

CASE REPORT

増大傾向を示した右下葉 ciliated muconodular papillary tumor の 1 例
— 自験例の 10 例の検討 —

篠原周一¹・鈴木あゆみ¹・瀬戸克年¹・高橋祐介¹・
坂倉範昭¹・佐々木英一²・真砂勝泰²・黒田浩章¹

Growing Ciliated Muconodular Papillary Tumor: a Case Report

Shuichi Shinohara¹; Ayumi Suzuki¹; Katsutoshi Seto¹; Yusuke Takahashi¹;
Noriaki Sakakura¹; Eiichi Sasaki²; Katsuhiko Masago²; Hiroaki Kuroda¹

¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of Pathology, Aichi Cancer Center Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Bronchiolar adenoma/ciliated muconodular papillary tumor (BA/CMPT) is a benign tumor with a rare histology. However, the development of BA/CMPT on computed tomography (CT) remains unclear. We herein report a case of BA/CMPT showing growth after 1.5 years of CT follow-up. **Case.** A 67-year-old man presented to our hospital for surgery for a ground-glass opacity nodule in the right lower lobe. He underwent wedge resection after CT-guided marking with indigo carmine and lipiodol mixture. Pathologically, the nodule was diagnosed as BA/CMPT. In addition, we examined 10 cases of BA/CMPT in our institution and summarized the clinical background, CT findings and genetic alterations. **Conclusion.** We experienced a case of BA/CMPT growth and examined 10 cases in our institution. BA/CMPT is a rare tumor that grows under CT observation. It is important to diagnose BA/CMPT promptly because of its favorable prognosis and the probability of malignancies with genetic alterations.

(JJLC. 2023;63:892-896)

KEY WORDS — Ciliated muconodular papillary tumor, Genetic mutation, Benign, Computed tomography

Corresponding author: Hiroaki Kuroda.

Received March 28, 2023; accepted July 3, 2023.

要旨 — **背景.** 細気管支腺腫/線毛性粘液結節性乳頭状腫瘍 (bronchiolar adenoma/ciliated muconodular papillary tumor: BA/CMPT) は稀な良性腫瘍であるが、Computed tomography (CT) 経過などについては不明な点が多く、悪性との鑑別が重要である。今回、CT で 1.5 年間の経過観察を行い、増大傾向を認めた 1 例を経験したので報告する。**症例.** 症例は 67 歳男性、1 年 6 ヶ月前に CT で右下葉小結節を指摘され経過観察されていたが、1 年 6 ヶ月後の CT で増大傾向を認め、手術の方針となった。インジゴカルミン・リピオドールによる CT ガイド下マーキングを実施したのちに、右下葉部分切除術

を行った。詳細な病理組織学的検討の結果、BA/CMPT と診断された。自験例の 10 例についての臨床背景、CT の経過、遺伝子変異の特徴についてまとめ、報告を行った。**結論.** 増大傾向を認めた BA/CMPT の 1 例を経験した。BA/CMPT は稀な組織型であり、CT で増大傾向を示し、ドライバー遺伝子変異を認める悪性のポテンシャルを有する症例もあり、悪性との鑑別が極めて重要である。

索引用語 — 線毛性粘液結節性乳頭状腫瘍、遺伝子変異、良性、CT

はじめに

2002年に石川¹によって提唱された疾患である細気管支腺腫/線毛性粘液結節性乳頭状腫瘍 (bronchiolar adenoma/ciliated muconodular papillary tumor: BA/CMPT) は、組織学的には良性腫瘍であるが、腺癌にみられる所見 (微小乳頭構造様所見やスキップ病変) を呈することがあるため、診断が難しい。临床上のふるまいは良性で予後は良好であるものの、画像上の経過については不明な点が多い。今回、増大した腫瘍で悪性との鑑別を要するBA/CMPTの1例を経験したため、報告する。

症例

症例：67歳，男性。

主訴：検診異常。

既往歴：悪性リンパ腫，喉頭癌。

生活歴：喫煙歴20～50歳，10本/日×30年間。職業歴事務職。

現病歴：X-1.5年に肺癌のcomputed tomography (CT) 検診で右下葉に小結節を指摘された (後方視的に検討するとX-10年にも同部位に0.3×0.3 cmの小結節を同定できた)。X年に撮影したCTで軽度増大を指摘され，外科的切除目的に当院当科紹介となった。

入院時現症：身長167 cm，体重64 kg，Performance status 0，Fletcher-Hugh-Jones I。

血液検査：CEA 1.3 ng/ml，CYFRA 1.5 ng/dl，Pro-

GRP 34.2 ng/dl，QFT 正常範囲。

胸部X線所見：明らかな異常を認めない。

胸部CT所見：右下葉S⁹の胸膜直下に0.7×0.5 cm大の辺縁整，境界不明瞭なpure ground-glass nodule (GGN) を認めた (Figure 1A)。明らかなリンパ節の腫大は認めず。

Positron emission tomography (PET)/CT：明らかな腫瘍へのfluorodeoxyglucoseの集積は認めない。

経過：1.5年後のCTで1.0×0.7 cmと増大傾向を認めたが (Figure 1B)，末梢小型病変のため術前診断が困難であった。悪性リンパ腫または喉頭癌の肺転移再発またはcTisN0M0の原発性肺癌と考え，外科的切除の方針となった。

手術所見：術前にインジゴカルミン (2 ml) とリピオドール (2 ml) による腫瘍近傍へのCTガイド下マーキングを行い，左側臥位，3 portで胸腔鏡下右下葉部分切除術を行った。注入された色素マーキングがS⁹腫瘍頭側近傍にあることを確認し，色素を目印として十分なマージンを確保して自動縫合器で同部位を切除した。迅速病理診断では転移か原発かの診断が困難であることから迅速病理診断は行わず，部分切除で手術終了した。

手術時間：1時間7分，出血量：3 ml。

病理所見：

①右下葉S⁹：最大径0.5×0.4 cm，白色充実性，境界不明瞭な結節。

②気腔に粘液貯留を伴いながら乳頭状あるいは腺管状に，一部肺胞上皮置換性に増生する腫瘍が認められた。

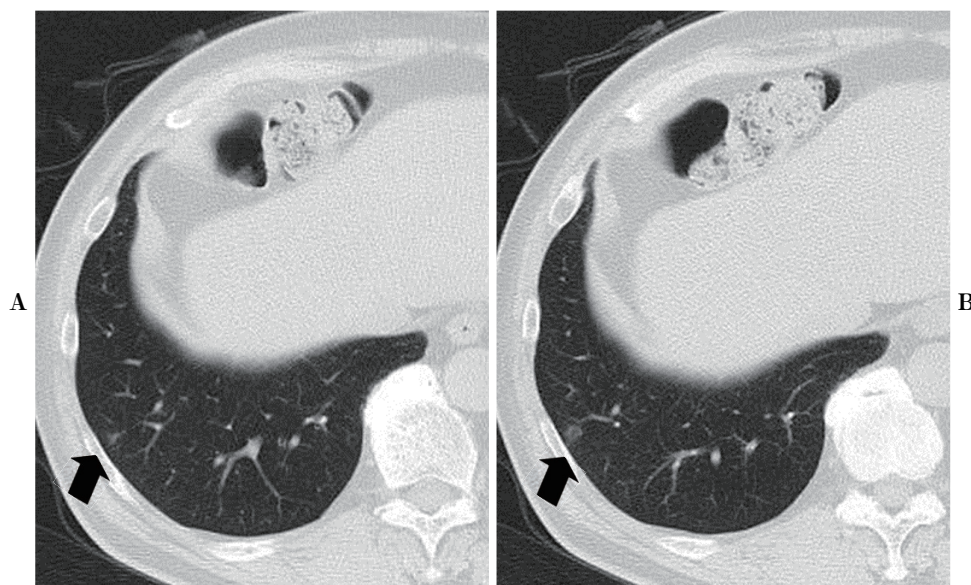


Figure 1. **A.** Chest computed tomography shows tumor was pure ground-glass opacity nodule with 0.7 cm in S⁹ at the time of the referral to our hospital. **B.** Chest computed tomography shows tumor increased to 1.0 cm.

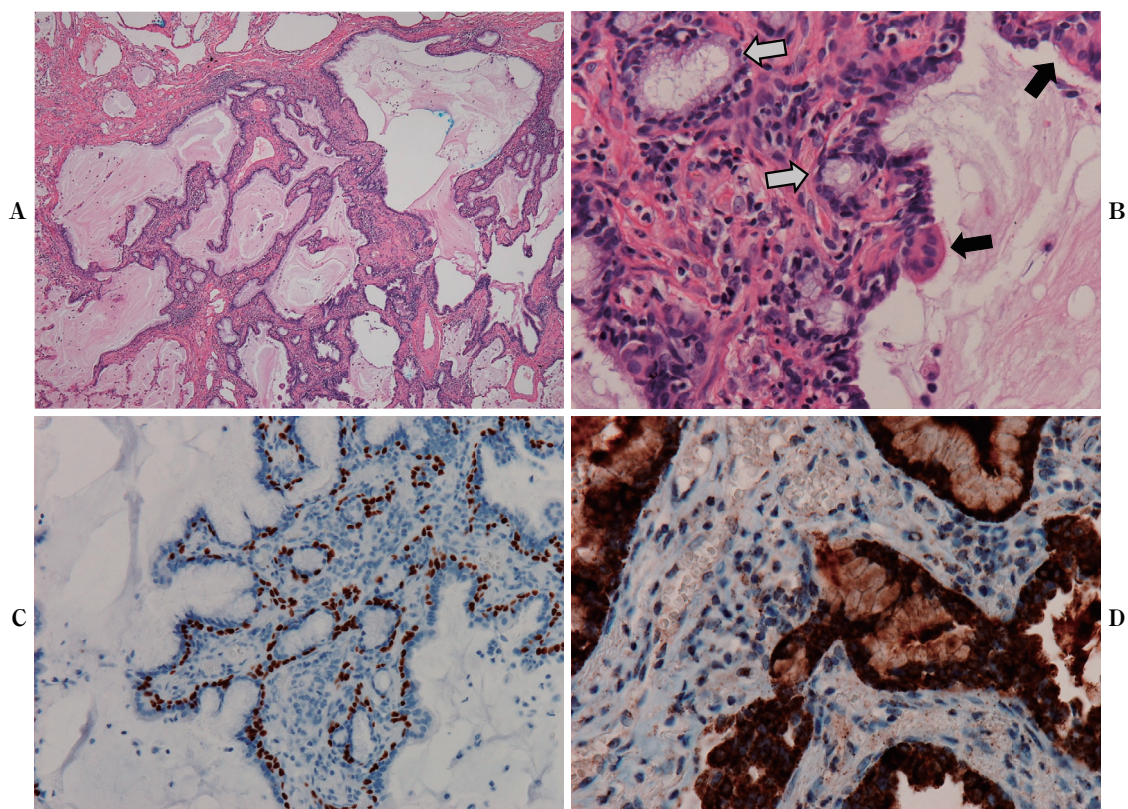


Figure 2. Pathological findings of the resected tumor. **A.** The tumor showed a papillary or glandular pattern and a partially lepidic growth pattern and air space filled with mucin ($\times 40$). **B.** The tumor consisted of ciliated columnar cells (black arrows) and goblet cells (white arrows) with mucin ($\times 400$). **C.** Basaloid cells with a p40-positive lining were preserved regularly ($\times 200$). **D.** The tumor was positive for *BRAF* V600E-specific antibody ($\times 400$).

(Figure 2A). 拡大すると、内腔側に線毛上皮や胞体内に粘液を有する円柱状の杯細胞がみられ、基底側には基底細胞が確認された (Figure 2B).

③細胞異型は乏しく、壊死はみられなかった。p40の免疫染色にて連続的に配列する基底細胞が確認された (Figure 2C)。これらの所見から本症例はBA/CMPTと判断された。なお、*BRAF* V600Eの免疫染色では腫瘍細胞が陽性であった (Figure 2D)。

考 察

BA/CMPTは稀な組織型の良性腫瘍であり、2002年に初めて石川により提唱された疾患概念である。¹末梢肺に発生し、粘液貯留を伴いながら内腔側に線毛細胞と杯細胞、基底側に基底細胞が二相性に配列して肺胞置換性に乳頭状に増生するという組織学的特徴を有する。本疾患概念はWHO分類第5版にBA/CMPTとして記載されており、近年疾患概念が浸透しつつあり報告が増えている。BA/CMPTの古典的な特徴としては、線毛細胞・杯細胞・基底細胞によって構成され、粘液貯留を伴

う乳頭状発育が挙げられる。²臨床的には良性の経過であるが、組織学的に腺癌にみられる所見を呈することがあり、その具体的な所見としては1)肺胞構造の破綻と弾性線維の凝集、2)肺胞上皮置換性の増殖、3)被膜がない、4)CEAの陽性率が高い、5)micropapillary patternであり、良性病変の特徴を示す所見としては1)線毛細胞への分化、2)核分裂像がない、3)KRAS変異が稀である、4)基底細胞の存在(二相性の保持)が挙げられている。^{1,3,4}本症例でも粘液の貯留と多列線毛上皮や円柱上皮と基底細胞から構成され、連続する基底細胞層の構築及び乳頭状に発育する所見を認めており、古典的なBA/CMPTの特徴を有していた。

BA/CMPTの臨床像については、自験例10例に関してTable 1にまとめた。年齢の中央値は74歳(52~84)、never smokerが50%であった。既報と同様に性差はなく、年齢の分布も類似した結果であった。⁵また当院における画像所見は60%がpart solid noduleまたはpure GGNであり、40%がsolid noduleであった。Onishiらは16例のCMPTの画像所見を検討し、solidが50%、part

Table 1. Characteristics of Patients Diagnosed with Bronchiolar Adenoma/Ciliated Muconodular Papillary Tumor in Our Institution

Case	Age (years)	Smoking history	Gender	CT findings	GGN ratio	PET/CT (SUVmax)*	Growth	CT Size (mm)	Operation	Intraoperative frozen section	Genome
1	52	never	f	solid, indentation	1	no data	no interval	16	segmentectomy	yes (bronchial adenoma)	no data
2	82	never	m	part solid nodule	0.45	none	no interval	11	wedge	yes (inflammatory change)	WT
3	57	never	f	part solid nodule	0.28	none	no interval	28	wedge	no	WT
4	79	ex	f	part solid nodule	0.36	none	none	16	segmentectomy	no	EGFR 19del
5	84	never	f	solid	1	1.71	increased (4.0 mm/year)	7 ⇒ 11 (1.0 year)	wedge	no	KRAS G12C
6	74	never	f	solid	1	none	increased (1.7 mm/year)	8 ⇒ 10 (1.2 years)	segmentectomy	no	BRAF V600E
7	71	ex	m	part solid nodule	0.41	1.05	increased (8.0 mm/year)	14 ⇒ 22 (1.0 year)	segmentectomy	yes (inflammatory change)	WT
8	65	ex	m	part solid nodule	0.23	none	increased (0.9 mm/year)	3 ⇒ 10 (8.0 years)	segmentectomy	no	KRAS G12X
9	74	ex	m	solid	1	none	none	5	segmentectomy	no	WT
Present case	67	ex	m	pure GGN	0	none	increased (2.0 mm/year)	7 ⇒ 10 (1.5 years)	wedge	no	BRAF V600E

CMPT: ciliated muconodular papillary tumor, CT: computed tomography, GGN: ground-glass nodule, PET: positron emission tomography, SUVmax, maximum standardized uptake value, WT: wild type.

*PET showing no uptake according to radiologists was defined as “none”.

solid nodule が 43.8%, pure GGN が 6.2% と報告している。画像所見に関しても当院の結果は既報と一致する結果であった。症例により GGN あるいは solid にみえる理由としては、粘液成分と充実細胞成分の違いによって CT 画像所見のすりガラス陰影の濃度に差が生じるためと考えられる。⁶ また Onishi らは、増大速度は 0.49 mm/年と報告しているが、本症例では 2.0 mm/年と既報に比して増大速度が速く、肺癌を含めた悪性腫瘍の可能性を考慮する必要性があった。⁶ また良性ではあるものの、自験例でも増大傾向を認めた症例が多く悪性腫瘍との鑑別が難しい。PET/CT では FDG の集積は低く、standardized uptake values は 0.57 から 1.35 と報告している。⁷ これは BA/CMPT が内部に粘液成分を多く伴うため、細胞の充実成分が相対的に少なく、PET の集積が乏しい傾向があると考えられた。

手術術式に関しては肺葉切除の割合は少なく、⁵ 自験例でも部分切除の割合が多かった。これは、BA/CMPT が末梢肺に多く発生することに起因すると考えられた。術式に関しては、十分な切除マージンを確保できれば、BA/CMPT の再発率の低さ、良好な予後から部分切除ま

たは区域切除で適正と考えられる。一方で迅速病理診断では正確に診断できるかが術式選択において極めて重要である。大杉らの検討では、術中病理診断が試みられた 20 例中 7 例で正しく診断できており、複数の症例を経験した施設においては術中に診断できる可能性を示している。⁸ 一方、術中病理診断で悪性と診断された症例は 8 例あり、術中病理診断の難しさも指摘されている。大杉らの検討と比較し、自験例では術中病理診断で悪性と診断された症例は認めなかったが、正確に診断できたものは 3 例中 1 例であり、本疾患概念を広く普及することが望まれる。また永久病理標本でも悪性との鑑別がしばしば問題となり、mucinous adenocarcinoma *in situ* や粘表皮癌との鑑別が困難な症例が報告されている。⁹⁻¹¹ いずれも粘液産生を伴う低悪性腫瘍であるため、BA/CMPT との鑑別に難渋する。Mucinous adenocarcinoma *in situ* との鑑別については、腺癌では基底細胞や線毛細胞を欠如することが BA/CMPT との鑑別において重要である。一方で、浸潤性粘液性腺癌は多くの症例で免疫染色にて HNF4a 陽性を示すが、BA/CMPT では陰性を示すことも鑑別に有用である。¹⁰ また粘表皮癌は中枢気道に

発生することが多いことからBA/CMPTと発生部位が異なる。さらに粘表皮癌では粘液細胞の他に中間細胞や扁平上皮細胞が認められ、BA/CMPTにおける細胞構成との違いを確認することで組織学的に鑑別できる。¹¹

近年、BA/CMPTの腫瘍生物学的な側面が明らかにされており、KRAS, EGFR, ALK, BRAFなどの種々の非小細胞肺癌におけるドライバー遺伝子変異を有することが報告されている。^{8,12} 大杉らの報告によると、ドライバー遺伝子変異は31例中15例に認めており、最も頻度の多いものはBRAfであり、次いでEGFR, KRAS, ALKの順番である。自験例でも50%に何らかの遺伝子変異を認めている。ドライバー遺伝子変異と増大速度や増大傾向に関しては既報で考察した文献は存在しないが、自験例では経過中に増大を認めた5例中4例(80%)に変異を認め、一方で大きさが不変であった2例中1例(50%)に変異を認めた。症例数が少ないことからさらなる検討を要するが、BA/CMPTにおいてドライバー遺伝子変異の有無が増大速度に影響を与えている可能性があり、BA/CMPTにおける遺伝子変異の意義や検索の重要性が示唆されている。ただしBA/CMPTにおけるドライバー遺伝子変異の検索は診断において必須ではなく、あくまでも学術的な目的である点には留意が必要である。

結 語

増大傾向を認めたBA/CMPTの1例を経験した。BA/CMPTは稀な組織型であり、CTで増大傾向を認める症例もあり、また様々な遺伝子変異を有するため、悪性との鑑別が極めて重要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 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？ Ciliated muconodular papillary tumor of the peripheral lung: benign or malignant? 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. 石川善啓, 亀田陽一, 田尻道彦, 大森隆広, 永島琢也, 小島陽子, 他. 左肺下葉原発 ciliated muconodular papillary tumor の1切除例. 肺癌. 2013;53:817-818.
4. 澤田遥奈, 藤原綾子, 安藤性實, 宮本 智, 木村 剛, 小河原光正, 他. 同時性多発線毛性粘液結節性乳頭状腫瘍の1切除例. 肺癌. 2021;61:218-224.
5. 喜田裕介, 徳永義昌, 岡本 卓. 左肺下葉原発の ciliated muconodular papillary tumor の1手術例. 日呼外会誌. 2018;32:623-628.
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. 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.
10. Matsuoka S, Kondo R, Ishii K. Differential diagnosis of a rare papillary tumor and mucinous adenocarcinoma. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2017;25:391-394.
11. 宮原隆成, 赤羽順平, 村元美帆, 山中美和, 上原 魁, 上原 剛, 他. 線毛性粘液結節性乳頭状腫瘍との鑑別が困難であった線毛を有する肺粘表皮癌の1例. 気管支学. 2020;42:392-397.
12. Yang Y, Xie X, Jiang G, Zhang L, Liu H. Clinicopathological characteristic of ciliated muconodular papillary tumour of the lung. *J Clin Pathol.* 2022;75:128-132.