原 著

乳腺の嚢胞性病変の細胞形態学的検討

——嚢胞内乳頭腫と嚢胞内乳頭癌を中心に——

久留米大学病院病理¹⁾, 同 第1外科²⁾, 同 第2病理³⁾, 同 第1病理⁴⁾横山 俊朗¹⁾ 吉田 友子¹⁾ 杉島 節夫¹⁾ 古賀 稔啓²⁾一本杉 聡²⁾ 島 一郎³⁾ 鹿毛 政義⁴⁾ 神代 正道⁴⁾

乳腺の嚢胞内乳頭状腫瘍に由来する塗抹細胞像の良悪性の鑑別点を明らかにすることを目的に、嚢胞内乳頭腫4例、嚢胞内乳頭癌7例を対象に細胞計測を含む細胞学的検討を行った。

嚢胞内乳頭腫と嚢胞内乳頭癌の細胞を細胞集塊および孤立散在性細胞について観察した結果、おのおの細胞学的特徴がみられた。

要約すると嚢胞内乳頭腫では細胞核の長軸方向は一方向性で細胞集塊が形成されていた。個々の細胞は豊富な細胞質を有し、背景にはアポクリン化生様細胞の混在をみた。

嚢胞内乳頭癌では細胞核が細胞集塊から飛び出す所見がみられた。孤立散在性に出現する嚢胞内乳頭腫においては、細胞質は部分的に重厚感がみられ核は中心性であり一部に細胞質に空胞化がみられた。嚢胞内乳頭癌においては裸核状細胞がみられた。

嚢胞内の悪性細胞の核長径は平均9.2 μm で良性細胞に比べ1.2倍と有意に大きかった。核長径の変動係数は良性例25.2%、悪性例は18.3%と良性例に核長径の大小不同性が高くみられた。一方、核面積は良性例33.0%、悪性例34.5%と核長径ほどの大きな変動係数の差はみられなかった。良性例の方が核長径の大小不同性は高く、多彩になる傾向にあった。

嚢胞内の遊離細胞の診断のうえで重要な点は、弱拡大による細胞集塊構築の詳細な観察と孤立性にみられる細胞の総合的な判定が重要と思われた。

Key words : Breast—Cytology—Cystic tumor

I. はじめに

Cytologic studies on mammary cystic lesion with special reference to intracystic papilloma and intracystic carcinoma
Toshiro YOKOYAMA¹⁾, C.T., I.A.C., Tomoko YOSHIDA¹⁾, C.T., I.A.C., Setsuo SUGISHIMA¹⁾, M.D., C.T., I.A.C., Toshihiro KOGA²⁾, M.D., Satoshi IPPONSUGI²⁾, M.D., Ichiro SHIMA³⁾, M.D., Masayoshi KAGE⁴⁾, M.D., Masamichi KOJIRO⁴⁾, M.D.

¹⁾Department of Pathology, Kurume University Hospital, ²⁾First Department of Surgery, ³⁾Second Department of Pathology, ⁴⁾First Department of Pathology, Kurume University School of Medicine

論文別刷請求先 ☎ 830 福岡県久留米市旭町 67 久留米大学病院病理部 横山俊朗

平成7年3月9日受付

平成7年4月28日受理

乳腺の嚢胞性変化は、近年の理学的検査の発達により発見される機会が多くなった^{1,2)}。特に超音波検査の画像が鮮明になり、嚢胞内の腫瘍の形状についても、より詳細な観察が可能となってきた。しかしながら臨床的および細胞形態学的にも嚢胞内の増殖性病変の良悪性の判定は必ずしも容易ではない。その理由として乳腺の嚢胞性病変の形成機序が多様なこと、嚢胞内の悪性腫瘍の頻度が2%前後と少なく、かつ細胞異型に乏しいこと³⁻⁷⁾、また、嚢胞液中に遊離している細胞に変性に加わるなどがあげられる。

嚢胞性病変の診断に苦慮した報告は多くみられてい

表1 対象症例

症例	年齢	性	大きさ	部位	石灰化	細胞診	LN	病理組織診
1	69	F	2.5×2.5	lt-A	+	calss III	—	嚢胞内乳頭腺管癌
2	53	F	4.0×3.0	rt-CD	+	class V	—	嚢胞内非浸潤性乳管癌
3	76	F	2.5×1.6	rt-C	+	class III	—	嚢胞内乳頭腺管癌
4	62	F	1.5×1.5	rt-C	—	class V	—	嚢胞内非浸潤性乳管癌
5	54	F	14.0×14.0	rt-ABCD	—	class V	—	嚢胞内乳頭腺管癌
6	70	F	1.5×1.5	rt-D	+	class V	—	嚢胞内乳頭腺管癌
7	45	F	3.0×2.5	rt-AB	—	class II	—	嚢胞内乳頭腺管癌
8	62	F	2.0×1.5	lt-A	—	class V	—	嚢胞内乳頭腫
9	51	F	1.8×2.5	lt-A	—	class IV	—	嚢胞内乳頭腫
10	52	F	2.8×1.5	rt-CD	+	class II	—	嚢胞内乳頭腫
11	41	F	1.5×1.5	lt-AB	—	class IV	—	嚢胞内乳頭腫

LN: 腋下リンパ節転移

るが⁸⁻¹⁰⁾, その細胞判定基準に統一されたものはない。また乳頭状増殖性病変の細胞学的判定の困難さについても従来より報告¹¹⁻¹³⁾されているが、嚢胞内の乳頭状増殖性病変の細胞像に関する詳細な報告はみられない。

今回、われわれは嚢胞性病変の細胞標本を用いて細胞形態ならびに細胞計測も含め検討を行ったので報告する。

II. 研究材料および方法

本研究の対象症例は久留米大学病院乳腺外来において1989年1月～1993年12月までに穿刺吸引細胞診が施行された症例2,197例中、超音波検査にて嚢胞性病変が認められた137例で、病理組織学的に検索が行われた11例である。その内訳は嚢胞内乳頭腫4例、嚢胞内乳頭癌7例であった。これらの症例の嚢胞液の細胞塗抹標本を用いて細胞学的検討、および細胞計測を行った。

方法は穿刺吸引細胞診にて採取された嚢胞液を1500 rpm 5分間遠心したのち、引きガラス法にて標本作製しパパニコロー染色を施し観察を行った。細胞測定は1症例200個の腫瘍細胞について、核の長径、核面積、細胞長径、N/C比、N/C%について二次元画像解析システム(Nikon, コスモゾーン)を用いて細胞測定を行った。標本上の乾燥変性した細胞、および重積性が著しく細胞境界が不明瞭となった細胞は測定対象から除外した。また測定標本塗抹法はcell sizeの塗抹時の手技的な誤差を防ぐため、すべて引きガラス法で均一に行った。

III. 成績

1. 臨床的所見

対象症例11例の主な臨床所見は表1に示した。マンモグラフィー所見の石灰化像は良性例4例中1例(25%)、乳管癌例の7例中4例(約57%)に認められた。

2. 嚢胞液中の細胞所見

良悪性病変に共通してみられた細胞の出現形態の特徴は、いずれも細胞の大小不同性の少ない乳頭状細胞集塊を呈していたことである(写真1, 2)。

良悪性病変のおおのについて細胞学的に異なる点は以下の所見である。乳管癌では腫瘍細胞の重積性が著しく、かつ細胞集塊からのぼらけがめだち、腫瘍細胞は孤立散在性に出現する傾向にあった(写真2)。嚢胞内乳頭腫例ではfoam cellを背景に、腫瘍細胞はシート状細胞集塊でみられ、細胞結合性は強く細胞のぼらけは少なかった。最も特徴的な細胞所見は嚢胞内乳頭腫例では細胞核は長軸方向に流れるような配列(写真3)がみられるのに対し、乳管癌の細胞集塊では核の長軸方向が放射状に配列する傾向にあった(写真4)。

細胞質と核の変化に関しては乳管癌例では細胞集塊辺縁部において核のとびだし傾向をもち、その細胞質はレース状であった(写真5)。一方、嚢胞内乳頭腫の細胞は細胞質が広く比較的平面的な細胞集塊を形成し、内部には好酸性に染まった細胞質をもつアポクリン化生細胞に類似する細胞もみられた(写真6)。

核型については良性例ではより楕円形核を有する細胞が目立ち、核縁は平滑であり核膜も薄かった。クロ

写真 1 嚢胞内乳頭腫例，上皮過形成を示す嚢胞液中の乳頭状細胞集塊像 (Pap. 染色， $\times 200$)

写真 2 嚢胞内乳頭癌例，裸核細胞，細胞質空胞化がみられ著明な重積性を示す乳頭状細胞集塊を認める (Pap. 染色， $\times 200$)

写真 3 嚢胞内乳頭腫例，foam cell をみる中，シート状細胞配列を示し，核間距離は比較的保たれている (Pap. 染色， $\times 200$)

写真 4 嚢胞内乳頭癌に観察された乳頭状細胞集塊，細胞の大小不同性はほとんどみられない (Pap. 染色， $\times 200$)

写真 5 嚢胞内乳頭癌例，細胞質がレース状で細胞結合も弱く裸核状細胞もみられる (Pap. 染色， $\times 400$)

写真 6 嚢胞内乳頭腫例，細胞質は比較的しっかりと保たれており，核間距離も均等である (Pap. 染色， $\times 400$)

マチンは細顆粒状のものが多く，その分布も均等であった (写真 7)。核小体は小さく 1~2 個認められた。悪性例では核は円形～楕円形で，くびれがみられ，核長軸方向に対して左右非対称となった細胞が混在する細胞集塊を形成していた。また核小体が腫大し明瞭と

なった細胞が多くみられた (写真 8)。単個でみられる良性細胞は重厚感のある細胞質を有し，核はほぼ中心性に位置していた (写真 9)。悪性細胞では細胞質

写真7 嚢胞内乳頭腫例、核は楕円形～円形でクロマチンも均一で核辺もsmoothである (Pap.染色, $\times 1000$)

写真8 嚢胞内乳頭癌に観察された核形不正, 核小体腫大, クロマチン増量を認める小集塊 (Pap.染色, $\times 1000$)

写真9 嚢胞内乳頭腫例に観察される孤在性細胞細胞質はよく保たれ重厚感を呈している (Pap.染色, $\times 1000$)

写真10 嚢胞内乳頭癌に観察された孤在性細胞核偏在性で核小体が著明に認められる (Pap.染色, $\times 1000$)

の空胞化がめだつとともに核は偏在性で核小体も腫大していた (写真10)。

3. 細胞計測結果

核長径平均値は良性例 $7.7 \pm 1.9 \mu\text{m}$, 悪性例 $9.2 \pm 1.6 \mu\text{m}$ と悪性例が1.2倍と有意に大きかった ($P < 0.01$) (図1)。核面積は悪性例 $48.9 \pm 16.9 \mu\text{m}^2$, 良性例 $32.1 \pm 10.6 \mu\text{m}^2$ であり, 悪性例は有意 ($P < 0.01$) に大きかった (図2)。

N/C比 (細胞質中の核面積%) は良性例 $35.4 \pm 9.3\%$, 悪性例 $37.5 \pm 7.8\%$ で有意な差はみられなかった (図3)。

良性および悪性例の細胞の大小不同性についてみると (表2), 核長径の変動係数は良性例25.2%, 悪性例は18.3%と良性例に核長径の大小不同性が強くみられた。核面積の変動係数は良性例33.1%, 悪性例34.5%でありほぼ同じであった。

N/C比の変動係数については良悪性間に差はみら

図1 核長径

図 2 核面積

図 3 核/細胞質比%

表 2 嚢胞液中の良悪性細胞測定結果

	良性例 n=800		悪性例 n=1400	
	良性例 X ± SD	変動係数%	悪性例 X ± SD	変動係数%
核長径 (μm)	7.7 ± 1.9	25.2	9.22 ± 1.6	18.3
細胞長径 (μm)	13.9 ± 3.1	22.3	15.8 ± 3.3	20.8
核面積 (μm²)	32.1 ± 10.6	33.05	48.9 ± 16.9	34.5
N/C 比 (%)	35.4 ± 9.3	26.4	37.5 ± 7.8	20.9

X: 平均値, SD: 標準偏差

れなかった。しかし N/C 比 (細胞質中の核面積%) の変動係数は良性例 26.4%, 悪性例 20.9% と明らかな差がみられた。N/C 比においても良性例に大小不同性が見出された。

IV. 考 察

嚢胞性病変の良悪性の鑑別に注目した蒔田ら⁹⁾は良性よりも悪性例が腫瘤径が大きいと指摘している。特に腫瘤径 3 cm を境に良悪性の頻度に有意差がみられ、大きさも良悪性の鑑別点となり得ると報告している。今回の検索においても悪性例で腫瘤径が 3 cm を越える症例は 7 例中 3 例みられ、良性例においては腫瘤径 3 cm をこえる病変は認められていない。しかし、良性例においても巨大腫瘤を形成した乳頭腫の報告¹⁴⁾もみられることや、悪性例においても超音波検査において早期に小型腫瘤として発見される場合もある¹⁵⁾。単に大きさのみでは良悪性の鑑別が不可能であることも留意する必要がある。

嚢胞内に存在する増殖性病変の細胞学的判定が困難な点としては、腫瘍細胞はいずれも核が小型で大小不同性がみられず乳頭状集塊として出現している点、さ

らに嚢胞液中に剝離した状態で変性に加わることが考えられる。

嚢胞液中に浮遊した状態では乳頭状細胞集塊をより強く形成する傾向にあり、細胞量の豊富な症例ほど部分的に強い乳頭状細胞集塊がみられる。したがって良性例では、一見すると悪性に見誤る細胞集塊が出現する。このような場合、単に細胞量の豊富さに惑わされずに細胞重積性の低い細胞集塊を観察することが必要と思われる。次に細胞集塊の辺縁部に着目すべきである。嚢胞内乳頭腫の乳頭状細胞集塊においては、細胞配列の核間距離は比較的保たれ、細胞集塊の辺縁部では細胞核が一方向に流れるような配列が認められる。また、それらの細胞の細胞質は保たれており一部に空胞化、胞体の重厚感の増加、また海綿状構造を示す胞体もみられる。土屋ら¹⁶⁾、北村ら¹⁷⁾も同様に良性乳頭状細胞集塊辺縁部の細胞質に重厚感がみられることを強調している。特に北村らは細胞集塊の先端部に向かうほど N/C 比は低下することを報告している。このように細胞集塊の特徴を集塊の辺縁部において見出し、細胞質を詳細に観察することが重要であると思われる。また、細胞集塊の一部にアポクリン化生細胞を思わせる細胞の存在も嚢胞内乳頭腫の特徴的所見と思

われる。

乳腺の良悪性の判定において重要な所見の一つとして細胞間の結合性の弱化すなわち、ほつれ現象があげられる。山田ら¹³⁾は「ほつれ現象」が重要な悪性の所見である一方、導管内上皮の高度増殖性病変（乳頭状病変）にも出現することを指摘しており、かたよりのない判断力が特に必要であると報告している。嚢胞内の良性乳頭状病変についても同様に部分的に細胞集塊からのほつれあるいは孤立散在性細胞がみられ、核は濃縮状になり細胞質が膨化したような細胞もしばしばみられる。細胞集塊辺縁部や細胞質の状態の詳細な観察などと同様に乳腺の小型増殖性細胞において総合的な判断力が必要であることを改めて強調したい。

筋上皮細胞の存在の有無も乳腺の良悪性の判定において重要な所見である^{1,18)}。しかしながら嚢胞液中の細胞集塊内の筋上皮の観察は確認が困難な場合が多い。その理由として、嚢胞液中には筋上皮が浮遊しにくいことが考えられる。また、遊離した細胞は細胞集塊を強く形成する傾向にあるため筋上皮は細胞集塊内部に位置し観察が困難になるものと思われる。

嚢胞内の増殖性乳頭状病変より採取された小型細胞を計測することにより良悪性間の細胞形態の差異、およびその特徴を客観的に評価してみた。核長径と核面積の関係より注目すべき点は良性例の方が楕円形～円形核を有するものが多く出現しており、核の多形性がみられる。悪性例では細胞、核はより円形で核の長径、短径の差は少ないことが理解できる。

細胞長径、N/C比の変動係数の結果から良性例が高値を示し、細胞も大小不同性がみられることを示唆している。

以上、乳腺の嚢胞性病変の細胞形態について述べた。良性細胞集塊には、意外にも細胞の大小不同性やN/C比が大きい細胞が混在する細胞集塊があるのが判った。これらの細胞の混在に加え、細胞量の豊富な所見が悪性例との判定を困難にさせている要因であると思われる。そのような部分的な細胞所見にとらわれずに細胞集塊の構築形式の仕方にも着目した判定方法は、嚢胞内の増殖性病変の良悪性細胞の診断にあたって有用であると思われる。

Summary

We carried out cytological examinations on smeared cells from 4 cases of intracystic papilloma and 7 cases of

intracystic carcinoma to clarify the cytological characteristics of these two conditions. There were differences in the cytological characteristics of clustered cells of the individual cells. The cytological features of the clustered cells were characterized as follows; rich tumor cell cytoplasm at the periphery of the cluster in intracystic papilloma, the long axes of nuclei were arranged in the same direction in intracystic papilloma and in a radiating fashion in intracystic carcinoma, apocrine like cells were present in the background in intracystic papilloma, and some tumor cells were located away from the cluster in intracystic carcinoma. The characteristics of the individual cells can be summarized as follows; central nuclei and partially thickened cytoplasm in intracystic papilloma, prominent vacuolation of the cytoplasm and deviated nuclei with prominent nuclei in intracystic carcinoma.

Cytological morphometry revealed that the long-diameter of the nuclei of intracystic papillary carcinoma was 1.2 times greater than that of intracystic papilloma ($9.2 \pm 1.6 \mu\text{m}$ vs $7.7 \pm 1.9 \mu\text{m}$; $P < 0.01$).

The coefficient of the variation of the long-diameter of the nuclei of intracystic papilloma was greater than that of intracystic papillary carcinoma (25.5% vs 18.3%), indicating that intracystic papilloma showed more variation nuclear in size. On the other hand, there was no significant difference in the mean area of the nuclei of intracystic papillary carcinoma and intracystic papilloma (34.5% vs 33.0%).

In cytological diagnosis of cystic lesions of the breast, detailed observation of the architecture of clustered cells at low magnification and overall assessment of the individual cells are important.

文 献

- 1) 坂元吾偉. 乳腺腫瘍アトラス. 東京: 篠原出版, 1987.
- 2) 天昌武雄. 乳腺の良性腫瘍. 外科治療 1969; 21: 163~166.
- 3) Kline, T.S., Joshi, L.P., Neal, H.S. Fine-needle aspiration of breast: diagnosis and pitfalls. A review of 3545 cases. Cancer 1979; 44: 1458~1464.
- 4) Strawbridge, H.T., Bassett, A.A., Foldes, I. Role of cytology in management of lesions of the breast. Surg. Gynecol. Obstet. 1981; 152: 1~7.
- 5) Bell, D.A., Hajdu, S.I., Urban, J.A., Gaston, J.P. Role of aspiration cytology in the diagnosis and management of mammary lesions in office practice. Cancer 1983; 51: 1182~1189.
- 6) 蒔田益次郎, 坂元吾偉, 秋山 太, 佐伯菊子, 菅野晴

- 夫, 岩瀬拓士・他. 乳腺の嚢胞性病変. 一特に嚢胞内液中 CEA 測定の意義について. 乳癌の臨床 1991; 6: 210~215.
- 7) 鈴木眞喜子, 佐藤裕美子, 長谷とみよ, 小室邦子, 武田鐵太郎, 松田 堯・他. 嚢胞内乳頭癌と乳頭腫の細胞学的研究. 日臨細胞誌 1983; 22: 554~558.
- 8) 古賀稔啓, 一本杉聡, 高木博美, 荒木るり子, 福田雅之, 管 記博・他. 乳腺穿刺吸引細胞診の検討. 久留米医学会雑誌 1993; 56: 1167~1172.
- 9) 杉島節夫, 神代正道. 乳腺の細胞診と病理形態および画像診断の比較検討. 日臨細胞誌 1994; 33: 1~9.
- 10) Terence, T.C., William, H.R., Jcre, W.B., John, L.S., Vcrnon, H.R., David, L.P. Stratified diagnostic approach to fine needle aspiration of the breast. Am. J. Surg., 1992; 163: 305.
- 11) 深沢政勝, 菅間 博, 小杉岳三郎, 植野 映, 田中秀行, 相吉悠治. 乳腺穿刺吸引細胞診における組織診との良・悪判定不一致の要因と疑診 (Class III) 判定の要因. 日臨細胞誌 1993; 32: 867~875.
- 12) 小池綏男, 寺井直樹, 土屋眞一, 渡辺達男, 高橋洋子, 松山郁生・他. 良性乳腺疾患に対する穿刺吸引細胞診. 日臨細胞誌 1992; 31: 905~912.
- 13) 山田 喬, 原 互助, 佐藤豊彦, 小池史子, 信田重光, 大辻圭一・他. 乳腺穿刺吸引細胞診における誤陽性例の細胞像および病理組織学的背景. 日臨細胞誌 26: 939~951.
- 14) 辻本志朗, 小林照明, 工藤玄恵, 小林貴代, 亀田典章. 巨大な乳管乳頭腫症の 1 例. 病理と臨床 1992; 10: 911~913.
- 15) 前田昭太郎, 秋丸琥甫, 有田 淳, 佐藤春明, 山田宣孝. 穿刺吸引細胞診で診断した直径 0.25 cm の To 微小乳癌 (非浸潤性乳管癌) の 1 例—穿刺吸引細胞診による診断上の問題点—. 病理と臨床 1992; 10: 908~910.
- 16) 土屋眞一, 丸山雄造, 松山郁生, 渡辺達男, 寺井直樹, 小池綏男. Class IIIIV の取扱いについて—とくに臨床的諸所見との相関について—. 病理と臨床 1987; 10: 1411~1419.
- 17) 北村隆司, 光谷俊幸, 清野重男, 土屋眞一. 乳腺乳頭状病変の細胞学的検討—管内性乳頭腫と乳頭腺管癌の比較を中心に—. 日臨細胞誌 1994; 33: 635~644.
- 18) 畠山重春, 後藤恵子, 高桑妃佐子, 熊谷智子, 渡辺哲弥, 塩田 敬・他. 筋上皮細胞の異常増殖を伴った乳腺導管内乳頭腫の 1 例. 日臨細胞誌 1989; 28: 522~528.