

CASE REPORT

胸膜原発滑膜肉腫の1例

原 丈介¹・西 耕一¹・西川晋吾¹・
常塚宣男²・笠原寿郎³・藤村政樹³

A Case of Primary Pleural Synovial Sarcoma

Johsuke Hara¹; Kouichi Nishi¹; Shingo Nishikawa¹;
Yoshio Tsunozuka²; Kazuo Kasahara³; Masaki Fujimura³

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Respiratory Surgery, Ishikawa Prefectural Central Hospital, Japan;
³Department of Respiratory Medicine, Cellular Transplantation Biology, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Primary synovial sarcoma of the pleura and lung is extremely rare. **Case.** A 35-year-old man was admitted to our hospital because of an abnormal opacity in the right lung. A malignant intrathoracic tumor was suspected and a video-assisted thoracoscopic biopsy was performed. The right thoracic cavity was occupied by a fragile tumor. Histologically, the tumor showed dense proliferation of spindle cells with high rate of mitosis. Immunohistochemical examination was performed, but no definitive diagnosis was obtained. Progression of the tumor was very rapid and he died of respiratory failure 2 months after first presentation. On autopsy, the right lung was compressed and collapsed by the tumor. An SYT-SSX2 fusion gene transcript was detected by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) and direct sequencing using RNA extracted from resected tissue specimens. There was no evidence of tumor except in the pleura. The final diagnosis was primary pleural synovial sarcoma. **Conclusion.** We report an extremely rare case of primary pleural synovial sarcoma.

(JLCC. 2010;50:906-911)

KEY WORDS — Pleural synovial sarcoma, SYT-SSX2 fusion gene

Reprints: Johsuke Hara, Department of Respiratory Medicine, Ishikawa Prefectural Central Hospital, 2-1 Kuratsuki-higashi, Kanazawa City, Ishikawa 920-8530, Japan (e-mail: hara0728@gmail.com).

Received May 8, 2010; accepted September 22, 2010.

要旨 — **背景.** 胸膜および肺に原発する滑膜肉腫は非常に稀である。 **症例.** 35歳, 男性。右肺の異常陰影の精査目的に当院に紹介された。胸郭内原発の悪性腫瘍が疑われ, 当院呼吸器外科にて胸腔鏡を行った。右胸腔内は脆弱な腫瘍で埋め尽くされていた。病理学的に, 腫瘍は密に増殖する紡錘形細胞から成り, 多数の核分裂像を認めた。免疫組織化学的検索を行ったが, 確定診断には至らなかった。腫瘍は急速に増大し, 約2ヶ月後に呼吸不全にて死亡した。剖検時, 右肺は腫瘍により圧排され,

虚脱していた。外科切除標本からRNAを抽出し, reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) を行い, さらにダイレクトシーケンスを行い, PCR産物がSYT-SSX2融合遺伝子転写産物であることを確認した。胸膜以外に腫瘍を疑わせる所見を認めなかった。以上より, 胸膜原発の滑膜肉腫と診断した。 **結論.** 非常に稀な腫瘍である胸膜原発の滑膜肉腫の1例を報告した。

索引用語 — 胸膜原発滑膜肉腫, SYT-SSX2融合遺伝子

石川県立中央病院 ¹呼吸器内科, ²呼吸器外科; ³金沢大学大学院細胞移植学呼吸器内科。
別刷請求先: 原 丈介, 石川県立中央病院呼吸器内科, 〒920-

8530 石川県金沢市鞍月東2-1 (e-mail: hara0728@gmail.com).

受付日: 2010年5月8日, 採択日: 2010年9月22日。

はじめに

胸膜や肺に原発する滑膜肉腫は非常に稀である。滑膜肉腫では X 染色体と 18 番染色体の相互転座, t(X;18) (p11.2;q11.2) がみられる。X 染色体の p11.2 領域には SSX1 あるいは SSX2 遺伝子, 第 18 番染色体の q11.2 領域には SYT 遺伝子が存在し, 相互転座の結果 SYT-SSX 融合遺伝子が生じる。この遺伝子学的特徴は, 大部分の滑膜肉腫に認められ, 特異的である。¹ 今回我々は, SYT-SSX 融合遺伝子によって診断した胸膜原発滑膜肉腫の症例を経験したので報告する。

症 例

症例：35 歳, 男性。

主訴：発熱, 右胸痛, 咳嗽。

既往歴：34 歳, 糖尿病。

家族歴：特記事項なし, 悪性腫瘍の家族歴なし。

喫煙歴：なし。

職業歴：会社員 (粉塵曝露歴なし)。

現病歴：2 日間続く発熱, 右胸痛, 咳嗽にて, 2007 年 1 月に他院を受診した。胸部単純 X 線写真および胸部 CT 写真にて右側大量胸水を指摘された。胸水穿刺にて好中球優位の滲出性胸水を認めた。細菌性胸膜炎の診断のもと, 胸腔ドレナージと抗菌薬の投与が行われ, 発熱, 胸痛および炎症反応は改善した。2 月下旬の胸部 CT 写真および胸部単純 X 線写真にて右上肺野の陰影の増大を認め, 胸膜腫瘍との鑑別も必要と考えられた。胸腔鏡検査目的に 3 月に当院に紹介入院となった。

初診時現症：身長：173 cm, 体重：72 kg, 体温：36.8°C, 血圧：104/60 mmHg, 心拍数：92 回/分, 呼吸

数：14 回/分, 表在リンパ節：触知せず, 胸部：右肺野の呼吸音の減弱あり, 副雑音聴取せず, 心雑音聴取せず, 四肢：浮腫なし, 神経学的所見：異常なし。

検査所見：貧血および LDH と γ GTP の上昇を認めた。動脈血ガス分析において, 低酸素血症, 肺胞気動脈血酸素分圧較差の開大を認めた。腫瘍マーカーは正常範囲内であった (Table 1)。

画像所見：胸部単純 X 線写真にて, 右上肺野の腫瘍性陰影, 右下肺野を中心に透過性の低下を認めた (Figure 1)。胸部造影 CT 写真にて, 右胸膜に多発する腫瘍, 右肺底部の腫瘍もしくは被包化胸水, 右下葉の無気肺を認めた (Figure 2A, 2B)。陰影の大部分が胸膜に接して認められ, 胸膜由来の腫瘍性病変が強く疑われた。縦隔およ

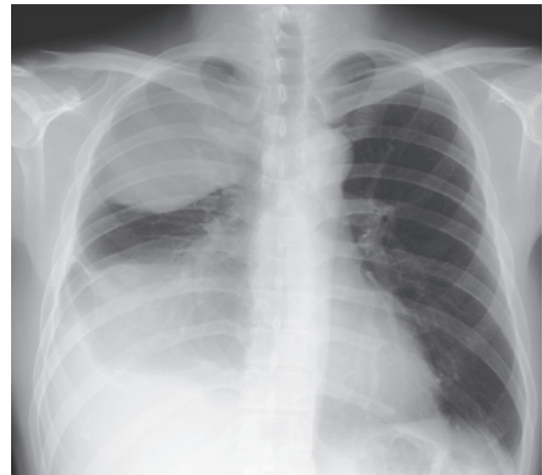


Figure 1. A chest X-ray film on admission showing a mass in the right upper lung field and a hypolucent area in the right lower lung field.

Table 1. Laboratory Data

Hematology		Biochemistry		Tumor markers	
WBC	6670/ μ l	Na	142 mEq/l	CEA	3.2 ng/ml
Neu	63.1%	K	4.8 mEq/l	CYFRA	4.8 ng/ml
Eos	6.1%	Cl	107 mEq/l	ProGRP	12.1 ng/ml
Bas	1.8%	Ca	9.5 mg/dl	AFP	2.0 ng/ml
Lym	23.8%	BUN	7.8 mg/dl		
Mon	1.8%	Cr	0.68 mg/dl	BGA (room air)	
RBC	400 \times 10 ⁴ / μ l	AST	21 IU/l	pH	7.475
Hb	11.3 g/dl	ALT	14 IU/l	PaO ₂	61.6 torr
Plts	31.3 \times 10 ⁴ / μ l	ALP	182 IU/l	PaCO ₂	34.1 torr
		γ -GTP	50 IU/l	HCO ₃	24.5 mmol/l
		LDH	300 IU/l	AaDO ₂	45.8 torr
		TP	7.7 g/dl		
		Alb	4.3 g/dl		
		CRP	0.0 mg/dl		
		FBS	96 mg/dl		

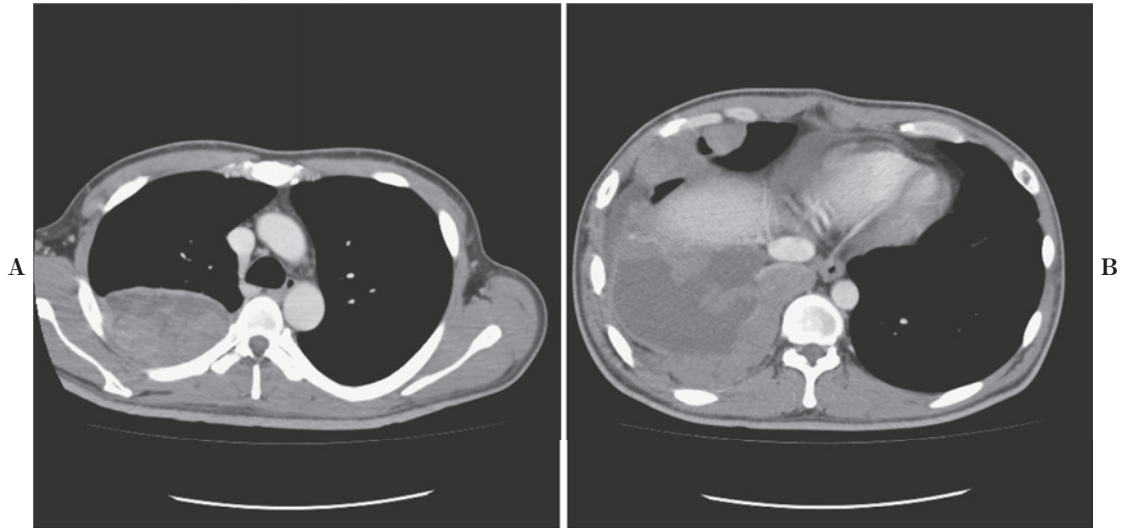


Figure 2. A, B: Contrast-enhanced computed tomography scan showing heterogeneous pleural-based masses in the right thorax.

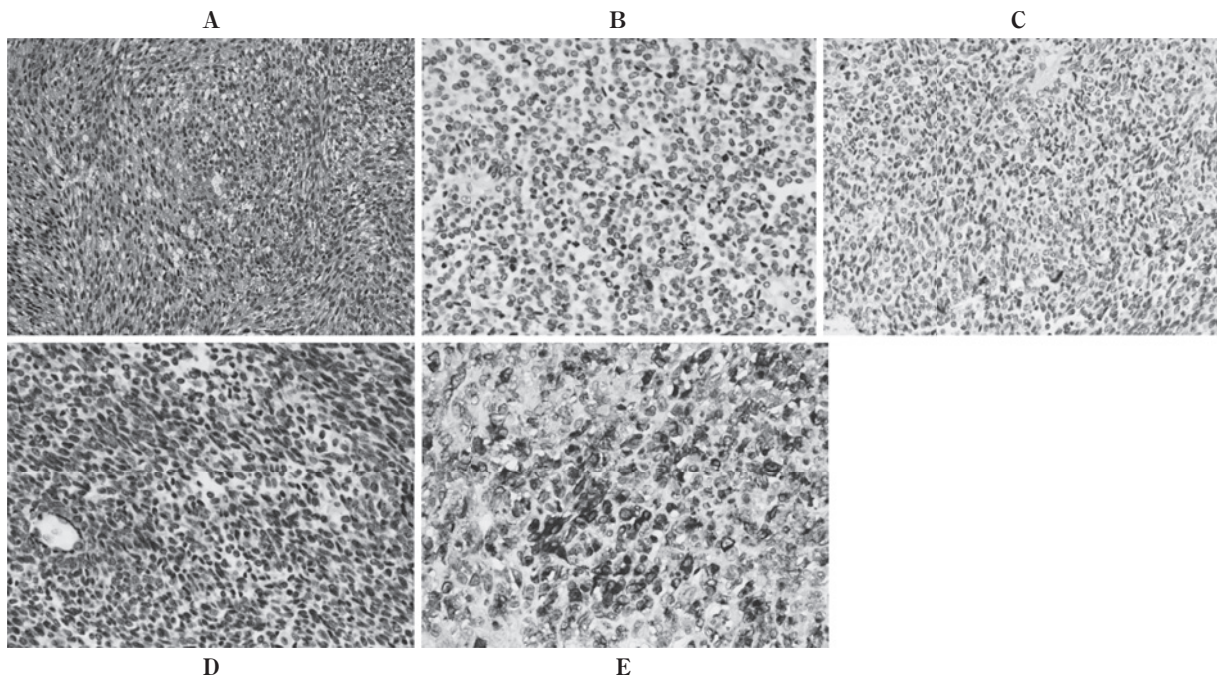


Figure 3. Microscopic findings. **A:** Proliferation of spindle cells arranged in sheets and fascicles with several mitotic features (up to 10 mitoses/10 high-power fields) and areas of necrosis and bleeding can be seen (Hematoxylin and eosin stain, $\times 100$). **B:** CAM5.2 was negative in the tumor ($\times 400$). **C:** Immunohistochemically, the tumor cells were negative on keratin-wide testing ($\times 400$). **D:** Alpha-smooth muscle actin was focally positive in the tumor ($\times 400$). **E:** The tumor was focally positive for epithelial membrane antigen (EMA) ($\times 400$).

び肺門リンパ節の腫大や明らかな遠隔転移を認めなかった。

経過：胸腔鏡を行ったところ、右胸腔は脆弱な腫瘍で埋め尽くされ、腫瘍の一部は胸壁に浸潤していた。組織

学上、腫瘍は束状に配列した未分化な紡錘形細胞から成り、核分裂も散見された(最大 10/10 high-power fields)。所々に壊死と出血も認め (Figure 3A)、壊死の割合は腫瘍全体の 50% 未満であった。腫瘍の免疫染色では、

[GENETYX-MAC : Nucleotide Sequence Homology Data]

1st Nucleotide Sequence

File Name : A5
Sequence Size : 98

2nd Nucleotide Sequence

File Name : SYT-SS~2.TXT
Sequence Size : 585

Unit Size to Compare = 1
Pick up Location = 1

```
[99.0% / 98 bp]      INT/OPT.Score : < 386/ 386 >
                                                                ↓
1'                                                                CCAGCAGAGGCCTTATGGATATGAACAG
                                                                *****
181" AGACCAACACAGCCTGGACCACCACAGCCACCCAGCAGAGGCCTTATGGATATGACCAG
29' ATCATGCCCAAGAAGCCAGCAGAGGAAGGAAATGATTCGGAGGAAGTGCCAGAAGCATCT
                                                                *****
241" ATCATGCCCAAGAAGCCAGCAGAGGAAGGAAATGATTCGGAGGAAGTGCCAGAAGCATCT
89' GGCCACAAA
                                                                *****
301" GGCCACAAAATGATGGGAAAGAGCTGTGCCCCCGGAAAAACCACTACCTCTGAGAAG
```

Figure 4. PCR product sequencing. The SYT gene transcript and SSX2 gene transcript were located above and below the breakpoint (indicated by an arrow), respectively.

CEA, CAM5.2 (Figure 3B), keratin-wide (Figure 3C), anti-melanoma monoclonal antibody (HMB45), デスミン, S-100 蛋白, カルレチニン, bcl-2, c-kit および CD34 は陰性であったが, alpha-smooth muscle actin は部分的に陽性であった (Figure 3D). 以上の所見より, 胸郭内原発の滑膜肉腫, 多形癌, 胸膜肺芽腫などが疑われたが, 組織型の確定には至らなかった.

腫瘍の急速な増大により, 呼吸不全が急速に進行し, performance status (PS) も悪化したため, 緩和治療を行った. 2007 年 5 月に呼吸不全にて死亡した. ご家族の承諾が得られたため, 同日病理解剖を施行した.

右胸腔は腫瘍でほぼ埋め尽くされ, 胸壁や横隔膜, 縦隔, 右下葉の一部に浸潤していた. 右肺は増殖した腫瘍により圧排され, 虚脱していた. 縦隔は左方に, 横隔膜は下方に大きく偏位していた. 腫瘍は出血を伴い, 実質部分は, 灰白色で脆弱であった. 腫瘍は増殖傾向を示すものの, 右胸腔内にはほぼ限局し, 左胸腔や腹腔内には転移を認めなかった. 剖検標本を用いて EMA (epithelial membrane antigen) による免疫染色を行ったところ, 部分的に陽性を示した (Figure 3E).

外科切除検体から 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 (forward primer : 5'-CCAGCAGAGGCCTTATGGATA-3', reverse primer :

5'-TTTGTGGGCCAGATGCTTC-3') を用いて reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) を行った. さらに, ダイレクトシーケンスを行い, PCR 産物が SYT-SSX2 融合遺伝子転写産物であることを確認した (Figure 4). 四肢に腫瘍を疑わせる所見を認めなかった. 以上より, 胸膜原発の滑膜肉腫 (単相線維型) と最終診断した. また, FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) grade² は合計スコアが 6 (tumor differentiation : スコア 3, mitotic count : スコア 2, tumor necrosis : スコア 1) であり, grade 3 であった.

考 察

胸膜や肺に原発する肉腫は胸郭内原発の悪性腫瘍の 0.1~0.5% を占めるに過ぎない稀な腫瘍である. 肺・胸膜原発肉腫のうち, 平滑筋肉腫, 悪性線維性組織球症と線維肉腫の割合が多い.³ 滑膜肉腫は軟部組織肉腫の多くて 14% を占め,⁴ 四肢原発が最も多い. 近年の診断技術の向上に伴い, 肺・胸膜原発滑膜肉腫の報告数が増加しつつある. 滑膜肉腫は, ①上皮細胞と紡錘形細胞が出現する二相型, ②紡錘形細胞のみから成る単相線維型, ③上皮細胞のみから成る単相上皮型, ④低分化型, に分類される.⁵ これまでの報告のほとんどが単相線維型で

あり、単相上皮型は非常に稀である。^{5,8} 本症例も単相線維型の滑膜肉腫であった。単相型滑膜肉腫は、組織学的に均一な紡錘形細胞が配列しており、他の紡錘形腫瘍との鑑別診断がしばしば困難であるとされている。逆に、上皮細胞と紡錘形細胞が出現する二相型の滑膜肉腫の診断は比較的容易とされている。

免疫組織化学的検索は、肺・胸膜原発滑膜肉腫の診断に重要な役割を占める。典型的な滑膜肉腫は上皮系マーカーであるサイトケラチンおよびEMAに陽性を示すが、^{5,7,8} 全ての症例で同様に陽性を呈するわけではない。^{6,9} 滑膜肉腫において、サイトケラチンよりEMAのほうがより強く、びまん性に陽性となるとする報告もある。⁵ 本症例では、外科切除標本においてサイトケラチンは陰性であったが、剖検標本においてEMAが部分的に陽性であった。

細胞遺伝学的検索は、本症例の診断に非常に有用であった。特徴的な染色体相互転座 t(X;18)(p11.2;q11.2)により融合遺伝子 SYT-SSX が形成される¹⁰が、この転座は滑膜肉腫の90%以上に認められる。^{11,12} 二相型滑膜肉腫には SYT-SSX1 遺伝子が多く認められ、単相型滑膜肉腫では、SYT-SSX1 遺伝子、SYT-SSX2 遺伝子ともに同程度に認められる。^{12,13}

滑膜肉腫の予後因子として、腫瘍の大きさ、¹³ 組織学的悪性度、¹³ 病期、¹³ 不完全切除などが報告されているが、最も重要な因子は腫瘍の不完全切除であるとする報告もある。¹⁴ 肺・胸膜原発の滑膜肉腫は他部位原発の滑膜肉腫と比較し、局所浸潤が強く、十分な tumor-free margin の確保が困難であるとされる。⁷ 胸郭内原発の滑膜肉腫は、軟部組織原発の滑膜肉腫と比較し、その予後が約半分であること、⁸ 肺・縦隔原発の滑膜肉腫の5年生存率は46%であり、軟部組織原発の滑膜肉腫の予後の35%にも満たないこと⁶が報告されている。融合遺伝子のタイプと予後との関係について一定の見解は得られていない。軟部組織原発の滑膜肉腫を対象とした報告において、SYT-SSX1 遺伝子を有する滑膜肉腫は、SYT-SSX2 遺伝子を有する滑膜肉腫より予後が不良であると報告されたが、¹² 融合遺伝子のタイプによる予後の差を認めないとする、より最近の報告もある。¹³

肺・胸膜原発滑膜肉腫に対する標準的治療は確立されておらず、広範な外科切除に加えて、放射線療法や化学療法が行われる。¹⁵ 軟部組織原発の滑膜肉腫においては他の肉腫と比較し、化学療法に対する感受性が高いと報告されている。イホスファミド (5 g/m²) とドキソルビシン (50 mg/m²) の併用化学療法の効果が高く、19例中11例 (58%) に部分奏効を認めたとする報告もある。¹⁵ しかし、現時点では、化学療法単独、ネオアジュバント化学療法あるいはアジュバント化学療法が、滑膜肉腫の全

生存期間の延長に寄与するかについての一定の見解は得られていない。

本症例は、FNCLCC grade が3と組織学的悪性度が高い単相線維型滑膜肉腫であった。腫瘍の急激な増大によるPS悪化のために、手術療法、化学療法、放射線療法のいずれも選択することはできなかった。

単相型滑膜肉腫は、他の紡錘形腫瘍との鑑別診断がしばしば困難であるとされ、本症例も生前に確定診断に至ることができなかった。胸郭内原発の紡錘形腫瘍を認め、滑膜肉腫が鑑別に挙げられた際は、その確定診断のためにEMAを含む種々の免疫染色を行い、さらに細胞遺伝学的検索を早期に実施すべきと考えられた。

結 語

稀な悪性腫瘍である胸膜・肺原発滑膜肉腫の1例を報告した。その確定診断に SYT-SSX2 融合遺伝子転写産物の検出が重要であった。

謝辞：本症例の SYT-SSX2 融合遺伝子転写産物の検出にご協力いただきました金沢医科大学病態診断医学 (臨床病理学) 教室の野島孝之教授に深謝いたします。

REFERENCES

1. 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.
2. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Nguyen BB, Terrier P, Collin F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.* 1997; 15:350-362.
3. 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.
4. Daugaard S. Current soft-tissue sarcoma classifications. *Eur J Cancer.* 2004;40:543-548.
5. 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.
6. Hartel PH, Fanburg-Smith JC, Frazier AA, Galvin JR, Lichy JH, Shilo K, et al. Primary pulmonary and mediastinal synovial sarcoma: a clinicopathologic study of 60 cases and comparison with five prior series. *Mod Pathol.* 2007;20:760-769.
7. Essary LR, Vargas SO, Fletcher CD. Primary pleuropulmonary synovial sarcoma: reappraisal of a recently described anatomic subset. *Cancer.* 2002;94:459-469.
8. Bégueret H, Galateau-Salle F, Guillou L, Chetaille B, Brambilla E, Vignaud JM, et al. Primary intrathoracic synovial sarcoma: a clinicopathologic study of 40 t(X;18)-positive cases from the French Sarcoma Group and the

- Mesopath Group. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:339-346.
9. Tsuji S, Hisaoka M, Morimitsu Y, Hashimoto H, Shimajiri S, Komiya S, et al. Detection of SYT-SSX fusion transcripts in synovial sarcoma by reverse transcription-polymerase chain reaction using archival paraffin-embedded tissues. *Am J Pathol*. 1998;153:1807-1812.
 10. Clark J, Rocques PJ, Crew AJ, Gill S, Shipley J, Chan AM, et al. Identification of novel genes, SYT and SSX, involved in the t(X;18)(p11.2;q11.2) translocation found in human synovial sarcoma. *Nat Genet*. 1994;7:502-508.
 11. Argani P, Zakowski MF, Klimstra DS, Rosai J, Ladanyi M. Detection of the SYT-SSX chimeric RNA of synovial sarcoma in paraffin-embedded tissue and its application in problematic cases. *Mod Pathol*. 1998;11:65-71.
 12. Kawai A, Woodruff J, Healey JH, Brennan MF, Antonescu CR, Ladanyi M. SYT-SSX gene fusion as a determinant of morphology and prognosis in synovial sarcoma. *N Engl J Med*. 1998;338:153-160.
 13. Guillou L, Benhattar J, Bonichon F, Gallagher G, Terrier P, Stauffer E, et al. Histologic grade, but not SYT-SSX fusion type, is an important prognostic factor in patients with synovial sarcoma: a multicenter, retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2004;22:4040-4050.
 14. Mirzoyan M, Muslimani A, Setrakian S, Swedeh M, Daw HA. Primary pleuropulmonary synovial sarcoma. *Clin Lung Cancer*. 2008;9:257-261.
 15. Dennison S, Wepler E, Giacoppe G. Primary pulmonary synovial sarcoma: a case report and review of current diagnostic and therapeutic standards. *Oncologist*. 2004;9:339-342.