

膀胱部分切除を施行した Inflammatory myofibroblastic tumor の 1 例

船越 佑大¹, 神田 壮平¹, 秋濱 晋¹

堀川 洋平¹, 東海林琢男², 下田 直威¹

¹秋田赤十字病院泌尿器科, ²秋田赤十字病院病理診断科

A CASE OF INFLAMMATORY MYOFIBROBLASTIC TUMOR OF THE BLADDER TREATED WITH PARTIAL CYSTECTOMY

Yudai FUNAKOSHI¹, Sohei KANDA¹, Susumu AKIHAMA¹,
Yohei HORIKAWA¹, Takuo TOKAIRIN² and Naotake SHIMODA¹

¹The Department of Urology, Akita Red Cross Hospital

²The Department of Pathology, Akita Red Cross Hospital

A 60-year-old woman with extensive hematuria visited our hospital. Cystoscopy revealed a tumor with an edematous surface on the left lateral wall of the urinary bladder. To diagnose the tumor, we performed a transurethral resection of the bladder tumor. Pathological examination suggested leiomyoma. Four weeks after the transurethral resection, magnetic resonance imaging revealed an increase in the bladder tumor. She received partial cystectomy. Pathological analysis revealed an inflammatory myofibroblastic tumor. No recurrence was observed 9 months after the initial operation.

(Hinyokika Kiyo 69 : 179-182, 2023 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_69_7_179)

Key words : Bladder, Inflammatory myofibroblastic tumor, Partial cystectomy

緒 言

Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) は筋線維芽細胞の増殖とリンパ球, 形質細胞, 好酸球などの炎症細胞浸潤を特徴とした非常に稀な腫瘍であり, 診断に難渋することが多い。今回われわれは膀胱に発生した IMT の 1 例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 60歳, 女性

主 訴 : 排尿時痛, 残尿感

既往歴 : (異型を示さない) 子宮内膜増殖症

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 1 週間前からの排尿時痛, 残尿感を主訴に前医を受診。膀胱鏡検査で左側壁に結節型腫瘍を認め, 精査加療目的に当科紹介となった。

初診時現症 : 身長 151 cm, 体重 53 kg, BMI 23.2。腹部は平坦, 軟, 圧痛なし。

検査所見 : 血液データに異常所見を認めず。尿検査で赤血球 20~29/HPF, 白血球 1~4/HPF と顕微鏡的血尿を認め, 尿細胞診は陰性であった。

画像所見 : 膀胱鏡で左側壁に表面浮腫状の結節型病変を認めた (Fig. 1)。骨盤部造影 CT 検査では膀胱左側壁内に主座を置き ring 状に濃染される 27×28×24

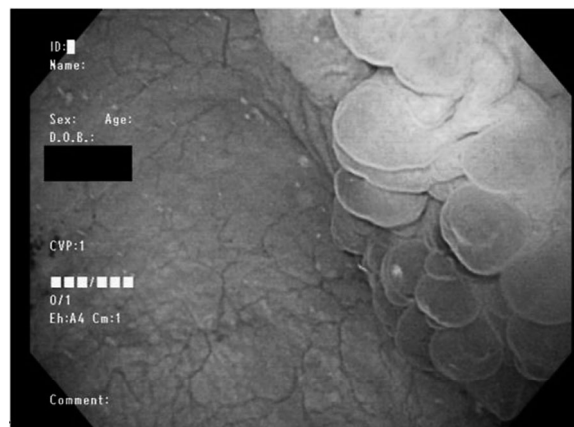


Fig. 1. Cystoscopic findings. The tumor had an edematous surface and was located on the left lateral wall of the urinary bladder.

mm の腫瘍を認め, 尿路上皮癌の他に傍神経節腺腫, 平滑筋腫, 平滑筋肉腫, 神経線維腫などの非上皮性腫瘍が鑑別に挙がった (Fig. 2)。

臨床経過 : 術前診断 cT2N0M0 の膀胱腫瘍として, 病理組織診断のため経尿道的膀胱腫瘍切除術 (Transurethral resection of bladder tumor: TURBT) を施行した。腫瘍は左側壁から突出しており表面は浮腫状であった。腫瘍頂部から切除を開始し, 筋層を含め可及的に切除したところ, 内部は空洞化しており, 壊死組織や古い血液と思われる茶褐色の液体成分の流出

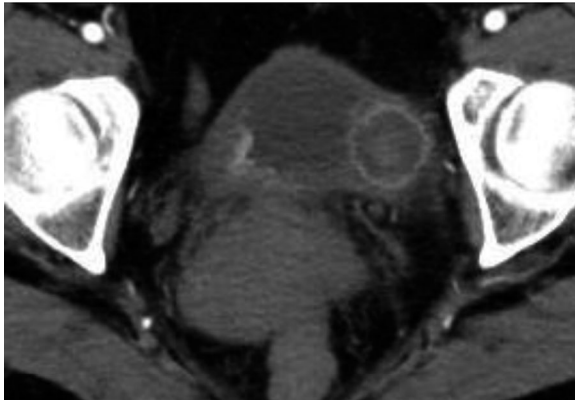


Fig. 2. Contrast-enhanced CT revealed a ring-shaped stained tumor on the left lateral wall of the urinary bladder.

を認めた。腫瘍内部組織も追加で切除し標本として提出した。膀胱穿孔のリスクも考慮し腫瘍全体は切除せず終了した。病理学的には、膀胱粘膜上皮下に、主として短紡錘形細胞から成る腫瘍が認められた。細胞密度は中等度からやや高度、核の多形性は軽度、核異型は軽度、核分裂像は低頻度であった。炎症細胞浸潤を伴っていたが軽微であり、腫瘍内炎症細胞浸潤密度は周囲の粘膜上皮結合組織の炎症細胞浸潤密度よりも低かった。免疫組織化学染色で α -SMA 陽性、desmin 20%陽性を示し、S100、CD34、および c-kit には陰性を示した。これらの所見より、平滑筋腫と診断された。TURBT での完全切除は困難であったため、膀胱部分切除を行う方針とし、正確な腫瘍の位置、尿管口との位置関係を確認する目的で TURBT 後25日目に MRI 検査を施行した。腫瘍は $40 \times 25 \times 28$ mm と増大を認めた (Fig. 3)。T2 強調画像では内部は淡い高信号を呈し、T1 強調画像では筋と同等の低信号を呈していた。腫瘍は動脈相から造影され、平行相にかけてまだら状に濃染される hypervascular な腫瘍であった。TURBT 後73日目に開腹膀胱部分切除術を施行した。

手術所見：下腹部正中切開により後腹膜腔を展開、

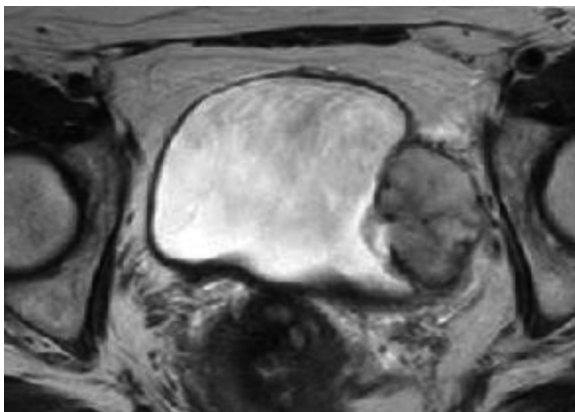


Fig. 3. T2-weighted MRI revealed an increase in the bladder tumor.

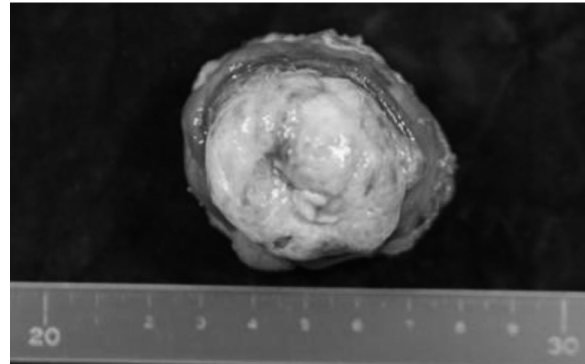


Fig. 4. Macroscopic findings of the tumor. The tumor had a distinct border and was yellowish-white in color.

左尿管を確保し、膀胱左側腔を十分に剥離展開した。膀胱左側壁に隆起し硬く触知する腫瘍を認め、硬性膀胱鏡で膀胱内から観察し切除予定の病変であることを確認した。左側壁腫瘍が左尿管口と十分に離れていることを確認し、左尿管から尿管ステントを挿入した。バブコック鉗子で腫瘍壁を把持し、膀胱内からも腫瘍と正常粘膜の境を確認しながら 1 cm の切除マーキングをつけ、全周性に切開し腫瘍を摘出した。尿管口は温存可能であった。腫瘍の断面は黄白色で境界明瞭であった (Fig. 4)。

病理学的所見：組織学的に腫瘍は紡錘形細胞を主体とし、少数の類円形細胞や上皮様細胞を認めた。脂肪細胞に分化した成分は認められなかった。腫瘍細胞の核は淡い泡沫状で、核小体は小型ないし認識されなかった。核の多形性は中等度、核分裂像は 2/50 HPF とわずかであった。腫瘍細胞の配列は緩い弧を描く束状配列が主体で、場所により腫瘍細胞の分布に疎密が認められた。紡錘形細胞の間ではリンパ球・形質細胞の浸潤を認めたが、その密度は様々であった。腫瘍壊死は認められなかった (Fig. 5a)。腫瘍の主座は固有筋層にあり、外膜、粘膜上皮結合組織、粘膜におよび、周囲組織との境界は明瞭な部分が多いが、一部に境界不明瞭な浸潤性進展が認められた。断端に腫瘍は及んでいなかった。免疫組織化学的に紡錘形細胞は、anaplastic lymphoma kinase (ALK) (Fig. 5b)、 α -SMA、および pan-keratin がびまん性に陽性で、30%の細胞で desmin が陽性であった。 β -catenin の核内集積は認められなかった。Ki-67 標識率は最も高い領域で 7%であった。なおリンパ球・形質細胞の Ki-67 標識率は10%であった。以上より、腫瘍内に炎症細胞浸潤を伴う筋線維芽細胞への分化が主体の紡錘形細胞腫瘍で、低・中間悪性度が想定される異型度を示し、ALK 陽性であることから IMT と病理診断した。

術後経過：合併症なく、術後8日目に退院した。術後9カ月経過したが、膀胱鏡および CT で再発を認めていない。

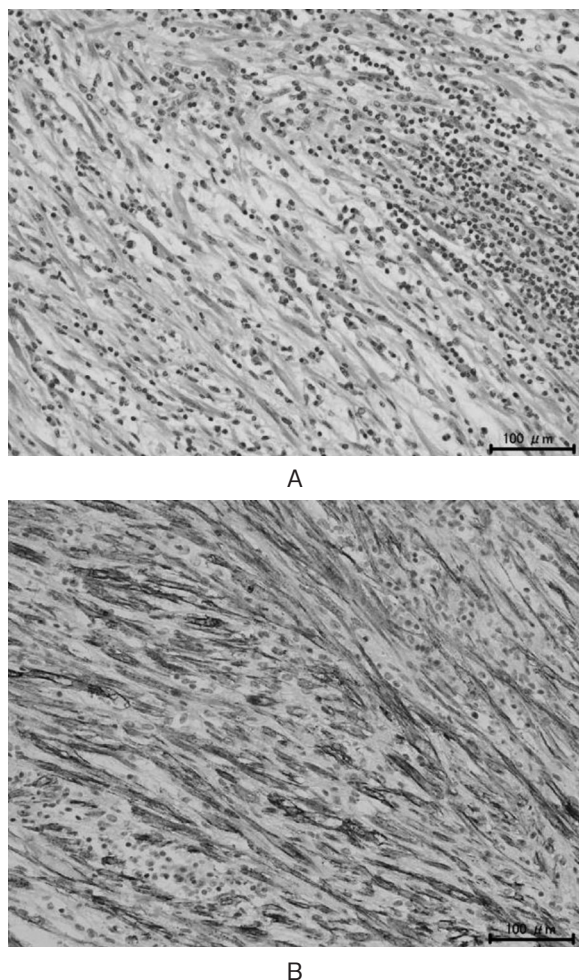


Fig. 5. A. Spindle-shaped cells were arranged in a fascicular pattern with plasma cells and lymphocytes infiltrating (HE $\times 200$). B. Immunohistopathological examination of ALK stained spindle-shaped cells (ALK staining $\times 200$).

考 察

IMT は筋線維芽細胞の増殖とリンパ球、形質細胞、好酸球などの炎症細胞浸潤を特徴とした非常に稀な腫瘍である。IMT の名称は1990年に Pettinato¹⁾ が肺および食道病変について20症例を報告したのが初めとされ、それまでは形質細胞肉芽腫や炎症性偽腫瘍などと呼ばれていた²⁾。2020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⁾。泌尿器科領域では腎臓、尿管、前立腺、尿道、精巣にも発生すると言われているが膀胱に発生する IMT が最も多く、40～50代の男性に多いと報告されている⁴⁾。

膀胱 IMT の症状は肉眼的血尿が多く、その他下腹部痛や排尿困難などが挙げられ、尿路上皮癌と類似した症状を呈する。感染や外傷、外科的治療後などが原因と考えられているが、明確なリスクファクターは報告されていない⁵⁾。膀胱 IMT は膀胱鏡検査では結節型腫瘍や粘膜下腫瘍など様々な肉眼的様相を示す。造

影 CT 検査で本症例のように比較的辺縁が造影されるといった報告や、MRI 検査では T1 強調画像で低～中信号、T2 強調画像で中～高信号を示すといった報告が多い^{6,7)}。鑑別疾患として挙げられる平滑筋腫は T1 強調画像、T2 強調画像で共に低～中信号を示し、傍神経節腺腫は T1 強調画像、T2 強調画像で共に高信号を示すとされており、MRI 検査は他疾患との鑑別に有用である可能性がある。しかし、調べた限りでは CT 検査や MRI 検査などで IMT を診断した症例は見られず、画像所見のみでの確定診断は困難であり、診断は病理組織学的所見に委ねられる。

本症例は、部分切除標本における組織学的精査で紡錘形細胞腫瘍を認め、腫瘍内に炎症細胞浸潤を伴い、低・中間悪性度が想定される異型度を示す腫瘍であることから第一に IMT を念頭において鑑別した。IMT は ALK 遺伝子との関連性が報告されており、膀胱 IMT における ALK の免疫組織化学染色の陽性率は33～89%と報告されている⁸⁾。ALK の免疫組織化学染色は IMT の診断に有用と考えられるが ALK 陰性の場合は他の軟部腫瘍や肉腫様癌との鑑別が問題となる。免疫組織化学染色で α -SMA, desmin が陽性であり、IMT のような筋線維芽細胞腫瘍と平滑筋腫の鑑別が問題になるが、周囲組織への浸潤性進展を認め、腫瘍内にびまん性炎症細胞浸潤を認めることから平滑筋腫を除外した。悪性腫瘍との鑑別に HE 染色での核分裂像や Ki-67 標識率などが使用されることが多いが⁷⁾、本症例では核分裂像が低頻度、Ki-67 標識率が7%と低いことから高悪性度腫瘍の可能性は低いと考えられた。Pan-keratin 陽性であるが、腫瘍の主座が固有筋層にあること、腫瘍病変内に尿路上皮内癌あるいは浸潤性尿路上皮癌の併存が認められないこと、および α -SMA 陽性であることから肉腫様癌を除外した。以上のごとく、腫瘍内に炎症細胞浸潤を伴う筋線維芽細胞への分化が主体の紡錘形細胞腫瘍で、低・中間悪性度が想定される異型度を示し、ALK 陽性であることから IMT と病理診断した。

本症例は TURBT 時の病理組織診断では、筋系マーカーと平滑筋マーカーに陽性を示す紡錘形細胞腫瘍であることから平滑筋腫瘍の可能性が挙げられた。膀胱部分切除標本では腫瘍内の炎症細胞浸潤密度は場所により著しい疎密があり、TUR 標本では炎症細胞浸潤密度が低い部分が採取されていた。また、TUR 標本の腫瘍内炎症細胞浸潤密度は周囲の粘膜上皮下結合組織の炎症細胞浸潤密度よりも低いことから腫瘍内の炎症細胞浸潤は有意な所見として採択しえなかった。IMT の診断には少なくとも腫瘍内に炎症細胞浸潤を伴うことが必要であると考え、IMT は鑑別に挙げていなかった。以上が TUR 標本と部分切除標本で病理診断が異なった原因と考えられた。

IMT の治療に関しては外科的切除が施行されることが多く、Teoh ら⁹⁾がまとめた systematic review によれば182症例の膀胱 IMT 患者に対し60.2%が TURBT を、29.2%が膀胱部分切除を、9.2%が膀胱全摘除術を施行したと報告されている。そのうち再発は5例(2.7%)のみであり外科的切除の有用性が示唆されている。外科的切除以外の治療法としてはステロイド投与により腫瘍縮小が得られたという報告があり、本邦では小河ら¹⁰⁾がステロイド投与により腫瘍縮小が得られ外科的切除が可能であった症例を報告している。また、原発に限らず ALK 遺伝子陽性の IMT に対し、ALK 阻害薬も治療に使用されており、クリゾチニブやロルラチニブにより腫瘍縮小が見られたという報告も散見される^{11,12)}。

膀胱 IMT で遠隔転移を認めた報告はないが、膀胱以外の IMT では稀ではあるが浸潤や遠隔転移を示す例も報告されている¹³⁾。ALK 陰性例は陽性例に比べて遠隔転移が多いと報告されており¹⁴⁾ ALK 陰性例は遠隔転移の出現により注意が必要である。

膀胱 IMT は臨床症状や画像検査のみでの診断は難しく診断も兼ねて TURBT を施行されるケースが多い。本症例同様に TURBT では IMT の診断に至らず、治療が先行する症例が散見され、中には膀胱全摘、化学療法などを施行した症例の報告もある。竹下ら¹⁵⁾は TURBT の病理所見から、IMT と同様に紡錘形細胞を特徴とする肉腫様癌を想定し膀胱全摘術を施行したと報告している。全摘後の病理所見で IMT の診断となったが、TURBT で採取した組織を再度染色したところ ALK 陽性であり、術前に IMT の診断に至れば、膀胱部分切除を考慮しえたこと述べている。典型的な尿路上皮癌と異なる症例や診断に難渋している症例においては、IMT も念頭に置き診療に当たること、正しい診断に至り、過剰な治療を防げる可能性がある。

結 語

膀胱部分切除により診断された膀胱 Inflammatory myofibroblastic tumor の1例を経験した。非典型的な膀胱腫瘍で、病理組織学的に炎症細胞浸潤を伴う紡錘形細胞腫瘍では Inflammatory myofibroblastic tumor を念頭に診療にあたるのが重要である。

文 献

- 1) Pettinato G, Manivel JC, De Rosa N, et al.: Inflammatory myofibroblastic tumor (plasma cell granu-

- loma): clinicopathologic study of 20 cases with immunohistochemical and ultrastructural observations. *Am J Clin Pathol* **94**: 538-546, 1990
- 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) The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives
- 4) Alquati S, Gira FA, Bartoli V, et al.: Low-grade myofibroblastic proliferation of the urinary bladder. *Arch Pathol Lab Med* **137**: 1117-1128, 2013
- 5) Gass J, Beaghtler M and Kwon M: Inflammatory myofibroblastic tumor of the urinary bladder: a case report. *J Endourol Case Rep* **5**: 31-33, 2019
- 6) Rosado E, Pereira J, Corbusier F, et al.: Inflammatory pseudotumor of the urinary bladder. *J Radiol Case Rep* **9**: 36-42, 2015
- 7) 諸角謙人, 並木俊一, 中村保弘: 術前診断および術後病理診断に難渋した膀胱原発 inflammatory myofibroblastic tumor の1例. *泌尿紀要* **62**: 427-430, 2016
- 8) 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, 2011
- 9) Teoh JY, Chan NH, Cheung HY, et al.: Inflammatory myofibroblastic tumors of the urinary bladder: a systematic review. *Urology* **84**: 503-508, 2014
- 10) 小河孝輔, 清水洋祐, 土橋一成, ほか: 膀胱 Inflammatory myofibroblastic tumor の2例. *泌尿紀要* **64**: 445-450, 2018
- 11) Passerini CG, Orlov S, Zhang L, et al.: Long-term effects of crizotinib in ALK-positive tumors (excluding NSCLC): a phase 1b open-label study. *Am J Hematol* **93**: 607-614, 2018
- 12) Reinhart S, Trachesel Y, Fritz C, et al.: Inflammatory myofibroblastic tumor of the bladder with FN1-ALK gene fusion: different response to ALK inhibition. *Urology* **146**: 32-35, 2020
- 13) 小坂 久, 黒田暢一, 中井紀博, ほか: 遠隔転移を示した高悪性度の肝原発炎症性筋線維芽細胞腫瘍の1例. *肝臓* **53**: 272-277, 2012
- 14) Gleason BC and Hornick JL: Inflammatory myofibroblastic tumors: where are we now? *J Clin Pathol* **61**: 428-437, 2008
- 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

(Received on August 5, 2022)

(Accepted on March 2, 2023)