

記者懇談会

子宮体がんのトピックス -LBC内膜細胞診を中心に-

日本産婦人科医会常務理事
新百合ヶ丘総合病院 がんセンター
鈴木 光明

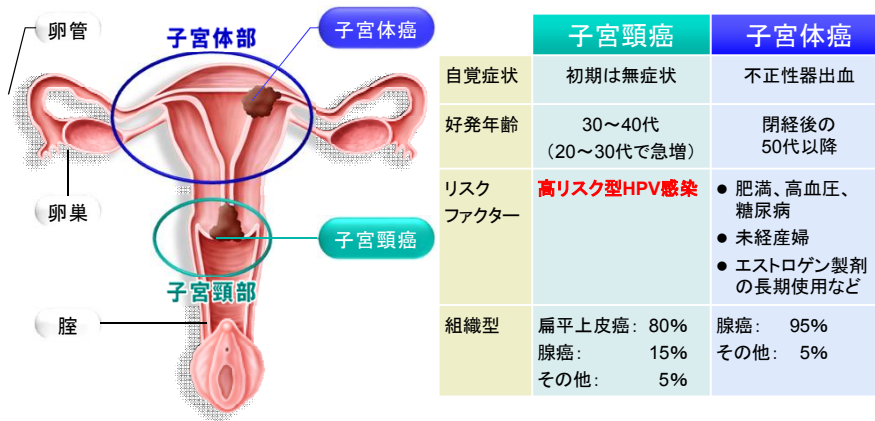


2015年9月9日

子宮体がんのトピックス

- # 子宮体がんの概要
- # 増え続ける子宮体がん
- # 不妊はハイリスク・発見の契機
- # 子宮体がん検診に向けて:内膜細胞診の精度

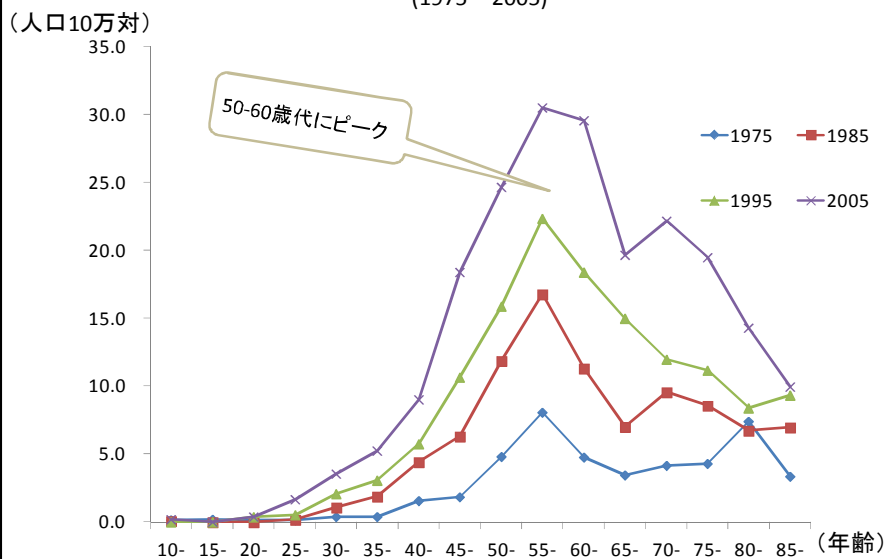
子宮頸がんとう宮体がん



病気がみえる vol.9 婦人科・乳腺外科 第2版:136-137より改変

子宮体癌の年齢階級別罹患率

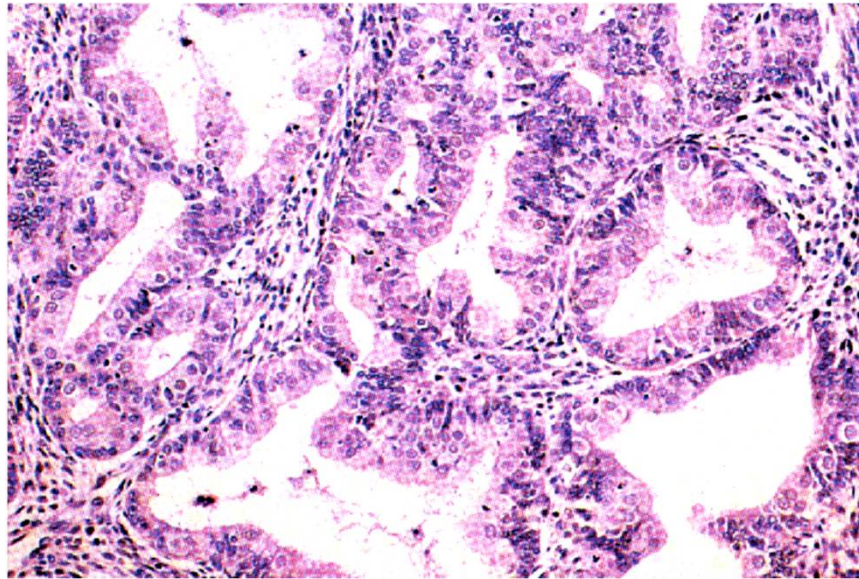
(1975~2005)



(国立がん研究センターがん対策情報センターホームページより作成)

組織型

90%が腺癌



子宮体癌罹患のリスクファクター

ホルモン関連

- 52歳以降の閉経 (2.4倍)
- 閉経後出血を繰り返す婦人 (4倍)
- Tamoxifen長期投与 (1.2~1.7倍)
- 卵胞ホルモンのみの投与 (4~15倍)

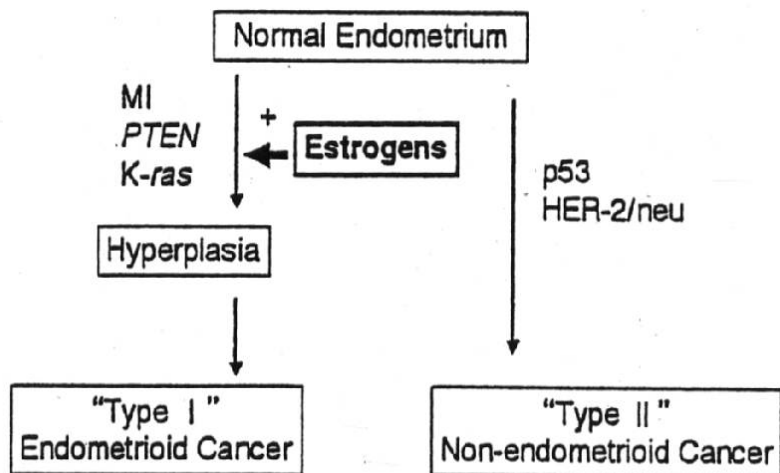
ライフスタイル関連

- 未産婦 (2倍)
- 肥満 (3~10倍)
- 糖尿病 (2.8倍)
- 高血圧 (1.5倍)

遺伝性

- Non-Polyposis Colon Cancer Syndrome (HNPCC) (10倍)

子宮体がんの分子発生 Endometrial Cancer Pathogenesis



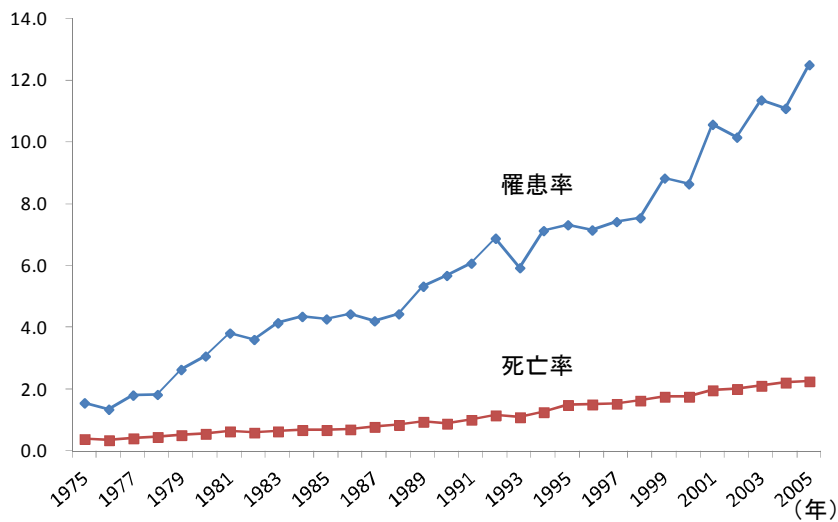
子宮体がんのトピックス

- # 子宮体がんの概要
- # 増え続ける子宮体がん
- # 不妊はハイリスク・発見の契機
- # 子宮体がん検診に向けて: 内膜細胞診の精度

子宮体癌の罹患率と死亡率の年次推移

(1975～2008)

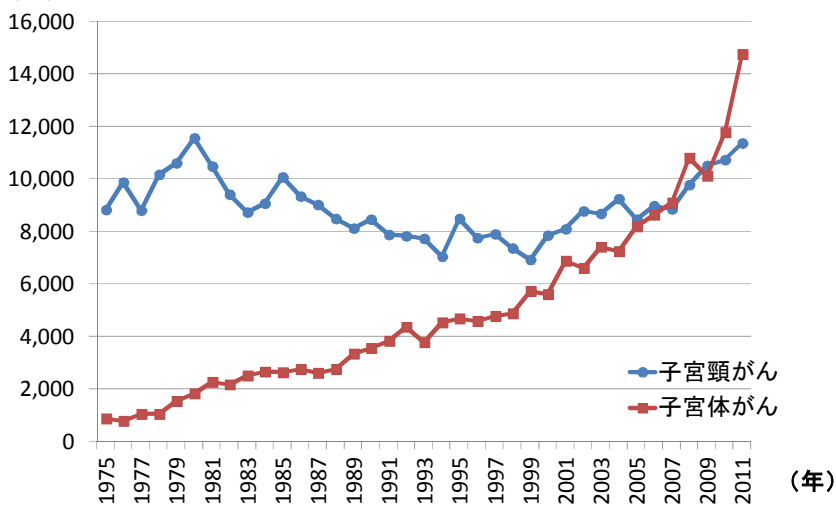
(人口10万対)



(国立がん研究センターがん対策情報センターホームページより作成)

子宮頸がん、子宮体がん(I～IV期)罹患数

(人)



子宮体がんのトピックス

- # 子宮体がんの概要
- # 増え続ける子宮体がん
- # 不妊はハイリスク・発見の契機
- # 子宮体がん検診に向けて: 内膜細胞診の精度

一般不妊検査から見つかった 子宮体癌症例の検討

藤原寛行、高野貴弘、高橋佳容子、高橋詳史、竹井裕二、
大和田倫孝、小川修一*、本山光博*、鈴木光明

自治医科大学産婦人科学教室
中央クリニック*

はじめに

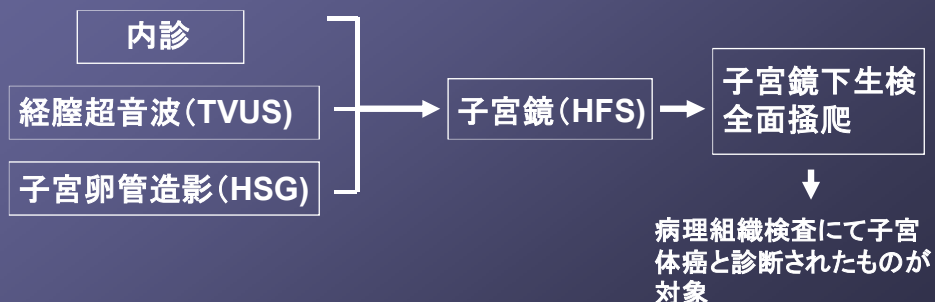
子宮卵管造影 (HSG)、経膈超音波検査、子宮鏡 (HFS)などの一般不妊検査は子宮内膜の性状を知りうる検査であり、不妊原因検索のためのルーチン検査である。

我々は、これらの検査を契機に子宮体癌の診断にいたり、諸検査が体癌発見に有用であった症例を数例経験した。

そこで、我々が経験した子宮体癌症例のうち、一不妊専門施設において一般不妊検査を契機に見つかった症例の検討を後方視的に行い、その臨床的特長および不妊検査の子宮体癌発見における意義を検討した。

方法

1997年から2006年までの10年間に、一不妊専門施設において一般不妊検査を契機に見つかった体癌(0期含む)症例の検討を後方視的に行った。



この期間中に施行した一般不妊検査症例数を母数に頻度も算出した。

不妊検査を契機とした子宮体癌診断のプロセス

| case | Y | P | 診断経緯 | 病理 | 病期 |
|------|----|---|-------------------------|---------|-----|
| 1 | 30 | 0 | エコー内膜高輝度→子宮鏡でポリープ→掻爬 | AEH | 0 |
| 2 | 34 | 0 | エコー内膜肥厚→子宮鏡で内膜不整→掻爬 | AEH | 0 |
| 3 | 33 | 0 | 子宮鏡で多発ポリープ→掻爬 | AEH | 0 |
| 4 | 33 | 0 | エコー内膜高輝度→HSG内膜不整→子宮鏡下生検 | EAC, G1 | I a |
| 5 | 31 | 0 | HSG内膜不整→子宮鏡で内膜不整→掻爬 | EAC, G1 | I a |
| 6 | 37 | 1 | HSG内膜不整→子宮鏡で内膜不整→掻爬 | EAC, G1 | I a |

AEH: atypical endometrial hyperplasia EAC: endometrioid adenocarcinoma

無症状で不妊検査から子宮体癌が見つかった1例

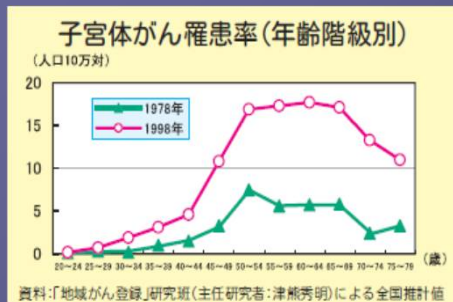


endometrioid adenocarcinoma, G1

6例が抽出された期間(10年間)に行われた不妊ルーチン検査数



若年子宮体癌頻度



2000年データ
人口10万人対
20-24 0.1
25-29 0.6
30-34 1.9
35-39 3.7

30-39歳で
0.0019%~0.0037%

Marugame et al. Jpn J Clin Oncol 2006;36(10)668-675

不妊検査から抽出された子宮体癌頻度
 $4/19,826=0.02\%$

同年代の頻度と比較し約5~10倍であった

Fujiwara H, Suzuki M et al. Hum Reprod 2009;24(5):1045-50

まとめ

1. 不妊専門施設の一般不妊検査から0.04% (AEH含めると0.06%)の頻度で子宮体がんが発見された。
2. この頻度は若年者(30~39歳)の子宮体がん罹患率の約5~10倍であった。不妊は子宮体がんのハイリスクであることが確認された。
3. 超音波、子宮卵管造影、子宮鏡、(生検)と続く一連の不妊検査が、無症状の若年子宮体がん患者を早期に発見する契機になることが示された。

子宮体がんのトピックス

- # 子宮体がんの概要
- # 増え続ける子宮体がん
- # 不妊はハイリスク・発見の契機
- # 子宮体がん検診に向けて: 内膜細胞診の精度

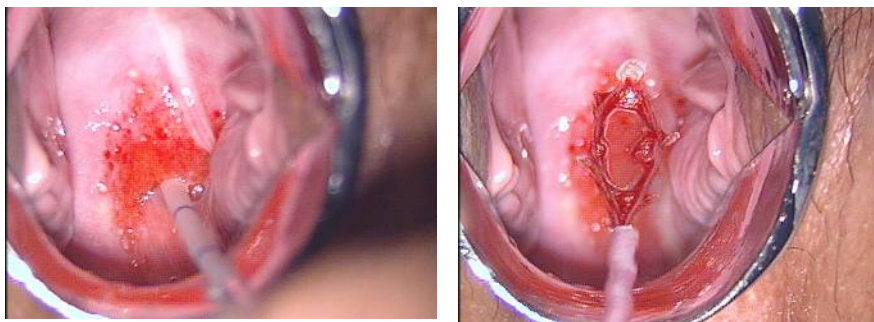
わが国のがん検診

- がん予防については、わが国では1950年代後半からがん検診が始められ、予防対策の中心を担ってきた。
- 1982年から実施された老人保健法に基づく医療等以外の保健事業(以下、「老人保健事業」という。)によって全国的に体制の整備がなされ、住民に身近な「市町村で実施されるがん検診」が定着してきた。
- 老人保健事業に基づき市町村で実施されているがん検診については、1982年から子宮頸部がん検診が実施され、1987年からは子宮体部がん検診が実施されている。

検診方法

子宮内膜細胞診による子宮体がん検診

腔部の洗浄、消毒後に採取用器具を挿入



CQ210.

子宮内膜細胞診の適切な採取法と検診対象は？

Answer

1. 子宮内膜の細胞採取は擦過法または吸引法で行う。(B)
2. 50歳以上もしくは閉経後で不正性器出血のある女性、あるいはリスク因子のある女性を対象に選択的に施行する。(C)

産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2014

解説(産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2014) - 抜粋 -

わが国の子宮体癌のスクリーニングは、体癌の高危険群、すなわち最近6か月以内に不正性器出血、月経異常および褐色帯下のいずれかの症状を有していたことが判明した女性を対象に行われており、本来の検診とは趣を異にしている。

年齢を考慮せず無症状女性にあまねく検診をすることは有効性が確認できていないことおよび費用対効果の点から容認されない。一方、米国での無症状女性を対象としたスクリーニングの報告によると、50歳以上の女性においては子宮体癌の発見率が高く、この年齢では潜在的な有病率が高いことから、少なくとも1度は検診を受けるべきであるとしている。

子宮体癌の高リスク因子(未婚、不妊、閉経後、初婚・初妊年齢が高い、妊娠・出産数が少ない、30歳以降の月経不規則、エストロゲン服用歴、糖尿病の既往、高血圧の既往、肥満、など)のある女性を対象に、医師の裁量のもとで施行する。

解説(産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2014) - 抜粋 -

わが国の子宮体がん検診は、内膜細胞診を用いて施行されてきた。検出感度(陽性+偽陽性)は90%を超えるとされ、特異度は84~100%と報告されている。しなしながら報告によっては正診率70~80%のものもあり、その精度を過信してはならない。

内膜細胞診を用いた体癌検診は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という評価にとどまっている。内膜細胞診は世界的な評価は得られていないのが現状であり、内膜組織生検に代わるものではないことを意識して施行することが重要である。

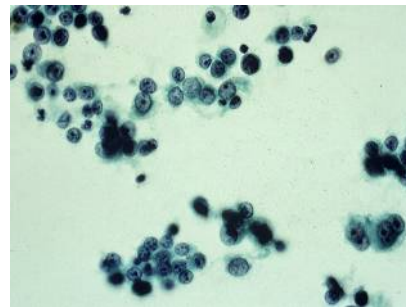
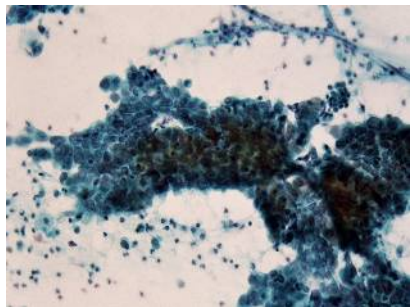
内膜細胞診によって発見された子宮体癌(検診発見体癌)は、一般外来発見体癌に比べてI期癌が多く、生存率も良好であるとの報告がある。

細胞異型に乏しい高分化型類内膜腺癌の細胞診断では構造異型の所見の評価が要求され、偽陽性例では内膜増殖症を含めた腫瘍性病変の検出率が50%と必ずしも良好ではないなどの課題も指摘されている。

子宮内膜細胞診

子宮体がんのスクリーニングには有用だが・・・

- 正診率は頸部細胞診に比べて高くない
- 症状を伴うことがある(軽微な痛み、出血etc)
- 未産婦や帝王切開による分娩のみの経験を持つ閉経女性に対しては、子宮口閉鎖などにより実施が困難な場合がある。



子宮内膜細胞診の精度

高橋詳史¹、藤原寛行¹、高野政志²、中村和人³、金田佳史⁴、坂本尚徳⁵、平川隆史⁶、大和田倫孝⁷、花岡立也⁸、鈴木光明¹

- 1)自治医科大学 産科婦人科 2)防衛医科大学校 産科婦人科
3)群馬大学 医学部 産科婦人科 4)埼玉メディカルセンター 産婦人科
5)獨協医科大学 産科婦人科 6)群馬県立がんセンター 婦人科
7)国際医療福祉大学病院 産婦人科
8)埼玉医科大学国際医療センター 婦人科腫瘍科

背景

子宮内膜細胞診は子宮体がんのスクリーニング法として確立されているが、その精度についてはいまだ定まった評価が得られていない。

子宮体癌における内膜細胞診の感度：疑陽性～陽性と判定された率

| 報告者 / 年 | 症例数 | 感度 |
|---------------------|------|-------|
| 上坊ら / 2008年 | 841例 | 95.7% |
| 中山ら / 1999年 | 408例 | 91.4% |
| Bistolettiら / 1988年 | 42例 | 97.0% |
| Bryne AJ / 1990年 | 13例 | 92.0% |

方法

期間：2001年1月～2010年12月までの10年間

施設：地方臨床試験グループで後方視的試験 (GOTIC 007) に参加した、当院を含む8施設

対象：術前に子宮内膜細胞診を施行し、その後手術により組織学的に確認した子宮体がん(疾患群)

+

同期間内に子宮筋腫や子宮腺筋症などで子宮全摘を行い、組織学的に内膜異常のないことが確認された症例(対照群)

※sampling errorなどの不適正検体は除外した。

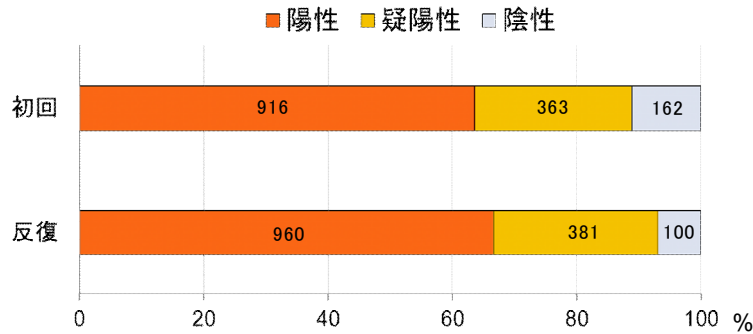
感度・特異度

感度：疾患を持つ人がその検査でどれくらい陽性となるか ($a/a+b$)

特異度：疾患を持たない人がその検査でどれくらい陰性となるか ($d/c+d$)

| | 検査陽性 (疑陽性or陽性) | 検査陰性 |
|------------|-------------------|---------|
| 疾患あり(子宮体癌) | a (真陽性) | b (偽陰性) |
| 疾患なし | c (偽陽性) | d (真陰性) |

細胞診結果(感度sensitivity)



| | 陽性 | 疑陽性 | 陰性 | 感度 |
|-------|-------|-------|-------|--------|
| 初回細胞診 | 63.6% | 25.2% | 11.2% | 88.8% |
| 反復細胞診 | 66.6% | 26.5% | 6.9% | 93.1%* |

*p<0.001

Fujiwara H, Suzuki M, et al. *Oncology* 88: 86-94, 2015.

対照群の細胞診結果: 特異度(specificity)

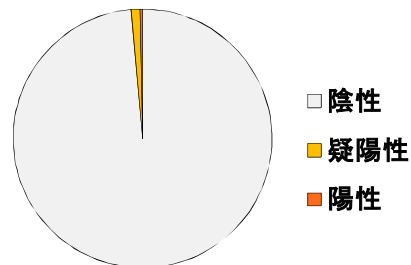
子宮筋腫・子宮腺筋症 1361例

陰性1341例(98.5%)

疑陽性15例(1.1%)

陽性5例(0.4%)

特異度 98.5%



結果のまとめ

- 1) 細胞診の感度は88.8%、特異度は98.5%
- 2) 反復による最終細胞診の感度は93.1%
- 3) 進行期、組織型、分化度、採取器具別の感度に差はなし
- 4) 陽性率は、進行症例、非類内膜腺癌、低分化腺癌で高い

子宮体がん検診-内膜細胞診-の問題点

- ✓有効性評価(死亡率減少効果)は確認されていない
⇒対策型検診には入れられない
- ✓精度:感度(陽性+疑陽性) 88.8%
特異度(陰性) 98.5%
多施設共同後方視的研究 Oncology 2015;88:86-94
⇒疑陽性(25.2%)が多く、診断基準・標本の標準化が不十分
- ✓ガイドラインがない
cf.細胞診ガイドライン(日本臨床細胞学会編2015)
EBM不十分、評価委員会・パブリックコメントなし
⇒真のガイドラインの作成が必要

LBC(液状化)内膜細胞診の多施設共同試験の結果に期待!