

CASE REPORT

肺原発滑膜肉腫の1例

吉田健也¹・山本雅史¹・島浩一郎¹・
中村俊信¹・中島治典¹・竹山佳宏¹

A Case of Primary Synovial Sarcoma of the Lung

Kenya Yoshida¹; Masashi Yamamoto¹; Koichiro Shima¹;
Toshinobu Nakamura¹; Harunori Nakashima¹; Yoshihiro Takeyama¹

¹Department of Respiratory Medicine, Nagoya Ekisaikai Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Primary synovial sarcoma of the lung is an extremely rare neoplasm. **Case.** When a 61-year-old man visited our hospital for follow-up of angina pectoris, a nodule was found in the left middle lung field on the chest X-ray film. Uptake was seen only in the pulmonary nodule on fluoro-deoxyglucose (FDG)-PET CT, with no uptake in other regions. Because this case was considered to be sarcoma with limited lung resection, a left upper lobectomy was performed. Histologically, a dense proliferation of spindle cells was seen. These cells stained positively for bcl-2 protein and CD99 and partially for vimentin and S-100 protein. *SYT-SSX-1* fusion gene transcripts were detected by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). There was no evidence of tumor of the limbs on physical examination. As a result, we diagnosed primary synovial sarcoma of the lung. **Conclusion.** We experienced a case of primary synovial sarcoma of the lung.

(JJLC. 2010;50:58-62)

KEY WORDS — Synovial sarcoma, *SYT-SSX* fusion gene, Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), Lung, Immunohistochemistry

Reprints: Kenya Yoshida, Department of Respiratory Medicine, Nagoya Ekisaikai Hospital, 4-66 Shonen-cho, Nakagawa-ku, Nagoya 454-8502, Japan.

Received April 17, 2009; accepted December 8, 2009.

要旨 — **背景.** 肺原発滑膜肉腫はまれな腫瘍である。**症例.** 61歳、男性。狭心症の経過観察のため当院を受診した際に、胸部X線写真で左中肺野に結節影を指摘された。fluoro-deoxyglucose (FDG)-PET CTでは肺結節のみに集積を認め、他部位には集積を認めなかった。肺部分切除で肉腫が考えられたため、左上葉切除術を施行した。病理組織では、紡錘形細胞の密な増殖を認めた。免疫染色で bcl-2 蛋白、CD99 が陽性、ビメンチン、S-100 蛋白は

一部陽性であった。reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) を用いて *SYT-SSX-1* 融合遺伝子転写産物を認めた。四肢の腫瘍を疑わせる理学所見は認めなかった。以上から本症例は肺原発滑膜肉腫と診断された。**結論.** 肺原発滑膜肉腫の症例を経験した。

索引用語 — 滑膜肉腫、*SYT-SSX* 融合遺伝子、Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)、肺、免疫染色

はじめに

滑膜肉腫は主に若年者に発生する比較的まれな軟部組織腫瘍である。¹ 滑膜肉腫の頻度は報告によって異なる

が、軟部組織腫瘍全体の5~10%を占めるといわれている。滑膜肉腫のほとんどは四肢の関節付近に発生し、特に下肢に好発する。次いで頭頸部、体幹部に発生することが多い。その他に、心臓、腎臓、前立腺、肝臓、縦隔、

¹名古屋掖済会病院呼吸器科。

別刷請求先：吉田健也，名古屋掖済会病院呼吸器科，〒454-8502

名古屋市中川区松年町 4-66。

受付日：2009年4月17日，採択日：2009年12月8日。

Table 1. Laboratory Data

Hematology		Biochemistry	
WBC	4200/ μ l	TP	7.4 g/dl
Baso	0.9%	Alb	4.6 g/dl
Eosino	8.4%	γ -GTP	26 IU/l
Neutro	50.9%	AST	14 IU/l
Lymph	33.3%	ALT	16 IU/l
Mono	6.5%	ALP	120 IU/l
Hb	13.6 g/dl	LDH	186 IU/l
Plt	23.5×10^4 / μ l	BUN	19.7 mg/dl
		Cr	0.79 mg/dl
		Na	140 mEq/l
		K	4.2 mEq/l
		Cl	105 mEq/l
		CRP	0.40 mg/dl
Tumor markers			
CEA	1.7 ng/ml		
SCC	0.8 ng/ml		
NSE	6.6 ng/ml		

**Figure 1.** Chest radiograph in September 2004 shows a nodule in the left middle lung field.

後腹膜、消化管、末梢神経など様々な部位に発生することが明らかとなってきた。また近年、肺と胸膜に発生する滑膜肉腫の報告もみられるようになった。²³

今回我々は、肺原発滑膜肉腫の症例を経験したので報告する。

症 例

症例：61歳男性。

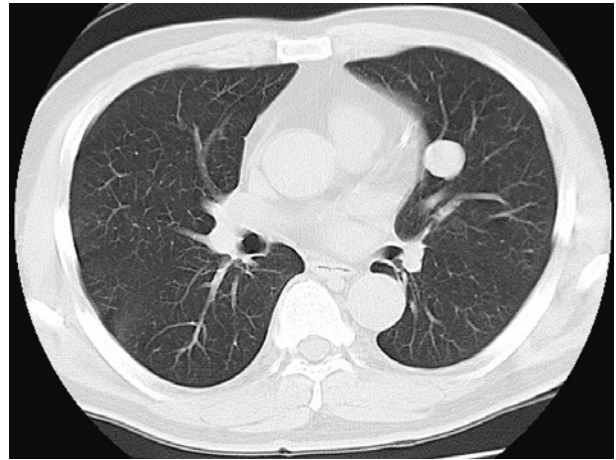
主訴：胸部異常陰影。

既往歴：15歳胸膜炎、59歳狭心症。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙40本/日×40年、粉塵曝露歴なし。

現病歴：狭心症のため当院心臓血管外科に通院中であつた。2004年9月、定期検査で胸部X線写真を撮影した際に左中肺野に結節影を指摘された。同月、呼吸器科

**Figure 2.** Chest CT shows a smooth, well-defined nodule in the lingular segment.

に紹介となった。

身体所見：身長165 cm、体重60 kg、体温36.5℃、血圧130/80 mmHg、脈拍数64回/分、整、呼吸数16回/分、眼瞼結膜貧血なし、表在リンパ節触知せず、心音呼吸音異常なし、神経学的所見異常なし。

検査所見：血液検査では、CRPが0.40 mg/dlと軽度上昇していた（Table 1）。

胸部X線単純写真：呼吸器科初診時の2004年9月の単純写真では左中肺野に長径25 mmの結節影を認めた（Figure 1）。

胸部CT：舌区に長径25 mmの辺縁平滑で境界明瞭な結節を認めた（Figure 2）。

経過：2004年10月、気管支鏡を施行したが確定診断に至らなかった。fluoro-deoxyglucose (FDG)-PET CTを含む全身検索では遠隔転移は認めなかった。PET CTでは肺結節のみに軽度の集積を認め、他部位には集積を認めなかった。画像所見からは悪性腫瘍が否定できなかったため、同月肺部分切除を施行した。術中迅速病理診断では肉腫が考えられたため、左上葉切除、ND2aを追加した。

肉眼的には左S⁵に径約4×3 cm、境界明瞭、白色調、充実性、弾性軟の腫瘍を認めた（Figure 3）。顕微鏡的には、楕円形から紡錘形の核を有し、細胞質の乏しい紡錘形細胞が細い束を形成し密に増殖していた（Figure 4）。上皮成分は認めなかった。免疫染色では、ビメンチン、S-100蛋白が少数の腫瘍細胞に陽性であった（Figure 5）。bcl-2蛋白（Figure 6）及びCD99は多数の腫瘍細胞で陽性であった。デスミン、CD34、筋細胞アクチン（HHF35）は陰性であった。上皮細胞に陽性を示す上皮細胞膜抗原（epithelial membrane antigen：EMA）、サイトケラチンは陰性であった。

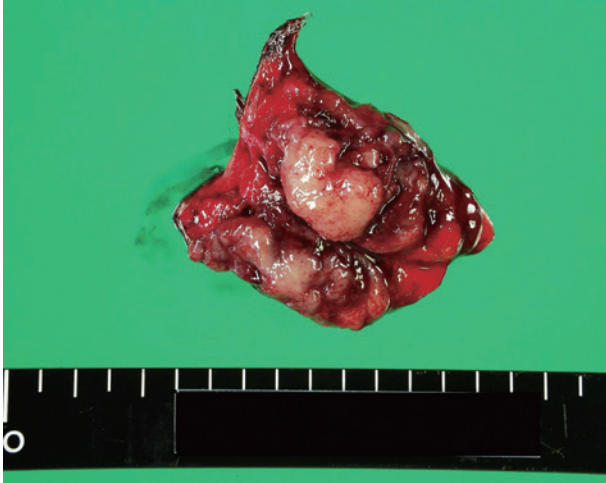


Figure 3. Macroscopic findings of the resected lung tumor.

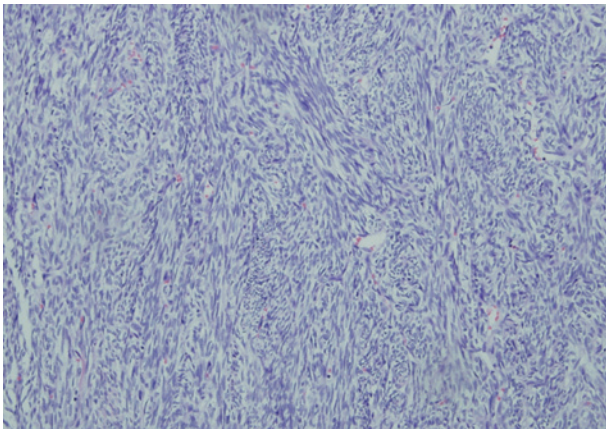


Figure 4. Microscopic findings showing a dense proliferation of spindle cells (HE stain, original magnification ×100).

以上の HE 染色や免疫染色の結果から滑膜肉腫が考えられたが、確定診断のため遺伝子検索を行った。組織より RNA を抽出し、SYT-SSX 融合遺伝子転写産物に特異的なプライマーを用いて reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) を行った。アガロースゲル電気泳動により SYT-SSX 転写産物に一致するバンドを認めた。また、ダイレクトシーケンスを行い、PCR 産物が SYT-SSX-1 融合遺伝子転写産物であることを確認した (Figure 7)。四肢の腫瘍を疑わせる理学所見は認めなかった。以上より、肺原発滑膜肉腫 (monophasic fibrous type) と診断された。

術後特に重篤な合併症はなく、術後 16 日目に退院となった。現在、術後 5 年以上経過するが再発は認めない。

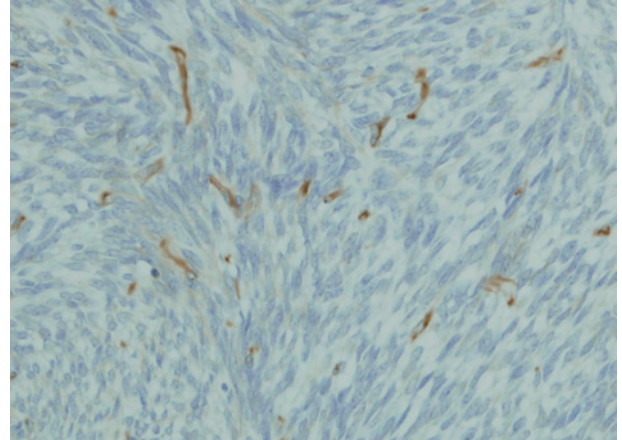


Figure 5. Focally-positive staining for vimentin is seen (original magnification ×100).

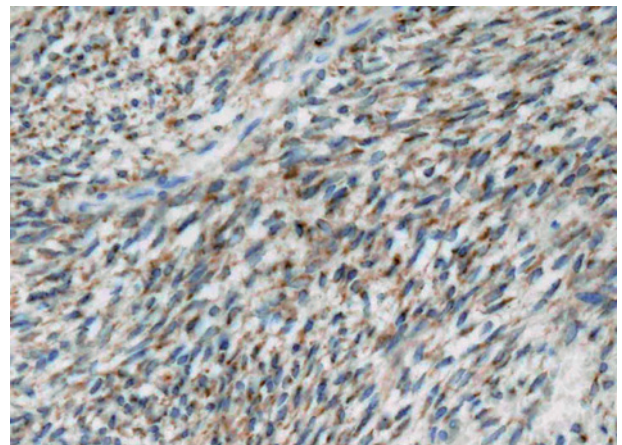


Figure 6. Positive staining for bcl-2 protein is seen (original magnification ×100).

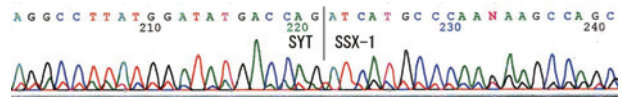


Figure 7. The sequence of PCR product. The SYT gene transcript and the SSX-1 gene transcript are located above and below the breakpoint, respectively.

考 察

滑膜肉腫は他のほとんどの肉腫と異なり、上皮細胞、紡錘細胞の形態学的に異なった 2 種類の細胞からなる。この 2 種類の細胞の割合と分化の程度により滑膜肉腫は (1) biphasic type, (2) monophasic fibrous type, (3) monophasic epithelial type, (4) poorly differentiated (round

cell) type に分類される。biphasic type が四肢の大関節近傍に発生した場合は、診断は比較的容易である。しかし、通常と異なる部位に発生した場合は癌肉腫、腺様悪性神経鞘腫、悪性中皮腫などが鑑別診断として挙げられる。また、monophasic fibrous type は、平滑筋肉腫、悪性神経鞘腫、血管周皮腫などと、poorly differentiated type はユーイング肉腫、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫、間葉性軟骨肉腫、悪性リンパ腫などと形態学的に類似している。これらの鑑別のためには免疫組織学的な手法が必要となることが多く、診断が特に困難な症例では分子生物学的な手法が確定診断に有用である。

滑膜肉腫はほとんどの症例において EMA やサイトケラチンといった上皮系のマーカーが陽性である。Guillou らによる滑膜肉腫 100 症例の報告では、EMA、サイトケラチンはそれぞれ 97%、69% の症例で陽性であった。⁴ 一般的には、上皮成分のほうが紡錘成分よりも染色の程度が強い。monophasic fibrous type の中には少数の細胞しかこれらの上皮系マーカーを発現しない場合があり、腫瘍の異なる部位から複数の切片を作製して染色する必要がある。⁵ 肺原発滑膜肉腫においては Zeren らの報告では 25 例中全例、Essary らの報告では 12 例中 11 例、Okamoto らの報告では 11 例中 8 例が EMA 陽性であり、肺外のものと同様に多くの症例で上皮系のマーカーが陽性である。^{3,6,7}

bcl-2 蛋白は滑膜肉腫の 79% の症例で陽性であるが、平滑筋肉腫、悪性神経鞘腫、線維肉腫などの紡錘形細胞の増殖を認める他の肉腫では陰性である。⁸ bcl-2 蛋白は濾胞性リンパ腫にみられる 14:18 転座に関与している。滑膜肉腫における bcl-2 蛋白発現の生物学的な意義は明らかではないが、腫瘍のアポトーシスに関与している可能性があるといわれている。

滑膜肉腫の 30% 近くが S-100 蛋白に染色される。^{4,9} S-100 蛋白が陽性の滑膜肉腫のほとんどは上皮系マーカーも発現するが、発現しない場合もあり、悪性神経鞘腫との鑑別が問題になる。滑膜肉腫の 60~70% において細胞質または細胞膜に MIC2 遺伝子の産物である CD99 が発現する。紡錘形細胞の増殖する他の腫瘍の多くと異なり滑膜肉腫はほとんどの場合 CD34 が陰性であるが、例外もまれに存在する。

滑膜肉腫のほぼ全例に特異的な相互転座、t(X;18)(p11;q11) がみられる。¹⁰ この転座により 18q11 近位にある SYT 遺伝子が Xp11 遠位に存在する SSX-1、SSX-2 遺伝子のいずれか、あるいはまれに SSX-4 遺伝子と融合する。^{11,12} 融合蛋白の機能はわかっていないが、SYT 蛋白は転写活性化ドメインと類似した部位を含んでおり、この融合により遺伝子発現の異常を引き起こしているかもしれない。SYT-SSX 融合遺伝子転写産物は RT-PCR

または fluorescence *in situ* hybridization (FISH) を用いて凍結組織またはパラフィン包埋組織から検出することが可能である。¹³ これらの方法は monophasic fibrous type や poorly differentiated type など、他の肉腫との鑑別が困難な症例において特に有用である。

本症例では EMA、サイトケラチンは陰性であったが、bcl-2 蛋白や CD99 がびまん性に陽性を示し、RT-PCR により SYT-SSX-1 融合遺伝子転写産物を証明したことにより滑膜肉腫と診断することが可能であった。

滑膜肉腫は悪性腫瘍であるが、一般的には緩徐に進行することが多い。症状が出現してから診断、治療までに要する期間は 2~4 年、時には 20 年以上のこともある。切除後長期間を経てから遠隔転移をきたす症例や、原発巣が診断される前に肺転移が診断される症例も報告されている。本症例は今のところ局所再発や遠隔転移は認めていないが、注意深い経過観察が必要と思われる。

以上、SYT-SSX-1 融合遺伝子転写産物を検出することで確定診断した肺原発滑膜肉腫の症例を報告した。

謝辞：病理学のご助言をいただいた当院病理部、佐竹立成先生、氏平伸子先生にこの場をお借りして深謝いたします。

本論文の要旨は、第 87 回日本呼吸器学会東海地方学会 (2005 年、名古屋) にて発表した。

REFERENCES

1. Synovial sarcoma. In: Weiss SW, Goldblum JR, eds. *Soft Tissue Tumors*. 5th ed. St Louis: Mosby; 2008:1161-1182.
2. Keel SB, Bacha E, Mark EJ, Nielsen GP, Rosenberg AE. Primary pulmonary sarcoma: a clinicopathologic study of 26 cases. *Mod Pathol*. 1999;12:1124-1131.
3. Zeren H, Moran CA, Suster S, Fishback NF, Koss MN. Primary pulmonary sarcomas with features of monophasic synovial sarcoma: a clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of 25 cases. *Hum Pathol*. 1995;26:474-480.
4. Guillou L, Wadden C, Kraus MD, Dei Tos AP, Fletcher CD. S-100 protein reactivity in synovial sarcomas: a potentially frequent diagnostic pitfall: immunohistochemical analysis of 100 cases. *Appl Immunohistochem*. 1996;4:167-175.
5. Miettinen M, Limon J, Niezabitowski A, Lasota J. Patterns of keratin polypeptides in 110 biphasic, monophasic, and poorly differentiated synovial sarcomas. *Virchows Arch*. 2000;437:275-283.
6. Essary LR, Vargas SO, Fletcher CD. Primary pleuropulmonary synovial sarcoma: reappraisal of a recently described anatomic subset. *Cancer*. 2002;94:459-469.
7. Okamoto S, Hisaoka M, Daa T, Hatakeyama K, Iwamasa T, Hashimoto H. Primary pulmonary synovial sarcoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 11 cases. *Hum Pathol*. 2004;35:850-856.

8. Hirakawa N, Naka T, Yamamoto I, Fukuda T, Tsuneyoshi M. Overexpression of bcl-2 protein in synovial sarcoma: a comparative study of other soft tissue spindle cell sarcomas and an additional analysis by fluorescence in situ hybridization. *Hum Pathol.* 1996;27:1060-1065.
9. Smith TA, Machen SK, Fisher C, Goldblum JR. Usefulness of cytokeratin subsets for distinguishing monophasic synovial sarcoma from malignant peripheral nerve sheath tumor. *Am J Clin Pathol.* 1999;112:641-648.
10. Sandberg AA, Bridge JA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors. Synovial sarcoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 2002;133:1-23.
11. dos Santos NR, de Bruijn DR, Kater-Baats E, Otte AP, van Kessel AG. Delineation of the protein domains responsible for SYT, SSX, and SYT-SSX nuclear localization. *Exp Cell Res.* 2000;256:192-202.
12. Brodin B, Haslam K, Yang K, Bartolazzi A, Xie Y, Starborg M, et al. Cloning and characterization of spliced fusion transcript variants of synovial sarcoma: SYT/SSX4, SYT/SSX4v, and SYT/SSX2v. Possible regulatory role of the fusion gene product in wild type SYT expression. *Gene.* 2001;268:173-182.
13. Fligman I, Lonardo F, Jhanwar SC, Gerald WL, Woodruff J, Ladanyi M. Molecular diagnosis of synovial sarcoma and characterization of a variant SYT-SSX2 fusion transcript. *Am J Pathol.* 1995;147:1592-1599.