

Osteoclast-like giant cell の出現をみる悪性腫瘍の 病理組織学的検討

遠 藤 泰 彦 羽 野 寛

東京慈恵会医科大学病理学講座

(受付 平成 16 年 8 月 14 日)

CLINICOPATHOLOGICAL STUDY OF MALIGNANT TUMORS WITH OSTEOCLAST-LIKE GIANT CELLS

Yasuhiko ENDO and Hiroshi HANO

Department of Pathology, The Jikei University School of Medicine

Osteoclast-like giant cells (OGCs) associated with giant cell tumor of bone are rarely seen in malignant tumors such as lung cancer, breast cancer, renal cell carcinoma, hepatocellular carcinoma, ovarian cancer, malignant melanoma, leiomyosarcoma, osteosarcoma and malignant fibrous histiocytoma (MFH). Common cytologic features of OGC were granular acidophilic cytoplasm and oval multiple nuclei. KP-1 positive mononuclear macrophages were common seen in poorly differentiated carcinomas and sarcomas with OGCs. OGCs are also seen in metastatic lesions. Immunoperoxidase staining for OGCs showed granular expression of KP-1, but it was not expressed in malignant tumor cells. These findings suggested that OGCs seem to be assigned to monocyte/macrophage family and presumably related to the production of cytokines or hormone like substances in autocrine or paracrine fashion.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2005; 120: 73-9)

Key words: osteoclast-like giant cells, malignant tumor, macrophages, immuno-histochemistry

I. 緒 言

破骨細胞様多核巨細胞 (osteoclast-like giant cell, 以下 OGC) は骨巨細胞腫などの骨病変に出現することはよく知られているが、文献的に肺癌・乳癌・膀胱癌・腎細胞癌・膵癌・卵巣癌・肝細胞癌・唾液腺等の上皮性悪性腫瘍および悪性黒色腫・平滑筋肉腫・骨肉腫・悪性線維性組織球腫等の非上皮性悪性腫瘍に伴っても出現することが報告され¹⁾⁻¹²⁾, 腫瘍から分泌されるサイトカインやホルモン様物質との密接な関連があると推定されている⁸⁾。しかし、各臓器における OGC の出現をみる悪性腫瘍の報告は数例しかなく、頻度は非常に低く、乳癌の場合には 0.5-1.2% と報告されて

いる¹³⁾。頻度が少ないため、これらの腫瘍については余り検討されていない。そこで、我々は OGC 出現を伴った上皮性および非上皮性悪性腫瘍を対象とし組織学的および免疫組織化学的特徴について検討し OGC の出現の意義について考察した。

II. 材 料 と 方 法

1. 材料

慈恵医大およびその関連病院において現在までに診断された悪性腫瘍のうちで OGC の出現の目立った悪性腫瘍 9 例について検索した。内訳は肺癌、卵巣癌、膀胱癌、肝細胞癌の上皮性悪性腫瘍、口腔底癌肉腫各 1 例および子宮骨肉腫、子宮および下大静脈平滑筋肉腫、悪性線維性組織球腫の非

上皮性悪性腫瘍各1例, コントロールとして膵臓の腫瘍性多核巨細胞を伴う多形性低分化型腺癌の4例を使用した。

2. 方法

すべての症例において組織を10% 緩衝ホルマリンを用いて固定し, 型のごとくパラフィンブロックを作製, 厚さ 3.0 μm で薄切した。一般的観察のため hematoxylin and eosin, Masson's trichrome および period acid-Schiff (PAS) 染色を施した。上皮性腫瘍においては alcian blue 染色を行った。

3. 免疫組織化学

免疫組織化学的検索は, それぞれの症例の代表的な切片を選んで avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) で行った。用いた抗体は, EMA,

サイトケラチン (CAM5.2), PKK-1, vimentin, desmin, BGP, MMP-1, MMP-9, KP-1, 細胞周期関連因子として PCNA, MIB-1 である (Table 1)。

マクロファージと OGC との関係についての検索: OGC とマクロファージとの組織分布相関を知るために OGC の出やすい分化度の低い部分と OGC の少ない分化度の高い部分をもつ同一腫瘍 (卵巣粘液性嚢胞腺癌における高分化域と未分化域, 膀胱移行上皮癌における G1 域, G3 域) において, KP-1 染色によりマクロファージと OGC の組織分布を次の様に比較してその関係を検討した。すなわちそれぞれの癌の上述 2 領域において顕微鏡下, 対物 20 倍率でマクロファージの数を 8 視野計測, 平均値を算出し, これらの領域を比較

Table 1. List of applied primary antibodies

Antibody	Working dilution	Source
PCNA (m)	1:50	Oncogen Science, USA
MIB-1 (m)	1:50	Immunotech S.A, France
MMP-1 (m)	1:100	Oncogen Science, USA
MMP-9 (m)	1:100	Oncogen Science, USA
KP-1 (m)	1:50	Dakopatts, Glostrup, Denmark
Anti-epithelial membrane antigen (m)	1:100	Dakopatts, Glostrup, Denmark
Anti-cytokeratin CAM5.2 (m)	1:100	Becton Dickinson, Mountain View, CA, USA
Anti-vimentin (m)	1:40	Amersham, Little Chalfont, UK
Anti-desmin (p)	1:50	Bio-Science, Emmenbrucke, Switzerland
Anti-alpha-smooth muscle actin (m)	1:50	Dakopatts, Glostrup, Denmark
Anti-muscle specific actin, HHF35 (m)	1:50	Enzo Diagnostic, New York, NY, USA
Anti-myoglobin (p)	1:400	Dakopatts, Glostrup, Denmark
Anti-S100 protein (p)	1:200	Dakopatts, Glostrup, Denmark

m; mouse monoclonal p; rabbit polyclonal

Table 2. Histological features on 9 cases of malignant tumor with OGC

Case	Age(y)	Sex	Primary tumor	Differentiation	Appearance lesion of OGC
1	60	F	Leiomyosarcoma of the uterus	poorly diff	poorly diff
2	73	F	Osteosarcoma of the uterus	poorly+well diff	poorly diff
			Lung, metastasis	poorly+well diff	poorly diff
3	53	F	MFH, giant cell type	poorly diff	poorly diff
4	69	M	Leiomyosarcoma of the vein	poorly+well diff	poorly diff
5	60	M	Carcinosarcoma of the oral cavity	poorly diff	poorly diff, sarcoma
6	22	F	Mucinous cystadenocarcinoma of the ovary	poorly+well diff	poorly diff
7	46	F	Large cell carcinoma of the lung, giant cell type	poorly diff	poorly diff
8	60	M	Urothelial carcinoma of the bladder	G3+G1	G3
9	68	M	Hepatocellular carcinoma	poorly+well diff	poorly diff

M; male, F; female, diff; differentiated type, MFH; malignant fibrous histiocyoma

した。

III. 結 果

1. 一般組織学的所見 (Table 2)

上皮性悪性腫瘍に関しては、卵巣粘液性嚢胞腺癌に併存した未分化癌域、膀胱移行上皮癌の高異型度領域 (G3)、肺大細胞癌 (巨細胞型) および口腔底原発のいわゆる紡錘形細胞を主体とした癌肉腫に多数の OGC の出現がみられた (Fig. 1)。また、非上皮性悪性腫瘍として、子宮骨肉腫の原発巣および肺転移巣、下大静脈壁原発の平滑筋肉腫、子宮原発の平滑筋肉腫、軟部組織 (下肢) 原発の巨細胞性悪性線維性組織球腫に同様に、とくに低分化の領域に多数の OGC の出現がみられた (Fig. 2)。OGC の組織像は悪性腫瘍の種類によって差はなく、やや好酸性の豊かなほぼ均一な細胞質および微細均一の核クロマチンを有する数個から数十

個の小型円形あるいは卵円形の核よりなっていた。また、1 個あるいは 2 個の小型の核小体がみられ、一部の OGC の細胞質には 1 個から数個の微小な空胞も形成されていた (Fig. 3)。これらの OGC は形態的には骨巨細胞腫の際に出現する多

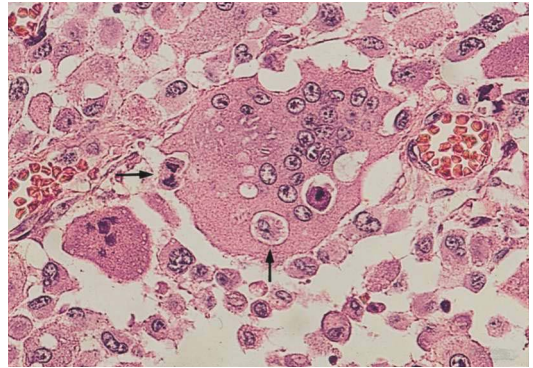


Fig. 3. OGCs associated with macrophages (arrow) of leiomyosarcoma of the uterus. H-E stain $\times 200$

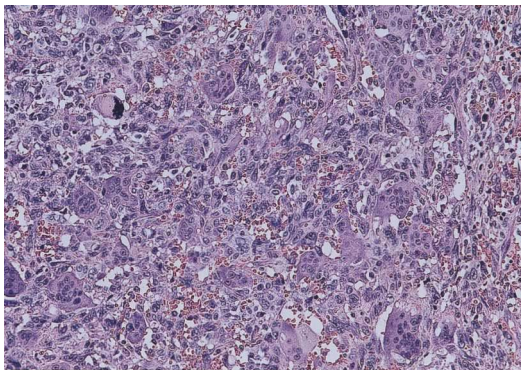


Fig. 1. Poorly differentiated adenocarcinoma of the ovary with OGCs. H-E stain $\times 100$

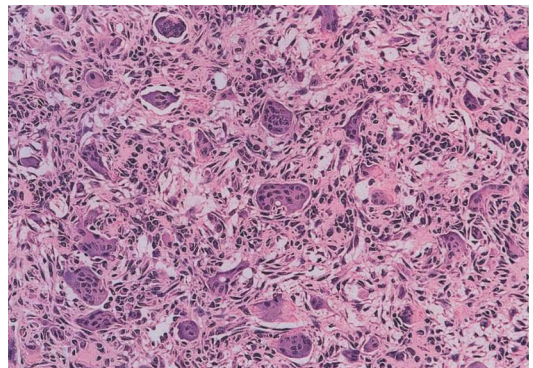


Fig. 4-a. OGCs of giant cell tumor of bone. H-E stain $\times 100$

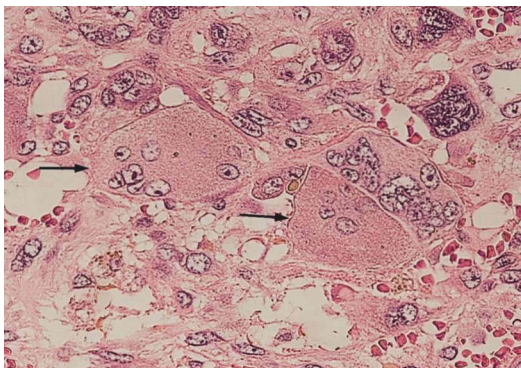


Fig. 2. Poorly differentiated leiomyosarcoma of the uterus with OGCs (arrow). H-E stain $\times 200$

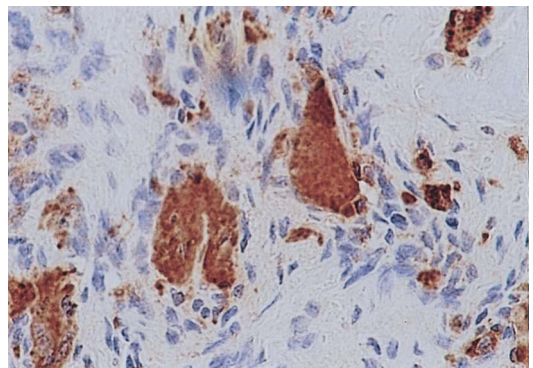


Fig. 4-b. Immunoperoxidase staining for KP-1, showing positivity of OGCs of giant cell tumor of bone. $\times 100$

核巨細胞と類似していた (Fig. 4a, 4b). また, OGC と破骨細胞は形態的によく類似しているが, 差異としては OGC はより多形性に富み, 多くの場合で破骨細胞より大型で, 貪食能を有することが挙げられる.

一方, いずれの症例でも 2 個から 10 数個のクロマチンに富む異型核を有する腫瘍性多核巨細胞も腫瘍組織内に OGC と混在してみられた (Fig. 5).

また, OGC の出現したすべての腫瘍組織には単核あるいは二核のマクロファージの介在が様々な程度にみられた. それらの細胞では腫瘍細胞を貪食する像も一部で伴っていた. 以上のような組織所見 (OGC の細胞像, マクロファージの出現状態, 分布) は上皮性および非上皮性腫瘍にいずれにもみられ, 上皮性あるいは非上皮性腫瘍との間に差異はみられなかった. また, 原発巣で OGC がみられた子宮骨肉腫例ではその転移巣でも OGC がみ

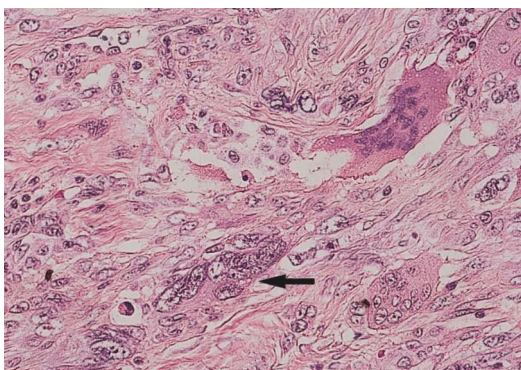


Fig. 5. Multinucleated atypical giant cells (arrow) and OGCs of osteosarcoma of the uterus. H-E stain $\times 100$

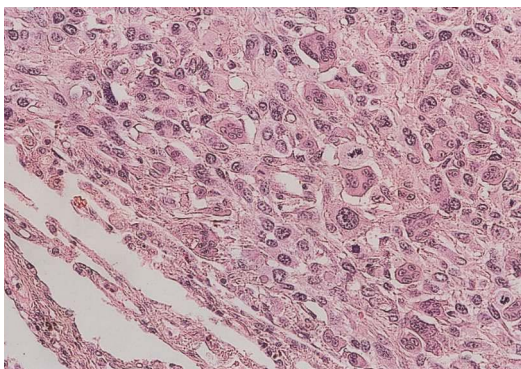


Fig. 6. OGCs in the metastatic lesion of the lung. H-E stain $\times 100$

られ同様の所見を呈していた (Fig. 6). その他に多核巨細胞および単核マクロファージに混在してリンパ球および形質細胞の浸潤も種々の程度にいずれの症例にもみられた.

2. 免疫組織化学的所見 (Table 3)

すべての症例において腫瘍とともに出現する OGC は MIB-1 (−), PCNA (−), MMP-1 (+), MMP-9 (+), KP-1 (+) であり, MMP-1, MMP-9, KP-1 は胞体全体に強い陽性所見を示していた (Fig. 7). この所見から組織球由来が強く示唆された. 異型性を伴う腫瘍性多核巨細胞については, それらの細胞は原疾患の腫瘍細胞と同様な組織化学的所見を呈し, MIB-1 (+), PCNA (+) (Fig. 8), MMP-1 (−), MMP-9 (−), KP-1 (−) であり, 免疫組織染色上, 異型性を伴う多核巨細胞と OGC とは明確に区別された (Table 3, Fig. 8). なお, コントロールとして使用した膀胱の低分化型腺癌においても, 腫瘍性多核巨細胞はすべて MIB-1 (+), PCNA (+), MMP-1 (−), MMP-9 (−), KP-1 (−) であった.

腫瘍組織は種々の程度にリンパ球およびわずかの形質細胞の浸潤を伴っていたが, リンパ球は T 細胞が主体で B 細胞はごくわずかであり, リンパ球は比較的まとまって浸潤し, 好中球の浸潤はごく軽度であった (Fig. 9).

3. 組織計測学的検索

マクロファージの出現頻度は卵巣粘液性囊胞腺癌では, 分化型領域の部分では, 10 視野平均値 6.2, 未分化癌の部分では, 8 視野平均値 15.2 個, 膀胱移行上皮癌では, G1 の部分では, 10 視野平均値 5.6 個, G3 の部分は, 10 視野平均値 17.6 個と有意差が認められ ($p < 0.001$), OGC の出現のみられる部分の異型度の高い組織においてマクロファージの出現頻度も高いことが示唆された.

IV. 考 察

文献的に巨細胞腫に伴う OGC とその他の腫瘍に伴った OGC の起源は異なったものとする意見もあるが¹⁰⁾, 今回, 検索した上皮性および非上皮性の 9 例の悪性腫瘍に出現した OGC は, それぞれ組織形態学および免疫組織化学的に共通した所見が示され明らかな違いがみられなかったことより, 同一起源の細胞であることが示唆された.

Table 3. Immunohistochemical study on 9 cases of malignant tumor with OGC

Case	Age(y)	Sex	Primary lesion	Tumor cells	AMGC	OGC	Macrophage
1	60	F	Leiomyosarcoma of the uterus	PCNA(+++) MIB-1(+) desmin(+)	PCNA(+++) MIB-1(+) desmin(+)	MMP-1(+) MMP-9(+) KP-1(++)	MMP-1(+) MMP-9(+) KP-1(++)
2	73	F	Osteosarcoma of the uterus	PCNA(+++) MIB-1(+) BGP(+)	PCNA(+++) MIB-1(+) KP-1(++)	MMP-1(+) MMP-9(+) KP-1(++)	MMP-1(+) MMP-1(+)
			Lung metastasis	PCNA(+++) MIB-1(+) BGP(+)	PCNA(+++) MIB-1(+) BGP(+)	MMP-1(+) MMP-9(+) KP-1(++)	MMP-1(+) MMP-1(+) KP-1(++)
3	53	F	MFH, giant cell type	PCNA(+++) PCNA(+++) vimentin(+) desmin(+)	MMP-1(+) MIB-1(+) vimentin(+) desmin(+)	MMP-1(+) MIB-1(+) KP-1(++)	MMP-9(+) MMP-9(+) KP-1(++)
4	69	M	Leiomyosarcoma of the vein	PCNA(+++) MIB-1(+) desmin(+)	PCNA(+++) MIB-1(+) desmin(+)	MMP-1(+) MMP-9(+) KP-1(++)	MMP-1(+) MMP-9(+) KP-1(++)
5	60	M	Carcinosarcoma of the oral cavity	PCNA(+) MIB-1(+) desmin(+) EMA(+)	PCNA(+) MIB-1(+) desmin(+) EMA(+)	MMP-1(+) MMP-9(+) KP-1(++)	MMP-1(+) MMP-9(+) KP-1(++)
6	22	F	Mucinous cystadenocarcinoma of the ovary	PCNA(+++) MIB-1(+) CAM5.2(+)	PCNA(+++) MIB-1(+) CAM5.2(+)	MMP-1(+) MMP-9(+) KP-1(++)	MMP-1(+) MMP-9(+) KP-1(++)
7	46	F	Large cell carcinoma of the lung, giant cell type	PCNA(+) MIB-1(+) EMA(+)	PCNA(+) MIB-1(+) EMA(+)	MMP-1(+) MMP-9(+) KP-1(++)	MMP-1(+) MMP-9(+) KP-1(++)
8	60	M	Urothelial carcinoma of the bladder	PCNA(+) MIB-1(+) EMA(+)	PCNA(+) MIB-1(+) EMA(+)	MMP-1(+) MMP-9(+) KP-1(++)	MMP-1(+) MMP-9(+) KP-1(++)
9	68	M	Hepatocellular carcinoma	PCNA(+) MIB-1(+) EMA(+)	PCNA(+) MIB-1(+) EMA(+)	MMP-1(+) MMP-9(+) KP-1(++)	MMP-1(+) MMP-9(+) KP-1(++)

M; male. F; female. AMGC; atypical multinucleated giant cell. BGP; anti-Osteocalcin

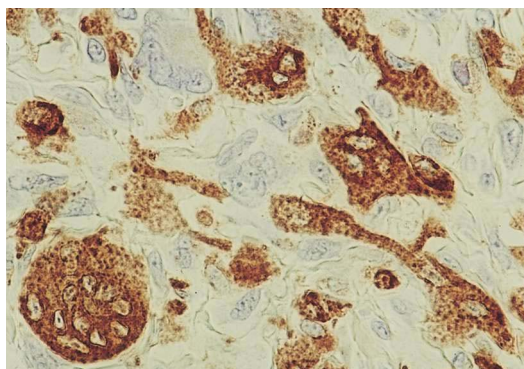


Fig.7. Immunoperoxidase staining for KP-1, showing positivity of OGCs(osteosarcoma of the uterus). $\times 200$

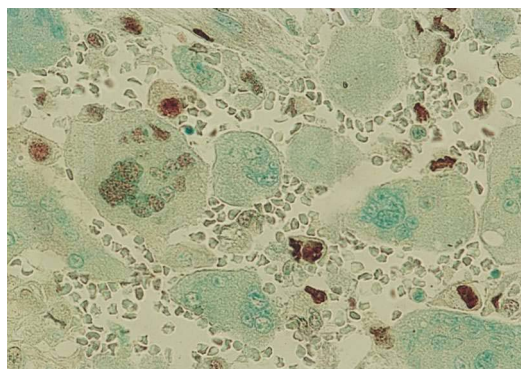


Fig.8. Immunoperoxidase staining for PCNA, showing positivity of multinucleated atypical giant cells(osteosarcoma of the uterus). $\times 200$

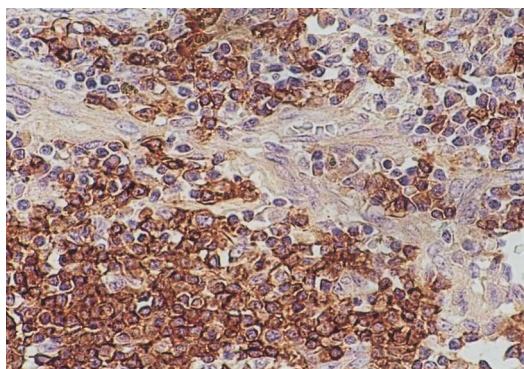


Fig.9. Immunoperoxidase staining for pan-T cells, showing positivity of lymphocytes (leiomyosarcoma of the vein). $\times 100$

OGC の由来および分化に関しては、腫瘍とともに出現するすべての OGC は、MIB-1(−)、PCNA(−) で増殖因子には染色されず、MMP-1(+), MMP-9(+), KP-1(+) であり、とくに KP-1 には強陽性を呈していたが、これはマクロファージと同じ染色性であり、monocyte/macrophage 系の細胞であることが示唆されたと同時に生体の反応性変化であると考えられた。

一方では異型性を伴う多核巨細胞については、それらの細胞は上皮性、非上皮性とも原疾患の腫瘍細胞と同様な組織化学的所見を呈し、この点から異型性を伴う多核巨細胞は monocyte/macrophage 系の細胞ではなく腫瘍本体に由来することが明らかである。また、腫瘍細胞と OGC との相互関係については、癌腫例では、肺大細胞癌、癌肉腫、膀胱癌 G3、卵巣粘液嚢胞癌未分化部分など未分化癌および低分化型癌の形態を示した点が特徴の 1 つであり、また、肉腫例においても未分化な所に出現しており、癌腫例との共通性がみられた。すなわち、未分化癌および未分化肉腫において OGC を伴いやすい条件が整うものと推定される。分化型癌では OGC の出現を伴う例は文献的にも知られていない。さらに子宮骨肉腫例でみられた様に原発巣のものでなく、肺転移巣でも OGC の出現を伴ったことは環境となる組織の影響ではなく、腫瘍細胞から OGC を誘導する何らかの因子が出されていることを示唆している。問題はマクロファージが多核化していかに OGC になるかである。これに関しては組織計測学的検索の通り本研究で用いた大部分の例で OGC を伴わない悪性

腫瘍と比較して悪性腫瘍組織の周囲により顕著な単核マクロファージの出現をみたことより、未分化腫瘍細胞が単核マクロファージを動員させ、これを多核化して OGC を動員した可能性が高いと推測された。

文 献

- 1) Silverberg SG, DeGorge LS. Osteoclast-like giant cell tumor of the thyroid. *Cancer* 1973; 31: 621-5.
- 2) Stewart CJR, Mutch AF. Breast carcinoma with osteoclast-like giant cells. *Cytopathology* 1991; 2: 215-9.
- 3) Stracca PV, Menegon A, Donisi P, Bozoo la L, Fedeli F. Gastric carcinoma with osteoclast-like giant cells: report of four cases. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 453-9.
- 4) Newbould MJ, Bendow EW, Sene A, Young M, Taylor TV. Adenocarcinoma of the pancreas with osteoclast-like giant cells: a case report with immunocytochemistry. *Pancreas* 1992; 7: 611-5.
- 5) Martin A, Texier P, Bahnini JM, Diebold J. An unusual epithelial pleomorphic giant cell tumor of the pancreas with osteoclast-like giant cells. *J Clin Pathol* 1994; 47: 372-4.
- 6) Nojima T, Nakamura F, Ishikura M, Inoue K, Nagashima K, Kato H. Pleomorphic carcinoma of the pancreas with osteoclast-like giant cells. *Int J Pancreatol* 1993; 14: 275-81.
- 7) Mccluggage WG, Toner PG. Hepatocellular carcinoma with osteoclast-like giant cells. *Histopathology* 1993; 23: 187-9.
- 8) El Naggar AK, Gaber K, Ordonez NG. Renal cell carcinoma with osteoclast-like giant cells. *Virchows Arch A Pathol Anat* 1994; 422, 427-31.
- 9) Amir G, Rosenmann E. Osteoclast-like giant cell tumour of the urinary bladder. *Histopathology* 1990; 17, 413-8.
- 10) 橘 充弘, 香月奈穂美, 三村六郎, 神田智子, 中井麻佐子, 山本一宏. 左顎下腺に発生した破骨細胞様巨細胞を伴う未分化癌の 1 例. *診断病理* 2002; 19: 107-11.
- 11) Menzel T, Calonje E, Fletcher CDM. Leiomyosarcoma with prominent osteoclast-like giant cells. *Am J Surg Pathol* 1994;

- 18: 258-65.
- 12) Denton KJ, Stretch JA, Thanasou N. Osteoclast-like giant cells in malignant melanoma. *Histopathology* 1992; 20: 179-81.
- 13) Holland R, Van Haelst UJ. Mammary carcinoma with osteoclast-like giant cells: additional observations on six cases. *Cancer* 1984; 53: 1963-73.