

CASE REPORT

内視鏡的治療により切除された孤立性気管支乳頭腫 (扁平上皮腺上皮性混合型) の1例

富地信和¹・小野貞英¹・八重樫弘¹・
守 義明²・宇部健治²・佐々島朋美²

A Case of Solitary Bronchial Papilloma of Mixed Squamous Cell and Glandular Type Resected Endoscopically Using an Electrosurgical Snare and Diode Laser

Nobukazu Tomichi¹; Sadahide Ono¹; Hiroshi Yaegashi¹;
Yoshiaki Mori²; Kenji Ube²; Tomomi Sasajima²

¹Department of Pathology, ²Department of Respiratory Medicine, Iwate Prefectural Central Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Solitary bronchial papilloma is a relatively rare benign tumor, and mixed squamous cell and glandular papilloma is an extremely rare subtype with only 13 cases, including the present case in the literature. Surgical resection is the usual treatment of choice for solitary bronchial papilloma. **Case.** An 84-year-old woman presented with an abnormal shadow in the right middle lung field detected on a chest X-ray film on an annual check up. A chest CT scan showed partial atelectasis of the right S³ and a protruding tumor shadow in the right main bronchus. A bronchoscopic examination revealed a polypoid tumor in the truncus intermedius, and a biopsy specimen yielded a histological diagnosis of mixed papilloma. The patient underwent endoscopy using an electrosurgical snare and diode laser, because malignant change in the papilloma could not be excluded. The histopathological diagnosis of the resected tumor was a solitary bronchial papilloma of mixed squamous cell and glandular type but without any malignant component. Immunohistochemically, the squamous epithelium was negative for the human papilloma virus (types 6, 11, 18). No recurrence of the tumor has been detected 2.5 years after endoscopic resection. **Conclusion.** We report a case of solitary bronchial papilloma of mixed squamous cell and glandular type resected by endoscopy. Endoscopy using an electrosurgical snare and diode laser is useful treatment for solitary bronchial papilloma.

(JLCC. 2011;51:803-808)

KEY WORDS — Solitary bronchial papilloma, Mixed squamous cell and glandular papilloma, Endoscopic treatment, Human papilloma virus (HPV)

Reprints: Nobukazu Tomichi, Department of Pathology, Iwate Prefectural Central Hospital, 1-4-1 Ueda, Morioka 020-0066, Japan (e-mail: tomichi@able.ocn.ne.jp).

Received August 5, 2011; accepted October 24, 2011.

要旨 — **背景.** 気管支の孤立性乳頭腫は比較的稀な上皮性良性腫瘍であるが、その中で扁平上皮腺上皮性混合型乳頭腫は極めて稀で、これまで文献的に自験例を含めて13例の報告しかみられない。孤立性気管支乳頭腫の治療としては、これまで主に外科的切除術が実施されている。**症例.** 84歳、女性。検診の胸部X線写真で右中肺野に異常陰影を指摘され、当院を受診。胸部CT画像では右

肺S³に部分的無気肺と右主気管支内腔に突出する腫瘤陰影が認められた。気管支内視鏡検査では、中間幹の内腔にポリープ状の腫瘍が認められ、生検組織で混合型乳頭腫と診断された。腫瘍内における悪性化の合併の有無を検索するために、高周波スネアと半導体レーザーを用いて内視鏡的に腫瘍を切除した。摘出された腫瘍の病理組織学的検査で悪性化はみられず、孤立性気管支乳頭腫

岩手県立中央病院¹病理診断センター、²呼吸器科。

別刷請求先：富地信和，岩手県立中央病院病理診断センター，
〒020-0066 盛岡市上田1丁目4-1 (e-mail: tomichi@able.ocn.ne.jp)。

jp)。

受付日：2011年8月5日，採択日：2011年10月24日。

(扁平上皮腺上皮性混合型)と診断が確定できた。なお、免疫染色でヒトパピローマウイルスは陰性であった。内視鏡的治療後、2年6ヶ月の現在再発はみられない。結論。内視鏡的治療により切除された孤立性気管支混合型乳頭腫の1例を報告した。高周波スネアと半導体レーザーを用いての内視鏡的治療は、孤立性気管支乳頭腫に対して有用な治療法の1つと思われる。

ソリタリー乳頭腫——孤立性気管支乳頭腫，扁平上皮腺上皮性混合型乳頭腫，内視鏡的治療，ヒトパピローマウイルス

初診時現症：体温 36.8℃，血圧 87/47 mmHg，脈拍 55/分，整，呼吸音・心音に異常なし，眼瞼結膜はやや貧血性，眼球結膜に黄疸なし，表在リンパ節は触知せず。

検査成績：貧血(RBC；290万/ μ l，Hb；9.4 g/dl，Ht；28.3%)を認めたが，その他の血液一般・生化学検査で異常はみられなかった。腫瘍マーカーはCEA，CYFRA，

腫瘍マーカーはCEA，CYFRA，

はじめに

肺の乳頭腫は比較的稀な上皮性良性腫瘍であり，中枢の気管支と末梢の細気管支のいずれの部位からも発生する。乳頭腫は2004年WHOの肺腫瘍分類で，組織学的に扁平上皮性，腺上皮性および扁平上皮腺上皮性混合型に細分類されている。¹ 孤立性気管支乳頭腫の中で，扁平上皮腺上皮性混合型（以下，混合型）は稀である。乳頭腫の治療としては，これまで主に外科的切除術が実施されてきたが，今回我々は気管支生検組織で診断され，内視鏡的治療により切除された孤立性気管支混合型乳頭腫の1例を経験したので，文献的考察を含めて報告する。

症 例

症例：84歳，女性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：54歳より高血圧，高脂血症で加療。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：なし。

現病歴：2008年7月検診の胸部X線写真で右中肺野に異常陰影を指摘され，同年の8月当院呼吸器科を紹介された。

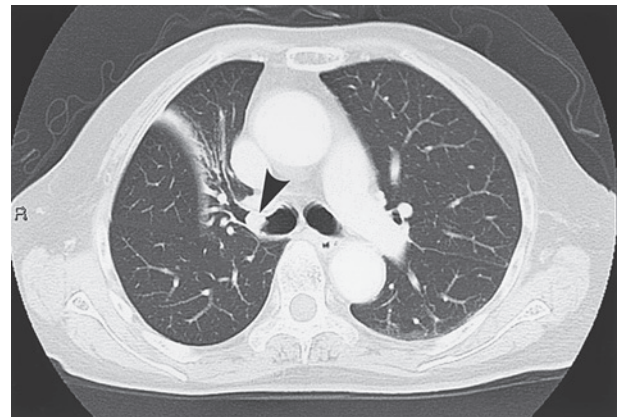


Figure 1. Chest CT scan shows partial atelectasis of the right S³ and a protruding tumor shadow (▲) in the right main bronchus.

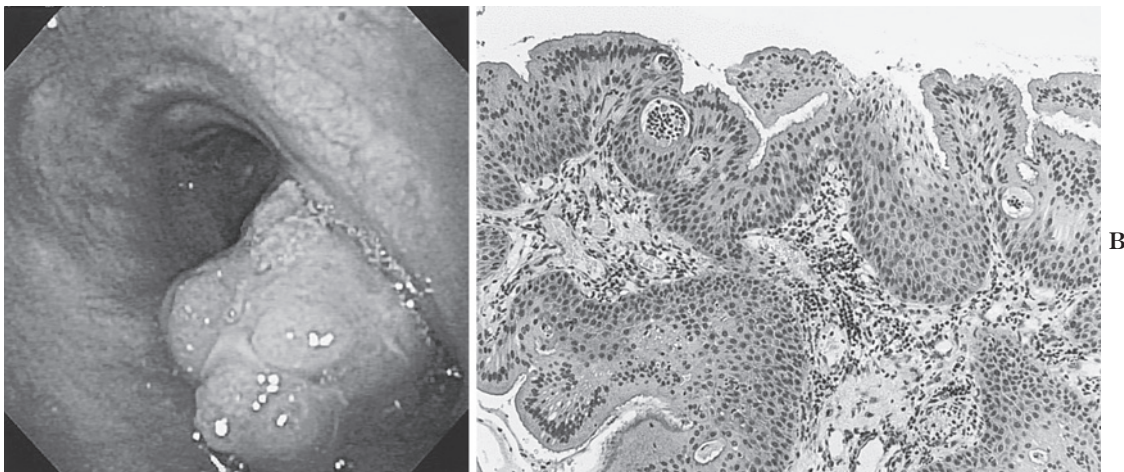


Figure 2. A. Bronchoscopic findings reveal an endobronchial polypoid tumor in the truncus intermedius. B. Microscopic findings of a biopsy specimen of the tumor show a mixed squamous cell and glandular papilloma (HE stain).

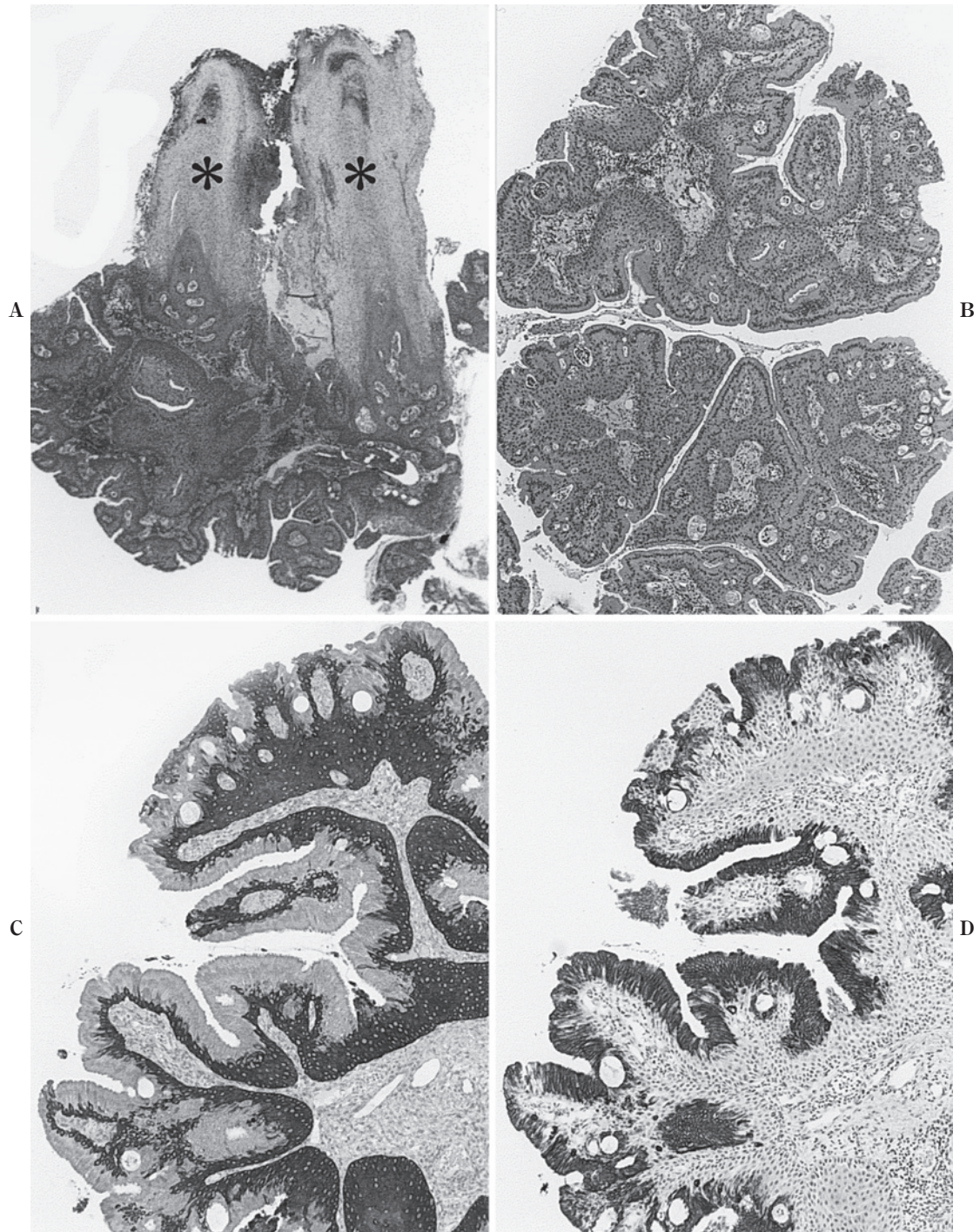


Figure 3. A-D. Microscopic findings of the resected tumor on bronchoscopy (A, B: HE stain, C: CK5/6 stain, D: CK7 stain). Histologically, the papillary tumor was composed of fibrovascular cores with some inflammatory cell infiltrates covered by squamous and glandular (columnar) epithelia (A, B). The acanthotic squamous epithelium showed marked parakeratosis (*) focally on the surface layer (B). Immunohistochemically, the squamous epithelium and basal cells were positive for CK5/6 (C) and the glandular epithelium was positive for CK7 (D).

NSE, Pro GRP のいずれも正常範囲であった。また、肺機能検査は正常であった。

胸部 X 線像：右中肺野に索状陰影が認められた。

胸部 CT 所見：右肺 S³ に部分的な無気肺像がみられ、

Table 1. Pathologic Classification of Pulmonary Papillomas*

I. Gross or radiographic findings	
A. Number	
1. Solitary	
2. Multiple	
a. Upper and lower respiratory tract	
b. Lower respiratory tract	
B. Location	
1. Central endobronchial	
2. Peripheral bronchiolar	
II. Microscopic findings	
A. Squamous cell	
1. Exophytic	
2. Inverted	
B. Glandular	
C. Mixed squamous cell and glandular	

*Flieder, DB et al. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:1328-1342.

また右主気管支の内腔に突出する腫瘍陰影が認められた (Figure 1)。

気管支内視鏡所見：右第2気管支分岐部から中間幹の間に基部を有し、可動性のある長径1cmのポリープ状の腫瘍が気管支内に認められた (Figure 2A)。腫瘍は分葉状ないしカリフラワー様を呈し、色調は周囲の気管支粘膜とほぼ同様で、その表面に粘稠な粘液の付着がみられた。気管支生検組織の病理学的検査では、混合型乳頭腫 (Figure 2B) と診断された。その後、腫瘍内における癌化の合併の有無を検索するために、全身麻酔下で内視鏡的に高周波スネア (Olympus社製, SD-221L-25) を腫瘍に留置し、出力20Wで凝固、出力25Wで腫瘍を数個に分断切除した。さらに、遺残した腫瘍に対し半導体レーザー装置 (Diomed社製, DIOMED25) を用いて焼灼術を行った (総計444Joule)。なお、内視鏡的治療中に出血はほとんど認めなかった。

病理組織学的所見：摘出された腫瘍は線維血管性の芯を有し、それを囲んで重層扁平上皮と偽重層化を示す円柱上皮 (腺上皮) とが混在して乳頭状に増殖しており (Figure 3A, 3B)、面積的に扁平上皮成分は約55%、腺上皮成分が約45%からなっていた。扁平上皮の増殖部では、一部表層側に著明な錯角化の像 (Figure 3A) が認められた。円柱上皮の増殖部では、一部に線毛細胞や杯細胞がみられた。しかし、増殖するいずれの上皮細胞にも異型性はみられず、また重層扁平上皮にkoilocytosisの像は認められなかった。間質には好中球、形質細胞、リンパ球など多数の炎症性細胞浸潤がみられた。免疫染色では、扁平上皮細胞と基底細胞が高分子サイトケラチン (cytokeratin, CK) のCK5/6に陽性を示し (Figure 3C)、

一方円柱上皮 (腺上皮) 細胞は低分子サイトケラチンのCK7に陽性を示した (Figure 3D)。なお、増殖する扁平上皮はHPV (human papilloma virus, type 6, 11, 18, Novocastra社) 抗体に陰性であった。

以上の所見より、孤立性の気管支混合型乳頭腫と診断が確定された。

術後経過：内視鏡的治療後の胸部X線写真において、異常陰影は改善していた。6ヶ月毎に内視鏡検査を実施し、2年6ヶ月後の現在腫瘍の再発所見は認められていない。

考 察

肺の乳頭腫は、中枢の気管支ないし末梢の細気管支から発生することが知られている (Table 1)。ヒトパピローマウイルスとの関連が深く小児や若年者に多くみられる多発性の乳頭腫 (乳頭腫症) は、上気道から下気道に発生する。一方、単発性の孤立性乳頭腫は成人に好発し、亜区域気管支より中枢側の気管支内に認められることが多い。

肺の乳頭腫は、組織学的に線維血管性の芯を伴い上皮細胞が乳頭状に増殖する上皮性の良性腫瘍で、その大多数は外向性 (exophytic) に発育する。現在、乳頭腫は増殖する上皮成分の違いにより、扁平上皮性、腺上皮性および混合型の3型に細分類されている。混合型乳頭腫の診断基準について、Fliederら^{1,2}は第2上皮成分が1/3以上を占めるものとしているが、混合型乳頭腫と報告されているものの中にはその量的な記載がなく、一部にのみ少量な第2成分が混在した症例も含まれている可能性がある。なお、扁平上皮と腺上皮 (円柱上皮) 成分の確認には、高分子および低分子のCK抗体を使用しての免疫染色が有用と思われる。

孤立性気管支乳頭腫は、本邦および海外とも扁平上皮性が多く、腺上皮性および混合型は稀である。なお、海外と比較して本邦に多い末梢発生の孤立性乳頭腫では、混合型や腺上皮性乳頭腫が多いと報告されている。³ 孤立性の気管支混合型乳頭腫は、文献的に検索し得た範囲でこれまで自験例を含めて13例の報告しかみられない (Table 2)。^{2,4,9} 年齢は34~84歳 (中央値58歳)、男女比は8:5と男性に多く、9例中5例が喫煙者、腫瘍径は0.2~4cm (中央値1.9cm) であり、Fliederら²の扁平上皮性乳頭腫27例の検討と比較し、年齢 (中央値54歳)、性差 (男性に多い)、喫煙 (55%) および腫瘍径 (中央値1.5cm) についてはほぼ同様の結果であった。発見動機としては、自験例と同様無気肺や腫瘍陰影などの胸部異常陰影でみつかることが多い。

扁平上皮性乳頭腫では、扁平上皮成分にさまざまな程度の異型性を認めることがあり、^{2,10} さらに癌化 (扁平

Table 2. Previously Reported Cases of Solitary Bronchial Papilloma of Mixed Squamous Cell and Glandular Type

Case (Year)	Author	Age/Sex	Smoking	Location	Size (cm)	Malignant change	Treatment	Recurrence
1 (1980)	Spencer	34/M	N/A	LLL	N/A	No	Excision	No
2 (1980)	Spencer	68/M	N/A	RUL	N/A	CIS (SCC)	Incidental autopsy finding	
3 (1998)	Flieder	71/M	No	RLL	0.3	No	Lobectomy	No
4 (1998)	Flieder	58/M	Yes	LLL	0.2	No	Excision	No
5 (1998)	Flieder	69/F	Yes	RUL	2.5	No	Lobectomy	No
6 (1998)	Flieder	64/M	Yes	RLL	2.5	No	Laser ablation	N/A
7 (1998)	Flieder	51/F	No	LLL	1.4	CIS (SCC)	Lobectomy	No
8 (2001)	Fujita	41/M	No	LLL	3.8	No	Lobectomy	No
9 (2007)	Sano	63/F	Yes	RUL	1.5	No	Lobectomy	No
10 (2010)	Kadota	59/M	Yes	LLL	2	No	Segmentectomy	No
11 (2010)	Shimada	49/M	N/A	LLL	N/A	No	Lobectomy	N/A
12 (2011)	Terashi	44/F	N/A	RML	4	No	Lobectomy	N/A
13 (2011)	Present case	84/F	No	TI	1	No	Endoscopic excision*	No

N/A, not available; RUL, right upper lobe; RML, right middle lobe; RLL, right lower lobe; LLL, left lower lobe; TI, truncus intermedius; *electrosurgical snare + diode laser; CIS, carcinoma *in situ*; SCC, squamous cell carcinoma.

上皮癌、浸潤癌を含む)を伴った症例の報告がみられる。^{10,11} 混合型乳頭腫でも扁平上皮成分に異型性がみられ、また悪性化が2例に認められ、² そのいずれも乳頭腫内の一部に上皮内癌(扁平上皮癌)の像を伴っていた。扁平上皮性乳頭腫の病因や悪性化にはHPV感染の関与が知られている。Popperらの*in situ* hybridization (ISH)法を用いての検討によれば、扁平上皮性乳頭腫ではHPV type 11が、一方悪性化を伴った症例ではtype 16および18が証明されることが多いと報告されている。¹⁰ しかし、混合型乳頭腫では自験例を含めHPV感染を示唆するkoilocytosisの所見はみられず、またFliederら²によるISH法ないし自験例での免疫染色による検討でもHPVは陰性である。

治療としては、外科的切除、内視鏡的切除およびレーザー治療が行われているが、乳頭腫の悪性化や局所再発を考慮し完全切除を目的とした外科的切除の選択が多い。これまでの気管支混合型乳頭腫11例でも、肺葉切除7例、区域切除1例、内視鏡的切除2例、レーザー治療1例であり、外科的切除が多かった。自験例は高齢者であり、また気管支生検組織で混合型乳頭腫と診断が得られていたことより、内視鏡的に高周波スネアを用いて腫瘍を分割して切除し、また半導体レーザーで取り残しの腫瘍組織を焼灼する治療を行った。摘出されたすべての腫瘍の組織学的検索でも悪性化はみられず、孤立性の気管支混合型乳頭腫と診断が確定できた。高桑ら¹²も気管支生検組織で診断された孤立性の気管支腺上皮性乳頭腫に対して、高周波スネアで切除し、切断面に高周波凝固子を用いて焼灼して治療した例を報告し、内視鏡的治療の有用性を述べている。高周波スネアの利点としては、腫

瘍を一度に大きく切除できるため、摘出標本から確定診断が可能である。欠点としては、出血や気道穿孔の合併症の危険性があり、また切除断端の病理学的評価が困難であることなどがあげられる。

気管支混合型乳頭腫の予後は良好で、扁平上皮性乳頭腫(再発率17%)²と比較して再発の報告はみられず、自験例でも定期的に観察しているが再発の所見は認められていない。

結 語

胸部異常陰影で発見され、気管支生検組織で診断が得られ、内視鏡的治療により切除された孤立性気管支乳頭腫(扁平上皮腺上皮性混合型)の1例を報告した。高周波スネアと半導体レーザーによる内視鏡的治療は、乳頭腫に対して有用な治療法の1つと思われる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Flieder DB, Thivolet-Bejui F, Popper H. Papilloma. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, eds. *Pathology & Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC Press; 2004:78-81.
2. Flieder DB, Koss MN, Nicholson A, Sesterhenn IA, Petras RE, Travis WD. Solitary pulmonary papillomas in adults: a clinicopathologic and *in situ* hybridization study of 14 cases combined with 27 cases in the literature. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1328-1342.
3. 石田博徳, 坂口浩三, 二反田博之, 山崎庸弘, 清水禎彦, 金子公一. 末梢肺に発生した扁平上皮腺上皮性混合型乳頭腫の3例. 肺癌. 2010;50:313-321.

4. Spencer H, Dail DH, Arneaud J. Non-invasive bronchial epithelial papillary tumors. *Cancer*. 1980;45:1486-1497.
5. 藤田 敦, 中山治彦, 伊藤宏之, 池原瑞樹, 田中 学, 山田耕三, 他. 気管支腺扁平上皮混合型乳頭腫の1切除例. 気管支学. 2001;23:464-467.
6. 佐野 厚, 坂口浩三, 羽田圓城. 孤立性気管支扁平上皮腺上皮性混合型乳頭腫の1切除例. 気管支学. 2007;29:102-106.
7. Kadota K, Haba R, Katsuki N, Hayashi T, Miyai Y, Bando K, et al. Cytological findings of mixed squamous cell and glandular papilloma in the lung. *Diagn Cytopathol*. 2010;38:913-917.
8. 島田 恵, 古畑善章, 檜山紀子, 田中 勲, 稲村健太郎, 熊坂利夫, 他. 孤立性気管支乳頭腫の1切除例. 肺癌. 2010;50:383.
9. 寺師卓哉, 宮本 英, 浜川博司, 高橋 豊, 大塚今日子, 富井啓介, 他. 気管支原発扁平上皮腺上皮性混合型乳頭腫の1例. 肺癌. 2011;51:148.
10. Popper HH, El-Shabrawi Y, Wöckel W, Höfler G, Kenner L, Jüttner-Smolle FM, et al. Prognostic importance of human papilloma virus typing in squamous cell papilloma of the bronchus: comparison of in situ hybridization and the polymerase chain reaction. *Hum Pathol*. 1994;25:1191-1197.
11. Inoue Y, Oka M, Ishii H, Kimino K, Kishikawa M, Ito M, et al. A solitary bronchial papilloma with malignant changes. *Intern Med*. 2001;40:56-60.
12. 高桑 修, 中村 敦, 森田博紀, 横山多佳子, 鳥居正芳, 宇佐美郁治. 高周波スネアと高周波凝固子を用いて内視鏡的に切除した孤立性気管支乳頭腫の1例. 気管支学. 2004;26:621-624.