

CASE REPORT

肺原発 NUT midline carcinoma の 1 例

加藤 諒<sup>1</sup>・及川 卓<sup>1</sup>・水野史朗<sup>1</sup>・  
長内和弘<sup>1</sup>・榎 博久<sup>1</sup>・湊 宏<sup>2</sup>

A Case of NUT Midline Carcinoma of the Lung

Ryo Kato<sup>1</sup>; Taku Oikawa<sup>1</sup>; Shiro Mizuno<sup>1</sup>;  
Kazuhiro Osana<sup>1</sup>; Hirohisa Toga<sup>1</sup>; Hiroshi Minato<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>2</sup>Department of Clinical Pathology, Kanazawa Medical University, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Nuclear protein of the testis (NUT) midline carcinoma (NMC) is a malignant epithelial tumor that is defined by the rearrangement of the NUT gene on chromosome 15q14. Tumors with NUT gene rearrangement have recently been recognized as NMC. The name is based on their location: they occur on the physical midline organs. The therapeutic approaches for NMC have not yet been established due to the rarity of the disease, and the tumor is known to be associated with a poor prognosis. **Case.** A 32-year-old man was admitted to our hospital with dyspnea and in a state of shock due to the presence of a huge mass and pleural effusion in the left lung. A thoracoscopic biopsy of the pleura led to a diagnosis of NMC with translocation of the t(15;19) gene and the BRD4-NUT fusion gene. The tumor rapidly increased in size, despite the provision of a combination chemotherapy regimen that consisted of carboplatin and paclitaxel. The patient died due to NMC, two months after the diagnosis. **Conclusion.** We experienced a case of NMC of the lung that was resistant to combination chemotherapy. NMC should be considered in cases that show anaplastic carcinoma when an immunohistochemical analysis reveals poorly defined characteristics.

(JLCC. 2015;55:1080-1085)

**KEY WORDS** — NUT midline carcinoma, Nuclear protein of the testis, Translocation, t(15;19), BRD4-NUT

Reprints: Ryo Kato, Department of Respiratory Medicine, Kanazawa Medical University, 1-1 Daigaku, Uchinada-machi, Kahoku-gun, Ishikawa 920-0293, Japan.

Received July 10, 2015; accepted September 19, 2015.

**要旨** — **背景.** NUT (nuclear protein of the testis) midline carcinoma (NMC) は、染色体 15q14 上にある NUT 遺伝子の再構成により定義される上皮性の悪性腫瘍である。近年、このような遺伝子再構成を有する腫瘍が報告されるようになり、そのほとんどが身体の正中線にある器官に発生していることから総称して NUT midline carcinoma と呼ばれている。NMC は稀な腫瘍で、治療法が確立されておらず、予後不良な疾患であるとされている。**症例.** 32 歳男性。呼吸苦にて受診し、左肺巨大腫瘍および胸水貯留によりショック症状を来し入院と

なった。胸腔鏡下胸膜生検より t(15;19) 遺伝子転座、BRD4-NUT 融合遺伝子を有する NMC の診断に至った。Carboplatin および Paclitaxel による化学療法を施行するも、腫瘍は急速に増大し、約 2 ヶ月の経過で永眠された。**結論.** NMC の 1 例を経験した。未分化癌の像を呈し、免疫組織化学的特徴に乏しい場合には NMC を考慮すべきである。

**索引用語** — NUT midline carcinoma, NUT, 転座, t(15;19), BRD4-NUT

## 背景

NUT (nuclear protein of the testis) midline carcinoma (NMC)は、最近報告されるようになった上皮性の悪性腫瘍で、染色体 15q14 上にある NUT 遺伝子の遺伝子再構成により定義される。<sup>1</sup> 臨床的特徴として、そのほとんどが気道、縦隔、膀胱などの身体の正中線上にある器官より発生し、腫瘍増大による圧迫症状を呈する。早期放射線療法の有効性も報告されているが、診断時には多発転移を伴うことが多く、化学療法に治療抵抗性を示す致死的な疾患である。<sup>2</sup> 今回我々は、肺に原発した NMC の 1 例を経験した。Sholl らの報告<sup>3</sup>によると、過去 4 年間に経

験した肺未分化癌 166 例の NUT 染色による後ろ向き検討では、肺 NMC は 8 例のみであり、また本邦においても我々の検索した範囲では、3 例の報告<sup>4,6</sup>を認めるのみの極めて稀な腫瘍であるため、文献的考察を加えて報告する。

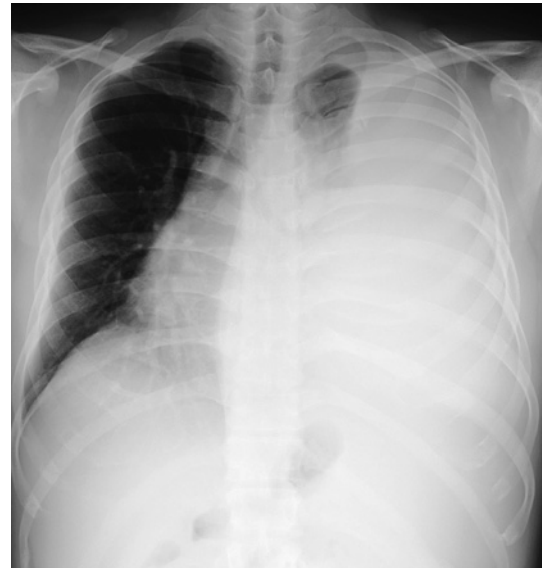
## 症例

症例：32 歳，男性。

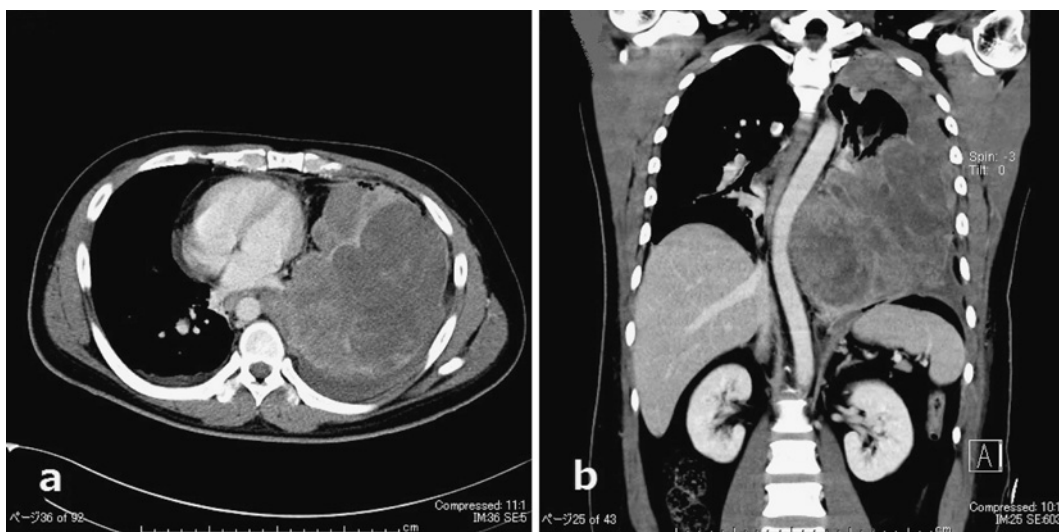
主訴：呼吸困難。

**Table 1.** The Laboratory Data on Admission

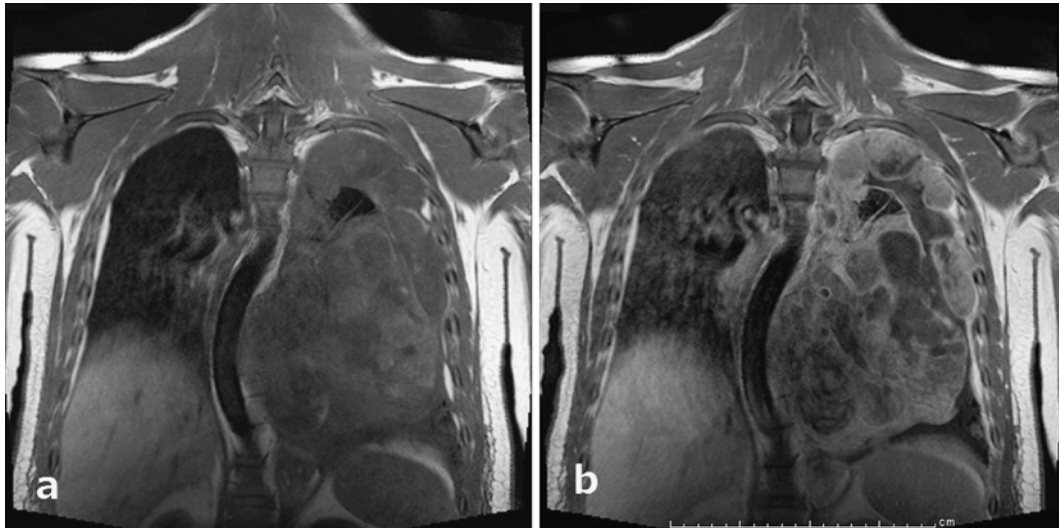
RBC	4.56 × 10 <sup>6</sup> /μl	LDH	296 U/l
Hb	12.2 g/dl	AST	29 U/l
Ht	36.7%	ALT	41 U/l
WBC	10400/μl	γ-GTP	101 U/l
Plt	564 × 10 <sup>3</sup> /μl	ALP	383 U/l
CRP	19.42 mg/dl	CK	33 U/l
Na	137 mEq/l	CEA	1.3 ng/ml
K	4.6 mEq/l	SCC	0.5 ng/ml
Cl	98 mEq/l	CYFRA	<1 ng/ml
BUN	11 mg/dl	Pro-GRP	49.6 pg/ml
Cr	0.88 mg/dl	AFP	5.8 ng/ml
UA	6 mg/dl	sIL-2R	641 U/ml
TP	6.6 g/dl	AchR	0.2 nmol/l
Alb	2.5 g/dl		



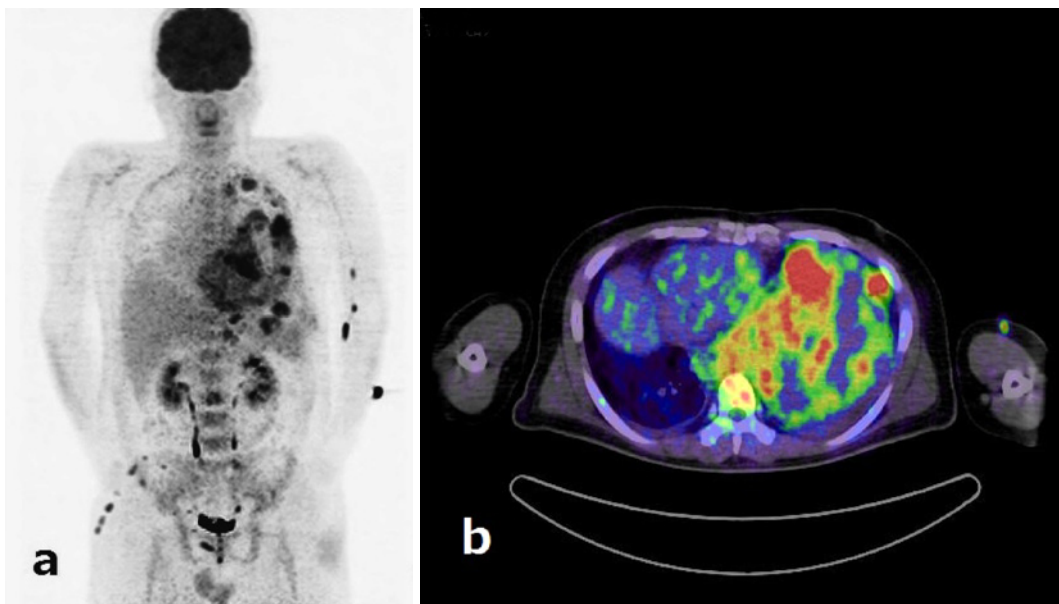
**Figure 1.** A chest X-ray film showing a mediastinal shift, and little air space in the left lung.



**Figure 2.** A contrast-enhanced chest CT scan showing a huge mass which a heterogeneous contrasting effect in the left thoracic cavity causing a severe mediastinal shift away from the affected side (a, b).



**Figure 3.** A chest MRI scan showing huge masses in the left thoracic cavity which demonstrated low intensity in a T1-weighted image (a) and high intensity in a T2-weighted image (b).



**Figure 4.** A PET-CT scan showing FDG accumulation with an SUVmax of 14.47 in the left thoracic cavity, lumbar spine, right ilium, and sacrum (a, b).

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

嗜好歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし。

職業歴：事務職。

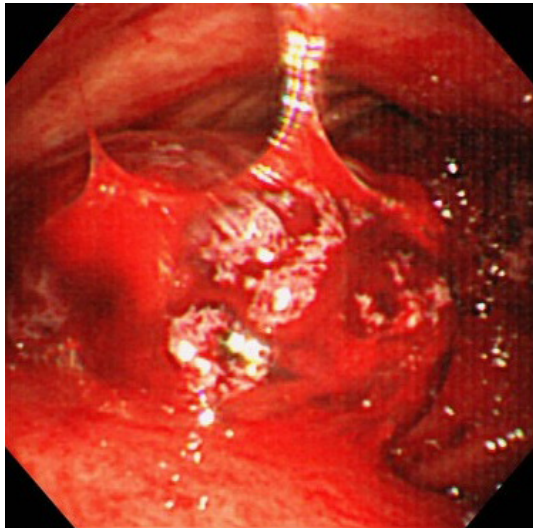
現病歴：20XX年7月頃より微熱と乾性咳嗽が出現し，10月には労作時呼吸困難および左胸痛を伴うようになり，11月上旬ショック症状を主訴に受診した。胸部X線写真では左大量胸水と著明な縦隔偏位を認め，胸部CTでは左下肺野から肺門および縦隔へと進展する巨大

腫瘤を認めており，精査加療のため即日入院となった。

入院時 performance status (PS) 3。

入院時現症：身長 165.3 cm，体重 81.2 kg，体温 36.8℃，心拍数 130/分・整，血圧 60/- mmHg，安静時 SpO<sub>2</sub> 96% → 労作時 SpO<sub>2</sub> 70% (室内気)，意識清明，頭頸部表在リンパ節触知せず，心音 gallop rhythm，左肺呼吸音消失，腹部平坦・軟，四肢湿潤・冷汗あり。

入院時血液検査所見 (Table 1)：WBC 10400/μl，CRP 19.42 mg/dl と炎症所見を認め，LDH 296 U/l と軽度上



**Figure 5.** The thoracoscopy findings show a multiple mass lesion within a hemoid hydrothorax in the left thoracic cavity. The biopsy tissue was obtained from the parietal pleura.

昇, 腫瘍マーカーは CEA 1.3 ng/ml, SCC 0.5 ng/ml, CYFRA 1 ng/ml 未満, Pro-GRP 49.6 pg/ml, AFP 5.8 ng/ml とすべて正常で, 可溶性 IL-2 レセプターのみ 641 U/ml と軽度上昇を認めた.

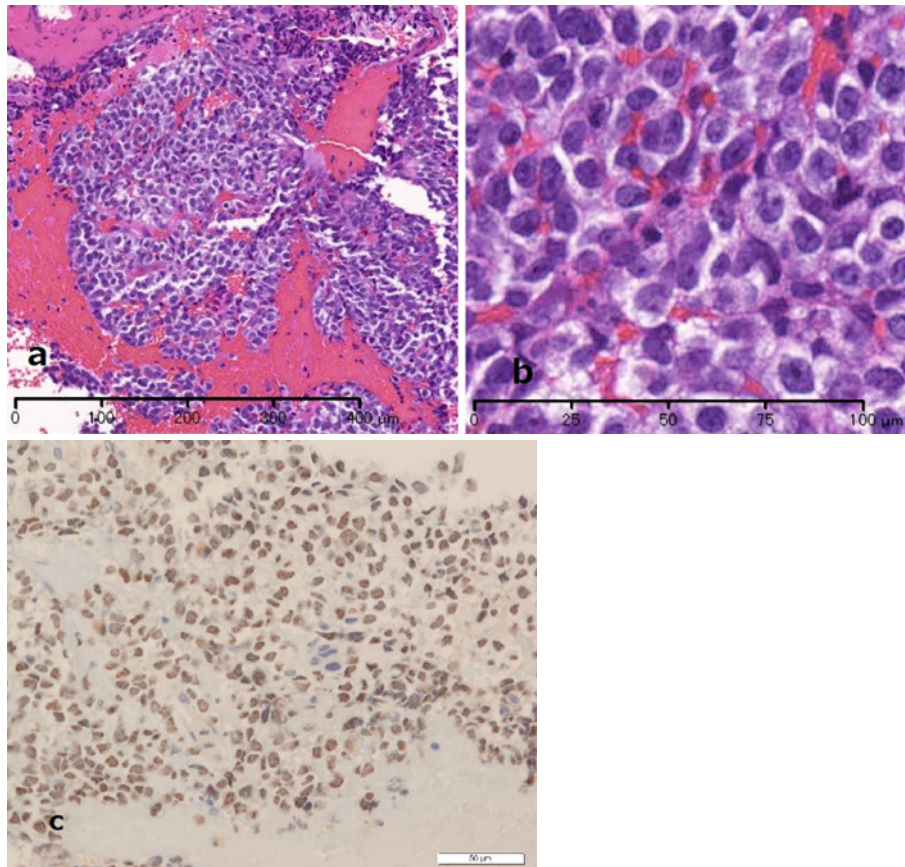
胸部 X 線写真 (Figure 1) : 縦隔は著明に右方偏位し, 左肺はほとんど含気を認めなかった.

胸部造影 CT (Figure 2a, 2b) : 辺縁に造影効果を有する内部不均一な巨大腫瘍が左胸腔内を充満し, 周囲組織を高度に圧排していた.

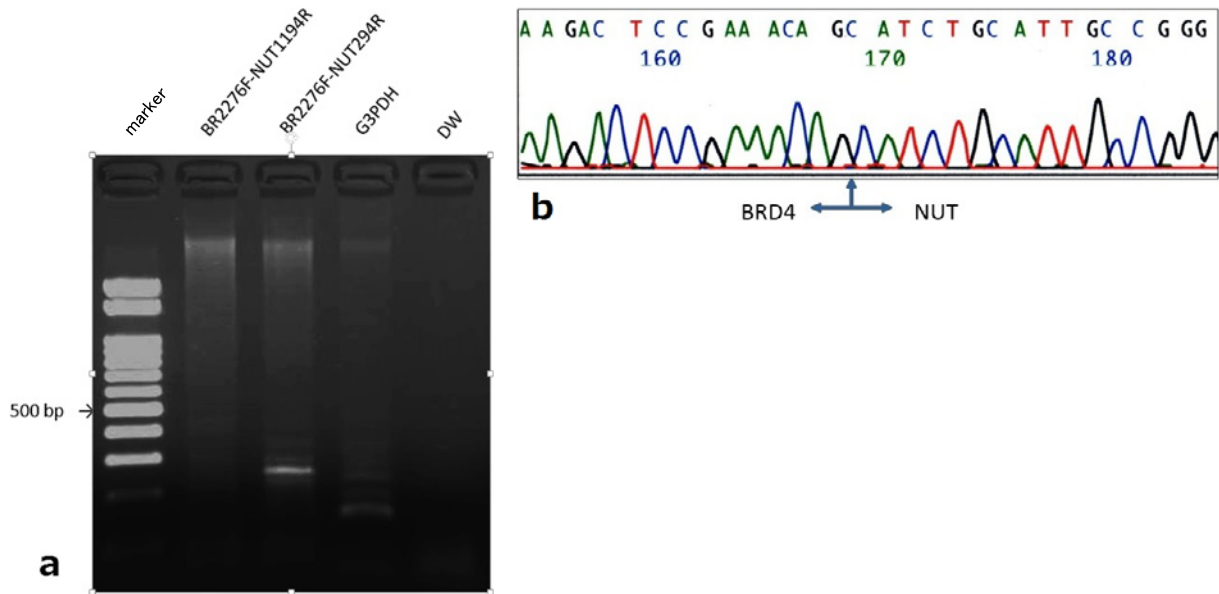
胸部 MRI (Figure 3a, 3b) : 左胸腔の巨大腫瘍は T1 強調像で low intensity, T2 強調像で high intensity を示していた.

PET-CT (Figure 4a, 4b) : 左胸腔内病変に一致して maximum standardized uptake value (SUVmax) 14.47 の fluorodeoxyglucose (FDG) 集積を認め, 腰椎・右腸骨・仙骨にも同程度の集積を認めた.

胸腔鏡 (Figure 5) : 胸腔内は血性胸水を背景に多数の腫瘍性病変を認め, 壁側胸膜の腫瘍より生検を施行した.



**Figure 6.** The histological and immunohistochemical findings of the pleural tumor. Hematoxyline-eosin staining (a, b) shows increased numbers of atypical cells with the nucleus of and eosinophilic cytoplasm into a seat form. The immunohistochemical staining of the tumor cells was positive for NUT (c).



**Figure 7.** The detection of a BRD4-NUT chimeric transcript (**a, b**). Total RNA was reverse transcribed and cDNA was used as a template in the PCR amplification with the BR2276F and NUT1194R primer combination and PCR amplification with the BR2276F and NUT294R primers. The partial sequence chromatogram shows the fusion of BRD4 with NUT.

胸膜生検組織 (Figure 6a, 6b, 6c) : 類円形の核と淡い好酸性細胞質を有する異型細胞のシート状増殖を認めた。低分化腺癌や扁平上皮癌, 悪性中皮腫, 胚細胞性腫瘍, 肉腫, 悪性リンパ腫などの鑑別目的に各種免疫染色を施行するも, 特異的所見は得られなかった。その後NMCを疑って追加施行したNUT染色が陽性となり, reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) による遺伝子解析 (Figure 7a, 7b) で t(15;19) 遺伝子転座およびBRD4 (bromodomain containing 4)-NUT融合遺伝子を検出し, NUT midline carcinoma (NMC), cT4N1M1b, cStage IVの診断に至った。なお, 近医で撮影された4ヶ月前の胸部X線写真を確認したところ, 心陰影背側の肺野に孤立性腫瘤影を認めていたことから, 肺原発NMCと診断した。

入院後経過: 胸腔ドレナージにより循環不全およびPSの改善が得られ, 胸腔鏡下胸膜生検を施行した。しかし診断に難渋し, NMCの確定診断に至るまでに時間を要したため, non-small cell carcinomaの暫定診断のもと第16病日にCarboplatin (AUC 6, day 1)+Paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup>, day 1)による多剤併用化学療法を開始した。1コース終了後, 著明であった縦隔偏位は一過性に改善を認めたものの, 2コース目以降の経過で治療抵抗性に急速な腫瘍増大を認め, 呼吸不全および循環不全により約2ヶ月の経過で永眠された。若年であり化学療法に不応であったことから, 周囲組織への圧迫に対する腫瘍減量手術の適応も考慮されたが, 急速な腫瘍増大に伴う

全身状態の悪化のため困難であった。剖検所見では, 腫瘍が左胸腔を充満し, 心臓や気管を著明に右方偏位させており, 死因は腫瘍増大による呼吸不全および心不全と推察された。

## 考 察

NMCは1991年に初めて確認された上皮系悪性腫瘍で, 染色体15q14上にあるNUTをコードするNUT遺伝子の遺伝子転座 t(15;19)により定義されている。以前の報告では, 発症に性差はなく小児や若年成人に発生するとされてきたが, 高齢者の報告例も散見されている。<sup>7</sup> 組織像は異型細胞のシート状増殖から成る未分化癌の像を呈するが, 疾患特異性はなく, 時に扁平上皮への分化を示すため扁平上皮癌と誤診されることや, 分類不能癌と診断されることがある。近年では遺伝子転座によりBRD-NUT融合遺伝子が形成されることがわかっている。<sup>8</sup> NMCの診断は, 免疫組織化学的にNUTに対するモノクローナル抗体を用いたNUT染色を行うか, RT-PCRやfluorescence *in situ* hybridization (FISH)によるBRD-NUT融合遺伝子もしくはNUT-variantの証明によって行われる。本症例においても, 組織所見のみからの診断は困難であり, 免疫組織化学的検討を行うも診断には至らなかった。免疫組織化学的特徴に乏しい未分化癌であったことから, NUT染色を行い, RT-PCRによるBRD4-NUT遺伝子再構成の検出によってNMCの確定診断に至った。NUTは通常精巣組織にの

み発現する機能不明の蛋白であるのに対し、BRD4は遺伝子の転写活性化因子として機能するプロモドメイン蛋白の1つであることが知られている。近年の知見では、遺伝子発現の調整段階を標的としたNMC治療薬として、ヒストンの脱アセチル化酵素抑制薬の有用性を示唆するSchwartzらの報告<sup>9</sup>や、プロモドメイン蛋白に対する選択的阻害薬の有用性を示唆するFilippakopoulosらの報告<sup>10</sup>がある。また、この遺伝子再構成にはBRD4以外にもBRD3やその他のパートナー遺伝子と融合するいくつかのNUT-variantが確認されている。<sup>11</sup> その予後について、BRD3-NUTおよびNUT-variant carcinomaには長期生存例が散見されており、BRD4-NUT carcinomaと比較して予後が良いとするFrenchらの少数例解析の報告<sup>12</sup>があるが、より多数例を解析したBauerらの報告<sup>2</sup>では統計学的有意差には至っていない。本症例における遺伝子再構成はBRD4-NUT遺伝子転座であり、過去の報告同様に極めて予後不良な経過を辿ったと考えられる。

## 結 語

肺原発NMCの1例を経験した。多剤併用化学療法を施行するも治療抵抗性であり、約2ヶ月の経過で永眠された。気道や縦隔など身体の正中線上の臓器に発生した悪性腫瘍において、未分化で免疫組織化学的特徴に乏しい場合、NMCを疑ってNUT染色を行い、RT-PCRやFISHによる遺伝子再構成の確認を行う必要がある。今後の診断および治療法確立のため、症例の蓄積と検討が必要と考える。

本論文内容に関連する著者の利益相反：榎 博久 [講演料など] ノバルティスファーマ (株)

## REFERENCES

1. French CA. Pathogenesis of NUT midline carcinoma.

- Annu Rev Pathol.* 2012;7:247-265.
- Bauer DE, Mitchell CM, Strait KM, Lathan CS, Stelow EB, Lüer SC, et al. Clinicopathologic features and long-term outcomes of NUT midline carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18:5773-5779.
  - Sholl LM, Nishino M, Pokharel S, Mino-Kenudson M, French CA, Janne PA, et al. Primary Pulmonary NUT Midline Carcinoma: Clinical, Radiographic, and Pathologic Characterizations. *J Thorac Oncol.* 2015;10:951-959.
  - 小野貴広, 森 裕二, 中田尚志, 山添雅巳, 小玉賢太郎, 角 俊行, 他. NUT midline carcinoma の一例. *肺癌.* 2014; 54:551.
  - 鈴木潮人, 倉部誠也, 大西一平, 嵩真佐子, 谷岡書彦, 榎村春彦. 肺に発生した variant NUT midline carcinoma の1例. *日本病理学会会誌.* 2015;104:406.
  - Tanaka M, Kato K, Gomi K, Yoshida M, Niwa T, Aida N, et al. NUT midline carcinoma: report of 2 cases suggestive of pulmonary origin. *Am J Surg Pathol.* 2012;36:381-388.
  - Stelow EB, Bellizzi AM, Taneja K, Mills SE, Legallo RD, Kutok JL, et al. NUT rearrangement in undifferentiated carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:828-834.
  - French CA, Miyoshi I, Kubonishi I, Grier HE, Perez-Atayde AR, Fletcher JA. BRD4-NUT fusion oncogene: a novel mechanism in aggressive carcinoma. *Cancer Res.* 2003;63:304-307.
  - Schwartz BE, Hofer MD, Lemieux ME, Bauer DE, Cameron MJ, West NH, et al. Differentiation of NUT midline carcinoma by epigenomic reprogramming. *Cancer Res.* 2011;71:2686-2696.
  - Filippakopoulos P, Qi J, Picaud S, Shen Y, Smith WB, Fedorov O, et al. Selective inhibition of BET bromodomains. *Nature.* 2010;468:1067-1073.
  - French CA, Ramirez CL, Kolmakova J, Hickman TT, Cameron MJ, Thyne ME, et al. BRD-NUT oncoproteins: a family of closely related nuclear proteins that block epithelial differentiation and maintain the growth of carcinoma cells. *Oncogene.* 2008;27:2237-2242.
  - French CA, Kutok JL, Faquin WC, Toretzky JA, Antonescu CR, Griffin CA, et al. Midline carcinoma of children and young adults with NUT rearrangement. *J Clin Oncol.* 2004;22:4135-4139.