

## ●症 例

## 特異な気管支内腔所見を呈した乳癌肺転移の1例

宮本 牧<sup>a,\*</sup> 赤川志のぶ<sup>a</sup> 田村 厚久<sup>a</sup>  
鈴木 純子<sup>a</sup> 益田 公彦<sup>a</sup> 蛇澤 晶<sup>b</sup>

要旨：症例は50歳女性，持続する咳嗽，喀痰，腰痛を主訴に来院した．胸部X線写真で両下肺野に線状影，胸部コンピュータ断層写真（CT）で肺野末梢の粒状影と小葉間隔壁の肥厚を認めた．気管支鏡検査で，気管末梢から右中葉支口にかけて光沢のある白色半隆起性病変が多数みられ，気管支生検では上皮下のリンパ管内と間質に柵状配列を呈して浸潤する腺癌を認めた．腫大した右腋窩リンパ節生検より，エストロゲン，プロゲステロンレセプターともに陽性の腺癌を認めたことから，乳癌と診断した．乳腺には腫瘍を認めなかった．本例は気管支鏡検査が診断の端緒となった乳癌 occult cancer で，その気管支病変が特異な内視鏡所見を呈したことから，貴重と思われ報告する．

キーワード：乳癌，気管支転移，硬癌，潜在癌，転移性肺腫瘍

Breast cancer, Endobronchial metastasis, Scirrhous carcinoma, Occult cancer, Metastatic lung tumor

## 緒 言

気管支内転移をきたす肺外悪性腫瘍の原発臓器としては，腎，乳腺，大腸，甲状腺，卵巣などが多い<sup>1)</sup>．なかでも乳癌は20%以上で，腎癌，大腸癌とならび頻度が高く<sup>2)3)</sup>，内視鏡所見としては，気管支粘膜の浮腫と肥厚，粘膜を破壊すると気管支内腔に腫瘍を形成すると報告されている<sup>4)~6)</sup>．

今回，気管支内腔に特異な斑状の白色半隆起性の病変を認め，気管支生検が診断の契機となった乳癌の症例を経験したので報告する．

## 症 例

症例：50歳，女性．

主訴：咳嗽，喀痰増加，腰痛．

既往歴：26歳 腸結核．

生活歴：飲酒・喫煙なし．

家族歴：母方祖母・母 乳癌，父 胃癌．

現病歴：3ヶ月前より咳嗽と喀痰が出現，1ヶ月前から腰痛も加わり当院を受診した．胸部X線写真で両下肺野に線状影が認められ，気管支炎として抗菌薬を投与されたが改善せず，精査目的で入院となった．

入院時現症：身長148cm，体重56kg，体温36.6℃，血圧145/96mmHg，脈拍87/min，右腋窩にリンパ節触知，左右乳房の触診異常なし，両側下胸部で低調ラ音聴取，腹部に手術痕，腰部叩打痛あり．

入院時検査所見：血算，生化学に異常を認めず，赤沈89mm/h，KL-6 5,863U/mlと上昇し，混合性換気障害（肺活量1.71L，%肺活量68.6%，1秒率67.6%）を認めた．胸部X線写真（Fig. 1A）では肺門から両下肺野に広がる索状影，右下肺には結核治癒所見と思われる胸膜癒着と石灰化，右腋窩部の軟部組織の肥厚を認めた．胸部CT縦隔条件（Fig. 1B）では，右腋窩リンパ節が数个腫大し，縦隔リンパ節腫大はみられなかった．肺野条件（Fig. 1C）では，広範な気管支壁の肥厚と両側前胸部末梢に小葉間隔壁の肥厚，粒状影，すりガラス影を認め，癌性リンパ管症が疑われた．

気管支鏡検査では，気管末梢から右主気管支，右中間幹，右中葉支口にかけて，大小不同で光沢のある白色半隆起性の病変が多発していた（Fig. 2A）．膜様部の縦走襞は保たれていた．気管支生検したところ，病変はきわめて軟らかで脆く，ほとんど出血しなかった．なお，咳嗽が激しく経気管支肺生検は断念した．組織所見で上皮

連絡先：宮本 牧

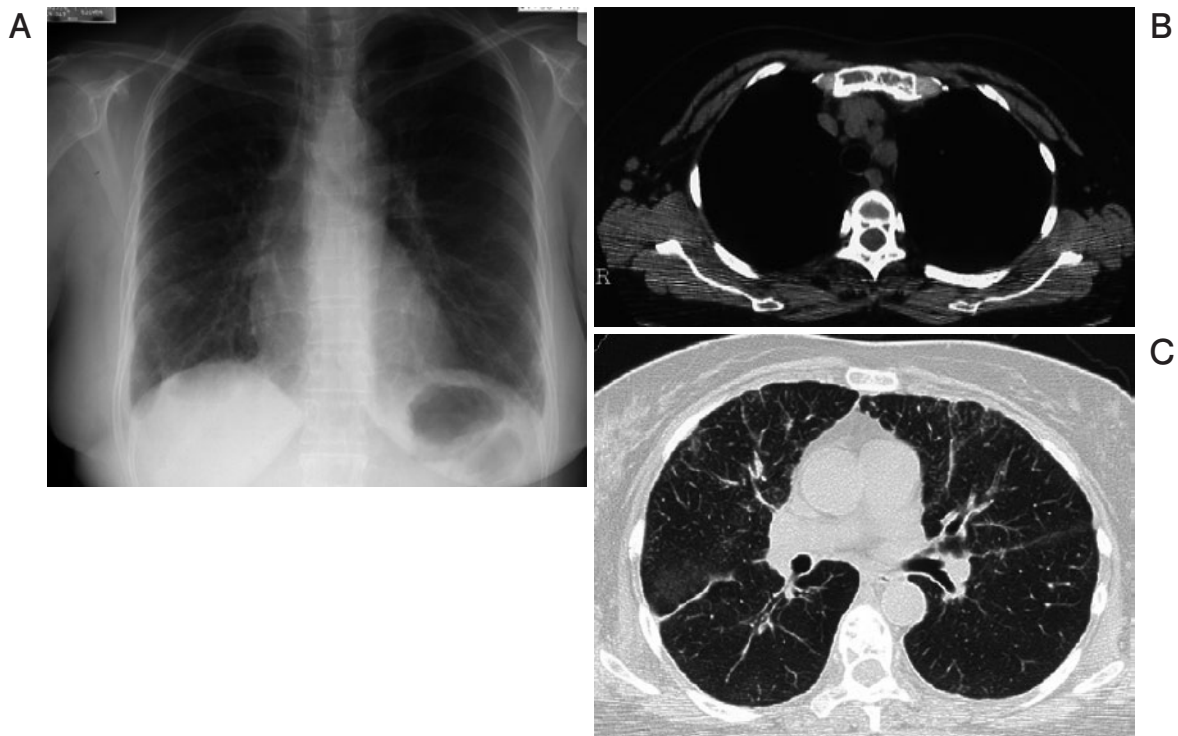
〒204-8585 東京都清瀬市竹丘3-1-1

<sup>a</sup>独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器疾患センター

<sup>b</sup>同 臨床検査科

\*現 東京都立多摩総合医療センター呼吸器科  
(E-mail: maki\_miyamoto@tmhp.jp)

(Received 28 Dec 2011/Accepted 13 Mar 2012)



**Fig. 1** Radiographic findings. (A) Chest radiograph on admission shows reticular shadows in bilateral lower fields, calcification in the right lower lung, and thickening of soft tissue of the right axilla. (B) Chest CT scan shows swelling of lymph nodes in the right axilla. (C) Chest CT scan also shows peribronchovascular interstitial thickening, interlobular septal thickening, multiple small nodules, and diffuse ground-glass opacities in both lungs.

下に核/細胞質比の高い小型の異型細胞の浸潤を認めた。異型細胞は、クロマチンの増量や異型性は軽度で、線状 (Indian file 様) 配列や小細胞巣の形成が認められることから、腺癌と考えられた (Fig. 2B)。免疫染色では、E-cadherin 陽性, thyroid transcription factor-1 (TTF-1) 陰性, gross cystic disease fluid protein 15 (GCDFFP-15) 陽性 (Fig. 2C) であった。異型細胞は、気管支上皮下のリンパ管内および間質に浸潤しており、上皮下のリンパ管内に異型細胞が充満する所見は、乳癌の気管支内転移にみられる所見であることから、乳癌原発が疑われた。

マンモグラフィーを行ったが、両側乳腺に異常を認めなかった。超音波検査でも乳腺は異常がなく、右腋窩リンパ節の腫大を認めたため、同部のリンパ節生検を施行した。最大35×15×12 mmまでのリンパ節8個を採取し、全検体に異型細胞の浸潤を認めた。異型細胞は、気管支生検で認めた細胞に類似して、間質にびまん性に浸潤し、リンパ節外脂肪組織への浸潤も目立ち、腺管構造を形成せず、小細胞集塊や柵状配列を呈しながら著しい線維化を伴って増殖していた。エストロゲン、プロゲステロンレセプターともに陽性で、human epidermal growth factor receptor-2 (HER2/neu) 蛋白の過剰発現は認め

られなかった。これらの所見から、乳癌原発の硬癌 (scirrhous carcinoma) の可能性が高いと考えられた。追加検索で、乳癌の血清腫瘍マーカーCA15-3は720 U/mlと著明に上昇していた。骨シンチグラフィーにて、左後頭骨、両側肋骨、腰椎の集積亢進を認め、多発骨転移が疑われた。

以上より、乳腺に原発巣は確認できなかったが、所見を総合して、乳癌 (occult cancer)、癌性リンパ管症の疑い、右腋窩リンパ節転移、骨転移と診断した。その後、専門医療機関へ転院となった。

## 考 察

気管支壁の層構造は、気道の内面より、上皮層、上皮下層、筋層 (平滑筋)、筋外層 (腺組織を含む)、軟骨層、軟骨周囲層 (外膜) の各層からなる<sup>7)</sup>。諸文献中の病理所見における mucosa と submucosa の境界は曖昧だが、一般には mucosa が上皮層、上皮下層、submucosa が平滑筋層以下の組織を指す<sup>8)</sup>。

乳癌の気管支転移の所見は、腫瘍やポリープ形成のほかに、浮腫、発赤、気管支内腔の狭窄などと記載される。これは腫瘍細胞が、粘膜表面よりも submucosa のリン

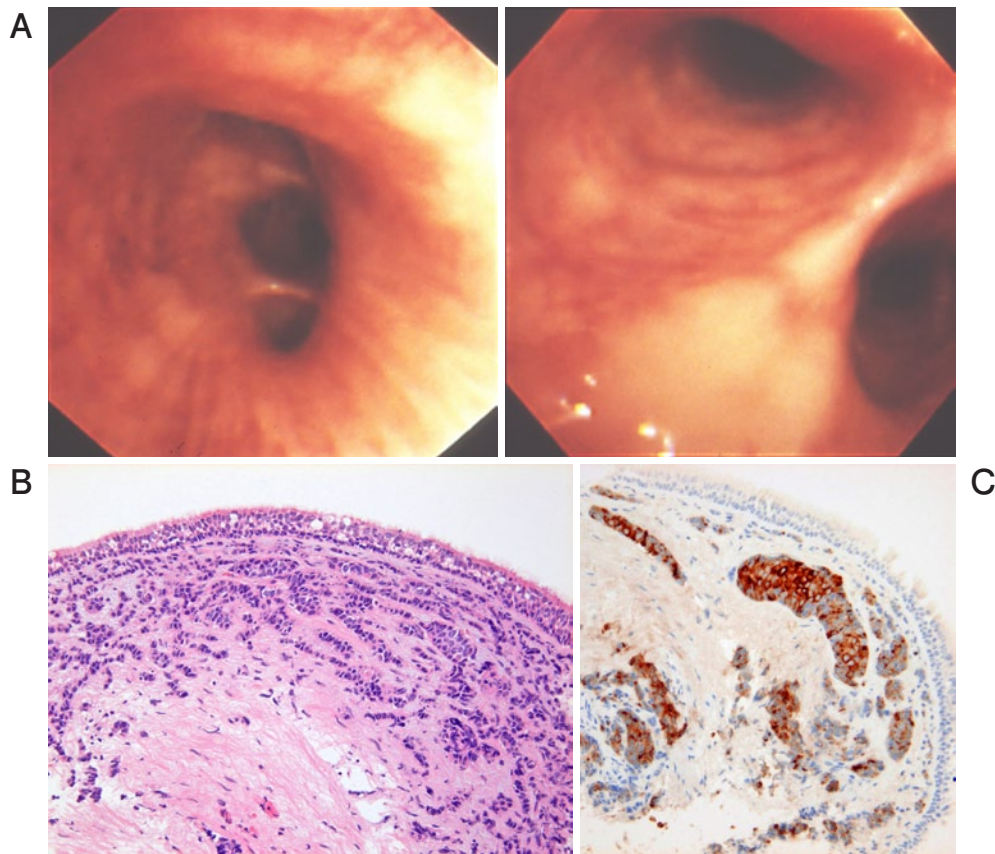


Fig. 2 Bronchoscopic and histological findings of the bronchial biopsy. (A) Multiple glossy white nodules on the bronchial mucosa extending from the distal trachea to the ostium of the right middle lobe. (B) The tumor cells present within the lymphatics in the subepithelial layer and infiltrate in a single file pattern (hematoxylin-eosin staining,  $\times 20$ ). (C) Cytoplasm of the tumor cells showing diffuse staining with gross cystic disease fluid protein-15 ( $\times 20$ ).

パ管へ浸潤し<sup>4)</sup>、最初に submucosa のリンパ管に腫瘍細胞が満ちて、リンパ路を拡張、集合して上皮下に腫瘤を形成するためと考えられていた<sup>9)</sup>。実際の組織では、浮腫の部分は腫瘍細胞が submucosa に細胞巣を形成、発赤は上皮下の血管の増生拡張を反映し、狭窄部では腫瘍細胞が mucosa を置換するように増殖し平滑筋層まで浸潤する所見が認められる。リンパ管や血管内で増えた腫瘍細胞が、間質へ浸潤して上皮を破壊、潰瘍化し、気管支内腔に露出すると、腫瘤形成に至る。

本例では、気管末梢から右主気管支、右中間幹、右中葉支にかけて、縦走襞は保たれ、大小不同で光沢のある白色半隆起性の病変が多発していた。組織像では、気管支上皮は保たれ、小型の異型細胞が上皮下層のリンパ管内に充満し、間質では線状配列や小細胞巣を形成しながら、層状に浸潤していた。上皮下での血管増生を認めなかった。

本例類似の、気管支生検病理所見を呈した症例が2例ある。1例は、浸潤性小葉癌 (infiltrating lobular carci-

noma) の既往があり、正常上皮とその下のリンパ管、血管内腔に限局した腫瘍細胞の広がり認められたもので<sup>10)</sup>、本例に比べ、submucosa のリンパ管や血管内に浸潤する細胞量が少数であった。もう1例は、浸潤性乳管癌 (invasive ductal carcinoma) で、本例よりも腫瘍細胞の粘膜内浸潤の形態がびまん性であった<sup>11)</sup>。いずれも気管支内腔には異常所見を認めなかった。

粘膜上皮は、正常な線毛円柱上皮細胞が存在する例では半透明であり、扁平上皮化生や上皮内進展する癌が正常上皮を置換して増殖すると、不透明化して白色調を呈するとされている<sup>7)</sup>。従来の内視鏡は、400~800 nm の波長光が混在した白色光を対象表面に照射し、その反射光を観察する。白く見えるということは、局所の分光反射率が全波長帯で相対的に高くなるために、周囲粘膜と異なる色調を呈することに相当する<sup>12)13)</sup>。本例では、上皮直下の上皮下層内リンパ管や間質への腫瘍細胞の浸潤が柵状に重畳し、高度だったために、表層近くでの反射が増え、上皮下の毛細血管が透見できなかったのではな

いかと考えられる。上皮下層のリンパ管内に少数浸潤する腫瘍細胞の集合は、内視鏡的に局在を指摘することが不可能であるといわれており<sup>7)</sup>、実際、先の本例類似の2例のような細胞浸潤では気管支内腔に異常を認めなかった。

また、本例の異型細胞は、乳癌の組織学的分類では、硬癌であった。硬癌は浸潤性乳癌の亜型に分類されるが、線状配列を形成する硬癌と浸潤性小葉癌の鑑別は時に困難である。硬癌は多列索状浸潤を主体とし、小葉癌は孤立散在性、接着性の緩い数珠状配列を形成するという形態上の傾向に加え、E-cadherin染色が参考になるとされる<sup>14)</sup>。

E-cadherinは、カルシウム依存性の上皮細胞接着分子で、細胞間接着に寄与している。一般に乳癌では陽性、小葉癌では発現が低下し、硬癌はE-cadherin陽性となる。本例では、上皮下層間質へ腫瘍細胞が高度に浸潤していることに加え、E-cadherin陽性で浸潤した腫瘍細胞相互の結合性が強く、光の反射散乱が増加した部分が生じたことが、半隆起性で、白色の病変に関係しているのかもしれない。

本例は、画像所見から癌性リンパ管症が疑われ、気管支生検で右気管支上皮下のリンパ管内に癌の浸潤を認めた。癌性リンパ管症は、肺のリンパ管内に癌細胞が侵入進展した病態で、気管支生検や経気管支肺生検でリンパ系への癌の侵襲が証明されると確定診断となる<sup>15)16)</sup>。気管支への悪性腫瘍の転移経路については、現在でもSchoenbaumとViamonteが1971年に提案した4経路が引用される<sup>17)</sup>。すなわち、①末梢肺動脈の腫瘍塞栓から還流リンパ路を介して気管支周囲リンパ管内を上行するもの、②肺門リンパ節から逆行性に気管支周囲のリンパ管内を下行するもの、③気管支動脈を介し気管支壁内に着床増殖するもの、④経気道の転移の4経路があるといわれる。現在は①が主たる経路と考えられている。

本例では、癌性リンパ管症と気管支のリンパ管内への腫瘍細胞浸潤を認めており、③・④でなく、①・②の転移形式が予想される。しかし、本例では①のときにみられるような気管支遠位側から中枢に広がる病変は認められず、また②のときにみられるような両側縦隔肺門リンパ節の腫大もなかった。

乳癌には、乳房外側のリンパ流が腋窩リンパ節へ注ぐ経路のほかに、乳房内側のリンパ流が胸骨傍リンパ節から縦隔リンパ節へ広がる経路があり、肺、胸膜、心膜などの胸腔内への進展経路になるという報告がみられる<sup>18)</sup>。本例における右腋窩リンパ節の腫大、右側中核側の気管支内腔に限局した転移は、乳癌の特異な進展様式によるものではないかと考えられる。右胸部リンパ路からの逆行性進展が関連した可能性が疑われる。

触診、超音波検査、マンモグラフィーで原発巣が確認できず、腋窩リンパ節転移から診断されるタイプの乳癌は、occult cancerと呼ばれ、乳癌全体の0.3~1%と報告されている<sup>19)20)</sup>。本例のように、リンパ節転移を介して、気管支転移、癌性リンパ管症様所見から発見される乳癌のoccult cancerが存在することは、原発不明癌の鑑別を行ううえで留意すべきことと思われた。

謝辞：本症例の免疫染色についてご教示くださいました日赤医療センター病理部 熊坂利夫先生、武村民子先生に深謝いたします。

## 引用文献

- 1) Katsimbri PP, Bamias AT, Froudarakis ME, et al. Endobronchial metastases secondary to solid tumors: report of eight cases and review of the literature. *Lung Cancer* 2000; 28: 163-70.
- 2) Heitmiller RF, Marasco WJ, Hurban RH, et al. Endobronchial metastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 537-42.
- 3) Dursun AB, Memirag F, Bayiz H, et al. Endobronchial metastases: a clinicopathological analysis. *Respirology* 2005; 10: 510-14.
- 4) Albertini RE, Ekberg NL. Endobronchial metastasis in breast cancer. *Thorax* 1980; 35: 435-40.
- 5) 武内浩一郎, 松岡緑郎, 倉富雄四郎, 他. 転移性肺腫瘍の気管支内進展—気管支鏡所見を中心として—. *気管支学* 1985; 7: 255-61.
- 6) 横井香平, 宮沢直人, 森 清志, 他. 原発巣切除後12年にてEndobronchial Metastasisを呈した再発乳癌の一切除例. *日胸疾患会誌* 1990; 28: 761-6.
- 7) 於保健吉, 雨宮隆太. 気管支ファイバースコープ—その手技と所見の解析・気管支ビデオスコープとその解説. 第6版, 東京: 医学書院. 1994.
- 8) Gemma A, Takenaka K, Andou M, et al. Bronchoscopic findings of extramural lung cancer invading the subepithelium or submucosa. *Lung Cancer* 1995; 12: 35-44.
- 9) Rosenblatt MB, Lisa JR, Trinidad S. Pitfalls in the clinical and histologic diagnosis of bronchogenic carcinoma. *Dis Chest* 1966; 49: 396-404.
- 10) Taichman DR, Tino G, Aronchick J, et al. Diffuse airway narrowing from carcinoma metastatic to the bronchial submucosa: identification by chest CT. *Chest* 1998; 114: 1217-20.
- 11) Jackisch C, Gast B, Bánkfalvi A, et al. Endobronchial mucosal metastases in breast cancer: a rare metastatic pattern. *Lancet Oncol* 2002; 3: 702-3.
- 12) 三宅洋一. 医療における色彩工学—総論—. *MED IMAG TECH* 2002; 20: 87-93.

- 13) 山口雅浩. ナチュラルビジョンの医療応用. MED IMAG TECH 2002; 20: 105-11.
- 14) 糸山雅子, 川崎朋範, 小塚祐司, 他. 実践的細胞診断ワークショップ1 乳腺細胞診断ことはじめハンドアウト ([www.intern.co.jp/jsc49aki/hand/pwl.pdf/](http://www.intern.co.jp/jsc49aki/hand/pwl.pdf/))
- 15) 山本英彦, 福岡正博, 劉 震永, 他. 癌性リンパ管症の気管支鏡所見. 気管支学 1988; 10: 245-9.
- 16) 檀原 高, 松岡緑郎, 渡辺秀一, 他. 肺野末梢部進行癌の TBLB について—癌性リンパ管症における末梢肺間質内および中枢側気管支粘膜下リンパ管侵襲—. 気管支学 1984; 6: 506-11.
- 17) Shoenbaum S, Viamonte M. Subepithelial endobronchial metastases. Radiology 1971; 101: 63-9.
- 18) Thomas JM, Redding WH, Sloane JP. The spread of breast cancer: importance of the intrathoracic lymphatic route and its relevance to treatment. Br J Cancer 1979; 40: 540-7.
- 19) Baron PL, Moore MP, Kinne DW, et al. Occult breast cancer presenting with axillary metastases. Arch Surg 1990; 125: 210-15.
- 20) Vlastos G, Jean ME, Mirza AN, et al. Feasibility of breast preservation in the treatment of occult primary carcinoma presenting with axillary metastases. Ann Surg Oncol 2001; 8: 425-31.

### Abstract

#### A case of occult primary breast cancer with atypical endobronchial metastases

Maki Miyamoto<sup>a,\*</sup>, Shinobu Akagawa<sup>a</sup>, Atsuhisa Tamura<sup>a</sup>, Junko Suzuki<sup>a</sup>,  
Kimihiro Masuda<sup>a</sup> and Akira Hebisawa<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Center for Pulmonary Diseases, NHO Tokyo National Hospital

<sup>b</sup>Department of Pathology, NHO Tokyo National Hospital

\*Department of Pulmonary Medicine, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center

A 50-year-old woman suffering from cough, sputum, and lumbago was admitted to our hospital. Chest radiograph showed diffuse reticular shadows in bilateral lower lung fields. Chest CT scan revealed multiple small nodules and interlobular septal thickening in peripheral lung fields. Bronchoscopy demonstrated multiple glossy white nodules on the bronchial mucosa extending from the distal trachea to the ostium of the right middle lobe. Multiple bronchial mucosal biopsies showed adenocarcinoma infiltrating the bronchial mucosa and permeating the mucosal lymphatics in a single file pattern. She presented with right axillary adenopathy, and an axillary nodes biopsy revealed metastatic adenocarcinoma positive for estrogen and progesterone receptors. As a result, breast cancer was diagnosed. She had no evident primary breast lesion. This was an occult breast cancer suspected after bronchoscopic examination. Bronchoscopic findings of this type of metastases are very rare.