

CASE REPORT

診断および治療経過を観察できた肺腺癌小腸転移の1例

立石一成¹・小泉知展²・漆畑一寿¹・
山本 洋¹・花岡正幸¹・久保恵嗣¹

A Case of Small Bowel Metastasis of Lung Adenocarcinoma Initially Diagnosed and Observed During Chemotherapy with Double-balloon Enteroscopy

Kazunari Tateishi¹; Tomonobu Koizumi²; Kazuhisa Urushihata¹; Hiroshi Yamamoto¹; Masayuki Hanaoka¹; Keishi Kubo¹

¹First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, Japan; ²Comprehensive Cancer Center, Shinshu University Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** A diagnosis of metastatic small intestine tumor in patients with lung cancer is difficult. There are several reports of diagnosis by double-balloon enteroscopy (DBE). **Case.** A 62-year-old man was admitted because of melena and severe anemia. Chest X-ray also revealed an abnormal pulmonary mass, suggesting lung cancer. Upper and lower gastrointestinal tract endoscopic findings failed to identify the bleeding source. As a result of capsule endoscopy and DBE showed the protruding lesion with an ulcer in the upper jejunum. The histological findings revealed atypical cell, it was poorly differentiated adenocarcinoma with positive for thyroid transcription factor-1 (TTF-1) and PE10 by the examination of immunostaining. Thus, he was diagnosed as primary lung cancer with metastasis to the small intestine. The patient was treated with 4 cycles of cisplatin and pemetrexed combination chemotherapy. Gastrointestinal symptoms were absent throughout the course. The pulmonary disease was not changed. Re-examination by DBE showed decrease of the lesion in the upper jejunum after the chemotherapy, resulting in reduced anemia despite no blood transfusions. **Conclusion.** This is the first report indicating that DBE is useful for the diagnosis and observation of metastatic small intestine tumors in patients with lung cancer.

(JLCC. 2012;52:310-314)

KEY WORDS — Lung adenocarcinoma, Small bowel metastasis, Double-balloon enteroscopy, Capsule endoscope, Chemotherapy

Reprints: Kazunari Tateishi, First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi, Matsumoto, Nagano 390-8621, Japan (e-mail: tateishi@shinshu-u.ac.jp).

Received December 16, 2011; accepted May 9, 2012.

要旨 — **背景.** 生前中に肺癌患者の転移性小腸腫瘍の診断は困難であるが、ダブルバルーン小腸内視鏡によって診断される報告が散見される。**症例.** 62歳男性。黒色便と貧血を主訴に受診された。胸部単純X線写真で異常影を認め、肺癌が疑われた。出血源の検索に上部・下部消化管内視鏡、腹部造影CTを行ったが、出血源は特定できなかった。カプセル内視鏡およびダブルバルーン小腸内視鏡を施行し、上部空腸に潰瘍を伴う隆起性病変を認

めた。空腸組織の組織診断で異型細胞を認め、免疫染色で thyroid transcription factor-1 (TTF-1) および PE10 が陽性であった。肺原発の低分化型腺癌および転移性小腸腫瘍と診断した。化学療法として cisplatin および pemetrexed 併用療法を4コース施行した。経過中に腹部症状は認めなかった。肺野病変は不変であった。化学療法後、ダブルバルーン小腸内視鏡を再検したところ潰瘍は癒着化し、輸血を施行せずに貧血は改善した。**結語.**

¹信州大学医学部内科学第一講座；²信州大学医学部附属病院がん総合医療センター。

別刷請求先：立石一成，信州大学医学部内科学第一講座，〒390-

8621 長野県松本市旭3丁目1番1号 (e-mail: tateishi@shinshu-u.ac.jp).

受付日：2011年12月16日，採択日：2012年5月9日。

肺癌からの転移性小腸腫瘍における化学療法の治療効果を内視鏡的に観察した報告はないため、報告した。

索引用語—— 肺腺癌, 小腸転移, ダブルバルーン小腸内視鏡, カプセル内視鏡, 化学療法

緒言

肺癌の小腸転移は、出血や閉塞、穿孔などをきたし、急性腹症にて発症することが多く、予後は極めて不良と考えられている。しかし、転移性小腸腫瘍は、小腸カプセル内視鏡、ダブルバルーン小腸内視鏡 (double-balloon enteroscopy: DBE) の普及によって、生前に診断されるようになってきている。今回我々は、DBEにて組織学的に肺癌の小腸転移と診断することができ、化学療法による転移巣の治療効果を確認できた肺腺癌の1例を経験したので報告する。

症例

症例: 62歳, 男性。

主訴: 黒色便, 貧血。

既往歴: 糖尿病, 脂質異常症。

家族歴: 特記すべきことなし。

嗜好歴: タバコ 30本/日×40年間, 飲酒 日本酒 3合/日×30年間。

職業歴: 建設業。

粉塵吸入歴: なし。

現病歴: 2010年3月に黒色便, 貧血症状が出現し, 近医を受診した。Hb 5 g/dlの貧血を指摘され, 上・下部消化管内視鏡, 腹部造影CT検査を施行されたが, 出血源は同定できなかった。輸血および鉄剤投与にて経過観察していたが, 4月に再度黒色便および貧血の進行があり, 小腸からの出血が疑われ, 小腸精査目的に当院消化器内科紹介となった。小腸カプセル内視鏡およびDBEにて上部空腸に隆起性病変を認め, 胸部単純X線写真および胸部CTにて右下葉に腫瘍性病変を認めたことから, 肺癌の小腸転移が疑われた。

入院時現症: 身長 167.0 cm, 体重 73.4 kg, 血圧 117/65 mmHg, 脈拍 89 回/分・整, 体温 36.5°C, 呼吸数 16 回/分, SpO₂ 96% (room air), 眼瞼結膜に貧血を認めた。表在リンパ節の腫大は触知せず。胸部聴診上, 右背側で coarse crackles を聴取した。心雑音なく, 腹部は平坦・軟で腹部腫瘍は触知しなかった。神経学的異常は認めなかった。

入院時検査所見 (Table 1): 末梢血液検査で, Hb 8.4 g/dl と貧血を認めた。白血球, CRP はわずかに高値を示した。カリウム高値を認めたが, その他肝腎機能に異常は認められなかった。腫瘍マーカーも正常であった。

画像所見: 初診時胸部単純X線写真では右肺門部に腫瘍影が認められた。胸部CT (Figure 1A) にて, 右S⁶に60×40 mm 大の腫瘍を認め, 右S³に結節を認めた。同側の縦隔リンパ節の腫大を認めた。腹部CTでは, 明らかな腫瘍性病変は指摘できなかった。小腸カプセル内視鏡 (Figure 2) を施行され, 上部空腸に粘膜のびらんを認めた。DBE (Figure 3A) を施行され, Treitz 靱帯通過直後, 肛門側の上部空腸に陥凹を有し, 出血を認める潰瘍を伴った隆起性病変を認めた。同部位より生検を施行し, 組織を得た。止血処置は施行しなかった。気管支鏡検査では粘膜に異常所見は認めず, 右B⁶の枝より生検を試みたが, 腫瘍へ向かう枝へデバイスの挿入が困難であり, 生検が不可能であった。

病理組織所見: 空腸病変からの生検の結果, HE 標本 (Figure 4A) では豊かな胞体を有する大型の異型細胞が敷石状に増殖しており, 部分的には紡錘形を呈した。核は偏在傾向を示し, 大小不同や不整, 核小体の明瞭化がみられ, 多核細胞が混在しており, 癌と肉腫との鑑別が必要だった。免疫染色を追加し, 十二指腸から直腸までの粘膜上皮の核に発現する caudal-type homeobox protein 2 (CDX-2) は陰性 (Figure 4B) で, thyroid transcription factor-1 (TTF-1) (Figure 4C) が陽性であり, 肺の surfactant に対する抗体で特異度の高い PE10 (Figure 4D) が陽性であることから, 肺原発の小腸転移性腫瘍と診断した。

治療経過: 画像およびその病理所見より, 肺原発の低分化腺癌および転移性小腸腫瘍 (cT4N2M1b, IV 期) と

Table 1. Laboratory Findings on Admission

Hematology		Biochemistry	
WBC	9790/μl	TP	6.3 g/dl
RBC	331×10 ⁴ /μl	Alb	3.8 g/dl
Hb	8.4 g/dl	AST	12 IU/l
Ht	29.5%	ALT	10 IU/l
Plt	52.7×10 ⁴ /μl	LDH	153 IU/l
Serology		ALP	241 IU/l
CRP	0.62 mg/dl	γGTP	10 IU/l
Tumor markers		T-bil	0.27 mg/dl
CEA	0.8 ng/ml	BUN	10 mg/dl
CA19-9	8.7 U/ml	Cr	0.82 mg/dl
SCC	1.2 ng/ml	Na	141 mEq/l
SLX	28 U/ml	K	5 mEq/l
NSE	7.6 ng/ml	Cl	103 mEq/l

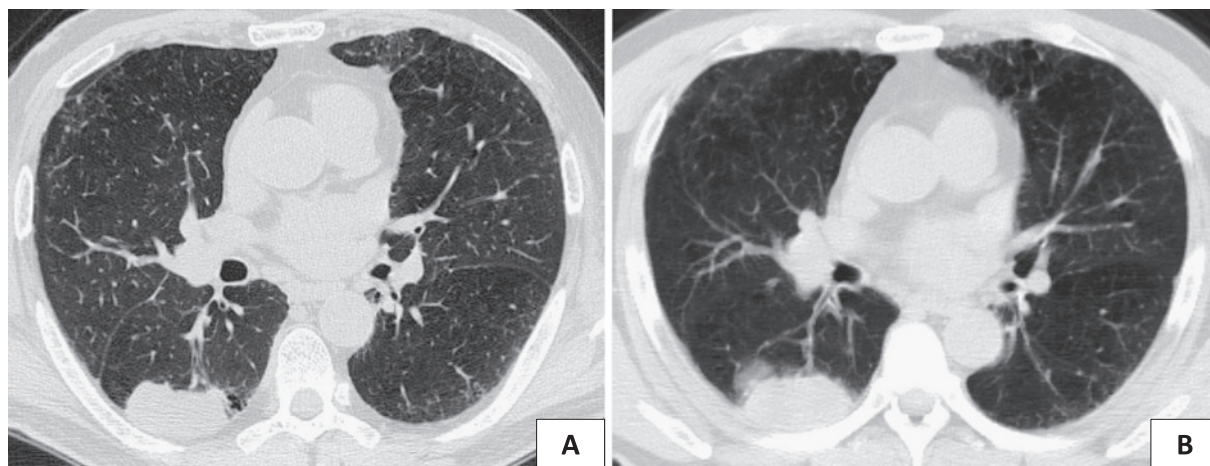


Figure 1. Chest computed tomography (CT) scan shows a mass in the right S⁶ on admission (A). After 4 cycles of chemotherapy, the mass is unchanged (B).



Figure 2. Capsule endoscopy shows mucosal erosion in the upper jejunum.

診断された。出血をきたしている転移性小腸腫瘍に対して先行的手術による切除も検討されたが、performance status (PS)0であり、全身化学療法を優先した。小腸生検組織からの epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異は陰性であったことから cisplatin (75 mg/m², day 1) および pemetrexed (500 mg/m², day 1) 併用療法による化学療法を7月より開始した。4コース施行し、grade 1の食欲不振、吃逆を認めた。骨髄抑制も認めず、輸血なしにHb値は基準値内となった。腸閉塞や腸穿孔を疑う所見も認めなかった。治療効果は胸部CT上、主病変である右S⁶腫瘍のサイズ変化は認めず、stable disease (SD)と判断した (Figure 1B)。転移性小腸腫瘍の評価のため、DBE (Figure 3B)を再施行したところ、

同部位は一部瘢痕を残すのみで化学療法の有用性が確認された。その後、pemetrexed維持療法および経過観察を紹介医にて施行されている。

考 察

肺癌の剖検例における消化管部位別転移率は胃2.6～5.7%、小腸5.7～10.7%、結腸0.5～4.1%と報告があり、肺癌の小腸転移は稀ではない。¹⁴しかし、生前に診断される頻度は極めて少ない。臨床症状をきたさない小病変であること、消化器症状があっても化学療法に伴う副作用や不定愁訴とされてしまうこと、CTや超音波検査ではとらえにくいことが原因と考えられる。³fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET)での消化管転移の検出も検証されているが、消化管には生理的集積も多いためスクリーニングが困難な場合が多い。⁵

DBEが開発され実臨床に應用されて以来、小腸造影では診断し得なかった転移病巣が明らかとなり、治療方針決定に役立つことが報告されている。⁶欠点として検査時間が通常1時間以上かかることが挙げられ、⁷担瘤状態で全身状態が悪い患者には苦痛が大きい。

本症例では上部・下部消化管内視鏡検査の施行にもかかわらず、消化管出血の原因が判明せず、小腸カプセル内視鏡にて小腸からの出血が強く疑われたため、DBEを行った。また、原発巣と考えられる肺の腫瘍へは気管支鏡検査にてアプローチが結果的に困難であり、組織を得ることができなかったものの、DBEにて小腸腫瘍より生検を行うことができたため、肺癌および転移性小腸腫瘍の診断に至ることができた。

転移性小腸腫瘍の臨床像としては穿孔37.1%、機械的閉塞19.5%、腸重積19.5%、下血18.5%との報告がある

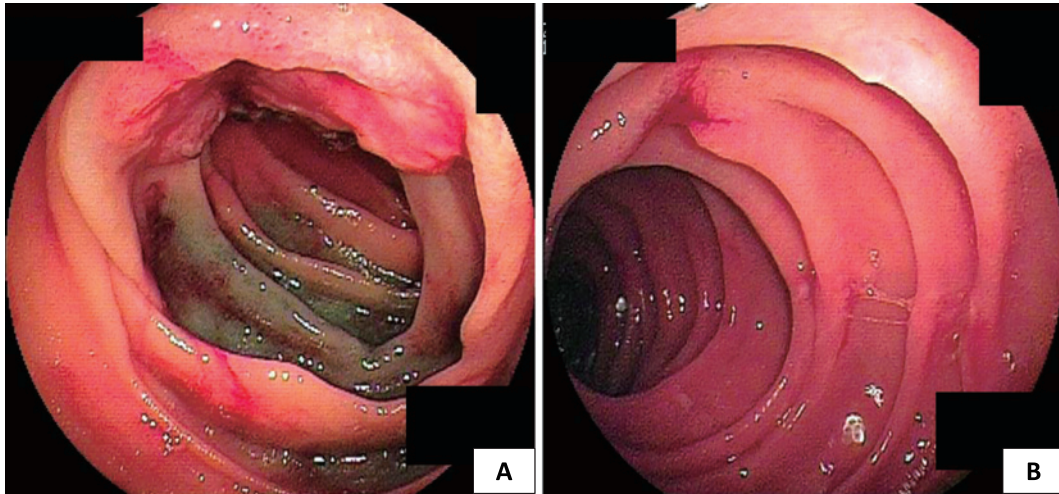


Figure 3. Endoscopic findings by double-balloon enteroscopy shows a protruding lesion with ulceration and bleeding in the upper jejunum (A). After chemotherapy, the lesion became a mucosal scar (B).

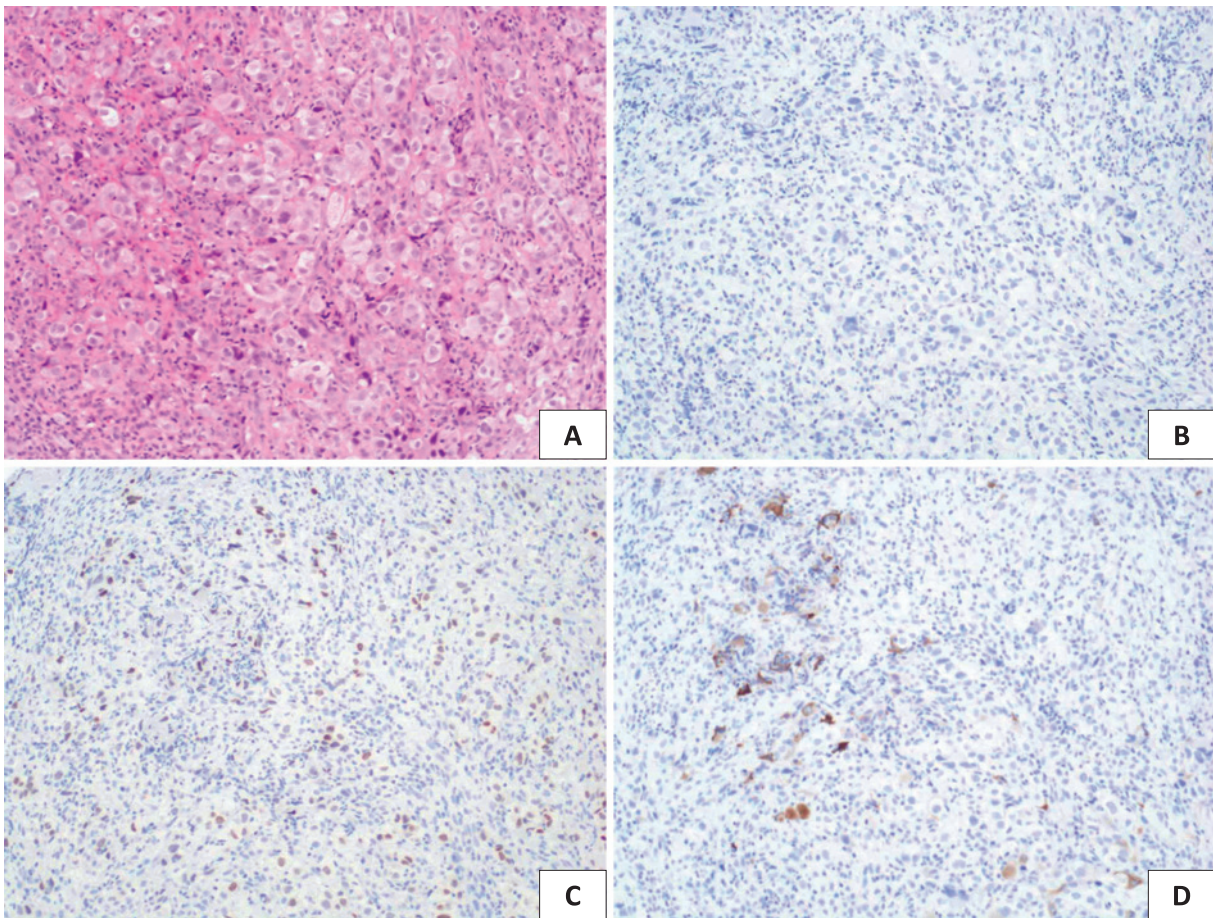


Figure 4. Histopathological features of the jejunum tumor demonstrated poorly-differentiated carcinoma by HE stain (A). By immunohistochemistry, tumor cells were negative for caudal-type homeobox protein 2 (B), positive for thyroid transcription factor-1 (C) and PE10 (D).

が、⁸ 生前に転移性小腸腫瘍が自覚症状から診断されるのは肺癌症例の0.5%と極めて少なく、消化器症状発現からの平均生存期間は1.6カ月と短い。³ 穿孔症例では、50%で30日以内に死亡している。⁹ また肺癌の生存中に転移性小腸腫瘍が診断され、化学療法を行った症例で、肺野陰影は改善するものの、転移性小腸腫瘍が穿孔をきたした症例の報告もされている。¹⁰

このように転移性小腸腫瘍の診断・治療には、多発転移をきたしている例やPS不良例が多く、個々の患者ごとの検討が必要であろう。本症例では、貧血をきたす出血を伴っていたものの、原発巣のコントロールも不十分であり、化学療法を先行して行った。原発巣はSDであったが、化学療法により下血の消失と貧血の改善を認めた。実際化学療法後のDBEでは、転移性小腸腫瘍の縮小を確認できた。我々の検索した範囲では、DBEによって確定した肺癌の小腸転移は、会議録を除き検索範囲で6例認めしたが、^{6,11-14} 化学療法治療効果を内視鏡的に観察した報告は認めない。本症例では化学療法により小腸病変の縮小に伴い、出血病巣がコントロールされ、全身状態の改善が得られた。このように治療後のDBE検査は治療効果判定にも有効であり、貴重な症例と考えられたので報告した。

結 語

DBEを用いて組織学的に肺癌の小腸転移と診断し、化学療法による転移巣の治療効果を確認できた肺腺癌の1例を経験した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：小腸カプセル内視鏡、DBEを施行していただいた消化器内科長屋匡信先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第52回日本肺癌学会総会（2011年11月、大阪）にて発表した。

REFERENCES

- McNeill PM, Wagman LD, Neifeld JP. Small bowel metastases from primary carcinoma of the lung. *Cancer*. 1987;59:1486-1489.
- 峯 豊, 中野正心, 伊藤直美, 田川真須子, 今村和之, 森 巖, 他. 剖検例からみた肺癌消化管転移の検討. *日胸臨*. 1990;49:819-824.
- 梁 英富, 酒井 洋, 池田 徹, 日比野俊, 後藤 功, 米田修一, 他. 肺癌における消化管転移の検討. *日胸疾会誌*. 1996;34:968-972.
- 日本病理剖検輯報第52輯. 東京：日本病理学会；2011.
- 磯部和順, 秦 美暢, 阪口真之, 高井雄二郎, 渋谷和俊, 高木啓吾, 他. FDG-PETで消化管に異常集積を認めた肺癌症例の検討. *日呼吸会誌*. 2010;48:482-487.
- 吉岡弘鎮, 石田 直, 林 秀敏, 山本正樹, 石井知也, 橋本 徹. ダブルバルーン小腸内視鏡にて診断された肺癌小腸転移の2症例. *肺癌*. 2008;48:135-140.
- Di Caro S, May A, Heine DG, Fini L, Landi B, Petruzzello L, et al. The European experience with double-balloon enteroscopy: indications, methodology, safety, and clinical impact. *Gastrointest Endosc*. 2005;62:545-550.
- 土田明彦, 木村幸三郎, 小柳泰久, 青木達哉, 日馬幹弘, 西田二郎, 他. 肺癌の小腸転移の1例. *日臨外会誌*. 1991;52:2663-2667.
- Garwood RA, Sawyer MD, Ledesma EJ, Foley E, Claridge JA. A case and review of bowel perforation secondary to metastatic lung cancer. *Am Surg*. 2005;71:110-116.
- 伊藤博道, 加藤昭紀, 野崎礼史, 淀繩 聡, 小川 功. 化学療法中に小腸穿孔をきたしたIV期肺癌の1例. *日臨外会誌*. 2008;69:1651-1654.
- 日下 茂, 溝田綾子, 海老原千尋, 佐藤 寛, 重本香保里, 木村史子, 他. 肺癌の転移性小腸腫瘍に対して空腸切除術を施行した1例. *三菱京都病院医学総合雑*. 2010;16:52-57.
- 草野昌男, 前嶋隆平, 島田憲宏, 山極哲也, 大楽尚弘, 小島敏明, 他. 小腸内視鏡検査で診断し得た肺扁平上皮癌小腸転移の1例. *Prog Dig Endosc*. 2009;74:78-79.
- 白山敬之, 緒方嘉隆, 南 誠剛, 岡藤浩平, 辻本正彦, 小牟田清. ダブルバルーン小腸内視鏡にて小腸転移と判明した肺腺癌の1症例. *肺癌*. 2010;50:303-307.
- 中曾根悦子, 坂東政司, 中屋孝清, 山沢英明, 福嶋敬宜, 西村直之, 他. ダブルバルーン小腸内視鏡で診断した肺大細胞癌小腸転移の1例. *日胸臨*. 2011;70:520-525.