症 例

男性非浸潤性乳管癌でアポクリン癌の
形態を示した1例沖縄県立中部病院検査部病理¹⁾, 同 外科²⁾金城 光幸¹⁾ 平 圭子¹⁾ 照屋 彰¹⁾ 饒平名長令¹⁾
喜納 治男¹⁾ 上原 哲夫²⁾ 内間 久隆¹⁾ 国島 睦意¹⁾

男性乳癌で非浸潤性アポクリン癌と分類した方がよい症例を経験したので報告する。症例は74歳男性。右乳房腫瘍を主訴として来院した。迅速病理診断が施行され悪性と診断された。そのときの生検材料より捺印標本を作製しさらに一部を電顕用に固定した。細胞像は、散在性あるいはゆるやかな結合性の集塊として認められた。腫瘍細胞は大小不同が強く、大きさは13~58 μ 、平均30 μ であった。細胞質は広く明瞭な好酸性顆粒がびまん性に認められた。核は顆粒状クロマチンが増量し、明瞭な核小体を1ないし2個認めるものもあった。切除乳房は約300gで最長径約18cmで、乳頭部の下層には約8cmの大きな嚢胞がありその内面より多発性乳頭状の腫瘍性病変が認められた。組織学的には、細胞質が強く好酸性の腫瘍細胞が主として乳頭状構造をとっており、腫瘍細胞は嚢胞内に限局していた。組織学的にアポクリン癌の形態を示す非浸潤性乳管癌であった。また、抗 gross cystic disease fluid protein 15 (GCDFFP-15) による免疫染色を行ったが、腫瘍細胞のほとんどが抗 GCDFFP-15 に弱陽性から一部強陽性を示した。電顕的観察では、腫瘍細胞の細胞質内にはきわめて多数のミトコンドリアが認められ、他に少数個のオスミウム濃染の円形分泌顆粒を認めた。したがって本症例の強く好酸性の細胞質内顆粒はミトコンドリアが主体であると考えられた。

Key words : Male breast—Cytology—Noninvasive ductal carcinoma—Apocrine metaplasia—Mitochondria

I. はじめに

乳腺アポクリン癌の本邦での発生は、0.2%~0.65% でまれな癌であり、本邦報告例は全例女性である^{1,2)}。また、Mossler³⁾ らは、乳癌1,500例中6例で0.4%と報告している。

乳腺アポクリン癌は組織学的に癌細胞の圧倒的大部分がアポクリン化生を示すものとされている⁴⁾。今回われわれは、男性乳腺に発生した非浸潤性乳管癌で癌細胞のすべてがアポクリン化生を呈した症例を経験しその捺印細胞診の細胞所見を観察した。また、論争のあるアポクリン癌の好酸性顆粒について電顕的に観察

Noninvasive ductal carcinoma of the male breast with marked apocrine metaplasia

Mituyuki KINJO¹⁾, C.T., I.A.C., Keiko TAIRA¹⁾, M.T., Akira TERUYA¹⁾, M.T., Cyorei YOHENA¹⁾, M.T., Haruo KINA¹⁾, M.T., Tetsuo UEHARA²⁾, M.D., Hisataka UCHIMA¹⁾, M.D., Nobuyoshi KUNISHIMA¹⁾, M.D.

¹⁾Department of Pathology, ²⁾Department of Surgery, Okinawa Prefectural Chubu Hospital

論文別刷請求先 ☎ 904-22 沖縄県具志川市宮里 208 の3 沖縄県立中部病院検査部病理 金城光幸

平成6年2月25日受付

平成6年4月22日受理

Fig. 1 Gross examination shows there is a large cyst under the nipple. The inner surface of the cyst has multiple papillary growths

Fig. 3 The abundant cytoplasm contains prominent diffuse eosinophilic granules (Pap. stain, ×40)

しさらに免疫組織学的検討も行ったので、若干の文献的考察を加え報告する。

II. 症 例

患 者：74 歳，男性

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：高血圧

現病歴：4 ヶ月前より右乳房の腫脹に気付いたが放置，その後腫れがひどくなり来院した。

触診所見：直径約 11 cm の嚢胞性の腫瘤を認めた。表在性リンパ節腫脹はみられず，異常乳頭分泌もみられなかった。

超音波検査：Hypo echoic mass で Capsula 様のところから papillary projection が認められた。

Fig. 2 Tumor cells are scattered in a small group singly or in clumps (Pap. stain, ×20)

Fig. 4 Tumor cells have large in size with thick cytoplasm. The nuclei are hyperchromatic and granular (Pap. stain, ×100)

マンモグラフィー：境界明瞭で均一の陰影で腫瘤陰影は認められなかった。

入院後経過：触診および超音波検査より癌が疑われ 93 年 10 月 14 日に全身麻酔下でまず腫瘤部分の一部摘出を行い迅速病理診断の結果悪性とされたので引きつづき非定型的乳房切除術（Auchincloss 法）を施行した。その後の経過は良好で 93 年 11 月 5 日に退院し外来にて経過観察中である。

摘出標本の肉眼所見 (Fig. 1)

切除された右乳房は，約 300 g で最長径 18 cm であった。乳頭部の下層には約 8 cm の大きな嚢胞があり，その内面より多発性の乳頭状発育の腫瘍性病変が認められた。

捺印細胞診所見 (Fig. 2~4)

腫瘍細胞は，散在性またはゆるやかな結合性の重積性の少ない平面的な集塊を作り，大小不同が強く，大きさは，200 個の細胞の計測で 13~58 μ ，平均 30 μ

Fig. 5 Tumor shows papillary structures only in the mammary cyst (H-E stain, $\times 4$)

Fig. 7 Immunohistochemical staining for anti GCDFP-15. Most of cells are positive ($\times 40$)

であった。胞体は広く、円柱状または類円形から多角形のものが認められ、細胞質には強い好酸性の顆粒が核の周囲に全周性にびまん性に認められた。核は顆粒状クロマチンが増量し明瞭な核小体を1ないし2個認めるものもあった。

組織学的所見 (Fig. 5~8)

細胞質が著しく好酸性を示す腫瘍細胞が主として乳頭状構造をとって増殖していた。

また、部分的に腺管腔に腫瘍細胞の突出するいわゆる Snouts projection とよばれる分泌様所見も認めた。腫瘍細胞のすべてがアポクリン化生を示したことから乳腺アポクリン癌と診断されたが、本症例は、腫瘍細胞は厚い被膜の嚢胞内に局限しており組織学的診断上、非浸潤性乳管癌でアポクリン癌の形態をとる乳癌と最終的に診断された。次に PAS 染色と免疫染色を試みた。抗 GCDFP-15 では、多くの腫瘍細胞に弱陽性から一部強陽性の反応を示した。

PAS 染色では、主に腺腔側の細胞質に PAS 陽性微

Fig. 6 Tumor cells are abundant with eosinophilic granular cytoplasm with snout projections at the lumen side (H-E stain, $\times 40$)

Fig. 8 PAS stain shows fine granules at the lumen side ($\times 100$)

細顆粒を有する細胞が認められた。その顆粒はジアスターゼで一部消化された。なお、乳管の増生はわずかにあるもののアポクリン化生を伴う乳腺症様の所見は認められなかった。また、所属リンパ節転移はなかった。

電顕所見 (Fig. 9~11)

迅速病理診断時の新鮮材料の一部をグルタル固定液に入れ電顕標本に使用した。腫瘍細胞は境界明瞭で、細胞質の明るいものと暗いものの2種類みられた。腺腔面には微絨毛がみられ、広い細胞質にはきわめて多数のミトコンドリアを認めた。ミトコンドリアは大きく大小不同があり、不完全なクリステを伴っていた。小胞体もよく発達していた。他に直径 $0.2 \sim 1 \mu$ のオスミウム濃染顆粒を主に腺腔側の細胞質に少数個認めた。例外的に今回観察した範囲内でオスミウム濃染顆粒を多数有する細胞が1個のみみられたが、他の腫瘍細胞の全部は細胞質がミトコンドリアで充満していたのが特徴であった。

Fig. 9 The electron microscopic appearance of tumor cells reveals cytoplasm that contain numerous mitochondria with a well-defined outline ($\times 2,000$)

Fig. 10 Tumor cells have microvilli at the luminal surface. A small number of electron-dense granules are seen in the cytoplasm with numerous mitochondria ($\times 4,000$)

III. 考 察

乳腺アポクリン癌の細胞像については、明瞭な核小

体をもち N/C 比は低く、パパニコロー染色では微細な好酸性顆粒を認めるのが特徴とされている^{5,6)}。本症例では、特に目立った所見は細胞質内好酸性顆粒が核の周囲にびまん性に強く認められたことである。

Fig. 11 A large number of electron-dense granules are noted, but upon overall screening only one was seen. Mitochondria are various in size. They have incomplete cristae ($\times 8,000$)

また、細胞の大きさについては、広瀬⁷⁾らは長径 $20 \sim 75 \mu$ 、平均 52μ とし、良性アポクリン化生細胞の長径の平均が 20μ であったのに比べてかなり大きいとしている。

今回、われわれの経験した症例では、 $13 \sim 58 \mu$ 、平均 30μ で他のアポクリン癌例に比べるとやや小さいようである。アポクリン癌細胞と良性アポクリン化生細胞との鑑別はときに問題とされるが、その鑑別に特に有用と思われる所見は、細胞の大きさと、良性アポクリン化生細胞は結合性の強い集塊が多いのに比べて癌例では結合性がゆるいかあるいは散在性に出現していることが多いこと、さらに、癌例では、良性アポクリン化生細胞に比べて核小体がきわめて明瞭でクロマチンが増量していることがあげられる。また、アポクリン癌がときにコメド様所見を伴うことは知られているが⁵⁾、そのような場合には壊死物質の存在も良悪の指標となり得ると考えられる。本症例を、われわれが別に経験した女性のアポクリン癌の細胞像と比較すると、女性のアポクリン癌が、泡沫状の細胞質に好酸性微細顆粒が認められたのに比べて、本症例では細胞質は比較的厚く、好酸性顆粒もびまん性に強く認められ、甲状腺にみられる好酸性細胞腺腫に類似した所見

を呈していたのが特徴的であった。アポクリン癌のパニコロー染色での好酸性顆粒の形態には種々の像があるものと思われる。近年、アポクリン上皮の免疫組織学的マーカーとして抗 GCDFP-15 が利用されているが、抗 GCDFP-15 は、正常アポクリン上皮、アポクリン化生、およびアポクリンの特徴をもつ乳癌に特異性があり、H-E 染色よりもアポクリンへの分化を正確に示すといわれている^{8,9)}。また、抗 GCDFP-15 は免疫電顕においては細胞質にみられるオスミウム濃染顆粒と空胞に一致するという報告がある¹⁰⁾。本症例において、抗 GCDFP-15 は腫瘍細胞のほとんどに弱陽性から一部陽性を示したが、同時に行った女性のアポクリン癌例では、すべての癌細胞に強陽性を示し本症例（男性アポクリン癌）よりは強く反応していた。その理由として、本症例は電顕的に多数のミトコンドリアが認められ、分泌顆粒は少数個であったこと、細胞質内に空胞がほとんどなかったことが抗 GCDFP-15 の反応がやや弱い理由と考えられる。乳腺アポクリン癌の好酸性顆粒については、オスミウム濃染顆粒であるとの報告もあるが⁷⁾、本症例においては、細胞質の強くびまん性の好酸性顆粒は、その細胞質内に占める量からしてミトコンドリアに一致するものであ

る。例外的に今回観察した範囲内で、オスミウム濃染顆粒を多数認める細胞が1個みられたが腫瘍細胞全体では、オスミウム濃染顆粒は、少数個または認められないかであり、これらの顆粒は光顕でのPAS陽性顆粒に一致するものと考えられた。本症例のように、乳腺アポクリン癌の電顕的観察において多数のミトコンドリアを認めたとする症例はRoddy¹¹⁾らによっても報告されているが、ミトコンドリアは大型で、不完全なクリステを持っているのが特徴である。好酸性顆粒の電顕的要素については種々の報告があり論議の多いところであるが、抗GCDFP-15の強弱の程度とオスミウム濃染顆粒の数とPAS染色の態様あるいはパパンニコロー染色上の細胞質の好酸性の程度とミトコンドリアの数には一定の関係があるものと考えられる。乳腺アポクリン癌は、乳癌取り扱い規約¹²⁾によれば、浸潤癌の特殊型に属し、非浸潤癌にアポクリン癌の規定はない。しかし、本症例ではH-E染色および免疫染色の結果からアポクリン癌としての基準は満たしていると考えられる。非浸潤性乳管癌の形態をとるアポクリン癌の報告は広瀬⁷⁾らによっても報告されており、今後、乳癌の組織型分類上考慮すべきであると思われる。また、広瀬⁷⁾らは、このような症例をアポクリン癌の早期状態とすると、アポクリン化生細胞が癌化し、癌細胞のすべてがアポクリン化生を示しているとしている。しかし、通常の乳管癌において一部にアポクリン化生の混在した症例も認められ、癌細胞がアポクリン化生を起こすとする説は否定できない。本症例のホルモンレセプターは、エストロゲンレセプター、プロゲステロンレセプターともに陽性であった。乳腺アポクリン癌のホルモンレセプターに関しては、エストロゲンレセプターは少なく、アンドロゲンとの関係を報告しているものもある⁹⁾。本症例が男性ということもあり、興味もたれるところであるが、アポクリン癌の治療や予後などについては今後、症例の集積によって一定の見解が得られるであろう。

Summary

A case of noninvasive ductal carcinoma of the male breast with marked apocrine metaplasia is presented.

A 74-year old man was admitted after finding a mass in the right breast. Frozen section of a biopsy specimen was used to make a diagnosis of breast carcinoma. Imprint cytology showed cells singly or in small groups. Tumor

cells were very large, measuring 13~58 microns (mean 30 microns). The cytoplasm was abundant, and prominent eosinophilic granules were seen. The nuclear/cytoplasmic ratio was low.

Histologically, essentially papillary structures were found only in the mammary cyst. Final pathological diagnosis was non-invasive ductal carcinoma with apocrine metaplasia. Subsequent PAS and immunohistochemical staining for anti-gross cystic disease fluid protein 15 (GCDFP-15) demonstrated a small number of PAS positive fine granules at the luminal side and that most tumor cells were positive for Anti-GCDFP-15 respectively.

Ultrastructural analysis revealed numerous large mitochondria with incomplete cristae and a small number of 0.2~1 micron sized electron-dense granules in the abundant cytoplasm.

The results of ultrastructural analysis suggested that the eosinophilic granules seen on light microscopy were compatible with mitochondria.

文 献

- 1) 青柳秀忠・他：乳腺アポクリン癌 10 例の臨床病理学的検討と本邦報告例の集計，癌の臨床，36：681~690，1990。
- 2) 佐々木文章・他：乳腺アポクリン癌の 1 例，外科，52：524~527，1990。
- 3) Mossler, J.A., et al.: Apocrine differentiation in human mammary carcinoma, Cancer, 46: 2463~2471, 1980。
- 4) 坂元吾偉：乳腺腫瘍病理アトラス，篠原出版，東京，1987。
- 5) Koss, L.G. (ed): Diagnostic cytology and its histopathologic bases. 3rd ed., vol. 2, pp. 1064~1066, J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1979。
- 6) Lins, J.A., Franzen, S.: Clinical aspiration cytology. 2nd ed., pp. 111~143, J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1989。
- 7) 広瀬敏樹：強いアポクリン化生を示した非浸潤性乳管癌の 1 例，日臨細胞誌，26：1093~1098，1987。
- 8) 佐藤隆夫：乳腺アポクリン癌の 1 例，日臨細胞誌，32：422~428，1993。
- 9) Mazoujian, G.: Apocrine carcinoma of the breast. Am.J. Clin. Pathol., 94: 485~486, 1990。
- 10) Vincenzo, E., et al.: Apocrine carcinoma of the breast: a morphological and immunocytochemical study, Am. J. Pathol., 123: 532~541, 1986。
- 11) Roddy, H.J., Silverberg, S.G.: Ultrastructural analysis of apocrine carcinoma of the human breast, Ultrastructural pathology, 1: 385~393, 1980。
- 12) 乳癌研究会・編：臨床・病理，乳癌取り扱い規約（第 8 版），金原出版，東京，1986。