

## CASE REPORT

### 肺乳頭腺腫の1例

若林 綾<sup>1</sup>・富田尚吾<sup>1</sup>・土屋 裕<sup>1</sup>・  
臼田亮介<sup>2</sup>・鈴木 隆<sup>3</sup>・國分二三男<sup>1</sup>

#### A Case of Papillary Adenoma of the Lung

Aya Wakabayashi<sup>1</sup>; Shogo Tomita<sup>1</sup>; Yutaka Tsuchiya<sup>1</sup>;  
Ryosuke Usuda<sup>2</sup>; Takashi Suzuki<sup>3</sup>; Fumio Kokubu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Showa University Fujigaoka Hospital, Japan; <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, Yokohama Tsurugamine Hospital, Japan; <sup>3</sup>Respiratory Disease Center, Showa University Northern Yokohama Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** This report describes a case of papillary adenoma of the lung, which is an extremely rare benign epithelial tumor of the respiratory tract. **Case.** A 16-year-old girl was noted to have an abnormal lesion in the left lung in a mass screening chest X-ray examination. Computed tomography of the chest revealed a well-defined mass measuring 3.4 × 3.2 cm in the left lower lobe. We performed left lower lobectomy under video-assisted thoracoscopy to make a definitive diagnosis and for treatment. Histological examination revealed that the tumor consisted of columnar epithelial cells without nuclear atypia showing papillary growth around fibrovascular stroma. No elastic fibers were seen in the stroma. Immunohistochemistry showed that the epithelial cells were positive for surfactant apoprotein, pankeratin, epithelial membrane antigen, and nuclear thyroid transcription factor-1, while the Ki-67 labeling index was less than 4%. Electron microscopy revealed that the tumor cells contained lamellar inclusion bodies in their cytoplasm that were characteristic of type II pneumocytes. These findings led to a diagnosis of papillary adenoma of the lung with pneumocytic differentiation into type II alveolar lining cells. **Conclusion.** We encountered an extremely rare case of papillary adenoma of the lung, which is a benign epithelial tumor of the respiratory tract.

(JLCC. 2012;52:878-883)

**KEY WORDS** — Papillary adenoma of the lung, Type II pneumocyte, Immunohistochemistry

Reprints: Aya Wakabayashi, Department of Respiratory Medicine, Showa University Fujigaoka Hospital, 1-30 Fujigaoka, Aoba-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 227-8501, Japan (e-mail: ayamewakame@yahoo.co.jp).

Received February 1, 2012; accepted July 12, 2012.

**要旨** — **背景.** 極めて稀な肺の良性上皮性腫瘍である、肺乳頭腺腫の1例を経験したため報告する。 **症例.** 16歳女性。健康診断にて胸部異常影を指摘された。胸部CT上左肺下葉に境界明瞭な3.4×3.2 cm大の腫瘍影を認めた。確定診断と治療目的に胸腔鏡併用左肺下葉切除術を施行した。腫瘍組織は核異型の乏しい円柱状の上皮細胞が線維血管性間質の周囲に乳頭状の増殖を呈しており、間質に弾性線維はみられなかった。免疫染色では上皮細胞は surfactant apoprotein, pankeratin, epithelial mem-

brane antigen, nuclear thyroid transcription factor-1に陽性を示し、Ki-67 labeling indexは4%以下であった。さらに電顕で細胞質に lamellar inclusion bodyを認めたことより、II型肺胞上皮細胞へ分化した肺乳頭腺腫と診断した。 **結論.** 極めて稀な肺の良性上皮性腫瘍である肺乳頭腺腫の1例を経験した。

**索引用語** — 肺乳頭腺腫, II型肺胞上皮細胞, 免疫組織化学

<sup>1</sup>昭和大学藤が丘病院呼吸器内科；<sup>2</sup>横浜鶴ヶ峰病院呼吸器科；  
<sup>3</sup>昭和大学横浜市北部病院呼吸器センター。  
別刷請求先：若林 綾，昭和大学藤が丘病院呼吸器内科，〒227-

8501 神奈川県横浜市青葉区藤が丘 1-30 (e-mail: ayamewakame@yahoo.co.jp).

受付日：2012年2月1日，採択日：2012年7月12日。

## はじめに

肺乳頭腺腫は、1980年にSpencerら<sup>1</sup>により初めて報告された肺の良性上皮性腫瘍である。これまで本邦ならびに国外を含め十数例が報告されるにとどまり、極めて稀とされている。今回我々は、肺乳頭腺腫の1例を経験したので報告する。

## 症例

症例：16歳，女性。

主訴：胸部異常影。

既往歴：小児喘息。

家族歴，生活歴：特記すべきことなし。

現病歴：幼少時より胸部異常影を指摘され，定期的に胸部CTを施行されていたが，近年は施行されていなかった。2010年4月の健康診断にて胸部異常影を指摘され近医を受診した。胸部CTで左肺下葉に3.4×3.2cm大の腫瘤影が認められ，気管支鏡検査を施行されたが診断には至らなかった。精査加療目的に当院を紹介受診した。

入院時現症：体温36.8℃，血圧132/80mmHg，心拍数80/分，その他，特記すべき所見は認められなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：CRPの軽度上昇を認める他に，異常値は認められなかった。腫瘍マーカーも正常範囲内であった。

胸部X線所見 (Figure 1)：左中肺野肺門部付近に境界明瞭な円形の腫瘤影を認めた。

胸部CT所見 (Figure 2)：左肺B<sup>9</sup>とB<sup>10</sup>の分岐部付近に3.4×3.2cm大の分葉状の腫瘤が認められ，周囲にはスリガラス様濃度上昇域を伴っていた。縦隔条件では内部

は均一で軽度の造影効果が認められた。有意なリンパ節腫大は認められなかった。

入院後経過：幼少時より胸部異常影を指摘されていた経過から，良性腫瘍あるいは低悪性度の腫瘍が考えられた。前医で気管支鏡検査を行い擦過細胞診が施行されたが，標本中に腫瘍細胞は明らかでなく診断には至らなかった。悪性腫瘍の可能性も考慮し確定診断および治療のため胸腔鏡併用左肺下葉切除術を施行した。

切除標本所見：肉眼的 (Figure 3)には3.0×3.0×2.5cm大の境界明瞭，乳白色の充実性腫瘍であり，出血・壊死は認められなかった。気管支の関与は認められず圧排性の増殖を呈していた。周囲の既存肺組織との間に明らかな被膜の形成を認めなかった。弱拡大像 (Figure 4a)で



**Figure 1.** Chest X-ray film on the first visit shows a mass shadow in the left middle lung field.

**Table 1.** Laboratory Data on Admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	7900/ $\mu$ l	TP	7.1 g/dl	CRP	0.4 mg/dl
Neu	70.4%	Alb	4.4 g/dl	CEA	<0.5 ng/ml
Lym	21.6%	T-Bil	0.8 mg/dl	SLX	32 ng/ml
Mono	4.0%	AST	11 IU/l	CYFRA21-1	1.9 ng/ml
Eo	3.7%	ALT	7 IU/l		
Baso	0.3%	LDH	171 IU/l		
RBC	$401 \times 10^4$ / $\mu$ l	ALP	252 IU/l		
Hb	12.3 g/dl	CPK	82 IU/l		
Ht	36.9%	Ch-E	345 IU/l		
Plt	$12.2 \times 10^4$ / $\mu$ l	BUN	345 IU/l		
		Cre	0.63 mg/dl		
		Na	139 mEq/l		
Coagulation		K	4.1 mEq/l		
PT	106.6%	Cl	103 mEq/l		
APTT	118.0%				
Fibrinogen	481 mg/dl				

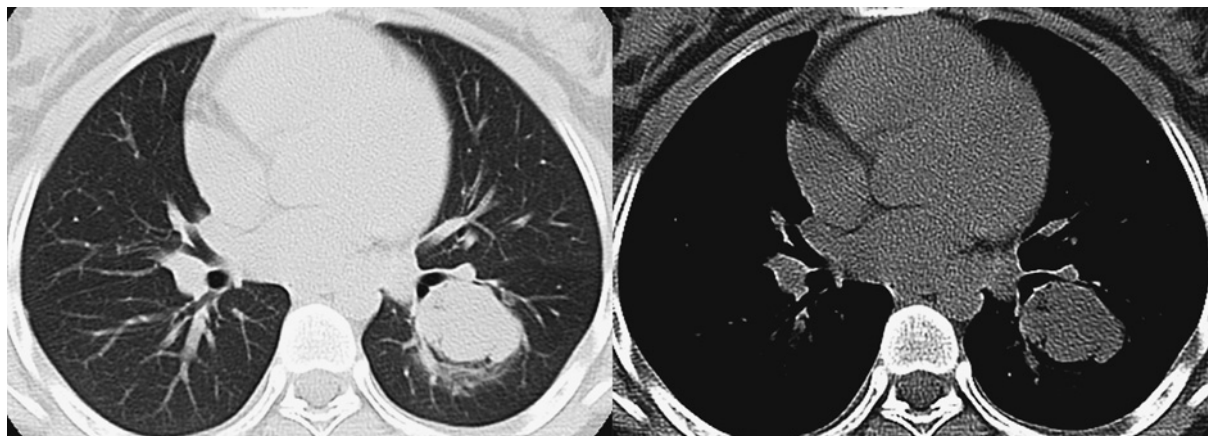


Figure 2. Chest computed tomographic scan on the first visit shows a mass shadow lesion between the left B<sup>9</sup> and B<sup>10</sup>.



Figure 3. Gross appearance of the resected lung reveals a well defined ivory-whitish tumor with no necrosis or hemorrhage.

は線維血管性結合組織の間質周囲に核異型の乏しい上皮細胞が乳頭状に増殖していた。強拡大像 (Figure 4b) では乳頭状部分の大部分は淡明な胞体を有する円柱状の細胞が増殖していた。一部には好酸性の胞体を有する上皮細胞がみられ、両者の間には移行がみられた。線維血管性間質には多数の形質細胞が浸潤していた。間質に弾性線維は認められなかった。免疫組織学的 (Figure 5a~5d) には, surfactant apoprotein, pankeratin, epithelial membrane antigen (EMA), nuclear thyroid transcription factor-1 (TTF-1) が陽性であった。また Ki-67 labeling index は 4% 以下であった。

これらの所見は II 型肺胞上皮細胞あるいはクララ細胞への分化を示す良性腫瘍を示唆しており、肺乳頭腺腫と診断した。さらに電顕 (Figure 6) では細胞内に lamellar inclusion body を認め、腫瘍が II 型肺胞上皮細胞に分化していることが裏付けられた。

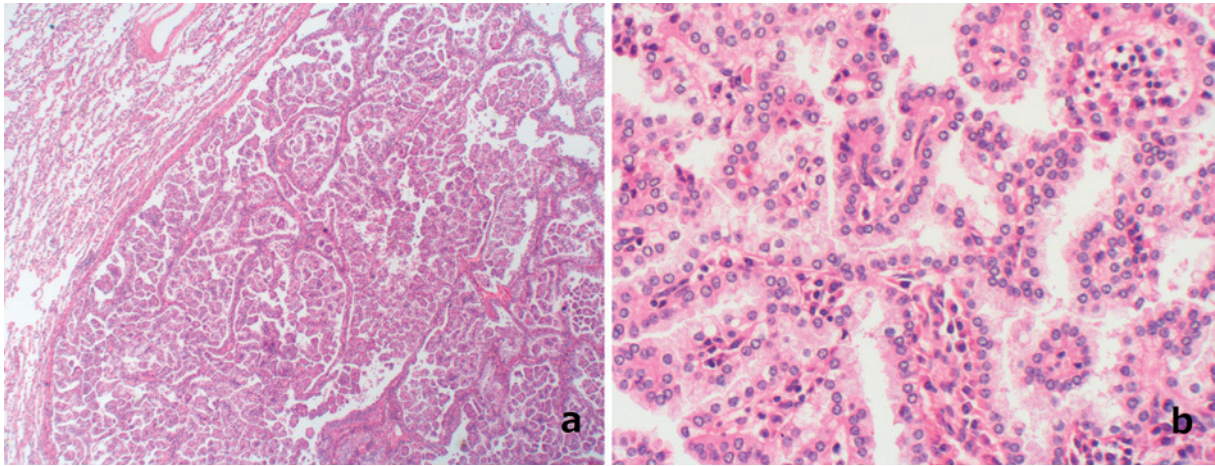
術後経過：経過良好で、術後 12 カ月間再発なく経過している。

## 考 察

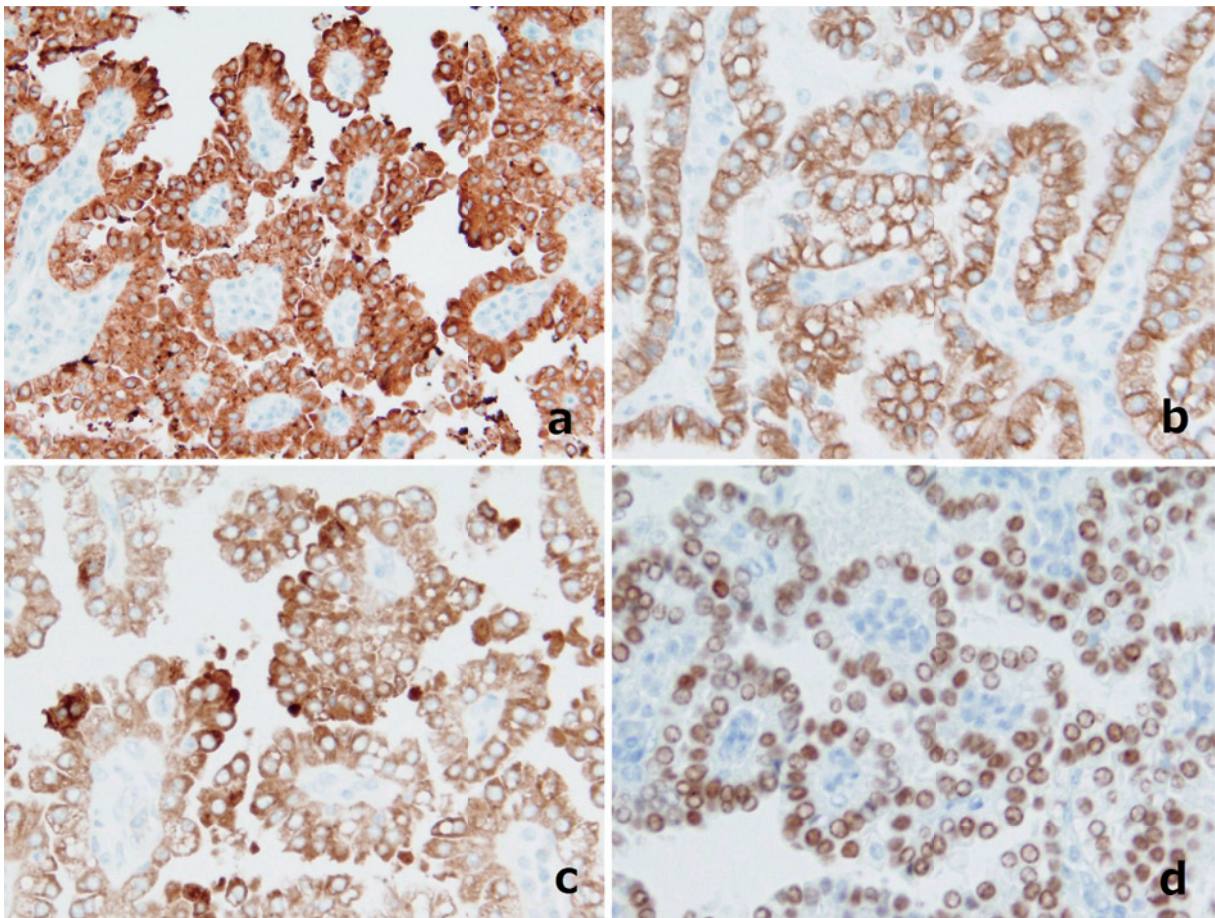
肺乳頭腺腫は 1980 年に Spencer ら<sup>1</sup>により報告されて以来、これまでに内・外を含め十数例の報告のみの極めて稀な肺の良性上皮性腫瘍である。組織学的には線維血管性間質周囲に異型の乏しい立方状から円柱状細胞が限局性の乳頭状増殖を示す腫瘍で、腫瘍細胞は II 型肺胞上皮細胞やクララ細胞への分化を示す。細胞起源は細気管支から肺胞に至る上皮の幹細胞あるいは未熟な細胞が想定されている。<sup>1,4</sup>

腫瘍の増殖様式は圧排性のものが多く、線維組織性被膜はみられないことが多いとされている<sup>2,9</sup>が、みられたという報告もある。<sup>1,7,10</sup> 細胞異型は軽度で、壊死や核分裂像、細胞内粘液がみられないのが共通した所見である。間質に弾性線維がないのも特徴の一つ<sup>3,5,7</sup>であり、細気管支肺胞上皮癌との鑑別に有用とされる。典型的な組織所見に加え、免疫染色にて II 型肺胞上皮細胞やクララ細胞のマーカーである surfactant apoprotein や TTF-1, Clara cell antigen などが陽性である場合に肺乳頭腺腫と診断できる。さらに電顕にて II 型肺胞上皮細胞の特徴である lamellar inclusion body や short microvilli, クララ細胞の特徴である membrane bound electron dense granule などを確認することで腫瘍細胞の分化を裏付けることができる。本症例では典型的な組織像と免疫組織化学的検索に加え、電顕にて細胞内に lamellar inclusion body を確認したことより、腫瘍細胞が II 型肺胞上皮細胞へ分化した肺乳頭腺腫と診断した。

本腫瘍の鑑別を要する疾患として硬化性血管腫、肺胞腺腫、乳頭型腺癌、細気管支肺胞上皮癌、乳頭状カルチノイドが挙げられる<sup>11</sup>が、中でも本症例では乳頭型腺癌や細気管支肺胞上皮癌との鑑別が問題となる。細気管支肺胞上皮癌では間質に弾性線維を有し、lepidic pattern



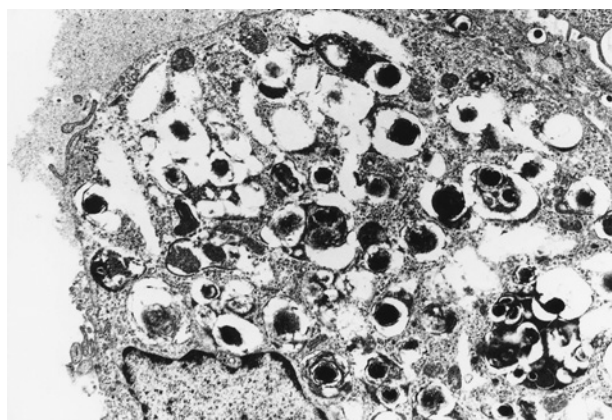
**Figure 4.** Pathological findings of the tumor. (a) The tumor grows expansively with no capsule, and shows a papillary growth pattern (original magnification  $\times 20$ ). (b) High-power view of papillary adenoma shows columnar cells with central nuclei, pale cytoplasm. There is no nuclear atypia (original magnification  $\times 200$ ).



**Figure 5.** Immunohistochemical findings of the tumor. The tumor cells were positive for surfactant apoprotein (a), pankeratin (b), epithelial membrane antigen (EMA) (c) and thyroid transcription factor-1 (TTF-1) (d).

と表される細気管支肺胞上皮置換性の増殖様式を示し、腫瘍辺縁が不規則で細胞異型が種々の程度でみられる点より鑑別され得る。乳頭型腺癌では細胞異型や壊死、浸潤性増殖がみられることが鑑別点として挙げられるが、本症例ではそれらの所見は認められず、Ki-67 labeling index が4% 以下であることより乳頭型腺癌とも鑑別し得ると考えた。

これまでの報告例に自験例を含めた18症例<sup>1-10,12-14</sup>の特徴をTable 2に示した。平均年齢は34歳だが、0歳から73歳と幅広い年代で発症している。性別はやや男性に



**Figure 6.** Electron microscopy showed lamellar inclusion bodies in the cytoplasm.

多くみられる。ほとんどの症例で症状はなく、1例の剖検発見例を除き胸部X線写真にて肺野の境界明瞭な結節影として発見されており、腫瘍径は0.5~4.0 cmと小型であった。術後に再発、転移、死亡の経過を呈した症例はなかったことより、肺乳頭腺腫は他の良性腫瘍と同様に手術にて完全切除されれば良好な予後が期待される。

その一方、肺乳頭腺腫の良悪についてはいまだ議論がある。Yamamotoら<sup>10</sup>はDNA分析により腫瘍細胞がdiploid patternを示すこと、およびS-phase fraction比率が低いことより良性腫瘍としているが、リンパ管侵襲や被膜浸潤を示す症例の報告<sup>7</sup>や、モルフォメトリーと多変量クラスター分析により腺癌に極めて近接した病変であるとする報告<sup>6</sup>など、本疾患の潜在的な悪性度を指摘する報告もある。

肺乳頭腺腫は症例数が少なく長期予後の知見に乏しいため、今後の症例の蓄積が待たれるところである。本症例は今後も慎重な経過観察が必要と考えられた。

## 結語

肺乳頭腺腫の1例を経験した。肺乳頭腺腫は極めて稀で、長期予後の知見に乏しいため今後の注意深い観察が必要と思われた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

**Table 2.** Reported Cases of Papillary Adenoma of the Lung

Case	Author	Age/Sex	Presenting symptoms	Location of lesion	Size (cm)	Therapy	Postoperative status
1	Spencer <sup>1</sup>	26/F	Cough, pyrexia, hemoptysis, chest pain	LU	4.0	Lobectomy	NR
2	Spencer <sup>1</sup>	7/M	Asymptomatic	LL	NR	Lobectomy	NR
3	Fantone <sup>2</sup>	25/F	Asymptomatic	RL	2.5	Lobectomy	108 months NED
4	Noguchi <sup>3</sup>	57/M	Asymptomatic	RM	1.5	Lobectomy	8 years NED
5	Fine <sup>4</sup>	28/F	Incidental necropsy finding	RL	1.0	-	-
6	Fukuda <sup>5</sup>	23/M	Asymptomatic	LU	1.8	Lobectomy	10 years NED
7	Fukuda <sup>5</sup>	56/M	Asymptomatic	LL	1.8	Wedge resection	2 years NED
8	Hegg <sup>12</sup>	60/M	Asymptomatic	RU	2.4	Lobectomy	24 months NED
9	Hegg <sup>12</sup>	52/F	Asymptomatic	RU	1.2	Lobectomy	11 months NED
10	Kurotaki <sup>13</sup>	13/M	Asymptomatic	Multiple	0.5-2.0	Open lung biopsy	6 years NED
11	Yamamoto <sup>10</sup>	26/M	Asymptomatic	RL	2.0	Wedge resection	16 months NED
12	Mori <sup>6</sup>	35/M	Asymptomatic	LL	2.0	Lobectomy	3 years NED
13	Sánchez-Jiménez <sup>14</sup>	0/F	Asymptomatic	RU	2.0	Wedge resection	2 years NED
14	Dessy <sup>7</sup>	15/M	Asymptomatic	LU	2.5	Wedge resection	9 years NED
15	Dessy <sup>7</sup>	27/M	Asymptomatic	RL	2.4	Lobectomy	2 years NED
16	Kumagaya <sup>8</sup>	60/F	Asymptomatic	LL/RL/LU	2.0/1.0/0.5	Wedge resection	Metachronous multiple
17	Kusano <sup>9</sup>	73/M	Asymptomatic	LL	1.8	Wedge resection	2 years NED
18	Present case	16/F	Asymptomatic	LL	3.0	Lobectomy	12 months NED

RU: right upper lung field, RM: right middle lung field, RL: right lower lung field, LU: left upper lung field, LL: left lower lung field, NED: no evidence of disease, NR: no record.

謝辞：本症例の病理組織診断に際しご指導を賜りました筑波大学大学院人間総合科学研究科基礎医学系診断病理学野口雅之先生に深謝致します。

本論文の要旨は、第160回日本肺癌学会関東支部会にて発表した。

## REFERENCES

1. Spencer H, Dail DH, Arneaud J. Non-invasive bronchial epithelial papillary tumors. *Cancer*. 1980;45:1486-1497.
2. Fantone JC, Geisinger KR, Appelman HD. Papillary adenoma of the lung with lamellar and electron dense granules. An ultrastructural study. *Cancer*. 1982;50:2839-2844.
3. Noguchi M, Kodama T, Shimosato Y, Koide T, Naruke T, Singh G, et al. Papillary adenoma of type 2 pneumocytes. *Am J Surg Pathol*. 1986;10:134-139.
4. Fine G, Chang CH. Adenoma of type 2 pneumocytes with oncocyctic features. *Arch Pathol Lab Med*. 1991;115:797-801.
5. Fukuda T, Ohnishi Y, Kanai I, Emura I, Watanabe T, Kitazawa M, et al. Papillary adenoma of the lung. Histological and ultrastructural findings in two cases. *Acta Pathol Jpn*. 1992;42:56-61.
6. Mori M, Chiba R, Tezuka F, Kaji M, Kobubo T, Nukiwa T, et al. Papillary adenoma of type II pneumocytes might have malignant potential. *Virchows Arch*. 1996;428:195-200.
7. Dessy E, Braidotti P, Del Curto B, Falleni M, Coggi G, Santa Cruz G, et al. Peripheral papillary tumor of type-II pneumocytes: a rare neoplasm of undetermined malignant potential. *Virchows Arch*. 2000;436:289-295.
8. 熊谷久治郎, 小笠原邦夫. 異時性に多発した papillary adenoma of type II pneumocytes の1例. 診断病理. 2008;25:9-14.
9. 草野弘宣, 檜垣浩一, 野口雅之. 肺の乳頭腺腫の1例. 診断病理. 2010;27:128-130.
10. Yamamoto T, Horiguchi H, Shibagaki T, Kamma H, Ogata T, Mitsui K. Encapsulated type II pneumocyte adenoma: a case report and review of the literature. *Respiration*. 1993;60:373-377.
11. *WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, eds. Lyon: IARC Press; 2004:84.
12. Hegg CA, Flint A, Singh G. Papillary adenoma of the lung. *Am J Clin Pathol*. 1992;97:393-397.
13. Kurotaki H, Kamata Y, Kimura M, Nagai K. Multiple papillary adenomas of type II pneumocytes found in a 13-year-old boy with von Recklinghausen's disease. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1993;423:319-322.
14. Sánchez-Jiménez J, Ballester-Martínez A, Lodo-Besse J, Huguet-Redecilla P, Martínez-González S, Cobos-Barroso N. Papillary adenoma of type 2 pneumocytes. *Pediatr Pulmonol*. 1994;17:396-400.