

●症 例

転移性肺腫瘍との鑑別を要した diffuse pulmonary meningotheliomatosis の1例

安道 誠 清水ゆかり 坂本一比古
丸山 広高 山根 宏美 伊藤 清隆

要旨：症例は66歳，女性．胸部異常陰影で当科を紹介され，胸部CTで両肺の多発粒状影を認めた．胸腔鏡下肺生検を施行し，minute pulmonary meningothelial-like nodules (MPMNs) と診断した．また精査にて甲状腺癌も認めた．MPMNsは主に偶発的に認められる微小結節であり，両肺多発例はdiffuse pulmonary meningotheliomatosis (DPM) と呼ばれる．悪性疾患に併存する多発肺粒状影として，転移性肺腫瘍の他にDPMの考慮を要する．

キーワード：Diffuse pulmonary meningotheliomatosis (DPM)，

Minute pulmonary meningothelial-like nodules (MPMNs)，転移性肺腫瘍，甲状腺癌，
頸部結核性リンパ節炎

Pulmonary metastasis, Thyroid cancer, Cervical tuberculous lymphadenitis

緒 言

Diffuse pulmonary meningotheliomatosis (DPM) は0.07～13.8%^{1)~7)}と報告によってばらつきがあるものの比較的稀な疾患とされる．過去の報告は剖検例が多かったが近年は高分解能CT (high-resolution CT: HRCT) の普及に伴い報告例が増加傾向にあり，わが国においても数報の報告がみられている^{8)~10)}．診断には病理学的な評価を要し，多くの場合外科的手術によるものである．また，DPMは悪性疾患に合併することがあり，DPMを含めた多発肺粒状影は転移性肺腫瘍との鑑別に苦慮することが少なくない．

症 例

患者：66歳，女性．
主訴：胸部異常陰影（自覚症状なし）．
家族歴：父が肺癌．母が直腸癌．
既往歴：20歳 虫垂炎手術．
喫煙歴：なし．
職業歴：介護職．
現病歴：20XX年6月，検診で胸部異常陰影を指摘され

他院受診．胸部CTにて多発粒状影を認め，同年9月，当科で紹介となった．

初診時現症：身長152cm，体重51kg．体温36.2℃．血圧148/86mmHg．脈拍55/分・整．経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 99% (室内気)．結膜に貧血なく強膜に黄染なし．口腔異常なし．頸部リンパ節触知せず．甲状腺両側対称性びまん性腫大あり (圧痛なし)．心音・呼吸音異常なし．

初診時検査所見：AST 54U/L，ALT 55U/Lと軽度上昇していたが，血算やその他の生化学には異常を認めなかった．

初診時画像所見：胸部CT (図1) では両肺びまん性に比較的外層優位に大小不同の境界やや不明瞭な数mm程度の微小粒状影が多発していた．また甲状腺はやや腫大し，腹側が低吸収域を呈していた．

当科受診後の経過：同年9月Y日甲状腺に対し超音波検査を施行したところ，両葉に腫瘤性病変および両側に腫大したリンパ節を認めた．甲状腺乳頭癌およびリンパ節転移が疑われ，穿刺吸引細胞診を施行したところ異型細胞を多数認め，甲状腺乳頭癌と診断した．このため，CTで指摘された微小粒状影は甲状腺癌の多発肺転移が疑われた．しかし，CT所見からは粟粒結核の可能性も否定できず，10年前に活動性結核患者との接触歴があったためインターフェロンγ遊離試験 (IGRA) を施行したところ陽性であった．¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) では肺野にFDG異常集積はみられなかったが，甲状腺両葉，気管前・左右内

連絡先：安道 誠
〒866-8533 熊本県八代市竹原町1670
熊本労災病院呼吸器内科
(E-mail: m_anduu@yahoo.co.jp)
(Received 29 Mar 2018/Accepted 13 Jun 2018)

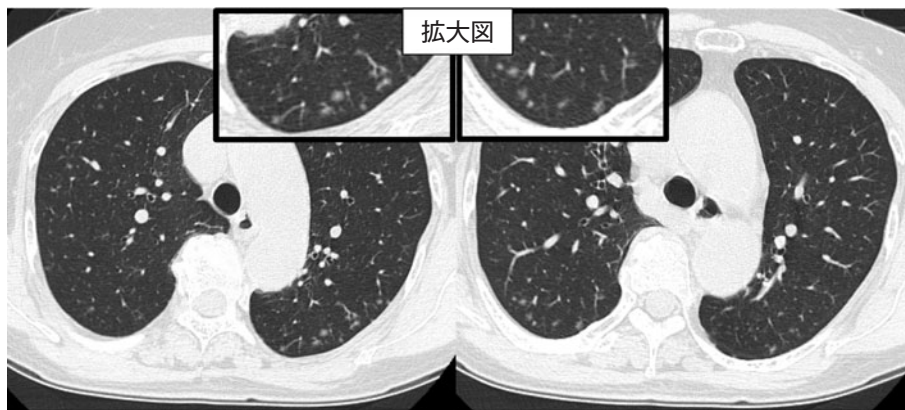


図1 初診時画像所見. 両肺びまん性に大小不同の境界やや不明瞭な数mm程度の微小粒状影が多発していた.

深頸・右鎖骨上窩リンパ節に異常集積を認め、甲状腺癌およびリンパ節転移が疑われた。一方、肺病変に対し同年10月気管支内視鏡検査を施行したが確定診断にいたらず、既述のように粟粒結核を含めた他疾患の可能性も考えられ、また甲状腺癌に対する治療方針を決定するうえでも肺病変に対する診断確定が必要と考え、同年11月Z日胸腔鏡下肺生検を施行した。病理組織所見として甲状腺癌の転移や類上皮肉芽腫の形成、血管炎などの所見はなく、1cm²あたり3~4個程度2×2mmから4×2mmほどの小結節が散見され、胸膜下や小葉間質の静脈周囲から肺胞壁にかけ短紡錘形細胞の胞巣状・渦流状の増生が認められ、髄膜腫の細胞形態に類似していた(図2A)。免疫染色ではepithelial membrane antigen (EMA), vimentin, progesterone receptor, CD56がいずれも陽性であり、cytokeratin AE1/AE3, TTF-1, chromogranin A, synaptophysin, estrogen receptor, S-100, desmin, α -smooth muscle actin, CD34はいずれも陰性であった(図2B~F)。これらの結果から minute pulmonary meningothelial-like nodules (MPMNs) と診断した。

甲状腺癌 (cT3N1bM0) に対しては、同年11月Z+27日当院耳鼻咽喉科にて甲状腺全摘および右D2a郭清術(前頸筋合併切除)を施行した。甲状腺左葉に1.5×1.5×2.5cmの乳白色の腫瘤を、同右葉に8×6mmの小腫瘤を認め、いずれも乳頭癌と診断した(図3A)。また頸部リンパ節には乳頭癌の転移巣が多数認められ、術前診断のとおり甲状腺癌のリンパ節転移と診断した(図3B)。加えて頸部リンパ節(Level V A) 2個にラングハンス巨細胞を伴う壊死性類上皮肉芽腫形成がみられ(図3C)、Ziehl-Neelsen染色は陰性であったが抗酸菌感染症が強く疑われた。活動性結核患者との接触歴およびIGRA陽性であることから頸部結核性リンパ節炎と診断した。

結核性リンパ節炎に対しては切除後ではあるが20XX

+1年1月抗結核薬治療を開始した。また、残存する甲状腺組織に対する治療目的で他院に紹介し、20XX+1年2月ヒトチロトロピンアルファ(thyrotropin human alfa)投与後ヨード内照射療法を施行した。現在も引き続き当院耳鼻咽喉科および当科外来にて経過観察中である。

考 察

MPMNsは1960年Kornらが“minute pulmonary tumors resembling chemodectomas”として最初に報告しており¹⁾、1988年Gaffeyらによる免疫組織学的分析によりこれらがmeningothelial cellと共通の特徴をもつことが判明し、“minute pulmonary meningothelial-like nodules”と正式に命名された⁶⁾。2007年Susterらは広範な病変を有するMPMNsを“diffuse pulmonary meningotheliomatosis”と称し¹¹⁾、それ以降はこの名称を用いた報告が散見されるようになった。今回われわれが調べた限りでは、甲状腺癌に合併したMPMNs/DPMとしては本症例が最初の報告である。疫学的にはMPMNsは女性に多く¹⁾³⁾⁶⁾¹²⁾、また50~70代に多いとされており¹⁾⁶⁾⁷⁾¹²⁾、本症例も合致していた。発生機序については明らかにされていないが、慢性肺疾患における肺胞壁の伸展・硬化、低酸素、虚血、肺実質破壊などの物理的・化学的刺激がMPMNsの形成に関与している可能性が示唆されている⁷⁾。また、MPMNs/DPMは本症例のように悪性腫瘍との合併も多いとされる¹²⁾が、悪性腫瘍に対しては全身精査が行われることが多いため検出頻度が比較的高い可能性も考えられる。

悪性腫瘍からの転移性肺腫瘍とMPMNs/DPMの鑑別は、悪性腫瘍の治療方針や予後の観点からきわめて重要であるため病理学的な確定診断が望まれる。免疫染色においては、EMA, vimentin, progesterone receptorが陽性であり、cytokeratin AE1/AE3, actin, S-100, CD34, chromogranin, TTF-1, GATA-3, estrogen receptor,

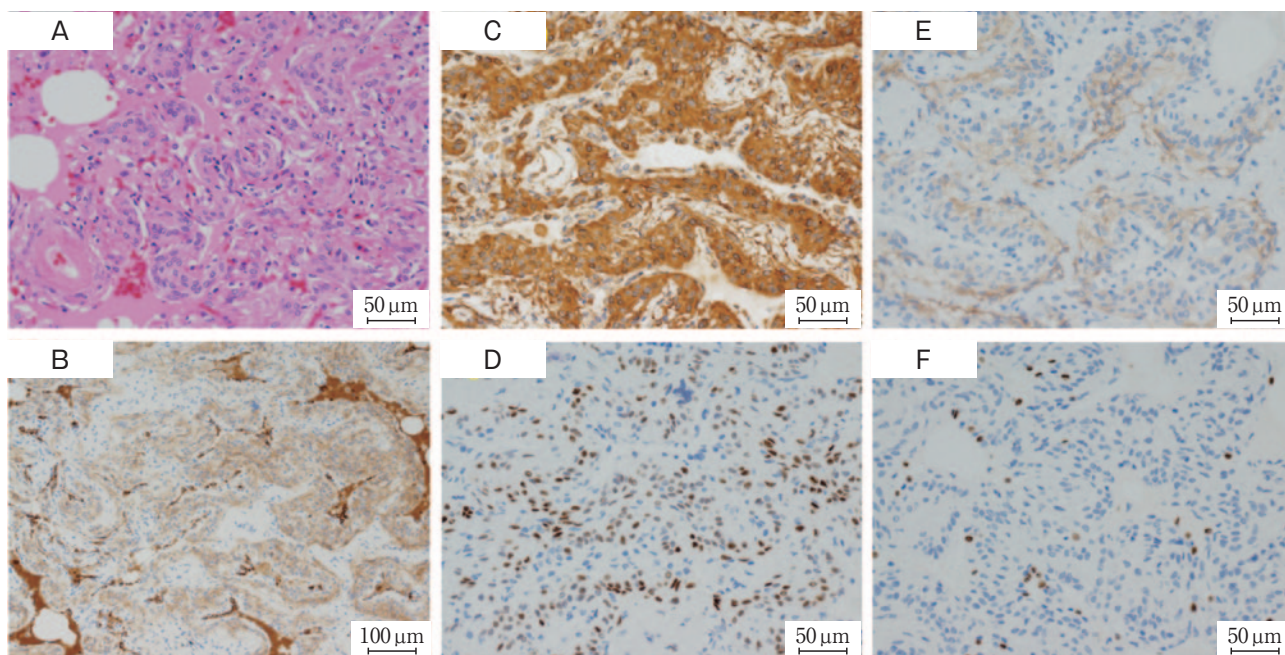


図2 切除肺組織病理所見. (A) Hematoxylin-eosin (HE) 染色, (B) EMA 染色, (C) vimentin 染色, (D) progesterone receptor 染色, (E) CD56 染色, (F) TTF-1 染色. (B)~(E) は陽性, (F) は陰性であった.

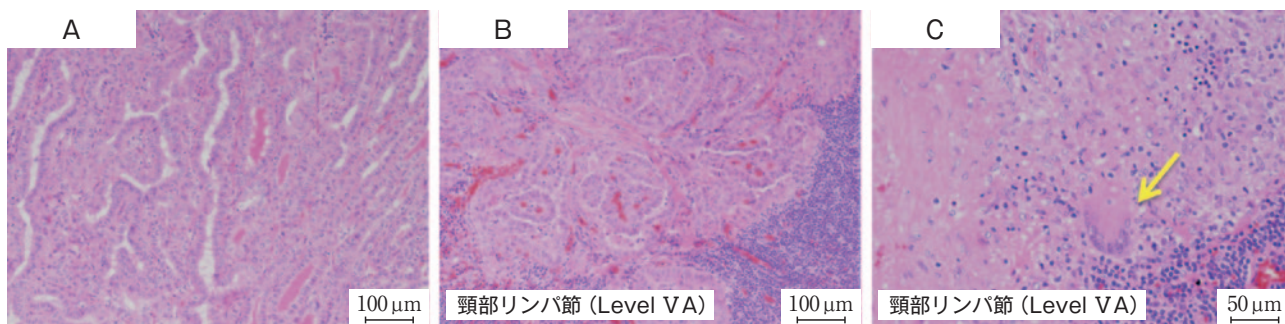


図3 切除甲状腺・頸部リンパ節組織病理所見 (HE 染色). (A) 甲状腺：乳頭癌. (B) 頸部リンパ節 (Level VA)：多数の乳頭癌の転移巣を認めた. (C) 頸部リンパ節 (Level VA)：ラングハンス巨細胞を伴う壊死性類上皮肉芽腫形成を認めた (矢印).

synaptophysin, NSE, desmin, Bcl-2, ALK-1, HMB45, CD68が陰性とされている¹²⁾¹³⁾. 本症例ではCD56が陽性であったが、最近の研究ではMPMNsにおけるCD56陽性は髄膜腫への分化を支持するものとの報告がなされており²⁾, またMPMNs細胞の50~100%でCD56陽性との報告もある⁷⁾.

予後については通常無症状であり良性としての経過をたどるとされ、本症例も無症状であった。しかし、Susterらが報告した広範な病変を呈する5症例は全例咳や呼吸困難などの症状を有していた¹¹⁾。また、Ionescuらは、孤立性MPMNではloss of heterozygosity (LOH)を複数有するものはなかったが、複数のLOHはMPMN-omatosisでのみみられ、MPMN-omatosisすなわちDPMは反応性

増殖と腫瘍性増殖の中間にあたる病態である可能性について報告している⁵⁾。したがって本症例は今後も定期的な経過観察を要するものと考えられた。

また、本症例は頸部結核性リンパ節炎を合併していた。世界保健機関の潜在性結核感染症 (LTBI) 診断治療アルゴリズム¹⁴⁾では、問診で異常がなく、IGRA陽性で胸部X線検査で異常がなければLTBIとして治療することが勧められており、当初は本症例もLTBIと判断していた。Cantrellらの頸部結核性リンパ節炎の診断基準¹⁵⁾には厳密には2項目しか該当しなかったが、館田らは、成人では菌が検出されなくても病理学的に乾酪壊死、類上皮細胞、ラングハンス巨細胞を認めれば結核性リンパ節炎と診断して差し支えないと報告している¹⁶⁾。悪性疾患にリ

ンパ節病変が併存している場合にはリンパ節転移以外も考慮する必要があり, またLTBIと結核性リンパ節炎両者の鑑別において示唆に富む症例と考えられた。

今回われわれは, 甲状腺癌の肺転移との鑑別を要し, また甲状腺癌のリンパ節転移と結核性リンパ節炎を同時に認めたDPMという稀な症例を報告した。悪性疾患に伴う多発肺粒状影の鑑別診断として転移性肺腫瘍の他にMPMNs/DPMを考慮する必要がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Korn D, et al. Multiple minute pulmonary tumors resembling chemodectomas. *Am J Pathol* 1960; 37: 641-72.
- 2) Mizutani E, et al. Minute pulmonary meningotheial-like nodules: clinicopathologic analysis of 121 patients. *Hum Pathol* 2009; 40: 678-82.
- 3) Churg AM, et al. So-called "minute pulmonary chemodectoma": a tumor not related to paragangliomas. *Cancer* 1976; 37: 1759-69.
- 4) Niho S, et al. Immunohistochemical and clonal analysis of minute pulmonary meningotheial-like nodules. *Hum Pathol* 1999; 30: 425-9.
- 5) Ionescu DN, et al. Pulmonary meningotheial-like nodules: a genotypic comparison with meningiomas. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 207-14.
- 6) Gaffey MJ, et al. Minute pulmonary meningotheial-like nodules. A clinicopathologic study of so-called minute pulmonary chemodectoma. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 167-75.
- 7) Mukhopadhyay S, et al. Pulmonary meningotheial-like nodules: new insights into a common but poorly understood entity. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 487-95.
- 8) 朴 恵榮, 他. Minute meningotheial-like nodules の1例. *日呼吸会誌* 2002; 40: 499-502.
- 9) 島岡雄一, 他. Diffuse pulmonary meningotheiomatosis の1例. *日呼吸会誌* 2014; 3: 695-9.
- 10) 箭内英俊, 他. CTで発見された multiple minute pulmonary meningotheial-like nodules の1例. *日呼吸会誌* 2015; 4: 162-5.
- 11) Suster S, et al. Diffuse pulmonary meningotheiomatosis. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 624-31.
- 12) Gleason JB, et al. Diffuse pulmonary meningotheiomatosis: a literature review of a rare diffuse parenchymal lung disease with unclear clinical significance. *J Assoc Chest Physicians* 2017; 5: 18-25.
- 13) Allen TC, et al. Mesenchymal and miscellaneous neoplasms. In: Hasleton P, et al. *Spencer's Pathology of the Lung*. 6th ed. Cambridge: Cambridge University Press. 2013; 1227-30.
- 14) World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. 2015.
- 15) Cantrell RW, et al. Diagnosis and management of tuberculous cervical adenitis. *Arch Otolaryngol* 1975; 101: 53-7.
- 16) 館田 勝, 他. 頸部結核性リンパ節炎の確定診断・治療とその問題点. *日耳鼻会報* 2007; 110: 453-60.

Abstract**A case of diffuse pulmonary meningotheliomatosis resembling multiple pulmonary metastases from thyroid cancer**

Makoto Ando, Yukari Shimizu, Kazuhiko Sakamoto,
Hiroataka Maruyama, Hiromi Yamane and Kiyotaka Ito
Department of Respiratory Medicine, Kumamoto Rosai Hospital

We discuss a case of diffuse pulmonary meningotheliomatosis (DPM) resembling multiple pulmonary metastases from thyroid cancer. A 66-year-old Japanese female visited our hospital for the interpretation of abnormal shadowing on chest X-ray. High-resolution chest computed tomography revealed multiple bilateral micronodular shadows. A thyroid tumor was also detected and she was pathologically diagnosed with papillary thyroid cancer. Video-assisted thoracic surgery was performed to diagnose the pulmonary lesions, and pathologic examination of surgical specimens finally revealed minute pulmonary meningothelial-like nodules (MPMNs). MPMNs are micronodules, most of which are detected incidentally, and the occurrence of multiple bilateral MPMNs is termed diffuse pulmonary meningotheliomatosis, which is rarely seen. On detecting multiple pulmonary nodular shadows together with a malignant disease, the possibility of DPM should be borne in mind besides pulmonary metastasis.