

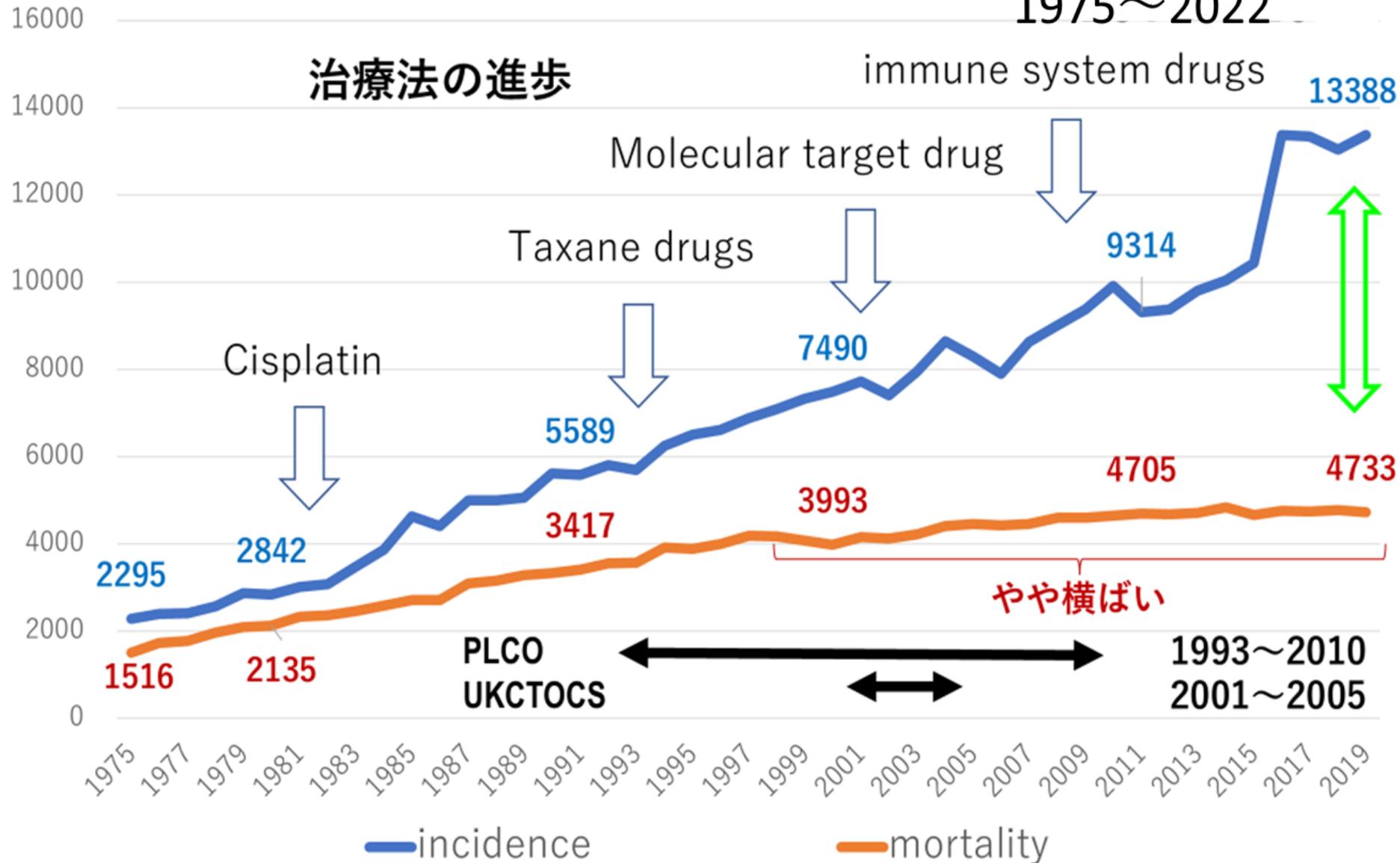
経腔超音波検査併用婦人科がん検診
(増加している卵巣がんを見すえて)

北海道対がん協会

藤田 博正

Ovarian cancer incidence and mortality

1975~2022



卵巣がん発生数

治療法の進歩

がん死亡数

欧米の大規模
スクリーニングテスト

婦人科がんの発生数・死亡数および5年生存率

	発生数 死亡数	5年 相対 生存率	Stage別割合				
			I期	II期	III期	IV期	Neoadjuvant chemotherapy Or Unknown
卵巣がん	12,738 5,154	60.0%	43.6%	8.2%	20.8%	6.7%	20.6%
子宮頸がん	10,353 2,949	76.5%	53.7%	24.8%	10.9%	10.6%	
子宮体がん	17,779 2,862	81.3%	72.8%	6.1%	13.3%	7.8%	-

卵巣がんの進展度別5年生存率と10年生存率

5年相対生存率

	相対生存率	標準誤差
限局（Ⅰ期相当）	92.5	0.8
領域（Ⅱ期相当）	59.3	0.9
遠隔（Ⅲ,Ⅳ期相当）	23.9	1.3

10年相対生存率

	相対生存率	95%信頼区間
限局（Ⅰ期相当）	85.5	(82.7 – 88.0)
領域（Ⅱ期相当）	29.4	(26.7 – 32.3)
遠隔（Ⅲ,Ⅳ期相当）	11.6	(9.0 – 14.4)

限局（Ⅰ期相当）
の発見が
生存に寄与できる。

どうすれば
Ⅰ期発見が可能か。

Cancer Information Services, National Cancer Center, Japan 2022

悪性群(8,004) : **Ⅰ期 41.4%、Ⅱ期 8.0%、Ⅲ期 20.8%、Ⅳ期 7.5%、Neoadjuvant 22.3%**

Acta obstetrica et Gynaecologica Japonica vol 74 2022

いささか苦しい答弁？ ごめんなさい！

日本産婦人科医がん部会の答弁

鈴木先生の総合検診に対する質問と答え

Q：卵巣がん検診はエビデンスがないということだったが
医会の勧める婦人科検診に超音波を導入するのか？

A：過去の検討では、超音波検査導入により卵巣がん発見の有意な上昇、また死亡率減少という明確なエビデンスはありません。しかし近年の超音波機器の性能向上、また卵巣がんの頻度の上昇を考慮すると、超音波導入によって卵巣がんの発見、特に早期がんの発見率を上げられるのではないかと考えています。医会では婦人科検診の場での経膈超音波検査の有用性を検証すべく、パイロットスタディを企画、スタートしています。

卵巣がん検診無効の論文

Sandra S Buys, Edward Partridge, Amanda Black, Christine C Johnson, Lois Lamerato, et al.

Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. (1993 ~2001)

[JAMA. 2011 Jun 8;305\(22\):2295-303](#)

Usha Menon, Aleksandra Gentry-Maharaj, Matthew Burnell, et al.

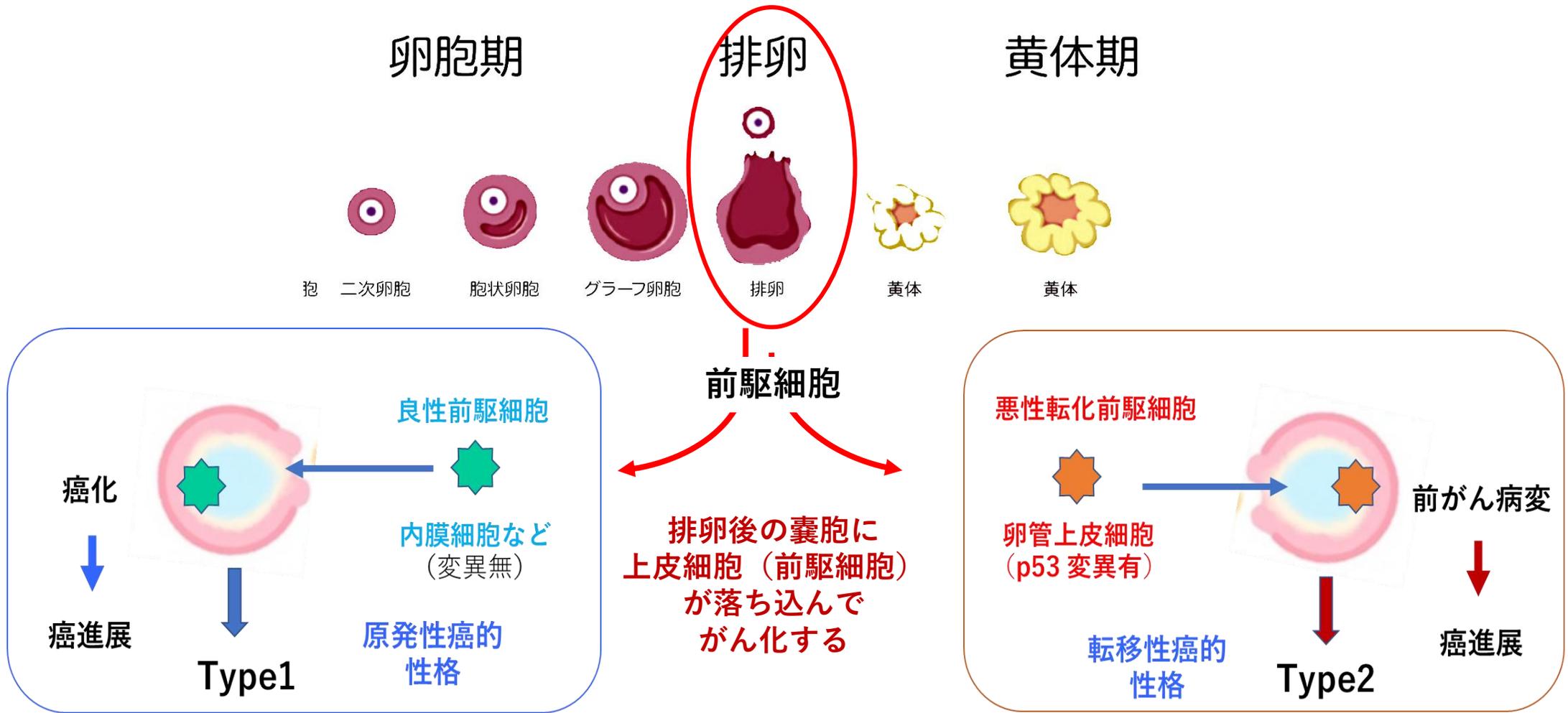
Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening): a randomized controlled trial. (UKCTOCS) (2001 ~ 2005)

[The Lancet. 2009 Apr;10\(4\):327-40.](#)

20～30年前の論文

当時の卵巣がんの5年生存率は米国では29%～40%(2001～2003)、欧州では36% (1995～2002)

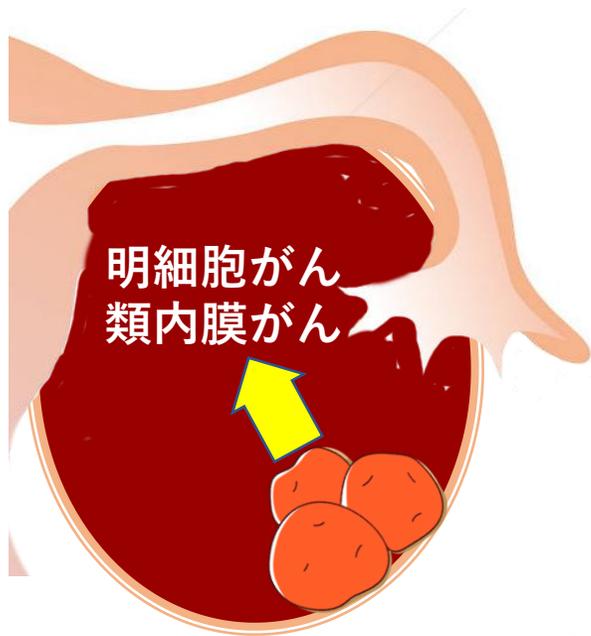
最も有力な説 卵巣がんの成り立ち(発生の仕組み) その1



卵巣がんの原因は排卵にある (ピルを長期服用で減少、多妊娠多出産で減少)
卵巣がんの始まる年代は排卵のある時期 (30~40歳代)

卵巣がんの成り立ち(発生の仕組み) その2

Type I



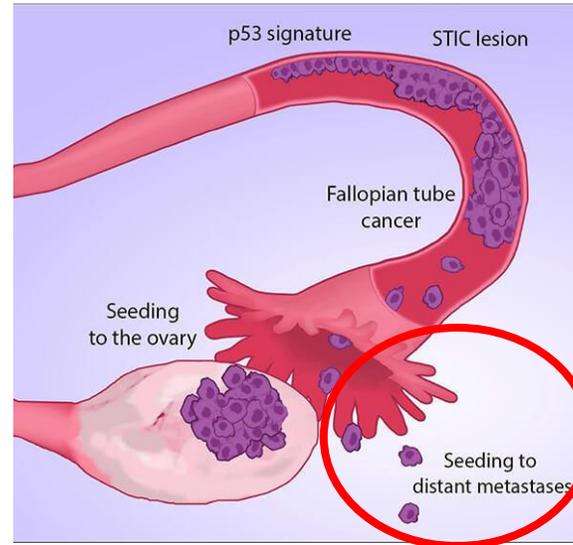
Chocolate cystなど

前駆細胞
(良性細胞)
子宮内膜細胞
漿液性腺腫など

嚢胞内で2次的に癌化
(嚢胞内で原発的要素)

明細胞がん
類内膜がん
低異型度漿液性腺癌など

Type II



Carolyn Hruban. NIH
2017.11.15

前駆細胞 (悪性細胞)
卵管漿液性卵管上皮内癌 (STIC)
(近接臓器からの転移性がん?)

悪性転化細胞が腹腔内に播種され
一部が卵巣の排卵後嚢胞に入る

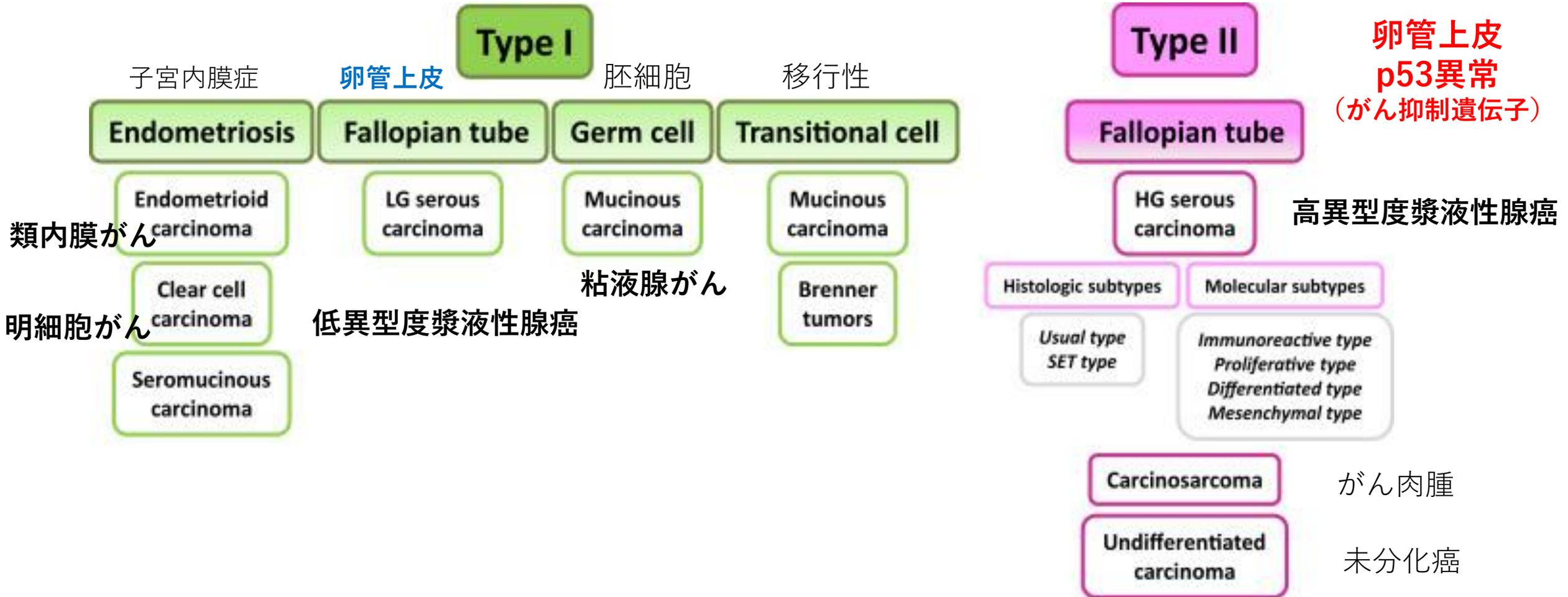
がん進展

高異型度漿液性腺癌 (HGSC)

- ・腫瘍が確認された時点で広範囲に播種されている可能性がある。
- ・すなわち、Stage II, IIIの可能性もあり。

carcinogenesis in tumor classification

発がん機構



Characteristics of two types of ovarian carcinoma.

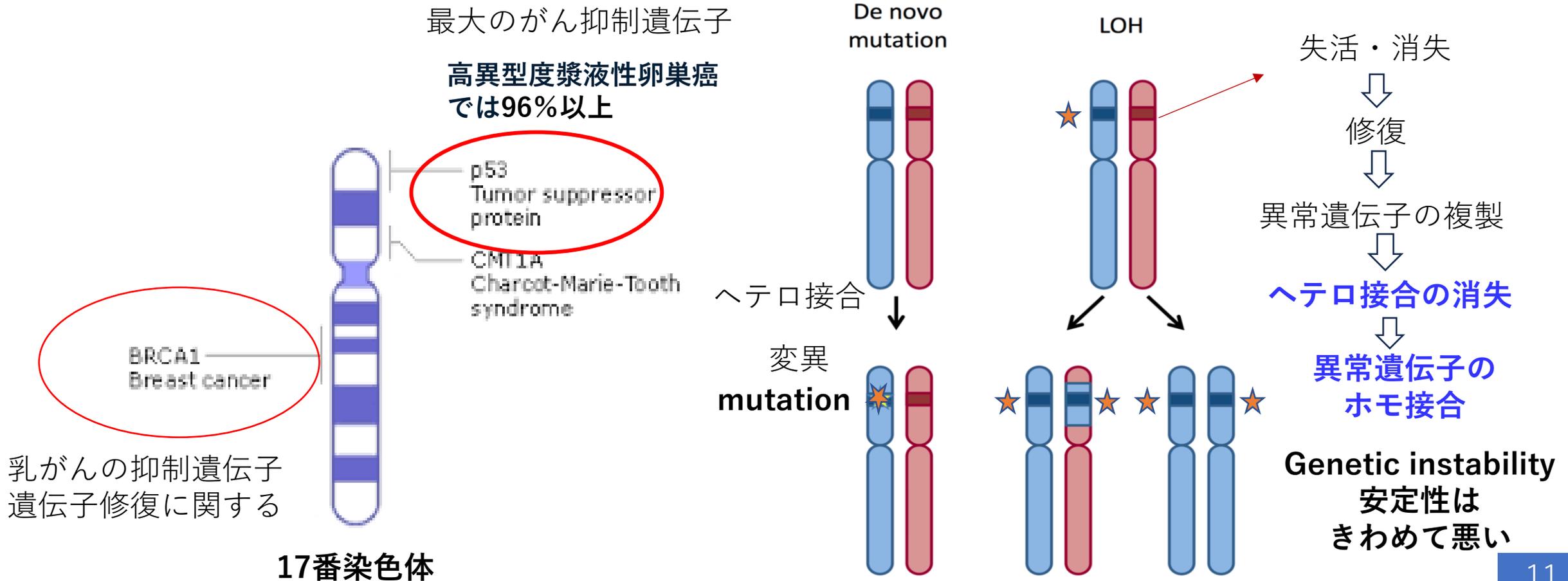
	Type I	Type II
Behavior	Indolent	Aggressive)
Genetic instability	Not very unstable	Very unstable
TP 53 mutation	Low	High (97%)
BRCA1/2 mutation	Low	High (15~30%)
Precursor	Benign cyst	Tubal dysplasia
Discover a precursor	Easy	Difficult
Incidence	Asia > Europe, USA	Europe, USA > Asia
Histological subtype	Low grade serous Ca	High grade serous Ca
	Clear cell Ca	
	Mucinous Ca	
	Endometrioid Ca	

Masafumi Koshiyama et al. Subtypes of Ovarian Cancer and Ovarian Cancer Screening. 2017

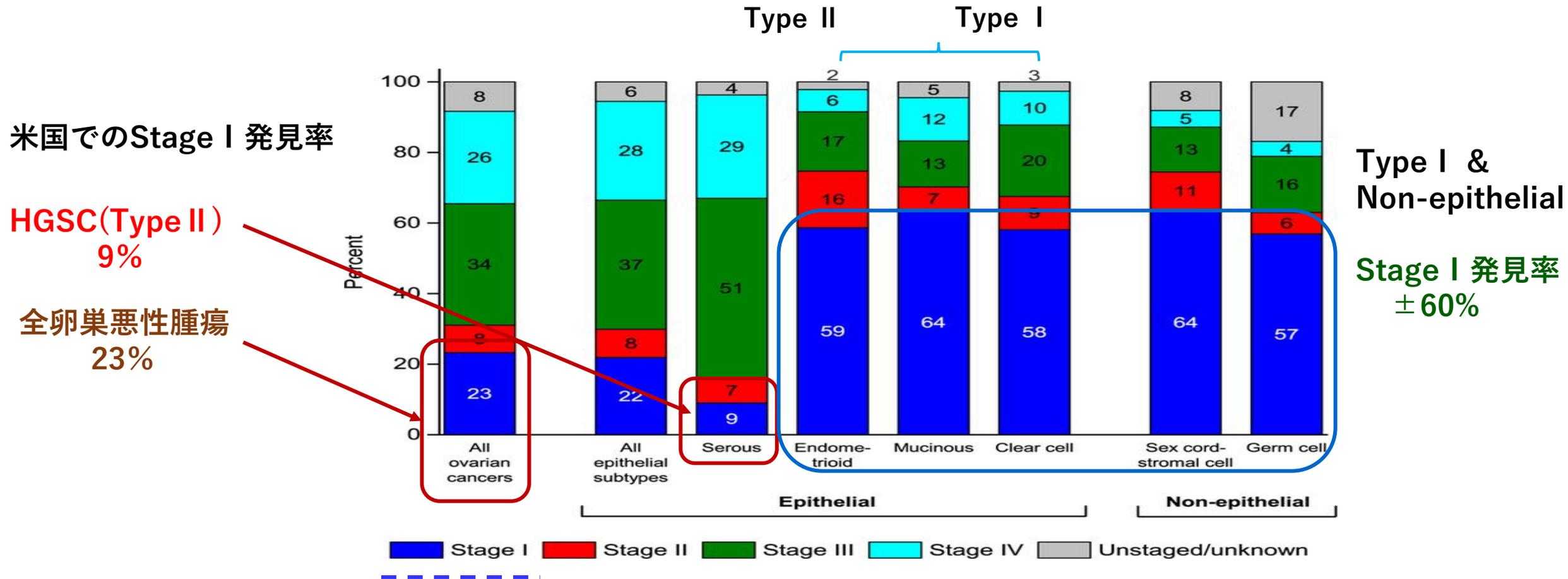
滋賀県立大学：人間看護学科 教授

Incidence of **loss of heterozygosity** at **p53 and BRCA1 loci** in serous surface carcinoma

M M Quezado, C A Moskaluk, B Bryant, S E Mills, M J Merino Hum Pathol.1999 Feb;30(2):203-7



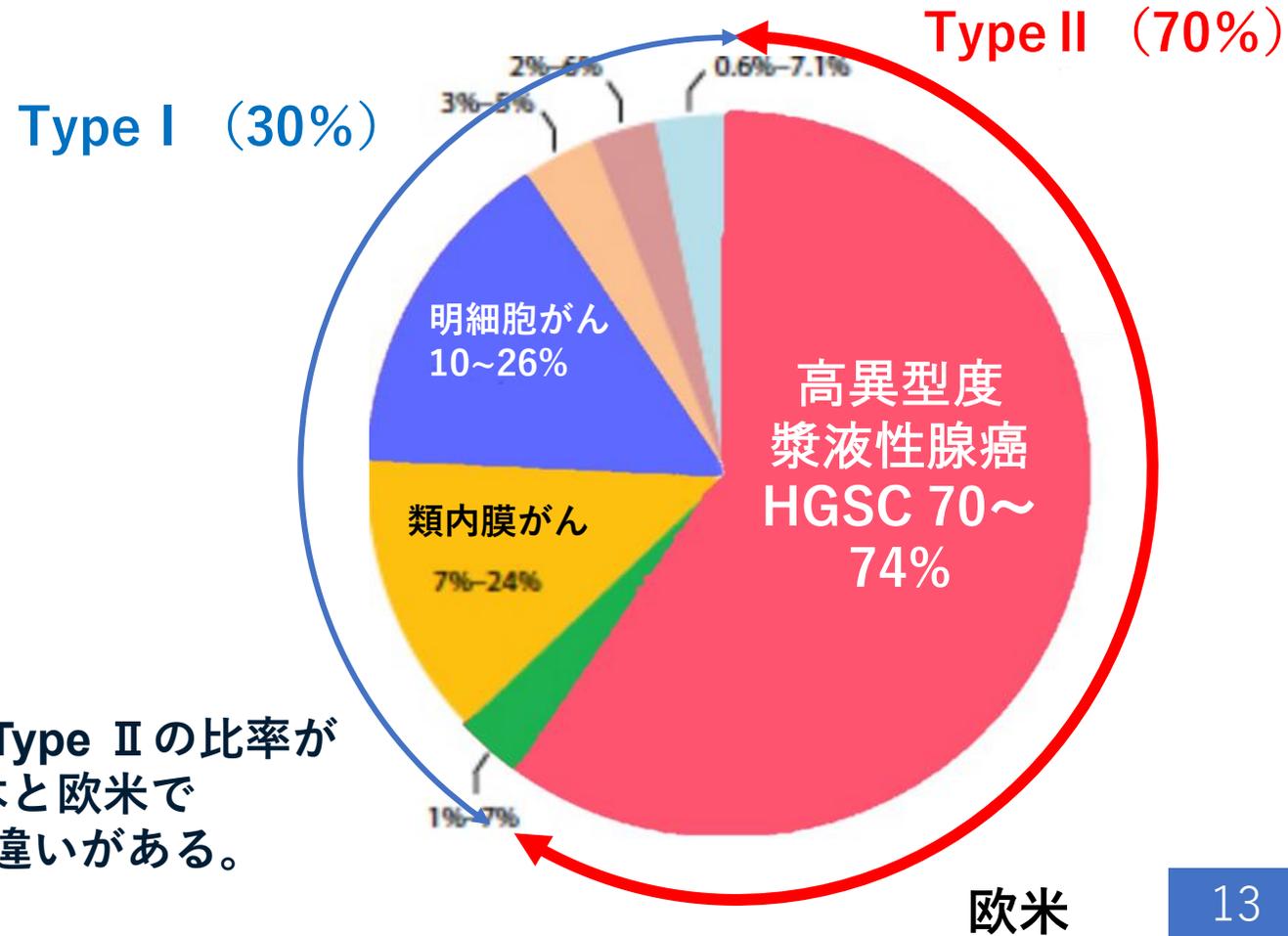
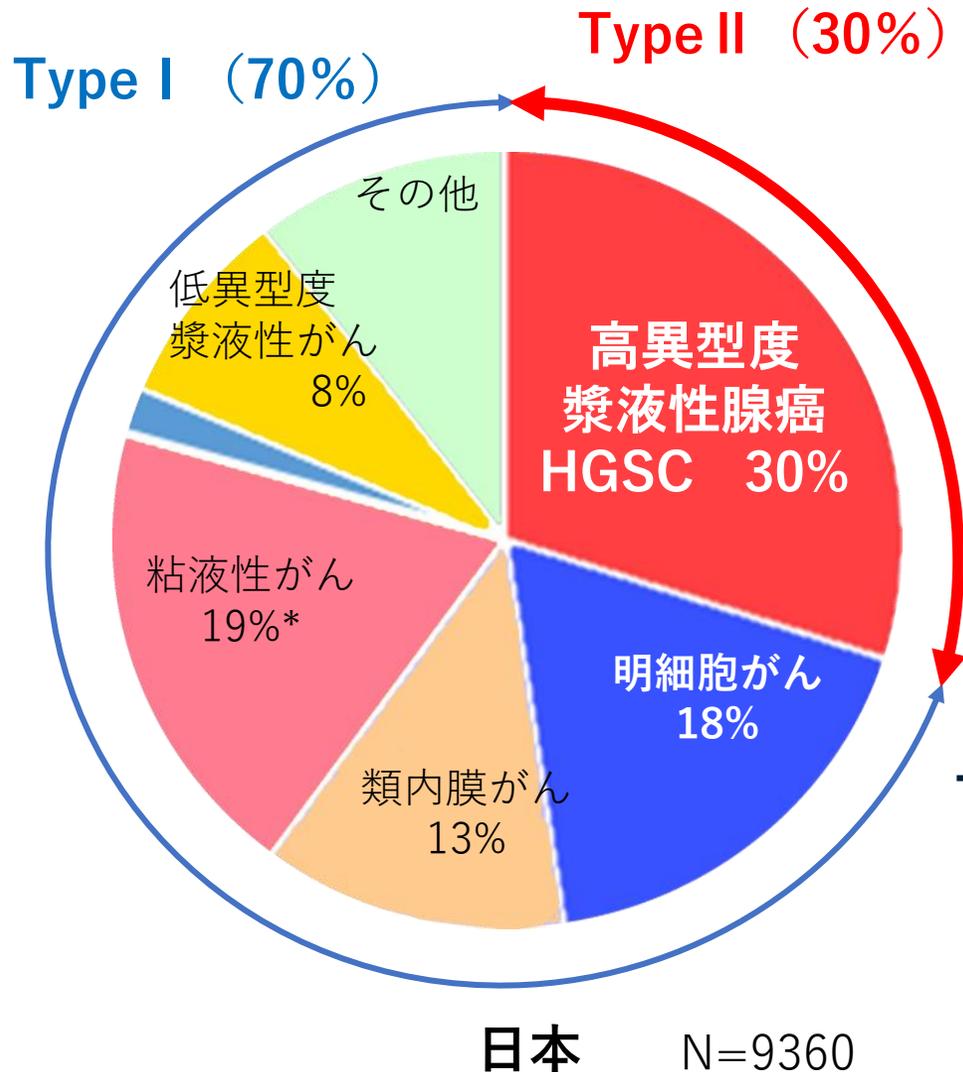
組織学別の卵巣がんのステージ分布日米比較



高異型度漿液性腺癌 (HGSC) : I期 11.4%、II期 8.2%、III期 35.4%、IV期 11.2%、Neoadjuvant 33.2%、Unknown 0.3%

全卵巣悪性群(8,004) : I期 41.4%、II期 8.0%、III期 20.8%、IV期 7.5%、Neoadjuvant 22.3%

日本と欧米の卵巣がんの違い



Type I と Type II の比率が
日本と欧米で
大きな違いがある。

SOURCE: Gilks et al., 2008; Seidman et al., 2003, 2004 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2016. Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/21841>.

子宮頸がん検診に併用経腔超音波検査を実施

対象

2014～2022年の9年間に子宮頸がん検診を受けた人数は**537,361人**（リピート率：70%）、併用経腔超音波検査を受けた人数は**483,269人**（施行率は89.9%）である。

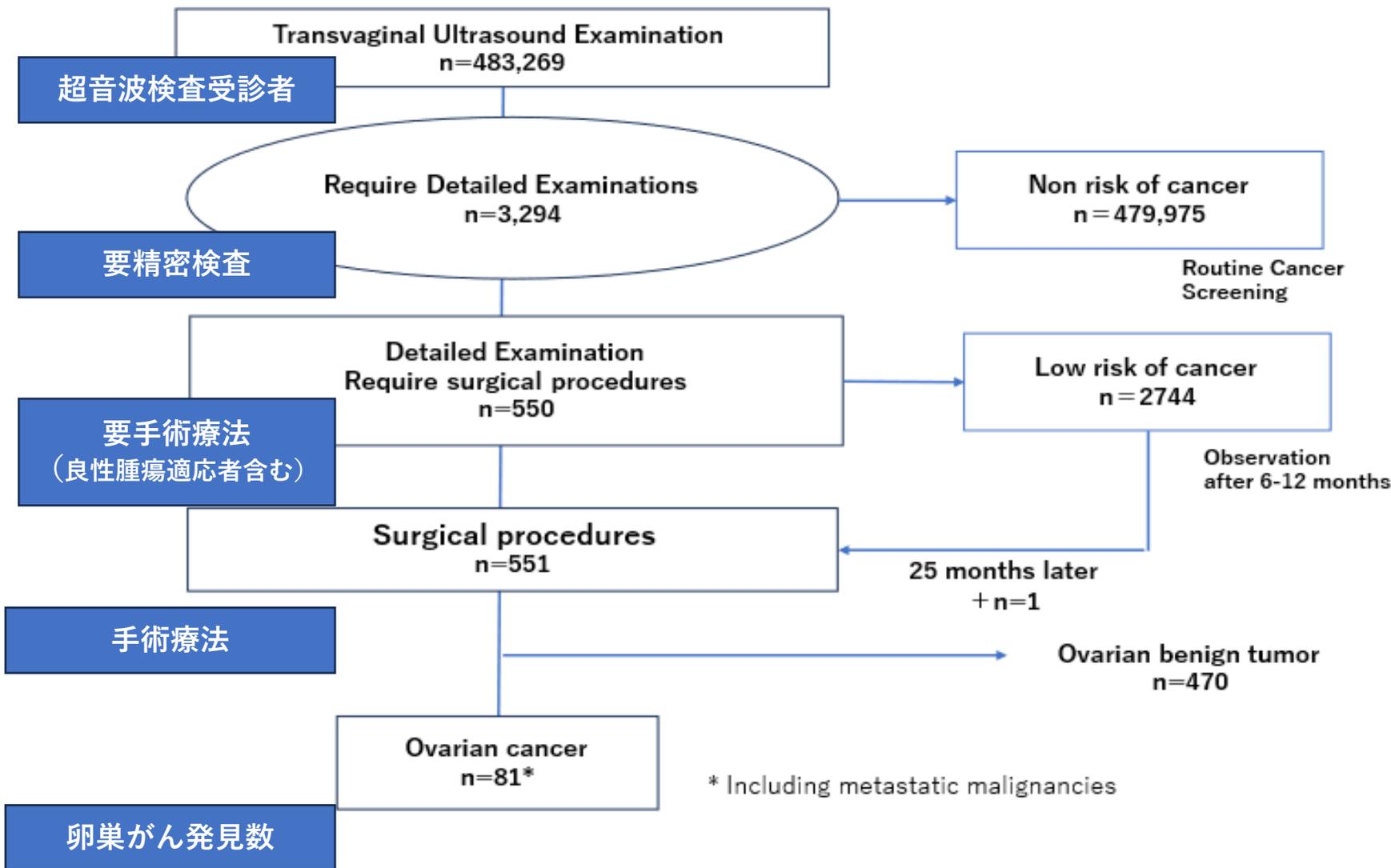
経腔超音波検査でのabnormal findingの基準

- ・長径3cm以上の卵巣腫大（閉経後婦人では2cm以上）、
- ・ the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA)のリスク分類システムを加味して判定すなわち固形部分を含むタイプ3以上を高リスク群と判定し精密検査対象とした。

卵巣悪性腫瘍（含むborderline)発見数

- ・ **9年間で81症例**（平均60.8歳、転移性2例、記載漏れ2例を含む）が発見された。
- ・ **本研究の対象は77症例とした**（転移性、記載漏れを除く）。

Flow chart for ovarian cancer examination by transvaginal ultrasound



要精検率は0.68%
(3294/483269)

参考

子宮頸がん検診 ; 2~2.4%
大腸がん検診 ; 5~10%
乳がん検診 ; 5~6%

陽性反応適中率 (がん的中率)
2.36%(81/3294)

参考

子宮頸がん検診 ; 1.20%
大腸がん検診 ; 2.80%
乳がん検診 ; 4.15%

Histopathologic classification of malignant ovarian tumors in the 2014 WHO classification

Histopathologic Classification (WHO)	Numbers (%)	
Epithelial Malignant Tumors (上皮性悪性腫瘍 = がん)	71	(92.2)
Type I	55	(71.4)
Low Grade Serous Carcinoma(低異型度漿液性腺癌)	10	(13.0)
Endometrioid Carcinoma(類内膜がん)	9	(11.7)
Mucinous Carcinoma(粘液性がん)	12	(15.6)
Clear Cell Carcinoma(明細胞がん)	23	(29.8)
Mixed Carcinoma(混合がん)	1	(1.3)
Type II	16	(20.8)
High Grade Serous Carcinoma (高異型度漿液性腺癌)	15	(19.5)
Undifferentiated Carcinoma (未分化がん)	1	(1.3)
Non-Epithelial Malignant Tumors (非上皮性悪性腫瘍)	6	(7.8)
Adult Granulosa Cell Tumor(成人型顆粒膜細胞腫瘍)	5	(6.5)
Immature Teratoma (未熟奇形種)	1	(1.3)
Total	77	77

日本人は70%
欧米人は30%

日本人は30%
欧米人は70%

Detection rates of ovarian malignant tumors by clinical stage and by Type according to the SEER Stages (FIGO-compatible)

SEER Stage* (Summary Stage)	Clinical Stage (FIGO)	All ovarian cancers (n=77)	Epithelial Type		non-Epithelial Type
			Type I (n=55)	Type II (n=16)	Other types (n=6)
Localized stage	(stage I)	63 (81.8%)	48 (87.3%)	9 (56.3%)	6 (100%)
Regional stage	(stage II)	2 (2.6%)	1 (1.8%)	1 (6.3%)	0
Distant stage	(stage III, IV)	12 (16.3%)	6 (11.0%)	6 (37.5%)	0

SEER Stage ; 病変の広がりに関する最も正確な臨床的および病理学的記録を組み合わせたもの。予後判定に使用

参考 ; 10年生存率 : 限局 : 85.5%, 領域 ; 29.4%, 遠隔 ; 11.6%

2000年初頭から現代へ

Usha Menon, Aleksandra Gentry-Maharaj, Matthew Burnell. et al.

Ovarian cancer population screening and mortality after long term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening): a randomized controlled trial.

対称期間；2001 and 2005

The Lancet Oncol 2009 Apr;10(4):327-40.

- ・ステージIIIまたはIVの疾患発生率の減少は、救命率に繋がるほどのものではなく、死亡率に有意な減少が見られなかった
- ・一般集団を対象としたスクリーニングは推奨できません。

当時の卵巣がん全体の5年生存率米国で29%~40%(2001~2003)
欧州で36% (1995~2002)

卵巣がん発生機構が判っていない（同一疾患として扱う）
治療法が確立していない（現在HGSCは1stでも術後化学療法）
遺伝子関連も不明（分子標的薬などない）
超音波機器（経膈）は創成期

Usha Menon, Aleksandra Gentry-Maharaj, Matthew Burnell. et al.

Tumour stage, treatment, and survival of women with **high-grade serous tubo-ovarian cancer** in UKCTOCS: an exploratory analysis of a randomised controlled trial.

2001 and 2005 の再検討

The Lancet Oncol 2023 Sep;24(9):1018-1028.

手術可能例

- ・スクリーニング群では、非実施群と比較して、**進行期患者数が少ない。**
- ・初回手術を受けた患者数が多く、**腫瘍減量手術後に残存病変がゼロとなった患者数が多い**（比較的早期がんが多い）。**減量手術可能例**
- ・**手術と化学療法の両方**を含む治療を受けた患者数が多かった。
- ・**高異型度漿液性癌の女性は、スクリーニング群は非実施群より生存期間が長く、18年時点での生存率の絶対差は6.9%**（95% 信頼区間 0.4-13.0、 $p=0.042$ ）で、（21% [95%信頼区間 15.6-26.2] vs 14% [95%信頼区間 10.5-17.4]）であった。

卵巣がん治療にかかる費用

初期治療 手術と化学療法（抗がん剤治療）を組み合わせた治療が基本 完全緩解を目指す治療

- ・ **手術:**

- ・ 開腹手術: 100万円～150万円程度
- ・ 腹腔鏡下手術: 130万円～180万円程度

- ・ **抗がん剤治療:** （半年から1年間必要）

- ・ 月額: 約30万円～

維持治療

抗がん剤治療が中心

- ・ **維持治療**にかかる費用は**平均で30万円/月**（微小管阻害薬と白金製剤を使う治療が基本）

- ・ 進行期がんの場合には分子標的薬（ベバシズマブ、保険適用で**約60万円/月**）

- ・ BRCA1遺伝子あるいはBRCA2遺伝子に変異分子標的薬のオラパリブ（**約30万円/月**）

- ・ **再発・再燃・残存が認められる場合の治療**

- ・ 抗がん剤の種類を変更し**二次化学療法、三次化学療法**を行なう。

- ・ 最近では従来の抗がん剤に加え、分子標的薬剤、**免疫チェックポイント阻害剤（治験段階）**を併用（オプジーボの薬価は仮に**1年間使用した場合、約1090万円**）

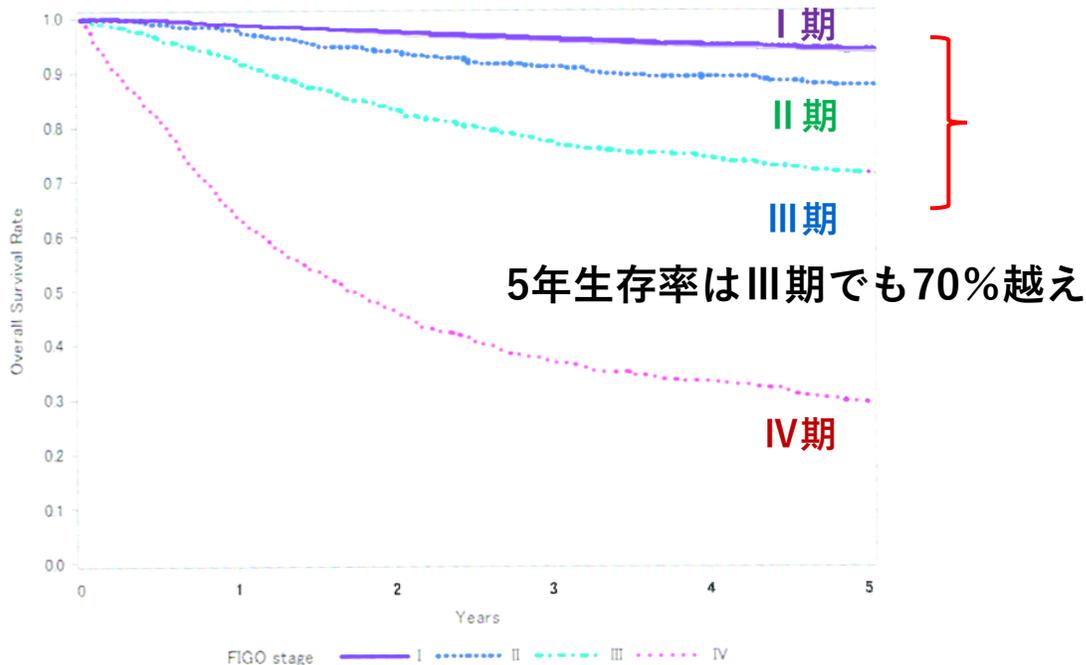
入院費、検査費用、その他処置費用も別途かかる

まとめ

1. 卵巣がんは増加の著しいがん腫である。
2. 大多数の卵巣がん発生は卵巣表面の**排卵後陥入嚢胞に前駆細胞の落ち込み**から始まる（排卵停止でがんは減る）。
3. 卵巣がんは発生の違いで大きく2種類に分けられる。
Type 1 は良性の前駆細胞が**陥入嚢胞内に侵入後**、2次的あるいは続発して発生する（**卵巣原発要素**をもつがん）。
Type 2 は悪性転化（p53 異常など）を起こした卵管上皮細胞が前駆細胞で、陥入嚢胞に侵入後、
さらに進展する（**隣接臓器からの転移性の性格**を持つがん）。
4. 発生頻度は日本では**Type 1 が70%**と多く、欧米は**Type 2 が70%**である。
5. Type 1 は**定期的な経膈超音波検査**でStage 1（87%）の早期発見が可能であり、死亡率低下に貢献できる。
6. Type 2は何もせずにいるとStage 1での発見率は10%程度（欧米、本邦共に）である。
7. 英国での卵巣がんスクリーニングトライアルで、再検討の結果でType 2の延命効果が認められた。
8. 本試験でも**定期的な経膈超音波検査**はStage 1の発見率(56.3%)を上昇させ、長期延命効果が期待される。
9. Stage 1の発見は大幅な医療費削減につながる。

欧米で子宮体癌のスクリーニング検査が存在しない理由

Figure 1.
Kaplan-Meier Estimated Overall Survival Curves of Corpus Cancer Patients by FIGO Stage, Treatment Started in 2015



- ある程度進行していても生存率は良い。
(明らかな不正出血でも間に合う)
- Echoによるスクリーニングで死亡率に明確に差が出ない。
- スクリーニングは偽陽性が多く見つける。(多くは良性)
- 偽陽性は日本では**内膜細胞診**だが、欧米はいきなり**組織診**(子宮内膜搔爬)である。侵襲が大きすぎる。
- 内膜細胞診が可能なのは日本だけ。(欧米は出来ない)

死亡者数の半数はSerous Carcinoma (漿液性腺癌)
(Incidence rate : 5~10%)

Acta obstetrica et Gynaecologica Japonica vol 74 2022

問題点 漿液性腺癌をどう見つけるか (エコー?)。

北海道対がん協会（札幌、旭川、釧路センター）の取り決め

子宮頸がん受診者に積極的に超音波検査を行う

子宮体がん検診（経腔超音波断層法含む）

厚労省の指針

1. 20～30歳代 : 原則実施しない
2. 40歳以上 : 月経不規則、不正出血、月経過多・過長
3. 閉経後 : **不正出血、褐色帯下**

* 「がん検診の指針」では子宮体がん検診はハイリスクの人に対してのみ行ってもよい

4. **Echo 所見** : **子宮内膜肥厚（5mm以上）、子宮内膜ポリープ、子宮溜水腫・溜膿腫**
5. **乳がん既往** : **SERM（selective estrogen receptor modulator）使用中**

特に50歳以上の受診者に対し、エコー検査を推奨しています。

1～5の条件にあてはまる受診者には内膜細胞診

Uterine Corpus Carcinoma and Clinical Stage

2013~2022

	Endometrioid (類内膜がん)	Serous (漿液性腺癌)	CCC (明細胞癌)	Others	Unclear	total	ratio
stage I	88	6	3	5	14	116	86.6%
stage II	5	0	0	0	0	5	3.7%
stage III	6	0	0	3	1	10	7.5%
Stage IV	1	0	0	2	0	3	2.2%
	100	6	3	10	15	134	

stage I : 5874 (73.5%), stage II : 459(5.7%), stage III : 1074(13.4%), stage IV : 584(7.3%),

Acta obstetrica et Gynaecologica Japonica vol 74 2022

こうしてみると早期で発見される率が高いようです。特に予後が悪い4期が減少しています。

発見がん； 子宮頸がん症例；118名、子宮体がん症例；134名、卵巣がん症例；81名