

II. 症例報告

II. 2 嚢胞内腫瘍を呈した乳腺葉状腫瘍の1例

奥野 敏隆¹⁾ 吉田 真也²⁾ 石原 美佐³⁾ 橋本 公夫³⁾ 京極 高久⁴⁾

¹⁾西神戸医療センター 乳腺外科

²⁾赤穂市民病院 外科・消化器外科

西神戸医療センター ³⁾病理科、⁴⁾外科・消化器外科

要 旨

極めてまれな嚢胞内腫瘍の形態を呈した乳腺葉状腫瘍を経験したので報告する。症例は54歳の女性。乳癌検診で両側乳房腫瘍を指摘された。乳房超音波およびMRI、CTにて6 cmの右嚢胞内腫瘍と5 cmの左乳腺腫瘍を認めた。穿刺吸引細胞診では悪性所見を認めず、両側嚢胞内乳頭腫の診断で乳腺部分切除を行った。左右の腫瘍とも乳管上皮が内張りする嚢胞壁から連続して2相性を保った上皮細胞に被覆された異型間質細胞の増生を認め、全体として葉状パターンを呈していた。間質細胞には細胞密度の増加と核分裂像を認め、境界病変の葉状腫瘍と診断した。さらに、左の腫瘍の一部に6 mmの非浸潤性乳管癌を認めた。追加治療は行わず、術後2年6ヶ月経過し、再発兆候なく観察中である。

キーワード：嚢胞内腫瘍、葉状腫瘍、非浸潤性乳管癌

(神戸市立病院紀要 55 : 15 – 19, 2016)

Phyllodes tumors showing intracystic growth: a case report

Toshitaka Okuno¹⁾, Shinya Yoshida²⁾, Misa Ishihara³⁾, Kimio Hashimoto³⁾, Takahisa Kyogoku⁴⁾

¹⁾ Department of Breast Surgery, Nishi-Kobe Medical Center, Kobe, Japan

²⁾ Department of General and Gastroenterological Surgery, Ako City Hospital, Ako, Japan

³⁾ Department of Pathology, ⁴⁾ General and Gastroenterological Surgery, Nishi-Kobe Medical Center, Kobe, Japan

Abstract

Phyllodes tumors are rare fibroepithelial neoplasms of the breast, accounting for less than 1% of breast tumors. We report a rare case of bilateral phyllodes tumors with intracystic growth. A 54-year-old woman had been recalled to our hospital after breast cancer screening, and presented with bilateral breast tumors. Ultrasonography, magnetic resonance imaging and computed tomography revealed an intracystic mass measuring 6cm in the right breast and a mass measuring 5cm in the left breast. Fine needle aspiration cytology was performed, and showed benign specimens in the left breast and inadequate specimens in the right breast. Local excisions with 1-cm margins were performed in both breasts. Pathological examinations revealed that both tumors were borderline phyllodes tumors. They showed intracystic growth patterns, and a 6mm-sized ductal carcinoma in situ coexisted in the left tumor. No additional treatment was administered, and she has been recurrence-free for 30 months.

Key words: intracystic tumor, phyllodes tumor, ductal carcinoma in situ

(Kobe City Hosp Bull 55: 15 – 19, 2016)

はじめに

乳腺の嚢胞内腫瘍は比較的まれで、その多くは嚢胞内乳頭腫や嚢胞内癌である。また、葉状腫瘍は全乳房腫瘍の1%に満たない比較的まれな線維上皮性腫瘍である。葉状腫瘍は増殖が早く、しばしば出血や壊死をきたし嚢胞様構造を伴うことがあるが、嚢胞内腫瘍の形態を呈するものはまれである。今回われわれは、嚢胞内腫瘍の形態を呈した両側乳腺葉状腫瘍の切除例を経験した。また、本例は葉状腫瘍の上皮成分に非浸潤性乳管癌 (Ductal carcinoma in situ、以下DCIS) を伴っていた。文献的考察を加えて報告する。

1. 症 例

50代女性

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：S状結腸癌

現病歴：乳癌検診の触診およびマンモグラフィで両側乳房腫瘍を指摘され、当院乳腺外科を受診した。

視触診所見：右乳房AC領域に7.0 x 5.5cmの境界明瞭で表面平滑、弾性硬の腫瘍を触知した。また、左乳房C区域に5.0 x 4.0cmの同様の柔らかい腫瘍を触知した。両側とも乳頭分泌は認めなかった。

腫瘍マーカー：CEA 3.2 ng/ml, CA15-3 13.4U/mlといずれも基準値内であった。

マンモグラフィ：右は楕円形、左は分葉状の境界明瞭な高濃度腫瘍を認めた。

乳房超音波検査：右側では5.8 x 5.3cmの嚢胞を認め、内部に広基性の隆起性病変を認めた (図1 a)。明らかな壁外浸潤を疑う所見は認めなかった。左側では4.5 x 3.5cmの境界明瞭な分葉状腫瘍を認

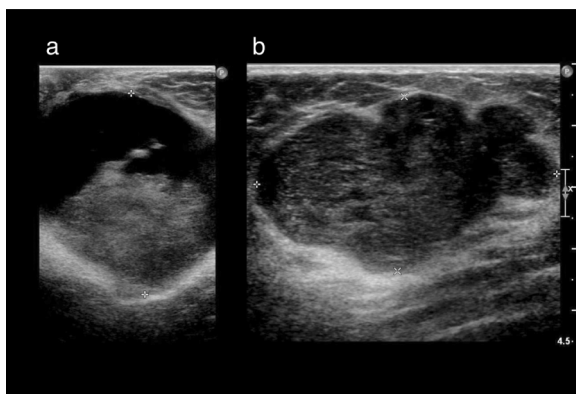


図1 乳房超音波検査

- (a) 右側では最大径58mmの嚢胞内腫瘍を認める。
- (b) 左側では境界明瞭で分葉状を呈する低エコー腫瘍を認める。

めた (図1 b)。内部は不均質高エコーに描出され、腫瘍内部に流入する豊富な血流を認めた。

穿刺吸引細胞診：右の腫瘍からは泡沫細胞を認めるのみで上皮細胞が得られなかった。左の腫瘍から筋上皮細胞との2相性の保たれたシート状乳管上皮細胞を認め、良性と判定した。

胸腹部CT：右乳房AC領域に67 x 55mmの嚢胞内腫瘍を認め、左乳房C区域に46 x 34mmの分葉状の腫瘍を認めた。腋窩リンパ節腫大は認めなかった。

乳房MRI：右乳房AC領域に67 x 55mmの嚢胞内腫瘍を認めた。嚢胞内胸壁側に不整形の充実成分を認め、T1強調像では高信号を呈する液面形成を伴い、出血を伴った嚢胞内腫瘍と診断した。左乳房C区域に46 x 34mmの分葉状腫瘍を認めた。造影にて右乳房の嚢胞内腫瘍は rapid-plateau patternの増強効果を、左乳腺腫瘍はまだら状の増強効果を示した (図2)。

以上の画像および細胞診所見から、細胞診で悪性所見がみられないものの右乳腺嚢胞内腫瘍は嚢胞内癌を、左乳腺腫瘍は線維腺腫、良性葉状腫瘍、充実性腫瘍像を呈する嚢胞内乳頭腫を鑑別診断として挙げた。針生検を考慮したが、腫瘍細胞の播種の危険性を考慮して行わず、確定診断と治療を兼ねて両側乳房部分切除を施行した。

手術所見：全身麻酔下に両側乳房部分切除術を施行した。腫瘍から1cmの切離縁をとって切除を行った。

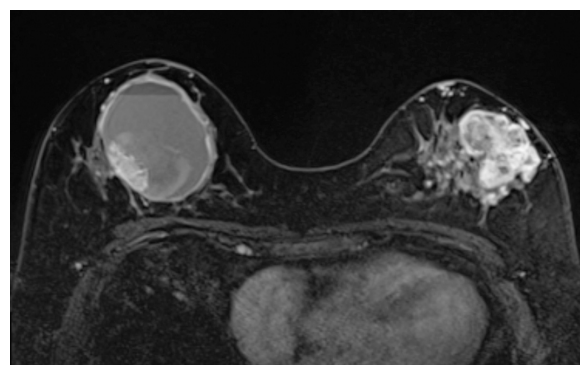


図2 乳房造影MRI

右乳房AC領域に60mmの嚢胞内腫瘍を認める。液面形成を伴い、嚢胞内背側に不整形の充実成分を認める。左乳房C区域に45mmの分葉状腫瘍を認める。内部にはまだら状の造影効果を認める。

病理組織学的所見：右側は嚢胞壁と連続性のある腫瘍（図3a）で、腫瘍には葉状構造を呈する組織が見られた。著明に増生した紡錘形の間質細胞を1層の上皮細胞が覆っていた。上皮細胞には明らかな異型はなく、浸潤傾向も認めなかった。間質細胞密度はやや高く、核分裂像を7個/10HPF認めた（図3b）。嚢胞内腫瘍の形態を呈する境界病変の葉状腫瘍と診断した。左側は嚢胞内に充満する腫瘍（図4a）で、組織像は右側とほぼ同様であった。上皮細胞に覆われる紡錘形間質細胞の増生を認め、その核分裂像は4-6個/HPFであった（図4b）。間質成分を被覆する上皮細胞の一部にcribriform patternをとる乳管内腫瘍を認めた（図4c）。上皮細胞の免疫組織化学染色では、Estrogen receptor（ER）陽性（Allred score; score8）、Progesteron receptor（PgR）陽性（Allred score; score8）であった。以上からDCISが併存した、嚢胞内腫瘍の形態を呈する境界病変の葉状腫瘍と診断した。左右とも切除断端は陰性であった。追加治療は行わずに経過観察中であるが、術後1年6ヶ月を経過し、再発は認めていない。

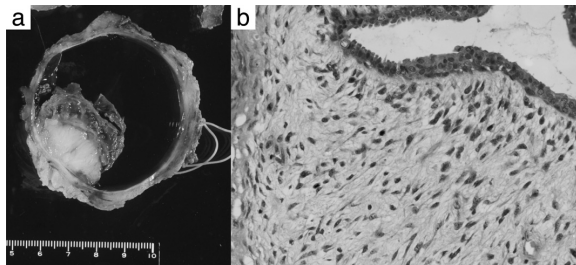


図3 右側乳腺腫瘍の病理組織像

- (a) 肉眼所見：嚢胞壁と連続性のある腫瘍を認める。
 (b) 強拡大：HE×20 間質には異型細胞の増生を認める。

II. 考 察

乳腺葉状腫瘍は40歳代に好発し、全乳房腫瘍の1%に満たない比較的にまれな線維上皮性腫瘍である¹⁾。葉状腫瘍の多くは境界明瞭で、被膜に包まれた円形の腫瘍である。大きさは1cmから20cmを超える報告もありさまざまである²⁾。画像上境界明瞭で分葉状の充実性腫瘍を呈し、しばしば出血や壊死をきたし、内部に嚢胞様構造を呈する²⁾。本症例のように嚢胞内腫瘍の形態を呈することはまれで、1998年にHoriguchiらが初めて報告している³⁾。高尾らの4例の報告例⁴⁾を含めて、5例の報告を認めるのみである。

自験例を含み現在までに報告されている嚢胞内腫瘍の形態を呈する葉状腫瘍6症例をまとめると、年齢の中央値は49歳、腫瘍径は3~10cmであった（表1）。両側に発生したのは表1の症例6として示した自験例のみであった。術前の画像診断で葉状腫瘍と診断した症

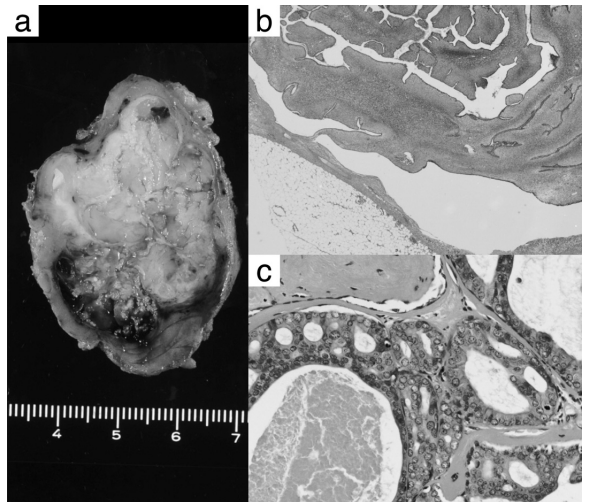


図4 左側乳腺腫瘍の病理組織像

- (a) 肉眼所見：嚢胞内に充満する腫瘍を認める。
 (b) 弱拡大：HE×1.25 腫瘍部は葉状構造を呈する。
 (c) 強拡大：HE×20 葉状腫瘍の表面を被覆する上皮の一部にcribriform patternをとる乳管内癌を認める。

表1 嚢胞内腫瘍を呈した乳腺葉状腫瘍報告例

症例	年齢	報告年	報告者	腫瘍径(cm)	病恟期間	急速増大	画像診断	細胞診	内容液	グレード
1	62	1998	Horiguchi, et al ³⁾	10×8	1か月	有	嚢胞内腫瘍	—	血性	境界病変
2	22	1998	高尾ら ⁴⁾	3×3	5か月	有	嚢胞内乳頭腫	Class IV	血性	良性
3	23	1998	高尾ら ⁴⁾	3×2.5	2~3年	無	嚢胞内腫瘍	—	黄色透明	良性
4	45	1998	高尾ら ⁴⁾	6×3	2か月	無	葉状腫瘍	Class II	—	良性
5	56	1998	高尾ら ⁴⁾	5×4.5	20年	有	嚢胞内乳頭腫	Class II	血性	境界病変
6	54	2015	自験例	6.7×5.5 (右) 4.6×3.4 (左)	なし	無	嚢胞内腫瘍	検体不適正 良性	血性 —	境界病変 境界病変

例は1例のみであり、嚢胞内腫瘍としたものが3例、嚢胞内乳頭腫が2例であったことから、嚢胞内腫瘍の形態を呈する葉状腫瘍の診断は困難であると考えられる。細胞診では4例で血性的内容液を認めているが、組織型推定ができたものはなかった。良性病変、境界病変がそれぞれ3例ずつで、悪性の葉状腫瘍は認めなかった^{3,4)}。

Horiguchiらは、腫瘍が急速に増大することで出血や壊死などの変化が起こり、小管腔に血性液が貯留し、嚢胞域が液体成分を伴って大きくなり、間質組織が乳頭状に嚢胞内に広がると、腫瘍があたかも嚢胞内に発生したようにみえると述べている³⁾。現在までの嚢胞内腫瘍の形態を呈する葉状腫瘍の報告例と自験例を合わせた6例のうち3例が急速増大を契機に診断されており、腫瘍が急速増大することが嚢胞内腫瘍の形態を呈することと関連していると考えられる。また、4例において内容液が血性であり、急速増大による出血などの変化が関与していることが示唆される。

葉状腫瘍と乳癌の合併例はまれであり、その頻度は葉状腫瘍の1～2%といわれている⁵⁾。本邦において、同側乳房に葉状腫瘍と非浸潤性乳管癌を合併した症例は検索し得た限りにおいて自験例を含めて12例の報告がある(表2)。12例の年齢中央値は53歳である。葉状腫瘍の悪性度は良性病変6例、境界病変4例、悪性病変2例であった。術前に癌の診断が可能であった症例は2例のみであり、術前診断の難しさが伺える。

葉状腫瘍に乳癌が合併する成因については、葉状腫瘍内の過形成上皮が突然変異により癌化する場合と、葉状腫瘍近くの乳腺に偶然癌が発生した場合が考えられている¹⁾。本症例では葉状腫瘍内に非浸潤性乳管癌が存在しており、葉状腫瘍内の過形成上皮が癌化した

と考えられた。また、葉状腫瘍における上皮成分と間質成分の相互作用についての報告もみられる。Sawyerらは、良性葉状腫瘍の間質増生は上皮成分におけるWntシグナル経路に依存し、Wnt5a遺伝子発現が関与していると報告している¹¹⁾。

葉状腫瘍と乳癌はその発生や増殖に関して女性ホルモンの関与が指摘されているが、本症例では葉状腫瘍のER、PgRはいずれも陰性であり、腫瘍の発生、増殖に女性ホルモンが関与しているとは考えにくい。松尾らの症例では葉状腫瘍と非浸潤性乳管癌ともにER、PgRは陰性であり、腫瘍の発生、増殖に対する女性ホルモンの関与を否定している¹²⁾。

右側の腫瘍は超音波およびMRIとCTで嚢胞内腫瘍の形態を示したため、第一に嚢胞内癌を疑った。Devangらはcomplex cystic massを呈する乳腺病変として良性では線維嚢胞症、嚢胞内乳頭腫、線維腺腫を、悪性では嚢胞内癌とその浸潤を伴うものを挙げている¹³⁾。Youkらは針生検で良性と診断した乳頭状病変の5%が切除により癌と診断されたと報告しており、その可能性は腫瘍径1cm以上、50歳以上、乳頭からの距離が3cm以上で有意に多いとしている¹⁴⁾。本症例は細胞診で悪性所見を認めなかったが、画像および臨床所見から乳頭状の嚢胞内癌が強く疑われ、仮に針生検で悪性の所見が得られなくても乳癌の可能性は否定できなかった。そこで腫瘍細胞の播種を危惧して針生検は行わず、腫瘍から1cmのマージンをとった乳房部分切除術を施行した。振り返ってみれば術前に針生検を行っていたら葉状腫瘍の診断が可能であったと考える。病理学的に断端陰性であり、追加治療は行わずに経過観察中である。

表2 乳腺葉状腫瘍に非浸潤性乳管癌を合併した症例の報告例

症例	報告年	報告者	年齢	葉状腫瘍のグレード	術前診断
1	1997	恵木ら ¹⁵⁾	62	境界病変	葉状腫瘍
2	1999	成田ら ¹⁶⁾	51	悪性	良性葉状腫瘍
3	2001	松尾ら ¹²⁾	47	良性	不明
4	2004	千賀ら ¹⁰⁾	28	良性	良性葉状腫瘍
5	2004	千賀ら ¹⁰⁾	63	良性	良性葉状腫瘍
6	2005	門間ら ¹⁷⁾	64	良性	非浸潤性乳管癌
7	2006	Nomura, et al ⁹⁾	75	悪性	乳頭腺管癌
8	2008	Yamaguchi, et al ⁸⁾	54	良性	悪性葉状腫瘍
9	2010	井上ら ⁷⁾	26	良性	良性葉状腫瘍
10	2013	豊田ら ⁶⁾	36	境界病変	境界悪性葉状腫瘍
11	2015	中野ら ¹⁸⁾	44	境界病変	境界悪性葉状腫瘍
12	2015	自験例	54	境界病変	良性葉状腫瘍

結 語

極めてまれな非浸潤性乳管癌を伴った、嚢胞内腫瘍の形態を呈した両側乳腺葉状腫瘍を経験したので報告した。

なお、当症例の要旨は第76回臨床外科学会総会において報告した。

文 献

- 1) Tan PH, Tse G, Lee A, et al: Fibroepithelial tumors. WHO classification of tumours of the breast, 4th ed. World Health Organization-IARC, Lyon, 142–147, 2012
- 2) Brogi E: Fibroepithelial Neoplasms. Rosen's Breast Pathology. Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 232–251, 2014
- 3) Horiguchi J, Iino Y, Aiba S, et al: Phyllodes Tumor Showing Intracystic Growth. A Case Report. *Jpn J Clin Oncol* 28 : 705–708, 1998
- 4) 高尾信太郎, 坂本吾偉, 秋山 太, 他: 嚢胞内腫瘍の所見を呈した乳腺葉状腫瘍. *乳癌の臨* 13 : 813–816, 1998
- 5) Ozzello L, Gump FE: The management of patients with carcinoma in fibroadenomatous tumors of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 160 : 99–104, 1985
- 6) 豊田泰弘, 北条茂幸, 吉岡節子, 他: 同側乳腺内に境界型葉状腫瘍と非浸潤性乳管癌が併存した1例. *癌と化療* 40 : 2411–2413, 2013
- 7) 井上寛子, 菅沼利行, 高島 健, 他: 26歳の良性葉状腫瘍に合併した非浸潤性乳管癌の1例. *日外科系連会誌* 35 : 739–743, 2010
- 8) Yamaguchi R, Tanaka M, Kishimoto Y, et al: Ductal Carcinoma In Situ Arising in a Benign Phyllodes Tumor. Report of a Case. *Surg Today* 38 : 42–45, 2008
- 9) Nomura M, Inoue Y, Fujita S, et al: A Case of Noninvasive Ductal Carcinoma Arising in Malignant Phyllodes Tumor. *Breast Cancer* 13 : 89–94, 2006
- 10) 千賀 脩, 金子源吾, 疋田仁志, 他: 非浸潤性乳管癌を合併した乳腺葉状腫瘍の2例. *日臨外会誌* 65 : 625–630, 2004
- 11) Elinor JS, Andrew MH, Andrew JR, et al: The Wnt pathway, epithelial-stromal interactions, and malignant progression in phyllodes tumours. *The Journal of Pathology* 196 : 437–444, 2002
- 12) 松尾康治, 千木良晴ひこ, 加藤岳人, 他: 良性葉状腫瘍に非浸潤性乳管癌を合併した1例. *日臨外会誌* 62 : 2640–2643, 2001
- 13) Devang JD, David EM, Giovanna MC, et al: Complex Cystic Breast Masses. Diagnostic Approach and Imaging-Pathologic Correlation. *Radiographics* 27 : S53–S64, 2007
- 14) Youk JH, Kim EK, Kwak JY, et al: Benign papilloma without atypia diagnosed at US-guided 14-gauge core-needle biopsy: clinical and US features predictive upgrade to malignancy. *Radiology* 258 : 81–88, 2011
- 15) 恵木浩之, 若杉健三, 石川哲大, 他: 乳腺葉状腫瘍に非浸潤性乳管癌を合併した1例. *日臨外会誌* 58 : 1753–1755, 1997
- 16) 成田 洋, 若杉克己, 羽藤誠記, 他: 乳腺悪性葉状腫瘍に非浸潤性乳管癌を合併した1例. *日臨外会誌* 60 : 1224–1228, 1999
- 17) 門間信博, 井上幸男, 浅沼匡介, 他: 良性葉状腫瘍内に発生した非浸潤性乳管癌の1例. *盛岡赤十字病院紀要* 14 : 21–25, 2005
- 18) 中野芳明, 西 敏夫, 西前綾香, 他: 乳腺葉状腫瘍内に非浸潤性乳管癌と非浸潤性小葉癌が併存した1例. *日臨外会誌*. 76 : 693–698, 2015

(受付 2016年11月1日, 採択 2017年1月11日)