

CASE REPORT

肺原発傍神経節腫の1切除例

林雅太郎¹・田中俊樹¹・上田和弘¹・
田中伸幸²・濱野公一¹

A Case of Primary Lung Paraganglioma

Masataro Hayashi¹; Toshiki Tanaka¹; Kazuhiro Ueda¹;
Nobuyuki Tanaka²; Kimikazu Hamano¹

¹Department of Surgery and Clinical Science, Division of Chest Surgery, ²Department of Radiology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Paragangliomas are neuroendocrine tumors originating from the paraganglia apart from the adrenal medulla. Most originate from the paraganglia in the head and neck, retroperitoneum, and bladder, and few cases of primary lung paraganglioma have been reported. **Case.** A 58-year-old woman undergoing tests for thyroid cancer was found to have a nodular shadow at S¹⁺² of the left lung. We suspected the nodule to be a hamartoma of the lung, and she was monitored carefully over the next 2 years, during which time the nodule grew only slightly. Finally, we resected the nodule and the intraoperative pathological diagnosis was undifferentiated carcinoma; thus, we could not judge whether the tumor was a metastasis of thyroid cancer or a primary lung cancer. We decided we needed permanent specimens to establish a final diagnosis. So, we finished the operation. Histopathological examination revealed that the tumor consisted of cells with small nuclei, neurofilaments between the cells, and a widespread Zellballen pattern. Immunostaining revealed that the tumor stained positively with S-100, synaptophysin, NSE, and chromogranin A. According to these results, we diagnosed primary lung paraganglioma. The patient had an uneventful postoperative course and there have been no signs of recurrence or metastasis. **Conclusion.** We encountered a case of resection for primary lung paraganglioma. This is a very rare case, so we make a report with some reference to the literature.

(JJLC. 2009;49:467-471)

KEY WORDS — Paraganglioma, Neuroendocrine tumor, Lung, Zellballen pattern

Reprints: Masataro Hayashi, Department of Surgery and Clinical Science, Division of Chest Surgery, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami-Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan (e-mail: masataro@yamaguchi-u.ac.jp).

Received February 5, 2009; accepted March 30, 2009.

要旨 — **背景.** 傍神経節腫 (paraganglioma) は、副腎髄質以外の傍神経節組織から発生する神経内分泌腫瘍である。頭頸部・後腹膜・膀胱原発などが多く、肺原発のものは極めて稀である。 **症例.** 58歳、女性。甲状腺癌の術前精査中に、左肺上葉 S¹⁺² に結節影を指摘された。肺過誤腫が疑われ経過観察されていたが、2年間で腫瘤径のわずかな増大を認めたため、腫瘤摘出術が施行された。術中迅速病理検査では、甲状腺癌の転移とも原発性肺癌とも診断し難い、未分化な carcinoma との報告であった。確定診断には永久標本での評価が必要と判断し、手

術を終了した。病理学的には核の小さい細胞からなる腫瘤で、神経細線維の介在と広範囲に Zellballen pattern が認められた。免疫染色では、S-100 陽性、synaptophysin 陽性、NSE 陽性、chromogranin A 陽性であった。以上より、肺原発傍神経節腫と診断した。術後経過は良好で、現時点で再発や転移の徴候は認めていない。 **結語.** 肺原発傍神経節腫の1切除例を経験した。極めて稀な症例であり、文献的考察を加え報告する。

索引用語 — 傍神経節腫, 神経内分泌腫瘍, 肺, Zellballen pattern

山口大学大学院¹器官病態外科学呼吸器外科,²放射線医学。
別刷請求先: 林雅太郎, 山口大学大学院器官病態外科学呼吸器外科, 〒755-8505 山口県宇部市南小串1丁目1番1号 (e-mail:

masataro@yamaguchi-u.ac.jp)。

受付日: 2009年2月5日, 採択日: 2009年3月30日。

はじめに

傍神経節腫 (paraganglioma) は副腎髄質以外の傍神経節組織から発生する神経内分泌腫瘍であり、副腎髄質原発のものは一般に褐色細胞腫と呼ばれている。頭頸部・後腹膜・膀胱原発などが多く、肺原発のものは極めて稀でほとんど報告されていない。今回我々は、肺原発と考えた傍神経節腫の1例を経験した。極めて稀な症例であり、文献的考察を加え報告する。

症例

症例：58歳，女性。

主訴：胸部CTでの異常陰影。

既往歴：56歳時より高血圧症で内服治療中。甲状腺癌手術後。

家族歴：弟が肺癌。

喫煙歴：なし。

現病歴：2005年4月，甲状腺癌 (papillary carcinoma) に対して甲状腺全摘出術・頸部リンパ節郭清術を受けた。その術前精査中の胸部CTで左肺上葉に最大径10 mmの結節影を指摘されたが，積極的に悪性を疑う所見がなかったため，経過観察されていた。2007年1月，胸部CTで腫瘍径のわずかな増大を認め，手術目的に当科へ紹介となった。

初診時現症：身長159 cm，体重65 kg，頸部に手術痕を認める以外，理学的所見に異常を認めなかった。高血圧症の診断でベシル酸アムロジピンを内服していたが，血圧のコントロールは良好であった (入院時：血圧116/

75 mmHg・脈拍78/min)。

入院時検査所見：血液検査では，総コレステロール277 mg/dl (上昇)，クレアチニン1.14 mg/dl (上昇)，尿酸9.0 mg/dl (上昇)，ヘモグロビン11.0 g/dl (低下)などの異常を認めた。甲状腺刺激ホルモンは0.18 μ IU/mlと低値であったが，遊離トリヨードサイロニンと遊離サイロキシンは正常値であった (乾燥甲状腺末を内服中)。腫瘍マーカーは，CEA，ProGRP，SLX，NSE，SCC，

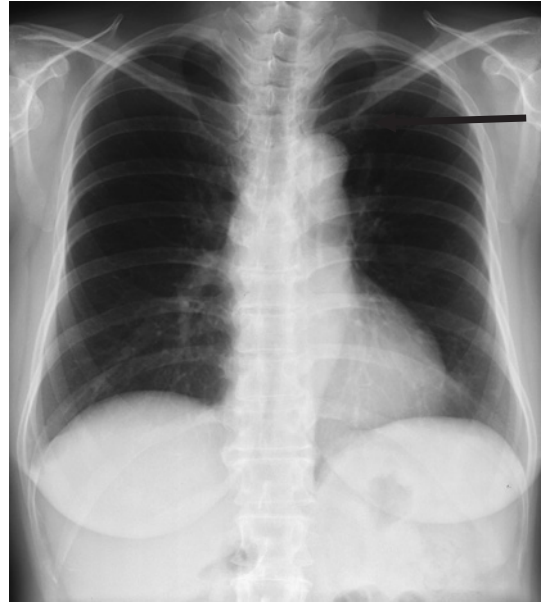


Figure 1. Chest X-ray film showing a small nodular shadow in the left upper lung field.

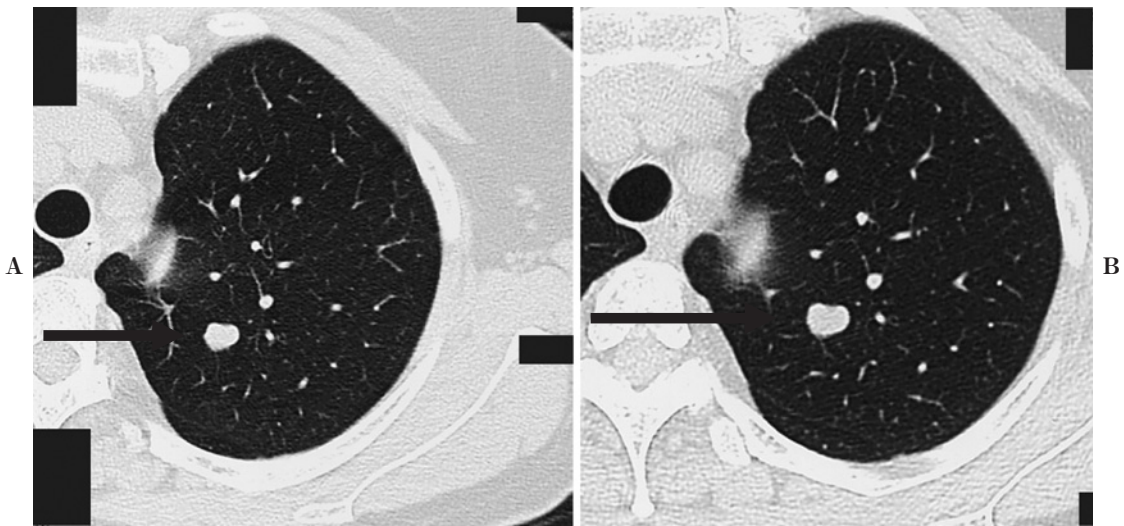


Figure 2. Chest CT scan in March 2005 showing a pulmonary nodule in the left S¹⁺². The maximum dimension of the nodule was 10 mm. We did not think it was malignant because of its round and partially lobular shape, and its clear border (A). Chest CT scan in January 2007 showed the nodule had increased. The maximum dimension of the nodule was 13 mm (B).



Figure 3. The cut surface of the resected nodule. It was a hard, elastic and yellowish-white medullary tumor, and its border was clear.

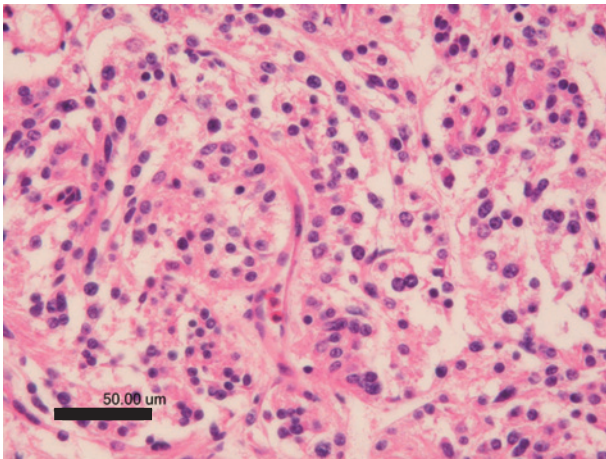


Figure 4. The tumor was consisted of cells with a small nucleus. Neurofilaments and Zellballen pattern were widespread (hematoxylin-eosin staining, bar: 50 μm).

CYFRA, CA19-9 が測定されていたが、全て正常値であった。

画像所見：胸部単純 X 線写真では、左上肺野に 10 mm 大の境界明瞭な結節影を認めた (Figure 1)。2005 年 3 月の胸部 CT では、左肺上葉 S¹⁺²に最大径 10 mm の結節を認めた。境界明瞭な類円形の腫瘍で、一部でくびれた形態を示しており、積極的に悪性を疑わせる所見ではなかった (Figure 2A)。保存的に経過観察していたが、2007 年 1 月の CT で 13 mm と腫瘍径の増大を認めた (Figure 2B)。頸部から骨盤に至るまでの全身精査が同時に行われたが、肺以外の部位に明らかな異常は認めなかった。

以上の所見より転移性肺腫瘍もしくは肺過誤腫を疑

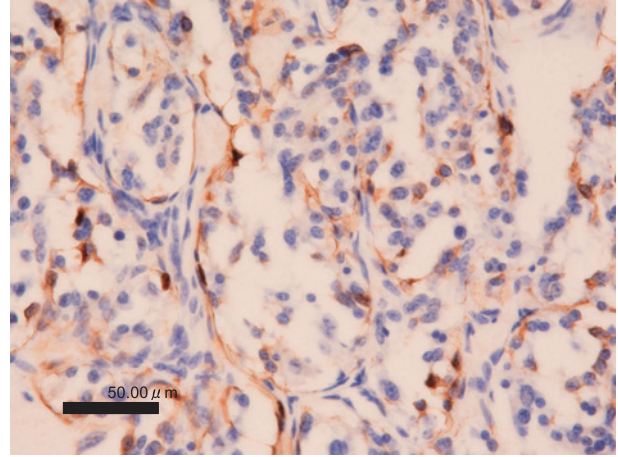


Figure 5. Sustentacular cells were immunostained positively (S-100 staining, bar: 50 μm).

い、診断と治療目的に手術を施行した。

手術所見：3 ポートで胸腔鏡下に左肺上葉部分切除術を施行した。弾性硬で境界明瞭な腫瘍であり、黄白色髓様であった (Figure 3)。標本を術中迅速病理検査に提出したところ、甲状腺癌の転移とも原発性肺癌とも診断し難い、未分化な carcinoma との報告であった。原発性肺癌を否定はできないが、確定診断には永久標本での評価が必要と判断し、手術を終了した。

病理組織所見：(HE 染色) 核の小さい細胞により構成される腫瘍で、神経細線維の介在と広範囲に Zellballen pattern が認められた (Figure 4)。(免疫染色) 主細胞は synaptophysin, NSE, chromogranin A などの神経内分泌のマーカーに陽性で、支持細胞は S-100 に陽性を示した (Figure 5)。Cytokeratin と thyroglobulin は陰性であった。以上より、肺原発傍神経節腫と診断した。

術後経過：術後経過は良好で、第 9 病日に退院となった。確定診断の後に追加治療は行っておらず、外来通院にて嚴重に経過観察中である。現時点で、再発や転移の徴候は認めていない。

考 察

発生の過程において原始自律神経神経節 (primitive autonomic ganglia) は、交感神経節と内分泌の性格を有した傍神経節 (paraganglia) に分化する。傍神経節から発生した腫瘍が傍神経節腫と呼ばれているが、一般的に副腎原発のもののみ褐色細胞腫と呼ばれ区別されている。胸部領域での傍神経節腫の報告としては、縦隔発生のものが散見される。^{1,2} 肺原発のものは検索し得た限りでは国内外合わせて 37 例しか報告されておらず、極めて稀である。³⁻⁹ 症例数が少ないため、臨床像が全く解明されていないのが現状である。その上肺原発の傍神経節腫

では、肺末梢型カルチノイドとの鑑別が病理組織学的にも困難であることもあり、正確に症例数が把握されていない可能性がある。郷間らが、肺原発の傍神経節腫 34 例の臨床像をまとめて報告している。⁹ それによると、性別は男性 10 例、女性 24 例で女性に多かった。年齢は 10 歳代から 80 歳代まで幅広く分布していたが、40 代から 60 代までの間に 24 例が含まれていた。腫瘍の発生部位では、特定の肺葉に高頻度に発生するという事はなかった。小さいものは直径 1 cm だが、最大のものは 9×8×7 cm であった。ほとんどの症例が無症状で、呼吸器症状が現れることは稀であった。術前にカテコラミン値を測定していた症例はほとんどないため、機能性腫瘍か否かの診断は困難であるが、術前に明らかな高血圧を合併していた症例は 4 例のみであった。全例、手術後に確定診断がついた。ほとんどが良性の経過をたどったが、3 例でリンパ節転移を認めた。我々の症例も他疾患の精査中に発見されており、呼吸器症状は伴っていなかった。高血圧の既往はあったが、降圧薬で良好にコントロールされていた。術前には診断がついていなかったためカテコラミン値の測定は行っていないが、過去に異常高血圧の既往もなく、周術期の血圧も安定していたため、非機能性の腫瘍であったと考えた。

組織像に関しては、肺原発のものも他部位に発生したものも同様のようである。ほぼ均一な大きさで円形ないし類円形の核を中央にもつ紡錘形の主細胞 (chief cell) が密に存在し、結合組織で境された Zellballen pattern と呼ばれる胞巣構造を示すのが特徴である。主細胞の近傍には支持細胞 (sustentacular cell) が存在し、この支持細胞の存在がカルチノイドとの鑑別に重要な役割を果たしている。¹⁰ 本症例においても広範囲に Zellballen pattern が認められ、主細胞は synaptophysin, NSE, chromogranin A などの神経内分泌のマーカーに陽性、支持細胞は S-100 に陽性を示した。傍神経節腫では、頭頸部発生の報告が多く認められる。本症例が転移巣ではないことを確認すべく、過去の甲状腺癌の標本を再度検討した。甲状腺の腫瘍は典型的な乳頭癌の組織像を呈しており、免疫染色では TTF-1, thyroglobulin ともに陽性であった。今回の標本でも免疫染色を追加し再検討したが、TTF-1, thyroglobulin ともに陰性であった。過去の甲状腺癌と今回の病変は関連がないことを、再確認した。全身検索で肺以外に病巣が存在しなかったことより、肺原発の傍神経節腫と診断した。

傍神経節腫では悪性の経過をとるものがあり、その頻度は 14~50% と報告されている。^{11,12} リンパ行性転移も血行性転移も起こす可能性があり、肝・リンパ節・肺・骨などに転移し易い。^{11,12} 悪性の指標は周囲臓器への浸潤や遠隔転移・リンパ節転移の存在で評価され、良

性の経過をとるものと悪性の経過をとるもので、病理組織像には差を認めないようである。細胞分裂像の頻度は悪性例の方が高いが、有意差は認めない。¹² 血管侵襲や局所浸潤も悪性例で多く認められるが、やはり有意差は認めないようである。¹² DNA ploidy pattern や Ki-67・p53 の陽性率なども悪性度の指標として検討されているが、悪性度の指標として利用するには不十分である。¹³

有効な治療法は外科的完全切除のみと考えられており、その他に確立した有効な治療法はない。⁹ 本症例では周囲臓器への浸潤や遠隔転移は認めず、手術も完全切除であり、現在も再発の所見を認めていない。しかしながら術後何年も経過してからの再発例も報告されており、^{14,15} 今後も厳重な経過観察が必要であると考えている。

まとめ

他疾患の精査中に発見された、肺原発傍神経節腫の 1 切除例を経験した。本疾患はまだ症例数が少なく、病態が十分に解明されていない。今後も厳重に経過観察し、症例を蓄積する必要があると考えている。

謝辞：本症例の病理所見に関し丁寧な御指導をいただきました当院外科病理部の権藤俊一先生、また多くの標本作製していただいた外科病理部の皆様に深謝致します。

REFERENCES

- 丸山清聖, 松井栄美, 津田隆洋, 阿部 仁, 草刈 悟, 神山育男, 他. 中縦隔に発生した傍神経節腫の 1 例. 日臨細胞誌. 2002;41:411-414.
- 大浦裕之, 相川広一, 石木幹人, 富地信和, 羽隅 透, 橋本邦久. 術後 8 年間の経過観察をした大動脈弓下 paraganglioma の 1 例. 肺癌. 2004;44:153-157.
- Singh G, Lee RE, Brooks DH. Primary pulmonary paraganglioma: report of a case and review of the literature. *Cancer*. 1977;40:2286-2289.
- Hangartner JR, Loosemore TM, Burke M, Pepper JR. Malignant primary pulmonary paraganglioma. *Thorax*. 1989;44:154-156.
- da Silva RA, Gross JL, Haddad FJ, Toledo CA, Younes RN. Primary pulmonary paraganglioma: case report and literature review. *Clinics*. 2006;61:83-86.
- 康 天志, 武内英二, 寺田泰二, 根本 正, 津田 透, 松延政一. 肺原発パラガングリオーマの 1 手術例. 日胸外会誌. 1992;40:435-439.
- Saeki T, Akiba T, Joh K, Inoue K, Doi N, Kanai M, et al. An extremely large solitary primary paraganglioma of the lung: report of a case. *Surg Today*. 1999;29:1195-1200.
- Shibahara J, Goto A, Niki T, Tanaka M, Nakajima J, Fukayama M. Primary pulmonary paraganglioma: report of a functioning case with immunohistochemical and ultrastructural study. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:825-829.

9. 郷間 巖, 岩田猛邦. 傍神経節細胞腫. 上銘外喜夫, 編集. 別冊 日本臨牀 領域別症候群. 大阪: 日本臨牀社; 1994:271-274.
10. Schroder HD, Johannsen L. Demonstration of S-100 protein in sustentacular cells of pheochromocytomas and paragangliomas. *Histopathology*. 1986;10:1023-1033.
11. Lack EE. Tumors of the adrenal gland and extra-adrenal paraganglia. In: Rosai J, ed. *Atlas of Tumor Pathology, 3rd series, Fascicle 19*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1974.
12. Linnoila RI, Keiser HR, Steinberg SM, Lack EE. Histopathology of benign versus malignant sympathoadrenal paragangliomas: clinicopathologic study of 120 cases including unusual histologic features. *Hum Pathol*. 1990;21:1168-1180.
13. 渡辺みか. 褐色細胞腫・パラガングリオーマの病理学的・生物学的悪性度の検討. *病理と臨床*. 2002;20:378-382.
14. 帖地憲太郎, 初瀬一夫, 辻本広紀, 菅澤英一, 小俣二郎, 末山貴浩, 他. 手術後8年目に多発転移を来し切除可能であった後腹膜 paraganglioma の1例. *日消外会誌*. 2005;38:1469-1474.
15. 平岡健児, 田原秀一, 竹内一郎, 納谷佳男, 内田 睦, 建部 敦. 副腎褐色細胞腫術後18年目に再発した後腹膜 paraganglioma の1例. *松仁会医学誌*. 2004;43:57-60.