症 例

初発部位が乳房皮下組織と思われた乳房原発悪性リンパ腫の1例

大阪医科大学一般・消化器外科（主任：岡島邦雄教授）

川 崎 浩 資 岡 島 邦 雄 森 田 真 照

梁 壽 男 長 田 啓 嗣 金 本 裕 吉

三 好 和 裕 岩 本 伸 二 奥 田 準 二

症例は59歳、女性。右乳房腫瘍を主訴として来院した。初診時触診、MMG, US の所見から皮下の良性腫瘍と診断されたが、経過観察中に皮膚の発赤、疼痛、腫瘍の急速増大を認めたため、悪性腫瘍が疑われ入院となった。入院後、穿刺吸引細胞診で悪性リンパ腫と診断し、VEPA 療法1クール終了後、胸筋温存拡大乳房切除術を施行した。摘出腫瘍の組織所見はLSG分類上びまん性リンパ腫、混合型、B細胞性リンパ腫であった。術後CHOP療法を11クール施行し、術後1年6か月を経過した現在も再発なく健在である。

乳房原発悪性リンパ腫は比較的まれな疾患で、本邦文献上確認できたのは153例であった。本疾患の発生母地は未だ不明であるが、本症例の場合はリンパ球浸潤巣であると考えられた。本疾患は50歳代に好発し（平均年齢49.5歳）、また両側発生例は乳癌に比べ多く11.4%であった。本疾患の術前診断には組織学的検討が必要であり、治療は手術＋化学療法が主流になっているが、予後は乳癌に比べはるかに不良であった。

索引用語：乳房皮下腫瘍、乳房原発悪性リンパ腫、B細胞性リンパ腫

結 言

乳房原発悪性リンパ腫は比較的まれな疾患であり、また術前診断が困難であるとされている。今回術前診断に難渋したが、臨床経過と局所所見から本疾患を疑い、穿刺吸引細胞診で術前に診断しえた乳房原発悪性リンパ腫を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：59歳、女性。

主訴：右乳房皮下腫瘍。

既往歴：34歳時、他医にて右乳腺腫瘍摘出術を施行（良性腫瘍、組織診断不明）。

内分泌歴：初経14歳、閉経50歳、妊娠7回、分娩3回、ホルモン剤の内服歴なし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1992年2月18日、人間ドックで右乳房の腫瘍を指摘され当科を紹介された。外来で局所所見やmammography (MMG)、超音波検査 (US) の所見よ

り皮下の良性腫瘍と診断され、経過観察となった。ところが7月中旬より腫瘍径の増大や自発痛、皮膚の発赤を認めるようになり、悪性腫瘍が疑われ7月20日と27日に穿刺吸引細胞診が施行された。しかし細胞成分が少なく診断できなかったため、入院にて精査を予定していたが、患者の都合で9月1日に当科入院となった。

図1 入院時局所所見

1994年3月24日受付 1994年7月18日採用

局所所見の変化：2月20日初診時、右乳房C領域に $\phi 1.3\text{cm}$ と $\phi 0.7\text{cm}$ の球形で弾性軟、境界明瞭、表面平滑な腫瘤を2個触知した。これらの腫瘤は皮膚と一部癒着していたが、大胸筋との癒着は認めず、腋窩リンパ節も触知しなかった。また右乳頭近傍に34歳時の手術瘢痕を1.5cm認め、腫瘤の1つはこれに隣接して触知した。7月27日、腫瘤径は $3.7\times 2.9\text{cm}$ と $1.4\times 1.8\text{cm}$ に増大し、乳癌の硬さではないが弾性硬で境界明瞭、表面平滑な腫瘤を触知した。表面皮膚は発赤し、その部に自発痛を認め、また右腋窩に小指頭大、弾性

硬のリンパ節を1個触知した。さらに9月1日入院時(図1)、腫瘤径は $7.0\times 6.5\text{cm}$ と急速増大し、皮膚の発赤も増強して痂皮形成を伴い、右腋窩リンパ節も拇指頭大に腫大していた。

入院時検査成績：胸・腹部単純X線写真や血液、生化学検査には異常所見を認めなかった。

MMGによる腫瘤の経時的変化(図2a)：2月20日、右乳房皮下に皮膚と接する12mmと6mmの辺縁整、境界明瞭で均一な腫瘤陰影を2個認めた。これらの腫瘤は7月27日には32mmと12mmに増大し、さらに9月

a) MMG による腫瘤の経時的変化

b) US による腫瘤の経時的変化

c) 全身 Ga-scintigraphy

図2 各種画像診断

2日には一つに融合して58mmとなり、皮膚への浸潤と乳腺への圧排所見を認めた。

USによる腫瘍の経時的変化(図2b): 2月26日、皮下に辺縁整、内部エコー比較的均一な腫瘍を2個認めたが、8月5日には辺縁不整、内部エコー不均一となり、また増大して互いに接し、皮膚への浸潤所見も認めた。さらに9月1日、腫瘍は一つに融合し、皮膚への浸潤も増強していた。

全身 Ga-scintigraphy (図2c): Gaの異常集積像を腫瘍に一致して認めたが、その他の部位には異常集積像を認めなかった。

穿刺吸引細胞診(9月2日): 大小不同で結合性のない細胞を多数認める。その細胞のN/C比は大で、類球形の核には顆粒性のクロマチンが存在していた。また細胞によっては核に深い切れ込みを認め、lymphoma cellと診断した(図3)。

上記諸検査の結果、乳房に限局する悪性リンパ腫と診断、9月7日胸筋温存拡大乳房切除術(Br+Ax+Ps)を施行した。なお術前にVEPA療法(vincristine 1mg, cyclophosphamide 300mg, prednisolone 45mg×3days, doxorubicin 30mg)を施行した結果、手術当日までの5日間で腫瘍径は7.0×6.5cmから6.2×4.8cmに縮小した(縮小率65.4%)。

摘出標本: ホルマリン固定後の肉眼所見(図4上)で、腫瘍は灰白色、境界不明瞭、形状不整であり、皮膚および一部乳腺への浸潤を認めた。組織所見(図4下)では、乳管組織や腺房組織を取り囲むように増殖したlymphoma cellを認めた。このlymphoma cellには濾胞を作る傾向はなく、小型リンパ球様の細胞や血

図4 摘出腫瘍の肉眼所見(ホルマリン固定)と組織所見(HE染色, 200倍)

管内皮細胞より大きい大型リンパ球様の細胞が混在しており、LSG分類上びまん性リンパ腫、混合型と診断した。さらに免疫染色を施行したところPan B, MB-1に陽性で、UCHL-1, MT-1に陰性でありB細胞性リンパ腫と診断した。なお郭清を行ったリンパ節にはlymphoma cellを認めなかった。

術後CHOP療法(cyclophosphamide 1,000mg, doxorubicin 50mg, vincristine 2mg, prednisolone 100mg×5days)を4クール施行し、12月6日当科退院となった。退院後は転居のため他院でCHOP療法を7クール施行されたが、術後1年6か月経過した現在も再発なく健在である。

考 察

乳房原発悪性リンパ腫は比較的多い疾患であり、その発生頻度は乳房原発悪性腫瘍の0.12~0.53%と報告されている^{1)~3)}。

Wisemanら²⁾は悪性リンパ腫を乳房原発であるとするために、①悪性リンパ腫の診断が確実である。②悪性リンパ腫の腫瘍細胞が乳腺組織と密接に関係している。③全身性悪性リンパ腫が存在したり、乳房以外の悪性リンパ腫の既往がないという診断基準を提唱した。②の解釈は難しいが、この診断基準は小葉内間質や小葉間間質などの乳腺組織周囲の間質に生じた悪性リンパ腫に対するものと思われる。本症例は局所所見、MMGやUSの経時的変化が示すように、乳腺組織と離れた皮下組織に発生し、皮膚と乳腺組織に圧排浸潤

図3 穿刺吸引細胞診(ギムザ染色, 400倍)

したものと思われる。このため厳密には Wiseman らの提唱する乳房原発悪性リンパ腫と異なるが、乳房内に発生したという意味で乳房原発悪性リンパ腫と診断した。

本疾患の発生母地は未だ明らかにされていないが、一説では乳腺組織近傍のリンパ組織の胚中心に由来するといわれている⁴⁾。またリンパ節やリンパ組織のない場所に生じるリンパ腫の中には、リンパ球浸潤巣が母地になるものもあると考えられている⁵⁾。本症例の摘出標本には胚中心を認めておらず、また初診時の腫

瘍の1つは前回の手術瘢痕に隣接して存在しており、本症例の場合は手術による組織反応の1つであるリンパ球浸潤が本腫瘍の発生母地になったのではないかと考えられた。また本症例は初診時腫瘤を2個認めたが、これに関してはほぼ同時期に腫瘍化した lymphoma cell が2カ所で腫瘤を形成したものと思われた。

次に本邦文献上確認できた乳房原発悪性リンパ腫153例に関し臨床病理学的検討を行った。

発症年齢は13歳から83歳に分布し、好発年齢は50歳代、平均年齢は49.5歳であった。また男性例は65歳と

図5 年齢分布

腫瘤占居部位

乳腺内局在

図6 腫瘤占居部位と乳腺内局在

表1 各種診断方法における術前診断と正診率

診 断 方 法	正診率	診 断	症例数
① 臨床症状と画像診断 (n=13)	0%	乳癌 葉状腫瘍	12例(92.3%) 1例(7.7%)
② 穿刺吸引細胞診 (n=9)	55.6%	悪性リンパ腫 悪性非上皮性腫瘍 乳癌 悪性(class V)	5例(55.6%) 2例(22.2%) 1例(11.1%) 1例(11.1%)
③ 術中迅速組織診断 (n=5)	40.0%	悪性リンパ腫 乳癌 乳腺炎	2例(40.0%) 1例(20.0%) 2例(40.0%)
④ 生検 (n=7)	100%	悪性リンパ腫	7例(100%)
計	41.2%		34例

81歳の2例の報告があった(図5)。

腫瘍占居部位は右側にやや多いことに加え、両側発生が11.4%と多いのが特徴的であった。また乳腺内局在については乳癌と同様に左右ともC領域ついでA領域の順に多かったが、複数領域を占めるものも多く認められた(図6)。

次に術前診断方法の確認ができた34例について、正診率を求めた(表1)。臨床症状および画像診断のみで腫瘍を摘出した症例は13例あったが、正診率は0%で多くは乳癌と誤診されていた。穿刺吸引細胞診や術中迅速組織診断での正診率は各々55.6%、40.0%と低かったが、クロマチンに富む類球形の核を持ち、極性を示さない細胞形態から特に硬癌や浸潤性小葉癌との鑑別が問題となっていた。一方、生検での正診率は100%であった。このように現時点では視触診、画像だけでは術前診断は困難で、最終的には組織学的診断に頼らざるを得ないと考えられる。しかし術中迅速組織診断の正診率が生検に比べ低い原因は、①凍結固定し短時間で染色するという標本作成上の制約のため、パラフィン固定の永久標本に比べ診断が困難であること、②鑑別診断の補助になる特殊染色ができないことなどが考えられた。今回入院後の穿刺吸引細胞診で診断できたのは臨床経過と局所所見から悪性リンパ腫を疑い、情報を病理医に提供し、病理医はこれらを念頭に検鏡したための確な診断を下しえたと思われる。また核の形態観察のためにも、われわれが施行した細胞診に際しギムザ染色の併用は有用であったと思われる。

治療法は137例について確認でき、非定型的乳房切除術以上の手術を根治術(以下、根治と略す)、単純乳房切除術や腫瘍摘出術などの腋窩リンパ節郭清を行わない手術を非根治術(以下、非根治と略す)とすれば、根治+化学療法(以下、化と略す)+放射線療法(以下、放と略す)が35例(25.5%)、根治+化49例(35.8%)、根治+放12例(8.8%)、根治のみ8例(5.9%)、非根治+化+放7例(5.1%)、非根治+化13例(9.5%)、非根治+放8例(5.9%)、非根治のみ4例(2.9%)、化のみが1例(0.7%)であった。このように治療法は根治術+化学療法が主流であり、また化学療法は主にCHOP療法やVEPA療法が施行されていた。

最後に1年以上経過観察されていた40例についてLSG分類での組織型別1年生存率を求めた(表2)。こ

表2 組織型別1年生存率

I 濾胞性リンパ腫 (n=3)		66.7%
① 中細胞型	(n=1)	0%
② 混合型	(n=2)	100%
③ 大細胞型	(n=0)	
II びまん性リンパ腫(n=37)		56.8%
① 小細胞型	(n=6)	50.0%
② 中細胞型	(n=7)	57.1%
③ 混合型	(n=3)	66.7%
④ 大細胞型	(n=19)	63.2%
⑤ 多形細胞型	(n=0)	
⑥ リンパ芽球細胞型	(n=2)	50.0%
⑦ パーキット型	(n=0)	
計	40例	60.0%

れによれば濾胞性リンパ腫の1年生存率は66.7%,びまん性リンパ腫は56.8%で共に乳癌に比べはるかに予後不良であった。

近年,根治手術と化学療法を併用している施設の増加がみられる。しかし手術術式については議論の分かれるところであり,また治療法別の予後の違いなども含め今後さらに検討を要するところであると思われる。

結 語

初発部位が乳房皮下組織と思われる,LSG分類上びまん性,混合型,B細胞性の乳房原発悪性リンパ腫の1例を経験し,乳房原発悪性リンパ腫の本邦報告例153例について臨床病理学的検討を行い報告した。

本論文の要旨は,第450回大阪外科集談会において発表した。

文 献

- 1) 勝木茂美,唐木芳昭,宗像周二他:乳房に腫瘤を形成した悪性リンパ腫の1例.日臨外医学会誌 50: 907—914, 1989
- 2) Wiseman C, Liao KT: Primary lymphoma of the breast. Cancer 29: 1705—1712, 1972
- 3) Mambo NC, Burke JS, Butler JJ: Primary malignant lymphomas of the breast. Cancer 39: 2033—2040, 1977
- 4) Adair FE, Herrmann JB: Primary lymphosarcoma of the breast. Surgery 16: 836—853, 1981
- 5) 渡邊 漸,日比野進,平木 潔他:日本血液学会書,7,白血病および類縁疾患III,丸善株式会社,東京,1982, p201—224

A CASE OF PRIMARY MALIGNANT LYMPHOMA OF THE BREAST WHICH ORIGIN IS SUSPECTED SUBCUTANEOUS TISSUE OF THE BREAST

Hiroshi KAWASAKI, Kunio OKAJIMA, Shinsho MORITA, Toshio RYO, Keiji OSADA,
Hiroyoshi KANEMOTO, Kazuhiro MIYOSHI, Shinji IWAMOTO and Jyunji OKUDA
Department of Surgery, Osaka Medical College

A 59-year-old woman was referred to the hospital for further examination of a mass at the right breast. Palpation, mammography and ultrasonography indicated a benign subcutaneous tumor. But in the course this tumor enlarged rapidly with tenderness and redness of covered skin. A malignant tumor was suspected. Aspiration biopsy cytology after her admission revealed malignant lymphoma. This patient underwent surgical procedure (Br + Ax + Ps) after one course of chemotherapy (VEPA). Histologically the tumor was diffuse lymphoma in LSG classification, mixed type malignant lymphoma, and B-originated one. Postoperatively 11 courses of adjuvant chemotherapy (CHOP) were carried out. No evidence of recurrence has been observed for one year and six months following the operation.

Primary malignant lymphoma of the breast is relatively rare, and 153 cases have been reported in Japan. Thought the origins of this disease have been unknown yet, in this case, one of them may be infiltrated lymphocytes. The peak of the age when the patients first had the disease was in their fifties (the averaged age of 49.5), and bilateral (11.4%) occurrence was more than that of breast cancer patients. Histological examination was necessary for making the preoperative diagnosis, and operation + chemotherapy regimen was most common. This disease has a poorer prognosis than that of breast cancer.