

●症 例

Diffuse pulmonary meningotheliomatosis の 1 例

島岡 雄一^a 市川 紘将^a 小原 竜軌^a
朝川 勝明^b 寺田 正樹^c 外山 譲二^a

要旨：症例は 54 歳の女性。ターナー症候群と診断され、数年間女性ホルモン補充療法を受けた既往がある。無症状であったが胸部 X 線異常で受診し、CT で両肺の背側優位に無数の粒状陰影を認めた。胸腔鏡下肺生検を行い、微小肺髄膜様結節が多発している所見が得られ、diffuse pulmonary meningotheliomatosis と診断した。無治療経過観察としたが約 4 年の経過で画像は不変であり、症状の出現もない。多発粒状陰影の鑑別として本疾患を考慮する必要がある。

キーワード：微小肺髄膜様結節，ターナー症候群，Diffuse pulmonary meningotheliomatosis
Minute pulmonary meningothelial-like nodule, Turner syndrome,
Diffuse pulmonary meningotheliomatosis

緒 言

Minute pulmonary meningothelial-like nodule (MPMN) は、生検肺や切除肺から偶発的に発見される数ミリメートル大の結節であるが、MPMN が両肺に無数出現した症例はほとんど報告されていない。

症 例

患者：54 歳，女性。

主訴：なし（健診異常）。

既往歴：17 歳時に無月経で受診し、染色体異常(45XO/46XXq(-), 45XO 76%)を認められターナー症候群と診断された。女性ホルモン補充療法を数年間受け、その間は月経を認めた。結婚をしたが妊娠・出産には至らず、20 歳以降ホルモン補充療法は受けていない。24 歳時に心房中隔欠損症に対し欠損孔閉鎖術を受けている。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：なし。

現病歴：毎年健診を受けていたが、これまで特に異常を指摘されたことはなかった。X 年 12 月の健診で初めて

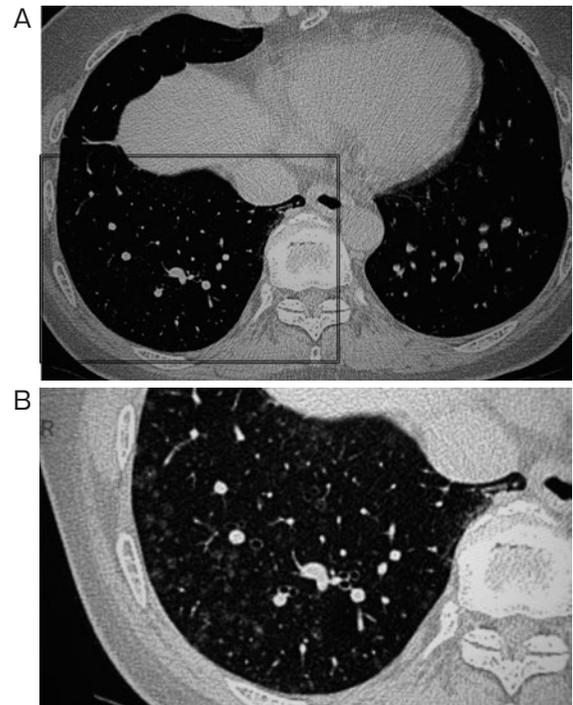


図 1 (A) 胸部 CT. 両肺の背側優位に多数の小粒状陰影を認める。(B) 右下葉拡大像。粒状影は小葉中心性ともランダムともいいがたい分布をとっている。

連絡先：島岡 雄一

〒943-8507 新潟県上越市大道福田 616

^aJA 新潟厚生連上越総合病院呼吸器内科

^b新潟大学呼吸器内科学分野（第二内科）

^c済生会新潟第二病院呼吸器内科

(E-mail: shimaokazu@hotmail.co.jp)

(Received 4 Feb 2014/Accepted 2 May 2014)

胸部 X 線異常を指摘され、特に自覚症状はなかったが当院を受診した。

現症：身長 147.0 cm，体重 49.5 kg，体温 36.9℃，血圧 98/65 mmHg，脈拍 78/min・整，結膜に貧血なし・黄疸なし，心雑音なし，呼吸音正常，腹部異常なし，表在り

表1 検査所見

Hematology		Serology		Urinalysis	
WBC	7,510/mm ³	CRP	0.04 mg/dl	Sugar	(-)
Ne	76.8%	IgG	1,148 mg/dl	Protein	(-)
Ly	16.9%	IgA	170 mg/dl	Blood	(-)
Eo	0.4%	IgM	86 mg/dl	Blood gas analysis (room air)	
Ba	0.3%	IgE	17.1 IU/ml	pH	7.402
Mo	5.6%	ACE	12.9 U/L	PCO ₂	38.2 Torr
RBC	451 × 10 ⁴ /mm ³	KL-6	238 U/ml	PO ₂	96 Torr
Hb	14.1 g/dl	SP-D	21.1 ng/ml	HCO ₃ ⁻	23.2 mmol/L
Ht	40.8%	MPO-ANCA	<10 EU	BE	-1.2 mmol/L
Plt	23.7 × 10 ⁴ /mm ³	PR3-ANCA	<3.5 U/ml	BALF analysis	
Biochemistry		ANA	<40 index	Lavage site	rt.B ⁵
AST	16 IU/L	β-D-glucan	1.7 pg/ml	Recovery rate	120/200 ml
ALT	17 IU/L	<i>Aspergillus</i> Ag	(-)	TCC	1.1 × 10 ⁵ /ml
LDH	156 IU/L	<i>Candida</i> Ag	(-)	AM	80%
ALP	249 IU/L	<i>Cryptococcus</i> Ag	(-)	Ly	15%
BUN	11.8 mg/dl	Tumor marker		Neu	4%
Cr	0.56 mg/dl	CEA	1.9 ng/ml	Eo	1%
Na	138 mEq/L	CA19-9	11.2 U/ml	Ba	0%
Cl	106 mEq/L	SCC	0.8 ng/ml	CD4/8 ratio	1.5
K	3.8 mEq/L	CYFRA	1 ng/ml		
Coagulation		SLX	11.8 U/ml		
APTT	25.2 s	NSE	7 ng/ml		
PT	100%	ProGRP	65 pg/ml		
Fibrinogen	336 mg/dl				
FDP	3.6 μg/dl				
D-dimer	1.7 μg/dl				

ンパ節触知せず、浮腫なし。

検査所見 (表1): 血液検査はProGRPが65 pg/ml (正常値: 45.9 pg/ml 未満) と軽度上昇していた以外は異常なかった。心臓超音波検査では心房中隔欠損を認めず、心機能良好であった。

画像検査: 胸部X線では両肺の末梢にわずかに淡い小粒状影が認められた。胸部CT (図1) では両肺の末梢領域に淡い多発粒状陰影を認めた。陰影は腹側に比して背側に多く、また上肺よりも下肺に多く、中枢側よりも胸膜側に多い傾向を認めた。粒状影の分布としては小葉中心性とは異なり、また上記の分布偏りがあることからランダムな分布ともいいがたい所見であった。

経過: 気管支肺胞洗浄 (BAL) を施行したが、悪性細胞や病原体は検出されず、細胞分画も正常であった (表1)。上部・下部消化管内視鏡、腹部造影CTを行ったが、いずれも悪性所見は指摘されなかった。原因不明の多発肺粒状陰影に対して、X+1年2月に胸腔鏡下肺生検が施行された。

病理所見 (図2): 左肺S6から切除された生検肺は、数ミリメートル大の病変を複数含んでいた。小静脈に接

した間質に、異型性が乏しく好酸性の比較的豊富な細胞質、類円形核を有する紡錘形の細胞がシート状・渦巻き状に増生しており、これによって胞隔は肥厚していた。免疫染色ではepithelial membrane antigen (EMA), vimentin, progesterone receptor (PgR) が陽性であり、AE1/3, estrogen receptor (ER), S-100, CD34は陰性であった。CD56, chromogranin A, synaptophysinなど神経内分泌マーカーは陽性であった。電子顕微鏡検査 (図3) では細胞が不規則な細胞膜突起を持ち、細胞間にデスモゾーム結合が目立つ所見であったが、神経内分泌顆粒は認められなかった。

以上より、本症例でみられた個々の結節は微小肺髄膜様結節 (MPMN) であると考え、MPMNが多発している所見からdiffuse pulmonary meningotheliomatosis (DPM) と診断した。患者は自覚症状を認めず、MPMN自体は生命予後に影響を与えないとされていることから、経過観察の方針とした。頭部MRIを施行したが髄膜腫は認めなかった。約4年のフォロー期間で患者に自覚症状の出現はなく、画像所見、呼吸機能も不変である。また経過中ProGRP測定が血漿検体を用いられるように

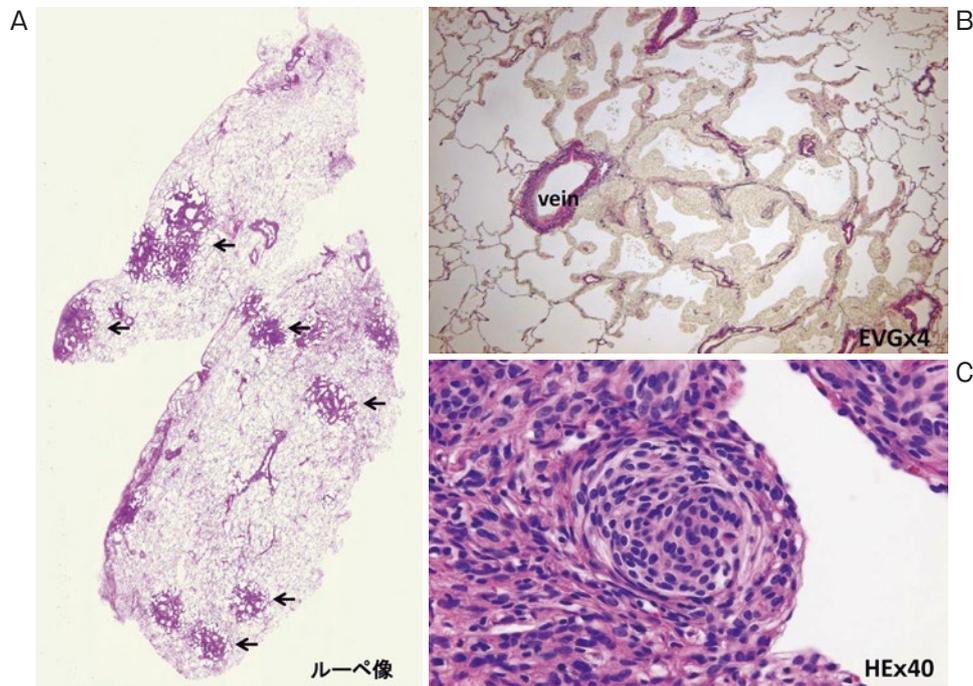


図2 病理組織. (A) ルーベ像. 数ミリメートル大の病変が複数確認される (←). (B) 小静脈に接した間質に異型性の乏しい紡錘形細胞がシート状に増生し、これにより胞隔は肥厚している. (C) 渦巻き状構造もみられる.

なった後、ProGPRは100 pg/ml前後（正常値：80.0 pg/ml未満）となったが、その後横ばいで上昇傾向はみられていない。

考 察

本症例の病理組織では小静脈に接した間質に、異型性の乏しい紡錘形細胞がシート状・渦巻き状に増生し、免疫組織学的にEMA、vimentin、PgRが陽性、AE1/3が陰性であった。これらの所見から、個々の結節はMPMNであると考えた。

1960年にKornらは肺化学受容体(chemoreceptor)に似る病変としてpulmonary chemodectomaを初めて報告した¹⁾。1963年にはZakらがchemodectomaの多発したchemodectomatosisを報告している²⁾。その後の研究でchemoreceptorとの関連は否定され、1988年にGaffeyらが髄膜細胞に似た特徴を持つことからMPMNと命名した³⁾。MPMNは偶発的に発見される0.1~3 mm大の小結節で、剖検肺で0.3~4%⁴⁾、切除肺で7%にみられたという報告⁵⁾がある。女性に多く、発見時の平均年齢は57.8歳³⁾、0~20歳の肺では病変が検出されないとする報告⁶⁾もあり、後天的な病変が示唆される。

MPMNの発生源はいまだに不明であるが、組織学的に病変は小静脈に接した領域や胸膜に接した領域を中心に認められ¹⁾、何らかの肺循環障害との関連性が示唆

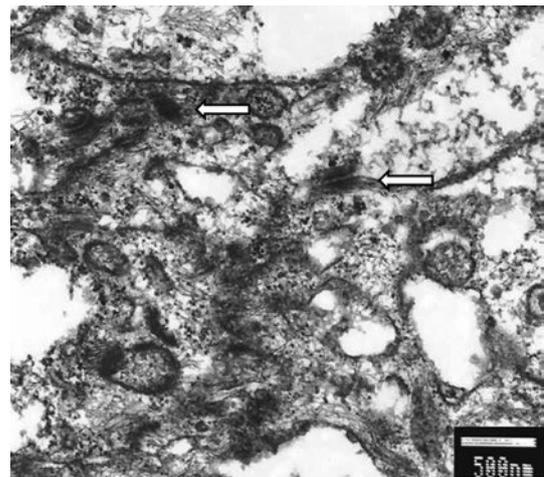


図3 電子顕微鏡検査では細胞が不規則な細胞膜突起を持ち、細胞間にデスモゾーム結合が目立つ(矢印)。

されている。実際、MPMNの症例では心疾患を持つ例が多く、寺田らは連合弁膜症、肺高血圧症を合併したDPMの症例を報告している⁷⁾。自験例の心機能は正常であったが、病変が背側優位にみられた点は肺循環障害との関連を示唆している可能性がある。

MPMNと肺原発性髄膜腫⁸⁾は組織学的にいずれも渦巻き状構造(whorl pattern)を形成し類似性が指摘されて

いる。免疫染色ではEMAとvimentinが陽性、サイトケラチンが陰性となる点で共通し、電子顕微鏡的にもデスマゾーム結合が目立つ細胞膜突起を持つ点で類似している。文献的にはMPMNにおいて神経内分泌マーカーは陰性になるとされるが、本例では陽性であり既報告例との相違点であった。

自験例は過去のMPMN報告例と同様に免疫染色でPgRが陽性であった。MPMN、髄膜腫ともに閉経後の中高年女性で発生が多いことが指摘されており、病変がPgRを介し女性ホルモンにより何らかの影響を受けている可能性がある。ターナー症候群はX染色体の欠失に基づく性腺機能不全を主病態とし、女性ホルモンの分泌不全により無月経、不妊、低身長、心血管奇形などをきたす。これまでターナー症候群にMPMNを合併した報告例はないが、ターナー症候群に基づく女性ホルモンの不足、もしくはホルモン補充療法がMPMNの発生に関与した可能性などについて、今後の症例集積が待たれる。

2007年にSusterは両肺びまん性にMPMNが広がる5症例をDPMとして報告した⁹⁾。症例は50~70歳代で男性1名、女性4名、全員が息切れや倦怠感などの症状を呈し、呼吸機能検査では軽度の拘束性障害があり、CTでは両肺びまん性に網状粒状影やground-glass opacity (GGO)を認めたと記載されている。自験例は両肺におびただしい数のMPMNを認め、Susterの提唱したDPMに該当する疾患と考えた。Susterの報告例との相違点は、自覚症状や呼吸機能低下がなく画像上も網状影やGGOを認めない点である。ただし今後病変が進行すればこれらの所見を生じてくる可能性もあり、慎重に経過観察を行っていきたい。なお単発のMPMNに比べ多発例ではloss of heterozygosityが多いという報告¹⁰⁾があり、腫瘍的な増殖能を獲得しつつあると考えられる。

ProGRPは小細胞癌以外でも一部の肺良性疾患で上昇することが知られている。これまでMPMNやDPMでProGRPが上昇した報告はなく、自験例でProGRPが軽度上昇した病的意義は不明であるが、画像とともにフォローをしていく予定である。

本症例は肺生検によりDPMと診断し長期に経過を追った初めての報告である。多発粒状影を呈する症例のなかに本疾患が紛れていることが推測され、多発粒状影

をみた場合の鑑別疾患として念頭に置く必要がある。

本論文の要旨は、第69回呼吸器学会合同北陸地方会(2012年5月)で発表した。

謝辞：電子顕微鏡写真について御検討いただいた総合病院国保旭中央病院臨床病理科の鈴木良夫先生、病理所見についてご教示いただいた国立病院機構東京病院臨床研究部長の蛇澤 晶先生、肺生検を施行していただいた新潟大学医学部第二外科の北原哲彦先生、篠原博彦先生、橋本毅久先生、土田正則先生に深謝申し上げます。

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) Zak FG, et al. Pulmonary chemodectomatosis. *JAMA* 1963; 183: 887-9.
- 3) Gaffey MJ, et al. Minute pulmonary meningothelial-like nodules. A clinicopathologic study of so-called minute pulmonary chemodectoma. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 167-75.
- 4) 朴 恵榮, 他. Minute meningothelial-like nodules の1例. *日呼吸会誌* 2002; 40: 499-502.
- 5) Mizutani E, et al. Minute pulmonary meningothelial-like nodules: clinicopathologic analysis of 121 patients. *Hum Pathol* 2009; 40: 678-82.
- 6) Mukhopadhyay S, et al. Pulmonary meningothelial-like nodules. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 487-95.
- 7) 寺田倫子, 他. 肺高血圧症を伴ったPulmonary Meningotheliomatosis の一剖検例. *新潟医会誌* 2010; 124: 707-12.
- 8) 高橋保博, 他. 原発性肺髄膜腫の1例. *肺癌* 2000; 40: 305-10.
- 9) Suster S, et al. Diffuse pulmonary meningotheliomatosis. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 624-31.
- 10) Ionescu DN, et al. Pulmonary meningothelial-like nodules: a genotypic comparison with meningiomas. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 207-14.

Abstract**A case of diffuse pulmonary meningotheliomatosis**Yuichi Shimaoka^a, Kosuke Ichikawa^a, Tatsuki Ohara^a, Katsuaki Asakawa^bMasaki Terada^c and Jouji Toyama^a^aDepartment of Respiratory Medicine, Joetsu General Hospital^bDivision of Respiratory Medicine, Niigata University^cDepartment of Respiratory Medicine, Saiseikai Niigata Second Hospital

A 54-year-old woman was admitted because of an abnormality in the chest X-ray. At the age of 17, she had been diagnosed as Turner syndrome and received female hormone replacement therapy. Although she had no symptom, the chest CT showed multiple small nodular shadows in bilateral lung fields. Laboratory data showed mild elevation of ProGRP. Video-assisted thoracoscopic lung biopsy was performed. Histologically these nodules contained cell foci with pathognomonic whorl formation. Immunohistochemically, the cells were positive for EMA, vimentin, and progesterone receptor, whereas negative for cytokeratin marker. Ultrastructurally, complex interdigitating cell processes were connected by desmosomes. The diagnosis was "diffuse pulmonary meningotheliomatosis," which contained diffuse multiple "minute pulmonary meningothelial-like nodules." During 4 years of observation, interval changes in the size and distribution of the nodules have not been detected. It is necessary to consider this disease when we encounter multiple nodular shadows.