症 例

分泌癌を含む同時性原発性両側乳癌の1例

佐賀県立病院好生館病理検査科¹⁾, 同 外科²⁾, 小城保健所³⁾

平野 敬之¹⁾ 田中 廣¹⁾ 吉武 俊一¹⁾ 増本 久人³⁾
古川 次男²⁾ 宮本 祐一¹⁾ 入江 康司¹⁾

33歳の比較的若年者の女性に発症した乳腺分泌癌の細胞像に、病理組織所見、電子顕微鏡像を併せ報告した。本症例は、同時性原発性両側乳癌の1例でもあり、きわめてまれな症例であった。乳腺分泌癌の捺印細胞像は、細胞は小型で大小不同、核異型に乏しく、背景に粘液やコロイド様無構造物質を認めた。また、“mucous globular structure (MGS)”と呼ばれる粘液様物質を取り囲むような構造物やその集合した“ぶどうの房”状集塊がみられ、その中に細胞質が抜けたように広い淡明細胞や、印環型細胞を認めた。しかし、穿刺吸引像ではこれらの所見に乏しく、裸核状細胞を背景に淡明細胞の充実性、シート状集塊としてみられた。その他に、細胞質内小腺腔 (ICL) が比較的多くみられ、電子顕微鏡像でも、細胞質内外に多数の腺腔と分泌物の貯留を認めた。以上のように、“MGS”構造や“ぶどうの房”状集塊に加え、淡明細胞や多数のICL出現は乳腺分泌癌の特徴的所見の一つであると思われた。

Key words : Breast—Cytology—Secretory carcinoma—Bilateral—Electron microscopy

I. はじめに

乳腺分泌癌 (Secretory carcinoma) は、最初 McDivitt ら¹⁾が1966年に、若年者にみられる予後良好な乳癌として報告し、若年性癌 (Juvenile carcinoma) と呼ばれていた。しかし、Norris ら²⁾は旺盛な分泌像を強調した分泌癌 (Secretory carcinoma)

の名称を提唱し、さらにその後 Tavassoli ら³⁾において成人女性の症例も報告され、現在では分泌癌の名称が一般的となり、乳癌取扱規程⁴⁾で浸潤癌の特殊型として分類されている。われわれは、33歳の比較的若年者に発症した右側分泌癌、左側乳頭腺管癌の両側乳癌の1例を経験したので、主に分泌癌の穿刺吸引細胞像、捺印細胞像ならびに病理組織所見、電子顕微鏡像について報告する。

II. 症 例

症 例 : 33歳、女性、経産2回

主 訴 : 左乳房血性分泌物

家族歴 : 特になし

既往歴 : 特になし

現病歴 : 1992年8月中旬頃、左乳房の血性分泌物に気づき、9月3日に他院を受診した。その際、左E領域の腫瘤とともに右E領域の腫瘤も指摘され、精査

A case of simultaneous primary bilateral breast cancer associated with secretory carcinoma

Takayuki HIRANO¹⁾, C.T., I.A.C., Hiroshi TANAKA¹⁾, C.T., I.A.C., Syunichi YOSITAKE¹⁾, C.T., I.A.C., Hisato MASUMOTO³⁾, C.T., I.A.C., Tsugio HURUKAWA²⁾, M.D., Yuichi MIYAMOTO¹⁾, M.D., Koji IRIE¹⁾, M.D.

¹⁾Department of Pathology, ²⁾Department of Surgery, Saga Prefectural Hospital Kouseikan

³⁾Ogi Health Care Center

論文別刷請求先 ☎ 840 佐賀市水ヶ江1の12の9 佐賀県立病院好生館病理検査科 平野敬之

平成7年6月12日受付

平成7年10月24日受理

目的にて当院外科受診となった。受診時のエコー検査において左側に $4.5 \times 2.0 \times 2.0$ cmの辺縁不明瞭な腫瘤をみ、右側は $1.5 \times 1.5 \times 1.0$ cmの辺縁比較的明瞭な腫瘤で、両側に石灰化を思わせる所見も認められた。マンモグラフィーでも同様の所見が得られ(写真1)、穿刺吸引細胞診を施行、左class V、右class IIのため左乳房切除術目的にて入院となる。手術時、右腫瘤は術中迅速検査が施行され分泌癌と診断、両側非定型的乳房切除術(Auchincloss's method)が施行された。

III. 細胞学的所見

左側穿刺吸引細胞像：多数の壊死物質を背景に、N/C比大の大型異型細胞が、重積性集塊や孤在性に認められた。核の大小不同、核縁不整、核小体が目立

写真1 右マンモグラフィー像。乳頭直下に辺縁比較的明瞭な腫瘤を認め、石灰化様所見がみられる

ち、乳頭腺管癌(comedo type)と診断した(写真2)。

右側穿刺吸引細胞像：細胞量は比較的多く、粘液様物質や裸核状細胞を背景に、小型の細胞が重積性をしめす集塊やシート状集塊としてみられた(写真3)。細胞質は広く淡明なものが多く、小型の核小体が1~2個みられ、2個~複数個の核が粘液を取り囲む“mucous globular structure (MGS)”構造がわずかにみられた(写真4左)。また、印環型細胞や細胞質内小腺腔(Intracytoplasmic lumina: ICL)が比較的目立つ像が散見されたが(写真4右)、“MGS”構造の集合したいわゆる“ぶどうの房”状集塊ははっきりしなかった。単調な出現様式は、悪性を示唆する所見であったが、異型性にきわめて乏しく悪性と確診できず、class IIと診断した。

右側捺印細胞像：粘液やコロイド様無構造物質を背景に、乳頭状集塊、“ぶどうの房”状集塊(写真5、6

写真2 左側穿刺吸引細胞像。多数の壊死を背景に大型の異型細胞を集塊状や孤在性に認める(Pap.染色, ×40)

写真3 右側穿刺吸引細胞像。裸核状細胞や、N/C比の低い小型の細胞を充実性集塊として多数散見する(Pap.染色, ×20)

写真4 右側穿刺吸引細胞像。わずかに“MGS”構造をみる(左)。ICLも多数散見される(右)(左: Pap.染色, ×40, 右: Pap.染色, ×60)

写真 5 右側捺印細胞像, “MGS” 構造とその集合した “ぶどうの房” 状集塊 (Pap. 染色, $\times 20$)

写真 6 右側捺印細胞像, “ぶどうの房” 状集塊 (左) と “MGS” 構造 (右). (左: Pap. 染色, $\times 40$, 右: Pap. 染色, $\times 60$)

写真 7 右側捺印細胞像, 細胞質が抜けたように広い淡明細胞のシート状集塊 (左) と ICL (右). (左: Pap. 染色, $\times 60$, 右: Pap. 染色, $\times 60$)

写真 8 左側組織像, 乳頭状増殖はあまり目立たず, 胞巣中心に壊死をみる (H-E 染色, $\times 2$)

左) がみられ, その中に “MGS” 構造を多数認めた (写真 6 右). 細胞質は広く抜けたように淡明で, N/C 比は小さかった (写真 7 左). 核は類円形均一で異型はほとんどみられず, 核小体を 1~2 個認めた. また, 粘液で核の圧排された印環型細胞が目立ち, その中に ICL も多数散見された (写真 7 右). 以上のような所見と豊富な細胞量, 単調な出現様式より, class V と診断した. ちなみに腫瘍細胞 1000 個中の ICL 個数は 31 個で, 出現率は 3.1%, ICL 100 個の平均長径 $12.2 \mu\text{m}$, 最大長径 $33.0 \mu\text{m}$, 最小長径 $6.5 \mu\text{m}$, 核の平均長径は $10.0 \mu\text{m}$ であった.

IV. 組織学的所見

左側組織像: 摘出時の腫瘍の大きさは $2.0 \times 1.8 \times 7.0 \text{ cm}$, 組織学的には乳頭状増殖はあまり目立たず,

写真 9 右側組織像, 充実性, 一部乳頭状を思わせる発育を示し, 細胞質内外に大小の腺腔と粘液様物質を認める (H-E 染色, $\times 10$)

胞巣中心に壊死を認め, 乳頭腺管癌 (comedo type) と診断した (写真 8).

右側組織像: 摘出標本での腫瘍の大きさは $2.3 \times$

1.7×2.0 cmで、組織学的にはシート状ないし一部乳頭状配列がみられた。腫瘍細胞では、淡明な細胞質を持つ細胞や印環型細胞があり、細胞質内外に粘液様物質がみられた（写真9）。その物質はPAS染色陽性、ジアスターゼ抵抗性、アルシアン青染色陽性を示し、分泌癌と診断した。なお、右側の腋窩リンパ節に転移を認めた。

以上のように、本症例は両側の乳癌が同時に発見、根治手術が施行され、局所再発や遠隔転移がなく、右側分泌癌、左側乳頭腺管癌で組織型が異なり、両者に乳管内増殖部分を認める同時性原発性両側乳癌であった。

V. 免疫組織化学的所見

左側乳頭腺管癌：腫瘍細胞はCEA, CA 15-3に陽性に染まり、Keratin, AFP, およびc-erbB-2, p 53は陰性であった。

右側分泌癌：細胞質内外の粘液様物質はLactoferrinに陽性を示した。また、腫瘍細胞はCEA, Keratin, CA 15-3に陽性に染まり、AFP, α -SMA, HhF-35, およびc-erbB-2, p 53は陰性であった。

VI. 電子顕微鏡所見

右側分泌癌：細胞質内に多数の腺腔がみられ、中に分泌顆粒を認めた。またそれらの細胞が複数個集合して細胞間に大きな腺腔を作り、その内部にも分泌顆粒がみられ、腺腔の表層部にはmicrovilliを認めた（写真10）。細胞質内の腺腔が破綻し、中にある分泌顆粒が細胞間に流出し、それらが集合して細胞間腺腔を形成しているようすが観察された。

VII. 考 察

乳腺分泌癌は、世界でおよそ70例、本邦では現在までに29例⁵⁻⁸⁾が報告されている。発生頻度は、Norrisら²⁾の0.12% (6/5000)、杉山ら⁵⁾の0.07% (7/10000)との報告があり、きわめてまれである。性別では、本邦報告例は全例女性であるが、諸外国では9歳以下の男子分泌癌が報告されている。年齢分布は本邦29例についてみると、13歳から72歳で、20歳以下は4例であった。

組織学的には基本的に高分化型の浸潤性乳管癌と考えられており、きわめて異型性の乏しい癌とされている。予後はおおむね良好とされているが、本邦では記

写真 10 右側電子顕微鏡像。細胞質内外に種々の分泌顆粒を溜めた腺腔がみられ、表層部にmicrovilliを認める (×2,500)

載されているもので36.0% (9/25) にリンパ節転移がみられ⁵⁻⁸⁾、本症例も腋窩リンパ節に転移を認めた。

ホルモンレセプターについては15例に記載があり、エストロゲンレセプター (E.R) 陽性は4例、プロゲステロンレセプター (P.g.R) 陽性は2例と報告⁵⁻⁷⁾されており、本症例は、EIA法にてE.R, P.g.Rともに陽性であった。なお、左側乳頭腺管癌はEIA法にてE.R陽性、P.g.R陰性であったが、一般には同時性原発性両側乳癌の場合両側ともE.R陽性の頻度が高いとされており、同一のホルモン環境下によると考えられている。

原発性両側乳癌の発生頻度は、第54回乳癌研究会の集計⁹⁾では原発乳癌総数83478例中2374例、2.84%で、同時性、異時性の割合は1:2.32としている。組織学的には同時性原発性乳癌の中で、大きい癌、小さい癌ともに浸潤性乳管癌が84.1%, 79.2%と高率を占め、特殊型のその他の項目は両者ともに1.69%とあるが、分泌癌の記載は明らかでない。また両側乳癌の予後については、術後5年の累積生存率をみると、同時性原発性61.6%, 異時性原発性50.0%, 一側性乳癌62.0%で、同時性原発性両側乳癌と一側性乳癌では差は認められていない。本症例も術後2年3ヵ月現在転移の兆候はなく健在である。

両側乳癌における同時性、異時性、および原発性、転移性の鑑別については、臨床面、病理組織像の立場から、さまざまな検討、定義がなされているが、まだ統一されていないのが現状である。第54回乳癌研究会の集計⁹⁾によれば、異時性とする期間の長さは、1年以上が最も多く、ついで半年以上であった。また、原発性、転移性の鑑別では、多くの施設は、乳管内増殖の有無や組織型の相違、転移の有無などにより判定されていた。本症例は、両側の癌が同時に発見、根治手術が施行され、局所再発や遠隔転移がなく、右側分泌癌、左側乳頭腺管癌で組織型が異なり、両者に乳管内増殖部分が認められ、同時性原発性両側乳癌と考えた。なお、ホルモンレセプターでは、右側はE.R, P.g.Rともに陽性、左側はE.R陽性、P.g.R陰性と左右に差がみられた。

細胞所見では、捺印細胞像において乳腺分泌癌に特徴的とされる、Shinagawa, T. et al.¹⁰⁾の提唱した、いわゆる“MGS”構造や“ぶどうの房”状集塊が確認できたが、穿刺吸引像でははっきりせず、むしろ裸核状細胞、粘液様物質を背景に、細胞質が抜けたように広い淡明細胞の充実性集塊やシート状集塊が目立つ

た。以上のような理由で本症例は、穿刺吸引細胞診で分泌癌と診断できず、捺印細胞診で確定にいたった。また、分泌癌は他の乳癌と比べICLが多いとの報告¹⁰⁾もあるように、本症例でも多くのICLを認めた。細胞像で述べたように、ICLの平均長径が12.2 μm で、核の平均長径が10.0 μm であることを考えると、ICLが細胞全体と比較して大きいことがうかがわれ、旺盛な分泌能を示唆する所見と思われた。

電子顕微鏡所見については、Watanabe, M., et al.⁷⁾やShinagawa, T., et al.¹⁰⁾の報告にもあるように、多数の細胞質内小腺腔や細胞間腺腔とそれらが連絡した所見がみられ、その内部に分泌顆粒を溜めており、いわゆる光顕上でみられるICLや“MGS”構造に相当するものと考えられる。

以上のように、乳腺分泌癌の特徴的な細胞像は、“MGS”構造や“ぶどうの房”状集塊であるが、それに加え、淡明細胞や多数のICL出現も特徴的所見の一つであると思われた。

稿を終えるにあたり、免疫染色をして頂いた真子由美技師、樋口由美子技師に深謝致します。

本論文の要旨は第32回日本臨床細胞学会秋期大会 (1993年10月、於旭川) にて発表した。

Summary

A very rare case of simultaneous primary bilateral breast cancer, the right side diagnosed as secretory carcinoma and the left as papillotubular carcinoma, is presented.

A 33-year-old woman was admitted to the Saga Prefectural Hospital because of a bloody discharge from the left nipple. Fine needle Aspiration Cytology (FAC) of the left tumor showed findings of infiltrating duct carcinoma. A tumor of the right breast was noticed by chance, but FAC was negative. Intraoperative pathological findings of the right tumor revealed a secretory carcinoma. The right tumor was located in the E-portion, being 2.3×1.7×2.0 cm in diameter, and was accompanied by axillary lymph node metastasis.

Histopathologically, the tumor was composed of papillary or solid nests and a characteristic microcystic growth pattern was evident in the multinodular foci. The tumor cells had clear cytoplasm and microscopic spaces contained abundant mucoid materials, which were positive for the PAS reaction. Electron microscopy showed secretory vacuoles within the cytoplasm of the tumor cells and in the intracytoplasmic lumina.

In print smears, the tumor cells had abundant, pale to clear cytoplasm with small, round, cytologically low-grade nuclei. Mucous globular structures (MGS) and bunch of grapes structures were among the characteristic features, and intracytoplasmic luminal spaces were also diagnostic.

文 献

- 1) McDivitt, R.W., Stewart, F.W. Breast carcinoma in children. *J.A.M.A.* 1966 ; 195 : 388~390.
- 2) Norris, H.J., Taylor, H.B. Carcinoma of the breast in women less than thirty years old. *Cancer* 1970 ; 26 : 963~969.
- 3) Tavassoli, F.A., Norris, H.J. Secretory carcinoma of the breast. *Cancer* 1980 ; 45 : 2404~2413.
- 4) 乳癌研究会. 乳癌取り扱い規約, 第7版. 東京: 金原出版, 1984.
- 5) 杉山和義, 坂元吾偉, 秋山 太, 霞富士雄. 乳腺分泌癌の臨床病理学的検討. 乳癌の臨床 1993 ; 8 : 574~580.
- 6) 堀口 淳, 飯野佑一, 石田常博, 田子俊彦, 高井良樹, 竹尾 健・ほか. 乳腺分泌癌の2例. 日臨外医学会誌 1993 ; 54 : 1791~1794.
- 7) Watanabe, M., Kitamura, H., Nakamura, T., Imai, H., Kurihara, T., Shimizu, S., et al. Secretory carcinoma of the breast : report of a case with fine needle aspiration and touch smear cytology. 日臨細胞誌 1993 ; 32 : 72~77.
- 8) 九島巳樹, 沖 浩佳, 川瀬紀夫, 滝本雅文, 塩川 章, 太田秀一・ほか. 乳腺分泌癌の2例. 日臨細胞誌 1993 ; 32 : 543~546.
- 9) 第54回乳癌研究会. 両側乳癌アンケートのまとめ. 日癌学会誌 1992 ; 27 : 99~110.
- 10) Shinagawa, T., Tadokoro, M., Takeuchi, E., Oikawa, K., Kanasugi, K. Kataba, Y. Aspiration Biopsy Cytology of Secretory Carcinoma of the Breast. A Case Report. *Acta Cytologica* 1992 ; 36 : 189~193.