

CASE REPORT

原発性肺癌を合併した肺 tumorlet の 2 例

児島裕一・竹藪公洋<sup>1</sup>・大畑善寛<sup>1</sup>・佐藤未来<sup>1</sup>・  
飛岡弘敏<sup>2</sup>・石川慶大<sup>3</sup>・川村 健<sup>3</sup>

Two Cases of Pulmonary Tumorlet Complicated by Primary Lung Cancer

Yuichi Kojima<sup>1</sup>; Kimihiro Takeyabu<sup>1</sup>; Yoshihiro Ohata<sup>1</sup>; Miki Sato<sup>1</sup>;  
Hiroto Tobioka<sup>2</sup>; Keidai Ishikawa<sup>3</sup>; Takeshi Kawamura<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>2</sup>Department of Diagnostic Pathology, <sup>3</sup>Department of Thoracic Surgery, Otaru Kyokai Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** A pulmonary tumorlet is a rare tumor-like lesion, recognized as hyperplasia of neuroendocrine cells. Most tumorlets are incidentally found in resected lung specimens with chronic respiratory diseases. The association of pulmonary tumorlets with primary lung carcinoma is extremely rare. **Cases.** Case 1: Computed tomography (CT) showed a 50-mm tumor in the right lower lobe and swelling of the ipsilateral hilar lymph node. The tumor was diagnosed as non-small cell carcinoma by a bronchoscopic biopsy, and then the right lower lobe was resected. The histological diagnosis based on the surgical specimen was adenocarcinoma with some squamous cell carcinoma. A tumorlet was found near the carcinoma tissue. Case 2: CT showed a 40×30-mm mass in S<sup>5</sup> of the right middle lobe with a 3-mm nodular shadow. The right middle lobe was resected, and a histopathological examination revealed adenocarcinoma and a tumorlet 3×1.5 mm in size near the carcinoma tissue. **Conclusion.** Although it is important to differentiate lung tumorlets from malignant tumors, the number of reports is small because of their rarity. We experienced two cases of pulmonary tumorlets complicated by primary lung cancer.

(JLCC. 2021;61:959-963)

**KEY WORDS** — Pulmonary tumorlet, Lung cancer, Nodule, Adenocarcinoma

Corresponding author: Yuichi Kojima.

Received May 12, 2021; accepted July 22, 2021.

**要旨** — **背景.** 肺 tumorlet は神経内分泌細胞の過形成と考えられる腫瘍性病変で、慢性呼吸器疾患の切除肺で偶然発見される。その多くは慢性炎症性肺疾患に伴うものであるが、原発性肺癌との合併はきわめて稀である。**症例.** 症例 1 は 67 歳女性、喀血で受診し、右下葉に CT で 50 mm 大の腫瘍と同側肺門リンパ節の腫脹を認めた。気管支鏡下で生検を行い、非小細胞癌と診断し、右下葉切除を行った。手術検体から squamous cell carcinoma を一部に伴った adenocarcinoma と診断されたが、腫瘍組織の近傍に 3 mm 大の tumorlet を認めた。症例 2 は胸

部単純 X 線写真で異常陰影を指摘され当科を受診、CT で右中葉 S<sup>5</sup> に 40×30 mm 大の腫瘍があり、近傍に 3 mm 大の微小結節を認めた。右中葉切除を行い、病理組織検査を行ったところ adenocarcinoma の診断となり、腫瘍近傍に 3×1.5 mm の tumorlet を認めた。**結語.** 肺 tumorlet は悪性腫瘍との鑑別が重要となるが、希少であるため報告数も少ない。原発性肺癌を合併した肺 tumorlet を 2 例経験したため報告する。

**索引用語** — 肺 tumorlet, 肺癌, 結節, 腺癌

北海道社会事業協会小樽病院 <sup>1</sup>呼吸器内科, <sup>2</sup>病理診断科, <sup>3</sup>呼吸器外科.

論文責任者: 児島裕一.

受付日: 2021 年 5 月 12 日, 採択日: 2021 年 7 月 22 日.

## はじめに

肺 tumorlet は神経内分泌細胞の過形成から発生し、気管支拡張症や肺線維症など慢性呼吸器疾患の切除肺における組織病理学的検査で稀に発見される。気管支や細気管支周囲に発生する 1~2 mm 程度の微小病変であるため、画像上の鑑別も困難である。今回、原発性肺癌に伴う肺 tumorlet を 2 例経験した。原発性肺癌に合併した稀な肺 tumorlet を 2 例経験したため、若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

症例 1：67 歳女性。

主訴：咯血。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：高血圧症として近医通院中。

喫煙歴：30 歳から 63 歳まで 33 年間、1 日 15 本 (Brinkman Index = 495)。

現病歴：X 年 10 月に咯血し、12 月に近医を受診したところ右肺下葉に腫瘤影を認めたため、当科紹介となった。

初診時現症：体温 36.2℃、血圧 144/76 mmHg、脈拍数 62 回/分・整、SpO<sub>2</sub> 98% (室内気)。心音、呼吸音に異常はなかった。

初診時検査：腫瘍マーカー (CEA, CYFRA, ProGRP) を含めて異常所見はなかった。

胸部単純 X 線写真：右下肺野縦隔側に 50×40 mm 大の辺縁不整な腫瘤影を認めた。

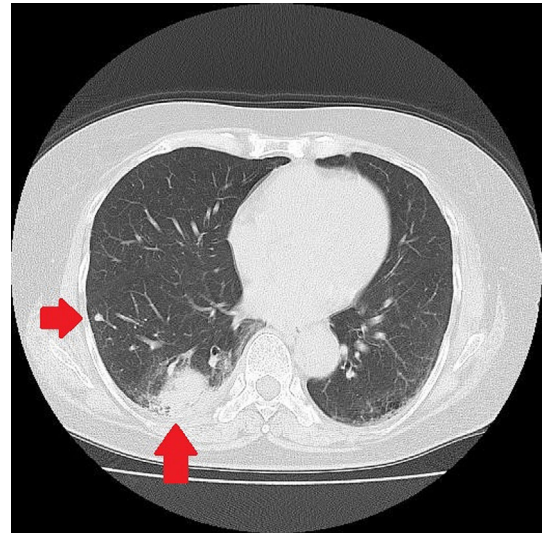
胸部 CT 検査：右肺下葉 S<sup>9</sup>、S<sup>10</sup> 胸膜直下に辺縁に少量のすりガラス影を伴った 51×41×33 mm 大の不整形腫瘤を認めた。S<sup>8</sup> 末梢に 3 mm 大の微小結節を認めた (Figure 1)。右肺門リンパ節の腫大も認めた (Figure 1 撮像外)。

FDG-PET 検査：右肺 S<sup>9</sup>、S<sup>10</sup> の腫瘤に SUVmax 26.4 の集積を認めた。S<sup>8</sup> の粒状影に関しては集積を認めなかった。リンパ節や遠隔転移を疑う集積を認めなかった。

気管支鏡検査：観察範囲で異常は認めなかった。右 B<sup>9a</sup> から生検を行い、非小細胞肺癌の診断となった。

以上より非小細胞癌 cT2bN1M0 Stage IIB と診断し、右下葉切除とリンパ節郭清を施行した。

病理所見：50×40×33 mm 大の carcinoma であり、大部分は中～低分化型の adenocarcinoma で一部には squamous cell carcinoma 様の成分も認めた。Adenocarcinoma の浸潤成分は papillary または solid adenocarcinoma の像を呈していた。切除範囲でリンパ節転移は認められず、pT2aN0M0 Stage IB の診断を得た。右 S<sup>8</sup> の胸膜直下に 3 mm 大の白色調の小結節状病変を認め、免疫



**Figure 1.** Chest CT shows a mass shadow and a 3-mm nodular shadow in the left lower lobe of the lung.

染色では chromogranin A 陽性、synaptophysin 陽性、CD56 陽性、TTF-1 陰性であり、tumorlet と診断した (Figure 2)。CT 画像での S<sup>8</sup> 末梢の微小結節に対応した病変と思われた。背景肺に線維化や気腫化はなかった。

症例 2：66 歳女性。

主訴：なし。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：脂質異常症、高血圧症として近医通院中。

喫煙歴：20 歳から 66 歳まで 46 年間、1 日 20 本 (Brinkman Index = 920)。

現病歴：X 年 10 月に近医にて胸部 X 線写真で右中肺野に結節状陰影があるとして、当院紹介となった。

初診時現症：体温 36.4℃、血圧 150/83 mmHg、脈拍数 65 回/分・整、SpO<sub>2</sub> 97% (室内気)。心音、呼吸音に異常はなかった。

初診時検査：腫瘍マーカー (CEA, CYFRA, ProGRP) を含めて異常所見はなかった。

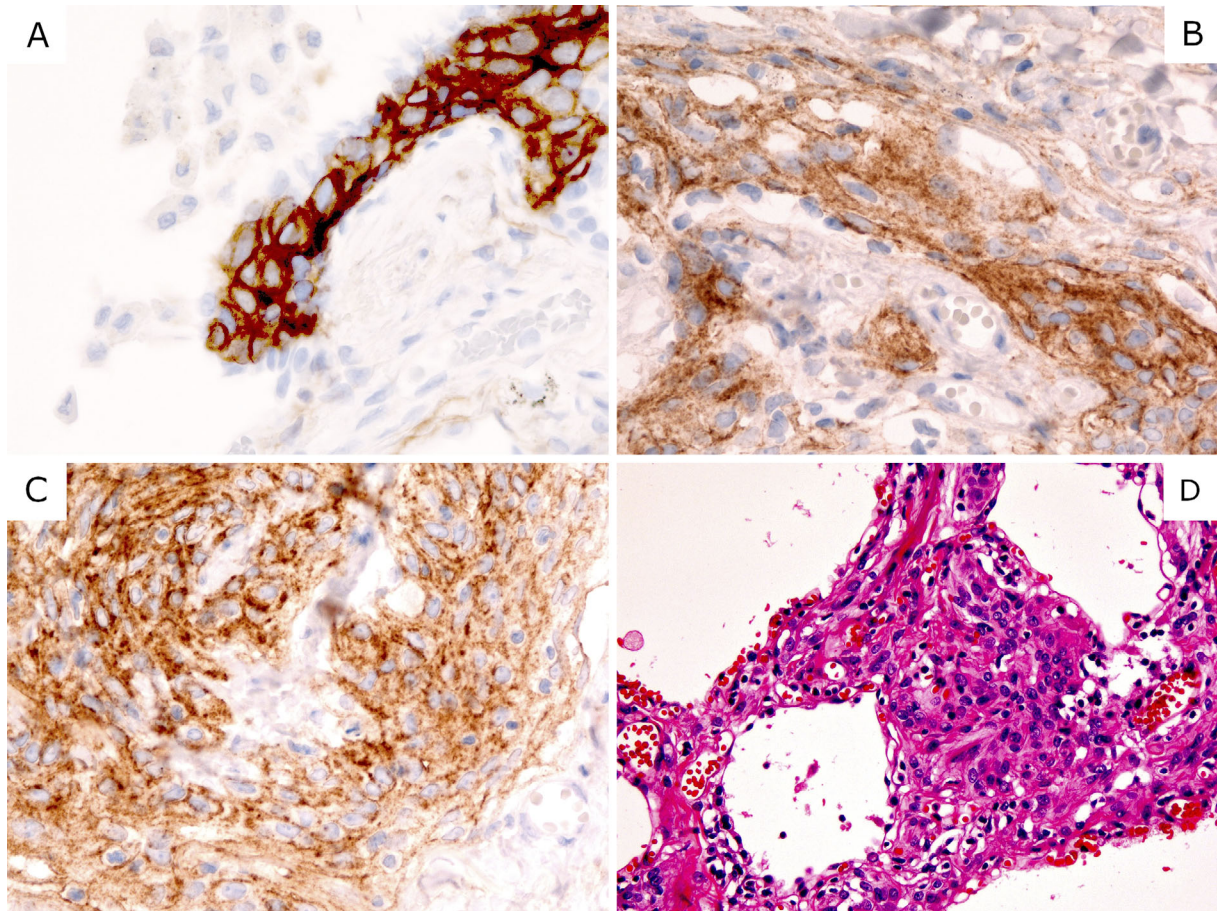
胸部単純 X 線写真：右下肺野縦隔側に 30 mm 大の辺縁が不整な腫瘤影を認めた。

胸部 CT 検査：右肺中葉 S<sup>5</sup> 胸膜直下に 30×27×40 mm 大の分葉状の腫瘤を認めた。S<sup>5</sup> に 3 mm 大の微小結節を認めた (Figure 3)。明らかなリンパ節の腫大はなかった。

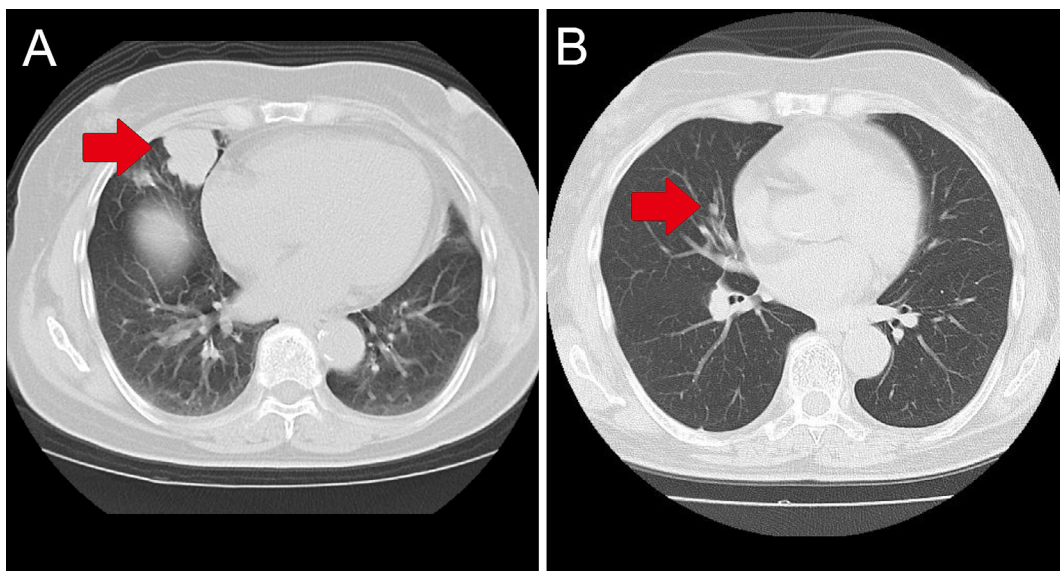
FDG-PET 検査：右肺中葉 S<sup>5</sup> の腫瘤に SUVmax 11.27 の集積を認めた。S<sup>4</sup> の結節やリンパ節には集積はなかった。

気管支鏡検査：観察範囲で異常は認めなかった。右肺 B<sup>5a</sup> から生検を行い、肺腺癌の診断となった。





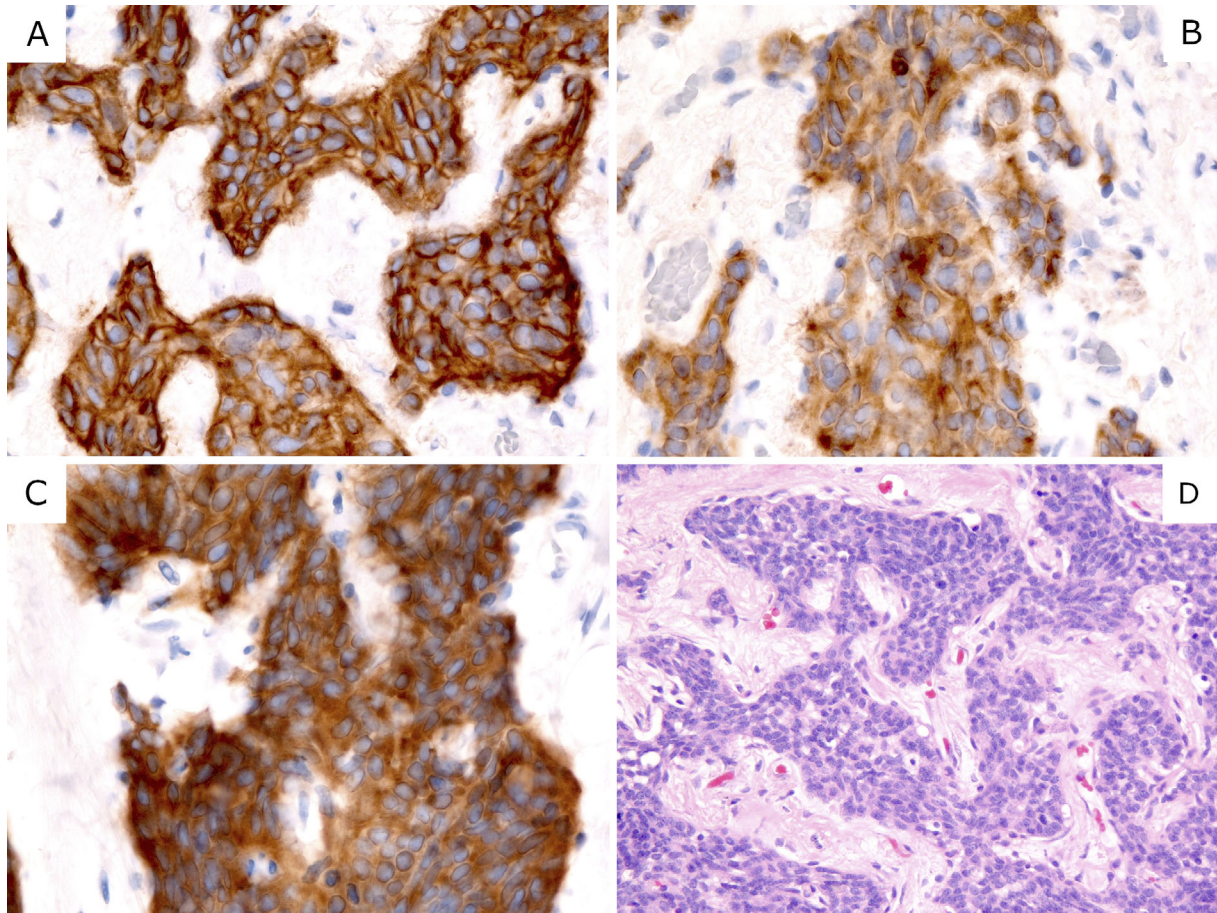
**Figure 2.** The nodule stained for chromogranin A (A,  $\times 40$ ), synaptophysin (B,  $\times 40$ ), CD56 (C,  $\times 40$ ), HE (D,  $\times 20$ ).



**Figure 3.** Chest CT shows a mass shadow (A, arrow) and a 3-mm nodular shadow in the right middle lobe of the lung (B, arrow).

以上より肺腺癌 cT2aN0M0 Stage IB の診断として、右 中葉切除を施行した。





**Figure 4.** The nodule stained for chromogranin A (A,  $\times 40$ ), synaptophysin (B,  $\times 40$ ), CD56 (C,  $\times 40$ ), HE (D,  $\times 20$ ).

病理所見：35×33×24 mm 大の結節状腫瘍であり，組織的には高～中分化型の acinar adenocarcinoma を認めた．pT2aN0M0 Stage IB の診断を得た．背景肺に線維化はなかった．頭側に 5 mm ほど離れた位置に 3.0×1.5 mm 大の白色病変を認めた．小型の腫瘍細胞が線維性間質を介在しながら髄様蜂巣を形成しており，免疫染色では chromogranin A 陽性，synaptophysin 陽性，CD56 陽性，TTF-1 陰性，EMA 陰性，PgR 陰性であり，tumorlet と判断した (Figure 4)．CT 画像の S<sup>5</sup> 微小結節と対応すると思われた．背景肺に線維化や気腫化はなかった．

## 考 察

肺 tumorlet は気管支や細気管支周囲に発生する微小病変であり，神経内分泌細胞の過形成である.<sup>1</sup> 高齢女性や気管支拡張症などの慢性炎症性疾患に合併する場合が多いが，<sup>24</sup> ほとんどは剖検時や他疾患の切除肺において偶発的に発見され，報告数は少なく，その中でも肺癌の切除肺での報告は稀である．肺 tumorlet を 1 施設における剖検症例で集計したところ，1400 例中 2 例 (0.1%) にしか認められなかったという報告もある<sup>5</sup> が，前向き研

究はなく，正確な有病率は不明である．当院では 10 年間 (2010～2020 年) に 730 例の切除肺に対して病理学的検査が行われたが，その中で tumorlet を認めたのは提示した 2 例のみであった (0.27%)．

Tumorlet は 5 mm 以下の小結節として観察され，5 mm を超える結節については carcinoid と分類される.<sup>6</sup> 組織学上は細胞異型が少なく，分裂像をほとんど認めない良性腫瘍であり，染色の上では chromogranin A，synaptophysin，CD56，NSE などが陽性となる.<sup>6</sup> なお，小細胞癌では核分裂像が多く，鑑別可能である．また，tumorlet は一般に線維化肺や慢性呼吸器疾患に伴うことが多い．その機序については，炎症や線維化などの気道障害からの修復過程において過形成をきたし tumorlet が形成されるという説と，逆に tumorlet 自体が血管内皮増殖因子 (VEGF) などを過剰発現し，線維化促進因子の産生が亢進した結果により線維化を惹起するという説がある.<sup>7-9</sup> 本症例では背景に線維化などの炎症所見は認めておらず，線維化肺や慢性呼吸器疾患によって tumorlet が形成されたとは考えにくい状況であった．

本症例において併存する肺疾患は肺癌のみである．肺

癌の合併が tumorlet 形成を惹起した可能性について考察すると、本症例の肺癌に tumorlet を引き起こすような特異性については、当院で施行可能な組織免疫学的検査では認められなかった。これまでに tumorlet と肺癌が併存した症例の報告は数例あるものの、<sup>10-13</sup> 報告数も少なく、肺癌と tumorlet の相関について調査した研究はない。前述の通り、炎症に伴って二次性に形成されるとする報告もあるため、腫瘍炎症や閉塞性肺炎に伴って tumorlet が形成される可能性が想定されるが、炎症性肺疾患に比べると肺癌の合併は圧倒的に少ないことから、tumorlet と肺癌が相関しているとは言いがたい。真の孤発例との発生率の比較検討が必要と思われ、今後の報告やさらなる症例集積が期待される。

臨床の上では肺 tumorlet は特異的な症状を伴わないため、CT 画像上で孤発性の結節として検出された場合、悪性腫瘍との鑑別が問題となる。Aubry らの報告<sup>14</sup>によると、典型的には複数または孤発性の結節であり、前述の通り 5 mm 以下の小結節として観察される。

今回提示した症例でも、症例 1 は咯血を主訴としていたが、肺癌に伴った症状と思われ、他に特異的な症状はなかった。CT では腫瘍近傍の結節として描出されており、術前の時点では副腫瘍の可能性も否定しきれなかったが、PET 検査では明らかな集積がなかったことから悪性の可能性は低いと考え、肺葉切除の方針とした。最終的に切除肺の病理所見から肺 tumorlet の診断に至った。ただし、本症例 1 のようにリンパ節転移を疑うときや、同側の異なった肺葉に結節を認めるときなどは Stage III となる場合もあり、対側にみられた場合は Stage IV となる。Tumorlet であるか否かは、切除範囲や根治切除可能かどうかといった治療方針に大きな影響を与えることとなる。本症例 1 でも結節を副腫瘍ととると cT3N1M0 Stage IIIA となり、放射線照射が選択肢に入る。近年は免疫チェックポイント阻害薬により Stage III の非小細胞肺癌に対する放射線化学療法の予後も延長してきているが、結節を切除せず放射線照射を行う場合、tumorlet の病理診断がつけられず、照射範囲や追加化学療法の必要性の有無などを判断つけがたくなることが予想される。原発性肺癌に 5 mm 以下の小結節を伴う場合は tumorlet である可能性も念頭に置いた上で、結節の大きさや画像の経過、PET 所見などを総合的に判断し、可能であれば外科的切除やクライオバイオプシーなどによる生検も選択肢に挙げた上で慎重に治療方針について決定する必要がある。

肺 tumorlet は悪性腫瘍との鑑別が重要となるが、希少なためデータも少なく、今後の症例集積や前向き研究による解析が期待される。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Linnoila RI. Functional facets of the pulmonary neuroendocrine system. *Lab Invest*. 2006;86:425-444.
2. Ginsberg MS, Akin O, Berger DM, Zakowski MF, Panicek DM. Pulmonary tumorlets: CT findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183:293-296.
3. Yagyu K, Miyamoto A, Matsushita H, Okimora A. A case of lung tumorlets secondary to pulmonary hypoplasia with recurrent haemoptysis. *Respirol Case Rep*. 2018;6:e00373.
4. Kallianos A, Velentza L, Zarogoulidis P, Baka S, Kosmidis C, Labaki S, et al. Progressive dyspnea due to pulmonary carcinoid tumorlets. *Respir Med Case Rep*. 2017;21:84-85.
5. Whitwell F. Tumorlets of the lung. *J Pathol Bacteriol*. 1955;70:529-541.
6. Wang J, Ren S, Liu Y, Guo K, Chen X, Wang Z, et al. Carcinoid Tumorlets Co-Existing with Chronic Pulmonary Inflammatory Processes: Imaging Findings and Histological Appearances. *Med Sci Monit*. 2020;26:e926014.
7. He P, Gu X, Wu Q, Lin Y, Gu Y, He J. Pulmonary carcinoid tumorlet without underlying lung disease: analysis of its relationship to fibrosis. *J Thorac Dis*. 2012;4:655-658.
8. Sartelet H, Decaussin M, Devouassoux G, Nawrocki-Raby B, Brichon PY, Brambilla C, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors (VEGF-R1 [Flt-1] and VEGF-R2 [KDR/Flk-1]) in tumorlets and in neuroendocrine cell hyperplasia of the lung. *Hum Pathol*. 2004;35:1210-1217.
9. Stevens TP, McBride JT, Peake JL, Pinkerton KE, Stripp BR. Cell proliferation contributes to PNEC hyperplasia after acute airway injury. *Am J Physiol*. 1997;272:L486-L493.
10. 坂本和裕, 加瀬昌弘, 山形達史, 佐藤秀之, 渡辺古志郎. 肺 tumorlet の 3 例—孤立性腫瘍影を呈した 1 例と原発性肺癌に合併した 2 例—. *肺癌*. 2000;40:51-55.
11. 魚本昌志. 肺生検にて偶然発見された肺 tumorlet の 2 例. *日本臨床外科学会雑誌*. 2003;64:2718-2722.
12. Churg A, Warnock ML. Pulmonary tumorlet. A form of peripheral carcinoid. *Cancer*. 1976;37:1469-1477.
13. Ranchod M. The histogenesis and development of pulmonary tumorlets. *Cancer*. 1977;39:1135-1145.
14. Aubry MC, Thomas CF Jr, Jett JR, Swensen SJ, Myers JL. Significance of multiple carcinoid tumors and tumorlets in surgical lung specimens: analysis of 28 patients. *Chest*. 2007;131:1635-1643.