

CASE REPORT

Mucinous adenocarcinoma *in situ* との鑑別に追加検討を要した ciliated muconodular papillary tumor の 1 手術例

幸 大輔¹・川野 理¹・深井一郎¹・内山智子²・馬場洋一郎²・村田哲也²

A Surgical Case of a Ciliated Muconodular Papillary Tumor That Required Additional Exploration to Distinguish It from Mucinous Adenocarcinoma *in situ*

Daisuke Yuki¹; Osamu Kawano¹; Ichiro Fukai¹; Tomoko Uchiyama²; Yoichiro Baba²; Tetsuya Murata²

¹Department of Chest Surgery, ²Department of Pathology, Suzuka General Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Ciliated muconodular papillary tumor (CMPT), a novel benign tumor, often masquerades as adenocarcinoma *in situ* (AIS), as the tumor cells exhibit a lepidic growth pattern. **Case.** A 70-year-old female who underwent nephroureterectomy for ureteral cancer was referred to our department due to a subpleural pulmonary nodule detected on CT for surveillance of the ureteral cancer. The nodule was resected via wedge resection under video assistance. The initial pathological examination showed results suggestive of AIS. Further examinations revealed the nodule to be CMPT, with negative findings for a mutation in the KRAS gene. **Conclusions.** Preserving the basal epithelial lining facilitates the ability to make a correct diagnosis of CMPT. Peripheral CMPT is treated with wedge resection as the optimal procedure, while central CMPT can be treated with surgery.

(JLCC. 2013;53:831-835)

KEY WORDS — Ciliated muconodular papillary tumor, Mucinous adenocarcinoma *in situ*, Bronchioloalveolar carcinoma

Reprints: Daisuke Yuki, Department of Chest Surgery, Suzuka General Hospital, 1275-53 Yasuzukacho-Yamanohana, Suzuka-shi, Mie 513-8630, Japan (e-mail: cdz89540@yahoo.co.jp).

Received July 10, 2013; accepted October 21, 2013.

要旨 — **背景.** 臨床では良性腫瘍として扱うべき ciliated muconodular papillary tumor (CMPT) は、線毛構造を有し、基底膜構造が保持されている点では良性腫瘍の特徴を持つが、肺胞置換性に増殖する点では adenocarcinoma *in situ* (AIS) と特徴を共有するため、良悪性の鑑別に難渋する。 **症例.** 70 歳女性。尿管癌術後のサーベイランス CT にて指摘された右肺下葉の腫瘍を、胸腔鏡下に部分切除した。肺胞上皮を置換する腫瘍性増殖の所見から、mucinous AIS を思わせたが、追加検討により CMPT と診断された。 **結論.** 基底細胞および線毛上皮細胞が保持され、核異型も目立たない点から CMPT の診

断に至った。CMPT が末梢発生であれば適正な術式、すなわち肺部分切除術が行われ、mucinous AIS との鑑別は純粋に病理学上の問題で、臨床では問題とならない。しかし、中枢発生した場合は over surgery を回避しにくい問題を残すが、これは mucinous AIS でも同様と考えられる。

索引用語 — 線毛性粘液結節性乳頭状腫瘍 (ciliated muconodular papillary tumor), 粘液産生性上皮内腺癌 (mucinous adenocarcinoma *in situ*), 細気管支肺胞上皮癌

鈴鹿中央総合病院 ¹呼吸器外科, ²病理診断科.
別刷請求先: 幸 大輔, 鈴鹿中央総合病院呼吸器外科, 〒513-8630 三重県鈴鹿市安塚町山之花 1275-53 (e-mail: cdz89540@

yahoo.co.jp).
受付日: 2013 年 7 月 10 日, 採択日: 2013 年 10 月 21 日.

はじめに

臨床上是良性腫瘍として扱うべき ciliated muconodular papillary tumor (線毛性粘液結節性乳頭状腫瘍, 以下 CMPT) は, 線毛構造を有する点では良性腫瘍の特徴を有し, 肺胞置換性に増殖する点では adenocarcinoma *in situ* (粘液産生性上皮内腺癌, 以下 AIS) の特徴を有する稀な腫瘍で, 良悪性の鑑別に難渋する。

今回我々は, 右肺下葉の同腫瘍に対し, 一旦は mucin-



Figure 1. A computed tomogram revealed a subpleural small nodule (white arrow) in the right lower lobe (S⁶) measuring 0.8×0.8 cm in size (inset), compatible with a diagnosis of primary lung cancer as well as a metastatic tumor originating from the ureteral cancer.

nous AIS に矛盾しない腫瘍と考えたが, 追加検討で CMPT と診断した 1 例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する。

症例

症例: 70 歳代, 女性。

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 尿管癌。

喫煙歴: なし。

現病歴: 尿管癌術後 3 年目のサーベイランス CT で偶然右 S⁶ に小結節影を指摘され, 腎尿管癌肺転移または原発性肺癌を疑い, 当科紹介となった。

初診時所見: Performance status 0, Fletcher-Hugh-Jones 分類 I, 呼吸機能 VC 2.48 l (114.8%), FEV_{1.0} 1.92 l (113.6%), FEV_{1.0%} (G) 81.4% であった。

腫瘍マーカー他: CEA 1.5 (ng/ml), SLX 35.3 (U/ml), SCC 0.7 (ng/ml), CYFRA21-1 2.4 (ng/ml), ProGRP 86.2 (pg/ml), QFT 陰性と, 全て正常であった。

画像所見: 胸部 CT で, 右 S⁶ 臓側胸膜直下に境界明瞭な, 大きさ 0.8×0.8 cm の結節を認めた (Figure 1)。術前診断を, 尿管癌肺転移または cT1aN0M0 の原発性肺癌と考え, 手術を行った。術式は肺部分切除を予定した。

術中所見: Indocyanine green を用いた術直前 CT ガイド下マーキングの後, 肺部分切除を行い (Figure 2a), 固定後の標本断面にて十分な切除マージンを確認した (Figure 2b)。

病理組織学的所見: 弱拡大では, 肺胞上皮置換性に配列する腫瘍細胞と粘液結節を認め, mucinous AIS の所見

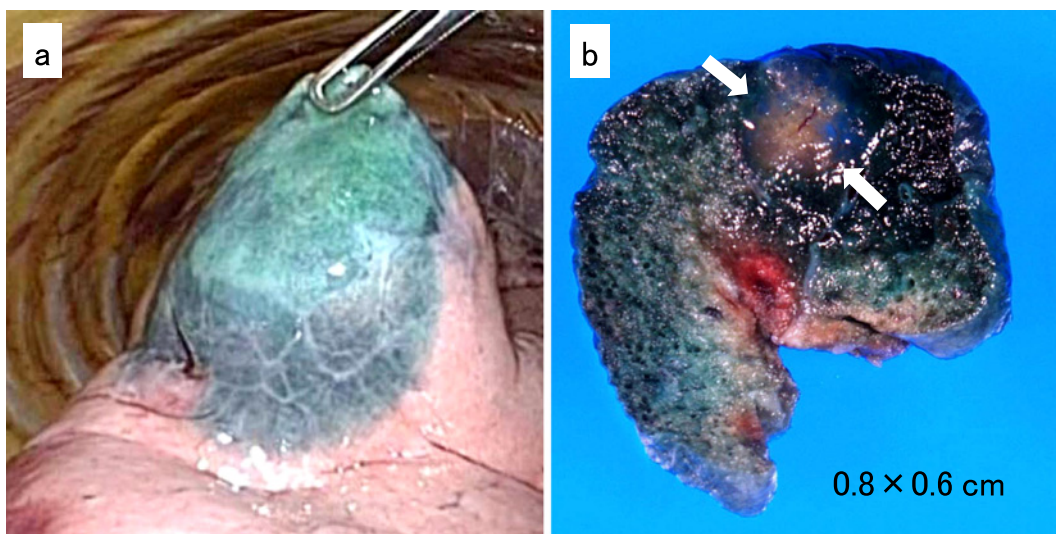


Figure 2. (a) Wide wedge resection under video-assisted thoracoscopic surgery. The visceral pleura adjacent to the nodule was spotted in advance using indocyanine green under computed tomography. (b) A nodule measuring 0.8×0.6 cm in size was resected with an adequate surgical margin (white arrows).

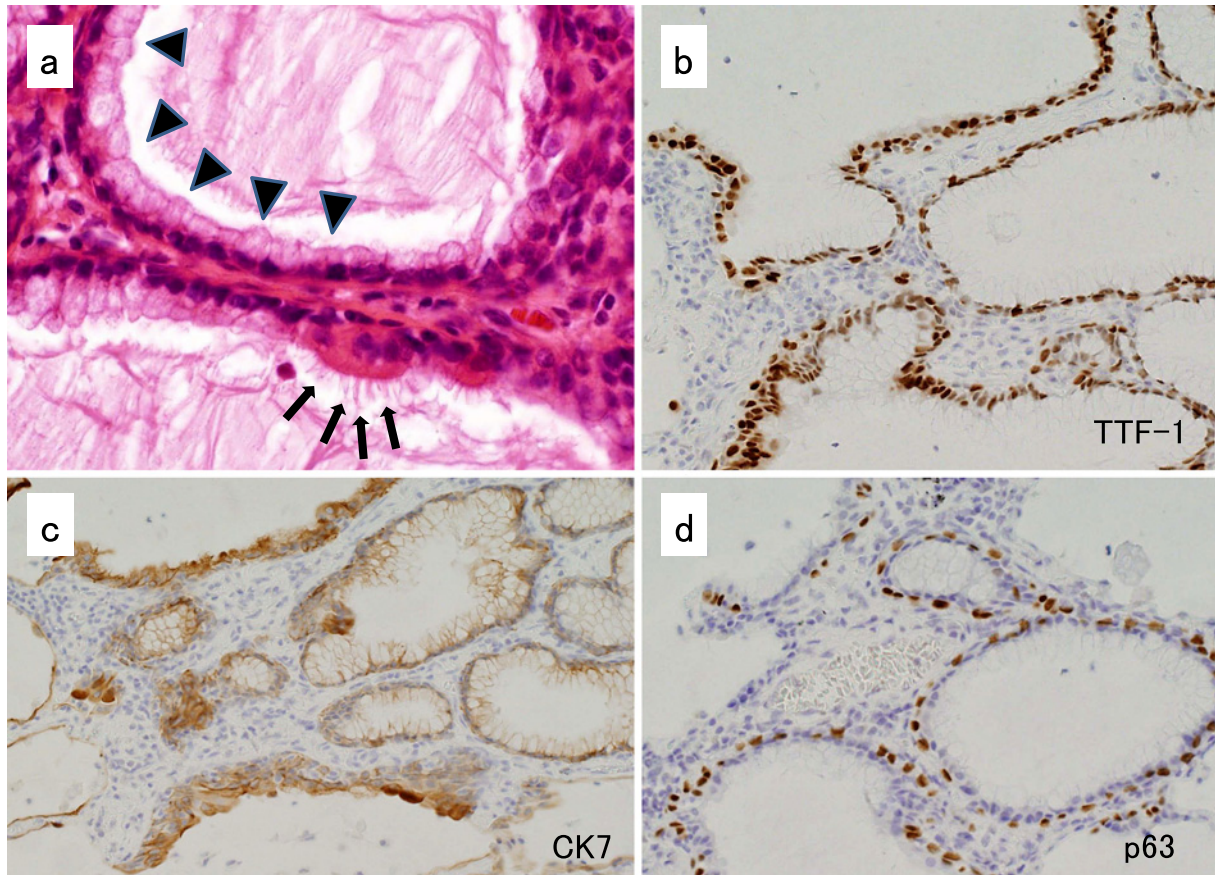


Figure 3. (a) High-power microscopic view showing ciliated columnar cells (arrows) and goblet cells with mucin (arrowheads). (b) Immunohistochemical staining showing thyroid transcription factor-1 (TTF-1)-positive in alveolar epithelial cells. (c) Immunostaining was positive for cytokeratin 7 (CK7) and negative for cytokeratin 20 (data not shown). (d) The p63-positive basal cell lining was completely preserved.

で矛盾しないと考えられた。しかし、強拡大で観察すると、腫瘍細胞は核異型が乏しく、線毛を有する細胞と有さない細胞が混在していた (Figure 3a)。これらの細胞は、TTF-1 陽性 (Figure 3b)、CK7 陽性かつ CK20 陰性であり (Figure 3c)、まずこの時点で転移性肺腫瘍の可能性は否定され、肺原発腫瘍であることが確認できた。基底膜上に配列する基底細胞のマーカである p63 染色を行うと、これらの配列は完全に保たれていた。すなわち、腫瘍細胞は基底膜はもちろんのこと、その直上を lining する基底細胞も全く侵していなかった (Figure 3d)。以上の所見から mucinous AIS と診断するまでの根拠が揃わず、外部施設 (愛知県がんセンター遺伝子病理診断部) に追加検討を要請した。検討の結果、前述の免疫染色を含めた組織学的特徴から CMPT と診断された。なお、KRAS 遺伝子異常を検討した結果、突然変異は存在しなかった。

考 察

CMPT の報告は、1992 年の Nakamura らの報告¹ を嚆矢とする。その時点で彼らは、extremely well differentiated papillary adenocarcinoma of the lung with prominent cilia formation と命名し、低悪性度の癌と認識されていた。2002 年に石川が同様の腫瘍を報告² し、CMPT という名称を提案した。以後、同様の報告³⁻⁵ が散見されるようになっていく。しかし一方、Aida らは 2008 年に同様の腫瘍を solitary peripheral ciliated glandular papilloma と命名して報告⁶ しており、CMPT の病理診断名の定着にはしばらく時間を要するかもしれない。

粘液結節の形成、肺泡構造の破壊、肺胞上皮置換性増殖像は CMPT と mucinous AIS とに共通する所見であり、両者の鑑別を困難にした。しかし、CMPT は基底細胞配列が乱されない点から、実践的には基底膜細胞配列の保存の有無を観察することと、CMPT という病理診断名を意識することが確定診断を得るきっかけと考える。

Table 1. Clinicopathological Features of Reported CMPT Cases

Author (Year)	Location (Peripheral or Central)	Size (cm)	Biopsy	Surgery	Diagnosis		
					Pre op.	During op.	Post op.
1. Our case (2013)	Peripheral	0.8×0.6	ND	WR	ND	ND	CMPT
2. Nakamura (1992)	Peripheral	1.1×1.0	ND	Lobectomy	ND	ND	Ext. w/d pap. adenoca.
3. Harada (2008)	Peripheral	0.9×0.9	ND	WR	ND	ND	CMPT
4. Aida (2008)	Peripheral	1.5×1.5	Bronchoscopy	WR	Potential malignancy	ND	Ciliated gl. papilloma
5. Aida (2008)	Peripheral	1.5×1.5	ND	WR	ND	ND	Ciliated gl. papilloma
6. Sato (2010)	Peripheral	0.9×0.9	ND	WR	ND	Low grade malignant tumor (Frozen section)	CMPT
7. Sato (2010)	Peripheral	0.7×0.7	ND	WR	ND	CMPT (Frozen section)	CMPT
8. Ishikawa (2002)	Central	1.5×1.0	Unknown	Lobectomy	Unknown	ND	CMPT
9. Aida (2008)	Central	2.5×2.5	Bronchoscopy	Lobectomy	Potential malignancy	ND	Ciliated gl. papilloma
10. Hata (2013)	Central	0.7×0.7	ND	Lobectomy	ND	Neoplasia (Needle cytology)	CMPT

CMPT: ciliated muconodular papillary tumor, Ext. w/d pap. adenoca.: extremely well differentiated papillary adenocarcinoma, Ciliated gl. papilloma: solitary peripheral ciliated glandular papilloma, op.: operation, WR: wedge resection, ND: not done.

したがって、過去に mucinous bronchioloalveolar carcinoma (粘液産生性細気管支肺胞上皮癌)として診断された症例中に CMPT が混在している可能性は否定できないと考える。

臨床、この腫瘍は mucinous AIS に比べ、さらに予後は良いはずで、十分なマージンをもって切除されれば完全根治を得られるはずである。問題は、その発生部位と考える。我々が渉猟した限りでは、CMPT は自験例を含めて 10 例の報告がある (Table 1)。そのうち 7 例は肺末梢に発生しており、低侵襲な胸腔鏡下の肺部分切除が容易に行える症例であった。

肺部分切除が行われたのは末梢発生 7 例中 6 例で、そのうち、凍結切片にて術中迅速組織診断が試みられた 2 症例は同一施設の症例³であった。同施設での第 1 例 (Table 1-症例 6) では低悪性度腫瘍を疑うも、肺葉切除は追加されず、同施設第 2 例 (Table 1-症例 7) では術中迅速組織診断で CMPT と診断でき、結果として適正な術式、すなわち部分切除が選択されている。CMPT を経験すれば、ホルマリン固定標本でなくとも CMPT の診断に至れる可能性を示しており興味深い。末梢発生 7 例中 1 例 (Table 1-症例 4) のみに術前気管支鏡生検が行われ、悪性腫瘍が否定できないため、肺部分切除が選択されて、結果として適正術式になっている。⁶ 末梢発生でありながら肺葉切除が選択された 1 例 (Table 1-症例 2) は画像診断のみで術式決定されていたが、これこそが CMPT の初報告例¹である。肺癌に対する肺葉切除と縮小手術

の大規模比較試験の報告⁷がまだ乏しかった 1992 年の時点では、たとえ部分切除を行ったとしても悪性度の低い肺癌とされ、結局肺葉切除が追加された可能性を否定できない。しかし小型末梢肺腺癌に対する縮小手術の好成績^{8,9}が期待されるようになった現在では、必要十分な手術として肺部分切除が行われる可能性が高い。この場合、十分な病理標本を得られるため、CMPT をたとえ AIS と誤っても、結局適正手術になると考えられる。幸い、CMPT は末梢発生が多いようである (Table 1)。一方、CMPT が中枢発生した場合、気管支鏡下生検、術中針生検などの限られた検体材料のみでは、悪性を否定できないとする診断結果になり、その結果、over surgery を回避することは容易ではない。この問題は、mucinous AIS と CMPT に共通する今後の臨床課題と考える。

結 論

1. Mucinous AIS との鑑別に難渋した、肺野末梢の CMPT の 1 例を経験した。
2. 基底細胞配列が保存された形で、線毛構造を有する腫瘍細胞が肺胞上皮置換性に配列する点から、CMPT と診断した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：今回報告した疾患の診断にあたり、数々の御教示を賜りました愛知県がんセンター遺伝子病理診断部の谷田部恭先

生に深謝申し上げます。

本論文の要旨は第 53 回日本肺癌学会総会（2012 年 11 月，岡山）で発表した。

REFERENCES

1. Nakamura S, Koshikawa T, Sato T, Hayashi K, Suchi T. Extremely well differentiated papillary adenocarcinoma of the lung with prominent cilia formation. *Acta Pathol Jpn.* 1992;42:745-750.
2. 石川雄一. 肺末梢の線毛性粘液結節性乳頭状腫瘍：良性か悪性か？ Ciliated muconodular papillary tumor of the peripheral lung: benign or malignant? *病理と臨床.* 2002;20:964-965.
3. Sato S, Koike T, Homma K, Yokoyama A. Ciliated muconodular papillary tumour of the lung: a newly defined low-grade malignant tumour. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;11:685-687.
4. Hata Y, Yuasa R, Sato F, Otsuka H, Goto H, Isobe K, et al. Ciliated muconodular papillary tumor of the lung: a newly defined low-grade malignant tumor with CT findings reminiscent of adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43:205-207.
5. Harada T, Akiyama Y, Ogasawara H, Kishi F, Hattori A, Okamoto K, et al. Ciliated muconodular papillary tumor of the peripheral lung: a newly defined rare tumor. *Respir Med CME.* 2008;1:176-178.
6. Aida S, Ohara I, Shimazaki H, Dai Y, Ogata S, Ozeki Y, et al. Solitary peripheral ciliated glandular papillomas of the lung: a report of 3 cases. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:1489-1494.
7. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:615-623.
8. Koike T, Yamato Y, Yoshiya K, Shimoyama T, Suzuki R. Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1 N0 M0 small-sized lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:924-928.
9. Okada M, Koike T, Higashiyama M, Yamato Y, Kodama K, Tsubota N. Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:769-775.