

臨床懇話会

## 第 448 回東京医科大学臨床懇話会

### 臍頭部十二指腸周囲のリンパ節転移により 閉塞性黄疸を来した両側異時性乳癌

#### Metachronous bilateral breast cancer with obstructive jaundice by cause of para-portal vein lymph node metastasis

日 時：2015 年 4 月 27 日（月）17:00～  
会 場：東京医科大学病院 6 階 臨床講堂  
当 番 分 野：東京医科大学乳腺科学分野  
関連診療科：東京医科大学病院消化器内科  
東京医科大学病院病理診断部  
東京医科大学病院放射線科画像診断部  
司 会：山田 公人 准教授  
発 言 者：寺岡 冴子（乳腺科学分野）  
向井俊太郎（消化器内科）  
佐藤 永一（病理診断部 准教授）  
清水 崇裕（画像診断部）

山田（司会）：定刻になりましたので、第 448 回東京医科大学臨床懇話会を始めさせていただきます。

本日の担当は乳腺科です。司会進行の山田です。宜しくお願い致します。

本日の症例は、「臍頭部十二指腸周囲のリンパ節転移により閉塞性黄疸を来した両側異時性乳癌」です。

この症例は、両側性、時間経過など少し複雑なところもありますので、症例に入る前に乳腺科の寺岡先生から簡単なレクチャーをしていただき、その後、症例を紹介して頂きます。その後は順番に放射線科、消化器内科、病理診断部の先生からコメントも頂きたいと思います。宜しくお願いします。また担当医の海瀬先生が出席されていますので、適宜、追加発言等をお願いします。

では、寺岡先生からお願いします。

寺岡（乳腺科学分野）：今回は、臍頭十二指腸周囲のリンパ節転移により閉塞性黄疸を来した両側異時性乳癌というテーマでお話しさせていただきます。

最初に、乳癌の統計のお話をさせていただきます。

左側に乳癌の罹患率、右側に死亡率を示しています。濃いピンクで表示されているのが乳癌です。乳癌の罹患率は全女性の悪性腫瘍の中で第 1 位となっていますが、死亡率は第 6 位です。乳癌の患者は多いものの、5 年生存率は約 90% と、非常に予後の良い癌と言われています。

乳癌の薬物療法は、個々の癌の性格に合わせた個別化治療が進んでいるのが現状です。乳癌の性格は、バイオマーカーと言われるホルモン受容体（ER・PR）、HER2 蛋白発現、Ki-67 と呼ばれる乳癌の増

## 乳がんのサブタイプ分類

	HER-2		発現
	陰性	陽性	
<u>ホルモンレセプター</u>	Luminal- A タイプ	Luminal-HER2 タイプ	
陽性	Luminal- B タイプ*)		
陰性	トリプル ネガティブ タイプ	HER-2 タイプ	

\*)Ki67LIを加味する

図 1

殖能を表す指標を使ってサブタイプに分類され、それぞれの性格に合わせた薬物治療を行っています。

実際は、組織の免疫染色を行い、病理診断の先生に診断していただいています。

乳がんのサブタイプ分類と治療法です（図1：乳がんのサブタイプ別薬物治療）。ホルモンレセプターが陽性で、HER2が陰性のものはLuminal typeと呼ばれており、主に内分泌療法が行われます。LuminalB typeと言われるLuminal typeの中でもKi-67と言われる乳がんの増殖能が高いものに関しては、化学療法の追加を検討します。HER2が陽性のタイプのものは、抗HER2療法プラス化学療法を検討しています。

いずれもレセプターが陰性のものはトリプルネガティブというグループに分類され、化学療法が行われているのが現状です。

乳がんの再発時期・頻度は、サブタイプで異なります。グラフの横軸が乳がんと診断されてからの年数、縦軸が全体を1としたときの再発の割合です。LuminalA typeは、晩期まで再発がなだらかにありますが、全体的には頻度は低い傾向にあります。一方、HER2 typeやTN typeは早期の再発が多く、全体の頻度も高いと言われています。

サブタイプによって再発臓器にも特異性があります。乳がんの再発臓器として挙げられるのが脳、肝臓、肺、骨です。最も再発しにくいLuminalA typeの再発指数を1としたときに、今回の症例のHER2 typeに注目していただくと、脳、肝臓、肺、それぞれで2～5倍のリスクがあります。骨は1と0.9なのでほぼ差はありません。

HER2 typeはLuminal typeに比べて肺転移のリスクが高いことを覚えておってください。

## 症 例(60代 女性)

【主訴】＜右＞乳房の血性乳頭分泌

【家族歴】母が乳癌

【既往歴】左乳がん(10年経過し治癒)

【経過】

主訴にて当科受診(左乳がん手術から13年目)

精査の結果、＜右＞乳がん(異時両側)と診断され

手術施行(乳房部分切除術＋センチネルリンパ節生検)

病理結果:ER- PR- HER2+ ＜HER2 type＞

術後治療:化学療法＋抗HER2療法

EC(エピルビシン＋エンドキサン)4サイクル

⇒ Trastuzumab(ハーセプチン)1年間

図 2

症例検討のポイントです。

1点目は、異時両側乳癌であるということで、第一癌は左乳癌で、術後10年経過して治癒したものと判断していました。ER陽性のLuminal typeでした。今回の第二癌は反対側の右の乳癌で、HER2 typeの乳癌でした。

2点目は、再発時、左右のサブタイプが異なりましたので、どちらのタイプに合わせて治療していくかという治療選択がポイントになりました。

3点目は、転移巣を生検するかどうかで、他科の先生方とも相談しながら行っていました。

症例です。(図2)60代の女性。主訴は右乳房の血性乳頭分泌。家族歴は母親に乳癌がありました。既往歴は左乳癌で、治療後10年が経過し、治癒したものとしていました。

経過です。主訴を認め、当科を受診されました。受診された時は、左の乳癌を手術してから13年目を迎えていました。精査の結果、右の乳癌と診断され、手術が行われました。病理検査の結果は、ER陰性、PR陰性、HER2陽性のHER2 typeでした。術後の治療として、化学療法に加えて抗HER2療法が行われました。

術後、抗HER2治療を開始し、7カ月目に急に黄疸が出現したため、消化器内科に緊急入院となりました。

検討事項です。

1点目、術前画像検査で肺病変を指摘されていました。

2点目、黄疸が出現したときのCT画像に関して、放射線科の清水先生から解説をお願いします。

清水(放射線科画像診断部):乳房のMRIを供覧

します。

乳癌は造影 T1 強調像で、濃染される部位を病変として捉えます。(図 3)

この画像は、その造影 T1 強調像から作成した MIP 画像で、信号の強い部分を抽出して投影した画像です。

乳頭の外側下方に見られる結節から乳頭方向に索状構造が伸びています。これが乳癌です。(図 4)

こちらは拡散強調画像で、細胞間の水分子の動きを反映した画像です。頭部では急性期脳梗塞の診断等に用いられています。その他の部位では癌の診断に用いられます。癌では細胞密度が高くなり、病変が高信号に見えます。左下葉 S6 に腫瘤状の高信号域がみられます。

転移性腫瘍をはじめとした悪性腫瘍が疑われます。(図 5)

その約 1 年後に撮った PET-CT 検査です。PET はグルコースの取り込みの活発な部分の集積を見る検

査です。癌では集積が高くなります。MRI で指摘された左肺 S6 には異常高集積がみられ、悪性病変に矛盾しません。

そのときの CT 画像でも辺縁平滑であり、形態的には転移性の癌と考えられます。

画像所見のまとめです。右に乳癌があることと、左肺下葉 S6 の肺転移が疑われます。今回は、転移が疑われた後に CT が撮られていなかったのですが、転移が疑われたら、まず CT を撮ることが大切です。

次に、閉塞性黄疸時の画像に関するコメントです。(図 6)

先ほどの PET 検査と同じ時に撮られた腹部の画像です。その時の PET では、膵鉤部に非常に集積がみられ、悪性病変の存在が考えられました。

それから 10 カ月後に閉塞性黄疸が出たときの画像です。(図 7)

造影 CT では、両側の肝内胆管の拡張、総胆管・



図 3

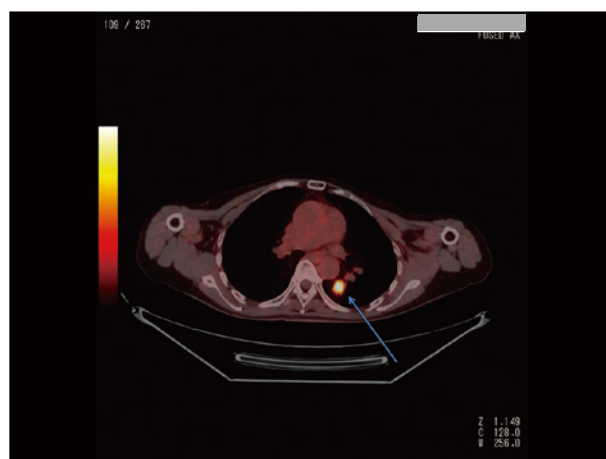


図 5

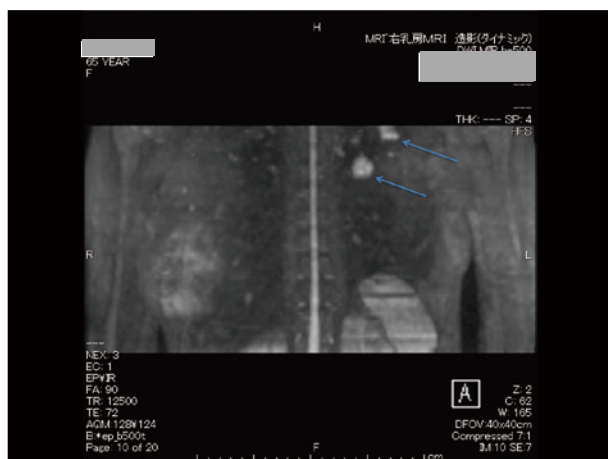


図 4

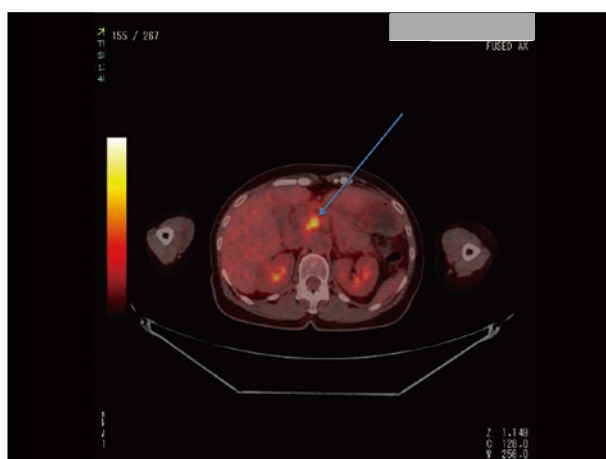


図 6



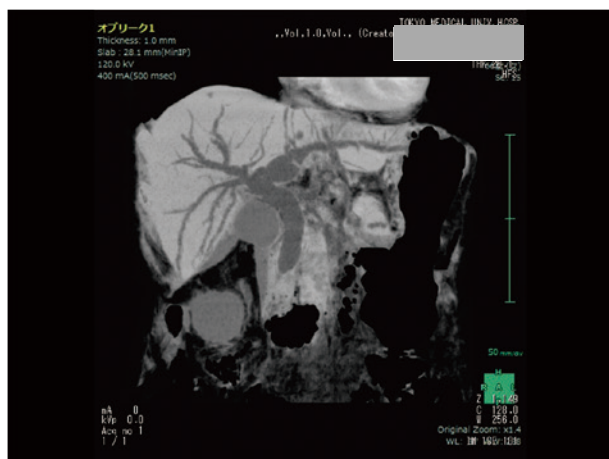


図7

主膵管の拡張がみられています。

これが、主膵管です。

これは、両側の肝内胆管が拡張した像で、中央にある非常に太く写っているのは総胆管が拡張している像です。

これは膵内胆管から乳頭部レベルでの閉塞が考えられ、その閉塞している部位の下にみられる低吸収の腫瘍性の病変です。膵鉤部近傍に腫瘍状の低吸収が見られ、膵腫瘍や転移リンパ節が疑われました。

どこで閉塞しているかを示しています。

今回はダイナミックCTが施行されていないので、膵腫瘍なのか転移性のリンパ節なのか、鑑別は少し困難です。

CT画像のまとめです。肝両葉にわたる肝内胆管の拡張、総胆管の拡張、膵内胆管あるいは乳頭部での閉塞、主膵管の拡張、膵鉤部近傍の低吸収域がリンパ節もしくは膵腫瘍と考えられます。

リンパ節転移とすれば、膵臓の所属リンパ節腫大が疑われ、膵癌、胃癌等の検索も重要であると考えられます。

原発巣とすれば、ダイナミックCTの撮像は必要であったと考えます。

胆癌患者なので転移は否定できず、腫瘍生検は必要と考えられました。

以上です。

山田：何かご質問はありますか。

胆道系は結構難しいので、学生が十分理解できたか不安だったのですが、ポインターなどで詳しく説明していただけたらと思います。

清水：これが両側の肝内胆管の拡張です。

これが総胆管の拡張です。

矢印が指してあるのでわかると思いますが、これが主膵管の拡張です。

少し見づらいですが、この低吸収域になっているところが、閉塞起点と考えられるリンパ節、もしくは膵腫瘍が疑われた部分です。

こちらも同様の部分を指しています。ここが総胆管の拡張です。

これは胆嚢です。

山田：海瀬先生、何かコメントはありますか。

海瀬（乳腺科学分野）：当然、PETで反応を示している部分は転移を疑うところだと思うのですが、必ずしも悪性だけではなくて炎症などで、もっと強い場合があるのでしょうか。炎症と癌のPET画像の評価というものはどうなのでしょう。

清水：集積の強さによるとと思います。癌のほうが集積は強い傾向にあると思います。

海瀬：場所は違いますが、特に肺病変などでは、例えばサルコイドーシスなどの場合の写り方はかなり強いものがあるという経験はあるのですが、それは画像上である程度判定はつくということですか。

清水：PETだけで判定できるかという事ですか。

海瀬：PETで判断するとしたらどうなのでしょう。今回の肺病変の場合は、発生している場所から見ても原発性肺癌ではないでしょうから、転移でいいと思いますが、例えば、これがもう少しリンパ節の領域だったときにどう判断したらいいのか、いつも悩むのですが。

清水：やはり集積の強さで見ていただくことと、もともとの肺野病変によって炎症の波及があるかというところを見ていただければいいと思いますが、鑑別のつかないものはあると思います。

山田：他に何か質問ありますか。今までの診療経過で疑問点などはありませんか。

松本（医学科）：この病変の生検の方法はどうするのか教えていただきたいのですが。

清水：私は生検していないので、これをどのようにに生検したらいいかは呼吸器外科の先生などに聞いていただけたらいいかと思います。

山田：呼吸器外科の先生はおいでになりますか。

海瀬先生、呼吸器外科に一度コンサルトとかはなさいましたか。

海瀬：これに関してはしていないと思います。最初に乳癌の特性の話をしたが、これはHER2 typeの転移を疑っていなかったの、そこまです

こともないだろうと。治療経過で小さくなれば、それでいいという思いもあったので、していません。

これは、どういう方法で生検したらいいのでしょうか。

山田：私も第 1 外科（呼吸器外科）出身ですので、自分の把握している範囲でお話しします。可能であれば、普通は TBLB です。まず、気管支鏡で生検を試みて、それが不可能であれば、恐らく CT ガイド下針生検、あるいは VATS などにて生検をするのではないかと思います。

それでは、清水先生、ありがとうございました。

清水：ありがとうございました。

山田：続いて、閉塞性黄疸について、消化器内科の向井先生から解説をお願いします。

向井（消化器内科）：この方は乳癌の患者さんで、閉塞性黄疸が少し出てきたということでした。画像的にはリンパ節転移も疑われるということですが、画像診断だけでは、臍腫瘍なのかリンパ節転移なのか、そういった質的な診断はなかなか難しいかと思えます。

この診断によって、この方の今後の化学療法も変わってくると思いますので、その診断と閉塞性黄疸の治療、さらに十二指腸狭窄も少し来していましたので、そのあたりの内視鏡的なマネジメントということで、当科でも併診となり、一時期入院もしていただきました。

胆膵領域の解剖です。肝臓でつくられる胆汁という消化液が肝内胆管というところで分泌され、一時的に胆嚢に蓄えられます。食事などが入ってくると、ホルモンの分泌などで胆嚢が収縮して総胆管を通過して、十二指腸は乳頭のところに開口部があるのですが、そこで胆汁、膵液、消化液などと一緒になって消化され、小腸などで吸収されていきます。

閉塞性黄疸は、総胆管などに何かしら閉塞を来するような病変があると、その流れが悪くなってしまう出てきます。さらに、肝内胆管の拡張、総胆管の拡張が起きてきます。

その原因の大きなものは、悪性の胆道狭窄で、膵癌、胆管癌、乳頭部癌、今回のような多臓器癌のリンパ節転移などがあります。良性のものに関しては、多いのは総胆管結石、炎症や術後の胆管狭窄などでも閉塞性黄疸を生じることがあります。

この方の 11 月 10 日の血液検査所見です。肝胆道系酵素の上昇、ビリルビンも 8.89 と上昇を認めて

いました。ただ、炎症のマーカーは特に上がっておらず、発熱や腹痛などの症状も認められず、まだ胆管炎は起こしていないような状況でした。

造影 CT です。総胆管・肝内胆管の拡張、さらに膵管も拡張していて、膵頭部のあたりに腫瘤らしきものがありそうな画像所見でした。

このような閉塞性黄疸を来した患者に我々が次に行うことが、ERCP（内視鏡的逆行性胆管膵管造影）です。

静脈麻酔下で、側視鏡という内視鏡を乳頭開口部まで挿入していきます。そこから胆管に細いカテーテルとガイドワイヤーを使ってアプローチをし、造影剤を流します。これが画像診断の追加になります。（図 8）

この ERCP という手技は、昔はあくまで検査のみでしたが、近年は手技やデバイスの発達に伴い、直接胆道を造影するという画像診断だけではなく、胆管に管腔の超音波を挿入して観察してみたり、ブラッシングで狭窄部をこすって細胞を取ってきたり、胆管生検で直接組織を取ってくるという病理学的診断としての意義もあります。あとは、そのままステントを留置することにより、ドレナージ、減黄の治療を行うこともできるようになりました。

この方も 11 月 11 日に ERCP を行っています。側視鏡を入れた時点で、肛門側のところはかなり引きつれるような形で狭窄を認めました。これは腫瘍の浸潤に伴う狭窄だと考えられます。明らかな腫瘍の露出などは認めなかったのですが、やや狭くなっているような形でした。

造影を行うと、十二指腸のサードポーションのところが少し狭くなっている印象でした。

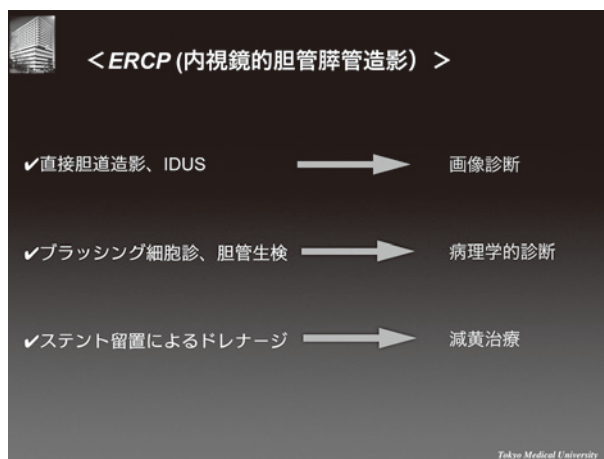


図 8

乳頭から造影カテーテルとガイドワイヤーで胆管に挿入を行い、造影剤を流すと、画像所見通り肝内胆管、総胆管の拡張を認め、膵内胆管の下部胆管のところでかなり圧排されて狭窄を来している状況でした。

まず、EST（内視鏡的乳頭括約筋切開術）を行い、その後の処置をやすくします。その狭窄部より生検鉗子を挿入し、組織を取りました。

最終的に両端がピッグテールになった、7フレンチのプラスチック性の胆管ステントを留置してドレナージ治療を行っています。

この方は、それで黄疸が少し改善し、一回退院となりました。ただ、この方のように十二指腸に狭窄がある方は、胆管ステントを留置しても結構つまりやすく、すぐに胆管炎を起こして胆管炎を繰り返してしまうことがよく知られています。十二指腸腫瘍の浸潤、もしくは十二指腸狭窄があってステントなどを入れてしまっている方は、胆管ステントは閉塞しやすいことが、多変量解析の結果からも報告されています。

この方も11月11日に入れていますので、2週間もたたないうちに胆管閉塞、ステント閉塞を起こして、胆管炎を発症してしまいました。発熱、腹痛で来院されて緊急入院となっています。

その時は一時的な胆管炎の改善目的に、ENBDチューブという胆管内に先端があって消化管を通して鼻から抜けるような細いチューブを留置し、胆管炎自体はよくなっています。

ただ、このように悪性の胆道狭窄や十二指腸狭窄がある方は、昔からマネジメントが難しい方です。一旦、ENBDチューブを入れると胆管炎自体はよくなりますが、プラスチックステントに入れかえて退院すると、またすぐ胆管炎を起こしてしまう。このように胆管炎を繰り返したり、十二指腸狭窄を来していますので、食事の摂取量が低下してなかなか化学療法が継続できないという方をよく経験します。

12月1日の実際のCTです。飲水のみは取っていましたが、胃も拡張していて、やはり十二指腸の通りが悪いことが確認されました。そのことによって、十二指腸の内圧が高くなってしまい、逆行性の胆管炎を起こしやすい状態でした。（図9）

こういった方にどのような方法で減黄の治療を行うか。最近、超音波内視鏡が用いられるようになり、

それに伴う治療が盛んに行われています。EUS-guided biliary drainage（EUD-BD）、超音波内視鏡下の胆管ドレナージという方法で、胃から肝内胆管を19Gの針で穿刺し、そこにガイドワイヤーを送り、そこにステントを留置するという方法です。このようにステントを留置すると、胆汁が十二指腸ではなく胃へ流れますので、これにより胆管炎を起こすことなく減黄のコントロールができるという方法になります。（図10）

この症例数はまだ少ないのですが、実際に超音波内視鏡下で行ったドレナージ群と経乳頭的にドレナージを行った群で、十二指腸狭窄がある方でステントの改善率を見ました。EUS-BDのほうが経乳頭的ドレナージよりも改善期間が長いと報告されています。

十二指腸狭窄に対してどのように内視鏡的な治療が行われているのか。基本的に我々が診るのは膵癌の患者が多いのですが、悪性腫瘍による十二指腸狭

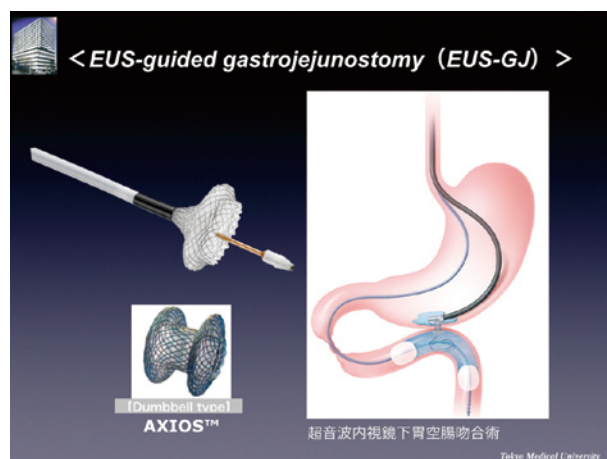


図9

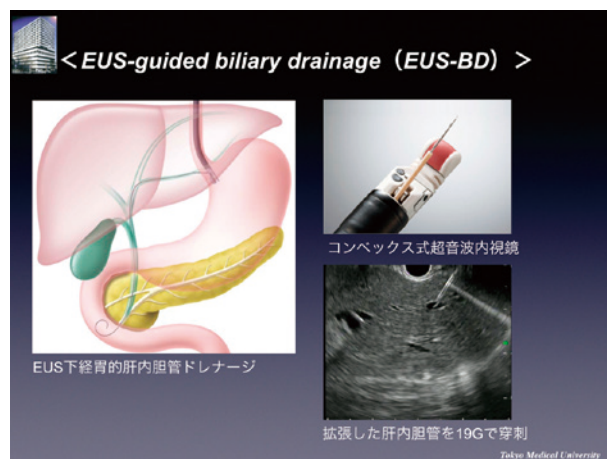


図10



窄を来している症例に関しては、十二指腸ステントの留置が行われています。

十二指腸のセカンドポーションからサードポーションまで金属のステントを留置することで、食事が摂れるようになります。ただ、ステントの長さも長いので、実際に元の通り食事ができる方は少ないです。三分粥から五分粥ぐらいまでは何とか食べられるかなというのが現状です。

膵癌であれば、そこまで長期に生存できる方は少ないのですが、多臓器癌のリンパ節転移の方などに関しては、化学療法が効けば、かなり長期生存が見込めますので、そのような方には外科的に開腹で胃空腸吻合術を行わないといけないのが現状でした。ただ、胆癌患者で状態の悪い手術になりますので、それだけで ADL が低下してしまったり、術後のトラブルなどが今まで大きくクローズアップされていました。

最近になって開発された新しい方法です。超音波内視鏡を用いて胃と空腸を吻合できないかというのが、この超音波内視鏡下の胃空腸吻合術になります。これも全国的に行われているような処置ではなく、あくまで臨床研究の段階です。このように超音波内視鏡を用いて空腸を穿刺し、両端がダンベル型になった特殊な金属ステントを留置することにより胃と空腸を吻合させる方法になります。

動画を供覧します。まず、内視鏡で狭窄部をカテテルとガイドワイヤーで突破していきます。トライツを越えたところに胃とかなり近づいたところがありますので、そこまでイレウス管を挿入していきます。2つのバルーンがついていて、これで消化管をウェッジします。その間に生理食塩水を流して水を貯めていきます。超音波内視鏡下で描出して、通電ダイレーターを使って穿刺します。消化管側のステントを展開して、ここの間をしっかりと近づけます。最後に胃側を展開すると、このように金属ステントが留置され、胃と空腸がつながります。内径も 30 mm ぐらいあるので、十二指腸ステントよりも食事の通過も良いですし、ステント長も短いので、スムーズに食事が通過していきます。

この方もその手技を行いました。狭窄部を超えてガイドワイヤーを留置し、ガイドワイヤーガイド下にイレウス管を留置。その間に水を貯めて EUS で穿刺を行い、金属ステントを留置しました。内視鏡で見ますと、メタルステントの奥に小腸の内腔が確

認されました。

同日、超音波内視鏡下の胆管ドレナージを行い、肝内胆管を穿刺して、通電ダイレーターで瘻孔拡張後に 6 mm・10 cm の uncovered-type の金属ステントを留置して、これで胆汁が胆管から胃の中に流れてくるようになりました。胃の中に流れた胆汁は、先ほど留置した胃空腸吻合術のステントの中を通過して消化管のほうへ流れていきます。経口摂取した食事に関しては、ステントの中を通過して小腸へ流れていきます。これで胆管狭窄、十二指腸狭窄のマネジメントができたことになります。

実際、この方は退院後 4 カ月ほど経っていますが、胆管炎を起こすこともなく、食事も摂取できています。4 月 21 日のデータでも肝胆道系酵素も上昇していません。

狭窄の治療がどのぐらいできたのかという指標のスコアリングシステムがあります。治療前は液体か二分粥、三分粥が食べられるぐらいだったのですが、現在は、外来で普通に全量摂取できている状況です。

結語です。悪性胆道狭窄、十二指腸狭窄に対する超音波内視鏡を用いたステント留置により内視鏡マネジメントを行い、外来化学療法に移行することが可能でした。

以上です。

山田：向井先生、有難うございました。すばらしいと思います。

海瀬先生、何かコメントはありますか。

海瀬：本当に助かりました。先週も来て、元気に普通に生活しています。

私たちからすると、最初の何枚かのスライドのように、バイオマーカーが治療にとって一番重要になってきます。それには生検が最も重要です。手術で取るのは患者の負担も大きいので行わないのですが、肺についても CT ガイド下で取ったり、場合によっては VATS で取ったり、縮小化で随分患者の負担は少なくなっています。

今回、リンパ節を生検していただいたのですが、あれは比較的普通に行っていることですか。

向井：そうですね。膵頭部癌などで、胆管狭窄を大体来しているので、私たちも診断をつけるために、画像検査に加えて ERCP はやはり必須だと思います。

このように胆管生検を行います。圧排されて狭窄しているだけの方も結構いて、胆管に露出して

ないと生検組織を取ってもなかなか出ないことはよく経験します。実際に出るのは3割〜4割かと思います。この方は、この生検だけで診断がついたので良かったと思いますが、出ない場合はセッションを分けて、超音波内視鏡を用いて膵臓をスキャンして描出し、そこに明らかなリンパ節の腫大や、もしくは腫瘍が見えれば、そこに細い針を刺して、EUS-FNAで組織を採取してきて診断をつけています。

**海瀬：**今回、比較的珍しい転移でした。乳癌の場合、肝転移は非常に多いのですが、肝転移の場合の生検も外から刺すことが多いのですが、内視鏡で取るなど、今はいろいろな方法が進んでいるのでしょうか。

**向井：**肝臓に関しても超音波内視鏡で取ることは可能だと思いますが、肝臓に関しては経皮的に、簡単に描出できますので、そちらが主流かと思います。どうしても経皮的にアプローチが難しいような奥の病変とか、血管が介在するような病変に関しては、超音波内視鏡でも可能かと思います。

**海瀬：**ありがとうございました。

この後、結局、リンパ節の生検の結果が次の治療につながっていくということで、私が考えて治療していたことが全くひっくり返る結果となりました。

**向井：**特に膵癌などでは、まだ分子標的薬などテーラーメイド医療はあまり進んでいませんが、今後進んでくる可能性があるのも、組織学的な評価というものはやはり重要かと思います。

**山田：**有難うございました。海瀬先生に外来で診ていただいているのですが、この方は、腹部症状などは全くないのでしょうか。

**海瀬：**ないです。とても元気です。いろいろな手技を行ったということは知っていたのですが、今日実際に見せていただいて、とても勉強になりました。

特に乳癌の治療は、テーラーメイドの治療ということなので、組織が必ずついてきて、そこで全ての治療が決まってきます。これから佐藤先生にお話ししていただくことはとても重要なことになるので、ぜひ聞いておいていただきたいと思います。

**山田：**では、佐藤先生から病理の結果の解説をお願いします。

**佐藤（病理診断部）：**組織所見とバイオマーカーの発現について提示いたします。（図11）

まず、左乳腺の浸潤性乳管癌の所見を提示します。膵頭部胆管周囲リンパ節に転移していた癌です。

組織像です。核異型がある、円柱状の形態を示す異型上皮細胞で、索状の構造や腺管状の構造を作って浸潤性に増殖しています。腺管形成が明らかな、比較的悪性度が低い浸潤性乳管癌で、乳頭腺管癌の所見です。

形質発現は、ER（エストロゲンレセプター）とPR（プロゲステロンレセプター）の発現が癌細胞の核に確認されます。

HER2は、わずかに細胞膜に分布するシグナル発現がありますが、判定基準上は10%にも満たない弱いシグナルの発現で、1+（陰性）と判定されます。

以上、Luminal typeになります。Luminal typeの形質発現を示す、浸潤性乳管癌が左乳癌です。

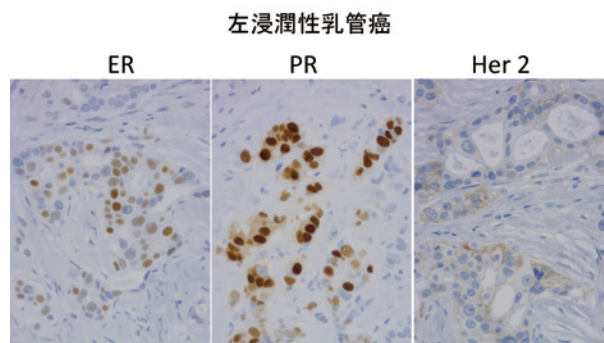
12年後に発生した右の乳癌も同様に浸潤性乳管癌ですが、形態に相違があります。悪性度がより高い（グレードが高い）癌で、腫瘍細胞は全般に大型で、いびつな大型核を持つような腫瘍細胞も認められます。腺管の形成は明らかではありません。

核分裂像もごく容易に見出されます。（図12）

左右の癌の組織像を並べて提示します。同倍率で撮影した顕微鏡像です。左の乳腺の浸潤性乳管癌では、比較的腫瘍細胞が小型で、腺管形成が明らかです。右の浸潤性乳管癌は、非常に大きな核を持つ腫瘍細胞が散見されるなど、核異型が目立っていて、核分裂像も目立ちます。腺管形成は明らかではなく、充実性の構造がつくられています。

右乳癌ではERとPRの発現が欠落しています。一方でHER2の発現が明瞭に認められます。Her2 subtypeの形質発現です。（図13）

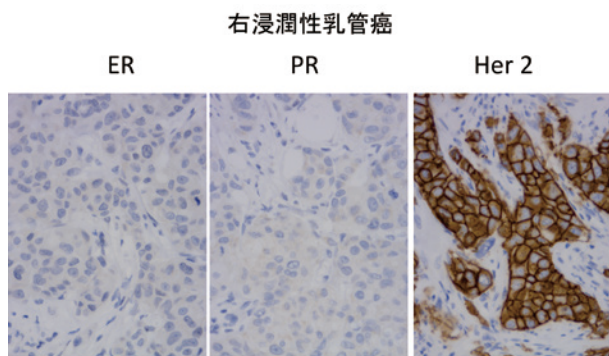
一般には遠隔転移の原発巣としては、より悪性度が高い右の乳癌が想定されます。しかし、本例の転移巣はむしろ左乳癌が原発と推察されるものでし



Luminal type phenotype

図 11





Her2 disease

図 12

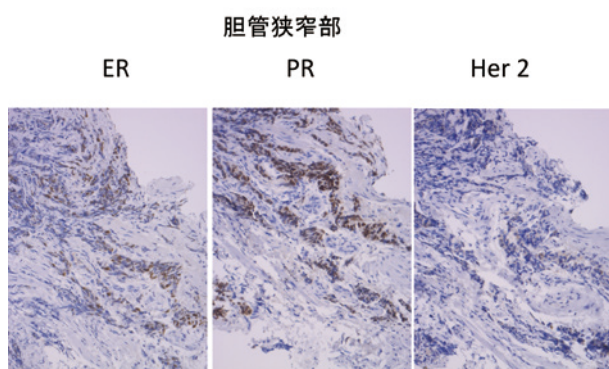


図 13

た。実際に内視鏡で生検された検体の組織像を提示します。リンパ節の構造は不明瞭で、挫滅が強い検体ですが、紡錘形の形を示し、好酸性の細胞質を持つ異型細胞の塊がみられます。腺管形成こそ明らかではないのですが、核の大小不同、クロマチンの増量などあり、癌の形態学的な特徴がそろっています。

この検体で免疫組織化学を行ったところ、ER が陽性、PR が陽性、HER2 は陰性でした。他の胆管マーカーの発現はなく、左乳腺に発生した Luminal type の乳癌が転移したものと判断しました。

以上です。

山田：ありがとうございました。

何かコメントや追加発言はありますか。

海瀬：最近、原発巣と転移巣で、10～20% 発現が変わってくるという報告が幾つもあります。今回の症例にそれを当てはめてしまうとごちゃごちゃになってしまって、わけがわからなくなってしまうのですが、乳癌の場合、原発巣と転移巣でバイオマーカー発現が違ってくるといことは実際にあるのでしょうか。

佐藤：原発巣での発現がそもそも heterogeneous

なのではないかと、推測しています。原発巣での発現が heterogeneous で、様々なサブタイプの成分が混在している人で、トリプルネガティブだけが遠隔臓器に転移すると考えるのが妥当だと思います。

海瀬：今回、はっきりと Luminal と HER2 というのが分かれて、両側で違いがあったので、あまり考えたくはないですが、12 年、13 年たってから、おとなしい Luminal type の再発という結論に達して、次の治療につながったのですが、そういうことですね。

佐藤：その通りです。

山田：佐藤先生、詳しいコメントを有難うございました。

最後に、寺岡先生から本症例の経過ならびに総括をして頂きます。

寺岡：転移リンパ節の病理結果が Luminal type という診断でしたので、予想していなかった第一癌、左乳癌（13 年目）の再発と診断を変更し、診断後、再発の治療も抗 HER2 療法から内分泌療法に現在変更して、病状の進行なく経過している状況です。

本症例より学ぶことは、両側乳癌で左右のサブタイプが異なる場合、治療選択という点で改めて考えさせられる良い機会となりました。

実際に転移再発を来した際に、その転移巣を生検するかどうかは転移の場所にもよりますし、各施設や各主治医の先生によって対応が異なるのが現状です。先ほど海瀬先生と佐藤先生がディスカッションされていたように、原発巣と転移巣でサブタイプが異なるという報告もたくさんありますので、可能な限り生検を行って、再発のサブタイプをもう一度調べ直して治療に当たることを大切に考えていこうと思っています。

多角的な診療体制によって迅速な検査を他科と協力しながら正確に診断を行うことができ、治療の質を高めることができるという大学病院の特性を改めて再認識いたしました。

ご清聴ありがとうございました。

山田：寺岡先生、有難うございました。

先ほど佐藤先生がおっしゃいましたが、乳癌は本当に難しく、サブタイプ別に分かれているといっても、さらに複雑になっております。最初に寺岡先生が示したように、Luminal type 乳癌では、術後 10 年、15 年でも、時々再発を経験しています。そういう意味で、逆に我々は何年外来でフォローしてい

ればいいのかということもよく問題になります。

石川（乳腺科学分野）：消化器内科の胃空腸内視鏡的な方法もすごいなと思いました。私も消化器外科をやっていたときに、十二指腸ステントはなかなか機能していませんでした。今、海瀬先生の外来で普通に食べられているというのは、もしかしたらホルモン剤が効いていて、十二指腸が開通した可能性はないのでしょうか。消化器癌や胆管癌など一般的に胃空腸吻合しなければいけないような癌で、システミックな治療が効かない場合でも、そんなによく食べられるものなのでしょうか。

向井：まだ臨床研究の段階ではあるので、全国的に評価されているわけではありません。実際にやってみた感触としては、やはり膵癌や胆管癌の患者さんにおいても、もちろん悪性度が高いのですが食べられなくなってしまう方もいますが、実際に狭窄自

体はステントを入れることによってある程度食べられるようになっています。どうしても十二指腸ステントだと、三分粥、五分粥が限界ですが、退院されて普通の御飯が食べられている方も実際にいます。

石川：それは消化器癌でもですか。

向井：はい。

山田：本当に消化器内科の先生方のマネジメントには感心しています。それが可能であったので、我々は術後、癌治療が継続できました。多くの科によるマネジメントは非常に重要だと思いました。

それでは、そろそろ時間になりましたので、第448回東京医科大学臨床懇話会を閉めたいと思います。本日はご発表頂いた先生方、ならびにご参加頂いたスタッフ、学生の皆さん、有難うございました。

（後藤 浩編集委員査読）