症 例

乳腺カルチノイドの1例

埼玉県立がんセンター臨床病理部¹⁾, 同 研究所病理²⁾, 同 乳腺外科³⁾譜久山 當晃¹⁾ 田久保 海誉²⁾ 松井 武寿¹⁾ 江良 英人¹⁾
高山 昇二郎²⁾ 東 靖宏³⁾

48歳, 女性の乳腺カルチノイドの1例を経験したので, その細胞像を中心に報告する.

4ヵ月前からの乳腺腫瘍を主訴として来院し, 初診時左乳輪部に4.0×3.5 cmの腫瘍を触知した. X線, 穿刺吸引細胞診にて, 悪性所見を得, 非定型的乳房切断術を施行した. ホルモンレセプター検査は, エストロゲンおよびプロゲステロンレセプター陽性であった. 細胞所見は, 重積性に出現する比較的小型の細胞で, 細胞質は顆粒状でライトグリーンに淡染し, 泡沫状であった. 核は小型で類円形を示した. 核のクロマチンは顆粒状で中等度増量する異型性の乏しい腫瘍細胞であった. 病理組織学的所見としては, 腫瘍は充実性に増殖する大型の癌巣からなり, 腫瘍細胞は多角形を示し, 好酸性の細胞質と, 小型, 類円形の核を有していた. ときにロゼット様の配列を認めた. 腫瘍細胞は粘液染色陰性で, Grimelius法は, び慢性に陽性を示し, 酵素抗体CEA, NSE染色もまた陽性を示した. 電顕像では, 細胞質に多数の190~320 nmの神経分泌型顆粒を認めた. 乳腺原発のカルチノイド腫瘍はまれで, 組織発生にも議論があるが, 上述の比較的異型の乏しい腫瘍細胞が得られた場合には, 乳腺の細胞診においても, カルチノイド腫瘍の存在を考慮する必要があると思われた.

Key words : Breast—Cytology—Carcinoid—Case report

I. はじめに

カルチノイド腫瘍は, 比較的まれな腫瘍で, その多くは消化管, 気管支などに発生する. 乳腺原発カルチノイドは, 1977年CubillaとWoodruffの報告²⁾にはじまり, 本邦においてもまた諸外国におけると同様に報告は乏し

く, 特に細胞像に関する検討はまれである. われわれは, 乳腺カルチノイドの1例を経験したので, 細胞所見を中心に報告する.

II. 症 例

患者: 48歳, 主婦.

主 訴: 左乳腺腫瘍.

家族歴: 子供なし.

現病歴: 昭和60年12月, 左乳房痛を自覚したが放置した. 昭和61年5月より左乳輪部の腫瘍に気づき, 近医を受診し, 9月11日当がんセンター乳腺外科に紹介された. 初診時左乳輪部に約4.0 cmの腫瘍を認め, X線, 穿刺吸引細胞診にて悪性所見を得, 9月25日非定型的乳房切断術を施行した. 切除乳腺には, 肉眼的に4.0×3.5 cmの腫瘍が乳輪下に存在し, 腫瘍は弾性硬で剖面は黄褐色を呈していた(写真1). リンパ節転移は認めなかった. 腫瘍のホルモンレセプターを検討したが, エストロ

A case of breast carcinoid

Masaaki FUKUYAMA¹⁾, C.T., I.A.C., Kaiyo TAKUBO²⁾, M.D., Takehisa MATSUI¹⁾, C.T., I.A.C., Hideto ERA¹⁾, M.T., Shojiro TAKAYAMA²⁾, M.D., Yasuhiro HIGASHI³⁾, M.D.

¹⁾Department of Clinical Pathology, Saitama Cancer Center Hospital

²⁾Department of Pathology, Saitama Cancer Center Research Institute

³⁾Department of Breast Surgery, Saitama Cancer Center Hospital

論文別刷請求先 ☎362 埼玉県北足立郡伊奈町小室818 埼玉県立がんセンター臨床病理部 譜久山當晃

昭和63年12月17日受付

平成元年8月25日受理

写真 5 組織所見. 腫瘍の増殖とロゼット様の配列 (H-E 染色, A: ×100, B: ×200)

ゲンレセプター, プロゲステロンレセプターともに陽性であった. 術後2年1ヵ月を経過し, 再発の徴候なく通院中である.

穿刺吸引細胞診所見: 多核白血球, 粘液, および壊死物質の少ない比較的きれいな背景のなかに, 腫瘍細胞は主として集塊状, 重積性に出現し, 一部は孤立性に出現するものも認められた. 腫瘍細胞は, 比較的小型で, 大小不同や異型に乏しく, 相互に結合する傾向を示した (写真2). また細胞集団の辺縁および細胞境界はやや不明瞭であった. これらの細胞は円形ないし類円形で, 細胞質は顆粒状でライトグリーンに淡染し, とくに泡沫状であった. 核は小型で, 主として類円形を示し, 核縁は薄く円滑であった. クロマチンは中等度増量し, 細顆粒状を呈し, 核小体は一部の核にのみ認められた (写真3). ロゼット様配列を思わせる像もみられた (写真4). 間質由来と思われる細胞の出現もみられ, 一部においてその細胞質は細長く, 核は1個から数個で腫大し, 核小体を伴う細胞であった. 多核の異物型と思われる巨細胞の出現もみられた.

病理組織・酵素抗体法・電顕所見: 組織学的には, 間質に境された充実性の大型の胞巣中に類円形, 楕円形の腫瘍細胞が密に並び, 全体的に均一な組織像を呈して

写真 6 組織所見. 乳管内伸展を示す (H-E 染色, ×100)

写真 7 組織所見. ほぼ全ての腫瘍細胞に好銀性顆粒をみる (Grimelius 法, ×200)

いた. 腫瘍細胞は好酸性の細胞質と, 小型, 類円形の核を有し, とくにロゼット様の配列 (写真5) と乳管内伸展を認めた (写真6). 腫瘍細胞は PAS および Alcian-Blue 染色はともに陰性で, Grimelius 法は, ほぼ全ての腫瘍細胞に陽性を示した (写真7).

酵素抗体間接法において, ビメンチン, カルシトニン, セロトニン, ソマトスタチン, ガストリン, ACTH, HCG 染色は全て陰性であったが, CEA, NSE 染色は陽性であった. CEA 染色はおもに細胞質境界面に偏って染色され, NSE 染色では細胞質内にび慢性に陽性を示した.

電顕所見において, 腫瘍細胞の核は類円形を示し, 異形成に乏しく, 細胞質内にきわめて多数の 190~320 nm, 平均 200 nm の円形の神経分泌型顆粒を認めた (写真8).

III. 考 察

カルチノイド腫瘍は, 消化管, 気管支に多く発生するが, 胸腺, 卵巣, 子宮および乳腺^{2,5,7,11)}においてもまれに発生する. 乳腺カルチノイドは, 1977年に Cubilla と

写真 8 電顕所見. 多数の神経分泌型顆粒を認める ($\times 3,000$)

Woodruff²⁾ によりはじめて報告され、本邦においても報告は少ないが、現在では乳癌の特殊型に分類されている³⁾。他の部位のカルチノイドに比して、乳腺カルチノイドに特異的な病理組織形態は報告されていないが、リボン状配列またはロゼット様の配列を見出すことや、Grimelius 法による好銀顆粒と、電顕法による神経分泌型顆粒の存在が主たる形態学的特徴となっている^{3,8)}。しかし通常の乳癌の中にも好銀顆粒を有する腫瘍細胞の存在が報告され^{1,9)}、カルチノイド腫瘍との鑑別について議論されている。そこで本例におけるように、ほぼ全ての腫瘍細胞に好銀性顆粒が見い出されるときに、カルチノイド腫瘍と診断される傾向にあり⁸⁾、乳癌取扱い規約では、電顕検査による神経分泌型顆粒の存在の確認をすすめている³⁾。本腫瘍は前述の検索を実施し、十分カルチノイド腫瘍に一致する所見を示した。本例の乳腺カルチノイドは、他臓器と同様の組織像をとり、間質に境され、充実性に腫瘍細胞は存在し、密で全体に均一な組織像を呈していた。また本腫瘍には導管内伸展が見い出され、乳腺原発であることが確認された。また粘液染色はすべて陰性であり、酵素抗体法において、CEA 染色、NSE 染色が陽性を示し、腫瘍細胞が CEA や NSE を産生していることが示唆された。乳癌患者は血清 CEA 陽性を示すことが多いとされ¹²⁾ 本腫瘍の CEA 染色陽性については、本来の乳癌の性質を保持していることを示すと思わ

れ、さらに NSE 染色は、神経系組織やカルチノイド腫瘍で陽性を示すことが多いとされ¹²⁾、本腫瘍は NSE 染色陽性であり、カルチノイド腫瘍本来の特性を示していると考えられた。電顕的に観察された細胞質内の分泌顆粒は、他臓器のカルチノイドの電顕像と一致した⁶⁾。

細胞像についての報告は消化器⁴⁾や気管支のカルチノイド¹⁰⁾については多くみられるが、乳腺カルチノイドについては見当たらず日本臨床細胞学会雑誌にも論文としての報告は存在しなかった。本症例の細胞像は諸家において報告された他臓器のカルチノイドにみられる細胞像^{4,7,10)}と似た像を呈していた。すなわち他臓器の腫瘍細胞は小型で、円形ないし類円形で、核のクロマチンは細顆粒状で中等度増量を示し、やや不規則に分布するとされ、本腫瘍においても同様であり、全体的に異型は弱かった。本例においては、核小体は一部の核に好酸性、類円形で出現したが目立たなかった。細胞質は辺縁が不明瞭でありライトグリーンに顆粒状で淡染した。顆粒状の細胞質と電顕的にみられる顆粒との関係について今後の検討を待たねばならないが、同一のものと考えられた。本症例において特異的であった像は、細胞集団の重積性および結合性であった。このことは、平面的に出現するとされる他臓器のカルチノイドの細胞像と異なる場所であった。またこの所見のために異型の乏しい乳頭腺管癌や充実腺管癌との鑑別が困難であると思われた。しか

し核異型が著明で、出現する癌細胞の少ない硬癌との鑑別は比較的容易と考えられた。ロゼット様の配列を示す像は組織所見と一致したが、乳頭腺管癌の腺管構造との鑑別は困難と思われた。一方、細胞質が細長く、核は数個で小型で、核小体を伴う間質由来の細胞もみられ、多核の合胞性巨細胞も認めた。これらの細胞の出現は、本腫瘍が異型の乏しい細胞からなる腫瘍であったため、葉状腫瘍などの結合織性および上皮性混合腫瘍との鑑別も臨床細胞学的に必要であると思われた。乳腺のカルチノイドにおいて予後に関しては、十分な報告は存在しないが、呼吸器や消化管においては、通常の癌に比較して良好である。本例においては長径 4.0 cm と大型な腫瘍であったが、リンパ節転移は存在せず、術後 2 年 1 カ月を経過した現在、再発の徴候を認めず、良好な予後を期待している。今後本腫瘍の細胞診断については、症例を積み重ね検討すべきと思われるが、乳腺の細胞診においてもカルチノイド腫瘍の存在を考慮する必要があると思われた。

IV. ま と め

48 歳の女性の、過去に報告の乏しい乳腺カルチノイドの 1 例について、細胞診、病理組織、酵素抗体法、電顕所見について報告した。

本論文の要旨は第 28 回日本臨床細胞学会総会（大阪）において発表した。

Summary

A 48-year-old Japanese female with carcinoid tumor of the left breast is described. The morphological features observed are presented here, and the differential diagnosis between carcinoid tumor and other kinds of carcinoma is briefly discussed. Aspiration-biopsy cytology revealed many tumor cells occurring in clusters with occasional single cells against a clear background. They were observed to be relatively small and oval in appearance. The nuclei were small, had a fine chromatin pattern and occasional nucleoli, and were located in a granular cytoplasm. Except for occurring in clusters, the cytological features of this tumor were similar to those of carcinoid tumors originating in other organs. Cytologically, many

tumor cells occurring in clusters were observed, so that it may be difficult to differentiate this tumor from papillotubular carcinoma and solid-tubular carcinomas which do not show marked cytological atypism.

The resected left breast contained a nodular, hard tumor, measuring 4.0×3.5 cm, below the areola. Histologically, the tumor showed solid proliferation of oval or polygonal tumor cells with intraductal spread and rosette formation. Mucus staining of the tumor cells yielded a negative reaction. The Grimelius method and CEA- and NSE-staining revealed diffuse positive reactions in the neoplastic tissue. Electron microscopy demonstrated numerous neurosecretory-type granules, up to 320 nm, in their cytoplasm.

文 献

- 1) Azzopardi, J.G., et al.: 'Carcinoid' tumors of the breast: the morphological spectrum of carcinomas, *Histopathol.*, 6: 549~569, 1982.
- 2) Cubilla, A.L. and Woodruff, J.M.: Primary carcinoid tumor of the breast. A report of eight patients, *Am. J. Surg. Pathol.*, 1: 283~292, 1977.
- 3) 藤森正雄・他: 臨床・病理 乳癌取扱規約. 第 7 版, 乳癌研究会編, p. 27, 金原出版, 東京, 1984.
- 4) 亀谷さえ子・他: 消化器カルチノイドの細胞診, *日臨細胞誌*, 18: 29~34, 1979.
- 5) Murayama, H., et al.: Ovarian carcinoid composed of argyrophil and argentaffin cells, *Am. J. Surg. Pathol.*, 5: 77~84, 1981.
- 6) 小野江為則: 電顕腫瘍病理学, pp. 464~467, 南山堂, 東京, 1982.
- 7) 坂本康紀・他: 子宮頸部 carcinoid tumor (argyrophil cell carcinoma) の 1 例—その細胞像について—*日臨細胞誌*, 21: 702~708, 1982.
- 8) 坂元吾偉: 乳腺腫瘍病理アトラス, pp. 78~79, 篠原出版, 東京, 1987.
- 9) 鈴木知勝・他: 好銀顆粒を有する乳癌の 1 例, 癌の臨床, 29: 212~218, 1983.
- 10) 沢田勤也・他: 気管支カルチノイド腫瘍の細胞診, *日臨細胞誌*, 26: 920~925, 1987.
- 11) Wick, M.R., et al.: Primary mediastinal carcinoid tumors, *Am. J. Surg. Pathol.*, 6: 195~205, 1982.
- 12) 渡辺慶一・中根一穂: 改訂版 酵素抗体法, pp. 189~242, 学際企画, 東京, 1985.

写真 1 摘出腫瘍剖面, 弾性硬で黄褐色を呈する

写真 3 泡沫状の細胞質, 類円形の核および小型核小体を有する腫瘍細胞 (Pap. 染色, $\times 1,000$)

写真 2 集塊状, 重積性に出現する腫瘍細胞 (Pap. 染色, $\times 400$)

写真 4 ロゼット様の配列を示す腫瘍細胞 (Pap. 染色, $\times 1,000$)