

●症 例

結節性硬化症に伴う多巣性微小結節性肺細胞過形成の
経過観察中に巨大ブラが生じた1例清水 ゆかり 川口 紘矢 丸山 広高
山根 宏美 安道 誠 伊藤 清隆

要旨：症例は31歳，女性．両肺に多発結節影と右肺に嚢胞を認め，CTガイド下肺生検により結節影は多巣性微小結節性肺細胞過形成（multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia：MMPH）と判明し，結節性硬化症（tuberous sclerosis complex：TSC）の診断に至った．その後嚢胞が巨大化し，ブラ切除術を行い，MMPHに伴うチェックバルブ機構により生じた巨大ブラと診断した．MMPHが肺巨大ブラ形成に関与した報告はなく貴重な症例として報告する．

キーワード：結節性硬化症，多巣性微小結節性肺細胞過形成，チェックバルブ機構

Tuberous sclerosis complex (TSC), Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia (MMPH),
Check-valve mechanism

緒 言

結節性硬化症（tuberous sclerosis complex：TSC）に伴う肺病変として，リンパ脈管筋腫症（lymphangiomyomatosis：LAM）と多巣性微小結節性肺細胞過形成（multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia：MMPH）が知られている．LAMでは末梢気道のair trappingにより肺に嚢胞性変化をきたすことは知られているが，MMPHが巨大ブラ形成に関与したという報告はない．今回TSC患者に出現した巨大ブラに対して胸腔鏡下嚢胞切除術を施行し，病理組織学的にMMPHがチェックバルブ機構によりブラ増大に関与したと考えられる症例を経験したので報告する．

症 例

患者：31歳，女性．
妊娠・出産歴：なし．
既往歴：幼少期に痙攣（診断時期不明）．
喫煙歴：なし．
アレルギー歴：なし．
家族歴：祖母が関節リウマチ．母が皮膚筋炎，シェー

グレン症候群，間質性肺炎．

職業歴：事務職．

現病歴：20XX年4月の健診時の胸部単純X線写真で右下肺野の結節影を指摘され，精査目的に当科を受診した．健診は毎年受けていたが初めて異常を指摘され，過去のCT撮影歴はなかった．呼吸器および膠原病関連の症状は認めなかった．

初診時現症：身長166cm，体重63.5kg，体温36.8℃，血圧123/58mmHg，脈拍60回/分・整，SpO₂99%（室内気）とバイタルサインに異常は認めない．精神発達遅滞なし．眼瞼結膜貧血・黄染なし．頸部リンパ節は触知しない．胸部聴診上異常なく心雑音なし．腹部に特記所見なし．皮膚所見として鼻周囲の血管線維腫，腰部に粒起革様皮，右大腿と腹部に葉状白斑，腹部にカフェオレ斑を認めた．

血液検査所見：血算，生化学検査で異常所見なし．Carcinoembryonic antigen（CEA）やβ-D-グルカン，クリプトコックス抗原はいずれも陰性であった．

胸部単純X線（Fig. 1A）：右下肺野に結節影と右肺に嚢胞病変を認めた．

胸部CT：両肺に2～10mm大の境界明瞭な結節影を複数認め，右肺には中葉と下葉の間に位置する43×51mm大の嚢胞を認めた（Fig. 1B）．

CTガイド下肺生検：右下葉結節影（S⁶，S⁹）に対してCTガイド下生検を施行．組織所見では，不明瞭な乳頭状，一部で充実性パターンをとり，類円形核を有する円形ないし多角形の上皮性細胞が配列していた．免疫染色

連絡先：清水 ゆかり
〒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: naika-shimizuy@kumamotoh.johas.go.jp）
（Received 14 Jun 2021/Accepted 23 Aug 2021）

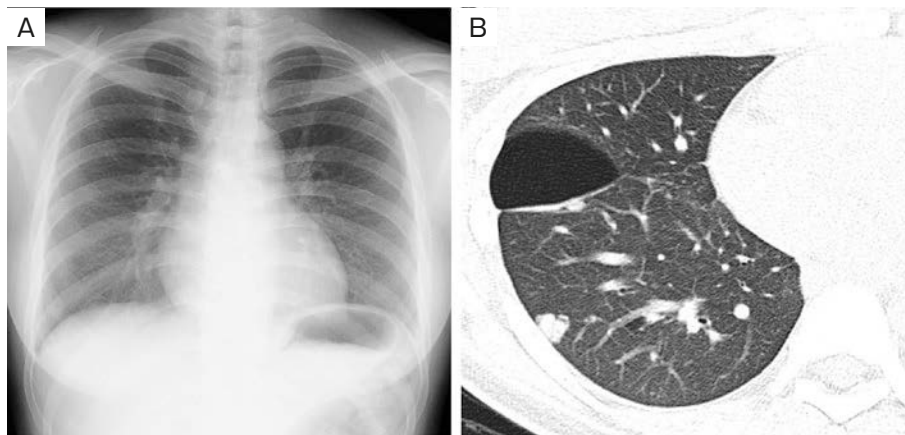


Fig. 1 Imaging findings. (A) Chest radiograph obtained in April 20XX showing a pulmonary cyst and nodule in the right lung. (B) Chest computed tomography scan obtained in April 20XX showing a pulmonary cyst (43×51 mm) in the right lung, concomitant with a nodule in the right lung base.

ではAE1/3, epithelial membrane antigen (EMA), cytokeratin 7 (CK7) など上皮系マーカーが陽性, かつⅡ型肺胞上皮細胞に特異的なthyroid transcription factor-1 (TTF-1) も陽性であることから, 肺胞上皮由来細胞の過形成あるいは増殖性病変とされ, MMPHと診断した。

右下葉結節影がMMPHの診断となり, 初診時の鼻周囲や腰部の皮膚所見と幼少期の痙攣既往も含めTSCを疑い, 当院皮膚科紹介受診の結果, 20XX年10月にTSC確定診断となった。

その後経時的な画像経過観察を行い, 右肺の嚢胞は徐々に増大し, 20XX+5年には114.5×72mmにまで増大した (Fig. 2)。巨大ブラにより肺実質が圧排され, 20XX+3年12月時点で2.43L (68.2%) であったVC (%VC) は, 20XX+5年7月には2.09L (58.8%) に低下し, 拘束性換気障害が進行した。労作時呼吸困難も出現したため, 20XX+5年8月に胸腔鏡下嚢胞切除術を行った。

病理組織学的所見 (Fig. 3) : ブラは右下葉の一部から発生しており, 切除した嚢胞部分は薄い線維性隔壁を呈し通常ブラの所見であった。一方でブラの根元の切離部分では, 肺胞壁内に結節状の構造があり, 肥厚する肺胞壁により細気管支が集まる部分の中樞側が狭窄する所見を認めた。また, 同部位より末梢側は肺胞壁が断裂し, 肺胞が徐々に拡大する所見を認めた。免疫染色にて結節部分はAE1/3, CK7, TTF-1陽性の円形細胞が配列しており, MMPHと診断した。

術後肺活量は徐々に改善し, 術後4年後も再発なく経過している。

考 察

MMPHはTSCに合併する肺病変として1991年にPopperらによって提唱された¹⁾。Ⅱ型肺胞上皮の過形成が肺内

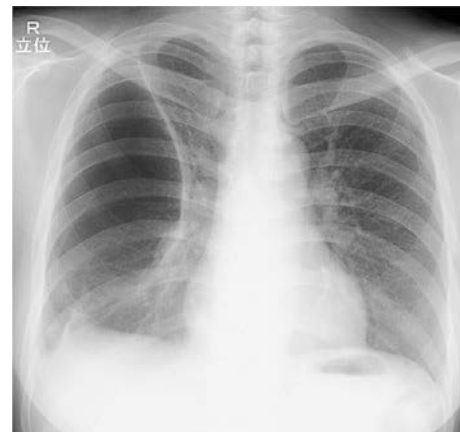


Fig. 2 Chest radiograph obtained in 20XX+5 showing a giant bulla measuring 114.5×72 mm in size.

にびまん性に生じる状態で, TSCの70%以上に合併しLAMの有無にも関係しないとされる²⁾³⁾。組織学的には, 境界明瞭で線維性に肥厚した肺胞壁に異型性の乏しいⅡ型肺胞上皮様細胞が増殖する¹⁾。典型的なCT所見として, 直径1~10mm大の多発する結節影や小すりガラス影がランダムに分布する⁴⁾。

今回, TSC患者の肺に生じた多発結節影と嚢胞について精査を行い, 両者ともに組織学的にMMPHと診断した。一般的にTSC患者に合併する肺病変としては, 嚢胞形成を特徴とするLAMとⅡ型肺胞上皮の結節性増生を示すMMPHがある²⁾。LAMではLAM細胞の増殖により末梢気道にair trappingが生じ嚢胞状変化をきたすことは知られている。一方で, 嚢胞や巨大ブラの部分から組織学的にMMPHが証明された報告は今回検索し得たなかではみられず, 15人の日本人TSC患者に生じたMMPHについての報告をみても, 15人中8人に結節影と嚢胞が

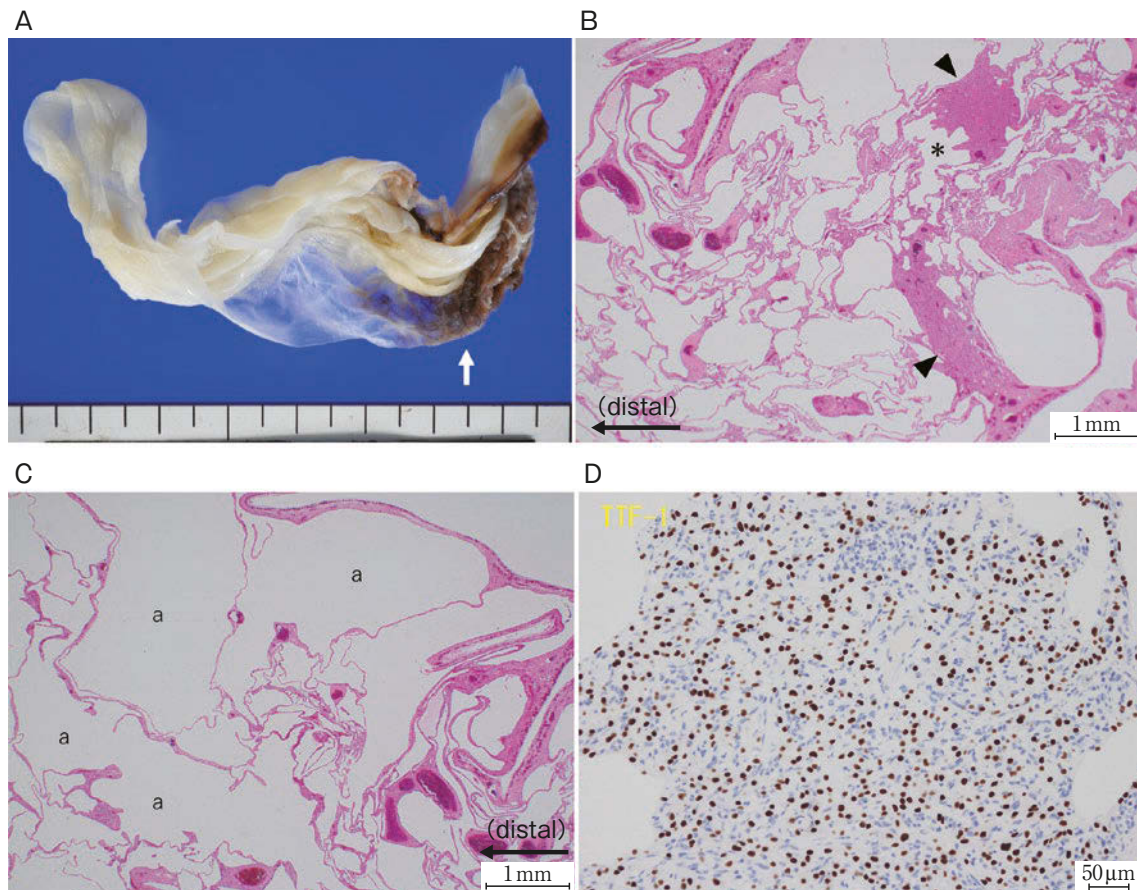


Fig. 3 Macroscopic and pathological findings. (A) Image showing the gross appearance of the cyst that originated from the right lower lung lobe. The arrow shows the area of resection. (B) Image showing nodules in the alveolar wall at the base of the cyst (arrowheads). The proximal portion of the bronchiole (*) is compressed by the nodule [hematoxylin-eosin (HE) stain, $\times 20$]. (C) Alveolar wall rupture is observed and distal alveoli (a) appear expanded (HE stain, $\times 20$). (D) Immunohistochemical evaluation of the nodule showing cells with immunopositivity for thyroid transcription factor-1.

同時にみられたが、それらの嚢胞はいずれも病理学的にLAMによる嚢胞性変化であり⁴⁾、嚢胞部分にMMPHが証明された本症例は非常に稀と考えられる。

これまでに、肺サルコイドーシスや肺癌、特発性器質化肺炎等に嚢胞形成を合併した症例が複数報告されており、そのなかで嚢胞形成機序について、肉芽腫や肺癌、細気管支領域の炎症等が気管支腔内の狭窄を生じ、チェックバルブとなることで末梢にair trappingが生じ肺胞の膨満・破壊が生じる機序^{5)~9)}や、気管支壁内外の肉芽腫形成とその線維化により肺胞・気管支が牽引され気腫化が生じる機序の記載があった¹⁰⁾。本症例では、ブラ切離部分の肺胞壁内にMMPHの結節があり、細気管支が集まる部分の中枢側を狭窄する所見があった。さらに同部位から遠位側に向けて肺胞が拡大しており、MMPHの結節により周辺細気管支が圧迫され、気流が閉塞することで嚢胞が形成された機序が推測された。TaylorらはLAMの嚢胞形成機序について、気道周囲で増殖した平滑

筋により誘導気管支が圧迫され、その結果気流が閉塞、肺胞が破壊され、遠位側に嚢胞形成となる機序を示しており¹¹⁾、本症例で得られた組織所見も、増殖する細胞は異なるものの、それに類似する機序によるものと思われた。さらに、形成された嚢胞が巨大化した点については、拡大した肺胞部分では肺胞壁が断裂する所見もあり、結節部分がチェックバルブ機構として働き、末梢肺胞の膨化・破壊が生じた可能性を考えた。

TSC患者肺で嚢胞をみた場合、LAMを考えるのが一般的と思われるが、本症例では今回切除したブラ部分以外の肺野に嚢胞はなく、かつ切除ブラの部分にもLAM組織は認めず、LAMが今回の嚢胞形成に関与した可能性は低いと思われた。PopperらはMMPH症例で、上皮細胞の増殖により近位側で気道や血管が閉塞・狭窄することで嚢胞状に拡張した肺胞や肺胞管を示しており¹⁾、本症例で得られた組織所見と類似する所見であり、このことからMMPHだけでも嚢胞形成・巨大化に関与する可能

性はあり得ると思われた。

HRCTでの画像解析が広まるとともに、TSCに合併するMMPHの診断頻度は増加しつつある⁴⁾。通常、MMPHは無症状で予後良好である^{12) 13)}が、MMPHがブラ形成・巨大化に関与する可能性も考えられ、注意して経過観察していく必要がある。

謝辞：本症例の病理所見について、ご教示いただきました熊本労災病院病理診断科 栗脇一三先生に深謝いたします。

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

引用文献

- 1) Popper HH, et al. Micronodular hyperplasia of type II pneumocytes—a new lung lesion associated with tuberous sclerosis. *Histopathology* 1991; 18: 347–54.
- 2) 金田眞理, 他. 結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン—改訂版—. *日皮会誌* 2018; 128: 1–16.
- 3) Wataya-Kaneda M, et al. Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients. *PLoS One* 2013; 8: e63910.
- 4) Kobashi Y, et al. Clinicopathological analysis of multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia associated with tuberous sclerosis in Japan. *Respirology* 2008; 13: 1076–81.
- 5) 久良木隆繁, 他. 肺癌に伴う嚢胞形成の経過を観察し得た1切除例. *日呼吸会誌* 2002; 40: 683–5.
- 6) 関根朗雅, 他. 薄壁空洞の拡大から気胸への進展を胸部CT画像にて長期間観察し得た原発性肺癌の1例. *日呼吸会誌* 2008; 46: 552–7.
- 7) 清水薫子, 他. 急速に嚢胞性変化をきたした肺サルコイドーシスの1例. *日呼吸会誌* 2010; 48: 715–8.
- 8) 井上哲郎, 他. 巨大ブラを呈したCryptogenic organizing pneumoniaの1例. *日呼吸会誌* 2006; 44: 517–21.
- 9) Jeebun V, et al. Sarcoidosis: an under-recognised cause for bullous lung disease? *Eur Respir J* 2009; 34: 999–1001.
- 10) 兼松貴則, 他. 嚢胞状変化を呈した肺サルコイドーシスの1例. *日呼吸会誌* 2001; 39: 117–21.
- 11) Taylor JR, et al. Lymphangiomyomatosis: clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990; 323: 1254–60.
- 12) Konno S, et al. Clinical course of histologically proven multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in tuberous sclerosis complex: a case series and comparison with lymphangiomyomatosis. *Respiration* 2018; 95: 310–6.
- 13) Pannu BS, et al. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia (MMPH) in a patient with tuberous sclerosis—evidence for long term stability. *Respir Med Case Rep* 2017; 20: 113–5.

Abstract

Tuberous sclerosis complex associated with bulla expansion during follow-up for multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia: a case report

Yukari Shimizu, Hiroya Kawaguchi, Hirotaka Maruyama,
Hiromi Yamane, Makoto Ando and Kiyotaka Ito
Department of Respiratory Medicine, Kumamoto Rosai Hospital

We report the case of a 31-year-old woman in whom chest radiography and computed tomography revealed nodular shadows and a right inferior lung lobe cyst. Histopathological evaluation of a biopsy specimen confirmed that the nodular shadows represented multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia (MMPH), and the patient was diagnosed with tuberous sclerosis complex. We monitored the cyst, which showed gradual expansion. We therefore resected the bulla, and histopathological evaluation showed MMPH in the alveolar wall at the proximal aspect of the bulla. In our opinion, the check-valve mechanism associated with MMPH contributed to cyst formation and growth. We present a rare case of MMPH that resulted in a cystic lesion.