症 例

多分化能を示した肺転移を伴う ER 陽性乳腺悪性葉状腫瘍の 1 例

東京医科大学第 3 外科 (主任：木村幸三郎教授)

日 馬 幹 弘 木 村 幸三郎 小 柳 泰 久

松 永 忠 東 佐 藤 泰 海 瀬 博 史

同 病院病理部第 2 病理学教室 (主任：海老原善郎教授)

海老原 善 郎 豊 田 充 康

症例は54歳女性、潰瘍を伴った小児頭大の左乳房腫瘍と強度の貧血を主訴として入院した。胸部 X 線にて両側肺に多発性転移巣を認めた。精査にて悪性葉状腫瘍と診断し、非定型的乳房切除術を施行した。組織学的に上皮成分には異型性は認めず、異型性を示す肉腫様組織は平滑筋肉腫様に見え、また軟骨肉腫、血管肉腫の形態も見られ、一部には類骨細胞も見られた。エストロゲン・レセプターは弱陽性を示したが、いかなる内分泌、化学療法にも反応せず、5 カ月後、肺転移に基因する呼吸不全にて死亡するに至った。本疾患は外科的治療が唯一の確実な治療法であり、早期に切除することが必要である。

索引用語：乳腺悪性葉状腫瘍

緒 言

乳腺葉状腫瘍は、全乳腺腫瘍の 1% 以下の頻度の比較的稀な腫瘍である。本症の多くは良性であるが、稀に悪性を示しこのうち約 1 割が遠隔転移をきたす。我々は著明な肺転移をきたし、治療に反応せず急激な転帰をきたした症例において、平滑筋肉腫を始め様々の肉腫形態及び類骨細胞を含む多彩な組織像を認めたので文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：54歳、女性。

主訴：左乳房腫瘍。

既往歴：12歳初潮、月経整、28・34歳出産、混合授乳。51歳閉経。34歳より高血圧、39歳より糖尿病で内服治療を続けている。乳腺疾患・婦人科疾患の既往はない。

家族歴：父親を皮膚癌で失っている。

現病歴：昭和62年頃より左乳房の腫瘍に気づき近医受診“整体による脊柱の矯正”および漢方薬にて治療を続けた。平成2年9月より腫瘍増大し他医受診“ピロ温熱療法”を施行、潰瘍を形成するも搾乳器にて排膿していた。この間にも潰瘍は序々に増大していた。

平成2年12月1日、起立不能のため救急車にて外科病院へ搬送され強度の貧血のため入院となった。潰瘍部は出血し、感染のため悪臭を伴っていた。手術拒否のため総量2,000mlの輸血、抗生剤で保存的加療を行い12月9日当科受診、手術目的にて同月20日入院となった。

入院時現症：体格中等度、栄養やや不良、軽度の貧血を認めるが黄疸は認めない。左乳房外側に小児頭大の腫瘍が見られ、約10×10cmに及ぶ潰瘍形成を認めた(図1)。潰瘍底に易出血性の肉芽が見られ、悪臭を伴った膿苔および大量の分泌物を認めた。腫瘍自体の硬度は弾性硬、可動性は良好で衛生皮膚結節、上腕浮腫は認めなかった。両側腋窩および鎖骨上窩リンパ節を触知せず、対側乳房にも腫瘍を触知しなかった。以上の所見より TNM 分類の T4bN0M1乳癌あるいは悪性葉状肉腫が疑われた。創部よりの膿汁からは黄色ブドウ球菌が検出された。

一般検査所見：軽度の貧血、著しい低蛋白血症、軽度肝機能障害および非特異的腫瘍マーカーの上昇を認めた(表1)。

胸部 X 線所見：両側に多発性転移像を認めた(図2：左)。

血管造影所見：鼠径部より Seldinger 法にて左鎖骨

図1 入院時現症：(左)左乳房外側に小児頭大の腫瘍を認める。(右)潰瘍底には出血性肉芽，膿苔，分泌物を認め黄色ブドウ球菌が検出された。

表1 入院時検査成績

〈生化学〉		〈末血〉	
GOT	9 U/l	WBC	$7.4 \times 10^3 / \mu\text{l}$
GPT	13 U/l	RBC	$2.49 \times 10^6 / \mu\text{l}$
LDH	192 U/l	Hb	7.3 g/dl
AL-P	2212 U/l	Ht	21.2 %
γ -GTP	202 U/l	PLT	$458 \times 10^3 / \mu\text{l}$
LAP	224 U/l	LY	$1.9 \times 10^3 / \mu\text{l}$
hE	0.32 dPH	Mono	$0.6 \times 10^3 / \mu\text{l}$
T-Chol	123 mg/dl	Gran	$5.0 \times 10^3 / \mu\text{l}$
T.P.	5.9 g/dl		
ALB	2.7 g/dl	〈HEMOGRAM〉	
A/G	0.63	Stab	4.0
T-Bil	0.5 mg/dl	Seg	68.0
D-Bil	0.15 mg/dl	Lymph	22.0
BUN	10.7 mg/dl	Mono	6.0
UA	3.4 mg/dl	Poly	(+)
Creatinine	0.58 mg/dl	Eosin	0.0
GLU	226 mg/dl	Baso	0.0
TG	100 mg/dl	Reticulo	39
Ca	8.1 mg/dl		
TTT	0.2 U	〈凝固系〉	
ZTT	2.5 U	FDP	289.6 ng/ml
CPK	4 U	フィブリノーゲン	672 mg/dl
Amylase	61 U/l		
phos-L	156 mg/dl	〈腫瘍マーカー〉	
FFA	0.408 mEq/l	尿- β_2 micro	3902 $\mu\text{g/l}$
β -LP	284 mg/dl	血清- β_2 micro	2.89 mg/l
CRP	16.7	Ferritin	160 ng/ml
Na	132 mEq/l	AFP	10 ng/ml以下
K	4.2 mEq/l	CEA	1.8 ng/ml
Cl	95 mEq/l	TPA	25 以下 U/l
HDL-Chol	24 mg/dl	CA15-3	7.1 U/ml
S-Iron	14 $\mu\text{g/dl}$	尿中ポリアミン	99.6 $\mu\text{Mol/g}$
TIBC	254 $\mu\text{g/dl}$	IAP	1830 $\mu\text{g/ml}$
シアル酸	149.3 mg/dl		

下動脈よりの血管造影を施行した。外側胸動脈の末梢に不整血管の増生，蛇行，poolingを認めた（図2：右）。造影後，縮小効果を目的とし5FU 500mg，CTX 150mg，ADM 40mgの動注を行った。翌日腫瘍より出血を見たが縮小傾向は認められなかった。局所及び全身状態の改善を待って，平成3年1月9日に手術を施行した。

手術所見：皮膚の変色部より約2cm離して皮切を加えた。筋膜には腫瘍の直接浸潤は認めず剥離は容易であった。腋窩には米粒大～小指頭大まで10個のリンパ節を認めた。非定型乳房切除術（Auchincloss法）を施行し，広範な欠損部は広背筋皮弁を用いて閉鎖した。

病理組織学的所見：断面では直径5cmまでの結節が癒合し，全体として $18 \times 16 \times 10 \text{ cm}$ に達していた。周囲組織への浸潤，リンパ節転移はなかった。組織学的には紡錘細胞が肉腫様形態をとりながら増殖する部位が優位であり，部分的に上皮組織に縁どられた分葉構造もみられたが上皮成分に異型性は認めなかった。肉腫様組織の多くは紡錘細胞がinterlacing patternを示して平滑筋肉腫様に見える（図3）ところが多く軟骨肉腫，血管肉腫の形をとりながら増殖するところもみられ（図4），ごく一部には類骨細胞（osteoid cell）も見られた（図5）。免疫組織学染色では特別な所見は得られなかった。

術後経過：耐糖能低下のためインスリンを使用した。創部皮下より膿の流出を見たがドレナージ，抗生剤の投与により改善した。腫瘍のHormone receptor測定では，ERは16fmol/mg（DCC法）で陽性，PgRは陰性であった。このためホルモン療法としてMPA 1,200mg/dayを開始し，化学療法としてADM 40mg，CTX 150mg，5FU 400mgを4クール施行し退院となった。肺転移に対する効果はNCであった。外来にてさらに1クール施行するも効なく，4月中旬よりは右大腿部にも鶏卵大の転移を認め，呼吸困難，背部痛を主訴として再入院となった。肺野は転移巣で占められ正常肺野は殆ど認められなかった。対症療法を施行したが，5月6日呼吸不全により死亡するに至った。

図2 (左)胸部単純正面像：両側に多発性転移巣を認める。(右)血管造影像：腫瘍部位に一致した不整血管の増生，蛇行，poolingの所見を認める。

図3 病理組織学的所見①：紡錘細胞成分の細胞及び核の形態は不整であり，大部分が瀰漫性増殖を示すが，上皮成分には異型性は認めない。

図5 病理組織学的所見③：部分的に類骨細胞 (osteoid cell) も認める。

図4 病理組織学的所見②：血管肉腫状の形態を示す部位も認められる。

考 案

乳腺葉状嚢胞肉腫 (cystsarcoma phyllodes) の名称で呼ばれていた本疾患は，WHO 分類により葉状腫瘍 (phyllodes tumor) の名称で統一されつつある。本腫瘍は間質性および上皮性要素からなり間質細胞の密度がより高いことを特徴とし，細胞分裂像の頻度，辺縁の浸潤像，細胞の異形成および細胞の密度から良性，境界病変，悪性の3病変に分けられる¹⁾。本邦における悪性の頻度は3.2%~10.9%²⁾³⁾といわれている。定義的には間質細胞の悪性化であり，上皮成分の悪性化を伴う場合や上皮成分を腫瘍内に伴わない間質成分のみの腫瘍は含むべきではない。本腫瘍において悪性化を示す部分は主に様々の肉腫様形態をとることが多いが malignant fibrous histiocytoma, myxoid tumor の像

を示す症例も見られ、さらに部分的に粘液、脂肪、骨、軟骨等を含む症例の存在することは間質細胞が多分化能を有する細胞であることを示唆している⁹⁾。Inoshita⁵⁾は18例の悪性例の組織像を解析し、6例に肉腫様組織を認め、このうち2例に複数の異種肉腫様組織の存在を認めたとし、また、osteoid formationは2例に見られたとしている。本例においては平滑筋肉腫様組織を中心に、軟骨肉腫、血管肉腫様組織を含んで構成されており、さらにosteoid formationを認める等稀な形態を示しており、多分化能を有する未熟な細胞より発生したものと推測された。

悪性例の治療に関しては未だ統一見解が得られていない。術式に関してTreves & Sunderland⁶⁾は定型的乳房切断術、Norris & Taylor⁷⁾は非定型的乳房切断術、Pietruszka & Barnes⁸⁾は腫瘍の大きさにより広範局所切除から単純乳房切断術を奨め、年々縮小化の傾向にある。さらに、Contarini⁹⁾は広範局所切除を奨めているが、近年、本邦においてもリンパ節陽性例が増加していること、Kessingerら¹⁰⁾の15.1%に腋窩リンパ節転移がみられたとする報告もあること、再発・転移を生じた際の補助療法の効果期待できないことを考慮し、当教室ではリンパ節郭清を施行している。リンパ節陽性例を解析すると殆どの症例で高位腋窩には転移が及んでいないため、非定型的乳房切断術のうちのAuchincloss術式が適当であると考えている。悪性葉状腫瘍の遠隔転移臓器としては肺が最も多く約7割を占め、骨、肝と続いており¹⁰⁾乳癌の転移部位と相関している。化学療法による遠隔転移症例における奏効率は極めて悪く、特に転移巣の切除不能症例では、僅かにADM、CTXの有効例の症例報告¹¹⁾¹²⁾があるのみで悲観的である。内分泌療法に関しては、最近本腫瘍のhormone receptorの陽性例が多いことが確認され、同療法への期待が高まっており、有効例も散見される¹³⁾が確定した評価は得られていない。本例においても有効例よりCAF療法とMPAを併用したが全く効果が得られなかった。組織像で述べたごとく、本疾患の組織像は多種多型におよんでいることより、悪性葉状腫瘍とは単一の疾病と考えるより臨床像の異なる疾患群であると考えべきであり、この点からも単剤による化学内分泌療法の効果の不確実であるのは当然といえる。従って、外科的治療が唯一の確実な治療法であることを念頭に置き、早期のうちに再発がなきように十分な範囲で確実に切除することが必要であることが示

唆された。

文 献

- 1) 笹野公伸, 笹野伸昭 訳: 世界保健機関(WHO)乳腺腫瘍の組織分類(第2版), 癌の臨 28: 1207—1224, 1982
- 2) 藤田吉四郎, 渡辺 弘, 広田映五他: 葉状囊胞腺腫54例の外科臨床的検討(悪性化2例を含む), 癌の臨 15: 549—553, 1969
- 3) 深見敦夫, 今田敏夫, 坂元吾傳他: 乳腺葉状囊胞肉腫(Cystosarcoma phyllodes)の臨床的検討, 臨外 32: 575—581, 1977
- 4) 富岡 勉, 古賀伸一郎, 福田一正他: 乳腺葉状囊胞肉腫の2例, 特に悪性例についての検討, 日臨外医学会誌 45: 302—308, 1984
- 5) Inoshita S: Phyllodes tumor (cystosarcoma phyllodes) of the breast—A clinicopathologic study of 45 cases—, Acta Pathol Jpn 38: 21—33, 1988
- 6) Treves N, Sunderland DA: Cystosarcoma phyllodes of the breast—A malignant and benign tumor. A clinicopathologic study of seventy-seven cases. Cancer 4: 1286—1332, 1951
- 7) Norris HJ, Taylor HB: Relationship of histologic features to behavior of cystosarcoma phyllodes—Analysis of ninety-four cases. Cancer 20: 2090—2099, 1967
- 8) Pietruszka M, Barnes L: Cystosarcoma phyllodes—A clinicopathologic analysis of 42 cases. Cancer 41: 1974—1983, 1987
- 9) Contarini O, Urdaneta LF, Hagen W, et al: Cystosarcoma phyllodes of the breast—A new therapeutic proposal—, Am Surg 48: 157—166, 1982
- 10) Kessinger A: Metastatic cystosarcoma phyllodes: A case report and review of the literature. J Surg Oncol 4: 131—142, 1972
- 11) Orsini J, Perloff M, Rybak B: Cystosarcoma phyllodes—A case presentation. Medical and Pediatric Oncology 9: 449—453, 1981
- 12) 西沢征夫, 小山博記, 和田富雄他: 乳腺のCystosarcoma Phyllodesについて, 成人病 20: 22—28, 1979
- 13) 岸本弘之, 塩田撰成, 泉 明夫他: ERおよびPgRが陽性を示した乳腺悪性葉状囊胞肉腫の1例, 外科診療 91: 239—242, 1988

**A CASE OF ER POSITIVE MALIGNANT PHYLLODES TUMOR WHICH HAD A WIDE VARIETY
OF MORPHOLOGIC APPEARANCE WITH LUNG METASTASES**

**Mikihiro KUSAMA, Kouzaburo KIMURA, Yasuhisa KOYANAGI, Tadaharu MATSUNAGA,
Yasushi SATOH and Hiroshi KAISE**

Third Department of Surgery, Tokyo Medical College

Mitsuru TOYODA and Yoshiro EBIHARA

Second Department of Pathology, Tokyo Medical College

A 54-year-old female was admitted to the hospital because of a child-head sized tumor in the left breast with ulceration and severe anemia. X-ray examination showed bilateral multiple lung metastases. From minute examinations, the tumor was diagnosed as malignant phyllodes tumors, and modified radical mastectomy was performed. Histological examination revealed that the tumor did not show any atypical growth of the epithelium. It had a predominantly sarcomatous pattern, mainly bearing a close resemblance to a leiomyosarcoma. The angiosarcomatous and chondrosarcomatous patterns were partially observed. Osteoid formation was also presented. The estrogen receptor examination of this tumor was weak positive, but it did not respond to endocrine therapy. Five months later, the patient died of respiratory insufficiency due to the lung metastases. This case indicates that the complete resection in early phase is only successful treatment of this tumor.