

過去 12 年間に於ける当院の乳腺 invasive micropapillary carcinoma の臨床病理学的検討

長 沼 廣, 原 田 雄 功*, 高 屋 潔*
 大 江 大*, 佐 山 淳 造*, 浅 倉 毅*
 赤 石 洋*, 庄 子 賢*, 酒 井 信 光*

はじめに

女性のがん死亡において乳癌は胃癌, 肺癌, 大腸癌, 肝・胆道癌に次いで5番目で, がん死亡全体の約8%である。また欧米に比べるとその頻度は低い, 年々罹患者は増加している。胃癌は減少傾向にあるので, 将来的には乳癌は女性が罹患する悪性腫瘍の代表となるのは必至である。1960年の5年生存率は60%程度であったが, 近年では早期発見, 早期治療, 治療法の進歩のためか80%近くまで上昇し, stage Iの乳癌では90%を越えている。乳癌の罹患者が最も高い年齢は40歳台で, 働き盛りの疾患であることから早期発見, 早期治療による延命率の上昇がますます望まれる。進行乳癌の大部分が通常型浸潤性乳管癌であるが, 最近invasive micropapillary carcinoma (IMPC) と言う新しい組織型が注目されている。IMPCは通常型乳癌と比べると悪性度が高く, 予後不良の組織型と言われている。しかし, 現時点ではまだ乳癌取扱規約の組織学的分類には記載されていない。当院では2001年に癌研究会の詳細な報告が出て以来, 主病理診断名にIMPCを記載するようになったが, 当院におけるその頻度などははっきりしていない。過去12年間に於ける当院のIMPCについて検討したので, 若干の考察を加え報告する。

材料・方法

1994年から2005年の12年間に於ける乳癌

仙台市立病院病理科

*同 外科

手術例811例を対象とした。2001年以前の症例についてはIMPCの診断がなされていなかったため, HE染色標本を再検鏡し, IMPCの検索・抽出を行った。過去の症例から抽出されたIMPCに関しては高分子上皮系マーカーであるEMA (DAKO), エストロゲン・リセプター (ER) (Novo Castra), プロジェステロン・リセプター (PgR) (Novo Castra), human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) (ニチレイ) の免疫染色を施行した。

結 果

＜頻度及び臨床的特徴＞ 1994年から2005年までの乳癌手術例数, 乳房温存手術施行率, IMPC症例数の推移を表1に示した。2000年までは乳房温存手術は数%程度しか行われていなかったが, 乳腺専門医の赴任を契機に2001年から乳房温存率の急激な上昇が見られた。IMPC例は過去12年間に22例で, 全乳癌手術例の2.7%であった。各症例の一覧を表2に示したが, 平均年齢は58歳(35-81歳)で, 手術時の乳癌の大きさを分類するとT1 11例(50%), T2 10例(45%), T3 1例(5%)であった。主病巣がIMPCであった症例は5例で, 17例は通常型乳癌や乳頭腫に合併していた。17例中合併するIMPCが浸潤癌の50%以上を占める例は1例(6%), 50%以下であった例は16例(94%)であった。

リンパ管侵襲及び静脈侵襲を含めた脈管侵襲を認めた例は19例(86%), 認めなかった例は3例(14%)で, 脈管侵襲は高率に認められた。リンパ節転移陽性例は11例(50%), 陰性例は11例

表1. 乳癌手術例, 乳房温存率及び IMPC 症例数の推移

年	年間手術例数	温存率 (%)	IMPC 例数	年	年間手術例数	温存率 (%)	IMPC 例数
1994	43	0	2	2000	63	0	1
1995	62	0	2	2001	107	35	1
1996	46	2	0	2002	99	23	1
1997	38	3	1	2003	73	37	3
1998	69	0	1	2004	90	29	6
1999	56	2	1	2005	65	46	3

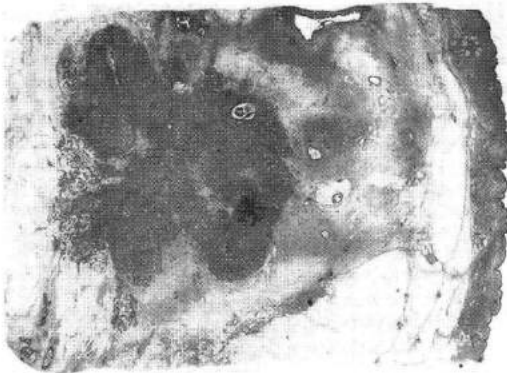


図1. 典型的 IMPC 例ルーベ像: IMPC が主体を成している。

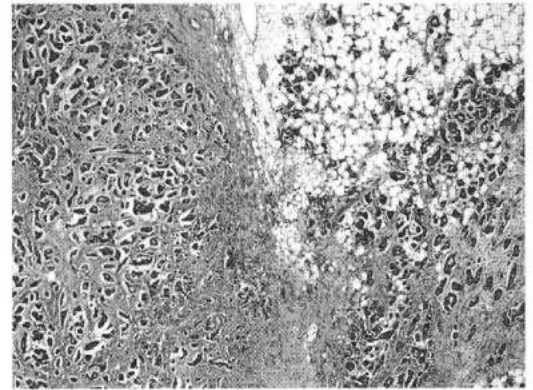


図2. 典型的 IMPC 例弱拡像: 癌細胞がリンパ管様の空隙内に浮遊して見られる。

(50%)であった。リンパ節転移はほとんどが通常型乳癌の転移で、IMPC の転移を認めた例はなかった。

病期分類では stage 1 8 例 (36%), stage 2a 6 例 (27%), stage 2b 5 例 (23%), stage 3a 2 例 (9%), stage 4 1 例 (5%) であった。

<組織学的特徴> 22 例の中で IMPC のみからなる症例は 5 例 (23%) 見られ、典型的な組織像を示し (図 1, 2, 3), EMA 染色では外方に分泌縁陽性像を認めた (図 4)。12 例は通常型浸潤性乳管癌に合併し (図 5), 2 例では非浸潤性乳管癌に合併し (図 6, 7), 1 例は乳管内乳頭腫に合併していた (図 8)。通常型浸潤性乳管癌の中には IMPC と鑑別を要する充実腺管型例を認めたが (図 9), これらの例では EMA が外方と中心部の空隙に陽性で (図 10), IMPC に特徴的な反転型極性を示していなかった。

<ホルモンレセプター・Her 2 検査> IMPC

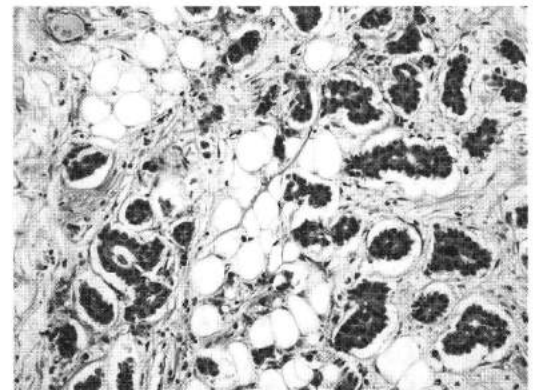


図3. 典型的 IMPC 例強拡像: 血管を含む線維性間質を持たない微小乳頭状構造を示す。

の ER, PgR, HER 2 の陽性率はそれぞれ 18 例 (82%), 13 例 (59%), 5 例 (23%) であった。

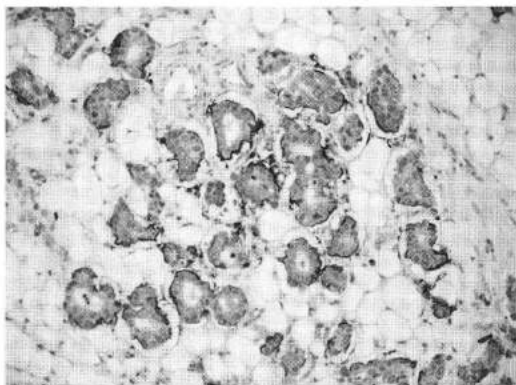


図4. 典型的IMPC例のEMA免疫染色像：外方分泌縁にEMAが陽性。

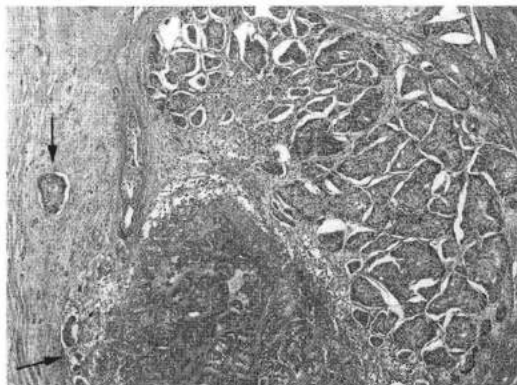


図7. 非浸潤性乳管癌に合併したIMPC例強拡大像：一部が壊死に陥り、周辺で脈管侵襲を認めた(↑)。

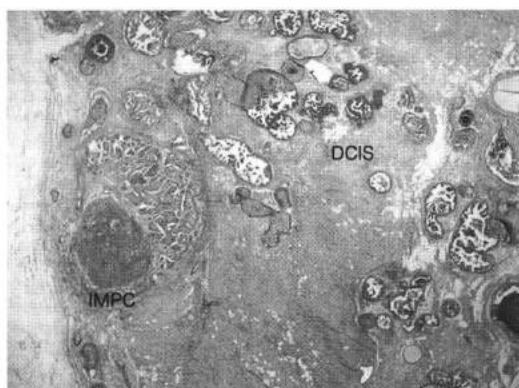


図5. 浸潤性乳管癌に合併したIMPC例：浸潤性乳管癌の一部にIMPCを認める。

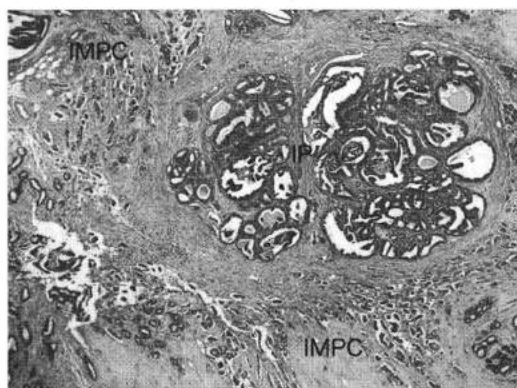


図8. 乳管内乳頭腫に合併したIMPC例：病変は良性の乳管内乳頭腫であったが、一部にIMPCを認めた。

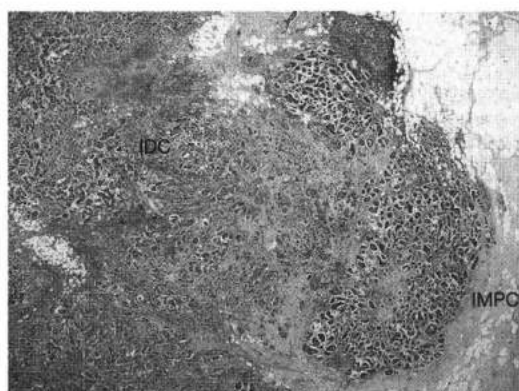


図6. 非浸潤性乳管癌に合併したIMPC例：主病変は非浸潤性乳管癌であったが、一部にIMPCを認めた。

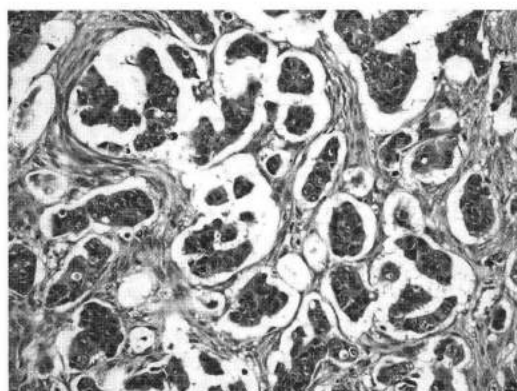


図9. IMPCと鑑別を要した浸潤性乳管癌例：空隙を伴い、偽乳頭状癌胞巣を形成している。

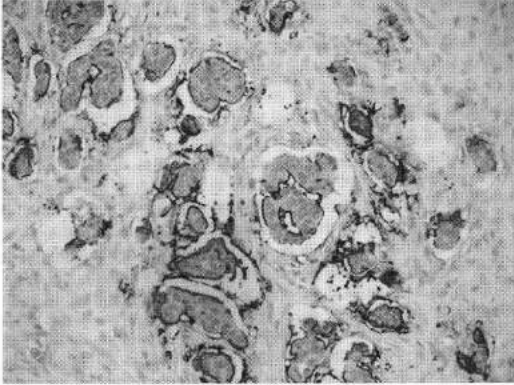


図10. 浸潤性乳管癌のEMA免疫染色像：外方及び中心部の腔にEMA陽性像を認めた。

考 察

IMPCの特徴は「血管を含む結合織性間質を欠く微小乳頭状癌細胞巣が間質に囲まれた空隙の中に浮遊するように存在し、個々の癌細胞巣で上皮は極性が反転し、間質に囲まれた空間に向かうように分泌縁を有し、細胞質は好酸性を呈する」と説明されている¹⁾。非常に特徴的であり、本組織型の特徴をつかむと比較的容易に診断できる。本乳癌は1980年Fisherらが初めて注目した組織型である²⁾。1991年にPetinatoらにより悪性度の高いpseudopapillary carcinoma of the breastとして分類され、卵巣の漿液癌と似た悪性度・組織型として報告された³⁾。IMPCの名称は1993年にSiriaunkgulら⁴⁾により最初に提唱され、現在ではこの名称で呼ばれるようになり、非常に予後不良な組織型として注目されている。

日本では2001年に癌研究会研究所の津曲らがIMPCの病理診断と臨床的意義を報告し⁵⁾、通常型乳癌と区別して診断すべきと述べている。それ以来、当院においても本症の診断をするようになったが、それ以前は通常型の浸潤性乳管癌として報告していた。今回、過去12年間の全乳癌手術例を再検鏡した結果、1994年～2000年までに8例のIMPCを認めた。各年における頻度はまちまちであるが、全体としての頻度は2.7%であった。これまでの報告によると全乳癌における本症の頻度

は2～7%程度で、癌研究会では3.4%と報告している¹⁾。1994年～2000年の7年間に8例(2.1%)で、2001年からの5年間で14例(3.2%)見られたが、これには以下の理由が考えられた。1) 1994年～2000年の7年間はほとんどの症例が乳房全摘術を施行されており、かつ固定時間が最長7日間と長く、固定が不十分な例が多かった。すなわち、一般的に全摘された乳房は割をいれても固定が不十分な場合が多く、主病巣の固定も十分行われない例が多々見られる。過去の症例の中でも固定が不十分な例が多数有り、微少なIMPC病変が不明瞭であったり、小型の胞巣を形成する充実腺管型の浸潤性乳管癌との鑑別が難しい例があり、IMPCと診断しにくい例があったため、IMPCが抽出されなかった可能性がある。2) 2001年からは乳房温存術の施行率が40%近くまで上昇し、かつ組織標本におけるホルモンリセプターの検索に加えて、HER2の検索が開始された時期である。すなわち、乳房温存手術例は切除直後に乳腺を1cmの厚さでスライスして固定するため、固定条件が良く、また、全割標本作製を行うため、微少な病変を見つけることが可能になる。更にHER2の検索は固定時間が48時間以内であることとされており、この時期からすべての症例が48時間以内の固定で標本作製されている。固定条件が良くなったため、発見されるIMPCも増加したと思われる。

通常型乳癌の罹患率が高い年齢は40歳台であるが、IMPC罹患年齢の平均は52～60歳の報告が多い^{1,4,6-10)}。当院では58歳で、癌研では54歳と報告している^{1,2)}。通常型乳癌より高い年齢層に見られる特徴がある。

IMPCは通常型浸潤性乳管癌に合併して見られる場合が多く、IMPCの診断に関してこれまで様々な議論があった。診断基準には1) IMPCが癌巣の50%を越える⁹⁾、2) IMPCが病巣の75%を越える¹⁰⁾、3) IMPCが5mm以上の大きさである⁷⁾などである。当院においては50%以上を占めるIMPCを見る例は6例(28%)で、7割以上の例は占拠率50%以下であった。1例は非浸潤性乳管癌の一部に5mm程度の大きさのIMPCが

合併し、かつ脈管侵襲も見られた。また、良性病変の周辺に IMPC 病変が見つかった例も認めた。これらの例では IMPC 病変は微少であるが、今後の経過観察が非常に重要である。津曲らの報告によれば小さな IMPC でもリンパ節転移率は高く²⁾、量的な問題よりは IMPC が合併の有無が問題と思われた。すなわち、主診断として IMPC を使うかどうかは問題があるが、合併していたら必ず付記すべき組織型であることは確かである。

前述のように IMPC は血管線維芯を持たない乳頭状構造を示す癌で、リンパ管様の空隙内に癌細胞巣を認める。今回の再検鏡で固定不良の検体では一見 IMPC 様に見える病変が多数認められた。HE 染色のみでは IMPC と診断しなくなる症例でも EMA 染色を施すと分泌縁が中心側にあるか、外方にあるかが判別できる。IMPC は予後不良と言われるため、病理診断が患者さんの治療に大きな影響を与える。見逃すのも問題であるが、過剰診断も問題になる。したがって、IMPC を疑う組織型を認めたら、EMA の染色を施し、確認してから診断する事が重要である。

本症の脈管侵襲率は 33%~70% と報告されている^{1,2,5~8,12,13)}。当院の症例では脈管侵襲が 85% と高率であった。前述のように組織像や固定条件により IMPC の診断が難しい例でも、脈管侵襲が明らかな例は IMPC の診断を下しやすかったことに起因していると考えられた。また、リンパ節転移は 50% で、文献的にも 33~100% と高率である^{1,2,5~8,12,13)}。転移巣の組織型がかならずしも IMPC とは限らないが、IMPC を合併しやすい通常型乳癌は転移しやすい性質を持っている可能性もあると考えられた。

乳癌の治療法の中にはホルモン療法及びハーセプチン療法がある。通常型乳癌のホルモン受容体の陽性率は 80% 程度で、HER 2 陽性率は 30% 程度であるが、IMPC もほぼ同様の陽性率を示している^{12,13)}。ハーセプチン療法は術後再発に効果が期待されており、特に予後不良な IMPC では HER 2 陽性か否かが大きな問題である。最近ではどの施設でもほぼ全例にホルモンリセプター、HER 2 検索が行われているが、これらの検索は免

疫染色の手法で行われるので、より固定条件等が問題になる。IMPC の発見のためにも固定が重要で、かつ治療に直接関わるホルモンリセプター検索、HER 2 検索の信頼性のためにも検体の扱いが大切である。

種々の報告では IMPC の予後は不良とされているが、当院における予後調査は十分行われていないので、今後予後調査を継続していきたいと考えている。

文 献

- 1) 津曲幸二 他: 乳腺の Invasive Micropapillary Carcinoma の臨床病理学的検討. 乳癌の臨床 **16**: 341-348, 2001
- 2) Fisher ER et al: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project, VI, Invasive papillary cancer. Am J Clin Pathol **73**: 313-322, 1980
- 3) Pettinato G et al: Pseudopapillary (serous-like) carcinoma of the breast. An aggressive variant of ductal carcinoma. Mod Pathol **4**: 13A, 1991
- 4) Siriaunkgul S et al: Invasive Micropapillary Carcinoma of the Breast. Mod Pathol **6**: 660-662, 1993
- 5) 津曲幸二 他: 乳腺の Invasive Micropapillary carcinoma の病理診断と臨床的意義. 乳癌の臨床 **16**: 441-447, 2001
- 6) Pettinato G et al: Invasive Micropapillary Carcinoma of the Breast. Clinicopathologic study of 62 cases of a poorly recognized variant with highly aggressive behavior. Am J Clin Pathol **121**: 857-866, 2004
- 7) Luna-Mores S et al: Invasive Micropapillary Carcinoma of the Breast. A new special type of invasive mammary carcinoma. Path Res Pract **190**: 668-674, 1994
- 8) Paterakos M et al: Invasive Micropapillary Carcinoma of the Breast: A prognostic study. Human Pathol **30**: 1459-1463, 1999
- 9) Tressere F et al: Invasive micropapillary carcinoma. Distinct feature of a poorly recognized variant of breast carcinoma. Eur J Gynecol Oncol **12**: 205-208, 1999
- 10) Middleton LP et al: Infiltrating micropapillary carcinoma of the breast. Mod Pathol **12**:

- 499-504, 1999
- 11) 永田昭博 他: Invasive micropapillary carcinoma of breast: 当院における 10 症例の検討. 治療と宿主 **15**: 307, 2003
 - 12) Luna-Mores S et al: Estrogen and Progesterone Receptors, C-ERBB-2, p 53, and BCL-2 in thirty-three invasive micropapillary breast carcinomas. Path Res Pract **192**: 27-32, 1996
 - 13) 李 玉桑 他: 乳腺の invasive micropapillary carcinoma のリンパ行性転移と増殖能に関する免疫組織化学的染色検討. 日本病理学会会誌 **93**: 283, 2004