

子宮体癌の検診

北海道大学大学院医学研究科生殖内分泌・腫瘍学分野

助手 藤 堂 幸 治 教授 櫻 木 範 明

はじめに

わが国のがん検診は老人保健法による保健事業によって全国的に体制が整備され、子宮体部がん検診もその枠組みの中で行われている。がん検診を公的施策として実施する際には有効性の評価が必要であり、重要なのは死亡率減少効果の確認である。しかし体部がん検診の死亡率減少効果を検討することは難しい。体癌の罹患数・死亡数の少なさ、検診がハイリスク集団を選んで行われるという特殊性がその理由である。ただしわが国の体癌罹患率は頸癌のそれに迫る勢いで増加し、将来的には罹患率の逆転も予想されている。体部がん検診の対象者基準を見直し、死亡率減少効果を確認するための臨床研究がデザインされることが望まれている。

子宮体がん検診の概要

1950年代後半から始まったわが国のがん検診事業は1982年から実施された老人保健法による保健事業により全国的に体制が整備され、その枠組みの中でまず胃がん検診と子宮頸部がん検診が実施された。子宮体部がん検診は1987年からこの枠組みに組み込まれた。当時の体癌罹患率はまだ低かったが、将来の罹患率上昇を見越して実施に至るという背景があり、そのため頸部がん検診受診者の中からハイリスク集団を選んで実施するという

表1 子宮体部がん検診の対象者

- | |
|--|
| 1) 最近6カ月以内に不正性器出血があったもので、
a. 年齢50歳以上
b. 閉経以後
c. 未妊婦であって、月経不規則
のいずれかに該当するもの |
| 2) 上記に該当しなくとも、医師が必要と認めた者 |

特徴をもつこととなった。ハイリスク群の絞り込みは表1のように定められた。検診の方法は内膜細胞診であり感度92~97%^{1)~3)}、特異度84~100%¹⁾³⁾、と精度はかなり良好である。問題点は侵襲性がやや高いことと、検査不能例が約10%に存在する⁴⁾ことである。体部がん検診の導入後20年が経過し、この間、検診対象や検診の手法に変化はない。ただし厚生労働省主導の「がん検診有効性評価に関する研究」班による評価が行われており、平成13年度の報告書では次のような結論が述べられている。「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検診対象者の選定、標準化について再考する必要がある⁵⁾。」

がん検診指針の一部改定について

国はがん検診の指針として、平成10年3月に「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針について」を示したが、平成16年には「がん検診に関する検討会」による中間報告書が取りまとめられた。国はこの中間報告書を踏まえ、上記のがん検診指針の一部を改正した⁶⁾。その中で子宮がん検診に関するものを以下に列記する。

- 1) がん予防重点健康教育の課題に「子宮がん(子宮頸部がん及び子宮体部がんをいう。以下同じ。)予防健康教育」が組み入れられた。
- 2) 教育内容に「子宮がんに関する正しい知識及び活発な性活動と子宮頸部がんの関係の理解等について」が組み入れられた。
- 3) その他の留意事項に「子宮がん予防健康教育を行う場合にあっては、子宮頸部がんの多くに性感染症であるヒトパピローマウイルスが関与していることを踏まえ、必要に応じ、教育関係者や母子保健担当者とも連携を図る等、その効率的・効果的な実施に配慮すること」が追加された。
- 4) 子宮がん検診の実施について「問診の結

果、子宮体部がんの有症状者及びハイリスク者に対しては、第一選択として、十分な安全管理のもとで多様な検査を実施することができる医療機関の受診を勧奨する。ただし、引き続き子宮体部の細胞診(子宮内膜細胞診)を実施することについて本人が同意する場合には、子宮頸部がん検診に併せて引き続き子宮体部の細胞診を行う」と修正された。

子宮体癌の死亡数と罹患数

わが国のがん死亡者数を表2⁷⁾に示す。女性の胃癌、肺癌、乳癌、大腸癌の死亡者数と比較してみると体癌死亡者数は少ない。このことは体部がん検診の死亡率減少効果を立証することの難しさに関係する。子宮癌全体の死亡者数は減少傾向である。しかし人口動態統計上頸癌と体癌は子宮癌として一括され、分けて報告されてこなかった。このため体癌死亡者数の推移について詳細は不明である。

わが国のがん罹患数を表3⁷⁾に示す。1987年当時の体癌罹患数は少なかったが、将来的な罹患数の増加を見越して検診に組み入れられた。予想通りその後の20年間で体癌罹患数は倍以上に増加し、それに伴い子宮癌に占める体癌の割合も増えた。今後の予測罹患数をみてもさらに増加の見通しである。

表2 日本におけるがん死亡数(女性)の将来推計(文献7より引用)

原発臓器	1980	1990	2000	2010	2020
胃	19,598	17,562	17,852	16,533	15,066
肺	5,856	9,614	14,671	22,171	29,526
乳房	4,141	5,848	9,171	11,503	13,987
大腸	4,090	7,718	11,498	18,700	25,581
子宮*	5,465	4,600	5,216	4,295	3,712
頸部			2,393		
体部			1,139		
卵巣	2,098	3,279	3,993	5,880	7,311

*部位識別不能、胎盤由来例を含む

表3 日本におけるがん罹患数(女性)の将来推計(文献7より引用)

原発臓器	1980	1990	2000	2010	2020
胃	29,370	34,493	34,726	35,864	37,077
肺	6,979	11,913	20,180	28,560	33,651
乳房	14,447	24,697	36,886	45,569	50,221
大腸	7,223	17,083	29,483	41,517	49,871
子宮頸部	11,552	8,477	6,920	8,398	10,142
子宮体部	1,826	3,574	6,011	8,122	9,079
卵巣	2,842	5,624	7,064	8,324	8,922

表4 がん検診の総合評価における「評価判定」と「根拠の質」の分類(文献5より引用)

評価判定
I 群
I-a 検診による死亡率減少効果があるとする, 十分な根拠がある.
I-b 検診による死亡率減少効果があるとする, 相応の根拠がある.
I-c 検診による死亡率減少効果がないとする, 相応の根拠がある.
I-d 検診による死亡率減少効果がないとする, 十分な根拠がある.
II 群
検診による死亡率減少効果を判定する適切な根拠となる研究や報告が, 現時点で見られないもの. また, この中には, 検査精度や生存率等を指標とする予備的な研究で効果の可能性が示唆され, 死亡率減少効果に関する研究が計画または進められているものを含む.
根拠の質
1. 無作為割付比較対照試験
2. 無作為割付のない比較対照試験
3. コホート研究と症例対照研究
4. 地域相関研究と時系列研究
5. その他

子宮体癌の罹患に関わる因子

体癌の検診対象基準は野田ら⁸⁾の研究を参考に表1のように定められた。加齢、未産・少産、排卵障害に起因する不妊が体癌罹患に関係する危険因子である。若年子宮体癌は体癌全体に占める割合に変化はないものの、全罹患数の増加に伴って増えている⁹⁾。若年子宮体癌の早期発見は妊孕性温存の観点からも重要であり、検診を行う者はPCOSなどの卵巣機能異常にはよく注意を払い、検診対象者と

して拾い上げなければならない。これ以外に複数の報告で危険因子であることがほぼ確実なものとしては肥満、エストロゲン・タモキシフェンなどの薬剤がある。経口避妊薬は体癌罹患のリスクを下げ、SERM(ラロキシフェン)は閉経後の子宮内膜を刺激しないことが示唆されている¹⁰⁾。

がん検診の有効性評価

前述の平成13年度報告書には「がん検診を公的施策として実施する際には死亡率減少効

果を中心とする検診の有効性を確認することが不可欠である」とし、一旦導入された検診の効果についても「評価を継続して行うことが重要」と述べられている。評価判定は表 4⁵⁾で示すように死亡率減少効果に関する文献調査に基づいて行われ、該当論文は根拠の質によって判定に影響を与える。Ⅰ群は現時点で評価をするうえの適切な根拠を有するものであり、Ⅱ群はその根拠がないものである。Ⅱ群の評価を「有効性に疑問がある」、「有効性がない」と誤解してはならない。Ⅱ群と判定された検診には検査精度や生存率を指標とする他の研究で効果の可能性が示され、死亡率減少効果に関する研究が計画または進行中のものも含まれている。体部がん検診は死亡率減少効果についての報告がまだないため、Ⅱ群と判定されている。しかしながら検診発見がんと臨床診断がんの生存率の比較から検診発見がんの予後が約 10% 良好であったという報告¹¹⁾が出された。これは体部がん検診の有効性検討の足がかりとして大きな業績であった。これを受けて報告書は「現行の検診の妥当性を引き続き検討すべきである」と述べるが、これは死亡率減少効果を確認するための臨床研究の実施を考えていると解釈される。しかしここで大きな問題がある。体部がん検診の死亡率減少効果を確認するための臨床研究は果たして成り立つかという点である。表 4 にあるように臨床比較試験には RCT、コホート研究、症例対照研究などがある。RCT は実施上多くの困難がある。コンプライアンス(検診群に割り付けられたものが検診を受診するとは限らない)、コンタミネーション(対照群に割り付けられたものが検診を受診してしまう)、倫理上の問題(検診の有効性がある程度判明しているにもかかわらず対象者の半分が検診を受けられない)、研究規模の問題(調査対象者の数が多く、追跡期間が長い、高額の研究費を要する)である。とりわけ倫理的問題は実施上

の大きな壁である。これに対しコホート研究や症例対照研究は RCT よりも証拠の質は劣るが実施可能性の高い研究方法である。ただしコホート研究は人間集団を前向きに追跡する研究なので長期の追跡を必要とする。一方、症例対照研究は過去にさかのぼって調査する手法をとるため短時間で結論が得られ、実施は比較的容易である。佐藤らは体部がん検診の浸潤がん減少効果に関する症例対照研究を行った。ところが体部がん検診は 6 カ月以内に不正性器出血を認めたハイリスク群を対象とする検診であるために検診受診歴のある群がない群よりも体癌罹患率が高くなる(33.3% vs. 4.3%)という結果になってしまった¹²⁾。このため現行の体部がん検診のやり方では死亡率減少効果の立証は難しく、前述の報告書の結論では「検診対象者の選定、標準化について再考する必要がある」と結ばれている。

超音波断層法によるスクリーニング

細胞診以外で体部がん検診への導入が期待される手法の筆頭は経腔(直腸)超音波検査である。本法では子宮内膜の厚さをスクリーニングの指標とし、内膜細胞診の感度に匹敵するとの報告¹³⁾もある。最適な精度を担保するカットオフが複数の報告で検討されているが、当然ながら性成熟期と閉経期、さらには閉経後年数によってカットオフが変わってくるという難しさがある。性成熟期女性では 16 mm 以上¹⁴⁾、閉経女性では 5mm 以上¹⁵⁾、閉経 5 年以上では 2~3mm 以上¹⁶⁾というのがこれまでの報告である。前述の平成 13 年度報告書では超音波断層法(経腔法)は死亡率減少効果は当然のこと、生存率比較の報告もないため、現段階で積極的に導入する十分な根拠はないと述べている。しかし侵襲性が少ないという点や細胞診実施不能例にも用いえる点など利点も多く、検診への導入が検討されている重

要なツールである点に変わりはない。

まとめ

現在の検診は生存率向上に寄与している可能性が示されており、また体癌罹患率の将来的な増加はほぼ間違いないことから、有効性評価に結びつく方法に変えて継続する取り組みが考えられている。

文 献

1. Byrne AJ. Endocyte endometrial smears in the cytodiagnosis of endometrial carcinoma. *Acta Cytol* 1990; 34: 373—381
2. Buratti E, Cefis F, Masserini M, Goisis F, Vergadoro F, Bolis G. The value of endometrial cytology in a high risk population. *Tumori* 1985; 71: 25—28
3. Bistoletti P, Hjerpe A, Mollerstrom G. Cytological diagnosis of endometrial cancer and preinvasive endometrial lesions. A comparison of the Endo-Pap sampler with fractional curettage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988; 67: 343—345
4. 矢嶋 聡, 佐藤信二, 益田勝児, 永井 宏, 森 俊彦. 老人保健法と検診. *癌の臨床* 1990; 36: 1128—1132
5. 厚生労働省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 財団法人日本公衆衛生協会 2001
6. 「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」の一部改正について. 平成 16 年 4 月 27 日, 厚生労働省ホームページ: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/04/s0427-2.html>
7. 大島 明, 黒石哲生, 田島和雄. *がん・統計白書—罹患/死亡/予後—2004*. 東京: 篠原出版新社
8. 野田起一郎, 柳川 洋, 栗原操寿, 杉本 修, 高見沢裕吉, 天神美夫, 奥平吉雄, 鈴木忠雄, 森塚威次郎, 佐藤秀生, 森脇昭介, 松沢真澄, 一戸喜兵衛, 笠松達弘, 矢嶋 聡, 石田礼蔵, 半藤 保, 西谷 巖, 倉野彰比古, 市川公穂, 蔵本博行, 永井正規, 井上芳樹. 子宮体がんの患者対照(case control) 研究—日本婦人における高危険因子の検討—. *癌の臨床* 1983; 29: 1733—1739
9. 上坊敏子, 金井督之, 蔵本博行. 子宮体癌の疫学. *日本臨床* 2004; 62: 243—247
10. Goldstein SR, Scheele WH, Rajagopalan SK, Wilkie JL, Walsh BW, Parsons AK. A 12-month comparative study of raloxifene, estrogen, and placebo on the postmenopausal endometrium. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 95—103
11. Okamura CN, Sato S, Tsuji I, Kuramoto H, Tsubono Y, Aoki D, Jobo T, Oomura M, Hisamichi S, Yajima A. Effectiveness of mass screening for endometrial cancer. *Acta Cytol* 2002; 46: 277—283
12. 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に関する研究」班 平成 11 年度報告 1999: 24—27
13. 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—386
14. 関谷隆夫, 丹羽邦明, 山口陽子, 中沢和美, 金倉洋一. 超音波検査による子宮体癌診断法の要点. *産婦人科の実践* 2002; 51: 921—937
15. Karlsson B, Granberg S, Hellberg P, Wirkland M. Comparative study of pathologic endometrial lesions in woman with postmenopausal bleeding. *J Ultrasound Med* 1994; 13: 757—762
16. 石原楷輔. 閉経期における性器出血と超音波超音波検査. *パワーアップ経腔超音波* 東京: メジカルビュー社, 1999: 73—82

Screening for Endometrial Cancer

Yukiharu TODO, Noriaki SAKURAGI

Department of Obstetrics and Gynecology, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo

Key words : Endometrial cancer · Screening · Pap smear

索引語 : 子宮体癌 · スクリーニング · パパニコロ染色

* * * * *