

症 例 神経内分泌細胞への分化を伴った乳癌の4例

Four Cases of Breast Cancer with Neuroendocrine Features

佐藤 由美 中島 亜希子 畔上 公子 弦巻 順子
 北澤 綾 泉田 佳緒里 川口 洋子 木下 律子
 西村 広栄 川崎 幸子 栗原 アツ子 阿部 康彦
 太田 玉紀 本間 慶一 根本 啓一

Yumi SATOU, Akiko NAKAJIMA, Kimiko AZEGAMI, Junko TSURUMAKI
 Aya KITAZAWA, Kaori IZUMIDA, Youko KAWAGUCHI, Noriko KINOSHITA
 Kouei NISHIMURA, Sachiko KAWASAKI, Atuko KURIHARA, Yasuhiko ABE
 Tamaki OHTA, Keiichi HOMMA and Keiichi NEMOTO

要 旨

当院で経験した神経内分泌細胞への分化を伴う乳癌9例のうち細胞診標本を得ることのできた4症例について細胞所見を主体に検討した。

症例は59～76歳の女性。3cm大までの腫瘍を指摘され、穿刺吸引細胞診（FNA）で3例は悪性、1例は良性としたが針生検（CNB）で悪性と診断され、Lumpectomyが施行された。組織像は、3例が通常型乳癌または粘液癌、1例はカルチノイド腫瘍に類似があり、いずれも複数の神経内分泌マーカーが陽性となった。肺の小細胞癌に類似した症例は認められなかった。4例中2例がその後再発している。

細胞所見は、4例すべてで類似しており、比較的小型の異型細胞で、核形不整は軽度、小型の核小体を認め、細胞質はライトグリーン好性、好酸性微細顆粒状であった。このような細胞像が神経内分泌への分化を示す細胞の特徴と判断される。

当院での過去2年8ヶ月間の乳腺悪性腫瘍手術例870例のうち、神経内分泌マーカーの検索が行われた24例中9例（37.5%）で神経内分泌細胞への分化を認めた。諸報告と比較するとやや頻度が高い印象であるが、当院では組織学的に神経内分泌分化を疑った症例のみ免疫染色などの検索をしているためと思われる。

神経内分泌細胞への分化を示す乳癌では、通常型の乳癌と比較して予後の差は明らかにされていないが、自験例では、4例中2例に再発がみられ予後不良であった。細胞診で前述した特徴的な所見が得られた場合は、免疫染色などで追加検索をし、臨床側への報告に附記すべきである。

I はじめに

神経内分泌細胞への分化を示す乳癌は比較的小さい稀で、全乳癌の約10%¹⁾とされている。乳癌取り扱い規約²⁾では、上皮性腫瘍の悪性、浸潤癌、特殊型のその他の項に分類されている。

今回、我々は当院で経験した神経内分泌細胞への分化を伴う乳癌9例のうち細胞診標本の得られた4

例について、細胞所見を主体に検討したので報告する。

II 症 例

〔症例1〕73歳、女性。1ヶ月前に左AB領域に1.6cm大の腫瘍を自覚し当院受診。FNA（穿刺吸引細胞診）にて悪性、Mucinous carcinomaと推定。Lumpectomyが施行された。

〔症例 2〕 76歳，女性。2ヶ月前に右BD領域に 3 cm 大の腫瘍を指摘され当院受診。FNAにて悪性，Solid-tubular carcinoma～Scirrhus carcinomaと推定。Lumpectomyが施行された。

〔症例 3〕 68歳，女性。1ヶ月前に右A領域に2.5cm 大の腫瘍を自覚し当院受診。FNAにて悪性，Solid-tubular carcinomaと推定。Lumpectomyが施行された。4年後に再発し，再度Lumpectomyが施行された。

〔症例 4〕 59歳，女性。1ヶ月前に右C領域に1.5cm 大の腫瘍を自覚し当院受診。FNAにて良性とされたが，CNB（針生検）にて悪性，Invasive ductal carcinomaと診断。Lumpectomyが施行された。2年後に再発し，Mastectomyが施行された。

Ⅲ 細胞所見

症例 1，3 では背景に粘液成分を認め，症例 2 はきれいな背景，症例 4 は血性背景であった。いずれの症例も比較的小型でほぼ同じ大きさの異型細胞が，散在性～緩い結合性のある集塊状に出現していた。N/C比大で核は類円，核形不整は軽度，核クロマチンは顆粒状に増量していた。細胞質はライトグリーン

ン好性で微細顆粒状，小型の核小体が目立つ細胞や核偏在傾向を示す細胞も見られた（図 1）。症例 1 では，粘液成分の中に腫瘍細胞の集塊が島状に浮かんでいる典型的なMucinous carcinomaの像も認められた。症例 3 では，薄い粘液成分が背景に認められ，細胞質に粘液を有している細胞も少数認められた（図 2）。上述の細胞所見に注目すれば，細胞診での悪性の推定は可能であった。核濃縮細胞の存在を筋上皮細胞の混在として良性とした症例 4（図 3）でも，ロゼット様配列などが見られ，振り返ってみると，ほかの症例と同様の細胞所見であった。

細胞採取量の多かった症例 3 について，細胞転写法を用いて免疫染色を行った。NSE（図 4 左），ChromograninA（図 4 中），Synaptophysin（図 4 右）で陽性細胞を認めることができた。

Ⅳ 病 理

切除材料の組織標本において，症例 1 はMucinous carcinoma with neuroendocrine differentiation，症例 2 はNoninvasive ductal carcinoma (DCIS)，症例 3 は初発時DCIS，再発時Invasive ductal carcinoma with neuroendocrine differentiation（図

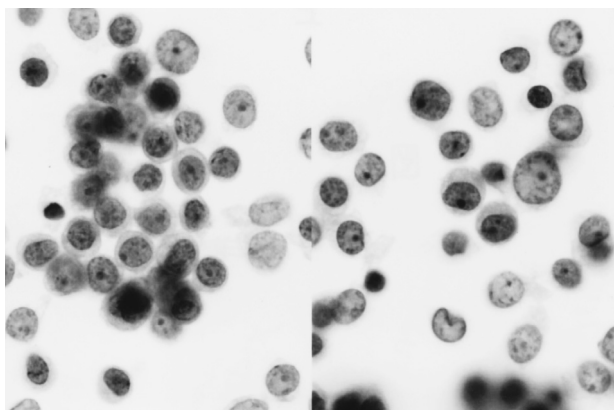


図 1 症例 1 のFNA細胞像，パパニコロウ染色（左右とも対物40倍）

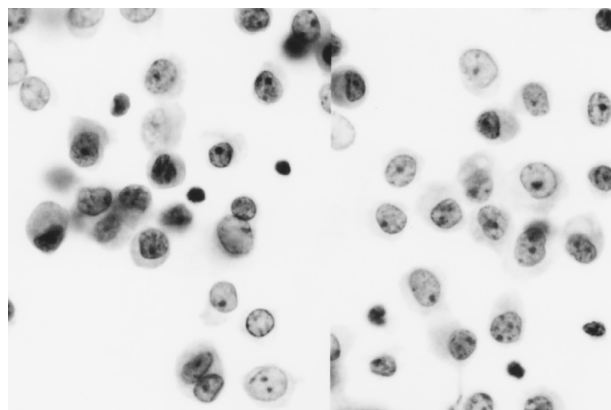


図 2 症例 3 の初発時FNA細胞像，パパニコロウ染色（左右とも対物40倍）

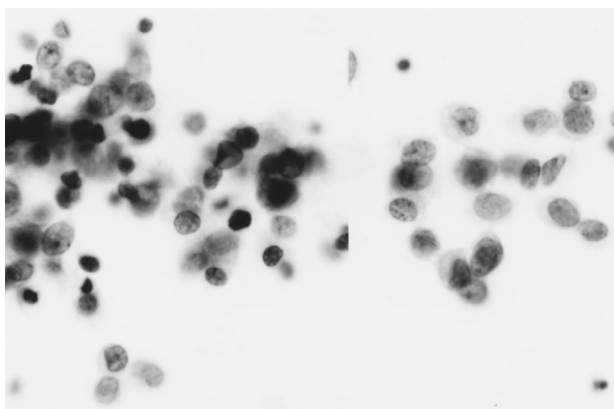


図 3 症例 4 の初発時FNA細胞像，パパニコロウ染色（左右とも対物40倍）

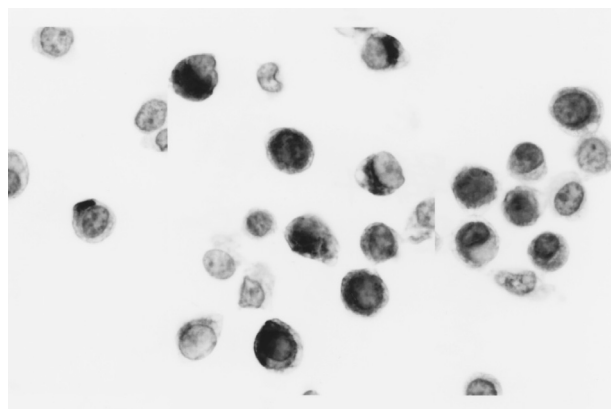


図 4 症例 3 の細胞診標本の免疫染色（左：NSE，中：ChromograninA，右：Synaptophysin）

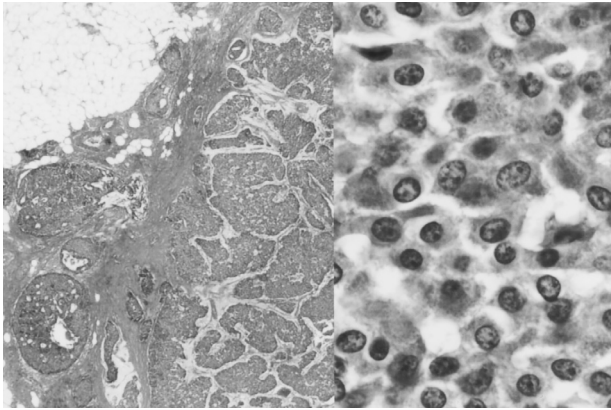


図5 症例3の組織像, HE染色
(左対物1.25倍, 右: 対物40倍)

5), 症例4はCarcinoma with neuroendocrine featureと診断された。

特殊染色および免疫染色の結果を表1に示した。すべての症例で, Estrogen reseptor, Progesteron reseptorが陽性となり, HerceptestではScore 0であった。Grimelius染色は全例陽性で, NSE, ChromograninA, Synaptophysinなどの各種神経内分泌マーカーでは症例により染色態度は異なるものの, いずれの症例も複数のマーカーで陽性となった。

V 考 察

梅村ら¹⁾によれば, 神経内分泌細胞への分化を示す乳癌は組織像によりbreast cancer with carcinoid-like feature (カルチノイド様組織像を示す症例), breast cancer with neuroendocrine differentiation (種々

表1 特殊染色および免疫染色結果

染色名	症例1	症例2	症例3	症例4
Estrogen reseptor	+	+	+	+
Progesteron reseptor	+	+	+	+
p53	+	-	-	-
Herceptest	0	0	0	0
Grimelius	+※	+	+	+※
神経内分泌マーカー	NSE	-	-	+※
	ChromograninA	+※	+	+
	Synaptophysin	-	+	+
	CD56(NCAM)	-	-	+※
	CD57(Leu7)	-	-	-

※一部

の組織像を示す乳癌で神経内分泌的形質を発現している症例), small cell neuroendocrine carcinoma (肺の小細胞癌の特徴を有する症例)などに分類されている。当院で経験した症例は, 3例が通常型の乳癌および粘液癌の組織像を示し, 1例はカルチノイド腫瘍に類似した組織像を示した。肺の小細胞癌に類似した症例は認めていない。

細胞診では, 4例すべてに類似した所見が認められた。腫瘍細胞は比較的小型で, 核形不整は軽度, 核クロマチンは細顆粒状に増量, 小型の核小体が認められ, 細胞質はライトグリーン好性, 好酸性微細顆粒状であった。以上の細胞所見が神経内分泌細胞への分化を示す腫瘍細胞の特徴であると考えられる。

当院で2003年1月~2005年8月までの2年8ヶ月間で手術の行われた乳腺悪性腫瘍870例のうち, 神経

表2 当院での乳腺腫瘍手術材料の組織型の内訳 (2003年1月~2005年8月までの2年8ヶ月間)

※ () は神経内分泌細胞への分化を示した症例/検索した症例

悪性腫瘍	870(9/24)
Noninvasive ductal carcinoma	41 (2/3)
Papillotubular carcinoma	295 (0/5)
Solid-tubular carcinoma	183 (5/9)
Scirrhou carcinoma	261 (0/4)
Mucinous carcinoma	29 (1/1)
Medullary carcinoma	1
Invasive lobular carcinoma	25 (0/1)
Squamous cell carcinoma	2
Spindle cell carcinoma	3
Apocrine carcinoma	11
Tubular carcinoma	1
Secretory carcinoma	1
Paget's disease	7
Carcinoma with neuroendocrine feature (Carcinoid)	1 (1/1)
Carcinosarcoma	1
Intracystic papillary carcinoma	1
Adenomyoepithelioma, malignant	1
Malignant myoepithelioma	1
Stromal sarcoma	1
Sarcoma	1
Phyllodes tumor, malignant	3

境界病変	5
Atypical papilloma	2
Atypical ductal hyperplasia	1
Phyllodes tumor, borderline	2

良性病変	40
Phyllodes tumor, benign	11
Intracystic papilloma	2
Papilloma	3
Fibroadenoma	9
Ductal hyperplasia	2
Tubular adenoma	1
Adenomyoepithelioma	1
Subareolar abscess	4
Hamartoma	1
Gynecomastia	2
その他	4

内分泌マーカーの検索が行なわれた症例は24例 (2.8%) あり、陽性所見の得られた症例は9例 (37.5%) であった。神経内分泌分化を伴う乳癌の頻度は、9.5%¹⁾、3~25%⁴⁾、15~71%⁵⁾、など報告によって種々である。当院のデータは、組織学的に神経内分泌分化を疑った症例のみに免疫染色などを追加検索した結果であり、全症例における頻度は明確ではない。

組織型別に見ると、Mucinous carcinomaやInvasive lobular carcinoma, DCISなどで高頻度に認められる^{1), 3)~5)}。当院では表2に示したように、DCISで3例中2例 (66.7%)、Solid-tubular carcinomaで9例中5例 (55.6%)、Mucinous carcinomaは検索した1例で陽性となり、やはり、DCISやMucinous carcinomaで高い傾向がみられた。

神経内分泌細胞への分化を示す乳癌では、通常型の乳癌に比較して予後の差は明らかにされていない。しかし、当院で経験した症例では、4例中2例で再発をみており、また、神経内分泌細胞への分化を示す乳癌で再発率が高いとの報告³⁾もあることから、予後不良の可能性がある。

今回報告したように、一般に、神経内分泌細胞への分化を示す乳癌は、細胞異型が軽度で、悪性度が低いように思われるが、再発する症例も少なくない。よって、細胞診で特徴的な所見が得られた場合は、細胞診標本においても免疫染色など行い、積極的に臨床側への報告に神経内分泌性格を附記するべきであると考ええる。

文 献

- 1) 梅村しのぶ：乳腺に発生する神経内分泌腫瘍，病理と臨床，17：1263-1268，1999.
- 2) 日本乳癌学会編：乳癌取扱い規約 第15版，p20-68，金原出版，東京，2004.
- 3) 内藤 善哉，横山宗端伯，杉崎 祐一・ほか：神経内分泌細胞への分化を伴った浸潤性乳癌の3例，日本臨床細胞学会誌，41(1)：14-20，2002.
- 4) Rosen,P.P.,Oberman,H.A.Atlas of Tumors of the Mammary Gland,3rd ed.,p236-240,AFIP,Washington DC,1992.
- 5) 土屋 真一：乳腺カルチノイド腫瘍，病理と臨床，19：491-494，2001.