

CASE REPORT

結節性硬化症に合併した MMPH を伴う肺腺癌の 1 例

下山武彦<sup>1</sup>・河崎 勉<sup>2</sup>・田ノ上雅彦<sup>2</sup>・木村文平<sup>3</sup>

Pulmonary Adenocarcinoma in a Patient with Tuberous Sclerosis Complex with Multifocal Micronodular Pneumocyte Hyperplasia

Takehiko Shimoyama<sup>1</sup>; Tsutomu Kawasaki<sup>2</sup>; Masahiko Tanoue<sup>2</sup>; Bumpei Kimura<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, Yokohama City Minato Red Cross Hospital, Japan; <sup>3</sup>Department of Thoracic Surgery, Tachikawa Sogo Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia (MMPH) and pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM) are complications of tuberous sclerosis complex (TSC). We herein report a case of pulmonary adenocarcinoma in a patient with TSC and MMPH, along with a review of the literature. **Case.** A 69-year-old female who had been diagnosed with TSC at 13 years of age was admitted to our hospital for an abnormal chest shadow, which had initially been noticed when she was 21 years old. Computed tomography showed a tumor shadow with a spicular structure in the right upper lung lobe (S<sup>3</sup>) and multiple small nodules in the whole lung field. An FDG-PET scan showed fluorodeoxyglucose accumulation in the S<sup>3</sup> nodule of interest, but not in other nodules. Because she was diagnosed with lung cancer of stage cT1aN0M0 (IA), we performed an S<sup>3</sup> segmentectomy. The specimen was found to be adenocarcinoma. Many micronodules were seen in the remaining specimen, most of which were compatible with MMPH, but several adenocarcinomas with a lepidic pattern were also detected. Currently, three years post-surgery, she has shown no signs of recurrence, but as her serum CEA level has been gradually increasing, so we will continue strict observation. **Conclusion.** Patients with the TSC gene may be at risk for pulmonary adenocarcinoma. Further studies are needed to determine whether this is the case.

(JLCC. 2014;54:135-140)

**KEY WORDS** — Tuberous sclerosis complex, MMPH, Pulmonary adenocarcinoma

Reprints: Takehiko Shimoyama, Department of Thoracic Surgery, Yokohama City Minato Red Cross Hospital, 3-12-1 Shin-Yamashita, Naka-ku, Yokohama 231-8682, Japan (e-mail: shimoyama.tsrg@yokohama.jrc.or.jp).

Received November 1, 2013; accepted April 8, 2014.

**要旨** — **背景.** 結節性硬化症に合併する呼吸器症状として multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia (MMPH) や pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM) が知られている。今回、我々は結節性硬化症に合併した MMPH を背景に伴う肺腺癌の 1 例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。**症例.** 69 歳女性。13 歳時に結節性硬化症と診断、21 歳時より胸部異常影を指摘されていた。69 歳時に精査を勧められ、当院へ紹介となった。胸部 CT では右 S<sup>3</sup> に spicula を伴う結節影を認め、両側肺野に多数の微小結節が散在していた。FDG-PET/

CT 検査では右 S<sup>3</sup> の結節にのみ集積を認め、原発性肺癌 cT1aN0M0 (IA) と診断、右 S<sup>3</sup> 区域切除術を施行した。病理組織診断で腺癌と診断した。また、周囲の微小結節は MMPH に相当する病変と考えられたが、一部は細気管支肺胞上皮癌に相当した。術後 3 年の時点で無再発であるが、CEA が漸増しており、嚴重に経過観察している。**結論.** TSC 遺伝子が肺腺癌発現に関わっている可能性があり、今後さらなる検討が必要である。

**索引用語** — 結節性硬化症, MMPH, 肺腺癌

横浜市立みなと赤十字病院<sup>1</sup>呼吸器外科、<sup>2</sup>呼吸器内科；<sup>3</sup>立川相互病院呼吸器外科。

別刷請求先：下山武彦，横浜市立みなと赤十字病院呼吸器外科，

〒231-8682 横浜市中区新山下 3-12-1 (e-mail: shimoyama.tsrg@yokohama.jrc.or.jp)。

受付日：2013 年 11 月 1 日，採択日：2014 年 4 月 8 日。

## 背景

結節性硬化症 (tuberous sclerosis complex : TSC) の呼吸器症状として multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia (MMPH) や pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM) が合併することが知られている。今回、結節性硬化症に合併した MMPH を背景に伴う肺腺癌の 1 例を経験したので報告する。



**Figure 1.** A chest radiograph showing multiple nodular shadows in whole lung field.



**Figure 2.** Computed tomography showed a tumor shadow in the patient's right upper lung lobe (S<sup>3</sup>) and multiple small nodules in the whole lung field.

## 症例

症例：69 歳，女性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：13 歳時に結節性硬化症と診断。21 歳時に粟粒結核疑いで入院歴あり（胸部異常影で指摘されたようであるが，詳細不明）。現在てんかんで神経内科通院中。他に結節性硬化症に伴う脳室内腫瘍（上衣下巨細胞性星細胞腫），両腎腫瘍（血管筋脂肪腫），網膜過誤腫を指摘されている。

喫煙歴：なし。

家族歴：長男，結節性硬化症。

現病歴：以前より健診にて胸部異常影を指摘されていたが，2010 年 9 月精査を勧められ，当院を紹介受診した。

入院時現症：身長 152.0 cm，体重 50.0 kg，胸部聴診上異常を認めず。顔面に血管線維腫を認めた。精神発達遅滞なし。

血液検査所見：CEA が 20.4 ng/ml と上昇していた他に特記すべきことなし。

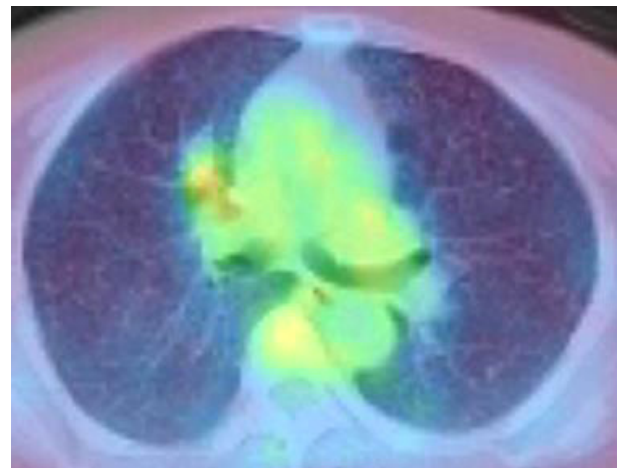
呼吸機能検査：VC 2.00 l (89.3%)，FEV<sub>1.0</sub> 1.74 l (86.6%)。

胸部 X 線写真：両側肺野全体に粒状影を認めた (Figure 1)。

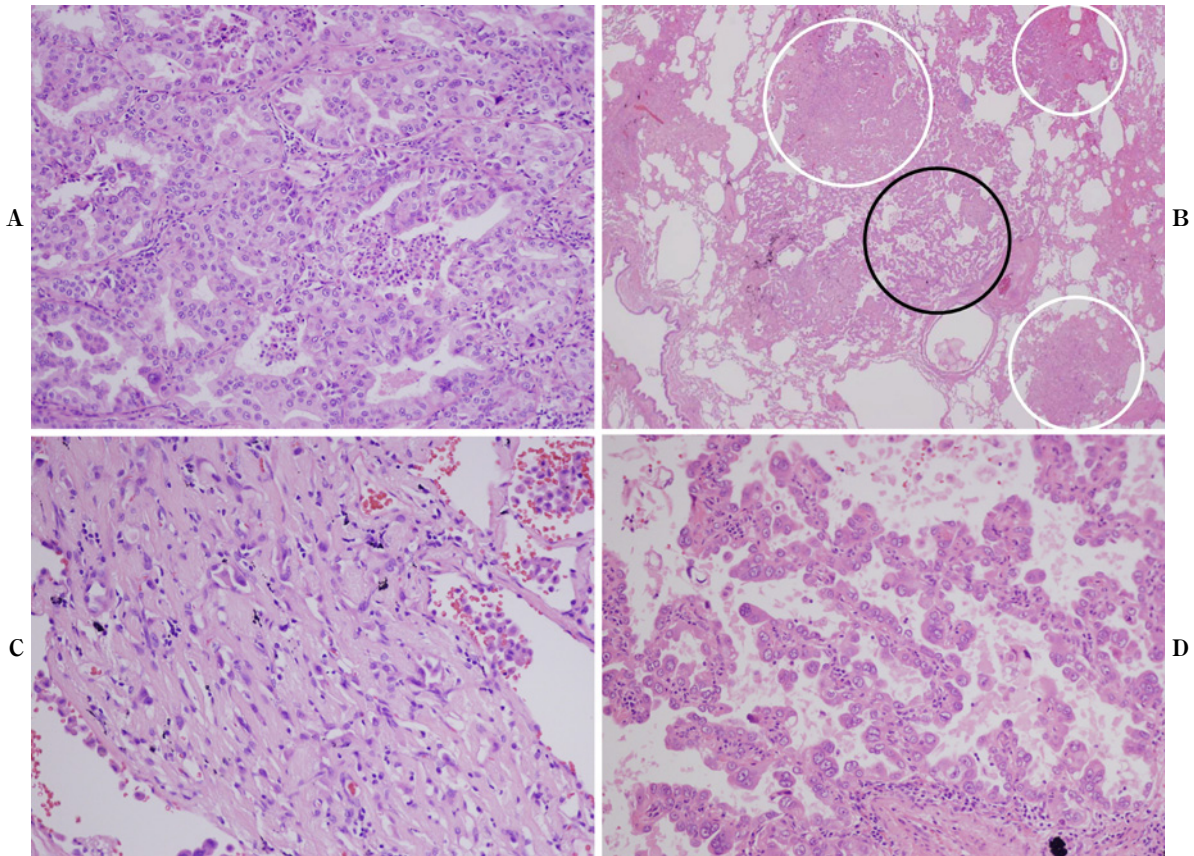
胸部 CT 検査：両側肺野に 1~3 mm 大の微小結節が散在しており，右 S<sup>3</sup>には最大径 1.7 cm の spicula を伴う結節影を認めた (Figure 2)。

経気管支腫瘍生検を施行したが，確定診断は得られなかったため，FDG-PET/CT 検査を施行した。

FDG-PET/CT 検査：右 S<sup>3</sup>の結節に一致して SUV-max 3.0 の集積を認めた。他の微小肺結節には集積を認めなかった (Figure 3)。



**Figure 3.** An FDG-PET/CT scan showed fluorodeoxyglucose accumulation in the right upper lung nodule of interest, but not in other small nodules.



**Figure 4.** **A.** The primary lung tumor was found to be adenocarcinoma, with a predominantly papillary pattern, with some nonmucinous lepidic components (HE staining; original magnification:  $\times 200$ ). **B.** Many micronodules were observed in the remaining lung specimen, most of which were compatible with MMPH (white circle). However, several adenocarcinomas with a lepidic pattern were also detected (black circle). **C.** Enlarged type II pneumocytes, with fibrous thickening of the alveolar septa, were observed in the region with MMPH (HE staining; original magnification:  $\times 200$ ). **D.** Other adenocarcinomas with a lepidic pattern were also observed (HE staining; original magnification:  $\times 250$ ).

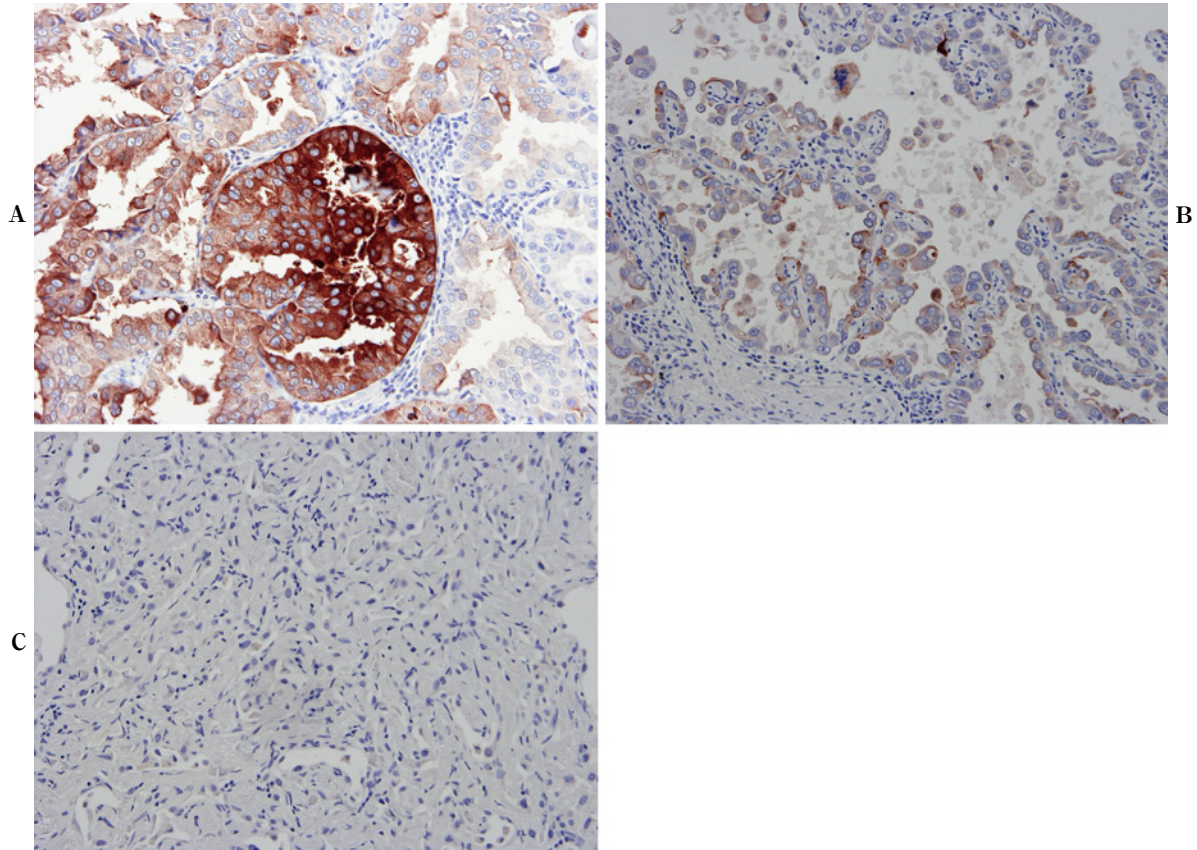
リンパ節転移，遠隔転移を認めず，画像所見より原発性肺癌 cT1aN0M0 stage IA の疑いと診断し，手術を行った。

手術所見：胸腔鏡補助下小開胸で手術を施行。肺は全体にやや硬い印象であり，臓側胸膜には小結節が散在していた。肺全体に存在する小結節を考慮し，右 S<sup>3</sup> 区域切除術とした。

病理組織学的所見：主病変は混合型腺癌 (IASLC 新分類<sup>1</sup>では，乳頭状優位型浸潤性腺癌で，乳頭状成分 70%，上皮内癌成分 30%)， $1.7 \times 1.5 \times 1.2$  cm，pI-，ly-，v+であった。周辺の多数の結節は胞隔の線維性肥厚や虚脱した病巣で，腫大した II 型肺胞上皮の増生を伴っていた。これらの結節は結節性硬化症に合併する MMPH に相当するものと考えられたが，その中に細気管支肺胞上皮癌 (bronchioloalveolar carcinoma: BAC，新分類では adenocarcinoma *in situ*: AIS) に相当する病変が 2 個 (最大

径 8 mm および 5 mm) 認められた (検索には 31 ブロック作製) (Figure 4)。異型腺腫様過形成 (atypical adenomatous hyperplasia: AAH) に相当する病変は認められなかった。CEA の免疫染色を追加したところ，主病変および 2 個の BAC (AIS) は染まったが，MMPH に相当する病変は染色されなかった (Figure 5)。また，LAM 病変は認めなかった。

術後経過：術後経過は良好で，術後 9 日目に退院となった。術後 1 ヶ月目に CEA は 10 ng/ml まで低下した。しかしその後漸増し，術後 1 年 9 ヶ月目に 30 ng/ml まで上昇したため FDG-PET/CT 検査を行ったが，有意な集積は認められなかった。術後 3 年目の時点で明らかな再発所見を認めていないが，嚴重な経過観察を継続している。



**Figure 5.** The immunohistochemical findings for CEA showed positive staining in the primary adenocarcinoma tissue (A) and in two other adenocarcinomas with a lepidic pattern (B), but the findings were negative in the MMPH tissue (C).

## 考 察

結節性硬化症は全身の過誤腫を特徴とする常染色体優性遺伝の疾患である。古典的には、知能低下、てんかん発作および顔面の血管線維腫が三主徴とされてきたが、これらの頻度は必ずしも高くなく、最近では医療技術や検査方法の進歩により、軽症例が増加してきている。

疫学では、出生約 1/10,000 の割合で生じるとされるが、患者の約 60% は遺伝子の突然変異により生じる孤発例である。責任遺伝子として、9 番染色体上に *TSC1* 遺伝子が、16 番の染色体上に *TSC2* 遺伝子が同定されている。この 2 つの遺伝子の異常により、皮膚の他、脳神経系、腎臓、肝臓、肺、消化管、骨などほぼ全身にわたり過誤腫や白斑を生じる。<sup>2</sup>

結節性硬化症に伴う特徴的な肺病変として MMPH や LAM がある。LAM が 1% の頻度で認められるのに対して、MMPH はきわめて稀であり、それゆえ認知度が低く、他疾患と誤診されることがある。<sup>3-5</sup>

MMPH は比較的境界明瞭な II 型肺胞上皮の結節性過形成が肺内に多数生じる状態であり、間質の弾性線維の

増加が特徴である。特に治療は要しないとされているが、画像所見上は粟粒結核や肺癌、転移性腫瘍との鑑別が必要である。臨床では AAH や BAC (AIS) との鑑別が問題となる。

画像所見上は、胸部 X 線で瀰漫性の小粒状・網状影を呈し、胸部 CT では石灰化を伴わない小粒状影が全肺野に瀰漫性にみられ、上葉・肺野末梢に多い傾向にあるとされる。二次小葉内での分布に特徴はなく、ランダムに分布する。結節の大きさは様々で、直径 1~10 mm 大までであるとされ、3~10 mm 大の結節が散在するパターンと 1~3 mm の粟粒状結節が多発するパターンが多いとされる。しかし MMPH と AAH を CT 画像で鑑別するのは困難である。<sup>3-6</sup>

本症例では肺野全体に 1~3 mm 大の小粒状影が無数に存在しており、他報告例の画像所見と比較するとかなり多数であるものと思われ、BAC (AIS) に相当する病変も同定は困難であった。

組織像では、増殖した II 型肺胞上皮様細胞が既存の肺胞構造を破壊することなく、肺胞表面に一列に並び、肺隔に相当する間質部は肥厚し、弾性線維が著しく増加す

る.<sup>3,4</sup> 組織診断においても AAH や BAC (AIS) が鑑別に挙げられるが, MMPH ではより間質の変化をきたす傾向があり, 細胞異型や肺構造の破壊は目立たない. 予後は不明であるが, 悪性化することはなさそうであるとされている.<sup>7,8</sup>

本症例では, 切除標本の中に主病巣以外に多数の米粒大の小結節を認めているが, それらは肺隔の線維性肥厚や虚脱した病巣であり, 異型を伴う II 型肺胞上皮の増生を伴っており, MMPH と考えられた. また, その中には BAC (AIS) に相当する病変も認められていた.

AAH と MMPH の鑑別に有用な免疫組織学的特徴の報告はない. Shintani らは孤発性の micronodular pneumocyte hyperplasia の症例で, CEA と p53 の免疫染色により AAH との鑑別が可能であったと報告している.<sup>9</sup> 本症例の CEA 免疫染色では BAC (AIS) に相当する病変にのみ染色陽性であり, MMPH では陰性であったことから, CEA は鑑別に有用な染色の 1 つである可能性がある. したがって, 術後の CEA 斬増は BAC (AIS) の出現を反映している可能性があると考えられる.

本症例は多数の MMPH を背景に生じた腺癌であるが, MMPH との関連が問題となる. しかしながら, TSC 遺伝子異常と肺腫瘍との関係を検討した報告は非常に少ない.

Suzuki らは肺腺癌で TSC 遺伝子の loss of heterozygosity (LOH) の解析を行い, 結節性硬化症関連領域である 9q34 と 16p13.3 が, 肺腺癌における腫瘍抑制遺伝子の新たな遺伝子座の候補であることを示した. TSC 遺伝子に関連する遺伝子座は肺癌と関連しており, MMPH と AAH が類似した遺伝子変化を持つならば, TSC 遺伝子に関連する遺伝子座が肺癌発現に関連する可能性があるとしている.<sup>10</sup> さらに Takamochi らは, AAH と腺癌における TSC1 遺伝子を含む 9q と TSC2 遺伝子を含む 16p を分析して, 特に 9q の TSC1 遺伝子あるいは隣接する腫瘍抑制遺伝子が肺腺癌の発現の初期段階に関わっている可能性があるとしている.<sup>11</sup>

これに対し, 澤田らは結節性硬化症の患者に肺癌の合併がほとんど報告されていないことから, TSC 遺伝子の関与には否定的な見解を述べている.<sup>12</sup> その根拠として, 結節性硬化症と関連する MMPH と非結節性硬化症患者の AAH および BAC (AIS) における TSC 遺伝子の LOH 解析を行い, MMPH で全例に LOH の存在がみられる一方で, AAH および BAC (AIS) においては頻度が低かったことを挙げている.<sup>13</sup>

我々の検索した限りでは, 結節性硬化症の患者に肺癌が合併した報告例はなかった.

残念ながら本症例では遺伝子検索は行えていないが, MMPH と肺腺癌が多発していることから, 発現に何ら

かの関連がある可能性は否定できず, 厳重な経過観察が必要である.

## 結 語

結節性硬化症に合併した MMPH を伴う肺腺癌の 1 例を経験した. TSC 遺伝子が肺腺癌発現に関わっている可能性があり, 今後さらなる検討が必要である.

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

## REFERENCES

1. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011;6:244-285.
2. 金田眞理, 吉田雄一, 久保田由美子, 土田哲也, 松永佳代子, 中川秀己, 他. 結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン. 日皮会誌. 2008;118:1667-1676.
3. 岡 輝明. リンパ脈管筋腫症以外の結節性硬化症関連肺病変の画像と病理. 呼吸. 2005;24:505-514.
4. 谷口菜津子, 今野 哲, 南須原康行, 松野吉宏, 岡 輝明, 西村正治. 結節性硬化症病変を伴わない multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia の 1 例. 日呼吸会誌. 2011;49:355-359.
5. Kobashi Y, Sugiu T, Mouri K, Irei T, Nakata M, Oka M. Clinicopathological analysis of multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia associated with tuberous sclerosis in Japan. *Respirology*. 2008;13:1076-1081.
6. Ristagno RL, Biddinger PW, Pina EM, Meyer CA. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in tuberous sclerosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(Suppl):S37-S39.
7. Kamiya H, Shinoda K, Kobayashi N, Kudo K, Nomura T, Morita T, et al. Tuberous sclerosis complex complicated by pulmonary multinodular shadows. *Intern Med*. 2006;45:275-278.
8. Kobashi Y, Sugiu T, Mouri K, Irei T, Nakata M, Oka M. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia associated with tuberous sclerosis: Differentiation from multiple atypical adenomatous hyperplasia. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38:451-454.
9. Shintani Y, Ohta M, Iwasaki T, Ikeda N, Tomita E, Nagano T, et al. A case of micronodular pneumocyte hyperplasia diagnosed through surgical resection. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;16:45-47.
10. Suzuki K, Ogura T, Yokose T, Nagai K, Mukai K, Kodama T, et al. Loss of heterozygosity in the tuberous sclerosis gene associated regions in adenocarcinoma of the lung accompanied by multiple atypical adenomatous hyperplasia. *Int J Cancer*. 1998;79:384-389.
11. Takamochi K, Ogura T, Suzuki K, Kawasaki H, Kurashima Y, Yokose T, et al. Loss of heterozygosity on chromosomes 9q and 16p in atypical adenomatous hyperplasia concomitant with adenocarcinoma of the lung. *Am J Pathol*. 2001;159:1941-1948.

12. 澤田貴裕, 林大久生, 熊坂利夫, 武内健一, 平野春人, 大浦裕之, 他. 肺癌を合併したリンパ脈管筋腫症の2例における TSC 遺伝子異常の検討. *肺癌*. 2011;51:193-201.
13. Hayashi T, Kumasaka T, Mitani K, Yao T, Suda K,

Seyama K. Loss of heterozygosity on tuberous sclerosis complex genes in multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia. *Mod Pathol*. 2010;23:1251-1260.