乳腺葉状腫瘍を合併した検診発見 Stage IV乳癌の1例

財団法人星総合病院外科¹⁾, 同病理診断科²⁾福島県立医科大学第2外科³⁾

門馬 智之^{1,3)} 佐久間威之¹⁾ 松崎 正實¹⁾ 片方 直人¹⁾
渡辺 文明¹⁾ 山口 佳子²⁾ 野水 整¹⁾ 竹之下誠一³⁾

乳腺葉状腫瘍と乳癌が同時同側乳房に合併することは稀である。これまで本邦では19例の報告があり、それらほとんどの受診動機は腫瘤の自覚であった。今回、地域MMG併用検診の触診で硬結を指摘され発見された乳腺葉状腫瘍合併 Stage IV乳癌を経験した。症例は50歳代、女性。7年前の地域検診で微細石灰化あり、精密検査としてのステレオガイド下マンモトーム生検では乳腺症の診断であった。3年前と1年前の地域検診では異常は指摘されていなかった。今回の地域検診にて触診上硬結を指摘され、当院を受診し、右外側上部に5.0×4.5cmの硬結を触知し、右の腋窩リンパ節も触知した。MMGでは右乳房には線維腺腫の石灰化を思わせるポップコーン状石灰化を認めるのみであった(カテゴリー2)。超音波検査では辺縁不整な低エコー腫瘤影と石灰化が認められた。針生検では浸潤性乳管癌であり、胸部CTにて多発肺転移が見つかり、T2 N3 M1, Stage IVと診断した。右乳房切除術(Bt+Ax)を行い、術後の病理組織診断では、葉状腫瘍を伴う浸潤性乳管癌(乳頭腺癌)で、リンパ節転移が24個中22個に認められた。術後は化学療法および放射線療法を施行している。葉状腫瘍を伴う乳癌で、地域乳癌検診を行っていたにもかかわらず Stage IVにて発見された、教訓とすべき貴重な症例と考えられた。

Key words : 葉状腫瘍, 乳癌, 検診

緒言

乳腺葉状腫瘍と乳癌が同時同側乳房に合併することは稀である。これまで本邦では19例の報告があり、それらほとんどの受診動機は腫瘤の自覚であった。今回われわれは、地域マンモグラフィ(以下、MMG)検診(視触診併用)で硬結を指摘され、発見された乳腺葉状腫瘍を合併した Stage IV乳癌を経験したので報告する。

1. 症 例

症例は50歳代女性で、7年前地域乳癌検診(MMG併用)にて微細石灰化を指摘され、精密検査

のため当院外科を受診した。微細石灰化に対してステレオガイド下マンモトーム生検を施行し、病理組織学的検査の結果は乳腺症の診断であった。その後は3年前、1年前と地域MMG併用視触診検診を受けていたが、異常は指摘されていなかった。今回の地域乳癌検診で右外側上部に硬結を指摘され、当科を精密検査のため受診した。検診MMGでは両側ともカテゴリー2(良性石灰化)であった。

初診時現症では、右外側上部に5.0×4.5cmの硬結を触知し、右の腋窩リンパ節を触知した。Delle および dimpling は認めなかった。また乳頭異常分泌もなかった。

血液生化学検査所見では、腫瘍マーカーでCEA 8.8ng/ml(正常5.0以下)と軽度高値を認めた。NCC-ST-439 3.5U/ml(正常4.5以下)、CA15-3 22.1U/ml(正常27.0以下)は正常範囲であった。

別冊請求先: 〒963-8501 郡山市大町2丁目1-16

星総合病院外科 門馬智之

E-mail address: t.monma@nifty.com

図 1. マンモグラフィ (MLO)；両側乳房に粗大石灰化を，右乳房には線維腺腫の石灰化を思わせるポップコーン状石灰化を認めた。

図 2. 超音波検査；前方境界線の途絶のある辺縁不整な低エコー腫瘍影と内部に石灰化を認めた。

そのほか，血算および生化学検査はすべて正常範囲であった。

当科精密検査時の MMG 所見は，不均一高濃度乳房で，両側乳房に粗大石灰化を，右乳房には線維腺腫の石灰化を思わせるポップコーン状石灰化を認めた(図 1)。カテゴリーは 2 と判断した。

乳房超音波検査所見では右 CD 領域に辺縁不整な低エコー腫瘍影と内部に石灰化が認められた。前方境界線の途絶も見られた(図 2)。エラスト画像では，一部に硬度の高い部分を認めた。

乳房 CT および乳房 MD-CT では，右 CD 領域に径 1.5cm の粗大な石灰化を認め，周囲に早期

造影される 40×45mm の不整形腫瘍を認めた。右腋窩リンパ節および鎖骨下リンパ節の腫脹も認められた(図 3)。

超音波ガイド下針生検を施行し，採取組織 4 本中の 1 本に核の大小不同があり，不整な腺管形成をする浸潤性乳管癌を認めた(図 4)。そのほかの部位では密な線維化巣内に粗大な石灰沈着，乳管内に微細な石灰化を入れた良性病変が採取されていた。

胸部 CT では両側肺野に最大径 8 mm の小結節が多発してみられた(図 5)。

以上より，T2 N3a M1 (PUL)，Stage IV の浸潤

図3. 乳房 CT(a)；右 CD 領域に径1.5cm の粗大な石灰化を認め、周囲に早期造影される40×45mm の不整形腫瘍を認めた。乳房 MD-CT(b)；右 CD 領域に造影効果のある40×45mm の病変を認め、腋窩リンパ節および鎖骨下リンパ節の腫脹を認めた。

図4. 針生検の病理組織像；核の大小不同があり、不整な腺管形成をする浸潤性乳管癌を認めた。

図5. 胸部 CT；両側肺野に最大径8 mm の小結節が多発していた(↑)。

性乳管癌と診断した。

針生検の結果、良性腫瘍との併存も疑われ、また癌の主病巣を採取していない可能性もあり、術前に正確な病理組織診断を得ることが困難であることもあり、術前化学療法は行わず、右胸筋温存乳房切除術 (Bt+Ax) を行った。

摘出標本剖面肉眼所見では、正常乳腺と思われる部分は9.0×4.5cm で、まだらに硬く触知する部分がやや灰白色の色調でわずかにみられた。しかし明らかな腫瘍形成はみられなかった(図6)。

病理組織学的所見では、中心部に骨化石灰化病

図6. 摘出標本剖面像；まだらに硬く触知する部分がやや灰白色の色調でわずかにみられた。病理組織学検査では、13×9 mm の範囲に葉状腫瘍(○)を、その周囲に乳癌を認めた。

図 7. 摘出標本病理組織像；

- (a)線維性間質の増殖と分葉状構造を呈し、核分裂像の少ない異型度の低い良性葉状腫瘍。
 (b)良性葉状腫瘍と接する形で、乳頭状および管腔形成性に円形の核を持つ異型上皮細胞の浸潤がみられた。
 (c)良性葉状腫瘍の上皮成分を置き換えるように異型細胞が進展してみられた。その管腔内には壊死物質を入れ、石灰化を伴っていた。

巢をみとめ、線維性間質の増殖と分葉状構造を呈していた。核分裂像は少なく、異型度の低い良性葉状腫瘍の所見であった(13×9 mm)。その周辺には葉状腫瘍と接する形で、乳頭状、管腔形成性に円形の核を持つ異型上皮細胞の浸潤がみられ、浸潤性乳管癌(乳頭腺管癌)の所見であった(図 7)。腋窩リンパ節への転移は24個中22個に認められた。免疫組織学的に乳癌部のエストロゲンレセプター(ER)、プロゲステロンレセプター(PgR)はともに陰性で、HER2 スコア 3+であった。

術後1週目より EC100療法(エピルビシン100 mg/m²、シクロフォスファミド600mg/m² 3週間隔投与)を4サイクル施行した。EC100療法後の胸部 CTでは、肺転移巣縮小傾向あり、PRと判断した。次いで右鎖骨窩・右胸壁・傍胸骨にそれぞれ50Gy・50Gy・50Gyの術後放射線治療施行した後、パクリタキセル(75mg/m²毎週投与)を12サイクル施行し、その後現在もハーセプチン(初回8 mg/kg、2回目以降6 mg/kg 3週間隔投与)+

TS-1(60mg/m² 2週投与・1週休薬)で治療中である。

2. 考 察

葉状腫瘍と乳癌の合併例は欧米では約1%～2%といわれている¹⁾。本邦においては医中誌で1983年から2008年までの期間について「乳癌」「葉状腫瘍」をキーワードに検索したところ、同時に同側乳房内に葉状腫瘍と乳癌を合併したものは自験例を含めて20例の報告がみられた(表 1)。乳癌の組織型は非浸潤性乳管癌10例、浸潤性乳管癌10例であった。浸潤性乳管癌の病期は Stage II A～Stage III C までみられたが、遠隔転移を有する Stage IV で発見された例はこれまで報告されていない。これまでの報告例の受診転機は、1例を除く18例が腫瘤の自覚、もしくは腫瘤の急速な増大であった。残る1例も検診にて3年前より自覚していた腫瘤を指摘されたものであった²⁾。病悩期間も平均42ヶ月(1ヶ月～15年)と長いものが多

表 1. 本邦における乳腺葉状

症例	著者名	報告年	年齢	主訴	術前診断	葉状腫瘍	病悩期間
1	Yasumura	1988	47	右乳房腫瘤の増大	葉状腫瘍	良性	4 年
2	七戸	1994	71	左乳房腫瘍の増大	悪性腫瘍疑い	悪性	15年
3	園田 ³⁾	1996	58	左乳房腫瘍の増大	葉状腫瘍と癌	良性	1 年
4	黒川	1997	42	右乳房腫瘤	葉状腫瘍	境界型	3 か月
5	黒川	1997	20	右乳房腫瘤の増大	葉状腫瘍	境界型	2 か月
6	恵木	1997	62	左乳房腫瘍の増大	葉状腫瘍	境界型	9 年
7	成田	1999	51	左乳房腫瘤	良性葉状腫瘍	悪性	6 か月
8	宮部	1999	42	右乳房腫瘤の増大	乳癌	良性	2 年
9	松尾	2001	47	左乳房腫瘤	葉状腫瘍	良性	2 年
10	橋本	2002	58	右乳房腫瘤	葉状腫瘍 (境界型)	境界型	3 年
11	千賀	2004	28	右乳房腫瘤の増大	葉状腫瘍	良性	5 年
12	千賀	2004	63	左乳房腫瘍の増大	葉状腫瘍	良性	2 年 7 か月
13	重川	2004	45	右乳房腫瘤	葉状腫瘍	良性	6 か月
14	古川	2004	54	左乳房腫瘤	葉状腫瘍	境界型	1 か月
15	門間 ²⁾	2005	64	3 年前から腫瘤を自覚. 検診にて指摘	乳癌	良性	3 年
16	Nomura	2006	75	左乳房腫瘤	浸潤性乳管癌疑い	悪性	3 週間
17	小田原	2006	54	左乳房腫瘤	浸潤性乳管癌 (硬癌)	良性	15年
18	Sugie	2007	54	左乳房腫瘍の増大	浸潤性乳管癌 (扁平上皮分化を伴う)	悪性	不明
19	Yamaguchi	2008	54	右乳房腫瘤の増大	悪性葉状腫瘍	悪性	1 年
20	自験例	2008	52	特になし. 検診にて硬結触知	乳癌	良性	0

く、腫瘤を自覚し 3 年を超えるものも 7 例見られた。本症例のように本人の自覚症状がなく、検診にてはじめて異常を指摘され発見された例はみられなかった。受診動機が葉状腫瘍によるものと思われる腫瘤の急速な増大であるものが多いこともあり、腫瘍径は平均 8.1cm (3.5~20cm) と巨大腫瘤を形成しているものが多い。術前診断についてみると、葉状腫瘍と診断していたものが 12 例で、乳癌が 7 例、葉状腫瘍と乳癌の合併を術前に診断し得ていたのは、園田ら³⁾の報告例のみであった。園田らは MRI の画像所見より葉状腫瘍に合併した別の腫瘤の存在を疑い同部の穿刺吸引細胞診で乳癌の診断を得ていた。本症例においては、超音波上明らかな低エコー腫瘤陰影を形成しており、低エコー領域に超音波ガイド下に針生検を行ったが、4 本中 1 本にしか乳癌成分は採取さ

れていなかった。3 本には良性腫瘍を含んでいたため、癌腫と良性腫瘍の合併を考え手術を行った。葉状腫瘍の悪性化は間質細胞の悪性化であり、上皮成分が悪性化を来すことはまれである。Knudsen ら⁴⁾は、葉状腫瘍内に発生した癌は葉状腫瘍の上皮成分が悪性化したものとしている。本症例においても葉状腫瘍と癌腫の間に介在する組織は見られず、葉状腫瘍の上皮成分が悪性化したものと考えられた。本症例は、数年前より粗大石灰化がみられ、葉状腫瘍が以前より存在した可能性もある。小さい葉状腫瘍は線維腺腫との鑑別が困難なことが多く、急速に増大するなどの臨床症状が手助けになる。葉状腫瘍と乳癌が合併する機序は、葉状腫瘍の過形成上皮が sudden transition したとする説、偶然に合併したとする説、女性ホルモンが関与しているとする説などがみられる

腫瘍と乳癌同時同側合併の報告例

最大径(cm)	乳癌組織型	乳癌の病期	葉状腫瘍の合併	文献
13	浸潤性乳管癌	記載なし	腫瘍内	Jpn J Surg
5	乳頭腺管癌	記載なし	腫瘍外	北海道外科誌
10	DCIS		腫瘍外	乳癌の臨
5.5	DCIS		腫瘍外	日臨外会誌
6	乳頭腺管癌	記載なし	腫瘍外	日臨外会誌
7	DCIS		腫瘍外	日臨外会誌
6.5	DCIS		腫瘍外	日臨外会誌
9.5	充実腺管癌	T4b N1a M0 stage 3B	腫瘍外	乳癌の臨
4	DCIS		腫瘍外	日臨外会誌
10.5	浸潤性乳管癌	記載なし	腫瘍内	診断病理
4.8	DCIS		腫瘍内	日臨外会誌
12.5	DCIS		腫瘍外	日臨外会誌
20	充実腺管癌	記載なし	腫瘍外	乳癌の臨
5	硬癌	記載なし	腫瘍外	日臨外会誌
3.5	DCIS		腫瘍内	盛岡赤十字病紀
3.5	DCIS	T2 N0 M0 stage 2A	腫瘍内	Breast Cancer
8.5	浸潤性乳管癌(硬癌)	T4b N3c M0 stage 3C	腫瘍内	日臨外会誌
8	浸潤性乳管癌 (扁平上皮分化を伴う)	T3 N0 M0 stage 2B	腫瘍外	Breast Cancer
15	DCIS		腫瘍内	Surg Today
5	乳頭腺管癌	T2 N3 M1 stage 4	腫瘍内	

が、いまだ一定の見解は得られていない。

本症例においては、7年前に微細石灰化でマンモトーム生検を施行されているが、そのときの超音波検査において、腫瘤形成はみられていなかった。しかし今回の超音波検査画像では、辺縁不整や前方境界線の途絶など悪性を示唆する所見がみられており、より早い時点で超音波検査を施行していれば、早期で発見できていた可能性も考えられる。本症例のような高濃度乳房においては、MMGで病変が描出されにくいとされており、日本人で罹患率の高い40歳代の高濃度乳房で乳癌検出率が低いことが示されている⁵⁾。地域乳癌検診が、MMG併用視触診検診中心に行われている現在では、一度要精査となった本症例のような高濃度乳房症例は、MMG地域検診ではなく乳腺外来での超音波の併用によるフォローアップが必要な

のかもしれない。現在、乳癌検診における超音波検診方法の標準化を図りつつ、40歳代女性を対象としたMMG検査と超音波検査を併用する検診の精度と妥当性を検証するランダム化試験(J-START；主任研究者 大内憲明)が実施されており、その結果に注目したい。また、検診で腫瘤を指摘された後は腫瘤を自覚できており、自己触診の指導と実践が重要であると考えられた。

葉状腫瘍を伴う乳癌で、隔年MMG検診を行っていたにもかかわらずStageⅣにて発見された教訓とすべき貴重な症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は第18回日本乳癌検診学会総会(2008年12月5,6日,名古屋市)において発表した。

【文 献】

- 1) Rosen PP: Rosen's Breast Pathology. 2nd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 2001, pp. 325-364
- 2) 門間信博, 井上幸男, 浅沼匡介, 他: 良性葉状腫瘍内に発生した非浸潤性乳管癌の一例. 盛岡赤十字病紀, 14: 21-25, 2005
- 3) 園田一郎, 日馬幹弘, 東 皓雄, 他: 術前診断が可能であった巨大葉状腫瘍に隣接した非浸潤性乳管癌の1例——わが国における同時性発症の文献的考察. 乳癌の臨床, 11: 371-376, 1996
- 4) Knudsen PJ, Ostergaard J: Cystosarcoma phylloides with lobular and ductal carcinoma in situ. Arch Pathol Lab Med, 111: 873-875, 1987
- 5) 大内憲明, 内山菜智子, 東野英利子, 他: 乳がん検診の制度及び効率の向上に関する研究. 平成18年度厚生労働省がん研究助成金による研究報告書, 国立がんセンター, 2007, pp. 102-106

A Case of Stage IV Breast Cancer Combined with Phyllodes Tumor Correctly Detected at the Fourth Screening

Tomoyuki Monma^{1,3)}, Takeshi Sakuma¹⁾, Masami Matsuzaki¹⁾, Naoto Katagata¹⁾, Fumiaki Watanabe¹⁾, Yoshiko Yamaguchi²⁾, Tadashi Nomizu¹⁾, Seiichi Takenoshita³⁾

Divisions of Surgery¹⁾ and Pathological Diagnosis²⁾, Hoshi General Hospital
Second Department of Surgery³⁾, Fukushima Medical University

Coexistence of a phyllodes tumor and a breast cancer in the same breast is very rare. Nineteen such cases have been reported previously in Japan, and the presenting symptom was a palpable tumor in almost all cases. Here we present a case in which a tumor was palpable at breast cancer screening.

A female patient in her 6th decade presented with a history of fine calcific deposits that had been found at breast cancer screening 7 years before, when a stereo-guided mammotome biopsy at a closed examination yielded a diagnosis of mastopathy. No abnormal findings had been detected at two other breast cancer screenings conducted 3 years and 1 year previously. On this occasion, a lump was palpable. When the patient visited our institution, a tumor measuring 5 × 4.5 cm was palpated in the upper lateral quadrant of the right breast, and lymph nodes were palpable in the right axilla. Mammography showed only a Category 2 finding of a popcorn-like calcific deposit, suggesting the presence of a fibroadenoma in the right breast. Ultrasonography demonstrated a low-echoic mass shadow with an irregular margin and calcific deposits. Needle biopsy cytology gave a diagnosis of invasive ductal carcinoma, and chest computed tomography showed multiple lung metastases. Thus the preoperative diagnosis was a breast cancer, T2 N3 M1, Stage IV.

The patient underwent a right mastectomy with preservation of the pectoral muscles and right axillary node dissection (Bt + Ax). The final histopathologic diagnosis was an invasive ductal carcinoma (papillary ductal carcinoma) combined with a phyllodes tumor. Metastatic lesions were found in 22 of 24 resected lymph nodes. Chemotherapy and irradiation were carried out after surgery.

This case was a rare combination of a phyllodes tumor and a breast cancer, the latter having been missed at three previous biennial screenings and having presented at an advanced stage when detected at the fourth screening.

Key words: phyllodes tumor, breast cancer, breast cancer screening