症 例

術前・術中診断に苦慮した炎症性筋線維芽細胞腫 2 例と
炎症性偽腫瘍の 1 例

桐山 洋介^{*1}, 上野 剛^{*1}, 末久 弘^{*1}
重松 久之^{*1}, 寺本 典弘^{*2}, 山下 素弘^{*1}

要 旨

いわゆる炎症性偽腫瘍 (IPT) は、筋線維芽細胞などの紡錘形細胞の増生とリンパ球や形質細胞などの炎症性細胞浸潤からなる腫瘍性病変である。IPT と呼ばれてきたものには、炎症性筋線維芽細胞腫 (IMT) と呼ばれる筋線維芽細胞の腫瘍性増殖による境界悪性腫瘍が含まれる。今回、外科切除で診断した IMT の 2 例と IPT の 1 例を報告する。症例 1: 30 歳女性。右季肋部痛あり、CT で右横隔膜上に腫瘤を認め、孤立性線維性腫瘍疑いで切除した。術後病理で IMT と診断した。症例 2: 58 歳女性。乳癌術後観察中の CT で右肺下葉に結節を認め、転移性肺癌の疑いで切除した。術後病理で IMT と診断した。症例 3: 60 歳女性。CT で右肺下葉に不整形腫瘤を認め、CT ガイド下生検で IMT と診断し、切除した。術後病理は IPT の診断であった。同疾患は術前および術中診断が困難な場合が多く、3 例とも切除後の病理診断で確定診断に至った。

索引用語: 炎症性筋線維芽細胞腫, 炎症性偽腫瘍, 胸部疾患

inflammatory myofibroblastic tumor, inflammatory pseudotumor, thoracic diseases

はじめに

炎症性偽腫瘍 (inflammatory pseudotumor: IPT) は筋線維芽細胞などの紡錘形細胞の増生とリンパ球や形質細胞などの炎症性細胞の著明な浸潤からなる病変である。IPT のうちで腫瘍性筋線維芽細胞の増生を本態とし、悪性腫瘍としての側面を持つ疾患群を炎症性筋線維芽細胞腫 (IMT) と別称するようになっている¹⁾。また、IPT は IMT や炎症性であっても原因の特定できたものを除いた除外診断名 (狭義の IPT) として扱われる場合と、組織学的に明確な診断がつかず診療の便宜上の病名 (広義の IPT) として扱われる場合があり、疾患名の解釈が難しいことが少なくない。

両疾患は比較的稀な疾患である。術前画像診断では、特徴的な所見がないため、原発性肺癌など他疾患との鑑

別について困難なことが多い。また、気管支鏡生検や CT ガイド下生検では検体量が十分でなく、術中迅速病理診断では免疫染色が施行できないため、外科切除後の病理結果で確定診断に至ることが多い。今回、術前および術中診断に難渋し、術後病理診断で判明した胸部 IMT の 2 例と IPT の 1 例を報告する。

症 例

Table 1 に 3 例の患者背景、検査結果、治療および経過を、Table 2 に免疫染色の結果をまとめた。

症例 1: 30 歳, 女性。

主 訴: 右季肋部痛。

既往歴: 特記事項なし。

喫煙歴: 1 日 20 本×11 年 (20~30 歳)。

現病歴: 右季肋部痛があり近医を受診。腹部 Computed tomography (CT) で肝外側に腫瘤を指摘され、精査加療目的に当院へ紹介受診となった。

胸 部 造 影 CT と Positron Emission Tomography (PET): 右横隔膜付近に 7.8 cm の軟部腫瘤があり、造影

^{*1}独立行政法人国立病院機構四国がんセンター呼吸器外科

^{*2}同 病理科

原稿受付 2020年 6 月 22 日

原稿採択 2021年 1 月 5 日

Table 1 Patient characteristics and surgical treatment

	Case 1	Case 2	Case 3
Age (years)	30	58	60
Sex	F	F	F
Symptom	Rt. hypochondrial pain	No	No
Location	Rt. hemidiaphragm	Rt. lower lobe	Rt. lower lobe
Tumor size (cm)	7.8	1.4	3.5
The value of SUVmax	2.6	4.1	5.9
Biopsy	No	No	IMT
Preoperative diagnosis	SFT	Lung cancer	IMT
Operative procedure	Tumor and DM resection	RLL	RLL
Pathological diagnosis	IMT	IMT	IPT
Observation period (months)	60	10	3
Prognosis	Alive	Alive	Alive

F, female; Rt., right; SUV, standardized uptake value; IMT, inflammatory myofibroblastic tumor; SFT, solitary fibrous tumor; DM, dissemination; RLL, right lower lobectomy; IPT, inflammatory pseudotumor

Table 2 Immunostaining

Immunostainings	Case 1	Case 2	Case 3	IPT	IMT
αSMA	—	+	+	+	+
cytokeratin	—	+	+	+	+
CD34	—	—	ND	—	—
c-kit (CD117)	—	—	ND	—	—
S-100	—	—	ND	—	—
ALK	—	—	—	—	+
IgG4	—	ND	—	+	—

IPT, inflammatory pseudotumor; IMT, inflammatory myofibroblastic tumor; SMA, smooth muscle actin; ND, no data; ALK, anaplastic lymphoma kinase

早期からやや不均一な造影効果を認めた (Fig. 1a-1). 胸膜播種病変は認めなかった. 腫瘍の Standardized Uptake Value (SUV) max 値は, 2.6 と軽度集積を認めた.

術前臨床診断: 画像所見より Solitary fibrous tumor (SFT) と診断した.

手術所見: 横隔膜上に有茎性の分葉状腫瘍を認め, 横隔膜上の胸膜より発生したものと考えられた. また, 壁側胸膜に胸膜播種と考えられる小結節を数個認めた. 腫瘍と可視範囲内で確認できる胸膜播種病変をすべて切除した.

病理所見: 7.5 cm の灰白色充実性病変で, Hematoxylin eosin (HE) 染色では類円形から紡錘形の線維芽細胞や筋線維芽細胞の増生を認めた. 腫瘍細胞は多形性に乏しく, 核異型は強くなく, 核分裂像は 2/50HPF 程度で

あった (Fig. 2a). 免疫染色の結果から, 上皮性腫瘍や平滑筋系の腫瘍, Gastrointestinal stromal tumor (GIST) や SFT ではないと判断した. desmin が少量陽性で, Anaplastic lymphoma kinase (ALK), IgG4 は陰性であった. 播種病変も同様の結果であった. 病変の進行と前記病理組織診断の結果を合わせ, IMT と診断した.

術後経過: 術後 2 年目の CT で, 炎症性変化または播種病変の出現を疑わず陰影を認めた (Fig. 1a-2). 同陰影はその後 3 年の経過で著変なく, 新病変の出現もないため, 外科切除や薬物療法は施行せず, 慎重に経過観察を行っている.

症例 2: 58 歳, 女性.

主 訴: なし.

既往歴: 右乳癌術後 (52 歳).

喫煙歴: 1 日 10 本×11 年 (21~31 歳).

現病歴: 右乳癌に対し, 術前化学療法後に乳房切除と腋窩郭清を施行した (ypStageIIIA). 術後に放射線療法とホルモン療法を行い, 経過観察中の CT で右肺下葉に 1.4 cm の結節を指摘され, 当科へ紹介受診となった.

胸部造影 CT と PET: 右総肺底動脈に接して軽度造影効果を伴う 1.4 cm の境界明瞭な結節を認めた (Fig. 1b). 腫瘍の SUVmax 値は, 4.1 と軽度集積を認めた.

術前臨床診断: 病歴と画像所見より, 乳癌肺転移または原発性肺癌を疑った.

手術所見: 胸腔内に明らかな播種や胸水なし. 右肺下葉に病変を認めた. 右総肺底動脈に接していたため, 始

Fig. 1 Chest computed tomography

1a-1: The enhanced tumor (white arrow) on the right diaphragm in Case 1 before the operation.

1a-2: The shadow (white arrow), suspected to be inflammatory change or pleural dissemination two years after the operation.

1b: The well-defined and enhanced nodule (white arrow) on the right lower pulmonary artery in Case 2 before the operation.

1c: The irregular nodule and consolidation (white arrow) with a pleural concavity and mild thickening in the right lower lobe of Case 3 before the operation.

めから右肺下葉切除，リンパ節郭清術を施行した。肺葉切除後に提出した迅速病理診断では，良悪性腫瘍の鑑別困難であった。

病理所見：1.0 cm の黄白色病変で，HE 染色では中心部に線維芽細胞様の紡錘形細胞の錯綜状増生が見られ，細胞の異形は乏しかった (Fig. 2b)。免疫染色では α Smooth Muscle Actin (SMA) と cytokeratin が陽性，CD 34, c-kit, S-100, ALK は陰性であった。MIB-1 標識率は，約 5% であった。HE 染色による線維芽細胞様の紡錘形細胞の増生と免疫染色の結果より IMT と診断した。

術後経過：術後 3 ヶ月目に測定した血清 IgG4 値は 26.0 mg/dL で，正常範囲内であった。術後 10 ヶ月の観察期間では，再発なく経過している。

症例 3：60 歳，女性。

主 訴：なし。

既往歴：子宮頸癌術後 (31 歳)。

喫煙歴：なし。

現病歴：6 年前，検診で胸部異常陰影を指摘された。CT で右肺下葉に結節影を認めた。経過観察中に増大傾向を示し，前医で気管支鏡検査を 2 回施行するも，悪性

Fig. 2 Hematoxylin and eosin staining

2a: Proliferation of spindle cells with inflammatory infiltrates in Case 1 ($\times 40$).

2b: Proliferation of spindle cells with inflammatory infiltrates in Case 2 ($\times 20$).

2c: Hyaline fibrosis and lymph plasma cell infiltration with the formation of multiple lymphoid follicles in Case 3 ($\times 20$).

所見を認めなかった。原発性肺癌の疑いで、精査加療目的に当院へ紹介受診された。

胸部単純 CT と PET: 右肺下葉に、胸膜の牽引や軽度肥厚を伴った不整形腫瘍影と浸潤影を認めた (Fig. 1c)。腫瘍の SUVmax 値は、5.9 と中等度の集積を認めた。画像所見からは、周囲に炎症を伴った原発性肺癌を疑った。

CT ガイド下肺生検: 筋線維芽細胞が storiform 状に増生し、多くの形質細胞浸潤やリンパ濾胞形成を認めた。間質細胞や炎症細胞に明らかな異形を認めなかった。免疫染色で、ALK は陰性であった。増生細胞が筋線維芽細胞を主体としており、IMT と診断した。

術前臨床診断: CT ガイド下肺生検より IMT と診断した。

手術所見: 胸水や胸膜播種なし。病変は右肺下葉に存在し、中下葉間に癒着を認め、中葉に固着または浸潤していた。右肺下葉切除と中葉部分切除、リンパ節郭清術を施行した。切除後に提出した迅速病理診断では、上皮性の異形細胞を認めず、IMT または Bronchus-associated lymphoid tissue lymphoma の診断であった。

病理所見: 6.0 cm の白色充実性結節で、間質の硝子様線維化とリンパ形質細胞浸潤の著明な病変で、病変内部および周囲には多数のリンパ濾胞の形成を伴っていた (Fig. 2c)。膿瘍と肉芽腫形成が目立つ領域があり感染性病変も疑われた。Grocott 染色および Ziehl-Neelsen 染色を行うも、菌体は確認できなかった。免疫染色では、病変内の一部に α SMA 陽性の myofibroblast の増生を認めた。リンパ濾胞周囲に cytokeratin AE1/3 陽性の化生上皮に覆われた肺胞腔が保たれているが、lymphoepithelial lesion 様の構造は小範囲にとどまっていた。IgG 陽性細胞と比較して IgG4 陽性細胞は乏しかった。リンパ球や形質細胞の Kappa : lambda は 3 : 1 程度で、軽鎖の偏りは認めなかった。術前の CT 下生検で認めた筋線維芽細胞の増生を認めるも病変内の一部に留まっており、広義の IPT と診断した。

術後経過: 術後 3 ヶ月の観察期間で、再発なく経過している。

考 察

WHO 組織分類では、IMT は紡錘形の筋線維芽細胞で構成される病変で、形質細胞やリンパ球などの炎症細胞浸潤を伴う腫瘍と定義され、悪性腫瘍としての性質をもつことが記載されている²⁾。我々は、播種を伴った IMT の 1 例として症例 1 を以前報告し、今回はその後の経過を追加した³⁾。IPT と IMT は稀な疾患で、56,400 例の胸部手術症例(肺、食道、胸壁)では 0.04% に認められた。年齢は 5 歳から 77 歳と若年者から老年者まで発生しており、性差はなく、腫瘍径も 1 cm から 15 cm までさまざまであるとの報告であった⁴⁾。発生臓器としては、肺以外にも胸腹部臓器(心臓、乳腺、胃、直腸、脾臓、肝臓、膀胱、尿管、腸間膜、大網)や頭頸部、四肢などの軟部組織にもみられる⁵⁾。特徴的な臨床症状はなく無症状の例もあるが、病変部の局在により胸部では咳嗽・咯血・呼吸困難感・胸痛などの症状がでることがある⁶⁾。自験例も 3 例中 2 例は無症状であった。症例 1 は、右横隔膜上の病変で、呼吸に伴う胸膜刺激症状が右季肋部痛となって出現したものと考えられた。画像所見は、胸部 CT で境界明瞭な単結節に胸膜嵌入や血管収束像、空洞形成、spiculaなどを伴うこともあり、原発性肺癌との鑑別が困難な場合も多い⁷⁾。自験例も、術前画像診断から原発性または転移性肺癌を疑っていた。術前組織診断として、気道病変の場合は気管支鏡下生検による診断が可能な場合もあるが、肺実質内病変では、慢性炎症性変化と診断されていることも少なくない⁶⁾。症例 3 は、前医で行った気管支鏡生検では診断がつかなかった。術前の CT ガイド下肺生検の病理結果では IMT であったが、肺切除後の病理診断では IPT と診断した。確定診断を得るためには、病変の全体像を確認でき、免疫染色も行える十分な組織量が必要であると考えられる。実際に、診断的治療として手術を施行した報告は多い。術式に関しては肺部分切除から片肺全摘まで幅広く、気道病変の場合は気管支形成を行った報告もある^{6,8)}。術中迅速病理診断は、十分な組織量があったとしても、免疫染色が行えないため、診断は困難である。症例 2 は、肺葉切除後に迅速病理診断に提出したが、良悪性腫瘍の鑑別困難との結果であった。病理組織診断における IPT および IMT の免疫染色では、vimentin (99%)、muscle specific actin (HHF-35) (89%)、SMA (92%)、desmin (69%)、cytokeratin (36%) などが陽性で、CD34、c-kit、S-100 は陰性と報告されている⁵⁾。

肺 IMT の約 40% に ALK 遺伝子変異陽性が報告されており、IMT の診断の一助となる⁹⁾。自験例は 3 例とも ALK の免疫染色は陰性であった。IgG4 関連性の IPT も報告されているが、症例 3 は IgG4 の免疫染色は陰性で、IgG4 関連性 IPT ではなかった¹⁰⁾。明らかな細胞異形を伴う病変や再発・転移をきたした例を除くと、HE 染色と前記の免疫染色結果から組織学的診断に至る。自験例は 3 例とも、病変の進行、HE 染色および免疫染色の結果を合わせ、多角的に病理組織診断を行った。治療については、手術で完全切除された症例は非完全切除症例と比較し予後良好で 5 年生存率 90% 前後との報告がある一方、不完全切除症例では 6 割が腫瘍の再増大を認めたとの報告がある^{8,11)}。症例 1 は不完全切除症例で、術後 2 年目の CT で炎症性変化または播種病変を疑う陰影を認めるも、その後 3 年の経過で著変はなかった。今後、同陰影の増大や新病変の出現によっては、外科切除や薬物療法が必要であると考えている。また、完全切除症例でも術後再発症例も報告されており、低悪性度腫瘍として術後経過観察は必要である。遠隔転移をきたした症例に対しては、今のところ化学療法や放射線療法の効果は確認されていない。少数ではあるが、抗癌剤に副腎皮質ステロイドを組み合わせることで治療効果を認めた報告や、非ステロイド性抗炎症薬が有効であった報告などがある¹²⁾。また、ALK 遺伝子変異陽性症例に対しては ALK 阻害薬である Crizotinib による治療効果が得られたとの報告も散見される^{9,13)}。

結 語

稀な胸部 IMT の 2 例と IPT の 1 例を経験した。同疾患は、術前および術中診断が困難なことが多く、自験例では 3 例とも切除後の病理診断で確定診断に至った。

利 益 相 反

本論文について申告する利益相反はない。

文 献

1. 橋本 洋. 炎症性偽腫瘍をどうとらえるか. 病理と臨 2007; **25**: 418-20.
2. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, editors. WHO Classification of Tumours of Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th Edition. Lyon: IARC Press; 2015: 121-2.

3. Ueno T, Yamashita M, Sawada S, Suehisa H, Kawamoto H, Takahata H. A rare case of inflammatory myofibroblastic tumor of the diaphragmatic parietal pleura with dissemination. *Acta Med Okayama* 2015; **69**: 65-8.
4. Cerfolio RJ, Allen MS, Nascimento AG, Deschamps C, Trastek VF, Miller DL, et al. Inflammatory pseudotumors of the lung. *Ann Thorac Surg* 1999; **67**: 933-6.
5. Coffin CM, Watterson J, Priest JR, Dehner LP. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor): A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am J Surg Pathol* 1995; **19**: 859-72.
6. Lee HJ, Kim JS, Choi YS, Kim K, Shim YM, Han J, et al. Treatment of inflammatory myofibroblastic tumor of the chest: the extent of resection. *Ann Thorac Surg* 2007; **84**: 221-4.
7. Ishida T, Oka T, Nishino T, Tateishi M, Mitsudomi T, Sugimachi K. Inflammatory pseudotumor of the lung in adults: radiographic and clinicopathological analysis. *Ann Thorac Surg* 1989; **48**: 90-5.
8. Fabre D, Fadel E, Singhal S, de Montpreville V, Mussot S, Mercier O, et al. Complete resection of pulmonary inflammatory pseudotumors has excellent long-term prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; **137**: 435-40.
9. Coffin CM, Patel A, Perkins S, Elenitoba-Johnson KS, Perlman E, Griffin CA. ALK1 and p80 expression and chromosomal rearrangements involving 2p23 in inflammatory myofibroblastic tumor. *Mod Pathol* 2001; **14**: 569-76.
10. IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究班, 新規疾患, IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4 + MOLPS) の確立のための研究班. IgG4 関連疾患包括診断基準 2011. 日内会誌 2012; **101**: 795-804.
11. 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**: 426-32.
12. Kubo N, Harada T, Anai S, Otsubo K, Yoneshima Y, Ijichi K, et al. Carboplatin plus paclitaxel in the successful treatment of advanced inflammatory myofibroblastic tumor. *Intern Med* 2012; **51**: 2399-401.
13. Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL, Dal Cin P, Antonescu CR, Jhanwar SC, et al. Crizotinib in ALK-Rearranged Inflammatory Myofibroblastic tumor. *N Engl J Med* 2010; **363**: 1727-33.

Two cases of thoracic inflammatory myofibroblastic tumor and one case of inflammatory pseudotumor with difficult pre- and intraoperative diagnoses

Yosuke Kiriya^{*1}, Tsuyoshi Ueno^{*1}, Hiroshi Suehisa^{*1}

Hisayuki Shigematsu^{*1}, Norihiro Teramoto^{*2}, Motohiro Yamashita^{*1}

^{*1}Department of Thoracic Surgery, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center

^{*2}Department of Pathology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center

An inflammatory pseudotumor (IPT) is an uncommon lesion composed of spindle cell (resembling myofibroblastic cells) proliferation and inflammatory cell infiltration with lymphocytes and plasma cells. An inflammatory myofibroblastic tumor (IMT), which had been included in IPT, is predominantly composed of myofibroblastic cells and has a malignant phenotype. Preoperative diagnosis is often difficult due to the lack of specific radiographic findings and an insufficient amount of tissue needed for diagnosis. We report two cases of IMT and one case of IPT. Case 1: A 30-year-old female had right hypochondrial pain. Computed tomography (CT) showed a 7.8 cm mass on the right diaphragm. A solitary fibrous tumor was suspected and resected. The postoperative pathological diagnosis was IMT. Case 2: A 58-year-old female. Post-surgical follow-up CT of breast cancer revealed a 1.4 cm nodule in the right lower lobe of the lung. It was suspected to be primary or metastatic lung cancer, and lower lobectomy was performed. The pathological diagnosis revealed IMT. Case 3: A 60-year-old female had an abnormal shadow pointed out in her health check-up. CT showed a 3.5 cm irregular mass in the right lower lobe of the lung. The preoperative diagnosis was IMT by CT-guided lung biopsy and lower lobectomy was performed. The pathological diagnosis of resected specimens was IPT. In all 3 cases, we could diagnose patients after resection.