

子宮頸がん検診ガイドライン公開フォーラム

日時 平成20年12月8日(月) 午後1時～午後4時

会場 国際交流会館(国立がんセンター築地キャンパス内)

1. がん検診ガイドラインの作成手順 濱島ちさと(国立がんセンター がん予防・検診研究センター)

- ∞ がん検診における有効性の評価の概念及びガイドラインの作成手順について解説した。
- ∞ ガイドライン作成手順は国際的に標準的な方法であり、その手順を公表している。
- ∞ 本ガイドラインにおいて、代替指標による研究結果も検討するが、最終的な判断は当該がんの死亡率減少効果に基づく判断を原則とする。
- ∞ 死亡率減少効果に関する直接的証拠と、検査精度や生存率などの間接的証拠を検討し、証拠のレベルを検討する。
- ∞ 子宮頸がん検診は死亡率減少効果よりも代替指標の浸潤がん罹患をエンドポイントとした研究があるが両者は同様の結果が得られている。検診の有効性評価において、死亡と浸潤がん罹患をエンドポイントとした研究と同等に扱うことに対し国際的なコンセンサスが得られている。従って、本ガイドラインにおいても浸潤がん罹患を直接的証拠とする。しかし証拠レベルの検討では、死亡率をエンドポイントとした研究がある場合はそちらを優先する。
- ∞ がん検診の利益(死亡率減・罹患率減少効果)と不利益(検診に伴う偶発症等)を勘案し、対策型検診と任意型検診としての実施の可否を推奨グレードとして決定する。

2. 子宮頸がん検診ガイドラインについて 青木大輔(慶應義塾大学医学部産婦人科)

- ∞ がん検診ガイドライン作成手順に基づき、子宮頸がん検診による死亡率減少・浸潤がん罹患率減少効果を評価した研究を基に、子宮頸がん検診ガイドラインが作成された。
- ∞ 本ガイドラインで検討された検診方法は、細胞診(従来法、液状検体法)、HPV検査、HPV検査と細胞診併用法の4つである。各検査法について、AF(Analytic Framework、検診、精密検査、治療の各段階における評価指標を明確にして、死亡率減少にどのように結びつくかをまとめたもの)に従って、直接的証拠と間接的証拠を収集し、各々の証拠レベルと推奨グレードを検討した。なお観察研究の証拠レベルについては、これまでのガイドラインでの分類法と異なり、2++(質の高い症例対象研究、コホート研究と同等;理想的な状況下で行なわれ、診断や治療の変化がなく、研究結果の一致性が極めて高い場合)、2+(中等度の質の症例対象研究、コホート研究と同等;複数の質の高い研究が一致した結果を示す場合)、2-(質の低い症例対象研究、コホート研究と同等)に分類することとした。
- ∞ 各検査法について証拠のレベルと推奨グレードを検討した結果は以下の通りである。
- ∞ 【細胞診(従来法)】: 推奨グレードB(証拠のレベル 2++)「子宮頸がん死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので、対策型検診および任意型検診として実施を勧める」
- ∞ 【細胞診(液状検体法)】: 推奨グレードB(証拠のレベル 2+)「子宮頸がん死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので、対策型検診および任意型検診として実施を勧める。ただし、実施する場合にはわが国に

おける細胞診（従来法）の不適正検体の頻度を明確にすると同時に、従来法と比較した液状検体法の感度・特異度を検討する必要がある*」 ※我が国での、従来法・液状検体法における不適正検体の発生率については未だ検討が行なわれていない。

- ∞ 【HPV検査】：推奨Ⅰ（証拠のレベル2-）「子宮頸がん死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分である為、対策型検診として実施することは勧められない。任意型検診として実施する場合には、効果が不明であることと不利益について適切に説明する必要がある。
- ∞ 【HPV検査と細胞診併用】：HPV検査と同様。

3. 指定発言 伊藤潔（東北大学医学部産婦人科 宮城県対がん協会細胞診センター）

外部評価委員としての立場から以下の指定発言が行なわれた。

本ガイドラインドラフトについて、以下の点に疑問を呈する。

- ① 死亡率減少効果だけを直接証拠とすることは妥当なのか。
 - ・ 「CIN2以上の病変の発見」を代替指標とすべきである。WHOのIARC press 2005では子宮頸がん検診の検証においてCIN2以上の病変の発見が代替指標として用いられており、その感度・特異度を検索することは広く認識されている。またIARC press 2005に掲載された論文でも、殆どその手法を用いている。
 - ・ アメリカではCIN2以上の診断で治療される場合が多く、今後死亡率減少効果を示す論文が発表されるのは難しいのではないか。
- ② CIN2発見は過剰診断か否か。
 - ・ 上皮内がん以上の累積発生率がCIN2以上で急増し、CIN1と2に生物学的境界があることは実証されているし、ASCCP 2006でもCIN2での治療を推奨している。このような背景をふまえ、CIN2以上の発見は、早期発見・早期治療の観点から過剰診断とは言えないのではないか。
- ③ HPV検査の判断に対する、海外のガイドラインとの乖離。
 - ・ 子宮頸がん検診におけるHPV検査の判断に対し、研究班の認識と、海外のガイドライン等（2004年の米国子宮頸がん検診暫定ガイドライン、2005年のアメリカ産婦人科学会ガイドライン、IARC）とに乖離がある。
 - ・ HPV検査の推奨について、IARCに「公共施策としての実施が勧められない」という記載はなく、WHO及びアメリカの諸学会は、子宮頸がんの罹患率・死亡率を減少させる十分な証拠があると判断している。これらとの乖離の理由について説明し、ガイドラインに何らかの記述がなされるべきである。
- ④ HPV検査のトリアージ研究がガイドラインから除外されているが、ドラフトの推奨の表現は、HPV検査そのものを否定している印象を与えるので記載の配慮が必要である。
- ⑤ 本ガイドラインドラフトでは、子宮頸がん特有の事情（妊孕性や費用対効果等）が考慮されていない。
 - ・ 若年での子宮頸がん罹患率が増える一方、30代以降での出産が増えている。
 - ・ 若年層での検診早期発見が実現できれば、妊孕性に配慮した治療が可能である。

4. 総合討論

◆ **ガイドライン、公開フォーラムの位置付けについて研究班より説明がなされた。**

- ・ 本ガイドラインは、がん検診施策における自治体の意思決定を「支援」することを目的とし、その決定についてなんら強制力は無い。
- ・ 「推奨 I：証拠が不十分」の判定については、先駆的に実施されている数多くの研究を否定するものではなく、むしろ今後十分な証拠を得るための研究を促すことを意図している。実際に、過去のガイドラインで証拠不十分により推奨 I とされた検診方法について、新たにモデル地域で症例対象研究を立ち上げた例がある。子宮頸がんにおいても今後新たな研究立案を期待する。
- ・ ガイドラインは 5 年毎に改訂されるので、その都度その時点での最新研究を反映させたガイドラインが作成可能である。
- ・ 本ガイドラインはまだドラフトが作成された段階であり、今回の公開フォーラムは、ガイドラインをより使いやすい形で検診現場に提供する為の建設的な意見交換の場である。今後ドラフトに対する様々な評価を検討し最終版を作成する。

◆ **HPV 検査、HPV 検査と細胞診の併用について、ドラフトに記載された証拠のレベル及び推奨グレードに反論する意見がフロアから出された。意見は上記指定発言の「①死亡率減少効果だけが直接証拠か」「②CIN2 発見は過剰診断か」「③海外のガイドラインとの乖離」の 3 点にほぼ集約されていた。これらに関するフロアからの意見および研究班の見解を以下に記す。**

(フロアからの意見)

- ・ 死亡率減少効果、浸潤がん罹患率減少効果のみを直接証拠とするのは妥当ではなく、代替指標として CIN2 以上の病変検出を用いるのが妥当である。

(研究班)

- ・ 多くのガイドラインでは、最終結果（死亡）をエンドポイントとするのが原則であり、疾患によってその原則が難しければ（ベストではないが）中間指標や代替指標を利用しても良い、というのが基本スタンスだと了解している。
- ・ 対策型検診（国民の税金を使う検診）で、HPV 検診を従来法より優れているとして評価するためには、感度が高いだけでなく、高い「特異度」が求められることが世界標準の考え方である。しかし、現段階では HPV 検査は従来法に比べ感度は高いが特異度は低い。死亡率・浸潤がん罹患率減少を示す証拠もなく、現段階の研究成果をもってがん検診として有効性あるとは判断しがたい。
- ・ IARC でも CIN3 を評価指標として採用しているが、従来法と新法について証拠のレベルのランクに明らかに差がある***。さらに新技術については、短期的には CIN3 以上をターゲットとした精度で評価してよいが、長期的には死亡・罹患についての評価を求めている。従って公衆衛生施策として導入を決定する際の最終的な判断基準は、あくまでも死亡と罹患が適切だと考える。

※ ※考察に以下の様に記載している。

「IARC レポートでは液状検体法・HPV 検査について従来法と同様に子宮頸がんの罹患率・死亡率を減

小させる可能性について科学的根拠があるという判断をしている。しかし、公共施策についての実施に関する推奨について、従来法と液状検体法とでは一線を画している。評価が定着し、多くの国々で公共政策として取り入れられている従来法については、組織型検診としての実施を徹底することを求めている。一方、液状検体法・HPV検査法について新たな研究の必要性や実施に伴う検討が必要としており、公共施策としての実施には慎重な対応をとっている」

(フロアからの意見)

- ・ QOL や妊孕性からみたエンドポイントを検討するよう、ガイドライン作成方法自体も変えていくべきである。

(研究班)

- ・ 妊孕性については重要なアウトカムと考えられるので、記載の追加は検討するが、証拠のレベルを決定する判断基準とは考えていない。

(フロアからの意見)

- ・ アメリカの婦人科検診に携わる諸団体殆どが利用している ASCCP ガイドライン (2006) について、本ドラフトでは全く言及されていない。このガイドラインでは、HPV 検診において CIN2 の発見が代替指標として評価されており、これに対する研究班の見解をききたい。
- ・ WHO においても、HPV 検査による検診やワクチン導入の検討について CIN2 発見を代替指標とすることに対し、検討会を経てコンセンサスが得られている。その検討会の際のメンバーは、婦人科の専門家以外の多彩なメンバーで構成されており、そこで得られたコンセンサスに反論するのは僭越である。

(研究班)

- ・ ガイドラインを作成する際に、どのようなガイドラインを参照して作成の参考とすべきかに関しては、基本的にそのガイドラインを作成する団体各々が独自に決定できる。特定のガイドラインを参照しなくてはならないという原則はない。
- ・ ドラフトに記載漏れのあったガイドラインについては今後比較対象として追加するが、証拠レベルや推奨グレードの決定に諸外国のガイドラインが影響を及ぼすことはない。また、各々の国によって判断基準が異なるのは当然のことであり、必ずしも諸外国のガイドラインに従うべきとは思わない。

(フロアからの意見)

- ・ CIN2 の診断が過剰診断であるという研究班の見解に納得できない。ASCCP (2006) ガイドラインには、アメリカでの治療について、CIN2 は治療しなければ 50%以上が治癒しないというデータがあると記載されている。また、日本の多くの産婦人科医が CIN1 の診断についてフォローアップしており、CIN 発見が過剰診断か否かについて、婦人科医のコンセンサスとして定義をはっきりと示して欲しい。

- ・ ASCCP ガイドライン (2006) に、CIN2・CIN3・CIS の治療においては、出来るだけ病巣が小さいうちに除去できれば、早産・流産を防ぐことが出来ると記載されている。その観点からも CIN2 の発見が過剰診断であるという研究班の見解には納得できないし、見解を改めてもらいたい。

(研究班)

- ・ 発見された CIN2 の取扱いについては全く異論がない。ガイドラインを作成するにあたってのポイントは、「CIN2 を多く発見することが真に浸潤がんを減らすことにつながるか。そして、それは日本で証明されているか」ということである。日本で有効性評価の為の研究が不可能ということではなく、例えば、短期的な研究で、AF の各段階での個別研究から証拠を集めて連結させる、あるいは、精度比較の結果によって証拠を出すという研究も考えられるし、そのような研究立案の努力が必要である。

◆ その他、ドラフトの表や採用文献について以下の意見が出された。

- ・ 表 16 : 推奨グレードの○、×、△という表記をやめ、注釈表記に変更して欲しい。
- ・ HPV 検査の有効性を日本で証明する為には、今後 10 年規模の大規模研究を実施しなければならず、そのような研究立案は現実的ではない。つまり日本で有効性評価のための研究は永久にできないのではないか。

(フロアからの意見)

- ・ イギリスにおける時系列研究 (Peto, 2006 年、Lancet) が引用されていない。高い検診受診率を維持することによって死亡率減少が可能であるという報告である。日本の現状をふまえ、受診率が向上しないのであればより感度の良い HPV 検診を導入する、という考え方もあるのではないか。

(研究班)

- ・ Lancet に記載された時系列研究についての論文はモデル解析を手法としたものであり、本ガイドラインの証拠としては採用できない。

(フロアからの意見)

- ・ 表 18 : 「諸外国ガイドラインにおける子宮頸がん検診の推奨の比較」および証拠としての引用文献について、ガイドラインの最新版が記載されていない (American Cancer Society は 2008 年版を、American college of Obstetricians and Gynecologists は 2005 年版を参考にすべきである)

(研究班)

- ・ 検診方法の推奨の改訂時の年を記載している。最新版が記載されていないとの指摘があった 2 ガイドラインについては、最新版での変更はない。
- ・ 本ガイドラインは、これまでの定式化された手法に従って、証拠のレベルや推奨のグレードをまず決定し、その上で諸外国のガイドラインと比較している。証拠レベルや推奨グレードの決定に、諸

外国のガイドラインが影響を及ぼすことはない。

◆ **本ガイドラインにおける HPV 検査、HPV 検査と細胞診の併用についての記載が、検診現場及び行政へ与える影響について以下の意見が出された。**

- ・ 島根県は、HPV 細胞診併用検査を対策型一次検診として実施している。若年者（妊娠前）の上皮内がん罹患が多く、その予防対策は急務である。しかしこれまで実施してきた細胞診単独検診では、検診受診者の固定化、高年齢化などの問題によりその有効性が喪失し、効率性も乏しいため、検診体制の変更等の取り組みを開始した。また日本人に対する HPV・細胞診検査併用検診の有効性を評価するために精度比較研究を実施し、一定の結果を得た為、併用検診陰性者は受診間隔を 3 年に延長するという取り組みを県のモデル事業として進めている。現在までに、若年者の受診率増加、CIN2・3 の発見率急増、行政の経済負担減少などの良好な結果が得られている。しかしながら「HPV・細胞診検査併用検診は推奨されない」と明記したガイドラインが公表された場合、行政への影響は大きく、このモデル事業を中止せざるを得なくなる。その結果、上記のようなメリットや併用検診に対する日本での評価が得られなくなってしまうため、推奨レベルの表記変更を求める。あるいは、地方都市での大規模研究の遂行はマンパワー等の問題で困難なため、厚労省や研究班ベースでの大規模研究立案を希望する。また、行政はガイドラインに記載された文言一つ一つに非常に敏感であるため、ニュアンスの違いなど一字一句吟味しながらの記載をお願いしたい。
- ・ 仙台市では、来年度からベセスダ方式を採用するにあたり、ASCUS 判定者のトリアージにかかる個人負担を軽減する目的で補助金が出される見込みである（予算申請中）。トリアージと HPV 検診は別という考え方もあるが、行政側の誤解を避ける為 ASCUS に対する HPV トリアージをむしろ勧めるような文言をガイドラインに盛り込んで欲しい。

（上記の意見に対する研究班の見解は以下の通りである。）

- ・ 島根県での取り組み（日本人における併用検診の有効性に対する評価）は大変重要なものであり、県に対し強力な説得を試みるなどしてぜひとも続行して欲しい。また、今後作成するガイドライン最終版では、研究を目的としたモデル事業や大規模研究の重要性をさらに記載する予定である。

◆ **以上の議論がなされ、現時点での最終的な研究班の見解は以下の様である。**

- ・ 国際標準に沿ってこれまでに作成した他がんのガイドラインとの整合性により、本ガイドラインにおいても死亡・浸潤がん罹患を最終的なエンドポイントとすることが原則となる。ただし子宮頸がんの疾患特異性を考慮して浸潤がん罹患をエンドポイントに加えたが、今後 CIN2 以上もエンドポイントとするかどうかについては検討課題である。
- ・ 証拠レベルを評価する上で、これまで直接証拠を優先的に採用してきたが、子宮頸がんのように従来法について堅固な証拠がある場合に、精度論文をどの程度評価にとり入れるかについては議論の必要がある。アメリカでは比較的精度論文を重視してガイドラインを作成しているし、一方ヨーロッパでは精度論文だけで最終決定がなされることは少ない。今後はガイドライン作成方法自体の検討も必要である。

- 過剰診断については、CIN1～3の全ての段階で過剰診断があり、CIN3と比較してCIN1、2では相対的に過剰診断の割合が多いであろうというのが研究班の考え方であるが、ガイドラインに記載する表現方法は今後検討する。
- IARCハンドブックへの研究班の見解は、記載の足りなかった箇所については追記する。基本的な見解は以下の通りである。IARCでは従来法と新法の証拠レベルや推奨文言には差があり、従来法については組織型検診として実施するための具体的な提案が示されているのに対し、新法については、今後実施するために各国の状況を判断して調査するよう提言しているような記載である。従って従来法と新法を同等とは解釈できない。

◆ 今後の予定

本日頂いたご意見を検討し、今後はドラフトの第2版の作成し、外部評価委員に再度検討していただく予定である。