原 著

無腫瘍性乳頭異常分泌症に対する分泌液中 CEA 測定 of 臨床的意義

鳥取市立病院外科

椎 木 滋 雄 中 川 和 彦 佐々木 寛
山 下 裕 湯 村 正 仁 小 谷 穰 治

分泌液中 CEA 測定の臨床的意義を明らかにする目的で、無腫瘍性乳頭異常分泌75病変を対象に検討し、以下の結果を得た。

1) 分泌液中 CEA がカットオフ値 (400ng/ml) 以上であったものは全病変の48%と高率であった。2) CEA がカットオフ値以上で乳管区域切除を施行した単一乳管分泌20病変の組織診断は、非浸潤癌 1, 境界病変 2, 乳管内乳頭腫 2, 慢性炎症 2, 乳腺症13であった。3) 潜血反応 (-) であったものは全て乳腺症であり、乳管造影で著変のみられなかったものも全て乳腺症であった。なお、癌での潜血反応は (+) であった。

分泌液中 CEA は良性病変でもカットオフ値以上となることがあり、生検の適応決定には潜血反応、乳管造影の所見をあわせて考える必要がある。CEA がカットオフ値以上であった場合、潜血反応 (+) 以上、あるいは乳管像に異常のみられるもので乳管区域切除の適応とするのが妥当と思われる。

索引用語: 乳頭異常分泌, CEA

はじめに

乳頭異常分泌は、無腫瘍性乳癌を発見する手掛かりとなることがあるので、その取扱いには慎重な態度が要求される。

近年、無腫瘍性乳頭異常分泌症からの微小乳癌発見に分泌液中 CEA 測定が有用であると報告され¹⁾²⁾、さらに最近では、乳頭分泌液中 CEA 測定用簡易キット³⁾ (マンモテック®) が市販されるようになった。しかし、同キットを実地臨床で使用してみると分泌液中 CEA 値がカットオフ値以上を示す症例をしばしば経験し、CEA 値が高いことを根拠に生検を行ったところ良性疾患とくに乳腺症の組織診断が多くみられた。

今回われわれは、効率よい生検を行うために無腫瘍性乳頭異常分泌症に対する分泌液中 CEA 測定の意義について検討し、若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

1991年12月より1992年8月までに当科で経験した無腫瘍性乳頭異常分泌症46例、75病変を対象とした。対象病変については、試験紙による潜血反応、分泌液細胞診、分泌液中 CEA 測定を行った。対象のうち単一乳

管分泌で、CEA 値がカットオフ値 (400ng/ml)³⁾ 以上であった15例、20病変には乳管区域切除 (microdochectomy)⁴⁾⁵⁾ を施行し、ホルマリン固定後多数切片による病理組織学的検索を行った。また一部の切除組織 (13病変) については抗ヒト CEA モノクローナル抗体 M006 (CM010) を用いた酵素抗体法による免疫組織学的検索を行った。

結 果

1. 対象症例の内訳

対象症例46例、75病変中両側性分泌であったものは29例、58病変で片側性分泌であったものは17例、17病変であった。分泌の性状では多数乳管分泌が44病変、単一乳管分泌が31病変認められた。潜血反応の結果は、(-) のものが34病変、(±) のものが31病変、(+) 以上のものが10病変認められた。また、片側性分泌のものでは17病変中12病変が単一乳管分泌であり、両側性分泌では両側とも単一乳管分泌であったものが7例 (14病変)、両側とも多数乳管分泌であったものが17例 (34病変) みられた (表 1)。

2. 年齢分布

対象症例の年齢分布は20歳代から60歳代であった。うち40歳代が26例、56.5%と過半数をしめ、ついで50

表 1 対象症例

両側性分泌	29 例
片側性分泌	17 例
多数乳管分泌	44 病変
単一乳管分泌	31 病変
潜血反応	
(-)	34 病変
(±)	31 病変
(+)以上	10 病変

図 1 年齢分布

歳代の 9 例, 19.6%, 30歳代の 7 例, 15.2%の順であった (図 1)。

3. 分泌性状と潜血反応

単一乳管分泌では潜血反応 (-) が 31 病変中 10 病変, 32.3%, (±) が 16 病変, 51.6%, (+) 以上が 5 病変で, 計 21 病変, 67.7% は (±) 以上であった。また多数乳管分泌では潜血反応 (-) が 44 病変中 24 病変, 54.5%, (±) が 15 病変, 34.1%, (+) 以上が 5 病変で, 計 20 病変, 45.5% は (±) 以上であった (表 2)。

4. 分泌性状と分泌液中 CEA 値

CEA 値がカットオフ値 (400ng/ml) 以上であったものは, 多数乳管分泌では 16 病変 (多数乳管分泌 44 病変中 36.4%), 単一乳管分泌では 20 病変 (単一乳管分泌 31 病変中 64.5%) の計 36 病変みられ, 対象病変 75 病変中 48% を占めた。潜血反応と CEA 値との関係をみると, 潜血反応が (-) でカットオフ値以上のものは 11 病変 (単一乳管分泌は 4 病変), (±) では 16 病変 (単一乳管分泌は 11 病変), (+) では 9 病変 (単一乳管分泌は 5 病変) であった (図 2)。CEA 値がカットオフ値以上であったもののうち多数乳管分泌は経過観察とし, 単一

表 2 分泌性状と潜血反応

	潜血反応		
	(-)	(±)	(+)以上
単一乳管	10	16	5
多数乳管	24	15	5

性 状	CEA < 200	200 ≤ CEA < 400	400 ≤ CEA < 1000	1000 ≤ CEA
多数乳管	●●●●● ●●●●●	●●●●● ●●●●● ●●●●●	●●●●● ●●●●● ●●●●●	●●●
単一乳管	●●●●●	●●●●●	●●●●● ●●●●●	●●●●●
潜血反応				
(-)	○●●●● ●●●●●	○●●●● ●●●●●	○●●●●	●●●
(±)	○●●●● ●●●●●	○●●●● ●●●●●	○●●●● ○●●●●	○●●●●
(+)以上	●		○●●●● ●●●●●	○●

(○は単一乳管分泌)

図 2 分泌性状と分泌液中 CEA 値

表 3 乳管区域切除施行例

No.	年齢	部位	潜血反応	細胞診	CEA値 (ng/ml)	乳管造影所見	病理診断
1.	47	右	(±)	Ⅱb	400~1000	陰影欠損	非浸潤癌
		左	(-)	I	400~1000	著変なし	乳腺症
2.	37	左	(±)	Ⅱ	1000	著変なし	乳腺症
3.	41	左	(+)	Ⅱa	1000	乳管の拡張	境界病変
4.	52	左	(±)	I	1000	著変なし	乳腺症
5.	42	右	(±)	Ⅱ	400~1000	乳管の拡張	乳腺症
		左	(±)	Ⅱ	1000	著変なし	乳腺症
6.	41	左	(±)	Ⅱ	1000	著変なし	乳腺症
7.	54	右	(+)	Ⅱa	1000 ≤	乳管の拡張	乳管内乳頭腫
8.	44	右	(±)	I	400~1000	乳管の拡張	慢性炎症
		左	(+)	Ⅱ	400~1000	乳管の拡張	慢性炎症
9.	38	右	(±)	Ⅱ	1000	著変なし	乳腺症
10.	35	右	(±)	Ⅱ	400	陰影欠損	乳管内乳頭腫
11.	44	右	(±)	Ⅱb	400	乳管の拡張	乳腺症
12.	42	右	(±)	Ⅱ	1000 ≤	乳管の拡張	乳腺症
		左	(±)	I	400	乳管の拡張	境界病変
13.	38	右	(-)	Ⅱa	400~1000	著変なし	乳腺症
		左	(-)	Ⅱ	400~1000	著変なし	乳腺症
14.	44	左	(±)	Ⅱ	400	乳管の拡張	乳腺症
15.	45	左	(-)	Ⅱ	400~1000	乳管の拡張	乳腺症

乳管分泌の 20 病変に対し乳管区域切除 (microdochectomy) を施行し組織学的検索を行った。

5. 乳管区域切除施行例

手術を行った 15 症例, 20 病変の内訳を表 3 に示す。分泌液細胞診は I~IIIb で陽性例はみられなかった。病理組織診断は非浸潤癌 1, 境界病変 2, 乳管内乳頭腫 2, 慢性炎症 2, 乳腺症 13 の各病変であった。潜血

反応と病理組織診断との関係をみると、(－)は4病変で全て乳腺症であった。(±)は11病変で非浸潤癌1, 境界病変1, 慢性炎症1, 乳腺症8で、(＋)以上のものは5病変あり境界病変1, 乳管内乳頭腫2, 慢性炎症1, 乳腺症1の各病変であった。乳管造影所見では異常を認めたものが12病変で、異常なしが8病変みられた。乳管造影で著変のみられなかった病変の組織診断はいずれも乳腺症であった。乳腺症13病変中、とくに乳管乳頭腫症 (duct papillomatosis) の変化が目立つものが3病変、腺症 (adenosis) の目立つものが3病変、線維症 (fibrosis) の目立つものが1病変みられた。潜血反応と乳腺症の組織所見との関係をみると、腺症では3病変とも(－)で、線維症では(±), 乳管乳頭腫症では(±)が2, (＋)以上が1病変にみられた。また乳管造影所見では、乳腺症で乳管の拡張がみられた5病変中2病変は乳管乳頭腫症の組織所見であった。

6. 病理診断と分泌液中 CEA 値

切除病変を良性、境界病変、癌に分け CEA 値との関係を検討した。CEA 値が1,000ng/ml 以上であったものは8病変で、うち7病変は良性(乳管内乳頭腫1, 乳腺症6, うち乳管乳頭腫症2)であり、1病変は境界病変であった。また癌での CEA 値は400～1,000ng/ml であった。(図3)。

7. 組織 CEA と分泌液中 CEA 値

表3に示した No. 1～10までの10症例、13病変(癌1, 境界病変1, 慢性炎症2, 乳管内乳頭腫2, 乳腺症7)について組織 CEA 発現の有無を検討した。組織 CEA が陽性であったものは13病変中11病変(84.6%)

で、2病変(22.2%)では組織 CEA は陰性であった。組織 CEA が陰性であった2病変の CEA 値は400～1,000ng/ml が1, 1,000ng/ml 以上が1病変で、その組織診断はいずれも乳腺症であった(図4)。

考 察

いまだ腫瘤を触知しない時期での乳癌発見の手掛かりには、マンモグラフィーでの微小石灰化像や無腫瘍性乳頭異常分泌がある。とくに無腫瘍性乳頭異常分泌は乳癌検診でしばしば遭遇する症候であるが、いたずらに無意味な検査、生検を避けるためにも乳癌のリスクの高いものを適確に拾い上げることが重要となる。従来、われわれは無腫瘍性乳頭異常分泌症に対しては、潜血反応、分泌液細胞診、乳管造影の所見をもとに生検(乳管区域切除)の適応を検討してきた。一般に乳頭異常分泌では肉眼的血性あるいは潜血反応陽性が要精査とされ、これら病変には積極的に諸検査を行う必要がある。しかし、分泌液細胞診は癌での陽性率は低いとされ³⁾、乳管造影は乳頭異常分泌症に特有な検査法であるものの良悪性の質的診断は困難であるという報告がみられる³⁴⁾。したがって実際上は、単一乳管分泌で血性分泌あるいは潜血反応陽性が長く持続するものに乳管造影を行い、乳管像に異常が認められる場合に生検を施行していた。

近年、乳頭異常分泌症において分泌液中 CEA の測定が微小乳癌発見に有用であると報告されている¹²⁾。さらに最近では、酵素免疫法 (EIA 法) の原理に基づいて、乳頭分泌液中の CEA を簡便に測定するためのキット³⁾ (マンモテック®) が市販されるようになり、一般臨床の場でも乳頭分泌液中 CEA 測定が可能になっている。本法による分泌液中 CEA 濃度は T0 乳癌において良性疾患群(乳管内乳頭腫, 乳腺症)より有意に高濃度であり、カットオフ値 (400ng/ml) 以上を示した32例中22例 (69%) で T0 乳癌が認められたという⁷⁾。さらに同キットで CEA がカットオフ値以上となる頻度は無腫瘍性乳癌で73%, 境界病変で43%, 乳腺症で21%, 乳管内乳頭腫で6%と報告されている³⁾。

一般に乳頭異常分泌では両側性、多数乳管分泌例で乳癌のリスクは低く、片側性、単一乳管分泌例で乳癌のリスクが高いとされる⁸⁾⁹⁾。また分泌液の肉眼的性状では血性分泌がもっとも乳癌のリスクが高く、漿液性分泌、乳汁様分泌では乳癌の頻度は低くなる³⁾。すなわち無腫瘍性乳頭異常分泌を診断するうえで重要であるのは、肉眼血性あるいは潜血反応陽性の単一乳管分泌で

病理診断	分泌液中 CEA 値 (ng/ml)	
	400 ≤	1000 ≤
癌	●	
境界病変	●	●
良 性	●●●●●	●●●●●

図3 病理診断と分泌液中 CEA 値

組織 CEA	分泌液中 CEA 値 (ng/ml)	
	400 ≤	1000 ≤
陽 性	●●●●●	●●●●●
陰 性	●	●

図4 組織 CEA と分泌液中 CEA 値

あり、多数乳管分泌例では例外（一部が血性である場合）を除き乳癌のリスクは低いものと考えられる。

実際に同キットを用い分泌液中 CEA を測定してみると全対象病変の48%（多数乳管分泌の36.4%、単一乳管分泌の64.5%）で CEA 値はカットオフ値以上となり、CEA 値を根拠にすれば対象病変の半数に生検が必要となる。また潜血反応をみると、（-）は75病変中34病変、45.3%（単一乳管分泌31病変中10病変、32.3%、多数乳管分泌44病変中24病変、54.5%）であった。潜血反応（±）で癌が存在した経験より潜血反応（±）以上を根拠にすれば、やはり対象症例の半数は要精査ということになる。一般に乳癌のリスクが低いとされる多数乳管分泌に対しては、血性分泌でない限り分泌液中 CEA 値に関わらず経過観察とし、単一乳管分泌で CEA 値がカットオフ値以上であったものを対象に乳管区域切除を行った。結果は、非浸潤癌が1、境界病変、乳管内乳頭腫、慢性炎症が各2、乳腺症が13であり、乳腺症が20病変中13病変、65%を占めていた。CEA 値が1,000ng/ml 以上の高値を示した8病変では境界病変が1、乳管内乳頭腫が1、乳腺症が6と乳腺症が75%を占めていた。しかし潜血反応を考慮すると、CEA がカットオフ値以上でも潜血反応（-）のものでは全て乳腺症であり、潜血反応（±）以上のもので癌、境界病変が認められている。さらに乳管造影所見と組織診断を対比すると、乳管像に著変のみられなかったものでは全て乳腺症の診断であった。これらの事実からすれば、分泌液中 CEA がカットオフ値以上となったものでは、潜血反応、乳管造影を行うことにより乳腺症に対する生検を減少させることが可能と思われる。効率よく乳癌のリスクの高いものを拾い上げるためには、潜血反応、CEA 測定、乳管造影を組み合わせることが重要である。したがって、無腫瘍性乳頭異常分泌とくに単一乳管分泌病変の取扱いについては、細胞診、潜血反応を行い、細胞診陰性で潜血（-）であれば経過観察、潜血（±）以上の病変では分泌液中 CEA の測定を行い、CEA 値がカットオフ値以下では経過観察とするが、潜血（±）以上が持続する場合には乳管造影を行い乳管像に異常があれば生検を行う、また CEA がカットオフ値以上のものでは乳管造影を行い、乳管像に著変のないものは経過観察とし、異常のみられたものでは生検を行う、という方針が妥当と考えられる。すなわち、分泌液中 CEA 測定は潜血反応（±）以上の単一乳管分泌で意義があり、CEA 値がカットオフ値以上のものでは乳管造影を行い異常所見のみられ

るものでは積極的に生検を行う必要がある。

本キットによる CEA 測定には偽陽性と偽陰性が存在することが指摘されており、その原因解析には病変部の CEA 染色をあわせて行い、分泌液中 CEA と対比させることが有用であると述べられている⁷⁾。分泌液中 CEA 値と組織 CEA との相関については、分泌液中 CEA がカットオフ値以上のものの組織 CEA 陽性率は58%で、カットオフ値以下のものの組織 CEA 陰性率は83%であり、分泌液中 CEA と組織 CEA の一致率は73%と報告されている³⁾。自験例で多数乳管分泌の36.4%で CEA 値がカットオフ値以上となった事実、分泌液中 CEA 高値を根拠に生検を行った病変に乳腺症が多かった事実に対し、これらが全て偽陽性の病変であったとするには無理がある。そこで、自験例でも病変部の CEA 染色を行い組織での CEA 出現の有無を検討した。組織診断の良悪性は別として、分泌液中 CEA がカットオフ値以上であった13病変中組織 CEA が陽性となったものは11病変、84.6%であった。少なくとも分泌液中 CEA がカットオフ値以上のものでは、組織 CEA が高率に出現していることが確認できた。

一般に CEA は胎児性癌抗原の代表例とされ、大腸癌をはじめほとんど全ての癌に対する腫瘍マーカーとして測定されている。最近の知見では、CEA は癌組織だけではなく正常大腸粘膜でも大量に産生されており、しかもその大部分は糞便中に排出され、その抗原活性も癌組織の CEA と同じであることが判明している¹⁰⁾。このことは、乳癌以外の乳腺組織でも CEA が産生される可能性を示すものであり、われわれの分泌液中 CEA と組織 CEA の検討結果は、この可能性を支持すると思われる。さらにこの場合、分泌液中 CEA 値は CEA を産生する組織の質（良悪性の別）よりは量（病変の広がり）と相関すると仮定すれば、自験例で癌よりはむしろ乳腺症の CEA 値が高かった事実を理解しやすい。この点については今後検討を加えてゆきたい。

以上より、分泌液中 CEA は良性病変でもカットオフ値以上となる場合があること、また必ずしも悪性で高値を示すものではないということを認識し、潜血反応、細胞診、乳管造影所見とを総合的に判断することにより、無腫瘍性乳頭異常分泌症での手術適応を決定することが重要である。

本論文の要旨は第93回日本外科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 稲治英生、菅原敏行、佐藤 浩他：乳頭分泌液中

- carcinoembryonic antigen (CEA) 測定による早期乳癌診断法—簡易キットの実用化—, 乳癌の臨 3: 121—124, 1988
- 2) Inaji H, Yayoi E, Maeura Y, et al: Carcinoembryonic antigen estimation in nipple discharge as an adjunctive tool for the diagnosis of early breast cancer. *Cancer* 60: 3008—3013, 1987
- 3) 森 武貞, 稲治英生, 東山聖彦 他: 乳頭分泌液中 CEA 測定用簡易キット (MS-1002) による乳癌診断能の検討. 乳癌の臨 4: 99—103, 1989
- 4) 浅越辰男, 花谷勇治, 堀江文俊 他: 非浸潤癌と触知不能癌の診断における乳管区域切除法の有用性. 日臨外医会誌 51: 2598—2602, 1990
- 5) 園尾博司, 崔 哲洵, 妹尾亘明: 乳頭異常分泌の考え方と対応. 外科 49: 450—456, 1987
- 6) 松永忠東, 萩原 勤, 伴野隆久 他: 乳頭異常分泌症例における乳管造影所見. 日臨外医会誌 51: 2365—2370, 1990
- 7) 稲治英生, 小山博記, 山本 仁 他: 乳頭分泌液と腫瘍マーカー. 乳癌の臨 5: 616—623, 1990
- 8) Leis HP Jr, Cammarata A, LaRaja RD: Nipple discharge: Significance and treatment. *Breast* 11: 6—12, 1985
- 9) Ciatto S, Bravetti P, Cariaggi P: Significance of nipple discharge clinical patterns in the selection of cases for cytologic examination. *Acta Cytol* 30: 17—20, 1986
- 10) 松岡雄治: CEA に関する新知見. 外科治療 68: 312—319, 1993

CLINICAL SIGNIFICANCE OF CEA MEASUREMENT IN THE MANAGEMENT OF NIPPLE DISCHARGE WITH NONPALPABLE MASS

Shigeo SHIINKI, Kazuhiko NAKAGAWA, Hiroshi SASAKI, Yutaka YAMASHITA,
Masahito YUMURA and Johji KODANI
Department of Surgery, Tottori City Hospital

In order to clarify the clinical significance of CEA measurement in nipple discharge, 75 nipple discharges with nonpalpable mass were studied retrospectively.

- 1) Lesions showing higher CEA levels than the cut off value (400 ng/ml) represented 48% of all lesions.
- 2) Histological diagnoses of 20 single duct discharge lesions, which showed higher CEA levels than the cut off value and resected by microdocheotomy, included noninvasive breast cancer in one, border line in 2, intraductal papilloma in 2, chronic inflammation in 2, and mastopathy in 13 lesions.
- 3) The lesions in which occult blood test resulted in negative or no duct graphic abnormalities were shown were all of mastopathy. Occult blood test resulted in $\pm$ for noninvasive breast cancer.

Even benign lesions can have nipple discharge with higher CEA levels than the cut off value. In the decision-making for indication of microdocheotomy, the results of occult blood test and duct graphy findings should be combinedly considered. When CEA in nipple discharge is higher than the cut off value, the lesions revealing occult blood test of $\pm$ or more, or graphic abnormalities can be probable candidates for indication of microdocheotomy.