明細胞肉腫

Clear cell sarcoma の 1 例

金児みわ子^{*1} 松原 麻貴^{*1} 小口 真司^{*1}
 宇原 久^{*1} 斎田 俊明^{*1} 石川 雅世^{*2}
 日高恵以子^{*2} 吉澤 明彦^{*2} 中島 広聖^{*2}
 中曾根 潤^{*3}

A case of clear cell sarcoma

Miwako KANEKO ^{*1}, Maki MATSUBARA ^{*1}, Shinji OGUCHI ^{*1}, Hisashi UHARA ^{*1},
 Toshiaki SAIDA ^{*1}, Masayo ISHIKAWA ^{*2}, Eiko HIDAKA ^{*2}, Akihiko
 YOSHIKAWA ^{*2}, Kousei NAKAJIMA ^{*2}, Jun NAKASONE ^{*3}

^{*1} Department of Dermatology, Shinshu University School of Medicine

^{*2} Department of Central Clinical Laboratories, Shinshu University School of Medicine

^{*3} Department of Orthopedic Surgery, Shinshu University School of Medicine

We report a case of clear cell sarcoma. A 42-year-old Japanese man noticed a solitary subcutaneous nodule on the left side of his foot 5 years previously. After incomplete removal of the nodule by an orthopedician, he was referred to our clinic. At his first visit, metastases to the left inguinal lymph nodes were already observed together with the residual nodule on the foot. Histological examination of the nodule on the foot revealed nests of round cells with clear cytoplasm separated by fibrous septa. Immunohistochemically, tumor cells were positive for S-100 protein and HMB-45. Translocation t (12; 22) (q13; q13) and other chromosomal abnormalities were detected by chromosomal analysis. We performed the amputation of his left leg and left inguinal lymph node dissection followed by adjuvant chemotherapy. However, multiple bone metastases developed a month after the surgery and he died of the disseminated disease. [*Skin Cancer (Japan)* 2001; 16: 345-348]

Key words : Clear cell sarcoma, Malignant melanoma of soft parts,
 Chromosomal translocation

はじめに

Clear cell sarcoma は全軟部肉腫の 1% ¹⁾ を占める稀な腫瘍で、しばしば臨床的に粉瘤などの

良性腫瘍と誤診される。今回我々は他医にて核出術後に Clear cell sarcoma と診断された 1 例を経験したので、若干の文献的考察を含め報告する。

症 例

患 者：42 歳，男性

^{*1} 信州大学皮膚科

^{*2} 同中央検査部

^{*3} 同整形外科

初 診：2000 年 5 月 24 日

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：初診 14 年前に左足背に鉄骨を落とし、内出血を生じた。5 年前より同部皮下にコイン大のしこりが生じているのに気づいた。約半年前より同部に痛みが出現し、増強したため近医整形外科を受診した。2000 年 4 月 28 日同医にて核出術が施行された。術中、腫瘍は長拇趾伸筋腱をまきこみ、一部黒色部分が認められた。病理組織学的に clear cell sarcoma が疑われ、拡大切除術目的で当科へ紹介された。

現 症：左足背に 9 × 5cm の褐色斑がみられ、その中央に 5 × 3 × 0.5cm 大のドーム状に隆起し下床と癒着する結節が認められた。その中央部には前医での手術瘢痕が存在し、一部に小潰瘍を伴っていた (図 1)。また、左鼠径部に 3cm 大のリンパ節腫大を触知した。

検査所見：血液・尿検査では LDH 362U/l と上昇している他は異常を認めない。また、画像検査では左鼠径リンパ節以外に転移を疑わせる所見を認めなかった。

治 療：6 月 20 日左下腿切断術および左鼠径リンパ節郭清術を施行した。

病理組織所見：1) 左足背の腫瘍 (当科の切除標本)：腫瘍は表皮との連続性なしに皮下に

小葉状、島状に増殖する (図 2)。腫瘍巣は膠原線維で大小の胞巣に区画されており、腫瘍細胞は淡い好酸性の胞体を有し、核は類円形、大小不同で核小体が顕著であった。核分裂像、多核巨細胞も散見された。メラニンはごく一部に認められた (図 3)。前医の核出標本も同様の所見であった。2) 左鼠径リンパ節：左足背腫瘍と同様の腫瘍細胞の増殖が認められた (図 4)。

免疫組織学的所見：腫瘍細胞は S-100 蛋白、HMB-45、ビメンチンに陽性であった。

染色体解析：SKY 法にて特徴的な 12 番染色体長腕と 22 番染色体長腕の相互転座の他、7 番、8 番のトリソミーなど多数の構造異常がみられた (図 5)。G 分染法にて核型は 45,X,-Y,del(1)

図 1. 当科初診時の臨床像 (左足背)

図 2. 左足背結節の組織像 (H.E. 染色 弱拡大)

図 3. 左足背結節の組織像 (H.E. 染色 強拡大)

図4. 左鼠径リンパ節転移巣の組織像 (H.E. 染色)

(p11), -5, +add (7) (p22), +add (8) (p11.2), del (9) (p11), i (10) (q10), -11, t (12; 22) (q13; q13), add (16) (q13), add (17) (p11), add (19) (q13.1), -20, +mar[10]/44, X, idem, -mar[6]であった。

経過：Clear cell sarcomaと診断し、術後DAV-Feron (DTIC, ACNU, VCR, IFN- β)療法を1クール施行したが、術後1カ月の7月には多発性骨転移、8月にはDICを併発し、同年9月に永眠された。

考 察

Clear cell sarcomaは1965年にEnzingerが提唱した腱、腱鞘から発生する腫瘍で²⁾、電顕的にメラノソームが認められることなどから別名malignant melanoma of soft partsとも呼ばれている³⁾。若年成人の四肢、特に下肢に数年の経過で増大する無症候性の皮下結節として出現し、やがて自発痛や圧痛を生じることが多い。約半数の症例で外傷の既往がみられ、発症の誘因となっている可能性が考えられる³⁾。

臨床診断は難しく、約半数例が臨床的に初回は粉瘤などの良性腫瘍と診断されている⁴⁾。自験例も当初は悪性腫瘍とは考えられず、他医にて核出術が施行された。本腫瘍は病理組織学的に皮下に胞体の淡明な腫瘍細胞が膠原線維で区画される胞巣をなして増殖し、免疫染色で70~90%の症例でS-100蛋白、HMB-45、ビメンチン陽性を呈する¹⁾³⁾⁵⁾。メラニン色素は肉眼

図5. 染色体解析 (SKY 法)
12 番染色体長腕と22 番染色体長腕の相互転座 (矢印) などの異常が認められる

的に4分の1、組織学的に約半数の症例で病変の一部に認められる¹⁾⁶⁾。自験例も核出術時に腫瘍の一部に黒色部分が認められており、組織学的にメラニンが検出された。本腫瘍は染色体検査にて12番染色体長腕と22番染色体長腕の相互転座が認められることが特徴であり、60%以上の症例で転座が認められ、診断確定に有用である¹⁾⁷⁾。また、12番と22番染色体の相互転座がみられない症例でも大部分の症例で22番染色体にトリソミーや何らかの構造異常がみられるとされている⁸⁾。22番染色体にはRNA合成に関与するEwing's sarcoma oncogene (EWS)が、12番染色体には転写活性因子ATF1が局在し、両染色体の相互転座によりEWSとATF1が癒合してキメラ遺伝子EWS/ATF1が形成される。この結果生じるキメラ蛋白EWS/ATF1ではEWSのRNA-binding domainがATF1のbZIP DNA binding domainに変わり、転写活性が上昇して、clear cell sarcomaの腫瘍形成に関与するとされている⁹⁾¹⁰⁾。近年clear cell sarcomaの診断にEWS/ATF1を検出するRT-PCR法も施行されるようになった。また、その他の染色体構造異常としては7番、8番のトリソミーが各々50%、70%と高率に認められる¹¹⁾。なお、通常の皮膚の悪性黒色腫では12番と22番染色体の相互転座の報告はみられない¹²⁾。予後は腫瘍の大きさと相関し、2cm以上の腫瘍はそれ以下の腫瘍に比し有意に予後が不良とされている。転移部位は肺、所属リンパ節、骨に多

い³⁾。所属リンパ節に転移を生じた症例は全例遠隔転移を生じたとの報告があり、化学療法抵抗性なことから予後は不良である。5生率は54%と報告されている⁴⁾。

自験例は臨床・病理・染色体検査いずれも典型的な症例であり、急速に進行し、予後はきわめて不良であった。clear cell sarcomaの予後改善には本腫瘍に対する正しい認識を持ち、早期診断に努めるとともに、本腫瘍に有効な新たな治療法の開発が切望される。

文 献

- 1) d'Amore, E.S.G., Ninfo, V. : Clear cell tumors of the somatic soft tissues. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 14 : 270-280, 1997.
- 2) Enzinger, F.M. : Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses: an analysis of 21 cases. *Cancer*, 18 : 1163-74, 1965.
- 3) Chung, E.B., Enzinger, F.M. : Malignant melanoma of soft parts. *Am. J. Surg. Pathol.*, 7 : 405-413, 1983.
- 4) Deenik, W., Mooi, W.J., Rutgers, E.J., et.al. : Clear cell sarcoma(Malignant melanoma) of soft parts. *Cancer*, 86 : 969-975, 1999.
- 5) Lucas, D.R., Nascimento, A.G., Sim, F.H. : Clear cell sarcoma of soft tissues. *Am. J. Surg. Pathol.*, 16 : 1197-1204, 1992.
- 6) 原一夫, 大橋勝 : メラノサイト病変. 初版, 名古屋大学出版会, 名古屋, 1997, pp99.
- 7) Graadt van Roggen, J.F., Mooi, W.J., Hogendoorn, P.C. : Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses (malignant melanoma of soft parts) and cutaneous melanoma : exploring the histogenetic relationship between these two clinicopathological entities. *J. Pathol.*, 186 : 3-7, 1998.
- 8) Bridge, J.A., Sreekantaiah C., Neff, J.R., et.al. : Cytogenetic findings in clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses. *Malignant melanoma of soft parts. Cancer Genet. Cytogenet.*, 52 : 101-106, 1996.
- 9) Sonobe, H., Takeuchi, T., Taguchi, T., et.al. : Further characterization of the human clear cell sarcoma cell line HS-MM demonstrating a specific t(12;22) (q13;q12) translocation and hybrid EWS/ATF-1 transcript. *J. Pathol.*, 187 : 594-597, 1999.
- 10) Landanyi, M. : The emerging molecular genetics of sarcoma translocations. *Diag. Mol. Pathol.*, 4 : 162-173, 1995.
- 11) Travis, J.A., Bridge, J.A. : Significance of both numerical and structural chromosomal abnormalities in clear cell sarcoma. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 64 : 104-106, 1992.
- 12) Mrozek, K., Karakousis, C.P., Perez-Mesa, C., et.al. : Translocation t(12;22) (q13;q12.2-12.3) in a clear cell sarcoma of tendon and aponeuroses. *Genes, Chromosomes&Cancer*, 6 : 249-252, 1993.