

●症 例

胸腔内原発滑膜肉腫の1例

折茂 真実^a 永井 智仁^b 藤本 紗代^a
 松本 卓子^c 西村 和幸^b 玉置 淳^a

要旨：症例は72歳、男性。呼吸困難を主訴に当院を受診し、胸部造影CTで胸腔内に突出する胸膜腫瘤病変と胸水貯留を認めた。診断目的に胸腔鏡を施行し、横隔膜側より隆起する多数の腫瘍を認めた。病理組織検査で紡錘形細胞が密在しており、免疫組織化学的検査で確定診断に至らなかった。遺伝子検査でSYT遺伝子の転座が検出され、胸腔内原発滑膜肉腫と診断した。滑膜肉腫は四肢関節近傍の軟部組織から発生する症例が多く、胸腔内原発の滑膜肉腫はまれであり、文献的考察を含め報告する。

キーワード：滑膜肉腫, 胸腔鏡, 胸水貯留, 胸膜, SYT 遺伝子

Synovial sarcoma, Thoracoscopy, Pleural effusion, Pleura, SYT gene

緒 言

滑膜肉腫は若年者に好発する軟部肉腫で、四肢関節近傍から発生する症例が多く、他臓器からの発生も報告されている。診断目的に胸腔鏡下胸膜生検を施行し、胸腔内原発滑膜肉腫と診断しえた1例を経験したため、文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：72歳、男性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：特記事項なし。

アレルギー歴：特記事項なし。

喫煙歴：30～60本/日×40年。

職業歴：事務。

粉塵曝露歴：なし。

現病歴：2014年2月より労作時呼吸困難が出現し、近医を受診した。胸部X線検査で右胸水の貯留を認め、精査目的に当院紹介受診となり、同日精査加療目的に入院となった。

入院時現症：意識清明、身長163cm、体重58kg、体

温36.4℃、心拍数80/min、血圧124/74mmHg、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)95%(室内気下)、眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄疸なし、表在リンパ節触知せず、心雑音なし、右肺呼吸音の減弱あり、腹部は平坦・軟、圧痛なし。肝脾は触知せず。四肢に浮腫や皮疹はなく、神経学的異常所見は認めなかった。

入院時検査所見：白血球数8,700/μl、分画は好中球77.8%、リンパ球14.5%と好中球の増加、CRP12.9mg/dlと炎症反応の上昇を認めた。肝腎機能に異常はなく、インターフェロンγ遊離試験(T-Spot)は陽性であったが、喀痰抗酸菌塗抹検査と培養検査は陰性であった。尿一般沈渣、12誘導心電図に異常は認めなかった。

入院時胸部X線撮影(図1)で右胸水の貯留を認め、胸部造影CT(図2)で横隔膜側より隆起する多数の腫瘍影と胸水貯留を認めた。また¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography(FDG-PET)で腫瘍影に一致してFDGの高度集積を認めた(図3)。

臨床経過：入院後に胸腔穿刺を施行し、胸水の外観は血性の暗紅色で、胸水中の細胞分画でリンパ球の増多(90%)を認めた。また、胸水のLDH上昇(696U/L)を認めた¹⁾が、アデノシンデアミナーゼ(adenosine deaminase: ADA)、CEA、ヒアルロン酸の上昇は認めなかった。胸水の細菌学的検査は、一般細菌グラム染色は陰性、抗酸菌塗抹も陰性であった。細胞診はclass IIIで、反応性中皮細胞を孤在性また小集塊性に認め、一部にspindle cellが密在する集塊を認めた。胸水検査で診断に至らなかったため、診断目的に胸腔鏡下胸膜生検を施行した。胸腔内は血性胸水が貯留し、横隔膜側より隆起する多数の腫瘍を認めた。腫瘍は一部肺と癒着していたが、簡単

連絡先：玉置 淳

〒162-0065 東京都新宿区河田町8-1

^a東京女子医科大学内科学第一講座

^b埼玉県済生会栗橋病院呼吸器内科

^c東京女子医科大学呼吸器外科

(E-mail: tamaoki.jun@twmu.ac.jp)

(Received 24 Mar 2017/Accepted 28 Jun 2017)

に剥離することが可能であった。腫瘍の一部から組織片を採取して生検を行い、術後胸水コントロール目的で、タルク製剤による胸膜癒着術を施行した。

病理組織学的所見：腫瘍は spindle cell が密に増殖し、錯綜配列を呈していた。上皮系細胞の出現は認めなかった（図4）。免疫組織化学的検査ではEMA, cytokeratin AE1/AE3, S-100, desmin, calretinin, α -SMA, stat6, CD34 は陰性であり、有意な所見は認めなかった。Spindle cell から形成される腫瘍の鑑別として、SYT 二色分離プローブを用いた fluorescence *in situ* hybridization

(FISH) による遺伝子解析を行ったところ、SYT 遺伝子の二色分離シグナルが検出され SYT 遺伝子の転座を確認したため、単相線維型滑膜肉腫と診断した。

2014年4月に上記診断に至り、治療導入を検討したが同時期より酸素化の増悪とADL低下が出現し、通院が困難な状況となった。腫瘍が多発性かつ右側、また全身



図1 胸部X線写真。右胸水の貯留を認める。



図2 胸部造影CT。右胸水の貯留と横隔膜より隆起する多数の腫瘤影を認める。

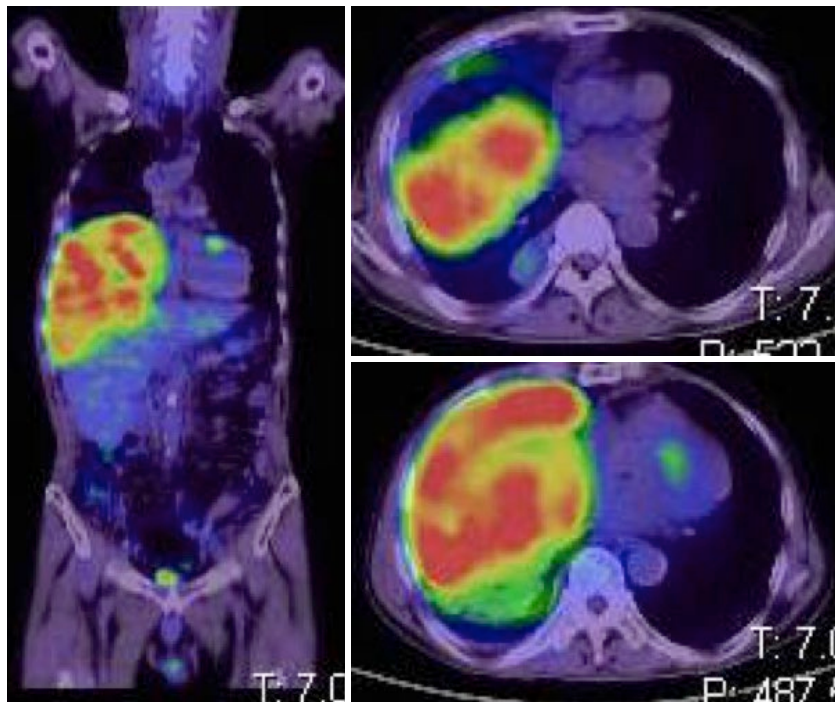


図3 FDG-PET。腫瘍に一致してFDGの高度集積を認める。

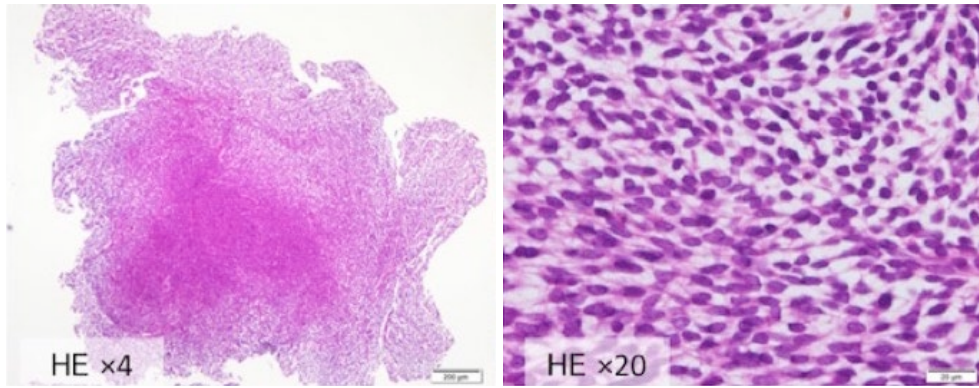


図4 生検切片の顕微鏡所見. Hematoxylin-eosin (HE) 染色. Spindle cellが密に増殖し、錯綜配列を呈している.

表1 紡錘形細胞肉腫の鑑別疾患

	線維腫瘍	悪性末梢神経鞘腫瘍	隆起性皮膚線維肉腫	平滑筋肉腫	滑膜肉腫
疫学	10歳以上 中高年に多い	30~50歳 半数が神経線維腫症 1型に合併する	20~30歳 男性に多い	中年以降 まれに小児	15~40歳 男性に多い
構造	herringbone 配列	疎密配列 whorl pattern	herringbone 配列	細胞束の直行配列	whorl pattern
免疫学的組織化学検査	CD34	S-100 蛋白	CD34	desmin α-SMA h-caldesmon	pan-cytokeratin EMA
融合遺伝子			COL1A1-PDGFB		SYT-SS1 SYT-SS2

(長谷川¹⁶⁾より改変)

状態不良であることより、胸膜肺全摘術も含め根治的切除は不可能と考えた。また化学療法などの積極的な治療も困難と判断した。在宅酸素療法や訪問看護などの在宅医療を導入し自宅で経過観察していたが、同年5月15日より全身状態、呼吸状態が悪化し、診断から89日目である5月19日に死亡した。

考 察

滑膜肉腫は軟部肉腫の5~10%を占め、悪性線維性組織腫・脂肪肉腫・横紋筋肉腫に次いで4番目に多いとされている。30歳前後の若年成人に好発し、四肢関節近傍の軟部組織からの発生が最も多く報告されている¹⁾。病理学的所見としては上皮細胞と紡錘形細胞の割合で分類され、双方が出現する場合は二相型、上皮細胞のみの場合は单相上皮型、紡錘形細胞のみの場合は单相線維型に分類される。免疫組織化学染色でepithelial membrane antigenやAE1/AE3, vimentin, S-100が陽性になる場合も報告されているが²⁾、疾患特異的な染色マーカーは報告されていない。近年、Transducer-like Enhancer of Split 1 (TLE-1)が单相線維型滑膜肉腫の診断に有用と

されており、今後有用なマーカーとなる可能性が示唆されている³⁾。

肺・胸膜・縦隔原発の滑膜肉腫の報告もされており、海外からは、1992年にGaertnerらによって初めて報告され⁴⁾、現在までに全60例の胸膜原発滑膜肉腫が報告されている。60例の報告に関しては、症例の平均年齢は38歳、56例については性別の記載があり、男女比は32:24と男性に多く発生していた。臨床症状としては呼吸困難や胸痛を呈し、病理診断は47例の症例で外科的開胸手術が施行されていたが、CTガイド下針生検4例や胸腔鏡下生検4例で診断に至っている症例もあった。本症例では胸腔鏡下手術により、十分な胸腔内観察と腫瘍生検が施行され、滑膜肉腫を診断することができた。病理学的所見に関しては、二相型が13例、单相線維型が22例報告されており、全症例に胸膜病変が出現し、22例で胸水貯留を伴っていた。また、横隔膜より発生している症例は5例報告されていた^{5)~9)}。我が国では4例の胸膜原発滑膜肉腫が報告されており、経過や治療内容に関しては、海外の報告と同様の結果であった^{10)~13)}。本症例は、胸腔鏡で横隔膜側より隆起する腫瘍を多数認め、胸腔内原発

滑膜肉腫と診断した。

治療は外科的広範囲切除が原則となっており、化学療法として、アドリアマイシン (adriamycin) やイホスファミド (ifosfamide) を key drug とした多剤併用療法の有効性が示されている¹⁴⁾。しかしながら、転移例や再発例に関しては確立した治療法はない。軟部腫瘍に対する分子標的薬としてパゾパニブ (pazopanib) が我が国でも承認されており、化学療法施行後の増悪症例に使用した報告もあるが、有効性や安全性に関する大規模な報告はいまだなく、今後さらなる検討が必要である。

近年、悪性軟部腫瘍で特異的な遺伝子異常が報告され、融合遺伝子に対する遺伝学的検査が診断に有用とされている。1986年にLimonらによって滑膜肉腫の染色体相互転座 t(X;18)(p11.2;q11.2) が報告された。感度は96%、特異度100%ではほぼすべての症例にSYT融合遺伝子が発現するとされ¹⁵⁾、有力な補助診断法となっている。胸膜原発滑膜肉腫60例中では15例でSYT遺伝子の転座の発現を認めた。紡錘型細胞肉腫が検出された場合は、線維肉腫・悪性末梢神経鞘腫瘍・隆起性皮膚線維肉腫・平滑筋肉腫などが鑑別疾患となり(表1)、各種免疫組織化学染色を行うが、診断に難渋する症例が多かった。遺伝学的検査の普及により、今後滑膜肉腫の診断率が上昇することが予想される。

今回我々は、胸腔内原発滑膜肉腫の症例を経験した。胸膜と横隔膜の原発巣の鑑別は非常に困難であり、現時点では経過や治療は同様となるが、今後さらなる症例の検討が必要と考える。

本論文の要旨は第217回日本呼吸器学会関東地方会(2015年11月、東京)で発表した。

謝辞：遺伝子検査にご協力いただいた国立がん研究センター中央病院乳腺外科 温泉川真由先生、病理科 吉田朗彦先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Spillan AJ, et al. Synovial sarcoma: a clinicopathologic, staging, and prognostic assessment. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3794-803.
- 2) Chan JA, et al. Synovial sarcoma in older patients: clinicopathological analysis of 32 cases with emphasis on unusual histological features. *Histopathology*

- 2003; 43: 72-83.
- 3) Atef A, et al. Transducer-like Enhancer of Split 1 as a Novel Immuno-histochemical Marker for Diagnosis of Synovial Sarcoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 6545-8.
- 4) Gaertner E, et al. Biphasic synovial saecomias arising in the pleural cavity: A clinicopathologic study of five cases. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 36-45.
- 5) Vaidya PJ, et al. Multimodality management of primary diaphragmatic synovial sarcoma: First report. *J Cancer Res Ther* 2016; 12: 1098-101.
- 6) Loscertales J, et al. Primary monophasic synovial sarcoma of the pleura: diagnosis and treatment. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12: 885-7.
- 7) Colwell AS, et al. Synovial sarcoma of the pleura: a clinical and pathologic study of three cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 828-32.
- 8) Nicholson AG, et al. Synovial sarcoma of the pleura and its differentiation from other primary pleural tumours: a clinicopathological and immunohistochemical review of three cases. *Histopathology* 1998; 33: 508-13.
- 9) Nishio J, et al. Identification of a ring chromosome with spectral karyotyping in a pleural synovial sarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2005; 160: 174-8.
- 10) 原 丈介, 他. 胸膜原発滑膜肉腫の1例. *肺癌* 2010; 50: 906-11.
- 11) 前田智治, 他. 胸膜滑膜肉腫の1例. *診断病理* 2002; 19: 116-9.
- 12) 細川 洋, 他. 血胸で発症した胸腔内滑膜肉腫の一症例. *山梨肺癌研究会誌* 2005; 18: 71-3.
- 13) 藤野智大, 他. 急速な増大と腫瘍破裂を来した横隔膜原発滑膜肉腫の1例. *日呼外会誌* 2015; 29: 54-60.
- 14) Tanaka K, et al. Perioperative chemotherapy with ifosfamide and doxorubicin for high-grade soft tissue sarcomas in the extremities (JCOG0304). *Jpn J Clin Oncol* 2015; 45: 555-61.
- 15) Louis G, et al. Detection of the synovial sarcoma translocation t(X;18)(SYT;SSX) in paraffin-embedded tissues using reverse transcriptase-polymerase chain reaction: A reliable and powerful diagnostic tool for pathologist. *Hum Pathol* 2001; 32: 105-12.
- 16) 長谷川匡, 他. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 軟部腫瘍. 東京: 文光堂. 2011.

Abstract

A case of synovial sarcoma in the thoracic cavity

Mami Orimo^a, Tomohito Nagai^b, Sayo Fujimoto^a,
Takako Matsumoto^c, Kazuyuki Nisimura^b and Jun Tamaoki^a

^aFirst Department of Medicine, Tokyo Women's Medical University

^bDepartment of Respiratory Medicine, Saiseikai Kurihashi Hospital

^cDepartment of Thoracic Surgery, Tokyo Women's Medical University

A 72-year-old man admitted to our hospital with exertional dyspnea. The chest X-ray revealed right pleural effusion, and chest computed tomography showed multiple large tumors from the diaphragm side with pleural effusion. A pleural effusion examination revealed lymphocytic exudate and showed no atypical cells. A thoracoscopy was performed, and several protruded tumors showed from the diaphragm side. A histopathological examination revealed a spindle cell tumor. Immunohistochemically, the spindle cells were negative for EMA, AE1/AE3, S-100, desmin, calretinin, α -SMA, stat6, CD34. The SYT-SSX fusion gene was detected via fluorescence *in situ* hybridization, and a synovial sarcoma was diagnosed in the thoracic cavity. Synovial sarcoma occurs most commonly as primary neoplasm of the extremities. We report a rare case of synovial sarcoma in the thoracic cavity.