

CASE REPORT

NF-2 遺伝子欠失を有する微小肺髄膜細胞様結節 (MPMN) の 1 例

樋口光徳¹・遠藤浩太郎²・押部郁朗²・
添田暢俊²・斎藤拓朗²・鈴木弘行³

A Case of Minute Pulmonary Meningothelial-like Nodule (MPMN) with Loss of the NF-2 Gene

Mitsunori Higuchi¹; Kotaro Endo²; Ikuro Oshibe²;
Nobutoshi Soeta²; Takuro Saito²; Hiroyuki Suzuki³

¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of Surgery, Aizu Medical Center, Fukushima Medical University, Japan;
³Department of Chest Surgery, Fukushima Medical University School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Minute pulmonary meningothelial-like nodule (MPMN) is incidentally detected in resected lung specimens. However, to date, its origin has remained unclear. **Case.** We report the case of 67-year-old woman with MPMN with deletion of the neurofibromatosis (NF)-2 gene, which was incidentally detected in a resected pulmonary adenocarcinoma specimen. She was suffering from dry cough and was referred to our hospital. CT revealed part-solid ground glass nodule (GGN) of 14 mm in size, which included a 6-mm solid part in the left S¹⁺² segment. She underwent left upper lobectomy under VATS according to intraoperative pathological diagnosis of minimally invasive adenocarcinoma. The postoperative pathological findings revealed the pulmonary lesion to be lepidic adenocarcinoma (pT1aN0M0 stage IA1). An MPMN lesion was also detected adjacent to the adenocarcinoma lesion. Postoperative immunohistochemistry revealed that the lesion was positive for epithelial membrane antigen (EMA), CD56, vimentin, and progesterone receptor (PgR). We also evaluated the status of the NF-2 gene using the FISH method, which revealed deletion of the NF-2 gene in the MPMN lesion. In the 18 months since surgery, the patient has been well without any recurrence of lung cancer, central nervous system (CNS) occurrence, or pulmonary meningioma. **Conclusion.** This mutational change of NF-2 in MPMN was previously reported to be similar to meningioma of the CNS. Our results are compatible with previous reports. Further studies are needed to elucidate the pathogenesis of this rare entity.

(JLCC. 2018;58:975-979)

KEY WORDS — Minute pulmonary meningothelial-like nodule (MPMN), Neurofibromatosis-2 (NF-2) gene, Immunohistochemistry, Meningioma

Corresponding author: Mitsunori Higuchi.

Received August 8, 2018; accepted September 3, 2018.

要旨 — **背景.** 微小肺髄膜細胞様結節 (MPMN) は切除肺で偶発的に確認されることが多いが、その発生母地は不明である。 **症例.** 67 歳女性。咳嗽を主訴に当院受診。CT では、左 S¹⁺² に内部に 6 mm の充実性病変を伴った 14 mm 大の part-solid GGN を認めた。cT1aN0M0 stage IA1 の腺癌疑いで胸腔鏡下左肺部分切除術を施行した。術中迅速病理診断では微小浸潤型腺癌と診断され、引き続き鏡視下に左上葉切除術を施行した。術後の病理診断は、置換型腺癌であった (pT1aN0M0 stage IA1)。腫瘍

の近傍に MPMN を認め、免疫染色では EMA, CD56, vimentin および PgR で陽性であった。また、髄膜腫で見られる neurofibromatosis-2 (NF-2) 遺伝子変異を FISH 法で検索したところ欠失所見を認めた。術後 18 ヶ月経過した現在、肺癌の再発および髄膜腫の発生を認めず経過中である。 **結論.** NF-2 遺伝子の欠失所見は MPMN と髄膜腫との発生要因の類似性を示唆すると考えられており、本例の結果も一致する。希少病変である MPMN の病態解明のためにはさらなる研究が必要である。

福島県立医科大学会津医療センター¹呼吸器外科, ²外科; ³福島県立医科大学医学部呼吸器外科。

論文責任者: 樋口光徳。

受付日: 2018 年 8 月 8 日, 採択日: 2018 年 9 月 3 日。

はじめに

微小肺髄膜細胞様結節 (minute pulmonary meningothelial-like nodule: MPMN) は、肺野領域で偶発的に認められる分化不明の細胞から成る微小な病変であり、¹ 肺切除標本で時折確認される。MPMN の発生機序として髄膜腫との類似性が指摘されており、neurofibromatosis-2 (NF-2) 遺伝子の欠失 (deletion) や染色体数の増加 (polysomy) はそれを裏付ける結果と解釈される。² 今回、肺切除標本中に偶発的に確認された MPMN 検体で NF-2 遺伝子欠失を確認し得た症例を経験したので、報告する。

症例

症例：67 歳，女性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：60 歳時，狭心症（抗血小板剤内服中）。

喫煙歴：20 本/日，47 年間（B.I. 940）。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2016 年 2 月に咳嗽が出現。当院呼吸器内科を受診した際に左上葉にスリガラス陰影を指摘された。肺癌の疑いで当科紹介となった。

入院時現症：意識清明，四肢麻痺なし。ECOG performance status score は 0。呼吸音は清。表在リンパ節，腫瘤を触知せず。難聴，色素斑や四肢の感覚障害なども認め

ず。

入院時検査成績：血算，凝固および生化学とも異常を認めず。腫瘍マーカーも CEA，SCC，CYFRA とも基準値内であった。

胸部 X 線 (Figure 1)：肺野には腫瘤陰影を認めなかった。

胸部 CT 所見 (Figure 2)：左 S¹⁺² に最大径 14 mm 大のスリガラス陰影と内部に 6 mm 大の充実成分を認めた。他に腫瘤性病変を認めなかった。肺門・縦隔リンパ節腫大はなく，胸水・播種性病変も認めなかった。

頭部 MRI 所見：脳転移巣や髄膜腫を含めた中枢神経疾患を認めなかった。

術中所見：胸腔鏡下にアプローチし，左上葉の腫瘍を含めて肺部分切除を行った。術中迅速病理診断では腺腔内の乳頭増殖や膠原線維の増生を疑う像が見られたため微小浸潤型腺癌の可能性が高いとの診断であり，引き続き鏡視下に左上葉切除術と ND1 のリンパ節郭清を行った。

切除標本：腫瘍径 12×10×9 mm 大。線維化を伴う病巣は径 6 mm であった。

病理組織所見：最終的には置換型腺癌 (pT1aN0M0 stage IA1) と診断された (Figure 3a)。腫瘍の近傍には類円形や紡錘形細胞から成る小胞巣が出現しており，MPMN と診断された (Figure 3b, 3c)。この病巣は epithelial membrane antigen (EMA)，CD56，vimentin および progesterone receptor (PgR) の免疫組織化学染色で陽性を示した。

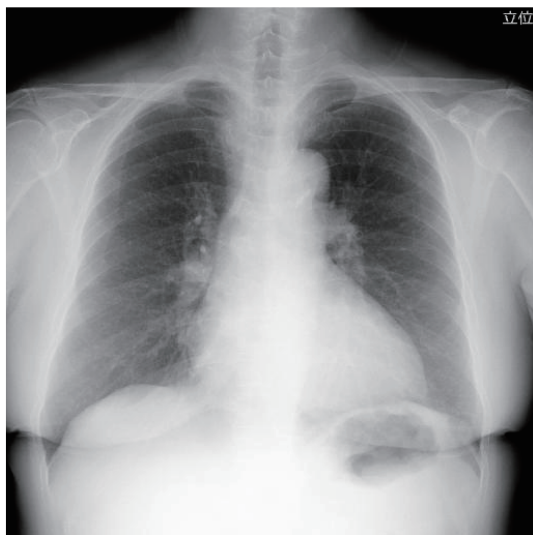


Figure 1. Chest roentgenography before surgery revealed no abnormal shadows.

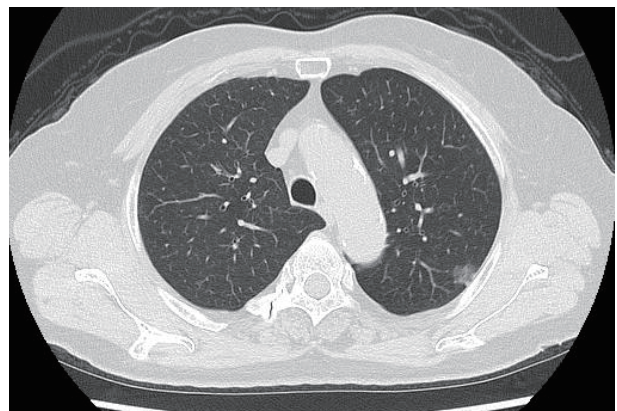


Figure 2. Chest CT showed a part-solid GGN of 14 mm in size, including a 6-mm solid part in the left S¹⁺² segment.

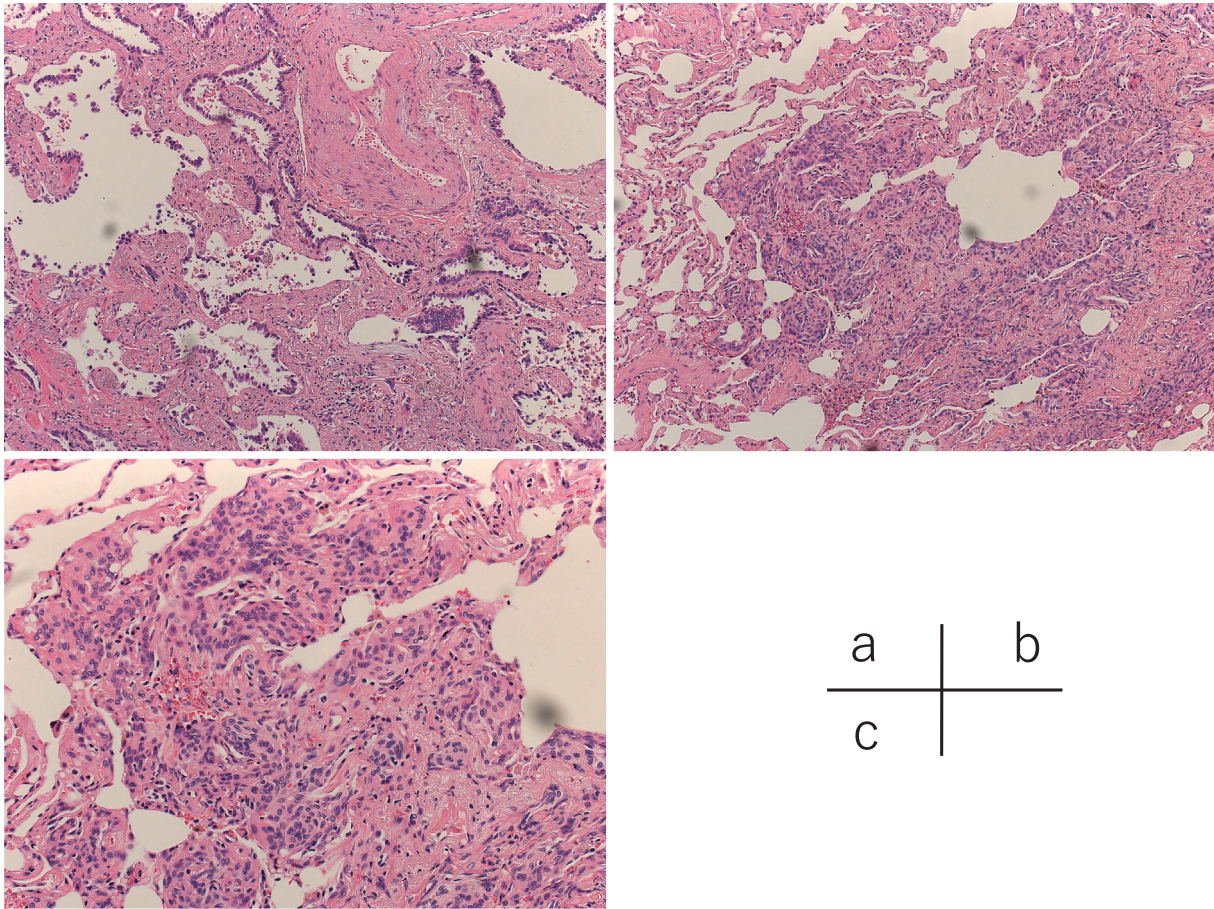


Figure 3. Hematoxylin and eosin (H&E) staining of adenocarcinoma ($\times 100$) (a) and the MPMN lesion revealed cellular proliferations of meningotheial-like cells with round and oval nuclei and indistinct cell borders associated with venules ($\times 100$) (b) and ($\times 200$) (c).

FISH 所見：MPMN 病巣での NF-2 遺伝子の欠失を認めた (Figure 4a). ここでは NF-2 遺伝子プローブ (赤で標識) と 22 番染色体の CEN22q プローブ (緑で標識) がそれぞれ 1 個ずつ欠失している. 欠失の判断基準は, 過去の報告に従い,³ NF-2 signal の減少した核が全体の $>50\%$ を占めることとした. 比較として NF-2 遺伝子の deletion や polysomy を認めない結果を対照として提示する (Figure 4b). 正常細胞では赤 2 個, 緑 2 個のシグナルパターンを示す.

術後経過：術後 1 年 6 ヶ月経過した現在, 肺癌は無再発で, 髄膜腫の発生もなく経過中である.

考 察

MPMN は, 1960 年に酸素分圧をモニタリングする化学受容体に似た病変として Korn らが pulmonary chemodectoma と呼んで報告した.⁴ その後電子顕微鏡の発達に伴い化学受容体との関連は否定され, 1988 年に Gaffey らが MPMN と命名した.⁵ MPMN は肺切除標本

中に偶発的に発見されることが多く, Mizutani らは, MPMN の発生頻度は切除肺で 7% であると報告している.⁶ 発見時の平均年齢は 57.8 歳で, 0~20 歳では病変の検出はなく後天性の病変であることが示唆されている. また男女別発生頻度は, 男性 4.5% に対して女性 10.7% と女性に多いと報告している.⁶ 近年ではスリガラス陰影を呈する atypical adenomatous hyperplasia (AAH) や adenocarcinoma in situ (AIS) との画像上の鑑別が問題となることがある. MPMN に特徴的な画像所見としては, 肺の末梢側にびまん性にスリガラス陰影が数個から多数発生して見られることがある.⁷ 本例では術前に part-solid GGN 以外にスリガラス陰影が確認できておらず, 術後の病理所見で偶発的に MPMN 病変が指摘されたのみであったが, 今後は主病変以外のスリガラス陰影も注意深く観察する必要があると考えられた. 病理学的には異型の乏しい類円形ないし紡錘形細胞がシート状・渦巻き状に増生する所見を呈する. 免疫染色では EMA, CD56, vimentin, PgR などに陽性になることが多く, 上

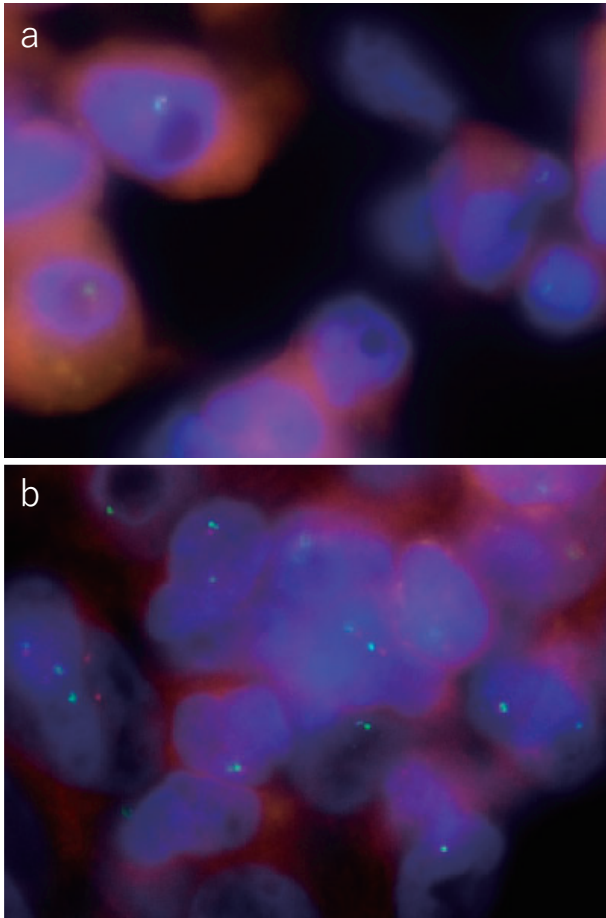


Figure 4. A FISH analysis showed deletion of the NF-2 gene in the MPMN lesion (loss of 1 red and 1 green CEN22q signal in more than 50% of tumor cells; this was interpreted as deletion of 22q) (a). Normal dosages of 22q (2 red and 2 green signals in more than 50% of nuclei) (b).

皮細胞のマーカー、神経内分泌細胞のマーカーや平滑筋のマーカーなどは陰性となることが多い。⁸ 本例でもEMA, CD56, vimentin および PgR に陽性であった。

MPMN については肺癌取扱い規約第 8 版にも記載されているが、発生・分化などその詳細については不明な点が多い。MPMN は中枢神経発生の髄膜腫と形態学的あるいは免疫組織染色で類似性を有し、さらに生物学的にも類似していると考えられている。^{9,10} 髄膜腫では多彩な遺伝子異常が報告されているが、² その中でもっとも頻度が高い遺伝子異常は 22 番染色体上の NF-2 遺伝子の欠損である。¹¹⁻¹³ Weissferdt らは MPMN を含む肺髄膜細胞増殖性疾患について NF-2 遺伝子の変異を検索し、中枢神経由来の髄膜腫と共通の遺伝学異常と共通の前駆細胞を発生母地としている可能性を示した。² 本例でも MPMN 病変部に対する FISH 法での検討で NF-2 遺伝子欠失を確認しており、過去の報告と矛盾しない結

果であった。本例では頭部を含めた検索で中枢神経に病変を認めていないが、肺癌とともに長期的に経過観察していく必要があると考えられる。また、常染色体優性の遺伝性疾患である神経線維腫症 II 型でも 22 番染色体の NF-2 遺伝子の異常が原因と考えられている。NF-2 遺伝子は merlin を作り出すが、NF-2 遺伝子に異常が生じると正常な merlin ができないために腫瘍抑制因子としての働きがなくなり、神経線維腫症 II 型を発症すると考えられている。本例ではこの疾患に特徴的な聴神経腫瘍(前庭神経鞘腫)、神経系腫瘍(髄膜腫、上衣腫)、皮膚病変(色素斑)や眼病変(白内障)を認めていないが、これらも念頭に経過観察していく必要がある。

治療と予後に関しては、良性であり無症状の症例も多いため治療の対象にならないことが多い。¹⁴ しかしその病態については不明な点も多く、MPMN の病態の解明のために特に肺癌の切除標本での病変確認に留意することが必要である。合わせて免疫組織学的あるいは遺伝子レベルでの検体の評価を積み重ねていく必要がある。

結 語

肺癌に対する根治術後の標本で偶発的に確認された MPMN 病変に対して、NF-2 遺伝子変異を検索したところ陽性所見を認めた症例を経験したので、発生機序について考察を加えて報告した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Mukhopadhyay S, El-Zammar OA, Katzenstein AL. Pulmonary meningothelial-like nodules: new insights into a common but poorly understood entity. *Am J Surg Pathol.* 2009;33:487-495.
2. Weissferdt A, Tang X, Suster S, Wistuba II, Moran CA. Pleuropulmonary meningothelial proliferations. Evidence for a common histogenesis. *Am J Surg Pathol.* 2015; 39:1673-1678.
3. Singh PK, Gutmann DH, Fuller CE, Newsham IF, Perry A. Differential involvement of protein 4.1 family members DAL-1 and NF2 intracranial and intraspinal ependymomas. *Mod Pathol.* 2002;15:526-531.
4. Korn D, Bensch K, Liebow AA, Castleman B. Multiple minute pulmonary tumors resembling chemodectomas. *Am J Pathol.* 1960;37:641-672.
5. Gaffey MJ, Mills SE, Askin FB. Minute pulmonary meningothelial-like nodules. A clinicopathologic study of so-called minute pulmonary chemodectoma. *Am J Surg Pathol.* 1988;12:167-175.
6. Mizutani E, Tsuta K, Maeshima AM, Asamura H, Matsuno Y. Minute pulmonary meningothelial-like nodules: clinicopathologic analysis of 121 patients. *Hum Pathol.* 2009;40:678-682.
7. 箭内英俊, 大澤 翔, 本間祐樹, 沼田岳士, 遠藤健夫. CT

- で発見された multiple minute pulmonary meningotheial-like nodules の 1 例. 日呼吸誌. 2015;4:162-165.
8. Niho S, Yokose T, Nishiwaki Y, Mukai K. Immunohistochemical and clonal analysis of minute pulmonary meningotheial-like nodules. *Hum Pathol*. 1999;30:425-429.
 9. Moran CA, Hochholzer L, Rush W, Koss MN. Primary intrapulmonary meningiomas. A clinicopathologic and immunohistochemical study of ten cases. *Cancer*. 1996;78:2328-2333.
 10. Incarbone M, Ceresoli GL, Di Tommaso L, Cappuzzo F, Inzirillo F, Infante M, et al. Primary pulmonary meningioma: report of a case and review of the literature. *Lung Cancer*. 2008;62:401-407.
 11. Seizinger BR, de la Monte S, Atkins L, Gusella JF, Martuza RL. Molecular genetic approach to human meningioma: loss of genes on chromosome 22. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84:5419-5423.
 12. Wellenreuther R, Kraus JA, Lenartz D, Menon AG, Schramm J, Louis DN, et al. Analysis of the neurofibromatosis 2 gene reveals molecular variants of meningioma. *Am J Pathol*. 1995;146:827-832.
 13. Rutledge MH, Xie YG, Han FY, Peyrard M, Collins VP, Nordenskjöld M, et al. Deletions on chromosome 22 in sporadic meningioma. *Genes Chromosomes Cancer*. 1994;10:122-130.
 14. 朴 恵榮, 西 祐一, 田部一秋, 山本英明, 芝崎正順, 坂田憲史, 他. Minute meningotheial-like nodules の 1 例. 日呼吸会誌. 2002;40:499-502.