

血性乳頭分泌を伴った乳腺神経内分泌性腫瘍の1例

小池 綏男* 平賀理佐子 高木 哲

市立大町総合病院外科

A Case of Neuroendocrine Tumor of the Breast with Bloody Nipple Discharge

YASUO KOIKE, RISAKO HIRAGA and SATOSHI TAKAGI

Department of General Surgery, Omachi Municipal General Hospital

A relatively rare case of neuroendocrine tumor of the breast was reported.

A 67-year-old female visited the out-patient clinic at our hospital complaining of bloody discharge flowing from the nipple of her right breast in March 2010.

The bloody discharge flowed from her right nipple when a trigger point on the D-region of her right breast was pressed.

Several supplemental diagnostic examinations were performed, but the exact diagnosis could not be confirmed and her clinical course was therefore followed.

After 11 months from the first medical examination a 3 cm diameter tumor in the D-area of the right breast was palpable.

The tumor was suspected to be breast cancer by the findings of mammary ductography and fine needle aspiration biopsy cytology.

Ultrasound-guided core needle biopsy was then performed to obtain the exact diagnosis and breast cancer was able to be diagnosed.

A neuroendocrine tumor was suspected on the basis of immunohistochemical examinations.

A right modified radical mastectomy and axillary lymph node dissection were performed.

Histopathologically, most of the tumor consisted of noninvasive ductal carcinoma that had partially invaded surrounding fatty tissues.

Tumor cells showed clear, eosinophilic cytoplasm and contained oval or spherical nuclei with fine granulated chromatin and were formed into a pseudorosette arrangement.

Nuclear atypia of the tumor cells was grade 1. The tumor was clearly diagnosed as a neuroendocrine tumor because the majority of tumor cells were stained strongly positive by immunochemical staining (Chromogranin A and Synaptophysin).

The tumor showed neither vessel invasion nor signs of axillary lymph node involvement.

Immunohistochemically, estrogen receptor and progesterone receptor were positive and human epidermal growth factor receptor 2 was negative.

Based on the above findings, the patient was administered aromatase inhibitor (anastrozole) for five years, and remains well without any signs of recurrence as of May 2016. *Shinshu Med J* 65: 45-49, 2017

(Received for publication May 11, 2016; accepted in revised form September 14, 2016)

Key words: breast cancer, neuroendocrine tumor, bloody nipple discharge

乳癌, 神経内分泌性腫瘍, 血性乳頭分泌

I はじめに

* 別刷請求先: 小池綏男 〒390-0861
松本市蟻ヶ崎 4-4-34
E-mail: Koikeya@abelia.ocn.ne.jp

神経内分泌性腫瘍 (Neuroendocrine Tumors: NET)
が乳腺に原発することは比較的稀である。今回、血性

乳頭分泌を主訴として来院し、術後5年を経過した乳腺のNETの1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

II 症 例

患者：66歳，女性。

主訴：右血性乳頭分泌。

既往歴：平成8年5月に被殻出血，翌年5月に脳梗塞に罹患して右半身不随となり，右肘関節はほぼ直角に屈曲した状態で拘縮した。

家族歴：父親が88歳で肺癌に罹患。姉が65歳頃大腸癌に罹患。

生活歴：初潮年齢11歳，初産年齢24歳，子供3人を母乳で哺育，閉経年齢52歳。

現病歴：平成22年3月，右血性乳頭分泌に気づいて当院を受診。

来院時現症：右乳頭の中心部の一つの乳管口から血性の分泌液を認めた。乳輪外縁から約2.0 cm離れた外下部領域（D）にトリガーポイントがあり，同部は径2.0 cmほどで他の部位よりもわずかに硬く触れた。

マンモグラフィ（Mammography：MMG）所見：頭尾方向撮影（CC）は可能であったが，内外斜位方向撮影（MLO）は撮影できなかった。右乳房の外側部に局所非対称性陰影（Focal Asymmetric Density：FAD）を認めカテゴリー3と判定した（図1）。

乳腺超音波検査（Ultrasound：US）所見：右乳房のDに後方エコーが減弱した不整形の約1.5 cmと1.0 cmの低エコー域を認めカテゴリー3と判定した（図2）。

乳頭分泌液細胞診（Exfoliative Cytology：EC）所見：多数の赤血球の間に，わずかに認められた乳管上皮細胞は異型が少なく class II と判定された。

乳管造影（Mammary Ductography：DG）のCC所見：右乳房外側部の乳管が乳管洞より末梢で広範囲にわたって乳管径の大小不同や細切れ像を呈していた（図3）。以上より乳頭状病変を考えたが良悪の鑑別ができなかったので3カ月後再診とした。

再診時所見：触診とDG所見は前回とほぼ同様であったが，USでは二個みられた不整形の低エコー域が一個になって2.5 cm大となり，後方エコーが減弱し前方境界線の断裂を伴っていたためにカテゴリー4と判定した（図4）。ECも class III b と判定されたが，トリガーポイントの穿刺吸引細胞診（Fine Needle Aspiration Biopsy Cytology：FNA）で認められた



図1 初診時マンモグラフィ所見（CC-View）
右乳房の外側に局所非対称性陰影を認めカテゴリー3と判定。

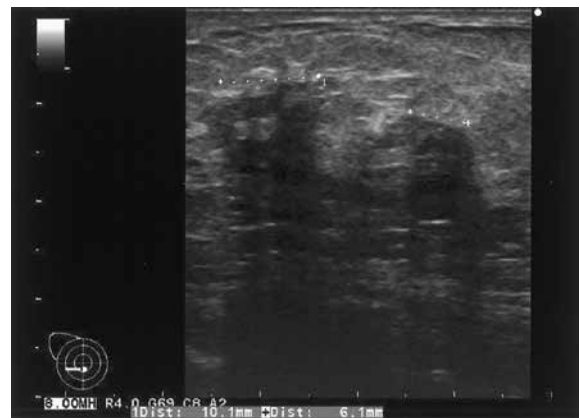


図2 初診時超音波検査所見
右乳房D領域に後方エコーが減弱した不整形の約1.5 cmと1.0 cmの低エコー域を認めカテゴリー3と判定。



図3 初診時乳管造影のCC所見
右乳房の外側部の乳管が乳管洞より末梢で広範囲にわたって乳管径の大小不同や細切れ像を呈していた。

乳管上皮細胞はECで見られた細胞より異型が弱く class III a と判定され，検査の期間中に右側頭部から耳，顎，首にかけて広範囲に帯状疱疹が発生し他科での治療が開始されたために経過観察とした。治療中に

服用した神経性疼痛緩和薬の副作用で一時的に起き上がれなくなったが帯状疱疹は6カ月でほぼ治癒した。

再再診時所見：初診から11カ月後には右乳房のDに3.0大の腫瘤を触知し、MMGではやや高濃度で境界明瞭平滑な鉄アレー状の円形陰影を認めカテゴリー3と判定し、ECはclass IIだった。DGは右乳房外側部の乳管が乳管口から末梢で前回と比べて著しく不整な形状を呈し造影剤が漏出していた(図5)。FNAでは多数の小型でN/C比が大きく、核小体が目立つ乳管上皮由来の細胞が散在性ないし小集塊状に多数認められ核重積が著名でclass IVと判定された(図6)。乳癌の疑いが濃厚となったために14Gの組織生検用針を用いて超音波ガイド下に針生検(Core Needle Biopsy: CNB)を施行。

CNBの病理組織学的所見：顆粒状で好酸性の異型細胞からなる病巣が認められ乳癌と診断され、免疫染色で神経内分泌マーカー(クロモグラニンAとシナプトフィジン)が陽性であったためにNETが示唆された。

手術所見：平23年3月、右胸筋温存根治手術と腋窩廓清を施行。

切標本の剖面所見：腫瘤の剖面は薄黄褐色で周辺に黒色の斑点が散在していた。

病理組織学的所見：癌巣は3.0×2.0 cm大の浸潤部を取り囲んで非浸潤部(Ductal Carcinoma in Situ: DCIS)が広範囲(8.0×7.0 cm)に進展していた(図7)。癌細胞は淡明・好酸性の細胞質と円形、あるいは類円形で微細点状のクロマチンを有する核グレード1の核を持って充実状に血管網を取り囲んでおり、偽

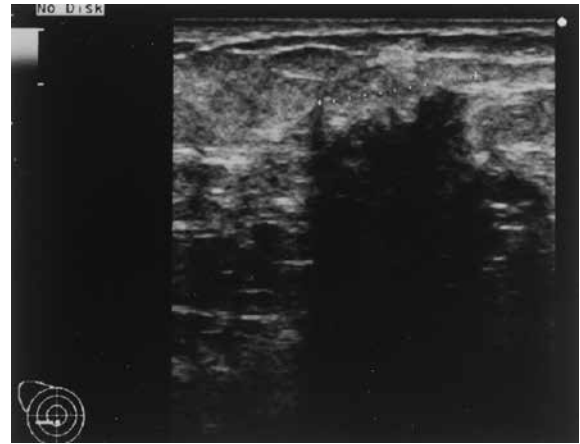


図4 再再診時超音波検査所見

右乳房D領域に2.5 cm大で後方エコーが減弱した前方境界線の断裂を伴った低エコー域を認めカテゴリー4と判定。



図5 再再診時乳管造影のCC所見

右乳房外側部の乳管は乳管口から末梢で著しく不整な形状を呈し造影剤の漏出がみられる。

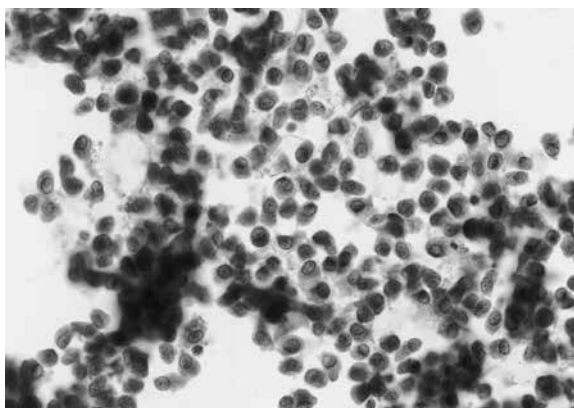


図6 再再診時穿刺吸引細胞診所見(Papanicolaou染色×400)

多数の小型でN/C比が大きく、核小体が目立つ乳管上皮由来の細胞が認められ、class IVと診断された。

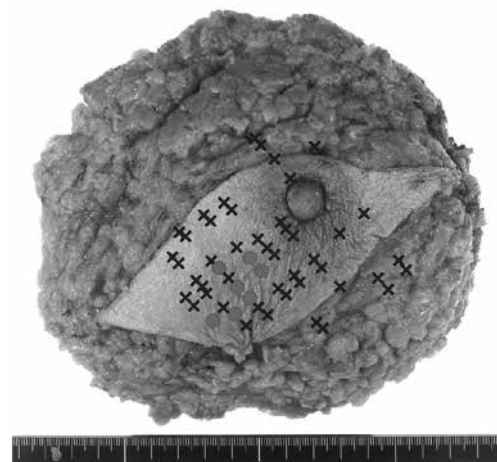


図7 切除乳房の癌の進展範囲

3.0×2.0 cm大の浸潤部(●)を取り囲んで非浸潤部(+)が広範囲に進展していた。

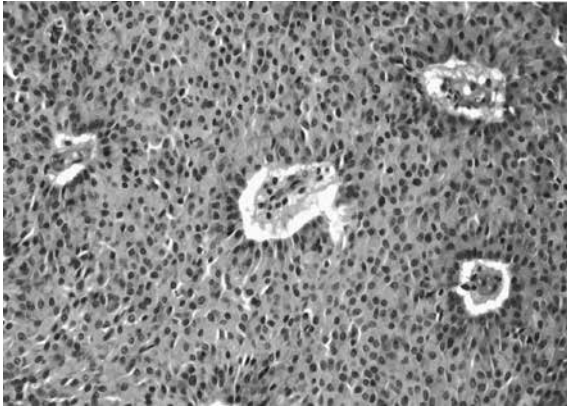


図8 病理組織学的所見 (HE 染色×200)

癌細胞は淡明、好酸性の細胞質と円形、あるいは類円形で微細点状のクロマチンを有する核グレード1の核を持って充実状に血管網を囲んでおり、偽ロゼットの形成も見られ浸潤性乳管癌と診断され、大部分の癌細胞でクロモグラニンAとシナプトフィジンが強陽性でNETと診断された。

ロゼットの形成もみ見られ浸潤性乳管癌と診断され(図8)、大部分の癌細胞で神経内分泌マーカーが強陽性だったためNETと診断された。脈管侵襲とリンパ節転移を認めず、ERとPgRは陽性でHER2は陰性であった。

術後経過：アロマターゼ阻害剤を5年間服用し、平成28年5月現在、再発の徴候を認めていない。

Ⅲ 考 察

乳腺のNETは乳癌取扱い規約の組織学的分類¹⁾では上皮性悪性腫瘍の特殊型浸潤癌のその他に分類されている。2003年のWHOの乳腺腫瘍の病理組織学的分類²⁾では胃腸管や肺のNETに類似した形態をとり、50%以上の腫瘍細胞で神経内分泌マーカーが陽性所見を示すものと定義され、2012年の分類ではCarcinomas with neuroendocrine features(神経内分泌特徴を有する癌)の疾患名が採用され、Neuroendocrine tumor, well-differentiated(神経内分泌腫瘍、高分化型)、Neuroendocrine carcinoma, poorly differentiated/small cell carcinoma(神経内分泌癌、低分化型/小細胞癌)、Invasive breast carcinoma with neuroendocrine differentiation(神経内分泌分化を伴う浸潤性乳癌)の3重型に分類された³⁾。

神経内分泌形質の発生に関しては正常の乳腺上皮には神経内分泌細胞がほとんどみられないことから乳癌の発生段階において獲得するという考え方が一般的である³⁾⁻⁵⁾。

NETの発生頻度は全乳癌の1~5%程度とされており比較的まれである²⁾³⁾。発生年齢は60~70歳代が多い傾向がみられる²⁾⁶⁾⁷⁾。

主訴は、大部分が無痛性の腫瘍であり⁶⁾⁻¹⁰⁾、血性乳頭分泌は少ない¹⁰⁾¹¹⁾。腫瘍触知例では画像上(MMG, US, CT, MRI)で比較的境界明瞭な充実性腫瘍とし

て描出されることが多い。NETは、乳癌の術後⁸⁾¹⁰⁾、あるいはCNB⁶⁾⁷⁾⁹⁾の免疫組織化学検査で診断されている。自験例では最終的にはCNBを施行してNETが示唆された。

報告例の多くは胸筋温存乳房切除術+センチネルリンパ節生検⁶⁾⁸⁾⁻¹⁰⁾が行われているが、自験例は胸筋温存乳房切除術と腋窩廓清を施行した。

WHOの新分類³⁾でNET well-differentiatedに分類される自験例のNETは、大部分が非浸潤癌で一部で浸潤しており、大部分の癌細胞で神経内分泌マーカーが強陽性であった。

川崎と加藤¹²⁾は50%を越える腫瘍細胞で神経内分泌マーカーが陽性であるDCISを神経内分泌型の非浸潤性乳管癌(Neuroendocrine ductal carcinoma in situ: NE-DCIS)と定義してNETの前駆病変、ないし浸潤前病変と位置づけられると述べている。自験例はNE-DCIS病変が浸潤してNETになったものと推測している。

自験例は同側の肘関節の拘縮のために侵襲的な検査であるCNBをできるだけ避けたいと考えたこと、経過観察中に帯状疱疹に罹患したことからCNBの実施時期に苦慮し、初診から手術までに約1年を経過した。内分泌療法を追加して5年を経過した現在、幸い再発の徴候を認めていない。NETはERとPgRが陽性でHER2が陰性であることが多く、術後補助療法としては、ほとんど報告例で内分泌療法が行われている⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾。

近年、乳癌の診断確定のためにCNBを実施することが多くなったため免疫組織化学的な検索で乳腺のNETが術前に診断されるようになり、病理組織学的な面から関心が高まったが³⁾¹²⁾、症例数が少ないため今後、症例を蓄積して臨床的な特徴、有効な薬物療法、予後などを明らかにする必要がある。

IV おわりに

ら手術までに約1年を要した経緯を中心に報告した。

右乳頭血性分泌を主訴として来院した同側の半身不随がある乳腺神経内分泌性腫瘍の症例に対して初診か

本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) 日本乳癌学会；臨床・病理 乳癌取扱い規約. 第17版, pp 22-34, 金原出版, 東京, 2012
- 2) Tavassoli FA, Devilee P: World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. 3rd ed, pp 32-34, IARC Press, Lyon, 2003
- 3) 川崎朋範, 佐藤彩佳, 菅井 有, 柏葉匡寛, 市原 周: 神経内分泌形質を有する乳癌. 乳癌の臨 30: 429-435, 2015
- 4) 土屋眞一: 乳腺カルチノイド腫瘍. 病理と臨床 19: 491-495, 2001
- 5) Page DL, Anderson TJ: Diagnostic Histopathology of the Breast. 1st ed, pp 261-265, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1987
- 6) 松澤文彦, 山本 貢, 細田充主, 田口和典, 高橋弘昌: 乳腺 neuroendocrine carcinoma の1例. 日臨外会誌 73: 1355-1360, 2012
- 7) 伊関正彦, 望月哲矢, 向井正一郎, 徳永真和, 嶋谷邦彦, 立山義朗: 91歳の乳腺神経内分泌癌の1例. 日臨外会誌 74: 1448-1453, 2013
- 8) 松尾真吾, 国松栄二, 榎本幸子, 井澤敏明, 高橋秀禎, 竹内 修, 土屋俊一, 松寄 理: 乳腺原発神経内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma) の2例. J Jpn Soc Clin Cytol 45: 294-298, 2006
- 9) 久保慎一郎, 池田雅彦, 小野亮子, 重西邦浩, 石井辰明: 乳腺原発充実性神経内分泌癌の1例. 日臨外会誌 71: 36-40, 2010
- 10) 波多 豪, 赤木謙三, 堂野恵三, 北田昌之, 足立史郎: 乳腺充実性神経内分泌癌の3例. 日臨外会誌 74: 1443-1447, 2013
- 11) 島 宏彰, 三神俊彦, 松村将之, 秋山守文, 平田公一: 噴出性の血性乳頭分泌を伴った neuroendocrine DCIS の1例. 乳癌の臨 25: 197-202, 2010
- 12) 川崎朋範, 加藤良平: 浸潤性乳管癌 (DCIS) に対する免疫組織化学的アプローチ—Neuroendocrine DCIS を含めて—, 乳癌の臨 23: 479-494, 2008

(H 28. 5. 11 受稿; H 28. 9. 14 受理)