症 例

胸腔鏡手術により診断および完全切除しえた
肺炎症性筋線維芽細胞腫の 1 例柳谷 典子^{1,3)} 工藤 慶太¹⁾ 文 敏景²⁾ 星 利良³⁾元井 紀子^{3,4)} 石川 雄一⁴⁾ 宝来 威^{1,3)}がん研究会有明病院呼吸器内科¹⁾, 同 呼吸器外科²⁾, 同 細胞診断部³⁾,
がん研究会がん研究所病理部⁴⁾

背景：炎症性筋線維芽細胞腫 (inflammatory myofibroblastic tumor : IMT) は肺に発生する腫瘍のなかでは非常にまれな疾患であり、微小な生検検体で術前診断を得るのは困難なことが多い。経気管支吸引細胞診 (FNAC) で、非上皮性の低悪性度ないしは良性腫瘍や良性病変が疑われ、手術検体で肺の IMT の確定診断を得た 1 例を経験したので報告する。

症例：25 歳、男性。喫煙歴なし。検診の胸部 X 線写真にて右上肺野に腫瘤影を指摘され、胸部 CT 上、右上葉に辺縁整で内部均一な結節影を認めた。経気管支吸引細胞診では、リンパ球および形質細胞とともに中～大型の紡錘形細胞が出現していた。核異型は乏しいが、細胞の軽度大小不同があり、明瞭な核小体や核内細胞質封入体が出現していた。これらの所見から、非上皮性の低悪性度ないしは良性腫瘍や良性病変が疑われた。確定診断および治療の目的で、胸腔鏡下右上葉切除術を施行した。手術検体の組織診と免疫染色検査の結果、anaplastic lymphoma kinase (ALK) 陽性であり、IMT と診断された。

結論：肺の孤立性病変を診断する際、細胞診および病理組織診で上記のような形態学的所見を認めたときは、頻度はまれであるが IMT も鑑別疾患にあげ、検査を進めるべきであると考えられた。FNAC の所見は、術前段階での IMT 診断の一助となる可能性が示唆された。

Key words : Inflammatory myofibroblastic tumor, Lung tumor, Anaplastic lymphoma kinase

I. はじめに

A case of inflammatory myofibroblastic tumor diagnosed by thoracoscopic resection : A case report

Noriko YANAGITANI^{1,3)}, M. D., Keita KUDO¹⁾, M. D., Myngyon MUN²⁾, M. D., Rira HOSHI³⁾, C. T., Noriko MOTO^{3,4)}, M. D., Yuichi ISHIKAWA⁴⁾, M. D., Takeshi HORAI^{1,3)}, M. D.

¹⁾Department of Thoracic medical Oncology, ²⁾Department of Thoracic Surgical Oncology, ³⁾Department of Cytology, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research

⁴⁾Department of Pathology, Cancer Institute, Japanese Foundation for Cancer Research

論文別刷請求先 〒135-8550 東京都江東区有明 3 の 8 の 31 がん研究会有明病院呼吸器内科 柳谷典子

平成 23 年 12 月 14 日受付

平成 24 年 11 月 21 日受理

肺の炎症性筋線維芽細胞腫 (inflammatory myofibroblastic tumor : IMT) は、まれな疾患である。胸部 X 線検査などの画像検査を契機に偶然発見される無症状の症例が多く、腫瘍マーカーを含めた血液学的検査では特異的な所見はない^{1,2)}。気管支鏡検査下の細胞診や微小生検組織で診断することは困難であり^{3,4)}、術前に確定診断が得られることは少ない。今回われわれは、経気管支吸引細胞診で非上皮性の低悪性度ないしは良性腫瘍や良性病変を疑い、胸腔鏡手術により確定診断および完全切除しえた肺炎症性筋線維芽細胞腫の 1 例を経験したので報告する。

Photo. 1 Imaging findings. (a) : A chest X-ray showing an abnormal round shadow in the upper right lung field. (b) : Chest CT scans showing a well-demarcated mass with a diameter of 2.8 cm.

II. 症 例

患 者：25 歳，男性。

主 訴：特になし。

既往歴：先天性白内障（0 歳時に手術）。

家族歴：祖父 胃癌・白血病，祖母 腎癌・胃癌。

喫煙歴：なし。

現病歴：検診の胸部 X 線写真にて，右上肺野に結節影を指摘され（Photo. 1a），精査加療目的で当院を紹介受診となった。胸部 CT では，右上葉に 28 mm 大で孤立性の辺縁円滑で境界明瞭，内部均一な円形の結節影を認め，良性腫瘍が疑われた（Photo. 1b）。FDG-PET では，CT で指摘された円形の結節には強く FDG の集積がみられたが（SUVmax：9.47），肺門および縦隔リンパ節には FDG は集積していなかった。血液検査は，血算，生化学検査，腫瘍マーカー（CEA，SCC，CYFRA，ProGRP）はすべて正常範囲内であった。診断目的に施行した経気管支吸引細胞診では，非上皮性の低悪性度ないしは良性腫瘍や良性病変が疑われた。経気管支肺生検でも悪性細胞は採取されず，組織診も陰性であった。そこでわれわれは確定診断および治療の目的で，胸腔鏡下右上葉切除術を施行した。腫瘍の捺印細胞診所見は，経気管支吸引細胞診とほぼ同様であった。切除標本の組織診所見と免疫組織染色で anaplastic lymphoma kinase（ALK）陽性であったことから，炎症性筋線維芽細胞腫と診断された。術後 1 年経過したが，再発所見は得られていない。

III. 細胞所見

気管支鏡下の経気管支吸引細胞診では，背景にリンパ球や形質細胞を伴い，緩い結合性を示す線維芽細胞様紡錘形細胞が集塊状あるいは散在性に出現していた（Photo. 2a）。一部に storiform pattern 様の配列を示す紡錘形細胞の集塊がみられた（Photo. 2b）。紡錘形細胞は類円形～楕円形の核を持ち，核クロマチンは微細顆粒状で，核小体は小型で各細胞に 1 個存在していた。核異型は乏しいが，軽度大小不同あり，核内封入体を認めた。細胞質はライトグリーン好性であった（Photo. 2c, d）。炎症細胞を背景とした紡錘形細胞の集簇を認め，軽度の核の異型や細胞の大小不同も認めていること，細胞密度が高く，細胞の結合性が緩く集塊辺縁にはつれがみられたことから，良性～低悪性度の腫瘍性病変が疑われた。捺印細胞診では，経気管支吸引細胞診とほぼ同様にリンパ球や形質細胞とともに紡錘形細胞が出現していたが，主に散在性であった（Photo. 3a, b）。

IV. 病理所見

肉眼所見：右上葉 S1 に発生し，大きさは 28×27×25 mm の黄白色充実性腫瘍を認めた。ほぼ円形で，境界明瞭，内部不均一，弾性硬，内部に壊死性を伴った黄色調部分を認めた（Photo. 4a）。

組織標本：手術検体の HE 染色では，多数のリンパ球および形質細胞などの炎症細胞とともに核異型の乏しい，小型～中型の紡錘形細胞がみられ，細胞の大小不同と核小体

Photo. 2 Cytological findings of the transbronchial needle aspiration cytology (TNAC). (a) : Most of the cells have a fibroblast-like and spindled appearance, with an elongated and fibrillary cytoplasm (Papanicolaou staining, $\times 40$). (b) : The tumor cells in cohesive clusters show slight overlapping and are arranged in storiform-like patterns (Papanicolaou staining, $\times 40$). (c, d) : Note the fibroblast-like and spindled cell appearance. Intracytoplasmic inclusion bodies are evident in the tumor cells (Papanicolaou staining, $\times 100$).

も認めた。空胞状の核をもつ紡錘形の腫瘍細胞と線維芽細胞が storiform pattern を呈し増生していた (Photo. 4b)。免疫染色では、ALK, vimentin が陽性で、cytokeratin7 (CK7), thyroid transcription factor-1 (TTF-1) は陰性であった (Photo. 4c, Table 1)。炎症を伴い、筋線維芽細胞ないしマクロファージに類似する中型細胞の storiform pattern を伴う増生と、免疫染色検査で ALK 陽性の所見から、炎症性筋線維芽細胞腫と診断した。

V. 考 察

炎症性筋線維芽細胞腫は、筋線維芽細胞に類似した紡錘形細胞の storiform pattern を伴う増殖とリンパ球や形質細

胞を主とする炎症細胞浸潤を伴う腫瘍である⁵⁾。炎症性筋線維芽細胞腫は、肺をはじめ、皮膚、消化管、肝臓、軟部組織、神経、内分泌器官に発生する。肺に発生する腫瘍のなかでは非常にまれであり、肺切除全体の 0.04% と報告されている⁶⁾。

細胞診の形態学的特徴としては、リンパ球や形質細胞などの炎症性細胞とともに中型の紡錘形細胞の集簇が出現していることである。紡錘形細胞は、類円形～楕円形核をもち、核クロマチンは微細顆粒状で濃染しない。核異型は乏しく、小型の核小体が見られる。核内封入体もときおり認められる。本症例では、上記のような形態学的特徴のほかに、経気管支吸引細胞診でみられた storiform pattern 様の配列を示す紡錘形細胞の集塊がみられたことも診断の一助と

Photo. 3 Imprinted smear cytology : (a, b) : Fibroblastic spindle cells have a fibrillary cytoplasm. Intracytoplasmic inclusion bodies are evident in the tumor cells (Papanicolaou staining, a : $\times 40$, b : $\times 100$).

Photo. 4 Macroscopic and histological findings. (a) : The macroscopic findings of the resected the right upper lobe and the tumor. (b) : The histological findings of the inflammatory myofibroblastic tumor (Hematoxylin and Eosin, $\times 40$). (c) : The tumor cells are positive for ALK (Immunostaining, $\times 40$).

Table 1 Immunostaining result

Positive	Negative
ALK	CK (AE1/3)
Vimentin	CAM5.2
Ki67 LI (<5%)	CK7
CD68	Keratin903
	TTF-1
	CD34
	S100
	HHF35
	SMA

病変のほとんどで陰性であるため、診断的価値が高い。

本症例では経気管支吸引細胞診で採取された細胞から、核異型の乏しい紡錘形細胞が storiform pattern 様の構造配列を伴って増生しており、非上皮性の低悪性度ないしは良性腫瘍や良性病変が疑われた。このように、肺孤立性結節性病変で、上記の細胞所見が得られた場合は、頻度はまれであるが炎症性筋線維芽細胞腫の可能性も考え、ALK の免疫染色検査などを加えて鑑別診断を進めることが重要である。炎症性筋線維芽細胞腫と組織学的所見が類似している反応性腫瘍性病変、良性腫瘍、悪性腫瘍は多岐にわたっており、鑑別診断も重要である。なかでも、背景にリンパ球が出現する点、紡錘形細胞が出現する点が炎症性筋線維芽細胞腫と共通している細胞診所見を示す結核腫との鑑別は重要である。炎症性筋線維芽細胞腫と結核腫の相違点としては、炎症性筋線維芽細胞腫では背景に壊死物質がみられないこと、多核巨細胞がみられないこと、紡錘形細胞が比較的大型であること、紡錘形細胞の細胞質はライトグリーンに染色され、細胞質縁の境界が明瞭であることなどがあ

なった。一方、捺印細胞診では細胞は散在性に分布しており、特徴的な配列はみられなかった。細胞診の検体採取法の相違として、吸引採取法では集塊を形成しやすく、捺印検体は散在性となりやすい特徴がある。

炎症性筋線維芽細胞腫の診断には、このような形態学的所見と、免疫染色検査で ALK が陽性となることが有用である。炎症性筋線維芽細胞腫の約半数で、チロシンキナーゼ受容体タンパクの一つである ALK が陽性となる⁷⁾。ALK 陽性例の大半は、40 歳以下の若年者である。また、ALK は未分化大細胞リンパ腫や横紋筋肉腫など一部の腫瘍を除き、炎症性筋線維芽細胞腫以外の紡錘形細胞腫瘍や腫瘍様

げられる。ほかには、未分化大細胞リンパ腫、紡錘形細胞癌、形質細胞腫、悪性線維性組織球症、肉腫（炎症性偽腫瘍様濾胞樹状細胞肉腫、炎症性平滑筋肉腫、脱分化脂肪肉腫、胎児型横紋筋肉腫）などとの鑑別が必要である。形態的特徴、細胞異型、壊死、核分裂像、免疫染色などの細胞および組織学的所見以外にも、培養検査、免疫染色の結果や発生部位、マーカー、患者年齢などの情報も踏まえ、総合的に診断を行う。

炎症性筋線維芽細胞腫の治療は、外科的完全切除が第一選択である。本症例のように、低侵襲の胸腔鏡手術は、良い適応と考えられる。炎症性筋線維芽細胞腫は炎症性疾患ではなく、low grade malignancy に分類されている。腫瘍が完全切除された症例は、一般的には予後良好であるが、原発巣で血管侵襲陽性の場合には、横隔膜、脳、椎体、筋肉などに遠隔転移や再発をきたすこともあるため、注意深い経過観察が必要である^{8,9)}。

VI. ま と め

肺に発生したまれな炎症性筋線維芽細胞腫の1例を経験した。細胞診所見が術前段階での炎症性筋線維芽細胞腫の診断の一助となる可能性が示唆された。

なお、本論文の要旨は第52回日本臨床細胞学会春期大会で発表した。

謝辞 本症例報告を投稿するにあたりご指導いただきました、がん研究会がん研究所病理部の佐藤征二郎先生、二宮浩範先生、当院呼吸器内科の西尾誠人先生、堀池 篤先生に深謝いたします。

石川雄一の利益相反は以下の通りです。

役員・顧問職：100万円以上 (株)富士レビオ顧問

研究費：200万円以上 (株)ソニー、中外製薬(株)、オリンパス(株)

他の筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : The inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) of the lung is a rare non-neoplastic tumor, and only a few cases describing a preoperative cytologic diagnosis of such tumors have so far been reported.

Case : A tumor shadow in the right lung in a 25-year-old male non-smoker was incidentally discovered on a chest X-ray during a routine health check-up. A computed tomographic (CT) scan of the chest revealed a mass lesion in the upper lobe of the right lung. Preoperative

fine needle aspiration cytology (FNAC) showed the characteristic features of cohesive clusters of fibroblast-like spindle cells arranged in a vague storiform pattern with plasma cells and lymphocytes. The degree of nuclear atypia was poor, although the cells were of various sizes. Some tumor cells had intranuclear cytoplasmic inclusions. Although a bronchofiberscopic biopsy specimen obtained from the tumor did not lead to any definitive diagnosis, a low grade malignancy or benign tumor was suspected from the FNAC findings. We performed video assisted thoracic surgery (VATS) to resect the tumor. The pathological findings revealed IMT. The spindle cells were positive for ALK. The final diagnosis of the tumor was IMT of the lung.

Conclusion : When making a differential diagnosis of a solitary tumor of the lung, FNAC can provide important information to make an accurate preoperative diagnosis.

文 献

- 1) 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 : 90-95.
- 2) Berardi, R. S., Lee, S. S., Chen, H. P., Stines, G. J. Inflammatory pseudotumors of the lung. *Surg Gynecol Obstet* 1983 ; 156 : 89-96.
- 3) 桜井裕幸, 鈴木健司, 渡辺俊一, 浅村尚生, 土屋了介. 肺炎炎症性筋線維芽細胞腫瘍の1切除例. *日呼外会誌* 2004 ; 18 : 23-26.
- 4) 佐藤征二郎, 保坂靖子, 富樫賢一. 肺肉腫との鑑別を要した肺炎炎症性筋線維芽細胞性腫瘍の1例. *日呼外会誌* 2010 ; 24 : 114-119.
- 5) Coffin, C. M., Fletcher, J. A. Inflammatory myofibroblastic tumor. In Fletcher, C. D. M., Unni, K. K., eds. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone*. Lyon : IARC press ; 2002. 91-93.
- 6) Cerfolio, R. J., Allen, M. S., Nascimento, A. G., Deschamps, C., Trastek, V. F., Miller, D. L., et al. Inflammatory pseudotumors of the lung. *Ann Thorac Surg* 1999 ; 67 : 933-936.
- 7) Chan, J. K., Cheuk, W., Shimizu, M. Anaplastic lymphoma kinase in inflammatory pseudotumors. *Am J Surg Pathol* 2001 ; 25 : 761-768.
- 8) Meis, L. M., Enzinger, F. M. Inflammatory fibrosarcoma of the mesentery and retroperitoneum. A tumor closely simulating inflammatory pseudotumor. *Am J Surg Pathol* 1991 ; 15 : 1146-1156.
- 9) Dahabreh, J., Zisis, C. M., Arniogiannaki, N., Katis, K. Inflammatory pseudotumor : a controversial entity. *Eur J Cardiothorac surg* 1999 ; 16 : 670-673.