

総説

子宮体癌早期発見への提言

杉山裕子

がん研有明病院 婦人科 細胞診断部

【要旨】

子宮体癌は子宮体部に発生する癌で近年増加している。従来子宮体癌は閉経後に好発する癌と考えられていたが、近年、閉経前後に好発することが明らかとなった。

本稿では子宮体癌の早期発見を目的としてその発がんに至る過程（組織発生）を早期体癌症例で検討したので概説する。

早期体癌の臨床病理学的特徴として、その発生部位は、76%が子宮体上部 1/3 に発生し、発育形態は、44%が腫瘍高 3 mm 未満の平坦型を示した。子宮体癌のほとんどを占める組織型である類内膜癌では、増殖症を経てエストロゲン依存性に発生するものと、増殖症を経ず *de novo* に発生するものが認められた。

早期発見のポイントとして、不正性器出血を認めた場合、経膈超音波検査で 3 mm 以上の内膜肥厚を認めなくても内膜細胞診を施行した方がよい。内膜細胞診の感度は 84% であるため、細胞診で異常なくても、不正性器出血や経膈超音波検査で異常を認める場合は、内膜組織診を施行した方がよい。細胞・組織採取に際しては体癌の好発部位である子宮底部を含めた体上部を意識して採取することが重要である。

Key Words : 子宮体癌, 診断, 早期発見

1. 子宮体がんとは

子宮体がんとは子宮体部に発生する悪性腫瘍（新生物）で、子宮体がんを平仮名の「がん」を使用する場合は病理学的には上皮性悪性腫瘍（癌, carcinoma）と間葉系悪性腫瘍（肉腫, sarcoma）の両者を意味する。子宮体がんは年間 17,880 人（2019 年）が新規罹患し、2,644 人（2020 年）が死亡している。5 年相対生存率は 81.3%（2009 年～2011 年）で比較的予後の良いがんである¹⁾。全国の罹患数と死亡数の年次推移（図 1a）に示すように、子宮体がんは 2005 年以降増加傾向が著しい。当院においても、新規婦人科がん治療件数年次推移（図 1b）に示す様に子宮体がんは 1990 年代後半以降急増しており、その年間新規治療件数は 2000 年の 85 人から 2021 年の 251 人と約 3 倍に増加した。また、2021 年には子宮頸がんの上皮内癌 254 例を除くと婦人科がん治療件数の中で子宮体がんが最も頻度の高いがんとなった。

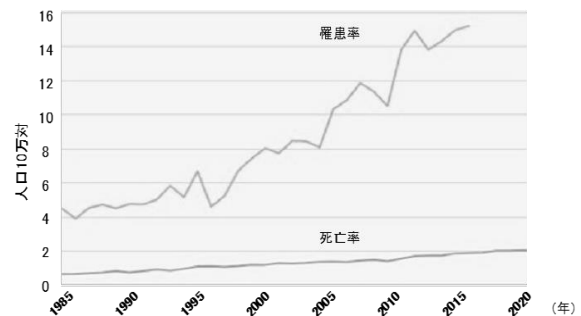


図 1a 子宮体がん罹患率と死亡率の年次推移 (全国 1985 年～2020 年)

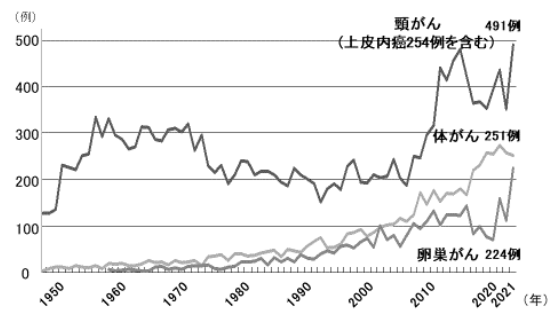


図 1b 新規婦人科がん治療件数年次推移 (がん研 1948 年～2021 年)

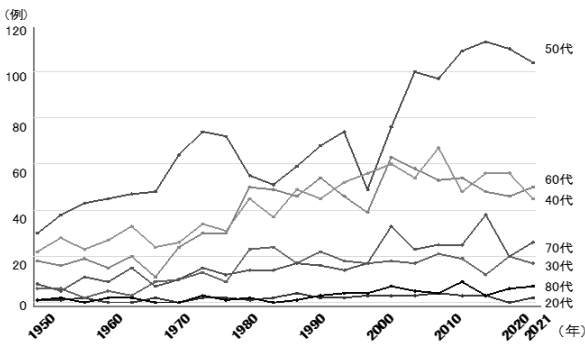


図 1c 子宮体がん年齢階層別罹患数年次推移 (がん研 2000 年 ~ 2021 年)

子宮体がんの好発年齢に関しては、年齢階層別罹患数年次推移 (図 1c) に示す様に、子宮体がんはどの年代でも増加しているが、特に 50 代で顕著で、加えて 60 代、40 代の増加も目立ち、子宮体がんは閉経後のがんというよりは、閉経前後の 40 代から 60 代に好発するがんであることがわかる。

子宮体がんのほとんどは上皮性悪性腫瘍 (子宮体癌) である。また、子宮体癌は子宮内膜腺から発生するため子宮内膜癌 endometrial carcinoma とも呼ばれる。本稿では上皮性悪性腫瘍の子宮体癌に関して説明する。また子宮体癌と子宮内膜癌 (内膜癌) を同義語として扱い、その診断及び早期発見のポイントを説明する。

2. 子宮体癌の診断

1) 診断の流れと検査法

子宮体癌の一般的なスクリーニング検査とその流れを図 2 に示す²⁾。産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2023³⁾「CQ210 子宮内膜細胞診の適切な採取法と検査対象者は？」では「子宮体癌の高危険群として、子宮体癌を疑う症状 (最近 6 ヶ月以内に不正性器出血、月経異常、褐色帯下を有する) のある女性、または高リスク因子 (リンチ症候群、未婚、不妊、肥満、高血圧等、エストロゲン服用歴) を有すること」を挙げている。子宮体癌のスクリーニング検査として内膜細胞診や経腔超音波検査が行われ、いずれかの検査で異常を認めた場合に侵襲を伴う組織診が施行され、その結果により経過観察か治療かの方針が決定される。子宮鏡検査を併用した組織診を施行する場合もある。内膜細胞診や経腔超音波検

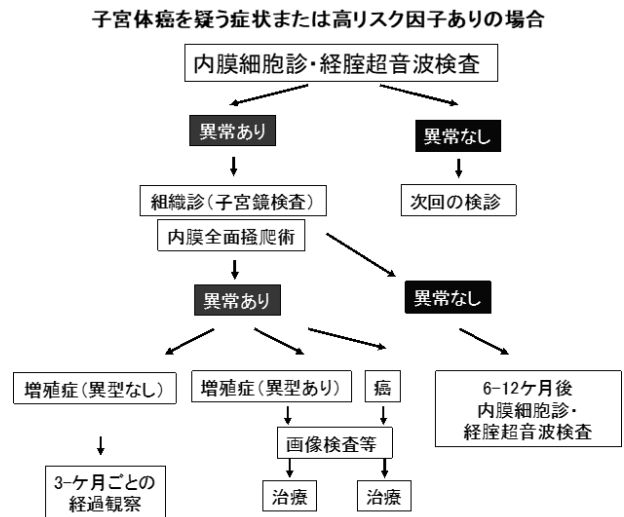


図 2 子宮体癌のスクリーニング検査とその流れ

査などのスクリーニング検査は厳密な適応基準はなく、医師の裁量のもと施行されている³⁾。

子宮体がんの対策型検診に関しては、『がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針』で「問診の結果、最近 6 月以内に、不正性器出血 (一過性の少量の出血、閉経後出血等)、月経異常 (過多月経、不規則月経等) 及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者に対しては、子宮体がんの有症状者である疑いがあることから、第一選択として、十分な安全管理の下で多様な検査を実施できる医療機関への受診を勧奨するものとする。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、子宮頸がん検診と併せて子宮体部の細胞診を行うものとする」と記載されている。すなわち、通常対策型検診では子宮頸がんの検診のみを行っており、体ががんの検診は行っていないことが多いため注意が必要である。

子宮体癌と診断された場合は画像検査 (CT, MRI, PET 等) を追加し、内膜病変の広がり进行评估する。その他 CA125, CA19-9 等の血清腫瘍マーカーもあるが、子宮体癌の診断における有効性は証明されていない。腫瘍サイズが小さい早期体癌の場合、超音波・CT・MRI 等では異常を認めないことが多く、外来では主に内膜細胞診、組織診が施行される。

2) 内膜細胞診, 採取器具と採取法

我が国で行われている内膜細胞診は, 子宮内腔に採取器具を挿入し内膜細胞を直接採取し検査する方法である。海外では子宮内腔から細胞を直接採取する器具が存在しないため, 我が国のような内膜を直接採取する内膜細胞診は行われていない⁴⁾。産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2023³⁾の「CQ210 子宮内膜細胞診の適切な採取法と検査対象者は?」では「子宮内膜の細胞採取は擦過法または吸引法で行う」と記載されている。図 3a に増漉式吸引採取器具を用いた吸引法とオネストスーパーブラッシュを用いた擦過法による採取法を記載する。吸引法ではポリエチレンチューブの先端を子宮底まで挿入し陰圧をかけながら吸引し内膜細胞を採取する。擦過法では子宮内腔でブラシを 3 ~ 4 回回転させながら内膜細胞を採取する⁵⁾。図 3b に主な吸引法と擦過法の内膜採取器具を示す。擦過法の器具にはループ型とブラシ型が存在し, ブラシ型が種類も豊富である。図 3c に現在使用されている主な擦過法採取器具の先端部の拡大を示す。子宮体癌の好発部位が子宮体上部⁶⁾であることを考慮すると, ループ型よりブラシ型で, かつ, ブラシの毛先が先端までついているものが推奨される。

内膜細胞採取に際して重要なことは, 疼痛や出血を認める侵襲的検査であるため, 検査前に被検者に十分説明することと, 器具の挿入時子宮穿孔を起こさないよう注意することである。採取器具に関しては, 検者が使い慣れた器具を使用し, 安全に, かつ, 正確に内膜細胞を採取することが重要である。

3) 内膜細胞診と組織診

子宮体癌のスクリーニング検査である内膜細胞診や経腔超音波検査で異常を認めた場合は, 確定診断のため組織診が施行される(図 2)。内膜組織診は外来で施行される部分的生検(以下生検)と麻酔下で施行される内膜全面搔爬がある。子宮体癌の診断に際して外来で施行される内膜細胞診と生検結果を比較検討した結果⁷⁾を以下に概説する。

2000 年 ~ 2016 年の間に子宮体癌に対し手術が施行された 1,860 例の術前細胞診・組織診(生検)

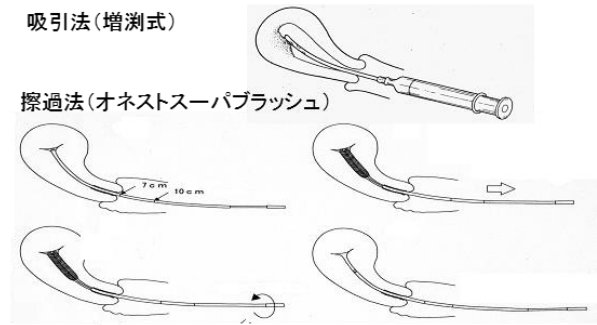


図 3a 内膜細胞採取法

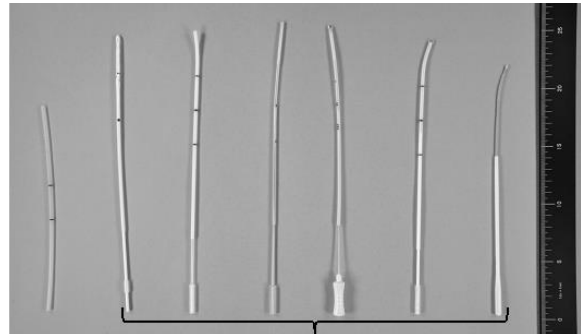


図 3b 内膜細胞採取器具(吸引法・擦過法)

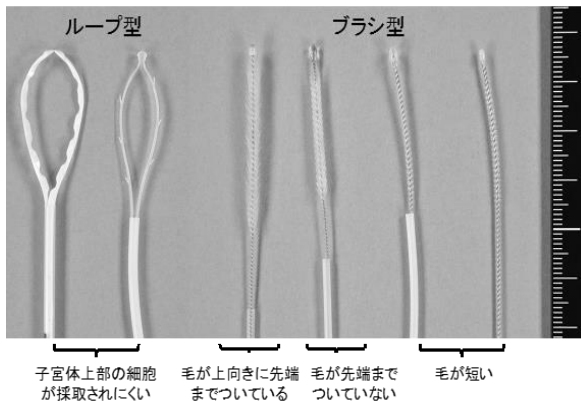


図 3c 擦過法の内膜採取器具(先端部)

結果を比較した。術前の細胞診と組織診(生検)は同日, または, ほぼ同じ時期に施行されたものを対象とした。内膜細胞診の結果は, 陽性, 疑陽性と陰性に分類した。疑陽性は, 内膜増殖症, または, 意義不明な内膜異型細胞(ATEC-US)を推定する場合と, 癌を疑うが出現細胞が少量である場合または異型内膜増殖症以上を推定する内膜異型細胞(ATEC-A)を認める場合の 2 群に細分類した。内膜生検にはキューレによる内膜 4 方向搔爬及び両側子宮卵管角を含む子宮底部の搔爬によって採取された組織を用いた。

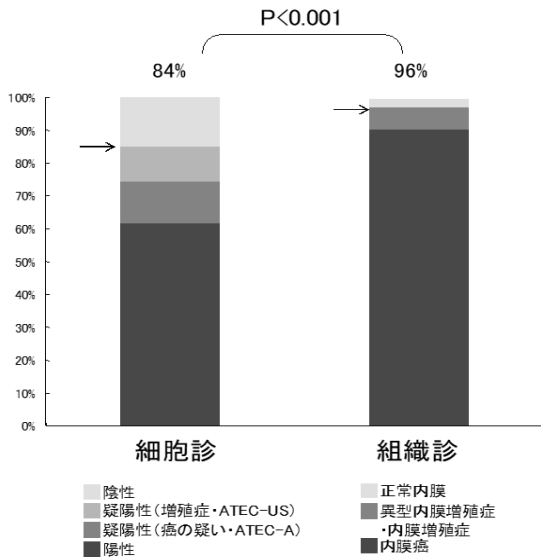


図 4 細胞診，組織診の内膜癌検出感度

図 4 に術前に施行された細胞診と組織診（生検）の検出感度を示す。細胞診では疑陽性以上，組織診では内膜増殖症以上を感度ありと判定した。その結果検出感度は細胞診 84%，組織診 96%であり，組織診で有意に検出感度が高かった。内膜細胞診で陰性と判定された偽陰性例を検討した結果，内膜細胞が採取されていない不適検体を約半数で認めた。子宮体癌取扱い規約（第 3 版 2012 年）⁸⁾には「標本の評価は判定基準に含まれておらず不適正検体は陰性とされる」と明記されていたため，内膜細胞診の陰性例が増加していた。このため不適検体を少なくすることで，内膜細胞診の検出感度が上昇すると考えられた。

3. 早期子宮体癌の特徴

子宮体癌の発がんに至る過程すなわち組織発生を検討することは，その予防，早期発見と治療にとって重要である。発がん初期の特徴を検討するため，腫瘍径 10 mm 以下の小さな子宮体癌（131 例）と腫瘍径 11 mm 以上の体癌を臨床病理学的に比較検討した⁶⁾。腫瘍径は早期胃癌の臨床病理学的研究^{9,10)}を参考に腫瘍径 10 mm 以下を小さな子宮体癌と定義した。その結果表 1a に示すように，小さな子宮体癌では 27 例（21%）が無症状であった。表 1b に示すように，子宮体部における肉眼的発育形態は腫瘍高 3 mm 未満の平坦型が 57 例（43.5%），腫瘍高 3 mm

表 1a 小さな子宮体癌の臨床背景

腫瘍系	10mm以下の体癌	11mm以上の体癌	p-value
	n=131	n=262	
診断時年齢(才)			
平均	54.0	58.9	< 0.0001
範囲	27-75	32-80	
無症状	27 (20.6%)	12 (4.6%)	< 0.0001
筋層浸潤あり	36 (27.5%)	259 (98.9%)	< 0.0001
卵巣転移あり	1 (0.8%)	7 (2.7%)	0.38
リンパ節転移あり	1 (0.8%)*	33 (13.1%)*	0.00039

*リンパ節郭清例に対する率

表 1b 小さな体癌の発育形態と局在部位別頻度

A. 発育形態	(例数)
平坦型(腫瘍高 < 3mm)	43.5% (57/131)
隆起型(5mm ≤ 腫瘍高), 軽度隆起型(3mm ≤ 腫瘍高 < 5mm)	56.5% (74/131)
B. 局在部位	
上部1/3のみ	66.4% (87/131)
上部1/3+中部1/3	9.2% (12/131)
中部1/3のみ	21.4% (28/131)
下部1/3のみ	3.0% (4/131)

以上の軽度隆起型及び 5 mm 以上の隆起型が合わせて 74 例（56.5%）であった。腫瘍局在は，99 例（75.6%）で子宮体上部 1/3 に腫瘍が発生していた。また，病理学的所見からは癌の周囲に内膜増殖症を伴う類内膜癌 53 例（40%）と，伴わない類内膜癌 63 例（48%）や非類内膜癌 15 例（12%）が存在した⁶⁾。

次に，子宮体癌の組織型でほとんどを占める類内膜癌で腫瘍径 15 mm 以下の早期症例 212 例を対象とし，臨床病理分子生物学的検討を行った¹¹⁾。その結果，内膜増殖症を伴う類内膜癌（以下増殖症あり）104 例と内膜増殖症を伴わない“de novo”発生の類内膜癌（以下増殖症なし）108 例を認めた。発症年齢の中央値は，増殖症ありは 50.2 歳，増殖症なしは 55.8 歳で増殖症ありの類内膜癌症例は有意に若く 67% が閉経前症例であった。また，Body Mass Index（BMI）の中央値は，増殖症ありは 24.5，増殖症なしは 22.7 で増殖症ありの類内膜癌症例に肥満傾向を認めた。

分子生物学的な比較検討において，発現・パスウェイ解析が増殖症ありの場合，エストロゲン関連遺伝子群が亢進し，増殖症なしの場合は DNA ダメージ関連遺伝子群が亢進していた。エクソーム解析では，増殖症なしの場合 single nucleotide variant 等の変異数が多かった。また，The Cancer Genome Atlas（TCGA）による亜分類¹²⁾においては，増殖症ありの場合，低コピー数型が多く，増殖症なしの場合は POLE 超高頻度変異型，マイクロサテライト不安定化高頻度変異型が多かった。以上より子宮体癌の組

表 2 早期内膜癌の発育形態別検査法別検出感度

発育形態	検査法		
	細胞診	組織診	経腔超音波
平坦型(腫瘍高<3mm)	83% (34/41)	95% (39/41)	0% (0/41)
軽度隆起型(3mm ≤ 腫瘍高<5mm)	79% (56/71)	93% (66/71)	0% (0/71)
隆起型(5mm ≤ 腫瘍高)	80% (33/41)	85% (35/41)	100% (41/41)
ポリープ	60% (9/15)	100% (15/15)	100% (15/15)
合計	79% (132/168)	92% (155/168)	33% (56/168)

織型でもっとも多い類内膜癌でも前癌病変と考えられている増殖症を経由しないエストロゲン非依存性に発生する類内膜癌が半数以上存在することが示された。

次に腫瘍径 15 mm 以下かつ筋層浸潤を認めない早期体癌症例 168 例を対象に、細胞診、組織診と経腔超音波検査別検出感度を検討した(表 2)。検出感度は細胞診 79%、組織診 92%、経腔超音波検査 33% であった。内膜細胞診はポリープ状の病変で検出感度が 60% と低く、経腔超音波では、腫瘍高 5 mm 未満の場合は検出されなかった⁷⁾。

4. 子宮体癌早期発見のポイント

子宮体癌の早期発見のポイントとして、経腔超音波検査で内膜肥厚を認めなくても、体癌の好発部位である子宮体上部を中心に内膜細胞診を施行することが重要である。また、内膜細胞診の子宮体癌検出感度(陽性 + 疑陽性)は 84%、組織診は 96% であり(図 4)、内膜細胞診の精度を過信してはならない。このため内膜細胞診で異常を認めなくても経腔超音波検査でポリープ状または隆起性の病変を認めた場合は組織診による精査が必要で、内膜細胞診と経腔超音波検査は子宮体癌のスクリーニング検査として補完的役割を担っていることが示唆された。

5. まとめ

早期体癌の特徴として、発生部位は、76% が子宮体上部 1/3 に、発育形態は、腫瘍高 3 mm 未満の平坦型が 44% 存在した。類内膜癌では増殖症を経るエストロゲン依存性のものと、増殖症を経ず de novo に発生するものがある。エストロゲン依存性の類内膜癌は発症年齢が若く肥満傾向を認めた。

早期発見のポイントとして、不正性器出血を認めた場合、経腔超音波検査で 3 mm 以上の内膜肥厚を

認めなくても内膜細胞診を施行した方がよい。内膜細胞診の採取法は吸引法よりブラシ法が優れており、採取に際しては体癌の好発部位である子宮底部を含めた体上部の細胞を意識して採取することが重要である。内膜細胞診の感度は 84% であるため、細胞診で異常を認めなくても、不正性器出血や経腔超音波検査で異常を認める場合は内膜組織診を施行した方がよい。内膜細胞診同様、組織診を施行する場合も、子宮底部を含めた体上部を意識して採取することが重要であることが示唆された。

本提言はあくまでも腫瘍径 10 ~ 15 mm 以下かつ筋層浸潤を認めない早期体癌症例で検討した結果である。内膜細胞診や組織診は侵襲のある検査なので、日常の臨床では、子宮体癌の高危険群として、子宮体癌を疑う症状(最近 6 ヶ月以内に不正性器出血、月経異常、褐色帯下を有する)のある場合、高リスク因子(リンチ症候群、未婚、不妊、肥満、高血圧等、エストロゲン服用歴)を有する場合、または経腔超音波検査で異常を認める場合に、総合的に判断して内膜細胞診や組織診を施行すべきである。

文献

- 1) 国立がん研究センターがん対策情報センターがん種別統計情報「子宮体部」
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/18_corpus_uteri.html (2023 年 12 月 21 日閲覧)
- 2) 宇津木久仁子, 杉山裕子: 外来で行う子宮頸がん・体がん診断早期の発見ポイント. 2020, 112, メディカルビュー社, 東京
- 3) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会編・監: 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2023, 2023, 60-61, 日本産科婦人科学会, 東京
- 4) Sugiyama Y: Directly Sampled Endometrial Cytology, Diagnostic Pathology: Cytopathology, 3rd ed. (Moody DR, Thrall MJ, Krishnamurthy S, eds.), 2022, 90-93, Elsevier, Philadelphia
- 5) 杉山裕子: 細胞診断, 癌診療指針のための病理診断プラクティス・婦人科腫瘍(青笹克之, 本山悌一編), 2015, 19-27, 中山書店, 東京

- 6) Hasumi K, Sugiyama Y, Sakamoto K, et.al.: Small endometrial carcinoma 10 mm or less in diameter: clinicopathologic and histogenetic study of 131 cases for early detection and treatment. *Cancer Medicine* 2: 872-880, 2013.
- 7) 杉山裕子:子宮体癌の診断と内膜細胞診. *日本女性医学学会雑誌* 30: 431-435, 2023.
- 8) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会, 日本放射線医学会, 日本放射線腫瘍学会編:子宮体癌取扱い規約 (第3版). 2012, 15, 金原出版, 東京
- 9) 中村恭一, 加藤洋, 菅野晴夫: 微小胃癌の組織発生. *日本病理学会誌* 66: 259-260, 1978.
- 10) 小沢洋, 中澤三郎, 芳野純治: 微小胃癌および小胃癌の臨床病理学的研究—形態分類を中心にして—. *Gastroenterological Endoscopy* 27: 1523-1534, 1985.
- 11) Sugiyama Y, Gotoh O, Fukui N, et al.: Two distinct tumorigenic processes in endometrial endometrioid adenocarcinoma. *Am J Pathol* 190: 234-251, 2020.
- 12) Cancer Genome Atlas Research Network; Cyriac Kandath, Nikolaus Schultz, Andrew D Cherniack, et al.: Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2; 497(7447): 67-73, 2013.