

症 例

血清 CA 19 9 著明高値を示した肺癌小腸転移の 1 例

浅野 文祐¹⁾ 松下 知路¹⁾ 篠田 徹¹⁾ 加藤 達雄²⁾
佐野 公泰²⁾ 小牧 千人²⁾ 河村 英博²⁾

要旨：症例は 59 歳男性。平成 9 年 1 月に肺癌（中分化腺管型腺癌），左副腎，骨転移と診断され，化学療法，放射線療法を施行された。5 月下旬より，貧血，便潜血陽性を認め，血清 CA 19 9 が著明に増加した。8 月下旬で当科に入院した。入院時の血清 CA 19 9 は 18,960 U/ml と著明な高値を示した。入院後，イレウス症状を呈した。小腸造影，腹部 CT から小腸腫瘍を疑い手術を施行，空腸に腫瘍を認め組織診から肺癌の小腸転移と診断した。CA 19 9 免疫組織染色で，小腸転移巣は肺癌に比べて強く陽性を示した。切除後に血清 CA 19 9 は著明に低下した。臨床経過，CA 19 9 免疫組織染色所見から，小腸転移巣からの CA 19 9 の産生が血清 CA 19 9 著明高値を示した主な原因と思われた。肺癌小腸転移本邦報告例で血清 CA 19 9 が著明高値を示した例はなく，稀な症例と思われた。

キーワード：CA 19 9，肺癌，小腸転移，免疫組織染色，細胞接着分子

Carbohydrate antigen 19 9(CA 19 9), Lung cancer, Small intestine metastasis, Immuno-histochemical staining, Cell adhesion molecule

緒 言

Carbohydrate antigen 19 9 (CA 19 9) は，1979 年 Koprowski らによって発見された癌関連糖鎖抗原¹⁾で，腫瘍マーカーとして使用されてきたが，肺癌で著明高値を示す例は稀である。一方，肺癌の小腸転移は剖検例では 2.8% から 4.5% と報告され決して少なくない^{2,3)}が，肺癌の臨床経過中に小腸転移が治療の対象になることは稀である。今回我々は貧血，持続する便潜血陽性，血清 CA 19 9 の著明な高値を認め，イレウス症状を呈して見つかった肺癌小腸転移症例を経験し，小腸転移巣からの CA 19 9 の産生が血清 CA 19 9 著明高値を示した主な原因と思われた。肺癌小腸転移本邦報告例で血清 CA 19 9 が著明高値を示した例はなく，稀な症例と思われたので報告する。

症 例

患者：59 歳，男性。

主訴：下血。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：20 本/日，35 年間。

現病歴：平成 8 年の住民検診の胸部 X 線写真で肺腫

〒503 1541 岐阜県不破郡関ケ原町関ケ原 2490 29

¹⁾国民健康保険関ケ原病院内科

²⁾国立療養所岐阜病院内科

(受付日平成 10 年 10 月 27 日)

瘤影を指摘され，平成 9 年 1 月 27 日近医に入院した。胸部 X 線写真で右上肺野に 2.5 × 1.6 cm の腫瘤影を認め，経気管支肺生検で肺癌（中分化腺管型腺癌）と診断された。血清 CA 19 9 は 746 U/ml と高値を示した。頭部 MRI，頭部，胸部，腹部 CT，腹部超音波，⁶⁷Ga シンチグラム，^{99m}Tc-骨シンチグラム等の検査から，左副腎，右上腕骨，右脛骨に転移を認め，TNM 分類で T2 N0 M 1，臨床病期は IV 期と診断された。2 月 27 日から carboplatin 450 mg，vinodesine 4.5 mg，mitomycin 12 mg による化学療法を 2 ケール施行されたが効果なかった。その後，5 月 22 日から右肩関節痛に対して右上腕骨頭を中心に 40 Gy の放射線療法を施行された。この頃より軽度の貧血と便潜血陽性を認め，血清 CA 19 9 が 13,060 U/ml と著明高値を示したが，上部消化管内視鏡，大腸造影検査で異常なく，化学療法による副作用として経過観察されていた。平成 9 年 8 月 8 日下血を訴え当科に入院となった。

入院時現症：身長 171 cm，体重 48.4 kg，栄養不良，眼瞼結膜に著明な貧血を認めた。リンパ節は触知せず。胸部には異常を認めなかった。

入院時検査成績 (Table 1)：RBC 247 × 10⁴/mm³ と著明な貧血と白血球增多を認めた。便潜血反応は強陽性であった。腫瘍マーカーは CEA が 398.6 ng/ml，CA 19 9 が 18,960 U/ml と著明高値を示した。胸部 X 線写真 (Fig. 1) で，右上肺野に 3.5 × 2.5 cm の胸膜嵌入を伴う辺縁不整の腫瘤影を認めた。胸部 CT 写真では縦隔，肺門のリ

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Amy	97 IU/l
RBC	$247 \times 10^4 / \text{mm}^3$	T-Bil	0.31 mg/dl
Ht	21.5 %	T-chol	135 mg/dl
Hb	7.1 g/dl	BUN	20 mg/dl
WBC	$10,800 / \text{mm}^3$	Cr	0.85 mg/dl
Stab.	7 %	Na	138.9 mEq/l
Seg.	67 %	K	3.9 mEq/l
Eos.	3 %	Cl	100.9 mEq/l
Lym.	19 %	Serology	
Mon.	4 %	CRP	7.8 mg/dl
Plt	$36.7 \times 10^4 / \text{mm}^3$	Tumor markers	
Blood chemistry		CEA	398.6 ng/ml
TP	6.6 g/dl	CA19-9	18,960 U/ml
Alb	3.6 g/dl	CYFRA	2.4 ng/ml
GOT	18 IU/l	pro GRP	16.4 pg/ml
GPT	15 IU/l	Stool	
LDH	288 IU/l	Occult blood (++)	
ALP	348 IU/l		
-GTP	26 IU/l		



Fig. 1 Chest radiograph on admission, disclosing a tumor in the right upper lung field.

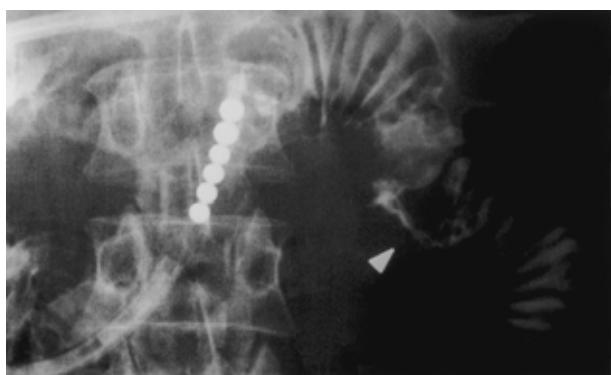


Fig. 2 Radiograph of the small intestine, showing stenosis (arrow) due to a tumor in the jejunum.



Fig. 3 Resected specimen of the small intestine tumor (serosal side). The tumor in the jejunum was approximately the size of a golf ball and located several centimeters from Treitz's ligament, invading the mesocolon.

ンパ節腫脹は認めなかった。

入院後経過：8月10日より腹痛と嘔吐を訴え、同日の腹部X線写真でイレウスと診断した。腹部CT写真で左副腎転移の増大、拡張した腸管と近接する腫瘍を認めた。腹腔内リンパ節の腫大は認めなかった。イレウスチューブを挿入し小腸造影 (Fig. 2) を施行、空腸に腫瘍による狭窄を認めた。以上より小腸腫瘍による下血、イレウスと診断し、8月19日開腹手術を施行した。

手術所見および小腸腫瘍切除標本 (Fig. 3): Treitz 鞘帯より数cmの空腸にゴルフボール大の腫瘍を認め、結腸間膜に浸潤していた。小腸の他の部位には腫瘍を認めず、腸間膜リンパ節腫大や腹膜播種も認めなかった。腫瘍とともに空腸部分切除を施行した。

病理組織所見：肺癌組織のHE染色 (Fig. 4上) で、腫瘍細胞が充実性、一部腺管を形成し増殖し、粘液の産生を認め、中分化腺管型腺癌と診断された。小腸腫瘍組織のHE染色 (Fig. 4下) では、空腸の漿膜から粘膜下にかけて腫瘍細胞が充実性篩状に増殖し、一部腺管形成をみる中分化腺管型腺癌で、粘液の産生を認めた。漿膜側から増生しており転移巣と考えられ、肺癌の組織像と同様であることから、肺癌の小腸転移と診断された。肺癌組織のCA19-9免疫染色 (抗CA19-9モノクローナル抗体(Centocor社)を使用、labelled streptavidin-biotin (LSB)法で施行) (Fig. 5上) で、腫瘍細胞のapical surface、一部で胞体内に陽性所見を認めた。小腸転移組織のCA19-9免疫染色 (Fig. 5下) では、びまん性に胞体内に陽性所見を認めた。CEA免疫染色でも肺癌、小腸転移組織とともに染色された。

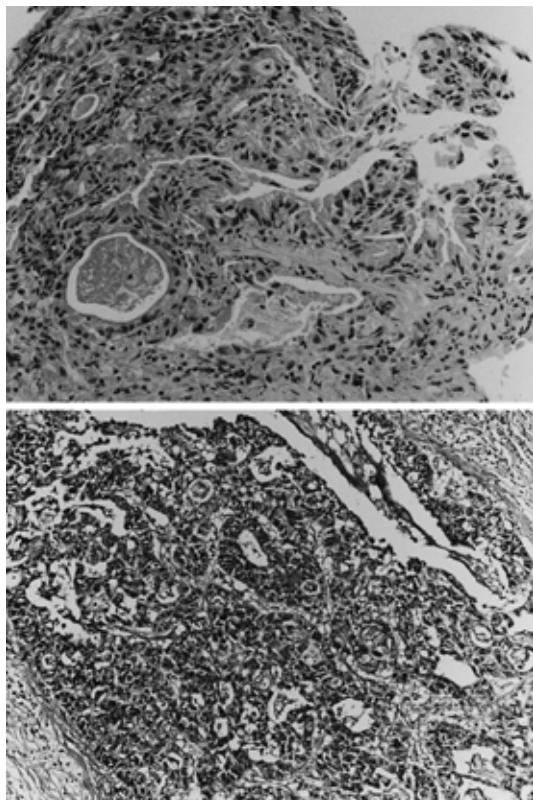


Fig. 4 Photomicrograph of a specimen from the lung cancer (top) obtained by transbronchial lung biopsy (HE stain). Moderately differentiated adenocarcinoma was diagnosed. Photomicrograph of an HE-stained specimen resected from the small intestine tumor (bottom). Histologic features were similar to those of the lung cancer specimen. The small intestine tumor had developed from the serosal side, and was considered to be a metastatic lesion.

術後の経過は良好で、血清 CA 19 9 も 9 月 20 日には 990 U/ml と著明に減少し退院となった。その後、肺、副腎、骨病巣の増大に加え、肝転移、皮膚転移、脳転移を認めた。CA 19 9 は、12 月 24 日には 23,400 U/ml と増加し、平成 10 年 2 月 2 日、36,450 U/ml を示した。その後、肺炎を併発し 2 月 23 日死亡した。剖検は施行できなかった。

考 案

CA 19 9 は 1979 年に Koprowski らによって発見された癌関連糖鎖抗原である¹⁾。特に、膵癌や胆道系などの消化器系の癌で高値を示すことが知られているが、最近肺癌の腫瘍マーカーとしても利用されつつある。肺癌患者の血清 CA 19 9 の陽性率は 20~30%⁴⁾、組織型別陽性率は腺癌が最も高く 35% 前後と報告され、陽性例のほとんどが臨床病期 III 期~IV 期の進行例である⁵⁾。しか

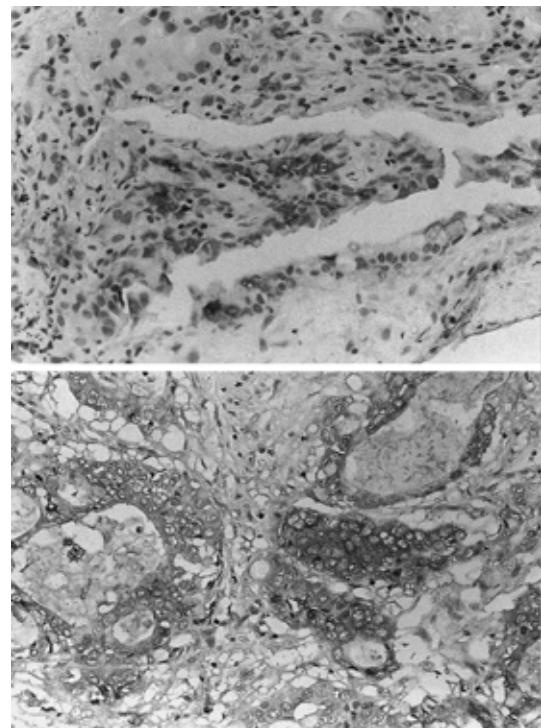


Fig. 5 Immunohistochemical staining for CA 19 9 (top: lung cancer, bottom: small intestine metastasis). Staining was more intense in specimens from the small intestine tumor.

し消化器系癌のような高い陽性率や著明高値は稀である。このため血清 CA 19 9 著明高値で肺腫瘍を認める症例は、消化器系癌の肺転移や合併を考えて精査を行う必要がある⁶⁾。本症例は、原発性小腸癌の肺転移との鑑別を要したが、1) 血清 CA 19 9 が高値を示した原発性小腸癌の報告は稀であること⁷⁾、2) 小腸腫瘍の副腎、骨転移は肺癌の場合に比較して非常に稀であること、3) 小腸腫瘍の組織所見で、腫瘍は漿膜側から浸潤しており転移病巣と考えられ、さらに肺癌組織と同じ所見を呈したことから肺癌の小腸転移と診断した。また術後に全身の精査を行ったが、膵、胆道系を含め消化器系癌の合併は認めなかった。

血清 CA 19 9 が著明高値を示す肺癌は稀^{8)~10)}で、気管支腺型肺腺癌⁸⁾や細気管支肺胞上皮癌¹⁰⁾が多いが、必ずしも血清濃度と組織内局在の程度は相關しない。その原因として腫瘍の大きさ、腫瘍血管の増生や血管浸潤の程度、転移の有無などが考えられている⁶⁾。また CA 19 9 が持つ sLe^a 抗原は最近、sLe^x 抗原と同様に血管内皮細胞の細胞接着分子、E セレクチンと結合活性を持ち、癌の転移に関与することが報告され^{11)~12)}、これらの糖鎖を強く発現する癌細胞を持つ患者で転移が高率であるとする報告^{13)~14)}や、転移巣で、これらの糖鎖が原発巣に比べてより強く発現するという報告^{13)~15)}もある。したがって

Table 2 Summary of reports on 131 cases of lung cancer with small intestine metastasis in Japan

1. Gender	Male	123	5. Site and number of small intestine metastases
	Female	6	Jejunum 79
	(unknown)	2	Ileum 27
2. Age	39 ~ 85 (Mean : 64.4)		Jejunum + Ileum 12
3. Histology			Duodenum 6
	Large cell carcinoma	43	Duodenum + Jejunum 3
	Adenocarcinoma	41	Unknown 4
	Squamous cell carcinoma	30	
	Undifferentiated carcinoma	9	Single tumor 68
	Carcinosarcoma	5	Multiple tumors 61
	Small cell carcinoma	2	Unknown 2
	Unknown	1	
4. Abdominal signs and symptoms			
	Intestinal obstruction	54	
	(intussusception 34)		
	Perforation	46	
	Melena	45	
	Others	6	
(Some patients had multiple symptoms)			

血清 CA 19-9 が著明高値を示す肺癌では、転移部位での CA 19-9 の產生が関与している可能性を考慮して、転移巣の検索を行うことが大切と思われる。本症例は、1) 便潜血が陽性になったころから急に血清 CA 19-9 著明高値を示した、2) CA 19-9 免疫組織染色で、小腸転移巣は肺癌に比べて強く陽性を示した、3) 術後に血清 CA 19-9 が著明に減少したことから、小腸転移巣からの CA 19-9 の產生が血清 CA 19-9 著明高値を示した主な原因と思われた。また血清 CA 19-9 が再度増加した原因は、便潜血が再度陽性を示したことから小腸に再発した可能性が考えられたが、全身状態不良のため精査できなかった。

肺癌の小腸転移は剖検例では 2.8% から 4.5% と報告され決して少なくない^{2,3)}。しかし肺癌の臨床経過中に小腸転移が治療の対象になることは稀で、本邦文献上我々が検索し得た限りでは自験例を含め 131 例が報告されているにすぎない^{4,5,6)}。本邦報告例を集計 (Table 2) すると、性別は男性 123 例、女性 6 例と非常に男性に多かった⁷⁾。年齢には特徴を認めなかった。組織型は大細胞癌が 43 例と最も多く、腺癌 41 例、扁平上皮癌 30 例の順で、肺癌の組織型分布を考慮すると大細胞癌の小腸転移の頻度が高い^{8,9)}と思われた。臨床症状は腸閉塞 54 例 (うち重積 34 例)、穿孔 46 例、下血 45 例の順で重篤な症状が多く、その他には腹部腫瘍や上部消化管検査で偶然発見された症例があった。小腸の転移部位に関しては空腸が 79 例と多く⁷⁾、多発例が 61 例と約半数を占めた^{10,11)}。診断は腹部 CT、超音波、小腸造影検査でされる例が多いが、腫瘍が増大し重篤な症状を生じて初めて

診断される例がほとんどであった。血清 CA 19-9 は 11 例で測定され、大細胞癌と腺癌症例の 2 例で高値を示したが、いずれも 100 U/ml 以下であった。肺癌小腸転移本邦報告例の中で、本症例のように血清 CA 19-9 が著明高値を示した症例はなく、稀な症例と思われた。便潜血反応は肺癌消化管転移の補助診断として有用とされ、小腸転移症例でも高率に陽性を示す¹²⁾。また小腸の病変は、早期には腹部超音波、CT 検査ではとらえにくく小腸造影検査が有効である¹³⁾。肺癌の小腸転移が重篤な症状を示して発見されることが多いことを考えると、便潜血陽性が持続する症例で、特に上部消化管検査や大腸検査で異常がない場合、小腸転移の可能性を考え早期に小腸造影検査をすることが大切と思われた。

謝辞：稿を終えるにあたり、本症例の病理診断をしていた岐阜大学第一病理学教室の吉見直己助教授、手術をしてくれた当院外科の津屋洋先生に深謝致します。

尚、本論文の要旨は第 73 回日本呼吸器学会東海地方学会で報告した。

文 献

- 1) Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, et al : Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somat Cell Genet* 1979; 5: 957-971.
- 2) 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.
- 3) 上原克昌、飯島耕作、長谷川紳治、他：肺癌の消化管転移 肺癌剖検例 1775 例の検討。外科 1979;

- 41:1364-1367.
- 4) 小田桐恵美: Tumor marker CA 19 9. 日本臨床 1995; 53: 719-722.
- 5) 林辺 晃, 児玉哲朗, 西脇 裕, 他: 肺癌における血清 CA 19 9 の臨床的検討 CEA と比較して. 癌と化学療法 1987; 14: 711-715.
- 6) 田代隆良, 後藤 純, 重野秀明, 他: 原発性肺癌における CA 19 9 の意義 血中濃度と組織内局在の検討. 肺癌 1988; 28: 11-17.
- 7) 神津知永, 池田みどり, 白鳥敬子, 他: CA 19 9 が高値を示した空腸癌の1例. 日消誌 1998; 95: 781-785.
- 8) 川崎康彦, 仲間ベンジャミン, 山田 譲, 他: 血清 CA 19 9 が異常高値を示した肺癌の1例. 日臨外医会誌 1990; 51: 1474-1478.
- 9) 高野義久, 岩切 徹, 一安幸治: Carbohydrate antigen 19 9 (CA 19 9) とアミラーゼ同時産生肺癌の1例. 日胸疾会誌 1993; 31: 267-270.
- 10) 塩路康信, 赤在義浩, 高畠隆臣, 他: Carbohydrate antigen 19 9 (CA 19 9) 産生性細気管支肺胞上皮癌の1剖検例. 日外会誌 1996; 97: 325-329.
- 11) Takada A, Ohmori K, Yoneda T, et al: Contribution of carbohydrate antigens sialyl Lewis A and sialyl Lewis X to adhesion of human cancer cells to vascular endothelium. Cancer Res 1993; 53: 354-361.
- 12) 神奈木玲児: 細胞接着分子としての糖鎖抗原. 日外会誌 1996; 97: 131-139.
- 13) Takamori Nakayama, Masahiko Watanabe, Takao Katsumata, et al: Expression of sialyl Lewis^a as a new prognostic factor for patients with advanced colorectal carcinoma. Cancer 1995; 75: 2051-2056.
- 14) Jun-ichi Ogawa, Akemi Sano, Hiroshi Inoue, et al: Expression of Lewis-related antigen and prognosis in stage I non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 1995; 59: 412-415.
- 15) Stuart D. Hoff, Yoshifumi Matsushita, David M. Ota, et al: Increased expression of sialyl-dimeric Le^x antigen in liver metastases of human colorectal carcinoma. Cancer Res 1989; 49: 6883-6888.
- 16) 宮路紀昭, 植木幸二, 中條政敬, 他: 肺癌の小腸転移による腸重積の1例. 日胸疾会誌 1987; 25: 907-911.
- 17) 牛尾恭輔, 石川 勉, 宮川国久, 他: 転移性小腸腫瘍のX線診断. 胃と腸 1992; 27: 793-804.
- 18) 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.
- 19) 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. 日臨外医会誌 1997; 58: 2904-2908.
- 20) Antler AS, Ough Y, Pitchumoni CS, et al: Gastrointestinal metastases from malignant tumors of the lung. Cancer 1982; 49: 170-172.

Abstract

Lung Cancer with Small Intestine Metastasis Characterized by Exceptionally High Levels of Serum CA 19-9

Fumihiro Asano¹⁾, Tomomichi Matsushita¹⁾, Tooru Shinoda¹⁾, Tatsuo Kato²⁾,
Kimiyasu Sano²⁾, Chihiro Komaki²⁾ and Hidehiro Kawamura²⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, National Health Insurance Sekigahara Hospital,
2490 29 Sekigahara-cho, Fuwa-gun, Gifu 503 1514, Japan

²⁾Department of Internal Medicine, National Sanatorium Gifu Hospital,
5 1 5 Hinohigashi, Gifu City, Gifu 500 8718, Japan

A 59-year-old man was given a diagnosis of lung cancer (moderately differentiated tubular adenocarcinoma) with left adrenal gland and bone metastases in January 1997, and received chemotherapy and irradiation therapy. In late May, anemia and occult blood were detected, with a marked increase in serum CA 19-9. In August, the patient was admitted to our department complaining of melena. His serum CA 19-9 level on admission was significantly elevated (18,960 U/ml) After admission, symptoms of ileus developed. Radiographs of the small intestine and abdominal computed tomographic scans suggested the presence of a tumor in the small intestine. Therefore, surgery was performed, revealing a tumor in the jejunum, which was histologically diagnosed as metastasis of lung cancer to the small intestine. Immunohistochemical staining for CA 19-9 was more intense in specimens from the small intestine tumor than from lung cancer specimens. Serum CA 19-9 decreased significantly after resection. The clinical course and results of CA 19-9 staining suggested that CA 19-9 production by the metastatic lesion in the small intestine was the major cause of the patient's high serum CA 19-9 level. This appears to be a rare case because, to our knowledge, there are no previous reports in the Japanese literature on patients with small intestine metastasis from lung cancer showing an exceptionally high level of serum CA 19-9.