症 例

術後補助療法として IL-2 を長期に用いた 乳腺原発血管肉腫の 1 例

井上病院外科

道上 慎也 藤田 昌英 阪本 康夫
楠山 剛紹 国頭 悟

今回、われわれは乳腺原発の血管肉腫で、アジュバント療法としてインターロイキン-2 (IL-2) を投与した 1 例を経験したので報告する。症例は 24 歳女性で、1994 年 12 月に左乳房の腫瘍に気付いた。1995 年 3 月頃から、顕著な増大傾向を認め 5 月に当科受診した。腫瘍長径は 10cm 大、卵円形、弾性硬であり、触診、補助診断より、葉状腫瘍を疑い、腫瘍摘出術を施行した。組織診にて、血管肉腫と判明し、adjuvant 療法として IL-2 を 4 週間投与したが、局所再発と対側乳房への転移が疑われ、8 月に左乳房単純切除術および右乳房四半切除術を施行した。その後、1996 年 2 月に頭皮、右乳房、左乳房摘出部に局所再発を認め、腫瘍摘出術を施行した。そして、各手術毎に adjuvant 療法として IL-2 を投与した。術後経過は良好で、現在のところ、再発は認めていない。以上、乳腺原発血管肉腫の 1 例を経験したので若干の文献的考察とともに報告する。

索引用語：乳腺腫瘍、血管肉腫、インターロイキン-2

はじめに

乳腺原発の血管肉腫は乳腺原発性腫瘍の 0.1% 以下を占めるにすぎず、非常に稀であるが極めて予後不良な疾患である。今回、われわれは乳腺原発の血管肉腫の 1 例を経験し、腫瘍切除の度にインターロイキン-2 (IL-2) の投与を行ったのでその文献的考察とあわせて報告する。

症 例

症例：24 歳、女性。

主訴：左乳房腫瘍。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1994 年 12 月頃、左乳房の腫瘍に気付くも放置していた。1995 年 3 月頃から顕著な増大傾向を認めたため、5 月に当科受診し、手術目的に入院となった。

入院時現症：意識清明、体格栄養良好、脈拍 72/分・整、血圧 126/76mmHg、体温 36.8°C、貧血、黄疸を認めず。左乳房の AC 領域に 9.7×10.5cm の弾性硬、表面平滑な可動性良好の腫瘍を触知した。

入院時検査成績：入院時の検査では、特に異常所見

は認めなかった (表 1)。

マンモグラフィー：左乳房に high density で内部は比較的均一な腫瘍陰影を認めた (図 1)。

超音波所見：腫瘍の辺縁は平滑で、内部エコーは hypo と iso の mixed pattern を呈した。

以上、触診、画像所見等より、葉状腫瘍を考え、5 月 30 日全身麻酔下に左乳房腫瘍摘出術を施行した。

手術所見 (第 1 回)：腫瘍は、形状は不整で被膜に包まれていた。大きさは、11×10×3.5cm であった。正常乳腺との境界は大部分は明瞭であったが、nipple 直下で、一部不明瞭であった。その断面は、タール様の

表 1 入院時検査所見

末梢血液像		血液生化学	
WBC	8,420 /mm ³	Na	141 mEq/l
RBC	339×10 ⁴ /mm ³	K	3.9 mEq/l
Hb	9.7 g/dl	Cl	107 mEq/l
Ht	29.8 %	GOT	14 U/l
Plt	16.8×10 ⁴ /mm ³	GPT	10 U/l
尿沈渣		T-Bil	0.7 mg/dl
赤血球	1 /数	BUN	6.2 mg/dl
白血球	5-10 /数	CRP	0.9 mg/dl
尿蛋白	(-)		

1996 年 6 月 26 日受付 1996 年 9 月 4 日採用

図1 マンモグラフィー：左乳房に high density で内部は比較的均一な腫瘤陰影を認めた。

血液を含むスポンジ様の様相を呈し(図2)、血管性の腫瘍が疑われた。

病理組織学的所見：扁平～立方状核濃染を示す異型内皮細胞で境された血管腔が発達し、周辺の乳腺組織内に浸潤性に波及するのが、認められ、sinusoid 内にも遊離する腫瘍細胞が多数見られ(図3)、highly malignant の血管肉腫であることが判明した。

術後(第1回)経過：血管肉腫であることが判明し

図2 摘出標本(第1回手術)：剖面は、タール様の血液を含むスポンジ様の様相を呈していた。

図3 組織所見：扁平～立方状核濃染を示す異型内皮細胞で境された血管腔が発達し、周辺の乳腺組織内に浸潤性に波及するのが、認められ、sinusoid 内にも遊離する腫瘍細胞が多数見られた(右、H.E. ×40, 左、H.E. ×200)。

図4 胸部CT：残存左乳房と右乳房に enhance を受ける部位を認めた。

たため、adjuvant 療法として、IL-2を80万 U/day の量で、7月初めより4週間連日投与した。投与終了時のCTにて残存左乳房と右乳房に enhance を受ける部位を認め(図4)、局所再発と対側乳房への転移が疑われた。

手術所見(第2回)：以上より、8月左乳房単純切除術および右乳房四半切除術を施行した。左乳房に4cm大、右乳房に1cm大の腫瘍を認めた。その断面、組織像は前回と同様のものではあった(図5)。

術後(第2回)経過：第2回手術後、再びIL-2を80万 U/day の量で3週間連日投与した。投与終了時、触診、画像上、再発等認めず8月下旬退院となり、外来にて経過観察していた。しかしながら、1996年1月に前頭部頭皮、2月に前頭部頭皮、左側頭部頭皮、左乳房切断術後の胸壁皮下、右乳房C領域に3mm～3cm大の腫瘍が出現し、局所麻酔下に摘出した。組織検査の結果いずれも血管肉腫であったため、IL-2を40万 U/day で2週間投与した。1996年3月現在、再発の兆候なく外来にて経過観察中である(図6参照)。

考 察

乳腺原発の血管肉腫は、乳腺原発性腫瘍の0.1%以下¹⁾を占めるにすぎず、非常に稀な疾患である。その論文報告例は少なく、われわれが検索し得た範囲では本

図5 摘出標本および組織所見(第2回手術)：断面、組織像共に第1回手術のものと同様であった(組織はH.E. ×200)。

図6 症例の経過

例を含め19例であった^{2)~5)} (表2)。

乳腺原発の血管肉腫の臨床的特徴として、まず発症年齢が乳癌のそれと比較して若く、発症平均年齢は、36.1歳であった。初診時の大きさも、大きなものが多く本例のように10cmを超えるものが8割であった。

予後に関しては、極めて悪く Britt ら⁶⁾は、診断後、1.9~2.1年であるとし、本邦でも5年生存の報告はない。Hunter ら⁷⁾は、長期生存は腫瘍径が4cm以下のものに限られていたとしており、本邦で5年生存の報告がないのも、このことと関係していると思われる。組織学的には、Donnell⁸⁾らは悪性度の低いものから、Grade 1, 2, 3に分類し、予後と相関するとしており、その分類によれば、本例のような“blood lakes”を認めるものは、Grade 3とされる。

治療法に関しては、従来は有効なものの報告はなく、最近に至って IL-2 が注目されてきており、血管肉腫に対して、41.7~44%の奏効率であった^{9)~11)}。その作用機序としては、通常の LAK 細胞、NK 細胞等による細胞障害作用に加え、IL-1, TNF, IFN- γ の産生誘導を通じて腫瘍細胞自身の effector 細胞に対する感受性を高めることにより、強力な抗腫瘍作用を発現している可能性が推察される¹⁰⁾。

本例では、その経過中に IL-2 を総量4,480万 U 投与しているが、乳腺原発の血管肉腫には、IL-2 の投与報告例が見られないこと、Grade 3にあたる予後不良の血

表2 わが国における乳腺血管肉腫論文報告例

症例	報告者	発表年	年齢	転帰
1	坂口ら	1932	24	37M 死
2	石塚ら	1965	52	51M 死
3	田中ら	1971	22	37M 死
4	渡辺ら	1973	51	14M 死
5	国井ら	1982	42	11M 生
6	小池ら	1982	21	10M 死
7	四釜ら	1986	28	15M 死
8	田村ら	1987	24	26M 生
9	佐久間ら	1987	19	18M 生
10	山科ら	1987	71	6M 生
11	川津ら	1988	42	15M 生
12	井石ら	1989	60	8M 生
13	石川ら	1990	26	5M 生
14	横山ら	1990	33	8M 生
15	長原ら	1993	19	6M 生
16	岡信ら	1994	34	18M 生
17	林ら	1994	52	2.5M 死
18	博多ら	1995	43	8M 生
19	自験例	1996	24	10M

(症例1—10, 12—14は長原ら²⁾、症例11, 18は博多ら⁵⁾による)

管肉腫で約半年の disease free の期間を認めたこと、また血管肉腫に多いとされる肺転移が経過中に認められず、IL-2が肺転移を初めとする遠隔転移予防と転移増大阻止の一助¹²⁾となっている可能性があることなどから貴重な報告であるといえる。

結 語

乳腺に原発した悪性度の高い血管肉腫に対し、腫瘍切除とともに、adjuvant として IL-2を投与した1例を経験したので、若干の文献的考察とともに報告した。

文 献

- 1) 坂元吾偉：取扱い規約に沿った腫瘍鑑別診断アトラス。文光堂、東京、1992、p99—100
- 2) 長原修司、内田 賢、中野聡子他：乳腺原発血管肉腫の1例。乳癌の臨 8：391—396、1993
- 3) 岡信孝治、檜垣健二、塩崎滋弘他：授乳婦に認められた乳房血管肉腫の1例。日臨外医会誌 55：894—897、1994
- 4) 林 英一、市場 隆、竹本直明他：乳腺血管肉腫の1例。日臨外医会誌 55：2522—2525、1994
- 5) 博多尚文、前野良人、立岡寿比古他：乳癌術後照射後に発生した対側乳房の血管肉腫の1例。日臨外医会誌 56：2322—2325、1995
- 6) Britt LD, Lambert P, Sharma R, et al: Angiosarcoma of the Breast. Arch Surg 130: 221—223, 1995
- 7) Hunter TB, Martin PC, Terrell LT, et al: Angiosarcoma of the breast: Two case reports and a review of the literature. Cancer 56: 2099—2106, 1985
- 8) Donnell RM, Rosen PP, Liberman PH, et al: Angiosarcoma and other vascular tumors of the breast. Am J Surg Pathol 5: 629—642, 1981
- 9) 田口鐵男：各種悪性腫瘍に対する遺伝子組換え型ヒト Interleukin-2 (TGP-3) の臨床第II相試験。Biother 3: 969—978, 1989
- 10) 池田重雄、石原和之：皮膚悪性腫瘍に対する S-6820 (組換えヒトインターロイキン2) の臨床的研究。Biother 3: 811—819, 1989
- 11) 高久史磨：S-6820 (組換えヒトインターロイキン2) の臨床第II相試験。Biother 3: 796—805, 1989
- 12) 江良幸三、宮国 均、中房淳司他：老人頭皮の脈管肉腫の診断と治療。Skin Cancer 8: 224—233, 1993

A CASE OF ANGIOSARCOMA OF THE BREAST TREATED BY ALONG-TERM IL-2 ADMINISTRATION AS AN ADJUVANT THERAPY

Shinya MICHIGAMI, Masahide FUJITA, Yasuo SAKAMOTO, Takatsugu KUSUYAMA
and Satoru KUNITOU

Department of Surgery, Souryukai Inoue Hospital

This paper describes a patient with angiosarcoma of the breast administered interleukin-2 (IL-2) as an adjuvant therapy.

A 24-year-old woman was seen at the hospital because of an enlarging mass of the left breast during these 2 months, for which she first noticed about 5 months before. The left breast tumor was 10 cm in size, oval in shape, and elastic hard. On palpation and mammography, a phyllodes tumor was suspected and an extirpation of the tumor was carried out. Histologically it was highly malignant angiosarcoma. The patient received an adjuvant therapy (Interleukin-2, 800 thousands JRU/day × 4 weeks), but local recurrence and metastasis to the contralateral breast occurred 3 months after the operation. A left simple mastectomy and right quadrantectomy were performed, followed by IL-2 regimen. About 6 months later, exicisional biopsies were performed for each of recurrent lumps in head skin, right and left breasts. IL-2 regimen was also added. The postoperative course was uneventful, and there has been no sign of recurrence up to now.

Angiosarcoma of the breast has been reported in only 19 cases including this case in the Japanese literature.