

子宮体がん検診

青木大輔、齊籐英子、進 伸幸、金杉 優
慶應義塾大学医学部産婦人科

目 次

I. 子宮体がん検診の概要	178
A. 子宮体がんの概要	178
B. スクリーニング検査の方法	179
C. 検診の現状	179
II. スクリーニング検査の精度	182
A. 子宮内膜細胞診の精度	182
B. 子宮内膜細胞診以外のスクリーニング検査の精度	182
III. 検診発見がんと臨床診断がんの比較	184
A. 進行度の比較	184
B. 生存率の比較	184
IV. 死亡率減少効果の評価	185
V. 経済効率の評価	186
VI. 検診による不利益	187
VII. 総合評価	188
VIII. 結論	189
IX. 文献	190

I. 子宮体がん検診の概要

A. 子宮体がんの概要

子宮体がんは子宮体部に発生する悪性腫瘍であり、腺癌が大部分を占める。したがって扁平上皮癌を主とし、子宮頸部に発生する子宮頸がんとは病理学的に異なる疾患である。欧米では子宮体がんの罹患率が高く¹⁾、カナダでは子宮体がんの罹患率は乳がん、大腸がん、肺がん、に次いで女性の悪性腫瘍の第4位に位置し、子宮頸がんの2倍の罹患率、死亡率と報告されているなど²⁾、国民の健康の保持・増進の観点から無視することのできない疾患となっている国々が見られる。わが国において子宮体がんは比較的罹患率の低い疾患とされ1983年には子宮頸がんを含めた子宮がん全体（上皮内がんを除く）の15.2%を占めるにとどまっていたが、その後増加傾向が続き、1997年に日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会に登録された子宮体がんは2,388人で、これは子宮がん全体（上皮内がんを除く）の36.5%を占めるに至っており³⁾、子宮頸がんが減少傾向にあることを考慮すると将来的にはわが国においても罹患率の逆転が生じる可能性が高い。

子宮体がんでは90%に不正性器出血を認め⁴⁾、しかも早期より不正性器出血を認めることから早期発見例が比較的多く、1997年の婦人科腫瘍委員会の報告ではI期が64.1%を占めていた（表1）³⁾。また表2に示すように、罹患者の年齢分布は30歳代4.4%、40歳代16.0%、50歳代37.8%、60歳代26.4%、70歳代11.9%で、50歳以降に発症が多い。加齢は子宮体がんのリスクファクターの1つであり、60歳を超えると相対危険度は5.2になると報告されている⁵⁾。さらにエストロゲンの大量・長期投与や乳がん術後、骨盤腔に対する放射線照射を受けたものに発生率が高いという報告もある^{6), 7)}。

子宮体がんの治療法には手術療法、化学療法、放射線療法の3者があり、これらを組み合わせて施行することが多い。手術療法には単純子宮全摘出術、準広汎子宮全摘出術、広汎子宮全摘出術などがあり、子宮と両側付属器の摘出を原則とする。またリンパ節郭清については無施行、骨盤内のみ郭清、骨盤内および傍大動脈節の郭清の場合がある。選択すべき術式と臨床進行期との対応は子宮頸がんの場合ほど明確ではない。化学療法および放射線療法は術後の後療法として施行される場合が多い。

表1 子宮体がん症例の進行期分布 (1997年)

進行期	例数	%
I	1,530	64.07
II	202	8.46
III	534	22.36
IV	122	5.11
計	2,388	100.00

(2001年 婦人科腫瘍委員会報告より)

表2 子宮体がん症例の年齢分布 (1997年)

年齢	～19	20～29	30～39	40～49	50～59	60～69	70～79	80～	不明	計
例数	1	35	104	382	903	630	284	48	1	2,388
%	0.0	1.5	4.4	16.0	37.8	26.4	11.9	2.0	0.0	100.0

(2001年 婦人科腫瘍委員会報告より)

B. スクリーニング検査の方法

わが国で行われている子宮体がんのスクリーニング法は子宮内膜細胞診であり、その多くは子宮頸がん検診と同時に行うことができるというメリットがある。産婦人科医によって、子宮腔内から専用の器具を用いて採取された子宮内膜細胞はパパニコロウ染色の後、細胞検査士および細胞診指導医という有資格者によって顕微鏡下にスクリーニングされ判定される。判定は陰性・疑陽性・陽性の3段階で、疑陽性と陽性を精密検査の対象である「要精検」とする。精密検査は内膜組織診で子宮腔内に鋭匙を挿入して4方向以上から搔爬診を行う。4方向からの一かき搔爬診で不十分な場合は全面搔爬を行う。

C. 検診の現状

a) わが国の現状

わが国では老人保健法に基づいた地域検診の一環として昭和62年から全国規模で子宮内膜細胞診による子宮体がん検診が施行されてきた。この検診の対象者は以下のように定められている。

子宮頸がん検診受診者のうち、問診等の結果、最近6ヶ月以内に不正性器出血を訴えたことのある者で、

- 1) 年齢50歳以上の者
- 2) 閉経以後の者

3) 未妊婦であって月経不規則の者

のいずれかに該当する者を対象とする。なお、この条件に該当しない場合であっても、医師が必要と認める場合には実施する。

受診率については平成8年の子宮頸がん受診者数3,847,779人のうち6.43%の247,264人が子宮体がん検診を受診し、その中から259人(0.10%)の子宮体がん患者が発見されている⁹⁾。また第5次悪性新生物実態調査によれば、子宮体がん罹患者のうち8.8%が検診により発見されていた。

一般にがん検診は無症状の人から早期のがんを発見し、治療による完全治癒・死亡率の減少を目的とするが、子宮体がん検診の場合は上記のように受診対象を絞りこんだことに特徴がある。その根拠としては検診を行うべき対象選定のための子宮体がんのリスクファクターを検討した厚生省野田班の報告がある⁹⁾。この報告によれば、わが国においては無症状女性全員を対象とした子宮体がん検診は成り立ち得ず、閉経後の不正性器出血および月経不規則な女性の不正出血を選定すべきであることが示されている。

b) 諸外国の状況

行政レベルで子宮体がん検診が施行されているのは現在までのところ、わが国だけと考えられる。わが国よりも子宮体がんの罹患率が高い欧米諸国においても1970年代から子宮体がんのスクリーニング法が模索され続け、内膜細胞診についての報告もみられる(表3)。欧米で試みられている子宮体がん検診の手法としては子宮内膜細胞診の他にヒステロスコープや経膈超音波断層法などがある。また検診対象としては、閉経後で不正性器出血を認めるもの、閉経後で無症状のもの、閉経前後のもの、もしくは乳がん罹患患者でタモキシフェンを服用しているなどの子宮体がんに対するリスクファクターを有するものなどを設定しており、統一された見解はない。近年では閉経後女性を中心とした経膈超音波断層法によるスクリーニングの報告が散見される。

表3 細胞診による子宮体がん検診

著書名	蔵本博行ら (1982)	Koss LG (1995)	Vuento MHら (1995)	蔵本博行ら (1997)
地域	神奈川県 (日本)	ニューヨーク (USA)	ツルク (フィンランド)	日本
対象	40歳以上、または不正性器出血例 3,788 例	無症状症例 1回目: 2,586例 2回目: 1,567例	無症状の糖尿病患者 462例、うち225例はコントロール群	老健法の対象症例 651,649例
時期	1979-1980	1979-1982	1回目1980-1981 2回目1988-1989	1988-1994
検診の種類	子宮内膜吸引細胞診	Mi-Markまたは Isaacsによる細胞診	1回目 Vabra aspiration 2回目 Pistolet aspiration	子宮内膜細胞診
結果	13例の体がんを発見。全例不正性器出血例。	1回目: 18例の体がん、21例の増殖症を発見。 2回目: 3例の体がん、3例の増殖症を発見	1回目の検診を受けなかったコントロール群からのみ1例の体がん、1例の増殖症、4例の内膜ポリープを発見。	904例の体がんを発見。発見率は徐々に低下。 0.24%→0.12%
コメント	体がん検診の対象は 1) 50歳以上 2) 不正性器出血例と指摘している。	閉経が遅い症例は体がんの高危険群。	スクリーニングは有用である。組織診の方が信頼性が高い。	

II. スクリーニング検査の精度

A. 子宮内膜細胞診の精度 (表4)

子宮内膜組織診と内膜細胞診とを比較することによって内膜細胞診の精度が報告されており、子宮体がんでの内膜細胞診陽性率はわが国では79~95%と報告されている¹⁰⁾偽陰性率が13%と子宮頸がんに比して高い。感度については内外の文献で高く評価されており、特に有症状者やハイリスクグループにおいてその体がん検出率が優れている (表4)。

B. 子宮内膜細胞診以外のスクリーニング検査の精度 (表5)

内膜組織診の結果と比較して精度を検討している。経腔超音波断層法でのスクリーニング検査では閉経状態にあるものを対象とする報告が多いが、閉経前についても検討されており、全体としては85%~97.4%の感度が報告されている^{11), 12), 13), 14), 15)}。Tsudaらは内膜細胞診、経腔超音波断層法、内膜組織診の3者を用いた同時法によって経腔超音波断層法が感度では内膜細胞診に匹敵す

表4 子宮内膜細胞診の精度

著者名	Bistoletti P	Buratti E	Mencaglira L	Byrne AJ	篠原
(発表年)	1988	1985	1987	1990	1994
地域	スウェーデン	イタリア ミラノ	イタリア	カナダ オタワ	九州
時期	不詳	1982-1983	1978-1983	1984-1986	1984-1990
対象	主訴のある外来受診患者318人	335人 (有症状178人、ハイリスクおよび無症状157人)	45歳以上の2,504人	外来受診患者874人 (無症状260人、症状あり614人)	①体がん検診目的の626人 ②体がん62人
検診の種類および研究法	内膜細胞診 (エンドバップ) による検診。8週間以内に全例に内膜組織診を施行。	マイマーク採取内膜細胞診と組織診との比較	マイマークなどによる採取内膜細胞診 ヒステロスコピー下の組織診との比較	子宮内膜細胞診 (エンドサイト)。組織診まで施行したのは155例	エンドサイト採取細胞診と組織診との比較
結果	感度97%、特異度84%。検体採取不能例が4%と組織診の9%に比して低い	体がんに対し感度93.3% 陽性反応適中度93%	有症状者において感度97.7%	感度92%、特異度100%、検体採取不能は8.2%	①サンプリングエラーは細胞診で2.9%、組織診で30.1% ②体がんでの細胞診陽性率は84%
コメント	感度が高いことを評価している。	体がん検診に対し細胞診が有用。	無症状者においても内膜細胞診は有用。	感度、特異度共に高い。	サンプリングエラーに言及。組織診は採取時のエラーが多く問題。エンドサイトは低い。

表5 細胞診以外の子宮体がん検診の精度

著者名	Karlsson B	Tsuda H	Timmerman D	Loverro G
(発表年)	1995	1997	1998	1999
地域	北 欧 3 国 (スウェーデン、フィンランド、ノルウェー)	日 本	イ ギ リ ス	イ タ リ ア バ リ ー
時期	1989-1992	不詳	不詳	1997-1998
対 象	閉経後で不正出血を認めるもの1,168人	閉経後1年以上経過し、ホルモン補充療法を受けていない体がん検診希望者600人(不正性器出血あり375人、無症状166人)	乳がん患者でタモキシフェン内服歴のある無症状のもの53人	閉経後で不正出血を認めたもの106人。ホルモン補充療法を受けているものはいない。
検診の種類および研究法	経腔超音波断層法による検診。内膜組織診の結果と比較。	子宮内膜細胞診(エンドサイト)による検診と経腔超音波断層法による検診の精度の比較。	経腔超音波断層法による検診とヒステロスコープを使った検診の精度の比較。	経腔超音波断層法とヒステロスコープの精度の比較。
結 果	内膜の厚さのカットオフ値を4mmとすると、子宮体がんを見落とす可能性は5.5%	子宮内膜細胞診：感度78.9%、特異度95.4% 経腔超音波断層法：感度97.4%、特異度75.7%	経腔超音波：感度85%、特異度100% ヒステロスコープ：感度77%、特異度92%	ヒステロスコープの感度は97%、特異度は100%。 経腔超音波断層法では内膜の厚さが5mm以下にがんはなく、15mm以上は全例がんであった。6~14mmはがんと正常の両方があり、超音波のみでは分類不能であった。
コ メ ント	ROCを用いてカットオフ値を検討。4mm以下では内膜組織診は不要としている。	経腔超音波断層法では内膜の厚さのカットオフ値を閉経後5年未満は4mm、5年以上は3mmとしている。	経腔超音波断層法での内膜のカットオフ値は8mm。また経腔超音波断層法の方がヒステロスコープより被検者の受け入れが良かった。	超音波断層法でのグレーゾーンにヒステロスコープを組み合わせることによって精検率を下げようとしている。

るものと報告している¹⁶⁾。

一方経腔超音波断層法の子宮体がんに対する特異度は78.9~100%で^{11), 12), 13), 14), 15)}、内膜の厚さについてのカットオフ値を変化させることによって最適となる感度・特異度の組み合わせが検討されている。カットオフ値については4mm、8mm、10mmなどさまざまな値が設定されており^{11), 12), 13), 14), 15)}、統一見解は未だ得られていない。

ヒステロスコープについては感度77%、特異度92%¹⁰⁾、感度97%、特異度100%¹⁴⁾などの報告があり、精度については高く評価しているものと、経腔超音波断層法と同程度としているものとがある。

Ⅲ. 検診発見がんと臨床診断がんの比較

A. 進行度の比較

子宮体がん自体早期発見例が多い疾患であり、内膜細胞診を用いた検診群でも早期発見例が多い。Okamura CNとSato Sらは22施設の参加した日本における多施設研究にて老人保健法による検診発見がん群126例と臨床診断がん群1,069例と比較したところ、早期がんであるI期の占める割合は検診発見群で88.1%、臨床診断群で65.3%と検診発見群で有意に高いことを示した ($p < 0.001$)。また子宮体がんのおおよそ90%をしめる類内膜腺癌の組織学的分化度を比較したところ、検診発見群でG1, G2, G3のしめる割合が71.9%, 18.2%, 6.6%であったのに対して臨床診断群では57.1%, 26.0%, 10.6%であり、検診発見群の方が臨床診断群よりもより予後の良好な分化度の高い症例の割合が多かった ($p = 0.02$)¹⁷⁾。

B. 生存率の比較

前述の多施設研究においては、検診発見がんと臨床診断がんの生存率を比較している。Kaplan-Meier法により5年累積生存率を計算すると、前者と後者ではそれぞれ95.0%、85.5%と検診発見がんの方が10%程度高く、両群の間には有意差が認められた ($p = 0.026$)。比例ハザードモデルを用いて検討すると検診発見群に対する臨床診断群の粗ハザード比 (95%信頼区間) は0.43 (0.20-0.93) であり、検診発見群の予後が臨床診断群より有意に良好であることが示されている。年齢、地域 (宮城/関東) で補正した補正ハザード比 (95%信頼区間) は0.47 (0.22-1.01), $p = 0.053$ と粗ハザード比に比べ大きな変化はなく、統計学的有意差は消失したが検診発見群の予後が良好であることが示されている¹⁷⁾。この報告以外に老人保健法による子宮体がん検診によって発見されたがんの生存率について述べたものはなく、また海外の文献でも子宮体がん検診の生存率に与える影響について述べたものはない。

IV. 死亡率減少効果の評価

子宮体がん検診の死亡率減少効果についてはわが国においても、諸外国においても未だ報告がない。上記の研究方法のなかで症例対照研究が比較的実行しやすい手法である。しかしながら、わが国の子宮体がん検診を症例対照研究で評価する場合、適切な基本集団の設定が困難であり、また罹患率が低いため十分な症例数を確保することが難しいこと、対象者が子宮頸がん検診受診者の数％に過ぎず全体の受診率が低いこと、さらに対象者は6ヶ月以内に不正性器出血を認める（認めた）ハイリスクグループに属することから検診を受診した群の子宮体がん罹患率が高くなることが予想されることから、症例対照研究には馴染まないと考えられている¹⁸⁾。

V. 経済効率の評価

内膜細胞診による子宮体がん検診の経済効率評価についての報告はない。

VI. 検診による不利益

内膜細胞診は出血や疼痛を伴う場合があり、完全に非侵襲的であるとは言いがたいが、内膜組織診のための全面搔爬よりも軽微であり、外来での施行は十分に可能でありかつ実績がある。穿孔、感染のリスクがまれではあるが存在する。器具の改良が進んでいるものの、外来でのヒステロスコープは出血、疼痛を伴い、穿孔、感染の危険がある。経腔超音波断層法についてはプローブ挿入時の疼痛の可能性はあるが、軽微と考えられ、出血、穿孔、感染の可能性はきわめてまれと考えられる。施行者の技術によるところが大きい。3者のなかで検査に要する時間が最も長いのはヒステロスコープであろう。検診方法として経腔超音波断層法とヒステロスコープのいずれを選択するかを被検者にアンケートしたところ、経腔超音波断層法を選ぶものが有意に多かったとの報告がある¹¹⁾。

VII. 総合評価

子宮内膜細胞診を用いた検診によって発見された子宮体がんは臨床診断がんに比較して早期発見の効果が認められ、5年生存率も良好であった。しかしながら死亡率減少効果の有無については現在までのところ報告がなく、死亡率減少効果を指標とする検診の有効性を評価するためには研究デザインをよく吟味した上で、引き続き検討する必要がある。目下のところわが国では子宮体がん検診受診者は子宮頸がん検診受診者の中から不正性器出血の有無などにより選定されるため、全体の受診率が低く、症例対照研究といった研究デザインを考案するには困難を伴う。子宮体がんは検診発足当時に比して罹患率が上昇傾向にあり、将来、子宮頸がんの罹患率を超える可能性もあるため対象者の選定基準などに関して再考を要する時期に来ているといえよう。

諸外国でもさまざまなスタディーが行われているが予後についてまで言及されているものはわが国の子宮体がん検診のみである。したがって子宮頸がん検診の場合と異なり、子宮体がん検診はその手法も対象も施行の可否についてもグローバル・スタンダードがあるとは言い難い状況であることは否定できない。さらに、内外の文献から子宮体がん検診の死亡率減少効果を指標とした有効性を結論づけることは現段階では困難である。

諸外国の報告ではスクリーニング検査の方法として内膜細胞診以外にも経腔超音波断層法や外来でのヒステロスコピーなどの有用性が検討されている。また対象の選定についても無症状のもの、不正性器出血を認めるもの、リスクファクターを持つものなどが検討されており、今後わが国の子宮体がん検診のあり方について検討していく際にはそれらの対象に対する検診の有用性の報告が参考になるであろう。検診の有効性を評価するにあたっては、早期発見、早期治療による生存率の改善が証明されただけでは不十分であり、検診の最終目標である死亡率の減少効果を確認するためには子宮体がんについても何らかの形で質の高い有効性の評価がなされる必要があると考えられる。

VIII. 結論

① 体部細胞診

子宮頸がん検診受診者の中から高危険因子を有するものを対象として選定し、内膜細胞診を用いて施行するわが国の子宮体がん検診は、検診発見がんの生存率が臨床診断がんの生存率より良好であることを示す知見があるが、検診による死亡率減少効果の有無について判断する適切な根拠がない。現行の検診の妥当性を引き続き検討すべきである。またそれに際しては体がん検診の対象者の選定、標準化について再考する必要がある。

② 超音波断層法（経腔法）

欧米諸国では子宮体がん検診の手法として経腔超音波断層法の精度を検討した複数の報告がある。しかしながら、検診発見がん生存率と臨床診断がんの生存率を比較した研究の報告は無く、死亡率減少効果についての報告もない。超音波断層法（経腔法）による子宮体がん検診は検討段階にあると言える。したがって、現段階でわが国に積極的に導入する十分な根拠は存在しない。

IX. 文献

- 1) Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer*, 1993 ; 54 : 594-606.
- 2) Cancer in Ontario 1984. Toronto, Ontario Cancer Treatment and Research Foundation, 1986 : 206, 211, 212.
- 3) 婦人科腫瘍委員会報告. *日産婦誌*, 2001 ; 53 : 683-724.
- 4) 久嶋則行, 上坊敏子, 大河原聡, 他. 不正性器出血を認めなかった子宮体癌症例の検討. *産婦の実際*, 1994 ; 43 : 729-34.
- 5) Pflleiderer A, Kleine W. Risk factors of endometrial carcinoma. In Bolla M; Racinet C. Vrousos C (eds) : *Endometrial cancers/5th Cancer Reseach Workshop*, Grenoble, 1985. New York, Karger, 1986 : 12.
- 6) Mack TM, Pike MC, Henderson BE, Pfeffer RI, Gerkins VR, Arthur M, Brown SE. Estrogens and endometrial cancer in a retirement community. *N Engl J Med.*, 1976 ; 294 : 1262-7.
- 7) McDonald TW, Annegers JF, O'Fallon WM, Dockerty MB, Malkasian GD, Kurland LT. Exogenous estrogen and endometrial carcinoma : case-control and incidence study. *Am J Obstet Gynecol.*, 1977 ; 127 : 572-80.
- 8) 厚生省大臣官房統計情報部編. 平成 8 年老人保健事業報告. 東京 : 厚生統計協会, 1997.
- 9) 昭和56, 57年度厚生省がん研究助成金による「子宮体がんの高危険群に関する研究」同研究報告モノグラフ, 1983.
- 10) 篠原道興. 子宮体癌検診の精度管理に関する研究—細胞診と組織診併用の成績から—.*日臨細胞誌*, 1994 ; 33 : 489-494.
- 11) Timmerman D, Deprest J, Bourne T, Van den Berghe I, Collins WP, Vergote I. A randomized trial on the use of ultrasonography or office hysteroscopy for endometrial assessment in postmenopausal patients with breast cancer who were treated with tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol.*, 1998 ; 179 : 62-70.
- 12) Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylostalo P, Torvid K, Marsal K, Valentin L. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding—a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.*, 1995 ; 172 : 1488-94.
- 13) Kurjak A, Shalan H, Kupesic S, Kosuta D, Sosic A, Benic S, Ilijas M, Jukic S, Predanic M. An attempt to screen asymptomatic women for ovarian and endometrial cancer with transvaginal color and pulsed Doppler sonography. *J Ultrasound Med.*, 1994 ; 13 : 295-301.
- 14) Loverro G, Bettocchi S, Cormio G, Nicolardi V, Greco P, Vimercati A, Selvaggi L. Transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding.

Maturitas., 1999 ; 33 : 139-44.

- 15) Ciatto S, Cecchini S, Bonardi R, Grazzini G, Mazzotta A, Zappa M. A feasibility study of screening for endometrial carcinoma in postmenopausal women by ultrasonography. Tumori., 1995 ; 81 : 334-7.
- 16) Tsuda H, Kawabata M, Yamamoto K, Inoue T, Umesaki N. Prospective study to compare endometrial cytology and transvaginal ultrasonography for identification of endometrial malignancies. Gynecol Oncol., 1997 ; 65 : 383-6.
- 17) Okamura CN, Sato S, Tsuji I, Kuramoto H, Tsubono Y, Aoki D, Jobo T, Oomura M, Hisamichi S, Yajima A. Survival benefit for patient detected by endometrial cancer screening. Acta Cytol. in press.
- 18) 佐藤信二, 中川智佳子, 吉田祐司, 坪野吉孝, 辻 一郎. 子宮体がん検診の浸潤がん減少効果に関する症例対照研究の実施可能性に関する研究. 平成9年度厚生省老人保健事業推進費等補助金による「子宮体がん検診の有効性評価に関する研究」班 平成11年度報告, 1999 : 24-7.