症 例

乳腺カルチノイドの2例

新潟県立がんセンター外科

武者 信 行 牧 野 春 彦 佐 野 宗 明

乳腺カルチノイドは本邦でも報告が少ない稀な腫瘍である。当院で2例の乳腺カルチノイドを経験したので報告する。症例1は40歳、女性。右乳房CE領域に2.0×1.8cmの腫瘍を触知しABCでclass Vのため、1991年4月17日 Auchincloss 手術を施行した。症例2は47歳、女性。右乳房A領域に5.0×3.0cmの胸筋固定を伴う腫瘍を触知しABCでclass Vの診断。右腋窩、鎖骨上にもリンパ節転移を認め、1993年6月22日 Halsted 手術を施行した。両症例ともにその組織像は間質が乏しく血管増生に富む充実性腫瘍で、小型の腫瘍細胞が索状に並ぶB型の細胞構築よりカルチノイドを疑った。グリメリウス染色陽性で、電顕的にも神経分泌顆粒を証明しカルチノイドと診断した。免疫組織化学では両者ともにNSE陽性であった。

索引用語：乳腺カルチノイド、乳房腫瘍

はじめに

乳腺カルチノイドは1977年 Cubilla, Woodruff らによって最初に報告された稀な腫瘍である¹⁾。本邦においても25例の報告がなされているが²⁾、当院において過去2年間に2例の乳腺カルチノイドを経験したので報告する。

症 例

症例1：40歳、閉経前、女性。

主訴：右乳房腫瘍。

既往歴、家族歴：特記すべきこと無し。

現病歴：平成3年3月29日右乳房腫瘍を自覚し4月8日当科受診、右乳癌の診断で4月15日精査手術目的で入院した。

現症：右乳房CE領域に2.0×1.8cmの境界明瞭、可動性良好な硬い腫瘍を触知。えくぼ徴候、乳頭異常分泌は認めず、腋窩、鎖骨上リンパ節も触知しなかった。

検査所見：乳腺撮影では径2.0cmの境界明瞭な類円形腫瘍として認められたが、spicula、微小石灰化像、ハロー等は認められなかった。超音波断層撮影では後方エコーの増強と側方陰影を伴う、辺縁、内部エコーともにやや粗雑な腫瘍として描出された。外来にて施行した穿刺吸引細胞診でclass Vであった。

手術：以上より、右乳癌 T₁aN₀M₀ Stage I の診断で4月17日 Auchincloss 手術を施行した。

摘出標本：右乳房CE領域に径1.7×1.3cmの腫瘍を認め、その断面は乳白色髓様であった。肉眼的にはG, N'0と判断した。

病理組織学的所見：腫瘍は境界明瞭、充実性で、間質は乏しく細血管に富んでおり、腫瘍細胞が紡錘状から索状の配列を示すB型の所見であった³⁾。腫瘍細胞はクロマチンの乏しい比較的均一な小型の核を有していた(図1, 上)。

グリメリウス染色では、ほとんどすべての細胞で胞体内に茶褐色の銀好性顆粒を認めた(図2, 上)。

Fontana-Masson 染色による銀還元性顆粒は陰性であった。

電子顕微鏡所見：腫瘍細胞はほぼ円形、比較的異型性の乏しい核を有していた。パラフィン包埋切片からのもどし電顕のため限界膜は破壊されてはいるが、胞体内にまるで小顆粒の集簇により形成されたような周囲透明帯を有す高電子密度の球形の顆粒を多数認めた(図3)。

免疫組織化学：セロトニン、NSE(neuron specific, enolase)、グルカゴン、ガストリン、GRP、EGC、PYY、PPに対するモノクローナル抗体を用い、PAP法で免疫組織化学を行った。NSEで腫瘍細胞胞体内がびまん性に染まるのが確認されたが、その他の反応は陰性であった。

病理診断：銀好性B型カルチノイド、g, ly₀, v₀, n(-), T₁n₀m₀ Stage I, ER(+), PgR(+).

1993年12月6日受付 1994年4月2日採用

図1 病理組織学的所見：HE 染色像，×50（上：症例1，下：症例2）

図2 グリメリウス染色像，×100（上：症例1，下：症例2）

術後経過：平成3年4月28日退院。術後補助療法としてタモキシフェン20mgを2年間投与した。術後2年4カ月経過した平成5年9月現在，再発の兆候無く外来通院中である。

症例2：47歳，閉経前，女性。

主訴：右乳房腫瘍。

既往歴，家族歴：特記すべきこと無し。

現病歴：昭和62年5月頃から右乳房腫瘍を自覚していたが放置，平成5年1月頃から次第に増大傾向を認め5月19日当科受診した。

現症：右乳房A領域に径5.0×3.0cmの凹凸不整の硬い腫瘍を触知，隆起性に皮膚へ不完全に固定し可動性も乏しく胸筋への固定も疑われた。また同側C領域にも径0.5cmの娘結節を触知した。右腋窩には2cm大の硬いリンパ節が固定して存在，同側鎖骨上窩にも0.5cm大のリンパ節を2個触知した。さらに対側乳房A領域にも径1.5×1.0cmの硬い腫瘍を触知したため，両側乳癌を疑い6月18日精査手術目的で入院した。

検査所見：乳腺撮影では全体に濃厚陰影を認めるのみで，明らかな腫瘍影は指摘されなかった。超音波断

図3 症例1電顕像，×3,500

層撮影では周囲にハローを伴う楕円形の腫瘍として描出され，一部嚢胞成分を有す不均一な内部エコーを示した。外来で施行した右乳房腫瘍の穿刺吸引細胞診は

class V であった。術前 CEA 13.1 と高値を示したが、肺、肝、骨に遠隔転移は認めなかった。

手術：以上より両側乳癌、右乳房は $T_4bN_2M_0$ Stage IIb、左乳房は $T_1aN_0M_0$ Stage I と診断し、6月22日右乳房に対しては Halsted 手術を、左乳房に対しては術前迅速診で転移性腫瘍ではなく硬癌の診断を受けたことより Auchincloss 手術を施行した。

摘出標本：右乳房 A 領域に径 2.5×2.5 cm の剖面は乳白色髄様の腫瘍を認め、C 領域には径 2.0×1.5 cm の第2腫瘍を認めた。肉眼的には GFSP, N'2 と判断した。左乳房 A 領域には径 1.5×0.8 cm と 1.0×0.7 cm の2個の腫瘍を認めた。肉眼的には GF, N'0 と判断した。

病理組織学的所見：症例1同様、境界明瞭な充実性腫瘍で、腺腔形性は認めず均一小型の核を有する腫瘍細胞が索状に配列する B 型の所見であった（図1, 下）。

グリメリウス染色では、ほとんど全ての細胞で胞体内に銀好性顆粒を認めた（図2, 下）。

Fontana-Masson 染色による銀還元性顆粒は陰性であった。

電子顕微鏡所見：腫瘍細胞はほぼ球形一部切れ込みのある核を有しており、その胞体内には100nm 前後の周囲透明帯を有する高電子密度の顆粒、すなわち神経分泌顆粒を多数認めた（図4）。

免疫組織化学：NSE で腫瘍細胞の胞体内がびまん

性に染まるのが確認されたが、その他の反応では陰性であった。

病理診断：右乳房は銀好性 B 型カルチノイド, g, ly₂, v₁, T₂n₂m₀ Stage III, ER (+), PgR (+) であり、左乳房は硬癌, g, f, ly₁, v₀, T₁n₀m₀ Stage I であった。

術後経過：カルチノイドは組織学的にも n₂ (+) であったため、右胸骨傍、右鎖骨上に総量50Gy の照射を施行し、それに加え化学療法として5-FU 500mg, CPA 200mg, MMC 4mg を計10回施行した後7月31日退院となった。術後3カ月経過した平成5年9月現在、再発の兆候無く外来通院中である。

考 察

乳腺カルチノイドは極めて稀な腫瘍である。1977年 Cubilla, Woodruff らにより8例の報告がなされて以来¹⁾、本邦においても文献上散見されるようになってはいるが、1993年9月現在、25例の報告がなされているのみである²⁾。

組織学的にも大きな特徴があるとはいいい難く、今回報告した2症例のように術後永久標本で、その細胞構築よりカルチノイドを疑い、グリメリウス染色で細胞内銀好性顆粒と電子顕微鏡学的に神経分泌顆粒を証明することによって、その診断がなされている。ただし一般の乳癌も、その胞体内のライソゾームや粘液顆粒が染まることがあるため、5%から25%の頻度で銀好性顆粒が証明される場合がある。そのため、ほとんどすべての腫瘍細胞で銀好性顆粒が認められる場合のみカルチノイドと診断されている。

これまでの報告より以下のような組織形態としてまとめられる。限局充実性、蜂巣状の腫瘍塊で、索状もしくはリボン状の細胞配列をみせ、ロゼット形成をみるものもある。間質は乏しいが、内分泌系腫瘍をうかがわせる著明な血管増生を認める。その胞体内には好酸性の微細顆粒を認め、グリメリウス染色では銀好性顆粒として描出される。Fontana-Masson 染色による銀還元性顆粒は陰性の場合が多い。電顕的検索では、胞体内に100nm から300nm の周囲に明帯を伴う高電子密度顆粒として神経分泌顆粒が証明される。免疫組織化学的検索により、胞体内にアミンやポリペプチドホルモンを証明できるといわれるが、臨床的に functioning tumor として症状が認められるほどのホルモン産生能を有する症例は少ないようである³⁾。

乳腺カルチノイドの起源としては、① APU Doma, すなわち胎生期には乳腺内に遊走してきた neural

図4 症例2電顕像, $\times 3,000$

crest 由来とする考え方⁵⁾, ②本来の乳癌細胞に何らかの腫瘍性変化を来し神経分泌顆粒を持つ方向へ分化したとする考え方⁶⁾がある。今回報告した2症例とは異なるが、神経分泌顆粒を有す部分とそうでない部分が混在する乳癌の報告もあり⁷⁾, その起源を考える上では興味深い。

これまで乳腺カルチノイドについては報告症例数も少ないため、その頻度や予後についての詳細な記載がない。当院において過去、手術施行された約2,500例の乳癌症例のなかでも今回報告した2症例が初めてであるが、過去2年間に経験されたものであり、組織学的に大きな特徴に欠けるためカルチノイドの診断が得られなかった症例もある可能性がある。また長期にわたる経過観察の報告も少なく、その予後について言及するのは困難ではあるが、Cubilla, Woodruff らの8例の乳腺カルチノイド症例の報告によると、腫瘍径3cm以上の4例はすべて再発しており、その予後は決して良好とはいえないようである。

結 語

過去2年間で2例の乳腺カルチノイドを経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Cubilla AL, Woodruff JM: Primary carcinoid tumor of the breast. *Am J Surg Pathol* 1: 283—292, 1977
- 2) 曾我 淳, 鈴木 力, 八畝靖子: 消化管ホルモン産生腫瘍. 統計学的事項. 内分泌外科 10: 299—305, 1993
- 3) Soga J, Tagawa K: Pathologic analysis of carcinoids; histopathologic reevaluation of 62 cases. *Cancer* 28: 990—998, 1971
- 4) Kaneko H, Hojo H, Isikawa S, et al: Norepinephrine-producing tumors of bilateral breasts. *Cancer* 41: 2002—2007, 1978
- 5) Fisher ER, Palekar AS: Solid and mucinous varieties of so called mammary carcinoid tumors. *Am J Clin Pathol* 72: 413—428, 1980
- 6) Taxy JB, Tischer AS, Insalaco SJ, et al: Carcinoid tumor of the breast. A variant of conventional breast cancer? *Hum Pathol* 12: 170—179, 1981
- 7) 鈴木知勝, 成田寛志, 水無瀬昂他: 好銀顆粒を有する乳癌の1例. 癌の臨 29: 212—218, 1983

TWO CASES OF PRIMARY CARCINOID TUMOR OF THE BREAST

Nobuyuki MUSA, Haruhiko MAKINO and Muneaki SANO

Department of Surgery, Niigata Prefectural Cancer Center Hospital

Carcinoid tumor of the breast is rare and classified into special type of breast carcinoma. Two patients with primary carcinoid tumor of the breast are reported. One was a 40-year-old female who had a 2.0 × 1.8 cm hard mass in the A region of the right breast. Aspiration biopsy cytology revealed class V. Auchincloss operation was performed. The other was a 47-year-old female who had a 5.0 × 3.0 cm unmovable hard mass in the A region of the right breast. Aspiration biopsy cytology revealed class V. She had lymph node metastasis on her axillar and supraclavicular regions. Halsted operation was performed. Histopathologically, both tumors were identical and composed of small cells arranged in solid nests or in a trabecular pattern. Grimelius technique demonstrated argyrophil-positive cytoplasmic granules in both cases. Electron microscopic study showed neurosecretory granules. On special stains, only neuron specific enolase (NSE) was positive in both cases.