

## ●症 例

## ホルモン受容体陽性を呈する悪性胸水を認めた原発不明癌の1例

米田 太郎 木場 隼人 西川 晋吾  
 曾根 崇 木村 英晴 笠原 寿郎

要旨：症例は43歳，女性。胸部違和感を自覚し近医にて右胸水を指摘され当院に紹介となった。全身造影CTでは，肺野，腋窩，乳腺部に原発臓器を疑う病変は認めなかった。胸水セルブロックにて，腺癌と診断した。免疫染色ではestrogen receptor (ER) 陽性，progesterone receptor (PgR) 陽性であった。本症例は腋窩リンパ節転移を認めず，ホルモン受容体陽性を呈する悪性胸水のみを伴う潜在性乳癌の可能性が高い症例と考えられた。

キーワード：悪性胸水，エストロゲンレセプター，プロゲステロンレセプター，原発不明癌，潜在性乳癌  
 Malignant pleural effusion, Estrogen receptor, Progesterone receptor,  
 Cancer of unknown primary origin, Occult breast cancer

## 緒 言

潜在性乳癌は全乳癌の0.2~0.3%程度であり，まれである。潜在性乳癌は腋窩リンパ節に乳癌転移病変を有するものであるが，今回我々は，ホルモン受容体陽性を呈する悪性胸水のみを認め腋窩リンパ節転移を伴わない，原発不明癌を経験した。まれと考えられ，文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患者：43歳，女性。

主訴：胸部違和感。

既往歴：子宮筋腫。胃ポリープ。

職業歴：教員。

家族歴：母 肺癌・乳癌。

喫煙歴：なし。

飲酒歴：缶ビール1本程度/日。

現病歴：2014年9月，右胸部違和感を自覚して近医を受診し，胸部X線撮影にて右胸水を指摘された。右胸腔穿刺を施行し，胸水細胞診陽性であった。同年10月に精査目的に当院に紹介となった。

現症：身長159cm，体重52.2kg，体温36.8℃。血圧

122/77 mmHg，呼吸数16回/min，脈拍98/min・整，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 98% (室内気)。意識清明。結膜に貧血黄疸なし。右呼吸音は減弱。喘鳴認めず。心音雑音認めず。腹部所見に異常は認めなかった。

検査所見ならびに経過：初診時検査 (表1) では血清CA15-3が99 U/ml (正常値：<30 U/ml) と上昇していた。胸部造影CTで右胸水を認めた。肺野に異常陰影は認めなかった。<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) 検査では右胸膜に<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG) 集積を軽度認め，子宮周辺にもFDG集積を認めた (図1)。気管支鏡検査では異常所見は認めなかった。上部消化管検査では胃ポリープのみであった。右胸腔穿刺を再度施行したが，滲出性胸水でアデノシンデアミナーゼ (adenosine deaminase : ADA) やヒアルロン酸の上昇は認めなかった (表1)。胸水セルブロックを作製し評価した。Hematoxylin-eosin (HE) 染色では，粘液産生型腺癌との診断を得た。EGFR遺伝子変異陰性，ALK融合遺伝子陰性だった。免疫染色ではCK7陽性，CK20陰性，エストロゲンレセプター (estrogen receptor : ER) 陽性，プロゲステロンレセプター (progesterone receptor : PgR) 陽性，HER2陰性，mammaglobin陰性，TTF-1陰性，SP-A陰性，CDX2陰性であった (図2)。乳腺科でのマンモグラフィは左右ともカテゴリー1であった。乳腺造影MRIでも悪性を疑う所見は認めなかった。骨盤造影MRIでは子宮筋層内に6cm大の結節を多数認めた。多発子宮筋腫として矛盾しない所見であった。子宮のFDG集積は子宮筋腫の変性と推測された。乳腺科にて乳癌に準じてホルモン療法を開始した。

連絡先：米田 太郎

〒920-8641 石川県金沢市宝町13-1

金沢大学附属病院呼吸器内科

(E-mail: taroyoneda@yahoo.co.jp)

(Received 20 Apr 2015/Accepted 13 Aug 2015)

表 1 入院時検査成績

Blood		CRP	0.5 mg/dl	Pleural effusion	
WBC	7,960/ $\mu$ l	CEA	<0.2 ng/ml	pH	7.317
RBC	$464 \times 10^3$ / $\mu$ l	CYFRA	2 ng/ml	TP	5.6 g/dl
Hb	11.5 g/dl	proGRP	112 pg/ml	LDH	1,367 U/L
Plt	$33.7 \times 10^3$ / $\mu$ l	NSE	9.1 ng/ml	Glu	78 mg/dl
TP	6.9 g/dl	SLX	42 ng/ml	ADA	28.5 U/L
T-Bil	0.5 mg/dl	CA15-3	99 U/ml (<30)	T-Cho	164 U/L
AST	15 U/L	NCC-ST-439	2.6 U/ml	CEA	<0.2 ng/ml
ALT	12 U/L	CA125	89 U/ml (<35)	Hyaluronic acid	24,370 ng/ml
LDH	159 U/L	LH	8.9 mIU/ml		
BUN	7 U/L	FSH	1.9 mIU/ml		
Cr	0.43 mg/dl	Estradiol	215 pg/ml		
Na	140 mEq/L				
K	3.2 mEq/L				
Cl	106 mEq/L				
Glu	156 mg/dl				

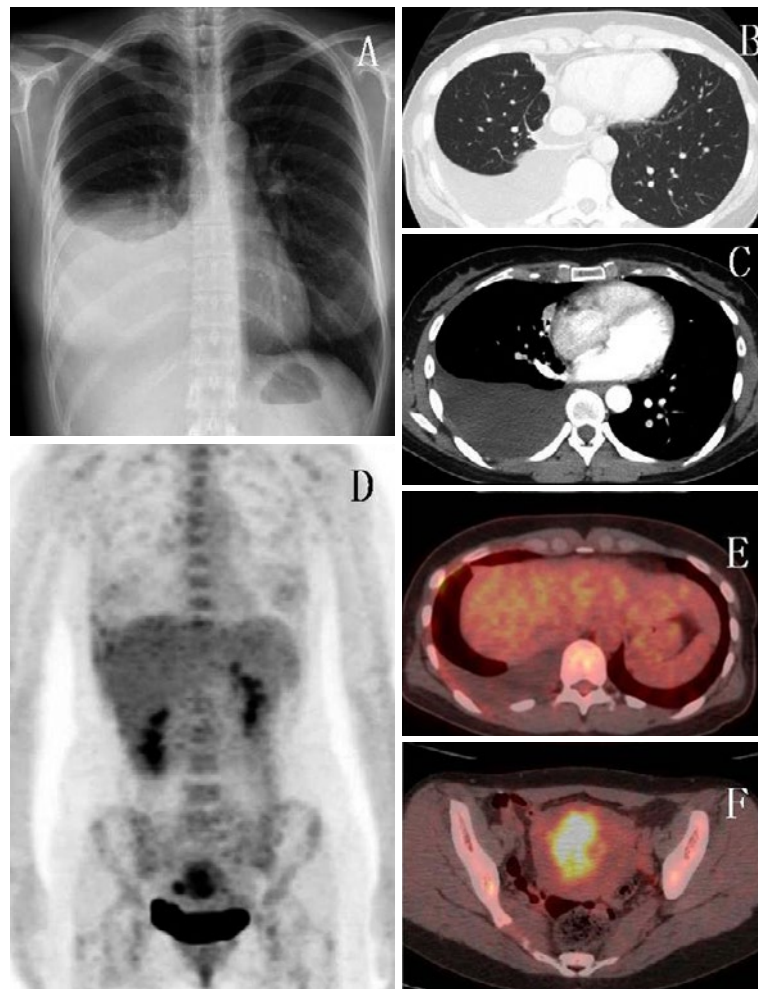


図 1 (A) 初診時胸部 X 線写真, 右大量胸水を認めた. (B, C) 初診時胸部造影 CT. 右大量胸水を認める. 肺野に明らかな結節影は認めなかった. 胸膜肥厚を軽度認めた. (D~F)  $^{18}$ F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) 検査. 肺野, 縦隔, 腋窩, 乳腺部に FDG 集積は認めなかった. 胸膜の一部に FDG 集積を認めた. 骨盤底に子宮体部由来と思われる腫瘍病変を認めた.

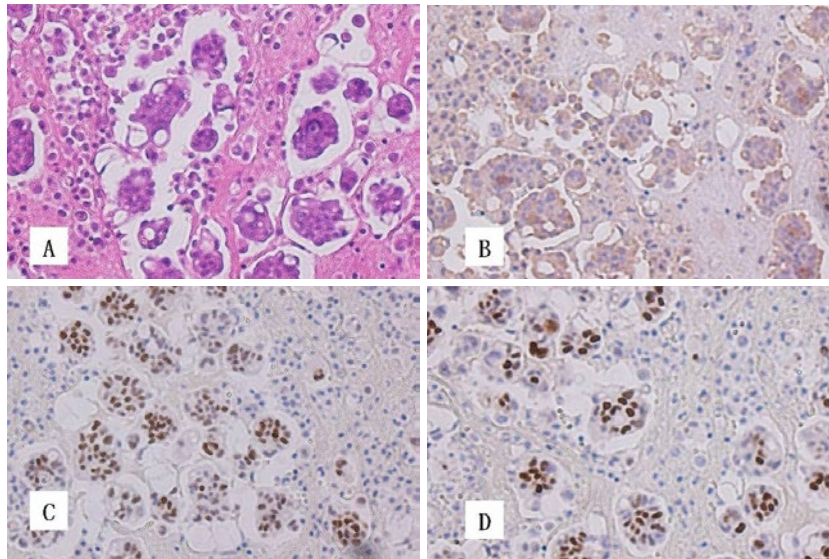


図2 胸水セルブロック病理所見（弱拡大）. (A) HE 染色. 微小腺腔や細胞質粘液を有する偏在核細胞が混在. (B) TTF-1 (-). (C) ER (+) (Allred-Score 6). (D) PgR (+) (Allred-Score 6).

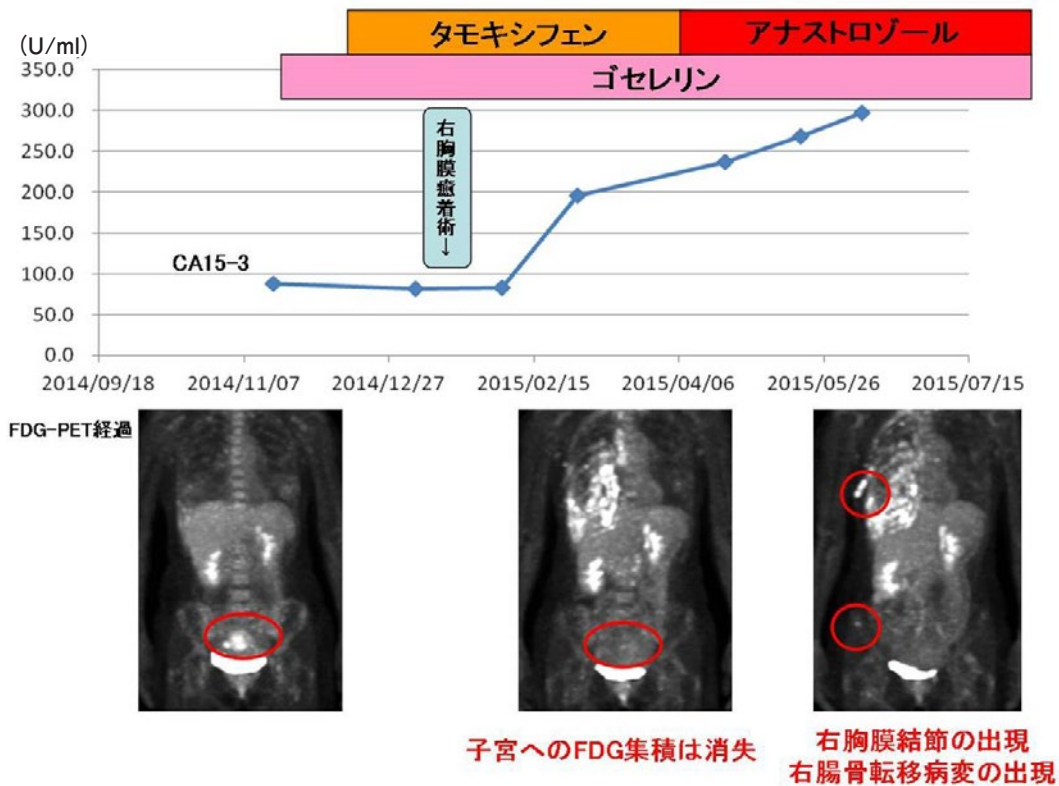


図3 ホルモン療法の経過.

経過では右胸水は減少を認めず、OK-432 による胸膜癒着術を施行した。しかし、血清 CA15-3 は上昇傾向を示した。ホルモン療法を3ヶ月施行し FDG-PET による再検査を実施した。治療前に FDG が集積していた子宮の

腫瘍は消失した (図3)。一方で、右胸膜には FDG の集積を認めたが、これは胸膜癒着術による炎症と考えた。その後3ヶ月間、ホルモン療法を継続した。さらに CA15-3 の上昇を認め、新たに右側側胸部に結節を認め



表2 潜在性乳癌の報告例と本症例の比較

症例	年齢	性別	腋窩リンパ節 腫大の最大径 (mm×mm)	ER	PgR	HER2	Mammaglobin	GCDFP15	引用 文献
1	43	女	44×36	(+)	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	12)
2	56	女	25×20	(-)	(-)	記載なし	記載なし	記載なし	13)
3	57	女	最大径記載なし	(+)	(-)	記載なし	記載なし	記載なし	14)
4	60	女	55×35	(+)	(-)	記載なし	記載なし	記載なし	15)
5	51	女	20×20	(+)	(-)	記載なし	記載なし	記載なし	16)
6	78	女	7×7	(+)	(+)	(+)	記載なし	(+)	17)
7	42	女	最大径記載なし	(-)	(-)	(+)	記載なし	(-)	18)
8	63	女	最大径記載なし	(+)	(+)	(-)	記載なし	記載なし	19)
9	56	女	最大径記載なし	(-)	(-)	(+)	記載なし	記載なし	19)
10	60	女	最大径記載なし	(-)	(-)	(+)	記載なし	記載なし	19)
11	60	女	最大径記載なし	(-)	(-)	(+)	記載なし	記載なし	19)
12	59	女	最大径記載なし	(-)	(-)	(-)	記載なし	記載なし	19)
13	60代	女	35×29	(+)	(-)	(+)	(+)	記載なし	20)
14	57	女	30×30	(-)	(-)	(-)	(-)~(±)	(-)	6)
15	56	女	37×35	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	6)
16	62	女	17×19	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	6)
17	54	女	25×21	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	6)
18	56	女	18	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	21)
19	43	女	19	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	21)
本症例	42	女	腋窩リンパ節 腫大なし 悪性胸水	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	

FDG-PETを再検したところ、右側側胸部の結節にFDGの集積を認めた。同部位の生検では、胸水と同じ粘液産生性腺癌を認めた。免疫染色ではER陽性、PgR陽性のほか、mammaglobin陰性、GCDFP-15陰性、TTF-1陰性、Napsin A陰性であった。FDG-PETで、骨盤の一部に骨転移も確認された。増悪と判断し、現在化学療法に変更し治療を継続中である。

## 考 察

原発不明癌の頻度は成人の腫瘍中1.6%で発生部位別ではリンパ節73%、骨36%、肝20%、肺17%である<sup>1)</sup>。潜在性乳癌は1907年にHalsted<sup>2)</sup>が最初に報告した。頻度は乳癌全体の0.2~0.3%で、腋窩腫瘍を初発症状とする癌では潜在性乳癌が最も多い<sup>3)</sup>。本症例は腋窩リンパ節転移を認めず、ホルモン受容体陽性を呈した悪性胸水のみであった。胸水セルブロック病理所見でTTF-1陰性、SP-A陰性であり、後の右胸膜生検病理所見でもNapsin A陰性から肺癌の可能性が低いと考えられた。CDX2陰性であり、消化管由来である可能性も低かった。ER陽性、PgR陽性にて、原発臓器として乳腺、子宮、卵巣が鑑別にあげられた。婦人科にて子宮内膜細胞診、子宮内膜全面搔爬生検を行うも悪性所見は認めなかった。子宮のFDG集積は子宮筋腫の変性として矛盾しなかった。本症例は粘液産生型腺癌であった。卵巣粘液性腫瘍

は卵巣癌のなかでは頻度が低い。さらに卵巣粘液性腫瘍は、免疫染色がCK7陽性、CK20陽性のパターンが多く、ER、PgRは卵巣粘液性腫瘍浸潤癌では1例も染まらなかったとの報告<sup>4)</sup>があり、本症例が卵巣粘液性腫瘍である可能性は否定的だった。よって本症例は、潜在性乳癌を疑う原発不明癌と診断した。潜在性乳癌の予後は5年生存率70.7%、10年生存率64.3%と報告される<sup>5)6)</sup>。乳癌の予後因子として、転移リンパ節の個数<sup>5)7)</sup>、ホルモン受容体の有無が報告されている。治療方針としては、潜在性乳癌では同側の乳房切除にて40~70%に乳癌が認められ<sup>5)8)</sup>、局所療法と術後化学療法またはホルモン受容体陽性例には内分泌療法を併用することが多いが、標準的な治療方針はない。本症例では腋窩リンパ節転移は認めず、ホルモン受容体検査にて乳癌「luminal B type」に相当すると判断し、ホルモン治療としてゴセレリン(goserelin)・タモキシフェン(tamoxifen)併用療法を開始した。経過で胸水は増加、さらに血清CA15-3が上昇し、ホルモン療法に抵抗性であった。乳癌では、ホルモン受容体陽性でも約3割はホルモン療法抵抗性である。タモキシフェン代謝酵素の遺伝子多型にて不応性になることが報告<sup>9)</sup>されており、関連がある可能性がある。胸水ER陽性で子宮に腫瘍を認め本症例と類似した報告があるが、原発臓器は卵巣で<sup>10)</sup>病理所見では漿液性腺癌であり、PAX8陽性であった。これに対し本症例は粘液性腺癌で

あった。転移巣でのホルモン受容体陽性である原発不明癌症例では、漿液性か粘液性であるかが原発巣の鑑別に重要と思われた。ほかに悪性胸水を伴う潜在性乳癌の報告では、後に乳房に病変を認め乳癌の診断に至った<sup>11)</sup>。本症例のように、悪性胸水のみを潜在性乳癌の報告例は確認できなかった。腋窩リンパ節腫大を伴う潜在性乳癌の報告と、本症例を比較した(表2)。本症例は若年発症、mammaglobin 陰性であることが特徴であった。今回、腋窩リンパ節転移を伴わない潜在性乳癌はまれと考え報告した。

謝辞：ご指導いただいた、金沢大学附属病院乳腺科 井口雅史先生、病理部 池田博子先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

### 引用文献

- 1) Lortholary A, et al. Cancers of unknown origin: 311 cases. *Bull Cancer* 2001; 88: 619-27.
- 2) Halsted WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1907; 46: 1-19.
- 3) Owen HW, et al. Occult carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1954; 98: 302-8.
- 4) Vang R, et al. Immunohistochemistry for estrogen and progesterone receptors in the distinction of primary and metastatic mucinous tumors in the ovary. an analysis of 124 cases. *Mod Pathol* 2006; 19: 97-105.
- 5) Merson M, et al. Breast carcinoma presenting as axillary metastases without evidence of a primary tumor. *Cancer* 1970; 70: 504-8.
- 6) 喜多みどり, 他. 腋窩リンパ節転移で発見された潜在性乳癌. *乳癌の臨* 2011; 26: 413-7.
- 7) 増田慎三, 他. 乳癌における至適リンパ節廓清. *日外会誌* 2001; 102: 465-72.
- 8) Ellerbroek N, et al. Treatment of patients with isolated axillary nodal metastases from an occult primary carcinoma consistent with breast origin. *Cancer* 1990; 66: 1461-7.
- 9) 前佛 均, 他. タモキシフェン代謝酵素の遺伝子多形と効果. *医のあゆみ* 2009; 230: 50-6.
- 10) 椎名真一, 他. PAX8 の免疫細胞化学染色が原発巣推定に有用であった正常大卵巣癌症候群の1例. *北臨技会誌* 2014; 12: 84-8.
- 11) 安藤英也, 他. 癌性心胸膜炎で発症し、化学療法後に診断された潜在性、炎症性乳癌の1例. *日臨外会誌* 2006; 67: 2314-8.
- 12) 高塚雄一, 他. 乳腺 occult carcinoma の1例. *外科診療* 1984; 26: 493-7.
- 13) 国府育央, 他. 乳腺 occult carcinoma が強く疑われた1例. *日臨外会誌* 1986; 47: 195-8.
- 14) 大沼 淳, 他. 潜在性乳癌の1例. *北海道外科誌* 2000; 45: 15-8.
- 15) 西田俊朗, 他. 腋窩リンパ節転移により発見された潜在性乳癌の1例. *乳癌の臨* 2001; 16: 377-9.
- 16) 川島太一, 他. 潜在性乳癌と考えられる症例に対して乳房非切除にて治療した1例. *癌と化療* 2005; 32: 825-7.
- 17) 杉山陽一. 乳房照射+腋窩リンパ節廓清にて経過観察中の潜在性乳癌の1例. *癌と化療* 2006; 33: 1287-9.
- 18) 加藤 洋, 他. 原発不明癌の原発同定に FDG-PET が有用であった乳癌の一例. *臨核学* 2007; 40: 66-8.
- 19) 青山 圭, 他. 腋窩リンパ節腫脹を契機に発見された潜在性乳癌の5例. *乳癌の臨* 2007; 22: 226-30.
- 20) 前田和成, 他. Mammaglobin 染色所見から診断した潜在性乳癌の1例. *日臨外会誌* 2008; 69: 2490-4.
- 21) 山田美保子, 他. 潜在性乳癌の2例. *日臨外会誌* 2012; 73: 11: 2768-73.

**Abstract****A case of cancer of an unknown primary origin with malignant pleural effusion indicative of a hormone receptor-positive tumor**

Taro Yoneda, Hayato Koba, Shingo Nishikawa, Takashi Sone, Hideharu Kimura and Kazuo Kasahara  
Department of Respiratory Medicine, Kanazawa University Hospital

A 43-year-old woman felt chest discomfort and was diagnosed with right pleural effusion by performing chest X-ray by a nearby clinic. The pleural effusion cytodiagnosis was positive. She was admitted to our hospital for intensive examination and treatment. A chest pelvis computed tomography (CT) scan revealed no signs of primary lesions. However, the patient reported past history of a myoma of the uterus. Furthermore, <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography was performed for an intensive examination. Because FDG was accumulated in the previously affected part of the myoma of the uterus, the possibility of uterine cancer was also considered. Pathological investigations revealed adenocarcinoma on the pleural effusion cell block. Moreover, immunostaining of this block showed estrogen receptor (ER) (+), progesterone receptor (PgR) (+) staining. Because a hormone receptor-positive adenocarcinoma was diagnosed, uterine, ovarian, and breast cancers were considered as distinct possibilities. Although cytology of the endometrium was performed several times, a malignant tumor was not identified. This patient exhibited malignant pleural effusion, which did not result in metastasis-to-axillary lymph nodes and was shown to be hormone receptor ER (+) and PgR (+). It was regarded as cancer of an unknown primary origin, with a possibility of occult breast cancer.