症 例

比較的小さな悪性葉状囊胞肉腫の 1 例

清水市立清水総合病院外科

奥 田 康 一 小 坂 昭 夫 和 爾 隆 政

A CASE OF SMALL MALIGNANT CYSTOSARCOMA PHYLLODES

Koichi OKUDA, Akio KOSAKA and Takamasa WANI

Department of Surgery, Shimizu City Hospital

いわゆる乳腺葉状囊胞肉腫 (cystosarcoma phyllodes) は、全乳腺腫瘍の 1% 以下の頻度で比較的に稀な腫瘍であるが、その 2.5~42.5% に悪性型が存在するとされている。悪性型では急速な増大傾向を示すことが多く、初診時巨大な腫瘍として発見されることが多い。われわれは最近腫瘍最大径 3.0cm の比較的小さな悪性葉状囊胞肉腫の 1 例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症例は 35 歳女性で、左側乳房腫瘍を主訴に来院し、摘出生検を行ない病理組織学的に悪性葉状囊胞肉腫と診断され、非定型的乳房切断術を施行した。腫瘍の大きさは 3.0×2.4×1.6cm で、Hormone receptor 測定では Estrogen receptor 陽性であった。術後補助療法として Tegasur 800mg/日、Tamoxifen 20mg/日経口投与し、術後 22 カ月経過した現在再発徴候なく健在である。

本腫瘍は多彩な臨床像を示し、今まで多くの同義語が使用されてきたが、病理組織学的所見と臨床像との関係も研究され、良性、境界病変、悪性に分類する基準も示され、用語も統一されつつある。悪性例では遠隔転移がしばしばみられるが、現時点では術式・補助療法に定説はない。術式は時代とともに縮小傾向にあり、これは本腫瘍の転移が主に血行性によるためである。全身療法としての化学療法は現在のところ有効例は少ない。最近本腫瘍の Hormone receptor に関する研究が進み、その陽性例も多いことから内分泌療法に期待がかけられる。

索引用語：malignant cystosarcoma phyllodes, Hormone receptor, 腋窩郭清

結 言

いわゆる乳腺葉状囊胞肉腫 (cystosarcoma phyllodes) は全乳腺腫瘍の 1% 以下の頻度¹⁾とされ比較的に稀な疾患であるが、その 2.5~42.5%²⁾に悪性例がみられ乳腺原発の非上皮性悪性腫瘍の中では最も頻度が高い。本腫瘍は局所再発や遠隔転移をしばしば起こすといわれているが、現時点では術式および補助療法に定説はみられない。悪性例では特に腫瘍の急速な増大傾向を示すことが多く、最近 10 年間の本邦 82 例の集計³⁾でも 50% に急速な増大傾向を認め、病変の大きさの平均値は 9.0cm にもおよぶ。今回われわれは腫瘍最大径 3.0cm の比較的小さな悪性葉状囊胞肉腫の 1 例を経験したので報告し、本腫瘍の診断および治療上の

問題点につき若干の文献的考察を試みる。

症 例

症例：35 歳、女性、主婦

主訴：左側乳房腫瘍

既往歴：12 歳初潮、月経整、23 歳結婚、24 歳人工流産 1 回、27・30 歳出産、混合授乳。乳腺疾患・婦人科疾患・甲状腺その他の内分泌疾患・悪性疾患の既往なく、ホルモン剤その他の常用薬剤の使用経験はない。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和 57 年 5 月下旬に左側乳房の腫瘍に気づき、同 6 月 2 日当科受診す。疼痛・熱感・乳頭異常分泌などの自覚症状なく、腫瘍の急速な増大傾向も認めなかった。

初診時理学的所見：左側乳房 BD 領域に 3×3 cm 大の球形，弾性硬，境界明瞭，表面平滑な腫瘤を触知し，Dimpling，皮膚固定，浮腫，発赤その他の変色，乳頭陥凹，胸筋・胸郭固定，乳頭分泌を認めず，両側腋窩および鎖骨上窩リンパ節を触知せず，上腕浮腫もなく，対側乳房に腫瘤を触知しなかった。

マンモグラフィー所見：境界明瞭な円形の腫瘤陰影を認め，大きさは 3.0×2.0 cm で内部陰影は均一であった。石灰化，Halo，皮膚浮腫，乳頭陥凹は認めなかった（写真 1）。

一般検査成績：末梢血，血清生化学，検尿，検便，胸部 X-p 上特に異常所見を認めなかった。

以上より線維腺腫，髓様癌，葉状嚢胞肉腫を疑い，局麻下摘出生検を施行し，周囲健全組織も含めて腫瘍を摘出した。

写真 1 マンモグラフィー所見 (Cranio-Caudal View)

写真 2 摘出生検標本の剖面

肉眼所見：腫瘍は大きさ $3.0 \times 2.4 \times 1.6$ cm で，灰白色，充実性，弾性硬でほぼ完全に被包化されていた（写真 2）。

病理組織学的所見：腫瘍の主成分は間質で細胞成分に富み（写真 3・4），周囲脂肪組織への浸潤像がみられ（写真 5），腫瘍細胞は異型性が著明で核分裂像も数多くみられる（写真 6）。核分裂が最も活発な部位では

写真 3 病理組織像 (H-E 染色 $\times 40$)

写真 4 病理組織像 (H-E 染色 $\times 100$)

写真 5 病理組織像 (H-E 染色 $\times 100$)

写真 6 病理組織像 (H-E 染色×400)

強拡大(×400)で10視野に42個の分裂像が観察された。

以上の病理組織学的所見から悪性葉状囊胞肉腫と診断し、全麻下 Stewart 切開で非定型的乳房切断術を施行した (Auchincloss 法)。

切除標本は乳癌取り扱い規約に準じて1cm 間隔に切り出し連続切片で検索したが、腫瘍の残存なく、乳頭浸潤なく、他の乳腺内に fibrocystic change を示す所見なく、郭清された腋窩リンパ節にも転移はみられなかった (0/13)。

腫瘍の Hormone receptor 測定では、Estrogen receptor (以下 ER と略す) は16fmol/mg (DCC 法) で陽性、Progesterone receptor (以下 PgR と略す) は陰性であった。

術後経過：術後経過は良好で、補助療法として術後10日目より Tegafur 800mg/日、Tamoxifen 20mg/日経口投与し、術後22ヵ月経過した現在再発徴候なく健在である。

考 察

乳腺の cystosarcoma phyllodes は1838年 Johannes Müller により初めて詳細に報告され命名されたが、本腫瘍の臨床像・病理組織像の複雑さのため最近まで数多くの同義語が用いられてきた。1982年世界保健機構

(WHO) 乳腺腫瘍の組織分類⁴⁾では、Phyllodes tumor (葉状腫瘍) という用語が使用され、本病変を細胞分裂像の頻度、浸潤の辺縁像、細胞の異型性および細胞の密度に基づき良性、境界病変、悪性に分類することが提唱されている。これらの基準は Treves & Sunderland⁵⁾, Norris & Taylor⁶⁾, Pietruszka & Barnes⁷⁾らが病理組織学的所見と臨床像の関連性を追求した際に用いた基準とほぼ同様である(表1)。本症例を表1の基準に従って検討してみると、核分裂像はその最も活発な部分で42個/10視野(×400)観察され、腫瘍縁は浸潤性で、細胞の異型性も高度であったため悪性と診断された。

本腫瘍の確定診断は病理組織学的所見によりなされるが、臨床診断は困難なことが多い。病歴に急速な増大傾向がみられれば診断の参考にはなるが、触診上は良性所見を呈することが多く線維腺腫との鑑別は困難である。また、マンモグラフィー所見でも線維腺腫、髄様癌と類似の所見を示すことがあり、良性・悪性の判定も不可能である。本症例でも線維腺腫、髄様癌、葉状囊胞肉腫を疑い摘出生検を施行した。良性・悪性の判定には穿刺細胞診が有用であるが、Stawicki ら⁸⁾は術前に穿刺細胞診により malignant cystosarcoma phyllodes と診断し得た症例を報告しており、南雲ら⁹⁾も穿刺細胞診による診断の可能性を述べている。しかし、小山ら¹⁰⁾が指摘するように良性の中に悪性部が混在することもあり、false negative 症例が問題となり摘出生検が必要となる。本腫瘍を摘出する場合には、泉雄ら²⁾が指摘するように周囲正常組織を十分に含めて摘出する必要がある。腫瘍の辺縁像は病理組織学上重要であり、本症例でも腫瘍が周囲脂肪組織に浸潤していることが悪性と診断される要素となった。また、肉眼的に被膜ごと摘出された場合でもその外側に腫瘍を取り残すことがあるため、良性例でも局所再発がみられるといわれており、周囲正常組織を含めた

表 1 Criteria for Classification of Cystosarcoma Phylloides

Tumor Type	Mitosis per 10HPF ^a	Tumor Margins	Cellular Atypia
Benign	0 - 4	Pushing	Usually 1+stromal(no significant atypia or pleomorphism)
Intermediate (Borderline Malignant)	5 - 9	Predominantly pushing with occasionally infiltrating	Usually 2+stromal(moderate cellularity, anaplasia, and pleomorphism)
Malignant	>10	Predominantly infiltrating	Usually 3+stromal(marked anaplasia and pleomorphism)

^aHPF=high power field.

表 1 Iverson の文献¹⁰⁾より引用

摘出が必要である。

本腫瘍の臨床上興味深い点としては、良性例が再発をくり返すうちに悪性化する¹¹⁾ことや多中心性の発生¹²⁾、および悪性例の対側乳房に悪性腫瘍を合併することが多い¹³⁾ことなどがあげられる。本症例では根治術後の切除標本を連続切片で検索したが、腫瘍の残存や他病変の合併はなかった。また、対側乳房に関しては初診時より現在までのところ、触診、マンモグラフィ、エコー上病変は発見されておらず、今後も厳重に観察していくつもりである。

本腫瘍の治療については、良性例では先に述べた広範な局所切除ということで問題ないと思われるが、悪性例では議論が多く未だ統一見解をみない。悪性葉状囊胞肉腫は乳癌と発生母体も異なり臨床像も異なるが、治療の基準を見い出せないため、われわれは本症例の治療方針については乳癌と同様に考え手術療法および補助療法を施行した。すなわち、本症例は T_{2a} N₀ M₀ 病期 II であり、手術は非定型的乳房切断術を施行し、化学療法は Tegafur 800mg/日経口投与とし、ER 陽性例であったため Tamoxifen 20mg/日経口投与とした。

悪性例に対する術式について、Treves & Sunderland⁵⁾は根治的乳房切断術とし、Norris & Taylor⁶⁾は低腋窩郭清を伴う乳房切断術とし、Pietruszka & Barnes⁷⁾は腫瘍が小さければ広範局所切除、大きければ単純乳房切断術とし、Contarini¹⁴⁾は広範局所切除としており、縮小化の傾向にある。縮小手術の理由は、本腫瘍の転移は血行性が主でありリンパ節転移は極めて稀なためとされており、腋窩リンパ節転移率は Halverson¹⁾によると 1.5% である。本邦集計³⁾では約 60% に根治的乳房切断術が施行されているが、リンパ節郭清が行われた 54 例のうち組織学的に転移を認めたのはわずかに 1 例であった。本症例でも腋窩リンパ節を郭清したが、組織学的転移を認めなかった。今後とも術式に関する検討が必要だと思われる。

次に補助療法についてみると、現時点では満足すべき報告はみられない。本腫瘍は乳癌と同様に肺・骨・肝に転移することが多いといわれ、Pietruszka & Barnes⁷⁾の文献集計では、悪性例の 28.7% (27/94) に遠隔転移を認めたとしている。したがって、全身療法としての化学療法への期待は大きいのだが、本邦集計では化学療法施行 24 例中 3 例にしか有効例を認めていない。Orsini ら¹⁵⁾は術後肺転移に Adriamycin が有効であった 1 例を報告しているが、多数例での検討は見

当たらない。本症例では術後 Tegafur 800mg/日経口投与しているが、今後化学療法についても有効な薬剤の選択、投与法・量・期間について検討されることが望まれる。

内分泌療法については、乳癌での研究が進むにつれ本腫瘍についても最近研究され始めており、Hormone receptor の陽性例も多いことから注目されてきている。Palshof ら¹⁶⁾は 2 例(良性・悪性各 1 例)につき ER を測定し 2 例とも陽性であり、悪性例に対して術後 Tamoxifen 30mg/日経口投与したところ 1 年間再発・転移を認めなかったとしている。また、Rao ら¹⁷⁾は 5 例(良性 3 例、悪性再発 2 例)につき ER, PgR を測定し、全例が PgR 陽性で ER は良性の 1 例にのみ陽性であったとし、進行した悪性例に内分泌療法の適応があると報告している。本症例でも ER, PgR を測定し ER 陽性、PgR 陰性の結果を得て術後 Tamoxifen 20 mg/日経口投与しているが、現在まで再発徴候を認めていない。今後、本腫瘍の Hormone receptor の測定と同時に内分泌療法についてもさらに研究が進むことと思われる。

結 語

最近われわれが経験した比較的小さな悪性葉状囊胞肉腫の 1 例につき報告し、現時点での本腫瘍の診断・治療上の問題点につき若干の文献的考察を試みた。

(本稿の要旨は第 45 回日本臨床外科医学会総会〔広島〕において発表した。)

文 献

- 1) Halverson, J.D. and Hori-Rubiana, J.M.D.: Cystosarcoma phyllodes of the breast. *Am. Surg.*, 40: 295—301, 1974.
- 2) 泉雄 勝, 平井 利幸: 所謂 Cystosarcoma phyllodes の臨床—自験 79 例を中心として—, *外科治療*, 49: 249—256, 1983.
- 3) 乳癌研究会: 主題 II. 乳腺原発非上皮性悪性腫瘍アンケート (第 36 回乳癌研究会, 寺沢敏夫), 11—21, 1982.
- 4) World Health Organization 世界保健機関 (WHO) 乳腺腫瘍の組織分類, *癌の臨床*, 28: 1207—1224.
- 5) Treves, N. and Sunderland, D.A.: Cystosarcoma phyllodes of the breast—A malignant and benign tumor. A clinicopathologic study of seventy-seven cases. *Cancer*, 4: 1286—1332, 1951.
- 6) Norris, H.J. and Taylor, H.B.: Relationship of

- histologic features to behavior of cystosarcoma phyllodes—Analysis of ninety-four cases. *Cancer*, 20 : 2090—2099, 1967.
- 7) Pietruszka, M. and Barnes, L. : Cystosarcoma phyllodes—A clinicopathologic analysis of 42 cases. *Cancer*, 41 : 1974—1983, 1978.
- 8) Stawicki, M.E. and Hsiu, J.G. : Malignant cystosarcoma phyllodes—A case report with cytologic presentation. *Acta Cytologica*, 23 : 61—64, 1979.
- 9) 南雲サチ子, 松田 実 : Malignant cystosarcoma phyllodes の 1 例, 日臨細胞誌, 20 : 790, 1981.
- 10) 小山博記, 高橋良和, 西沢征夫他 : 乳腺の Cystosarcoma phyllodes (悪性型), 外科治療, 46 : 747—749, 1982.
- 11) McDivitt, R.W., Urban, J.A. and Farrow, J.P. : Cystosarcoma phyllodes. *Johns Hopkins Med. J.*, 120 : 33—45, 1967.
- 12) Salm, R. : Multifocal histogenesis of a cystosarcoma phyllodes. *Journal of Clinical Pathology*, 31 : 897—903, 1978.
- 13) Browder, W., McQuitty, J.T. Jr. and McDonald, J.C. : Malignant cystosarcoma phyllodes—Treatment and prognosis. *Am. J. Surg.*, 136 : 239—241, 1978.
- 14) Contarini, O., et al. : Cystosarcoma phyllodes of the breast—A new therapeutic proposal. *The American Surgeon*, 48 : 157—166, 1982.
- 15) Orsini, J., Perloff, M. and Rybak, B. : Cystosarcoma phyllodes—A case presentation. *Medical and Pediatric Oncology*, 9 : 449—453, 1981.
- 16) Palshof, T., et al. : Estradiol binding protein in cystosarcoma phyllodes of the breast. *Europ. J. Cancer*, 16 : 591—593, 1980.
- 17) Rao, B.R., Meyer, J.S. and Fry, C.G. : Most cystosarcoma phyllodes and fibroadenomas have progesterone receptor but lack estrogen receptor. *Cancer*, 47 : 2016—2021, 1981.
- 18) Iverson, R.E. and Hegg, S.I. : Cystosarcoma phyllodes presenting as massive unilateral breast hypertrophy in an adolescent. *Annals of Plastic Surgery*, 4 : 315—322, 1980.
-