原 著

乳腺乳頭腫症の細胞診——とくに境界病変について——

宮城県立成人病センター

武田鉄太郎 磯野 晴一 高相 和彦
 新沢 陽英 山 形 淳 吉田 弘一
 小室 邦子 蓬田裕美子 長谷とみよ

東北大学医学部第3内科教室

石 岡 国 春

鹿児島大学医学部病理学教室

佐 藤 栄 一

乳腺疾患のなかでも管内性乳頭腫あるいは乳腺症の部分像としての輸出管乳頭腫症は血性分泌をみる頻度が高く、同様に血性分泌をきたし易い乳癌との鑑別診断が問題となる。

しかるに、乳腺疾患診断の基本となる触診は乳頭腫症の診断に際しては無力なことが多く、ダクトグラム、細胞診などの補助診断法に頼らざるを得ない面が大きい。

乳頭腫症の特異な細胞所見については早くから注目されてきたが、これまでの報告は乳頭腫症を一括してその一般的細胞所見を論じているにとどまり、乳頭腫症をさらに組織異型度を考慮に入れて検討した発表は少ない。

よって、われわれは乳頭腫症をさらに病理組織学的に(1)典型的な乳頭腫症、(2)乳頭腫症とすべきか非浸潤癌とすべきか判定に迷う境界病変、(3)乳頭腫症と癌の合併例に3大別して細胞所見を検討した。

検査対象ならびに検査方法

宮城県立成人病センターで、病理組織学的に管内性乳

Cytologic Studies on Duct Papillomatosis of the Breast with Special Reference to Borderline Lesions.
 Tetsutaro TAKEDA, Seiichi ISONO, Kazuhiko TAKASO, Haruhide SHINZAWA, Jun YAMAGATA, Koichi YOSHIDA, Kuniko KOMURO, Yumiko YOMOGIDA and Tomiyo HASE

Miyagiken Seijinbyo Center

Kuniharu ISHIOKA

Med. Dept. of Tohoku Univ. School of Medicine
 Eiichi SATO

Dept. of Pathology, Kagoshima Univ. School of Medicine

昭和51年1月26日受付

表1 乳頭腫症の細胞診

( )内は Review 最終結論

組織診 細胞診	非癌 11例			境界病変 1部悪性変化 4例			癌+乳頭腫症 3例		
	乳頭分泌液	穿刺吸引	手術塗抹	乳頭分泌液	穿刺吸引	手術塗抹	乳頭分泌液	穿刺吸引	手術塗抹
陰性	2 (3)	9 (9)	7 (7)	3 (3)	1 (1)	1	1 (1)	2 (1)	
疑陽性	1								
陽性				1 (1)	2 (2)	2 (3)	1 (1)	1 (2)	2 (2)

頭腫あるいは乳腺症の部分像としての著明な輸出管乳頭腫症の認められた18例を対象とし、レトロスペクティブに細胞診と組織診との異同を検討した。

対象とした乳頭腫症18例を、さらに病理組織学的異型性により(1)典型的な乳頭腫症11例、(2)乳頭腫症とすべきか非浸潤癌とすべきか判定に迷う境界病変、およびごく一部に悪性変化の認められた乳頭腫症4例、(3)乳頭腫症と癌の合併3例に大別し、それぞれについて、乳頭分泌液、穿刺吸引スミア、摘出標本スミアの細胞所見と細胞診成績を検討した。

検査成績

(1) 典型的乳頭腫症

検討対象11例中3例から分泌液が得られた。そのう

ち血性分泌は 1 例のみにみられた。3 例全例に泡沫細胞が認められ、2 例に乳管上皮細胞の樹枝状集団が得られた。組織学的に若干の異型性が認められた 1 例の分泌液中、核の大小不同、多核などの細胞異型が観察され、疑陽性と細胞診断したが、再検討により明らかな読み過ぎという結論が得られた。

穿刺吸引スミア 9 例の検討では、乳管上皮細胞と泡沫細胞の検出されることが多かった。いずれも細胞異型に乏しく、誤診例はなかった。摘出標本スミア 7 例の検討でも、核径 20μ 程度の大型核を少数チェックしたものが 2 例あっただけで、穿刺吸引スミアの場合とほぼ同様な傾向がうかがわれた。

(2) 境界病変およびごく一部悪性変化例

検討対象 4 例全例から分泌液が得られた。そのうちの 1 例は、比較的多数の泡沫細胞が観察されたほかに、細胞質内空泡と核形異常が目立つ大型細胞の小集団が散見されたが、N/C 比は小さく核クロマチン密度も比較的に粗で、変性によって修飾された良性乳管上皮細胞と考えられた。全標本中 1 カ所に数コ的大型細胞から成る細胞集団を検出した。そのうちの 1 コは細胞径 28μ 、核径 20μ に達していた。その大型細胞に接して、細胞質が豊富で、6 コ以上の核が重なり合っている細胞があり、1 コの多核細胞とすれば細胞径 43μ という超大型細胞であり、幾つかの細胞の融合したものとしても、細胞質の融合・核の重積像がきわめて異常であり、癌細胞陽性と細胞診断した(図 1)。この例は腫瘍を触知し得ず、単純乳房切除術を施行し、摘出標本の検索の結果直径 1 cm 弱の嚢胞様病変を認めた。病理組織学的に種々検討した最終結論は、嚢胞様の部分は細胞異型の高度ないわゆる sclerosing papilloma ということになった(図 2, 3)。

残りの 3 例の分泌液塗抹標本はいずれも泡沫細胞を主体とし、異型細胞は検出されなかった。この 3 例はいずれも腫瘍を触知したので穿刺吸引スミアを作製した。

穿刺吸引スミアを作製した 3 例のうちの 1 例は、核の極端な重積像、軽度不均等重積が観察され、大型核や細胞相互の融合像もあり、癌細胞陽性と診断した。摘出標本スミアでは、これらの所見のほかに、細胞の散在傾向、核形異常なども著明に認められた。病理組織診断は、異型性高度の乳頭腫症で、広義にとれば境界病変といってもいいが、癌とはいえないという結論であった。

次の 1 例は、穿刺吸引標本上、細胞相互の融合像、核重積像、大型核、核形異常を呈する個所があり、癌細胞陽性と細胞診断した(図 4)。摘出標本スミアもほぼ同様な細胞所見を呈した。病理組織診断は異型の乳頭腫症という結論であった(図 5, 6, 7)。

図 1 乳頭分泌液から検出された細胞集団、癌細胞と診断した。

図 2 同一症例の組織像、弱拡大。嚢胞様部分に sclerosing papilloma を認める。

図 3 同一症例の組織像、強拡大。細胞異型が高度である。

最後の 1 例は、穿刺吸引スミアでは、核重積像は著明だがその他の異常所見に乏しく陰性と細胞診断した(図 8)。しかし摘出標本スミアでは、核重積、核の大小不同、軽度核形異常などが認められ、癌細胞と考えられた。病理組織学的検討によれば、嚢腫様の部分は管内性乳頭腫で(図 9, 10)、そのごく一部に、核小体の明らかな核濃

図 4 穿刺吸引スミアから検出された細胞集団。
左上方に大型核細胞の融合像が認められる。癌細胞陽性と判定した。

図 5 同一症例の組織像，弱拡大。
異型的乳頭腫症と組織診断された。

図 6 同一症例の組織像，中拡大。

染性の上皮が結合織を伴わずに乳頭状に増生しており，細胞異型に乏しいが，アポクリン化生癌の初期を思わせた（図 11）。

(3) 乳頭腫症と癌の合併例

検討対象 3 例中 2 例から分泌液が得られた。1 例は細

図 7 同一症例の組織像，強拡大。

図 8 穿刺吸引スミアから検出された細胞集団。
核重積像が著明である。

図 9 同一症例の組織像，弱拡大。
管内性乳頭腫の組織像を呈する。

胞成分に乏しく，癌を疑わせるような細胞は検出されなかった。他の 1 例は核の均等密集像を呈する乳管上皮細胞集団が多数認められたが（図 12），そのほかに，核形異常の著明な乳管上皮細胞集団が少数検出され（図 13），前者は乳頭腫症由来，後者は癌由来の細胞と考えられた。

穿刺吸引スミア 3 例の検討では，1 例は典型的な癌細

図 10 同一症例の組織像, 中拡大.

図 11 同一症例の組織像, 強拡大.

アポクリン化生癌の初期像をおもわせる。

胞を検出して陽性と細胞診断した。次の 1 例は比較的小型の乳管上皮細胞が標本の大部分を占めており、陰性と細胞診断したが、後日の再検討の結果、少数ではあるが、核径 20μ を越す大型細胞の小型細胞集団中への混入、細胞相互の融合、核の不均衡重積を呈する個所があり、癌細胞陽性と診断すべき例であった。最後の例は癌細胞を疑わせるような異型細胞が全く認められず、癌病巣からの材料採取に失敗したための細胞診陰性例であった。

考 案

乳腺疾患のなかでも、乳頭腫症は血性分泌をきたす頻度が高いので、癌との鑑別の必要上、早くからその分泌液の塗抹細胞所見が論じられてきた。しばしば乳管上皮細胞の樹枝状集団が観察されることはよく知られ、時に細胞異型を呈する場合のあることも報告されている¹⁻⁴⁾。

病理組織学的立場からみても乳頭腫症は癌との鑑別問題の多い疾患で、第 22 回乳癌研究会 (昭和 50 年 7 月)

図 12 乳頭腫症と癌の合併例の分泌液から検出された乳管上皮細胞集団。

図 13 図 12 と同一標本から検出された細胞集団。
核形異常、著明な核重積像を呈し、癌細胞と考えられる。

のパネルディスカッション「非浸潤癌、境界病変について」で検討対象として最も多く取り上げられたのも乳頭腫症と sclerosing adenosis であった。

Foote ら⁵⁾の組織学的研究によれば、乳頭腫症の異型性を細胞の均一性の乱れ、染色性的変化、大きさおよび形の変化、極性の喪失という面から検討すると、癌を合併していた乳頭腫症では、異型性を呈するものが癌を合併しない例の 5 倍以上であったといい、Kilgore ら⁶⁾も追試の結果、Foote らにほぼ同意している。すなわち、癌を合併した乳頭腫症は異型性を呈する頻度が高く、ひいては細胞所見にも反映すると考えられるので、乳頭腫症の細胞学的特徴の検討に際しては、乳頭腫症の組織異型度を考慮に入れた吟味が必要とおもわれるが、この種の報告例は比較的少ない。

Kjellgren⁷⁾ は、乳頭腫症が悪性変化の初期像を呈している場合、乳管上皮細胞は異型性を示すと述べ、Paninicolaou^{8,9)} も乳頭腫症の組織異型と細胞異型の相関関係に言及しているが、断片的に過ぎない。

われわれの臨床細胞学的検討によれば、分泌液、穿刺吸引スミアいずれの場合も、典型的な乳頭腫症では原則として細胞異型に乏しいのに対し、境界病変あるいは一部悪性変化を伴う乳頭腫症では、しばしば、大型核の混入、核形異常、著明な核重積像など、非癌例よりむしろ癌例とよく似た細胞所見を呈し、癌細胞陽性と診断することが多かった。このことは組織学的診断基準が、AFIP系の研究者が主張するように¹⁰⁾、ある程度細胞学的多彩性を度外視し、細胞の配列や組織構築ことに間質介在の態度などを重視している現況なので、組織診と個々の細胞所見を重視する細胞診との間に多少のズレを生ずるのは止むを得ないことと思われる。

結 論

宮城県立成人病センターで、病理組織学的に管内性乳頭腫あるいは乳腺症の部分像としての著明な輸出管乳頭腫の認められた18例を、組織異型度を考慮に入れて、(1)典型的な乳頭腫症、(2)境界病変、(3)癌との合併例に3大別し、その細胞所見を検討した。

分泌液、穿刺吸引スミアいずれの場合も、典型的乳頭腫症では原則として細胞異型に乏しいのに対し、境界病変あるいは一部悪性変化を伴う乳頭腫症ではしばしば種々の細胞異型を呈し、癌細胞陽性と診断することが多かった。

本研究は、厚生省がん指定研究班(班長服部正次)による研究費の補助を受けた。

Summary

For the review of the results of cytologic evaluation, eighteen cases histologically diagnosed as intraductal papilloma and duct papillomatosis were classified into three groups; cases of typical duct papillomatosis, borderline cases between malignancy and benignity, and cases with cancer lesions.

In typical duct papillomatosis cellular atypism was not so striking either in nipple discharge or aspiration

smear.

In borderline cases and cases with cancer lesions, some degree of cellular atypism was not infrequently observed; e.g. nuclear enlargement, abnormal nuclear shape and irregular piling of nuclei etc., so the majority of such cases were diagnosed cytologically as cancer cell positive, especially in touch smear specimens of surgical materials.

文 献

- 1) Papanicolaou, G.N. et al.: Exfoliative cytology of the human mammary gland and its value in the diagnosis of cancer and other diseases of the breast, *Cancer*, 11: 377~409, 1958.
- 2) 藤森正雄ら: 乳癌の細胞診, *癌の臨床*, 13: 787~791, 1967.
- 3) Koss, L.G.: Diagnostic cytology and its histopathologic bases, second edition, 545, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1968.
- 4) 服部正次ら: 細胞診断図譜, 230~233, 医歯薬出版株式会社, 東京, 1970.
- 5) Foote, F.W. and Stewart, F.W.: Comparative studies of cancerous versus noncancerous breasts, *Annals of Surgery*, 121: 6~53, 1945.
- 6) Kilgore, A.R.: The incidence of cancer with nipple discharge and the risk of cancer in the presence of papillary disease of the breast, *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 96: 649~660, 1953.
- 7) Kjellgren, O.: The cytologic diagnosis of cancer of the breast, *Acta Cytol.*, 8: 216~223, 1964.
- 8) Papanicolaou, G.N. et al.: Cytologic evaluation of breast secretions, *Annals New York Academy of Sciences*, 63: 1409~1421, 1956.
- 9) Papanicolaou, G.N.: Atlas of exfoliative cytology, 55, Harvard University Press, Cambridge, 1963.
- 10) McDivitt, R.W. et al.: Tumors of the Breast, Second Series, Fascicle 2, published by the AFIP, Washington, 1968.