

クリニカルカンファレンス2 特殊型癌の診断と治療

1) 子宮頸部腺癌
—悪性腺腫の診断と治療—

座長：熊本大学

片瀨 秀隆

信州大学
塩沢 丹里藤田保健衛生大学
宇田川康博

はじめに

子宮頸部悪性腺腫(adenoma malignum)あるいは minimal deviation adenocarcinoma(MDA)は頸部腺癌全体の1~3%を占める超高分化型の粘液性腺癌で、臨床的には大量の水様性帯下や頸部の腫大、頸部の嚢胞性病変を特徴とする¹⁾。非常に稀な疾患であることに加え、細胞異型に乏しいため、細胞診や組織診による術前診断は非常に困難であると考えられている。加えて近年、悪性腺腫に形態学的に類似し、基本的に良性の経過をとる病変として lobular endocervical glandular hyperplasia : LEGH または pyloric gland metaplasia が提唱され²⁾、病理診断基準の検討が課題となってきた。一方、我々は悪性腺腫が胃型の粘液を高頻度に産生することを見出した³⁾。さらに胃型粘液を検出する抗体を作製し⁴⁾、この抗体を用いて頸管粘液中の胃型粘液を検出するキット⁵⁾を開発して悪性腺腫の新たな術前診断を提案した。しかし、前述の LEGH もこの粘液を産生することが判明し⁶⁾、このキットの診断学的な意義を再検討する時期にさしかかっていると考えられた。さらに近年、MRIなどの画像診断が普及したが、悪性腺腫をはじめとする頸部嚢胞性疾患に対する診断は確立していない。加えて、悪性腺腫や LEGH に対する治療法についても確立されていない。

これらの問題を解決するため、我々は日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会の研究として平成17~18年に「子宮頸部悪性腺腫(adenoma malignum)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」を施行した。この研究で全国24施設から計約110症例の悪性腺腫類似疾患が集積され、これらの症例に対する合同検討会を信州大学産婦人科において平成18年と19年に計2回施行した。この検討会では、まず放射線医が各症例の画像を読影し、その後病理医が central pathological review を行い病理組織診断を行った。本日はこの検討会の結果を中心に報告する。

Cervical Adenocarcinoma-Diagnosis and Treatment of Adenoma Malignum

Tanri SHIOZAWA

Department of Obstetrics and Gynecology, Shinshu University School of Medicine, Nagano

Key words : Adenoma malignum · Minimal deviation adenocarcinoma(MDA) ·
Lobular endocervical glandular hyperplasia(LEGH) · Gastric mucin ·
MRI

共同研究症例の組織型

悪性腺腫との鑑別が必要となる疾患として良性疾患としては主に、deep Nabothian cyst, tunnel cluster, LEGH が、また悪性としては MDA と頸部腺癌が重要である。今回の研究では計112例の症例登録があったが、登録症例の合同検討会による組織診断は Nabothian cyst や tunnel cluster を中心とした良性症例が35例、LEGH52例、MDA6例、癌9例であった。LEGH ではこの主病変の他に腺の異型や AIS を合併する症例がみられた。また、MDA では部分的に LEGH や粘液性腺癌を合併する症例がみられた。またその他に endocervical adenomyoma などがみられた。合同検討会での診断と全国の協力施設の診断を比較すると、合同検討会で Nabothian cyst を中心とする良性群とされた35例中で、各施設では MDA と診断されていた症例が5例含まれていた。また合同検討会で LEGH と診断された52症例のなかには各施設で MDA と診断されていた症例が31例、粘液性癌と診断されていた症例が1例含まれていた。それに対し MDA と腺癌と診断された症例は各施設でも概ね同じ診断がなされていた。

各種臨床検査の術前診断としての意義

(1) 胃型粘液：現在胃型の粘液を検出するためには、我々が開発した頸管粘液中の胃型粘液の検出するラテックス凝集反応キット⁵⁾と細胞診上での黄色細胞あるいはオレンジ細胞の検出⁷⁾の2つの方法がある。今回の研究の動機のひとつとなったのがこのラテックス凝集反応キットの診断意義であったが、残念ながらこのキットの普及度がまだ低いようで、今回集積された症例中25例でしか検査が施行されていなかった。しかし、検討された25例ではすべて陽性であり、うち23例が LEGH であった。また細胞診上での胃型粘液に関し、今回の検討では胃型粘液は27例で陽性であり、その内訳は23例が LEGH、2例が粘液性癌であった。ただしこれは陽性という記載のあった症例だけであり、胃型粘液に関する記載のない症例も多くみられた。これまでの我々の教室の検討によって胃型粘液を最も盛んに産生するのは LEGH で、次に MDA であることが判明している。これを背景に今回の検討から胃型粘液の意義について考察すると、胃型粘液が陽性の場合には LEGH 以上あるいは MDA の可能性が高くなるが、疾患の同定に関してはあまり特異性が高いとはいえず、対応としては、これらの病変の存在を念頭においたフォローアップやさらなる組織検査が必要であると考えられる。一方、この検査が陰性である場合には LEGH をはじめとする疾患が存在する頻度は低いと考えられる。

(2) 頸部擦過細胞診：まず Nabothian cyst や tunnel cluster などの良性群では、クラスⅠやⅡが主体であったが、腺系細胞の異常を伴うクラスⅢも約1/4含まれていた。LEGH では約半数の症例でクラスⅢであり、またクラスⅣとⅤも少数例含まれていたが、これらの症例では AIS が共存していた。MDA ではクラスⅡからクラスⅤまで含まれることが特徴であった。また腺癌ではクラスⅣやⅤが主体となる一方、クラスⅢも含まれることも特徴であった。この結果から確定的な結果を下すのは難しいが、クラスⅢの意義はあまり明らかではない可能性が示唆された。この一因として前述の胃型粘液細胞をクラスⅡに分類する施設とクラスⅢに分類する施設があることが考えられた。一方、クラスⅣ以上はやはり治療が必要な症例が増加すると考えられた。

(3) 円錐切除：今回の研究で摘出子宮と円錐切除の両方が検討できた症例は13例あり、このうち12例で円錐切除の診断が最終診断と一致していた。このなかには LEGH 症例や悪性症例も含まれていた。診断が異なった一例は、病変の大部分は LEGH であるが、LEGH

病巣の周辺に限局して悪性所見が存在した症例であった。したがって予想に反して円錐切除は主病変を推測する有効な検査である可能性が示唆された。

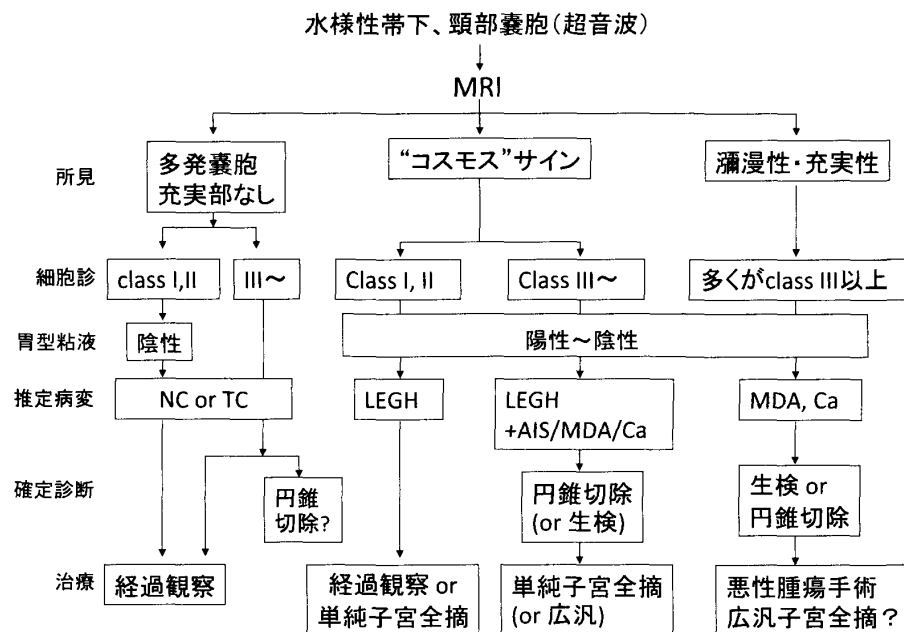
(4) MRI: MRI 所見上, Nabothian cyst は境界明瞭な中型から大型の嚢胞が特徴で, 充実性部位は認めない点が特徴である。LEGH は頸部の比較的高位に位置し, 周辺に比較的大型の嚢胞が存在し, 内部に小型の嚢胞から充実性の高信号部位が存在することが大きな特徴である。我々はこれを花にたとえてコスモサインと仮称している。一方, 典型的な粘液性腺癌では, 嚢胞の形成はあまり著明ではなく, 境界不明瞭な充実性高信号を呈することが特徴である。今回検討した MDA 症例の MRI 所見は基本的に腺癌とよく類似しており, 境界の不明瞭な充実性腫瘍の所見をとることが多いが, LEGH に合併する場合は LEGH 様の嚢胞性病変を伴う。こういった所見をもとに, 合同検討会での MRI 画像の読影の正診率をみると, 平成18年の第1回合同検討会では, 良性23例中, 悪性と判定した症例が1例あったが, 19例で画像上良性と判定することが可能であった。また悪性5例は全例悪性と判定することが可能で全体の正診率は96%と良好な結果を得た。平成19年の検討会においては, 良性症例の判定は正確であったが, 悪性症例7例のなかで LEGH の一部に MDA が存在していた3症例では画像診断が LEGH と under diagnosis となってしまう, これを反映してこの年の正診率は85%にとどまった。これらから基本的に良・悪性の判定だけなら正診率90%以上であるが, LEGH の一部に MDA あるいは癌が存在する際にはやはり診断が困難であると考えられた。しかしこのような弱点を良く把握しておけば MRI は診断上有効であると考えられた。

治療法と成績

施設合同検討会で LEGH と診断された症例52例中20例に単純子宮全摘, 16例に広汎子宮全摘が行われていたが再発した症例はない。LEGH の natural history はまだよく解明されていないが, 現時点では良性として振る舞う可能性が高く, 手術は単純子宮全摘でもよい可能性が示唆された。粘液性腺癌に対しては主に広汎子宮全摘が施行されているが, I 期や II 期症例でも死亡例がみられていることから通常の頸部悪性腫瘍に相当する結果であると考えられた。悪性腺腫に対しては多くは広汎子宮全摘が施行されていたが再発例や死亡例があったことから, 当然ながら原則として悪性腫瘍としての対応が必要であると考えられた。

診断と治療に対する試案

今回の検討の結果から, 現時点で考えられる診断と治療に対する我々の試案をフローチャートにまとめた(図1)。超音波で頸部の嚢胞を認めたり, 水様性帯下を訴える患者に対し, まず MRI を撮影する。この結果が嚢胞のみで充実性部分がない場合, Nabothian cyst や tunnel cluster の可能性が高い。また, この場合, 多くの場合, 細胞診はクラス I あるいは II にとどまる。頸管粘液中の胃型粘液が陰性の場合, さらに良性の可能性は高くなる。しかしスメアがクラス III 以上の際には嚴重なフォローアップあるいは円錐切除が必要かもしれない。MRI 上いわゆるコスモサインを認める際には, LEGH が存在する可能性が非常に高い。さらに, 細胞診でクラス I から II の場合には LEGH の可能性は更に高まる。また胃型の粘液の陽性率が高くなるが, 胃型粘液だけでは病変の同定は困難である。クラス III 以上がみられた場合も, 多くの場合は LEGH であるが, AIS などの病変が共存する可能性があるため円錐切除などの何らかの組織診が必要と考えている。MRI 画像上, 瀰漫性の高信号がみられる場合には, 悪性の可能性が高く, 細胞診上あるいは組



(図1) 悪性腺腫を含む子宮頸部の嚢胞性病変の対応のフローチャート(試案)

織診で発見される可能性が高い。

治療であるが、Nabothian cystなどの良性疾患の場合には経過観察でよいと思われる。また、LEGHも経過観察でもよいと考えられるが、患者が手術を希望する際には単純子宮全摘でよいと思われる。また、LEGHの一部にAISあるいはMDAを伴う場合があるが、画像上、大型の嚢胞の外側に浸潤する所見がなければ、広汎子宮全摘を行う必要性は低い。また、治療上はMDAと腺癌を分ける必要性はないと考えられ、これらの病変では、通常の頸癌に準じた治療法でよいと考えられる。

おわりに

今回は悪性腺腫とその類縁疾患に関して我々が施行した全国共同研究の結果を中心に報告し、現時点での我々の考えを図にまとめたが、さらに症例を蓄積して検討していくことが当然必要である。また、基礎的な研究としては、LEGHが悪性腺腫の前駆病変であるかを明らかにすることが重要である。

《参考文献》

1. Silverberg SG, Hurt WG. Minimal deviation adenocarcinoma("adenoma malignum") of the cervix: a reappraisal. Am J Obstet Gynecol 1975; 121: 971—975
2. 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: 886—891
3. Ishii K, Katsuyama T, Ota H, Watanabe T, Matsuyama I, Tsuchiya S, Shiozawa T, Toki T. Cytologic and cytochemical features of adenoma malignum of the uterine cervix. Cancer 1999; 87: 245—253

-
4. Ota H, Hayama M, Nakayama J, Hidaka H, Honda T, Ishii K, Fukushima M, Uehara T, Kurihara M, Ishihara K, Hotta K, Katsuyama T. 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
 5. Ishii K, Kumagai T, Tozuka M, Ota H, Katsuyama T, Kurihara M, Shiozawa T, Noguchi H. A new diagnostic method for adenoma malignum and related lesions : latex agglutination test with a new monoclonal antibody, HIK1083. *Clin Chim Acta* 2001 ; 312 : 231—233
 6. Mikami Y, Hata S, Melamed J, Fujiwara K, Manabe T. Lobular endocervical glandular hyperplasia is a metaplastic process with a pyloric gland phenotype. *Histopathology* 2001 ; 39 : 364—372
 7. Hata S, Mikami Y, Manabe T. Diagnostic significance of endocervical glandular cells with “golden-yellow” mucin on pap smear. *Diagn Cytopathol* 2002 ; 27 : 80—84