

— 原 著 —

乳 腺 囊 胞 内 腫 瘍 の 細 胞 診

広島大学医学部第二外科

後藤 孝彦・片岡 健・岡本 太郎

貞本 誠治・土肥 雪彦

同 保健学科

西亀 正之

厚生連吉田総合病院

松山 敏哉

はじめに

近年乳腺外来においても超音波診断の導入により、乳房のしこり・硬結を主訴に受診する患者で乳腺嚢胞と診断できる機会が多くなってきた。そのうちまれではあるが嚢胞内に隆起する乳頭状病変の検出も超音波診断にて容易となった。当教室でも超音波検査 (Ultrasonography; 以下 US) を開始後、平成4年末までに6例の嚢胞内腫瘍を経験し、うち5例が嚢胞内乳癌であった。一方、嚢胞内腫瘍の質的診断においては穿刺吸引細胞診 (Aspiration Biopsy Cytology; 以下 ABC) によるところが大きい、通常の乳腺腫瘍に比べこの細胞診陽性率は必ずしも高いものではない。そこで今回当教室で経験した乳腺嚢胞内腫瘍症例の細胞診所見を呈示し、その診断におけるいくつかの問題点について検討した。

対象症例

昭和60年1月より平成4年12月までの8年間に当教室で経験した乳腺嚢胞性疾患は合計182例あり、これ

表1 嚢胞性乳腺疾患の内訳

| 疾 患 | 症 例 数 | 頻 度 (%) |
|----------|-------|---------------|
| 嚢胞 (乳腺症) | 176 | 97% (176/182) |
| 嚢胞内乳腺腫瘍 | 6 | 3% (6/182) |
| 嚢胞内乳頭腫 | 1 | 0.5% (1/182) |
| 嚢胞内乳癌* | 5 | 2.5% (5/182) |
| 計 | 182** | |

* : 原発性乳癌全症例中 1.7% (5/278)

** : しこり・硬結を主訴に初診した全症例中 7.7% (182/2360)
(1985.1~1992.12. 広島大二外)

は同期間しこり、硬結を主訴に受診した全症例中7.7% (182/2360) の頻度であった (表1)。このうち6例に嚢胞内腫瘍を認め、5例が嚢胞内乳癌、1例が嚢胞内乳頭腫であった。なお嚢胞内乳癌5例は同期間の原発性乳癌全症例中1.7% (5/278) の発生頻度であった。

表2に嚢胞内腫瘍6症例を示した。症例1から5が乳癌例、症例6が嚢胞内乳頭腫例である。症例1以外は全例 ABC 施行前に US を実施し嚢胞内腫瘍の存在を確認した。症例1は外科的生検の断面にてはじめて嚢胞内腫瘍の存在を確認した。ABC による嚢胞穿刺液の性状は全例血性で、症例6より最大 40 ml を採取した。ABC 診断は癌と判定2例、癌疑い2例、良性 (乳頭腫) 1例、判定不能 (細胞成分なし) 1例で sensitivity 75% (3/4), accuracy 60% (3/5) であった (癌、癌疑いを陽性としそれ以外を陰性とした)。このうち癌と診断した2例は2回目の再検ではじめて癌と判定した。癌疑いと判定した2例のうち1例 (症例6) は乳管内乳頭腫であった (誤判定例)。なお細胞診で癌疑い、判定不能、乳頭腫と判定した3例に外来生検を実施し確診した。6例の組織診断は乳頭腺管癌3例、充実腺管癌1例、非浸潤性乳管癌1例、乳管内乳頭腫1例であった。症例1, 4に非定型的乳房切除術、症例2, 5に乳房温存療法¹⁾、症例3は腫瘍切除術 (lumpectomy) のみであるが続く追加手術を拒否したため残存乳房への放射線照射を実施した。なお症例6は癌の疑いもあったため、リンパ節郭清を伴う乳房温存手術¹⁾を行った。

細胞診所見

症例1: スメア内に腺腔形成をともなう乳頭状の細胞集塊が多数存在した (図1-A)。強拡大像では腺腔形成をともなう類円状の細胞集塊を認め、細胞相互の

結合性は保たれているが, 不規則な重積配列, 核の大小不同を認め, 癌疑いと判定した (図1-B)。

症例2: 核形の不整, クロマチンの増量を認め不規則な重積配列も認める。癌と判定した (図1-C)。

症例4: 赤血球を背景に乳頭状の細胞集塊を多数認

めた (図2-A)。強拡大像では, 不規則な重積配列を呈する類円状の細胞集塊を認め, 個々の核間距離の不整, 集塊辺縁の腺上皮成分の細胞質は薄く不明瞭となっている。癌と判定した (図2-B)。

症例6 (誤判定例): 本例でも赤血球を背景に乳頭

表2 乳腺嚢胞内腫瘍症例

| 症例 No. | 年齢性 | 部位 | 嚢胞径 (cm) (腫瘍径) | 穿刺液性状・量 | 穿刺液吸引細胞診断 | 生検施行例 | 組織診断 |
|--------|---------|------------|----------------------|-------------|------------------------------------------|-------|---------|
| 1 | 63 F | 右 (C) | 1.8×1.6 (0.5×0.3) | 血性 2 ml | CA susp | (+) | 充実腺管癌 |
| 2 | 49 F | 右 (BD) | 3.2×2.5 (1.9×1.5) | 血性 5 ml | 1回目: benign 2回目: CA | (-) | 非浸潤性乳管癌 |
| 3 | 55 F | 右 (ACE) | 3.5×2.7 (2.0×2.0) | 血性 4 ml | 判定不能* | (+) | 乳頭腺管癌 |
| 4 | 69 F | 右 (CDE) | 5.7×5.0 (2.5×2.5) | 血性 35 ml | 1回目: papillomatosis 2回目: papillary CA | (-) | 乳頭腺管癌 |
| 5 | 47 F | 右 (CA) | 1.9×1.6 (1.3×1.2) | 血性 少量 | papillomatosis | (+) | 乳頭腺管癌 |
| 6 | 44 F | 左 (AB) | 8.7×4.8 (2.1×1.6) | 血性 40 ml | papillary CA susp | (-) | 乳管内乳頭腫 |

*: 細胞成分なし (1985.1~1992.12. 広島大二外)

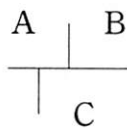
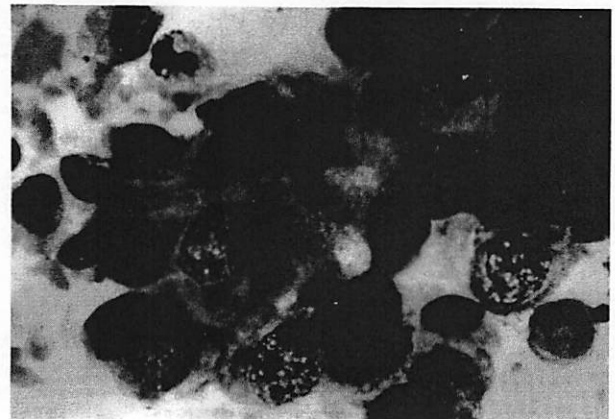
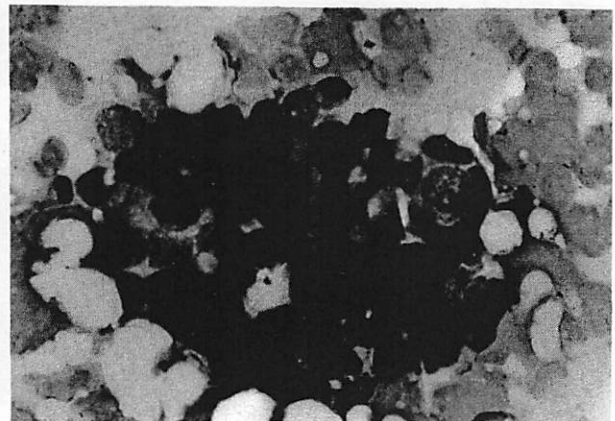
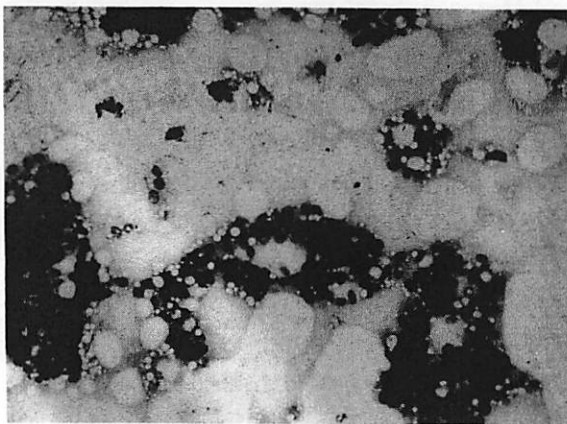
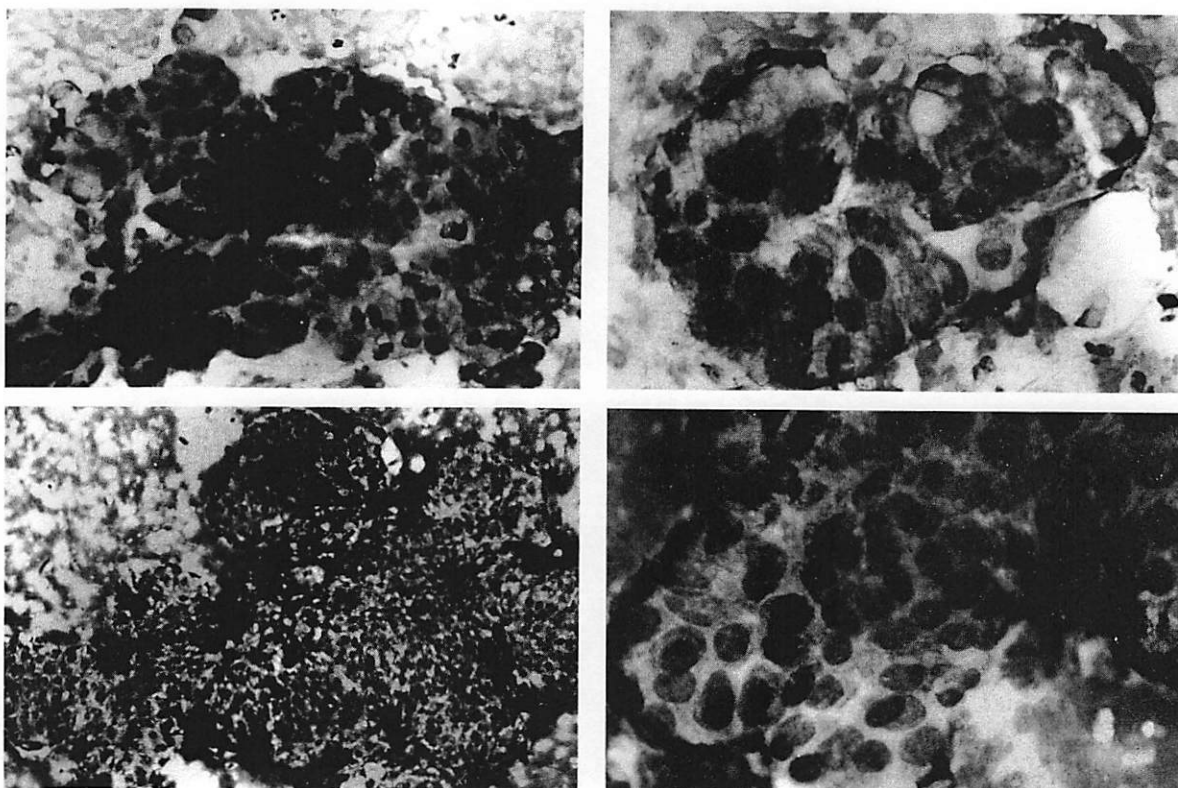


図1 細胞診所見 (MGG 染色)
A・B: 症例1, ×100, ×400
C: 症例2, ×400



A | B
—+—
C | D

図2 細胞診所見 (MGG 染色)

A・B; 症例 4, ×200, ×400

C・D; 症例 6, ×100, ×400

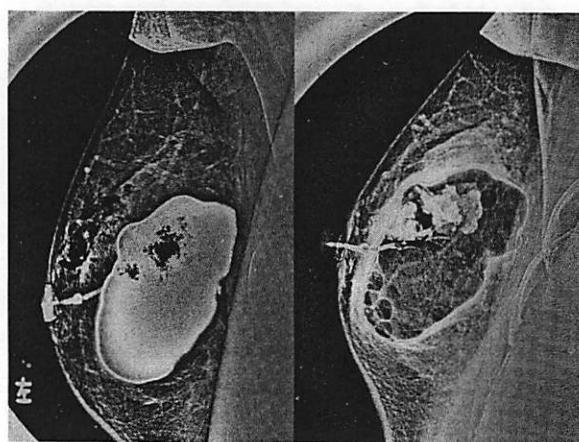


図3 症例 6

左: 嚢胞造影 (Cystography)

嚢胞内の乳頭状陰影欠損像

右: 気嚢撮影 (Pneumocystography)

嚢胞内の乳頭状腫瘍陰影像

状集塊の出現を多数認めた (図2-C)。強拡大像では retrospective にみるとこれまで呈示した癌例と比べると個々の細胞結合性は保たれており、重積性も軽度で、細胞配列も比較的規則的である (図2-D)。本例は嚢胞径が 8.7 cm とこれまでの中では最大で、画

像所見 (図3) からみても嚢胞内腫瘍径が 2 cm 以上あり、悪性と診断する材料が豊富であったために、ABC 診断における客観性が欠けたものと反省させられた。本例は術前、癌の疑いが強いと判断し乳房温存手術 (partial glandectomy+axillary dissection) を実施したが、組織診断は乳管内乳頭腫であった。

考 察

嚢胞内乳癌はまれな疾患で、最近の本邦報告例をみると原発性乳癌全症例中0.7~3.2%²⁻⁵⁾の発生頻度とされ、これは欧米の報告例0.5~2%⁶⁾に比しやや高い頻度である。今回当教室における頻度は1.7% (5/278) で、諸家の報告とほぼ同等であった。嚢胞内乳癌に関しては、本邦において自験例も含め数多くの報告例がなされているが (現在までに著者らが検索した範囲では自験例を含め97例)、その定義に関しては乳癌取扱い規約⁷⁾、WHO 分類にも記載がなく組織分類上、独立した疾患概念とはなっていない。嚢胞状を呈する乳癌は次の3型に分類されている。第1は乳癌の嚢胞化で、乳癌が変性壊死により嚢胞に陥ったもの。第2に乳癌が既存の嚢胞へ浸潤したもの。第3は嚢胞壁から癌が発生する嚢胞内乳癌である。一般に嚢胞内

乳癌と言われているものはこの第3型にあたり、自験例は全てこの第3型に含まれ、乳癌の嚢胞様変性、乳癌の既存嚢胞への浸潤例ではない。診断には組織発生とは別に嚢胞形成と、嚢胞壁より内に突出する乳頭状充実性腫瘍の存在という肉眼所見が重視されているが、組織学的には自験例でも6例中3例認めた乳頭腺管癌が多く、さらに壁外浸潤例も少なからず存在し、これらにこの嚢胞内癌という言葉を使ってよいものかについては、前述の如くいまだ一致した見解が得られていない。

さて本症の診断は図にも示したが US, Pneumocystography などにより容易にその存在診断は可能である。通常の乳癌では US, マンモグラフィの併用で90%前後^{8,9)}に質的診断が可能なのに対し、本症では自験例もそうであったが、一般に良悪性かの質的診断は困難である。芝ら¹⁰⁾はこの点で retrospective に US 像を見なおしても嚢胞内腫瘍の良悪性の判定に決め手となる所見はなかったが、嚢胞内腫瘍が2 cm を超えるものはすべて悪性であったことから、大きさを良悪性の鑑別点の1つにすることができると述べている。しかし症例6の如く嚢胞最大径が8.7 cm, 腫瘍径が2.1 cm の巨大なものでありながら良性腫瘍であったものもあり、大きさだけから良悪性を判定することは危険と思われる。

ABC は本症の質的診断に有用であるが、その診断率は諸家の報告では60~100%²⁻⁵⁾とばらつきがあり必ずしも高い診断率とは言えない。自験例の成績は診断率60% (3/5)であった。これは自験例も含め諸家の報告でも同様に、すべて嚢胞内液の細胞診が行われているが、この細胞診では一般に内容液により希釈され細胞密度が少なくなること、また壊死の成分が多くその診断上、不適当な標本となることなどが考えられる¹¹⁾。自験例では細胞成分を認めないために判定不能となった症例が1例あったが、それ以外は血性スメアとともに乳頭状細胞集塊が純粋な形で多数検出されており、嚢胞内乳癌においては癌細胞が多く剥離され易い傾向のがあることが示唆された。これに対し乳癌の嚢胞化例では嚢胞内浮遊細胞数は少なく、変性が強いためにその診断を困難なものにしていると考えられる。報告者により細胞診診断率にばらつきがあるのは、このような乳癌嚢胞化例も含まれているためと思われる。

いずれにしても血性スメアとともに乳頭状の細胞集塊が多数検出された場合、癌の潜んでいる可能性が高く¹²⁾。自験例のように1回で検出できなくても繰り返し穿刺を行うことで癌が検出できることもあり注意深い観察が必要と考える。またたとえ細胞診が陰性であ

っても画像上、嚢胞内腫瘍を認める場合は生検をためらうことなく行い、正確な組織診断を得る必要がある。確定診断にはこの他、術中迅速病理診断があるが、症例6がそうであったように、特に乳頭状病変の良悪性の鑑別は難しく嚢胞内腫瘍においては必ずしも有用ではないようである。

従って術前に質的診断を行う上で ABC 診断率を向上させるには嚢胞内腫瘍部分を直接穿刺し、適切な検体を得ることが必要で当教室でも現在、エコーガイド下に正確な穿刺が行えるよう心がけている。また細胞診の補助診断法として Corkill ら¹³⁾は、新鮮嚢胞内液のフローサイトメトリーを用いた DNA 量測定を行い、これが癌例で aneuploid を示し有用であったと報告し、さらに蒔田ら¹⁴⁾は嚢胞内液中の CEA 濃度測定が良悪性の鑑別に有用で、細胞診と同時にできる簡便な補助診断法の一つであると報告した論文もみられるが、これらは今後嚢胞内腫瘍の診断率向上に寄与するものとして注目される。

結 語

以上、乳癌嚢胞内腫瘍の画像診断はその存在診断は可能であるが、質的診断における ABC の役割は重要である。今後は ABC の偽陽性、偽陰性を減らすため腫瘍部分を正確に直接穿刺する工夫や、種々の補助診断法の併用により、その診断率を向上して行きたいと考えている。

文 献

- 1) 片岡 健, 岡本太郎, 後藤孝彦・他: 当科における乳房温存療法の経験. 乳癌の臨床 7: 280-287, 1992.
- 2) 仲地広美智, 棟方博文, 遠藤正章・他: 嚢胞内乳癌の検討. 臨外 44: 105-109, 1989.
- 3) 大石明人, 浜田吉則, 原田直己・他: 嚢胞内乳癌の検討. 日臨外医会誌 48: 47-53, 1987.
- 4) 中村泰也, 川口満宏, 渡辺英宜・他: 乳癌嚢胞症と嚢胞状を呈する乳癌, ことに嚢胞内乳癌の検討. 大分県立病院医学誌 16: 27-34, 1987.
- 5) 才川義朗, 小坂昭夫: 嚢胞内乳癌8例の検討. 日臨外医会誌 52: 2887-2890, 1991.
- 6) Carter, D.: Interpretation of Breast Biopsies. New York, USA, Raven Press, 1984, pp. 52-54.
- 7) 乳癌研究会編: 臨床・病理乳癌取扱規約. 第10版, 東京, 金原出版, 1989.
- 8) Kataoka, T., Nishiki, M., Yamane, M., et al: Improvement in Early Detection of Breast

- Cancer by Combining Aspiration Biopsy Cytology and Xeromammography. *Hiroshima J Med Sci* 35:245-251, 1986.
- 9) 小林利次：図説臨床 [癌] シリーズ no. 8 乳癌。東京，メジカルビュー社，1988，pp. 53-60.
- 10) 芝 英一，小山博記，野口眞三郎・他：乳腺嚢胞内腫瘍の超音波診断。癌の臨床 33：142-148，1987.
- 11) Framarino, M. L., Piccioni, M. G., Felici, A., et al: Intracystic carcinoma of the breast. *Eur J Gynaec Oncol* 13(1):40-44, 1992.
- 12) Linsk, J. A., Franzen, S.: *Clinical Aspiration Cytology*. 2nd Ed, Philadelphia, USA, Lippincott Co, 1983, pp. 115-117.
- 13) Corkill, M. E., Sneige, N., Fanning, T. et al: Fine-Needle Aspiration Cytology and Flow Cytometry of Intracystic Papillary Carcinoma of Breast. *Am J Clin Pathol* 94:673-680, 1990.
- 14) 蒔田益次郎，坂本吾偉，秋山 太・他：乳腺の嚢法性病変—特に嚢胞内液中 CEA 測定の意義について—。癌の臨床 6：210-215，1991.