〈特集〉 小型円形細胞を主体とする乳癌の細胞診

少数孤立散在パターンを示す小型乳癌細胞の細胞学的特徴

——細胞形態と組織型との関係——

長野県がん検診センター病理部¹⁾, 同 検診部²⁾, 信州大学医学部臨床検査医学講座³⁾

渡辺 達男¹⁾ 土屋 眞一¹⁾ 町田 智恵¹⁾ 石井 恵子¹⁾

寺井 直樹²⁾ 小池 綏男²⁾ 傳 麗³⁾

浸潤性乳管癌 176 例 (乳頭腺管癌 44 例, 充実腺管癌 51 例, 硬癌 81 例) と浸潤性小葉癌 12 例, 総数 188 例の穿刺吸引細胞診材料を用いて, 小型癌細胞 (細胞長径: 10 μ m 前後) の症例出現頻度, 細胞・核の平均長径および細胞出現パターンなどの形態学的特徴から, おおのこの組織型別での鑑別点を検討した. 小型癌細胞の症例出現頻度は, 45.7% (188 例中 86 例) と約半数で, 組織型別には乳頭腺管癌: 40.9% (18/44 例), 充実腺管癌: 23.5% (12/51 例), 硬癌: 55.6% (45/81 例), 浸潤性小葉癌: 91.7% (11/12 例) であった. 小型癌細胞は従来から指摘されているように硬癌や小葉癌に多いが, 乳頭腺管癌の約半数, 充実腺管癌の 1/4 程度にも出現していた. 細胞長径平均値は 11~14 μ m と各組織型ごとに異なっていたが, 核長径平均値は 7 μ m 程度で共通していた. 細胞出現パターンは小型癌細胞であっても, それぞれの組織型を模倣した特徴的な所見を示すことから, その大部分は組織型推定が可能であったが, 各症例に 6~20% の割合で出現する“少数孤立散在パターン”の組織推定には十分な注意が必要と思われた. このパターンの各組織型での鑑別点としては, 乳頭腺管癌では円柱状形態の出現や円柱状平行細胞 (parallel cell) の出現, 充実腺管癌では広い細胞質や辺縁の鈍角な多角型細胞 (polygon cell) の存在, 硬癌では間質基質や変性した間質細胞, お互いの核が接着する接触変形核 (contact unclei), 細胞質の一端が鋭角を示す三角形細胞の出現, 浸潤性小葉癌では微細に充滿するクロマチンや立体回旋構造を示す緊満回旋核 (convoluted nucleus) などがあげられた.

Key words: Breast——Aspiration cytology——Small cancer cell——Morphology

Cytological characteristics of “solitary scattered pattern” comprised of small-sized cancer cells in breast cancer—Relationship of histological type and cytomorphological appearance—

Tatsuo WATANABE¹⁾, C.T., J.S.C., Shin-ichi TSUCHIYA¹⁾, M.D., Chie MACHIDA¹⁾, C.T., I.A.C., Keiko ISHII¹⁾, M.D., Naoki TERAII²⁾, M.D., Yasuo KOIKE²⁾, M.D., FU Li³⁾, M.D.

¹⁾Division of Pathology, ²⁾Division of Cancer Detection, Nagano Prefectural Cancer Detection Center

³⁾Department of Clinical Laboratory Medicine, Shinshu University School of Medicine

論文別刷請求先 ☎ 390 松本市旭 2 の 11 の 30 長野県がん検診センター病理部 渡辺達男

平成 8 年 4 月 24 日受付

平成 8 年 9 月 6 日受理

I. はじめに

近年, 乳癌の罹患率の増加につれて細胞診での形態学的特徴やその正診率に関する報告が増えてきている. また, 穿刺吸引細胞診 (Aspiration Biopsy Cytology; 以下 ABC) は生検などの組織学的検査に比べてその簡易性や安全性などの点からも恒常的に利用されるようになってきた. その中でピンポイント穿刺吸引^{1,2)}や “hand-free method”³⁾などの穿刺技術の進歩, それに伴う診断方法⁴⁾の向上は良・悪性鑑別はもとより, 病名そのものを特定する質的診断へと高ま

りつつある⁵⁾。しかし、乳癌に多く認められる小型細胞は組織型推定はもとより、ともすれば良・悪性の診断にも苦慮することが多い。今回、われわれはこのABCに出現する小型癌細胞⁶⁾に焦点を絞り、その症例出現頻度、細胞・核長径測定、細胞出現パターンなどの細胞学的形態特徴と組織型推定の可能性を比較検討するとともに、少数ではあるが孤立散在性に出現する細胞出現パターンについて報告する。

II. 対象および方法

対象は1990年から1994年の5年間にABCで悪性と診断され、治療が行われた188例を用いた。症例の内訳は浸潤性乳管癌176例（乳頭腺管癌44例、充実腺管癌51例、硬癌81例；広義63例、狭義18例）と特殊型に属する浸潤性小葉癌12例である。

方法としては細胞長径が10 μm 前後の癌細胞を小型と定義し、これらが標本の6割以上に出現している症例を抽出した。引き続き各組織型での症例出現頻度、マイクロメータ測定による小型細胞およびその核の平均長径（症例ごとにそれぞれ50～100個測定）、各組織型における細胞出現パターンなどの形態学的特徴を検討した。なお、検討した標本は乾燥がみられず、好中球が7 μm 程度で一定している固定状態の良いものを使用した（写真1）。

III. 結 果

小型癌細胞の症例出現頻度、小型細胞の細胞・核長径計測平均値、形態学的特徴をそれぞれ以下に示す（表1）。

写真1 良好な湿固定部分の好中球（中央；7 μm ）と小型癌細胞（右；硬癌症例）（Pap. 染色， $\times 40$ ）

1. 症例出現頻度

188例中の小型癌細胞症例の出現率は45.7%（86例）で、検討症例の約半数を占めていた。また、組織型別では乳頭腺管癌：40.9%（18/44例）、充実腺管癌：23.5%（12/51例）、広義の硬癌：55.6%（35/63例）、狭義の硬癌：55.6%（10/18症例）、浸潤性小葉癌：91.7%（11/12例）であった。特に浸潤性小葉癌に症例出現頻度が高い傾向がみられた。

2. 細胞長径・核長径平均値

鏡検時、10 μm 前後と判断した小型癌細胞をマイクロメータにて正確に測定した平均細胞長径は11～14 μm であった。組織型別では乳頭腺管癌：11.5 μm 、充実腺管癌：13.9 μm 、広義の硬癌：11.4 μm 、狭義の硬癌：13.2 μm 、浸潤性小葉癌：11.6 μm であった。充実腺管癌と狭義の硬癌は中型細胞に近い細胞長径平均値を示していた。

核長径平均値は約7 μm で、乳頭腺管癌：6.9 μm 、充実腺管癌6.9 μm 、広義の硬癌：6.9 μm 、狭義の硬癌：8.0 μm 、浸潤性小葉癌：7.1 μm であった。狭義の硬癌が他組織型に比して若干大きかった。平均長径から算出した核/細胞質比（N/C比）は、乳頭腺管癌：60%、充実腺管癌：50%、広義の硬癌：60%、狭義の硬癌：61%、浸潤性小葉癌：62%であり、充実腺管癌のN/C比がやや小さい傾向にあった。

3. 形態学的特徴

細胞診断基準の一つとして、従来からわれわれは細胞出現パターンによる組織型推定を行っている¹⁾。小型癌細胞からなる症例でも乳頭腺管癌、充実腺管癌、広義の硬癌は採取細胞量が多く、狭義の硬癌、浸潤性小葉癌では少ない傾向にあった。症例の中には上皮細胞が少数で、しかも孤立散在性に出現する像（写真2）がしばしば認められた。この“少数孤立散在パターン”は各組織型にみられ、広義の硬癌では約6%と低い出現率であったが、乳頭腺管癌では11%、充実腺管癌では20%、狭義の硬癌では11%、浸潤性小葉癌では16%の割合で出現していた。このパターンの特徴を中心に、背景、核、細胞質などについて以下に記載する。

1) 背景の間質成分（基質、細胞）

背景に出現する間質成分は主に硬癌、浸潤性小葉癌に多く、充実腺管癌や乳頭腺管癌では上皮の出現量と比べて少なかった。特にライトグリーンに染まる基質は乳頭腺管癌、充実腺管癌の“少数孤立散在パターン”には認められなかった。硬癌には器質化した緻密

表 1 小型乳癌細胞の特徴 (細胞径 10 μ m 前後)

形態所見\組織型	乳頭腺管癌	充実腺管癌	硬 癌		浸潤性小葉癌
			広 義	狭 義	
出現頻度	18/44 (40.9%)	12/51 (23.5%)	35/63 (55.6%)	10/18 (55.6%)	11/12 (91.7%)
小型細胞の 細胞出現パターン	乳頭状重積 13/44 (30%)	充実状重積 2/51 (4%)	乳頭状重積 8/63 (13%)		乳頭状重積 1/12 (8%)
			充実状重積 3/63 (5%)		孤立散在 1/12 (8%)
			クサビ状 20/63 (32%)	線 状 8/18 (44%)	線 状 7/12 (58%)
	少数孤立散在 5/44 (11%)	少数孤立散在 10/51 (20%)	少数孤立散在 4/63 (6%)	少数孤立散在 2/18 (11%)	少数孤立散在 2/12 (16%)
細胞量	中等度	多量	多~中等度	少量	少量
間質成分	集 団	上皮に付着	少量	少量	少量
	裸 核	少量	少量	多量(変性)	多量(変性なし)
	基 質	—	—	多量	少量
核	クロマチン	顆粒	細顆粒	細顆粒~顆粒	微細
	核小体	+~—	+~—	+~—	+
	核 膜	+	+	+	±
	核 形	円形~楕円形	円形~楕円形	円形~楕円形(変形不整+) 接触変形核 (contact nuclei)	円形~不整 緊満回旋核 (convoluted nucleus)
	核位置	中央~偏在	中央~偏在	中央~偏在	中央~偏在
	平均核長径 (μ m)	6.9	6.9	6.9	8.0
	平均細胞長径 (μ m)	11.5	13.9	11.4	13.2
細胞質	形 状	円柱状~楕円 円柱状平行細胞 (parallel cell)	多稜形~楕円 多角形細胞 (polygon cell)	円形~三角形(角+) 三角形細胞	円形
	I C L	+	+	+	+
	N/C 比 (%)	60%	50%	60%	61%
					62%

写真 2 各組織型に共通にみられた「少数孤立散在パターン」(硬癌症例) (Pap. 染色, $\times 40$)

な間質基質や変性した間質裸核細胞 (写真 3) に上皮細胞が混在する像で採取されてきたが、浸潤性小葉癌では少量で淡染する間質基質と変性のみられない間質裸核細胞 (写真 4) が主体を占めていた。

2) 核

クロマチンと核膜に関しては、特に浸潤性小葉癌では微細なクロマチン、薄い核膜および小型の円形核小体特徴的で、浸潤性乳管癌の顆粒状~細顆粒状のクロマチン、やや肥厚した核膜とは明らかに異なっていた (写真 5, 6)。核形は浸潤性小葉癌には緊満感のある円形核が目立ったが、詳細に観察すると切込みが多く認められ、いわゆる悪性リンパ腫の convoluted あるいは cerbriform 様の回旋構造に類似していた (写真 7)。硬癌には圧排され、変形した核や、それらが互いに密着~接触した核 (contact nuclei) などを多く認めた (写真 8)。核の大きさでは結果の細胞・核長径の項で述べたように、狭義の硬癌にやや大きい傾向がみられた (写真 9)。

3) 細胞質

細胞質はおおむね円形から楕円形を呈することが多かったが、組織型別に特徴的な形を示す細胞もみられ

写真3 硬癌症例に出現する間質成分。上：緻密な間質基質（*）と小型癌細胞，下：破壊した変性間質細胞（↓）の塊と小型癌細胞（左上）（Pap. 染色，×40）

写真4 浸潤性小葉癌に出現する間質成分。上：淡く染色された間質基質（↑）と小型癌細胞（右），下：新鮮間質細胞（→）と小型癌細胞（Pap. 染色，×40）

写真5 浸潤性小葉癌の特徴核所見。微細クロマチン，単個の小型核小体，薄い核膜，切れ込み・不整（Pap. 染色，×40）

写真6 浸潤性乳管癌の特徴核所見。顆粒状クロマチン，不規則肥厚の核膜，円形核（Pap. 染色，×40）

写真7 浸潤性小葉癌の緊湊回旋核（convoluted nucleus）。小型の張った核に脳回状の切れ込みを認める（Pap. 染色，×40）

た。まず、乳頭腺管癌（写真10）では円柱状の細胞質を有する細胞であり、組織像をよく模倣していた。円柱状細胞は平行に配列する集団（parallel cell）として認められることもあった。充実腺管癌は細胞質が豊富で広く、N/C比が小さいことに加えて、細胞膜が鈍角となる多角形様（polygon cell）のものが多く認められた（写真11）。広義の硬癌では乳頭腺管癌や充実腺管癌の細胞質とほぼ同様であったが、大部分の症例には硬癌特有のクサビ状パターンや線状パターンを示す細胞集塊が少なからず存在していた。狭義の硬癌は核の偏在、細胞質の一端が鋭角を示す三角形様の細胞が多く認められた（写真12）。浸潤性小葉癌の細胞質は円形でやや好酸性のものが多く、細胞膜は不明瞭となりやすい傾向にあった。また、N/C比がやや大きいことや細胞質内小腺腔（ICL）が数多く認められたことも特徴的であった（写真13）。

写真 8 硬癌の接触変形核 (contact nuclei) 互いに圧排され、核が接触変形している (Pap. 染色, $\times 40$)

写真 9 狭義の硬癌の細胞像、やや大型の張った核、間質細胞と緻密な間質基質 (左上) (Pap. 染色, $\times 40$)

IV. 考 察

乳腺穿刺細胞診は近年、その穿刺技術や診断能力の向上につれ、良・悪性に関しては約 9 割が正診される。また、その組織型推定についても約 7 割が組織診断と合致するまでになってきている⁵⁾。これは、穿刺細胞診がマンモグラフィや超音波診断などに代表される他の理学的所見と同様、良・悪性診断に加えて、その病名を特定できる質的な診断としての役目を果たしているといえる。この組織型推定を行うには腫瘍から複数箇所を穿刺し、おのおのの吹出し標本での細胞の出現パターンや細胞・間質の割合を総合診断することが重要であり、その点からもわれわれが試みている“ピンポイント穿刺法”および“細胞出現パターン²⁾”での分

析は組織型推定を行ううえで非常に有用であると考えている。

今回、小型細胞で構成されていた乳癌は検討症例の約半数に達し、特に硬癌、浸潤性小葉癌症例に多く認められてきたが、細胞の大小にかかわらず採取される細胞量が十分な場合は、従来からわれわれが用いている方法^{1,2)}で組織型推定が可能であった。しかし、症例出現頻度は少ないものの、小型でかつ“少数孤立散在パターン”を示す像が各組織型に共通して認められ、この孤立散在傾向のみに着目すると、出現パターンとしては充実腺管癌²⁾と推定されることが多いが、188 例の中の乳頭腺管癌、硬癌、浸潤性小葉癌の組織型にも約 6~16% の割合で認められてきている。したがって個々の組織型別での“少数孤立散在パターン”の特徴を検討することは小型癌細胞の組織型推定には必要欠くべからざるものと考えられる。

そのパターンの特徴として、まず長径平均値の比較検討では細胞長径平均値、核長径平均値のデータで数的な差はみられたが、実際の顕微鏡下での $1\mu\text{m}$ の差はほとんど識別不可能であろう。なお、好中球の大きさ $7\mu\text{m}$ を基準として、 $10\mu\text{m}$ 前後の細胞径を従来からわれわれは小型細胞として認識してきたが、その組織型ごとの平均値は $11\sim 14\mu\text{m}$ と幅が認められた。一方、小型細胞の核長径平均値では $7\mu\text{m}$ 前後とほぼ一定していた。これは大ききの基準を一般的には核そのものに置くことが多いため、細胞質の長径にあまり注意を払っていなかったためではないかと考えている。また、狭義の硬癌が好中球よりやや大型の核で、

写真 10 乳頭腺管癌の「少数孤立散在パターン」, 左: 円柱状細胞質を持つ細胞 (中央上), 中: 円柱状平行細胞 (parallel cell) を認める (中央上) (Pap. 染色, $\times 40$), 右: 同一症例の組織像, 背の高い並んだ円柱状細胞を認める (H-E 染色, $\times 40$)

写真 11 充実腺管癌の「少数孤立散在パターン」, 左: 多角形細胞 (polygon cell) を散見する, 鈍角を形成する細胞質辺縁 (Pap. 染色, $\times 40$), 右: 同一症例の組織像, 互いに境界され, 多角形形成 (H-E 染色, $\times 40$)

写真 12 硬癌 (狭義) の「少数孤立散在パターン」, 上: 三角形状細胞を認める一端に鋭角を形成する細胞質 (Pap. 染色, $\times 40$), 下: 同一症例の組織像, 三角部分 ($\uparrow$), 核の交互に向き合いを認める (H-E 染色, $\times 40$)

他の組織型の核よりは若干大きかったが, 前述のように組織型別での核の大きさの違いは顕微鏡下ではほとんど識別することはできず, 細胞長径・核長径などの大きさは組織型推定に応用するには適当でない。

次に間質成分 (細胞と基質) については, 少量ではあるが均等に混在する間質成分と少数の上皮細胞が認められたときは狭義の硬癌あるいは浸潤性小葉癌が考えられる。これら狭義の硬癌と浸潤性小葉癌の鑑別点としては硬化した緻密な間質基質は前者に多く出現し, 後者では基質は柔らかく, 浮腫状で淡染するかあるいは全く認められないことで判断できる。

さらに, 変性破壊された間質裸核細胞は狭義の硬癌

に, 裸核細胞に変性のみられないものは浸潤性小葉癌に多い傾向がみられる。これは組織学的にも硬く緻密な間質基質とそれによって圧排され, 線状構造となる間質細胞に囲まれた硬癌の像と, 浮腫状の間質基質を周囲に有することが多い浸潤性小葉癌の像を良く模倣していると思われる。また, 同一症例の複数の標本を観察して, 形態がほぼ同様で乳頭状または充実状の上皮集団がみられた場合は広義の硬癌が考えられる。つまり, 乳頭腺管癌や充実腺管癌には間質成分の均等な混在はほとんど認められず, 少量が上皮に付着した形態で出現することが多いためである。

写真 13 浸潤性小葉癌の「少数孤立散在パターン」。左：緊満回旋核と ICL (左上)，中：緊満回旋核と ICL (中央) (Pap. 染色，×40)，右：同一症例の組織像，ICL (↓)，緊満回旋核 (中央) (H-E 染色，×40)

核所見では，広義および狭義の硬癌に共通な所見として互いに密着接触し，圧排変形した接触変形核 (contact nucleoli) がみられた点である．その成立機序に関しては，周囲間質成分による圧排のためか，硬癌の細胞に特有な性格かは明確ではないが，われわれは前者の間質による圧排の影響によるものと考えている．クロマチンに関しては，浸潤性乳管癌は組織型ごとの特徴はみられず，顆粒状でやや荒い傾向を示すが，浸潤性小葉癌^{8,9)}は微細なクロマチンが充満している点が特徴的である．さらに，緊満核でありながら小さな切込みや脳回旋様構造を示す核所見，すなわち緊満回旋核 (convoluted nuclei) や，やや小型で明瞭な核小体が 1 個みられることも浸潤性小葉癌と診断する有力な所見である．

細胞質での特徴は，乳頭腺管癌では円柱状平行細胞 (parallel cell) の存在である．ただし，出現する細胞のほとんどが高円柱状で散在出現する場合は，WHO の papillary carcinoma (乳頭癌)^{2,7)} の可能性が高い，また，充実腺管癌の多角形細胞 (polygon cell)，狭義の硬癌に多く出現する三角形細胞もそれぞれの組織型推定に役立つ所見である．細胞診でのこのような特徴は組織像をよく反映しており，とくに三角形の細胞質は組織上，個々バラバラな浸潤形態をとる狭義の硬癌で非常に多く認められる．一方，広義の硬癌ではこの三角形細胞の出現は少ない．なお，狭義の硬癌と類似性の高い組織像を呈する浸潤性小葉癌では間質の基質化が少なく，それによる圧排が弱いため細胞質や核

には上記のような所見はほとんど認められない．

以上の点から，小型癌細胞に共通して認められる“少数孤立散在パターン”の組織型推定は間質成分，核およびクロマチン，さらに細胞質を詳細に観察することによって可能であると考ええる．

V. おわりに

近年，本邦乳癌は著しい増加傾向にある．それに伴い治療面では温存療法が積極的に考慮されるようになってきており，それを支える診断方法としての乳腺穿刺細胞診には病名そのものを特定する質的診断が求められている．乳腺穿刺細胞診での小型癌細胞の症例出現頻度は約半数に達しており，この診断をいかにして行うかが現在重要な問題であり，加えて少数で孤立散在性に出現するパターンの解析も組織型推定には必要であろう．そのためには細胞出現パターンのみならず，細胞個々の詳細な観察も必要と考えられる．

本論文の要旨は第 34 回日本臨床細胞学会秋期大会ワークショップ (東京) において発表した．

Summary

One hundred and eighty-eight cases obtained for aspiration biopsy cytology (ABC) of invasive breast cancers were investigated to elucidate the relationship between his-

tological types and morphological features, such as the prevalence of small-sized carcinoma cells, mean longitudinal diameter values of the cytoplasm and nucleus of the small-sized carcinoma cells, and the morphological features of these cells, and their cytological backgrounds.

The cases showing predominantly small-sized carcinoma cells accounted for 45.7% of all cases examined (86/188). The prevalences of small-sized carcinoma cells among histological types were as follows: papillotubular carcinoma (18/44, 40.9%), solidtubular carcinoma (12/51, 23.5%), scirrhous carcinoma (45/81, 55.8%) and invasive lobular carcinoma (11/12, 91.7%).

The mean longitudinal diameter values of the cytoplasm depended on histological types and ranged from 11 to 14 μm , whereas those of the nucleus were consistently at approximately 7 μm .

Morphological features of these cases usually allowed delineation of their histological types.

It was noteworthy that we recognized the "solitary scattered pattern" in all histological types, the cases of which were presumed to have solid-tubular carcinoma based on morphological features.

We performed cytomorphological studies of the "solitary scattered pattern", and recognized characteristics of the cells or the background, allowing identification of the histological types.

In general, small-sized cancer cells were recognized in scirrhous and invasive lobular carcinomas. More importantly, these cells were seen in both papillotubular and solid-tubular carcinomas. Thus, cases showing small-sized cells,

should be evaluated for histological type on the basis of morphological features and the "solitary scattered pattern" should be evaluated precisely in terms of the individual cytoplasm, nuclei and background of each small-sized cell.

文 献

- 1) 土屋眞一, 高橋洋子, 渡辺達男. 穿刺吸引細胞診, 一最近の進歩—乳腺. 臨床検査 1993; 37: 32~38.
- 2) 土屋眞一, 渡辺達男. 腺癌細胞とその周辺—乳腺. 武藤KK (武田鉄太郎編集), 1995; シリーズ 23.
- 3) 甲斐俊一, 藤富 豊. 乳腺小腫瘍における超音波誘導下穿刺吸引細胞診 "Hand-Free method" の有用性. 日臨細胞誌 1995; 34: 420~423.
- 4) 土屋眞一, 渡辺達男. 穿刺吸引細胞像からみた組織型推定の可能性について. 乳癌の臨床 1992; 7: 392~394.
- 5) 土屋眞一, 町田智恵, 松山郁生, 石井恵子, 渡辺達男, 寺井直樹・ほか. 乳腺穿刺細胞診における組織型推定の現状と問題点. 乳癌の臨床 (1996.6月掲載予定)
- 6) 都竹正文. 乳腺の細胞診—鑑別診断を中心に— 武藤KK (武田鉄太郎編集), 1993; シリーズ 21.
- 7) 乳癌研究会 (編). 臨床・病理 乳癌取り扱い規約 (第11版). 東京: 金原出版, 1992.
- 8) 土屋眞一. 微細構造からみた乳腺細胞診. 病理と臨床 1992; 10: 887~896.
- 9) 藤井雅彦, 石井保吉, 後藤昭子, 張堂康司, 佐久間市朗, 長尾 緑・ほか. 乳腺硬癌および小葉癌の細胞学的研究. 日臨細胞誌 1988; 27: 350~355.