

著明な貧血と血小板減少と末梢血の異常細胞で発見された 転移性乳癌の1例

太田 誠介^{a,b*}, 笠原 明宣^a, 水野 翔馬^b, 深津 遙香^a,
木下 修^a, 野口 敏生^a, 岸本 信康^b, 松村 正^a

姫路聖マリア病院 ^a内科, ^b呼吸器内科

Metastatic breast cancer presenting as severe anemia, platelet reduction and abnormal cells in peripheral blood

Seisuke Ota^{a,b*}, Akinori Kasahara^a, Shoma Mizuno^b, Haruka Fukatsu^a,
Osamu Kinoshita^a, Toshio Noguchi^a, Nobuyasu Kishimoto^b, Tadashi Matsumura^a

Departments of ^aInternal Medicine, ^bRespiratory Internal Medicine, Himeji St. Mary's Hospital, Hyogo 670-0801, Japan

Worldwide, breast cancer accounts for 22.9% of all cancers excluding non-melanoma skin cancers in women. More than 80% of breast cancer cases are discovered when a woman discovers a lump that feels different from the rest of the breast tissue. We report the case of a 60-year-old woman who had been treated for one year at a psychiatric hospital for suspected schizophrenia, and was referred to our hospital on March 23, 2011 for consultation regarding complete blood count abnormalities: hemoglobin, 4.8g/dl; Plt, $1.9 \times 10^4/\mu\text{l}$; WBC, 12,700/ μl with 18.5% abnormal cells. Computed tomography revealed an enhanced, irregular mass in her right breast as well as right axillary lymph node swelling, suggestive of breast cancer. BM biopsy confirmed the presence of abnormal, keratin-positive cells, suggesting metastasis to the bone. CA15-3 was 300U/ml (normal range <25). The patient died on April 11, 2011, post-admission day 20. We found a rare case of terminal breast cancer that presented with peripheral blood abnormality. Breast cancer in patients who do not notice breast abnormality can present with peripheral blood abnormality.

キーワード：乳癌 (breast cancer), 初発症状 (initial symptom), 貧血 (anemia), 骨髄転移 (bone marrow metastasis)

緒 言

乳癌は、乳房組織に発生する癌である。世界中でよく見られる癌で、西側諸国では女性のおよそ10%が一生の間
に乳癌罹患する機会を有する。そのため、早期発見と効果
的な治療法を達成すべく膨大な労力が費やされている。ま
た乳癌女性患者のおよそ20%がこの疾患で死亡する¹⁾。

30歳代から高齢の女性ほど罹患率が高い為、今日では多
くの国で検診を受けることが推奨されている。検診には胸
部自己診断法とマンモグラフィーも含まれる。いくつかの
国では、壮老年女性の全員の毎年のマンモグラフィー検診
が実施され、早期乳癌の発見に効果を挙げている。しかし、
乳癌患者発見の背後には、その10倍以上の乳癌でない被験者
が精密検査へと回り、生検を受けていることも事実である¹⁾。

マンモグラフィーは早期乳癌を発見する為の選択肢のひ
とつであり、これひとつですべての年齢、すべての乳癌の、
早期発見がカバーできるものではない。欧米では生涯乳癌
リスクが20%以上の女性に対して造影剤を用いたMRIに
よるスクリーニングが推奨されている。日本では現在、40
代における超音波検査の併用検診の効果について大規模な
臨床研究が行われている。CTはX線被曝や費用の問題も
あり、検診に用いられることは稀である²⁾。

我々は重症の貧血と血小板減少、末梢血の異常細胞で発
症した乳癌症例を経験したため報告する。症例は精神病院
に入院中で、不幸にして乳癌の健診を受けていなかった。

症 例

患 者：60歳，女性。

主 訴：貧血と末梢血異常細胞。

現病歴：精神病院に1年入院していたが、活動性の低下と
顔色不良を指摘された。2011年2月の採血で正常だったが、
3月の採血で著明な異常を認めた。そのため3月23日に当

平成25年8月29日受理

*〒670-0801 兵庫県姫路市仁豊野650

電話：0792-65-5111 FAX：0792-65-5001

E-mail：seisukeota@yahoo.co.jp

院に紹介になり、入院となった。

既往歴：29歳の時、腎盂腎炎。49歳の時、飛び降り自殺を試み、脳挫傷となった。動機が不明で精神科に性格不適合と診断された。59歳の時、食事を摂らず衰弱し、隣人の通報で救急車で当院を受診され、入院加療された。その後、統合失調症の疑いで精神病院に入院された。2011年2月、60歳の時、パーキンソン病と疑われた。

レボドパ (100)・カルビドパ (10.8) 2錠分2MA, アルファカルシドール (0.5) 1錠朝, 塩酸ラキシフェン (60) 1錠朝, マレイン酸レボメプロマジン (5) 1錠不眠時の処方を受けていた。

身体所見：入院時、患者は衰弱し、声を発する事も出来なかった。そのため、患者と殆ど意思疎通は出来なかった。診察で眼瞼は強度に貧血様だった。乳房は視診で異常を認めなかった。頸部のリンパ節は触知しなかったが、右腋窩のリンパ節は触知した。小指頭大で固く、可動性は無かった。他に特記すべき身体所見は認めなかった。

検査所見：Hbは4.8g/dl、白血球は12,700/ μ lだった。白血球の末梢血像は、不規則な重積性を示す強い細胞結合性を有し粗網状のクロマチン結合を呈し複数の明瞭な核小体を持ち、しばしば細胞質に空胞形成が見られる大型異型細胞が18.5%を占めていた (表1)。血球とは明らかに異なり、転移性の腫瘍細胞が疑われた (図1)。血小板は1.9万/ μ lだった。LDHは737 IU/mlと上昇していた (表2)。Fe, TIBC, UIBCは正常だったが、フェリチンは15,519.4 ng/ml (正常は20~280) と異常高値を示していた (表3)。

表1 入院時のCBC

正常		
WBC	12,700/ μ l	3,000-8,300
myelo	2.5%	0
meta	0.5%	0
st	3.5%	2-10
seg	31.5%	35-55
abnormal cell	18.5%	0
eos	0.0%	1-6
bas	1.5%	0-2
mono	3.5%	2-8
lymph	38.5%	20-45
RBC	171万/ μ l	385-515
Hb	4.8 g/dl	11-15
MCV	87.7 fl	80-96
MCH	28.1 pg	26-33
MCHC	32.0%	31-36
ret	25%	5-15
Plt	1.9万/ μ l	14-36

表2 入院時の生化学

正常		
CRP	4.5 mg/dl	0-0.3
TP	5.9 g/dl	6.0-8.0
Alb	2.9 g/dl	3.9-5
AST	233 IU/l	8-35
ALT	44 IU/l	5-43
ALP	1,313 IU/l	110-360
γ -GTP	71 IU/l	8-45
T-Bil	0.62 mg/dl	0.2-1.2
LDH	737 IU/l	105-210
AMY	109 IU/l	40-120
BUN	28.7 mg/dl	8-20
Cr	0.66 mg/dl	0.5-0.8
Na	139.8 mEq/l	135-147
K	4.1 mEq/l	3.6-5
Cl	102.1 mEq/l	98-108
Ca	9.3 mg/dl	8.5-10.5

表3 入院時の鉄と凝固関連検査

正常		
Fe	255 μ g/dl	40-190
TIBC	275 μ g/dl	230-400
UIBC	20 μ g/dl	75-305
ferritin	15,519.4 ng/ml	4.6-204
FDP	32.8 μ g/ml	< 5
Fibrinogen	346.3 mg/dl	150-400
TAT	23.0 ng/ml	< 3
PT _{INR}	1.19	0.8-1.2

胸部造影CTで右乳房に不均一に造影される30×12.5 mm大の腫瘤を認め、乳癌が考えられた (図2)。右腋窩リンパ節に転移を疑わせる病変が認められた。肝臓に転移を疑わせる病変が認められた。骨破壊像があり、転移が疑われた。

乳癌の腫瘍 marker のCA15-3は300 U/ml (正常は25以下) と著明に上昇していた。診断は転移した乳癌だった。

骨髓穿刺はdry tapだった。骨髓生検組織で索状に増生する異型核を有する細胞を認めた (図3)。骨髓の異常細胞は酵素抗体法でkeratin陽性だった。Keratinは悪性上皮組織か筋肉に認められるが、血球系の正常及び悪性細胞に認められる事はない。本例は癌の骨髄転移と考えられ、末梢血の異常細胞は乳癌細胞と考えられた。

FDPは32.8 mg/ml (正常は5以下)、フィブリノーゲンは346.3 mg/dl (正常は150~400)、TAT23.0 ng/ml (正常

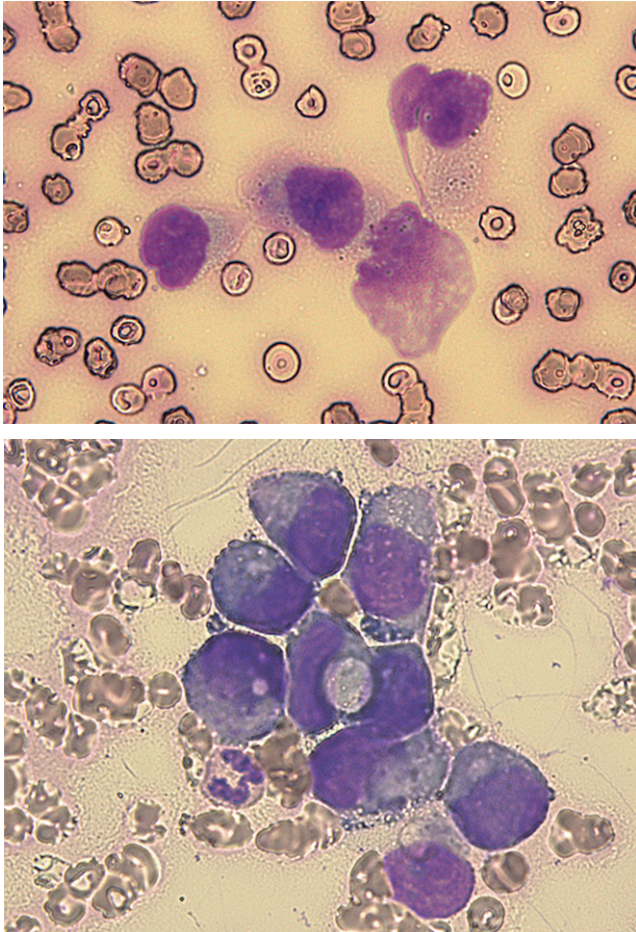


図1 末梢血液像

大型異型細胞は不規則な重積性を示す強い細胞結合性を有し、粗網状のクロマチン結合を呈し、複数の明瞭な核小体を持ち、しばしば細胞質に空胞形成が見られた。

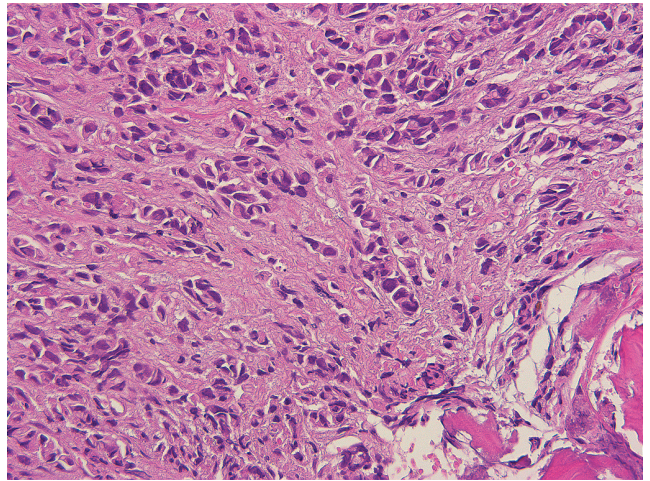
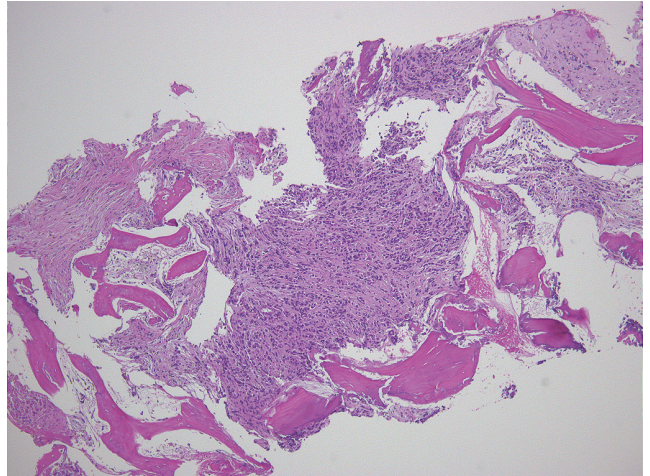


図3 骨髓生検組織

索状に増生する異型核を有する細胞を認めた。

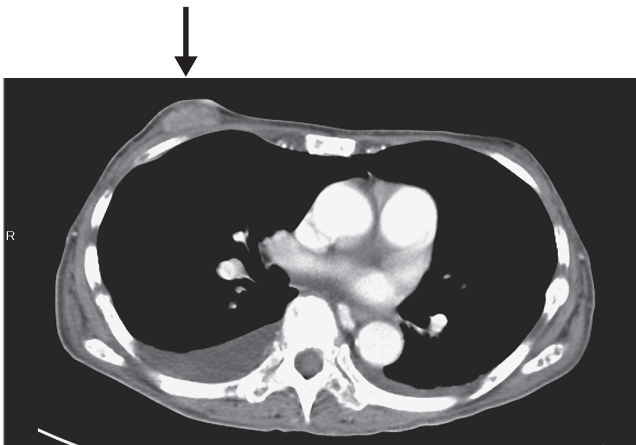


図2 胸部CT像

右乳房に不均一に造影される30×12.5 mm大の腫瘤を認め、乳癌と考えられた。

は3以下)と異常を示した。赤血球、血小板減少の原因は癌の骨髄転移による骨髄機能の低下と、DICと考えられた。

入院後経過：低分子ヘパリンでDICの加療し、輸血、血小板輸血を行った。乳癌がホルモン受容体または、HER2陽性が調べるための生検目的で外科紹介を予定した。しかし患者は徐々に衰弱し、呼吸状態が悪くなり、4月11日に死亡した。

考 察

本例は初診時の状態が不良で、乳房腫瘍の生検が行えず、乳房の組織診断に至らなかった。画像診断は存在診断に過ぎず、腫瘍マーカーの上昇は間接的な証拠に過ぎない事を考慮すると、組織診断で乳癌と確定し得なかったのは非常に残念である。しかしながら、乳癌の可能性が極めて高いと考えられる。

乳癌の最初の自覚症状は典型的には、他の乳房の組織と触覚が異なる腫瘍である。乳癌は本邦では自己発見または

検診発見される事が殆どで、80%以上の乳癌は女性が乳房の腫瘍に気づき、発見される¹⁾。初期の乳癌はマンモグラフィで発見される事も多い²⁾。腋窩のリンパ節腫瘍も初発症状となり得る¹⁾。腫瘍以外の乳癌の初発症状は乳房の大きさや形状の変化、皮膚の窪み、乳輪の変形がある¹⁻³⁾。

転移は骨、肝臓、肺、脳に好発する⁴⁾。症状は転移した部位によるが、予期しない体重減少や発熱も初発症状になり得る。Braun がステージ1から3の乳癌患者で免疫検索した所、骨髄に転移は13から43%に認められた⁵⁾。しかし、転移が乳癌の初発症状となる事は極めて稀であると考えられる。

乳癌はエストロゲン依存性であることが多いことから、エストロゲン受容体 (ER) やプロゲステロン受容体 (PgR) の発現の高いものは内分泌薬が奏功する⁶⁾。またヒト上皮成長因子受容体2 (HER-2) 陽性の場合、分子標的治療薬が奏功する⁷⁾。本例もそれらの治療の対象と成り得た可能性があるが、その前に死亡した。

Bushe らは13の臨床研究を集め、1986年から2008年の間の6,000人の統合失調症の女性患者を、健常人の集団と比較検討した。13の臨床研究は、52%の危険性の増加を示した臨床研究から、40%の減少を示した臨床研究まで様々だったが、13の臨床研究の内、6つが乳癌の危険性の増加を示していた。高齢の統合失調症では10万人で100例以上の乳癌が生じ得る事が示された⁸⁾。

統合失調症では特抗精神病薬投与による副作用として、高プロラクチン血症が生じる事が多い。早期に起こる障害として、女性では乳汁漏出、不妊症、月経障害、性機能低下がみられる。そして長期にわたるとエストロゲンの分泌を抑制して、乳癌が多くなると考えられている⁹⁾。しかしながら、統合失調症の患者の乳癌検診の受診率は健常人に比べると低いのが実情と考えられる。統合失調症患者の乳

癌を見落とさない様に診療するのが重要だと考えられた。

本例は精神疾患の影響もあり、自分の乳房の異常に気付かなかった。また、健診も受けていなかった。そのため、発見が遅れた。しかし、末梢血異常を手がかりにして末期乳癌を診断し得た。末梢血の異常が乳癌の初発症状となるのは稀である。

文 献

- 1) Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJ, Morrison DS : Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival : retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ* (2012) 344, e2718.
- 2) Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ, Kuppen PJ, van de Water W, Portielje JE, van der Geest LG, Janssen-Heijnen ML, Dekkers OM, van de Velde CJ, Westendorp RG : Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands : stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat* (2010) 124, 801-807.
- 3) Newman LA : Epidemiology of locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* (2009) 19, 195-203.
- 4) Lacroix M : Significance, detection and markers of disseminated breast cancer cells. *Endocr Relat Cancer* (2006) 13, 1033-1067.
- 5) Braun S, Naume B : Circulating and disseminated tumor cells. *J Clin Oncol* (2005) 23, 1623-1626.
- 6) Abdulkareem IH, Zurmi IB : Review of hormonal treatment of breast cancer. *Niger J Clin Pract* (2012) 15, 9-14.
- 7) Abramson V, Arteaga CL : New strategies in HER2-overexpressing breast cancer : many combinations of targeted drugs available. *Clin Cancer Res* (2011) 17, 952-958.
- 8) Bushe CJ, Bradley AJ, Wildgust HJ, Hodgson RE : Schizophrenia and breast cancer incidence : a systematic review of clinical studies. *Schizophr Res* (2009) 114, 6-16.
- 9) Maguire GA : Prolactin elevation with antipsychotic medications : mechanisms of action and clinical consequences. *J Clin Psychiatry* (2002) 63, 56-62.