

症例報告

非触知乳癌が原発巣と考えられた骨髄癌腫症の1例

門谷 弥生¹, 糸井 尚子¹, 榎 泰之², 加藤 元一²
永田 昭博², 林 奈穂子¹, 李 哲柱¹

¹京都第一赤十字病院乳腺外科*

²京都第一赤十字病院検査部

A Case of Bone Marrow Carcinosis in which Nonpalpable Breast Cancer was Suspected to be the Primary Focus

Yayoi Kadotani¹, Naoko Itoi¹, Yasuyuki Enoki², Genichi Kato²
Akihiro Nagata², Nahoko Hayashi¹ and Chol Joo Lee¹

¹*Department of Breast Surgery, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital*

²*Department of Laboratory Medicine, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital*

抄 録

乳癌の微小な原発巣から骨髄癌腫症をきたしたと考えられた稀な症例を経験したので報告する。症例は64才女性、原因不明の貧血と微熱、倦怠感の精査にて多発性溶骨性骨病変を認めた。骨髄穿刺検体より腺癌が検出され、ER陽性、HER2陽性乳癌の骨髄癌腫症と診断された。胸腹部CTにて右乳房に微小な濃染腫瘍が認められ同病変が原発巣である可能性があると考えられたが腋窩リンパ節転移は明らかでなく、乳房スクリーニングで施行したマンモグラフィーや乳腺超音波検査では病変は同定できなかった。ダイナミックMRIや再度施行した乳腺超音波検査では右乳房に微小な腫瘍を同定できたが、原発巣の病理学的な評価は得られなかった。Weekly paclitaxel・trastuzumab・exemestaneを用いて全身薬物療法を施行したところ、血清CA15-3は低下し貧血と炎症反応の改善を認めた。治療開始17か月後全身状態は良好で、外来通院にて治療を継続している。骨髄癌腫症は一般に予後不良な疾患であるが、乳癌においては治療によりQOLを保ちながら比較的長期の生存期間を得られる可能性があると考えられた。

キーワード：骨髄癌腫症、転移性乳癌、非触知乳癌。

Abstract

We report a rare case in which bone marrow carcinosis was suspected to have developed from a small primary cancer of the breast. A 64-year-old woman with mild fever of unknown origin and generalized fatigue was diagnosed as having multiple osteolytic bone tumors following a workup for anemia. Adenocarcinoma cells were detected in a clot found in the bone marrow aspirate, and a definitive diagnosis of bone marrow carcinosis with ER- and HER2-positive breast carcinoma was made. Thoracoabdominal CT revealed a small nodule, possibly the primary tumor in the right breast, although no obvious lymph

node metastasis was detected. Mammography and breast ultrasonography did not reveal any lesions. Dynamic MRI and a repeat ultrasonography revealed a small mass in the right breast, however, the primary focus could not be examined histopathologically. Systemic treatment with weekly paclitaxel, trastuzumab and exemestane was initiated, with a decrease of the serum CA15-3 and improvement of the anemia and inflammatory reaction. Seventeen months later after the first treatment, the patient maintains a good performance status receiving ambulatory treatment. Adequate therapy for bone marrow carcinosis, which is commonly recognized to have a poor prognosis, may prolong the survival, with maintained QOL, in breast cancer patients.

Key Words: Bone marrow carcinosis, Metastatic breast cancer, Nonpalpable breast cancer.

はじめに 症 例

通常、固形癌は原発巣・転移巣ともに腫瘍形成性に増殖するが、一部の癌では全身骨髄へ広範なびまん浸潤性転移をきたし、いわゆる骨髄癌腫症と呼ばれる病像を呈する。骨髄癌腫症は進行した胃癌や肺癌、乳癌などの腺癌において認められるが、乳癌の骨髄転移については潜在的には初再発乳癌や早期乳癌にも高率に認められると報告されている¹⁻³⁾。しかし、明らかな乳房腫瘍を形成せず、骨髄癌腫症が顕在化し乳癌が診断されることは少ない。今回、我々は、触知不能の微小な乳癌原発巣から骨髄のみへの広範な転移を来たしたと考えられる稀な症例を経験したので報告する。

患者：64才 女性
主 訴：全身倦怠感
現病歴：2年前より倦怠感や下肢のだるさを自覚していた。他院にて精査行うも貧血や軽度の炎症所見を認めるものの原因不明と経過観察されていた。経過中、貧血の進行 (Hb 7.2g/dl) を認めたため精査目的に当院内科に紹介された。
既往歴：51才時 卵管炎に対して手術、その際に糖尿病を指摘された。
54才時 腰椎椎間板ヘルニア手術
62才時 糖尿病に対してインシュリン療法導入
家族歴・生活歴：特記すべきことなし

Table 1. Blood biochemistry at the first medical examination

TP	7.7 g/dl	WBC	3830 /ul	IgG	2397 mg/dl
ALB	3.2 g/dl	RBC	289×10 ³ /ul	IgA	301 mg/dl
AST	23 IU/l	Hb	7.2 g/dl	IgM	112 mg/dl
ALT	15 IU/l	Hct	23.0 %	C3	164
LDH	216 IU/l	MCV	79.6 fl	C4	45
ALP	499 IU/l	MCH	24.8 pg	抗核抗体	<40倍
Γ-GTP	24 IU/l	MCHC	31.1 %	血清補体価	67.0 U/ml
T-bil	0.3 mg/dl	Plt	23.8×10 ⁴ /ul	RF	18 U/ml
T-chof	124 mg/dl	好中球	51.6 %	PT	15.6 sec
BUN	7 mg/dl	リンパ球	39.7 %	INR	1.2
Cr	0.51 mg/dl	単球	6.8 %	PT 13.1 sec	
UA	4.9 mg/dl	好酸球	1.9 %	PT 74 %	
Ca	9.4 mg/dl	好塩基球	0.0 %	APTT	36.9 sec
血清Fe	64 ug/dl	異型リンパ球	なし	APTT	33.1 sec
総鉄結合能	210 ug/dl	赤沈1hr値	152 mm	フィブリノーゲン	780 mg/dl
フェリチン	378 ng/ml	A/G	0.72	CEA	6.2 ng/ml
Na	141 mEq/L	ALB	41.9%	CA19-9	7.3 U/ml
Cl	106 mEq/L	α1グロブリン	4.9 %	CA15-3	1132.9 U/ml
K	5.1 mEq/L	α2グロブリン	14.1 %		
CRP	4.0 mg/dl	βグロブリン	10.9 %		
空腹時血糖	145 mg/dl	γグロブリン	28.2 %		
		HbA1c	6.8%		

初診時身体所見：身長 154 cm 体重 49 kg 体温 37.5°C 眼瞼結膜に貧血を認めるが、眼球結膜では黄疸は認めなかった。体表リンパ節腫大は認めず、胸腹部に特記すべき異常はなかった。両側乳房に明らかな腫瘍を触知しなかった。

初診時血液生化学検査所見（表 1）：軽度の LDH, アルカリフォスファターゼ, CRP の上昇がみられ、小球性低色素性貧血を認めた。ビリ



Fig. 1. Bone X-rays: Multiple punched-out lesions were observed in the bones throughout the body.

ルビンの上昇はなく、溶血所見はなかった。IgG や血清補体価の上昇を認めたが、リウマチ因子や抗核抗体などの自己抗体は陰性であった。腫瘍マーカーでは CA15-3 が 1132 U/ml と著増を認めた。

診断過程：臨床所見、血液生化学検査より自己免疫疾患群が否定された。ガリウムシンチを撮影したところ右上腕骨にわずかな取り込みを認めたため、全身骨スクリーニング単純 X 線検査を施行、全身骨に多発性の punched out lesion を認めた（図 1）。当初多発性骨髄腫を疑い尿の Bence-Jones 蛋白や血清 M 蛋白を調べたが検出されず、腸骨骨髄穿刺検体の病理検査にて転移性腺癌（図 2A）と診断された。上部下部消化管内視鏡による消化管検索では悪性病変を認めなかった。CT（図 3）にて右乳房に微小な濃染腫瘍を認めたために乳癌の可能性を念頭におき ER・PgR の免疫染色を施行した結果、ER 90% 以上陽性（図 2B）、PgR 50% 陽性（図 2C）、HER2 score 3+（図 2D）であったため、乳癌骨髄転移と診断された。CT では乳房以外の病変を指摘できず、腋窩リンパ節腫大も認めなかった。骨シンチでは全身骨に hot spot を認めた（図 4A）。

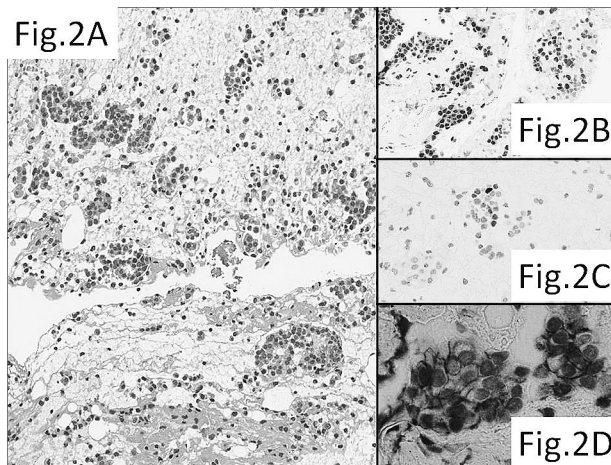


Fig. 2. Pathological findings (Fig 2ABC×100, Fig 2D×400): Atypical epithelial cell nests showing a tendency towards tubule formation observed in a clot from the bone marrow (Fig. 2A, HE stain).

Immunohistochemical staining revealed the cells to be ER-positive (Fig. 2B), weakly PgR-positive (Fig 2C), and HER2-positive (Fig. 2D).



Fig. 3. Thoracoabdominal CT: A small enhancing lesion was detected in the right breast.

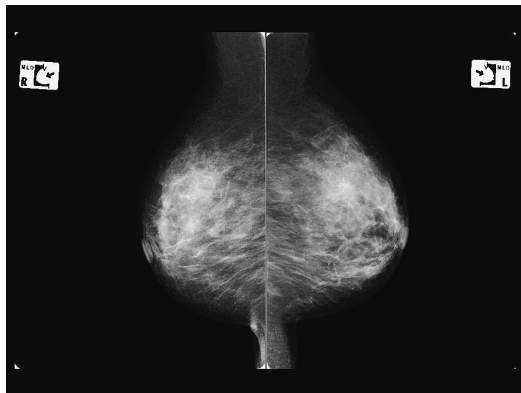


Fig. 5. Mammography: Mammography revealed no significant abnormality.

Fig.4A

Fig.4B



Fig. 4. Bone scintigraphy: Multiple hot spots were observed in the bones throughout the body before treatment (Fig. 4A); significant improvement was noted after 10 months' treatment (Fig. 4B).

画像検査 (図 5, 6, 7) :スクリーニングで施行したマンモグラフィー (図 5) や乳房超音波検査では特記すべき異常を認めなかったが, CT (図 3) や乳房 MRI (図 6) では右乳房に微小な濃染腫瘍を認めた. この結果を得て再度乳房超音波検査 (図 7) を行ったところ右乳房に不整形の低エコー域を認め, CT および乳房 MRI の病変に相当すると考えられた. 超音波下針生検を施行したが病変部を採取できず, 原

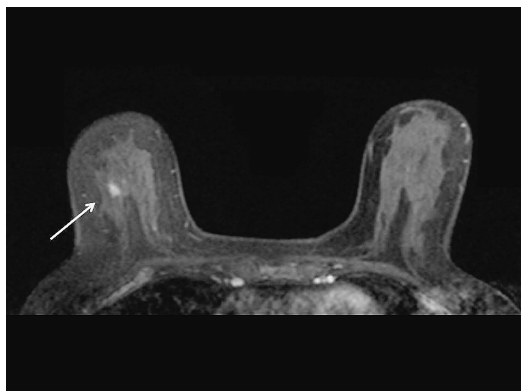


Fig. 6. Breast dynamic MRI: A tumor with an ill-defined border showing late-phase enhancement was detected in the right breast.

発巢の確定診断はできなかった.

臨床経過 (図 8) :病変は画像上全身骨に及んでおり, 骨髓穿刺検体より乳癌細胞が検出されたため, 骨髓占拠性病変による造血障害, 腫瘍反応性の発熱や CRP の上昇を来していると考えられた. 治療開始時 PS (performance status) は 2 と判断されたが生命に危機の及ぶ病変であり, 化学療法を中心とした即効性の期待できる薬剤を選択すべきと考えられた. 骨髓抑制の比較的軽度な weekly paclitaxel と trastuzumab の併用療法を選択し, 危険性について十分に informed consent を行ったうえで治療を開始した. CRP は 1 か月後に正常化し発熱は改善, CA15-3 は 1071 U/ml に低下した. しかし,

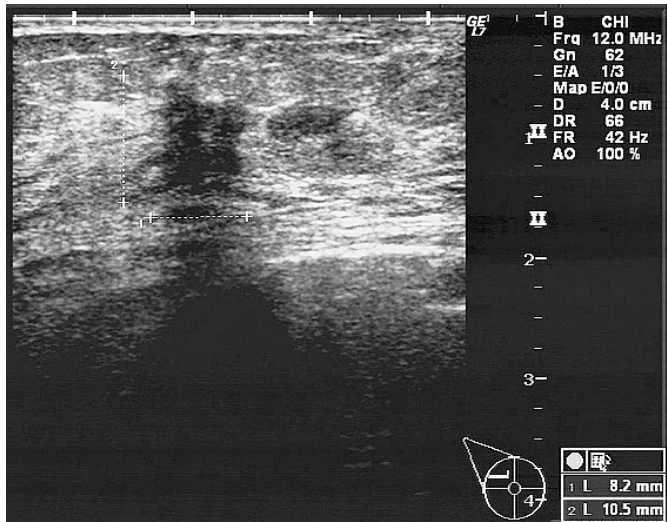


Fig. 7. Mammary ultrasonography: An irregular-shaped mass lesion with distortion was observed in the C area of the right breast.

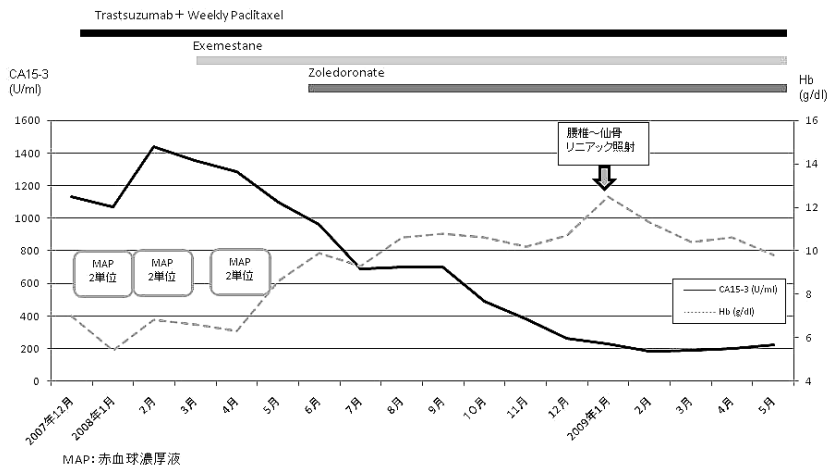


Fig. 8. Treatment and clinical course: The anemia improved and the serum CA15-3 decreased with treatment.

治療2か月後にCA15-3の上昇を認めたため exemestane を併用することにした。治療開始後4か月間は貧血の進行を認め赤血球濃厚液2単位を3回輸血したが、その後貧血は改善され輸血は不要となった。治療によりGrade2の白血球減少を認めたが、血小板減少は認めなかつ

た。Paclitaxel, trastuzumab, exemestane の重篤な副作用がないのを確認したうえで5か月後より zoledronate を併用した。CA15-3は漸減、10か月後の骨シンチでは全身骨病変の改善を認めており(図4B)、13か月後の乳房超音波検査では右乳房の病変は消失、現時点では新たな

病巣は認めていない。12 か月後仙骨の腫瘍形成性病変による左下肢の疼痛を認めたため、放射線治療（3 Gy×10 回）を施行し症状は改善、NSAID・オキシコドンの服用にて疼痛コントロールは良好である。現在、外来に自力歩行にて通院し治療継続中である（図8）。

考 察

乳癌では臨床的に乳腺内に腫瘍がなく、また、皮膚、乳頭にも変化がない腋窩リンパ節転移を有する、いわゆる潜在性乳癌といわれる病態が知られており、Halsted が 1907 年に始めて発表して以来¹⁾、数多くの報告がある。骨は乳癌の遠隔転移臓器の中でもっとも転移をおこしやすい部位の 1 つであり、微小転移病巣は臨床的に骨転移と診断される以前に高率に存在しているという報告が散見される。Redding らは乳癌骨髄転移は初再発乳癌の 50% 以上の症例で潜在的に存在すると報告しており¹⁾、Cote ら²⁾ は早期乳癌の 35%、Diel ら³⁾ は手術可能乳癌の 43% の症例で骨髄の micrometastasis を認めたと報告している。

本症例は画像検査にて多発性骨病変を指摘され骨髄腫や転移性骨腫瘍が疑われたが、乳癌の診断契機になる腫瘍や腋窩リンパ節腫大などの症状はなかった。転移性骨腫瘍は発症時原発巣が不明であることが多いが、原発巣検索により肺、前立腺、乳房と骨に転移を来しやすい癌が同定されることが多いと報告されている⁵⁻⁶⁾。また、Destombe らは、女性では乳癌が最も多かったと報告している⁶⁾。

一般的に乳癌の検出には視触診、マンモグラフィや超音波検査などが施行されるが、片桐らは骨転移で発症した乳癌に対してはマンモグラフィの有用性は乏しく、むしろ視触診が診断に寄与したと報告している⁵⁾。また、女性の全身転移を伴う原発不明癌の検査についての前向き研究で、マンモグラフィは原発性乳癌のスクリーニングには有用ではなく推奨できないと述べている文献もある⁷⁾。この症例では、視触診、初回に行ったマンモグラフィや超音波検査では病変は指摘できていなかった。2 回目

に施行した超音波検査は確定診断には至っていないものの MRI に相当すると考えられる病変を描出できたため、初回のスクリーニングでは病変が微小であったために見逃していたものと考えられる。乳房の微小な病変はマンモグラフィや主観的な評価を行う超音波検査では見逃す可能性がある。潜在性乳癌の原発巣の同定に MRI や CT 検査が有用であったという報告が散見されており⁸⁻¹⁰⁾、乳癌の存在を疑った場合には、これらの検査モダリティを併用すべきであろう。

骨の腫瘍性病変は原発性骨腫瘍や血液悪性疾患であることもあるが、画像診断のみではしばしばこれらと癌の骨転移との区別が困難である。この症例も CT で右乳房の病変が指摘され骨髄より腺癌が検出されるまでは多発性骨髄腫を強く疑っていた。癌の骨転移と原発性骨腫瘍や血液悪性疾患を区別するのに腫瘍マーカーが有用であるという報告がある¹¹⁾。筑紫らは 458 人の骨腫瘍性病変を有する患者の後ろ向き検討で、73% に 1 種類以上の腫瘍マーカーの上昇を認め、癌の骨転移では有意な CEA や CA19-9 の上昇を認めたと述べている。本症例は乳癌に比較的特異的な CA15-3 が 1132 U/ml と著増を認めたこと、骨髄穿刺で得られた検体の免疫染色の結果 ER 陽性かつ HER2 陽性であったこと、CT による全身スクリーニングで乳房微小腫瘍以外病変を認めなかったこと、婦人科検診や消化管内視鏡検査で婦人科癌や消化器癌が否定されたことより乳房腫瘍を病理学的に診断できたわけではないが、乳癌と臨床診断し治療を開始した。また、CA15-3 は治療効果判定の指標にもなっていると考えられる。

一般に骨髄癌腫症例の予後は悪く、特に有効な治療薬のない胃癌や肺癌は短期間で死に至るとされる。しかし、乳癌では骨髄ろうをきたした症例でも抗エストロゲン療法のみで速やかに血液学的寛解が得られた症例¹²⁾ や化学内分泌療法で CR を得られた症例³⁾、化学内分泌療法に抗 HER2 療法を追加し発症から 4 年 9 ヶ月生存期間が得られた症例¹⁴⁾ が報告されており、適切な治療により比較的長期間の予後が見込める可

能性がある。本症例は広範な骨髄転移による貧血を呈していたが、DIC (disseminated intravascular coagulation) は起こしておらず細胞障害性抗腫瘍剤の使用は可能であると判断し、比較的骨髄抑制が軽度な weekly paclitaxel を第一選択とし、抗 HER2 療法として trastuzumab を併用した。Paclitaxel と trastuzumab の併用により発熱は治まり CRP は正常化したため一定の効果があると考えられた。治療2ヵ月後 CA15-3 の再上昇を認めたとが paclitaxel と trastuzumab の治療効果はあると判断されたので中止はせず、さらに exemestane を追加することにした。すると再び CA15-3 は低下傾向を示した。骨髄抑制は比較的軽度で granulocyte-colony stimulating factor の投与も必要とせず、抗腫瘍効果が得られると貧血の改善も認められた。治療経過より、本症例では paclitaxel と trastuzumab の効果より exemestane の効果が大きい印象を受け、HER2 陽性乳癌にもかかわらず trastuzumab が著効しているとはいえない。その原因の一つとして HER2 タンパク染色率が関係している可能性がある。本症例の骨髄腫瘍細胞の HER2 タンパク染色率は 10%~20% 程度でこれをもって 3+ (陽性) と診断されているが、2009 年に開催されたコンセンサス会議では、染色率 30% 以上を 3+ とするように診断基準が変更された¹⁵⁾。このことを考慮すると、実際には trastuzumab の上乗せ効果は乏しいと判断すべきなのかもしれない。また、転移・再発乳癌における化学療法

とホルモン療法の同時併用についてはその有用性は証明されておらず標準治療とはいえない¹⁶⁾。しかしながら、本症例ではこれらの治療の副作用がなく現時点では効果が得られているために併用療法を続けている。本症例ではさらに、化学内分泌抗体療法の重篤な副作用がないことを確認したのちに今後の長期的な QOL (quality of life) を考え、骨関連有害事象 (SRE: skeletal related events) の予防目的で zoledronate を導入した。Zoledronate については近年の研究より乳癌治療における SRE の抑制効果のみならず、抗腫瘍効果もあることが示唆されており¹⁷⁾、今後の治療効果に期待したい。

ま と め

骨髄癌腫症にて発症した乳癌は、症例に応じた適切な治療法を選択することで QOL を保ちながら比較的長期の生存期間を期待できる疾患であるといえる。しかし、確実な病理診断がなされなければ適切な治療が行えず、早期に死に至る予後不良な疾患である。骨は乳癌の好発転移臓器であり、女性原発巣不明な播種性骨腫瘍患者を診察する際には、骨髄の病理学的な検索のみならず、臨床的に乳腺内に腫瘤がなくとも、乳房 MRI や CT などの詳細な画像検索、CA15-3 を含んだ腫瘍マーカーの測定など乳癌を念頭においた検索が必要であると考えられる。

文 献

- 1) Redding WH, Coombes RC, Monaghan P, Clink HM, Imrie SF, Dearnaley DP, Ormerod MG, Sloane JP, Gazet JC, Powles TJ. Detection of micrometastases in patients with primary breast cancer. *Lancet* 1983; 2: 1271-4.
- 2) Cote RJ, Rosen PP, Hakes TB, Sedira M, Bazinet M, Kinne DW, Old LJ, Osborne MP. Monoclonal antibodies detect occult breast carcinoma metastases in the bone marrow of patients with early stage disease. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 333-40.
- 3) Diel IJ, Kaufmann M, Costa SD, Holle R, von Minckwitz G, Solomayer EF, Kaul S, Bastert G. Micrometastatic breast cancer cells in bone marrow at primary surgery: prognostic value in comparison with nodal status. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1652-8.
- 4) Halsted WS. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Ann Surg* 1907; 46: 1-19.
- 5) Katagiri H, Takahashi M, Inagaki J, Sugiura H, Ito S, Iwata H. Determining the site of the primary cancer in patients with skeletal metastasis of unknown origin: a retrospective study. *Cancer* 1999; 86: 533-7.

- 6) Destombe C, Botton E, Gal GL, Roudaut A, Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V, Saraux A. Investigations for bone metastasis from an unknown primary. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 85-9.
- 7) Stevens KJ, Smith SL, Denley H, Pinder SE, Evans AJ, Chan SY. Is mammography of value in women with disseminated cancer of unknown origin ? . *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1999; 11: 90-2.
- 8) Buchanan CL, Morris EA, Dorn PL, Borgen PI, Van Zee KJ. Utility of breast magnetic resonance imaging in patients with occult primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 1045-53.
- 9) Lieberman S, Sella T, Maly B, Sosna J, Uziely B, Sklair-Levy M. Breast magnetic resonance imaging characteristics in women with occult primary breast carcinoma. *Isr Med Assoc J* 2008; 10: 448-52.
- 10) Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Miyakawa K, Uchiyama N, Nanasawa T, Tsuda H. Contrast-enhanced computed tomography detection of occult breast cancers presenting as axillary masses. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 55: 97-101.
- 11) Tsukushi S, Katagiri H, Kataoka T, Nishida Y, Ishiguro N. Serum tumor markers in skeletal metastasis. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 439-44.
- 12) 牟田 毅, 高松 泰, 一瀬一郎, 石川恵美, 田村和夫, 林 透. 初診時より骨髄腫腫症を来たし, 貧血, 血小板減少を呈した乳癌に対し, 抗エストロゲン療法単独で血液学的寛解に至った1症例. *宮崎医会誌* 1995; 19: 243-7.
- 13) Kannno M, Nakamura S, Uotani C, Yamanaka S, Terasaki Y, Taniya T, Yonezawa T, Yonezawa K, Watanabe K. Successful chemo-endocrine therapy for multiple bone metastases and myelophthisis caused by occult breast carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2000; 5: 399-404.
- 14) Bjelic-Radacic V, Stoger H, Winter R, Beham-Schmid C, Petru E. Long-term control of bone marrow carcinosis and severe thrombocytopenia with standard-dose chemotherapy in a breast cancer patient: a case report. *Anticancer Res* 2006; 26(2B): 1627-30.
- 15) Goldhirsch, A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Turlimann B, Senn HJ, Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20: 1319-29.
- 16) 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 薬物療法 2007年版. 東京: 金原出版株式会社, 2007; 1: 48-49.
- 17) Brufsky A, Bundred N, Coleman R, Lambert-Falls R, Mena R, Hadji P, Jin L, Schenk N, Ericson S, Perez EA. Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *Oncologist* 2008; 13: 503-14.