症 例

乳腺 adenomyoepithelioma の 1 例

防衛医科大学校病院検査部

堂本 英治 寺畑信太郎 安斎 幹雄 佐藤 仁哉
玉井 誠一

乳腺 adenomyoepithelioma は、乳管上皮および筋上皮細胞の増殖からなるまれな乳腺良性腫瘍である。今回われわれは穿刺吸引細胞診で癌との鑑別に苦慮した 1 例を経験したので、その細胞学的特徴について文献的考察を加え報告する。

症例は 58 歳女性。左 A 領域に長径 1.5 cm 大の不整形の腫瘤が触知され、乳房超音波検査にて悪性腫瘍が疑われた。穿刺吸引細胞診では採取されている細胞量が豊富で、細胞の重積性、筋上皮細胞が不明瞭であるとの所見から class 3 と診断した。切除生検検体で組織学的に adenomyoepithelioma の診断が得られた。

本腫瘍にみられる筋上皮細胞は、他の乳腺良性疾患にみられるような上皮細胞集塊辺縁の裸核状細胞とは異なり、多角形核とライトグリーンに淡染する大型の胞体を有し、集塊状となって出現する。本例診断のためには、特異な出現様式および細胞像を示す上皮様細胞を、筋上皮細胞と認識することが肝要で、その特徴を認識することにより穿刺吸引細胞診での adenomyoepithelioma の診断は可能と考えられる。

Key words : Breast—Aspiration cytology—Adenomyoepithelioma

I. はじめに

乳腺 adenomyoepithelioma (以下 AME と略す) は、乳管上皮および筋上皮細胞の増殖からなるまれな乳腺良性腫瘍で、1970 年 Hamperl らにより初めて報告された。われわれが検索したかぎりでは、その細胞像の報告は、本邦の 3 例を含め 10 例に満たない。今回われわれは穿刺吸引細胞診で癌との鑑別に苦慮した

AME の 1 例を経験した。その細胞学的特徴について若干の文献的考察を加え報告する。

II. 症 例

58 歳女性、主訴左乳房のしこり。触診にて左乳房 A 領域に長径 1.5 cm 大の不整形の腫瘤が触知された。乳房超音波検査では、2.0×1.1×0.8 cm 大、不整形で内部構造不均一な低エコー性病変として描出され、画像上悪性腫瘍が疑われた。同日実施した穿刺吸引細胞診では class 3 と判定された。3 日後に切除生検が実施され、組織学的に adenomyoepithelioma の診断が得られた。

III. 細胞所見

採取された細胞量は豊富で大小の集塊をなして出現

A case of adenomyoepithelioma of the breast

Hideharu DOMOTO, M.D., Shintaro TERAHATA, M.D.,
Mikio ANZAI, C.T., Kimiya SATOH, M.D., Seiichi TAMAI, M.D.

Department of Laboratory Medicine, National Defense
Medical College Hospital

論文別刷請求先 ☎ 359-8513 所沢市並木 3 の 2 防衛医科大学校病院検査部 堂本英治

平成 9 年 10 月 2 日受付

平成 9 年 12 月 20 日受理

写真1 不規則な樹枝状形態を示す上皮細胞集塊 (Pap. 染色, ×10)

写真3 腺腔形成を示す小型乳管上皮細胞とそれに付着する大型筋上皮細胞 (矢印) (Pap. 染色, ×100)

し、不規則な樹枝状形態を示す細胞集塊も認められた (写真1)。これらの細胞集塊中には細胞学的性状が異なる2種類の細胞が含まれていた。核小体が明瞭な多角形の核とライトグリーンに淡染する大型の胞体を有する N/C 比の低い細胞、およびクロマチンがやや増量した小型類円形核とライトグリーンに顆粒状に染色される胞体を有する N/C 比の高い比較的小型の細胞である。この両者はそれぞれの細胞が単独集団を形成する場合 (写真2 a, b) と、両者が混在する場合 (写真3) とがみられた。また両者のいずれかが鑑別困難な細胞も多数含まれていた。N/C 比の低い小型細胞はところどころで管腔形成を示していた。採取された細胞量が豊富で重積性がみられ、筋上皮細胞が不明瞭である、などの細胞所見および画像、触診などの臨床情報からは悪性の可能性が考えられた。しかしながら双極裸核の間質細胞の出現を伴うきれいな背景、癌と断定するには細胞異型に乏しい点、細胞集塊にほつれがみられない点、乳管内乳頭腫との鑑別を要する

写真2 a: N/C 比の高い乳管上皮細胞からなる細胞集塊 (Pap. 染色, ×100), b: N/C 比が低く、胞体が豊富な筋上皮細胞からなる細胞集塊 (Pap. 染色, ×100)

間質を伴った細胞集塊の混在など、良性を示唆する所見もみられ、総合的に class 3 と判定した。

IV. 病理所見

肉眼的には灰白色分葉状を示す充実性腫瘍で、長径約2.0 cm 大であった。周囲乳腺脂肪組織との境界は概して明瞭で、中心部に硝子様間質を伴いつつ分葉状増殖 (写真4) を示していた。一部 microglandular adenosis 様に脂肪組織内に進展する像がみられた。腫瘍は腺腔形成を示す乳管上皮細胞と、その周囲を取りまく淡明な胞体を有する大型筋上皮細胞の増殖 (写真5) からなり、smooth muscle actin による免疫染色では大型の筋上皮細胞に明瞭な陽性所見 (写真6) が得られ、AME と診断された。中心部の硝子化が強い領域では、乳管上皮細胞の関与が目立たず、筋上皮細胞のみから構成されるような腫瘍胞巣 (写真7) も認められた。

写真4 硝子様間質により分葉状を示す腫瘍 (H-E 染色, ×20)

写真5 乳管上皮細胞と淡明で豊富な胞体を有する筋上皮細胞の管状増殖 (tubular type の AME に相当) (H-E 染色, ×20)

写真6 筋上皮細胞に明瞭な α -smooth muscle actin 陽性像がみられる (免疫染色, ×20)

写真7 筋上皮細胞の胞巣状増殖の目立つ部分 (lobulated type の AME に相当) (H-E 染色, ×20)

V. 考 察

AME は、乳管上皮および筋上皮細胞の増殖からなるまれな乳腺良性腫瘍で、1970 年 Hamperl らにより初めて報告¹⁾された。

Tavassoli²⁾ は筋上皮細胞の増生を示す病変を myoepitheliosis, AME, myoepithelial carcinoma に分類し、さらに AME を、1) 紡錘型の筋上皮細胞増殖が目立つ spindle cell type, 2) 乳管上皮と筋上皮が腺管形成を示す tubular type, 3) 筋上皮細胞が胞巣状構造を示して出現する lobulated type に亜分類している。本邦報告例は堀江らの 1 例³⁾ (lobulated type) を除き、tubular type に属する 2 例^{4,5)} が報告されているが、本例においては腺腔形成が顕著な tubular type の像と、筋上皮細胞増殖が目立ち、胞巣状構造を示す lobulated type の像が混在していた。

AME は一般に良性腫瘍で腫瘍摘出により治癒が期

待できるが、局所切除後の再発も経験され、特に tubular type でその傾向が強いとされている^{2,6)}。しかしながら Tavassoli は再発した 1 例を含む 8 例の tubular type の症例を再検討し、他の AME と比較して浸潤傾向が強い、核分裂像が多い、異型性が高いなどの所見はみられず、tubular type の特徴の一つとされる正常部乳管との境界の不明瞭さに由来する腫瘍の取り残しが、高頻度な再発と関連すると推測している²⁾。また 2 例の遠隔転移例を引用し、その両者が紡錘形の筋上皮細胞のみからなる腫瘍で、明らかに乳管上皮成分を混じる AME の遠隔転移の報告例はなく、spindle-cell malignant myoepithelioma と spindle-cell carcinoma との鑑別の重要性を強調している²⁾。そのためには S-100 蛋白や抗 smooth muscle actin 抗体による免疫染色、あるいは電顕的検討による pinocytotic vesicles の証明などが必要と述べている²⁾。しかしながら近年になって、遠隔転移をきたした AME の報告も 2 例^{7,8)} みられるようになり、Loose

写真 8 同一部位の Pap. 染色と α -smooth muscle actin による免疫染色。a で大型核を有する細胞集塊に b で示すとおり陽性所見が得られた (a; Pap. 染色, $\times 10$, b; 免疫染色, $\times 10$)

らは再発を繰り返した後に脳、肺に転移を示した 1 例を示し、AME の生物学的悪性度に関して考察している⁷⁾。その中で、腫瘍全体で核分裂像が 11—14/10 HPF 以上みられるもの、乳管上皮および筋上皮に細胞異型がみられるもの、また浸潤性増殖を示すものに悪性度が高いと述べている⁷⁾。本例には壊死、出血は認められず、核分裂像も 1/10 HPF 以下であり、腫瘍核出のため断端に腫瘍成分の露出が疑われたにもかかわらず、術後約 3 年を経過して再発を示していないことなどから、良性の経過をたどる可能性が示唆された。

穿刺吸引細胞診像についての報告は、われわれの検索した範囲では本邦報告例 3 例を含め 10 例に満たない。Tavassoli の亜分類で spindle cell type に相当する AME は本邦では報告されておらず、いずれの報告においても、異型に乏しい類円形核を有する N/C 比の高い乳管上皮細胞と、核小体が明瞭で核型不整を示す N/C 比の低い筋上皮細胞の両者の出現が確認されている。堀江らは乳腺症を疑って class 2 と判定し、細胞診のみでは AME の診断は困難と報告している³⁾。また宮嶋らも class 2 と判定し、間質の関与を重視し乳頭腫を疑っていた。そして細胞診のみでは AME の診断は困難で、癌と overdiagnosis しないことが重要と結論している⁴⁾。一方実原らの報告では、class 3b と判定され悪性が疑われたが、その細胞像を再検討し、筋上皮細胞の特徴的な出現様式、細胞形態により AME の推定および診断は可能と推測している⁵⁾。

北村ら⁹⁾は乳腺の筋上皮細胞には末梢乳管由来および大乳管由来の 2 種類がみられることを指摘してい

る。前者は、乳管上皮細胞集団の辺縁および内部にみられる裸核状細胞で、通常の fibroadenoma の際に観察されるものである。一方後者は、ライトグリーンに淡染あるいは濃染する明瞭な細胞質を有する細胞で、intraductal papilloma の際に末梢乳管由来の筋上皮細胞とともに出現する。本腫瘍にみられた筋上皮細胞は、fibroadenoma, mastopathy などの乳腺良性疾患によくみられるような、裸核状の末梢乳管由来細胞とは全く異なり、むしろ大乳管型の筋上皮細胞に類似すると思われる。しかしながら実原らも指摘するように、AME の筋上皮細胞は集塊をなして出現し、胞体が豊富で、軽度ながら核異型を示すことなどから intraductal papilloma と AME の鑑別は可能と考えられる。

本例では乳管上皮細胞および筋上皮細胞が別個の集塊を形成することもあるが、多くの場合両者が混在し、smooth muscle actin による免疫染色なしには両者のいずれか細胞学的に鑑別困難なものも混在していた (写真 8 a, b)。乳管上皮細胞と筋上皮細胞が混在する細胞集塊では、顕微鏡の焦点をずらすことによりその両者が観察可能で、この点は通常乳腺良性疾患にみられる筋上皮細胞と、その出現様式は類似している。ほとんど筋上皮細胞のみからなる細胞集塊は、本例では lobulated type を示す部分から採取された可能性も考えられる。また Valente ら¹⁰⁾が初めて指摘し、宮嶋、実原らの報告にもみられた^{4,5)}核内封入体は、本例においてはほとんど認められず、核内封入体の出現が本例に特異的な所見とは言い難いと考えられた。

組織学的に過形成性の筋上皮細胞が乳管上皮細胞を伴って出現する像は、fibroadenoma, ductal adenoma, mastopathy などの他の良性乳腺疾患の部分像としてみられることはあるが、AME の穿刺吸引細胞診像はそれらの乳腺疾患とは全く異なるものである。細胞診上の特徴としては次のものが挙げられる。

1. 細胞集塊が、大型の胞体を有する N/C 比の低い細胞と、小型類円形核を有する N/C 比の高い比較的小型の細胞の 2 種類から構成されている。
2. この 2 種類の細胞が別個の細胞集塊を形成する場合と、両者が混在する場合とがある。
3. 背景はきれいで細胞集塊にはつれは目立たない。
4. 大型細胞は異型性を示し、集塊状をなして出現する。異型性は癌とは断定できない程度のもの。
5. 小型細胞は乳管を模倣する管腔形成を一部に示す。
6. 乳頭腫に類似した間質を有

する細胞集塊を混じる。7. 核内封入体の出現は必ずしも認められない。細胞集塊が2種類の細胞から構成されており、集塊状をなす大型異型細胞を筋上皮細胞と認識することがAME診断の第一歩と考えられる。この特徴的な筋上皮細胞の出現様式を認識することで、パパニコロウ染色によるAMEの診断が可能となると思われる。

本例は第16回日本臨床細胞学会埼玉支部会(浦和)にて報告した。

Summary

Adenomyoepithelioma (AME) of the breast is an uncommon benign tumor presenting proliferation of both glandular epithelium and myoepithelium. We report a case of AME which was difficult to differentiate from breast cancer by cytological examination of fine needle aspiration biopsy. The patient, a 58 year-old female, complained of an irregularly-shaped palpable tumor, about 1.5 cm in diameter, located in the upper medial region of her left breast. Ultrasonography of the tumor suggested a diagnosis of breast cancer. The tumor was judged to be class III based on the cytological examination due to the finding of numerous clusters of abnormal cells and because the myoepithelial cells were inconspicuous. A histological diagnosis of AME was made after excisional biopsy. Myoepithelial cells of AME are distinct from those of other benign mammary tumors; the myoepithelial cells in our case demonstrated naked and small nuclei, scattered on and at the periphery of aggregates of epithelial cells. These cells had polygonal nuclei and abundant cytoplasm faintly stained by light green stain with prominent nucleoli; furthermore, they formed clusters of various sizes. It may be possible to make a definite diagnosis of AME based on recognition of these characteristic features of myoepithelial cells.

文 献

- 1) Hamperl, H. The myoepithelia (myoepithelial cells): Normal state, regressive changes, hyperplasia, tumors. *Curr. Top. Pathol.* 1970; 53: 161~220.
- 2) Tavassoli, F.A. Myoepithelial lesions of the breast. Myoepitheliosis, adenomyoepithelioma, and myoepithelial carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1991; 15: 554~568.
- 3) 堀江 靖, 猪川嗣朗, 堀 好恵, 永見光子, 杉原千恵子, 原 宏・ほか. 乳腺 Adenomyoepithelioma の1例: 穿刺吸引細胞診所見について. *岡山外科病理雑誌* 1994; 31: 3~8.
- 4) 宮嶋葉子, 伊藤 仁, 梅村しのぶ, 堤 寛, 長村義之. 乳腺 adenomyoepithelioma の1例. *日臨細胞誌* 1996; 35: 466~471.
- 5) 実原正明, 土屋真一, 北村隆司, 松山郁生, 千賀 修, 原佳津志・ほか. 乳腺 Adenomyoepithelioma の1例. *日臨細胞誌* 1996; 35: 472~478.
- 6) Young, R.H., Clement, P.B. Adenomyoepithelioma of the breast. A report of three cases and review of the literature. *Am. J. Clin. Pathol.* 1988; 89: 308~314.
- 7) Loose, J.H., Patchefsky, A.S., Hollander, I.J., Lavin, L.S., Cooper, H.S., Kats, S.M. Adenomyoepithelioma of the breast. A Spectrum of biologic behavior. *Am. J. Surg. Pathol.* 1992; 16: 868~876.
- 8) Trojani, M., Guiu, M., Trouette, H., de Mascarel, I., Cocquet, M. Malignant adenomyoepithelioma of the breast. An immunohistochemical, cytophotomeric, and ultrastructural study of the case with lung metastases. *Am. J. Clin. Pathol.* 1992; 98: 598~602.
- 9) 北村隆司, 光谷俊幸, 伊藤 仁, 清野重男, 土屋真一. 乳腺由来筋上皮細胞の細胞学的検討. *日臨細胞誌* 1995; 34: 603~607.
- 10) Valente, P.T., Stuckey, J.H. Fine-needle aspiration cytology of mammary adenomyoepithelioma. Report of a case with intranuclear cytoplasmic inclusions. *Diagn. Cytopathol.* 1994; 10: 165~168.