原 著

乳腺粘液産生腫瘍の細胞学的検討

—Mucocele-like Tumor および粘液癌の比較を中心に—

昭和大学藤が丘病院 病院病理科¹⁾, 北里大学東病院病理部²⁾, 横浜南共済病院病理科³⁾,聖マリアンナ医科大学西部病院病理部⁴⁾, 長野県がん検診センター病理部⁵⁾北村 隆司¹⁾ 光谷 俊幸¹⁾ 山下 和也²⁾ 仲村 武³⁾品川 俊人⁴⁾ 土屋 眞一⁵⁾

乳腺 Mucocele-like tumor (MLT) 2 例と Mucinous carcinoma (MC) 9 例を用いて、穿刺吸引細胞像と CA 15-3 の局在について比較検討を行った。穿刺吸引細胞像では MC の細胞像を細胞異型とその出現形態から 4 型に分類し、MLT と比較した。その結果、細胞所見からは小型核で核異型に乏しい点で MC-A 型が、出現形態からは粘液上に上皮細胞をみる MC-B 型が MLT と鑑別すべき病変と考えられた。しかし、MC-A 型は MLT にはみられないマリモ状腫瘍細胞集団の周りを濃厚な粘液が包み込む特徴的な出現形態を示し、MC-B 型は豊富な腫瘍細胞量とやや大型の核、核小体の存在や、背景に粘液とともに多数の毛細血管がみられることなどから、MLT との細胞学的鑑別は可能であると考えられた。CA 15-3 は一部の MC には陰性であるものの、その他の MC と MLT においては局在に差が認められた。

Key words : Breast—Mucinous carcinoma—Mucocele-like tumor—Cytology—CA 15-3

I. はじめに

乳腺穿刺吸引細胞診において、しばしば粘液物質が多量に採取されることがある。これらの多くは乳癌の特殊型に分類される Mucinous carcinoma であるが、ごくまれに小唾液腺の Mucocele に類似する Mucocele-like Tumor と呼称される良性疾患も同様な所見を呈してくる。今回、われわれは両者の相違点とその鑑別点を探る目的で、穿刺吸引細胞標本での比較検討と、CA 15-3 (DF 3) の局在について検索したので報告する。

II. 材料と方法

今回の検討は組織学的に診断が得られた乳腺 Mucocele-like tumor (以下 MLT と略記) 2 例と

Cytological investigation of mucoceleproducing tumors
—Comparison of mucocele-like tumor and mucinous carcinoma—

Takashi KITAMURA¹⁾, C.T., I.A.C., Toshiyuki MITSUYA¹⁾, M.D., Kazuya YAMASHITA²⁾, C.T., I.A.C., Takeshi NAKAMURA³⁾, C.T., I.A.C., Toshihito SHINAGAWA⁴⁾, M.D., Shin-ichi TSUCHIYA⁵⁾, M.D.

¹⁾Department of Pathology, Showa University Fujigaoka Hospital

²⁾Division of Pathology, Kitasato East Hospital, School of Medicine, Kitasato University

³⁾Division of Pathology, Yokohama Minami Kyosai Hospital

⁴⁾Division of Pathology, St. Marianna University Yokohama City Seibu Hospital

⁵⁾Division of Pathology, Nagano Cancer Center

論文別刷請求先 ☎ 227 横浜市青葉区藤が丘 1 の 30 昭和大学藤が丘病院 病院病理科 北村隆司

平成 7 年 5 月 8 日受付

平成 7 年 10 月 24 日受理

Mucinous carcinoma (以下 MC と略記) 9 例の穿刺吸引材料を用いた。おのおの 95% エタノールで固定後, Papanicolaou (以下 Pap. と略記) 染色を行い, その穿刺吸引細胞像の比較検討を行った。また, CA 15-3 の局在の検討は MLT, MC の穿刺吸引細胞標本を脱色後, 一次抗体として東レ・フジバイオニクス社の抗 CA 15-3 (DF 3) モノクローナル抗体を用い, ABC 法にて染色を行った。

III. 結 果

MLT, MC の穿刺吸引細胞所見を表 1 に示す。

MLT は粘稠性に乏しい多量に粘液が採取されていたが細胞成分には乏しかった。細胞の出現形態はシート状あるいは境界明瞭な立体的集団が粘液上にみられたが, 散在傾向は認められなかった。核の平均長径は $7.7\mu\text{m}$ と小型であり, クロマチンの増量や核形不整は軽度で, 核小体も大多数の細胞において不明瞭であった (写真 1)。

MC 9 例の穿刺吸引細胞像は細胞異型と出現形態から 4 型に分類された (表 2)。A 型はマリモ状腫瘍細胞集団の周りを年輪状に濃厚な粘液が包みこむ frog egg 状の出現形態を示し, 細胞採取量および腫瘍細胞量は少なく, 散在傾向はみられなかった (写真 2)。B 型は比較的稀薄な粘液上にシート状あるいは立体的腫瘍細胞集団としてみられ, 細胞採取量および腫瘍細胞量は豊富で, 散在傾向も認められた (写真 3)。C

型は細胞採取量および腫瘍細胞量は比較的豊富で, 粘液内および粘液上にシート状あるいは立体的集団としてみられ, A, B 型の両者の特徴を有していた (写真 4)。また, 背景には粘液の他に A 型には砂粒体が, B 型および C 型には粘液とともに毛細血管が認められた。

A, B, C 型の核所見については, クロマチンの増量は全症例とも軽度であった。8 例の核長径は $8.0\sim 10.6\mu\text{m}$ と症例により幅がみられたが, 平均核長径は $9.2\mu\text{m}$ を示した。核小体は小型ながらすべての症

写真 1 MLT 穿刺吸引細胞像。左：小型核で細胞異型に乏しい上皮細胞が粘液上にみられる。核小体は大多数の細胞に目立たない (Pap. 染色, $\times 100$)。右：同症例の組織像を示す。豊富な粘液様物質の中は, わずかに上皮細胞や組織球がみられ, また, これらの間質への漏出しを認める (H-E 染色, $\times 10$)

表 1 MLT および MC の細胞所見

	MLT (n=2)	MC			
		A 型 (n=2)	B 型 (n=2)	C 型 (n=4)	D 型 (n=1)
検体採取量	多	少	中～多	中～多	中
細胞量	少	少	多	多	少
砂粒体	—	+	—	—	—
毛細血管	—	—	+	+	—
細胞出現形態	粘液上	粘液内	粘液上	粘液内 粘液上	粘液内 粘液上
散在性	±	—	+～3+	+～3+	+
クロマチン量	軽度	軽度	軽度	軽度	高度
核面積	$31.9\mu^2$	$36.0\mu^2$	$46.3\mu^2$	$55.7\mu^2$	$113.2\mu^2$
核長径	7.7μ	8.3μ	9.0μ	9.8μ	14.2μ
核形	整	整～不整	整	整～不整	整
核小体	不明瞭	小型	小型	小型	大型
CA 15-3	±	—	+	+	+
			細胞質内	細胞膜 2 例 細胞質内 2 例	細胞質内

表 2 MC における穿刺吸引細胞像の分類

A型：細胞異型は軽度で腫瘍細胞がすべて粘液内にみられるもの
B型：細胞異型は軽度で腫瘍細胞がすべて粘液上にみられるもの
C型：細胞異型は軽度で腫瘍細胞は粘液内および粘液上にみられるもの
D型：細胞異型が高度で腫瘍細胞は粘液内および粘液上にみられるもの

写真 3 MC-B 型. 左：稀薄粘液上に核小体の目立つ腫瘍細胞が集団～孤立散在性に多数みられる (Pap. 染色, $\times 40$). 右：同症例の組織像を示す. 豊富な癌胞巣と周囲にはエオジン淡染性の粘液を認め、その内部には毛細血管が目立つ (H-E 染色, $\times 10$)

写真 5 MC-D 型. 左：粘液上に大型核・著明核小体を有する腫瘍細胞を認める (Pap. 染色, $\times 100$). 右：同症例の組織像を示す. 右上部に粘液癌像を左下部に硬癌像がみられる (H-E 染色, $\times 2$)

例に観察された. 核形は A 型, C 型の 1 例ずつに不整形核を認めるのみで, 他の 6 例は整形核を示していた. D 型は核平均長径も $14.2 \mu\text{m}$ で A, B, C 型に比べ大型であり, 著明なクロマチンの増量, 大型核小

写真 2 MC-A 型. 左：マリモ状腫瘍細胞集団の回りを年輪状に濃厚粘液が包み込むように出現している. また、濃厚粘液により腫瘍細胞が取り囲まれているため詳細な細胞観察が不可能である (Pap. 染色, $\times 40$). 右：同症例の組織像を示す. エオジンで年輪状に染色される豊富な粘液と少数の癌胞巣がみられる (H-E 染色, $\times 10$)

写真 4 MC-C 型. 左：粘液内に存在する腫瘍細胞 (写真上) は MC-A 型同様、詳細な形態観察が不可能であるが粘液外に存在する腫瘍細胞 (写真下) では、その観察が可能である (Pap. 染色, $\times 40$). 右：同症例の組織像を示す. 乳頭状配列を示す癌胞巣とその周囲には比較的豊富な粘液を認める (H-E 染色, $\times 10$)

体, 高度な核異型が認められた (写真 5).

穿刺吸引細胞像と組織像との関係を比べると, H-E 染色で腫瘍細胞塊を豊富な粘液が年輪状に取り囲み, その粘液が eosin 好性を呈する症例が A 型で, 腫瘍細胞成分が豊富で周囲の粘液は逆に乏しく, 粘液も eosin 淡染性を呈する症例が B 型であった. また, 腫瘍細胞成分が少ないものの周囲の粘液が eosin で濃染あるいは淡染する症例には C 型の出現形態が多かった. D 型は著明な粘液産生性をみる MC 部分と浸潤癌 (硬癌) の像が隣接していた.

写真6 MC 穿刺吸引細胞標本. 左: MC-B 型腫瘍細胞の apical border に発現性を示している. 右: MC-C 型腫瘍細胞の細胞質内にびまん性の発現性を示している (DF 3 染色, $\times 100$).

CA 15-3 の検討では MC-A 型は陰性であったが, B 型および D 型では 3 症例とも細胞質内にビマン性に陽性であった. C 型では 4 例中 2 例が細胞表面の apical border に陽性となり, 他の 2 例は細胞質内にビマン性の陽性像を示した (写真 6). また, C 型には粘液内腫瘍細胞は陰性で, 粘液外に突出した腫瘍細胞に発現性を示す像がみられた. MLT では細胞集団の一部の細胞に部分的な陽性の局在を認めるのみで, 大多数の細胞は陰性であった (写真 7).

IV. 考 察

乳腺穿刺吸引細胞診で粘液が採取された場合, その多くは乳癌取扱い規約の特殊型に分類される粘液癌であり, 細胞診検査に携わる者のほとんどが粘液癌の存在をまず第 1 に疑うと思われる. しかし, Rosen¹⁾により報告された Mucocoele-like Tumor とよばれる良性病変においても多量の粘液が採取されることがあり, 背景粘液のみから MLT と MC の細胞学的鑑別は難しいとする報告¹⁻⁵⁾が多い. これらの所見は乳腺疾患の良・悪性診断の根本にかかわる重要な問題であり, 両者の鑑別点を明らかにすることは非常に大切なことと思われる. われわれは形態学的, 免疫組織学的なアプローチを用いてその鑑別点を検討した.

MLT の細胞形態は Bhargava ら²⁾によれば (1) 細胞数が少ない, (2) 粘液に富む, (3) 規則性のあるシート状配列, (4) 細胞異型に乏しい, と報告されている. 今回, われわれの検討した症例においてもほぼ同様な所見であったが, これらに加え核径は $8\mu\text{m}$ 前後 (リンパ球の約 2 倍程度) と小型であり核小体は目立た

写真7 MLT. 細胞集団の一部の細胞の apical border に発現性を示すが, ほとんどの細胞に発現性を認めない (DF 3 染色, $\times 100$)

ず, すべての上皮細胞は粘液内ではなく, 粘液上に認められる点が特徴とされた.

MC の穿刺吸引細胞像⁶⁾は粘液様物質を背景に細胞異型に乏しい細胞集団がみられることが特徴とされている. しかし, このような所見は上記の MLT の細胞像の特徴でもあり, MLT と MC の鑑別点としては不十分なものと考えられる. このためには従来一つの細胞的範疇に入れられる MC の細胞像をいくつかの亜型に分け, そのおのおの形態的特徴と MLT を比較検討することが両者の鑑別点を探るうえで必要なことと考えた. 以上の点を考慮して, 出現形態および細胞異型の有無から MC の細胞像を細分類した. その結果, 検体採取量は少量だがマリモ状腫瘍細胞集団の周りを年輪状に濃厚な粘液が包み込む frog egg 状出現形態の A 型, 稀薄な粘液上に腫瘍細胞がみられる B 型, 粘液内および粘液外に腫瘍細胞がみられる C 型. A, B, C 型に比べ明らかな核異型を認める D 型の 4 型に分けられた. この細胞像と組織像の関係は駒木ら^{7,8)}が組織学的見地から指摘する膠様部分優位型 (腫瘍全体が粘液産生性の癌巣で占められ, かつ粘液貯溜が高度で, 上皮性腫瘍細胞成分の少ないもの) が A 型, 上皮成分優位型 (腫瘍全体が粘液産生性の癌巣で占められるが, 粘液貯溜が軽度で上皮性腫瘍細胞成分が豊富なもの) が B 型に, 両者の中間的なものが C 型, 通常乳管癌併存型 (粘液産生を示す癌巣の他の部位に通常みられる浸潤性乳管癌が併存してみられるもの) が D 型に一致していた. このように MC は組織学的にも多彩な像⁹⁾を示し, それに伴う細胞像も当然のことながらいくつかの出現パターンを呈してくることを意味している.

今回の細胞学的な検討から出現形態に差異を認める粘液内に腫瘍細胞がみられるMC-A型と、粘液上に腫瘍細胞がみられるMC-B型を比較してみると、MC-A型の粘液はPap.染色で明瞭に染色され、その内部にはやや変性傾向を示すマリモ状腫瘍細胞や砂粒体が含まれていた。MC-B型では粘液の染色性は淡く、腫瘍細胞はMC-A型に比べ活発的な核を有し、また、背景には砂粒体は認められず、多数の毛細血管が存在していた。この所見は組織学的特徴ともよく一致する。すなわち、MC-A型の腫瘍細胞は組織学的にも周囲の濃厚粘液によって完全に包囲されており、その結果、自らの栄養供給が遮断され、変性、石灰化に至ると考えられる。これに対して、毛細血管を伴うMC-B型では自ら産生した粘液と毛細血管からの滲出液が混在した組織像を呈しており、前者に比べてその粘液の粘稠性は乏しい印象を受ける。これらの腫瘍細胞は多数の毛細血管とその稀薄粘液からの栄養供給を受け、増殖していると推測される。このようにMC-A型、MC-B型の腫瘍細胞周囲にみられる粘液性状は細胞学的にも組織学的にもその違いが明白であり、この粘液の性状の違いから両者の出現形態に差異が認められるものと考えられる。

MLTと鑑別すべきMCは、細胞異型の点から小型核で核異型に乏しいMC-A型が、出現形態からは粘液上に上皮細胞をみるMC-B型がその代表的病変と考えられる。しかし、MC-A型はMLTにはみられないマリモ状腫瘍細胞集団の周りを濃厚な粘液が包み込む特徴的な出現形態を示すこと、MC-B型は豊富な腫瘍細胞量とやや大型の核、核小体の存在や粘液とともに出現する毛細血管の存在などから、MLTとの形態学的鑑別は可能であると思われる。

DF3はヒト乳癌肝転移細胞の膜成分を免疫原として作製したモノクローナル抗体¹⁰⁾で、末端にシアル酸が結合したムチン型糖蛋白¹¹⁾と考えられている。その発現性は良性腫瘍では細胞膜に、癌では細胞質内に局在を示すことから局在様式の違いによって良・悪性鑑別の指標^{12,13)}となることが指摘されている。今回、われわれの細胞標本を用いた検討によると、MCは粘液内に腫瘍細胞をみるA型(2例)は粘液によって包囲されることからその発現性は認められてこないが、他の7例は細胞集団周囲のapical borderおよび細胞質内にピマン性に陽性を示した。MLTは細胞集団の一部の細胞に部分的な陽性の局在を認めるのみで大多数の細胞は陰性であり、局在様式の違いは粘液上に細胞

をみるMLTとMCの鑑別には有用であると考えられた。

最後に、両者の細胞学的判別には、まずMCの細胞像にいくつかの亜型が存在することを認識することが重要であろう。さらに、粘液上に細胞成分がみられた場合はCA15-3の発現性が鑑別の一助になることも追加したい。

Summary

A comparative study of CA 15-3 localization was made in 2 cases of Mucocoele-like Tumor (MLT) of the breast and 9 cases of Mucinous Carcinoma (MC), using needle aspiration cytology. In the MLT cases, a sheet of small cells and three-dimensional cell populations were observed on the mucocoele. In the MC cases, 4 types were identified on the basis of idioblasts and morphological appearances. From comparison of MLT and MC, the MC having small nuclei resembling those of MLT also had a cell component on the Mucocoele-like MLT; moreover, MC cell uptake was abundant. The tumor cells had nucleoli in a nucleus slightly larger than that of the MLT. The two were morphologically distinguishable. CA 15-3 was negative in some MC, but there was a recognizable difference in localization in the other MC and MLT cases.

文 献

- 1) Rosen, P.P. Mucocoele-like tumors of the breast. *Am. J. Surg. Pathol.* 1986; 10: 464~469.
- 2) Bhargava, V., Miller, T.R., Cohen, M.B. Mucocoele-like tumors of the breast. Cytologic findings in two cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 1991; 95: 875~877.
- 3) 黒住昌史, 江良英人, 佐野裕作, 岸紀代三, 高山昇二郎, 末益公人・ほか. 乳腺のmucocoele-like tumor (MLT)の細胞学, 組織化学および免疫組織化学的検討. *乳癌の臨床* 1992; 7: 417~420.
- 4) 工藤浩史, 植島輝久, 植島しのぶ. 乳腺 Mucocoele-like lesionの1例. *日臨細胞誌* 1992; 31: 1009~1012.
- 5) 小池綏男, 寺井直樹, 土屋眞一, 渡辺達男, 高橋洋子, 松山郁生・ほか. 乳腺の粘液瘤様腫瘍の1例. *乳癌の臨床* 1993; 8: 129~133.
- 6) 南雲サチ子, 松田 実. 乳腺粘液癌の細胞診. *日臨細胞誌* 1978; 17: 59~63.
- 7) Komaki, K., Goi, S., Haruo, S., Tadaoki, M., Yasumasa, M. Mucinous carcinoma of the breast in Japan. -A prognostic analysis based on mor-

- phologic features—. *Cancer* 1988; 61: 989~996.
- 8) 駒木幹正, 坂元吾偉, 菅野晴夫, 霞富士雄, 西 満正.
初期浸潤像を呈した乳腺, 粘液癌. —Early invasive
mucinous carcinoma of the breast—. *癌の臨床*
1988; 34: 765~772.
 - 9) 駒木幹正, 坂元吾偉. 粘液癌. 取扱い規約に沿った腫瘍
鑑別診断アトラス. 東京: 文光堂, 1992: 42~45.
 - 10) Kufe, D., Inghirami, M., Abe, G., Hayes, D., Justi-
Wheeler, H. Differential reactivity of a novel mono-
clonal antibody (DF 3) with human malignant versus
benign breast tumors. *Hybridoma* 1984; 3: 223~
231.
 - 11) Sekine, H., Ohno, T., Kufe, D.W. Purification and
characterization of a high molecular weight glyco-
protein detectable in human milk and breast car-
cinomas. *J. Immunol.* 1985; 135: 3610~3615.
 - 12) Ohtani, H., Nagura, H., Ohuchi, N. Immunoelectron
microscopic localization of DF 3 cancer-associated
antigen in human breast cancer. *Pathol. Res. Pract.*
1991; 187: 1014~1019.
 - 13) 森 一磨, 乙幡由美子, 柏崎好美, 永山剛久. 乳腺穿刺
吸引細胞診における CA 15-3 の免疫細胞化学的検討.
日臨細胞誌 1992; 31: 913~919.
-