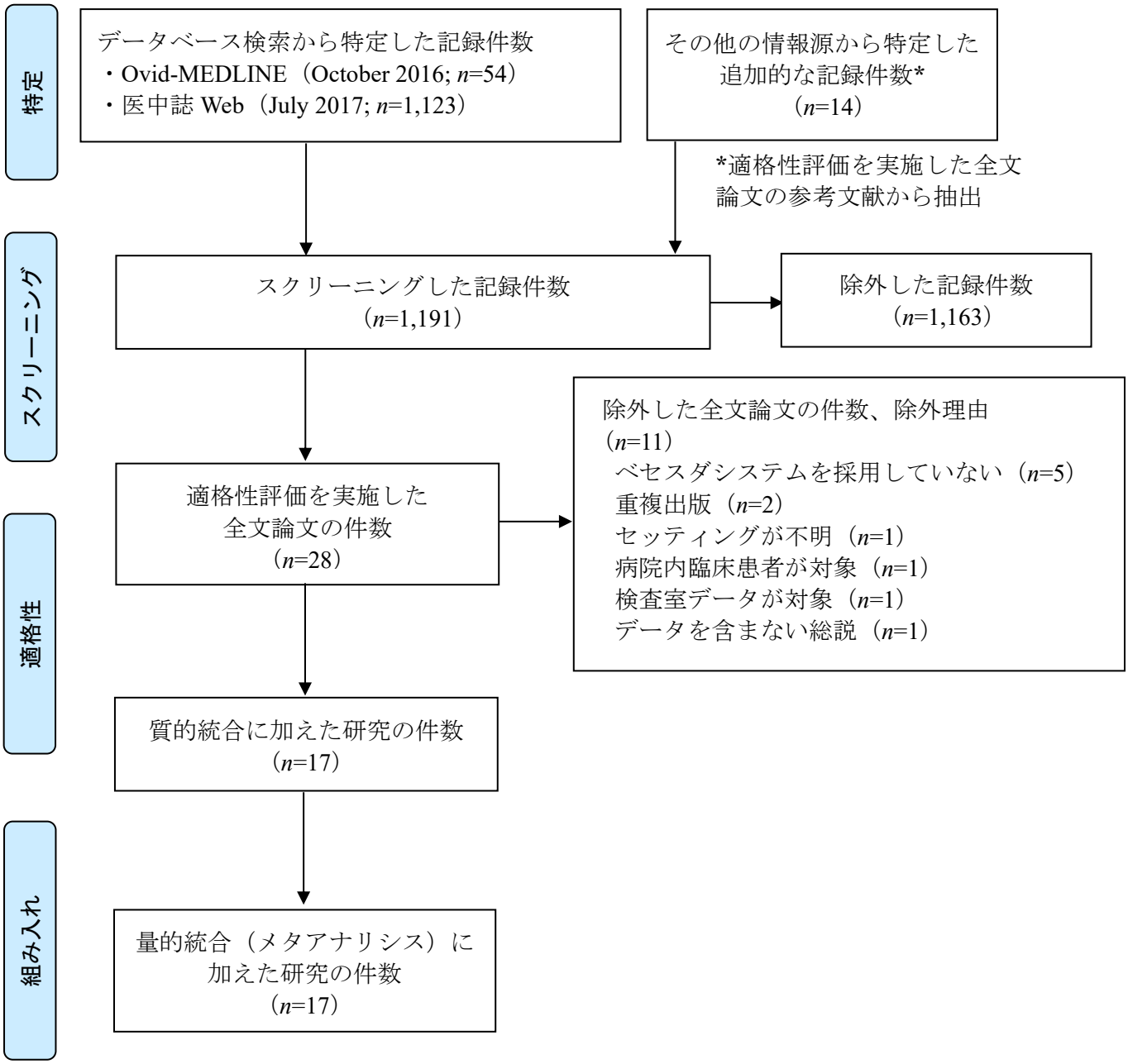
【FD 図 8】AF_3：精度評価（コルポスコピー）

PRISMA 2009 Flow Diagram　精度評価（コルポスコピー）（AF_3）



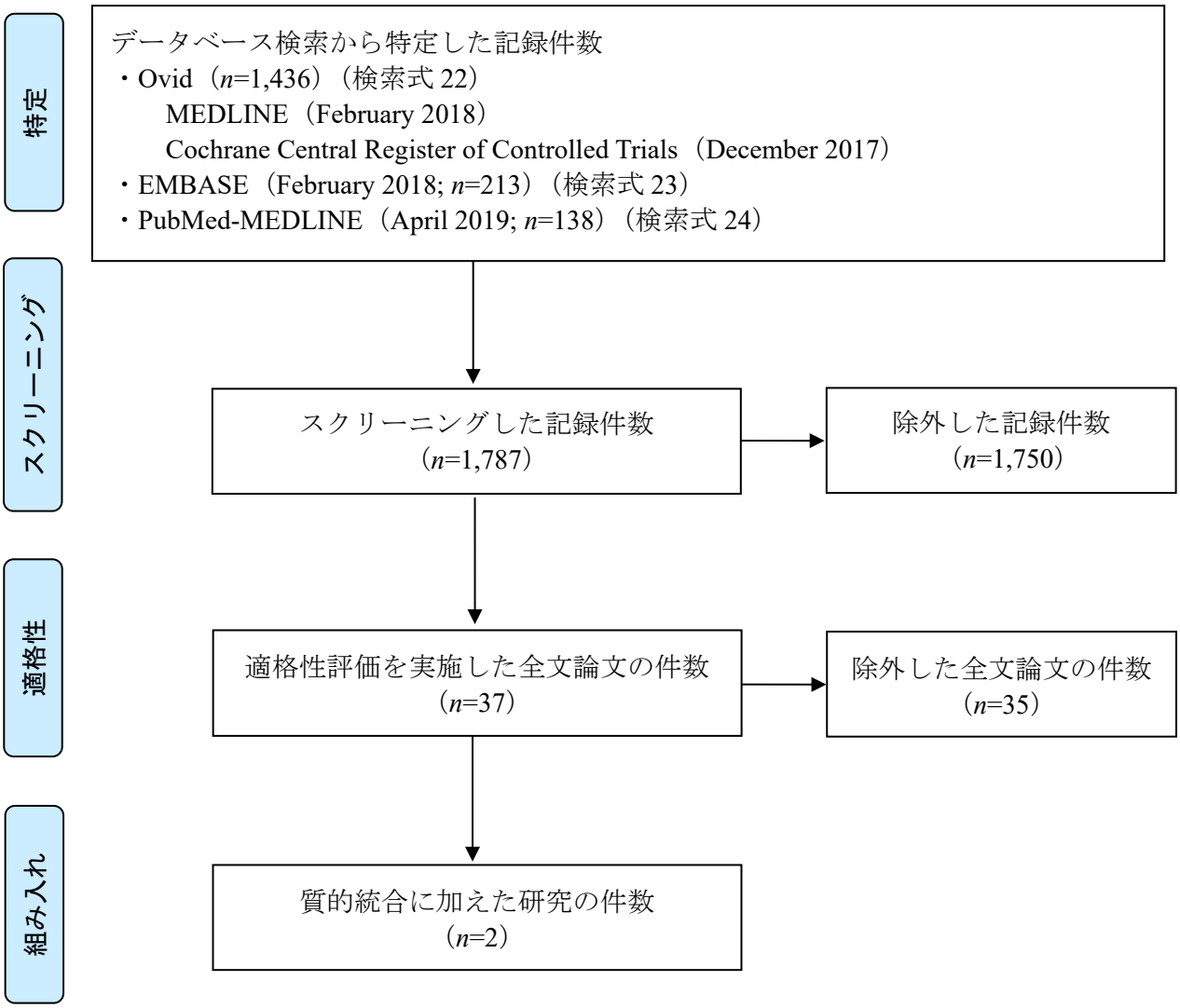
【FD 図 9】AF_4：不適正検体

PRISMA 2009 Flow Diagram（不適正検体）



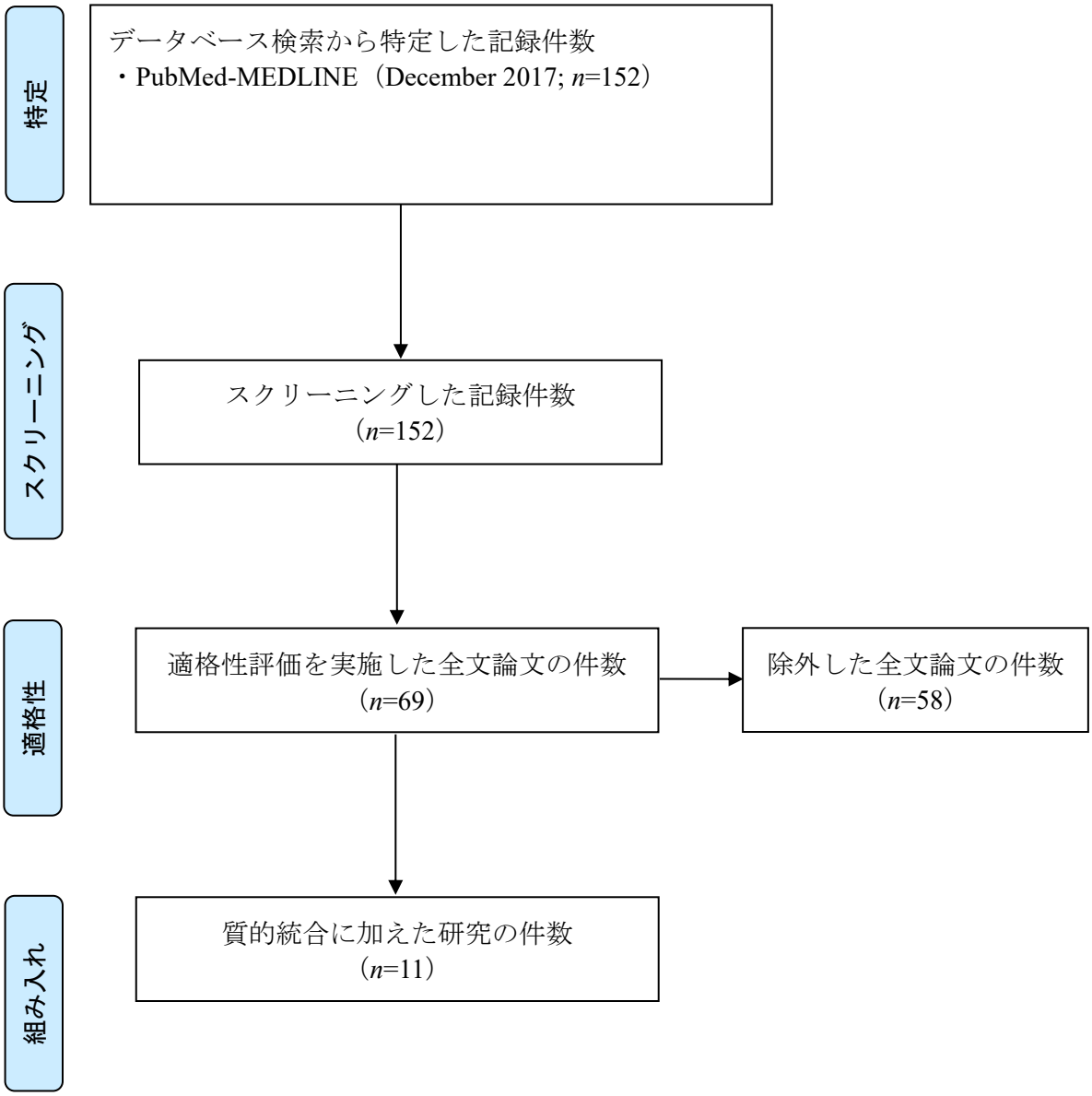
【FD 図 10】AF_4：過剰診断

PRISMA 2009 Flow Diagram（過剰診断）

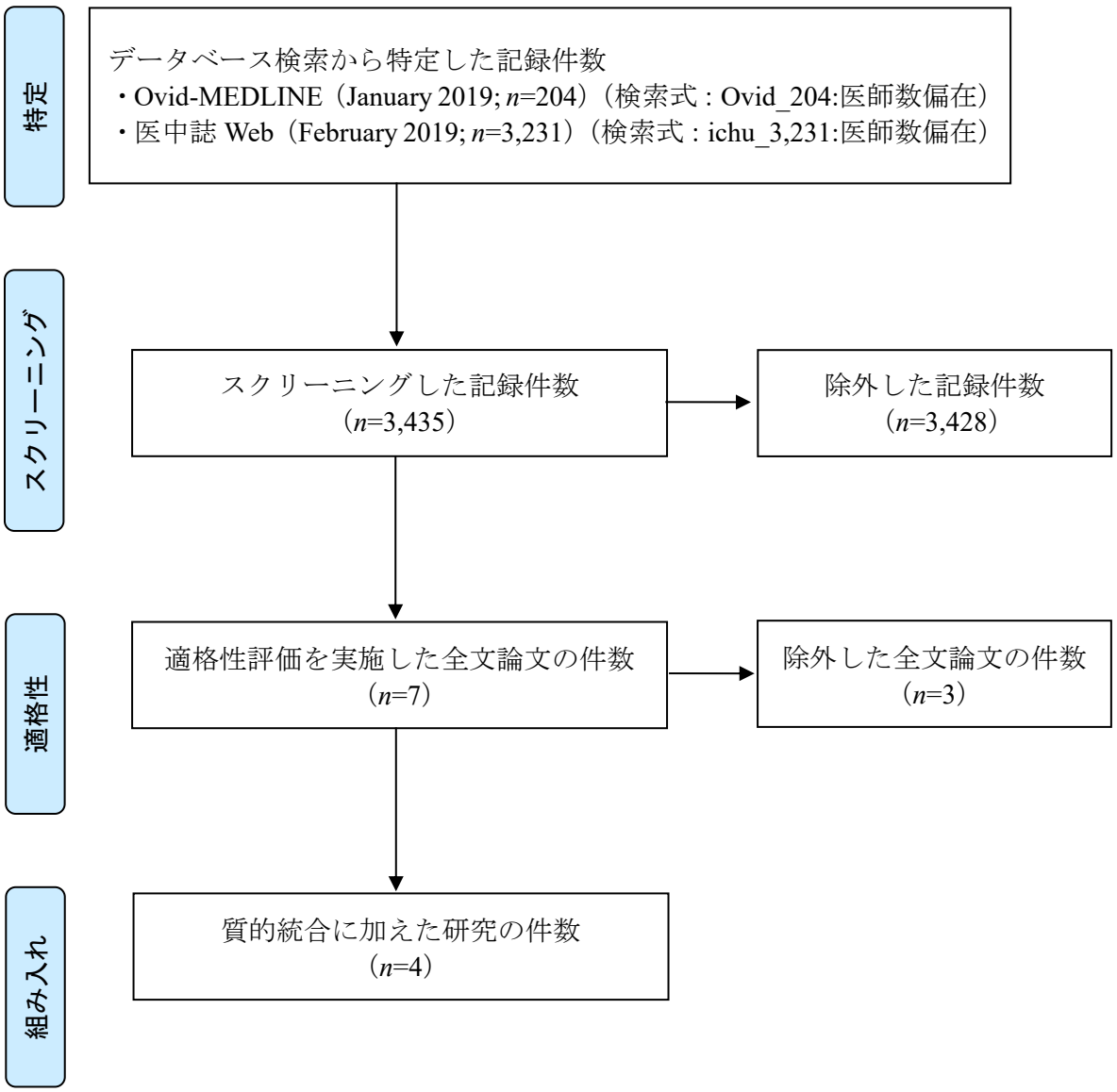


【FD 図 11】費用効果分析

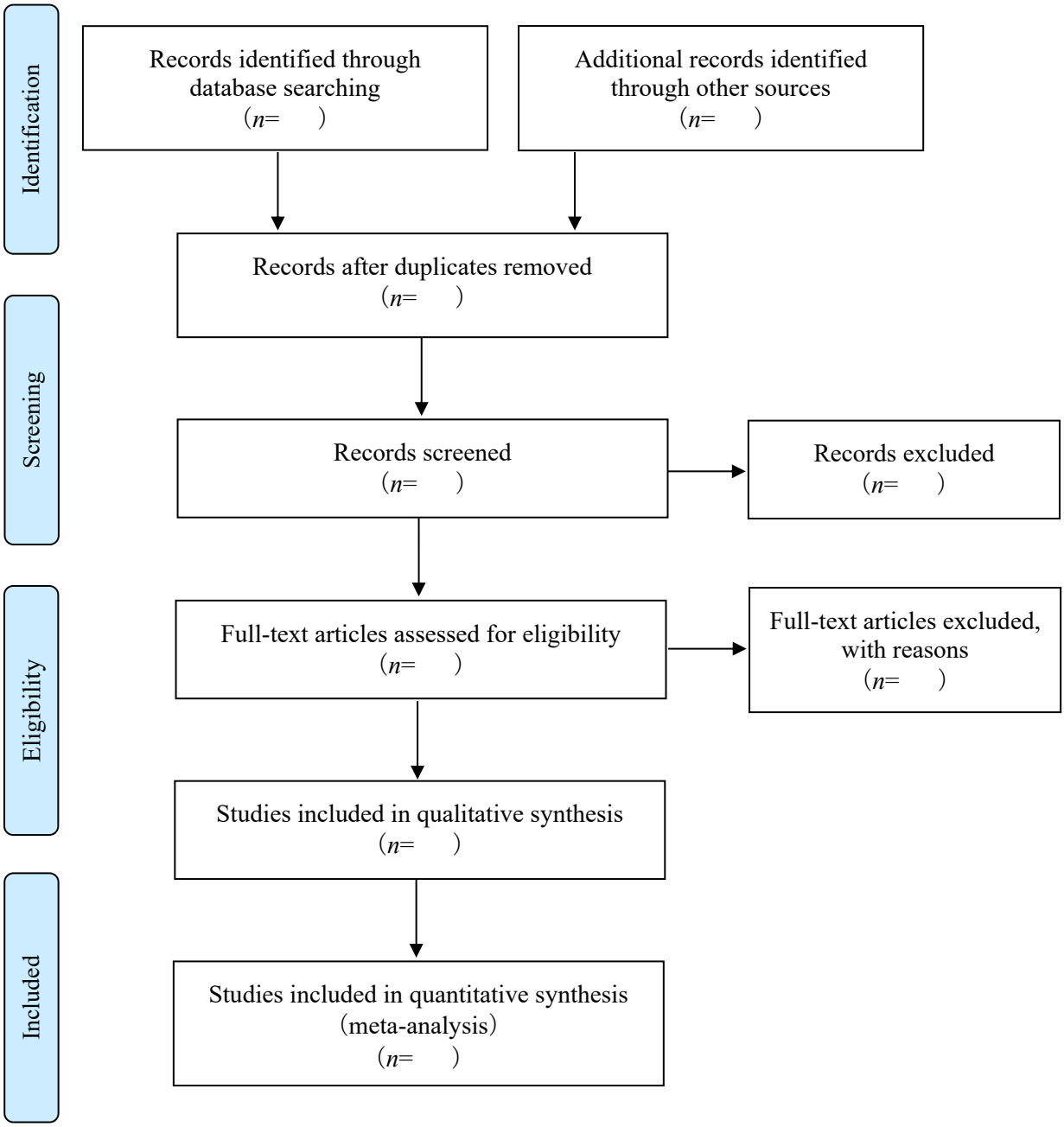
PRISMA 2009 Flow Diagram（費用効果分析）



【FD 図 12】医療資源：医師数偏在

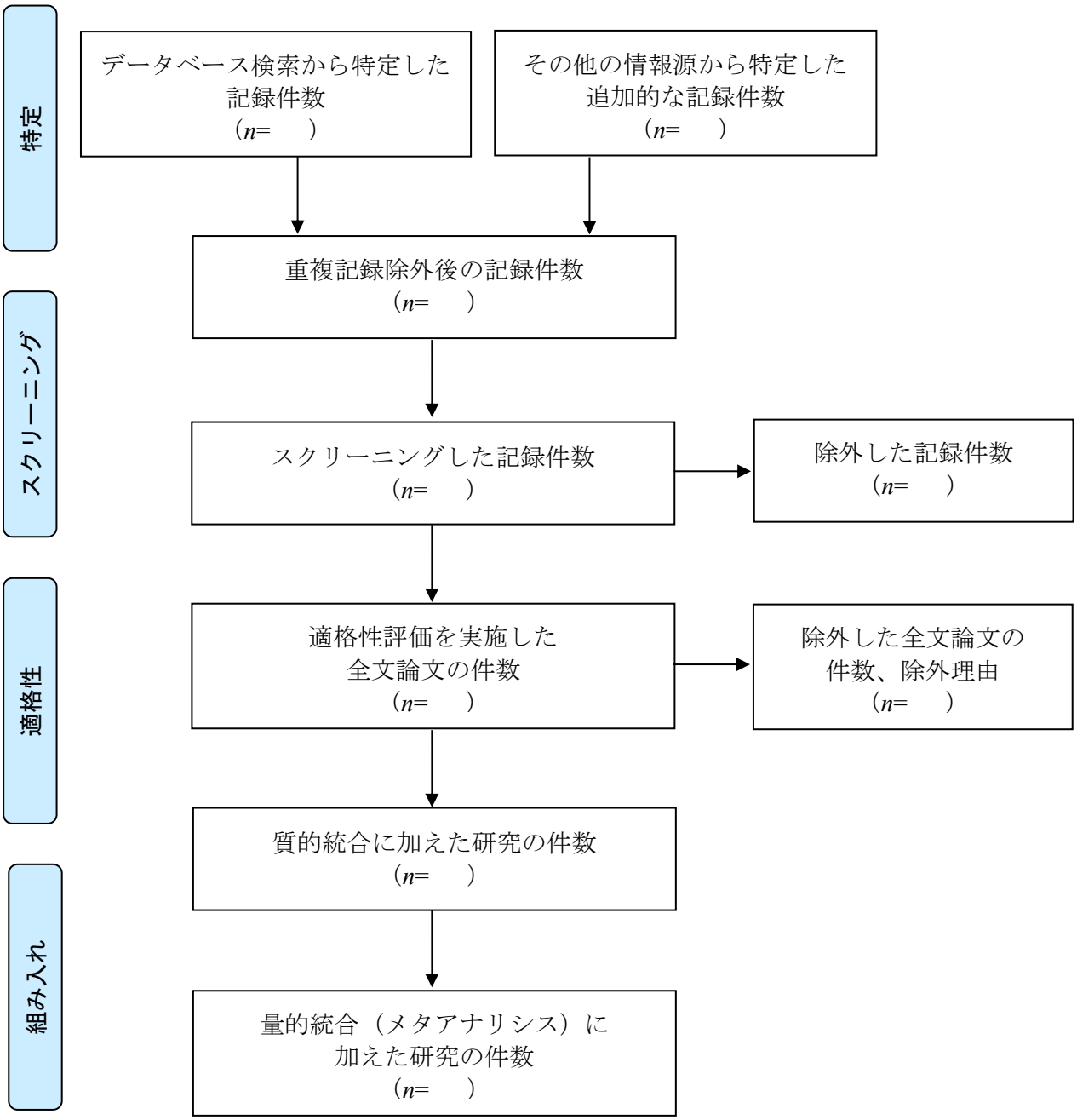


【FD 図 13】PRISMA 2009 Flow Diagram（英語版）



【FD 図 14】PRISMA 2009 Flow Diagram （日本語版）

PRISMA フロー図



チェックリスト

チェックリスト：検診無作為化比較試験（NTCC）

論文ID	V1-1：Ovid1,436_RCT350	Analytic Framework	バイアスのリスク[高/低/不明]
著者	Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Ghiringhello B, Girlando S, Gillio-Tos A, De Marco L, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Schincaglia P, Zorzi M, Zappa M, Segnan N, Cuzick J; New Technologies for Cervical Cancer screening（NTCC）Working Group	1	some concerns
題名	Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia : a randomised controlled trial.		
雑誌	Lancet Oncol		
号：ページ	11: 249–257		
発行年	2010		
要約	付加事項	具体的に記載	
研究期間		2002年～2008年	
無作為化割り付けの方法	無作為化による割り付け法と予測不可能化、割り付けの単位(個人かクラスターか)	無作為化は個人単位で1:1、2施設は中央コンピュータによる割り付け、その他は中央によって封印された番号付き封筒が開けられた	
追跡期間(月)		42.6か月（招聘から検診2ラウンドの経過観察終了後まで、通常3～5年）	
P：対象集団の適応基準	地域性、医療機関など	イタリアの子宮頸がんスクリーニングプログラムを実施する9施設	
P：対象集団の除外基準		妊娠中・子宮摘出歴・過去5年以内のCIN既治療者は除く	
P：対象数	新規検診群(介入群)/従来検診群(対照群)	無作為化は：47,369人 vs 47,001人 （無作為化後非該当者418人を除外したmITT様の集団） 2ラウンド目を受けた者：46,071人vs 46,702人 CINが確定し分析できた者：32,998人（72%）vs 33,851人（72%）	
P：対象集団の特性	平均年齢(範囲)	中央値41歳（両群ともに、25～60歳）	
	研究全体のアウトカム発見率（分子/分母と%：全無作為化集団=ITT集団、研究の参加基準による除外・介入を受けられずに除外を除いた集団=modified ITT、研究終了までプロトコール通りに経過観察され完全にアウトカムを評価できる集団=complete caseなどの具体的な定義を併記する）	プライマリーエンドポイント：CIN2+ 上記のmITT(修正ITT) ・35～60歳 221人/34,430人 = 0.64% vs. 133人/34,405人 = 0.39% ・25～34歳 221人/12,939人 = 1.7% vs. 93人/12,596人 = 0.74%	
	アウトカムの危険因子1	任意型検診記載なし	
	アウトカムの危険因子2		
	アウトカムの危険因子3		
I：検診方法	実施方法、実施者・経験・資格、判定者・経験・資格など	[第１ラウンド] ・HPV検査（Hybrid Capture 2）：HPV 16, 18, 31 ,33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 ・1pg/mLのHPV DNAのコントロールとの吸光比1（RLU）；精度管理（コントロールとの対照、単一施設での調整）、細胞診結果はマスク化 ・液状検体法細胞診（ThinPrep法を使用し、ベセスダシステム：TBS1991基準で判定、第1層のみ） ・異常検体は施設の上級者(あるいは専門家パネル)がレビュー、HPV検査結果はマスク化 検査会社提供の研修、2施設は液状検体法の使用経験なし、7施設はThinPrep法の使用経験あり、5施設は別の液状検体法の使用経験あり ・上記第1ラウンドの検診結果に基づくアウトカム確認の介入 Differential verificationが基本となっている。 ・細胞診がASC-US以上→コルポスコピー+/-組織診 ・第1層の35歳以上：HPV検査陽性→コルポスコピー+/-組織診 ・第1層の35歳未満：HPV検査陽性だが細胞診正常→再検→ASC-US以上またはHPV検査再度陽性→コルポスコピー+/-組織診 ・第2層の全年齢：HPV検査陽性(≧1pg/mL)→コルポスコピー+/-組織診 [第2ラウンド] 従来型細胞診（上記第１ラウンドでアウトカム確認の介入がなかったもの） 検診結果に基づくアウトカム確認の介入は下記の対象群参照	
	インターバル	2年（上記第一ラウンドでアウトカム確認の介入がなかったもの）	
	検診のべ期間と総回数	最高2回（第1ラウンドで精密検査なしや対象病変ない場合）	
	検診群検診受診率(%)	実施率72%	
	検診群要精検率(%)	実際にコルポスコピーを受けた数は記載なし。下記はreferral rateのみ	

C：対照となる介入 （「検診なし」または「別の検診」）	（別の検診介入の場合は上記のように具体的に記載）	第1ラウンド・第2ラウンドともに細胞診従来法のみ 従来型細胞診 ・LSIL以上→コルポスコピー+/-組織診 ・ASC-US→コルポスコピー+/-組織診（7施設のみ） ・従来型細胞診再検→LSIL以上→コルポスコピー+/-組織診	
	対照群検診受診率(%)	対照群は従来型細胞診（実施率は73%）、介入群に移動した記載はない	
	対照群要精検率(%)	実際にコルポスコピーを受けた数は記載なし。下記はreferral rateのみ 対象群：1,416人/47,001人=3.0%	
共介入	当該検診以外の検診、精密検査・診断、治療の機会均等性(検診群と対照群で平等か)	本試験以外の検診介入は記載なし、精密検査・治療機会はおそらく同等	
O：アウトカム	アウトカム(全死亡、がん死亡、進行がん、がん発症など)とアウトカム指標(オッズ比、リスク比、ハザード比)	CIN2+の相対検出率（relative detection; RD）	
	評価指標の把握方法(死亡小票、がん登録、医療記録、研究独自のアウトカム評価方法など)	第1層 25～34歳 細胞診・HPV検査の結果にかかわらず、結果内容を知っている同じ術者が実施、コルポスコピーで疑わしい部分を生検、施設の病理医が判定(マスク化なし)、CINの場合のみ(35歳以上の報告では記載なし)マスク化を受けた(1人または2人)セントラルレビューで再評価。不一致の場合はセントラルレビュー9人のコンセンサスでの結果を採用(5%CIN1→CIN2、11%CIN2/CIN3→CIN1) 35～60歳 方法は35歳未満と同様で、不一致の場合はセントラルレビュー9人のコンセンサスでの結果を採用(4.2%CIN1→CIN2、11.3%CIN2→CIN1) 第2層 細胞診・HPV検査の結果にかかわらず、結果内容を知っている同じ術者が実施、コルポスコピーで疑わしい部分を生検、施設の病理医が判定(マスク化なし)、マスク化を受けた2名のセントラルレビューで再評価。CIN2+で不一致の場合はセントラルレビュー9人のコンセンサスでの結果を採用(6.7%CIN1→CIN2、19%CIN2/CIN3→CIN1)、30名はセントラルレビューできず施設診断を利用 さらに、1施設以外を除きがん登録および病理部での登録で確認。がん登録のCIN3+の登録精度は高く、CIN2も適切なレベルと考えられた。病理部の登録は全例。他地域への流出も限られていた	
	解析方法(ITT解析の有無、累積イベント解析または生存解析など)	mITT(修正ITT)、累積イベントかつアウトカムデータ欠損は0イベント	
The RoB 2.0 チェックリスト	判定基準	コメント・内容の記述	バイアスのリスク[高/低/不明]
Randomization process	交絡を防ぐ、適切な無作為化割り付けが行われているか？	コンピュータによる乱数割り付け	Low risk of bias
Deviations from intended interventions	割り付けされた介入のみの効果に影響する逸脱や別の介入は制御されているか？	マスク化不詳でも結論に直接影響がない	Some concerns
Missing outcome data	対象者の研究からの脱落やそれによる偏りは制御されているか？	適切なデータ補完あり	Low risk of bias
Measurement of outcome	アウトカムの判定方法に偏りはないか？	偏りを起こす因子なしと思われる	Some concerns
Selective reporting	報告する結果が何らかの選好により選択されていないか？	研究プロトコールの公開があり、全アウトカムが特定された通りに論文に報告されている	Low risk of bias
Overall risk of bias	研究全体のバイアスのリスク	総合的に低いと判断されるが何らかのバイアスあり	Some concerns
結果とまとめ			
結果	概要(統計的有意性も含め)	CIN2+ 25～34歳 1ラウンド目：RD=3.03（95%CI：2.28–4.03） 2ラウンド目：RD=0.59（95%CI：0.33–1.05） 全体：RD=2.21（95%CI：1.73–2.81） 35～60歳 1ラウンド目：2.03（95%CI：1.6–02.57） 2ラウンド目：0.51（95%CI：0.28–0.93） 全体：RD=1.66（95%CI：1.34–2.06）	CIN3+ 25～34歳 データ報告なし 全体：RD=1.47（95%CI：1.03–2.09） 35～60歳 1ラウンド目：2.08（95%CI：1.47–2.95） 2ラウンド目：0.48（95%CI：0.21–1.11） 全体：RD=1.65（95%CI：1.21–2.26）
不利益	偶発症、受診者の負担など	記載なし	
研究全般に関するコメント	研究方法を考慮したうえで、検診の効果がある(ない)と判定できるか、研究結果についてコメントする	HPV検査を取り込んだ検診は1ラウンド目でのCIN2+診断率が高く、2ラウンド目では低下していた。従来法より多くのCIN2+を診断できる可能性があるが、若年群では自然軽快の可能性がある病変の過剰診断・過剰治療の可能性があると結論づけている。浸潤がん罹患率減少効果を確認できた無作為化比較試験である	

チェックリスト：検診無作為化比較試験（ARTISTIC）

論文ID	V1-2：Em213_RCT202	Analytic Framework	バイアスのリスク[高/低/不明]
著者	Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, Gilham C, Baysson H, Roberts C, Dowie R, Desai M, Mather J, Bailey A, Turner A, Moss S, Peto J.	2	some concerns
題名	HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC) : a randomised controlled trial.		
雑誌	Lancet Oncol		
号：ページ	10: 672–682		
発行年	2009		
要約	付加事項	具体的に記載	
研究期間		2001年7月～2003年9月	
無作為化割り付けの方法	無作為化による割り付け法と予測不可能化、割り付けの単位（個人かクラスターか）	個人割り付け	
追跡期間（月）		3年	
P：対象集団の適応基準	地域性、医療機関など	英国	
P：対象集団の除外基準		参加拒否者、基準年齢外者	
P：対象数	検診群/対照群	細胞診（液状検体法）+HPV露出群：18,386人 細胞診（液状検体法）+HPV遮蔽群：6,124人	
P：対象集団の特性	平均年齢（範囲）	20～64歳	
	研究全体のアウトカム発見率（分子/分母と%：全無作為化集団=ITT集団、研究の参加基準による除外・介入を受けられずに除外を除いた集団=modified ITT、研究終了までプロトコール通りに経過観察され完全にアウトカムを評価できる集団=complete caseなどの具体的な定義を併記する）	1ラウンド目 細胞診（液状検体法）+HPV露出群：18,386人 細胞診（液状検体法）+HPV遮蔽群：6,124人 2ラウンド目 細胞診（液状検体法）+HPV露出群：11,676人 細胞診（液状検体法）+HPV遮蔽群：3,866人	
	アウトカムの危険因子1	年齢（20～64歳）のみ	
	アウトカムの危険因子2	喫煙歴記載なし	
	アウトカムの危険因子3	任意型検診記載なし	
I：検診方法	実施方法、実施者・経験・資格、判定者・経験・資格など	コルポスコピー実施者は、英国コルポスコピーと臨床病理学会所属	
	インターバル	3年	
	検診のべ期間と総回数	3年（26週から54週）、2回	
	検診群検診受診率（%）	1ラウンド目：97.7%（18,376人/18,816人）	
	検診群要精検率（%）	1ラウンド目：21.9%（4,019人/18,386人）	

C:対照となる介入 (「検診なし」または「別の検診」)	(別の検診介入の場合は上記のように具体的に記載)	細胞診(液状検体法)	
	対照群検診受診率(%)	1ラウンド目:97.7%(6,124人/6,262人)	
	対照群要精検率(%)	1ラウンド目:9.6% (586人/6,124人)	
共介入	当該検診以外の検診、精密検査・診断、治療の機会均等性(検診群と対照群で平等か)	同等 (経過観察は国家プログラムである3年毎の細胞診)	
O:アウトカム	アウトカム(全死亡、がん死亡、進行がん、がん発症など)とアウトカム指標(オッズ比、リスク比、ハザード比)	CIN2、CIN2+、CIN3+、オッズ比	
	評価指標の把握方法(死亡小票、がん登録、医療記録、研究独自のアウトカム評価方法など)	研究独自のアウトカム評価方法	
	解析方法(ITT解析の有無、累積イベント解析または生存解析など)	ITT解析	
The RoB 2.0 チェックリスト	判定基準	コメント・内容の記述	バイアスのリスク[高/低/不明]
Randomization process	交絡を防ぐ、適切な無作為化割り付けが行われているか?	コンピュータによる乱数割り付け	Low risk of bias
Deviations from intended interventions	割り付けされた介入のみの効果に影響する逸脱や別の介入は制御されているか?	マスク化不詳でも結論に直接影響がない	Some concerns
Missing outcome data	対象者の研究からの脱落やそれによる偏りは制御されているか?	適切なデータ補完あり	Low risk of bias
Measurement of outcome	アウトカムの判定方法に偏りはないか?	偏りを起こす因子なしと思われる	Some concerns
Selective reporting	報告する結果が何らかの選好により選択されていないか?	研究プロトコールの公開はないが、全アウトカムが特定された通りに報告され、早期終了もない	Low risk of bias
Overall risk of bias	研究全体のバイアスのリスク	総合的に低いと判断されるが何らかのバイアスあり	Some concerns
結果とまとめ			
結果	概要(統計的有意性も含め)	CIN2+ 1ラウンド目:OR=1.14(95%CI:0.94–1.38) 2ラウンド目:OR=0.63(95%CI:0.42–0.96) 全体:OR=0.99 (95%CI:0.83–1.19)	CIN3+ 1ラウンド目:OR=0.97(95%CI:0.75–1.25) 2ラウンド目:OR=0.63(95%CI:0.30–1.08) 全体:OR=0.99(95%CI:0.67–1.19)
不利益	偶発症、受診者の負担など	記載なし	
研究全般に関するコメント	研究方法を考慮したうえで、検診の効果がある(ない)と判定できるか、研究結果についてコメントする	細胞診(液状検体法)単独群と細胞診(液状検体法)+HPV検査群をアウトカムCIN3+、CIN2+について比較した論文。細胞診(液状検体法)+HPV検査群1ラウンド目のCIN2+検出率は細胞診群に比べ高いが、CIN3+では同等。しかし、2ラウンド目のCIN3+、CIN2+の検出率は両者とも減少した。ただし、1ラウンドと2ラウンドを合わせた総検出率は両者同じなので、HPV検査併用により先取り効果が認められた	

チェックリスト：検診無作為化比較試験（Sweedescreen）

論文ID	V1-4： Ovid1436_RCT45	Analytic Framework	バイアスのリスク[高/低/不明]
著者	Smelov V, Elfström KM, Johansson AL, Eklund C, Naucler P, Arnheim-Dahlström L, Dillner J.	1&2	Low risk of bias
題名	Long-term HPV type-specific risks of high-grade cervical intraepithelial lesions : a 14-year follow-up of a randomized primary HPV screening trial.		
雑誌	Int J Cancer		
号：ページ	136 : 1171-1180		
発行年	2015		
要約	付加事項	具体的に記載	
研究期間		開始は1997年5月～2000年11月、終了は地域によって異なるが最終は2012年12月	
無作為化割り付けの方法	無作為化による割り付け法と予測不可能化、割り付けの単位（個人かクラスターか）	個人単位、コンピューターによる乱数作成 (NEJMに記載)、検体がラボに届いてから無作為化コードを伝える	
追跡期間（月）		14年（介入群平均11.29年、対照群平均11.34年）	
P：対象集団の適応基準	地域性、医療機関など	対策型検診プログラムに参加したスウェーデンの5都市に住む32～38歳の女性	
P：対象集団の除外基準		ベースラインのHPV検査結果が不適正、または初回検査以降フォローの検査結果が全く無い女性（介入群369人、対照群475人の計844人）	
P：対象数	検診群/対照群	6,257人（介入群：細胞診+HPVDNA検査）/6,270人（対照群：細胞診）	
P：対象集団の特性	平均年齢（範囲）	35.1歳（SD 2.19）	
	研究全体のアウトカム発見率(分子/分母と%：全無作為化集団=ITT集団、研究の参加基準による除外・介入を受けられずに除外を除いた集団=modified ITT、研究終了までプロトコール通りに経過観察され完全にアウトカムを評価できる集団=complete caseなどの具体的な定義を併記する)	介入群（ITT）：CIN2+ 1.7%（201人/5,888人）、CIN3+ 1.0%（120人/5,888人） 対照群（ITT）：CIN2+ 1.6%（187人/5,795人）、CIN3+ 0.9%（114人/5,795人） スクリーニングラウンドの結果。これ以降、両群まとめての解析	
	アウトカムの危険因子1	喫煙記載なし	
	アウトカムの危険因子2	任意型検診記載なし	
	アウトカムの危険因子3	記載なし	
I：検診方法	実施方法、実施者・経験・資格、判定者・経験・資格など	記載なし	
	インターバル	3年	
	検診のべ期間と総回数	4ラウンド	
	検診群検診受診率（%）	1ラウンド目：100%、2ラウンド以下記載なし	
	検診群要精検率（%）	記載なし	

C:対照となる介入 (「検診なし」または「別の検診」)	(別の検診介入の場合は上記のように具体的に記載)		
	対照群検診受診率(%)	1ラウンド目:100%、2ラウンド以下記載なし	
	対照群要精検率(%)	記載なし	
共介入	当該検診以外の検診、精密検査・診断、治療の機会均等性(検診群と対照群で平等か)	記載ないが、群間差があるか不明	
O:アウトカム	アウトカム(全死亡、がん死亡、進行がん、がん発症など)とアウトカム指標(オッズ比、リスク比、ハザード比)	CIN2+、CIN3+の寄与危険割合(percent attributable risk, PAR)、罹患率比(incident rate ratio; IRR)、絶対リスク(=累積発生率)	
	評価指標の把握方法(死亡小票、がん登録、医療記録、研究独自のアウトカム評価方法など)	The National Quality Register for Cervical Cancer Prevention(スウェーデンで実施されたすべての細胞診と組織診のデータを保存)で把握	
	解析方法(ITT解析の有無、累積イベント解析または生存解析など)	1ラウンド目における寄与危険割合、追跡期間とエントリー時の年齢を調整した罹患率比(共感染も調整)、打ち切りを考慮した累積発生率(KM法)	
The RoB 2.0 チェックリスト	判定基準	コメント・内容の記述	バイアスのリスク[高/低/不明]
Randomization process	交絡を防ぐ、適切な無作為化割り付けが行われているか?	コンピュータによる乱数割り付け	Low risk of bias
Deviations from intended interventions	割り付けされた介入のみの効果に影響する逸脱や別の介入は制御されているか?	マスク化あり	Low risk of bias
Missing outcome data	対象者の研究からの脱落やそれによる偏りは制御されているか?	アウトカムデータの欠損の可能性は低い	Low risk of bias
Measurement of outcome	アウトカムの判定方法に偏りはないか?	偏りを起こす因子なし	Low risk of bias
Selective reporting	報告する結果が何らかの選好により選択されていないか?	群間差、早期終了、不適切な解析ではない	Low risk of bias
Overall risk of bias	研究全体のバイアスのリスク	総合的に低いと判断される	Low risk of bias
結果とまとめ			
結果	概要(統計的有意性も含め)	CIN2+:介入群IRR(any HR-HPV)=34.6 (25.7–46.7) CIN2+:対照群IRR(any HR-HPV)=26.5 (19.3–29.6) この両群の差はsurveillance effect 対照群はnon HR HPV感染も測定されており、IRR=0.4(0.2–0.9)と、protective effectの可能性あり。non HR-HPVで調整するとIRRが下がるタイプもあり、protective effectを支持するとともに、交絡があることを示す 1ラウンド目におけるIRRが最も高いHPV型が多いが、HPV59のように3ラウンド目が最も高いタイプもある(HPVタイプによる進展スピードの違いを示す可能性あり) HPV16は、14年経ってもIRRが高く、長期観察の必要性がある	
不利益	偶発症、受診者の負担など	記載なし	
研究全般に関するコメント	研究方法を考慮したうえで、検診の効果がある(ない)と判定できるか、研究結果についてコメントする	HPV型によってリスクが異なる CIN2+の管理にもHPV型が参考になる 長期の経過観察が必要 HPVにはsurveillance effectがあり、自然退縮するようなlow-grade cervical lesionを過剰診断している可能性がある	

チェックリスト：検診無作為化比較試験（POBASCAM）

論文ID	V1-5： Ovid1436_RCT18	Analytic Framework	バイアスのリスク[高/低/不明]
著者	Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkmans NW, Heideman DA, Kenter GG, Cuzick J, Snijders PJ, Meijer CJ.	1	some concerns
題名	Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer : final results of the POBASCAM randomised controlled trial.		
雑誌	Lancet Oncol		
号 : ページ	13 : 78-88		
発行年	2012		
要約	付加事項	具体的に記載	
研究期間		1999年1月～2002年9月 （募集）	
無作為化割り付けの方法	無作為化による割り付け法と予測不可能化、割り付けの単位（個人かクラスターか）	コンピュータによる乱数を使用。個人単位で割り付け	
追跡期間（月）		追跡は5年間	
P : 対象集団の適応基準	地域性、医療機関など	オランダ、アムステルダムの29～61歳の女性。一般医242人のもとで実施	
P : 対象集団の除外基準		ベースライン検査より2年前までに異常な細胞診、または、CIN病変を持っていた女性は分析から除外	
P : 対象数	検診群/対照群	介入群（細胞診+HPV DNA検査） 22,420人 / 対照群（細胞診単独） 22,518人	
P : 対象集団の特性	平均年齢（範囲）	29～56歳	
	研究全体のアウトカム発見率（分子/分母と% : 全無作為化集団=ITT集団、研究の参加基準による除外・介入を受けられずに除外を除いた集団=modified ITT、研究終了までプロトコール通りに経過観察され完全にアウトカムを評価できる集団=complete caseなどの具体的な定義を併記する）	CIN3+の発見は、ベースライン時において介入群 171人/19,999人、対照群 150人/20,106人。2回目のスクリーニング時において 介入群 88人/19,999人、対照群 122人/20,106人	
	アウトカムの危険因子1	任意型検診記載なし	
	アウトカムの危険因子2		
	アウトカムの危険因子3		
I : 検診方法	実施方法、実施者・経験・資格、判定者・経験・資格など	大学院医学教育コースに招待し教育を受けた一般医242人。細胞診はCervex-Brushを使用。CISOE-A分類に従って判定し、異常とした標本は経験豊富な細胞病理医がレビュー。HPV DNA検査はPCR法（GP5+/6+）を使用。陽性の場合リバース・ライン・ブロット法によりタイプ判定	
	インターバル	5年毎（ベースラインでBMD+、または、HPV+の場合、6か月後、場合により18か月後の再検査を含む）	
	検診のべ期間と総回数	2回	
	検診群検診受診率（%）	1ラウンド目 : 97.9%（19,579人/19,999人）、2ラウンド目の参加 85.6%（16,750人/19,579人）	
	検診群要精検率（%）	7.2%（1,437人/19,999人）	

C:対照となる介入 （「検診なし」または「別の検診」）	(別の検診介入の場合は上記のように具体的に記載)	細胞診単独法は、上述の細胞診と同様に実施	
	対照群検診受診率(%)	1ラウンド目:98.2%(19,737人/20,106人)、2ラウンド目の参加 84.9%(16,743人/19,731人)	
	対照群要精検率(%)	3.6%(733人/20,106人)	
共介入	当該検診以外の検診、精密検査・診断、治療の機会均等性(検診群と対照群で平等か)	同様	
O:アウトカム	アウトカム(全死亡、がん死亡、進行がん、がん発症など)とアウトカム指標(オッズ比、リスク比、ハザード比)	CIN3+の発見、5年後の進展	
	評価指標の把握方法(死亡小票、がん登録、医療記録、研究独自のアウトカム評価方法など)	研究独自、および、全国的な組織病理・細胞病理レジストリーにて把握	
	解析方法(ITT解析の有無、累積イベント解析または生存解析など)	ITT解析	
The RoB 2.0　チェックリスト	判定基準	コメント・内容の記述	バイアスのリスク[高/低/不明]
Randomization process	交絡を防ぐ、適切な無作為化割り付けが行われているか？	無作為化割り付け	Low risk of bias
Deviations from intended interventions	割り付けされた介入のみの効果に影響する逸脱や別の介入は制御されているか？	マスク化されているが、病理医の影響が不詳	some concerns
Missing outcome data	対象者の研究からの脱落やそれによる偏りは制御されているか？	アウトカムデータに欠損あるも、多くない	some concerns
Measurement of outcome	アウトカムの判定方法に偏りはないか？	偏りを起こす因子なしと思われる	some concerns
Selective reporting	報告する結果が何らかの選好により選択されていないか？	研究プロトコールの公開があり、全アウトカムが特定された通りに論文に報告されている	Low risk of bias
Overall risk of bias	研究全体のバイアスのリスク	総合的に低いと判断されるが何らかのバイアスあり	some concerns
結果とまとめ			
結果	概要(統計的有意性も含め)	CIN3+の発見は、ベースライン時において介入群（細胞診+HPV DNA検査） 171人/19,999人、対照群（細胞診単独法） 150人/20,106人。介入群では1.15倍（0.92-1.43）の発見数であった。2回目のスクリーニング時において 介入群 88人/19,999人、対照群 122人/20,106人。介入群では 0.73倍（0.55–0.96）の発見数であり、CIN3+は有意（P=0.023）に減少していた。2回分を総合すると、介入群のCIN3+の発見数は 0.96倍（0.81–1.14）で、有意差はなかった（P=0.631）	
不利益	偶発症、受診者の負担など	記載なし	
研究全般に関するコメント	研究方法を考慮したうえで、検診の効果がある(ない)と判定できるか、研究結果についてコメントする	細胞診単独と比較して、HPV検査を併用した場合、ベースライン時にはCIN3+の発見数が一時的に増加するが、5年後のスクリーニングではCIN3+の発見数が減少していた。5年間全体では差がないことから、HPV検査を併用することで、早期発見につながることが確認された	
	その他	プール解析時、介入群（細胞診+HPV DNA検査）22,420人→21,996人 / 対照群（細胞診単独法）22,518人→22,106人と解析対象数が変わっていた	

チェックリスト：検診無作為化比較試験（Finnish trial）

論文ID	V1-7 ： Ovid1436_RCT23	Analytic Framework	バイアスのリスク[高/低/不明]
著者	Leinonen MK, Nieminen P, Lönnberg S, Malila N, Hakama M, Pokhrel A, Laurila P, Tarkkanen J, Anttila A.	1	some concerns
題名	Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing : prospective randomised trial in Finland.		
雑誌	BMJ		
号 : ページ	345 : e7789		
発行年	2012		
要約	付加事項	具体的に記載	
研究期間		2003年～2007年（リクルート）	
無作為化割り付けの方法	無作為化による割り付け法と予測不可能化、割り付けの単位（個人かクラスターか）	個人	
追跡期間（月）		割り付け以降5年間（平均3.6年）	
P : 対象集団の適応基準	地域性、医療機関など	南フィンランド	
P : 対象集団の除外基準			
P : 対象数	検診群/対照群	介入群（HPV）101,678人/対照群（細胞診） 101,747人	
P : 対象集団の特性	平均年齢（範囲）	25～65歳	
	研究全体のアウトカム発見率（分子/分母と% : 全無作為化集団=ITT集団、研究の参加基準による除外・介入を受けられずに除外を除いた集団=modified ITT、研究終了までプロトコール通りに経過観察され完全にアウトカムを評価できる集団=complete caseなどの具体的な定義を併記する）	全がん病変+がん : 介入群（HPV）1,010人/101,678人＝993/10万、対照群（細胞診） 701人/101,747人＝689/10万	
	アウトカムの危険因子1	任意型検診（数値記載なし）	
	アウトカムの危険因子2		
	アウトカムの危険因子3		
I : 検診方法	実施方法、実施者・経験・資格、判定者・経験・資格など	国のプログラム基準に準じる	
	インターバル	5年	
	検診のべ期間と総回数	中間報告のため1回のみ	
	検診群検診受診率（%）	介入群65.3%/対照群64.7%	
	検診群要精検率（%）	コルポスコピー : 介入群1.2%/対照群1.1% intensive screening ：介入群6.7%/対照群5.7%	

C:対照となる介入 (「検診なし」または「別の検診」)	(別の検診介入の場合は上記のように具体的に記載)	細胞診	
	対照群検診受診率(%)	対照群64.7%	
	対照群要精検率(%)	コルポスコピー:対照群1.1% intensive screening:対照群5.7%	
共介入	当該検診以外の検診、精密検査・診断、治療の機会均等性(検診群と対照群で平等か)	opportunistic screening の受診の可能性あり	
O:アウトカム	アウトカム(全死亡、がん死亡、進行がん、がん発症など)とアウトカム指標(オッズ比、リスク比、ハザード比)	CIN3+AIS 1.54(1.33–1.78)、浸潤がん0.81（0.48–1.37）	
	評価指標の把握方法(死亡小票、がん登録、医療記録、研究独自のアウトカム評価方法など)	がん登録・保険システム・スクリーニングデータベース	
	解析方法(ITT解析の有無、累積イベント解析または生存解析など)	ITT解析	
The RoB 2.0　チェックリスト	判定基準	コメント・内容の記述	バイアスのリスク[高/低/不明]
Randomization process	交絡を防ぐ、適切な無作為化割り付けが行われているか？	コンピュータによる乱数割り付け	Low risk of bias
Deviations from intended interventions	割り付けされた介入のみの効果に影響する逸脱や別の介入は制御されているか？	マスク化不詳でも結論に直接影響がない	Some concerns
Missing outcome data	対象者の研究からの脱落やそれによる偏りは制御されているか？	適切なデータ補完あり	Low risk of bias
Measurement of outcome	アウトカムの判定方法に偏りはないか？	偏りを起こす因子なしと思われる	Some concerns
Selective reporting	報告する結果が何らかの選好により選択されていないか？	研究プロトコールの公開があり、全アウトカムが特定された通りに論文に報告されている	Low risk of bias
Overall risk of bias	研究全体のバイアスのリスク	最終解析に至っていない中間結果	Some concerns
結果とまとめ			
結果	概要（統計的有意性も含め）	CIN3あるいはAISのハザード比は1.32(1.09–1.59)、浸潤がん0.81(0.48–1.37)。25～34歳の累積罹患率のハザード比はHPV0.0057(0.0045–0.0072)、細胞診0.0046(0.0035–0.0059)、35歳以上ではHPV0.0022(0.0019–0.0026)、細胞診0.0017(0.0014–0.0021)	
不利益	偶発症、受診者の負担など	記載なし	
研究全般に関するコメント	研究方法を考慮したうえで、検診の効果がある(ない)と判定できるか、研究結果についてコメントする	細胞診の検診間隔が5年と長いことから、次回検診に至るまで、経過観察例からCIN3以上の病変発症を認めている。初回検診におけるCIN3以上の病変発症はHPVに多い。1ラウンド目の成果としては先行研究と同様	
	その他	2016年12月までの最新報告。最終結果は未公表（2018.10月現在）	

チェックリスト：検診無作為化比較試験（HPV FOCAL)

論文ID	V1-12： 追加Focal	Analytic Framework	バイアスのリスク[高/低/不明]
著者	Ogilvie GS, van Niekerk D, Krajden M, Smith LW, Cook D, Gondara L, Ceballos K, Quinlan D, Lee M, Martin RE, Gentile L, Peacock S, Stuart GCE, Franco EL, Coldman AJ.	1	some concerns
題名	Effect of Screening With Primary Cervical HPV Testing vs Cytology Testing on High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia at 48 Months: The HPV FOCAL Randomized Clinical Trial.		
雑誌	JAMA		
号 : ページ	320 : 43-52		
発行年	2018		
要約	付加事項	具体的に記載	
研究期間		2008年1月～2012年5月（2016年12月まで観察）	
無作為化割り付けの方法	無作為化による割り付け法と予測不可能化、割り付けの単位（個人かクラスターか）	予測不可、個人割り付け	
追跡期間（月）		平均6.4年	
P : 対象集団の適応基準	地域性、医療機関など	カナダ	
P : 対象集団の除外基準		12か月以内の細胞診受診者、HIVあるいは免疫治療を受けている者、過去5年以内のCIN2+者、浸潤子宮頸がん既往歴	
P : 対象数	検診群/対照群	HPV群 : 9,552人 細胞診群 : 9,457人	
P : 対象集団の特性	平均年齢（範囲）	25～65歳	
	研究全体のアウトカム発見率（分子/分母と% : 全無作為化集団=ITT集団、研究の参加基準による除外・介入を受けられずに除外を除いた集団=modified ITT、研究終了までプロトコール通りに経過観察され完全にアウトカムを評価できる集団=complete caseなどの具体的な定義を併記する）	CIN3+の発生率は、48か月後、介入群 : 2.3/1,000（1.5–3.5）、対照群 : 5.5/1,000（4.2–7.2）、リスク比0.42（0.25–0.69） CIN2+の発生率は、介入群 : 5.0/1,000（3.8–6.7）、対照群 : 10.6/1,000（8.7–12.9）、リスク比0.47（0.34–0.67）	
	アウトカムの危険因子1	年齢（25～65歳）のみ	
	アウトカムの危険因子2	喫煙歴記載なし	
	アウトカムの危険因子3		
I : 検診方法	実施方法、実施者・経験・資格、判定者・経験・資格など	詳細な記載なし	
	インターバル	HPV群： 4年 、細胞診群： 2年	
	検診のべ期間と総回数	4年	
	検診群検診受診率（%）	介入群 8,296人/9,552人＝86.9%	
	検診群要精検率（%）	詳細不明	

C:対照となる介入 (「検診なし」または「別の検診」)	(別の検診介入の場合は上記のように具体的に記載)		
	対照群検診受診率(%)	対照群 8,078人/9,457人＝89.0%	
	対照群要精検率(%)	詳細不明	
共介入	当該検診以外の検診、精密検査・診断、治療の機会均等性(検診群と対照群で平等か)	記載なし	
O:アウトカム	アウトカム（全死亡、がん死亡、進行がん、がん発症など）とアウトカム指標（オッズ比、リスク比、ハザード比）	CIN2以上の子宮頸部病変	
	評価指標の把握方法（死亡小票、がん登録、医療記録、研究独自のアウトカム評価方法など）	研究独自のアウトカム評価方法	
	解析方法（ITT解析の有無、累積イベント解析または生存解析など）	ｍITT（修正ITT）	
The RoB 2.0　チェックリスト	判定基準	コメント・内容の記述	バイアスのリスク[高/低/不明]
Randomization process	交絡を防ぐ、適切な無作為化割り付けが行われているか？	無作為化割り付け	Low risk of bias
Deviations from intended interventions	割り付けされた介入のみの効果に影響する逸脱や別の介入は制御されているか？	マスク化不詳でも結論に直接影響がない	Some concerns
Missing outcome data	対象者の研究からの脱落やそれによる偏りは制御されているか？	アウトカムデータに欠損あるも、多くない	Some concerns
Measurement of outcome	アウトカムの判定方法に偏りはないか？	偏りを起こす因子なし	Low risk of bias
Selective reporting	報告する結果が何らかの選好により選択されていないか？	研究プロトコールの公開があり、全アウトカムが特定された通りに論文に報告されている	Low risk of bias
Overall risk of bias	研究全体のバイアスのリスク	総合的に低いと判断されるが何らかのバイアスあり	Some concerns
結果とまとめ			
結果	概要（統計的有意性も含め）	CIN3+の発生率は、48か月後、介入群：2.3/1,000（1.5–3.5）、対照群：5.5/1,000（4.2–7.2）、リスク比0.42（0.25–0.69） CIN2+の発生率は、介入群：5.0/1000（3.8–6.7）、対照群：10.6/1,000（8.7–12.9）、リスク比0.47（0.34–0.67）	
不利益	偶発症、受診者の負担など	記載なし	
研究全般に関するコメント	研究方法を考慮したうえで、検診の効果がある(ない)と判定できるか、研究結果についてコメントする	HPV群（介入群）と細胞診群（対照群）のCIN2+、CIN3+発生率を48か月後に比較した論文。HPV単独法の評価研究	
	その他		

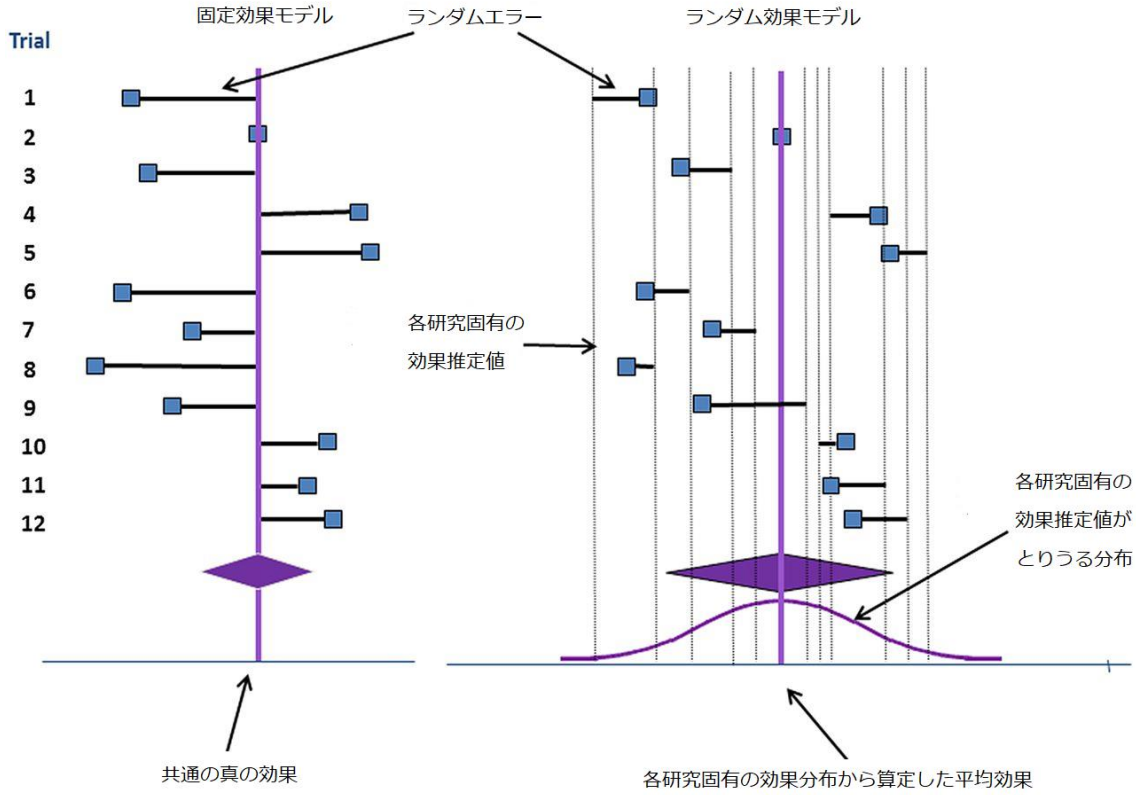
追補：ランダム効果モデルで算定した結果の解釈

追補：ランダム効果モデルで算定した結果の解釈

1. 固定効果モデルとランダム効果モデル

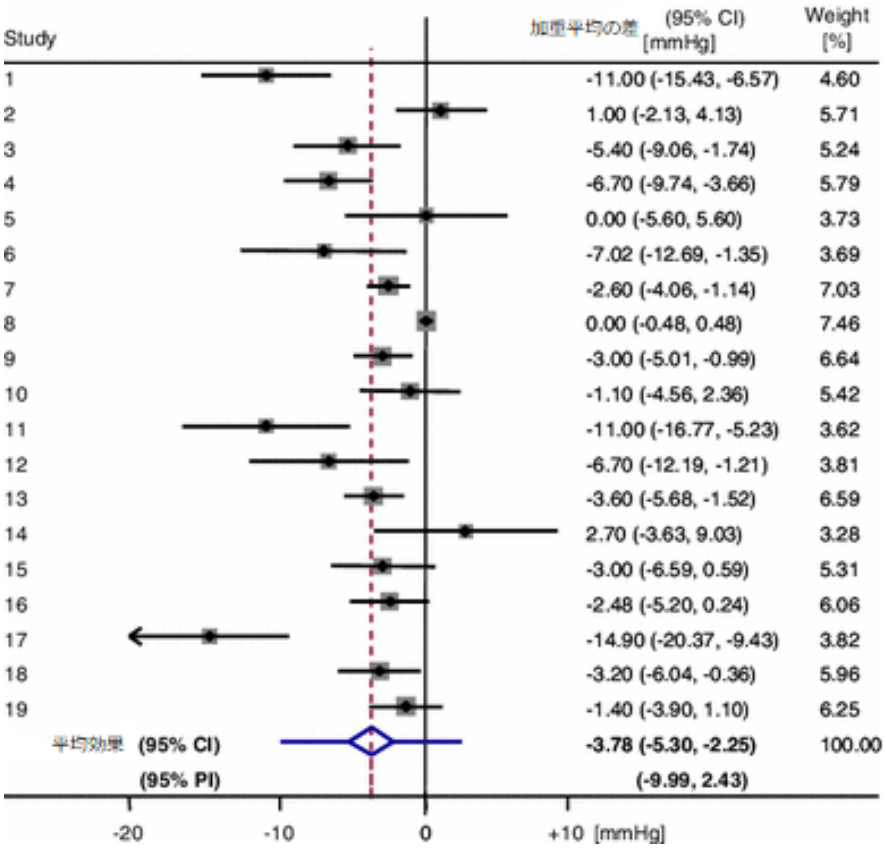
メタアナリシスを実施する場合、採用された研究のデザイン、対象者、比較する 2 つの介入内容、評価するアウトカムの定義に研究間の異質性が全くないと判断可能な状況は稀であり、通常は①集団の臨床的な特性の違い、②採用された研究デザインの違い、③実際の研究実施にともなう違い等、何らかの異質性が観察される。従って、研究間の異質性を考慮したランダム効果モデルを使用するのが一般的である [1)]。

下図 [2)] は 12 件の無作為化比較試験のメタアナリシスのプロット図を示す。固定効果モデルによるメタアナリシス（左）では、統合を実施するすべての研究の真の効果は共通して同じ（かつ唯一）であり、各研究の結果のばらつきはすべて統計学的な偶然（ランダムエラー：共通の効果を表す垂直の実線から伸びる水平線で示される）のみと仮定される。従って、固定効果モデルでは各研究から得られる統合点推定値とその信頼区間は唯一の効果とその不確実性を示している。



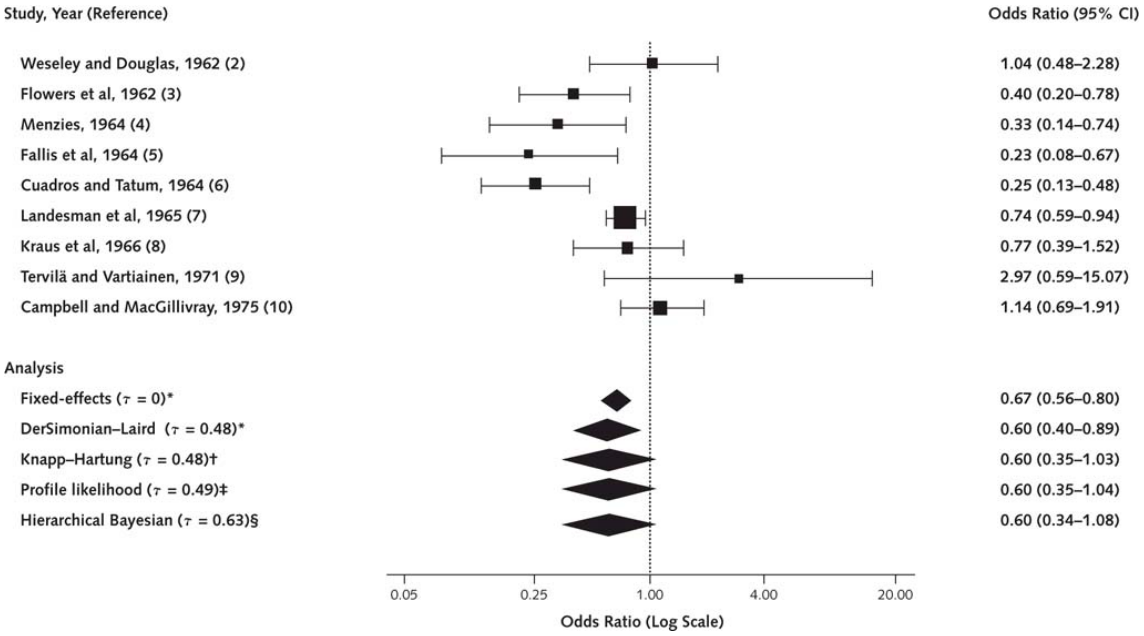
一方、ランダム効果モデルによるメタアナリシス（右）では、統合したい各研究の効果はそれぞれの研究で固有のものがあり、垂直の点線で示す研究の数分だけ固有の異なる真の効果（およびそのばらつき：各研究固有の効果を表す垂直の点線から伸びる水平線で示され

る）が存在すると仮定する。異なるそれぞれの効果全体の傾向を「平均効果」として中心とし、異質性を表すパラメータである τ を標準偏差とした正規分布を仮定したのがランダム効果モデルである[3)]。統合推定値とその信頼区間はあくまで効果の傾向を代表する「平均効果」とその不確実性を示すに過ぎず、あくまで真の効果は個別に存在する点が固定効果モデルとは意味が異なる。ランダム効果モデルで求めた統合推定値と信頼区間を固定効果モデルと同様に考え、メタアナリシスの唯一の効果とその不確実性と解釈する誤りが多い[4)]。特に研究間の統計学的異質性が大きく、個々に異なる効果推定値が広い分布をとる場合、平均効果の信頼区間が個々の研究の真の効果をすべてカバーするとは限らない（前項図[2)]右の解析でも然りであり、信頼区間はすべての垂直の点線をカバーしていない）。このため、ランダム効果モデルによるメタアナリシスでは、個別の研究の真の効果がとりうる分布を予測区間として示し、効果の適用範囲をわかりやすく提示することが推奨されている[4,5,6)]。下図[7)]では降圧効果に関する新規介入と従来介入を比較した 19 件の無作為化比較試験のランダム効果モデルメタアナリシスが実施されている。最下段に青色ダイヤモンドで「平均効果」とその不確実性を表す信頼区間が示され、新規介入が従来介入と比較して優れた降圧効果を示す強い証拠があることが示された。しかし、青色ダイヤモンドから水平に伸びる予測区間を見ると効果のとりうるすべての範囲が示され、従来介入のほうが優れる臨床状況も存在することが確認できる。



2. 特定のランダム効果モデルの選択

ランダム効果モデルによるメタアナリシスでは、計算が単純で多くの統計ソフトに装備されていることから 1980 年台に発表された DerSimonian-Laird 法[8)]が最も頻用されている。しかし、τ の過小評価と信頼区間が過剰に狭く算定される問題があり、近年ではメタアナリシスが実施される多くの典型的な状況で、DerSimonian-Laird 法を避ける推奨がされている[1,3,5)]。推奨はこれまでの限られた実証研究に基づいた暫定的なものではあるが、2000 年代以降に報告された Hartung-Knapp 法および Sidik-Jonkman 法（HKSJ 法）[9,10)]、HKSJ 変法[11)]、Skovgaard 補正プロファイル尤度法[12)]、階層 Bayesian モデル[13,14)] の 4 つのモデルを推奨している（下図[3)]）。さらに、特定のモデルを唯一の解析方法とせず、感度分析として複数の推奨されるモデルを実施し、結果の安定性を確認することが推奨されている[1,3,5)]。



文献

1. Morton SC, Murad MH, O'Connor E, Lee CS, Booth M, Vandermeer BW, Snowden JM, D'Anci KE, Fu R, Gartlehner G, Wang Z, Steele DW. Quantitative Synthesis－An Update: Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews.（Prepared by the Scientific Resource Center under Contract No. 290-2012-0004-C）. AHRQ Publication No. 18-EHC007-EF. Rockville, MD, Agency for Healthcare Research and Quality; 2018.
2. Nikolakopoulou A, Mavridis D, Salanti G. Demystifying fixed and random effects meta-analysis. Evid Based Ment Health. 2014;17:53–57.
3. Cornell JE, Mulrow CD, Localio R, Stack CB, Meibohm AR, Guallar E, Goodman SN. Random-Effects Meta-analysis of Inconsistent Effects: A Time for Change. Ann Intern Med. 2014;160:267–270.

4. Riley RD, Higgins JP, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. BMJ. 2011; 342:d549.
5. Veroniki AA, Jackson D, Bender R, Kuss O, Langan D, Higgins JPT, Knapp G, Salanti G. Methods to calculate uncertainty in the estimated overall effect size from a random-effects meta-analysis. Res Synth Methods. 2019;10:23–43.
6. IntHout J, Ioannidis JP, Rovers MM, Goeman JJ. Plea for routinely presenting prediction intervals in meta-analysis. BMJ Open 2016;6:e010247.
7. Chiolero A, Santschi V, Burnand B, Platt RW, Paradis G. Meta-analyses: with confidence or prediction intervals? Eur J Epidemiol 2012;27:823–825.
8. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials. 1986;7:177–188.
9. Hartung J, Knapp G. A refined method for the meta-analysis of controlled clinical trials with binary outcome. Stat Med. 2001;20:3875–3889.
10. Sidik K, Jonkman JN. A simple confidence interval for meta-analysis. Stat Med. 2002;21:3153–3159.
11. Knapp G, Hartung J. Improved tests for a random effects meta-regression with a single covariate. Stat Med. 2003;22:2693–2710.
12. Guolo A. Higher-order likelihood inference in meta-analysis and meta-regression. Stat Med. 2012;31:313–327.
13. Welton NJ, Sutton AJ, Cooper NJ, Abrams KR, Ades AE. Introduction to decision models. In: Evidence Synthesis for Decision Making in Healthcare. Chichester, Wiley; 2012.
14. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. NICE DSU Technical Support Document 2: A GENERALISED LINEAR MODELLING FRAMEWORK FOR PAIRWISE AND NETWORK META-ANALYSIS OF RANDOMISED CONTROLLED TRIALS（last updated April 2014）. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011. http://www.nicedsu.org.uk. Accessed August 5, 2017.