

TTF-1 の免疫染色が胃転移の診断に有用であった肺腺癌の 2 例

鈴木勇史¹・樋田豊明¹・堀尾芳嗣¹・
陶山元一²・谷田部恭³・杉浦孝彦¹

要旨 **背景** . 肺癌の胃転移は比較的稀であるが、原発性胃癌との鑑別が困難なことがある . Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1) は肺、甲状腺、前脳の一部に発現されている核転写因子で、組織特異性が高いため組織診断マーカーとして使用されている . **症例** . 症例 1 は 56 歳、女性 . 肺腺癌 cT1N0M0 stage IA の診断で左下葉切除を施行した (pT1N2M0 stage IIIA) . 9 ヶ月後心窩部痛が出現したため上部消化管内視鏡検査を施行したところ胃粘膜病変を認め、TTF-1 の免疫染色にて陽性所見を得た . 症例 2 は 52 歳、男性 . 肺腺癌 cT4N2M0 stage IIIB と診断し胸膜癒着術、化学療法を施行した . 化学療法 2 コース施行後胃部不快感が出現したため上部消化管内視鏡検査を施行した . 胃粘膜下腫瘍を認め、TTF-1 の免疫染色にて陽性所見を得た . **結論** . 肺癌の胃転移は診断に苦慮することがあるが、TTF-1 の免疫染色が肺腺癌の胃転移の補助的診断に有用であったので報告する . (肺癌 . 2002;42:221-225)

索引用語 肺癌、胃転移、Thyroid transcription factor-1

TTF-1 Immunostaining in the Diagnosis of Gastric Metastasis From Lung Adenocarcinoma

Takeshi Suzuki¹; Toyoaki Hida¹; Yoshitsugu Horio¹;
Motoichi Suyama²; Yasushi Yatabe³; Takahiko Sugiura¹

ABSTRACT **Background.** Although gastric metastases from lung cancer are considered to be uncommon, the distinction of a primary gastric carcinoma from a metastatic lesion of lung cancer is often difficult because of overlapping pathologic features. Recently the antibody to thyroid transcription factor-1 (TTF-1) has been shown to be a fairly specific marker for lung cancer. We report two cases of gastric metastasis from lung adenocarcinoma with positive immunostaining with TTF-1. **Case.** Case 1 was a 56-year-old woman who was referred to our hospital with an abnormal shadow on a chest X-ray film. The tumor was diagnosed as adenocarcinoma (cT1N0M0 stage IA). Nine months after curative resection, she developed epigastralgia, and gastrointestinal endoscopy was performed. Case 2 was a 52-year-old man referred to our hospital with malignant pleural effusion. The clinical stage was IIIB (cT4N2M0). After a second systemic course of chemotherapy with carboplatin and paclitaxel, he complained of epigastric discomfort. Gastrointestinal endoscopy was performed. The histological specimens of both cases were immunostained with a monoclonal antibody to TTF-1. **Conclusion.** Two cases of lung adenocarcinoma with metastasis to the stomach are reported, in each of which immunostaining for TTF-1 was useful in obtaining an accurate diagnosis. (JLCC. 2002;42:221-225)

KEY WORDS Lung cancer, Gastric metastasis, Thyroid transcription factor-1

はじめに

肺癌の転移臓器として、肺、脳、骨、肝臓、副腎など

の頻度が高いが、胃転移の頻度は比較的稀である . TTF-1 は肺、甲状腺、前脳の一部に発現される核転写因子で、組織特異性が高いため、肺癌の診断に期待されている組

愛知県がんセンター ¹呼吸器科、²胸部外科、³遺伝子病理診断部 .

著者連絡先: 樋田豊明, 愛知県がんセンター呼吸器科, 〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1-1 (e-mail: 107974@aichi-cc.jp)

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Thoracic Surgery, and ³Department of Anatomic and Molecular Diagnostic

Pathology, Aichi Cancer Center, Japan.

Corresponding author: Toyoaki Hida, Department of Respiratory Medicine, Aichi Cancer Center, 1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya-shi, Aichi 464-8681, Japan (e-mail: 107974@aichi-cc.jp)

Received January 28, 2002; accepted March 28, 2002.

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

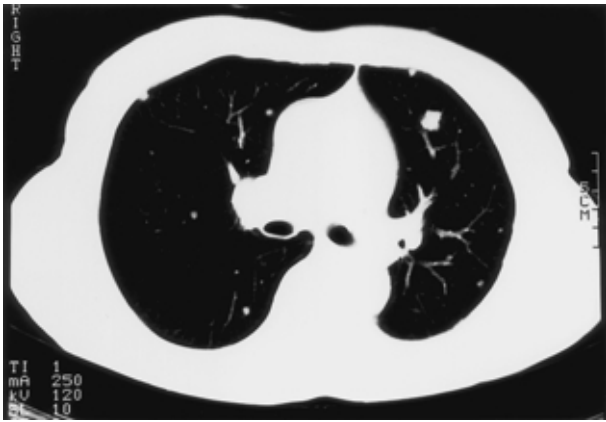


Figure 1. Chest CT shows bilateral multiple nodules.

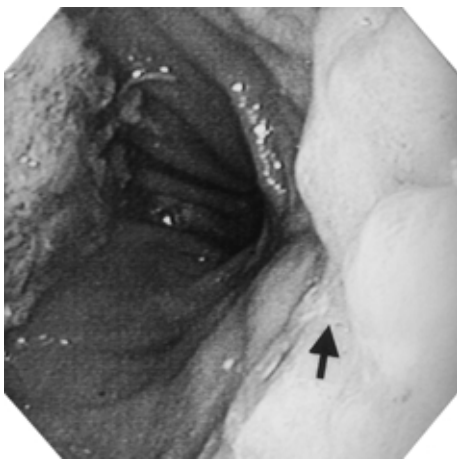


Figure 2. Gastroscopy shows an irregular, depressed lesion with a small ulcer (arrow).

織診断マーカーである．今回 TTF-1 の免疫染色を補助的診断として使用し，生前に肺腺癌の胃転移を診断した 2 例を経験したので，若干の文献的考察を加えて報告する．

症例

症例 1

症例 1：56 歳，女性．

主訴：心窩部痛．

既往歴：40 歳，胃潰瘍で胃切除術．

家族歴：特記すべきことなし．

現病歴：平成 10 年 10 月検診にて胸部異常陰影を指摘された．精査の結果，肺腺癌 cT1N0M0 stage IA と診断し，平成 10 年 12 月 14 日左下葉切除及び R2a のリンパ節郭清を施行した．#9 リンパ節に転移を認め術後の病理学的病期は pT1N2M0 stage IIIA であった．手術後 9 ヶ月の平成 11 年 9 月多発性肺転移を認めたため，vinorelbine (VNR)にて治療していた．平成 12 年 11 月心窩部痛が出現したため精査となる．

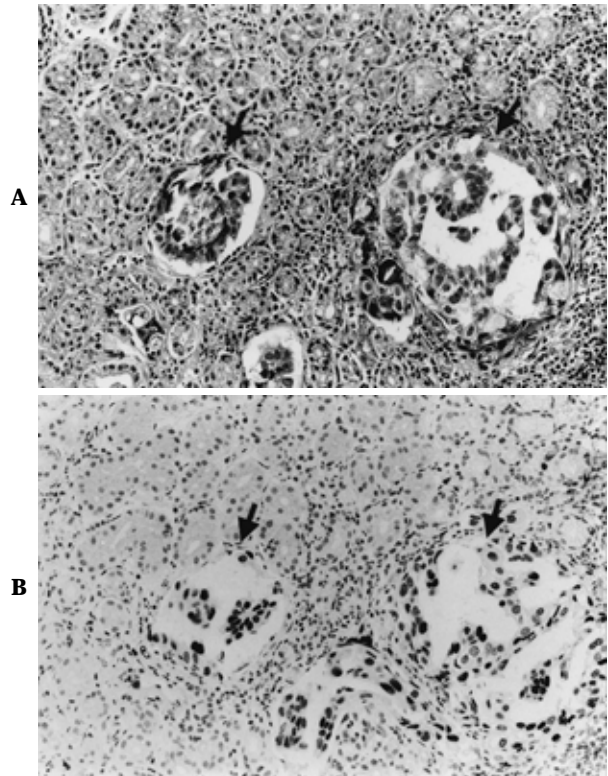


Figure 3. **A.** HE staining of gastric biopsy sample (Case 1) Adenocarcinoma cells with papillary growth (arrows) infiltrate into normal gastric mucosa. (HE stain, $\times 100$) **B.** The standard immunoperoxidase method for TTF-1 at same portion shown in **A.** The adenocarcinoma cells show intense TTF-1 staining in the nuclei (arrows)

喫煙歴：25 本/日 \times 24 年．

現症：身長 151 cm，体重 46.2 kg，血圧 100/70 mmHg，体温 36.8℃．左鎖骨上リンパ節の腫大を認め，また心窩部に圧痛を認めた．

検査所見：手術後正常値であった腫瘍マーカーは平成 12 年 11 月には CEA 60.4 ng/ml，CYFRA 6.7ng/ml と高値を示した．

胸部 CT：両側肺野に多発性結節影を認めた (Figure 1)．

腹部 CT：傍大動脈リンパ節の腫大を認めた．

上部消化管内視鏡：縫合線上端部に粘膜の不整，陥凹を認め中心部に小潰瘍を認めた (Figure 2)．

病理学的所見：HE 染色では胃腺窩に乳頭状の増生を示す異型細胞を認めた (Figure 3A)．肺手術標本と比較して肺腺癌の転移が疑われたが，診断の確証を得るために TTF-1 に対するモノクローナル抗体 (8G7G3, DAKO) で免疫染色した．その結果，異型細胞の核内が染色された (Figure 3B)．

経過：以上より肺腺癌の胃転移と診断した．その後，

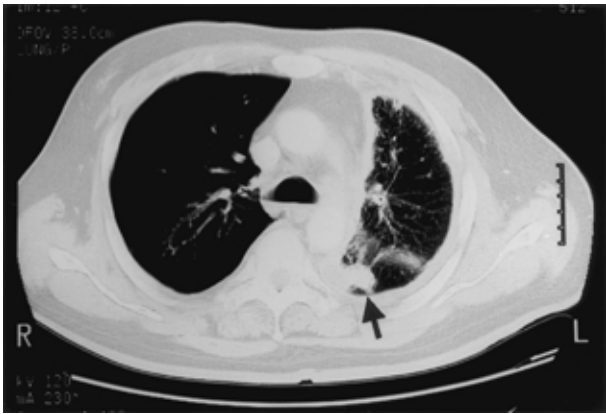


Figure 4. Chest CT shows a mass shadow in the left upper lobe (arrow) and thickened pleura.

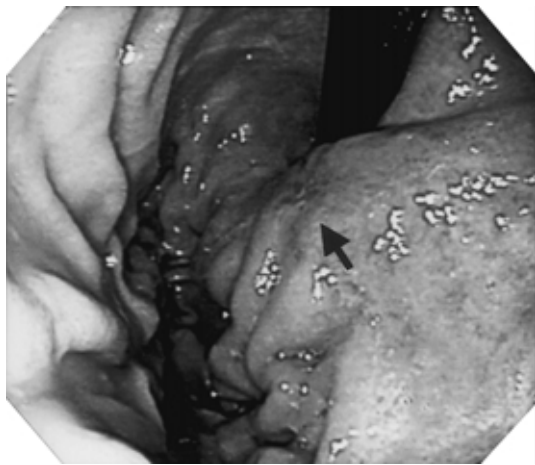


Figure 5. Gastroscopy shows a submucosal tumor with erosion (arrow)

左鎖骨上リンパ節，また胸椎に転移を認めそれぞれに対し放射線療法を施行した．胃転移病変は経過観察中である．

症例 2

症例 2：52 歳，男性．

主訴：胃部不快感．

既往歴および家族歴：特記すべきことなし．

現病歴：平成 13 年 4 月咳嗽が出現し，胸部レントゲン写真にて胸水を認めた．精査の結果，肺腺癌 cT4N2M0 stage IIIB と診断し，胸水ドレナージ後，胸膜癒着術 (doxorubicin, OK-432) を施行した．その後全身化学療法 (carboplatin, paclitaxel) を行っていたが，化学療法施行中の平成 13 年 9 月頃，胃部不快感が出現したため精査となる．

喫煙歴：30 本/日 × 32 年．

現症：身長 170.5 cm，体重 79.5 kg，血圧 130/60 mmHg，体温 36.4．左呼吸音が減弱していた．腹部に圧痛は認

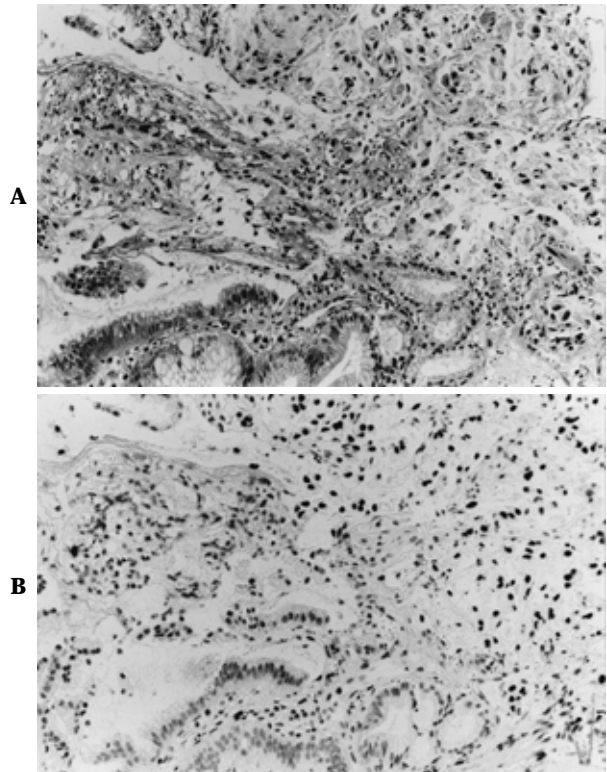


Figure 6. **A.** HE staining of the gastric biopsy sample (Case 2) Solid infiltration of poorly-differentiated adenocarcinoma (upper right) is demonstrated . (HE stain, × 100) **B.** TTF-1 staining at the same portion shown in **A.** Intense nuclear reaction of TTF-1 demarcates adenocarcinoma from normal gastric mucosa, where the nuclei are swollen due to inflammatory regenerative change (upper right)

めなかった．

検査所見：CEA 1361.1 ng/ml と上昇していた．

胸部 CT：左 S¹⁺² に 25 × 18 mm の原発巣を認めたが，化学療法前と大きさに変化なく，また左の胸膜は肥厚を認めた (Figure 4) ．

上部消化管内視鏡：胃体上部前壁に粘膜下腫瘍を認め，中心部にびらんを伴っていた (Figure 5) ．

病理学的所見：HE 染色では腺腔構造の形成に乏しい異型上皮細胞の増殖を認め，低分化腺癌の組織像を示した (Figure 6A) ．原発あるいは転移の区別は HE 染色では困難であったため，TTF-1 に対するモノクローナル抗体で染色したところ，異型細胞の核内が染色された (Figure 6B) ．

経過：以上より肺腺癌の胃転移と診断した．その後，胸椎転移が出現し，同部位に放射線療法を施行中である．胃転移病変は経過観察中である．

考 察

肺癌の遠隔転移は肺、脳、骨、肝臓、副腎などに多く認められるが、胃への転移は比較的稀である。長谷川ら¹によれば剖検例で3.4%であり、臨床的に診断できる例はさらに少ない。その原因として胃転移の場合、血行性、リンパ行性にまず粘膜下層に転移層を形成し、その後粘膜面、または漿膜面に向かって浸潤して粘膜下腫瘍の形をとるため、胃の粘膜が侵されるのが遅いので自覚症状が生じにくいこと、胃の場合内腔が広く転移巣がかなり大きくなると臨床症状が出現しないこと、staging、治療の経過などで用いられるCTでは病変がとらえにくいこと、胃部不快感、嘔気などの臨床症状が肺癌の化学療法に伴う副作用としてとらえられてしまうことなどがあげられる。

転移性胃腫瘍のレントゲン写真上の特徴として、滑らかな辺縁と中央に陥凹を伴う隆起性病変を示すとされ、いわゆる Bull's eye sign²と呼ばれている。これは血行性、リンパ行性に粘膜下組織に転移した転移巣の中心部が潰瘍化して生じたものであるが、症例1のように原発性早期胃癌類似の所見を呈することもありレントゲン写真や内視鏡所見では原発巣を判断できないことが少なくない。

今回の症例では肺腺癌の胃転移の確定を得るためにTTF-1の免疫染色を施行した。TTF-1は1989年にCivitarealeら³によって発見された核転写因子で甲状腺、肺、前脳の一部に認められる。TTF-1は胎生期肺組織においてすべての気管、気管支上皮細胞に発現されるが、発育するにしたがって発現が低下していき、生後は主にII型肺胞上皮細胞とクララ細胞に発現が認められる。TTF-1はII型肺胞上皮細胞ではsurfactant A, B, Cの分泌^{4,6}、クララ細胞ではクララ細胞分泌蛋白の分泌⁷を誘導する。また相同組換えによってTTF-1の発現をなくしたマウスは肺が欠如し胎生死するため⁸、TTF-1は胎生期の上皮細胞の発達に必須であると考えられている。

肺癌でのTTF-1の組織学的陽性率は我々の検討、及び文献的に、腺癌26~76%、扁平上皮癌0~11%、大細胞癌40%、小細胞癌81~100%である⁹⁻¹¹。一方、肺、甲状腺以外の臓器の腺癌ではほとんど陽性例は報告されていない¹²。原発性胃癌に関しても同様で、Bejaranoらは原発性胃癌66例中、局所的に染色された1例以外すべて陰性であると報告している¹²。その他の既報告でも、原発性胃癌のTTF-1陽性例は報告されていないので¹³、肺腺癌の胃転移の鑑別にTTF-1は有用であると考えられる。

肺腺癌の胃転移の診断は、組織学的にHE染色で原発組織との同源性、腫瘍細胞の胃粘膜との連続性の有無を検討し、それに臨床所見を加えて総合的に診断されている。しかしながら、HE染色では原発巣の鑑別に困難を要

することがあり、その際、免疫染色が補助的診断のため使用される。TTF-1は肺腺癌に対し、高い感度と特異性をもつため、鑑別困難な症例に対し、有用な組織診断マーカーである。その他の肺癌の組織診断マーカーとして、surfactant proteins A, B (以下SP-A, SP-B), cytokeratin7, 20 (以下CK7, CK20)がある。肺腺癌での感度はSP-A, SP-Bは45~60%^{13,14}、CK7陽性かつCK20陰性である場合は80%以上¹⁵である。しかしながらCK7は原発性乳癌でも陽性であり、またsurfactantは低分化型肺腺癌では染色されない傾向があり、転移巣では陰性になることがある⁹。これらの点から特異性の高いTTF-1は肺腺癌の組織診断マーカーとして他のマーカーより優れていると思われる。

結 語

1. 肺腺癌の胃転移の2例を報告した。
2. TTF-1が肺腺癌の胃転移の補助的診断に有用であった。

REFERENCES

1. 長谷川直樹, 山沢文裕, 金沢 実, 他. 原発性肺癌の胃転移についての検討. 日胸疾会誌. 1993;31:1390-1396.
2. Rubin SA, Davis M. "Bull's eye" or "target" lesions of the stomach secondary to carcinoma of the lung. *Am J Gastroenterol.* 1985;80:67-69.
3. Civitareale D, Lonigro R, Sinclair AJ, et al. A thyroid-specific nuclear protein essential for tissue-specific expression of the thyroglobulin promoter. *EMBO J.* 1989;8:2537-2542.
4. Bruno MD, Bohinski RJ, Huelsman KM, et al. Lung cell-specific expression of the murine surfactant protein A (SP-A) gene is mediated by interactions between the SP-A promoter and thyroid transcription factor-1. *J Biol Chem.* 1995;270:6531-6536.
5. Bohinski RJ, Di Lauro R, Whitsett JA. The lung-specific surfactant protein B gene promoter is a target for thyroid transcription factor 1 and hepatocyte nuclear factor 3, indicating common factors for organ-specific gene expression along the foregut axis. *Mol Cell Biol.* 1994;14:5671-5681.
6. Kelly SE, Bachurski CJ, Burhans MS, et al. Transcription of the lung-specific surfactant protein C gene is mediated by thyroid transcription factor 1. *J Biol Chem.* 1996;271:6881-6888.
7. Ray MK, Chen CY, Schwartz RJ, et al. Transcriptional regulation of a mouse Clara cell-specific protein (mCC10) gene by the NKx transcription factor family members thyroid transcription factor 1 and cardiac muscle-specific homeobox protein (CSX). *Mol Cell Biol.* 1996;16:2056-2064.
8. Kimura S, Hara Y, Pineau T, et al. The T/ebp null mouse: thyroid-specific enhancer-binding protein is essential for the organogenesis of the thyroid, lung, ventral forebrain, and pituitary. *Genes Dev.* 1996;10:60-69.

- 9 . Yatabe Y, Mitsudomi T, Takahashi T. TTF-1 expression in pulmonary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* (in press)
- 10 . Di Loreto C, Di Lauro V, Puglisi F. Immunocytochemical expression of tissue specific transcription factor-1 in lung carcinoma. *J Clin Pathol*. 1997;50:30-32.
- 11 . Pelosi G, Fraggetta F, Pasini F. Immunoreactivity for thyroid transcription factor-1 in stage I non-small cell carcinomas of the lung. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:363-372.
- 12 . Bejarano PA, Baughman RP, Biddinger PW, et al. Surfactant proteins and thyroid transcription factor-1 in pulmonary and breast carcinomas. *Mod Pathol*. 1996;9:445-452.
- 13 . Merchant SH, Amin MB, Tamboli P, et al. Primary signet-ring cell carcinoma of lung:immunohistochemical study and comparison with non-pulmonary signet-ring cell carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:1515-1519.
- 14 . Kaufmann O, Dietel M. Thyroid transcription factor-1 is the superior immunohistochemical marker for pulmonary adenocarcinomas and large cell carcinomas compared to surfactant proteins A and B. *Histopathology*. 2000;36:8-16.
- 15 . Loy TS, Calaluce RD. Utility of cytokeratin immunostaining in separating pulmonary adenocarcinomas from colonic adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol*. 1994;102:764-767.