

骨巨細胞腫の電子顕微鏡的研究

京都大学整形外科教室（指導：伊藤鉄夫教授）

桑 名 兼 光

〔原稿受付：昭和42年9月11日〕

Electron Microscopic Study on Giant Cell Tumor of Bone

by

KANEMITSU KUWANA

Department of Orthopedic Surgery, Kyoto University Medical School

(Director : Prof. Dr. TETSUO ITO)

Since MILLER and MONTELEONE who first described the fine structure of cells of the benign giant-cell tumor of bone in 1957, there are only a few reports on the electron microscopic findings of this tumor.

Histogenesis is one of the most controversial subjects in this tumor. There are a variety of views about the parent cells from which the giant-cell tumor of bone derives. They have been regarded by some as megakaryocytes, by some as osteoblasts, and by others as being of endothelial origin.

A strong resemblance in cellular structure between the giant-cells and the osteoclasts and vigorous osteoid formation within the interior of the tumor suggest that this tumor is of osseous origin.

GESCHICKTER and COPELAND proposed a theory that the giant-cell tumor results from abnormal hyperplasia of osteoclasts left at the site of enchondral ossification and the multinuclear giant-cells arise by the fusion of a number of senile inactive stromal cells. IWASHITA observed a disappearance of the cell membrane at the junction of the giant-cells and the stromal cells. MORTON observed the fusion of two forms of cells in tissue culture.

The author performed an electron microscopic study on the fine structure of cells of benign giant-cell tumor in ten cases. The results of the present study are summarized as follows :

Multinuclear giant-cell. An abundance of small mitochondria, endoplasmic reticulum and ribosome were seen in most multinuclear giant-cells. Particularly, an abundance of small mitochondria carrying most cellular oxidative enzymes in the giant-cell suggest that this cell has a strong cellular activity. Furthermore, vacuolization is a frequent occurrence to the giant-cells. Numerous vacuoles were seen in the peripheral zone of the cytoplasm and the cytoplasmic processes embracing the stromal cells. This fact indicates that the giant-cells have a secretory activity and also some influence on the stromal cells.

Surface membranes were clearly found at the junctions of the giant-cell and the

stromal cell. There was no evidence to indicate that the multinuclear giant-cell arised by the fusion of a number of the stromal cells in all specimens examined. It may be thought that the giant-cells arise by amitotic division of an undifferentiated mesenchymal cells.

Stromal cell. It was proved in all specimens that the stromal cell includes all kinds of organelles in abundance. These findings indicate very active cellular potentialities of the stromal cells which develop into the fibrous tissue and the osteoid tissue in the course of growth, just as seen in osteogenic sarcoma.

From these findings, it can be assumed that, in the monistic conception, the benign giant-cell tumor derives from an undifferentiated mesenchymal cell which has a pluripotential to develop into either giant-cells or undifferentiated stromal cells in the course of growth.

Furthermore, it may be thought that the undifferentiated stromal cells develop either through the osteoblasts to osteoid tissue or through the fibroblasts to fibrous tissue.

目 次

I 緒 言

II 検索方法

III 観察所見

1 多核巨細胞

2 基質細胞

3 動脈内挿管法による抗癌剤投与後の組織像

IV 考 按

1 文献的考察

2 考 按

V 結 語

I 緒 言

骨腫瘍の領域に於ても、近年、電子顕微鏡の導入による研究がなされているが、その組織由来に関しては光学顕微鏡による研究と同様に、尚明らかにされていない点が多く、未だ明確な起源は追求されていない。

骨巨細胞腫についての光学顕微鏡的研究は多数見受けられるが、電子顕微鏡による研究は少く、外国に於ては、Miller 及び Monteleon の良性骨巨細胞腫に関するものの他に、Gusek 或は Drepper 及び Themann による人顎エプーリス、異物肉芽腫の巨細胞についての検討がなされているにすぎない。我国に於ても、電子顕微鏡の導入から日も浅く、藤本、Hirota、石渡、上野、岩下等の報告を見るにすぎない。

腫瘍の組織由来に関しては、古来、血管組織説 (Johnson, 木村, Stroebe), 未分化間葉組織説 (Albertini, Jaffe, Puhl), 骨組織説 (Russell, Stewart, Willis) 等の諸説が挙げられているが、破骨細胞に近似する巨細胞の存在、類骨形成等により骨組織由来のものとする説が大勢をなしているように思われる。

巨細胞の起源に関しては、破骨細胞が骨芽細胞の融合によつて生ずるとする説が多いと同様に、基質細胞

の融合によつて生ずる事を間接的に推定する議論が多く見られる。電子顕微鏡による骨巨細胞腫の研究に於ても、直接的に融合を証明した文献は見当たらないが、巨細胞と基質細胞の細胞微細構造が類似することにより、密接な関連あるものとして、融合説を唱えるものが多い。就中、岩下は巨細胞、基質細胞の間に細胞膜が消失し、両者の接触部の細胞質部に類似した所見のあるところより融合説を支持している。

又、組織培養を用いた研究に於ても、Morton は基質細胞の融合により巨細胞が生じる状態を観察している。阿部は培養中に巨細胞より単核細胞が遊離する所見を得ている。又、異物巨細胞の観察であるが、Ham は貪食細胞の原形質突起が互いに接合癒合して巨細胞が形成される像を呈示した。古川は溶骨性骨肉腫に於ける多核巨細胞について観察した結果、この細胞は破骨能を有するものではなく、何らかの原因により生じた反応性産物であると結論している。

しかし乍ら一方に於て Hirota らは、巨細胞と基質細胞は若干の類似点はあるとしても、糸粒体、小胞体の態度などから高度の生活能を巨細胞が有しているとし、老化基質細胞の融合により巨細胞を生じるという考え方に否定的である。

骨巨細胞腫の研究の初期に於ては、巨細胞の特徴的態度に主眼点が置かれ、その破骨細胞との類似性により、巨細胞の骨吸収機能、貪食機能の検討がなされたが、近年、巨細胞を腫瘍の主細胞とは考えず、むしろ反応性産物とする者が多く、主眼点を基質細胞において考えるようになった。光学顕微鏡的研究に於ては、基質細胞は円形細胞及び紡錘形細胞に分類され、その細胞の異型性、退行性の程度により、良性、悪性の区分がなされ、悪性化すると共に線維肉腫、骨肉腫に類似する組織変化をなすものと考えられている。電子顕微鏡的研究に於ても、この分類に基づいて、線維芽細胞、組織球に類似性を求め、又、2, 3の型に分類し、巨細胞に近縁あるものとして、基質細胞の接合、或は融合によつて巨細胞を生じると論ずるものもある。しかし、一方に於て、個々の基質細胞に異同はあつても、本質的には差異を認めず、光学的顕微鏡的な分類、又は電子顕微鏡的に細分類を行なう事は難かしいと論ずるものもあり、未解決の問題が残されている。

著者は10例の骨巨細胞腫を検討する機会に恵まれたので、巨細胞、基質細胞に関して上記の問題点を中心に、検討、考察を加えた。

II 検索方法

昭和39年4月より昭和41年9月まで、京都大学整形外科及び関連病院に於てえた骨巨細胞腫10例について検索を行なつた。この1例はLuckの所謂巨細胞線維腫に相当すると思われる。他の9例は典型的な骨巨細胞腫でありJaffeのI乃至II度に相当するものであつた。

我々は骨腫瘍の治療に、動脈内挿管法による抗癌剤投与を行なっているが、一部症例についてInfusion前後に試料を採取し、その効果を検討した。

組織片採取後1分以内にpH 7.4緩衝液の1%及び2%OsO₄液にて固定を行ない、10乃至15分後、1mm³以下の細片とした後、氷室固定2時間を行なつた。緩衝液としてはDalton氏液及び磷酸緩衝液を用いた。動脈内挿管による場合も、原則として腫瘍採取を優先して行なつたが、駆血帯を使用する場合もあるので組織の条件を一律におくことはできなかった。試験切片採取時には、腫瘍の周辺部の小片をせざるを得なかつたが、骨切除時には、全標本のうちで最も腫瘍らしき部分を採取し、併せてその周辺部を採取した。

組織片は採取後、型の如くエタノール上昇列、もしくはアセトン上昇列による脱水を行ない、内田変法によるEpon包埋及びVestopal W包埋を行なつた後、

No.0カプセルにて60°C恒温で重合を行なつた。

切片は試料を0.5μ乃至1μの厚さに切り、Toluidin-Blue染色を行なつて、組織片の細胞状態を観察し、更にトリミングを行なつた上、Leitz型ミクロトームで超薄切片を作製し、日立HS-6型電子顕微鏡により、直接倍率2,000倍乃至1万倍拡大で観察を行なつた。電子染色は原則として行なっていない。

III 観察所見

1 多核巨細胞(図1, 2)

電顕的に巨細胞腫の多核巨細胞を観察すると、種々の形をした核が散在する他に、一見して細胞質の電子密度が高く感じられる特徴があるが、これは細胞質内に小型糸粒体及びリボソーム、小胞体が多数存在する事による。

核は楕円形、多核形、星状等を呈し、切れ込みの著明なものもあり色々な変化を示しているが、数枚の写真を併せると3乃至4個の核を観察する事ができる。これらの核は、細胞質の略中央部にあるが、全体としてみると一方に偏よつている事が多い。核膜は明瞭な二重構造を示しており、所により核孔が観察される。又、外膜が拡張して小胞体と連絡しているような所見も見られる。核質は大体に於て、均質な細顆粒状を呈しており、核仁は一つの核の中に一乃至数個認められるが、概ね一個で紐状構造を示す事が多い。

糸粒体は、低倍率で観察すると、短桿状及び小円形のものが核周辺部に多数みられる。細胞突起の反対側の細胞周辺部に於ても多数みられる。しかし乍ら細長くのびた細胞突起部又はこの突起が基質細胞をつつみこんでいるような部分では、糸粒体は空胞或は小胞体の間に散見出来るにすぎない。これを高倍率で観察すると、明らかな二重構造を示す膜を有しCristaeも明瞭に観察される。このうち短桿状のものは長径に直角にCristaeがのびており、円形のものは周囲より不規則に突起を出していることからみて、小円形のものは短桿状のものの横断面と考えられる。したがつて巨細胞の糸粒体は短桿状のものが多くと推定される。しかし、時にはCristaeが乱れを示し、膨化したと考えられる糸粒体も存在する。これらの膨化糸粒体は細胞質辺縁部に多くみられるようである。糸粒体内部の基質は均質であり、細胞基質よりも稍電子密度が高く、顆粒状物質は含まれていない。

核周辺部及び糸粒体の多数みられる部分に於ては、小空胞状の略円形乃至類円形の滑面小胞体が散在して

いる事が多く、粗面小胞体に少ない。細胞突起部又は細胞辺縁部の一部では小胞体の数が多くなり複雑な形態をとる。又細胞突起部では種々の小空胞状、小桿状、不正形の小胞体が多く辺縁部にゆくに從つて内腔を拡大した小胞体が多く観察される(図3a)。

細胞質の核周辺部にゴルジ氏体を見出すことがあるが、大体に於て発達が悪く、少数の層状配列を示し、滑面の小空胞状のものとで構成されている。

細胞質基質には無数のリボソームが散在しており、この事が細胞質に暗い印象を与え、光学顕微鏡においての好塩基性に関連していると思われる。

細胞膜は基質細胞と密接に接触している部分でも、大体明瞭に観察され、時に消失した感のあるものは切線方向に切れたものと思われる。このことは遊離縁の細胞膜でも屢々観察される事である。細胞膜遊離部では多数の microvilli を出し、基質細胞の細胞膜とからみ合っている像も認められた。しかし乍ら何れの場合でも、細胞膜は明瞭に認められ、隣接基質細胞との間の接合像、或は細胞膜消失による融合像などはみられなかつた(図3b)。

巨細胞の貪食機能については屢々問題となる所であるが、上述のような細胞突起部にみられる拡大小胞体、空胞の内部或は細胞質中の顆粒物質、リポイド様物質、濃縮物質等は認められず、発達不良なゴルジ氏体周辺でも分泌顆粒のようなものは観察されなかつた。

以上を要約するに巨細胞に於ける細胞学的特徴は、小型糸粒体が多数存在すること、細胞質中の小胞体の発達、特に細胞突起部に於ける多数の空胞形成等に特徴づけられ、巨細胞と基質細胞との接触部に癒合像は認められなかつた。

2 基質細胞

(1) 幼弱細胞(図4)

基質細胞は相互に密に接触していたり、又は遊離状態であつたりするが、細胞群の間に非常に明るい細胞が見られる。即ち細胞内小器官が少なく、細胞質基質も疎造である。この細胞は概ね円形乃至類円形を呈し、細胞質突起をだすことが少なく、細胞膜は平滑である。

核は円形であり、多少の切れこみを有するが、平滑な二重構造を示す核膜を有している。又、核は細胞の中心部にあり、細胞質に比して余り大きくない。核質は均質な微細顆粒状であり、複雑な紋様を呈することはない。核仁は多くの細胞でみられない。

細胞質では、桿状或は小円形の糸粒体が数個散在し、滑面小胞体が小胞状を呈して散在する。リボソームを伴った粗面小胞体は殆んど存在しないか、あつても極く小型のものである。従つて、細胞質内のこれらの小器官以外の基質部分は非常に疎な網目状を呈しており、リボソームも点在しているにすぎない。

変性細胞に接している部分では、細胞膜は若干からみ合つた状態で、辺縁細胞質では小胞体は珠数状に並び、Pinocytosis を思わせる像を呈している。

ゴルジ氏体の発達は不良であり、顆粒物質は殆んどみられない。時に糸粒体に類似する multivesicular body を数個見ることができた。

これらの細胞は細胞自体が小型であり、細胞内小器官が少なく、核も小型であるところから、未発達、未分化の幼弱細胞と判断される。

(2) 成熟基質細胞(図5, 6)

基質細胞の大部分を占める細胞群であるが、幼弱細胞に比して核の細胞内に占める部分が増大し、細胞質も複雑な構造を示す。しかし乍ら、症例によりこの細胞群も若干づつ細胞構造が異なるようである。

核は細胞質の略中央にあり、細胞質に対して占める割合が大きい。核膜は略平滑であるが、彎曲、切れこみ等を示している場合が多い。核質は細顆粒状であるが、若干疎となり、所々に集中する傾向をもち地図状を呈するものもある。核仁は種々の形をとるが紐状構造を示すことが多い。

糸粒体は巨細胞、幼弱細胞に比して大型で、散在しており、不正楕円形で Cristae の配列も乱れ、かつ膨化傾向にあるものもある。糸粒体は余り多くなく、多少不正形を示していることと大きさの点より巨細胞の糸粒体とは異なっており、この点からも巨細胞と鑑別できると考えられる。

小胞体は中等度に発達しており、小管状を示す粗面小胞体が連鎖状にみられる。小嚢状に拡大したものもみられる。その他、細胞全体に小胞状の vesicles が散在している。しかし症例によつては、主細胞でも粗面小胞体が連鎖状、柵状に配列しているものもみられる。何らかの蛋白合成能の差異か、機能上の差異があるものと思われる。ゴルジ氏体はかなりの程度に発達しており核周辺部にみられる。これは小管状及び小胞状の滑面のもので構成されているが、特にこの部分に顆粒が集中することではなく、顆粒は少数のものが細胞質中に散在しているにすぎない。

細胞膜は大体に於て平滑で複雑な形態はとらない。

細胞相互の間は接触している場合もあるが、多くの場合無構造或は線維状の細胞間隙を有する。細胞が接触している場合、時には一方の細胞より垂鈴状の突起が隣接細胞内に入っているのがみられるが、細胞膜の消失、或は細胞質の交流像はみられなかつた。

細胞内部にみられる好オスミウム顆粒は、小円形のmicrobody或は高電子密度の顆粒及び結晶を有したり、又複雑な構造を示すlysosomeと思われるものが時にみられる。その他に、綿をちぎつたような形をしたり、クモ状を呈し内部が中空状にみえるLipoidがみられる。このLipoidは腫瘍組織個々で電子密度、形態、分布状態が異なっているところから、腫瘍細胞の性質の相違を意味していると思われる(図8, 9, 10, 12)。

細胞分裂像を見出すことは極めて少なく、数個の細胞にみられたにすぎないが、特異的な所見はみられなかつた(図9a)。

(3) 特徴的細胞構造

以上述べた幼弱細胞及び成熟細胞が腫瘍組織の大部分を占めているが、これらの細胞よりも更に複雑な構造を示す細胞がみられる。

(a) 小胞体の著明に発達した細胞(図7a)

細胞全体が普通の基質細胞に比べて大型となり、核は細胞質の一部を占めるにすぎない。細胞質の大多数は著明に発達した粗面小胞体で占められており、成熟細胞に比べてより複雑となり、蛋白合成能のさかんなことを思わせる。小胞体は小型の連鎖状、小管状を呈するものは少なく、膨化した嚢状を呈しており、内腔に電子密度の高い物質が濃縮された形で認められる。これらの小胞体の発達は一見して線維芽細胞及び骨芽細胞に類似しているので、骨肉腫にみられる著明な粗面小胞体の発達と比べると、同系統の腫瘍であることを類推せしめる。

(b) ゴルジ氏体及び顆粒物質(図7b)

成熟細胞に於ても、リポイド物質及び顆粒物質がオスミウムに濃染されてみられるが、著明にゴルジ氏体が発達して、この周囲に顆粒物質が集中し、分泌作用、蓄積作用を現わしているような細胞がみられる。この細胞もかなり大型であるが、機能については不明である。

顆粒物質は略円形を示し、種々の電子密度を呈している。基質は略均質で外層は電子密度高く、所謂Coreであり、馬蹄形で一方に開いているものもある。又、中央部にNucleoidと思われる構造を示すものもある。

(c) リポイド(図8a, 9)

顆粒物質以外に細胞質中に電子密度の高いものはリポイドであるが、これらは細胞質中に全くat randomに分布しているようである。形態は各症例によつて異なり、不正形で綿をちぎつた形で高電子密度のもの、クモ状で周囲が電子密度高く内腔の明るいもの、又星状形で骨肉腫症例のリポイドに類似するものなど種々である。この形態の差は腫瘍個々の脂質成分の差によるものと思われる。時に細胞質全体にリポイドが充満し、他の有形成分の殆んど見られない細胞もあるが、これは貪食というよりも変性現象と理解される。

(d) 細胞内異物、封入体(図8b)

細胞質内には時に貪食顆粒というべき顆粒がみられる。これは糸粒体、顆粒物質などの数倍の大きさを持ち、一層の限界膜で包まれている。内腔は篩状のもの、ミエリン様構造のもの、ミトコンドリアのCristae様のもの、又、高電子密度の結晶を含むものなど複雑な構造を示している。又、時に細胞質内に赤血球貪食像もみられる。しかし、これらは細胞質中に数個みられるのみで、この細胞が変性傾向を示しているとは思われず、貪食顆粒とみるのが妥当であろう。

これとは異なり、更に大きな細胞の2分の1乃至数分の1を占める封入体をみるが、楕円形乃至円形で、1層時には2層の限界膜を有している。内部には小液胞状の小胞体構造を示すもの、層状の粗面小胞体、或は糸粒体様構造を含んでいる。堀江は類似する核を含んだ封入体を観察し、これを巨細胞による基質細胞の貪食像としている。しかし、著者の観察では、特に内部構造に変性が強いものとは思われず、基質細胞の他の部分の変化も少ないので封入体或は貪食物とも断定し難い。

(e) 変性細胞(図12a)

基質細胞、巨細胞共に細胞質、核に変化があり、細胞質中に小円形の小胞体が膨化しており、細胞質が疎な印象をうける。又、核膜、糸粒体にも同様な変化がみられる。これらの細胞は周囲に普通の細胞がみられることより、組織処理上の影響とは考えられず、これは変性細胞と思われる。しかし、顆粒物質、リポイドなどは全くみられなかつた。

(4) 骨芽系細胞(図11b)

Robinson 及び Cameron (1964) によれば、骨芽細胞は偏在する核と好塩基性の細胞質、複雑な粗面小胞体の発達及びjuxtannuclearの部分の小胞の存在を特徴としており、この小胞体は他の線維芽系の細胞におけるよりも著しく発達していると述べている。著者が観

察した巨細胞腫中にも、細胞周囲に線維成分を伴うと否とにかかわらず、粗面小胞体が著明に発達した細胞がみられる。線維化部分又は腫瘍の周辺部にはみられず、腫瘍中心部にこの細胞がみられるので骨芽系細胞と考えられる。しかし、類骨組織との関連、細胞間質の線維成分との関連は明らかでない。著者が観察した骨肉腫にみられる腫瘍細胞と極めて類似しているもので、光顕的にみた場合、巨細胞腫には細胞の疎な例と細胞成分の多い例がある事と関連して考えると、線維芽系腫瘍と骨芽系腫瘍との中間に位置する腫瘍とも考えられる。

(5) 線維芽細胞、細胞内線維成分 (図10)

腫瘍組織中、腫瘍細胞の変性が見られる部分、細胞外線維成分の多くみられる部分、又、腫瘍細胞が疎になつた場所では、線維芽細胞と思われる細胞がみられる。最後の場合毛細血管及び稍大きい細血管が発達してみられる。この部分は腫瘍周辺部で線維化の起りかけている所と思われる。

線維芽細胞は細胞膜からいくつかの突起をだしており、小胞体は極めてよく発達している。粗面小胞体は袋状、桿状であるが、拡大した小囊部に濃縮物質を多数含む場合もみられる。しかし細胞質内で膠原線維の前駆物質と覚しきものは確認できないが、線維とは密接な関係を有している。糸粒体は小型乃至中等度の大きさで、殆んど短い Cristae を有しており膨化状態を示している。

この線維芽細胞に混じて顆粒物質を多く含んでいる組織球が存在する。小胞体は小胞状を呈し、線維芽細胞のような粗面小胞体は殆んどみられない。顆粒の他に貪喰物質と思われるものを含み、ミエリン様構造を示すものもある。

一方、一部の症例では、腫瘍組織の中心部に於て基質細胞の細胞質に部分的に細線維構造がみられる。他の細胞構造が別の細胞と違っていないので基質細胞と考えられるが、この腫瘍例では細胞外線維成分が多く、明らかな線維芽細胞のみられない事から基質細胞の線維形成能を示していると思われる。

(6) 毛細血管、血液腔 (図11a)

従来、光学顕微鏡で骨巨細胞腫を観察した場合、細胞間隙に多数の赤血球がみられる。これを血液腔と名付け腫瘍細胞の間隙を赤血球その他の血液成分が流通しているとの考え方が多かつたようである。しかし電子顕微鏡の導入によつて、この一見血管壁を有してないと思われた血液腔も周囲に内皮細胞を有する毛細血

管の内腔であることが明らかになつてゐる。著者が観察した場合、赤血球の周囲には1乃至数個の内皮細胞がみられ、細胞突起の間に特有な接合部を示して管腔内に小突起を有している。更に少し大きな血管では、基底膜の外側、或は基底膜に包まれて外皮細胞と思われる細長い細胞が付随しており、明らかな血管構造を示している。

腫瘍細胞が疎で赤血球の充満している部分では内皮細胞を認めにくい場合がある。しかし精細に観察すれば内皮細胞様の細胞がみられ、突起を有して、一部分で開大し破壊された像を呈している。これは毛細血管の破綻であろう。

石渡ののべているように、基質細胞及び巨細胞の間隙に赤血球が入り、直接腫瘍細胞に接していると思えない部分もあるので、電顕的にみても血液腔の存在は否定できない。

腫瘍内部で数個の内皮細胞に取囲まれた血管を屢々みるが、内腔は比較的平滑な円形乃至橢円形を示しているのに対して、腫瘍細胞に面する部分は突出し梅鉢状を示している。この内皮細胞を線維化部のそれと比較すると細胞内成分も発達し細胞活性が高いと思われる。石渡の幼弱細胞はこれを指しているのではないだろうか。内皮細胞の外側は腫瘍細胞と入組んで内皮細胞突出部が基質細胞に夾まれている場合もあるので光顕的には管腔しか認められない場合もあると思われる。

(7) 細胞間質について (図10)

Fibroma, Fibrous Dysplasia に近い性格を持った骨巨細胞腫では細胞間質に明瞭な膠原線維を認めるのは当然であるが、典型的な骨巨細胞腫では、この点に関して3種類の構造がみられた。①細胞間質は殆んど線維構造を示さず、細胞相互の間に有形物を含んでいないようにみえるもの。②細胞間質は明らかな周期構造を有する膠原線維がみられ、これが基質細胞を境界しているもの。③細胞間質は無構造の稍電子密度の高い物質又は細線維様構造を示し、網目状に基質細胞を取囲んでいるもの。このように細胞間質が異なつた性格を有することは基質細胞による線維産生能及び線維の性格の差異のあることを示している。③の細線維様の構造には、抗癌剤使用後に、幾分の変化がみられた。

3 動脈内挿管法による抗癌剤投与後の組織像

我々は数年来、動脈内挿管によつて抗癌剤投与を骨腫瘍に対して行なつてゐるが、光顕的にみた場合、細胞の広汎な変性、一部の無構造化がみられる。又、殆

んど変化のみられない部分でも電顕的に観察した場合若干の特異的な変化が認められた。

(1) 巨細胞の変化 (図13, 14)

抗癌剤注入後巨細胞にみられた変化で最も著明なものは、細胞質内にみられるリポイド様物質の出現と紐状のよく発達した粗面小胞体の出現である。糸粒体、ゴルジ氏体、細胞核などには著明な変化はみられなかった。

粗面小胞体の変化は部分的にみられるものや細胞質全体にみられるものなど種々の段階があるが、紐状粗面小胞体は細胞質内で at random にみられる。これは短いものから、長く折れ曲つているもの、annulate lamellae 様の構造を示すものなどがある。これらの変化は変性というよりも、むしろ肝、脾の変性実験にみられる再生現象の際の粗面小胞体の変化に類似するものである。抗癌剤使用前の巨細胞では、粗面小胞体は未発達であり、小嚢状、小胞状類円形を呈している。このように再生現象に近いところから抵抗性の点についても考慮が必要である。

リポイド様物質も同様に抗癌剤使用前では殆んど細胞質にみられず、使用後に出現している。その形態は基質細胞のリポイドと類似した形を示している。

核には変化はみられず、糸粒体は若干の濃縮傾向をみたものがあるが著明ではない。小胞状の小胞体は抗癌剤投与後も細胞質にみられる。ゴルジ氏体はむしろ投与後の方が発達しているようである。

(2) 基質細胞の変化 (図15)

顆粒物質もしくはリポイドを多量に含有する細胞が比較的多数に認められる。顆粒物質即ち lysosome, microbody と思われるものは抗癌剤使用前の細胞でも多少はみられるが使用後には細胞数及び細胞質の量の増加が明らかに認められる。又、リポイドも多数みられ大型化し核の数分の1に達するものもある。

巨細胞におけると同様に、紐状の粗面小胞体のみられる細胞もあるが、全般に著明な変化はみられない。

細胞間質では無構造或は細線維様を呈していた間質の線維が太く短い膠原線維としてみられるのが特徴である (図14 b)。

IV 考 按

1 文献的考察

良性巨細胞腫に関する電顕的観察は Miller 及び Monteleon (1957) によつて最初になされたようであるが、彼はこの多核巨細胞を糸粒体及び小胞体の発達

による呼吸系、蛋白合成系機能を高度に有する細胞と考えた。これを腫瘍性と考えよりも反応性産物を考えるのが妥当であり、異物巨細胞及び溶骨性骨肉腫の巨細胞と対比して研究を行なっている。

本邦においては、第32回整形外科学会総会での広田ら、前山ら、王の発表が最初のものである。

藤本 (1960) は基質細胞を円形細胞と紡錘形細胞にわかし、前者はオスミウム顆粒を、後者は発達した粗面小胞体の特徴とするのべている。巨細胞については多数の定型的ミトコンドリア、空胞、突起などを有する反応性活動的細胞であるが、貪食作用は行なっていないとのべている。又、紡錘形細胞の粗面小胞体類似の構造が巨細胞内に局在することから、紡錘形細胞の接合、癒合によつて巨細胞が形成されると推論している。

Hirota (1960) は巨細胞に Palade 顆粒及び糸粒体の豊富に存在することから、細胞活性の非常に高いことを指摘しており、基質細胞とは細胞突起により密接に関連するが、細胞構造の異なることから老化基質細胞の癒合による巨細胞の形成という Geshickter 及び Copeland の説に反対している。

堀江 (1961) は、良性巨細胞腫では、巨細胞に組織球起源を思わせる像があり、F型基質細胞 (線維芽細胞類似)、H型基質細胞 (組織球類似) にわけ、腫瘍の発生は両細胞への分化能を有する骨髄間葉系細胞であろうとしている。

石渡 (1961) は基質細胞をI型 (幼弱細胞)、II型 (中間型)、III型 (成熟細胞) にわかし、巨細胞と基質細胞との構造の類似性を論じており、腫瘍の由来を骨細胞説にとつている。

上野 (1964) は巨細胞と基質細胞の類似する点及び巨細胞に核分裂像のみられない点から基質細胞の癒合による巨細胞形成を想定している。しかし細胞構造より基質細胞を分類することは困難であるとのべている。

岩下 (1965) は基質細胞をI型及びII型にわけ骨端部を侵すことより考えて、又、破骨細胞の "ruffled border" に類似する構造をもち、Chang のいうように、これらは単核破骨細胞に由来する細胞であり、巨細胞腫瘍の本態或は悪性度と関連するのではないかと考えている。又、このII型細胞と巨細胞の間に細胞膜消失及び細胞質構造の類似性のあることから両細胞の接合像であるとして、II型細胞相互の融合、II型細胞と巨細胞の接合、融合を強く推論している。

以上、骨巨細胞腫の電顕的研究を総括すると、いずれも骨組織由来の腫瘍であり、巨細胞を破骨細胞と対比しており、その関連において基質細胞の接合、癒合により巨細胞が形成され则认为している者が多い。

次に正常破骨細胞に関する文献をみると、Scott 及び Pease (1956) は子猫の骨端部で骨吸収の起つている場所に破骨細胞が存在し、骨に対応する部分は無数の錯雑した infolding を形成しており、これを Kölliker の “brush border” に匹敵するものとして “ruffled border” と名付けた。この infolding は腎細管のものとよく似ているが秩序性がなく、むしろ Palade により組織球にみられた folded membrane に相当するものとのべている。この folding の基部には多数の空胞群及び酵素形成の役割を担う糸粒体のあることから、これらの channel を通じて膠原溶解物質が分泌されて骨吸収作用がおきるとのべている。

Cameron 及び Robinson (1958) は骨吸収部にみられる細胞を破骨細胞と考え、その特徴として vacuolated cell であること、細胞質内に結晶形の鉍物質がみられるとのべている。

Gonzales 及び Karnovsky (1961) は骨折治療における観察を行なった。骨に接触する破骨細胞を3つの部分にわけて、その接触部分では Scott のいう “ruffled border” を認めたが、これは骨接触部にのみみられた。他の部分の平滑な細胞膜面では骨吸収は行なわれず、細胞深部の空胞の中にも顆粒物質がみられるとした。そして骨吸収機転は機械作用ではなく膠原を有する何らかの物質の分泌による化学作用によつておこるものとのべている。

Dudley (1961) は polyostotic fibrous dysplasia の biopsy 及びレグホンの新生骨の観察を行なった。彼は破骨細胞を骨表面の接触部に2つの pattern を考え、第1の pattern では破骨細胞は Howship 窩の凹面部にあり、無数の細胞突起を有している。この invagination は空胞状を呈する部分もあるが、連続切片で観察すると、細胞外間隙と連絡している。第2の pattern では比較的平滑な細胞膜が骨に対応して平行して存在し、細胞突起を殆んど持たず骨吸収作用も殆んど起つていない。又、破骨細胞は骨芽細胞→骨細胞の系列とは構造上明らかに異なっており、もつと未分化の precursor が考えられる。

Hancox 及び Boothroyd (1961) は家鶏破骨細胞について培養細胞の映画撮影及び電顕の観察を行なっている。破骨細胞は波状膜を有し、強力な pinocytotic

activity がみられ、種々の大きさの空胞が多数にある。又、これよりも小さい空胞が運動時にみられ、電顕的に空胞と一致するものとのべている。電顕的に骨接触部では侵蝕部は受血状を呈し、辺縁部では侵蝕は少ない。“ruffled border” は無数の細胞質突起と皺壁からなる複雑な形をとり強い pinocytotic activity を示している。この avian osteoclast には非常に多くの空胞がみられるが、種属による差異であろうとのべている。

組織培養による研究で、Morton (1956) は骨巨細胞腫の培養で基質細胞の融合によつて巨細胞の形成されるのを観察しているが精細にはのべていない。

阿部 (1962) は巨細胞腫の培養により単核細胞の合胞体と思われる多核巨細胞を観察中、壊死に陥入る直前に単核細胞を遊離するのを認めているが、巨細胞の vitality については否定的な考えである。

太田 (1962) は培養中に巨細胞の増殖はみられず、細胞変性が起こるのを観察しているが、紡錘形細胞からの巨細胞形成については観察していない。しかし染色標本で屢々巨細胞に遭遇することから紡錘形細胞から巨細胞形成の可能性を示唆している。

Schajowicz (1961) は4例の骨巨細胞腫の観察により線維芽細胞系の単核細胞の amitotic division 或は nuclear segmentation等の分裂による巨細胞形成を観察している。又、巨細胞と破骨細胞の組織化学的類似性により破骨細胞の neoplastic deviation であると考え osteoclastoma なる名称を与えた。

一方、放射性同位元素による研究に於ても、Fishman 及び Hay (1962) はイモリ再生肢で破骨細胞は単核白血球（恐らく単球）の融合により生ずるとし、Young (1962) は骨芽細胞及び破骨細胞は同一起源の細胞 (osteoprogenitor cell) から発したもので機能的要請によつて異なる形態をとるのであるとのべている。Tonna (1960) は骨端線で骨芽細胞位の大きさの単核巨細胞を観察し、骨膜部でも破骨細胞類似の細胞を多数観察した結果、骨芽細胞の数は破骨細胞数の増加と共に減少し、骨芽細胞にみられる老化現象は破骨細胞にはみられないとのべている。

Ham (1959) は異物巨細胞について電顕的研究を行ない、貪食細胞の原形質突起が互いに接合、癒合して巨細胞が形成されることを証明し、この細胞の貪食作用については、巨細胞自身が著しい活動的貪食作用をもつてはいない、巨細胞は何らかの原因によつて生じた反応性細胞と考えている。

一般に癌細胞が異常分裂の結果、単核或は多核の巨細胞を形成し、体内因子により抑制される場合もあるが、培養した場合これらの巨細胞は分裂能力が少なく、多くは変性に陥入するという。一方、Lepine (1959) の観察では、培養細胞がウィルスにより巨大な多核細胞を形成し、HVJ ウィルスによる Ehrlich 腹水癌細胞が巨細胞融合により形成したという報告もある (Okada, 1962)。

2 考 按

(1) 巨細胞について

巨細胞の起源及びその機能に関しては古来議論のある所であるが、今回の観察の中、多核巨細胞の糸粒体及び ribosome の豊富なこと及び細胞辺縁部特に細胞突起部にみられる小胞群について考察を加え、巨細胞と基質細胞の関係についてのべる。

細胞突起部にみられる空胞群について Hancox (1961) は培養細胞の映画撮影により、破骨細胞の移動時に細胞膜は波状膜 (undulating membrane) となり著明な pinocytotic activity を示し大きな空胞が形成され、細胞内部に運ばれる。又、尖端部ではこれよりも小さい vesicle 様のものが無数にみられ電顕的な空胞に一致するとのべている。彼の観察した巨細胞は家鶏破骨細胞であり、非常に空胞に富む細胞であるが、Scott 及び Pease (1956)、Cameron 及び Robinson (1958)、Gonzales 及び Karnovsky (1961)、Dudley 及び Spiro (1961) 等の観察した“ruffled border”と空胞部分の記載からして事実の様である。電顕的にみられるこれらの空胞群は映画観察による動態の変化を考慮すると破骨細胞の貪食機能を示すもので、糸粒体、小胞体の発達と共に破骨細胞の細胞活性の高いことを示すものであろう。

著者が観察した多核巨細胞の細胞突起部にみられるこれらの空胞群の存在は、破骨細胞と同様に突起部での pinocytotic activity の高い事を示していると思われる。又、突起部以外でも、基質細胞との接触部、基質細胞を取囲む部分に空胞群がみられるが、その他の遊離縁では microvilli も少なく、細胞膜も平滑で空胞の数は少ない。この接触部分で巨細胞は基質細胞に対して何らかの影響を及ぼしていると考えられる。破骨細胞の破骨能については acid decalcification によるとして Kolliker 以来破骨細胞の酸産生能がいわれている。しかし、巨細胞については貪食作用の直接的証明はなく、この分泌作用についても細胞構造上の特異性は見出されていない。

現在までの数人の研究者の観察では、巨細胞の辺縁部で扁平な或は小型の粗面小胞体の発達がみられるとのべているが、この粗面小胞体は membrane system に ribosome が付随しているもので蛋白合成及びその産生物質の運搬に関係ありとされているものである。この粗面小胞体が直接に細胞機能上貪食現象に関与するとは考え難い。Phagocytosis 乃至 Pinocytosis という現象は細胞外の物質を細胞内に取込み、限界膜によってつつむのが普通である。

巨細胞の特徴として多数の小型糸粒体の存在が挙げられるが、近位尿管で再吸収の盛んに行なわれている部分の細胞では多数の vesicle 及び granule の存在と共に糸粒体が多数にみられ、物質運搬に高エネルギーが必要な事を示している。又、胃腸管系の吸収の場でも同様な構造がみられる。一方、脾その他の分泌機能を有する細胞では、小胞体、ゴルジ氏体の発達は顕著であるが、糸粒体の数は余り多くない。この様に著明な吸収能を有し高エネルギーを必要とする細胞に多数の糸粒体がみられる事から、巨細胞でも吸収能、貪食能を有するとは断定出来ないが、基質細胞と比べて著明なエネルギーを有しており、代謝が活発である事を意味していると思われる。又、破骨細胞の観察でも骨部に面した“ruffled border”の基部に多数の糸粒体がみられ、反対側では余り多くない事から、骨吸収に必要なエネルギー及び分泌機能に要するエネルギーを糸粒体が提供していると考ええると、巨細胞の場合でも吸収能力が活発である事を推定出来るのではないだろうか。Monteleone 及び Miller (1957) によれば、巨細胞の糸粒体には膨化がみられるとのべているが、これを駆血帯の影響による人工産物とみている。しかし著者は他の研究者と同様に糸粒体の膨化は余り認めなかった。糸粒体の変性過程として膨化とは逆の濃縮傾向もあるとされているがこの傾向も認め難い。糸粒体の膨化傾向は基質細胞では屢々認められる事からも、巨細胞は活発なエネルギー活動を行なっているものと考えられる。

巨細胞の由来に関しては光顕的にも種々の議論のある所であるが、電子顕微鏡の導入によつても未だこの問題は解明されていない。Geschickter 及び Copeland (1949) によれば巨細胞は老化基質細胞の agglutination によつて形成され、Schajowicz (1961) によると、紡錘形細胞の amitotic division 或は nuclear segmentation により形成されるという。正常細胞で骨髓巨核球や Sternberg-Reed 細胞の様な多倍体細胞と Langhans 巨

細胞及び異物巨細胞のように細胞融合によつて生ずる細胞の2種があるとされている。しかし癌細胞の多倍体細胞の場合、細胞活性は低く、Hamの異物巨細胞の観察でも貪喰細胞の方が細胞活性が高く巨細胞は貪喰能力を有していないという。骨巨細胞腫における巨細胞では、細胞構造上は基質細胞よりも細胞活性が高いと考えざるをえないので、老化基質細胞の融合により生じたとは考え難い。又、基質細胞と巨細胞の関係、即ち、細胞膜の消失及び細胞相互の類似性から細胞融合の直接的証拠としているものもあるが、この点でも同様な所見は観察できず、この両者の間には細胞膜の消失はないものとする。即ち、著者は融合説の直接的証明をうることができなかった。Schajowiczがいう様に、巨細胞の起原を破骨細胞に求めると巨細胞と基質細胞の細胞起原は別の細胞より生じるということになるが、前記の様に老化による融合でないとすれば、多核細胞は基質細胞の amitotic division によつて生じ、したがつてその活性も高く維持されていると考えられる。破骨細胞の起原についても、これを骨芽細胞の融合によるとするもの、骨芽細胞、破骨細胞は機能相による相違であるとみるもの、単球など他の場所から骨端部に運ばれて融合して巨細胞を形成するという者など種々である。しかし電顕的にみた場合、Dudley (1961) のいう様に、骨芽細胞→骨細胞の系列と破骨細胞とは細胞構造上異なつたものであり、骨芽細胞の融合により破骨細胞を生じるという説では納得し難く、もし関連づけるとすればもつと未分化の precursor を考える必要がある。Young (1962) も同位元素を用いて osteoprogenitor cell の存在を認めている。これらの場合を考えると骨巨細胞腫でも、基質細胞と巨細胞は各々起原を別にしており、基質細胞の線維形成能、骨形成能は骨芽細胞系に、巨細胞の骨吸収能、貪喰能は破骨細胞と比較することができる。

次に巨細胞の形成に関する融合説についての著者の見解について述べよう。著者の研究では、基質細胞の中に屢々大型の細胞がみられ、核も大きく巨細胞に類似するもの、明らかに2核と思われる細胞を観察している。これらの細胞の細胞質は粗面小胞体が発達し、糸粒体も膨化傾向にある。又、細胞質内に細線維様構造が認められる。この細胞は細胞構造上巨細胞と異なっている。これらの細胞は従来の説のように、細胞老化に伴う巨細胞化、又は融合による多核化であるかもしれない。

上野は巨細胞に核分裂がみられないことより、基質

細胞により巨細胞が生じると考えているが、核分裂像は電顕的観察では遭遇しにくく、基質細胞でも極めて少数例にしか観察できない。

以上を小括すると、骨巨細胞腫の巨細胞は小嚢状の滑面小胞体と多数の小型糸粒体の存在を特徴とし、高エネルギーを有する細胞と考えられる。基質細胞との間には直接的な接触はなく融合説を肯定する証拠はみられなかつた。基質細胞との構造上の相違及び破骨細胞との類似性から巨細胞は破骨細胞由来のもので、骨芽細胞←基質細胞→線維芽細胞の系列と、破骨細胞→多核巨細胞の2系列を考えたい。又、多核巨細胞は未熟中葉性細胞の amitotic division によつて形成されると考えたい。

以上のことからして、本腫瘍の histogenesis を一元的に考えることができる。即ち、本腫瘍は未熟の中胚葉性細胞に起源を持つ腫瘍であり、それが内臓する pluripotent によつて、その發育の程に於て、破骨細胞性の巨細胞と未熟の間質細胞を形成し、後者は、更に、骨芽細胞を経て類骨組織、或は線維芽細胞を経て線維細胞を形成するものと考えることができる。

(2) 基質細胞について

骨巨細胞腫を光顕的にみた場合、多核巨細胞の他に、紡錘形細胞及び円形細胞より構成されており、一般に毛細血管に富む組織像を呈する。その他、嚢胞形成、出血巣及び泡沫細胞がみられ、又、類骨形成が少なからず認められる。これらの腫瘍細胞の像より基質細胞の性質について考えると、①骨肉腫細胞及び線維芽細胞にみられる線維形成能、②肉腫細胞、骨芽細胞にみられる類骨形成能、③多核巨細胞、破骨細胞、組織球に類似した貪喰機能を有しているように思われる。これらの中で線維形成能、類骨形成能は結合組織由来のものであり、貪喰機能は血液細胞由来のものと考えることができる。

骨巨細胞腫を電顕的に観察した場合、光顕の場合とは別の意味での線維化部分では、粗面小胞体の発達した紡錘形の細胞と細胞内に顆粒が発達し、小胞体の少ない細胞の2種類の細胞がみられるが、これらは恐らく腫瘍細胞ではなく線維芽細胞及び組織球ではないかと考えられる。線維化部以外のところで腫瘍細胞の集団を観察した場合、粗面小胞体及び顆粒の多いものと少ないもの、又、大小種々の細胞がみられる。これらの細胞の線維形成能については確実なことはわからない。細胞間質についても線維部分の少ないもの、明らかな周期構造をもつ膠原線維が著明に認められるもの

がある。又、殆んど無構造で、電子密度の低い間質を示すものがあるが、この症例は、抗癌剤使用後に太い膠原線維構造を示す事を明らかにした。これらのことから腫瘍個々又は腫瘍細胞個々によつて線維形成能に差異があると考えられる。

一方、粗面小胞体については、幼弱細胞から成熟細胞に至るまで種々の発達を示している、顆粒、ゴルジ氏の発達にも種々の段階がみられる。この小胞体の発達及び性格を考えてみると、線維芽細胞、骨芽細胞に近縁の性格を有する細胞が見られる。電顕的に類骨組織を観察することはできなかったが、骨芽細胞に類する小胞体をもつ細胞は随所にみることができたので、骨巨細胞腫の基質細胞は線維芽細胞の性質をもつもの、骨芽細胞の性質をもつ細胞があり、悪性化した場合線維肉腫、骨形成の骨肉腫に発展する性質をもつ pluripotent の性格の腫瘍細胞ということができる。

細胞にみられる好オスミウム顆粒は microbody, lysosome, myeloid body 等の貪喰顆粒、分泌顆粒と考えられる顆粒がみられる。ゴルジ氏体のよく発達した細胞では多数の microbody がみられ、成熟細胞でもこの顆粒がみられることから分泌機能とも関連があると思われる。一方、抗癌剤使用後の基質細胞では、lipoid の増加と共に、phagosome, lysosome と思われる複雑な形をした好オスミウム顆粒のみられることから、この細胞形態は変性の段階にあるが、又、尚貪喰機能をもっていることを示しているものと考えられる。

以上基質細胞の性格は複雑であり、骨芽系、線維芽系の方向へ pluripotent の性格をもち、若干の貪喰機能をも有している腫瘍細胞であると考えられる。

③ 抗癌剤の影響について

抗癌剤を動脈内挿管法によつて投与した場合、細胞のレベルでの変化としては、巨細胞にみられる脂質顆粒の出現及び基質細胞の脂質顆粒の増加、巨細胞の細胞質での粗面小胞体の変化及び細胞間質での膠原線維の粗大化がみられる。

線維芽細胞の培養の際、退行性変性の場合にリン脂質顆粒がみられるが (Mizuno 1961)、これは脂質遊離即ち正常時には脂質相は蛋白相と平衡関係をもち、脂質は潜在性脂質の形をしており出現しないが、何らかの原因によつてこの平衡がくずれると顕在性脂質として出現するといわれている。よつて巨細胞での脂質の出現と基質細胞での脂質の増加は抗癌剤によつて平衡関係のくずれたことの表現であつて変性過程の1つと考えて差支えないであろう。

一方、粗面小胞体の変化は変性とするのは少しく矛盾している。何故なら細胞変性の場合の小胞体の変化は破壊されバラバラになつたり、断裂を生じてくる。一方、小胞体は再生の場合、又、分裂時の核膜出現の場合などに核膜から囊状に長くのびて小胞体に連絡する像がよく示されている。これは特に癌細胞にみられる所見であるが、線維芽細胞でも培養時には小胞体の著しい伸展がみられる (木本, 1965)。しかし小胞体の再生現象については現在尚明らかではない。しかし巨細胞に紐状粗面小胞体が出現している事は粗面小胞体及びリボソームの蛋白合成能より細胞の活性もしくは反応性の十分にある事を意味するのではなからうか。

以上抗癌剤使用後の細胞の変化は矛盾を示しており今後の追求が必要である。

V 結 語

昭和39年4月より昭和41年9月まで京都大学整形外科及び關聯病院に於てえた10例の骨巨細胞腫の電子顕微鏡的観察を行つた結果、次の結論を得た。

(1) 巨細胞は著しく発達した小型糸粒体及び小胞状小胞体をもつた細胞であり、活性の高い細胞である。

(2) 基質細胞は未分化の幼弱細胞、成熟細胞の他に種々の細胞内構造を有する細胞があり、複雑な形態をとるのが多く一元的に分類するのは困難である。

(3) 巨細胞と基質細胞との関連は明確ではなく、基質細胞の融合によつて巨細胞が形成されるという融合説を肯定する所見は得られなかつた。巨細胞の多核性は未熟中胚葉細胞の amitotic division によるものと思われる。

(4) 骨巨細胞腫は、破骨細胞→巨細胞系及び骨芽細胞←基質細胞→線維芽細胞系の2系列の細胞から成つていて考えられる。即ち、基質細胞には骨芽細胞の性質をもつたものと、線維細胞の性質をもつたものがあり、これが悪性化した場合、線維肉腫或は骨形成の骨肉腫に発展する可能性がある。このことは又、臨床例に於ても実証されていることである。

(5) 上記のことから本腫瘍の histogenesis を一元的に考えることができる。即ち、本腫瘍は未熟の中胚葉性細胞に起源を持つ腫瘍であり、それが内臓する pluripotent によつて、その發育の課程に於て、破骨細胞性の巨細胞と未熟の基質細胞を形成し、後者は、更に、骨芽細胞を経て類骨組織、或は線維芽細胞を経て線維細胞を形成するものと考えることができる。

(6) 抗癌剤作用による巨細胞及び基質細胞の特異的な変化について観察した。

稿を終るに臨み、御指導、御校閲の労を賜った恩師伊藤鉄夫教授に衷心より感謝の意を捧げると共に、本研究に終始御指導、御鞭達を頂いた赤星義彦助教授に深甚の謝意を表する。

文 献

- 1) 阿部光俊：組織培養法による巨細胞腫瘍の研究。日整会誌，**36**：125, 1962.
- 2) 赤星義彦，他：骨巨細胞腫の治療適応に関する2,3の考察。中部整災誌，**9**：233, 1966.
- 3) 赤星義彦：悪性骨腫瘍に対する制癌剤動脈内挿管投与と手術の併用療法。臨床整形外科，**2**：63, 1967.
- 4) Ber hard, W. : Electron microscopy of tumor cells and tumor viruses. A review. *Cancer Res.*, **18** : 491, 1958.
- 5) Cameron, D. A. and Robinson, R. A. : The presence of crystals in the cytoplasm of large cells adjacent to sites of bone absorption. *J. Bone and Joint Surg.*, **40-A** : 414, 1958.
- 6) Chang, H. C. : Mitochondrias in osteoblasts. *Anat. Rec.*, **49** : 397, 1931.
- 7) Coley, B. L. : Neoplasms of Bone and Related Conditions P. B. Hoeber, New York, 1960.
- 8) Drepper, H. und Themann, H. : Elektronenmikroskopische und histochemische Untersuchungen menschlicher Riesenzellenepliden : *Frankfurt Z. f. Path.*, **71** : 203, 1961.
- 9) Dudley, H. R. and Spiro, D. : The fine structure of bone cells : *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **11** : 627, 1961.
- 10) Fishman, D. A. and Hay, E. D. : Origin of osteoclasts from mononuclear leucocytes in regenerating Newt Limbs. *Anat. Rec.*, **143** : 329, 1962.
- 11) Geshickter, C. F. and Copeland, M. M. : Tumors of Bone. J. B. Lippincott, Philadelphia, 1949.
- 12) Gonzales, F. and Karnovsky, M. J. : Electron Microscopy of osteoclasts in healing fractures of rat bone. *J. Biophysic. Biochem. Cytol.* **9** : 299, 1961.
- 13) Gusek, W. : Die Feinstruktur der einkernigen Makrophagen und der mehrkernigen Riesenzellen im Fremdkörpergranulationsgewebe. *Frankfurt Z. f. Path.*, **69** : 429, 1958.
- 14) Hancox, N. M. and Boothroyd, B. : Motion Picture and Electron Microscope Studies on the Embryogenic Avian Osteoclast. *J. Biophysic. and Biochem. Cytol.*, **11** : 651, 1961.
- 15) 原田裕朗：骨肉腫の電子顕微鏡的研究。日整会誌，**35**：1119, 1962.
- 16) Hirota, K. : Electron-microscopic studies on bone tumors. IV. Benign giant cell tumor. *Kumamoto med. J.*, **13** : 301, 1960.
- 17) 広田耕三，他：骨肉腫6例の電子顕微鏡的研究。日整会誌，**33**：1018, 1958.
- 18) 広田耕三，他：肉腫6例の電子顕微鏡的研究。整形外科，**12**：254, 1961.
- 19) 藤本昭俊：骨巨細胞腫に関する研究。医学研究，**30**：2940, 1960.
- 20) 古屋光太郎，他：骨原性肉腫の病理組織学的電子顕微鏡的研究。日病会誌，**49**：734, 1960.
- 21) 堀江昭夫：良性巨細胞腫の巨細胞と基質細胞の電子顕微鏡的観察。福岡医誌，**52**：817, 1961.
- 22) 堀木達哉：骨端軟骨の電子顕微鏡的研究。福岡医誌，**11**：543, 1961.
- 23) 石渡喜光：巨細胞腫瘍の電子顕微鏡的研究。日大医誌，**20**：2061, 1961.
- 24) 妹尾左知丸，高木康教：新細胞学。朝倉書店，1965.
- 25) 岩下奎一，他：骨腫瘍顕微鏡的観察。日整会誌，**37**：702, 1963.
- 26) 岩下奎一：骨巨細胞腫の電子顕微鏡的研究。日整会誌，**39**：29, 1965.
- 27) Jaffe, H. L. : Tumors and Tumorous Conditions of the Bones and Joints. Lea and Febiger, Philadelphia, 1958.
- 29) 吉川暢一：ヒト並びに実験的骨肉腫の電子顕微鏡的研究。米子医誌，**13**：307, 1962.
- 29) Kroon, D. B. : The bone destroying function of the osteoclast (Koelliker's "Brush Border"). *Acta Anat.*, **21** : 1, 1954.
- 30) Kurz, S. M. : Electron Microscopic Anatomy. Academic Press, New York, 1964.
- 31) Lichtenstein, L. : Bone Tumors, C. V. Mosby,

- St. Louis, 1952.
- 32) 前山 巖, 他: 巨細胞腫の電子顕微鏡的所見, 日整会誌, **33**: 1019, 1959.
- 33) Miller, F. und Monteleone, M.: Die Feinstruktur der mehrkernigen Riesenzellen des gutartigen Riesenzellentumors des Knochens. Frankfurt. Z. f. Path., **68**: 49, 1957.
- 34) Morton, J. J.: Giant cell tumor of bone. Cancer, **9**: 1012, 1956.
- 35) 中村 隆: 人指骨骨端成長層の電子顕微鏡的研究, 久留米医誌, **23**: 685, 1959.
- 36) Neumann, G.: Neuere Vorstellungen über die Entstehung der Osteoklasten. Z. Orthop., **98** 112, 1964.
- 37) 村田マサエ: 骨腫瘍(骨原性腫瘍)の提供する諸問題の病理組織学的観察にもとづく骨腫瘍の体系化, 日病会誌, **49**: 237, 1960.
- 38) 王鐘箴: 吸収型骨原性腫瘍の形態学的研究, 日整会誌, **33**: 1020, 1959.
- 39) 小山田喜光, 他: 骨巨細胞腫における間質反応, **40**: 127, 1966.
- 40) Shajowicz, F.: Giant cell tumors of bone (Osteoclastoma). J. Bone and Joint Surg., **43-A**: 1, 1961.
- 41) Schuffstall, R. M. and Gregory, J. E.: Osteoid formation in giant cell tumors of bone. Am. J. Path., **29**: 1123, 1953.
- 42) Scott, B. L. and Pease, D. C.: Electron microscopy of the epiphyseal apparatus. Anat Rec., **126**: 465, 1956.
- 43) 高橋 登, 他: 人の骨巨細胞腫の組織発生に関する電顕的研究, 日本癌学会記事, 第22回総会, 13, 1963.
- 44) 津留水城, 他: 良性巨細胞腫の電子顕微鏡的研究, 久留米医誌, **25**: 677, 1962.
- 45) Tonna, E. A.: Osteoclasts and ageing skeleton. Anat. Rec., **137**: 251, 1960.
- 46) 上野健作: 骨巨細胞腫の電子顕微鏡的観察, 日整会誌, **38**: 724, 1965.
- 47) Young, R. W.: Cell proliferation and specialization during endochondral osteogenesis in Young rats. J. Cell Biol., **114**: 357, 1962.

付 図 説 明

- 図1 多核巨細胞: a), b) 共に巨細胞の部分像であり小円形, 小桿状の小型糸粒体と, 小円形の小胞体が多数認められる。
- 図2 多核巨細胞: 巨細胞辺縁部にみられる空胞の集団像を示している。
- 図3 多核巨細胞: a) は図2よりも大きな空胞が細胞辺縁部にあり, 基質細胞を包含する像であるが, 両者の細胞構造に著明な差が認められる。b) は巨細胞と基質細胞の細胞接触部を示したもので明瞭な細胞境界を示している。
- 図4 幼稚基質細胞の2種類を示す。細胞内器官は少ない。核は円形で細胞中心部にある。細胞辺縁部に pinocytotic vesicles (→) がみられる。
- 図5 a) 成熟基質細胞: 核は細胞内に大きな位置を占め, 粗面小胞体も発達し, 若干の膨化を呈した大型の糸粒体がみられる。b) ゴルジ氏体が明瞭にみられ, 右図では microbody がみられる。
- 図6 a) は線維芽細胞に類似する基質細胞を示す。粗面小胞体が発達し, 膨化した糸粒体がみられる。b) は基質細胞における小胞体の発達の3形態を示したものである。
- 図7 基質細胞: 粗面小胞体が著明に発達している細胞(a)及び好オスミウム顆粒とゴルジ氏体が発達している細胞(b)。
- 図8 基質細胞: リポイド及び好オスミウム顆粒を多数包含する細胞(a)と, 細胞質内封入体(b)。
- 図9 基質細胞: 細胞分裂像(a), 巨大リポイド(b)。
- 図10 基質細胞: 細胞間線維構造を示し, 細線維状乃至無構造である。
- 図11 毛細血管像: (a) (b) 左は粗面小胞体が発達した骨芽細胞類似の細胞。b) 右は同上細胞内の好オスミウム顆粒のI型を示す。
- 図12 a) 変性した基質細胞: 膨化した小胞体と地図状の形態を示す核を有する細胞。b) 左は線維芽細胞の間にみられた細胞突起のからみあい。b) 右は紐状粗面小胞体及び lysosome 類似の顆粒。

- 図13 動脈内挿管法による抗癌剤投与後の巨細胞：a) はリポイドの増加のみで余り変化はみられないが，b) は糸粒体とは異なる小胞状の vesicle が多数みられ，紐状の粗面小胞体が若干みられる。
- 図14 抗癌剤投与後の巨細胞：a)，b) 共に図13よりも更に紐状粗面小胞体の増加がみられる。b) の細胞間質では膠原線維の粗大化がみられる。
- 図15 抗癌剤投与後の基質細胞の変化：巨細胞に比して少ないが，同じく粗面小胞体の柵状配列がみられる。

略号説明

Cf：膠原原線維

E：内皮細胞

ER：小胞体

G：ゴルジ氏体

Ib：封入体

GC：多核巨細胞

L：リポイド

Ly：Lysosome

Gr：好オスミウム顆粒

M：糸粒体

Mb：microbody

Mv：multivesicular body

N：核

NL：核小体

P：細胞質突起

St：基質細胞

V：小空胞

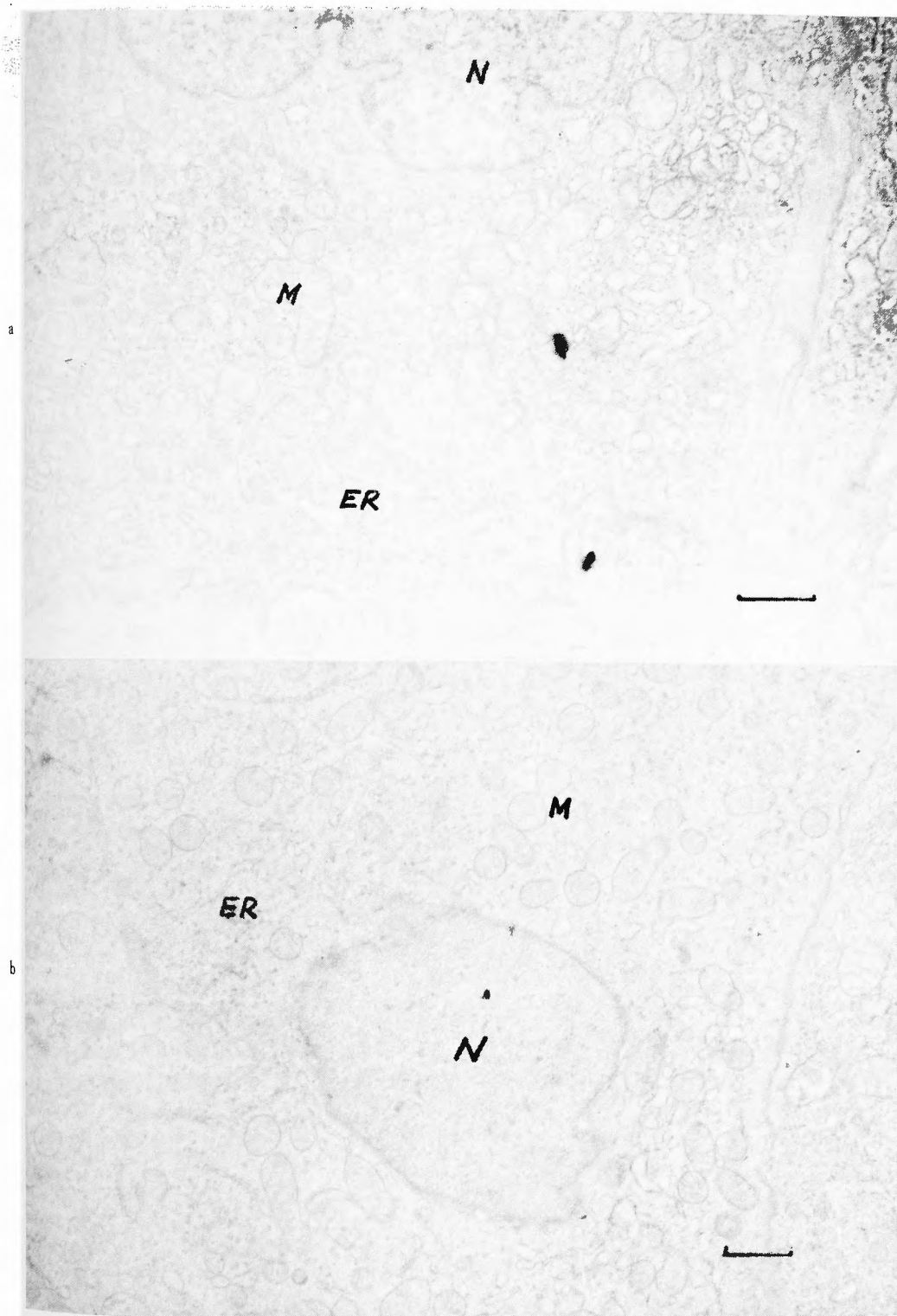


図 1

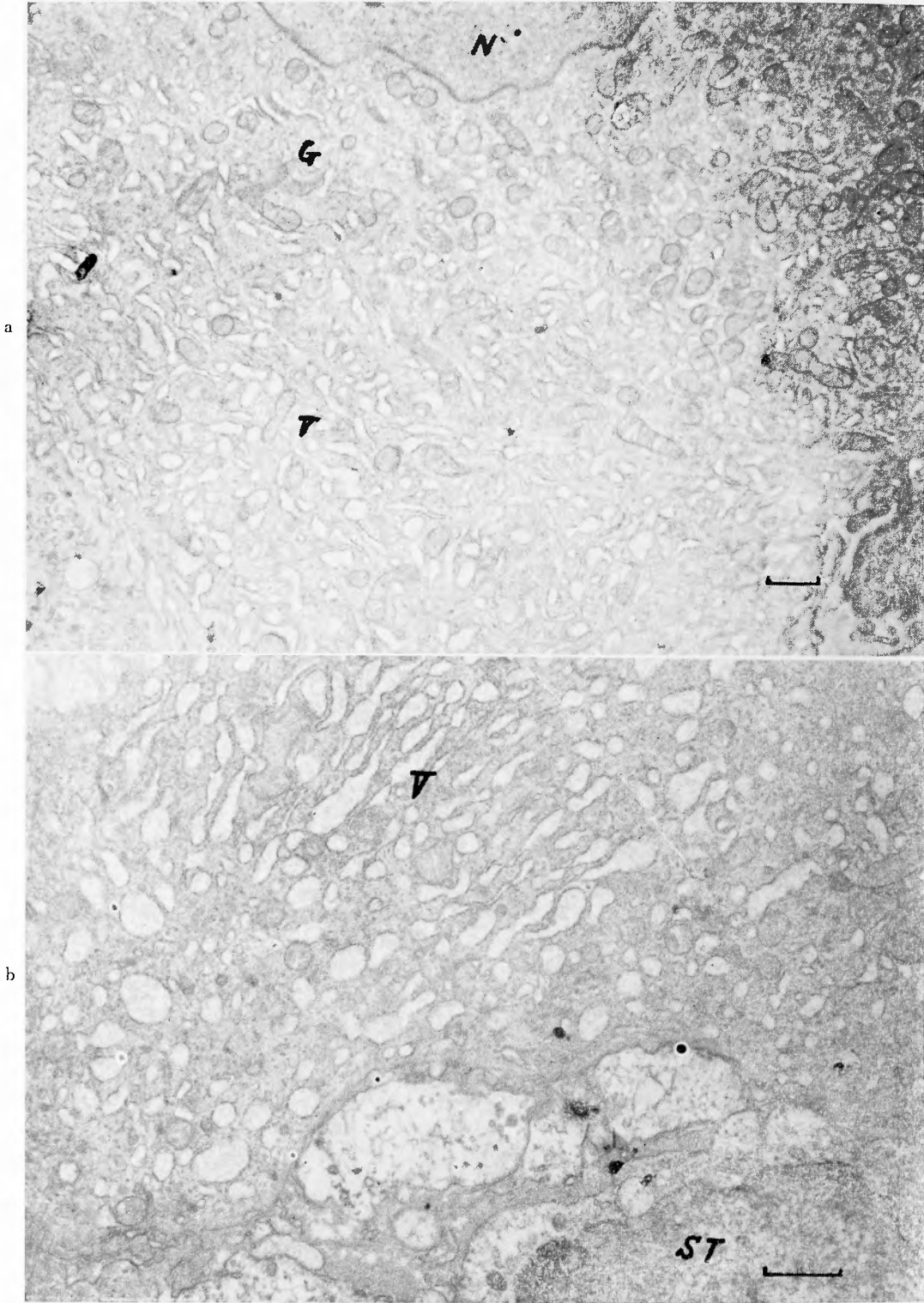
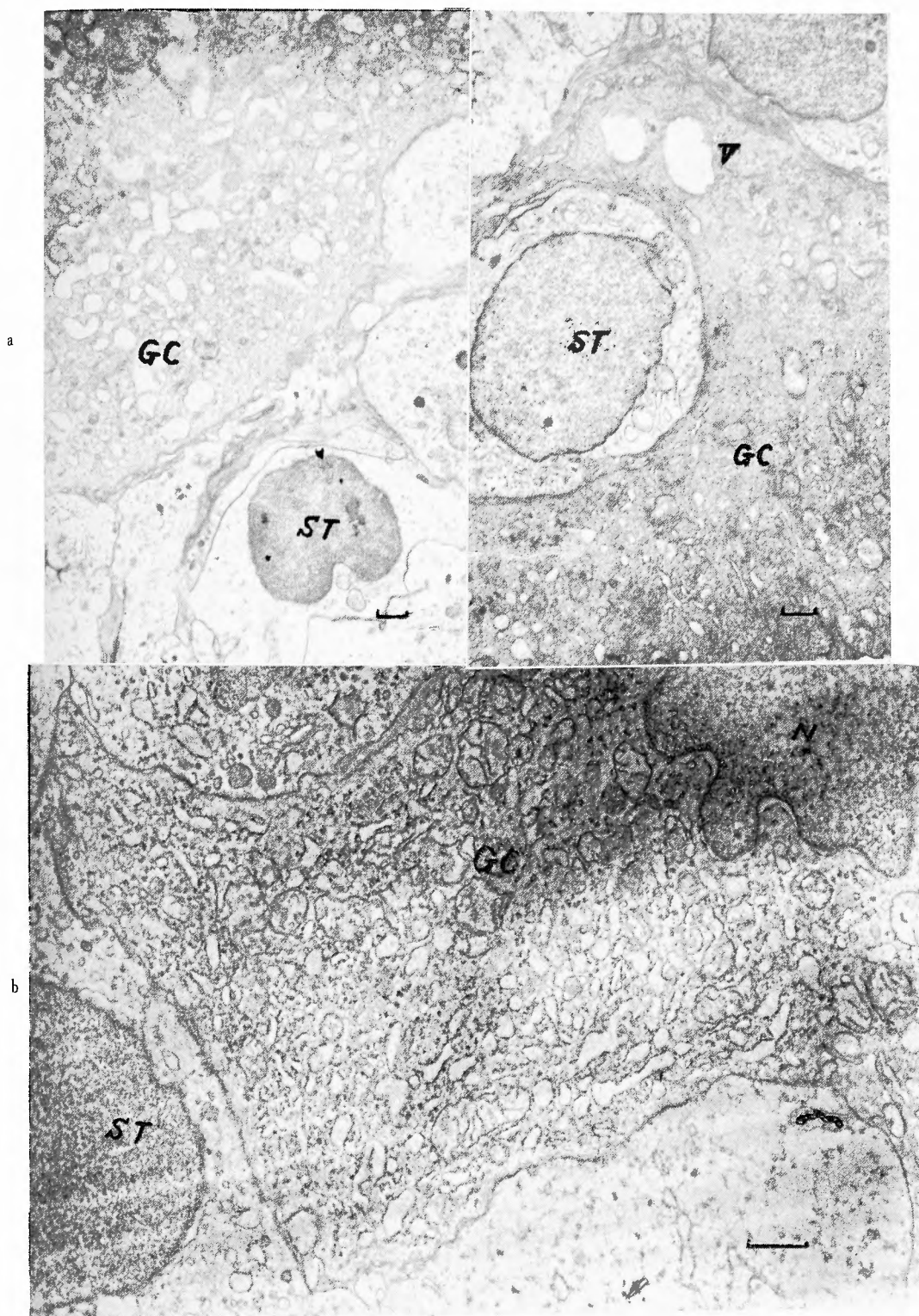
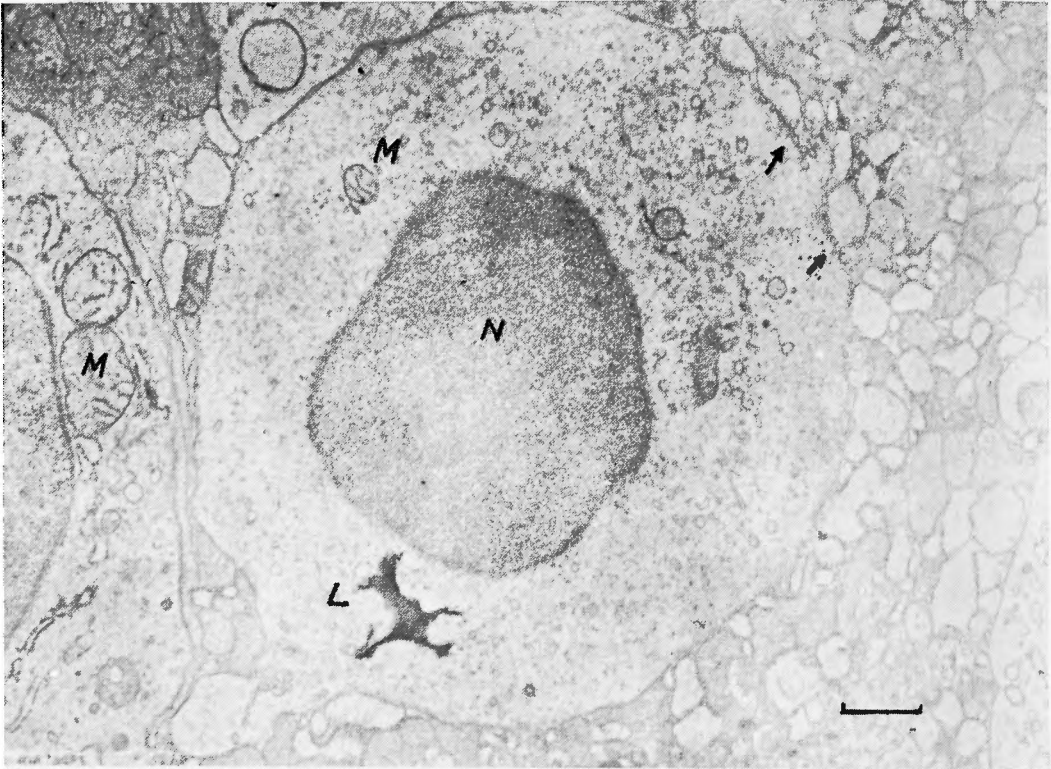


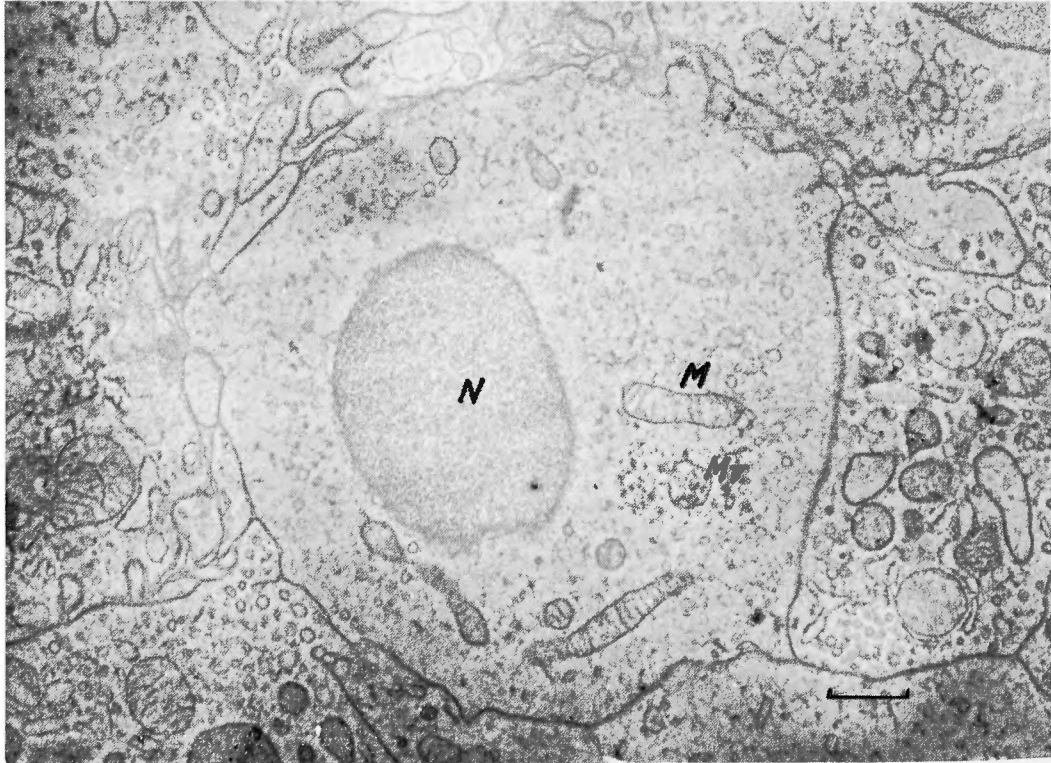
図 2



a



b



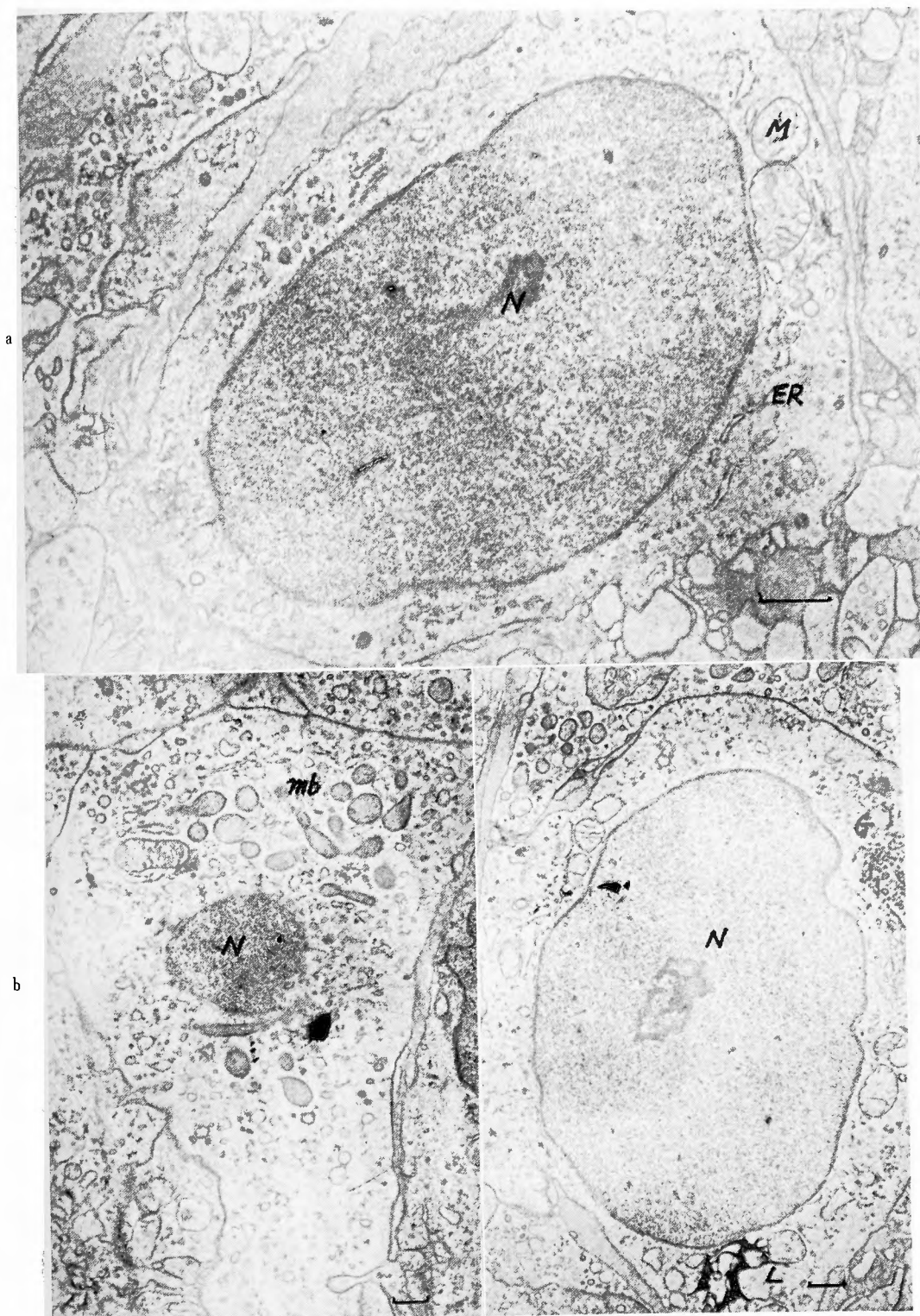


図 5

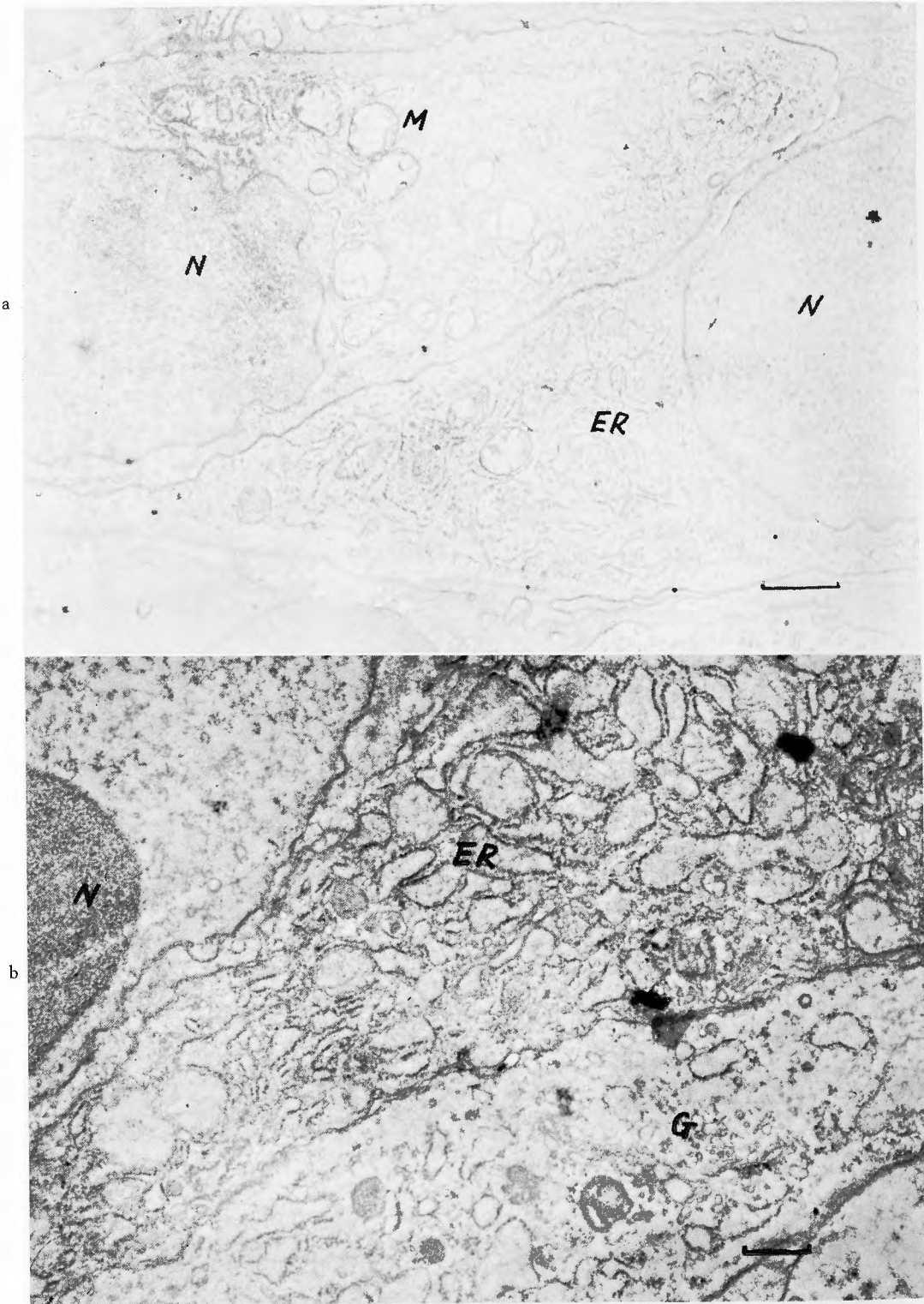


図 6

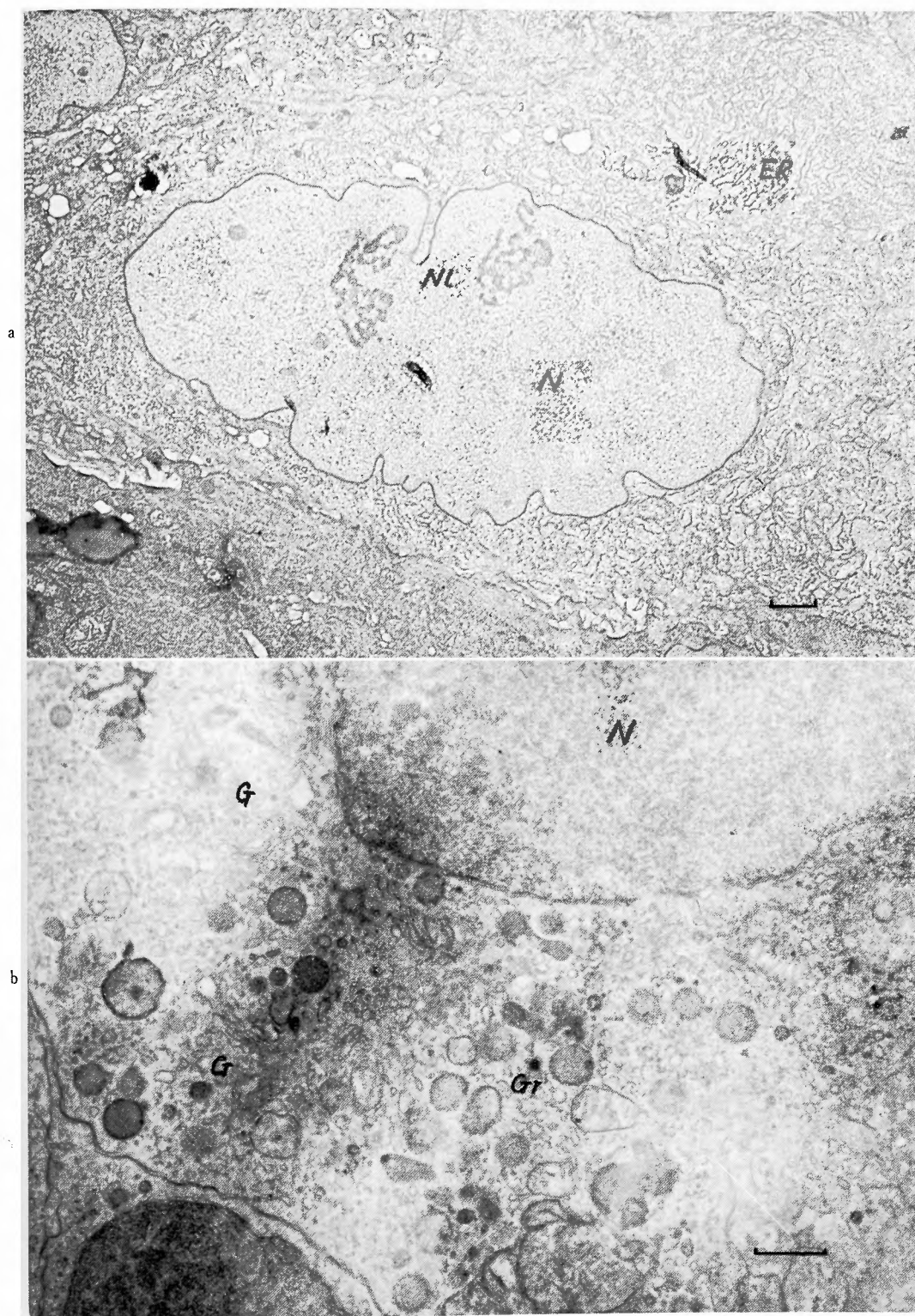
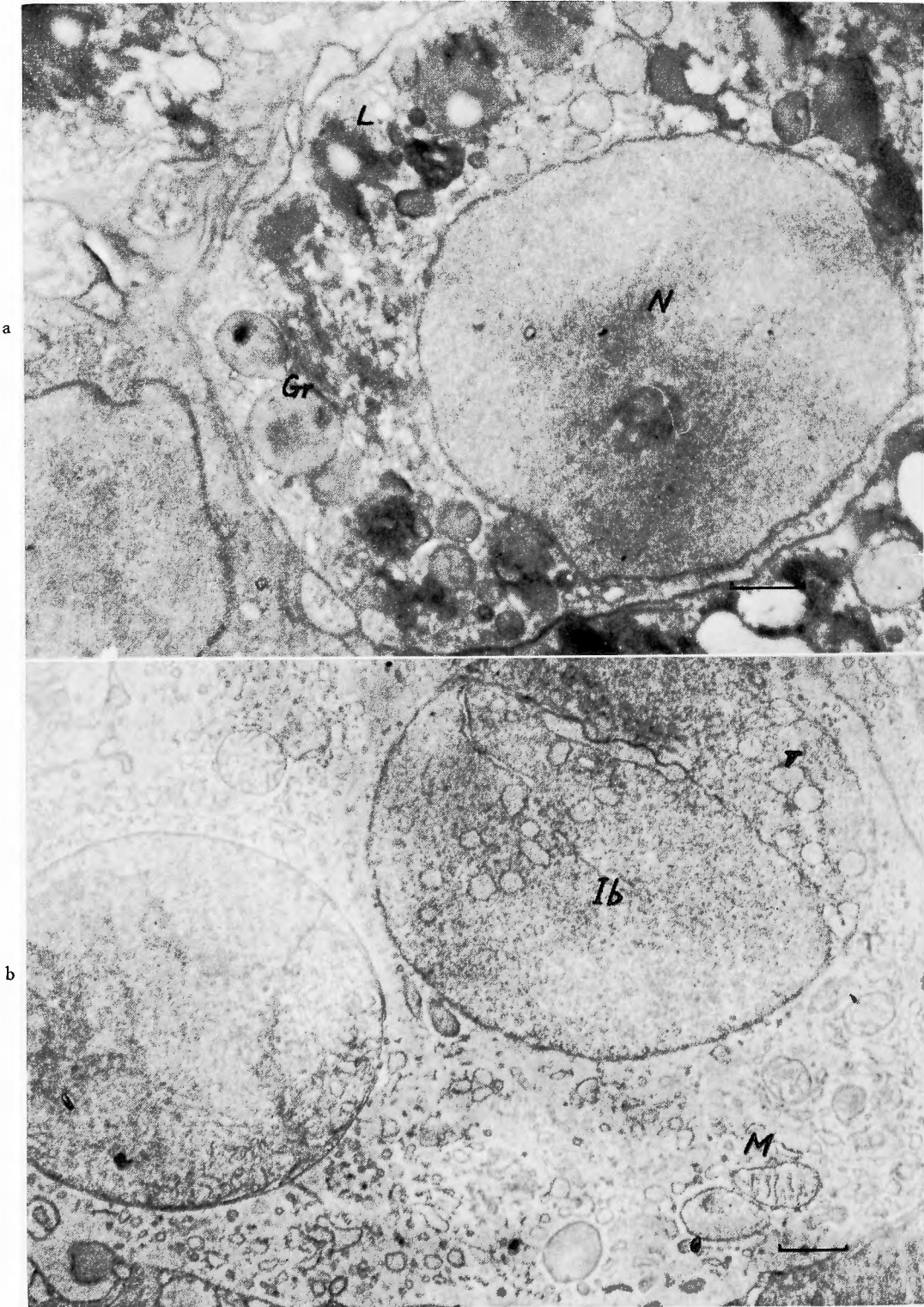
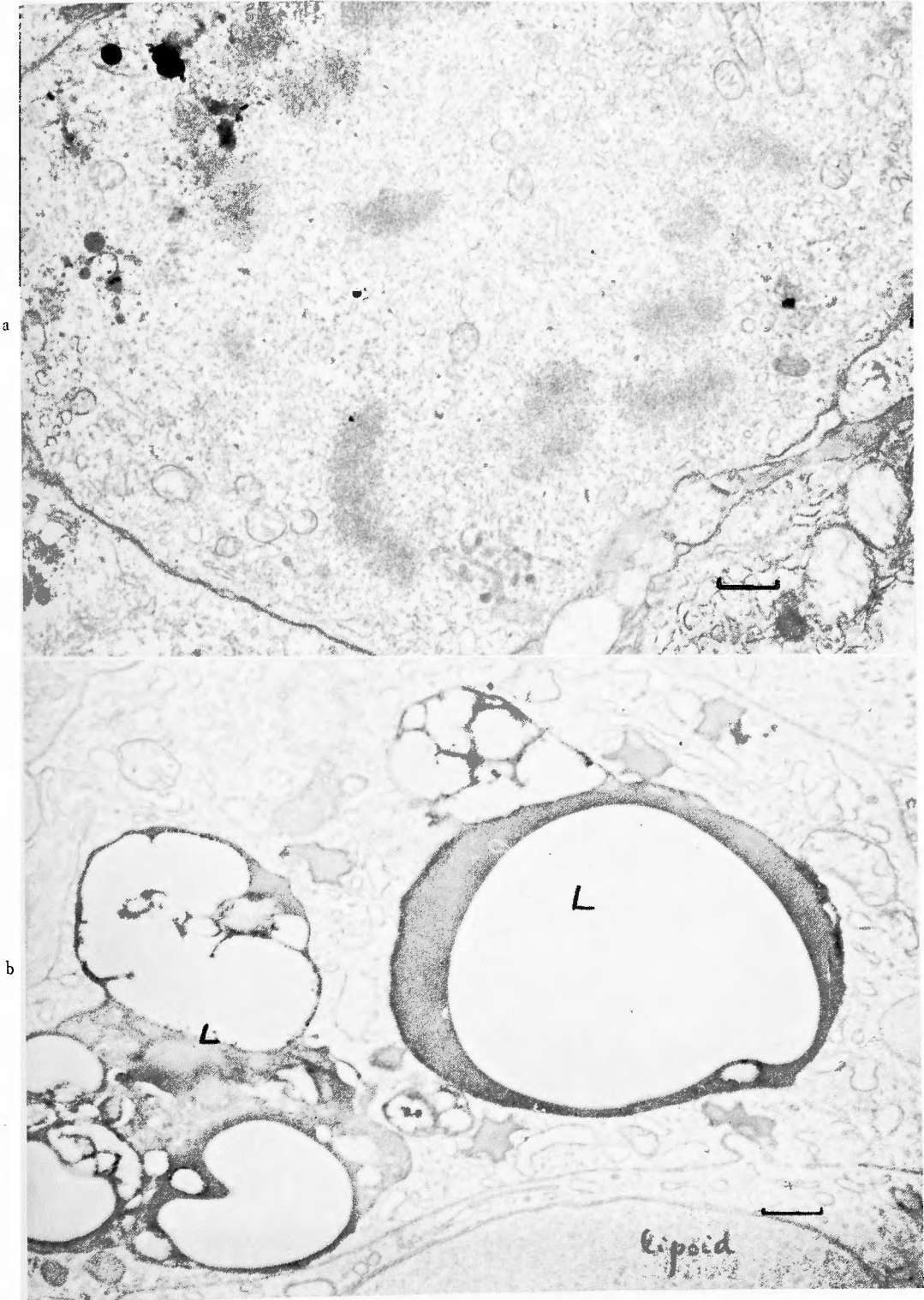


図 7





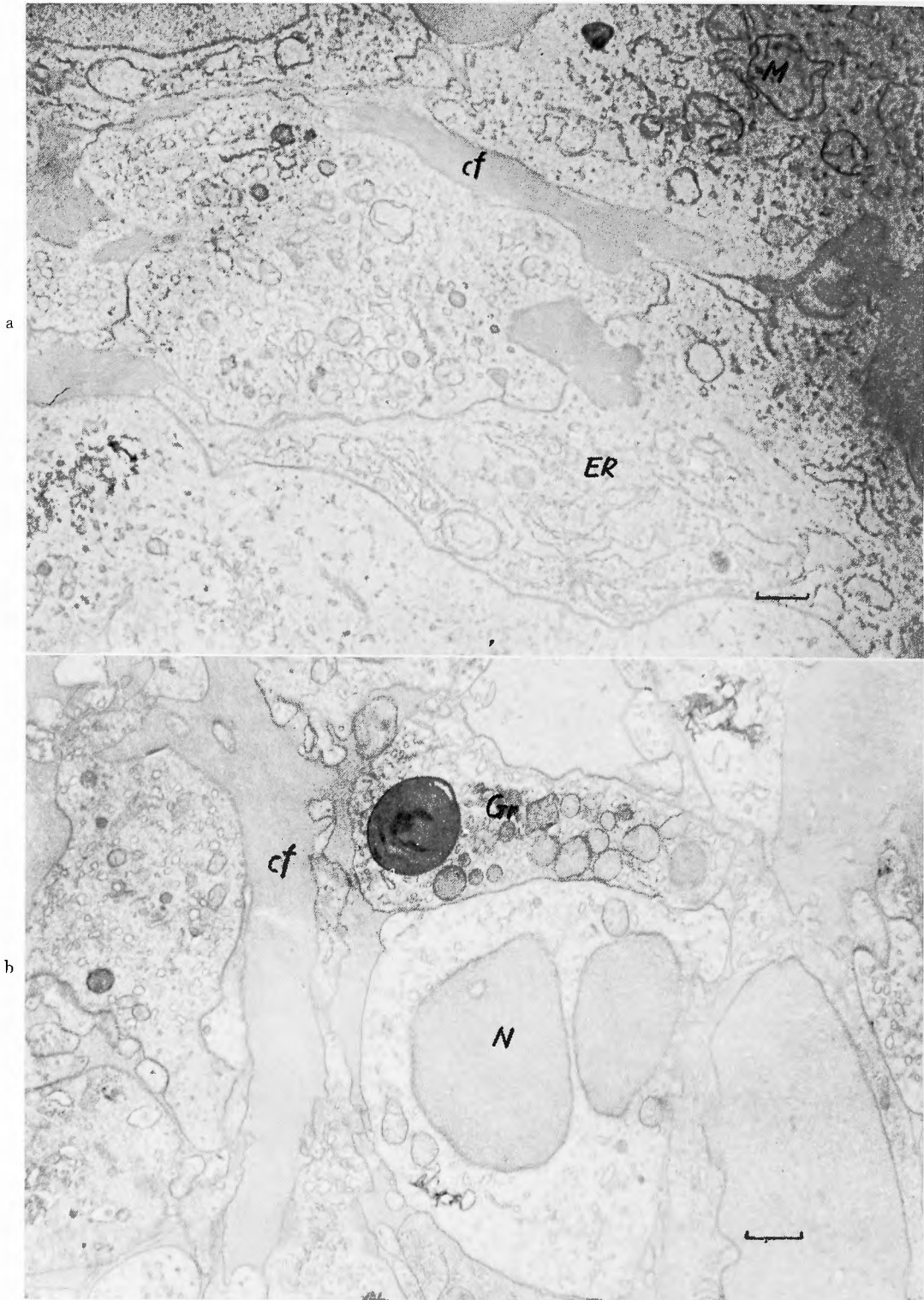


図 10

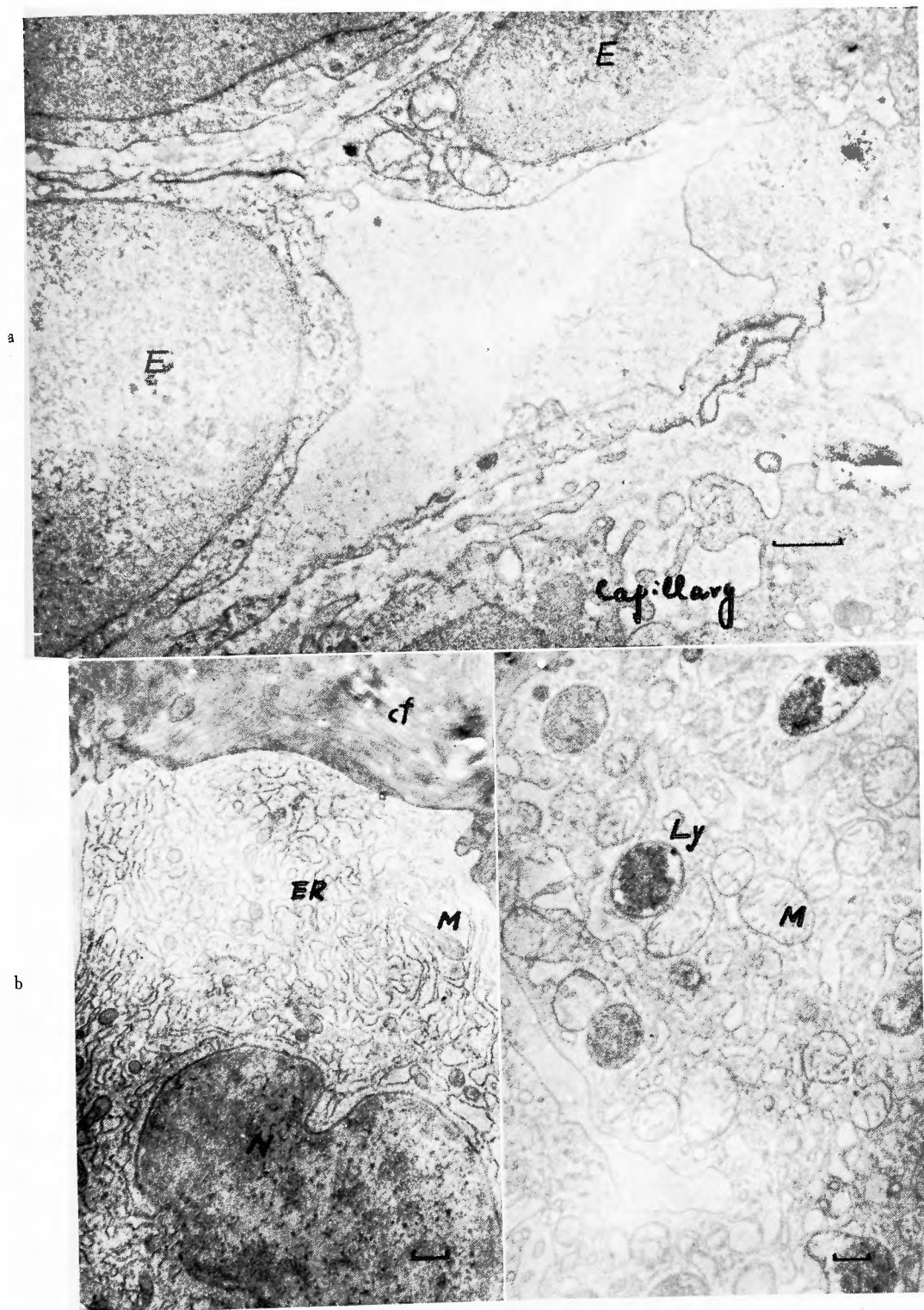


図 11

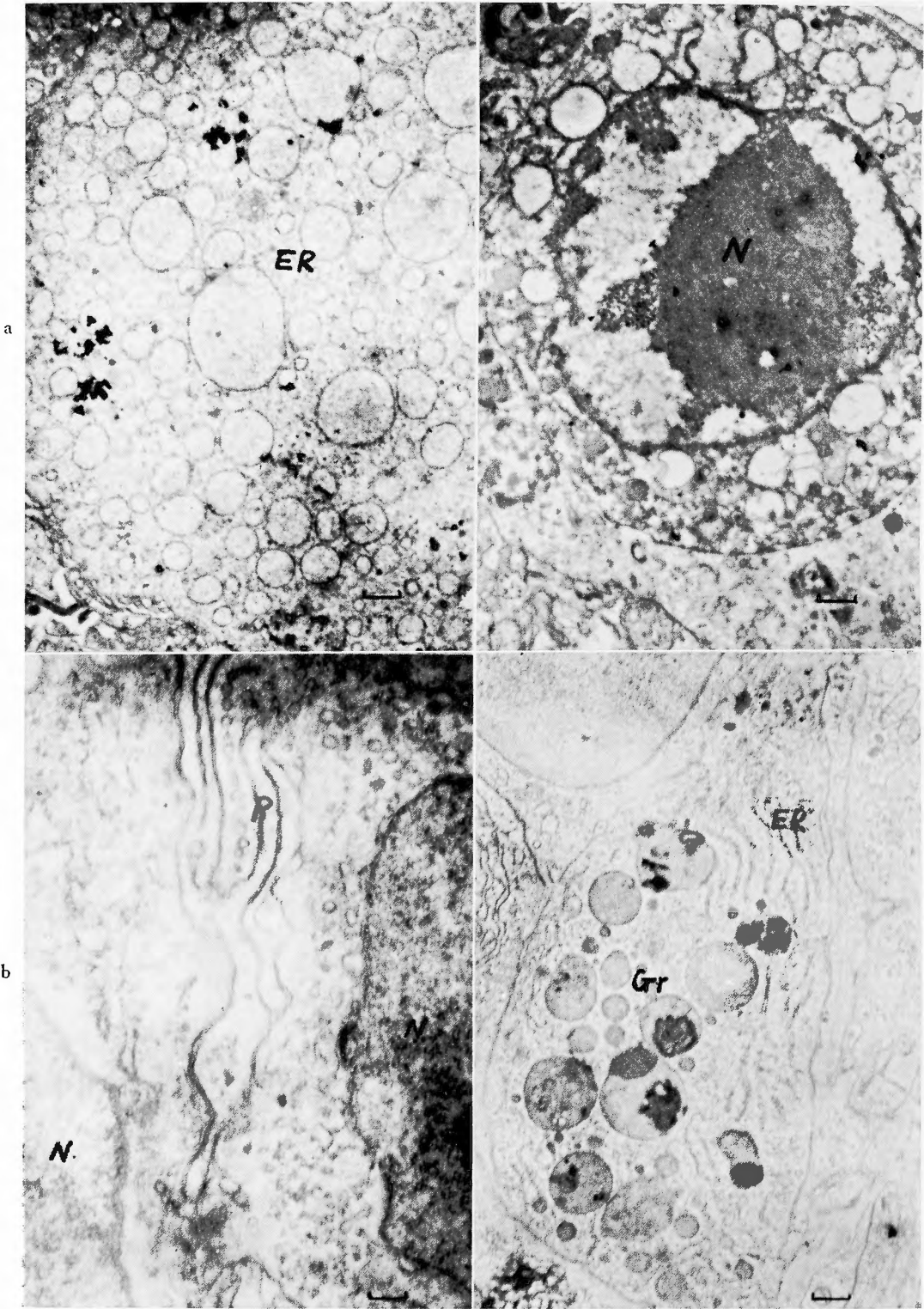


图 12

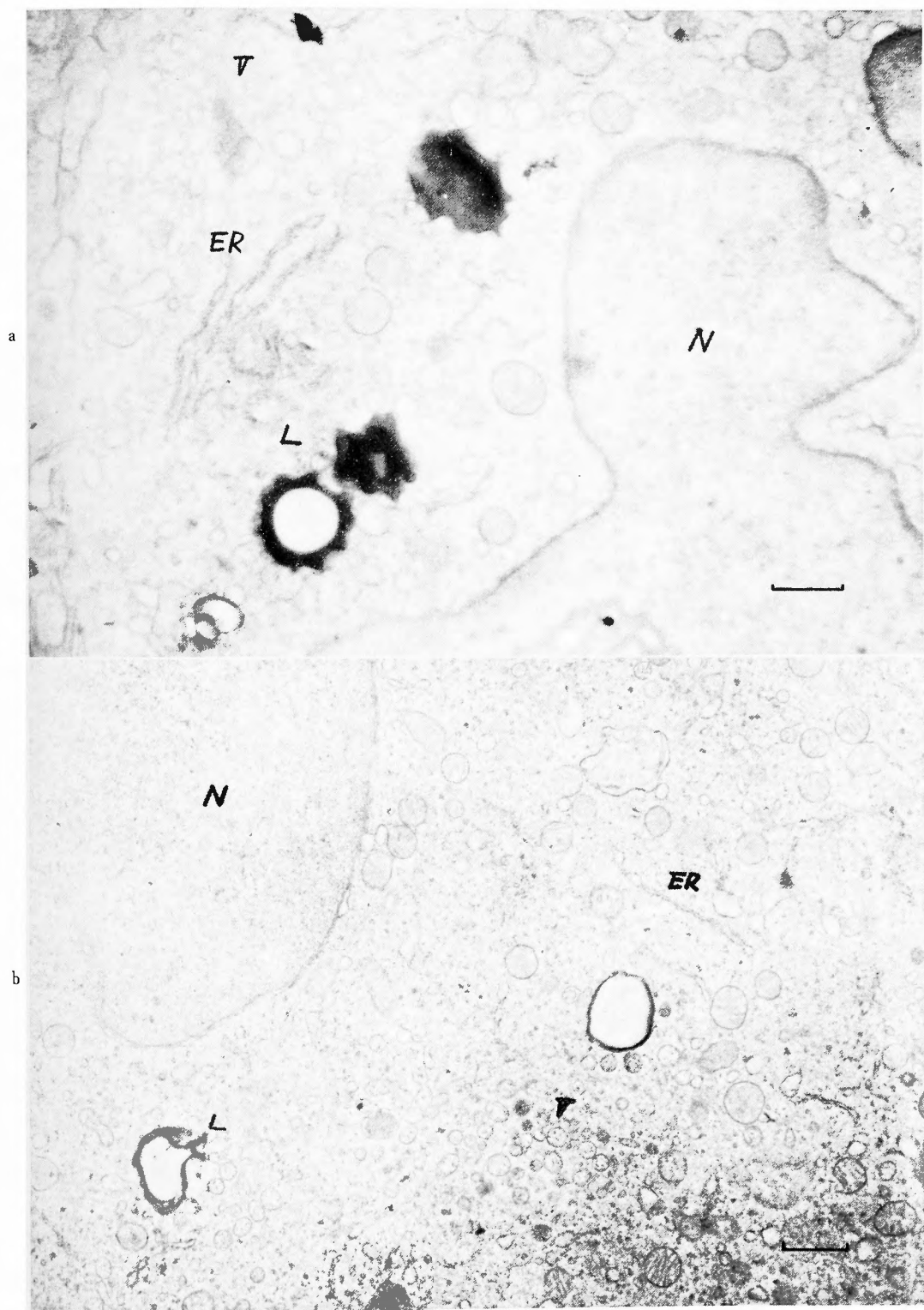


図 13

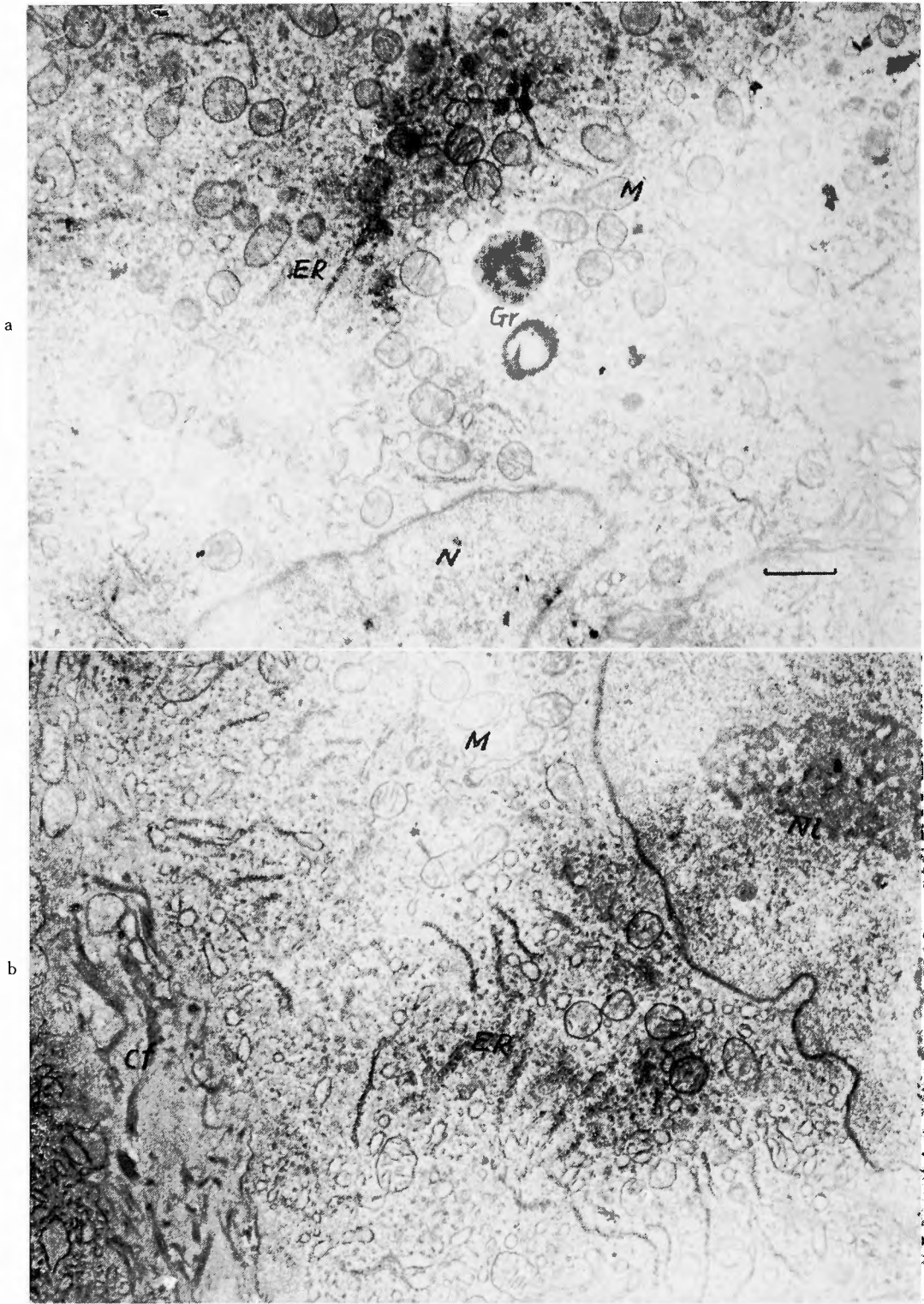


図 14

