

①

## 乳腺全割法による乳腺症の病理組織学的研究

—乳癌例乳腺と非乳癌例乳腺における

乳腺症の頻度及び組織学的特徴—

山 本 篤 志

広島大学原爆放射能医学研究所臨床第二 (外科) 研究部門

(主任: 服部孝雄教授)

広島大学医学部病理学第二講座 (主任: 徳岡昭治教授)

受付 平成1年8月24日

受理 平成1年9月22日

本邦女性の乳癌発生率は、近年増加する傾向にあるが、乳癌の発生源となる乳腺組織における種々の病変、なかでも乳腺症と、これに関連しての乳管上皮、小葉上皮の過形成病変及び潜在癌についての病理組織学的所見、病変の発生頻度について検討する目的で、乳癌手術例乳腺65例及び非乳癌剖検例乳腺62例の合計127乳腺例を対象にして、乳腺組織の連続的全割法による観察を行ない、以下の結果を得た。

- 1) 乳癌65例における乳腺症の出現頻度は32.7% (1,259標本/3,855標本)であった。年齢階層別には、45-49才の年齢階層で最高値 (347標本/672標本, 51.6%)を認め、次いで40-44才 (45.8%), 35-39才 (37.1%), 50-54才 (25.6%)の順に漸減した。年齢階層別に見た乳腺症の病像別頻度にもほぼ同様の傾向を認めた。
- 2) 非乳癌62例における乳腺症の出現頻度は12.2% (274標本/2,250標本)であった。年齢階層別には、乳癌例乳腺の場合と同様に、45-49才に最高値 (15標本/44標本, 34.1%)を認め、次いで40-44才 (32.5%), 60-64才 (24.1%), 35-39才 (20.2%)の順に漸減した。また乳腺症の出現頻度は、長期の肝機能障害罹患例では、非罹患例に比較して有意 ( $p < 0.001$ )に高かった。
- 3) 乳癌65例と非乳癌62例のそれぞれにおける乳腺症の出現頻度は、60-64才を除く35-79才の全ての年齢階層において、乳癌例は非乳癌例に比べそれぞれ有意 ( $p < 0.001$ )に高かった。
- 4) 乳癌例での乳管、小葉上皮の過形成性病変 (中等度以上)の出現頻度は11.2% (433標本/3,855標本)、非乳癌例は6.5% (147標本/2,250標本)であり、乳癌例に有意 ( $p < 0.001$ )に高率であった。
- 5) 乳癌65例と非乳癌62例のそれぞれにおける乳管、小葉上皮過形成性病変の年齢階層別出現頻度は、乳癌例 (17.3%)、非乳癌例 (22.7%)とも45-49才に最も高率であり、年齢階層別出現頻度の傾向は、乳腺症諸病像中の epitheliosis の年齢階層別出現頻度によく類似していた。なお乳癌例の35-54才での乳管、小葉上皮過形成性病変の出現率 (13.0%)は、55-79才での出現率 (6.8%)よりも有意 ( $p < 0.001$ )に高かったが、非乳癌例ではこの傾向は認めなかった。また、35-54才での乳管、小葉上皮過形成性病変の出現率は乳癌例 (13.0%)が非乳癌例 (7.4%)よりも有意 ( $p < 0.001$ )に高率であったが、55-79才では、乳癌例 (6.8%)と非乳癌例 (6.3%)の間に差異を認めなかった。
- 6) 乳癌65例、非乳癌62例ともに、乳腺症の出現頻度と乳管、小葉上皮過形成性病変の出現頻度との関連は、乳腺症罹患例では、乳管、小葉上皮過形成性病変 (中等度以上)の出現頻度が高かった。また長期の肝機能障害罹患例では、乳管、小葉上皮過形成性病変 (中等度以上)の出現頻度は、非罹患例に比較して有意 ( $p < 0.05$ )に高かった。



- 7) 乳癌65例中の3例(4.6%), 非乳癌62例中の1例(1.6%)に潜在癌を認めた。潜在癌は、乳腺症及び乳管、小葉上皮過形成性病変それぞれに高い出現頻度を認める症例に出現する傾向があった。
- 8) 乳腺症と乳管、小葉上皮過形成性病変には、以上のごとく、明らかに相互に相連動して発現する傾向があり、また、乳癌例における乳管、小葉上皮過形成性病変や潜在癌の高い出現頻度は、乳腺症や乳管、小葉上皮過形成性病変は、ともに乳癌の組織発生に関連しての前癌性病変としての役割をもつ病変であることを強く示唆する。

**Key words:** 乳癌, 非乳癌, 乳腺症, 過形成性上皮, 潜在癌

従来、本邦女性の乳癌発生率は、欧米に比べると低いとされてきたが<sup>22)</sup>、本邦女性の乳癌発生率には増加傾向のあることが近年指摘され始めている。因みに、1986年における本邦女性の乳癌による死亡数は5,127人であり、全ての癌による女性の死亡数78,054人の6.6%を占め、臓器別癌死亡数では乳癌は、胃、大腸、肺、胆道、肝臓に次いで第6位である<sup>21)</sup>。これを人口10万人あたりの粗死亡率でみると8.3となり、1950年の死亡数1,419人、粗死亡率3.3と比べると、この36年間に乳癌死亡数は3.6倍、粗死亡率は2.5倍に増加していることがわかる。この増加には人口の高齢化による影響があると推測されることから、年令訂正死亡率として判断する必要があるが、1950年の10万人対3.3の年令訂正死亡率に対し、1985年は4.9となり、やはり約1.5倍の増加がある<sup>45)</sup>。

本邦での乳癌の増加については、食生活のいわゆる欧米化に伴う栄養事情の変化によって、体格の向上、初潮年令の若年化、閉経年令の高齢化などのいわゆる欧米化現象が、近年、本邦女性にみられることがその原因としてあげられている。この本邦女性の欧米化現象を裏付ける現象として、これまで欧米女性の乳癌との違いとしてあげられていた本邦女性の乳癌の特徴、すなわち、閉経期(50-54才)後の乳癌発生率が低いこと、発生時期を問わず患者の予後がよいこと、小葉癌が少ないこと、高分化型癌が多いことなどの諸特徴が明らかでなくなり、本邦女性の乳癌に欧米化現象のあることが指摘されている<sup>34)</sup>。

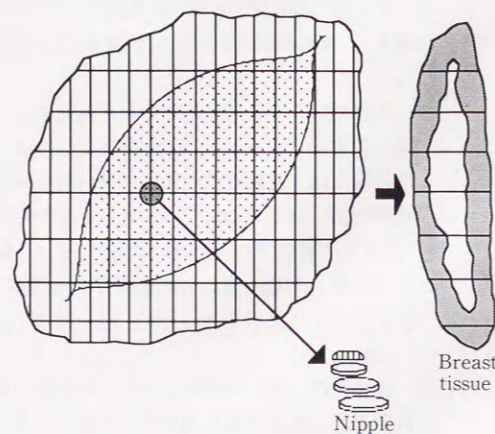
このような本邦における乳癌の増加という事実を前にして、乳癌の発癌機序やその発癌母地に関する研究の一層の進展が望まれるが、癌腫自体の研究に加えて、癌腫発生の母地となる非癌組織における病態についても注目する必要があると考えられる。非癌組織に乳癌の発生の増加を裏付ける所見が存在するか否かを検討することによって、乳癌の発癌母地に関する新たな知見を得る可能性があるからである。

乳癌の発癌母地としては、これまで乳腺症に最も大

きな関心がよせられてきた。従来、乳腺症をもつ女性に後に乳癌に罹患するリスクは、一般女性の1.73倍とする報告<sup>12)</sup>のほかに、乳腺上皮の過形成性病変を認める女性における乳癌発生のリスクは一般女性の2倍以上であるという報告もある<sup>28)</sup>。

本邦では、一般に乳腺の上皮組織についての病理学的研究は数多いとは言えない。先に、末広ら<sup>43)</sup>は乳癌例以外の剖検例を対象に、保存された数枚の乳腺の組織標本における所見を検討した結果、その約30%に乳腺症に一致する組織所見を認め、更に女性ホルモン環境が著しく変化していると推測される肝硬変症例では、管内乳頭腫症の程度が強いことを明らかにした。また、著者は、剖検例における乳腺組織と乳癌手術摘出例における非癌組織のそれぞれの所見を比較することによって、55才未満の乳癌手術例では、非乳癌剖検例に比べて、乳腺症をより高頻度に認めることを報告した<sup>49)</sup>。

本研究は、本邦の女性乳腺の一般的病理組織学的特徴、乳腺症の組織所見とその出現頻度を探り、更に乳管上皮や小葉上皮における過形成性病変及び潜在癌の



**Fig. 1.** Schema of method for whole breast step-cut sectioning

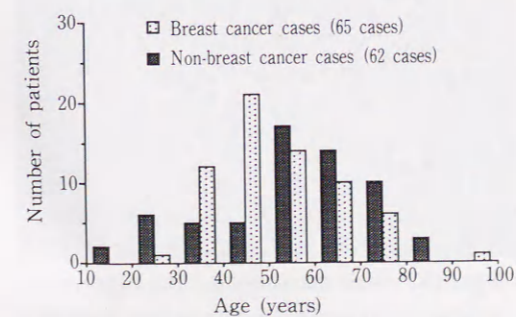
組織学的特徴とその頻度を把握する目的で、乳癌のために手術的に摘出された女性乳腺と、その対照とすべき非乳癌剖検例からえられた女性乳腺について、連続階段状切割による乳腺全割法による組織学的観察を行ったものである。

### 研究対象と方法

検索対象は、1984年から1986年までの約3年間に乳癌で切除された65例の乳腺の非癌部組織と、1985年から1988年の期間の女性剖検例のうち乳癌例を除く62例の乳腺組織である。乳癌切除非乳癌組織(乳癌例)は、腫瘍の肉眼的な直径が2.5 cm以下の症例を用いた。切除された乳腺は、10倍希釈の中性緩衝ホルマリン液中で約1週間固定した後、Fig. 1のように約5 mm間隔で連続的に切割し、各切割片の全野を hematoxylin & eosin (H & E) 標本として観察した。剖検例乳腺(非乳癌例)については、剖検時、乳腺組織のみを切除し、以下乳癌例と同様に固定、連続切割を行ない、H & E 標本として観察した。各症例の観察組織標本数は、乳癌例は1例につき14枚から131枚で、平均59枚、総数3,855枚であり、非乳癌例は5枚から78枚で、平均36枚、総数2,250枚である。

乳腺症の組織診断の基準については、穴沢らの基準<sup>2)</sup>を参考にして、乳管(duct or ductule)の上皮の過形成性病変である乳管乳頭腫症 epitheliosis (duct papillomatosis)、小葉の上皮の増殖性病変である閉塞性腺増生症 blunt duct adenosis、硬化性腺増生症 sclerosing adenosis と、上皮の非増殖性病変であるアポクリン化生 apocrine metaplasia および嚢胞 microcyst の5つの病像のうちの少なくとも2つ以上の病像を認める標本を乳腺症の所見を伴う標本とし、乳腺症の所見を伴う標本が1枚でもある症例を乳腺症の所見を伴う症例とした。

乳腺症の5つの病像のいずれかを認める標本数の観



**Fig. 2.** Age distribution of 127 patients investigated

察全標本数に対する割合をその病像の出現頻度としたが、対象例を10才毎及び5才毎の年令階層に分け、その各々の年令階層に属する症例における病像の出現頻度を求めて、年令による病像出現頻度の推移を探り、

**Table 1.** Histological type of 65 breast cancer cases

Histological type	Number of case (%)
NDC	6 (9.2)
IDC	47 (72.3)
pap-tub	3
sol-tub	21
scirrhous	20
unknown	3
Mucinous	5 (7.7)
Medullary	1 (1.5)
ILC	4 (6.2)
Tubular	1 (1.5)
Apocrine	1 (1.5)
Total	65 (100)

NDC: Non-invasive ductal carcinoma  
IDC: Invasive ductal carcinoma  
ILC: Invasive lobular carcinoma  
pap-tub: papillotubular  
sol-tub: solid-tubular

**Table 2.** Main autopsy diagnosis of 62 non-breast cancer cases

Diagnosis	Number of case (%)
Malignant tumor	40 (64.5)
Liver, biliary tract, pancreas	13
Digestive tract	10
Hematopoietic system	7
Respiratory system	4
Female genital organs	3
Central nervous system	1
Others	2
Benign disease	22 (35.5)
Liver cirrhosis	3
Acute hepatitis	3
SLE	3
Cerebrovascular accident	3
Anemia	2
Respiratory disease	2
Others	6
Total	62 (100)



且つそれぞれの年齢階層毎に乳癌例と非乳癌例における病像の出現頻度を比較した。

各病像の出現頻度の比較の為の統計学的解析には、 $\chi^2$  検定を、平均年齢の比較には t 検定を用いた。

## 成 績

### 1. 対象症例の一般的事項

対象症例の年齢分布は、Fig. 2 に示すように、乳癌例は23才から91才に分布し、平均51.3±13.4才、非乳癌例は11才から85才に分布し、平均54.8±17.7才である。乳癌例と非乳癌例の平均年齢の間には、統計学的な有意差はない。

乳癌例の、乳癌取り扱い規約<sup>27)</sup> に従った癌腫の組織診断は、Table 1 のとおりである。浸潤性乳管癌 (invasive ductal carcinoma) が65例中47例 (72.3%) とその大半を占めるが、この乳癌の組織型別分布は、坂元ら<sup>35)</sup> の報告した癌研究所での1981-85年の乳癌組織型別分布と大差がない。

一方、非乳癌例62例の主たる剖検診断は Table 2 のとおりである。悪性腫瘍例と非悪性腫瘍例の割合はおよそ2:1であり、悪性腫瘍例では肝、胆道、脾および消化管の悪性腫瘍例の占める割合が高い。

### 2. 乳腺症の病理組織学的判定基準

乳腺症の組織診断基準については、穴沢らの基準<sup>2)</sup> を参考にして、乳管 (duct or ductule) の上皮の過形成性変化である乳管乳頭腫症 epitheliosis (duct papillomatosis)、小葉の上皮の増殖性変化である閉塞性腺増生症 blunt duct adenosis、硬化性腺増生症 sclerosing adenosis と、上皮の非増殖性変化であるアポクリン化生 apocrine metaplasia および嚢胞 microcyst の5つの病像に注目した。

更に epitheliosis (duct papillomatosis) などで上皮の過形成をみる場合は、その過形成の程度を "The Cancer Committee of the College of American Pathology" の示した基準<sup>10)</sup> に従い、軽度、中等度、高度の3段階に分けた。軽度とは2から3層の上皮の増生、中等度とは4層以上の増生をさし、高度とは中等度の上皮の増生に細胞あるいは構造異型性を伴う場合とした。この高度の過形成とした病巣が、これまでに用いられてきた異型的上皮過形成 (atypical ductal or lobular hyperplasia) に一致すると考えられる。

また、これらの高度な上皮過形成巣のなかで、Az-zopardi ら<sup>3)</sup> によって示される基準を満たす病巣を上皮内癌 (in-situ-carcinoma) とし、潜在癌と考えた。乳癌例については、これらが主たる腫瘍を形成する癌腫の乳管内進展ではないことを、組織標本の再構築に

よって確認した。

### 3. 乳腺症の病理組織学的所見

1) 乳管乳頭腫症, epitheliosis (duct papillomatosis) (Fig. 3A)

乳管乳頭腫症 (epitheliosis) と呼ばれる乳管上皮の乳頭状増殖は、良性腫瘍としての乳管内乳頭腫 (papilloma) と異なり、血管を含む結合組織性の茎をもたない点が特徴であった。また epitheliosis では、増生した細胞巢において、細胞の軸と核の極性が同一方向を示すといういわゆる "streaming growth pattern" を認めた。細胞境界は不明瞭で、細胞質は軽度ないし中等度に好酸性に染まった。N/C 比は通常の

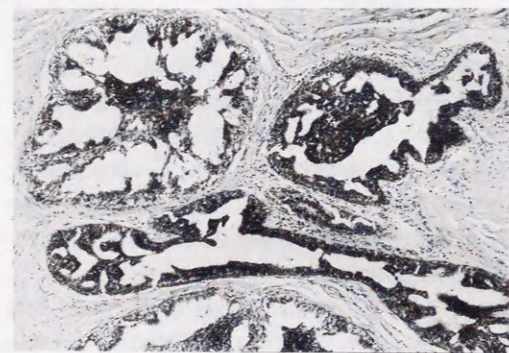


Fig. 3A. Epitheliosis: The ductal lining epithelium shows multilayering and form tongue-like mass within the lumen. These solid masses have no fibrous mesenchymal core. (H & E, BR14, 50 year-old, female, breast cancer)

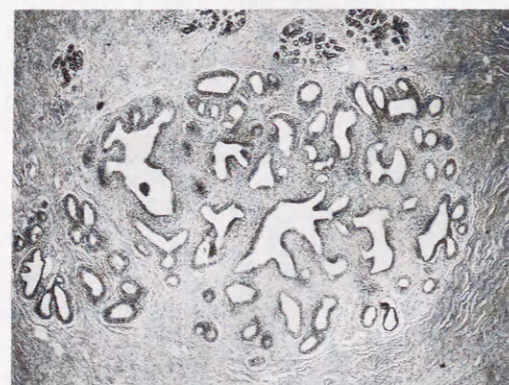


Fig. 3B. Blunt duct adenosis: The lobule consists of dilated terminal units, which are lined by hypertrophic epithelial cells. (H & E, BR49, 42 year-old, female, breast cancer)

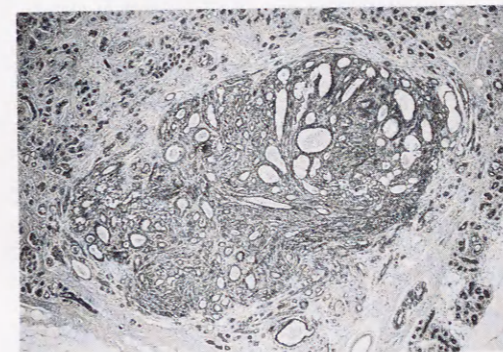


Fig. 3C. Sclerosing adenosis: The lesion shows crowded proliferation of small tubules, associated with inter tubular fibrosis. These tubules preserve a character of double layer in lining. (H & E, ABR32, 47 year-old, female, pheochromocytoma)

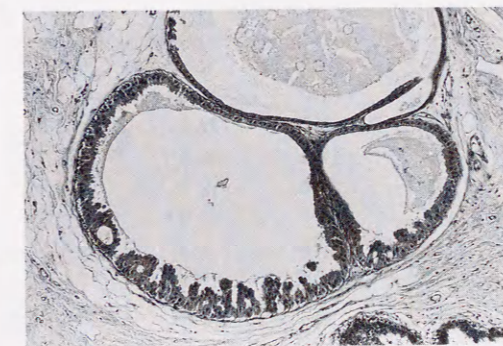


Fig. 3D. Apocrine metaplasia: The lobular epithelium is replaced by apocrine-type cells with eosinophilic granular cytoplasm. The lumina is dilated by retention of secreted material. (H & E, BR73, 45 year-old, female, breast cancer)

乳管上皮細胞に比べてやや大きく、核形は卵形から紡錘形と様々であった。

2) 閉塞性腺増生症, blunt duct adenosis (Fig. 3B)

blunt duct adenosis は、epitheliosis とともに高頻度に認められる病像であった。この病像は本来、小葉上皮の増生よりむしろ肥大性の変化であり、腺房腔の拡張と、その上皮の丈の増高や核の肥大が特徴であった。上皮の2層性は常に保たれた。

3) 硬化性腺増生症, sclerosing adenosis (Fig.



Fig. 3E. Microcyst: The lobular of ductal epithelium is flattened and atrophic and the lumina is dilated. (H & E, BR14, 50 year-old, female, breast cancer)

3C)

sclerosing adenosis は、他の4病像に比較し出現頻度の低い病像であった。この病像は、小腺管が密在性に増生し、その間に結合組織の増生を伴った。その密在性増生の程度が強く、また周囲への浸潤を示すように見えることから浸潤癌との鑑別が必要な場合もあったが、増生細胞が乳管上皮と筋上皮への2方向性の分化を示すことが特徴であった。

4) アポクリン化生, apocrine metaplasia (Fig. 3D)

apocrine metaplasia は、多くの場合、小葉の上皮がアポクリン汗腺の上皮に類似する好酸性の細胞質を有する細胞形態を示し、化生性病変の像であった。その内腔は拡張を示し、上皮には分泌像を認めた。核には異型性を認める場合があった。

5) 嚢胞, cyst or microcyst (Fig. 3E)

cyst は5つの病像のうち最も高頻度に認める病像であった。本研究では、肉眼的に認めうる cyst も、microscopic に認める cyst (microcyst) の程度の強いものと考え、これらは併せてその頻度を求めた。microcyst の内腔を覆う上皮は非薄な一層の上皮からなり、上皮の増生は全く認めない萎縮性病変と考えた。

## 4. 乳腺症の各組織所見の出現頻度

5つの病像及び先に述べた定義に従った乳腺症のそれぞれについて、その出現頻度を、10歳毎の年齢階層別に乳癌例、非乳癌例別にみると Table 3, 4 に示す成績となり、症例数の少ない35才未満及び80才以上を除いて5才毎にみると、Table 5, 6 に示す成績となった。

1) 乳癌例乳腺での出現頻度 (Table 3, 5)

(1) 年齢階層別の比較



**Table 3.** Frequency of various histological lesions within fibrocystic disease among all 127 breast cancer cases

Age years	Number of case	Number of slide	Frequency (%)					
			EP	BDA	SC	AP	MC	FCD
20-29	1	53	58.5*	1.9	0	0	20.8	15.1
30-39	12	821	17.3*	21.3	1.5	22.7*	41.9	32.8***
40-49	21	1356	25.6	45.4***	2.9***	22.1***	59.7*	48.7*
50-59	14	879	15.8*	12.9	4.6**	14.7*	40.2*	23.8*
60-69	10	427	14.1***	8.2	1.4	8.2***	25.3*	14.8
70-79	6	269	14.1***	8.6*	2.2**	3.3	27.1*	14.9*
80-89	0	0						
90-99	1	50	32	0	0	0	52	20
Total	65	3855	20.1*	25.0*	2.7*	17.1*	44.7*	32.7*

**Table 4.** Non-breast cancer cases

Age years	Number of case	Number of slide	Frequency (%)					
			EP	BDA	SC	AP	MC	FCD
10-19	2	75	1.3	0	0	0	0	0
20-29	6	245	10.2	3.3	1.2	1.6	11.0	7.8
30-39	5	190	6.3	28.4	0	5.8	39.5	24.2
40-49	5	195	20.5	33.3	5.6	14.4	35.4	32.8
50-59	17	648	9.9	11.4	1.5	4.0	13.4	9.0
60-69	14	502	19.9	11.4	0.4	12.2	12.8	14.7
70-79	10	323	8.4	2.5	0	4.0	5.3	3.7
80-89	3	72	9.7	0	0	15.3	1.4	1.4
Total	62	2250	12.3	11.8	1.2	6.8	15.1	12.2

EP: Epitheliosis (Duct papillomatosis), BDA: Blunt duct adenosis, SC: Sclerosing adenosis, AP: Apocrine metaplasia, MC: Microcyst, FCD: Fibrocystic disease

\*p<0.001, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.05

乳癌例乳腺全65例の総和でみると、各病像のうち microcyst の出現頻度 (44.7%) が最も高く、次いで blunt duct adenosis (25.0%), epitheliosis (25.0%), apocrine metaplasia (17.1%) の順に頻度は低下し、sclerosing adenosis (2.7%) は著しくその出現頻度は低かった。

10才毎の年齢階層でみると、sclerosing adenosis を除いて40才代で出現頻度が高くなる傾向があったが、epitheliosis は20才代 (58.5%) で、apocrine metaplasia は30才代 (22.7%) で最も高率であった。しかし5才毎の年齢階層でみるとその傾向はやや異なり、sclerosing adenosis を除く他の4つの病像は同様に45-49才の年齢階層に出現頻度のピークをもつ病

変であることがわかった。sclerosing adenosis (5.4%) は50-54才の年齢階層で最も高率であった。

閉経後と考えられる55才以降では、65-69才 (21.1%)、75-79才 (21.6%) の年齢階層で epitheliosis が高率であり、blunt duct adenosis (12.3%), apocrine metaplasia (11.1%), microcyst (29.2%) は、65-69才の年齢階層で出現頻度の上昇をみた。これらの年齢階層は症例数が少ないという問題点があるが、閉経後においても、乳腺の上皮の変化を高率にみることは注目すべきである。

乳癌例全65例における乳腺症1259標本の全3855標本での出現頻度は32.7%であり、10才毎の年齢階層でみると40才代 (48.7%) をピークに30才代 (32.8%)、50才

**Table 5.** Frequency of various histological lesions within fibrocystic disease among 109 cases with age-group 35-79 years

Age years	Number of case	Number of slide	Frequency (%)					
			EP	BDA	SC	AP	MC	FCD
35-39	8	501	18.6*	33.1**	1.8	23.2*	49.7***	37.1*
40-44	9	684	22.7	43.7	1.8**	19.3*	54.1**	45.8**
45-49	12	672	28.6	47.2*	4.0	25.0	65.5*	51.6***
50-54	8	578	18.7***	14.2	5.4**	15.4*	41.2*	25.6*
55-59	6	301	10.3	10.3	3.0	13.3*	38.2*	20.3*
60-64	6	256	9.4*	5.5*	2.0	6.3***	22.7	12.5*
65-69	4	171	21.1	12.3	0.6	11.1	29.2*	18.1*
70-74	4	167	9.6	8.4	3.6**	4.8	22.8*	13.8*
75-79	2	102	21.6**	8.8***	0	0.98	34.3*	16.7**
Total	59	3432	19.7*	27.8*	2.9*	17.2*	46.4*	33.7*

**Table 6.** Non-breast cancer cases

Age years	Number of case	Number of slide	Frequency (%)					
			EP	BDA	SC	AP	MC	FCD
35-39	4	168	5.4	20.2	0	4.8	39.3	20.2
40-44	3	151	16.6	37.1	6.0	8.0	39.7	32.5
45-49	2	44	34.1	20.5	4.6	36.4	20.5	34.1
50-54	6	218	12.4	7.8	0.9	2.8	14.2	7.8
55-59	11	430	8.6	13.3	1.9	4.7	13.0	9.5
60-64	6	220	26.8	18.2	0.5	12.3	20.5	24.1
65-69	8	282	14.5	6.0	0.4	12.1	6.7	7.4
70-74	7	216	8.8	2.8	0	5.1	5.1	3.7
75-79	3	107	7.5	1.9	0	1.9	5.6	3.7
Total	50	1836	13.1	13.0	1.3	7.4	16.5	13.2

EP, BDA, SC, AP, MC, FCD: See footnote in Table 3, 4

\*p<0.001, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.05

**Table 7.** Relationship between histological type of breast cancer and frequency of fibrocystic disease in 65 breast cancer cases

Histological type	Number of case	Number of slide	Frequency (%)					
			EP	BDA	SC	AP	MC	FCD
NDC	6	421	23.0	39.0	5.0	22.3	55.8	45.9
IDC	47	2733	19.5	22.5	2.4	16.9	40.5	30.4
Mucinous	5	236	19.5	22.9	0.4	13.1	56.4	33.5
Lobular	4	284	22.2	33.1	2.1	13.4	51.4	33.1
Others	3	181	18.8	20.4	5.5	18.2	56.9	35.9

NDC: Non-invasive ductal carcinoma, IDC: Invasive ductal carcinoma,

EP, BDA, SC, AP, MC, FCD: See footnote in Table 3, 4



**Table 8.** Relationship between histological type of breast cancer and frequency of fibrocystic disease in 17 breast cancer cases (40-49 year of age)

Histological type	Number of case	Number of slide	Frequency (%)					
			EP	BDA	SC	AP	MC	FCD
NDC	4	318	27.7	51.3	6.6*	29.2*	71.7*	59.4*
IDC	13	777	23.0	43.2	1.4	19.3	47.9	43.0

NDC : Non-invasive ductal carcinoma, IDC : Invasive ductal carcinoma,  
EP, BDA, SC, AP, MC, FCD : See footnote in Table 3, 4, \* $p < 0.001$

**Table 9.** Comparison of frequency of various histological lesions of fibrocystic disease by age-groups less than 55 years and 55 years or more among 62 non-breast cancer cases

Age years	Malignancy	Number of case	Number of slide	Frequency (%)					
				EP	BDA	SC	AP	MC	FCD
<55	+	11	405	10.6	20.2*	1.0	5.7	22.0	16.3
	-	13	518	12.0	12.0	2.3	5.0	21.8	15.4
≥55	+	29	1022	12.2	7.9	0.6	7.7	11.1	9.0
	-	9	305	15.1	13.4**	1.3	8.5	8.2	11.8

EP, BDA, SC, AP, MC, FCD : See footnote in Table 3,4  
\* $p < 0.001$ , \*\* $p < 0.01$

代 (23.8%) とその前後で高い頻度を示した。5才毎にみると、45-49才 (51.6%) の年齢階層にピークがみられ、60才以降では、ほぼ一定した低い頻度であることがわかる。

#### (2) 癌腫の組織型別の比較

癌腫の組織型別に症例を分け、これらの出現頻度を検討すると、Table 7 に示す成績となった。年齢構成を考慮しなければ、乳管癌 (非浸潤性及び浸潤性) と特殊型の癌 (粘液癌、小葉癌、髓様癌、管状癌、アポクリン癌) との間で乳腺症及び各病像の出現頻度には有意の差は認めなかった。個々の組織型別にみると、非浸潤性乳管癌では他の組織型に比較して、乳腺症及び各病像の出現頻度が高い傾向があった。浸潤性乳管癌、粘液癌、小葉癌、その他の癌 (髓様癌、管状癌、アポクリン癌) に関しては、乳腺症の出現頻度及びそれを構成する各病像の出現頻度に有意の差は認めなかった。

しかし、このような癌腫の組織型のみからの比較法には、症例の年齢構成の違いがあることを考える必要がある。そこで症例の集積しやすい非浸潤性乳管癌と浸潤性乳管癌の比較を40才代の年齢階層の症例のみで行なうと (Table 8)、年齢構成を考慮しなかった場合と同様、すべての病像及び乳腺症についてその出現頻

度は非浸潤性乳管癌の方が高く、殊に乳腺症 (59.4 vs. 43.0%), sclerosing adenosis (6.6 vs. 1.4%), apocrine metaplasia (29.2 vs. 19.3%), microcyst (71.7 vs. 47.9%) では、両者の間に有意 ( $p < 0.001$ ) の差を認めた。

#### 2) 非乳癌例乳腺での出現頻度 (Table 4, 6)

##### (1) 年齢階層別の比較

非乳癌例乳腺全62例の総和でみると、各病像のうち、microcyst (15.1%) の出現頻度が最も高く、次いで epitheliosis (12.3%), blunt duct adenosis (11.8%), apocrine metaplasia (6.8%) となり、sclerosing adenosis (1.2%) は著しく出現頻度が低かった。この傾向は乳癌例によく類似するが、その各々の値は乳癌例の約1/2から1/3と低かった。

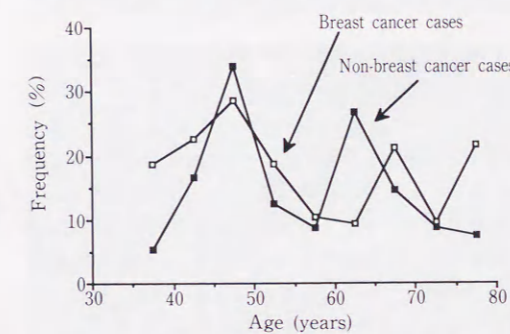
10才毎の年齢階層別にみると、microcyst を除く4つの病像では、40才代で最も高い出現頻度を認めた。これを5才毎にみると、epitheliosis (34.1%) と apocrine metaplasia (36.4%) は45-49才代で、blunt duct adenosis (37.1%), sclerosing adenosis (6.0%), microcyst (39.7%) は40-44才代で最も高い出現頻度を示したが、これら年齢階層では症例数がやや少ないことに問題が残る。

閉経後と考えられる55才以降の年齢階層でも、60-

**Table 10.** Frequency of various histological lesions of fibrocystic disease with or without liver dysfunction in 38 non-breast cancer cases with age-group 55 years or more

Dysfunction of liver	Number of case	Number of slide	Frequency (%)					
			EP	BDA	SC	AP	MC	FCD
+	10	313	19.5*	16.6*	0.6	10.2	18.2*	16.6*
-	28	1014	10.9	6.9	0.8	7.2	8.0	7.5

EP, BDA, SC, AP, MC, FCD : See footnote in Table 3, 4, \* $p < 0.001$

**Fig. 4.** Frequency of epitheliosis by age among 127 patients

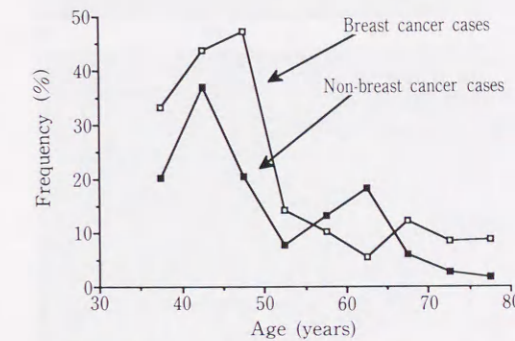
64才の年齢階層で epitheliosis (26.8%), blunt duct adenosis (18.2%), microcyst (20.5%) の各病像は、45-49才の年齢階層に匹敵する出現頻度を示した点に注目すべきである。

非乳癌例乳腺全62例における乳腺症274標本の全2250標本での出現頻度は12.2%であり、10才毎の年齢階層でみると、40才代 (32.8%) をピークとして30才代 (24.2%) がこれに次いだ。5才毎にみると、45-49才 (34.1%) の年齢階層をピークとし、40-44才 (32.5%) の年齢階層がこれに次いだが、60-64才 (24.1%) の階層は35-39才 (20.2%) の階層より高い出現頻度を示した点が興味深い。

##### (2) 基礎疾患別の比較

###### a) 悪性腫瘍例と非悪性腫瘍例の比較

まず悪性腫瘍例と非悪性腫瘍例の比較を試みたが、年齢による所見の差異を考慮して、症例を閉経前と考えられる55才未満と55才以上の2群に大別し、その各々において悪性腫瘍例と非悪性腫瘍例を比較することとした (Table 9)。55才未満の24例では、悪性腫瘍例で blunt duct adenosis (20.2 vs. 12.0%) の出現頻度が有意 ( $p < 0.001$ ) に高かったが、他の病像及び乳腺症については差異がなかった。一方、55才以上の38例では、これとは逆に非悪性腫瘍例の方に blunt duct adenosis (7.9 vs. 13.4%) の出現頻度が有意 ( $p < 0.01$ )

**Fig. 5.** Frequency of blunt duct adenosis by age among 127 patients

に高かったが、他の病像に関しては悪性腫瘍例と非悪性腫瘍例との間で出現頻度に有意の差は認めなかった。

b) 肝硬変や肝癌などの長期の肝機能異常の存在した例について

肝硬変や肝癌などで肝機能異常が長期に存在した症例は11例であった。これらのうち1例を除く10例が55才以上であったので、この10例 (平均年齢66.4±8.1才) と、この10例以外の55才以上の非乳癌例28例 (平均年齢66.2±8.3才) との間で比較を行なった (Table 10)。肝機能異常 (+) の10例の乳腺症の出現頻度は16.6%であり、肝機能異常 (-) 例の出現頻度7.5%に比べて有意 ( $p < 0.001$ ) に高率であった。各病像についても肝機能異常 (+) 例では、epitheliosis (19.5%), blunt duct adenosis (16.6%), microcyst (18.2%) の出現頻度は、肝機能異常 (-) 例に比べそれぞれ有意 ( $p < 0.001$ ) に高率であった。残る apocrine metaplasia についても肝機能異常 (+) 例の方が出現頻度が高かった。sclerosing adenosis は、肝機能異常 (-) 例の方が出現頻度がやや高かった。

以上の結果は、長期にわたる肝機能異常状態の存在は、乳腺症及びそれを構成する各病像の出現頻度の増加をきたすことを示唆している。

##### 3) 乳癌例乳腺と非乳癌例乳腺の出現頻度の比較

乳癌例乳腺での各病像の出現頻度と非乳癌例乳腺の



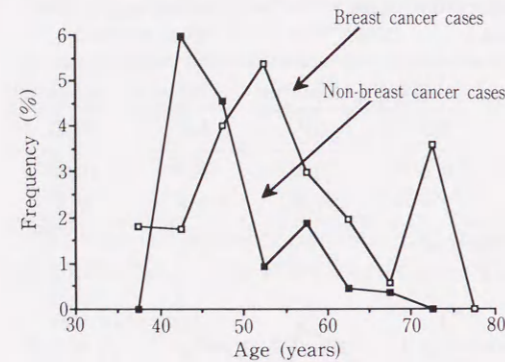


Fig. 6. Frequency of sclerosing adenosis by age among 127 patients

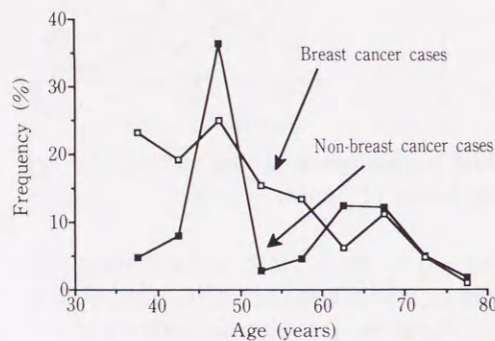


Fig. 7. Frequency of apocrine metaplasia by age among 127 patients

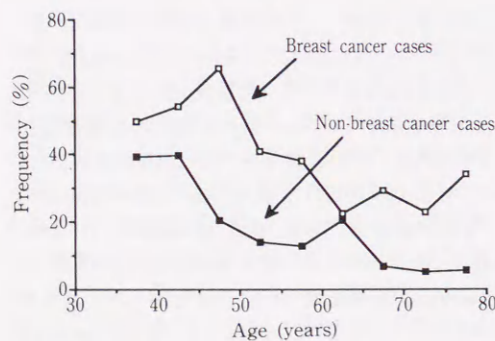


Fig. 8. Frequency of microcyst by age among 127 patients

それとを比較するにあたっては、症例数の少ない年齢階層を除外して35才から79才の症例を5才毎の年齢階層に分けた Table 4, 6 にある数値を用い、これらの比較を容易にする為に Fig. 4-9 のグラフで表した。

(1) Epitheliosis (Fig. 4)

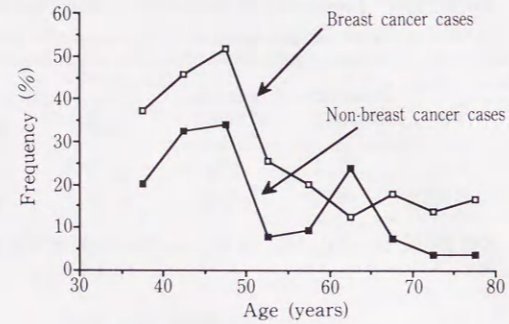


Fig. 9. Frequency of fibrocystic disease by age among 127 patients

Epitheliosis は、45-49才および60-64才の年齢階層を除いて、乳癌例が非乳癌例より出現頻度が高かった。45-49才の年齢階層でみられる非乳癌例と乳癌例の差は、統計学的有意差を示さなかったが、60-64才の年齢階層では、非乳癌例は乳癌例に比べて有意 ( $P < 0.001$ ) に出現頻度が高かった。

(2) Blunt duct adenosis (Fig. 5)

Blunt duct adenosis は、閉経前と考えられる54才までは、どの年齢階層でも乳癌例は非乳癌例に比べ有意 ( $p < 0.001$ ) に高い出現頻度を示した。55-59才及び60-64才の年齢階層では非乳癌例の方が高く、それ以降では再び乳癌例の方が高くなったが、これらの年齢階層での差は有意ではなかった。

(3) Sclerosing adenosis (Fig. 6)

Sclerosing adenosis は、40才代ではむしろ非乳癌例に出現頻度が高かったが有意差はなかった。それ以降の各年齢階層では、乳癌例の出現頻度が高く、50才以降の症例では、乳癌例が非乳癌例に比べ有意 ( $p < 0.001$ ) に高い値を示した。

(4) Apocrine metaplasia (Fig. 7)

Apocrine metaplasia は、閉経前と考えられる54才までは、45-49才の年齢階層を除いて、乳癌例は非乳癌例に比べ有意 ( $p < 0.001$ ) に出現頻度が高かった。45-49才の年齢階層では、非乳癌例の方が出現頻度が高かったが有意差はなかった。

この年齢階層での非乳癌例の著しい高値は、症例数がわずか2例で、しかもこの2例の出現頻度が2例とも高率であるためであり、症例数を増やすことによりこの年齢階層の出現頻度は低くなると考えられる。60才以降では、非乳癌例の方が高い出現頻度を示したが、有意差はなかった。

(5) Microcyst (Fig. 8)

Microcyst は、すべての年齢階層において、乳癌例

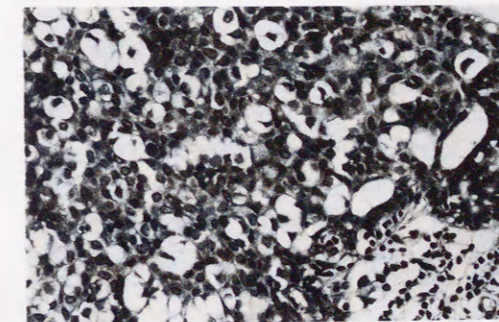
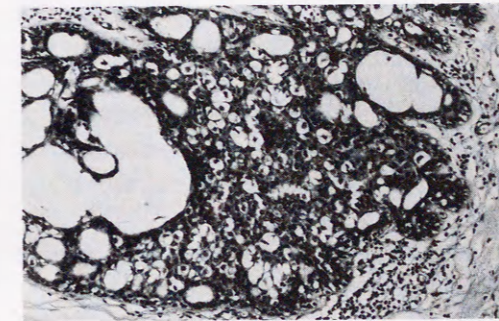


Fig. 10. Moderate hyperplasia: The lesion is composed of proliferation of ductal lining with over 4 cell layer but its structural and cytological atypia is not consistent with marked or atypical hyperplasia. (H & E, BR102, 32 year-old, female, breast cancer)

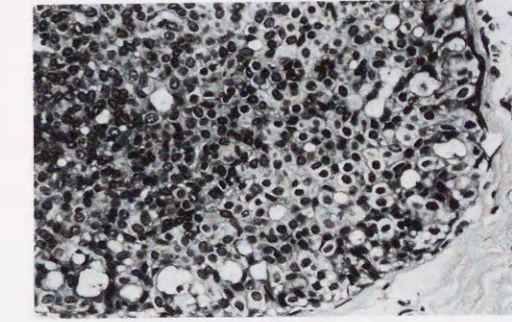
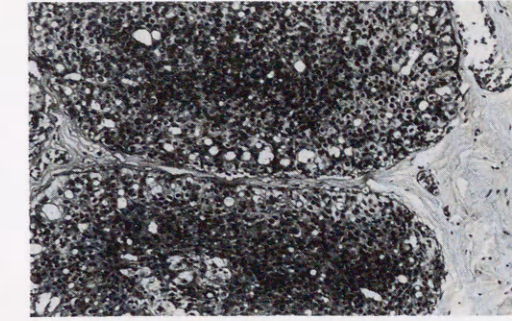


Fig. 11. Marked hyperplasia (Atypical ductal hyperplasia): The solid growth of ductal epithelium with clear cell-border and round nucleus is regarded as marked hyperplasia, but unequivocal diagnosis of in-situ carcinoma can not made. (H & E, BR153, 49 year-old, female, breast cancer)

がより出現頻度が高く、殊に閉経前と考えられる54才までの各年齢階層では、両者の間に有意差 ( $p < 0.001$ ) を認めた。60-64才の年齢階層では、非乳癌例での出現頻度の上昇がみられ乳癌例との差異が著しく小さかったが、それ以降の年齢階層では再び乳癌例が明らかに高い頻度を示した。

(6) 乳腺症 (Fig. 9)

乳腺症については、60-64才の年齢階層を除いて乳癌例の方が出現頻度は有意 ( $p < 0.001$ ) に高かった。60-64才の年齢階層の非乳癌例での乳腺症の高値は、この年齢階層に含まれる6例のうち、肝癌及び肝硬変によって死亡した63才女性例の出現頻度が88%という極めて高い値を示し、更に他の1例も肝癌及び肝硬変で死亡しており、長期的な肝機能異常に基づくことが考えられる。

5. 過形成性病変及び潜在癌の病理組織所見

乳管上皮の過形成性病変のうち2から3層の上皮の増生を伴うものは、軽度の過形成性病変とし、いわゆる epitheliosis と見なしたが、この epitheliosis と同

様の細胞形態をとるが4層以上の増生を伴うものを中等度の過形成性病変 (Fig. 10) とした。この中等度の過形成性病変に更に細胞あるいは構造異型性を伴う病変を異型的上皮過形成 (Fig. 11) としたが、これは Azzopardi ら<sup>3)</sup> によって示される in-situ-carcinoma の基準を完全には備えていない病変とした。すなわち、epitheliosis でみられる streaming pattern を認めず、いわゆる cribriform pattern, trabecular bridging, Roman bridge などの構造異型を伴い、細胞間の境界は明瞭で、個々の細胞異型も強く、時として atypical mitosis を伴うような場合を in-situ-carcinoma とみなし (Fig. 12), これらの条件を完全には満足しないものを高度の過形成性病変とした。しかし、現実には、高度の過形成性病変と in-situ-carcinoma との間には厳密な境界線をひくことは困難であり、in-situ-carcinoma として疑わしい場合は高度の過形成性病変とした。

6. 上皮の過形成性病変の出現頻度 (Table 11)

1) 乳癌例と非乳癌例乳腺の比較



先に述べた定義に従った中等度の過形成性病変 (Fig. 10) は、乳癌例では52例 (全症例中80%) において394病巣 (全標本中10.2%), 非乳癌例では32例 (51.6%) において136病巣 (6.0%) を認めた。高度

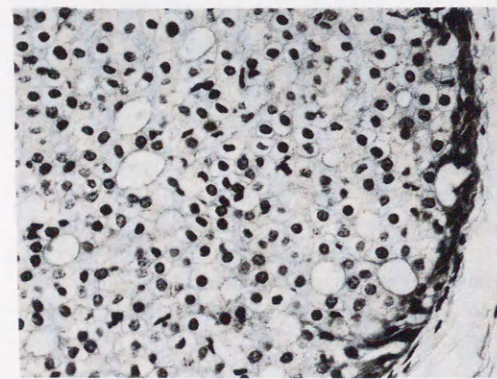
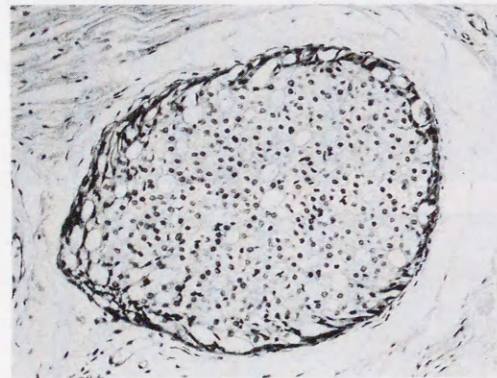


Fig. 12. Carcinoma in situ: The solid growth of ductal epithelium with clear cell-border, round nucleus and cribriform framework is regarded as in-situ carcinoma. (H & E, BR59, 48 year-old, female, breast cancer)

Table 11. Frequency of epithelial hyperplasia among all 127 breast cases

	Breast cancer case	Non-breast cancer case
Total number of case	65	62
Number of case with epithelial hyperplasia		
moderate	52 (80.0%)**	32 (51.6%)
marked	21 (32.3%)***	9 (14.5%)
moderate and/or marked	53 (81.5%)*	32 (51.6%)
Total number of slide	3855	2250
Number of slide with epithelial hyperplasia		
moderate	394 (10.2%)*	136 (6.0%)
marked	39 (1.0%)***	11 (0.5%)
moderate and/or marked	433 (11.2%)*	147 (6.5%)

\*p<0.001, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.05

の過形成性病変 (Fig. 11) は、乳癌例では21例 (32.3%) において39病巣 (1.0%), 非乳癌例では9例 (14.5%) において11病巣 (0.5%) を認め、これらを併せて中等度以上の上皮の過形成性病変としてみると乳癌例では53例 (全症例中81.5%) において433病巣 (全標本中11.2%), 非乳癌例では32例 (51.6%) において147病巣 (6.5%) を認めた。

すなわち、中等度以上と判断できる上皮の過形成性病変は、乳癌例の乳癌に有意 (p<0.001) に高率に出現することがわかった。

#### 2) 年齢階層別の比較

中等度及び高度の上皮過形成性病変を併せた出現頻度を、乳癌例、非乳癌例の別、5才毎の年齢階層別に、標本の割合として、また症例の割合として求めると、Table 12, 13 のとおりである。過形成性病変は、乳癌例では45-49才 (12例, 100%) の年齢階層で最も多く出現した。この出現頻度の年齢階層別の推移は、先に述べた epitheliosis の出現頻度の推移とよく類似した。非乳癌例でも同様に、45-49才 (2例, 100%) の年齢階層で出現頻度が最も高く、年齢階層別の推移も epitheliosis のそれに類似していた。

また対象例を35-54才 (13.0 vs. 7.4%) と55-79才 (6.8 vs. 6.3%) の例に分けて比較してみると (Fig. 13), 乳癌例では、両年齢群の出現頻度の間に有意差 (p<0.001) を認めたが、非乳癌例では明らかな差はなかった。一方、乳癌例と非乳癌例とを比較すると (Fig. 13), 35-54才 (13.0 vs. 7.4%) の年齢階層では、乳癌例の方が有意 (p<0.001) に高い出現頻度を示したが、55-79才 (6.8 vs. 6.3%) の年齢階層では、乳癌例と非乳癌例との間に有意差を認めなかった。

3) 乳癌例における癌腫の組織型と上皮の過形成性病変の出現頻度との関係

Table 12. Frequency of epithelial hyperplasia among 109 breast cases with 35-79 year of age Breast cancer cases

Age years	Number		Number with epithelial hyperplasia	
	Case	Slide	Case (%)	Slide (%)
35-39	8	501	8 (100)	50 (10.0)**
40-44	9	684	8 (88.9)	88 (12.9)
45-49	12	672	12 (100)*	116 (17.3)
50-54	8	578	7 (87.5)	62 (10.7)**
55-59	6	301	3 (50.0)	17 (5.6)
60-64	6	256	4 (66.7)	13 (5.1)
65-69	4	171	4 (100)	20 (11.7)***
70-74	4	167	1 (25.0)	4 (2.4)
75-79	2	102	2 (100)	14 (13.7)**
Total	59	3432	49 (83.1)**	384 (11.2)*

Table 13.

Non-breast cancer cases

Age years	Number		Number with epithelial hyperplasia	
	Case	Slide	Case (%)	Slide (%)
35-39	4	168	2 (50.0)	4 (2.4)
40-44	3	151	2 (66.7)	21 (13.9)
45-49	2	44	2 (100)	10 (22.7)
50-54	6	218	3 (50.0)	8 (3.7)
55-59	11	430	4 (36.4)	17 (4.0)
60-64	6	220	4 (66.7)	37 (16.8)*
65-69	8	282	5 (62.5)	16 (5.7)
70-74	7	216	3 (42.9)	7 (3.2)
75-79	3	107	2 (66.7)	2 (1.9)
Total	50	1836	27 (54.0)	122 (6.6)

\*p<0.001, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.05

Table 14. Relationship between histological type of breast cancer and frequency of epithelial hyperplasia in 65 breast cancer cases

Histological type	Number of case	Number of slide	Frequency of epithelial hyperplasia	
			moderate (%)	marked (%)
NDC	6	421	49 (11.6)	2 (0.5)
IDC	47	2733	280 (10.2)	26 (1.0)
Mucinous	5	236	23 (9.7)	3 (1.3)
Lobular	4	284	22 (7.7)	2 (0.7)
Others	3	181	20 (11.0)	6 (3.3)

NDC : Non-invasive ductal carcinoma, IDC : Invasive ductal carcinoma  
Others : Medullary carcinoma, tubular carcinoma and apocrine carcinoma



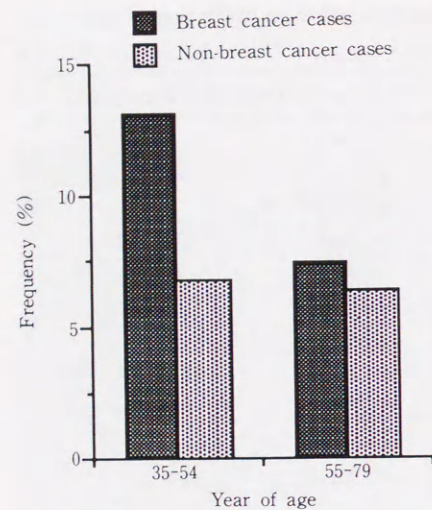


Fig. 13. Frequency of epithelial hyperplasia

Table 15. Comparison of frequency of epithelial hyperplasia by age-groups less than 55 years and 55 years or more among 62 non-breast cancer cases

Age years	Malignancy	Number of case	Number of slide	Frequency of epithelial hyperplasia	
				moderate (%)	marked (%)
<55	+	11	405	17 (4.2)	3 (0.7)
	-	13	518	44 (8.5)	3 (0.6)
≥55	+	29	1022	52 (5.1)	5 (0.5)
	-	9	305	23 (7.5)	0 (0)

Table 16. Frequency of epithelial hyperplasia with or without liver dysfunction in 38 non-breast cancer cases with age-group 55 years or more

Dysfunction of liver	Number of case	Number of slide	Frequency of epithelial hyperplasia	
			moderate (%)	marked (%)
+	10	313	41 (13.1)*	4 (1.3)
-	28	1014	34 (3.4)	1 (0.1)

\*p<0.05

Table 17. Relationship between frequency of epithelial hyperplasia and fibrocystic disease among all 127 breast cases

	Fibrocystic disease	Number of case	Number of slide	Frequency of epithelial hyperplasia	
				moderate (%)	marked (%)
Breast cancer cases	+	60	3549	393 (11.1)*	39 (1.1)
	-	5	306	1 (0.3)	0 (0)
Non-breast cancer cases	+	45	1627	133 (8.2)*	10 (0.6)
	-	17	623	3 (0.5)	1 (0.2)

\*p<0.001

乳癌例における癌腫の組織型と上皮の過形成性病変の出現頻度との関連をみると (Table 14), 両者の間には相関を認めがたかった。

4) 非乳癌例における基礎疾患と上皮の過形成性病変の出現頻度との関係

非乳癌例を55才未満の例と55才以上の例に分け, 更に悪性腫瘍の有無により2大別して, それらの各々での上皮の過形成性病変の出現頻度を Table 15 に示した。55才未満の例においても55才以上の例においても悪性腫瘍の有無と上皮の過形成性病変の出現頻度との間には有意な関連はなかった。

更に, 55才以上の38例を長期的な肝機能異常をもつと考えられる10例とその他の28例に分けて比較すると Table 16 となった。中等度の上皮過形成性病変の出現頻度 (13.1 vs. 3.4%) は, 肝機能異常 (+) の例で有意 (p<0.05) に高値を示し, この結果は, 長期にわ

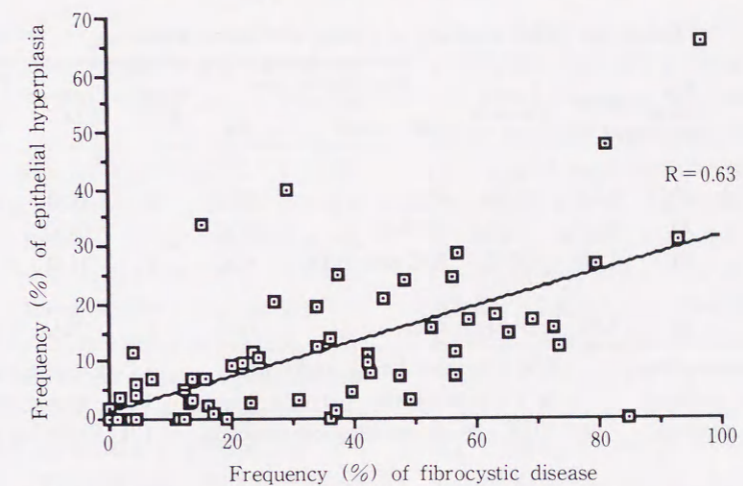


Fig. 14. Relationship between fibrocystic disease and epithelial hyperplasia in 65 breast cancer cases

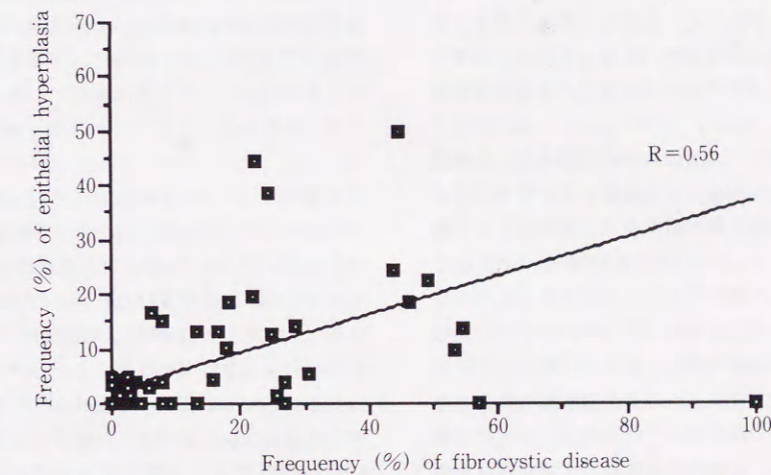


Fig. 15. Relationship between fibrocystic disease and epithelial hyperplasia in 62 non-breast cancer cases

Table 18. Frequency of latent carcinoma of breast

	Breast cancer cases	Non-breast cancer cases
Total number of case	65	62
Number of case with LC	3 (4.6%)	1 (1.6%)
Total number of slide	3855	2250
Number of slide with LC	4 (0.1%)	1 (0.04%)

LC: Latent carcinoma

たる肝機能異常の存在は, これら上皮過形成性病変の出現頻度を上昇させることを示唆した。

5) 乳腺症所見の有無と上皮過形成性病変の出現頻

度との関係

乳腺症の組織所見の有無と上皮過形成性病変の出現

との関係を見る為, 乳癌例, 非乳癌例とも, 乳腺症(+)



Table 19. Case summary of 4 cases with latent carcinoma

Case	Age years	Side	Tumor location	Histological type		Number of LC	Location of LC	Frequency (%)	
				main tumor	LC			FCD	EH
Breast cancer cases									
1	42	Left	OUQ	IDC(sol-tub)	NDC	2	IUQ	48.3	20.7
2	48	Right	OUQ	IDC(sci)	NDC	1	OUQ	58.6	15.7
3	31	Left	OUQ	IDC with PIDC	NDC	1	IUQ	0	0
Non-breast cancer cases									
1	64	Left	OUQ	none	IDC	1	OLQ	18.4	10.2

OUQ : Outer upper quadrant,  
OLQ : Outer lower quadrant,  
IUQ : Inner upper quadrant,

IDC : Invasive ductal carcinoma,  
NDC : Non-invasive ductal carcinoma,  
PIDC : Predominant intraductal component,

LC : Latent carcinoma,  
FCD : Fibrocystic disease,  
EH : Epithelial hyperplasia

例と乳腺症(一)例とに分けて、それぞれの群で上皮過形成性病変の出現頻度を比較すると (Table 17), 乳癌例、非乳癌例のいずれでも、乳腺症の組織所見をもつ例において、上皮の過形成性病変はより高率に出現することがわかった。この傾向は中等度の過形成性病変で殊に明らかであった。

また乳癌例65例について、各例の全標本中の乳腺症所見を認める標本の割合 (出現頻度) と中等度以上の過形成性病変を認める標本の割合 (出現頻度) との相関をみると (Fig. 14), その相関係数は  $R=0.63$  となり、弱いながら正の相関があった。非乳癌例についても (Fig. 15), その相関係数は  $R=0.56$  であり、同様に弱いながら正の相関の傾向があった。すなわち、上皮の過形成性病変は乳腺症の所見の高度な例により高頻度に認めることがわかり、この結果は、上皮の過形成性病変が乳腺症の組織所見を基盤に生ずる病巣であることを示唆している。

#### 7. 潜在癌の出現頻度 (Table 18)

主腫瘍を形成する癌腫とは別の潜在性の癌腫は、乳癌65例では3例 (4.6%) において4病巣 (0.1%), 非乳癌62例では1例 (1.6%) において1病巣 (0.04%) を認めた。その出現頻度は著しく低く、乳癌例と非乳癌例との差は統計的に明らかでなかった。それぞれの潜在癌の所見概略を Table 19 に示した。乳癌例の4病巣は全て非浸潤性乳管癌の像を示したが、非乳癌例の1病巣は浸潤を伴う乳管癌であった。これらの癌腫を認める4例のうち3例では、中等度あるいは高度の多発性上皮過形成性病変を認める例であったが、1例 (乳癌例) では、他の上皮過形成性病変を認めなかった。

乳腺症の並存に関しても同様に、上皮過形成性病変を合併しない1例 (乳癌例) では乳腺症を認めなかつ

た。他の3例は高率に乳腺症の所見を伴っていた。

以上は、乳腺の潜在癌は、乳腺症及び中等度以上の過形成性病変の出現頻度が高い乳腺に出現しやすいことを示唆しているが、同時に上皮の過形成性病変は必ずしも伴わないことをも示唆している。

#### 考 察

乳腺症という疾患概念は、1829年、Sir Astrey Cooper<sup>11)</sup> により、乳腺にみられる嚢胞性疾患として“hydatids of the breast”と記載されたことに始まる。その後、この病変には数多くの名称が付けられてきた。すなわち1846年、Brodie<sup>8)</sup> は、“serocystic tumor”とよび、1883年、Reclus<sup>31)</sup> はこれを“la maladie kystique des mamelles”と名付けた。1892年 Schimmelbusch<sup>37)</sup> は、乳腺における嚢胞状の病変は真の腫瘍であると考え“cystadenoma mammae”と呼んだが、一方 König<sup>20)</sup> は1893年、この病変は炎症性の病変であるとして、“chronic cystic mastitis”の名を提唱した。今世紀に入り1906年、Bloodgood<sup>7)</sup> は、乳腺症の成り立ちを間質の増殖を基盤とし、それに続いて腺管の拡張と上皮の増殖が起こること考え、これを“senile parenchymatous hypertrophy”と表現した。その後、“Abnutzungskrankheit”<sup>33)</sup>、“Abnormal involution”<sup>41)</sup> などの名称も提唱されたが、1927年にいたり Moszkowicz<sup>24)</sup> は、この病変が卵巣を中心とする内分泌機能の不均衡に起因する乳腺組織の“dysplasia”であるとして、mastopathy と名付けた。

このように数多くの名称が提唱された理由としては、乳腺症という病変が極めて多彩な組織像、すなわち、乳腺の上皮の増殖性変化に加え、様々な程度の化生性あるいは退行性変化の混在からなることがあげられようが、1939年、Goodman<sup>15)</sup> によって提唱された

“fibrocystic disease”という名称が、fibrous な成分と cystic な成分からなる乳腺症の病理形態学的な特徴をよく表現しているという理由によって、今日では広く用いられる。

一方、乳腺の良性病変の前癌性病変としての意義については幾多の研究があるが<sup>9,32)</sup>、乳腺症が、これまで前癌性病変の可能性をもつとされてきた理由は、乳腺症をもつ女性の follow-up study によるところが大きい。古くは、Warren (1940)<sup>46)</sup>、Lewis (1953)<sup>23)</sup>、Haagensen (1956)<sup>16)</sup> らの研究があげられるが、このうち Lewis<sup>23)</sup> は、153例の chronic cystic mastitis と診断された症例中に4例の乳癌の発生を認め、この率は一般人の乳癌の発生率の2.6-3.6倍に相当すると述べている。近年では Page ら (1978)<sup>28)</sup> や、Hutchinson ら (1980)<sup>17)</sup> による乳腺症患者の広範な follow-up study がある。Hutchinson ら<sup>17)</sup> は、1,053例の fibrocystic disease の症例中60例に乳癌の発生を認め、この発生頻度は一般女性の約2.5倍に相当すると報告している。

こうした follow-up study の他に、乳癌患者の既往歴を検索した retrospective study の報告も多い。Foot & Stewart (1945)<sup>13)</sup> は、1,200例の乳癌症例の中で非腫瘍性及び非炎症性の乳腺病変の既往歴を認めた症例は僅か29例 (2.4%) であったとしている。Haagensen (1956)<sup>16)</sup> は、1,544例の乳癌症例中、cystic disease の既往歴はわずか9例 (0.6%) にとみ認めたと述べている。これらの報告は、乳癌の先行病変の存在を否定するようみえる。

以上のように、一般人口に比較して、乳腺症をもつ症例が後に乳癌となる率が高いという follow-up study の結果が、乳腺症を乳癌の前癌性病変とする根拠となってきたようである。

欧米ではこれまでに、正常乳腺として剖検例の乳腺を対象に、乳腺症の所見の出現頻度をみた報告がいくつかある。例えば1950年代では、Frantz ら (1951)<sup>14)</sup> は、乳腺腫瘍の既往のある症例や妊娠、授乳期を除いた225例の女性剖検例を用い、chronic cystic disease (apocrine epithelium と simple microcyst からなる) をもつ症例の割合は53%であり、intraductal proliferation をもつ症例のそれは9.3%と報告している。Sloss ら (1957)<sup>40)</sup> は、乳腺疾患の既往のない100例の女性剖検例を対象として、intraductal epithelial hyperplasia, blunt duct adenosis, apocrine metaplasia はそれぞれ33%, 63%, 55%の症例に認めると報告している。

また近年では、病理解剖例を対象とした場合の基礎

疾患による影響を除外するために、法医学剖検例を対象として乳腺の上皮の変化をみた報告がいくつかある。それらのうち Bhathal ら (1985)<sup>51)</sup> の報告では、benign epithelial hyperplasia, blunt duct adenosis, sclerosing adenosis, apocrine metaplasia 及び cyst をみる症例の割合は、それぞれ57.5%, 43.4%, 17.3%, 86.4%, 46.3%であるとされている。以上の記載からは、欧米女性においては、乳腺症とみなしうる組織所見は、乳腺症としての臨床診断がつかない乳腺においても、高頻度に存在することが推定できる。

これらと本研究における乳腺症の組織所見を比較してみると、全ての年齢階層を含めた全例での出現頻度は全ての病像において、欧米の報告値よりかなり低いことがわかる。この傾向は、本邦女性の乳腺においては、欧米女性に比べ、上皮の形態学的変化が乏しいことを示唆し、乳癌の発生率の低さとの相関があるとも考えることが可能であろう。

これらの欧米の報告の中のいくつかでは、対象例を年齢階層に分け、乳腺症の組織所見の出現頻度の検討が行なわれている。前述の Frantz ら (1951)<sup>14)</sup> の報告では、chronic cystic disease の出現症例の割合は、30才代の年齢層で最高値60.0%を示し、以後漸減して60才代で50.0%となるが70才代では71.4%、80才代でも66.7%と高値を示す。また Sloss ら (1957)<sup>40)</sup> の報告をみると、intraductal epithelial hyperplasia の出現症例の割合は40、50才代では31%であり、60才代で26%とやや減少するが、70才代では54%と再び増加するという。blunt duct adenosis についても、40才代で77%を示し、50才代で50%と減少するが、60才代で74%、70才代で62%、80才代で88%を示し、apocrine metaplasia も20才、30才、40才代で50%以上を示し、50才代で42%と低下するが、60才代で56%、70才代で62%、80才代で75%と上昇するという。同様の傾向は Sandison (1962)<sup>36)</sup> や Simpson (1982)<sup>39)</sup> らの報告にもみられることから、これら乳腺の組織所見の出現は年齢に大きく影響され、閉経期をむかえる前に最も高率となり、閉経後一旦その出現率は急速に低下するが、その後再び出現率が上昇してくると考えられる。

この年齢による乳腺症の組織所見の推移は、本研究においても同様の結果を得ており、閉経前は40才代をピークとし50才代で一旦減少した出現頻度が再び60才代で上昇を示す。本研究におけるこの60才代での出現頻度の上昇は、この年齢階層の14例の中に長期の肝機能異常の存在を疑わせる症例が4例含まれていることが原因の一つとしてあげられよう。

乳腺症の組織所見の出現頻度を乳癌例と非乳癌例と



で比較することも興味深い。この比較は古くは、Foot & Stewart (1945)<sup>13)</sup> によって行なわれており、彼らによれば、duct papillomatosis の出現する症例の割合は、非乳癌例では30才代18%、40才代40%、50才代23%であるのに対して、乳癌例でも30才代24%、40才代40%、50才代28%であることから、この病変は40才代に出現頻度のピークを持つ病変であるが、乳癌例に多く出現する傾向はないと報告されている。また同様の傾向は apocrine metaplasia にも認められるとしている。一方 blunt duct adenosis は、非乳癌例では30才代36%、40才代28%、50才代20%の出現頻度であるのに対し、乳癌例では30才代28%、40才代45%、50才代13%であり、非乳癌例では30才代に、乳癌例では40才代にピークを認めている。cyst については、30才代、40才代、50才代のいずれの年齢層においても非乳癌例の方が出現頻度は高い。また sclerosing adenosis も頻度は低い、全症例でみるとやはり非乳癌例で出現頻度がより高いと述べている。

近年では、Simpson ら (1982)<sup>39)</sup> が、epitheliosis の出現頻度を乳癌例と非乳癌例とで比較しているが、それによると乳癌例乳癌における出現頻度は41%であり、Franz (1954)<sup>44)</sup> や Sandison (1962)<sup>36)</sup> の報告した非乳癌例乳癌における出現頻度の約3倍であることを指摘して、epitheliosis は乳癌例により高頻度に出現する傾向があると述べている。

これらに対して本邦では、これに類する研究報告はごく少なく、前述した著者らの報告<sup>49)</sup> 以外には、わずかに村上の報告 (1960)<sup>25)</sup> がある程度である。村上 (1960)<sup>25)</sup> は、162例の法医及び病理解剖例乳癌 (正常乳癌) と120例の乳癌手術例乳癌の組織所見を比較して、輸出管乳頭腫症は正常乳癌11.1%、乳癌例乳癌38.3%、腺増生症はそれぞれ14.1%、32.5%、硬化性腺癌は8.6%、10.8%、アポクリン上皮は20.3%、31.6%、肉眼的嚢胞は、19.7%、15.8%という出現頻度を示し、輸出管乳頭腫症と腺増生症が乳癌例乳癌に有意に高率であったと述べている。更にこれら5つの組織像のうち、少なくとも1つの組織像を認める場合を乳癌症と定義して、乳癌症の頻度は正常乳癌30.8%、乳癌例乳癌44.1%であり、これも乳癌例に有意に高率であると報告している。

著者らの行なった1980-84年の乳癌例118例の乳癌と1973-84年の乳癌例を除く剖検例 (非乳癌例) 315例の乳癌との比較<sup>49)</sup> でも、村上の報告と同様に、乳癌例に乳癌症の組織所見をより高率に認めることを報告した。すなわち、epitheliosis (duct papillomatosis) については、その出現症例の割合は、乳癌例33.9%、

非乳癌例14.9%と乳癌例で高く、年齢階層別にみると40才代での乳癌例と非乳癌例の差が著しく大きいことを述べた。

本研究では、病変の出現頻度を標本の割合で表した為、その頻度の数値が以前の著者の報告より少し低くなったが、50才代以前すなわち閉経前と考えられる女性では、乳癌例で明らかに epitheliosis の出現頻度は高く、60才代以降になると乳癌例と非乳癌例とで大きくは異ならないという結果をえて、以前に指摘した事実を裏付けることとなった。blunt duct adenosis については、以前の著者らの報告<sup>49)</sup> と比べると乳癌例と非乳癌例との出現頻度の差異が小さくなったが、apocrine metaplasia のそれは、以前の報告と同様に、50才代以前では乳癌例により高率であり、microcyst では乳癌例と非乳癌例の差が更に大きくなった。上皮の変化としては非増殖性変化に位置づけられる microcyst も、非乳癌例に比べて乳癌例に多くみられることは興味深い、この事実は既に、前述した Foot & Stewart (1945)<sup>13)</sup> の報告にも示されている。

もう一つの非増殖性変化である apocrine metaplasia については、Wellings ら (1987)<sup>47)</sup> によって、186例の剖検例乳癌と107例の乳癌例乳癌の subgross sampling technique による比較から、その出現頻度は、剖検例で51.6%、乳癌例83.2%と乳癌例に多いことが示されている。すなわち本研究での結果はこれらの報告にみる事実とよく一致していることがわかる。

これらの事実から、乳癌症を構成する各所見の発癌母地としての意義の検討をする際には、上皮の増殖性変化のみではなく、非増殖性変化である microcyst や apocrine metaplasia も考慮の対象とすべきであろう。

本研究での乳癌症所見の出現頻度と、前述した村上 (1960)<sup>25)</sup> の報告にみる頻度とを比較すると、非乳癌例では、本研究で示した頻度は村上のそれに比べ、epitheliosis (14.0%) と blunt duct adenosis (21.3%) はより高く、sclerosing adenosis (1.0%) と apocrine metaplasia (14.9%) はより低い値を示していることになる。乳癌例乳癌では、blunt duct adenosis (46.6%) は高く、epitheliosis (33.9%)、sclerosing adenosis (3.4%)、apocrine metaplasia (28.8%) は低い値を示す。乳癌症については、村上の用いた基準より厳しく、同じ5つの組織像のうち少なくとも2つの組織像を認めた場合を乳癌症と定義したにもかかわらず、乳癌症の頻度は非乳癌例29.8%、乳癌例57.6%となり、村上の報告の値と比べ非乳癌例はほぼ同様の頻

度となり、乳癌例は明らかに高い。

この両報告の数値の比較は、本邦における年代の違いによる乳癌症の出現頻度の比較とすることもできる。単純に比較すれば、本邦においては近年、1960年頃に比べて乳癌症の組織所見の出現頻度には軽度ながら上昇があるとみることができ、本邦女性における乳癌の発生率の上昇と並行した所見と考えることも可能である。

しかし両報告の数値の単純な比較は、対象症例の年齢構成の違いなどを無視した点で危険性が高い。すなわち年代や国、地域あるいは人種の間での乳癌の組織像の違いには大きな興味もたれるところであるが、これを知る為に文献にみる数値の比較を用いることには問題が多い。

その点で、Bartow ら (1987)<sup>49)</sup> の人種間での乳癌の所見の比較は意義深い。彼らは、490例の女性法医解剖例の乳癌にみられる上皮の所見を、人種別 (白人、スペイン系、アメリカインディアン) とともに年齢階層別に検討しているが、この中で intraductal epithelial hyperplasia をみると、それ以前の年齢階層に比べ35-44才の年齢階層で急激に出現症例の割合が上昇し、45才以降でもほぼ同様の出現割合を示し、かつこの所見は人種間で違いがないと述べている。microcyst については、25才未満の症例では、白人、30%、スペイン系、45%、アメリカインディアン、23%の出現頻度であり、35才以上になると、白人とスペイン系が70-80%と高値を示すのに対し、アメリカインディアンは35-44才をピークに、それ以降では出現頻度が低下すると述べ、この傾向は apocrine metaplasia にも認められるという。

Schuerch ら (1982)<sup>38)</sup> は、本邦女性と米国女性の乳癌の所見を比較しているが、それでは東京国立がんセンターにおいて1975年に良性と診断された乳癌の生検材料と、Memorial Hospital (New York) での1973年のそれを比較して、intraductal hyperplasia の出現頻度は、東京10%、New York 22% と米国女性に明らかに高率であり、apocrine metaplasia, blunt duct adenosis も米国女性は本邦女性の2倍以上の頻度を示すとされている。

これらの知見から、国や地域或は人種間でも、乳癌症の組織所見の出現頻度は大きく異なることが明らかであり、更に乳癌の発生率とよく相関した出現頻度がえられるということが出来る。

以上の諸家の報告内容を総括すると、1) 乳癌症の組織所見は、閉経期の直前と考えられる40才代に出現頻度のピークをもつが、閉経後でも60才代に再び高率

に出現してくる。この現象は欧米でも本邦でも変わりはない。2) 乳癌例と非乳癌例とで乳癌症の組織所見を比較すると、乳癌例での出現頻度が高いが、これは上皮の増殖性変化すなわち epitheliosis や blunt duct adenosis のみならず、非増殖性変化である microcyst や apocrine metaplasia についても同様である。3) 本邦において年代別に乳癌症の組織所見の出現頻度を比較すると、近年では1960年代に比べ乳癌症の所見の出現頻度は増加しており、また人種別、地域別に検討すると、乳癌発生率の高い人種や国で乳癌症の組織所見は高率に認めることが指摘されている。とまとめることができよう。

これらの知見のうち乳癌症の出現頻度の年齢別推移は、乳癌症に女性ホルモン環境の異常状態の存在が重要であることを示唆する。これは本研究において、非乳癌例を長期の肝機能異常の存在の有無で分け、乳癌症の組織所見の出現頻度の比較を行なった結果からも裏付けられる。すなわち、閉経後の女性においても、長期の肝機能異常を認める例では、多分にエストロゲンの不活化によると思われる女性ホルモン環境の異常状態が乳癌の上皮に増殖性或いは化生性の変化を引き起こしていることを明らかにしている。このことは、閉経後の女性においても、何らかの原因によるホルモン環境の異常が推測される例では、閉経直前の女性と同様な組織像が期待されるといえることができる。

乳癌例において、乳癌症の組織所見を高率に認めるという所見からは、それが乳癌発生による二次的現象であるという推測と、そうした乳癌症所見を背景にして乳癌が生じたという推測とが成り立つ。しかし、非乳癌例、すなわち乳癌に罹患していない乳癌例においても、乳癌発生率と並行して乳癌症の所見の出現頻度に違いがみられるという文献上の記載も併せ考えると、乳癌症を乳癌発生による二次的現象としてとらえるのは不適切であり、乳癌症の組織所見が乳癌の発癌母地であると直ちに結論づけることには無理があるとしても、少なくとも乳癌発生と同時に同じ要因によって引き起こされる病変であることを示唆するように思える。

また、こうした乳癌症に地域、国、人種による出現頻度の違いがあることは、乳癌症の原因として遺伝的素因をも考慮する必要があることを示唆すると考えられるが、この差異はむしろ生活環境、すなわち主として食生活にもとづく女性の栄養環境の違いと解釈することもできる。本邦において乳癌の発生率と並行して乳癌症の出現頻度の増加があることは、遺伝的素因より本邦における近年の急速な生活環境の変化に、乳癌



症の増加の原因を求める方がより妥当と考えられる。

乳腺症を構成する組織所見のうち blunt duct adenosis と epitheliosis とが乳腺上皮の増殖性変化として位置づけられるが、前者は過形成 (hyperplasia) よりむしろ肥大 (hypertrophy) がその病変の主体と考えられている<sup>3)</sup>。それに対して epitheliosis は、乳管の上皮の少なくとも2層以上の過形成と定義されるが、この過形成の程度は様々であることから、近年ではこの過形成の程度を分ける試みが行なわれ、それに従って、それをもつ患者が後に乳癌を生じるリスクが検討されるようになってきた。すなわち患者の追跡調査研究などの報告から、中等度の上皮の過形成性変化は約1.5-2倍、異型性をもつ乳管上皮の過形成性変化すなわち, atypical ductal or lobular hyperplasia (ADH or ALH) は約5倍のリスクをもつとされている<sup>10)</sup>。

“atypical ductal or lobular hyperplasia (ADH or ALH)” は, in-situ-carcinoma としての所見を完全に備えていない、いわば境界病変と説明されてきたが<sup>10, 19)</sup>、それをもつと診断された患者の乳癌発生のリスクについての検討はこれまでに幾つかある。例えば Black ら (1972)<sup>6)</sup> による retrospective case-control study によると、乳腺良性疾患で上皮に異型性を伴う症例は、伴わない症例に比べて乳癌発生のリスクは5倍であると述べられており、さらに Page ら (1985)<sup>30)</sup> は、17年間にわたる follow-up study によつて、ADH あるいは ALH をもつ患者の浸潤性乳癌になるリスクは一般人口の4-5倍であると報告している。

一方、ADH あるいは ALH の出現頻度について Page ら (1985)<sup>30)</sup> は、10,542例の生検乳腺組織の中で ADH は2.1%に、ALH は1.6%に認めたと報告し、より詳細な検索を行なえばその出現頻度はこの約2倍になるであろうと述べている。法医学解剖例を用いた検索を行なった Bhathal ら (1985)<sup>5)</sup> は、207例中12.6%の症例に ADH あるいは ALH を見出し、Nielsen ら (1987)<sup>26)</sup> も ADH と ALH を併せ26%という高い出現頻度を報告している。これらに対して、Bartow ら (1987)<sup>4)</sup> は ADH と ALH を併せてもわずか5例とこれらは稀な病変であり、40才以上の白人においてもその出現頻度は2.5%に過ぎないとしている。東京と New York の女性乳腺の所見を比較した Schuerch ら (1982)<sup>38)</sup> の報告では、ADH の出現頻度は東京、New York ともに9%であるが、ALH は東京1%に対して New York は3%であったと述べている。

乳癌例と非乳癌例における出現頻度の比較では、“subgross technique”を用いた Alpers & Wellings (1985)<sup>1)</sup> の報告において、ADH は非乳癌例185例の3.2%に、乳癌例59例の45.8% (ALH は6.8%) に認められており、明らかに乳癌例に高率であるとされている。また Nielsen ら (1987)<sup>26)</sup> の法医学解剖例110例の検討では、潜在性に癌腫を認めた22例とそれ以外の88例とを比較して、atypical epithelial hyperplasia の頻度は前者が95%であるのに対して、後者は僅か9%であると述べており、ADH, ALH は乳癌例により高率に出現するようである。

本研究では、異型性をもつ高度の上皮過形成性病変の症例数からみた出現頻度は乳癌例32.3%、非乳癌例14.5%であり、非乳癌例のそれは Nielsen ら (1987)<sup>26)</sup> の報告の数値より低く、Bhathal ら (1985)<sup>5)</sup> のそれとほぼ同様で、Schuerch ら (1982)<sup>38)</sup>、Page ら (1985)<sup>30)</sup>、Bartow ら (1987)<sup>4)</sup> の報告の数値よりも高いという結果をえた。乳癌例では、Alpers & Wellings (1985)<sup>1)</sup> の報告値より低い。

これらの数値の単純な比較が困難なことは、欧米における報告の間でもその出現頻度の数値に違いが大きく、研究者によるこの“異型性”の判断基準に差異があることが推測されることから明らかではあるが、本報告では乳腺の全割法を用いて詳細に検討したことも考慮すると、本邦女性の乳腺では欧米女性のそれに比べ、異型性を伴う上皮の過形成性変化の出現頻度は低いとみるべきであろう。

本研究では、上皮の過形成性病変は乳癌例により多く出現し、年齢階層別にみると45-49才の年齢階層で最も高い頻度を示し、乳腺症の組織所見とはほぼ類似した出現頻度の推移を示した。また、55才以上の年齢層の症例では、長期間の肝機能異常をもつ症例に出現頻度が高いことは、乳腺症の所見と同様であった。また、乳腺症の出現頻度と過形成性病変の出現頻度との間には正の相関があることも明らかにした。

これらの所見から、上皮の過形成性病変は、乳腺症の組織所見を背景にして生じる病変であることが明らかで、その発生要因も乳腺症のそれと共通するであろうことが容易に推測される。すなわち乳腺症と上皮の過形成性病変は乳腺の上皮の増殖性変化については、一つのスペクトラムの上にあると考えることができる。

非乳癌例に比べ乳癌例により多くの過形成性病変を認めるという所見から、過形成性病変の一部から乳癌が発生すると考えることも可能であるが、それには、本研究で示した出現頻度からの検討のみでは不十分であり、これら過形成性病変を構成する細胞のもつ前癌

性性格も明らかにする必要がある。

Inai ら (1988)<sup>18)</sup> は、この過形成性病変を構成する細胞の性格を明らかにする目的で、免疫組織化学的方法によって血液型抗原の発現状態を観察している。これによれば、上皮の過形成性病変では、過形成の程度や異型性の程度の増加にともなって、その上皮細胞には血液型抗原の発現の減弱や消失が認められ、これら過形成を構成する細胞が、癌腫細胞と類似した血液型抗原物質の生合成過程にかかわる酵素活性の異常を持つことを明らかにしている。この研究結果は、異型性を有する上皮の過形成性病変は前癌性病変としての意義をもつ病変である可能性を示唆している。

乳腺の組織学的検索によって初めて気づかれる潜在性の癌腫の出現頻度については、Wellings ら (1975)<sup>48)</sup> は“subgross technique”によって検索した29例の乳癌例乳腺の40%に ductal carcinoma-in-situ (DCIS) を認めたと報告し、同じ検索方法を用いた Alpers & Wellings (1985)<sup>1)</sup> の報告では、非乳癌例185例中には DCIS を5.9%にしか認めないのに対して、乳癌例59例では DCIS を52.5%に、lobular carcinoma-in-situ (LCIS) を13.6%に認め、乳癌例では潜在性の DCIS や LCIS が明らかに高率に存在すると述べられている。法医学解剖例の乳腺を検索対象とした場合でも、Bhathal ら (1985)<sup>5)</sup> は207例中14.5%、Nielsen ら (1987)<sup>26)</sup> は110例中20%と高率な潜在癌の頻度を報告しているが、Bartow ら (1987)<sup>4)</sup> の検討では490例中僅かに7例 (1.4%)のみ潜在癌を認め、40才以上の白人でもその出現頻度は3.3%であったという。

本研究での潜在癌の頻度 (症例の割合) は乳癌例4.6%、非乳癌例1.6%であり、これをこれまでの報告と比べると、非乳癌例では Bhathal ら (1985)<sup>5)</sup>、Nielsen ら (1987)<sup>26)</sup> の報告のそれより著しく低く、Alpers & Wellings (1985)<sup>1)</sup> の報告よりもまだ低いが、Bartow ら (1987)<sup>4)</sup> の報告する値に近い。乳癌例でも Wellings ら (1975)<sup>48)</sup> や Alpers & Wellings (1985)<sup>1)</sup> の報告の値に比べて著しく低値である。この出現頻度の違いは、先に述べた上皮の過形成性病変、殊に異型性をもつ高度の上皮の過形成性病変の出現頻度の違いとも類似しており、欧米と本邦女性の乳腺の組織像の差異として理解すべきであろう。すなわち、これら上皮の過形成性変化や潜在癌の出現頻度の低さは本邦女性における乳癌の発生率の低さとよく相関する結果であると考えられる。

本研究では、乳癌例と非乳癌例で明らかな出現頻度の差異を認めなかったが、これは多分にその出現頻度

が著しく低いことによると考えられ、今後より多数例での検索が望まれるところである。

また、乳腺症や上皮の過形成性病変を伴わない潜在癌例が1例認められたが、この例は年齢31才と他の例に比べ著しく若いことから、他の要因の関与も考慮する必要がある。

さて、本研究でみられたような乳腺の病理組織学的検索で初めて見いだされる潜在癌がいかなる生物学的態度をとるかは興味深い点である。Page ら (1982)<sup>29)</sup> は、11,760例の生検乳腺組織中に28例 (0.24%) の非浸潤癌を見だし、その中で3年以上 follow-up された25例中7例 (28%) に、のちに浸潤癌を生じたと報告し、浸潤癌になるリスクは一般人口に比べ11倍も高いとし、潜在癌が将来浸潤癌として顕在化する性質をもつことを想像させる。潜在癌全てが直ちに臨床的に認められる浸潤癌になるとは考えにくい、後に浸潤癌になるリスクが高いことは事実であるように思える。臨床的には、潜在癌の存在を術前に診断することは極めて困難であり、術後に手術材料の詳細な病理組織学的検索が必要とされる。殊に近年、本邦においても縮小手術の是非が重要な問題として取り上げられてきているが、本報告のように潜在癌が乳癌例と並存率が高いことや、末広ら<sup>42, 44)</sup> が述べているように、早期乳癌でも比較的高頻度に乳管内進展を認めるという結果は、縮小手術の適応は慎重であるべきことを示唆しており、かつ縮小手術を行なう際には、摘出材料の十分な病理学的検査が必要であるといえよう。

本研究では、近年における本邦女性の乳腺症について、その出現頻度を中心に、いわゆる正常乳腺としての剖検例乳腺と乳癌例乳腺とを比較しながら検討を加えた。乳腺症は臨床的には極めて頻りに遭遇する病変であり、かつ前癌性病変としての意義に関して様々の報告がなされてきたが、本研究は、乳癌例には乳腺症の所見は非乳癌例に比べより高頻度に認められ、更にその所見を背景に、上皮の過形成性病変をより高頻度に見ることを明らかにした。すなわち、乳腺症、乳腺上皮の過形成性病変及び乳癌の発生要因には共通する部分が多いことを示唆するといえる。

この結果は、乳腺症、殊に乳腺上皮の過形成性病変が、乳癌発生のリスクの高いことの指標として充分有用であることを示している。更に、上皮の過形成性病変に異型性を伴う場合は、その前癌性性格を示唆する所見も得られつつあり、この過形成性病変そのものが前癌状態である可能性も今後更に検討する必要がある。

以上のような結果を踏まえて臨床的には、生検による乳腺上皮の過形成性病変を含めた乳腺症組織所見の



詳細な検討によって, high risk group を把握して, それらについては, 厳重な follow-up をすることが必要となろう。また乳癌例乳腺の切除材料では, 癌腫自体の検索もさることながら, 非癌部乳腺組織も詳細に検討してその上皮の変化をみることは, 対側乳腺の乳癌発生のリスクを評価することにもつながると考えられる。また今日用いられつつある縮小手術についても, その適応の判断にはその患者の乳腺のもつ乳癌発生のリスクの評価が重要と思われるが, その評価において本研究で述べた乳腺上皮の所見の解釈が有用であると考えられる。

#### 謝 辞

稿を終えるにあたり, 御指導, 御校閲を賜りました恩師・服部孝雄教授, 徳岡昭治教授に深甚なる感謝の意を表します。また終始適切な御教示, 御助言をいただいた病理学第二講座・井内康輝助教授, 小武家俊博講師, 原医研外科・新本 稔助教授, 峠 哲哉講師, 更に原医研外科ならびに病理学第二講座の両教室の諸先生方に心からお礼申し上げます。また, 組織切片作成に多大の御尽力をいただいた病理学第二講座・坊垣内孝, 中寄文夫両技官に感謝いたします。

本論文の要旨は第45回日本癌学会総会(札幌, 1986), 第46回日本癌学会総会(東京, 1987), 第77回日本病理学会総会(札幌, 1988), 第48回乳癌研究会(名古屋, 1988)において発表した。

#### 参 考 文 献

- Alpers, C. E. and Wellings, S. R. 1985. The prevalence of carcinoma in situ in normal and cancer-associated breasts. *Hum. Pathol.* 16:796-807.
- 穴沢貞夫, 蛭名大介, 坂元吾偉, 菅野晴夫, 深見淳夫, 久野敬二郎 1983. 乳癌にともなう乳腺症の組織学的検討, とくに乳癌組織型との関係について. 第42回日本癌学会総会記事 pp. 346.
- Azzopardi, J. G. 1979. Problem in Breast Pathology, p. 113-149. In W. B. Saunders (ed.), London, Philadelphia, Toronto.
- Bartow, S. A., Pathak, D. R., Black, W. C., Key, C. R. and Teaf, S. R. 1987. Prevalence of benign, atypical, and malignant breast lesions in populations at different risk for breast cancer. A forensic autopsy study. *Cancer* 60:2751-2760.
- Bhathal, P. S., Brown, R. W., Lesueur, G. C. and Russel, I. S. 1985. Frequency of benign and malignant breast lesions in 207 consecutive autopsies in Australian women. *Br. J. Cancer* 51:271-278.
- Black, M. M., Barclay, T. H. C., Cutler, S. J., Hankey, B. F. and Asire, A. J. 1972. Association of atypical characteristics of benign breast lesions with subsequent risk of breast cancer. *Cancer* 29:338-343.
- Bloodgood, J. C. 1906. Senile parenchymatous hypertrophy of the female breast. *Surg., Gynec. & Obst.* 3:721-730.
- Brodie, B. C. 1846. Sero-cystic tumors of the breast, p.206-214. *Clinical Lectures in Surgery*. Lea & Blanchard, Philadelphia.
- Buzanowsky-Konakry, K., Harrison, E. G. and Payne, W. S. 1975. Lobular carcinoma arising in fibroadenoma of the breast. *Cancer* 35:450-456.
- Consensus Meeting, Oct 3 to 5, 1985. New York Convened by the Cancer Committee of the College of American Pathologists Supported by a Grant from the American Cancer Society 1986. Is 'fibrocystic disease' of the breast precancerous? *Arch. Pathol. Lab. Med.* 110:171-173.
- Cooper, A. 1829. Illustrations of the disease of the breast. Longman, Rees and Co., London.
- Davis, H. H., Simons, M. and Davis, J. B. 1964. Cystic disease of the breast: Relationship to carcinoma. *Cancer* 17:957-978.
- Foote, F. W. and Stewart, F. W. 1945. Comparative studies of cancerous versus non cancerous breasts. *Ann. Surg.* 121:6-53, 197-222.
- Franz, Y. K., Pickren, J. W. and Melcher, G. W. 1954. Incidence of chronic cystic disease in so-called normal breasts. *Cancer* 4:762-783.
- Goodman, B. A. 1939. Fibrocystic disease of the breast. *Arch. Surg.* 38:917-933.
- Haagensen, C. D. 1956. Disease of the breast. W. B. Saunders Co., Philadelphia and London.
- Hutchinson, W. B., Thomas, D. B., Hamlin, W. B., Roth, G. J., Peterson, A. V. and Williams, B. 1980. Risk of breast cancer in women with benign breast disease. *J. Natl. Cancer Inst.* 65:13-20.
- Inai, K., Fujihara, M., Suehiro, S. and Tokuoka, S. 1988. Expression of A, B, H, Lewis<sup>a</sup> and Lewis<sup>b</sup> blood group antigens in carcinoma and atypical epithelial hyperplasia of the breast. proceedings of the Kagoshima International symposium of glycoconjugates in medicine, p.123-129. Professional Postgraduate Services.
- Kern, W. H. and Brooks, R. N. 1969. Atypical hyperplasia associated with breast cancer and fibrocystic disease. *Cancer* 24:688-675.
- König, F. 1893. Mastitis chronica cystica (interstitielle Mastitis, Cystadenoma mammae, maladie de Reclus). *Centralbl. f. Chir.* 20:49-53.
- 厚生省統計情報部編:人口動態統計. 1947-1986.
- Kurihara, M., Aoki, K. and Tominaga, S. 1984. Cancer Statistics in the World. Nagoya University Press.
- Lewison, E. F. and Lyons, J. G. 1953. Relationship between benign breast disease and cancer. *Arch. Surg.* 66:94-114.
- Moszkowicz, L. 1927. 文献#25より引用.
- 村上緑葉 1960. 所謂正常乳腺並びに乳癌乳腺にみられる乳腺症の発生頻度について. 大阪大学医学雑誌 12:251-264.
- Nielsen, M., Thomsen, J. L., Primdahl, S., Dyreborg, U. and Andersen, J. A. 1987. Breast cancer and atypia among young and middle-aged women: A study of 110 medicolegal autopsies. *Br. J. Cancer* 56:814-819.
- 乳癌研究会編 1988. 臨床・病理 乳癌取り扱い規約(第9版). 金原出版株式会社, 東京.
- Page, D. L., Zwaag, R. V., Rogers, L. W., Williams, L. T., Walker, W. E. and Hartmann, W. H. 1978. Relation between component parts of fibrocystic disease complex and breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 61:1055-1063.
- Page, D. L., Dupont, W. D., Rogers, L. W. and Landenberger, M. 1982. Intraductal carcinoma of the breast: follow-up after biopsy only. *Cancer* 49:751-758.
- Page, D. L., Dupont, W. D., Rogers, K. W. and Rados, M. S. 1985. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer* 55:2698-2708.
- Reclus, P. 1883. La maladie kystique des mamelles. *Bull. Soc. anat. de Paris* 58:428-433.
- Rosen, P. P. 1986. Arthur Purdy Stout and papilloma of the breast. Comments on the occasion of his 100th birthday. *Am. J. Surg. Pathol.* 10(Suppl 1):100-107.
- Saar, von G. F. 1907. Ueber Cystadenoma Mammae und Mastitis chronica cystica. *Arch. f. klin. Chir.* 84:223-279.
- 坂元吾偉 1982. 病理学的にみた日本人乳癌の特徴と動向. 癌の臨床 28:895-901.
- 坂元吾偉 1989. 乳腺の病理: 悪性腫瘍. 病理と臨床 7:435-439.
- Sandison, A. T. 1962. An autopsy study of the adult human breast. Washington D. C., U. S. Department of Health, Education and Welfare. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 8:1-145.
- Schimmelbusch, C. 1892. Das Cystadenom der Mamma. *Arch. f. klin. Chir.* 44:117-134.
- Schuerch, C., Rosen, P. P., Hirota, T., Itabashi, M., Yamamoto, H., Kinne, D. W. and Beattie, E. J. 1982. A pathologic study of benign breast diseases in Tokyo and New York. *Cancer* 50:1899-1903.
- Simpson, J. W., Mutch, R., Halberg, F., Griffiths K. and Wilson, D. 1982. Bimodal age-frequency distribution of epitheliosis in cancer mastectomies. *Cancer* 50:2417-2422.
- Sloss, P. T., Bennett, W. A. and Clagett, O. T. 1957. Incidence in normal breasts of features associated with chronic cystic mastitis. *Am. J. Pathol.* 33:1181-1188.
- Speese, J. 1910. Malignant degeneration of benign lesions of the breast. *Ann. Surg.* 51:212-236.
- 末広真一, 井内康輝, 徳岡昭治, 浜田雄蔵, 服部孝雄 1986. 乳腺の連続階段状全割法による早期乳癌乳管内進展の組織学的観察. 広島医学 39:620-625.
- 末広真一, 井内康輝, 徳岡昭治 1986. 剖検例における乳腺症の病理組織学的検討一特に増殖性上皮病変の年令別頻度及び肝硬変症との関連について. 癌の臨床 32:1525-1532.
- Suehiro, S., Inai, K., Tokuoka, S., Hamada, Y. and Hattori, T. Intraductal spread of breast carcinoma. A study of 65 cases by means of step-cut sectioning of whole breast. *Cancer* (In press).
- 富永祐民, 吉田 稔, 高谷 治, 石田常博, 七沢武, 坂元吾偉, 平山 雄, 廣畑富雄, 村田 紀, 渡辺 昌, 黒石哲生, 加藤育子 1988. 乳癌の high risk group とは. 乳癌の臨床 3:251-271.
- Warren, S. 1940. The relation of "chronic mastitis" to carcinoma of the breast. *Surg. Gyn. and Obst.* 71:257-273.
- Wellings, S. R. and Alpers, C. 1987. Apocrine cystic metaplasia: subgross pathology and prevalence in cancer-associated versus random autopsy breasts. *Hum. Pathol.* 18:381-386.
- Wellings, S. R., Jensen, J. M. and Marcum, R. G. 1975. An atlas of subgross



pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions. J. Natl. Cancer Inst. 55:231-273.

49. 山本篤志, 末広真一, 井内康輝, 徳岡昭治 1988. 乳癌例乳腺と非乳癌例乳腺における乳腺症の病理組織学的検討. 乳癌の臨床 3: 311-319.

Histopathological Study on Fibrocystic Disease of Breast by Means of Whole Step-cut Sectioning, with Comparison of Incidence in Breast Cancer Case and Non-breast Cancer Case

Atsushi YAMAMOTO

Department of Surgery, Research Institute for Nuclear Medicine and Biology, Hiroshima University  
(Director: Prof. Takao HATTORI)

The Second Department of Pathology, Hiroshima University School of Medicine  
(Director: Prof. Shoji TOKUOKA)

The frequency of fibrocystic disease (FCD) was examined histopathologically on 65 breasts derived from breast cancer cases (cancerous breasts) and 62 breasts from non-breast cancer autopsy cases (non-cancerous breasts) to elucidate a correlation between occurrence of breast cancer and FCD by using whole breast step-cut sectioning of 5 mm intervals. The frequency of FCD in cancerous breasts (32.7%) was significantly higher ( $p < 0.001$ ) than that in non-cancerous breasts (12.2%). The highest frequency was noted in both cancerous and non-cancerous breasts of the patients ranged 45 to 49 year of age. In any group of age, the frequency was higher in cancerous breasts than in non-cancerous breasts, except for breasts of the patients ranged 60 to 64 year of age. Each of the components of FCD were also noticed to be found on cancerous breasts more frequently than non-cancerous breasts.

The frequency of epithelial hyperplasia of duct or ductules with moderate or marked degree (EH) was higher in cancerous breasts (11.2%) than in non-cancerous breasts (6.5%). In non-cancerous breasts, FCD as well as EH was seen in breast of patient showing longstanding liver dysfunction clinically. The frequency of latent carcinoma (LC) was also higher in cancerous breasts (4.6%) than in non-cancerous breasts (1.6%). On the basis of the results above mentioned, FCD and EH appear to be induced by the same background such as hormone imbalance. The higher frequencies of FCD and EH as well as LC in cancerous breasts prove that FCD and EH is a risk indicator of breast cancer occurrence, and suggest that a part of EH have a precancerous nature.