

癌診療指針のための

病理診断プラクティス

骨・軟部腫瘍

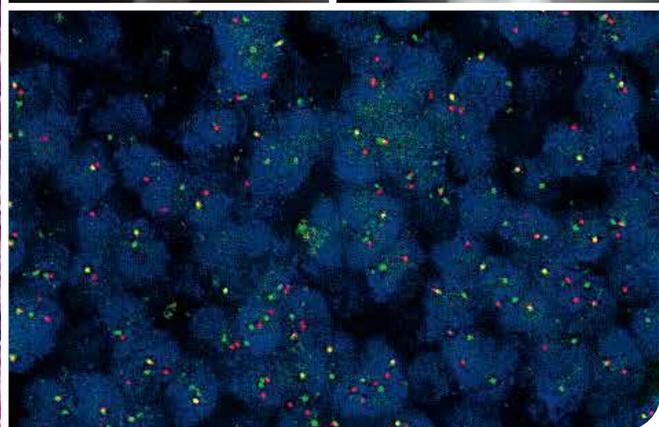
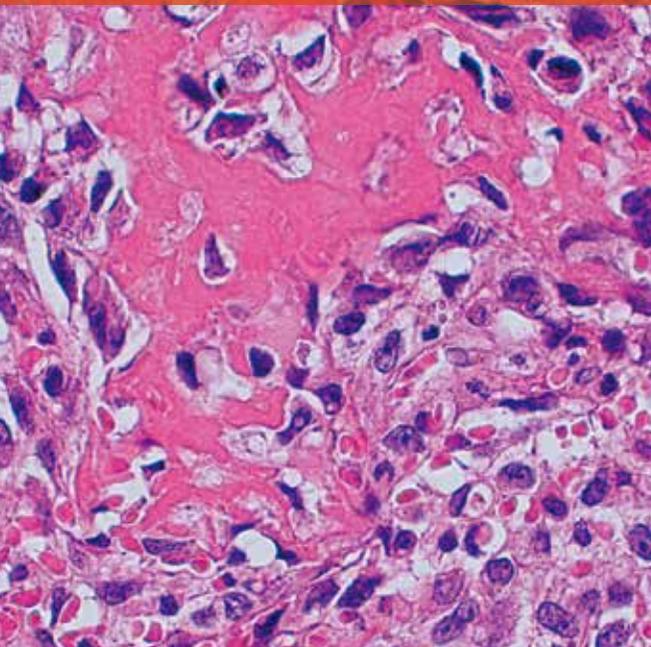
大阪大学名誉教授

総編集 青笹克之

九州大学形態機能病理学

専門編集 小田義直

中山書店



癌診療指針のための
病理診断プラクティス
骨・軟部腫瘍

大阪大学名誉教授

総編集 **青笹克之**

九州大学形態機能病理学

専門編集 **小田義直**

腫瘍および類縁疾患の診断において、病理診断はつねに中心的な位置を占める。近年の病理診断技法の進歩と専門的な知識の集積はめざましい。一方、画像医学の進歩は病態の精緻な把握を可能としてきた。加えて分子レベルでの腫瘍の特性解析は個々の患者への適切な治療法の選択へと道を拓きつつある。このような状況において、腫瘍医療に携わる臨床医の最低限知るべき病理診断に関する知識と病理医が知るべき最先端治療の情報は飛躍的に増加してきている。

昨今、腫瘍の病理形態、画像所見、分子レベルでの異常などを総合した治療方針の決定が強く求められており、もちろん現場サイドにおいても診断から治療への有機的な連携への期待が高まっている。このため病理医、臨床医ともに診断・治療の流れのなかでの両者の役割を相互に理解することが必要となる。いいかえれば、診断と治療の最新の進歩と限界を臨床医と病理医の双方が熟知していることが求められているのである。

今般の企画は、癌の診断・治療の第一線にある病理医・臨床医にむけて腫瘍の病理診断の実際的かつスタンダードな知識を提供することを目的としている。このため、本シリーズでは各臓器ごとに「病理診断の流れとポイント」を概説した後に、診断に際して必要とされる「基本的知識」を簡明かつ総説的に示した。個々の疾患の診断についてのセッションでは写真とシェーマを豊富に用いて治療方針の決定に役立つ「診断のポイント」と「鑑別診断のフローチャート」を示した。また、日常業務の現場での使いやすさを考え、説明の文章は箇条書きとして簡明にした。編集は各臓器癌の病理診断の第一線で活躍している病理医にお願いし、執筆は病理医と腫瘍臨床の現場で実績のある外科、内科、放射線科医に加わって頂き、腫瘍の病理診断から治療までの一連の流れが理解できるように努めた。

本書が腫瘍医療に携わる臨床医と病理医を中心とした関係者に広く活用されることを期待している。

2010年11月

大阪大学大学院医学系研究科
病態病理学教室教授

青笹克之

■ ■ 序 ■ ■

骨・軟部腫瘍はきわめて種類が多く、経験豊富な病理医でさえ確定診断に難渋することがしばしばである。また、軟部腫瘍では歴史的に疾患概念が変遷し組織型の名称そのものが変更されることも多い。さらに近年の病理診断技術の発達を反映して、一部の骨・軟部腫瘍では確定診断に際し、融合遺伝子の検出に代表されるような分子生物学的解析が必須となっているものもある。本書では2013年春に改訂されたWHO分類になるべく従った疾患概念に基づいて解説しており、最新の免疫組織化学染色や分子遺伝学的解析法を組み合わせた病理診断についても解説している。骨腫瘍の病理診断には単純レントゲン写真に代表される画像情報がきわめて重要であることを考慮し、原則として典型的な画像を組織像と一緒に掲載した。最終章の“症例の実際”では頻度は少ないが様々な腫瘍の鑑別に上がる重要な疾患概念をとりあげた。

本シリーズの特徴として「癌診療指針」として役立つことを目指したため曖昧な記述はなくし箇条書きを基本とし、さらに鑑別診断を理解しやすいようフローチャートを用いている。そのため通常の成書ではかなりのボリュームになる骨・軟部腫瘍の病理診断がコンパクトにまとまっている。複雑なため一般的に敬遠されがちな骨・軟部腫瘍の病理診断を、初学者にとっても理解しやすいよう、記述をなるべく簡潔にするなど工夫がなされている。互いに異なる腫瘍の解説の鑑別診断として同一の腫瘍が繰り返し登場することもあり、自ずと重要な鑑別診断が理解できるようになっている。

本書もシリーズ全体を企画した総編集の青笹克之先生の信念を持った査読と中山書店の皆様のご熱意によって上梓することができた。企画に携わった皆様と査読による要望に快く従って煩雑な修正・追加に応じていただきました執筆者の皆様に深謝いたします。

本書を一般病理医はもとより、骨・軟部腫瘍の診断・治療を行う病理以外の臨床医の先生方にも座右の銘としていただければ専門編集者として幸いです。

2013年10月

九州大学大学院医学研究院
形態機能病理学分野 教授

小田義直

癌診療指針のための 病理診断プラクティス 骨・軟部腫瘍

Contents

1章 病理診断の流れとポイント

軟部腫瘍・骨腫瘍の病理診断	小田義直	2
---------------	------	---

2章 診断のための基本知識

骨腫瘍の画像診断	福田健志, 川上 剛, 福田国彦	18
軟部腫瘍の画像診断	青木隆敏	30
骨腫瘍の病理診断と治療	松延知哉, 岩本幸英	40
軟部腫瘍の病理診断と治療	浅野尚史, 川井 章	52
骨軟部腫瘍の組織学的悪性度と grading	荻野次郎, 長谷川 匡	64

3章 骨腫瘍の概要と鑑別診断

良性骨形成性腫瘍 — 類骨骨腫, 骨芽細胞腫	福島万奈, 野島孝之	72
■ 悪性の骨形成性腫瘍		
髄内骨肉腫	井浦国生, 小田義直	78
表在性骨肉腫	笹井大督, 下地 尚, 蛭田啓之	91
良性軟骨形成腫瘍	小西英一	103
軟骨肉腫	野島孝之	121
骨未分化高悪性多形肉腫	山口岳彦	133
Ewing 肉腫	元井 亨	143
骨原発の非ホジキンリンパ腫と多発性・単発性骨髄腫	渡邊麗子, 伊藤以知郎	156
脊索腫	菊地文史, 中村卓郎, 平野和彦	165
骨巨細胞腫	二階堂 孝, 福田国彦	171
その他の巨細胞性腫瘍類似病変	高木正之, 藤野 節, 中島久弥	178
線維性骨異形成, 骨線維性異形成	石井武彰, 小田義直	184

4章 軟部腫瘍の概要と鑑別診断

脂肪肉腫	吉田朗彦	192
結節性筋膜炎と fasciitis-like lesion	久岡正典	204

デスマイド型線維腫症	齋藤 剛	221
隆起性皮膚線維肉腫	杉田真太郎, 長谷川 匡	229
孤立性線維性腫瘍	杉田真太郎, 長谷川 匡	237
粘液線維肉腫	山元英崇	245
腱鞘巨細胞腫, びまん型巨細胞腫	内橋和芳	253
平滑筋肉腫	久岡正典	260
横紋筋肉腫	孝橋賢一, 小田義直	268
血管内皮腫, 血管肉腫	福永真治, 遠藤泰彦, 密田亜希	280
悪性末梢神経鞘腫瘍	廣瀬隆則	296
滑膜肉腫	園部 宏, 鬼頭勇輔, 竹内 保	307
類上皮肉腫	松山篤二, 久岡正典	316
胞巣状軟部肉腫	関 邦彦	322
明細胞肉腫	三橋智子	329
骨外性粘液型軟骨肉腫	松山篤二, 久岡正典	335
未分化多形肉腫 / 悪性線維性組織球腫	小田義直	342

5章 病理検体の取り扱い

蛭田啓之, 徳山 宣, 松本誠一	356
------------------	-----

6章 症例の実際

症例 1 良性脊索細胞腫	山口岳彦	366
症例 2 骨類上皮血管肉腫	高橋祐介, 小田義直	370
症例 3 軟部 Pecoma	山田裕一, 山元英崇, 小田義直	374
症例 4 炎症性筋線維芽細胞性腫瘍	山元英崇	378
症例 5 低悪性線維粘液肉腫 (Evans tumor)	松山篤二, 久岡正典	382
症例 6 軟部悪性ラブドイド腫瘍	孝橋賢一, 小田義直	386
症例 7 phosphaturic mesenchymal tumor	三橋智子	390

参考文献	395
索引	408

未分化多形肉腫 / 悪性線維性組織球腫

疾患の概要

- 特定の分化を示さない多形性腫瘍細胞の増殖が基本像であり、悪性度が高い。
- 組織学的に未分化高悪性多形肉腫 / 多形型悪性線維性組織球腫，巨細胞を伴う未分化多形肉腫 / 巨細胞型悪性線維性組織球腫，顕著な炎症を伴う未分化多形肉腫 / 炎症型悪性線維性組織球腫の3重型に分けられる。
- 未分化高悪性多形肉腫以外の2つの重型はきわめてまれである。
- かつては軟部肉腫のなかでは最も頻度の高い組織型であった。
- 近年の免疫染色の発達などで腫瘍の特異的な分化を証明することが可能となり、特定の分化を有する多形型平滑筋肉腫などの他の軟部肉腫に診断されるようになったため、その頻度は減少してきている。
- 粘液型悪性線維性組織球腫（myxoid MFH）と呼ばれていたものは2002年のWHO分類で粘液線維肉腫（myxofibrosarcoma）という別の範疇の腫瘍に変更となり、MFHの名称は使われなくなりつつある。
- 2013年のWHO分類では疾患概念自体が消失してしまい、未分化 / 分類不能肉腫（undifferentiated/unclassified sarcoma）の一部に含まれるが、比較的頻度が高いため臨床的には重要な腫瘍である。

染色体・遺伝子異常

- 特異的な異常はないが、他の多形性肉腫と同様に染色体12q13-15領域の異常と *MDM2*, *CDK4*, *HMGA2* 遺伝子の増幅、および *p53*, *RBI*, *CDKN2A* 遺伝子異常を比較的高頻度に認める。

未分化高悪性多形肉腫 / 多形型悪性線維性組織球腫（undifferentiated high grade pleomorphic sarcoma/pleomorphic MFH）

臨床所見

■ 既往歴

- まれに放射線照射後に発生することがある。

■ 好発年齢，性

- 40歳以上の中高年に多く，男性にやや多い。

■ 好発部位

- 四肢の深部軟部組織に好発し，体幹や頭頸部はまれである。
- まれに皮下にも発生する（10%未満）。

■ 画像所見

- 特徴的な所見はない。

▶ 病理所見

■ 肉眼的所見

- 周囲との境界明瞭で膨張性発育を示す灰白色充実性腫瘍である。
- 高頻度に出血・壊死を伴う。

■ 組織学的所見

- 高度の細胞異型と多形性を有する紡錘形あるいは多角形腫瘍細胞が無秩序に配列し増殖している **図1a**。
- 腫瘍細胞が花むしろ状 **図1b** あるいは渦巻き状に配列することもある（storiform pattern）が，必須の所見ではない。
- 泡沫状組織球の集簇や慢性炎症細胞浸潤を伴うことが多い。
- 核分裂像は多く，異常核分裂像もしばしば観察される。

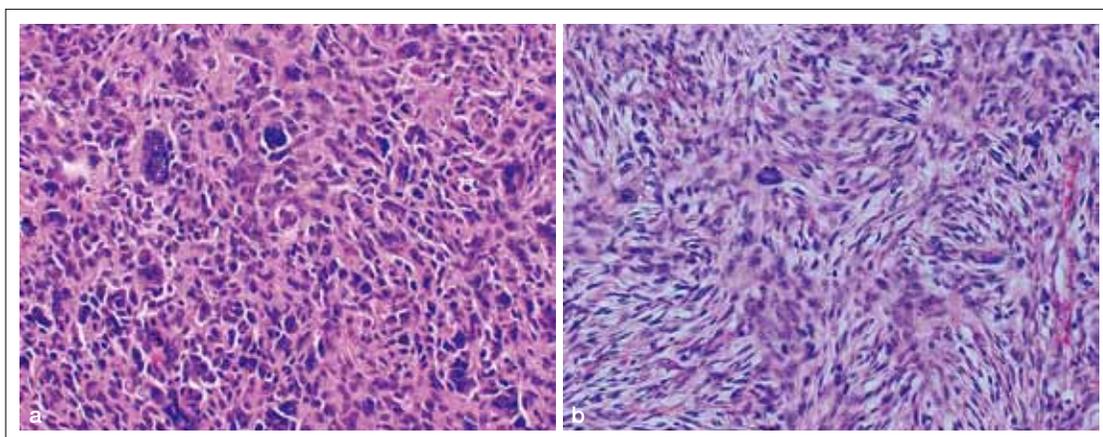


図1 未分化高悪性多形肉腫

- a：多形性を有する多角形および短紡錘形腫瘍細胞の中に腫瘍性巨細胞を認める。
b：腫瘍細胞が花むしろ状に配列することもある。

診断のポイント

- ・ 未分化多形肉腫の診断は基本的に除外診断である。
- ・ 四肢や体幹部発生例で，腫瘍細胞が多形性を呈して特異的な分化を示すものとして比較的頻度の高いものは，多形型平滑筋肉腫や脱分化型脂肪肉腫であり，まずこれらを除外することが重要である。
- ・ 後腹膜や腹腔内では脱分化型脂肪肉腫や肉腫様癌の可能性を，頭頸部では肉腫様癌，悪性リンパ腫，悪性黒色腫など軟部肉腫以外の腫瘍の可能性も考えておく必要がある。

■ 免疫組織化学

- 特異的なマーカーはない。
- desmin や smooth muscle actin (SMA) が部分的に陽性となることがある。

▶ 鑑別診断

良性腫瘍

▶ 紡錘形細胞 / 多形脂肪腫 (spindle cell/pleomorphic lipoma)

- 中高年の項部から肩にかけての皮下に好発する。
- 紡錘形細胞脂肪腫は成熟脂肪細胞と紡錘形細胞が種々の割合で混在し、ロープ状の膠原線維を伴う。
- 多形脂肪腫は floret-type の巨細胞出現が目立つ。
- 免疫染色では紡錘形細胞および多核巨細胞ともに CD34 陽性となる。

▶ 多形性硝子化血管拡張性腫瘍 (pleomorphic hyalinizing angiectatic tumor)

- 成人の下腿の皮下に好発する。
- 再発率が高いことから、最近では中間悪性の腫瘍と考えられている。
- 腫瘍は紡錘形細胞および顕著な多形性を示す細胞からなり、核内封入体を有する **図2a**。
- 特徴的な拡張した血管と血管壁のフィブリノイド変性を認める **図2b**。
- 多形性細胞も含めて腫瘍細胞は CD34 陽性となる。

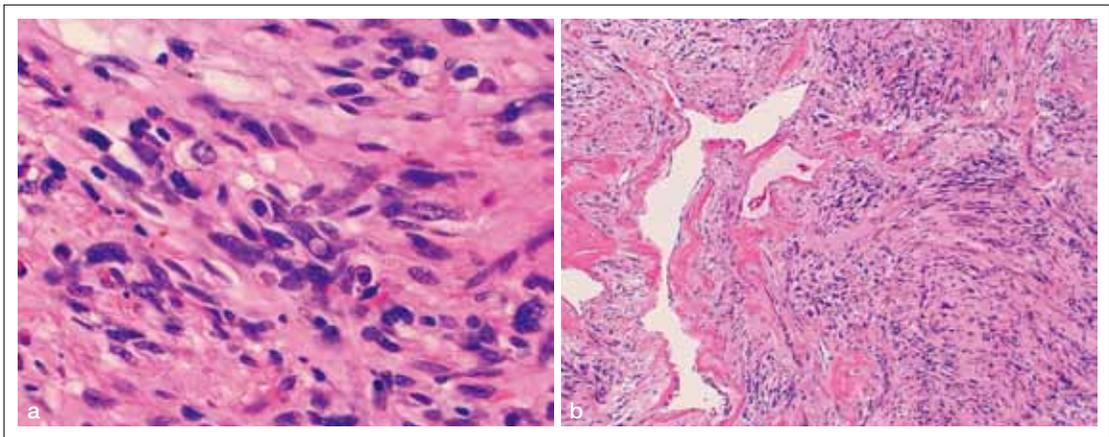


図2 多形性硝子化血管拡張性腫瘍

- a: 紡錘形腫瘍細胞とともに多形性の顕著な腫瘍細胞を認め、一部の細胞には核内封入体を認める。
b: 本腫瘍に特徴的な拡張した血管と血管壁のフィブリノイド変性

多形性腫瘍細胞の増殖

細胞異型なし/軽度

- floret様多核巨細胞, 小型紡錘形・円形細胞の混在, 肥満細胞, CD34 → 紡錘形細胞/多形脂肪腫
- 拡張した血管, 血管壁のフィブリン変性, 血管内の器質化した血栓, 核内封入体, CD34 → 多形性硝子化血管拡張性腫瘍 図2
- 紡錘形細胞の柵状配列, 血管壁の硝子化, S-100蛋白 → 多形性の顕著な神経鞘腫 図3
- 破骨型多核巨細胞, 多結節性発育パターン, 異型のない単核卵円形細胞 → 軟部巨細胞腫

細胞異型高度

- 血管周皮腫様の血管, 紡錘形・卵円形細胞, CD34, bcl-2 → 悪性孤立性線維性腫瘍
- 豊富な粘液状基質, 細長い曲線状血管, 偽脂肪芽細胞, 特異的マーカーなし → 粘液線維肉腫 図4
- 高分化脂肪肉腫成分の存在, MDM2, CDK4 → 脱分化型脂肪肉腫 図5
- 大型異型脂肪芽細胞, S-100蛋白(33%) → 多形型脂肪肉腫 図6
- 好酸性細胞質, 一部に通常の平滑筋肉腫の像, desmin, MSA, SMA, h-caldesmon → 多形型平滑筋肉腫 図7
- 好酸性細胞質, 横紋筋芽細胞, desmin, MSA, myogenin → 多形型横紋筋肉腫 図8
- 腫瘍性類骨 → 骨外性骨肉腫 図9
- 紡錘形細胞の疎密配列パターン, S-100蛋白(部分的) → 悪性末梢神経鞘腫瘍 図10
- 上皮性分化, cytokeratin, EMA → 肉腫様癌 図11, 多形性癌
- 腎臓形あるいは馬蹄形核, CD30, ALK → 未分化大細胞型リンパ腫
- 明瞭な核小体, メラニン色素, S-100蛋白, HMB45, Melan A → 悪性黒色腫
- 腫瘍細胞に特異的分化なし → 未分化高悪性多形肉腫 図1

細胞異型高度, 破骨型多核巨細胞

- 平滑筋への分化を示す異型紡錘形腫瘍細胞, desmin, MSA, SMA, h-caldesmon → 破骨型多核巨細胞を伴う平滑筋肉腫 図13
- 腫瘍性類骨 → 巨細胞の豊富な骨外性骨肉腫
- 上皮性分化, cytokeratin, EMA → 破骨型多核巨細胞を伴う癌
- 腫瘍細胞に特異的分化なし → 巨細胞を伴う未分化多形肉腫 図12

細胞異型高度, 炎症細胞浸潤高度

- 高分化脂肪肉腫成分の存在, MDM2, CDK4 → 炎症細胞浸潤の高度な脱分化型脂肪肉腫
- 上皮性分化, cytokeratin, EMA → 炎症細胞浸潤の顕著な癌
- 腫瘍細胞に特異的分化なし → 顕著な炎症を伴った未分化多形肉腫 図14

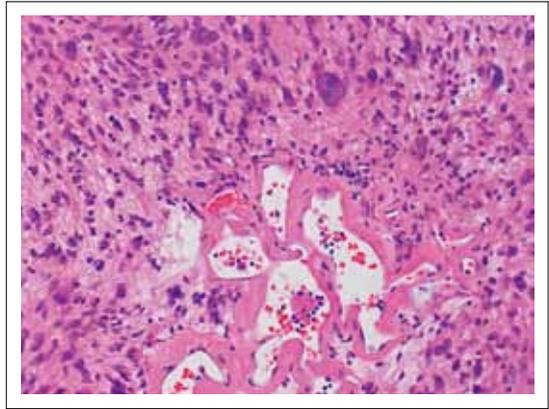


図3 多形性の顕著な神経鞘腫
紡錘形腫瘍細胞の中に多形性腫瘍細胞を認め、血管周囲の硝子化を伴っている。

▶ 顕著な多形性を示す神経鞘腫

(schwannoma with prominent nuclear pleomorphism)

- 通常の神経鞘腫の組織像に加え、顕著な多形性を認める **図3**。
- 血管壁の硝子化を伴うことが多く、Antoni A と B の部位も認める。
- 免疫染色では多形性腫瘍細胞も含めて S-100 蛋白がびまん性に陽性となる。

悪性腫瘍

▶ 悪性孤立性線維性腫瘍 (malignant solitary fibrous tumor)

- 通常の孤立性線維性腫瘍の組織像の中に多形性を有する腫瘍細胞が出現する。
- 孤立性線維性腫瘍の基本像に加え、細胞の密な増殖、中等度～高度の細胞異型、多数の核分裂像 (> 4/10HPF)、腫瘍壊死、浸潤性発育のいずれかを伴う。
- 免疫染色で CD34 および bcl-2 陽性となる。

▶ 粘液線維肉腫 (myxofibrosarcoma)

- 中高年の四肢の皮下に好発する。
- 組織学的に豊富な粘液基質を背景に多形性を有する短紡錘形あるいは星芒状細胞を認め、特徴的な細長い曲線状の血管を伴う。
- 腫瘍細胞の中には細胞質内に多数の空胞を有する偽脂肪芽細胞 (pseudolipoblast) を認める **図4a**。
- 低悪性度のは全体が粘液基質に富み細胞異型も軽度であるが、高悪性度のは粘液基質内の腫瘍細胞の異型が高度で、未分化高悪性多形肉腫と同じ組織像を示す充実性成分を伴う **図4b**。

▶ 脱分化型脂肪肉腫 (dedifferentiated liposarcoma)

- 中高年の後腹膜に好発するが、四肢の深部軟部組織にも発生する。
- 組織学的に低悪性度の高分化型脂肪肉腫成分と、脱分化成分として高悪性度の未分化多形肉腫成分が明瞭な境界をもって接する **図5**。

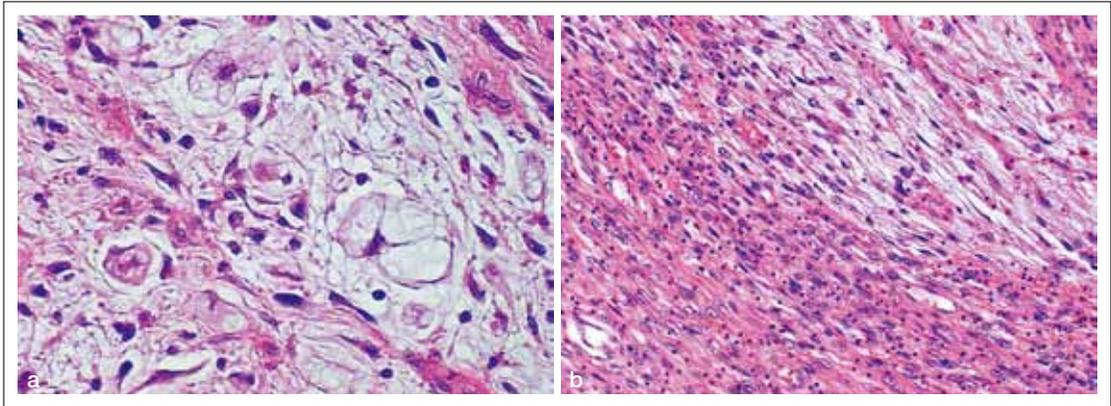


図4 粘液線維肉腫

a: 豊富な粘液基質の中に軽度の多形性を有する短紡錘形腫瘍細胞および細長い曲線状の血管を認め、多空胞性の細胞質を有する偽脂肪芽細胞をまじえる。
 b: 粘液基質に富む部分 (右上) と未分化多形肉腫様の充実性部分 (左下)。

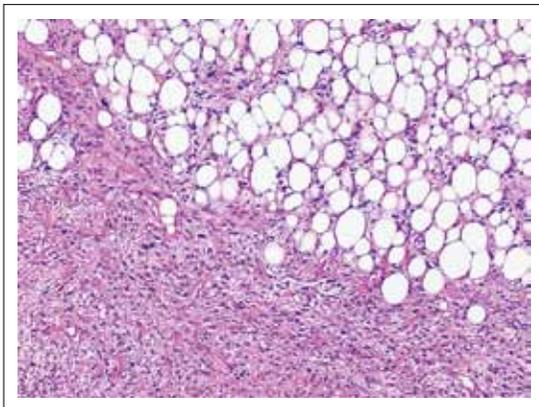


図5 脱分化型脂肪肉腫

大小不同の脂肪細胞と散在性の異型細胞よりなる高分化脂肪肉腫の部分 (右上) に接して境界明瞭に未分化高悪性多形肉腫様の部分 (左下) を認める。

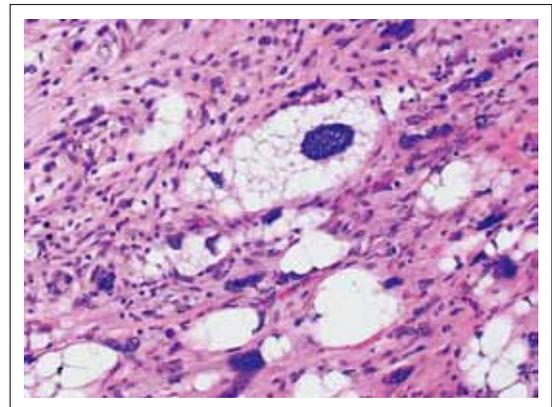


図6 多形型脂肪肉腫

多数の脂肪空胞によって圧排されて陥凹した核を有する巨大な脂肪芽細胞を認め、脂肪芽細胞および背景の腫瘍細胞の大小不同も顕著である。

- 両者の境界が不明瞭でなだらかに移行するものや、両成分が複雑に入り混じるものもある。
- 免疫染色では高分化型脂肪肉腫成分、脱分化成分ともに MDM2 および CDK4 陽性となる。

▶ 多形型脂肪肉腫 (pleomorphic liposarcoma)

- 中高年の四肢深部軟部組織に好発する。
- 組織学的に未分化多形肉腫と同様な多形性を有する紡錘形細胞や腫瘍性巨細胞とともに、特徴的な多空胞性の大型脂肪芽細胞を認める 図6。
- 脂肪芽細胞の核は脂肪滴によって圧排されて陥凹し、濃染性である。
- 脂肪への分化を示す部分でも S-100 蛋白陽性率は 30%程度である。