

骨巨細胞腫について

笠原 勝 幸, 山 室 隆 夫, 濱 島 義 博

Review

Giant Cell Tumors of Bone

Katsuyuki KASAHARA, Takao YAMAMURO*, Yoshihiro HAMASHIMA**

ABSTRACT: Giant cell tumors are uncommon neoplasms of bone. They are characterized histologically by a vascularized network of spindle-shaped or ovoid stromal cells interspersed with multinucleated giant cells. The tumor is not an entirely benign growth. The etiology and pathogenesis of this tumor have not been defined.

We have already reported that 28-55% of mononuclear cells in giant cell tumors have the typical characteristics and functions of macrophages (British Journal of Cancer, 40, 201-209, 1979).

The nature of giant cells in giant cell tumors of bone is investigated by cytological and immunological methods, and reported herein. The giant cells in this disease have very similar characteristics to macrophages. It is considered that macrophages may be precursors of giant cells in giant cell tumor of bone, and giant cells may be formed through cell fusion.

We also discuss the diagnosis, prognosis, and treatment for this tumor.

ま え が き

およそ骨腫瘍の中で、骨巨細胞腫ほど幾多の研究者の興味をひきつけてきた疾患はないであろう。まずその病理組織像が特異的である(図1)。通常の腫瘍組織は、単一の腫瘍細胞により構成される。しかし、図1のように骨巨細胞

腫の組織像は、多核の巨細胞と基質細胞と呼ばれる単核の細胞との見事なコントラストにより構成されている。この多核巨細胞が真の腫瘍細胞なのか否かがはっきりしないのである。基質細胞は紡錘形、卵円形、円形のものよりなり、悪性化する場合には基質細胞の異形性が強くなり、巨細胞はむしろ減少してゆく^{1,2)}。その悪性度を表現するのは Jaffe の grading (I 度から III 度までに分類) が用いられており、予後を知ることができる^{3,13)}。しかるにこの grade は臨床的予後と一致しないことがしばしばある。III 度だからといって必ずしも肺転移を生じるとは限らず、また、II 度と診断された症例で肺転移を生じることもある^{4,5)}。その再発率にいたっては、grade よりもむしろ手術方

京都大学医療技術短期大学部教養科助教授
Division of General Education, College of Medical Technology, Kyoto University

* 京都大学医学部整形外科教室教授
Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine, Kyoto University

** 京都大学医学部病理学教室教授
Department of Pathology, School of Medicine, Kyoto University

1983年9月28日受付, 同年10月15日受理

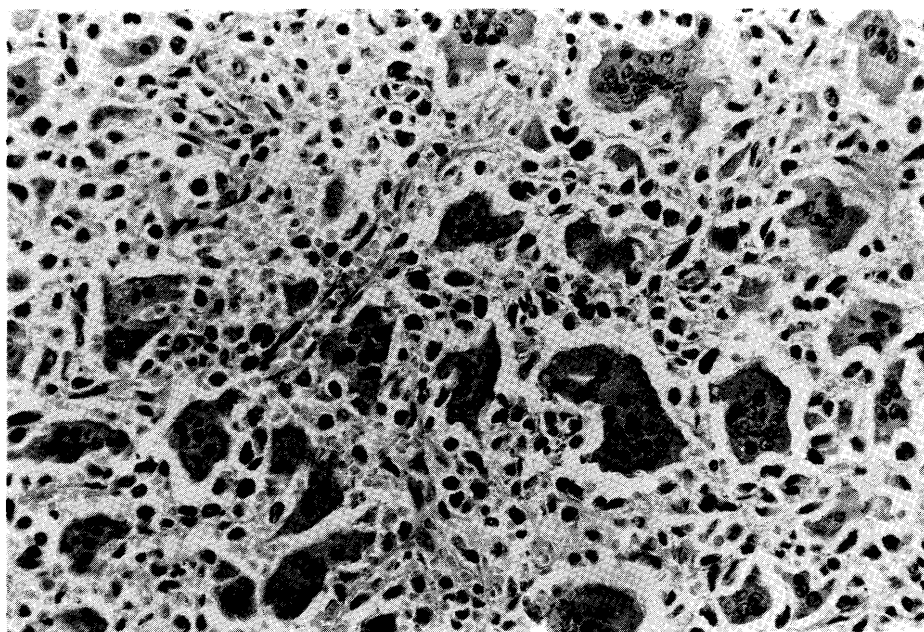


図1 骨巨細胞腫病理組織像(×400)

法と強く相関する^{1,2,4,5)}。病巣廓清術では高率に再発し、広範切除術や切断術では再発率が低くなる^{4,5)}。再発率は35%⁴⁾、42%⁵⁾、悪性化率については11.3%⁵⁾、10%⁶⁾、転移率については6%⁴⁾とされている。

〔A〕 骨巨細胞腫の疾病単位としての確立

骨巨細胞腫の記載は1818年の Cooper と Travers⁷⁾ の報告に始まる。その病理組織を検索して巨細胞を記述したのは、Lebert⁸⁾ が最初であり、1845年のことであった。Paget は myeloid sarcoma と命名してその名称を普及させ⁹⁾、Nélaton は腫瘍組織内の巨細胞が良性細胞であることを既に1860年に観察している¹⁰⁾。

話はさかのぼるが、骨組織内に megacaryocytes とは異なる巨細胞を発見したのは Robin であり、19世紀初頭におけるこの Robin の記載が破骨細胞の研究につながってゆく。1870年に Rollet¹¹⁾ が enchondral ossification の部位に同様の巨細胞を発見し、1873年に Kölliker がそれを osteoclast (破骨細胞) と命名した¹²⁾。彼はその細胞の機能についても推測し、agents of

bone resorption であろうと考え、brush border も認めて記載している。brush border の存在は、破骨細胞の形態学的特徴として現在も重要視されている。この破骨巨細胞が、内分泌異常に伴い異常増殖して腫瘍類似の病変を形成することがある。hyperparathyroidism の brown tumor である。20世紀の初期の頃までは、このような破骨細胞の反応性増殖、あるいは他の骨腫瘍で周辺部にのみ巨細胞の出現をみるものまで巨細胞腫として扱っていたため、その成因についても炎症説と腫瘍説が激しく対立していたのである。骨巨細胞腫が疾病単位として確立するのは Jaffe の出現まで待たねばならなかった^{3,13)}。

例えば1911年 Mallory は骨巨細胞腫組織中の巨細胞を faulty repair に伴うものと考え¹⁴⁾、Barrie にいたっては、chronic inflammation に伴う giant-cell reaction と考えて、chronic hemorrhagic osteomyelitis の名称を提唱して¹⁵⁾、外傷説、炎症説という誤った考えを主張したのである。これらの諸説は今日では歴史的評価としての意味しかもたないのである。

1922年、Stewart が、骨巨細胞腫は破骨細胞様

巨細胞を必須構成因子として組織内に含有する distinctive neoplasm であると明確に記載し、腫瘍説が確立したのであるが、彼は osteoclastoma (破骨細胞腫) という名称で定義し以後の新しい論議の源ともなるのである¹⁶⁾。

1940年、Jaffe らは様々の類似疾患を除外して骨巨細胞腫を疾病単位として確立し、その近代的研究が始る³⁾。Jaffe は彼が基質細胞と呼ぶ単核細胞に注目して、腫瘍の本態はこれら単核細胞であると洞察し、この考えは米国において発展してゆく。一方、この腫瘍が破骨細胞の腫瘍化したものであるとする Stewart らの英国学派は力を失ってゆくのである。Jaffe はさらに基質細胞を分析して、卵円形細胞と紡錘形細胞に分け、巨細胞の核が卵円形細胞の核によく似ていることから、これら巨細胞が卵円形細胞の細胞融合により生じたものではないかと推測している。

〔B〕 我々の研究：材料および方法

我々の研究結果については、既に一部を報告しているが^{17,18)}、研究をはじめに於いて我々は、骨巨細胞腫の持つ問題点を次のように整理した。

- ① 骨巨細胞腫組織中の基質細胞とはどのような細胞か。同一起源の単一の腫瘍細胞より形成されているのか。それとも、異種の細胞の混合状態なのか。
- ② その組織像の必須構成要素である巨細胞はどのような性格を持ち、どのようにして形成されるのか。
- ③ 組織学的悪性度と臨床結果の食い違いをどのように考えるか。
- ④ 巨細胞腫の悪性化とはどのような状態か。

第1の問題点に関しては、非常に重要で興味深い結果を得て、既に報告しているが^{17,18)}、その内容を要約すると次のようになる。

光顕および電顕の所見より、骨巨細胞腫の基質細胞を多くの研究者が分類しようと試みてきた。その結果、形態学的に基質細胞は円形、卵円形、紡錘形細胞に分類され、リンパ球、組織

球、線維芽細胞に類似するとの考えが一般的であった^{19,20)}。しかし、固定標本でのリンパ球およびマクロファージ (以後 $M\phi$ と略記) の同定は不可能であり、組織化学的検索も試みられたが、近來発達した細胞学的、免疫学的方法を用いる必要が生じた。そこで我々は、細胞表面マーカー、免疫学的貪食能、細胞化学染色などの検索を通じて、骨巨細胞腫組織中に存在する宿主細胞 ($M\phi$ ^{21~23)}、およびリンパ球²⁴⁾ を同定した。

1. 材 料

7例の骨巨細胞腫と30例の骨軟部腫瘍の手術時摘出標本を用いた。検索方法および基礎免疫学についての考察は別記論文に詳述してあるので、参照していただきたい^{17,18,25,26,27)}。

2. Bリンパ球 (Bone marrow derived lymphocyte, B細胞) の同定

B細胞は骨髓内において、B細胞系幹細胞より分化し、末梢血液中へ出て行く。それらのB細胞は、分化の段階や抗原の種類に応じて IgG, IgM, IgA, IgD, IgE の5種類のどれかの免疫グロブリンを産出する。産出された免疫グロブリンは抗体として働くが、各々のBリンパ球は産出した Ig を表面に保有している。この細胞表面 Ig を抗ヒト免疫グロブリン血清を用いて直接蛍光抗体法により検出して、B細胞を同定した。

3. Tリンパ球 (Thymus derived lymphocyte, T細胞) の同定

T細胞は骨髓から胸腺を経由し、この間に分化を遂げる。ヒトのT細胞は細胞膜表面に羊の赤血球を付着させるリセプターを持ち、その細胞の周囲に環のように羊赤血球が並ぶので Tロゼットと言う。この方法により、T細胞を同定した。

4. マクロファージ ($M\phi$)

Evans による $M\phi$ の同定法²¹⁾を用いて次の項目を検索した。①rapid adherence. 浮遊した細胞をプラスチック・シャーレに移すと沈下して5分以内にシャーレに付着するのは $M\phi$ である。②resistance to detachment by trypsin-

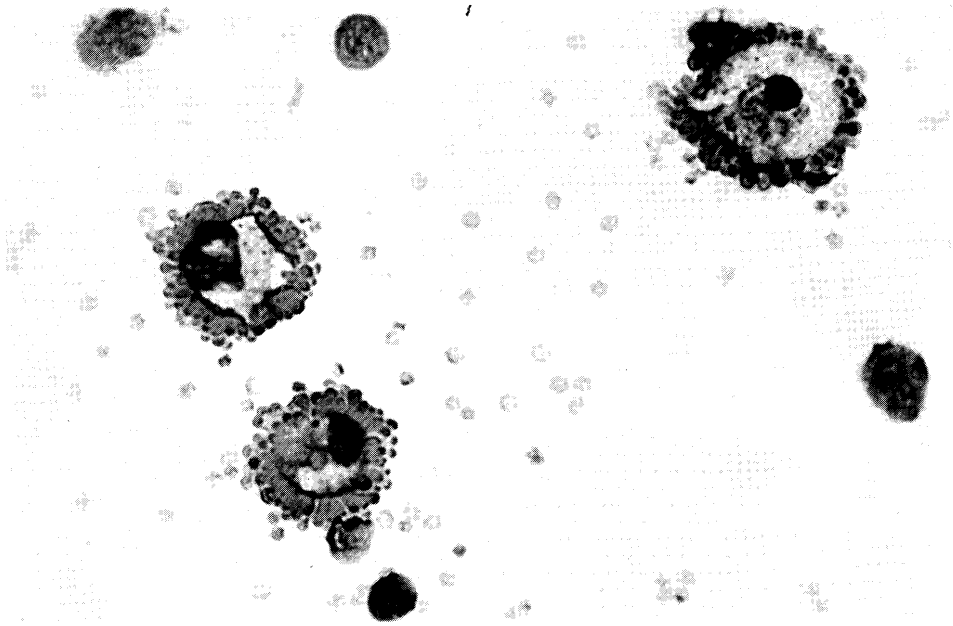


図2 骨巨細胞腫内細胞の EA ロゼット形成。EA の貪食も認められる。(×1500)

zation。ある種の腫瘍細胞や線維芽球細胞などは培養時壁着性を有するが、これらはトリピン処理により浮遊する。しかし、 $M\phi$ はトリピン処理後もなお付着する。③非免疫学的貪食能（非特異的貪食能）。従来から細網内皮系と呼ばれていた細胞は、色素顆粒を取り込む性質を持つ細胞群であり、免疫学的貪食能に対して非特異的貪食能と称する。これをラテックスを用いて検索した。④免疫学的貪食能 (immunological phagocytosis)。抗体が付着した細菌などの物質は、非常に効率良く貪食される。この貪食能は Fc リセプターを持つ細胞にのみ見られ、 $M\phi^{28)}$ と好中球²⁹⁾ により行われる。抗体の Fc 部分がオプソニン効果を発揮するためと考えられる。羊赤血球表面にウサギ血清抗体を付着させた EA (antibody-coated erythrocyte) の貪食で推定する。この際、EA は、Fc リセプターを保有する細胞表面に環状に付着して EA ロゼットを形成する (図2)。

5. $M\phi$ と好中球の識別

以上述べた方法では $M\phi$ と好中球を区別することができないため、さらに細胞化学染色を行

った。細胞内の非特異的エステラーゼ染色により、 $M\phi$ は濃染するので好中球と識別することができる³⁰⁾。

6. 腫瘍関連抗原

Byers³¹⁾ らは骨肉腫患者の血清中に骨肉腫腫瘍細胞に対する特異抗体を検出するとともに、骨巨細胞腫の基質細胞にも同様の腫瘍関連抗原の存在を指摘した。また、骨巨細胞腫患者血清中にも、自己腫瘍細胞と反応する抗体の存在することを報告しているので、我々もこの方法を用いて腫瘍関連抗原を検索した。

〔C〕 我々の研究：骨巨細胞腫基質細胞について

Evans の方法²¹⁾ に準じて腫瘍組織より細胞浮遊液を作成し、単核基質細胞について上記の点を検索した^{17,18)}。その結果は以下の如くであった。

- ① EA ロゼット形成細胞は、全単核細胞数の 49.5% を占め、そのうちの 41.5% は免疫学的貪食能を所有していた。
- ② EA ロゼット形成細胞の May-Giemsa 染色

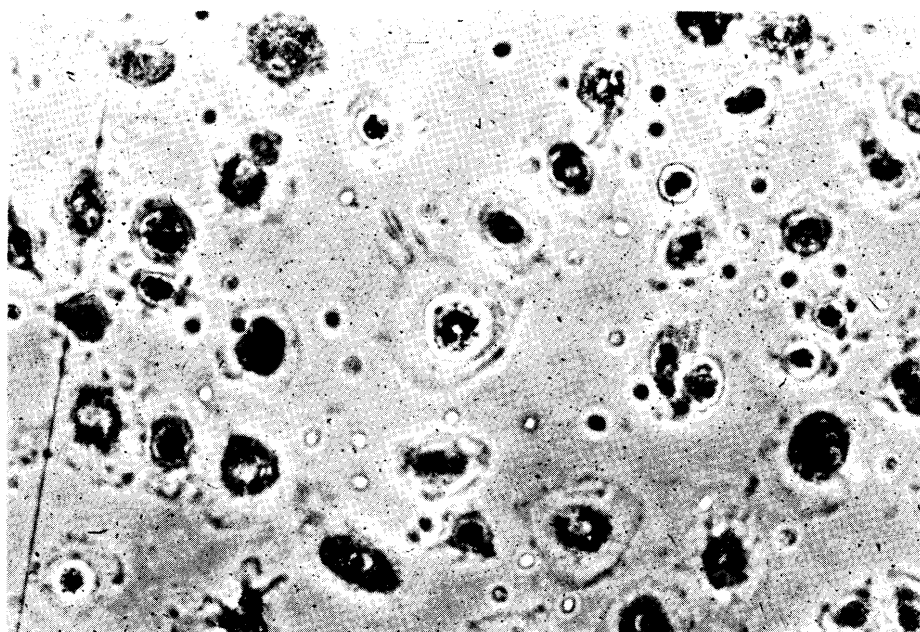


図3 骨巨細胞腫内細胞の rapid adherence (位相差像×400)

標本を観察すると、好中球と認められる細胞は極く稀であった。

③ 骨巨細胞腫組織中の細胞をプラスチック・シャーレに浮遊させると、巨細胞も含めて多数の細胞が5分以内に壁着 (rapid adherence) を示した(図3)。これを短期培養してトリプシン処理を行うと、多数の細胞が残存して、これらの細胞の78~90%に Fc リセプター保有、免疫学的貪食、ラックス貪食、非特異的エステレー活性を認めた。

④ 細胞表面グロブリンを持つ B 細胞数は1.2%と少なく、羊赤血球リセプターを持つ T 細胞は4.2%認められた。

以上の結果より、骨巨細胞腫組織中には、単核細胞の40%以上に Fc リセプター保有貪食細胞を認め、これらはトリプシン耐性で非特異的エステレー活性陽性、など $M\phi$ と同定できる性格を有していた。また、極く少数の B 細胞、好中球および少数の T 細胞を認めた。

〔D〕 今回の我々の研究：骨巨細胞腫巨細胞の性格について

〔B〕に記した細胞学的、免疫学的方法を用いて骨巨細胞腫組織中の巨細胞の性格について検索した。

① 培養系における形態と運動

骨巨細胞腫の組織を単細胞浮遊液とし、プラスチック・シャーレ内で培養すると、すみやかに壁着し、まず円形となる(図3)。数時間すると活発な運動を示し、楕円形あるいは分葉形となり、大きな偽足を出して、蝶が羽を広げたような形態となる(図4)。このような運動は時間とともに鈍くなり、10日後にはほとんど動かなくなった。培養内での巨細胞形成の有無は不明であった。

② トリプシン処理によっても巨細胞は浮遊せず、トリプシン耐性を示し、 $M\phi$ と同様の性格を示した。

③ これら巨細胞は直径 $0.8\mu m$ のテラックスに対し旺盛な貪食能を示した(図4)。

④ EA ロゼットの形成は、技術的に困難であったが、認めることができた(図5)。巨細胞表面の Fc リセプターの存在が予測された。

⑤ EA の貪食。2核の巨細胞においては、は

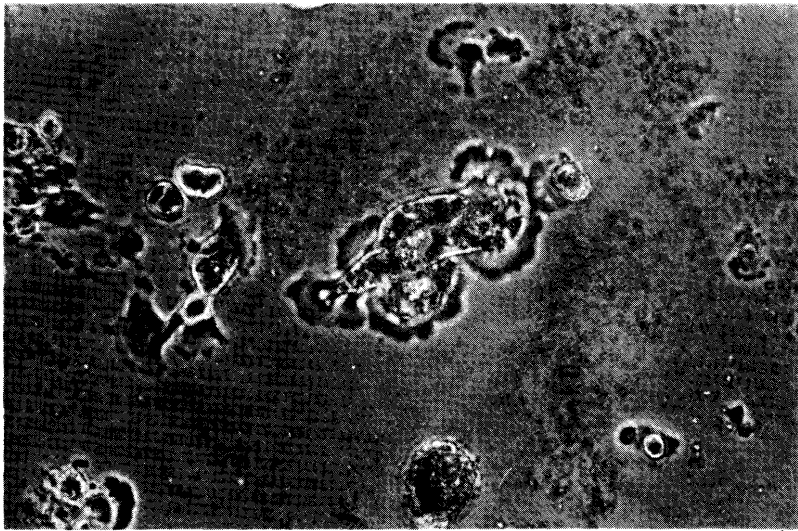


図4 骨巨細胞腫巨細胞の運動およびラテックス粒子貪食の位相差像(×400)

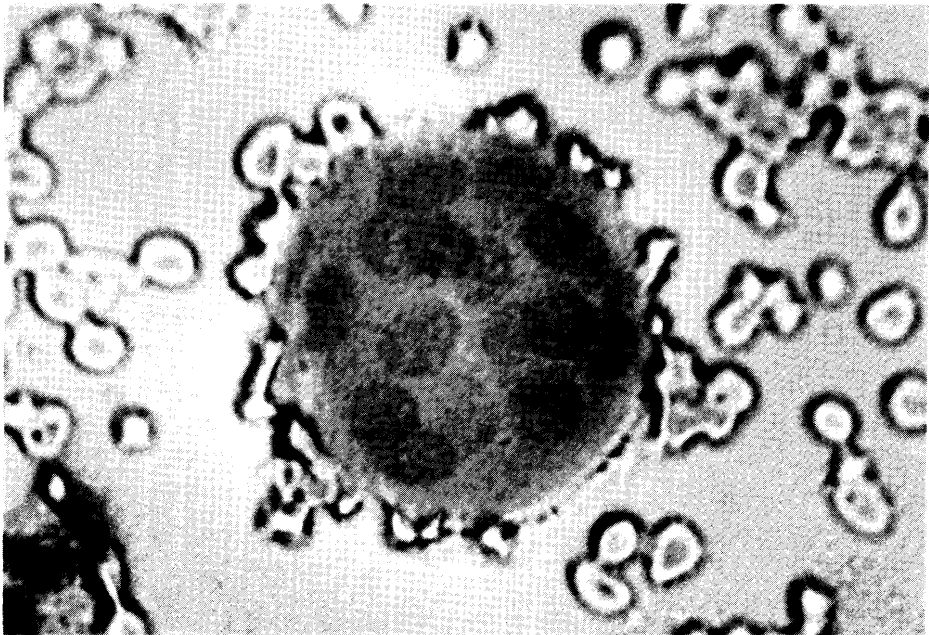


図5 骨巨細胞腫の多核巨細胞表面へのE A の付着(×1500)

っきりと貪食を認めた(図6)。しかし、それ以上の多核巨細胞においては、細胞質が豊富なため、細胞質内の羊赤血球の確認が困難で貪食能の有無について判断できなかった。

⑥ 非特異的エステレーズ染色

核変形の無い良性多核巨細胞においては、そ

のすべてに非特異的エステレーズ染色陽性を認めたが、クロロアセテート・エステレーズ染色は陰性であった(図7)。

⑦ 自己血清を用いた腫瘍関連抗原の検索

Byers 法³¹⁾により行ったところ、単核の紡錘形の細胞に蛍光陽性を認め、腫瘍抗原の存在が

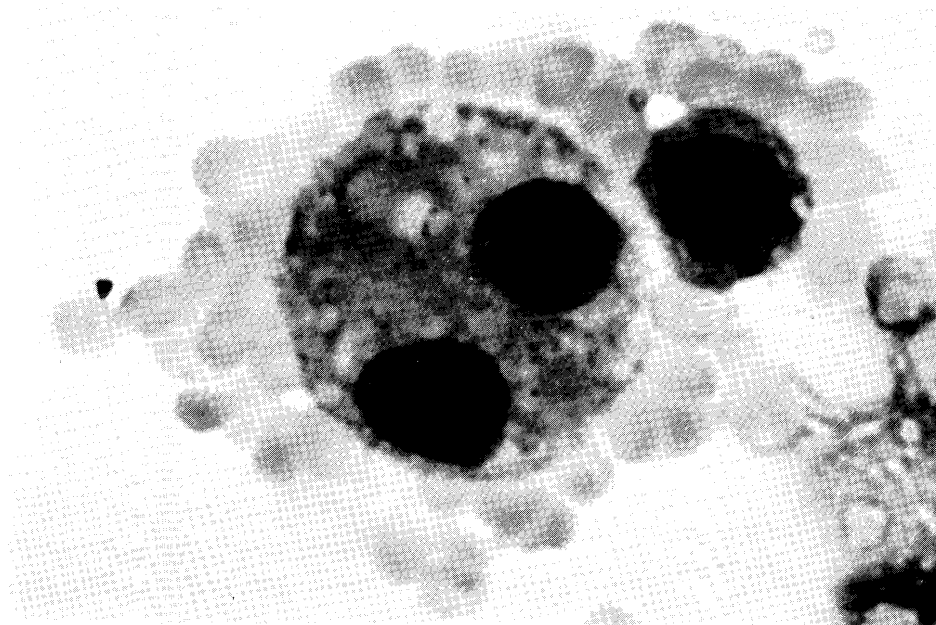


図6 骨巨細胞腫の2核巨細胞のEAロゼット形成およびEA貪食像(×1500)

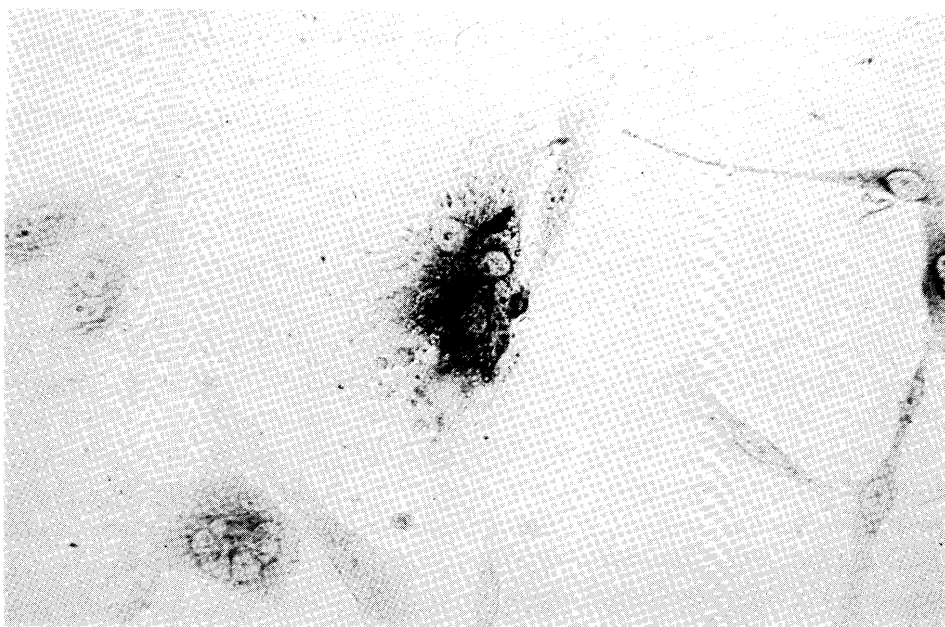


図7 多核巨細胞の非特異的エステレーズ染色陽性所見(×800)

推定された^{17,18)}。しかし、巨細胞にはこのような抗原の存在は全く認められなかった。

⑧ スライド・グラス法で附着させ、非特異的エステレーズ染色を行った。円形で小形で細胞

質の狭い monoblast 様細胞，卵円形でやや大形の，細胞質も少し広くなった promonocyte 様細胞，さらに細胞質が広く，大きくなった Mφ 様細胞と様々な分化の段階の細胞が認められ，お

表1 骨巨細胞腫における細胞の性格

Mobility	(+)
Rapid adherence	(+)
EA ロゼット形成	(+)
EA 貪食	(+)
ラテックス貪食	(+)
非特異的エステレーズ	(+)

のおの非特異的エステレーズ陽性であった。このような所見は、腫瘍内で MPS ($M\phi$ 系細胞) が活発な増殖を行っていることを示唆している。骨髓に発生する腫瘍の特異性であり、他の腫瘍では認められない興味深い事実である。

以上の結果をまとめると表1となる。骨巨細胞腫組織中の巨細胞が $M\phi$ と共通する性格を非常に多く持つことが明確である。

〔E〕 骨巨細胞腫巨細胞の起源についての考察

① MPS (mononuclear phagocytes system) について

従来、貪食系細胞という名称で起源も性格も異なる細胞を一括して扱ってきたが、この領域にも培養系細胞学的、免疫学的に新しい知見が集り、大きな進展があった。

1882年 Metchnikoff はヒトデの組織中に貪食細胞 (phagocyte) を発見し、大型の形態を持つため大食細胞 (macrophage) と命名した。一方、顆粒球は比較的小型であるため、小食細胞 (microphage) と称された。これ以後、マクロファージという名称が一般化し、体内に侵入した病原体をはじめ、異物や老廃物の除去に主要な働きをする細胞と考えられてきた。しかし、マクロファージは機能に対してつけられた名称で、形態学的に同定する方法が当時は無く、組織病理学との間に大きなギャップが存在した。

1924年 Aschoff は、色素粒子を生体に注入する方法を用いて検索し、生体染色に陽性を示す全ての細胞を細網内皮系 (reticuloendothelial system) と一括して命名した。これを契機に食細胞がその機能により定義され、統一概念をも

つにいたったのである。現在でも顆粒球以外の食細胞を網内系と呼ぶ人がいて、また、マクロファージと同じ意味で用いることもあり、影響力を失っていない。しかし、網内系の概念は今日では大変あいまいであると思われるようになってきた。それは色素顆粒をとり込むという簡単な機能を持つということだけで一括され、細胞の起源や局在、形態などは多様であり、脾臓やリンパ節の細網細胞、肝臓の Kupffer 細胞、血管洞やリンパ管洞の内皮細胞、そして遊走食細胞まで多種多様な細胞を包含しているためである。

最近になり、食作用にも二種類あることが判明して、網内系の概念を崩すきっかけとなってきた。Ravinovitch²⁸⁾ が nonprofessional と professional と形容したように、また、我々がこの研究で検索したように貪食は、nonspecific phagocytosis (たとえば色素粒子やラテックスの貪食) と、抗体で修飾された異物を、Fc リセプターを介して非常に能率よく貪食する immunological phagocytosis とに分けられる。前者は $M\phi$ や顆粒球の他に線維芽細胞や細網細胞など種々雑多な細胞に認められるが、後者は $M\phi$ と顆粒球の Fc リセプターを持つ細胞に限られ、抗体の付着したものなら細菌や異種組織など大きなものでも貪食できる³²⁾。このように従来網内系と総称してきた群の中から、 $M\phi$ を中心とする細胞群を機能の面から分離する必要が生じてきた。また、起源の面からも、van Furth 等の研究などにより、 $M\phi$ は単球から由来することが判明してきた³³⁾。彼の研究によると、食細胞は大きく間葉系由来の細胞群と、造血幹細胞由来の細胞群に分けられ、後者はさらに顆粒球系と単球系に分けられる³⁴⁾。従来から $M\phi$ とよばれていたものは単球に由来する。骨髓内で monoblast $\rightarrow$ promonocyte $\rightarrow$ monocyte と分化して末梢血中に出現した単球は、組織内で $M\phi$ 、組織球、Kupffer 細胞、ミクログリアとなって働くとするもので、彼は MPS (mononuclear phagocyte system) と称している。細網細胞、樹枝状細胞、線維芽細胞、内皮細胞な

どは MPS から除外され, 顆粒球系も別系統とされている^{33,34)}。

さて, 長々と MPS について述べたのは, これが巨細胞の成因に深く係わっているためである。

② 多核巨細胞形成のメカニズム—破骨細胞について

多核巨細胞の成立については, (i)単核細胞の融合—fusion theory (ii)細胞分裂を伴わない核分裂の繰りかえし—amitotic division (iii)nuclear segmentation (iv)多核巨細胞そのものの分裂, および増殖などの形式が考えられる。しかし, 破骨細胞および炎症性巨細胞については, 血行由来の前駆細胞の融合によると考えられている。破骨細胞成立についての研究を通して, fusion theory の論拠を述べる。

③ Scott 等は autoradiography を用いて研究し, 破骨細胞は H^3 -thymidine を全くとり込まず, 骨芽細胞とは異った前駆細胞の融合により形成されると推測した³⁵⁾。

④ Kahn らは核にマーカーを持つウズラと, 鶏の胎児とのキメラを形成して調べたところ, 破骨細胞は血行由来の細胞の核より形成されていた³⁶⁾。

⑤ Göthlin 等は皮膚を相互に縫い合わせて, 血流の交流がある parabiosis と H^3 -thymidine label を組み合わせて, 破骨細胞が血行由来の細胞より形成されることを明らかにした³⁷⁾。

⑥ 大理石病 (osteopetrosis) を遺伝的に発症するマウスとラットを用いて, 大理石病が破骨細胞の機能不全で発症すること, 正常のマウスあるいはラットの骨髓細胞を移植すれば治癒することが証明されている^{38,39)}。また, ヒトにおいても, 貧血を伴う重症の大理石病に対して, 骨髓移植が行われて治癒した例が報告されている⁴⁰⁾。

以上より破骨細胞の起源が haematopoietic cell であり, 単核細胞の融合によって生成されることがわかってきた。なお, 異物巨細胞については, 培養系で $M\phi$ の融合により形成されることがわかっている^{41,42)}。

しかし, 実際に融合を行うのは, $M\phi$ や単球ではなく, もっと未熟な細胞ではないかと考えられている。 $M\phi$ や単球では, それら自身で骨吸収を行うことができるが^{43,44)}, 多核巨細胞を形成することはできず⁴⁵⁾, 多核の破骨細胞を形成するのは monoblast や promonocyte であろうとする考えである⁴⁶⁾。

③ 骨巨細胞腫巨細胞について

骨巨細胞腫巨細胞について, 従来より, (a)母集団は何か, (b)巨細胞は破骨細胞と同じか, (c)巨細胞は真の腫瘍細胞か, などの点について論議があった。今回の我々の検索の結果よりこれらの点について考察すると次のようになる。

我々はすでに, 骨巨細胞腫組織中に多数の $M\phi$ を認めた。これらは単核細胞の40%を占め, Fc リセプターを保有し, 免疫学的および非特異的貪食能を持ち, トリプシン耐性で, 非特異的エステラーゼ陽性という典型的な $M\phi$ の性格を有する細胞群であった。さらに詳しく調べると, 今回の報告で明らかのように, 大きさおよび細胞質の占める割合の様々な細胞が存在していた。形態学的に調べると, monoblast, promonocyte, monocyte そして $M\phi$ と様々な分化のレベルの細胞が混在していることがわかった。これは granuloma などと同じように⁴⁷⁾, 局所で $M\phi$ が増殖している状態と思われる。 $M\phi$ そのものとは言えず, むしろ, monoblast より $M\phi$ までを含んだ MPS と表現した方が妥当であろう。我々は, このような幼弱な細胞までを含んだ MPS の細胞集団が巨細胞の母集団となっているのであろうと考える。

さらに, 今回の検索で明らかになったのは, 骨巨細胞腫組織中の巨細胞が, 非特異的エステラーゼ陽性, Fc リセプター陽性, ラテックス貪食, rapid adherence, トリプシン耐性, など $M\phi$ 類似の性格を所有していたことと, 腫瘍関連抗原を持たないことである。これらの結果は, 骨巨細胞腫巨細胞は, 真の腫瘍細胞でなく, $M\phi$ と同様に宿主由来の細胞であることを示唆している。

以上の結果をまとめると, 骨巨細胞腫巨細胞

は $M\phi$ と共通の性格を持った宿主由来の細胞と考えられ、腫瘍組織内の monoblast や promonocyte の融合により形成されると思われる。

なお、破骨細胞についての検索を行っていないため、それとの異同については未解決である。

腫瘍内で $M\phi$ 系の細胞 (MPS) の増殖している状態が何によってもたらされているのかは、これからの検索にまたねばならない。MPS は骨髓内で増殖し、monoblast は一回分裂して2個の promonocyte となり、promonocyte も一回だけ分裂して2個の monocyte となって、骨髓外の末梢血中へ出て行く³³⁾。MPS の増殖は inflammatory stimulus により modulate される³³⁾。しかし、骨髓内から発生した腫瘍である骨巨細胞腫組織中では、一般の骨髓外の組織とは異なる特殊な MPS の Kinetics を持つと予想される。

④ 免疫担当細胞としての $M\phi$

第5回国際免疫学会のシンポジウムにおいて、immunology における $M\phi$ の役割は次のように明確にされた。

(i) antigen presenting cell, (ii) effector (cytotoxic cell), (iii) secreting cell

液性および細胞性免疫のインダクションに際して、抗原の処理および提供が $M\phi$ によって行われ、T, B リンパ球による免疫応答が進行する。このような $M\phi$ は Ia 膜抗原を所有する $M\phi$ である。 $M\phi$ は MAF ($M\phi$ 活性化因子) をはじめ様々な物質により活性化され、活性化 $M\phi$ は effector として腫瘍細胞を傷害する。また、B細胞の産生した特異抗体とともに腫瘍細胞を障害する (ADCC)。分泌細胞としても $M\phi$ は重要な役割を果たすが、詳細は次の機会とする。

〔F〕 骨巨細胞腫の診断と治療についての考察

① 診断

発生時年齢、性別、発生部位、については成書に詳しい。初発症状については腫脹、疼痛が多いが、病的骨折を起こして気付くこともある。血液化学的にはアルカリ・フォスファターゼ、

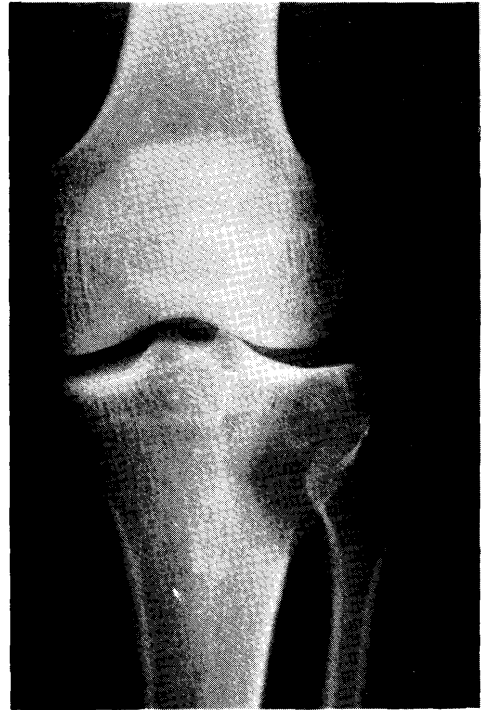


図8 脛骨近位端外側に発生した骨巨細胞腫のX線像

酸性フォスファターゼの増加を認めることが多い。しかし、骨巨細胞腫の診断はX線学的診断が主となる。長管骨に発生した場合は、図8の如く、epiphysis から発生して、関節面や metaphysis へ広がって行く。骨膜反応、骨新生の像を欠き、骨破壊が非対称性に進み、骨皮質は非薄化し膨隆する。進行に伴い骨皮質の破壊や欠損、関節面の破壊をきたす。扁平骨においては初期には骨陰影の稀薄化を起こすだけであり、診断が困難であり、骨皮質の膨隆、破壊を来たして気付いた時はすでに進行した状態である(図9)。図9の症例では骨盤片側離断を行った。CT は病巣の広がりを見るのに適し、シンチグラム、血管造影は悪性化の診断に必要である。骨生検は骨肉腫との鑑別、悪性度の判定に不可欠である。

② 鑑別診断

Jaffe¹³⁾ により骨巨細胞腫が類似疾患から分離されるまで、多数の類縁疾患が同一視されていた。これらは、X線学的に骨巨細胞腫類似の

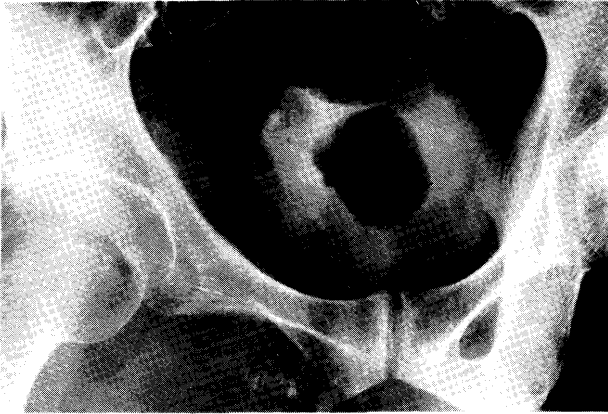


図9 右坐骨骨巨細胞腫のX線像

骨破壊像を呈し、臨床的にも似たような経過をたどり、組織学的に反応性多核巨細胞を認める場合である。次のような疾患が類縁疾患とされてきた。骨肉腫、孤立性骨嚢腫、動脈瘤様骨嚢腫、良性軟骨芽細胞腫、線維性骨異形成、軟骨肉腫、内軟骨腫、骨悪性線維性組織球腫、副甲状腺機能亢進症、等であり、多くの場合病理組織学的診断が鑑別に必要である。なお、腱巨細胞腫は肉芽腫に近く、新生物である骨巨細胞腫とは病因が異るとされている。

③ 治療—保存的療法

治療は組織学的悪性度の判定と密接に関連する。組織学的悪性度については Jaffe のⅠ～Ⅲ度の分類が用いられていたが矛盾点があり、現在なお論議をよびおこしている分野である。現在の時点では、骨巨細胞腫としての組織学的特徴を備えつつ、基質細胞が異型化して悪性化しているものを悪性巨細胞腫、そうでないものを単に骨巨細胞腫として、二段階に分ける傾向にある^{48)~50)}。そして、悪性化して骨肉腫あるいは線維肉腫の像を呈するものは、そのように診断し、放射線治療後に生じてきたものは post-irradiation sarcoma として除外している。

良性の場合も悪性の場合も、特別な場合を除いて外科療法が中心となる。放射線療法は多量の線量を要するため行われていない。X線を6300~13400 r 照射9~13年後に postirradiation sarcoma の発生が報告されている⁴⁾。化学療法

については、以前に試みられたこともあるが、効果の少いため現在では用いられていない。しかし、我々の症例¹⁷⁾のうち、生検を行ったところ悪性と診断され、抗癌剤の動脈内注入を行い、切断術を行った症例があった(症例6)。切断後の組織所見では広範囲な壊死を生じていて、抗癌剤は著効を呈していた。この例からも、悪性巨細胞腫に対しては積極的に化学療法を行うのが良いと考える。その理由は、(i) 抗癌剤の進歩により、アドリアミン、MTX、シスプラチンなど有効な薬剤が出現してきた。(ii) 京大式と言われる動脈内注入装置の進歩により、安全に投与できるようになった⁵¹⁾。(iii) 骨肉腫においても limb saving (患肢温存) を図るようになってきた。既報¹⁷⁾ではⅡ～Ⅲ度の骨巨細胞腫5例中4例に切断術を行っているが、もっと患肢温存の努力をしても危険は無いのではないかと考える。(iv) 動脈内注入は、肺転移の無い悪性腫瘍が最も良い適応であるが、骨巨細胞腫は肺転移の頻度が少ないので、動脈内注入を行うのに、適していると思われる。

④ 考察—手術的療法

手術法については、悪性度と部位、範囲に応じて、(i) 病巣廓清術+骨移植 (ii) en block 切除術+骨移植術 (iii) 広範切除+人工関節置換術あるいは+骨移植、+関節固定術 (iv) 切断術、が行われる。

病巣廓清術については再発率が高いため、良性(Ⅰ度)のものについても、en block 切除術を行うのが良いとされているが、場所や広がりによって、搔爬術でないと困難な場合がある。我々は従来の鋭匙のみによる搔爬術では成績が悪いので、次のような改良法をCAW システムと名付けて用いている。

この方法は通常の鋭匙を用いて、固形腫瘍の部分を除いた後、周辺部の腫瘍の残存を electric cauterizer, surgi-air-tome を用いて焼灼除去するのである。腫瘍を除去した内面は凹凸が多く、ここを鋭匙で搔いても腫瘍細胞を周辺

の海綿骨に押し込むことが多い。まず内腔壁全面を電気焼灼器 (Cauterizer) で焼く。次に窒素ガス動力バー (Air-tome) で壊死させた部分を削除する、そして十分に洗滌 (Wash) する。この方法が CAW システムであり、この操作を丁寧に3回くりかえすと、約 1 cm にわたって境界部分が除去できる。

Marcove は液体窒素ガスを用いた cryosurgery により骨巨細胞腫を治療している⁵²⁾。しかし、腫瘍細胞を確実に冷凍壊死させる為には、3回くりかえさなくてはならない。又、温度の伝導率が異なるので、壊死におちいる部分が不均一となる。したがって、正常の骨軟骨組織や皮膚、血管神経束に傷害が及び、骨折、皮膚壊死や麻痺の危険がある。冷凍法以前に用いられた化学物質による焼灼法も、同様に正常の組織を傷害するため、用いられなくなった事情があり、冷凍法の欠陥点である。

我々の方法で、焼灼壊死におちいる範囲はせいぜい 3~4 mm であり、黒く炭化するため直視下に壊死範囲を確認することができ安全である。また、確実に細胞を殺すことができる。加えて、air-tome を用いることにより、正常海綿骨へ腫瘍細胞が拡散するのを防止しつつ、除去できる。さらに洗滌をすることにより、腫瘍組織を完全に除去できるのである。

病巣廓清術を改良しても、やはり en-block 切除術が最も確実な方法であることに変わりはなく、可能な限り en-block 切除するのが良い。

再発例、悪性化例、あるいは病巣が広範囲な場合、広範切除術か切断術を行う。すでに報告した症例^{17,18)}では7例中4例に切断術を行っているが、最近では limb saving の努力がはらわれている。その中の症例5は、患肢を温存して massive bone graft を行い、膝関節固定術を行った症例である。最近は人工材料の改良に伴い、広範囲切除術+人工関節置換術で患肢の温存と機能の保持を図る傾向が強くなっている。腫瘍による死亡率が3%⁴⁾と低いこの疾患では、集学的に治療を行い、機能的解剖学的に秀れた患肢温存を目指して行くべきだと考える。

宿主の免疫学的防御反応が強く現れているこの疾患では、さらに免疫学的、細胞生物学的に検索を進める必要があると思われる。

文 献

- 1) Murphy, W.R. & Ackerman, L.V.: Benign and malignant giant-cell tumors of bone. *Cancer* 9: 317-339, 1956.
- 2) Hutter, R.V.P., Worcester, J.N., Jr., Francis, K.C., Foote, F.W., Jr. & Stewart, F.W.: Benign and malignant giant cell tumors of bone. *Cancer* 15: 653-690, 1962.
- 3) Jaffe, H.L., Lichtenstein, L. & Portis, R.B.: Giant cell tumor of bone. *Arch. Pathol.* 30: 993-1031, 1940.
- 4) Goldenberg, J.O.: Giant cell tumor of bone. *J. Bone Joint Surg.* 52-A: 619-664, 1970.
- 5) Larson, S., Lorentzon B. & Boquist, L.: Giant-cell tumor of bone. *J. Bone Joint Surg.* 57-A: 167-173, 1975.
- 6) Pan, P., Dahlin, D.C., Lipscomb, P.R. & Bernatz, P.E.: "Benign" giant cell tumor of the radius with pulmonary metastasis. *Mayo Clinic proc.* 39: 344-349, 1964.
- 7) Cooper, A.P. & Travers, B.: *Surgical Essays*. 3rd ed. Vol. 1, p. 186-208, Coe & Son, London, 1818.
- 8) Lebert, H.: Des tumeurs fibro-plastiques ou sarcomateuses. In *Physiologie Pathologique*, ed. Lebert, H. Vol. 2, p. 120-160, J.B. Baillière, Paris, 1845.
- 9) Paget, J.: *Lectures on Surgical Pathology*, Delivered at the Royal College of Surgeons of England, p. 446-455, Lindsay & Blakiston, Philadelphia, 1854.
- 10) Nélaton, E.: D'une nouvelle espèce de tumeurs benignes des os, ou tumeurs à myélopaxes. A. Delahaye, Paris, 1860.
- 11) Rollet, A.: In a *Manual of Human and Comparative Histology*, ed. Stocker, p. 95, New Sydenham Soc., London, 1870.
- 12) Kölliker, A.: Die normale Resorption des Knochengewebes und ihre Bedeutung für die Entstehung der typischen Knochenformen

- Vogel, Leipzig, 1873.
- 13) Jaffe, H.L.: Tumors and Tumorous Conditions of the Bones and Joints p. 18-43, Lea & Febiger, Philadelphia, 1968.
- 14) Mallory, F.B.: Giant cell sarcoma. J. Med. Res. 24: 463-467, 1911.
- 15) Barrie, G.: Chronic (non-suppurative) hemorrhagic osteomyelitis. Ann. Surg. 57: 244-258, 1913.
- 16) Stewart, M.J.: The histogenesis of myeloid sarcoma. Lancet ii: 1106-1108, 1922.
- 17) Kasahara, K., Yamamuro, T. & Kasahara, A.: Giant-cell tumour of bone: cytological studies. Br. J. Cancer 40: 201-209, 1979.
- 18) 笠原勝幸, 山室隆夫, 濱島義博: 骨巨細胞腫組織中の宿主由来細胞について. 臨床整形外科15:1016-1023, 1980.
- 19) Hanaoka, H., Friedman, B. & Mack, R.P.: Ultrastructure and histogenesis of giant-cell tumor of bone. Cancer 25: 1408-1423, 1970.
- 20) Aparisi, T., Arborgast, B. & Ericsson, L.E.: Giant cell tumor of bone. Virchows Arch. [Pathol. Anat.] 381: 159-178, 1979.
- 21) Evans, R.: Macrophages in syngeneic animal tumors. Transplantation 14: 468-473, 1972.
- 22) Wood, G. & Gillespie, G. Y.: Studies on the role of macrophages in regulation of growth and metastasis of murine chemically induced fibrosarcomas. Int. J. Cancer 16: 1022-1029, 1975.
- 23) Alexander, P., Eccles, S.A. & Gauci, C.L.L.: The significance of macrophages in human and experimental tumors. Ann. N.Y. Acad. Sci. 276: 124-133, 1976.
- 24) Blazar, B.A. & Hoppner, G.H.: In situ lymphoid cells of mouse mammary tumors. J. Immunol. 120: 1876-1880, 1978.
- 25) Kasahara, K., Tanaka, S., Ito, T. & Hamashima, Y.: Suppression of the primary immune response by chemical sympathectomy. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 16: 687-694, 1977a.
- 26) Kasahara, K., Tanaka, S. & Hamashima, Y.: Suppressed immune response to T-cell dependent antigen in chemically sympathectomized mice. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 18: 533-542, 1977b.
- 27) Kasahara, K., Tanaka, S., Yamamuro, T., Kasahara, A. & Hamashima, Y.: Suppression of cellular immune response in chemically sympathectomized mice. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 24: 307-312, 1979.
- 28) Ravinovich, M.: "Nonprofessional" and "professional" phagocytosis. J. Cell Biol. 35: 108A-109A, 1967.
- 29) Mantovani, B.: Different roles of IgG and complement receptors in phagocytosis by polymorphonuclear leukocytes. J. Immunol. 115: 15, 1975.
- 30) Yam, L.T., Li, C.Y. & Crosby, W.H.: Cytochemical identification of monocytes and granulocytes. Am. J. Clin. Pathol. 55: 289-290, 1971.
- 31) Byers, V.S., Levin, A.S., Johnston, O. & Hackett, A.J.: Quantitative immunofluorescence studies of the tumor antigen bearing cell in giant cell tumor of bone and osteogenic sarcoma. Cancer Res. 35: 2520-2531, 1975.
- 32) van Furth, R.: Mononuclear phagocytes. p. 269-330, Blackwell Sci., Publ., Oxford, 1975.
- 33) *ibid.*, p. 161-174.
- 34) *ibid.*, p. 1-16.
- 35) Scott, B.L.: Thymidine-³H electron microscope radioautography of osteogenic cells in the fetal rat. J. Cell Biol. 35: 115-126, 1967.
- 36) Kahn, A.J. & Simmons, D.J.: Investigations of cell lineage in bone using a chimaera of chick and quail embryonic tissue. Nature 258: 325-327, 1975.
- 37) Göthlin, G. & Ericsson, J.L.E.: On the histogenesis of the cells in fracture callus. Electron microscopic autoradiographic observations in parabiotic rats and studies on labeled monocytes. Virchows Arch. [Cell Pathol.] 12: 318-329, 1973.
- 38) Walker, D.G.: Control of bone resorption by haematopoietic tissue. The induction and reversal of congenital osteopetrosis in mice through use of bone marrow and splenic transplants. J. Exp. Med. 142: 651-663, 1975.
- 39) Loutit, J.F.: Osteopetrosis of microphthalmic mice—a defect of the haematopoietic stem cell? Calcif. Tissue Res. 20: 251-259, 1976.

- 40) Coccia, P.F., Krivit, W., Cervenka, J., Clawson, C.C., Kersey, J.H., Kim, T.H., Nesbit, M.E., Ramsay, M.K.C., Warkenton, P.I., Teitelbaum, S.L., Kahn, A.J. & Brown, D.M.: Successful bone-marrow transplantation for infantile malignant osteopetrosis. *N. Engl. J. Med.* 302: 701-708, 1980.
- 41) Sutton, J.S. & Weiss, L.: Transformation of monocytes in tissue culture into macrophages, epithelioid cells, and multinucleated giant cells. *J. Cell Biol.* 28: 303-332, 1966.
- 42) Chambers, T.J.: Multinucleated giant cells. *J. Pathol.* 126: 125-148, 1978.
- 43) Mundy, G.R., Atman, A.J., Gondek, M.D. & Baudellin, J.G.: Direct resorption of bone by human monocytes. *Science* 196: 1109-1111, 1977.
- 44) Kahn, A.J., Stewart, C.C., & Teitelbaum, S.L.: Contactmediated bone resorption by human monocytes in vitro. *Science* 199: 988-990, 1978.
- 45) Rifkin, B.R., Baker, R.L. & Coleman S.J.: An ultrastructural study of macrophage-mediated resorption of calcified tissue. *Cell Tissue Res.* 202: 125, 1979.
- 46) Burger, E.H., van der Meer, J.W.M., van de Gevel, J.S., Gribnau, J.C., Thesingh, C.W., & van Furth, R.: In vitro formation of osteoclasts from long-term cultures of bone marrow mononuclear phagocytes. *J. Exp. Med.* 156: 1604-1614, 1982.
- 47) van Furth, R.: *Mononuclear Phagocytes.* p. 927-942, Blackwell Sci. Publ., Oxford, 1975.
- 48) Mirra, J.M.: *Bone Tumors.* 1st ed. p. 332-371, Lippincott, Philadelphia, 1980.
- 49) Dahlin, D.C.: *Bone Tumors.* 3rd ed. p. 288-295, Thomas, Springfield, 1978.
- 50) Huvo, A.G.: *Bone Tumors.* 1st ed. p. 265-291, Saunders, Philadelphia, 1979.
- 51) Akaboshi, Y., Takeuchi, S., Chen, S., Nishimoto, T., Kikuike, A., Yonezawa, H. & Yamamuro, T.: The results of surgical treatment combined with intra-arterial infusion of anticancer agents in osteosarcoma. *Clin. Orthop.* 120: 103-109, 1976.
- 52) Marcove, R.C., Weis, L.D., Vaghaiwalla, M.R., Pearson, R. & Huvo, A.G.: Cryosurgery in the treatment of giant cell tumors of bone. *Cancer* 41: 957-969, 1978.