原 著

乳腺腫瘍に対する酵素組織化学的反応, 特に加水分解酵素系 (Alkaline phosphatase, Acid phosphatase, β -Glucuronidase) の細胞診への応用について

静岡赤十字病院検査部病理

八木 弥八

名古屋保健衛生大学医学部病理

笠原 正男

神奈川歯科大学病理

渡辺 是久

乳腺腫瘍について, 細胞学的診断の立場から, 良・悪性所見の境界を解明する目的で, 一般的 Papanicolaou 法と併用し, 加水分解酵素である Alkaline phosphatase, Acid phosphatase, β -Glucuronidase 等の3種を用いて検索した。材料は腫瘍からの吸引, 擦過細胞診, さらに手術材料を用いた。

第一実験群として, まず組織レベルの検索を, 15例の悪性腫瘍と15例の非癌例について行い, 第二実験群としては, 浸潤癌12例と非浸潤癌1例の癌群13例, 非癌例13例について, 細胞診と組織診とを併用し検索した。

その結果, Alkaline phosphatase 反応は, 悪性腫瘍の組織型に関係なく, すべての癌細胞は陰性反応を呈し, 細胞診学的には Papanicolaou 法による悪性異型細胞の大部分は活性の消失と著しい減少がみられた。1例の非浸潤癌では弱い活性細胞が混在していた。非癌例では乳腺症, 線維腺腫等に関係なく明らかな陽性活性反応が認められた。

Acid phosphatase, β -Glucuronidase 等の反応は, 癌例, 非癌例と出現した異型細胞については, 活性の差はほとんどなく, 組織学的には, Apocrine metaplasia, adenositis などの上皮に強い活性がみられた。

以上, 乳腺腫瘍の良・悪性異型細胞の診断には通常の Papanicolaou 法と Alkaline phosphatase 反応の併用により, その境界病変の解明に意義ある一つの方法であることが結論された。

Key words: Breast—Cytology—Histology—Tumor—Enzyme Histochemistry—Diagnosis

Study on Application of Enzyme Histochemical Staining, Especially Hydrolyase (Alkaline phosphatase, Acid phosphatase, β -Glucuronidase) to Cytological Diagnosis in Mammary Tumor
Yahachi YAGI, C.T., I.A.C.
Shizuoka Red Cross Hospital, Clinical Laboratory,
Department of Pathology
Masao KASAHARA, M.D.

Fujita-Gakuen University School of Medicine, Department of Pathology
Yoshihisa WATANABE, D.D.S.
Kanagawa Dental University, Department of Pathology
Reprint request ㊟420 静岡市追手町 8-2 静岡赤十字病院検査部病理
昭和56年4月3日

はじめに

臨床細胞診断学は、純形態学的解析の進歩を中心に、細胞採取法の技術的向上、各種の固定および染色法の研究等とともに著しい発展を呈してきた。その結果、現在では、たとえば肺、子宮、乳腺などを代表とする諸臓器や体腔液などの細胞診により、単に細胞の良悪性の判定のみならず、組織型の決定や治療効果の影響についてなど多くの生物学的特性についても解析できるようになってきた。

臓器・組織は、それぞれの特定の機能を有し、それらを構成する細胞は、生物学的機能を一定のリズムに発揮し、生体の恒常性を保っている。その生体反応の一つとして、近年、酵素組織学的方法が種々なる悪性腫瘍に用いられ、その腫瘍組織が有する細胞生物学的性格あるいはその特異性について検索がなされている。

臨床細胞診学的領域において、特に良・悪性を判定すべき境界病変の判断に純形態学的所見のみでは困難な場合が多く経験されている。そこでわれわれは今回、良・悪性の判定を解明する目的で、細胞生物学的反応系の一つである酵素組織学的手段を用いることを試みた。酵素組織学反応のうちでも今回は加水分解酵素系である Alkaline phosphatase (ALPase), Acid phosphatase (ACPase), β -Glucuronidase (β -Glu, ase) 反応の3種を用い、乳腺腫瘍の生検、摘出材料からの捺印細胞診および穿刺吸引細胞診を中心に、組織学的所見も含め、良・悪性例について、その反応状態を検索し、その良・悪性細胞の border line の解明を試みた。その結果、良・悪性細胞における各種酵素の活性状態について興味ある所見を得たので報告する。

材料ならびに方法

I. 材料

静岡赤十字病院外科、外来および入院患者の乳腺腫瘍例から穿刺吸引、塗抹法と、さらに生検および手術摘出材料より捺印細胞診法を用い、同一検体を組織学的検索にも使用した。

II. 細胞および組織検体の処理

1) 固定

細胞診：一般のエーテルアルコール法と、酵素組織学としては4%冷Formol-Calcium法を用い、1時間の固定を行った。

組織学的方法：通常の10%Formalinにて固定と、

酵素組織化学は、凍結切片にて薄切し、4% Formaldehyde Calcium, 4°Cにて1時間固定後、Cacodylate bufferにて洗浄した。

2) 染色法

a) Papanicolaou 法, b) Hematoxylin-Eosin, c) 酵素化学法, Azo 色素法にて施行

(イ) Alkaline phosphatase (ALPase). Burston 法. 基質: Naphthol AS-MXphosphate または AS-BIphosphate を使用, diazonium 塩として Fast blue RR salt を用いた。

(ロ) Acid phosphatase (ACPase). Barker and Anderson 法. 基質: 0.4% α -Naphthyl phosphate Sodium. diazonium 塩: hexazonium Pararosanilin 使用。

(ハ) β -Glucuronidase. 基質: Naphthol AS-BI, β -Glucuronic acid. diazonium 塩: hexazonium pararosanilin.

以上の3種の加水分解酵素について検索した。

3) 酵素組織化学的電顕法

方法

(1) 前固定: 1% glutaraldehyde 4% Formalin (0, 1M Cacodylate buffer pH 7.2) にて1時間固定

(2) 前薄切: 凍結切片 15~20 μ 薄切

(3) 酵素反応: ALPase (金属法) を施行

(4) 後固定: 1% Osmium にて20分間固定

(5) 脱水

(6) 包埋: エポキシ樹脂にて包埋

(7) 超薄切

(8) 電子染色: 酢酸ウラニウム・鉛重染色

(9) 検鏡

III. 材料の内訳

A 群: 乳腺腫瘍の組織材料について、通常の組織学的検索と酵素組織学的方法について検討した。症例の内訳は、1) 癌例として浸潤癌、15例。2) 非癌例のうち、乳腺症10例、線維腺腫5例である。

B 群: 組織診と細胞診と併用検索群、1) 癌例13例中12例は浸潤癌で髄様腺管癌10例、粘液癌1例、硬性癌1例、非浸潤癌1例(管内乳頭状癌)である。2) 非癌例は1例で乳腺症6例、線維腺腫7例であった。

IV. 観察方法

一般的方法としては通常の細胞診および組織学的方法にて行った。われわれの診断技術としては、細胞診的診断と組織学的診断とがほぼ100%一致することを確認した上で組織型判定についても検討した。

A 群の組織検体に対する酵素活性態度については、活性の強いものから全く活性を示さないものに(卅)~

表1 ALPase 活性の表現方法

(一)の段階に分けて観察を行った。

B群, 細胞診レベルの酵素活性状態の観察方法としては, 1枚のスライドに含まれる異型細胞をほぼ全例選び出し, ACPase, β -Glu, ase, では反応の強さが一定の染色状態にあるものを中心とし(染色性の diffusion, 細胞破壊, 等を除く)反応している細胞の数の多いものから順に, 3, 2, 1, 0 と表現した。

ALPase 反応についてはさらに詳しく検索する目的で, 反応状態の強さとその細胞数とをそれぞれ分けて検討した。すなわち, 表1のごとく, 反応状態を A~D の type に分け A. (全く反応を呈さない), B. (ごく少数活性が認められる), C. (少数活性が認められる), D. (多数認められる)とし, さらにその出現細胞数の割合を多い順に 3, 2, 1, 0 に区別した。

成 績

A 群: 各疾患における組織検体の酵素反応態度

a) ALPase について

乳腺癌組織に対する活性はすべて陰性であったが(表2, 図1, 2, 26, 27) 良性群である乳腺症, 線維腺腫にみられる腺房, 排泄管上皮, 特に Adencsis や拡張する排泄管上皮細胞などに強く反応していた(表3, 4, 図14,

表2 悪性例

Case	ALPase	ACPase	β -Glucuronidase
1. N.M. 46y	—	—	—
2. M.K. 42y	—	+	
3. M.S. 63y	—	+	
4. A.M. 54y	—	±	
5. M.N. 56y	—	+	±
6. T.N. 75y	—	+	
7. M.M. 49y	—	—	++
8. K.M. 51y	—	—	±
9. E.I. 39y	—	+	++
10. K.K. 29y	—	±	+
11. M.U. 57y	—	±	
12. H.O. 38y	—	±	+
13. A.S. 59y	—	—	+
14. U.H. 50y	—	—	++
15. M.O. 59y	—	+	

15, 28).

b) ACPase と β -Glucuronidase 活性

良・悪性ともに陽性に反応するが, 後者に強く活性が出現する傾向が得られ, 腺, 排泄管上皮細胞以外に, 組織球にも著明に陽性反応が観察された(表2~4, 図3, 4, 16, 17).

B 群 : I. 悪性例における細胞診と組織診併用群に対する酵素反応について

a) ALPase 活性

われわれの検索した範囲内の組織型には関係なく浸潤型癌例の組織内 ALPase 反応は全例陰性 Pattern を呈し、細胞診に含まれる異型細胞については、A type (陰性細胞) がほとんどで、D type (陽性細胞) は全く含まれない (図 5~8)。

非浸潤型、細胞診疑陽性の 1 例において、他の癌例と若干異なる活性 Pattern を呈していた。すなわち、C, D type がやや多く B type が中心で A type も含まれる多彩な反応状態が認められた。組織学的には、乳頭状管内

表 3 乳腺症例

Case	ALPase	ACPase	β -Glucuronidase
1. H.M. 29y	卅	—	
2. K.S. 43y	卅 卅	+	
3. M.T. 48y	卅		
4. S.T. 32y	卅	+	+
5. K.A. 33y	卅	—	
6. K.E. 36y	卅	+	卅
7. T.Y.	卅		—
8. M.A. 50y	卅	±	卅
9. T.I. 37y	卅	+	卅
10. M.N. 49y	+	+	

表 4 線維腺腫例

Case	ALPase	ACPase	β -Glucuronidase
1. K.U. 22y		+	卅
2. F.I. 57y	卅	±	卅
3. K.I. 21y	卅	+	卅
4. M.S. 20y	卅	+	卅
5. S.S. 36y	卅	—	

異型上皮の増殖がある所見より、管内乳頭状腺癌と診断したものである (表 5, 図 11~13)。

b) ACPase, β -Glucuronidase について

これらの反応は、良・悪性の組織学的および細胞診群においても、活性力の差から異型細胞の良・悪性 Pattern の判定は不可能であった。すなわち、悪性細胞に混じて、Apocrine metaplasia, Adenosis, 組織球, 排泄管上皮等にも陽性反応を呈していた (表 5, 図 9, 10)。

II. 非癌例群の酵素反応について

a) ALPase

診断率は乳腺症に関して、1 例疑陽性と細胞診にて診断した以外、他のすべては組織診と一致し、乳腺線維腺腫に関しても同様の結果であった。両疾患に対しての異型細胞は、A type の存在は 1 例を除いて全くなく、悪性群とは反対に C, D type が中心に出現している。また、組織学的に、Adenosis を形成する腺房細胞の基底層に一致し陽性反応を呈し、細胞診材料でも、塊状に集合する細胞胞体内に散在性顆粒が強く認められる。すなわち、良性群は多彩な ALPase 反応を呈する細胞であると考えられる (表 6, 7, 図 18~21)。

b) ACPase, β -Glucuronidase

異型細胞にはやや弱い傾向があるが、極めて多彩な Pattern を呈している。その反応状態は Apocrine metaplasia, Adenosis を呈した細胞胞体内に、びまん性に強く反応していた (図 22~25)。

III. 電顕的な ALPase 反応について

われわれの検索した範囲内の悪性例では ALPase 反応はすべて陰性反応を示したのに対し (↑), 非癌例では、腺房および小葉間排泄管上皮の細胞膜に一致し陽性反応が認められた (↑) (図 30, 31)。

表 5 悪性例

Case	Hist, diag.	Cyto, diag.	ALPase				ACPase	β -Glu, ase
			A.	B.	C.	D.		
1. M.U. 57y	medullary tubular	positive	3	1	0	0	2	
2. A.S. 59y	mucous ca,	positive	3	1	0	0		2
3. S.Y. 61y	medullary tubular	positive	1	3	1	0		1
4. T.N. 28y	medullary tubular	positive	3	1	0	0	2	
5. M.M. 56y	medullary tubular	positive	2	2	0	0		1
6. M.K. 42y	medullary tubular	positive	2	3	1	0	1	2
7. Y.H. 56y	scirrhus ca.	positive	3	3	0	0	1	
8. H.O. 38y	noninfiltr, ca. intraductal papillary ca.	positive	2	3	2	1		2
9. A.M. 54y	medullary tubular	positive	3	0	0	0	2	1
10. S.N.	medullary tubular	positive	2	1	0	0		2
11. T.M. 38y	medullary tubular	positive	3	0	0	0		2
12. M.O. 59y	medullary tubular	positive	2	3	1	0	1	2
13. M.M. 54y	medullary	positive	3	2	0	0		

表 6 乳腺症例

Case	Cyto, diag.	ALPase				ACPase	β -Glu, ase
		A.	B.	C.	D.		
1. H.F. 36y	positive	1	2	2	0	2	
2. S.W. 46y	false positive	0	3	3	0		
3. M.H. 28y	negative	0	2	2	1	1	
4. S.K. 52y	negative	0	1	2	2		
5. K.A. 33y	negative	0	1	1	1	1	1
6. K.S. 43y	negative	0	0	2	1	1	

表 7 線維腺腫例

Case	Cyto, diag.	ALPase				ACPase	β -Glu, ase
		A.	B.	C.	D.		
1. K.W. 26y	negative	0	1	2	3		1
2. T.K. 45y	negative	0	0	1	1		
3. K.K. 48y	negative	0	2	2	1		
4. K.F. 39y	negative	0	0	0	1		
5. T.N. 28y	negative	0	0	1	1		
6. M.H. 34y	false negative	0	2	1	2		
7. F.I. 36y	negative	0	1	2	0	1	2

考 案

乳腺穿刺細胞診や、乳頭分泌スミア細胞診における乳腺腫瘍の形態学的標識としてあげられる項目は、出血性、細胞の集塊 Pattern, 核異型, 核小体, 核クロマチン構造, 遊離細胞の出現度, それらを総合して悪性細胞と診断している。しかし, 核に対する詳細な検索は現実問題として非実用的なことが多い。通常は, 細胞の集塊 Pattern, 血球, 組織球, 裸核等を参考にして検索し, 総合的に診断することが多い。従来より乳腺細胞診でも, 他の臓器と同様に良・悪性細胞の接点を求めて研究されているにもかかわらず, その解明に多くの課題が残されている。乳腺腫瘍の場合, 通常穿刺吸引細胞診では, 各施設において同様疑陽性率は低い⁶⁾, 疑陰性率が比較的高いとされている⁶⁾。この現象は坂井⁷⁾, 南雲³⁾らも指摘しているごとく, 腫瘍側に問題があり, 腫瘍細胞の小型化すなわち, 硬性癌や微小癌の発見頻度が多く, 非癌細胞との鑑別が困難な場合がしばしば生じることによる。その解析について坂井⁷⁾, Zajicek¹⁷⁾, Schöndorf⁸⁾, Kreuzer⁴⁾, 武田^{10,11)}, 上井^{13,14)}, 渡部¹⁵⁾らを代表とする研究者達により細胞形態的立場から詳細な検索がなされている。

われわれは今回, 乳腺腫瘍の穿刺, 捺印細胞診による良・悪性細胞の border line をより明確に解明するため, 通常の Papanicolaou 法と併用し, 酵素組織化学的方法

がその一つの補助手段として診断的意義があるかを検討することを目的として, 腫瘍組織内の反応状態をも合わせて検討した。加水分解酵素としては, Alkaline phosphatase (ALPase), Acid phosphatase (ACPase), β -Glucuronidase (β -Glu, ase) 等の3種を用いて実験を行った。一般的には分化した腫瘍ほど母組織の性状を有し, 低分化あるいは未分化ほど正常母組織の機能が消失する。腫瘍の分化度によって化学的性状も異常な減少あるいは増加を呈する場合もある。一方酵素組織化学反応は, 発癌と組織化学的変貌との間に特有なる相関を示す報告例はない。正常細胞が癌化する期間, すなわち, Initiational phase にある種の酵素反応が変動し, 癌化した時点で, それらの細胞内酵素に正常と異なった Pattern を生ずることはあるが, 各種の腫瘍にすべて共通する Pattern を呈することはないとされている^{1,15)}。椎名ら⁹⁾は, 細胞診にて酵素反応が応用できる症例として, (1) たとえば人胎児期の胃腺上皮細胞には Phosphorylase が証明されるが, 分化した成人正常胃腺上皮では陰性になる。しかし, 胃癌になると約 85% が本酵素陽性になるという現象⁹⁾, (2) 体腔液細胞診において, 癌化した異型細胞内に特有なる酵素を有する例で肝, 肺癌など機能性を有する場合, (3) 癌化に伴い正常細胞に出現する酵素が消失する場合など細胞と悪性細胞との間に差がある場合をあげている^{12,16)}。

以上の Category を考慮しながら, われわれは, 乳腺腫瘍に対して ALPase, ACPase, β -Glucuronidase 等の

加水分解酵素を用いて検討した。まず、組織レベルにて、浸潤癌と乳腺症と線維腺腫等の良性群に対して検索した結果、ALPase は、癌群ではすべて陰性なのに反し、良性群では Adenosis, Apocrine metaplasia の腺房細胞あるいは小葉間排泄管上皮に陽性反応を呈した。次に、組織診と細胞診と併用群について、同一の酵素反応を試みた。その結果、腫瘍の組織型との関連なく、浸潤癌例にみられた異型細胞はほとんど陰性 Pattern を呈するのに対し、非癌例では、線維腺腫あるいは乳腺症等に関係なく陽性細胞が多数検出された。さらに、細胞診による悪性細胞群では、ほとんど陰性で、胞体内にごく少数の顆粒として認めるのにすぎず、結果としては陰性細胞として判定されるものが中心であった。それに対して、非癌例は ALPase 陽性とされる顆粒は胞体内に多数認められ、その陽性顆粒の反応状態も量の密度も多彩であった。なお、非浸潤癌である管内乳頭癌と診断された一症例には浸潤癌に比べ、やや多くの ALPase 顆粒反応を呈する細胞が混在していることは、良・悪性の border line の接点を求める現象として極めて興味ある現象と考えられた。今後、非浸潤癌例の症例を集め検討しなければならないが、ALPase に限っては陰性 Pattern は悪性化を意味する異型細胞の反応状態と考えられる。通常の Pap. 法による診断法の補助診断として極めて有意義な結果とみなしうる。

ACPase, β -Glucuronidase に関しては悪性度を示唆する異型細胞の判定には特異性は認められなかったが、そのなかでも、Pap. 染色にてときどき判定を困難とする Apocrine metaplasia や Adenosis, さらに Intraductal Papilloma 等に対する細胞学的反応に対して、陽性反応が増強されることが判った。

椎名ら⁹⁾は、乳腺の穿刺細胞診ならびに試験切除術より得られた癌 25 例、良性病変 16 例について ALPase 染色を施行し、その活性状態を検討した結果、硬性癌 1 例に弱い活性を有するが、他の 24 例はすべて陰性であった。一方、良性例の線維腺腫、乳腺症、慢性嚢胞腺炎についての検索では、線維腺腫の乳管上皮細胞に強い活性を呈し、乳腺症は陰性と陽性と多彩であったと報告しているが、われわれの実験結果と全く同一の成績であった。

加水分解酵素化学の使用に対する技術的方法是特に困難な問題はなく、routine 化されうる手技で、細胞採取時間と固定法を重視すれば、技術的な障害はないと考えられる。したがって、細胞診にも組織診と同様、通常の方法として、容易に使用できうる。しかし、これらの酵素化学的反応による悪性細胞への診断には、むしろ、基本的には純形態学的診断技術の確立が重視され、その上

で、補助手段として行うべきことはいうまでもない。以上のことより、特に加水分解酵素のなかでも、ALPase は極めて有意なる癌、非癌例との差が認められ、特に非浸潤癌に対する ALPase 活性状態は陰性反応を示し Dysplastic atypical cell にはやや反応するという一連の反応現象を呈する。これは良性異型から悪性異型への移行という変貌像を考察する上に極めて意味ある現象であろう。椎名ら⁹⁾は ACPase, 非特異性 Esterase 等の Lysosomal enzyme で良・悪性の本質を、鑑別診断に応用する手段としては不適当と報告しているが、われわれも ACPase, β -Glucuronidase 等に対する、良・悪性の差には明確な反応 Pattern を示す所見は得られなかった。

結 論

乳腺腫瘍は細胞診学的には、比較的疑陽性率の高いことが一つの特徴とされている。そこで良性・悪性の border line の接点を細胞診断学的に解明する目的で、通常の Papanicolaou 法の一つの補助手段として酵素組織化学法を用いた。すなわち、酵素化学反応として、加水分解酵素系である ALPase, ACPase, β -Glucuronidase の 3 種を用いた。まず、悪性例 15 例、非癌例 15 例（乳腺症 10 例、線維腺腫 5 例）の合計 30 例について組織学的な反応状態について検索した。次いで、浸潤癌 13 例（髄様管状腺癌 10 例、粘液癌 1 例、硬性癌 1 例、非浸潤管内乳頭状腺癌 1 例）と非癌例 13 例（乳腺症 6 例、線維腺腫 7 例）を同一方法にて組織診ならびに細胞診学的に検索した。その結果、ALPase に関しては悪性群では組織型との相関はなく、すべて陰性反応であり、 β -Glucuronidase, ALPase は良・悪性とも多彩な陽性反応 Pattern を呈するので悪性化への判定としては不向きであった。しかし、その反面、Apocrine metaplasia や adenosis 等の所見を考慮するのに極めて重要な方法である。以上の結果、ALPase 反応は悪性細胞化の標識となりうると考えられ、補助手段としては極めて重要なものと結論される。

稿を終えるにあたり、ご校閲を賜りました名古屋保健衛生大学医学部病理学教室、渡辺裕教授に深謝致します。

なお、本論文の要旨は昭和 53 年 6 月の第 19 回日本臨床細胞学会総会において発表した。

Summary

Mammary tumors were studied, aiming at elucidation

of the borderline of benign and malignant findings from the standpoint of cytological diagnosis, using 3 kinds of hydrolases, i.e. Alkaline phosphatase, Acid phosphatase, and β -Glucuronidase, concomitantly with the general Papanicolaou method. The materials were the aspiration smear from the tumor lesion, abrasion cytology, and imprint specimens from the postoperated and biopsied mammary tumors.

Examinations at tissue level were conducted in the first experimental group consisting of 15 patients with malignant tumors and 15 subjects without cancer, and also examinations were carried out, concomitantly using cytology and histology in the second experimental group consisting of 13 cancerous patients, i.e. 12 cases with infiltration cancer and 1 case with non-infiltration cancer, and 13 non-cancerous patients.

As a result Alkaline phosphatase reactions showed negative results of all cancerous lesions irrespective of the tissue pattern of malignant tumors, cytodiagnostically the majority of malignant atypical cells due to the Papanicolaou method showed the disappearance and marked decrease of the activity. In 1 case of non-infiltration cancer, cells with weak activity existed mixing. In non-cancerous cases obviously positive reactions were observed irrespective of mastopathy, fibroadenoma, etc.

The reactions of Acid phosphatase, β -Glucuronidase, etc. hardly showed any difference in the activity of atypical cells between cancerous cases and non-cancerous cases, and histologically strong activity was observed in the epithelium of apocrine metaplasia, adenosis, etc.

Thus, it has been concluded that concerning the diagnosis of benign and malignant atypical cells in mammary tumors, the concomitant use of the usual Papanicolaou method with Alkaline phosphatase reaction is one of the significant methods to elucidate the borderline lesion.

文 献

- 1) 武内忠男：細胞の増殖と分化の立場からみたフォスフォリラーゼの生物学的意義について，細胞化学シンポジウム，14：137～148，1964.
- 2) 武内忠男：培養癌細胞と分化，細胞，2(9)：12～23，1970.
- 3) 武内忠男：癌と細胞生化学，癌の細胞組織化学，総合臨床，19：853～862，1970.
- 4) Kreuzer, G., Aspiration Biopsy Cytology Proliferating Benign Mammary Dysplasia, 22：128～132，1978.
- 5) 南雲サチ子，松田 実：乳腺の穿刺細胞診，——とくに誤陰性例の検討——，日臨細胞誌，19：425～426，1980.
- 6) 新沢陽英，武田鉄太郎，山形 淳，佐藤玄徳，山田章吾，小室邦子，佐藤裕美子，長谷とみよ，鈴木眞喜子：宮城県立成人病センター，石岡国春；東北医大第3内科：乳癌細胞の形態学的特徴に関する研究，日臨細胞誌，17：297～300，1978.
- 7) 坂井義太郎：乳腺の穿刺細胞診，臨床病理・臨時増刊，41：110～118，1980.
- 8) Schöndorf, H.: Aspiration Cytology of the Breast Philadelphia, W.B. Saunders, 4～127，1972.
- 9) 椎名義雄：1技術部門，細胞診における Alkaline phosphatase 染色の応用，臨床病理・臨時増刊，41：21～32，1980.
- 10) 武田鉄太郎：乳腺の穿刺吸引塗抹細胞所見に関する検討——組織学的分類を基盤として——，日臨細胞誌，14：284，1975.
- 11) 武田鉄太郎，鈴木眞喜子，佐藤裕美子，長谷とみよ，小室邦子，山形 淳，山田章吾：乳頭分泌物の細胞所見，日臨細胞誌，16：230～237，1977.
- 12) Tadao Takeuchi, Haruhiko Miyama and Teruo Iwamasa: Histochemical demonstration of total phospholylase activiey for diagnosis of carcinoma cells in human Stomach and intenstines, Stain Technol, 53：257～267，1979.
- 13) 上井良夫，渡部庸一，嶺嶺 博，広田映五，佐野量造，渡辺 弘：組織学的背景を基盤とした乳腺腫瘍の細胞診（第3報），日臨細胞誌，11：356，1972.
- 14) 上井良夫，渡部庸一：乳頭分泌物の細胞診，日臨細胞誌，14：295，1975.
- 15) 渡部庸一，上井良夫，渡辺 弘，広田映五，佐野量造：乳頭分泌物による乳腺腫瘍の細胞診（第2報），日臨細胞誌，11：255，1972.
- 16) Yoshio Shiina and Bin Takeda: Application of enzyme cytochemical, Acta, Histochem, Cytochem, 7：289～304，1974.
- 17) Zajicek, J.: Cytology of supradaphragmatic organs, Basel, S. Karger, Aspiration Biopsy cytology, 136～194，1974.

図1 Infiltrating carcinoma,
medullary tub. ca.
(H-E, ×200)

図2 Infiltrating carcinoma,
medullary tub. ca.
(ALPase, ×40)

図3 Infiltrating carcinoma,
medullary tub. ca.
(ACPase, ×200)

図4 Infiltrating carcinoma,
scirrhus ca.
(Glucro. ase, ×200)

図5 Infiltrating carcinoma,
papillary tub. ca.
(Pap., ×1,000)

図6 Infiltrating carcinoma,
papillary tub. ca.
(ALPase, ×400)

图7 Infiltrating carcinoma,
scirrhus ca.
(Pap., $\times 1,000$)

图8 Infiltrating carcinoma,
scirrhus ca.
(ALPase, $\times 400$)

图9 Infiltrating carcinoma,
medullary tub. ca.
(ACPase, $\times 1,000$)

图10 Infiltrating carcinoma,
medullary tub. ca.
(β -Glucuro. ase, $\times 400$)

图11 Non infiltrating carcinoma,
intraductal papillary ca.
(H-E, $\times 40$)

图12 Non infiltrating carcinoma,
intraductal papillary ca.
(Pap., $\times 400$)

図13 Non infiltrating carcinoma,
intraductal papillary ca. (ALPase, ×1,000)

図14 Fibroadenoma, pericanalicular type (H-E, ×40)

図15 Fibroadenoma, pericanalicular type (ALPase, ×40)

図16 Fibroadenoma, pericanalicular type
(β -Glucuro. ase, ×400)

図17 Fibroadenoma, intracanalicular type
(ACPase, ×100)

図18 Fibroadenoma (Pap., ×200)

19 Fibroadenoma
(ALPase, $\times 200$)

20 Mastopathy (Pap., $\times 1,000$)

21 Mastopathy
(ALPase, $\times 1,000$)

22 Mastopathy (ACPase, $\times 1,000$)

23 Apocrine metaplasia
(H-E, $\times 100$)

24 Apocrine metaplasia
(Pap., $\times 400$)

図25 Apocrine metaplasia
(β -Glucuro. ase, $\times 400$)

図26 Infiltrating carcinoma,
papillotubular ca.
(ALPase, $\times 100$)

図27 Infiltrating carcinoma,
scirrhus type
(ALPase, $\times 400$)

図28 Fibroadenoma
(ALPase, $\times 40$)

図29 Mastopathy
(ALPase, $\times 1,000$)

図30 Medullary tub.
ca. (Enzyme electron
microscopy. ALP-
ase, $\times 3,000$)

図31 Mastopathy
(Enzyme electron
microscopy. ALP-
ase, $\times 3,000$)

癌例(随様腺管癌)ALPase酵素電顕像である。矢印に示す細胞膜面の酵素活性反応は認められない。これに対して良性例(乳腺症)のALPase反応は明らかに細胞膜面上に酵素反応が強く活性を示し、沈着した顆粒状に認められている。