

CASE REPORT

肺胞上皮置換性の発育を示し粘液産生性肺腺癌との鑑別を要した
膵癌肺転移と原発性肺腺癌を同時に切除した 1 例柳川直樹¹・安孫子正美²・塩野知志²・
刑部光正¹・緒形真也¹・田村 元³

Synchronous Resection of Pulmonary Metastases from Pancreatic Carcinoma with Lepidic Growth That Required Differentiation from Pulmonary Mucinous and Primary Pulmonary Adenocarcinomas: a Case Report

Naoki Yanagawa¹; Masami Abiko²; Satoshi Shiono²;
Mitsumasa Osakabe¹; Shin-ya Ogata¹; Gen Tamura³¹Department of Diagnostic Pathology, ²Department of Thoracic Surgery, Yamagata Prefectural Central Hospital, Japan;
³Department of Laboratory Medicine, Asahi General Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** The incidence rate of multiple cancers is now increasing due to the improvement of treatments, the development of medical technology, and aging. **Case.** A 75-year-old woman had a history of surgical resection of pancreatic carcinoma. During the follow-up, abnormal shadows on the lung field were observed. Chest computed tomography revealed a mass 10 mm in diameter with relatively clear borders and ground-glass patterns in the right S², and small round masses 5 mm in diameter in the right S⁵ and S⁸. A partial resection was performed for the three lung masses. A histopathological examination revealed that the mass in S² had lepidic tumor growth and resembled Clara cells. It was diagnosed as non-mucinous adenocarcinoma *in situ*. In contrast, while the masses in S⁵ and S⁸ also showed lepidic tumor growth, they had large numbers of columnar cells with mucin production and a shift of the nucleus to the basal side. To differentiate pulmonary mucinous adenocarcinoma from metastases of pancreatic adenocarcinoma, a mutation analysis of *KRAS* was performed. A *KRAS* gene mutation (G12D) was detected in the primary pancreatic carcinoma and the tumors in S⁵ and S⁸. **Conclusion.** We encountered a case of synchronous resection of pulmonary metastases of pancreatic carcinoma with lepidic growth that required differentiation from pulmonary mucinous and pulmonary adenocarcinomas.

(JLCC. 2016;56:284-289)

KEY WORDS — Metastatic lung tumor, Primary pulmonary adenocarcinoma, Pancreatic carcinoma, Synchronous resection

Corresponding author: Naoki Yanagawa.

Received February 7, 2016; accepted April 26, 2016.

要旨 — **背景.** 治療成績の向上, 各種医療機器の発達, 高齢化などにより重複癌が見つかる割合は増加している。**症例.** 75歳女性。膵癌術後 follow up 中, 胸部異常陰影を指摘された。胸部 CT では右 S² に径 10 mm の境界が比較的明瞭で内部はすりガラス様の陰影を伴う腫瘤が, 右 S⁵ 及び右 S⁸ にそれぞれ径 5 mm ほどの円形小腫瘤が認められた。S², S⁵, S⁸ の肺腫瘤に対し部分切除を施行した。病理組織学的検査では S² の腫瘤は肺胞上皮を置

換するようにクララ細胞に類似する腫瘍細胞の増生が見られ, 粘液非産生性の原発性上皮内腺癌と診断されたが, 一方で S⁵, S⁸ の腫瘤は両者ともに核が基底側に偏位し粘液を有する高円柱状の腫瘍細胞が肺胞上皮置換性に増生していた。粘液産生性肺腺癌と膵癌肺転移の鑑別のため *KRAS* 遺伝子変異検査を行ったところ, 膵癌と S⁵, S⁸ の肺腫瘤から *KRAS* exon 2 の遺伝子変異 (G12D) が同定され膵癌肺転移と診断された。**結論.** 膵癌術後の多発肺

山形県立中央病院¹病理診断科, ²呼吸器外科; ³国保旭中央病院中央検査科。

論文責任者: 柳川直樹。

受付日: 2016年2月7日, 採択日: 2016年4月26日。

腫瘍に対し部分切除を行い、粘液産生性肺腺癌との鑑別を要した腺癌肺転移と原発性肺腺癌が同時に存在した1例を経験したので報告した。

はじめに

治療成績の向上、各種医療機器の発達、高齢化などにより重複癌が見つかる割合は増加している。特にCTを含む画像機器の性能は格段に向上しており、肺野の小病変が発見される頻度が増加しているが、これらの小病変は炎症、感染、良性腫瘍、肺癌、転移性肺腫瘍など様々な疾患を含み、術前に診断をつけるのが困難なことも多い。今回、私達は腺癌術後の多発肺腫瘍に対し部分切除を行い、粘液産生性肺腺癌との鑑別を要した腺癌肺転移と原発性肺腺癌が同時に存在した1例を経験したので報告する。

症 例

症例：75歳、女性。

主訴：胸部異常陰影。

喫煙歴：非喫煙者。

既往歴：右肺部分切除3年前、腺癌術後に対し腺癌尾部切除術が施行された。病理診断は浸潤性腺癌、中分化型管状腺癌、pT3N0M0、pStage IIAであった。なお、この時点で肺腫瘍は同定されなかった。以後外来にて化学療法が施行されていた。

現病歴：腺癌術後3年目のfollow up中、胸部CTにて両肺に多発肺腫瘍影が出現した。診断目的にて、右肺の多発肺腫瘍影に対し肺部分切除が施行された。

現症：有意な異常所見を認めなかった。

血液検査所見：異常所見を認めなかった。

胸部X線：異常陰影は同定できなかった。

胸部CT：右S²には径10mmの境界が比較的明瞭で内部はすりガラス様の陰影を伴う腫瘍 (Figure 1A) が、右S⁵ (Figure 1B) 及び右S⁸ (Figure 1C) にはそれぞれ径5mmほどの円形小腫瘍が認められた。また左肺にも小腫瘍が認められた。右S²の腫瘍は原発性肺癌か転移性腫瘍か鑑別が困難であったが、右S⁵、S⁸の腫瘍は小型であることから転移性腫瘍と考えられた。

手術所見並びに迅速病理組織所見：右S²、右S⁵、右S⁸の肺腫瘍に対し部分切除を施行した。S²及びS⁸の肺腫瘍に対し、迅速病理組織標本を作製したところ、S²の組織像は肺胞上皮を置換するようにクララ細胞に類似する腫瘍細胞の増生が見られ、粘液非産生性の腺癌と考えられた。一方でS⁸の組織像は、核が基底側に偏位し粘液を有

する高円柱状の腫瘍細胞がこちらにも肺胞上皮置換性に増生しており、粘液産生の原発性肺腺癌もしくは腺癌肺転移と考えられた。

病理組織所見：S²の腫瘍は大きさ16×16×11mm、肺胞上皮を置換するようにクララ細胞に類似する腫瘍細胞の増生が見られた (Figure 2A ×40; Figure 2B ×200)。免疫組織化学染色ではCK7陽性 (Figure 3A)、CK20陰性 (Figure 3B)、TTF-1陽性 (Figure 3C)、CA19-9陰性 (Figure 3D) であり、原発性の粘液非産生性の上皮内腺癌と診断した。一方でS⁵、S⁸の腫瘍は大きさがそれぞれ8×6×6mm、4×4×4mmであり、両者ともに核が基底側に偏位し粘液を有する高円柱状の腫瘍細胞が、こちらにも肺胞上皮置換性に増生していた (Figure 4A ×40; Figure 4B ×200)。免疫組織化学染色ではCK7陽性 (Figure 5A)、CK20一部に陽性 (Figure 5B)、TTF-1陰性 (Figure 5C)、CA19-9陽性 (Figure 5D) であった。腺癌のH-E標本を再検討したところ、細胞性粘液を持つ高円柱型細胞よりなる中分化管状腺癌の像を示し、S⁵、S⁸の組織像と類似していた。また免疫染色を行い、同様の染色パターンを示したことから腺癌肺転移と考えられたが、確認のため遺伝子検査を行った。

遺伝子検査所見：原発の腺癌、S²、S⁵、S⁸の腫瘍からDNAを抽出し、TaqMan[®] mutation detection assay法を用いてKRAS exon 2の遺伝子変異とEGFR exon 18-21の遺伝子変異を検討したところ、原発の腺癌、S⁵、S⁸の腫瘍からはKRAS exon 2の遺伝子変異 (G12D) が検出された。一方でS²の腫瘍からはEGFR exon 21の遺伝子変異 (L858R) が検出された。以後外来にて化学療法が継続されていたが、右肺部分切除3年後に以前に指摘されていた左肺腫瘍が増大し、左肺部分切除が行われた。組織学的に腺癌及び右肺の腺癌転移と同様であり、腺癌転移と診断した。現在、再発もなく生存中である。

遺伝子検査所見：原発の腺癌、S²、S⁵、S⁸の腫瘍からDNAを抽出し、TaqMan[®] mutation detection assay法を用いてKRAS exon 2の遺伝子変異とEGFR exon 18-21の遺伝子変異を検討したところ、原発の腺癌、S⁵、S⁸の腫瘍からはKRAS exon 2の遺伝子変異 (G12D) が検出された。一方でS²の腫瘍からはEGFR exon 21の遺伝子変異 (L858R) が検出された。以後外来にて化学療法が継続されていたが、右肺部分切除3年後に以前に指摘されていた左肺腫瘍が増大し、左肺部分切除が行われた。組織学的に腺癌及び右肺の腺癌転移と同様であり、腺癌転移と診断した。現在、再発もなく生存中である。

考 察

近年、CTを含む画像機器の性能は格段に向上しており、肺野の小病変が発見される頻度が増加している。^{1,2} 肺野に腫瘍性病変が指摘された場合、画像診断としては非腫瘍性か腫瘍性か、腫瘍ならば良性腫瘍か悪性腫瘍か、悪性腫瘍ならば原発性肺癌か転移性肺腫瘍かどうか³が一般的な流れかと思われる。後は単発ならば原発、転移いずれも考えられるが、多発であれば転移性肺腫瘍をより

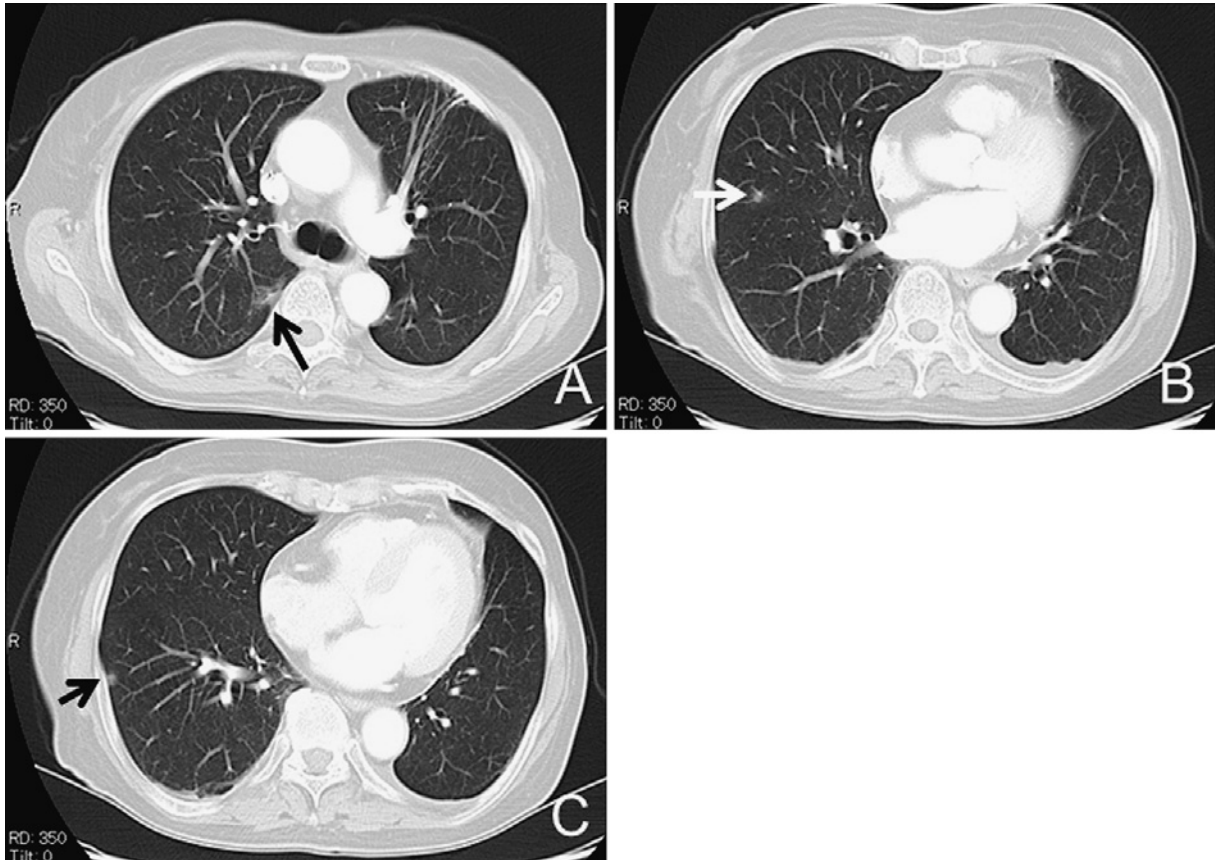


Figure 1. A chest computed tomography image. (A) The lung mass in the right S², measuring 10 mm in diameter and having a relatively clear border and ground-glass pattern. (B) The small, round lung mass in the right S⁵, measuring 5 mm in diameter. (C) The small, round lung mass in the right S⁸, measuring 5 mm in diameter.

強く考えるかと思われる。

本症例において3つの腫瘍のうち、1つは粘液非産生性の上皮内肺腺癌であり、2つは最終的には膀胱癌肺転移と診断された。治療成績の向上、各種医療機器の発達、高齢化などにより重複癌が見つかる割合は増加しているが同時に存在した、という報告はそれほど多くなく、私達が検索した限りでは自験例も含め18症例のみであった。^{1,3-10} その理由として、特に多発性肺腫瘍で転移が疑われる場合には多くは手術適応外となり、診断されていないのかもしれない。転移巣としては今までの報告では大腸癌が最も多く、腎細胞癌が続き、膀胱癌の報告は私達が検索した限りでは確認できなかった。一方で原発性肺癌の組織像はほぼ腺癌であり、サイズも小さいものが多かった。また2つの膀胱癌肺転移は病理組織像としては肺胞上皮を置換するように増生しており、形態だけでは原発か転移か鑑別が困難であった。一昔前であれば肺胞上皮を置換するように増生する腫瘍は原発性肺癌と考えられていた時もあったが、現在では膀胱癌を含め多くの転移性肺腫瘍で肺胞上皮置換性の増殖を示すことが知られて

おり、^{11,12} 鑑別には免疫組織化学染色や遺伝子変異の検査などが必要とされる。本症例においては、原発巣の膀胱癌と肺転移巣では免疫組織化学染色にて同じ染色パターン (CK7 陽性, CK20 一部に陽性, TTF-1 陰性, CA19-9 陽性) を示したことから転移と考えられたが、粘液産生性肺腺癌も CK20 が陽性を示すこともあり、遺伝子変異の検査を行った。結果としては原発の膀胱癌、S⁵、S⁸の腫瘍からは KRAS exon 2 の遺伝子変異 (G12D) が検出されたため、S⁵、S⁸の腫瘍は膀胱癌肺転移と診断した。Krasinskas ら¹³ は、KRAS 遺伝子変異の検索とその変異パターンが原発性肺腺癌と膀胱癌肺転移の鑑別に有用であると報告している。Krasinskas らによれば、KRAS exon 2 の遺伝子変異パターンで、G12D は膀胱癌肺転移 (25.9%) / 原発性肺腺癌 (7.6%)、G12V は膀胱癌肺転移 (25.9%) / 原発性肺腺癌 (15.4%)、G12R は膀胱癌肺転移 (14.8%) / 原発性肺腺癌 (0%)、G12C は膀胱癌肺転移 (3.7%) / 原発性肺腺癌 (17.9%) であったと報告しており、G12R と G12C の変異パターンは鑑別に有用であると報告している。しかしながら本症例の変異パターンは G12D であり、膀胱癌肺転移

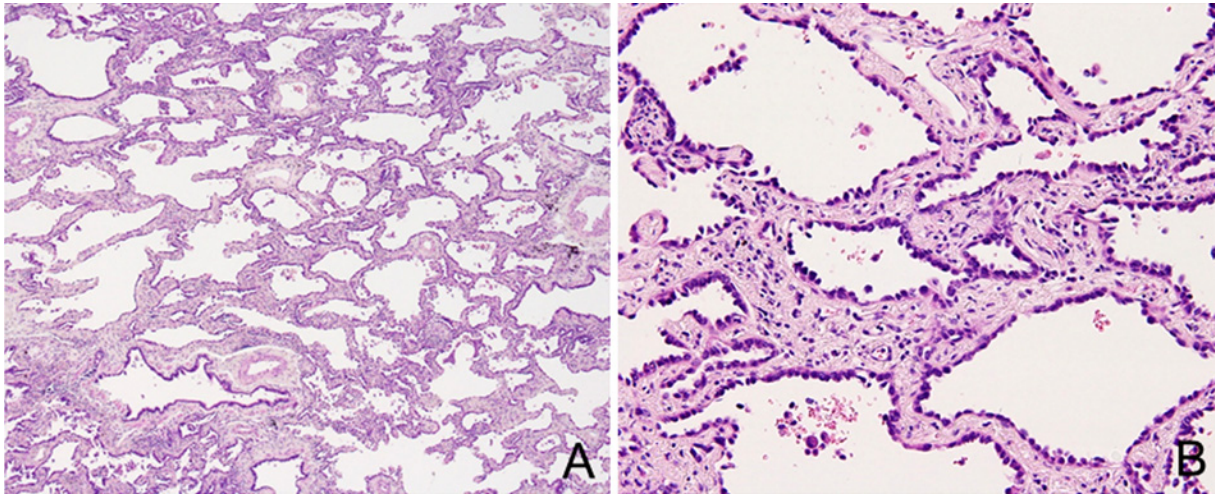


Figure 2. The findings from a histopathological examination. The lung mass in S² showed lepidic tumor growth and resembled Clara cells (magnification: **A**, 40×; **B**, 200×).

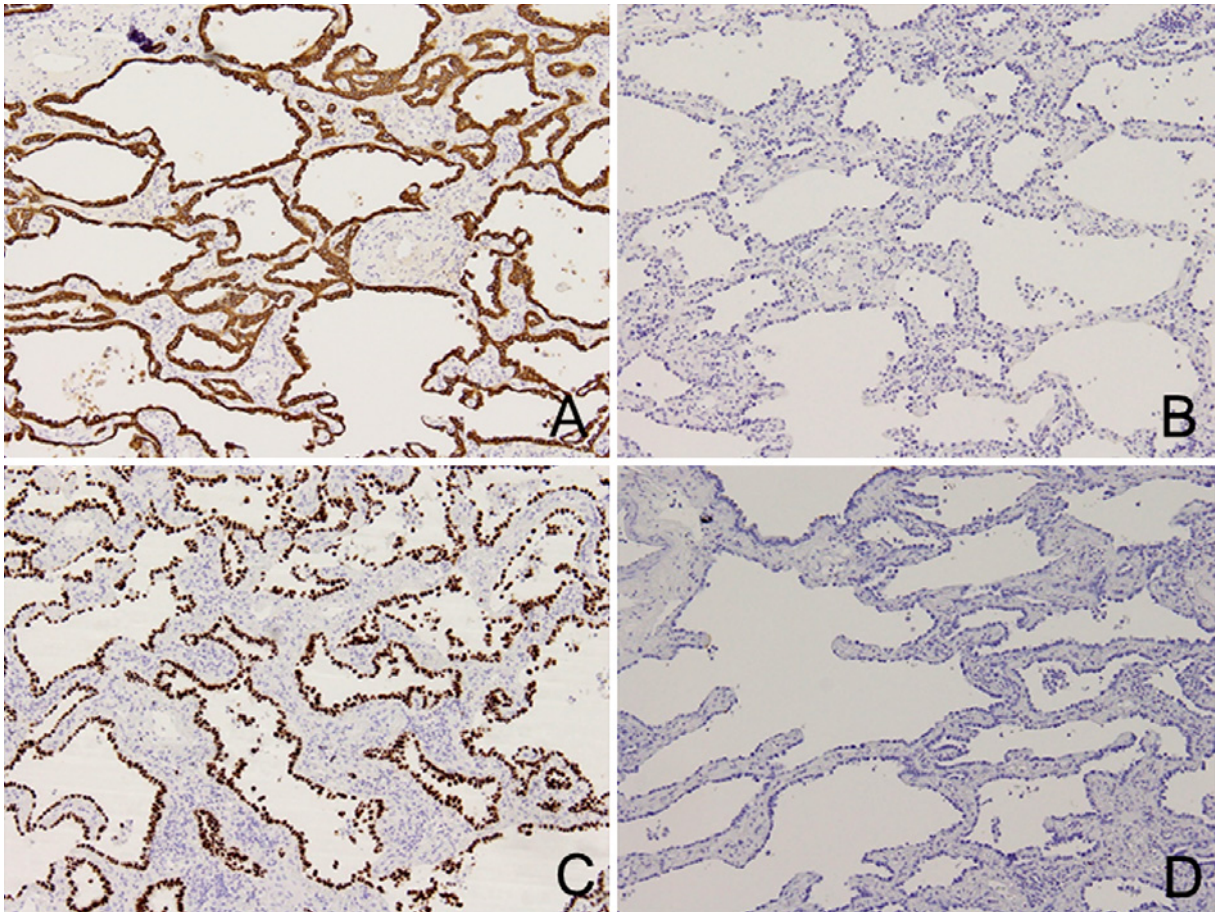


Figure 3. Immunohistochemical staining of the lung mass in S². (**A**) Positive for CK7. (**B**) Negative for CK20. (**C**) Positive for TTF-1. (**D**) Negative for CA19-9.

で頻度が高いものの、原発性肺腺癌でもある程度の割合で認められるものであった。本症例は原発の膵癌も調べ

ており最終的に転移と診断した。KRAS 遺伝子変異の検索は原発性肺腺癌と膵癌肺転移の鑑別に有用と思われる

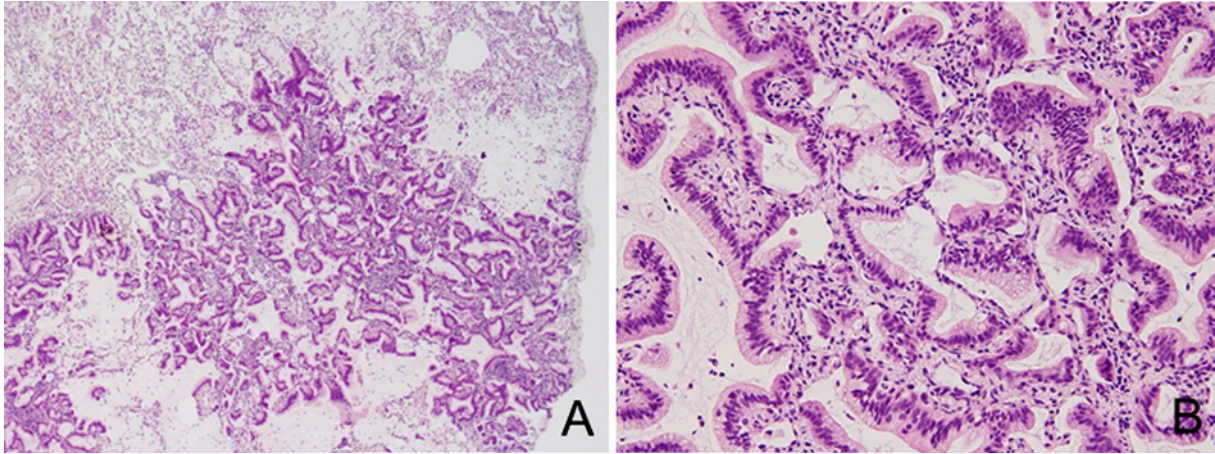


Figure 4. The findings from a histopathological examination. The lung mass in S⁵ showed lepidic tumor growth with high production of columnar cells with mucin and a shift of the nucleus to the basal side (magnification: **A**, 40×; **B**, 200×).

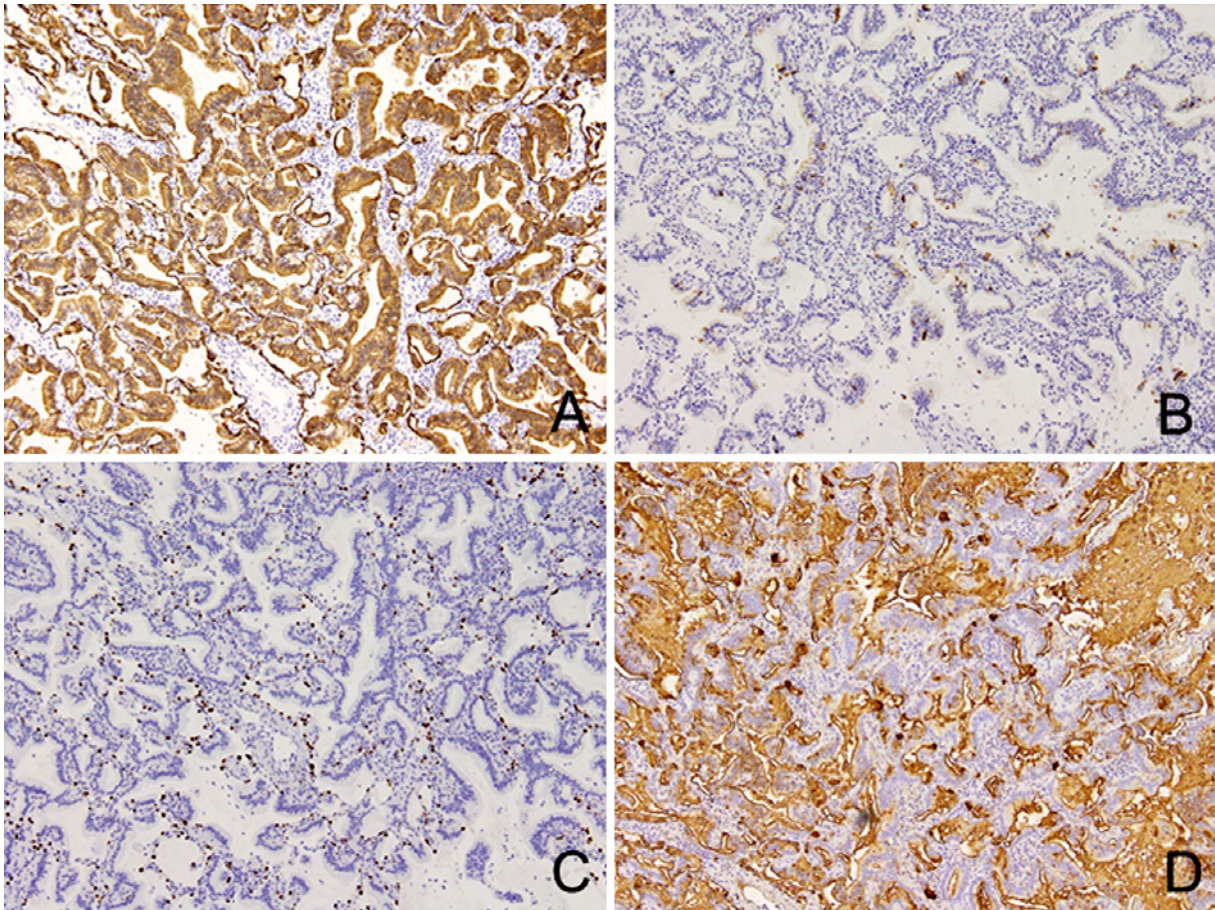


Figure 5. Immunohistochemical staining of the lung mass in S⁵. **(A)** Positive for CK7. **(B)** Partly positive for CK20. **(C)** Negative for TTF-1. **(D)** Positive for CA19-9.

が、その変異パターンには留意する必要があると思われた。

膵癌術後の多発肺腫瘍に対し部分切除を行い、粘液産生性肺腺癌との鑑別を要した膵癌肺転移と原発性肺腺癌

が同時に存在した1例を経験したので報告した。癌の既往がある患者に多発肺腫瘍を認めた場合でも、転移性肺腫瘍だけではなく原発性肺癌の併存の可能性も考える必要があると思われた。また形態的に腺癌肺転移か原発性の粘液産生肺腺癌の鑑別が困難であったが、遺伝子変異を検査することにより鑑別することができたので、可能ならば積極的に行うことも考慮すべきかと思われた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例に対し多数のご助言をくださった当院外科飯澤肇先生に深謝申し上げます。

REFERENCES

- Higashiyama M, Kodama K, Yokouchi H, Takami K, Kameyama M, Kuriyama K. Surgical treatment for metastatic lung tumors with incidentally coexisting lung cancer. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;47:185-189.
- 杉浦弘明, 陣崎雅弘, 栗林幸夫. 原発性肺癌以外の肺腫瘍の画像所見. 画像診断. 2007;28:52-60.
- 松岡隆久, 金田好和, 藤田信弘, 上田和弘, 坂野 尚, 田中俊樹, 他. 大腸癌肺転移と原発性肺癌の同時切除. 胸部外科. 2005;58:191-195.
- 竹内幾也, 石田秀行, 中山光男, 菊池功次, 出月康夫, 糸山進次. 大腸癌肺転移と原発性肺癌を同時に切除した1例. 日臨外会誌. 1999;60:1500-1504.
- Saito Y, Omiya H, Shomura Y, Imamura H, Okamura A. Surgery for “double jeopardy” in the lung: lung cancer and multiple lung metastases of papillary carcinoma of the thyroid. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;118:747-748.
- 星野竜広, 友安 浩, 谷村繁雄, 河野 匡, 中田絏一郎, 松下 央. 原発性肺腺癌と大腸癌肺転移が同時・同側に合併した3手術例. 肺癌. 2000;40:673.
- Kanemitsu S, Takao M, Shimamoto A, Shimpo H, Yada I. Synchronous primary lung carcinoma and lung metastasis from extrathoracic carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:270-272.
- 管野隆三, 美佐健一, 長谷川剛生, 米地 敦, 大杉 純, 星野実加, 他. 転移性肺腫瘍と原発性肺癌の合併例について. 肺癌. 2008;48:552.
- 土井貴司, 黒川英司, 星美奈子, 阪本卓也, 長瀬博次, 三代雅明, 他. 両側肺に同時に存在した3病変(転移性肺腫瘍, 原発性肺癌およびテューモレット)を1期的に切除した1例. 癌と化学療法. 2011;38:2197-2199.
- 早川正宣, 富田栄美子, 福原謙二郎. 転移性肺腫瘍と原発性肺癌が併存した2例. 日呼外会誌. 2012;26:503-509.
- 笠井昭吾, 徳田 均, 北村成大, 西根広樹, 吉川充浩, 西山祥行. 経気管支肺生検にて肺胞上皮置換型進展を含む肺原発腺癌(細気管支肺胞上皮型)との鑑別が困難であった腺癌肺転移の1例. 日胸. 2005;64:1030-1038.
- 谷田部恭. 転移性肺腫瘍の鑑別. 深山正久, 野口雅之, 松野吉宏, 編集. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 肺癌. 東京: 文光堂; 2015:233-238.
- Krasinskas AM, Chiosea SI, Pal T, Dacic S. KRAS mutational analysis and immunohistochemical studies can help distinguish pancreatic metastases from primary lung adenocarcinomas. *Mod Pathol*. 2014;27:262-270.