

●症 例

多彩な肺陰影を呈し浸潤性粘液腺癌との鑑別を要した腓癌肺転移の1例

早川 美帆^a 土方 寿聡^a 富田 洋樹^a
川浪 匡史^a 杓名 健雄^b 若山 尚士^a

要旨：症例は73歳女性。倦怠感を主訴に受診し、胸部CTで両肺多発粒状影および下葉優位の浸潤影を認め、経気管支肺生検で浸潤性粘液腺癌と診断した。当初は原発性肺癌が疑われたが、PET-CTで腓体部に異常集積を認め、超音波内視鏡下穿刺吸引法（EUS-FNA）で腺癌と診断した。肺と腓の組織の免疫染色の所見は一致（CK7陽性、CK20・TTF-1・SP-A陰性）し、DU-PAN-2高値から腓癌肺転移と診断した。浸潤性粘液腺癌と腓癌肺転移の鑑別診断の一助として腫瘍マーカーと免疫染色、特にCK7/CK20フェノタイプが有用であった。

キーワード：転移性肺腫瘍, 腓癌, 肺胞壁被覆型転移, 浸潤性粘液腺癌, サイトケラチン
Pulmonary metastasis, Pancreatic cancer, Lepidic metastasis,
Invasive mucinous adenocarcinoma, Cytokeratin

緒 言

肺癌診療を行ううえで、原発性と転移性の鑑別が困難な症例を時に経験する。転移性肺腫瘍の典型的なCT画像所見は単発または多発結節影や小葉間隔壁肥厚（癌性リンパ管症）であるが、非典型的所見として肺炎様の浸潤影を認めることがあり、肺胞壁被覆型転移（lepidic metastasis）と呼ばれている¹⁾。一方原発性肺癌のうち腺癌の一型である浸潤性粘液腺癌も同じく肺炎様の画像所見を呈することがあると知られている。Lepidic metastasisは画像所見のみならず病理組織学的にも浸潤性粘液腺癌に酷似し、鑑別診断に難渋する場合がある²⁾。今回我々は胸部CTで両肺多発粒状影および浸潤影の混在した陰影を呈し、組織学的に浸潤性粘液腺癌との鑑別を要した腓癌肺転移の1例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：73歳，女性。
主訴：倦怠感。

既往歴：糖尿病，脂質異常症，胆石症，甲状腺嚢胞腺腫。
家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：なし。

現病歴：20XX年6月初旬より倦怠感を自覚し近医を受診した。胸部X線写真で異常を指摘され当科を紹介受診した。

初診時現症：身長161cm，体重68kg，体温36.6℃，血圧130/84mmHg，脈拍66/分・整，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）95%（室内気），呼吸数16/分。眼球結膜黄染なし。表在リンパ節触知せず。呼吸音はラ音を聴取せず。腹部は平坦・軟，圧痛なし，腸蠕動音正常。Performance status（PS）1。

検査所見および経過：胸部X線写真で全肺野粒状影および両下肺野浸潤影を認めた（図1a）。胸部CTでは両肺にランダムパターンのびまん性粒状影および下葉優位の胸膜直下に多発する浸潤影を認めた（図1b, c）。血算・生化学・凝固検査では特記する所見を認めなかった。腫瘍マーカーはCEA，SLX，ProGRP，SCCは基準値内で，CYFRAは4.2ng/mLと軽度上昇していた。T-SPOTは陰性であった。肺癌の疑いで右S⁸a，S⁹aにて経気管支肺生検（transbronchial lung biopsy：TBLB）を施行した。Hematoxylin-eosin（HE）染色では腫大した異型核と粘液を含む豊かな胞体を有する高円柱状腫瘍細胞が明瞭な腺腔を形成しつつ，既存の肺胞隔壁を置換するように増殖しており，浸潤性粘液腺癌と考えられた。免疫染色で腫瘍細胞はCK7陽性，CK20・TTF-1・SP-A陰性所見を示した（図2a～d）。Epidermal growth factor receptor

連絡先：早川 美帆
〒466-8650 愛知県名古屋市昭和区妙見町2-9

^a名古屋第二赤十字病院呼吸器内科

^b大同病院呼吸器内科

(E-mail: mihayakawa0226@yahoo.co.jp)

(Received 26 Mar 2018/Accepted 27 Jun 2018)

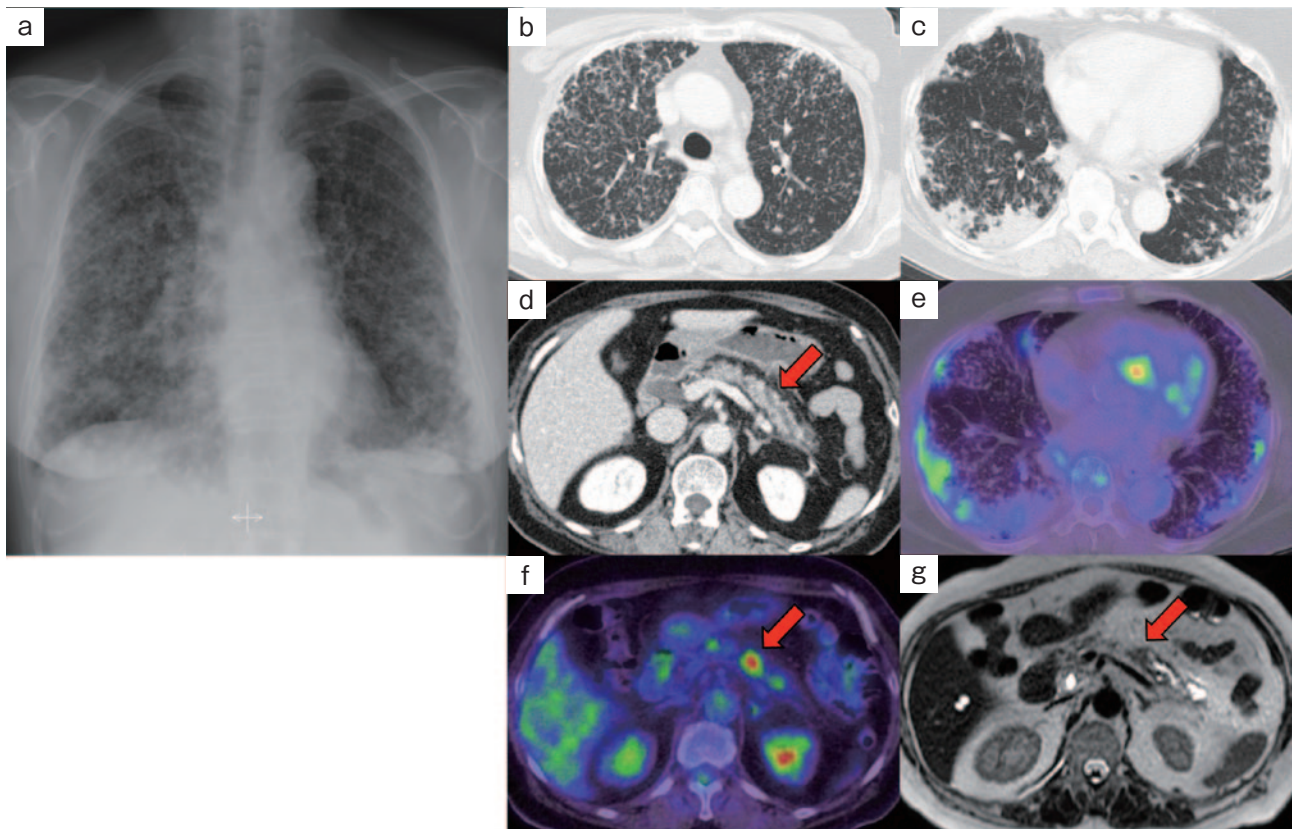


図1 画像検査所見. (a) 初診時胸部X線写真. 全肺野に粒状影を認め、両下肺野には浸潤影を認めた. (b, c) 初診時胸部単純CT. 両肺にランダムパターンのびまん性粒状影および下葉優位の胸膜直下に多発する浸潤影を認めた. (d) 腹部造影CT. 膵体尾部の主膵管拡張、および体部で主膵管の不明瞭化を認めた (矢印). (e, f) PET-CT. 両肺の浸潤影の一部に集積を認め、膵体部に結節状の集積を認めた (矢印). (g) MRCP. 膵体尾部の主膵管が数珠状に拡張し、体部にはT2強調画像で低信号を呈する12mm径の結節状病変を認めた (矢印).

(EGFR) 遺伝子変異は認めなかった. その後の全身検索で、腹部造影CTにて膵体尾部の主膵管拡張を認め (図1d), positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) で両肺浸潤影の一部のほか膵体部に結節状の集積を認めた (図1e, f). 磁気共鳴胆管膵管撮像 (magnetic resonance cholangiopancreatography : MRCP) では膵体尾部の主膵管が数珠状に拡張し、体部にT2強調画像で低信号を呈する12mm径の結節状病変を認めた (図1g). 膵病変に対し超音波内視鏡下穿刺吸引法 (endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration : EUS-FNA) を施行したところ、組織学的に一部胞体内に粘液を有する高円柱状上皮細胞を認め、クロマチンを増した腫大核を有する円柱~立方状腫瘍細胞が連なり集塊や腺腔を形成しており、腺癌と診断した. 免疫染色では腫瘍細胞は肺と同様にCK7陽性、CK20・TTF-1・SP-A陰性所見を示した (図2e~h). 追加の血液検査ではアミラーゼ、リパーゼの上昇は認めず、CA19-9は基準値内で、DU-PAN-2が8,800U/mL (基準値上限 : 150U/mL), SPan-1が130U/mL (基準値上限 : 30U/mL) と高値であった.

上記組織学的所見と血中腫瘍マーカー値、およびおおむね左右対称性で原発巣の明らかでない胸部CT画像所見と併せて、膵癌の肺転移と診断した. PS等も考慮して膵癌診療ガイドラインに則りゲムシタビン (gemcitabine) 1,000mg/m²による化学療法を2サイクル施行したが、病状は進行し、Trousseau症候群を疑う脳塞栓症を発症した. 全身状態が悪化し、初診から約半年後に永眠した.

考 察

膵癌患者に肺病変を認め、原発性肺癌と転移性肺腫瘍の鑑別に苦慮した症例を経験した. 転移性肺腫瘍のCT画像所見は典型的には多発結節影や小葉間隔壁肥厚である¹⁾が、非典型的所見の一つとしてすりガラス影や肺炎様の浸潤影を呈することがあり、これは腫瘍細胞の肺胞上皮置換性増殖 (lepidic growth pattern) や肺胞腔内の粘液貯留に相当する所見である³⁾. Rosenblattらは胸腔外癌の剖検症例416例のうち215例が肺転移を有し、そのうち34例でlepidic metastasisを認め、その原発巣は膵癌8例、結腸癌と乳癌が各6例、胃癌4例、腎癌3例等であっ

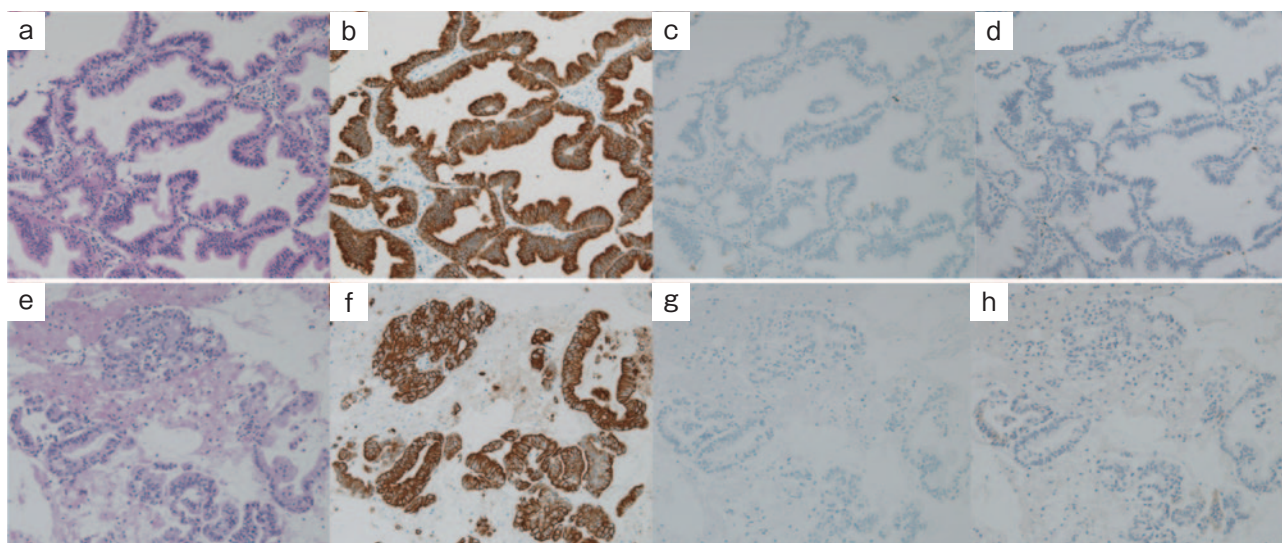


図2 肺と膀胱の病理組織所見. (a~d) 肺の病理組織所見. (a) 腫大した異型核と粘液を含む豊かな胞体を有する高円柱状腫瘍細胞が明瞭な腺腔を形成しつつ、既存の肺胞隔壁を置換するように増殖していた [hematoxylin-eosin (HE) 染色, ×200]. (b) CK7陽性. (c) CK20陰性. (d) TTF-1陰性. (e~h) 膀胱の病理組織所見. (e) クロマチンを増した腫大核を有する円柱~立方状腫瘍細胞が連なり、集塊や腺腔を形成していた [HE染色, ×200]. (f) CK7陽性. (g) CK20陰性. (h) TTF-1陰性.

表1 TTF-1陽性率, CK7/CK20フェノタイプの疾患別分布

原発臓器	組織型/亜型	TTF-1+	TTF-1-	CK7+/CK20+	CK7+/CK20-	CK7-/CK20+	CK7-/CK20-
膀胱	Adenocarcinoma ¹⁰⁾			48% (22/46)	41% (19/46)	7% (3/46)	4% (2/46)
肺	Adenocarcinoma ⁷⁾¹⁰⁾	92% (46/50)	8% (4/50)	8% (13/152)	84% (126/152)	0% (0/152)	8% (13/152)
	Formerly mucinous BAC ⁹⁾¹¹⁾	22% (4/18)	78% (14/18)	89% (17/19)	11% (2/19)	0% (0/19)	0% (0/19)

文献7・9・10・11より引用改編.

たと報告している⁴⁾. 転移性肺腫瘍でもすりガラス影や浸潤影を呈することがあり、画像所見だけでなく組織学的にも浸潤性粘液腺癌等のlepidic growth patternを示す原発性肺癌に酷似するため注意を要する. また本症例の胸部CTでは転移性肺腫瘍の典型的所見(多発粒状影)と非典型的所見(浸潤影)が混在していた. このような画像所見を呈することは稀であり、膀胱癌肺転移で検索し得た限りでは1例しか認めなかった⁵⁾. その原因として膀胱癌は内部にさまざまな分化度の腫瘍組織が混在しており、膀胱癌からの転移性腫瘍も2種類の分化度の異なる腫瘍細胞を有し得ることが挙げられている. また肺炎様の転移の場合は血行性転移だけではなくリンパ行性転移も重要と考えられている⁶⁾. 本症例においても、血行性転移に加えリンパ行性転移も認めたことにより、あるいは分化度の異なる腫瘍組織が肺に転移したことにより、このように多彩な陰影を呈した可能性がある.

本症例はTBLBの結果から当初は浸潤性粘液腺癌と考えられたが、その後の全身検索で膀胱癌が発覚し、原発性肺癌か膀胱癌肺転移かの鑑別に苦慮した. 原発性肺癌と転

移性肺腫瘍の鑑別においてはTTF-1染色が有用であるとの報告が散見される. TTF-1染色は原発性肺腺癌に特異性の高いマーカーとしてよく知られ、Moldvayらは原発性肺腺癌ではTTF-1陽性率が92%であったのに対して転移性肺腺癌では0%であったと報告し、両者の鑑別に有用であるとしている(表1)⁷⁾. 一方Saadらは肺腺癌のなかでも従来の粘液産生性細気管支肺胞上皮癌[mucinous bronchioloalveolar carcinoma: mucinous BAC(ほとんどが現行分類では浸潤性粘液腺癌に該当し、稀にmucinous adenocarcinoma *in situ*やmucinous minimally invasive adenocarcinomaも認める⁸⁾)]では、TTF-1の陽性率は22%と低かったと報告しており(表1)⁹⁾. 本症例のように肺胞上皮置換性増殖の腫瘍で浸潤性粘液腺癌を疑う場合には必ずしもTTF-1染色の有用性は高くなく、陰性例では原発巣の判断が困難となる場合がある.

近年では上皮系腫瘍のマーカーであるサイトケラチン(cytokeratin: CK)のうち、CK7とCK20のフェノタイプにより腺癌の原発部位を推測することが可能であると言われている. Totは腺癌症例693例の検討の結果、肺癌

ではCK7+/CK20-のパターンが84%と多く、腺癌ではCK7+/CK20+が48%、CK7+/CK20-が41%であったと報告している(表1)¹⁰⁾。一方、浸潤性粘液腺癌においてはTTF-1と同様にCK7/CK20フェノタイプも通常の肺腺癌とは異なるパターンを呈するという報告がある。Shahらは従来のmucinous BACではCK7+/CK20+が89%であり、肺腺癌で多いと言われるCK7+/CK20-は11%と少なかったと報告し(表1)¹¹⁾、またSimsirらも従来のmucinous BACにおいてはCK7+/CK20+が83%、CK7+/CK20-が13%であったと報告している¹²⁾。本症例でみられたCK7+/CK20-パターンは浸潤性粘液腺癌では頻度が低く、腺癌でより頻度が高いものであった。

さらに本症例では腺癌の腫瘍マーカーの上昇を認めた。DU-PAN-2は膵・胆道癌に特異性の高いマーカーとして知られ、腺癌における感度は65%、特異度は80%と報告されている¹³⁾。多くの腫瘍マーカーと同様にT1(腫瘍径2cm以下)やstage Iでの陽性例は少なく、早期診断における有用性は示されていない¹⁴⁾。本症例の膵腫瘍径は12mmであったことから膵病変のみでDU-PAN-2が8,800U/mLまで著増することは考えにくく、肺転移により著増したものと考えられた。本症例のようにTTF-1染色が陰性で原発巣の鑑別に苦慮する際には、CK7/CK20フェノタイプや腫瘍マーカーを組み合わせることでより鑑別診断が可能となると考えられる。

肺胞上皮置換性増殖を示す腫瘍の多くは原発性肺癌であるが、本症例のように転移性肺腫瘍の場合もある。治療方針が異なるため両者の鑑別は臨床的に非常に重要である。肺胞上皮置換性増殖の腫瘍を認めた際には、浸潤性粘液腺癌と転移性肺腫瘍の鑑別のためにPET-CT等で肺外原発巣の検索を行い、腫瘍マーカーや免疫染色を含む組織学的所見から総合的に診断を行う必要がある。

謝辞：本例の病理組織所見に関しご指導いただきました名古屋第二赤十字病院病理診断科 前田永子先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Seo JB, et al. Atypical pulmonary metastases: spectrum of radiologic findings. *Radiographics* 2001; 21: 403-17.
- 2) Gaeta M, et al. Air-space pattern in lung metastasis

from adenocarcinoma of the GI tract. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20: 300-4.

- 3) Gaeta M, et al. Ground-glass attenuation in nodular bronchioloalveolar carcinoma: CT patterns and prognostic value. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22: 215-9.
- 4) Rosenblatt MB, et al. Primary and metastatic bronchiolo-alveolar carcinoma. *Dis Chest* 1967; 52: 147-52.
- 5) Okafuji T, et al. Pulmonary metastasis from pancreatic cancer: a case showing biphasic radiological and histological patterns. *CMIG extra. Cases* 2004; 28: 68-71.
- 6) Rossmann P, et al. Pulmonary metastases imitating alveolar-cell carcinoma. *J Pathol Bacteriol* 1961; 81: 313-21.
- 7) Moldvay J, et al. The role of TTF-1 in differentiating primary and metastatic lung adenocarcinomas. *Pathol Oncol Res* 2004; 10: 85-8.
- 8) Travis WD, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 244-85.
- 9) Saad RS, et al. Prognostic significance of thyroid transcription factor-1 expression in both early-stage conventional adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma of the lung. *Hum Pathol* 2004; 35: 3-7.
- 10) Tot T. Cytokeratins 20 and 7 as biomarkers: usefulness in discriminating primary from metastatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2002; 38: 758-63.
- 11) Shah RN, et al. Expression of cytokeratin 20 in mucinous bronchioloalveolar carcinoma. *Hum Pathol* 2002; 33: 915-20.
- 12) Simsir A, et al. Differential expression of cytokeratins 7 and 20 and thyroid transcription factor-1 in bronchioloalveolar carcinoma: an immunohistochemical study in fine-needle aspiration biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 2004; 121: 350-7.
- 13) Goonetilleke KS, et al. Systematic review of carbohydrate antigen (CA19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 266-70.
- 14) 西野隆義, 他. 腺癌早期診断のストラテジー—腫瘍素と腫瘍マーカー. *臨消内科* 2006; 21: 1731-6.

Abstract**Pancreatic cancer with pulmonary metastasis exhibiting a variety of pulmonary shadows and requiring a differential diagnosis from invasive mucinous adenocarcinoma: a case report**

Miho Hayakawa^a, Hisatoshi Hijikata^a, Hiroki Tomita^a, Masashi Kawanami^a,
Takeo Kutsuna^b and Hisashi Wakayama^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Nagoya Daini Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Daido Hospital

The patient was a 73-year-old female whose chief complaint was fatigue. Thoracic computed tomography (CT) revealed nodular shadows in both lungs and consolidation predominantly in the lower lobes. We performed a transbronchial lung biopsy and made a diagnosis of invasive mucinous adenocarcinoma. Initially, primary lung cancer was suspected, but positron emission tomography-CT showed abnormal accumulation in the pancreatic body as well, and we performed endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and made a diagnosis of adenocarcinoma. Because the immunostaining findings in the pulmonary and pancreatic tissue matched (CK7-positive, CK20-, TTF-1-, SP-A-negative), and the DU-PAN-2 and SPan-1 values were high, we made a diagnosis of pancreatic cancer with pulmonary metastasis. Tumor markers and immunostaining, especially the CK7/CK20 phenotype, were useful in helping to make the differential diagnosis between invasive mucinous adenocarcinoma and pancreatic cancer with pulmonary metastasis.