症 例

破骨細胞様巨細胞が多数出現した乳癌の1例

山形大学医学部第1病理学講座

布山 繁美

多数の破骨細胞様巨細胞の出現をともなった乳癌の1例を経験し、その細胞像を観察し得たので文献的考察を加えて報告する。症例は41歳女性の右乳腺腫瘍で、臨床的には線維腺腫が疑われた。腫瘍の切除生検が施行され、その際に捺印細胞診が行われた。捺印細胞像ではきれいな背景のなかに上皮性細胞集塊とともに多数の多核巨細胞を認めた。上皮性細胞集塊は結合性が強く、核重積性と核の軽度の大小不同を認めたが、異型性は軽度であった。多核巨細胞は広い胞体を持ち、大きさおよび核の数はさまざまで、大きなものでは核数が50個以上のものもみられた。巨細胞は主として上皮性細胞集塊周辺部に存在していた。組織学的には主として小型の腺管よりなる *invasive ductal carcinoma* であり、間質には非腫瘍性と考えられる多数の破骨細胞様巨細胞を認めた。パラフィン切片を用いた免疫組織学的検索では、癌細胞はEMA、MB-1が陽性を示し、破骨細胞様巨細胞はVimentinのみが陽性であった。免疫組織学的検討などの結果から、癌細胞と多核巨細胞は性状が異なるものであり、本例の乳癌にともなって出現してきた破骨細胞様巨細胞は間質由来であり、反応性に出現してきたものと考えられた。

Key words : Breast carcinoma—Stromal giant cells—Cytology—Case report

I. はじめに

乳癌組織中に多数の破骨細胞様巨細胞 *osteoclast-like giant cells* (以下OGCと略す) が出現してくることは非常にまれであり、OGC出現のメカニズムなどの生物学的興味のみならず、悪性度や予後がどうかなどの臨床病理学的な意味からも興味のある乳癌の特殊型である。今回われわれは乳癌組織中に多数のOGCの出現をみた乳癌を経験し、その捺印細胞像を観察す

る機会に恵まれたので、細胞像、組織像、免疫組織学的所見の結果について述べるとともに文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

患者は41歳の女性で、1990年春頃より右乳腺腫瘍を自覚していた。1990年9月に南陽市立病院外科を受診した。受診するまでの数ヶ月の間に腫瘍の大きさには目立った変化はみられなかった。腫瘍は右側外下部(D領域)に存在し、境界は明瞭で可動性があった。乳頭よりの分泌物はみられず、腋窩リンパ節は触知しなかった。臨床所見上は線維腺腫が疑われたが、悪性の可能性も否定できないとのことで切除生検が行われ、腫瘍が全摘された。

肉眼所見：腫瘍は最大径約1.5 cmで境界は比較的に明瞭であった。剖面では茶褐色を呈しており、通常経験される乳腺浸潤癌の肉眼像とは異なっていた。

A case of carcinoma of breast with numerous osteoclast-like giant cells

Shigemi FUYAMA, M.D.

First Department of Pathology, Yamagata University School of Medicine

論文別刷請求先 ☎ 990-23 山形市飯田西2丁目2の2 山形大学医学部第1病理学講座 布山繁美

平成3年5月17日受付

平成3年8月30日受理

写真 1 きれいな背景のなかに上皮性細胞集塊と巨細胞を認める (Pap. 染色, ×200)

写真 3 上皮性細胞と多核巨細胞とでは核内構造、胞体の所見が異なっている (Pap. 染色, ×400)

写真 2 大小さまざまな多核巨細胞と異型の軽度な上皮性細胞集塊 (Pap. 染色, ×400)

写真 4 小型腺管よりなる浸潤性乳管癌と間質の破骨細胞様巨細胞 (H-E 染色, ×200)

細胞学的所見：大小さまざまな上皮性細胞集塊と多数の多核巨細胞を認めた(写真1～3)。壊死物質の出現はみられず背景はきれいであった。上皮性細胞集塊は結合性が強く、核重積性がみられた。核には軽度の大小不同をみるも核不整は目立たなかった。核クロマチンは粗顆粒状で、小さな核小体を1～2個認めた。多核巨細胞は主として上皮性細胞集塊の周囲に存在しており、上皮性細胞集塊に結合するようにして存在しているものも多数みられた(写真2, 3)。多核巨細胞の胞体は広くライトグリーン好染性で厚みがあり、境界は鮮明であった。多核巨細胞の核は上皮性細胞集塊の核と同大ないしはやや大きく、上皮性細胞集塊の核に比べ核内構造が空胞状であり、目立つ大きな核小体を持っていた(写真2, 3)。多核巨細胞には貪食像は認められなかった。

組織学的所見：腫瘍は主として小型の腺管よりな

り、間質には多数の OGC を認めた(写真4)。腫瘍性上皮細胞は部分的に充実性の発育を示し、乳頭状あるいは篩状構造を呈する部分もみられた(写真5)。細胞異型は軽度であったが、腺管上皮にはいわゆる2相性パターンはみられなかった(写真5, 6)。腫瘍周囲の乳腺組織には閉塞性腺症、乳管乳頭腫症の像をみた。以上のような所見から本例は invasive ductal carcinoma (小型腺管形成を主体とする papillotubular carcinoma) と診断された。間質にみられた OGC は H-E 染色で胞体がやや basophilic に濃染され、細胞所見でみられたのと同様に胞体および核内構造が腫瘍性上皮細胞とは異なっていた(写真6)。OGC は腫瘍性上皮細胞と密接な関係をもって存在しており(写真6)、非癌部の乳腺組織中には OGC はまったくみられなかった。数は少ないが腫瘍腺管内腔に存在している OGC もみられた。腫瘍の間質には毛細血管の発達が目立つ

写真5 篩状構造様の像を示す部分 (H-E 染色, $\times 400$) 写真6 破骨細胞様巨細胞は腫瘍性上皮と密接な関係をもつて存在している (H-E 染色, $\times 400$)

た。また、腫瘍辺縁部にはリンパ球浸潤が目立ったが、腫瘍内部にはあまり認められなかった。未分化な肉腫様パターンを示す部分、扁平上皮化性、骨あるいは軟骨形成像は認められなかった。PAS 染色にて OGC は胞体がび漫性に染色されたが、腫瘍性上皮は腺管内分泌側がわずかに陽性にでる程度であった。また、PTAH 染色によって OGC は胞体が微細顆粒状に青色に染まったが、腫瘍性上皮細胞は染色されなかった。

免疫組織化学的所見：ホルマリン固定、パラフィン包埋標本を用いて、peroxidase anti-peroxidase (PAP) 法にて癌細胞と OGC の免疫組織化学的検索を行った。今回は CEA, EMA, $\alpha 1$ -Antitrypsin ($\alpha 1$ -AT), $\alpha 1$ -Antichymotrypsin ($\alpha 1$ -ACT), Factor VIII 関連抗原, S-100 蛋白, Vimentin, Desmin (いずれも DAKO 社製), MB-1 (Bio-science 社), Cytokeratin (Boehringer Mannheim 社) のそれぞれに対する抗体

表1 癌細胞および破骨細胞様巨細胞の免疫染色結果

抗 体	癌細胞	破骨細胞様巨細胞
EMA	+	-
CEA	+/-*	-
LCA	-	-
S-100	-	-
Lysozyme	-	-
α_1 -AT	-	-
α_1 -ACT	-	-
Factor VIII	-	-
MB-1	+	-
Desmin	-	-
Vimentin	-	+
Cytokeratin	-	-

*一部の癌細胞が陽性

写真7 破骨細胞様巨細胞は Vimentin 陽性であるが、癌細胞は Vimentin 陰性 ($\times 400$)

を一次抗体として使用した。表1に示したように、検索した抗原系のうちで癌細胞の多くは EMA と MB-1 に陽性で、CEA は一部の癌細胞のみが陽性となった。OGC は vimentin のみが陽性であった (写真7)。

III. 考 察

乳腺腫瘍組織中に多数の OGC が出現することはきわめてまれであるとされている。OGC の出現をともなう乳腺腫瘍には、1) 腫瘍成分が多少なりとも未分化な肉腫様パターンを示し、高率に骨や軟骨化生をともなう癌 (metaplastic carcinoma with OGC)¹⁵⁾、2) 比較的分化型の腺癌にともなうもので、肉腫様成分や骨、軟骨化生のないもの (carcinoma with reactive stromal giant cells)^{1-3,5-7,9,11-14)}、3) 上皮性腫瘍成分がなく、骨の巨細胞腫に類似性が求められるもの (extraskelatal osteoclastoma)^{4,8)}、の3つが知られている。

本症例は上述した 2) の carcinoma with reactive stromal giant cells に相当するものであり、出現している OGC は上皮細胞由来ではなく間質細胞由来であると考えられた。すなわち、免疫染色の結果 (表 1) から、OGC には上皮性細胞に発現してくるマーカーはまったく検出されず、主として間葉系細胞に発現してくる vimentin のみが陽性であった。文献的にも carcinoma with reactive stromal giant cells の範ちゅうに入ると考えられる報告例において、OGC が上皮由来であるとしている報告⁷⁾も存在するが、大部分の報告では間質由来であるとされている^{1-3,5,6,9,11-13)}。

OGC 出現のメカニズムは不明である。これまでの報告では OGC は、間質の組織球が融合して形成されたものである、と推定されている^{2,3,5,6,9,11)}。そして腫瘍部位への組織球の集積、多核巨細胞化には腫瘍細胞によって産生された何らかのファクターが関与しているのではないかと推測されている^{1,5,13)}。また、OGC が癌細胞に対する宿主の免疫学的反応の表現の一つであるとも考えられている^{3,9)}。本症例においても OGC と癌細胞とは非常に密接な関係を持って存在しており、非癌部にはまったく認められなかったことから癌細胞が OGC の形成、発現に関与していることが推測される。本例においては OGC に貪食像はみられず、免疫組織化学的に組織球系のマーカーとされる抗原系は OGC には陽性に出なかったために OGC が組織球由来であるとする積極的な結果は得られなかった。

前述したように OGC が癌細胞に対する宿主の免疫学的反応の一つの表現とみるならば、反応性に OGC の出現してきた乳癌は、通常型の乳癌に比べ予後がよいことが期待されるが、Agnantis ら¹⁾の報告によれば、OGC を伴う乳癌は通常型の乳癌と比較して予後に差がない。しかし、症例数がまだ少ないこと、乳癌の stage を厳密にそろえた比較ではないようでもあり、予後の問題は今後に残された課題と思われる。また、Holland ら⁵⁾は、carcinoma with reactive stromal giant cells の組織像を示す乳癌は、癌細胞は小型のものが多く、異型性が軽度であり、癌組織周囲の乳腺組織にはさまざまな程度の閉塞性腺症が全例に存在していた、としている。本症例においても癌細胞の異型は軽度であり、癌組織周囲には閉塞性腺症を主体とする乳腺症の像がみられた。

乳腺の炎症性病変にとまって異物型巨細胞あるいは Touton 型巨細胞といった多核巨細胞の出現をみることはよく経験することである。また、Rosen¹⁰⁾は、脂

肪壊死や炎症性病変をみない乳腺の非腫瘍性病変においても間質に多核巨細胞が出現してくる例があることを報告しているが、彼の症例に出現してきた巨細胞は組織形態的には本症例のような OGC とは異なっていると思われ、むしろ異物型巨細胞に近いと考えられる。しかし、細胞診像のみからでは巨細胞が OGC としての形態を示すのか、異物型巨細胞としての形態を示すのかは、判定が困難であると思われる。

前述したように乳癌組織中に OGC をともなう 1 つの組織型として metaplastic carcinoma with OGC と称される 1 群が存在する¹⁵⁾。これは多かれ少なかれ未分化な癌組織である肉腫様成分をとまなうこと、高率に骨、軟骨成分の出現をみることから本例のような carcinoma with reactive stromal giant cells とは区別され得る。Wargotz ら¹⁵⁾は多数の metaplastic carcinoma with OGC を免疫組織学的に検索した結果から、出現してきている OGC は上皮由来ではなく間質由来である、と推論している。骨、軟骨化生、肉腫様像を示す乳癌は予後が悪いとされていることから metaplastic carcinoma with OGC は carcinoma with reactive stromal giant cells とは区別すべき組織型である。

本症例にご助言いただきました、山形市立済生館病院病理科、湯田文朗先生、笹野伸昭先生、癌研究会癌研究所病理部、坂元吾偉先生に感謝の意を表します。また、標本作成にご協力いただいた、南陽市立病院検査科、半田清美技師、県立河北病院検査科、木元久子技師、山形大学第 1 病理、鈴木一志技師に感謝致します。

Summary

A case of breast carcinoma containing osteoclast-like giant cells (OGC) in a 41-year-old woman was reported. The cytological, histological and immunohistochemical studies were presented and the possible histogenesis of OGC was discussed. Smears obtained by touch preparation of the tumor showed a mixture of epithelial elements and multinucleated giant cells. The epithelial cells occurred as cohesive clusters and atypia of these cells was mild. The multinucleated giant cells had vesicular nuclei with prominent nucleoli and mostly existed around the epithelial cells. The number of nuclei varied from a few to 50 or more per cell. Histologically, the tumor showed a pattern of invasive ductal carcinoma, in which the stroma was crowded with numerous OGC. The OGC were only in the carcinomatous tissue and

were intimately associated with carcinoma cells. Immunohistochemically, the OGC showed immunoreactivity to vimentin, but not to epithelial markers. Staining for the markers of monocytic/histiocytic lineage cells was negative in the OGC. Thus, the OGC were distinguished from the neoplastic epithelial cells and were suggested to be stromal origin.

文 献

- 1) Agnantis, N.T. and Rosen, P.P. : Mammary carcinoma with osteoclast-like giant cells : A study of eight cases with follow-up data, *Am. J. Clin. Pathol.*, 72 : 383~389, 1979.
- 2) Bondeson, L. : Aspiration cytology of breast carcinoma with multinucleated reactive stromal giant cells, *Acta Cytol.*, 28 : 313~316, 1984.
- 3) Factor, S.M., et al. : Carcinoma of the breast with multinucleated reactive stromal giant cells : A light and electron microscopic study of two cases, *Virchows Arch. [Pathol. Anat.]*, 374 : 1~12, 1977.
- 4) 林 逸郎・他 : 乳房の Osteoclastoma-like giant cell tumor の 1 例, 癌の臨床, 26 : 819~824, 1980.
- 5) Holland, R. and Van Haelst, U.J.G.M. : Mammary carcinoma with osteoclast-like giant cells : Additional observations on six cases, *Cancer*, 53 : 1963~1973, 1984.
- 6) Ichijima, K., et al. : Breast cancer with reactive multinucleated giant cells : Report of three cases, *Acta Path. Jpn.*, 36 : 449~457, 1986.
- 7) Kobayashi, S., et al. : Breast cancer with osteoclast-like multinucleated giant cells, *Acta Pathol. Jpn.*, 34 : 1475~1484, 1984.
- 8) Lucas, J.G., Sharma, H.M. and O'Toole, R.V. : Unusual giant cell tumor arising in a male breast, *Hum. Pathol.*, 12 : 840~844, 1981.
- 9) Nielsen, B.B. and Kiaer, H.W. : Carcinoma of the breast with stromal multinucleated giant cells, *Histopathology*, 9 : 183~193, 1985.
- 10) Rosen, P.P. : Multinucleated mammary stromal giant cells : A benign lesion that stimulates invasive carcinoma, *Cancer*, 44 : 1305~1308, 1979.
- 11) Sugano, I., et al. : Cytologic and ultrastructural studies of a rare breast carcinoma with osteoclast-like giant cells, *Cancer*, 52 : 74~78, 1983.
- 12) 鈴木知勝・他 : 破骨細胞類似の多核巨細胞を混じた乳癌の 1 例, 癌の臨床, 28 : 1597~1602, 1982.
- 13) Tavassoli, F.A. and Norris, H.J. : Breast carcinoma with osteoclastlike giant cells, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 110 : 636~639, 1986.
- 14) Volpe, R., et al. : Cytology of a breast carcinoma with osteoclastlike giant cells, *Acta Cytol.*, 27 : 184~187, 1983.
- 15) Wargotz, E.S. and Norris, H.J. : Metaplastic carcinoma of the breast : V. Metaplastic carcinoma with osteoclastic giant cells, *Hum. Pathol.*, 21 : 1142~1150, 1990.