原 著

嚢胞を伴う乳癌の細胞形態学的検討

東京都立府中病院検査科¹⁾, 帝京大学医学部附属溝口病院臨床病理²⁾,JR 東京総合病院臨床検査科³⁾, 順天堂大学医学部第2病理⁴⁾石澤 貢¹⁾ 佐藤 保男¹⁾ 茂木佐和子¹⁾ 藤ノ木淑子¹⁾上杉 正好¹⁾ 庄野 幸恵¹⁾ 水口 國雄²⁾ 丹野 正隆³⁾山村 彰彦⁴⁾ 中村 恭二¹⁾

嚢胞を伴う乳癌を細胞形態学的に検討した。当院で最近6年間に手術された乳癌162例中6例(3.7%)に癌病変に伴う径1cm以上の嚢胞を認めた。これら6症例のうち3例は嚢胞内腔に隆起する癌病変があり嚢胞内乳癌に相当する病変で、組織型はすべて乳頭腺癌であった。2例では嚢胞内腔に隆起する病変がなく、癌は壁の一部に存在し、組織型は充実腺管癌と非浸潤性乳管癌であった。以上5例は嚢胞液の細胞診を行い4例に陽性、1例に境界域の異型細胞を認めた。残りの1例は腫瘍内部の壊死により嚢胞化した症例で組織型は扁平上皮癌であった。この症例は皮膚に浸潤しており皮膚潰瘍部の擦過細胞診で悪性細胞を認めた。以上6例の乳癌は術前細胞診で全例異型細胞が認められ、細胞像は組織所見をよく反映した。中でも嚢胞壁に癌が存在しながら嚢胞内に隆起する病変がなく臨床的に癌巣を認識できない例では細胞診が特に有意義と考えられた。このような症例は嚢胞内乳癌の前段階である可能性が推測された。

Key words : Breast—Cytology—Carcinoma—Cyst formation

I. はじめに

A cytomorphological study of the breast cancer with cyst formation

Mitsugu ISHIZAWA¹⁾, M.D., Yasuo SATO¹⁾, C.T., I.A.C., Sawako MOTEGI¹⁾, C.T., I.A.C., Toshiko FUJINOKI¹⁾, C.T., I.A.C., Masayoshi UESUGI¹⁾, C.T., I.A.C., Yukie SHONO¹⁾, C.T., I.A.C., Kunio MIZUGUCHI²⁾, M.D., Masataka TANNO³⁾, M.D., Akihiko YAMAMURA⁴⁾, M.D., Kyoji NAKAMURA¹⁾, M.D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, Tokyo Metropolitan Fuchu Hospital

²⁾Department of Clinical Pathology, Teikyo University, School of Medicine, Mizonokuchi Hospital

³⁾Department of Clinical and Research Laboratory, Tokyo General Hospital of East Japan Railway Company

⁴⁾Second Department of Pathology, Juntendou University School of Medicine

論文別刷請求先 ☎ 183 東京都府中市武蔵台2の9の2 東京都立府中病院検査科 石澤 貢

平成7年3月6日受付

平成7年4月28日受理

嚢胞を形成する乳腺疾患は良性病変が大部分を占めるが、悪性例も少数ながら存在する。肉眼的大きさの嚢胞壁に主として乳頭状発育を示す乳癌を嚢胞内乳癌という。本邦で100例近くが報告されるに過ぎない比較的まれな疾患である。嚢胞内乳癌は二次的嚢胞形成をした乳癌や良性嚢胞に浸潤した乳癌を含まないが、これらを明瞭に区別することは必ずしも容易ではない。われわれは嚢胞を伴った乳癌の自験例6例について細胞形態学的に検討した。

II. 対 象

1989年から1994年までの6年間に当院で手術された乳癌162例中、1cm以上の嚢胞を伴う6症例を研

表 1 症例のまとめ

症例	年齢 (性)	主訴	病悩 期間	部位	囊胞液の 性状	囊胞内 隆起病変 の有無	術前細胞診 (検体)	癌の大きさ (囊胞の大きさ)	組織型	癌 浸潤	腋窩 リンパ 節転移
1	60 (女)	乳腺腫瘍	1ヵ月	左 C	血性	+	Class V (囊胞穿刺液)	径 1.5 mm (2×1 cm)	浸潤性乳管癌 乳頭腺管癌	g	0/4
2	80 (女)	乳腺腫瘍	1ヵ月	左 CD	褐色	+	Class V (囊胞穿刺液)	1.7×1.5×1.2 cm (3×2.5×2.5 cm)	浸潤性乳管癌 乳頭腺管癌	f	5/11
3	46 (女)	乳腺腫瘍	1年 4ヵ月	左 ACE	淡血性～ 漿液性	+	Class III (囊胞穿刺液)	6.5×4.5×4 cm (10×9×9 cm)	浸潤性乳管癌 乳頭腺管癌	g	0/22
4	70 (女)	乳腺腫瘍	6ヵ月	左 AC	濃赤褐色	—	Class V (囊胞穿刺液)	1.7×1×0.8 cm (径 6.5 cm)	浸潤性乳管癌 充実腺管癌	g	0/9
5	56 (女)	乳腺腫瘍	6ヵ月	右 C	暗赤色 血性	—	Class V (囊胞穿刺液)	径 3 mm (3×3×2 cm)	非浸潤性乳管癌	g	0/10
6	48 (女)	乳腺腫瘍	3年	左 CDE	壊死性	—	Class V (皮膚潰瘍擦過)	4×4×3 cm (径 1.8 cm)	扁平上皮癌 (一部充実腺管癌)	fs	8/8

図 1 6 症例の断面のシェーマ。癌と囊胞内腔の位置関係を示した。おのおの左下のスケールは 1 cm を示す

究対象とした。

III. 結 果

1. 症 例

6 症例のまとめを表 1 に、断面像のシェーマを図 1 に示した。年齢は 46 歳から 80 歳までですべて女性、主訴は全例乳腺腫瘍であった。病悩期間は 1 ヶ月から 3 年であるが、内部壊死による囊胞の 1 例を除くと 1 ヶ月から 1 年 4 ヶ月で平均 6 ヶ月であった。部位は左側が 5 例、右側が 1 例、囊胞液の性状は内部壊死による囊胞の 1 例を除くと全例血性であったが症例 3 は漿液性に近かった。

2. 細胞所見

囊胞液穿刺を行った 5 例は囊胞液の細胞診を行い 4 例に陽性、1 例に境界域の異型細胞を認めた。症例 1, 2, 4 は出血や壊死を背景にクロマチンの増量した不整な核を持つ異型細胞の集塊が認められ腺癌と診断された (写真 1 a, c)。症例 5 は出血、壊死を背景にクロマチンの増量した小型異型細胞の小集塊が認められた。対細胞、核不整細胞もみられ陽性と判断された (写真 2 a)。症例 3 は背景はきれいでクロマチンの増量した比較的小型の細胞の密な乳頭状の集塊を認めた (写真 1 b)。細胞集塊は少量で細胞配列が比較的整っており術前は境界域と判定されたが、術後組織像を参考に再検討した結果、この細胞集塊は比較的小型の小さな腺癌と考えられた。

写真1 a: 症例2の細胞像, 大小不同を伴う不整な核を持つ異型細胞の乳頭状の集塊が認められた, 陽性 (Pap. 染色, 対物×40)
 b: 症例3の細胞像, クロマチンの増量した小型異型細胞の密な乳頭状の集塊を認め, 細胞配列は比較的整っていた, 術前, 疑陽性と判定したが組織像と比べると異型の小さな腺癌と考えられた (Pap. 染色, 対物×40)
 c: 症例4の細胞像, クロマチンが増量し大小不同を伴う不整な核を持つ異型細胞の集塊が認められた, 陽性 (Pap. 染色, 対物×40)

症例6は皮膚潰瘍部の擦過細胞診で悪性細胞を認めた。細胞像は壊死像を背景にクロマチンの増量した核と重厚感のある細胞質を持つ異型細胞の平面的な集塊で扁平上皮癌と診断した (写真2b)。

写真2 a: 症例5の細胞像, 出血, 壊死を背景としてクロマチンの増量した不整な核を持つ異型細胞の小集塊が認められた, 対細胞もみられた, 陽性 (Pap. 染色, 対物×60)
 b: 症例6の細胞像, クロマチンの増量した核と重厚感のある細胞質を持つ異型細胞の平面的な集塊を認めた, 陽性 (Pap. 染色, 対物×60)

3. 肉眼像と組織像

嚢胞の大きさは最大径で1.8 cmから10 cm, 癌の大きさは最大径で1.5 mmから6.5 cmであった。症例1~3は嚢胞内腔に隆起する癌病変があり, 組織型はすべて乳頭腺管癌であった (写真3, 4)。症例4, 5は嚢胞内に隆起する病変がなく, 癌は壁の一部に存在した (写真5a)。組織型は症例4が充実腺管癌 (写真5b), 症例5が非浸潤性乳管癌 (写真6a) であった。症例6は腫瘍内部の壊死により嚢胞化した症例で, 組織型は扁平上皮癌で一部に充実腺管癌を認めた (写真6b)。癌浸潤は乳腺内に留まったもの4例, 周囲脂肪組織まで認められたもの1例, 皮膚浸潤を認めたものが1例であった。腋窩リンパ節転移は2例に認められた。この2例は癌浸潤が脂肪組織および皮膚に及んだものであった。

症例1~5では非癌部の嚢胞壁が線維性結合組織で構成され上皮は認められなかった。ただし症例5では

写真 3 a: 症例 2 の剖面像。嚢胞内腔に乳頭状に隆起する黄色調の充実性腫瘍がみられた
b: 症例 2 の組織像。大型異型細胞の乳頭状の増殖を認めた。乳頭腺管癌 (H-E 染色, 対物×20)

癌病変の近くの嚢胞壁の極一部に軽度異型上皮を認めたが癌とはいえなかった。

IV. 考 察

嚢胞内乳癌は 1846 年に Brodie が最初に報告し、本邦で 1991 年までに女性例 85 例が報告されている¹⁻⁸⁾。嚢胞内乳癌は鈴木らによると“肉眼的大きさの嚢胞内に発生した乳癌で、内腔に向かって乳頭状発育をしたもの”と定義している²⁾。その概念は未だ確立していないが、一般に二次的嚢胞形成をした乳癌や良性嚢胞に併存した乳癌は嚢胞内乳癌とは区別すべきと考えられている。しかしながら嚢胞に発生した癌なのか、嚢胞化した癌なのか、あるいは嚢胞と乳癌が併存したものかを鑑別するのは必ずしも容易ではない。

症例 1~3 は嚢胞内腔に隆起する癌病変があり嚢胞内乳癌の概念に相当する病変と考えた。嚢胞内乳癌は乳癌の 0.2~2% の頻度で、80% 以上は乳頭腺管癌といわれている^{1-3,6-11)}。本研究では 162 例中 3 例で 1.9% の頻度であり、組織型は 3 例とも乳頭腺管癌で

写真 4 a: 症例 3 の剖面像。嚢胞内腔に黄色調の乳頭状充実性腫瘍を認めた
b: 症例 3 の組織像。比較的小な小型異型細胞の密な乳頭状増殖で cribriform を伴う。乳頭腺管癌 (H-E 染色, 対物×10)

あった。嚢胞内乳癌の嚢胞穿刺液は大部分血性で、血性穿刺液を得た場合本症を疑う必要があるといわれるが、非血性例も少数ながら存在する。自験例 3 例は全例血性だが 1 例は漿液性に近かった。

嚢胞内乳癌の細胞診は多羅尾らの本邦 85 例の集計によると、class I 6 例、II 7 例、III 8 例、IV 1 例、V 19 例、不明 24 例であり I、II であっても癌を否定できないと述べている⁴⁾。このように細胞診の正診率は必ずしも高くない。これは嚢胞性病変は良性であるという意識が働いていることと、嚢胞性病変では嚢胞穿刺液の細胞診がまず行われるが腫瘍を直接穿刺する細胞診はあまり行われていないことが原因と推測される。嚢胞穿刺液に比べると腫瘍を直接穿刺した方が腫瘍細胞を回収する確率が高くなり細胞診の正診率の向上が期待できると思われる。自験例 3 例は、class III 1 例、V 2 例で全例 class III 以上の異型細胞が認められた。症例 3 は術前細胞診で悪性の診断に至らなかったが、組織像は小型の異型細胞が比較的整然と配列した腺癌であった。細胞像を術後再検討してみると

写真5 a: 症例4の剖面像。嚢胞壁の一部に腫瘍病変を認める(矢印)。嚢胞内隆起病変はない
b: 症例4の組織像。充実腺管癌の浸潤、増殖が認められた(H-E染色, 対物×10)

写真6 a: 症例5の組織像。非浸潤性乳管癌(H-E染色, 対物×10)
b: 症例6の組織像。右側に扁平上皮癌の浸潤増殖, 左側に嚢胞化した壊死像を認める(H-E染色, 対物×4)

組織像を反映した比較的小な癌細胞と考えられたが、嚢胞穿刺液中に出現した細胞も少なく診断の難しい症例であった。このような症例は嚢胞液の細胞診のみならず腫瘍を直接穿刺する細胞診が必要と考えられた。

西田らは嚢胞内乳癌の超音波断層撮影で嚢胞内に隆起する充実性病変を抽出し、この検査の有用性を報告している^{1,4,5,7)}。しかしながら、症例4, 5は癌が壁の一部に存在し、嚢胞内に隆起する病変がないので、超音波検査によっても腫瘍は不明であった。これらの症例は臨床的に嚢胞としか認識できず腫瘍の局在は確認できなかった。穿刺液は血性を示し悪性も考慮されたが、細胞診によりはじめて癌の存在が確認できた。術前に癌の存在を証明できたのは唯一細胞診のみであり、嚢胞液の細胞診は特に有意義な症例と考えられた。症例4は嚢胞内面に癌が露出する充実腺管癌で嚢胞液の細胞診でも腺癌細胞が証明された。症例5は嚢胞の内面に接した部位に非浸潤性乳管癌を認めた。嚢胞液の細胞診で悪性細胞が認められたことにより癌巣と嚢胞とが連絡していることが示唆される。これら2

症例は癌巣が小さい割に大きな嚢胞が認められたが、嚢胞内に向かう乳頭状発育がないのでただちに嚢胞内乳癌とはいえない。

嚢胞内乳癌の形成機序に関してはまだ定説がないがいくつかの仮説が述べられている。磯本、広崎らは乳管内乳頭腫の悪性化と考える症例を報告している^{6,7)}が乳管内乳頭腫の癌化に関しては否定的な意見も多い。平尾らは嚢胞内乳癌の発生について、癌による乳管の閉塞がありその中に出血を繰り返して嚢胞が形成されると考えた⁸⁾。症例5は平尾らがいう非浸潤癌の時点で乳管を閉塞し嚢胞を形成する嚢胞内癌の初期段階に相当し、症例4は非浸潤癌が浸潤癌に移行した病変と考えるならば、症例4, 5は嚢胞内乳癌の完成途上にあると推測できる。嚢胞内乳癌の病期期間は平均約4年といわれるが症例4, 5はいずれも6ヵ月と短い。これらの症例では非隆起性癌病変が隆起性である嚢胞内乳癌の前段階に相当し、放置した場合には嚢胞内に隆起する乳頭状の癌巣が形成された可能性があると思われる。

症例6は腫瘍内部が壊死により嚢胞化した症例で組織は扁平上皮癌であった。扁平上皮癌は乳癌の特殊型で乳癌全体の0.1%未満のまれな組織型である。本研究で扁平上皮癌は162例中1例のみで、腫瘍内壊死により1cm以上の嚢胞を形成した症例もこの1例のみであった。Chenによると乳腺扁平上皮癌はしばしば肉眼的に大型であり70%は嚢胞を伴うという¹²⁾。前村らは乳腺の紡錘細胞癌では、約半数の症例に嚢胞を認めたと報告している¹³⁾。紡錘細胞癌の嚢胞も腫瘍内部の壊死により生じると考えられている。乳腺の扁平上皮癌は腺癌の扁平上皮化生により生じるとされ、症例6でも一部に充実腺管癌が認められた。また紡錘細胞癌は扁平上皮癌からの化生性変化といわれている。このような化生性変化の強い腫瘍は腫瘍径の大きなものが多い。そして増殖速度が速いので内部が周囲の増殖に追いつかず変性に陥り嚢胞化すると考えられる^{14,15)}。症例6では紡錘細胞成分を認めなかったが、扁平上皮癌と紡錘細胞癌は密接に関係する組織型であり、嚢胞化の機構は同じであると考えられる。

V. ま と め

- 1) 嚢胞を伴う乳癌6例のうち嚢胞内乳癌が3例、嚢胞壁に癌が存在し嚢胞内隆起病変がないものが2例、腫瘍内壊死により嚢胞化した乳癌が1例であった。
- 2) 検討した6例の細胞診で1例に境界域、他は陽性と全例に異型細胞が認められ、細胞像は組織所見をよく反映した。
- 3) 嚢胞壁に癌が存在しながら嚢胞内に隆起する病変を欠き、臨床的に癌を認識できない症例では、嚢胞液の細胞診が特に有意義と考えられた。
- 4) 嚢胞壁に癌が存在し嚢胞内に隆起する癌巣を欠く症例は嚢胞内乳癌の前段階である可能性が推測された。
- 5) 腫瘍内壊死により嚢胞化する乳癌について若干の考察を加えた。

本稿の要旨は第35回日本臨床細胞学会総会学術集会上において発表された。

Summary

We studied 6 cases of breast cancer with cyst formation

cytomorphologically. During the last 6 years, our hospital treated 162 breast cancer cases and 6 (3.7%) of whom had cysts larger than 1 cm in diameter. Out of these 6 cases, three exhibited elevated cancerous lesions intracystically, termed intracystic carcinoma, all of which were diagnosed as papillotubular carcinoma. The other two cases had no elevated cancerous lesions in the cysts and the histopathological diagnoses were solid-tubular carcinoma and noninvasive ductal carcinoma. Cytological examination of the aspirated cystic fluid was performed in these 5 cases, and four were found to be malignant and one borderline. The last case had skin invasion and cyst formation due to intratumorous necrosis, and the histopathology was squamous cell carcinoma. Malignant cells were also detected by scratch cytology of the skin ulcer. In all 6 cases, atypical cells were detected by preoperative cytology, and the cytological features reflected the histopathology accurately. Thus, cytological examination is valuable especially in cases without elevated lesions that have cancer in the cyst wall and often escape clinical diagnosis. These findings may be considered to be precursors of intracystic carcinoma of the breast.

文 献

- 1) 仲地広美智, 棟方博文, 遠藤正章, 須貝道博, 羽田隆吉, 小野慶一・ほか. 嚢胞内乳癌の検討. 臨外 1989; 44: 105~109.
- 2) 鈴木 忠, 袴田光治, 加藤孝男, 西 純一, 洲上知昭, 木戸訓一・ほか. 嚢胞内乳癌の2治験例. 東女医大誌 1982; 53: 42~51.
- 3) 秋野庸一, 浅石和昭, 岡崎 稔, 南田英俊, 渡部芳樹, 大庭滋理・ほか. 嚢胞内乳癌の1例. 北外誌 1988; 33: 23~28.
- 4) 多羅尾信, 後藤明彦, 市橋正嘉, 船戸崇史, 坂本研一, 田中卓二. 嚢胞内乳癌の1例および本邦報告例の検討. 外科 1991; 53: 977~979.
- 5) 西田正之, 出井雄幸, 岩屋啓一, 今井 順, 柿原 稔, 田巻国義・ほか. 嚢胞内乳癌4症例の検討. 外科診療 1988; 30: 1245~1248.
- 6) 磯本 徹, 遠藤正三郎, 山本康久, 佐藤方紀, 佐野開三, 吉岡一由・ほか. 嚢胞内乳癌の2例. 外科診療 1976; 18: 172~176.
- 7) 広崎晃雄, 阿部力哉, 石井 洋, 木村道夫, 中村 隆, 秋元 実・ほか. 嚢胞内乳癌の1例. 癌の臨床 1981; 27: 752~756.
- 8) 平尾 智, 上田隆美, 藤本幹夫, 酒井克治. 嚢胞内乳癌について. 外科診療 1976; 18: 168~171.
- 9) Gatchell, F.G., Dockerty, M.B., Clagett, O.T. Intracys-

- tic carcinoma of the breast. Surg. Gynec. Obst. 1958 ; 106 : 347~352.
 - 10) Czernobilsky, B. Intracystic carcinoma of the female breast. Surg. Gynec. Obst. 1967 ; 124 : 93~98.
 - 11) Devitt, J.E., Barr, J.R. The clinical recognition of cystic carcinoma of the breast. Surg. Gynec. Obst. 1984 ; 159 : 130~132.
 - 12) Chen, K.T.K. Fine needle aspiration cytology of squamous cell carcinoma of the breast. Acta Cytologica 1990 ; 34 : 664~668.
 - 13) 前村道生, 泉 雄勝, 石田常博, 黒住昌史, 石北敏一, 青柳秀忠・ほか. 乳腺紡錘細胞癌の 11 例—とくに嚢胞化傾向について—. 癌の臨床 1990 ; 36 : 2167~2172.
 - 14) 射場敏明, 杉山和義, 河端 誠, 福永正氣, 木所昭夫, 八木義弘・ほか. 同時性両側乳癌で一側の組織型が紡錘細胞癌であった 1 例. 日臨外医会誌 1989 ; 50 : 1149~1154.
-