

CASE REPORT

気管支内腔に発育進展した Inflammatory myofibroblastic tumor の 1 例

星野英久¹・石川亜紀¹・松島秀和²・
安達章子³・門山周文¹

A Case of an Inflammatory Myofibroblastic Tumor
with Endobronchial Growth

Hidehisa Hoshino¹; Aki Ishikawa¹; Hidekazu Matsushima²;
Akiko Adachi³; Chikabumi Kadoyama¹

¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of Respiratory Medicine, ³Department of Pathology, Saitama Red Cross Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) is a rare pulmonary tumor, accounting for only 0.04-1% of all lung tumors, that exhibits the characteristics of myofibroblast proliferation with infiltration of inflammatory cells, such as lymphocytes and plasma cells. **Case.** A 63-year-old male was referred to our hospital because chest computed tomography performed as a detailed examination for hemoptysis revealed a nodule in the S¹⁺² of the left upper lobe. Bronchoscopy showed a polypoid lesion in the left B^{1+2b}. A definitive diagnosis was not obtained from transbronchial biopsies. Because positron emission tomography (PET) demonstrated an abnormal uptake in the nodule with an SUVmax of 13.61, suggestive of a malignant lung tumor, we performed video-assisted thoracoscopic left upper lobectomy with lymph node dissection (ND2a). Histologically, the tumor was diagnosed as IMT, having the characteristics of spindle cell proliferation with an infiltration of lymphocytes and plasma cells, and also showing the tumor cells to be positive for anaplastic lymphoma kinase (ALK). **Conclusions.** In cases of PET-positive endobronchial tumors, physicians should consider IMT as a differential diagnosis. In the present case, the results of immunostaining for ALK were useful for making the definitive diagnosis.

(JLCC. 2013;53:787-792)

KEY WORDS — Inflammatory myofibroblastic tumor, Endobronchial growth, PET, ALK

Reprints: Hidehisa Hoshino, Department of Thoracic Surgery, Saitama Red Cross Hospital, 8-3-33 Kamiyochi, Chuo-ku, Saitama 338-8553, Japan (e-mail: hihoshino-ths@umin.org).

Received June 28, 2013; accepted October 1, 2013.

要旨 — **背景.** Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) は、リンパ球や形質細胞などの炎症細胞の著明な浸潤を伴う、筋線維芽細胞の増殖から成る腫瘍性病変であり、その頻度は肺腫瘍の 0.04~1% と稀な疾患である。**症例.** 63 歳、男性。血痰を契機に撮影した胸部 CT で左 S¹⁺² に結節影を指摘され、当院紹介となった。気管支鏡検査で左 B^{1+2b} を完全閉塞するポリープ状腫瘍を認め、生検を行うも確定診断は得られなかった。Positron emission tomography (PET) では、同部位に一致して SUVmax : 13.61 の異常集積を認め、悪性腫瘍が否定でき

ず胸腔鏡補助下左肺上葉切除 + ND2a を行った。組織学的には、紡錘形細胞の増生と形質細胞、リンパ球浸潤を認め、免疫染色で anaplastic lymphoma kinase (ALK) 陽性であり IMT と診断された。**結論.** PET 陽性の気管支内腔病変を認めた場合、鑑別診断として IMT も考慮する必要がある。本症例では、病理診断確定に苦慮したが、ALK の免疫染色結果が診断確定の一助となった。

索引用語 — Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT), 気管支内腔発育, Positron emission tomography (PET), Anaplastic lymphoma kinase (ALK)

さいたま赤十字病院¹呼吸器外科, ²呼吸器内科, ³病理部。
別刷請求先: 星野英久, さいたま赤十字病院呼吸器外科, 〒338-8553 さいたま市中央区上落合 8-3-33 (e-mail: hihoshino-ths@umin.org)。

受付日: 2013 年 6 月 28 日, 採択日: 2013 年 10 月 1 日。

はじめに

Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) は、リンパ球や形質細胞などの炎症細胞の著明な浸潤を伴う、筋線維芽細胞の増殖から成る腫瘍性病変である。¹ 原発巣は肺が最も多いが、肺腫瘍の 0.04~1% と稀な疾患である。² 今回、気管支内腔にポリープ状発育した IMT の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：63 歳，男性。

主訴：血痰。

既往歴：特記すべき事項なし。

家族歴：特記すべき事項なし。

喫煙歴：なし。

現病歴：血痰を契機に前医を受診し、胸部 CT で左 S¹⁺² に結節影を指摘され、当院呼吸器内科へ紹介された。気管支鏡検査で左 B^{1+2b} を完全閉塞するポリープ状腫瘍を認め、生検が行われたが確定診断は得られなかった。Positron emission tomography (PET) で同部位に異常集積を認め、悪性腫瘍が否定できないため、診断・治療目的に当科紹介となった。

入院時現症：特記すべき所見なし。

入院時検査所見：腫瘍マーカーも含め、血算、生化学に異常を認めなかった。

胸部単純 X 線写真 (Figure 1)：左上肺野に結節陰影

を認めた。

胸部造影 CT (Figure 2)：左 S¹⁺² に 25×23 mm の境界明瞭、濃度均一な結節影を認めた。肺門・縦隔のリンパ節腫大は認めなかった。

気管支鏡検査 (Figure 3)：左 B^{1+2b} を完全閉塞するポリープ状腫瘍を認め、生検が行われたが、小型類円形核を有する楕円形から菱形細胞の集塊と間質のリンパ球浸



Figure 1. Chest radiography showed a nodular shadow in the left upper lung field (arrow).

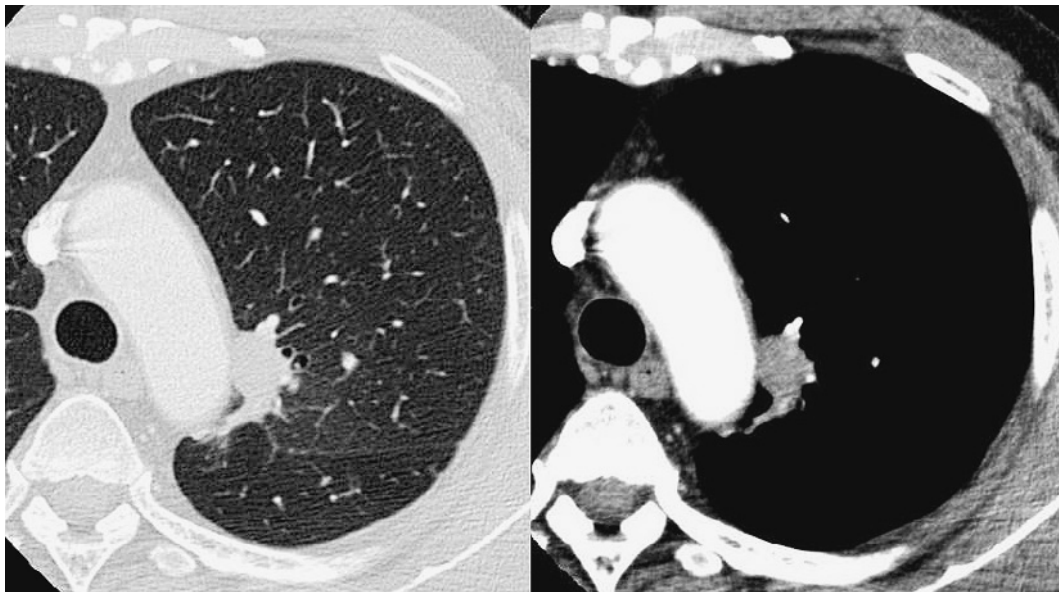


Figure 2. Chest computed tomography disclosed a well-defined, homogeneous nodule in the S¹⁺² of the left upper lobe.

潤巢が散見されるのみで、良悪性の鑑別は困難であり確定診断は得られなかった。再度、気管支鏡下生検を行ったが同様の結果であった。

PET (Figure 4)：左上葉結節影に一致して SUVmax：13.61 の異常集積を認めた。他部位には明らかな異常集積は認めなかった。

PET の結果より、肺悪性腫瘍が否定できないため、診断・治療目的に手術を行った。左前側方切開、第4肋間小開胸でアプローチし、左 S¹⁺² 胸膜下に腫瘍を確認した。胸腔内に胸水、播種を認めず、可視範囲に明らかなリンパ節腫脹を認めなかった。気管支鏡検査で十分な組

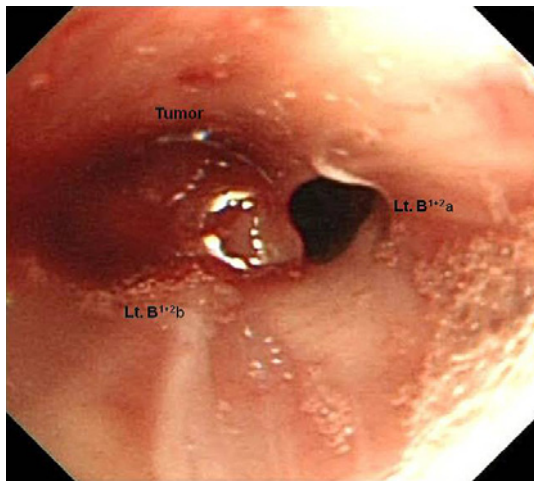


Figure 3. Bronchoscopy demonstrated a polypoid lesion at the orifice of the left B^{1+2b}.

織が得られたにも関わらず診断ができなかったことから、術中迅速診断による確定診断は困難であると考えられたため、肺癌に準じて胸腔鏡補助下左肺上葉切除+ND2aを行った。

摘出標本所見 (Figure 5)：20×14 mm の黄白色充実性の腫瘍を認め、左 B^{1+2b} 内腔を埋め尽くすように進展していた。

病理組織所見：組織学的には、間質に形質細胞、リンパ球浸潤を伴い (Figure 6a, 6b)、短紡錘形細胞が錯綜増生していた (Figure 6a, 6b)。腫瘍細胞が密に増生し、核異型が目立つ部位も認め (Figure 6c)、核分裂像は多いところで 1~2/10 HPF であった。壊死像は認めなかった。免疫染色では、ケラチンなどの上皮系マーカーは全て陰性で、vimentin 弱陽性、actin 陰性、S-100 弱陽性であり、非上皮性の低悪性度腫瘍が疑われたが、anaplastic lymphoma kinase (ALK) 陽性 (Figure 6d) であったため、形態学的所見と合わせて、IMT と診断された。Ki-67 labeling index は 10% であり、腫瘍内に静脈侵襲が認められた。リンパ節転移は認めなかった。

術後経過：術後経過良好で、第 15 病日に軽快退院した。術後 8 カ月経過したが、明らかな再発は認めていない。

考 察

IMT は、主として筋線維芽細胞の特徴を示す紡錘形細胞の増殖から成り、リンパ球や形質細胞を主とする炎症細胞浸潤の著明な腫瘍と定義されている。¹ かつてよりその病理組織学的特徴から炎症性偽腫瘍、形質細胞肉芽

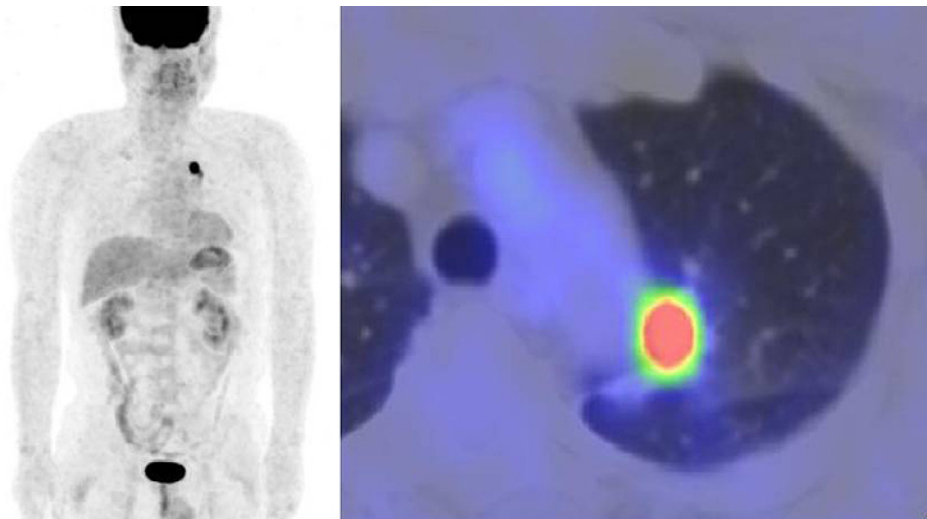


Figure 4. PET/CT revealed abnormal accumulation in the nodule in the left S¹⁺² (SUVmax: 13.61).



Figure 5. The resected specimen exhibited a well-circumscribed, yellowish-white nodule measuring 20 mm in diameter. The tumor extended into the left B1+2b (arrows).

腫, 線維性組織球腫などと様々な名称で知られてきたが, この病変は特異的な炎症細胞によって特徴づけられるものではなく, むしろその背景に増殖する筋線維芽細胞由来の紡錘形細胞が腫瘍の本質であるとして, Pettinatoらによってこのような病変がIMTと命名され, 報告された.¹ 原発巣は肺が最も多いが, 皮膚, 消化管, 肝臓, 軟部組織, 神経, 内分泌器官など多岐にわたっている. 肺に発生する腫瘍の中では稀であり, 切除肺の0.04~1%と報告されている.² 臨床的に比較的若年者に好発し, 40歳以下の症例が半数以上を占め, 性差は認めていない.¹ 画像上は肺野の境界明瞭な孤立性結節であることが多いが,³ 本症例のように気管支内腔へポリープ状に発育した症例も報告されている.^{4,6} PETでは, 異常集積を伴うことが多く, 他の悪性腫瘍との鑑別は難しいと考えられている.^{4,7} また生検などによる術前診断や術中迅速診断での確定診断も通常困難とされていることから,^{6,7} 腫

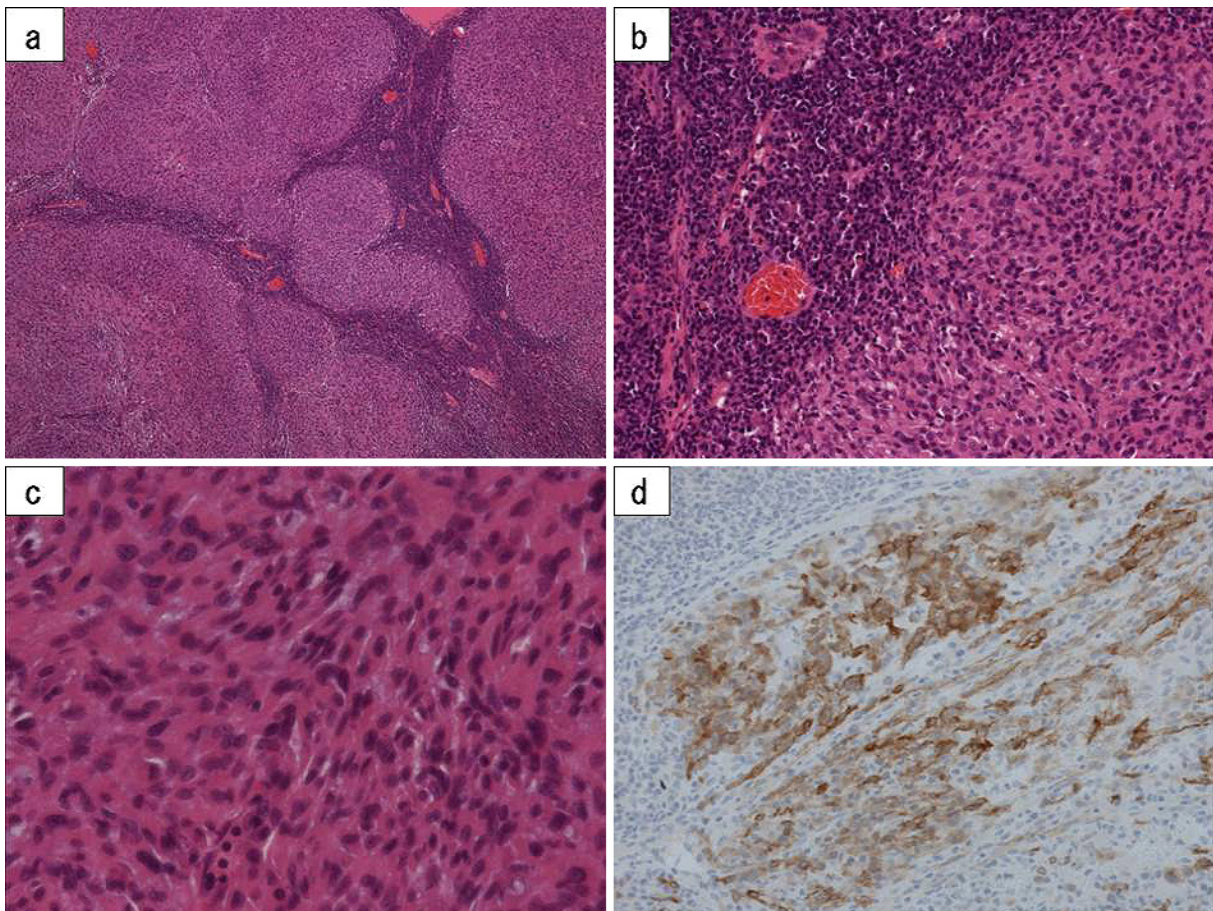


Figure 6. The histological findings of the resected specimen showed proliferation of spindle cells and infiltration of inflammatory cells (a) (HE staining, $\times 40$), (b) (HE staining, $\times 100$). The spindle cells proliferated closely. In some portions, dyskeratosis was recognized (c) (HE staining, $\times 400$). Immunohistochemically, reactivity for ALK was observed in the spindle cells (d) ($\times 100$).

瘍を含めた肺切除が診断と治療をかねて選択されることが多い。² 本症例においては、術前確定診断が得られておらず、上区域切除でも完全切除が可能であったが、SUVmax : 13.61 と高値であったため、悪性腫瘍を強く疑い、肺癌に準じて肺葉切除およびリンパ節郭清を行った。

治療は、完全切除後の予後は良好であることから、完全切除が可能であれば楔状切除でよいと報告されているが、⁸ 局所の遺残からの再発の報告も認めることから、手術では十分な外科的切除縁をとって切除することが必須と考えられている。² IMT の術前診断は困難であり、肺悪性腫瘍が術前に否定できない状況が多いと考えられるため、肺葉切除などの肺癌に準じた手術を施行せざるを得ない場合が多い。⁴ 3 生率 : 82% , 5 生率 : 74% と報告されている。⁸

病理組織学的には紡錘形細胞が渦状あるいは花むしろ様に配列し、種々の程度にリンパ球や形質細胞の浸潤を伴う像を呈し、免疫組織学的にはケラチンなどの上皮系マーカーに陰性で、間葉系マーカーである vimentin や smooth muscle actin に陽性所見、S-100 に陰性所見を呈し、この細胞が筋線維芽細胞への分化を反映している。¹ また、未分化大細胞リンパ腫で発現を認めるチロシンキナーゼ受容体蛋白の1つである ALK が、IMT においても異常発現している例が報告されており、IMT における ALK 蛋白の異常発現は、IMT が反応性病変でなく真の腫瘍である可能性を支持しているものと考えられている。⁹ IMT の 40~60% に ALK 陽性例を認めるが、これまでのところ ALK 陽性例と陰性例の間で明らかな臨床病理的な違いは指摘されていない。^{7,9} 本症例では、形態学的所見と免疫染色結果から、非上皮性の低悪性度腫瘍が疑われたが、病理診断確定に苦慮した。しかし ALK 陽性であったため、未分化大細胞リンパ腫や他の ALK 陽性となりうる腫瘍（横紋筋肉腫、脂肪肉腫、Ewing 肉腫、原始神経外胚葉腫瘍、悪性線維性組織球腫、平滑筋肉腫など）¹⁰ との鑑別により、IMT と診断された。

IMT の中には、核異型や核分裂像がみられ、また肉腫との鑑別を要した症例も報告されている。^{4,7} 細胞成分に富み、紡錘形細胞に異型がみられ、神経節細胞様細胞が存在する病変や、DNA ploidy 解析で aneuploidy を示すもの、p53 の異常発現を認めるものは、aggressive な経過をたどることがあり、¹¹⁻¹³ また遠隔転移をした症例の原発巣では、脈管侵襲陽性の所見を伴っていたとの報告もある。^{14,15} 本症例においては、細胞密度が高く核異型を認めたこと、Ki-67 labeling index が 10% であったこと、静脈侵襲を認めたことを考慮すると、今後、転移・再発に十分注意した経過観察が必要と考えられる。

結 語

気管支内腔に発育進展した IMT の 1 例を経験した。病理診断確定に苦慮したが、ALK の免疫染色結果が診断確定に有用であった。

本論文内容に関連する著者の利益相反 : なし

謝辞 : 本症例の病理診断にあたり、ALK の免疫染色および貴重なご助言を賜りました。がん研究会がん研究所病理部元井紀子先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第 36 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会 (2013 年 6 月、大宮) にて発表した。

REFERENCES

- Pettinato G, Manivel JC, De Rosa N, Dehner LP. Inflammatory myofibroblastic tumor (plasma cell granuloma). Clinicopathologic study of 20 cases with immunohistochemical and ultrastructural observations. *Am J Clin Pathol.* 1990;94:538-546.
- Cerfolio RJ, Allen MS, Nascimento AG, Deschamps C, Trastek VF, Miller DL, et al. Inflammatory pseudotumors of the lung. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:933-936.
- Agrons GA, Rosado-de-Christenson ML, Kirejczyk WM, Conran RM, Stocker JT. Pulmonary inflammatory pseudotumor: radiologic features. *Radiology.* 1998;206:511-518.
- 田中里奈, 青木 稔, 中西崇雄, 大竹洋介, 石原美佐, 橋本公夫. 肺炎症性筋線維芽細胞腫瘍の 3 切除例. *日呼外会誌.* 2012;26:468-474.
- Sakurai H, Hasegawa T, Watanabe S, Suzuki K, Asamura H, Tsuchiya R. Inflammatory myofibroblastic tumor of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25:155-159.
- Takeda S, Onishi Y, Kawamura T, Maeda H. Clinical spectrum of pulmonary inflammatory myofibroblastic tumor. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7:629-633.
- 佐藤征二郎, 保坂靖子, 富樫賢一. 肺肉腫との鑑別を要した肺炎症性筋線維芽細胞性腫瘍の 1 例. *日呼外会誌.* 2010;24:770-775.
- Melloni G, Carretta A, Ciriaco P, Arrigoni G, Fieschi S, Rizzo N, et al. Inflammatory pseudotumor of the lung in adults. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:426-432.
- Cook JR, Dehner LP, Collins MH, Ma Z, Morris SW, Coffin CM, et al. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) expression in the inflammatory myofibroblastic tumor: a comparative immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:1364-1371.
- Li XQ, Hisaoka M, Shi DR, Zhu XZ, Hashimoto H. Expression of anaplastic lymphoma kinase in soft tissue tumors: an immunohistochemical and molecular study of 249 cases. *Hum Pathol.* 2004;35:711-721.
- Coffin CM, Humphrey PA, Dehner LP. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor: a clinical and pathological survey. *Semin Diagn Pathol.* 1998;15:85-101.
- Biselli R, Boldrini R, Ferlini C, Boglino C, Inserra A, Bosman C. Myofibroblastic tumours: neoplasias with di-

- vergent behaviour. Ultrastructural and flow cytometric analysis. *Pathol Res Pract*. 1999;195:619-632.
13. Hussong JW, Brown M, Perkins SL, Dehner LP, Coffin CM. Comparison of DNA ploidy, histologic, and immunohistochemical findings with clinical outcome in inflammatory myofibroblastic tumors. *Mod Pathol*. 1999;12:279-286.
 14. Meis JM, Enzinger FM. Inflammatory fibrosarcoma of the mesentery and retroperitoneum. A tumor closely simulating inflammatory pseudotumor. *Am J Surg Pathol*. 1991;15:1146-1156.
 15. Dahabreh J, Zisis C, Arnogiannaki N, Katis K. Inflammatory pseudotumor: a controversial entity. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16:670-673.