

令和2年度ウインターセミナー 講演2 紙上採録

子宮頸がん検診ガイドラインの更新を受けて

医療法人沖縄徳洲会 千葉徳洲会病院
婦人科部長 佐々木寛

令和2年度 事業年報

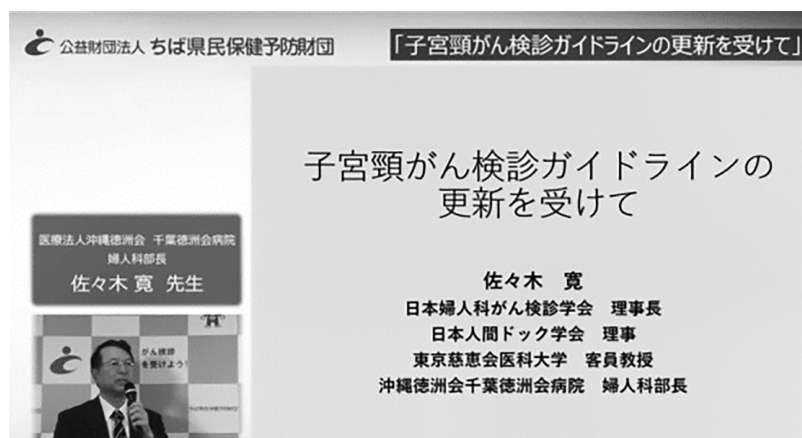
Activity Report 2020

通巻第18号 別刷

公益財団法人ちば県民保健予防財団

子宮頸がん検診ガイドラインの更新を受けて

医療法人沖縄徳洲会 千葉徳洲会病院
婦人科部長 佐々木寛



1. 子宮頸がん検診ガイドラインの変更点

「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン2019年版」の発刊により、「検診センターが初めに準備すべきことは何か」を考えてみたい。

2009年版の子宮頸がん検診ガイドラインでは、子宮頸がん検診方法として推奨Bと認められているのは、従来法の細胞診単独（ただし原則医師の採取）のみとなっていた。しかし、2019年版では従来法だけでなく、液状化検体細胞診（Liquid Based Cytology：LBC法）が加わり、20～69歳の方がその2つのうちのどちらかを2年間隔で行うことが推奨Aとされた。

さらに、HPVの単独検査（医師採取）については2009年版ではI、つまり「推奨しない」となっていたが、2019年版では推奨Aとされている。検診対象は30～60歳で、5年間隔での実施という精度管理が前提である。

もう一つ、従来、研究的に試されていたが、2009年版では細胞診・HPV検査併用（医師採取）が、Iの「推奨されない」となっていた。しかし、2020年版ではCとなっている。なぜCとされたかについては後述する。

国立がん研究センター 有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン			
	2009年版	2020年版	
細胞診単独 (医師採取)	B 従来法	A 従来法 LBC法	20～69歳 2年間隔
HPV検査単独 (医師採取)	I	A	30～60歳 5年間隔 +42人(偽陽性)/1,000人あたり 精度管理が前提
細胞診・ HPV検査併用 (医師採取)	I	C	30～60歳 5年間隔 +101人(偽陽性)/1,000人あたり

図表1

2009年版のガイドラインが発行され、実際にガイドラインに基づいて市区町村住民検診の子宮頸がん検診ができるようになるまでには、最初に厚生労働省実施案検討委員会があり、これに約2年かかった経緯がある。さらに、市区町村住民検診実施手引書作成に約1年を要し、計3年ほどの時間を要している。ガイドラインが発行されたからといって、すぐにHPV検査単独や細胞診単独の子宮頸がん検診が始まるわけではなく、それから約

ず、労働力を確保するために必要最低限の検査を実施せよという内容である。それに基づいて行われているため、財源に税金は投入されず、健康組合や共済組合等の各事業者が、いわばサービスの的に実施しているのであり、死亡率の減少や精度管理を目的として行われている検診ではない。つまり、日本では内容の違う検診が混在してしまっているのだ。

さらに悪いことに、市区町村の実施する住民検診は、職域のがん検診ができる場合にはそちらで受けるよう誘導している。実際にわが国では、職域のがん検診は全体の4割以上となっている。そのため、働いている30～50歳くらいの女性の検診のほとんどは職域検診となっている。

では、職域検診はしっかりやっているのか。

実態を一言でいうと、職域のがん検診は精度管理が不十分だ。福利厚生が目的であり、受診率や精度管理を考慮していない。そのため、一次検診のみをやりっぱなしの状態、陽性の通知だけ行い、どこかの医療機関を受診するよう結果を伝えて終了してしまう。

また、職域型検診のがん検診項目等は、ガイドラインによらない検査方法や対象者であることが時にある。ガイドラインでは、住民検診ではきちんと医師採取の細胞診を実施しなければならないとなっていて、自己採取細胞診などを勝手に行っている。

加えて、がん検診結果は機微情報で組合や事業主は受領したくないなど、要精検受診者のフォローアップ等が難しい。そのため、やりっぱなしとなりがちなのだ。

さらに、検体採取を直接行う従事者が産婦人科の専門医でないことも多い。調査したことがあるのだが、6割が産婦人科の専門医で、残りは専門医でない産婦人科、実際は10%が全く違う専門科の医師が採取していた。

このように精度管理が不十分な検診を、普通の住民検診と同じ検診と考えてよいのだろうか。

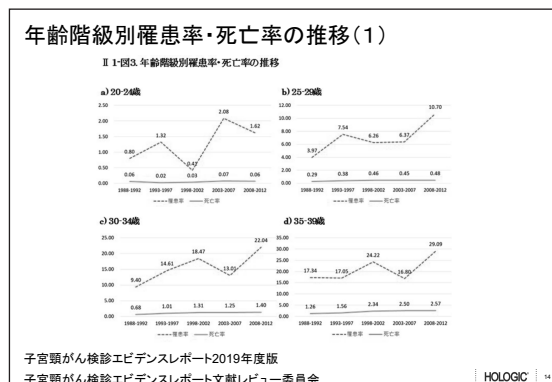
繰り返すが、20～30代の若い女性に子宮頸がんが増加している。わが国における罹患率・死亡率ともに、就労年齢の女性において増加している。このことをよく覚えておいていただきたい。

4. 子宮頸がん検診と精密検査の内容

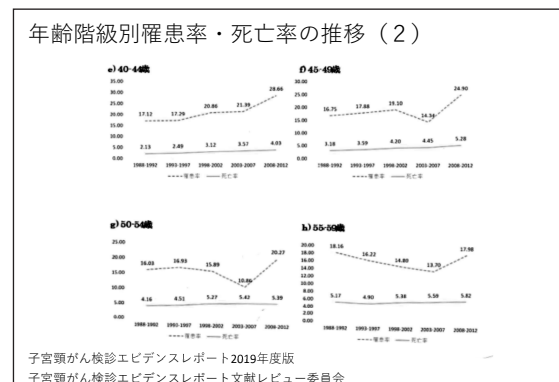
図表7は、子宮の模式図である。左側に卵巣と卵管があり、中央に子宮腔、少し子宮がくびれて首のように見える子宮頸部があり、そこにできるのが子宮頸がんである。一般的に「子宮がん検診」と呼ばれている検診は、この子宮頸がんの検診であり、子宮体部の検診ではない。

子宮頸部にできる前がん病変のCIN2およびCIN3のスクリーニング検査では、細胞診、HPV検査、コルポスコプが、精度が良いということで使われている。

コルポスコプは婦人科の専門医が精密検査を使うために使うもので、子宮の入り口を拡大して診



図表5



図表6

子宮頸部は、扁平上皮と円柱上皮からなるが、傷が付いたり刺激を受けたりすることで、腺上皮が扁平上皮化生する部分があり、その部分を「移行帯」と呼ぶ。子宮頸がんは、この移行帯から発生しやすい。

子宮頸がん発生の原因はすでにわかっており、ヒトパピローマウイルス（Human Papilloma Virus: HPV）という発がんウイルスに持続感染することによって起こる病気である。HPVは100種類を超える型があるDNA腫瘍ウイルスであり、中でも子宮頸がん発生に関連する型は14種類。中でも特に16型と18型が多いこともわかっている。世界の子宮頸がんによく検出されるHPVのタイプのトップ8は、16型、18型、45型、33型などとなっている。

HPVに感染しても最初はただのウイルス感染だが、そのウイルスの一部のDNAが人の細胞の核の中に入って前がん病変となり、時間をかけて徐々にがん化していく。子宮頸がんの特徴は、がん化がゆっくりであるため、前がん病変で見つけることが可能な点である。

[illegible]

コルポスコープ



発がん性HPVの感染と子宮頸部病変の発生

発がん性HPVに感染してもがん化するのはごくわずか

子宮頸がん45万人
発がん性HPV感染者の
約0.15%に相当

CIN3
1,000万人

CIN1
3,000万人

発がん性HPV感染
30,000万人

CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍

子宮頸がんの世界での年間罹患患者推定 (WHO)

引用: 柳井孝・石学療法科の雑誌 22(150):1521-1526, 2006

Figure 1 is a line graph illustrating the prevalence of HPV infection, precancerous lesions, and cancer over time. The x-axis represents age in years (9y, 15y, 30y, 45y, 60y). The y-axis represents prevalence percentage (0%, 50%, 10%). HPV infection (HPV感染) peaks at 50% around age 15 and then declines. Precancerous lesions (前がん状態) and cancer (がん) remain at low levels, with cancer prevalence reaching 10% by age 60.

154

る。つまり、検診の意義というのは、あくまでもCIN3までの段階で見つけることにある。がんになってからでは意味がない。

ウイルスに感染した全ての人が子宮頸がんになるわけではない。がんが発生するには様々な環境因子があるからだが、最も問題なのがタバコである。タバコは発がん物質を含んでいるため、それが子宮頸がんを誘発し、悪化させる。子宮頸部には粘液が出るが、この部分にタバコ由来の発がん物質であるNNKが高濃度に濃縮されて出てくるのだ。口から肺へと喫い込んだものがどうして子宮頸部に出てくるのか不思議だが、確かな情報である。HPV16型ウイルス陽性の女性のうち、タバコによって74%の人ががん化促進されることがわかっている。

特に若い女性は、絶対にタバコを吸ってはいけない。ウイルスがあるところへ発がん物質が来れば、通常なら10～20年ほどかかってがん化するのだが、その半分の5～10年のうちにがん化してしまう。そのため、15歳くらいでかかったウイルスが25歳頃にがん化し、子どもを妊娠した時にがんが見つかり、子どもを諦めなければならないという悲劇が起こることもある。若い時から、タバコは絶対に吸わないで欲しい。

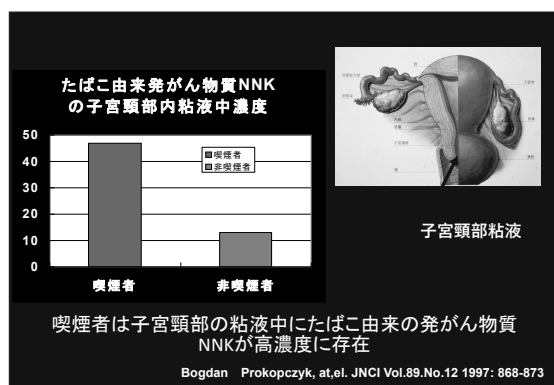
「HeLa（ヒーラ）細胞」といって、ヘンリエッタ・ラックス（Henrietta Lacks）さんという女性の名前からってその名が付けられた細胞がある。この方は14歳で初産、5回の分娩歴があり、最終分娩の4か月後の31歳で子宮頸がんと診断された。当時の先端医療であったラジウム腔内照射を受けたが、約半年後に全身転移・腎不全にて死亡した。当初、この女性から採取したHeLa細胞は扁平上皮がんとされていたのだが、後に腺がんであったことが判明し、HPV18型のがんウイルスが確認されている。彼女の遺体は、家族が働くタバコ農園の向いにある墓地に埋葬された。本人が喫煙していたかどうかはわかっていないが、タバコに由来があったのではないかと考えられている。

タバコの他にも、無理なダイエットやストレス、運動不足などにより、免疫が落ちれば当然がん化しやすい。働く女性はストレスが多い。

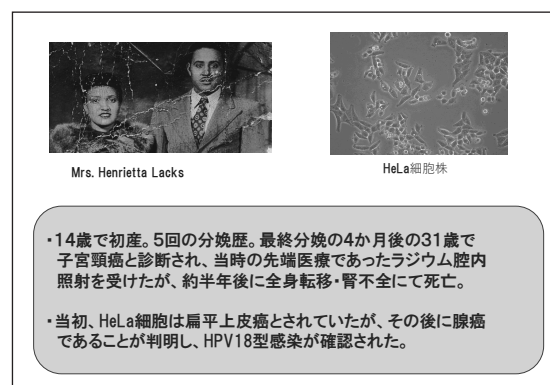
6. 液状化検体細胞診（LBC）導入の必要性

HPVウイルスは100種類以上あり、最初はどんなウイルスも軽度異形成（LSIL/CIN1）までは変化する。その後、中等度（HSIL/CIN2）、高度異形成・上皮内がん（HSIL/CIN3）まで進んでくるのは発がん性のあるウイルス14種のみである。現在、細胞診による診断結果は、LSILとHSILの2段階に分けて呼ばれている。

子宮頸がんは、ハイリスクHPV感染後、前がん病変（CIN）を経て、10年前後でゆっくりがん化するため、CIN3までに検診で発見できれば死亡率の低下につながる。このため診断精度の高い検査



図表11



図表12

と精密検査体制のある検診が重要である。職域検診では精密検査体制が十分でないため、職域検診しか受けてない若い女性の罹患率・死亡率が高く、これは大きな問題である。CIN3までに発見できれば100%命が助かるだけでなく、子どもも産めるのだから、職域検診でも精密検査体制を整えることを望む。

「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン2020年版」では、HPV検査単独が原則医師採取となっている。なぜ原則かかというと、細胞診は医師採取しか認められていないが、HPV検査には含みをもたせている。たとえば、自己採取HPV検査の精度については今後の課題となるが、単独検査をする際に、検診に用いてよいかどうかは10年後くらいには明らかになる。

図表14は、今回、推奨Aに格上げされた実際のLBC法の図解である。LBC法のキットには色んな種類があるが、大切なポイントは、どれも保存が効くという点である。

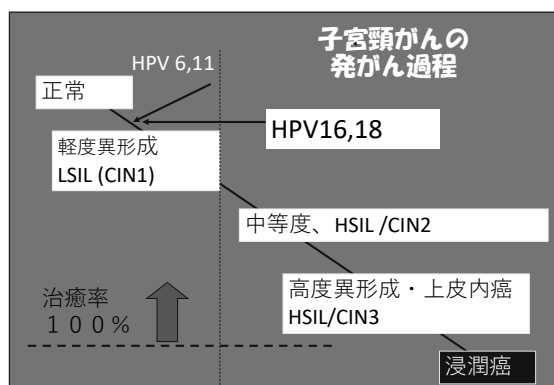
たとえば、ある女性が検診に行き、細胞診で陽性という結果が出たとする。それでは、HPVも調べようということになった時、従来法の細胞診では検体を保存していないため不可能である。それがLBC法であれば、3～6か月も検体の保存が効くため、同じ検体で、後からHPV検査もできるのだ。それとは逆に、最初にHPV単独で検査を行ったとしても、同じ検体で後に細胞診を行うこともできるため、再度検診に行く必要がなくなる。

今後は、HPV単独検査で陽性となり、当然のことながら一緒に細胞診も行いましょうとなった時、「再度、検査を受けに来てください」と伝えるより、予め「陽性が出た際には、保存しておいた検体を使って細胞診を行ってよい」という承諾書をとっておいてさらなる検査を行うことができるようになるだろう。

近い将来の3年後に、検診にHPV単独検査が入るのであれば、LBC法を導入しておかなければならない。ちば県民保健予防財団は既に導入しているため、千葉県はかなり進んでいると言える。今後、HPV検査が検診に入ってくるのであれば、LBC法を導入していない市町村はぜひ導入すべきである。

近年、どこかの検査センターでHPV検査を受け、単独陽性だった患者さんが産婦人科等の医療機関を受診し、「実はHPV検査陽性だったため、がんウイルスがいると言われたんですが……」などと心配して来られることが少なくない。ここで非常に問題なのは、HPV検査単独陽性の場合、現在は、健康保険適用病名がないということである。そのため、HPV検査で陽性だったからといって保険は使えず、自費で検査しなければならないのだ。多くの皆さんはこのことを知らないため、検診センターが「サービスで検査します」などといって安易にHPV検査を行うと、非常に問題となる。

HPV単独検査を行う場合、どういうシステムで検査を進めていくかを決めないと大きな問題となる可能性があるが、現在、それを厚生労働省で検討しているところである。オランダでは6か月後で



図表13



図表14

細胞診、オーストラリアは12か月後にHPV検査を行っているとのことである。日本はというと、単独の場合には、ただちにもう一度細胞診を行って従来のルートに乗せようという話になっているが、まだ検討の段階であり、3年後にどう決まっているかはまだわからない。肝心なのは、HPV陽性であっても、その状態に健康保険病名はないということ。それを理解しておいてほしい。

細胞診とHPVの検体採取が一度で済む検体を保存可能である利点。それは受診者を再度来させる必要がなく、連絡の手間と費用を節約できる。そして細胞診と同じ検体でHPV検査を行える。子宮頸がん検診におけるHPV検査の導入のために、まず最初にすべき事はLBC法の導入である。

精度の良い検診の導入を進めるため、職域検診における子宮頸がん検診の実施状況をみてみよう。首都圏検診施設の実施状況186件を調べたところ、従来法が56%で、LBC法はわずかに33%しかない。

今後3年間の間に、従来法の検診施設にLBC法を導入していく必要がある。

7. 推奨グレード決定の理由と採取方法について

細胞診・HPV検査併用法が推奨グレードCとなっているのはなぜか。

実は、多くの陽性が見つかるものの、よく調べてみると良性でCIN3ではなかったという結果が非常に増えてしまうためだ。1,000人あたり101人もの偽陽性が出てしまうのだ。偽陽性だった方たちは皆、不安に陥りながら、保険でもう一度検査をして痛い思いをしなければならないという不利益を被ることになる。子宮頸がん検診の不利益は、大きな問題である。

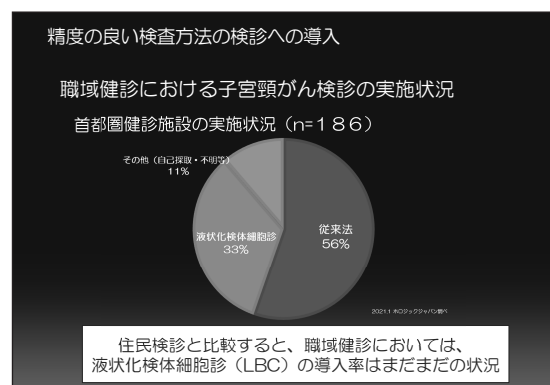
偽陽性率は、1－統合特異度として算出可能であり、先に提示した感度および特異度のメタ・アナリシスの結果を用いて、健診1,000人あたりの真陽性者数はHPV検査で5人増加、細胞診・HPV検査併用法で7人増加した。

一方、細胞診単独と比較して、偽陽性者数はHPV検査で42人増加、細胞診・HPV検査併用法で101人も増加した。

これは異常な数字であるため、HPV検査単独法と細胞診単独検査が推奨Aとなり、併用法は、偽陽性者数が多過ぎるという理由から推奨Cとされた。費用対効果をみても併用法が最も悪い。経済的なことや患者さんの不利益を考えると、やはり単独細胞診、あるいは単独HPV検査が3年後くらいに導入されることとなる。

そして、2019版ガイドラインには新たに採取法の明示が追加された。どんな方法で採取したかを明示するという点が追加されたのは画期的なことである。

職域検診における精度管理の実態については先にも述べたが、検体採取を直接行う医療従事者が産婦人科の専門医でないことが多い。図表16は、神奈川県の実業所における子宮頸がん検診の検査方法（正社員の場合）であるが、細胞診をみると、医師による採取は75.3%だった。ところが、今回のガイドラインで完全に否定されている自己採取が10.2%を占めている。HPV検査も、医師による採取が5.6%となっていて、まだその使用が決定していないにも関わらず既に行われている。さらに、HPV検査の自己採取も行っている人がいる。このように、ガイドラインに示されていないような検査を勝手に行っている事業所があるわけで、これは非常に問題だ。



図表15

子宮頸がん検診の施行の現状では、検診機関を通して、ほとんどは細胞診判定機関に回されている。我々、日本臨床細胞学会の細胞診専門医や、細胞検査士の方々は、回ってきた標本に関して非常にしっかりと精度管理を行っている。しかし、採取した標本のサンプリングエラーがあるという点は大きな問題だ。臨床医が患者さんから直接採取するならよいが、いい加減な細胞を採ってくれば、いくら精度の高い検査を行っても何も出てこない。

日本には、オーストラリアやイギリスにあるような採取に関する専門医制度や認定制度がない。細胞診検査で診る方については、日本臨床細胞学会専門医や細胞検査士などの専門認定制度がある。

子宮頸がん検診における細胞採取は基準化する必要があるが、現在、様々な採取器具や液状検体細胞診の健康保険適用などがあり、色々な細胞採取方法がある。

そもそも、子宮頸がん検診の細胞採取は女性性器のどの部分から採るべきなのか、細胞採取にどのような器具を使用したらよいかなど、皆さんはご存じだろうか。実は、我々産婦人科の専門医でさえ、この点についてはきちんと教えられていない。教科書さえなかったのだ。日本産婦人科学会も産婦人科医会も、教科書をつくっていなかった。手引書もなかったため、研修医もレジデントも専門医も、検診をどう行ったらよいのか、統一見解がない状態だった。

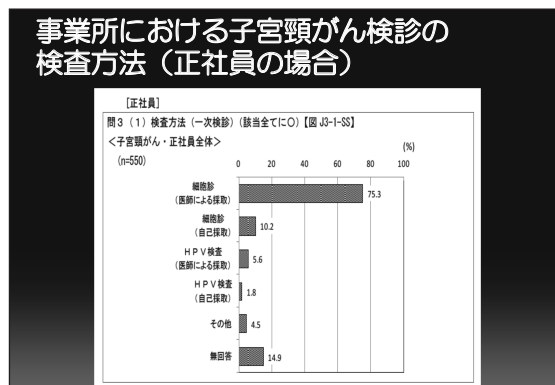
そこで、私が理事長をしている日本婦人科がん検診学会が呼びかけ、日本産婦人科学会、日本産婦人科医会、日本総合検診医学会、日本人間ドック学会、日本婦人科腫瘍学会、日本臨床細胞学会の協賛による「子宮頸部細胞採取の手引き」という本をつくり、基準化された同じ採り方の検査が行われるよう進めている。

この本では、細胞採取の方法がこと細かく説明され、数多くの種類がある採取器具についても、その特性や使用方法をよく理解して、使い分けなければならないことを解説している。子宮の形は実に様々であるため、その人の子宮に合った形の器具を使うことが重要なのだ。

あるレジデントが「細胞診は簡単」と言っていたが、それはとんでもない誤解だ。正確な検査結果を得るためにどこから細胞を採るべきか、責任は重大であり、細胞診は決して簡単な検査ではない。

子宮頸がん検診で最も重要なのは、移行帯をしっかりとこすって採取した的確な細胞採取である。ところが、子宮の入り口をしっかりと出さずに採取したつもりになっている人達がいることは大きな問題である。

また、自己採取細胞診となると、受診者が自分では見えていない膣のあたりから適当に採取するため、医師採取の50分の1以下の感度しかないとも言われ、自己採取法は細胞診およびHPV-DNA検査の感度が医師採取に比べて有意に低いことがわかっている。そのため、原則、医師が採取すべきである。



図表16



図表17

ただし、自己採取HPV-DNA検査は医師による細胞診と同等の感度が期待できるという報告もあるが、今回のガイドラインではHPV-DNA検査は、“原則”医師が採取すべきとされている。

8. 全世界的な子宮頸がん撲滅のために

現在、全世界的な公衆衛生上の問題として、WHOから子宮頸がんの排除が言われていて、2018年5月には、WHO事務局長が子宮頸がんの排除のための行動を呼びかけた。2019年1月の第114回WHO理事会では、70か国以上が子宮頸がんの排除に向けた世界戦略を策定する決定を支持している。

子宮頸がん排除のための戦略は、全世界的な公衆衛生上の問題として考える。展望は子宮頸がんのない世界。基本理念は、ライフコースアプローチと公衆衛生的なアプローチ、社会的な正義と公平、患者を中心とした包括的医療制度。

まずは、HPVワクチン接種率の向上が急務である。日本では2020年の終わりくらいにようやく、「シルガード9」という9種類のHPVに対応するワクチンも打てるようになった。

ワクチンと検診の二つが予防となるため、検診センターは検診を行うだけでなく、今後はHPVのワクチン接種も一緒に行える施設となっていくことを考えなくてはならない。人間ドック学会では、今後は予防医療を取り入れた方向で定款を変えようとしている。

皆さん、頑張って子宮頸がんを歴史的書物の疾病にしよう。そのために不可欠なのが、ワクチン接種を推奨することと、検診をきちんと行うことである。

皆さんにも、ぜひ一層のご努力をいただけるようお願いしたい。

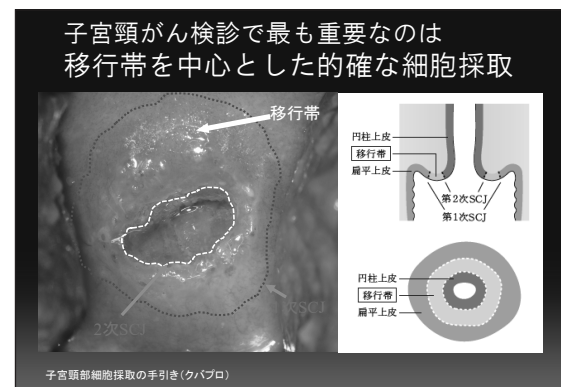
佐々木寛先生の略歴

日本婦人科がん検診学会 理事長

日本人間ドック学会 理事

東京慈恵会医科大学 客員教授

沖縄徳洲会千葉徳洲会病院 婦人科部長



図表18