

第2章 MRIをみるための乳腺病理

． 乳腺の基本構造

乳房（乳腺）は胎生期に表皮が皮膚組織のなかに落ち込んで生じる皮膚付属器官の一種で、生後ヒトでは通常、前胸部の左右一対のみが発達する。機能的には二次性徴の発現および妊娠、出産に伴って腺終末部の形成、増殖が行われる。

乳腺実質は皮下脂肪中に存在し、クーパー靭帯によって支えられ、胸壁側は大胸筋膜で境されている（図2.1）。乳房の中央部には、皮膚の盛り上がった乳頭とその周囲にメラニン色素が沈着した乳輪がある。乳輪には小結節状の隆起が多数みられ、モンゴメリー腺（結節）といわれている。

乳頭表皮には輪状に並んだ15～25本の主乳管（lactiferous duct）が独立して開口しており、各々の主乳管は葡萄の房に似た乳腺葉（mammary lobe）を形成する（図2.2）。乳頭直下の主乳管には乳管洞（lactiferous sinus）と呼ばれる拡張部がみられ、乳汁分泌を調整する。

1つの乳腺葉は太い乳管（大乳管）が乳頭深部から乳腺実質に広がり小葉間乳管（interlobular duct）として分岐を繰り返して、小葉外末梢乳管（extralobular terminal duct）、小葉内終末乳管（intralobular terminal duct）、終末細乳管（terminal ductule）からなる小葉単位（terminal duct lobular units：TDLU）を形成して終わる（図2.3）。このTDLUは豊富な毛細血管網を含む疎な線維性結合織に取り囲まれ、卵円形の形態として観察される。内分泌ホルモンの影響に鋭敏に反応することから乳癌の発生母地に関与しているといわれている。

組織学的には妊娠、授乳期以外は休止期の乳腺と呼ばれており、小葉を形成する末梢乳管から乳

頭開口部に近い乳管洞まではほぼ同様な像を呈する。すなわち、乳管腔を取り巻く乳管上皮細胞（腺上皮細胞）と、その外層の筋上皮細胞の2種類の細胞から構成されており（図2.4）、その周囲の結合織とは基底膜で境されている。なお、乳腺疾患の良・悪性の組織学的鑑別によく使用される“二相性”とは腺上皮細胞と筋上皮細胞の存在を意味している。

． 乳腺の機能的変化

乳房の形状や乳腺実質は性、年齢、妊娠、授乳などの生理的状态により著しく変化する（図2.5）。乳房の発達や乳汁分泌はホルモンに依存しており、女性の思春期には成長ホルモンやエストロゲンなどが持続的に分泌され、実質および脂肪組織が増加し、十分な発育（ふくらみ）を遂げる。

妊娠および授乳期の乳腺はエストロゲン（乳管の発達）、プロゲステロン（小葉の発達）、プロラクチン（乳汁の合成・分泌）などのホルモン作用により乳汁を分泌する。組織学的には小葉の終末乳管は過形成に増殖し、その腺上皮細胞には分泌物（ラクトアルブミン、カゼイン、脂肪、乳糖など）を含む空胞が多数観察される（図2.6）。また、腺上皮細胞を取り囲む筋上皮細胞は平滑筋細胞と類似した機能を有し、腺腔内に貯溜した乳汁を乳頭開口部に向かって移送する役目を果たしている。この筋上皮細胞は妊娠後期から分娩後に分泌されるオキシトシンによって収縮が活発になり、乳頭から乳汁が射出される（射乳）。射乳は乳頭や乳輪に触れると反射的にオキシトシン分泌が促進されることにより起こるといわれている。

閉経後の乳腺組織は、小葉内終末乳管や終末細乳管の萎縮、間質結合織の硝子化や脂肪組織化が

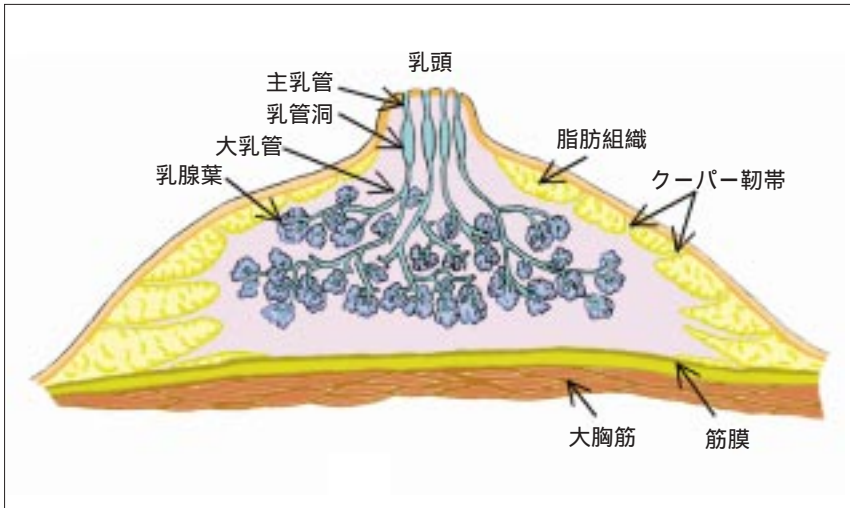


図2.1 乳房の模式図

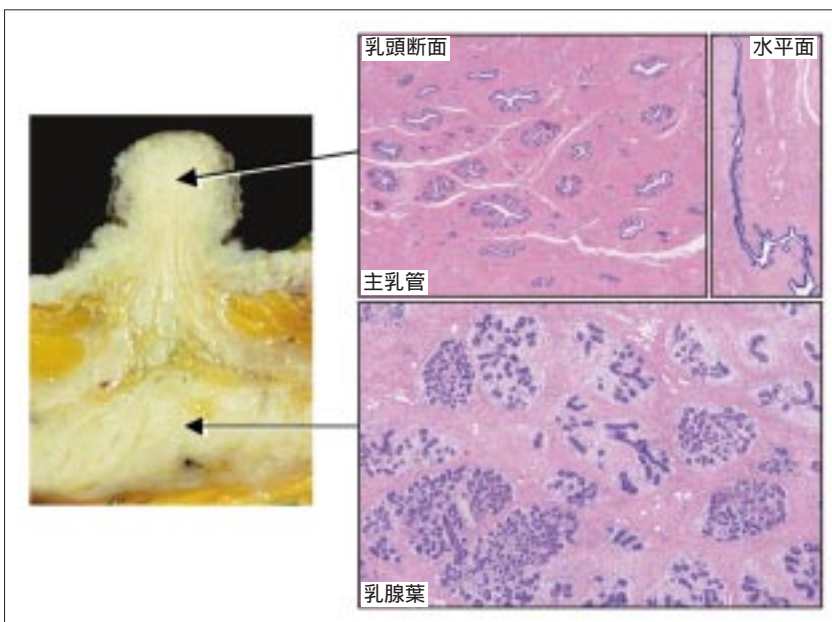


図2.2 主乳管と乳腺葉の組織像

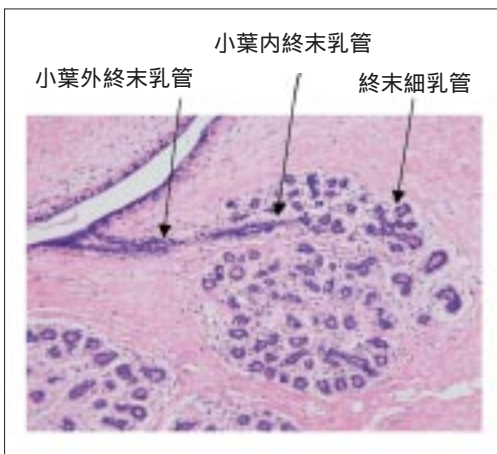


図2.3 TDLUの組織像

TDLUは乳管から分岐した小葉外終末乳管と小葉内終末乳管，終末細乳管からなる。

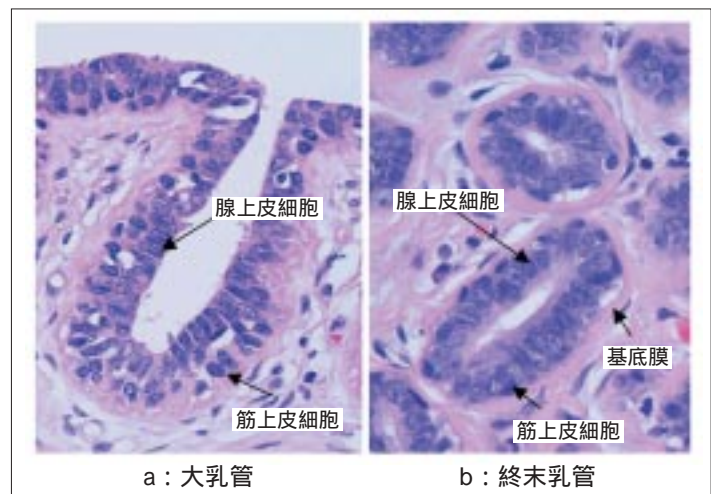


図2.4 正常乳管の組織像

太い乳管 (a: 大乳管) や末梢の終末乳管 (b: 終末乳管) は内腔面に腺上皮細胞とその外層にある筋上皮細胞の2種類 (二相性) から構成されている。



図2.5 乳腺実質の変化
乳腺実質は加齢とともに変化する。

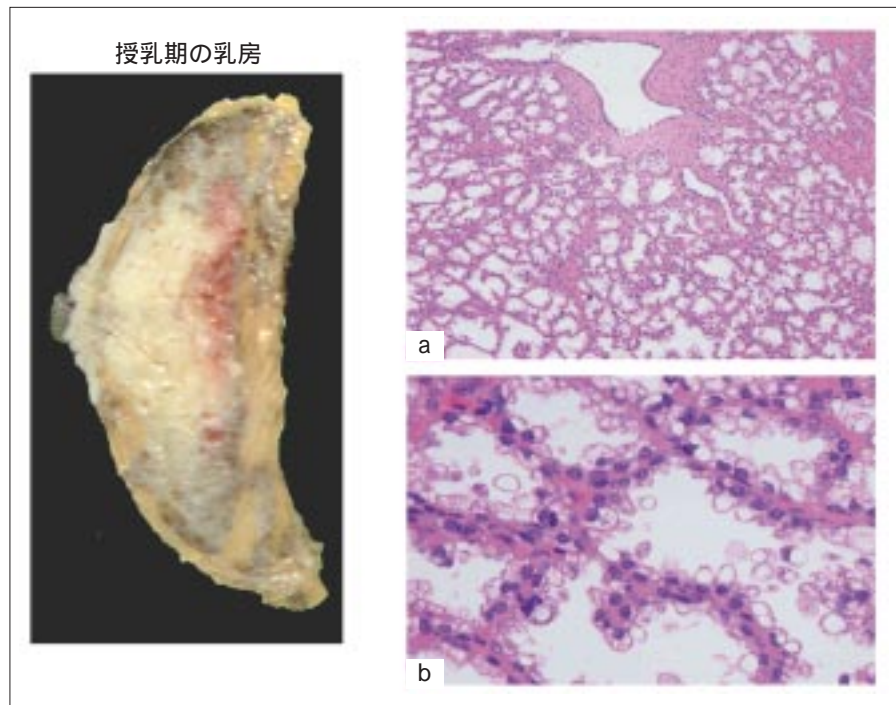


図2.6 授乳期の乳腺組織
授乳期の実質は小葉の過形成により著しく増大する(a)。小葉の終末乳管は拡張し、その腺上皮細胞には多数の空胞が観察される(b)。

認められるようになる。

このように、乳腺はホルモンと密接な関係にあり、乳癌においても約60%はホルモン依存性で、癌の発生から増殖にわたって大きな影響を受けている(図2.7)。その根拠としては幼少時期に卵巣摘出術を受けた女性の乳癌発生率はきわめて低いことやラット乳癌で卵巣摘出を行うと腫瘍は退縮するが、エストロゲンを投与すると再び腫瘍が増大することなどがあげられる。

乳腺疾患の病理診断

他臓器の一般的な組織診断は細胞の大きさ、核の異型度、構造異型などによってなされるが、乳腺にはその基準に合致しない病変が数多くみられる。その結果、良悪性の鑑別に難渋する症例や、過小診断(underdiagnosis)あるいは過剰診断(overdiagnosis)されることが少なくない。

適切な診断、治療を行うにあたって、乳腺の疾患には多彩な組織像と多数の組織型で構成されて

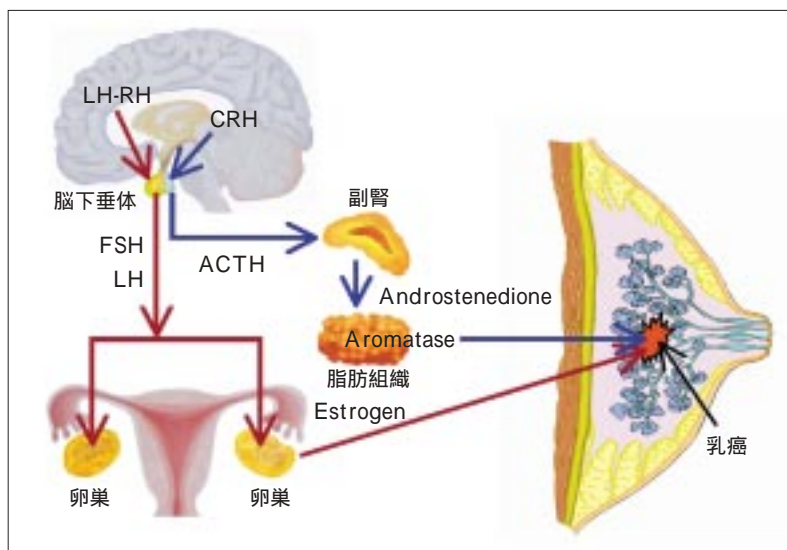


図2.7 乳癌の増殖とエストロゲンの分泌メカニズム

エストロゲンは主に脳下垂体から分泌されるLH（黄体形成ホルモン）やFSH（卵巣刺激ホルモン）の刺激により卵巣から分泌される。また、閉経後においては卵巣外（副腎由来のアンドロステジオンが脂肪組織内のアロマトラーゼによりエストロゲンに変換される）からも分泌され、乳癌細胞の増殖が刺激される。
 LH-RH（luteinizing hormone-releasing hormone：LH，FSHの分泌促進作用）
 CRH（corticotropin-releasing hormone：ACTHの分泌促進作用）
 ACTH（副腎皮質刺激ホルモン）

いることを知るべきで、個々の病名、分類名およびそれらの組織学的特徴の習熟が十分なされなければならない。言い換えれば、マンモグラフィや超音波、さらにMRIなどの画像診断および細胞診断においても可能なかぎり組織型を推定し、総合的に診断することが重要である。また、病理組織像をフィードバックし、画像診断および細胞診断の推定組織型との整合性を臨床側と病理側の双方でディスカッションすることが診断精度の向上には大切な点である。

乳癌の増殖 浸潤と乳管内進展

乳癌の発生母地は乳管の二相構造のうち、腺腔面を構成する腺上皮細胞である。1つの細胞の癌化から始まり、増殖を繰り返して進展していくが、その進展形態には2つある（図2.8）。癌細胞が乳管の基底膜を破り、間質に浸潤していく「浸潤」と、癌細胞が乳管内を伸びていく「乳管内進展」である。通常は両者に程度の差はあれ、混在していることが多い。取扱い規約上は浸潤の有無により非浸潤癌、浸潤癌に大別されるため、二相構造が保たれているかを見極めることがポイントとなる。

乳腺の間質内には微小リンパ管、血管が存在しており、前述のように癌細胞が基底膜を破って（浸潤）間質に到達し、初めて転移の可能性が出てくる。つまり、非浸潤癌は理論的には転移を起すことはないため、浸潤の有無は临床上、非常に重要である。なお、非浸潤癌と病理診断されても標本にされなかったごくわずかな浸潤部分から転移することがないとは言えず病理学的検索には限界がある。

乳管内進展とは乳癌が乳管内を広がることで、組織学的には二相構造は保たれている。温存術後の局所再発を抑えるためには、この進展を正確に把握しておく必要がある。その診断のために最近ではCT，MRI検査を導入する施設が増えてきている。

乳腺腫瘍の組織分類

本邦の乳腺腫瘍の組織分類は日本乳癌学会の“乳癌取扱い規約¹⁾”が基本となっている（表2.1）。この分類の特徴は上皮性腫瘍、非上皮性腫瘍に加えて、他の臓器には必ずしも一般的でない結合織性および上皮性混合腫瘍や、非腫瘍性増殖疾患で

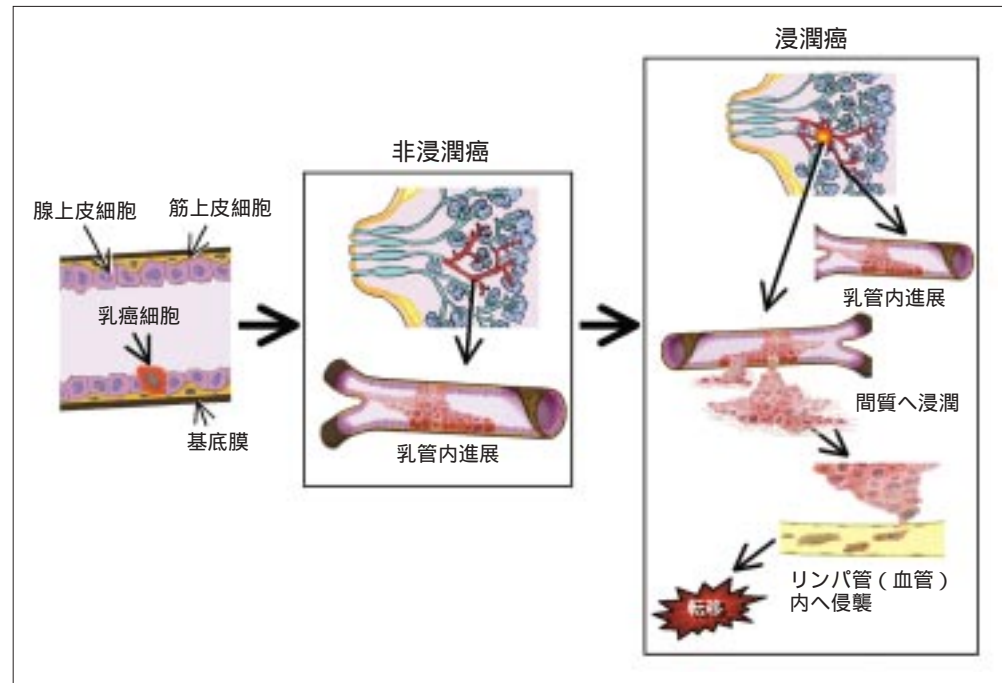


図2.8 乳癌の増殖

ある乳腺症，腫瘍様病変が含まれていることである。さらに，悪性上皮性腫瘍（乳癌）の組織型が多岐にわたることも特徴の1つと言える。本項では，臨床的に比較的遭遇することが多い良性病変（非腫瘍性，腫瘍性）と悪性上皮性腫瘍（乳癌）について，特に画像診断に参考となる肉眼，病理所見などを中心に概説する。

1. 非腫瘍性の良性病変

1) 乳腺炎（mastitis）

乳腺炎は急性乳腺炎と慢性乳腺炎に分けられる。

急性乳腺炎は臨床的に乳房の浮腫状腫脹や皮膚表面の発赤をきたし，疼痛や熱感を伴うこともあり，授乳中の若い女性に多くみられる。一方，これらの症状は炎症性乳癌（臨床診断名）にも認められるが，これはきわめて予後不良であり，両者の診断には十分留意する必要がある。

慢性乳腺炎（図2.9）は発赤や疼痛などの炎症所見がなく，腫瘤様の硬結や境界不明瞭な硬い腫瘤として触知されることがあり，臨床的には乳癌との鑑別が難しいことがある。また乳腺症や乳管拡張症，外傷性脂肪壊死などと合併することが多い。

2) 乳腺症（mastopathy, fibrocystic disease）

乳腺症は非炎症性，非腫瘍性病変の範疇に入り，乳腺疾患のなかで最もポピュラーな病変であり，

临床上遭遇する機会が多い。発生年齢は40歳代に最も多く，症状としては硬結あるいは境界不明瞭な腫瘤，疼痛（自発痛，圧痛），乳頭分泌などを呈する。組織学的には単一の組織像から構成されることは少なく，乳管上皮細胞ならびに間質結合織の増生が混在し，多彩な病変を形成してくる（図2.10）。以下に各亜型について簡単な説明を加える。

乳管過形成（ductal hyperplasia）：乳管乳頭腫症（duct papillomatosis）とも呼ばれ，上皮細胞が乳管内に乳頭状増殖を示しており，乳癌との鑑別に注意を払わなくてはならない病変である。なお，乳管内乳頭腫（良性上皮性腫瘍の項で後述）は用語が類似しているが，まったく異なる病変であることを知っておく必要がある。

小葉過形成（lobular hyperplasia）：小葉内の細乳管上皮が増生した病変で，鑑別すべきものとしては非浸潤性小葉癌があげられるが，細胞異型，組織構築像に差がみられる。

腺症（adenosis）：比較的境界明瞭な腺腫様病巣を形成し，乳管の増殖形態により硬化性腺症（sclerosing adenosis），開花期腺症（florid adenosis），閉塞性腺症（blunt duct adenosis）がある。硬化性腺症は線維性間質の著明な増生により，乳管が圧排，捻曲された像で，浸潤性乳管癌である硬癌との鑑別を要する。鑑別点は良性である硬化性腺症は二相性を保っているのに対し，硬癌は腫瘍細胞のみの単一性増殖である。開花期腺