

原 著

乳腺細胞診と病理組織診断との対応

東京女子医科大学 病院病理科, ¹⁾第2外科, ²⁾内分泌外科

カナムロ	トシコ	ノナミ	ユウジ	アイバ	モトヒコ	カワカミ	マキオ
金室	俊子	野並	裕司	相羽	元彦	河上	牧夫
カトウ	タカオ	キムラ	ツネヒト	オバラ	タカオ		
加藤	孝男 ¹⁾	木村	恒人 ¹⁾	小原	孝男 ²⁾		

(受付 平成4年7月22日)

Cytological and Histopathological Correlation of Breast Lesions

Toshiko KANAMURO, Yuji NONAMI, Motohiko AIBA, Makio KAWAKAMI,
Takao KATO¹⁾, Tsunehito KIMURA¹⁾ and Takao OBARA²⁾Departments of Surgical Pathology, ¹⁾Surgery II, and ²⁾Endocrine Surgery,
Tokyo Women's Medical College

Aspiration biopsy cytology (ABC) of the breast lesions has been adopted in Department of Surgery II since April 1990, while it has been employed in Department of Endocrine Surgery for 11 years. So, we reviewed cytologic diagnoses of 791 breast specimens (628 ABC and 165 nipple discharge) examined between April 1990 and September 1991. Specimens evaluated class III or more were 181, 22.9%, and inadequate materials were 96, 12.1%. Cytologic and histologic diagnoses were correlated in 215 patients, among whom 51 patients (23.7%) had benign breast lesions. There were eight false positive cases (six had nipple discharge examined), five false negative cases and 13 cases with inadequate materials. When the latter 13 cases and 23 cases of class III were excluded because of undetermined results, sensitivity was 94.2%, specificity was 87.8%, positive predictive value 96.3%, negative predictive value 81.8%, and efficiency 92.7%. One of false positive cases had Azzopardi's duct adenoma of the breast, in which cytology was equivalent to class III, but cell block specimen was interpreted as malignancy. Thus, examination of cell blocks, though being usually an useful aid to cytologic diagnosis, may rarely mislead the diagnosis in some particular types of the breast lesions because of very small tissue fragments. Some other cytologic problems were also discussed.

緒 言

細胞診は、組織生検に較べ標本作製過程が短く検査結果が早くでる、経済的負担が小さく、患者への侵襲が低いという特徴を有し、しかも診断精度が高い¹⁾。従来細胞診は悪性腫瘍診断の screening 的な役割を果たしてきたが、最近の乳腺吸引細胞診 (aspiration biopsy cytology, ABC) は、触診や ECHO・mammography 等画像診断の support の基に、乳癌確定診断の役割が期待され、しばしば術前の組織生検の代わりを担い、あるいは迅速診断の適用を減少せしめている²⁾。

当科では従来乳腺細胞診の検体として、内分泌

外科から ABC を、第2外科から乳頭分泌物を診断してきた。前者については臨床の立場からの検討が報告されている³⁾。1990年4月からは第2外科も ABC を積極的に行うようになった。これを機会に、1991年9月までの1年6カ月間に受け付けられた乳腺細胞診検体を、組織診の診断結果と対比して問題点を見出し、検討を加えた。

対象および方法

1990年4月から1991年9月までに内分泌外科または第2外科から提出された乳腺細胞診検体総数は791件で、そのうち ABC は626件、その他の乳頭分泌物・洗浄・捺印等の検体は165件であった。検

体はスライドグラスに塗抹後直ちに95%エチルアルコールで固定, Papanicolaou 染色を行い, 1枚は風乾固定後 May-Giemsa 染色を行った。標本は100倍と400倍の視野で観察し, 細胞数の不足または乾燥変性による「検体不良」, 細胞異型の程度ならびに細胞・集塊の存在様式により, Class I から Class V の5段階に分類した。Class I と II は陰性, Class III は疑陽性, Class IV と V は陽性に対応する。組織標本はホルマリン固定パラフィン包埋材料を用い, hematoxylin & eosin (HE) 染色を行った。一部の症例は免疫組織化学的に (avidin-biotin-peroxidase complex 法), muscle actin (Enzo のマウス単クローン抗体を使用) を染色した。

結 果

細胞診各クラスの頻度を図1に示す。検体総数791件中 Class III 以上は181件22.9%を占めており, 検体不良は96件12.1%であった。組織診と対比できた検体数は242件30.6%で, 細胞診陽性例の組織診との対比可能例は Class III 以上で181件中166件91.7%であった (図1)。

表1は採取方法別による各クラスの頻度を2つの科に分けて示してある。吸引生検で, Class IV・

表1 1990年4月から1991年9月までの乳腺細胞診

	乳頭分泌物・洗浄・捺印等			吸引生検		
	科1	科2	合計	科1	科2	合計
検体不良	—	7	7	69 (17.3%)	20 (8.8%)	89
I	25	74	99	27	28	55
II	14	27	41	213	105	318
III	2	7	9	23	10	33
IV	1	1	2	11	9	20
V	1	6	7	55	56	111
合 計	43	122	165	398	228	626

2つの科別, 乳頭分泌物・洗浄・捺印と吸引生検のクラス別件数を示す。

V の陽性例は2つの科でほぼ同数であるが, Class I・II の陰性例が, 「科1」が比較的多く, 細胞診適応の条件が2つの科で多少異なっていると思われた。検体不良の例の割合が「科2」に比べ「科1」で17.3%と多いのは, 良性病変にも積極的に針を刺していること, 複数の医師により検体が採取されていることと関係があると思われた。科2では終始一人の医師 (未経験の状態から) により行われてきており8.8%の検体不良に留まった。

細胞診と組織診の結果を症例別に対応させた

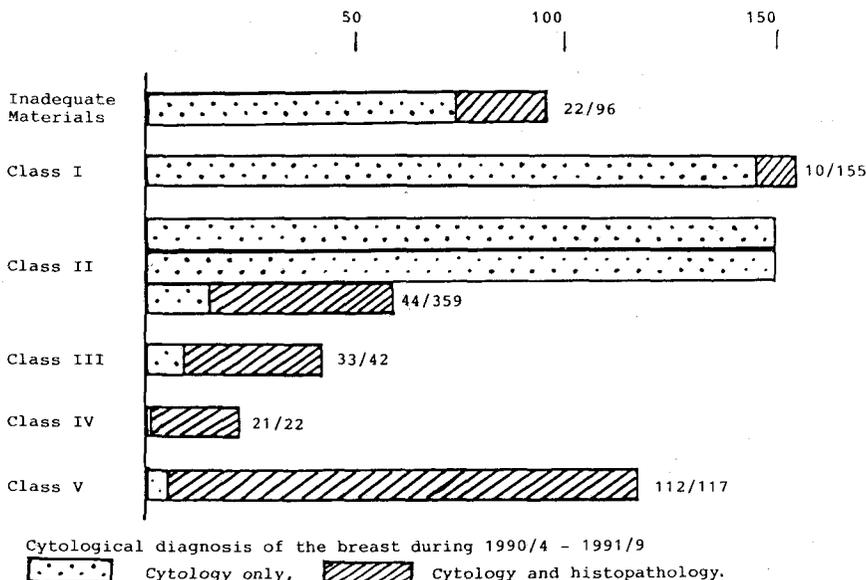


図1 1990年4月から1991年9月までの乳腺細胞診のクラス別件数

(表2). 合計215例中, 良性病変の占める割合は23.7%と少ない. 5例の誤陽性, 8例の誤陰性(6例の乳頭分泌物を含む), 13例の検体不良が含まれている. Class IIIを細胞診診断未確定例として検

体不良例と共に除いて集計すると, 敏感度(癌の症例を陽性とした比率)94.2%, 特異度(非癌例を陰性とした比率)87.8%, 陽性の予測値(Class IV・Vとした症例が癌であった場合)96.3%, 陰

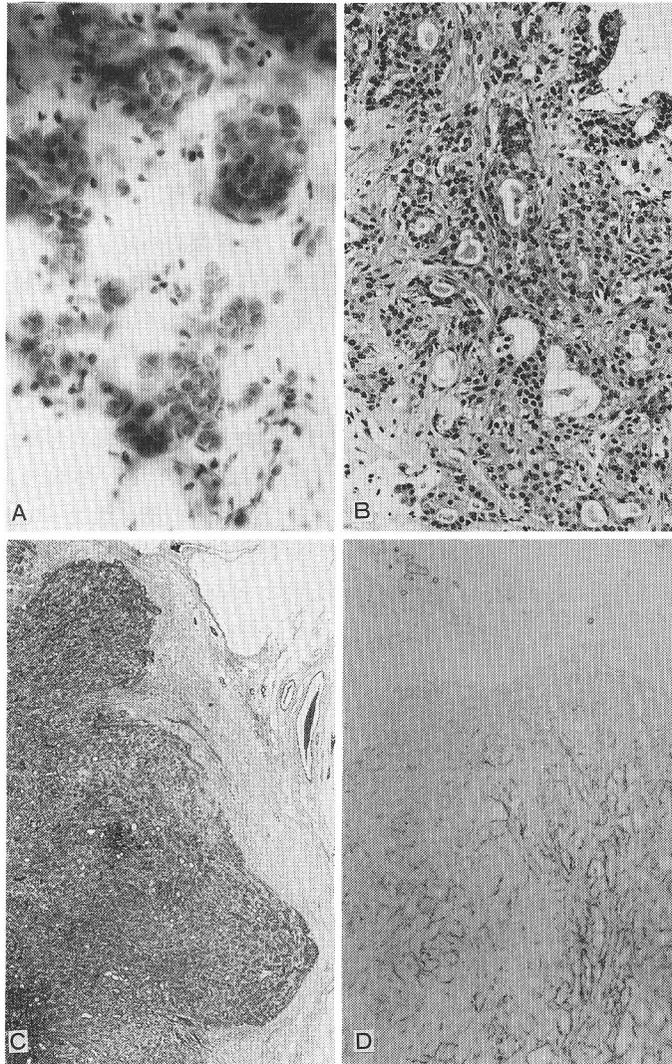


図2 症例1: 乳腺乳管腺腫

- A: クロマチンが緻細で大きさのそろった核, 重積性を示す集塊を認める. Papanicolaou 染色, $\times 400$.
- B: 乳管上皮の不規則な増生により腺管構造の歪みを見る. Cell block, Hematoxylin & eosin (HE) 染色, $\times 400$.
- C: 被膜様の線維組織中に偽足のような突出像を示す. 腫瘍の増殖パターンは腺管状である. HE 染色, $\times 20$.
- D: Muscle actin 陽性の筋上皮を伴う所が多いが, 腫瘍辺縁部では筋上皮の乏しい乳管上皮の増殖を示す. 図では示さないが, 筋上皮の肥大・増生の目立つ所もある. ABC 法 Muscle actin 染色, $\times 40$.

表2 乳腺細胞診（吸引生検と乳頭分泌物を含む）と組織診の対応

細胞診 Class	組織診		合計
	癌	非癌	
検体不良	9	4	13
I・II	b 8	d 36	44
III	17	6	23
IV・V	a 130	c 5	135
合計	164	51	215

性の予測値（Class I・II とした症例が非癌であった割合）81.8%，正診率92.7%であった。それぞれの定義は表2の記号を用いると下記の通りである。感度度= $a/a+b$ ；特異度= $d/c+d$ ；陽性の予測値= $a/a+c$ ；陰性の予測値= $d/b+d$ ；正診率= $a+d/a+b+c+d$ 。誤陽性例，誤陰性例，検体不良例について検討を加えた。

誤陽性例の5例のうち2例はClass Vであった。組織診は線維腺腫2例，乳管腺腫1例，乳頭腫症1例，乳腺症1例で，検体提出時の臨床診断は癌または癌の疑いが4例であった。標本の見直しにより，いずれもClass III以下に落とすことができた。

症例1

症例は70歳の女性で，2カ月前に左乳腺腫瘤に気づき，徐々に大きくなるような気がして受診した。細胞は集塊状で結合性もよく管状構造と見られる所があり，背景はきれいである（Class III相当，図2A）。細胞採取量が多く，微小组織片をcell blockにした。そのHE標本は不整小腺管状の異型腺管の間質浸潤を思わせる像を呈している（図2B）。切除標本では，被膜様の線維組織内に不規則に突出する小腫瘍を認め（図2C），管状の増殖パターンを示している。良性の2層性パターンに加え，腺管構造の乱れや，muscle actin染色スライドで筋上皮を伴わない腫瘍増生部分（図2D），比較的豊富な核分裂像を認める。Azzopardiらの言う，“Duct adenoma of the breast”に対応する組織像である⁴⁾⁵⁾。

誤陰性の8例の臨床診断は4例が癌または癌の疑い，2例が腫瘍，などである。スライドの見直しで，検体が癌に当たっていない症例が3例，乾燥変性が強く癌の評価が難しいのが2例，癌の可能性を考えるClass IIIbないしVが2例であった。最初と最後の群より1例ずつ示す。

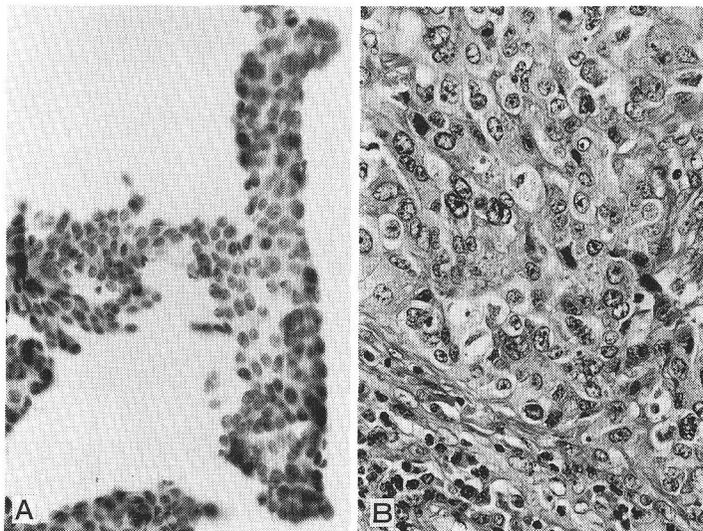


図3 症例2：細胞診と組織診で異なった像を呈している例

A：繊細なクロマチンと小さな核小体を示す楕円核細胞のシート状の増生を示す。Papanicolaou染色，×400。

B：粗なクロマチンがしばしば核周に凝集し，核小体の肥大・大小不同・核型不整を示す癌の間質は慢性炎症細胞浸潤が強い。HE染色，×400。

症例 2

ABC細胞診では背景はきれいで、細胞は集塊状で結合性が強く異型像も強くない(図3A)。組織像では、間質のリンパ球浸潤を伴って、クロマチンの増量が強く大小不同を示す異型核の癌細胞が充実性に増殖している髄様癌であり(図3B)、細胞診の像と対応しない。

症例 3

組織診で粘液癌と診断された乳頭分泌物の細胞像では、乳頭分泌物なので背景に粘液は見られないが、核のとび出しや核小体の肥大、重積性などを認める(図4A)。組織像は定型的な粘液癌の所見に加え、少数の乳管内に癌の増殖を認める(図4B)。

検体不良の症例は23例25件で、うち10例は複数回の細胞診検査により結果がでている。癌の症例は16例で、充実腺管癌・硬癌が比較的多く、良性病変は乳腺症など7例である(表3)。検体不良の内訳は、細胞または上皮成分が無しまたはほとんど無しが22件で、乾燥変性による検体不良が3件であった。

複数回細胞診検査を行った30症例の内訳は、悪性例が21例で、初回から陽性の例は5例、2回目

表3 乳腺細胞診検体不良と乳腺病変の組織型との対応と、検体不良の内訳

検体不良と組織型			検体不良の内訳	
	症例数	検体不良のみの症例数		検体数
乳頭腺管癌	2	1	細胞成分ほとんどなし	3
充実腺管癌	5	3	上皮成分なし	13
硬癌	4	3	細胞成分少ない	6
腺管癌	1		乾燥変性	3
小葉癌	2	1		
非浸潤癌	2	1	計	25
乳管拡張症	1			
乳腺症	4	2		
線維腺腫	2	2		
計	23	13		

に陽性となった例が9例、結論がでなかった例が7例であった。良性例は9例で、うち3例にIIIまたはIVが出て、良性の結果は出なかった。1回目の細胞診検査で不満足であった場合、2回目を行うことにより半数の症例で本来の結果を得ることができた。

複数回組織診を行った癌の症例〔内訳は組織生検(迅速診断を含む)を経て手術材料の病理検査をしたものが大部分と思われる〕の割合を最初の

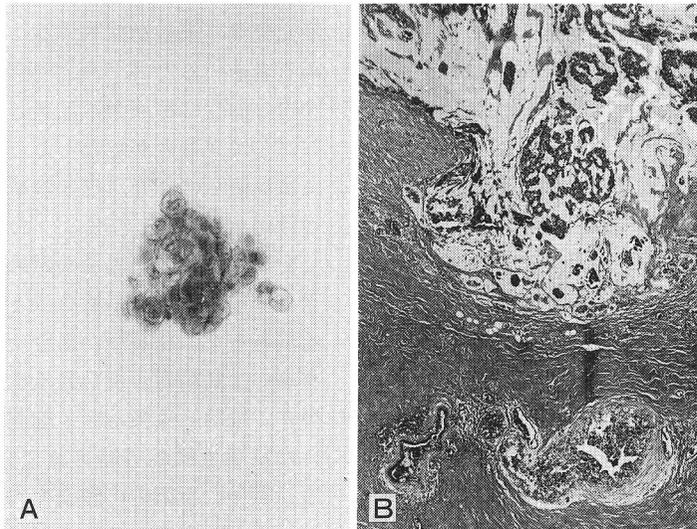


図4 症例3：粘液癌の1例の乳頭分泌物

- A：重積性の強い変性性の異型細胞集塊を僅かに認める。Papanicolaou染色，×400。
 B：粘液中に浮遊する癌胞巣(上部)に加え、一部に乳管内の癌組織を認める(下部右)。HE染色，×40。

1年と次の半年に分けて比較すると、前半ではClass IV・Vと診断された癌の症例84例中17例20.2%を占めるが、後半では42例中1例2.4%に留まっている。

考 察

今回細胞診の集計を行った1990年4月からの1年半は第2外科がABCの本格的な導入を開始した時期と一致する。この間同科における検体採取は一人の医師が担当したが、試行錯誤的とも言える半年を経て、その後の1年は検体不良例の少ない満足できる検体採取が行われている。ABCの導入が順調であったことは、術前・術中の組織診を併用している癌症例の割合が、最初の1年に比べ2年目で組織診の併用が著減していることから判断できる。

従来複数の臨床医による採取よりも一人の経験者による採取の方が検体不良の割合が低いと言われている⁹⁾。今回これが確認された。また、大学病院は若手乳腺外科医の検体採取の技術の修得の場でもあるのだが、修得には4～6カ月間・数十例の経験をという一つの目安となる数字が得られたことになる。

検体不良は硬化性病変・壊死・組織型・大きさ・触知性等の乳腺病変の性質にも依存しており、今回の検体不良の癌症例の50%は硬癌・小葉癌等の硬化性病変であった。また、検体を採取しスライドに塗抹して固定液に入れるまでに乾燥させてしまうことも検体不良の原因となる(今回検体不良例25件の12%を占める)。検体不良例については原因を明確にして、検体採取者に直接または報告書を介してfeedbackすることが検体不良の割合を最小限にするために必要と思われる。なお今回の検体不良の割合(全体の12.1%、組織診対応例の10.3%)は諸家の報告に比べて低い方である⁹⁾。

今回の組織診断と対比できる症例の集計で、敏感度・陽性の予測値についてはほぼ満足できる結果であったが、特異度・陰性の予測値は80%台と低めの数字だった。これは部分的には良性病変の組織生検の割合が低いこと、あるいは組織生検のない陰性例を除いてあること、乳腺分泌物などABC以外の検体が含まれていることと関係する

と思われる。また、検体中の実質細胞数が非常に少ない場合は「検体不良」のカテゴリーに入れるべきとの考えもある。

Cell blockの作製はABCと異なったタイプの情報を与えてくれ、細胞診に大いに有用であるが、微小组織片であるために、症例1のような特殊な組織像を呈する病変では逆効果を発揮する場合もあり注意を要する。この病変は一般には比較的なじみの低い病変で、Azzopardiが1984年に、ductal adenoma of the breastとして報告、臨床的にも、放射線診断上も、病理学的にも癌と間違えやすいとしている⁵⁾。1991年にCarneyらは、Carney's complexと呼ばれる、粘液腫・lentigin・内分泌異常を伴う症候群の一つの要素としてのこの病変を検討し、4例6病変のうち、5つまでが癌と診断されていたと報告している⁶⁾。

症例2のように採取された細胞診検体と組織病変部が一致しないことが時にある。一つの病変に対して3～4回の検体採取を勧める者もいる⁷⁾。

症例3の場合2つの問題点を含んでいる。一つは乳頭分泌物の検体は一般的に細胞量が少ない・細胞の変性が強い・非上皮成分(泡沫大食細胞)が採取される割合が多いということがあり、これがABCに比べ診断精度を下げている。この解決は充分量の細胞を採取することであり、蓄乳を勧める者もいる⁸⁾。もう一つの問題点は、粘液癌の乳管内の病変は粘液中に浮遊している癌細胞と同様しばしば異型性が少ないことである。本例については見直しにより、癌と判断される細胞集塊を見つけ得た。

従来組織生検が乳癌確定診断の役割を果たしてきた。最近では単一の検査法としては若干の不確実性があるものを幾つか組合せて診断することにより高い診断精度が得られるようになった。即ち、現在、触診・画像診断・細胞診の全てが陽性の場合には組織生検が省略されて手術される傾向にある。さらに手術中の腫瘍の肉眼観察は乳癌の確認の重要な段階であり、術中迅速診断は誤診を防ぐ最後の関門となっている。このような役割を持つ細胞診(特にABC)においては誤陰性、特に誤陽性を極力避ける努力が必要と思われる。問題例は

複数回（同時性または異時性）の細胞診検査や、針生検・切除生検、術中迅速診断等他の病理学的診断法による確定診断が必要と思われた。また、逆に ABC の乳癌確定診断における役割を明確にすることにより、新たな術前・術中の組織生検の役割（quadrantectomy を含む乳癌手術術式の決定など）が明確になってくると思われた。

結 語

1990年4月から1991年9月までの乳腺細胞診を病理組織診の結果と対応させて検討した。この時期はちょうど第2外科が乳腺 ABC を本格的に導入する時期と一致し、順調な導入経過が観察された。これにより、乳癌診断における細胞診の位置づけは、両科（第2外科と内分泌外科）でほぼ等しいものになったことになる。現在、乳癌研究会が日本乳癌学会に移行しつつあり、また、学内乳癌研究会の活発な活動が行われている⁹⁾。乳腺 ABC への期待はますます高まるものと思われる。今回の結果を一つの基準として、更に高い診断精度と多い情報量の細胞診検査を目指すべきと考える。

文 献

1) **Silverman JF**; Breast. *In* Comprehensive Cytopathology (Bibbo M ed), WB Saunders, Philadelphia (1991)

2) **Kline TS, Kline IK**: Guides to Clinical Aspiration Biopsy: Breast. Igakushoin, New York (1989)

3) 児玉孝也, 福内 敦, 伊藤悠基夫ほか: 乳癌診断における穿刺吸引細胞診の役割. 日臨外医会誌 51: 443-447, 1990

4) **Azzopardi JG, Salm R**: Ductal adenoma of the breast: A lesion which can mimic carcinoma. *J Pathol* 144: 15-23, 1984

5) **Carney JA, Toorkey BC**: Ductal adenoma of the breast with tubular features. A possible component of the complex of myxomas, spotty pigmentation, endocrine overactivity, and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 15(8): 722-731, 1991

6) **Zarbo RJ, Howanitz PJ, Bachner P**: Inter-institutional comparison of performance in breast fine-needle aspiration cytology: A Q-probe quality indicator study. *Arch Pathol Lab Med* 115: 743-750, 1991

7) **Pennes DR, Naylor B, Rebner M**: Fine needle aspiraton biopsy of the breast. Influence of the number of passes and the sample size on the diagnostic yield. *Acta Cytologica* 34(5): 673-676, 1990

8) 石井保吉, 藤井雅彦, 長尾 緑ほか: 蓄乳法による乳頭分泌物細胞診—乳頭内乳頭腫と乳癌の鑑別について—. 日臨細胞会誌 38(6): 830-834, 1989

9) 梶原哲郎, 芳賀駿介, 重田帝子ほか: 乳癌に対する乳房温存治療と女子医大乳癌研究会の発足と活躍について. 東女医大誌 59: 1234-1238, 1989