症 例

化生性乳癌の1例

——その細胞像と免疫組織化学的検討——

済生会熊本病院検査部病理¹⁾, 同 外科²⁾

神尾多喜浩¹⁾ 須古 修二¹⁾ 吉田 慎一¹⁾ 川村 房子¹⁾
一門 美江¹⁾ 井東さやか¹⁾ 田上 圭二¹⁾ 三角 幹夫²⁾

今回、われわれは骨化生が主体である化生性乳癌を経験したので、その捺印細胞診所見をのべるとともに、免疫組織化学的検討により化生性乳癌の組織発生についても考察したので報告する。

症例は65歳、女性。平成6年5月右乳房腫瘍に気づき、当院外科受診。悪性腫瘍が疑われ、核出生検が施行された。捺印細胞像では、核の大小不同、クロマチンが細～粗顆粒状に増量した腫瘍細胞が集塊を形成し、その周囲には孤立散在性に腫瘍細胞が出現し、多核巨細胞も多数認めた。一部に骨基質と思われるものもみられた。組織学的には、腫瘍の大部分は細胞異型の著明な大型多角形ないし紡錘形の肉腫様細胞が充実性に増殖し、しばしば大小の骨基質を形成し、両者間に移行を認めた。骨基質内の細胞にも異型を認め、骨肉腫への分化を示していた。しばしば肉腫様部分に破骨細胞様巨細胞（以下、OGCと略する）を認めた。腫瘍辺縁には少量の浸潤性および非浸潤性の通常型の乳癌を認め、肉腫様部分との移行部に紡錘形細胞が介在していた。免疫組織化学的には癌部はEMA、ケラチン陽性、肉腫様部分はビメンチン、アクチン陽性で、OGCの一部がビメンチン陽性であった。

Key words : Breast — Imprint cytology — Metaplastic carcinoma — Immunohistochemistry — Case report

I. はじめに

骨・軟骨化生を伴う乳癌の発生はきわめてまれであり、日本での報告はこれまで20数例と少ない¹⁾。し

かも、その多くは軟骨化生が主体であり、その一部に骨化生を伴うようである^{2~7)}。

今回、われわれは通常型の乳癌からの化生により発生したと考えられる骨・軟骨化生を伴う通常型乳癌を経験し、その捺印細胞診所見、免疫組織化学的所見を観察する機会を得たので報告する。

II. 症 例

症 例：65歳、女性

主 訴：右乳房腫瘍

既往歴：20年前子宮筋腫、4年前胆石の手術歴がある。

現病歴：平成6年5月13日右乳房の腫瘍に気づき、当院外科を受診。触診上、右乳房のC領域に約3.0

A case of metaplastic carcinoma of the breast—Cytology and immunohistochemical findings—

Takihiko KAMIO¹⁾, M.D., Shuji SUKO¹⁾, M.D., Shinichi YOSHIDA¹⁾, C.T., I.A.C., Husako KAWAMURA¹⁾, C.T., Yoshie ICHIKADO¹⁾, C.T., Sayaka ITOU¹⁾, C.T., Keiji TANOUE¹⁾, C.T., Mikio MISUMI²⁾, M.D.

¹⁾Department of Pathology, ²⁾Department of Surgery, Saiseikai Kumamoto Hospital

論文別刷請求先 ☎ 861-41 熊本市近見町 515 済生会熊本病院検査部病理 神尾多喜浩

平成7年3月15日受付

平成7年6月23日受理

写真1 乳房超音波像。境界明瞭な低エコー域を認め、辺縁不整である

写真2 腫瘍の最大断面像

写真3 左では重積性のある細胞集塊が散在し、集塊の周辺には大型核を有する腫瘍細胞が孤立散在性に出現している。右は集塊の拡大像（Pap. 染色、左：×10、右×20）

写真4 左は多核巨細胞を示す。右では一部に骨基質（矢印）を認める（Pap. 染色、×20）

cm 大の腫瘍を触れた。超音波検査で乳腺内に境界明瞭な hypoechoic mass を認め、内部エコーは不均一で、辺縁は不整であった（写真1）。mammographyでも境界明瞭で辺縁不整な腫瘍陰影を認めた。悪性腫瘍が疑われ針生検が施行されたが、1個の正常乳管に連続するように広い好酸性胞体と明瞭な核小体、類円形核を有する、一見アポクリン化生様の異型細胞が腺管構造を形成していた。2層構造を認め、しかも採取量が少ないため確定診断がつかず、核出生検を施行してもらった。核出された腫瘍の断面を観察すると2.5×2.8 cm 大の黄白色充実性腫瘍で少しザラザラした印象を受け、通常経験される浸潤性乳管癌の肉眼像とは異なっていた（写真2）。

捺印細胞診所見：核出生検された標本からの捺印細

胞診のパパニコロー染色（写真3、4）では重積性のある細胞集塊が散在し、その集塊辺縁では細胞のほつれ現象を認めた。腫瘍細胞の核は腫大し、N/C 比大、核の大小不同を認めた。核クロマチンは増量し細～粗顆粒状で、不均一に分布していた。集塊の周辺には、大型核を有する腫瘍細胞が孤立散在性に出現し、なかには裸核状の大型不整核もみられた。また、多核巨細胞も多数出現していた。一部の集塊には黄褐色の均一無構造の物質がみられ、骨基質と考えられた。

病理組織学的所見：腫瘍の9割以上は著明な骨基質を伴った肉腫様細胞の充実性増殖からなり、肉腫様細胞と骨基質との間には移行像を認めた（写真5）。ごく一部ではあるが、骨基質のなかに軟骨基質がみられた。肉腫様部分は、淡好酸性ないし淡明胞体と大型類円形の淡明核、明瞭な核小体を有する大型多角形の肉腫様細胞が充実性に増殖し、一部紡錘形細胞も混在していた。肉腫様部分のなかにもしばしば微小な骨基質

写真 5 骨基質を伴った肉腫様細胞の充実性増殖を認め、両者間に移行をみる (H-E 染色, $\times 4$)

写真 6 大型多角形の肉腫様細胞が充実性に増殖し、一部紡錘形細胞も混在している。微小な骨基質形成や破骨細胞様巨細胞を認める (H-E 染色, $\times 10$)

写真 7 骨肉腫への分化と多数の破骨細胞様巨細胞を認める (H-E 染色, $\times 20$)

写真 8 脂肪組織への浸潤を認める (H-E 染色, $\times 10$)

写真 9 癌と肉腫様部分との間に移行像を認める (H-E 染色, $\times 10$)

が形成されていた (写真 6)。肉腫様細胞は核異型が著明で、核分裂像も多数認めた。骨基質内の細胞には核の大小不同や 2 核など細胞異型がみられ、骨肉腫へ

の分化を示していた (写真 7)。さらに、骨基質に接して、または肉腫様部分内に破骨細胞様巨細胞 (osteoclast-like giant cells; 以下, OGC と略する) が多数散在していた (写真 6, 7)。腫瘍辺縁の一部には針生検のとき観察されたものと類似した好酸性胞体と類円形核、明瞭な核小体を有する異型上皮細胞が腺管状に増殖し、わずかに間質および脂肪組織へ浸潤していた (写真 8)。一部の異型腺管ではその周囲に筋上皮細胞を取り囲んでいた。癌と肉腫様部分との間には一部ではあったが移行像が認められ、その移行部には紡錘形細胞が流れるように増殖していた (写真 9)。なお、肉腫様細胞の一部も脂肪組織に浸潤していた。以上の所見から、骨・軟骨化生を伴う通常型乳癌と診断した。その後、非定型的乳房切断術が施行され、そのときの標本では一部に核出生検と同様の所見が観察された。リンパ節転移は認めなかった。その後定期的

写真 10 肉腫様細胞はアクチン陽性である (ABC 法, ×20)

写真 11 肉腫様細胞および一部の破骨細胞様巨細胞 (矢印) がビメンチン陽性である (ABC 法, ×20)

に経過観察されているが、現在のところ再発、転移は認められていない。

免疫組織化学的所見：avidin biotin peroxidase 染色による免疫染色を試みた。用いた抗血清は抗 EMA, 抗ケラチン, 抗ビメンチン, 抗アクチン, 抗 S-100 蛋白, 抗リゾチーム, 抗 $\alpha 1$ -アンチキモトリプシンの 7 種類であった。癌細胞は EMA, ケラチンに強陽性であったが、それら以外の抗体には陰性であった。一方、肉腫様細胞はアクチン, ビメンチンに強陽性であった (写真 10, 11) が、残りの抗体には陰性であった。また、OGC の大部分はいずれの抗体にも陰性であったが、一部の OGC はビメンチンに強陽性であった (写真 11)。化生成分についてはビメンチンが骨基質内および軟骨成分の腫瘍細胞が陽性であり、S-100 蛋白は軟骨細胞のみ陽性であった。

III. 考 察

1969 年に Smith と Taylor⁸⁾ は骨・軟骨化生を形成する乳腺腫瘍を ① intraductal papilloma with stromal metaplasia, ② cystsarcoma phyllodes, ③ stromal sarcoma, ④ adonocarcinoma with metaplasia に分類した。これらの各群における骨・軟骨化生の機序は異なっており、上皮細胞由来と間質細胞由来の 2 つがあるとのべている。ただ骨・軟骨化生が上皮細胞由来か間質細胞由来かについては議論の多いところであるが、上皮細胞由来を支持する報告が多い^{2-7, 11)} である。一般に乳腺腫瘍のなかに骨・軟骨化生巣をみたときには、日本の乳癌取り扱い規約にしたがえば悪性腫瘍として骨・軟骨化生を伴う乳癌、悪

性葉状腫瘍、癌肉腫、間質肉腫があげられる¹⁾。本例の場合、腫瘍の大部分は細胞異型の強い多角形ないし紡錘形の腫瘍細胞が充実性に増殖する肉腫様成分からなり、著明な骨基質が形成され、肉腫様成分との移行像を認めた。しかも骨基質には細胞異型がみられ、骨肉腫への分化を認めた。さらに肉腫様成分の辺縁に少量ではあるが、通常型の乳癌を認めた。したがって、癌と肉腫様成分から構成されたことより間質肉腫、悪性葉状腫瘍は否定された。また癌と肉腫の間に移行像を認めたことから、癌肉腫も否定され、骨・軟骨化生を伴う通常型乳癌と診断した。骨・軟骨化生を伴う乳癌はきわめてまれであり、Huvsos ら⁹⁾ は全乳癌の 0.003% であるとし、日本での第 17 回乳癌研究会¹⁰⁾ のアンケートによると 0.12% と報告されている。今回われわれが検索しえたかぎりでは、日本においては本例を加えて 30 例報告²⁻⁷⁾ されているにすぎない。これまで報告されたものの臨床病理学的所見の概略のべると全例女性で平均年齢 48 歳、腫瘍最大径 54.3 mm であり、骨・軟骨出現機序における検討では上皮細胞化生とするものが 15 例、間質細胞化生とするものが 6 例であった。骨・軟骨化生を伴う乳癌は、欧米では一般に metaplastic carcinoma とよばれており、さらに病理医によって種々の細分類がなされている。たとえば Wargotz ら¹¹⁾ は metaplastic carcinoma を、① matrix producing carcinoma, ② spindle cell carcinoma, ③ carcinosarcoma, ④ pure squamous cell carcinoma of ductal origin, ⑤ metaplastic carcinoma with osteoclastic giant cells の 5 つに分類している。

骨・軟骨化生を伴う乳癌の細胞診所見に関する報告

はこれまで数少なく, Cook ら¹²⁾が穿刺吸引細胞診にて骨芽細胞と多核巨細胞の出現から骨化生を伴う乳癌が診断できたと報告している. 本例の捺印細胞標本では異型性の強い腫瘍細胞の集塊が多数散在し, 多核巨細胞も多数出現していた. また, ごく一部に明らかに骨基質といえるものがみられた. 捺印細胞診所見からは骨・軟骨化生を伴う乳癌, 乳腺原発骨肉腫, 悪性葉状腫瘍が鑑別疾患としてあげられたが, 異型性の強い腫瘍細胞を癌細胞と診断してよいのかかなり苦慮した. 最終的に癌細胞と断定できず, 組織所見と照合させた結果, 組織学的に癌部が少量のため細胞診標本で多数出現していた異型性の強い腫瘍細胞は肉腫様細胞由来と考えられた. したがって, 本例のように癌部が少量の場合捺印細胞診に癌細胞が出現してくる率はかなり低くなるため, 細胞診断学的には前記した3つの疾患の鑑別は困難であるといえる. ただし, 肉腫様部分が免疫組織化学的に上皮性マーカーが陽性という報告が多数みられることから, 細胞診標本を用いて免疫染色を施行すれば鑑別の一助となるかもしれない. 残念ながら本例では細胞診標本の免疫染色は施行していないが, 生検標本での免疫染色で肉腫様部分に上皮性マーカーを認めていないことから, 鑑別の一助とはならなかったと考えられる.

本例の組織発生に関して考察した. 本例は癌と肉腫の2つの悪性成分から構成された乳腺腫瘍で両者間に移行がみられ, 免疫染色ではその移行する部分にアクチン陽性の紡錘形細胞を認めたことから, 癌細胞, 特に筋上皮形質を発現する癌細胞の化生によって肉腫が形成され, 骨基質も形成されたと考えた. したがって, 本例でも上皮細胞化生説を支持する. 加えて本例ではOGCが出現していた. Factor ら¹³⁾は, OGCの出現する乳腺腫瘍として, 浸潤性乳癌に伴った間質反応(組織球由来), 乳腺原発骨肉腫, 化生性乳癌の3つの場合があるとしている. 化生性乳癌に出現するOGCは, これまでの報告では間質細胞, 特に組織球由来^{5,13)}が考えられている. OGCの出現機序に関してはこれまで腫瘍細胞が組織球の融合を促進するような物質を産生しているという説^{14,15)}や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いう説^{13,16)}が報告されている. 本例では免疫組織化学的にOGCはVimentinのみが陽性であり, 組織球のマーカーは陰性であったことから, OGCは間質由来であり, 乳癌に伴って反応性に出現してきたものと考えた.

細胞診標本でもOGCに相当する多核巨細胞が出現していた. これまでの報告によると, OGCが出現する乳腺疾患の多くは癌に伴うもので, そういう点では乳腺細胞診においてOGCの出現は重要な所見といえるが, 非癌例にもOGCがみられたという報告もある¹⁷⁾ので癌との鑑別診断に考慮すべきである.

本論文の要旨は, 日本病理医協会九州支部第223回スライドコンファレンス(1995年1月, 長崎市)で発表した.

Summary

A 65-year-old woman who noticed a mass in her right breast was admitted to our hospital. Malignancy was suspected clinically, and excisional biopsy was performed. Cytologically, there were clusters of atypical cells with hyperchromatic, irregular sized nuclei. Individual cells were scattered and polynuclear giant cells were observed surrounding the clusters. Histologically, most of the tumor consisted of sarcomatous areas in which large polygonal and spindle cells with marked pleomorphism proliferated in a solid pattern. Bone matrix had formed in the sarcomatous areas. Transitions between the sarcomatous cells and bone matrix were also seen. Atypia was found in the bone matrix cells, and they exhibited differentiation into osteosarcoma. Osteoclast-like giant cells (OGCs) were found in the sarcomatous areas. Adjacent to the sarcomatous areas, invasive and non-invasive ductal carcinomas were observed focally. An intervening spindle cell zone was noted between the overt carcinomas and sarcomatous areas. Immunohistochemically, overt carcinomas were positive for EMA and keratin. Polygonal and spindle cells in the sarcomatous areas reacted positively for vimentin and actin, and the OGCs were focally positive for vimentin. Metaplastic carcinoma was diagnosed based on these findings. We have described the cytological findings of metaplastic carcinoma and discussed the histogenesis of the tumor.

文 献

- 1) 坂本吾偉編著. 取り扱い規約に沿った腫瘍鑑別診断アトラス 乳腺. 東京: 文光堂, 1992.
- 2) 黒木嘉人, 松能久雄, 藤川卓爾, 荒尾正見, 田近貞克, 小西二三男. 軟骨化生を伴った乳癌の1例とその免疫組織化学的検討. 乳癌の臨床 1988; 3: 327~332.
- 3) 中島芳道, 栗谷義樹, 佐々木茂, 伊藤智宏, 中川昭彦, 後藤忠司・ほか. 骨軟骨化生を伴う炎症性乳癌の一例.

- 乳癌の臨床 1989 ; 4 : 442~446.
- 4) 数尾 展, 中尾量保, 濱路政靖, 藤田修弘, 前田克昭, 仲原正明・ほか. 軟骨化生を伴う乳癌の手術1例. 乳癌の臨床 1991 ; 6 : 593~600.
 - 5) 石原 明, 宮山東彦, 松岡由紀夫, 西村令喜, 長尾和治, 河野公成・ほか. 少数の破骨細胞様巨細胞を伴う化生性乳癌の1例. 病理と臨床 1992 ; 10 : 233~238.
 - 6) 大塚美幸, 浅越辰男, 花谷勇治, 根本明久, 蓮見直彦, 関根 勝・ほか. 軟骨化生を伴った豊胸術後乳癌の1例. 乳癌の臨床 1993 ; 8 : 163~170.
 - 7) 横井豊治. 骨軟骨形成を伴う乳癌の1例. 病院病理 1994 ; 12 : 44.
 - 8) Smith, B.H., Taylor, H.B. The occurrence of bone and cartilage in mammary tumors. *Am. J. Clin. Pathol.* 1969 ; 51 : 610~618.
 - 9) Huvos, A.G., Lucas, J.C., Foote, F.W. Metaplastic breast carcinoma. Rare form of mammary cancer. *NY J. Med.* 1973 ; 73 : 1078~1082.
 - 10) 第17回乳癌研究会. 日癌治 1974 ; 9 : 71~75.
 - 11) Wargotz, E.S., Norris, H.J. Metaplastic Carcinomas of the Breast. V. Metaplastic Carcinoma with Osteoclastic Giant Cells. *Hum. Pathol.* 1990 ; 21 : 1142~1150.
 - 12) Cook, S.S., DeMay, R. Adenocarcinoma of the breast with osseous metaplasia. *Acta Cytologica* 1984 ; 28 : 317~320.
 - 13) Factor, S.M., Biempica, L., Ratner, I., Ahuja, K.K., Biempica, S. Carcinoma of the Breast with Multinucleated Reactive Stromal Giant Cells. *Virchows Arch. A.* 1977 ; 374 : 1~12.
 - 14) Holland, R., Van Haelst, U.J.G.M. Mammary carcinoma with osteoclast-like giant cells ; Additional observations on six cases. *Cancer* 1984 ; 53 : 1963~1973.
 - 15) Tavassoli, F.A., Norris, H.J. Breast carcinoma with osteoclastlike giant cells. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1986 ; 110 : 636~639.
 - 16) Nielsen, B.B., Kiaer, H.W. Carcinoma of the breast with stromal multinucleated giant cells. *Histopathology* 1985 ; 9 : 183~193.
 - 17) 日野浦雄之, 丸塚浩助, 林 透, 荒武八起, 大滝幸哉, 難波 清・ほか. 間質に破骨細胞様巨細胞を伴った乳癌の1例. 日臨細胞誌 1991 ; 30 : 1109~1114.