症 例

乳腺間質肉腫の1例

山形大学医学部第1病理¹⁾, 山形県立日本海病院検査科²⁾, 同 外科³⁾
 布山 繁美¹⁾ 齊藤 裕紀²⁾ 諏訪しのぶ²⁾ 鈴木 晃³⁾
 坂井 庸祐³⁾ 浦山 雅弘³⁾ 川口 清³⁾

まれな乳腺腫瘍である乳腺間質肉腫の1例を報告する。

患者は59歳の女性で、右乳腺に7×5 cmの大きさの皮膚に発赤をみる腫瘤が存在した。臨床的には悪性が疑われた。術前穿刺吸引細胞像は、線維芽細胞様の紡錘形細胞からなる組織片が主体であり、孤立性に出現している細胞は少数であった。上皮性細胞の出現はみられなかった。紡錘形細胞は異型に乏しく、良・悪の判定を含めて確定診断はできなかった。術中迅速組織診断によって悪性腫瘍との診断がつき乳房切断術が行われた。組織学的には骨・類骨化生をみる高分化型の線維肉腫の像を示していた。なお、摘出材料からの捺印細胞像は、核の大小不同や核不整などの異型を示す多数の紡錘形細胞が孤立散在性に出現しており、紡錘形細胞肉腫と推定できる所見であった。

術前の穿刺吸引細胞像と捺印細胞像および組織像を対比させ本腫瘍の細胞診断上の問題点を考察する。

Key words: Breast—Aspiration—Stromal sarcoma—Fibrosarcoma

I. はじめに

乳腺間質肉腫は、本邦乳癌取り扱い規約¹⁾によれば「乳腺に特有な軟部腫瘍で、悪性葉状腫瘍の上皮成分のないもの」と定義されており、悪性葉状腫瘍、悪性リンパ腫、血管肉腫は含まれない。きわめてまれな乳腺悪性腫瘍であり²⁾、日常の細胞診断業務で乳腺間質肉腫に遭遇することは非常にまれであると思われる。

A case of stromal sarcoma of the breast

Shigemitsu FUYAMA¹⁾, M.D., Hiroki SAITO²⁾, C.T., I.A.C., Shinobu SUWA²⁾, C.T., I.A.C., Akira SUZUKI³⁾, M.D., Yosuke SAKAI³⁾, M.D., Masahiro URAYAMA³⁾, M.D., Kiyoshi KAWAGUCHI³⁾, M.D.

¹⁾Department of Pathology, Yamagata University School of Medicine

²⁾Department of Clinical Laboratory, ³⁾Department of Surgery, Yamagata Prefectural Nihonkai Hospital

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

平成7年6月21日受付

平成7年9月28日受理

今回われわれは乳腺間質肉腫の1例を経験したが、術前の穿刺吸引細胞診では良・悪の判定を含めて確定診断には至らず、組織学的に最終診断が確定した。本報告では術前の穿刺吸引細胞像と組織像および摘出材料捺印細胞像を対比させ、本腫瘍の細胞診断上の問題点を文献的考察を加えて検討した。

II. 症 例

患 者：59歳、女性

主 訴：右乳房腫瘤

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：1994年2月頃に右乳房の腫瘤を自覚した。徐々に増大してきたために5月31日に日本海病院外科を受診した。右乳腺C～D領域に7×5 cmの硬い腫瘤があり、腫瘤表面皮膚の発赤を認めた(写真1)。腋窩リンパ節は触知しなかった。マンモグラフィー、超音波検査では辺縁不整な、粗大な石灰化を伴った腫瘤像を認めた。臨床的には乳癌が疑われた。穿刺吸引

写真 8 手術材料組織像。線維芽細胞様の紡錘形腫瘍細胞が束状に配列しており、杉綾模様を示す (H-E 染色, $\times 20$)

細胞診では間質性病変 (腫瘍) との推測はついたものの、悪性との確診ができなかった。術中迅速組織診により乳腺間質肉腫あるいは悪性葉状腫瘍が考えられたために非定型的乳房切断術が行われた。

穿刺吸引細胞診所見：細胞成分としては組織片として採取されてきている比較的大きな細胞集塊が主体であり、孤立散在性に出現してきている細胞に乏しかった (写真2)。出現している細胞は単調な紡錘形細胞からなっていたが、少数の核異型をみない多核巨細胞もみられた。集塊状の細胞集団は厚い組織片として出現しているために細胞 (核) 密度の判定が困難であった。細胞集塊辺縁部では結合性の弱い紡錘形細胞が流れるように配列していたが、個々の核の方向性は乱れていた (写真3)。個々の細胞形態が観察しえた細胞集塊辺縁部 (写真3) と孤立散在性に出現してきた部分 (写真4) では、個々の細胞は線維芽細胞様の形態を示しており、核の軽度の肥大とクロマチンの軽度の増量をみたもののクロマチンパターンは微細顆粒状で濃染性に乏しく、核の大小不同等の異型性は軽度であった。上皮性細胞と推定される細胞はみられなかった。以上のような所見より、「間質性病変 (腫瘍) が考えられるが、良・悪の確定はできない」と臨床側に報告した。

手術摘出標本捺印細胞所見：紡錘形細胞からなる細胞集塊とともに、孤立散在性に出現してきている細胞を多数認めた (写真5)。術前の穿刺吸引細胞診像に比べると個々の細胞の大小不同が目立ち、丸みを帯びた核をもった細胞が目立った (写真6)。核不整をみ、クロマチンも粗であり、複数の核小体をもつものもみられた。また、核異型をみない多核巨細胞や石灰化物をみた。捺印細胞像からはいわゆる紡錘形細胞肉腫を

写真 9 腫瘍組織中にはところどころに類骨 (a) および骨 (b) 形成がみられ、破骨細胞の出現をみる (H-E 染色, a: $\times 10$, b: $\times 10$)

推定できる所見であった。

摘出標本肉眼所見 (写真7)：腫瘍の大きさは $6 \times 5 \times 4$ cm で境界は明瞭であった。断面は白色充実性であり、分葉状～結節性の構造はみられなかった。骨様の硬い部分がところどころに存在した。壊死はみられなかった。

組織学的所見：紡錘形の線維芽細胞様細胞が充実性の細胞束を形成し、交錯状に配列していた (写真8)。細胞密度は高いが、比較的豊富な膠原線維増生を伴っていた。核の軽度の大小不同をみたが、細胞の多形性は軽度であり、核分裂像もほとんどみられなかった。ところどころに類骨 (写真9a) や骨形成像 (写真9b) がみられた。そのような部分には破骨細胞と考えられる多核巨細胞の出現が目立った (写真9a)。肉眼的にはよく境界された腫瘍であったが、組織学的には被膜形成はみられず、腫瘍辺縁部では乳腺脂肪組織への浸潤像がみられた (写真10)。腫瘍部分より30個のブロックを作製して検索したが、腫瘍内には上皮性成分はみられなかった。また、脈管侵襲像や神経線維束周囲への浸潤はみられなかった。免疫染色では紡錘形腫瘍細胞と破骨細胞に vimentin が陽性、類骨に

写真 10 腫瘍辺縁部では乳腺脂肪組織中に浸潤性発育をみる (H-E 染色, $\times 10$)

S-100 蛋白が陽性となった他は、上皮系マーカー (cytokeratin, epithelial membrane antigen), 筋肉系マーカー (muscle-specific actin, desmin), 血管系マーカー (factor VIII) はすべて陰性であった。

以上のような組織所見より骨化生 (形成) を伴った高分化型の線維肉腫成分からなる乳腺間質肉腫と診断した。

III. 考 察

乳腺間質肉腫は Berg ら³⁾によって最初に提唱された疾患概念である。乳腺間質肉腫という診断名を乳腺の非上皮性成分から発生した悪性葉状腫瘍、血管肉腫、リンパ腫を除く悪性腫瘍 (肉腫) の総称として用いるのか^{1,3)}, あるいは他の軟部組織とは異なった性格を有するとされる乳腺の腺管周囲に固有な間質から発生した肉腫に限定して使用するのか⁴⁾, まだその疾患概念に混乱がみられる。実際上は乳腺に発生した肉腫をみたときには、それらの組織発生まで決定することは困難であると考えられ、本邦乳癌取り扱い規約¹⁾では前者の立場をとっている。

乳腺間質肉腫の肉眼像であるが、文献的には境界明瞭な腫瘍が多い⁵⁻⁸⁾, とされている。組織像としては、線維肉腫、悪性線維性組織球腫 (MFH), 骨肉腫、脂肪肉腫などのさまざまな組織像を示す肉腫がみられるが、線維肉腫と MFH の形態をとるものが多い⁴⁻¹⁰⁾。また、骨、軟骨形成などの異所性成分をみるものもみられる⁹⁾。今回われわれが経験した症例は組織学的には部分的に浸潤性発育をみたが (写真 10), 肉眼的にはよく境界されていた (写真 7)。組織学的には骨化生 (形成) を伴った高分化型の線維肉腫の所

見 (写真 8~10) であり、乳腺間質肉腫としては典型例であると思われる。

乳腺間質肉腫の病理組織像に関する報告に較べると細胞診像に関する報告¹¹⁾は極端に少なく、文献的な考察をすることは困難な状態である。しかし前述したように乳腺間質肉腫は「悪性葉状腫瘍の上皮成分のないもの」と解されており、また他部位の軟部肉腫と同様な組織像を示すことから、乳腺間質肉腫の細胞診像は悪性葉状腫瘍の細胞像から上皮性細胞を除いたもの、あるいは他の部位の軟部肉腫とりわけ線維肉腫と MFH の細胞像と同じである、ということが出来る。本症例の術前穿刺吸引細胞像も異型には乏しいものの線維肉腫の細胞像に矛盾しない所見と考えられる。問題は低異型度 (高分化型) の組織像を示す乳腺間質肉腫の場合に、穿刺吸引細胞診によって良・悪の判定はどこまで可能か、ということであろう。文献的にも乳腺間質性病変からの穿刺吸引細胞診の判定の困難性が指摘されている¹²⁾。

術前の穿刺材料の細胞像と摘出材料からの捺印細胞像とは、細胞像や細胞の出現パターンが異なることはしばしば経験することである。本症例の場合、術前の穿刺材料では間質性病変 (腫瘍) であろう、との推定はついたものの良・悪の確定はできなかった。しかし摘出手術材料からの捺印標本では紡錘形細胞肉腫との推定ができる所見であった。この原因としては、術前穿刺細胞診標本では「組織片」として出現してきている細胞集塊が主体であり、孤立性に出現している腫瘍細胞に乏しかったことが第一にあげられる。「組織片」として出現してきている細胞集塊では細胞の重なりあい強く、個々の細胞を十分に観察できなかったうえに、孤立性にでてきている腫瘍細胞は異型性に乏しかった。細胞診でも細胞 (核) 密度が高いことは悪性の指標としてあげられてはいるが、「組織片」として出現してきた場合には細胞 (核) 密度の判定は困難であると思われる¹³⁾。

乳腺間質肉腫との鑑別で最も問題となるのは特殊型乳癌に属する紡錘細胞癌や骨・軟骨化生を伴う癌といった、いわゆる carcinoma with metaplasia (metaplastic carcinoma) と称される、癌組織が肉腫様像を示す乳癌の一群である。乳腺間質肉腫と carcinoma with metaplasia では転移のパターンなどの腫瘍細胞の生物学的動態、ホルモン療法などの治療方針、予後などかなりの違いがみられるからである⁷⁾。組織レベルでは多数切片を作製することにより上皮性パター

ンを示す腫瘍細胞を同定することが可能である。また、上皮性マーカーを使用した免疫組織学的検索も有用である⁷⁾。乳腺細胞診においても細胞が上皮性か非上皮性か鑑別が困難な場合における免疫染色の有用性が指摘されている¹⁴⁾。その他に鑑別すべき腫瘍としてはまれな乳腺腫瘍である血管肉腫や筋上皮腫があげられる。これらの腫瘍の確定診断あるいは乳腺間質肉腫との鑑別は、通常の細胞診によっては困難であると考えられる。ただし穿刺吸引細胞診でも十分な量の細胞が採取された場合には、免疫染色を行うことによってある程度までの診断や鑑別が可能であると思われる。

肉腫性病変では穿刺吸引細胞診によって腫瘍の質的診断までをくだすのは困難であるのは衆知の事実である。また、乳腺の間質性病変よりの穿刺細胞診の限界を指摘する報告¹²⁾もあり、穿刺細胞診で乳腺の間質性病変が疑われた場合には、臨床所見に十分に留意したうえで、生検の適用を考えたほうがよいと思われる。

なお、この報告の要旨は第33回日本臨床細胞学会秋期大会学術集会(仙台)で発表した。

Summary

A case of stromal sarcoma of the breast is reported.

The patient was a 59-year-old female with a mass in the right breast measuring 5×7 cm. A malignant tumor was suspected clinically. The findings of preoperative aspiration cytology showed thick stromal fragments composed of large numbers of spindle-shaped cells with sparse individual spindle-cells dispersed in the background. These cells revealed no significant atypia. No epithelial elements were seen. The intra-operative frozen-section diagnosis was malignant stromal tumor and a right mastectomy was done. The findings of smears from the resected tumor were indicative of spindle cell sarcoma and the permanent-section diagnosis of the tumor was stromal sarcoma composed of low-grade fibrosarcoma with osseous metaplasia.

The diagnostic problems of stromal sarcoma of the breast are discussed with reference to the pertinent literature.

文 献

- 1) 乳癌研究会編. 臨床・病理乳癌取扱い規約(第11版),

東京: 金原出版, 1992.

- 2) 坂元吾偉. 乳腺腫瘍病理アトラス, 東京: 篠原出版, 1987: 100~101.
- 3) Berg, J.W., DeCrosse, J.J., Fracchia, A.A., Farrow, J. Stromal sarcomas of the breast. A unified approach to connective tissue sarcomas other than cystosarcoma phyllodes. *Cancer* 1962; 15: 418~424.
- 4) Callery, C.D., Rosen, P.P., Kinne, D.W. Sarcoma of the breast. A study of 32 patients with reappraisal of classification and therapy. *Ann. Surg.* 1985; 201: 527~532.
- 5) Barnes, L., Pietruszka, M. Sarcomas of the breast. A clinicopathologic analysis of ten cases. *Cancer* 1977; 40: 1577~1585.
- 6) Khanna, S., Gupta, S., Khanna, N.N. Sarcomas of the breast: Homogenous or heterogenous? *J. Surg. Oncol.* 1981; 18: 119~128.
- 7) Pitts, W.C., Rojas, V.A., Gaffey, M.J., Rouse, R.V., Esteban, J., Frierson, H.F., et al. Carcinomas with metaplasia and sarcomas of the breast. *Am. J. Clin. Pathol.* 1991; 95: 623~632.
- 8) Jones, M.W., Norris, H.J., Wargotz, E.S., Weiss, S.W. Fibrosarcoma-malignant fibrous histiocytoma of the breast. A clinicopathological study of 32 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1992; 16: 667~674.
- 9) Norris, H.J., Taylor, H.B. Sarcomas and related mesenchymal tumors of the breast. *Cancer* 1968; 22: 22~28.
- 10) Pollard, S.G., Marks, P.V., Temple, L.N., Thompson, H.H. Breast sarcoma. A clinicopathologic review of 25 cases. *Cancer* 1990; 66: 941~944.
- 11) Rupp, M., Hafiz, M.A., Khalluf, E., Sutula, M. Fine needle aspiration in stromal sarcoma of the breast. Light and electron microscopic findings with histologic correlation. *Acta Cytol.* 1988; 32: 72~74.
- 12) Mair, S., Lash, R.H., Mendelsohn, G. Aspiration cytology of stromal breast lesions-roles and limitations. *Am. J. Clin. Pathol.* 1991; 96: 416.
- 13) Sneige, N., Eva, S.: Fine-needle aspiration of the breast: Diagnostic problems and approaches to surgical management. *Pathol. Annu.* 1994; 29(pt 1): 281~301.
- 14) Gal, R., Gukovsky-Oren, S., Lehman, J.M., Schwartz, P., Kessler, E. Cytodiagnosis of a spindle-cell tumor of the breast using antisera to epithelial membrane antigen. *Acta Cytol.* 1987; 31: 317~321.

写真 1 右乳房外側に表面皮膚に発赤をともなった腫瘤をみる

写真 3 術前穿刺標本，紡錘形細胞が流れるように配列している部分もみられるが，個々の核の方向性は乱れている。核異型は軽度 (Pap. 染色，×100)

写真 5 手術材料捺印標本，束状の流れをみる細胞集塊と核の大小不同をみる紡錘形細胞が孤立散在性に出現している (Pap. 染色，×40)

写真 2 術前穿刺標本，細胞成分は厚い組織片として採取されており，孤立性に出現している細胞は少ない (Pap. 染色，×20)

写真 4 術前穿刺標本，孤立性にみられる細胞は線維芽細胞様の形態を示しており，異型に乏しい (Pap. 染色，×100)

写真 6 手術材料捺印標本，核の大小不同と核形不整をみる。核クロマチンの増量がみられ，粗である (Pap. 染色，×100)

写真 7 摘出腫瘍剖面像，境界が明瞭な白色充実性の腫瘍