

クリニカルカンファレンス3 境界領域病変の取扱い

2) 子宮頸部腺系病変

座長：藤田保健衛生大学

宇田川康博

鹿児島大学
辻 隆広熊本大学
片淵 秀隆

はじめに

子宮頸部腺癌は、扁平上皮癌に比較し予後不良であり、早期診断が重要である。その前癌病変としての上皮内腺癌は子宮頸癌治療ガイドラインでも、取り扱いも概ね確立されている。最近、悪性腺腫に類似した分葉状子宮頸部腺過形成(Lobular endocervical glandular hyperplasia, 以下 LEGH)という概念が提唱され、その臨床的取り扱いが検討されはじめている。

今回、子宮頸部腺系の境界病変の取り扱いについて LEGH を中心に最近の知見と当科の症例検討を含め紹介する。

LEGH の最近の知見

1. LEGH の概念

最近提唱された LEGH の概念について述べる。LEGH は、1999年に Nucci et al.によって提唱された子宮頸部嚢胞性病変で、悪性腺腫と鑑別が必要な良性病変として発表された¹⁾。組織学的な特徴である分葉状の構造所見は、トンネルクラスターなどにもみられるため、特異的なものでなく、“Lobular endocervical glandular hyperplasia, not otherwise specified” との表記で示された。その後、多くの症例で胃型粘液発現がみられることがわかり²⁾、組織学的にも、三上らが提唱した子宮頸部の胃幽門腺化生と類似する所見があることより、LEGH と胃幽門腺化生は本質的に同一概念であるとされている³⁾。

2. LEGH と悪性腺腫との関係について

リンパ節転移や播種をきたしやすく予後不良な経過をたどることもある悪性腺腫は LEGH と最も鑑別を要する疾患である。悪性腺腫は胃型粘液を発現することが知られ、HIK

Glandular Tumor of the Uterine Cervix

—Treatment of Precursors of Cervical Adenocarcinoma—

Takahiro TSUJI

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Kagoshima University,
Kagoshima**Key words** : Lobular endocervical glandular hyperplasia (LEGH) ・ Atypical LEGH ・
Adenocarcinoma associated with LEGH

1083抗体が補助的診断法として広く利用されてきた経緯があり⁴⁾、それにより悪性腺腫の早期診断にも貢献した。また、その一方で多くの LEGH 症例が、悪性腺腫と過剰診断および治療されてきたという弊害もあった。しかし、問題は当初良性疾患として発表された LEGH が悪性腺腫を含めた腺癌に悪性化することはないのかという疑問であった。確かに多くの LEGH は良性の経過をたどるが、最近、本邦を中心に稀に悪性腺腫や腺癌と共存する LEGH が報告された。すなわち、悪性腺腫に LEGH が共存し、また通常の LEGH よりも細胞および構造異型の強い異型 LEGH と表現される組織像が存在するとする報告が出された³⁾。その詳細は14症例の悪性腺腫の43%に LEGH が存在したこと、悪性腺腫の30%に LEGH よりも細胞異型が強く時に乳頭状増殖をとる異型 LEGH が存在することであった。しかし異型 LEGH については癌へ移行するかどうかは不明であるとするものであった。また、LEGH に浸潤腺癌が共存したとする報告では、4例中1例は臨床進行期Ⅲb期であり死亡したとの報告がある⁵⁾。以上を踏まえて、LEGH が癌へ移行するかどうかは不明であるが、その可能性を否定できないのが現状である。三上らが提唱した異型 LEGH の概念はまだ広く浸透しておらず、その意義については不明な点も多いため、臨床上的取り扱いについては今後の検討課題である。

3. 悪性腺腫の類縁疾患としての LEGH の臨床研究治療

上記に示した問題点を踏まえ、平成18～19年にかけて、日本産科婦人科学会による婦人科腫瘍委員会研究として、子宮頸部悪性腺腫(adenoma malignum)とその類縁疾患についての研究が行われた⁶⁾。その結果、LEGH 診断のための MRI の意義は大きいことが判明した。LEGH の特徴的所見としてコスモサインと称される周辺に比較的大型の嚢胞、内部に充実性の高信号部位が存在する小型の嚢胞の存在が、頸部の比較的高位に位置してみられた。MRI の良・悪性の判定の正診率は90%以上と有用であることが判明した。しかし、LEGH の一部に癌、悪性腺腫が存在する場合は診断困難であった。そのような場合は、臨床的治療法として広汎子宮全摘術を選択する必要性は低いのではないかとしているが、今後の症例の積み重ねが必要であろう。

当科における LEGH 共存癌症例

1. 目的

LEGH と悪性腫瘍の関与の問題点を踏まえ、当科で検討を行った。LEGH 共存癌症例の臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的とした。

2. 対象と方法

1991年から2008年までの12症例について、臨床病理学的検討を行った。また、LEGH 共存癌症例の胃型粘液発現と HPV 感染についても検討した。胃型粘液については、HIK 1083抗体(ラット胃粘液に由来するムチン型糖鎖を認識する抗体)と MUC6抗体(合成ペプチドに由来する抗体)の2種類の抗体を使用した。また、HPV 感染は、最近の症例は頸部擦過細胞で、それ以外の症例はパラフィン標本を用いて DNA を抽出した。その後、PCR 法(Maim Bitotech, MPCRkit-70079使用、HPV6, 11, 16, 18, 33)にて HPV 検出を施行した。

3. 成績

1) 術前診断の特徴

当科における LEGH 共存癌の背景であるが、年齢は44歳から73歳まで分布していた(表1)。家族歴で、Peutz-Jeghers 症候群ではない、1組の親子が存在していた(症例10と11)。当科症例の子宮頸部細胞診所見については、最も多い7症例が、class Ⅲと判定されてい

(表 1) 当科における LEGH 共存癌の特徴

	年齢	進行期	細胞診	生検	円錐切除	MRI
1	60	Ib	Class Ⅲ	異型腺細胞 子宮体癌疑い	(-)	所見なし
2	65	Ib“occ”	Class Ⅲ	上皮内腺癌疑い	(-)	頸部腫瘍
3	47	Ib	Class Ⅳ	中分化型腺癌	(-)	(-)
4	46	0	Class Ⅳ	悪性腺腫疑い	(-)	頸部腫瘍 (1 ~ 2cm)
5	50	Ib	Class Ⅴ	高分化腺癌	(-)	頸部腫瘍 (1 ~ 2cm)
6	54	Ib	Class Ⅲ	悪性腺腫疑い	(-)	造影効果あり
7	44	0	Class Ⅲ	悪性腺腫疑い	悪性腺腫疑い	コスモスサイン
8	48	Ⅱa	Class Ⅲ (初診時)	高分化腺癌 (診断まで4年)	(-)	嚢胞+充実部が中心、 悪性疑い
9	56	Ib	Class Ⅲ	腺癌	(-)	(-), CT 頸部腫大
10	73	Ib	Class Ⅲ	高分化腺癌	(-)	充実部中心
11	46	Ib	Class Ⅱ	異型腺細胞	(-)	コスモスサイン
12	46	Ia	Class Ⅳ	扁平上皮癌	扁平上皮癌	コスモスサイン

た. Class Ⅳが3例, Class Ⅴが1例であったが, 1例のみ Class Ⅱであった. 子宮頸部生検による組織診断では, 6例が癌(1例の扁平上皮癌を含む)と診断されていた. また, 他の6例も確定診断には至らなかったが, 異型細胞の存在などの悪性を疑う所見として捉えられていた. 円錐切除は2例に施行されていたが, 生検で確定診断の得られていない症例は, 円錐切除でも確定診断に至らなかった. MRI は, 10例で試行されていた. MRI にて多数の嚢胞の中心に充実部部分がみられる, コスモスサインを3例に認めた. また悪性を積極的に疑う MRI 像である嚢胞部が少なくなり, 充実部が多くみられるなどの所見は, 3症例にみられた. 症例6以降は精度の向上した MRI が導入されたため, MRI にてコスモスサインあるいは悪性を疑う所見の検出が可能であった.

2) 臨床病理学的特徴

臨床進行期は, 0期からⅡa期まで分布していた(表2). 異型 LEGH の組織像を伴っていた症例が9例みられた. 合併癌は, 上皮内腺癌2症例, 高分化型腺癌8例, 中分化型腺癌1例, 扁平上皮癌1例であった. 治療方法は, 単純子宮全摘出術施行例2例, 拡大子宮全摘出術施行例3例であり, 広汎子宮全摘出術施行例が7例と最も多かった. 単純子宮全摘出術施行例2例と広汎子宮全摘出術施行例1例に, 外照射による放射線治療を施行した. 治療法と組織型の比較では, 広汎子宮全摘出術症例の2例は結果的に上皮内腺癌であり過剰治療となっていた. 拡大子宮全摘出術を施行した3例中2例は, 輸血拒否症例と高齢症例のため縮小手術を選択した. また, 単純子宮全摘出術の2例は, MRI などの精度不良の時期の症例で, 浸潤子宮頸部腺癌を推定することが困難であった. 最も進行していたⅡa期症例は, 頸部細胞診 class Ⅲのまま確定診断に至らず, 前医にて4年間経過観察している症例であった. すべての症例について再発, 死亡例を現在のところ認めていない.

3) 胃型粘液発現と HPV 感染

HIK1083染色は, 58%の症例に陽性であった(表3). MUC6染色は全症例で陽性であ

(表 2) 当科の LEGH 共存癌の臨床病理学的特徴

	進行期	異型 LEGH	合併癌	治療	予後
1	Ib	+	高分化型腺癌	TAH, BSO, PLA, 外照射, 化学療法	12 年再発なし
2	Ib	—	高分化型腺癌	TAH, BSO, 外照射, 化学療法	16 年再発なし
3	Ib	+	中分化型腺癌	RH, 外照射, 化学療法	13 年再発なし
4	0	+	上皮内腺癌	RH, BSO	12 年再発なし
5	Ib	+	高分化型腺癌	ETH, BSO, PLA	5 年再発なし
6	Ib	+	高分化型腺癌	RH, BSO	30 カ月再発なし
7	0	+	上皮内腺癌	RH, BSO	15 カ月再発なし
8	IIa	—	高分化型腺癌	RH, BSO	12 カ月再発なし
9	Ib	+	高分化型腺癌	RH, BSO	8 年再発なし
10	Ib	+	高分化型腺癌	ETH, BSO, PLA	20 カ月再発なし
11	Ib	+	高分化型腺癌	RH, BSO	6 カ月再発なし
12	Ia1	—	扁平上皮癌	ETH, BSO	7 カ月再発なし

TAH：単純子宮全摘術，BSO：両側付属器切除，PLA：骨盤リンパ節郭清，ETH：拡大子宮全摘術，
RH：広汎子宮全摘出術

(表 3) 当科の LEGH 共存癌の胃型粘液発現と HPV 感染

	共存癌組織	HIK1083 染色	MUC6 染色	HPV 感染
1	高分化型腺癌	+	+	—
2	高分化型腺癌	—	+	—
3	中分化型腺癌	—	+	—
4	上皮内腺癌	+	+	—
5	高分化型腺癌	+	+	—
6	高分化型腺癌	+	+	—
7	上皮内腺癌	+	+	—
8	高分化型腺癌	—	+	—
9	高分化型腺癌	+	+	—
10	高分化型腺癌	—	+	—
11	高分化型腺癌	—	+	—
12	扁平上皮癌	+	+	HPV33

り，HIK1083染色よりも胃型粘液発現に有用であった．HPV 感染例(HPV33型)を1例認めたが，扁平上皮癌合併症例であった．

4) 考察

当科の検討では，確定診断には至らなくても，多くの症例で，細胞診や頸部生検にて，

悪性を疑う所見がみられた。精度の向上した MRI では、癌の確定には至らないまでもコスモサインおよび悪性を疑う所見がみられ、補助的診断法として有用であると考えられた。75%の症例で、異型 LEGH か上皮内腺癌がみられた。臨床進行期は0~Ⅱa期であったが、再発、死亡例を現在のところ認めず、LEGH 共存癌は、リンパ節転移や遠隔転移をきたしやすいと報告されている悪性腺腫よりは、悪性度は低いかもしれない。

胃型粘液発現に関しては、MUC6染色が HIK1083染色に対して陽性率が高いという結果であったが、通常は HIK1083と MUC6染色は、ほぼ同様の染色性を示すとされている。LEGH 共存癌症例における染色性に相違に対する意義は今後の課題と考える。HPV 感染と LEGH についてであるが、現在までのところ、Kawauchi や Nara によると LEGH、悪性腺腫、LEGH 共存癌において HPV の感染例の報告は認めていない⁵⁾⁷⁾。本症例も扁平上皮癌合併症例であり、同部位の HPV 感染が影響した可能性も考えられた。

まとめ

LEGH は、現在のところあくまでも、良性病変であると考えられている。異型 LEGH についての前癌病変としての意義は、今後の検討課題であり症例の積み重ねが必要であろう。しかし LEGH には、上皮内腺癌や腺癌と共存する例もあり、詳細な検査と厳重な経過観察が必要である。細胞診、生検、MRI など悪性が疑われた場合には、十分なインフォームド Consent 後に子宮摘出術を施行することが必要であると考えられている。しかし挙手希望症例については、現段階では、安易な子宮摘出は避けるべきであり、確定診断が得られるまで厳重な経過観察を継続するのも選択肢の1つである。特に LEGH 共存癌症例については、症例の追加によりその予後が明らかにされることを期待したい。

謝 辞

第61回日本産科婦人科学会、学術講演会にて、講演の機会を頂きました嘉村敏治学術集会長、また、座長の労をお執り頂きました宇田川康博教授、片淵秀隆教授ならびに本講演に際してご協力頂きました鹿児島大学人体がん病理学米澤傑教授に心より深謝いたします。

《参考文献》

1. Nucci MR, Clement PB, Young RH. Lobular endocervical glandular hyperplasia. not otherwise specified: a clinicopathological analysis of thirteen cases of a distinctive pseudoneoplastic lesion and comparison with fourteen cases of adenoma malignum. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 886—891
2. Ishii K, Katsuyama T, Ota H, Watanabe T, Matsuyama I, Tsuchiya S, Shiozawa T, Tokai T. Cytologic and cytochemical features of adenoma malignum of the uterine cervix. *Cancer* 1999; 87: 245—253
3. 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'. *Modern Pathology* 2004; 17: 962—972
4. Ishii K, Kumagai T, Tozuuka M, Ota H, Katsuyama T, Kurihara M, Shiozawa T, Noguchi H. A new diagnostic method for adenoma malignum and related lesion.

- ins : latex agglutination test with a new monoclonal antibody, HIK1083. Clin Chim Acta 2001 ; 312 : 231—233
5. Nara M, Hashi A, Murata S, Kondo T, Yuminamochi T, Nakazawa K, Katoh R, Hoshi K. Lobular endocervical glandular hyperplasia as a presumed precursor of cervical adenocarcinoma independent of human papillomavirus infection. Gynecol Oncol 2007 ; 106 : 289—298
 6. 塩沢丹里. 子宮頸部悪性腺腫とその類縁疾患の診断と治療. 産婦人科治療 2008/9 ; 97 : 255—260
 7. Kawauchi S, Kusuda T, Liu XP, Suehiro Y, Kaku T, Mikami Y, Takeshita M, Nakao M, Chochi Y, Sasaki K. Is lobular endocervical glandular hyperplasia a cancerous precursor of minimal deviation adenocarcinoma? : a comparative molecular-genetic and immunohistochemical study. Am J Surg Pathol 2008 ; 32 : 1807—1815
-