症 例

悪性黒色腫との鑑別が困難であった乳房 Paget 病の 1 例

大阪医科大学中央検査部病理¹⁾, 済生会吹田病院²⁾, 市立伊丹病院³⁾

森川 政夫¹⁾ 山本 隆一¹⁾ 黒川 彰夫¹⁾ 橋本 和明²⁾
辻 求³⁾ 清水 章¹⁾

乳頭分泌物の細胞診で、悪性黒色腫と鑑別が困難であった乳房 Paget 病を経験した。症例は 59 歳の女性で、右乳頭の掻痒感と分泌物がみられ、細胞診が施行された。細胞像は大型の腫瘍細胞が出現、核は不整、著明な核小体を有し、クロマチンは増量、細胞質は豊富で多稜形を示し、細胞質内にメラニン顆粒がみられた。また異型性のないメラノサイトが混在していた。Paget 病と pagetoid pattern を示す悪性黒色腫との鑑別が問題となった。

生検の組織像では表皮内に局限して、異型性の強い大型腫瘍細胞が胞巣を形成して増生、その胞体内にはメラニン顆粒がみられ、同部では異型性のないメラノサイトが混在していた。免疫組織所見では、これらの腫瘍細胞は CEA, keratin, cytokeratin は陰性、S-100 蛋白は弱陽性であったが、DOPA 反応、抗メラノーマ抗体 HMB 45 が陰性を示した。以上の結果より乳房 Paget 病と診断した。Paget 病では Paget 細胞に混じって異型性のないメラノサイトを認めることがあるが、悪性黒色腫でみられるような異型性の強いメラノサイトはみられない。本例では異型性のないメラノサイトが腫瘍細胞に混じって多量にみられたことが悪性黒色腫との鑑別に有用であった。

Key words : Breast—Cytology—Paget's disease—Case report

I. はじめに

Paget 病には皮膚と骨の同名疾患がある¹⁾が、皮膚疾患としての Paget 病は特有の形態を示す病変で、1874 年に James Paget が最初に報告した²⁾。発生部位により乳房に発生する乳房 Paget 病と乳房外

Paget 病に大別されるが、両者とも臨床的にも組織学的にも基本的に同じ特徴を示す。

細胞診においても Paget 細胞といわれる特有の大型細胞を検出することによって、比較的容易に Paget 病と診断することができるとされている。しかし Paget 病の細胞診では、しばしばメラニン顆粒を有する細胞が出現することによって、pagetoid pattern を示す悪性黒色腫との鑑別が問題となる。

今回われわれは乳頭分泌物の細胞診で、メラニン顆粒を有した大型細胞の出現によって、悪性黒色腫との鑑別が困難であった乳房 Paget 病を経験したので、その細胞学的特徴について考察を加え報告する。

II. 症 例

患 者 : 59 歳, 女性

主 訴 : 乳頭部皮疹

A case of Paget's disease resembling malignant melanoma
Masao MORIKAWA¹⁾, C.T., I.A.C., Ryuichi YAMAMOTO¹⁾, M.D., Akio KUROKAWA¹⁾, M.D., Kazuaki HASHIMOTO²⁾, M.D., Motomu TSUJI³⁾, M.D., Akira SHIMIZU¹⁾, M.D.

¹⁾Department of Laboratory Medicine, Surgical Pathology Division, Osaka Medical College

²⁾Saisei-kai Suita Hospital

³⁾Itami City Hospital

論文別刷請求先 ☎ 569 高槻市大学町 2 の 7 大阪医科大学
中検病理 森川政夫

平成 7 年 4 月 27 日受付

平成 7 年 9 月 28 日受理

既往歴：特記すべきものはない

現病歴：平成5年7月に右乳頭部の搔痒感と分泌物を認めるようになり、同年8月に本学消化器外科を受診した。受診時、右乳頭部に痂皮を伴う不整形のびらんを認め、易出血性であった（写真1）。触診、エコー所見では乳頭、乳房には腫瘍像はみられなかったが、マンモグラフィーでは乳頭直下から約4 cmにおよぶ、不整形の微細石灰化像を認めた。乳頭部よりの分泌物および同部の擦過細胞診で、異型性の強い大型細胞を認めたが、その細胞がメラニン顆粒を有していたため Paget 病と悪性黒色腫との鑑別が問題となった。しかし同部の生検にて Paget 病と診断され、同年9月に乳房の右非定型的乳房切除術（Auch incloss 法）を施行した。

細胞診所見：多数の炎症細胞に混じって扁平上皮細胞と壊死物質がみられ、その中に核形がやや不整、著明な核小体を有し、クロマチンの増量した、大型の腫瘍細胞が散在性または集団で出現していた。細胞質は豊富で多稜形、好塩基性を示し、大小さまざまなメラニン顆粒がみられた。またメラニン顆粒は細胞質外にもみられた（写真2, 3）。さらに腫瘍細胞に混じって樹枝状の細胞質の中に微細なメラニン顆粒を含んだ、異型性のないメラノサイトが混在していた（写真4）。乳頭分泌物、擦過細胞診では腫瘍細胞の細胞質内に大量のメラニン顆粒がみられ、悪性黒色腫との鑑別が困難であったが、悪性黒色腫では通常みられない異型性のないメラノサイトが混在していることより Paget 病を強く疑った。

組織学的所見：生検では表皮内に限局して、比較的淡明な胞体を持った異型性の強い大型の腫瘍細胞が胞巣を形成して増生していた（写真5）。腫瘍細胞の胞体内にはメラニン顆粒がみられ、また異型性のないメラノサイトの増加もみられた。

特殊染色および免疫組織学的所見：PAS 染色は弱陽性、alcian-blue 染色は陰性、鍍銀染色は基底膜が明瞭、EMA は陽性、CEA, keratin, cytokeratin が陰性、S-100 蛋白が弱陽性を示し、Paget 病と pagetoid pattern を示す悪性黒色腫との鑑別が問題となったが、さらに DOPA 反応、抗メラノーマ抗体の HMB 45 染色を行ったところいずれも陰性を示した。以上の結果から Paget 病と診断した。

なお、切除標本では乳頭部にみられた腫瘍細胞は乳頭近傍の乳管内にもみられ、さらに深部では $2.5 \times 1.5 \times 1.5$ cm の範囲にわたり乳管内癌巣が点在し明確

な腫瘍形成はみられず、乳管外への浸潤をわずかに示す乳頭腺管癌の像を呈していた（写真6）。

III. 考 察

乳房 Paget 病の発生頻度は全乳癌の1~3%であると報告されている³⁾。臨床的にびらんを主とした特有の皮膚症状を呈するのが特徴である。乳癌取り扱い規約⁴⁾では乳頭、乳輪の表皮内浸潤を特徴とする癌で、乳管内進展がみられ、間質浸潤が存在しても軽度なものをいう。Paget 病の多くは、非浸潤性である。管外浸潤の著しいものはその癌の主癌巣の組織型に分類し、表皮内進展の存在を付記すると記載されている。さらに坂元³⁾らは臨床的に腫瘍触知の有無により1) 腫瘍触知型と2) 腫瘍非触知型に分類し、病理学的には管外浸潤の程度により、その著しいものを1) Pagetoid 型、ないかあってもわずかなものを2) Paget 型として分類している。本例は坂元らの分類に従えば、臨床分類は腫瘍非触知型で病理分類は Paget 型であった。

Paget 病の診断は入念な触診による腫瘍の有無の識別が重要とされているが、同時に乳頭部の擦過細胞診を行い、良・悪性の判断の指標を求めるべきであると木下⁵⁾らは報告し、さらに細胞診検査は簡便で有用な検査法でその陽性率は85%と報告している。

Paget 病の細胞診所見としては諸家の報告があり^{6~8)}、腫瘍細胞の特徴としては1) 大型の腫瘍細胞、2) 明るい細胞質、3) 明瞭な核小体をあげている。つまりこれを Paget 細胞と呼んでいる。さらに、核周囲の halo、細胞質内のメラニン顆粒の存在、また背景には多数の炎症性細胞と角化扁平上皮細胞を認めることがある。

本例でも同様の細胞所見がみられ、Paget 病と診断したが、特に細胞質内のメラニン顆粒が多くみられたため、悪性黒色腫との鑑別に苦慮した。腫瘍細胞の細胞質内のメラニン顆粒は大小不同および濃淡を示していた。これらは Paget 細胞の表皮内進展により、表皮基底層のメラノサイトの反応性の増生や破壊が起こり、その結果として Paget 細胞の細胞質内にメラニン顆粒の移行・転送 (epidermal melanin units) が起こったものと考えられている⁹⁾。さらに本例では、メラニン顆粒を含有している細胞を詳細に観察したところ、腫瘍細胞とは異なって微細なメラニン顆粒を細胞質内に均等に含有した細胞がみられ、その細胞質は樹枝状の特徴的な形態を示していた。核は小型、円形で

写真1 右乳頭部肉眼像, 痂皮を伴う不整型のびらん

写真2 乳頭部擦過, 背景は炎症性を示し, その中に腫瘍細胞は大型で大小不同を示し, 著明な核小体がみられる (Pap. 染色, 対物×100)

写真3 乳頭部擦過, 腫瘍細胞のクロマチンは濃染し, 相互封入像, 背景および細胞質内にメラニン顆粒がみられる (Pap. 染色, 対物×100)

写真4 乳頭部分泌物, メラニン顆粒を持ったメラノサイトが大型の腫瘍細胞の中に混在 (Pap. 染色, 対物×100)

写真5 生検時の乳頭部組織像, 大型の腫瘍細胞が表皮内にみられる (H-E 染色, 対物×10)

写真6 切除標本の組織像, 乳管内に腫瘍がみられ, 乳頭腺管癌の像を呈していた (H-E 染色, 対物×10)

異型性のないメラノサイトと判断した。

悪性黒色腫では Paget 病でみられたような異型性のないメラノサイトの出現は少なく, 異型性の強いメラノサイトの増加がみられる。したがって Paget 病

の診断に際して, 腫瘍細胞内のメラニン顆粒ばかりに目を奪われると鑑別が困難となるが, 異型性のないメラノサイトの出現に注目することが, その鑑別に有用であると思われた。

表 1 Paget 病と悪性黒色腫の免疫学的および特殊染色所見

	悪性黒色腫	Paget 病	本 例
ER(Estrogen R)	—	±	
CEA	—	±	—
EMA	—	+	+
CK	—	—~+	—
S-100	+	±	±
HMB 45	+	—	—
DOPA	+	—	—
PAS	—	+	±
Alcian-Blue	—	+	—

ER(estrogen receptor)

Paget 細胞の組織細胞化学的所見として表 1 に示すごとく, PAS 染色 (diastase 消化試験抵抗性), alcian-blue (pH 2.5) 染色陽性, DOPA 反応は陰性であると記載されている¹⁰⁾. 本例では PAS 染色は弱陽性, alcian-blue 染色は陰性, さらに DOPA 反応が陰性であったことより悪性黒色腫というよりはむしろ Paget 病を考えた.

免疫組織化学的所見は文献的には ER (estrogen receptor), CEA (carcino-embryonic antigen), EMA (epithelial membrane antigen) が陽性, さらに HMFG (Human Milk Fat Globula), C-erbB-2 (HER 2/neu) も陽性を示し, CK (cytokeratin) は LMWCK (low molecular weight cytokeratin 54 KD) 陽性, HMWCK (high molecular weight cytokeratin 66 KD) 陰性, 悪性黒色腫に特徴的な S-100 蛋白は弱陽性, HMB 45 (human melanoma antigen) は陰性と報告されている¹¹⁾. しかし CEA, CK については陰性を示す例が報告されている¹²⁾. 本例でも CEA, CK は陰性を示し, さらに悪性黒色腫に特徴的な S-100 蛋白が弱陽性を示したため鑑別に苦慮したが, Gillett ら¹³⁾によると Paget 病の 18% が陽性を示したと報告している. DOPA 反応, HMB 45 が陰性であったことより Paget 病と判断した.

なお本症例のように乳頭分泌物や擦過細胞診で Paget 細胞を認める場合には Paget 病以外に浸潤性乳癌の pagetoid spread が鑑別にあがるが, 細胞診のみでは両者の鑑別は困難であり, 最終的には組織診断に委ねられると思われる.

IV. 結 語

Paget 病の診断は Paget 病もしくは pagetoid

spread を示す浸潤性乳癌の診断に際して背景および腫瘍細胞の細胞質内にメラニン顆粒がみられた場合にはそのメラニン顆粒にだけ目を奪われるのではなく, 樹枝状の細胞形態を示す, 異型性のないメラノサイトの存在に注目することが, 悪性黒色腫との鑑別の一助になると思われた.

本論文の要旨は第 35 回日本臨床細胞学会総会 (1994 年, 松江) において発表した.

Summary

A case of Paget's disease showing peculiar cytological features which could be confused with those of malignant melanoma is reported. A 59-year-old woman was admitted to our hospital because of itching and discharge from the right nipple. Smear cytology showed large and sparsely aggregated atypical cells with abundant basophilic cytoplasm where significant amounts of melanin granules were found. Some non-neoplastic dendritic melanocytes and many inflammatory cells were also identified.

The histological examination of the biopsied nipple revealed large atypical cells with pale basophilic cytoplasm in the epidermis of the right nipple. The tumor cells showed marked nuclear atypism and had significant amounts of cytoplasmic melanin granules. They tended to gather into small cell nests accompanying non-neoplastic dendritic melanocytes. Immunohistochemical examination revealed the tumor cells to be negative for carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratins, and equivocal for S-100 protein. Immunoperoxidase staining for anti-human melanoma antibody (HMB 45) and the tissue DOPA reaction test were negative. Simple mastectomy was done and the resected breast tissue showed typical features of Paget's disease.

The Paget's cells in our case had significant amounts of melanin granules in the cytoplasm. We know that the Paget's cell occasionally has cytoplasmic melanin granules, but with significant pigmentation, such as in our case, it is difficult to distinguish from malignant melanoma on routine examination. In addition to immunoperoxidase staining for HMB 45 and the tissue DOPA reaction test, the authors emphasize that identifying the coexistence of normal melanocytes is a good supportive finding for the cytopathological diagnosis of Paget's disease. Normal melanocytes can be found using a routine Papanicolaou stain or hematoxylin and eosin stain, and are rarely found in malignant melanoma.

文 献

- 1) 神崎 保. Paget 病. 病理と臨床 1984 ; 2 : 781~785.
 - 2) Paget, J. On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. St. Barth. Hosp. Rep. 1874 ; 10 : 84~89.
 - 3) 坂元吾偉, 菅野晴夫, 梶谷 鑑, 久野敬二郎, 深見敦夫. 乳房の Paget 病. 癌の臨床 1973 ; 19 : 323~334.
 - 4) 乳癌研究会編. 臨床・病理乳癌取り扱い規約第 11 版. 東京 : 金原出版, 1992 : 21~42.
 - 5) 木下智樹, 坂元吾偉, 蒔田益次郎, 秋山 太, 岩瀬拓士, 吉本賢隆・ほか. 乳房の Paget 病. 乳癌の臨床 1990 ; 5 : 529~536.
 - 6) Bibbo, M. Comprehensive cytopathology. Philadelphia : W.B. SAUNDERS COMPANY, 1991 : 749~750.
 - 7) Samarasinghe, D., Frost, F., Sterrett, G., Whitaker, D., Ingram, D., Sheiner, H. Cytological diagnosis of Paget's disease of the nipple by scrape smears : a report of five cases. Diagnostic Cytopathology 1993 ; 9 : 291~295.
 - 8) Lucarotti, M.E., Dunn, J.M., Webb, A.J. Scrape cytology in the diagnosis of Paget's disease of the breast. Cytopathology 1994 ; 5 : 301~305.
 - 9) 神保孝一. メラニン色素をめぐる最近の考え方. 病理と臨床 1987 ; 5 : 1056~1064.
 - 10) Lever, W.F. Histopathology of the SKIN. Gundula Schaumburg-Lever, 1990 : 563~566.
 - 11) Rosen, P.P., Oberman, H.A. Tumors of the Mammary gland. Washington : AFIP, 1993 : 266~270.
 - 12) Vanstapel, M.J., Gatter, K.C., De Wolf-Peeters, C., Millard, P.R., Desmet, V.J., Mason, D.Y. Immunohistochemical study of mammary and extra-mammary Paget's disease. Histopathology 1984 ; 8 : 1013~1023.
 - 13) Gillett, C.E., Bobrow, L.G., Millis, R.R. S 100 protein in human mammary tissue-immunoreactivity in breast carcinoma, including Paget's disease of the nipple, and value as a marker of myoepithelial cells. Journal of pathology 1990 ; 160 : 19~24.
-