

症 例

乳腺サルコイドと考えられた1例

岐阜歯科大学外科

篠田 正昭, 能見 伸八郎

結核研究所病理

岩井 和郎

京都大学結核胸部疾患研究所内科

泉 英孝

〔原稿受付：昭和54年2月3日〕

A Case of Breast Sarcoid

MASAAKI SHINODA, SHINHACHIRO NOMI

Department of Surgery, Gifu College of Dentistry

KAZURO IWAI

Research Institute of Tuberculosis, Japan Antituberculosis Association

TAKATERU IZUMI

Chest Disease Research Institute, Kyoto University

The involvement of the breast by sarcoidosis has been regarded extremely rare since the first report by SCOTT (1938), and no such case has ever been reported in Japan. A patient with the diagnosis of sarcoid of the breast based on the histology of the resected specimen of a tumor of the right breast was treated by the authors as reported below.

A 50-year-old farm wife consulted us with a chief complaint of a mass in her right breast (CD area). On May 7, 1977, a standard radical mastectomy was carried out under the diagnosis of right breast cancer ($T_{2a}N_{1a}M_0$, stage II). A chest X-ray film revealed neither abnormality in the lung field nor hilar lymphadenopathy. A postoperative tuberculin examination was positive (erythema measuring 12mm) and

Key words : Breast tumor, Sarcoid, Sarcoidosis.

索引語：乳腺腫瘍, サルコイド, サルコイドーシス.

Present address : Department of Surgery, Murakami Memorial Hospital, Gifu College of Dentistry, Wakamiyacho 1-6, Gifu, 500, Japan.

KVEIM reaction negative. Mediastinoscopic examination revealed no hilar lymphadenopathy. Histological examination of the biopsy specimen of a rice-sized hilar lymphnode revealed no sarcoid lesion. However, histological examination of the resected specimen revealed many equally-sized epithelioid cell granulomas without central necrosis within the breast parenchyma and regional lymphnodes. From the typical histological findings of sarcoid granuloma she was diagnosed as breast sarcoid. The stains for bacilli including antiacid bacills were negative, and syphilis and berylliosis were clinically denied.

Generally, infectious factor is suspected for sarcoidosis. Sarcoidosis usually originates in lungs. In this presented case, however, the infectious factor is considered to enter from a nipple and proceed through mammary duct to the mammary gland. The factor forms granulomas in the mammary gland and successively in the regional lymphnode as similar to hilar lymphadenopathy in the case of lungs.

1. は じ め に

sarcoidosis は原因不明の多臓器肉芽腫疾患であり、壊死をともしない類上皮細胞肉芽腫病変である sarcoid 病変が一局所、一臓器にのみとどまるときは sarcoid とされ、sarcoidosis とするには全身性に少なくとも2つ以上の臓器に病変が認められる必要があるとされるが、臨床的に両者を区別するのは必ずしも容易ではない⁵⁾。

sarcoidosis は両側肺門リンパ節腫脹、肺、眼、皮膚病変をみることが多く、その他表在リンパ節、神経、骨、筋肉などにも病変がみられる。乳腺における sarcoidosis 病変は、Scott¹³⁾ (1938) によりはじめて報告されたが極めてまれなものとされ、本邦における報告例はみられない。

著者らは右乳腺腫瘍の切除標本の組織所見から、乳腺 sarcoid と考えられた1例を経験したので報告する。

2. 症 例

患者は50才の農婦で、右乳腺腫瘍を主訴として来院した。既往歴では28才時に卵巣嚢腫の疑いにて開腹術を受けるも開腹のみに終わった既往があるが、sarcoidosis や結核を疑がわすものはみられない。1976年夏頃右乳房に無痛性のクルミ大腫瘍に気付くも放置す。1977年5月同腫瘍がいくぶん増大してきたため来院した。来院時の所見では、理学的に胸部、腹部は異常所見なく、眼、皮膚にも所見はない。右乳房は図1の如

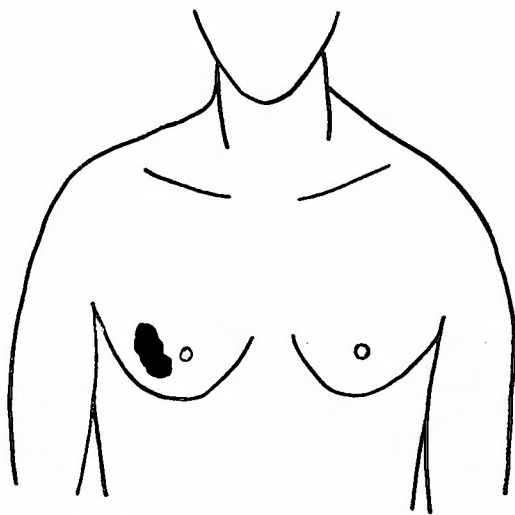


Fig. 1. An irregular shaped breast tumor of 5×3cm in diameter with an uneven surface was found in the CD area.

く CD 領域に 5×3cm 大の境界明瞭な表面凸凹で可動性のある不正形の腫瘍がみられた。弾性硬であるが圧痛や自発痛はない。皮膚へは dimpling がある程度で固定なく、乳頭陥凹、異常分泌はみられず胸筋との固定もみられない。腋窩リンパ節は小豆大に腫脹したリンパ節が3個みられるが癒合や固定なく、鎖骨上下リンパ節、頸部リンパ節腫脹はみられない。胸部X線写真では肺野に異常なく、肺門リンパ節腫脹もみられない。また同部の肋骨にも所見はない。血液所見では血沈1時間値27mm、2時間値62mm、赤血球 409×10^4 /

Table 1. Laboratory tests

1) ESR : 1hr. 27mm 2hrs. 62mm	5) Serum protein 7.4g/dl Alb. 55.5% Glob. α_1 3.6% α_2 8.6 β 11.7 γ 20.1 A/G 1.25
2) Urinalysis : normal	6) Serum electrolytes Na 142mEq/L K 4.1 Cl 101.7 Ca 4.7 P 4.9
3) Peripheral blood RBC 409 $\times 10^4$ Hb 11.9g/dl Ht 40% WBC 4800 lymphocyte 39% Platelets 24 $\times 10^4$	7) RA test (-) CRP (-) ASLO 166 Todd Wa-R (-)
4) Biochemical analyses Total bil. 0.3mg/dl Direct bil. 0.1mg/dl GOT 19 GPT 12 Al-Pase 13.3 ZTT 5.0 TTT 3.9 Total cholest. 229 LDH 261 LAP 183 ChE 0.82 Amylase serum 148 urine 148	8) ECG : normal Pulmonary function test VC 3000ml (118%) FEV (Isec.) 77%

mm³, 白血球 4800/mm³ (リンパ球 39%), alkaline phosphatase 13.3 K. A. U., 血清蛋白 7.4 g/dl, γ -globulin 20.1%, 血清 calcium 4.7mEq/l, Wasserman 反応陰性で、心電図上も異常所見を認めない (表 1). 1977年5月7日右乳癌 (T₂aN₁aM₀, stage II) の診断下に右定型的乳房切断術施行した. 摘出標本の割面では腫瘍は乳腺実質内にあり, 黄白色を呈し周囲との境界は明らかであるが被膜はない (図 2). 腋窩リンパ節は最大長径 3cm, 1cm 以上 4 個で計22個みられた.

乳腺腫瘍を組織学的に検索すると間質結合組織の著しい線維増生と硝子化がみられ, sclerosing adenosis の像を示すと共に, 多数の類上皮細胞肉芽腫がその間に集簇をなして介在する (図 3). 類上皮細胞は水泡状の核をもち, 胞体はやや萎縮性で狭く淡染し, 細胞間隙もめだち, HE 標本では個々の肉芽腫を識別し難い所もあるが, 鍍銀標本と合わせてみると, 大きさのほぼ揃った直径 200 μ m 前後の, 中心壊死のない肉芽腫から成る病変であることがわかる (図 4). Langerhans 型の巨細胞も散在し時にその胞体内に asteroid

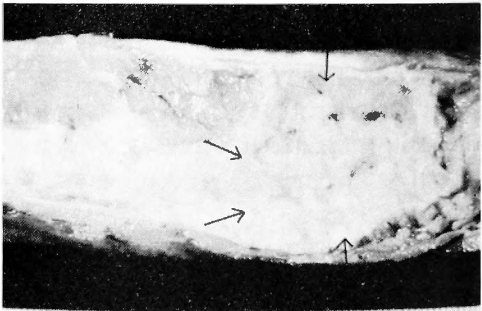


Fig. 2. Cut surface of the resected specimen, the tumor is locating in the breast parenchyma.

body を認め, 肉芽腫をかこむリンパ球浸潤は乏しい. 特徴的な所見としてしばしば腺管を囲んで肉芽腫が形成されており, こくに乳頭に近い導管の太い部分では全周をびっしりと肉芽腫がとりかこみ, 上皮は剝脱し (図 5), 病変はその管の領域全体に, 管腔周辺および周辺結合組織内にひろく存在し, 解剖学的小葉単位

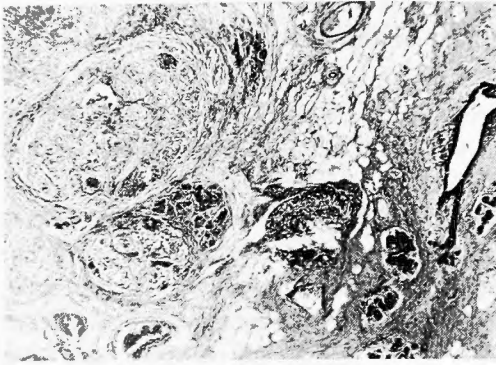


Fig. 3. Sarcoid lesion in mammary glands. Fibrous sclerosis of the interstitial tissue seen in the right half and epithelioid granulomatous changes in the left one. H. E. stain 25×

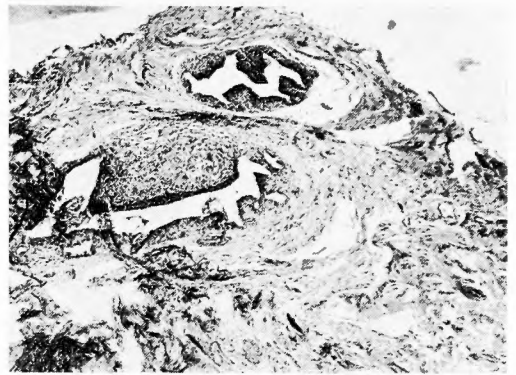


Fig. 6. An epithelioid cell granuloma formed under the mammary duct epithelium. H. E. stain 65×

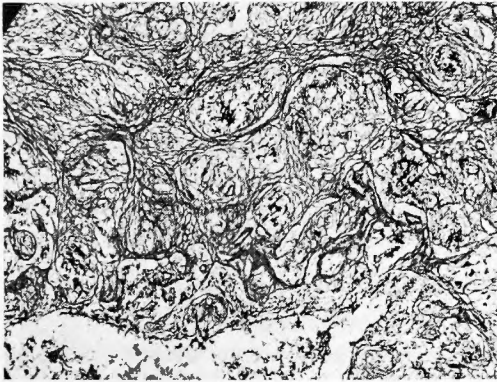


Fig. 4. Silver impregnating stain of the epithelioid cell granulomas, each granuloma up to 200μm in diameter can be recognized. 65×

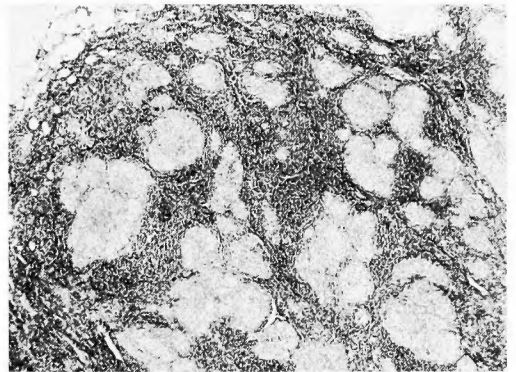


Fig. 7. Typical sarcoid lesion without necrosis in an axillary lymphnode. H. E. stain 25×

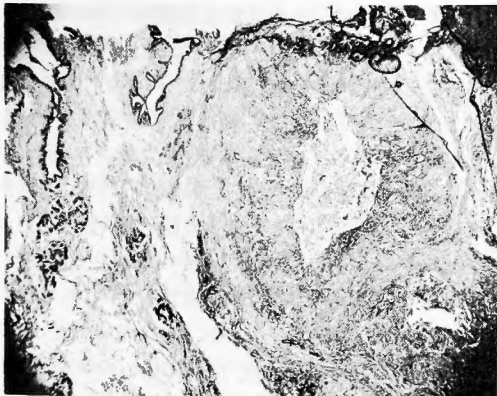


Fig. 5. Epithelioid cell granulomas surrounding the mammary ducts. H. E. stain 6.5×

でひろがる様な傾向を示している。別の部分では導管上皮下に1~2個の肉芽腫の形成があり(図6)、上皮の増生、扁平上皮化生などもみられる。

腋窩リンパ節は組織標本上最大径8mmであるが21個中12個に類上皮細胞肉芽腫がみられ、最も数の多いものではリンパ節の約1/2のひろがりを示し(図7)、それらはいずれも髄索ないし汙泡内にありリンパ洞にはみられない。類上皮細胞肉芽腫の性状は乳腺組織にみられたものと同じであるが、ただリンパ節病変の一部では軽微な壊死を認めた。壊死は花冠状に配列する類上皮細胞肉芽腫群が互いに相接する部分に起っており(図8)、鍍銀標本でみるとその部の格子線維の融解消失をみる(図9)ことから、結核結節の乾酪壊死とは異なり sarcoid pattern の壊死所見である。

肉芽腫の全くないかあっても少数のリンパ節では著しいリンパ洞の細網細胞増生の所見を示している(図



Fig. 8. Slight necrosis (arrow) in the lymphnode lesion, locating in the center where several epithelioid cell granulomas contact each other. H. E. stain, 65×

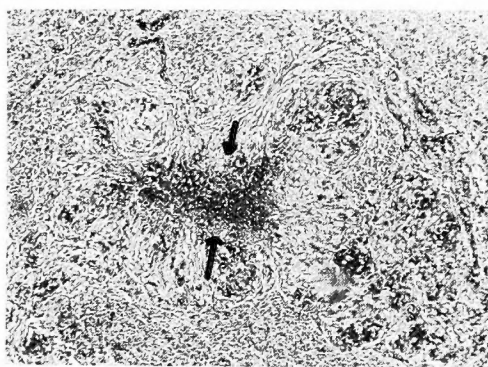


Fig. 9. Silver impregnating stain of the same area as H. E. stain. Melting and dissolving of the reticular fibers are seen. 65×

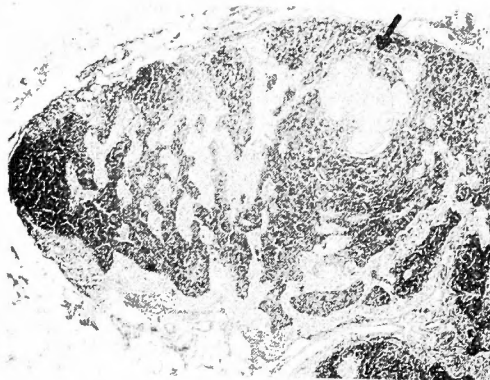


Fig. 10. Sinus reticulosis and a few epithelioid cell granulomas (arrow) in an axillary lymphnode. H. E. stain, 25×

10).

組織内の抗酸菌は aniline-fuchsin 染色, 螢光染色および Nyka 処理¹⁵⁾ 後の aniline-fuchsin 染色の3法を行なったが, 乳腺, 腋窩リンパ節ともに陰性であり, Grocott 法による真菌染色および Gram 染色のいずれもが陰性と示した。

術後に行なった tuberculin 反応は陽性 (紅斑 12 mm), Kveim 反応 (サルコイドーシス研究協議会製) は陰性で, 縦隔鏡検査では肺門リンパ節腫張はなく, 米粒大リンパ節生検の組織診断でも sarcoid 病変はみられなかった。眼の精密検査では前眼房, 眼底とも異常なく, 術後37日目に退院し, その後1年4ヶ月後の現在特に自覚的, 他覚的に異常を認めていない。

3. 考 察

sarcoidosis の乳腺病変は Scott (1938), Dalmark¹⁾ (1942), Reisner⁹⁾ (1944), Longcope & Freiman⁷⁾ (1952), Scadding¹²⁾ (1967) らによって報告されているが, 本邦における報告例はみられない。これら6症例は28~43才の女性のみで乳腺に無痛性の境界明瞭な可動性のある腫瘤をきたし, Scott の症例は5×4cm 大で著者らの症例と同様であるが他は小結節としている。

Reisner, Scadding, Longcope の症例は sarcoidosis の慢性経過中に乳腺腫瘤を生じたもので, 特に Reisner の2例は follow up 中に消失したことが注目され, Scadding の1例は肺病変発見の5年後に乳腺腫瘤をきたし生検により確診された。Scott の38才女性の症例は右乳腺腫瘤とともに左頸部リンパ節腫張で発症し, ともに組織学的に sarcoid tissue と診断され, 42才時にはじめてX線上肺野に fine diffuse fibrosis をみており, 頸部リンパ節, 乳腺病変が肺病変に先行した症例である。Dalmark の1例は胸部X線検査で所見なく, 病理組織検査のみで診断がつけられ, tuberculin 反応が強陽性であることより Scadding は診断に疑いが残るとしている。

著者らの症例は, 胸部X線上何らの異常所見を示さず, tuberculin 反応は弱陽性, Kveim 反応は陰性, 眼, 皮膚などに所見なく, 縦隔鏡下リンパ節生検でも類上皮細胞を認められなかった。すなわち, 前述の Reisner, Scadding および Longcope らの報告の如き sarcoidosis (あるいは肺 sarcoid) の部分現象として乳腺が侵されたものではなく, Scott の例と規をみる乳腺および所属リンパ節にみられた local

sarcoid の1例と思われる。乳腺をおかす sarcoid 病変は、Katania⁶⁾の報告でも150例の女性症例中2例とされ数少ないものであるが、その中でもこの様な local sarcoid と思われる症例は稀なものである。

本症例を乳腺 sarcoid と診断するに至った根拠は、その定型的組織所見であり、ほぼ大きさの揃った壊死のほとんどない類上皮細胞肉芽腫が多数にみられ、リンパ節にみられた軽微な壊死は乾酪変性の pattern ではなく sarcoid pattern の壊死を示した点、および抗酸菌を含む各種菌染色がすべて陰性であったことによる。

組織学的に乳腺に類上皮細胞肉芽腫性反応を示す病変として、時に報告されるのは乳腺結核^{8,10,14)}であるが、それらは広範な乾酪壊死を伴う大小不定の肉芽腫性病変であり本例とはかなり異なる。さらに tuberculin 反応が弱陽性しか呈していない点も結核とは考えにくい所見である。真菌症が時に似た病変を示すことが、aspergillosis や blastomycosis などで経験されているが、それらは通常多くの多核巨細胞を交え、その中に真菌を多数染め出すことができ、かつ病変のどこかに sarcoid 病変とは異なる所見がみられる。梅毒病変も基本病像は、リンパ球、プラズマ細胞浸潤を主とする慢性炎症性肉芽腫であるが臨床的に Wasserman 反応が陰性であることより否定できた。鑑別の難かしいのは beryllium 肉芽腫で組織学的に最もよく似た像を示す。本例は beryllium を扱う仕事に従事したことはなく、特定の職場でしか扱われない beryllium 末が衣服で被われている乳房に触れる可能性はまず考えられない。ただ beryllium 皮膚貼布試験を行なってその点を確認できなかったのは残念である。

もう1つの可能性としてあげられたのは、乳腺炎を経過する内に乳汁が間質組織にしみ込んで、sarcoid 様反応を起したとする考え¹¹⁾である。しかし自己の乳汁により自己の組織が簡単に免疫反応を惹起するものか、もし起したとすれば脂肪滴ないし脂肪酸結晶を多数もった異物巨細胞が中心にみられてもよいし、プラズマ細胞浸潤を伴わなくてもよいのか、所属リンパ節に過多数の定型的 sarcoid 病変を呈するものかなど疑問の点が多い。なお悪性腫瘍に伴う sarcoid 様反応を経験する機会もあるが、リンパ洞細網症とびまん性類上皮細胞増生の移行像等を認め、結節性病変が多くのリンパ節に多数みられるということではなく、全体像において sarcoidosis 病変とは差があるものと思われる。

以上の理由から本症例は乳腺 sarcoid と診断されたが、ここで興味あるのは類上皮細胞肉芽腫が乳腺の導管を囲むようにして形成されている点である、sarcoidosis の胸部X線上肺門リンパ節腫張は90～95%に認められ、肺野病変を除いてそのほとんどが1年以内に消えることが知られており⁹⁾、本症は肺に初発する病気であると考えられ、外因性感染因子の存在が疑がわれている。もし病因が何らかの理由で肺ではなく乳腺に入ったとしたら、それは乳頭から導管に入り上皮下結合織に入り込んでそこに病変を形成し、そこから乳腺組織に連続性に進展し、さらには所属(腋窩)リンパ節に肺門リンパ節同様に早期に病変を作るのではないかと考えられる。本例の組織所見は以上の乳腺原発の sarcoidosis を考えさせる像を示し、それ故に縦隔リンパ節生検で類上皮細胞肉芽腫を認めなかったことも理解できるように思われる。

なおリンパ節腫大は著明でなく、類上皮細胞肉芽腫は21個中の12個にしかみられなかったが、同時に著しいリンパ洞細網症の所見を示していた。BHL を示す sarcoidosis 症例において前斜角筋リンパ節腫大のあまりないものでは、少数の類上皮細胞肉芽腫と共に著しいリンパ洞細網症があり、後者が類上皮細胞肉芽腫の先行性病変であると考えられている。リンパ洞細網症は本来非特異的変化ではあるが、sarcoid 病変の進展にも何らかの意味をもつ変化と思われ、本例ではリンパ節病変がそれ程進展していないことを示しており、さらに sarcoid 病変が全身にはほとんど進展していないことをも示唆している。なお Dalmark の症例も腋窩リンパ節に sarcoid 病変を合併しており、蜂谷³⁾の集計による胃 sarcoid 症例においても約半数に所属リンパ節病変の合併をみている。

sarcoidosis の診断に最も特異性の高い Kveim 反応は、よい抗原液を用いれば活動期に63～78%、胸部X線上完全消褪期には27～38%の陽性を示すと言われるが、本邦抗原液では BHL のある活動期においても20～40%程度と陽性率が低く陰性であっても本症を否定する材料にはならず、また本例の様に病変が軽微な場合には陽性を示し難いことも考えられる。

tuberculin 反応は sarcoidosis の発症に最も近い時期には減弱し Scadding の成績では32%と低率を示すが、Hosoda⁴⁾によれば発病前に強陽性だったものは発病時にも陽性にとどまることが多くただその強さが弱くなる傾向を示すという。本例では50才という年齢から過去に自然感染を受けていたと思われ、発病時に弱

陽性であったことは減弱がおこった結果であるとも考えられる。結核患者の大多数で tuberculin 反応は中等度以上の陽性を示すことは鑑別診断上忘れてはならない点である。

乳腺 sarcoid の治療は自然消褪例もあるが、生検をかねて切除されることが多く、藤森ら²⁾は治療には切除が必要としている。予後は合併する病変部位に左右されるが、一般に本症の経過は長く良好である。著者らの症例は罹患乳腺および所属リンパ節病変を切除し、一応治癒したと思われるが、他臓器にもすでに散布があることも否定はできず、今後長く経過を追う必要がある。もし Scott の症例の如く数年後に他臓器病変の出現をみれば sarcoidosis の診断はさらに確実になるであろう。

(稿を終るにあたり御指導いただいた村上治朗教授ならびに御協力いただいた国立岐阜病院中納誠也外科医長に深謝します。)

文 献

- 1) Dalmark G : Lymphogranulomatose bénigne : Un Cas avec des altérations mammaires comme seul symptôme, Acta Chir Scand 86, 168-178, 1942.
- 2) 藤森正雄, 藤井孝高 : 乳房・損傷ならびに炎症, 現代外科学大系 29, 123, 中山書店 1968, 東京.
- 3) 蜂谷勉, 三浦貴士, 他 ; 胃サルコイドの1症例. Gastroenterological Endoscopy, 19 (1), 52-59, 1977.
- 4) Hosoda Y, et al : Longterm observations on tuberculin sensitivity in sarcoidosis, La Sarcoidose, Rapp. de la IVe Conf. Internat. Masson & Cie 308, 1966.
- 5) Izumi T, Nishikawa S : Sarcoidosis, Medicina 13 : 2178-2182, 1976.
- 6) Whitcomb ME, et al : The role of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of sarcoidosis. Clinical conference in pulmonary disease from Ohio State University. Columbus Chest 74 : 205-208, 1978.
- 7) Longcope, WT & Freiman DG : A study of sarcoidosis. Medicine 31 : 1-132, 1952.
- 8) Mukerjee P, Cohen RV, et al ; Tuberculosis of the breast. Amer Rev Resp Dis 104 : 661, 1971.
- 9) Reisner D : Boeck's sarcoid and systemic sarcoidosis : A study of 35 cases's. Amer Rev. Tuberc 39 : 437-462, 1944.
- 10) Roux M, Delavierre PH, et al : La tuberculose mammaire et juxta-mammaire Sem Hôp 49 : 2034-2036, 1971.
- 11) 桜井勇一 (日大病理) ; 意見交換による.
- 12) Scadding JG : Sarcoidosis, 335, EYRE & SPOTTISWOODE, LONDON, 1967.
- 13) Scott RB : The sarcoidosis of Boeck. Brit Med J 2 : 777-781, 1938.
- 14) Tarbar L, Kett K, et al : Tuberculosis of the breast. Radiology 118 : 587-589, 1976.
- 15) Walenty Nyka : Studies on mycobacterium tuberculosis in lesions of the human lungs. Amer Rev Respir Disease 88 : 670-679, 1963.