中咽頭線維性脂肪腫が長期経過で悪性転化し、 脂肪肉腫となった1例

三 橋 泰 仁¹⁾ 末 田 尚 之¹⁾ 小 泉 優¹⁾
佐 藤 晋¹⁾ 福 崎 勉¹⁾ 宮 城 司 道¹⁾
大 門 康 子²⁾ 鍋 島 一 樹²⁾ 中 川 尚 志¹⁾

要旨：脂肪肉腫は軟部組織に発生する悪性腫瘍である。その好発部位は四肢や後腹膜であり、頭頸部での発生はまれである。5つの組織型に分類され、予後も組織型によって異なる。今回われわれは、再発する中咽頭線維性脂肪腫が長期経過で脂肪肉腫に悪性転化したまれな1例を経験したので報告する。症例は68歳の男性。長期に渡り軟口蓋の線維性脂肪腫の再発・摘出術を繰り返していた。66歳時に再発を認め、近医で摘出術を行ったところ高分化型脂肪肉腫に悪性転化していた。その2年後、再び軟口蓋の腫瘍性病変が再発し、当科を受診した。再発腫瘍から生検を行ったところ、脱分化型脂肪肉腫の診断であり、組織型の変化を認めた。

キーワード：脂肪肉腫、頭頸部、線維性脂肪腫、悪性転化

Summary The case of oropharynx liposarcoma: Recurrent fibrolipoma with late malignant change, and histological-type change:

Yasuhito Mihashi¹⁾, Takayuki Sueta¹⁾, Yutaka Koizumi¹⁾, Susumu Sato¹⁾, Tsutomu Fukuzaki¹⁾, Morimichi Miyagi¹⁾, Yasuko Okado²⁾, Kazuki Nabesima²⁾ and Takashi Nakagawa¹⁾. ¹⁾ Department of Otorhinolaryngology and Head & Neck Surgery, Fukuoka University School of Medicine, ²⁾ Department of Pathology, Fukuoka University School of Medicine

Liposarcoma is the second most common among soft tissue malignant tumors in adults, after malignant fibrous histiocytoomas. However, the incidence of liposarcoma in the head and neck region is extremely rare. Liposarcoma is believed to originate from primitive mesenchymal cells rather than mature fat cells, so liposarcoma seldom originates from fat tissue or lipoma (fibrolipoma). Liposarcoma is divided into five histological types: well-differentiated, myxoid, round-cell, pleomorphic, and dedifferentiated. The prognosis of liposarcoma depends on the histological type; well-differentiated and myxoid types are considered to be low-grade malignancies, whereas the round-cell, pleomorphic and dedifferentiated types are regarded as high-grade. The common treatment of liposarcoma has been complete, wide surgical excision.

We report the case of liposarcoma arising from the oropharynx space in a 68-year-old male. The initial diagnosis (37 years old) was fibrolipoma; after that, fibrolipoma or lipoma recurred 6 times. Then, a malignant change had occurred by the 7th recurrence with well-differentiated liposarcoma, and a histological-type change had occurred by the 8th recurrence with dedifferentiated liposarcoma.

Key words: liposarcoma, head and neck, fibrolipoma, malignant change

[Received Mar. 25, 2013, Accepted Jun. 23, 2013]

¹⁾ 福岡大学医学部耳鼻咽喉科学教室

²⁾ 福岡大学医学部病理学教室

[平成 25 年 3 月 25 日受付, 平成 25 年 6 月 23 日受理]

はじめに

脂肪肉腫 (liposarcoma) は軟部組織に発生する悪性腫瘍で、悪性線維性組織球腫 (malignant fibrous histiocytoma ; MFH) や横紋筋肉腫 (rhabdomyosarcoma) と並んで比較的発生頻度の高い疾患である¹⁾。発生起源は筋膜や筋肉内、あるいはそれに隣接する部位の脂肪芽細胞あるいは各種細胞に分化しうる間葉組織から起こるとされており、皮下の脂肪組織や脂肪腫から発生することはまれといわれている^{2,3)}。好発年齢は40～60歳代で、性別はやや男性に多く³⁾、好発部位は四肢 (特に大腿) や後腹膜で、頭頸部領域での発生は5.6%とまれである⁴⁾。頭頸部領域では頸部に多く、次いで顔面および頭皮、喉頭、咽頭、口腔の順である⁵⁾。今回われわれは、中咽頭線維性脂肪腫が繰り返す再発から悪性転化し、脂肪肉腫となったまれな症例を経験したので報告する。

症 例

患者：68歳、男性。

主訴：咽頭違和感。

既往歴：2型糖尿病。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：37歳時に咽頭違和感を主訴に当院当科を受診した。軟口蓋に発生した複数の小腫瘤を認めたため全身麻酔下に摘出術を施行し、線維性脂肪腫 (fibrolipoma) の診断であった。その後、28年間で計6回再発切除を繰り返し、病理所見は線維性脂肪腫や脂肪腫 (lipoma)、線維腫 (fibroma) など良性腫瘍であった。

66歳時に7回目の再発を認め、近医外科で摘出術を施行したところ、高分化型脂肪肉腫 (well differentiated liposarcoma) と線維性脂肪腫からの悪性転化を認めた。病理所見では大小不同の脂肪細胞が増生しており、異形核を有した脂肪芽細胞を認めた。免疫染色ではCDK-4、MDM2、CD34が陽性であった。以上の所見から高分化型脂肪肉腫と診断された (図3a)。そのため、精査目的に当科紹介となった。受診時、軟口蓋の腫瘍はすべて摘出されており、残存腫瘍はみられなかった。その後、自己判断で外来受診は中断していた。しかし、2年後に軟口蓋腫瘍の再発を認めたため当科外来を受診した。

軟口蓋の再発病変から生検を行ったところ、高分化型脂肪肉腫ではなく脱分化型脂肪肉腫 (dedifferentiated liposarcoma) へと組織型の変化を認めた。各種画像検査 (頸部CT、頸部MRI、頸部エコー、PET-CT検査) を施行した結果、腫瘍は軟口蓋に限

図1 来院時 (68歳) の咽頭所見
軟口蓋に表面粘膜整な1cm大の小腫瘤を複数個認めた。

局しており、リンパ節転移や遠隔転移は認めなかった。高分化型脂肪肉腫から脱分化型に組織型が変化し悪性度の進行を認めるも、軟口蓋に腫瘍が局限していることから広範切除を本人と家族に提示した。しかし、現時点で本人は、腫瘍再発による機能障害等を認めておらず、再び全身麻酔下での手術は拒否された。その後は外来で経過観察中であるが、7か月経過した現在、腫瘍の明らかな増大は認めておらず、未だ加療を希望されていない。

理学所見：軟口蓋と両側の口蓋咽頭弓に粘膜表面整な最大で約10mm大の腫瘤性病変を複数個認めた (図1)。その他の頭頸部領域に腫瘍性病変やリンパ節転移は認めなかった。

画像所見：

造影CT検査：軟口蓋から口腔に突出する、不均一に造影される腫瘤性病変を認めた。 (図2a)。

造影MRI検査：軟口蓋にT1、T2強調画像で内部不均一に高信号を呈し、Gd造影で一部に造影効果がある占拠性病変を認めた (図2b)。

PET-CT検査：軟口蓋から下方に突出する小結節を複数個認め、FDG集積はSUV-maxは2.39であった。頸部リンパ節、縦隔・肺門リンパ節、遠隔臓器にFDGの異常集積所見は認めなかった (図2c)。

病理検査所見：軟口蓋腫瘍から生検を施行した。多核巨細胞を伴う紡錘形細胞の増殖から成る腫瘍性病変を認め、多形性であり境界は不鮮明であった。免疫染色でCDK-4、MDM2、CD34が陽性であり、S-100蛋白、AE1/AE3、HHF35、Desmin、CD68は陰性であった。

本症例では神経系マーカーであるS-100蛋白や筋上皮系マーカーであるAE1/AE3、HHF35、Desminが陰性であった。またMDM2とCDK-4の増殖は高分化型または脱分化型脂肪肉腫で特異的にみ

図 2

- a: 造影 CT 検査所見
軟口蓋から口腔内に突出した、不均一に造影効果のある小結節を認めた。
- b: 造影 MRI 検査所見 (Gd 造影, T2 強調画像)
T2 強調画像で軟口蓋に内部不均一に高信号を呈し, Gd 造影で一部に造影効果を認めた。
- c: PET-CT 検査所見
PET-CT 検査では軟口蓋から下方に突出する小結節を複数個認めた (SUV-max: 2.39)。その他頸部リンパ節, 縦隔・肺門リンパ節, 遠隔臓器に FDG の異常集積所見は認めない。

られる。68 歳時の病理所見では 66 歳時に認めた分化型脂肪肉腫に特徴的な大小不同の空胞化を有した脂肪芽細胞を欠き, 異型性を伴う紡錘形細胞の増殖を認めた。また, MIB1 labeling index は 2.9%であり, 細胞増殖能は高くないと考えられた。以上より, 脱分化型脂肪肉腫 (Dedifferentiated liposarcoma) と診断された (図 4b)。

経過: 37 歳時に軟口蓋腫瘍を摘出し線維性脂肪腫と診断された。その後 28 年間で計 6 回の再発・摘出術を繰り返し, fibrolipoma や lipoma であった

(図 3)。初発から 29 年後の 7 回目の再発時 (図 4a) に高分化型脂肪肉腫へと悪性転化を認めたが摘出後であり, 腫瘍残存はないため外来で経過観察していた。しかし, その 2 年後の 68 歳時に軟口蓋腫瘍の再発を認めた。軟口蓋と両側の口蓋咽頭弓に粘膜表面整な最大で約 10mm 大の腫瘍を複数個認めた。脂肪肉腫の再発と考え, 軟口蓋腫瘍から生検を施行したところ脱分化型脂肪肉腫へと組織型の変化を認めた (表 1)。

図 3 過去の病理検査所見 (HE 染色)

- a 37 歳時：成熟脂肪細胞の増殖と線維組織の混在を認めるが，異型性は認めない。
- b 40 歳時：成熟脂肪細胞の増殖と線維組織の混在を認めるが，異型性は認めない。
- c 46 歳時：成熟脂肪細胞が増殖しており，異型性は認めない。
- d 53 歳時：成熟した脂肪細胞と線維組織の混在を認める。また小葉に spindle cell を認める。

図 4 病理検査所見 (HE 染色)

- a 66 歳時：大小不同の脂肪細胞の増殖や異形核を有した脂肪芽細胞を認めた。
- b 68 歳時：多核巨細胞を伴う紡錘形細胞の増殖から成る腫瘍性病変を認め，多形性であり境界は不鮮明であった。

考 察

脂肪肉腫の組織型は高分化型，粘液型，円形細胞型，多形型，脱分化型の 5 つに分類され⁴⁾，粘液型が最も多いとされている⁶⁾。Golledge ら⁵⁾によると，頭頸部領域の脂肪肉腫 50 例の組織型は高分化型が 32%，粘液型 30%，円形細胞型 10%，多形型 28% であった。また 5 年生存率は高分化型が 100%，粘液型 73%，円形細胞型 0%，多形型 42%，脱分化型 28% と報告されている^{5,7)}。高分化型，粘液型は

低悪性群，円形細胞型，多形型，脱分化型は高悪性群として扱われている。一般に脂肪肉腫の局所再発は高率であるが，高分化型，粘液型の転移はまれである。特に高分化型においては転移せず，atypical lipoma とも呼ばれている⁸⁾。一方，円形細胞型，多形型，脱分化型は遠隔転移しやすいとされている⁹⁾。転移は，リンパ節転移はまれで血行性転移が主であり，転移部位は肺や肝が多い。また高分化型から脱分化型に変化することがあり，Weiss ら¹⁰⁾ は四肢，後腹膜の高分化型脂肪肉腫 92 例中 11 例 (12%) が

表 1 経過

	年齢	摘出方法	組織診断	
初発時	37 歳	手術	fibrolipoma	
再発 (1 回目)	40 歳	手術	fibrolipoma	
再発 (2 回目)	46 歳	手術	lipoma	
再発 (3 回目)	53 歳	手術	fibrolipoma	
再発 (4 回目)	63 歳	手術	fibrolipoma	
再発 (5 回目)	64 歳	手術	lipoma	
再発 (6 回目)	65 歳	手術	fibroma	
再発 (7 回目)	66 歳	手術	well differentiated liposarcoma	悪性転化
再発 (8 回目)	68 歳	生検	dedifferentiated liposarcoma	組織型転化

脱分化型に変化したと報告している。脱分化型は、腫瘍細胞の分化度が低下し、MFH、線維肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫など異なる軟部腫瘍へ細分化を示すもので、臨床的に高分化型よりも悪性度が高く、予後が悪化する¹⁰⁾。脱分化型となる要因の一つとしては再発を繰り返すことが挙げられる¹¹⁾。本症例においても再発を繰り返し、高分化型から脱分化型脂肪肉腫へと組織型の変化を来し、悪性度の進行を認めた。また本例においては MIB1 labeling index が 2.9 と高くなくことから悪性度の進行を認めるもの低悪性度の脱分化型脂肪肉腫であると考えられた。

治療法は、単純摘出では局所再発が多いことが指摘されており⁸⁾、安全域をつけた腫瘍の広範な外科的切除が第一選択である。安全域の範囲は 20mm 以上必要¹⁾と記載されているものが多いが、頭頸部領域においては十分な安全域を確保することが困難な場合もある¹²⁾。放射線治療は手術の補助療法として用いることがあり、単独での治療は困難である。一般的に軟部悪性腫瘍は放射線感受性が低いとされているが、Perry ら¹³⁾ はその中で脂肪肉腫は最も感受性が高かったと報告している。放射線感受性は組織型によって異なり、粘液型は放射線感受性が良好であり³⁾、術後照射を追加することで 5 年生存率の上昇や局所再発防止に有効である¹⁴⁾。化学療法に関しては進行例に対して行われることがあるが、その有効性が確立されたものはない⁴⁾。本症例は進行例でなく、組織型も脱分化型であることから放射線感受性が低く、放射線治療や化学療法の有用性は低いと考える。安全域をつけた手術による広範な切除が第一選択と考えられるが、本人の悪性化に対する病識が低く、経過観察を希望されたため切除できていない。脱分化型脂肪肉腫の未治療例の予後に関する報告はなく、予後に関しては不明である。しかし、組織型が変化し、悪性度の進行を認めていることから今後局所ならびに遠隔転移を来す可能性がある。

本症例は長期経過で再発摘出を繰り返していた咽頭の良性腫瘍が悪性転化し、さらにその後も再発したことで組織型変化を認めた。われわれが渉猟し得た限りでは、過去に良性の咽頭脂肪腫摘出後に腫瘍が再発し、脂肪肉腫へ悪性転化した、あるいは悪性が疑われたという報告は本症例を含め 7 例であった^{1, 15-19)} (表 2)。初発から悪性転化するまでの期間は 1 か月～30 年と様々であったが、長期経過を要する症例が多かった。脂肪腫の悪性転化には 3 つの考え方があり、①再発する脂肪腫と別に脂肪肉腫が発生したという説、②脂肪腫が再発を繰り返しているうちに、肉腫化したという説、③初めから悪性度の低い脂肪肉腫であったが診断が難しく、次第に時期を経ることで悪性度が強くなったという説がある¹⁶⁾。本症例において、①の考え方は 2 元論的に考えるもので、偶然さのみであり証明する事は難しい。また、当院で摘出された初回から 3 回目の再発までの摘出標本を再検討したところ、初発時から 3 回目の再発までは組織学的に悪性所見を認めなかった。しかし 3 回目の再発時の組織では小葉間に spindle cell を認めるが、lipoblast を認めないため fibrolipoma with atypical feature とも考えられた。このことから③の考え方を積極的に裏付ける根拠はなく、3 回目の再発の時点で悪性所見は認めないが異型が疑われる所見があり、再発を繰り返すうちに肉腫化したという②の考え方が本症例では最も考えられた。

また長期経過例 (症例 1～3, 5, 7) における悪性転化までの再発回数は、症例 5 以外では複数回の再発を来していた (表 2)。長期経過例の治療法はすべての症例において局所切除が行われており、放射線感受性が最も高いと粘液型 (症例 5) に対しては術後照射を行っていた。組織型によっては長期予後も期待できるため、患者の術後の QOL 等を考えると拡大切除ではなく局所切除のみで保存的に経過

表2 再発に伴い咽頭脂肪腫が脂肪肉腫へと悪性転化した症例（疑い症例も含む）

（文献1, 15～19）

	症例 (報告年)	年齢 性別	発生部位	再発を繰り返した期間	過去の手術標本の 病理診断	最終病理診断	追加治療	悪性転化までの 再発回数
1	Kapur ¹⁵⁾ (1968)	61歳 男性	下咽頭	30年	脂肪腫や 線維性脂肪腫	脂肪肉腫 (組織型記載なし)	なし	8回
2	川野 ¹⁶⁾ (1974)	75歳 男性	中咽頭～ 下咽頭	30年	脂肪腫	多形/円形細胞/ 粘液性の混在	なし	6回
3	末広 ¹⁷⁾ (1987)	70歳 女性	中咽頭	26年	脂肪腫	高分化型脂肪肉腫	なし	4回
4	山川 ¹⁸⁾ (1989)	53歳 男性	下咽頭	2か月	脂肪腫 (線維腫混在)	低悪性度脂肪肉腫 (疑い)	なし	1回
5	Reibel ¹⁹⁾ (1995)	49歳 男性	下咽頭	9年	線維性脂肪腫	粘液型脂肪肉腫	放射線	1回
6	市川 ¹⁾ (2003)	57歳 男性	下咽頭	1か月	脂肪腫	高分化型脂肪肉腫	なし	1回
7	本症例 (2013)	66歳 男性	中咽頭	29年	線維性脂肪腫や 脂肪腫, 線維腫	高分化型脂肪肉腫 (脱分化型へ変化)	なし	7回

観察される症例が多い。本症例においても安全域をつけた切除を行った場合、軟口蓋が消失し術後のQOLの低下を来すことが予想される。そのため安全域をつけた広範な切除が第一選択ではあるが、QOLの低下のことを考えると局所切除に留めて保存的に経過観察することも選択肢になると考える。

本症例は長期経過で悪性転化し、さらに高分化型脂肪肉腫から脱分化型脂肪肉腫に組織型変化を認めており、悪性度の進行を認めた。そのため摘出術を検討したが、これまでも長期経過で脂肪腫の再発を繰り返しているけれども自覚症状に変化がなく、悪性転化していることに対する認識が低いため、本人が全身麻酔下の摘出術を希望されなかった。現在外来で経過観察しているが十分な治療ができておらず、今後局所の増大や遠隔転移などをきたす可能性もあるため、厳重な経過観察が必要である。

まとめ

中咽頭線維性脂肪腫が長期経過で再発を繰り返し、高分化型脂肪肉腫に悪性転化したまれな1例を経験した。また悪性転化後に再発を認め、高分化型脂肪肉腫から脱分化型脂肪肉腫へと組織型の変化を認めた。脱分化型は高分化型よりも遠隔転移することがあり、悪性度が高いとされている。これまでに報告された長期経過後に悪性転化した症例に対する治療は全例で局所切除によって対応されていた。本例においても患者が希望するのであれば外科的切除が第一選択と考えられる。

著者は申告すべき利益相反を有しない。

文 献

- 1) 市村彰英, 小川恭生, 山口太郎, 他: 下咽頭脂肪肉腫の1例. 日気食会報, 54: 375-381, 2003.
- 2) Ozawa H, Soma K, Ito M, et al: Liposarcoma of the retropharyngeal space; Report of a case and review of literature. Auris Nasus Larynx 34: 417-421, 2007.
- 3) Demir D, Katircioglu S, Suoglu Y, et al: Radiation-induced liposarcoma of the retropharyngeal space. Otolaryngology-Head and Neck Surgery 134: 1060-1062, 2006.
- 4) Enzinger FM, Weiss SW: Soft tissue tumors, 3rd ed, 431-466, Mosby-Year-Book, St Louis, 1995.
- 5) Golledge J, Fisher C, Rhys-Evans PH: Head and neck liposarcoma. CANCER 76: 1051-1058, 1995.
- 6) Gritli S, Khamassi K, Lachkhem A, et al: Head and neck liposarcomas; A 32 years experience. Auris-Nasus Larynx 37: 347-351, 2010.
- 7) Henricks WH, Chu YC, Goldblum JR, et al: Dedifferentiated Liposarcoma. A clinicopathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. Am J SurgPathol 21: 271-281, 1997.
- 8) 峰晴昭仁, 川上理郎, 東野正明, 他: 下咽頭原発の高分化型脂肪肉腫の1例. 口咽科, 22: 131-136, 2009.
- 9) Wenig BM, Heffner DK: Liposarcoma of the larynx and hypopharynx: A clinicopathologic study of eight new cases and review of the literature. Laryngoscope 105: 747-756, 1995.
- 10) Weiss SW, Rao VK: Well-differentiated liposarcoma (Atypical lipoma) of deep soft tissue of the extrem-

- ities, retroperitoneum, and miscellaneous sites. A follow-up study of 92 cases with analysis of the incidence of "dedifferentiation". *Am J SurgPathol* 16 : 1051-1058, 1992.
- 11) 中林成一郎, 鈴木秀明, 古川正幸, 他 : 再発を繰り返した下咽頭脂肪肉腫例. *耳鼻臨床*, 91 : 699-704, 1998.
 - 12) 原 聡, 伊集院隆宏, 志水賢一郎, 他 : 顎下部に発生した脂肪肉腫の1例. *耳喉頭頸*, 77 : 133-137, 2005.
 - 13) Perry H, Florence CH: Radiation therapy in the palliative management of soft tissue sarcomas. *Cancer* 15 : 179-183, 1962.
 - 14) Pack GT, Pierson JC: Liposarcoma. A study of 105 cases. *Surgery* 36 : 687-712, 1954.
 - 15) Kapur TR: Recurrent liposarcoma of the larynx and the pharynx with late malignant change. *J LaryngolOtol* 82 : 761-768, 1968.
 - 16) 川野六郎, 高橋広臣, 武本欣也, 他 : 稀有なる咽頭脂肪肉腫. *耳喉*, 46 : 505-511, 1974.
 - 17) 末広倫雄, 齊藤龍介, 藤田 彰, 他 : 副咽頭間隙 atypical lipoma の1例. *耳喉*, 59 : 41-48, 1987.
 - 18) 山川純至, 折田洋造, 林 琢己, 他 : 咽喉頭異常感を主訴とした咽頭良性腫瘍の1例. *耳鼻臨床*, 補31 : 77-80, 1989.
 - 19) Reibel JF, Greene WM: Liposarcoma arising in the pharynx nine years after fibroma excision. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 112 : 599-602, 1995.