

## Thyroid transcription factor-1 (TTF-1) の免疫染色が 診断に有用であった肺腺癌小腸転移の 1 例

藤田和恵<sup>1</sup>・栗原武幸<sup>1</sup>・本多宣裕<sup>1</sup>・沖本二郎<sup>1</sup>

**要旨** **背景**．肺癌小腸転移は比較的稀で、臨床症状が出現した際には緊急外科的治療の対象となることが多く、その術前診断は困難である．**症例**．症例は 64 歳男性．2001 年 11 月に肺腺癌(臨床病期 IIIB)と診断．翌年 1 月まで全身化学療法を施行された．2002 年 3 月 6 日突然の右下腹部痛が出現、胸部 X 線写真で横隔膜下に free air、腹部 CT で小腸壁肥厚と限局性の液体貯留を認め、同部位の穿孔性腹膜炎を考え緊急開腹術を施行した．手術所見では回腸に 2 個の腫瘍と、その 1 つには穿孔性腹膜炎を認めた．切除標本の組織像は thyroid transcription factor-1 (TTF-1) 陽性の腺癌で肺癌の小腸転移と診断した．**結論**．肺癌小腸転移は比較的稀で、報告例の多くは術前診断が困難であった．自験例は腹部 CT にて回腸の壁肥厚と液体貯留を認め、肺癌小腸転移による穿孔性腹膜炎を示唆する所見と考えられ、術前診断に有用であった．また転移性か否かの補助診断に TTF-1 の免疫染色が有用であった．(肺癌．2004;44:49-54)

**索引用語** 肺腺癌、小腸転移、Thyroid transcription factor-1

## A Case of Small Bowel Metastasis From Lung Adenocarcinoma Diagnosed by Immunostaining for TTF-1

Kazue Fujita<sup>1</sup>; Takeyuki Kurihara<sup>1</sup>; Yoshihiro Honda<sup>1</sup>; Niro Okimoto<sup>1</sup>

**ABSTRACT** **Background.** Metastasis of lung cancer to the small bowel is uncommon and symptomatic small bowel metastasis requires a surgical approach. However preoperative diagnosis of small bowel metastasis is difficult. **Case.** A 60-year-old man was given a diagnosis of unresectable lung cancer (adenocarcinoma, stage IIIB) in November 2001, and received chemotherapy until January 2002. In early March, he was readmitted due to severe right lower abdominal pain. His chest roentgenogram showed free air under the diaphragm and an abdominal computed tomographic scan revealed wall thickening of the small bowel and localized intra-abdominal fluid. From the clinical course, laboratory data and CT scan findings, we considered this case to be perforative peritonitis due to a metastatic small bowel tumor from lung cancer. Therefore, an emergency laparotomy was performed, revealing two tumors in the ileum, one accompanied by perforation with peritonitis. They were histologically diagnosed as metastases of lung cancer to the small bowel by immunostaining for thyroid transcription factor-1 (TTF-1). **Conclusion.** Metastasis of lung cancer to the small bowel is uncommon and previous reports have shown preoperative diagnosis of small bowel metastasis to be difficult. In our experience, abdominal computed tomographic scan was useful to detect the presence of small bowel metastasis and perforative peritonitis preoperatively, and immunohistochemical study for TTF-1 was also useful to confirm intestinal metastatic lesions from lung cancer. (JLCC. 2004;44:49-54)

**KEY WORDS** Lung adenocarcinoma, Small bowel metastasis, Thyroid transcription factor-1

<sup>1</sup> 川崎医科大学附属川崎病院呼吸器内科。

別刷請求先：藤田和恵，川崎医科大学附属川崎病院呼吸器内科，〒700-8505 岡山市中山下2-1-80 (e-mail: zufujita@mail.goo.ne.jp)。

<sup>1</sup>Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital, Japan.

Reprints: Kazue Fujita, Division of Respiratory Diseases, Depart-

ment of Internal Medicine, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital, 2-1-80 Nakasange, Okayama-shi Okayama 700-8505, Japan (e-mail: zufujita@mail.goo.ne.jp)

Received January 15, 2003; accepted December 10, 2003.

© 2004 The Japan Lung Cancer Society

## はじめに

肺癌小腸転移は比較的稀で、経過中に治療の対象となることは少なく、また外科的治療が行われた場合でも、術前に小腸転移の診断がなされた報告は少ない<sup>1-3</sup>。今回我々は術前に、腹部CTで小腸壁肥厚とその周囲に反応性の腹水と考えられる液体貯留を認めたことから、肺癌小腸転移と穿孔性腹膜炎を示唆する所見と考えられ、また転移性か否かの補助診断にTTF-1の免疫染色が有用であった、肺腺癌小腸転移による穿孔性腹膜炎の1例を経験したので報告する。

## 症例

症例：64歳，男性。

職業歴：石筆業。

主訴：右胸痛。

既往歴，家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：15本/日×40年。

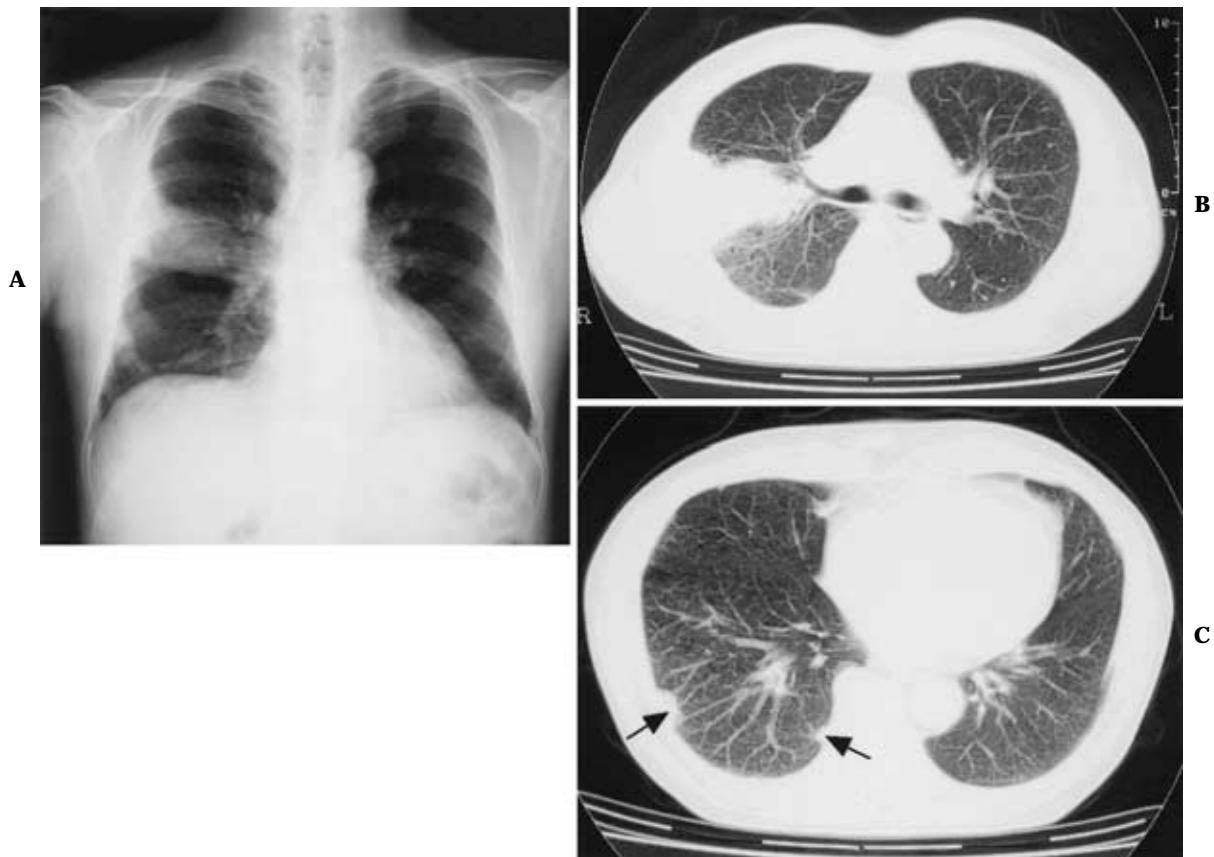
現病歴：2001年11月右胸痛を主訴に紹介医受診。胸

部X線上右上肺野に浸潤影を伴った径3.5 cm大の腫瘤影を認めた (Figure 1A) ため、精査・治療目的で紹介入院となった。

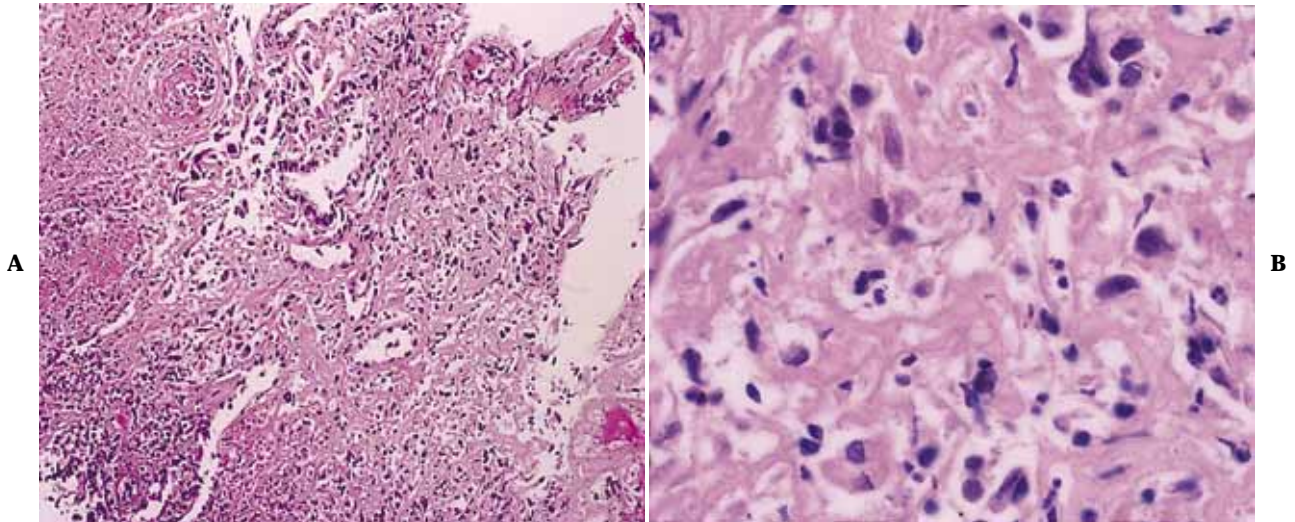
入院後施行した胸部CTでは、右S<sup>2</sup>，S<sup>3</sup>に浸潤影を伴った径3.5 cm大の辺縁整な腫瘤影と (Figure 1B)，右下葉に肺内転移と考えられる多発結節影を認めた (Figure 1C)。また右肺門・縦隔リンパ節腫大を認めた。経気管支的肺生検を施行し、病理組織学的に、腫瘍細胞が充実性に増殖し、N/C比が大きく核は大小不同、核形不整で一部腺管構造を形成している低分化型肺腺癌と診断された (Figure 2)。脳MRI，腹部CT，全身骨シンチグラフィではいずれも異常を認めず、cT4N2M0，臨床病期IIIBと判定した。

2001年12月から、CDBCA 450 mg/body (Day 1)，Paclitaxel 300 mg/body (Day 1) 併用による化学療法を2コース施行したが腫瘍縮小効果は得られなかった。

その後右胸痛が増悪したため、NSAIDs，徐放性麻薬製剤にて疼痛コントロールを行い一時退院していたが、2002年3月7日突然の強い右下腹部痛が出現し、同日再



**Figure 1.** A. Chest radiograph on first admission, showing a tumor shadow with consolidation in the right middle lung field. B, C. Chest CT shows an ill-defined mass with consolidation at the right middle lung field (B) and multiple nodules ( ) in the right lower lung field (C).



**Figure 2.** Histopathological features of the lung cancer lesion obtained by transbronchial lung biopsy demonstrates a large N/C ratio, various sizes and irregular forms of nuclei. One part shows a glandular structure. It is considered to be poorly differentiated adenocarcinoma (H.E. stain, A:  $\times 100$ , B:  $\times 400$ )

入院した。

2 回目入院時現症：体温 38.0，脈拍 90/分，整，血圧 190/90，意識清明だが，苦悶様顔貌を呈していた。貧血・黄疸は認めない。心音・呼吸音は異常を認めず。腹部は板状硬，筋性防御を認めた。

2 回目入院時血液所見 (Table 1)：末梢血では白血球数が  $18200/\text{mm}^3$  と増加，CRP 13.09 mg/dl と炎症反応の亢進があり，血液生化学検査では GOT 110 U/l，GPT 85 U/l，ALP 673 U/l と肝・胆道系酵素の上昇を認めた。

胸・腹部 X 線所見：右上肺野の腫瘍陰影は増大しており (Figure 3A)，さらに横隔膜下に free air と拡張した小腸ガス像を認めた (Figure 3B)。

腹部 CT 所見：肝表面の free air とともに，拡張した腸管と小腸壁肥厚，同部に接して反応性の腹水と考えられる液体貯留を認めた (Figure 3C)。また腹腔内リンパ節の腫大も認められた。

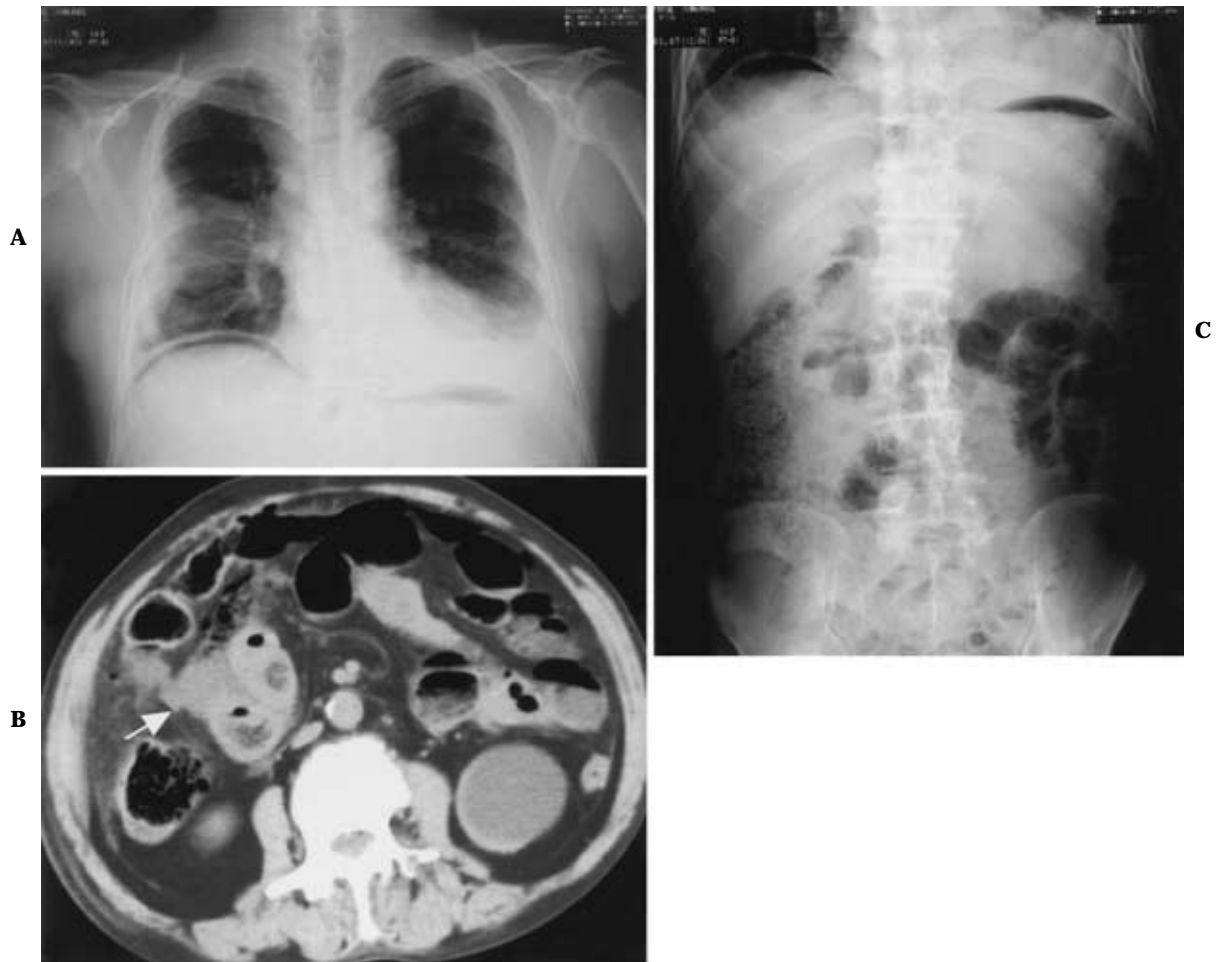
病歴，臨床症状と画像所見から，肺癌からの転移性小腸腫瘍の可能性とその穿孔による腹膜炎，イレウスを考え，3 月 7 日緊急開腹術を施行した。

手術時所見および小腸腫瘍切除標本 (Figure 4)：腹腔内には少量の黄褐色混濁した腹水が存在しており，回盲部より約 50 cm 口側の回腸に約  $2.5 \times 3.5$  cm 大の腫瘍を触知，その中央部に約 1.2 cm 大の穿孔部が認められた。粘膜面は，小腸襞と平行に潰瘍形成があり，中心に穿孔部を認め，穿孔部近傍にも直径 1 cm 大の結節を認めた。また腸間膜のリンパ節腫大や腹膜播種も認めた。小腸腫瘍とその穿孔による腹膜炎と診断し，回腸部分切除を行った。

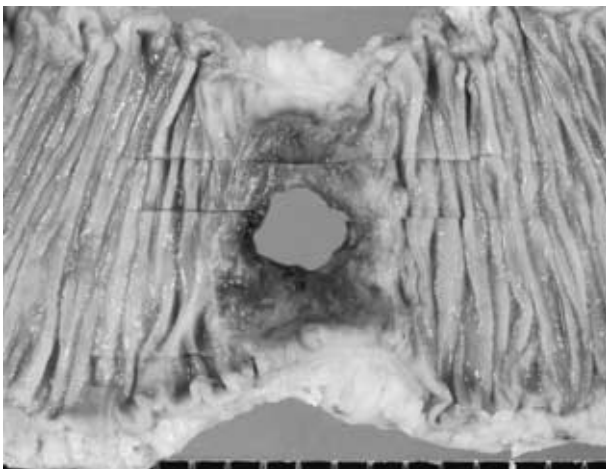
**Table 1.** Laboratory data on second admission

Peripheral blood		Blood chemistry	
WBC	18200/ $\mu\text{l}$	TP	7.0 g/dl
Neut.	92.0%	Alb	3.1 g/dl
Lym.	8.0%	T.Bil.	0.4 mg/dl
Eo.	0%	$\gamma$ -GTP	135 U/l
Mono.	0%	ALP	673 U/l
Baso.	0%	LAP	74 U/l
RBC	$371 \times 10^4/\mu\text{l}$	GOT	110 U/l
Hb	11.1 g/dl	GPT	85 U/l
Ht	33.3%	LDH	545 U/l
Plt.	$53.5 \times 10^4/\mu\text{l}$	T-Cho	138 U/l
CRP	13.09 g/dl	BS	192 mg/dl
ESR	94 h	BUN	22.1 mg/dl
		Crn	0.67 mg/dl
		UrA	5.7 mg/dl
Tumor markers		Minerals	
CEA	4.9 ng/ml	Na	135 mEq/l
SLX	66.4 ng/ml	K	5.3 mEq/l
Blood gas analysis (room air)		Cl	96 mEq/l
pH	7.46	Urine	
PaCO <sub>2</sub>	36.7 torr	Sugar	(-)
PaO <sub>2</sub>	72.1 torr	Protein	(-)
HCO <sub>3</sub>	25.7 mEq/l		
BE	2.4 mEq/l		
SaO <sub>2</sub>	92.8%		

小腸腫瘍の組織像：粘膜下に浸潤し，一部に管腔構造をもつ異型細胞の増殖が認められ，低分化型腺癌と診断した (Figure 5A, B)。肺癌に特異性の高い TTF-1 の免疫



**Figure 3.** A. Chest radiograph on second admission shows an increasing tumor with a consolidation in the right middle lung field and free air under the diaphragm. B. Abdominal radiograph shows free air and dilatation of the small bowel. C. Abdominal CT scan shows wall thickness of ileum and localized intra-abdominal fluid with thickened wall of the ileum ( ).



**Figure 4.** The mucosal side of the resected ileal specimen. The tumor measures 2.5 × 3.5 cm and the perforated lesion is seen at the center of the tumor.

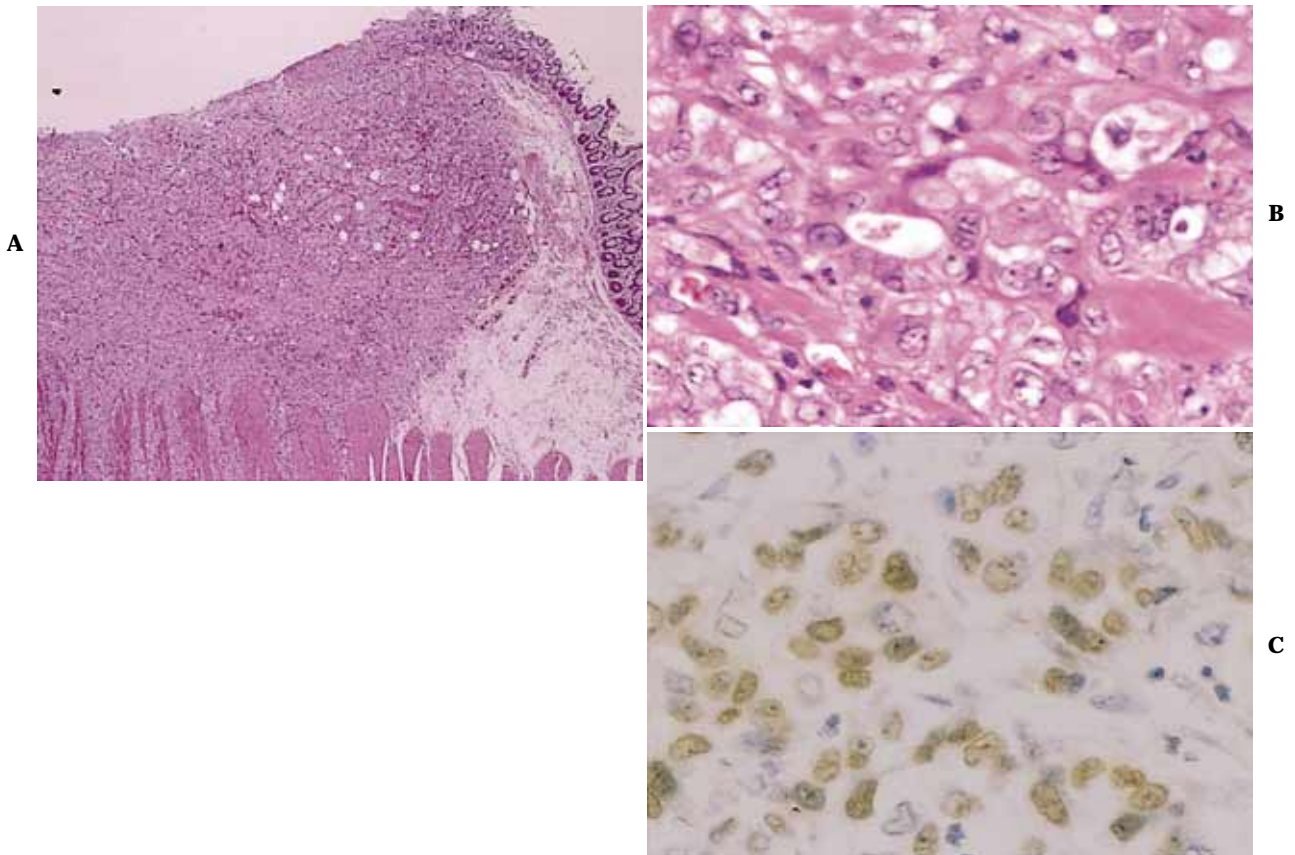
染色が陽性で、肺癌からの転移性小腸腫瘍と診断した (Figure 5C).

術後経過：術後は特に合併症なく腹部症状も消失していたが、術後 14 日目に癌性リンパ管症によると思われる呼吸不全を呈し死亡した。剖検は行われなかった。

### 考 察

肺癌の小腸転移は 2.8 ~ 5.7% と報告され決して少なくはない<sup>4,5</sup>。しかしその多くは末期に発症するため治療の対象となることは少なく、治療が行われる例は腹膜炎や腸閉塞の症状を呈し、症状改善を目的として緊急開腹術を施行される症例が多くみられる<sup>1,3</sup>。また、術前に小腸転移の存在を疑って開腹術が行われた例は少ない<sup>1,3</sup>。

肺癌の小腸転移についてまとめられた報告は近年増加している<sup>3,5-7</sup>。性別では男性に多く、平均年齢が 53 歳から 63.3 歳と中高年に多いとされる。臨床像としては穿孔



**Figure 5.** Histopathological features of the ileum tumor demonstrated poorly differentiated adenocarcinoma ( **A**: H.E. stain  $\times 100$  ) with marked atypism and similar to that of the lung cancer seen in Figure 2 ( **B**: H.E. stain  $\times 400$  ) Immunohistochemical features of the ileal tumor. **C**. Tumor cells show positive staining for TTF-1.

例, 下血例, 腫瘍の腸管閉塞によるイレウスなどが多く, 診断の補助に便潜血検査が有用であるという報告<sup>5</sup>も認められた. 病理組織学的には Mosier ら<sup>6</sup>, Antler ら<sup>8</sup>は扁平上皮癌や大細胞癌に多く, 腺癌は少ないと報告していたが, 過去の文献の集積による検討<sup>1,3</sup>では扁平上皮癌, 大細胞癌と同様に, 腺癌にも小腸転移の報告は多いと述べられ, 組織型を問わず小腸への転移を来すと考えられる. しかし梁ら<sup>5</sup>は, 肺癌患者における扁平上皮癌や腺癌の患者数の多さに比較し, 大細胞癌の患者数の少なさを考えると大細胞癌における小腸転移は多いのではないかと指摘しており, 今後も症例の集積が必要と考えられる. また肺癌において小腸転移を来しやすい部位として空腸をあげる報告<sup>1,3,5,6</sup>が多く認められたが, 自験例のような回腸への転移や, 空回腸とも転移を認める症例の報告も少なくなく,<sup>1,3,7</sup> いずれの部位へも転移しうると考えられた.

肺癌の小腸転移の診断は生前の診断が可能であった症例は20%と少なく, 多くの症例では症状の出現がない限り診断は困難である.<sup>5</sup> 小腸転移の診断には, 肺癌患者に

において腹部症状が出現した場合, 消化管への転移の可能性を疑うことが重要である. その診断は主として小腸造影により行われ, 病変の多発性, 深い中心潰瘍を有する結節, 長軸方向に対して平行に横走する粘膜襞の集合像などが特徴とされる.<sup>9</sup> しかし, 末期に発症し全身状態が不良であったり, 緊急性を要する例が多いこと, 多臓器転移などによる疼痛コントロールのために消炎鎮痛剤や徐放性麻薬製剤の投与が行われ, 小腸転移部の痛みがマスクされているため発見が遅れ, 実際には小腸造影などの画像診断が行われることは少ない. 自験例では腹部症状出現の際行った腹部CTが, その原因の早期診断に有用で, 小腸の壁肥厚と同部に接して限局性の液体貯留が認められたことから, 病歴と合わせ, 転移性小腸腫瘍とそれによる穿孔性腹膜炎の診断が可能であった.

悪性腫瘍患者において, 原発巣と異なる部位に腫瘍を見た場合, それが原発性腫瘍か, 転移によるものかを組織学的に鑑別診断することが重要である. 過去の転移性小腸腫瘍の報告では, 組織学的な原発組織との相同性と病歴により, 総合的な診断が行われている. 原発性小腸

腫瘍は全消化管腫瘍中 1% 以下と非常に稀な腫瘍で、組織学的には胃や大腸癌と鑑別することは困難であるが、粘液産生を伴う高中分化型腺癌が多いとされる。<sup>10</sup> 自験例では転移性が否かの補助診断として、肺腺癌に特異性の高い TTF-1 の免疫染色が有用であった。TTF-1 は 1989 年、Civitareale ら<sup>11</sup> によって発見された 371 のアミノ酸からなる蛋白質で、臓器特異性が極めて高く、肺および甲状腺由来の腫瘍を同定するために有用とされている。肺癌においては、腺癌で 62.5~72%、扁平上皮癌で 5~11% の陽性率との報告<sup>12,13</sup> がある。また肺癌、甲状腺癌以外の悪性腫瘍における陽性例はほとんど報告されておらず、<sup>14</sup> 検索した限りでは、原発性小腸腫瘍において TTF-1 が陽性であった例の報告も認められなかった。自験例では、組織学的に肺組織も小腸組織も低分化型腺癌で、臨床的には原発性肺癌からの小腸転移を考えた。その補助診断として行った小腸組織における TTF-1 が陽性であったことから、原発性肺癌からの転移性小腸腫瘍と確認できた。

肺癌小腸転移例の予後は、他臓器への転移を来していることが多いため、外科的治療が行われた場合でも不良であるとされる。中坪らのまとめでは、術後 30 日以内の死亡例は 9.1%、6 か月以内の死亡例は 84.4% で、平均生存期間は 3.9 か月であった。<sup>3</sup> 自験例も術後 14 日で死亡した。しかし、術後 8 年間生存した症例の報告<sup>15</sup> があること、穿孔や大量の下血などの合併症を放置した場合、速やかに死に至る可能性があることから、全身状態に応じた積極的な治療が望ましいと考えられる。

## まとめ

肺腺癌小腸転移による穿孔性腹膜炎の 1 例を報告した。術前診断に腹部 CT が有用で、転移性腫瘍か否かの補助診断に TTF-1 の免疫染色が有用であった。

## REFERENCES

1. 浅野文祐, 松下知路, 篠田 徹, 他. 血清 CA19-9 著明高

値を示した肺癌小腸転移の 1 例. 日呼吸会誌. 1999;37:577-582.

2. Yokota T, Yamada Y, Sakata N, et al. Emergency abdominal surgery for small bowel perforation secondary to metastatic lung cancer. *Tohoku J Exp Med*. 1999;188:265-270.
3. 中坪直樹, 山口博紀, 佐藤宗勝, 他. 下血で発症した肺癌小腸転移の 1 例. 日臨外医学会誌. 1997;58:2904-2908.
4. 森田豊彦. 教室における最近 17.5 年間の肺癌剖検例. 肺癌 399 例の臨床病理学的解析. 癌の臨床. 1976;22:1323-1337.
5. 梁 英富, 酒井 洋, 池田 徹, 他. 肺癌における消化管転移の検討. 日胸疾会誌. 1996;34:968-972.
6. Mosier DM, Bloch RS, Cunningham PL, et al. Small bowel metastases from primary lung carcinoma. *Am Surg*. 1992;58:677-682.
7. Berger A, Cellier C, Daniel C, et al. Small bowel metastases from primary carcinoma of the lung. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1884-1887.
8. Antler AS, Ough Y, Pitchumoni CS, et al. Gastrointestinal metastases from malignant tumors of the lung. *Cancer*. 1982;49:170-172.
9. Smith SJ, Carlson HC, Gisvold JJ. Secondary neoplasms of the small bowel. *Radiology*. 1977;125:29-33.
10. 藤盛孝博. 上皮性悪性腫瘍および類縁疾患. 標準病理学. 第 2 版. 東京: 医学書院; 2002:444-447.
11. 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.
12. Di Loreto C, Di Lauro V, Puglisi F, et al. Immunocytochemical expression of tissue specific transcription factor-1 in lung carcinoma. *J Clin Pathol*. 1997;50:30-32.
13. Pelosi G, Frassetto F, Pasini F, et al. Immunoreactivity for thyroid transcription factor-1 in stage I non-small cell carcinomas of the lung. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:363-372.
14. 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.
15. Richie RE, Reynolds VH, Sawyers JL, et al. Tumor metastases to the small bowel from extra-abdominal sites. *South Med J*. 1973;66:1383-1387.