

CASE REPORT

腸型肺腺癌の1例

藤田 敦<sup>1</sup>・中里宜正<sup>2</sup>・橋 啓盛<sup>2</sup>・  
風間俊文<sup>3</sup>・佐藤浩二<sup>3</sup>・湊 浩一<sup>3</sup>

A Case of Pulmonary Adenocarcinoma with Enteric Differentiation

Atsushi Fujita<sup>1</sup>; Yoshimasa Nakazato<sup>2</sup>; Keisei Tachibana<sup>2</sup>;  
Toshifumi Kazama<sup>3</sup>; Kouji Sato<sup>3</sup>; Kouichi Minato<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, <sup>2</sup>Department of Pathology, <sup>3</sup>Department of Respiratory Medicine, Gunma Prefectural Cancer Center, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Pulmonary adenocarcinoma with enteric differentiation is a rare histologic type. It is important in such cases to distinguish between pulmonary adenocarcinoma and metastatic colorectal carcinoma. **Case.** A 74-year-old man underwent evaluation elsewhere for a productive cough. Computed tomography (CT) of the chest revealed a 57-mm mass in the right S<sup>3</sup>. Bronchoscopic evaluation revealed a polypoid lesion at the orifice of the right B<sup>3a</sup>. Histopathological examination revealed that the tumors formed ducts that composed of tall columnar cells. Immunohistochemical stains demonstrated positivity for CK20 in neoplastic cells with negative staining for CK7 and TTF-1. These findings were indicative of metastatic colorectal carcinoma. However, additional clinical investigation, including gastroscopy and colonoscopy, did not reveal any evidence of tumor elsewhere. He was given a diagnosis of primary lung cancer and underwent right upper lobectomy with systemic lymph node dissection. Final histopathological examination of the specimen suggested colorectal carcinoma, just as the bronchoscopic evaluation had. Immunohistochemical staining was positive for CK20 and CDX-2 and partly positive for MUC2 but negative for CK7, TTF-1 and SP-A, also indicating metastatic colorectal carcinoma. Nevertheless, the final diagnosis based on a clinical decision was primary pulmonary adenocarcinoma with enteric differentiation. **Conclusion.** Because it is difficult to diagnose pulmonary adenocarcinoma with enteric differentiation through histopathological or immunohistochemical examination, close inspection of the gastrointestinal tract is important.

(JJLC. 2011;51:188-192)

**KEY WORDS** — Lung cancer, Pulmonary adenocarcinoma with enteric differentiation, Immunohistochemistry

Reprints: Atsushi Fujita, Department of Thoracic Surgery, Gunma Prefectural Cancer Center, 617-1 Takahayashi-Nishicho, Ohta, Gunma 373-8550, Japan (e-mail: afujita@gunma-cc.jp).

Received December 15, 2010; accepted March 2, 2011.

**要旨** — **背景.** 腸型肺腺癌は稀な組織型であり, 大腸癌の転移性肺腫瘍との鑑別が重要となる. **症例.** 74歳, 男性. 咳嗽を主訴に近医を受診したところ, 胸部CTで右S<sup>3</sup>に57mm大の腫瘍を指摘された. 気管支鏡では右B<sup>3a</sup>から突出する腫瘍が認められ, 組織学的には高円柱上皮が腺管を形成する病変であった. 免疫組織化学的にはCK20(+), CK7(-), TTF-1(-)であり, 大腸癌の転移が疑われた. 上部内視鏡および下部内視鏡を行ったが肺野以外に病変がないため, 原発性肺腺癌として右上

葉切除術+ND2aを行った. 永久標本の組織像も内視鏡下生検と同様で大腸癌に類似した組織像であり, CK20(+), CDX-2(+), MUC2(partly+), CK7(-), TTF-1(-), SP-A(-)から転移が疑われる所見であったが, 臨床的な総合判断より腸型肺腺癌と診断した. **結論.** 腸型肺腺癌は組織学的あるいは免疫組織化学的に確定診断が困難であり, 消化管の精査が重要である.

**索引用語** — 肺癌, 腸型肺腺癌, 免疫組織化学検査

群馬県立がんセンター<sup>1</sup>呼吸器外科, <sup>2</sup>病理部, <sup>3</sup>呼吸器内科.  
別刷請求先: 藤田 敦, 群馬県立がんセンター呼吸器外科,  
〒373-8550 群馬県太田市高林西町 617-1 (e-mail: afujita@gunma-

cc.jp).  
受付日: 2010年12月15日, 採択日: 2011年3月2日.

## はじめに

肺癌は主に腺癌、扁平上皮癌、小細胞癌、大細胞癌の4つの組織型からなっており、さらにそれぞれの組織型の中に亜型が存在する。<sup>1</sup> 腺癌の亜型の中で腸型と呼ばれる亜型は非常に稀な組織型であり、大腸癌の転移性肺腫瘍との鑑別が問題となる組織型である。今回我々は腸型肺腺癌の手術症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：74歳，男性。

主訴：咳嗽。

既往歴：67歳時に膵管内乳頭粘液性腫瘍（intraductal papillary mucinous of the pancreas；IPMN）に対して手術。糖尿病。高血圧。

喫煙歴：10本/日×53年。

現病歴：咳嗽のため近医を受診。胸部X線写真および胸部CTにて右上葉に腫瘍を指摘され、肺癌を疑われて当院へ紹介された。

来院時現症：身長161cm，体重76kg，右上肺野の呼吸音が減弱，皮膚所見異常なし。

来院時血液検査（Table 1）：炎症反応の亢進と軽度の貧血，腎機能障害，耐糖能異常を認めた。腫瘍マーカー

は、CEAが16.5 ng/ml，SCCが1.9 ng/mlと高値であった。

胸部X線写真：右中肺野に50mm大の腫瘍影を認めた。

胸部CT（Figure 1）：右肺S<sup>3</sup>aに57×38mm大の境界明瞭で辺縁不整な腫瘍影を認めた。腫瘍は右B<sup>3</sup>aの入口部に突出し、腫瘍影の末梢には二次性の炎症性変化と思われるすりガラス影を認めた。

気管支鏡検査：右B<sup>3</sup>a入口部から気管支内腔に突出する易出血性のポリープ状腫瘍を認めた。生検では、クロマチンの増量と核腫大を伴った丈の長い高円柱状の上皮が大小の腺管を形成して充実に増殖し、免疫染色ではcytokeratin(CK)20(+)，CK7(-)，thyroid transcription factor 1（TTF-1）(-)であり、転移性肺腫瘍が疑われた。

上部消化管内視鏡検査：所見なし。

下部消化管内視鏡検査：S状結腸にIp型ポリープを認め、EMR（endoscopic mucosal resection）にてtubular adenoma，low gradeと診断された。切除断端は陰性であった。

骨シンチグラム：骨転移を疑う所見なし。

頭部MRI：脳転移を疑う所見なし。

入院後経過：気管支鏡検査の結果から大腸癌の転移性肺腫瘍が疑われたが、上下消化管内視鏡検査では転移を起こすような腫瘍性病変は指摘できなかった。また、既往の膵腫瘍の記録を前医より取り寄せたところ、分岐型IPMNで周囲臓器への侵襲所見はなく、免疫染色はCA19-9(-)，p53（1%以下），MIB-1（1%以下）で、悪性所見はみられなかった。IPMNは小乳頭状を主体と

Table 1. Laboratory Data on Admission

Hematology		Serology	
WBC	10200/ $\mu$ l	CRP	0.85 mg/dl
RBC	$357 \times 10^4$ / $\mu$ l		
Hb	11.3 g/dl	Blood gas analysis: room air	
Ht	33.7%	pH	7.364
Plt	$27.4 \times 10^4$ / $\mu$ l	pCO <sub>2</sub>	36.4 mmHg
		pO <sub>2</sub>	84.8 mmHg
		HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	20.3 mmol/l
		BE	-4.1 mmol/l
Blood chemistry			
Na	142 mEq/l	Coagulation	
K	5.0 mEq/l	PT	11.7 sec
Cl	108 mEq/l	APTT	26.0 sec
BUN	19.0 mg/dl		
Cr	1.52 mg/dl	Tumor markers	
AST	18 IU/l	CEA	16.5 ng/ml
ALT	18 IU/l	SCC	1.9 ng/ml
ALP	182 IU/l		
$\gamma$ GTP	39 IU/l		
LDH	228 IU/l		
T-Bil	0.5 mg/dl		
ChE	235 IU/l		
TP	8.0 g/dl		
Alb	3.6 g/dl		
Glu	169 mg/dl		
HbA1c	7.6%		

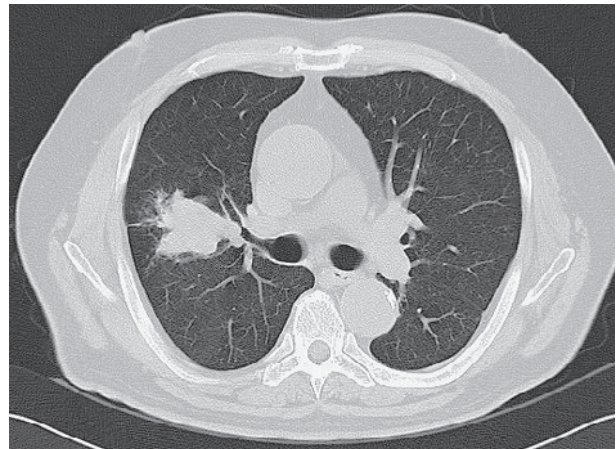
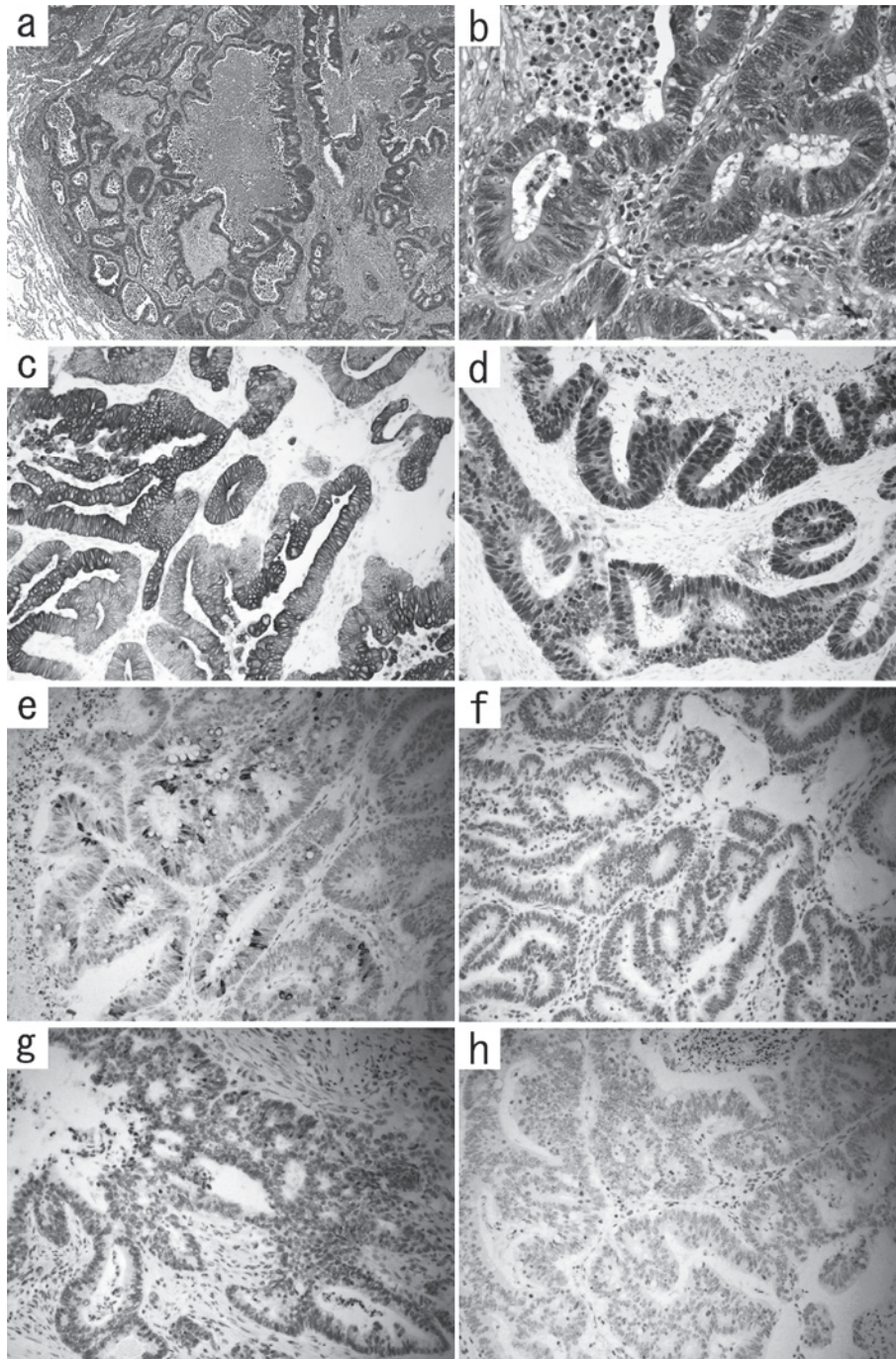


Figure 1. Computed tomographic image of the chest shows a 57×38 mm mass with distal ground-glass opacity in the right S<sup>3</sup>a, which was projected at the orifice of the right B<sup>3</sup>a.



**Figure 2.** Histological findings of the tumor. The tumor was composed of medium to large irregular complex glands with significant necrosis in the lumens (**a**, hematoxylin-eosin (HE) stain, original magnification  $\times 40$ ). The neoplastic cells were tall and columnar with oval nuclei, dense chromatin, and apically oriented cytoplasm (**b**, HE stain, original magnification  $\times 400$ ). Immunohistochemical staining shows the tumor cells to be positive for cytokeratin (CK) 20 (**c**, original magnification  $\times 200$ ) and CDX-2 (**d**, original magnification  $\times 200$ ), partly positive for MUC2 (**e**, original magnification  $\times 200$ ), and negative for CK7 (**f**, original magnification  $\times 200$ ), thyroid transcription factor 1 (TTF-1) (**g**, original magnification  $\times 200$ ) and surfactant apoprotein-A (SP-A) (**h**, original magnification  $\times 200$ ).

**Table 2.** Reported Cases of Primary Pulmonary Adenocarcinoma with Enteric Differentiation

Reports	Sex/Age	Site	Size (mm)	CR-like components (%)	p-Stage	Immunohistochemical results					
						CK7	CK20	TTF-1	SP-A	MUC2	CDX-2
Inamura et al <sup>3</sup>											
	M/NA	Right upper lobe	50	50	T3N1M0	+	-	+	-	-	-
	M/NA	Left upper lobe	40	60	T2N2M0	+	-	+	p +	p +	+
	F/NA	Left upper lobe	26	70	T1N0M0	+	p +	-	-	-	p +
	M/NA	Right lower lobe	34	50	T2N0M0	+	p +	-	-	-	p +
	M/NA	Right lower lobe	23	80	T1N0M0	+	+	-	-	p +	+
	M/NA	Right lower lobe	17	80	T1N0M0	+	-	p +	-	-	p +
	M/NA	Left upper lobe	39	80	T2N1M0	+	-	-	-	p +	-
Yousem <sup>6</sup>											
	F/74	Right upper lobe	36	NA	T2N1M0	+	-	+	NA	-	-
	F/70	Right upper lobe	17	NA	T2N1M0	+	-	+	NA	-	-
	M/82	Right upper lobe	65	NA	T2N0M0	+	-	p +	NA	-	-
	F/63	Right upper lobe	15	NA	T1N0M0	+	-	+	NA	-	-
	F/73	Left lower lobe	70	NA	T2N0M0	+	-	+	NA	p +	-
	F/57	Right upper lobe	20	NA	T2N0M0	+	-	+	NA	-	-
Maeda et al <sup>7</sup>											
	M/69	Right lower lobe	25	Predominant	T1N0M0	+	-	+	NA	NA	NA
Li et al <sup>4</sup>											
	F/51	Left lower lobe	33	100	T2N1M0	-	+	-	NA	NA	+
Hatanaka et al <sup>5</sup>											
	F/51	Right upper lobe	10	NA	T1N0M0	-	+	-	NA	p +	+
		Left lower lobe	30	NA	T1N0M0	-	+	-	NA	p +	+
Present case											
	M/74	Right upper lobe	55	100	T2N0M0	-	+	-	-	p +	+

CR-like components: overall percentage of colorectal carcinoma-like components, CK7: cytokeratin 7, CK20: cytokeratin 20, TTF-1: thyroid transcription factor 1, SP-A: surfactant apoprotein-A, NA: not available, -: negative, +: positive, p+: partly +.

する増殖形態であったのに対して、肺腫瘍は腺管を主体とする増殖形態であり、組織亜型および異型度が異なるため肺への転移は否定的であった。よって、原発性肺癌として治療を行う方針となった。

術前診断：原発性肺腺癌，cT2bN0M0，cStage IIA。

手術所見：右上葉の胸膜直下に腫瘍を認めたが、臓側胸膜に所見なし。胸水なし。壁側胸膜に所見なし。右上葉を切除しリンパ節郭清（ND2a）を行った。

摘出標本肉眼所見：右S<sup>3</sup>に分葉状で48×37×55 mm大の腫瘍が存在し、B<sup>3a</sup>からB<sup>3</sup>内腔に露出していた。剖面は灰白色を呈し、境界は比較的明瞭、内部は部分的に黄色調で壊死と思われた。腫瘍周囲（主に腫瘍の末梢側）の肺実質は黄色調で硬化していた。胸膜陥入がみられるが腫瘍は胸膜と接していなかった。

病理組織所見（Figure 2）：腫瘍の半分は壊死を呈しており、その中に線維性の間質を伴い、高円柱状の腫瘍細胞が腺管状、癒合腺管状、櫛状に増殖していた。腫瘍細胞は高円柱状で核は基底膜側に存在し、細胞質は比較的豊富であった。以上より腺癌と診断した。核は卵円形のものも多く、大小不同を伴い、クロマチンは顆粒状に増

量し、核小体はあまり目立たなかった。免疫染色では、CK20(+), CDX-2(+), MUC2(partly+), CK7(-), TTF-1(-), surfactant apoprotein-A (SP-A)(-)であった。血管侵襲を認めたが、肺動静脈断端に腫瘍の浸潤は認めず、気管支断端にも腫瘍の浸潤は認めなかった。リンパ節に転移は認めなかった。肺癌とした場合、術後病期はpT2bN0M0 d0p10pm0plc(-) pStage IIAであった。腫瘍周囲の肺胞腔や細気管支内には滲出液、血液や壊死物、好中球やマクロファージの浸潤が多数みられ、閉塞性肺炎の所見であった。

術後経過：肺癌取扱い規約第6版に従うと術後病期はpStage IBに相当するため、術後補助化学療法としてテガフル・ウラシル400 mgを投与中である。術後6ヶ月目の検査ではCEAは6.8 ng/mlに低下し、下部消化管内視鏡では異常所見はなかった。

## 考察

肺癌の組織型は単一ではなく、さまざまな組織型に分類されている。その中でも腺癌には多量の亜型があり、その細胞形態や組織構造によって分類される。肺腺癌の

多くは組織学的に不均一であるため、一つの腫瘍内でいくつかの亜型が混在していることが一般的である。WHO分類<sup>1</sup>では、腺癌は腺房腺癌、乳頭腺癌、細気管支肺上皮癌、粘液産生充実性腺癌、混合型腺癌、特殊型腺癌に分けられている。特殊型の中には、高分化胎児型腺癌、粘液（“コロイド”）腺癌、粘液嚢胞腺癌、印環腺癌、淡明細胞腺癌が含まれる。一方、WHO分類には記載されていない特殊な亜型の一つとして、腸型腺癌が報告されている。

腸型腺癌はTsaoらによって1991年に初めて報告された。<sup>2</sup> 腸型腺癌は大腸癌に類似するため、治療と予後の観点から転移性大腸癌との鑑別が問題となる。Tsaoらの症例は、消化管細胞の特徴である円柱状吸収上皮細胞や胚細胞、パネート細胞、神経内分泌細胞への分化を示す細胞が全て存在し転移性大腸癌が疑われたが、4年間の経過観察で肺以外に原発性腫瘍は同定できなかったとしている。

Inamuraら<sup>3</sup>は、腸型肺腺癌の診断基準を以下のようにとまとめた。肉眼所見は、転移性大腸癌に類似し剖面は灰白色で壊死が点在する。組織学的には、比較的明瞭な腺管形成や乳頭状構造が特徴的で高から中分化に分類される。腫瘍細胞は、高円柱状上皮細胞で好酸性細胞質と刷子縁と明瞭な核小体を有し、核は腫大した楕円形を呈する。核の極性が保たれた症例では柵状に配列する傾向を示すが、保たれない場合は中分化と診断する。腫瘍の中心もしくはその付近では腫瘍内に癍痕様の密な線維化巣が存在し、その場合、少量の壊死を伴う。大腸癌類似成分が50%以上を占める肺腺癌を腸型肺腺癌と定義する。

過去の報告例の大腸癌類似成分の比率をTable 2に示した。<sup>3-7</sup> 転移性大腸癌は均一な組織像を呈するのに対して、原発性肺腺癌でみられる組織学的な多様性が腸型肺腺癌でもみられている。しかし、自験例とLiら<sup>4</sup>の症例は大腸癌類似成分が100%であった。大腸癌類似成分のみから構成されている腫瘍であっても、組織像からだけでは転移性大腸癌と確定できないと考えられる。

腸型肺腺癌と転移性大腸癌の鑑別には免疫染色が有用とされ、CK7、CK20、TTF-1、SP-A、Napsin A、MUC2、CDX-2などが用いられる。腸型肺腺癌はCK7とTTF-1が陽性で、CK20やMUC2、CDX-2が陰性になる例が多いとされ、特にCK7とCK20は鑑別に有用であるとされている。<sup>3</sup> しかし、自験例とLiら<sup>4</sup>やHatanakaら<sup>5</sup>の症例は逆の結果であり、腸型肺腺癌の中にも原発性大腸癌と同様な染色性を示す症例も存在することがわかる。大腸癌類似成分の比率と染色性に関連性があると推測され

るが、今後の症例の蓄積が待たれるところである。

今回は組織学的あるいは免疫組織化学的所見のみから大腸癌の転移の可能性が否定できず、腸型肺腺癌の確定診断には至らなかった。よって、術前後の消化管の精査が重要であると思われる。Tsaoら<sup>2</sup>とHatanakaら<sup>5</sup>は術後4年、Liら<sup>4</sup>は術後10ヶ月の経過観察の後に報告を行っている。自験例では術後6ヶ月の検査で消化器癌は認められなかった。

自験例は既往のIPMNからの転移の可能性も考えられたが、組織像を比較検討したところ転移は否定的であった。一方、IPMNの19%は悪性腫瘍を合併するとされており、このうち1.2%は肺癌であった。他臓器癌の合併頻度も高いため、定期的な全身検査が必要と思われる。<sup>8</sup>

## 結 語

腸型肺腺癌を否定できない1例を経験したので文献的考察を加えて報告した。

## REFERENCES

1. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Berlin: Springer; 2004.
2. Tsao MS, Fraser RS. Primary pulmonary adenocarcinoma with enteric differentiation. *Cancer*. 1991;68:1754-1757.
3. Inamura K, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Tsuchiya E, Fukayama M, et al. Pulmonary adenocarcinomas with enteric differentiation: histologic and immunohistochemical characteristics compared with metastatic colorectal cancers and usual pulmonary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:660-665.
4. Li HC, Schmidt L, Greenson JK, Chang AC, Myers JL. Primary pulmonary adenocarcinoma with intestinal differentiation mimicking metastatic colorectal carcinoma: case report and review of literature. *Am J Clin Pathol*. 2009;131:129-133.
5. Hatanaka K, Tsuta K, Watanabe K, Sugino K, Uekusa T. Primary pulmonary adenocarcinoma with enteric differentiation resembling metastatic colorectal carcinoma: a report of the second case negative for cytokeratin 7. *Pathol Res Pract*. 2011;207:188-191.
6. Yousem SA. Pulmonary intestinal-type adenocarcinoma does not show enteric differentiation by immunohistochemical study. *Mod Pathol*. 2005;18:816-821.
7. Maeda R, Isowa N, Onuma H, Miura H. Pulmonary intestinal-type adenocarcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008;7:349-351.
8. 鈴木 裕, 杉山政則, 阿部展次, 柳田 修, 正木忠彦, 森俊幸, 他. IPMN 全国調査. 臨床消化器内科. 2009;24:1253-1260.