

末梢型カルチノイド・tumorlet を伴ったびまん性特発性 肺神経内分泌細胞過形成の1例

正津晶子¹・前原孝光¹・足立広幸¹・
石田安代²・森川哲行²・角田幸雄³

要旨—— **背景.** びまん性特発性肺神経内分泌細胞過形成 (diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia : DIPNECH) は肺の稀な前浸潤性病変であり, 末梢型カルチノイドおよび tumorlet を合併することがある. **症例.** 症例は 52 歳女性. 胸部 X 線写真で異常影を指摘され当科を受診した. 胸部 CT では左肺下葉に多発する小結節影, 左肺上葉に 1 個の小結節影を認めた. 胸腔鏡下に左肺上葉および左肺 S⁸ 部分切除を行った. 迅速病理診断で左肺上葉の病変は線維化と診断され, 左肺 S⁸ の病変は腺癌が疑われたため左肺下葉切除を行った. 永久標本において, 左肺 S⁸ の結節は定型カルチノイドと診断された. 切除した左肺下葉には定型カルチノイド, tumorlet, 異型腺腫様過形成が混じて散在していた. また, クロモグラニン A 陽性の微小な細胞増生巣が気管支粘膜内に散在性に存在し, DIPNECH と診断された. **結論.** 神経内分泌細胞を起源とする DIPNECH, tumorlet, 定型カルチノイドを合併した稀な症例を経験した. (肺癌. 2008;48:215-220)

索引用語—— DIPNECH (びまん性特発性肺神経内分泌細胞過形成), 肺神経内分泌腫瘍, 前浸潤性病変, カルチノイド, tumorlet

A Case of Diffuse Idiopathic Pulmonary Neuroendocrine Cell Hyperplasia with Peripheral Carcinoid Tumorlet

Akiko Shotsu¹; Takamitsu Maehara¹; Hiroyuki Adachi¹;
Yasuyo Ishida²; Tetsuyuki Morikawa²; Yukio Kakuta³

ABSTRACT—— **Background.** Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH) is a rare pre-invasive lesion, sometimes accompanied with peripheral carcinoids or tumorlets. **Case.** A 52-year-old woman had abnormal shadows on chest radiograph, while chest CT showed small nodules in the left lower lobe and one small nodule in the left upper lobe. Video-assisted wedge resection of the left upper lobe and left S⁸ was performed. On frozen section, the nodule in the left S⁸ was suspected to be adenocarcinoma, and the nodule in the left upper lobe to be fibrosis, therefore video-assisted left lower lobectomy was performed. Postoperatively, the nodule in the left S⁸ was pathologically diagnosed as typical carcinoid. Several carcinoids, tumorlets, and atypical adenomatous hyperplasia in the left lower lobe were noticed. In addition the proliferation of cells with positivity for chromogranin A by immunostaining was observed within the bronchial epithelium, but there was no penetration of the cells to basement membrane, thus we diagnosed as DIPNECH. **Conclusion.** We encountered a rare case of DIPNECH associated with carcinoid and tumorlet derived from neuroendocrine cells. (*JJLC*. 2008;48:215-220)

独立行政法人労働者健康福祉機構横浜労災病院¹呼吸器外科, ²呼吸器科, ³病理部.

別刷請求先: 正津晶子, 独立行政法人労働者健康福祉機構横浜労災病院呼吸器外科, 〒222-0036 横浜市港北区小机町 3211.

¹Department of General Thoracic Surgery, ²Department of Respiratory Internal Medicine, ³Department of Pathology, Japan Labour Health and Welfare Organization Yokohama Rosai Hospital,

Japan.

Reprints: Akiko Shotsu, Department of General Thoracic Surgery, Japan Labour Health and Welfare Organization Yokohama Rosai Hospital, 3211 Kozukuechou, Kohoku-ku, Yokohama 222-0036, Japan.

Received November 15, 2007; accepted March 31, 2008.

© 2008 The Japan Lung Cancer Society

KEY WORDS — DIPNECH (Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia), Pulmonary neuroendocrine cell tumor, Preinvasive lesion, Carcinoid, Tumorlet

はじめに

肺のカルチノイド, tumorlet, びまん性特発性肺神経内分泌細胞過形成 (diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia : DIPNECH) は気管支上皮の内分泌細胞 (Kultschitzky 細胞) を起源とする病変とされているが, 特に前浸潤性病変である DIPNECH は報告が少ない. 当症例は異型腺腫様過形成 (atypical adenomatous hyperplasia : AAH) も合併している稀な症例であると考えられ, 若干の文献的考察を付け加えて報告する.

症 例

症例 : 52 歳, 女性.

主訴 : 胸部 X 線異常影 (特に症状なし).

既往歴 : 高血圧症, 糖尿病, シェーグレン症候群.

家族歴 : 特記事項なし.

喫煙歴 : なし.

現病歴 : 2002 年 6 月当院でシェーグレン症候群と診断された (抗 SS-A 抗体陽性, Schirmer 試験および Rose Bengal 試験陽性). シェーグレン症候群の精査目的で胸部 X 線写真を施行され, 胸部異常影を指摘された. 胸部 CT を施行したところ左肺下葉に結節影を指摘され, 経気管支肺生検が行われたが確定診断に至らなかった. 診断・治療の目的で手術の方針となった.

来院時現症 : 身長 150 cm, 体重 50 kg, 意識清明, 心雑音なし, 正常肺胞呼吸音, その他特記事項なし.

検査所見 : 術前呼吸機能検査では, %肺活量 93%, 1 秒率は 78% と正常範囲内であった. 術前の検血・生化学検査および動脈血液ガス検査では HbA1c 高値 (8.4%) の他は大きな異常は認めなかった. 腫瘍マーカーは NSE 21.1 ng/ml, proGRP 78.7 ng/ml と上昇を認めた.

画像所見 : 胸部単純 X 線写真では左下肺野に結節影が認められた (Figure 1).

胸部 CT では①左 S⁸ に径 1 cm 大の結節影 (Figure 2A), ②左 S⁸ に 5 mm 大の結節影 (Figure 2B), ③左 S⁶ および (Figure 2C) ④左 S¹⁺² に径 5 mm 大 (Figure 2D) の淡い陰影を認めた.

以上の所見より, 左 S⁸ の結節影は肺癌を疑い, 多発する肺病変については, 転移もしくは AAH を疑い外科的に確定診断を付け, 治療を行う方針とした.

手術所見 : 3 ポートで胸腔鏡下に手術を行った. 左肺 S⁸ に胸膜の黒色肥厚を伴う径約 1 cm の腫瘤を認め, 左

肺 S⁸ 部分切除を施行した. 迅速病理診断で腺癌が疑われた.

肺内転移を疑い左肺上葉の結節を部分切除したが, 線維化と診断されたことより, 他の病変も悪性ではない可能性を考え, 胸腔鏡下左肺下葉切除 + ND1 を施行した.

病理所見 : 左肺 S⁸ の径 1 cm の結節は小型類円核と紡錘形胞体を持つ均一な細胞の充実性胞巣であった (Figure 3). 免疫組織学的にクロモグラニン A 陽性, シナプトフィジン陽性, NSE 陽性, CD56 陽性であり, グリメリウス染色では胞体内に陽性顆粒が証明された. 核分裂像は 2 mm² (10 HPF) あたり 2 個以下であった. これらより定型カルチノイドと診断した. またカルチノイドと同様の像を呈し, 免疫組織学的にも同様の像を示す 5 mm 以下の結節が, 上葉および下葉内に多発していた. 大きさより tumorlet と診断した (Figure 4). 径 1 mm 以下の微小な細胞増生巣が切除肺の広い範囲に散在性に見られた. これらの細胞増生巣は気道の粘膜に限局し, 基底膜を超えずに増殖していた. これらの病変を構成する細胞は, 卵形から紡錘形の核を持ち, クロマチンは均一で微細顆粒状, 核小体は小さく目立たなかった (Figure 5A). 免疫染色でクロモグラニン A 染色は陽性であった (Figure 5B). これら所見より DIPNECH と診断された. また S¹⁺² の病変は軽度の異型を有する立方状～低円柱状の上

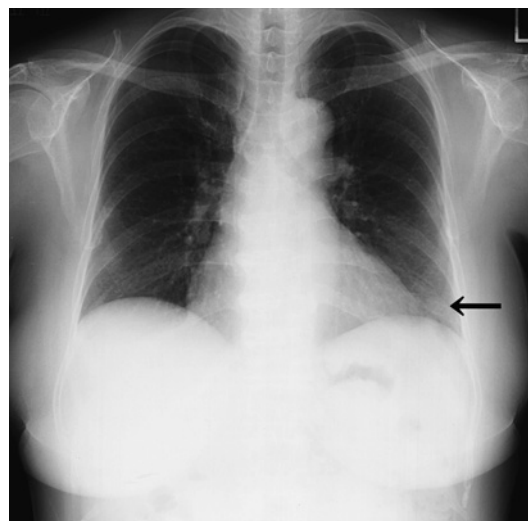


Figure 1. Chest X-ray film showing a nodular shadow in the left lower lung field.

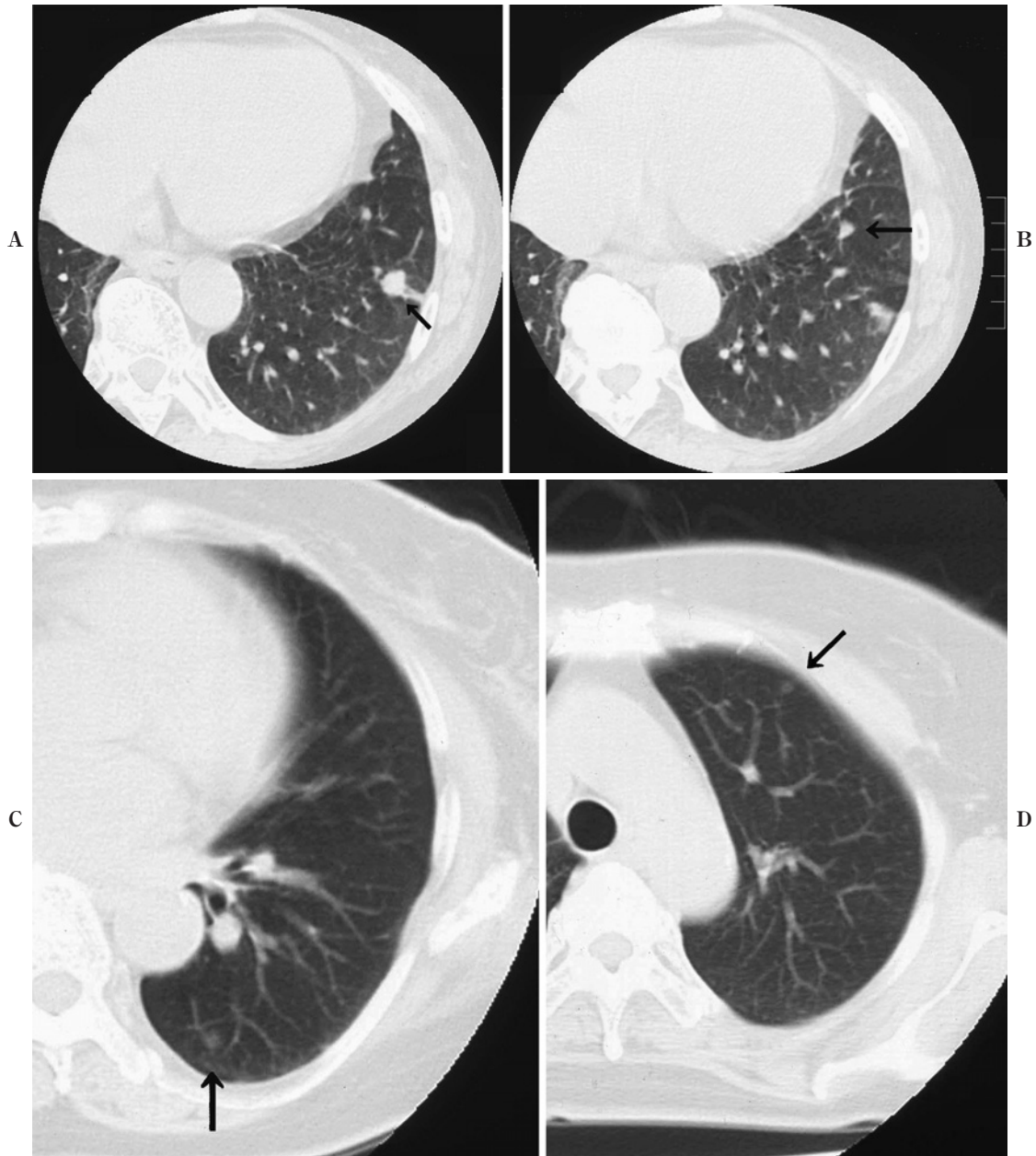


Figure 2. Chest CT scans showing pulmonary nodules in the left S⁸ (A, B), in the left S⁶ (C) and in the left S¹⁺² (D).

皮細胞が既存の肺泡や呼吸細気管支を置換性に増殖しており、最終病理診断で AAH と診断された (Figure 6)。左肺下葉にも同様の微小な AAH が散在していた。なお、背景肺は比較的正常な肺であり、軽度の気腫性変化や気管支・細気管支壁に軽度のリンパ球浸潤を散在性に認めるのみであった。

術後経過：術後は問題なく、術後 2 日目に胸腔ドレーンを抜去して術後 7 日目に退院とした。その後、5 年間外来で経過観察中であるが、悪性を疑う新たな病変の出現

は認めていない。ただし、腫瘍マーカーに関し、NSE は正常化したものの、proGRP は 50 ng/ml 前後と高値で経過している。

考 察

DIPNECH は第 3 版 WHO 肺癌組織分類^{1,2} および肺癌取扱い規約改訂第 6 版 (2003 年)^{3,4} で悪性上皮性腫瘍の前浸潤性病変に分類されており、カルチノイドとの関連が指摘されている。1950 年頃より DIPNECH と同様の

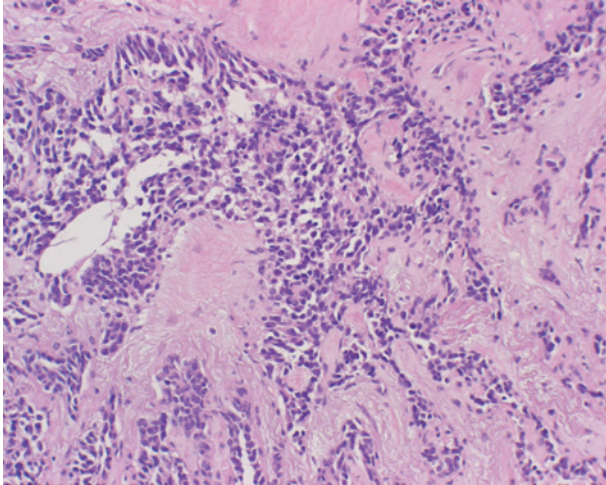


Figure 3. Carcinoid: Microscopic findings of the lesion in the left S⁸. The tumor was composed of uniform, oval-to-spindle shaped cells with fibrotic stroma (HE, ×200).

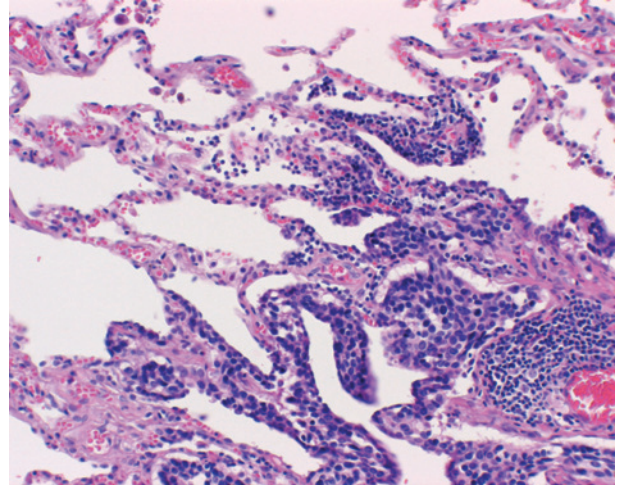


Figure 4. Tumorlet: The neuroendocrine lesions smaller than 5 mm in diameter, which is similar to carcinoid tumor (HE, ×200).

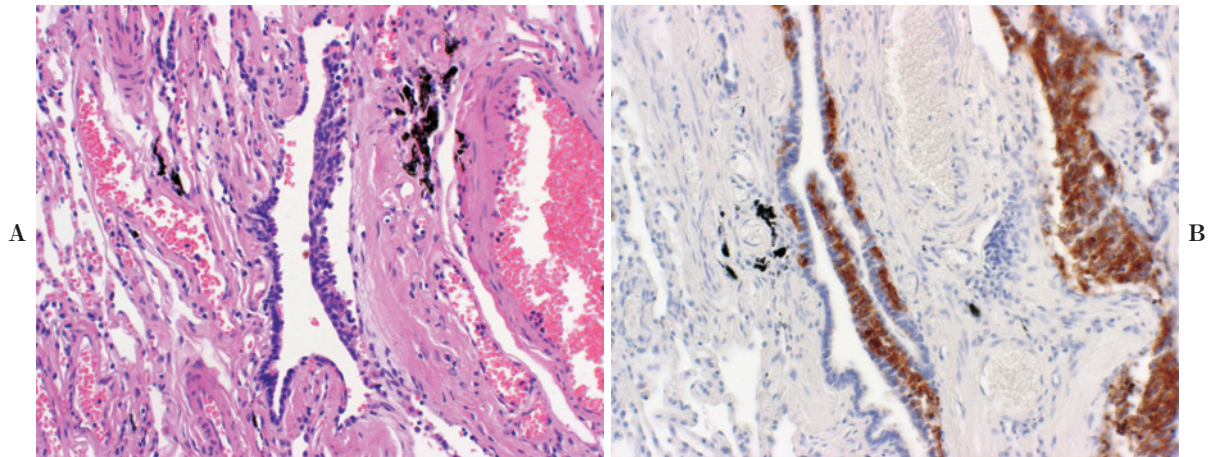


Figure 5. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: Hyperplastic neuroendocrine cells lined the base of the bronchiolar epithelium (A: HE, ×200, B: chromogranin A, ×200).

病変の報告は散見されたが,⁵ 1992年に Aguayo らが初めて DIPNECH として報告し⁶ この病変が認識されるようになった。病理学的には細気管支上皮内に限局した神経内分泌細胞の増殖病変である。病変部での肺胞上皮細胞の腫大と肺胞壁の線維性肥厚とともに充実性の細胞集塊として肺胞内を充填する像 (cell cluster) や、肺胞壁、呼吸気管支、細気管支などの上皮内に線状またはポリープ状に増生する像が見られる。基底膜下に浸潤する像はない。⁴ 頻度は不明である。Miller らは末梢型カルチノイドの 76% に合併を認めたと報告している。⁷ また、Ruffini らによると肺癌手術症例 1090 人の 0.28%、カルチノ

イドの 5.7% に DIPNECH が合併していたと報告されている。⁸ Davies らによると DIPNECH 19 例のうち定型カルチノイドが 47.4%、非定型カルチノイドが 15.8%、tumorlet は全例で合併していたと報告されている。⁹ DIPNECH は比較的最近認識された病変であり、本邦での報告は検索した範囲では 4 例のみであった。¹⁰⁻¹³

その臨床的特徴としては、女性に多く、50~60 歳代で発見されることが多い。少しずつ乾性咳嗽が悪化し息切れが出現、長期間経過した後にしばしば喘息と誤診されることがあり、呼吸機能検査では閉塞性、もしくは混合性換気障害をおこすことがあるなどの特徴があるとされ

る.² 当症例は50代の女性であり、呼吸機能には特に問題がなかった。Daviesらによると症状の有無にかかわらず、閉塞性換気障害がある症例が多かった（混合性換気障害も含めると68.8%）と報告されている。⁹

CT画像上の特徴としてはLeeらの報告によると、モザイクパターンを呈する 경우가多く、それ以外に tumorlet やカルチノイドを合併し結節状の陰影を認める場合や、気道壁の肥厚などが認められる場合がある。¹⁴

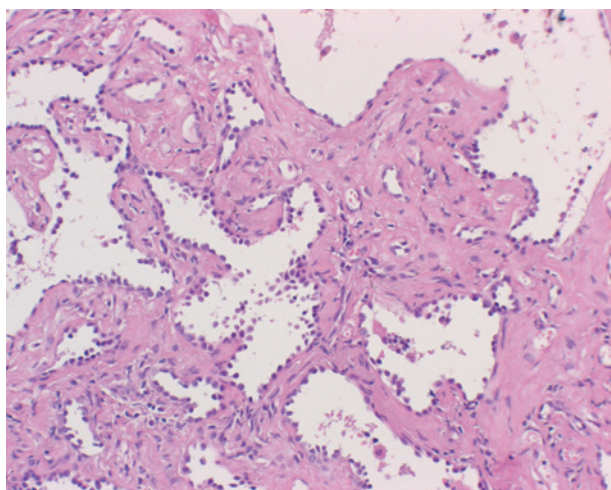


Figure 6. Atypical adenomatous hyperplasia: Microscopic findings of the lesion in the left S¹⁺². An intermittent single layer of cuboidal cells lines slightly thickened alveolar walls (HE, ×200).

また今回並存していた tumorlet も比較的稀な病変であり、慢性的な炎症などにさらされて線維化した肺組織などに見出される、微小な神経内分泌細胞の増生巣である。DIPNECH との違いは、基底膜を超えて増殖することにある。Kultschitzky 細胞の過形成とする説、カルチノイドの前駆病変とする説があり、前者が有力である。形態学的に肺 tumorlet とカルチノイドを鑑別するのは困難であり、直径5 mm を超える病変はカルチノイド腫瘍に分類した方がよいという見解があることより、³ 当症例はこの見解に従って分類を行った。これらの病変の病理学的な違いは Table 1 に示した。

DIPNECH は末梢カルチノイドと同時に存在することが多いことより、末梢カルチノイドの前腫瘍性病変と推定されている。¹² 今回我々の経験した症例も、多発末梢カルチノイドと併存していることよりこの推定を支持するものと考えられる。術後5年を経過しているが、右肺にも小粒状影を認めることおよび proGRP 持続高値であることより現在も DIPNECH の存在が疑われており、今後カルチノイドが発生してくるのか注意深い経過観察が必要と考えられる。

これら神経内分泌細胞の増殖性病変は気管支上皮内に増殖する DIPNECH、上皮外に増殖する tumorlet、明らかな腫瘍であるカルチノイド腫瘍という一連のスペクトラムと見なされているものの、まだ分かっていないことが多い。今後症例が積み重なるにつれ、詳細が明らかになっていくと思われる。

Table 1. The Difference Between DIPNECH*, Tumorlet and Carcinoid Tumor

	DIPNECH*	Tumorlet	Carcinoid tumors
Prevalence	Unknown (0.28% in lung cancer resection specimens). ⁸	0.1-0.2% in lung resection specimens. ⁴	0.5-1% in lung cancer resection specimens.
Localization	PNCs [†] are confined to the bronchial or bronchiolar epithelium, the larger lesions bulging into the lumen.	Proliferation of PNCs [†] extend beyond the basement membrane.	16-40% of carcinoid tumors are peripheral.
Regional lymph node metastases	None	Rare	TC [‡] : 5-10% AC [§] : 40-50%
Background lung	The bronchial wall sometimes is fibrotically thickened. In particular inflammatory or fibrous lesion are not seen.	Tumorlets can be associated with chronic lung disease such as bronchiectasis, pulmonary fibrosis, or granulomatous inflammation.	DIPNECH has been observed in 76% of peripheral carcinoid tumors.
Histopathologic pattern	The earliest lesions comprise increased numbers of individual PNCs [†] , small groups, or larger, nodular aggregates.	These have the same ultrastructural and immunohistochemical features as those of peripheral carcinoid tumor.	Carcinoid tumors are characterized by growth patterns (organoid, trabecular, insular, palisading, ribbon, rosette-like arrangement).
Size		Less than 0.5 cm	Greater than 0.5 cm

*DIPNECH: diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia, [†]PNCs: pulmonary neuroendocrine cells, [‡]TC: typical carcinoid, [§]AC: atypical carcinoid.

結 語

神経内分泌細胞を起源とする DIPNECH, tumorlet, 定型カルチノイドを合併した稀な症例を経験したので報告した。DIPNECH については不明な点が多いが, DIPNECH による呼吸機能障害が出現する可能性があること, DIPNECH から末梢型カルチノイドが出現する可能性があることより今後も注意深い経過観察が必要と考えられた。

謝辞：本症例の病理所見に関し丁寧な御指導を賜りました当院病理部の長谷川直樹先生に深謝いたします。

REFERENCES

1. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E, Sobin LH. *Histological typing of lung and pleural tumours, 3rd ed. World Health Organization international histological classification of tumours*. Berlin: Springer; 1999.
2. Gosney JR, Travis WD. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, eds. *Pathology and Genetics Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC; 2004:76-77.
3. 肺癌取扱い規約. 日本肺癌学会, 編集. 改訂第 6 版. 東京: 金原出版; 2003:118-119.
4. 亀谷 徹. 前浸潤性病変/びまん性特発性肺神経内分泌細胞過形成. 下里幸雄, 井内康輝, 編集. 腫瘍鑑別アトラス肺. 第 2 版. 東京: 文光堂; 2004:80-82.
5. Felton WL 2nd, Liebow AA, Lindskog GE. Peripheral and multiple bronchial adenomas. *Cancer*. 1953;6:555-567.
6. Aguayo SM, Miller YE, Waldron JA Jr, Bogin RM, Sunday ME, Staton GW Jr, et al. Brief report: idiopathic diffuse hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells and airways disease. *N Engl J Med*. 1992;327:1285-1288.
7. Miller RR, Müller NL. Neuroendocrine cell hyperplasia and obliterative bronchiolitis in patients with peripheral carcinoid tumors. *Am J Surg Pathol*. 1995;19:653-658.
8. Ruffini E, Bongiovanni M, Cavallo A, Filosso PL, Giobbe R, Mancuso M, et al. The significance of associated pre-invasive lesions in patients resected for primary lung neoplasms. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;26:165-172.
9. Davies SJ, Gosney JR, Hansell DM, Wells AU, du Bois RM, Burke MM, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: an under-recognised spectrum of disease. *Thorax*. 2007;62:248-252.
10. Irei I, Aoyama T, Nakamura E, Manabe T. Pulmonary tumorlet with foci of neuroendocrine cell hyperplasia in the bronchus: A case report. *Kawasaki Med J*. 1998;24:115-123.
11. 野上尚之, 藤原義朗, 高田三郎, 別所昭宏, 畝川芳彦, 新海 哲, 他. びまん性特発性肺神経内分泌細胞過形成様の病理像を一部に呈した多発性肺カルチノイド腫瘍の 1 例. *肺癌*. 2004;44:272.
12. 小林庸次, 宇津野美弥子, 山田映子, 龍見多佳子, 山名琢薫, 佐久間知子, 他. 剖検肺に認められたびまん性特発性肺神経内分泌細胞過形成 Diffuse Idiopathic Pulmonary Neuroendocrine Cell Hyperplasia の 1 例. *南大阪病院医学雑誌*. 2007;55:67-75.
13. 竹内真吾, 秋山博彦, 三上 巖, 榎本 豊, 下岡華子, 西村仁志. 多発肺神経内分泌細胞過形成を伴う肺カルチノイドの一例. *肺癌*. 2007;47:595.
14. Lee JS, Brown KK, Cool C, Lynch DA. Diffuse pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: radiologic and clinical features. *J Comput Assist Tomogr*. 2002;26:180-184.