

●症 例

術後10年目に肺の癌性リンパ管症にて再発した乳癌の1例

浅野美智子 松尾 潔 上田 裕介 津島 瑞穂
水田 真琴 藤原 慶一 米井 敏郎 佐藤 利雄

要旨：症例は55歳，女性．主訴は労作時呼吸困難．既往歴：1998年に左乳癌手術．2007年8月頃より労作時呼吸苦を自覚し，徐々に増悪したため2008年2月に当院を受診した．低酸素血症を呈し，胸部X線にて両肺にびまん性陰影を認めた．経気管支肺生検を施行し，抗リンパ管内皮抗体D2-40染色にてリンパ管内への腺癌細胞の浸潤を認め，癌性リンパ管症と診断した．免疫組織学的にCytokeratin 7陽性，Cytokeratin 20陰性，Estrogen Receptor陽性，Progesterone Receptor陽性，HER 2陰性であった．以前の乳癌の切除標本と比較し病理学的な一致を認め，免疫組織学的検討が診断確定に有用であった．Docetaxelによる化学療法が奏効し，呼吸状態の改善を得た．術後10年を経過して癌性リンパ管症にて再発した乳癌は本邦では報告されていないが，長期の無病期間を経て再発・転移する腫瘍も存在することを常に念頭に置く必要がある．

キーワード：再発乳癌，癌性リンパ管症，経気管支肺生検，免疫組織染色，

抗リンパ管内皮抗体D2-40染色

Recurrent breast cancer, Carcinomatous lymphangiosis,

TBLB (Transbronchial Lung Biopsy), Immunohistological stain,

Lymphatic endothelium antibody D2-40

症 例

症例：55歳，女性．

主訴：労作時呼吸苦，乾性咳嗽．

既往歴：左乳癌（他院にて1998年2月乳房切除術（Auchinchloss法）施行，pT2N1M0，stageIIB，タモキシフェンによる術後補助療法を約2年継続．）

家族歴：特記事項なし．

嗜好歴：飲酒（-），喫煙（-）．

現病歴：2007年8月頃より労作時呼吸苦，乾性咳嗽を自覚し，徐々に増悪していた．平成20年2月初旬に当院を受診した．低酸素血症を呈しており，胸部X線にて両肺にびまん性の陰影を認めたため，同日精査加療の目的にて入院となった．

入院時現症：血圧120/89mmHg，脈拍98bpm，体温37.2℃，呼吸数20/min，SpO₂91%（room air）．

意識：清明，頸静脈怒張なし，頸部・腋窩リンパ節：触知せず．

呼吸音：両側下肺優位にfine crackles聴取．

心音：雑音なし，脈拍 整．

胸部：左側は乳房切除術後，右乳房に腫瘤を触知せず．

腹部：平坦，軟，圧痛なし，腸蠕動音正常．

入院時血液検査：CRPや白血球の軽度上昇を認め，また，CEAを始めとしてCA15-3やNCC-ST439等の腫瘍マーカーの上昇を認めた．動脈血ガス分析では，低酸素血症を認めた（Table 1）．

入院時画像所見：

◇胸部X線：両側肺野全体に浸潤影，網状影を認めた（Fig. 1）．

◇胸部HRCT：両側肺野にびまん性に小葉間隔壁の肥厚，気管支血管周囲束の肥厚を認めた．有意なリンパ節腫大は認めなかった（Fig. 2）．

◇心臓超音波検査：少量の心嚢液貯留を認めるものの心不全を疑う所見は認めなかった．

入院後経過：入院後，気管支鏡検査を施行し，可視範囲内の気管支粘膜に異常所見を認めなかった．右中葉より気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage; BAL）を行い，細胞分類の結果は総細胞数7.0×10⁵/ml（Mφ 21%，Ly 64%，Nt 3%，Eo 12%），CD4/CD8 3.6であり，リンパ球比率の増加を認めた．入院時胸部HRCTの所見からは癌性リンパ管症が鑑別に挙げられたが，細胞診はclassIIであった．右B²より施行した経気管支肺生検

Table 1 Laboratory findings on admission

CBC		Biochemistry	
WBC	10,200/ μ l	T-bil	0.8 mg/dl
Seg	78.5%	AST	22 IU/l
Lym	11.9%	ALT	12 IU/l
Mono	4.8%	LDH	183 IU/l
Eos	4.2%	γ -GTP	17 IU/l
Baso	0.6%	ALP	221 IU/ml
RBC	507×10^4 / μ l	BUN	9 mg/dl
Hgb	15.2 g/dl	UA	4.1 mg/dl
Hct	42.6%	CRE	0.50 mg/dl
PLT	29.6×10^4 / μ l	TP	6.2 g/dl
		Alb	3.4 g/dl
Coagulation		Na	140 mEq/l
PT	13.5 sec	Cl	101 mEq/l
PT-INR	1.04	K	3.7 mEq/l
APTT	34.5 sec	Ca	8.7 mg/dl
Fbg	800 mg/dl	CRP	3.13 mg/dl
		BNP	101 pg/ml
Tumor marker		Glu	142 mg/dl
CEA	339.2 ng/ml	Immunology	
CA19-9	16.2 U/ml	IgE	171.0 IU/l
CYFRA	17.1 ng/ml	RF	47 IU/ml
BCA225	1,300 U/ml	ANA	$\times 40$
CA15-3	≥ 300 U/ml	PR3-ANCA	< 10 EU
CA125	50.4 U/ml	MPO-ANCA	< 10 EU
NCC-ST439	82 U/ml	KL-6	$\geq 9,000$ U/ml
		SP-D	< 17.2 ng/ml
Arterial Blood Gas (O ₂ 1 L/min, nasal)		SP-A	11.8 ng/ml
pH	7.48	β -D-glucan	< 5.0 pg/ml
pCO ₂	35.1 Torr		
pO ₂	61.0 Torr		
HCO ₃ ⁻	25.6 mmol/l		
BE	+ 2.5 mmol/l		



Fig. 1 Chest radiograph showing bilateral diffuse reticular shadows.

染色陽性で、Her2 蛋白の過剰発現は認めなかった (Fig. 4)。免疫染色の結果にて TBLB から得た組織と乳癌切除標本の組織は免疫組織学的な一致を認めたことから、本症例は乳癌再発による癌性リンパ管症と診断した。

診断確定後、Docetaxel 60mg/m²にて化学療法を開始し、1 コース終了後より呼吸状態は著明に改善し、乾性咳嗽もほぼ消失した。各種腫瘍マーカーも徐々に低下し、画像所見も明らかな改善を認めた (Fig. 5)。以後外来にて 4 週間ごとに化学療法を継続し、10 コース終了した現在も自覚症状は軽快した状態を維持している。

考 察

癌性リンパ管症は、肺への癌の転移形式の一つであり、肺内の広範なリンパ管に癌細胞が浸潤・塞栓した状態である。進展様式としては、①血行性に肺に転移し、肺末梢血管に癌細胞の多発性塞栓をきたし、そこから隣接リンパ管に浸潤し広がるという説と、②肺門リンパ節転移からリンパのうっ滞に伴って逆行性にリンパ管内に広がるという説がある¹⁾²⁾。本症例では、癌性リンパ管症の他に画像上肺内に転移巣を認めなかったこと、乳癌の手術施行時にリンパ節転移を認めていたことから、後者のリンパ節から逆行性にリンパ管内へ浸潤し発症したものと考えられた。

肺の癌性リンパ管症は、胸部 HRCT にて気管支血管周囲束の肥厚や小葉間隔壁の肥厚を認めることが多く、本症例でも入院時より癌性リンパ管症が疑われた。担癌患者では診断は容易である場合もあるが、原発巣が特定できない場合は診断に苦慮することもある。Levy ら³⁾は

(transbronchial lung biopsy; TBLB) の、病理組織 (HE 染色) には、未分化な形態の腺癌細胞の浸潤を認めた。抗リンパ管内皮抗体 D2-40 染色を行い、リンパ管内に癌細胞の浸潤を認めた (Fig. 3) ことから、組織学的に癌性リンパ管症の診断を得た。原発巣や他の転移巣の検索目的に、頸部～骨盤部造影 CT、上部・下部消化管内視鏡検査、骨シンチ、子宮体部・陰部細胞診などを施行したが、他の部位に悪性疾患を疑う所見は認めず、右乳房にも腫瘍を疑う所見は認めなかった。乳癌の手術歴があったことから再発の可能性を考え、患者の承諾を得て 10 年前の乳癌の組織ブロックを他院から取り寄せ、比較検討を行った。TBLB から得た組織、乳癌切除標本の組織について Cytokeratin (CK) 染色を行い、両者で CK 7 陽性、CK 20 陰性であった。また、Thyroid transcription factor 1 (TTF-1) は陰性であった。さらに、ホルモンレセプター染色の比較検討も行い、両者とも Estrogen receptor (ER) 染色陽性、Progesterone receptor (PgR)

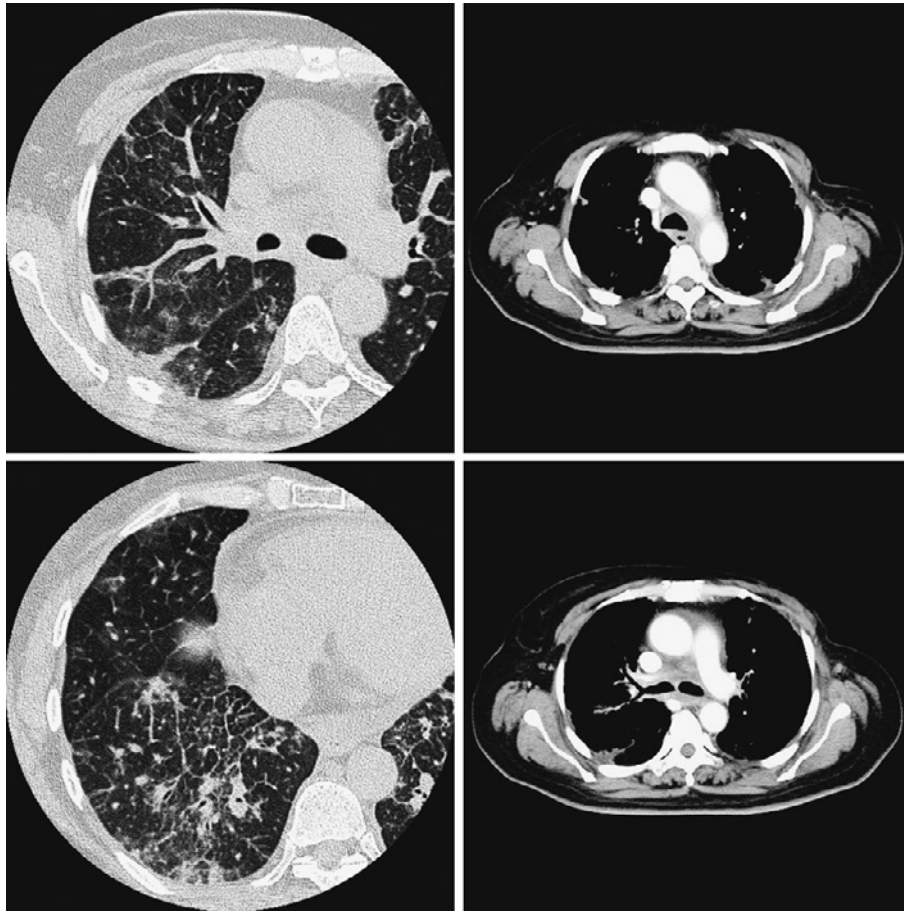


Fig. 2 Chest CT scan on admission showing thickened bronchovascular bundles and interlobular septa through out the bilateral lung fields, and no swollen mediastinal lymph nodes.

TBLBによる癌性リンパ管症の診断率44%に対してBALによる診断率が100%であることを報告しており、癌性リンパ管症診断におけるBALの必要性を示しているが、本症例では、BALによる細胞診はclassIIであり、TBLBより得た組織にて癌の診断を得た。また、抗リンパ管内皮抗体D2-40染色を行い、癌細胞がリンパ管内に浸潤していることが明らかとなり、組織学的にも癌性リンパ管症を証明し得た。抗リンパ管内皮抗体D2-40は、2002年にKahnら⁴⁾により、リンパ管内の腫瘍栓子を区別するモノクローナル抗体として初めて報告され、近年その染色法が利用可能となった。HE染色のみでは組織間質や血管、リンパ管を正確に同定することが困難であるが、D2-40抗体はリンパ管内皮細胞に染色性を示し、リンパ管侵襲の有無の診断に有用であるとされている⁵⁾⁶⁾。

さらに、本症例では乳癌術後10年を経過していたにもかかわらず、CK染色やホルモンレセプター染色を行うことによって、再発乳癌による癌性リンパ管症と診断可能であった。癌性リンパ管症の治療には原発臓器の検

索は不可欠であり、免疫組織学的な検討が診断、治療方針決定に非常に有用であると考えられた。

癌性リンパ管症の原発臓器は、胃癌、乳癌、肺癌で約70%を占め、乳癌が約33%と最多との報告もある⁷⁾。乳癌は、他の悪性腫瘍に比して長期無病期間を経て再発する症例も多く、根治術後に10年以上経過して再発する症例は、再発例の約1.5%とも報告されている⁸⁾⁹⁾。しかし、癌性リンパ管症での再発は術後早期に見られることが多く、我々の検索した限りでは本邦で術後10年以上経過後に癌性リンパ管症にて再発した症例の報告はなかった。悪性疾患を疑う場合には、治療後長期間を経て転移あるいは再発する腫瘍が存在しうることも常に念頭に置いた上で、詳細な病歴聴取や全身検索を行うことが必要である。

進行再発乳癌に対する治療アルゴリズムとしてはHortobagyiの提唱したものが有名であり、ホルモンレセプター陽性例でno life-threateningな場合は内分泌療法が第一選択、ホルモンレセプター陰性例やlife-threateningな症例では化学療法が第一選択とされてい

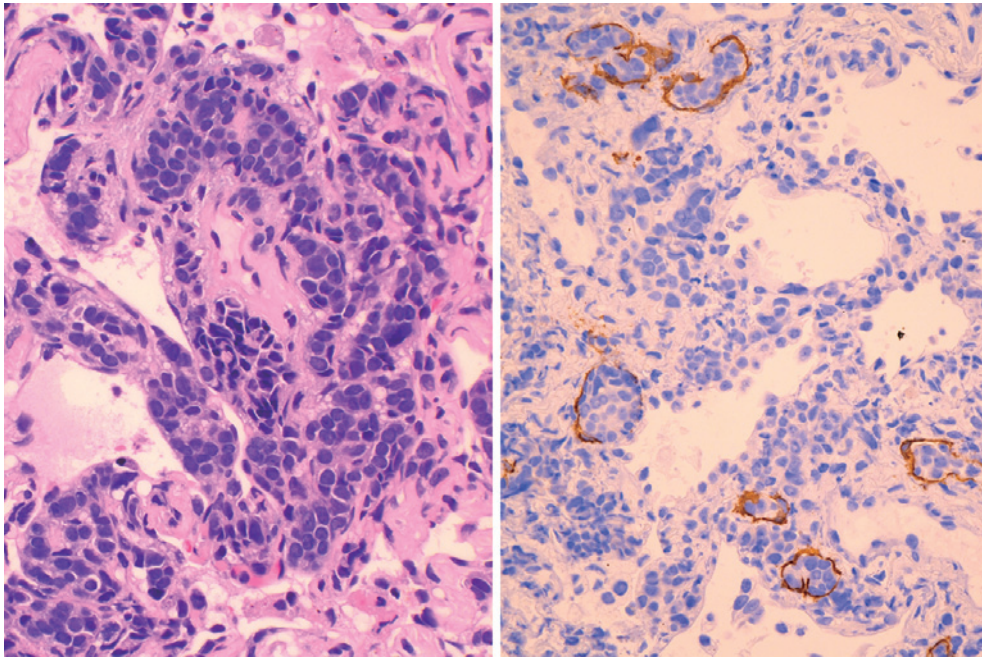


Fig. 3 Left: Hematoxylin and eosin (HE) stain of the TBLB specimen shows poorly differentiated adenocarcinoma cells. Right: Lymphatic endothelium antibody D2-40 stain of the specimen of TBLB. Lymphatic vessels are positive for the immunostain, which revealed adenocarcinoma cells within the lymphatics.

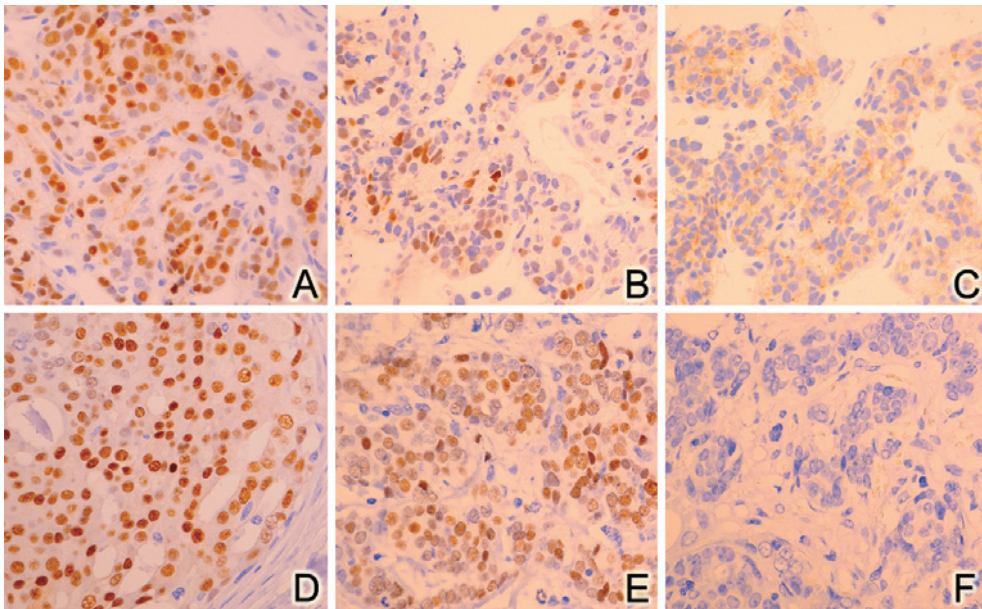


Fig. 4 Immunohistological findings of the TBLB specimen and the specimen from the resected primary breast cancer. A: ER stain of TBLB specimen. B: PgR stain of TBLB specimen. C: Her2 stain of TBLB specimen. D: ER stain of breast cancer specimen. E: PgR stain of breast cancer specimen. F: Her2 stain of breast cancer specimen. Both were positive for estrogen receptor, progesterone receptor, and negative for Her2.

る¹⁰⁾. 本症例はホルモンレセプター陽性であったが、癌性リンパ管症による低酸素血症を呈しており life-

threatening な状態と考えられたため、効果発現の早い化学療法を優先させて施行した。

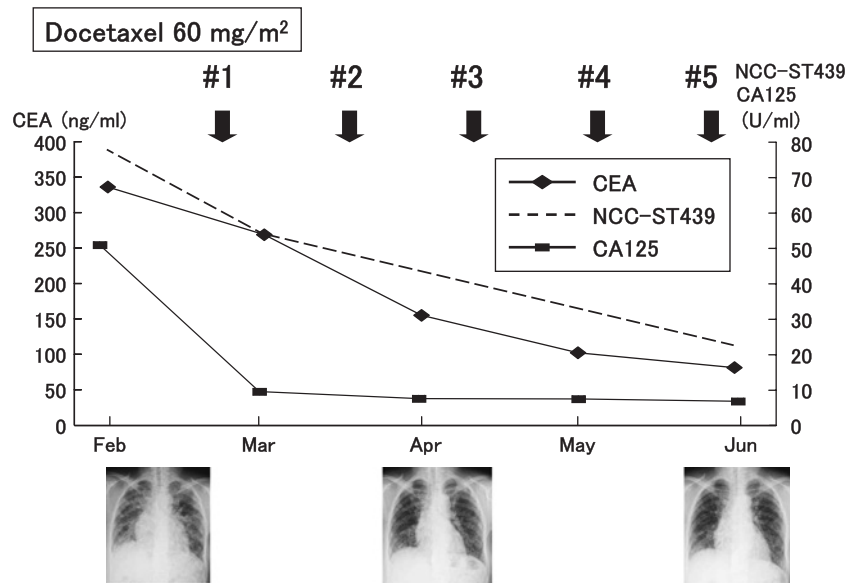


Fig. 5 The tumor markers are reduced, and the bilateral diffuse reticular shadow is also reduced in the chest radiograph by chemotherapy with docetaxel.

一般に癌性リンパ管症は呼吸状態の悪化が著明であり、治療も奏効しない例が多く、平均生存期間は約3カ月とされ、予後は著しく不良である。本症例ではDocetaxel単剤による化学療法が奏効しており、診断を得てから12カ月、労作時呼吸苦の自覚症状を呈してから18カ月経過した現在も、自覚症状は軽快したままで健在である。柯ら¹¹⁾は、乳癌の予後因子として、再発までの期間とリンパ節転移数を挙げているが、本症例では術後再発までに10年以上経過しており、長期予後も期待できると考えられる。また、今後新たな転移巣出現時等には、内分泌療法への変更が選択肢として挙げられる。閉経後の再発乳癌に対する内分泌療法としては、術後補助療法としてTamoxifen (TAM) 療法を行った症例より、Aromatase inhibitor (AI) を投与した方がTAMに比べ奏効率、無増悪生存期間を改善すると報告されており¹²⁾、本症例も閉経後であり、今後内分泌療法を施行する場合にはAIの投与が望ましいと考えられる。

進行・再発乳癌に対するDocetaxel単剤による化学療法は60mg/m²を3~4週間隔で投与した場合、奏効率54.7%と報告されており¹³⁾、他の化学療法に劣らない高い抗腫瘍効果が示されている。Ninomiyaら¹⁴⁾は、乳癌による癌性リンパ管症にDocetaxel単剤での治療が奏効し、18カ月間進行を抑制できたことを報告している。その他、本邦で乳癌による癌性リンパ管症に対し治療が奏効したという報告は、Capecitabineが著効したという長谷川ら¹⁵⁾の報告、CMF療法(cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil)が奏効したとする大村ら¹⁶⁾の報告、アナストロゾールによる内分泌療法が奏効

したという今井ら¹⁷⁾の報告、TrastuzumabとPaclitaxelが著効したとする大隈ら¹⁸⁾の報告など、いくつか散見される。しかし、どの治療が奏効するか、どのような症例に奏効するかという報告は乏しく、今後の症例の集積が期待される。

結 語

今回、我々は術後10年目に肺の癌性リンパ管症にて再発し、化学療法が奏効した乳癌の1例を経験した。治療後長期間を経て再発する腫瘍も存在しうることを常に念頭に置く必要があると考えられた。

(本論文の要旨は、第43回日本呼吸器学会中国四国地方会にて発表した。)

引用文献

- 1) 河端美則, 宍戸真司, 岩井和郎. 癌性リンパ管症の病理-進展様式を中心に. 肺癌 1982;22:27-34.
- 2) 渡辺昌平, 長尾啓一. 癌性リンパ管症. 肺と心 1985;32:1-6.
- 3) Levy H, Horak DA, Lewis MI. Value of bronchial washings and BAL in the diagnosis of lymphangitic carcinomatosis. Chest 1988;94:1028-1030.
- 4) Kahn HJ, Marks A. A new monoclonal antibody, D2-40, for detection of lymphatic invasion in primary tumors. Laboratory Investigation 2002;82:1255-1257.
- 5) 大倉康男. 消化器癌におけるリンパ管侵襲の判定と問題点. リンパ学 2006;29:80-84.
- 6) 山本 寛, 滝口祥恵, 郡 秀一, 他. リンパ管内皮

- 細胞特異抗体 (D2-40) を用いた乳癌のリンパ管侵襲の検討. 医学検査 2005; 54: 1327—1331.
- 7) Bruce DM, Heys SD, Eremin O. Lymphangitis carcinomatosa: a literature review. J R Coll Surg Edinb 1996; 41: 7—13.
 - 8) 第41回乳癌研究会, 乳癌再発後生存期間に関するアンケート基本集計. 日癌治 1986; 21: 1167—1183.
 - 9) 三浦重人. 術後追跡—私の考え方. 乳癌の臨床 1989; 4: 181—190.
 - 10) Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. N Engl J Med 1998; 339: 974—984.
 - 11) 柯 偉傑, 伊藤久夫, 植松 稔, 他. 乳癌根治手術後再発症例の予後因子—治療から再発までの期間とリンパ節転移—. 日癌治 1994; 29: 613—624.
 - 12) Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol 2003; 21: 2101—2109.
 - 13) 田口鐵男, 森 昌造, 阿部力哉, 他. 進行・再発乳癌に対する RP56976 (Docetaxel) の後期第 II 相臨床試験. 癌と化学療法 1994; 21: 2625—2632.
 - 14) Ninomiya J, Horiguchi J, Koibuchi Y, et al. Long-Term suppression of lymphangitic lung metastasis from breast cancer using biweekly docetaxel: a case report. Breast Cancer 2003; 10: 361—365.
 - 15) 長谷川俊二, 池野英樹, 駒込昌彦, 他. Capecitabine が著効した乳癌再発癌性リンパ管症の 1 例. 日本乳癌学会総会プログラム抄録集 14 回. 2006; 450.
 - 16) 大村 宏, 山本光信, 三浦裕和, 他. CMF 療法が奏効した乳癌癌性リンパ管症の 1 例. 鳥取赤十字医誌 1996; 6: 44—48.
 - 17) 今井史郎, 牧野智和, 守本芳典, 他. 内分泌療法が奏効し, 1 年以上外来治療できた乳癌術後癌性リンパ管腫症の一例. 日癌治 2004; 39: 746.
 - 18) 大隈和英, 吉留克英, 仲原正明, 他. 急速に進行した癌性リンパ管炎を呈した再発乳癌に対して trastuzumab (Herceptin) と paclitaxel が著効した 1 例. 日本乳癌学会総会プログラム抄録集 14 回. 2006; 454.

Abstract

Pulmonary carcinomatous lymphangiosis from recurrent breast cancer 10 years after resection of the primary tumor

Michiko Asano, Kiyoshi Matsuo, Yusuke Ueda, Mizuho Tsushima, Makoto Mizuta, Keiichi Fujiwara, Toshiro Yonei and Toshio Sato

Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Okayama Medical Center

A 55-year-old woman had a history of left mastectomy due to early breast cancer in 1998. She had been suffering from dyspnea on effort and dry cough since August in 2007, and visited our hospital 6 months later because the symptoms had been becoming worse. She was hypoxic and her chest radiograph showed bilateral diffuse shadows, so she was hospitalized. The specimen of transbronchial lung biopsy showed undifferentiated adenocarcinoma cells in lymphatics identified by lymphatic endothelium antibody D2-40 stain, so we diagnosed carcinomatous lymphangiosis. It also revealed the cells staining positive for Cytokeratin 7, negative for Cytokeratin 20, and positive for both estrogen receptor and progesterone receptor. These features were identical to the immunohistological findings of the specimen from the previously resected breast cancer. Chemotherapy with docetaxel was effective and improved her respiratory condition and the chest radiograph. The immunohistological findings are useful for diagnosis and selection of cancer therapy. We cannot find any case reports of recurrence with carcinomatous lymphangiosis over 10 years after resection of breast cancer in Japan. We must keep in mind that some cancers relapse after a long disease-free interval.