

症 例

難治性両側気胸をきたした乳腺紡錘細胞癌肺転移の1例

仙台市立病院外科

吉田 茉実 貝羽 義浩 米田 海
瓶子 隆弘 関口 悟

症例は55歳，女性．52歳時に検診のマンモグラフィで異常を指摘された．超音波検査で嚢胞所見を認め，針生検を繰り返したが悪性所見を認めず，54歳時の針生検により乳腺紡錘細胞癌と診断した．乳房全摘術および腋窩リンパ節郭清を施行した．術後化学療法施行中に呼吸苦が出現し，両側気胸を認めた．胸腔ドレナージでは気漏の停止が得られず，入院11日目に胸腔鏡下両側肺部分切除術を施行した．病理検査では乳腺紡錘細胞癌の転移疑いであった．同年，両側気胸を2回繰り返し，胸腔ドレナージおよび胸膜癒着療法を行ったが，56歳時に原病の悪化により死亡した．乳腺紡錘細胞癌は稀な疾患でしばしば診断に難渋するが，乳腺腫瘍が嚢胞化傾向を示した場合には乳腺紡錘細胞癌も念頭に置いて診断・治療にあたるべきと考えられた．また，癌転移による続発性気胸には躊躇なく胸膜癒着療法を行うことが患者のQOLの向上に必要である．

索引用語：乳腺紡錘細胞癌，気胸，肺転移

緒 言

乳腺紡錘細胞癌は発生頻度が全乳癌の0.08～0.72%という稀な組織型である¹⁾．転移様式としてはリンパ性転移よりも血行性転移の頻度が高く，遠隔転移部位として肺が最多とされている²⁾が，肺転移による気胸の報告はこれまでない．今回われわれは，乳腺紡錘細胞癌の肺転移により難治性の両側気胸をきたしたと考えられた1例を経験したので報告する．

症 例

患者：55歳，女性．

主訴：なし．

既往歴：高脂血症，高血圧，慢性胃炎．

出産歴・閉経状況：2妊2産 閉経50歳．

家族歴：特記事項なし．

現病歴：52歳時に乳がん検診のマンモグラフィ検査で要精査となり，当院を受診した (Fig. 1)．超音波検査で右乳房AB領域に一部に液体成分を伴う2cm大の不整形腫瘍を認め，針生検では葉状腫瘍疑いであったが，線維腺腫や間質肉腫も鑑別にあがるため全摘で

の検索が望まれるとのコメントであり，53歳時に乳腺腫瘍摘出術を施行した．切除標本の病理組織検査では炎症による腫瘍様間質反応を伴った乳腺嚢胞の診断であった (Fig. 2)．術後6カ月時には前回手術部位に嚢胞状構造を認め増大傾向であったため，複数回の穿刺吸引細胞診を施行したが，結果は良性であった．1年4カ月後には3日に1回500ml程度の排液が必要になり，排液後に確認できた嚢胞部背側の低エコー域に対し針生検を施行し，初めて扁平上皮癌+紡錘細胞癌の診断となった．MRI (Fig. 3) では右乳房に長径11cm程度の嚢胞性腫瘍を認め，充実成分は大胸筋に浸潤していた．その他画像検査ではリンパ節転移や肺転移を含む遠隔転移を疑う所見はなく，cT3N0M0 cStage IIBと診断し，54歳時に乳房部分切除術+センチネルリンパ節生検を計画したが，術中迅速診断で断端およびセンチネルリンパ節転移陽性であったため，大胸筋合併乳房全摘術+腋窩リンパ節郭清レベルIIを施行した．病理組織検査 (Fig. 4) では紡錘細胞癌 (pT3, f, p, Ly1, v0, NG3, pN1 ER-, PR-, HER2-), Ki-67標識率20%であった．術後化学療法としてFEC療法 (フルオロウラシル (5-FU[®]) +エピルビシン (ファルモルビシン[®]) +シクロホスファミド (エンドキサン[®])) 4コース，パクリタキセル4コースを施行予定であっ

2020年5月25日受付 2020年7月14日採用

(所属施設住所)

〒982-8502 仙台市太白区あすと長町1-1-1

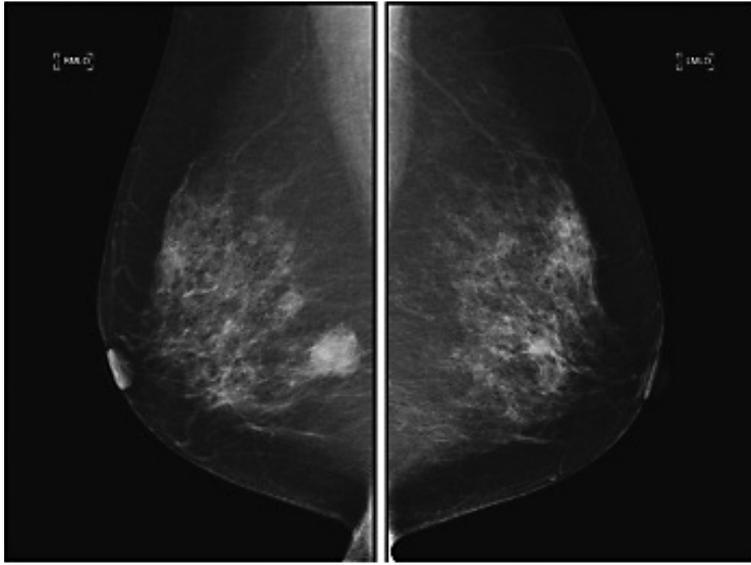


Fig. 1 当院初診時のマンモグラフィ検査：右乳房にカテゴリー4の微細分葉状腫瘍を認めた。

たが、乳房全摘術後4カ月目、パクリタキセル初回投与2日後に動悸・息切れを自覚し、来院した。

入院時胸部CT所見：右気胸を認め、右肺は高度に虚脱していた (Fig. 5a)。右肺中葉や下葉、左肺上葉などに以前のCTでは見られなかった複数の空洞性病変が出現していた。また、右鎖骨下、右胸壁に辺縁が造影増強される低吸収の結節を認め、術後再発が疑われた。

治療経過：入院後右肺の持続的胸腔ドレナージを開始したが、7日目でも気漏は改善せず、胸部CT (Fig. 5b) では左気胸も出現していたため、左側も持続的胸腔ドレナージを開始した。気漏の持続を認めることから手術の方針とし、入院16日目に両側気胸に対し胸腔鏡下肺部分切除術を施行した。

手術所見：左上葉・右上葉・右下葉に気漏を認めたため、手術用ステープラで3箇所を切離した。肉眼的には両側とも明らかなブラを認めず、気漏の原因は明らかではなかった。

病理組織検査 (Fig. 6)：切除標本は全て間質にクロマチン濃染した紡錘形の異形細胞が増殖しており、免疫染色にてcytokeratin AE1/AE3陽性、CD1a・CD68・S-100陰性であった。乳腺紡錘細胞癌の転移と考えられた。

術後経過：術後経過は良好であり、第7病日に自宅退院となった。退院後、乳癌に対し化学療法の2nd

lineとしてテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム (TS-1[®]) を1コースを投与したが、CT上再発巣の増大傾向と周囲に造影効果を伴う嚢胞状の縦隔転移、肺野病変 (Fig. 5c) の新規出現を認め、無効と考えられたため、3rd lineとしてパクリタキセル+ベバシズマブに変更した。初回投与4日後、術後54日目に呼吸苦を主訴に来院し、両側気胸の再発を認めた (Fig. 5d) ため、両側の持続胸腔ドレナージを行った。左側は気漏の停止が得られたため、右側に50%ブドウ糖溶液による胸膜癒着療法を2回行ったが、気漏の停止は得られなかった。術後64日目に右側にタルクによる胸膜癒着療法を施行し、気漏の停止に成功し術後68日目に自宅退院となった。その後も外来にてパクリタキセル+ベバシズマブを継続していたが、術後85日目に両側気胸が再発した。再度入院の上、胸腔ドレナージ、タルクによる胸膜癒着療法を両側に施行 (Fig. 5e) し、術後98日目に自宅退院となった。退院後もパクリタキセル+ベバシズマブを継続していたが、3コース目で再発巣の腫瘍や肺転移巣の増大傾向を認めたことから、4th lineとしてエリブリンに変更し3コース施行した。その間も血痰や咳嗽、呼吸苦の訴えは増悪傾向であり、術後183日目に呼吸苦を主訴に入院となったが、画像上 (Fig. 5f) 気胸の再発はなく、緩和ケアの末術後204日目に死亡退院となった。

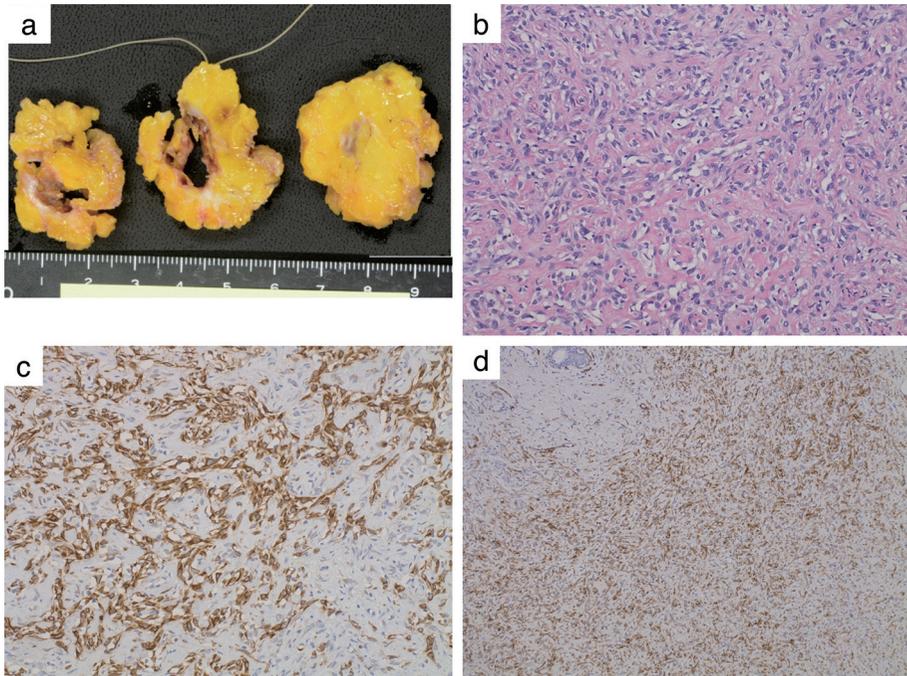


Fig. 2 乳腺腫瘍摘出術時の病理所見：(a) 標本内部に嚢胞性病変を認めた。(b) H.E.染色，強拡大。(c) 後日追加したcytokeratin AE1/AE3染色：陽性。(d) vimentin染色：陽性。

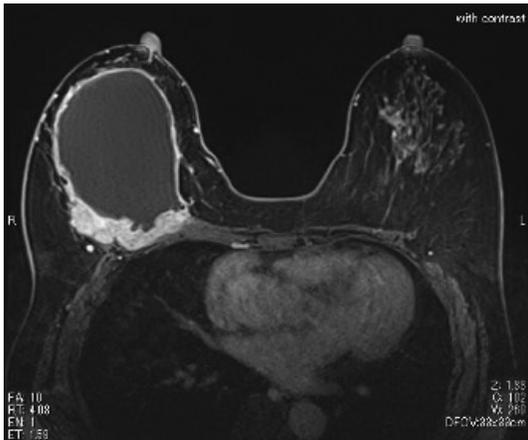


Fig. 3 大胸筋合併乳房全摘術+腋窩リンパ節郭清レベルⅡ術前のMRI画像 (T1強調脂肪抑制造影MRI後期相)：右乳房に長径11cm程度の嚢胞性腫瘤を認め、深部の辺縁に拡散制限を伴う充実成分を認めた。充実成分は大胸筋に浸潤していた。Dynamic studyで充実成分はrapid rise-washout patternのTIC (Time Intensity Curve) を示していた。

考 察

乳腺紡錘細胞癌は乳癌取扱い規約第18版では特殊型に分類され、化生癌のうち間葉系分化を伴う癌の一亜型であり、「紡錘形細胞からなり、肉腫様に見えるが、一部に上皮性性格の明らかな癌細胞や扁平上皮化生を示す部分が見られることが多い。肉腫様部分も上皮性の癌細胞が紡錘形となったものである³⁾とされている。上皮性を示すためには上皮性マーカーであるcytokeratin AE1/AE3などの免疫染色が有用であるが、乳腺紡錘細胞癌は全乳癌のわずか0.08~0.72%に過ぎない比較的稀な癌であり¹⁾、しばしば診断に難渋する⁴⁾。自験例では当初紡錘細胞癌の診断がつかず、マンモグラフィで異常を指摘されてから紡錘細胞癌の診断までに1年9カ月ほど経過している。また、初回の乳腺腫瘍摘出時の標本を免疫染色したところ、cytokeratin AE1/AE3陽性の紡錘形細胞の錯綜増殖が認められ、その他vimentin・D2-40がびまん性に陽性、CK7・HBME1がごく少数に陽性、CK20・TTF-1・カルレチニン・CD31・Edg-1が陰性であり、腫瘍はこの時点で紡錘細胞癌 (ER弱陽性、PR陰性、HER2陰性、Ki-67標識率33%) であったと考えられた。吉

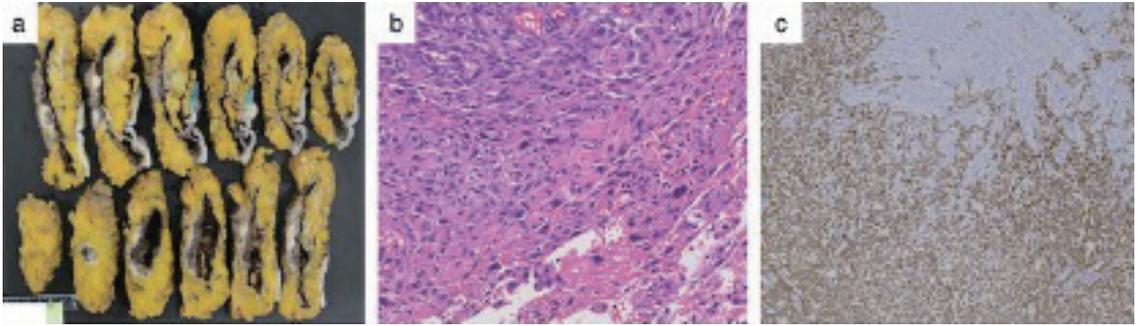


Fig. 4 大胸筋合併乳房全摘術+腋窩リンパ節郭清レベルII施行時の病理所見：(a) 腫瘍は径13cmの巨大な嚢胞を形成していた。(b) H.E.染色，強拡大：腫瘍は出血・壊死を伴い嚢胞化していた。(c) cytokeratin AE1/AE3染色：陽性。

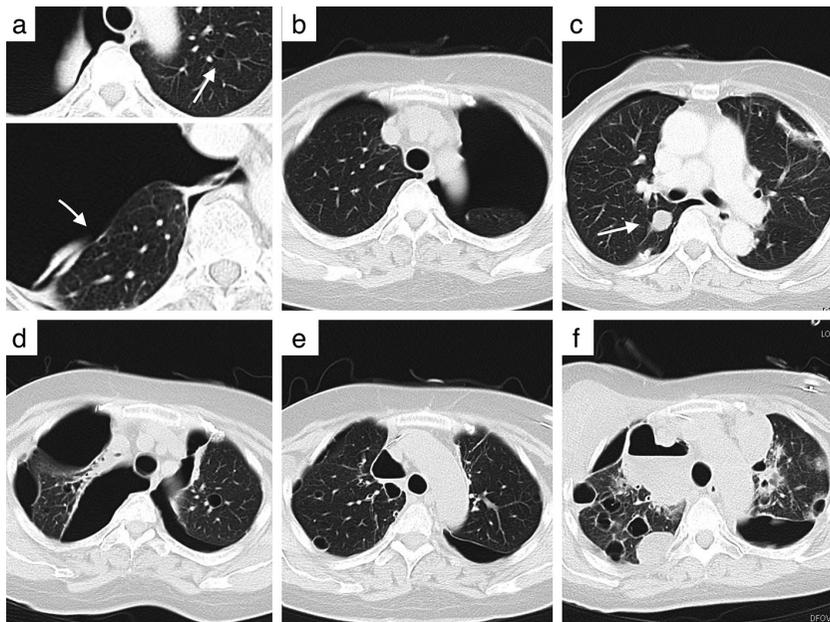


Fig. 5 胸部CT所見：(a) 初回気胸時：右気胸の他，両側に乳房の手術前には見られなかった空洞性病変(矢印)を認めた。(b) 初回気胸から7日目：左気胸が出現していた。(c) 肺部分切除術約1ヵ月後：肺野に充実性の腫瘍性病変(矢印)を認めた。この日以降のCTでは同部位の腫瘍は空洞化していた。(d) 両側気胸再発時，(e) タルクによる胸膜癒着療法施行後，(f) 最後の入院時：肺転移は増悪しているが癒着療法の効果を認める。

富ら⁴⁾も臨床的に乳癌を強く疑っていたにもかかわらず，FNAと術中迅速診断で乳癌と診断できなかった紡錘細胞癌を2例報告しており，病理診断の困難さを指摘している。乳腺紡錘細胞癌の予後については，悪いというもの²⁾から比較的良好⁵⁾との報告まで諸説あるが，多くがTriple negative³⁾で内分泌療法は無効である。化学療法についても，EC療法⁶⁾やエリブリン⁷⁾

が一時的に腫瘍を縮小したという報告はあるものの，転移・再発例に対し長期的に効果があったとされるレジメンはなく，通常の乳癌に準じて治療が行われているが，不応例が多いのが現状である。自験例でも化学療法は全て無効であった。また，自験例ではvimentin陽性であったが，乳腺紡錘細胞癌の中でvimentin陽性例は予後が悪いと言う報告⁸⁾もあり，早期に診断

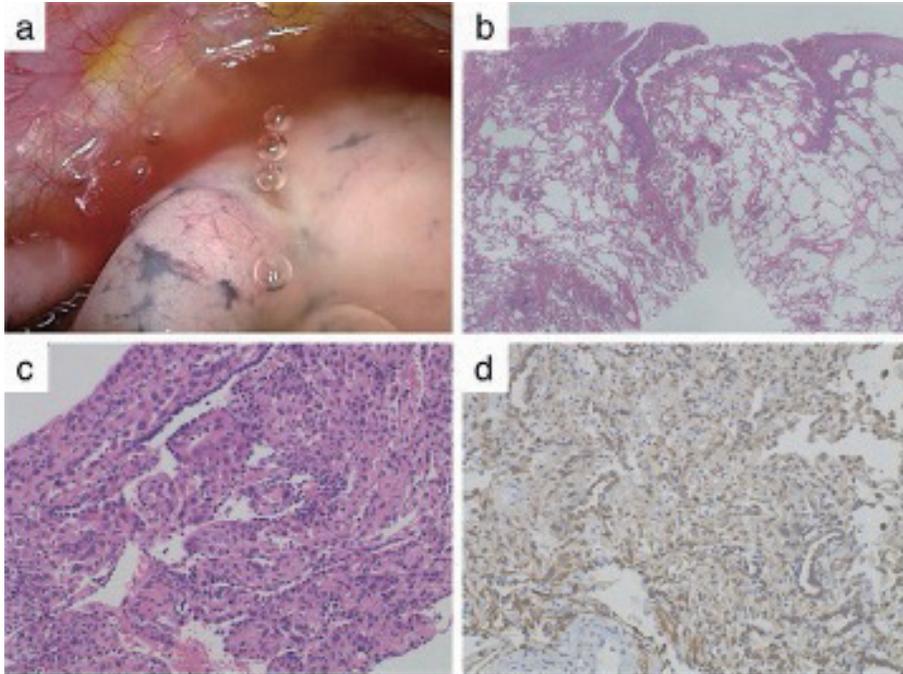


Fig. 6 肺部分切除術：(a) 術中所見：肺表面から空気漏れを認めたが、明らかなブラを認めなかった。(b) H.E.染色，弱拡大。(c) H.E.染色，強拡大。(d) cytokeratin AE1/AE3染色：陽性。

し根治手術を行うことが重要と考えられる。

乳腺紡錘細胞癌は特徴として、腫瘍の増殖速度が早いいため中心部が壊死し内部に嚢胞を伴うことが多いことが知られており、前村ら⁵⁾は11例中5例(45.5%)、吉富ら⁴⁾も6例中3例(50%)に嚢胞形成を認めている。自験例でも初診時から腫瘍内部に液体成分を伴っていた他、腫瘍摘出半年後には術後部位に中心部に血性内容からなる嚢胞を伴う腫瘍を認めていた。また、自験例では嚢胞内容に対し穿刺吸引細胞診を2回施行したが、2回とも悪性所見なしとの結果であった。増大傾向の強い嚢胞形成を認めるものの穿刺吸引細胞診で診断がつかない際には、細胞診のみでは診断に至らない可能性を考え、嚢胞周囲の組織の生検を試みるべきと考えられた。また、嚢胞を形成する間葉系由来と思われる腫瘍をみたとき、上皮由来の細胞でないか病理医と検討するなど、協議して診療にあたるのが早期の診断の補助になりうると考えられた。

自験例では両側気胸をきたし肺部分切除術を施行した。病理診断で紡錘形細胞が増殖しており、肺転移により気胸が起きたと考えられた。転移性肺腫瘍が気胸

をきたす割合は、気胸のうち0.05-0.5%⁹⁾とされており稀である。医学中央雑誌で「乳腺紡錘細胞癌」「肺転移」「気胸」をキーワードに期間を指定せずに検索(会議録を除く)したが、乳腺紡錘細胞癌の肺転移による気胸の報告はなかった。転移性肺腫瘍による気胸の機序については、山田ら¹⁰⁾が、①胸膜直下のブラ・プレブが化学療法中に偶発的に破裂する、②腫瘍組織の壊死により気管支瘻を形成する、③化学療法や放射線治療による肺実質障害から二次的に胸膜病変を引き起こす、④腫瘍による所属気管支の閉塞・狭窄に伴うチェックバルブ機構により、末梢に空洞や気腫性病変が形成され破綻する、⑤化学療法の副作用による嘔吐に伴い、胸腔内圧が上昇し胸膜の破綻を起こすなどを挙げている。化学療法中の気胸については、ベパシズマブ使用中に原発性肺癌および転移性肺癌の内腔が壊死し気胸をきたした報告が近年散見される¹¹⁾¹²⁾が、自験例で使用した化学療法は全て無効であり、化学療法が原因となった気胸ではないと考えられた。自験例では終末期には頻回に血痰が見られており、CT上も一部肺転移巣内に液状の内容物を伴いながら増大傾向であっ

たことから、嚢胞状の肺転移巣が気管支と交通することで内容物が血痰として排出される一方、チェックバルブ機構により増大化し、薄壁空洞性病変をきたし気胸となったと考えられた。

乳癌診療ガイドライン2018年版では肺転移巣に対する外科的切除は生存の延長に寄与するエビデンスはないため、限られたケースを除き勧められないが、転移か原発か判断に迷う単発性肺腫瘍の場合、診断と治療を兼ねた切除は考慮されうる¹³⁾とされている。自験例では手術時点では肺病変を認めず自然気胸の診断で手術を行ったが、結果として手術によって肺転移の診断となった。肺転移が原因となった続発性気胸に対する治療には、胸膜癒着法が行われる。本例ではまず胸痛や発熱などの副作用が少なく有効とされている¹⁴⁾50%ブドウ糖を2回用いたが気漏の停止は得られず、次に最も癒着成功率が高いとされているタルクを用いた¹⁶⁾。患者にとって気胸による呼吸苦やドレーンを留置することによるQOLの低下は非常に大きい。高齢者の慢性閉塞性肺疾患を伴う自然気胸などは、何より安全性が優先される病態であるため、初回の癒着療法には50%ブドウ糖が第一選択でよいと考えられる。しかし終末期の状況では、なるべく早く気漏を止めドレーンのない状態にするため、初めからタルクを使うことを考慮しても良かったと考えられた。

結 語

乳腺紡錘細胞癌の肺転移により両側の難治性気胸をきたした1例を経験した。乳腺紡錘細胞癌の診断にはしばしば苦慮するが、嚢胞化傾向を示した場合には早期に嚢胞周囲の生検を行い、肉腫様に見える時は免疫染色を追加し乳腺紡錘細胞癌の可能性がないか病理医とともに検討を行うことが重要と考える。また、乳癌患者が難治性の気胸を生じた際には肺転移による続発性気胸である可能性を考え、治療方針を検討する必要がある。

なお、本論文の要旨は第176回東北外科集談会(2018年9月、仙台)にて発表した。

謝 辞

本論文の執筆にあたり、ご協力くださいました仙台市立病院病理診断科の渋谷里絵先生、同乳腺外科の櫻井遊先生に深く御礼申し上げます。

利益相反：なし

文 献

- 1) 泉雄 勝, 遠藤敬一, 久野敬二郎他: UICC乳癌

調査(TNM分類)小委員会による乳癌全国集計成績—13年間の累積症例の分析と遠隔成績—. 癌の臨 1982; 28: 111-121

- 2) 田辺嘉高, 西原一善, 光山昌珠: 乳腺原発紡錘細胞癌5例の臨床病理学的検討. 癌の臨 1996; 42: 631-637
- 3) 日本乳癌学会/編: 臨床・病理 乳癌取り扱い規約. 第18版, 金原出版, 東京, 2018
- 4) 吉富誠二, 辻 尚志, 高橋友香他: 乳腺紡錘細胞癌6例の臨床病理学的検討. 外科 2016; 78: 739-743
- 5) 前村道生, 泉雄 勝, 石田常博他: 乳腺紡錘細胞癌の11例 とくに嚢胞化傾向について. 癌の臨 1990; 36: 2167-2172
- 6) 宮里恵子, 蔵下 輩, 村井美知子他: 急激に進行し, まれな転移形式をとった乳腺紡錘細胞癌の1例. 乳癌の臨 2009; 24: 125-129
- 7) 高井真紀, 増野浩二郎, 野田美和他: 化学療法抵抗性で急速な転移をとった乳腺原発紡錘細胞癌の1例. 日臨外会誌 2015; 76: 2111-2115
- 8) 岩瀬克己, 花井恒一, 川瀬恭平他: 紡錘細胞化生を伴った乳腺乳頭腺管癌の1例ならびに乳癌65例の免疫染色(とくにVimentin)所見の検討. 日臨外医会誌 1992; 53: 2929-2933
- 9) 酒井 聡, 森 義雄, 味元宏道他: 乳癌の肺転移により気胸を併発した1例. 日胸疾患会誌 1993; 31: 1596-1600
- 10) 山田典子, 阿部典文, 白井一裕他: 悪性腫瘍に対する化学療法中に発症した気胸症例の検討. 癌と化療 2010; 37: 1519-1523
- 11) 牧野考俊, 工藤 俊, 尾形貴史他: Bevacizumab投与中に気胸を発症した乳癌の1例. 癌と化療 2014; 41: 233-235
- 12) 星野大葵, 石田久雄, 桑原正喜: ペバシズマブを含む肺癌の化学療法中に合併した有癭性膿胸EWSと外科療法で治癒した1例. 気管支学 2018; 40: 256-261
- 13) 日本乳癌学会/編: 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン1治療編(2018年版). 金原出版, 東京, 2018, p287-289
- 14) 東郷威男, 羽隅 透, 星 史彦他: 気胸, 術後肺癭, 癌性胸水における50%ブドウ糖液を用いた胸膜癒着術の検討. 日呼外会誌 2016; 30: 8-12
- 15) 藤野孝介, 久保田伊知郎, 本岡大和他: 50%ブドウ糖液を使用した胸膜癒着術の有効性. 日呼外会誌 2013; 27: 670-674
- 16) Hallifax RJ, Yousuf A, Jones HE, et al: Effectiveness of chemical pleurodesis in spontaneous pneumothorax recurrence prevention: a systematic review. Thorax 2017; 72: 1121-1131

INTRACTABLE BILATERAL PNEUMOTHORAX DUE TO LUNG METASTASES FROM
BREAST SPINDLE CELL CARCINOMA—A CASE REPORT—

Mami YOSHIDA, Yoshihiro KAIWA, Kai MAIDA,
Takahiro HEISHI and Satoshi SEKIGUCHI
Department of Surgery, Sendai City Hospital

We report a case of bilateral pneumothorax because of lung metastases that occurred during postoperative chemotherapy for spindle cell carcinoma of the breast. The patient was a 55-year-old woman who presented with an abnormal finding of her mammography when she was 52 years old. Repeated needle biopsies revealed no malignant findings until 54 years old when a needle biopsy showed breast spindle cell carcinoma (ER-, PR-, HER2-). Then she underwent total mastectomy, axillary lymph node dissection, and postoperative chemotherapy. During postoperative chemotherapy, she developed dyspnea and her chest X-ray film showed right pneumothorax. Although right pneumothorax was improved by chest drainage, left pneumothorax was also recognized on the 6th hospital day. On the 11th day, thoracoscopic bilateral partial lung resection was performed, because no remission was gained. The pathological diagnosis was lung metastases of breast spindle cell carcinoma.

Since bilateral pneumothorax was repeated two times at the same year, chest drainage and adhesion therapy were performed repeatedly. The patient died of aggravation of the disease at the age of 56.

Spindle cell carcinoma of the breast is a rare disease that is often difficult to diagnose, but if a breast tumor has a cystic tendency, we should consider spindle cell carcinoma as a possible diagnosis. When secondary pneumothorax due to lung metastasis occurs, pleurodesis may improve the patient's quality of life.

Key words : spindle cell carcinoma, pneumothorax, lung metastasis
