特 集

陽性（悪性）にとられやすい乳腺の良性疾患

——腺腫——

東海大学医学部附属病院病理診断科¹⁾，同 総合診療学系病理診断学²⁾伊藤 仁¹⁾ 宮嶋 葉子¹⁾ 梅村しのぶ²⁾ 安田 政実²⁾長村 義之²⁾

目的：乳腺に発生する腺腫についての細胞学的検討を行った。

方法：組織学的に典型例と考えられた乳頭部腺腫3例，管状腺腫2例，乳管腺腫3例を対象とし，その穿刺細胞診標本を用いて細胞学的特徴について検討した。

結果：腺腫は結合性が強く散在性細胞はほとんど認められなかった。乳頭部腺腫では，硬化性腺症でみられる楔状細胞集塊や上皮過形成に類似した間質を伴わない乳頭状細胞集塊などが認められた。前者には筋上皮細胞が観察されたが，後者では筋上皮細胞が明らかでなく，乳頭腺管癌との鑑別が困難であった。管状腺腫は線維腺腫の細胞像に類似していたが，背景にみられる裸核細胞は少なかった。また，上皮細胞として，乳管由来と考えられる比較的N/C比の高い細胞集塊と末梢の小葉内細乳管上皮細胞に類似した細胞集塊が認められた。後者の細胞は豊富な細胞質を有し，N/C比は低く，柔らかい微細クロマチンが特徴であり，ときに微小な管腔内に分泌物が認められた。乳管腺腫は，基本的には間質を伴う細胞集塊で出現する乳管内乳頭腫の細胞像を呈していた。乳頭腫に比べ管腔構造が目立ち，しばしば管腔内部に分泌物が充満していた。また，きわめて高度の核異型を伴うアポクリン化生細胞がみられる症例があった。

結論：細胞診における腺腫の推定診断は困難であるが，結合性，発生部位，細胞の出現パターン，組織像の多様性を認識することにより，誤陽性を防ぐことが可能と考えられた。

Key words : Breast —— Adenoma of the nipple —— Tubular adenoma —— Ductal adenoma —— Cytology

I. はじめに

Benign mammary lesions should not be misdiagnosed as carcinoma

Hitoshi ITOH¹⁾, C.T., C.M.I.A.C., Youko MIYAJIMA¹⁾, C.T., I.A.C., Shinobu UMEMURA²⁾, M.D., Masanori YASUDA²⁾, M.D., Yoshiyuki OSAMURA²⁾, M.D., F.I.A.C.

¹⁾Division of Diagnostic Pathology, Tokai University Hospital

²⁾Department of Pathology, Tokai University School of Medicine

論文別刷請求先 〒259-1193 神奈川県伊勢原市望星台 東海大学医学部附属病院病理診断科 伊藤 仁

平成14年8月20日受付

平成14年12月21日受理

乳腺腺腫には，乳頭部腺腫，管状腺腫，授乳性腺腫，乳管腺腫などが知られている。いずれの腺腫もその発生頻度は低く，細胞診でこれらの症例を経験する機会はさらに少ない。本邦において，これら腺腫の細胞像に関する詳細な報告は少なく，鏡検する側も病変に関する認識が希薄であり，誤陽性にとられやすい乳腺の良性疾患の一つであるといえる。そこで今回われわれは，乳頭部腺腫，管状腺腫，乳管腺腫について，組織学的および細胞学的検討を行ったので報告する。

II. 材料および方法

組織学的に典型例と考えられた乳頭部腺腫 3 例，管状腺腫 2 例，乳管腺腫 3 例を対象とし，その穿刺細胞診標本を用いて細胞学的特徴について検討した。

III. 結 果

1. 乳頭部腺腫 adenoma of the nipple

組織所見：腫瘍は乳頭内または乳輪直下乳管内に存在し，乳頭状ないしは充実性増殖を示していた (Photo. 1)。また，間質に硬化性腺症類似の腺管増殖を示し (Photo. 2a)，増殖腺管内や既存の腺管内に乳頭腫や上皮過形成を伴っていた (Photo. 2b)。

細胞所見：硬化性腺症でみられる楔状細胞集塊 (Photo. 2c) や上皮過形成に類似した間質を伴わない乳頭状細胞集塊 (Photo. 2d) などが認められた。前

Photo. 1 Adenoma of the nipple

At lower power of view, the tumor mass is located in the nipple with a relatively well-defined margin. The tumor shows papillary or solid proliferating pattern (HE stain, $\times 10$).

Photo. 2 Adenoma of the nipple

Adenoma of the nipple overlaps the histological appearances of papilloma, sclerosing adenosis (a) (HE stain, $\times 20$) and duct papillomatosis (b) (HE stain, $\times 40$). Wedge-shaped clusters (c) and papillary clusters without a vascular core (d) are observed (Pap. stain, $\times 40$). In the wedge-shaped cluster, myoepithelial cells are present, but not in the papillary cluster.

Photo. 3 Tubular adenoma

Tubular adenoma has a clearly circumscribed fibrous border. The tumor shows epithelial proliferations with ductal or ductular structures (HE stain, $\times 10$).

Photo. 4 Tubular adenoma

Tumor cells are uniform without atypia. There are myoepithelial cells surrounding luminal cells (HE stain, $\times 40$).

Photo. 5 Tubular adenoma

Epithelial clusters of both ducts (↑) and ductules (↑↑) are aspirated (Pap. stain, $\times 40$).

Photo. 6 Tubular adenoma

Epithelial cells forming ductules have abundant cytoplasm and nuclei with extremely fine granular chromatin compared to ductal cells (Pap. stain, $\times 100$).

者には筋上皮細胞が観察されたが、後者では筋上皮細胞が明らかでなく、乳頭腺管癌との鑑別がきわめて困難であった。細胞の結合性は保たれており、散在性の上皮細胞はほとんど認められなかった。

2. 管状腺腫 tubular adenoma

組織所見：腫瘍は周囲の乳腺組織と線維性組織で明瞭に境界されて、実質は増殖した上皮細胞が密な小腺管状～腺房状構造を示し、間質はきわめて少なかった (Photo. 3)。腫瘍細胞は均一で異型性に乏しく、その周囲には筋上皮細胞が認められた (Photo. 4)。

細胞所見：線維腺腫の細胞像に類似していたが、背景にみられる裸核細胞は少なかった。また、上皮細胞は乳管由来と考えられる比較的 N/C 比の高い細胞集塊と末梢の小葉内細乳管上皮細胞に類似した細胞集塊

が認められた (Photo. 5)。後者の細胞は豊富な細胞質を有し、N/C 比は低く、柔らかい微細クロマチンが特徴であり、ときに微小な管腔内に分泌物が認められた (Photo. 6)。また、しばしば管腔側の細胞質内に intracytoplasmic lumen (ICL) 様の構造物が観察された (Photo. 7)。二相性は比較的明瞭であり、細胞集塊内およびその周囲に裸核状筋上皮細胞が混在していた。散在性の上皮細胞は認められなかった。

3. 乳管腺腫 ductal adenoma

組織所見：腫瘍は線維性被膜に包まれた結節性の充実性病巣を形成し、大小の腺管が増殖していた (Photo. 8)。腫瘍の一部では、間質が硝子化を起こし、瘢痕組織様の像を呈していた。しばしばアポクリ

Photo. 7 Tubular adenoma
An intracytoplasmic lumen (ICL)-like structure is often observed in cytoplasm (Pap. stain, $\times 100$).

Photo. 8 Ductal adenoma
Ductal adenoma has a circumscribed fibrous border and shows solid proliferation with a tubular structure (HE stain, $\times 10$).

Photo. 9 Ductal adenoma
In several cases, apocrine metaplasia with severe nuclear atypia is observed (HE stain, $\times 40$).

Photo. 10 Ductal adenoma
Tumor shows myoepithelial proliferation in some cases (HE stain, $\times 20$).

Photo. 11 Ductal adenoma
Cytological features of ductal adenoma are similar to those of intraductal papilloma present as epithelial clusters with stroma (Pap. stain, $\times 20$).

ン化生がみられ、高度の核異型を伴う症例があった (Photo. 9)。ときに、筋上皮様細胞のみが増生している部分も観察された (Photo. 10)。

細胞所見：基本的には、間質を伴う細胞集塊で出現する乳管内乳頭腫の細胞像を呈していた (Photo. 11)。乳頭腫に比べ管腔構造が目立ち (Photo. 12)、しばしば管腔内部に分泌物が充満していた (Photo. 13)。また、アポクリン化生細胞がみられ、きわめて高度の核異型を伴う症例があった (Photo. 14)。アポクリン化生細胞は散在性にも認められたが、それ以外の上皮細胞の結合性は良く、散在性腺細胞はみられなかった。

Photo. 12 Ductal adenoma
Compared to intraductal papillomas, ductal adenomas show conspicuous tubular structures (Pap. stain, $\times 20$).

Photo. 13 Ductal adenoma
Ducts in ductal adenoma often contain abundant secretory products (Pap. stain, $\times 40$).

Photo. 14 Ductal adenoma
Apocrine metaplasia with severe nuclear atypia (Pap. stain, $\times 100$).

IV. 考 察

日本乳癌学会の乳癌取り扱い規約¹⁾において、良性上皮性腫瘍は乳管内乳頭腫、乳頭部腺腫、腺腫の3型に分類されている。腺腫はさらに管状腺腫、授乳性腺腫に亜分類される。乳頭部腺腫 adenoma of the nipple は、1955年 Jones²⁾ が florid papillomatosis of the nipple として紹介して以来、erosive adenosis (adenomatosis) of the nipple, nipple duct adenoma, papillary adenoma, florid papillomatosis of the nipple, subareolar duct papillomatosis など種々の名称で呼ばれている良性腫瘍である³⁾。取り扱い規約では、乳管内または乳輪直下乳管内に生じる乳頭状ないしは充実性の腺腫と定義されている。本病変は組織学的に腺症、乳頭

腫、上皮過形成などからなる複合病変で、硬化性腺症類似の腺管増殖を示し、増殖腺管内や既存の腺管内に乳頭腫や上皮過形成を伴う。今回の検討においても、硬化性腺症にみられる楔状細胞集塊や間質を伴わない乳頭状細胞集塊などが認められた。特に後者は二相性も不明瞭で、細胞形態のみでは乳頭腺管癌との鑑別が困難であった。また、自験例では散在傾向は認められなかったが、散在性の上皮細胞がみられるとする報告も多く⁴⁻⁶⁾、そのような症例では、さらに癌との鑑別が困難になると考えられる。しかし、病変の存在部位および乳頭部腺腫が前述のような多彩な組織像を示すことを念頭において細胞像を観察することにより、多くの場合、誤陽性を避けることが可能と考えられる。また、きわめてまれではあるが、乳頭部腺腫に癌を合併した報告もあり⁷⁾、最終的には組織診により確認することが肝要である。一方、乳頭部腺腫では、腫瘍が乳頭表面に伸展すると、臨床的にパジェット病との鑑別が必要となる。高度の核異型を有する大型のパジェット細胞は、細胞学的に乳頭部腺腫と容易に鑑別可能であり、細胞診の有用性は高いと考えられる。

管状腺腫は1968年に Persaud ら⁸⁾ が独立した疾患概念として報告し、1976年に Hertel ら⁹⁾ によりその形態学的特徴が詳述された。管状腺腫は非常にまれな腫瘍であり、球状の境界明瞭な腫瘍で、若年成人に発生することが多いとされる。組織学的には、間質成分に乏しく、腺房状構造や管状構造を示す乳管上皮の増殖よりなる。細胞診において、管状腺腫と鑑別を要する癌として、腺管状集塊で出現する乳頭腺管癌、硬癌、管状癌などがあげられる。今回の検討では、管状

腺腫は比較的明瞭な二相性を示し、癌との鑑別は容易であった。また、管状腺腫の中には、乳管由来を示唆する比較的N/C比の高い細胞集塊と末梢の小葉内細乳管上皮細胞に類似する細胞集塊が認められる症例があった。この末梢由来を示唆する細胞は豊富な細胞質を有し、N/C比は低く、柔らかい微細クロマチンを有していた。乳管由来の乳頭腺管癌、硬癌および管状癌では、末梢由来の特徴は示さないため鑑別点として重要であると考えられた。特に細胞異型にきわめて乏しい管状癌との鑑別には有用な所見と考えられる。また、末梢由来細胞は腺房状に配列し、細胞質内にはICL様の構造物が観察されるため、小葉癌との鑑別に留意が必要である。

乳管腺腫は1984年にAzzopardiとSalm¹⁰⁾により提唱された疾患概念で、欧米では乳頭部腺腫、管状腺腫とともに乳腺に発生する“第3の腺腫”と考えられている。乳管腺腫は、硬化性変化を伴う乳管内乳頭腫(硬化性乳管内乳頭腫 sclerotic intraductal papilloma)の中で、腺腫様の所見が強いもので、組織学的には管状の腺管増殖と線維成分の増生からなる。しばしば強い硬化像を伴い、瘢痕組織様の像を呈する。また、アポクリン化生を伴うことが多く、ときにその化生細胞は高度の異型を示すとされる。乳管腺腫は乳管内乳頭腫との異同が問題となっており、本邦の乳癌取り扱い規約にはまだ加えられていない。しかし、近年、いくつかの総説で紹介されるようになり¹¹⁾、実際の病理診断の現場においてもこの名称が使用されるようになってきている。乳管腺腫は臨床的に癌との鑑別が問題となる場合が多く、組織学的にも偽浸潤像や核異型からover diagnosisされやすい病変とされている¹¹⁾。細胞診では管腔構造が目立ち、ときに管腔内に分泌物の貯留を認めたが、基本的には間質を伴う細胞集塊として出現する乳管内乳頭腫の像を呈し、乳管内乳頭腫との鑑別は困難と考えられた。現実的には多くの管腔構造や高度の核異型を示すアポクリン化生細胞から、悪性と判定しないことが重要である。今回の検討では、ほとんどが乳管内乳頭腫の細胞像を呈していたが、線維成分が多く強い硬化像を示す部分あるいは偽浸潤を示す部分など、採取される場所によって異なる細胞像を示すと考えられる。

今回の検討において、腺腫と癌の鑑別点として重要な共通所見は、腺腫では細胞の結合性が強く、散在性上皮細胞がほとんど認められないことであった。しかしながら、前述のごとく乳頭部腺腫では散在性細胞が

認められるという報告が多く、診断の際には十分留意が必要である。腺腫の細胞像の詳細については今後症例を集積し検討する必要があると考えられる。

発生頻度が低いこともあり、細胞診における腺腫の推定診断は困難と考えられるが、発生部位、細胞の出現パターン、組織像の多様性を認識することにより、誤陽性を防ぐことが可能と考える。

Abstract

Objective : We studied the cytology of mammary adenomas.

Study Design : We studied fine-needle aspiration cytology specimens of 3 adenomas of the nipple, 2 tubular adenomas, and 3 ductal adenomas of the breast.

Results : A common feature of adenoma was stronger adhesiveness of cells ; a single cell was rarely seen. In adenoma of the nipple, wedge-shaped clusters and/or papillary clusters without a vascular core were present. In wedge-shaped clusters, myoepithelial cells were present, but not in papillary clusters. Cytologically, the distinction from carcinomas was difficult, especially in papillary clusters. Cytological findings of tubular adenoma resembled those of fibroadenoma. Naked nuclei of stromal cells in background were fewer in number than fibroadenoma. Epithelial clusters of both ducts and ductules were aspirated. Epithelial clusters consisting of ductules had abundant cytoplasm and nuclei with extremely fine granular chromatin in the comparison with the former. Secretion was often observed in the center of acini. Myoepithelial cells were present with sheets of ductal cells and bipolar naked nuclei. Cytological features of ductal adenoma were similar to those of intraductal papilloma present as epithelial clusters with stroma. Compared to intraductal papilloma, ductal adenoma showed conspicuous tubular structures and often contained abundant secretion. In some cases, apocrine metaplasia with severe nuclear atypia was also seen.

Conclusion : Although diagnosis of adenoma of the breast is difficult, overdiagnosis can be averted by attention to cell adhesion, tumor location, cellular composition, and a variety of histological appearances.

文 献

- 1) 日本乳癌学会編. 臨床・病理, 乳癌取り扱い規約, 第14版. 東京: 金原出版, 2000.
- 2) Jones, D.C. Florid papillomatosis of the nipple duct. *Cancer* 1955 ; 8 : 315~319.
- 3) 市原 周, 竹内 透, 佐藤康幸, 大岩幹直, 青山英昭. 乳腺疾患Ⅰ—おさえておきたい組織像とその鑑別診断—

乳頭部腺腫. 病理と臨床 2001 ; 19 : 377~380.

- 4) Stormby, N., Bonderson, L. Adenoma of the nipple. An unusual diagnosis in aspiration cytology. *Acta Cytol* 1984 ; 28 : 729~732.
 - 5) Mazzara, P.F., Flint, A., Naylor, B. Adenoma of the nipple. Cytopathologic features. *Acta Cytol* 1989 ; 33 (2) : 188~190.
 - 6) 石原明德, 小山英之, 上森 昭, 木村多美子. 乳腺乳頭部腺腫の 1 例—穿刺吸引細胞像について—. *日臨細胞誌* 1990 ; 29 : 434~438.
 - 7) Rosen, P.P., Caicco, J.A. Florid papillomatosis of the nipple. A study of 51 patient including nine with mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1986 ; 10 : 87~101.
 - 8) Persaud, V., Talerma, A., Jordan, R. Pure adenoma of the breast. *Arch Pathol* 1968 ; 86 : 481~483.
 - 9) Hertel, B.F., Zaloudek, C., Kempson, R.L. Breast adenomas. *Cancer* 1976 ; 37 : 2891~2905.
 - 10) Azzopardi, J.G., Salm, R. Ductal adenoma of the breast : A lesion which can mimic carcinoma. *J Pathol* 1984 ; 144 : 15~23.
 - 11) 黒住昌史. 乳腺疾患 I —おさえておきたい組織像とその鑑別診断—Ductal adenoma. *病理と臨床* 2001 ; 19 : 381~384.
-