

肺 tumorlet の 3 例 孤立性腫瘤影を呈した 1 例と原発性肺癌に合併した 2 例

Pulmonary Tumorlet

A Case of Pulmonary Tumorlet Presenting as a Solitary Nodule and
Two Cases of Pulmonary Tumorlet Associated with Primary Lung Cancer

坂本和裕^{1,3}・加瀬昌弘¹・山形達史¹・佐藤秀之¹・渡辺古志郎²

要旨：肺 tumorlet の 3 例を経験した。1 例(症例 1)は孤立性腫瘤影を呈し、他の 2 例(症例 2, 3)は原発性肺癌に合併していた。症例 1 は 61 歳女性。左肺炎の際、撮影した胸部 CT にて右肺下葉に径 8mm の腫瘤影を認め、胸腔鏡下腫瘤切除を行った。病理組織学的に腫瘍細胞は小胞巣を形成し、核の異型性に乏しく、Grimelius 染色陽性の顆粒を有し、肺 tumorlet と診断した。症例 2 は 73 歳男性。左肺上葉大細胞癌にて左肺全摘を施行。病理組織学的に左肺下葉に 2 × 1mm の tumorlet を認めた。症例 3 は 76 歳女性。肺腺癌にて右肺上葉切除を施行。病理組織学的に切除肺内に径 2mm の tumorlet を認めた。肺 tumorlet は神経内分泌細胞の過形成性病変と考えられており、気管支拡張症や肺線維症などの剖検肺や外科切除肺の気管支壁周囲に偶然発見される比較的稀な微小病変である。孤立性陰影を呈するものや肺癌との合併の報告は非常に少ないため、文献的考察を加えて報告した。

[肺癌 40(1): 51~55, 2000, JJLC 40: 51~55, 2000]

Key words : Pulmonary tumorlet, Lung cancer, Neuroendocrine cell, Solitary nodule

はじめに

肺 tumorlet は気管支ないし細気管支壁周囲に発生し¹⁾、気管支拡張症や中葉症候群などの慢性炎症性疾患に合併する事が多い比較的稀な微小病変である²⁾。その多くが 1~2mm 程度と小さいため、切除肺や剖検肺から偶然発見され、X 線検査上腫瘤影を呈するものは非常に少ない³⁾。また原発性肺癌との合併の報告もされているが、その数も非常に少ない⁴⁾⁻⁶⁾。今回、当院にて胸部 CT 上腫瘤影を呈した肺 tumorlet の 1 例と原発性肺癌に合併した 2 例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例 1 : 61 歳。女性。

主 訴 : 胸部 CT 異常影。

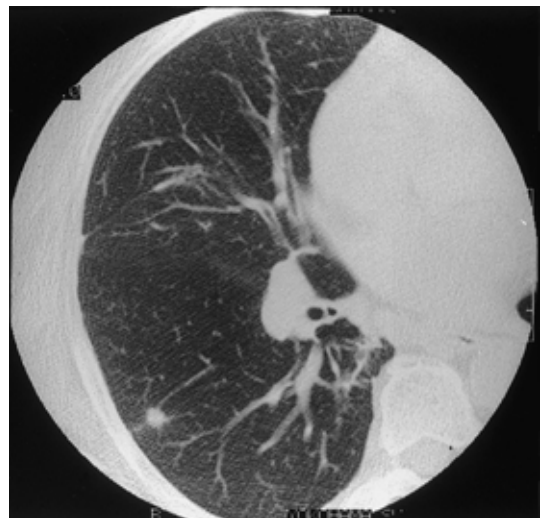
家族歴 : 特記すべき事なし。

既往歴 : 46 歳頃~気管支喘息にて通院中。

喫煙歴 : なし。

現病歴 : 左下葉肺炎にて当院に 5 日間入院し軽快退院。その後経過観察目的に行った胸部 CT 検査にて右肺に腫瘤影を認めたため精査目的で肺炎初発後 2 カ月目に

Fig. 1. Chest CT shows an 8-mm nodular shadow with pleural indentation in the right lower lobe of the lung (S⁶).



再度入院となった。

入院時現症 : 身長 152cm, 体重 74kg, 体温 36.2℃, 血圧 140/76mmHg, 心拍数 84/分・整, 貧血, 黄疸なし, 心音, 呼吸音および腹部に異常は認めず, 表在リンパ節は触知しなかった。

入院時検査 : 腫瘍マーカー(SCC, CEA, NSE)を含めて異常所見は認めなかった。

1. 横浜市立市民病院 胸部外科

2. 同 呼吸器科

3. 現 横浜労災病院呼吸器外科

Fig. 2. Resected specimen shows a white mass with an ill-defined margin and anthracosis.

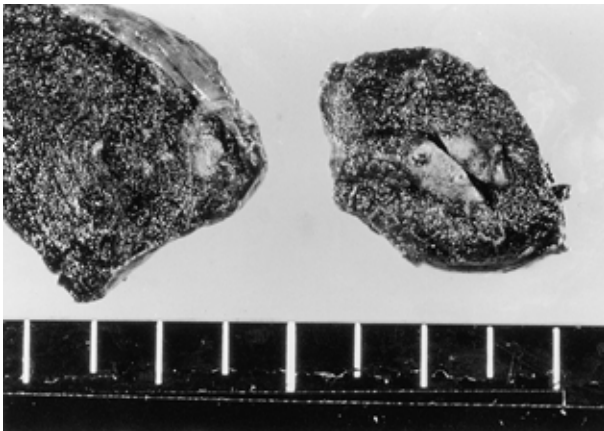


Fig. 3. Histopathologically, the mass lesion consists of nests of tumor cells with small round or oval nuclei without mitotic figures (H.E. stain, $\times 100$).

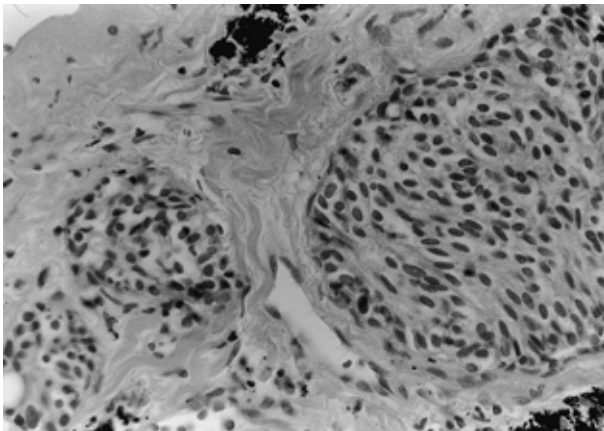


Fig. 4. Immunohistochemically, the tumor cells are positive for Grimelius stain. The tumor cells contain argyrophilic granules (Grimelius stain, $\times 150$).

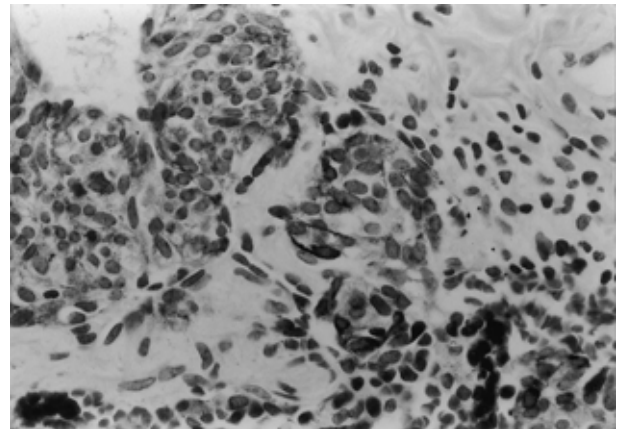
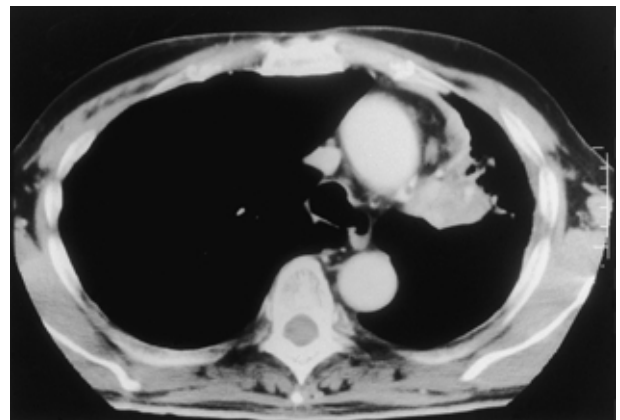


Fig. 5. Chest CT shows a mass shadow in the left upper lobe of the lung. The left upper lobe is collapsed and the mediastinum is shifted to the left side.



胸部単純 X 線写真：腫瘤影は確認できなかった。

胸部 CT 検査：右肺下葉 S⁶ の末梢に径 8mm 大の腫瘤影を認め、わずかではあるが毛羽立ち像および胸膜陥入像を認めた (Fig. 1)。

腫瘤が径 8mm と小さく末梢に存在することおよび画像上原発性肺癌が疑われたため、胸腔鏡下腫瘤切除を行った。腫瘍断面は白色調で境界やや不明瞭、内部に炭粉沈着を認めた (Fig. 2)。病理組織学的に腫瘤は異型性に乏しい小型の淡いクロマチンからなる核をもつ紡錘形細胞が島状に小胞巣を形成して増殖し (Fig. 3)、細胞質内に Grimelius 染色陽性の好銀顆粒を認めた (Fig. 4)。また免疫組織学的に chromogranin A、synaptophysin にも陽性を示し、肺 tumorlet と診断した。

症例 2：73 歳。男性。

主 訴：労作時呼吸困難。

家族歴：特記すべき事なし。

既往歴：12 歳、右肋膜炎。

60 歳、右血胸。

喫煙歴：20 本/日 \times 10 年。

現病歴：労作時呼吸困難にて近医受診、胸部 X 線検査にて異常影を指摘され、当院紹介受診し入院となった。

入院時現症：身長 168cm、体重 65kg、体温 36.0℃、血圧 136/90mmHg、心拍数 106/分・整、貧血、黄疸なし、心音異常なし、呼吸音は左胸部に fine crackle を聴取した。腹部に異常は認めず、表在リンパ節は触知しなかった。

入院時検査：CEA が 5.4ng/ml と上昇していた以外は他の腫瘍マーカー (SCC、NSE、SLX、SYFRA) を含めて異常は認めなかった。

胸部単純 X 線写真：左上肺野に 5 \times 4cm 大の腫瘤影を認めた。

胸部 CT 検査：左肺上葉 S³ を中心に 5 \times 4cm 大の腫瘤

Fig. 6. Histologically, a small nodular lesion is demonstrated in the interstitium near a bronchiole in the left lower lobe (H.E. stain, $\times 10$).

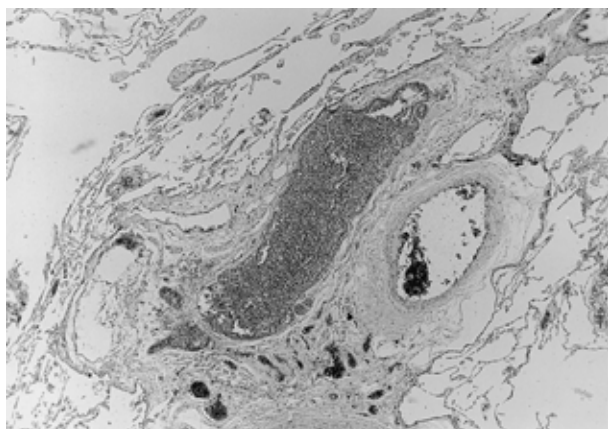


Fig. 7. Microscopic findings of the small nodule. The tumor cells are rather uniform, small and round nucleated without mitotic figures (H.E. stain, $\times 100$).

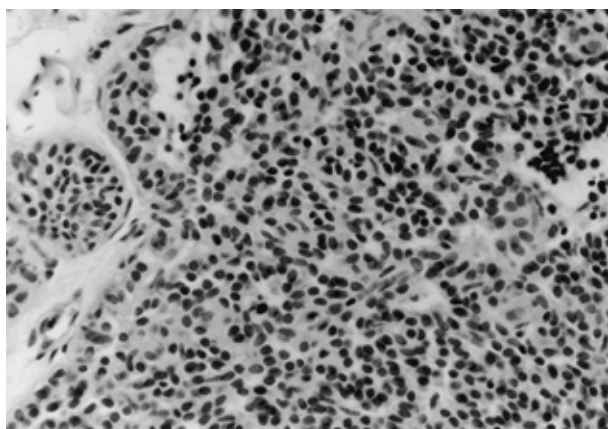
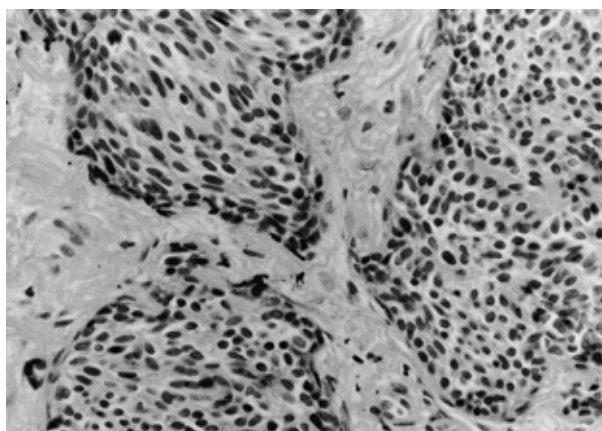


Fig. 8. Chest CT shows a nodular shadow with an irregular margin in the right upper lobe of the lung.



Fig. 9. Microscopic findings of the small nodule. The tumor cells are rather uniformly nucleated without mitotic figures. The tumor nests are separated by dense fibrous stroma (H.E. stain, $\times 100$).



影を認め、左肺上葉は含気が低下し、縦隔は左側に変位していた (Fig. 5)。

気管支鏡検査：左肺上葉気管支入口部に腫瘍を認め、生検にて大細胞癌の診断を得た。

以上より、手術を施行した。腫瘍は左肺上葉に存在し、左肺動脈を広範に巻き込んでいたため、左肺全摘、R2aリンパ節郭清を施行した。

病理組織学的所見：腫瘍は不整形で大きさ $65 \times 38 \times 37\text{mm}$ 、一部は気管支内腔に進展していた。組織学的に大細胞癌、p-T2N0M0 stage IB と診断した。また腫瘍とは離れて、顕微鏡的に下葉の細気管支領域の間質に $2 \times 1\text{mm}$ の腫瘤を認め (Fig. 6)、腫瘍細胞は小型で胞巣を形成し、核異型や核分裂像は認めず、肺 tumorlet と診断した (Fig. 7)。

症例 3：76 歳。女性。

主 訴：胸部 X 線異常影。

家族歴：特記すべき事なし。

既往歴：39 歳、左肺炎。

50 歳～高血圧症にて内服治療中。

喫煙歴：なし。

現病歴：高血圧症にて近医通院中、胸部 X 線異常影を指摘され当院紹介受診し入院となった。

入院時現症：身長 151cm、体重 66kg、体温 36.8℃、血圧 144/80mmHg、心拍数 90/分・整、貧血、黄疸なし、心音、呼吸音及び腹部に異常は認めず、表在リンパ節は触知しなかった。

入院時検査：腫瘍マーカー (SCC、CEA、NSE、SLX、SY-FRA) を含めて異常所見は認めなかった。

胸部単純 X 線写真：右肺上葉に径 2cm 大の腫瘤影を認めた。

胸部 CT 検査：右肺上葉 S² に大きさ 25 × 20mm，境界はやや不明瞭で比較的淡い腫瘍影を認めた (Fig. 8)。

気管支鏡検査：可視範囲に異常は認めず。右 B^{2b} の末梢からの生検にて腺癌の診断を得た。以上より，右肺上葉切除，R^{2a} リンパ節郭清を施行した。

病理組織学的所見：腫瘍は大きさ 25 × 25 × 24mm で，組織学的に高分化腺癌，p-T1N0M0 stage IA の診断を得た。また，腫瘍とは離れて末梢の気管支に接して径 2mm 大の腫瘍を認めた。同腫瘍は異型性に乏しい小型の類円形～短紡錘形核からなる腫瘍細胞が線維組織に隔てられるように充実性に胞巣を形成しており，肺 tumorlet と診断した (Fig. 9)。

考 察

肺 tumorlet は気管支ないし細気管支壁周囲に発生する微小病変¹⁾，気管支拡張症や中葉症候群などの慢性炎症性疾患に合併する事が多い比較的稀な疾患である²⁾。現在は神経内分泌細胞 (Kultschitzky 細胞) の過形成病変と考えられており²⁾，原発性肺癌との合併の報告もされてはいるが，その数は非常に少ない⁴⁾⁻⁶⁾。

肺 tumorlet の多くは剖検時や切除肺において偶然発見される事が多く，剖検時の発見率は Churg ら⁴⁾によると 7,800 例中 17 例 (0.22%)，三浦⁵⁾によると 885 例中 7 例 (0.79%) であったとされている。また三浦⁵⁾は肺癌死 50 例中 1 例 (2%) に認めたと報告している。しかし肺癌の外科切除に伴って発見された報告は非常に少ない⁴⁾。我々の施設において，1988 年 4 月から 1999 年 3 月までの 11 年間に手術を行った原発性肺癌 390 例中 2 例 (0.51%) に tumorlet が発見された。いずれも径 2mm 大と小さく，顕微鏡的に偶然発見されたものであった。術前の画像では retrospective にみても腫瘍の確認は出来なかった。2 症例ともに慢性炎症性肺疾患の既往はなかったが，症例 2 においては腫瘍による不完全無気肺を伴い，軽度の炎症所見もあったことが tumorlet の発生に關与した可能性も考えられた。

肺癌に tumorlet が合併する事自体は，現時点において臨床的に問題となることは少ないと考える。しかし，肺 tumorlet は数 mm と微小病変ではあるが，多発例が多い

こと¹⁾からも，今後画像分解能の向上に伴い，肺癌の肺内転移の鑑別診断の 1 つとして念頭に置く必要が生じるものと考えられる。

一方，画像上孤立性腫瘍影として発見される肺 tumorlet も非常に少ない³⁾。症例 1 は胸部 CT 検査にて肺野末梢小腫瘍影として発見され，胸部断層写真でも軽度ではあるが毛羽立ち像，胸膜陥入像を認めたため肺腺癌を疑った。本症例において腫瘍が径 8mm と小さいため，気管支鏡下生検での診断は困難と判断し，胸腔鏡下生検を施行した。術中迅速病理診断にて tumorlet の診断が得られたため，肺部分切除のみで手術を終える事ができた。

しかし，肺 tumorlet は腫瘍細胞の神経内分泌細胞としての特徴から，小細胞癌やカルチノイドとの鑑別が必要で，特に気管支鏡下生検や擦過細胞診などの少ない検体では，確定診断を得るのは困難である。実際に気管支鏡下生検にて周囲に存在した tumorlet のため，結核腫を肺癌と診断し肺葉切除を行った症例の報告⁷⁾⁸⁾もされており注意が必要である。カルチノイド，小細胞肺癌との鑑別点は，tumorlet は細胞異型が少なく，分裂像をほとんど認めないことである²⁾⁹⁾。また免疫染色では tumorlet は chromogranin A，GRP (gastrin releasing peptide) で大多数の細胞が陽性となり，ACTH (adrenocorticotrophic hormone) 陽性細胞を認める事も特徴の 1 つである⁹⁾。電顕的には神経内分泌顆粒の大きさが正常神経内分泌細胞のそれとほぼ同じで，カルチノイドの顆粒に比べ小さく，小細胞癌に比べ顆粒数が圧倒的に多いことも特徴とされている⁹⁾。

結 語

画像上孤立性腫瘍影を呈した肺 tumorlet の 1 症例と原発性肺癌に合併した 2 症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告した。

この論文の要旨は第 40 回日本肺癌学会総会 (1999 年 10 月，札幌市) にて発表した。稿を終えるにあたり，病理学的御指導を頂いた横浜市立市民病院病理部 中村宣生先生に謝辞を申し上げます。

文 献

- Whitwell L: Tumorlets of the lung. *J Pathol Bacteriol* 70: 529-541, 1955.
- 鳥潟親雄: 肺の tumorlets (肺内神経内分泌細胞過形成). *病理と臨床* 10: 260-261, 1992.
- Hausman DH, Weimann RB: Pulmonary tumorlet with hilar lymph node metastasis. *Cancer* 29: 1515-1519, 1966.
- Churg A, Warnock ML: Pulmonary tumorlet A form of peripheral carcinoid. *Cancer* 37: 1469-1477, 1976.
- 三浦 颯: 肺末梢部上皮増生像 とくに tumorlet の病理組織学的検討. *癌の臨床* 13: 1104-1107, 1967.
- Ranchod M: The histogenesis and development of pulmonary tumorlets. *Cancer* 39: 1135-1145, 1977.
- 東山聖彦, 土井 修, 児玉 憲, 他: 経気管支鏡的肺生検にて肺小細胞癌が疑われた Tumorlet 合併結核腫の 1 例. *胸部外科* 48: 165-168, 1995.
- Marchevsky A, Nieburgs HE, Olenko E, et al: Pulmonary tumorlets in cases of "tuberculoma" of the lung with malignant cells in brush biopsy. *Act Cytol* 26: 491-494,

1981.

幸雄, 文光堂, 東京, 166 171 頁, 1996.

9) 阿部良行, 堤 寛: 肺 tumorlet, 腫瘍性病変 編集, 下里

(原稿受付 1999 年 11 月 22 日/採択 1999 年 12 月 15 日)

Pulmonary Tumorlet
A Case of Pulmonary Tumorlet Presenting as a Solitary Nodule and Two Cases
of Pulmonary Tumorlet Associated with Primary Lung Cancer

*Kazuhiro Sakamoto^{1,3}, Masahiro Kase¹, Tatsushi Yamagata¹,
Hideyuki Sato¹ and Koshiro Watanabe²*

1) Department of Thoracic Surgery

2) Department of Respiratory Medicine, Yokohama Municipal Citizen's Hospital

3) Department of Respiratory Surgery, Yokohama Rosai Hospital

Background : A pulmonary tumorlet (PT) is a rare, minute tumor-like lesion, recognized as hyperplasia of neuroendocrine cells. PT is found around the bronchioles of damaged lungs, such as in bronchiectasis or lung fibrosis. We report three cases of pulmonary tumorlet.

Case : Case 1 was a 61-year-old woman admitted with pneumonia in the left lung. Chest CT showed an 8-mm nodular shadow in the right lower lobe of the lung. Thoracoscopic resection of the nodule was performed. Histopathologically, the nodule consisted of solid nests of tumor cells without mitotic figures. The tumor cells contained Grimelius stain positive argyrophilic granules. The nodule was diagnosed as PT. Case 2 was a 73-year-old man in whom large cell carcinoma in the left upper lobe of the lung was diagnosed. Left pneumonectomy was performed, and histopathologically a 2 × 1 mm tumorlet was verified in the left lower lobe. Case 3 was a 76-year-old woman who had adenocarcinoma in the right upper lobe of the lung. Right upper lobectomy was performed, and a 2-mm tumorlet was confirmed in the resected lung histologically.

Conclusion : A tumorlet detected by chest CT scan as a solitary pulmonary shadow is rare, and association between tumorlet and lung carcinoma is also rare.

[JJLC 40 : 51 ~ 55, 2000]
