

症例報告

針生検にて確定診断し、化学療法にて 完全寛解を得た乳腺原発悪性リンパ腫の1例

清水 浩紀¹, 李 哲柱², 糸井 尚子², 門谷 弥生²
塩飽 保博¹, 榎 泰之³, 加藤 元一³, 中川 均⁴

¹京都第一赤十字病院外科*

²京都第一赤十字病院乳腺外科

³京都第一赤十字病院病理部

⁴京都第一赤十字病院血液内科

A Case Report of Primary Breast Lymphoma Which was Diagnosed by Core Needle Biopsy and Completely Disappeared after Chemotherapy

Hiroki Shimizu¹, Chol-Jo Lee², Naoko Itoi², Yayoi Kadotani²,
Yasuhiro Shioaki¹, Yasuyuki Enoki³, Genichi Kato³ and Hitoshi Nakagawa⁴

¹Department of Surgery, Kyoto First Red Cross Hospital

²Department of Breast Surgery, Kyoto First Red Cross Hospital

³Department of Pathology, Kyoto First Red Cross Hospital

⁴Department of Hematology, Kyoto First Red Cross Hospital

抄 録

症例は54歳、女性。既往歴に Sjogren 症候群と強皮症がある。右乳腺の腫瘍を自覚したため近医を受診し、右乳癌疑いにて当科紹介受診となった。MMG や超音波検査を施行したところ、右乳房上外側領域に悪性を疑わせる約40mm大の腫瘍を認めたため針生検を施行した。HE 及び免疫染色の結果 Non-Hodgkin lymphoma (diffuse large B-cell type) と診断され、乳癌は否定された。MRI にて右乳腺に後期濃染パターン of the tumor を認め、PET ではリンパ節を含めた他臓器病変は認めなかったため乳腺原発の悪性リンパ腫と診断され、当院血液内科へ転科となった。骨髄穿刺検査にて少数ながらも異型リンパ球を認めたため、臨床病期を Ann Arbor 分類のⅣ期とし、R-CHOP 療法を施行した。5コース終了後のMRIで乳房腫瘍の消失が確認され、6コース終了後の現在もPETにて乳房へのFDGの集積の消失とその他全身に異常集積がないことが確認されている。

キーワード：乳腺原発悪性リンパ腫、針生検、治療。

Abstract

A 54-year-old woman presented with a tumor of the right breast. A core needle biopsy was performed for the suspicion of a malignant tumor detected by mammography and ultrasonography. Immunostaining revealed the tumor to be non-Hodgkin's lymphoma (diffuse large B-cell type). The tumor was considered to have originated from the right breast due to lack of lesions elsewhere identified by magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET). Clinical stage was IV based on the findings of atypical lymphocytes in the bone marrow. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone (R-CHOP) therapy was initiated without surgery. The tumor was confirmed to be disappeared by MRI after 5 courses, and metastatic lesions were not detected by PET after 6 courses of R-CHOP therapy.

Key Words: Primary breast lymphoma, Core needle biopsy, Treatment.

はじめに

乳腺腫瘍の鑑別疾患の一つとして悪性リンパ腫が挙げられるが、その頻度は0.04~0.53%と非常に稀な疾患である。診断は困難であることが多く、確定診断が術後にされることも稀ではない。その治療法としては化学療法が主体であるが、手術療法の必要性については依然コンセンサスがないのが現状である。

今回我々は、約40mm大の孤立性乳腺腫瘍に

対して針生検にて悪性リンパ腫と術前診断し、化学療法で臨床的完全寛解を得た症例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

症 例 54歳，女性。

主 訴 右乳房腫瘍。

既往歴 Sjogren 症候群，強皮症，高脂血症。

家族歴 特記すべきことなし。

現病歴 右乳房腫瘍を自覚したために近医を

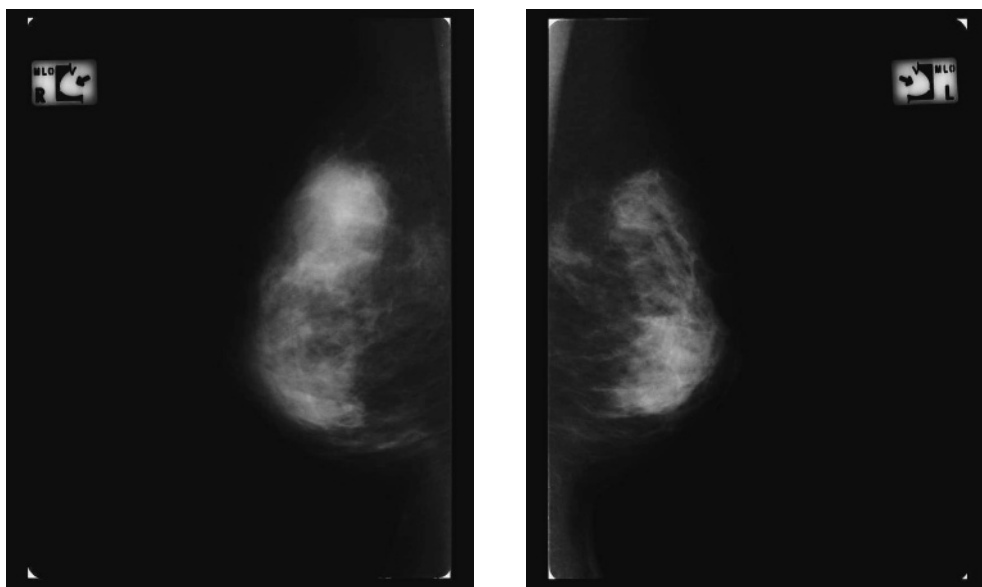


図1 マンモグラフィー（右/左MLO）
右上1/3領域に腫瘍像を認めカテゴリー3，左は異常所見なくカテゴリー1と判定した。

受診し、乳癌疑いにて当科紹介受診となった。

現 症 Performance status 0. 右乳房上外側領域に約40×40 mm大の腫瘤を触知した。腫瘤は可動性良好、弾性硬であり圧痛は認めなかった。皮膚に異常所見はなく、腋窩リンパ節は触知しなかった。

血液検査 LDH 値を含め、一般血液検査は特に異常を認めなかった。CEA 1.0 ng/ml, CA15-3 3.7 U/ml と腫瘍マーカーの上昇も見られなかったが、血清可溶性インターロイキン2レセプター（以下、sIL-2R）は594 U/ml と高値を認めた。

マンモグラフィ所見 右MLO（medio lateral oblique view：内外斜位方向撮影）で上1/3領域に比較的境界明瞭でやや高濃度の円形腫瘤陰影を認め、石灰化やスピキュラは伴わず、カテゴリ-3と判定した。

乳腺超音波検査所見 右上外側領域に最大径32.8 mm大の境界不明瞭、辺縁不整で内部エコー不均一な低エコー像を認めた。

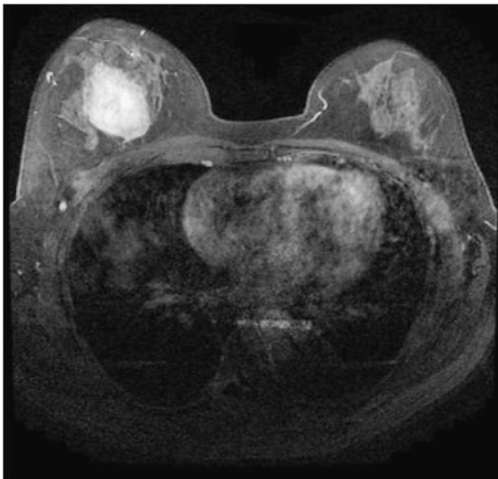
胸部造影CT所見 右乳腺に造影効果のあるやや境界不明瞭な腫瘤が見られた。胸筋への浸

潤はなく、リンパ節を含めて他臓器への転移を疑う所見はなかった。

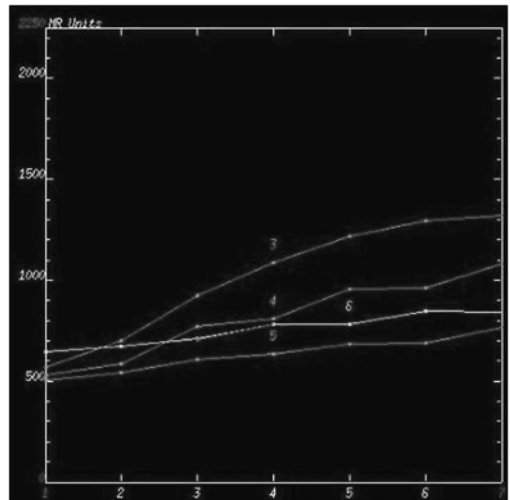
乳腺造影MRI所見 右上外側領域に42×48 mm大のやや境界不明瞭で内部均一な腫瘤を



図2 乳腺エコー図
右乳房上外側に最大径32.8 mm大の境界不明瞭、辺縁不整で内部エコー不均一な低エコー像を認めた。



a



b

図3 a) 乳腺造影MRI
右乳房上外側に48×42 mm大の境界不明瞭な腫瘤を認める。腋窩に有意なリンパ節腫大は認められなかった。
b) 乳腺造影MRI～Dynamic pattern～
後期相で濃染を示し、乳癌に典型的なものではなかった。

認め、T1 および T2 強調画像では共に中等度高信号、拡散強調画像では高信号を示していた。Dynamic Study では特に後期相で濃染を示し、乳癌に典型的なものではなかった。また、腋窩リンパ節転移を疑う所見はなかった。

PET 所見 右乳房に FDG の強い集積を認める。他部位への明らかな集積は認められなかった。

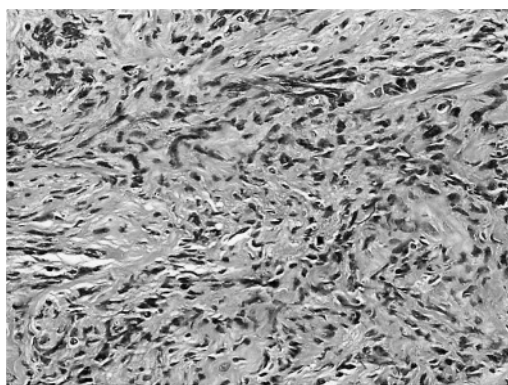
病理組織所見 (針生検標本) HE 染色にて比較的大型の異型リンパ球のびまん性浸潤が見られた。免疫染色では CK (AE1/AE3) (-), CK7 (-), LCA (+), CD20 (+), CD79a (+), CD10 (-), CD3 (-) との所見であった。以上より乳腺原発の Non-Hodgkin's lymphoma diffuse large B cell type (以下, DLBCL) と診断された。

治療経過 悪性リンパ腫との確定診断が得られたため、手術は施行せずに当院血液内科へ転科となった。胸骨より骨髓穿刺を施行した結果、病理学的には悪性所見は見られなかったが、骨髓液スメアにて少数ではあるものの、N/C 比が大きく、核クロマチンが繊細な中～大リンパ球を認めたため、骨髓転移は否定できず、臨床病期を Ann Arbor 分類の stage IV とした。sIL-2R 値は上昇を認めたが、染色体検査では異

常は認められなかった。治療として R-CHOP 療法 (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) を開始したところ、初



図4 PET
右乳房に F-18 FDG の強い集積が見られたが、他臓器への集積はなかった。



a



b

図5 病理組織学的診断

- a) HE 染色 (強拡大)
比較的大型の異型リンパ球がびまん性に浸潤している像が認められる。
- b) 免疫染色 (弱拡大)
CD20 は陽性であった。

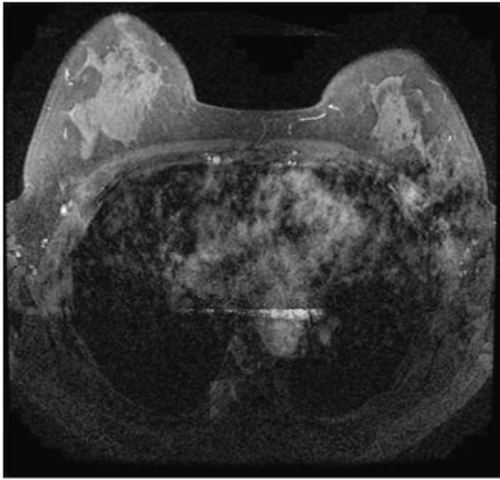


図6 乳腺造影MRI
乳房内の腫瘍像は消失している。

回投与10日後の乳腺超音波検査にて腫瘍は最大径26mm大と速やかに縮小し、5コース終了後のMRIで乳房腫瘍の完全な消失を認めた。6コース終了後のPETにて乳房へのFDGの集積の消失とその他全身に異常集積がないことが確認されており、初回治療後15か月を経過して無再発生存中である。

考 察

乳腺原発悪性リンパ腫は稀な疾患であり、欧米では全乳腺悪性腫瘍の0.04~0.53%、本邦では0.2%との報告がある^{1,4)}。また、全悪性リンパ腫に対する乳腺原発の頻度は2.0%と稀である⁵⁾。松下ら⁵⁾によると、本疾患の平均年齢は53歳、腫瘍占拠部位は上外側領域が最多であり、右51.8%、左36.1%、両側12.0%であった。診断時の腫瘍径は平均6.1cmであり⁵⁾、Brusteinら⁶⁾も乳癌と比較して本疾患の腫瘍径は大きく、急激に増大する傾向があると報告している。また、平井ら⁷⁾も同様の報告をしている。腋窩リンパ節転移の頻度は32.9~42.5%との報告があり、比較的高頻度に見られる¹⁾⁸⁾。

乳腺原発悪性リンパ腫の組織型で最も頻度が高いのはDLBCLである。悪性リンパ腫の節外での発生要因のひとつとして、節外臓器のリンパ組織であるMucosa-associated lymphoid tissue

(以下、MALT)と慢性炎症性疾患の既往の関与が挙げられる。MALTを発生母地とした低悪性度B細胞性のリンパ腫をMALTリンパ腫と呼んでいるが、本来MALTの存在しない部位からも種々の慢性炎症の結果としてMALTリンパ腫を発症することがあり、乳腺原発も全MALTリンパ腫の4%と稀ではあるが存在する⁹⁾。また、MALTリンパ腫から二次性にDLBCLが発生することがある¹⁰⁻¹²⁾。本症例では、既往として自己免疫疾患を有していたため慢性炎症の存在が疑われ、それが今回の原因となった可能性は否定できないが、MALTリンパ腫に特異的なt(11;18)(q21;q21)を含めた染色体異常は認められなかったため確定は出来ない。

乳腺原発悪性リンパ腫の診断基準としてWisemanら¹³⁾は、1)乳腺組織と腫瘍組織が密接な関係にあること、2)適切な病理組織学的評価がなされていること、ただし同側腋窩リンパ節転移はあってもよい、と提唱している。

本疾患の術前診断は容易ではない⁴⁾。触診では一般的に表面平滑、境界明瞭、可動性良好である。マンモグラフィでは境界明瞭、辺縁平滑、内部均一な類円形や分葉状の陰影を呈し、スピキュラや石灰化を認めないとされる。乳腺超音波検査では境界明瞭な低エコー像が見られるとされるが、当症例は境界不明瞭であった。これら画像診断で特徴的所見はなく、勝木ら⁸⁾は本疾患の約9割が臨床所見および画像診断で術前に乳癌と診断されていると報告している。病理診断の正診率はそれぞれ穿刺吸引細胞診が37.5%、術中迅速診断が40%、生検が75~75.8%と報告されており、生検による組織診断が必要であると考えられる¹⁾⁸⁾。本症例も術前に穿刺吸引細胞診でなく、針生検を施行し、特殊染色も追加したことで術前診断が可能となったと思われる。

乳腺原発悪性リンパ腫の治療は、一般的なnon-Hodgkin's lymphoma(以下、NHL)と同様、非連続性の進展形式をとるために化学療法が主体であり、手術や放射線療法はその補助療法として位置付けられている。NCCN Practice Guidelines (Version 3. 2007)では、年齢、一般

全身状態、病期、節外病変数、血清 LDH 値の 5 因子を組み合わせる International Prognosis Index で分類されるリスク別にそれぞれの治療方針を定めている。本症例は 60 歳以下で予後因子数は 2 つ（病期、節外病変数）であるため、low intermediate risk に分類される。stage IV の DLBCL のうち、low もしくは low-intermediate risk 症例の治療方針は 6～8 コースの R-CHOP 療法とされており、本症例でもそれに準ずる治療を施行している。放射線治療について、Miller ら¹⁴ は限局性 NHL に対し、CHOP 療法（8 コース）と CHOP 療法（3 コース）+放射線療法を行い、PFS と OS が後者において有意に良好であったと報告している。また、Jeanneret-Sozzi ら¹⁵ も局所コントロールとしての放射線治療の有用性を報告している。本症例では Stage IV と診断しており、放射線治療は施行しなかった。

手術に関しては賛否両論である。Jennings¹¹ らは、465 例の乳腺原発悪性リンパ腫を検討し、そのうち 156 例に乳房切除術が施行されているが、生命予後に対する乳房切除術の有用性は認められなかったとしている。Ryan ら¹⁶ も乳房切除術の否定的な結果を報告している。本邦では田中ら² が、乳腺原発悪性リンパ腫 113 例中 90

例（79.6%）に乳癌に準じた手術が施行され、化学療法と放射線療法はそれぞれ 74 例（65.4%）、47 例（41.5%）に施行されたと報告している。手術療法に関する無作為比較試験が存在しないために断定は出来ないが、自験例では分子標的化学療法が著効して腫瘍は臨床的に完全消失しており、手術療法を必ずしも必要としないことを示唆する経過をたどっている。

Ryan ら¹⁶ によると乳腺原発 DLBCL の 204 症例の OS 中央値、PFS 中央値はそれぞれ 8.0 年、5.5 年であり、再発部位としては中枢神経系が 5% と比較的頻度が高いことが特徴的である。また、勝木ら⁸ は再発部位として対側乳腺 9.9%、白血化 7.4%、頭蓋内 7.4% が挙げられる一方、乳癌の好発部位である骨や肺は少ないと報告している。

結 論

今回、乳腺腫瘍に対し、針生検にて乳腺原発悪性リンパ腫と診断し、化学療法のみで臨床的完全寛解を得た症例を経験した。当疾患は稀ではあるが、治療の第 1 選択は化学療法であり、必ずしも手術は必要としないため、正確な術前診断が重要である。

文 献

- 1) 松下啓二, 西牧敬二, 浦山弘明, 幕内雅敏. 乳腺原発悪性リンパ腫の 1 例—本邦報告例の検討—. 日臨外医学会誌 1993; 54: 390-39.
- 2) 田中千晶, 二見喜太郎, 有馬純孝. 乳腺原発 T 細胞性悪性リンパ腫の 1 例. 日臨外医学会誌 2004; 65: 2868-2871.
- 3) 山田哲司, 川上健吾, 永島清和, 山村浩然, 八木真悟, 藤岡重一, 北川 晋, 中川正昭, 車谷 宏. 乳腺原発悪性リンパ腫の 2 治験例. 癌の臨床 1998; 44: 769-772.
- 4) 敷島裕之, 本原敏司, 長谷山美仁, 黒川貴則, 加藤弘明, 金子行宏. 乳腺原発悪性リンパ腫の 1 例. 乳癌の臨床 2004; 19: 157-161.
- 5) 高嶋成輝, 石崎雅浩, 相原 泰, 松岡欣也, 植田規史. 太針生検にて術前診断可能であった乳腺原発悪性リンパ腫の一手術例. 外科治療 2007; 97: 550-553.
- 6) Bruste S, Kimmel M, Lieberman PH, Filippa DA, Rosen PP. Malignant lymphoma of the breast: a study of 53 patients. Ann Surg 1987; 205: 144-150.
- 7) 平井恭二, 清水一雄, 内山喜一郎, 酒井欣男, 庄司佑. 乳腺に発生した悪性リンパ腫の 2 例—乳癌との比較検討を中心として—. 日臨外医学会誌 1994; 55: 355-360.
- 8) 勝木茂美, 唐木芳明, 宗像周二, 石沢 伸, 川西孝知, 新井英樹, 佐伯俊雄, 小田切治世, 田澤賢次, 藤巻雅夫, 山崎国男, 矢崎明彦, 若木邦彦, 岡田英吉. 乳房に腫瘍を形成した悪性リンパ腫の 1 例—乳腺原発悪性リンパ腫本邦報告例 121 例についての集計—. 日臨外医学会誌 1989; 50: 907-914.
- 9) Isaacson PG, Berger F, Muller-Hermelink HK. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). In: Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues: World Health Organization Classification of Tumours,

- ed. by Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al, IARC Press, Lyon 2001; pp.157-160.
- 10) Nakamura N, Abe M. Richter syndrome in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Pathol Int* 2003; 53: 195-203.
 - 11) Jennings WC, Baker RS, Murray SS, Howard CA, Parker DE, Peabody LF, Vice HM, Sheehan WW, Broughan TA. Primary breast lymphoma: the role of mastectomy and the importance of lymph node status. *Ann Surg* 2007; 245: 784-789.
 - 12) Brogi E, Harris NL. Lymphomas of the breast: pathology and clinical behavior. *Semin Oncol* 1999; 26: 357-364.
 - 13) Wiseman C, Liao KT. Primary lymphoma of the breast. *Cancer* 1972; 29: 1705-1712.
 - 14) Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate-and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998; 339: 21-26.
 - 15) Jeanneret-Sozzi W, Taghian A, Epelbaum R, Poortmans P, Zwahlen D, Amsler B, Villette S, Belkacemi Y, Nguyen T, Scalliet P, Maingon P, Gutierrez C, Gastelblum P, Krenkli M, Raad RA, Ozsahin M, Mirimanoff RO. Primary breast lymphoma: patient profile, outcome and prognostic factors. a multicentre rare cancer network study. *BMC cancer* 2008; 8: 86.
 - 16) Ryan G, Martinelli G, Kuper-Hommel M, Tsang R, Pruneri G, Yuen K, Roos D, Lennard A, Devizzi L, Crabb S, Hossfeld D, Pratt G, Dell'Olio M, Choo SP, Bociek RG, Radford J, Lade S, Gianni AM, Zucca E, Cavalli F, Seymour JF. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: prognostic factors and outcomes of a study by the international extranodal lymphoma study group. *Ann Oncol* 2008; 19: 233-241.