

[特集]

いま、子宮頸がん予防は—— 日本における 検診とワクチン



本会理事長
検査研究センター長、健康支援センター長

久布白 兼行

くぶしろ かねゆき

1982年慶應義塾大学卒業。米国ラホヤCancer Research Foundation（現Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute）留学、慶應義塾大学病院婦人科診療科副部長、東邦大学医学部産婦人科教授、慶應義塾大学医学部客員教授を経て、2018年4月本会検査研究センター細胞病理診断部長に就任。2021年より現職。日本産科婦人科学会産婦人科専門医・指導医、日本婦人科腫瘍学会婦人科腫瘍専門医・指導医、日本臨床細胞学会細胞診専門医・教育研修指導医、日本がん治療認定医機構がん治療認定医、日本医師会認定産業医、日本医師会認定健康スポーツ医。

働き盛りの女性の健康を脅かす子宮頸がん。多くの先進国で検診やワクチンの普及により子宮頸がんの罹患率が減少する中、国内では罹患率・死亡率ともに増加傾向にあり、特に若い世代での増加が問題となっています。今号では、日本における子宮頸がんの現状や、検査・ワクチンに関する最新の知見について本会の理事であり検査研究センター長、健康支援センター長の久布白兼行医師が解説します。

日本における 子宮頸がんの現状

近年、わが国では子宮頸がんの患者数・死亡数いずれも漸増傾向にあり、特に若年層での罹患が増えている傾向が見られます。2017年のデータによると、わが国では年間約1万人が子宮頸がんに罹患し、約2800人が死亡していることが報告されています（図1）。

一方、国外に目を向けると、多くの先進国では子宮頸がんによる死亡数は減少しています。また、世界全体においても検診とHPV（human papillomavirus：ヒトパピローマウイルス）ワクチンの普及によって、将来的に子宮頸がんの患者数が減少するという予測も立てられつつあります。

HPVワクチンによってHPV感染をブロックすること（1次予防）と、検診によるスクリーニングでがんの死亡を予防すること（2次予防）の両者の併用による予防の重要性は世界的に認識され、世界保健機関（WHO）の子宮頸がんに対する予防戦略のグローバルコンセンサスになっています。このように、世界的にみてもわが国で子宮頸がんの罹患が漸増傾

向にあることは大きな問題であり、検診やHPVワクチンなどによる実効性のある予防が喫緊の課題となっています。

しかしながら、わが国ではHPVワクチンに関しては、2013年に定期接種化されましたが、同年6月に接種の積極的勧奨の一時差し控えが発表され、現在に至っています。

子宮頸部異形成(前がん病変)からがんへの成り立ち

子宮頸がんの多くを占める扁平上皮がんは、CIN（Cervical Intraepithelial Neoplasia：子宮頸部上皮内腫瘍）または異形成と呼

ばれる「前がん病変」を経て発生します（図2）。

そして正常細胞から異形成になるには、HPVの持続感染が主たる原因であることが明らかにされています。CIN1/軽度異形成は、そのうち約60%は消退、約30%は遷延し、約10%は進展すると報告されています。また、約80%の症例でHPVが検出されます。CIN2/中等度異形成は約30%が消退、約60%が遷延、約10%がCIN3に進展し、ほぼ全例でハイリスクHPVが検出されます。こういった経過を辿ることから、CIN1は経過観察が基本であり、またCIN2は経過観察の上で検

査結果・経過やHPV検査の結果など総合的に考えて治療をする場合もあります。CIN3は治療の適応となります。

CINの自然史や取り扱いの考え方から、検診を受けていればCINの状態のうちに子宮頸部の異常を診断することが可能であり、がんにならないうちに適切な対応・治療を受けられる、ということになります。不正出血などの症状がないうちに、ぜひ検診を受けていただきたいと思えます。

一方、腺がんは子宮頸部の円柱上皮と呼ばれる細胞から発生するがんです。近年、腺がんは増加傾向が見られ、子宮頸がん全体の約20%を占めるようになっていま

す。なお、腺がんには上皮内腺がんと呼ばれる前がん病変が存在します。腺がんは検診において診断が難しい場合が少なくないことから注意が必要です。

国の子宮頸がん検診 現行の指針

では、子宮頸がん検診ではどのようなことを行うのでしょうか。わが国では国の指針として「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」が定められて

表1 国の子宮頸がん検診の指針(現行)と細胞診の結果に基づくアルゴリズム

検診項目	問診、視診、子宮頸部の細胞診及び内診
対象年齢	20歳以上
検診間隔	2年に1回
細胞診の結果に基づくアルゴリズム	・NILM：2年後の検診
	・ASC-US：①HPV検査②6カ月後の細胞診③コルポスコピー診
	・ASC-US：コルポスコピー診・組織診

います（表1）。この指針は、平成20年3月31日付で厚生労働省健康局長通知されたものであり、平成28年2月4日に一部改正されています。

検診項目は問診、視診、子宮頸部の細胞診および内診となっています。細胞診の結果がNILM（陰性）の場合は2年後の検診、ASC-US（意義不明な異型扁平上皮細胞）の場合はHPV検査または6カ月後の細胞診またはコルポスコピー診が行われます。また、AS

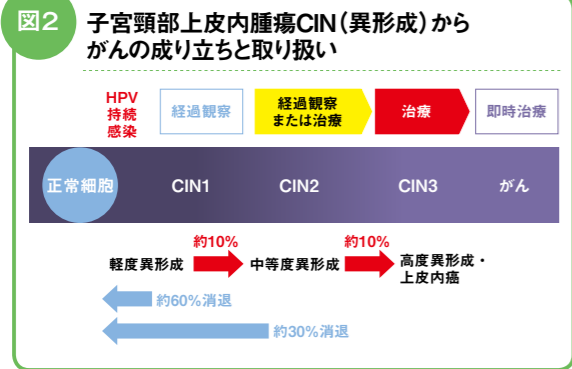
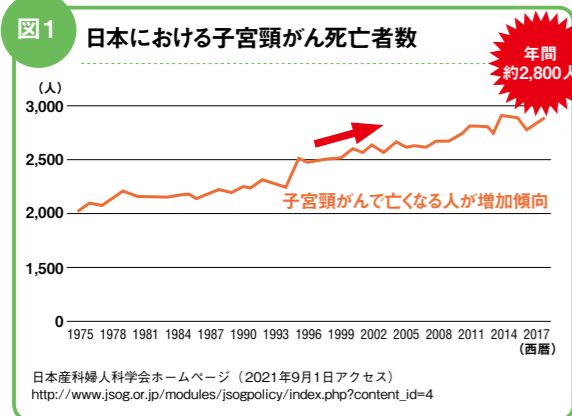


表2-1 HPV核酸検出、HPV核酸検出(簡易ジェノタイプ判定)

販売名	HPV DNA「ケアゲン」HCII	コバス4800-6800/8800システムHPV	アプティマHPV	アキュジーン® m-HPV	BD Onclarity™ HPVキット
測定方法	ハイブリッドキャプチャー法	リアルタイムPCR法	TMA法	リアルタイムPCR法	リアルタイムPCR法
検体の種類	専用検体採取キットまたはLBC検体	専用検体採取キットまたはLBC検体	LBC検体	専用検体採取キットまたはLBC検体	LBC検体
検出対象HPV型	ハイリスクHPV 13種類	ハイリスクHPV 14種類	ハイリスクHPV 14種類	ハイリスクHPV 14種類	ハイリスクHPV 14種類
判定型種	一括	16、18型、その他	一括	16、18型、その他	16、18、31、45、51、52、33/58、35/39/68、56/59/66型
対象遺伝子領域	HPV遺伝子全域	L1遺伝子	E6/E7 mRNA	L1遺伝子	E6/E7 DNA

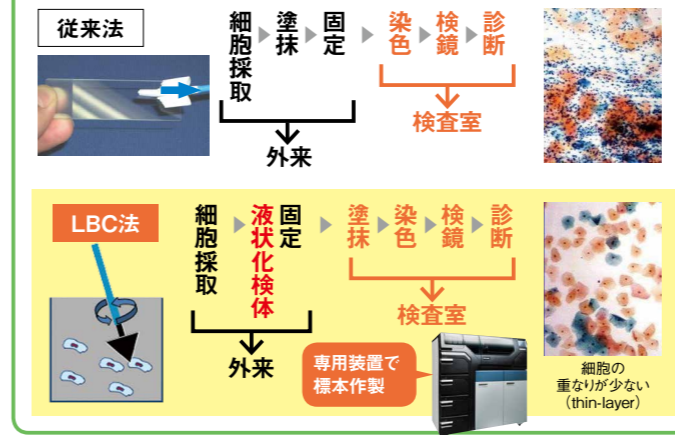
表2-2 HPVジェノタイプ判定

販売名	クリニチップ® HPV	MEBGEN™ HPVキット
測定方法	LAMP法 電流検出型DNAチップ法	Luminex®法

日本婦人科がん検診学会編「子宮頸部細胞採取の手引き」より一部改変

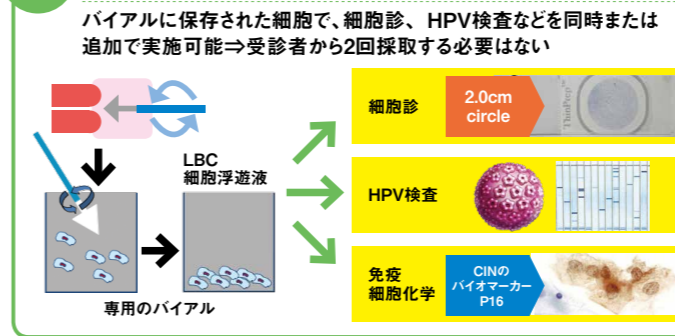
去し、単純診で観察します。続いて3〜5%酢酸溶液で子宮腔部を加工します。酢酸加工後、コルポスコープは5〜8倍で観察し、引き続きいて異常所見があれば狙い組織(生検)を行います。その際、観察にあまり時間をかけると酢酸加工による効果が薄れてくるので注意が必要です。

図3 従来法とLBC法の比較 標本作製の流れ



C・US以上の細胞診異常の場合、コルポスコピー診・組織診を行います。がん検診には対策型検診(市区町村が実施する住民検診など)と任意型検診(人間ドックなど)があります。対策型検診は予防策として行われる公共的なサービスであり、国の指針に則って行われます。検診は国の指針に則り、適切な精度管理を行うことが求められます。なお、日本で広く行われている職域検診については、本来対策型

図4 子宮頸部LBC検体の活用



細胞診であるべきと考えられていた。細胞診の方法には、直接塗抹法(従来法)と液状化検体法(Liquid-based Cytology: LBC法)の2つがあります。従来法は、その名前の通り細胞診が開始されて以来行われてきた方法であり、採取した細胞を直接スライドガラスに塗抹して標本作製する方法です。一方、LBC

また、異常所見は病変が軽度であるほど酢酸加工後の異常所見が消退するまでの時間が短く、一方で高度な病変ほど異常所見が持続する時間が長いという特徴があります。観察したコルポスコピー所見分類・日本婦人科腫瘍学会「2014」に則って記録します。生検後の合併症としては、主に出血が問題となります。通常は止血剤の塗布、ガーゼ・タンポンで止血を行います。しかし強い出血や持続性の出血が見られた場合は、電気メスによる凝固、さらには縫合処置が必要になることもあります。とりわけ妊娠中に狙い組織診を実施した場合、非妊娠時に比べ出血が多くなる傾向がありますので、より注意して止血を行うようにします。

HPV検査

HPV検査は、ハイリスクHPV検査とHPVタイプ別検査に大別されます。ハイリスク検査にはHPV核酸検出とHPV核酸検出(簡易ジェノタイプ判定)があり、表2-1に示すような検査法があります。

また、異常所見は病変が軽度であるほど酢酸加工後の異常所見が消退するまでの時間が短く、一方で高度な病変ほど異常所見が持続する時間が長いという特徴があります。観察したコルポスコピー所見分類・日本婦人科腫瘍学会「2014」に則って記録します。生検後の合併症としては、主に出血が問題となります。通常は止血剤の塗布、ガーゼ・タンポンで止血を行います。しかし強い出血や持続性の出血が見られた場合は、電気メスによる凝固、さらには縫合処置が必要になることもあります。とりわけ妊娠中に狙い組織診を実施した場合、非妊娠時に比べ出血が多くなる傾向がありますので、より注意して止血を行うようにします。

HPV検査

また、異常所見は病変が軽度であるほど酢酸加工後の異常所見が消退するまでの時間が短く、一方で高度な病変ほど異常所見が持続する時間が長いという特徴があります。観察したコルポスコピー所見分類・日本婦人科腫瘍学会「2014」に則って記録します。生検後の合併症としては、主に出血が問題となります。通常は止血剤の塗布、ガーゼ・タンポンで止血を行います。しかし強い出血や持続性の出血が見られた場合は、電気メスによる凝固、さらには縫合処置が必要になることもあります。とりわけ妊娠中に狙い組織診を実施した場合、非妊娠時に比べ出血が多くなる傾向がありますので、より注意して止血を行うようにします。

また、異常所見は病変が軽度であるほど酢酸加工後の異常所見が消退するまでの時間が短く、一方で高度な病変ほど異常所見が持続する時間が長いという特徴があります。観察したコルポスコピー所見分類・日本婦人科腫瘍学会「2014」に則って記録します。生検後の合併症としては、主に出血が問題となります。通常は止血剤の塗布、ガーゼ・タンポンで止血を行います。しかし強い出血や持続性の出血が見られた場合は、電気メスによる凝固、さらには縫合処置が必要になることもあります。とりわけ妊娠中に狙い組織診を実施した場合、非妊娠時に比べ出血が多くなる傾向がありますので、より注意して止血を行うようにします。

また、異常所見は病変が軽度であるほど酢酸加工後の異常所見が消退するまでの時間が短く、一方で高度な病変ほど異常所見が持続する時間が長いという特徴があります。観察したコルポスコピー所見分類・日本婦人科腫瘍学会「2014」に則って記録します。生検後の合併症としては、主に出血が問題となります。通常は止血剤の塗布、ガーゼ・タンポンで止血を行います。しかし強い出血や持続性の出血が見られた場合は、電気メスによる凝固、さらには縫合処置が必要になることもあります。とりわけ妊娠中に狙い組織診を実施した場合、非妊娠時に比べ出血が多くなる傾向がありますので、より注意して止血を行うようにします。

また、異常所見は病変が軽度であるほど酢酸加工後の異常所見が消退するまでの時間が短く、一方で高度な病変ほど異常所見が持続する時間が長いという特徴があります。観察したコルポスコピー所見分類・日本婦人科腫瘍学会「2014」に則って記録します。生検後の合併症としては、主に出血が問題となります。通常は止血剤の塗布、ガーゼ・タンポンで止血を行います。しかし強い出血や持続性の出血が見られた場合は、電気メスによる凝固、さらには縫合処置が必要になることもあります。とりわけ妊娠中に狙い組織診を実施した場合、非妊娠時に比べ出血が多くなる傾向がありますので、より注意して止血を行うようにします。

また、異常所見は病変が軽度であるほど酢酸加工後の異常所見が消退するまでの時間が短く、一方で高度な病変ほど異常所見が持続する時間が長いという特徴があります。観察したコルポスコピー所見分類・日本婦人科腫瘍学会「2014」に則って記録します。生検後の合併症としては、主に出血が問題となります。通常は止血剤の塗布、ガーゼ・タンポンで止血を行います。しかし強い出血や持続性の出血が見られた場合は、電気メスによる凝固、さらには縫合処置が必要になることもあります。とりわけ妊娠中に狙い組織診を実施した場合、非妊娠時に比べ出血が多くなる傾向がありますので、より注意して止血を行うようにします。

また、異常所見は病変が軽度であるほど酢酸加工後の異常所見が消退するまでの時間が短く、一方で高度な病変ほど異常所見が持続する時間が長いという特徴があります。観察したコルポスコピー所見分類・日本婦人科腫瘍学会「2014」に則って記録します。生検後の合併症としては、主に出血が問題となります。通常は止血剤の塗布、ガーゼ・タンポンで止血を行います。しかし強い出血や持続性の出血が見られた場合は、電気メスによる凝固、さらには縫合処置が必要になることもあります。とりわけ妊娠中に狙い組織診を実施した場合、非妊娠時に比べ出血が多くなる傾向がありますので、より注意して止血を行うようにします。

「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン」

「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)は、検診に関するすべての人々へ、子宮頸がん検診の有効性評価に関する適正な情報を提供することを目的としたものであり、

表3 海外におけるHPV検査を用いた検診の導入状況

国名	HPV検査の実施状況
米国	HPV+細胞診併用法(2003年)、HPV検査単独法(2018年)
オーストラリア	HPV+細胞診併用法(2014年)、HPV検査単独法(2017年)
ニュージーランド	HPV検査単独法(2022年予定)
イタリア	HPV検査単独法(2013年一部地域)
オランダ	HPV検査単独法(2017年)
スウェーデン	HPV検査単独法(2015年一部地域)
英国	HPV検査単独法(2019年)
フランス	HPV検査単独法(2020年)

コルポスコピー診と組織診

子宮頸がん検診において、子宮頸部細胞診で異常と判定された場合、精密検査としてコルポスコピー診と組織診を行います。コルポスコピー診では子宮頸部病変の局在と広がり、生検部位の決定、病変の推定診断、子宮頸部上皮内病変の経過観察などを行います(図5)。

図5 コルポスコピー診



コルポスコピー診の具体的な方法は、まず子宮腔部から粘液を除く(図5)。

表5 日本産婦人科学会／日本産婦人科医会が推奨するHPVワクチンの接種対象者

対象	推奨レベル
最も推奨される10～14歳の女性	A
次に推奨される15～26歳の女性	A
接種を希望する27～45歳の女性	B

▶推奨レベルA（実施すること等を）強く勧める
▶推奨レベルB（実施すること等が）勧められる

【産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2020】編・監 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会

表6 日本で接種可能なHPVワクチン(2021年7月時点)

ワクチンの種類	商品名	感染を予防するHPVタイプ	対象
2価	サーバリックス®	16,18型	女性
4価	ガーダシル®	6,11,16,18型	9歳以上の女性、男性
9価	シルガード®9 (2021年2月発売)	6,11,16,18,31,33,45,52,58型	9歳以上の女性

検査を実施している。また、医会会員から紹介された要精検者の他に、本会女性検診センターで施行された職域検診や行政検診および人間ドックにおける要精検者で、本会精検センターを希望する受診者にも精密検査を行っています。年間受診者数は約2800人になっています(2019年度)。

用して検体(細胞診)を採取し、それを本会細胞診センターに送付して細胞診断を行う施設検診方式、いわゆる「東母方式」で実施されています。

本方式において、受診者には2種類の流れがあります。一つは東京都内の市区町村が実施する「行政検診」で、各自治体が発行した子宮頸がん検診の受診票を持参し、地区内の医会会員施設で検診を受ける方式です。もう一つは「行政検診」に関係せず、医会会員の施設で細胞診を実施し、それを本会

細胞診センターへ送付して細胞診断を行う「行政検診以外」です。

年間の細胞診検体数は、行政検診で約21万検体、行政検診以外は約1万8000検体になっています(2019年度)。また、年度別・検診別で子宮がん検診の受診者数を推移をみると、2016年度には行政検診と行政検診以外を合わせて900万人に達しています。

③東京産婦人科医会との協力による子宮がん精密検査センター

1973年に細胞診異常例に対して精密検査センターを開設し、

れた要精検者の精密検査を実施しています。また、医会会員から紹介された要精検者の他に、本会女性検診センターで施行された職域検診や行政検診および人間ドックにおける要精検者で、本会精検センターを希望する受診者にも精密検査を行っています。年間受診者数は約2800人になっています(2019年度)。

わが国におけるHPVワクチンの状況

わが国では、HPVワクチンは2013年度から定期予防接種となり、小学6年生から高校1年生までに相当する年齢(おおむね12～16歳)の女子は、市区町村が契約する医療機関で無料もしくは低額で接種を受けることができます。

しかし定期予防接種対象になつた後、ワクチン接種後の副反応の報道等を受けて、厚生労働省による積極的な接種の勧奨が一時中止されたまま現在に至っています。

表5に「産婦人科診療ガイドライン——婦人科外来編2020」(日本産婦人科学会/日本産婦人科医会編集・監修)が推奨するHPVワクチンの接種対象者を示します。最も推奨されるのは10～14歳の女性(推奨レベルA)、次いで15～26歳の女性(推奨レベルB)、そしてワクチン接種を希望する27～45歳の女性(推奨レベルB)となっています。

なお、HPVワクチンを接種する際は、子宮頸部の病変や既存のHPV感染に対する治療効果はないこと、ワクチン接種後も子宮頸がん検診は必要であること、副反応等が発生する可能性などについて

おわりに

本稿では、今日の日本における子宮頸がんの予防に関して、検診とワクチンのトピックスを中心に紹介させていただきました。

世界的にみても、わが国においては子宮頸がんの実効性のある予防が必要とされています。国の子宮頸がん検診の指針の動向なども注視しながら、本会は今後も子宮頸がん予防に向けた努力を続けてまいります。

※厚生労働省「HPVワクチンに関するリーフレット」<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou19/leaflet.html>



その後、本ガイドラインは発刊から約10年が経過して、その間に

一方、HPV検査を含む検診方法については、HPV検査(単独法)・HPV検査と細胞診の同時併用法・HPV検査陽性者への細胞診トリアージ法は、いずれも推奨のグレードはIで、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ため、対策型検診としての実施は勧められない、とされました。

報告された子宮頸がん検診に関する新たな科学的根拠をまとめる目的で、「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン」の2019年度版が2020年7月に国立がん研究センターより公開されました(表4)。

2019年度版では、新たに対象年齢も示されています。細胞診単独法は20～69歳を対象に、頻度は2年に1回で推奨グレードA。HPV検査単独法は30～60歳が対象で、5年に1回で同じく推奨グレードA。そしてHPV検査と細胞診の併用法は30～60歳が対象で、5年に1回、推奨グレードはCとされています。

今回HPV検査を用いた検査法として、HPV単独法が細胞診単独法と同様に推奨グレードAで提示されました。ただし、HPV検査を用いた検診は「実現可能性のあるアルゴリズムの構築と検診の精度管理を含めて、適切な検診の運用ができる場合のみ実施すべきである」とされています。今後、本ガイドラインは、「がん検診のあり方に関する検討会」(厚生労働省)でがん対策としての実行可能性などを含めて議論され、がん検診への導入の可否が検討される予定になっています。

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」班によって2009年10月に発刊されました。

このガイドラインは、子宮頸がん検診による死亡率減少効果と不利益に関する科学的根拠を示し、わが国における対策型・任意型検診としての実施の可否を推奨として総括しています。

2009年度版では、細胞診の従来法とLBC法はいずれも推奨グレードBで、子宮頸がん死亡率減少効果を示す相応の証拠があるため、対策型検診および任意型検診として、子宮頸がん検診を実施することを勧めるとされました。

本会では、子宮がん検診事業として①本会保健会館クリニックの女性検診センターにおいて、健康保険組合や事業所および地域住民を対象とした来館方式での子宮頸がんの施設検診(婦人科検診)②東京産婦人科医会との協力による子宮がん細胞診③東京産婦人科医会との協力で細胞診異常例の精密検査——を実施しています。

①女性検診センターの子宮がん検診実施成績

この施設検診は1973年に開始し、2014年より名称を女性検診センターに改称して継続しています。

1次検診として細胞診と内診を実施し、また契約によってはコルポスコピー診を、希望者にはHPV検査を併用しています。子宮がん検診の根幹を成す細胞診は、本会の母子保健検査科において細胞検査士・細胞診専門医の有資格者が判定しています。異常所見を認めた受診者は、2次(精密)検診として本会の精密検診センターあるいは受診者自身の住所等の関係で他の専門機関を受診して、確定診断の上、経過観察または治療と

本会における子宮がん検診の実施状況

表4 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(2020年7月公開) 推奨の概要

検査法	内容	推奨グレード
細胞診単独法	20～69歳、2年に1回	A
HPV検査単独法	30～60歳、5年に1回	A
細胞診・HPV検査併用法	30～60歳、5年に1回	C

なりません。年間の受診者数は、職域検診と地域検診を合わせて約1万7000人(2019年度)となっています。

②東京産婦人科医会との協力による子宮がん細胞診

東京産婦人科医会(以下「医会」/旧東京母性保護医協会)では、1968年に全国に先駆けて、医会会員が自分の施設で行う子宮がん検診を開始しました。

この検診は医会の会員施設を利