骨巨細胞腫の電顕的観察

久留米大学整形外科

小宮 節郎・宮城 成圭

久留米大学第2病理

入江 康司・笹栗 靖之

森松 稔・中島 輝之

An Electron Microscopic Observation of Giant Cell Tumor of Bone

by

S. Komiya and S. Miyagi

Department of Orthopedic Surgery, Faculty of Medicine
Kurume University, Fukuoka

K. Irie, Y. Sasaguri, M. Morimatsu and T. Nakashima

Department of 2nd Pathology, Faculty of Medicine
Kurume University, Fukuoka

Six cases of giant cell tumor of bone were examined electron microscopically. Four cases of them were Grade I (Jaffe-Lichtenstein's classification), one was Grade II, and the rest was Grade III.

Giant cells didn't show the evidence of division and there was no remarkable difference in the giant cells among the cases of Grade I, II and III, and therefore they couldn't be considered the principal tumor cells.

Mononuclear stromal cells were divided into four types: Type I; immature primitive cell, Type II; the cell more well differentiated than Type I stromal cell and could be seen more frequently in the section, Type III; fibroblastic cell, Type IV; histiocytic cell. Type III and IV stromal cells had some characteristics in Type II stromal cells and therefore they were considered the cells originated from same primitive cell. The resemblance of Type IV stromal cells to giant cells and the findings that stromal cells seemed to be fused or phagocytosed into a giant cell revealed the same origin of giant cells with stromal cells.

In a case of malignancy, there were findings of atypism in nuclei of stromal cells, a decrease in number of Type III and IV stromal cells, and an increase in number of Type I stromal cells.

It seemed that giant cell tumor of bone was originated from primitive mesenchymal cells showing partial fibroblastic and histiocytic differentiation.

はじめに

骨巨細胞腫は骨に原発し、多数の多核巨細胞の出現によって特徴づけられる腫瘍で、これまで、その本態や組織起源に関して幾多の報告がなされてきたが、未だ定説をみない。そこでわれわれは、その組織起源を

検索する目的で、骨巨細胞腫の光顕的・電顕的観察を行ない、その構成細胞である多核巨細胞と基質細胞の形態学的特徴をとらえ、それら細胞間の比較検討を行なうとともに、悪性化することでこれら細胞がどのように変化するか検討したので報告する。

材料及び方法

材料は、久留米大学整形外科にて手術を受けた6例で、うち4例は、Jaffe-Lichtenstein の Grade I で、Grade II が1例、Grade III が1例である (Table 1)。電顕材料は、手術後5分以内に、1～2 mm の細片にし、2%グルタルアルデヒド液で固定し、カゴジレート緩衝液で洗浄後、2%オスミウム液で固定し、上昇エタノール系列で脱水して、エポック 812 に包埋した。Ultramicrotome で超薄切片とし、これをアルコールウランとクエン酸鉛にて二重染色を行ない JEM-100S (日本電子製) 電子顕微鏡下で直接倍率 1,000～50,000 倍で観察した。光顕材料は、10%ホルマリンで固定して、4μ のパラフィン切片とし、これに H-E 染色を施こし光学顕微鏡的に観察した。

結 果

光学顕微鏡所見

症例1から4までの4例は Jaffe-Lichtenstein の分類でI度に相当するもので、次の如き特徴を有する。即ち、切片中に多核巨細胞がび漫性に、特に血管周囲に、分布しており、一部には、血管内や Sinus にも認められる。その形態は、その場所に応じて様々の様相を呈している。核は平均30個を有し、偏在傾向なく胞体内にび漫性に存在する。細胞質は豊富で、やや好塩基性に染まる。細胞によっては胞体内空胞が目立つものもある。一部には、核が濃縮し変性に陥ったと思われる巨細胞もある。さらに、胞体内に淡明な単核細胞を容れている巨細胞も認める。一方、基質細胞は紡錘形ないし多角形で、好酸性の胞体と楕円形から円形の核を有する。細胞の異型はなく核分裂像も殆んどない。これが症例5の如く Grade II となると、多核巨細胞はやや小型化し核数が減少する以外著変ないが、基質細胞は部分的にも異型を示す個所があり、

核分裂像も目立ってくる。症例6は、再発例であり、基質細胞は殆んどが著明な異型を示し、核分裂像も顕著である。しかし、多核巨細胞に異型や核分裂を認めることはない。

電子顕微鏡所見

(1) 多核巨細胞

多核巨細胞は Jaffe-Lichtenstein の分類の Grade に関係なくほぼ同様の所見を示した。巨細胞はその存在する場所あるいはその大きさに応じ、形は円形に近いものから不整形を示すものまでいろいろある。自由表面に面するものは、円形に近く細胞膜表面に多数の Microvilli を有することが多い。基質細胞との接合をかなり密に認めるところでは、その基質細胞の間をぬうが如く不整形を示すことが多い。多数の Microvilli が基質細胞と不規則に交錯して蜂巢状を呈する場合もよくあり、その中には顆粒状の物質をみる。核は超薄片のため数個ないし多くても10個前後で細胞中に偏在することなく均等に存在する。形は1つの細胞中でも円形、楕円形のものから、不規則な切れ込みを有するものまで色々である。核膜は2重で、核質は核周が濃厚なヘテロクロマチンパターンであり、通常1個から2個の明瞭な核小体を有する。細胞内小器官は極めて多数で electron dense な様相を呈する。そのなかでも、特に比較的小型の糸粒体が顕著である。細胞質内にびまん性に存在し、比較的大きさの揃った卵円形で、著しい膨化を示すことは少なく、櫛は明瞭で糸粒体長軸と垂直に平行配列し、糸粒体の電子密度はかなり高い。粗面小胞体は特に細胞辺縁部で目立ちほぼ一様に細長い管状で層板状に配列することもある。著しい拡張を示し、その中に電子密度の高い物質を容れている像はみない。細胞質には多数の free Ribosome を認める。ゴルジ装置は核付近に多く、小空胞と層板状の重複膜より成っている。また、小型のライ

Table 1 Materials

Case	Age(Yrs.)	Sex	Site	Grade
1. O. K.	38	M	Radius (d)	I
2. K. S.	32	M	Tibia (p)	I
3. H. M.	45	F	Femur (p)	I
4. S. K.	26	F	Sacrum	I
5. T. N.	14	F	Tibia (p)	II
6. H. E. (recurrent)	54	M	Tibia (p)	III

(p); proximal (d); distal

ソゾームが存在し、稀に、電子密度の比較的高い脂肪様物質を容れた空胞を認めることがある。その他、空胞としては、細胞辺縁あるいは細胞膜に接して存在する Pinocytotic vesicle や ミエリン 様物質を容れた空胞をみる。さらに、単核細胞を貪食、あるいは癒合しつつあると思われる像を認めた。この単核細胞は、殆んどが後述するⅠ型の細胞で、核・細胞質ともに巨細胞のそれとは異なり、巨細胞の胞体とは明瞭な細胞膜で境されていた。Microfilament は細胞辺縁に少数みえた。

(2) 基質細胞

症例1から4までのいわゆる良性骨巨細胞腫と症例5及び6では、電顕的に基質細胞に差がみられた。

症例1, 2, 3, 4:

Table 2 の如く4つの型に分類できた。

1. Ⅰ型基質細胞

未分化細胞とみなされる細胞で卵円形から円形の形状を示し、胞体に比し大きい核を有し、細胞内小器官が少ないことが特徴である。細胞膜は平滑で Microvilli はなく、Pinocytotic vesicle も殆んどみない。

2. Ⅱ型基質細胞

基質細胞の主要をなすもので多少なりともⅢ型、Ⅳ型細胞と一部似た特徴をもつ。細胞自体は楕円形から多角形で細胞表面は比較的平滑で Microvilli は殆んどない。核はⅠ型に比べるとやや不整形になり胞体のほぼ中心に位置する。核膜は2重で核質は核周濃厚なヘテロクロマチンで、核小体を有するものもある。細胞内小器官はⅠ型に比し豊富で、拡張の少ない粗面小胞体、やや大型、円形、楕が不明瞭の電子密度が巨細胞のそれより低いミトコンドリア、遊離リボゾーム、少数のゴルジ装置、小空胞、少数のライソゾーム等をみる。Pinocytotic vesicle は少数認めた。Microfila-

Table 2 Ultrastructure of Mononuclear and Giant Cell

	Stromal Cells				Giant Cell
	I	II	III	IV	
Cell Configuration	ovoid or round	ovoid or polygonal	spindle	polygonal	irregular
Microvilli	—	±	±	++	+++
Pinocytotic vesicle	±	+	+	++	+
Nucleus Configuration	round to ovoid regular	polygonal slightly irregular	elongated slightly irregular	ovoid regular	ovoid varable in shape
Site	centric	centric	centric	eccentric	
Nucleoli	rare	present	present	prominent	prominent
Density of organelles	very low	high	high	high	very high
Mitochondria	± or +	++	++	+ large	++ small, regular
rough Endoplasmic Reticulum	+	++	+++ dilated	++	++ nondilated
Microfilament	—	+	+	+ or ++	+
Lysosome	—	+	+	++	+

±; rare +; scanty ++; relatively abundant +++; abundant

ment は辺縁に疎に存在する。

3. III型基質細胞（線維芽細胞様細胞）

II型に比べより線維芽細胞に近い形態を示す細胞でII型細胞とは次の如き点で異なる。即ち、細胞自体が紡錘形に近い形状で一部に長い形質突起をもつこともある。核はやや不整の紡錘形となり、粗面小胞体は著明に拡張し、中にフィラメント様物質を容れることも多いなどの点である。

4. IV型基質細胞（組織球様細胞）

組織球に近似した形態を示す細胞である。多角形を呈し、細胞表面には、多数の Microvilli を有している。核は偏在することが多く類円形に近い形態で軽い凹凸を示すことはあるが深い切れ込みを示すことは殆んどない。核膜は2重で、核質は辺縁濃厚なヘテロクロチンで中心に明瞭な網状構造を示す核小体をみる。細胞質では、小空泡が多数認められ、それには、電子密度の高い無構造物（リポイド）を容れた比較的大きいものから、核質とはほぼ同様の電子密度をもった小さい空泡までいろいろある。ミトコンドリアは巨細胞のそれに比し、やや大型、不整で櫛はやや不明瞭で電子密度がより低い。胞体内にはフィラメントを認めた。

4症例とも諸細胞の微細構造は共通した所見を示していたが、それらの構成割合をみると Table 3 の如く若干の差がみられた。

Table 3 Number of each stromal cell

	Stromal cell type				Grade
	I	II	III	IV	
1. O. K.	±	++	++	++	I
2. K. S.	±	++	+	++	I
3. H. M.	±	++	+	+	I
4. S. K.	±	++	+	+	I
5. T. N.	++	++	+	+	II
6. H. E.	++	++	±	I	III

++; abundant +; moderate ±; scanty

症例5：

症例1から4までに比べI型細胞の増加が目立つ。

症例6：

II型をはじめ基質細胞では、核の陥入など核異型が強くなり、諸細胞の構成割合をみると、II型、I型細胞が多く、IV型細胞は減少し、III型細胞は少なかった。

考 案

骨巨細胞腫の組織起源として、血管壁ないし血管内皮細胞由来説、破骨細胞由来説、マクロファージ由来説、骨組織由来説、未分化間葉系細胞由来説などがあるが、未だ不明の腫瘍である。破骨細胞由来説をとるものは、酵素学的検索の成績や形態学的に骨巨細胞腫の巨細胞と破骨細胞の類似性、巨細胞と基質細胞（著者らのIV型基質細胞に相当するものと思われる）の類似性、基質細胞と前破骨細胞との類似性などに拠るものである。マクロファージ由来説は、電顕学上、基質細胞がマクロファージや類洞内皮細胞、一連のリンパ球系細胞に類似している点や、細胞表面マーカーの検索にて骨巨細胞腫の巨細胞がマクロファージと全く同一の所見を示したことなどによるものである。また、基質細胞と巨細胞の関連性については、電顕学的立場からあるいは組織培養の結果から、巨細胞は基質細胞の融合によるものとする考えが多い。

著者らは、今回、6例の骨巨細胞腫を電顕的に検索し次の如き結果を得た。基質細胞には細胞分裂を認めるが巨細胞にはみないことや Grade の差異による巨細胞の変化は殆んどないことより骨巨細胞腫の主要細胞は基質細胞にあると思われ、従って、組織学的に分類は基質細胞の異型性に重点をおいてなされるべきものであると考えられた。基質細胞は未分化細胞、これより細胞内器官が多く腫瘍中最も多数を占める細胞、線維芽細胞様細胞、組織球様細胞と4つの型に分類でき、III型、IV型基質細胞はII型基質細胞と多少 overlap し、これら細胞が全く起源を異にした細胞ではなく一連の細胞であると考えられた。即ち、I型基質細胞からII型基質細胞へ、II型基質細胞が、あるいはIII型基質細胞へ、あるいはIV型基質細胞へと分化するものと考えた。一方、巨細胞はIV型基質細胞に最も類似した電顕学的特徴を有し、さらに、I型基質細胞を貪食あるいは融合したと思われる像を認め、巨細胞も基質細胞と密接な関係にある細胞と考えられた。悪性例では基質細胞に核異型が強くみられ、III型、IV型基質細胞が減少し、I型基質細胞が増加していた。以上のことから、骨巨細胞腫の組織起源は線維芽細胞、組織球のいずれにも分化しうる未分化間葉系細胞と考えた。

参 考 文 献

- 1) Aparisi, T.: Giant cell tumor of bone. Electron microscopic and hisrochemical investigations. *Acta Orthop. Scand. Supple.*, 173: 1-38, 1978.
- 2) Doty, S. B., and Scjofield, B. H.: Enzyme histochemistry of bone and cartilage cells. *Prog. Histochem. Cytochem.*, 8: 1-38, 1976.
- 3) Hanaoka, H., et al.: Ultrastructure and histogenesis of giant cell tumor of bone. *Cancer*, 25: 1408-1423, 1970.
- 4) Horie, A.: An electron microscopic observation of giant cells and stromal cells in the benign giant cell tumor of the bone. *Fukuoka Acta Med.*, 52: 817, 1961.
- 5) Schajowicz, F.: Giant-cell tumors of bone (osteoclastoma). A pathological and histochemical study. *J. Bone and Joint Surg.*, 43-A: 1-29, 1961.
- 6) Steiner, G. C., Ghosh, L. and Dorgman, H. D.: Ultrastructure of giant cell tumors of bone. *Human Pathology.*, 3: 569-586, 1972.

発 言

鳥取大学整形 前山 巖

GCT は NOF や MFH とともに histiocytic origin と考えてよいのではないだろうか。