症 例

成人男性の Histiocytosis X の 1 例

——免疫組織化学的、電顕的検索——

高知医科大学第 1 病理¹⁾, 同 第 2 病理²⁾, 同 第 2 外科³⁾, 高知県衛生研究所病理⁴⁾

弘井 誠¹⁾ 森木 利昭¹⁾ 橋本真智子¹⁾

松崎 圭祐³⁾ 園部 宏²⁾ 山根 敏子⁴⁾

55 歳男性にみられた histiocytosis X の鼠径部皮下腫瘍について、捺印細胞像、組織像、電顕像および核 DNA 量の測定結果を報告した。腫瘍には、histiocytic cell, xanthoma cell, Touton 型、あるいは異物型巨細胞などの浸潤増殖がみられた。histiocytic cell は深い切れ込みを有する核とやや少量の細胞質を有し、捺印標本、組織標本ともに免疫組織学的に S 100 蛋白陽性であった。電顕的には細胞内小器官は比較的良く発達しているが、lysosome は乏しく、一部の細胞に Langerhans cell granule (Birbeck 顆粒) が認められた。また、histiocytic cell の核 DNA 量の測定から aneuploidy と G 2, S 期細胞の増加がみられ、本例の histiocytic cell が腫瘍性である可能性が示された。

Key words : Histiocytosis X——Imprint cytology——S 100 protein——Langerhans cell granule——Nuclear DNA content

I. はじめに

Histiocytosis X は、小児に好発する Letterer-Siwe 病, Hand-Shüller-Christian 病, 骨の好酸球形肉芽腫を同一病的過程の年齢による表現の差という考えから、Lichtenstein⁹⁾ が提唱し総括した疾患名である。以後、これら 3 疾患の異同については多くの議論がなされてき

たが、本疾患の本態や原因は不明である⁸⁾。なお、histiocytosis X の histiocytic cell には電顕的に Langerhans 細胞に存在する Langerhans cell granule (以下 LCG) が共通の所見としてみられ、この顆粒の存在から histiocytosis X の Langerhans 細胞由来が支持され、診断上重要であることが知られている¹²⁾。Histiocytosis X は小児に好発する疾患であるが、最近われわれは尿崩症と骨盤部の骨透亮像、鼠径部皮下腫瘍をもつ 55 歳男性の histiocytosis X と考えられる症例を経験したので、腫瘍の捺印細胞所見、組織所見、電顕所見および核 DNA 量について報告し、若干の考察をこころみる。

II. 症 例

患 者 : 55 歳, 男性。

主 訴 : 左鼠径部腫瘍。

家族歴 : 特記すべきことなし。

既往歴 : 昭和 41 年 6 月突然口渇, 多尿出現, 徳島大学にて特発性尿崩症の診断をうける。昭和 52 年 X 線検査にて骨盤部に異常 (透亮像) を指摘される。

Histiocytosis X of adult male : a case report
Makoto HIROI, M.D., Toshiaki MORIKI, M.D.,
Machiko HASHIMOTO, M.D.

1st Department of Pathology, Kochi Medical School
Hiroshi SONOBE, M.D.

2nd Department of Pathology, Kochi Medical School
Keisuke MATSUSAKI, M.D.

2nd Department of Surgery, Kochi Medical School
Toshiko YAMANE, M.D.

Department of Pathology, Public Health Institute of
Kochi Prefecture

論文別刷請求先 ☎781-51 南国市 岡豊町 小蓮 高知医科大学
第 1 病理 弘井 誠

昭和 60 年 12 月 4 日受付

昭和 61 年 4 月 18 日受理

写真1 骨盤部X線写真, 多発性の骨透亮像

写真2 骨盤部 CT. 腫瘍の骨破壊浸潤像

現病歴: 昭和58年8月頃, 右鎖骨上窩に雀卵大の腫瘍および鈍痛出現し高知医大第2外科外来受診。生検を行ったが, 腫瘍状病変はみられなかった。また, 同時に左鼠径部に雀卵大の腫瘍を指摘され, 経過観察していたが徐々に増大するため昭和59年10月, 高知医大第2外科に再度入院。なお, 尿崩症は昭和60年8月現在持続している。

入院時現症: 体格中等大, 栄養良好, 眼瞼眼球結膜に貧血, 黄疸なく, 胸部腹部にも異常所見を認めなかった。血清生化学的検査では, 過血糖および高脂血症はみられなかった。また, 骨髓, 末梢血検査に特記すべき異常はみられなかった。左鼠径部皮下に鶏卵大, 弾性硬の表面平滑な腫瘍を触合した。この腫瘍は深部に連続しており可動性は乏しかった。圧痛は認めなかった。表皮には著変はなかった。骨盤部X線写真像(写真1)では, 両側の腸骨, 寛骨に多発性の透亮像がみられ, 骨盤部CT像(写真2)では骨融解を伴って骨盤内外に連続する均質性の腫瘍が認められた。なお, 頭蓋骨にはX線あるいはCT写真上は異常はみられない。

写真3 捺印標本, Histiocytic cell と Xanthoma cell, Touton 型巨細胞 (Pap. 染色, ×400)

写真4 捺印標本, 核に切れ込みを有する histiocytic cell がみられる (Pap. 染色, ×1,000)

左鼠径部腫瘍について昭和59年11月生検手術が行われた。

生検時所見: 左鼠径部腫瘍は皮下組織内にあり, 周囲との境界は比較的明瞭であったが, 骨格筋組織との癒着がみられ, 深部に連続していたので, その一部を摘出した。摘出した腫瘍の大きさ $2 \times 2 \times 1$ cm 大で, 充実性弾性硬, 断面は黄色調, 一部にやや白色調の部分もみられた。

細胞所見: 腫瘍断面の捺印標本(写真3, 4)では多数の xanthoma cell, histiocytic cell, Touton 型巨細胞とリンパ球, 好酸球, 好中球などがみられるが, fibroblastic cell はほとんどみられなかった。Histiocytic cell は類円形で, 細胞の大きさ $10 \sim 15 \mu$ で, 細胞質は乏しく, ライトグリーンに比較的よく染まる。また, 核は類円形で深い切れ込みを有し, クロマチンは細顆粒状であった。Xanthoma cell, 巨細胞の核は類円形ないし腎型で核網は繊細, 核質は淡明であり, histiocytic cell の核とはやや異なっていた。なお捺印標本について PAP 法で

写真 5 組織標本. Xanthoma 様の部分 (H-E 染色, ×100)

写真 6 組織標本. Histiocytic cells の集簇 (H-E 染色, ×400)

S 100 蛋白を染色したところ histiocytic cell は陽性, xanthoma cell は陰性であった。

病理組織学的所見：腫瘍の大部分は主として xanthoma cell よりなっており, histiocytic cell が混在している。コレステロールエステルの裂隙, 異物型, Touton 型巨細胞も多数みられた (写真 5)。一部では xanthoma cell は少数で, histiocytic cell の多数密在する部分 (写真 6) がみられた。リンパ球, 好酸球, 好中球の浸潤を伴い xanthogranulomatous で, 周囲横紋筋内に xanthoma cell, histiocytic cell の浸潤がみられた。線維芽細胞, 毛細血管の目立った増生はみられず, storiform pattern は全くみられなかった。また, 膠原線維および細網線維はほとんど認めない。免疫組織化学的には, histiocytic cell は大部分が PAP 法により S-100 蛋白陽性であったが, lysozyme および $\alpha 1$ -antitrypsin は陰性であった。なお, xanthoma cell はいずれも陰性であった。

核 DNA 量の測定：上記腫瘍の H-E 染色組織切片と

図 1 核 DNA 量のヒストグラム

Xanthoma cell (上) と Histiocytic cell (下)

対比し, ホルマリン固定材料より, histiocytic cell に富む部位, xanthoma cell に富む部位の小組織片をそれぞれ採取した。これを中西, 藤田ら¹¹⁾の方法に準じ, 0.05% コラゲナーゼで 37°C, 4時間処理後 2 ml の Saccomanno 液中に移し, ソニケータを用い, 細胞を単離, 遠心洗浄後, オートスマアで塗抹標本を作成した。DAPI 染色したのち, 落射型顕微蛍光測定装置 (OLYMPUS BH 2Q RFL) を用い, Ex=405 nm, Dm=500 nm, Em=530 nm でそれぞれ 100 個の細胞について, 形態を確認しながら細胞核 DNA 量を測定した。Xanthoma cell の多くは裸核状となっていたが, その DNA 量は (図 1 上) リンパ球と同様にほぼ一定の値を示し高いピークを有したので, その値を 2C とした。Histiocytic cell (図 1 下) は xanthoma cell に比しやや核 DNA 量が増加し, ピークが 2.3 C の位置にみられピークの右に分布する G2, S 期にあたる細胞の増加がみられた。

電顕所見：核 DNA 量の分布パターンから, 本腫瘍の増殖細胞は histiocytic cell と考えられたので, 特に histiocytic cell に注目し, 電顕的観察を行った。Histiocytic cell の核は深い切れ込みを有する不整形で euchromatin に富み, 核小体は 1, 2 個みられた。細胞質は核に比し, 幅がせまいが, Golgi 装置, ミトコンドリ

写真 7 Histiocytic cell の電顕写真. Birbeck 顆粒がみられる ($\times 10,000$, $\times 50,000$)

アなど細胞内小器官の発達はよい. ライソゾームは少数みられるにすぎない. 一部の細胞では細胞質に幅約 40 nm で中央に striated line をもつ桿状ないしラケット状の LCG がみられた (写真 7). 細胞間接着装置はみられなかった.

以上の所見より, 本例を histiocytosis X と診断した.

III. 考 案

本例は臨床的には尿崩症と骨盤骨に透亮像がみられ, 右鼠径部に腫瘤形成をきたしたが, 頭蓋骨の透亮像はなく, 肝脾腫, 皮疹, 眼球突出は認められなかった. 摘出された鼠径部腫瘤についての細胞学的および病理組織学的検索では, xanthoma cell, histiocytic cell, Touton 型あるいは異物型巨細胞などの浸潤増殖からなり, 間質は乏しく, xanthogranulomatous であった. その細胞および組織病理学的特徴から組織球の増殖性疾患であり, xanthoma, malignant fibrous histiocytoma (MFH)⁷⁾ などが鑑別すべき疾患と考えられた. Xanthoma は主として xanthoma cell (lipid-carrying histiocyte) よりなり, とくに Touton 型巨細胞や線維性結合組織を伴う良性増殖であるが, 本例では non-lipid-carrying-histiocyte の密な浸潤がある点から, xanthoma とは異なるものと

思われた. また, 細胞像, 組織像ともに fibroblastic cell は乏しく, 著しい異型細胞もみられず, storiform pattern もみられない. さらに, histiocytic cell は, lysozyme および $\alpha 1$ -antitrypsin は陰性で, S 100 蛋白陽性であり, その胞体に電顕的に LCG の存在が証明された. これらの点からも, MFH とは異なるものと考えた. 以上のように, 本例は S 100 蛋白陽性で LCG をもつ histiocytic cell の増殖で, xanthoma cell を伴う病変と考えることができる.

Histiocytosis X の histiocytic cell は免疫組織化学的に, 皮膚のランゲルハンス細胞, リンパ節の interdigitating reticulum cell と同様に S-100 蛋白陽性で, lysozyme, non-specific carcinoembryonic antigen (NCA) 陰性であり, T-zone 組織球の形質を示すと報告されている^{10,15)}. また, 電顕的に Histiocytosis X の histiocytic cell には LCG が存在することがよく知られている^{2,5,6,13)}. この顆粒あるいは顆粒を有する細胞は, 表皮のほか, 真皮, リンパ節, 胸腺などにも認められ, malignant histiocytosis, sinus histiocytosis with massive splenomegaly に出現する histiocytic cell などにもみいだされるので¹⁴⁾, LCG の証明は臨床像, 光顕所見と併せてはじめて histiocytosis X の診断に重要と考えられている⁴⁾. 骨盤部, 骨質破壊性病変の細胞学的, 病理組織学的検索がいまだ行われていないため, 皮下腫瘤

との同一性になお疑問が残るが、histiocytosis X の範疇に入る疾患と考えられる。なお、本例の尿崩症は histiocytosis X との関係が推定されるが、現在のところ、臨床的にトルコ鞍部に病変の存在が確認されていないため、厳密には histiocytosis X によるものか、特発性尿崩症であるかは明らかではない。

本例にみられた histiocytic cell が反応性増殖であるのか、腫瘍性であるのかを明らかにする目的でこれら細胞の核 DNA 量を測定し、これを指標として、その増殖動態を調べたところ、xanthoma cell はほとんど一定の DNA 量、すなわち非増殖状態を示すが、これに対して、histiocytic cell はピークの位置 (ploidy class を示す) が 2.3 C とやや右によるとともに、G2, S 期の細胞が多く増殖サイクル中の細胞が多いと考えられた。Böhm と Sandritter (1975)³⁾ は種々の腫瘍症例の DNA 量蛍光測光の成績および文献的考察に基づき、良性腫瘍は同じ diploid DNA stem line を有し、ときに少数の細胞核が 4c までにみられること、すなわちある程度の増殖能をもつことを指摘している。さらに、大部分の悪性腫瘍は多少とも diploid DNA 量以上で、diploid line のものは 4% にすぎず、aneuploidy および核 DNA 量増加は信頼すべき悪性の兆候であると述べている。また、芦原¹⁾によると、上皮性悪性腫瘍の cytophotometry による判定の決め手は、ポリプロイド化と、G2, S 期細胞の増加の両者がみられることであるとしている。本例では aneuploidy と G2, S 期細胞の増加を示し、骨皮質を破壊する増殖病変ともあわせて、腫瘍性性格の増殖であるものと考えられる。

なお、本疾患は、細胞診では診断する機会是比较的まれであり、また、細胞自体に、特異形態やマーカーが存在しないため、診断は困難であると思われるが、S 100 蛋白陽性の histiocytic cell の出現は xanthoma あるいは MFH, liposarcoma, fibrosarcoma などの軟部組織由来の腫瘍ではまれであるので、これら疾患との鑑別に有用であると思われる。

なお、本論文の要旨は第 27 回中国四国病理集談会・スライドカンファレンス (昭和 60 年 5 月) において発表した。

稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲いただきました高知医大第 1 病理・原弘教授に深謝いたします。

Summary

A case of histiocytosis X in a fifty-five year old male is described.

He had a palpable mass in the left inguinal region for two months and destruction of pelvic bones had been first noticed seven years previously. On cytological and histological examination the inguinal tumor consisted of histiocytic cells, xanthoma cells, Touton type and foreign body type giant cells and the other. Histiocytic cells have lobulated nucleus and small amounts of cytoplasm. Immunohistochemically, histiocytic cells showed a positive reaction for S-100 protein, but were negative in reactions to lysozyme and α 1-antitrypsin. On electron microscopic examination Langerhans cell granules (Birbeck granules) were demonstrated in a part of histiocytic cells. Cytophotometric study of nuclear DNA content disclosed that histiocytic cells showed aneuploidy and increased number of cells in G2 and S phase, suggesting that histiocytic cells are neoplastic.

文 献

- 1) 芦原 司・他：落射型顕微蛍光測光法による定量的組織細胞化学，臨床病理，31：33～43，1982.
- 2) Basset, F., et al. : Nouvelle mise en evidence, par la microscopie electronique de particule d'allure Virale dans une seconde forme clinique de l'histiocytose X, le granulome eosinophile de l'os, CR Acad Sc paris, 261 : 5719～5720, 1965.
- 3) Böhm, N. and Sandritter, W. : DNA in human tumors : a cytophotometric study, Current Topics in pathology, 60 : 151～219, 1975.
- 4) Ghadially, F.N. : Diagnostic Electron Microscopy of Tumors pp. 237～242, Butterworths, London Boston, 1980.
- 5) Hashimoto, K. and Tarnowski, W.M. : Ultrastructural studies of racketbodies intraepidermal Langerhans cells and histiocytosis X, Fed. Proc., 26 : 370, 1967.
- 6) Imamura, M., Sakamoto, S., et al. : Malignant histiocytosis : a case of generalized histiocytosis with infiltration of Langerhans granule-containing histiocytes, Cancer, 28 : 467～475, 1971.
- 7) 垣花昌彦・他：悪性線維性組織球腫 (malignant fibrous histiocytoma) とその周辺の疾患の穿刺吸引細胞診上の問題点について，日臨会誌，24 : 426～439, 1985.
- 8) 小島 瑞，高橋 潔：先天性網内系疾患，pp. 561～685，文光堂，東京，1974.
- 9) Louis Lichtenstein : Histiocytosis X, Archives of Pathology, 56 : 84～102, 1953.
- 10) Nakajima, T., et al. : S-100 protein in Langerhans cells, interdigitating reticulum cells and Histiocy-

tosis X cells, Gann, 73 : 429~432, 1982.

- 11) 中西和夫, 藤田哲也 : 組織細胞化学, pp. 155~174, 学際企画, 東京, 1984.
- 12) 小野江為則・編 : 電顕腫瘍病理学, pp. 158, 南山堂, 東京, 1982.
- 13) Shamoto, M. : Langerhans cell granule in Letterer

Siwe disease. An electron microscopic study, Cancer, 26 : 1102~1108, 1970.

- 14) 社本幹博, 須知泰山 : 皮膚・リンパ節内のランゲルハンス細胞, 病理と臨床, 1 : 1647~1654, 1983.
 - 15) 渡辺 昌 : 組織球系疾患研究の現状と展望, 病理と臨床, 2 : 8~17, 1984.
-