

「新たながん検診手法の有効性の評価」 報告書 (抄)

平成12年度厚生労働省
老人保健事業推進費等補助金
(老人保健健康増進等事業分)

がん検診の適正化に関する調査研究事業

新たながん検診手法の 有効性の評価

報告書

平成13年3月

財団法人 日本公衆衛生協会

図19 各がん検診の要精検率の年次推移

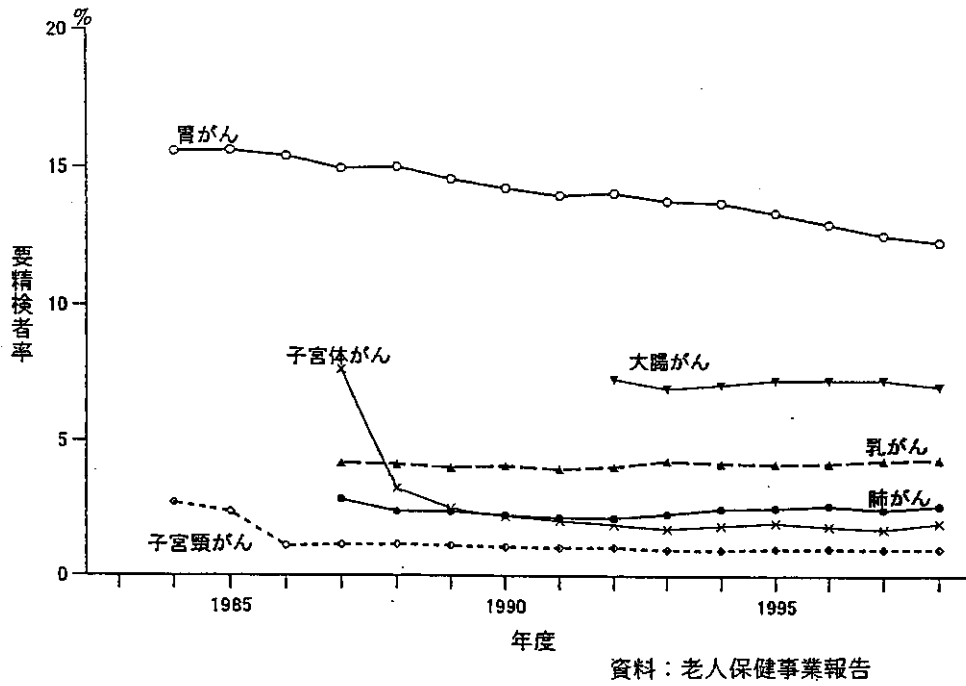
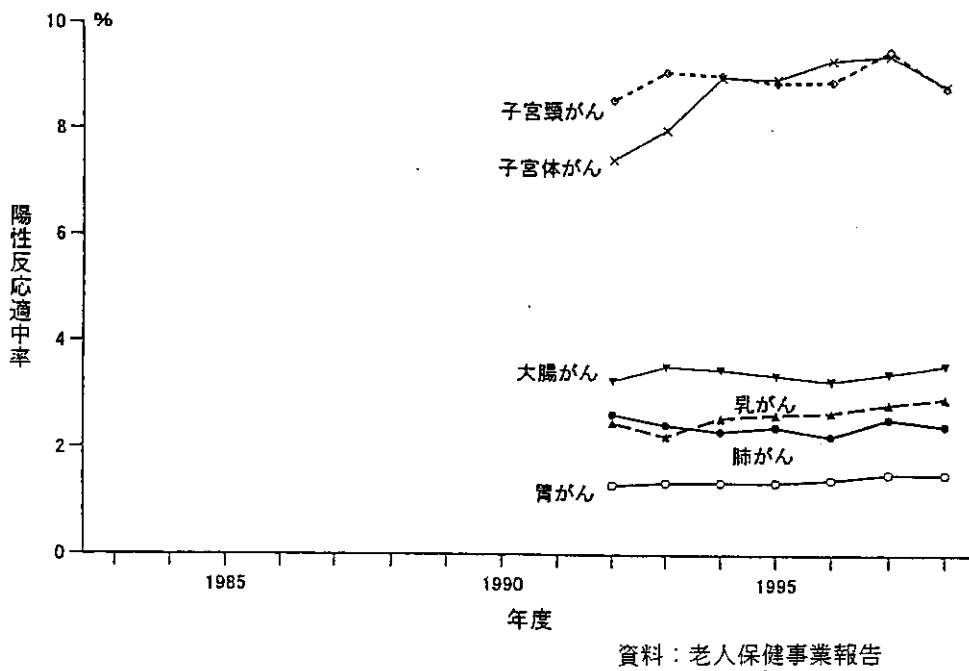


図21 各がん検診の陽性反応適中率の年次推移（精検受診者中の発見割合）



子宮頸がん検診

青木大輔、鈴木 直、玉田 裕、片岡史夫

慶應義塾大学医学部産婦人科

目 次

I. 子宮頸がん検診の概括	122
A. スクリーニング検査の方法	122
a) 検診の方法	122
b) 精密検査の方法	122
c) スクリーニングとしてのヒトパピローマウィルス検査	122
B. 検診の現状	125
II. スクリーニング検査の精度	126
III. 検診発見がんと臨床診断がんの比較	128
A. 進行度の比較	128
B. 生存率の比較	129
IV. 死亡率減少効果の評価	130
A. 介入研究	130
B. コホート研究	130
C. 症例対照研究	131
D. その他の手法による研究（時系列研究、地域相関研究）	134
a) 諸外国における報告	134
b) 我が国における報告	135
V. 経済効率の評価	137
VI. 検診に伴う不利益	138
A. スクリーニングによる不利益	138
B. 精密検査に伴う不利益	138
VII. 総合評価	139
VIII. 結論	141
IX. 文献	142

I. 子宮頸がん検診の概括

A. スクリーニング検査の方法

a) 検診の方法

現在本邦では、子宮頸がん検診は30歳以上の女性を対象として行われているものが一般的である¹⁾。子宮頸がん検診の検査項目は、問診、視診、子宮頸部の細胞診および内診で、必要に応じてコルポスコピーを行う。問診は、年齢、妊娠および分娩歴、月経の状況、不正性器出血等の有無、過去のがん検診受診状況などを聴取する。視診は、腔鏡を挿入し、子宮頸部の状況を観察する。細胞診は、子宮頸部および腔部より採取する。内診は双合診で行う。細胞診の判定結果は、I、II、III (IIIa, IIIb)、IV、Vの5段階にクラス分類される。クラスIは正常、IIは主として炎症性変化等、IIIは異形成 (IIIaは軽度・中等度異形成、IIIbは高度異形成)、IVは上皮内がん、Vは浸潤がんをそれぞれ推定することを意味している。クラスIIIa以上を精密検査の対象とする。

近年細胞診の自動化による経済効果を検討する報告が散見されるが、Smithらによれば²⁾細胞診の自動化は検診コストの削減をもたらすヘルスケアの改善にも寄与すること、Bartelsらによれば³⁾スクリーニング法の改良は必要だが自動化は細胞検査士の仕事を脅かすものにはならず、むしろ新しい需要を創り出すものとなる、といった意見がある。

b) 精密検査の方法

検査の結果については、精密検査の必要性の有無を付し、受診者にすみやかに通知する。精密検査では、細胞診のみならずコルポスコピーによる狙い組織診を行い、総合的な判定を行う。子宮腔部に異常が認められない場合、ことにコルポスコピー不適例では頸管内膜搔爬組織診を行い、正確な診断を下し、治療の要・不要および追跡管理の指示まで決定する必要がある。精密検査で上皮内がんあるいは浸潤がんと診断された場合は、ただちにがん治療機関に紹介する。

c) スクリーニングとしてのヒトパピローマウイルス検査

子宮頸がんとその前駆病変である異形成の多くは、性器に感染するヒトパピローマウイルス (human papilloma virus ; HPV) によって引き起こされるものという考え方が一般的となっており、米国では子宮頸がんの前駆病変をSIL (squamous intraepithelial lesion ; 扁平上皮内病変) とするベセスダシステムが細胞診の用語として採択され、病理学にも用いられるようになっていく⁴⁾。また頸部腺がんにおいてはその自然史については不明の点も多いがやはりHPV

(特に18型)との関連が指摘されている⁵⁾。HPV感染の診断法には、顕微鏡による細胞病理学的診断、電顕によるウイルス粒子の証明、免疫組織化学診断、血清診断、DNA診断などがあるが⁶⁾、最も信頼性が高いのは病変から採取した細胞や組織中にHPV DNAを検出するDNA診断である⁷⁾。

現在、行政施策として子宮頸がんの1次検診にHPV検査を採用している国はないが、その導入の可能性について検討している報告が散見される。Coxら⁸⁾はhybrid capture法によるHPV検査をASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance) と過去に細胞診で診断された217例の女性に施行し、HPV陽性者は陰性者に比べCIN(cervical intraepithelial neoplasia)と診断される見込みが高く、コルポスコピー下組織診を決定する際に有用であると述べている。Hatchら⁹⁾も異常細胞所見を呈したためコルポスコピー外来の対象となった311例の女性にHPV検査を施行し、同様の結論を得ている。次にSchneiderら¹⁰⁾は967人のルーチンに細胞診検査を受けた女性にサービコグラフィーとHPV検査を施行し、CIN2、CIN3の診断能力を検討し、HPV検査併用の有用性を指摘している。また、Cuzikら¹¹⁾は2,009人の子宮がんスクリーニング女性を対象にHPV検査と組織診の関係をみている。その結果、CIN2、CIN3の症例の44%が細胞診陰性でHPV陽性だったこと、逆にCIN2、CIN3の症例の25%がHPV陰性でありHPV検査の陽性反応適中率は42%だったと述べ、HPV検査は有用であるが細胞診にとってかわれるものではないと結論づけている。

次にJenkinsら¹²⁾は3種のスクリーニング法(従来の細胞診による方法、初回に細胞診を行いfollow upにHPV検査を役立てる方法、初回にHPV検査を行う方法)を想定し浸潤がんの発見頻度と比較している。その結果、100%の浸潤がんがHPVが存在する時のみ初回にHPV検査を行う方法が有効であったとし、現実的には改良されたコンプライアンスの下での費用効果分析が必要であると述べている。またMeijerら¹³⁾は積極的にHPV検査の導入を主張している。その根拠として、たとえば細胞診で偽陰性であった18例のうち16例にHPV検査でHPV16/18が検出されたことから、精度管理に役立つと述べている¹⁴⁾。また、Rozendaalらは1,622人の通常の3年毎の子宮頸がん検診患者を対象にPCR法によるHPV検査を施行し、平均40ヶ月間追跡している¹⁵⁾。その結果、86例のハイリスクHPV陽性者の中からCIN3に進んだ例が6人出たのに比べ、1,536例のHPV陰性群からは1例のみであったとし、細胞診正常でHPV陰性の女性について、その受診間隔を伸ばせる可能性があるとして述べている。次いでvan Ballegooijenらのシミュレーションを使った費用効果の分析ではHPVの感度が良ければ良いほどより費用効果的であると推察しているが、今後はより大きな集団で長期的観察をすべきと結論づけている¹⁶⁾。さらに新しいHR/LR HPV PCR-EIA法を開発した結果、高リスクおよび低リスクHPVの同定が正

確に早くできるようになったとし、HPVを考慮した子宮頸がん集団検診プログラムの導入を主張している¹⁷⁾。

米国のIAC特別委員会¹⁸⁾では、子宮頸がんスクリーニングへのHPV検査導入の潜在的有効性として、HPV陰性と細胞診陰性の二重陰性症例では検診間隔を伸ばすことができること、HPV陽性（oncogenic riskのtype）で細胞診陰性の症例では数年後に細胞診異常を呈する確率がかなり高いことなどを示しているが、費用効果的に有効である事が示されるまでは、留意が必要と報告している。また米国予防サービス特別委員会¹⁹⁾は無症状婦人にHPV検査を行うことは、サービコグラフィ、コルポスコピーと共に不十分な証拠しかないとして、C勧告（不十分な証拠がなく、取り入れるべきだとも取り入れるべきでないとも言えない。他の根拠にもとづいて勧告を行うべきである）としているし、カナダ特別委員会²⁰⁾においてはD勧告（排除すべきだとする勧告を指示する相当な証拠がある）にランクするだけでなく、重大な負のラベリング効果（無症状のHPV感染者に、性感染症の患者であるかも知れないという苦痛を長期間与える）を指摘している。さらにNIHコンセンサス²¹⁾でも子宮頸がんはHPV感染の強い関連を認め、若年層の性行動に対する啓発とHPVワクチンの開発が必要としているものの、HPV検査の是非については言及していない（表1）。

以上より、佐藤らは子宮頸がんのスクリーニング検査法としてHPV感染検査を施行する根拠はまだ不十分であり、今後HPV感染検査法の感度分析、費用効果分析が必要であると結論づけている²²⁾。

表1 子宮頸がんスクリーニングとしてのHPV検査導入に関する勧告

勧告団体	証拠	勧告
IAC特別委員会 (1998)	潜在的有効性	費用効果分析による有効性の証明が必要
米国予防サービス特別委員会 (1996)	不十分	C勧告
カナダ特別委員会 (1995)	排除すべき	D勧告
NIHコンセンサス (1996)	潜在的有効性	言及せず

B. 検診の現状

厚生省老人保健事業報告によれば、平成10年度には、全国で約356万人が頸がん検診を受診した（表2）²³⁾。受診者の0.97%にあたる34,636人が精密検査に該当し、この中から3,203例のがんが発見された。受診者全体に対するがん発見率は0.09%、精密検査の該当者に対する発見率（陽性反応適中度）は9.25%だった。

表2 子宮頸がん検診の年齢階級別受診状況（平成10年度）

	受診者数	要精密検査者		がんであった者	
総数	3,565,682	34,636	0.97%	3,203	0.09%
30-34歳	261,513	3,962	1.52%	335	0.13%
35-39歳	336,700	4,115	1.22%	369	0.11%
40-44歳	397,309	4,575	1.15%	270	0.07%
45-49歳	507,782	5,084	1.00%	285	0.06%
50-54歳	508,842	6,147	1.21%	225	0.04%
55-59歳	482,613	3,594	0.74%	191	0.04%
60-64歳	481,021	3,094	0.64%	193	0.04%
65-69歳	357,318	2,290	0.64%	156	0.04%
70歳以上	252,187	1,875	0.74%	179	0.07%

II. スクリーニング検査の精度

子宮がん検診の手法として現在、広く行われているものは子宮頸がんに関して子宮腔部細胞診（パパニコロースメア）、コルポスコープ診、サービコグラム（頸管鏡撮影）、HPVに対するDNA検査などがあるが最も簡便にして侵襲が少なく、精度が高い検査は細胞診であることは諸家の意見の一致するところである。精度の差は、それぞれ母集団、年齢層、受診回数、採取法の差によるものである可能性があるが、手法的には細胞採取後コルポスコープ下の組織検査によりその精度を検討したものが多い（表3）。

日本以外の各国では、サービコグラムによるスクリーニングを併用して良好な精度を報告しているものがある（Baldaufら）²⁴が、本邦においては見あたらない。細胞診単独の感度は56%、特異度98%（Baldauf）、感度82.6%、陽性反応適中度90.9%（MacCormacら、ただし細胞診クラスVについて）、感度90.79%、特異度99.45%（石田ら）²⁵、感度89%（Nyirjesy）²⁶と肯定的であるが、米国予防サービス特別委員会のレポート²⁷のように方法論的問題のためにパパニコロースメアの感度と特異度について明確には述べられないとしたものもある（表3）（しかしながら特異度については推定99%以上と述べてはいるが）。このレポートで特に問題にしているのは、細胞診の偽陰性が1-80%（多いものは20-45%の範囲）と高く判定されている点であり、部分的な無作為抽出による再判定等の対策を講じる必要性について示唆している。このレポートでも触れられているように、その他のスクリーニング法としてサービコグラムがあげられるが、ここではその感度は細胞診に匹敵する（約60%と推定）としている。ただし、その特異度は低く（約50%と推定）、陽性反応適中度も1-26%と低い。Baldaufらはこれをカバーするため細胞診との併用を提唱しており、この場合感度は77%に上昇する。コルポスコープ診のスクリーニング検査としての感度は34-43%と低く評価されているが、細胞診より優れたスクリーニング法であるとの報告も見受けられる。さらに、子宮頸がん検査としての細胞診は腺がんについては感度が低く評価されていない。

表3 子宮頸がん検診の精度に関する報告

著者名	MacCormacら	米国国防サービス特別委員会	Baldaufら	石田ら	Nyirjesyら
(報告年)	(1988)	(1996)	(1995)	(1994)	(1998)
地域	アデレード (オーストラリア)	アメリカ (Review)	ストラスブルグ (フランス)	兵庫県	アメリカ
時期	1959-1982		1991-1992	1986-1987	
サンプルサイズ	347,389人から 630,131検体		1,539人 外来患者	1986年度 22,627人 1987年度 22,546人	367人
対象	外来患者		外来患者	集検受診者	外来患者
検診の種類および研究方法	子宮頸部擦過スミア組織診との比較	世界各国からの原著論文をまとめた報告	子宮頸部擦過スミアとサービスコラム組織を比較	子宮頸部擦過スミア	子宮頸部擦過スミア
結果	浸潤がんに対し感度82.6%。 クラスVの陽性反応適中度90.9%。	細胞診の感度、特異度は明確ではないが特異性はおそらく99%近い。それ以外の検査法は感度が低い。	細胞診単独対サービコグラムで感度56%：53% 特異度98%：97% 併用で感度77% 特異度95%	両年度の検診者をその後3年間のがん登録患者と対照頸がんに対する感度90.79% 特異度99.45% 偽陰性率9.21%	細胞診異常感度89%、LGSIL and HGSILの感度58%、HGSILの感度24%。 HGSILの8%とLGSILの14%がfalse negativeだった。 HGSILの40%とLGSILの24%がhigh-risk HPV DNA陽性だった。
コメント	1人当りの検診回数が1.8回と少ない。細胞診陰性判定からCIS、IC判定まで間隔5年以上のケースあり。	腺がんに対しては擦過スミアは不十分な検査。サービコグラム、コルポスコープ、HPV DNA検査についても言及。	サービコグラムは日本ではスクリーニング法として一般的ではない。	偽陽性率0.55%頸部スミアでは体がん検査のスクリーニング効果は少ない。	HGSILを示唆する細胞診の感度は低いので、atypical or low-grade cytologyの所見を有す患者はすべてコルポスコピーやhigh-risk HPV DNA testが推奨される。

Ⅲ. 検診発見がんと臨床診断がんの比較

A. 進行度の比較

発見契機別の進行度分布に関して、昭和60年の第5次悪性新生物実態調査によれば、子宮頸がん631例のうち、34.7%が検診（集団検診または健康診断）を契機に発見されていた²⁸⁾。検診由来の子宮がんの臨床進展度は、「上皮内」「限局」「所属リンパ節転移」「隣接臓器転移」「遠隔転移」が、それぞれ67.6%、27.4%、2.7%、2.3%、0.0%だった（表4）。一方、検診以外の契機で診断された子宮頸がんの臨床進展度は、それぞれ19.4%、45.0%、8.0%、23.5%、4.1%だった（表4）。また、宮城県における集団検診（1962年1月-1975年3月）で発見された浸潤がん302例の臨床進行期は、Ⅰ期が84.1%、Ⅱ期が11.9%、Ⅲ期が3.6%、Ⅳ期が0.3%であり、日本産科婦人科学会子宮がん登録委員会が同時期（1964-1973年）に行った全国集計の症例44,637例の臨床進行期分布（それぞれ33.3%、38.6%、24.3%、3.8%）と比べて、より早期の症例の割合が高かった（表5）²⁹⁾。なお、進行期別の予後については、日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会第35回治療年報（1998年）によれば、臨床期別について子宮頸がん5年生存率は、Ⅰ期で81.8%、Ⅱ期で63.7%、Ⅲ期で41.1%、Ⅳ期で10.6%であった（表6）³⁰⁾。

表4 検診由来と外来由来子宮がんの臨床進展度

	子宮がん		頸 部	
	検診由来	外来由来	検診由来	外来由来
症例数	229	508	219	412
臨床進展度				
上皮内	64.7	15.9	67.6	19.4
限局	30.1	49.4	27.4	45.0
所属リンパ節転移	2.6	7.5	2.7	8.0
隣接臓器浸潤	2.2	21.5	2.3	23.5
遠隔転移	0.4	5.7	0.0	4.1

（第5次悪性新生物実態調査）

表5 子宮頸がんの臨床進行期別にみた5年生存率 — 集団検診と全国集計の比較 —

期別	宮城県の子宮がん集団検診による症例				日本産婦人科学会全国集計			
	(1962.1-1975.3)				(1964-1973)			
	例数	(%)	生存者数	%	例数	(%)	生存者数	%
I	254	(84.1)	236	92.9	14,870	(33.3)	12,839	86.3
II	36	(11.9)	27	75.0	17,212	(38.6)	11,556	67.1
III	11	(3.6)	5	45.5	10,866	(24.3)	4,060	37.4
IV	1	(0.3)	0	0.0	1,689	(3.8)	218	12.9
合計	302	(100)	268	88.7	44,637	(100)	28,673	64.2

表6 子宮がんの臨床進行期別にみた5年生存治療成績

(1987年治療例)

期別	頸部 (129機関)		
	例数	生存者数	%
I	2,321	1,898	81.8
II	1,097	699	63.7
III	859	353	41.1
IV	227	24	10.6
合計	4,504	2,974	66.0

(日本産婦人科学会婦人科腫瘍委員会第35回治療年報)

B. 生存率の比較

第5次悪性新生物実態調査によれば、検診由来の子宮がんの3年相対生存率は97.3% (標準誤差1.0%) で、検診以外の契機で診断されたがんの80.7% (標準誤差1.7%) より有意に高かった²⁸⁾。また宮城県における集団検診 (1962年1月-1975年3月) で発見された浸潤がん302例の5年粗生存率は88.7%であり、これは日本産科婦人科学会子宮がん登録委員会が同時期 (1964-1973年) に行った全国集計症例44,637例の5年粗生存率64.2%より高かった (表5)²⁹⁾。

IV. 死亡率減少効果の評価

A. 介入研究

わが国および世界においても無作為割付比較対照試験（RCT）の手法を用いて子宮がん検診の有効性を示した報告はない。これは、子宮頸がん検診のように既に普及してしまっているがん検診の評価に本手法を用いることは事実上不可能であることによる。このため子宮頸がん検診の有効性の評価は、症例対照研究（ケース・コントロール研究）などの観察的手法によって行われている。

B. コホート研究（表7）

コホート研究とは、人間集団を前向きに追跡する研究であるが、この手法により子宮がん検診の死亡率や浸潤がん減少効果を検討した報告がある。

まず、Andersonら（1988）³¹⁾は、カナダ・ブリティッシュ・コロンビア地区において行われた研究結果を示している。当該地域では1949年に子宮がん検診が開始され、1970年の時点で検診受診歴を有するものが対象女性の85%をこえているとされる。その結果、罹患率は1955年から1985年にかけて78%減少し、死亡率は72%低下したと報告している。またBerget（1979）³²⁾は、デンマーク・マリボ地区で同様の研究を行い、罹患率と死亡率減少が検診を行った年代でのみ観察されたことを示している。

表7 コホート研究

著者	Andersonら	Berget	Choiら	Magnusら
（報告年）	（1988）	（1979）	（1986）	（1986）
地域	ブリティッシュ・コロンビア（カナダ）	マリボ（デンマーク）	マニトバ（カナダ）	オストフォルド（ノルウェー）
対象	一般住民	一般住民	一般住民	一般住民
検診の概要	1949年開始。1970年以後は対象者の85%が最低1回受診。	30-49歳を対象に1967-1975年に実施。対象者の88%が最低1回受診。	1963-1974年に実施。対象者の85.7%が最低1回受診。	25-29歳を対象に1959-1965年と1974-1977年に実施。
評価指標	罹患率と死亡率	罹患率と死亡率	浸潤がん罹患率	浸潤がん罹患率
結果	罹患率は78%低下（1955-1985） 死亡率は72%低下（1958-1985）。	罹患率は検診を行った年代（30-50歳代）でのみ50%程度低下。死亡率も同じ年代（30-50歳代）で80%低下。	検診を受診して結果が陰性だった集団の罹患率は、一般集団の1/3に低下。陰性の検診の受診回数や経過年数とその後の罹患率との間には明らかな関係はなかった。	陰性の検診の受診回数や経過年数とその後の罹患率との間には明らかな関係がなかった。

一方、Choiら (1986)³³⁾、Magnusら (1986)³⁴⁾は、それぞれカナダ・マニトバ地区、ノルウェー・オストフォルト地区におけるコホート研究を示している。これらは検診が陰性だった回数や、陰性の検診からの経過年数とその後の浸潤がん罹患率との関連を調査したIARCの協同研究の一部として紹介されたものだが、前者では検診を受診して陰性だった集団の罹患率は一般集団の1/3に低下したと報告している。しかし、両者とも陰性の検診の受診回数や経過年数とその後の罹患率との間には明らかな関係がなかったとしている。

C. 症例対照研究 (表 8 a - c)

欧米では1960年代後半から大規模な症例対照研究が実施され、その全例においてがん検診 (スクリーニング) によって浸潤がんの発症率が減少していることが示されている。Clarkeら (1979)³⁵⁾は、カナダ・トロント地区において1970年代半ばに浸潤がんと診断された女性における子宮頸がん検診の効果を評価した。その結果、検診を受けた女性は受けていない女性に比べ浸潤がんの相対危険度 (オッズ比) が0.37であることを示した。この結果は年齢、収入、教育、結婚歴、喫煙習慣などによって層別化しても変わらなかった。La Vecchiaら (1984)³⁶⁾は、イタリア・ミラノ地区において191例の浸潤がんを持つ女性につ

表 8 - a 症例対照研究

著者	Clarkeら	La Vecchiaら	Aristizabalら	Macgregorら	Van der Graafら
報告年	(1979)	(1984)	(1984)	(1986)	(1988)
地域	トロント (カナダ)	ミラノ (イタリア)	カリ (コロンビア)	北東スコットランド (イギリス)	ナイメヘン (オランダ)
対象	一般住民	入院患者 (対象群)	一般住民	集検受診者	一般住民
時期	1973-1976	1981-1983	1977-1981	1968-1982	1979-1985
サンプルサイズ	212例の浸潤がん (199例の扁平上皮がん と13例の腺がん)と同数例の対照群	191例の浸潤がん と同数例の対照群	204例の浸潤がん と2倍の対照群	115例の扁平上皮がん と5倍の対照群	36例の浸潤がん 120例の対照群
検診の種類	子宮頸部擦過スミア	子宮頸部擦過スミア	子宮頸部擦過スミア	子宮頸部擦過スミア	子宮頸部擦過スミア
結果	オッズ比: 0.37 (減少効果あり)	オッズ比: 0.44 (減少効果あり) (0.24-0.80)	オッズ比: 0.10 (減少効果あり)	オッズ比: 0.11 (12-23ヶ月) (0.022-0.556) オッズ比: 0.28 (24-35ヶ月) (0.089-0.909) (減少効果あり)	オッズ比: 0.22 (減少効果あり) (0.07-0.69)
コメント	腺がんについては有意でない (オッズ比: 0.7)				粗オッズ比 (0.32)を初交年齢で修正 (0.12-0.87)

表 8 - b 症例対照研究

著者	Olesenら	Geirssonら	Celentanoら	Palli Dら
(報告年)	(1988)	(1986)	(1989)	(1990)
地域	デンマーク	アイスランド	メリーランド (USA)	フローレンス (イタリア)
対象	集検受診者	集検受診者	一般住民	一般住民
時期	1983-1985	1969-1984	1982-1984	1982-1985
サンプル サイズ	428例の浸潤がん (85%が扁平上皮がん、 11%が腺がん、 4%がその他)と同 数例の対照群	101例の扁平上皮が んと5倍の対照群	153例の浸潤がん と同数例の対照群	191例の浸潤がん と540例の対照群
検診の種類	子宮頸部擦過スミア	子宮頸部擦過スミア	子宮頸部擦過スミア	子宮頸部擦過スミア
結果	オッズ比: 0.15 (3年ごと) (0.08-0.53) (減少効果あり)	オッズ比: 0.23 (減少効果あり) (0.15-0.37)	オッズ比: 0.12 (減少効果あり) (0.06-0.26)	オッズ比: 0.15 (減少効果あり) (0.09-0.25)
コメント		腺がんは除外	45歳以上の症例に絞っ ても有意差あり	粗オッズ比をロジス ティックモデルを用 いて修正

表 8 - c 症例対照研究

著者	Sobueら	Makinoら
(報告年)	(1988)	(1995)
地域	大阪府能瀬町	宮城県
対象	一般住民	集検受診者
時期	1965-1987	1984-1990
サンプル サイズ	15例の子宮頸がんによる死亡者と150例の 対照群	198例の浸潤がん(175例の扁平上皮がん と23例の腺がん)と2倍の対照群
検診の種類	子宮頸部擦過スミア	子宮頸部擦過スミア
結果	オッズ比: 0.22 (0.03-1.95)	オッズ比: 0.14 (0.088-0.230) (減少効果あり)
コメント	有意ではないものの罹患率と死亡率を減少 させる傾向あり サンプルサイズの小さいのが欠点	腺がんについては有意でない。 オッズ比: 0.40 (0.091-1.753) 受診間隔は2年までは有意

いて研究し、検診を受けた女性は、受けていない女性に比べ、浸潤がんの相対危険度が1つの塗沫細胞診標本で0.44、2つまたはそれ以上の塗沫細胞診標本で0.2である事を示した。

Aristizabalら(1984)³⁷⁾はコロンビア・カリ地域において204例の浸潤がん患者と対照をマッチさせた症例対照研究を行い、受診歴ありのなしに対するオッズ比は0.1と報告した。Macgregorら(1985)³⁸⁾はイギリス・北東スコットランド地区において、スクリーニングで陰性の結果が出た後、各年ごとの浸潤がんの相対危険度を概算した。1968年から1982年の間に浸潤がんと診断された115例の女性を5倍の対照とそれぞれの年齢でマッチさせた。彼らは浸潤がんの相対危険度が12-23ヶ月で0.11、24-35ヶ月で0.28と算出し、細胞診検査で陰性の結果が出た後、最初の3年は減少効果が高いと結論づけた。Van der Graafら(1988)³⁹⁾はオランダ・ナイメヘン地区において36例の浸潤がんを対象に症例対照研究を行い、スクリーニングを1度も受けたことがない女性と比較して、少なくとも1度はスクリーニングを受けたことのある女性の浸潤がんに対する相対危険度は0.32であった。そして本研究で見出された主要な危険因子である初交時年齢で修正すると0.22に減少した。Olesen(1988)⁴⁰⁾が報告したデンマークにおける全国的な症例対照研究によると、無症状の患者だけをみると、スクリーニングを1度も受けていないものに比べ、3年ごとにスクリーニングを受けた女性の相対危険度は0.15に減少した。

Geirssonら(1986)⁴¹⁾はアイスランドの集検受診者を対象に1969年から1984年にかけて101例の浸潤がん(扁平上皮がん)と診断された女性をケースとして検討した。その結果、オッズ比は0.23と有意に減少効果が認められた。Celentanoら(1989)⁴²⁾は、アメリカ・メリーランドにおいて、1980年代半ばに153例の浸潤がんと診断された女性について症例対照研究を行った。その結果、オッズ比は0.12と減少効果が認められ、この効果は45歳以上の症例に絞っても有効であった。Palliらは(1990)⁴³⁾イタリア・フローレンス地区において191例の浸潤がんをケースとして、種々の背景因子を補正してオッズ比を算出し0.15という値を出している。Nieminenらは(1999)⁴⁴⁾、フィンランドのヘルシンキ大学病院において1987年から1994年にかけて浸潤がんと診断された147例の女性に対する症例対照研究の結果、いかなるスクリーニングも受けていない人々に対するオッズ比は、5年毎のスクリーニングを受けてきた群で0.38と、また診断されるまでに1度もスクリーニングを受けたことのある群で0.82と、減少効果が認められている。

わが国では、本手法による研究が2つのグループで行われている。Sobueら(1988)⁴⁵⁾は、大阪府能勢町において1965年から1987年にかけて子宮頸がんで死亡した15例をケースとし、150例を対照として検診の有効性評価を行った。そ

の結果、オッズ比は0.22となり、有意ではなかったものの死亡率を減少させる傾向があった。Makinoら (1995)⁴⁶⁾は宮城県を集検受診者を対象に1984年から1990年にかけて198例の浸潤がんと2倍の対照をマッチさせた症例対照研究を行い、受診歴ありの受診歴なしに対するオッズ比は0.14と有意に浸潤がん減少効果があることを示した。しかし、腺がんについては有意ではなく、また適正な受診間隔を検討したところ、5年以上受診歴のない者の浸潤がん発見率を1とした場合、前回受診からの間隔年数が1年、すなわち毎年受診では相対危険度が0.09と、ほぼ1/10以下にまでそのリスクを低下させることが明らかとなり、子宮がん検診の有効性を評価している。

以上の報告をまとめると、集検受診者、一般住民のいずれを対象とした研究でもほとんど例外なく浸潤がんの減少効果が示されたことになる。しかしいずれの報告も扁平上皮がんについては有意であるが、腺がんについては除外しているかまたは有意でないとするものが多いことに留意する必要がある。

D. その他の手法による研究（時系列研究、地域相関研究）

a) 諸外国における報告

子宮頸がん検診と子宮頸がんの死亡率の関連を論じた欧米における報告としては、まず、Petterssonら (1985)⁴⁷⁾がスウェーデン全土における罹患率と死亡率の年次推移を報告している。スウェーデンの多くの地域では30～49歳を対象とする組織的な検診が、1964年から開始されている。1958年-1980年の期間に、罹患率は30～54歳で低下し、同時期に死亡率は40～59歳で低下したと報告している。次にMillerら (1976)⁴⁸⁾が30～64歳のカナダ人女性を対象に、10の州における子宮頸がん検診受診率と異なる時期の子宮がん死亡率を比較検討し、子宮がん検診開始後は検診率の高い地区（州）ほど死亡率の低下率が高い傾向が認められたことを示し、子宮がん死亡率の低下に検診が効果的であると報告している。Johannessenら (1978)⁴⁹⁾は、人口の増減が少なく、限られた施設で検診から治療までが統括されているアイスランドの特性を生かし、検診率の増加が子宮頸がんの死亡率の低下に効果的であったことを子宮頸がんによる死亡者の検診受診歴、検診発見がんの臨床進行期なども加味して報告している。Duguidら (1985)⁵⁰⁾はイギリス・スコットランドのダンディーとアングス地区における子宮頸がん検診の導入以前と導入後の子宮頸がんの頻度と死亡率を比較し35～54歳では頻度並びに死亡率ともに低下した事を示し、検診の効果があったと考察している。さらに、Lääräら (1987)⁵¹⁾は生活水準が似ており、経済・教育の水準さらにヘルスケアシステムの状況も同等と考えられる北欧5ヶ国（アイスランド、フィンランド、スウェーデン、デンマーク、ノルウェー）を対象に子宮がんの集団検診の状況と検診導入後の死亡率の低下率を比較検討し

ている。検診が全国的に普及し、検診間隔がもっとも短期間であるアイスランドの死亡率の低下率がもっとも大きく（84%）、集団検診が導入されず検診が任意に行われているノルウェーでの死亡率の低下がもっとも緩慢（11%）であることから、子宮頸がん集団検診は子宮頸がんの死亡率低下に大きく影響を与えているという結論を支持する成績としている。

b) わが国における報告

わが国では子宮頸がん検診の死亡率低減効果に関して、Kuroishiら（1986）⁵²⁾、高ら（1994）⁵³⁾が報告している。いずれも全国市区町村を対象に、検診受診率の多少によって市区町村を選択し、低受診率地区を対照として比較検討した結果、Kuroishiらは、高受診率地区（検診率 $\geq 20\%$ ）の死亡率の変化率は対照地区（検診率 $< 20\%$ ）のそれより大きかったが有意差を認めなかったものの、子宮頸がん年齢調整死亡率を日本全国の90%以上に限ると高受診地区と対照地区との間で死亡率の変化率の差には有意差を認め、市区町村の人口規模を5,000人以上に限定しても同様の傾向があり、子宮頸がん検診は子宮頸がんの死亡率の低下に少なくとも貢献していると考察している。一方、高らは受診率の異なる市区町村群の間ではいずれも受診率が高いほど、子宮頸がん年齢調整死亡率の低下度が大きい傾向がみられ、検診が子宮頸がん死亡率の低下に効果があったことを示唆する報告を行っている。

Satoら（1998）⁵⁴⁾は、宮城県における子宮頸がん集団検診（1961年-1994年）に関して報告している。35年間の子宮頸がん検診により検診受診率が地域住民の30%に普及し、宮城県における人口10万人あたりの子宮頸がん死亡率は1961年当時12.1であったものが1994年には4.0にまで低下し、子宮がん検診が死亡率低下に一定の役割を果たしたと結論づけている。

その他、本邦では子宮がん検診が死亡率の減小効果についてまでは明確に言及されていなくても、多くの地域で子宮頸がん検診の成績として子宮頸がんあるいは前がん病変と位置づけられる高度異形成の発見率、検診発見がんの治療成績などについて報告されている。これらの一般的な傾向は、検診開始当初から経時的に見た場合、がん発見率だけでなく死亡率も総じて減少する傾向にある。特に検診開始時は浸潤がんの発見率が高いものの、検診を続けるとその後減少する。受診率がある程度増加するまではがんの発見率の上昇が見込まれるが、ある程度以上受診率が増加するとがん発見率は頭打ちとなる傾向が認められることも報告されている。しかしながら、早期がんである上皮内がんや高度異形成の発見率は検診期間を通じて、一部を除き多くの地域で横這いである。したがって、検診を続けることによって、発見がんのうちの浸潤がんの占める割合は明らかに低下してきていると考えることができる。

同時に考慮しなければならない点として、ただ単に受診率が問題とされるのではなく初回受診者が考慮されるべきであることが指摘されている。検診受診者の中での初回受診者の占める割合が期間が経過するにしたがって減少傾向にある点は否定できないが、初回受診者では再受診者に比較してがん発見率が高いことは多くの報告があるし、初回受診者の受診者中に占める割合が高い場合にがん発見率が高い傾向にあることも報告されている。しかしながら、こうした背景を考慮しても検診を持続すると上皮内がん、高度異形成の発見率は横這いである場合が多いことから新規の発生が示唆される。さらに、検診で発見されたがんは任意に発見されたがんと比較して上皮内がんをはじめとする早期のがんの占める割合が多く、また同じ浸潤がんであってもより早期の例が多いことから、治療成績も良好であり、子宮頸がんの自然史を考慮すれば、子宮頸がん検診は結果として子宮頸がん全体の死亡率を減少させていると考えられている。