

CASE REPORT

同時性多発線毛性粘液結節性乳頭状腫瘍の1切除例

澤田遥奈¹・藤原綾子¹・安藤性實²・宮本 智²・木村 剛²・
小河原光正²・森 清³・井上敦夫⁴・栗山啓子⁴・高見康二¹

Resection of Synchronous Multiple Ciliated Muconodular Papillary Tumor: a Case Report

Haruna Sawada¹; Ayako Fujiwara¹; Seijitsu Ando²; Satoru Miyamoto²; Takeshi Kimura²;
Mitsumasa Ogawara²; Kiyoshi Mori³; Atsuo Inoue⁴; Keiko Kuriyama⁴; Koji Takami¹

¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of Respiratory Medicine, ³Department of Central Laboratory and Surgical Pathology, ⁴Department of Radiology, National Hospital Organization Osaka National Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Ciliated muconodular papillary tumor (CMPT) is a rare lesion characterized by the papillary growth of ciliated and goblet cells, making it difficult to distinguish from primary lung adenocarcinoma. **Case.** A man in his 60s was followed for a 1.3-cm partially solid nodule (solid component diameter: 0.9 cm) in S⁹ of the left lung, as observed on abdominal computed tomography (CT) before surgery for renal cancer. Chest CT at the three-year follow-up examination revealed an increase in the solid diameter of the tumor, while 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography showed a low maximum standardized uptake value of 1.1. Primary lung cancer with cT2a (PL1) N0M0 or a metastatic lung tumor from renal cancer was suspected, and the patient underwent surgical resection for a histopathological diagnosis and treatment. A rapid intraoperative histopathological diagnosis from the partial resection specimen revealed primary lung adenocarcinoma; therefore, thoracoscopic left lower lobectomy was performed. In the routine histopathological specimen, cuboidal and columnar epithelial cells arranged in a single layer were found to have replaced the alveolar epithelium, and cilia were observed on the airspace side of the cells. Mucus accumulation was noted in the area corresponding to air space. The final histopathological diagnosis of the nodule was CMPT. In addition, a small 3-mm nodule found in S⁶ of the resected lung showed a similar histology, resulting in a diagnosis of multiple CMPTs. **Conclusion.** We reported a rare case of simultaneous multiple CMPTs in the same lobe mimicking primary adenocarcinomas with lepidic growth on preoperative CT and an intraoperative histopathological diagnosis.

(JLCC. 2021;61:218-224)

KEY WORDS — Ciliated muconodular papillary tumor, Lung adenocarcinoma, Bronchiolar adenoma, Multiple

Corresponding author: Ayako Fujiwara.

Received October 20, 2020; accepted March 11, 2021.

要旨 — **背景.** Ciliated muconodular papillary tumor (CMPT) は線毛細胞と杯細胞が乳頭状増殖を示す稀な腫瘍で、原発性肺腺癌との鑑別が困難なことがある。**症例.** 60歳代、男性。腎癌術前の腹部CTで左肺S⁹に1.3 cm (充実成分径0.9 cm) 大の部分充実型結節影を指摘。3年後の胸部CTで充実径の増大を認めた。18F-FDG-PET/CTではSUVmax 1.1と低値であった。原発性肺癌cT2a (PL1) N0M0 stage IBもしくは腎癌からの転移性肺腫瘍を疑い、手術の方針とした。手術は部分切除を先行

し、術中迅速組織診で原発性肺腺癌と診断されたため、胸腔鏡下左肺下葉切除術を施行した。永久標本では、病巣は既存の肺胞上皮を置換するように立方～円柱状の上皮細胞が単層に分布し、気腔側に線毛を認めた。気腔に該当する部分には粘液の貯留が顕著であり、CMPTと診断された。また、術後標本で切除肺のS⁶に3 mm大の小結節を認め、同様の組織像を示しCMPTの多発病変と診断された。**結語.** 術中に確定診断が困難であった、同一葉内の同時性多発CMPTの1例を報告する。

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター¹呼吸器外科,²呼吸器内科,³臨床検査科,⁴放射線診断科。

論文責任者: 藤原綾子。

受付日: 2020年10月20日, 採択日: 2021年3月11日。

索引用語——線毛性粘液結節性乳頭状腫瘍, 肺腺癌, 細気管支腺腫, 多発

はじめに

線毛性粘液結節性乳頭状腫瘍 (ciliated muconodular papillary tumor: CMPT) は, 線毛細胞と杯細胞が乳頭状増殖を示す稀な腫瘍であり, 原発性肺腺癌との鑑別が問題となることがある. 術中迅速組織診で肺腺癌と診断されたが, 術後の病理検査で同一葉内多発 CMPT と診断された症例を経験したため, 文献的考察を加えて報告する.

症例

症例: 60 代, 男性.

主訴: 無症状 (左肺底部結節精査).

現病歴: 腎細胞癌術前の腹部 CT (computed tomography) で左肺 S⁹ 末梢に, 横隔膜に接して 1.3 cm 大の結節影を指摘された. 3 年後に撮像した CT でわずかに充実部分の増大を認め, 原発性肺癌を疑われたため呼吸器科へ紹介となった.

既往歴: 60 歳時に左腎細胞癌で左腎摘出術 (clear cell carcinoma pT1a, G1>G2, INF α , v1, ly0), 尿路結石で摘出術. その他, QT 延長, 高血圧症, 脂質異常症, 高尿酸血症.

喫煙歴: 40 本/日×48 年, 手術時まで喫煙.

職業歴: 現在無職. 以前は土木業, ボーリング調査 (粉塵被曝あり), 飲食店経営など.

入院時検査所見: CEA (carcino-embryonic antigen) 4.6 ng/ml (基準値: 0~4 ng/ml) と軽度高値を認めた以外は, 他の腫瘍マーカーを含めすべて正常.

胸部 X 線像 CXR (chest radiograph): 左横隔膜陰影に重なって小結節影を認めた.

CT: 3 年前の腹部 CT では, 左肺 S⁹ に横隔膜に沿って充実成分径 0.9 cm, 病変全体径 1.3 cm の小結節影を認めた (Figure 1a). 入院時の撮像では全体径は 1.4 cm と明らかなサイズ増大を認めなかったが, 充実径は 1.2 cm と有意な増大を認めた (Figure 1b). その他, 左肺 S⁶ の限局性すりガラス陰影 (Figure 1c) など両肺に小結節影の散在を認めたが, これらについては増大なくサイズが小さいため評価困難であった (Figure 1d, 1e).

18F-FDG-PET/CT (fluorodeoxyglucose-positron emission tomography): 左肺 S⁹ の小結節影で SUV (standardized uptake value) max 1.1 と軽度の FDG 集積を認め, 良性病変が示唆された.

治療方針: 気管支鏡検査では生検診断困難と判断し,

施行しなかった. 左下葉肺癌 cT2a (PL1) N0M0 stage IB あるいは腎細胞癌肺転移疑いとして, 診断的治療目的に手術を行う方針とした.

手術所見: 肺底部胸膜下に脱気にて膨隆する腫瘤を認めた (Figure 2a). 肉眼的には鑑別困難で, 部分切除を行い迅速組織診に提出した. 既往の腎細胞癌とは異なる異型細胞を多数認め, 腺上皮を置換するような増殖形態を示し (Figure 2b), 原発性肺腺癌と診断. 左肺下葉切除術を追加施行した.

切除標本肉眼所見: S⁹ 割面に 14 mm の充実性白色結節 (主病変: Figure 3a) を認めた. S⁶ 割面に 3 mm の小結節を認め, Figure 1c に示したすりガラス陰影に合致すると考えられた (副病変: Figure 3b).

病理組織学的所見: 主病変において, 立方~円柱状の上皮細胞が単層に分布し, 一部は低乳頭状構造を呈しており, 多くが気腔側に線毛を認め, 粘液の貯留が顕著であった (Figure 4a). EVG (Elastica van Gieson) 染色では弾性線維の破綻を認めなかった (Figure 4b). 腫瘍細胞の基底部分で p63 陽性細胞を認めた (Figure 4c). 核異型は軽度であり, 核分裂像は明らかには認めなかった. 以上の所見から, CMPT と診断した. 副病変においても, 胞体粘液を有する線毛円柱上皮が置換する拡張した腺管の集合 (Figure 4d) および p63 陽性細胞の配列 (Figure 4e) を認めた. 両病変に浸潤性を認めず, 病変間の距離が離れていることから多発の CMPT と診断した. 両病変における BRAF の免疫組織学的検討, 主病変の遺伝子解析はいずれも陰性であった (Figure 4f, 4g).

術後経過: 術後 2 年半, 無再発で経過. 右肺下葉の微小結節についても増大を認めていない.

考察

CMPT は, 2002 年に石川により初めて命名された疾患である.¹ WHO 分類にも未だ記載されておらず明確な診断基準は存在しないが, 古典的には線毛細胞, 杯細胞, 基底細胞の 3 細胞成分から成り, 乳頭状構造を有する結節性病変とされる.^{1,2} ただし, Chang らはこれらの特徴をすべて満たす症例はほとんどないとし, bronchiolar adenoma (BA) を末梢型と中枢型に分類して CMPT を BA の 1 亜型と位置づけ, 典型的な CMPT 像を示すのは中枢型のみで, 多くの病変で乳頭状構造は局所的に認めるのみもしくは欠如していると報告している.³ また, Kamata らも CMPT において明瞭な乳頭状構造を持たず腺増殖の優位なタイプも見られるとし, これらを

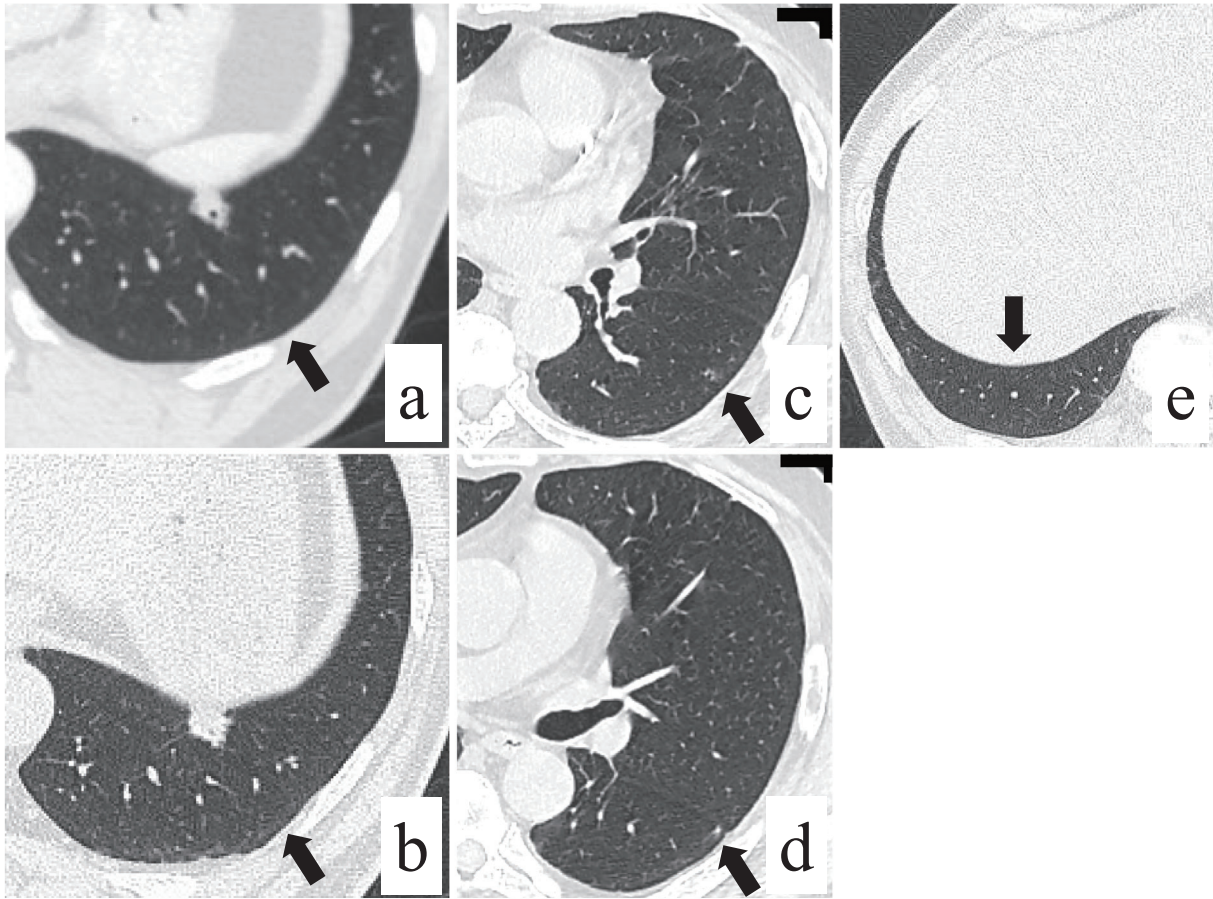


Figure 1. (a) CT shows a solitary partially solid pulmonary nodule (diameter: 1.3 cm; solid component diameter: 0.9 cm) in the left lower lobe (arrow). (b) The image obtained three years later shows a slight increase in the solid component (arrow). (c) A small, ground-glass opacity nodule in S⁶ in the left lower lobe. (d) (e) Multiple small nodules were seen in both lungs.

glandular type と分類している。² 線毛細胞と杯細胞は種々の割合で混在する⁴が、これらの細胞成分についてもやはり欠如する場合があるようである。³ 異なる細胞が混在し増殖する点や、細気管支に接して局在する傾向がある点などは peribronchiolar metaplasia (PBM) と類似するが、PBM では一般的に粘液細胞が見られず、化生病変であるため境界不明瞭であることが鑑別となる。^{2,5} また、PBM では背景肺に末梢気道病変や間質性肺疾患が見られることが多い。³ 本症例は現喫煙者であったが、背景肺に明らかな組織変化を認めなかった。比較的細胞の積み重なりが弱く PBM の可能性も考えたが、粘液貯留が明らかであり領域性が明瞭で腫瘍性病変と考えられたことから除外した。

もう 1 点、鑑別で重要なのは原発性肺腺癌であり、画像所見上も病理学的所見上も鑑別困難なことが多い。Onishi らは CMPT が画像所見上すりガラス陰影も充実性陰影もとり得、この濃度の違いは CMPT においては

粘液成分の量であると報告している。⁶ 本症例では、辺縁部の一部に肺胞隔壁の間質の拡大や同部の気腔を覆う円柱～立方上皮から成る上皮部分があり、腺癌の置換型進展に類似した組織像を示していたことに加え、同部の気腔内粘液の貯留が乏しかったため、術前高分解能 CT (HRCT) ですりガラス濃度を呈したと考えられた。また、肺胞隔壁の間質が拡大しこの部分に粘液の貯留がなかったことも、すりガラス濃度を呈した一因と考えられた (Figure 5)。^{18F}-FDG-PET/CT では、SUVmax 1.1 と低値であり典型的な CMPT の所見と合致したが、集積低値の理由は既存の報告通り腫瘍内の粘液成分の存在や浸潤部分が少ないためと思われた。⁷

組織学的にも CMPT は腺状、乳頭状、微小乳頭状といった多様な成長様式をとり、原発性肺腺癌との鑑別は困難とされる。² 本症例でも、術中迅速組織診断で異型腺腫様過形成や上皮内肺腺癌のような肺胞上皮置換性の異型細胞の増殖を認めたため置換型成分を有する原発性肺

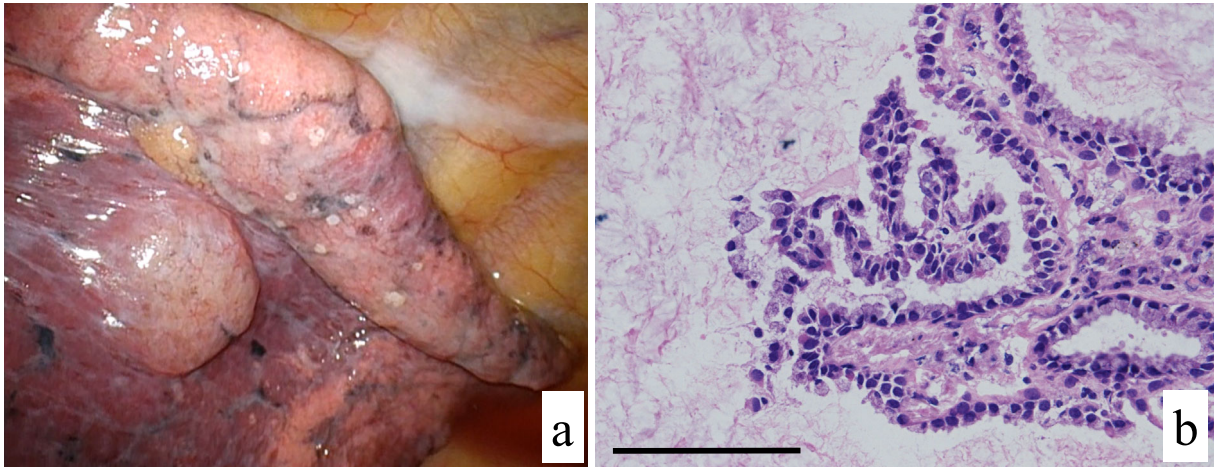


Figure 2. (a) The nodule was found bulging below the pleura in S⁹ in the left lower lobe during surgery after the lung collapsed. (b) An intraoperative frozen section with hematoxylin & eosin staining revealed numerous atypical glandular epithelium inconsistent with renal cell carcinoma (original magnification, ×400; scale bar: 100 μm).

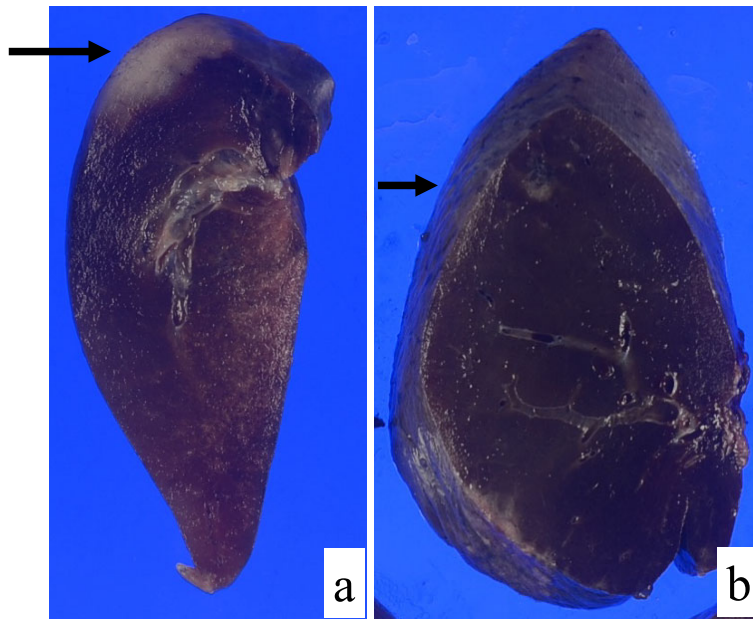


Figure 3. Macroscopic features of the obtained specimens after formalin fixation. (a) Main lesion from segment 9 (arrow). (b) Accessory lesion from segment 6 (arrow).

腺癌と判断し、部分切除から下葉切除に移行した。その後の病理診断では線毛細胞の非上皮置換性の単層の増殖や粘液産生を認め、明らかな核分裂像を認めなかったことから CMPT と診断した。CMPT の肺腺癌との違いは先に述べた 3 細胞成分を有することであり、特に線毛円柱上皮細胞の存在が重要である。核異型が弱く核分裂を欠くことや基底細胞配列が保たれていることも鑑別の一助となる。^{2,3} 一方で、最近では遺伝子変異解析の結果も報告され、CMPT の腫瘍性変化の側面が確立されつつあ

る。ただし遺伝子変異のうち最も頻度が高いとされる BRAF でも CMPT の 3~5 割程度にとどまり、^{2,3,8} 絶対的な診断基準とはなりにくい。本症例では主・副両病変ともに、免疫組織化学染色あるいは遺伝子解析で明らかな BRAF 変異を示唆する所見は認めなかった。肺腺癌との鑑別における上述の病理組織学的特徴からは良性病変が示唆されるが、他方、CMPT が粘液性腺癌の前駆病変である可能性、⁹ CMPT で基底細胞の紡錘形の腫瘍細胞の悪性転化を示すごく稀な症例の報告¹⁰や、コロイド腺

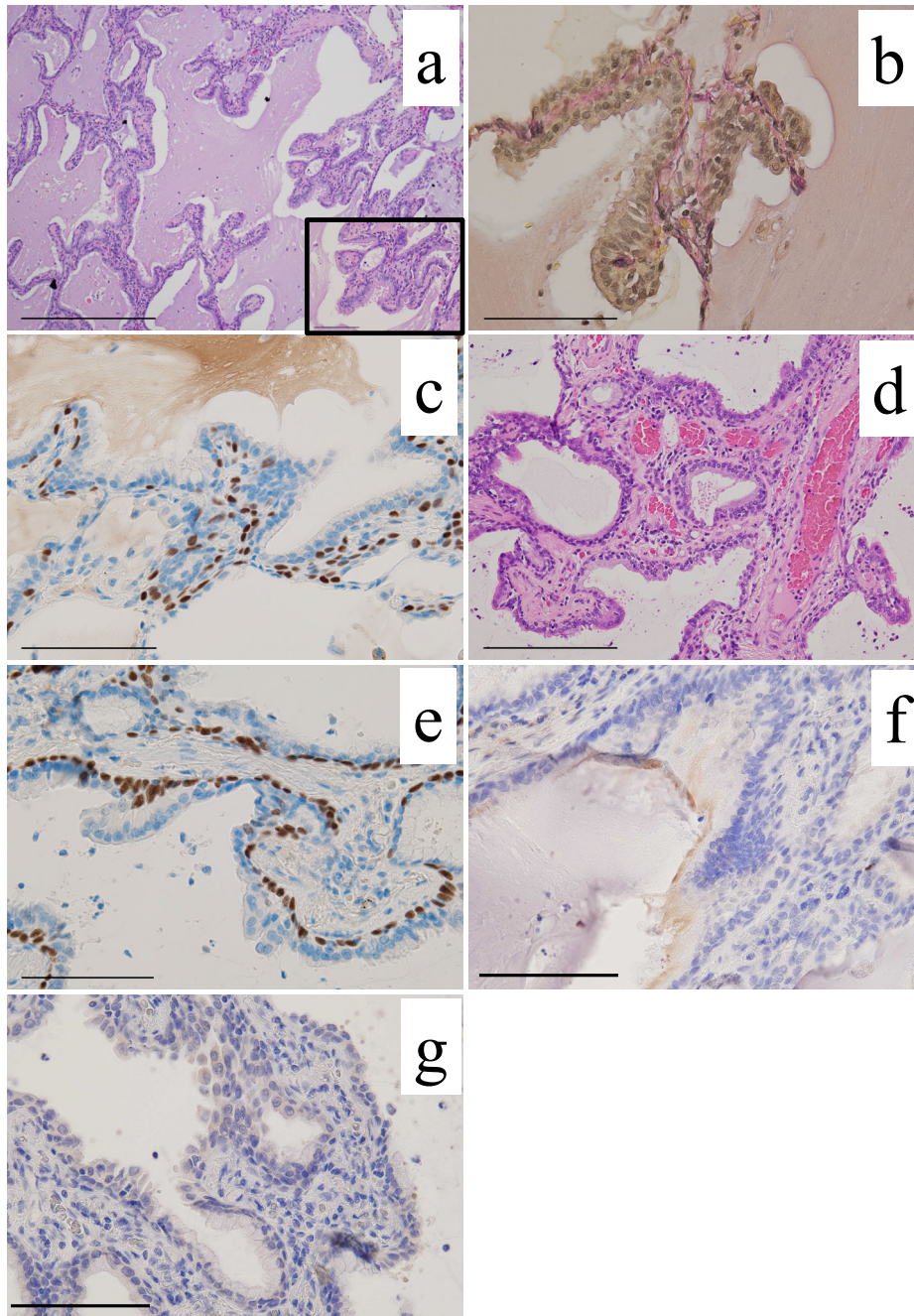


Figure 4. Microscopic findings of surgical specimens. **(a)-(c)** and **(f)**: main lesion, **(d)** **(e)** and **(g)**: accessory lesion. **(a)** Hematoxylin & eosin staining shows a pinkish mucin pool with lining of a monolayer of cuboidal and columnar epithelial cells showing cilia on the apical side (inset) (original magnification, $\times 400$; scale bar: $100\ \mu\text{m}$). **(b)** Elastica van Gieson (EVG) staining shows no elastic fiber breakage (original magnification, $\times 400$; scale bar: $100\ \mu\text{m}$). **(c)** p63 immunostaining shows lining of positive cells at the tumor base (original magnification, $\times 400$; scale bar: $100\ \mu\text{m}$). **(d)** Hematoxylin & eosin staining shows the aggregation of dilated ducts replaced by ciliated columnar epithelium with cytoplasmic mucin (original magnification, $\times 400$; scale bar: $100\ \mu\text{m}$). **(e)** p63 immunostaining shows lining of positive cells at the tumor base (original magnification, $\times 400$; scale bar: $100\ \mu\text{m}$). **(f)** **(g)** Immunostaining for BRAF was negative in both the main lesion **(f)** and accessory lesion **(g)** (original magnification, $\times 400$; scale bar: $100\ \mu\text{m}$).

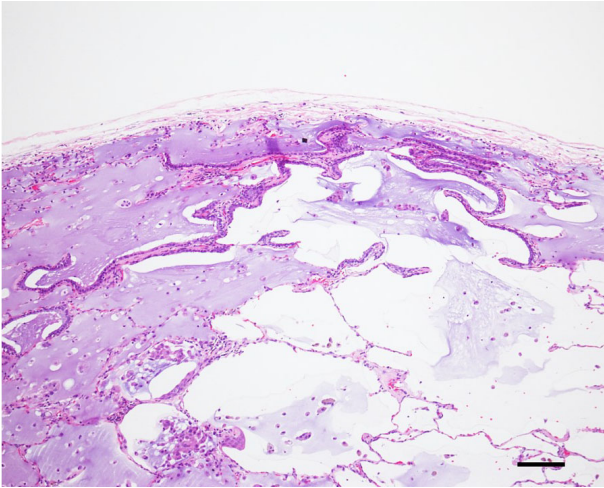


Figure 5. Microscopic findings of surgical specimens. Hematoxylin & eosin staining of the main lesion shows mosaically variable mucus density and columnar change of the epithelium in the marginal area with relatively little mucus retention (original magnification, $\times 10$; scale bar: 100 μm).

癌への移行が疑われる病変¹¹も報告されており、現時点でCMPTと呼称されている病変が真に1つのカテゴリーで統一されるのか、良悪性の区別についてなど、未知の部分が多い。ただしこれまで再発・転移の報告はなく、前駆あるいは境界悪性病変の可能性は否定できないもの予後は良好と考えられる。本症例では主病変と副病変を認め転移か多発かについて検討したが、解剖学的位置関係から経気道性転移は否定的であり、血行性転移に関しても、病理学的に基底膜に破綻がないことから否定的と考え、同時性多発病変と診断した。Changらも21例中3例(14%)でCMPTの多発病変を認めたと報告している。³各病変の構造・細胞構成・遺伝子変異などにつき本症例とも比較したが、明らかな共通点は見当たらなかった。ただ本症例の主病変を除くとこれら多発病変はすべて1cm未満の微小結節であり、標本を注意深く切り出さなければ多発病変が見逃される可能性があり注意すべきと考えられた。

CMPTが真に良性病変であることが確定すれば他の良性肺腫瘍と同様経過観察し得る可能性もあるが、原発性肺腺癌との鑑別が困難であることから、切除され診断がついた報告が多い。術式については縮小手術が選択された場合でも再発・転移の報告はなく、末梢発生の病変が多いこともあり縮小手術が妥当との報告が多い。^{9,12}ただし大杉らによると、本邦でのCMPTの報告例のうち術中迅速組織診でCMPTと診断された例は20例中7例のみ(35.0%)であり、⁸術前・術中診断は課題の1つである。幸らは、CMPTを経験した施設では凍結切片での

術中診断が可能であったことからCMPTの診断名を意識することが確定診断を得るきっかけとなることや、基底膜細胞の配列の保存の有無の観察が重要であることを考察している。¹²

CMPTの報告の多くがアジア、特に日本からの報告であることは興味深い。明確な診断基準が設定されていないために諸外国で同様の病変がCMPTと診断されていない可能性がある。実際、本症例についても「古典的」CMPTには当てはまらない部分があり診断に難渋し、前述の如くPBMや肺腺癌が否定され、線毛細胞や粘液細胞の混在、乳頭状構造といった特徴を有していたことから最終的にCMPTと診断した。Changらも25のCMPT病変のうち、元々CMPTと診断されたのは15病変のみであったことを報告している。³この中には他病変の切除標本で偶発的に発見されたCMPTも含まれており、現時点では稀とされているCMPTは想定より一般的な病変であるのかもしれない。より多くの症例報告や病態解明による早期の疾患概念の確立が望まれる。

現時点ではCMPTという疾患の可能性を想定し診断に当たることが重要と思われる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例のBRAF免疫染色をしていただきました近畿中央呼吸器センター臨床検査科笠井孝彦先生、遺伝子解析および診断に貴重なご意見をいただきました奈良県立医科大学附属病院病理診断科教授大林千穂先生、本稿作成に関して貴重なご意見をいただきました当院臨床検査科眞能正幸先生に心より感謝申し上げます。

REFERENCES

1. 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？ 病理と臨床. 2002;20:964-965.
2. Kamata T, Yoshida A, Kosuge T, Watanabe S, Asamura H, Tsuta K. Ciliated muconodular papillary tumors of the lung: a clinicopathologic analysis of 10 cases. *Am J Surg Pathol.* 2015;39:753-760.
3. Chang JC, Montecalvo J, Borsu L, Lu S, Larsen BT, Wallace WD, et al. Bronchiolar Adenoma: Expansion of the Concept of Ciliated Muconodular Papillary Tumors With Proposal for Revised Terminology Based on Morphologic, Immunophenotypic, and Genomic Analysis of 25 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2018;42:1010-1026.
4. Kon T, Baba Y, Fukai I, Watanabe G, Uchiyama T, Murata T. Ciliated muconodular papillary tumor of the lung: A report of five cases. *Pathol Int.* 2016;66:633-639.
5. 大内清子, 笹栗毅和, 内山明彦, 中村勝也. 肺線毛性粘液結節性乳頭状腫瘍 (Ciliated muconodular papillary tumor: CMPT) の1例. 診断病理. 2018;35:185-190.
6. Onishi Y, Kusumoto M, Motoi N, Watanabe H, Watanabe SI. Ciliated muconodular papillary tumor of the lung:

- thin-section CT findings of 16 cases. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;214:761-765.
7. Onishi Y, Ito K, Motoi N, Morita T, Watanabe SI, Kusumoto M. Ciliated muconodular papillary tumor of the lung: 18F-FDG PET/CT findings of 15 cases. *Ann Nucl Med.* 2020;34:448-452.
 8. 大杉 純, 長谷川剛生, 野沢佳弘, 藤生浩一, 叢 岳. 左肺下葉原発 ciliated muconodular papillary tumor の 1 切除例: 本邦報告例の検討. *日呼外会誌.* 2021;35:44-51.
 9. Udo E, Furusato B, Sakai K, Prentice LM, Tanaka T, Kitamura Y, et al. Ciliated muconodular papillary tumors of the lung with KRAS/BRAF/AKT1 mutation. *Diagn Pathol.* 2017;12:62.
 10. Miyai K, Takeo H, Nakayama T, Obara K, Aida S, Sato K, et al. Invasive form of ciliated muconodular papillary tumor of the lung: A case report and review of the literature. *Pathol Int.* 2018;68:530-535.
 11. Ishikawa M, Sumitomo S, Imamura N, Nishida T, Mineura K, Ono K. Ciliated muconodular papillary tumor of the lung: report of five cases. *J Surg Case Rep.* 2016; 2016:rjw144.
 12. 幸 大輔, 川野 理, 深井一郎, 内山智子, 馬場洋一郎, 村田哲也. 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. *肺癌.* 2013;53:831-835.