原　著

脂肪肉腫の臨床像と治療成績

Liposarcoma: Clinical features and treatment outcome

畠野宏史　守田哲郎　小林宏人
瀬川博之　伊藤拓緯

Hiroshi HATANO, Tetsuro MORITA
Hiroto KOBAYASHI, Hiroyuki SEGAWA, and Takui ITO

要　旨

1980年から2002年までに，当科で治療した脂肪肉腫38例の臨床像と治療成績を検討した。高分化型脂肪肉腫，粘液型脂肪肉腫，多形型脂肪肉腫の発症年齢，腫瘍の大きさ，発生部位については明らかな差は無かった。粘液型脂肪肉腫と多形型脂肪肉腫では，当科で治療後の局所再発例は無かったが，高分化型脂肪肉腫では，27.6%に局所再発を認めた。これは，高分化型脂肪肉腫は，局所再発しても機能予後・生命予後が良いことから初回手術では，辺縁切除となっていることが多いことが原因と考えられた。累積5年生存率は，高分化型脂肪肉腫100%，粘液型脂肪肉腫100%に対して，多型形脂肪肉腫は66.7%と有意に生存率が低かった。脂肪肉腫38例のうち，脂肪腫を合併していた症例が6例あり，全例，高分化型脂肪肉腫症例（21例中6例：28.6%）であった。脂肪肉腫の臨床像，予後は組織型によって異なることが確認された。

はじめに

脂肪肉腫は，悪性軟部腫瘍のうち10－20%を占め，悪性線維性組織球腫と並び，頻度の高い腫瘍である[1,2,3]。組織学的には高分化型脂肪肉腫，粘液型脂肪肉腫，多形型脂肪肉腫に大別され，組織型によって転移・再発様式などの生物学的態度が異なることが知られている[4,5]。今回，1980年から2002年までの22年間に当科で治療した脂肪肉腫の臨床像，治療成績を検討し，組織型ごとの臨床的特徴について考察した。

対象と方法

対象は1980年から2002年までに，当科で治療した脂肪肉腫38例である（表1）。男性17例，女性21例，平均年齢は，61.7歳(33－85歳)，経過観察期間は平均76ヶ月（3-225ヶ月）であった。組織型は，高分化型脂肪肉腫21例，粘液型脂肪肉腫5例，多形型脂肪肉腫12例である。38例中10例は初期治療が他施設で行われ，局所再発に対する治療（5例）または追加切除（5例）を目的として当科に紹介となった症例である。併用療法として化学療法が粘液型脂肪肉腫2例，多形型脂肪肉腫5例に施行された。主に，アドリアマイシン，イホスファミド，ビンクリスチンを中心とした術後化学療法を行った。放射線照射は，高分化型脂肪肉腫6例，粘液型脂肪肉腫1例，多形型脂肪肉腫1例に行われた。照射量は平均50.5 Gy（20-69Gy）であり，全例，術後に施行された。各組織型で，年齢，大きさ発生部位を比較した。また，良性である脂肪腫を合併している症例が認められたため，脂肪腫合併症例についても検討した。累積生存率はKaplan-Meier法を用いて算出し，Cox-Mantel testで検討した。なお，生存期間の開始点は，初回手術日とした。各組織別の局所再発については，切除範囲および照射の有無で分けて検討した。切除縁評価は日本整形外科学会骨軟部腫瘍切除縁評価法[7]によった。

結　果

組織型別の臨床像

大きさ，年齢については，各組織型で明らかな差は認められなかった（表2）。発生部位についても，どの組織型も大腿が最も多く明らかな差は無かった。

県立がんセンター新潟病院　整形外科
Key words：脂肪肉腫，再発，切除範囲，予後，脂肪腫

表1　症例のまとめ

組織型 m：myxoid liposarcoma, p：pleomorphic liposarcoma, w：well differentiated liposarcoma

転帰 CDF：continuous disease free, NED：no evidence of disease, DOD：died of Disease, DOC：died of causes unrelated to sarcoma.

No	性別	年齢	組織型	部位	大きさ(cm)	当科初回手術の切除範囲	再発後の切除範囲	当科治療後再発回数(総再発回数)	再発までの期間(月)	照射(Gy)	化学療法	転帰	初回診断脂肪腫	脂肪腫の合併	備考
1	女	37	m	前腕	4	additional wide	-	0		-	VCR.THP	CDF	-	-	
2	女	78	m	背部	4	marginal	-	0		45	-	CDF			
3	女	48	m	大腿	5	wide	-	0		-	-	CDF	-	-	
4	女	55	m	大腿	11	wide		0				CDF	-	-	
5	女	59	m	大腿	20	wide	-	0		-	IFO.ADM.VCR	CDF	-	-	
6	男	33	p	大腿	2	additional wide		0		-	CDDP.ADR	CDF	-	-	
7	男	69	p	背部	10	additional wide	-	0		-	-	CDF		-	
8	女	36	p	大腿	6	wide	-	0(1)	25	56	ADR	NED	-	-	他院再発例
9	男	56	p	大腿	15	wide	-	0			VCR.ADR.IFOS	CDF		-	
10	男	60	p	そけい部	15	wide	-	0		-	CDDP	DOD	-		
11	女	65	p	背部	8	wide	-	0		-	ADR.VCR	DOD	-	-	
12	女	68	p	大腿	20	wide	-	0		-	-	DOD		-	
13	女	71	p	大腿	5	wide	-	0		-	-	CDF	-	-	
14	男	73	p	下腿	8	wide		0				CDF	-	-	
15	女	75	p	大腿	15	wide	-	0		-	-	CDF	-		
16	男	80	p	背部	10	wide		0			-	DOC	-	-	
17	男	80	p	背部	12	wide	-	0(3)	8.2.3	-	-	DOD	-	-	他院再発例
18	女	46	w	背部	15	additional wide	-	0		-	-	CDF	+	-	
19	女	55	w	大腿	11	additional wide	-	0		-	-	CDF			
20	男	78	w	大腿	21	intralesional	intralesional	1(1)	51	60	-	NED	-	-	
21	男	40	w	上腕	7	marginal	-	0		-		CDF		-	
22	男	47	w	大腿	15	marginal	-	0(2)		60	-	NED	+	+	他院再発例
23	男	51	w	大腿	11	marginal		0				CDF	-	+	
24	女	56	w	大腿	10	marginal	wide	1(1)	7	-	-	NED	-		
25	男	60	w	大腿	18	marginal	marginal	1(1)	50	43	-	NED	-	-	
26	男	61	w	手	10	marginal	-	0		-	-	CDF	+	-	
27	女	67	w	上腕	22	marginal	-	0		-	-	CDF	-	-	
28	男	69	w	背部	3	marginal	intralesional	2(2)	12.192	60		NED	+	+	
29	女	70	w	足関節	6	marginal	-	0		-	-	CDF	-	+	
30	女	72	w	肩	10	marginal	-	0		20	-	DOC	-	-	
31	女	72	w	大腿	25	marginal	marginal	1(1)	136			NED	+	-	
32	女	73	w	大腿	12	marginal	-	0		60	-	DOC	-	-	
33	女	78	w	背部	13	marginal	-	0		-	-	DOC	-	+	
34	女	42	w	下腿	17	wide		0(2)				NED	+	-	他院再発例
35	女	51	w	膝	5	wide	-	0		-	-	CDF	-	-	
36	男	53	w	肩	3	wide	wide	2(5)	37.14	-	-	NED	+	-	他院再発例
37	男	77	w	大腿	12	wide	-	0		-		CDF		-	
38	男	85	w	上腕	7	wide	-	0		-	-	CDF	-	+	

表2　組織型別臨床像

	高分化脂肪肉腫	多形型脂肪肉腫	粘液型脂肪肉腫
年齢	61.8(40-85)	63.5(36-80)	61.8(37-78)
大きさ(cm)	11.2(3-25)	11.5(2-20)	11.4(4-20)
発生部位	大腿9	大腿6	大腿3
	背部3	背部4	背部1
	上腕3	その他2	前腕1
	その他6		

表3　高分化型脂肪肉腫の治療法と再発

		手術数	再発数
広範囲切除	初回広範囲切除	5	0
	再発に対する広範囲切除	4	2
辺縁切除	初回辺縁切除	10	4
	再発に対する辺縁切除＋照射	3	0
	再発に対する辺縁切除	2	1
	初回辺縁切除＋照射	2	0
腫瘍内切除	初回腫瘍内切除	1	1
	再発に対する腫瘍内切除＋照射	2	0
合　計		29	8

表4　多形型，粘液型脂肪肉腫の治療法と再発

		多形型脂肪肉腫		粘液型脂肪肉腫	
		手術数	再発数	手術数	再発数
広範囲切除	初回広範囲切除	10	0	4	0
	再発に対する広範囲切除	1	0	0	0
	再発に対する広範囲切除＋照射	1	0	0	0
辺縁切除	初回辺縁切除＋照射	0	0	1	0
合　計		12	0	5	0

局所再発

高分化型脂肪肉腫の21例中5例は初回他院治療例で，このうち3例は局所再発に対する治療，2例は追加切除を目的として当科に紹介された症例である。局所再発して当科紹介された3例のうち，2回局所再発していた症例が2例，3回局所再発していた症例が1例であった。当科での治療後，21例中6例に局所再発を認めた。6例のうち2例で，2回の局所再発を認めた。初回手術および局所再発に対する総手術回数は29回で，総局所再発回数は8回であった(27.6%)。局所再発までの期間は，平均62.4ヶ月(7-192ヶ月)であった。治療方法別の局所再発について表3にしめす。

多形型脂肪肉腫の12例中4例は初回他院治療例で，そのうち2例が局所再発に対する治療，2例が追加切除目的で当科に紹介された症例である。全例，広範囲切除を行い局所再発は無かった(表4)。粘液型脂肪肉腫の5例中1例で，他院での切除が腫瘍内切除となったため当院で放射線治療を行い局所再発は認められていない。その他の4例は，広範囲切除を行い局所再発は無かった（表4)。

高分化型脂肪肉腫21例中7例で，生検または初回切除時の病理診断が脂肪腫であり，良性腫瘍として単純切除を施行されていた(表1)。粘液型脂肪肉腫，多形型脂肪肉腫では，病理診断で脂肪腫とされた症例は無かった。

累積生存率

高分化型脂肪肉腫，粘液型脂肪肉腫では，腫瘍による死亡例が無かったのに対して，多型形脂肪肉腫では5年生存率66.7%と有意に生存率が低かった（図1)。

脂肪腫の合併

脂肪肉腫38例のうち，脂肪腫を合併していた症例が6例あった。全例，高分化型脂肪肉腫症例（21例

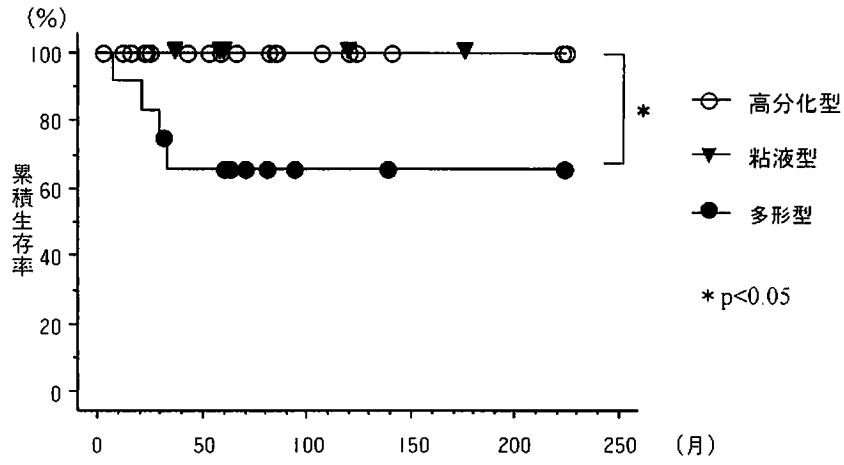

図1 脂肪肉腫の組織型別累積生存率

中6例：28.6%）であり，粘液型脂肪肉腫，多形型脂肪肉腫では，脂肪腫の合併は認められなかった（表1）。

考　　察

悪性軟部腫瘍の局所再発は予後不良となる一因である[6,7]。切除縁が不十分なほど局所再発しやすいとされ，十分に健常組織を含めた広範囲切除を行わなければならない[3,8]。われわれは，粘液型脂肪肉腫，多形型脂肪肉腫に対しては原則どおり初発例，局所再発例とも広範囲切除を施行し，その後の局所再発は認められていない。一方，高分化型脂肪肉腫の治療については，生命予後が良いことから広範囲切除の必要はないとする考えと[9,10]，局所再発を繰り返すうちに脱分化し高悪性化する可能性があり広範囲切除すべきという考えがある[11]。今回の検討でも明らかであったように，高分化型脂肪肉腫は部分的な生検を行っても良性の脂肪系腫瘍との鑑別が困難な症例も多く，画像所見，大きさ，局在などから臨床的に判断して切除範囲の設定せざるを得ない場合がある。また，最終的に患肢を切断した症例や脱分化・遠隔転移をきたした症例はなく機能予後，生命予後ともに良好であった。したがって，土谷ら[9]，佐々木ら[10]も指摘するように，臨床的に高分化型脂肪肉腫を疑がった場合でも，初回手術では神経血管を温存する方針とし，神経血管などの重要組織に接する部分では不十分な切除縁となっても良いのではないかと考えている。局所再発症例では，手術操作による播種や出血の広がりを判断することが困難なことが多く[8]，広範囲切除を行っても局所再発した症例を認めた（症例36）。このような症例には術後照射[12]が適応になると考えられる。照射については，関節拘縮や皮膚炎などの比較的軽度な障害から，二次発癌などの重篤な放射線障害まで発生する危険性があるので[13]，局所再発に対する手術で切除範囲が不十分である場合に主に併用している。現在までに，照射後の局所再発は認められておらず，また，二次発癌や脱分化などの重篤な放射線障害は経験していない。

各組織型別の5年生存率については，Enzingerらは高分化型，粘液型，多形型がそれぞれ85%，77%，21%であったとしている[4]。当科では，高分化型，粘液型がともに100%で多形型が66.7%であり，特に，粘液型，多形型で予後は良好であった。しかし，粘液型脂肪肉腫と多形型脂肪肉腫についての組織学的診断基準に差がある可能性があり比較には注意を要する。近年，脂肪肉腫には，染色体の異常が存在することが明らかとなり診断に応用されるようになってきている[14]。粘液型脂肪肉腫では，90%以上に染色体の転座［t(12；16)(q13；p11)］が存在することが知られている。また，高分化型脂肪肉腫でも，90%以上に染色体異常があり，特にring chromosomeと呼ばれる異常な染色体が出現する例が多い。多形型脂肪肉腫については，現在のところ特異的な異常は明らかになっていないが，これらの染色体や，遺伝子をマーカーとすることによって，組織分類を明確にし，それぞれの組織型における予後を再検討することが必要と思われる。

脂肪肉腫と脂肪腫の合併については，これまでにもその報告が散見されるが[15,16,17]，今回の検討のように，脂肪肉腫の中での合併率を調査したものはない。また，これまでの報告では多発性脂肪腫と脂肪肉腫の合併例が多いようであるが，本検討では，すべて単発性の脂肪腫と脂肪肉腫を合併した症例であった。脂肪腫の合併は高分化型脂肪肉腫で比較的多く認められたが（28.6%），その他の組織型では合併はなかった。この合併がたまたま発生したものなのか，それとも何らかの遺伝子異常を背景として生じたものかは今のところ不明であり，今後更なる解析が必要と思われる。

おわりに

脂肪肉腫の各組織亜型は，形態学的には脂肪芽細胞という悪性細胞からなる軟部肉腫であるが，細胞生物学的にはまったく性格の異なる腫瘍と考えられる。今回の検討でも，発生部位，発症年齢に大差は無かったものの，臨床像，予後は組織型によって異なることが確認された。今後は，病理組織学と分子生物学的な解析をあわせて行うことにより，個々の症例の診断，治療，予後についてさらに検討することが課題と思われる。

文　献

1) Springfield, D.：Liposarcoma Clin. Orthop. Relat. Res. 289：50-57，1993.
2) 日本整形外科学会骨・軟部腫瘍編集委員会（編）悪性軟部腫瘍取り扱い規約. 第3版, 金原出版, 東京, 2002.
3) 畠野宏史，堀田哲夫，生越章，山村倉一郎，斉藤英彦，井上善也：悪性軟部腫瘍の予後因子の検討．新潟整形外科研究会会誌，12：17-22，1996.
4) Enzinger, F.M. and Weiss, S.W.：Soft tissue tumors. 4th ed. p.p641-693，Mosby, St. Louis，2001.
5) Ogose, A., Morita, T., Hotta, T., Otsuka, H., Imaizumi, S., Kobayashi, H., Hirata, Y. Intra-abdominal metastases in musculoskeletal sarcomas. J. Orthop. Sci. 5：463-9，2000.
6) Ueda, T., Yoshikawa, H., Mori, S., Araki, N., Myoui, A., Kuratsu, S., Uchida, A. Influence of local recurrence on the prognosis of soft-tissue sarcomas. J. Bone Joint Surg. Br. 79：553-7，1997.
7) Stojadinovic, A., Leung, D.H., Allen, P., Lewis, J.J., Jaques, D.P., Brennan, M.F. Primary adult soft tissue sarcoma：time-dependent influence of prognostic variables. J. Clin. Oncol. 20：4344-52，2002.
8) 畠野宏史，堀田哲夫，生越章，山村倉一郎，斉藤英彦，井上善也．軟部肉腫局所再発例の検討．臨床整形外科，31：1225-1230，1999.
9) 土谷一晃，伊藤隆，井形聡，勝呂徹，亀田典章，蛭田啓之，櫛田和義，村山均，飯田萬一，亀田陽一．分化型脂肪肉腫の治療経験．臨床整形外科，34：1081-1089，1999.
10) 佐々木宏介，横山庫一郎，古賀正一郎，高比良知也，芳賀敏．高分化型脂肪肉腫の初回手術時における切除縁の検討．臨床整形外科，35：979-982，2000.
11) Rozental, T.D., Khoury, L.D., Donthineni-Rao, R. and Lackman, R.D.：Atypical lipomatous masses of extremities. Clin. Orthop. Relat. Res. 398：203-211，2002.
12) 堀田哲夫，生越章，川島寛之，遠藤直人，守田哲郎，今泉聡．術後照射を併用した軟部肉腫縮小手術．臨床整形外科，37：571-576，2002.
13) Inoue, Y.Z., Frassica, F.J., Sim, F.H., Unni, K.K., Petersen, I.A., McLeod, R.A. Clinicopathologic features and treatment of postirradiation sarcoma of bone and soft tissue. J. Surg. Oncol. 75：42-50，2000.
14) Fletcher, C.D., Dal Cin, P., de Wever, I., Mandahl, N., Mertens, F., Mitelman, F., Rosai, J., Rydholm, A., Sciot, R., Tallini, G., van den Berghe, H., Vanni, R., Willen, H. Correlation between clinicopathological features and karyotype in spindle cell sarcomas. A report of 130 cases from the CHAMP study group. Am. J. Pathol. 154：1841-7，1999.
15) Matsumoto, K., Hukuda, S., Ishizawa, M., Egawa, M., Okabe, H. Liposarcoma associated with multiple intramuscular lipomas. A case report. Clin. Orthop. Relat. Res. 373：202-7，2000.
16) 植原政子，土田幸英，三浦洋靖，若松慶太，井上義治，原科孝雄，伊崎誠一．多発性脂肪腫に合併した脂肪肉腫の1例．Skin Cancer 16：332-335，2001.
17) Barkhof, F., Melkert, P., Meyer, S., Blomjous, C.E. Derangement of adipose tissue: a case report of multicentric retroperitoneal liposarcomas, retroperitoneal lipomatosis and multiple subcutaneous lipomas. Eur. J. Surg. Oncol. 17：547-50，1991.