

分葉状頸管腺過形成の診断で腹腔鏡下子宮全摘出術を施行し、 子宮頸部上皮内胃型腺癌が判明した 1 例

依田 尚之・久保光太郎・田中 佑衣・兼森 雅敏
白河 伸介・岡本 和浩・松岡 敬典・小川千加子
中村圭一郎・長尾 昌二・増山 寿

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 産科・婦人科学教室

A case of laparoscopic total hysterectomy for lobular endocervical glandular hyperplasia, which turned out to be an intraepithelial gastric adenocarcinoma of the cervix

Naoyuki Ida・Kotaro Kubo・Yui Tanaka・Masatoshi Kanemori
Shinsuke Shirakawa・Kazuhiro Okamoto・Hirofumi Matsuoka・Chikako Ogawa
Keiichiro Nakamura・Shoji Nagao・Hisashi Masuyama

Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

子宮頸部に胃型粘液を産生する多嚢胞性病変を認めた場合に分葉状頸管腺過形成 (Lobular endocervical glandular hyperplasia: LEGH) と最小偏倚腺癌 (minimal deviation adenocarcinoma: MDA) を含む胃型粘液性癌 (mucinous carcinoma, gastric type: GAS) とを鑑別することは非常に困難である。LEGHと診断し、腹腔鏡下子宮全摘出術を行い子宮頸部上皮内胃型腺癌と診断した 1 例を経験したので報告する。症例は56歳女性、4 妊 2 産。前医の子宮頸管細胞診にて atypical glandular cells (AGC) を認めた。その後の子宮頸管細胞診の再検や頸管内搔爬組織診では異常所見を認めないが、子宮頸部多発嚢胞があり LEGH 疑いにて精査加療目的に当科紹介となった。頸管内搔爬組織診の再検にて、子宮頸管線上皮は MUC5AC 陽性、MUC6 陽性、HIK1083 一部陽性を示し、Endocervical epithelium with gastric type mucin であり、LEGH と診断した。画像所見や子宮頸管細胞診・組織診から悪性を強く疑わず、経過観察又は、子宮摘出を提示したところ、患者は子宮摘出を希望した。腹腔鏡下子宮全摘出術、両側付属器摘出術を施行し、術後病理学的診断は Adenocarcinoma in situ (gastric type) associated with LEGH であった。その後、外来にて定期検診を施行しているが明らかな再発を認めない。MRI 所見、子宮頸管細胞診異常、gastric type mucin から術前診断し、LEGH の治療戦略を立てるべきだが、腹腔鏡下子宮摘出術を選択する場合には、AIS や MDA の合併している可能性に留意した術式を工夫すべきかもしれない。

It is very important to distinguish between lobular endocervical glandular hyperplasia (LEGH) and mucinous carcinoma, gastric type (GAS), including minimal deviation adenocarcinoma (MDA), when a gastric-type mucus-producing polycystic lesion is found in the cervix. Herein, we report a case of adenocarcinoma in situ (gastric type) diagnosed as LEGH after laparoscopic total hysterectomy. The patient was a 56-year-old woman with four pregnancies and two deliveries. Atypical glandular cells (AGC) were detected on cervical cytology performed by a physician. Cervical endocervical curettage was repeated at our hospital, and the cervical epithelium was positive for MUC5AC, MUC6, and HIK1083. The patient's previous cervical cytological diagnosis of AGC and her desire for hysterectomy led to a decision to remove the uterus. Laparoscopic total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy were performed, and postoperative pathological diagnosis was adenocarcinoma in situ (gastric type) associated with LEGH. The patient was followed up with no recurrence. A combination of magnetic resonance imaging findings, abnormal cervical cytology, and gastric-type mucin should be used to make a preoperative diagnosis, and a treatment strategy for LEGH should be developed. If laparoscopic hysterectomy is chosen, the procedure should be devised with the possibility of complications such as AIS and MDA.

キーワード：分葉状頸管腺過形成

Key words: lobular endocervical glandular hyperplasia, adenocarcinoma in situ, mucinous carcinoma, gastric type

緒 言

分葉状頸管腺過形成 (Lobular endocervical glandular hyperplasia: LEGH) は最小偏倚腺癌 (minimal deviation adenocarcinoma: MDA) と鑑別が必要な子宮頸部嚢胞生変として1999年にNucci et al.によってはじめて報告された¹⁾。LEGHは単独で存在することもある一方で、子宮頸部上皮内腺癌 (Adenocarcinoma in situ: AIS) や胃型粘液性癌 (mucinous carcinoma, gastric type: GAS) を含むMDAと併存することが多く、また、ヒトパピローマウイルス非依存性のGASやMDAの前癌状態である可能性がある。そのため、LEGHは良性疾患であるが治療方針を決定する際には慎重な判断を要する。今回、LEGHと診断し腹腔鏡下子宮全摘出術を行い、子宮頸部上皮内胃型腺癌が判明した1例を経験したので報告する。

症 例

56歳女性、4妊2産

【既往歴】併存症：高血圧、2型糖尿病

【内服歴】メトホルミン塩酸塩錠、カンデサルタンシレキセチル錠、アゼルニジピン、ボグリボース、エンパグリフロジン、リナグリプチン、クレンプテロール塩酸塩

【生活歴】飲酒なし 喫煙なし

【アレルギー歴】特記事項なし

【家族歴】父：食道癌、糖尿病 母：胃癌

【現病歴】6年程前から前医で子宮頸管線の拡張、腹圧性尿失禁で経過観察をしていた。前医の子宮頸管細胞診にてatypical glandular cells (AGC) を認めた。子宮頸部多発嚢胞を認めるものの子宮頸管細胞診の再検ではNILM、頸管内搔爬組織診でも異常を認めなかった。骨盤MRIでは長径41mm大の多房性嚢胞性病変を認め、LEGHを疑う所見であり精査加療目的に当科紹介となった。頸管内搔爬組織診を当院でも再検したところ、子

宮頸管線上皮はMUC5AC陽性、MUC6陽性、HIK1083一部陽性を示し、Endocervical epithelium with gastric type mucinの結果であり、LEGHと診断した。当院で施行したMRI所見やCT所見、子宮頸管細胞診・組織診から悪性の合併を強く疑わなかった。LEGHは子宮頸部腺癌の前駆病変である可能性があるがその頻度は低く、腫瘍径の増大や細胞診の悪化がある場合には積極的な子宮摘出を勧めていること、子宮頸部円錐切除術や子宮頸管内組織診では確定診断し得ず、子宮摘出以外の確定診断の方法がないこと、子宮摘出して初めてAISやMDAの所見を認める場合があることなどを説明した上で、経過観察または単純子宮全摘出術の方針を提示した。本症例は前述の詳細な患者への説明事項から、患者が納得した上で、確定診断目的としての子宮全摘出術として腹腔鏡下子宮全摘出術を選択した。患者は術前HbA1c 8.6%と高値であったため、糖尿病管理および治療を入院にて行った後、手術目的に当科入院となった。

【入院時現症】

身長：163.0cm、体重：65.0kg、BMI：24.5

BP：126/79mmHg

血液検査所見：WBC 6770/ μ L、RBC 484万/ μ L、Hb 14.2g/dL、Plt 29.4万/ μ L、APTT 28.7sec、PT-INR 0.94、Dダイマー <0.5 μ g/mL、TP 7.2g/dL、Alb 4.2g/dL、T.Bil 0.51mg/dL、D.Bil 0.10mg/dL、AST 12U/L、ALT 16U/L、ALP 202U/L、 γ -GTP 12U/L、LD 119U/L、Na 140mmol/L、K 4.9mmol/L、Cl 106mmol/L、Ca 9.5mg/dL、UN 16.7mg/dL、CRTN 0.49mg/dL、UA 3.5mg/dL、eGFR 98.5mL/min/1.73m²、CRP 0.08mg/dL、CEA 1.63ng/mL、CA19-9 10.2U/mL、CA125 19.7U/mL、HbA1c 8.6%

コルボスコピー：特に異常所見を認めない

子宮腔部細胞診：NILM

子宮頸管内組織診：Endocervical epithelium with gastric type mucin

杯細胞を伴う頸管内上皮にMUC5AC陽性、MUC6陽

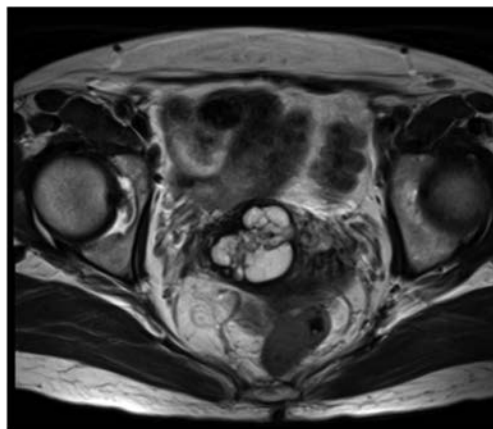
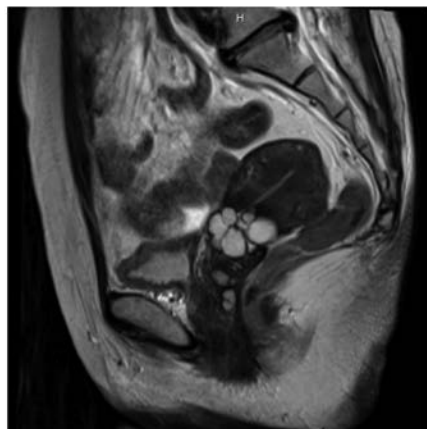


図1 骨盤MRI画像 T2強調矢状断と水平断。子宮頸部にコスモスサインを認める。充実部分なし。

性、HIK1083一部陽性を示した。

MRI：子宮頸部に長径41mm大の多房性嚢胞性病変を認め、cosmos patternを示す。(図1)

CT：子宮の内子宮口付近の嚢胞性構造物あり。明らかな遠隔転移などなし。

【手術所見】腹腔鏡下单純子宮全摘出術，両側付属器摘出術を行い，経腔的に回収した。

手術時間1時間51分，出血量少量。腹腔内には明らかな悪性所見なし。

【病理所見】Adenocarcinoma in situ (gastric type) associated with LEGH (図2, 3, 4)

子宮体部尾側～子宮頸部にかけて多数の嚢胞あり。嚢胞の内腔面は豊富な細胞質内粘液を有する高円柱上皮に被覆されており杯細胞が混在。嚢胞の周囲に細胞質内粘液を有する高円柱上皮からなる腺管が分葉状に増殖し，軽度の核腫大，核の大小不同，重積があり，核分裂像も認める。間質浸潤や脈管侵襲なし。Atypical LEGH ないしはAdenocarcinoma in situで免疫染色の結果からGastric typeと考えられる。明らかな断端の熱変性などなし。

腹水細胞診：陰性

【治療経過】術後経過は特に問題なし。経過良好にて術

後5日目に退院となった。その後，9ヶ月間外来フォローをしているが，再発を認めない。

考 案

子宮頸部多嚢胞性病変を呈する疾患には，ナボット嚢胞，トンネルクラスター，微小腺管過形成，LEGHとMDAを含むGASなどが挙げられるが，それらを正確に診断し適切に取り扱う方法は未だ確立されていない。

術前の細胞診単独や組織診単独による診断率は高くなく，画像などの結果も加味して子宮頸部多嚢胞性病変を呈する疾患は鑑別されるべきである。画像検査ではMRIが診断に有用である²⁾。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。GASにおいては病変の境界が不明瞭で充実部の存在を特徴とする。子宮頸部嚢胞性病変の正診率は良性では86.7%，悪性では66.7%であり画像診断だけでも不十分である²⁾。

免疫組織化学染色では，胃幽門腺粘液を認識する抗体であるHIK1083の陽性率が高い³⁾が，この特徴はナボット嚢胞などの良性病変との鑑別に用いることができてはできない。当科の子宮頸部多嚢胞性病変の術前診断においては，MRI検査，子宮頸管細胞診，子宮頸管内搔爬による頸管組織採取，HIK1083ラテックス凝集反応による胃型粘液の検出を組み合わせることで臨床診断をしている。

MDAの50%，腺癌の40%にLEGHを合併し，LEGHの10%にAISを認めるとの報告もされている²⁾。このためLEGHは良性疾患と考えられているが，GASの前駆病変である可能性も指摘されている。GASは40歳台に好発し，80%が高分化型で，HPV非依存性である⁴⁾。GASは，水様性帯下や子宮頸部の嚢胞性病変を特徴とし早期に転移や浸潤をきたし予後不良である。GASとLEGHを鑑別する方法として頸管細胞診，画像検査が術前診断と

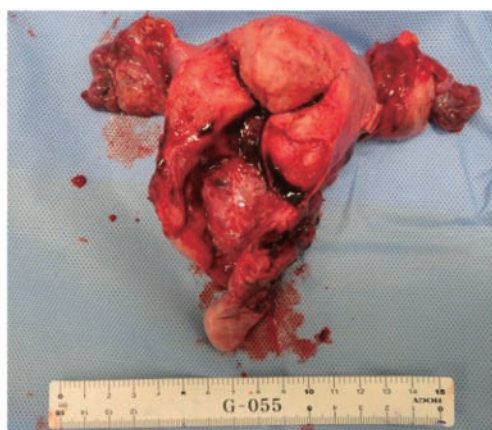


図2 手術摘出標本

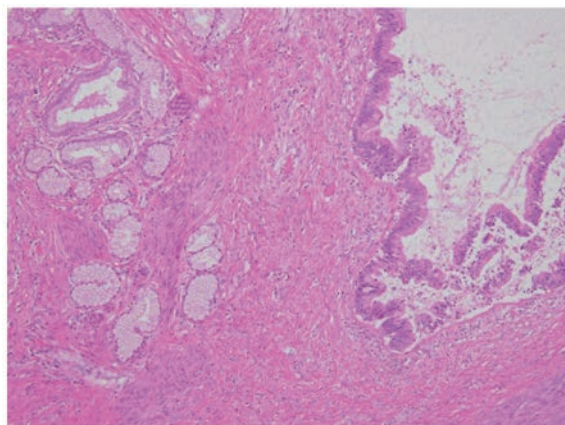


図3 HE染色 左LEGH 右AIS (gastric type) (×100)

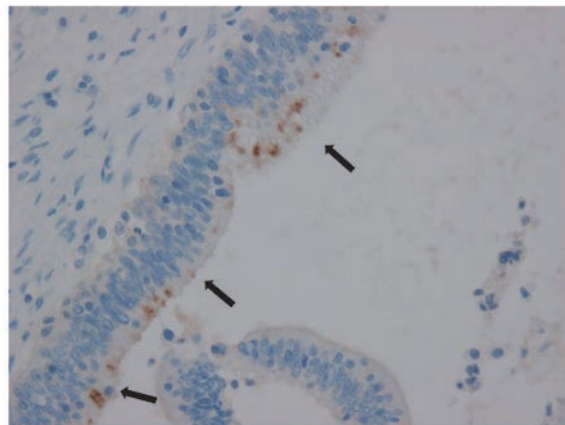


図4 HIK1083染色 AIS (gastric type) に弱陽性 (×400)

して有用であるとされる。GASにおいては頸管細胞診・組織診でAGC, AIS, Adenocarcinomaなどの異常が認められる場合があり、AGC以上は悪性の可能性を視野に入れて精査を行う必要がある。LEGHからGAS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Mikami et al.によりAtypical LEGHの存在も近年指摘されている⁵⁾。形態学的にLEGHでありながら腺細胞に異型を伴い、その異型は核の腫大、核の輪郭の不整、明瞭な核小体、粗造なクロマチン構造、極盛の消失、核分裂像、アポトーシス小体や核の破砕片、線維性間質を伴う上皮の畳み像や乳頭状の突出などと示されているが、十分なコンセンサスはなく、その管理に関するガイドラインも存在しないがMDAや腺癌の前駆状態である可能性から完全な外科的切除を推奨する報告もある⁶⁾。世界保健機関（WHO）分類第5版ではHPV independent AISの一つのスペクトラムとして記載がされており、AIS（gastric type）はAtypical LEGHと同義である⁷⁾。本症例はLEGHの一部にAISを認め、腫瘍細胞の性質はGastric typeであり、LEGHがGASの前駆状態である可能性を裏付ける物証の一つであると考えられる。

LEGHが疑われる症例に対する治療としてKobara et al.の報告によると、子宮頸部嚢胞性病変を認めた場合に、MRI所見、子宮頸管細胞診、胃型粘液の有無などで生検、円錐切除術、子宮鏡検査を行い、経過観察か開腹または腹腔鏡下单純子宮全摘出術か広汎性子宮全摘出術を選択する⁸⁾。広汎性子宮全摘出術は、大型の嚢胞が外方性に浸潤しているときに選択するとされている。子宮頸部の悪性腫瘍に対する腹腔鏡下手術の選択は、近年報告されたLACC試験⁹⁾の結果を考慮し慎重に行うべきであると考えられる。LACC試験における低侵襲手術群で局所再発が多く認められた点から、腹腔鏡下手術における腹腔内への腫瘍の曝露や散布、腔管の切開や子宮の摘出方法に十分に留意する必要がある。本症例では悪性の合併を強く疑っていなかったため、子宮マニピュレーターを留置しており、回収の際にも回収袋を使用しなかった。しかし、子宮頸部への切れ込みを防ぐ目的で尿管トンネルの確実な同定と岡林の直腸側腔の展開により尿管を外側に授動してできるだけ頸部を広く切除する工夫を行っている。術前の悪性の鑑別が困難で、術後に初めて悪性と診断される可能性のあるLEGHに対して腹腔鏡下子宮全摘出術を行う場合には今後、腔カフ形成をするといった子宮頸癌と同様のno-look, no-touchテクニックの必要性については議論を進める必要があるかもしれない。

結 語

今回、術前にLEGHと診断し、腹腔鏡下子宮全摘出術

を施行したところ子宮頸部上皮内胃型腺癌と診断した1例を経験した。AISまでの診断であれば従来の腹腔鏡下子宮全摘出術が許容されるが、MDA以上の場合には問題であった可能性がある。LEGHに対して腹腔鏡下手術を選択するときには、AISやMDAが合併している可能性に留意した術式を工夫すべきかもしれない。

文 献

- 1) Nucci MR, Clement PB, Young RH. Lobular endocervical glandular hyperplasia, not otherwise specified: a clinicopathologic analysis of thirteen cases of a distinctive pseudoneoplastic lesion and comparison with fourteen cases of adenoma malignum. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(8): 886-91.
- 2) Takatsu A, Shiozawa T, Miyamoto T, Kurosawa K, Kashima H, Yamada T, Kaku T, Mikami Y, Kiyokawa T, Tsuda H, Ishii K, Togashi K, Koyama T, Fujinaga Y, Kadoya M, Hashi A, Susumu N, Konishi I. 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(7): 1287-96.
- 3) Omori M, Hashi A, Ishii Y, Yuminamochi T, Nara M, Kondo T, Hirata S, Katoh R, Hoshi K. Clinical impact of preoperative screening for gastric mucin secretion in cervical discharge by HIK1083-labeled latex agglutination test. *Am J Clin Pathol* 2008; 130(4): 585-94.
- 4) Xu JY, Hashi A, Kondo T, Yuminamochi T, Nara M, Hashi K, Murata S, Katoh R, Hoshi K. Absence of human papillomavirus infection in minimal deviation adenocarcinoma and lobular endocervical glandular hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 24(3): 296-302.
- 5) Mikami Y, Kiyokawa T, Hata S, Fujiwara K, Moriya T, Sasano H, Manabe T, Akahira J, Ito K, Tase T, Yaegashi N, Sato I, Tateno H, Naganuma H. 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(8): 962-72.
- 6) Meserve EE, Nucci MR. Peutz-Jeghers Syndrome: Pathobiology, pathologic manifestations, and suggestions for recommending genetic testing in

pathology reports. Surg Pathol Clin 2016; 9(2): 243-68.

- 7) The WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours, 5th Edition. Lyon; international Agency for Research in Cancer 2020; 372-73.
- 8) Kobara H, Miyamoto T, Ando H, Asaka R, Takatsu A, Ohya A, Asaka S, Shiozawa T. Limited frequency of malignant change in lobular endocervical glandular hyperplasia. Int J Gynecol Cancer 2020; 30(10): 1480-87.
- 9) Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, Buda A, Yan X, Shuzhong Y, Chetty N, Isla D, Tamura M, Zhu T, Robledo KP, GebSKI V, Asher R, Behan V, Nicklin JL, Coleman RL, Obermair A. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. N Engl J Med 2018; 379(20): 1895-904.

【連絡先】

依田 尚之

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科産科・婦人科学教室

〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1

電話：086-235-7320 FAX：086-225-9570

E-mail：pnww6nnf@okayama-u.ac.jp