

病理の現場から

ラブドイド形質を伴う肉腫型悪性中皮腫の一部検例

陸 美穂* 村上 秀樹* 小野 謙三**
横山 多佳子† 加藤 宗博† 笠井 謙次*

内容紹介

アスベスト曝露の既往を有し、ラブドイド形質を伴う、稀な肉腫型悪性中皮腫の一部検例を報告する。

呼吸困難を主訴に受診した元・建設業の78歳男性。胸膜腫瘍および胸水を認め、胸膜中皮腫が疑われたが、非常に進行が早く、約2カ月後には軟部組織への浸潤による背部腫瘍が出現し、初診から約5カ月後に呼吸不全で死亡された。

剖検時には、肺、横隔膜、肝臓、軟部組織にまで腫瘍の進展がみられた。病理組織学的には、肺胞内にアスベスト小体を認めた。腫瘍にはラブドイド形質を呈する異型細胞の広がり認め、肉腫型悪性中皮腫のほかに、肺がん、肉腫との鑑別を要した。各種免疫組織化学染色、蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (fluorescence *in situ* hybridization : FISH) を行い、その結果より、アスベスト曝露を背景に発生した、ラブドイド形質を示す肉腫型悪性中皮腫と最終的に診断した。

はじめに

悪性中皮腫は中皮細胞を起源とし、大部分が胸膜から発生する悪性腫瘍である。腹膜や心膜に生じることもある。本邦の年間罹患者数は約900人で¹⁾、生存期間中央値は7～17カ月とされる^{2,3)}。胸膜中皮腫は、主因としてアスベスト曝露が周知され、曝露後40年程度の潜伏期間において発症することが多い。今回は、ラブドイド形質を呈した稀な肉腫型悪性中皮腫の一部検例を提示する。

1. 症 例

【患者】78歳、男性

【主訴】呼吸困難

【既往歴】30年前、胃潰瘍で胃切除術。高血圧

【生活歴】元・建設業(アスベスト曝露歴は不明)。

喫煙：20歳から1日20本

【臨床病歴】

徐々に進行する呼吸困難のため、旭労災病院呼吸器内科を受診した。CTで右胸水貯留と右壁側胸膜腫瘍を認め、悪性腫瘍が疑われた。胸水細胞診と右胸膜腫瘍の胸腔鏡生検では診断的な所見は得られなかった。

約2カ月後、右背部に突出する腫瘍が出現し、針生検で分化度の低い異型細胞が認められ、悪性中皮腫等が疑われたが、免疫組織化学染色では中皮細胞マーカーの発現がほとんど認められず、中皮腫と確定しきれない結果であった。緩和治療と

— Key words —
肉腫型中皮腫, ラブドイド形質, アスベスト, 胸膜腫瘍

* Miho Riku, Hideki Murakami, Kenji Kasai :
愛知医科大学医学部病理学講座

** Kenzo Ono : 旭労災病院病理診断科

† Takako Yokoyama, Munehiro Kato : 旭労災病院呼吸器内科

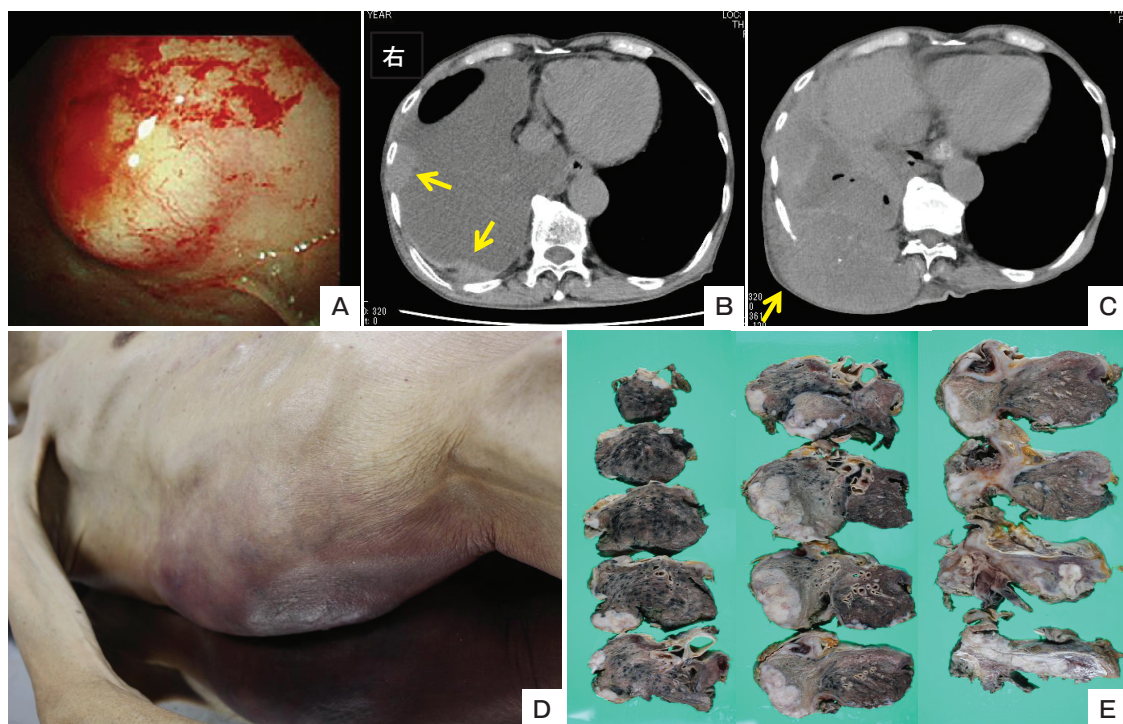


図1 検査結果・剖検所見

- (A) 胸腔鏡では、胸腔に突出する壁側胸膜の腫瘍を認めた。
 (B) 初診時の胸部 CT では、右胸水貯留、壁側胸膜の肥厚(矢印)を認めた。
 (C) 2 カ月後の CT では、右胸腔から背部皮下に進展する腫瘍(矢印)を認めた。
 (D) 剖検時には、右側胸部～背部に巨大な皮下腫瘍が観察された。
 (E) 右肺の断面では、壁側胸膜から肺実質および横隔膜へ浸潤する白色の腫瘍がみられた。

(筆者提供)

対症療法を行ったが、肺炎を併発し、呼吸状態が悪化。

初診から約 5 カ月後に死亡。遺族の同意を得て病理解剖を行った。

【検査所見】

・腫瘍マーカー (初診時)

CEA (carcinoembryonic antigen : 癌胎児性抗原) 2.49 ng/mL (正常 5.0 以下), CYFRA (cytokeratin 19 fragment : サイトケラチン 19 フラグメント) 1.3 ng/mL (正常 1.5 以下), Pro-GRP (pro-gastrin-releasing peptide : ガストリン放出ペプチド前駆体) 2.49 pg/mL (正常 46 以下)

・胸腔鏡 (図 1 A)

右壁側胸膜に、白色調で易出血性の腫瘍を数カ所認めた。

・CT (図 1 B, C)

初診時：右胸腔に、胸水が多量に貯留。壁側胸

膜から胸腔内に腫瘍が突出していた。肺野には明らかな腫瘍を認めなかった。

2 カ月後：腫瘍の増大に加えて、横隔膜、背部皮下軟部組織への浸潤および右下部肋骨の破壊がみられた。

【剖検所見】

・外表所見

右背部の肩甲骨下極付近から腰部にかけて、皮下腫瘍による膨隆が認められた(図 1 D)。

・胸腔・肺の肉眼所見

両側壁側胸膜に胸膜プラークを認めた。両肺上葉には軽度の気腫性変化を認めた。右肺は壁側胸膜とほぼ全周性に癒着し、胸膜腫瘍と接した肺実質には、径 10～50mm の結節が形成されていた。そして下葉付近では、横隔膜から肝右葉および胸壁軟部組織～背部皮下にかけて浸潤していた(図 1 E)。左下部肋間筋には、約 10mm の遠隔転移

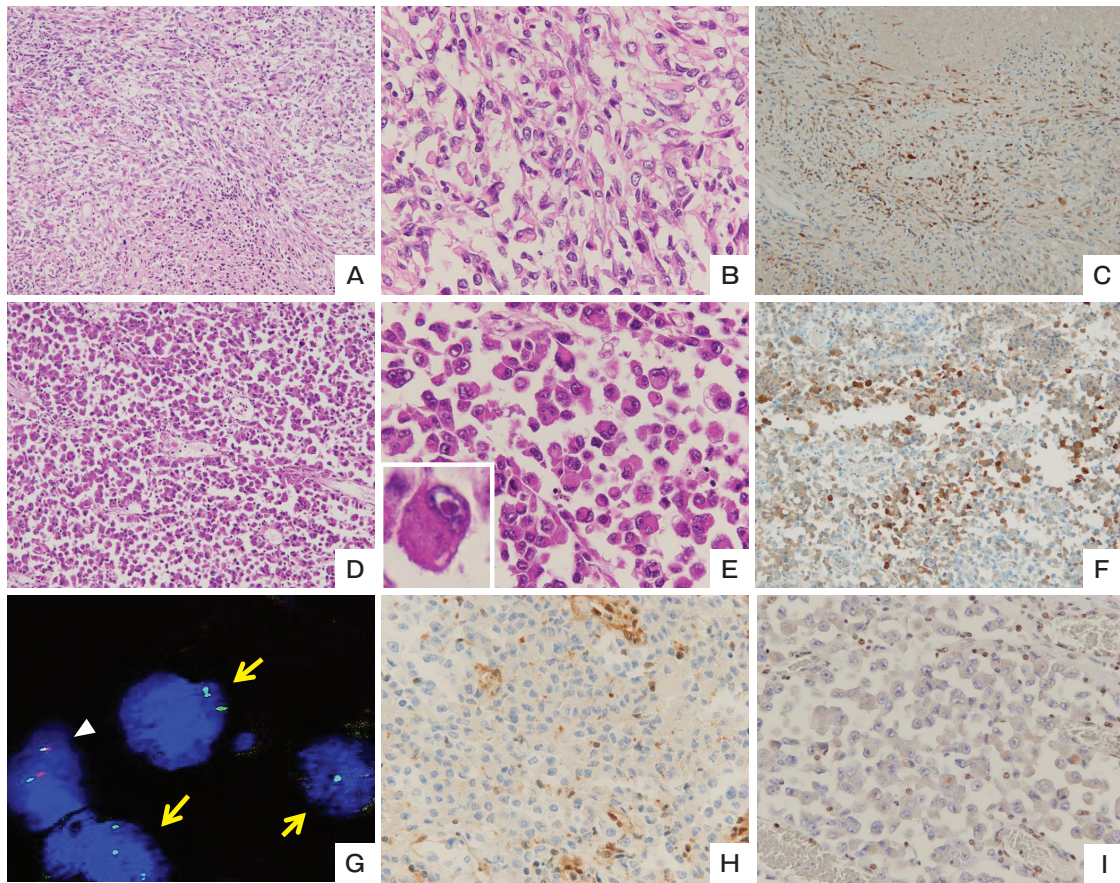


図2 胸腔・肺の組織学的所見

A, B: 胸膜から肺に浸潤する病変は、紡錘形～多極性の異型細胞が増殖する肉腫様の所見を示した。D, E: 軟部組織に浸潤する病変は、ラプドイド形質を呈する異型細胞の所見を呈した。明瞭な核小体を伴い、豊富な細胞質には淡好酸性球状の細胞質内封入体を容れている(E 枠内)。C, F: どちらの成分も、抗カルレチニン抗体を用いた免疫組織化学染色に一部陽性であった。

G: 9p21 (*p16^{INK4A}*) FISH では、腫瘍細胞に9p セントロメア(緑色)のシグナルを認めるが、*p16^{INK4A}* 遺伝子(赤色)のシグナルが消失しており、9p21 のホモ接合性欠失を示した(黄色矢印)。正常細胞は赤と緑のシグナルが両方認められた(白色矢頭、青色は DAPI 染色した細胞核)。同領域に存在する遺伝子 *MTAP* (H) の発現は、正常細胞(リンパ球、血管内皮等)には発現が認められるのに対し、腫瘍細胞では認められなかった。

I: BAP1 は正常細胞(リンパ球等)には発現が認められるのに対し、腫瘍細胞では消失していた。

A, D: HE × 200, B, E: HE × 600, C, F: 抗カルレチニン免疫組織化学染色 × 200, G: 9p21 (*p16^{INK4A}*) FISH, H: 抗 *MTAP* 免疫組織化学染色 × 400, I: 抗 BAP1 免疫組織化学染色 × 400

(筆者提供)

巣と考えられる結節を認めた。

・胸腔・肺の組織学的所見

胸膜腫瘍から肺に浸潤する病変の主体は、主に無秩序に増殖する紡錘形～多極性の異型細胞から成る肉腫様の組織であったが(図2A, B), 胸膜から胸壁軟部組織および背部皮下へ浸潤する病変では、広い好酸性の細胞質を有する、大型で多角形のラプドイド形質を示す腫瘍細胞がシート状に増殖していた(図2D, E)。

両病変において、腫瘍細胞の核異型は高度で、多数の核分裂像および多核の細胞がみられた。軟部組織に浸潤する後者の病変では、より強い壊死傾向を認め、細胞同士の接着が失われていた。肺実質にアスベスト小体を少数認めたが、アスベスト曝露に伴う線維化病変はほとんど観察されなかった。

鑑別として、肉腫型中皮腫のほか、肺肉腫様癌、*SMARCA4* 欠損型胸部肉腫(*SMARCA4*-deficient

表 1 免疫組織化学染色の結果

マーカー/ 遺伝子産物	生検	病理解剖
中皮細胞マーカー		
カルレチニン	一部陽性	一部陽性
CK (サイトケラチン) 5/6	陰性	陰性
WT1 (Wilms tumor protein)	陰性	陰性
D2-40	陰性	陰性
上皮マーカー		
CAM5.2 (汎サイトケラチン)	陽性	陽性
AE1/AE3 (汎サイトケラチン)		一部陽性
CK 7	一部陽性	一部陽性
肺がんマーカー		
TTF-1 (Thyroid transcription factor-1)	陰性	陰性
Napsin A	陰性	陰性
p63	陰性	
シナプトフィジン	陰性	
クロモグラニン	陰性	
腺がんマーカー		
CEA	陰性	陰性
EpCAM (Epithelial cell adhesion molecule)	陰性	
Claudin 4		陰性
肉腫関連マーカー		
INI1/BAF47		陽性(正常発現)
BRG1		陽性(正常発現)
中皮腫関連腫瘍抑制遺伝子		
BAP1		陰性(発現消失)
MTAP		陰性(発現消失)
横紋筋肉腫マーカー		
Desmin	陰性	陰性
MyoD1		陰性
悪性黒色腫マーカー		
SOX10 (SRY-related HMG-box 10)		陰性

(筆者作成)

thoracic sarcoma), 高齢発症の類上皮肉腫, 横紋筋肉腫等があがった。免疫組織化学では, 上皮細胞マーカーが陽性を示した。中皮細胞マーカーでは, 肉腫様成分(図2C), ラブドイド成分(図2F)

共に, カルレチニンのみが一部の腫瘍細胞に陽性であった(表1)。

肺がん関連のマーカー (TTF-1, NapsinA, p63, シナプトフィジン, クロモグラニン, CEA,

EpCAM, Claudin 4)は陰性であった。*SMARCA4*-deficient thoracic sarcomaで陰性となる*SMARCA4*の転写産物BRG1, 類上皮肉腫で発現が低下する, 遺伝子*SMARCB1*の転写産物INI1/BAF47の発現は保たれていた。横紋筋肉腫のマーカーであるDesmin およびMyoD1は陰性であった。

FISHでは, *p16^{INK4A}*の存在する9番染色体短腕(9p21)のホモ接合性欠失を認めた(図2G)。免疫染色では, 9p21の領域に存在する遺伝子産物であるMTAP (methylthioadenosine phosphorylase)の発現が消失しており, FISHの結果と合致した(図2H)。また, BAP1 (BRCA-1 associated protein 1)も陰性であった(図2I)。

以上より, アスベスト曝露を背景に発生した, ラブドイド形質を示す肉腫型悪性中皮腫と診断した。

・肺炎

左上葉に気管支肺炎を認めた。感染脾の所見を伴っており, 菌血症が示唆された。

・前立腺がん

辺縁領域にGleasonスコア3+4の前立腺がん(5×7mm)を認めた。転移は認めなかった。

・心臓

心外膜脂肪組織には膠様変性がみられ, 悪液質によるものと考えられた。

【剖検診断】

・多重がん

＊肉腫型中皮腫(右胸膜原発, 直接浸潤: 右肺, 横隔膜, 肝右葉, 右胸壁軟部組織～右背部皮下組織 転移: 左肋間筋 T4NXM1 Stage IV)

＊前立腺ラテントがん(腺がん, Gleasonスコア3+4=7, 転移・浸潤: なし)

・気管支肺炎および菌血症

・胃切除後

II. 考 察

中皮腫はきわめて多彩な組織像を示すことが知られ, 鑑別診断も多岐にわたる。WHO分類(第4版 2015年)では, 組織構築パターンによって上皮型, 肉腫型に分類され, さらに肉腫型は線維形成型と二相型に亜分類される⁴⁾。

肉腫型は, 中皮腫のうち20～40%を占め, 間葉系細胞に類似する紡錘形細胞のびまん性増殖からなるが, 大型で多型性に富む腫瘍細胞が出現する場合もあり, さまざまな肉腫との鑑別が問題となる。

肉腫型中皮腫は, 免疫組織化学によりサイトケラチンがさまざまな程度で陽性となるが, ケラチン陽性の肉腫も存在するため, 鑑別の根拠とはならない。一般に, 中皮細胞マーカーは肉腫型中皮腫では発現が弱く, カルレチニンとD2-40の陽性率は30%程度, CK5/6とWT1の感度はさらに低いと報告されており, これらの抗体での鑑別は難しい⁵⁾。

本症例では, カルレチニンのみが一部の細胞に陽性であった。悪性胸膜中皮腫のゲノム異常の特徴として, 多数の部分的な染色体の欠失や, 腫瘍抑制遺伝子(*BAP1*, *p16^{INK4A}*, *NF2*)の不活化変異(欠失および遺伝子変異)が検出されることが明らかになっている。

悪性胸膜中皮腫の次世代シーケンシング解析では, *BAP1* 遺伝子の変異が57%検出されているが⁶⁾, *BAP1* 遺伝子変異が中皮腫のほかに検出されるのは, プドウ膜悪性黒色腫, 腎淡明細胞がん, 管内胆管がんなど, 比較的限られた腫瘍である。また胸膜中皮腫では, FISHで70%に*p16^{INK4A}*のホモ接合性欠失がみられ, さらに肉腫型中皮腫では, その割合が90～100%と高くなるとされる⁷⁾。

本症例では, 免疫組織化学染色でカルレチニンが一部の腫瘍細胞で陽性となり, *BAP1*の発現消失およびFISHで, 9p21領域のホモ接合性欠失が検出され, さらにアスベスト曝露(肺内にアスベスト小体)がみられることから, 悪性胸膜中皮腫と診断した。

本症例の特徴は, 軟部組織に浸潤する病変の異型細胞が, ラブドイド形質を呈したことである。ラブドイド形質を呈する腫瘍細胞(以下, ラブドイド細胞と略す)は, 明瞭な核小体を伴う, 泡沫状の核を有する大型・多角形の細胞であり, 淡好酸性球状の細胞質内封入体で細胞質が腫大し, 核が圧迫された形態となる。一見, 横紋筋肉腫(rhabdomyosarcoma)の腫瘍細胞に類似している

が、横紋筋肉腫への分化を示唆するものではないとされる。腫瘍内にラブドイド細胞の成分が混在した場合、腫瘍細胞が未分化であることを意味し、予後不良の所見とされる⁸⁾。

ラブドイド細胞の成分を含む中皮腫は稀であり、胸膜に発生した症例の報告は、検索し得る限りでは、これまでに 11 例のみである^{8)~10)}。上皮型、肉腫型、二相型いずれの組織型の中皮腫にも合併し得るが、非常に予後不良で、診断後平均生存期間は 3.8 カ月という報告もある⁸⁾。本症例でも急速な臨床経過をたどり、初診から約 5 カ月で死亡された。しかし、組織量に乏しい生検では、同じような形態を有する他の腫瘍との鑑別はしばしば困難である。ラブドイド細胞の部分の採取されていなかったり、本症例のように、壊死が強く形態的評価が困難だったりする症例も多いと推測される。

本症例でラブドイド細胞を観察し得たのは、剖検によって腫瘍の全体を精査できたことによると思われる。ラブドイド細胞の成分を有する肉腫型中皮腫の症例は稀少であるため、免疫染色パターンや予後との関連等について、今後より多くの症例を集積した検討が必要と考えられる。

おわりに

腫瘍成分にラブドイド細胞を含む、肉腫型悪性中皮腫の剖検例を提示した。比較的稀な組織型であり、早期診断に向けて今後の症例の蓄積が必要である。

利益相反

本論文に関して、筆者らが開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス：全国がん罹患モニタリング集計 2015 年罹患数・率報告 . https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/brochure/monitoring.html. 2021 年 2 月 1 日閲覧
- 2) Manzini VDP, et al : Prognostic factors of malignant mesothelioma of the pleura. *Cancer* 1993 ; **72** : 410-417.
- 3) Curran D, et al : Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the european organization for research and treatment of cancer experience. *J Clin Oncol* 1998 ; **16** : 145-152.
- 4) Roggli V, et al : Sarcomatoid, desmoplastic, and biphasic mesothelioma. Travis WD, et al eds. WHO Classification of Tumours of Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2015 ; p154-168.
- 5) Hinterberger M, et al : D2-40 and calretinin—a tissue microarray analysis of 341 malignant mesotheliomas with emphasis on sarcomatoid differentiation. *Mod Pathol* 2007 ; **20** : 248-255.
- 6) Bueno R, et al : Comprehensive genomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies recurrent mutations, gene fusions and splicing alterations. *Nat Genet* 2016 ; **48** : 407-416.
- 7) Tochigi N, et al : p16 Deletion in sarcomatoid tumors of the lung and pleura. *Arch Pathol Lab Med* 2013 ; **137** : 632-636.
- 8) Ordóñez NG, et al : Mesothelioma with rhabdoid features: an ultrastructural and immunohistochemical study of 10 cases. *Mod Pathol* 2006 ; **19** : 373-383.
- 9) Puttagunta L, et al : Deciduoid epithelial mesothelioma of the pleura with focal rhabdoid change (letter). *Am J Surg Pathol* 2000 ; **24** : 1440-1443.
- 10) Kimura N, et al : SMARCB1/INI1/BAF47- deficient pleural malignant mesothelioma with rhabdoid features. *Pathol Int* 2018 ; **68** : 128-132.