

CASE REPORT

気管支原発乳頭状唾液腺腺腫の1例

林 龍也¹・根津賢司¹・小倉史也¹・竹中僚一¹・宇都宮健¹・
山本久斗¹・石田直樹¹・今井良典¹・中村太郎¹・梶原伸介¹

A Rare Case of Sialadenoma Papilliferum Originating from the Bronchus

Tatsuya Hayashi¹; Kenji Nezu¹; Fumiya Ogura¹; Ryoichi Takenaka¹; Takeshi Utsunomiya¹;
Hisato Yamamoto¹; Naoki Ishida¹; Yoshinori Imai¹; Taro Nakamura¹; Shinsuke Kajiwara¹

¹Department of Surgery, Uwajima City Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Sialadenoma papilliferum is a benign epithelial tumor that primarily occurs in the palate and floor of the mouth. We herein report a rare case of sialadenoma papilliferum originating from the bronchus. **Case.** A 66-year-old man presented with simple chest radiographic findings of a well-defined nodule in the right lower lung. Chest computed tomography (CT) revealed a 28-mm dendritic nodule in the right lower lobe of B⁸, and positron emission tomography-CT revealed fluorodeoxyglucose hyperaccumulation with a maximum standardized uptake value of 30.6, coinciding with the nodule. Bronchoscopy revealed a polypoid tumor in B⁸b, diagnosed as a papillary epithelial proliferating lesion on a biopsy, but bronchial lavage cytology indicated adenocarcinoma. The patient underwent right lower lobectomy and lymph node dissection. The histopathological findings showed that the tumor comprised a collection of many branched papillary structures protruding into the lumen of the B⁸b bronchus, with a biphasic structure of atypical basal and luminal cells. Based on the immunohistochemical features, the patient was diagnosed with primary bronchial sialadenoma papilliferum. **Conclusion.** Sialadenoma papilliferum is considered a benign disease. Only 9 cases of primary bronchial sialadenoma have been reported. We summarized the clinical, histopathological, and prognostic features of previously reported cases.

(JLJC. 2021;61:964-969)

KEY WORDS — Sialadenoma papilliferum, Originating from the bronchus, Lobectomy, Basal cell, Luminal cell

Corresponding author: Tatsuya Hayashi.

Received April 26, 2021; accepted July 25, 2021.

要旨 — **背景.** 乳頭状唾液腺腺腫 (sialadenoma papilliferum) は良性上皮性腫瘍の一つであり、主な発生部位は口蓋や口底部とされ、気管支発生の報告は非常に少ない。今回、気管支原発の乳頭状唾液腺腺腫という稀有な1例を経験した。**症例.** 66歳男性。胸部単純X線検査にて右下肺野に境界明瞭な結節影を指摘され、CTにて右肺下葉B⁸内に28mm大の粘液栓様の樹枝状結節を認め、PET-CTでは同結節に一致してSUV_{max}=30.6のFDG高集積を認めた。気管支鏡検査にてB⁸bにポリープ状の腫瘍を認め、気管支洗浄細胞診にて腺癌と診断され、手術目的に当科紹介受診となった。右肺下葉切除とリンパ節

郭清を施行し、病理組織結果にて腫瘍はB⁸b気管支内腔に突出する多数の分岐性乳頭状構造の集合体で構成され、非異型的なbasal cells/luminal cellsの二相性構造を示し、免疫組織化学的特徴から気管支原発の乳頭状唾液腺腺腫と診断された。**結論.** 乳頭状唾液腺腺腫は良性疾患とされているが、気管支原発例は報告が少なく、海外・本邦を含め9例のみであった。報告例における特徴をまとめて報告する。

索引用語 — 乳頭状唾液腺腺腫、気管支原発、肺葉切除、Basal cells, Luminal cells

¹市立宇和島病院外科。
論文責任者：林 龍也。

受付日：2021年4月26日、採択日：2021年7月25日。

はじめに

乳頭状唾液腺腫 (sialadenoma papilliferum) は良性上皮性腫瘍の一つであり、主な発生部位は口蓋や口底部とされ、気管支発生の報告は非常に少ない。今回、原発性肺癌を疑い手術加療を行い、術後病理組織検査にて気管支原性の乳頭状唾液腺腫の診断となった1症例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

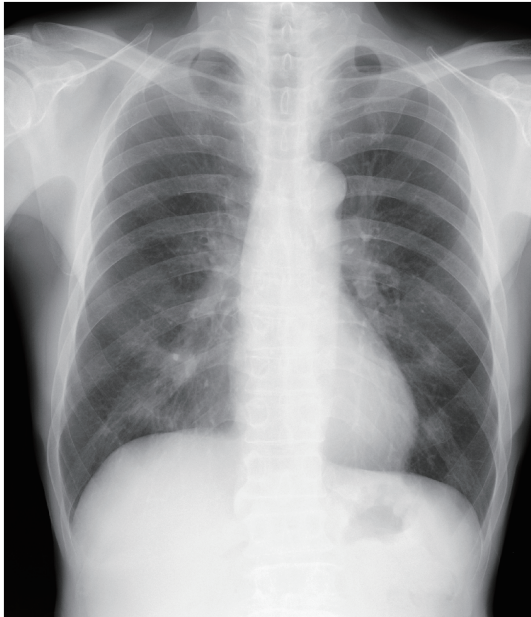


Figure 1. Chest radiography revealed a solid nodule of 27 mm diameter in the right lower lobe.



Figure 2. CT revealed a dendritic nodule with a maximum diameter of 28 mm in the right lower lobe of B⁸, resembling a mucus plug. CT, computed tomography.

症例

症例：66歳男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙 20本/日×47年間 (66歳時に禁煙)、職歴含めアスベスト・粉塵の曝露歴なし。

現病歴：高血圧、糖尿病にて当院内科通院中。胸部単純X線検査にて右下肺野に境界明瞭な結節影を指摘された。同様に、胸部CTにおいても右肺下葉気管支内に結節影を指摘され、気管支鏡検査にて肺腺癌疑いと診断された。手術依頼にて当科紹介受診され、その後手術目的で入院となった。

入院時現症：身長 166.0 cm、体重 53.0 kg、体温 36.1℃、血圧 114/70 mmHg、心拍数 70/min 整、呼吸音正常、心雑音なし。

血液生化学検査所見：血液、生化学、凝固検査にて明らかな異常所見はなし。腫瘍マーカー CEA 5.1 ng/ml、SCC 1.0 ng/ml、ProGRP 34.5 pg/ml。

呼吸機能検査：VC 4010 ml、%VC 119.3%、FEV_{1.0} 3000 ml、FEV_{1.0%} 78.13%。

胸部単純X線検査 (Figure 1)：右下肺野に 27×27 mm 大の結節影を認めた。3年前の胸部単純X線検査では同部位に異常は認めなかった。

胸部CT (Figure 2)：右下葉 B⁸内より、粘液栓様に最大径 28 mm 大の樹枝状の結節影を認めた。

FDG-PET (Figure 3)：右肺 S⁸の結節影に一致して、SUV_{max}=30.6 の FDG 高集積を認めた。肺門部および右鎖骨上リンパ節にも軽度の集積を認めたが、同部位の集

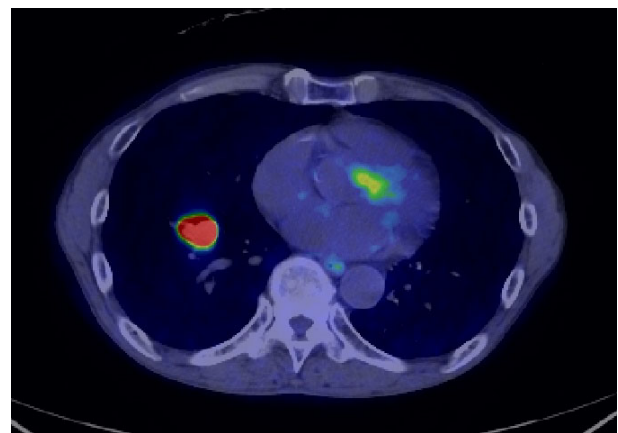


Figure 3. The nodule exhibited hyperaccumulation of FDG with an SUV_{max} of 30.6 on PET. FDG, fluorodeoxyglucose; SUV_{max}, maximum standardized uptake value; PET, positron emission tomography.

積は非特異的と判断した。

気管支鏡検査 (Figure 4) : 右肺下葉 B⁸b にポリープ状の腫瘍を認め、腫瘍生検を施行。生検より papillary epithelial proliferating lesion との診断で、気管支洗浄細胞診にて腺癌の疑いとの診断となった。

手術所見 : 右肺下葉切除術 + ND2a-1 を施行した。術後経過は良好で POD 10 で自宅退院となった。

病理組織学的検査 (Figure 5) : 肉眼的に、気管支に沿って内腔を充満し発育する黄白色充実性の腫瘍を認めた。病理組織学的には腫瘍と気管支粘膜の一部との連続性も確認できた。気管支内腫瘍は、内腔に突出する多数の分岐性乳頭状構造の集合体で構成され、非異型的な

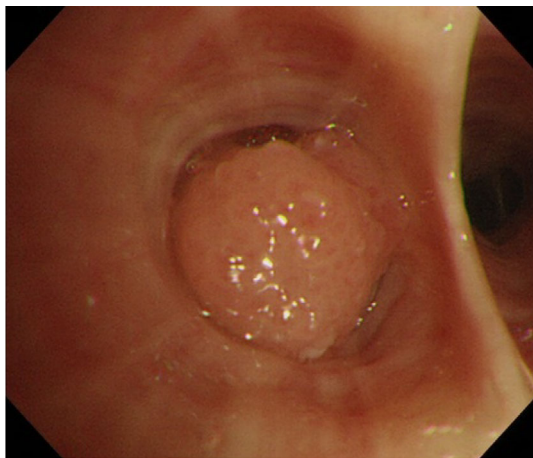


Figure 4. Polypoid tumor in the lower lobe of B⁸b of the right lung.

basal cells/luminal cells の二相性構造で構成されていた (Figure 5a). Luminal cells は一部で上皮過形成と微小乳頭構造を示していた (Figure 5b).

免疫組織化学的検査では、basal cells で cytokeratin (CK) 14+, p63+, α -smooth muscle actin (α SMA) +, CK5/6+, S-100 protein+ であり、luminal cells/basal cells とともに CK 7+, thyroid transcription factor (TTF)-1-であった (Table 1, Figure 6). 上記に加え、BRAF V600E 変異についても追加免疫染色を行い、luminal cells/basal cells とともに弱陽性を示した (Figure 7).

二相性上皮に囲まれた乳頭状構造が組織構造の主体を占め、二相性上皮の形態的・免疫組織化学的特徴より、気管支原発の乳頭状唾液腺腺腫と診断した。

術後経過 : 現在術後 7 年経過し、無再発生存している。

Table 1. Immunohistochemistry

Antibodies to	Luminal cells	Basal cells
CK7	Positive	Positive
CK5/6	Focally positive	Positive
CK14	Negative	Positive
p63	Negative	Positive
S-100	Negative	Positive
α SMA	Negative	Positive
TTF-1	Negative	Negative
BRAF V600E	Weakly positive	Weakly positive

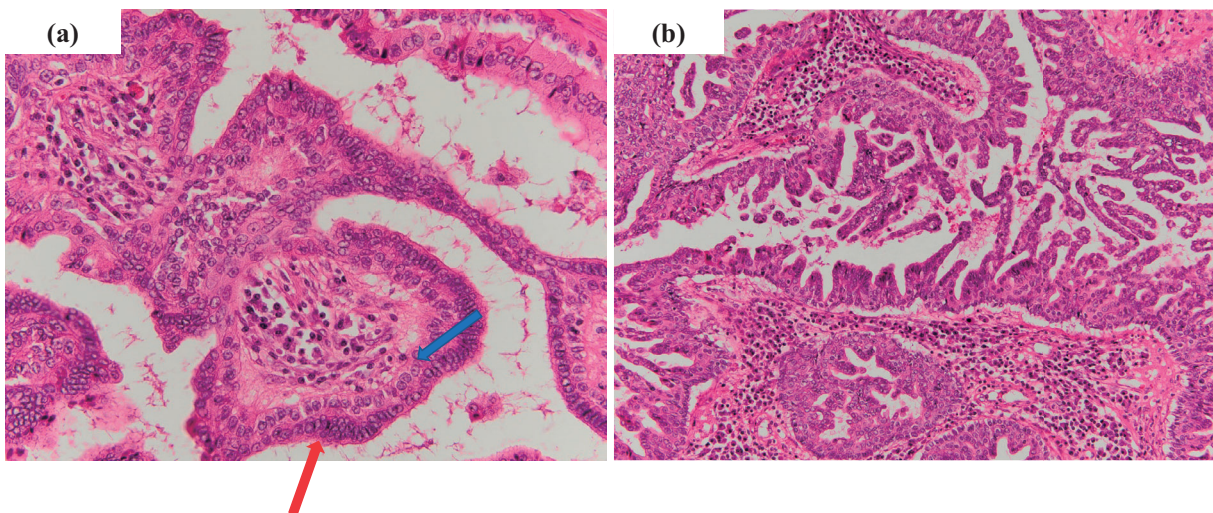


Figure 5. (a) It comprised a biphasic structure of basal (blue arrow) and luminal cells (red arrow) (H&E, original magnification $\times 40$). (b) Some luminal cells exhibit squamous epithelialization and micropapillary structures (H&E, original magnification $\times 20$). H&E, hematoxylin-eosin.

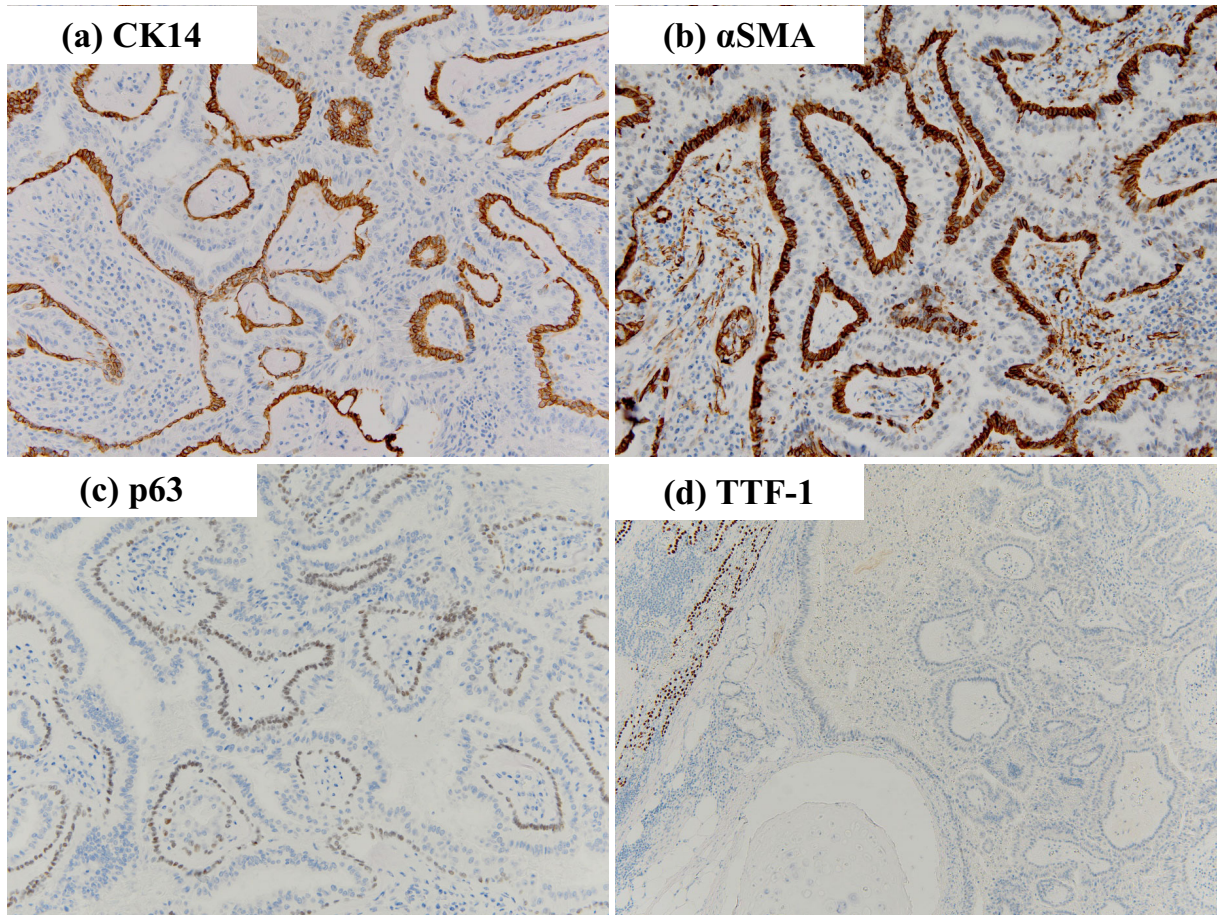


Figure 6. The basal cells tested positive for (a) CK14, (b) α SMA, and (c) p63. The luminal and basal cells tested negative for (d) TTF-1. CK, cytokeratin; α SMA, α -smooth muscle actin; TTF-1, thyroid transcription factor-1.

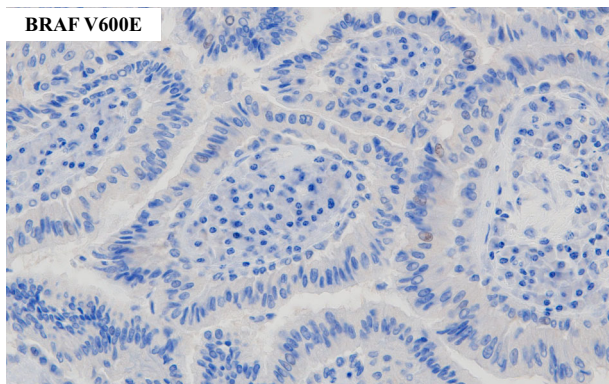


Figure 7. The luminal and basal cells tested weakly positive for the BRAF V600E mutation.

考 察

乳頭状唾液腺腺腫 (sialadenoma papilliferum) は、1969年に Abrams/Finck によって耳下腺および口蓋に生じた2例が検討され、皮膚に生じる乳頭状汗腺腺腫に組織

像が類似していることから名付けられた、良性上皮性腫瘍の一つである。¹ 主な発生部位は口蓋や口底部とされているが、まれな唾液腺腫瘍であり約 50 例の症例報告にとどまっている。唾液腺は主唾液腺と副唾液腺とがあり、主唾液腺には主に耳下腺や口腔粘膜に存在する一方、副唾液腺は気管支と気管支粘膜下層に存在して気管全体に均一に分布している。² 乳頭状唾液腺腺腫の発生起源は、Fantasia らは excretory duct cell (排出管細胞) からの発生を支持し、³ 他方で Shirasuna らは intercalated duct cell (介在性管細胞) からの発生を支持している。⁴ 症例報告も少ないことから、現時点では定まっていない。その中でも、気管支発生の報告はさらにまれで本症例を含め 9 例のみである (Table 2)。⁵⁻¹⁰

発症年齢は 47 歳から 77 歳であり、咳嗽を主訴としての発見や、自覚症状がないものも約半数を占めている。また全例中枢気管支もしくは気管からの発生であり、末梢病変の報告はなかった。Nakaguro らの報告によると、末梢気管支には気管支粘膜下腺組織がないため中枢気管支からの発生に限局しているのではないかと推測されて

Table 2. Acceptable Cases of Sialadenoma Papilliferum

No.	Author	Years	Age (years)	Initial symptoms	Location	Size	Pre-operative diagnosis	Treatment	SMA expression	Recurrence-free survival
1	Bobos M. ⁵	2003	53	Cough, sputum	Rt. B ⁸⁹	22*10*10	Benign papillary lesion	Lobectomy	+	8 months
2	Honda Y. ⁶	2009	75	Chest pain	Rt. B ³	5*3*3	Squamous metaplasia, dysplasia or carcinoma <i>in situ</i>	Sleeve lobectomy	-	8 months
3	Falkenstern Ge RF. ⁷	2011	53	Cough, hemoptysis	Rt. B basal	10	Adenocarcinoma	Lobectomy	-	24 months
4	Grzesik P. ⁸	2016	47	Cough, progressive dyspnea	Trachea	14*13	Benign glandular and squamous cells	Bronchoscopic resection	None	None
5	Campisi A. ⁹	2020	66	None	Rt. B ⁵	12*13	Not diagnostic	Lobectomy	None	36 months
6	Nakaguro M. ¹⁰	2021	77	Abnormal chest X-ray	Lt. B ⁶ -basal bifurcation	8	Sialadenoma papilliferum	Bronchoscopic resection	-	23 months
7	Nakaguro M. ¹⁰	2021	52	Chest pain	Rt. B ^{3b}	6	Columnar papilloma, atypical	Bronchoscopic resection	None	74 months
8	Nakaguro M. ¹⁰	2021	63	None	Rt. B ^{6a}	16	Adenocarcinoma	Lobectomy	None	122 months
9	This case	2021	66	Abnormal chest X-ray	Rt. B ⁸	28	Adenocarcinoma	Lobectomy	+	84 months

いる。¹⁰ また近年、乳頭状唾液腺腫では BRAF V600E 変異も報告されており、本症例でも弱陽性を示していた。BRAF V600E 変異は、glandular papilloma や mixed squamous cell and glandular papilloma といった気管支腺腫で多くの報告がなされており、^{11,12} こうした遺伝学的特徴や気管支内の乳頭状上皮などの組織学的類似性から、乳頭状唾液腺腫は気管支腺腫と同じ疾患分類に当たるのではとも考えられている。術前から診断確定に至った症例は少なく、1例を除き術後病理組織検査にて乳頭状唾液腺腫の診断となっている。乳頭状唾液腺腫は良性疾患と考えられているが、悪性腫瘍との鑑別に難渋することがあり、本症例同様術前に肺腺癌の診断で手術加療となった症例も存在する。^{7,10} 細胞診や生検での診断は非常に困難であると考えられるが、組織学的に basal cells/luminal cells の二相性構造の確認や免疫染色の追加に加え、中枢気管支から発生しているといった位置関係も非常に有用な情報となりうる。

本症例では、術前には悪性腫瘍（肺腺癌）疑いであったため、原発性肺癌の標準術式である肺葉切除+リンパ節郭清が行われている。乳頭状唾液腺腫は周囲への浸潤が非常に限られる良性腫瘍とされているが、耳下腺・口腔粘膜発生の2症例では再発例も報告されている。^{13,14} また Bobos らによる、乳頭状唾液腺腫に対して肺葉切除を行い、切除肺葉の中に低分化扁平上皮癌が存在していたという報告もある。⁵ 気管支発生の乳頭状唾液腺腫による再発例の報告はないが、発生機序は耳下腺や口腔粘膜原発のものと同様であり、系統的な肺葉切除術が手術の第一選択となると考えられる。また、気

管支鏡下の腫瘍切除例も3例報告されており、sleeve 切除が必要になる症例や呼吸機能が悪く系統的な肺葉切除ができない症例に関しては、治療の選択肢として考慮できると思われる。

本症例のようにまれな疾患の存在を認識することは、臨床医・病理医両者にとって非常に有益であると考えられる。本症例では、術後7年経過し再発や悪性転化は認められていない。今後はさらなる症例の蓄積やより長期間の経過などの検討も必要と考えられる。

結語

今回、気管支原性の乳頭状唾液腺腫という非常にまれな症例を経験した。臨床医と病理医両者間でこのような稀少疾患についての共有認識は重要と考える。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：ご協力とご指導をいただきました市立宇和島病院臨床検査科中西 護先生、病理診断科松影昭一先生に深謝いたします。

REFERENCES

- Abrams AM, Finck FM. Sialadenoma papilliferum. A previously unreported salivary gland tumor. *Cancer*. 1969;24:1057-1063.
- Choi HK, Finkbeiner WE, Widdicombe JH. A comparative study of mammalian tracheal mucous glands. *J Anat*. 2000;197:361-372.
- Fantasia JE, Nocco CE, Lally ET. Ultrastructure of

- sialadenoma papilliferum. *Arch Pathol Lab Med.* 1986;110:523-527.
4. Shirasuna K, Watatani K, Miyazaki T. Ultrastructure of a sialadenoma papilliferum. *Cancer.* 1984;53:468-474.
 5. Bobos M, Hytiroglou P, Karkavelas G, Papakonstantinou C, Papadimitriou CS. Sialadenoma papilliferum of bronchus. *Virchows Arch.* 2003;443:695-699.
 6. Honda Y, Shiraishi K, Nomori H, Ishihara S, Iyama K. Sialadenoma papilliferum of the bronchus: rare tracheobronchial tumor of salivary gland type. *Pathol Int.* 2009;59:572-576.
 7. Falkenstern Ge RF, Ott G, Friedel G. Bronchial sialadenoma papilliferum: a very rare cause of hemoptysis. *J Cancer Sci Ther.* 2011;3:020-021.
 8. Grzesik P, Passik C, Mahfoozi A. An Unusual Cause of Dyspnea. *Ann Thorac Surg.* 2016;102:e333-e334.
 9. Campisi A, Dell'Amore A, Bertolaccini L, Ricci C, Cancellieri A, Stella F. Sialadenoma papilliferum of the bronchus: a rare tumour of salivary gland origin. *Adv Respir Med.* 2020;88:267-270.
 10. Nakaguro M, Mino-Kenudson M, Urano M, Ogawa I, Honda Y, Hirai H, et al. Sialadenoma Papilliferum of the Bronchus: An Unrecognized Bronchial Counterpart of the Salivary Gland Tumor With Frequent BRAF V600E Mutations. *Am J Surg Pathol.* 2021;45:662-671.
 11. Lin DL, Xing XM, Ran WW, Zhao H, Li GQ, Xu J, et al. Pulmonary peripheral glandular papilloma and mixed squamous cell and glandular papilloma frequently harbour the BRAF V600E mutation. *Histopathology.* 2020;76:997-1004.
 12. Huang YL, Chang YL, Chen KC, Wu CT. Mixed squamous cell and glandular papilloma of the lung: A case report of a novel mutation in the BRAF gene and coexistent HPV infection, possible relationship to ciliated muconodular papillary tumor. *Pathol Int.* 2019;69:104-109.
 13. Rennie JS, MacDonald DG, Critchlow HA. Sialadenoma papilliferum. A case report and review of the literature. *Int J Oral Surg.* 1984;13:452-454.
 14. Pimentel MT, López Amado M, García Sarandeses A. Recurrent sialadenoma papilliferum of the buccal mucosa. *J Laryngol Otol.* 1995;109:787-790.