

子宮がん

伊藤ゆり

地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立成人病センター がん予防情報センター

1. はじめに

子宮がんは2014年の死亡数が6,429人で部位別の順位が第8位、2012年の罹患数（全国推計値）が25,218例で部位別の順位が第5位である。全体で見ると順位は低い、15～39歳の女性では死亡で第2位、罹患で第1位となっており、若年女性にとって脅威となるがんである。5年相対生存率は子宮がん全体では70～80%と比較的予後の良いがんではあるが、遠隔転移では20%前後と予後が悪い。また、生命の危機まで及ばずとも、浸潤がんと診断されれば、子宮切除に至ることとなり、若年女性の妊孕性を奪うのが子宮がんである。子宮は頸部と体部に分かれ、がんの発生リスクや予防法はそれぞれ異なるため、以後分けて記述する。

子宮頸がんの発生リスクはヒト・パピローマ・ウィルス（HPV）の持続感染および喫煙である¹⁾。その予防法は確立しており、HPVワクチン接種と子宮頸部細胞診による検診により、約8割の子宮頸がん死亡が予防できる。しかしながら、わが国では子宮頸がん対策として、2010年度に公費助成、2013年度に定期接種を開始したHPVワクチン接種は、副反応の訴えにより、2013年6月に厚生労働省は接種の勧奨を一時中止している。このことに関し、WHOのワクチン安全性諮問委員会から、「弱いエビデンス（副反応とワクチン接種の関連）に基づく政策決定により、安全で効果的なHPVワクチン接種を中止することは、若い女性にとって真の害を与えることになる」との声明が出されている²⁾。細胞診による子宮頸がん検診は死亡率減少および浸潤がん罹患の減少に効果的であるとされ、わが国においても対策型検診としての実施が推奨されている。HPV検査を組み合わせた子宮頸がん検診は2016年現在研究が進行中である。子宮頸がんの治療は検診により早期に診断された場合は、子宮円錐切除など部分的な摘出術で完治するが、進行がんになれば、子宮全摘出術に加え、化学療法や放射線治療が必要となることもある。

子宮体がんのリスクは肥満、閉経後のホルモン補充療法がほぼ確実とされている^{1,3)}。また、いくつかの研究では、糖尿病や授乳経験がないことなどの生殖要因が可能性のあるリスクとして報告されている¹⁾。子宮体がんに対して死亡率を減少させる十分な証拠を有する検診は存在せず、市区町村におけるがん検診としては推奨されていない。

2. 罹患率と死亡率のトレンド

図1に年齢調整罹患率のトレンドを、表1に Joinpoint 回帰分析の結果を示す。子宮頸がんの年齢調整罹患率は上皮内を含めた場合と含まない場合（浸潤がんのみ）で傾向が異なる。浸潤がんの罹患率は1985年から1997年にかけて統計的有意に年変化率-2.2%で減少していたが、1997年から年変化率+2.3%の増加傾向に転じた。上皮内がんを含めた罹患率は1997年まで横ばいでその後、2006年まで年変化率+4.2%で増加、2006年以降は年変化率+12.5%と急増している。

同じく図1に年齢調整死亡率のトレンドを、表1に Joinpoint 回帰分析の結果を示す。子宮頸がんの年齢調整死亡率は1958年からほぼ一貫して大きく減少傾向にあったが、1989年より微増に転じた。子宮頸がんと子宮体がんの死亡率を分析する際には、子宮部位不明（頸部か体部かわからないもの； ICD-10：C55）の存在を考慮する必要がある。かつては「子宮がん」とのみ記載された死亡診断書が多く、人口動態統計においても子宮がん（部位不明）の割合が多かった。1990年代半ば以降は子宮がん（部位不明）の割合は比較的低位で安定している。1990年代以降も、子宮頸がんの年齢調整死亡率は微増している。

子宮体がんの年齢調整罹患率は1985年以降一貫して増加傾向を示した。死亡率については、1990年代以前の傾向は子宮（部位不明）の問題もあり、また死亡率自体が低いため不安定な結果であるが、1996年以降、年変化率+2.9%で増加している。罹患率と死亡率のトレンドは若干乖離傾向にあるものの、いずれも増加傾向を示している。

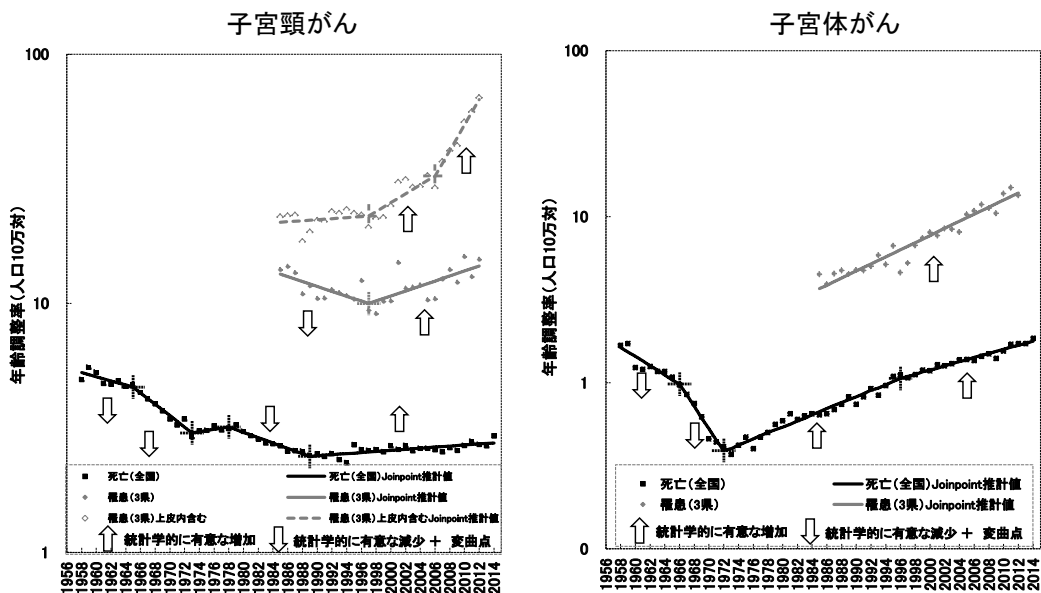


図1.年齢調整罹患率・死亡率の Joinpoint 回帰分析の結果：子宮がん

表1-1. 年齢調整罹患率・死亡率のJoinpoint回帰分析の結果： 子宮頸がん

性別	罹患/死亡	変曲点の数	開始年	終了年	年変化率	95%信頼区間		*
						上限	下限	
女性	罹患 (3県)	1	1985	1997	-2.2	-3.9	-0.5	*
			1997	2012	2.3	0.9	3.8	*
	罹患 (3県) 上皮内がんを含む	2	1985	1997	0.5	-0.9	1.9	
			1997	2006	4.2	1.6	6.8	*
			2006	2012	12.5	9.1	16.0	*
			1985	2012	12.5	9.1	16.0	*
	死亡 (全国)	4	1958	1965	-1.9	-3.3	-0.5	*
			1965	1973	-5.2	-6.6	-3.7	*
1973			1978	1.1	-2.4	4.7		
1978			1989	-2.4	-3.2	-1.6	*	
1989			2014	0.5	0.3	0.7	*	

* 統計学的に有意 (p<0.05)。

表1-2. 年齢調整罹患率・死亡率のJoinpoint回帰分析の結果： 子宮体がん

性別	罹患/死亡	変曲点の数	開始年	終了年	年変化率	95%信頼区間		*
						上限	下限	
女性	罹患 (3県)	0	1985	2012	5.0	4.5	5.6	*
	死亡 (全国)	3	1958	1966	-6.2	-8.1	-4.2	*
			1966	1972	-14.4	-19.2	-9.2	*
			1972	1996	4.3	3.8	4.8	*
			1996	2014	2.9	2.6	3.3	*

* 統計学的に有意 (p<0.05)。

図 2-1 および図 3-1 に年齢階級別罹患率および死亡率を示す。罹患率、死亡率ともに値が不安定であるため図 2-2 および図 3-2 に 5 年平均の結果も示した。子宮頸がん罹患率における年齢のピークは、1985-89 年には 75-84 歳であったが、2010-2012 年には 35-39 歳となっている。20~40 歳代にかけての罹患率が急激に増加しているのがわかる (図 2-2 上)。子宮体がんの年齢階級別罹患率においては、ピークとなる年齢は一定で 50 歳代が最も高くなっている。この年齢層の罹患率を中心に、罹患率が増加傾向にあることがわかる (図 2-2 下)。

年齢階級別死亡率においても、罹患率同様にピークの若年へのシフトが見られ、30~50 歳代にかけての死亡率が増加し、70 歳以上では死亡率が減少している。(図 3-2 上)。子宮体がんの年齢階級別死亡率では高齢になるほど高くなる傾向があり、どの年齢層においても、時代とともに死亡率が上がっている。

子宮がん

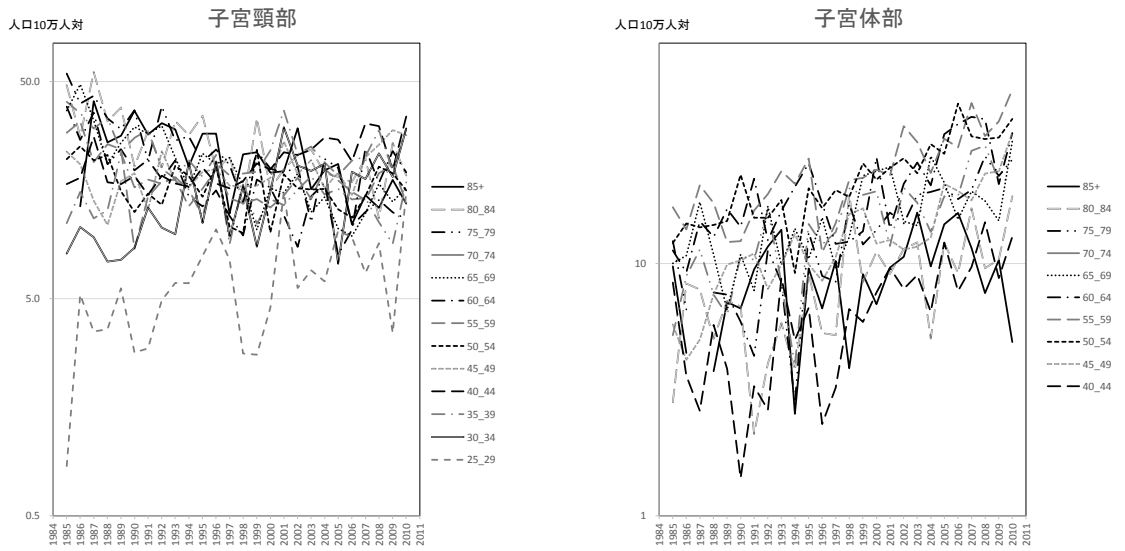


図 2-1. 年齢階級別罹患率の年次推移：子宮

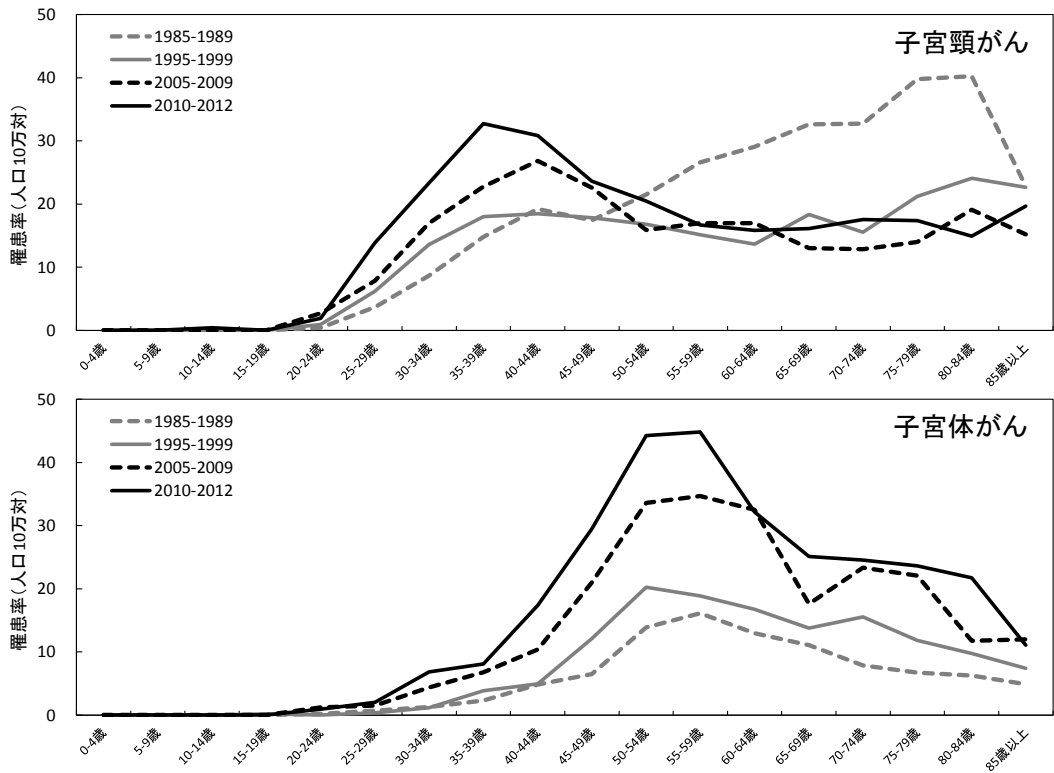


図 2-2. 年齢階級別罹患率の年次推移（5年平均）：子宮

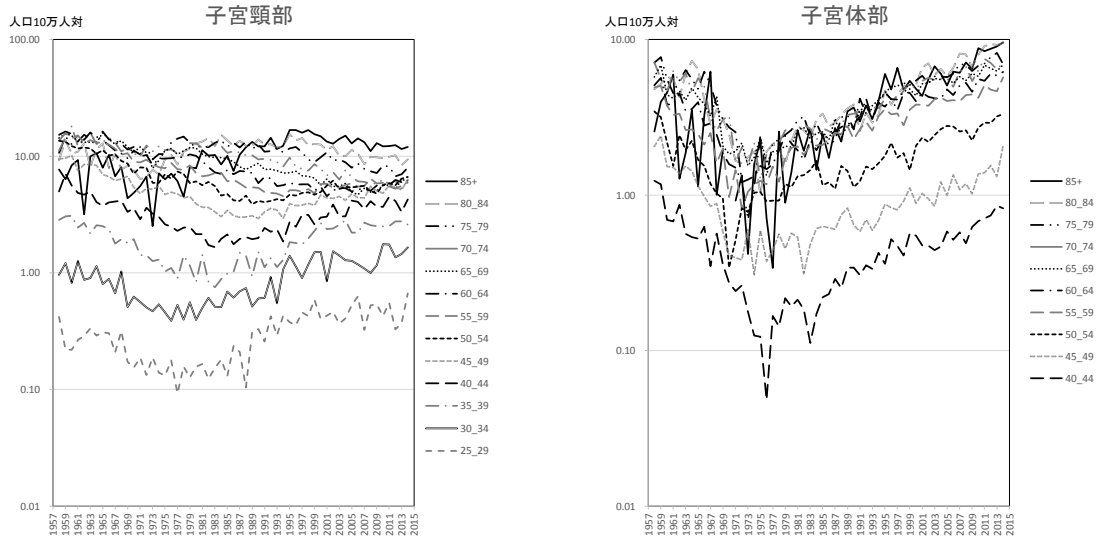


図 3-1. 年齢階級別死亡率の年次推移：子宮

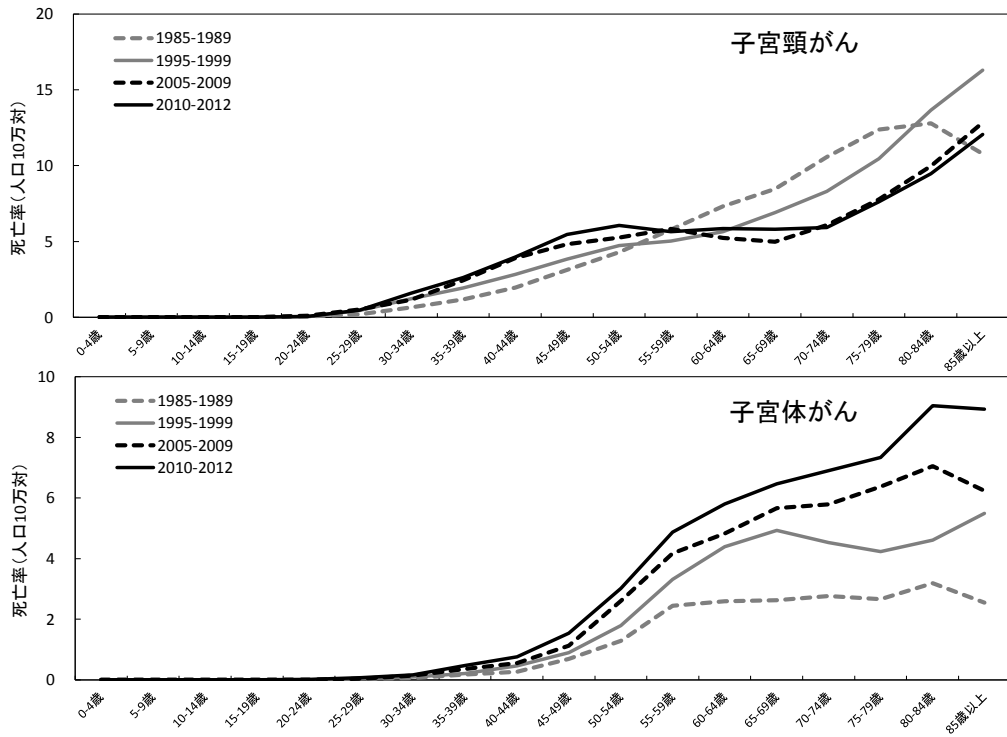


図 3-2. 年齢階級別死亡率の年次推移（5年平均）：子宮

子宮がん

図4に臨床進行度分布のトレンドを示す。子宮頸がんの進行度分布は1993年から上皮内がんが50%を占めており、近年では、70%に迫る勢いである。20~30歳代に限れば、上皮内がんの割合は80%を超える。子宮体がんにおいても、限局で診断される割合が60~70%で推移している。

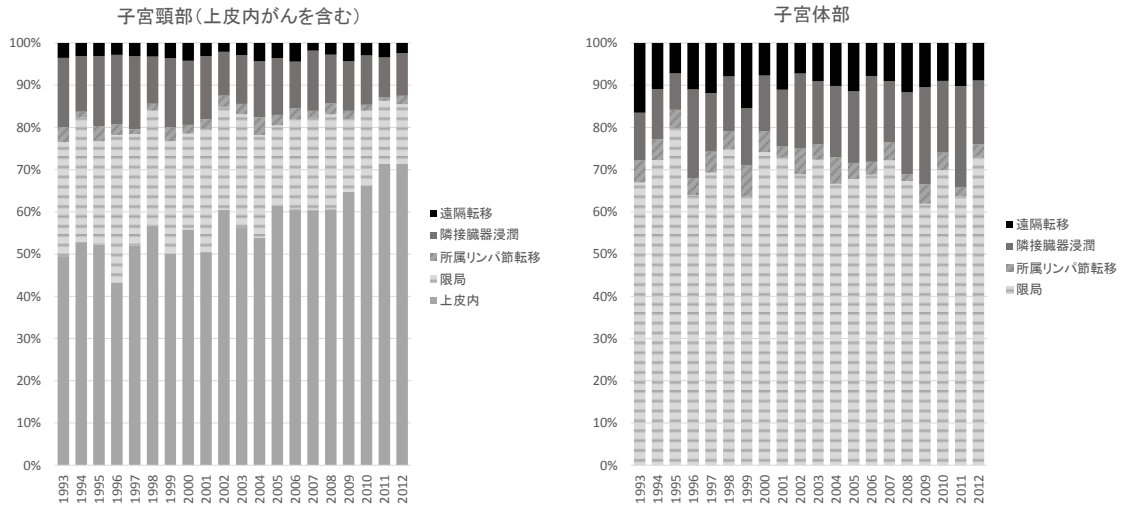


図4. 臨床進行度分布の年次推移: 子宮

図5に発見経緯のトレンドを示す。子宮頸がんの発見経緯は「がん検診、健診・人間ドック」によるものが全体の20%程度にとどまっている。

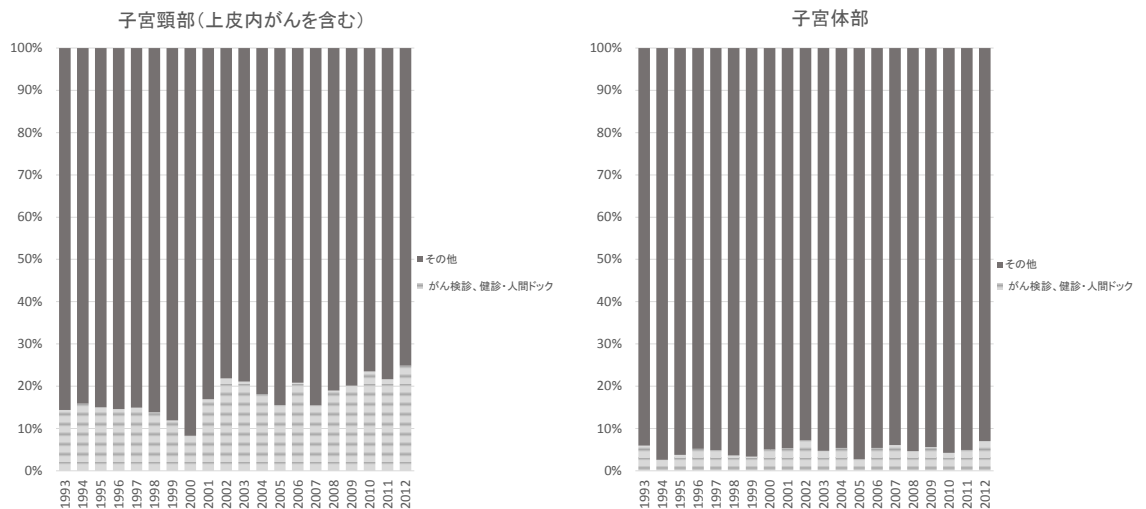


図5. 発見経緯の年次推移: 子宮

図6に精度指標のトレンドを示す。DCN（death certificate notification）、DCO（death certificate only）の割合は観察期間を通じて低く、いずれも1990年代半ばからやや減少（つまり登録精度が向上）する傾向が見られた。

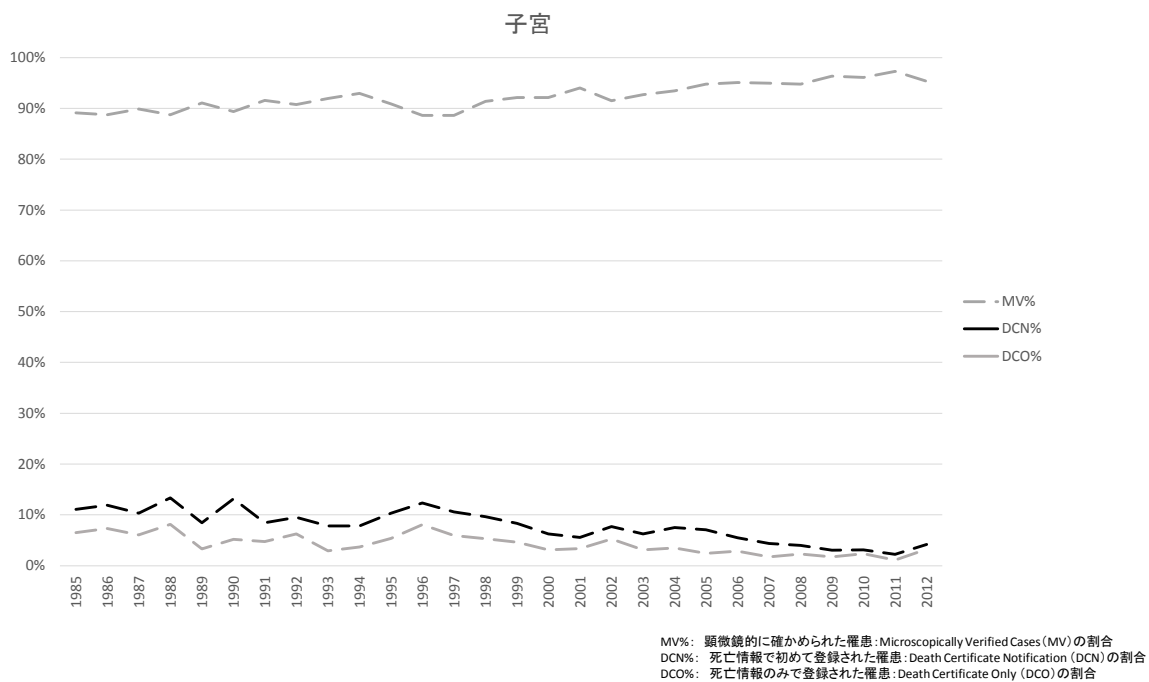


図6-1. 精度指標の年次推移: 子宮

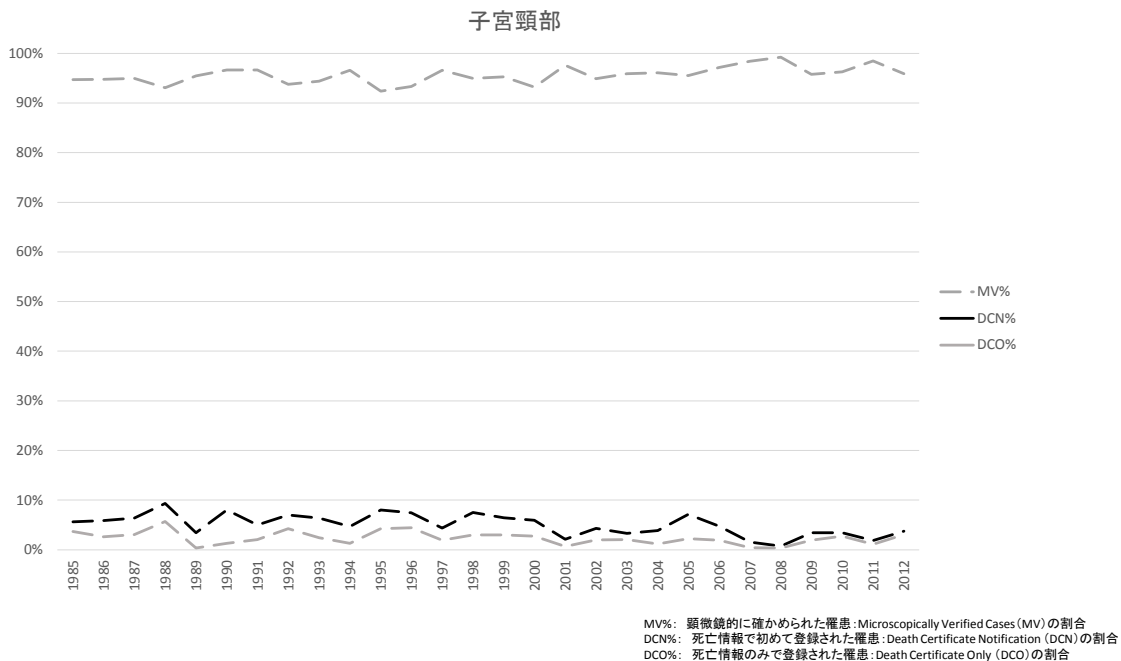


図 6-2. 精度指標の年次推移: 子宮頸部

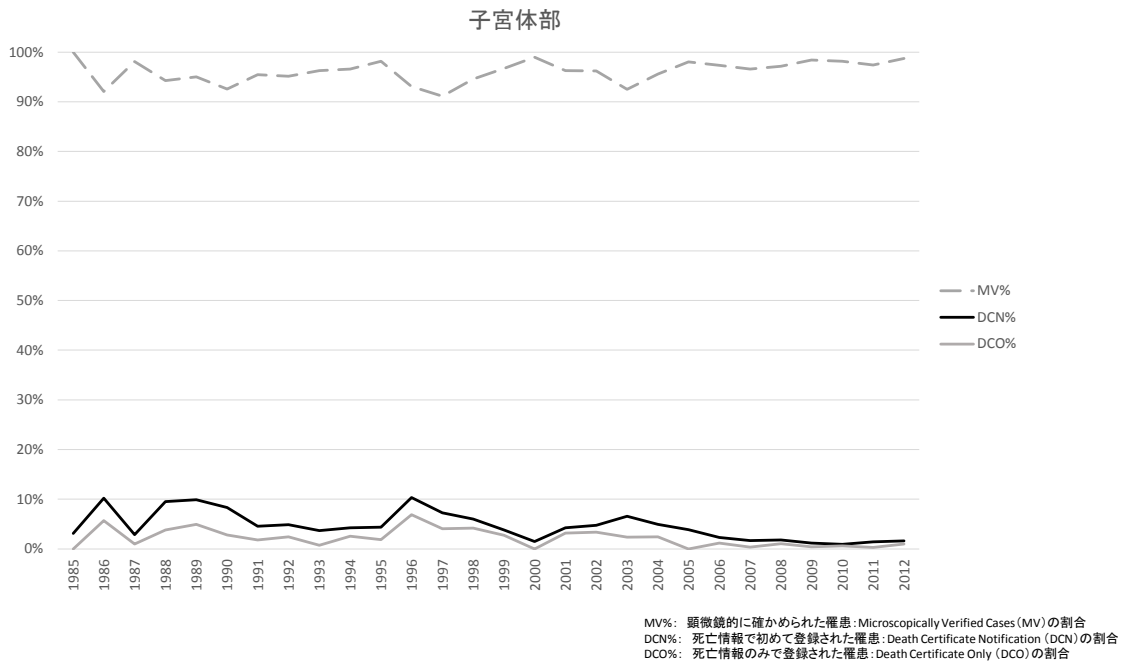


図 6-3. 精度指標の年次推移: 子宮体部

3. 生存率のトレンド

図7に臨床進行度別5年相対生存率のトレンドを示す。子宮頸がん、子宮体がんともに全体の5年生存率に関して大きな変化はない。進行度別でみた場合には、子宮頸がんでは領域・遠隔転移患者の5年相対生存率に若干の改善が見られた。子宮体がんでは領域患者において若干の改善が見られた。

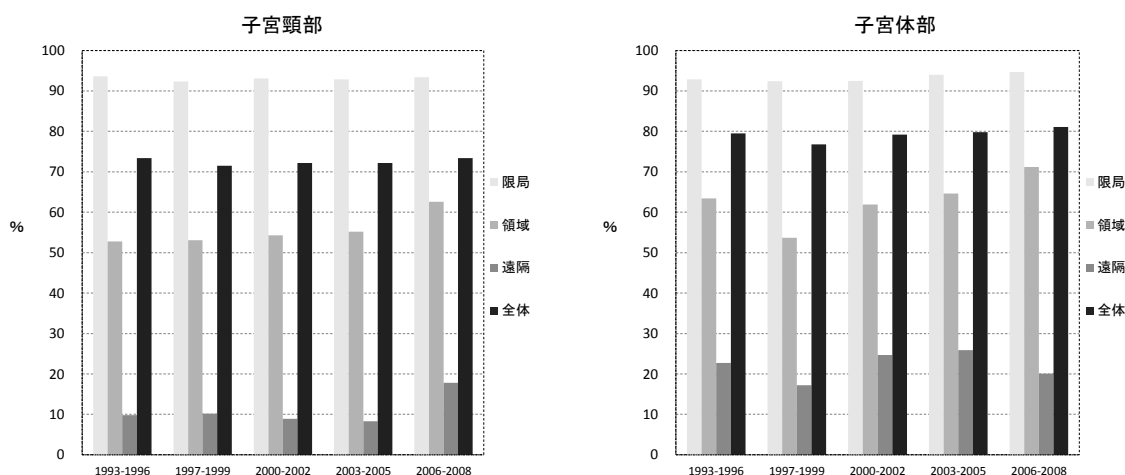


図7. 臨床進行度別 5年相対生存率: 子宮

4. 予防危険因子の動向

子宮頸がんの危険因子はヒト・パピローマ・ウイルス (HPV) の持続感染である。一般集団における HPV の有病率に関するデータはないが、検診受診及び婦人科受診者における発がんリスクのある HPV 有病率は細胞診異常なしの対象で 64.9%、CIN2-3、浸潤がん発見者では 79.4%、84.0%であり、全体としては 20 歳未満での有病率が最も高かった⁴⁾。関連指標として、性交経験率の推移をみると、1980 年代までは女子高校生の性交経験率は 10% 前後であり、2005 年には 30% 近くまで上昇したが、最新の 2011 年調査では 20% 程度まで減少している⁵⁾。本人の喫煙も子宮頸がん発症のリスクとなっており、女性の喫煙率は 1980 年代より 15% 前後で推移していたが徐々に減少し、現在では 10% 未満となっている。HPV ワクチンの接種率は 2010~2013 年までに対象年齢だった女性において、約 7 割以上の接種率を達成していたが、2013 年 6 月に副反応の影響を考慮して、接種の勧奨が中止されてからは、接種率は 1~3.9% 程度にとどまっている^{6,7)}。

子宮体がんの危険因子ではほぼ確実とされているのは、国際的には肥満や閉経後のホルモン補充療法、経口避妊薬 (エストロゲン・プロゲステロン) 使用であり³⁾、糖尿病もリスク要

因である可能性がある。また、いくつかの研究から授乳経験⁸⁾、運動習慣やコーヒーが予防的因子である可能性が示唆されている⁹⁾。日本人においては肥満および糖尿病が「可能性あり」とされている⁹⁾。BMI (body mass index) が 25 以上の割合は 20%前後で推移しており、大きな変化はないが⁹⁾、糖尿病の推計有病者数は増加傾向にある¹⁰⁾。また、合計特殊出生率の低下に伴い、生殖要因 (内因性エストロゲン) による子宮体がん発生リスクが増加していると考えられる。

5. がん検診の動向

子宮頸がん検診は歴史が古く、1960 年代から子宮頸部擦過細胞診が行われている。1983 年に老人保健法によるがん検診として全国的に導入された。開始当時は 30 歳以上に年一回の受診を勧めていたが、2005 年より 20 歳からに開始年齢が引き下げられ、2 年に一回の受診間隔が推奨となった。HPV 検査を併用した細胞診による子宮頸がん検診は現在日本において、研究的に実施されている。子宮頸がん検診受診率は 2007 年の国民生活基礎調査では、24.5%であり、2013 年には質問票変更の影響もあり 32.7%に向上したが、欧米の 80%を超える受診率に比べ、受診率の低さが問題となっている。

子宮体がん検診は、死亡率を減少させる科学的根拠はない。

6. 診断、治療の動向

子宮頸がん治療は手術療法と放射線治療が中心であったが、2000 年ごろより同時化学放射線療法が導入され、術前化学療法が試みられるなどより積極的な治療が行われている。子宮体がんの治療の第一選択は手術療法であり、術後療法は個々の症例の状況に応じて決定されている。1990 年代後半、術後化学療法の有効性が示され (AP 療法: シスプラチン・ドキソルビシン併用、TP 療法: パクリタキセル・シスプラチン併用など)、2000 年代に普及したことにより、領域患者の生存率の改善につながった可能性がある¹¹⁾。

7. 証拠の統合

子宮頸がんの年齢調整死亡率は 1960 年代に比べると大幅に減少した。長期的な減少は子宮頸部に子宮 (部位不明) を加えても同様に観察される。しかし、その減少傾向は 1990 年代に鈍くなり、近年ではほぼ微増である。上皮内を含めた子宮頸がんの罹患率が急増していることは子宮頸がん検診の普及による早期発見症例の増加による影響もあるが、浸潤がんも増加傾向にあるため、検診が浸潤がん罹患の減少や死亡率の減少に大きく寄与しているとは考えにくい。特に妊孕性のある年代における浸潤がん罹患率の増加は大きな問題となっている。

る。英国では検診受診の対象者を管理する call-recall 制度の導入により、受診率が向上し、浸潤がん罹患率が著しく減少した¹²⁾。わが国でも子宮頸がん検診クーポン券未使用者への recall の介入により受診率が増加することが確認された¹³⁾。一方、受診率が特に低い若年者においては、無料クーポンの効果は初回に限定され、継続的な効果が見られなかった¹⁴⁾。検診受診対象者を特定し、未受診者への再受診勧奨の体制を整備することが重要である。また、国際的には HPV ワクチンの普及により子宮頸がんは撲滅に向かうがんであるにもかかわらず、わが国では 2013 年に HPV ワクチン接種の勧奨を中止しているため、若年者の子宮頸がん罹患率増加に歯止めをかけることができない。一時的に 70% の接種率で接種できていた 2010-2012 年に 13-16 歳だった 1994-1999 年生まれのコホートだけが HPV リスクが低い、2000 年以降生まれは以前のリスクになってしまう可能性があるとの試算もある⁷⁾。早期に HPV ワクチン接種の再開によりキャッチアップをしなければ、子宮頸がん罹患率・死亡率は引き続き増加しつづけるだろう。カナダで行われた子宮頸がん検診受診率とワクチン接種率を用いて、子宮頸がん罹患率の変化を予測するシミュレーションの研究などのように¹⁵⁾、現状の対策のままでいくと子宮頸がん罹患率や死亡率がどうなるのかを分析し、科学的根拠に基づいた対策を講じる必要がある。

子宮体がんは、罹患率・死亡率ともに増加傾向にある。肥満に関しては、近年の BMI の変化を見る限りでは影響が少ないように思われるが、がんのリスクは長年蓄積されて発症にいたることが多いため、経年的な BMI の変化をより長期的にモニターする必要がある。ホルモン補充療法についてはデータが得られなかったが、わが国では使用頻度が低いため、影響は小さいと考えられる。糖尿病の有病者数は増加しているため、糖尿病に起因する子宮体がんも増加傾向が予測されている¹⁶⁾。また、生殖要因（内因性エストロゲン）による影響は合計特殊出生率の低下と関連し、子宮体がん罹患・死亡率の増加に寄与している可能性がある。

8. 結論

子宮頸がん（浸潤がん）の年齢調整罹患率は増えている。上皮内がんを含む子宮頸がんの年齢調整罹患率は急増している。子宮頸がんの年齢調整死亡率は微増している。上皮内を含めた罹患率増加の要因としては、子宮頸がん検診による早期発見例の増加の影響もあるが、浸潤がんの罹患率の増加が観測され、死亡率が微増しており、HPV の持続感染率の増加の影響と検診受診率の低迷が要因と考えられる。

子宮体がんの年齢調整罹患率、死亡率はともに増えている。要因としては、糖尿病有病者の増加と、合計特殊出生率低下に伴う生殖要因の影響が考えられる。

文献

- 1) 科学的根拠に基づく発がん性・がん予防効果の評価とがん予防ガイドライン提言に関する研究による評価
[http://epi.ncc.go.jp/cgi-bin/cms/public/index.cgi/ncccepi/can_prev/outcome/index]
- 2) Statement on Safety of HPV vaccines
[http://www.who.int/vaccine_safety/committee/GACVS_HPV_statement_17Dec2015.pdf]
- 3) Cogliano VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C *et al*: Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst* 2011, 103(24):1827-1839.
- 4) Onuki M, Matsumoto K, Satoh T, Oki A, Okada S, Minaguchi T, Ochi H, Nakao S, Someya K, Yamada N *et al*: Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. *Cancer science* 2009, 100(7):1312-1316.
- 5) 日本性教育協会 財: 「若者の性」白書 一第7回青少年の性行動全国調査報告一。
- 6) Ueda Y, Enomoto T, Sekine M, Egawa-Takata T, Morimoto A, Kimura T: Japan's failure to vaccinate girls against human papillomavirus. *Am J Obstet Gynecol* 2015, 212(3):405-406.
- 7) Tanaka Y, Ueda Y, Egawa-Takata T, Yagi A, Yoshino K, Kimura T: Outcomes for girls without HPV vaccination in Japan. *The lancet oncology* 2016, 17(7):868-869.
- 8) Wang L, Li J, Shi Z: Association between Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk: Evidence from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2015, 7(7):5697-5711.
- 9) 平成 26 年国民健康・栄養調査報告 [<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000020qbb.html>]
- 10) Charvat H, Goto A, Goto M, Inoue M, Heianza Y, Arase Y, Sone H, Nakagami T, Song X, Qiao Q *et al*: Impact of population aging on trends in diabetes prevalence: A meta-regression analysis of 160,000 Japanese adults. *Journal of diabetes investigation* 2015, 6(5):533-542.
- 11) Watanabe Y, Kitagawa R, Aoki D, Takeuchi S, Sagae S, Sakuragi N, Yaegashi N: Practice pattern for postoperative management of endometrial cancer in Japan: a survey of the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2009, 115(3):456-459.
- 12) Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E: Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999, 318(7188):904-908.
- 13) 伊藤ゆり, 北尾淑恵, 中山富雄, 渋谷大助: 子宮頸がん検診の無料クーポン券配布および未受診者への受診再勧奨の効果: コール・リコール制度の試み. *公衆衛生* 2012, 76(10):827-832.
- 14) Ueda Y, Sobue T, Morimoto A, Egawa-Takata T, Hashizume C, Kishida H, Okamoto S, Yoshino K, Fujita M, Enomoto T *et al*: Evaluation of a free-coupon program for cervical cancer screening among the young: a nationally funded program conducted by a local government in Japan. *J Epidemiol* 2015, 25(1):50-56.

- 15) Miller AB, Gribble S, Nadeau C, Asakawa K, Flanagan WM, Wolfson M, Coldman A, Evans WK, Fitzgerald N, Lockwood G *et al*: Evaluation of the natural history of cancer of the cervix, implications for prevention. The Cancer Risk Management Model (CRMM) – Human papillomavirus and cervical components. *Journal of Cancer Policy* 2015, 4:1-6.
- 16) Saito E, Charvat H, Goto A, Matsuda T, Noda M, Sasazuki S, Inoue M: Burden of cancer associated with type 2 diabetes mellitus in Japan, 2010-2030. *Cancer science* 2016, 107(4):521-527.