

回答にある括弧内に示されたページ及び図表は子宮頸がん検診ガイドライン・ドラフト第2版を参照してください。

1. CIN2以上で、治療される場合が多い現状で、今後、死亡率減少効果を示す直接的証拠が出る可能性は乏しいと考えられる。

回答1.

- CIN2の取り扱いについては、現在のところ、必ずしもコンセンサスは得られていない状況です（p 11-12、II. 子宮頸がんの特徴 子宮頸部上皮病変および子宮頸がんの治療法の概要）
- 子宮頸がん検診は1950年代に始まり、複数の時系列・地域相関研究が行われてきました。その結果、子宮頸がん死亡率減少と共に浸潤がん罹患率の減少が認められています。多くの国々で得られた研究結果は極めて一致性が高く、子宮頸がん死亡率・浸潤がん罹患率の両者の減少が認められています。従って、子宮頸がん検診については、浸潤がん罹患をエンドポイントとして用いることには国際的なコンセンサスが得られています（p 40-41、VI. 考察 4. 子宮頸がん検診の有効性評価と課題 1) 細胞診の有効性評価と歴史的背景 ① 有効性評価野エンドポイント）。
- 2007年に公表されたEuropean Commissionの子宮頸がん検診精度管理ガイドライン第2版では、精度管理だけではなく、各種検診方法の評価も合わせて行っています。評価方法のアウトカムと研究デザインの組み合わせにより、表5にその序列が示されています。アウトカムとして最も信頼性の高いのは死亡率の減少であり、浸潤がんの罹患減少は次善のアウトカムとしています。また、子宮頸がんの罹患減少を考える上ではCIN3以上を評価対象としています（p 78、表5）。
- 現段階で感度・特異度などが報告された無作為化比較対照試験のうち、エンドポイントを浸潤がん罹患とした研究がフィンランドで継続中です。また、浸潤がん罹患をエンドポイントとしたコホート研究や症例対照研究、地域相関研究などが今後も実施される可能性があります（p 78、表24）。

2. 代替指標として、CIN2以上を用いた論文の扱いを検討する必要があるのでは？

回答2

- 子宮頸がん検診のエンドポイントとしてCIN2以上を用いることのメリットとしては、浸潤がん罹患をエンドポイントとした場合に比べて発見数が多いことから短期的な評価が可能となる点があげられます。しかし、一方でCIN2の消退率が40%と高率で

あることから(p 115、表 22)、CIN2 を検出することは必ずしも浸潤がんの減少に結びつかない可能性があります。

- 精度の検討対象に CIN2 を含めることに問題はありませんが、含めたとしても、決定的な結論は導きがたいものと考えます。
- IARC ハンドブック (2005) では、推奨の判断基準となるエンドポイントは短期的評価には CIN3 を対象とした感度・特異度も可能であるとしていますが、長期的には浸潤がん罹患や死亡をエンドポイントした評価を行うべきとしています(p 110、表 18)。
- 米国の学会である ASCCP(American Society for Colposcopy and Cervical Pathology,米国コルポスコピー学会)や ACOG(American College of Obstetricians and Gynecologists, 米国産婦人科学会)は CIN2 以上を対象とし、代替指標である感度に基づき評価を行っています。
- IARC ハンドブック 2005 は、従来のような detection method を用いた精度(感度)評価では length bias や overdiagnosis bias の影響を強くうけるため、精度評価には incidence method のような絶対的な評価が必要としています。
- European Commission の子宮頸がん検診精度管理ガイドライン第 2 版でも、推奨を決定するアウトカムに順位付けをしています。前述のように、最も信頼性の高いアウトカムは子宮頸がん死亡率減少であり、浸潤がん罹患の減少がこれに続きます。しかし、CIN2 あるいは CIN3 の発見率の増加は第 5 番目のアウトカムと位置づけられています (p 78、表 5)。
- 有効性に基づくがん検診ガイドラインでも、CIN2 以上をエンドポイントとした精度の研究論文を取り上げています (p 92-98、表 15)。

3. 20代30代での検診は、妊孕性温存治療ができる早期の段階で発見・治療できることが利益となると考えられ、その観点からの検証が必要は？

回答 3

- 子宮頸がんの治療に関する評価では妊孕性をエンドポイントとした研究がありますが、妊孕性をエンドポイントとした子宮頸がん検診の評価研究は症例報告やケースシリーズなど科学的根拠のレベルとしては極めて限定的なものに過ぎません。従って、子宮頸がん検診の有効性を評価できる研究は行われていないと判断されました。
- 子宮腔部円錐切除は頸管因子による不妊の原因の 1 つと認識されています (EBM を考えた産婦人科ガイドライン Update) が、その頻度等については明らかではありません。今回の指摘を受けて追加検索を行なったところ、2008 年のフィンランドの全分娩症例から後方視的に解析した報告で、loop やレーザーによる円錐切除、蒸散法といった CIN 治療歴は体外受精による妊娠・分娩を増加させないというものがあり

ました (Jakobsson M, et al: Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and subsequent IVF deliveries. Hum Reprod. 2008; 23: 2252-5.)。しかしながら、本研究は分娩に至ったものを対象とした解析であり、不妊症発症そのものに対する評価ではありません。また、頸管因子による不妊に対してはまず人工授精が考慮されませんが、人工授精の必要性に対する CIN 治療歴の寄与についての研究報告は見当たらず、やはり CIN 治療歴の不妊症発症への関連について科学的根拠をもって判断することは困難でした。今後はこういった保存的治療による不利益についてもさらなる検証をしていく必要があると考えております。

- 若年者の妊孕性温存は大変重要な問題であると認識しています。ただし、対象年齢すべてにもたらす利益を優先的に考え、子宮頸がん死亡率あるいはその浸潤がん罹患率をエンドポイントすることがより適切と考えられます (p 40-41、VI. 考察 4. 子宮頸がん検診の有効性評価と課題 1) 細胞診の有効性評価と歴史的背景 ① 有効性評価野エンドポイント)。

4. CIN、少なくとも CIN2 は過剰診断とはいえないのでは？

回答 4

- 過剰診断の定義は、「放置しても死亡に至らないがん」と定義されます。また、IARC ハンドブック (2005) における原文定義は下記のとおりです

Detection of cervical cancer or preinvasive lesions that would never have progressed to be clinically recognized during a women's life

- 現時点では CIN2 に対して治療介入を行うことで子宮頸がん死亡を減少させるというエビデンスは確立されていません。従って、IARC ハンドブック (2005) でも子宮頸がんの短期的評価のエンドポイントの境界を CIN3 としています。
- 有効性に基づくがん検診ガイドラインでは CIN2 について「治療の必要がない」と言っているわけでは決してありませんし、その根拠もありません。すべてのがん検診に共通する認識として、無症状の受診者に検診を行うことにより、進行速度の遅いがんあるいは前がん病変が発見された場合、その一部は本来受ける必要のない医療介入の対象となる可能性があることから、「過剰診断」となります、たとえ発見されたものが浸潤がんであっても過剰診断の可能性もある訳です。子宮頸部の上皮内腫瘍病変 (CIN) の場合、自然消退が比較的高頻度に起こりうることもあり、そのどこかで境界線を引く必要があります。CIN3 に比べて CIN1 ないし CIN2 は従来報告により自然消退の確率が高いことが明らかになっていることから (p 115、表 22)、CIN1 ないし CIN2 の一部が「過剰診断」である可能性は CIN3 以上に比べてより高く、ここに境界線を引くのが比較的適切であると考えられます。

5. HPV検査を細胞診のトリアージとして用いた研究は今回除外されているが、推奨の文章からはHPV検査そのものが否定されている印象を与える。記載への配慮が必要では？

回答 5

- 推奨グレードに関する総括表の注釈として、以下を明記しました。
「細胞診によるスクリーニング後にトリアージとして行う HPV 検査は本ガイドラインの対象外である。その取り扱いについては日本産婦人科医会発行のガイドライン参照。」
- 推奨の表現を変更し、「勧めない」から「勧められない」に変更しました。さらに、推奨のまとめの表には研究の提言を追加記載しました(p 119、表 26)。
- 実施体制別の推奨についても、○や×などを削除し、表現を変更しました(p 120、表 27)。
- HPV 検査を含めた検診方法については、以下の 3 方法を検診の方法として評価しました。1) HPV 検査(単独法) 2) HPV 検査陽性者への細胞診トリアージ法 3) HPV 検査と細胞診の同時併用法。ただし、細胞診後に細胞診異常症例(多くはASCUS、LSIL) のトリアージとして HPV 検査を行った場合は、疾病に対する精密検査を含む診療との区別をつけ難く、また診療で取り扱うことになるため、今回の検診手法としての検討対象とはしませんでした (p 15-16、IV. 方法 3. 対象となる検診方法)。
- 受診者に対する HPV 検査による検診の情報として、利益の可能性、不利益の可能性、費用、検診の現状を表 28 (p 121) に提示しました。

6. HPV検査の有効性につき、WHOなどと今回のガイドラインでは、判断が異なる。何故、判断が異なるのか、理由を明らかにする必要がある。見解がこれほど異なるのであれば、推奨に何らかの記載、あるいは保留も考慮すべきでは。

回答 6

- 諸外国のガイドラインの結果は参照すべきですが、その評価をそのまま導入できるかを判断するには、わが国におけるがん検診ガイドラインの作成方法に基づき再検討する必要があります。
- 諸外国における HPV 検査の評価は必ずしも一致したものではありません(p 100-109、表 17)。
- 米国の ACOG(American College of Obstetricians and Gynecologists, 米国産婦人科学会、2003) ,ACS (American Cancer Society, 米国がん協会、2008) ,ASCCP(American Society for Coloposcopy and Cervical Pathology,米国

コルポスコピー学会、2006)は感度を重視し、コンセンサスベースで HPV 検査と細胞診の併用法を推奨しています。しかし、エビデンスベースの US Preventive Service Task Force (2002) は液状検体法、HPV 検査のいずれも証拠は不十分という判断をしています(p 113-1144、表 20、表 21)。

- IARC ハンドブック (2005) では細胞診 (従来法) が確実に子宮頸がんの罹患・死亡を減少させる第 1 段階の証拠があるとし、組織型検診実施のための基本要件を提示しています (p 110、表 18)。

細胞診(従来法) (英文は原文のまま)

There is sufficient evidence that screening by conventional cytology has reduced cervical cancer incidence and mortality rates.

(和訳)

細胞診従来法により子宮頸がんの罹患・死亡が減少したとする十分な証拠がある

- 新技術 (液状検体法、HPV 検査) については代替指標に基づく第 2 段階の証拠にとどまっているとしています。推奨は、液状検体法については従来法を比較対照とした RCT が今後必要であるとしており、一方、HPV 検査については子宮頸がんの罹患・死亡をエンドポイントとした長期評価を今後必要としています。

液状検体法 (原文)

There is sufficient evidence that screening by liquid-based cytology can reduce cervical cancer incidence and mortality rates.

(和訳)

細胞診液状検体法により子宮頸がんの罹患・死亡が減少の可能性を示す十分な証拠がある。

HPV 検査 (原文)

There is sufficient evidence that testing for HPV infection as the primary screening modality can reduce cervical cancer incidence and mortality rates.

(和訳)

HPV 検査により子宮頸がんの罹患・死亡が減少の可能性を示す十分な証拠がある。