

乳腺前癌病変について、乳腺生検症例の病理組織学的検討 乳腺線維腺腫より発生したと考えられる乳癌の1例

赤穂市民病院外科

田中 明, 平野 正満, 坂井 義治, 市川 利洋
新田 直樹, 辺見 公雄

〔原稿受付：昭和57年11月17日〕

Fibroadenoma, Mastopathy, Intraductal Papilloma: Relationship to Carcinoma —A Casereport of Carcinoma of the Breast Arising in Fibroadenoma—

AKIRA TANAKA, MASAMITSU HIRANO, YOSHIHARU SAKAI, TOSHIHIRO ICHIKAWA,
NAOKI NITTA and KIMIO HENMY

Department of Surgery, Aho Municipal Hospital
(Director: Dr. WASHIRO OGINO)

Sixty-two female patients with benign breast disease pathologically diagnosed by excisional biopsy between 1979-1982,8 were studied for the development of breast cancer.

Breast cancer developed in 49 years old woman who was diagnosed as fibroadenoma before.

Five cases of Mastopathy and Intraductal papilloma were diagnosed to require intensive follow up study.

はじめに

最近、乳腺線維腺腫より発生したと考えられる稀な乳癌症例の1例を、経験した。

これを機会に、昭和54年から昭和57年8月に至る、3年8ヶ月の期間に、乳腺生検診断を行った86例について、検討を加え、乳腺線維腺腫、乳腺症、乳管内乳頭腫の癌化、及び前癌病変としての問題点を追及した

ので、報告する。

調査対象

当院乳腺外来においては、腫瘤を主訴として来院した患者で、Echography, Mammography, Palpationにて、乳腺症を疑った患者であっても、40才以上の場合には、積極的に、生検 (Excisional biopsy) を試みている。

Key words: Fibroadenoma, Mastopathy, Intraductal papilloma, Precancerous lesion.

索引語：乳腺線維腺腫、乳腺症、乳管内乳頭腫、前癌病変。

Present address: The Department of Surgery, Aho Municipal Hospital, Nakasu, Kariya, Aho, Hyogo, 678-02, Japan.

表 1 乳腺生検における病理診断

Diagnosis	n	age
Fibroadenoma	n=20	32.0±8.8
Mastopathy	34	37.8±9.4
Breast cancer	24	51.6±13.3
(non infiltrating)	2	
(metastatic)	1	
Gynecomastia	5	64.4±7.8
Papilloma	2	41.5±3.5
Fat necrosis	1	37.0

又、線維腺腫とはほぼ確信する場合であっても、たとえ患者が若くても、患者の希望があれば、切除する様に心掛けている。

乳頭分泌を主訴とする患者には、その乳頭分泌が、片側性単発性の場合、血性分泌の場合には、必ず、乳管造影を行い、Microdochectomy を施行する事にしており、Microdochectomy にて T-O non-infiltrating duct carcinoma を発見したりしている。

かくして、3年8ヶ月の期間に生検を行った患者は、86例であり、その病理組織診断は、表1の示す通りである。

線維腺腫は20例で、平均年齢32.0±8.8才と一番若く、乳腺症は34例で、平均年齢37.8±9.4才であった。更に、乳癌は24例で、平均年齢51.6±13.3才と一番高令であった。

乳管内乳頭腫は2例で41.5±3.5才であった。

乳腺線維腺腫

乳腺線維腺腫は、臨床的に比較的診断が、容易であり、若年婦人に多い。

以前に乳腺線維腺腫の生検診断を受け、その後、同部に腫瘤を再び来たし、生検にて、乳癌組織を、線維腺腫の一部に認めるという診断を受けた1症例を、次に示す。

症例、49才、閉経前婦人。

現症 昭和56年5月 右乳房C領域に腫瘤がある事にはじめて気付いた。乳頭分泌は認めず。昭和56年6月 生検を受け、乳腺腫線維腺腫の診断をうけている。図1は、その時の生検組織像である。その後、著変は認めなかったが、昭和57年2月、前回の生検部に痛みを覚えるに至り、次第に同部位に硬結が増大して来た。生検瘢痕に一致して slight dimple を認めるも、胸筋固定は認めなかった。同年3月、再度、Excisional biopsy を行い、2.5 cm×1.5 cm の腫瘤を切除した。切除標本は、弾性硬に近く、一応 capsul に被包されていた。

病理組織は、大部分が乳腺線維腺腫であるが、その一部は悪性化し、infiltrating duct carcinoma の像を示していたので、定型的乳房切断を施行した。T-2-a N-0 M-0 stage II n 0/12 であった。術後は、特に再発転移もなく順調に経過している。図2は線維腺腫の癌化を示す部分の病理組織像であり、図3は、癌化部分の近傍の線維腺腫の病理組織像である。

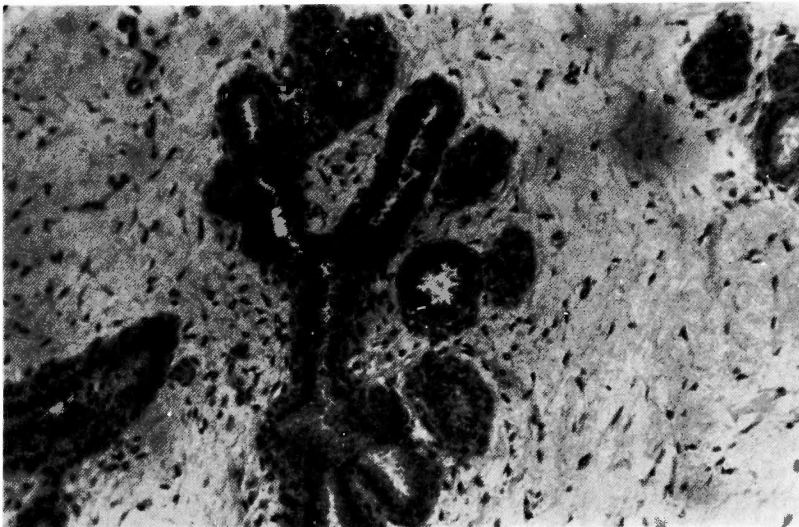


図 1

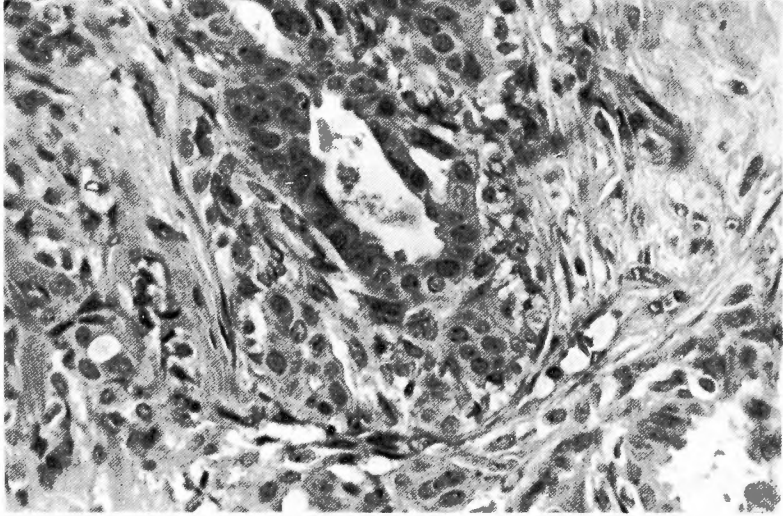


図 2

乳腺症, 乳管内乳頭腫

乳腺症を前癌性病変と考えるかどうかについては、否定的な立場が、執られて来たが、最近、乳腺症の既往を持つ人に、乳癌発生が多いという報告が増加して来ているので、当院に於ても、生検により、乳腺症との診断を受けた34例の病理組織学的検討を行った。

乳腺症を構成する部分組織病変を、次の通りに分類した。

1. Adenosis

(a) sclerosing adenosis

(b) blunt duct adenosis

2. Duct papillomatosis

3. Cyst

(a) macrocyst

(b) microcyst

4. Lobular hyperplasia

5. Apocrine metaplasia

6. Fibrosis

34例の病理組織診断は、表2に示す通りである。

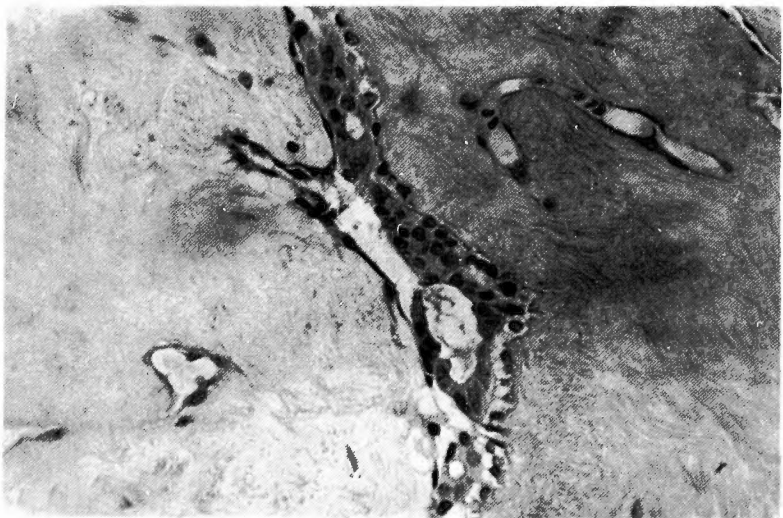


図 3

表 2 Mastopathy 34例の病理診断

Adenosis	
sclerosing adenosis	12/34
blunt duct adenosis	5/34
Duct papillomatosis	11/34
Cyst	
macro cyst	8/34
micro cyst	6/34
Lobular hyperplasia	2/34
Apocrine metaplasia	11/34
Fibrosis	10/34

Adenosis は、乳管の規則正しい分岐増殖が失われ、間質へ向う病的多分岐な複雑な乳管増生である。先端に腺房形成の見られない型は、Blunt duct adenosis と診断され、癌との関連があるとされているが、Blunt duct adenosis と診断された症例は 5/34 (14.7%) 存在した。

一方、密集する腺房様増殖間質に線維増殖の見られる型は、Sclerosing adenosis と診断されるが、癌との関連は殆んど無いとされている。Sclerosing adenosis は 12/34 (35.3%) に見られた。

Duct papillomatosis は、多数の乳管末梢部における。乳管内へ向う乳管上皮の過形成であるが、Duct papillomatosis は、癌との関連があるとされ、特に Adenosis との合併例では、更に癌との関連性が高くなるものとされている。この Duct papillomatosis は 11/24 (32.4%) に見られた。但し、duct papilloma-

表 3 乳癌の組織学的分類

(1968~1974, U.I.C.C. in Japan)

	症例数	%
I. 非浸潤癌	178	2.62
II. 浸潤癌		
A. 通常型	6,074	89.40
1) 乳頭腺管癌	2,211	32.54
2) 髓様腺管癌	1,678	24.70
3) 硬癌	2,185	32.16
B. 特殊型	542	7.98
1) 粘液癌	212	3.12
2) リンパ球浸潤性髓様癌	153	2.25
3) 小葉癌	62	0.91
4) 腺様嚢胞癌	13	0.19
5) 扁平上皮癌	13	0.19
6) いわゆる癌肉腫	10	0.15
7) アポクリン化生癌	13	0.19
8) PAGET 癌	66	0.97
総計	6,794	100%

tos is は、主乳管附近に発生する孤立性の Intraductal papilloma とは、区別されるべきものであり、2例の Intraductal papilloma は Mastopathy とは別に扱った。cyst は、macro cyst と microcyst に分けられるが、各々、8例、6例に認められた。

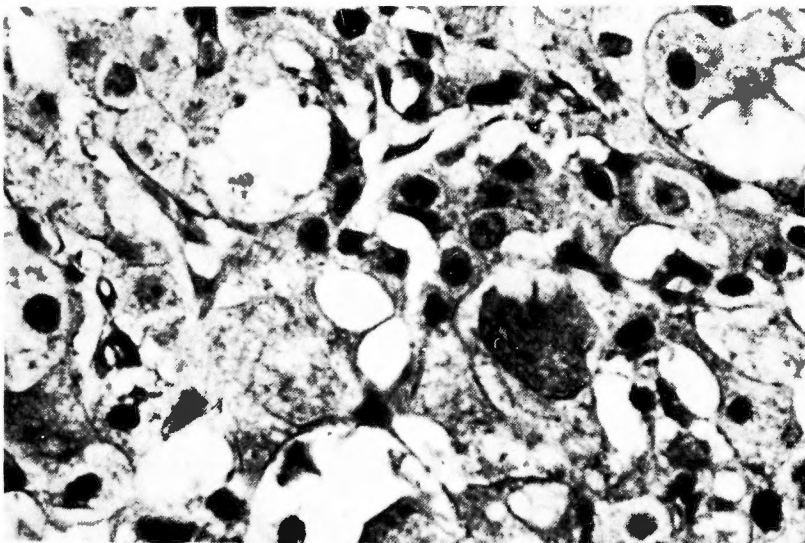


図 4

表 4 PAPILLARY BREAST TUMORS
Characteristic Features*

Papilloma	Papillary Carcinoma
Two types of epithelial cells	Single type of epithelial cell
Nuclei normochromatic	Nuclei hyperchromatic
Apocrine metaplasia present	Apocrine metaplasia absent
Complex glandular pattern	Cribriform pattern
Prominent connective tissue stroma	Delicate or absent connective tissue stroma
Periductal fibrosis with epithelial entrapment	Epithelial invasion of stroma
Intraductal hyperplasia in adjacent ducts	Intraductal carcinoma in adjacent ducts
Sclerosing adenosis sometimes present in adjacent breast tissue	Sclerosing adenosis generally absent in adjacent breast tissue

*Adapted from Kraus, F. T., and Neubecker, R. D. The differential diagnosis of papillary tumors of the breast. *Cancer* 15:444-455, 1962.

Apocrine metaplasia は、軽度の増殖上皮に混在し、あまり癌との関連は少ないとされている。Apocrine metaplasia は11/34 (32.4%) に認められた。Apocrine metaplasia を示す上皮増殖の著明な場合、アポフリン化生癌との鑑別が問題となるが、表3に示す如く、アポフリン化生癌自体発生頻度は極めて稀である。当院にて経験した乳癌の中に、59才のアポフリン化生癌の1例があるが、珍しい症例であるので、その病理組織像を、図4に示す。酸性性の微細顆粒をもつ細胞質を有する細胞の増殖が、特徴的である。

Fibrosis は、腺管周囲、小葉内、小葉間に認められ

るが、Fibrosis が著しいとされたのは、10/34 (29.4%) であった。

今回の症例の中には、Intraductal, papilloma と診断された症例が、2例含まれている。Intraductal papilloma は、主乳管付近に発生する孤立性腫瘍で、組織学的に樹枝状増殖を示すが、2層性は保たれている良性腫瘍である。核異型、分裂像が見られても摘出後の乳癌の Risk は少ないとする報告もある。しかしながら、末梢乳管に多発する乳腺症性状を有する、Duct papillomatosis との区別は困難なことが多い。Intraductal papilloma は、non-infiltrating duct car-

表 5 要 Follow up をされた症例
n = 5 age 35.4 ± 6.1

		age	symptom.	pathology
①	Y. W.	30	mass	duct papillomatosis apocrine metaplasia
2	K. T.	36	tumor	adenosis
③	K. S.	45	bloody nipple discharge duct graphy 後 microdocheotomy	papilloma adenosis
④	K. G.	38	tumor	papilloma adenosis
⑤	Y. K.	28	bloody nipple discharge duct graphy 後 microdocheotomy	adenosis fibrosis apocrine metaplasia duct papillomatosis

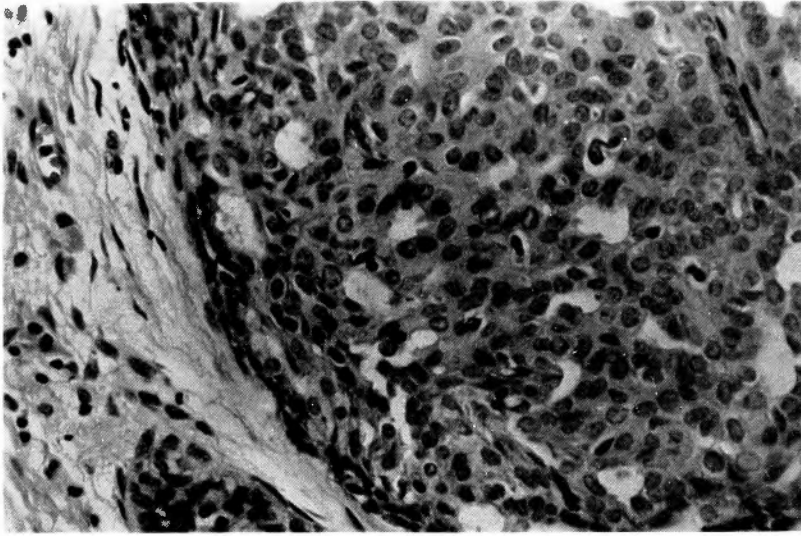


図 5

cinoma との鑑別が困難とされ、その判断基準に表 4 の Kraus and Neubecker の Criteria が広く用いられている。Papillary cancer は、間質成分の関与が少く、cribriform に上皮の増殖を示すことが、特徴的であり、一方、Intraductal papilloma は間質血管成分を伴って上皮成分が増殖するものである。

34例の Mastopathy 及び 2例の Intraductal papilloma の中で、要 follow up とされた症例は表 5 に示す様に 5例であった。

①の症例は mass を主訴とした症例であるが、その

病理組織像を図 5 に示す。Duct papillomatosis の像で Kraus の criteria に依り良性と診断された。

②の症例は、6×5 cm の大きな Tumor を主訴とした症例である。その病理組織像を図 6 に示す。Adenosis の著明な Mastopathy と診断されたが、細胞増殖が強く、配列に乱れがあり、要 follow up とされた。

③の症例は、Bloody nipple discharge を主訴とする症例であり、図 7 に示す様に Ductography にて、cyst 内に充実性腫瘍の突出を認めたので、microdo-

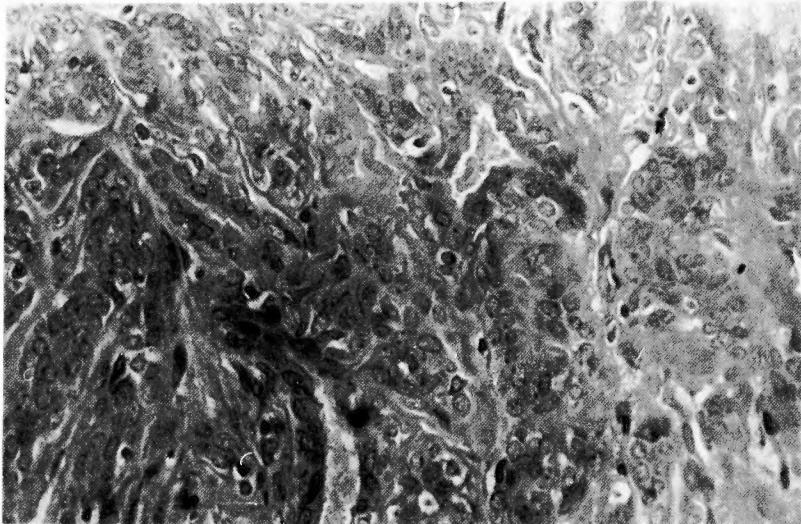


図 6

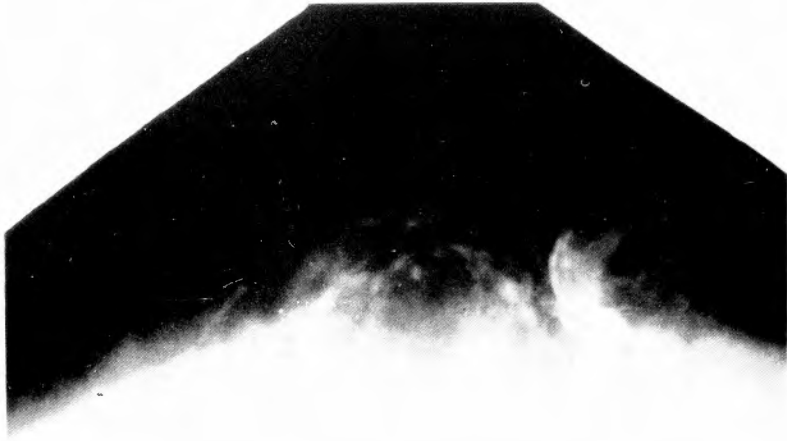


図 7

ectomy にて切除した。図 8 にその病理組織像を示す。樹枝状の腺上皮の増殖は見られるが、2 層性は保たれ、Intraductal papilloma と診断された。

④の症例は、腫瘍を主訴とした症例である。図 9 にその病理組織像を示す。Intraductal papilloma の診断であるが、核分裂像も見られるため、要 follow up とされた。

⑤の症例は、Bloody nipple discharge を主訴とした症例である。ductography にて図 10 に示す様に閉塞を認め、microdochectomy 施行。図 11 にその病理組織

像を示す。Duct papillomatosis を認め、要 follow up とされた。

対照に乳癌症例 2 例を示す。

図 12 は、53 才の Kraus の Cribriform pattern を示す non-infiltrating duct carcinoma である。

図 13 は、34 才の nipple discharge にて microdochectomy を施行し、発見した T-0 の non-infiltrating ductcarcinoma の病理的組織像である。

以上 5 例は現在 follow up 中であるが、最長 3 年間の期間中には、今のところ乳癌の発生を見ていない。

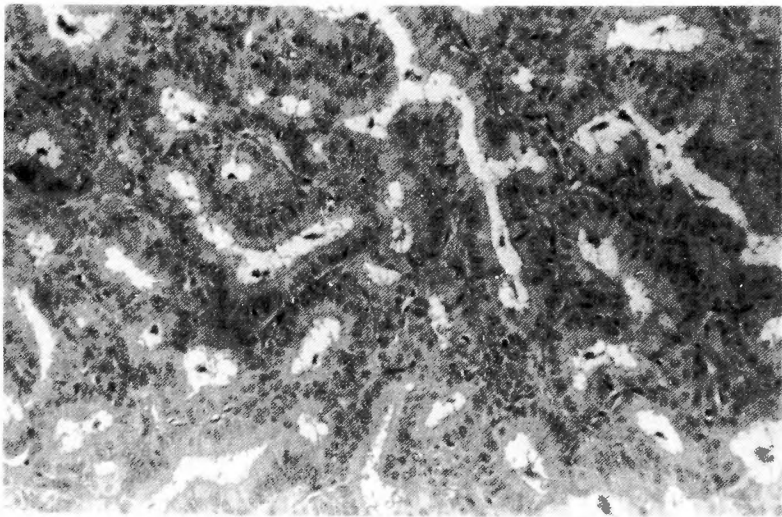


図 8

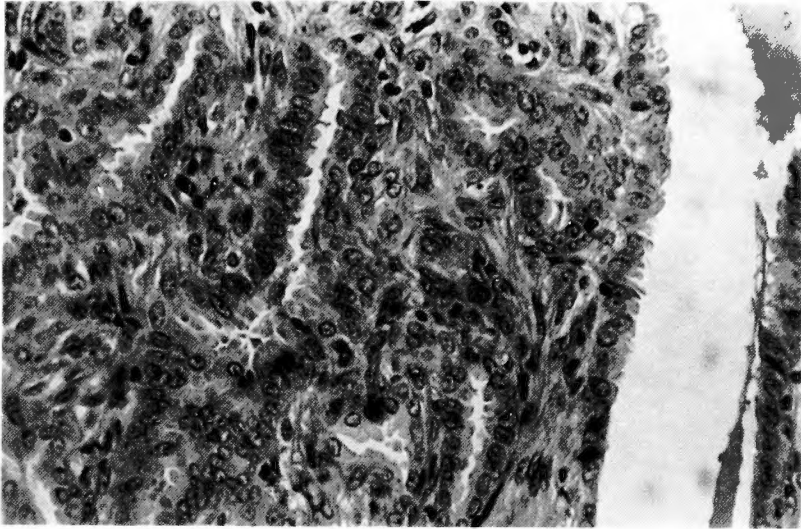


図 9

考 按

Fibroadenoma について、Fibroadenoma は、良性腫瘍であるが、稀に癌の発生を見ることが、Medivitt¹³⁾ 及び Goldman⁹⁾ により報告されている。Medivitt は26例の Fibroadenoma より発生した乳癌症例を自験例として集計している。26例の内記は次の通りである。

(1) Fibroadenoma 内に局限している症例 17
 non-infiltrating lobular carcinoma 7

infiltrating lobular carcinoma 2
 non-infiltrating duct carcinoma 6
 infiltrating duct carcinoma 2
 (2) Fibroadenoma 内及周囲に癌組織を有する症例 9
 non-infiltrating lobular carcinoma 6
 infiltrating lobular carcinoma 1
 infiltrating duct carcinoma 2

その26例の平均年齢は、46才と Fibroadenoma の平均年齢に比べると高令であり、全例、臨床的に、術前、cancer とは診断されず、Fibroadenoma と診断され、



図10

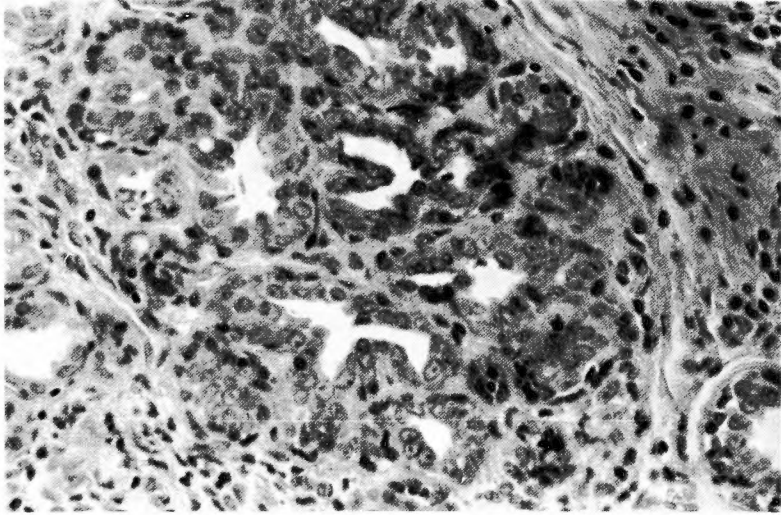


図11

肉眼的標本検索にても cancer は疑われなかったと述べている。

治療法として、局所腺葉切除から定型的乳房切断と、症例に応じて手術法を選択しており、長期の follow up にても予後の良い事から、Fibroadenoma 内に限局する、non-infiltrating carcinoma の場合には、単純乳切で十分であるとしている。

Goldman は、7例の Fibroadenoma より、発生した乳癌症例を集めている。平均年齢は、44才とやはり、Fibroadenoma の年齢より20才高令である。更に

Goldman は、Medivitt と同様、小葉癌の多いことに注目し、Fibroadenoma の腺増殖は、末梢乳管～小葉の腺増殖であることが推定出来るとしている。

我々の経験した症例は、やはり49才と、Fibroadenoma に比べ、高令であった。本例は、Fibroadenoma 内及び周辺の一部に乳癌組織が見られる、infiltrating duct carcinoma であった。Medivitt, Goldman の言う様に non-infiltrating lobular carcinoma でなかったが、稀な症例であるので報告した。

Mastopathy 及 Intraductal papilloma について。

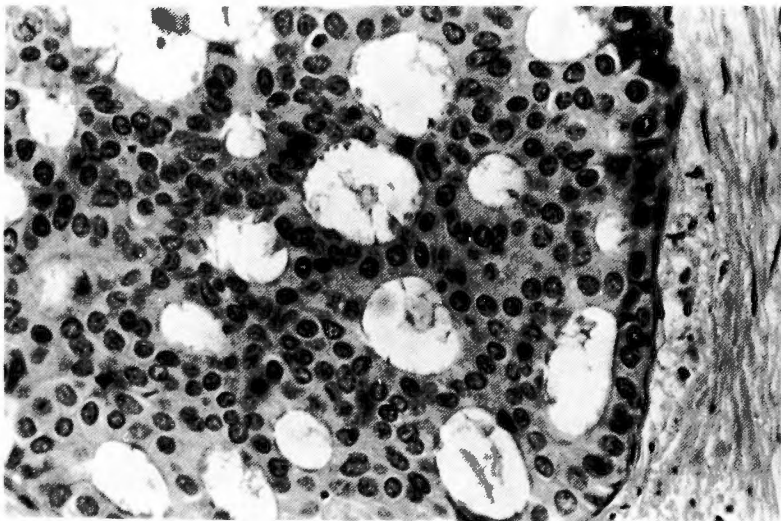


図12

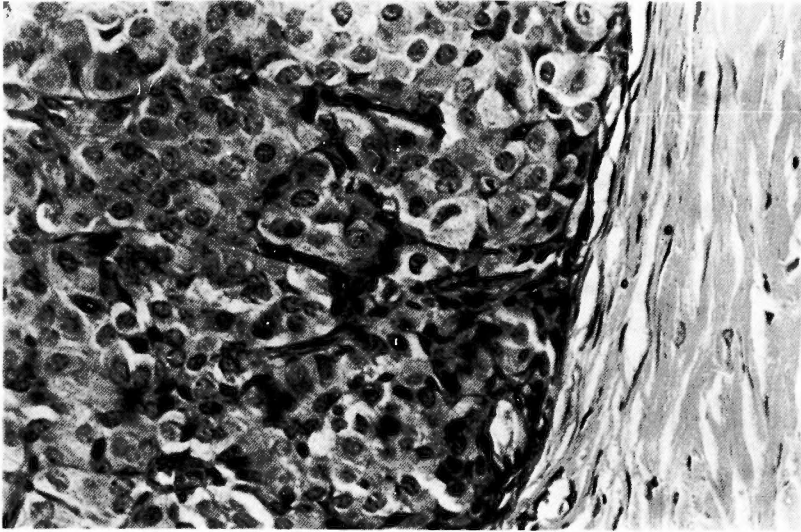


図13

Mastopathy と乳癌の関連については，否定的意見及び肯定的意見の対立が見られる．この様な場合，3通りの調査研究法がある．

- ① Concurrent 乳癌乳房に併存する良性病変の検索．
- ② Retrospective 乳癌群と対照正常群との間にみられる良性病変の頻度の相違の検討．
- ③ Prospective 良性病変群と正常群のその後で発生する乳癌発生頻度の比較．

又，Mastopathy の本態，概念が問題となる．即ち，Mastopathy の構成単位病変として，Adenosis, Cyst, Duct papillomatosis, Lobular hyperplasia, Apocrine metaplasia, Fibrosis 等が明らかにされているが，Mastopathy として，これらの構成病変を一括してしまうと，癌との関連の追求が不可能になってしまう．だから，各構成単位病変と癌との関連性が検討されなければならないと考える．

以上の観点から，文献を整理し検討を行った．

① Concurrent

Kern¹⁰⁾ は，乳癌症例100例と Mastopathy で部分切除を行った100例を比較検討している．乳癌症例の非癌部分に，71%の頻度で Mastopathy が認められるが，Duct papillomatosis を除いて，Mastopathy 群と乳癌群との間には，特に差異はなかったと報告している．更に，Duct papillomatosis について，乳癌群の Duct papillomatosis の異型性が強く，Mastopathy 群の異型性が弱いと述べている．

Nitze¹⁶⁾ は，乳癌死亡の剖検54例について，対側乳房を検索し，Mastopathy が72%に認められ，Epitheliosis が39%に認められたと報告している．更に54例中3例には Epitheliosis が強度であり，両側性乳癌との関連が，強く示唆されたとしている．

一方，Frantz⁸⁾，Sloss¹⁹⁾ らは乳癌以外で死亡した症例の剖検にても，Mastopathy は，高頻度で見出されると報告し，concurrent な調査の意義は少ない事を示唆している．

② Retrospective

Black²⁾ は，以前に乳腺生検にて良性疾患の診断をうけ，その後，乳癌を発生した93例について，Black Chabon method を用いて，乳管を，主乳管から末梢乳管まで4種に区別し，異型性を1～5の5段階に分類して，検討を行っている．Black によると良性乳腺病変の中に，乳管の異型性の認められた場合には，乳癌の発生頻度は，異型性の認められなかった場合に比べ5倍も増加するという．

③ Prospective

Donnelly⁷⁾ は，370例の良性乳腺疾患の生検診断を受けた患者の中から，平均13.5年の後に，14例に乳癌が発生したと報告している．更に Donnelly は，Duct papillomatosis, Blunt duct adenosis, Sclerosing adenosis, Cyst, Apocrine metaplasia の構成病変のうち，3つ以上示した病変を Mastopathy とした場合，Mastopathy の乳癌 Risk は，2.9倍となるので，Mastopathy の診断をうけた30～49才の患者は5～10年の後

に乳癌の発生する危険が大きく、注意が必要と主張している。

Kodlin¹¹⁾ は、良性乳腺疾患の生検診断をうけた2900例について Black chabon method により、異型性の段階評価を与え、異型性の強い程、乳癌発生の頻度の高くなる傾向のあることを見出している。

Page¹⁷⁾ は、1600例の症例を解析し、年令的要因も考慮し、atypical lobular hyperplasia は45才前で6倍、45才以後で3倍の乳癌 Risk があり、atypical ductal hyperplasia は45才以後で2倍の乳癌 Risk があると述べている。一方、Cyst, Sclerosing adenosis, Fibrosis は乳癌 Risk に影響はないと述べている。

Ashukari¹²⁾ は、296例の異型性乳腺を4ヶ月毎に follow up し、乳癌 Risk は、30ヶ月で4~5%、48ヶ月で9%であったと報告している。

Davis⁶⁾ は284例の Mastopathy にて部分切除を行った患者を follow up し、乳癌 Risk を検討している。

以上は Mastopathy と乳癌の関連を肯定する報告であるが、否定的報告もある。

Devitt⁶⁾ は、2281例の乳腺生検症例について検討を加え、否定的報告をしており、肯定的な報告は、terminology の不統一、良性乳腺疾患の分類の不統一、病理組織検査における客観性の欠如に問題があると述べている。

Intraductal papilloma, Duct papillomatosis と乳癌の関連について、Pelletiere¹⁸⁾ は97例の乳頭腫性病変に対し、局所切除を行った症例を follow up している。更に Pelletiere は、乳頭腫様病変を arborescent (乳頭樹枝状型)、solid (充実型)、mixed (混合型) に分類し、乳頭腫様病変と non-infiltrating lobular carcinoma の関連が、45才~65才で強く見られ、特に、mixed type にその傾向が強いと報告している。

Buhl-Jørgensen³⁾ は Intraductal papilloma と Intraductal papillomatosis を明確に定義した上で、183例の follow up を行っている。Buhl Jørgensen によると、Intraductal papilloma は、14%、Intraductal papillomatosis は、5.7%の乳癌 Risk があり、Intraductal papilloma の方が Risk が高いとしている。

Murad¹⁵⁾ は、74例の Papillary cystadenoma、63例の Papillary carcinoma、21例の Multiple papilloma を検討調査している。Murad に依ると、74例の Papillary cystadenoma は局所切除のみで、その後の乳癌の発生をみていないが、21例の Multiple papilloma は、局所再発、悪性化の傾向を示したと報告している。

Carter¹¹⁾ は、64例の Multiple papilloma, Papillomatosis の患者の中から、6例乳癌が発生したと報告している。以上、述べて来た様に、Mastopathy と乳癌との関連については、肯定的報告と、否定的報告があり、論争的となっているが、一方、乳腺乳管の増殖性変化である。Adenosis, Duct papillomatosis, Intraductal papilloma は乳癌 Risk の高いことが認められて来ている様である。

乳腺良性疾患の癌化という観点から、当院乳腺外来にて、乳腺生検をうけ、良性疾患の診断をうけた62例の症例を検討し、1例の Fibroadenoma よりの癌化例、及び5例の乳管増殖性変化が強く、異型性が認められ、要観察とされた症例を報告した。

結 語

乳腺良性疾患の中で癌との関連が疑われている病変には、Mastopathy, Intraductal papilloma, Fibroadenoma がある。

Mastopathy, Intraductal papilloma の中でも上皮腺増殖の強い症例は十分な Follow up が必要と考える。又、Fibroadenoma も稀には癌化する事があり、全く良性と考えるのは危険と考える。

参 考 文 献

- 1) Ashikari R, et al: A clinicopathologic study of atypical lesion of the breast. *Cancer* **33**: 310-317, 1974.
- 2) Black M.M, et al: Association of atypical characteristics of benign breast lesions with subsequent risk of breast cancer. *Cancer* **29**: 338-343, 1972.
- 3) Buhl-Jørgensen S.E, et al: Cancer risk in intraductal papilloma and papillomatosis. *Surg Gyn Obst* **127**: 1307-1312, 1968.
- 4) Carter D: Intraductal papillary tumors of the breast. *Cancer* **39**: 1689-1692, 1977.
- 5) Davis H.H, et al: Cystic disease of the breast: relationship to carcinoma. *Cancer* **17**: 957-978, 1964.
- 6) Devitt J.E: Fibrocystic disease of the breast is not malignant. *Surg Gyn Obst* **134**: 803-806, 1972.
- 7) Donnley P.K, et al: Benign breast lesions and subsequent breast carcinoma in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* **50**: 650-656, 1975.
- 8) Frantz V.K, et al: Incidence of chronic cystic disease in so-called 0: a study based on 225 postmortem examinations. *Cancer* **4**: 762-783, 1951.

- 9) Goldman RL, et al: Carcinoma of the breast arising in fibroadenomas, with emphasis on lobular carcinoma. *Cancer* **23**: 544-550, 1969.
- 10) Kern WH, et al: Atypical epithelial hyperplasia associated with breast cancer and fibrocystic disease. *Cancer* **24**: 668-675, 1969.
- 11) Kodlin D, et al: Chronic mastopathy and breast cancer. *Cancer* **39**: 2603-2607, 1977.
- 12) Kraus FT, Neubecker RD: The differential diagnosis of papillary tumors of the breast. *Cancer* **15**: 444-455, 1962.
- 13) Mcdivitt RW, et al: Breast carcinoma arising in solitary fibroadenomas. *Surg Gyn Obst* **34**: 803-806, 1972.
- 14) Mcdivitt RW, et al: Tumors of the breast. Washinton, Armed Forces Institute of Pathology 1967.
- 15) Murad TM, et al: Papillary tumors of large lactiferous ducts. *Cancer* **48**: 122/133, 1981.
- 16) Nizze H: Fibrous cystic mastopathy and epitheliosis in the opposite breast of mammary carcinoma patients. *Oncology* **28**: 31(-33), 1973.
- 17) Page DL, et al: Relation between component parts of fibrocystic disease complex and breast cancer. *J Nat Cancer Inst* **61**: 1055-1063, 1978.
- 18) Pelletiere EV: The clinical and pathologic aspects of papillomatous disease of the breast *AJCP* **55**: 740-748, 1971.
- 19) Sloss PT, et al: Incidence in normal breasts of features associated with chronic cystic mastitis *Am J Pathol* **33**: 1181-1191, 1957.