

論文内容の要旨

論文題目：低悪性度骨肉腫とその脱分化現象の病理診断に関する研究

吉田朗彦

要旨

本研究では低悪性度骨肉腫と総称される傍骨性骨肉腫と低悪性度髄内性骨肉腫の病理診断について取り扱う。これらは骨肉腫亜型の中では最も頻度が高く(5%)、いずれも同様の組織像、臨床経過、遺伝子異常(*MDM2* と *CDK4* 遺伝子の増幅)を有する。低悪性度骨肉腫は通常型とは異なる治療法を必要とするが、正確な病理診断が難しい。成熟した骨梁と異型に乏しい細胞像のため、低悪性度骨肉腫はしばしば良性病変と誤診され不適切に治療される傾向にある。また低悪性度骨肉腫は 15%程度において高悪性度肉腫に増悪(脱分化)することがあり、こうした脱分化型骨肉腫の正確な診断も容易ではない。

第2章においてわれわれはまず、*MDM2* と *CDK4* の遺伝子増幅が低悪性度骨肉腫に特異的で、これと形態的に類似した良性病変には認められないことから、*MDM2/CDK4* の免疫染色を使って両者を分けることができるのではないかと仮説をたてた。そこでわれわれは23例の低悪性度骨肉腫(傍骨性14例、髄内性9例)と、これに組織像が類似する良性病変40例(仮骨性筋炎11例、線維性骨異形成14例、骨軟骨腫6例、線維形成性線維腫1例、florid reactive periostitis 4例、Noraの病変3例、turret exostosis 1例)を免疫染色した。その結果、低悪性度骨肉腫は16例(70%)が*MDM2* 陽性、20例(87%)が*CDK4* 陽性であった。すべての低悪性度骨肉腫はどちらかあるいは両方のマーカーで染色され、13例(57%)では両方とも陽性であった。染色はほとんどの症例でびまん性であり、過半数の症例でどちらかの抗体で中等度か強い染色が得られた。*MDM2* と *CDK4* の染色は低悪性度骨肉腫の組織学的亜型によらず認められた。逆に、40例の良性病変中、陽性像が見られたのは1例のみであった。したがって、これらの二つのマーカーを組み合わせれば、感度100%、特異度97.5%の正確性をもって低悪性度骨肉腫を診断することができることが判明した。

第3章では脱分化型骨肉腫について取り扱う。脱分化骨肉腫における脱分化成分はしばしば高悪性度骨肉腫の形態を呈し、通常型骨肉腫と組織像から区別することはできない。低悪性

度骨肉腫とその脱分化した腫瘍は *MDM2* と *CDK4* の遺伝子増幅およびこれに起因する蛋白過剰発現により特徴づけられているが、通常型骨肉腫においてはこうした異常は稀と考えられている。われわれは *MDM2* と *CDK4* の免疫形質を調べることで高悪性度骨肉腫が通常型なのか脱分化型なのか区別できるのではないかという仮説を立てた。われわれは、81 例の原発性高悪性度骨肉腫と 26 例の再発性・転移性高悪性度骨肉腫を *MDM2* と *CDK4* で免疫染色し、この染色結果をそれぞれの組織像と注意深く対応し、とりわけ低悪性度骨肉腫成分が共存していないかどうかに注意を払った。*MDM2* と *CDK4* の共陽性所見は 7 例で認められ、注意深い組織学的検索の結果、うち 6 例において低悪性度成分の共存が認められた。1 例は既知の脱分化型傍骨性骨肉腫であったが、残り 5 例における低悪性度成分はももとの病理診断時には認識されていなかった。11 例においては、*MDM2* と *CDK4* どちらかのマーカーのみに陽性を示し、また残り 89 例ではどちらのマーカーも陰性であったが、これら 100 例の骨肉腫のうち、低悪性度成分が確認された症例は 1 例もなかった。定量的 PCR にて検索した *MDM2* と *CDK4* の遺伝子増幅状態は、概ね免疫形質と合致した。このデータから、*MDM2* と *CDK4* の高悪性度骨肉腫における共発現所見は、低悪性度骨肉腫から二次的に増悪した脱分化型骨肉腫に特異性が高いことが判明し、免疫染色によって高悪性度骨肉腫の亜分類が可能になることが分かった。

第 4 章では、高分化型ないし脱分化型脂肪肉腫の中に、低悪性度骨肉腫様の組織像が混在する珍しい肉腫のタイプを 9 例紹介する。これらの腫瘍は中高年者の後腹膜や深部軟部組織に発生し、骨格との連続性は認められなかった。肉眼的には、脂肪形成性成分と骨形成性成分からなる二相性を示し、骨形成性成分は全体の 5-50% を占めていた。組織学的に、脂肪形成性成分は典型的な高分化型脂肪肉腫の像を呈していたが、一方骨形成性成分は、成熟した骨梁と異型に乏しい紡錘形細胞の疎な増殖からなり、組織像のみからは骨原発の低悪性度骨肉腫と区別のつかない像を呈していた。9 例は全例 *MDM2* と *CDK4* で免疫染色陽性であった。染色は紡錘形細胞のみならず骨細胞や骨芽細胞にも認められ、これらの成熟骨が反応性ではなく腫瘍性であることを示唆した。3 例においては、低悪性度骨肉腫様組織に隣接して、高悪性度骨肉腫への増悪が認められ、骨腫瘍で良く知られている低悪性度骨肉腫の脱分化現象に類似していた。これまで報告されたことのない脂肪肉腫のこの亜型は病理診断上注意を要する。低悪性度骨肉腫様成分が仮骨性筋炎のような良性の化生と間違われたり、また逆に脂肪形成成分が正常脂肪と間違われたりして、この腫瘍が適切に治療されない恐れがあるからである。文献的に骨外性低悪性度骨肉腫として報告されている症例は、実際には今回詳述したような脂肪肉腫の亜型かもしれない。また高分化型脂肪肉腫と低悪性度骨肉腫とは、どちらも *MDM2* と *CDK4* の増幅で特徴づけられる腫瘍であり、これらの組織像のハイブリッドな発現は、遺伝子異常と形態との緊密な関連を示唆する可能性があり興味深い。

以上の研究を通して、われわれは低悪性度骨肉腫（第 4 章で述べたような軟部発生例を含め）お

よびその脱分化現象の諸相を明らかにした。MDM2 と CDK4 の免疫染色は、遺伝子増幅を反映する実用的な手法として、今後も日常の病理診断に活用され肉腫の正確な診断に寄与すると考えられる。