

膀胱 Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) の2例

小河 孝輔¹, 清水 洋祐¹, 土橋 一成², 木田 和貴¹
 金丸 聡淳¹, 石原 美佐³, 橋本 公夫³, 伊藤 哲之¹

¹神戸市立西神戸医療センター泌尿器科, ²大津赤十字病院

³神戸市立西神戸医療センター病理診断科

TWO CASES OF INFLAMMATORY MYOFIBROBLASTIC TUMOR OF THE URINARY BLADDER

Kosuke OGAWA¹, Yousuke SHIMIZU¹, Kazunari TSUCHIHASHI², Kazutaka KIDA¹,
 Sojun KANAMARU¹, Misa ISHIHARA³, Kimio HASHIMOTO³ and Noriyuki ITO¹

¹The Department of Urology, Kobe City Nishi-Kobe Medical Center

²The Department of Urology, Japanese Red Cross Otsu Hospital

³The Department of Pathology, Kobe City Nishi-Kobe Medical Center

We describe two cases of inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) of the urinary bladder. Case 1: A 55-year-old man complained of urinary frequency. Transurethral biopsy of the bladder tumor was performed; pathological examination revealed IMT. After steroid therapy for 1 year, the tumor was markedly reduced in size. Laparoscopic partial cystectomy was performed. The patient has now been free from recurrence for 3 years after the surgery. Case 2: A 61-year-old man presented with gross hematuria. Transurethral biopsy of the bladder tumor revealed IMT. Despite steroid therapy for 6 months, the tumor size increased. Laparoscopic partial cystectomy and vesicoureteroneostomy were performed. The patient has now been free from recurrence for 1 year and 11 months after the surgery. IMT of the urinary bladder often responds well to steroid therapy. We experienced two cases of IMT. One showed a good response to steroid therapy and the other showed a poor response to steroid therapy. In both cases, we performed laparoscopic partial cystectomy and the patients have remained free from recurrence. IMT of the urinary bladder may have a good prognosis after complete surgical resection.

(Hinyokika Kiyō 64 : 445-450, 2018 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_64_11_445)

Key words : Bladder, Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT)

緒 言

Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) は、炎症細胞浸潤を背景に筋線維芽細胞が束状に配列して増殖する病変である¹⁾。以前は形質細胞肉芽腫や炎症性偽腫瘍などの反応性病変をうかがわせる名称で呼ばれていた²⁾。しかし近年、再発や浸潤、遠隔転移を見せることから WHO の分類では中間良悪性腫瘍と定義されている³⁾。この度、われわれは膀胱に発生した IMT の2症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者1 : 55歳, 男性
 主 訴 : 頻尿
 既往歴 : 糖尿病, 高脂血症
 生活歴 : 喫煙30本/day
 現病歴 : 頻尿を主訴に近医受診した。エコー, CT 検査にて膀胱腫瘍を指摘され当科紹介受診となった。

初診時現症 : 身長 176 cm, 体重 66 kg, 血圧 134/79 mmHg, HR 71/min

血液生化学検査 : 特記すべき異常値なし。

腫瘍マーカー : CEA 6.9 ng/ml (<5.0), CA19-9 76.2 U/ml (<37.0), PSA 1.98 ng/ml (<4.0), 神経特異エノラーゼ 6.4 ng/ml (<16.3) * () 内基準値

尿検査 : 赤血球 10~29/HPF, 白血球 2~4/HPF, 細菌 (-)

尿細胞診 : 陰性

膀胱鏡所見 : 膀胱頂部に結節型腫瘍を認めた (Fig. 1A)。

造影 CT : 膀胱頂部に径 45 mm の不整な壁肥厚様腫瘤性変化を認めた。内部は不均一に造影され, 膀胱壁深部への進展を疑う造影効果を認めた (Fig. 1B)。

MRI : 膀胱頂部に内腔へ乳頭状に発育する腫瘤を認め, 壁外の脂肪織まで連続する造影効果を認めた。T1 強調像で低信号, T2 強調像で不均一な高信号を呈した。

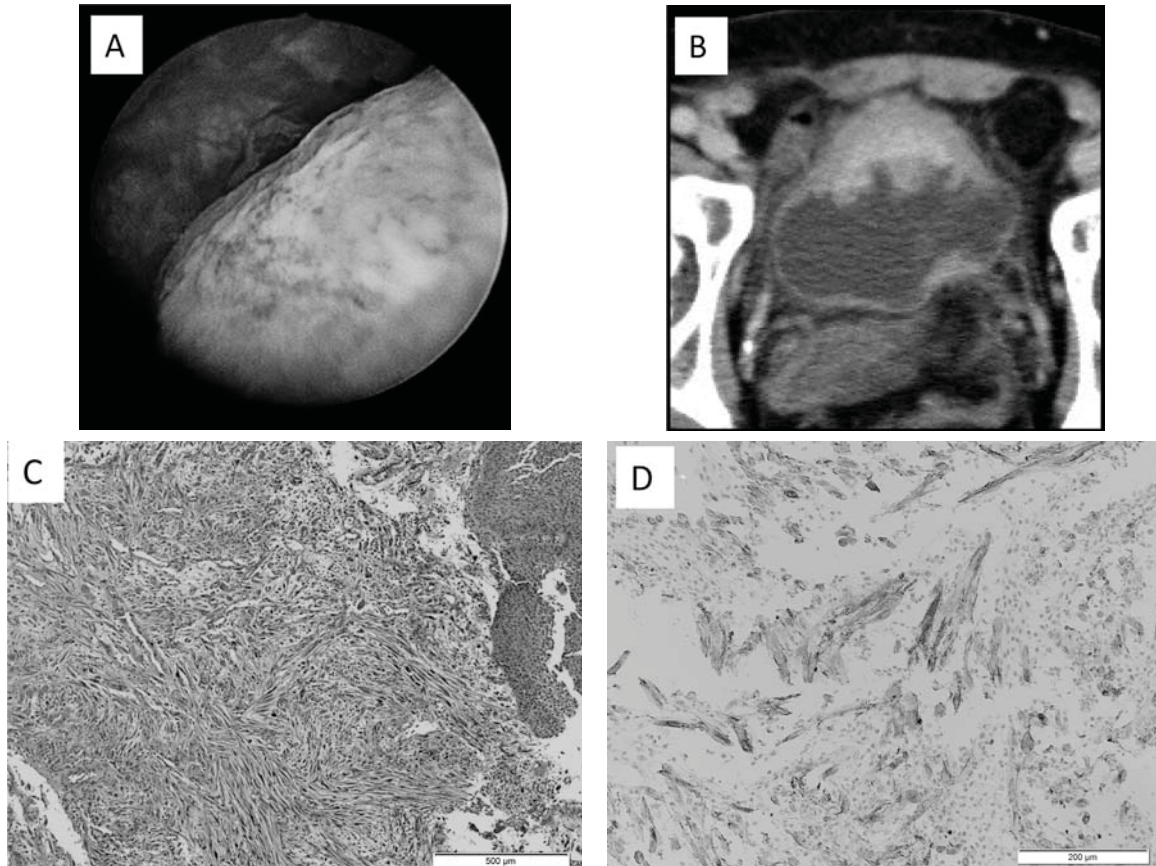


Fig. 1. Cystoscopy showed the sessile tumor at the top wall of the bladder. Enhanced CT showed the tumor with inhomogeneous enhancement. HE staining shows the spindle cells proliferating into the myxomatous stroma ($\times 400$). Cytoplasm of the spindle cells is positive for immunohistochemical staining of ALK.

上記検査所見より膀胱腫瘍 cT2N0M0 と診断し、
2014年1月に TUR-biopsy を施行した。病理所見は、

上皮直下を中心に境界不明瞭な病変を認め、病変内では粘液様の間質を背景に、細胞境界の不明瞭な紡錘形

症例1. ステロイド導入後経過

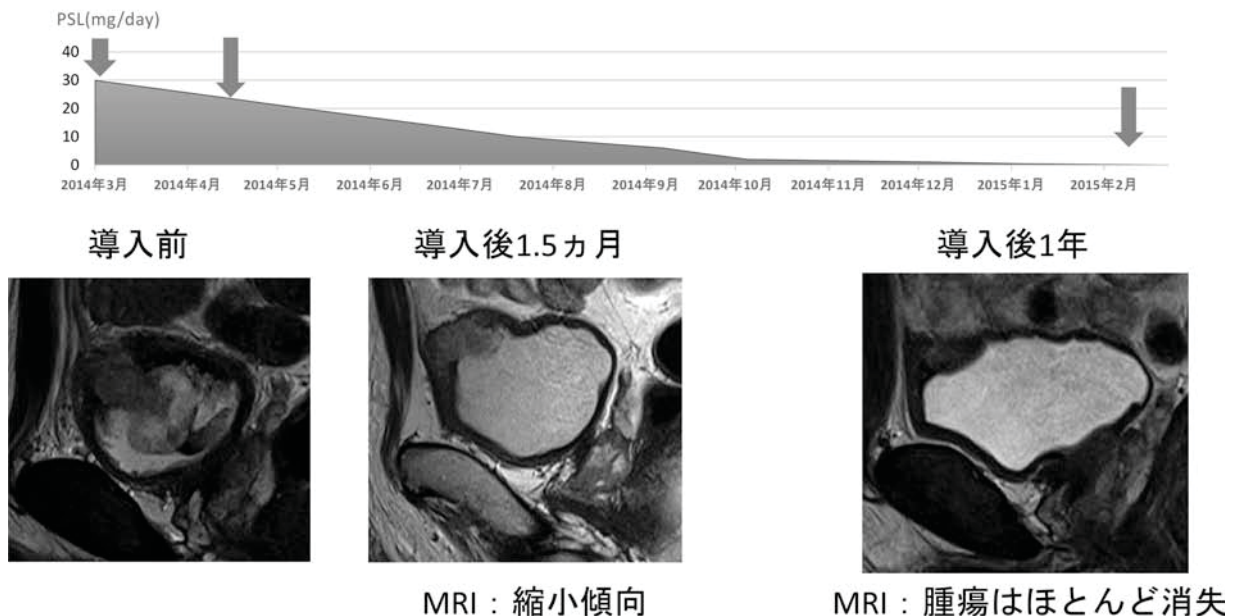


Fig. 2. Clinical course and steroid dose. The size of the tumor gradually decreased and had almost disappeared at 1 year.

細胞の増殖を認めた。免疫染色では ALK (anaplastic lymphoma kinase) 陽性, SMA (smooth muscle actin) 陽性であり, 形態学的所見と合わせて inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) と診断した (Fig. 1C, D)。

経過: 腫瘍は 45 mm とある程度大きく, 文献的にステロイド投与により IMT の縮小が報告されていることより, 直ちに膀胱部分切除は施行せず, まずステロイド投与を開始した。2014年3月よりプレドニゾロン 30 mg/day で開始し, 徐々に漸減した。2015年2月には径 10 mm まで縮小しステロイド内服を終了した (Fig. 2)。TUR-biopsy の結果のみでは腫瘍深部が悪性である可能性も否定できないことより, 残存腫瘍に対して腹腔鏡下膀胱部分切除術を施行した。経腹膜アプローチにて施行し, 腫瘍の輪郭は腹腔鏡では同定困難であったため膀胱鏡にて膀胱内腔より腫瘍を確認し, マージンを 1 cm 程度とりながら腫瘍を切除した。手術時間は 3 時間 3 分, 出血は少量であった。

病理組織学的所見: ステロイド使用後であり腫瘍は著明に縮小していた。膀胱壁内に境界不明瞭な白色病変を認め, 肉眼的に認識された病変部に一致して主に筋層内に好酸性の硝子化組織が認められた。境界は比

較的明瞭であり, 一部筋層と錯綜していた。腫瘍と粘膜面は離れており粘膜への露出は見られなかった。病変内の細胞密度は低く, ごく少量の腫大した線維芽細胞様の細胞を認めた。異形性や核分裂像を認めず, 炎症細胞の浸潤が比較的高度に見られた。ALK 陽性の線維芽細胞はほとんど見られず, リンパ球, 形質細胞浸潤を軽度に伴う硝子化した線維性組織を認めた。明らかな IMT の残存は認めなかった。

術後経過: 術後10日目に膀胱造影を行い縫合部の漏れがないことを確認し尿道カテーテルを抜去した。術後3年経過した現在, 再発を認めず排尿状態は良好である。

患者 2: 67歳, 男性

主 訴: 無症候性肉眼的血尿

既往歴: 高血圧, 高脂血症, アレルギー性鼻炎, アトピー性皮膚炎

生活歴: 喫煙20本/day×10年 (30歳頃から禁煙)

現病歴: 無症候性肉眼的血尿を主訴に近医受診し, 膀胱腫瘍を指摘され当科紹介受診となった。

初診時現症: 身長 161 cm, 体重 65 kg, 体温 36.6°C, 血圧 114/64 mmHg, HR 64/min

血液生化学検査: 血液一般, 生化学所見で特記すべ

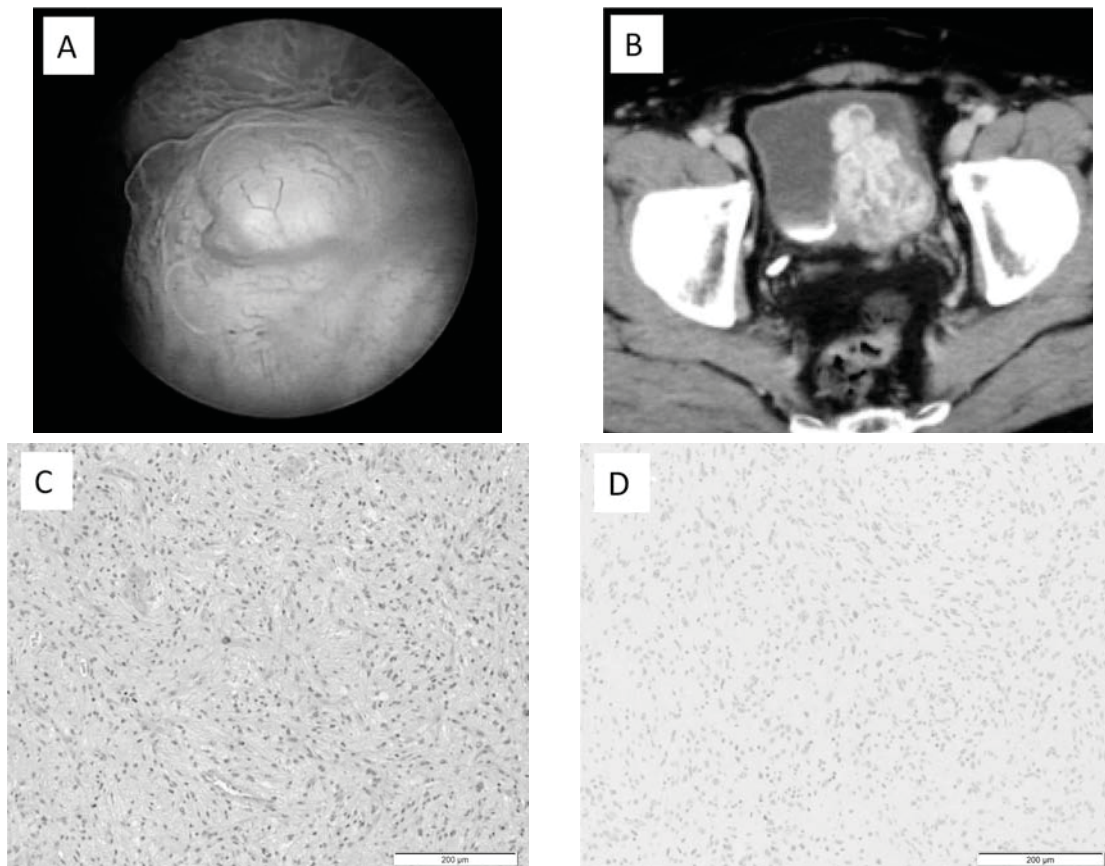


Fig. 3. Cystoscopy showed the sessile tumor in the left wall of the bladder. Enhanced CT showed the tumor with inhomogeneous enhancement. HE staining showed proliferation of the spindle cells and inflammatory cell infiltration (×200). Cytoplasm of the spindle cells is negative for immunohistochemical staining of ALK.

症例2. ステロイド導入後経過

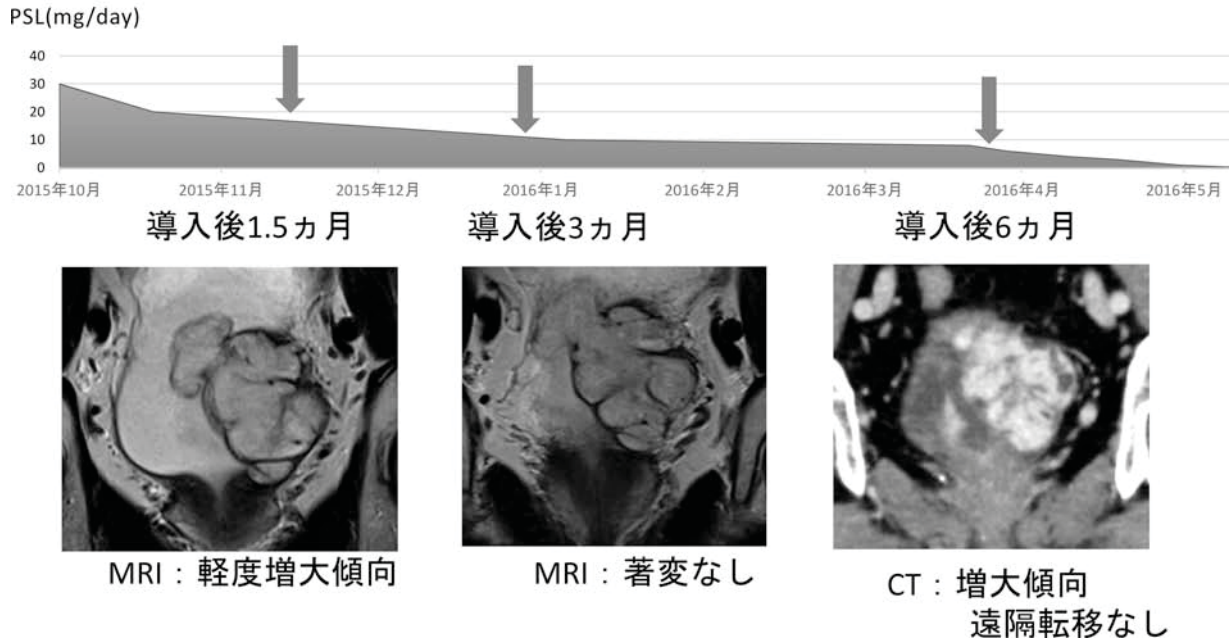


Fig. 4. Clinical course and steroid dose. The tumor size was stable at 3 months but increased at 6 months.

き異常値なし.

腫瘍マーカー：CEA 4.1 ng/ml (< 5.0), CA19-9 0.1 U/ml (< 37.0), PSA 0.62 ng/ml (< 4.0) * () 内基準値

尿細胞診：陰性

尿検査：赤血球 10~29/HPF, 白血球 0/HPF, 細菌 (-)

膀胱鏡所見：膀胱左壁に結節型腫瘍を認めた (Fig. 3A).

造影 CT：膀胱左後壁に内腔側へ乳頭型に発育する径 66 mm の腫瘍性病変あり. 不均一ながら強く造影される. 壁外への明らかな浸潤は認めず. 左尿管口と近接しているが, 左腎盂・尿管の拡張は認めず (Fig. 3B).

MRI：膀胱左壁に分葉状の腫瘍性病変あり. T1 強調像で低信号, T2 強調像で不均一な高信号, 拡散強調像で高信号を示す. また大部分が T2 強調像で低信号の被膜様構造に囲まれ, 一部, 被膜様構造を超えて内腔方向への突出を認めた.

以上より膀胱腫瘍 cT2N0M0 と診断し, 2015年10月に経尿道的生検を施行した. 左側壁に結節型腫瘍を認め, 一部粘膜の破綻を認めた. 内部から柔らかな腫瘍の露出があり, 腫瘍は易出血性であった. 病理結果は, 上皮組織に錯綜し一部束状に配列する紡錘形細胞の増殖を認めた. 腫瘍細胞間に炎症細胞浸潤が見られた. 免疫染色では ALK 陰性, SMA 陽性であった. SMA 陽性であることより平滑筋肉腫も鑑別に上がったが形態的に否定的であり IMT と診断した (Fig. 3C,

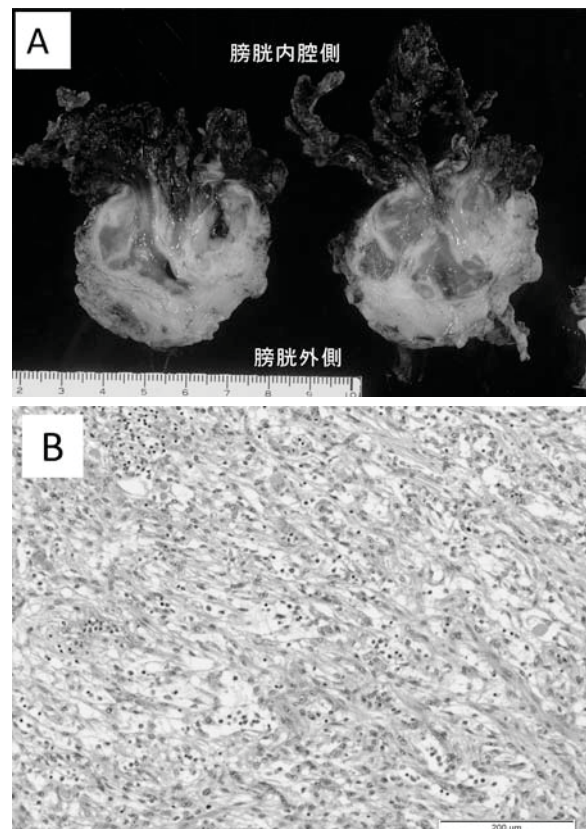


Fig. 5. The tumor with the fibrous capsule and the septum structure had grown into the wall from the submucosal to muscular layer. HE staining shows spindle cell proliferation and inflammatory cell infiltration ($\times 200$).

D).

経過: 本症例も腫瘍は 66 mm と大きいため、直ちに膀胱部分切除は施行せず、まずステロイド投与を開始した。2015年10月よりプレドニゾロン 30 mg/day を開始し、徐々に漸減した。ステロイド導入1.5カ月目の MRI では腫瘍サイズ軽度増大傾向であったが、3カ月目の MRI では腫瘍サイズの著変を認めなかった。しかし、6カ月目の造影 CT にて腫瘍サイズの増大を認めた (Fig. 4)。ステロイド導入による縮小効果は得られず、外科的切除を計画した。腫瘍サイズは大きい膀胱頸部を温存しながら根治的に膀胱部分切除が可能と判断した。2016年6月に膀胱部分切除および左尿管膀胱新吻合術を施行した。術前の MRI 画像より膀胱前壁に腫瘍がないことを確認しており、前壁より膀胱切開を開始し、内腔の腫瘍を確認しながら切除を行った。手術時間は7時間57分、出血量は 1,004 ml (尿量込み) であった。

病理組織学的所見: 腫瘍は線維性被膜と隔壁様構造を伴い、筋層~粘膜下に分葉状の広がりを見せた (Fig. 5A)。組織は紡錘形細胞が一部束状に、特定の配列を持たずに錯綜するように増生する像を認めた。核分裂像は少なく、腫瘍内には多数のリンパ球、形質細胞、肥満細胞、好酸球などの炎症細胞浸潤を認めた。ALK は陰性であった (Fig. 5B)。術前診断と同じ IMT と診断した。

術後経過: 術後10日目に膀胱造影を行い縫合部の漏れがないことを確認し尿道カテーテルを抜去、6週目に尿管カテーテルを抜去した。術後1年11カ月経過した現在、再発を認めず排尿状態は良好である。

考 察

IMT は、これまで炎症性偽腫瘍と呼ばれていた幅広い疾患のうちの1つで、筋線維芽細胞が束状に配列して増殖する病変である。従来、炎症性偽腫瘍や形質細胞性肉芽腫などの名称で呼ばれていたが²⁾、1990年に Pettinato らはこのような病変をIMTと命名し肺や食道に発生した IMT 20例を報告をした⁴⁾。IMT は基本的に良性病変であるが、壊死所見や固有筋層への浸潤を認めることもある¹⁾。稀ではあるが、再発・転移を認めることもあり⁵⁾、2013年の WHO の軟部腫瘍分類では中間悪性腫瘍と定義されている³⁾。

発生誘因として EBV などの感染、手術侵襲の修復機転における慢性炎症、放射線治療歴、喫煙などの関連が言われているが不明なことが多い^{6,7)}。また、IL-1 β 、IL-6、IL-8 などのサイトカインが IMT の発生に関与している可能性も示唆されている⁸⁾。

症状としては無症候性肉眼的血尿が多く、排尿障害、頻尿、下腹部痛を主訴とすることが多い⁹⁾。

内視鏡所見では粘膜下腫瘍のように見えることや、

造影 CT で強く濃染されることが多い¹⁰⁾。病変は分葉傾向を示す充実性腫瘤として描出されることが多いが、MRI 所見では T1、T2 強調像いずれにおいても低~高信号のいずれも取りうるかとされており画像による確定診断は難しい¹¹⁾。

組織学的には炎症細胞浸潤を背景に筋線維芽細胞が束状に配列して増殖する病変を示す¹⁾。免疫組織学検査では、染色体 2p23 に存在するチロシンキナーゼ受容体蛋白の1つである ALK が IMT のマーカーとして期待されている。しかし、陽性率は33~75%とする報告など¹²⁾ばらつきがあり確定的なものではない。ALK の発現と局所再発・遠隔転移との関連は示されていない⁹⁾。

膀胱 IMT の治療に関しては、多くは経尿道的手術や膀胱部分切除術が行われている¹⁰⁾。また、本症例のようにステロイドや抗炎症薬使用により縮小した報告も散見される^{13,14)}。また確定診断が難しいため経尿道的手術の病理結果で悪性が否定できず膀胱全摘術や化学療法が行われた報告もある¹⁵⁾。残念ながらどのような症例にステロイドが著効するのかに関しては現時点では不明である。腫瘍を完全に切除することが重要と思われるが、腫瘍が大きく完全に切除しきれない場合にステロイドや抗炎症薬による縮小を図った後に再度、外科的切除を行うべきと考える。現在のところ不完全切除による腫瘍増大を認めた報告はあるものの¹⁶⁾、膀胱 IMT に関しては遠隔転移の報告はなく、大きな腫瘍であっても可能な限り膀胱全摘は避け、部分切除術にて腫瘍の完全切除を目指すのが良いと思われる。

結 語

われわれは膀胱 IMT の2例を経験した。1例はステロイドが著効したが、1例はステロイド無効例であった。どちらも膀胱部分切除術により完全に腫瘍を切除することにより再発を認めず経過している。今回、膀胱 IMT に関して若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会: 泌尿器科, 病理, 放射線科 腎盂・尿管・膀胱癌取り扱い規約, 第1版, 金原出版, 2011
- 2) 山澤弘州: 疾患概念の変遷から注目される炎症性筋線維芽細胞腫瘍. 日小児循環器会誌 **32**: 321-322, 2016
- 3) Jo VY and Fletcher CD: WHO Classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. Pathology **46**: 95-104, 2014
- 4) Pettinato G, Manivel JC, De Rosa N, et al.:

- Inflammatory myofibroblastic tumor (plasma cell granuloma): clinicopathologic study of 20 cases with immunohistochemical and ultrastructural observations. *Am J Clin Pathol* **94**: 538-546, 1990
- 5) Coffin CM, Watterson J, Priest JR, et al.: Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor): a clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am J Surg Pathol* **19**: 859-872, 1995
 - 6) 絹田俊爾, 興石直樹, 若菜弘幸, ほか: 大腸癌に併発した Inflammatory myofibroblastic tumor の 1 例. *日消外会誌* **42**: 577-582, 2009
 - 7) Adamski JK, Kelsey A and Brennan B: Inflammatory myofibroblastic tumors following the treatment of malignancy in childhood: case reports. *J Pediatr Hematol Oncol* **36**: 159-162, 2014
 - 8) 久岡正典, 橋本 洋: 【筋線維芽細胞の病理】炎症性筋線維芽細胞性腫瘍. *病理と臨* **21**: 413-418, 2003
 - 9) Teoh JYC, Chan NH, Cheung HY, et al.: Inflammatory myofibroblastic tumors of the urinary bladder: a systematic review. *Urology* **84**: 503-508, 2014
 - 10) 宮元一隆, 大迫洋一, 米森雅也, ほか: 膀胱に発生した炎症性筋線維芽細胞性腫瘍の 1 例. *西日泌尿* **75**: 143-147, 2013
 - 11) Matsubara O, Tan-Liu NS, Kenney RN, et al.: Inflammatory pseudotumors of the lung: progression from organizing pneumonia to fibrous histiocytoma or to plasma cell granuloma in 32 cases. *Hum Pathol* **19**: 807-814, 1988
 - 12) Freeman A, Geddes N, Munson P, et al.: Anaplastic lymphoma kinase (ALK 1) staining and molecular analysis in inflammatory myofibroblastic tumours of the bladder: a preliminary clinicopathological study of nine cases and review of the literature. *Mod Pathol* **17**: 765-771, 2004
 - 13) 井上貴昭, 木下秀文, 堀越幹人, ほか: 膀胱 Inflammatory myofibroblastic tumor の 1 例. *泌尿紀要* **57**: 141-145, 2010
 - 14) Berger A, Kim C and Hagstrom N: Successful preoperative treatment of pediatric bladder inflammatory myofibroblastic tumor with anti-inflammatory therapy. *Urology* **70**: 13-15, 2007
 - 15) 竹下英毅, 川上 理, 大久保雄平, ほか: Anaplastic lymphoma kinase (ALK) 免疫染色が診断に必要であった膀胱の炎症性筋線維芽細胞性腫瘍 (Inflammatory myofibroblastic tumor) の 1 例. *泌尿紀要* **52**: 372-378, 2006
 - 16) Iczkowski KA, Shanks JH, Gadaleanu V, et al.: Inflammatory pseudotumor and sarcoma of urinary bladder: differential diagnosis and outcome in thirty-eight spindle cell neoplasms. *Mod Pathol* **14**: 1043-1051, 2001

(Received on May 16, 2018)
(Accepted on July 16, 2018)