

CASE REPORT

肺の孤立性扁平上皮腺上皮混合型乳頭腫の2手術例

山本恭通<sup>1</sup>・戸矢崎利也<sup>1</sup>・小阪真二<sup>1</sup>

Two Surgical Cases of Solitary Squamous Cell and Glandular Cell Mixed Papilloma of the Lungs

Yasumichi Yamamoto<sup>1</sup>; Toshiya Toyazaki<sup>1</sup>; Shinji Kosaka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of General Thoracic Surgery, Shimane Prefectural Central Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Solitary squamous cell and glandular mixed papilloma (mixed papilloma) is a histological subtype of papilloma, a rare, benign pulmonary epithelial tumor reported to undergo occasional malignant transformation. We herein present two surgical cases of mixed papilloma. **Case Presentation.** Case 1: A 49-year-old male was found to have a 28-mm nodule in right S<sup>8</sup> with pleural indentation and spicule formation on chest CT. FDG-PET indicated accumulation with SUV 14.8, and the serum CEA level was 5.2 ng/ml. The preoperative pathological diagnosis was well differentiated squamous cell carcinoma based on the findings of a bronchoscopic biopsy. Right lower lobectomy and lymph node dissection were performed. The postoperative pathological examination revealed features of mixed papilloma. Case 2: A 72-year-old male presented with obstructive pneumonia. A bronchoscopic examination disclosed a polypoid tumor obstructing the B<sup>6</sup> bronchus, and squamous cell carcinoma was detected in a biopsy specimen. The serum SCC level was 1.6 ng/ml. Left S<sup>6</sup> segmentectomy with B<sup>6</sup> wedge resection and lymph node dissection was performed. The postoperative pathological examination revealed mixed papilloma with stage 0 squamous cell carcinoma protruding into the internal lumen of the B<sup>6</sup> bronchus.

(JJLC. 2013;53:856-862)

**KEY WORDS** — Pulmonary benign tumor, Solitary squamous cell and glandular cell mixed papilloma, PET, Treatment, Tumor marker

Reprints: Yasumichi Yamamoto, Department of General Thoracic Surgery, Shimane Prefectural Central Hospital, 4-1-1 Himebara, Izumo-shi, Shimane 693-8555, Japan.

Received July 31, 2013; accepted November 8, 2013.

**要旨** — **背景.** 肺良性腫瘍乳頭腫のうち、孤発性乳頭腫の一組織型である扁平上皮腺上皮混合型乳頭腫（混合型乳頭腫）は、癌化の報告もある稀な疾患である。**症例.** 症例1は49歳男性。右S<sup>8</sup>に胸膜陥入像と毛羽立ち像を伴う28mmの充実結節陰影を認め、FDG-PETでSUV 14.8の集積を示した。血清CEAは5.2 ng/mlであった。気管支鏡下生検で高分化型扁平上皮癌と診断した。右肺下葉切除とリンパ節郭清を施行した。術後病理診断は混合型乳頭腫であった。症例2は72歳男性。閉塞性肺炎を発症し、気管支鏡検査で左B<sup>6</sup>気管支がポリープ状腫瘍で

閉塞していた。生検で扁平上皮癌と診断した。血清SCCは1.6 ng/mlであった。左B<sup>6</sup>気管支楔状切除を伴う左S<sup>6</sup>区域切除とリンパ節郭清を施行した。術後病理診断はB<sup>6</sup>気管支内腔に発育する混合型乳頭腫と0期の扁平上皮癌であった。**結論.** 肺の混合型乳頭腫は術前の診断確定が困難である。生検検体だけでは限界があり正しく診断されないこともあるので、完全切除を行い診断確定と癌化の有無の確認が必要である。

**索引用語** — 肺良性腫瘍、孤立性肺扁平上皮腺上皮混合型乳頭腫、PET、治療、腫瘍マーカー

<sup>1</sup>鳥根県立中央病院呼吸器外科。

別刷請求先：山本恭通，鳥根県立中央病院呼吸器外科，〒693-

8555 鳥根県出雲市姫原4丁目1番地1。

受付日：2013年7月31日，採択日：2013年11月8日。

## はじめに

肺の孤発性乳頭腫は稀な良性腫瘍で、扁平上皮性乳頭腫、腺上皮性乳頭腫、扁平上皮腺上皮混合型乳頭腫（混合型乳頭腫）に細分される。混合型乳頭腫 2 手術例を経験したので報告する。

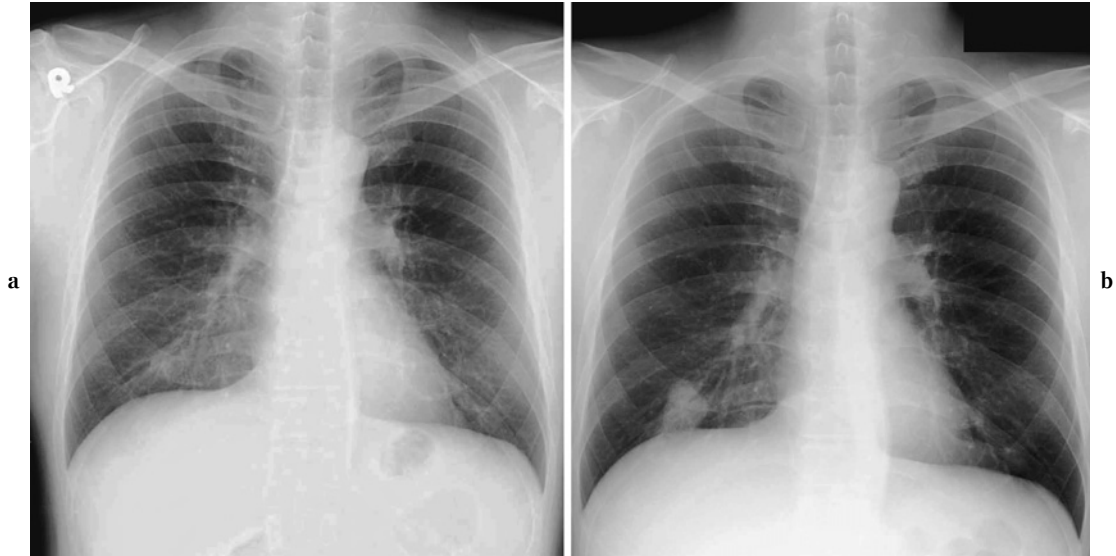
## 症 例

症例 1：49 歳，男性。

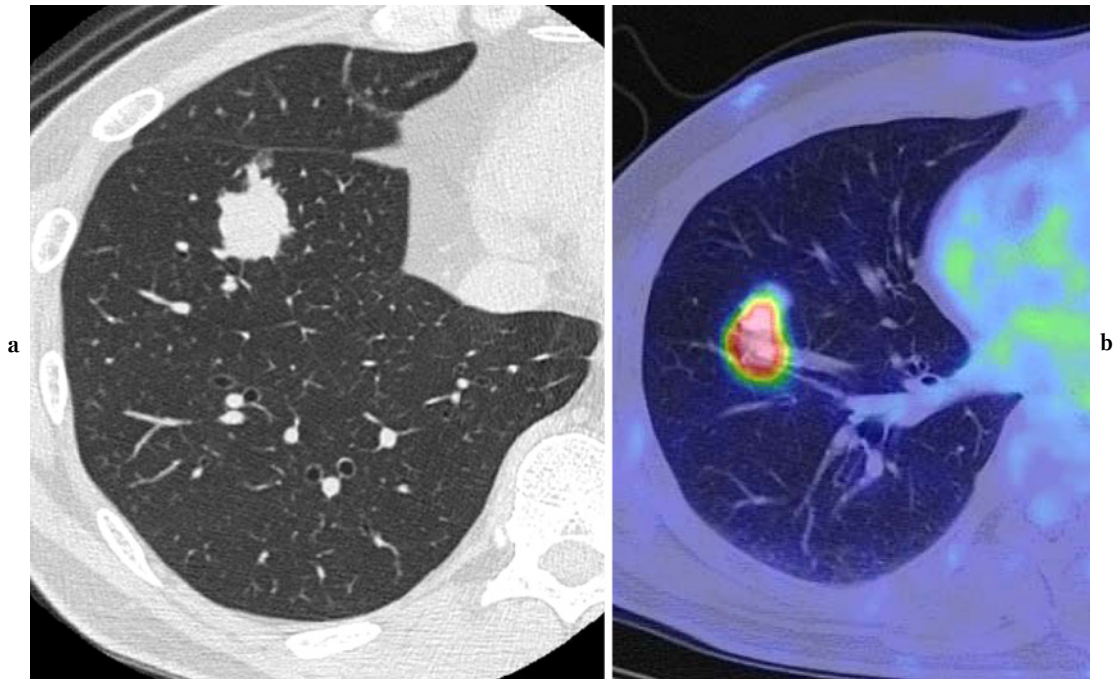
主訴：心窩部痛，起床時咳嗽発作，血痰。

既往歴，家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：20 本/日×20 年，現在喫煙中。



**Figure 1.** (a) Chest roentgenogram in Case 1 obtained in November 2010 showing a normal appearance. (b) A 30-mm nodular shadow appeared in the right lower lung field in November 2011.



**Figure 2.** (a) Chest CT in Case 1 showed a 2.8-cm nodule with pleural indentation and spicule formation in the right S<sup>8</sup>. (b) FDG-PET showed abnormal accumulation with SUV 14.8 in the nodule.



**Figure 3.** Gross appearance of the resected specimen in Case 1 showing a 3.3×2.8×2.6-cm well-defined, lobular and grayish-white tumor filling and dilating the internal lumen of the right B<sup>6</sup> bronchus.

現病歴：2010年9月の人間ドックの胸部X線写真で異常を認めなかった (Figure 1a)。2011年6月に心窩部痛を認めたが自然軽快した。8月に起床時咳嗽と少量の血痰を認めたため、9月当科を受診した。初診時理学所見異常なし。血液検査で血清 CEA 5.2 ng/ml 以外に、SLX, シフラ, ProGRP を含め異常はなかった。胸部X線写真で右下肺野に辺縁明瞭な 30 mm の不整形結節影を認めた (Figure 1b)。CT で右肺 S<sup>8</sup> に胸膜陥入像を伴い辺縁の一部に毛羽立ち像を呈するが、全体として境界明瞭で内部濃度均一な 20×28×26 mm の結節影を認めた (Figure 2a)。リンパ節腫大や胸水は認めなかった。FDG-PET で右肺 S<sup>8</sup> の結節のみに SUV 14.8 の FDG 集積を認めた (Figure 2b)。気管支鏡下腫瘍生検を施行し、細胞異型は弱いものの錯角化傾向の強い重層扁平上皮細胞集塊を認め、高分化扁平上皮癌と診断した。気管支擦過と洗浄液細胞診は扁平上皮癌の疑いであった。頭部造影 MRI で転移のないことを確認した。肺扁平上皮癌 cT1bN0M0 IA 期と診断し、胸腔鏡補助小開胸で右肺下葉切除および ND2a-2 リンパ節郭清を行った。術後5日目で退院した。

術後病理診断は混合型乳頭腫であった。腫瘍径は 3.3×2.8×2.6 cm で、B<sup>8</sup> 気管支内腔を拡張性に充満する灰白色充実性腫瘍が気管支周囲肺実質にしみ出すような広がりをも認めた (Figure 3)。周囲に反応性リンパ濾胞形成を伴い、周囲肺胞腔に拡張する過角化がみられる混合型乳頭腫であった (Figure 4)。免疫組織学的にはヒトパピローマウイルス (human papilloma virus: HPV) は陰性であった。TTF-1, Napsin A は陰性で気管支上皮由来の腫瘍が疑われ、D2-40 でリンパ管侵襲はなく、基底側数層に Ki67, p53 陽性核を有する細胞を認めた。IMP-3, CA19-9 は陰性であったが、CEA は比較的広範囲に陽性細胞が散在した。術後1カ月後血清 CEA は 2.3 ng/ml と正常化し、以後再上昇を認めない。術後2年再発なく外来経過観察中である。

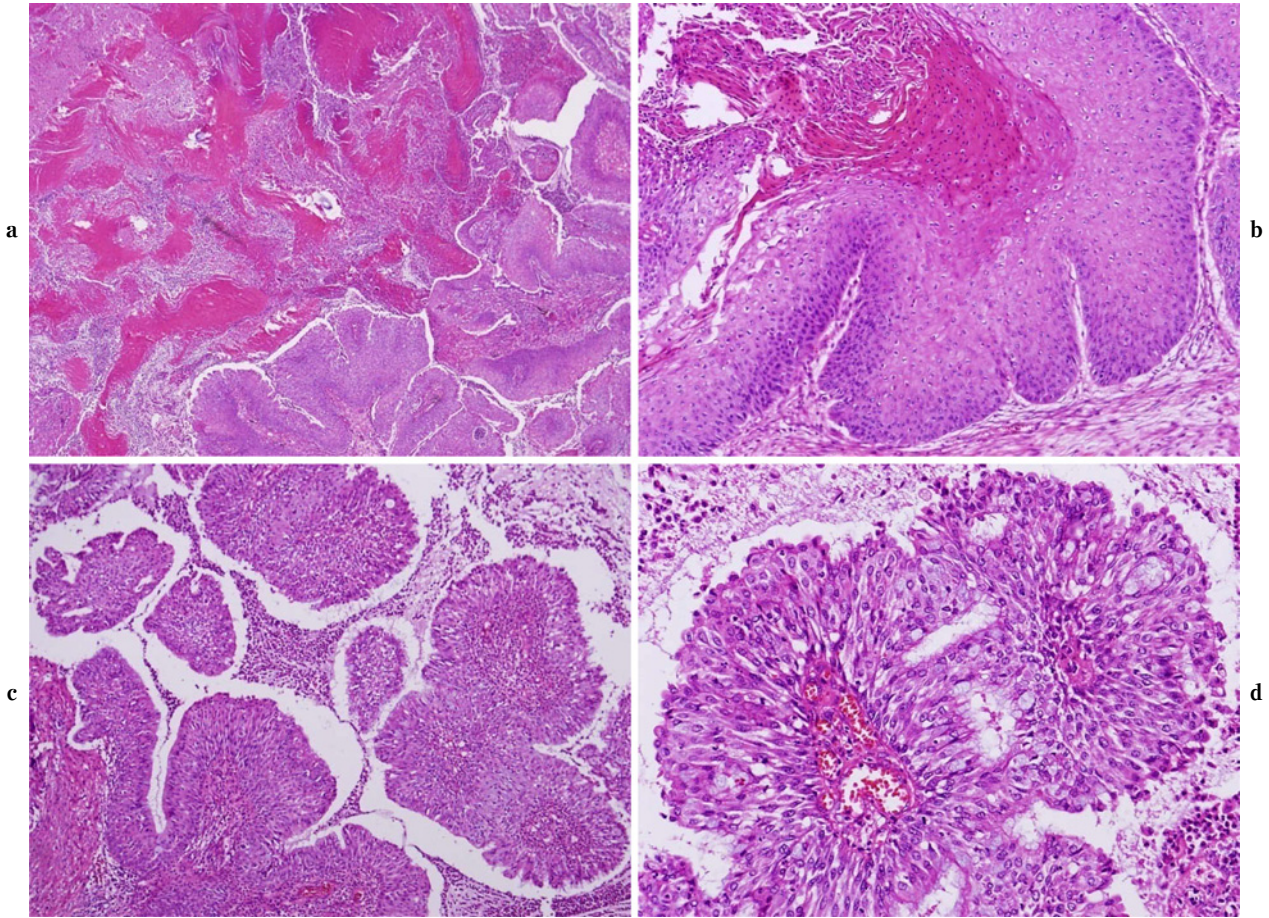
症例 2：72 歳、男性。

主訴：胸部異常陰影。

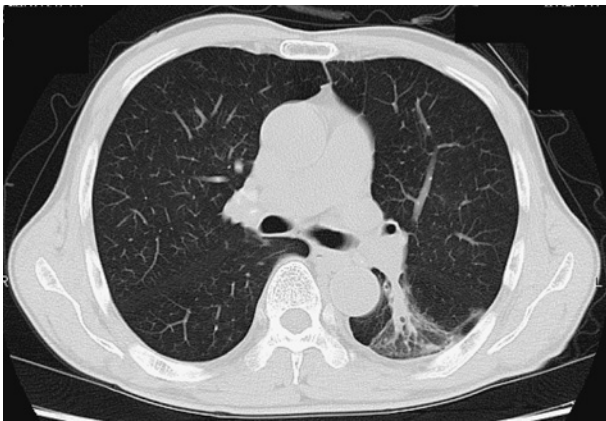
既往歴、家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：20 本/日×52 年、現在喫煙中。

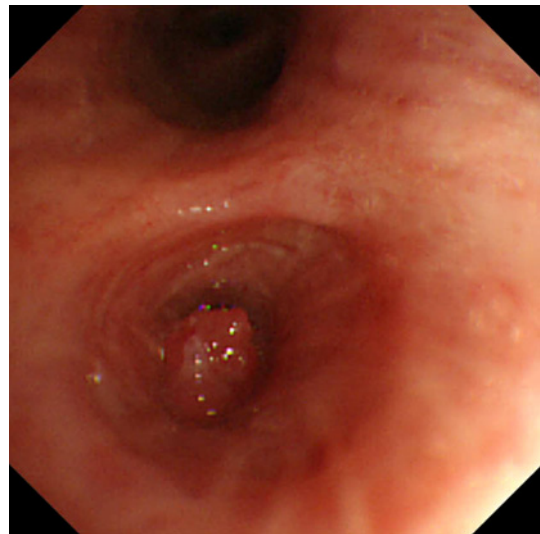
現病歴：2012年3月インフルエンザをイナビル®で治療中肺炎を合併し、当院総合診療科に紹介された。クラリスロマイシン内服治療で自覚症状は改善したが、陰影が残存するため3月と5月に胸部CTを施行した。肺炎像は改善傾向にあるが B<sup>6</sup> 中枢側に残存する陰影を認めたため、6月当科に紹介された (Figure 5)。当科初診時に理学所見に異常はなかった。血液検査で血清 SCC 1.6 ng/ml 以外に CEA, シフラを含め異常はなかった。気管支鏡検査で、左 B<sup>6</sup> 区域気管支は 6 mm のポリープ状腫瘍で閉塞していた (Figure 6)。腫瘍を生検し、さらに左上下葉気管支分岐部、左主気管支末梢、左 B<sup>6</sup> 入口部気管支粘膜を生検した。腫瘍生検検体に扁平上皮癌を認めたが、その他の検体に癌は認めなかった。頭部、胸腹部 CT と骨シンチグラムで転移のないことを確認した。左 B<sup>6</sup> 原発の肺扁平上皮癌 cT1aN0M0 IA 期と診断し、胸腔鏡補助小開胸で B<sup>6</sup> 気管支楔状切除を伴う左 S<sup>6</sup> 区域切除および ND2a-2 リンパ節郭清を行った (Figure 7)。術後8日目で退院した。手術標本作製時に崩れ正確な大きさは測定不能であったが、B<sup>6</sup> 気管支内腔に発育する腫瘍を認めた。術後病理診断は混合型乳頭腫と、標本作製時に組織が崩れ基底膜の構造が不確かであったが、Tis を疑う乳頭状扁平上皮癌が混在していた (Figure 8)。背景の一部で軽度異形成相当の細胞異型を伴う、扁平上皮化生をきたした細気管支上皮を認めた。左 B<sup>6</sup> 気管支が閉塞したためその末梢細気管支は拡張し、周囲に閉塞性肺炎を示唆する滲出物を伴う好中球や泡沫組織球浸潤を認めた。炭粉珪肺結節が散見された。切除断端に腫瘍を認めずリンパ節転移も認めなかった。免疫組織学的検討では HPV は陰性であった。混合型乳頭腫を含む肺扁平上皮癌



**Figure 4.** Two different characteristic microscopic findings were observed in Case 1: (a, b) An inverted squamous cell papilloma with parakeratosis, and (c, d) a glandular papilloma with frond formation lined by a columnar epithelium.



**Figure 5.** Chest CT in Case 2 showing partial atelectasis in left S<sup>6</sup>.



**Figure 6.** Bronchoscopic findings in Case 2 showing a polyp obstructing the internal lumen of the left B<sup>6</sup> bronchus.

pTisN0M0 0期が、左 B<sup>6</sup> 気管支を閉塞して閉塞性肺炎に至ったと診断した。術直後より血清 SCC は基準値以下となり、術後 10 カ月現在肺癌および乳頭腫の再発や転移は

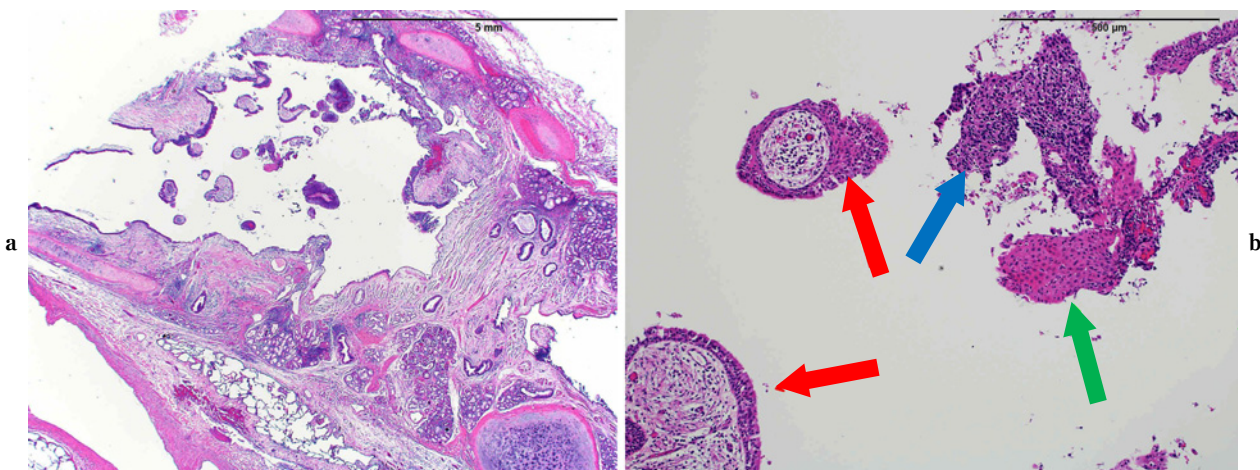
認めない。

## 考 察

乳頭腫は、上皮性成分が血管間質を伴いながら外方に乳頭状に発育する良性上皮性腫瘍<sup>1</sup>で、孤発性の気管支内乳頭腫は肺腫瘍中の0.38%、良性肺腫瘍中の7~8%とされ、稀な疾患である。<sup>2,3</sup> 50歳代に好発し、男女比3:1とされ、おもな症状は咳嗽、血痰、稀に呼吸苦、発熱、



**Figure 7.** Macroscopic appearance of the resected specimen in Case 2 after formalin fixation showing obstruction of the internal lumen of left B<sup>6</sup> by a whitish nodule. Arrow: Polypoid nodule.



**Figure 8.** The microscopic findings revealed that the polypoid nodule consisted of squamous cell carcinoma, likely carcinoma *in situ*, and mixed papilloma. (a) Low-power field and (b) high-power field. Blue arrow: Papillary squamous carcinoma. Green arrow: Squamous cell papilloma. Red arrows: Glandular papilloma.

喘鳴とされる。気道閉塞をきたせば無気肺や閉塞性肺炎、気管支拡張症をきたす例も報告されている。<sup>3</sup>

1965年にDrennanら<sup>4</sup>は、気管気管支に発生する乳頭腫を病理組織学的に、HPV感染が原因の幼児や若年者の上気道に多発し通常は自然治癒する乳頭腫症 (papillomatosis)、気管支粘膜の慢性炎症から発生する炎症性ポリープ (inflammatory polyp)、正常気管支上皮から発生する孤立性乳頭腫 (solitary papilloma) に分類した。ついで1985年にMaxwellら<sup>5</sup>は、孤立性乳頭腫をその表面を覆う細胞形態により扁平上皮系と円柱立方上皮系に分類し、その後Fliederら<sup>6</sup>は1998年に扁平上皮性、腺上皮性、扁平上皮腺上皮混合型に分類し、この分類が現在の肺腫瘍のWHO分類で踏襲されている。

肺孤発性乳頭腫全体について石田ら<sup>1</sup>が本邦報告をまとめ、Tryfonら<sup>3</sup>は英文報告をまとめている。これらを元とし、Fliederら<sup>6</sup>が混合型乳頭腫の分類を発表した1998年の論文記載例を含めてこれまでの混合型乳頭腫を抽出し詳細の記載のあった24例の一覧を示す (Table 1)。<sup>1,6-13</sup> 24例中術前気管支鏡生検の病理診断は、記載のあった13例で乳頭腫2例、異型上皮を含む扁平上皮化生6例、粘表皮癌1例、扁平上皮癌1例、悪性所見なし3例であった。扁平上皮癌と術前診断された1例は、術後混合型乳頭腫の周囲に多形癌を混在していた症例であった。

気管内にできるポリープ状腫瘍である乳頭腫は扁平上皮癌との鑑別が議論されてきたが、Gardiolらは乳頭腫の中には癌と区別しがたいものがあり、乳頭腫が癌発生母体になりうることを示唆した。Trilloら<sup>14</sup>は孤発性乳頭腫が子宮頸部コンジローマと類似していることに気づき、HPVが孤発性乳頭腫内に存在することを示し生殖

**Table 1.** Clinicopathological Findings of the Reported Cases of Solitary Squamous Cell and Glandular Cell Mixed Papilloma

Publication year	Reference No.	Age	Sex	Symptom	Smoking	Location	Size (cm)	CEA (ng/ml)	SCC (ng/ml)	PET SUV	Cellular atypism	HPV	Treatment	Observation periods	Outcome
1980	6	34	M	n/a	n/a	LLL	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
1980	6	68	M	n/a	n/a	RUL	n/a	n/a	n/a	n/a	SCC <i>in situ</i>	n/a	n/a	n/a	n/a
1992	7	29	M	No	Yes	RLL	1.2	n/a	n/a	n/a	No	n/a	Lobectomy	n/a	Alive
1998	6	71	M	Recurrent pneumonia	No	RLL	0.3	n/a	n/a	n/a	No	No	Lobectomy	1 year	Died of other disease
1998	6	58	M	No	Yes	LLL	0.2	n/a	n/a	n/a	No	n/a	Excision	6.5 months	Alive
1998	6	69	F	No	Yes	RUL	2.5	n/a	n/a	n/a	No	No	Lobectomy	2 months	Alive
1998	6	64	M	No	Yes	RLL	2.5	n/a	n/a	n/a	Yes	No	Laser ablation	n/a	Died of complication
1998	6	51	F	Recurrent pneumonia	No	LLL	1.4	n/a	n/a	n/a	SCC <i>in situ</i>	No	Lobectomy	2 years	Alive
2001	1	65	F	No	n/a	RLL	3	Normal	n/a	n/a	n/a	n/a	Lobectomy	n/a	n/a
2002	8	70	F	No	No	LLL	2.7	8.3	Normal	n/a	No	n/a	Partial	n/a	n/a
2002	9	34	M	No	n/a	LLL	1.5	Normal	Normal	n/a	No	n/a	Lobectomy	14 days	Alive
2003	1	68	F	No	n/a	RUL	1.5	3.2	n/a	n/a	n/a	n/a	Enucleation	24 months	Alive
2008	10	53	M	No	Yes	RLL	1.4	n/a	n/a	n/a	No	n/a	Wedge	n/a	
2008	1	60	F	No	No	LLL	1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	Lobectomy	33 months	Alive
2008	1	74	F	Ptosis*	No	RLL	1	n/a	n/a	n/a	No	n/a	Partial	n/a	n/a
2009	10	39	M	Hemoptysis	Yes	RMB	2.5	n/a	n/a	n/a	Mild to severe atypia	No (ISH)	Electrocautery	n/a	Alive
2010	10	59	M	Hemoptysis	Yes	LLL	2	n/a	n/a	n/a	Mild atypia	No (IHC)	Segmentectomy	n/a	Alive
2010	1	74	F	Cough	No	RML	2	5.2	2.4	n/a	No	n/a	Lobectomy	55 months	Alive
2010	1	72	F	No	No	RLL	2.2	Normal	2.1	5.8	No	n/a	Lobectomy	21 months	Alive
2010	1	40	F	No	No	LLL	3	Normal	5.1	11.2	No	n/a	Lobectomy	11 months	Alive
2010	11	59	M	Cough	Yes	LLL	2	Normal	Normal	n/a	No	No (IHC)	Segmentectomy	5 years	Alive
2011	10	49	M	Hemoptysis	Yes	LLL	3	Normal	Normal	n/a	Mild atypia	No (ISH+PCR)	Lobectomy	3 months	Alive
2011	12	70	M	n/a	Yes	RLL	6	n/a	n/a	n/a	Pleomorphic carcinoma	No	Wedge	n/a	n/a
2011	13	55	F	No	n/a	LUL	2.6	n/a	n/a	9.01	No	n/a	VATS	n/a	n/a

M: male, F: female, n/a: not available, RMB: right main bronchus, SCC: squamous cell carcinoma, ISH: *in situ* hybridization, IHC: immunohistochemistry, PCR: polymerase chain reaction, Partial: partial resection, Wedge: wedge resection.

\*: due to complicated myasthenia gravis.

器、口腔、喉頭の乳頭腫と同様に悪性転化があることを証明した。Flieder ら<sup>6</sup>は HPV 感染により扁平上皮性乳頭腫が起りえること、腺上皮性乳頭腫と混合型乳頭腫からは HPV 感染が証明されないこと、さらに扁平上皮

性乳頭腫と混合型乳頭腫には異型細胞や上皮内癌などの癌化がみられたことを報告した。

それ以降も扁平上皮性と混合型乳頭腫では細胞異型や癌化の報告はあるが、腺上皮性乳頭腫からの癌化の報告

はない。

症例1は1年前の胸部X線写真で異常なく、360日以内に28mmに成長することを示した。Tumor doubling time 220日の腺上皮性乳頭腫の報告<sup>2</sup>があるが、本例はやや短い印象であった。混合型乳頭腫のFDG-PET施行例のSUV値は文献上5.8, 9.01, 11.2で、本例は14.8であった。<sup>1,13</sup>混合型乳頭腫にFDGが集積する理由として、細気管支より末梢の気道閉塞による慢性炎症による集積との説明<sup>1</sup>もあるが、本例ではKi67陽性の増殖の活発な細胞が基底細胞層にみられたので、乳頭腫の細胞増殖そのものがFDG集積の一因であることをうかがわせた。血清CEA 5.2 ng/mlのわずかな上昇は術後低下したこと、免疫組織学的に腫瘍内にCEA陽性細胞があったことより、腫瘍由来と考えた。術前気管支鏡下生検で高分化扁平上皮癌と診断されたが、気管支鏡下生検など小さな検体での混合型乳頭腫の病理組織学的診断の困難さを示した。

症例2は左B6気管支内腔を閉塞する6mm程度のポリープ状腫瘍のため閉塞性肺炎をきたし、術前気管支鏡検査で腫瘍の一部を生検したところ扁平上皮癌のみを認め、乳頭腫は認めなかった。完全切除後の術後病理組織診断で扁平上皮癌と混合型乳頭腫の混在を認め腫瘍の一部生検では乳頭腫を見逃すおそれがあることを示した。混合型乳頭腫の扁平上皮癌、腺癌、低分化癌、多形癌への癌化の報告<sup>3,6,12</sup>もあり、本例も混合型乳頭腫を母地として上皮内扁平上皮癌が発生したと推測される。血清SCC 1.6 ng/mlがわずかに上昇を示したのは、腫瘍が小さいことや扁平上皮癌が併存したこともあり、混合型乳頭腫由来ではないと考えた。

2例とも術前診断が扁平上皮癌であったので、肺癌標準治療に準じた肺葉あるいは区域切除と、リンパ節郭清術を行った。癌化の可能性があるとされる扁平上皮癌あるいは混合型乳頭腫でも、文献上は気管支鏡下切除、LASER焼灼、APC焼灼、気管分節切除、腫瘍核出術、肺部分切除術などが行われている。われわれも、術前診断で乳頭腫とされれば良性腫瘍なので完全切除ができればよいと考える。しかしたとえ術前診断で混合型乳頭腫と診断されても、癌の存在の否定や正確な組織型の同定のためには、検体が不足する可能性があるため気管支鏡的切除術や腫瘍焼灼術を選択した場合にはより厳重な経過観察が必要と考える。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. 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.
2. Tanaka R, Emerson LL, Karwande SV, Schreiber G. Growing pulmonary nodule with increased 18-fluorodeoxyglucose uptake in a former smoker. *Chest*. 2005;127:1848-1851.
3. Tryfon S, Dramba V, Zoglopitis F, Iakovidis D, Sakkas L, Kontakiotis T, et al. Solitary papillomas of the lower airways: epidemiological, clinical, and therapeutic data during a 22-year period and review of the literature. *J Thorac Oncol*. 2012;7:643-648.
4. Drennan JM, Douglas AC. Solitary papilloma of a bronchus. *J Clin Pathol*. 1965;18:401-402.
5. Maxwell RJ, Gibbons JR, O'Hara MD. Solitary squamous papilloma of the bronchus. *Thorax*. 1985;40:68-71.
6. 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.
7. Brightman I, Morgan JA, von Zwehl D, Sheppard MN. Cytological appearances of a solitary squamous cell papilloma with associated mucous gland adenoma in the lung. *Cytopathology*. 1992;3:253-257.
8. 裴英洙, 石川智啓, 斉藤裕. 末梢性孤立性肺乳頭腫の1例. 肺癌. 2002;42:615-618.
9. 荒能義彦, 富田剛治. 末梢肺野に発生した孤立性乳頭腫の1例. 肺癌. 2002;42:289-292.
10. Inamura K, Kumasaka T, Furuta R, Shimada K, Hiyama N, Furuhashi Y, et al. Mixed squamous cell and glandular papilloma of the lung: a case study and literature review. *Pathol Int*. 2011;61:252-258.
11. 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.
12. Lagana SM, Hanna RF, Borczuk AC. Pleomorphic (spindle and squamous cell) carcinoma arising in a peripheral mixed squamous and glandular papilloma in a 70-year-old man. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135:1353-1356.
13. Abiko T, Koizumi S, Takanami I, Tanaka F. 18F-FDG-PET/CT findings in primary pulmonary mixed squamous cell and glandular papilloma. *Ann Nucl Med*. 2011;25:227-229.
14. Trillo A, Guha A. Solitary condylomatous papilloma of the bronchus. *Arch Pathol Lab Med*. 1988;112:731-733.