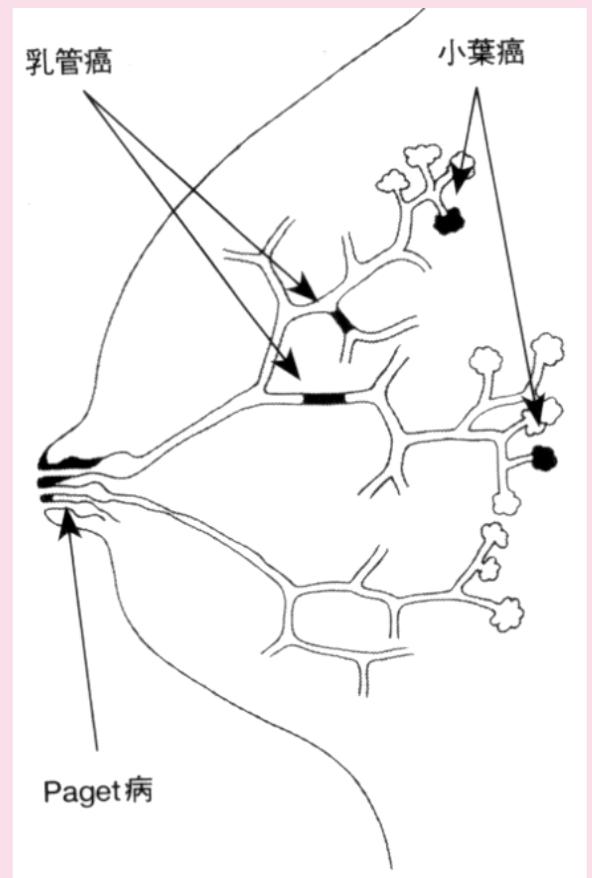


これから数回にわたり、乳癌の発癌の過程と進展について具体的にお話します。

（1）乳腺の幹細胞

図のように、ヒトの乳腺ではブドウの房のような小葉（腺房）内で乳汁が産生され、乳管を通して乳管口から母乳として排出されます。これらの表面は乳腺上皮細胞（乳管上皮または腺房上皮）が覆っています。完全に成熟した、授乳が可能になるまでに分化した乳腺上皮組織は単一の幹細胞から発生すると考えられます。思春期および青年期の女性の乳腺は発癌刺激に対する感受性が最も高く、乳腺の幹細胞数が最も多く、幹細胞ないし前駆体細胞は発癌（形質転換）刺激の目標となります。幹細胞は長命であるために、1つ以上のオンコジンを突然変異を蓄積しやすいといわれています。

乳管性および小葉前癌病変は終末乳管腺房単位（乳管の末端）の幹細胞から発生すると考えられています。すなわち、乳癌の発癌は突然変異した成熟幹細胞に起源をもつ癌幹細胞によりドライブされ、正常の自己複製の脱調節であると考えられます。形質転換した乳腺幹細胞/前駆体細胞は異常の分化過程を受け、乳癌にみられる表現型の多様性を発生するが、正常の幹細胞のもつ分化の機能的性格をある程度維持します。この中間の所謂前癌状態の、過形成、異型性増殖などと呼ばれる乳腺上皮細胞の異常な変化が、乳腺症の一部にみられ、乳癌に移行するリスクが高まります。したがって、乳腺症という診断の場合には要注意で、追跡調査が必要です。



（2）乳癌の発生と種類

図に示すように、乳管に発生した場合に“乳管癌”、小葉に発生した場合に“小葉癌”と呼びます。前者が圧倒的に多く、乳癌の90%以上を占めます。稀に、乳管開口部付近に発生した場合には、パジェット病と呼びます。これは乳頭（乳首）の表面が糜爛状になることが特徴です。

乳癌の増殖が乳管内あるいは小葉内にとどまっている場合には“非浸潤癌”とよびます。乳管の基底膜を破壊し、乳管外に浸潤した場合には“浸潤癌”とよびます。

（3）非浸潤癌

乳癌の増殖が乳管内あるいは小葉内にとどまっている非浸潤癌は非浸潤性小葉癌と非浸潤性乳管癌に分けます。前者はまれですが、後者は長期の追跡で3%から35%程度が浸潤癌となりましたので、一種の前癌病変と考えられ、嚴重な追跡が必要です。

非浸潤性乳管癌は病理学的に乳頭状、乳頭管状、篩状、充実性、面皰(コメド)状の形を示し、各々で悪性度が異なる可能性があります。

非浸潤性乳管癌はマンモグラフィー検診で、多くは微小石灰化像の存在により診断されるようになり、最近頻度が益々高くなっています。このようなマンモグラフィーで発見された非浸潤癌(乳管内癌)がどれだけ浸潤癌に移行するかは不明ですが、生検のみを行った後の3-10年後に28%が浸潤癌となったという報告があります。

このような非浸潤癌は乳管内で大きくなり(ブロッコリーのような形のこともあります—実際の大きさは数ミリ以下です)、時に崩壊して、出血し、乳管を通じて、乳頭(乳首)からの出血や分泌液として症状を表します。このような場合には乳頭からの液の細胞診を行うと、癌細胞が検出されることがあります。また、比較的大きな乳管にできた場合には、乳管内視鏡により診断できることもあります。

また、乳管内癌が崩壊し、壊死すると、そこにカルシウムが沈着し、前述の石灰化の像としてマンモグラフィや超音波検査で発見されるのです。

非浸潤癌を早期の乳癌として取り扱うべきか否かが問題となり、また乳房切除術を行うべきか、乳房温存療法を行うべきについても論争があります。いずれにせよ、疑わしい微小石灰化像の部分の切除と切除断端の癌細胞の陰性であることの確認が必要です。とくに非浸潤癌は乳管に沿って広範囲に進展する場合がありますので、ときに広範囲の切除が必要な場合があります。部分切除と照射もよく行われています。部分切除と抗エストロゲン剤のタモキシフェンと部分切除のみの無作為比較試験で、タモキシフェンの投与の有効性が示されています。年齢、腫瘍の大きさ、組織像のタイプ、核グレード、コメド型での壊死像、ホルモンレセプターの有無などにより、治療法の選択が行われます。現在では、部分切除+照射+タモキシフェンが最もよい治療であるという意見が多いようです。

次回からは浸潤癌について述べます。

（4）浸潤癌と乳癌の進展

乳管の基底膜を破壊し、乳管外に浸潤した乳癌は局所の周囲組織への直接浸潤、リンパ行性転移、血行性転移として進展します。

（a）局所進展は、はじめは乳腺の乳管外の間質組織（脂肪組織）に広がります。乳癌自体の性格と間質（宿主側の性格）の相互の関係により、癌の境界がはっきりした球形やラグビーの球のような楕円体から、ブロッコリーのような凸凹の形、さらには、松の根が延びていくような浸潤形まで、種々あります。したがって、乳癌が“しこり”として触れる場合も、パチンコの玉、金平糖のような形から、はっきりとした“かたまり”ではなく、境界が鮮明でない、あまり堅くない硬結として触れるようなものまで種々雑多です。これらは、病理学的（顕微鏡で観察したとき）には、それぞれ、充実腺管癌、乳頭腺管癌、および硬癌であることが多いようです。このような組織型の違いは癌の性格にある程度関係し、乳癌の再発や死亡に関係しています。なお、病理学的には、特殊型として、粘液癌、髓様癌、小葉癌、などがあります。

局所進展として、乳癌の浸潤が皮下脂肪組織やクーパー靭帯（乳腺組織を皮下や乳腺内で吊り上げている線維）に及ぶと、その表面の皮膚や乳頭が牽引され、皮膚陥凹や乳頭陥凹といった症状が出てきます。その初期には、えくぼ症状（dimpling）として、親指と人差指で“しこり”の表面を軽く寄せると、中央部にしわがよります。これは乳癌の診断法として昔から有名なものです。

さらに、乳癌の浸潤が皮膚に直接達すると、皮膚浸潤、皮膚の潰瘍が形成されます。特殊なものに、皮膚全体が発赤、腫脹し、オレンジの皮のようになる炎症性乳癌がありますが、癌細胞が皮下の毛細血管やリンパ管に侵入、塞栓するため、予後（生存率）が非常に悪いものです。

乳癌の浸潤が乳房の下部の筋肉、胸壁に浸潤すると、乳房が胸壁に固定され、さらに進むと、胸膜に達し、または胸壁全体が鎧（よろい）のようになります。

特殊な乳癌に、乳頭の乳管開口部に発生したパジェット（Paget）病があります。乳頭部が発赤、落屑し、湿疹のようにただれて、糜爛や潰瘍となり、滲出液や血液がみられます。

乳腺内にはリンパ管、血管が網状に豊富に分布し、間質に浸潤した癌細胞はリンパ管、血管内に侵入し、転移します。

第十四回 乳腺外来での診断の進め方

顧問

野村雍夫

このような乳癌をどのように発見、診断するべきでしょうか。女性が乳房に関して病院を訪れる理由を考えてみましょう。1) 異常はないが乳癌が心配、2) 違和感、3) 痛み、4) しこり（腫瘍）、5) 乳頭から血液、水様、乳汁様の分泌液がでる、などでしょう。1)～3)の場合は乳癌である可能性は非常に少ないですが、皆無でなく、乳癌の検診の目的も自覚症のない、このような時期に発見しようとするわけです。

一方、閉経前の女性は月経周期のホルモンの周期的変化により、乳腺も変化し、月経（生理）前に膨満（はり）、痛みや違和感が生じます。乳腺症の場合にはこのような変化が強くなります。このような周期的な乳腺の変化は女性自身が一番熟知しているので、このような変化以外の症状の出現が重要です。

痛みは急性乳腺炎でも起こります。産褥時の乳汁の排出が不十分のために乳汁がうっ滞しておこるうっ滞性乳腺炎や細菌が感染しておこる化膿性乳腺炎があります。皮膚の発赤、腫脹、熱感、疼痛の症状は炎症性乳癌でも起こりますので、注意が必要です。

4) の腫瘍にも乳癌だけでなく、種々の疾患があります。最も多いものは乳腺症と線維腺腫です。乳腺症は30代以上に多く、顆粒状、結節状などと表現されるような、多発性またはびまん性硬結ですが、単発性のこともあります。一般に境界不明瞭で、周囲の乳腺組織より堅い、不整形の硬結として触れることが多いのですが、嚢胞の場合には孤立性の堅い腫瘍として触れます。両側生のことが多いですが、一側生のことも少なくありません。種々の程度の疼痛を伴うことが多く、持続性のことが多いですが、月経前に増強し、月経とともに軽減する周期的であることが多いです。

このように、乳腺症は多彩な症状を示し、ときに乳癌に非常に類似した症状を呈します。これは乳腺症の組織像が、乳腺の増殖、委縮、化生などよりなり、多彩で変化に富んでいるためです。乳腺症は一般的には乳癌に進展するリスクは正常乳腺と変わらず、委縮性のものではむしろ少ないのですが、増殖性、異型性の乳腺症では乳癌のリスク（将来乳癌になる確率）が高いことが欧米だけでなく、私共の研究でも確認されていますので、注意が必要です。

線維腺腫は若年の10代後半から40歳代までに好発する良性の腫瘍です。単発性、ときに多発性の境界明瞭で表面平滑の可動性の腫瘍として触れます。癌が合併することや癌に進展することはまれです。その他、多くの比較的まれな疾患を含めて、乳がんであるかないか、乳がん進展する疾患であるか、追跡を要する疾患であるかを区別する必要があります。

5) 乳頭からの分泌、とくに一側性の血性異常分泌は乳管内の乳頭腫または乳癌の可能性があります。

このような訴えに対して、視診・触診、マンモグラフィー、超音波（エコー）検査、細胞診、生検などを行います。次回からは乳癌の診断に関して述べます。

乳癌の診断法には問診・視診・触診、マンモグラフィー、超音波（エコー）検査、細胞診、生検などがあります。その他、CT、MRI、PETなども行われます。

1) 問診・視診・触診

前回述べましたような様々な症状で乳腺外来を訪れる女性に対して、どのような対応をとるのでしょうか。

・問診

まず、問診を多くの場合にはアンケート形式で書面に書いてもらいますが、さらに詳しく質問をして補足します。これにより乳房の症状がどのようなものであるか、いつから始まったか、例えばしこり（腫瘤）が次第に大きくなったか、しこりの様子、痛みを伴うか、月経（生理）前に大きくなり、張ってくるかなどにより、おおよその見当がつきます。

また、年齢、月経がいつ始まったか（初潮）、いつ終わったか（閉経）、月経周期は順調か、最終月経の日にち、妊娠、出産児数、初産年齢、授乳は十分であったか、乳腺の病気（乳腺炎、乳腺症、繊維腺腫など）や乳腺の手術、病理検査の有無、ホルモン補充療法や経口避妊薬を服用したことがあるか、家族に乳癌に罹った人がいるか、などをお聞きします。これは、乳癌の危険因子の項でお話しましたように、乳癌になりやすい人（高危険群）となりにくい人（低危険群）を区別するのに役立ちます。

・視診・触診

引き続き、診察を行います。私は座位（座った位置）と診察台に仰臥位（仰向けの位置）で診察します。場合により両手を挙げた位置でも診察します。これは、乳房の下部の筋肉（大胸筋など）が緊張したり、緩んだりすることにより、乳房の皮膚表面の変化や乳房内部のしこりの様子が変化し、しこりを触れやすくなり、しこりの性格が判り易くなります。しこりがあれば、その上にマジックで印をつけ、エコーやマンモグラフィ検査の時のマーカーにします。

しこりがあれば、その性状を詳しく調べ、良性か悪性かを判断します。その1つのめどを表に挙げています。このような手順で診察し、エコーやマンモグラフィ検査が必要かどうかを判断し、これらの検査を行います。

		悪性 乳癌	良性 乳腺症	良性 繊維腺腫
好発年齢		40～60歳	30～45歳	20～35歳
皮膚変化		早期なし 進行すると陥凹、 浮腫、発赤、 えくぼ症状 (dimpling)	なし (大嚢胞では青色 に透見することあり)	なし
乳頭変化		時に陥凹、びらん	なし	なし
乳頭分泌		時にあり (血性多い)	時にあり (乳汁様多い)	なし
腫 瘍	境界	不明瞭	やや不明瞭	明瞭
	表面	凸凹不平	顆粒状、やや凸凹不平	平滑
	硬度	硬	やや硬、弾性あり	やや硬～硬い
	形状	不整	不整、硬結	球形、卵形
	波動	なし	大嚢胞ではあり	なし
	癒着	なし→出現	なし	なし
	可動性	やや良→不良	良好	良好
	多発性	少ない	多い、または両側性	時にあり
圧痛		稀	月経前に増強	なし

乳癌を発見、診断するための画像診断法について述べます。これにはマンモグラフィ、超音波検査（エコーグラフィ）、乳管造影、CT、MRI、などがあります。それぞれの特徴や得意の面をいかに示します。

1) マンモグラフィ

マンモグラフィは従来は乳房に異常が疑われた場合に行われていましたが、最近では、超音波検査とともに、視触診では検出できないような病変、とくに微小石灰化が検出可能のことがあり、一次診断としての重要性が認識されるようになりました。わが国でも乳癌検診のスクリーニング検査として導入されています。

マンモグラフィは低エネルギー（低電圧）の軟X線を用います。これは乳房が乳腺組織と間質繊維組織の正常組織とそれから生じる悪性や良性の病巣のX線吸収値の差が少なく、コントラストが少ないため、また乳房への被曝線量を少なくするような専用の撮影装置を用います。したがって、胸部X線撮影装置などでは代用できません。また、高感度、高コントラストのフィルムと増感紙を使用します。デジタル画像処理も行われます。

撮影は通常両側乳房の2方向撮影（頭尾方向と内外斜位方向）が行われますが、検診などでは内外斜位方向のみのことがあります。なお、撮影時に乳房をできるだけ圧迫することにより、乳房の厚さを減らして散乱X線を減少し、コントラストが良い画像を得るようにします。しかし、人により痛みを感じることもありますので、その際は遠慮なく「痛い」と言ってください。できるだけ痛くないようにします。

圧迫スポット撮影は、怪しい部分を圧迫筒を用いて一部のみ圧迫し、高コントラスト画像が得られ、診断能力が向上します。

マンモグラフィ診断上重要なことは、正常乳腺の状態が個人により著しく異なることです。とくに、年齢（閉経前か閉経後か）、妊娠、授乳の有無、月経周期などにより乳腺実質の密度と脂肪組織の量的関係が異なります。閉経前の若い女性では乳腺実質が皮膚直下まで存在し、濃度、密度が高く、乳腺はすりガラス状で内部構造がわかりにくく、マンモグラフィ検査の苦手とする年代です。したがって、乳癌検診でも40歳代にはマンモグラフィとともに超音波検査の併用が進められています。一方、閉経後の高齢女性では、乳腺実質が退縮、死脂肪化し、乳房全体は透過性が増し、梁柱構造が網状にみられ、異常所見は検出しやすくなります。

マンモグラフィの所見として腫瘍、石灰化、乳腺実質や皮膚の様子をチェックします。千四腫瘍などの良性の腫瘍は一般的には辺縁は明瞭、平滑（ときに透亮帯がみられます）で、円形や楕円形が多く、ときに分葉状のことがあります。これに対して、乳癌の腫瘍陰影は円形であることは少なく、不整な多角形であり、境界は不明瞭や鋸歯状であることが多いですが、どのような形でもありえます。ときにスピキュラとよばれる腫瘍からウニのとげのような放射線状の線状陰影がみられ、また腫瘍陰影ないに石灰化がみられます。

マンモグラフィの石灰化像にも良性と悪性があります。粗大な石灰化や単発性のものは良性ですが、乳がんでは微細な石灰化が密に集まったり、乳管に沿ったり、不均一、分枝状、多形性などがみられます。重要なことは触診では検出されない時期にマンモグラフィで石灰化が認められ、そのうち乳癌であることがしばしばあります。これが乳癌検診のポイントの一つです。

2) 超音波検査（エコーグラフィ）

超音波検査は探触子（プローブ）により体表面から超音波を発射し、乳腺組織内からの反射を受診し、二次元の画像を作成します。組織の密度、堅さ、均一性、組織境界面の性質などにより、超音波受信像が超音波の透過または反射の程度に応じて種々表現されます。マンモグラフィは組織のX線透過性の違いに基づいた検査であり、透過性の差が少ないもの同士では分離、表示しにくいのですが、超音波検査ではX線と異なった超音波による組織の構造の変化、たとえば、比較的若い女性の充実性の乳腺内の腫瘍、嚢胞などが明瞭に表現されます。また、拡大した乳管の状況も判明します。

このように、超音波検査とマンモグラフィは異なった原理により、互いに補完する検査であり、乳癌の補助診断法として共に必須のものであります。マンモグラフィは乳腺組織全体を2方向（場合により1方向）撮影によりカバーできますが、超音波検査は部分的な撮影像しか得られず、乳腺全体をカバーするにはやや時間を要します。しかし、マンモグラフィは軟X線の照射による被爆がありますが、超音波検査ではありません。

超音波上、乳腺内に腫瘤をみとめた時には、その形、辺縁の性状、縦横比、乳腺境界の性状、腫瘤内部エコー、後方エコー、境界エコー、周囲組織の変化などにより、良性、悪性の鑑別を行います。

3) CT（コンピュータ断層撮影）、MRI（核磁気共鳴画像法）、PET（ポジトロン断層法）

造影ヘリカルCTはX線の吸収の差を利用して断面像を作成します。MRI検査は造影剤を用い、X線CTとは異なる物質の物理現象である核磁気共鳴現象を利用し、画像を作成します。これらは乳癌の乳管内進展や多発病巣といった乳癌の進展範囲の診断に役立ち、とくに乳房温存療法の切除範囲を決定する場合に利用されています。石灰化のみなどの非触知乳癌の診断に役立つ可能性はあります。また、超音波検査やマンモグラフィで診断不能の場合に用いられることがあります。CT検査はMRIに比べて検査体位（MRI：腹臥位、CT：仰臥位）が異なり、検査時間が短く、被爆の問題があるが、造影剤の血流動態を用いて検査することは同様であります。

これらは比較的高価であり、スクリーニング検査には不向きであると考えられます。

PET検査は、癌細胞は正常細胞に比べて活発に増殖し、ブドウ糖を多く必要とし、細胞内に取り込むことを利用して、放射能標識ブドウ糖（FDG）を注射し、FDGはがん組織に集積し、PETカメラで全身を撮影します。上述の検査法が形態学的診断であるのに対して、PETは腫瘍組織の代謝や機能を反映した情報を得ることができます。解像力がMRIなどに比べてやや低く、全身の遠隔転移を検出するのに役立ちます。

4) サーモグラフィ

サーモグラフィは物体の表面の温度の分布を表現し、乳癌を診断します。乳癌は代謝の程度が高く、高温であり、その直上の皮膚温度が高くなることを利用したものです。空港などで新型インフルエンザの検疫で体温を測る機械がよくテレビにでますが、その精密なものです。診断率はマンモグラフィーやエコーに比べて低いですが、悪性の予後不良の乳癌を検出できるといわれています。

5) 乳頭異常分泌の細胞診、乳管造影法と乳管鏡検査

乳頭異常分泌（乳管口から授乳時以外に分泌物がでること）、とくに乳頭出血がある場合には、その乳管内に乳頭腫などの良性腫瘍や癌があることがあります。まず、分泌物の細胞診と潜血反応を行います。腫瘍の疑いが強い場合には、乳管造影を行います。これは異常分泌のある乳管口から少量の造影剤を注入して、マンモグラフィーを行い、腫瘍の位置、性状を確認します。

乳管鏡（乳管内視鏡）検査は乳管口から小口径のファイバースコープを挿入し、乳管内を観察、腫瘍病変の生検を行います。

6) 穿刺細胞診

腫瘍に直接、細い注射針（21-22G）を刺して、腫瘍の組織を吸引し、採取し、スライドガラスの上に吹き付けて、固定液で固定します。これらを染色、検鏡して悪性であるか否かを診断します。小さな腫瘍や石灰化のみの場合には、超音波のガイドの下に穿刺を行うことにより、より正確に腫瘍組織を採取できる可能性があります。

穿刺細胞診の際に注意すべきは、癌細胞が陽性の場合には確認できますが、陽性の判定が困難であることがあります。また、陰性、擬陽性の時には、腫瘍細胞が十分に採取できない、腫瘍の性格（癌細胞が少ない、異型の弱い細胞の存在）などの理由で、癌の存在を完全に否定できない（擬陰性）ことが起こります。

7) 生検

前に述べた穿刺細胞診(針生検)は細胞の小集団を吸引、採取しますので、細胞の“顔”をみて、病理診断しますが、乳癌と良性疾患の境界病変やいわゆるおとなしい癌などの場合には、細胞のみではなく、組織構築を参考にして診断しなければならないことがあり、組織の塊が必要となります。

外科的生検には摘出生検と切除生検があり、腫瘍を全部または部分的に摘出します。外科手術直前に生検し、迅速凍結標本で病理診断を行う方法がありますが、一回で診断と手術ができるという利点がありますが、凍結切片を作成する装置、病理医の待機が必要であり、病理診断も困難な場合があります。

最近では、比較的大きな針で組織を採取するコア針生検が行われています。これにより、少量とはいえ、癌組織が塊として得られ、病理診断が容易、正確となります。また、皮膚の切開の範囲は狭く、傷跡はほとんど残りません。

ステレオガイド下生検は石灰化のみの非触知病変(触ることができない)を立体的にピンポイントで確認し、マンモトーム(11ゲージ)で吸引します。

生検の結果は癌であるか否かだけでなく、乳癌の組織型(癌の種類)、グレード、ホルモンレセプターの有無、ErbB-2(HER-2)遺伝子の発現、さらには場合により遺伝子発現プロファイルにより、個々の患者さんに特有な乳癌の性格の情報が詳細に得られますので、術後の全身治療の必要性、種類の決定、予後の予測などが決定できます。

乳癌の手術前の検査として、前述のような乳癌の画像診断および病理組織学的な診断により、個々の患者さんの乳癌の性格、大きさ、広がりが判明します。また、肺、肝臓、骨などへの全身的転移の有無をチェックします。これらの要因に基づき、手術法が複数ありますので、患者さんに説明し、どのような手術法がベストであるかを議論し、同意を得ます(インフォームドコンセント)。

乳癌は根本的には外科的に切除することが基本です。これまでの歴史的に開発されてきた乳癌手術法について述べます。

18世紀前半までは、乳癌の科学的な外科的治療は実際には行われていませんでした。我が国の華岡青州は1804年に、世界で初めて曼荼羅華（通仙散）による全身麻酔下に乳癌の摘出を行いました。

欧米では、18世紀中葉の麻酔術、消毒法の発見により、乳癌に対する乳房の切除が行われるようになりましたが、成績はよくありませんでした。

これは、当時の乳癌は進行していて、乳癌自体や腋窩リンパ節転移巣を十分に切除できなかったためと考えられます。その後、乳癌腫瘍のみならず、乳房全体、乳房上の皮膚、その下にある胸筋や腋窩リンパ節（脇の下のリンパ節）を切除することが必要であるという認識が深まってきました。

1. 定型的乳房切除術（胸筋合併乳房切除術）

ハルステッドとマイヤーは独立して、乳癌のしこりが小さくても、乳房全体とともに大胸筋、小胸筋とともに腋窩リンパ節を一塊として摘出することを発表しました。このような方法により、術後3年生存率はそれまでの不十分な手術による20%未満から、40%に向上したという集計報告があります。

2. 拡大乳房切除術

さらに、乳癌は腋窩リンパ節以外に胸骨旁リンパ節（胸骨のそばにあるリンパ節）や鎖骨上リンパ節にも転移するため、これらを含めた拡大手術が行われましたが、治癒率は改善されませんでした。

3. 非定型的乳房切除術（胸筋温存乳房切除術）

その後、乳癌の診断法の改善により、比較的早期の乳癌が発見されるようになり、また、大胸筋、小胸筋への乳癌の浸潤は少ないことが認められ、胸筋を残して乳房とリンパ節を切除する方法が行われるようになりました。この方法と定型的乳房切除術の無作為化比較試験では無再発率、生存率に差はありませんでした。

さらに、手術法の縮小が進みます。