原 著

乳腺アポクリン癌の穿刺細胞像の検討

杏林大学保健学部病理学教室¹⁾, 東京都がん検診センター乳腺科²⁾, 同 細胞診³⁾,
多摩がん検診センター乳腺科⁴⁾, 同 細胞診⁵⁾, 東京顕微鏡院医科学検査部⁶⁾

藤井 雅彦¹⁾ 山本 寛¹⁾ 大河戸光章¹⁾ 松永 忠東²⁾
小宮山京子³⁾ 村田 淳⁴⁾ 庄野 幸恵⁵⁾ 石井 保吉⁶⁾

アポクリン癌の細胞学的特徴を明確にするため, アポクリン癌9例と対照としてアポクリン化生の目立つ良性症例15例の穿刺細胞標本を用い, 細胞集塊の形態や個々の細胞所見について検索を行い, 以下の結果を得た。

1. アポクリン癌は好酸性顆粒状の広い細胞質を有する良性化生細胞に類似した細胞からなるものの, 良性例と比べて多少なりとも細胞の散在性や重積性を示す傾向にあった。
2. アポクリン癌にみられる細胞集塊は, 細胞境界が不鮮明なことが多く, しばしば泡沫状の細胞質を伴っていた。
3. アポクリン癌では通常, 核の腫大や大小不同が目立っており, また大型の核小体が高頻度に出現した。

このような細胞像の特徴を判定に活かすことにより, 穿刺細胞診におけるアポクリン癌の診断がよりの確になるものと思われる。

Key words : Breast—Aspiration cytology—Apocrine carcinoma

I. はじめに

乳腺のアポクリン癌は浸潤癌の特殊型に分類されるまれな腫瘍であるが¹⁾, 最近増加傾向を示しており, 乳癌の1%前後を占めるとされている²⁾。穿刺材料におけるアポクリン癌の細胞は, 好酸性顆粒状の細胞質を有し, 強い核異型と明瞭な核小体の存在が特徴とされているが²⁾, その細胞形態は症例により差があり, ときには良悪の判定に難渋する場合がある。

今回われわれは, これまでに経験した9例のアポクリン癌の穿刺細胞像について詳細に検討し, 良性症例にみられたアポクリン化生細胞との比較を行ったので報告する。

Aspiration cytology of apocrine carcinoma of the breast
Masahiko FUJII¹⁾, M.D., M.I.A.C., Hiroshi YAMAMOTO¹⁾,
M.T., Mitsuaki OHKOUDO¹⁾, C.T., J.S.C., Tadaharu
MATSUNAGA²⁾, M.D., Kyoko KOMIYAMA³⁾, C.T., J.S.C.,
Atsushi MURATA⁴⁾, M.D., Yukie SHONO⁵⁾, C.T., I.A.C.,
Yasuyoshi ISHII⁶⁾, C.T., C.M.I.A.C.

¹⁾Department of Pathology, Kyorin University School of Health Sciences

²⁾Department of Breast, ³⁾Cytology, Tokyo Metropolitan Cancer Detection Center

⁴⁾Department of Breast, ⁵⁾Cytology, Tama Cancer Detection Center

⁶⁾Department of Medical Examination, Tokyo Kenbikyō-in Foundation

論文別刷請求先 ☎ 192 東京都八王子市宮下町 476 杏林大学保健学部病理学教室 藤井雅彦

平成7年10月24日受付

平成7年12月16日受理

II. 対象および方法

過去 8 年間に東京都がん検診センターおよび多摩がん検診センターにて穿刺吸引細胞診が施行され、組織学的に確認されたアポクリン癌 9 例を対象とした。なお、9 例の組織標本を用いて、抗 gross cystic disease fluid protein 15 (GCDFP-15) による免疫組織染色を行ったが³⁾、腫瘍細胞のほとんどが陽性反応を呈した。

これらの症例の穿刺細胞標本を用い、細胞量、細胞の散在性や重積性、細胞質や核所見について検討した。また対照として、良性症例 15 例にみられたアポクリン化生細胞についても同様の検索を行った。なお、良性症例は組織学的に良性であることが確認された症例のうち、穿刺細胞標本において細胞量が十分に得られ、しかもアポクリン化生細胞が上皮細胞の 70% 以上を占める症例を選択した。

III. 成績

1. 細胞診の成績

アポクリン癌 9 例の穿刺細胞所見を表 1 にまとめ

た。細胞量は 4 例で多く、逆に 3 例は比較的少量であったが、いずれも化生様細胞が上皮細胞のほとんどを占めていた。細胞診の成績は 6 例 (66.7%) が陽性、3 例 (33.3%) が疑陽性と判定された。

2. 細胞の散在性と重積性 (表 2)

細胞の散在性については、細胞集塊の結合性が強く、細胞のほつれがほとんどないものを－、細胞からのほつれや散在性が強く、孤立細胞ないし 10 個以下の細胞からなる小集塊が、出現している上皮成分の半数以上を占めるものを＋、その中間を±として表した。その結果、アポクリン癌では 9 例中 4 例が＋、3 例が±であったのに対し、良性化生では 15 例中 12 例が－であった。

細胞の重積性は、細胞が平面的シート状に配列するものを－、1～2 層の配列が主体で所によって 3 層ぐらゐの重なりを示すものを±、それ以上の重積性を示すものを＋としたが、アポクリン癌では全例が±以上であったのに対し、良性化生では 15 例中 12 例が－であった (写真 1)。

3. 集塊における細胞境界と細胞質 (表 3)

出現している細胞集塊のほとんどが明瞭な細胞境界を有する場合を「明瞭」、逆に大部分の集塊がはっきりとした細胞境界を示さない場合を「不明」、その中

表 1 アポクリン癌の細胞所見

症例	年齢	細胞診成績	細胞量	散在性	重積性	細胞境界	細胞質	核長径平均値 (μ)	大型核小体出現率	
									3 μ 以上	5 μ 以上
1*	46歳	陽性	少	－	＋	不明	重厚感	10.46±1.94	48.0%	0 %
2	49歳	陽性	多	＋	＋	不明	一部泡沫	9.52±1.61	25.0%	0 %
3	63歳	陽性	少	－	±	不明	重厚感	12.45±2.20	83.5%	26.0%
4	63歳	陽性	中	＋	±	やや明	一部泡沫	9.22±1.32	27.0%	2.5%
5*	65歳	陽性	多	＋	±	やや明	泡沫状	10.05±1.97	68.0%	25.0%
6	74歳	陽性	多	±	＋	不明	一部泡沫	12.50±2.13	56.0%	0 %
7	44歳	疑陽性	多	±	±	不明	重厚感	10.53±2.16	32.5%	3.0%
8*	51歳	疑陽性	中	±	＋	不明	一部泡沫	9.20±1.11	12.0%	0 %
9	68歳	疑陽性	少	＋	±	やや明	一部泡沫	12.47±3.48	63.5%	17.5%

*症例1, 5, 8は腫瘍内に通常の乳管癌の像をわずかに含む

表 2 細胞の出現状態

組 織	症例数	細胞の散在性			細胞の重積性		
		－	±	＋	－	±	＋
アポクリン癌	9	2 (22.2)	3 (33.3)	4 (44.5)	0 (0)	5 (55.6)	4 (44.4)
良性アポクリン化生	15	12 (80.0)	3 (20.0)	0 (0)	12 (80.0)	2 (13.3)	1 (6.7)

() 内は%

表3 細胞境界と細胞質の性状

組 織	症 例 数	細胞境界			細胞質の性状		
		明瞭	やや明	不明	重厚	一部泡沫状	泡沫状
アポクリン癌	9	0 (0)	3 (33.3)	6 (66.7)	3 (33.3)	5 (55.6)	1 (11.1)
良性アポ クリン化生	15	10 (66.7)	5 (33.3)	0 (0)	13 (86.7)	2 (13.3)	0 (0)

() 内は%

写真1 アポクリン癌の症例。顆粒状の細胞質を有する異型細胞が重積性のある集塊を形成して出現している (Pap. 染色, ×40)

写真2 アポクリン癌の症例。細胞は軽度に重積性を示しており、細胞境界はあまり明瞭ではない (Pap. 染色, ×40)

写真3 良性アポクリン化生細胞。細胞はシート状に並び、細胞境界はきわめて明瞭である (Pap. 染色, ×40)

写真4 アポクリン癌の症例。細胞質は広く泡沫状を呈している (Pap. 染色, ×40)

間を「やや明」として細胞境界の状態について検討した。アポクリン癌では9例中6例が「不明」であったのに対し、良性化生では15例中10例が「明瞭」で、残る5例でも細胞境界の明瞭な集塊が比較的多くみられた (写真2, 3)。

また、アポクリン癌の細胞質は厚く、好酸性顆粒状のものが中心であったが、泡沫状の淡い細胞質を有す

る異型細胞も9例中6例に認められた (写真4)。このうち1例は泡沫状の細胞が主体をなした。一方、良性化生細胞の集塊中に泡沫状の細胞質を認めたのは15例中わずか2例に過ぎなかった。

4. 個々の細胞所見 (表4)

個々の細胞所見としては、1症例200個の細胞の核長径と核小体の大きさをマイクロメーターを用いて計測し、核長径平均値と大型核小体の出現頻度について比

表 4 平均核径および核小体所見

組 織	症 例 数	核長径平均値 (μ)			大型核小体出現例数	
		<9	9~11	11<	3 μ 以上	5 μ 以上
アポクリン癌	9	0 (0)	6 (66.7)	3 (33.3)	9 (100)	5 (55.6)
良性アポ クリン化生	15	12 (80.0)	3 (20.0)	0 (0)	13 (86.7)	1 (6.7)

() 内は%

図 1 核長径平均値と標準偏差

較した。

核長径については、アポクリン癌では9例全例が9 μ 以上の平均値を示し、3例が11 μ 以上の値を呈した。良性化生では11 μ 以上の平均値を示す症例はなく、15例中12例は9 μ 以下の平均値を示した(図1)。

大型核小体の出現は、5 μ 以上の大きさを示すものがアポクリン癌では9例中5例に、最大26%の比率でみられたのに対し、良性化生ではわずか1例に2%の割合で認められたのみであった(写真5)。

なお、アポクリン癌9例のうち、3例(症例1, 5, 8)は腫瘍組織のごく一部に通常の乳管癌の像を伴っていたが、アポクリン癌単一の6例との間に明らかな細胞像の違いはみられなかった。

IV. 考 察

乳腺アポクリン癌は、組織学的にアポクリン化生細胞に類似した癌細胞からなるもので、癌細胞は大型立方状ないし円柱状を示し、細胞質はH-E染色で赤染し、細胞質内には好酸性の微細顆粒を認めるのを特徴としている⁴⁾。この好酸性顆粒は電顕的微細構造上、ミトコンドリア、電子密度の高い円形分泌顆粒、小分

写真 5 アポクリン癌の症例。出現している細胞は軽度核の大小不同を示し、またきわめて大型の核小体を有している(Pap.染色, $\times 100$)

泌顆粒を有するゴルジ装置、および微細顆粒の4つの要素からなるとされているが、このうち特に円形分泌顆粒が主体をなすとの報告が多い^{5,6)}。また、腺腔側にはsnoutと呼ばれる細胞質の突出がしばしば観察される⁷⁾。このような細胞が通常の乳癌の一部にみられることはそれほどまれではないが⁸⁾、アポクリン癌とするためには癌細胞の大部分がアポクリン化生の特徴を有することが必要とされている¹⁾。

近年、アポクリン上皮に対するマーカーとして抗GCDFP-15が開発され、免疫組織学的に利用されている³⁾。GCDFP-15は乳腺嚢胞内容液より抽出された糖蛋白で、それに対する抗体はアポクリン汗腺の腺上皮の他、アポクリン化生細胞やアポクリン癌の細胞と特異性を示すことが確認されている。今回検討された9例は反応性に強弱の差はあるものの、大部分の癌細胞が免疫組織学的に陽性反応を呈しており、アポクリン癌と診断して問題ないものと思われる。

アポクリン癌の組織発生については、アポクリン化生細胞が悪性化するという説^{5,9)}と、癌細胞がアポクリン化生を起こすとする説^{4,10)}があり、未だ結論をみていないが、一般には後者の意見が有力視されている。

る。今回の 9 例について組織学的に検索したが、腫瘍の周辺に良性のアポクリン化生を伴った「化生細胞の癌化」を思わせる症例や、腫瘍組織の一部に通常の乳管癌の像が混在した「癌細胞の化生」を示唆する症例などいろいろ認められ、組織発生については明確な結論は得られなかった。

アポクリン癌の穿刺細胞所見についてはこれまでいくつもの報告があるが、癌細胞が比較的豊富な好酸性顆粒状の細胞質を有する点は、良性化生細胞と共通する所見とみなされている¹¹⁾。

アポクリン癌では細胞の散在性があまり目立たず、配列も平面的とする報告が少なくないが、良性化生細胞に比べれば、散在性、重積性ともに高まっていることが多く、われわれの検討でもそのことが確認されている。また、細胞集塊における細胞境界については明瞭とする報告¹¹⁾と不明瞭とする報告⁵⁾があるが、今回の検討では悪性例で不明瞭なものが多かった。その理由については推論の域を出ないが、良性化生では細胞がシート状に比較的整然と配列することが多いのに対し、アポクリン癌では多少なりとも細胞の重積性や配列の乱れが加わることが、細胞境界の不明瞭化の一因になっているものと思われる。事実、検討した症例では細胞の重積性につれて細胞境界も不明瞭になるものが多かった。

泡沫状の細胞質を有する異型細胞の混在もアポクリン癌の症例の多くに認められた。このような多数の空胞を有する細胞の性状については、脂肪の蓄積によるとの説¹²⁾や変性による小空胞の集簇に起因するとの報告¹³⁾があり、意見の一致をみていない。われわれは細胞像の詳細な観察から変性しかかった細胞の可能性が強いと考えているが、いずれにしてもこのような泡沫状の異型細胞の存在は良性化生と鑑別するうえで重要な所見の一つになるものと思われる。

核および核小体の所見としては、アポクリン癌では核が大きく大小不同が強いことや、大型の核小体が目立つことがほとんどの報告例に記載されている⁹⁾。良性の化生細胞でもしばしば核の大小不同や核小体の肥大がみられるが、悪性例ではそれらの程度が甚だしいのが特徴のようで、今回の検討でも 9 例中 6 例は核長径の平均値が 10 μ 以上を呈し、また 5 例では 5 μ 以上の巨大核小体が認められた。ただし、細胞異型の程度は症例によりかなりの差がみられ、ときにはアポクリン癌でも核の著明な大小不同や巨大な核小体が見られない場合もある。したがって判定に際しては他の乳

癌同様、細胞の散在性や重積性など集塊についての観察も不可欠であると思われる。

本論文の要旨は第 36 回日本臨床細胞学会総会（1995 年 6 月、千葉）において報告した。

Summary

In order to elucidate the cytologic characteristics of apocrine carcinoma of the breast, cytologic specimens obtained by needle aspiration were analyzed in 9 histologically confirmed apocrine carcinomas. For comparison, 15 benign lesions with apocrine metaplasia were also studied. Cytologic features of cancer cells from apocrine carcinoma were as follows:

- 1) Carcinoma cells showed abundant fine granular, eosinophilic cytoplasm similar to that seen in benign metaplastic cells.
- 2) A tendency for the cancer cells to overlap or to break loose from the cluster was apparent.
- 3) Cytoplasmic vacuolization was found in some cancer cells, and cell borders were often indistinct.
- 4) Cancer cells showed more cellular and nuclear atypism with prominent nucleoli than did benign metaplastic cells.

文 献

- 1) 乳癌研究会・編. 臨床・病理 乳癌取扱い規約 (第 10 版). 東京: 金原出版, 1989.
- 2) 坂元吾偉, 都竹正文. 穿刺細胞診, 乳腺 3, 特殊型乳癌一稀少例を中心に一. 病理と臨床 1992; 10: 1283~1289.
- 3) Mazoujian, G., Pinkus, G.S., Davis, S., Haagensen, D. E., Jr. Immunohistochemistry of a gross cystic disease fluid protein (GCDFF-15) of the breast. Am. J. Pathol. 1983; 110: 105~112.
- 4) 坂元吾偉. 乳腺腫瘍病理アトラス. 東京: 篠原出版, 1987.
- 5) 広瀬敏樹, 西 常博, 山崎家春, 高梨利一郎, 久野敬二郎, 大谷五良. 強いアポクリン化生を示した非浸潤性乳管癌の 1 例. 乳癌の臨床 1987; 2: 445~450.
- 6) 黒住昌史, 江良英人, 佐野裕作, 岸紀代三, 高山昇二郎, 狩野貴之・ほか. 乳腺のアポクリン癌 (apocrine carcinoma) の細胞学および電子顕微鏡学的所見. 乳癌の臨床 1993; 8: 403~408.
- 7) 青柳秀忠, 石田常博, 山田 勲, 紅林淳一, 黒住昌史, 横江隆夫・ほか. 乳腺アポクリン癌 10 例の臨床病理学的

- 検討と本邦報告例の集計. 癌の臨床 1990 ; 36 : 681~690.
- 8) Mossler, J.A., Barton, T.K., Brinkhous, A.D., McCarty, K.S., Moylan, J.A., McCarty, K.S.Jr. Apocrine differentiation in human mammary carcinoma. Cancer 1980 ; 46 : 2463~2471.
- 9) Haagensen, C.D. Diseases of the breast. 3rd Edition. Philadelphia : W.B. Saunders Co., 1986 : 82~101.
- 10) Azzopardi, J.G. Problems in breast pathology, Major problems in pathology. Vol. 11. London : W.B. Saunders Co., 1979 : 341~345.
- 11) Koss, L.G. (Ed.) Diagnostic cytology and its histopathologic bases. 3rd Edition, Vol. 2. Philadelphia : J.B. Lippincott Co., 1979 : 1064~1066.
- 12) Duggan, M.A., Young, G.K., Hwang, S. Fine-needle aspiration of an apocrine breast carcinoma with multivacuolated, lipid-rich, giant cells. Diag. Cytopathol. 1988 ; 4 : 62~66.
- 13) 佐藤隆夫, 今野元博, 宇野重利, 西 一典, 寺村一裕, 橋本重夫. 乳腺アポクリン癌の1例. 日臨細胞誌 1993 ; 32 : 422~428.
-