

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

諸角 謙人¹, 並木 俊一¹, 中村 保弘²

¹独立行政法人地域医療機能推進機構仙台病院泌尿器科

²東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野

INFLAMMATORY MYOFIBROBLASTIC TUMOR OF THE BLADDER : A CASE REPORT

Kento MOROZUMI¹, Shunichi NAMIKI¹ and Yasuhiro NAKAMURA²

¹The Department of Urology, Japan Community Health Care Organization Sendai Hospital

²The Department of Pathology, Tohoku University

A 39-year-old female visited our hospital because of a bladder tumor. Computed tomography and magnetic resonance imaging showed a retrovesical tumor in dome of the bladder. Cystoscopy showed edematous inflammatory changes of the mucosa of the bladder wall. We diagnosed her with urachal carcinoma from cystoscopy finding and image inspections. She received partial cystectomy with pelvic lymphadenectomy. Histopathological examination revealed inflammatory myofibroblastic tumor because these specimens presented positive for anaplastic lymphoma kinase in immunohistochemical studies. She has been followed up for 16 months without any evidence of local recurrence.

(Hinyokika Kyo 62: 427-430, 2016 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_62_8_427)

Key words: Urinary bladder, Inflammatory myofibroblastic tumor

緒 言

Inflammatory myofibroblastic tumor (以下 IMT) は軟部腫瘍の良悪性中間群に属し、炎症細胞浸潤を伴う筋線維芽細胞増殖を特徴とする腫瘍である。IMT は全身臓器に発生し、肺原発が最も多く膀胱原発は比較的稀である。本疾患は特徴的画像所見がなく術前診断は困難で、病理組織学診断以外での診断は不可能とされる。

今回われわれは術前診断および術後病理診断に難渋した膀胱原発 IMT の 1 例を経験したので文献的考察を含めて報告する。

症 例

患 者 : 39歳 女性

主 訴 : 頻尿, 排尿時痛

家族歴 : 特記すべき事項なし。

既往歴 : 2 度の帝王切開

臨床経過 : 2014年 6 月膀胱炎様症状を自覚し、近医で膀胱炎の診断で抗生剤加療を受けるも改善を認めなかった。同年 7 月健診の腹部超音波検査で膀胱腫瘍を指摘され当科初診となる。初診時の血液生化学検査はすべて基準値で貧血や炎症反応の上昇を認めず、腫瘍マーカーは CEA 0.9 ng/ml, CA19-9 4.0 U/ml, CA125 11.4 U/ml, SCC 0.7 ng/ml, ProGRP (ガスト



Fig. 1. Cystoscopy showed edematous inflammatory changes of the mucosa of the bladder wall.

リン放出ペプチド前駆体) 22.8 pg/ml, AFP (α フェトプロテイン) 2.9 ng/ml とすべて基準値であった。膀胱鏡では膀胱頂部に浮腫状の粘膜変化を認めるのみで、腫瘍性病変は認めなかった (Fig. 1)。同部位を膀胱鏡下に cold biopsy を施行したが炎症性変化のみで悪性所見を認めなかった。尿細胞診も class II であった。CT で膀胱頂部に接する辺縁に造影効果のある 35 mm 大の腫瘍を認めた (Fig. 2)。MRI では同部位に T1 低信号, T2 内部不均一な等-高信号腫瘍を認めた (Fig. 3)。骨盤内リンパ節転移や遠隔臓器転移は認め



Fig. 2. Enhanced abdominal CT showed a 3.5 cm tumor with a slightly enhanced margin, in the dome of the bladder.

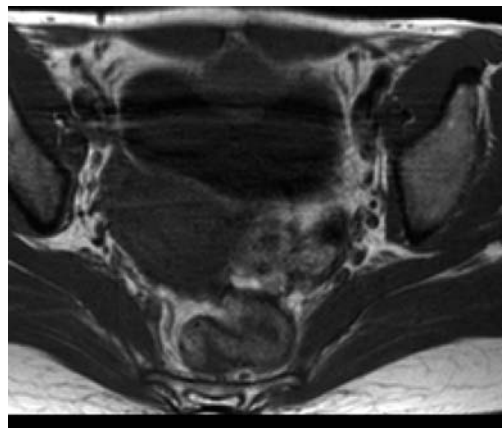
なかった。明らかな尿管遺残は認めないが腫瘍局在より尿管原発腫瘍が疑われた。当初は TURBT による組織診断の確定も検討されたが、膀胱頂部の粘膜変化のみで腫瘍局在が不明瞭であること、画像検査にて膀胱壁外発育性腫瘍であることから困難と判断し、尿管癌の術前診断にて同年 8 月尿管腫瘍切除および膀胱部分切除、骨盤内リンパ節郭清術を施行した。尿管の臍側断端を術中迅速に提出し陰性であることを確認したため臍は温存し手術を終了した。

病理所見：標本断面は辺縁比較的明瞭な白色充実性腫瘍であった。病理標本の HE 染色では尿管構造を認めず膀胱筋層を主体に紡錘型核を有する腫瘍細胞を認めたため膀胱原発の間葉系腫瘍が疑われた。リンパ節転移は認めなかった。免疫染色では上皮性マーカーである AE1/AE3 や α SMA, desmin, HHF35, myoglobin の非上皮性のマーカーがともに陽性で、p53 陽性細胞を随所に認め、Ki67 陽性率は15%であった。また nestin, NSE, c-kit 陽性で S100, NFP, CD34, DOG1, β -catenin 陽性であった。以上より上皮性および非上皮性マーカーの性格を有するものの、特定の組織型への分化が不明瞭である悪性腫瘍と考えられ、当初は sarcomatoid carcinoma の診断となった。しかし尿路上皮との連続性を認めず浸潤傾向を認めないことから臨床所見と異なると判断し病理標本の再検討を行った。腫瘍部で CD10, CAM5.2 が陽性であるものの、CK7, CK19, CK20, GATA3, CK14, p63 がすべて陰性で、sarcomatoid carcinoma を含め尿路上皮由来の腫瘍は否定的であった。さらに免疫染色を追加したところ anaplastic lymphoma kinase (以下 ALK) 染色陽性であり最終的に IMT の診断となった (Fig. 4)。

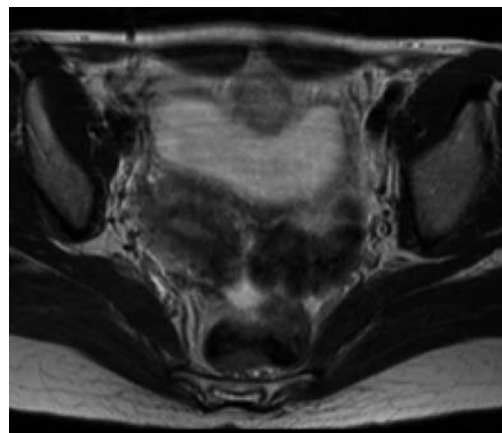
術後経過：現在術後16カ月経過しているが再発なく外来経過観察中である。

考 察

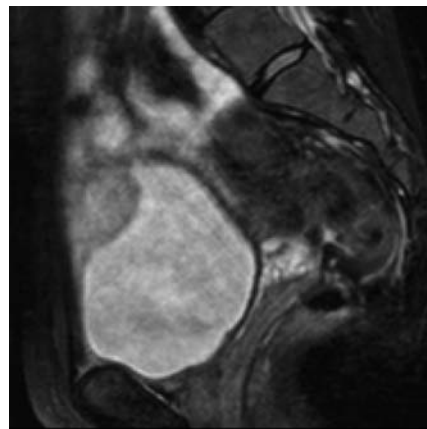
IMT は軟部腫瘍の良・悪性中間型に所属し、元々炎症性偽腫瘍や形質細胞肉芽腫と呼ばれた種々の疾患



a



b



c

Fig. 3. MRI showed the 3.5 cm tumor in the dome of the bladder with low-isointensity in T1 weighted (2a) and iso-high intensity in T2 weighted (2b, 2c).

を形質細胞・リンパ球浸潤を伴う筋線維芽細胞の増生を主体とした軟部組織腫瘍として1994年にWHOが定義した。IMT は紡錘形細胞や炎症細胞の構成、細胞外基質の線維化の程度など、組織学的形態は一様ではない。このことが一定の画像所見を示さず、術前診断や病理学的診断が困難である理由と思われる。IMT は全身臓器に発生しえるが、肺原発が最も多く、泌尿器領域では膀胱や精巣での発生の報告がある¹⁾。

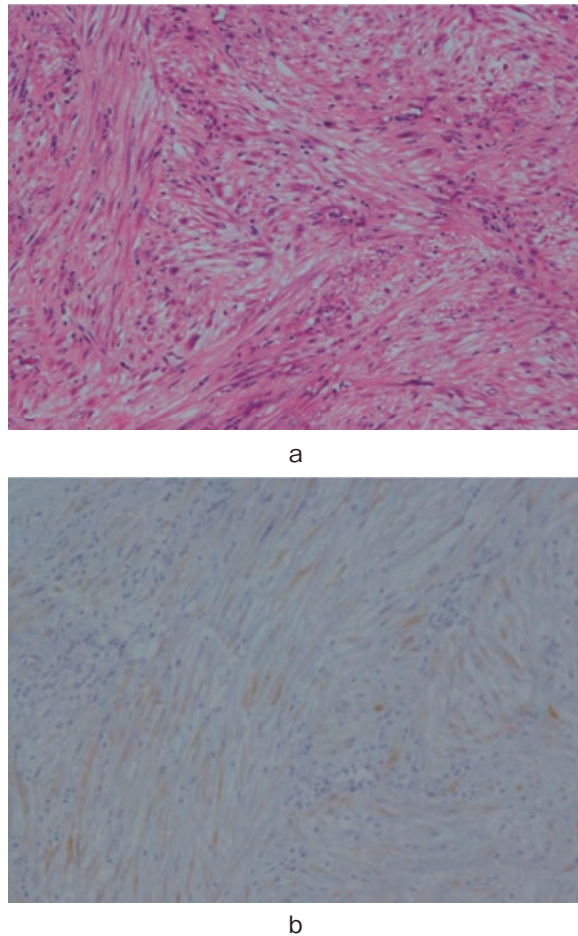


Fig. 4. Microscopic findings of the resected specimen. Hematoxylin and eosin staining showed a spindle shape tumor with complicated arrangement (3a) and inflammatory cell infiltration ($\times 100$). Immunohistological studies revealed positive for anaplastic lymphoma kinase (3b).

膀胱 IMT は自験例を含めると今まで本邦で49例が報告されている¹⁻¹⁴⁾。男性26例, 女性23例と性差はなく, 年齢は10~72歳と広く分布し年齢中央値41.9歳で膀胱 IMT は年長者に多い傾向であった。主訴は肉眼

的血尿が30例と最多で, 他に排尿時痛14例, 下腹部痛8例, 頻尿が3例と特異的な症状はなく膀胱炎様症状を訴える患者も認めた (Table 1)。膀胱 IMT は鑑別を要する疾患として sarcomatoid carcinoma, 平滑筋肉腫, 尿膜管癌が挙げられる。膀胱 IMT は CT では辺縁比較的明瞭で比較的辺縁が造影されるという報告もあるが一定の傾向は示さない。MRI では T1 強調画像で low-iso intensity, T2 強調画像で iso-high intensity を示す。FDG-PET では炎症性細胞浸潤を反映して高集積を示すことが多いとされるが, 特異的な画像所見はなく術前診断をつけることは困難である¹⁵⁾。また他の鑑別疾患についてもそれぞれで特異的な画像所見はなく, 経尿道的生検や TURBT で病理診断をつけることが治療方針を検討する上で非常に重要である。しかし本症例のように壁外性発育を示す腫瘍の場合は生検による診断が困難であり, 画像診断や臨床経過を含めて総合的に判断せざるを得ない。

IMT は HE 染色では紡錘形細胞を認め間葉系腫瘍との鑑別が問題となるため, 免疫染色が有用である。IMT は上皮性マーカーおよび非上皮性マーカーともに陽性となるため sarcomatoid carcinoma との鑑別が最も重要となる。IMT では50~60%の頻度で ALK 染色が陽性となるとされており, 鑑別に非常に有用である¹⁶⁻¹⁸⁾。本症例では ALK 染色陽性であり最終的に IMT の診断となった。しかし ALK 染色陰性の場合, 診断に難渋している症例が報告されている⁴⁾。この場合 HE 染色での核異型度, Ki67 陽性率で他の悪性腫瘍と鑑別されることが多い。本症例では Ki67 陽性率15%であったため sarcomatoid carcinoma が否定できなかった。上皮性マーカーおよび非上皮性マーカー陽性であること, CK7, CK20, CK14, p63 などの免疫染色を追加し, 尿路上皮由来の悪性腫瘍を否定することで IMT と診断をつけることができる可能性がある。

IMT は遠隔転移を来さないが, 局所再発率が25%程度であり, 治療は外科的切除が原則である。膀胱 IMT は筋層主体に発生する腫瘍であり完全切除のために膀胱部分切除術を施行したとの報告が散見される^{1,19)}。本邦報告例の治療は TURBT 単独症例が28例, TURBT 後に IMT の診断となり膀胱部分切除術を施行した症例が10例, TURBT 後に sarcomatoid carcinoma の診断となり膀胱全摘を施行し, 最終的に IMT の診断に至った症例が1例, 膀胱壁外発育腫瘍のため最初より膀胱部分切除術施行された症例が10例であった。再発症例は平均観察期間14カ月で TURBT 単独症例の2例のみであった。他領域の IMT に比して発症年齢が高く, 再発率も低いことから組織学的な差異があり, これが治療成績に関与している可能性がある。手術以外の治療法とし, 副腎皮質ステロイド, 非ステロイド性抗炎症剤, ALK 蛋白阻害剤である

Table 1. Forty nine reported cases of IMT of the bladder in the Japanese literature

性別	男:女	26:23
年齢	中央値	41.9歳 (10-72歳)
主訴	肉眼的血尿	30例
	排尿時痛	14例
	下腹部痛	8例
	頻尿	3例
治療	TURBT 単独	28例
	膀胱部分切除術単独	10例
	TURBT + 膀胱部分切除術	10例
	TURBT + 膀胱全摘術	1例
予後	局所再発2例	遠隔転移0例

crizotinib の投与が有効であったとする報告もある¹⁹⁾。現状では TURBT 単独症例では局所再発例を認めており、やはり組織学的な診断が付いた時点で膀胱部分切除を施行すべきと思われる。

結 語

膀胱原発 IMT の 1 例を経験した。術前診断では尿管管癌が疑われ尿管摘除術および膀胱部分切除術を施行したが、病理診断で最終的に IMT の診断をえることが出来た。これにより膀胱全摘術や化学療法などの追加治療を避けることができた。膀胱腫瘍の鑑別疾患としては IMT を考慮すべきで、診断には ALK 染色が有用である。

文 献

- 木下竜弥, 高尾徹也, 永原 啓, ほか: 膀胱に発生した inflammatory myofibroblastic tumor の 1 例. 泌尿紀要 **54**: 669-672, 2008
- 望月 孝, 中村健三, 小室三津夫, ほか: 出血性ショックで来院した女児 inflammatory myofibroblastic tumor の 1 例. 日小児泌会誌 **17**: 145-147, 2008
- 村井 香, 井手口 太, 浜田好弘, ほか: US で経過を追えた膀胱炎症性線維芽細胞性腫瘍の 1 例. 超音波検技 **34**: 235, 2009
- 井上貴明, 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
- 荒瀬栄樹, 鈴木竜一, 荒木富雄, ほか: 膀胱に発生した炎症性偽腫瘍. 臨床泌尿 **65**: 869-872, 2011
- 下地健雄, 平野篤志, 服部良平, ほか: 膀胱に発生した inflammatory myofibroblastic tumor の 1 例. 泌尿紀要 **58**: 591-593, 2012
- 讃岐邦太郎, 遠藤勝久, 大林広樹, ほか: 膀胱原発の炎症性筋線維芽細胞腫瘍の 2 例. 日泌会誌 **103**: 416, 2012
- 金子正弘, 内藤泰行, 安食 淳, ほか: 膀胱部分切除により治療しえた inflammatory myofibroblastic tumor の 1 例. 泌尿紀要 **60**: 459-463, 2014
- 田中 建, 池田篤志, 宮川友明, ほか: 排尿時痛で発見された膀胱 inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) の 1 例. 泌尿器外科 **27**: 1038, 2014
- 藤澤宏光, 梶川恒雄: 出血性ショックを来した男児膀胱 inflammatory myofibroblastic tumor の 1 例. 泌尿器外科 **27**: 531, 2014
- 米田幸生, 小林知宏, 吉村力勇, ほか: 肉腫との鑑別に難渋した膀胱原発 inflammatory myofibroblastic tumor の 1 例. 泌尿紀要 **60**: 354, 2014
- 有働和馬, 東武昇平, 藏田 彩, ほか: 若年男子に発生した炎症性筋線維芽細胞腫瘍の 1 例. 日小児泌会誌 **23**: 191, 2014
- 内田克典, 小塚祐司, 福留 寿, ほか: inflammatory myofibroblastic tumor の 1 例. 診断病理 **32**: 83-87, 2015
- Xiao Li, Yin Yulei, Chen Yan, et al.: A case of urinary bladder inflammatory myofibroblastic tumor. Arch Histopathol D D **18**: 27-31, 2011
- Rosado E, Pereira J, Coebusier F, et al.: Inflammatory pseudotumor of the urinary bladder. J Radiol Case Rep **9**: 36-42, 2015
- Kataoka TR, Yamashita N, Furuhashi A, et al.: An inflammatory myofibroblastic tumor exhibiting immunoreactivity to KIT: a case report focusing on a diagnostic pitfall. World J Surg Oncol **12**: 186, 2014
- Jones EC, Clement PB, Young RH, et al.: 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
- Choi E, Williamson SR, Montironi R, et al.: Inflammatory myofibroblastic tumour of the urinary bladder: the role of immunoglobulin G4 and the comparison of two immunohistochemical antibodies and fluorescence in-situ hybridization for the detection of anaplastic lymphoma kinase alterations. Histopathology **67**: 20-38, 2015
- Teoh JY, Chan NH, Cheung HY, et al.: Inflammatory myofibroblastic tumors of the urinary bladder: a systematic review. Urology **84**: 503-508, 2014

(Received on February 5, 2016)
(Accepted on April 1, 2016)