
 話 題

骨巨細胞腫に関する最近の研究

藤原 祐三

Dahlin (1978) によると, Mayo Clinic に登録された全骨腫瘍6221例中, 骨巨細胞腫は264例, 4.2%, 良性骨腫瘍1447例中では18.2%を占めている。一方日本整形外科学会骨腫瘍委員会などの協力を得て国立がんセンターに登録された1972~1977の全骨腫瘍5177例中では, 骨巨細胞腫は453例, 8.8%, 良性骨腫瘍3692例の12.3%を占める。Jaffe, Lichtenstein and Portis (1940) により腫瘍としての評価が定ってからも, 長らく curettage が主な治療法であり, 約50%に再発をみていたといわれるが, 今日では周囲の健全部も含めて病巣を広範囲に切除する方法が主として行われるようになり, 治療成績は非常に秀れたものとなってきた。日常診療に際しての問題点は, 脊椎や仙骨など, 一塊として広範囲に切除しにくい部に発生した場合とか, 四肢に発生した例でも非常に大きくなるまで放置されていた場合などに限られている。しかし, 病理学的には興味深い点が多く, 現在でも本腫瘍についての研究発表が多い。組織学的に印象深い本腫瘍の巨細胞についてはもとより, 基質細胞についても, 電子顕微鏡学的, 組織化学的, 細胞培養学的研究などが行われている。

基質細胞についての研究をみると, 細胞培養を行った阿部や太田 (1962) は, 基質細胞にこそ腫瘍細胞としての性格があり, 巨細胞には増殖能がなく, 約2週間の培養で消失すると述べ, Jaffeらが早くに指摘していたことを再確認している。骨巨細胞腫を組織化学的に研究した Schajowicz (1961) も全く同じ結果を得ている。Miller and Monteleone (1957) 以来, 電子顕微鏡による研究も数多いが (藤本 1960, 堀江 1961, 桑名 1967, Hanaoka et al. 1970), これらの研究によると基質細胞のなかには, いわゆる腫瘍細胞 (線維芽細胞型, 紡錘型など) のほかに, 組織球型或いは mononuclear macrophage 類似の細胞の存在することが述べられている。

古く Virchow は, すでにヒトの腫瘍内には腫瘍細胞のほかにリンパ網内系の細胞が存在すると述べているが, これらの細胞は, 当時, 腫瘍内の壊死巣に対する反応として滲潤したものと考えていたと思われる。1920年代になっても壊死巣に対する反応として, リンパ系の細胞を解釈する研究者が多かったと思われるが (Greenough 1925, Dawson and Tod 1934, Innes 1934), 一方では, 同じ頃から乳癌組織内のリンパ系の細胞と予後との関係が詳細に検討されるようになり, lymphocyte 又は lymphoid cell の多い癌腫では, 予後が良いといわれるようになった (Morrisson 1973)。しかし, これらの細胞の同定や, 腫瘍細胞との数的関係を調べるに際しての技術的な困難さの故に, 決定的な成果は得られなかった。

Evans (1972) はマウスやラットの線維肉腫を用い, また, Wood and Gillespie (1975) は C3H マウスの線維肉腫を用いて研究しているが, 彼らは各種腫瘍とも一定の割合 (Evans, 4-55%) で mononuclear macrophage が存在することを発見した。これは近来著しく進歩した免疫学に負うところが大きい。同じような実験腫瘍による研究は数多くみられ, その結果, 腫瘍の悪性度は

macrophage の量と逆の関係にあることが明らかにされている。これらの macrophage は恐らく末梢血中の monocyte に由来していると思われ、例えば Alexander (1976) によると、ラットの HSBPA や MC-3 などの腫瘍を移植すると末梢血中に著しく monocytosis が急激に起り、腫瘍を摘出すると5日以内に正常に復する。しかも腫瘍組織中に macrophage が 58% 存在する HSBPA では比較的予後が良く、末梢血中の monocytosis は正常値の約8倍にも達するが、5%の macrophage しかみられない MC-3 では約4倍程度の monocytosis がみられるのみである。

Wood and Gollahon (1977) は骨巨細胞腫の frozen section について免疫学的な手法を用いて検索したところ、mononuclear macrophage の存在することを確認したが、最近、教室の笠原 (1979) も同様な手法を用いて7例の骨巨細胞腫の研究を行った。すなわち、腫瘍細切片を trypsin 処理して得られた single cell suspension のなかに EA-rosett を形成する細胞が30-60%存在し、家兔の antimacrophage serum による特異的抗原抗体反応や, cholin esterase 活性, phagocytosis などの所見からこれらの大部分が macrophage であることを確認している (single cell suspension 中, 単核細胞数の28%-55% が macrophage であった)。ヒトの悪性腫瘍については、その他乳癌と黒色腫 (Gaucci and Alexander 1975), 乳癌, 直腸癌, 黒色腫, 扁平上皮癌, 腎癌 (Wood and Gollahon) などについて、いわゆる tumor associated macrophage の研究が行われているが、ヒトの場合、悪性度と macrophage の量との関係は未だ明らかでない。又、Kjeldsberg and Pay (1978) の研究では、ヒトの肺癌、前立腺癌では、末梢血中に monocytosis はみられず、又病期によっても変化がみられない。

Burnet のいう immunological surveillance を逃れた変異細胞が悪性腫瘍として個体内で増殖しているのであるから、免疫機構のなかでの effector cell である macrophage は、恐らく腫瘍組織内にあっても rejective に作用しているものと思われるが、ここにいる tumor associated macrophage は果して十分な機能を発揮しているのだろうか。Eccles and Alexander (1974) によると sarcoma をもつラットの末梢血にみられる monocyte には functional defect があるという。すなわち、炎症局所や抗原侵入部への extravasation は起らず、腫瘍を切除するとこれらの機能が再びみられるようになる。Alexander もラットの HSBPA では monocyte が炎症部に集らぬと述べている。先述の Kjeldsberg and Pay もヒトの肺癌と前立腺癌21例中、19例で monocyte の chemotactic inhibition がみられたとしており、これらを総合すると担癌個体の monocyte, 更には tumor associated macrophage は十分に effector cell としての機能を果たしていないと思われる。

腫瘍内の macrophage と予後との関係、その macrophage の effector cell としての機能賦活など、骨巨細胞腫の枠にとどまらず、整形外科的には当面の課題である骨肉腫など骨の悪性腫瘍の治療成績を向上させるためにも、今後まだまだ究明されるべき点が多い。骨巨細胞腫と異り細胞培養の困難な骨肉腫などでは、種々の制約があるが、現在行われている非特異的免疫療法ではなく、特異的な免疫療法の開発が待れたる。