

第32回

長期の経過で転移をきたし、気管狭窄をおこした乳癌の症例

▶ 東京医療センター 第2回カンサーボードから

松井 哲[†] 市村佳子 小山田吉孝¹⁾⁸⁾ 加藤良一¹⁾ 村田有也²⁾ 西村修一³⁾
喜多和代³⁾ 石 志紘 藤井正人⁴⁾ 中村芳樹⁵⁾ 矢野尊啓⁶⁾ 幸阪貴子⁸⁾

IRYO Vol. 67 No. 10 (416-422) 2013

キーワード：乳癌，HER2，気管狭窄

Key Words：breast cancer，HER2，tracheal stenosis

はじめに

東京医療センター（当院）は地域がん診療連携拠点病院に指定されており、定期的にカンサーボードを開催している。本稿はその要約である。

担当科：外科（乳腺科）

がん診療支援室長 第2回のカンサーボードを始めたいと思います。

外科主治医1 今回症例として取り上げさせていただいたのは、74歳の女性で乳癌の術後、脳転移、骨転移、縦隔転移、肺転移等がある症例です。経過は1989年12月51歳の時に、23年前ですが、右乳癌でその時T2N1M0ステージII B、右乳房切除と腋窩

廓清を行っており、その時の病理診断が浸潤性乳管癌でER+、PgR+、腋窩廓清のリンパ節は9個とって7個転移陽性でした。術後CMF6サイクル行った後にテガフルとタモキシフェンを1993年の1月まで約4年位、飲んでいました。

その後の、2002年8月64歳の時に左の肺腫瘍に対して左の上葉切除を行っています。その時の病理で、肺腫瘍が乳癌の転移であったとわかりました。病理の結果、気管支断端が陽性であり、免疫染色ではER+、PgR+、HER2(3+)(→423pを参照)でした。術後はドセタキセルを4サイクル、その後、アナストロゾールを約3年間飲んでいました。

その後2006年の3月67歳の時に右の眼瞼下垂が出現しました。この時にMRIを行い、脳転移が判明しました。それに対してサイバーナイフ療法を行っ

国立病院機構東京医療センター 外科 1) 呼吸器科 2) 臨床検査科病理診断 3) 放射線科 4) 耳鼻科 5) 脳神経外科 6) 血液内科 7) 緩和ケア 8) がん診療支援室 †医師
別刷請求先：杉山英美子 国立病院機構東京医療センター 医療総合支援部がん診療支援室 〒152-8902 目黒区東が丘2-5-1

(平成25年6月6日受付、平成25年9月13日受理)

A Case of Breast Cancer with a Tracheal Stenosis Caused by Metastasis in a Long Sequence
Cancer board at NHO Tokyo Medical Center

Akira Matsui, Yoshiko Ichimura, Yoshitaka Oyamada¹⁾⁹⁾, Ryoichi Kato¹⁾, Yuuya Murata²⁾, Shuuichi Nishimura³⁾, Kazuyo Kita³⁾, Shikou Seki, Masato Fujii⁴⁾, Yoshiki Nakamura⁵⁾, Takahiro Yano⁶⁾ and Takako Kousaka⁷⁾, Department of Surgery, NHO Tokyo Medical Center (NTMC), 1) Support Room for Cancer Management, NTMC, 2) Department of Pathology, NTMC, 3) Department of Radiology, NTMC, 4) Department of Otolaryngology, NTMC, 5) Department of Neurosurgery, NTMC, 6) Department of Hematology, NTMC, 7) Department of Palliative Care, NTMC, 8) Department of Respiratory Medicine, NTMC

※ キンサーボード：ひとりのがん症例について、科横断的に多職種で治療方針を検討する場のこと。

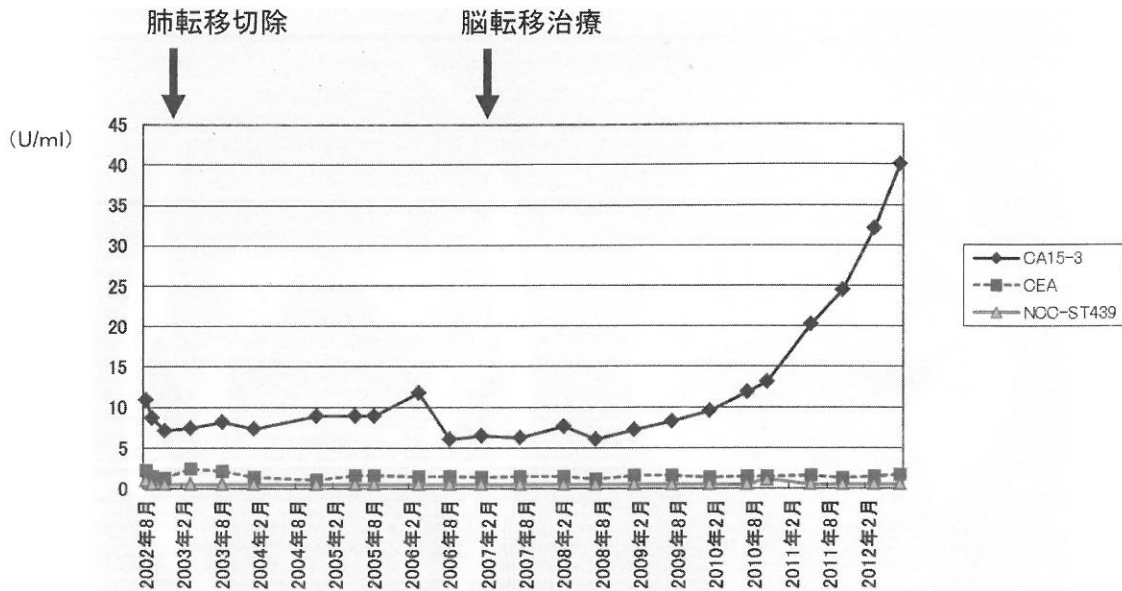


図1 腫瘍マーカーの推移
10年の経過でCA15-3が次第に増加している。

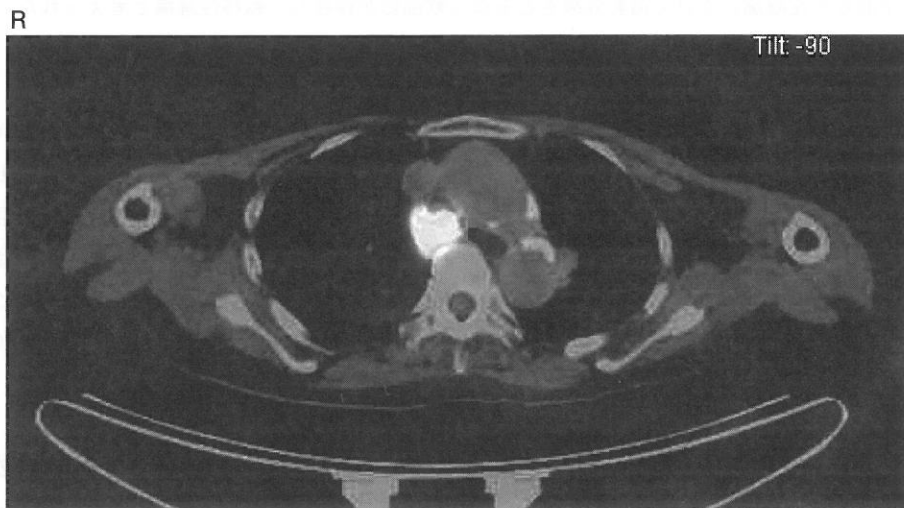


図2 胸部PET/CT

上部中縦隔の気管遠位部の後方に病的腫瘍あり，前回よりも増大して気管内腔が狭小化している。SUVmax9.9と異常集積を示し，転移性の悪性腫瘍が疑われる。

て，ホルモン剤の内服をアナストロゾールからエキセメスタン，その後にレトロゾールに切り替えています。

その5年後の2011年3月72歳の時に，咳が出るということで近医を受診され，CTを行い左肺野に結節影の疑いが指摘されました。当院でPETを行っています。PETでは縦隔リンパ節転移の疑いと左の残肺内の転移の疑いの診断でした。2011年4月の頭部MRIでは，以前から認められていた蝶形骨平面の造影剤の取り込みの部分が増大しているとの診断結果でゾレドロン酸の投与も開始しています。

2011年の12月に腫瘍マーカーCA15-3上昇があり，レトロゾールの内服からフルベストラント注射に変更になっています。ゾレドロン酸は継続して使用しています。

2012年の3月30日に初めて腫瘍マーカーCA15-3が32.1U/mlと正常上限(28)を超えて上がり，その値が4カ月後の8月の再検で40まで上昇し，もう1回PET行っています(図1)。PETでは気管後方の腫瘍病変増大と，同部への異常集積増加が認められました(図2)。フルベストラント注射に加えて再度レトロゾールの内服も追加しています。

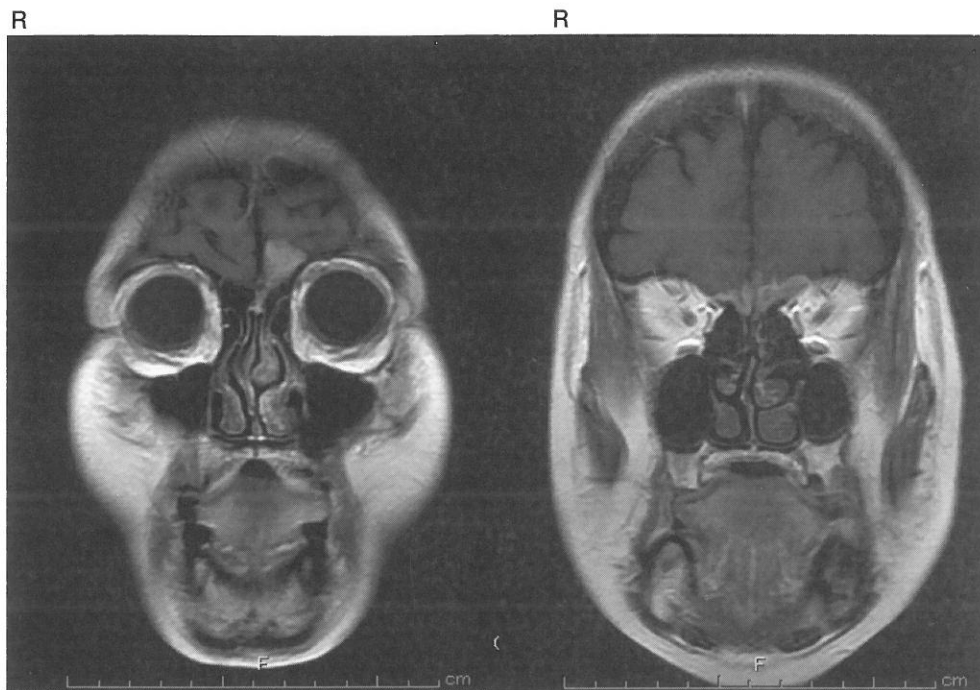


図3 脳MRI (T₁)

蝶形骨平面から左嗅窩にかけて造影効果をともなう軟部影が存在し、転移性腫瘍と考えられた。

がん診療支援室長 今までの経過を聞いて、ホルモン剤の治療が中心だったということでしょうか。

外科主治医1 最初のCMFと当院のドセタキセルは抗癌剤です。それ以外は基本的にホルモン治療でした。

血液内科医師 64歳の時に左肺腫瘍があり、この時はここだけしか転移はみつかっていないのですか。単独なので、原発腫瘍を疑ったけど、切除で転移だったということですか。

外科主治医1 そうです。

臨床検査科医師 2002年8月にご提出いただいた、術前の肺の細胞診で異型細胞が多数あり、クラスVの診断です。肺切除検体のマクロ写真では、15mm位までの大小結節が多数存在するのがわかります。代表的な組織像では、腫瘍細胞は気管支、気管周囲のリンパ管内、間質組織を進展するような増殖があり、転移性腫瘍と考えます。免疫染色では、ER陽性、PgR弱陽性、HER2は2+です。今回追加で染色したKi-67は、10パーセントでした。迅速診断の時の気管支断端ですけれども、こちらに異型細胞がありまして、気管支断端陽性になっております。リンパ節にも、多数転移がありました。免疫染色も併せて、乳癌の転移で、トリプルポジティブ (ER, PgR, HER2陽性) という結果でした。

がん診療支援室長 画像の提示をお願いします。

外科主治医1 一番最近のPETの写真を提示します (図2)。気管の後方に異常集積が認められ、気管分岐部のちょっと上ぐらいから分岐部にかけて、結構大きいです。気道狭窄もあって、労作時の呼吸苦を現在訴えられています。左の肺内の転移性の結節影は去年の写真でも同じくらいの大きさでほとんど大きくなっていないです。

次に2006年の3月のMRI写真ですが、これはサイバーナイフをする前です。鞍背を中心に海綿静脈洞後部、斜台部、鞍上部に造影される腫瘍があります。最近のMRです (図3)、蝶形骨平面に沿う腫瘍は増大傾向があり、左嗅窩に及んでいます。前頭蓋底の病変はすごく落ち着いているようです。

放射線科医師1 画像に関しては後から振り返ってみると、縦隔の肥大したリンパ節でPETで取り込みがすごかったものに関しても2008年位から何かあったのかなと思います。嗅窩の部分の転移に関して、すごく以前からあって、ゆっくり発育する腫瘍だとわかります。左肺の上部の小結節については左肺の上葉の転移が手術されて、その後あたりから、同じようなものがずっとあり続けて、果たして転移なのかよくわからないのですが、何にしてもすごくゆっくり発育する腫瘍という印象であります。

がん診療支援室長 問題となるのは頭蓋底の部分と

気管の後方の、気管内突出している病変とでよろしいでしょうか。まず外科（乳腺科）の先生方からの問題提起をお願いします。

外科主治医 1 気管後方の腫瘍に対して組織検査を再検すべきかどうか、可能かどうか、といいますのも乳癌、転移を繰り返して時間がたってくると原発巣とかなり免染の結果が違ってしまったりすることがあります。しかし、それだけのリスクを背負う意味があるか。頭蓋内にも転移巣はありますが、気管周囲の病変はLife Threateningであり、まずはその治療を考えるべきだと思います。治療として外科的な手術適応はあるのか、また、同部に対しては照射がいいのか、その後の乳癌の薬物療法をどうするかなどです。

耳鼻科医師 気管後方の腫瘍は出血しやすいのですか。いわゆる血痰とかの症状はありますか。

外科主治医 2 今は出血はなく、緊急性はありません。

呼吸器科医師 組織の生検というと、採れるところは気管の後ろだと思うのですが、まずは気管支鏡をやってみるということが大事で、もしみえれば通常のパンチでほとんどノーリスクで採れると思います。それからみえなくても気管壁に接しているのでEBUS（超音波気管支鏡）といってエコーをやりながら気管支鏡で針を刺すんですね。それで組織片が採れる、針なので100%組織診ができるとは限らない、細胞診だけになる可能性もあるけれど、組織が採れる確率は40-50パーセントあるので、試みるべきだと思う。

後はその次に胸腔鏡で、胸腔内からとってくるという方法もありますが、これは全麻で入院になるので、少しハードルが高いですが、もし組織が手に入ることで、将来の治療が大きく変わるならば、そのリスクも許容できる、組織生検すべきかという質問に対する答えです。

がん診療支援室長 内科の立場から、血液ガス分析や肺機能検査の追加も必要です。

脳神経外科医師 最初2006年に頭蓋内の腫瘍に関して、頭蓋底には転移しやすいのですので、転移だろうと判断しました。眼の症状があったので、照射という手段しかないと思ひまして、視神経への影響も考えて、サイバーナイフにしました。外来に通院していただいて、症状はかなりよくなりました。よくなられて、腫瘍も縮小して、昨年最近のMRIをみるとサイバーナイフをかけたところは、ほぼ消失

していると思います。最初の病変は右側でしたが、左側の前頭蓋底に病変が出てきているので、ここにはサイバーナイフで照射されていない部分ですから、もし加療するのであれば、照射、ガンマナイフでもよいんじゃないかと思ひますし、サイバーナイフでも、その他一般的な方法でもよいと、症状があれば加療を検討すればよいと思ひます。

放射線科医師 2 頭の方は、サイバーナイフが効いているので、かなり放射線の感受性があると思ひます。頭に関して何も症状がないので、今は必要ないですが、腫瘍が増殖してきたときには、追加でサイバーナイフとかSRT（低位放射線治療）を選択するのは、有効だと思います。どちらかというに先に縦隔の方のリンパ節治療の優先度が高いと思ひますので、もし組織学的に検索が必要であれば、照射の前に実施していただくのがよいです。

がん診療支援室長 気管の狭窄に対しての外科的な適応はいかがですか。

呼吸器科医師 気管の狭窄に対しては4つあると思ひます。手術では完全切除は難しい。後は照射とステントでというのとレーザーで気管支鏡的に内腔から焼灼するという方法があるね。圧排が強くて狭窄しているものは、比較的怖いんです。内腔の方に、もりもりと腫瘍が飛び出してきているのだと比較的焼灼しやすいのですが、これは多分圧排が強くて、広基性のようで緊急性があるのでしたら、焼灼してもいいのですが不適應だと思います。照射に関しては放射線科の先生の意見を聞きたい。ステントに関しては、食道も狭い所見があって両方ともステント治療になると思ひますが、片方に入れると片方が押されてしまうという要素があるので、気道は確保できたけど食道が食べ物が入らなくなると困るので、食道の先生と相談しながら、やればよいと思ひます。ステントを入れる場合は、多分デューモンのYステントでシリコンでできた気管の分岐部がY字になっている物を使います。適度な狭窄が来ている状況で考えるので、今の腫瘍はゆっくり発育しており、急いで入れる必要はないと思ひます。

外科主治医 2 照射で狭窄が取れば、ステントなど入れる必要がないでしょうか。

呼吸器科医師 もちろん、それが理想で、私も一番いいと思ひます。食道の問題も解決できますし、時間も確保できますし。

放射線科医師 2 照射に関しては、場所を変えると50-60Gy位、腫瘍の体積も結構ありそうですので50

Gyか60Gy位の総線量は必要かと思ひます。技術的にはかけられると思ひますが、肺の基礎疾患がないことが前提となります。

耳鼻科医師 腫瘍が気管の内腔に出ているかどうかというのは、非常に重要なポイントです。こういうところの放射線治療で、腫瘍がどんどん崩れて行って、出血を誘発したり、感染をおこしたりします。サイバーナイフの効果からみるとかなり、感受性も高いと思ひるので、縮小効果が強い場合に、逆に今度は腫瘍が小さくなりすぎて、瘻孔ができたり、逆にQOLが下がるような、状況になってしまうと怖いと思ひます。必ずしも、アグレッシブな治療ではなくて、薬物療法で、少しずつ抑えていって、症状、QOL優先にして、ステントに期待するとよいのかなと思ひます。この辺りが非常に難しいと思ひますけど、放射線治療のご意見はどうでしょうか。

がん診療支援室長 たとえばそれは、照射量でしょうか。

耳鼻科医師 そうですね、照射量、それからこれはIMRT（強度変調放射線治療）での適応になりますか。

放射線科医師 2 ここに関しては、これは食道の照射と似たような照射スタイル、通常照射で可能だと思います。脊髄とも距離は離れていますので、IMRTをやるメリットは、小さいと思ひます。やはり、瘻孔の話ですが、確かに腫瘍が内腔に大きく顔を出している状態だと、照射部位に瘻孔ができる可能性があると思ひるので、事前に気管支鏡で確認していただいた方が安全かと思ひます。

血液内科医師 もし今回再度の生検でHER2陽性になれば、トラスツズマブの適応になるところですが、放射線照射をやるか、トラスツズマブの方が優先順位が高いかということに関してはいかがですか。

外科主治医 2 気道狭窄症状が、出ていますので薬物療法で、そこまで急速に症状が改善するというのは期待しがたいと思ひます。速効性を求めるのであれば、照射だと考えています。全経過23年で非常にゆっくり発育する腫瘍でした。乳癌の薬物療法ではLife Threateningなところで、侵襲の強い薬を追加していくのが一般的ですけれども、この人はもうそういう時点だと判断します。より速効性を求めるのであれば、照射だと思います。

血液内科医師 その場合、たとえば、ちょっと照射して小さくなったら後はトラスツズマブで対応するというような可能性はありますか？ たとえば、フ

ルに50Gyをかけないなど。

放射線科医師 2 固形癌で放射線をかけながら、縮小することもありますけど、たとえば20Gyで止めて、その後小さくなり切るかどうかという保証はない。

後で間隔空けて追加照射する場合ですと、再照射となりますが、やはり放射線効果は期間を縮めてやった時と比べて、かなり落ちます。実施するのであれば、一気にやるのが原則です。

がん診療支援室長 先ほどから、瘻孔に対するリスクが話題になりましたが、その点に関して放射線科の立場としてはいかがでしょうか？

放射線科医師 2 たとえば食道癌でこういう方がいらっちゃって、照射をしています。外科の先生にもお伺いしたいのですが、こういう方に照射をして、実際に瘻孔ができる方というのは？

外科医師 食道でいうと、まあT4というか隣接臓器に接している方で、単独照射はあまりしません。化学放射線療法が多いんですけども、治療関連死の割合は15パーセントといわれています。

がん診療支援室長 それは、やっぱり瘻孔からですか。

外科医師 穿孔するか、もしくは血管への穿通などです。

先ほどから思ってたんですが、この方の腫瘍が、まだゆっくり発育するもので、治療を優先するといふのであれば、ダブルステントといふか、先ほどの気管・食道両方へステントを入れるといふのは、かなり苦痛をとまなうので、場合によっては胃瘻を造ってもいいと思ひます。内視鏡が通るうちに胃瘻を造ると治療を完遂する上では有用です。必要なときに抜けますし、栄養状態も管理できます。

呼吸器科医師 薬物療法が効く可能性がありますが、窒息のリスクはあります。だからわれわれと緊密なコンタクトをとりながら、呼吸状態とか換気状態を評価しながら、化学療法を進めてください。窒息すると大変なので、閉塞の危険が高くなる前に気道確保するという行動に出るようにしておいて、治療を進めて行っていただきたいと思ひます。

がん診療支援室長 薬物療法に関してはいかがでしょうか。

外科主治医 2 現在用いてるフルベストラントという注射はエストロゲンレセプターを直接抑えています。またレトロゾールという薬はアロマターゼ阻害剤で、エストロゲンを作るのを抑える治療でホルモ

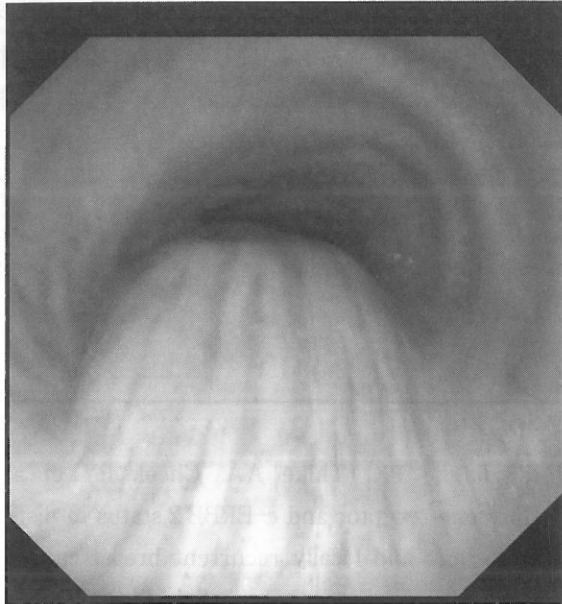


図4 気管支鏡所見

気管分岐部直上から5-6気管軟骨程度、膜様部は後方から圧迫されている。縦走襞は保たれており粘膜面までの浸潤はない。

ン剤のコンビネーションで治療を始めたばかりです。

この方はホルモン治療が有効で、気管の問題がなければ、5年以上の生存が期待できます。臓器障害はほとんどなく、頭蓋内病巣も、照射でまだまだコントロールがつくと思います。抗癌剤については、メトトレキサートとドセタキセルだけしか使用しておらず、まだ使用可能な薬剤が多数ありますので、かなり薬物療法の効果が期待できます。もし、トラスズマブが使えれば、一層の効果が期待できます。気管の状態が照射で落ち着いていれば、副作用も少ないホルモン治療の継続が優先されると考えています。

緩和ケア看護師 この方は74歳で20年位乳癌を患っており、ずっとホルモン療法を続けています。最近ちょっと通院治療センターで話をしている、自身の予後のことをどういうふうに考えているのかということが疑問に思います。また、いつも一人でみえているので、ご家族がどのように考えているかという点も、十分な情報収集ができていません。今後も各科と連携しつつ、早い時期からのベストサポーターケアも考えるとしたら、緩和チームにも相談していただくのはいかがですか？

外科主治医2 今回のディスカッションを通じて検査・治療の方向性が定まりましたので、早期に気管支鏡などの検査を予定します。入院の上での検査が

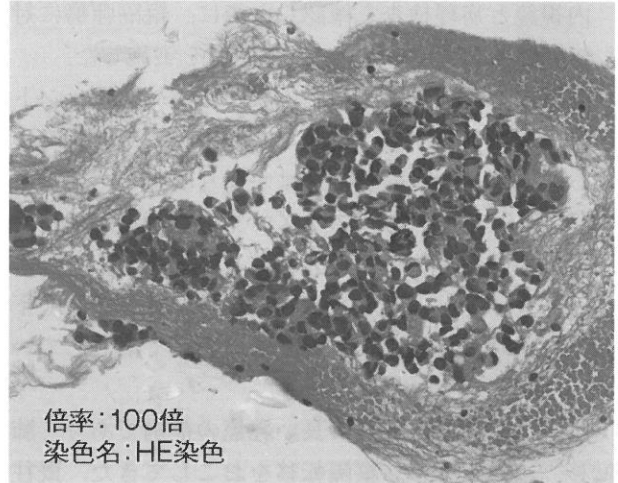


図5 生検組織像（経気管支的針穿刺(TBNA)検体）

クロマチンが増量した異型核をもつ腫瘍細胞が索状、小胞巣状、癒合腺管形成して増殖しており、免疫染色のER(+ : 90%) 所見とも併せて、乳癌の転移に矛盾しない。

安全と思いますので、本人や家族とも積極的にコミュニケーションをとりながら、進める予定です。また、各診療科の情報共有や連携は必須のことであり、緩和ケアチームとも密な連携が必要と思っています。**呼吸器科医師** それでは、第2回のカンサーボードを終了します。コメントをいただいた先生方、ご参加いただいた皆さん、ありがとうございました。

【その後の診療経過】

精査のために入院とした。入院後の肺機能検査ではVC 1.55L(71.4%)、FEV1 % 73.3%と拘束性障害があった。血液ガス分析はpH 7.397、PCO₂ 38.5、PO₂ 89.6、BE-1.4と正常範囲であった。気管支鏡では、気管分岐部直上から5-6リングにわたり気管膜様部壁外性に圧迫されていた。縦走襞は保たれており、粘膜面までの浸潤はなかった(図4)。また、左上葉切除後の断端に再発を示唆する所見はなく、左主気管支入口部は膜様部側からの圧迫を受けていたが、ファイバーは通過可能であった。右気管支はすべて問題所見はなかった。気管支鏡下で圧排された膜様部を穿刺して、吸引細胞診と針生検が実施された。細胞診はクラスVで腺癌が推定され、針生検では乳癌の転移に矛盾しないAdenocarcinomaと診断された(図5)。免疫組織染色を実施して、ER(+ : 90%)、PgR(- : 0%)、Ki-67染色率は10%であった。HER2(2+)であったので、FISH検査を追加してシグナル比2.5で増幅ありと判定された。

内視鏡と病理検査を確認した後に、縦隔腫瘍に対して60Gy, 30Frのリニアック照射を実施した。

照射中もレトロゾールの内服とフルベストラント注射, ゴレドロン酸は継続して使用し, 照射が終了する頃には歩行時の呼吸苦はかなり改善した。照射の終了を待って, トラスツズマブの点滴を追加した。

治療の経過とともに上昇のあった腫瘍マーカーのCA15-3はピーク時の40から14.9U/MLまで低下し, 労作時の呼吸苦などの症状はすべて消失している。

本例は, 非常に経過の長い乳癌の症例であり, 肺転移, 頭蓋底転移, 縦隔転移をおこしてきた。既往の治療効果から放射線照射の有効性が判明しており, ER陽性, HER2陽性と治療のモダリティーも複数の選択余地がある状況にあった。直近の治療としてフルベストラント単独ではPD(増悪)となっており, 気管狭窄が生命の危機に直結する状態であったことから, 速効性のある治療が必要と判断された。縦隔リンパ節転移が狭窄の主因であり, 照射にともなう瘻孔形成などに配慮しながら, まずは照射を優先した。気道の症状が落ち着いた後では, ひとまず生命の危機を回避できており, QOLに配慮した治療として, ホルモン剤とトラスツズマブ併用療法に移行した。

乳癌では再発を繰り返す中で, ホルモンレセプターやHER2蛋白の発現状況に変化がみられる場合があり, 組織検査を繰り返す重要性がいられている

る¹⁾²⁾。一般的にHER2陽性乳癌は進行が速く³⁾, 本症では10年前に肺転移をおこした際のHER2陽性が判明していたが, 臨床経過からトラスツズマブ投与には慎重になっていた。気管支鏡検査を行って, 組織検査を再検できたことで, 治療方針が明確となり⁴⁾, 的確な治療を継続できていることは患者にとって非常に有益であった。

[文献]

- 1) Idirisinghe PK, Thike AA, Cheok PY et al. Hormone receptor and c-ERBB2 status in distant metastatic and locally recurrent breast cancer. Pathologic correlations and clinical significance. Am J Clin Pathol 2010; 133: 416-29.
- 2) Dieci MV, Barbieri E, Piacentini F et al. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single-Institution analysis. Ann Oncol 2013; 24: 101-8.
- 3) Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science 1987; 235 (4785): 177-82.
- 4) 日本乳癌学会編. 乳癌診療ガイドライン1. 治療編 2011年版. 東京: 金原出版; 2011.