 原 著

高分化型脂肪肉腫の細胞像と診断上の問題点

帝京大学医学部附属病院病理部

島田 智子   小島 貴   赤嶺 亮   河野 純一
石井美樹子   田中 文彦

目的：高分化型脂肪肉腫の細胞学的特徴を明らかにし，さらに脱分化型脂肪肉腫の細胞像および脂肪腫との鑑別点についても検討した。

方法：穿刺吸引細胞診を行った高分化型脂肪肉腫（脂肪腫類似型）5例，脱分化型脂肪肉腫2例，大型の脂肪腫6例について，Papanicolaou 染色および May-Grünwald Giemsa 染色標本を用いて，細胞学的特徴を検討した。

成績：脂肪肉腫7例すべてに，2核の異型細胞が出現しており，高分化型脂肪肉腫の細胞学的特徴と考えられた。May-Grünwald Giemsa 染色標本では，この2核細胞は裸核状を呈することが多いが，ときに細胞質内に空胞を認めた。一方，大型の異型多核細胞が高分化型3例，脱分化型2例にみられた。脂肪腫6例中2例にも少数の異型多核細胞を認めたが，高分化型脂肪肉腫にみられるものに比べ異型性の程度はより軽微であった。

結論：高分化型脂肪肉腫および脱分化型脂肪肉腫7例すべてにみられた2核細胞は，これらの細胞学的診断に有用な所見であると思われた。しかし，脂肪腫の2例にもわずかに出現しており，組織学的にも同様の所見であったこの2例は嚴重な follow up を必要とすると考えられる。細胞診断において，2核および大型多核異型細胞の有無のみで高分化型脂肪肉腫と診断するのではなく，脂肪腫においても出現する可能性を考慮に入れて診断することが重要である。

Key words：Well differentiated liposarcoma — Cytology — Cytodiagnosis — Dedifferentiated liposarcoma — Lipoma

I. 緒 言

高分化型脂肪肉腫（Well differentiated liposarcoma：以下 WD-LPS）は，再発や脱分化を起こす可能性があり，脂肪腫との鑑別が重要である。しかし，細胞所見に関する報告は少数例の症例報告がほとんどで，細胞学的特徴を検討したものはいまだ少ない。全脂肪肉腫の40～45%を占める WD-LPS は，後腹膜や四肢の骨格筋内などの深部に好発し，術後その約半数が局所再発するといわれている¹⁾。今回われわれは，四肢に発生した WD-LPS 5例，脱分化型脂肪肉腫（Dedifferentiated liposarcoma：以下 DD-LPS）2例の

Cytological features and diagnostic problems of well differentiated liposarcoma

Tomoko SHIMADA, C.T., I.A.C., Takashi KOJIMA, C.T., I.A.C., Tohru AKAMINE, C.T., I. A.C., Jun-ichi KAWANO, C.T., I.A.C., Mikiko ISHII, C.T., I.A.C., Fumihiko TANAKA, M.D.

Department of Surgical Pathology, Teikyo University School of Medicine

論文別刷請求先 〒173-8606 東京都板橋区加賀2の11の1
帝京大学医学部附属病院病理部 島田智子

平成14年11月5日受付

平成15年2月28日受理

穿刺吸引材料における細胞学的特徴を検討した。あわせて、四肢に発生した大型の脂肪腫6例との比較検討も行ったので、文献的考察を加えて報告する。

II. 対象と方法

1996～2000年の5年間に経験した四肢発生の脂肪腫類似型WD-LPS 5例およびDD-LPS 2例（脱分化した部分は2例とも組織学的に悪性線維性組織球腫様(MFH-like)と診断されたもの）を対象とした（Table 1）。細胞診標本は、17ゲージのtrue cut針を用いて採取した微量組織片をスライドガラスに塗抹し作成した。Papanicolaou染色（以下、Pap.染色）およびMay-Grünwald Giemsa染色（以下、M-G染色）標本を用い、核形（2核（異型）細胞、大型多核異型細胞）、核クロマチン、異型脂肪芽細胞（atypical lipoblast：以下ALB）の有無、その他の異型細胞の有無について検討を行った。

また、2核（異型）細胞および大型多核異型細胞の脂肪細胞への分化を確認するため、Pap.染色標本脱色後、S-100蛋白の免疫細胞化学的検索を行った。組織標本も同様の染色を行った。あわせて腫瘍径が大きく四肢に発生した脂肪腫6例との比較検討も行った。

III. 結 果

結果をTable 2に示す。

1. 出現細胞

2核（異型）細胞（binucleated cell）：WD-LPSおよびDD-LPSの7例すべてに、2核異型細胞を認めた。Pap.染色ではライトグリーンに淡染する泡沫状の細胞質を有しており、核は卵円形でやや不整を伴い、微細顆粒状クロマチンの増量を認め、核小体を1個有していた（Photo. 1）。また、核縁の肥厚もみられた。M-G染色では、裸核状でみられることが多く、核形は卵円形からやや不整を伴っていた（Photo. 2）。少数ながら、細胞質に空胞を有する細胞もみられた。

大型多核異型細胞（multinucleated cell）：WD-LPSでは5例中3例に（Photo. 3）、DD-LPS 2例に少数認められた。

異型脂肪芽細胞（atypical lipoblast）：単一または多数の脂肪空胞をもち、脂肪滴により圧排された異型核を有する典型的なALBは、症例4にごくわずかみられるのみであった（Photo. 4）。

その他の異型細胞：WD-LPSにはみられなかったが、DD-LPSの2例に異型紡錘形細胞（atypical spindle cell）を認めた。核は長楕円形で、微細クロマチンの増量、小型核小体を1, 2個認めた（Photo. 5）。

S-100蛋白：成熟脂肪細胞は陽性であったが、組織、細胞診標本にみられる2核（異型）細胞、大型多核異型細胞は、すべて陰性であった。

2. 脂肪腫との比較

脂肪腫6例のスミアには、軽度の核腫大を示す成熟脂肪細胞の集塊をみるものがほとんどで（Photo. 6）、

Table 1 Liposarcoma and lipoma : summary of clinical data of 13 cases

	Case no.	Gender	Age	Site	Histological type	Tumor size* (cm)
Liposarcoma	1	F	53	Lt. thigh	WD-LPS (lipoma-like)	28.0
	2	M	54	Lt. thigh	WD-LPS (lipoma-like)	22.0
	3	M	66	Rt. thigh	WD-LPS (lipoma-like)	15.0
	4	F	70	Lt. buttock	WD-LPS (lipoma-like)	15.0
	5	M	79	Rt. thigh	WD-LPS (lipoma-like)	16.0
	6	M	55	Lt. buttock	DD-LPS	16.5
	7	M	63	Rt. thigh	DD-LPS	19.5
Lipoma	1	M	69	Lt. buttock	Intramuscular lipoma	9.0
	2	F	49	Lt. thigh	Intramuscular lipoma with a few atypical cells	29.0
	3	M	64	Lt. thigh	Intramuscular lipoma with a few atypical cells	20.0
	4	M	36	Lt. thigh	Lipoma	20.3
	5	F	51	Rt. lower leg	Lipoma	13.5
	6	F	61	Rt. knee	"Angiofibrolipoma" of benign lipoma	6.5

WD-LPS : well differentiated liposarcoma

DD-LPS : dedifferentiated liposarcoma

Tumor size* : greatest diameter

Table 2 Liposarcoma and lipoma : cytological findings of 13 cases

	Case no.	Histological type	Binucleated cell	Multinucleated cell	Atypical spindle cell	Atypical lipoblast
Liposarcoma	1	WD-LPS (lipoma-like)	+	±	—	—
	2	WD-LPS (lipoma-like)	+	±	—	—
	3	WD-LPS (lipoma-like)	+	—	—	—
	4	WD-LPS (lipoma-like)	+	—	—	±
	5	WD-LPS (lipoma-like)	+	+	—	—
	6	DD-LPS	+	+	+	—
	7	DD-LPS	+	+	+	—
Lipoma	1	Intramuscular lipoma	—	—	—	—
	2	Intramuscular lipoma with a few atypical cells	±	±	—	—
	3	Intramuscular lipoma with a few atypical cells	±	±	—	—
	4	Lipoma	—	—	—	—
	5	Lipoma	—	—	—	—
	6	"Angiofibrolipoma" of benign lipoma	—	—	—	—

WD-LPS : well differentiated liposarcoma

DD-LPS : dedifferentiated liposarcoma

細胞量も少量であった。しかし2例（脂肪腫症例2, 3 : Table. 2 参照）において、1枚のプレパラートに1～数個程度の頻度で2核細胞および大型多核細胞を認めたが、ともに核異型には乏しかった（Photo. 7）。

IV. 考 察

脂肪肉腫は悪性軟部腫瘍のなかでも発生頻度の高い肉腫の一つであり、成人の四肢・軀幹・後腹膜に好発する。組織学的には Table 3 に示すように、WD-LPS を脂肪腫類似型 (lipoma-like)、硬化型 (sclerosing)、炎症型 (inflammatory) の3型に亜分類されており²⁻⁴⁾、そのほとんどが脂肪腫類似型である。また、WD-LPS は低悪性度の肉腫で、約半数に局所再発がみられるが、遠隔転移を起こすことはほとんどない。近年、表在性皮下軟部組織に発生する WD-LPS は再発もほとんどないことからあえて WD-LPS と呼ばず、異型脂肪腫 (atypical lipoma) と命名される傾向になりつつある³⁻⁴⁾。Weiss ら⁴⁾ は、深部軟部組織に発生したものに対しては WD-LPS または異型脂肪腫と両方の名称を使用しており、純粋に WD-LPS と呼べるものは後腹膜に発生したもののみであるとしている。

また、WD-LPS には、余剰の環状染色体 (ring chromosome)、巨大マーカー染色体 (giant marker chromosome)、対の微小染色体片 (double minute) などの染色体異常が知られており、発生機序や悪性度との関係で注目されている^{5,6)}。

Table 3 Histological type of liposarcoma

1) well-differentiated
• lipoma-like
• sclerosing
• inflammatory
2) Myxoid
3) Myxoid/round cell
4) Pleomorphic
5) Dedifferentiated

Data from Weiss²⁾

今回検討した穿刺吸引細胞診において、WD-LPS の診断には、卵円形から類円形の核を有する2核細胞の出現が特徴的であった。この2核細胞は検討した WD-LPS 5例および DD-LPS 2例のすべてに出現していた。一部の細胞には空胞もみられることから、未熟な脂肪芽細胞と考えられた。Marcia ら⁷⁾ は、脂肪芽細胞は細胞学的に3型 (early-stage, mid-stage, late-stage type) に分類できると報告している。Early-stage type の脂肪芽細胞は、円形から卵円形の核を有しクロマチンは均一に分布し、細胞質に2ないしそれ以上の空胞をもっており、最も認識しやすいとされている。また、mid-stage type は大型で核異型が強く、密なクロマチンを有し、細胞質には大小の空胞をもっている。Late-stage type は成熟脂肪細胞に類似しているが、核に異型があり、細胞質には均質に脂肪を含んでおり、この2つのタイプが最も多くみられるとされている。さらに Weiss ら⁴⁾ は WD-LPS および多形型

脂肪肉腫 (pleomorphic liposarcoma) にみられる多形脂肪芽細胞 (pleomorphic lipoblast) について述べている。細胞学的診断においても ALB を見出すことが WD-LPS の診断に重要であるといわれており、特に細胞診では、圧搾標本において ALB を多く検出できるとの報告もなされている⁸⁾。しかし、今回われわれが検討したなかでは、症例4にわずかにみられたのみで、ほとんどの症例に ALB を見出すことはできなかった。

2核 (異型) 細胞が脂肪芽細胞かどうかを検索するために、Pap. 染色標本を脱色後、S-100 蛋白染色を行ったが、すべて陰性であり、2核細胞は脂肪への分化を示していないと考えられた。組織学的にも細胞診標本と同様の2核細胞を見出すことはできたが (Photo. 8)、これらは紡錘形で好酸性の細胞質を有し、細胞質内に脂肪滴はみられず S-100 蛋白も陰性であった。しかしこれらの細胞には核異型があり、単なる非腫瘍性間葉系細胞ではなく腫瘍細胞と考えられる。

Weiss ら⁴⁾ は、脂肪腫類似型 WD-LPS は大半を占める成熟脂肪組織と核クロマチンの増量した “atypical stromal cell” および多空胞型脂肪芽細胞から構成されていると述べている。この “atypical stromal cell” には核異型があり、2から多核、細胞質はわずかで、紡錘形または好酸性を示すとされている。全自験例にみられた2核細胞は脂肪芽細胞ではなく、この “atypical stromal cell” に相当する可能性が高い。

現在、単核細胞の融合によって多核細胞が形成されたとする考えが一般的となっており、自験例にみられた大型多核異型細胞も単核の腫瘍細胞が融合したものと推察される。細胞診標本にみられたこれらの多核異型細胞は細胞質内に脂肪滴を認めず、S-100 蛋白陰性であり、2核細胞と同様に脂肪細胞への分化を示す所見は見出せなかった。これらの多核異型細胞も2核細胞と同様 “atypical stromal cell” と考えられる。細胞学的に WD-LPS と診断する場合の特徴的所見として大型異型細胞の出現をあげる文献は複数みられる^{9,10)}。われわれの症例も7例中5例に出現しており、WD-LPS の細胞学的特徴の一つと考えられた。Marcia ら⁷⁾ は硬化型 WD-LPS にみられる大型異型細胞を “florete cell” と呼び、まれに出現すると述べている。いわゆる “florete cell” とは一般的に多形脂肪腫に出現する多核異型細胞を指す。この腫瘍は後頸部皮下に好発し、臨床的にも WD-LPS との鑑別は比較的容易

であると考えられる。しかし、後頸部に発生した WD-LPS の報告もあり¹¹⁾、大型多核異型細胞のみで WD-LPS と診断すべきではない。

WD-LPS は、脱分化を起こすと、予後不良となる。Weiss ら¹²⁾ によると、四肢に発生した WD-LPS 46 例中 20 例が再発し、うち 4 例が脱分化を起こしている。自験例の DD-LPS 2 例は原発性であったが、DD-LPS の細胞学的診断には2核 (異型) 細胞、大型異型細胞以外に紡錘形異型細胞を見出すことが重要と思われる。穿刺吸引細胞診の場合は採取部位と採取量に制限があるため、腫瘍全体の異型細胞を網羅することは不可能であるが、WD-LPS を示唆する所見に加え、紡錘形異型細胞の混在を認めた場合に、脱分化の可能性を示唆してもよいと考えられる。

比較対照として用いた脂肪腫 6 例中 2 例に、異型細胞がわずかに認められた。これらの異型細胞を WD-LPS、DD-LPS に出現しているものとを比較すると、脂肪腫にみられた大型多核細胞は、核形不整等の核異型に乏しく、クロマチン増量も軽度であった。2核細胞に関しては形態的に類似しており、同様の異型細胞である可能性も否定できなかった。しかし、脂肪腫にみられる異型細胞は1枚のプレパラートに1、2個程度と出現頻度が非常に少なかった。この所見は組織標本上の異型細胞出現頻度とも一致している。Weiss ら⁴⁾ は、筋肉内脂肪腫 (intramuscular lipoma) にも大型多核細胞が出現するが、これらの細胞には “lochkern” (vacuolated nucleus or hole in nucleus) と呼ばれる核内空胞がみられ、核クロマチンの増量がほとんどないことから WD-LPS にみられる “atypical stromal cell” との鑑別は容易であると述べている。われわれが検討した脂肪腫には “lochkern” を見出せなかった。しかし2核および多核細胞の出現頻度や核異型の程度も WD-LPS を診断するうえで重要な所見と考えられた。

近年は、軟部腫瘍診断技術の向上と適切な治療により、WD-LPS の再発率は減少傾向にある。術前の穿刺吸引細胞診施行時に、前述のような所見がみられた場合、WD-LPS の可能性も否定できないことを臨床側に伝えることによって、再発予防のためのより適切な手術を行うことが可能になると思われる。

稿を終えるにあたり、ご指導くださった帝京大学病院病理部今村哲夫教授に深謝いたします。

本論文の要旨は第42回日本臨床細胞学会総会 (2001年6月、

宇都宮) において発表した。

Abstract

Objective : Cytological features of well-differentiated liposarcoma (WD-LPS) should be distinguished from those of lipoma, particularly if large and located in deep soft tissue, because WD-LPS has the potential to dedifferentiation.

Study Design : Cytological findings of FNA material from WD-LPS (7 cases), dedifferentiated liposarcoma (DD-LPS) (2 cases) and lipoma in deep soft tissue of the extremities (6 cases) were investigated.

Results : Binucleated cells are often observed in all WD-LPS and DD-LPS. Bizarre giant cells are found in 3 WD-LPS and 2 DD-LPS, and multinucleated giant cells were seen in 2 of 6 cases with lipoma. Nuclear atypia of multinucleated giant cells seen in lipoma are not so severe.

Conclusion : Binucleated cells and bizarre giant cells are useful for diagnosis of WD-LPS and DD-LPS. Multinucleated giant cells with slightly atypical nucleus cannot help distinguish WD-LPS from lipoma.

文 献

- 1) Angelo, P., Dei, T. Liposarcoma : new entities and evolving concepts. *Diag Pathol* 2000 ; 4 : 252~266.
- 2) Weiss, S.W. Histologic Typing of Soft Tissue Tumors. World Health Organization Histological Classification of Tumors 2nd edition. Berlin : Springer, 1994 ; 25~26.
- 3) 整形外科・病理 悪性軟部腫瘍取扱い規約 第3版. 東京 : 金原出版, 2002 ; 128~131.
- 4) Weiss, S.W., Goldblum, J.R. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors 4th edition, 2001 : 641~693.
- 5) Stephenson, C.F., Berger, C.S., Leong, S.P.L., Davis, J.R., Sandberg, A.A. Analysis of a giant marker chromosome in a Well-differentiated liposarcoma using cytogenetics and fluorescence *in situ* hybridization. *Cancer Genet. Cytogenet* 1992 ; 61 : 134~138.
- 6) Rosai, J., Akerman, M., DalCin, P., De Wever, I., Fletcher, C.D.M., Mandahl, N. et al. Combined morphologic and karyotypic study of 59 atypical lipomatous tumors. Evaluation of their relationship and differential diagnosis with other adipose tissue tumors (A report of the CHAMP study group). *Am J Surg Pathol* 1996 ; 20 : 1182~1189.
- 7) Marcia, C.S., Thomas, A.V. Cytologic features of well-differentiated sclerosing liposarcoma in aspirated samples. *Acta Cytol* 1988 ; 32 : 896~901.
- 8) 古田則行, 佐藤之俊, 都竹正文, 神田浩明, 石川雄一. 脂肪腫様脂肪肉腫の圧挫細胞診. *日臨細胞誌* 2001 ; 40 : 565~570.
- 9) Pranab, D. Fine needle aspiration cytology of well-differentiated liposarcoma. A report of two cases. *Acta Cytol* 2000 ; 44 : 459~462.
- 10) Howard, H.W., Kent, E.H., Danette, G.M. Fine-needle aspiration cytology of well-differentiated inflammatory liposarcoma : A case report with histologic follow-up. *Diag Cytol* 1999 ; 20 : 229~232.
- 11) Brian, T.C., Gabrielle, G., David, S.M., James, H.B. Fine Needle Aspiration biopsy of well-Differentiated liposarcoma of the neck in a young female. A case report. *Acta Cytol* 1999 ; 43 : 452~456.
- 12) Weiss, S.W., Rao, V.K. Well-differentiated liposarcoma (atypical lipoma) of deep soft tissue of the extremities, retroperitoneum, and miscellaneous sites. A follow-up study of 92 cases with analysis of the incidence of "dedifferentiation". *Am J Surg Path* 1992 ; 16 : 1051~1058.

写真説明

- Photo. 1** Binucleated cells in WD-LPS (a : case 2, b : case 5) and DD-LPS (c : case 6). Oval or distracted nuclei with dense chromatin (Papanicolaou stain, $\times 100$).
- Photo. 2** Binucleated cells with naked nuclei in WD-LPS (a : case 4, b : case 5) and DD-LPS (c : case 6). (May-Grünwald Giemsa stain, $\times 100$).
- Photo. 3** Bizarre giant cells in WD-LPS (a, b : case 5, Papanicolaou stain, $\times 100$).
- Photo. 4** Vacuolated lipoblast with variable sized vacuoles in WD-LPS (case 4, May-Grünwald Giemsa stain, $\times 100$).
- Photo. 5** Atypical spindle cells in DD-LPS (case 6, a : Papanicolaou stain, b : May-Grünwald Giemsa stain, $\times 100$).
- Photo. 6** Fragment consisting of mature fat cells in intramuscular lipoma (Lipoma case 2, Papanicolaou stain, $\times 100$).
- Photo. 7** Binucleated cell and multinucleated giant cell with nucleus even distributed chromatin (a, b : Lipoma case 2, Papanicolaou stain, $\times 100$).
- Photo. 8** Histological section of binucleated cells in WD-LPS (a, b : case 2, HE stain, $\times 100$).

Photo. 1

Photo. 5

Photo. 2

Photo. 6

Photo. 3

Photo. 7

Photo. 4

Photo. 8