

症 例

肺の inflammatory pseudotumor の 4 例

原田 泰志¹⁾ 渡辺憲太郎¹⁾ 岩崎 昭憲²⁾
 白日 高歩²⁾ 岩崎 宏³⁾ 吉田 稔¹⁾

要旨：1985年から2001年までに当院に入院した症例において外科的切除後に病理学的に肺の inflammatory pseudotumor と診断された4例の臨床、画像所見を検討した。症例は30歳男性、51歳女性、59歳男性、73歳女性の4例である。全症例が胸部X線写真を撮影することにより発見され、1名は肺癌の術後であった。胸部X線所見上、単発性腫瘍は1例、多発性3例であり従来の報告に比べ多発性が多くみられた。CT検査は3例に行われた。結節はいずれも辺縁不整な類円型であり、いずれの症例においても少なくとも1つの結節は胸膜に接して存在していた。術前診断は肺癌もしくは転移性肺腫瘍であった。組織学的には全例が Matsubara らの分類による fibrous histiocytoma type であった。Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) 蛋白の免疫染色では1例(症例1)のみ弱陽性であった。症例4(73歳女性)は5年前に多発性の結節が見つかり、結節の1つを生検した後、残りの小結節が増大し再度生検され診断が確定した。肺の inflammatory pseudotumor は肺癌と類似した画像所見を呈し術前診断が困難である場合が少なくない。

キーワード：炎症性偽腫瘍，器質化肺炎

inflammatory pseudotumor, plasma cell granuloma, fibrous histiocytoma, organizing pneumonia

はじめに

Inflammatory pseudotumor は既存の構築を破壊する限局性、孤立性の非腫瘍性病変であり、形質細胞やリンパ球をはじめとする炎症細胞、筋線維芽細胞や線維芽細胞などの間葉系細胞、膠原線維が種々の程度に混合したものであると定義されている^{1)~6)}。肺の inflammatory pseudotumor は無症状のことが多く結節状に徐々に増大すること、胸壁などの周囲組織に浸潤性発育を示すことがあること、手術で取り残しがあると再発すること、などから炎症として捉えるより腫瘍と考える方が説明しやすい一面もあるが、組織学的には良性である。かくして histiocytoma, xanthoma, fibroxanthoma, mast cell granuloma, plasma cell granuloma, inflammatory myofibroblastic tumor など様々な名称^{4,5)}を冠せられてきた。Inflammatory pseudotumor という命名ではこの疾患の病理学的本態に迫ることはできないが、病態の複雑さを言い当てており、広く受け入れられている病名である。

画像を含めて臨床的に inflammatory pseudotumor と診断することは困難であり、外科的切除後に初めて診断される症例が多い。

術前の諸検査では確定診断が得られず、外科的切除後に組織学的に肺の inflammatory pseudotumor と診断された4症例を経験したので文献的考察を含めて報告する。

症 例

症例1：30歳男性。肺結核の既往がある。会社の定期検診で以前から指摘されていた陳旧性肺結核による陰影とは別に左下葉に新たな異常陰影を発見された。肺癌が疑われ入院となった。胸部X線写真(Fig.1)では左下肺野に径約3cmの結節性陰影を認めた。喀痰の結核菌培養は陰性であり細胞診はClass Iであった。気管支鏡検査でも明らかな異常は認められなかったが、確定診断が得られないため同陰影に対し左下葉切除が行われた。腫瘍は組織学的に周囲と比較的明瞭に境されており(Fig.2a)、線維芽細胞の増殖をともなう膠原線維束とともにリンパ球や形質細胞を主とする炎症細胞の浸潤を認め、一部には泡沫状の胞体を有する組織球も混じていた(Fig.2b)。以上の所見より病理組織学的に肺の inflammatory pseudotumor と診断した。ウサギ抗p80NPM/ALKポリクローナル抗体(Ki-1L χ ニチレイ)を用いたAnaplastic lymphoma kinase (ALK)蛋白の免疫染

〒814 0180 福岡市城南区七隈7 45 1

¹⁾福岡大学病院呼吸器科

²⁾同 第2外科

³⁾同 病理部

(受付日平成14年9月27日)

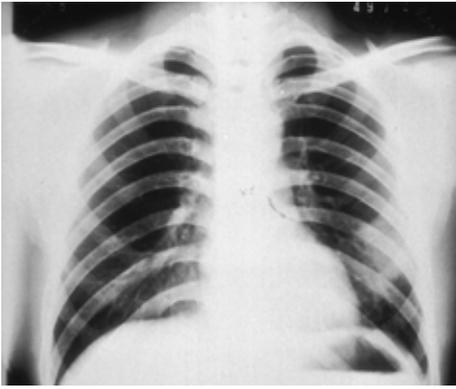


Fig. 1 Chest radiograph of patient 1, showing a solitary nodule in the left lower lung field.

色では、弱陽性ではあるが紡錘形細胞の胞体が微細顆粒状に染色された (Fig. 2c)。

症例 2: 51 歳女性。約 3 カ月前咳嗽と喀痰が出現したので近医を受診し投薬を受けていたが、改善しないために胸部 X 線写真を撮ったところ右下肺野に異常陰影を発見され入院となった。喀痰細胞診では Class I であり、血清 CEA 値も正常であった。しかし CT では右 S⁴, S⁵ 及び左 S⁴ に多発性の腫瘍影を認めた。そのうち右 S⁵ の腫瘍影は胸膜に接しており、胸膜への浸潤も疑われた。転移性肺癌が疑われ右中葉切除、右下葉部分切除及び左上葉部分切除が行われた。術後の組織学的診断は inflammatory pseudotumor であった。ALK 蛋白染色は陰性であった。

症例 3: 59 歳男性。約 5 カ月前左主気管支原発肺癌 (扁平上皮癌) に対し sleeve upper lobectomy が行われた。術後 1 カ月より放射線を合計 50 Gy 照射されている。照射が終了した時に施行された胸部 CT で新たに左 S⁶ に径約 1.5 cm の結節が 2 つ発見され、1 つは胸膜と接していた。肺癌の再発もしくは転移性肺癌が疑われたため再入院となった。喀痰細胞診は異常なく、CEA や CY-FRA などの腫瘍マーカーも全て陰性であった。気管支鏡検査でも可視範囲に明らかな異常は認められなかった。CT で確認された結節に対し左肺部分切除術が施行され、病理組織学的に inflammatory pseudotumor と診断された。ALK 蛋白染色は陰性であった。

症例 4: 73 歳女性。5 年前に両肺野に小結節影を多数認めため胸腔鏡下肺生検 (VATS) が他医により施行されている。病理診断は organized change ということであるが病理組織標本が入手できず詳細は不明である。以後前医により経過観察となり小結節影はいったん無治療で消失した。しかし当院受診の 2 カ月前、胸部 X 線写真 (Fig. 3a) 上再び両肺野に最大径 1 cm の多発性小結節影が出現したため精査目的で当科に入院となった。

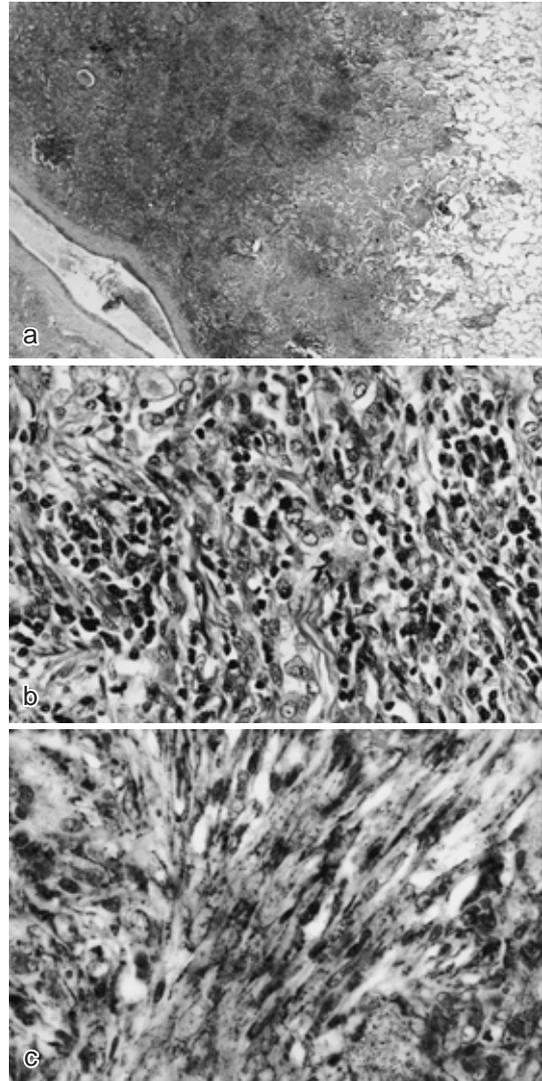


Fig. 2 Histological specimens of patient 1. A solitary nodule is well-circumscribed (Hematoxylin-Eosin stain, original magnification $\times 9.9$ (Fig. 2a) Plasma cells and lymphocytes have mainly infiltrated and intermingled with small numbers of foamy histiocytes (Hematoxylin-Eosin stain, original magnification $\times 300$ (Fig. 2b) ALK protein was stained in the cytoplasm of elongated cells, showing a granular pattern ($\times 396$ (Fig. 2c)

胸部 CT (Fig. 3b, c) でも同様に両肺に多発性の小結節が確認され、一部には胸膜と接するものも認められた。しかし、喀痰細胞診や CEA などの腫瘍マーカーは陰性であった。気管支鏡検査では可視範囲に肉眼的な異常は認められず、経気管支肺生検でも悪性所見は得られなかった。転移性肺癌の可能性を考慮し腹部 CT や骨・ガリウムシンチグラムを行ったが異常所見はなかった。肺野の結節性陰影に対して左 S⁶ 部分切除術を施行した。組織学的に線維芽細胞の層状配列や形質細胞やリンパ球

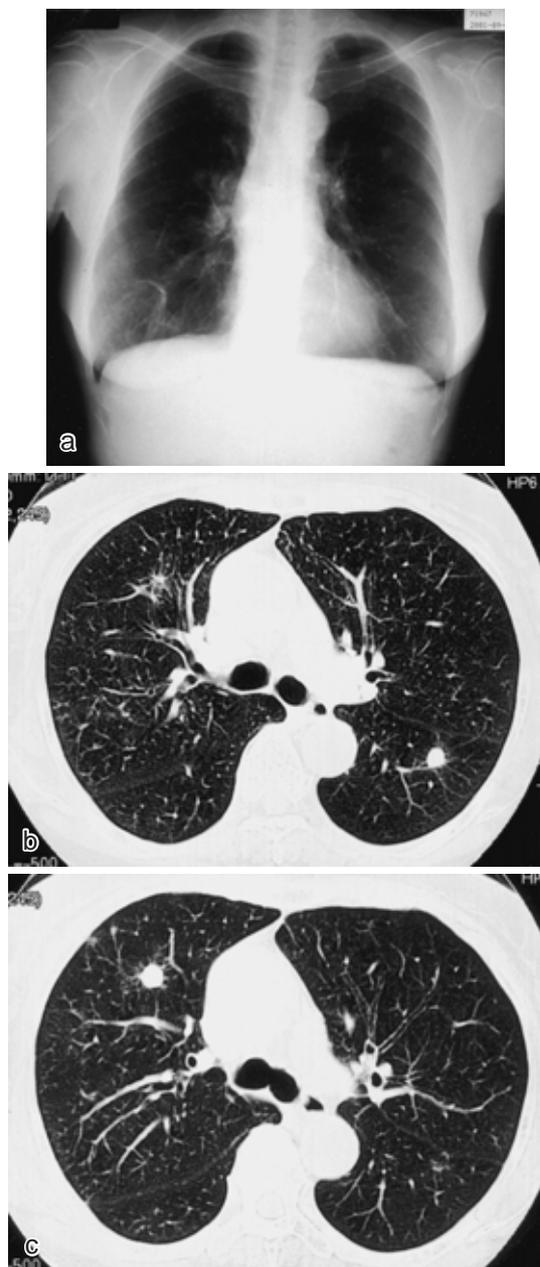


Fig. 3 Chest radiograph (Fig. 3a) and CT (Fig. 3b, c) of patient 4. Multiple nodules not more than 1 cm in diameter are found in the left S⁶ and right S³.

浸潤に加えて、泡沫状の胞体を有する組織球の集簇もみられ (Fig. 4), inflammatory pseudotumor の診断が得られた。ALK 蛋白染色は陰性であった。

4 症例の年齢、性別、臨床所見のまとめを Table に示している。4 例のうち、有症状例は 1 例、多発例は 3 例であった。また ALK 蛋白の免疫染色では症例 1 にのみ陽性であった。

考 察

肺の inflammatory pseudotumor は半数以上が無症状

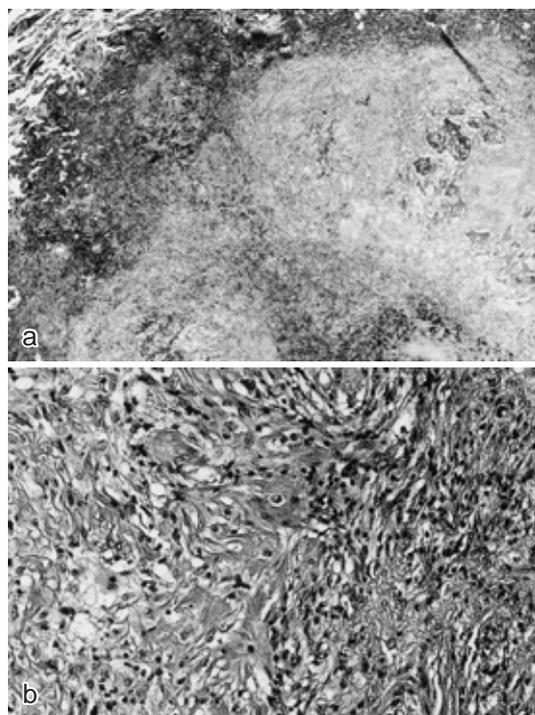


Fig. 4 Histological specimens of patient 4 showing a well-circumscribed nodule (Hematoxylin-Eosin stain, original magnification $\times 18$) (Fig. 4a) Plasma cells, lymphocytes and foamy histiocytes have infiltrated the nodule, with fibroblastic proliferation (Hematoxylin-Eosin stain, original magnification $\times 300$) (Fig. 4b)

であり、症状が出現した場合でも咳嗽や血痰、呼吸困難、胸痛など他の一般的な呼吸器疾患においても見られるようなものであり特異的なものではない。胸部 X 線検査などで初めて発見される無症状の症例も多く、最終的には病理学的診断が必要である。

症例 2 は咳嗽や喀痰などの症状を契機に発見されているが、症例 1, 3, 4 は無症状であり画像検査で初めて発見されている。4 例とも気管支鏡検査や喀痰細胞診、腫瘍マーカーの測定ではいずれも悪性を裏付ける所見には乏しかったが、画像上肺癌あるいは転移性肺癌の可能性を否定できず診断確定のため外科的切除を行うことになり、術後病理組織学的に inflammatory pseudotumor と診断されている。

Matsubara ら²⁾は inflammatory pseudotumor を組織学的に、1) 器質化肺炎の所見が目立つ organizing pneumonia type, 2) 紡錘形の間葉系の細胞が病変の主体となって増生している fibrous histiocytoma type, 3) 腫瘤の大部分が形質細胞やリンパ球により占められている lymphoplasmacytic type の 3 つに分類している。しかし Dai⁴⁾は Matsubara ら²⁾の提唱する inflammatory pseudotumor には一部の focal organizing pneumonia⁵⁾, fi-

Table Clinical features and ALK protein expression in four patients with inflammatory pseudotumor

Patient No.	Gender	Age (y.o.)	Clinical symptoms	Solitary or multiple	Location	Size in diameter of largest nodule	ALK expression
1	M	30	no symptoms	solitary	lt. S ⁸	3.2 cm	positive
2	F	51	cough, sputum	multiple	rt. S ⁴ , rt. S ⁵ , lt. S ⁴	2.5 cm	negative
3	M	59	no symptoms	multiple	lt. S ⁶	1.5 cm	negative
4	F	73	no symptoms	multiple	rt. S ³ , lt. S ⁶	1.0 cm	negative

M = male, F = female, lt. = left, rt. = right

brous histiocytoma, pseudolymphoma など含まれている多様な疾患群であると考え、これらの疾患とは区別すべきであるとした。すなわち特徴的な（筋）線維芽細胞、形質細胞、組織球からなるという形態的特徴に即して plasma cell granuloma-histiocytoma complex という呼称を用いている。

一方 AFIP³⁾によれば inflammatory pseudotumor は fibrohistiocytic type と plasma cell granuloma type の2つの亜型に分けられており、器質化肺炎は病変の周囲にみられるとして、organizing pneumonia type を独立させていない。

今回提示した4症例は何れも束状に錯綜した線維芽細胞と考えられる紡錘形細胞の増殖とともに、形質細胞やリンパ球に加え泡沫細胞の浸潤も伴っていた。これらは inflammatory pseudotumor に矛盾しない所見であり、Matsubara ら²⁾の fibrous histiocytoma type に相当するものであった。

いずれの症例もことに腫瘤の辺縁に器質化肺炎の像があり focal organizing pneumonia⁵⁾との鑑別が問題となったが、器質化肺炎は一部に存在するのみであり、加えて腫瘤中心部の肺胞構築は広汎に破壊されており鑑別は容易であった。また泡沫状の胞体を有する組織球の増殖が症例4にみられたが一部であり、fibrous histiocytoma との鑑別も可能であった。

一般的に inflammatory pseudotumor は胸部 X 線写真上、孤在性結節性陰影を呈する例が多いが、今回提示した症例では4例中3例が多発例であった。このように肺に多発性結節を呈する類似疾患の一つに pulmonary hyalinizing granuloma がある。病理組織学的に膠原線維の増生とその周囲のリンパ球や形質細胞の浸潤を認める結節性病変という点では inflammatory pseudotumor と類似している。しかし、pulmonary hyalinizing granuloma では結節の中心部に硝子化した膠原線維が層をなして渦巻き状に配列することが特徴であり³⁾⁻⁷⁾今回の4症例ではこのような所見はみられず、否定的であった。

近年未分化大細胞型リンパ腫などに特徴的に発現するとされる Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) が一部の inflammatory pseudotumor にも発現しているとの報

告がある⁸⁾。今回提示した4症例に免疫染色を施行し、ALK 蛋白の発現を調べたところ、症例1においてのみ弱陽性であった。従来報告では ALK 陽性例は40歳以下の症例に多いといわれており⁸⁾。今回の陽性例も30歳であった。ALK 免疫染色は他の類似疾患との鑑別手段の一つとして有用であると思われるが、報告者によって陽性率にかなりのばらつきがあり⁹⁾⁻¹⁰⁾、inflammatory pseudotumor の発生における ALK の役割については今後も解明すべき点が多い。

腫瘤が完全に切除できた例では予後は一般的に良好であり⁶⁾¹⁾²⁾、症例1から3は再発なく経過している。しかし症例4では5年前に生じた多発性結節の1つが開胸肺生検され“organized change”という診断を得ている。今回の生検組織が5年前の残りの結節の増大したものと考えれば一元的に inflammatory pseudotumor と診断してよいことになる。また結節の一部を取り残しても自然退縮することも報告されている³⁾。

Inflammatory pseudotumor は臨床症状や画像診断などの術前検査のみで診断することは非常に困難だと考えられる。4例とも画像所見上は肺癌ないし転移性肺腫瘍を疑わせる所見であったが、喀痰細胞診や腫瘍マーカーの測定ではいずれも悪性を裏付ける所見に乏しかった。症例4では気管支鏡下生検が行われているが結節に鉗子が正確に到達できなかった。以上のように画像所見以外に悪性を疑わせる所見がない場合は常に inflammatory pseudotumor の可能性も念頭に置いておくことが必要である。Inflammatory pseudotumor は稀な疾患でありステロイド投与などの保存的治療で自然消退する症例もある³⁾⁹⁾が、一方で局所浸潤を呈し予後不良となる症例も報告されている。しかし完全切除後の再発は稀であり³⁾、もし inflammatory pseudotumor の可能性を考える症例であれば、診断の目的も含め外科的切除を行うことが治療の原則と考えられる。

本論文の主旨は第42回日本呼吸器学会総会(2002年)において発表した。

謝辞：埼玉県循環器呼吸器病センター、検査部の河端美則先生に病理組織学的診断に際し貴重な助言をいただきました。ここに深謝いたします。

文 献

- 1) 松原 修: 肺の Inflammatory pseudotumor (炎症性偽腫瘍) の病因と病理 . Annual Review 呼吸器 1998 . 中外医学社 , 東京 , 1998 ; 107 113.
- 2) Matsubara O, Tan-Liu NS, Kenney RM, et al : Inflammatory pseudotumor of the lung : Progression from organizing pneumonia to fibrous histiocytoma or to plasma cell granuloma in 32 cases. Hum Pathol 1988 ; 19 : 807 814.
- 3) Colby TV, Koss MN, Travis WD : Fibrous and fibrohistiocytic tumors and tumor-like conditions. In : Tumors of the lower respiratory tract. AFIP(Third Series), Washington, 1995 ; 327 338.
- 4) Dail DH : Plasma cell granuloma-histiocytoma complex. In Pulmonary pathology tumors. Eds. Dail DH, Hammar SP and Colby TV. Springer-Verlag, New York, 1995 ; pp 208 213.
- 5) Colby TV, Lombard CL, Yousem SA, et al : Atlas of pulmonary surgical pathology. W.B. Saunders, Philadelphia, 1991 ; pp 62 64.
- 6) Carter D, Patchefsky AS : Tumors and tumor-like lesions of the lung. W.B. Saunders, Philadelphia, 1998 ; pp 312 322.
- 7) 松原 修 : pulmonary hyalinizing granuloma . 病理と臨床 2000 ; 18 : 290 291.
- 8) Chan JKC, Cheuk W, Shimizu M : Anaplastic lymphoma kinase expression in inflammatory pseudotumors. Am J Surg Pathol 2001 ; 25 : 761 768.
- 9) Cook JR, Dehner LP, Collins MH, et al : Anaplastic lymphoma kinase (ALK) expression in the inflammatory myofibroblastic tumor. A comparative immunohistochemical study. Am J Surg Pathol 2001 ; 25 : 1364 1371.
- 10) Coffin CM, Patel A, Perkins S, et al : ALK 1 and p 80 expression and chromosomal rearrangements involving 2 p 23 in inflammatory myofibroblastic tumor. Mod Pathol 2001 ; 14 : 569 576.
- 11) 横井豊治 : 炎症性偽腫瘍 . 日胸 1998 ; 57 : S 81 S 85.
- 12) Cerfolio RJ, Allen MS, Nascimento AG, et al : Inflammatory Pseudotumor of the Lung. Ann Thorac Surg 1999 ; 67 : 933 936.

Abstract

Four cases of inflammatory pseudotumor

Taishi Harada¹⁾, Kentaro Watanabe¹⁾, Akinori Iwasaki²⁾, Takayuki Shirakusa²⁾,
Hiroshi Iwasaki³⁾ and Minoru Yosida¹⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, ²⁾Second Department of Surgery, and ³⁾Department of Pathology, Faculty of Medicine, Fukuoka University Hospital, 7 45 1 Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka City, 814 0180

We report four cases that were pathologically diagnosed, after surgical resection, as inflammatory pseudotumors (IPT) of the lung in patients admitted to Fukuoka University Hospital between 1985 and 2001. On chest radiographs, one patient had a solitary nodular shadow, while the other three had multiple nodular shadows. Chest computed tomography(CT)was performed in 3 patients. All had at least one nodule attached to the pleura. In one case, multiple nodules that had been noted five years before and had disappeared later without treatment, had reappeared two months before admission. The tentative preoperative diagnosis was primary or metastatic lung cancer. Precise diagnosis of IPT totally depends on histological examination after surgical resection. IPT sometimes tends to grow aggressively, although it is histologically benign. Complete resection is the only treatment to avoid relapse.