

原 著

細胞診と自己採取ヒトパピローマウイルス検査を選べることの効果：
北海道での子宮頸がん検診未受診者対策の成績

タニグチ ノリアキ ツキヤマキズナ
谷口しのぶ* 櫻木 範明^{2*,7*,8*} シャロン・ハンリー^{3*,8*} 築山真如月*
フジタ ヒロマサ サガエ サトル カジイ ナオフミ ワタリ ヒデミチ
藤田 博正^{4*,8*} 寒河江 悟^{5*,8*} 梶井 直文* 渡利 英道^{3*}
タマコシ アキコ
玉腰 暁子^{6*}

目的 細胞診と自己採取ヒトパピローマウイルス (HPV) 検査を選べる受診再勧奨方法が子宮頸がん検診未受診者の検査応答率と病変発見率に及ぼす効果を明らかにする。

方法 2016～2018年度に江別市の子宮頸がん検診未受診者に対して、子宮頸部細胞診(以下細胞診)あるいは自己採取腔分泌物検体による HPV 検査 (以下自己採取 HPV 検査) を選択できる受診再勧奨を行った。主要評価項目は検査応答率、病変発見率 (≥CIN2: cervical intraepithelial neoplasia grade 2 以上および ≥CIN3: CIN3 以上)、副次評価項目は要精検率、精検受診率である。

結果 未受診者総計6,116人の応答率は15.9%であり、内訳は細胞診6.5%、HPV 検査9.4%だった。HPV 検査応答者の11.7%が HPV 陽性であり、精密検査への選別をする細胞診トリージの対象となった。病変発見率は HPV 検査応答者で ≥CIN2: 1.7%, ≥CIN3: 0.9%, 細胞診応答者で ≥CIN2: 1.0%, ≥CIN3: 0.8%であり、どちらの病変基準にも差がなかった。細胞診トリージ受診者における病変発見率は ≥CIN2: 23.8%, ≥CIN3: 11.9%であった。

結論 本フィジビリティスタディで、自己採取 HPV 検査+細胞診トリージ法は、応答率が細胞診単独法よりも高く、かつ効率的に子宮頸部病変を発見できることが示され、未受診者対策として有効と考えられた。自治体の共同で本法の手順を標準化し、有用性を検証することが望まれる。新型コロナウイルス感染蔓延下の子宮頸がん検診受診促進策としても検討に値すると思われる。

Key words : 子宮頸がん検診, 未受診者, 再勧奨, 自己採取, HPV 検査, フィジビリティスタディ

日本公衆衛生雑誌 2021; 68(11): 719-727. doi:10.11236/jph.21-025

I 緒 言

我が国の子宮頸がん罹患数は1990年代後半から増加傾向にあり、2016, 2017年の罹患数は年間約11,000人¹⁾、2018, 2019年の死亡数は約2,900人²⁾で

ある。1980年代半ばから2012年の期間の推移を調べた報告では49歳未満の年齢層で有意に増加していたことが指摘されている³⁾。高精度地域実測値：がん罹患年次推移データでは30代後半～40代前半に罹患率ピークがある⁴⁾。世界的には子宮頸がん罹患数の低下が認められるが、地域によっては組織型検診体制下でも若年者に増加傾向がある^{5,6)}。子宮頸がん増加はヒトパピローマウイルス (HPV) 感染機会の増加と子宮頸がん検診を受診しない一定の住民が存在することに関連している^{3,7)}。WHO からは子宮頸がん排除 (elimination) のための HPV ワクチン接種率 (90%)、子宮頸がん検診受診率 (70%)、子宮頸部病変治療率 (90%) の目標を各国が2030年

* 江別市健康福祉部健康推進室保健センター

2* 小樽市立病院女性医療センター

3* 北海道大学大学院医学研究院産婦人科

4* 公益財団法人北海道対がん協会

5* 北海道大野記念病院婦人科がんセンター

6* 北海道大学大学院医学研究院公衆衛生学

7* 北海道大学

8* 一般社団法人ピーキャフ・PCAF

責任著者連絡先: 〒047-8550 小樽市若松 1-1-1
小樽市立病院 櫻木範明

までに達成することが提言されている^{8,9)}。我が国の子宮頸がん検診受診率の目標値は50%以上¹⁰⁾である。その達成には、住民台帳などに基づいて対象者全員の名簿および個人別受診台帳（がん検診台帳）を作成して個別的受診勧奨（コール）・未受診者に対する受診再勧奨（リコール）・精密検査の受診モニタリングなどの精度管理を行う組織型検診体制とともに、女性が検診を受けやすい環境整備や利便性向上が必要である。健康増進法で市町村健康増進事業にがん検診が含まれ、一定年齢住民に国庫補助で無料クーポンが配付されているが、子宮頸がん検診受診率は42~44%¹¹⁾に留まり、OECD諸国で最下位グループである¹²⁾。

我が国の子宮頸がん検診では子宮頸部細胞診（以下「細胞診」と記載）が用いられる。医師がブラシ型あるいはヘラ型採取器具を用いて子宮頸部から細胞を採取し、スライドガラスへの直接塗抹法あるいは液状検体法（Liquid-based cytology: LBC）で標本を作製し、パパンコウ染色を行って細胞検査士と細胞診指導医が顕微鏡下に異常細胞を検出する。子宮頸がんの95%以上がハイリスク型 HPV の持続感染を原因としている¹³⁾。持続感染から発がんまでのステップには、HPV DNA の宿主細胞 DNA への組込、HPV E6/E7 遺伝子の過剰発現、宿主細胞 DNA および HPV DNA のメチル化、宿主細胞の遺伝子異常の蓄積が関わっている^{14,15)}。これらの発癌過程の進行は細胞学的、組織学的所見に反映され、子宮頸部上皮内病変（cervical intraepithelial neoplasia: CIN）を3段階に分けて診断することが行われている。CIN1は経過観察とし、CIN3は浸潤がんへの進展リスクがあり治療対象とされる。CIN2の一部はCIN3への進展リスクがある。CIN2以上あるいはCIN3以上の病変を発見して適切に管理、治療に結びつけて子宮がん罹患数と死亡数を減らすことが子宮頸がん検診の目的である¹⁶⁾。細胞診の報告書記載はベセスダシステム¹⁷⁾で行われる。検診精度の向上を目的に、細胞採取法、固定法、形態診断の記述法、臨床医への報告法を規定し、HPV感染の所見も加味して、細胞診判定を標準化している。細胞診標本が不適正な場合は見逃しや誤判定につながるから、まず標本が顕微鏡的判定に適正なものであるかどうか重視される。

実際の場合では、羞恥心から医師採取による検診に抵抗を覚える者もあり、自己採取による細胞診が一部で行われている。しかし、自己採取細胞診では、正しく子宮頸部から十分な数の細胞を採取できず不適正標本となる可能性や子宮頸がん好発部位のSCJ（扁平円柱上皮境界）から採取されず病変の見

逃しが発生する可能性がある。そのため病変検出感度は低く¹⁸⁾、有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン¹⁹⁾や日本婦人科腫瘍学会ホームページ²⁰⁾において検診方法としては不適切であると指摘されている。

シグナル増幅（signal amplification）法やPCR（polymerase chain reaction）法によるHPV検査は細胞診に比べて客観性があり判定結果の再現性が良好である²¹⁾。HPV検査は細胞診よりも感度が高いが特異度は劣る²²⁾。そのためHPV陽性者のうち精密検査が必要な受診者を選別するトリアージが必要となる。この目的で細胞診あるいはHPV16/18型のタイピング検査が用いられている²³⁾。さらに自己採取腔分泌物検体を用いたHPV検査（自己採取HPV検査）の子宮頸がん検診への応用も始まっている²⁴⁾。PCR法を用いた自己採取HPV検査法では医師採取HPV検査法と同等の感度が得られ^{25,26)}、自己採取用キットの送付は未受診者集団を検診へ誘導する方法として書面等による受診再勧奨よりも有効とされている²⁷⁾。

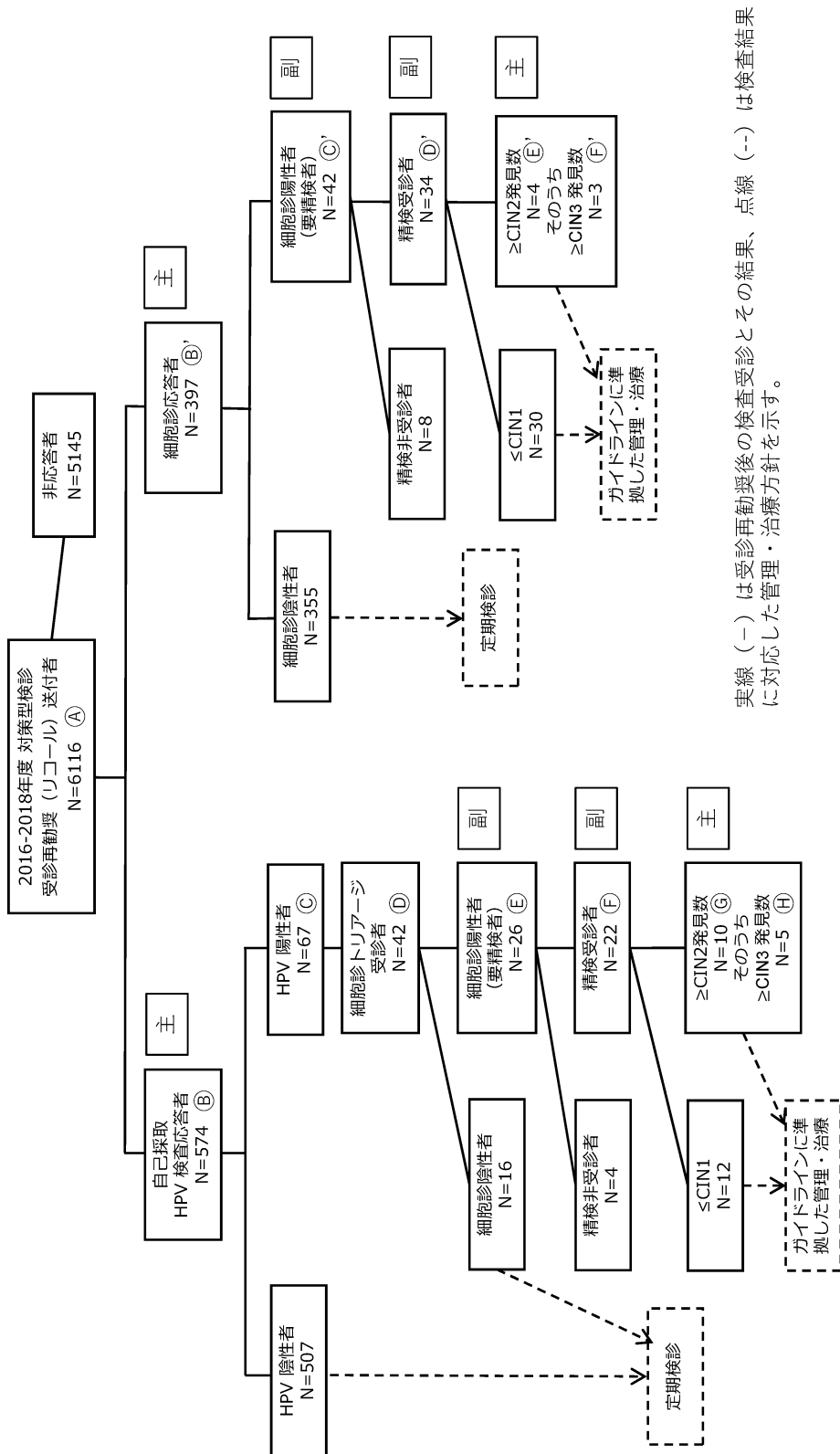
本研究では自己採取HPV検査についてがん検診のプロセス指標²⁸⁾に準拠して検査応答率、病変発見率を明らかにし、我が国における自己採取HPV検査の実行可能性を確認することを目的とした。HPV陽性者のトリアージには細胞診を用いた（細胞診トリアージ）。有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン¹⁹⁾にある「細胞診・HPV検査併用法」は細胞診またはHPVのどちらか一方でも陽性の場合にスクリーニング陽性と判定する同時併用方式であり、また同ガイドラインの「HPV検査単独法」ではトリアージの有無について明示されていないので、議論の混乱を避けるために本論文では「HPV検査+細胞診トリアージ法」として記載した。

II 対象と方法

1. 対象

2016~2018年度始めに、20歳の江別市女性住民には子宮頸がん検診無料クーポンを、21~39歳の2年毎の検診対象者には個別受診勧奨ハガキを送付し、未受診の者に対して細胞診あるいは自己採取HPV検査を選択できるリコール（以下「HPV選択リコール」と記載）を行った。HPV検査希望者は郵送あるいはWeb上で申し込む（Opt-in）システムとした。自己採取キットはEvalyn Brush（Rover Medical Devices B.V.）、HPV検査はシグナル増幅法であるHybrid Capture 2（Qiagen Japan）を用いた。細胞診検査法として直接塗抹法あるいは液状検体法のいずれを用いるかは規定していない。自己採取HPV

図1 子宮頸がん検診未受診者に対する受診再勧奨後の追跡結果



主：主要評価項目，副：副次評価項目
 リコール：がん検診未受診者への書面による受診再勧奨，HPV：ヒトパピローマウイルス，CIN (Cervical intraepithelial neoplasia)：子宮頸部上皮内腫瘍(子宮頸部異形成)，≤CIN1：CIN grade 1(子宮頸部軽度異形成)以下の病変，≥CIN2：CIN grade 2(子宮頸部中等度異形成)以上の病変，≥CIN3：CIN grade 3(子宮頸部高度異形成，上皮内がん)以上の病変
 ●自己採取 HPV 検査応答者評価項目 検査応答率：B/A，病変発見率 (≥CIN2)：G/B，病変発見率 (≥CIN3)：H/B，要精検率：E/B，精検受診率：F/E
 ●細胞診応答者評価項目 検査応答率：B'/A'，病変発見率 (≥CIN2)：E'/B'，病変発見率 (≥CIN3)：F'/B'，要精検率：C'/B'，精検受診率：D'/C'
 ●細胞診トリアージ評価項目 受診率：D/C，病変発見率 (≥CIN2)：G/D，病変発見率 (≥CIN3)：H/D，要精検率：E/D，精検受診率：F/E

実線 (—) は受診再勧奨後の検査受診とその結果、点線 (---) は検査結果に対応した管理・治療方針を示す。

検査の費用は江別市が全額負担した。細胞診トリアージは市が連携するクリニック、病院、検診センターで行うことを勧め、検査費用は通常の細胞診と同様に本人の一部負担である。

2. 評価項目

主要評価項目は検査応答率、病変発見率 (cervical intraepithelial neoplasia [CIN] grade 2 (CIN2) 以上および CIN3 以上) である。副次評価項目は要精検 (細胞診異常 ASCUS 以上) 率、精検受診率である。参考項目は HPV 陽性率、細胞診トリアージにおける検査受診率・要精検率・病変発見率である。各項目はがん検診の精度管理におけるプロセス指標に準じて以下のように定義した。検査応答率は受診再勧奨対象者のうち、実際に検査を受けた受診者の割合、要精検率は検査受検者のうち、精密検査が必要と判断されたものの割合、精検受診率は要精検者のうち、精密検査を受けた割合、病変発見率は検査受検者のうち、病変が発見された割合である。これらの項目を HPV 検査応答者と細胞診応答者の間で比較した。

3. 統計解析

HPV 検査応答者と細胞診応答者の 2 群間の評価項目の比較には Fisher exact test, 3 年間の HPV 検査応答者と細胞診応答者の比率の傾向検定には chi-square test for linear trend を用いた。P<0.05 を有意

差ありとした。統計解析には EZR と SPSS を使用した。EZR は R (version 4.0.3; The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) および R コマンダーの機能を拡張した統計ソフトウェアであり、自治医科大学附属さいたま医療センターのホームページで無償配付されている²⁹⁾。

4. 倫理的配慮

本研究は北海道大学医学部倫理審査委員会の承認を得て (承認番号: 医14-047, 承認年月日: 2014年10月28日), 北海道大学, 江別市, 北海道対がん協会の共同および一般社団法人ピーキャフ・PCAF の協力で実施した。

III 研究結果

6,116 人を対象に HPV 選択リコールを実施した。リコールに対する自己採取 HPV 検査への応答者と細胞診への応答者に分けて追跡結果を図 1 に示す。HPV 検査応答者は 574 人, 細胞診応答者は 397 人だった。各評価項目結果を表 1 に示す。3 年間の HPV 選択リコールへの応答率は HPV 検査 9.4%, 細胞診 6.5%, 全体で 15.9% だった。いずれの年度でも多くの者が細胞診よりも HPV 検査を選択しており, HPV 検査応答者/リコール応答者は 165/304 = 54.3% (2016年), 193/334 = 57.8% (2017年), 216/333 = 64.9% (2018年) と, 年が進むごとに増加

表 1 自己採取 HPV 検査と要精密検査者を選別する細胞診トリアージが子宮頸がん検診未受診者の検査応答率・要精検率・精検受診率と病変発見率に及ぼす効果

受診再勧奨送付者数 N=6,116	検査方法		P-value
	HPV 検査	細胞診	
検査応答者数	574	397	
検査応答率 [#] (検査応答者数/受診再勧奨送付者数)	9.4(574/6,116)	6.5(397/6,116)	0.006
病変発見率 [#] (病変発見数/検査応答者数)			
≥CIN2	1.7(10/574)	1.0(4/397)	0.35
≥CIN3	0.9(5/574)	0.8(3/397)	0.85
要精検率* (細胞診陽性者数/検査応答者数)	4.5(26/574)	10.6(42/397)	<0.0001
精検受診率* (精検受診者数/細胞診陽性者数)	84.6(22/26)	81.0(34/42)	0.70
HPV 陽性率 (HPV 陽性者数/HPV 検査応答者数)	11.7(67/574)		
細胞診トリアージ受診率 (細胞診トリアージ受診者数/HPV 陽性者数)	62.7(42/67)		
細胞診トリアージ後の要精検率 (細胞診陽性者数/細胞診トリアージ受診者数)	61.9(26/42)		
細胞診トリアージ後の病変発見率 (病変発見数/細胞診トリアージ受診者数)			
≥CIN2	23.8(10/42)		
≥CIN3	11.9(5/42)		

[#]: 主要評価項目, * : 副次評価項目

HPV : ヒトパピローマウイルス, CIN (cervical intraepithelial neoplasia) : 子宮頸部上皮内腫瘍 (子宮頸部異形成), ≥CIN2 : CIN grade 2 (子宮頸部中等度異形成) 以上の病変, ≥CIN3 : CIN grade 3 (子宮頸部高度異形成, 上皮内がん) 以上の病変。

した ($P=0.006$)。≥CIN2発見率, ≥CIN3発見率は HPV 検査応答者でそれぞれ1.7%, 0.9%, 細胞診応答者でそれぞれ1.0%, 0.8%であり, どちらの病変基準でも差がなかった。要精検率は HPV 検査応答者で4.5%, 細胞診応答者で10.6%だった ($P<0.0001$)。精検受診率は HPV 検査応答者 (84.6%), 細胞診応答者 (81.0%) で差がなかった。細胞診トリアージ受診者 (HPV 陽性者の62.7%) を分母とした要精検率は61.9%だった。細胞診トリアージでの病変発見率は≥CIN2: 23.8%, ≥CIN3: 11.9%だった。

Ⅳ 考 察

本研究で子宮頸がん検診未受診者に対する自己採取 HPV 検査+細胞診トリアージ法について, 検査応答率と病変発見率を細胞診単独法と比較し, その有用性を検討した。これらの評価項目結果ならびに今後の課題について考察する。

1. 要精検率と病変発見率

本研究において HPV 検査応答者の要精検率が細胞診応答者よりも低かったことは HPV 陽性者の細胞診トリアージ受診率が62.7%にとどまっていたことと関連していると考えられる。両検査法間に受診者の年齢分布の違いがあればそれが関係する可能性もあるが今回はそこまでの検討はできていない。HPV 検査で子宮頸部病変のハイリスク者である HPV 陽性者をプレスクリーニングすることにより医師の関与を要する細胞診受診者数を絞り込むとともに, ≥CIN2 および≥CIN3 発見率は HPV 検査応答者と細胞診応答者の間で同等だったことから大きな見逃しは生じないものと考えられた。一方で HPV 陽性であったがその後の検査を受けなかった住民の中に子宮頸部病変が潜在していることも示唆され, HPV 陽性者の細胞診受診率を向上させる必要がある。HPV 陽性者の細胞診トリアージにより≥CIN3 発見率は11.9%と高かった。この値は同一期間の江別市の子宮頸がん検診における≥CIN3 発見率0.5% (50/9430: 江別市保健センター集計資料) の24倍であり, HPV 検査陽性の子宮頸がん検診未受診者が病変ハイリスク群であることが改めて確認できた。今回使用した HPV 検査法は Hybrid Capture 法であるが, 今後はシグナル増幅法よりも≥CIN2 病変検出感度が高い PCR 法を用いた自己採取 HPV 検査²⁶⁾についての検討も必要である。

2. 応答率

HPV 選択リコールへの応答率は15.9%で, 既報の Opt-in を用いた自己採取 HPV 検査²⁶⁾と同等だった。自己採取キットを直接送付する方法 (Opt-out;

Mail-to-all) の応答率が高いが費用対効果の検証が必要である。応答者の中で HPV 検査を選択する者が年次が進むにつれて増えていた。リコールの通知に対して自己採取 HPV 検査を選べることは, 学業・仕事・子育てと忙しい世代にとって選択肢が広がることであり, 今後, HPV と子宮頸がんの関係, HPV 陽性だった場合の細胞診の必要性などについて丁寧な説明と周知を進めることが重要と考えられる。

3. 子宮頸がん検診未受診の背景と自己採取 HPV 検査

子宮頸がん検診未受診理由としては多忙や検査への不安・羞恥心などが挙げられている。北海道は広大な面積を有しており, 産婦人科医師数の絶対的不足から産婦人科医療機関の集約化・センター化を迫られ³⁰⁾, 地域住民の子宮頸がん検診機会確保が容易ではない実状がある。さらに新型コロナウイルス感染拡大で国民のがん検診受診控えがおこり未受診となっている可能性も危惧され³¹⁾, 米国では外出規制により子宮頸がん検診受診者が大きく減少したとされている³²⁾。このような状況への対策として自己採取 HPV 検査により子宮頸がんハイリスク群をターゲットとする受診再勧奨方法は有望と考えられる。国の報告でも女性が受診しやすい環境整備など受診者の利便性向上も取り組むべき施策として掲げられている¹¹⁾。子宮頸がん罹患ピークとなる年齢は妊娠・出産・子育て, 仕事のキャリア形成時期と重なっており, 子宮頸がん予防は国の優先的課題と認識される。我が国では, 妊娠診断時に子宮頸がん検診が行われているが³³⁾, 妊娠成立前の子宮頸がん検診の定期受診が重要である。妊娠合併の子宮頸がん治療の困難さ³⁴⁾や母親の子宮頸がん細胞が分娩時に羊水と共に児に移行して肺がんを発症した症例の報告³⁵⁾からもプレコンセプションケア³⁶⁾の一環として若年女性の子宮頸がん検診が強く勧められる。

4. 未受診者対策としての自己採取 HPV 検査の実行可能性

子宮頸がん検診エビデンスレポート³⁷⁾では, 海外での研究で自己採取 HPV 検査により受診率増加が認められたが, 陽性者への検診継続, 精検受診など管理が適切に行われたかは不明であるとしている。有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン¹⁹⁾では, HPV 検査の自己採取法について, 国内でのエビデンスが不足しており, 受診率向上につながるか, 精密検査以降のプロセスにつながるかなどのフィジビリティスタディが必要であるとしている。本研究は未受診者を対象に国内で実施されたフィジビリティスタディであり, 要精検率, 精検受診率,

病変発見率などのプロセス指標も示すことができたことから一定の意義を有するものと考えている。HPV陽性者の細胞診トリアージ受診率は63%だった。自己採取 HPV 検査のメタ解析で HPV 陽性者のフォローアップ順守率が示されている²⁶⁾。HPV陽性者の80.6%が引き続いて何らかのフォローアップ検査を受けており、本研究での細胞診トリアージ受診率よりも高い値である。しかし、これには直接コルポスコピー検査を指示された場合の受診率92.3% (95%CI: 80.2, 99.4) が含まれている。細胞診トリアージ指示に対する受診率は70.4 (95%CI: 58.3, 81.3)%であり本研究結果と大差ない。HPV陽性者をすべてコルポスコピーの対象とするプロトコルでは一過性の HPV 感染者に対する過剰検査につながる可能性がある。

5. 今後の課題

細胞診トリアージの受診率向上が課題である。未受診者が比較的若い年齢層であり、実証研究を進める中で、域外への転出、電話番号の変更などにより連絡不能となる住民がいること、また連絡が取れて細胞診や精密検査受診を勧めても実際の受診に結びつかないことなども明らかになった。今後、自治体が子宮頸がん検診を実施する中で有効な対策を検討することが必要であろう。細胞診トリアージ受診率が高くなかった理由として細胞診を受けることの手間と経費が関係している可能性もある。1回の検査で精密検査の必要性を感度・特異度ともに高く判断できる方法が望ましい。HPV感染からの発癌過程に関わる分子生物学異常^{15,16)}の検査が感度と特異度の高い子宮頸がん検診方法となるかどうかの研究が望まれる。有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン¹⁹⁾で HPV 検査の推奨年齢は30~60歳とされている。自己採取 HPV 検査の対象年齢もそれに準拠することになると考えられるが、上皮内がんが増加してくる25~29歳^{1,4)}を含めるかどうか今後の議論が必要であろう。

6. 研究の限界

本研究はランダム化比較試験ではない。HPV検査選択へのバイアスは心理的・時間的要因(自宅で実施できるため羞恥心や時間の制約を受けない)が考えられ、一方で細胞診選択へのバイアスは信頼性(自己採取よりも医師採取を信頼, HPV についての情報不足)であると推量される。しかし HPV 検査選択へのバイアスはそもそも自己採取 HPV 検査導入の最も大きな理由であり、非ランダム化デザインで自己採取 HPV 検査と医師採取細胞診の選択を可能としたことは妥当だったと思われる。

費用対効果については検討できなかった。自己採

取 HPV 検査法では希望アンケート調査と自己採取キット送付が必要で、自治体負担の労力と費用が増える。一方、HPV陽性者では細胞診トリアージが必要になり時間的、金銭的負担が生じる。江別市では自己採取 HPV 検査費用を負担しており、HPV陽性者に対する細胞診については通常の子宮頸がん検診と同じく受診者の一部負担である。効果の面では HPV 選択リコールへの応答率を何%に設定するかを検討が必要である。細胞検査士にとっては HPV 検査で細胞診検体が絞り込まれることで余裕を持って鏡検および判定ができると考えられる。子宮頸がん検診受診率が向上したときの検体数増加に対応するうえでメリットになる可能性がある。

V 結 語

自己採取 HPV 検査+細胞診トリアージ法は、細胞診単独法よりも応答率が高く、かつ効率的に子宮頸部病変を発見できることが示され、未受診者対策として有効と考えられた。自治体の共同で本法の手順を標準化し、有用性を検証することが望まれる。新型コロナウイルス感染蔓延下の子宮頸がん検診受診促進策としても検討に値すると考えられる。

江別市における未受診者対策としての自己採取 HPV 検査に関する一連の研究について、その実施にご理解を頂きました江別市長三好 昇様ならびに受診勧奨・再勧奨業務およびデータ整理にご尽力を頂きました江別市健康福祉部健康推進室保健センターの皆様には厚く御礼申し上げます。子宮頸がん予防についての啓発パンフレット提供や HPV 検査についての市民公開講座の実施などにご協力頂きました一般社団法人ピーキャフ・PCAF 副代表櫻木紀久子様に感謝申し上げます。

本研究は公益財団法人日本対がん協会、2018年度リレー・フォー・ライフ・ジャパン (RFLJ)「プロジェクト未来」研究助成金(受領者: 櫻木範明)、JSPS 科学研究費 JP15K15239 (受領者: 櫻木範明)、JSPS 科学研究費 JP16K15367 (受領者: シャロン・ハンリー)、JSPS 科学研究費 JP16H05253 (受領者: シャロン・ハンリー)を受けて実施した。

本研究において開示すべき COI 状態はない。

(受付	2021. 3. 26
	採用	2021. 6. 1
	J-STAGE早期公開	2021. 8. 6

文 献

- 1) 全国がん罹患データ。全国がん登録。Cancer Registry and Statistics. Cancer Information Service, National Cancer Center, Japan (Ministry of Health, Labour and Welfare, National Cancer Registry).
- 2) 全国がん死亡データ。人口動態統計。Cancer Registry and Statistics. Cancer Information Service, National

- Cancer Center, Japan (Vital Statistics of Japan).
- 3) Utada M, Chernyavskiy P, Lee WJ, et al. Increasing risk of uterine cervical cancer among young Japanese women: Comparison of incidence trends in Japan, South Korea and Japanese-Americans between 1985 and 2012. *Int J Cancer* 2019; 144: 2144–2152.
 - 4) 高精度地域実測値：がん罹患年次推移データ. Katanoda K, Sobue T, Tanaka H, et al. (eds.) 2016. JACR Monograph Supplement No. 2. Tokyo: Japanese Association of Cancer Registries.
 - 5) Foley G, Alston R, Geraci M, et al. Increasing rates of cervical cancer in young women in England: an analysis of national data 1982–2006. *Br J Cancer* 2011; 105: 177–184.
 - 6) Gravdal BH, Lönnberg S, Skare GB, et al. Cervical cancer in women under 30 years of age in Norway: a population-based cohort study. *BMC Womens Health* 2021; 21: 110.
 - 7) Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health* 2020; 8: e191–e203.
 - 8) World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer at a public health problem. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107> (2021年4月16日アクセス可能).
 - 9) 全世界的な公衆衛生上の問題. 子宮頸がんの排除. 子宮頸がん と HPV ワクチンに関する正しい理解のために. 日本産科婦人科学会. http://www.jsog.or.jp/modules/jsoqpolicy/index.php?content_id=4 (2021年4月14日アクセス可能).
 - 10) 厚生労働省. がん対策推進基本計画. 平成30年3月. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000196975.pdf> (2020年11月1日アクセス可能).
 - 11) 厚生労働省. 2019年国民生活基礎調査の概況. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa19/dl/04.pdf> (2020年11月1日アクセス可能).
 - 12) OECD (Organization for Economic Co-operation and Development). OECDiLibrary. Health at a Glance 2019. <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/4dd50c09-en.pdf?expires=1611109146&id=id&accname=guest&checksum=2CAA21061DA80939060A3F3232533CDB> (2021年1月17日アクセス可能).
 - 13) Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244–265.
 - 14) Shulzhenko N, Lyng H, Sanson GF, et al. Ménage à trois: an evolutionary interplay between human papillomavirus, a tumor, and a woman. *Trends Microbiol* 2014; 22: 345–353.
 - 15) Verlaet W, Van Leeuwen RW, Novianti PW, et al. Host-cell DNA methylation patterns during high-risk HPV-induced carcinogenesis reveal a heterogeneous nature of cervical pre-cancer. *Epigenetics* 2018; 13: 769–778.
 - 16) World Health Organization. Screening for cervical cancer. <https://www.who.int/activities/screening-for-cervical-cancer> (2021年1月17日アクセス可能).
 - 17) Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for reporting cervical cytology: a historical perspective. *Acta Cytol* 2017; 61: 359–372.
 - 18) 長谷川暢子, 森口次郎, 大橋史子. 企業・健康保険組合は子宮頸がん検診において細胞診自己採取法を採用すべきでない. *総合検診* 2016; 43: 560–566.
 - 19) 国立がん研究センター 社会と健康研究センター. 有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン更新版. 2020年3月31日. https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2020/0729/index.html (2020年12月1日アクセス可能).
 - 20) 日本婦人科腫瘍学会. 子宮頸がん検診の有効性. 子宮頸がん検診について. https://jsog.or.jp/public/keigan_kenshin.html (2021年4月16日アクセス可能).
 - 21) Kulasingam SL, Rajan R, St Pierre Y, et al. Human papillomavirus testing with Pap triage for cervical cancer prevention in Canada: a cost-effectiveness analysis. *BMC Med* 2009; 7: 69.
 - 22) Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, et al. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155: 687–697, W214–5.
 - 23) Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance. *Gynecol Oncol* 2015; 136: 178–82.
 - 24) NHS (National Health Service) England. News. NHS gives women Human Papillomavirus Virus (HPV) home testing kits to cut cancer deaths. 24 February 2021. <https://www.england.nhs.uk/2021/02/nhs-gives-women-hpv-home-testing-kits-to-cut-cancer-deaths/> (2021年4月19日アクセス可能).
 - 25) Lam JUH, Elfström KM, Ejegod DM, et al. High-grade cervical intraepithelial neoplasia in human papillomavirus self-sampling of screening non-attenders. *Br J Cancer* 2018; 118: 138–144.
 - 26) Arbyn M, Smith SB, Temin S, et al. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analysis. *BMJ* 2018; 363: k4823.
 - 27) Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, et al. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Aug. Report No.: 17–05231–EF–1.
 - 28) 厚生労働省. 今後の我が国におけるがん検診事業評価の在り方について. 平成20年3月, がん検診事業の評価に関する委員会. <https://www.mhlw.go.jp/shingi/>

- 2008/03/dl/s0301-4c.pdf (2020年12月1日アクセス可能).
- 29) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 452-458.
- 30) 中島孝子. 産科の集約化・重点化に関する調査: 中間報告. *流通科学大学論集—人間・社会・自然編—* 2012; 24: 45-55.
- 31) 公益財団法人日本対がん協会. 小西 宏. 受診者数は回復傾向も通年では3割減か. *対がん協会報*. 第694号; P. 1. 2020年11月1日. https://www.jcancer.jp/wp-content/uploads/TAIGAN-11_4c.pdf (2020年12月29日アクセス可能).
- 32) Miller MJ, Xu L, Qin J, et al. Impact of COVID-19 on Cervical Cancer Screening Rates Among Women Aged 21-65 Years in a Large Integrated Health Care System—Southern California, January 1-September 30, 2019, and January 1-September 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70: 109-113.
- 33) 厚生労働省. 雇用均等・児童家庭局母子保健課長. 雇児母発0322第2号. 平成25年3月22日. 妊婦健康診査の公費負担の状況にかかる調査結果について. <https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002xzpj-att/2r9852000002xzr0.pdf> (2021年1月17日アクセス可能).
- 34) 日本婦人科腫瘍学会. 妊娠合併子宮頸癌の治療. *子宮頸癌治療ガイドライン2017年版*. 金原出版, 東京, pp. 168-177.
- 35) Arakawa A, Ichikawa H, Kubo T, et al. Vaginal transmission of cancer from mothers with cervical cancer to infants. *N Engl J Med*. 2021; 384: 42-50.
- 36) 日本産婦人科医会. 荒田尚子. 女性の健康支援—プレコンセプションケアとは—. 2020年12月9日 <https://www.jaog.or.jp/wp/wp-content/uploads/2020/12/e7ac6ca3eae3b81561d1b7bf4ee4ecd2.pdf> (2021年1月29日アクセス可能).
- 37) 国立がん研究センター. 子宮頸がん検診エビデンスレポート2019年度版. <http://canscreen.ncc.go.jp/guideline/shikyukeireport2019.pdf> (2020年12月1日アクセス可能).
-

A feasibility study on cervical screening in non-attenders invited to undergo HPV self-sampling with cytology triage versus repeat invitation for cytology screening in Hokkaido

Shinobu TANIGUCHI*, Noriaki SAKURAGI^{2*,7*,8*}, Sharon J. B. HANLEY^{3*,8*}, Kizuna TSUKIYAMA*,
Hiromasa FUJITA^{4*,8*}, Satoru SAGAE^{5*,8*}, Naofumi KAJII*,
Hidemichi WATARI^{3*} and Akiko TAMAKOSHI^{6*}

Key words : cervical screening, non-attender, HPV test, self-sampling, recall, feasibility study

Objectives We investigated the participation and detection rates of cervical lesions in cervical screening non-attenders offered HPV (human papillomavirus) self-sampling with cytology triage.

Methods From 2016 to 2018, HPV self-sampling was routinely offered as an option, along with cytology, to all non-attenders in Ebetsu City, Japan. The primary endpoints were \geq CIN2 and \geq CIN3 detection rates, and secondary endpoints were abnormal cytology rates and follow-up compliance.

Results Overall, recall invitations were mailed to 6,116 non-attenders, with a response rate of 15.9% (cytology: 6.5%, HPV testing: 9.4%). Of the responders to undergo HPV self-sampling, 11.7% had a positive result and were referred to cytology triage. Moreover, \geq CIN2 and \geq CIN3 detection rates were 1.7% and 0.9%, respectively, in the HPV self-sampling group, and 1.0% and 0.8%, respectively, in the cytology group, showing no statistically significant differences. In those who underwent cytology triage following an HPV positive test, \geq CIN2 and \geq CIN3 detection rates were 23.8% and 11.9%, respectively, which was significantly higher than those who only underwent cytology alone.

Conclusion HPV self-sampling followed by cytology triage is highly effective at detecting high grade disease in non-attenders. Thus, multi-municipality-based studies to standardize processes involving this method are warranted. Furthermore, HPV self-sampling could be a promising method for inviting non-attenders who have difficulty undergoing cervical screening in the COVID-19 pandemic era.

* Ebetsu City Public Health Promotion Office Health and Welfare Department

2* Otaru General Hospital Women's Healthcare Center

3* Department of Obstetrics and Gynecology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

4* Cytology Center, Public Interest Foundation Hokkaido Cancer Society

5* Hokkaido Ohno Memorial Hospital Gynecologic Cancer Center

6* Department of Public Health, Hokkaido University Graduate School of Medicine

7* Hokkaido University

8* General Incorporated Association PCAF