

乳房リンパ肉腫：症例報告および文献的考察 —特にその予後について—

川崎医科大学病理学教室川崎病院部門

水 島 睦 枝, 伊 藤 慈 秀

(昭和49年12月2日受付)

Breast Lymphosarcoma : A Case Report and Review of Literatures with Special Reference to its Prognosis

Mutsue Mizushima and Jishu Ito

Kawasaki Hospital Division, Department of Pathology,

Kawasaki Medical School

(Accepted on Dec. 2, 1974)

1. 42歳女性, 右乳房原発性リンパ肉腫の1例を報告した. 右乳房切断術およびリンパ節廓清術後, ^{60}Co 照射を行ったが, 術後11カ月で肝脾腫, 顎下・Virchow リンパ節腫大を示し死亡.

2. 本乳房リンパ肉腫は, 手術時および術後約10カ月間リンパ節病変を認めなかったことから, 乳房原発性であり, 組織学的検索に加えて, 10%ホルマリン固定材料の電顕的検索により, びまん型リンパ芽球性リンパ肉腫と診断した.

3. 本例を含めて, 本邦6例の乳房原発性リンパ肉腫について, その予後を検討したところ, lymphoblastic type が多く, 5例までが1年以内に, 1例は3年後死亡しており, 乳癌より予後不良であることが判明した.

1. Reported is a case of 42 year-old female with lymphosarcoma of the right breast. She received ^{60}Co -irradiation after amputation of the breast and resection of its regional lymph nodes, but died on the 11th month postoperatively in status of hepatosplenomegaly with malignant ascites and enlargement of the submandibular and Virchow's lymph nodes.

2. The present lymphosarcoma was interpreted as primary to the breast because of the absence of lymph node lesion both in the preoperative period and for the postoperative 10 months. The diagnosis of diffuse lymphoblastic lymphosarcoma was confirmed by histological and electron microscopic studies made on the formalin-fixed specimens.

3. The prognosis of the 6 Japanese cases including the present one was reviewed and was found to be worse than that of breast cancers, with 5 out of the 6 dying within the 1st year and the rest within 3 years. Two-thirds of the cases were of lymphoblastic lymphosarcoma.

はじめに

乳原発の悪性リンパ腫は稀な疾患で、特に日本においては、細網肉腫の報告例はかなりみられるが、リンパ肉腫の報告は非常に少ない。我々は最近、42歳女性右乳原発のリンパ肉腫を経験したので報告し、あわせて、本邦における乳房リンパ肉腫5報告例について、主として予後に関して検討を加えた。

症 例

患 者：42歳 女性 調理師

初 診：昭和48年5月29日

主 訴：右乳房腫瘍

家族歴：特記すべきものなし。

既応歴：24歳時、腸チフス。36歳時、虫垂切除術。

現病歴：2日前に右乳房腫瘍に気づいた。疼痛、皮膚の発赤、乳頭からの異常分泌等はない。5月30日入院。

入院時所見：右乳房内上四半分で、乳頭より1 cm 離れた部位に、直径約4 cm、球状の硬い腫瘍をふれる。腫瘍の移動性は良好。皮膚に異常所見なく、乳頭からの異常分泌もない。外表からは、所属その他リンパ節の腫大をふれない。腹部にも異常所見なく、胸部X線写真にも異常なし。赤血球数 $374 \times 10^4/\text{mm}^3$, Ht. 35%, 血色素量 12 g/dl, 血清総蛋白 6.3 g/dl, A/G 比0.66, LDH 200 U., 白血球数 $3200/\text{mm}^3$ 白血球分類：分葉核 55%, リンパ球 39%, 単球 4%, 好酸球 2%。

同年6月5日、右乳房腫瘍摘出術を行なう。術中凍結標本にて medullary carcinoma と診断されたため、続いて右乳房切断術および右腋窩リンパ節廓清術が行なわれた。同リンパ節には肉眼的に転移を思わせる所見はなかった。

肉眼所見：右乳房内上四半分に存在した腫瘍と、その周辺乳腺組織を含めた摘出組織塊の大きさは、 $6 \times 5.5 \times 3.5 \text{ cm}$ で、割面において $3 \times 3 \times 1.8 \text{ cm}$ の比較的境界明瞭な灰白色髓様軟の腫瘍を認めた (Fig. 1)。残りの切除乳房には明

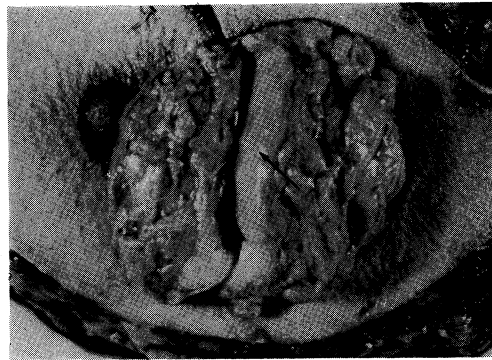


Fig. 1. The breast mass containing a $3 \times 3 \times 1.8 \text{ cm}$ -sized, discolored and gray-white tumor with soft consistency (arrow).

らかな腫瘍は認めない。廓清リンパ節は、計10個で、いずれも小さく、転移を思わせる所見はない。

組織学的所見：腫瘍は、ほぼ均一で小さい、円形ないしは円形細胞のび慢性浸潤からなり、境界は不明瞭であるが、比較的限局して、乳腺組織内に腫瘍を形成している (Figs. 2 & 3)。腫瘍侵襲部における乳腺組織は、導管が島状に残存するのみで、腺房は破壊され全く認められない (Figs. 2 & 3)。腫瘍細胞の核は著明で、クロマチンに富み、明瞭な核小体を示すものも多く、かなりの多形性もみられる。胞体は非常に乏しく、エオジンに比較的好染する (Fig. 4)。

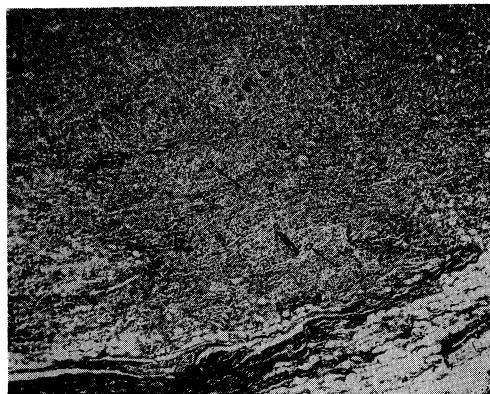


Fig. 2. Diffuse infiltration of small and rather uniform tumor cells invading the mammary tissue, in which only a few residual ducts are scattering (arrows). The border of the tumor appears fairly distinct to the surrounding fatty tissues. H & E $\times 29$

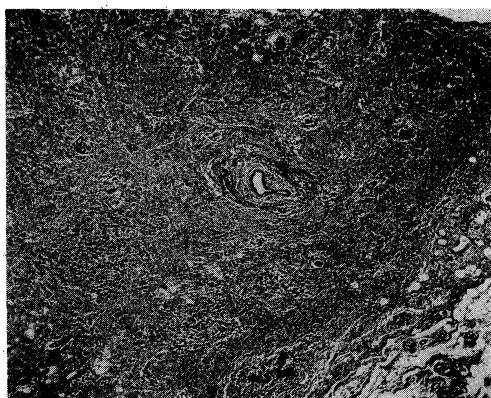


Fig. 3. No follicular structure is present in the diffusely infiltrating tumor cells, by which a large residual duct is completely surrounded. H & E $\times 29$

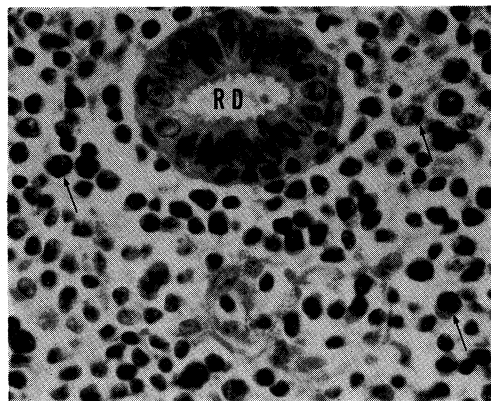


Fig. 4. The small tumor cells comprising prominent nuclei with distinct nucleoli and scanty eosinophilic cytoplasm (arrows). The nuclei reveal abundant condensed chromatin and a considerable pleomorphism. Medium to small lymphocytes are admixed to the tumor cells. RD: Residual duct. H & E $\times 495$

このような腫瘍細胞には、腺腔形成などの organoid pattern は全く認められないが、腫瘍周辺部で、結合組織線維間に、1列に連なって浸潤するものがあり、一見、小葉癌ないしは、硬性癌に類似する (Fig. 5). PAS 反応は陰性。鍍銀染色では、細網線維の新生なく、また個々の腫瘍細胞にてんらくしたり、腫瘍細胞群を包囲する細網線維も認められない。部位によっては、このような未熟腫瘍細胞に混じて、中等度成熟ないしは成熟リンパ球が多数浸潤している

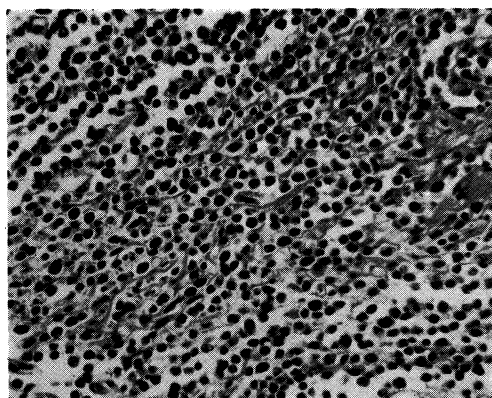


Fig. 5. The tumor cells infiltrating in a row within connective tissue clefts. Medium to small lymphocytes are also present. H & E $\times 290$

(Figs 4 & 5). 術中凍結標本では、このような所見から髓様癌と診断されたが、鍍銀像および細胞学的所見から、悪性リンパ腫、特にリンパ肉腫が最も疑われた。そこで、未分化癌と悪性リンパ腫の鑑別の目的で、10%ホルマリン固定材料をエポン包埋し、電顕的に検索した。

電顕所見：光顕的に認められる腫瘍細胞に相当するものは、しばしば明瞭な核小体を示し、chromatin に富んだ、類円形ないし不整形の著明な核と、比較的乏しい細胞質を持つ (Figs. 6 & 7). 核縁はしばしば、不規則で深い入りこみを示し、この陥入部にミトコンドリアなどの細胞質小器管が集中する傾向がみられる (Fig. 7). 最も幼若と思われる腫瘍細胞では、chromatin は主として diffuse chromatin からなり、condensed chromatin は核膜周辺にのみ限られている (Figs. 6 & 7). かかる腫瘍細胞以外に、種々の成熟度を示すが、リンパ球性性格が明瞭な細胞が多数認められ (Figs. 6 & 7), このなかには、核縁の著明なくびれや核小体などがあり、腫瘍細胞に極めて類似するものがみられる (Fig. 6). 腫瘍の多数の部位で検索したにもかかわらず、腫瘍細胞には、基底膜で包囲されたり、デスモゾームその他で密着する上皮細胞性性格を示唆する所見はみられなかった。

これらの所見から、腫瘍細胞はリンパ芽球性細胞であり、一部でリンパ球への分化を示すも

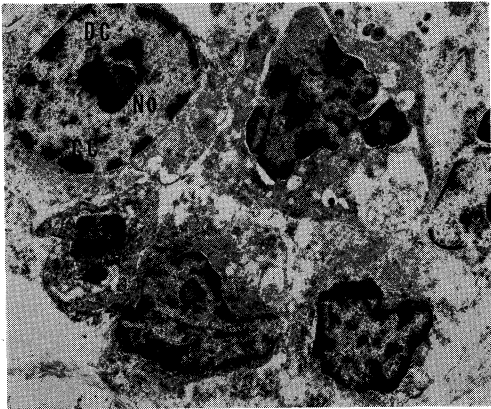


Fig. 6. The upper left cell has a scanty cytoplasm and a prominent nucleus with distinct nucleolus (No), the chromatin of which consists largely of diffuse chromatin (dc) and also of condensed ones along the membrane (CC). The other 4 cells appear to be equivalent to moderately matured or matured lymphocytes. The upper right cell discloses a pronounced nuclear indentation. Formalin-fixation, Uranyl & lead stain, $\times 3,500$.

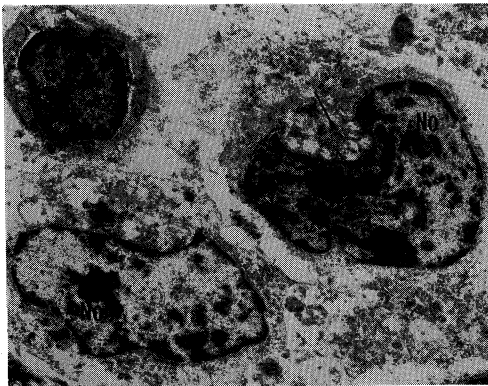


Fig. 7. The right and lower-left cells reveal a nuclear indentation in which large mitochondria tend to aggregate (arrow). The upper left cell is a matured lymphocyte. No: nucleoli. Formalin-fixation, Uranyl & lead stain, $\times 4,400$.

のと考えられ、光顕所見とあわせて、び漫性リンパ芽球性リンパ肉腫 (diffuse lymphoblastic lymphosarcoma) と診断した。

術後経過：術後 ^{60}Co 照射 (total 2,000r) を行ない、経過良好で、同年 8 月 21 日退院。退院後、昭和 49 年 1 月 30 日まで外来通院をしてい

た。この間、外表リンパ節を触知せず、胸部 X 線写真、血液像にも異常を認めなかった。2 月初旬より、腰痛が出現し、漸次増強するため、3 月初旬に近医へ入院した。入院後も症状が改善しないため、4 月 4 日岡山済生会病院へ転院した。この間、全身倦怠感強く、腹部膨満感、食欲不振、便秘がみられた。転院時所見では、全身いそう著明で、眼球結膜は軽度黄染し、顎下リンパ節腫張、腹部で肝 8 横指、脾をふれた。腹水徴候も認めた。検査所見では、赤血球 $417 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、ヘモグロビン 15.1 g/dl、白血球数 $6,600/\text{mm}^3$ 、血清総蛋白 6.5 g/dl、A/G 比 0.97、総ビリルビン 4.0 mg/dl、GOT 198 U., GPT 39 U., Al. Phos. 34.6 U. LDH 2,800 W. U., LAP 1,020 G. U.、胸部 X 線写真では、右横隔膜挙上のみで、腫瘍陰影と考えられる像はなかった。腰部 X 線写真上、第 V 腰椎々体に希薄化傾向を認めたが、明らかな骨破壊像等はみられなかった。肝シンチグラムにて、肝に多発性腫瘍像を認めた。腹水穿刺により、血性腹水を採取し、細胞診にて、多数の悪性細胞を認めた。入院後、腰痛、全身倦怠感、腹部膨満感が増強し、Virchow の転移もふれるようになった。腹水穿刺を数度行ない、そのつど、1,000～1,900ml が採取され、自覚症状は軽減した。4 月 22 日腹水穿刺後、呼吸困難、頻脈を来して死亡したが、剖検は行っていない。なお、岡山済生会病院入院後は、乳癌の転移として、マイトマイシン C の投与を受けていた。

考 察

乳房悪性腫瘍のうち、肉腫は 0.3～3% を占めるといわれる¹⁾。第 11 回乳癌研究会²⁾³⁾ に集計された乳房肉腫は 50 例で、そのうち悪性リンパ腫は 12 例 (24%) であった。Wiseman & Liao⁴⁾ は、乳房肉腫 160 例中、16 例の原発性リンパ腫 (10%) を報告している。

Freeman ら⁵⁾ のホジキン病以外のリンパ節外リンパ腫 (extranodal lymphoma) 1,467 例中、乳原発性リンパ腫は 33 例 (2.25%) である。東ら⁶⁾ の extranodal lymphoma は 11 例

で、そのうち乳房原発例は2例(18.2%)である。本邦においては、乳房の悪性リンパ腫が占める割合は、乳房全悪性腫瘍においても、また全リンパ節外リンパ腫においても高率であるが、これは日本の母集団症例が少ないせいかもしれない。

乳房に悪性リンパ腫を認めた場合、原発性か続発性かの診断をしなければならない。Wiseman & Liao⁴⁾は、1)全身性悪性リンパ腫のないこと、2)乳房病巣を診断する以前にその他の部位に病巣のないこと、を必須条件として、乳房原発性リンパ腫としている。DeCosse⁷⁾は、それらの条件に加えて、乳房病巣の治療開始後1カ月以内に乳房以外の部位に病巣の認められないものを、原発性と診断している。両者とも、リンパ節病巣があっても、所属腋窩リンパ節に限られているものは、原発例に含めている。Wiseman & Liao⁴⁾は、乳房悪性リンパ腫31例のうち、13例はsystemic lymphomaの続発病巣、2例は腋窩リンパ節原発リンパ腫の続発病巣、そして残り16例が原発性であった

という。乳房に悪性リンパ腫を認めた場合、約半数は続発性であると考えられる。

我々の症例では、手術時、病巣は乳房内に限局しており、外表リンパ節腫大もふれず、腋窩リンパ節廓清によるリンパ節群にも侵襲なく、また胸部X線写真でも異常所見を認めなかった。さらに、術後約8カ月間は異常所見を認めなかったことから、乳房原発のリンパ肉腫と考えてよいと思われる。

乳房原発性リンパ腫については、DeCosse⁷⁾の14例、Oberman⁸⁾の8例、Wiseman & Liao⁴⁾の16例、Jernstrom & Sether⁹⁾の3例、Lattes¹⁰⁾の38例などの報告がある。日本の症例については、Yoshida¹¹⁾が13例の乳房細網肉腫についてreviewしている。13例の細網肉腫のうち、2例はsystemic lymphomaの症例である。

DeCosse⁷⁾、Oberman⁸⁾、Wiseman & Liao⁴⁾の報告の計38例について、その組織型の内訳をみると、Oberman⁸⁾のlymphoid pseudotumor 2例を除くと、細網肉腫とリン

Table 1. Primary Lymphosarcoma of the Breast in Japan.

Authors	Age	Site	Size	Histologic type	Axillary lymph node	Therapy	Prognosis
1. Nakagawa & Ikawa	44y	lt. med. upp.	25×25×20mm	lymphoblastic	0/20	Amputation (radical ?) + irradiation	dead, 3 Mo.
2. Nakagawa & Ikawa	32y	lt.lat. upp. (postpart.2M) rt.med. low. (postpart.1M)	7×7×4cm lymphoblastic, 9×10×5cm starry sky +		14/29	Amputation (radical ?) + cyclophosphamide	dead, 6 Mo. mediastinal meta-2Mo.
3. Tanaka et al.	52y	rt.lat.	over fist-size	lymphosarcoma	egg-sized enlarge.	Amputation (radical) + irradiation	dead, 3 y rt.thigh & popliteal meta-7 Mo. rt.inguinal meta-2.5y.
4. Higashi et al.	19y			lymphosarcoma		Biopsy + Chemotherap.	dead, 1Mo.
5. Watanabe et al.	27y	rt.lat. upp.	25×25mm	lymphoblastic	(-)	Amputation (radical) + cyclophosphamide	dead, 9 Mo. rt.supraclavicular meta-6 Mo. lt.breast & lung meta-9 Mo.
6. Present case	42y	rt.med.	3×3×1.8cm	lymphoblastic, diffuse type	0/10	Amputation (radical) + irradiation + MMC	dead, 11Mo. hepatosplenomegaly, enlargement of submandibular & Virchow's lymph nodes.

パ肉腫が各々18例である。ところが Lattes¹⁰⁾ の38例の内訳は、細網肉腫28例、リンパ肉腫8例、follicular lymphoma 2例である。いずれの報告にも Hodgkin's disease の症例はない。

第11回乳癌研究会²⁾³⁾ に集計された、悪性リンパ腫は12例で、細網肉腫8例、リンパ肉腫4例である。日本には、悪性リンパ腫のうちでも細網肉腫が圧倒的に多い¹²⁾ が、乳房悪性リンパ腫についても同様のことが言えるのかもしれない。

日本の乳房リンパ肉腫の報告例は、本症例を含めて、数例のようであり、概要を表示する (Table 1)。この6例についてみると、全例死亡しており、5例までが1年以内に死亡している。最も長く生存した例でも3年である。

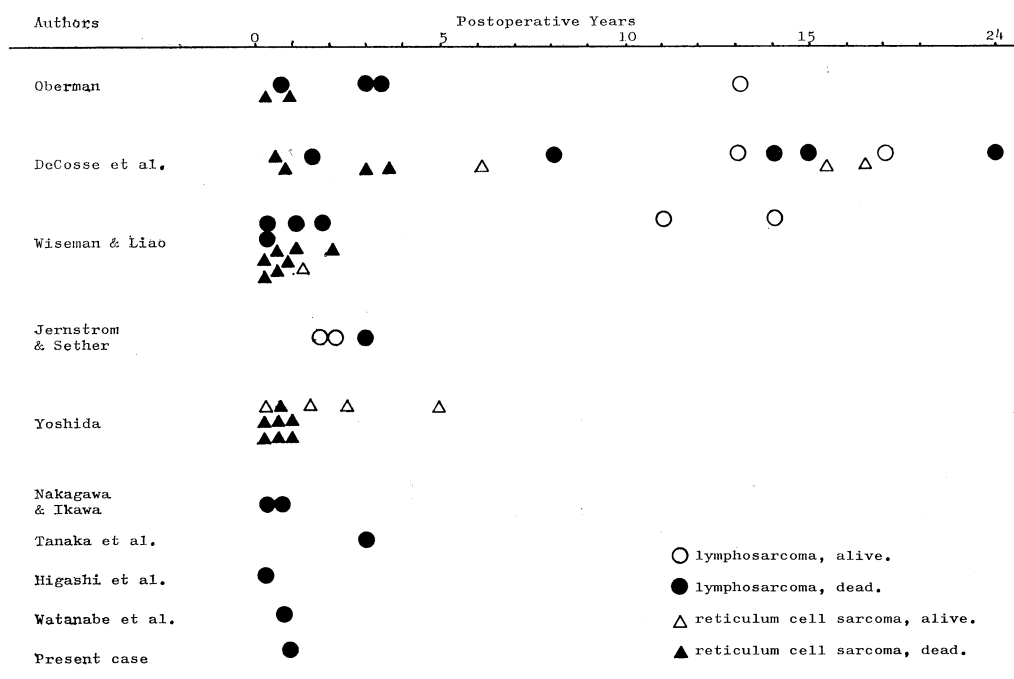
Yoshida¹¹⁾ の review した細網肉腫13例と比しても予後が悪いようである。

Freeman⁵⁾ らは、乳癌と乳原発性悪性リンパ腫の予後の比較をしているが、乳癌の5年生存率が、限局型で83%、所属リンパ節転移

のある例52%であるのに対して、乳房悪性リンパ腫のそれは、各々44%、26%と非常に悪い。DeCosse⁷⁾ らは14例の乳原発性悪性リンパ腫について、5年生存率64%、10年生存率54%と記載している。彼らはまた、組織型による予後を調べているが、lymphocytic lymphosarcoma が最も良好で、15年生存率50%、次いで reticulum cell sarcoma 40%、lymphoblastic lymphosarcoma 25%である。このうち、lymphocytic lymphosarcoma は2例で、いずれも follicular type であり、リンパ節原発性悪性リンパ腫における組織型と予後の関係と同様である¹³⁾。

表示した本邦リンパ肉腫6例についてみると、lymphoblastic lymphosarcoma が4例を占め、組織型からも予後の悪さが推測される。その内でも、中川・井川²⁾ の1例で、non-Hodgkin's malignant lymphoma の中でも予後不良と言われる Starry sky 像を呈している。しかし、いずれの症例も、nodular (follicular) type であるか diffuse type である

Table 2. Prognosis of Breast Malignant lymphoma.



かの記載はない。我々の症例は diffuse type であった。

Oberman⁸⁾, DeCosse ら⁷⁾, Wiseman & Liao⁴⁾, Jernstrom & Sether⁹⁾ および本邦症例のうち, follow-up が記載されている例について通覧すると (Table 2.), 本邦例の予後の悪さが目立つ。欧米例では, 予後の不良なものが多いが, 一方かなり良好なものもみられる。これは, 初診時乳房腫瘍の大きさ, 年齢, 部位などには関係がないようである。また, 長期生存例についてみると, 再発が全く認められずに経過するものは, DeCosse ら⁷⁾ の 24 年生存例 1 例である。これら長期生存例には, pseudo-lymphoma が含まれている可能性も否定出来ないであろう。

治療法としては, 乳房原発性悪性リンパ腫の診断が, 生検による組織診断以外不可能なため, 全例試験切除ないし乳房切断術を受けている。その上に, 術後照射, 化学療法が種々の組合わせで行なわれている。Wiseman & Liao⁴⁾ は根治的乳房切断術+術後照射が, 最良の方法

であろうと言う。乳房切断後, 再発する種々の部位の病巣に, 照射, 化学療法を行ないつつ, 長期生存例を得ている DeCosse ら⁷⁾ の報告は興味深い。

本邦例の場合, 組織型からみても, 予後の悪い lymphoblastic type や reticulum cell sarcoma が多く, また乳房のような extranodal lymphoma の治療法に関しては, 未だ確立されたものがなく, これからの問題であろう。

我々の症例においては, 未分化乳癌との鑑別のために, 10%ホルマリン固定材料を, 電顕的に検索して, 腫瘍細胞が主としてリンパ芽球性細胞である事を比較的容易に確認したが, 乳房悪性リンパ腫の場合, 特に, 未分化癌との鑑別に注意して, 診断を確立し, 術後適正な照射, 化学療法などを行なって, 延命効果をはかるべきだと思われる。

稿を終るにのぞみ, 症例を提供下さった, 川崎医科大学外科遠藤正三郎先生, 岡山済生会病院外科柴田憲司先生, 同病理浜家一雄先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 渡辺 脩, 曾我 淳, 佐野定明, 武藤輝一: 乳房非上皮性悪性腫瘍. 癌の臨床, 20: 292—297, 1974.
- 2) 中川安房, 井川洋三: 第11回乳癌研究会, 乳腺肉腫, 日本癌治療会誌, 5: 371—372, 1970.
- 3) 田中 総, 高橋博視, 砂田輝武: 第11回乳癌研究会, 乳腺肉腫, 日本癌治療会誌, 5: 374, 1970.
- 4) Wiseman, C. and Liao, K. T.: Primary lymphoma of the breast, Cancer, 29: 1705—1712, 1972.
- 5) Freeman, C., Berg, J. W., and Cutler, S. J.: Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas, Cancer, 29: 252—260, 1972.
- 6) 東 弘, 高井新一郎, 弥生恵司, 辻野元祥, 有沢永二他: 悪性リンパ腫の治療. 最新医学, 28: 956—964, 1973.
- 7) DeCosse, J. J., Berg, J. W., Fracchia, A. A. and Farrow, J. H.: Primary lymphosarcoma of the breast. A review of 14 cases, Cancer, 15: 1264—1268, 1962.
- 8) Oberman, H. A.: Primary lymphoreticular neoplasms of the breast, Surg. Gynec. & Obstet., 123: 1047—1051, 1966.
- 9) Jernstrom, P. and Sether, J. M.: Primary lymphosarcoma of the mammary gland, JAMA, 201: 503—506, 1967.
- 10) Lattes, R.: Sarcoma of the breast, JAMA, 201: 531—532, 1967.
- 11) Yoshida, Y.: Reticulum cell sarcoma of the breast, Case report and a review of the Japanese literature, Cancer, 26: 94—99, 1970.
- 12) 若狭治毅: 悪性リンパ腫の病理, 臨放, 18: 837—849, 1973.
- 13) Jones, S. E., Fuks, Z., Bull, M., Kadin, M. E., Dorfman, R. F., Kaplan, H. S., Rosenberg, S. A. and Kim, H.: Non-Hodgkin's lymphomas, IV. Clinicopathologic correlation in 405 cases, Cancer, 31: 806—823, 1973.