症 例

胸水中に腫瘍細胞が出現した
乳腺悪性葉状腫瘍の1例松阪中央総合病院臨床病理科¹⁾, 国立津病院検査科病理²⁾, 三重大学医学部第2病理学教室³⁾木村多美子¹⁾ 石原 明德¹⁾ 上森 昭¹⁾ 小山 英之¹⁾伊藤 英克²⁾ 矢谷 隆一³⁾

症例は51歳, 女性. 右乳腺悪性葉状腫瘍にて単純乳房切除術施行. その後, 左腋窩, 左鎖骨下リンパ節, 右肺門部と転移を繰り返し, 17ヵ月後, 右胸水貯留を認めた. エコー下に胸水穿刺を施行し細胞診検査を行った. 患者は術後18ヵ月で呼吸不全のため死亡した.

原発腫瘍巣から得られた細胞診標本では, 腫瘍細胞と乳管上皮とからなり, 腫瘍細胞は紡錘形で大小不同が著しく, 胞体がレース状で辺縁不明瞭, 不規則な突起が観察された. 核は紡錘形~楕円形のものが多く, クロマチンは粗顆粒状で不均等に分布し, 核縁の肥厚はみられなかった. 明瞭な大型の核小体(円~不整形)が1, 2個観察された. 多数の多核細胞も認められ, 典型的な悪性葉状腫瘍の像を示した. 一方胸水中の腫瘍細胞は結合疎な平面状集塊として出現した. 細胞は小型化し, 核の円形化がみられ, 多核細胞の減少がみられた. 乳管上皮は観察されなかった. 電顕的, 免疫組織化学的検索の結果, 腫瘍細胞は myofibroblast の特徴を示した.

本症例の胸腔内転移の経路については, 臨床的に血行性転移や胸壁を介した胸腔への浸潤は認められず, リンパ節転移を繰り返していることから, リンパ行性に肺門あるいは縦隔リンパ節に転移し, 胸腔内に播腫したものと考えられ, まれな転移経路をたどった葉状腫瘍の1例である.

Key words: Breast—Cytology—Phyllodes tumor—Pleural effusion—Case report

I. はじめに

乳腺原発悪性葉状腫瘍はまれな腫瘍であり, 転移経路については肺, 骨などへの血行性転移が主であり, リンパ節転移, および体腔液中に腫瘍細胞が出現することは少ないとされている.

著者らはリンパ節転移を繰り返し胸水中に腫瘍細胞が出現した乳腺悪性葉状腫瘍の1例を報告し, 原発巣と胸水中の細胞所見の異同について述べ, 本例の転移形式に

ついて考察する. また電顕および免疫染色所見の結果を報告し, 文献的に考察を加える.

II. 症 例

患 者: 51歳, 主婦, 分娩1回.

現病歴: 17年前より右乳房に無痛性拇指頭大腫瘤を触れていたが放置した. 2ヵ月前より急速に増大し発赤疼痛を伴うため, 1986年1月, 国立津病院受診. 右乳房に超手拳大の腫瘤を認めた. 術中細胞診で悪性葉状腫瘍

A case report of malignant phyllodes tumor of the breast with cytologic presentation of tumor cells in pleural effusion
Tamiko KIMURA¹⁾, C.T., J.S.C., Akinori ISHIHARA¹⁾, M.D., Akira KAMIMORI¹⁾, C.T., I.A.C., Hideyuki KOYAMA¹⁾, C.T., J.S.C., Hidekatsu ITOH²⁾, M.T., and Ryuichi YATANI³⁾, M.D., F.I.A.C.

¹⁾ Department of Clinical Pathology, Matsusaka Chuo Hospital, Matsusaka, Mie

²⁾ Department of Clinical Laboratory, Tsu National Hospital, Hisai, Mie

³⁾ Department of 2nd Pathology, Mie University School of Medicine, Tsu, Mie

論文別刷請求先 ☎515 三重県松阪市鎌田町 145 松阪中央総合病院臨床病理科 石原明德

昭和63年9月12日受付

平成元年8月25日受理

写真1 1987年6月8日, 胸部CT. 右前胸壁および上縦隔の腫瘍浸潤と胸水貯留がみられる

写真2 胸水中に出現した腫瘍細胞. 結合粗な腫瘍細胞が集塊状に出現している (Pap. 染色, $\times 330$)

と診断され単純乳房切除を施行した. 1986年5月拇指頭大の左腋窩腫瘍が出現し, 松阪中央総合病院に入院. 腫瘍摘出術を施行し, 組織診にて悪性葉状腫瘍のリンパ節転移と診断された. その後, 左鎖骨下リンパ節, 右肺門部に転移を来した. 1987年6月, 胸部X線およびCT検査(写真1)で胸水貯留を認め, 胸水穿刺を施行し細胞診標本を作製した. 臨床的に肺, 肝, 骨への転移は認められず, 局所の再発もみられなかった. 患者は術後18ヵ月で呼吸不全のため死亡した.

III. 細胞, 組織所見

1. 胸水細胞診所見

Papanicolaou (Pap) 染色の弱拡大像では, 腫瘍細胞は結合疎な平面状集塊として出現し, 細胞の長径は $11 \sim 38 \mu\text{m}$, 形は多稜形のものが多く (写真2), 胞体は豊富でレース状, 辺縁は不明瞭で不規則な突起状を呈した. 核は長径 $6 \sim 12 \mu\text{m}$, 卵円形を呈し核縁の肥厚はみられなかった. クロマチンは粗顆粒状で不均等に分布し, 明瞭

写真3 写真2の拡大像. 腫瘍細胞の胞体はレース状, 辺縁不明瞭. 核は類円形, クロマチンは粗顆粒状, 核膜の肥厚はみられない. 明瞭な核小体が1, 2個観察される (Pap. 染色, $\times 830$)

写真4 原発腫瘍の捺印細胞像. 細胞は大型で紡錘形細胞が優性である (左). 異型のない乳管上皮が出現 (右) (Pap. 染色, $\times 330$)

な核小体 (円不整) が1, 2個観察された. $2 \sim 4$ 個の核を有する多核細胞が少数観察された. 核分裂像や食食像はみられず上皮細胞は観察されなかった (写真3). 以上の細胞所見から肉腫の診断は容易であり, 悪性線維性組織球腫や線維肉腫が考えられたが, 臨床経過と所見を考慮し悪性葉状腫瘍の転移と診断した.

2. 原発腫瘍の細胞診

原発腫瘍のスタンプ標本では集塊状の乳管上皮と多数の腫瘍細胞が観察された. 腫瘍細胞は大型で長径 $14 \sim 60 \mu\text{m}$ と大小不同著明. 細胞は紡錘形のもが主体であった. 細胞質はレース状であり, 食食像はみられなかった (写真4). 核の長径は $9 \sim 33 \mu\text{m}$ で, 核形は紡錘形～楕円形であった. 少数の細胞に核内空胞がみられ, $2 \sim 10$ 数個の核を有する多核細胞が多数出現した (写真5). 以上の細胞所見から悪性葉状腫瘍の診断は容易であった.

写真 5 原発腫瘍の塗印細胞像。腫瘍細胞は散在傾向が強く大小不同著明。大型の不整形核小体、核内封入体を認める(A)。多核の巨細胞が認められる(B) (Pap. 染色, $\times 830$)

原発腫瘍および胸水中には骨、軟骨細胞や筋細胞と同定しうる細胞は観察されなかった。

3. 肉眼および組織所見

原発巣の摘出腫瘍は $15 \times 13 \times 10$ cm で境界明瞭、剖面は黄色充実性で葉状の構造が認められた。組織学的には間質の密度が高く、乳管上皮を圧迫して細長い間隙を作り葉状構造が認められた。腫瘍細胞は紡錘形で核異型は著明であった。多核細胞および巨細胞が観察された(写真 6)。

4. 電顕所見

腫瘍は多角形を呈し、胞体内には粗面小胞体、遊離リボゾームが豊富にみられた。核は不規則な切れ込みを有し、少数の細胞に核内細胞質封入体が観察された。また大型の核小体が認められた。細胞間のデスモゾーム結合はほとんどみられなかった(写真 7 A)。少数の細胞の胞体内に focal density を有する細線維がみられた(写真 7 B)。

5. 免疫組織学的所見

パラフィン包埋切片を用い酵素抗体間接法により MAM 6 抗原、S-100 蛋白、ビメンチン、およびミオシンの局在を観察した。MAM 6 抗原は乳管上皮の apical

写真 6 原発腫瘍の組織像。葉状構造が認められる。腫瘍細胞は紡錘形のものが主体で核異型著明(H-E, $\times 165$)

surface に、ビメンチンおよびミオシンは腫瘍細胞の胞体内に局在を認めた。

IV. 考 察

乳腺悪性葉状腫瘍の穿刺吸引細胞診については Stawicki ら¹¹⁾、南雲ら⁶⁾、椎木ら¹⁰⁾などの報告がある。その細胞学的特徴は、結合性強固な乳管上皮細胞集塊と、孤立散在性または結合疎な細胞集団として出現する、異型性を示す間葉系細胞が認められることであり、われわれの症例においても、原発巣における悪性葉状腫瘍の診断は容易であった。一方、体腔液中の本腫瘍の細胞像については、われわれが検索しえた限り報告例はみられなかった。本邦では Hanada ら²⁾が血性胸水の貯留した 1 例を報告しているが、細胞像の記載はない。一般に本腫瘍の胸腔内転移は少なく、転移性の葉状腫瘍を集計した Kessinger ら⁵⁾によると 67 例中 5 例 (7.5%) とされ、乳癌のそれ (45.8%)⁷⁾ に比べ、明らかに低率である。本例の胸水中の腫瘍細胞像を原発巣のそれと比較すると、細胞相互の結合性、核クロマチン、核小体および細胞質には共通所見が観察されるが、胸水中では細胞は小形化し、細胞境界が明瞭化すること、紡錘形の細胞が少なくなり、核、細胞質ともに円形化する傾向がみられた。さらに多核細胞や巨細胞は胸水中では少なくなることが認められた。このような形態的变化は悪性線維性組織球腫の原発巣と胸水中の腫瘍細胞形態を比較検討した 富山^{4,12)}の結果と一致する。胸水中に出現した腫瘍細胞が悪性非上皮性腫瘍であることの診断は困難ではなかったが、胸壁、縦隔や肺原発の肉腫、とくに悪性線維性組織球腫^{4,12)}や線維肉腫との鑑別は容易ではない。悪性葉状腫瘍の転移、再発は間葉系細胞成分からなり、良性とされる上皮性成分の転移はみられない⁹⁾。本例でもリンパ

写真 7 腫瘍細胞の電顕像. 大型核小体を有する不整形の核と, 胞体内に粗面小胞体, 遊離リボソームが豊富にみられ (A) ($\times 6000$), focal density を有する細線維がみられた (B) ($\times 18000$)

節転移巣は間葉系細胞成分のみからなり, 胸水中にも上皮成分は観察されなかった.

悪性葉状腫瘍は血行性転移が主で, 肺, 骨が好発部位であるが, リンパ節転移は少ないとされている^{1,8,13}. 本例では原発巣と反対側の腋窩に最初のリンパ節転移巣が発見された. この転移経路を明らかにすることはできないが, リンパ節に繰り返し転移がみられ, 臨床的に血行性転移は認められず, 胸壁を介して胸腔内に腫瘍が進展した所見がないことから, リンパ行性に肺門あるいは縦隔リンパ節に転移し, 胸壁に浸潤してさらに胸腔内に播種したものと考えられ, まれな転移経路をたどった症例と思われる.

電顕的に腫瘍細胞の大部分は幼若な線維芽細胞様細胞の形態を示したが, 少数の細胞に focal density を伴った myofilament 様構造が観察され, 免疫染色において, myosin の局在が認められ, myofibroblast の特徴を示した. Horie³, 山道ら¹⁴)は電顕的に myofilaments や cilium が観察されたことから, 平滑筋あるいは筋上皮への分化を示す腫瘍細胞の存在を示している. 光顕的に骨や軟骨¹⁴, あるいは他の間葉系細胞⁹) への分化を示す例のみられることから, 本腫瘍は primitive mesenchymal cell が平滑筋や筋上皮細胞へ, また種々の間葉系細胞への分

化能を有しているとの考え方ができるが^{3,14}), さらに症例を重ね検討したい.

V. ま と め

51歳女性の右乳房に発生した悪性葉状腫瘍の原発巣と胸水中の腫瘍細胞所見について述べ, 電顕的, 免疫組織化学的所見について報告し, 転移経路について考察を加えた.

本症例は昭和63年3月, 日本臨床細胞学会東海連合会第7回総会(名古屋市)において発表した.

Summary

The cytological findings of a malignant phyllodes tumor of the breast with pleural effusion are reported. A 50-year-old woman was admitted to the hospital with complaint of right breast mass. A large tumor in the right breast was resected by simple mastectomy and diagnosed histologically as being a malignant phyllodes tumor. After the operation, recurrent lymph node metastases involving axillary, infraclavicular, pulmonary hilar and mediastinal nodes were found.

patient was readmitted with right pleural effusion and died of respiratory failure 18 months after the operation.

The cytologic specimen from the tumor in the right breast contained a mixture of malignant neoplastic cells and benign epithelial cells. Malignant neoplastic cells were observed singly as well as in loosely cohesive clusters. The most commonly observed cells were spindle-shaped fibroblast-like cells with elongated nuclei and enlarged nucleoli. The nuclear chromatin of these cells was coarsely granular and marked increased in amount. Multi-nucleated giant cells were frequently found. A small number of epithelial cells were present in clusters and showed a sheet-like appearance. The cytologic diagnosis of the primary tumor was malignant phyllodes tumor.

A smear from pleural effusion was suggested a diagnosis of malignant phyllodes tumor. The most frequently observed neoplastic cells in pleural effusion were polygonal cells with predominantly round to oval nuclei. Few multinucleated giant cells were observed and no epithelial cells were detected. There were some different cytologic findings between neoplastic cells of the primary tumor and the pleural effusion.

It is well-known that most malignant phyllodes tumors metastasize via the blood. Most commonly the lung and skeleton are involved, though in our case, no blood-bone metastasis was clinically demonstrated. It is considered that tumor cells spread by the lymphatic channels involving pulmonary hilar and mediastinal nodes, and infiltrated the pleural cavity.

Electron microscopical and immunohistochemical findings of the tumor suggested that stromal tumor cells of the malignant phyllodes tumor consisted of primitive mesenchymal cells with differentiation to smooth muscle cells.

文 献

- 1) Cooper, W.G. and Ackerman, L.V. : Cystosarcoma phyl-
- lodes with a consideration of its more malignant variant, Surg. Gynecol. Obstet., 77 : 279~283, 1943.
- 2) Hanada, M., et al. : Cystosarcoma phyllodes of the breast with featur of malignant fibrous histiocytoma, Acta Pathol. Jpn., 30 : 91~99, 1980.
- 3) Horie, A. : Fine structure of cystosarcoma phyllodes with reference to smooth muscle tumors, Acta Pathol. Jpn., 31 : 1015~1028, 1981.
- 4) Kawahara, E., et al. : Fine needle aspiration biopsy of primary malignant fibrous histiocytoma of the lung, Acta Cytol., 32 : 226~230, 1987.
- 5) Kessinger, A., et al. : Metastatic cystosarcoma phyllodes : A case report and review of the literature, Jour. Surg. Oncol., 4 : 131~147, 1972.
- 6) 南雲サチ子・他 : Malignant cystosarcoma phyllodes の 1 例, 日臨細胞誌, 22 : 647~650, 1983.
- 7) 中村卓郎・他 : 乳癌剖検例 135 例における臓器転移の検討, 癌の臨床, 29 : 1717~1720, 1983.
- 8) Noris, H.J., et al. : Relationship of histologic features to behavior of cystosarcoma phyllodes, Cancer, 20 : 2090~2099, 1967.
- 9) Pietruszka, M. : Cystosarcoma phyllodes, a clinicopathologic analysis of 42 cases, Cancer, 41 : 1974~1983, 1978.
- 10) 椎木洋子・他 : 多分化能を示した悪性葉状嚢胞肉腫の穿刺吸引細胞像, 日臨細胞誌, 25 : 930, 1986.
- 11) Stawicki, M., et al. : Malignant cystosarcoma phyllodes, a case report with cytologic presentation, Acta Cytol., 23 : 61~64, 1979.
- 12) 富山涼子・他 : 体腔液中に腫瘍細胞の出現した悪性線維性組織球腫の 1 例, 日臨細胞誌, 21 : 576~581, 1982.
- 13) Treves, N., et al. : Cystosarcoma phyllodes of the breast, a malignant and benign tumor, Cancer, 4 : 1286~1332, 1951.
- 14) 山道 昇・他 : 葉状腫瘍 (Phyllodes tumor) 葉状嚢胞肉腫 (Cystosarcoma phyllodes) 55 例の臨床病理学的検討, 病理と臨床, 3 : 767~772, 1985.