

骨形成を伴う脱分化型後腹膜脂肪肉腫の1例

—本邦症例の検討を加えて—

吉野 干城¹, 瀬島 千晴^{1*}, 岡 優理^{1*}, 谷口 洋樹^{1*}
永見 太一¹, 和氣 功治¹, 山本 智彦², 大沼 秀行²
児玉 光史³, 金澤 旭宣⁴, 川上 一雄¹

¹島根県立中央病院泌尿器科, ²島根県立中央病院病理組織診断科

³島根県立中央病院放射線科, ⁴島根県立中央病院外科

RETROPERITONEAL DEDIFFERENTIATED LIPOSARCOMA WITH METAPLASTIC BONE FORMATION: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Tateki YOSHINO¹, Chiharu SEJIMA¹, Yuri OKA¹, Hiroki TANIGUCHI¹,
Taichi NAGAMI¹, Koji WAKE¹, Tomohiko YAMAMOTO², Hideyuki OHNUMA²,
Koji KODAMA³, Akiyoshi KANAZAWA⁴ and Kazuo KAWAKAMI¹

¹The Department of Urology, Shimane Prefectural Central Hospital

²The Department of Pathology, Shimane Prefectural Central Hospital

³The Department of Radiology, Shimane Prefectural Central Hospital

⁴The Department of Surgery, Shimane Prefectural Central Hospital

A 69-year-old female was introduced to our department for a retroperitoneal mass, 25 mm in diameter, in the right perirenal space indicated by computed tomography (CT). On the basis of magnetic resonance imaging (MRI), retroperitoneal soft tissue sarcoma was suspected. Because she rejected surgical treatment, we continued imaging surveillance. Subsequently, the mass grew larger, but her intention did not change. At 21 months after initial consultation, CT revealed further increase of the above mass and a new lesion with calcification. Ultimately, she underwent mass resection with concomitant resection of the right kidney. Histological examination showed dedifferentiated liposarcoma with metaplastic bone formation and positive surgical margin, but she refused adjuvant chemotherapy. She has survived 7 months since the operation with no evidence of recurrence.

(Hinyokika Kiyo 65 : 151-155, 2019 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_65_5_151)

Key words : Retroperitoneal liposarcoma, Dedifferentiated liposarcoma, Bone formation

緒 言

後腹膜腫瘍の頻度は全腫瘍の約0.2%であり, その過半数は悪性と報告されている¹⁾. 後腹膜悪性腫瘍の中で脂肪肉腫の頻度は14.7%と最多であり²⁾, 後腹膜は脂肪肉腫の発生部位のうち19%を占める³⁾. また, 腫瘍内に骨形成を伴うものは稀であり, 今回, われわれは骨形成を伴う脱分化型後腹膜脂肪肉腫の1例を経験したので報告する.

症 例

患 者 : 69歳, 女性.

主 訴 : CTにて右腎周囲腫瘍を指摘.

既往歴 : 特記なし.

家族歴 : 実母に膀胱癌, 実兄に胃癌.

現病歴 : 2016年2月, 当院外科で実施されたS状結腸癌の術前CT (Fig. 1a)にて右腎上極背側に接する14×25×19 mm大の後腹膜腫瘍を認め, 当科紹介と

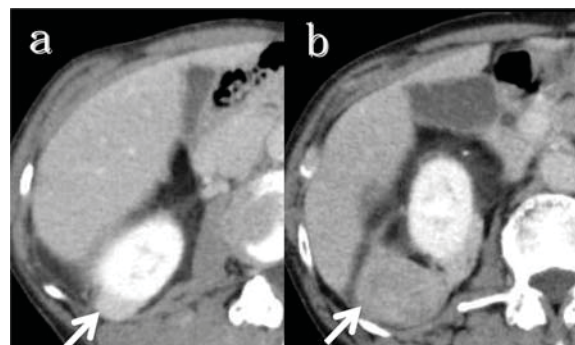


Fig. 1. Enhanced CT findings (axial) of the right retroperitoneal tumor (dorsal side) at initial consultation (a) and at 21 months after initial consultation (b). The tumor increased and was enhanced slightly (arrow).

* 初期臨床研修医

なった。S 状結腸癌からの転移の可能性は低いと判断し、同月に腹腔鏡下結腸切除術が実施された。同手術中に左下部尿管損傷を認め、尿管端々吻合術を施行した。外科術後に実施した MRI や FDG-PET で後腹膜腫瘍は完全に悪性を否定できない所見であったが、経過観察を希望された。その後、約 3 カ月ごとに撮影した CT にて腫瘍サイズの漸増を認めたが、手術加療には同意が得られなかった。2017 年 11 月の画像検査にて右腎上極背側の腫瘍の増大および右腎外側の石灰化を伴う腫瘍の新規出現が観察された。

腫瘍増大時現症：身長 159 cm，体重 43 kg，血圧 103/52 mmHg，脈拍 60/分・整，体温 36.8°C。胸腹部には特記すべき異常所見なし。表在リンパ節は触知せず。

腫瘍増大時検査所見：末梢血液検査，血液生化学検査および尿検査では特記異常を認めなかった。AFP，CEA などの腫瘍マーカーはいずれも基準値範囲内であった。

腹部 CT 検査所見 (Fig. 1b, 2a~c)：右腎上極背側に 48×40×48 mm 大の腫瘍，右腎外側に 37×59×70 mm 大の石灰化を伴う腫瘍を認め，右腎はこれらの腫瘍により圧排されていた。外側の腫瘍内石灰化は小径の時点では確認できず，腫瘍径の増大とともに明瞭となった。

造影 MRI 検査所見：上極側の腫瘍は T1，T2 強調像でそれぞれ等信号，不均一な高信号，拡散強調像で高信号を呈し，外側の腫瘍は T1，T2 強調像ともに低信号，拡散強調像で高信号を認めた。いずれの腫瘍も内部不均一であり，脂肪成分や粘液成分，骨成分の存在が疑われた。

治療経過：後腹膜脂肪肉腫や奇形腫が疑われ，2017 年 12 月，経腹的に後腹膜腫瘍摘出術を実施し，右腎は合併切除した。右肋骨弓下横切開をおき，腎と腫瘍間の強固な癒着を認めた。腎は腫瘍により内側に圧排されており，腎茎部にスペースが得られないため，右腎



Fig. 2. Plain CT findings (axial) of the right retroperitoneal tumor (lateral side) at initial consultation (a), at 18 months (b) and at 21 months (c) after initial consultation. The tumor was not identified at initial consultation. Subsequently, the tumor (arrow) increased rapidly and calcification in the tumor was confirmed at 21 months after initial consultation.

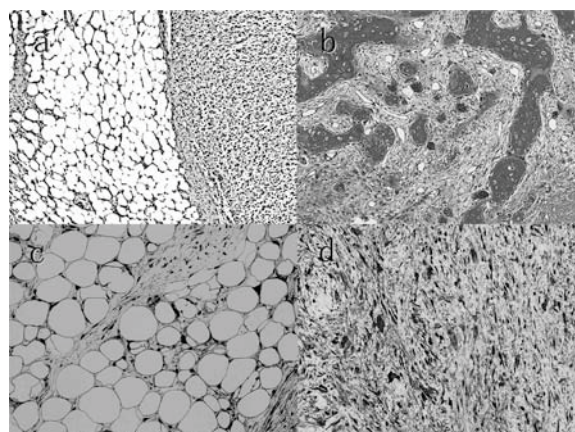


Fig. 3. Microscopic appearance of the tumor showed a well-differentiated liposarcoma irregular in size fat cells and lipoblasts (a; left half) and a dedifferentiated liposarcoma with spindle cells having atypical highly multiplied nuclei (a; right half). Dedifferentiated liposarcoma contained bone formation portion based on bone trabeculae (b). Positive nuclear and cytoplasm expression of p16 was identified in the tumor cells (c, d).

動脈は大動静脈間で結紮した。腫瘍の外側，背側に関しては外側円錐筋膜，腸腰筋筋膜を摘出検体側につける層での剥離を実施した。手術時間 3 時間 53 分，出血量は 252 g であった。

病理組織学的検査所見 (Fig. 3)：摘出組織の重量は 623 g でサイズは 13×8×8 cm 大であった。腫瘍はいずれも脂肪肉腫であり，高分化と脱分化成分の混在腫瘍と骨梁に基づく骨形成を伴う脱分化成分腫瘍であった。腫瘍は一部腎実質への浸潤がみられた。免疫組織化学的検討では，p16 の過発現が確認されたが，MDM2 の発現は陰性であった。腫瘍は境界不明瞭な周囲進展を認め，切除断端は陽性だった。

治療後経過：後腹膜脂肪肉腫の術後補助化学療法に確立したものはないが，ドキソルビシンを主体とした化学療法を提示するも希望がなかった。術後 7 カ月の時点では再発転移を認めていない。

考 察

後腹膜腫瘍の頻度は全腫瘍の約 0.2% であり，70～80% が悪性であると報告されている¹⁾。その中で脂肪肉腫が 14.7% と最多とされている²⁾。脂肪肉腫の好発部位は四肢 52%，後腹膜 19%，鼠径部 12% の順であり，好発年齢は 40～60 歳，男女比はほぼ 1：1 である³⁾。2013 年の WHO 分類では，脂肪肉腫の組織型は高分化型，粘液型，多形型，脱分化型の 4 型に分類される。

骨形成を伴った後腹膜脂肪肉腫は比較的稀であり，2010 年新垣ら⁴⁾による本邦 20 例の集計以後，調べた限り 7 例の論文報告⁵⁻⁸⁾がある。したがって自験例は

Table 1. Reported cases of retroperitoneal liposarcoma with metaplastic bone formation from Japan including the present case

Age (years old)	mean: 55.7 (range: 33-72)
Sex (cases)	male: 15, female: 13
Tumor size (cm)	mean: 22.2 (range: 4.4-51)
Histological type (cases)	Well-differentiated: 5 (17.8%) Dedifferentiated: 23 (82.2%)
Treatment (cases)	Resection: 27 (combined resection: 8) Chemotherapy: 3 Radiation: 4 Chemoradiation: 1
Recurrence and follow up period	9 cases (33.3%), mean: 22.6 months (range: 2-84)
Outcome (cases) and mean follow up period	NED: 17 (62.9%) 25.9 months AWD: 6 (22.2%) 48.3 months DOD: 4 (14.8%) 48.2 months

NED: no evidence of disease, AWD: alive with disease, DOD: died of disease.

本邦28例目の報告となり, これらについて臨床的検討を行った (Table 1). 平均年齢は55.7歳で, 男性15例, 女性13例と通常の後腹膜脂肪肉腫と同等であった. 最大腫瘍径は平均 22.2 cm であり, 全身状態不良で手術が困難であった1例を除いた27例すべてで摘出手術が実施され, うち8例は隣接臓器の合併切除が行われていた. 補助療法としては化学療法3例, 放射線療法4例, 化学放射線療法1例であったが, 薬物の種類, 量や照射量の記載はなかった.

組織型は高分化型が5例 (17.8%), 脱分化型が23例 (82.2%) であった. 本邦以外を含めた平塚らの報告⁹⁾においても骨形成を伴う後腹膜脂肪肉腫では81%が脱分化型であり, 本邦の集計と同等であった. 一般的な脂肪肉腫の組織型は高分化型が40~50%, 脱分化型が6~10%を占める¹⁰⁾ことを考えると骨形成合併例では明らかに脱分化型が多いことが伺える. 平均観察期間22.6カ月で骨形成合併例における再発は9例 (33.3%) に観察され, いずれも局所再発であった. 後腹膜脂肪肉腫の5年以内の局所再発率は41~52%であり¹⁰⁾, 骨形成の有無で再発率に大きな差はないのかもしれない.

骨形成は腫瘍組織内に石灰質が沈着する石灰化と区別され, 自験例でも確認された組織学的な骨梁形成が重要とされる¹¹⁾. 脂肪肉腫における骨形成機序の詳細は明らかになっていないが, 間葉系細胞の骨芽細胞や線維芽細胞への化生¹²⁾, 腫瘍細胞の骨への誘導化生¹³⁾, 腫瘍細胞の骨肉腫成分への脱分化⁶⁾が考えられている. また, Yoshikawa ら¹⁴⁾は強い骨形成誘導作用を持つ蛋白 bone morphogenetic proteins (BMPs) が45%の割合で脂肪肉腫中に存在することを証明し, BMPs が骨形成に関わるのではないかと述べている. 骨形成の部位は高分化領域よりも脱分化領域に多いことが報告されており¹⁰⁾, 自験例とも一致する. 骨形

成に関してはその promoter の役割を担う蛋白の分泌が主に脱分化した部位で行われるために脱分化領域を主体に骨形成を生じることが指摘されている¹⁵⁾. 自験例においても骨形成所見は腫瘍が小径の時点ではみられず, 経過観察中に明らかとなっており, 腫瘍の増大や脱分化と関連があるものと推測される.

本邦の骨形成合併例において高分化型症例では, 報告時全例で生存が確認されており, さらに肉腫が原因の死亡例の組織型はすべて脱分化型であった. 骨形成を伴う脂肪肉腫においても脱分化型より高分化型で予後は比較的良好である可能性が示唆される. 一般的な脱分化型の予後に関して術後3年の生存率は61%と報告されている¹⁶⁾. 3年以上の観察期間のある骨形成合併例では60%の症例が生存しており, 骨形成の有無で予後に大きな差はみられなかった.

脂肪肉腫の画像検査においては, 過去の報告でもMRIにて腫瘍の質的評価がなされることが多い. 高分化型では, 均一な脂肪の性質を有するため, 信号パターンに比較的统一性がみられるようではある (T1強調像で高信号, T2強調像で等信号)¹⁷⁾. しかし, 脱分化型では, 高分化成分の混在や骨・軟骨への異所性分化⁷⁾などもみられ, 組織像は非常に多彩である. そのため, MRIの信号パターンは過去の報告でも様々であり, 術前診断の難しさが伺える. 腫瘍生検では, CTガイド下針生検が推奨されているが, サンプルエラーや腫瘍播種の可能性も指摘されており^{10, 18)}, われわれは実施しなかった.

高分化および脱分化型脂肪肉腫において, Chromosome 12q13-15 領域上の murine double minute 2 (MDM2) と cyclin-dependent kinase-4 (CDK4) や CDK を阻害する p16^{Ink4A} (p16) の遺伝子増幅が特異的に認められ, これらの発現はその他の脂肪性腫瘍との鑑別に有用とされている¹⁹⁾. なかでも p16 は感度

93%, 特異度92%と上記の中で最も優れていた。自験例でMDM2の発現は陰性であったが、脱分化型におけるMDM2発現の陰性率は23%との報告もあり¹⁹⁾、稀ではない。高分化成分の混在があること、p16発現を認めることより最終的に脱分化型脂肪肉腫の診断に至った。骨形成がある場合の脂肪肉腫の診断に関して、画像検査上は腫瘍内に骨を反映する所見を除いて特徴的な報告はみられなかった。画像診断上、骨化部位を脂肪性腫瘍内に認める際には脂肪肉腫を考慮に入れる必要があると思われるが、本疾患に特異的ではない。病理学的にも骨梁を除いては通常の脂肪肉腫と同一の顕微鏡的所見を呈し、CDK4、MDM2などの発現がみられる点も通常の脂肪肉腫と大きな差はなく、現在のところ骨形成の分子生物学的な意義は不明とされる⁴⁾。

脂肪肉腫の治療は外科的切除が確立された唯一の方法であり、周囲組織を含めた完全切除が必要とされる。さらにその高い局所再発率とその後の予後の悪さから、隣接する臓器の合併切除をすべきといわれており、2012年にはBonvalotらが後腹膜肉腫の手術法に関してガイドラインを報告している¹⁸⁾。しかし、後腹膜に発生した脂肪肉腫は周囲臓器や大血管に広範に接していることが多く、周囲との境界を比較的容易に剥離できたとしても腫瘍から切離面までの十分な距離の確保が困難なことから、局所再発を来す症例が41~52%に存在する¹⁰⁾。四肢発生例では高悪性肉腫でも再発率が7~13%と低く¹⁷⁾、切除縁の健常組織確保の可否が再発率の相違の一因として推測される。骨形成を伴う脂肪肉腫においても断端を意識した切除術が実施され、約3割の症例ではおもに腎、結腸の合併切除がなされていたが(Table 1)、切除断端の記載はほぼなかった。現時点では、骨形成の有無で脂肪肉腫の手術法に差は報告されておらず、前述した切除断端を意識した腫瘍摘除が実施されていた。

後腹膜脂肪肉腫に対する放射線療法に関して、単独療法や断端陽性に対する術後補助療法の有効性は現時点では確立していない¹⁷⁾。

進行状態による手術不能症例や転移を有する症例では全身療法としての化学療法が選択される。軟部肉腫の初回化学療法の標準治療はドキソルビンであり、現在までドキソルビン単剤を凌駕する化学療法は存在しない²⁰⁾。また、近年、2nd-line以降ではパゾパニブ、エリブリン、トラベクテジンが使用可能となり、治療の選択肢が増えつつある。本邦の骨形成を伴う後腹膜脂肪肉腫では、報告時に転移を伴う症例が1例あったが、全身状態不良のため、化学療法は施行されていない。骨形成の有無による化学療法に対する効果の差は現時点では判然としない。

結 語

骨形成を伴う後腹膜脂肪肉腫の1例を経験し、報告した。後腹膜腫瘍において骨化部位を脂肪性腫瘍内に認める際には脂肪肉腫を考慮に入れる必要があると思われる。現時点では、骨形成の有無で脂肪肉腫の治療に大きな差は示されておらず、手術では切除断端を意識した腫瘍摘除が肝要であると考えられる。

本論文の要旨は、第127回日本泌尿器学会山陰地方会において報告した。

文 献

- 1) Armstrong JR and Cohn I Jr: Primary malignant retroperitoneal tumors. *Am J Surg* **110**: 937-943, 1965
- 2) Stoeckle E, Coindre JM, Bonvalot S, et al.: Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer* **92**: 359-368, 2001
- 3) Russell WO, Cohen J, Enzinger FM, et al.: A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. *Cancer* **40**: 1562-1570, 1977
- 4) 新垣隆一郎, 吉川武志, 山田 仁, ほか: 骨形成を伴う高分化型後腹膜脂肪肉腫の1例. *泌尿紀要* **56**: 697-700, 2010
- 5) 松田博幸, 三橋公美, 高橋秀史: 骨肉腫像を呈した脱分化型脂肪肉腫. *臨泌* **63**: 729-732, 2009
- 6) Yoshida A, Ushiku T, Motoi T, et al.: Well-differentiated liposarcoma with low-grade osteosarcomatous component: an underrecognized variant. *Am J Surg Pathol* **34**: 1361-1366, 2010
- 7) 上本康明, 辻 秀樹, 春木伸裕, ほか: 脱分化型後腹膜脂肪肉腫の1例. *トヨタ医報* **23**: 93-96, 2013
- 8) Liu Y, Ishibashi H, Sako S, et al.: A giant mesentery malignant solitary fibrous tumor recurring as dedifferentiated liposarcoma—a report of a very rare case and literature review—. *Jpn J Cancer Chemother* **40**: 2466-2469, 2013
- 9) 平塚孝弘, 西崎 隆, 山村晋史, ほか: 骨形成を伴う脱分化型後腹膜脂肪肉腫の1例. *日臨外会誌* **65**: 1966-1969, 2004
- 10) Matthysens LE, Creyten D and Ceelen WP: Retroperitoneal liposarcoma: current insights in diagnosis and treatment. *Front Surg* **2**: 1-20, 2015
- 11) 中原信哉, 上谷雅孝, 林 邦昭: 骨・軟部組織のX線写真の読み方—軟部組織石灰化像—. *Medicina* **30**: 482-485, 1993
- 12) 相沢 幹: 増生と再生. *新病理学総論*. 第13版, 南山堂, 東京, 115-128, 1982
- 13) 小林忠義: 病理学領域における組織誘導の問題. *日病理会誌* **50**: 91-120, 1961
- 14) Yoshikawa H, Rettig WJ, Lane JM, et al.: Immunohis-

- tochemical detection of bone morphogenetic proteins in bone and soft-tissue sarcomas. *Cancer* **74**: 842–847, 1994
- 15) 三森天人, 田水敦子, 松原伸一郎, ほか : 骨化を伴った後腹膜脂肪肉腫の 1 例. *臨放* **45**: 1201–1205, 2000
- 16) Singer S, Antonescu CR, Riedel E, et al.: Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg* **238**: 358–371, 2003
- 17) 日本整形外科学会 : 軟部腫瘍診療ガイドライン, 第 2 版, 南江堂, 東京, 2012
- 18) Bonvalot S, Raut CP, Pollock RE, et al.: Technical considerations in surgery for retroperitoneal sarcomas : position paper from E-Surg, a master class in sarcoma surgery, and EORTC-STBSG. *Ann Surg Oncol* **19**: 2981–2991, 2012
- 19) Thway K, Flora R, Shah C, et al.: Diagnostic utility of p16, CDK4, and MDM2 as an immunohistochemical panel in distinguishing well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas from other adipocytic tumors. *Am J Surg Pathol* **36**: 462–469, 2012
- 20) 内藤陽一 : 軟部肉腫に対するがん薬物療法の新展開 新しい抗がん剤の役割. *癌と化療* **44**: 463–467, 2017

(Received on June 20, 2018)

(Accepted on January 31, 2019)