症 例

妊娠初期において、乳癌との鑑別困難であった 乳管腺腫の1例

広島大学医学部外科学第2講座¹⁾、同 病院病理部²⁾、同 病理学第2講座³⁾、
公立三次中央病院病理部⁴⁾

片岡 健¹⁾ 後藤 孝彦¹⁾ 春田 るみ¹⁾ 尾田 三世²⁾
小川 勝成²⁾ 有広 光司³⁾ 岩本 俊之⁴⁾

妊婦に乳腺腫瘍を認めた場合、特に妊娠初期は胎児への影響から確診が得られない限り手術も躊躇され、しばしばその診断・治療に苦慮する。最近われわれは妊娠初期に認めた乳腺腫瘍に対する細胞診で、乳癌と鑑別困難であったまれな乳管腺腫の1例を経験したので報告する。

症例は39歳女性（妊娠6週）、両側乳腺腫瘍を主訴として来院。右乳腺腫瘍は ϕ 2.5 cm大、境界明瞭で容易に線維腺腫と診断し得たが、左乳腺腫瘍は境界不明瞭な硬結として存在し、細胞診にて異型細胞を認めたため、胎児器官形成期後（妊娠14週）を待って摘出術を行った。細胞診上、細胞境界が明瞭で類円形核を有し、一部アポクリン化生を認めたが、核異型とクロマチン増量のみられ核小体の腫大と不規則な細胞配列パターンがみられた。また櫛状構造を示す細胞増殖が高度であることから異型乳管過形成あるいは乳管内癌を疑った。しかし摘出腫瘍は淡赤褐色顆粒状の腫瘍であり、病理組織学的には良性疾患である乳管腺腫と診断された。

Key words : Breast—Aspiration cytology—Ductal adenoma—Pregnancy—Case report

I. はじめに

妊娠・授乳期に乳腺腫瘍を認めた場合、しばしばそ

Ductal adenoma occurring in a first trimester pregnant woman difficult to differentiate from breast cancer : Report of a case

Tsuyoshi KATAOKA¹⁾, M.D., Takahiko GOTOH¹⁾, M.D., Rumi HARUTA¹⁾, M.D., Miyo ODA²⁾, C.T., Katsunari OGAWA³⁾, C.T., Koji ARIHIRO³⁾, M.D., Toshiyuki IWAMOTO⁴⁾, M.D.

¹⁾Second Department of Surgery, ²⁾Division of Pathology, ³⁾Second Department of Pathology, Hiroshima University School of Medicine

⁴⁾Department of Pathology, Miyoshi General Hospital

論文別刷請求先 ☎ 734-8551 広島市南区霞1の2の3 広島大学医学部附属病院第2外科 片岡 健

平成10年2月9日受付

平成10年6月26日受理

の診断に苦慮する。特に妊娠初期は胎児への影響から施行可能な検査も制限され、したがって画像診断は困難である。また確診が得られない限り、手術も躊躇される。最近われわれは妊娠初期に認めた乳腺腫瘍に対する術前診断で、乳癌との鑑別に苦慮したまれな乳管腺腫の1例を経験したので報告する。

II. 症 例

患 者：39歳、妊娠中（6週）

主 訴：両側乳腺腫瘍

家族歴/既往歴：特記すべきことなし

現病歴：1992年7月（35歳）検診にて両側乳腺腫瘍を指摘され、同年9月当科を受診。来院時、右外側部に弾性硬で辺縁明瞭な腫瘍を認め、また左上方部にも辺縁不明瞭な硬結がみられた。しかし、この時点で

Fig. 1 Echogram of the right breast tumor. A tumor sizing 1.9×3.0 cm in diameter with a septum showing irregular internal echo is noted. Both cytological and histological diagnosis demonstrated this tumor was a fibroadenoma

Fig. 2 A slightly low-echoic area with obscure margin and irregular internal echo is seen in the upper portion (ACE-portion) of the left breast

Photo. 1 ABC of the left breast tumor exhibits mild atypical ductal epithelium and partial apocrine metaplasia, corresponding to part of the features of so-called mastopathy (Giemsa staining, ×10)

の穿刺吸引細胞診（以下ABC）では両側ともに良性と診断した。その後、一年ごと経過観察していたが、1997年1月（妊娠6週）、右乳腺腫瘍には著変がみられなかったが、左腫瘍の増大と疼痛がみられ再来了。この時のABCにて左乳腺腫瘍より異型細胞を認め、乳癌を否定できないと考え、胎児器官形成期が過ぎた同年2月、手術目的にて当科入院した。

入院時所見（妊娠14週）：右腫瘍は乳腺外側（DC）に存在し、弾性硬で辺縁整 ϕ 2.5 cm 大の腫瘍で、左は乳頭上方（ACE）に辺縁不明瞭、わずかに圧痛を有する ϕ 4.0 cm 大の硬結がみられた。マンモグラフィでは dense breast のためか左右とも腫瘍を描出できず、また石灰化巣も認めなかった。乳腺エコーでは右

は 1.9×3.0 cm で隔壁を有し、やや内部エコー不均一な腫瘍がみられた（Fig. 1）。左乳腺では硬結部直下に不明瞭ながら内部不均一の低エコー領域を認めた（Fig. 2）。なお測定した腫瘍マーカーは NCC-ST 439 3.6 U/ml, CA 15-3 14 U/ml, TPA 24 U/l とすべて正常値であった。

細胞所見：左乳腺腫瘍のABCでは軽度の異型乳管上皮細胞と一部アポクリン化生と acinar cells の増量を認める。アポクリン化生が増生した部分ではいわゆる乳腺症の所見（Photo. 1）と考えられるが、一部には細胞成分が豊富かつ乳頭状で cribriform pattern を示す部分が存在する（Photo. 2）。これらの部分では細胞境界は比較的明瞭であるが、類円形核を有し、軽度のクロマチン増量と時に複数の核小体がみられる（Photo. 3）。また大小不同を認めることから duct carcinoma *in situ* (DCIS) の可能性が最も高いと判定したが、細胞集塊にはいわゆる two cell pattern がみられ、背景に双極裸核細胞が存在すること、また個々の細胞に軽度の間隙がある点から atypical ductal hyperplasia (ADH) の可能性も考えられた。なお右乳腺腫瘍はABCにて線維腺腫と診断した。

病理所見：十分のインフォームド・コンセントの後に、産婦人科医・麻酔科医の協力のもと硬膜外麻酔下に右腫瘍摘出および左部分乳切を行った。右は白色充実性で境界明瞭な 2.1×1.2 cm とその前方に ϕ 0.4 cm 大の淡黄色明瞭な腫瘍が存在し、病理組織学的に一部ADHを伴った線維腺腫と診断された。

一方、左乳腺腫瘍は境界不明瞭ながら最大径 2.5 cm 大の淡赤褐色顆粒状腫瘍で、迅速病理診断はまず duct-papillomatosis が考えられるが DCIS も否定で

Photo. 2 Lots of cell clusters growing in a papillary manner are also observed in other visual fields under microscope. The borders of individual cells were relatively clear, but those cells showed nuclear atypia and an increased amount of chromatin. Cribriform patterns are partially present in some areas (Giemsa staining, $\times 40$)

Photo. 4 The left breast tumor was a pale reddish brown granular mass. The low magnification images show the enlarged duct, and the lumen filled with almost circular or partially irregular epithelial cells (H-E staining, $\times 10$).

きないとの回答であった。しかし最終病理組織では拡張した乳管と、小型・類円形～不整形で増生した上皮細胞が管腔を充填してみられ、その一部には核分裂像を伴った異型細胞がみられるものの、いずれの上皮細胞も二相性が保たれ、ductal adenomaと診断された(Photo. 4, 5)。

術後経過：患者は1997年8月無事に女兒を出産し、術後約1年を経過した1998年2月現在、母子ともに健康で何らトラブルも認めていない。

Photo. 3 Clear nucleoli are present in individual cells, and some cells have more than one nucleolus. ADH or DCIS is suspected from these findings (Papanicolaou staining, $\times 40$).

Photo. 5 All epithelial cells remain biphasic while some atypical cells show nuclear division. This case was diagnosed as ductal adenoma on the basis of these findings (H-E staining, $\times 20$).

III. 考 察

今回われわれが経験した乳管腺腫 (ductal adenoma) は、1984年にAzzopardiら¹⁾が最初に提唱した新しい疾患概念であり、わが国の乳腺腫瘍の組織分類(乳癌取り扱い規約、第12版)にはまだ加えられていない。したがってわが国での発生頻度は明らかではないが、比較的にまれと考えられている^{1~4)}。欧米では従来より乳管腺腫は乳管内乳頭腫のうち、特に硬化性変化の強い一重型と考えられていた^{1,2)}。しかし現在では乳頭部腺腫 (adenoma of the nipple)、管状腺腫 (tubular adenoma) について第3の腺腫と考えられている^{3,4)}。特に臨床的に乳癌との鑑別が困難な症例

Table 1 Diagnostic capacity of aspiration biopsy cytology (ABC) against breast diseases during pregnancy and period of lactation

(Jan. 1985—Dec. 1997, 2nd Dept. of Surg., Hiroshima Univ.)

Disease	No. of patients	No. of operated patients	No. of correct diagnoses ^{*)} (%)
Breast cancer	6	6	5 (83.3)
Mastopathy	26	2	1 (50)
Galactocoele	13	2	2 (100)
Fibroadenoma	11	4	3 (75)
Adenoma	3	3	1 (33.3)
Total No.	59 ^{**)}	17	12 (70.6)

*) Histological diagnosis and cytological diagnosis were in agreement

**) Patients presentin with breast tumor or induration

が多く、病理組織学的にもその偽浸潤像と核異型により、しばしば overdiagnosis されやすい²⁾。

一方、妊娠期または授乳期の乳腺腫瘍に対しては、その診断および手術決定する上で時に苦慮することがある^{5,6)}。われわれが過去 12 年間に ABC を行った妊娠・授乳期乳腺腫瘍は合計 59 例であり、このうち 17 例（妊娠期 5 例、授乳期 12 例）に手術を行っている（Table 1）。59 例のうち乳腺症が 26 例と最も多く、以下乳瘤（galactocoele）13 例、線維腺腫 11 例、乳癌 6 例、腺腫 3 例の順であった。乳癌 6 例は 1 例を除いてその診断は比較的容易であったが、良性疾患に対する ABC 正診率は低く、手術を行った 11 症例中 ABC にて正しく診断されたのは 7 例、63.6% であった。特に腺腫 3 例は lactating adenoma 2 例と本症例であるが、33.3% の正診率にすぎなかった。したがって妊娠・授乳期乳腺疾患に対しての ABC 診断も overdiagnosis されやすいといえる⁶⁾。特に妊娠初期には胎児への影響を考えると X 線を用いた画像診断は施行し難く、またエコーにても発達した乳腺組織内に形成されたそれらの腫瘍を鮮やかに描出することは往々にして困難であり、診断に際してはより慎重にならざるを得ない⁵⁾。

本症例のごとく、妊娠初期に摘出し病理診断された乳管腺腫例は、われわれが検索し得た限り他に報告がなく、非常にまれな 1 例と思われる。本症例においてわれわれが ABC 判定にて overdiagnosis した最大の要因は、一般に乳管腺腫が乳頭状増生の強い異型を伴った細胞像を呈すること^{7,8)}、また妊娠により細胞集塊への脂肪滴混入や個々の細胞に大小不同や核小体の出現など異型がみられたため^{5,6)}と思われる。これら異型細胞の出現は妊娠による短期間のホルモン環境の変化によって、さらに個々の細胞像がより活発的で増

殖性の修飾を受けたためと考えられる。しかし本症例においては臨床経過が比較的長かったこと、また画像診断上も典型的な悪性像を呈していないことなどから、今一度慎重に検討すれば、少なくとも乳癌を危惧する必要はなかったと、深く反省させられる貴重な症例であった。

以上、妊娠初期に加療した非常にまれな乳管腺腫の 1 例を報告した。本症例は妊娠初期という特殊なホルモン環境にあったこと、またもともと乳癌との鑑別が困難とされる乳管腺腫であったことから、その診断と治療方針において非常に難渋させられた症例であった。一般に妊娠中（および授乳中）に認められた乳腺腫瘍に対する確定診断は困難なことも多く、母体および胎児のことを考えれば、より慎重な態度と他科との協力による適切な対応が必要であることはいうまでもない。

Abstract

Background : Breast tumors in pregnant women must be definitively diagnosed before surgery is performed because of the risk to the fetus. Recently, we experienced a rare case of ductal adenoma in a first trimester pregnancy which was difficult to differentiate from breast cancer.

Case : The patient was a 39-year-old woman (6th week of pregnancy). She presented to our hospital with a chief complaint of bilateral breast tumors. The right breast tumor was 2.5 cm in diameter and had a well-defined margin, leading to a cytological diagnosis of fibroadenoma. The left breast tumor was an ill-defined induration. Since fine needle aspiration cytology revealed atypical cells, the patient underwent wide excision of the left tumor at the 14th week of pregnancy (after the period of fetal organ formation).

Cytological findings were a well-circumscribed border, oval nucleus, and apocrine metaplasia. However, nuclear atypia with an increased amount of chromatin and an enlarged nucleolus, and an irregular cell arrangement pattern were also seen. Atypical ductal hyperplasia or duct carcinoma *in situ* was suspected due to marked cellular proliferation with a cribriform appearance. The left resected tumor was thin and reddish brown, leading to a histopathological diagnosis of benign ductal adenoma.

Conclusion : We reported a rare case diagnosed as having a ductal adenoma of the breast in a first trimester pregnancy. Since the preoperative diagnosis is difficult in pregnant women with the breast lumps, it is necessary to have more careful follow-up including several cytological examinations.

文 献

- 1) Azzopardi, J.G., Salm, R. Ductal adenoma of the breast: A lesion which can mimic carcinoma. J. Pathol. 1984; 144: 15~23.
- 2) 黒住昌史. 乳腺腫瘍の組織型と概念の解説. 1. Ductal Adenoma. 乳癌の臨床 1997; 12: 595~599.
- 3) Rosen, P.P., Oberman, H.O. Ductal adenoma. Tumor of Mammary Gland. In Atlas of Tumor Pathology, III. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1993; 69~71.
- 4) Lammie, G.A., Millis, R.R. Ductal adenoma of the breast—A review of fifteen cases. Hum. Pathol. 1989; 20: 973~980.
- 5) Grenko, R.T., Lee, K.P., Lee, K.R. Fine needle aspiration cytology of lactating adenoma of the breast. A comparative light microscopic and morphometric study. Acta Cytol. 1990; 34: 21~26.
- 6) Bottles, K., Taylor, R.N. Diagnosis of breast masses in pregnant and lactating women by aspiration cytology. Obstet. Gynecol. 1985; 66 (Suppl): 76~78.
- 7) Mesonero, C.E., Tabbara, S. Fine-needle aspiration cytology of ductal adenoma: report of a case associated with a mucocele-like lesion. Diagn. Cytopathol. 1995; 13: 252~256.
- 8) Jensen, M.L., Johansen, P., Noer, H., Sorensen, I.M. Ductal adenoma of the breast: the cytological features of six cases. Diagn. Cytopathol. 1994; 10: 143~145.