

乳房原発悪性リンパ腫の1例：酵素抗体法 および電顕的検討

川崎医科大学 病理学教室 川崎病院部門
佐藤 博道, 水島 睦枝, 伊藤 慈秀
(昭和55年2月20日受付)

Primary Malignant Lymphoma of the Breast: A Case Report with Immunoperoxidase and Electron Microscopic Studies

Hikomichi Sato, Mutsue Mizushima
and Jishu Ito

Division of Kawasaki Hospital, Department of
Pathology, Kawasaki Medical School

(Accepted on February 20, 1980)

乳房原発の悪性リンパ腫は比較的稀であり、さらにその細胞由来の検索は今日まで十分になされていない。我々は、従来いうところの乳房細網肉腫の1例を経験し、酵素抗体法および電顕的観察から、リンパ球由来の悪性リンパ腫と考えたので報告する。

症例は53歳女性で、右乳房における直径4cm大球形の腫瘤のため乳房切断術をおこなった。組織学的には、類円形リンパ腫細胞のびまん性密な増殖からなり、特別な配列構造はみられず、著明な血管増生を伴っていた。大部分の腫瘍細胞は大型円形で、核の切れ込みはみられず、好塩基性の胞体を有していた。また中等度の細胞形態の多形性と少数ながら多核巨細胞の出現もみられた。腫瘍細胞間には中等度のマクロファージの浸潤がみられた。酵素抗体法では、腫瘍細胞胞体内にリゾチームは証明されず、またIgGおよびIgMも陰性であった。電顕的には、リンパ球系細胞としての特徴がみられたが、組織球性の性格はみとめられなかった。

Primary malignant lymphoma of the breast is of a relatively rare occurrence, in many of which the origin of lymphoma cells has not been identified. Presented was a case of formerly-called reticulum cell sarcoma of the breast, in which lymphocytic origin of the lymphoma cells was identified by immunoperoxidase and electron microscopic studies.

A patient, 53 year-old female, had radical mastectomy for a spherical tumor with 4 cm diameter in her right breast. Histologically the breast tumor comprised diffuse, dense and haphazard proliferation of rounded lymphoma cells, with which prominent vascular proliferation was associated. The majority of the lymphoma cells were comparable with large non-cleaved cells or centroblastic cells, although there were moderate cellular pleomorphism and occasional multinucleated giant

cells. Moderate proliferation of macrophages was also associated with the present lymphoma. Immunoperoxidase method for the identification of lysozyme activity revealed negative reaction in all lymphoma cells of the present tumor, though positive in the associated macrophages. Neither IgG nor IgM were detected in the lymphoma cells. Electron microscopically the lymphoma cells were found to show many findings characteristic of lymphoid cells but not suggestive of histocytic nature.

はじめに

近年悪性リンパ腫の分析に、免疫学のおよび電顕的方法が導入され、リンパ節原発の悪性リンパ腫の大半はリンパ球由来の細胞からなることが判明してきた¹⁾²⁾。しかし、リンパ節外に発生する悪性リンパ腫については、その構成細胞の分析は未だ十分になされていない現状である。我々は最近、従来いわれていた多形型細網肉腫の像を呈した乳房原発の悪性リンパ腫の1例を経験し、酵素抗体法および電顕的検討を加えたので報告する。

症 例

患 者：53歳，女性。

主 訴：右乳房腫瘍。

家族歴および既往歴：特記すべきものなし。

現病歴および現症：10日前に右乳房外下部の腫瘍に気付いたが、疼痛や乳頭異常分泌はなかった。腫瘍は球状で直径4cm大、硬度は弾性軟であった。一部で表面皮膚と癒着していたが、可動性は比較的よく保たれていた。凍結切片による迅速検査の結果、乳腺腫瘍との診断をえたため、根治的乳房切断術をおこなった。また右腋窩リンパ節に2cm大までの腫大をみとめ、同時に摘出した。なお他部位のリンパ節腫脹や肝・脾腫はみられず、末梢血像、血清γ-グロブリン値も正常であった。また胸部レ線像にも著変をみとめなかった。

肉眼所見：摘出腫瘍は3×2×2cm大、境界は明瞭であったが、乳腺周囲脂肪織内に浸潤性に発育しており、一部では真皮深層にまで達していた。腫瘍の剖面は灰白色、充実性で、出血

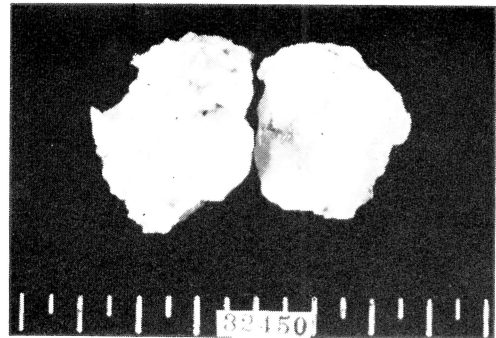


Fig. 1. Resected breast tumor showing grayish-white and solid cut surface and invasion to the surrounding fatty tissue.

や壊死巣はみとめられなかった (Fig. 1)。

組織学的所見：H-E染色で見ると、全般に類円形であるが、多形性の強い腫瘍細胞が、びまん性密に増殖していた。これら細胞には特別な配列はなく、また結節状ないしは汙胞状の増殖もみとめられなかった。腫瘍間質にはつよい毛細血管ないしは細静脈の増生を伴っていたが、膠原線維の増生は乏しかった (Fig. 2)。ギムザ染色によると、好塩基性で多形的な大型胞体と、核膜近くに接した2～3個の明瞭な核小体を示す大型類円形核を持つ細胞の増殖が主体であり、この他に、好塩基性のつよい胞体と大型の核小体を有した細胞や、小型で核小体の目立たない細胞等の増殖も混在してみとめられた (Fig. 3)。核分裂像は一般に多く、2～3核を持つ巨細胞も少数出現していたが、定型的なReed-Sternberg巨細胞はみられなかった。また大型細胞には一般に深い切れ込みや脳回状の核を持った腫瘍細胞もみられなかった。腫瘍細胞間には、散在性に中等度のマクロファージの

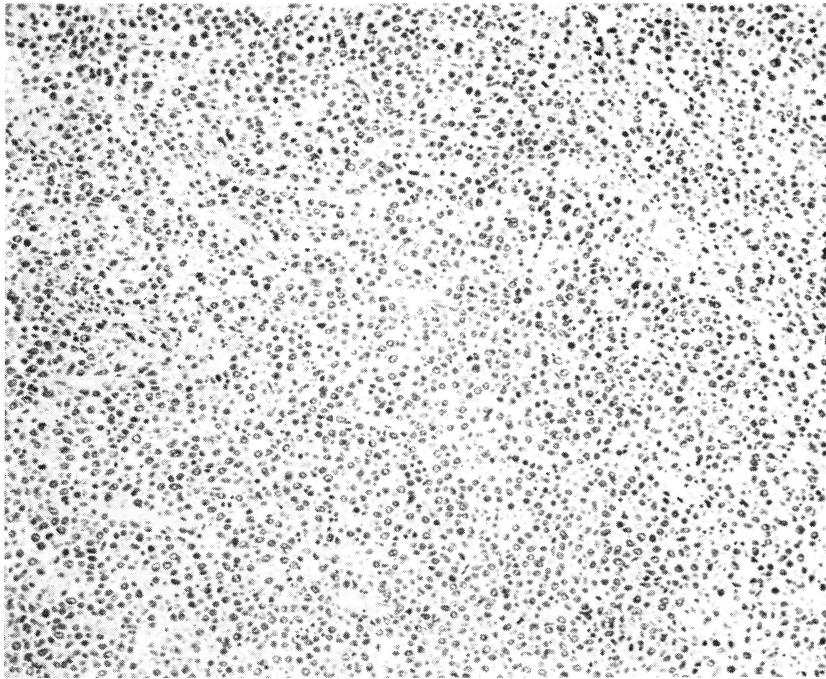


Fig. 2. Diffuse and dense haphazard proliferation of lymphoma cells and associated vascular proliferation. (H-E, $\times 130$)

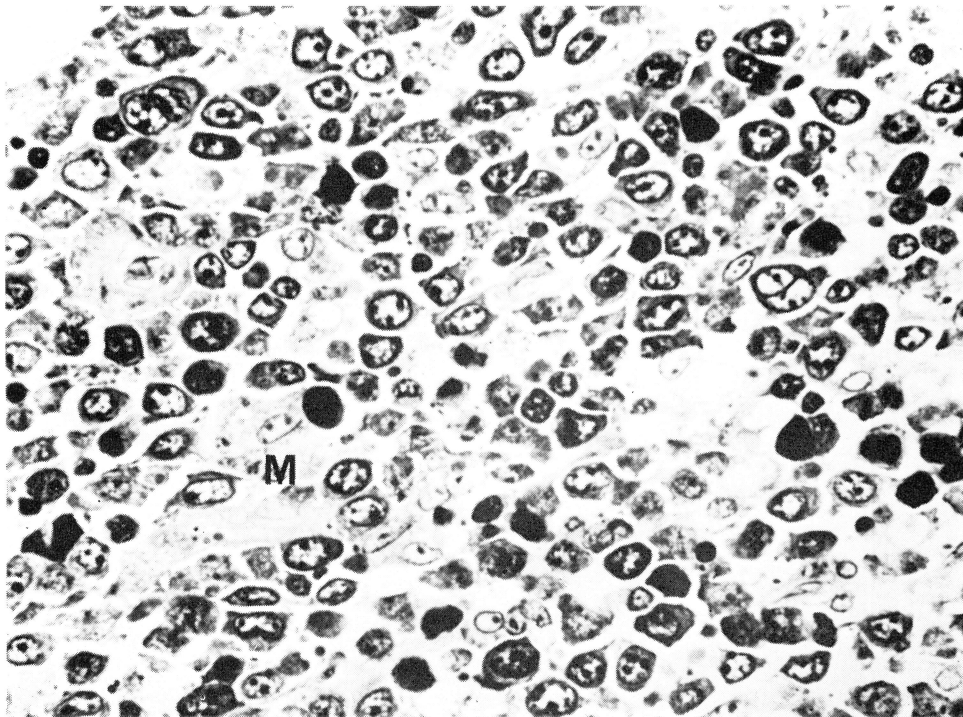


Fig. 3. Lymphoma cells showing large round nuclei with a few distinct nucleoli often located in the periphery and basophilic ample cytoplasm with marked pleomorphism. M: macrophage (Giemsa, $\times 640$)

浸潤を伴っていたが、成熟型の小型リンパ球や形質細胞の浸潤はほとんどみられなかった。好銀染色では、血管周囲に好銀線維の中等度の増生をみとめたが、腫瘍細胞間にはほとんど侵入していなかった。メチルグリーン・ピロニン染色では、大型の腫瘍細胞の胞体が、軽度から中等度のピロニン好性を示していた。PAS 反応では、腫瘍細胞の胞体内に PAS 陽性物質はみられなかった。また腫大した腋窩リンパ節には 5 mm 大までの限局性転移巣を 2カ所みとめたが、周囲リンパ組織の固有構造はよく保たれていた。

免疫学的所見: パラフィン切片を用いた間接酵素抗体法により、リゾチーム酵素活性の局在を検索すると、マクロファージの胞体はつよい陽性反応を示したが、各種腫瘍細胞の胞体はすべて陰性であった (Fig. 4)。なお純化リゾチーム製剤により吸収した抗血清を用いた対照実験では、すべての細胞は陰性であった。また同様の方法で IgG および IgM の局在を検討すると、マクロファージの胞体および小空胞が弱陽

性を示したのみで、腫瘍細胞はいずれも陰性であった。なお抗血清はいずれも免疫電気泳動法により、単一の沈降線をつくることを確認した後使用した。

電顕所見: ホルマリン固定材料より型どおり電顕切片を作製した。最も多数みとめられた腫瘍細胞の核は腎臓形で、深い切れ込みはなく、核膜に接した 2~3 個の核小体と中等度のクロマチン凝集をみとめた。胞体内には、核の陥凹部に一致して大型ミトコンドリアの集積をみとめ、胞体全体にわたり軽度から中等度のポリゾームと粗面小胞体の発達をみとめた (Fig. 5)。しかし、リゾゾームの発達には乏しく、また粘液顆粒、デスモゾーム、基底膜等、上皮性細胞を示唆する所見はみとめられなかった。また大型の腫瘍細胞のなかには、卵円形の大きな核と大型の核小体を持ち、胞体内には多数のポリゾームを有した細胞もみとめられた。腫瘍細胞間に浸潤したマクロファージは、楕円形ないしは切れ込みを示す核を持ち、核膜は繊細でクロマチンの凝集も軽度であったが、大きな 1 個の核

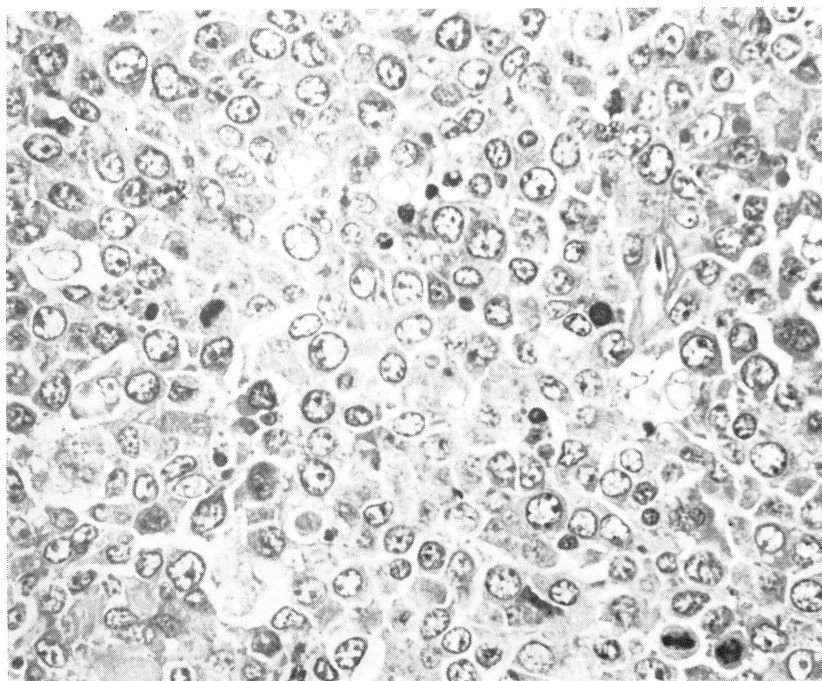


Fig. 4. Lymphoma cells showing negative reaction for lysozyme on immunoperoxidase stain. ($\times 520$)

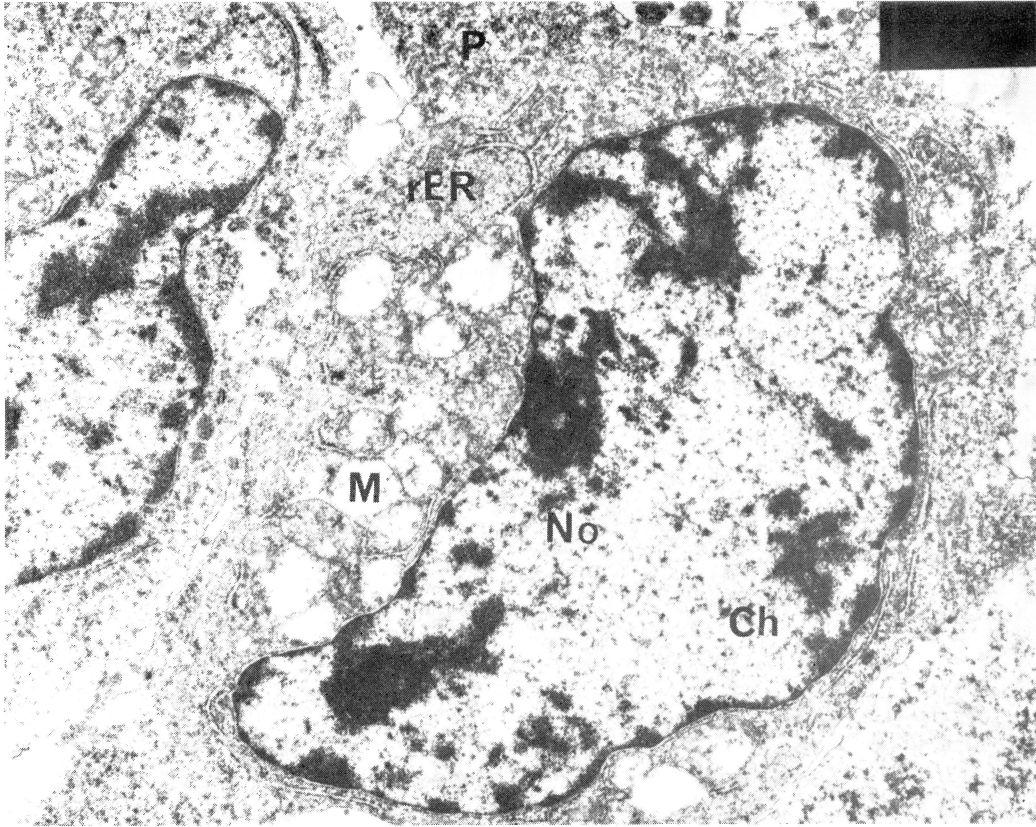


Fig. 5. Electron micrograph of lymphoma cells showing kidney-shaped nuclei with a few peripherally located nucleoli (No) and moderate chromatin condensation (Ch) and ample irregular cytoplasm with aggregation of mitochondria (M) and moderate development of polysomes (P) as well as rough endoplasmic reticula (rER). (Uranyl-lead stain, $\times 8000$)

小体を持つものもみとめられた。胞体内には、中等度から高度のリゾソームの発達がみられ、ミエリン様の封入体も多数みとめられた。

診断：以上の所見より、本腫瘍を乳房原発の悪性リンパ腫と診断した。Rappaport の分類では malignant lymphoma, histiocytic type, Lukes の分類では malignant lymphoma, large non-cleaved type, Kiel 分類では malignant lymphoma, centroblastic type に相当し、また最近提案された日本の LSG 分類では、びまん性リンパ腫大細胞型に該当するものと考えられる。

予後：現在術後約5カ月になるが、再発、転移は認められていない。

考 察

悪性リンパ腫の細胞起源として、従来リンパ球および組織球という全く発生由来の異なった2つの細胞系があると考えられていたが、實際上その細胞形態学的鑑別は困難なものであった。しかし最近、主として免疫学的な方法によるリンパ球の細分類法が発達し、また組織球のマーカーもいくつか見出されたため、リンパ節原発の悪性リンパ腫細胞の大半はリンパ球由来であることが判明してきた¹⁾²⁾。しかし、リンパ節外の悪性リンパ腫については、消化管のもので組織球由来のものが比較的多いという報告³⁾がみられるくらいで未だ十分な検索はなされていない。

乳房の悪性リンパ腫の約半数は、全身性リンパ腫の部分症としておこるといわれており⁴⁾、乳房原発のものは比較的稀である。本邦では、乳房原発のいわゆる細網肉腫については、大室⁵⁾が20例を、またリンパ肉腫については、水島⁶⁾が6例を各々集計報告しているが、彼らの報告以後にも約20例の散発的な報告がみられる。しかしこれらの中では、リンパ腫細胞の由来については十分な検討が行なわれていない。本例のリンパ腫細胞において組織球、マクロファージのマーカーであるリゾチームは酵素抗体法により証明されず、また電顕的にもリンパ球系の細胞としての特徴を示したため、組織球性の性格は除外された。従って本乳腺腫瘍はリンパ球由来の悪性リンパ腫と考えられた。従来、本例のように大型多形的な細胞からなる乳腺リンパ腫はいわゆる細胞肉腫として報告されているが⁵⁾、これらもリンパ節におけると同様に、リンパ球由来の細胞からなるものが多いことを示唆しているといえよう。本例のリンパ腫細胞の胞体内に免疫グロブリンは証明されなかったが、リンパ球由来のものであってもその存在は稀であるといわれている⁷⁾。本リンパ腫細胞にはポリゾームがよく発達し、つよいピロニン好性を示したものが認められたが、これらは免疫グロブリンを産生しているのではなく、他の蛋白質、例えば自己増殖のための蛋白質を産生していることも考えられよう。またマクロファージ内に少量のIgGおよびIgMが証明されたが、これはいずれも細胞による取り込みと考えられた。リゾチームの局在を調べた酵素抗体法で注意を要したことは、大型の細胞で、明るい核と大きな核小体を持った、一見リンパ腫細胞様の細胞が陽性に染まってきたことである。この細胞は電顕的所見と合わせて考えると、マクロファージであり、反応性に増殖したものと思われたが、光顕所見のみからでは、リンパ腫細胞との鑑別が困難であった。また本例のリンパ腫細胞は決して単一なものではなく、Lukes¹⁾のいうsmall cleavedからlarge non-cleaved cellまで、またLennert²⁾のい

うcentrocyticからcentroblastic cellまでの、広い範囲のばらつきがみられ、さらにimmunoblast様の細胞も出現していたが、これはリンパ節の悪性リンパ腫において通常みられる⁸⁾ことと同様であろう。また本例では少数の多核巨細胞の出現がみられたが、核の異型性を伴っており、腫瘍性の巨細胞と思われた。通常T-cell lymphomaでは細胞の多形性がつよいといわれているが^{7,8)}、本例ではT-cell, B-cellのマーカー検索はおこなえなかった。

一般に乳房の悪性リンパ腫の予後は乳癌よりも遙かに悪く、その5年生存率は35%であるといわれている⁹⁾。ホジキン氏病の予後は、病巣の拡がり、即ちstagingとの関係が明瞭であるが、non-Hodgkin lymphomaの場合は、病巣の拡がりよりはむしろ組織型およびマーカーとの関連がつよいといわれている⁷⁾。本例で興味ある所見としては、リンパ腫細胞間に比較的つよいマクロファージの浸潤がみられたことである。一般にリンパ球浸潤を伴う乳癌、胃癌、子宮頸癌などは予後が良いことが知られており、逆に好中球浸潤のつよい悪性線維性組織球腫や、starry sky像を呈するバーキットリンパ腫や小児の悪性リンパ腫¹⁰⁾は予後が悪いことが知られている。これら急性炎症性反応は、腫瘍細胞の増殖速度や壊死など細胞回転に関係しているものと思われるが、乳腺などのリンパ節外悪性リンパ腫でマクロファージの浸潤がどの程度予後に関係しているかは今後の課題であろう。いずれにせよ、乳房の悪性リンパ腫においても、組織型の再分類、マーカーの検索およびそれらと予後の関連を解明することが緊急の課題であろう。

結 語

53歳女性の乳房に原発した悪性リンパ腫の1例を経験し、酵素抗体法および電顕的所見よりその構成細胞の多形性にもかかわらず、リンパ球由来の悪性リンパ腫と考えられた。(本論文の要旨は1979年12月第13回中国四国病理スライドカンファレンスにおいて発表した。)

文 献

- 1) Lukes, R. J. and Collins, R. D.: Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 34:1488—1503, 1974
- 2) Lennert, K., Stein, H. and Kaiserling, E.: Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomata. *Br. J. Cancer* 31 Suppl. II: 29—43, 1975
- 3) Isaacson, P., Wright, D. H., Judd, M. A. and Mepham, B. L.: Primary gastrointestinal lymphomas. A classification of 66 cases. *Cancer* 43:1805—1819, 1979
- 4) Wiseman, C. and Liao, K. T.: Primary lymphoma of the breast. *Cancer* 29:1705—1712, 1972
- 5) 大室 雋 ほか：乳腺細網肉腫の1例および本邦報告例の統計的観察. *臨床外科* 30:1315—1319, 1975
- 6) 水島睦枝, 伊藤慈秀: 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—. *川崎医学会誌* 1:106—112, 1975
- 7) 森 茂郎: 非ホジキン悪性リンパ腫の臨床病理. *医学のあゆみ* 108:434—441, 1979
- 8) 森 茂郎: 非ホジキン悪性リンパ腫をめぐる今日の問題点. *医学のあゆみ* 108:368—374, 1979
- 9) Freeman, C., Berg, J. W. and Cutler, S. J.: Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 29:252—260, 1972
- 10) Diamandopoulos, G. T. and Smith, E. B.: Phagocytosis in reticulum cell sarcoma. *Cancer* 17:329—337, 1964