

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

診断病理 (2014.04) 31巻2号:147～151.

Clear cell sarcoma-like gastrointestinal tumorの1例

永田 真莉乃, 青木 直子, 及川 賢輔, 松田 佳也, 熊井 琢
美, 木村 昭治, 佐藤 啓介, 櫻井 宏治, 長谷川 匡, 小林 博
也

症 例 報 告

Clear cell sarcoma-like gastrointestinal tumor の 1 例

永 田 真 莉 乃 ¹ , 青 木 直 子 ¹ , 及 川 賢 輔 ¹ , 松

田 佳 也 ¹ , 熊 井 琢 美 ¹ ,

木 村 昭 治 ² , 佐 藤 啓 介 ³ , 櫻 井 宏 治 ³ , 長 谷

川 匡 ⁴ , 小 林 博 也 ¹

(¹ 旭 川 医 科 大 学 病 理 学 講 座 免 疫 病 理 分 野 、 ²

同 看 護 学 講 座 、 ³ 旭 川 厚 生 病 院 病 理 部 、 ⁴ 札

幌 医 科 大 学 付 属 病 院 病 理 部)

別 冊 請 求 先 : 〒 078-8510 旭 川 市 緑 ヶ 丘 東 2 条 1

丁 目 1 - 1 旭 川 医 科 大 学 病 理 学 講 座 免 疫 病

理 分 野 青 木 直 子

A case of clear cell sarcoma-like gastrointestinal tumor

Marino Nagata¹, Naoko Aoki¹, Kensuke Oikawa¹, Yoshinari Matsuda¹, Takumi Kumai¹, Shoji

Kimura², Keisuke Sato³, Hiroharu Sakurai³, Tadashi Hasegawa⁴, Hiroya Kobayashi¹

1 Department of Pathology, Asahikawa Medical University

2 School of Nursing, Asahikawa Medical University

要 旨 :

症 例 は 50 代 男 性 の 3cm 大 の 食 道 粘 膜 下 腫 瘍 。

組 織 学 的 に は 短 紡 錘 形 の 腫 瘍 細 胞 の 増 生 が 主

体 で 、 破 骨 細 胞 様 の 多 核 巨 細 胞 を 伴 っ て い た 。

腫 瘍 周 囲 に は lymphoid cuff が 認 め ら れ た 。 腫 瘍 細

胞 は vimentin , S-100 蛋 白 , SOX10 陽 性 , CD34 が focal

に 陽 性 , HMB-45 , c-kit , α -SMA が 陰 性 で あ っ た 。

FISH に よ り EWSR1 の 融 合 遺 伝 子 が 生 じ て い る と

考 え ら れ , clear cell sarcoma-like gastrointestinal tumor と 診 断 し た 。

若 干 の 文 献 的 考 察 を 加 え 報 告 す る 。

キ ー ワ ー ド : esophagus, stromal tumor, clear cell sarcoma,

immunohistochemistry, osteoclast

はじめに

Clear cell sarcoma-like gastrointestinal tumor: CCSLGT は消化管に発生する非常にまれな間葉系由来の悪性腫瘍である。病理組織学的には紡錘形腫瘍細胞が胞巣状またはシート状に増殖し、破骨細胞様の多核巨細胞をともなう。CCSLGT では、S-100 蛋白と SOX10 が陽性であるが HMB-45 は陰性であり、悪性黒色腫や clear cell sarcoma of soft parts(CCS) とは区別される。CCS と同様に EWSR1 の融合遺伝子が生じていることも特徴的である。CCSLGT は悪性度の高い腫瘍であるため、特に GIST など他の間葉系腫瘍と鑑別することが重要である。今回我々は食道に発生した CCSLGT を経験したので報告する。

症例

患者：50代，男性。

主訴：嚥下時の胸のつかえ感。体重減少。

既往歴：高血圧，甲状腺乳頭癌。

現病歴：当院初診の5ヶ月前より，嚥下時の

胸のつかえ感を自覚していた。当院初診の1ヶ月前に前医にて上部消化管造影が施行され、食道粘膜下腫瘍を指摘されたため当院を紹介され受診した。上部消化管超音波内視鏡を施行したところ、門歯より32cm～36cmに4cm大の腫瘍が発見され、生検の結果肉腫が疑われたため胸部食道亜全摘術が施行された。

肉眼所見：噴門部から約5cm口側の胸部下部食道に、粘膜面平滑で辺縁明瞭、正常粘膜と同様の色調を呈し、ドーム状に隆起した30mm×23mm×23mmの腫瘍を認めた(図1)。

固定後の断面では、白色を呈する充実性の腫瘍が周囲圧排性に増殖していた(図2A)。また、この腫瘍とは別に食道-胃移行部の粘膜下組織から固有筋層内に約5mm大の腫瘍性病変がいくつも見られ、その断面は辺縁明瞭で白色を呈し、周囲圧排性に増殖していた(図2B)。

組織学的所見：腫瘍は粘膜筋板直下から固有筋層の直上の範囲に位置し、一部に浸潤性の増殖が見られたが、辺縁は比較的境界明瞭で

あった (図 3A)。腫瘍の周囲にはリンパ濾胞が認められ lymphoid cuff を形成していた (図 3B)。腫瘍細胞は好酸性の細胞質をもち、小型卵円形もしくは短紡錘形で、胞巣状もしくは束状に増殖していた (図 3C)。また、破骨細胞様の多核巨細胞が認められる部位があった (図 3C)。破骨細胞の分布は非常に不均一でありほとんど認められない領域も存在した。核分裂像は 50HPF あたり 2 個程度で、MIB-1 index は約 15 % であった。免疫組織化学では、vimentin、S-100 蛋白、SOX10 が陽性、CD34、CD56 が focal に陽性で、ケラチン、HMB-45、c-kit、 α -SMA、CD68 が陰性であった (図 4)。破骨細胞様の多核巨細胞は CD68 が陽性で S-100 蛋白は陰性であった。免疫組織化学の結果を表 1 に示す。EWSR1 プローブを用いた FISH の結果、数 % の腫瘍細胞に split signal が検出され、EWSR1 の融合遺伝子が生じていると考えられた (図 5)。以上より、CCSLGT と診断した。

この CCSLGT 病変とは別に食道 - 胃移行部にい

くつか存在した5mm大の腫瘤性病変は、異型の
ない平滑筋細胞様の紡錘形細胞から構成され、
腫瘍細胞は束状に交錯して増生していた。免
疫染色では α -SMA陽性、c-kit、CD34がともに
陰性であり、平滑筋腫と診断した(図6)。

経過：術後18か月が経過したが再発は認めら
れていない。

考察

CCSLGTは2003年にZambranoら¹⁾により確立された
疾患概念で、osteoclast-rich tumor of the gastrointestinal tract with features
resembling clear cell sarcoma of soft parts という病名で6例が報
告された。CCSLGTは外国での報告がほとんどで
あり現在までに約20例程度が報告されている。
好発部位は小腸、次いで胃で、結腸に発生し
た例もある^{1,2)}。調べえた限りでは食道に発生
した報告は認められず、本症例が初めての報
告となる。短期間での局所再発や、リンパ節
転移、遠隔臓器転移や腫瘍死の転帰をとるこ
ともあり、非常に悪性度の高い腫瘍で、予後

不良の疾患であると考えられている^{2,3)}。消化管壁内に発生する間葉系由来の悪性腫瘍であり、基底膜を越え粘膜内に浸潤し潰瘍を形成したり、漿膜に浸潤したりする場合もある。

” features resembling clear cell sarcoma” との名称にもあるように、組織学的には中型の淡明または好酸性の細胞質を持つ卵円形から紡錘形腫瘍細胞が、シート状または胞巣状に増殖する像を呈する。偽乳頭状、pseudoalveolar や束状の増殖パターンを示す場合もある^{1,3)}。CCSでは腫瘍性の多核巨細胞がしばしば散見されるが、CCSLGTでは破骨細胞様の多核巨細胞が散見されることが特徴的である²⁾。腫瘍細胞は免疫組織化学的に、vimentin、S-100 蛋白と SOX10 が陽性であり、CD56 やシナプトフィジン、NSE等の神経内分泌系のマーカーも陽性となる場合がある^{1,3)}。CCSでは陽性になるHMB-45、Melan-Aなどのメラノサイト系マーカーはCCSLGTでは陰性となる。またc-kit、CD34、desmin、 α -SMA、ケラチンは陰性である^{1,2,3)}。破骨細胞様の多核巨細胞は、過去の報告

1) 、また今回症例でも CD68 は陽性、S-100 蛋白質は陰性であり、腫瘍細胞本体ではなく腫瘍による反応性の増生と考えられる。電顕的所見としては、腫瘍細胞は未分化で、メラノソームは認められない¹⁾。Zambrano らは検討しえた 1 例については CCS と同様に EWSR1 を含む染色体転座が起きていることを報告した。その後、Antonescu ら⁴⁾、Stockman³⁾ らによる類似症例の検討においても、CCS 同様に CCSLGT で EWSR1 の融合遺伝子が生じていることが示されている。

以上のように CCSLGT は非常に新しい疾患概念である。2010 年に Kosemehmetoglu らは 13 例の CCSLGT を検討し、ここではじめて Clear cell sarcom-like gastrointestinal tumour (CCSLGT) の名称を使用した²⁾。その後 2012 年に Stockman らは CCS 類似の消化管腫瘍 16 例を報告しているが、破骨細胞が認められない症例もあること、また S-100 蛋白質と SOX10 が陽性になることから、CCSLGT の疾患概念に入るような間葉系腫瘍を Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor (GNET) と呼ぶことを提唱している³⁾。今回症例でも破骨

細胞の分布は非常に不均一であり、破骨細胞を確認できない領域もあるため、Stockmanらの提言に同意する。表2に示すようにRosaiはその著書で、消化管に発生するメラノサイトに関連する腫瘍を5つのカテゴリーに分けている⁵⁾。この中でカテゴリー3は“Osteoclast-rich tumors of the gastrointestinal tract”として報告されてきた腫瘍であると定義し、1)S-100蛋白陽性だが他のメラノサイトのマーカーは陰性、2)EWS-ATF1融合遺伝子が生じている、3)破骨細胞様の多核巨細胞が散見されるという特徴をあげている。Rosaiの分類におけるカテゴリー1を古典的なClear cell sarcomaと考えると、カテゴリー2、3がStockmanらの提唱するGNETに分類されると考えられる。CCSLGTとの鑑別疾患としては紡錘形細胞からなる間葉系腫瘍ということで、第一にGISTが挙げられる。GISTではc-kitが95%以上の症例で陽性となり、S-100蛋白が陽性となることはごく稀である。c-kit陰性のGISTも存在するが、その場合はDOG-1やCD34が陽性となってくる³⁾。

CCSLGT では c-kit と CD34 は陰性である点が GIST とは異なっているが，今回症例では局所的に CD34 陽性の部位が認められた。これまで GIST や消化管に発生した CCS として報告されてきたものの中にも CCSLGT の疾患概念に相当する症例が含まれている可能性がある。また，单相型の滑膜肉腫もその組織学的所見が CCSLGT に類似しており，非常に稀だが消化管での発生例も報告されている。滑膜肉腫の 30% では S-100 蛋白が陽性となるが，CCSLGT では陰性である上皮性マーカーが滑膜肉腫では陽性となる。また，滑膜肉腫では $t(x;18)(p11.2;q11.2)$ による SYT-SSX 融合遺伝子をもつという点でも鑑別が可能である³⁾。さらに，悪性末梢神経鞘腫も鑑別疾患の一つである。悪性末梢神経鞘腫では紡錘形の腫瘍細胞が密に増殖する像を呈し S-100 蛋白が陽性となるが，EWSR1 を含む融合遺伝子は認められない。

以上より消化管間葉系由来紡錘形腫瘍の診断には，免疫組織化学的・分子遺伝学的な分

析や電子顕微鏡的観察を組み合わせたアプローチが有用であると考えられる。今回症例では消化管に発生する schwannoma のように著明な lymphoid cuff が認められた。また、CCLSGT に加えて平滑筋腫が散見された。間葉系腫瘍の発生に関して何らかの関連があるかもしれない。今後の症例の蓄積とさらなる検討が期待される。

本論文の要旨は第156回日本病理学会北海道支部学術集会で発表した。

文献

- 1) Zambrano E, Reyes-Mugica M, Franchi A, Rosai J. An osteoclast-rich tumor of the gastrointestinal tract with features resembling clear cell sarcoma of soft parts: reports of 6 cases of a GIST simulator. *Int J Surg Pathol* 2003;11:75-81.
- 2) Kosemehmetoglu K, Folpe AL. Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses, and osteoclast-rich tumour of the gastrointestinal tract with features resembling clear cell sarcoma of soft parts: a review and update. *J Clin Pathol* 2010;63:416-423.
- 3) Stockman DL, Miettinen M, Suster S, Spagnolo D, Dominguez-Malagon H, Hornick JL, et al. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor: clinicopathologic,

immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of 16 cases with a
reappraisal of clear cell sarcoma-like tumors of the gastrointestinal tract. Am J Surg
Pathol 2012;36:857-868.
4) Antonescu CR, Nafa K, Segal NH, Dal Cin P, Ladanyi M. EWS-CREB1: a recurrent
variant fusion in clear cell sarcoma--association with gastrointestinal location and
absence of melanocytic differentiation. Clin Cancer Res. 2006;12(18):5356-5362.
5) Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 10th edition. Edinburgh: Mosby;
2011.p695-696.
図 の 説 明
図 1 : 腫瘍の肉眼像。胸部下部食道に，粘膜
面平滑で辺縁明瞭なドーム状に隆起した腫瘤
を認めた。
図 2 : 固定後の剖面。白色を呈する充実性の
腫瘤が周囲圧排性に増殖していた。
図 3 : 腫瘍の組織学的所見。A) 腫瘍は，一部
に浸潤性の増殖が見られるが辺縁は比較的境
界明瞭であった。B) 腫瘍の周囲にはリンパ濾
胞が認められ lymphoid cuff を形成していた。C) 腫
瘍細胞は好酸性の細胞質をもち，小型卵円形

もしくは短紡錘形で，胞巣状に増殖していた。

破骨細胞様の多核巨細胞を認める部位があった。

図 4 : 腫瘍の免疫組織化学所見。S-100 蛋白，SOX10 が陽性、HMB-45 は陰性であった。腫瘍細胞は CD68 陰性であるが、破骨細胞様の多核巨細胞は CD68 陽性であった。

図 5 : EWSR1 プローブを用いた FISH。数%の腫瘍細胞に split signal (黄色矢印) が検出され、EWSR1 の融合遺伝子が生じていると考えられた。

図 6 : 食道 - 胃移行部の小腫瘤の免疫組織化学的所見。α-SMA 陽性であり、平滑筋腫と診断した。