

両側乳癌と胃癌の既往があり原発巣の決定が困難であった 眼窩転移性印環細胞癌の 1 例

古野久美子¹⁾, 麻賀 太郎²⁾, 内山 光明³⁾, 飯田 萬一⁴⁾

清水 昭男¹⁾, 上田 明子⁵⁾, 若倉 雅登⁶⁾

¹⁾神奈川県立がんセンター眼科, ²⁾神奈川県立がんセンター外科, ³⁾神奈川県立がんセンター皮膚科

⁴⁾神奈川県立がんセンター病理, ⁵⁾神奈川県立衛生短期大学, ⁶⁾北里大学医学部眼科学教室

要 約

眼部への転移性腫瘍は乳癌原発であることが多いが、組織型の研究は稀である。約 2 年前に両側の乳癌手術、5 か月前に胃癌手術の既往のある 71 歳女性に右眼窩腫瘍が生じた。生検で多数の印環細胞が認められ、胃癌の転移が疑われた。病理組織の再検討で、右乳腺に病期 II の浸潤性乳管癌(硬癌)、左乳腺に病期 III の浸潤性小葉癌、そして乳癌と胃癌の双方に印環細胞が同定された。右下眼瞼からの生検では、印環細胞を伴う低分化型腺癌と診断された。また、同生検組織で浸潤性小葉癌に特徴的な Indian file pattern がみられたため、左乳癌の転移が推定された。さらに、眼窩腫瘍の原発部位を特定するために

polymerase chain reaction single-strand conformation polymorphism (PCR-SSCP) を用いた遺伝子解析を行った結果、胃癌では転移癌を示唆する癌抑制遺伝子 p 53 エクソン 8 の変異が認められた。これらにより、本例では左乳腺の浸潤性小葉癌が胃と眼窩に転移したと結論した。印環細胞癌は胃癌では頻度が高いが、本例は乳腺の浸潤性小葉癌にもあること、そして眼窩に転移し得ることを示した。(日眼会誌 102: 135—141, 1998)

キーワード: 転移性眼窩腫瘍, 乳腺浸潤性小葉癌, 乳腺浸潤性乳管癌, 印環細胞癌, 遺伝子解析

Orbital and Stomach Metastasis from Invasive Lobular Breast Carcinoma

Kumiko Furuno¹⁾, Taro Asaga²⁾, Mitsuaki Uchiyama³⁾, Manichi Iida⁴⁾

Akio Shimizu¹⁾, Akiko Ueda⁵⁾ and Masato Wakakura⁶⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Kanagawa Cancer Center, ²⁾Department of Surgery, Kanagawa Cancer Center

³⁾Department of Dermatology, Kanagawa Cancer Center, ⁴⁾Department of Pathology, Kanagawa Cancer Center

⁵⁾Kanagawa Prefectural College of Nursing and Medical Technology

⁶⁾Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kitasato University

Abstract

Orbital or ocular metastatic tumors may originate from breast cancer. Few studies have been made regarding their histopathological classification. A 71-year-old female noted a tumor in the right orbital region. She had had bilateral breast cancer 2 years before and gastric cancer 5 months before. Histopathology had shown stage II invasive ductal cancer (scirrhous) in the right breast and stage III invasive lobular cancer in the left. Signet-ring cells were present in the breast and gastric cancers. Biopsy of the right lower eyelid showed poorly differentiated adenocarcinoma with signet-ring cells. Indian file pattern, which is specific for invasive lobular cancer, was also present, suggesting that the orbital tumor had metastasized from the left breast cancer. Genetic

analysis of the gastric cancer using polymerase chain reaction showed a mutation at exon 8 of the p 53 tumor suppressor gene, indicating the cancer to be metastatic. These results led to the conclusion that invasive lobular cancer of the left breast was the primary lesion for the gastric and orbital metastases. This case also illustrates that signet-ring cells, which are usually seen in gastric cancer, may be present in invasive lobular breast cancer and in orbital metastasis. (J Jpn Ophthalmol Soc 102: 135—141, 1998)

Key words: Metastatic orbital tumor, Invasive lobular breast cancer, Invasive ductal breast cancer, Signet-ring cell, Genetic analysis

別刷請求先: 242 神奈川県横浜市旭区中尾 1—1—2 神奈川県立がんセンター眼科 古野久美子
(平成 9 年 3 月 11 日受付, 平成 9 年 9 月 11 日改訂受理)

Reprint requests to: Kumiko Furuno, M.D. Department of Ophthalmology, Kanagawa Cancer Center, 1-1-2 Nakao, Asahi-ku, Yokohama-shi, Kanagawa-ken 241, Japan

(Received March 11, 1997 and accepted in revised form September 11, 1997)

I 緒 言

眼窩腫瘍の約 1 割は転移性癌であり、原発巣は Goldberg ら¹⁾の報告によると、乳癌 42%、肺癌 11% で乳癌の頻度が高い。近年、乳癌においては浸潤性乳管癌と浸潤性小葉癌に分け、転移部位が異なる傾向にあることが報告²⁾³⁾されている。このように乳癌の組織型は多彩であり、転移組織の形態も異なるのに、眼科では一様に述べられることが多く、組織型について言及した報告はほとんどない。我々は、眼窩腫瘍生検で得られた組織に印環細胞が検出されたため、当初は胃癌の転移と診断されていた症例に対して、病理組織学的に再検討したところ、乳癌の転移という結論に到達した。ここで乳癌の浸潤性小葉癌について特徴ある病態を述べ、眼瞼・眼窩への乳癌の転移性腫瘍を組織型について検討した。

II 症 例

患 者：71 歳、女性。

主 訴：右下眼瞼硬結。

既往歴：平成 4 年 9 月 10 日、両側同時性乳癌手術施行。左乳房は定型的乳房切除術($T_3N_1bM_0$ 、病期 III)、組織型は浸潤性小葉癌 (estrogen receptor, ER = 4.7 fmol/mg P)、右乳房は迅速診断後 Patey 法によって除去($T_1N_1bM_0$ 、病期 II)、組織型は硬癌 (ER = 45.8 fmol/mg P) であった。

平成 6 年 5 月 19 日胃癌の診断によって、胃全摘出術(臍尾合併切除術 Roux-Y 吻合)($T_3N_1P_2H_0M_1$ 、病期 IV_b)、後腹膜、膵臓に転移あり。組織診断は、胃原発性の低分化型腺癌であった。

家族歴：父は胃癌で 61 歳時死亡、弟は肝臓癌で 50 歳時死亡している。

現病歴：平成 6 年 11 月から右眼の下眼瞼に硬い腫瘤を自覚したが放置、貧血と浮腫で外科に入院中であったが、平成 7 年 2 月複視が出現し 2 月 8 日眼科に紹介された。

初診時の眼科的所見：視力は両眼とも矯正で 1.2、右眼瞼の狭小化と上眼瞼内側の腫脹(図 1)、軽度眼球陥凹がみられた。右眼眼球運動は外下転制限があり、瞳孔は正円形で左右眼とも同大で対光反応は正常であった。眼底は、綿花様白斑が両眼で多数みられたが、20 日後には消失した。下眼瞼の腫瘍は、触診では板状硬で皮膚下床の眼輪筋筋膜に強度に癒着していて可動性なく、腫瘍辺縁は不鮮明、深さは不明であるが、8×15 mm と 8×20 mm の 2 個の楕円形の隆起が触診できた。また、眼窩骨縁で内側上縁から下縁全体が触れず硬い組織で埋められていた。

画像診断：Magnetic resonance imaging (MRI) では、右眼内側から外側下縁にかけて眼球周囲の脂肪陰影は消失しており、内直筋、下直筋を巻き込むような辺縁不明瞭な腫瘍がみられ、内直筋に沿って後方へ進展していた(図

2：冠状断、図 3：軸位断、T1 強調画像)。

経 過：画像から眼窩リンパ系腫瘍や転移性腫瘍が考えられ、同年 3 月 2 日に右眼窩腫瘍開放生検を施行した。術前検査では腎不全による腎性貧血がみられた。また、carcinoembryonic antigen (CEA)、carbohydrate antigen (CA) 15-3、 α -fetoprotein (AFP)、CA 125 などの腫瘍マーカーの検索を行ったが正常範囲内であった。生検では眼窩下縁に沿って皮膚切開をおき皮下を剥離したところ、灰白色の充実の腫瘍塊がみられ一部採取した。断面は、灰白色で均質、腫瘍内血管からの出血はほとんどみられなかった。乳癌手術後から、骨シンチグラムで骨転移の経過をみていたが異常はみられなかった。本症例は、眼窩生検後に化学療法を開始したが全身状態が悪化し、平成 7 年 6 月 4 日死亡した。病理解剖は行われなかった。

病理組織所見：以下に、1. 眼瞼・眼窩部に今回得られた眼窩腫瘍生検組織所見を、2. ~ 4. は本症例の過去の手術部位の組織所見を示した。



図 1 眼部写真。

右眼眼瞼裂の狭小化がみられる。



図 2 Magnetic resonance imaging (MRI), 冠状断。

T1 強調画像。白矢印は腫瘍部位を示し、眼窩周囲内側から下側にかけて腫瘍浸潤の陰影が認められる。右眼球は後退している。

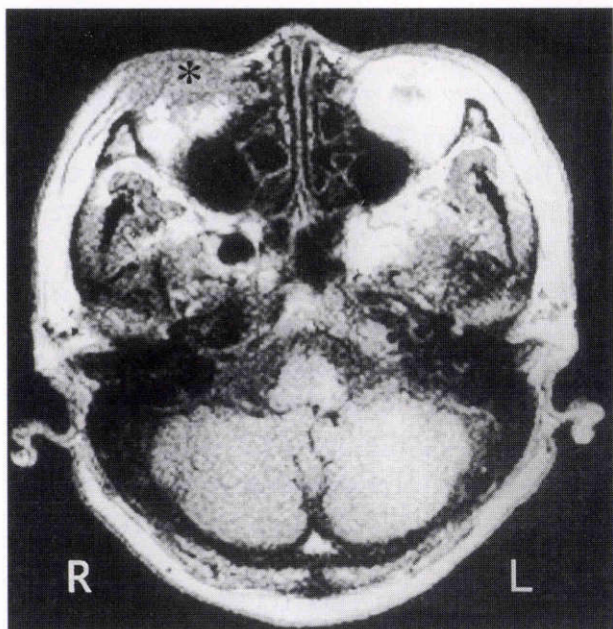


図 3 MRI, 軸位断.

T1 強調画像. *は腫瘍を示す. 眼窩下方は脂肪部位が消失し, 腫瘍の浸潤が認められる.

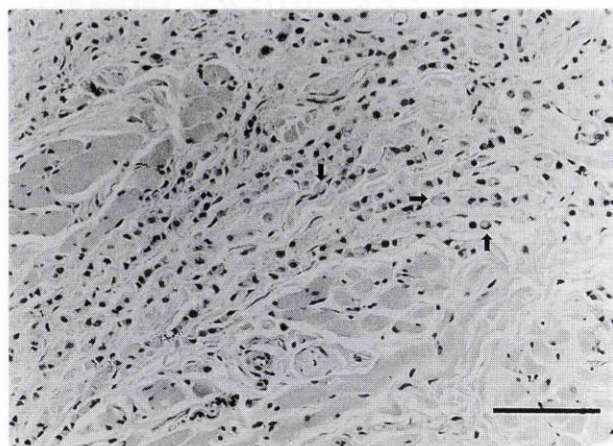


図 4 眼窩部, ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色.

眼輪筋間に腫瘍細胞の浸潤を認める. 濃染核の細胞が列をなす特徴的な Indian file pattern を示し印環細胞(矢印)もみられる. バーは 100 μ m

1. 眼瞼・眼窩部

眼輪筋の筋組織の間質から脂肪組織にかけて未分化な細胞とともにびまん性に, 主として明るい胞体を有し, 粘液により核が周辺に押しやられた印環細胞型の癌細胞の浸潤や Indian file pattern がみられた(図 4). 細胞は胞体がムチン陽性であり, periodic acid-Schiff(PAS) 染色, CEA 染色も陽性であった.

2. 左乳腺部

乳管を取り巻いた比較的均一で小型円形の癌細胞は, 特徴的所見である索状に 1 列の配列を示す Indian file pattern の形態や非浸潤性小葉病変を伴っていた. 大部分の癌細胞はムチカルミン染色陽性で, ややクロマチン

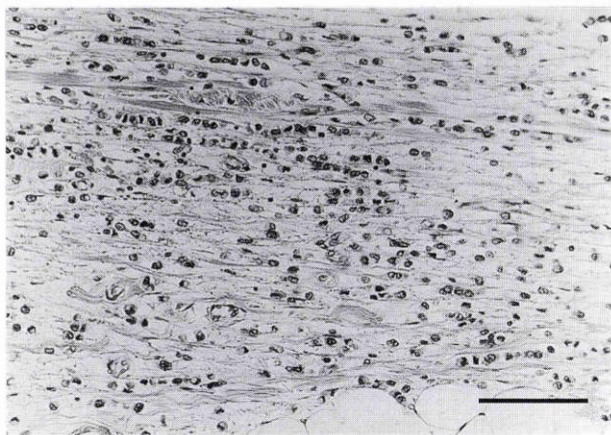


図 5 左乳腺部, HE 染色.

塊状や腺腔形成を示さず, パラパラまたは Indian file pattern 様配列で間質にびまん性に浸潤しており, 印環細胞もみられる. バーは 100 μ m

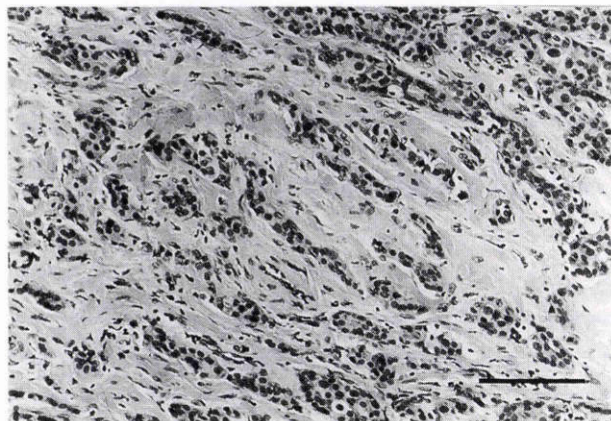


図 6 右乳腺部, HE 染色.

濃染した比較的均質な核で細胞質の少ない腫瘍細胞が索状, または小塊状に間質に浸潤を認め結合組織の増生もみられる. バーは 100 μ m

に乏しく淡明で円形の大きさの揃った核と, 軽度好酸性を示す明るい胞体を持ち, 粘液によって核が周辺に押しやられた印環細胞型の様相を呈し, 塊状や腺腔形成を示さず, 個々ばらばらに, または索状配列をとり間質にびまん性に浸潤していた(図 5).

3. 右乳腺部

病理診断は硬癌で, 浸潤性乳管癌の中で間質浸潤の面積が優位を占めているための広義でいうところの硬癌であり, 明らかに左乳癌とは組織を異にしていた. 癌細胞は個々ばらばらに, あるいは小塊状ないしは索状となって間質に浸潤し, 結合組織の増生を伴っていた. PAS 染色やムチカルミン染色で, 一部にみられた充実腺管癌由来の細胞や間質の癌細胞は染色されず, 印環細胞は認められなかった(図 6).

4. 胃 部

浸潤性腫瘍細胞はほとんどが印環細胞で, 粘膜筋板を境に粘膜側には浸潤は認められず, 漿膜側には全層にわ

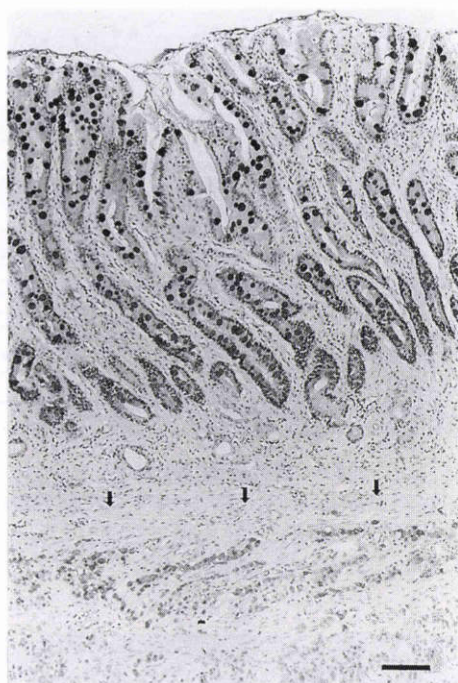


図7 胃部, ムチカルミン染色.

上方は粘膜側で, 矢印は粘膜筋板の位置を示し, 下方にはムチン陽性(濃染)の印環細胞癌がみられる. 粘膜筋板を境に粘膜側に癌細胞の浸潤はみられない. バーは 100 μ m

たって高度な浸潤がみられた(図7). また, 未分化な細胞と印環細胞がばらばらに索状に配列しており, 一部に Indian file pattern 様の所見が認められた. ラクトアルブミン, ガストリンなどの特殊染色を施行したが, 有意な所見はみられなかった. CEA 染色では, これらの全部位の腫瘍細胞は陽性に染色された^{1)~4)}.

5. p 53 遺伝子解析¹⁾⁵⁾

原発性か転移性か各癌巣の特異性を調べるために, polymerase chain reaction single-strand conformation polymorphism (PCR-SSCP) 法による p 53 遺伝子変異の解析をパラフィン切片から deoxyribonucleic acid (DNA) を抽出して施行した. 眼窩組織は DNA 解析には

検体が微量のため断念した. 以下に方法を記した.

1) DNA 抽出⁴⁾

パラフィンブロックから厚さ 5 μ m の切片を 20 枚以上を 50 ml チューブにとり, キシレンでパラフィン除去後に DNA extraction kit (Stratagene, 東洋紡) で DNA を抽出し, Tris-EDTA バッファー 100 μ l に溶解した.

2) PCR-SSCP 法⁵⁾

抽出した DNA は変性の程度を電気泳動して確認してから濃度を調整した. PCR で増幅されるのに使用したエクソン 5~8 のプライマーを以下に記す.

エクソン 5: 5'-TTCCTCTTCCTGCAGTACTCC-3'

5'-GCCCCAGCTGCTCACCATCG-3'

エクソン 6: 5'-CACTGATTGCTCTTAGGTCT-3'

5'-AGTTGCAAACCAGACCTCAGG-3'

エクソン 7: 5'-TCTCCTAGGTTGGCTCTGAC-3'

5'-CAAGTGGCTCCTGACCTGGA-3'

エクソン 8: 5'-CCTATCCTGAGTAGTGGTAA-3'

5'-CCTGCTTGCTTACCTCG-3'

PCR 法は thermal cycler (Perkin-Elmer-Cetus) を使用し, 93°C 30 秒(最初は 3 分), 55°C 30 秒, 72°C 1 分を 1 をサイクルとし 34 サイクルで行った. なお, Taq-polymerase をはじめ必要とする試薬類は, TaKaRa Taq キット((株)宝酒造)に含まれるものを用いた. PCR 産物をホルムアミド色素溶液(96% formamide, 20 mM EDTA, 0.05% xylene cyanol, 0.05% bromophenol blue)で 1:10 に希釈し, 85°C 3 分加熱で 1 本鎖 DNA とした後, 1 μ l をゲルに泳動した. ゲルは 1~4% の polyacrylamide/Tris-borate EDTA (TBE) gel を用いた. 電気泳動は室温で 80 V (20 mA) で 1.5~2.5 時間行った. ゲルを銀染色キット(2D-銀染色試薬・II 第一, (株)第一薬品)を用いて銀染色を行い, 各バンドの移動度を比較した. 図8は癌抑制遺伝子 p 53 エクソン 7 と 8 の電気泳動像で, エクソン 7 では wild type (対照)にみられる上方の 2 本のバンドが 1~3 では 1 本となっており, 1~3 までの癌に共通の変異があることを示し, エクソン 8 では 3 の胃癌のみに異常バンドを

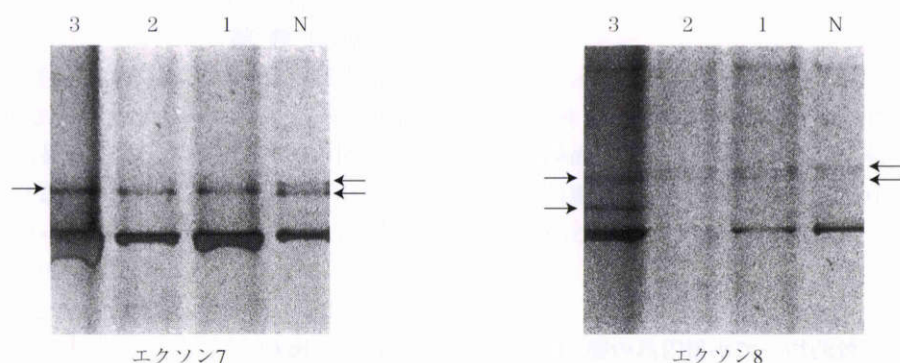


図8 Polymerase chain reaction single-strand conformation polymorphism (PCR-SSCP) 法による p 53 遺伝子変異解析.

矢印は異常バンドを示す. N: 対象 1: 左乳癌(浸潤性小葉癌), 2: 右乳癌(硬癌), 3: 胃癌(印環細胞癌)

検出した。

III 考 按

眼窩腫瘍性疾患の約 1 割は転移性腫瘍であるが、原発部位として特に乳癌が多くみられる。眼科では乳癌の組織型について言及する報告は少ないが、近年乳癌は組織型の起源の違いから乳管癌と小葉癌に分けられて報告²⁾³⁾されている。浸潤性乳癌の組織学的分類による頻度は、浸潤性乳管癌が 90% (乳頭腺管癌 20%, 充実腺管癌 20%, 硬癌 50%), 浸潤性小葉癌が 5%, その他 5% である。特に、浸潤性小葉癌はその特異的病態が注目されている。

最近の乳腺浸潤性小葉癌の総説⁶⁾⁷⁾によると、浸潤性小葉癌ははじめ小葉内およびそれに近い終末乳管上皮を起源とし、極性を持たない小型の癌細胞から成る乳癌を特殊型として報告されたもので、癌細胞が小葉内に留まる非浸潤性小葉癌 (non-invasive lobular carcinoma) と、間質にびまん性に浸潤する浸潤性小葉癌 (invasive lobular carcinoma, ILC) とに分けられる。そして乳管起源の癌、浸潤性乳管癌 (invasive ductal carcinoma, IDC) とは臨床病態上でも、組織形態上でも異なる特徴を示す。臨床病態の特異性としては、両側発生や多中心性発生の頻度が高いこと、estrogen receptor (ER) 発現率が高く、ホルモン依存性の高いこと、IDC と比較し 5 年、10 年生存率は同じかむしろ良好で、乳癌の中では予後が良いことなどがあげられる。ILC の組織形態上の特徴は、癌細胞が極めて特異な配列であり、単一な細胞が連結するような線状配列、いわゆる Indian file pattern あるいは single cell pattern を示すこと、また、本型の細胞は時に signet-ring cell の型をとることがあり、その内容物は alcian blue, PAS 染色に陽性で sialomucin であることがわかっている⁶⁾⁷⁾。

本症例は、平成 6 年の胃癌手術で当初から胃癌は乳癌からの転移か、胃原発性低分化型腺癌かで病理診断に論争があったが、臨床的に乳癌の胃への転移は稀であり、加えて印環細胞癌であったことから、胃癌は原発性と考えられていた。また、本症例の眼窩腫瘍も CEA 免疫染色が陽性の腺癌の転移であり、ムチン産生の印環細胞浸潤が特徴であったことから、当初、原発性胃癌の転移と診断されていた。しかし、乳癌が前述の特異的病態を示す浸潤性小葉癌であったため、病理組織の再検討を要した。その結果、胃への乳癌の転移の根拠としては、原発性と診断されていた胃の印環細胞癌は粘膜側には浸潤は認められず、粘膜筋板下から漿膜側には全層にわたって高度な浸潤がみられたこと、一部に乳癌の ILC に特徴的な Indian file pattern が認められたことがあげられる。さらに、左乳房部の ILC にも印環細胞型癌細胞が多数存在しており、胃癌を乳癌の転移と考えても矛盾がなかった。また、眼窩組織にも多数の印環細胞の他に腫瘍細胞の Indian file pattern などの ILC の転移を示唆する所見が認められ、眼窩

腫瘍も乳腺浸潤性小葉癌の転移と一元的に考えることができる。本症例の左右の乳癌は、左乳房が ILC と右乳房が IDC (硬癌) で組織型の起源が異なっていて、所属リンパ節の所見も各々別個の転移性組織であったことから、原発性の左乳癌から右乳癌への転移ではなく、他臓器からの転移でもない、別々な形質を有する同時性乳癌と診断した。

印環細胞癌に関しては、低分化腺癌で細胞質にムチンまたは PAS 陽性物質を有し、腫瘍組織中の 20% 以上を印環細胞が占めた場合には印環細胞癌としてよいといわれている。印環細胞癌の報告数は、1990~1995 年の文献検索 MEDLINE® (Silver Platter) で確認したところ、247 件の報告のうち胃癌の研究が 132 件で最も多く、結腸・直腸、膀胱などを含めた消化器癌 177 件 (72%) が大部分であるが、消化器以外では膀胱は 32 件 (13%)、乳癌は 9 件 (3.6%) のみであった。近年では乳癌の ILC にみられることが話題となっている⁶⁾⁷⁾¹⁰⁾。このように印環細胞癌は、通常胃原発性癌によるものと多くの場合は考えるが、乳癌取り扱い規約¹¹⁾の 2.2b 3. 浸潤癌特殊型浸潤性小葉癌で「しばしば細胞内に粘液を持ち、稀には印環細胞の様相を示す」と記載されているように、印環細胞が認められた時には乳癌の ILC の転移であることの可能性を常に考える必要がある。逆に乳癌にみられる印環細胞は、特に胃癌 (印環細胞癌) の乳癌への転移の可能性もあるため鑑別が非常に困難であるが、霞¹²⁾は原発巣では一部の例外を除き intraductal cancer 部分が認められ、転移性癌巣にはそれがないとしている。今回の症例の組織も前者に相当した。

乳癌の遠隔転移に関しては、Borst ら³⁾は 18 年間で 2,605 例の ILC (14%) と IDC (86%) の患者を病理組織検査結果から選択し、各々の転移部位と頻度を調べた。IDC は肺や胸膜に転移することが多く、ILC では消化管、特に小腸、女性生殖器として子宮、卵巣、腹膜—後腹膜播種、漿膜浸潤が多い傾向にある。眼部に関しては、2,246 例の IDC 中 7 例 (0.3%) で、ILC では 359 例中 0 であった。しかし、残念ながら眼科的部位的詳細な記載はない。また、リンパ節、肝、中枢神経系、皮膚、心血管系、尿路性器系などへの転移と同様に、眼部転移では ILC と IDC の頻度に差はないとしている。剖検例では Lamovec ら²⁾が ILC 25 例と IDC 195 例で転移部位の頻度を比較しているが、これには眼部転移は入っていない。ただ、乳癌の ILC の胃への転移は 20% と、IDC の 3.6% より優位に多くみられるとしており、これらの頻度は Borst ら³⁾の報告ともほぼ一致し、本症例の胃癌は乳癌 ILC の転移と考える我々の解釈に見合うものと思われた。また、中枢神経系に関しては、脳実質は IDC に、髄膜播種は ILC に多くみられる傾向にあることも興味深い。このように ILC と IDC を分けて臨床診断することは、前述のように臨床病態が異なるため、予後を推測する上でも重要であり、今後は原発部位

の乳癌の組織型をしっかりと記載し検討するべきである。

原発性か、転移性か各癌巣の特異性を調べるために、胃・両側乳癌・眼窩腫瘍の各々のパラフィンブロックから DNA を抽出、PCR-SSCP 法による p 53 の遺伝子変異の解析を試みた。眼窩転移癌からは検体が微量のため DNA 抽出が不可能であったが、CEA 染色から腺癌が考えられ転移性であることは明らかである。胃癌と乳癌の遺伝子解析の結果、エクソン 7 における異常バンドが乳癌、胃癌に共通していたが、エクソン 8 の異常バンドは原発の一つとされていた胃癌にしか検出されなかった。Zhang ら⁸⁾は発癌物質で作製したマウスの扁平上皮癌で、リンパ節転移巣は p 53 遺伝子のエクソン 8 の変異を伴う場合が多く、エクソン 8 の変異は転移と関連している可能性があることを示唆している。今回のエクソン 8 の異常バンドは胃癌が転移性腫瘍であることを示す所見と考えた。なお、左右の乳癌では、同一の部位に異常バンドが検出されており、この SSCP の結果のみからは、左右の乳癌が独立した病変であるのか否かは証明できない。しかし、病理組織学的には小葉癌と乳管癌という明らかに発生母地の異なる組織型を示しており、両者は独立して個々に発生したものと考えられた。日吉ら⁹⁾は PCR-SSCP による p 53 遺伝子解析を肺癌に応用しており、組織型が非常に類似している肺内の 2 つの腫瘍陰影に p 53 の異なる部位の遺伝子異常が検出され、肺内転移ではなく独立した肺癌の衝突癌であった可能性が高いと指摘しており、多重複癌の解析には PCR-SSCP は一つの有力な補助検査法であると述べている。

本症例の眼窩腫瘍は、細胞が印環細胞型であったことから、比較的眼窩転移の頻度の高い硬癌ではなく、頻度の低い左乳腺の ILC の転移であった。乳癌の眼部転移で病理組織を詳細に調べている報告は本邦では少なく、眼窩転移の記載は見出せない。眼瞼転移は 6 例記載があるが¹³⁾¹⁴⁾、ILC は僅かに 1 例¹⁴⁾で、残りは IDC の中の硬癌 4 例、乳頭腺管癌 1 例であった。Zhang ら¹⁴⁾は乳癌の眼瞼転移で、自験例以外の本邦では 1 例 (IDC)¹³⁾、他国での 34 例の報告をまとめているが、乳癌の組織型についての検討はなされていない。この 34 例の報告をみると、1980 年以前の症例は浸潤性小葉癌と明確に記載されていないが、眼窩転移組織での“Indian files”、PAS 染色やムチカルミン染色で陽性の intracytoplasmic vacuole がみられる“histiocytoid”、mucus-secreting mammary carcinoma などの語句が使われており、ILC の病理学的特徴に一致する¹⁵⁾¹⁶⁾。しかし、乳腺原発部位の組織が IDC と記載されているのもいくつかある¹⁶⁾。このことは、ILC における定義の統一がなされていないことや、乳癌の組織診断は組織型の占める面積の優位性にもよることから、例えば ILC の組織像がみられても面積的に硬癌などの IDC が優位にある場合、病理組織学的診断は IDC でも転移組織は ILC の特徴を一部呈する可能性があっても不思議は

ない。欧米では日本より ILC の頻度は高く増加の傾向にあると推測されている⁶⁾が、1980 年以降の欧米の報告に限るとほとんどの乳癌の眼窩転移の報告^{17)~20)}には、原発巣が ILC または眼窩転移組織に ILC の特徴的所見がみられる。本邦では、硬癌が多く、ILC の眼窩転移の報告は本例を含めて 2 例¹⁴⁾と少ないが、もう一度転移組織所見を見直す必要があり、ILC の頻度が高まることが考えられる。

眼窩への転移は、広汎な全身転移の一部位として、また、乳癌のように比較的長期にわたって徐々に遠隔へ進行するものに多く、発見されたときは末期で眼科的な治療はすでに困難となっている例が大部分である。Zang ら¹⁴⁾は 50 歳の女性で、乳腺全摘術を受けた 5 年後に生検によって眼瞼転移が証明された ILC の症例を報告しており、他に肝、骨、眼窩、腹膜、胸膜に転移していた。化学療法として cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil (CAF) 療法を施行し、眼窩と腹膜転移は 3 クールで、腫瘍の大きさが小さくなり、腫瘍マーカーの値も低下し完全寛解したことを述べている。また、ILC はホルモン依存性の高い⁶⁾ことから、ER 陽性であった本症例も含めて、全身状態によってホルモン療法も試みても良いと思われる。

本症例のように眼窩生検で印環細胞がみられた場合、頻度の多い胃癌の転移と短絡的に考えるのではなく、特に女性では乳癌の転移も念頭におくことを忘れてはならない。すでに述べたように乳癌の組織像は複雑で、ILC、IDC の特徴が混在する場合もあるが、頻度の多い硬癌のみではなく、浸潤性小葉癌にも注目したい。組織生検を躊躇なく行い、原病巣の組織型の性質を知って検討することは、治療計画を立てる上でも重要であると考えた。

文 献

- 1) Goldberg RA, Rootman J, Cline RA: Tumors metastatic to the orbit. A changing picture. *Surv Ophthalmol* 35: 1—24, 1990.
- 2) Lamovec J, Bracko M: Metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma of the breast: An autopsy study. *J Surg Oncol* 48: 28—33, 1991.
- 3) Borst MJ, Ingold JA: Metastatic patterns of invasive lobular versus invasive ductal carcinoma of the breast. *Surgery* 114: 637—642, 1993.
- 4) Orita M, Suzuki Y, Sekiya T, Hayashi K: Rapid and sensitive detection of point mutations and DNA polymorphisms using the polymerase chain reaction. *Genomics* 5: 874—879, 1989.
- 5) Oda T, Tsuda H, Scarpa A, Sakamoto M, Hirohashi S: Mutation pattern of the p 53 gene as a diagnostic marker for multiple hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 52: 3674—3678, 1992.
- 6) 泉 雄勝: 乳腺浸潤性小葉癌. その病態の特異性と最近の動向—その 1. 乳癌の臨床 11: 279—288, 1996.

- 7) 泉 雄勝：乳腺浸潤性小葉癌. その病態の特異性と最近の動向—その2. 乳癌の臨床 11:523—536, 1996.
 - 8) Zhang S, Bauer B, Mitsunaga S, Goodrow TL, Klein-Szanto AJP: Lack of concordant p 53 mutations in some paired primary and metastatic mouse squamous cell carcinomas induced by chemical carcinogenesis. *Mol Carcinog* 12: 77—81, 1995.
 - 9) 日吉晴久, 野口雅之, 松野吉宏, 加藤治文, 下里幸雄: PCR—SSCP による p 53 遺伝子解析にて診断した肺衝突癌の 1 例. 肺癌 34: 543—547, 1994.
 - 10) Eltorky M, Hall JC, Osborne PT, El Zeky F: Signet ring cell variant of invasive lobular carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 11 cases. *Arch Pathol Lab Med* 118: 245—248, 1994.
 - 11) 乳癌研究会編: 臨床・病理乳癌取扱い規約. 第 12 版. 金原出版. 東京. 1996.
 - 12) 霞富士雄: 両側乳癌. 日外会誌 86: 266—279, 1985.
 - 13) 西野和明, 五十嵐保男, 足立純一, 前川 浩, 北川正樹, 岡崎 稔, 他: 眼瞼に転移した乳癌の 1 症例. 臨眼 45: 1873—1877, 1991.
 - 14) Zhang GJ, Adachi I, Yin DF, Narabayashi M, Tokue Y, Watanabe T, et al: Eyelid metastasis from breast cancer showing marked response to chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 25: 10—15, 1995.
 - 15) Hood CI, Font RL, Zimmerman LE: Metastatic mammary carcinoma in the eyelid with histiocytoid appearance. *Cancer* 31: 793—800, 1973.
 - 16) Rodrigues MM, Font RL, Shannon GM: Metastatic mucus-secreting mammary carcinoma in the eyelid. *Br J Ophthalmol* 58: 877—881, 1974.
 - 17) Lawton RL, Hobbs B, Jochimsen P: Metastasis to eyelids: breast. *J Surg Oncol* 13: 117—120, 1980.
 - 18) Rosenblum GA: Metastatic breast cancer in the eyelid. *Cutis* 31: 411—415, 1983.
 - 19) Dabski K, Milgrom H, Stoll HL: Breast carcinoma metastatic to eyelids: Case report and review of the literature. *J Surg Oncol* 29: 233—236, 1985.
 - 20) Mansour AM, Hidayat AA: Metastatic eyelid disease. *Ophthalmology* 94: 667—670, 1987.
-