

Osteogenic Sarcoma の 1 剖 検 例

岡山大学医学部病理学教室 (主任: 妹尾左知丸教授)

木 本 哲 夫
大 谷 恭 一 郎
矢 部 忠 孝

岡山大学医学部平木内科教室 (主任: 平木 潔教授)

武 田 俊 輝
塩 見 文 俊

〔昭和 31 年 9 月 20 日受稿〕

ま え お き

骨肉腫は Geschickter & Copeland, Schoenecke を始め, 深松, 久保, 間野等欧米並びに我国に於ける統計を見ても解る様に決して稀有な疾患ではない。然し其の組織発生等に関しては今日尚未解決の点多く, 詳細なる報告を見ない。

我々は茲に骨肉腫の臨床的観察並びに剖検の機会を得, 殊に転移巣としての肺臓を中心として該疾患の組織発生を検索する事が出来たので報告する。

症 例

患者: 23才, 男, 洋服仕立業。

主訴: 右胸痛と血痰。

家族歴及び既往歴: 叔父が大腸癌で死亡, 本人が9才で肺炎, 16才で左中耳炎(手術)に罹患せる他特記すべき事なし。

現病歴: 昭和24年5月右下腿骨中央部に腫脹を生じ次第に増大して来るので, 某病院を訪れ試験切除の結果骨肉腫と診定され, 他の某病院で右大腿骨の遠位 $1/3$ 部以下を切断した。退院後は松葉杖を用いて日常生活を行っていたが, 以後4年間は何等異常を認めなかつた。

昭和28年8月2日全身倦怠感, 微熱, 咽頭痛, 咳嗽及び右胸痛があり感冒に罹患したと

思っていた所, 8月5日突然血痰が少量出たので直ちに某病院を訪れ胸部X線撮影の結果右肺結核と診断された。其の後暫くの間血痰は止つていたが依然微熱及び胸痛が続くので, 8月14日某国立療養所に受診した所肺結核ではない様だと云われ岡山大学に行く様奨められた。そこで8月24日岡山大学平木内科外来を訪れ直ちに入院した。

入院時の自覚症として咳嗽中等度, 喀痰殆んど無く, 全身倦怠感, 微熱, 盗汗及び右胸痛あり。食慾普通, 睡眠良好, 排便尿障害なし。

入院時所見: 体格中等度, 栄養普通, 顔貌平静にして稍々貧血状を呈す。意識明瞭, 脈搏血圧異常なし, 淋巴腺腫脹は右側頸部, 両側腋窩部及び両側鼠蹊部に豌豆大~胡桃大のもの数個あるも, 何れも転移したものとは考え難い。扁桃腺及びVirchow氏腺の腫脹なし。胸部所見として心臓は大きさ心音共正常, 肺臓は打診上右前中, 下部及び左後下部が短, 聴診上右前中部の呼吸音微弱にして肋膜摩擦音を僅かに聴取す。湿性ラ音は無い。腹部所見として肝, 脾は触れず, 右腎下極を触知する他特記すべき事なし。四肢所見として腱反射は正常, 右大腿部は遠位側 $1/3$ の部に切断端有り, 同部に鳩卵大の腫瘍を触知す。之は切断手術後に生じたもので其の後の増大はない。

検査事項：血液；血色素75%（ザーリー），赤血球370万，白血球6900，桿状核好中球4%，分葉核好中球61%，淋巴球30%，好酸球2%，単球3%，血沈中等価27，血清ワ氏反応陰性，血清高田氏反応陰性。

尿；黄褐色透明，蛋白，糖，ウロビリネン体総て陰性，沈渣に異常なく Bence-Jones 蛋白体無し。

糞便；褐色，消化良，潜血反応陰性，虫卵無し。

喀痰検査；漿液性にて血液の混入なし。顕微鏡にて腫瘍細胞及び結核菌は発見出来ず。

試験穿刺；貯溜液無し。

X線所見；後述。

入院時の臨床診断；転移性肺肉腫。

其の後の経過及び治療；9月9日及び9月16日に夫々約50cc 喀血した。9月4日よりX線深部照射とナイトロミンの併用を行い，一時腫瘍の稍々縮小及び胸痛，咳嗽の軽減を見たが，白血球3400になつたので10月21日中止した。その間血痰が続き，又時々高熱を發する事があつたがペニシリンの使用により解熱していた。其の後強力パニールチンを使用して白血球の増加につとめたが著効なく，その内再び腫瘍が増大し胸痛，咳嗽が強くなつたので11月26日より再び深部照射，ナイトロミンの注射を行つたが，約1ヶ月で副作用の為中止の止むなきに至り，以後は専ら対症療法を行つた。入院経過中に現われた所見として，29年1月6日第2肺動脈音の分裂があり心臓の轉移した事が判明した。1月12日胸部左前上部が広汎に打診上濁音を呈し，又同部の呼吸音極めて微弱で粗な摩擦音を聴取したので，直ちにX線撮影（写真3）を行い腫瘍が左肋膜迄達し肋膜炎を併發した事を確認した。1月21日心膜摩擦音を聴取し腫瘍の心外膜に及んだ事を認めた。貧血は次第に増強し赤血球数200万前後となり，血沈値も1時間100以上となつた。又肝は2横指触知する様になり高田氏反応も強陽性となり，尿中にも蛋白及び腎上皮，少数の赤，白血球を認める様になつた。

4月1日比較的急速に左半身の運動障碍，及び知覚鈍麻と運動性失語症が出現し，左側腱反射の亢進，病的反射等により腫瘍が右大脳半球に轉移したものと診定した。其の後諸症状増悪の一路を辿り4月23日遂に死亡した。X線所見；

1) 28年8月10日撮影（写真1）；右肺門下部に手拳大の陰影があり，その辺縁は極めて不規則不鮮明にして肺紋理の増強が限局性に見られる。左肺門部には林檎大の辺縁鋭利な腫瘍陰影を見る。

2) 28年10月13日撮影（写真2）；右肺門下部の陰影は前者に比し稍々小さくなりアレルギー性炎症消失の為辺縁鋭利となる。左側は不変。

3) 29年1月14日撮影（写真3）；右陰影の辺縁は益々鋭利となる。左肺腫瘍陰影は1)の時の約2倍となる。又左肺野の上，中部は彌漫性に混濁し，左下野に向けて走る太き索状陰影があり，左横隔膜は挙上し，心臓は強く左方に轉移している。即ちこの写真は肉腫が肋膜面に達し肋膜炎を惹起した事を示す。

4) 29年3月16日撮影（写真4）；右陰影は増大し辺縁は再び不鮮明となり大きさは1)の時の約2倍となる。左肺は全野均等性の陰影となり心臓は益々強く左方に牽引されている。

5) 断層写真（28年9月1日撮影）；左肺腫瘍陰影の下部に石灰化又は骨化せる濃い陰影を見る。

病理解剖学的所見

肺臓；左肺は形態尋常，葉間面は線維素線維性の癒着強く，上葉一帯は灰白黄色小児頭大の結節性菊花状の轉移巣を認め（写真5），該巣の一部は壊死崩壊し嚢胞乃至空洞形成が見られる。これ等轉移巣中心部は骨形成により極めて硬い。右肺も左肺と概ね一致せる所見を呈し，轉移巣が中葉を中心として大人手拳大の硬化せる病巣を展開す。両側肺門部リンパ腺は超拇指頭大に何れも腫大す，骨肉腫

の転移はこの様に肺に最も顕著であるが、その他大脳、気管支肺腺、頸部リンパ腺、Virchow 氏腺、両側肋膜、右側肋間組織、右側胸骨、心筋間質、脾、右腎、十二指腸、結腸、直腸に夫々認められる。各転移巣に於ける腫瘍細胞性格は肺に於けるものと概ね一致するものである。

肺臓の組織学的所見

転移巣の腫瘍細胞性格：写真 5 に見られる如き腫瘍塊を等分に区分し夫々比較検討して、H. E. 染色、Mallory 染色、van Gieson 染色、Pap 鍍銀染色を施し検鏡す。

腫瘍細胞の形態は極めて多様で、円形、楕円形、不正三角形、類蹠形等 polymorphic で何れも可成り広い basophilic cytoplasm を有する。核は何れも chromatin に富み、円形、クローバ状、腎形、切れ込みの深い馬蹄形を呈し、一般に大核性、偏在性である。単核性の他に 2 核、或は多核性の巨細胞も可成り多数認められる（写真 6 A, B, C, D）。又 pleomorphism も著明で pleomorphic な腫瘍細胞は、細血管新生を伴う周辺部並びに細血管を含有しつつ新生増殖せる結締織支柱周辺に密在し、或は該支柱を浸蝕しつつ増殖し、その部に於ける mitosis も顕著で処により偽花冠状配列をなして増殖する（osteolytic sarcoma：胎生期的結締織骨形成の模倣）（写真 7）。又瀰漫性浸潤性に増殖した腫瘍細胞の一部は網状配列をなし、その細胞質も次第に硝子様化に陥り網状突起を以て相連絡す。即ち腫瘍細胞によつて hyaline matrix を形成しながら腫瘍細胞自身その中に姿を没し、所謂 hyaline cartilage の形成初期像を認める。この部に於ける腫瘍細胞は概して小形で円形核を有している（写真 8, 9）。又この円形、不整形腫瘍細胞の細胞質は互に硝子化せる網状突起を以て連絡すると共に細胞質は泡沫状となり細胞中心部に単核乃至 2 核の濃縮核を残し、chondroblastic cell を想起せしめる。斯る細胞は逆に細胞質、核共に変性消失し、一様に硝子様化に陥りつつある諸段階を認める（chondroblastic sarcoma）。

斯る硝子様の梁形成部は断続的に濃塩基性を帯び急速なる calcification に陥りつつある。其他前記せる各様の腫瘍細胞自体が hyaline matrix 等の形成なく直載独立的に硝子様化し、更に石灰沈着を急速に遂げつつあるものも多数認められる（osteolytic sarcoma）（写真 10 A, B, C, D）。

骨形成の明瞭な部に於ては前記の如き分化諸段階を経て成育骨組織と鑑別し難い迄に至り、完全なる骨梁、骨小腔を形成し其の腔内に大円形或は桑実形、多核性の腫瘍細胞を充満している。巨細胞出現も高度にして或ものは細胞質を概ね楔状に分ち、直接分裂により各個腫瘍細胞に分裂して行くもの、或は直ちに石灰化に陥りつつあるものも認め、巨細胞より分裂せる腫瘍細胞は又自律的増殖をなしつつ、何れも骨分化の方向に向いつつあるものようである（写真 6, 10）。

以上の所見より肺内転移巣に於ける腫瘍細胞性格は骨肉腫中でも、胎生期骨形成能を含蔵せる骨芽細胞性肉腫が主体をなし之に軟骨芽細胞性肉腫の加味された極めて未分化なる骨原性肉腫と考えられる。

其他の主要病変：肺は腫瘍転移の他、各所に中好球浸潤を認め化膿性気管支炎を随伴し、又胞隔の線維化が著しい。弁膜細胞遊出も著明に認められる。肋膜腔は腫瘍浸潤性肋膜炎である。脾は腫大し（170g）脾静脈洞腫瘍細胞栓塞による出血が著明である。肝は中心性鬱血が著明で軽度の fibrosis と共に肝細胞の鬱血性萎縮が中等度に認められる。腎は左腎に於て腎盂粘膜出血、右腎に於て栓塞形成、限局性間質炎を認める。大脳の右側 Fissura cerebri lateralis (Sylvii) 周辺に於ても浸潤性の転移巣を認め該血管領域の出血著明で glia 細胞は軽度に増殖し、処々 hemosiderine 摂取細胞が中等度に認められる。又矢状静脈洞血栓形成、心に於ける腱斑形成、線維素線維性心外膜炎（腫瘍転移による随伴病変）を認める。其他胃噴門部、空腸粘膜に於ける出血巣、十二指腸粘膜萎縮、加答児性腸炎（空腸、回腸、直腸）、腹水（黄色透明液約 150cc）等を病理解剖学的に確認し得た。

総括と考按

Osteogenic sarcoma 即ち骨原性肉腫に関しては今日迄 Geschickter & Copeland を始め、Simon, Theilhaber, Budy, Piperata, Schoenecke 等古くより欧米に於ては発生頻度の統計並びに病理学的観察がなされ、該疾患の原因的關係及び組織学的分類が論議されている。我国に於ても坂本、久保、藤巻、藤原、間野等の該疾患の集計による統計的報告を見る。而して其の発生頻度より推察して該疾患は稀有な疾患の範疇を逸脱すると云うものの、剖検により確認し得た組織発生等に関連する記述は極めて少く、唯 Geschickter & Copeland 共著による "Tumors of Bone" に於て該疾患の histogenetic cycle の一端を散見するに過ぎない。私共は骨原性肉腫の肺内転移に於て極めて多様像を示した 1 例を中心としてその histologic analysis を試み骨原発性肉腫を確認すると同時に、肺内転移巣を中心としてその組織発生に関する histogenetic cycle に就て考察し得た。

組織発生(殊に肺内転移病巣を中心として)

正常の胎生期的骨発生と関聯して骨原性肉腫、殊に骨芽細胞性肉腫の腫瘍細胞の分化過程について次の如き考察を得た。

1) 結織骨形成の模倣：肺内に転移増殖せる骨芽細胞は極めて旺盛なる自律的増殖を営み、屢々細血管中心性に増殖して所謂偽花冠状増殖を行い、所々血管破壊をおこし凝固壊死巣を伴なう。嗜塩基性の骨芽細胞中には可成り多数の腫瘍性巨細胞を混じ、之等が更に数個の骨芽細胞に分裂増殖せる諸段階を認める事が出来た(写真 6)。斯る骨芽細胞は更に mitosis 顕著にして益々増殖を速める。Geschickter & Copeland は斯る巨細胞出現に関し、之等を何れも骨肉腫の石灰塊形成に対する防禦性反応として出現せる所謂ノルメルギーの概念に帰しているが、私共の所見よりすればこの多くは腫瘍性巨細胞で、前述の如く分裂を反復している点で見解を異にする(写真 6 D)。之等腫瘍性格を有する骨芽細胞は

各個細胞質の周縁が次第に硝子様化を示しつつ、骨細胞となり hyaline matrix を形成し細胞質、核の硝子化に次ぐ石灰化により骨形成を終る。更に分化を遂げた部に於てはかかる hyaline matrix が益々肥厚し硝子化、石灰化を来し、骨梁形成、骨小腔様構造を模倣するに至る。又腫瘍細胞の増殖により反応性に惹起された肺間質の fibrosis が顕著にして幼若なる結締織棒(胎生的結合織線維束に類似している)を形成し、周縁に骨芽細胞密集を認める事が出来る。

以上の所見より類推すれば之は正常胎生期に於ける結織骨形成の場合に見られる骨原組織の模倣と見做される。又骨原性細胞、就中骨芽細胞の性格を有する腫瘍細胞は前述の hyaline matrix を構成する事なく直ちに細胞自体の骨化即ち石灰化の方向に在るものも多数存在し、概して 2 核性の比較的大きい細胞に認められる。各所に散在性に認められる石灰断片の多くは斯る段階を踏行して出来上つたものと見做す事が出来る。以上の所見は骨芽細胞性腫瘍の histogenetic cycle の一端と解し得るものである。

2) 軟骨骨発生の模倣：以上の外に興味ある所見は前記腫瘍細胞が集塊し hyaline matrix を基盤として幼若なる軟骨棒形成過程の各段階を認めることである。斯る所見は所謂 chondroblastic sarcoma の所見で処により極めて明瞭なる軟骨芽細胞により構成された軟骨棒を完成している。この軟骨棒の一端を破つて細血管新生を伴う幼若なる結合質束が浸蝕し、この結合質縁及び軟骨棒周縁に前記骨芽細胞が単層状配列増殖をなしている所見に接する。之はあたかも正常時胎生骨発生の軟骨骨発生に於ける骨化中心の模倣と見做す事が出来る(写真 11, 12)。

組織所見並びに組織発生より本症例を考察し、従来分類によれば chondroblastic osteolytic sarcoma の範疇に属すべきものと考えられるが、以上の所見殊に hyaline matrix を中心として carcification に進む諸段階に就て、即ち osteolytic sarcoma の histogenetic

cycle 及び chondroblastic sarcoma の histogenetic cycle の両系列を転移腫瘍巢に於て或程度明確にすると共に、更に考察を加えれば、本症例に於ける如く腫瘍細胞に関する限り両系列が一連の histogenetic cycle に在るのではなからうかと思惟するものである。殊に骨芽細胞による hyaline matrix 形成に際して前述の如く一部に於ては網状硝子基質を完成し、又他部に於ては骨芽細胞性腫瘍細胞と考えられるものが硝子化変性の過程に於て極めて軟骨芽細胞に類似するに至る所見より当然その可能性は考えられるものである。但しこの両者間の橋渡しとして、chondroblastic cell と

osteoblastic cell の間に当然腫瘍細胞の化生問題を取扱わなければならない。この点に関する限り今後の研究に期し度い。

結 語

骨肉腫の診断のもとに右大腿骨切斷術を施行し、4年後広汎なる肺転移により死亡せる所謂骨肉腫例に就て、臨床的、病理学的検索を行つた。その結果骨原性肉腫の肺内転移に於ける細胞性格並びにその組織発生に関して私見を加え得た。

擧筆するに当り、御指導、御校閲を賜つた妹尾教授並びに平木教授に深甚なる謝意を表す。

参 考 文 献

- 1) Geschickter and Copeland : Tumors of Bone, Lippincott, Philadelphia, 1949.
- 2) R. A. Willis: Pathology of Tumours, Butterworth, London, 1948.
- 3) Anderson Pathology, Mosby, St. Louis, 1953.
- 4) Smith and Gault : Essentials of Pathology, Blakiston, Philadelphia, 1948.
- 5) Schoenecke Dtsch. Zschr. f. Chir., 189, 1925.
- 6) Piperata : Dtsch. Zschr. f. Chir., 103, 1909.
- 7) Simon . N. Dtsch. Chir., 43.
- 8) Schamoni . Zschr. f. Krebsforsch, 22, 1925.
- 9) Hartmann B.: Beitr. Klin. Chir., 88, 1914.
- 10) Rick . Med. Klin., 14, 1921.
- 11) 浜崎 : 標本の見方と鑑別診断の付け方, 南山堂, 昭3.
- 12) 阪本 日外会誌, 36巻, 昭10.
- 13) 久保 : 日外会誌, 24巻, 大12.
- 14) 伊藤 : 実地医科と臨床, 8巻, 昭6.
- 15) 藤巻 : 実践医理学, 9巻, 昭14.
- 16) 深松 : 実地医科と臨床, 19巻, 昭17.
- 17) 杉村 : 実地医事新誌, 2533号, 昭2.
- 18) 間野 : 臨床外科, 7巻, 昭27.
- 19) 三木 : 最新医学, 3巻, 昭23.
- 20) 清水 : 第49回九州医学会誌, 昭24.
- 21) 吉田 : 岩手医学雑誌, 4巻, 昭27.
- 22) 木村 : 東京医事新誌, 69巻, 昭27.
- 23) 津端 日本整形外科学会雑誌, 26巻, 昭27.
- 24) 岩瀬 : 日本整形外科学会雑誌, 26巻, 昭27.
- 25) 児玉 : 日本整形外科学会雑誌, 18巻, 昭19.

写 真 説 明

写真1—写真4 : 骨肉腫肺転移のレントゲン像。

写真5 : 左肺転移巢。

写真6 . A, B, C, D : 肺転移巢に於ける種々なる腫瘍細胞, 殊に腫瘍性巨細胞の分裂増殖。(B—D). H. E. 染色, Leitz O. B. 7×O. K. 3.

写真7 : 肺転移巢, 病巢中心部には幼若なる結合線維束(新生血管を抱有する)を中心に骨芽細胞の異常増殖を著明に認める。H. E. 染色, Leitz. O. B. 3×O. K. 3.

写真8 : 骨芽細胞の骨細胞化。H. E. 染色, Leitz O. B. 7×O. K. 3.

写真9 : 腫瘍細胞の硝子様基質形成。H. E. 染色, Leitz O. B. 3×O. K. 3.

写真10 : 腫瘍細胞の骨化過程。Ⓐ : 骨芽細胞性の腫瘍細胞。Ⓑ : 細胞質の硝子様化乃至石灰化。Ⓒ : 硝子様化, 石灰化が増加す。核の遺残を認める。Ⓓ 骨形成の著明な病巢に於ける石灰化せる腫瘍細胞。尚わずかに核の遺存を認める。H. E. 染色, Leitz O. B. 7×O. K. 3.

写真11：腫瘍細胞の硝子様基質形成（軟骨芽細胞性肉腫）。H. E. 染色, Leitz O. B. 3×O. K. 3.

写真12：写真11の進行せるもので軟骨棒を形成す。軟骨棒は極めて幼若なる新生細血管と連絡す。H. E. 染色, Leitz O. B. 3×O. K. 3.

写真13：骨染形成。H. E. 染色, Leitz O. B. 7×O. K. 3.

On an Autopsy Case of Osteogenic Sarcoma.

Department of Pathology, Okayama University Medical School.
(Direc. Prof. S. Seno)

By

Tetsuo Kimoto Kyoichiro Ōtani
Tadayoshi Yabe

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School.
(Direc. Prof. K. Hiraki)

By

Toshiteru Takeda Humitoshi Shiomi

A review of the literature shows that osteogenic sarcoma is not rare, but the pathologic changes of this disease have not clearly reported yet.

It is the purpose of this report to describe the pathohistogenetic changes with the clinical aspects in an autopsy case of osteogenic sarcoma.

An adult man, 23 years of age, was admitted to the Hiraki Medical Clinic of the Okayama University Hospital, on August 24, 1953, complaining of chest ache and haemoptoe. The x-ray examination of the chest at that time showed base ball-sized, hard, lobulated masses in the both lungs.

The pathological diagnosis was osteogenic sarcoma metastasized in both lungs from the right humeral tumor which amputated in a lower third of the right humer four years ago. The average size of the tumors in lungs was 5—4 cm. in diameter. They were usually nonencapsulated, and the cut surface was solid, firm, and grayish-white.

Microscopically, there were two types of the histogenetic origins in tumors of the lung. The first histologic form, which is designated here as the "osteogenic cell sarcoma", showed the following characteristics. Microscopically, the component cells were fairly uniform and generally identical with osteolytic cells in various stages of fetal histogenetic cycles of the bone. There were some areas wherein the neoplastic cells showed atypical orientation and the nuclei were large and slightly dark. Mitoses and neoplastic giant cells were found occasionally. In many neoplastic cells the various courses of hyalinisation, carcification and osification were recognized.

The second histologic form, which is labeled here as the "chondroblastic cell sarcoma", showed the following characteristics. Microscopically, neoplastic tissues exhibited the chondroblastic cells which made it possible to translate to osteolytic cells occasionally in some neoplastic circumstances, and they were consisted of pleomorphic giant cells with the polymorphic cytoplasmas and numerous mitotic figures.

As mentioned above, hyalinisation, carcification and osification were also found gradually in the cytoplasmas of such chondroblastic cells as osteolytic cells.

In result of histologic examination, this case was malignant osteogenic sarcoma which showed extensive metastases in both lungs within five years.

木本・大谷・矢部・武田・塩見論文附図

写真 1

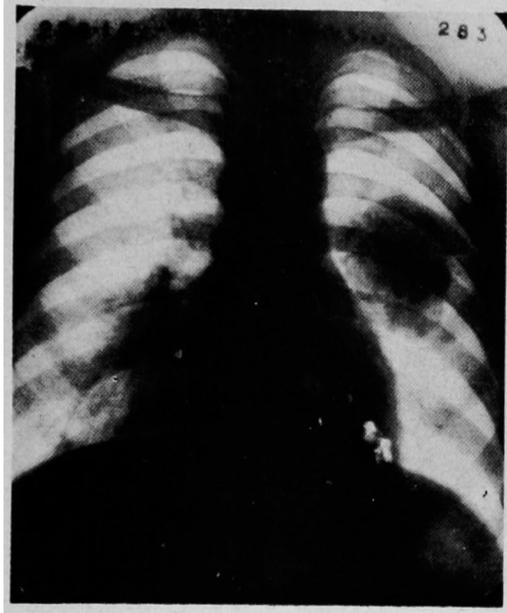


写真 2

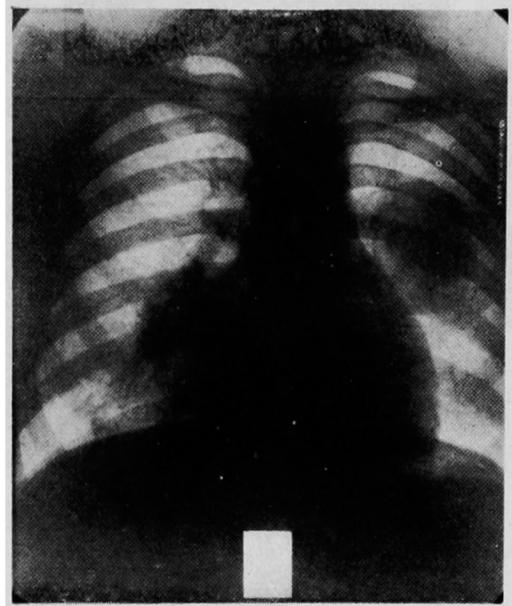


写真 3

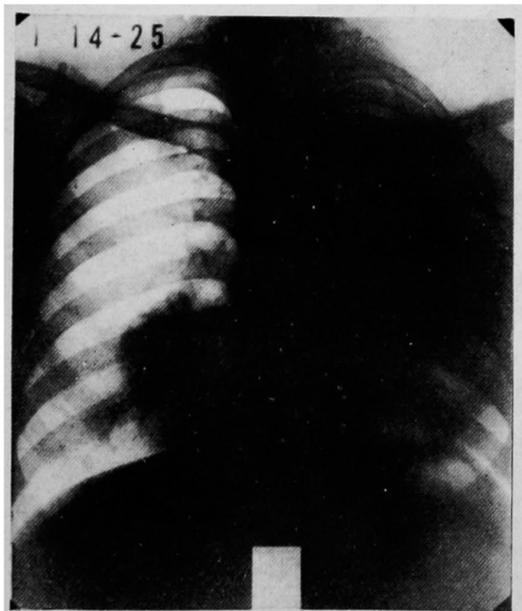
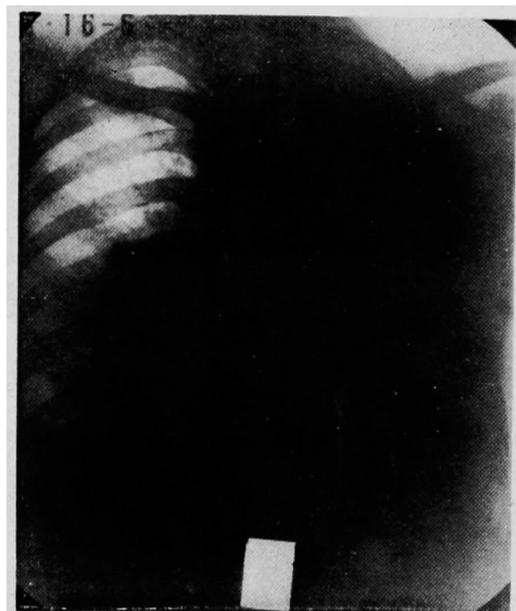


写真 4



木本・大谷・矢部・武田・塩見論文附図

写真 5



写真 6

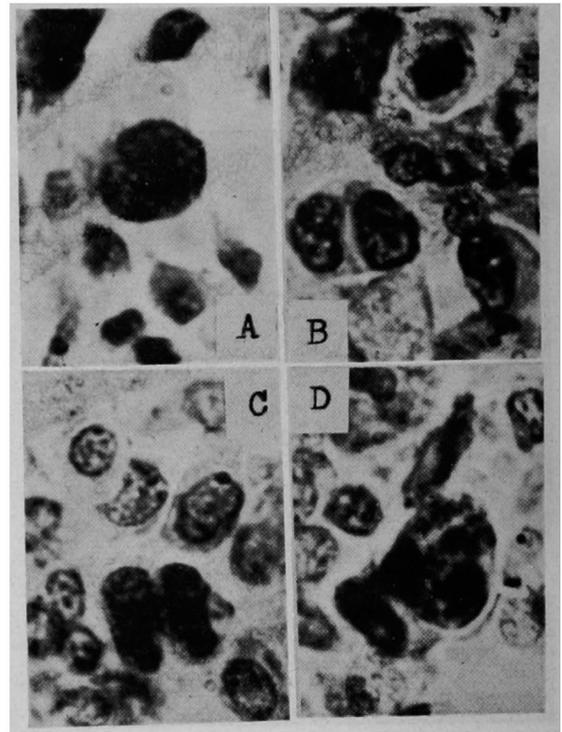


写真 7

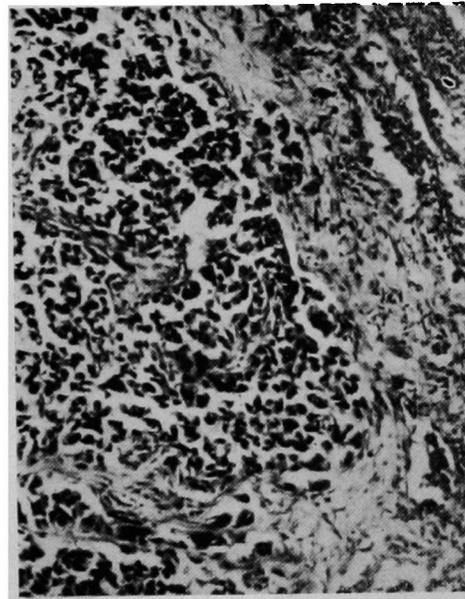
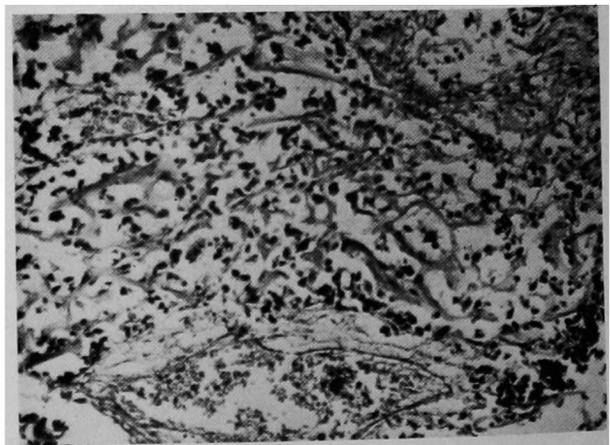
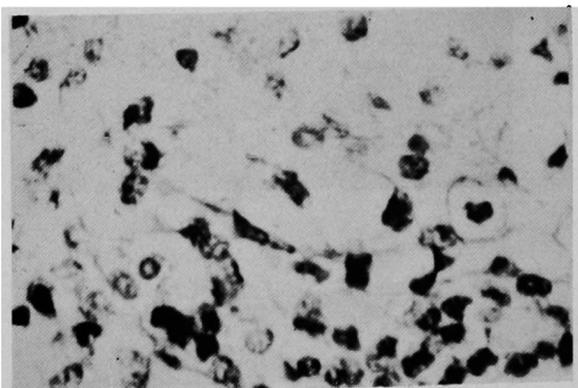


写真 9

写真 8



木本・大谷・矢部・武田・塩見論文附図

写真 10

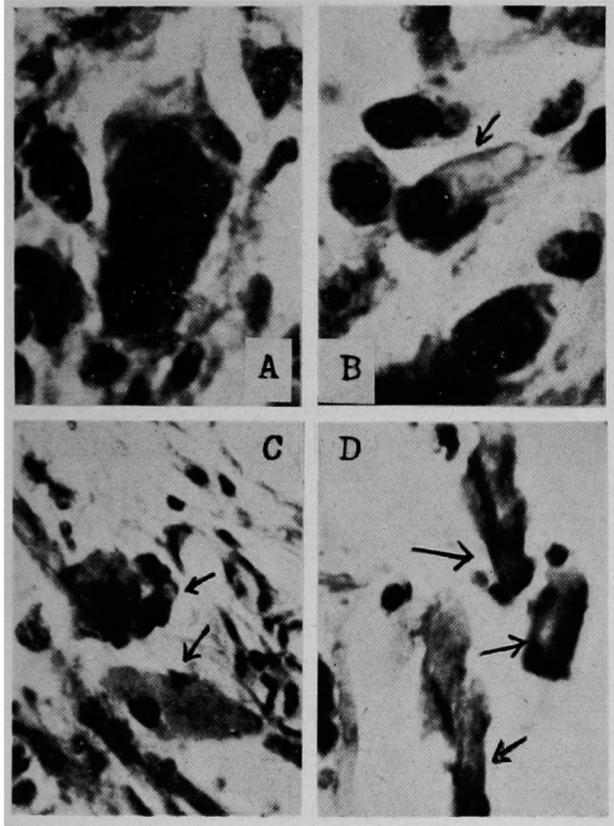


写真 11

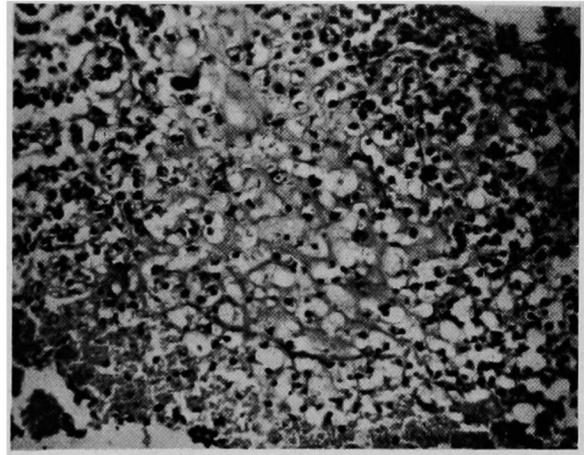


写真 12

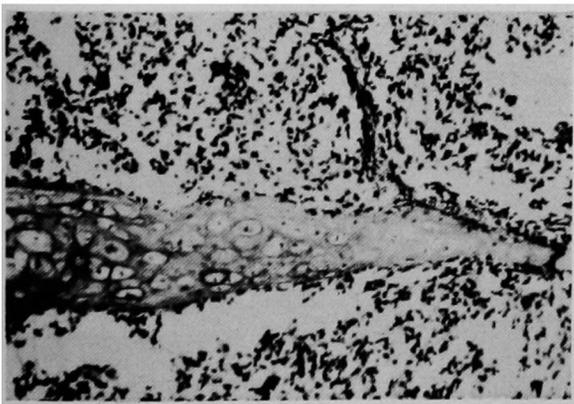


写真 13

