

●症 例

子宮内膜転移をきたした肺腺癌の1例

日比慎一郎¹⁾²⁾ 宮崎 健二¹⁾ 石田 安代¹⁾ 角田 幸雄³⁾ 森川 哲行¹⁾

要旨：症例は50歳女性。2006年10月に胸痛が出現，次第に股関節痛，腰痛も認めるようになったため同年12月精査目的で当院入院となった。脊椎，骨盤などに骨融解像，左下葉に腫瘤陰影を認め，経気管支肺生検にて肺腺癌と診断した。また，不正性器出血も認めたため婦人科を受診，子宮内膜組織診より腺癌を認めた。原発巣，子宮内膜ともに組織像は類似していると共に，Carcinoembryonic antigen (CEA) 染色，Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1) 染色陽性であったため肺癌子宮内膜転移と診断した。肺癌の子宮内膜転移は非常にまれであるが，女性肺癌患者で婦人科症状を認めるような場合，鑑別に考慮する必要があると考えられた。

キーワード：肺腺癌，子宮内膜転移，TTF-1

Adenocarcinoma of the lung, Metastasis to the endometrium,
Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1)

緒 言

肺癌は，他の臓器の悪性腫瘍と比較すると，比較的進行が早く，遠隔転移も生じやすい。遠隔転移の臓器として，脳，骨，肝臓，肺，副腎などに多い事が知られているが，女性生殖器への転移，なかでも子宮転移は非常に頻度が低い。今回我々は，肺腺癌の子宮内膜転移と考えられた1例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：50歳，女性。

主訴：胸痛，腰痛，股関節痛。

現病歴：2006年10月に胸痛が出現した。11月には股関節痛も出現し，近医に通院するも症状は改善しなかった。12月になり腰痛も出現したため，同月精査目的で当院整形外科を紹介受診，入院となった。MRI，FDG-PET/CTにて脊椎，骨盤などに骨融解像，左下葉に腫瘤陰影を認め肺癌が疑われた。そのため2007年1月精査・加療目的で呼吸器内科に転科となった。

既往歴：26歳：急性膵炎，30歳：下肢の皮膚腫瘍にて手術。

生活歴：タバコ：10本/日・30年間，アルコール：ビール1缶/日。

Table 1 Laboratory findings on admission

[Hematology]	Na	140 mEq/l
WBC 6,000/ μ l	K	4.6 mEq/l
RBC 472×10^4 / μ l	Cl	101 mEq/l
Hb 13.9 g/dl	Ca	9.9 mg/dl
Plt 23.8×10^4 / μ l	AMY	240 IU/l
[Blood chemistry]	UA	4.0 mg/dl
TP 7.8 g/dl	Glu	108 mg/dl
Alb 4.4 g/dl	[Serology]	
GOT 47 IU/l	CRP	0.47 mg/dl
GPT 69 IU/l	[Tumor marker]	
LDH 223 IU/l	CEA	34.8 (<5.0) ng/ml
ALP 1,573 IU/l	CYFRA	10.1 (<2.8) ng/ml
T. Bil 0.62 mg/dl	NSE	20.6 (<10.0) ng/ml
BUN 13.3 mg/dl	CA19-9	6.3 (<37.0) U/ml
Cre 0.68 mg/dl		

家族歴：特記事項なし。

職業歴：飲食店勤務。

入院時現症：身長：159cm，体重：52kg，血圧：111/72mmHg，体温：36.3℃，脈拍：73/分，整，SpO₂ 99% (room air)，表在リンパ節触知せず。四肢浮腫なし，ばち指なし。胸部：呼吸音清，心雑音なし。体動時に増強する腰痛，股関節痛を認めた。

入院時検査所見：血液生化学的検査では，血清ALPが異常高値を認める以外は正常範囲内であった。腫瘍マーカーは，CEAなど軽度上昇を認めた (Table 1)。

入院時画像所見：入院時胸部レントゲンでは，左心陰影裏側に腫瘤陰影を認めた (Fig. 1)。胸部CTでは，左

¹⁾横浜労災病院呼吸器内科

〒130-8655 東京都文京区本郷7-3-1

²⁾東京大学医学部附属病院老年病科

³⁾横浜労災病院病理診断科



Fig. 1 Chest X-ray film showing a tumor in the left lung field (arrow).

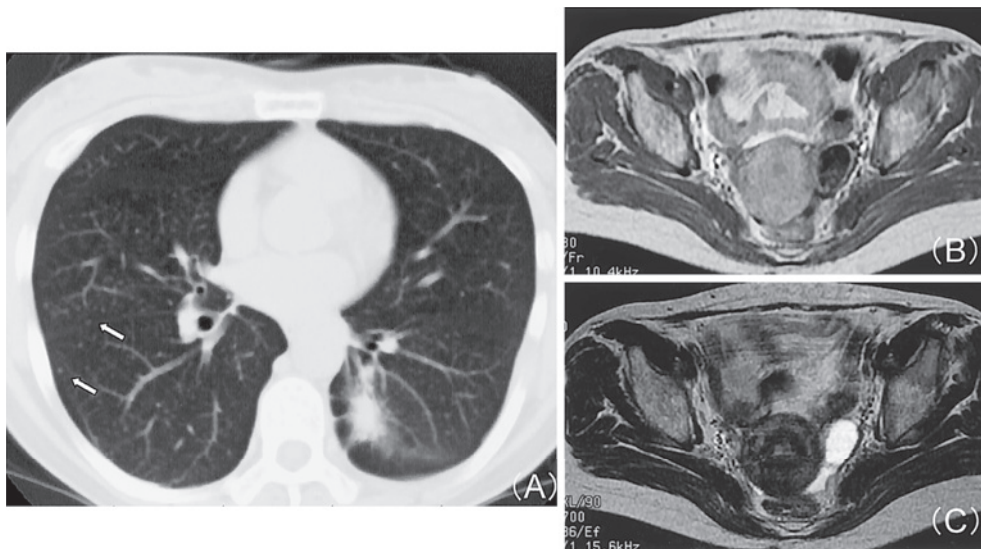


Fig. 2 Chest computed tomography scan showing a tumor in the left lower lobe and multiple small nodules (arrows) in bilateral lungs (A). Gadopentetate dimeglumine-enhanced T1-weighted magnetic resonance image (B) and T2-weighted image (C) show a tumor in the left ovarium.

下葉 S¹⁰に 40mm×25mm の辺縁不整な腫瘤陰影，肺野に肺内転移と考えられる多発粒状陰影を認めた (Fig. 2 A)．骨シンチ検査では，脊椎，肋骨，腸骨などに多発集積像を認め，頭部 CT では，造影効果を認める多発脳転移巣を認めた．骨盤 MRI において腸骨転移を認めるとともに，子宮左側に T1 強調画像で低信号，T2 強調画像で高信号を呈する嚢胞性病変を認め (Fig. 2B, 2C)，卵巣腫瘍と考えられた．子宮には明らかな異常は認めなかった．

入院後経過：胸部異常陰影に対して気管支鏡検査を施行した．左 B¹⁰より経気管支肺生検を施行，組織診にてクロマチン濃染の大小不同の核を有する腫瘍細胞が肺胞置換性に乳頭状に増殖しており adenocarcinoma と診断した (Fig. 3A, 3B)．免疫染色では，TTF-1 染色 (Fig. 3C) 及び CEA 染色陽性，Surfactant proteins A (SPA) 染色陰性であった．以上より原発性肺腺癌と診断した．

また，骨盤 MRI にて左卵巣腫瘍が疑われ，不正性器出血も認めていた事もあり，婦人科を受診した．子宮内

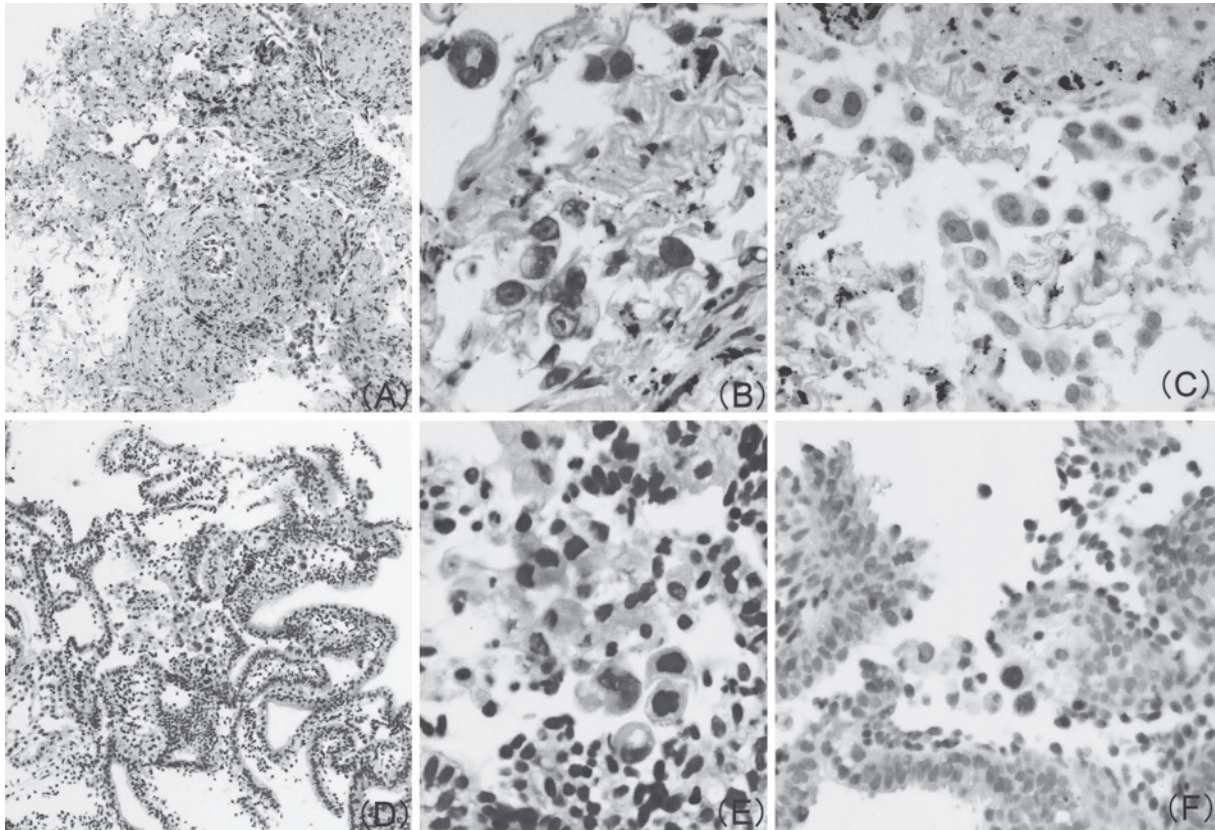


Fig. 3 Histological findings of the pulmonary tumor show adenocarcinoma (HE stain, $\times 100$) (A), (HE stain, $\times 400$) (B). Immunohistochemically, positive staining of the pulmonary tumor for TTF-1 was observed (C). Histologically, the endometrial tumor was almost identical to the pulmonary adenocarcinoma (HE stain, $\times 100$) (D); (HE stain, $\times 400$) (E); positive staining for TTF-1 (F).

膜吸引細胞診，子宮頸管擦過細胞診では，腫瘍性背景を欠く視野の中に悪性細胞の集塊を認めた．また子宮内膜組織診では腺管の不規則増殖，拡張を示す内膜組織に悪性細胞を認めた (Fig. 3D, 3E)．悪性細胞は核不整を呈し，腫大した核小体を有する大型細胞で adenocarcinoma と診断した．また，内膜組織自体に異型性はなく原発巣と腫瘍組織像が類似していることより，肺腺癌からの転移が考えられた．免疫染色では TTF-1 染色 (Fig. 3F) 及び CEA 染色陽性，SPA 染色陰性であった．以上より肺腺癌子宮内膜転移と診断した．

なお，後に追加して検索した *Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)* 遺伝子変異は，肺組織・子宮内膜組織ともに認めず，子宮内膜組織の estrogen/progesterone receptor 染色も陰性であった．

その後も入退院を繰り返しながら，化学療法 (カルボプラチン (Carboplatin) + パクリタキセル (Paclitaxel) 療法) や骨転移に対する放射線治療，脳転移に対するガンナイフ治療を行ったが，肺癌は徐々に進行し，癌性胸膜炎，癌性腹膜炎も併発し約 6 か月の経過で腫瘍死した．解剖の承諾は得られなかった．

考 察

Mazur ら¹⁾は，325 例の女性生殖器への転移に関して報告しているが，肺からの転移は 2 例 (卵巣 1 例，子宮頸管 1 例)のみであったと報告している．また Stemmermann ら²⁾は，74 例の転移性子宮癌の中で，肺原発は 3 例 (4.1%)，Kumar ら³⁾は，63 例の女性生殖器外からの転移性子宮癌の中で，肺原発は 4.8% であったと報告している．本邦での肺癌子宮転移の症例報告は，検索しえた範囲では，稲田ら⁴⁾の報告など数例を認めるのみであり，原田ら⁵⁾は，自院例での 1956 年から 2005 年までの肺癌剖検例を集積した結果，子宮転移は 1.7% であったと報告している．肺癌など骨盤外臓器の悪性腫瘍による子宮転移は，①内腸骨動脈や子宮動脈の解剖学的な角度が血行転移を起こしにくい，②筋組織の収縮性運動のため腫瘍が定着しにくい，③組織内の酸素濃度や pH などが腫瘍の定着に適していない，などの理由から頻度は少ないとされている⁶⁾．また，Kumar らは，性器外悪性腫瘍の子宮転移では，筋層のみに転移する場合のほうが多いと報告しており³⁾，子宮内膜へ転移をきたす症例はさ

らに頻度が低いと考えられている。今回本症例に認められた子宮内膜転移は非常にまれであると考えられた。

悪性腫瘍が原発性が転移性かを区別することは、治療方針などを決定する上で重要である。本症例では、経気管支肺生検 (TBB) より肺腺癌と診断がつき、子宮内膜生検にても腺癌が認められた。TBB の組織像と子宮内膜生検の組織像が類似していたこと、免疫染色のパターンが一致していたことより、肺腺癌子宮内膜転移と診断した。また、子宮内膜細胞診においても、きれいな背景の中で腫瘍細胞は散在性に出現しており、転移性腫瘍であることを支持していた。転移性子宮癌の細胞診所見では背景が原発性に比べてきれいな事が指摘されており^{7,8)}、加藤ら⁹⁾は、子宮外臓器原発の悪性細胞が子宮細胞診に出現した 26 例の中で、20 例 (77%) で腫瘍性背景を欠いたと報告している。

また、本症例では免疫染色、特に TTF-1 染色の結果が、肺癌からの転移を示唆する重要な所見となった。TTF-1 は、1989 年に Civitareale ら¹⁰⁾によってラットの甲状腺で発見された 71 のアミノ酸からなる蛋白質である。甲状腺以外にも、肺組織、脳の一部にも認められる核転写因子であり、正常肺においては、II 型肺胞上皮や Clara 細胞に発現している¹¹⁾。肺癌での陽性率は、腺癌で 63~83%^{12)~15)}、扁平上皮癌で 0~11%^{12)~15)}、小細胞癌では 80~97%^{16)~18)}と報告されている。特に腺癌での陽性率が非常に高く¹²⁾、TTF-1 染色は肺および甲状腺由来の腫瘍を同定するのに有用である。また、肺、甲状腺以外の腺癌での TTF-1 染色陽性例は非常にまれであり¹⁶⁾、Kaufmann ら¹⁵⁾は肺以外の悪性腫瘍 276 例の中で TTF-1 染色が陽性であったのは甲状腺癌のみであったと報告している。その他の肺腺癌に関する免疫染色マーカーとして、SPA 染色や surfactant proteins B (SPB) 染色があるが、感度、特異度いずれにおいても、TTF-1 染色の方が優れていると報告されている¹²⁾¹⁵⁾。

子宮外臓器原発の悪性腫瘍が子宮に転移してくる経路として、①血行性、リンパ行性、②隣接臓器である子宮付属器、直腸、膀胱などからの直接浸潤、③腹水中の癌細胞が卵管を経て子宮腔内に到達し増殖した場合、などが考えられる⁹⁾。今回の症例では、初診時にすでに子宮転移以外にも多発脳転移や骨転移、肺内転移などが認められており、一方で腹水貯留や腹腔内リンパ節腫大は認めず、腹膜転移を示唆する所見に乏しかったため、血行性に肺癌が遠隔転移した可能性が高いと考えられた。また、卵巣腫瘍に関しては、MRI や超音波検査では隔壁を持つ多嚢胞性腫瘍として認められ、卵巣嚢腫が疑われたが、一方で一部に充実性部分も認められ、悪性腫瘍の可能性も完全には否定できず、画像からは良性悪性の鑑別は困難であった。また、肺腺癌からの転移の可能性も

考えられたが、卵巣の病理診断を行うことができなかったため最終的に確定することはできなかった。

今回、非常にまれな肺腺癌子宮内膜転移を経験した。閉経期前後の女性肺癌患者で不正性器出血などの婦人科症状を認める場合、頻度として多い無排卵性出血や筋腫、子宮内膜ポリープ、萎縮性膣炎などを鑑別すると共に、まれではあるが肺癌子宮転移の可能性も考慮する必要があると考えられた。

本症例の要旨は、第 551 回日本内科学会関東地方会 (2008 年 2 月 16 日) にて報告した。

引用文献

- 1) Mazur MT, Hsueh S, Gersell DJ. Metastases to the female genital tract: Analysis of 325 cases. *Cancer* 1984; 53: 1978—1984.
- 2) Stemmermann GN. Extrapelvic carcinoma metastatic to the uterus. *Am J Obst & Gynec* 1961; 82: 1261—1266.
- 3) Kumar NB, Hart WR. Metastases to the uterine corpus from extragenital cancers. A clinicopathologic study of 63 cases. *Cancer* 1982; 50: 2163—2169.
- 4) 稲田 陽, 西 耕一, 他. 切除 15 年後に子宮及び子宮付属器への転移をきたした肺腺癌の 1 例. *肺癌* 2002; 42: 293—297.
- 5) 原田 徹, 河上牧夫, 他. 原発性肺癌の臓器転移に関する解析 (第二報). *東京慈恵会医科大学雑誌* 2006; 121: 223—240.
- 6) Weingold AB, Boltuch SM. Extragenital metastases to the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 82: 1267—1272.
- 7) Ng AB, Teeple D, Lindner EA, et al. The cellular manifestations of extrauterine cancer. *Acta Cytol* 1974; 18: 108—117.
- 8) 今井 愛, 他. 子宮内膜細胞診で診断した乳癌子宮転移の 2 例. *日本臨床細胞学会雑誌* 1998; 37: 475—480.
- 9) 加藤久盛, 他. 転移性子宮癌の 4 症例. *日本臨床細胞学会雑誌* 1994; 33: 679—686.
- 10) 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.
- 11) Ikeda K, Clark JC, Shaw-White JR, et al. Gene structure and expression of human thyroid transcription factor-1 in respiratory epithelial cells. *J Biol Chem* 1995; 270: 8108—8114.
- 12) 石和直樹, 中谷行雄, 稲山嘉明, 他. 原発性肺癌における Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1) 発現の免疫組織化学的検討. *肺癌* 2001; 41: 45—49.

- 13) Khor A, Whitsett JA, Stahlman MT, et al. Utility of surfactant protein B precursor and thyroid transcription factor 1 in differentiating adenocarcinoma of the lung from malignant mesothelioma. *Hum Pathol* 1999; 30: 695—700.
- 14) 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.
- 15) Kaufmann O, Dietel M. Thyroid transcription factor-1 is the superior immunohistochemical marker for pulmonary adenocarcinomas and large cell carcinomas compared to surfactant proteins A and B. *Histopathology* 2000; 36: 8—16.
- 16) Byrd-Gloster AL, Khor A, Glass LF, et al. Differential expression of thyroid transcription factor 1 in small cell lung carcinoma and Merkel cell tumor. *Hum Pathol* 2000; 31: 58—62.
- 17) Folpe AL, Gown AM, Lamps LW, et al. Thyroid transcription factor-1: immuno-histochemical evaluation in pulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol* 1999; 12: 5—8.
- 18) Kaufmann O, Dietel M. Expression of thyroid transcription factor-1 in pulmonary and extrapulmonary small cell carcinomas and other neuroendocrine carcinomas of various primary sites. *Histopathology* 2000; 36: 415—420.

Abstract

A case of lung cancer with endometrial metastasis

Shinichiro Hibi¹⁾²⁾, Kenji Miyazaki¹⁾, Yasuyo Ishida¹⁾, Yukio Kakuta³⁾ and Tetsuyuki Morikawa¹⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Yokohama Rosai Hospital

²⁾Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo

³⁾Department of Pathology, Yokohama Rosai Hospital

A 50-year-old woman was admitted because of chest pain and lumbago. A chest X-ray film showed a 4-cm mass in the left lower lung field. Computed tomography scans revealed a nodule with spicule formation in the left lower lobe, and therefore we strongly suspected lung cancer. Fiberoptic bronchoscopy yielded a diagnosis of adenocarcinoma. However, since she had metrorrhagia we performed an endometrial biopsy. Histologically, the endometrium was similar to the lung lesion, with positive staining for thyroid transcription factor-1 (TTF-1), and lung cancer with endometrial metastasis was therefore diagnosed. Although lung cancer with endometrial metastasis is rare, it should be included in the differential diagnosis in patients with gynecological symptoms such as metrorrhagia.