

膿瘍をともなった男性乳癌の1例

—乳癌予後関連因子に関する免疫組織化学的検討—

内藤 慎二 岩永 彩 豊岡 辰明
館 裕一 本庄 誠司* 岡 忠之*

要旨 男性乳癌はまれな腫瘍であるが、今回、膿瘍をともなった男性乳癌の1例を経験し、免疫組織化学を用いて予後関連因子の発現について検討を行ったので報告する。症例は67歳、男性。左乳房部の腫瘍に気づき当院外科を受診。穿刺吸引細胞診では、壊死性組織を背景に極少数の軽度異型性を示す細胞が認められ Class IIIa と診断した。排膿が続き、画像的に癌の可能性が高いため確定診断の目的で excisional biopsy を施行した。生検組織を用いた捺印細胞診は Class V adenocarcinoma, 組織診断は浸潤性乳管癌、乳頭腺管癌であった。免疫組織化学において腫瘍組織には乳癌予後関連因子 androgen receptor, estrogen receptor, HER-2, p53, Ki-67, MUC6 の過剰発現が認められた。これらの予後関連因子の過剰発現は、腫瘍の生物学的活動性を高めることで予後に影響している可能性が高く、今後の嚴重な follow up が必要と考えられた。

(キーワード: 男性乳癌, ER, PgR, AR, HER-2, MUC6)

A CASE OF MALE BREAST CARCINOMA WITH ABSCESS FORMATION :
IMMUNOHISTOCHEMICAL EXAMINATION OF THE PROGNOSTIC FACTORS

Shinji NAITO, Aya IWANAGA, Tatsuaki TOYOOKA,
Yuichi YAKATA, Seiji HONJO* and Tadayuki OKA*

Abstract We report a case of male breast carcinoma with abscess formation. A 67-year-old man noticed a palpable breast mass on his left side. Aspiration biopsy was performed, and a cytological specimen showed a small number of cells with mild atypia in the copious necrotic material. The cytological diagnosis was Class IIIa. As this mass lesion produced an abscess and was resistant to antibiotics, an excisional biopsy was done. The diagnosis by imprint cytology from the excisional biptic specimen was Class V, adenocarcinoma. The histopathological findings indicated a cribriform growth pattern with comedo necrosis, and the tumor was diagnosed histopathologically as an invasive ductal carcinoma, papillotubular carcinoma of the breast. By immunohistochemistry, it was shown that androgen receptor, estrogen receptor, HER-2, p53, Ki-67 and MUC6, which all are prognosis-associated factors of breast carcinoma, were overexpressed on the tumor cells. As these factors are thought to have an effect upon the prognosis of breast carcinoma via the cell-biological activation of tumor cells, this patient should be carefully followed up.

(Key Words : male breast carcinoma, ER, PgR, AR, HER-2, MUC6)

国立病院機構嬉野医療センター NHO Ureshino Medical Center 病理 *外科

Department of Pathology, Research Laboratory, NHO Ureshino Medical Center, 2346 Ureshino-machi, Fujitsu-gun, Saga 843-0393 JAPAN

naito@uresino.hosp.go.jp

Received September 9, 2004

Accepted December 17, 2004

乳癌の予後は腫瘍のサイズや波及度、リンパ節転移の程度などにより推測されるが、近年、癌遺伝子蛋白 HER-2 や estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR) の発現と乳癌予後との相関性が示され、これらの過剰発現例に対する抗体療法やホルモン療法の有用性が報告されている^{1) 2)}。男性乳癌はまれな腫瘍であるため、臨床データの集積が少なく女性乳癌に準じた治療が行われており、その予後は女性乳癌に比べ同じかやや不良といわれている^{3) 4)}。乳癌の予後関連因子には、ER, PgR, HER-2, androgen receptor (AR), prostate-specific antigen (PSA), p53, Ki-67, MUC1, MUC5AC, MUC6 などが報告され発現程度と予後との相関性が示されているが (4-12)、男性乳癌における AR, p53, Ki-67, MUC1, MUC5AC, MUC6 の発現についてはまだ十分な数のデータの集積が得られていない。

今回、男性乳癌の1例を経験し、これらの乳癌予後関連因子の発現について免疫組織化学を用いた検討を行ったので、細胞、組織形態と合わせて報告する。

症 例

患者：67歳，男性

主訴：左乳腺腫瘍

家族歴：特記すべき事項なし

既往歴：特記すべき事項なし

現病歴：左乳腺の腫瘍に気づき、当院外科を受診。穿刺吸引細胞診が施行され Class IIIa と診断される。腫瘍よ

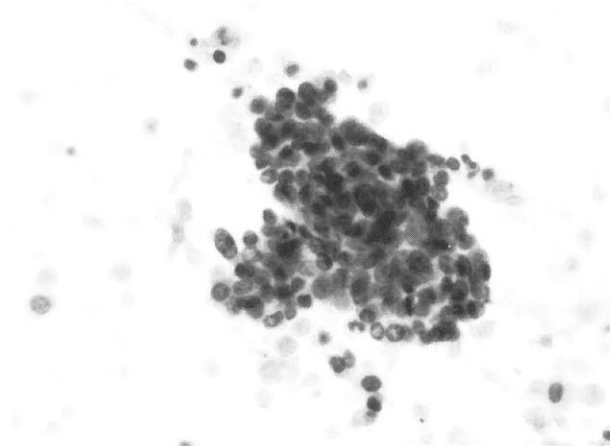


Fig. 1 Cytological findings in the breast carcinoma. The cluster of tumor cells show evidence of malignancy, such as hyperchromatism, nuclear enlargement, coarsely granular chromatin, and increased N/C ratio (x400, Papanicolaou stain).

り排膿があり、抗生剤を投与するも縮小が認められず、臨床的には癌の可能性もあるため、確定診断の目的で excisional biopsy が施行された。Excisional biopsy 標本を用いた捺印細胞診では Class V, adenocarcinoma の診断であり、迅速組織診断は invasive ductal carcinoma, papillotubular carcinoma と診断され、右乳房切除術+右腋下リンパ節郭清術が施行された。

細胞所見

術前の穿刺吸引細胞診では、膿瘍組織と考えられる多量の壊死物質を背景に極少数の上皮細胞が認められたが、異型性は弱く Class IIIa と診断した。Excisional biopsy 標本の捺印細胞診では、壊死性組織を背景に重積著明な過染性の異型細胞集塊が多数観察され、辺縁にはほつれ現象や小乳頭状構造が認められた。核は比較的小型であったが、クロマチンは増量し、核形不整や大小不同が認められ Class V と診断した (Fig. 1)。

病理組織および免疫組織化学所見

切除標本には、約 2×3 cm, 灰白色調、弾性軟の結節性病変が認められ、その中に数 mm 大、黄白色の小膿瘍が散在していた (Fig. 2)。生検標本の迅速組織では、類円形の核を有する異型細胞が cribriform pattern や comedo necrosis, 乳頭状構造を呈しながら増生しており Invasive ductal carcinoma, papillotubular carcinoma と診断した。右乳房切除術+右腋下リンパ節郭清術が施行され、切除された標本は10%中性ホルマリン固定後、パラフィン包埋され、hematoxylin and

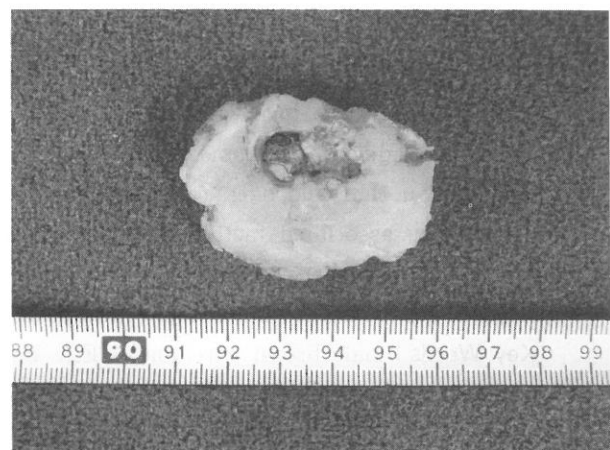


Fig. 2 Macroscopic appearance of the breast carcinoma. The surgically resected tumor is about 2x3 cm in size, gray in color, and elastic and soft.

eosin (HE) 染色と特殊染色, 免疫組織化学用に約 3 μm に薄切された。ホルマリン固定標本は迅速組織像と同様の所見を示し (Fig. 3A), 加えて comedo necrosis 以外に多数の小膿瘍の形成が認められた。[最終病理診断: t2, g, nlevelI (-) (0/6), 腫瘍間質: intermediate, 浸潤様式: INF α, 脈管浸襲: ly1, v1, 乳管内進展 (+), 組織学的悪性度: 管腔形成 1, 核異型度 2, 核分裂像 2, Grade I, 切除断端 (-).].

免疫組織化学は avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) 法を用い, deaminobenzidine (DAB) で発色し観察した。腫瘍組織は, ER, AR (Fig. 3B), HER-2, p53, Ki-67 (MIB-1), CK7, MUC6 (Fig. 3C) が陽性, PgR, CK20, MUC2, MUC5AC, CA125 が陰性, CA19-9, CEA が偽陽性であった。

免疫組織化学には以下の抗体を使用した。[antibody (Clone: Source); ER (monoclonal: Novocastra), PgR (monoclonal: Novocastra), AR (monoclonal: Novocastra), HER-2 (polyclonal: DAKO), p53 (monoclonal: DAKO), Ki-67 (monoclonal: DAKO), CK7 (monoclonal: DAKO), CK20 (monoclonal: DAKO), MUC2 (monoclonal: Novocastra), MUC5AC (monoclonal: Novocastra), MUC6 (monoclonal: Novocastra), CA125 (monoclonal: Novocastra), CA19-9 (monoclonal: Novocastra), CEA (monoclonal: DAKO)]

考 察

男性乳癌はまれな腫瘍で, その発生頻度は全乳癌の 1% 以下であり, 男性に認められる全悪性腫瘍の 1% 以下と報告されている^{4) 13)}。患者年齢は 5-93 歳と広い範囲に認められ, 平均年齢は約 60 歳, 発見時の腫瘍サイズは 3 cm 以下と比較的小型のものが多く, その予後は女性乳癌と比較し同等か, やや不良と考えられている⁴⁾。不良となる理由として, 男性は女性にくらべ胸部脂肪組織量が少なく, 解剖学的バリアが低いことなどがあげられ¹³⁾, Buzdar らは, 男性乳癌のおよそ 90% が浸潤癌で, 残りの 10% が非浸潤癌であったと報告し, 発見時の浸潤癌の割合が高いことを指摘している³⁾。しかしながら, 近年, 診断機器および診断技術の進歩にともないその予後は改善されつつある⁴⁾。本腫瘍は, 約 2 × 3 cm と比較的小型で, リンパ節転移などは認められなかったものの, 脈管浸襲や乳管内進展など組織学的に予後不良を示唆する所見が認められた。一方, 腫瘍辺縁及び腫瘍内に認められた多くの小膿瘍に関しては細菌培養にて *Staphylococcus aureus* (MSSA) が検出され,

多くの膿瘍で comedo necrosis との間に連続性が目立たないことから, 感染経路は不明であるが腫瘍性壊死とは別に形成されたものであり, この膿瘍形成は, 腫瘍の悪性度や急速な増殖を反映したものではないと判断した。

男性乳癌の発生に, 内分泌的因子や遺伝的因子が関与することが報告されている^{3) 4)}。内分泌的因子としては, Klinefelter 症候群や女性化乳房, estrogen 投与などがあげられ, 遺伝的因子に関しては, 人間間の発生頻度の違いや乳癌家系の BRCA1 や BRCA2 遺伝子の異常が示されている^{4) 10)}。Klinefelter 症候群は XXY の染色体異常を示す疾患で estrogen などの内分泌異常を示し, 乳癌発生率は通常男性の 66.5 倍と極めて高い^{3) 15)}。また Klinefelter 症候群にも認められる女性化乳房は, 欧米では男性乳癌の約 20-30% に合併しているといわれ

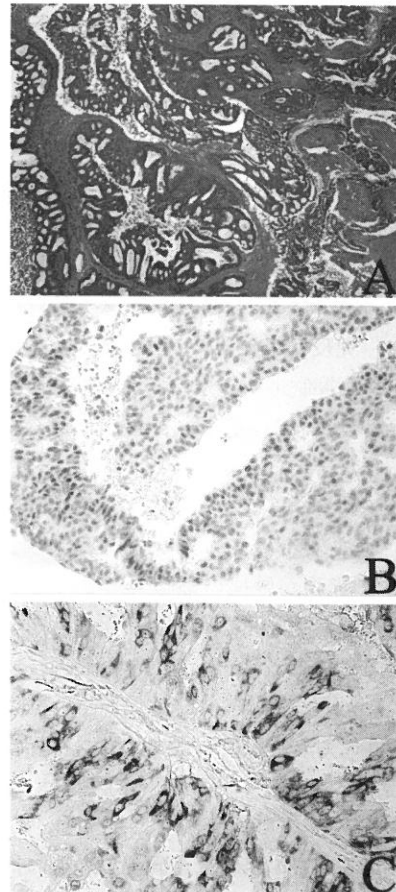


Fig. 3 Histological findings in the breast carcinoma. A: The tumor exhibits solid and papillotubular growth patterns as well as partial cribriform and comedo patterns (x40, HE stain). Tumor cells express the AR (B) and MUC6 proteins (C) in their nuclei and in their cytoplasm respectively (x200, DAB colorization).

ており、その発生母地としての認識が高いが、日本では、合併率は2.5%と低く、その相違の理由についてはまだ明らかでない¹⁵⁾。本例は、染色体の検索は行われていないが、精巣萎縮や女性的体型（女性化乳房）、精神発育遅滞など Klinefelter 症候群を示唆する所見は認められず、Klinefelter 症候群に関連した乳癌である可能性は少ないと考えられた。また、遺伝性乳癌は、乳癌の約5%–10%を占めるといわれており¹⁵⁾、男性乳癌については、染色体13q12-q13に局在する BRCA2 遺伝子とその発生に重要な役割を果たしていると考えられている^{3) 4) 15)}。本例は家族歴に特記すべき事項はなく遺伝性乳癌の可能性についても否定的と考えられた。

乳癌の悪性度、予後を評価する上で HER-2 は ER, PgR とともに、最も重要な腫瘍関連因子の一つであるが、Herceptest として発現度が score 化され、その評価が乳癌抗体治療の目安となっている^{16) 17)}。HER-2 は、染色体17q21上に局在する癌原遺伝子 HER-2/neu (c-erbB-2) によりコードされる分子量185 kDの蛋白で、EGF レセプターに類似した1回膜貫通型受容体型糖蛋白であり、Ras-MAPK 系の細胞内シグナル伝達系を介し、細胞の増殖・分化に関与している^{18) 19)}。また乳癌では neu 遺伝子の変異によって転移性乳癌へ進展することが報告されている²⁰⁾。本腫瘍は、組織学的悪性度は Grade I と高くはないものの、脈管浸襲や乳管内進展が認められ、免疫組織化学では HER-2, ER, AR が陽性で、さらに癌抑制遺伝子蛋白 p53や細胞増殖マーカー Ki-67も過剰発現しているなど多くの予後不良因子の発現が認められた。これらの所見は、腫瘍の分化度や細胞異型度が、浸潤や転移能などの生物学的活動性を反映しているという従来の考えに加え、HER-2 や ER, AR, p53, Ki-67 の発現が腫瘍の細胞異型度に影響することなく、生物学的活動性を高めている可能性を示唆していると思われる。また近年、gastric pyloric gland type secretory mucin である MUC6 glycoprotein の発現が乳癌の進展に対し抑制的に働き、リンパ節転移を抑えたとの報告がなされているが¹¹⁾、本腫瘍は MUC6 陽性であり、MUC6 発現の観点からは、進展、転移能は低いと考えられる。このように、乳癌の予後の推測に関しては、着目する因子により相反する結果が得られる場合があり、今後は、これら予後関連因子を腫瘍の進展促進、抑制の2面からさらに詳細に比較、分析したデータが必要になると思われ、さらなるその集積が望まれる。

今回、男性乳癌の一例を経験し、種々の乳癌予後関連因子の発現に関し免疫組織化学的検討を行った。男性乳癌においては細胞・組織形態の異型度に加え予後関連因

子の過剰発現が、腫瘍の生物学的活動性を高めることで予後に影響している可能性が高く、本例は、今後の厳重な follow up 必要であると思われた。

文 献

- 1) Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D et al : Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* **17** : 2639-2648, 1999
- 2) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al : Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* **344** : 783-792, 2001
- 3) Buzdar AU : Breast cancer in men. *Oncology (Huntingt)* **17** : 1361-1364, 2003
- 4) Tavassoli FA. 16. Male breast lesions. In *Pathology of the breast*. 2 ed, Tavassoli, Fattaneh A. McGraw-Hill. New York, 829-855, 1999
- 5) Olsson H : Estrogen receptor content in malignant breast tumors in men-a review. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* **5** : 283-287, 2000
- 6) Moifar F, Okcu M, Tsybrovskyy O et al : Androgen receptors frequently are expressed in breast carcinomas : potential relevance to new therapeutic strategies. *Cancer* **98** : 703-711, 2003
- 7) Slamon DJ, Bartkova J, Camplejohn RS et al : Human breast cancer : correlation on relapse and survival with amplification of the Her-2/neu oncogene. *Science* **235** : 177-182, 1987
- 8) Kidwai N, Gong Y, Sun X et al : Expression of androgen receptor and prostate-specific antigen in male breast carcinoma. *Breast cancer Res* **6** : 18-23, 2004
- 9) Pich A, Margaria E, Chiusa L : Oncogenes and male breast carcinoma : c-erbB-2 and p53 coexpression predicts a poor survival. *J Clin Oncol* **18** : 2948-2956, 2000
- 10) Kronqvist P, Kuopio T, Nykanen M et al : Predicting aggressive outcome in T1N0M0 breast cancer. *Br J Cancer* **91** : 277-281, 2004
- 11) Matsukita S, Nomoto M, Kitajima S et al :

- Expression of mucins (MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6) in mucinous carcinoma of the breast : comparison with invasive ductal carcinoma. *Histopathology* **42** : 26-36, 2003
- 12) Pereira MB, Dias AJ, Reis CA et al : Immunohistochemical study of the expression of MUC5AC and MUC6 in breast carcinomas and adjacent breast tissues. *J Clin Pathol* **54** : 210-213, 2001
- 13) Takeuchi H, Shirasaka C, Tsuji K et al : Clinicopathological study of Japanese male breast carcinoma. *Breast Cancer* **10** : 249-253, 2003
- 14) Kwiatkowska E, Teresiak M, Filas V et al : BRCA2 mutations and androgen receptor expression as independent predictors of outcome of male breast cancer patients. *Clin Cancer Res* **9** : 4452-4459, 2003
- 15) 辛 栄成 : 男性乳癌 日臨 **58** (増) 571-574, 2000
- 16) Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D et al : Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* **17** : 2639-2648, 1999
- 17) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al : Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* **344** : 783-792, 2001
- 18) Coussens L, Yang-Feng TL, Liao Y-C et al : Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science* **230** : 1132-1139, 1985
- 19) Hudziak RM, Schlessinger J, Ullrich A : Increased expression of the putative growth factor receptor p185^{HER2} causes transformation and tumorigenesis of NIH 3T3 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* **84** : 7159-7163, 1987
- 20) Guy CT, Webster MA, Schaller M et al : Expression of the neu protooncogene in the mammary epithelium of transgenic mice induces metastatic disease. *Proc Natl Acad Sci USA* **89** : 10578-10582, 1992
- (平成16年9月9日受付)
(平成16年12月17日受付)