

●症 例

術後胸膜再発をきたした肺原発滑膜肉腫の1例

塩屋 萌映^a 蛭田 啓之^b 佐野 厚^c
内堀 超^a 高島 健太^a 松澤 康雄^a

要旨：症例は70歳男性。膀胱癌の病期診断の際に偶発的に発見された肺腫瘍に対して左肺下葉切除術を施行し、肺原発滑膜肉腫と診断した (pT2aN0M0 Stage IB)。9ヶ月後に呼吸困難が出現し、胸膜播種として再発した。再発時は2ヶ月間で約17cm大の腫瘤を形成し、きわめて速い進行速度で増大したが、可能な限りの化学療法を行うことで再発から18ヶ月の延命効果が得られた。肺滑膜肉腫は非常に稀であり治療は確立されておらず、貴重な症例であると考え、文献的考察を交えて報告する。

キーワード：滑膜肉腫, トラベクトジン, パゾパニブ, エリブリン

Synovial sarcoma, Trabectedin, Pazopanib, Eribulin

緒 言

滑膜肉腫は悪性軟部腫瘍の5~10%を占め、四肢の関節周囲に発症することが多い。今回我々は非常に稀な肺原発滑膜肉腫を経験し、術後に急速に進行した再発胸膜病変に対して4次治療まで施行した。貴重な症例と思われたため文献的考察を交えて報告する。

症 例

患者：70歳，男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

職業歴：会社員。粉塵曝露歴なし。

喫煙歴：40本/日×50年。

飲酒歴：ビール1L/日。

現病歴：2020年7月に肉眼的血尿を認め膀胱癌と診断された。病期診断のための造影CTで左肺下葉に27×22mmの類円形結節を認め、膀胱癌の肺転移や原発性肺癌を疑われて当科へ紹介された (Fig. 1)。気管支内視鏡検査では腫瘍から紡錘形細胞が検出され、四肢までの

PET-CTや頭部MRIと併せて、cT2aN0M0 Stage IBの肺原発非上皮性腫瘍と診断した。腹腔鏡下膀胱全摘術+回腸導管造設術を施行された後に、12月に胸腔鏡下左肺下葉切除術を施行した。手術検体では肉眼的に境界明瞭な35×35×25mm大の楕円形腫瘤を認め、脈管侵襲はなく断端も陰性であった。病理組織学的検査では上皮系細胞の出現はなく、N/C比が高く多形性が乏しい紡錘形細胞が束状や錯綜状に密に増殖していた。免疫染色 [AE1/AE3 (+), EMA (+), BCL2 (+), STAT6 (-), calretinin (-), WT-1-uroplakin II (-), GATA3 (-)]の結果とreverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR)法によりSS18-SSX1融合遺伝子が検出されたことから原発性滑膜肉腫 (pT2aN0M0 Stage IB)と診断した (Fig. 2)。その後は3ヶ月おきに経過観察を行った。2021年9月に呼吸困難を主訴に来院した。胸部造影CTでは左胸水貯留と胸膜腫瘍や不整な胸膜肥厚を認め、滑膜肉腫の術後再発を疑って精査加療目的に胸腔ドレーンを留置して入院となった。2ヶ月前のCTを見返したが再発を疑う所見はみられなかった (Fig. 3)。

入院時現症：意識清明，身長171cm，体重98kg。体温36.2℃，血圧120/62mmHg，心拍数111回/分，経皮的動脈血酸素飽和度93% (室内気)。左呼吸音の減弱を認めたが，その他の異常はみられなかった。

入院時検査所見：血液検査ではCRP，LDH，NSEの上昇がみられた。胸水は血性で単球優位の滲出性胸水であった。

臨床経過：胸水細胞診からは反応性中皮細胞のみで診断はつかず，CTガイド下胸膜生検を行った。紡錘形細胞の増殖がみられ，免疫染色からは中皮腫や尿路上皮系

連絡先：塩屋 萌映

〒285-8741 千葉県佐倉市下志津564-1

^a 東邦大学医療センター佐倉病院呼吸器内科

^b 同 病理部

^c 同 呼吸器外科

(E-mail: moe.shioya@med.toho-u.ac.jp)

(Received 2 Feb 2023/Accepted 27 Apr 2023)

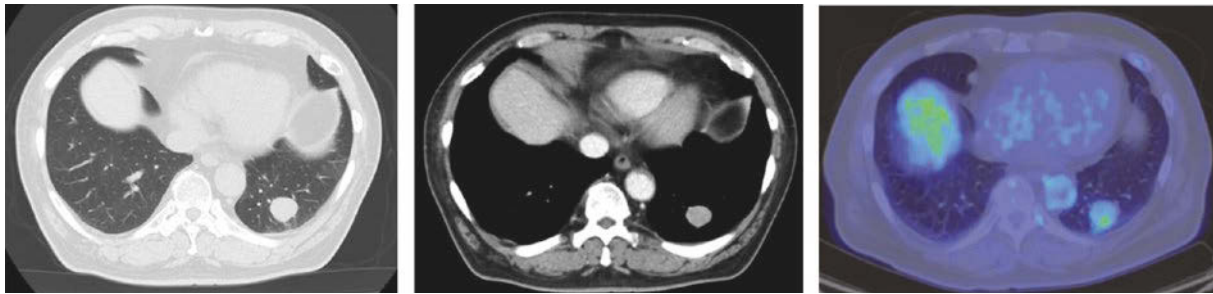


Fig. 1 Chest computed tomography imaging on the first visit showed a smooth, well-defined tumor in the left lung lower lobe with low FDG accumulation.

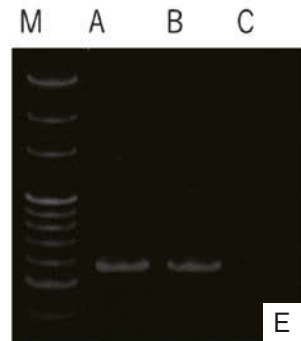
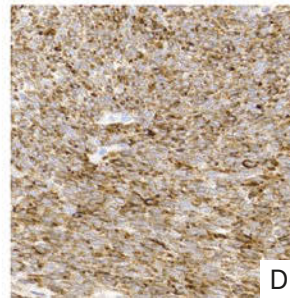
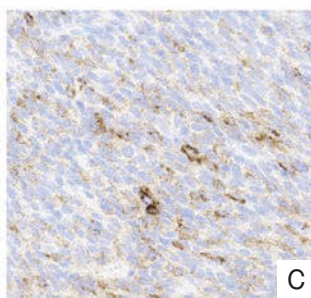
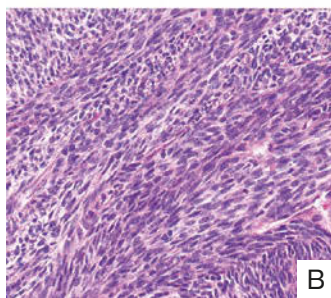


Fig. 2 Surgical specimens and pathological findings. (A) Macroscopic examination of the resected lung tumor. The well-defined tumor was oval and white with bleeding at the edge. (B-D) Microscopic examination of the resected lung tumor. (B) Microscopic examination showed a dense proliferation of spindle cells [hematoxylin-eosin (HE) stain, original magnification $\times 100$]. (C, D) Immunohistochemical staining of tumor. The tumor cells were positive for EMA (C) and BCL2 (D). (E) The sequencing of PCR products revealed the *SYT* gene transcript and the *SSX-1* gene transcript. M: size marker 20 bp, A: this case, B: positive control, C: negative control.

の転移は否定的で、病歴と併せて滑膜肉腫の再発と診断した。ユニタルク[®] 4gにて胸膜癒着術を施行したのちに、1次治療としてドキソルビシン (doxorubicin : DXR, 75mg/m², day 1, q3w) を投与したが1クール後のCTで腫瘍はさらに増大傾向となり、進行 (progressive disease : PD) と判定した。2次治療としてパゾパニブ (pazopanib) 800mg/日を開始した。投与開始49日後のCTでは腫瘍の縮小効果を認め、部分奏効 (partial response :

PR, 最大縮小率36%) と判定した。投与開始120日後に食欲不振と肝機能障害 (AST 70U/L, ALT 60U/L, γ -GTP 1,654U/L, T-bil 1.7mg/dL) が出現したため休薬した。肝機能は徐々に改善したが、休薬後3週間で腫瘍は増大傾向となり、pazopanibを400mg/日に減量して再開した。しかし再開後は腫瘍縮小効果が得られず、再度800mg/日まで増量したが病勢は緩徐に進行した。肝機能障害の再発はみられなかったがPD判定となり、pazo-

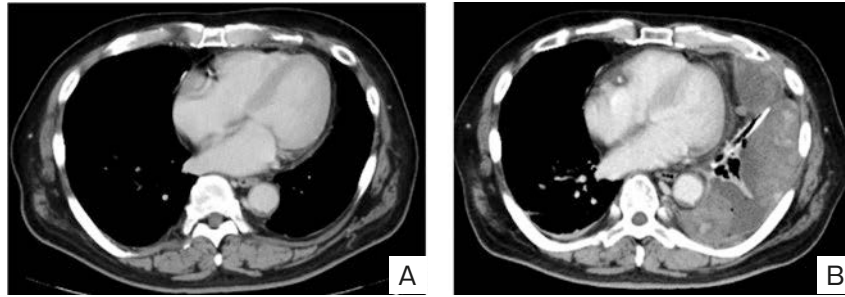


Fig. 3 (A) Chest computed tomography imaging showed no tumors two months before the time of the recurrence. (B) Contrast-enhanced chest computed tomography imaging at the time of the recurrence showed giant tumors in the left thorax with a small amount of pericardial effusion due to chest tube management.

panibは合計249日間で終了した。2022年8月に右鎖骨下に皮下埋め込み型中心静脈ポート（CVポート）を造設したのちに3次治療としてトラベクテジン（trabectedin, 1.2mg/m², day 1, q3w）を投与した。投与数日後から著しい倦怠感、食思不振が出現した。投与開始9日後に重度の肝機能障害（NH₃ 88μg/dL, T-bil 3.9mg/dL）が出現したが、腹部超音波検査では異常はみられなかった。骨髓抑制も強く血小板輸血を要し、発熱性好中球減少症に対して抗菌薬投与、granulocyte colony-stimulating factor（G-CSF）製剤投与を行った。1クール後のCTでPDと判定した。4次治療としてエリブリン（eribulin, 1.4mg/m², day 1, day 8, q3w）を6クール施行したが徐々に病勢が進行し、再発から18ヶ月で呼吸不全にて永眠された。

考 察

滑膜肉腫は悪性軟部腫瘍の5～10%を占める¹⁾。2017年のわが国の軟部肉腫登録数は1,790例で、組織型では脂肪肉腫、未分化多形肉腫、粘液線維肉腫、平滑筋肉腫に次いで滑膜肉腫は5番目に多いと報告されている。平均年齢35歳の若年者（やや男性に多い）の膝周囲の下肢にみられることが多く、転移巣としては肺（80%）、リンパ節（20%）、骨（9.9%）、肝臓（4.5%）の順に多い²⁾。胸腔内原発の滑膜肉腫はさわめて稀でわが国では5例の報告がある³⁾。他部位原発の滑膜肉腫と比較して、平均年齢や性差は変わらないが、局所浸潤傾向が強く、手術における十分なtumor-free-marginの確保が困難であり、2年以内に75%が局所再発すると言われる。5年生存率は46%とされ、他部位原発の滑膜肉腫の予後の半分以下であり、予後は不良である^{3)~5)}。

滑膜肉腫の病理組織学的所見は、上皮様細胞と紡錘形細胞により構成される二相性構造を特徴とし、その割合と分化の程度により、①二相型（約30%）、②単相線維型（約70%）、③単相上皮型（稀）、④低分化型（稀）の4つ

に分類される⁶⁾。本症例は上皮様成分がみられず単相線維型であった。免疫染色による鑑別診断ではcytokeratin, EMA, BCL2などが知られているが、特異的なマーカーはない。このため単相線維型の診断は線維肉腫や平滑筋肉腫などの他の肉腫との鑑別が難しい。しかし、滑膜肉腫には特異的な遺伝子異常による染色体相互転座t(X;18)(p11.2;q11.2)が存在し、この転座によりSS18遺伝子とSSX1/2/4遺伝子との融合（キメラ）遺伝子が形成される。GuillouらによればSS18-SSX1/2融合遺伝子変異の滑膜肉腫における陽性率は感度96%、特異度100%とされており⁷⁾。この転座や融合遺伝子の証明が決め手となることも多い。

滑膜肉腫の治療の原則は外科的切除である。周術期補助化学療法〔DXR＋イホスファミド（ifosfamide：IFO）〕については確立されておらず、高悪性度（腫瘍径5cm以上、R1切除以上、N1以上）や胸腔内発症の場合には術後補助化学療法を考慮するとよとの報告もあるが、今後の課題である⁸⁾。

再発・進行例では化学療法が適応となるが、2023年1月現在、わが国で再発・切除不能の悪性軟部腫瘍に対する保険収載のある薬剤は5剤で、IFO, DXRに加えて、2012年9月にpazopanib、2015年9月にtrabectedin、2016年2月にeribulinが承認された。2次治療以降の滑膜肉腫に対しての有効性は、DXRは全奏効率（overall response rate：ORR）21.5%、無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）6.3ヶ月とされており、IFOを1次治療で使用していなければIFO単剤も検討される⁹⁾、pazopanibはORR 18.9%、PFS 5.3ヶ月、trabectedinはORR 12.3%、PFS 3.4ヶ月、eribulinはORR 23.1%、治療成功期間（time-to-treatment failure：TTF）3.7ヶ月と報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。

本症例は上記薬剤を使用後もperformance status（PS）が保たれており臓器横断的な治療薬も考慮した。しかしマイクロサテライト不安定性（microsatellite insta-

bility : MSI) はみられず, *NTRK* 融合遺伝子変異は本人の希望で検索しなかった. 滑膜肉腫では MSI や *NTRK* 融合遺伝子変異は発現率が 1% 以下と言われており, 治療につながる可能性は非常に低い^{12) 13)}.

今後の新たな治療法として, 癌の増殖・生存に重要な細胞内シグナル伝達因子であるホスファチジルイノシトール-3キナーゼ (phosphatidylinositol-3 kinase : PI3K) を阻害する薬剤が開発段階である¹⁴⁾. また, 滑膜肉腫は癌抗原である NY-ESO-1 抗原の発現率が高く, これを認識する TCR 遺伝子を患者自身の T リンパ球に導入して癌細胞を攻撃させる治療も期待されている¹⁵⁾.

本症例は再発時にはきわめて急速な進行であったが, 化学療法により一定の延命効果が得られた貴重な症例であり報告する.

著者の COI (conflicts of interest) 開示 : 本論文発表内容に関して申告なし.

引用文献

- 1) Thway K, et al. Synovial sarcoma: defining features and diagnostic evolution. *Ann Diagn Pathol* 2014; 18: 369-80.
- 2) Amankwah EK, et al. Epidemiology and therapies for metastatic sarcoma. *Clin Epidemiol* 2013; 5: 147-62.
- 3) 折茂真実, 他. 胸腔内原発滑膜肉腫の 1 例. *日呼吸会誌* 2017 ; 6 : 341-5.
- 4) Essary LR, et al. Primary pleuropulmonary synovial sarcoma: reappraisal of a recently described anatomic subset. *Cancer* 2002; 94: 459-69.
- 5) Hartel PH, et al. Primary pulmonary and mediastinal synovial sarcoma: a clinicopathologic study of 60 cases and comparison with five prior series. *Mod Pathol* 2007; 20: 760-9.
- 6) Okamoto S, et al. Primary pulmonary synovial sarcoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 11 cases. *Hum Pathol* 2004; 35: 850-6.
- 7) Guillou L, 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 pathologists: a molecular analysis of 221 mesenchymal tumors fixed in different fixatives. *Hum Pathol* 2001; 32: 105-12.
- 8) Gronchi A, et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STs 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 812-22.
- 9) Desar IME, et al. Systemic treatment for adults with synovial sarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2018; 19: 13.
- 10) Carroll C, et al. Meta-analysis of pazopanib and trabectedin effectiveness in previously treated metastatic synovial sarcoma (second-line setting and beyond). *Future Oncol* 2022; 18: 3651-65.
- 11) Kawai A, et al. Safety and effectiveness of eribulin in Japanese patients with soft tissue sarcoma including rare subtypes: a post-marketing observational study. *BMC Cancer* 2022; 22: 528.
- 12) Le DT, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357: 409-13.
- 13) Siozopoulou V, et al. *NTRK* fusions in sarcomas: diagnostic challenges and clinical aspects. *Diagnostics* 2021; 11: 478.
- 14) Namatame N, et al. Antitumor profile of the PI3K inhibitor ZSTK474 in human sarcoma cell lines. *Oncotarget* 2018; 9: 35141-61.
- 15) Gyurdieva A, et al. Biomarker correlates with response to NY-ESO-1 TCR T cells in patients with synovial sarcoma. *Nat Commun* 2022; 13: 5296.

Abstract**A case of postoperative primary lung synovial sarcoma
in the form of pleural dissemination**

Moe Shioya^a, Nobuyuki Hiruta^b, Atsushi Sano^c, Koyuru Uchibori^a,
Kenta Takashima^a and Yasuo Matsuzawa^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Toho University Sakura Medical Center

^bDepartment of Pathology, Toho University Sakura Medical Center

^cDepartment of Respiratory Surgery, Toho University Sakura Medical Center

A lung tumor was detected in a 70-year-old-man in the course of investigation of metastasis from bladder carcinoma. He underwent a left lower lobectomy and was diagnosed with primary lung synovial sarcoma (pT2aN0M0-Stage IB).

Nine months after the surgery, he presented with dyspnea. Computed tomography revealed giant tumors (maximum 170 mm) in the form of pleural dissemination. Although the tumors progressed extremely rapidly, he was able to survive for 18 months after the recurrence due to chemotherapy. Primary lung synovial sarcoma is an extremely rare disease for which there is no established treatment. We herein report this case with a literature review.