

症例報告

右房内に発生した炎症性筋線維芽細胞腫の乳児例

若宮 卓也¹⁾, 志水 直¹⁾, 中野 裕介¹⁾, 鉾崎 竜範¹⁾, 岩本 眞理¹⁾,
合田 真海²⁾, 町田 大輔²⁾, 磯松 幸尚²⁾, 益田 宗孝²⁾

¹⁾ 横浜市立大学附属病院小児循環器科

²⁾ 横浜市立大学附属病院心臓血管外科

Inflammatory Myofibroblastic Tumor of the Right Atrium in an Infant

Takuya Wakamiya¹⁾, Nao Shimizu¹⁾, Yusuke Nakano¹⁾, Tatsunori Hokosaki¹⁾, Mari Iwamoto¹⁾,
Masami Gouda²⁾, Daisuke Machida²⁾, Yukihisa Isomatsu²⁾, and Munetaka Masuda²⁾

¹⁾ Department of Pediatric Cardiology, Yokohama City University School of Medicine, Kanagawa, Japan

²⁾ Cardiovascular Surgery, Yokohama City University School of Medicine, Kanagawa, Japan

Cardiac inflammatory myofibroblastic tumors are very rare, and the clinical features are not well understood. We present the case of a 3-month-old girl with a confirmed pathological diagnosis of cardiac inflammatory myofibroblastic tumor. She was initially brought to hospital due to vomiting. She exhibited elevated serum IL-6 levels and other clinical symptoms suggestive of myxoma. Echocardiogram confirmed the presence of a large tumor of the right atrium and abundant pericardial effusion. We were concerned about the possibility of cardiac tamponade and considered the case to be urgent; we therefore recommended surgical removal of the tumor. This patient is also at risk for malignant transformation or recurrence of the cardiac inflammatory myofibroblastic tumor and needs a long-term follow-up.

Keywords: inflammatory myofibroblastic tumor; IL-6; pericardial effusion

心臓原発の炎症性筋線維芽細胞腫 (inflammatory myofibroblastic tumor: IMT) は極めてまれであり、臨床像もよく分かっていない。我々は嘔吐を主訴に受診した3か月の女児で、心エコー検査で右房内に占拠する巨大腫瘍と多量の心嚢液貯留が確認され、病理診断の結果より炎症性筋線維芽細胞腫と確定診断した症例を経験したので報告する。心タンポナーデへの進行が危惧されたため、緊急で腫瘍摘出術を施行した。本症例では血清 IL-6 値の上昇も認め、粘液腫と類似の臨床像を呈していた。IMT は悪性化の可能性も指摘されているため、右房内腫瘍の鑑別として IMT も考慮する必要がある、その診断には病理所見が重要である。

緒 言

小児の原発性心臓腫瘍の発生頻度は 0.0017~0.28% と言われている¹⁾。その大半が良性腫瘍であり、横紋筋腫が最も多く (40~60%)、それに次いで奇形腫 (15~19%)、線維腫 (12~16%)、粘液腫 (2~4%)、血管腫 (5%) が大多数を占める¹⁾。しかし、近年、

心臓にも発生する IMT の臨床的、病理学的、分子学的特徴が注目されている。IMT は 1939 年に初めて報告された²⁾。典型的には肺に発生するが、現在ではほぼ全身の臓器で原発する腫瘍であることが判明している。しかし、心臓原発の IMT は稀であり、1975 年に Gonzalez-Crussi らによって初めて報告されており³⁾、1 歳以下での報告は我々が調べた限りでは 15

2016 年 3 月 3 日受付, 2016 年 5 月 12 日受理

著者連絡先: 〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦 3-9 横浜市立大学附属病院小児循環器科 若宮卓也

doi: 10.9794/jspccs.32.314

例のみであった³⁻⁶⁾.

IMTは、組織学的には筋線維芽細胞の特徴を示す紡錘型細胞で、免疫組織化学的には、 α -smooth muscle actin; α -SMA と vimetin が陽性で、部分的に desmin が陽性を示す⁷⁾. 粘液腫とは異なり通常は CD34 が陰性である.

IgG4 陽性の形質細胞の浸潤が特徴的であるとの報告もある⁸⁾. また、IMT の発生因子として、ALK (anaplastic lymphoma kinase) 遺伝子異常の報告があり、ALK が IMT の 50% に発現しており、特に若年者では陽性率が高いと言われている、特異的マーカーとして期待されている⁹⁾.

症 例

症例：3 か月女児.

現病歴：在胎 38 週 1 日、体重 2,420 g、正常分娩で出生. 生後 3 か月頃より体重増加不良、哺乳不良、1 日 2~3 回の嘔吐が出現. 近医を受診した際に炎症反応高値と大量の心嚢液貯留を認めたため当院へ転院となった.

入院時現症：身長 56 cm (−1.8SD)、体重 4,352 g (−2.5SD)、体温 35.7°C、脈拍 140/分、血圧 79/40 mmHg、呼吸数 40/分、SpO₂ 95% (room air) と発育不良を認めた.

活気力低下しており顔面蒼白な状態であった. 呼吸音は正常で、心音に雑音はなかったが、微弱であった. 肝臓は肋骨下に 2 cm 触知し、末梢冷感を認めた.

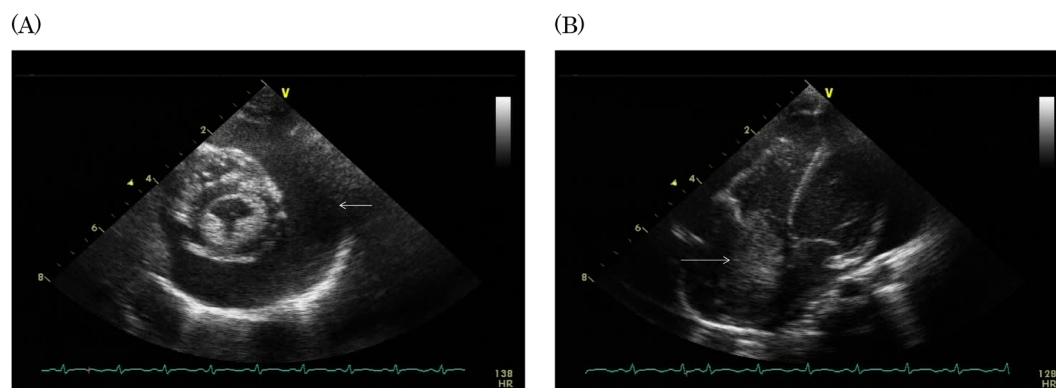


Fig. 1 Transthoracic echocardiogram

(A) Short axis view showing pericardial effusion (white arrow). Left ventricular end-diastolic diameter (LVDd)=17.4mm (z=−0.9). Left ventricular fractional shortening (LVFS)=29%. (B) Four-chamber view showing a mass of the internal heterogeneity of 26×33mm in RA (white arrow).

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	31,300/ μ L	AST	33 U/L	PT-INR	1.28
Neu	56%	ALT	22 U/L	APTT	34.1 sec
Lym	33%	LDH	213 U/L	Fib	507 mg/dL
RBC	348 10^4 / μ L	γ -GTP	127 U/L	FDP-E 分画**	168 ng/mL
Hb	9.3 g/dL	CK	29 U/L	D-dimer***	0.58 μ g/mL
Ht	27.9%	CK-MB	6 U/L		
MCV	80.1 fl	BUN	4 mg/dL	尿 β 2-MG	169 ng/mL
MCH	26.6 pg	Cre	0.1 mg/dL		
MCHC	33.2%	CRP	10.34 mg/dL		
Plt	100.2 10^4 / μ L	SAA	224 mg/dL		
		Ferritin	477 ng/mL		
		β 2-MG	1.67 μ g/mL		
		ESR (1 hr)	70 mm		
		IL-6*	107.9 pg/mL		
		sIL-2R	566 U/mL		

* IL-6; normal: <4.0 pg/mL; ** FDP-E 分画; normal: <60 ng/mL; *** D-dimer; normal: <0.7 μ g/mL. ESR (1 hr); erythrocyte sedimentation rate, IL-6; Interleukin-6, sIL-2R; soluble interleukin-2 receptor.

入院時検査所見：胸部エックス線撮影では心胸郭比67%と著明な心拡大を認めた。12誘導心電図は同調律，不完全右脚ブロックとIII誘導で異常Q波認めた。心エコー検査の傍胸骨短軸像と長軸像（Fig. 1）

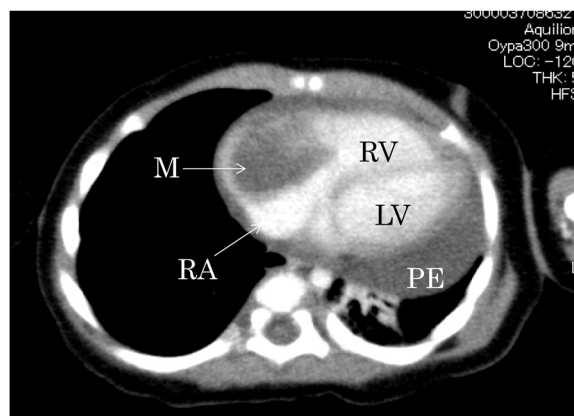


Fig. 2 Computed tomography showing a low-density space-occupying lesion in the right atrium of the heart and pericardiac effusion

(M=mass; RA=right atrium; RV=right ventricle; LV=left ventricle; PE=pericardiac effusion).

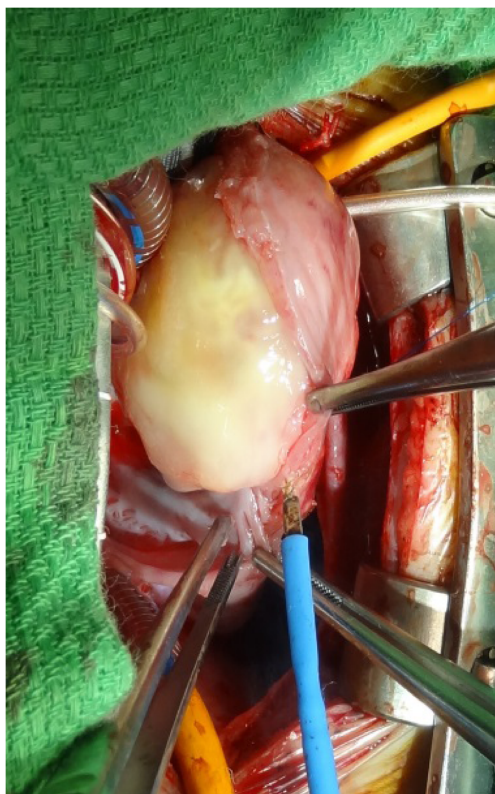


Fig. 3 Intraoperative view of the cardiac mass with a white, glistening surface

では，全周性に約15mm心嚢水があり，左室拡張末期経（LVDd）=17.4mm（ $z=-0.9$ ）左室収縮率（LVFS）29%であった。四腔断面像では右房内に26×33mmの内部不均一の腫瘍を認めた。腫瘍は右房壁に広範囲に接していて可動性はなく，右房内側の腫瘍表面は平滑であった。造影CTでは右房内に径27mmの低吸収値の腫瘍を認めた（Fig. 2）。血液検査では白血球数33,100/ μ L，CRP 10.3mg/dL，血清アミロイドA 224mg/mLと炎症反応の上昇を認め，IL-6 107.9pg/mL，BNP 210.4pg/mLと高値であった（Table 1）。

手術所見および術後経過：多量の心嚢液貯留があり，心タンポナーデへの進行が危惧されたため，緊急で腫瘍摘出術を施行した。

心膜切開により淡黄色透明で漿液性の心嚢水が確認された。右房内腫瘍の範囲は洞結節付近から三尖弁輪まで及び，右冠動脈とも接していた。洞結節と腫瘍の辺縁の間に右房壁を切開し，洞結節，三尖弁輪，右室心筋と腫瘍の間を剥離し，腫瘍を摘出した。腫瘍は全切除できたと判断した（Fig. 3）。

術後一時的に洞機能不全による徐脈を認め，ペースティング管理を要したが，術後2日には洞調律が確認され，術後6日にペースティングを中止。術後14日に退院した。

退院時の血液検査ではCRP 10.3→0.07mg/dL，IL-6 107→15.4pg/mL，BNP 210→52pg/mLと入院時と比較して改善していた。

摘出した腫瘍は径35×30mm，性状は弾性硬で，心内膜側表面は平滑であった（Fig. 4）。滑面は白色で，やや硬いゼラチン状であり内部に一部出血を認めた。



Fig. 4 The cut section of the excised tumor mass

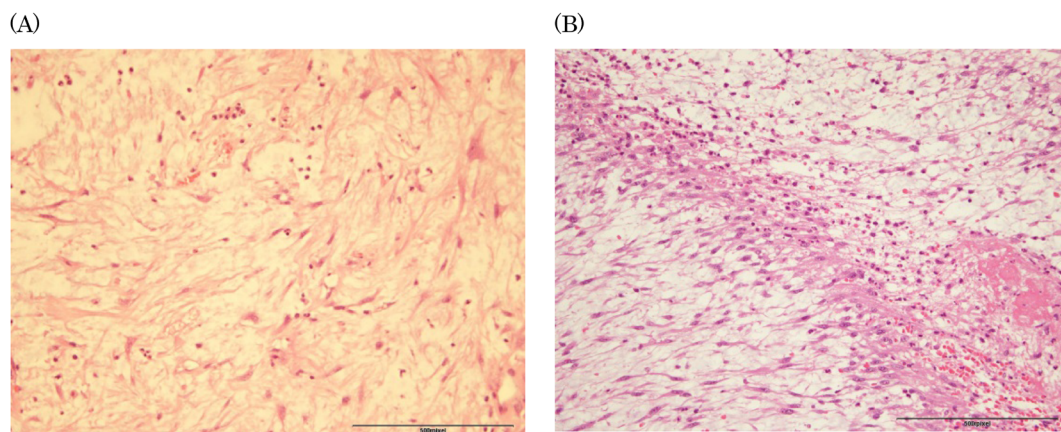


Fig. 5 (A) Histopathology showing spindle tumor cells that have pink cytoplasm in a myxoid stroma. (B) Infiltration of inflammatory cells in the tumor (hematoxylin and eosin 400× magnification).

病理所見では、myxoidな基質を産生する spindle cell の増殖が見られ、foamy histiocyte や好中球浸潤が腫瘍境界に広範囲で見られた (Fig. 5). 内腔側に発育した腫瘍の大部分では myxoid な像を示し、腫瘍細胞は疎で、多型は見られるが核異型や異常分裂像は明らかではなかった。断端は陰性であった。また、心嚢水には腫瘍細胞は確認されなかった。

病理結果は外来経過観察中に判明し、良悪性中間型の腫瘍に分類される IMT と確定診断した。その後も外来で経過観察を継続しているが、2年以上経過した現在も心エコー検査で腫瘍の再発は認めていない。

考 察

IMT の確定診断は病理所見による。病理所見は主として紡錘型細胞の増殖から成り、組織球やリンパ球や形質細胞を主体とする炎症細胞の増加が著明な腫瘍である。本例では、鑑別に myxoma もあがるが、myxoid に見える部分は fibrous tumor の膨化変性した像と考えられ、免疫染色結果では α -smooth muscle actin 陽性、ALK1 陰性、CD34 陰性であり、総合して inflammatory myofibroblastic tumor が最も考えられた。IMT は IL-6 を過剰産生し、血清 IL-6 値の上昇を認めることがあるが、他のサイトカイン (IL-1b, IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, IL-12, IFN- γ , TNF- α) は正常である⁷⁻⁹⁾。また、腫瘍を摘出することにより、血清 IL-6 値は速やかに正常化するとされている。本症例でも術前の血清 IL-6 値は高かったが、術後は速やかに低下した。血清 IL-6 値の上昇を伴い、心嚢液貯留が認められる心臓腫瘍として代表的なものには粘液腫があり、本症例でも臨床像からは当初は粘液腫を疑っ

ていたが、病理結果より IMT と確定診断とした。本症例では腫瘍が心外膜まで浸潤し、心嚢内に直接 IL-6 が分泌され、その炎症促進作用により心膜炎を引き起こし、多量的心嚢液が産生されたのではないかと推測される。一般的には粘液腫では心嚢液貯留が多く認められるが、IMT で心嚢液貯留を呈した報告は稀である。また、好発部位として、粘液腫は左房に多いが IMT は右心系に多い点も異なる。

IMT の最適な治療は全摘出である。しかし、心臓内の腫瘍では全摘出が困難な症例も存在し、その場合にはステロイド治療が有効であるとの報告もある⁴⁾。また心臓移植を行った例もある^{7, 11)}。IMT は一般的には予後が良いが、肺原発の IMT では再発率は 5%、肺外の IMT では 25% の再発率があるとされる。再発は手術により全摘出ができなかった場合に多く、腫瘍自身が産生する IL-6 が腫瘍の局所の増殖や遠隔転移を促進する血管因子の一つであるといわれている¹⁰⁾。再発例は 3 例で、うち 1 例は再手術して生存し¹²⁾、1 例は心臓移植を施行⁷⁾、あとの 1 例は再発を繰り返し死亡している¹³⁾。本症例は腫瘍の全摘出が可能であったが、全摘出後の再発や、初発とは異なる部位に再発した例も報告されているので、今後も注意深い経過観察が必要である。

結 語

まれな心臓腫瘍である IMT の乳児手術例を報告した。IMT は他の心臓腫瘍との鑑別が重要であり、病理診断が必須である。また、再発の可能性があるため、長期的な経過観察が必要である。

謝 辞

病理診断に関して、国立成育医療センター・病理診断医・中澤温子先生に深謝致します。

利益相反

本論文について、開示すべき利益相反（COI）はない。

付 記

本論文の要旨は第 22 回日本小児心筋疾患学会学術集会（2013 年，大阪）で発表した。

この論文の電子版にて動画を配信している。

引用文献

- 1) Uzun O, Wilson DG, Vujanac GM, et al: Cardiac tumours in children. *Orphanet J Rare Dis* 2007; **2**: 11
- 2) Brunn H: Two interesting benign lung tumors of contradictory histopathology. *J Thorac Surg* 1939; **9**: 119–131
- 3) Gonzalez-Crussi F, Vanderbilt BL, Miller JK: Unusual intracardiac tumor in a child: Inflammatory pseudotumor or “granulomatous” variant of myxoma? *Cancer* 1975; **36**: 2214–2226
- 4) Obikane H, Ariizumi K, Yutani C, et al: Inflammatory pseudotumor (inflammatory myofibroblastic tumor) of the mitral valve of the heart. *Pathol Int* 2010; **60**: 533–537
- 5) Doksoz O, Mese T, Diniz AG: Massive pericardial effusion caused by “inflammatory myofibroblastic tumour” in a 3-month-old child. *Cardiol Young* 2013; **23**: 749–751
- 6) Elkiran O, Karakurt C, Erdil N, et al: An unexpected cause of respiratory distress and cyanosis: Cardiac inflammatory myofibroblastic tumor. *Congenit Heart Dis* 2013; **8**: E174–E177
- 7) Coffin CM, Watterson J, Priest JR, et al: Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor): A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am J Surg Pathol* 1995; **19**: 859–872
- 8) Kouzu H, Miki T, Mizuno M, et al: Inflammatory myofibroblastic tumor of the heart. *Circ J* 2014; **78**: 1006–1008
- 9) Gleason BC, Hornick JL: Inflammatory myofibroblastic tumours: Where are we now? *J Clin Pathol* 2008; **61**: 428–437
- 10) Kanda T, Takahashi T: Interleukin-6 and cardiovascular diseases. *Jpn Heart J* 2004; **45**: 183–193
- 11) Burke A, Li L, Kling E, et al: Cardiac inflammatory myofibroblastic tumor: A “benign” neoplasm that may result in syncope, myocardial infarction, and sudden death. *Am J Surg Pathol* 2007; **31**: 1115–1122
- 12) Hartyanszky IL, Kadar K, Hubay M: Rapid recurrence of an inflammatory myofibroblastic tumor in the right ventricular outflow tract. *Cardiol Young* 2000; **10**: 271–274
- 13) Andersen ND, DiBernardo LR, Linardic CM, et al: Recurrent inflammatory myofibroblastic tumor of the heart. *Circulation* 2012; **125**: 2379–2381