

症例報告

神経内分泌細胞への分化を示した乳癌の2例

高橋 一人 富樫 信 秋田 隆司
 下山 則彦 石舘 卓三

Two Case of Neuroendocrine Differentiated Breast Carcinoma

Kazuto TAKAHASHI, Makoto TOGASHI, Ryuji AKITA
 Norihiko SHIMOYAMA, Takuzo ISHIDATE

Key words : Breast carcinoma Neuroendocrine differentiation

はじめに

乳癌の約10%に神経内分泌細胞への分化を示す症例があるとの報告¹⁾があるが、特に mucinous carcinoma ではその頻度が高いとされている。今回我々は神経内分泌細胞への分化を示す乳癌の2手術症例を経験したので、これらの細胞所見に加え腫瘍細胞に含まれる各種ホルモンを免疫組織化学的に検討し、若干の知見を得たので報告する。

症 例

【症例1】: 65歳, 女性

既往歴: 22歳, 虫垂炎手術。24歳, 扁桃腺手術。35歳, 甲状腺手術。45歳, 胆石手術。50歳, 子宮筋腫手術。61歳より高血圧・糖尿病により通院加療中。

現病歴: 平成13年10月, 左乳房腫瘍を自覚。各種画像検査の結果, 左乳腺C領域に径12mmの腫瘍が認められた。マンモグラフィーでは左乳腺上部に spicula を伴う腫瘍性病変が描出され, カテゴリー5(悪性)と診断された。次いで行った穿刺吸引細胞診では argyrophilic mucinous carcinoma が推定される細胞所見が得られ, 同年11月に乳腺部分切除+腋窩リンパ節廓清(Level)を施行した(図1)。摘出された標本の組織像は一部粘液癌の所見を示す充実腺管癌であり, Grimelius 染色や免疫染色にて神経内分泌細胞への分化を示唆する所見が得られた。エストロゲンレセプター(ER)は2+, プロゲステロンレセプター(PgR)は+, HER2 スコアは0であった。術後に放射線療法および化学療法を実施し, 現

在に至るまで再発の兆候はみられていない。

【症例2】: 82歳, 女性

既往歴: 高血圧, 脳梗塞後遺症, 閉塞性動脈硬化症, 不安神経症のため通院加療中。4年前に心不全・心嚢液貯留のため冠動脈造影を実施しているが, その後著変なし。

現病歴: 平成13年8月, 左乳房腫瘍を自覚。各種画像検査の結果, 左乳腺C領域に径7cmの腫瘍が認められた。マンモグラフィーでは左乳腺に辺縁が比較的明瞭で平滑ながら, 不整形な腫瘍性病変が描出され, カテゴリー5(悪性)と診断された。次いで施行した穿刺吸引細胞診では mucinous carcinoma が推定される細胞所見が得られ, 同年10月に非定型乳房切断術+腋窩リンパ節廓清(Level)を施行した(図2)。摘出された標本の組織像でも粘液癌の所見を呈しており, 後に施行した Grimelius 染色および免疫染色にて神経内分泌細胞への分化を示唆する所見が得られた。ERおよびPgRはともに2+, HER2 スコアは0であった。術後に化学療法を実施し, 現在に至るまで再発の兆候はみられていない。

結 果

病理組織所見: 症例1では細胞質が豊富で monotonous な腫瘍細胞が充実性に増殖しており, 大部分は浸潤性導管癌 solid tubuler carcinoma の像を示していたが, 一部に粘液産生を伴う mucinous carcinoma の部分像が認められた(図3)。症例2では腫瘍細胞が medullary ~ cribriform pattern を示し, 粘液中に浮遊する形で増生する典型的 mucinous carcinoma の所見であった(図

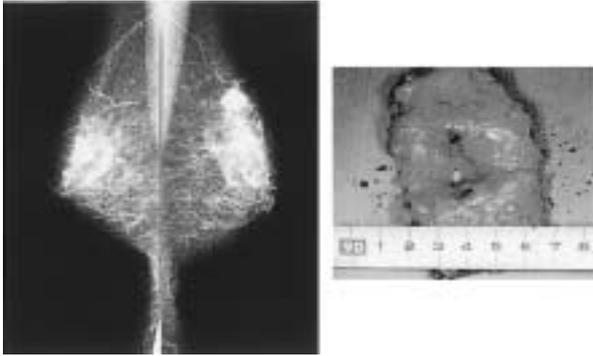


図1 症例1 マンモグラフィーおよび肉眼所見

マンモグラフィー(斜位・左): 左乳腺上部に spicula を伴う腫瘍性病変が描出されている。カテゴリ5(悪性)と診断された。手術摘出標本(右): 乳腺部分切除+腋窩リンパ節廓清(Level) 施行。腫瘍は限局型で、大きさは1.2cm × 1.0cm × 0.9cm であった。

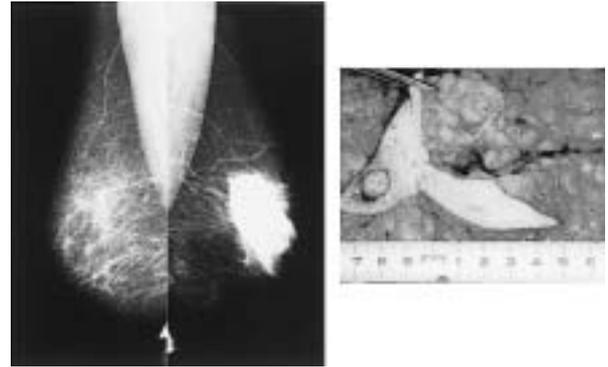


図2 症例2 マンモグラフィーおよび肉眼所見

マンモグラフィー(斜位・左): 左乳腺に辺縁は比較的明瞭で平滑ながら、不整形な腫瘍性病変が描出されている。カテゴリ5(悪性)と診断された。手術摘出標本(右): 乳房切断術+腋窩リンパ節廓清(Level) 施行。腫瘍は限局型で、大きさは7cm × 7cm × 3cm であった。

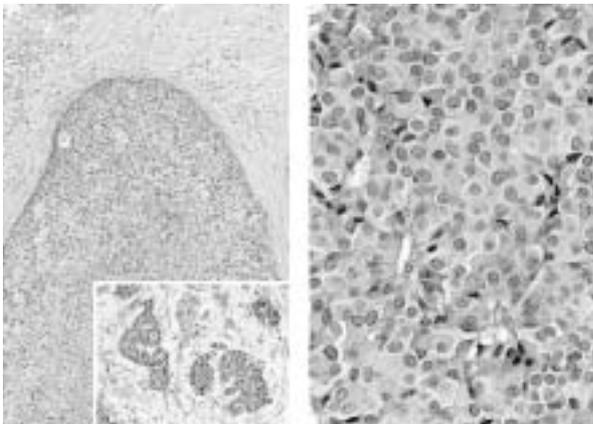


図3 症例1 HE 染色

対物10倍(左): 充実腺管癌の所見が優位を占めていたが、部分的には粘液癌(粹内)の pattern が認められた。

対物40倍(右): 腫瘍細胞は大小不同が乏しく、mono-tonous に増生している。胞体は微細顆粒状に認められ、またロゼット様配列を認めることから、神経内分泌細胞への分化を疑った。

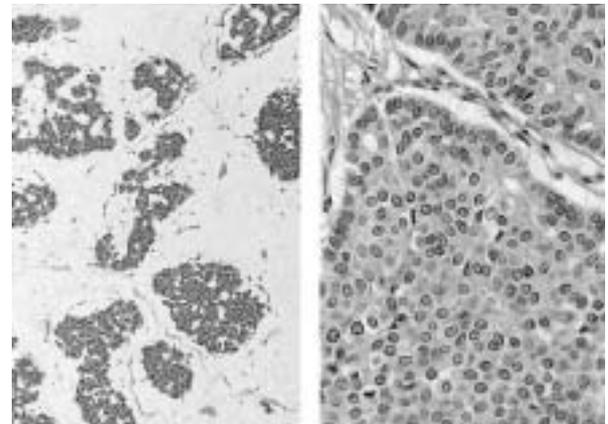


図4 症例2 HE 染色

対物10倍(左): 多量粘液中に腫瘍組織が篩状 pattern を伴う髄様の胞巣を形成し、島状に散在している。

対物40倍(右): 腫瘍細胞は充実性に増生し、胞巣辺縁では柵状配列をみる。腫瘍細胞胞体内に微細顆粒を認めたが、HE 染色のみでは把握が難しかった。

4) なお、両症例とも腫瘍細胞胞体内には好酸性の微細顆粒が認められている。

細胞所見: 両症例とも粘液物質を背景に腫瘍細胞が孤立散在性もしくは結合性の緩い集塊を形成し、monotonous に出現していた。核は偏在傾向がみられ、核クロマチンは細顆粒状で均一に増量していた。小型の核小体がみられる細胞が混在したが、核形不整等、核異型は目立たなかった。胞体内にはライトグリーンやオレンジGに淡染する微細顆粒を認めた(図5・6)。

免疫組織学的所見: 両症例とも腫瘍細胞の一部に Grimelius 染色で好銀顆粒を認め、免疫組織化学的には NCAM, CGA, Leu 7 等、神経内分泌細胞を示唆する抗

体に陽性であった(図7・8)。また、症例1では電子顕微鏡的に胞体内に直径200~400nm、ほぼ円形の神経内分泌顆粒と見なし得る顆粒が散在していた(図9)。各種ホルモンに対する抗体を用いた染色では、両症例ともに Insulin, Motilin, Secretin, Somatostatin, Peptide YY, Testosterone, ACTH に陽性であり、これに加え症例2では Glucagon, Pancreatic Polypeptide 等、更に6種類のホルモンにも陽性像を呈した(表1)。

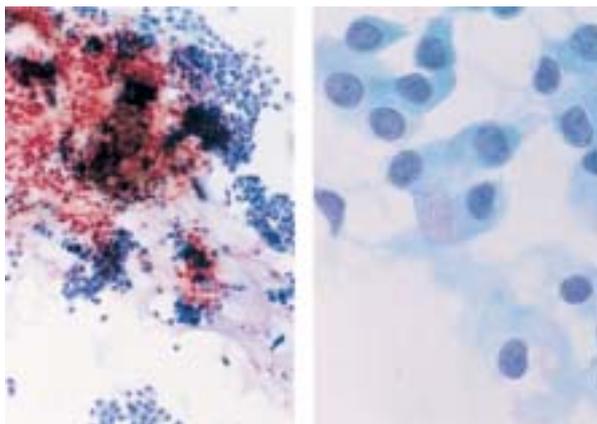


図5 症例1 Papanicolaou 染色

対物20倍(左): 粘膜物質を背景に核偏在性の乳腺上皮細胞が孤立散在性もしくは結合性の緩い集塊を形成して monotonous に出現している。

対物100倍(右): 核クロマチンは顆粒状に増量している。細胞質は比較的豊富で中にライトグリーンもしくはオレンジGに染まる微細顆粒を認める。

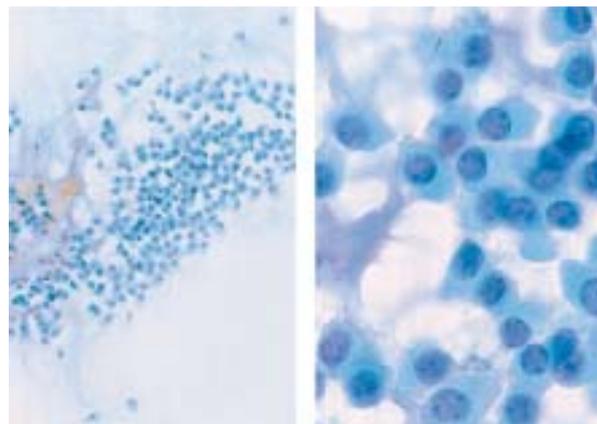


図6 症例2 Papanicolaou 染色

対物20倍(左): 症例1同様、粘液物質を背景に異型乳腺上皮細胞が孤立散在性もしくは結合性の緩い集塊を形成して出現している。

対物100倍(右): 比較的豊富な細胞質にはやや不明瞭ながら、ライトグリーンもしくはオレンジGに染まる微細顆粒を認める。

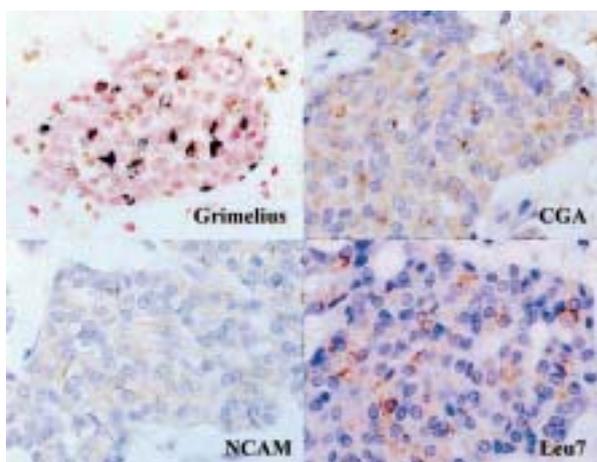


図7 症例1

Grimelius 染色(対物40倍): 黒色顆粒を有する陽性細胞が胞巢内に散見される。

免疫染色(対物40倍): NCAM、CGA、Leu7に陽性で、神経内分泌細胞への分化が示唆される。

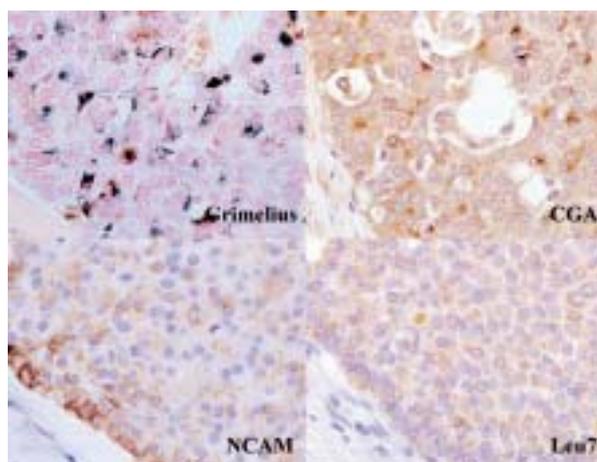


図8 症例2

Grimelius 染色(対物40倍): 黒色顆粒を有する陽性細胞が胞巢内に散在性に認められる。

免疫染色(対物40倍): NCAM、CGA、Leu7およびSyna-ptophysinが腫瘍細胞胞体に陽性である。

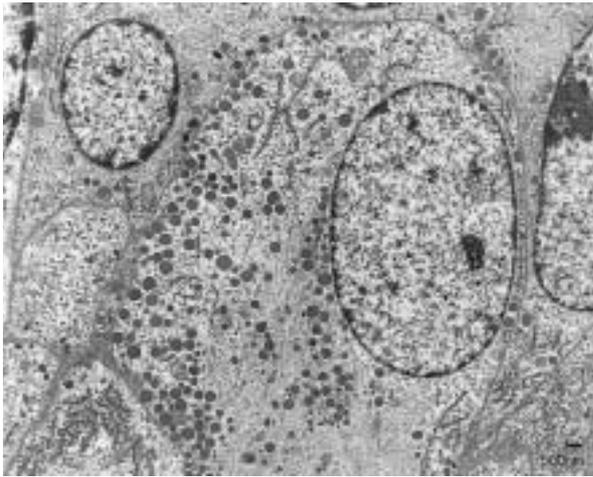


図9 電子顕微鏡所見 (症例1)

腫瘍細胞体内に神経内分泌顆粒とみなされる直径約200~400nmのほぼ円形の顆粒が多く認められる。

表1 免疫染色結果

抗体名	症例1	症例2	抗体名	症例1	症例2
NCAM (CD56)	++	++	HCG	-	++
CGA	+	+	Gastrin	-	±
Leu 7	+	+	GRP	-	+
NSE	-	-	Secretin	+	+
Go	-	-	Motilin	++	++
Synaptophysin	-	+	Cholecystokinin	-	-
ACTH	+	+	Serotonin	-	-
Growth Hormone	-	-	Insulin	+	++
Prolactin	-	-	Glucagon	-	+
TSH	-	-	Somatostatin	++	++
Thyroglobulin	-	-	P-YY	+	+
Calcitonin	-	-	PPP	-	+
Testosterone	++	++	VIP	-	±

考 察

神経内分泌細胞への分化を示す乳癌は carcinoid tumor, endocrine cell carcinoma, argyrophilic carcinoma などと呼ばれており、乳癌取り扱い規約²⁾では carcinoid の亜系としてその他の項で取り扱われている。AFIP¹⁾では carcinoma with endocrine features と分類され、乳癌症例の約10%に好銀性細胞が認められると報告されている。乳腺の神経内分泌細胞癌の発生機序および疾患概念等については様々な議論があり、現在でもまだ十分まとまった見解は示されていない。しかし、神経内分泌腫瘍の臨床像から梅村ら³⁾は、①breast cancer with carcinoid-like feature, ②breast cancer with neuroendocrine differentiation および ③small cell neuroendocrine carcinoma の3つに大別している。①の breast cancer with carcinoid-like feature は組織学的には充実性の癌巣中にロゼット様配列やリボン状配列等のカルチノイドに類似する組織像を呈するものと定義

しているが、臨床的にはカルチノイド症候群を示す症例はみられないとされており、消化管などでみられるカルチノイドと本質的に同様のものか否かははっきりしていない。また、通常の乳癌と比べ、明らかな予後の相違も報告されていない。②の breast cancer with neuroendocrine differentiation は種々の組織型を示す癌細胞中に神経内分泌的形質発現する細胞が存在する乳癌と定義しており、特に mucinous carcinoma において好銀顆粒を有する腫瘍細胞が高頻度に認められることは広く知られている。①の carcinoid-like feature 同様、組織像と予後との関連は明らかではなく、内臓(ゆ)ら⁴⁾は神経内分泌的形質を認める乳癌は比較的予後が良好と報告しているが、一方で内臓(善)ら⁵⁾は広汎な転移を伴う予後不良の3症例を報告している。③small cell neuroendocrine carcinoma は肺の小細胞癌に類似する臨床病理学的特徴を示す乳癌と定義しているが、前述の2つの組織型とは異なり、一般に進行が早く予後不良^{6,7)}であり、組織型診断は臨床的意義が高い。今回、我々が経験した2症例は mucinous carcinoma あるいは一部に mucinous carcinoma 病変を有する腺管癌で、腫瘍細胞内に好銀顆粒を認めたが、明らかなロゼット様配列やリボン状配列がみられないことから、②の mucinous carcinoma with neuroendocrine differentiation に相当する。細胞診断の際、症例1は穿刺吸引細胞像よりライトグリーンやオレンジGに淡染する微細顆粒状の細胞質や顆粒状で均一に分布する核クロマチンによって好銀性を推定できたが、症例2では穿刺吸引細胞像からは好銀性を推定できず、後に行った組織学的検査によって、初めて神経内分泌的形質を有する乳癌であることが明らかとなった。両症例の穿刺吸引細胞像とも腫瘍細胞体内に神経内分泌顆粒を思わせる微細顆粒を認め、類似する細胞所見を示していたが、必ずしも明瞭ではなかった。今回の検討に際し、乳腺 mucinous carcinoma 8例を含め浸潤性導管癌28症例について Grimelius 染色および NCAM, CGA, NSE 等、神経内分泌系の免疫染色を施行し、穿刺吸引細胞所見を比較検討したが、細胞診で胞体内が微細顆粒状に見える細胞でも、免疫染色で神経内分泌的形質を示さない症例もあり、細胞診のみで神経内分泌細胞への分化を推定するのは難しく思われた。少しでも疑わしい症例には神経内分泌細胞に対する免疫染色を施行する必要があると考えられる。

神経内分泌細胞への分化が認められる乳癌症例に対し、ホルモン産生を検討した報告では、HCG, ACTH, Serotonin, Parathormone などが検出されている^{4,5)}。著者らはこれらに加え、消化管ホルモンを中心として20種のホルモンについて免疫組織学的に検討しているが、症例1では7種類、症例2では13種類と、同一腫瘍内に

多種のホルモンが陽性像を呈していた。同一腫瘍組織内に複数のホルモンに対する抗体が陽性であったことから、乳癌細胞は heterogenous な分化を示す神経内分泌細胞から構成されている可能性が示唆された。なお、両症例ともに serotonin が検出されておらず、臨床的にもカルチノイド症候群はみられていない。Katoら⁸⁾は粘液癌33例中11例に好銀性や神経内分泌マーカーであるCGAやSynaptophysin陽性細胞を認めたものの、免疫染色でホルモン産生を示唆する所見は全く得られなかったと報告しており、神経内分泌細胞への分化がみられる乳癌細胞が必ずしもホルモンを検出できるとは限らない。また、梅村ら⁴⁾⁹⁾は免疫染色で神経内分泌的形質を認めても電子顕微鏡的に分泌顆粒が指摘できない場合や、神経内分泌細胞への分化各段階においてキーとなるmRNAや蛋白を検出するのみで神経内分泌的形質を認める場合があるとも報告している。著者らが免疫染色を施行したホルモン20種のうち、2症例で共通して陽性なものはInsulin, Motilin, Secretin, Somatostatin, Peptide YY, Testosterone, ACTHであったが、一方の症例のみに陽性なホルモンもあり、多様な性格を示すことから、乳癌の神経内分泌細胞としての分化は一様ではなく、多方向に成熟傾向を示す細胞が混在している可能性が推定された。

ま と め

神経内分泌細胞への分化を示す乳癌の2症例を報告した。carcinoid-like featureやsmall cell neuroendocrine carcinomaはロゼット様配列や肺小細胞癌類似所見を見いだすことによって、細胞診でも神経内分泌細胞への分化を示す乳癌を推定することが可能であるが、著者ら症例の様に比較的特徴的組織所見の乏しい神経内分泌細胞への分化を示す乳癌では細胞診上の特徴として、腫瘍細胞体内の微細顆粒の存在が必要所見と考えられた。しかし、胞体内に微細顆粒のある腫瘍細胞でも神経内分泌細胞への分化を示さない症例もあり、Grimelius染色や免疫染色で神経内分泌細胞への分化の指標を確認する必要があると考えられた。

20種のホルモンに対する抗体を用い免疫染色を施行したが、両症例とも多種のホルモンに陽性像が認められ、この種の腫瘍は heterogenous な分化を示す神経内分泌顆粒をもつことを明らかにした。

尚、本論文の主旨は第41回日本臨床細胞学会秋期大会(下関市)で発表した。

文 献

- 1) Rosen, P. P., Oberman, H. A.: Atlas of Tumors of the Mammary Gland, 3rd ed., AFIP, Washington DC, 1992; 236-240.
- 2) 日本乳癌学会編: 臨床・病理・乳癌取り扱い規約. 第14版, 東京, 金原出版, 2000; 20-29.
- 3) 梅村しのぶ: 乳腺に発生する神経内分泌腫瘍. 病理と臨床, 1999; 17: 1263-1268.
- 4) 内藤ゆかり, 他: 粘液癌の初期病変と思われる特異な高齢者乳癌の1例. 日臨細胞会誌, 1998; 37: 181-185.
- 5) 内藤善哉, 他: 神経内分泌細胞への分化を伴った浸潤性乳癌の3例. 日臨細胞会誌, 2002; 41: 14-20.
- 6) 水谷奈津子, 他: 乳腺原発 Neuroendocrine carcinoma の1例. 日臨細胞会誌, 1998; 37: 186-190.
- 7) 樫塚登美男, 他: 多発骨, 肝, 皮膚転移をきたした乳腺 small cell type, invasive carcinoma with endocrine features の1例. 日臨外会誌, 2000; 61: 1988-1992.
- 8) Noriko Kato, et al: Mucinous carcinoma of the breast: A Multifaceted study with special reference to histogenesis and neuroendocrine differentiation. Pathology International, 1999; 49: 947-955.
- 9) 梅村しのぶ, 他: ラット乳腺における神経内分泌的形質発現について. 乳癌基礎研, 1999; 8: 1-4.
- 10) A Miremadi, et al: Neuroendocrine differentiation and prognosis in breast adenocarcinoma. Histopathology, 2002; 40: 215-222.