

病理診断アトラス (19)

骨・軟部組織

東京女子医科大学医学部病理学 (第一)

サワダ タツオ
澤田 達男

(受理 平成21年12月24日)

Atlas of Diagnostic Pathology (19)

Bone and Soft Tissue

Tatsuo SAWADA

Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

The field of orthopedics includes numerous pathological conditions. As we cannot cover the all diseases here, we reviewed the pathological findings of the most important conditions, such as pathological changes in malignant bone tumors. Decalcification procedures are required to prepare histological sections of the bone. Although immunohistological and molecular biological specimens are markedly more difficult than in other tissue, these methods are indispensable in ensuring an accurate diagnosis, as pathological findings of the healing process in bone fractures are often confused with those of bone tumors, We describe the differential diagnosis between healing stages and tumors. As very few studies have been published on the pathological changes of foot in case of diabetes mellitus (DM), we also reviewed the pathological findings of the nails and feet (including amputated feet) in patients with DM.

Key words: orthopedic surgery, bone fracture, bone tumor, soft tissue tumor, amputation

はじめに

整形外科領域の診断病理学の大きな特徴は、骨という通常の方法では標本作製が困難な硬い組織が含まれることである。しかし、骨はX線でかなり詳細な観察が可能であるため、病変の把握にはX線、CT、MRIなどの画像情報が有用また必須である。骨または切断肢の切り出しはこれらの情報なくしては不可能である。さらに切り出しには他の組織では通常用いない鋸が必要であり、他の臓器に比べ容易ではない。また、脱灰操作が標本作製には必要であり、そのため、免疫組織化学や分子生物学的検索の支障となる。しかし、骨軟部腫瘍においても分子生物学的診断は不可欠となっている。

本稿では骨折時の修復過程の組織、代表的な骨腫瘍について概説し、さらに軟部腫瘍、関節疾患にも簡単にふれる他、糖尿病(DM)性壊疽の病理学的変化またDM患者に好発する爪白鮮症の変化について

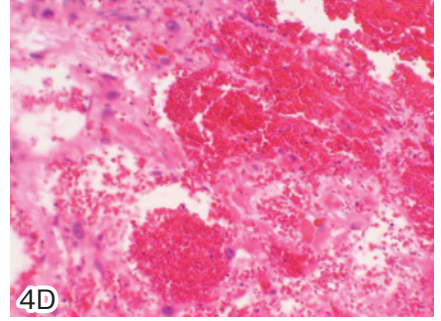
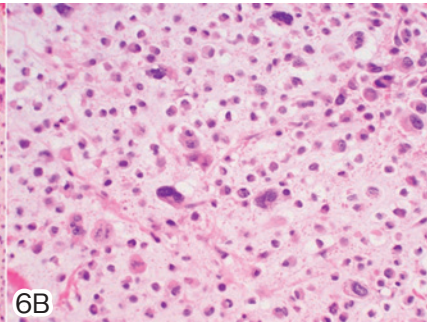
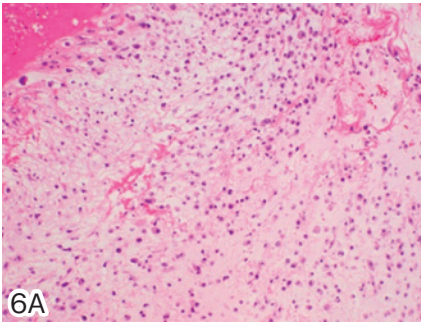
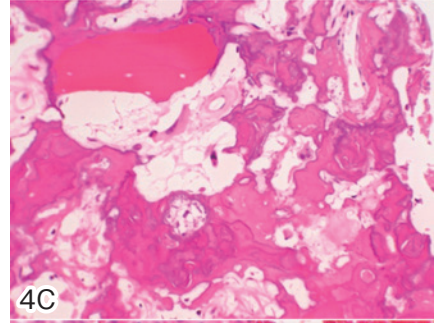
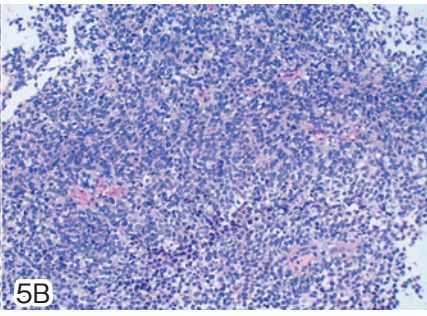
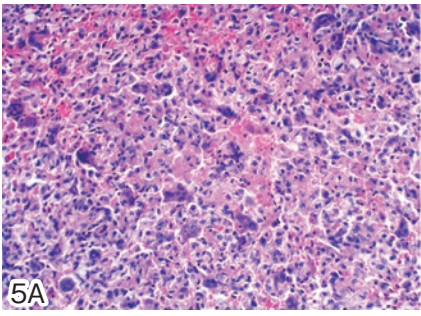
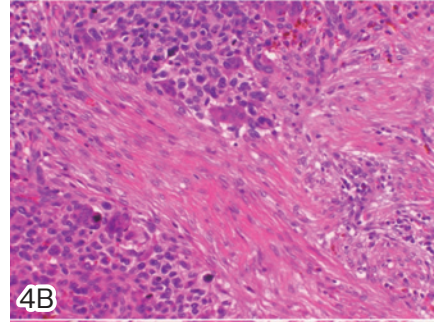
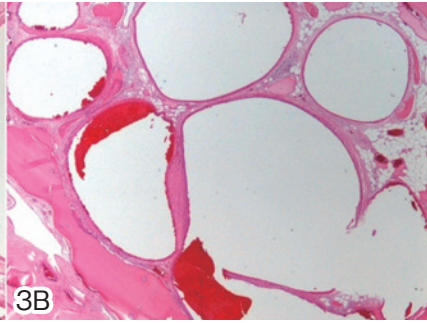
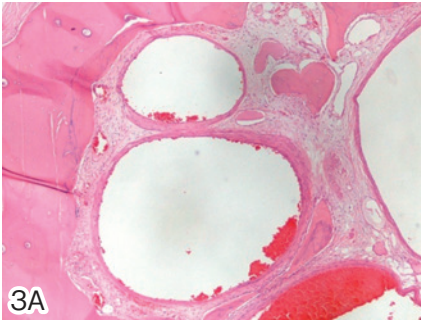
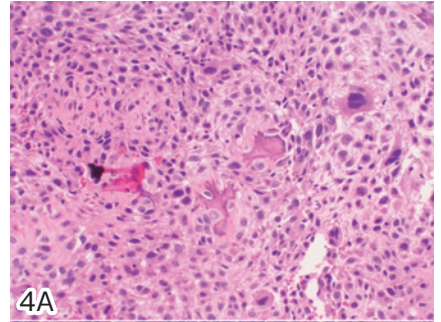
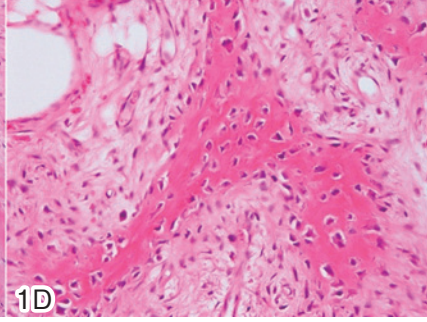
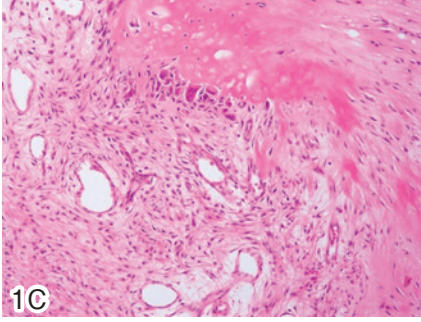
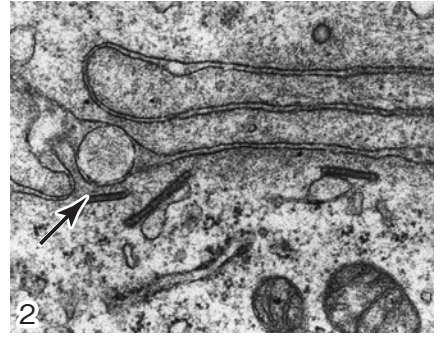
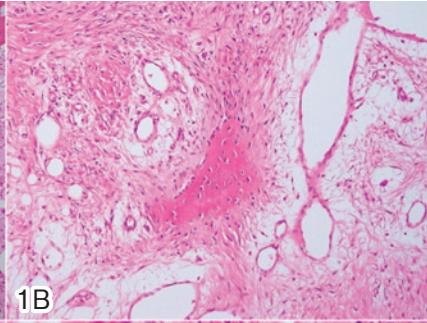
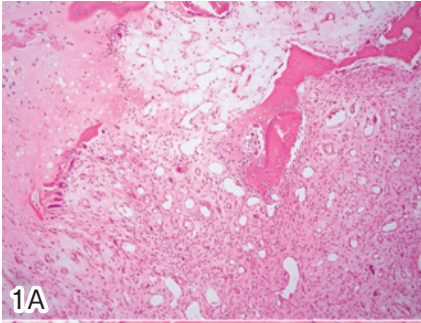
て概説する。

1. 骨折の修復

骨折の治癒過程は、一次的修復と二次的修復に大別され、前者は肉芽組織を形成せず、骨組織形成が行われるが、後者では炎症の急性期を経て、肉芽組織の形成を経て仮骨(calus)形成に至る第1段階と仮骨の骨化による骨の再構築が起こり、最終的治癒に至る第2段階がある。仮骨は豊富な血管と線維芽細胞の増殖に未熟な骨、軟骨組織が近在することから骨肉腫の組織像に類似する場合があります(図1)。

2. 骨腫瘍

骨腫瘍および関連病変の国際的基準としてのWHO分類は現在は2002年に改定された分類が使用され、本邦では2000年に刊行された日本整形外科学会編「悪性骨腫瘍取り扱い規約(第3版)」が用いられている。



ここで重要なのは、「骨から発生した」腫瘍と「骨に存在する」腫瘍とを区別する必要がある。最も多い「骨に存在する」腫瘍は他臓器からの転移である。原発性骨腫瘍は稀な疾患で、米国 NCI の報告では人口 10 万人に対する発生頻度は年間 0.8 人とされ、本邦では平成 19 年度に全国で新たに診断され、全国骨腫瘍登録された症例は 1,521 例（良性 1,012 例、悪性 509 例）、骨嚢腫、骨内ガングリオンなどの骨腫瘍類似疾患は 654 例である。従来 histiocytosis X とされていた疾患も類似疾患に分類されるが、現在では Langerhans 細胞由来が明らかとなり Langerhans cell granuloma と呼ばれ、増殖細胞は免疫組織化学的に S-100 蛋白、CD1a 陽性、また超微形態学的に細胞質内のテニスラケット状の構造物 (Birbeck 顆粒) が特徴的である (図 2)。また血管腫などの血管由来の腫瘍は原発性骨腫瘍に分類されるが、血管奇形などを含むことが知られている (図 3)¹⁾。

骨腫瘍は、WHO 分類では cartilage tumors, os-

図 1 骨の修復像

A: 仮骨形成を伴う周囲に豊富な血管を伴う肉芽組織の形成を認める (HE ×4)。

B: 仮骨周囲に骨芽細胞の集簇を認める (HE ×10)。

C: 骨芽細胞は仮骨周囲に配列し、破骨細胞の混在を認める (HE ×20)。

D: 仮骨周囲の骨芽細胞に明らかな核異型は認めない (HE ×40)。

図 2 Langerhans 細胞腫瘍の電顕像

ラケット型の構造物を細胞質内に認める (×30,000)。

(東京歯科大学市川病院症例)

図 3 骨の血管腫

内腔の拡大した壁の薄い血管が multiple に認められる (A: HE ×10, B: HE ×20)。

図 4 骨肉腫の代表的組織像

A: conventional type osteosarcoma. 腫瘍性類骨の形成が認められる (HE ×10)。

B: fibroblastic osteosarcoma. 線維肉腫様の部分が混在する (HE ×10)。

C: chondroblastic osteosarcoma. 著明な軟骨、骨形成が認められる (HE ×10)。

D: teleangiectatic osteosarcoma. 拡張した血管を伴い少数の異型細胞が認められる (HE ×10)。

図 5

A: 骨巨細胞腫瘍。破骨型巨細胞と単核の細胞からなる 2 相性腫瘍 (HE ×10)。

B: Ewing 肉腫。小型の N/C 比の高い細胞の単調な増殖を認める (HE ×10)。

図 6 Grade 3 軟骨肉腫の組織像

粘液性基質内に異型細胞の増殖を認める (A: HE ×4, B: HE ×20)。

teogenic tumor, Ewing sarcoma/primitive neuroecodermal tumor など 15 のカテゴリーに分類され、35 の代表的な腫瘍に分類され²⁾、日本の悪性骨腫瘍取り扱い規約においても原発性骨腫瘍は 8 つのカテゴリーに分類されている。本稿では代表的な骨腫瘍である、骨肉腫、巨細胞腫瘍および Ewing sarcoma/primitive neuroecodermal tumor, malignant fibrous histiocytoma (MFH) について概説する。

1) 骨肉腫

骨肉腫は主に思春期の長管骨、骨幹端部 (metaphysis) に好発する。大腿骨遠位部に最も多く発生する。

顎骨に発生する骨肉腫は転移がほとんど起こらず、再発も局所に限られる傾向があり、他の部位の骨肉腫に比べ予後が良いことが知られ、発症年齢も通常の骨肉腫より高い。

また欧米では Paget 病を基礎とした骨肉腫が存在するため、高齢層に発症の 1 つのピークがある。

骨肉腫には大きく髄内型と表面型に大別され、さらに組織型、予後から分類される (図 4)。

(1) 通常型骨肉腫 conventional osteosarcoma

10 歳代後半を主に、長管骨骨幹端、特に大腿骨近位に発生する。男性にやや多く、症状は痛みと腫脹が代表的である。X 線では髄腔に境界不明瞭な、骨融解および骨形成像、皮質に破壊と spicula や Codman 三角として知られる骨膜反応が認められる。組織学的には、骨形成型、軟骨形成型、線維形成型の 3 つに大別されるが、そのほかにも多くの subtype がある。

① 骨形成型 osteoblastic osteosarcoma

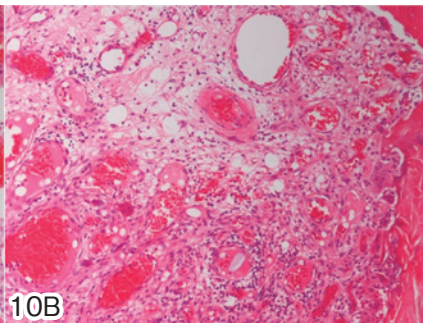
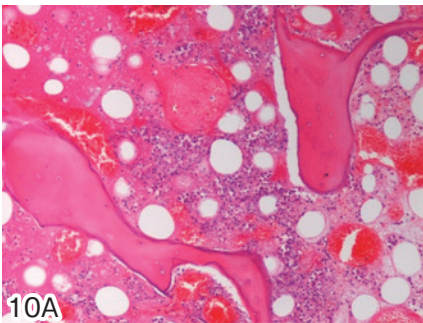
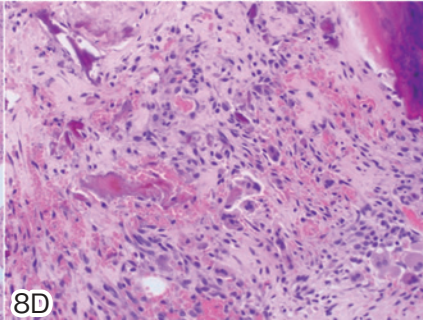
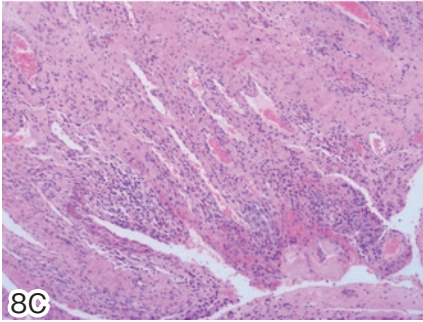
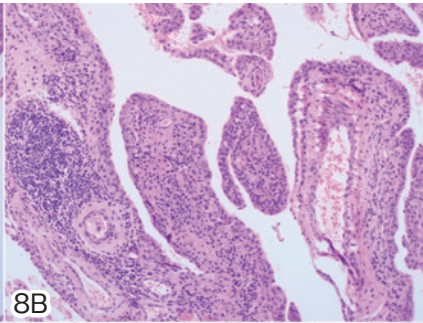
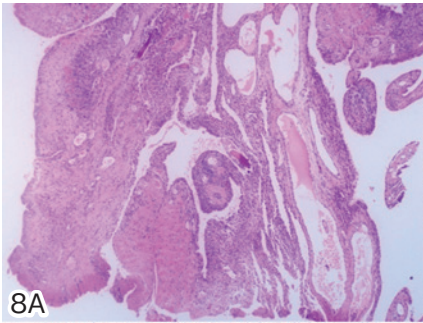
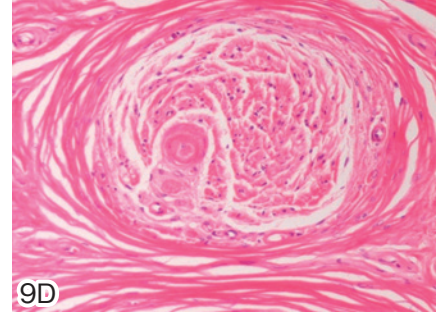
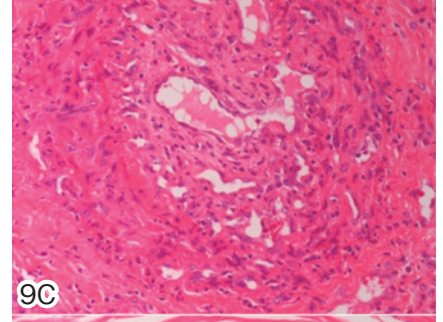
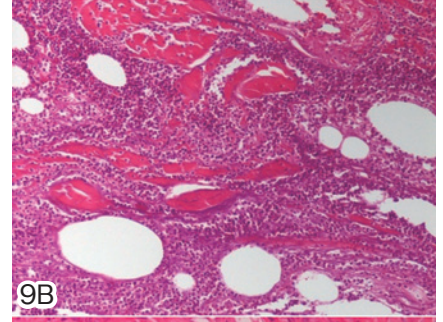
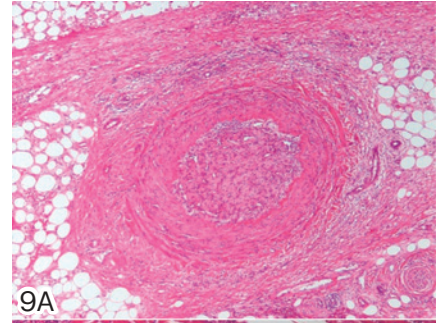
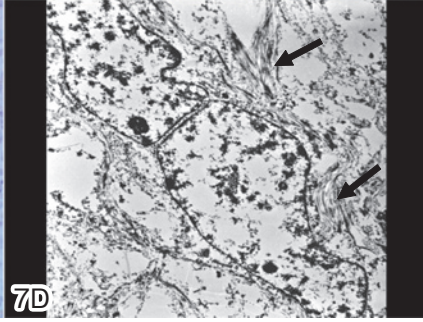
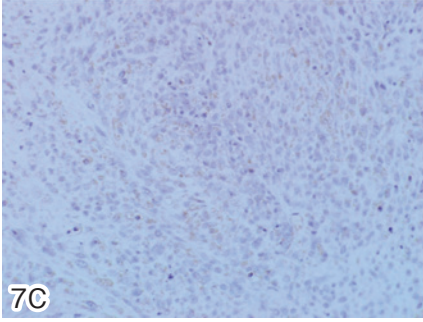
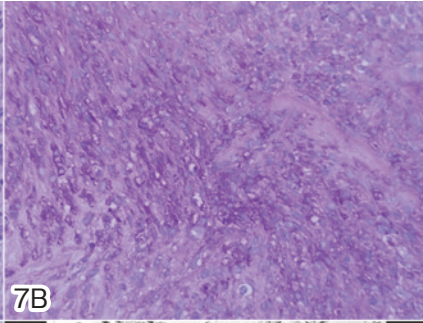
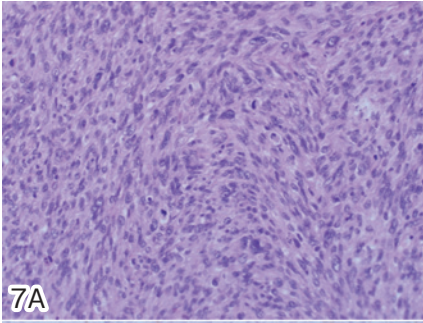
種々の形態を示す腫瘍細胞間に骨および類骨が豊富に形成される骨肉腫である。類骨も骨梁様、網目状また腫瘍細胞が通常の osteoblast 様に配列しそのうちに類骨形成を認めるものまで多種にわたる。

② 軟骨形成型 chondroblastic osteosarcoma

異型を有する軟骨が認められ、周囲に腫瘍細胞の増殖が認められる。軟骨は分葉状で、類骨は少量しか認められない。

③ 線維形成性 fibroblastic osteosarcoma

紡錘形の腫瘍細胞の増殖が主で、herring-bone または striforme pattern を形成して増殖する。類骨形成は通常少量でごく少量の場合もある。高齢者に多い傾向があり、多核巨細胞を混ざる場合、巨細胞腫瘍との鑑別が難しい場合がある。



(2) 血管拡張型骨肉腫 teleangiectatic osteosarcoma

溶骨変化を主体とする特徴的な画像を呈する腫瘍で、血液で満たされた空洞形成を特徴とする腫瘍で、凝血塊中の菲薄化した壁内に腫瘍細胞を認める。類骨形成は少ない。

(3) 小細胞型 small cell osteosarcoma

Ewing 肉腫に類似する小型円形細胞の増殖を主体とするが、類骨の形成が認められる。Ewing 腫瘍に認める t(11:12) は認めず、異なる腫瘍である。

(4) 低悪性度中心型骨肉腫 low grade central osteosarcoma

Fibrous dysplasia との鑑別が重要な腫瘍で、不規則な形状を呈する未熟から成熟した形態を示す骨形成と比較的異型に乏しく、核分裂像も稀な腫瘍細胞からなる。鑑別が困難な場合が多いが、浸潤性増殖を呈することが鑑別上重要である。

その他にも parosteal, periosteal, high grade surface などの亜型があり、また WHO 分類では osteosarcoma: unusual histological form として 8 つの診断名が挙げられている。

2) 巨細胞腫瘍 giant cell tumor (GCT) (図 5A)

多数の破骨細胞様多核巨細胞の出現する、主に長管骨の骨端部に発生する腫瘍で、良性に分類されるが、局所侵襲性で再発を繰り返す症例もある。また、稀ではあるが肺に転移を示す症例がある。20~40 歳代に好発し、小児にはほとんど認められない。画

図 7 横紋筋肉腫の組織像

- A: 核異型の著明な腫瘍組織 (HE × 10).
 B: PAS 染色像。胞体内に glycogen が確認される (PAS × 10).
 C: myoglobin の免疫組織化学。腫瘍細胞に陽性所見が認められる (× 10).
 D: 戻し電顕像。組織崩壊が強いが横紋状構様が確認できる (矢印) (× 5,000).

図 8 リウマチ性関節炎の組織像

- A: 滑膜の絨毛状増殖 (HE × 4).
 B: リンパ濾胞を伴う慢性炎症細胞浸潤 (HE × 10).
 C: 線維化を伴う炎症所見 (HE × 4).
 D: 骨破壊を伴う肉芽腫様病変 (HE × 10).

図 9 糖尿病性壊疽切断肢の組織像 (HE × 10)

- A: 内腔閉塞を示す著明な動脈硬化像。
 B: 骨格筋内の phlegmonous infiltration.
 C: 静脈硬化。
 D: 末梢神経の変性。小血管の壁の肥厚を認める。

図 10 糖尿病性壊疽切断肢の組織像 (HE × 4)

- A: 骨髄炎。
 B: 骨周囲の蜂窩織炎。

像上は溶骨性変化を示し、境界は通常明瞭である。組織学的には、破骨細胞様多核巨細胞と類円形、短紡錘形の単核細胞 stromal cell からなる biphasic tumor で、核分裂像は種々であるが、異型分裂像を認める場合は悪性を示唆する所見である。また、類骨形成、単核細胞の索状増殖、脈管侵襲、軟部への浸潤などの像を認めるが、これらの所見から biological aggressiveness を類推することは困難で、悪性の指標とされる脈管侵襲像はかなりの症例で認められるものの、そのような症例においても肺転移率は低いことが知られている。また転移巣の増殖は他の悪性腫瘍に比べ緩慢で予後は良好である。

生物学的には破骨細胞様多核巨細胞は破骨細胞の性格を有し、核分裂を起こさない静止細胞で、単核細胞は増殖能を有する腫瘍細胞で、破骨細胞の前駆細胞からの形成を促す receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) など種々の液性因子を分泌していることが知られている。

3) Ewing 肉腫 (図 5B)

Ewing 肉腫は WHO 分類では Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor として 1 項目にまとめられている。Ewing 肉腫は 1921 年に James Ewing によって diffuse endothelioma of bone としてまとめられ、組織起源不明の腫瘍として定着していたが、免疫組織化学により多くの症例が神経性マーカー陽性であり、染色体分析により、特異的な t(11:22)(q24;q12) が発見され、この転座の切断部の *EWX-FL11* 融合遺伝子が同定された。この変化は骨原発の primitive neuroectodermal tumor (PNET) と同一であり、現在この遺伝子の異常が、亜型はあるものの Ewing sarcoma、骨外性 Ewing 肉腫、PNET などで確認され、Ewing sarcoma family とされている。

Ewing 肉腫/PNET の基本的組織像は、細胞境界が不明瞭で、核小体が目立たず、繊細なクロマチンを有する均一の類円型の核を有する N/C 比の高い細胞が増殖している。神経分化を示す症例では Homer-Wright 型の rosette 形成を伴う。免疫組織化学的には vimentin が多くの腫瘍細胞で陽性、また *MIC2* 遺伝子産物 (CD99) が腫瘍細胞に陽性となる。CD99 は骨肉腫、滑膜肉腫などでも陽性所見を呈するが、Ewing 腫瘍の場合は特に陽性所見が明らかでまた rosette 中央の細線維にも陽性所見が認められる。

鑑別を要する腫瘍としていわゆる small round

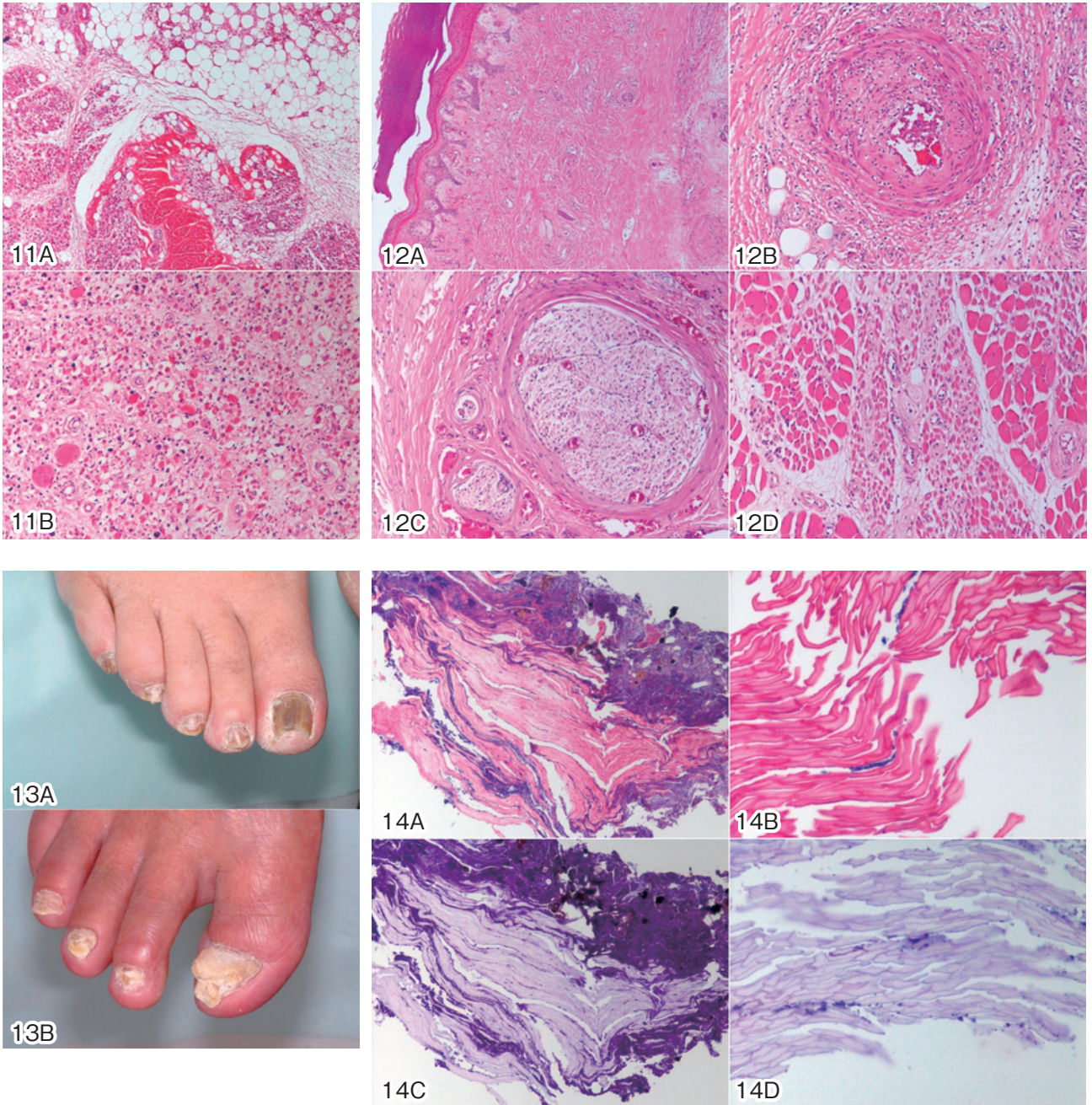


図 11 糖尿病性壊疽切断肢の組織像 (HE × 4)

A : 横紋筋と脂肪周囲の炎症.

B : 著明な神経原性萎縮 (neurogenic atrophy).

図 12 全身性硬化症の切断肢の組織像

A : 真皮の著明な肥厚と繊維化 (HE × 4).

B : 動脈壁の癒痕像 (HE × 10).

C : 末梢神経像. DM 性変化と異なり小血管の壁の肥厚は認めない (HE × 10).

D : 著明な神経原性萎縮 (neurogenic atrophy) (HE × 10).

図 13 感染爪の肉眼像

つめの変色, 陥入像を認める.

図 14 感染爪の組織像

明らかな炎症反応を伴わず, fungal colonies が認められる.

A and B : HE 染色像, C and D : PAS 染色像 (× 10).

cell sarcoma と呼ばれる腫瘍が挙げられ、主な腫瘍として悪性リンパ腫、神経芽細胞腫、小細胞型の骨肉腫、横紋筋肉腫、Merkel 細胞腫瘍または小細胞癌の転移などが挙げられる。

4) 軟骨肉腫

腫瘍性軟骨を形成するが、明らかな腫瘍性骨、類骨を形成しない腫瘍である。de novo に発生する一次性軟骨肉腫と Ollier 病などの先行する良性軟骨疾患に続発する二次性軟骨肉腫がある。Low grade の腫瘍では発生部位、画像診断が良性疾患である内軟骨腫との鑑別に重要である。Grading がなされ、通常は grade 1, 2 が多く、図 6 に示す grade 3 の腫瘍は稀であるが、軟骨由来を示唆する myxoid change が著明である。

PNET 様の未分化小型円形細胞からなる肉腫成分と低悪性度の軟骨形成が混在する間葉性軟骨肉腫や線維肉腫、骨肉腫、MFH などが混在する脱分化軟骨肉腫などが分類される。

5) Malignant fibrous histiocytoma (MFH)

骨原発の MFH が始めて報告されたのは 1972 年の Feldman and Norman 報告で、WHO 分類に初めて登場したのは 1993 年の分類からで、以前は poorly differentiated fibrosarcoma または osteosarcoma with relatively little tumor bone に分類されていたと考えられる。しかし、その本態は不明であり、その存在に関しても異議が唱えられている現状である。発症年齢は小児から高齢者に及び、長管骨では骨幹端部に発生する傾向がある。組織学的には「striforme pattern の著明な形成を伴う線維芽細胞と多形細胞の増殖からなる腫瘍」と意義され、すべて high grade である。

3. 軟部腫瘍

軟部腫瘍は非上皮性で、骨格系および細網内皮系由来の腫瘍を除く腫瘍であり、多数にわたる。診断は成人組織に類似を求め、診断を行う。たとえば平滑筋腫と平滑筋肉腫を例にするとその程度に差はあるものの、正常組織に類似が認められる。また組織学診断ではパターン診断が重要で、腫瘍細胞の形状、増殖パターンまた細胞外基質の所見が診断に重要になるが、やはり臨床情報および画像診断情報が骨腫瘍以上に重要である。

また、診断の進歩が疾患概念を変化させることが多く、たとえば、1963 年に概念が導入された MFH は現在は免疫組織学の進歩に伴って、以前 MFH と診断された症例が平滑筋肉腫などに変更される例も

多い。また単相性の滑膜肉腫は t (X; 18) (p11.2; q11.2) の転座が診断の決め手となり、もはや軟部腫瘍の概念を超え、滑膜由来の腫瘍に対する名称ではなくなり、染色体異常を示す腫瘍の総称となっている。

しかし、組織学的診断が重要であることは論を待たない。特に超微形態的検索が有効な場合が少なくない。図 7 は多型を有する腫瘍細胞は PAS 陽性で、横紋筋肉腫が疑われるが、光学顕微鏡的には横紋は明らかでない。パラフィンブロックからの超微形態的検索では、変性が強いが横紋が証明される。

4. 関節の疾患

関節には、その構成組織により、滑膜性（可動関節）、軟骨性（半関節）、線維性（癒合関節）に分類される。そのため、各部位に発生する病変も異なってくる。

本稿では可動性関節に発生する非化膿性の関節病変である、リウマチ様関節炎と変形性関節症について概説する。

1) リウマチ様関節炎

非化膿性、多発性の慢性関節炎、末梢の可動性関節が主に傷害され左右対称に起こることが多い。中年の女性に好発する、自己免疫性疾患の部分症状である。

滑膜は充血性、絨毛性を呈し、組織学的には fibrin の析出と好中球、リンパ球、形質細胞の浸潤を認め、滑膜被覆細胞 synovial lining cell の増殖を認める。パンヌス pannus と呼ばれる肉芽組織が形成され関節軟骨を破壊する。しかしこの変化は非特異的で、特異的变化はリウマチ様結節の証明であるが、主に深部に認められることが多い（図 8）。

2) 変形性関節症

変形性関節症は非炎症性疾患で、進行性の関節軟骨の変性消失と軟骨下骨の硬化を主とする病変で、機械的負荷のかかる膝、股関節に好発する。滑膜に明らかな変化を認めない場合が多いが、炎症所見が加わる場合もある。病因は未だ不明であるが、骨粗鬆症などにより、骨髓内への関節液の浸潤が原因の 1 つとされている。

5. 切断肢の病理組織

切断の原因としては腫瘍、血管性疾患（閉塞性動脈硬化性閉塞疾患、Burger 病）また DM 性壊疽が代表的である。病理診断科では、2005 年から約 110 例の DM の切断肢を病理学的に検討している。切断肢では、固定が困難であり、また脱灰操作が過剰に

なりやすく、そのために詳細な組織学的検討また免疫組織化学的検討が不可能な場合が少なくない。しかし、肉眼所見と組織学的な病変の分布、程度の差の比較、また臨床所見との比較検討には切断肢全体の検討は不可欠である。ただし、以前行われていたような、大切片による検討は、標本作製の困難、および、標本の厚さ、過度の脱灰のために組織変性などを考慮すると必ずしも必要ではない。

また、透析の有無など既往歴にも注意を払う必要がある。

今回は主に DM 性の壊疽、血管性疾患を中心に概説する。

現在、日本では DM の合併症のために年間 3,000 人以上が足を切断している。しかし、切断肢の病理学的検索は少なく、特にまとまった報告は非常に少ない。また、潰瘍部のみならず、切断肢の健常部の血管、末梢神経、骨髓炎などの病理学的検討はほとんどない。

本稿では、血管、末梢神経、骨髓炎、筋の変化に関して概説し、さらに systemic sclerosis 症例と比較検討する。

1) 血管

DM では Mönckeberg type の動脈硬化が好発するが、石灰化を伴う粥状硬化も頻回に観察されるので、鑑別が必要である。血栓形成また器質化した血栓も観察される。小血管の壁の肥厚も認められる(図 9A)。

2) 末梢神経

末梢神経では神経束内の栄養血管の糖尿病に伴う虚血性変化が認められ、Schwann 細胞消失を伴う変性像が認められる(図 9D)。

3) 骨

著明な骨粗鬆症が認められる。骨髓炎は術前の抗生物質などの投与によるためか、比較的病変は軽度で、波及の範囲も予想より、狭い範囲に波及していることがあるが、急性から慢性化した骨髓炎まで多種にわたり、その程度も症例ごとに異なる(図 10)。

筋肉では神経原性の萎縮が著明であり、炎症の著明な例では周囲に壊死性筋膜炎を伴うことが多い(図 11)。

糖尿病性壊疽に関しては骨髓由来の幹細胞を用いての血管再生療法が試みられ、有効性が確認されている。骨髓幹細胞移植後切断肢の検討では vascular endothelial growth factor (VEGF) 陽性の内皮細胞の増加が認められる³⁾。

非 DM 例である systemic sclerosis での切断肢の比較では神経原性萎縮を認めるが、末梢神経では小血管の壁の肥厚は認められない。さらに血管の変化、皮膚の変化も原疾患を反映した病変で、DM 性変化と明らかな差異が認められる(図 12)。

6. 爪と DM

DM 患者では、爪の変形陥没を認める場合が多い。我々は 2008 年からすでに 260 例以上の糖尿病症例の爪を検討している。

爪組織は組織作製が特に難しく、作製時の人工産物により詳細な検討が困難なことが多いが、肉眼的に爪の変形、変色を来した例では、HE 染色また PAS 染色を併用することで、ほとんどの例でその量に差は認めるものの、明らかな炎症反応を伴わず、白癬菌の菌体を認めることができる(図 13, 14)。

謝 辞

本総説に貴重な症例の写真を提供していただいた東京歯科大学市川総合病院臨床検査科教授宮内潤先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 骨腫瘍の分類.「悪性骨腫瘍取り扱い規約」(日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会編), pp2-4, 金原出版, 東京(2000)
- 2) Dorfman HD, Czerniak B, Koltz R: In WHO Classification of Tumours of Bone: Introduction In Pathology and Genetics Tumours of Soft tissue and Bone (Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F eds), pp225-232, IARC, France (2002)
- 3) 澤田達男: 骨髓幹細胞移植による血管新生の評価.「組織細胞化学 2006」, pp203-209, 日本組織細胞化学会, 東京(2006)