骨肉腫の1剖検例

光学顕微鏡ならびに電子顕微鏡的観察

酒井康友・下野正基・広瀬 勇
大島正秀・才藤純一*・本田富彦**
大根光朝***・岩本昌平****・小宮善昭*****

An autopsy case of osteogenic sarcoma: Light and electron microscopic observations

Yasutomo SAKAI・Masaki SHIMONO・Isamu HIROSE
Masahide OHSHIMA・Junichi SAITO*・Tomihiko HONDA**
Mitsuasa OHNE***・Masahira IWAMOTO****・Yoshiaki KOMIYA*****

緒 言

顎骨における骨肉腫は比較的まれな腫瘍で組織学的に軟骨腫様、粘液腫様、線維腫様など多彩な像を呈するため鑑別診断が困難なことが少なくない^{1,2)}。われわれは、

左口蓋部に発生した悪性腫瘍で試験的切除では悪性多形性腺腫と骨肉腫との鑑別が困難であり、時期を経るに従い骨形成が著明となった骨肉腫の1例を経験したので初診より剖検に至るまでの病理組織学的所見に電子顕微鏡的所見を加えてここに報告する。

症 例

患 者： 36歳 男性。

初 診：昭和44年9月 日。

主 訴：左側上顎口蓋部の腫脹。

既往歴：特記すべき事項なし。

家族歴：父胃癌、妹乳癌にて死亡。

現病歴：昭和44年7月頃より156部の腫脹を自覚していたが自発痛はなかったため放置していた。昭和44年9月 日に紹介されて本学口腔外科外来を受診した。

処置および経過：1456部の口蓋部に一部潰瘍を伴う拇指頭大の腫瘍が認められた(図1)。この時のX線検査では左側上顎第2小臼歯と第1大臼歯の間に骨吸収がみられ、第2小臼歯は近心に傾斜し、第1大臼歯の近心頬側根は吸収している像が認められた。しかし、骨の新生像は明らかでなかった(図2)。初診時に腫瘍を試切し、第1回目の病理組織検査を行った。腫瘍はクロマチンに富む類円形または多角形細胞の索状増殖より成り、これらの細胞に隣接して、鬆粗で硝子様、粘液腫様、軟骨腫様を呈する部位がみられた。明らかな上皮性細胞は認められず、一部に石灰沈着が観察された。増殖している細胞にはほとんど異型性がみられないことからosteochondromaと診断した(図3, 4, 5)。

上記の診断に基づき昭和44年10月 日、左側上顎の部分切除術を行った。その手術材料の病理組織学的所見は多角形細胞の索状増殖と軟骨腫様あるいは硝子様部の混在する良性の腫瘍で、おおむね生検材料の所見と大差はなかった。しかし、昭和48年5月左側頬部に腫瘍が再び

東京歯科大学病理学教室第2講座

(主任：山村武夫教授)

* 東京歯科大学臨床検査室

(主任：中久喜 喬教授)

** 東京歯科大学口腔外科学教室第2講座

(主任：高橋庄二郎教授)

*** 東北歯科大学口腔外科学教室第1講座

(主任：高井 宏教授)

**** 東海大学医学部口腔外科学教室

(主任：佐々木次郎教授)

***** 東京都立駒込病院歯科口腔外科

(主任：小宮善昭博士)

The Second Department of Pathology, Tokyo
Dental College (Chief: Prof. Takeo Yamamura)

* Section of Clinical Laboratory, Tokyo
Dental College (Chief: Prof. Takashi Nakakuki)

** The Second Department of Oral Surgery,
Tokyo Dental College (Chief: Prof. Shojiro Takahashi)

*** The First Department of Oral Surgery,
Tohoku Dental College (Chief: Prof. Hiroshi Takai)

**** Department of Oral Surgery, School of
Medicine, Tokai University (Chief: Prof. Jiro Sasaki)

***** Division of Stomatology, Tokyo Metro-
politan Komagome Hospital (Chief: Dr. Yoshiaki Komiya)

受付日：昭和57年4月5日

図1 初診時(昭和44年9月■日)の口腔内写真
15と16の間に潰瘍を形成した腫瘍が口蓋側にみられる(矢印)。

図2 初診時のエックス線写真
15と16の間に骨吸収像(小さな矢印)および16の近心頰側に歯根の吸収像(太い矢印)がみられる。

出現したため、7月■日同部の組織診を行った。その結果腫瘍は、異型性の強い楕円形あるいは多角形の上皮性腫瘍細胞より成り、これら腫瘍細胞が充実性または索状に増殖しており、核分裂像も散見された。間質は硝子様あるいは粘液腫様を呈し、唾液腺腫瘍が最も強く疑われた。しかし明らかな管腔形成がみられなかったために悪性多形性腺腫か骨肉腫のいずれかと診断した(図6, 7)。

直ちにコバルト60, 1,200Rを照射した。昭和50年5月、腫瘍が眼窩内方の骨に浸潤したため、同部の組織診を行った結果、異型性の強い多角形の腫瘍細胞が索状に増殖し、硝子様あるいは粘液腫様を呈する部が認められた。頬骨および軟骨の形成が認められたことから骨肉腫と診断した(図8, 9, 10)。同年6月■日左側上顎全摘

表1 剖検所見

死亡日時	昭和52年7月■日	午前9:00
剖検日時	昭和52年7月■日	午後5:00
死後時間	8時間	
臨床診断	骨肉腫	
病理診断	骨肉腫	
1. 左上顎骨肉腫		
①浸潤	脳底部, 左眼窩部, 口蓋部, 左下顎骨, 左頬骨	
②転移	左肺	
2. 副所見		
①ろいそう,	②気管支肺炎, ③無気肺, ④食道炎, ⑤胃炎, ⑥大腸炎, ⑦腎盂腎炎(左120g, 右200g), ⑧脾萎縮(85g), ⑨心褐色萎縮(215g)	

出術を施行した。手術材料の病理組織像は上記所見とは同じであり骨肉腫と診断した。同年8月口蓋切断部に、同9月には鼻中隔切端に腫瘍様増殖がみられ、それぞれ摘出術を行ったが、病理組織所見は前回と同じで骨肉腫と診断した。昭和52年3月頃よりオトガイ神経麻痺が出現し、6月頃より吸収困難を訴え7月21日午前9時死亡した。

剖検所見：剖検所見の概要は表1に示す通りである。

剖検時肉眼所見：腫瘍は15×9×16cmの大きさで、凹凸不正、灰白色を呈し、出血性で壊死を伴っていた(図11, 12)。浸潤は左側眼窩、頭蓋底部骨を破壊した脳底部、海旁回(図13)、左側下顎骨関節突起、筋突起、下顎枝部、右鼻腔、口蓋、頬骨にみられた。転移は左肺上葉部に認められた。剖検時に摘出した顎骨、顔面骨のSoftex写真では下顎角部、下顎枝に骨破壊とsun-ray appearanceの像が認められた(図14)。

剖検時組織学的所見：腫瘍細胞による骨新生はさらに著明に認められ、異型性の強い骨芽細胞が多数認められ、骨髓腔にも骨新生が認められた(図15, 16)。肺転移(図17)および脳底部に浸潤(図18)をきたした部の組織像にも同様に骨新生が認められ、原発巣と同様の所見が得られた。

剖検時電子顕微鏡所見：電子顕微鏡観察のため、腫瘍の一部を0.12M Sorensen 磷酸緩衝Karnovskyの固定液(2%パラホルムアルデヒドと2.5%グルタルアルデヒドを含む)にて固定し2%EDTAにて脱灰した後、1%オスミウム酸で後固定を行った。通法に従いアルコール脱水、エポン包埋を行い、超薄切片を作製し、ウラン、鉛二重染色を施し、JEM-100C電子顕微鏡にて観察、撮影した。腫瘍細胞の外形は多形性で細胞質の大部分は不正形の核によって占められていた。核染色質は少なく、核膜周辺に散在し不正形の核の中に大きな

- 図 3 初診時の病理組織像。多角形を呈する腫瘍細胞が索状に増殖し、硝子様、粘液腫様、軟骨腫様および石灰沈着が観察できる。
- 図 4 図 3 の中拡大。類円形、多角形の細胞が索状に増殖している。
- 図 5 図 3 の強拡大。軟骨腫瘍様の部 (Ca) を示す。
- 図 6 腫瘍再発時 (昭和48年7月■日) の組織診。線維性被膜に被覆された腫瘍 (*印) は異型性の強い楕円形あるいは多角形の細胞より成り、間質は硝子様を呈している。
- 図 7 図 6 の拡大像。充実性または索状に増殖する腫瘍細胞に核分裂像 (矢印) が認められる。

核小体が1ないし2個存在していた (図 19, 20, 21, 22)。

腫瘍細胞の細胞質内には拡張した粗面小胞体、クリステが不明瞭な mitochondria, 拡張した Golgi 装置が散見された (図 19, 20, 21, 22)。これら細胞小器官の間には直径 10 nm の細線維が束状をなさず不規則に走行していた (図 21, 22)。拡張した粗面小胞体はところにより小囊胞様を呈し (図 19, 21, 22, 23), このほかに粗面小胞体より電子密度の低い物質を容れている空胞も認められた (図 20, 22)。腫瘍細胞と間質結合組織の間には

明瞭な basal lamina が認められず、断裂した微細線維状物が認められた (図 19, 20)。腫瘍細胞同志は、33~46 nm の間隙を有し細胞膜がほぼ平行にならび一部に attachment plaque 類似の電子密度の高い物質を細胞質側に有する構造が観察された。しかし、desmosome に特徴的な細胞間の微細構造は不明瞭となっていた (図 23)。典型的な細胞間結合装置を示す像は認められなかった。

図 8 眼窩部よりの組織診 (昭和50年5月). 異型性の強い腫瘍細胞が索状に増殖し, 一部に類骨 (*印) の形成がみられる. 間質は硝子様, 粘液腫様を呈している.

図 9 図8の拡大像. 類骨 (*印) を示す.

図 10 眼窩部よりの組織診. 異型性を有する骨芽細胞類似の細胞と類骨の形成が認められる.

考 察

骨肉腫は骨に初発する悪性腫瘍としては最も一般的であるが, 比較的まれな腫瘍であり, さらに顎骨に発生する本腫瘍は他の骨に発生するより頻度は低いといわれている^{1,2)}. ちなみに上顎骨および上顎洞に発生した腫瘍295例中9例が骨肉腫または線維肉腫であったという報告³⁾, 323例の顎骨の腫瘍中17例が骨肉腫であったという報告⁴⁾がある. また骨肉腫は10万人に1人の割合で発生し⁵⁾, そのうち顎骨に発生する本腫瘍は Garrington⁶⁾によれば6.5%, Bhasker⁷⁾によれば6.5%, Potdar⁸⁾によれば7.4%であるという. いずれにしても顎骨にお

いてはまれな腫瘍ということができる.

本腫瘍の好発年齢は癌腫に比較し若年者に多く, 一般に10~20歳であるとされているが顎骨に発生する骨肉腫はそれより約10年年長者にみられるといわれている²⁹⁾. 最近, 佐藤¹⁰⁾は自験例を含む本邦における25例の顎骨骨肉腫について文献的に考察している. 彼らによれば, 発生年齢8~75歳, 平均32.8歳であり, 発生部位は上顎7例, 下顎18例で下顎に多く, この結果 Garrington⁶⁾らおよび Potdar⁸⁾の報告と一致している. 顎骨における好発部位は上下顎とも臼歯部の歯槽ないし骨体であり¹⁰⁾, その他正中部, 上顎洞, 下顎枝, 下顎角にも発生しうるといわれている²⁾. 性別に関して, 佐藤¹⁰⁾は男性9例, 女性15例, 不明1例, Richards and Coleman¹¹⁾は女性

図 11 剖検時顔貌写真

腫瘍は左半側，下顎骨から眼窩部にわたり壊死を伴った凹凸不正の腫瘍として観察される。

図 13 左側脳底部に腫瘍の浸潤がみられる(矢印)。

図 12 剖検時摘出物

腫瘍は下顎骨，頬骨，眼窩にわたり観察される。眼(*印)，下顎骨(**印)を示す。

図 14 剖検時に摘出した顎骨の Softex 写真
筋突起，下顎枝に骨破壊の像が，また下顎角にいわゆる sun-ray appearance の像が観察できる(矢印)。

11例，男性6例であるとしているのに対し，Garringtonら⁶⁾は56例中男性31例，女性24例，不明1例と報告している。既往歴として外傷，fibrous dysplasia の存在が記載されており¹⁰⁾，さらに Paget 病やX線照射と本腫瘍の病因との間の関連も示唆されている¹⁾。症状としては腫脹，疼痛，開口障害，口唇の麻痺などが発現するとされている¹⁰⁾。

以上の臨床的特徴を今回の自験例に照らすと，年齢は36歳で，本腫瘍の平均的年齢と一致し，発現部位は口蓋部で本邦例においては比較的まれであるといえる。症状は口蓋部の腫脹で疼痛を伴わなかった点は佐藤らの報

告¹⁰⁾にあるように本邦における顎骨骨肉腫の多くの患者の症状と一致している。

X線所見では一般に腫瘍組織内での新生骨および類骨形成による不規則な骨硬化像と骨組織破壊による種々の程度の骨吸収像を示すとされ，それぞれの程度により複雑なX線像が認められる^{2,11)}。また骨肉腫のX線の特徴である sun-ray appearance は Garrington ら⁶⁾によると25%に認められるとされているが，佐藤ら¹⁰⁾の報告

図 15, 16, 17, 18 剖検時の病理組織像

- 図 15 強い異型性を示す骨芽細胞が増殖し、類骨の形成が認められる。
- 図 16 骨髓腔内に新生骨が観察される。
- 図 17 肺転移巣の類骨形成を示す。
- 図 18 脳底部に浸潤した部にも骨の新生が認められる。

では25例中2例にのみ認められたにすぎないと報告している。自験例において初診時に歯根および歯槽骨の吸収が認められたが、骨新生像は認められず、剖検時における摘出腫瘍の軟X線写真では、骨新生が著明にみられ、さらにいわゆる sun-ray appearance が認められたことから本腫瘍はその骨破壊と骨形成が不規則に起こっているため病期により異なったX線像を示したものと考えられた。

骨肉腫の組織像は複雑多彩であり Thoma¹²⁾ は本腫瘍を (1) osteolytic osteogenic sarcoma, (2) osteoblastic osteogenic sarcoma, (3) teleangiectatic osteogenic sarcoma の3型に分けている。また、石川・秋吉²⁾ は骨肉

腫では腫瘍細胞が直接類骨ないし骨組織を形成する部分の存在することが特徴であるとしている。本症例は、初発時は骨吸収機転が著明で Thoma¹²⁾ の分類に従えば osteolytic osteogenic sarcoma に相当する組織像といえるが、増殖細胞に異型性がみられなかったこと、部分的には多形性腺腫の間質の組織像に酷似していたこと、さらに発生部位が口蓋であったことなどから唾液腺腫瘍との鑑別が必ずしも容易ではなかった。

osteolytic osteogenic sarcoma といえる組織像が病期の経過に従い変化し、一部に teleangiectatic osteogenic sarcoma に類似の組織像を混じえながら、剖検時には明らかな osteoblastic osteogenic sarcoma になった

《剖検時電子顕微鏡写真。使用した略記号，ER：粗面小胞体，F：微細線維，G：ゴルジ装置，M：ミトコンドリア，N：核，NC：核小体，V：空胞》

- 図 19 腫瘍細胞は多角形を呈し，細胞の大部分は不正形の核によって占められている。細胞質内には拡張した粗面小胞体，クリステが不明瞭なミトコンドリア，ゴルジ装置などがみられる。腫瘍細胞と結合組織の間には明瞭な basal lamina が認められず，断裂した微細線維状物が存在している。（×9,200）
- 図 20 不正形の核と大きな核小体をもつ腫瘍細胞内には粗面小胞体，ミトコンドリア，ゴルジ装置のほかに空胞が認められる。（×7,400）

ものと考えた。Katenkamp ら¹³⁾は大腿骨および頸骨に発生した骨肉腫を電子顕微鏡的に観察し，骨肉腫を構成する細胞を (1) osteoblast-like cells, (2) fibroblast-like cells, (3) chondroblast-like cells, (4) osteoclast-like cells, (5) histiocyte-like cells, (6) atypical malignant mesenchymal cells に分けている。また Schulz ら¹⁴⁾は下顎骨に発生した骨肉腫を電子顕微鏡的に (1) anaplastic type, (2) chondroblastic type, (3) osteoblastic type, (4) osteocytic type に分類している。

われわれが観察し得た骨肉腫の腫瘍細胞は多角形を呈

し，不正形の核を有しているものの，細胞質には多数の拡張した粗面小胞体，ゴルジ装置，ミトコンドリアが認められ，collagen 合成能の存在が示唆され，低分化ではあるが osteoblastic type の細胞と考えられた。

結 語

36歳，男性の左側口蓋部に発生した悪性腫瘍で試験的切除では悪性多形性腺腫と骨肉腫との鑑別が困難であり，時期を経るに従い骨形成が著明となった骨肉腫の1

◀剖検時電子顕微鏡写真. 使用した略記号, ER: 粗面小胞体, F: 微細線維, G: ゴルジ装置, M: ミトコンドリア, N: 核, NC: 核小体, V: 空胞▶

- 図 21 腫瘍細胞の細胞質内に直径 約 10 nm の細線維が束状を呈することなく, 不規則に細胞小器官の間を走行している. ($\times 11,000$)
- 図 22 腫瘍細胞同志の細胞膜はほぼ平行に並んでいるが, 典型的な結合装置は認められない. attachment plaque に類似した構造は認められるが, desmosome に特徴的な細胞間の微細構造は不明瞭である. ($\times 11,000$)
- 図 23 図22の強拡大. desmosome に類似の構造物は 30~45 nm の細胞間隙を有し, 細胞膜がほぼ平行に並んでいる. attachment plaque に類似する電子密度の高い物質が細胞質側に認められる (矢印). ($\times 25,600$)

例を経験したので, 初診より剖検に至るまでの病理組織学的所見に電子顕微鏡の所見を加えて報告し, 若干の考察を加えた.

稿を終るにあたり, ご指導, ご校閲を賜った東京歯科大学病理学教室第2講座山村武夫教授に深謝いたします.

引用文献

- 1) Lucas, R.B.: Pathology of Tumours of the Oral Tissues. ed 2, Churchill Livingstone, Edinburgh and London, 1972, p 183.
- 2) 石川悟朗, 秋吉正豊: 口腔病理学Ⅱ. 第1版, 永末書店, 京都, 1969, 1034頁.
- 3) New, G.B. and Cabot, C.M.: The curability

- of malignant tumors of the upper jaw and antrum. *Surg Gynec Obstet* 60: 971 1935.
- 4) Geschikter, C.F.: Tumors of the jaws. *Amer J Surg* 26: 90 1935.
 - 5) Cade, S.: Malignant Disease and Its Treatment by Radium. ed 2, Williams and Wilkins Co, 1952.
 - 6) Garrington, G.E., Scofield, H.H., Cornyn, J. and Hooker, S.P.: Osteosarcoma of the jaws. Analysis of 56 cases. *Cancer* 20: 377 1967.
 - 7) Bhasker, S.N.: Synopsis of Oral Pathology. ed 2, Mosby, St Louis, 1965, p 252.
 - 8) Potdar, G.G.: Osteogenic sarcoma of the jaws. *Oral Surg* 30: 381 1970.
 - 9) 宮地 徹: 臨床組織病理学. 第1版, 杏林書院, 東京, 1966, 616頁.
 - 10) 佐藤博道, 藤田 甫, 田口孝爾, 堤 啓: 顎骨骨肉腫——自験2例と本邦報告23例の文献的考察——. *癌の臨床* 26: 75 1980.
 - 11) Richards, W.G. and Coleman, F.C.: Osteogenic sarcoma of the jaw. *Oral Surg* 10: 1156 1957.
 - 12) Thoma, K.H.: *Oral Pathology*, ed 4, Mosby, St Louis, 1969, p 1085.
 - 13) Katenkamp, D., Stiller, D. and Waldmann, G.: Ultrastructural cytology of human osteosarcoma cells. *Virchows Arch A* 381: 49 1978.
 - 14) Schulz, A., Maerker, R. and Delling, G.: Ultrastructural study of tumor cell differentiation in osteosarcoma of jaw bones. *J Oral Pathol* 7: 69 1978.