症例報告

分葉状頸管腺過形成の術前診断で腹腔鏡下手術を施行し、
術後に子宮頸部胃型粘液性癌と診断した2例

市立貝塚病院 産婦人科

甲村奈緒子、直居裕和、市川冬輝、田中あすか、
小笹勝巳、増田公美、大塚博文、横井 猛Gastric-type adenocarcinoma of the uterine cervix diagnosed after
laparoscopic surgery following preoperative diagnosis of lobulated
cervical gland hyperplasia: A report of two casesNaoko Komura, Hirokazu Naoi, Fuyuki Ichikawa, Asuka Tanaka,
Katsumi Kozasa, Kumi Masuda, Hirofumi Otsuka, Takeshi Yokoi

Department of Obstetrics and Gynecology, Kaizuka City Hospital, Japan

Abstract

Most cystic lesions of the uterine cervix are benign; however, it is important to distinguish these from gastric-type adenocarcinoma, including minimal deviation adenocarcinoma. Although radical hysterectomy is the standard surgical procedure for cervical cancer, it is highly invasive and requires accurate preoperative diagnosis. We report two cases of gastric-type adenocarcinoma of the uterine cervix in patients who were preoperatively diagnosed with lobular endocervical glandular hyperplasia (LEGH) and underwent laparoscopic simple hysterectomy. These cases highlight the role of preoperative conization for cervical cystic lesions. Additionally, definitive diagnosis is difficult in patients with preoperative imaging findings showing LEGH; therefore, laparoscopic surgery should be carefully considered if malignancy cannot be ruled out. Gastric-type adenocarcinoma of the uterine cervix is rare, and a limited number of cases could be investigated at a single center; therefore, further multicenter large-scale studies are warranted to confirm our findings.

Key words: Minimal deviation adenocarcinoma, Lobular endocervical glandular hyperplasia, laparoscopic surgery

【緒 言】

子宮頸部胃型粘液性癌は、欧米では子宮頸部腺癌全体の2-5%を占めるのに対して、わが国では20-25%を占め、早期に遠隔転移や腹膜播種を呈し予後不良な疾患である¹⁾。2014年に改訂されたWHO組織分類（第4版）に、子宮頸部腺癌の亜型である胃型腺癌（gastric type）が追加され、「胃型の分化を示す粘液性腺癌」と定義されている²⁾。その中で最小偏倚腺癌（minimal deviation

adenocarcinoma : MDA）は、悪性腺腫（adenoma malignum）と同義語で、超高分化型の胃型腺癌と分類されている。組織学的には、「細胞質が極めて豊富で淡明ないし淡好酸性」で「細胞境界が明瞭」な粘液性腺癌として定義される。臨床的には、水様性帯下を症状として認めることが多く、経膈超音波検査では子宮頸部の嚢胞状病変を特徴とする。一方、分葉状頸管腺過形成（lobular endocervical glandular hyperplasia: LEGH）は、1999年にNucciらにより提唱された疾患概念で、

責任著者：甲村奈緒子（市立貝塚病院産婦人科） E-mail : n.koumura@hosp.kaizuka.osaka.jp

投稿日：2020年11月4日／採択日：2021年1月6日

形態的にMDAを含む胃型粘液性癌と類似するが、良性の経過をとる病変であり、その鑑別が重要である³⁾。今回我々は術前にLEGHと診断し、腹腔鏡下单純子宮全摘出術を施行したが、術後に子宮頸部胃型粘液性癌と診断した2例を経験したため報告する。なお対象となる個人から文書での同意が得られている。

【症例1】

患者：48歳0妊, 女性

主訴：水様性帯下

既往歴：なし

現病歴；水様性帯下を主訴に前医を受診したところ、子宮頸部嚢胞を認め、精査目的に当院に紹介受診した。経膈超音波検査では、子宮頸部に多房性嚢胞性病変を認め、子宮体部後壁に5cm大の筋層内筋腫を認めた。子宮頸部細胞診はNegative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM)で、骨盤MRI検査では、子宮頸部の深部に28mm大の多房性嚢胞性病変を認め、内腔側に細かな嚢胞が集簇しており、外側に大きな嚢胞が目立つ、いわゆる「コスモサイン」を認めた(図1)。画像所見から子宮筋腫およびLEGHと術前診断し、子宮筋腫による過多月経を伴うことから、手術加療の方針とした。全身麻酔下に腹腔鏡下单純子宮全摘出術・両側卵管切除術を行い、経膈的に回収した。手術時間は1時間56分、出血量は少量であった。術後の病理診断では、淡好酸性かつ円柱状の細胞質を有する異型腺管を認め、頸部筋層

深部まで進展していた(図2)。異型腺管は子宮壁の深部に達する浸潤を示し、水平方向の広がりには34mmであり、子宮頸部胃型粘液性癌 (Minimal deviation adenocarcinoma/adenoma malignum) IB1期 (FIGO2008) と診断した。脈管侵襲や、腔壁浸潤、子宮傍組織浸潤は認めなかった。深い頸部間質浸潤を認め、本来標準術式としては広汎子宮全摘出術が必要なところを単純子宮全摘出術となったことを考慮し、術後補助療法として同時化学放射線療法 (concurrent chemoradiotherapy: CCRT) (weekly CDDP 40mg/m² ×6 cycles, RT 50.4Gy/28Fr) を行った。治療後1年8カ月が経過し、再発を認めていない。

【症例2】

患者：46歳0妊, 女性

主訴：過多月経、水様性帯下

既往歴：なし

現病歴；過多月経・水様性帯下を主訴に前医を受診したところ、子宮頸部腫瘤・子宮筋腫を認め、精査目的に当院に紹介受診した。性交渉歴がないため経膈超音波検査を施行したところ、子宮頸部に嚢胞性病変を認め、子宮内膜は20mmに肥厚していた。骨盤MRI検査では、子宮頸部の深部に20mm大の細かな嚢胞が集簇した病変を認め、また子宮体部に35mm大の腫瘤および30mm大までの多発子宮筋腫を認めた(図3)。静脈麻酔下に行った子宮頸部細胞診はNILMで、子宮内膜全面搔爬術では異型のない内膜増殖症を伴う子宮内膜

a

b

図1. 症例1 骨盤MRI所見
a: T2強調画像 (矢状断)、b: T2強調画像 (水平断)
子宮頸部の深部に28mm大の嚢胞性病変を認めた。(円)

a

b

図2. 症例1 病理組織学的所見

a: HE染色 (x4) 異型腺管が頸部筋層深部まで進展する。
b: HE染色 (x400) 核の重積を認める (円)。

a

b

図3. 症例2 骨盤MRI所見

a: T2強調画像 (矢状断)、b: T2強調画像 (水平断)
子宮頸部の深部に20mm大の細かな嚢胞が集簇した病変を認めた (円)。

ポリープとの診断であった。LEGHおよび子宮内膜ポリープ、多発子宮筋腫と術前診断し、子宮内膜ポリープによる過多月経およびLEGHに伴う水様性帯下を伴うことから、手術加療の方針とした。全身麻酔下に腹腔鏡下单純子宮全摘出術・両側卵管切除術を行い、経腔的に回収した。手術時間は2時間12分、出血量は少量であった。術後の病理診断では、頸部筋層に異型腺管を認めた。それらの腺管は類円形の核小体明瞭な核を有する細胞質好酸性の高円柱上皮細胞に裏装され、小型の分葉状もしくは分岐構造を伴いながら頸部筋層深部ま

で進展していた (図4)。以上より、子宮頸部胃型粘液性癌 (Minimal deviation adenocarcinoma/adenoma malignum) と診断し、浸潤部の水平方向の広がり15mmであることからIB1期 (FIGO2008) と診断した。脈管侵襲や、腔壁浸潤、子宮傍組織浸潤は認めなかった。その他、子宮体部では平滑筋腫や、異型のない内膜増殖症を局所性に伴う内膜ポリープを認めた。深い頸部間質浸潤を認め、症例1と同様に、術後補助療法としてCCRT (weekly CDDP 40mg/m² ×6 cycles, RT 50.4Gy/28Fr) を行った。治療後1年2カ月が経

a

b

図4. 症例2 病理組織学的所見

a: HE染色 (x4) 複雑な屈曲を伴う腫瘍腺管が頸部筋層深層まで進展する (矢印)。

b: HE染色 (x400) 類円形の核小体明瞭な核を有する細胞質好酸性の高円柱上皮細胞に裏装された異型腺管を認める。

過し、再発を認めていない。

【考 察】

子宮頸部嚢胞性病変は、そのほとんどが良性疾患でありナボット嚢胞、トンネルクラスター、LEGH、微小腺管過形成、非特異的過形成が鑑別に挙げられるが、頻度は低いもののMDAを含む子宮頸部胃型粘液性癌などの悪性疾患の可能性も考慮すべきである。

子宮頸部胃型粘液性癌は、40歳代に好発し、80%が高分化型で、HPV非依存性であることが知られている⁴⁾。水様性帯下や子宮頸部の嚢胞性病変を特徴とし、早期に浸潤・転移を起こし、予後不良な疾患である。子宮頸部胃型粘液性癌の予後を検討した報告では、5年生存率は通常型の子宮頸部腺癌が91%であるのに比べ、胃型粘液性癌では42%と極めて予後不良な疾患だと報告している⁵⁾。特に、子宮頸部胃型粘液性癌と臨床上・組織学的にも類似している良性疾患であるLEGHとの鑑別が臨床上重要である。

子宮頸部胃型粘液性癌とLEGHの鑑別方法として、頸管細胞診、画像検査が術前診断に有用であるとされる⁶⁾。子宮頸部胃型粘液性癌では、術前頸管細胞診でAGC-FN、AIS、Adenocarcinomaなどの異常が認められる場合があるとの報告があり⁶⁾、AGC-FN以上は悪性を十分に視野に入れて手術を行う必要がある。本2症例では、子宮頸部細胞診は行ったが、頸管組織診（頸管内膜搔爬）は術前に行っておらず、術前に十分な検討が必要であったと考えられる。ただし、術前の細胞診や

組織診単独での診断率は高くなく、画像検査などの結果も考慮して鑑別する必要がある。

画像検査では、骨盤MRI検査が有用である^{6,7)}。ナボット嚢胞では、境界明瞭な中型から大型の嚢胞性病変を認め、充実成分は認めないのに対して、LEGHは子宮頸部に中心部に微小な集簇や充実部を示し、辺縁部に粗大な嚢胞が配列する「コスモサイン」を呈することが多い。子宮頸部胃型粘液性癌では、病変の境界が不明瞭で、充実部の存在を特徴とする。症例1では、内腔側に細かな嚢胞が集簇しており、外側に大きな嚢胞が目立つ、いわゆる「コスモサイン」を認め、症例2では、細かな嚢胞が集簇しており、また内部に充実部分を認めなかったことから、いずれの症例においても、子宮頸部胃型粘液性癌に特徴的な所見は認めず、積極的に悪性と疑わなかった。ただし、近年のKidoらの報告⁸⁾では、子宮頸部胃型粘液性癌のMRI画像所見として、細かな嚢胞が腫瘍内にびまん性に存在することを報告しており、症例2においては、その画像所見に加え、水様性帯下を伴う臨床所見を含め考慮すると、術前に胃型腺癌を疑い得る可能性はあったと考察される。なお、MRI検査での頸部嚢胞性病変の診断精度を調べた過去の報告では、良性疾患の診断は86.7%と比較的高い結果であったが、悪性症例では66.7%と低くなる傾向がみられた⁶⁾との報告もあり、画像検査だけでは完全に鑑別できない点には留意する必要がある。

免疫組織化学染色では、胃幽门腺粘液を認識する抗体であるHIK 1083の陽性率が高い⁹⁾が、こ

の特徴は、ナボット嚢胞などの良性病変との鑑別には有用であるが、LEGHは胃型粘液性癌と同様に胃型粘液を産生する¹⁰⁾ため、LEGHと胃型粘液性癌との鑑別には用いられない。HE染色では、胃型粘液性癌は腺管の複雑な屈曲や分枝、癒合といった高度の構造異型および間質への破壊性浸潤を伴う一方で、LEGHでは拡張した腺管とその周囲の中型ないし小型の腺管が分葉状に増生するものの、浸潤性を認めない点が胃型粘液性癌と異なる。

2006年に日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会の研究として「子宮頸部悪性腺腫とその類縁疾患の術前診断および治療ガイドライン確立にむけた臨床研究」が行われ、診断と治療の指針の試案が提案された⁶⁾。研究結果からは、画像検査で子宮頸部の嚢胞性病変を認め、細胞診異常を認める場合に治療介入することが推奨されているが、それらの検査で明らかな悪性所見を認めない場合については、定まった見解は述べられていない。症例1・2いずれにおいても、頸部細胞診や画像検査から術前にLEGHと診断し、単純子宮全摘出術を行ったが、先に術前診断目的として子宮頸部円錐切除術を行うべきであったと考えられた。Takatsuらは子宮頸部嚢胞性病変に対して子宮摘出を行った症例で術前に円錐切除を行った13例のうち、12例で円錐切除の診断が摘出子宮による最終診断と一致したと報告し、円錐切除術は最終診断に対する一つの目安になる可能性があるとして述べている⁶⁾。ただし、円錐切除術を行っても、最も異型の強い部位を摘出できない可能性もある点には留意が必要である。

LEGHが疑われる症例に対する治療として、子宮頸部悪性疾患に準じて広汎あるいは準広汎子宮全摘出術を行うべきか、それとも単純子宮全摘出術を行うのか、標準術式として定まった見解はない。本症例のように、腹腔鏡下手術も許容されることが考えられるが、悪性を念頭に置く場合には近年報告されたLACC試験の結果を考慮し、腹腔鏡下手術の選択は慎重に行うべきであると考えられる。LACC試験は、早期子宮頸癌に対する低侵襲広汎子宮全摘出術と開腹広汎子宮全摘出術を行った症例を比較した多施設前向き試験であり、開腹群と比較し低侵襲群では、無病生存率および全生存率が低い結果であった¹¹⁾。低侵襲群で局所再発が多く認められた点からは、腹腔鏡下手術では、腹腔内に腫瘍が暴露や散布されることがないように、腔管の切開や子宮の摘出方法に十分留意する必要

があると言える。本症例では、2例ともに子宮マニピュレーターを留置しており、また回収の際には回収袋を使用していなかった。今回のように、子宮頸部に嚢胞性病変を認め、ナボット嚢胞などの明らかな良性疾患を疑う場合以外の症例では、MDAなどの胃型粘液性癌の可能性も考慮し、子宮マニピュレーターは留置せず、また回収の際には回収袋を用いた方が、腫瘍散布予防の観点からは有効であった可能性が高い。

また一般的に、良性疾患として単純子宮全摘出術が施行され、術後に子宮頸癌IB期またはそれ以上と診断された症例に対する取扱いについて、子宮頸癌治療ガイドライン（2017年）では、放射線治療（radiation therapy: RT）あるいはCCRTの追加が考慮されるとしている（グレードC1）¹²⁾。特に、腫瘍径の大きい症例や脈管侵襲を示す症例などでは予後が不良であり、高リスク症例については、CCRTが推奨されている。症例1・2においては、子宮頸部胃型粘液性癌IB1期と診断し、腫瘍径は4 cm未満で、脈管侵襲は認めなかったが、広汎子宮全摘出術を行うべき症例に対して単純子宮全摘出術を行ったことで局所の切除範囲が不十分となったこと、リンパ節郭清を行っていないこと、腫瘍拡散の予防策を取らずに腹腔鏡手術を行ったことで腫瘍拡散のリスクが生じたことを考慮し、術後治療としてCCRTを選択した。ただし、胃型粘液性癌に対する術後補助療法としてのCCRTの有効性のまとまった報告はなく、子宮傍結合組織摘出術（parametrectomy）や骨盤リンパ節郭清を追加で行う選択肢もあったと考察される。米国NCCNガイドライン（2019年第4版）では、偶然的に浸潤子宮頸癌が発見された場合には、画像検査のうえ、切除断端の陽性の有無や、肉眼および画像上の残存病変の有無により、RTやCCRTまたは、子宮傍結合組織摘出術・上部腔切除術・骨盤リンパ節郭清術の追加を考慮するとしている¹³⁾。Parkらは、良性疾患・子宮頸部高度異形成・子宮頸部上皮内腺癌の術前診断で単純子宮全摘出術を行い、術後に浸潤子宮頸癌との診断を得たIA2期-IIA期99例に対して、その後経過観察、RTまたはCCRT、子宮傍結合組織摘出術を行った症例を後方視的に比較検討したところ、再発率は経過観察群では34.6%、RTまたはCCRT群では6.8%、子宮傍結合組織摘出術群では0%であったと報告している（観察期間中央値116カ月）¹⁴⁾。さらに治療後の合併症の頻度は、RTまたはCCRT群で27%、子宮傍結合組織摘出術群では17%であ

り、子宮傍結合組織摘出術はその他の治療と同等の治療効果をもち、さらに治療後の合併症が少なかったと述べている¹⁴⁾。ただし、この報告は単施設での後方視的検討であること、また約80%に扁平上皮癌が含まれていることから、本症例にそのまま当てはめることはできない。本2症例のように、術後に子宮頸部胃型粘液性癌と診断され、標準術式を行えなかった場合の追加治療についてまとまった報告はないことから、術後にRTを追加するのか、CCRTを追加するのか、もしくは子宮傍結合組織摘出術や骨盤リンパ節郭清を追加するのかについて、胃型粘液性癌での症例を蓄積し、再発率や合併症の頻度について比較検討が必要である。

また胃型粘液性癌の多くの症例では、胃型粘液性癌の周辺にLEGHを伴うと近年報告されている^{15,16)}。このためLEGHは良性疾患と考えられているが、胃型粘液性癌の前駆病変である可能性も指摘されている。LEGHから胃型粘液性癌へと悪性化する過程における異形成ないし上皮内癌的な中間病変の可能性として、Atypical LEGHの存在が近年指摘されている¹⁷⁾。Kobaraらは175例の子宮頸部嚢胞性病変に対して後方視的に検討し、画像所見と組織所見から69例をLEGHとして経過観察（平均観察期間57.1カ月）を行ったところ、12例でサイズの増大や細胞診異常などを認めたため手術を行い、このうち1例にMDA、2例にAtypical LEGHを認めたと報告している¹⁷⁾。これらの結果から、5年間の経過観察での悪性化の頻度は1.4%と決して高率ではないものの、LEGHと考えると経過観察中の症例に対しては、サイズの増大や細胞診異常などを認める場合に、悪性疾患も念頭に置き手術を考慮する必要があると言える。

【結 語】

今回、術前にLEGHと診断し腹腔鏡下单純子宮全摘出術を施行したところ、術後に子宮頸部胃型粘液性癌と診断した2例を経験した。本2症例を通して、子宮頸部嚢胞性病変を認める場合には、術前に円錐切除術を行うべきであったこと、またLEGH様の画像を呈する場合には、確定診断が難しいため悪性腫瘍を除外できない場合には、腹腔鏡下手術の選択は慎重に行うべきであると考えられた。子宮頸部胃型粘液性癌は頻度が低く、単施設での症例数が限られるため、今後多施設での症例を蓄積し、さらなる検討が必要である。

すべての著者に開示すべき利益相反はない。

【参考文献】

- 1) Nishio S, et al: Analysis of gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix - An aggressive tumor with a poor prognosis: A multi-institutional study. *Gynecol Oncol* 2019; 153: 13-19.
- 2) R.J. Kurman, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th edition International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2014
- 3) Nucci MR, Clement PB, Young RT: Lobular endocervical glandular hyperplasia, not otherwise specified. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 886-891.
- 4) Xu JY, et al: Absence of human papillomavirus infection in minimal deviation adenocarcinoma and lobular endocervical glandular hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 24: 296-302.
- 5) Karamurzin YS, et al: Gastric-type Endocervical Adenocarcinoma: An Aggressive Tumor With Unusual Metastatic Patterns and Poor Prognosis. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 1449-1457.
- 6) Takatsu A, et al: Preoperative differential diagnosis of minimal deviation adenocarcinoma and lobular endocervical glandular hyperplasia of the uterine cervix: a multicenter study of clinicopathology and magnetic resonance imaging findings. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 1287-1296.
- 7) Tsuboyama T, et al: A case of gastric-type adenocarcinoma of the uterine cervix associated with lobular endocervical glandular hyperplasia: radiologic-pathologic correlation. *Abdom Imaging* 2015; 40: 459-465.
- 8) Kido A, et al: Magnetic resonance appearance of gastric-type adenocarcinoma of the uterine cervix in comparison with that of usual-type endocervical adenocarcinoma: a pitfall of newly described unusual subtype of endocervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24: 1474-1479.
- 9) Ota H, et al: Cell lineage specificity of newly raised monoclonal antibodies against gastric mucins in normal, metaplastic, and neoplastic human tissues and their application to pathology diagnosis. *Am J Clin Pathol* 2001; 115: 69-79.
- 10) Mikami Y, et al: Gastrointestinal immunophenotype in adenocarcinomas of the uterine cervix and related glandular lesions: a possible link between lobular endocervical glandular hyperplasia/pyloric gland metaplasia and 'adenoma malignum'. *Mod Pathol* 2004; 17: 962-972.
- 11) Ramirez PT, et al: Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 1895-1904.

- 12) 日本婦人科腫瘍学会：子宮頸がん治療ガイドライン
2017年版：74-75, 金原出版.
- 13) NCCN : Cervical Cancer NCCN Guidelines Version
4. 2019: [https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/
gynecological/english/cervical.pdf](https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/cervical.pdf) (最終アクセス日
2020年12月27日)
- 14) Park JY, et al: Management of occult invasive
cervical cancer found after simple hysterectomy.
Ann Oncol 2010; 21(5): 994-1000.
- 15) Mikami Y, McCluggage WG: Endocervical glandular
lesions exhibiting gastric differentiation: an
emerging spectrum of benign, premalignant, and
malignant lesions. Adv Anat Pathol 2013; 20: 227-
237.
- 16) Sugihara T, et al: Case of minimal deviation
adenocarcinoma: possible clinical link to lobular
endocervical glandular hyperplasia as its origin. J
Obstet Gynaecol Res 2015; 41: 483-487.
- 17) Kobara H, et al. Limited frequency of malignant
change in lobular endocervical glandular
hyperplasia. Int J Gynecol Cancer 2020; 30(10): 1480-
1487.