

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

竹下 英毅¹, 川上 理^{1*}, 大久保雄平¹, 山本 真也¹
米瀬 淳二¹, 福井 巖¹, 河野 敦², 倉田 盛人³
井下 尚子^{3**}, 石川 雄一³

¹癌研究会有明病院泌尿器科, ²癌研究会有明病院放射線診断科, ³癌研究会癌研究所病理部

A CASE OF INFLAMMATORY MYOFIBROBLASTIC TUMOR OF THE URINARY BLADDER FINALLY DIAGNOSED BY ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) IMMUNOSTAINING

Hideki TAKESHITA¹, Satoru KAWAKAMI¹, Yuhei OKUBO¹, Shinya YAMAMOTO¹,
Junji YONESE¹, Iwao FUKUI¹, Atsushi KONO², Morito KURATA³,
Naoko INOSHITA³, Yuichi ISHIKAWA³

¹Department of Urology, The Cancer Institute Hospital of the Japanese Foundation for Cancer Research

²Department of Diagnostic Radiology, The Cancer Institute Hospital of the Japanese Foundation for Cancer Research

³Department of Pathology, The Cancer Institute of the Japanese Foundation for Cancer Research

A 52-year-old house wife presented with pain on urination. Cystoscopy and magnetic resonance imaging revealed solid and sessile tumor of 3 cm in diameter invading the bladder wall. Pathological examination of the transurethral resection specimen showed proliferation of spindle cells and epithelial cells. Since both types of cells were positive for cytokeratin immunostaining, sarcomatoid carcinoma was highly suspected. She underwent anterior pelvic exenteration and construction of continent reservoir (Penn Pouch). Since the tumor cells showed spindle cell proliferation alone without epithelial growth and positive staining for anaplastic lymphoma kinase, we corrected the final diagnosis as an inflammatory myofibroblastic tumor of the urinary bladder. She has been doing well without recurrence for 1 year.

(Hinyokika Kiyo 52 : 375-378, 2006)

Key words : Inflammatory myofibroblastic tumor, Inflammatory pseudotumor, Urinary bladder, Anaplastic lymphoma kinase

緒 言

膀胱の炎症性筋線維芽細胞性腫瘍 inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) (炎症性偽腫瘍 inflammatory pseudotumor) は比較的稀であるが、浸潤性発育を示し、病理学的に紡錘形細胞の増殖を特徴とするため、肉腫様癌や平滑筋肉腫などの悪性腫瘍との鑑別が問題となる¹⁻³⁾。最近、膀胱 IMT において, anaplastic lymphoma kinase (ALK) 蛋白の発現や遺伝子の異常が報告されている²⁻⁴⁾。今回われわれは, TUR 検体にて肉腫様癌を強く疑い膀胱全摘術を施行したが, 全摘標本の ALK 染色にて IMT の確定診断に至った1例を経験し, IMT の鑑別診断における ALK

染色の重要性を認識したので報告する。

症 例

患者 : 52歳, 女性。

主訴 : 排尿時痛。

既往歴 : 22歳腎盂腎炎。

現病歴 : 2004年3月排尿時痛を自覚し, 近医を受診した。膀胱鏡にて左後三角部に腫瘍を認め, 6月30日当科紹介受診。7月14日治療目的にて入院となった。

入院時現症 : 身長 164 cm, 体重 52 kg, 血圧 97/60 mmHg。腹部異常なく, 表在リンパ節を触知しなかった。

入院時検査所見 : 血算, 生化学, 腫瘍マーカー (CEA, CA19-9, SCC) はいずれも正常範囲内であった。尿沈渣は赤血球 1/2~6 hpf, 白血球 1~4/hpf と異常を認めず, 尿細胞診も class I であった。

* 現 : 東京医科歯科大学泌尿器科

** 現 : 虎の門病院病理部

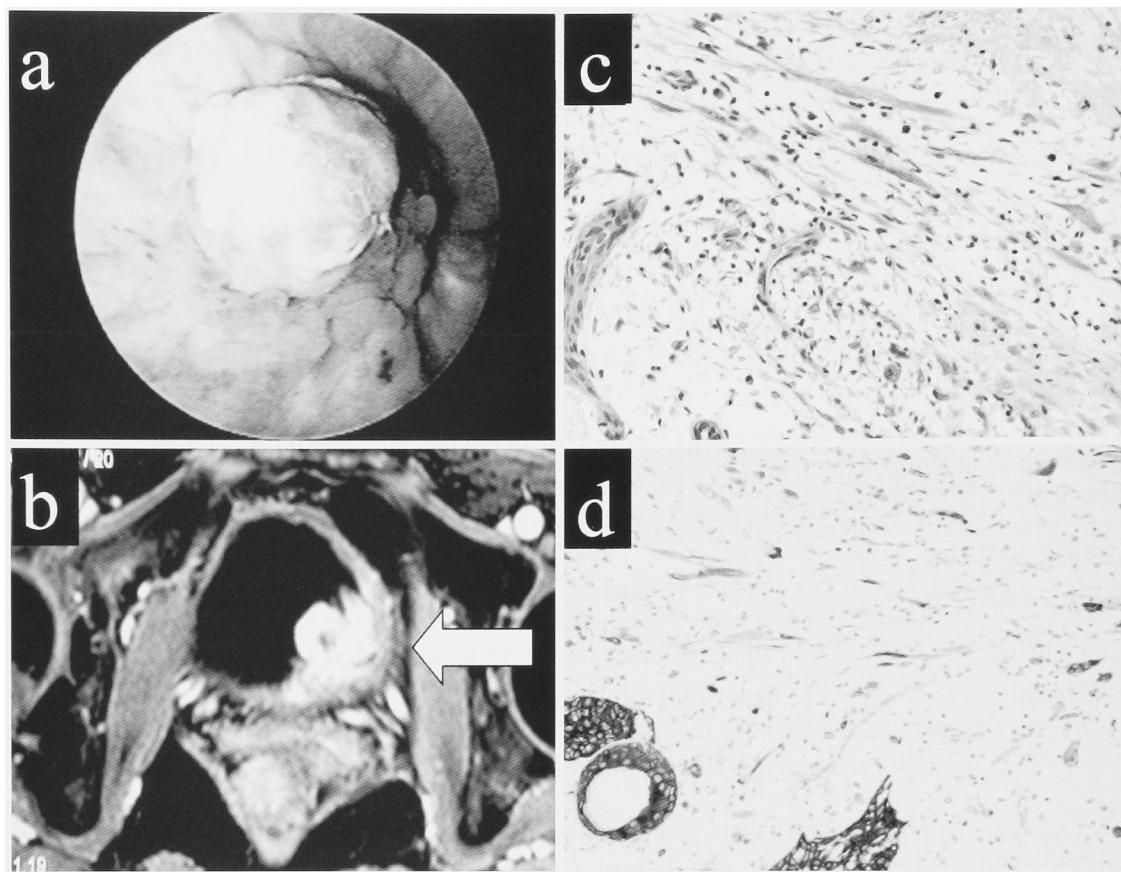


Fig. 1. (a) Cystoscopy revealed a solid sessile tumor in the left posterior wall of the bladder. (b) MRI (T1 enhanced) showed the tumor had invaded into deep muscle layer of the urinary bladder (cT2b). (c, d) Microscopic findings of the TUR specimen. Spindle cell proliferation and myxoid stroma with epithelial cells migrating into interstitial tissue (HE $\times 200$, c). Both spindle cells and epithelial cells were positive for cytokeratin (AE1/AE3 $\times 200$, d).

膀胱鏡所見：左後三角部に径 3 cm，周囲に浮腫を伴う充実性非乳頭状腫瘍を認めた (Fig. 1a)。

画像所見：腫瘍は MRI で T1・T2 強調画像ともに

低信号に描出され，造影効果が強く，膀胱壁筋層への浸潤を認めた (Fig. 1b)。胸腹 CT，骨シンチで膀胱以外に異常を認めなかった。

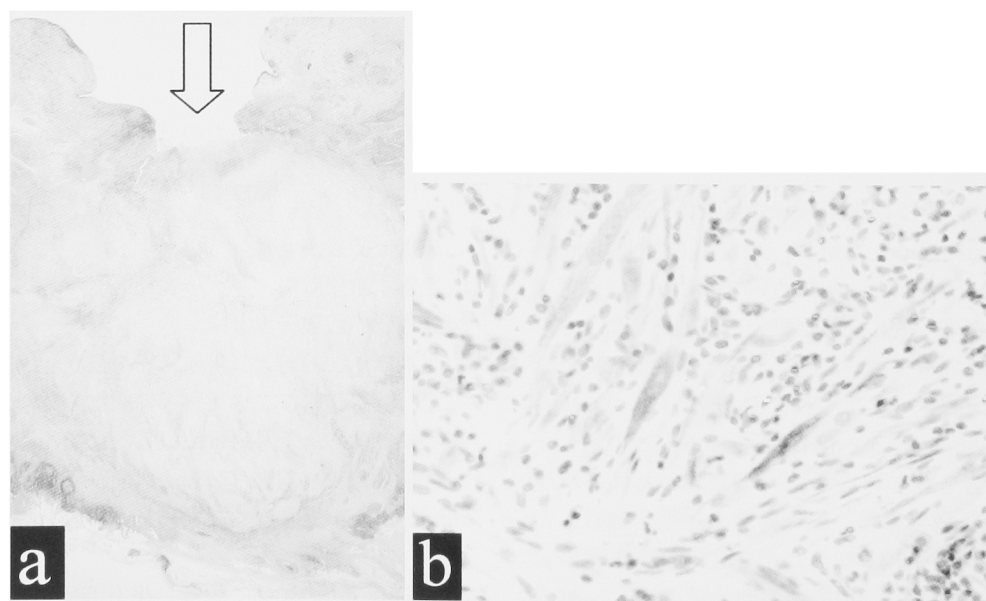


Fig. 2. (a) Total cystectomy specimen. The tumor penetrates bladder wall and invades perivesical adipose tissue (HE $\times 40$). The arrow indicates scar of the transurethral resection. (b) Cytoplasm of the spindle cells is positive for ALK by TUR specimen ($\times 400$).

入院後経過: 経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TUR-Bt) を施行し, 腫瘍の可及的切除を行った。

病理組織学的所見: 一部に上皮成分を混じえた大型の異型紡錘形細胞の浸潤性増生を認めた (Fig. 1c). 免疫組織学的に紡錘形細胞, 上皮細胞ともに cytokeratin (AE1/AE3) 陽性であった (Fig. 1d).

以上より, 膀胱肉腫様癌 cT2bN0M0 と診断し, 9月3日前方骨盤内臓全摘・導尿型新膀胱 (ペンパウチ, マインツ変法) 造設術を行った。

病理組織学的所見: 腫瘍は膀胱筋層を貫き周囲脂肪組織まで浸潤しているが, 腫瘍はほぼ円形で, 圧排性に増殖しているように見えた (Fig. 2a). TUR 標本と同様に紡錘形細胞の増生を認めたが, 上皮細胞の増殖は認めなかった. 免疫組織学的には, 紡錘形細胞は cytokeratin, vimentin, smooth muscle actin (SMA) に加え ALK も陽性で, IMT と診断した (Fig. 2b). なおこの時点で, TUR 標本を免疫組織学的に再評価し, ALK 陽性であることを確認した。

術後経過: 術後1年経過した現在, 再発なく外来経過観察中である。

考 察

これまで炎症性偽腫瘍 inflammatory pseudotumor と呼ばれていたものの一部が, 筋線維芽細胞 (myofibroblast) で構成されていることが判明し, 近年炎症性偽腫瘍 inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) と呼ばれるようになった⁴⁾ IMT は新生物であり, postoperative spindle cell nodule といった反応性のいわゆる偽腫瘍とは別のものと考えられている¹⁾ IMT の病因は不明だが, 肺や肝の IMT で細菌やウイルスの先行感染がみられるとの報告があり, 感染を契機に線維芽細胞の増殖や炎症細胞の遊走を促すサイトカインが産生され, 腫瘍が形成される可能性が推測されている⁴⁾

IMT は組織学的には, 筋線維芽細胞様紡錘形細胞と種々の炎症細胞から成り, これら細胞成分と背景の細胞外基質との混合状態により, 様々な像を呈する⁴⁾ また, 浸潤性に発育する性質をもつため, 膀胱 IMT では, 肉腫様癌・平滑筋肉腫などの悪性の紡錘形細胞腫瘍との鑑別が問題となる¹⁻³⁾ 画像診断で IMT に特異的な所見はなく, 組織像も IMT と他の紡錘形細胞腫瘍は類似する^{2,3)} さらに免疫組織学的にも, これらの腫瘍はともに cytokeratin, smooth muscle actin, vimentin 陽性で鑑別が困難である^{2,3)} TUR 検体のような少量の検体ではこれらの鑑別はさらに難しい。

ALK は anaplastic large cell lymphoma (ALCL) における過剰発現蛋白として同定され⁵⁾, 正常組織では神経系にのみ発現がみられる⁶⁾ 最近, 膀胱 IMT は

高い頻度で ALK 蛋白が発現していることが報告されており, ALK 陽性率は 33~89% と報告されている^{3,7)}が, 鑑別診断の対象となる紡錘形細胞腫瘍ではほぼ陰性である^{2,3)}ため, ALK 染色は膀胱 IMT のマーカーとして注目されるに至った. また, ALK 遺伝子の存在する 2p23 のクロソーム染色体異常が見つかるものがあり, IMT が新生物であるという考えを支持している^{2,3)}

本症例では, TUR 検体で紡錘形細胞とともに浸潤を示す上皮細胞の存在から肉腫様癌を強く疑った. この時点で ALK 陽性を確認し, IMT との術前診断に至っていれば, 膀胱部分切除も考慮し得たかと考えられる. ただし, ALK 陰性であったなら, 全摘も止むを得ない病理所見であった。

膀胱 IMT の治療について定説はないが, 経尿道的切除または膀胱部分切除で良好な経過であったとの報告が多い^{8,9)} 膀胱 IMT の転移の報告はないが, 不完全切除後の再発の報告はあり¹⁰⁾, 完全切除が必要である. 他臓器 IMT では, ステロイド有効例や自然消失例も少数ながら報告されている^{11,12)}

膀胱の紡錘形細胞腫瘍では, IMT の鑑別診断のために, ALK 染色性を確認することが重要と思われる。

本論文の論旨は第572回日本泌尿器科学会東京地方会にて発表した。

文 献

- 1) Eble JN, Sauter G, Epstein J, et al.: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs (IARC/WHO Classification of Tumors). 156-162, 2004
- 2) Tsuzuki T, Magi-Galluzzi C and Epstein JI: ALK-1 expression in inflammatory myofibroblastic tumor of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* **28**: 1609-1613, 2004
- 3) Freeman A, Geddes N, Munson P, et al.: Anaplastic lymphoma kinase (ALK1) 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
- 4) 久岡正典, 橋本 洋: 炎症性筋線維芽細胞性腫瘍. *病理と臨* **32**: 413-418, 2003
- 5) Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, et al.: Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science* **263**: 1281-1284, 1994
- 6) Iwahara T, Fujimoto J, Wen D, et al.: Molecular characterization of ALK, a receptor tyrosine kinase expressed specifically in the nervous system. *Oncogene* **14**: 439-449, 1997
- 7) Chan JK, Cheuk W and Shimizu M: Anaplastic

- lymphoma kinase expression in inflammatory pseudotumors. *Am J Surg Pathol* **25**: 761-768, 2001
- 8) Jones EC, Clement PB and Young RH: Inflammatory pseudotumor of the urinary bladder: a clinicopathological, immunohistochemical, ultrastructural, and flow cytometric study of 13 cases. *Am J Surg Pathol* **17**: 264-274, 1993
- 9) 阪本祐一, 田中浩之, 川端 岳: 3D-CT cystoscopy が診断に有用であった膀胱炎症性偽腫瘍の1例. *泌尿紀要* **49**: 587-590, 2003
- 10) 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
- 11) 我喜屋宗久, 新村研二, 小川由英: 悪性腫瘍との鑑別が困難であった尿路炎症性偽腫瘍の2例. *西日泌尿* **60**: 150-153, 1998
- 12) Coffin CM, Humphery PA and Dehner LP: Extraplumonary inflammatory myofibroblastic tumor; a clinical and pathological survey. *Semin Diagn Pathol* **15**: 85-101, 1998

(Received on November 10, 2005)
(Accepted on December 23, 2005)