

## 綜 説

## 子宮頸部胃型病変の特徴と診断・管理

小原久典 宮本 強\*

信州大学医学部産科婦人科学教室

## Characteristics, Diagnosis, and Management of Gastric-Type Lesions of the Uterine Cervix

Hisanori KOBARA and Tsutomu MIYAMOTO

Department of Obstetrics and Gynecology, Shinshu University School of Medicine

**Key words:** lobular endocervical glandular hyperplasia, gastric-type adenocarcinoma, human papillomavirus-independent, gastric-type mucin, magnetic resonance imaging  
分葉状頸管腺過形成, 胃型腺癌, ヒトパピローマウイルス非依存性, 胃型ムチン, 磁気共鳴画像法

## I はじめに

胃型病変は、胃以外の臓器で形成される胃型形質を示す腺系病変であり、胃型粘液の分泌や胃幽門腺様の形態を特徴とし、十二指腸や膵、肺、卵巣や子宮頸部に認められる<sup>1)</sup>。子宮頸部の胃型病変では、頸管腺が胃幽門腺型に分化して分葉状に増生した良性病変である分葉状頸管腺過形成 (lobular endocervical glandular hyperplasia, LEGH) や、予後不良の高悪性度癌である胃型腺癌 (gastric-type adenocarcinoma of the uterine cervix, GAS) が含まれる<sup>2)</sup>。これら胃型病変は、ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus, HPV) 感染が関与しない HPV 非依存性で、しばしば多発嚢胞病変を形成することから、ナボット嚢胞 (nabothian cyst, NC) などの嚢胞病変との鑑別が必要である。また胃型病変は HPV 感染検査では検出できず、HPV ワクチンで予防できないといった問題がある<sup>3)</sup>。本稿では、これまで明らかにされてきた子宮頸部胃型病変の特徴と診断・管理について、レビューする。

## II 子宮頸部胃型病変と関連病変の特徴

## A 分葉状頸管腺過形成 (LEGH)

LEGH は、内子宮口付近の頸管高位に好発し、幽門腺化生とも呼ばれる (図 1 A, B)<sup>4)5)</sup>。多発嚢胞病変を形成することが多く、頸管内側に胃幽門腺に類似した

小腺房が分葉状に増生し、その外側に嚢胞状に拡張した腺腔が配列する (図 1 C, D)<sup>4)6)7)</sup>。実際には、分葉状の腺管増生に至らない場合もしばしば認められる。腺細胞に核異型はなく、間質浸潤も示さない良性病変で (図 1 E, F)<sup>2)6)7)</sup>、後述する胃型の特徴を示し (Ⅲ-D. 参照)、低粘稠性の胃型粘液を産生・分泌する。臨床症状・所見では水様帯下が重要である<sup>6)8)</sup>。LEGH は病態や臨床像が後述の GAS と類似すること、GAS の発生源となる可能性が指摘されている<sup>9)11)</sup>。このため LEGH には、子宮全摘術が適用される頻度が高い。HPV は関与せず、Peutz-Jeghers 症候群 (PJS) に関連して発症する例が報告されている<sup>12)</sup>。

## B 異型 LEGH, 胃型上皮内腺癌 (gastric-type adenocarcinoma in situ, gAIS)

LEGH の特徴を残し、間質浸潤も伴わないが、明らかな核異型を伴うものを異型 LEGH, 分葉状増生を伴わないもの gAIS と呼ぶ<sup>2)12)14)</sup>。異型 LEGH の細胞には核腫大、核形不整、極性低下、明瞭な核小体、粗大クロマチン、増殖を示す有糸分裂像の増加や、アポトーシス細胞を認め、腺上皮細胞の内腔への折れ込み (folding) などの構造異型も伴う (図 1 E, G)。後述の GAS の前がん病変と考えられている<sup>13)14)</sup>。

## C 子宮頸部胃型腺癌 (GAS)

子宮頸がんの約95%は HPV 感染に関連して発症する HPV 関連癌だが<sup>15)</sup>、GAS は HPV 感染が関与しない HPV 非依存性癌で最も高頻度に認められる組織型である<sup>16)</sup>。GAS は、HPV 関連の通常型腺癌 (usual-type endocervical adenocarcinoma, UEA) と比較し

\* Corresponding author: 宮本 強 〒390-8621  
松本市旭3-1-1 信州大学医学部産科婦人科学教室  
E-mail: tmiya@shinshu-u.ac.jp

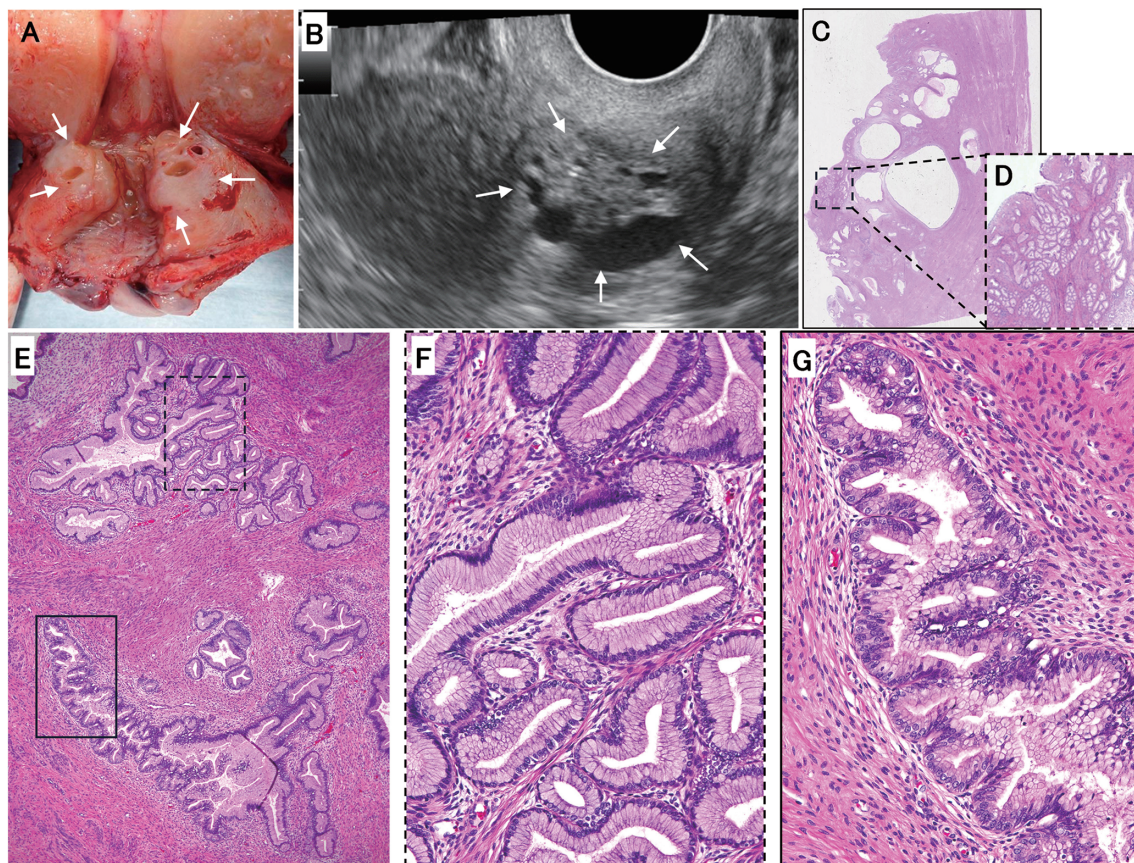


図1 分葉状頸管腺過形成 (LEGH)

A：摘出子宮の前壁を切開した写真。子宮頸部の内子宮口寄りに境界明瞭な多発嚢胞病変を認める（矢印）。B：典型的な LEGH の経腔超音波断層像（矢状断）。子宮頸部の内子宮口寄りの高位に、内側の充実部を取り囲むように大型の嚢胞が配列した、境界明瞭な多発嚢胞病変を認める（矢印）。C, D：LEGH のルーペ像（×5 倍）（C）および弱拡大像（×20 倍）（D）。頸管内側に小腺房が分葉状に増生した LEGH の充実部があり、それを取り囲むように外側に大型の嚢胞が配列している（文献 6 の FIGURE 1 を一部改変して掲載）。E-G：LEGH と異型 LEGH の病理像（HE 染色，×40 倍：E，×200 倍：F, G）。小腺管が分葉状に増生した病変を形成し、構成する細胞は豊富で淡明から好酸性の細胞質を有する。LEGH 部分（E の点線部分，F）は細胞異型を認めない。一方で異型 LEGH 部分（E の実線部分，G）は、LEGH と同じく間質浸潤を示さないが、明らかな核異型や極性の乱れ、腺上皮の folding を認める。

て放射線療法や化学療法に抵抗性で予後不良であることが複数の研究で報告されている<sup>3)17)</sup>。GAS の肉眼的特徴として、明らかな腫瘤形成を認めないなど、腫瘍の範囲が不明瞭な場合が約半数と高率である（図 2 A, B）<sup>18)19)</sup>。高分化型が多く、典型的な病理像では腫瘍細胞は淡い好酸性の粘液を豊富に含有し、診断時には深い間質浸潤を伴うことが多い（図 2 C, D）<sup>2)</sup>。UEA に比較して腫瘍細胞密度が有意に低く、間質反応や免疫細胞浸潤が少ない症例がある（図 2 E）<sup>18)19)</sup>。特に高分化で細胞異型が乏しいタイプは最小偏倚腺癌（minimum deviation adenocarcinoma, MDA）と呼ばれてきた<sup>20)21)</sup>。GAS は、LEGH 同様に、頸管高位に好発し、多発嚢胞病変を形成する場合も多く<sup>7)22)</sup>、胃型の特徴を示し（Ⅲ-D. 参照）、水様帯下を示す点も LEGH と

共通しており、鑑別を難しくしている<sup>6)8)</sup>。

#### D ナボット嚢胞 (NC)

NC は、子宮頸管腺の開口部の閉塞や狭窄により頸管粘液が貯留した嚢胞であり、LEGH や GAS のような腺管の増生は伴わず、胃型分化を示さない非腫瘍性病変であり、悪性化リスクも知られていない。臨床的意義は乏しく通常は治療や経過観察を要さないが、多発する場合には LEGH や GAS との鑑別が重要となる<sup>6)22)</sup>。

### Ⅲ 胃型病変の鑑別診断方法

#### A 対象患者の同定

HPV 関連病変を対象とする子宮頸がん検診は、子宮腔部細胞診もしくはがん関連 HPV 感染検査（HPV 検査）によって行われる。一方、LEGH・GAS の胃型病

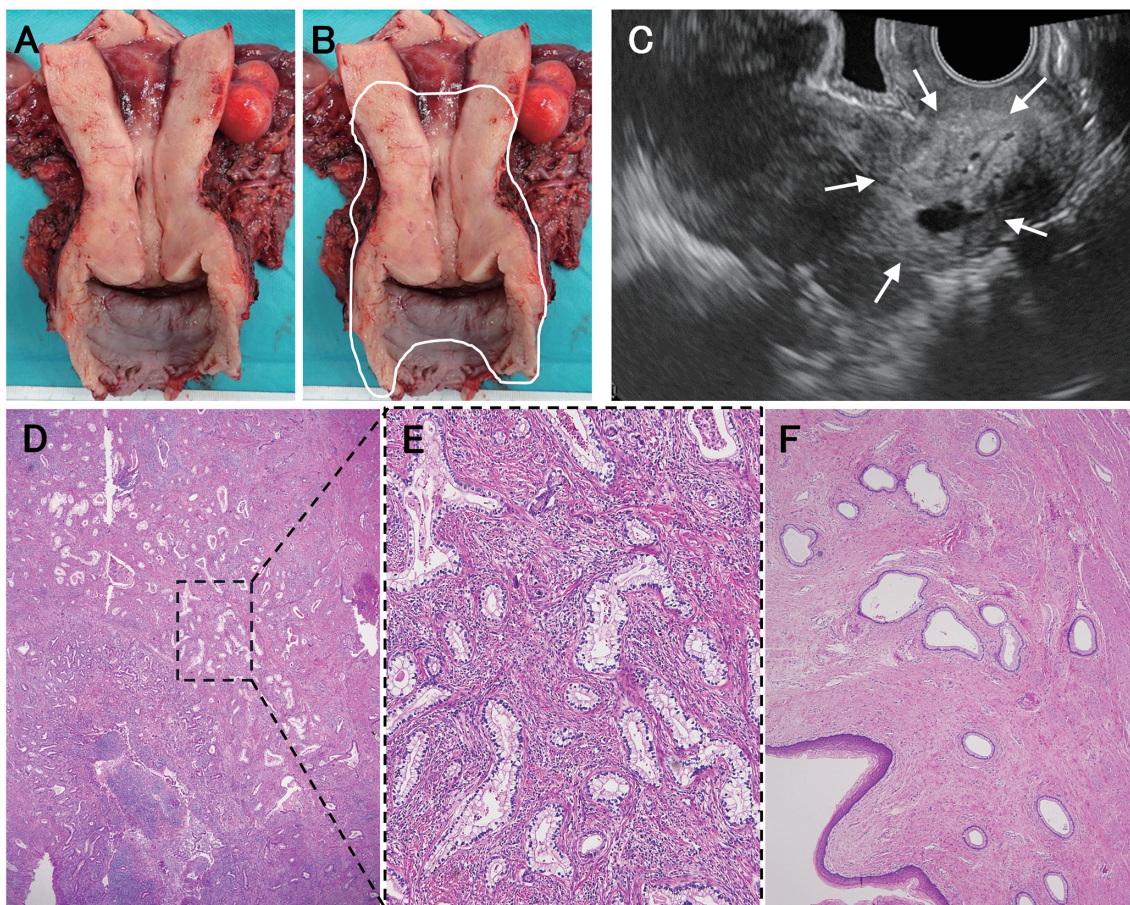


図2 子宮頸部胃型腺癌 (GAS)

A, B : 広汎子宮全摘術での摘出子宮の前壁を切開した写真。明らかな腫瘤形成は認めないが (A), 線で囲った範囲 (B) に GAS が広がっている。(文献19の Fig. 1A, B を一部改変して掲載) C : 典型的な GAS の経膣超音波断層像 (矢状断)。子宮頸部の内子宮口寄りの高位に、充実部主体で嚢胞を混じた境界不明瞭な病変を認める (矢印)。D-F : GAS の病理像 (HE 染色,  $\times 20$ 倍 : E,  $\times 100$ 倍 : F,  $\times 40$ 倍 : G)。淡い好酸性の粘液を豊富に含有した高分化の腫瘍細胞が、腺腔を形成しつつまばらに深く浸潤している (D, E)。腫瘍辺縁の腔壁粘膜下への浸潤部位では、腫瘍細胞密度はさらに低く、間質反応やリンパ球浸潤も明らかではない (F)。

変発生部位は、内子宮口寄りが多く、がん検診の細胞診では十分な検出感度が得られない可能性が考えられる<sup>6)</sup>。また HPV 非依存性であり、HPV 検査では検出できない<sup>3)</sup>。

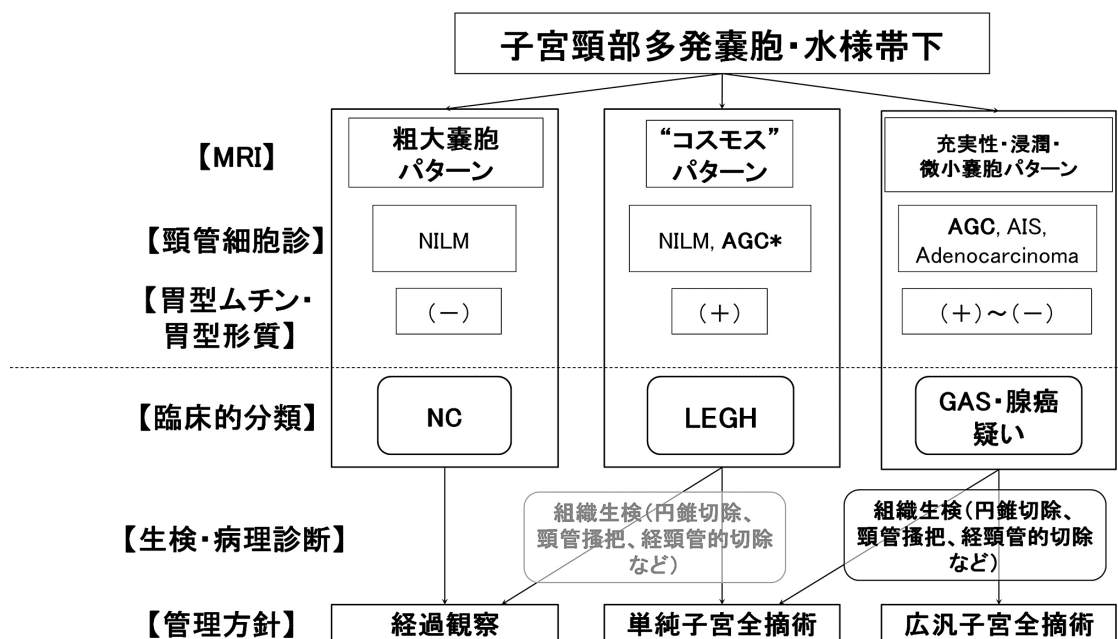
LEGH・GAS 症例を見出すためには、特徴的な症状や診察所見、画像所見に注目する必要がある。まず重要なのが胃型粘液による「水様帯下」だが、我々の検討では、多くの患者は自覚症状として認識していない<sup>8)</sup>。これは、帯下を他人と比較することがないためと推察できる。一方で婦人科医による膣鏡診で、「水様帯下」は比較的容易に確認可能である。また患者の多くは、経膣エコーや MRI などの画像検査によって、子宮頸部多発嚢胞病変として偶発的に見出されることが多い (図1 B, 2 C)。臨床医がこれらの診察所見に注目し

て、対象患者を拾い出すことが重要と考えられる<sup>9)</sup>。

## B 胃型病変の鑑別診断の方法

水様帯下や子宮頸部多発嚢胞から LEGH・GAS を疑った場合、NC などの非腫瘍性嚢胞性病変との鑑別が重要である。高悪性の GAS, 良性だが悪性化リスクのある LEGH に対して、病的意義の乏しい NC に対しては手術摘出が不要であるため、術前に鑑別することが強く望まれる。

我々は、① MRI 所見, ② 頸管細胞診所見, ③ 胃型粘液もしくは胃型形質の有無の所見を組み合わせ、臨床的に GAS・腺癌疑い, LEGH, NC に分類する臨床鑑別診断法を提案し、用いてきた (図3)<sup>6)8)23)</sup>。本法での分類は病理診断のような絶対的な分類ではない。各項目の単独運用での診断精度は高くなく、これらを



AGC\*: 胃型粘液産生所見を認めるが、細胞異型は伴わない

図3 胃型病変および関連病変の臨床鑑別診断法（文献23のFigure 1を日本語に翻訳し、一部を改変して掲載）  
MRI, 頸管細胞診, 胃型ムチン・胃型形質検出を組み合わせる分類を行う。右側の所見を優先して分類する。即ち、MRI, 細胞診のいずれかの項目で悪性が疑われれば、GAS・腺癌疑いに分類する。GAS・腺癌疑いにはならないが、いずれかの項目でLEGHが疑われればLEGHに分類する。

組み合わせる必要があるが、適切に運用された場合には高い正診率が期待できる<sup>8)</sup>。以下に各項目について述べる。

### C MRI 所見の特徴

各病変のMRI T2強調像 (T2WI) の特徴を述べる (図4)。ナボット嚢胞は充実部を伴わない貯留嚢胞であり、明瞭な境界をもった比較的大きな嚢胞が配列するパターン (粗大嚢胞パターン) を示す<sup>6)24)25)</sup>。高粘稠粘液を反映して、嚢胞内容がT1WIで膀胱内の尿より高信号という所見も、NCを疑う所見である<sup>26)</sup>。

LEGHは、内子宮口寄りの高位頸管に、内側に微小嚢胞から充実部の高信号領域があり、それを取り囲むように大型の嚢胞が配列するパターンが特徴的であり、コスモスの花と花びらに類似した形態からコスモスパターン (CP) と呼んでいる (図4)<sup>6)26)</sup>。OhyaらはLEGHの検出において、CP、頸管上部局在、T1WIで頸管間質より低信号のいずれかの所見を認めた場合の感度は91%、T1WI低信号のCPを認めた場合の特異度は96%と報告している<sup>26)</sup>。Omoriらは、閉経後のLEGH症例では、小さな嚢胞が集簇したraspberry-type lesionsの形態をとることを報告し<sup>27)</sup>、Ohyaらも径5mm未満の嚢胞が集簇する場合をmicrocystic

(MC)パターンと定義し、閉経後のLEGHで増加することを報告した<sup>28)</sup>。Omiらは、CPかMCパターンで、嚢胞が頸管を全周性に取り囲まない場合、NCからLEGHの鑑別は感度73.9%、特異度84.0%で最大となると報告した<sup>29)</sup>。一方で、MRIではLEGHと異型LEGH・gAISとの鑑別は全くできないことも明らかになった<sup>28)29)</sup>。

なお、これらの診断精度は胃型病変の画像診断に熟練した画像診断医によるものであり、実臨床ではさらに精度が低下することが予想される。そこでOhyaらは、汎用の人工知能 (AI) による画像解析を検討し、熟練した画像診断医と同等の診断精度が得られたことを報告している<sup>30)</sup>。

GASの典型的なMRI T2WIでは、充実部主体で境界不明瞭な淡い高信号領域として描出される<sup>6)</sup>。多発嚢胞病変の形態をとる場合、外側の粗大嚢胞を超えて充実部が広がる所見はGASを示唆する (図4)<sup>24)</sup>。一方でCPの形態をとるGASの場合、LEGHとの鑑別が困難である<sup>24)</sup>。GASは腫瘍細胞密度が低く、腫瘤を形成しない場合もあり、MRIでの拡散強調やFluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography (FDG-PET) を併用しても、病期診断では過小診断になり

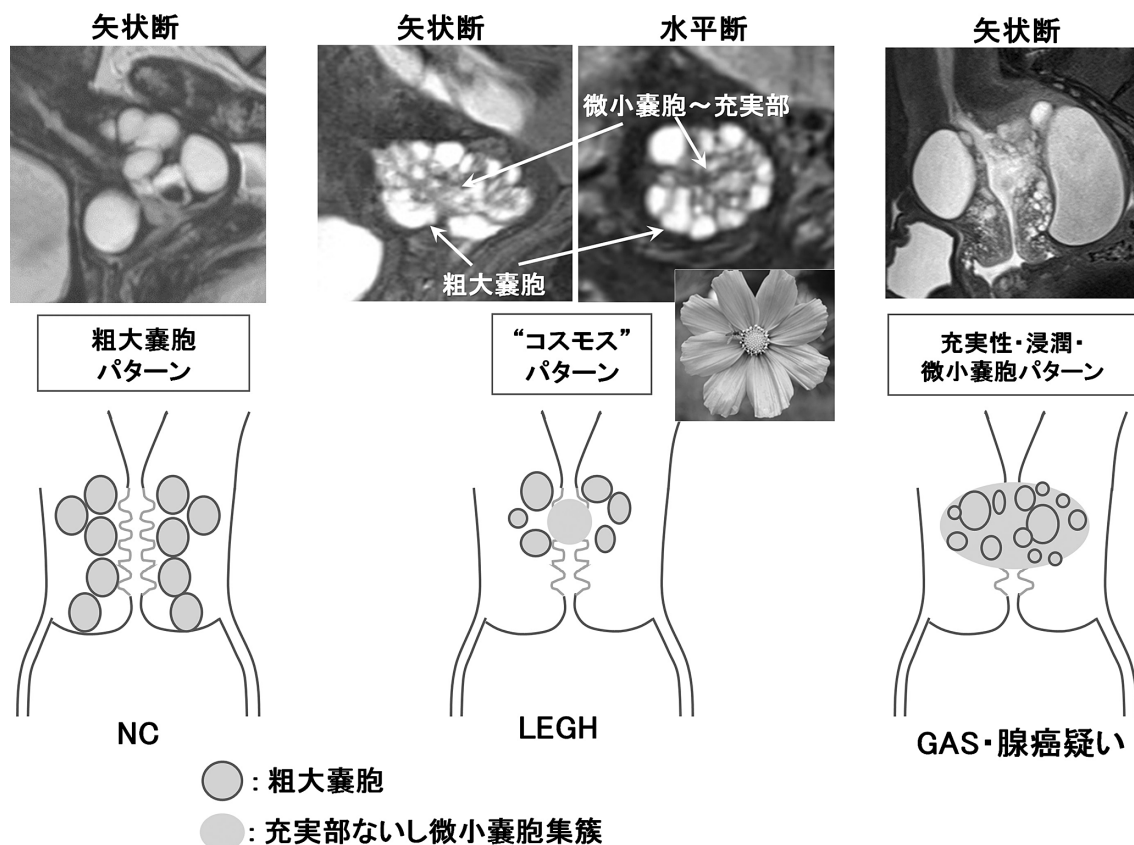


図4 各病変の代表的なMRIパターン (文献6 FIGURE 2, 文献24 Figure 2, 文献25 図3より改変して掲載)

やすいことが報告されている<sup>31)</sup>。

#### D 「胃型」の検出

胃型形質の検出として、まず、HIK1083抗体を用いたラテックス凝集反応 (HIK テスト) による頸管粘液中の胃型ムチン検出が挙げられる<sup>7)</sup>。Omori らは胃型病変26例を含む75例に対し子宮全摘術前に HIK テストを施行し、胃型病変を確実に検出できたことを報告した<sup>32)</sup>。なお、HIK テストは LEGH ではほぼ100%陽性だが、GAS では胃型ムチン合成が不完全で約半数の症例で陰性を示すことに注意が必要である (図3)<sup>33)</sup>。従来法の頸管細胞診 (Papanikolaou 染色) によっても、酸性正常頸管粘液のピンク調に対し、中性胃型粘液は黄色調となる two-color pattern (TCP) で検出可能である<sup>20)</sup>。Omori らは TCP 陽性で子宮全摘術を施行された41例全例から胃型病変が認められたことを報告している<sup>34)</sup>。なお、液状化細胞診では粘液が洗浄され、TCP の検出が困難となる<sup>34)35)</sup>。

頸管搔把や円錐切除術等で採取された組織診検体では、特殊染色や免疫染色によって胃型形質を検出可能である。Alcian Blue-Periodic Acid Schiff (AB-PAS)

染色では、酸性の正常頸管粘液は AB 陽性で青色の色調を呈するのに対し、中性胃型粘液は AB 陰性 PAS 陽性で赤紫色を呈する (図5 A, B)<sup>7)</sup>。HIK1083抗体を用いた免疫染色も高い特異性で胃型ムチンを検出する (図5 C)<sup>21)</sup>。しかし、前述の理由で GAS では約半数の症例で HIK1083陰性を示すため、十分な感度とは言えない<sup>33)</sup>。Claudin 18 (CLDN18) は胃腺上皮特異的な tight junction のタンパクで、その免疫染色は HIK1083よりも高感度で LEGH・GAS の検出に有用と報告されている (図5 D, E)<sup>36)~38)</sup>。これらの胃型検査は、NC と LEGH の鑑別、UEA を含めた非 GAS と GAS の鑑別に有用である。一方、LEGH と GAS の鑑別には有用ではない。

#### E 頸管細胞診

頸管細胞診の目的は前がん病変・がんの検出であり、胃型病変では異型 LEGH・GAS の検出だが、さらに、TCP から胃型ムチンの検出が可能であり、NC と LEGH の鑑別にも有用である。一方、頸管細胞診での GAS の検出感度は不十分と考えられており、特に MDA 相当の GAS では、細胞異型が乏しく見逃されやすい<sup>6)39)</sup>。

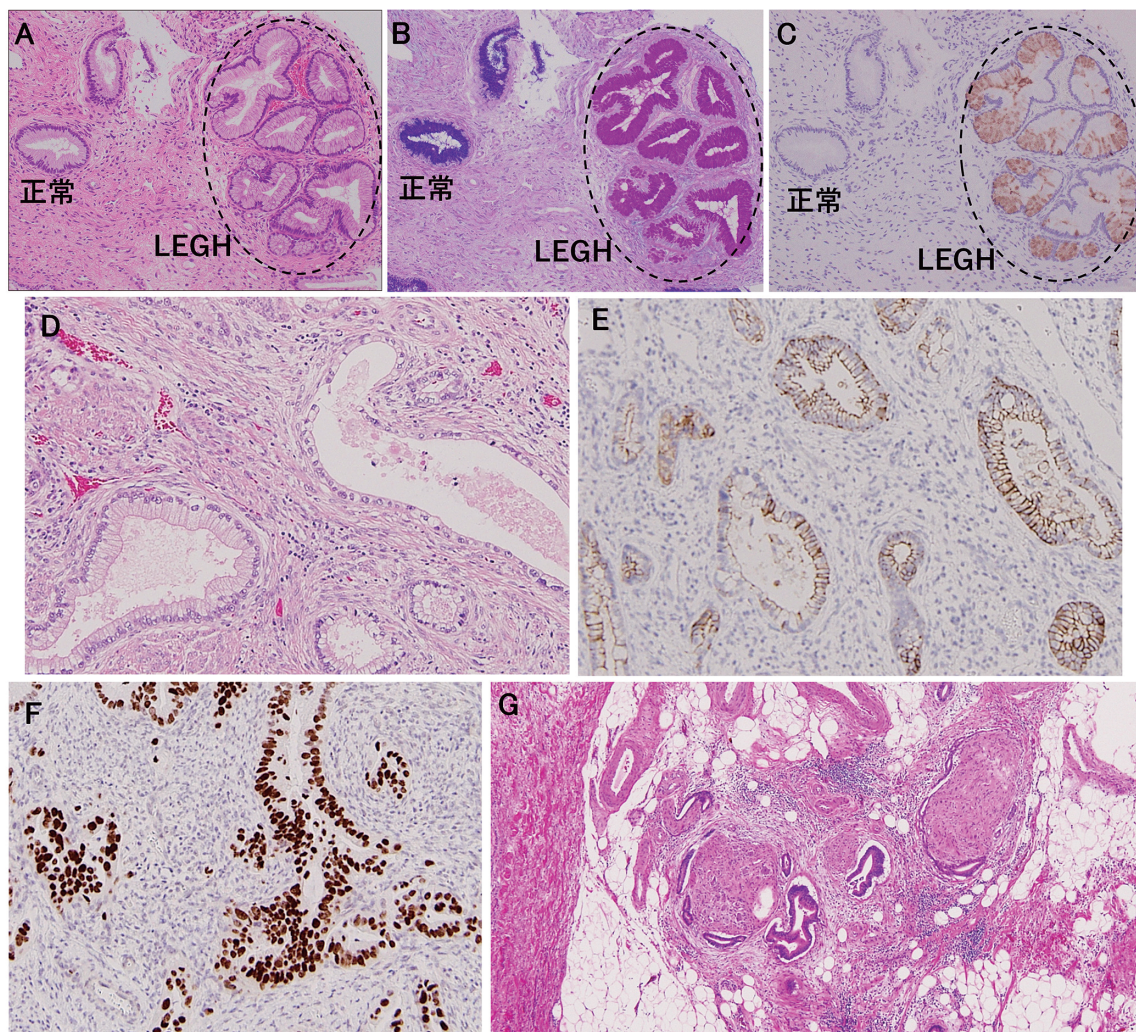


図5 組織診での診断

A-C : 頸管搔把による生検で診断された LEGH。HE 染色 (A) で淡い好酸性の粘液を含有する腺管が集簇した LEGH 部分は、AB-PAS 染色 (B) では AB 陰性 PAS 陽性の赤紫色を呈し、HIK1083免疫染色 (C) でびまん性陽性を示した。D-G : GAS の組織像。HE 染色 (D) で間質に不規則に浸潤した腺管を構成する細胞は、CLDN18陽性の胃型形質を示す (E)。P53免疫染色では mutant パターンの強陽性を示す (F)。神経線維に沿って子宮傍組織まで浸潤した GAS (G)。

そのため、我々は細胞異型のある異型腺細胞 (atypical glandular cells, AGC) 以上で GAS 疑いと判定するようにしている (図3)。その基準では、我々の最初の検討の症例群では、10例中8例 (80%) が<sup>6)</sup>、その後図3の方法で分類された症例群では、10例中9例 (90%) の GAS・腺癌が細胞診で検出可能であった<sup>8)</sup>。2研究で細胞異型なしとなった3症例は、いずれも MDA 相当の GAS であり、AGC にカットオフを設定しても一定程度見落とされるリスクが存在することを念頭に置く必要がある<sup>6)8)</sup>。一方、LEGH の経過観察中の悪性化例は細胞診異常を契機に見いだされたものが多い<sup>40)41)</sup>。

頸管細胞診の診断精度向上のためには、適切な部位からの検体採取が重要である。頸管の高位に好発する LEGH・GAS の検出のためには、その表面から細胞を採取する必要があり、内膜細胞診用の採取器具が有効な場合がある<sup>42)</sup>。

#### F 病理組織検査

子宮全摘術前の病理組織検査方法としては、頸管搔把やパンチ生検等の生検、経頸管的切除 (Transcervical resection, TCR)、円錐切除術が挙げられる。組織検体が得られれば前述の胃型形質の検出を行うことができる (図5 A-C)。各種生検方法による術前病理診断と最終病理診断を比較した表を示す (表1)。Lee ら

表1 術前病理診断と術後病理診断

報告者 (報告年)	症例数	採取方法	術前病理診断	術後病理診断
Lee (2018) <sup>43)</sup>	17	Punch 生検, 円錐切除	MDA 7例 (41%) AIS 4例 (24%) 良性 6例 (35%)	MDA
Kobara (2020) <sup>8)</sup>	9	生検 (パンチ・ 頸管搔爬) 9例	GAS・腺癌 8例 (89%) 腺癌疑い 1例 (11%)	GAS
		円錐切除 3例	GAS・腺癌 2例 (67%) AIS 1例 (33%)	
	6	生検 (パンチ・ 頸管搔爬) 4例	正常 2例 (50%) 異型 LEGH 2例 (50%)	異型 LEGH
		円錐切除 4例	異型 LEGH 4例 (100%)	
11	生検 (パンチ・ 頸管搔爬) 8例	正常 4例 (50%) LEGH 4例 (50%)	LEGH	
	円錐切除 5例	LEGH 5例 (100%)		
Shiro (2023) <sup>44)</sup>	7	TCR 7例	正常・NC 2例	NC 2例
			LEGH/胃型病変 4例	LEGH 3例 NC 1例
			腺癌 1例	腺癌 1例

はMDA相当のGAS 17例で検討し、術前にMDAと診断できた症例は7例(41%) (パンチ生検5例, 円錐切除2例)のみで、6例(35%)は良性の術前診断であった<sup>43)</sup>。一方、我々の検討では、生検を行ったGAS 9例中8例(89%)がGAS・腺癌、1例は腺癌疑いと診断され、高い検出率を示した<sup>8)</sup>。また、円錐切除術では、異型LEGHおよびLEGHは100%術前診断できており、有用性が認められた<sup>8)</sup>。診断精度向上には、適切な部位から適切に組織採取することが重要である。円錐切除術では頸管高位の病変部への到達自体の困難さが予想されるが、我々は、切除断端まで病理診断に利用できるようにコールドナイフ法で施行している。Shiroらは、TCRでの生検による術前病理診断が、術後病理診断と高い精度で一致することを報告しており、頸部の多発嚢胞による隆起部分を視認して確実に生検できるメリットが考察されている<sup>44)</sup>。

GASとLEGH/異型LEGHとの鑑別診断に補助的に有用なものとしてp53免疫染色が挙げられる。IV項で述べるように、GASではTP53遺伝子の変異頻度が高いため、p53染色が強陽性となるmutantパターンもしくは完全欠失となるnullパターンを示す場合、GASである可能性が高い(図5F)<sup>45)</sup>。増殖マーカーであるKi-67染色indexとp53染色を組み合わせることで

鑑別診断精度の上昇が期待される。

#### IV 胃型病変の遺伝子変異解析

次世代シーケンサーとがん遺伝子パネルを用いたGASの遺伝子変異解析結果は複数の研究で報告されてきた<sup>46)-50)</sup>。解析結果はおおむね一貫しており、TP53変異は41-74%で最も高頻度に認められる。HPV関連のUEAではTP53変異は少なく、GASに特徴的と考えられる<sup>49)50)</sup>。その他で変異頻度が比較的高い遺伝子として、CDKN2A 18~44%、KRAS 18-30%が挙げられ、GNAS、ERBB2、ERBB3も概ね10%程度で報告されている。GASやLEGHはPJSで発症頻度が上昇するが、その原因遺伝子であるSTK11の変異は10~29%と高く、GASを特徴づける遺伝子変異と考えられる<sup>49)</sup>。一方、PIK3CAやPTENといったPI3K(Phosphatidylinositol-3 kinase)経路分子の変異頻度はUEAに比較して有意に低いことが示されている<sup>49)50)</sup>。

LEGHの変異解析では、我々は3例の全エクソーム配列(WES)解析を行い、がん関連の病的遺伝子変異やコピー数変異を認めなかったと報告した<sup>51)</sup>。KuramaramもGASに隣接するLEGH部分のWESとコピー数解析を行い、遺伝子変異やコピー数変異が殆どないことを示した<sup>11)</sup>。さらにGASと近接するLEGHの両部

分の WES 解析では、同一の病的遺伝子変異の共有から、少なくとも一部の GAS と隣接する LEGH が同一の細胞起源であることが証明された<sup>11)52)</sup>。このことは、一部の LEGH が GAS の発生母地となることを支持する。

## V 胃型病変の管理方針

### A LEGH

LEGH は GAS の発生母地となる可能性があるため、我々は図3の分類法により LEGH に分類され、follow-up された69例（平均観察期間57.1か月）について検討し、1例（1.4%）が GAS を発症したことを報告した<sup>8)</sup>。症例数は少ないものの同法で分類された LEGH に関しては、数年以内のがん化は稀である可能性がある。悪性化の際には、頸管細胞診での異型細胞の出現、即ち図3で GAS 疑いへの分類変更が認められ、比較的短期間に嚢胞病変の増大を認め、これらが悪性化の徴候と考えられた<sup>40)41)</sup>。

LEGH に対しては、MDA 相当の GAS の見落としリスクと稀ながら GAS の発症リスクがあるため、経過観察以外に子宮摘出も選択肢になる。LEGH に対する手術術式では、良性に対する単純子宮全摘術（Simple hysterectomy, SH）で再発も報告されていない<sup>6)</sup>。一方、LEGH の子宮全摘後に GAS と術後診断される例が散見されるため<sup>43)</sup>、手術方法に配慮する必要がある。我々は、LEGH に対する腹腔鏡下 SH の際にはマニピレーター使用を控え、腫瘍細胞漏出防止のため子宮口閉鎖・卵管閉塞措置を徹底している。

一方、画像診断のみの LEGH 判定は鑑別精度が高くなく、多くの NC 症例に手術を施行することになる<sup>29)</sup>。我々は、「胃型」所見の確認できない画像診断のみの LEGH 判定例には、実際には NC の可能性が高いため、手術を適用しないことを提案している。

### B GAS

GAS は、放射線や化学療法に抵抗性であるため<sup>3)17)</sup>、手術での摘出が第一選択と考える。一方で、GAS は UEA より腫瘍細胞密度が有意に低く、腫瘍範囲を認知するのが困難な症例が多いため（図2 A, B, F）、不完全切除率が高くなる<sup>18)19)</sup>。昨今は、子宮頸がん手術の de-escalation が重要なテーマとなっているが、GAS に対する適用は慎重な検討が必要と考えられる。子宮頸がんに対して子宮頸部傍組織を広く合併切除する広汎子宮全摘術（Radical hysterectomy, RH）では、自律神経の膀胱枝切断による排尿機能への影響を少な

くするために自律神経温存術式（Nerve-sparing RH, NSRH）が行われている。GAS では神経に沿って腫瘍が浸潤する神経周囲浸潤（Perineural invasion, PNI）の頻度が非常に高いことから（図5 G）<sup>18)</sup>、NSRH の適用が適切か症例ごとに慎重な検討が必要である。

Nishio らの検討では、症例数が少なく有意差はないものの、GAS の術後再発の intermediate-risk 症例に対する既存の adjuvant 療法の有用性は否定的である<sup>53)</sup>。これは既存治療への抵抗性を反映していると考えられる。このような状況から、進行・再発 GAS に対し、新規治療法の検討が必要である。現時点で最も期待できる利用可能な薬剤は PD-1/PD-L1 経路の免疫チェックポイント阻害薬である。Li らは、後方視的検討だが、PD-L1 陽性の GAS に対して PD-1/PD-L1 阻害抗体薬が有意に無増悪生存期間、全生存期間を延長したことを報告した<sup>54)</sup>。また、様々な抗体薬剤複合体（Antibody-Drug Conjugate, ADC）が開発されており、利用可能になってきている。GAS において *ERBB2* すなわち HER2 の遺伝子増幅や免疫染色強陽性は約 10% 以上と報告されており<sup>55)</sup>、これらの症例にはトラスツズマブ デルクステカンなどの HER2 を標的とした ADC の奏功が期待される。

## VI まとめ

LEGH および GAS は、HPV 非依存性の子宮頸部胃型病変に分類される。本稿では、これらの鑑別診断および管理方針について概説した。臨床的鑑別に用いられる各種検査の単独での診断精度は必ずしも十分とはいえないが、複数の検査を組み合わせることで診断精度の向上が期待される。LEGH に対しては子宮全摘術が適用されることが多い一方で、MRI 所見のみを根拠に LEGH と診断された NC 症例に対しても子宮全摘術が施行されている現状がある。このような LEGH と NC の鑑別には、胃型ムチンをはじめとする胃型形質の評価が有用である。

従来、胃型病変の鑑別においては頸管搔爬や円錐切除などの生検の診断精度は低いと考えられてきたが、適切な部位からの検体採取に加え、特殊染色や免疫染色を併用することで、術前においても高精度の病理診断が可能となることが示唆される。

GAS は、放射線療法や化学療法に対する抵抗性に加え、手術時における不完全切除の頻度が高いことなどから予後不良とされる。このため、新たな治療戦略の開発が求められる。特に、PD-1/PD-L1 阻害薬など

の免疫チェックポイント阻害薬や抗体薬物複合体 検討が期待される。  
(ADC) といった新規治療の有効性について、今後の

## 文 献

- 1) 石井恵子：胃型粘液を発現する病変：子宮・肺・卵巣・膵胆道系. *The Chemical Times* 214 : 17-21, 2009
- 2) Chapter 8: Tumours of the uterine cervix. Herrington CS et al. WHO Classification of Tumours. 5<sup>th</sup> edition. Female Genital Tumours. Edited by the WHO Classification of Tumours Editorial Board. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2020
- 3) Nishio H, Matsuda R, Iwata T, Yamagami W: Gastric-type adenocarcinoma of the uterine cervix: clinical features and future directions. *Jpn J Clin Oncol* 54: 516-520, 2024
- 4) Ishii K, Ota H, Katsuyama T: Lobular endocervical glandular hyperplasia represents pyloric gland metaplasia? *Am J Surg Pathol* 24 : 325, 2000
- 5) Mikami Y, Hata S, Melamed J, Fujiwara K, Manabe T: Lobular endocervical glandular hyperplasia is a metaplastic process with a pyloric gland phenotype. *Histopathology* 39 : 364-372, 2001
- 6) Takatsu A, Shiozawa T, Miyamoto T, 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* 21 : 1287-1296, 2011
- 7) Miyamoto T, Kobara H, Shiozawa T: Biology and management of lobular endocervical glandular hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Res* 48 : 3056-3067, 2022
- 8) Kobara H, Miyamoto T, Ando H, et al: Limited frequency of malignant change in lobular endocervical glandular hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer* 30 : 1480-1487, 2020
- 9) Miyamoto T, Ida K, Tanaka Y, Asaka S, Shiozawa T: Whole-exome Sequence Analysis of Gastric-type Adenocarcinoma of the Uterine Cervix and Adjacent Lobular Endocervical Glandular Hyperplasia in the Same Case. *Int J Gynecol Pathol* 44 : 125-129, 2025
- 10) Takatsu A, Miyamoto T, Fuseya C, et al: Clonality analysis suggests that STK11 gene mutations are involved in progression of lobular endocervical glandular hyperplasia (LEGH) to minimal deviation adenocarcinoma (MDA). *Virchows Arch* 462 : 645-651, 2013
- 11) Kuruma A, Masuda T, Sato K, et al: Identification of the Carcinogenic Process from Lobular Endocervical Glandular Hyperplasia to Gastric-Type Adenocarcinoma of the Uterine Cervix via Whole-Exome Sequencing. *Cancers (Basel)* 18 : 651, 2026
- 12) Talia KL, McCluggage WG: The developing spectrum of gastric-type cervical glandular lesions. *Pathology* 50 : 122-133, 2018
- 13) Mikami Y, McCluggage WG: Endocervical glandular lesions exhibiting gastric differentiation: an emerging spectrum of benign, premalignant, and malignant lesions. *Adv Anat Pathol* 20 : 227-237, 2013
- 14) Talia KL, Stewart CJR, Howitt BE, Nucci MR, McCluggage WG: HPV-negative Gastric Type Adenocarcinoma In Situ of the Cervix: A Spectrum of Rare Lesions Exhibiting Gastric and Intestinal Differentiation. *Am J Surg Pathol* 41 : 1023-1033, 2017
- 15) Burk R, Chen Z, Saller C, et al: Integrated Genomic and Molecular Characterization of Cervical Cancer. *Nature* 543 : 378-384, 2017
- 16) Du M, Zheng Z, Lu P, et al: Oncological Outcomes and Genomic Features of Gastric-Type Endocervical Adenocarcinoma, the Most Aggressive and Common HPV-Independent Cervical Cancer. *Cancers (Basel)* 18 : 320, 2026
- 17) Kuruma A, Kodama M, Hori Y, et al: Gastric-Type Adenocarcinoma of the Uterine Cervix Associated with Poor Response to Definitive Radiotherapy. *Cancers (Basel)* 15 : 170, 2022
- 18) Kamijo K, Miyamoto T, Oshima S, et al: Extensive Pathologic Invasion and Prognostic Implication of Gastric-Type

- Cervical Adenocarcinoma : A Comparative Analysis With Human Papillomavirus-Associated Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 49 : 471-480, 2025
- 19) Kamijo K, Miyamoto T, Ando H, et al : Unique pattern of endometrial invasion in gastric-type adenocarcinoma of the uterine cervix : a report of two cases. *Int Cancer Conf J* 15 : 284-294, 2026
  - 20) Ishii K, Katsuyama T, Ota H, et al : Cytologic and cytochemical features of adenoma malignum of the uterine cervix. *Cancer Cytopathol* 87 : 245-253, 1999
  - 21) Ishii K, Hosaka N, Toki T, et al : A new view of the so-called adenoma malignum of the uterine cervix. *Virchows Arch* 432 : 315-322, 1998
  - 22) Ohya A, Fujinaga Y : Lobular Endocervical Glandular Hyperplasia and Related Glandular Disorders : Current Status of Diagnosis with MR Imaging. *Magn Reson Med Sci* 24 : 332-342, 2025
  - 23) Ando H, Miyamoto T, Kashima H, et al : Usefulness of a management protocol for patients with cervical multicystic lesions : A retrospective analysis of 94 cases and the significance of GNAS mutation. *J Obstet Gynaecol Res* 42 : 1588-1598, 2016
  - 24) Ohya A, Asaka S, Fujinaga Y, Kadoya M : Uterine cervical adenocarcinoma associated with lobular endocervical glandular hyperplasia : Radiologic-pathologic correlation. *J Obstet Gynaecol Res* 44 : 312-322, 2018
  - 25) 宮本 強 : 子宮頸癌征圧に向けて～予防と初期病変管理の最前線 分葉状頸管腺過形成と胃型粘液性癌の生物学的特性にもとづく診断と対応 日産婦会誌 73 : 1140-1154, 2021
  - 26) Ohya A, Kobara H, Miyamoto T, Komatsu M, Shiozawa T, Fujinaga Y : Usefulness of the 'cosmos pattern' for differentiating between cervical gastric-type mucin-positive lesions and other benign cervical cystic lesions in magnetic resonance images. *J Obstet Gynaecol Res* 47 : 745-756, 2021
  - 27) Omori M, Kondo T, Tagaya H, et al : Utility of imaging modalities for predicting carcinogenesis in lobular endocervical glandular hyperplasia. *PLoS One* 14 : e0221088, 2019
  - 28) Ohya A, Fukuzawa T, Himoto Y, et al : Age-related changes in the radiologic findings of lobular endocervical glandular hyperplasia : a multicenter study. *Jpn J Radiol* 43 : 985-994, 2025
  - 29) Omi M, Tanaka YO, Kurihara N, et al : Preoperative diagnosis of cervical cystic lesions using magnetic resonance imaging : a retrospective study. *BMC Womens Health* 24 : 460, 2024
  - 30) Ohya A, Miyamoto T, Ichinohe F, Kobara H, Fujinaga Y, Shiozawa T : Problems of magnetic resonance diagnosis for gastric-type mucin-positive cervical lesions of the uterus and its solutions using artificial intelligence. *PLoS One* 19 : e0315862, 2024
  - 31) Himoto Y, Kido A, Yamanoi K, et al : Limited diagnostic performance of imaging evaluation for staging in gastric-type endocervical adenocarcinoma : a multi-center study. *Jpn J Radiol* 43 : 810-819, 2025
  - 32) Omori M, Hashi A, Ishii Y, et al : Clinical impact of preoperative screening for gastric mucin secretion in cervical discharge by HIK1083-labeled latex agglutination test. *Am J Clin Pathol* 130 : 585-594, 2008
  - 33) Ida K, Yamanoi K, Asaka S, et al :  $\alpha$ GlcNAc and its catalyst  $\alpha$ 4GnT are diagnostic and prognostic markers in uterine cervical tumor, gastric type. *Sci Rep* 9 : 13043, 2019
  - 34) Omori M, Kondo T, Nakazawa K, et al : Interpretation of Endocervical Cells With Gastric-Type Mucin on Pap Smears. *Am J Clin Pathol* 150 : 259-266, 2018
  - 35) Schwock J, Starova B, Khan ZF, et al : Cytomorphologic Features of Gastric-Type Endocervical Adenocarcinoma in Liquid-Based Preparations. *Acta Cytol* 65 : 56-66, 2021
  - 36) Asaka S, Nakajima T, Kugo K, et al : Immunophenotype analysis using CLDN18, CDH17, and PAX8 for the subcategorization of endocervical adenocarcinomas in situ : gastric-type, intestinal-type, gastrointestinal-type, and Müllerian-type. *Virchows Arch* 476 : 499-510, 2020
  - 37) Asaka S, Nakajima T, Ida K, et al : Clinicopathological and prognostic significance of immunophenotypic characterization of endocervical adenocarcinoma using CLDN18, CDH17, and PAX8 in association with HPV status. *Virchows Arch*

480:269-280, 2022

- 38) Kiyokawa T, Hoang L, Pesci A, et al: Claudin-18 as a Promising Surrogate Marker for Endocervical Gastric-type Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 46: 628-636
- 39) Liu A, Yang M, Zou H, Gong X, Zeng C: Cytologic features of gastric-type endocervical adenocarcinoma: Three cases report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 103: e40149, 2024
- 40) Kobara H, Miyamoto T, Otsuki T, Ohya A, Shiozawa T: Worsening cytology and lesion enlargement are useful indicators for malignant transformation of lobular endocervical glandular hyperplasia during follow-up: A case report. *Gynecol Oncol Rep* 32: 100571, 2020
- 41) Sugihara T, Nakagawa S, Sasajima Y, Matsumoto Y, Takeshita S, Ayabe T: Case of minimal deviation adenocarcinoma: Possible clinical link to lobular endocervical glandular hyperplasia as its origin: Case of MDA: clinical link to LEGH. *J. Obstet. Gynaecol Res* 41: 483-487, 2015
- 42) Ishii K, Asaka S, Horikawa M, et al: Clinicopathological study of the two-color pattern (TCP) on cervical and endometrial cytologic smears. *J Jpn Soc Clin Cytol* 56: 85-91, 2017
- 43) Lee MH, Kim ES, Choi MC, et al: Minimal deviation adenocarcinoma (adenoma malignum) of the uterine cervix: clinicopathological analysis of 17 cases. *Obstet Gynecol Sci* 61: 590-597, 2018
- 44) Shiro R, Kotani Y, Ohta M, et al: Diagnostic Utility of Hysteroscopic Biopsy in Cases of Suspected Lobular Endocervical Glandular Hyperplasia and Comparison with Cervical Conization. *Healthcare (Basel)* 11: 1619, 2023
- 45) Lu S, Shen D, Zhao Y, Kang N, Wang X: Primary endocervical gastric-type adenocarcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 23 cases. *Diagn Pathol* 14: 72, 2019
- 46) Park E, Kim SW, Kim S, et al: Genetic characteristics of gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix. *Mod Pathol* 34: 637-646, 2021
- 47) Selenica P, Alemar B, Matrai C, et al: Massively Parallel Sequencing Analysis of 68 Gastric-Type Cervical Adenocarcinomas Reveals Mutations in Cell Cycle-Related Genes and Potentially Targetable Mutations. *Mod Pathol* 34: 1213-1225, 2020
- 48) Ehmann S, Sassine D, Straubhar AM, et al: Gastric-type adenocarcinoma of the cervix: Clinical outcomes and genomic drivers. *Gynecol Oncol* 167: 458-466, 2022
- 49) Higuchi D, Yamaguchi M, Fujii E, et al: TP53 gene and pathway alterations in gastric-type adenocarcinoma of the cervix. *JNCI Cancer Spectrum* 9: pkaf082, 2025
- 50) Friedman CF, Ravichandran V, Miller K, et al: Assessing the Genomic Landscape of Cervical Cancers: Clinical Opportunities and Therapeutic Targets. *Clin Cancer Res* 29: 4660-4668, 2023
- 51) Ida K, Miyamoto T, Takatsu A, et al: Whole-exome sequencing of lobular endocervical glandular hyperplasia. *Oncol Lett* 18: 2592-2597, 2019
- 52) Miyamoto T, Ida K, Tanaka Y, Asaka S, Shiozawa T: Whole-exome Sequence Analysis of Gastric-type Adenocarcinoma of the Uterine Cervix and Adjacent Lobular Endocervical Glandular Hyperplasia in the Same Case. *Int J Gynecol Pathol* 44: 125-129, 2025
- 53) Nishio S, Matsuo K, Nasu H, et al: Analysis of postoperative adjuvant therapy in 102 patients with gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix: A multi-institutional study. *Eur J Surg Oncol* 48: 2039-2044, 2022
- 54) Li J, Wang D, Su N, Wang M, Wang Y: Immunotherapy benefits PD-L1-positive gastric-type endocervical adenocarcinoma: A multicenter, retrospective study. *Mol Clin Oncol* 22: 46, 2025
- 55) Wang S, Zhou X, Niu S, et al: Assessment of HER2 in Gastric-Type Endocervical Adenocarcinoma and its Prognostic Significance. *Mod Pathol* 36: 100148, 2023

(R 8. 4. 9 受稿)