症 例

末期に白血化した乳腺原発 B 細胞性リンパ腫の 1 例

国立病院九州がんセンター病理¹⁾国立病院九州がんセンター乳腺部²⁾九州大学医学部第 1 内科³⁾九州大学医学部第 2 病理⁴⁾福岡大学医学部第 1 病理⁵⁾福岡市医師会臨床検査センター⁶⁾

西 国広¹⁾ 園田 文孝¹⁾ 永井 義丸¹⁾ 林 逸郎¹⁾
 勝田弥三郎¹⁾ 野村 雍夫²⁾ 田代 英哉²⁾ 仁保 喜之³⁾
 木村 暢宏³⁾ 植木 祐司³⁾ 山口 幸二⁴⁾ 菊池 昌弘⁵⁾
 加藤 寿美⁶⁾

症例は 65 歳の女性で、右乳腺の原発性悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫、びまん性、大細胞型）で根治乳房切断術を受け、7 年後左乳腺に再発、その 2 年後に白血性となり全経過 9 年にて死亡し、剖検された例を報告する。乳腺腫瘍のスタンプ細胞像は、メイグムザ標本では細胞径 20~35 μ 、好塩基性原形質、N/C 大、くびれ状の核（cleaved）を有し、核網は繊細緻密でやや堅固でリンパ芽球~リンパ胚球に類似、パパニコロウ標本では、細胞径 10~15 μ 、円形~類円形で核縁はうすく均等に肥厚し、核網は繊細網状で小型核小体を 1~数個有していた。PAS 染色は陰性、酸フォスファターゼ染色は顆粒状に散在性で弱~中等度陽性であり、B 細胞由来が推定された。

末梢血、骨髓にみられたリンパ腫細胞は、スタンプの細胞像とほぼ同様であった。末梢血中の腫瘍細胞の免疫学的所見は、E-ロゼット形成能（ERFC）92%、Ia 様抗原（OKI1）85.9%、B1 抗原 73.3%、表面免疫グロブリン（S.Ig）33%（ κ -5%、 λ -28%）、細胞内免疫グロブリン（C.Ig）陰性、以上より本症例のリンパ腫細胞は ERFC 陽性 B 細胞性リンパ腫と思われた。

Key words : Breast—Cytology—Malignant lymphoma—Case report

1. はじめに

乳腺原発の悪性リンパ腫は、非常にまれであり、その

頻度は DeCoose らによれば全乳癌の 0.18%（14/8,000 例）といわれる²⁾。

最近われわれは、右乳腺原発の悪性リンパ腫で右乳房切断術を受けたが、7 年後に左乳腺に再発、その 2 年後

A case of bilateral metachronous B cell lymphoma of the breast with terminal leukemic manifestation

Kunihiro NISHI, C.T., I.A.C., Fumitaka SONODA, C.T., I.A.C., Yoshimaru NAGAI, C.T., J.S.C., Ituro HAYASHI, M.D., Yasaburo KATSUDA, M.D.

Dept. of Pathology, National Kyushu Cancer Center

Yasuo NOMURA, M.D., Hideya TASHIRO, M.D.

Dept. of Breast Surgery, National Kyushu Cancer Center

Yoshiyuki NIHO, M.D., Nobuhiro KIMURA, M.D., Yuzi UEKI, M.D.

Dept. of Medicine, Kyushu University School of Medicine

Kozi YAMAGUCHI, M.D.

Dept. of Pathology, Kyushu University School of Medicine

Masahiro KIKUCHI, M.D.

Dept. of Pathology, Fukuoka University School of Medicine

Hisami KATO, C.T., I.A.C.

Clinical Laboratory, Fukuoka Medical Association

論文別刷請求先 ☎815 福岡市南区大字野多目 595 国立病院九州がんセンター臨床検査部細胞診検査室 西 国広

昭和 58 年 7 月 7 日受付

図1 リンパ球浸潤性髄様癌と診断された初診時右乳腺腫瘍 (H-E 染色, $\times 200$)

図2 非ホジキンリンパ腫 (びまん性, 大細胞型) と診断された左乳腺腫瘍 (H-E 染色, $\times 200$)

に白血化し, 細胞免疫学的に興味ある所見を呈し2ヵ月で死亡, 剖検された症例を経験したのでその細胞像, 血液像, 免疫学的所見を中心に報告する。

2. 症 例

患 者: Y.M., 65 歳, 主婦。

生活歴: 妊娠7回, 経産4回, 人工妊娠中絶3回, 初潮15歳, 閉経47歳。

家族歴: 特記すべき事項なし。

既往歴: 昭和48年11月右乳癌の診断で super radical mastectomy ($T_3N_1M_0$) を受けたが, その時の組織診断はリンパ球浸潤性髄様癌とされた (図1)。術中マイトマイシンの全身投与を受け術後20日目で退院したあと, 半年ごとに外来受診し経過良好であった。

現病歴: 昭和55年8月再び左乳房の腫瘍に気付き外来を受診した。左乳腺腫瘍は, 大きさ 2.2×2.3 cm で表面は凹凸状, 境界不鮮明でエコーグラフィーでは不整な内部エコーを持った中空像がみられた。サーモグラフィーでは hot spot がみられ左乳癌 ($T_{2a}N_0M_0$) の疑いのもと, 生検およびスタンプ細胞診を行った。術中迅速診断では悪性リンパ腫が考えられ, radical mastectomy がなされた。

摘出乳腺腫瘍の病理組織診断は non-Hodgkin's lymphoma (diffuse, large) であった (図2)。そこで7年前の右乳癌とされた腫瘍を再検討した結果, 乳腺原発の悪性リンパ腫と訂正された。

術後マイトマイシンとエンドキサン投与で経過良好となり退院し, 3ヵ月ごとに外来にて経過観察中であつた。

昭和57年6月軽度の貧血 (赤血球 $306 \times 10^4/\text{mm}^3$, 血色素 10.3 g/dl), 血小板減少 ($8.1 \times 10^4/\text{mm}^3$), 血沈亢進

(40/89) および末梢血に異常リンパ球系細胞の出現があり, 血清 LDH の高値 (852 単位) を認めた。さらに10月には貧血も高度 (赤血球 $162 \times 10^4/\text{mm}^3$, 血色素 5.9 g/dl) となり, 末梢血に 54% の, また骨髓中にも 45.2% の異常細胞がみられ, ビンクリスチン+プレドニン (VP) 療法やビンクリスチン+エンドキサン+6MP+プレドニン (VEMP) 療法を施行したが効なく11月27日死亡, 剖検がなされた。

剖検の結果は, 全身のいそう著明であり, 右肺重量 420 g, 左肺 505 g と増し, 両肺には大型で核の切れ込みの目立つ腫瘍細胞の浸潤増殖と肺胞壁の線維性肥厚, 肺胞上皮の立方化および異型化, 高度の肺硝子膜形成がみられた。これらの肺病変による呼吸不全が直接死因と思われた。なお, 腫瘍細胞の浸潤増殖は肺のほか両肺門, 気管分岐部, 大動脈弓下リンパ節, 肝, 脾, 腰椎, 両腎, 両副腎, 膵周囲にみられた。剖検診断は両側乳房腫瘍の組織診断と同様, 悪性リンパ腫, びまん性大細胞型であった。

細胞診所見: 左乳腺腫瘍の May-Giemsa 染色 (以下 M-G 染色と略) によるスタンプ細胞像は, 小～中リンパ球を背景に細胞径 $20 \sim 35 \mu$, 好塩基性原形質, N/C 大の比較的核異型の少ない腫瘍細胞が孤立散在性にみられた (図3)。一部の腫瘍細胞は, くびれ状の核 (cleaved nuclei) を有し, 小型ではあるが青白色の核小体もみられた (図4)。核網は, 繊細緻密でやや堅固な感があり, リンパ芽球～リンパ胚球に類似した所見であった。

Papanicolaou 染色では, 細胞径 $10 \sim 15 \mu$ の円形～類円形細胞で原形質は狭く, 核縁はうすく均等に肥厚し, 核の立体的なくびれはより鮮明に観察された。核網は繊細網状で小型核小体を1～数個有していた (図5)。

PAS 染色は陰性, 酸フォスファターゼ染色 (以下 Acp. 染色と略) は顆粒状に散在性で弱～中等度陽性で

図3 左乳腺腫瘍のスタンプ。細胞径 $20\sim35\mu$, N/C 大の円形～類円形のリンパ腫細胞 (M-G 染色, $\times 400$)

図4 左乳腺腫瘍のスタンプ。くびれ状の核 (cleaved nuclei) を有すリンパ腫細胞 (M-G 染色, $\times 1,000$)

図5 細胞径 $10\sim15\mu$, 不整で小型の核小体を有すリンパ腫細胞 (Pap. 染色, $\times 1,000$)

あった(図6)。

血液像・骨髓像所見：末梢血液中にみられた異常細胞の M-G 染色所見は、細胞径 $17\sim30\mu$, 円形で小型のものから核形不整な大型細胞まで大小不同のある多彩な細胞像であった(図7)。それらの細胞の核網は緻密～粗剛で、核小体はあまり目立たず PAS 染色は陰性であったが、Acp. 染色は顆粒状、散在性に弱陽性であり、B 細胞

図6 酸フォスファターゼ染色で散在性に陽性顆粒がみられ、B細胞由来を推定 (Acp. 染色, $\times 1,000$)

図7 末梢血にみられた悪性リンパ腫細胞は、核形不整が強く、ATLにも類似していた(M-G染色, $\times 1,000$)

由来を推定せしめる所見であった。骨髓中の異常細胞は末梢血中のものに比し概して核形は円形類円形のものが多く、くびれ状の核はごく少数であった。

免疫学的所見：末梢血中にみられた異常細胞の E-rosette forming cell (ERFC) は 92% であったが、表面免疫グロブリン S.Ig は 33% (κ -5%, λ -28%), モノクローナル抗体による表面性質は表1のごとく、OKI1 と anti-B1 のみが高く、T 細胞系マーカーは陰性、成人 T 細胞白血病抗原 (ATL-associated antigens: ATLA) に対する抗体も陰性であった。

なお酵素抗体法による細胞内免疫グロブリン C.Ig (G, A, M, D, κ , λ) はすべて陰性であった。

3. 考 按

非ホジキンリンパ腫で節外性悪性リンパ腫の発生頻度は全悪性リンパ腫の $10\sim48\%$ とされるが^{3,15)}、そのうち、乳腺原発の悪性リンパ腫は $0.9\sim2.8\%$ である^{3,16)}。

一方、乳腺悪性腫瘍における乳腺肉腫の頻度は渡辺らによれば $0.3\sim3.0\%$ とされ^{1,21)}、乳腺悪性リンパ腫は

さらに少なく 0.12~0.83% である^{2,19,23)}。

最近 10 年間 (1972~1981 年) のわが国における乳腺原発の悪性リンパ腫の報告例を第 36 回乳癌研究会の全国集計でみると、乳腺原発性悪性腫瘍 26,107 例のうち 45 例 (0.17%) で非ホジキンリンパ腫は 41 例 (0.16%) であった⁶⁾。

したがって乳腺原発悪性リンパ腫の診断は、その臨床像が乳癌とほとんど同じであることや発生頻度が極端に低いことのため未分化な癌や乳癌の特殊型としてのリンパ球浸潤性髄様癌と誤診されていることがある^{2,7,8,13,14,19,22)}。

事実、われわれの症例においてもそうであった。乳腺原発の悪性リンパ腫と診断するには、悪性リンパ腫の病巣の周囲に正常乳腺組織があり、さらにほかの部位にリンパ腫がないことを証明しなくてはならない^{13,17,19,23)}。

節外性悪性リンパ腫は一般にその部位の癌腫やリンパ節悪性リンパ腫と比較して予後が良いとされているが、病期 (stage) により左右される傾向が強い¹²⁾。乳腺原発の悪性リンパ腫は予後不良といわれ⁶⁾、Lawler らの文献集計によれば 34 例中 12 例は 1 年以内に死亡している⁸⁾。Wiseman らは 16 例の乳腺原発性悪性リンパ腫のうち 5 年以上生存しているのは 3 例であり (5 年生存率は 18.8%), 8 例は 1 年以内に死亡したと報告している²³⁾。国内では、駒木らが第 36 回乳癌研究会の集計で乳腺の悪性リンパ腫の 5 年生存率は 29.2% と述べ、乳腺のほかの非上皮性悪性腫瘍に比し予後不良と報告している⁶⁾。しかし、乳癌と比較するとその予後は比較的良好ともいわれている¹¹⁾。

一方、Mambo らは 13 例についての 5 年生存率を 49% と報告し⁹⁾、Wiseman らも少数例ではあるが 11 年と 14 年の長期生存例や再発をくり返し 17 年で死亡した例などを報告している²³⁾。

鈴鹿らは乳房に初発し、その 4 年後に脳実質内浸潤、さらにその 1 年後に眼内浸潤を呈した例に放射線療法が著効した例を報告している¹⁸⁾。また、吉田も自験例と 12 例のわが国の症例を集計し、臨床経過は急速で致死性であるが、放射線療法の有効性を指摘している²⁴⁾。われわれの症例は右乳房に初発し、根治乳房切断術と抗癌剤の投与により経過良好で、左乳房に再発するまでの期間は 7 年、さらに全身性に進展するまでに 2 年の経過があり比較的に長い経過の例と思われた。

発生部位については、Schouten らは自験例 13 例を含めた 176 例の集計で右側 76 例、左側 40 例、同時両側 23 例、不明 37 例で、右側に多く、また異時両側性は 12 例 (9%) であったと報告している¹⁷⁾。わが国における 59

表 1 末梢血異常細胞の免疫学的性状

ERFC	92%	OKT3	3.9%
Ia-like(OKI1)	85.9%	OKT4	4.6%
anti-B1	73.3%	OKT6	2.5%
S.Ig	33% (κ -5%, λ -28%)	OKT8	4.3%
commonALL (J5)	1.7%	OKT10	6.6%
anti-ATLA (-)		OKT11	8.8%
C.Ig (-)		OKM1	3.7%

例の報告では右側 23 例、左側 18 例、両側 12 例、不明 6 例で欧米ほどの右側優位ではなかった¹³⁾。

本症例は異時両側性であるが、同様な例として藤森らは第 1 回手術後、5 年後に反対側乳房に発生した例を報告している⁴⁾。

乳腺原発の悪性リンパ腫が白血化した報告は少なく、われわれの知り得る限りでは、本例を含めわが国では 61 例中わずか 5 例で^{5,10)}、Schouten らが集計した欧米例の 163 例中でも 3 例であった¹⁷⁾。それらのうち免疫細胞学的検索がなされた症例はわれわれの例がその最初と思われる。

末梢血、骨髄中にみられる異常細胞は核のくびれがみられ、ERFC が陽性であるため、成人 T 細胞性白血病 (adult T cell leukemia: ATL と略) にも類似していた。しかし、ATLA 抗体が陰性であり、しかも OKT シリーズによるモノクローナル抗体も OKT-3, 4, 8, 11 がいずれも低値であり、ATL は否定された。免疫学的には、OKI1 が 85.9%, anti-B1 が 73.3% と高く、S.Ig が 33% (κ -5%, λ -28%), C.Ig が陰性であることより B 細胞性由来の悪性リンパ腫細胞であることが考えられた²⁰⁾。

4. ま と め

65 歳女性で初発時より 9 年の経過の後、末期に白血病となった異時両側性乳腺原発の非ホジキンリンパ腫 (びまん性、大細胞型) の 1 例を経験したので、細胞像、血液像、免疫学的所見を中心に若干の文献的考察を加え報告した。

なお本論文要旨は、第 24 回日本臨床細胞学会総会 (1983 年 5 月 14 日、於岐阜) にて発表した。

Summary

We have experienced a rare case of bilateral metachronous B cell lymphoma of the breast with terminal leukemic manifestation.

The patient, a 65 year-old female, was admitted to the Kyushu Cancer Center in 1973 because of a right breast tumor.

Under the histological diagnosis of medullary carcinoma with lymphoid infiltration (the diagnosis was revised to malignant lymphoma by reobservation), super radical mastectomy was performed.

After seven years from the first operation, she noticed a left breast tumor. The tumor was diagnosed as non-Hodgkin's lymphoma of large cell type by following cytologic features in an imprint smear.

(1) Lymphoma cells were round in shape and 20 to 35 microns in diameter with May-Grünwald-Giemsa stain (10 to 15 microns with Papanicolaou stain).

(2) Some of nuclei were cleaved in shape, resembling lymphoblasts or centroblasts.

(3) PAS stain was negative but acid phosphatase reaction was diffusely positive with finely granular. The findings were consistent with those of B cell lymphoma.

Histologically the tumor was diagnosed as malignant lymphoma, diffuse, large cell type and B cell origin was confirmed by following immunological characters obtained from the leukemic tumors cells.

Immunological findings of lymphoma cells in peripheral blood were as follows:

(1) 91% positive for ERFC, (2) 85.9% positive for Ia-like antigen (OKI1), (3) 73.3% positive for anti-B1 antigen, (4) 33% positive for SmIg (κ -5%, λ -28%), (5) negative for C. Ig.

文 献

- 赤座 協・他：乳腺のいわゆる Stroma Sarcoma の1例と本邦乳腺肉腫の集計，外科，44：309～314，1982.
- DeCosse, J.J., et al. : Primary lymphosarcoma of the breast, A review of 14 cases, Cancer, 15 : 1264～1268, 1962.
- Freeman, C., et al. : Occurrence and prognosis of extranodal lymphoma, Cancer, 29 : 252～260, 1972.
- 藤森正雄・他：乳腺に発生した細網肉腫の1例，癌の臨床，10：110～115，1964.
- 河野範男・他：両側乳房悪性リンパ腫の1例，癌の臨床，27：356～361，1981.
- 駒木幹正・他：乳腺非上皮性悪性腫瘍の4例，癌の臨床，29：353～359，1983.
- Lattes, R. : Sarcoma of the breast, JAMA, 201 : 531～532, 1967.
- Lawler, M.R., et al. : Reticulum cell sarcoma of the breast, Cancer, 20 : 1438～1446, 1967.
- Mambo, N.C., et al. : Primary malignant lymphoma of the breast, Cancer, 39 : 2033～2040, 1977.
- Matsuyama, M., et al. : Reticulum cell sarcoma of the breast — An autopsy case with terminal leukemic manifestation —, Acta Path. Jap., 22 : 185～194, 1972.
- McDivitt, R.W., et al. : Tumors of the breast, Atlas of the tumor pathology, 2nd series, Washington, D.C., AFIP, 1967.
- 毛利 昇・他：新分類による悪性リンパ腫アトラス，91～96，文光堂，東京，1981.
- 中村隆二・他：白血化を呈した乳腺原発悪性リンパ腫の1剖検例，癌の臨床，29：57～61，1983.
- Navas, J.J., et al. : Primary lymphoma of the breast, Cancer, 39 : 2025～2031, 1977.
- Rudders, R.A., et al. : Primary extranodal lymphoma, Cancer, 42 : 406～416, 1978.
- 坂野輝夫：わが国における Non-Hodgkin リンパ腫の臨床の現況と問題点，内科，48：35～41，1981.
- Schouten, J.T., et al. : Lymphoma of the breast, Ann. Surg., 194 : 749～753, 1981.
- 鈴鹿隆之・他：乳房腫瘍で初発し，脳およびブドウ膜浸潤に放射線療法著効の悪性リンパ腫の1例，臨床血液，24：163～168，1983.
- 田中貞夫・他：乳腺悪性リンパ腫の臨床的，病理組織学的検討——7例の報告並びに文献的考察——，鹿児島大学医学雑誌，29：1～14，1977.
- 飛内賢正・他：各種モノクローナル抗体によるヒトリンパ系腫瘍の膜抗原と細胞起源の分析，日本血液学会雑誌，45：1055～1068，1982.
- 渡辺 修・他：乳房非上皮性悪性腫瘍，癌の臨床，20：292～297，1974.
- 渡辺 弘・他：乳癌におけるリンパ球浸潤性髄様癌についての髄様腺管癌との相違，外科，44：416～417，1982.
- Wiseman, C., et al. : Primary lymphoma of the breast, Cancer, 29 : 1705～1712, 1972.
- Yoshida, Y. : Reticulum cell sarcoma of the breast, Case report and a review of the Japanese literature, Cancer, 26 : 94～99, 1970.