

## CASE REPORT

## 多発し増大傾向を示した肺原発髄膜腫の1例

佐々木啓介<sup>1</sup>・江川博彌<sup>1,2</sup>・横山尚子<sup>1</sup>・  
菅原文博<sup>1</sup>・北口聡一<sup>1</sup>・金子真弓<sup>2</sup>

## A Case of Primary Pulmonary Meningioma with Tending Towards Multiple Occurrence and Enlargement

Keisuke Sasaki<sup>1</sup>; Hiromi Egawa<sup>1,2</sup>; Naoko Yokoyama<sup>1</sup>;  
Fumihito Sugahara<sup>1</sup>; Souichi Kitaguchi<sup>1</sup>; Mayumi Kaneko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>2</sup>Department of Pathology, Hiroshima City Asa Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Most meningiomas primarily occur in the central nervous system, but it seldom originates in other organs. In the present study we encountered a case of primary pulmonary meningioma and the results are reported. **Case.** In a 68-year-old woman, an abnormal shadow in the chest area was pointed out 4 years previously by physical examination. According to CT examination, 3 small nodules with a maximum size of 12 mm were found in the right S<sup>5</sup>. A biopsy was performed under bronchoscopy, but no malignancy was detected. There were no changes in the shadow in the CT examination after 4 months and subsequently we decided to observe the courses based on physical examinations. In the current physical examination, a precise chest examination was recommended and the patient received an examination at our clinic. According to CT examination, the aforementioned shadow had enlarged to 20 mm, further the number of nodules increased and 6 nodules were found in both lungs. A CT-guided needle biopsy was performed for the nodules with the largest diameter. Histologically and immunohistochemically, it was diagnosed as a meningioma. According to the CT examination, no tumor was found in the head area so that it was diagnosed as a primary pulmonary meningioma. **Conclusion.** We encountered a primary pulmonary meningioma showing a trend towards multiple occurrence and enlargement. A primary pulmonary meningioma is very rare. We investigated reported case in Japan to discuss clarifying histogenesis.

(JLCC. 2013;53:12-16)

**KEY WORDS** — Primary pulmonary meningioma, Micromeningothelioid nodule

Received March 1, 2012; accepted January 17, 2013.

**要旨** — **背景.** 髄膜腫の大部分は中枢神経に原発するが、稀にその他の臓器に発生することがある。今回我々は肺に原発した髄膜腫を経験したので報告する。**症例.** 68歳、女性。4年前に検診にて胸部異常陰影を指摘され当科を受診した。CT検査では右S<sup>5</sup>に最大径12mmの小結節を3個認めた。気管支鏡下に生検したが悪性所見は検出されなかった。その4カ月後のCT検査では陰影に変化はなく、その後は検診での経過観察となった。今回検診で再び胸部精査を勧められ当科を受診した。CT検査

では上記陰影は20mmに増大し、さらに結節数も増加し両肺に6個認められた。最大径の結節にCTガイド下針生検を実施し、組織学的ならびに免疫組織化学的に髄膜腫と診断された。CT検査で頭部に腫瘤を認めず、肺原発髄膜腫と診断した。**結論.** 多発し増大傾向を示す肺原発髄膜腫を経験した。肺原発髄膜腫は稀であり、本邦での報告例の検討と組織発生について考察した。

**索引用語** — 肺原発髄膜腫、微小髄膜様結節

## はじめに

髄膜腫は、髄膜皮細胞から発生する中胚葉性腫瘍であり、大部分は中枢神経に発生する。肺に見られる髄膜腫の多くは転移性であり、肺原発髄膜腫（以後本腫瘍）は非常に稀である。本腫瘍は非常に緩徐に増殖する腫瘍で、大部分は良性の経過をたどる。我々は検診で発見され、経時的に腫瘍の増大および多発が明らかとなった極めて稀な症例を経験したので、報告する。

## 症 例

症例：68歳。女性。

主訴：胸部異常陰影（自覚症状なし）。

既往歴：気管支喘息、高血圧症。

家族歴：父親が肺癌、母親が甲状腺癌。

喫煙歴：20歳から10本/日×10年。

現病歴：毎年検診を受けていたが、2005年までは胸部に異常を指摘されたことはなかった。2006年7月の検診で胸部異常陰影を指摘され、当院を受診した。CTで右S<sup>5</sup>に12mm大および4mm、3mm大の3個の結節を認めた。8月に当科へ初回入院の上、気管支鏡検査を施行した。気管支鏡下肺生検では慢性炎症所見のみで、悪性所見は検出されなかったため、4カ月ごとにCTで経過観察となった。その後は近医で経過観察されていたが、2010年7月のCTで右肺S<sup>5</sup>の結節影の増大および両側肺内に新たな結節を認めたため、9月に精査目的に2度目の入院となった。なお、全経過中に呼吸器症状はなかった。

入院時現症：血圧162/78mmHg、脈拍55回/分、呼吸数14回/分、SpO<sub>2</sub>：98%（room air）。眼瞼結膜：軽度貧血。眼球結膜：黄染なし。胸部聴診：呼吸音は清音。心雑音なし。腹部：平坦で軟。表在リンパ節腫脹なし。

**Table 1.** Laboratory Data on Admission

Hematology		Blood chemistry	
WBC	4400/μl	TP	6.5 g/dl
RBC	3.58×10 <sup>6</sup> /μl	ALB	4.1 g/dl
Hb	12.7 g/dl	T-bil	0.9 mg/dl
Ht	36.2%	D-bil	0.1 mg/dl
Plt	28.6×10 <sup>4</sup> /μl	AST	27 IU/l
		ALT	12 IU/l
		LDH	157 IU/l
Tumor markers		γ-GTP	35 IU/l
CEA	3.2 ng/ml	BUN	13 mg/dl
SLX	16.9 ng/ml	Cre	0.62 mg/dl
CA19-9	2.9 ng/ml	Na	140 mEq/l
CYFRA	2.1 ng/ml	K	4.7 mEq/l
Pro-GRP	7.6 ng/ml	Cl	104 mEq/l
s-IL-2-r	250 U/ml	CRP	0.04 mg/dl

s-IL-2-r (soluble interleukin-2 receptor).

入院時検査所見：末梢血、生化学、血清所見において異常は認めなかった。また腫瘍マーカーの上昇も認めなかった（Table 1）。

再入院時の胸部X線写真：4年前の胸部写真と比較して、右下肺野の腫瘤影の増大および左上肺野にも新たな結節影が出現していた（Figure 1）。

入院時CT：右S<sup>5</sup>の腫瘍はそれぞれ20、8、5mmと増大傾向を示しており、それ以外にも両側肺野に新たな結節を3個認めた（Figure 2）。なお、頭部に特記すべき所見はなかった。

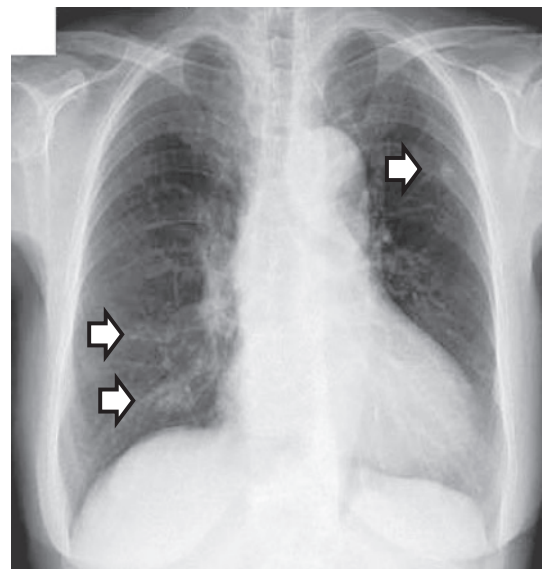
PET/CT：右S<sup>5</sup>の腫瘤に一致して standardized uptake value (SUV) max 1.8のわずかな集積があり、それ以外の部位には集積はなかった。

入院後に再度気管支鏡検査を施行したが、4年前の検査内容と同様の所見であり、確定診断のため右S<sup>5</sup>の20mmの腫瘤に対してCTガイド下針生検を施行した。

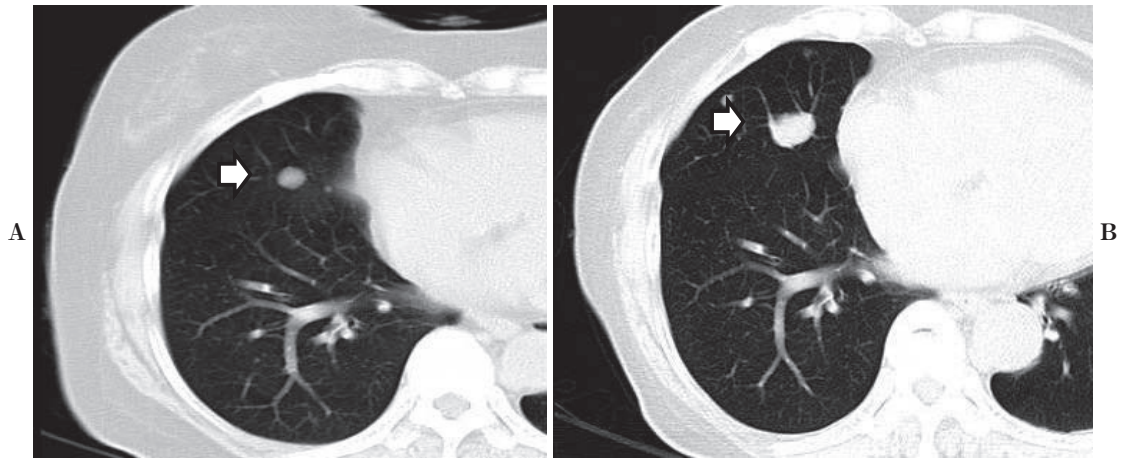
病理組織学的所見：楕円形核と好酸性の胞体を持つ細胞が集簇性に増殖する像を認め、小型同心円様配列を示す箇所が見られた。細胞異型は乏しい（Figure 3A, 3B）。

免疫組織化学的所見：neuron-specific enolase (NSE), epithelial membrane antigen (EMA), vimentin がびまん性に陽性、progesterone receptor は70%程度の細胞が陽性を示した。一方、S-100, actin は陰性であった（Figure 3C, 3D, 3E, 3F, 3G）。

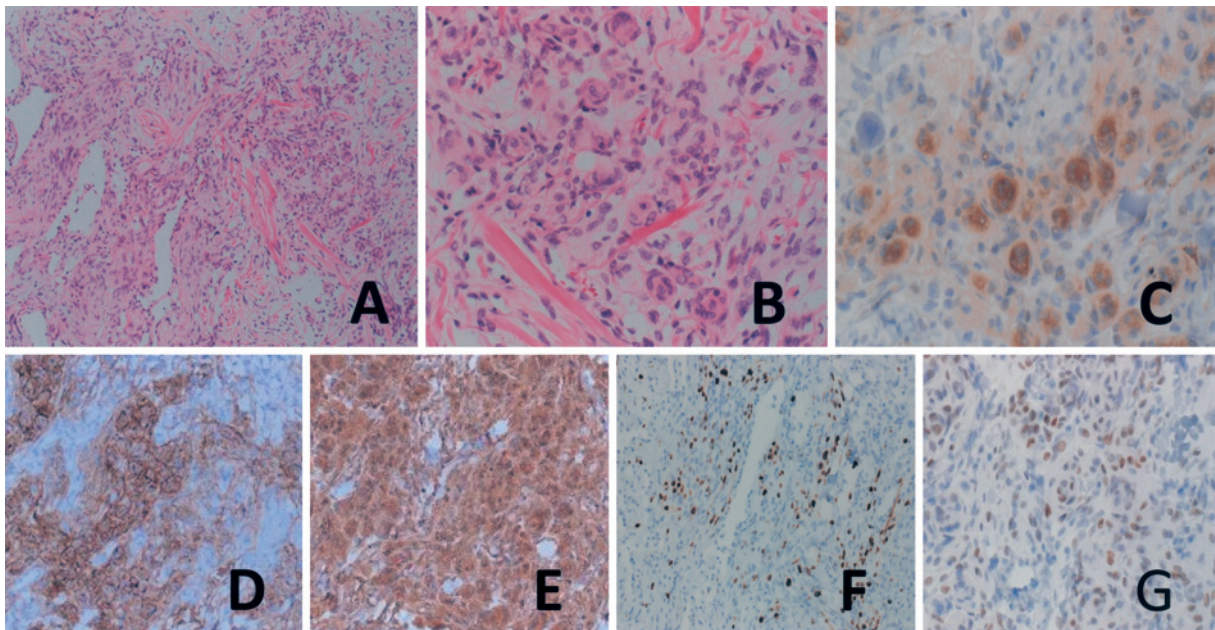
以上の組織学的および免疫組織化学的所見から髄膜腫と診断し、頭部CTにおいて腫瘤を認めず、肺原発と考えた。なお、腫瘍の一部において細胞増殖マーカーであるKi-67の陽性率は約50%と高値を示した。



**Figure 1.** A chest radiograph in 2006 shows small nodules in right lower lung field.



**Figure 2.** A chest CT scan obtained in 2006 (A) shows the nodules of 12 mm, 4 mm and 3 mm size in right S<sup>5</sup>. Each nodule increased to 20 mm, 8 mm and 5 mm in 2010 (B), in addition 3 nodules appeared bilaterally.



**Figure 3.** Microscopic appearance of the tumor HE staining (A) (B), immunohistochemical staining positive results for NSE (C), vimentin (D), EMA (E), Ki-67 (F), progesterone receptor (G).

現在、3カ月ごとにCTで経過観察を行っているが、確定診断から約1年半の間で20mmの腫瘍は24mmの大きさに増大しており、それ以外の腫瘍も軽度増大傾向を示した。

### 考 察

髄膜腫は、髄膜皮細胞の増殖からなる中胚葉性腫瘍であり、大部分は中枢神経系に発生する。しかし稀に中枢神経以外の臓器に発生することが知られており、耳下腺、

副鼻腔、脊椎近傍、肺などでの報告例がある。<sup>1-4</sup> 肺に見られる髄膜腫の多くは転移性であるが、1982年にKemnitzら<sup>5</sup>による最初の報告例以来、ごく少数例の原発性肺病変がある。<sup>1-3,4-11</sup>

中枢神経発生の髄膜腫は稀に肺に転移し、中には術後19年での肺転移の報告例もあり、本腫瘍の診断には中枢神経原発を否定する必要がある。我々が検索した限り本邦における本腫瘍の報告は、本例を含めて12例であった (Table 2)。



**Table 2.** Reported Cases of Primary Pulmonary Meningioma

Author/Year	Age/Sex	Symptom	Size (mm)	Location	Histological subtype	Prognosis (month)	Immunohistological staining					
							Vimentin	EMA	NSE	EsR	PgR	AE1/AE3
Kodama/1991	53/M	asymptomatic	26	LUL	meningothelial	alive (84)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Kido/1992	46/F	asymptomatic	26	LLL	meningothelial	alive (18)	+	-	+	NR	NR	NR
Ishizuka/1992	56/F	asymptomatic	25	RML	meningothelial	alive (32)	+	+	NR	NR	NR	NR
Maruyama/1997	76/F	asymptomatic	15	RLL	NR	NR	+	NR	NR	NR	NR	NR
Ueno/1998	61/F	asymptomatic	10-20	S <sup>2</sup>	transitional	NR	+	+	-	NR	NR	NR
Takahashi/2000	54/F	asymptomatic	18	LLL	meningothelial	alive (12)	+	-	+	-	-	NR
Kaneda/2005	49/F	asymptomatic	3, 15	Rt S <sup>9,10</sup>	NR	alive (14)	+	+	NR	NR	NR	NR
Ibe/2007	66/M	asymptomatic	10, 25	Rt S <sup>5,9</sup>	transitional	alive (6)	+	+	-	-	+	NR
Izumi/2009	18/F	hemoptysis	33	LUL	meningothelial	alive (15)	+	+	NR	NR	-	-
Tanoue/2010	54/M	asymptomatic	10, 3	Rt S <sup>9,10</sup>	transitional	alive (18)	+	+	NR	NR	NR	NR
Yamamoto/2011	60/M	asymptomatic	15	RLL	NR	alive (11)	+	-	NR	NR	NR	-
Our case/2012	68/F	asymptomatic	8-20	Rt S <sup>5</sup> , Lt S <sup>4,8</sup>	transitional	alive (17)	+	+	-	-	+	+

EMA (epithelial membrane antigen), EsR (estrogen receptor), PgR (progesterone receptor), NR (not reported), LUL (left upper lung), LLL (left lower lung), RML (right middle lung), RLL (right lower lung).

これらの症例について検討してみると、発症年齢は18歳から76歳、平均年齢は55歳であった。男女比は4:8で中枢神経原発髄膜腫と同様に女性に多かった。胸部X線写真においては、胸膜直下の孤立性結節陰影として検診などで偶然に発見されることが多く、一般的には無症状で術後に病理学的確定診断を得ていた。しかし、Izumiらの報告<sup>6</sup>のように中枢神経発生で咯血を来して発症した症例もあった。

腫瘍の大きさについては3 mmから26 mmで、平均20 mmであった。本腫瘍は従来単発腫瘍として報告されることが多いが、<sup>1,2</sup> 本例を含め5例で多発しており、Uenoらの症例<sup>10</sup>および本例ではそれぞれ初診時に5個、3個存在し、極めて興味深い所見であった。なお、本例では最大径の腫瘍以外は組織学的診断がなされていないが、最大径の腫瘍と同様の画像所見を有し、同様の割合で増大することより同一の腫瘍と考える。

本腫瘍の免疫組織学的検討ではvimentin, EMAは多くの報告例で陽性であった。<sup>1,3,6,8,9</sup> また本例ではprogesterone receptor陽性であり、今後の治療を考える上で特筆される。既報告では検索された3例のうち1例でprogesterone receptor陽性であった。本腫瘍の診断に関しては、胸部X線写真やCTに特異的な所見はないが、中枢神経原発の腫瘍を否定するために画像診断が必要である。病理学的所見に関しては中枢神経原発の髄膜腫と同様の所見である。髄膜腫のうち、髄膜皮性は形態的に特徴的な小型同心円状配列をとることから診断が容易である。移行型や線維性髄膜腫に関してはspindle cell thymoma, 神経鞘腫, 平滑筋腫, カルチノイド腫瘍との鑑別が困難となり、免疫組織学的検討が重要となる。

本例は後に実施したMRI検査でも中枢神経系に腫瘍は存在せず、免疫染色を含む病理組織学的所見で典型的な髄膜腫の所見を呈しており、本腫瘍と診断した。

本腫瘍の大部分の報告例では、術後再発はなく良性の経過であった。しかしUenoらの報告例<sup>10</sup>では、Satohら<sup>11</sup>の報告のように切除10年後に再発が報告されている。本例ではHE染色で悪性所見は明らかではないが、腫瘍径の増大と腫瘍数の増大が明らかであり、腫瘍の一部ではKi-67 labeling indexが約50%と高値である点も併せ、良性腫瘍とは断定し難い。また部分的に高い増殖能を示す一部の腫瘍細胞の出現から、多段階的な腫瘍の進展も示唆される。

本症の発生起源に関しては、末梢神経鞘腫の異所性のクモ膜由来や、Schwann細胞の髄膜細胞への分化、<sup>5</sup> その他にも胸膜直下の間葉系組織由来が考えられているが、<sup>9</sup> 一定の見解はない。

髄膜腫と組織学的、免疫組織化学的、超微形態学的に類似する疾患として微小髄膜様結節 minute pulmonary meningothelial-like nodule (MPMN)が知られており、以前はchemodectomaと呼ばれていた。<sup>3,12-14</sup> MPMNは肺切除材料や剖検材料の検索中、偶発的に発見されることの多い微小結節である。Mizutaniら<sup>13</sup>によれば1724例の肺切除中121例(7%)に見られ、特徴としては女性に好発し、大きさは1~2 mm大と小型で多発傾向がある。また通常は結節の増大傾向はないとされる。またクローン解析からは、MPMNは反応性病変を支持する所見であるとされている。さらにSpinelliら<sup>2</sup>はMPMNを伴った本腫瘍を報告しており、MPMNと本腫瘍が同一の組織発生とした仮説を立てている。その他、山本らは所見

から、髄膜腫の発生起源が MPMN である可能性があることを報告している。<sup>3</sup> 我々も、本腫瘍と MPMN が同一の発生起源であるが、MPMN は反応性病変であるのに対して、上記の臨床経過や Ki-67 labeling index が高値であることから、本腫瘍は腫瘍性病巣と推察している。

本腫瘍の治療に関して大部分の報告例では、切除後再発はなく、手術以外の治療法に関する記載はなかった。本例で腫瘍は両肺に散在しており、肺機能を考慮すれば全腫瘍の切除は困難と思われた。中枢神経原発の髄膜腫において、再発例や手術不能例などにハイドロキシウレア、イリノテカン、インターフェロン  $\alpha$ 、抗 VEGFR 抗体、EGFR-TKI を、さらに本例のように progesterone receptor 陽性例ではホルモン療法も試みられているが、いずれも少数例での報告であり標準的な治療は確立されていない。<sup>15</sup>

## 結 語

今回我々は4年の経過を経て、両肺に多発し増大傾向を示した肺原発髄膜腫の1例を経験した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本論文の要旨は、第52回日本肺癌学会総会（2011年11月、大阪）において発表した。

## REFERENCES

- 高橋保博, 川村光夫, 折野公人, 小林 新, 佐藤幸美, 伊藤貞男. 原発性肺髄膜腫の1例. 肺癌. 2000;40:305-310.
- Spinelli M, Claren R, Colombi R, Sironi M. Primary pulmonary meningioma may arise from meningotheial-like nodules. *Adv Clin Path.* 2004;4:35-39.
- 山本喜啓, 星野大葵, 石田久雄, 埜 健, 桑原正喜, 賀集一平. 原発性肺髄膜腫の1例. 診断病理. 2011;28:216-221.
- 伊部崇史, 上吉原光宏, 滝瀬 淳, 岩崎靖樹, 矢富正清, 伊藤秀明, 他. 原発性多発性肺髄膜腫の1例. 肺癌. 2007;47:791-792.
- Kemnitz P, Spormann H, Heinrich P. Meningioma of lung: first report with light and electron microscopic findings. *Ultrastruct Pathol.* 1982;3:359-365.
- Izumi N, Nishiyama N, Iwata T, Nagano K, Tsukioka T, Hanada S, et al. Primary pulmonary meningioma presenting with hemoptysis on exertion. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:647-648.
- 田上圭二, 中川美弥, 松岡拓也, 溝上美江, 神尾多喜浩. 原発性肺髄膜腫の1例. 日本臨床細胞学会雑誌. 2010;49:117-122.
- 石塚真示, 児玉哲郎, 西山祥行, 西脇 裕, 松本武夫, 阿部 薫. 肺原発髄膜腫の1切除例. 肺癌. 1992;32:409-414.
- 城戸泰洋, 長谷川英之, 坂本 洋, 綿貫祐司, 西川正憲, 岩渕啓一. 原発性肺髄膜腫の1切除例. 肺癌. 1992;32:115-119.
- Ueno M, Fujiyama J, Yamazaki I, Uchiyama T, Ishikawa Y, Satoh Y. Cytology of primary pulmonary meningioma. Report of the first multiple case. *Acta Cytol.* 1998;42:1424-1430.
- Satoh Y, Ishikawa Y. Primary pulmonary meningioma: Ten-year follow-up findings for a multiple case, implying a benign biological nature. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:e39-e40.
- Suster S, Moran CA. Diffuse pulmonary meningotheliomatosis. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:624-631.
- Mizutani E, Tsuta K, Maeshima AM, Asamura H, Matsuno Y. Minute pulmonary meningotheial-like nodules: clinicopathologic analysis of 121 patients. *Hum Pathol.* 2009;40:678-682.
- Mukhopadhyay S, El-Zammar OA, Katzenstein AL. Pulmonary meningotheial-like nodules: new insights into a common but poorly understood entity. *Am J Surg Pathol.* 2009;33:487-495.
- Norden AD, Drappatz J, Wen PY. Targeted drug therapy for meningiomas. *Neurosurg Focus.* 2007;23:E12.