症 例

Letterer-Siwe 病の 2 例

——臨床細胞学的検討——

山梨医科大学病理学教室¹⁾, 同 検査部病理²⁾, 越谷市立病院検査部病理³⁾

須田 耕一¹⁾ 三俣 昌子¹⁾ 小山 敏雄²⁾ 弓納持 勉²⁾
 石井 喜雄²⁾ 早川 直美²⁾ 飯野 捷子³⁾ 谷中 誠³⁾

Letterer-Siwe 病の 2 例を臨床細胞学的に検討した。症例 I は 1 歳男児で皮膚の点状出血を主訴として来院。皮膚表面の捺印による細胞診にて細胞質に富んだ組織球性の腫瘍細胞がみられ、核の中央部が彎入していた。症例 II は 1 歳 5 ヶ月の女児で頸部リンパ節腫脹にて来院し、軀幹などに黄色小結節斑を認め、骨には多発性に osteolytic lesion を認めた。皮膚生検断面の捺印標本にて核の切れ込みを伴った組織球性の腫瘍細胞が認められた。このように 2 例の組織球性細胞の核所見は、感染症などにみられる反応性組織球増多症には出現することのない特徴的なもので細胞診断上特に有用である。

Key words : Skin——Cytology——Letterer-Siwe disease——Case report

I. はじめに

Letterer-Siwe 病 (progressive differentiated histiocytosis) は出血性丘疹、貧血、肝脾腫、リンパ節腫脹、発熱などを主症状とするまれな疾患である。本症は Hand-Schüller-Christian 病および好酸球性肉芽腫症とともに Lichtenstein⁵⁾ が提唱した Histiocytosis X というわれ、腫瘍性の組織球の増殖を主徴としている³⁾。

Two cases of Letterer-Siwe disease——A cytologic study——

Koichi SUDA¹⁾, M.D., Masako MITSUMATA¹⁾, M.D., Toshio OYAMA²⁾, M.D., Tsutomu YUMINAMOCHI²⁾, C.T., J.S.C., Yoshio ISHII²⁾, M.T., Naomi HAYAKAWA²⁾, C.T., I.A.C., Shoko IINO³⁾, M.T. and Makoto YANAKA³⁾, M.D.

¹⁾ Department of Pathology, Yamanashi Medical University

²⁾ Division of Pathology, Clinical Laboratory, Yamanashi Medical University Hospital

³⁾ Division of Pathology, Clinical Laboratory, Koshigaya Municipal Hospital

論文別刷請求先 ☎409-38 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東 1110 山梨医科大学病理学教室 須田耕一

昭和 61 年 4 月 30 日受付

昭和 61 年 6 月 20 日受理

著者らは Letterer-Siwe 病の 2 例を臨床細胞学的におよび病理組織学的に検討した。

II. 症 例

症例 I : 1 歳, 男.

主 訴 : 皮膚の点状出血.

既往歴 : 特記すべきことなし.

家族歴 : 特記すべきことなし.

現病歴 : 昭和 54 年 7 月より 9 月にかけて皮膚の点状出血があった。その後もときどき点状出血に気づいた。翌 55 年 4 月初旬、全身倦怠感と皮膚の点状出血があるも食欲は良好であった。同年 4 月 11 日越谷市立病院小児科を受診、肝腫大 (4 横指)、脾腫 (5 横指) と点状出血で入院となった。入院時、肝脾腫と腰部と下腹部の皮膚の点状出血 (図 1) のほか、貧血、血小板減少および赤沈の亢進がみられたが、末梢血には異常細胞はみられなかった (検査データ、表 1)。皮膚表面の捺印による細胞診と組織診により、Letterer-Siwe 病と診断された。

治療はプレドニン 20 mg (2 mg/kg) のみで肝腫大は減少し、点状出血や脂漏性湿疹も消失した。その後 6-MP 25 mg/day, VCR 0.7 mg/W を 6 週間投与し、全身

表 1 症例 I : 入院時検査成績

T.P.	6.3	CRP	+6
A/ α -glob	49.3%/16.6	RA	(-)
GOT	44 U	LE	(-)
GPT	12 U	ASO	20IU 以下
ALP	37 U	寒冷凝集	$\times 8$ 以下
LDH	331 U	mycoplasma	$\times 40$ 以下
TTT	10 KU	α -FP	(-)
ZTT	6.9 U	C ₃	61.5
Urea-N	15.2 mg/dl	IgG	580
T-chol	176 mg/dl	IgA	36
Glucose	92 mg/dl	IgM	39
白血球	7,600	T.B. 細胞	T 67%
赤血球	289×10^4	骨髓像	
Hb	6.5 g/dl	有核細胞数	$18.3 \times 10^4/\text{mm}^3$
Ht	20.5%	巨核球数	$105/\text{mm}^3$
Reticulo	62%	骨髓芽球	1.2
血小板	4.2×10^4	前骨髓球	5.4
血液像		骨髓球	19.0
桿状核球	15.5	後骨髓球	10.2
分葉核球	44.5	桿状核球	10.2
リンパ球	31.5	分葉核球	7.4
単球	5.0	好酸性骨髓球	0.4
好酸球	0	好酸性分葉核球	0.4
骨髓球	3.0	リンパ球	10.0
後骨髓球	0.5	単球	0.8
		形質細胞	0.4
		前赤芽球	0.4
		好塩基性赤芽球	1.4
		多染性赤芽球	32.2
		赤芽球	0.6
M:E=1.6:1			

状態は改善し、肝脾腫も縮小傾向を示し退院した。

細胞学的所見：細胞質に富んだ組織球性の腫瘍細胞が集簇性あるいは孤立性に配列している。核は一般に凹凸のある円形を呈し、しばしば核の中央が著しく彎入し、あるいは coffee beans 様を呈していた (図 2)。一部で不整形の巨大核もみられる。核のクロマチンは全体に増量しており、核小体は一般に不明瞭である。細胞質は淡く均一で、ギムザ染色では大部分で裸核となっている。

病理組織学的所見：表皮直下に組織球性の細胞が密に集簇している (図 3)。同細胞は円形ないし多角形で原形質は明るくやや顆粒状をなしている。核は円形ないし卵円形あるいは切れ込みのある不整形を呈して原形質の中心あるいは偏在性に位置し、核小体が 1 個明瞭である。これらの腫瘍細胞はところどころで表皮内に浸潤し、一部では角層内から皮膚表面に露出している。

症例 II：1 歳 5 ヶ月、女。

主 訴：頸部リンパ節腫脹。

図 1 症例 I : 皮膚の出血性丘疹

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和 59 年 9 月 28 日右頸部リンパ節腫脹を認め Mumps の疑いにて経過観察するも化膿したので同年 10 月 7 日近医にて切開排膿し一度は軽快した。10 月 24

図 2 症例 I の細胞像

ギムザ染色にてほとんど裸核状の細胞が出現し、大部分で核の中央が彎入し、一部では脳回状も呈している。左：皮膚表面よりの捺印、右：生検剖面スタンプ、各ギムザ染色、各×1,000

図 3 症例 I の組織像

組織球性の腫瘍細胞が表皮直下にみられ、表皮内および角層内にも浸潤している。H-E 染色、×100

日突然自立不能となり 10 月 27 日より約 1 ヶ月某病院に入院し、若年性リウマチ性関節炎の診断でケフラールの経口投与を受けた。この頃より体幹に黄色小結節斑が出現した。12 月 5 日左頸部リンパ節腫脹に母親が気づき 12 月 8 日に本院小児科に入院した。入院時（検査データ、表 2）、右上眼瞼など顔面および背部などに一部点状出血を伴った小結節が多発し、両側の頸部には著しいリンパ節腫脹が触知された。X 線的に頭蓋骨、肋骨、肩甲骨、左脛骨、左大腿骨など全身性に osteolytic lesion を認めた。入院後まもなく肝脾腫が著明となった。以上に皮膚生検剖面の捺印標本による細胞像と組織像および骨髓所見とを合わせ Histiocytosis X (Letterer-Siwe 病) と診断し、ピンクリスチン、プレドニンおよび抗生剤にて治療を開始した。12 月下旬には頸部のリンパ節腫脹が軽減、肝脾腫も消失した。その後はときどき発熱や軽い肝腫大および新しい皮疹の出現するような状態が続き 60

表 2 症例 II：入院時検査成績

TP	7.3 g/dl	白血球	9,700
蛋白分画		赤血球	454×10 ⁴
ALB	59.2%	Hb	9.2 g/dl
α1	4.4%	Ht	28.6%
α2	14.6%	血小板数	50.3×10 ⁴
β	8.2%	CRP	1 (+)
γ	13.6%	RA	(-)
Ch-E	0.76	T ₃	71.45 ng/dl
ZTT	6.6	T ₄	4.99 μg/dl
TTT	7.3	CEA	1.25
T.Bili	0.2	α-FP	3.00
D.Bili	0.1	VMA	2.3 mg/day
ALP	393 U	HVA(ニョウ)	2.1 mg/day
LAP	46 U	IgG	1,080
γ-GTP	8 U	IgA	23
LDH	404 U	IgM	206
GOT	19 U	IgE (RIST)	40
GPT	8 U	IgE (PRIST)	700 以上
Na	139 mEq/l		
K	4.3 mEq/l		
Cl	105 mEq/l		
BUN	6 mg/dl		
Amy	70 somogyi

図 4 症例 II の細胞像

原形質に富んだ組織球性の細胞がシート状に配列し、核は偏在性で、切れ込みを伴っている。一部では 2 核のものもみられる。左：パパニコロウ染色、右：ギムザ染色、各×1,000

年 5 月 23 日退院した。

細胞学的所見：胞体に富んだ細胞がシート状あるいは散在性にみられ、核は偏在性で類円形から不整形を呈し、核の切れ込みを伴っている（図 4）。一部では多核の細胞もみられた。クロマチンは顆粒状で均等に分布し、核膜は菲薄で不均等肥厚がみられた。ギムザ染色では、胞体の不明瞭なものが多く、核の切れ込みもより明確であった。

病理組織学的所見：皮膚；胞体の広い大型の組織球性

細胞の浸潤が真皮乳頭および毛嚢周囲に認められる。同細胞の原形質は淡好酸性、やや granular で、免疫染色で S-100 蛋白が陽性を示している (図 5)。核は不整形で切れ込みを有し、核小体はしばしば複数で、核分裂像も散見される。これらの細胞は連続的に表皮内に浸潤している。

骨髓；細胞成分が非常に豊富で、そのなかに組織球性細胞の小集簇をみる。腫瘍細胞は皮膚と同様に淡好酸性でやや顆粒状をなしギムザ染色にて核の彎入所見を認める (図 5 挿入図)。

電子顕微鏡的所見：腫瘍細胞は円形～楕円形で、核のくびれ、切れ込みが著しい。核は heterochromatin に乏しく、淡明にみえる。細胞質内にはミトコンドリアやゴルジ装置、小胞体も認められ、小空胞が多数存在する。それらに混じって、特徴的な桿状構造をもつ短径 35 nm ほどの Birbeck 顆粒がしばしばみられ、ときにラケット状構造もみられる (図 6)。この顆粒は細胞質内に比較的豊富にみられる。隣接する細胞間には上皮様結合は認められない。

III. 考 察

著者らが今回経験した Letterer-Siwe 病の細胞像の

大要は次のようである。すなわち、細胞質に富んだ腫瘍細胞がシート状または散在性に配列し、核は偏在して類円形から不整形を呈し、しばしば核の彎入などの切れ込みがある。ギムザ染色では裸核となることが多く、核の切れ込みもより明確になっている。このなかで核の彎入状の切れ込みは本症に最も特徴的なものであった。核の切れ込みは症例Ⅱでも認められたが症例Ⅰほど typical な彎入ではなく、臨床的にも皮膚病変のほかに頭蓋骨な

図 5 症例Ⅱの組織像

S-100 蛋白陽性の腫瘍細胞が表皮内と表皮下に浸潤している。S-100 蛋白の免疫染色、×200。挿入図は骨髓にみられた同様の細胞で核の中央に明らかな彎入像を認める。ギムザ染色、×400

図 6 症例Ⅱの電顕像

腫瘍細胞は楕円形で、核には切れ込みがみられる。細胞質には挿入図のような特徴的な桿状構造をもつ Birbeck 顆粒が認められる。ウラン鉛二重染色、×8,000、挿入図、×40,000

ど多発性に osteolytic lesion を認め Hand-Schüller-Christian 病との類似性あるいは overlap⁷⁾ を疑わせるものであった。Letterer-Siwe 病, Hand-Schüller-Christian 病および好酸球性肉芽腫を一括した Histiocytosis X という概念⁵⁾は賛否両論があり^{1,8)}, また組織球増殖症全般についても議論の多いところである⁷⁾。臨床の病型分類については Groopmann ら²⁾の diffuse histiocytosis of Letterer-Siwe type (DHX), multifocal eosinophilic granuloma (MEG) および unifocal eosinophilic granuloma (UEG) が繁用されている。しかしいずれにせよ 2 例にみられた組織球性細胞の核所見は、感染症などにみられる反応性の組織球増多には出現することのない特徴的な所見である³⁾。したがって、このような核の彎入所見は細胞診上非常に有用である。特に症例 I は皮膚の出血性丘疹部を直接捺印することにより診断可能な細胞を得ることができた。著者ら⁹⁾は従来より皮膚腫瘍を直接表面より捺印標本作製することにより診断を行っており、特に扁平上皮癌のように表皮を主座とするものには特に利用できた。Letterer-Siwe 病は一般に腫瘍細胞が表皮直下に増生することが多いが、しばしば表皮に浸潤するので表面よりの捺印により診断が可能となっている。本症を含め Histiocytosis X で総称される疾患群の腫瘍細胞には、電顕的に Birbeck 顆粒または Langerhans 顆粒と呼ばれる特異な構造物が存在し⁴⁾、通常のマクロファージと区別できるのはもちろんであるが、最近著しく普及している S-100 蛋白の免疫染色により本症が組織球系の腫瘍として確認でき⁶⁾、核形態や臨床所見より確定診断ができると考えられる。

IV. ま と め

Letterer-Siwe 病の 2 例を臨床細胞学的ならびに病理組織学的に検討し、若干の考察を行った。

山梨医科大学病理・吉田洋二教授のご校閲ならびに電顕標本作製にご協力いただいた同 病理・岩戸 忠技官に感謝致します。なお、症例 I の要旨は鈴木捷子らにより第 23 回日本臨床細胞学会総会 (1982, 大阪) にて発表した。

Summary

Two cases of Letterer-Siwe disease were studied cyto-

logically. Case 1, a one year male suffered from papular skin rash with hemorrhage. Cytology on the smears from the skin surface showed differentiated histiocytic cells with abundant cytoplasm and indented nuclei. Case 2, a one year and 5 months female was noticed cervical lymphadenopathy, yellowish cutaneous rash and multiple osteolytic lesions. The smears from cut surface of skin biopsy showed also histiocytic cells with indented nuclei. Such histiocytic cells with indented nuclei were characteristically found in cases of Letterer-Siwe disease, not in cases of reactive histiocytosis. Therefore, histiocytic cell with indented nuclei is a useful cytologic aspect for diagnosis of Letterer-Siwe disease.

文 献

- 1) Cline, M.J. and Golde, D.W. : A review and reevaluation of the histiocytic disorders, *Amer. J. Med.*, 55 : 49~60, 1973.
- 2) Groopmann, J.E. and Golde, D.W. : The histiocytic disorders : A pathophysiologic analysis, *Ann. Intern. Med.*, 94 : 95~107, 1981.
- 3) 飯島宗一 : Letterer-Siwe 病, Hand-Schüller-Christian 病, Mycosis fungoides および Reticulosis cutis などの特殊な細網症について, *最新医学*, 19 : 1774~1784, 1964.
- 4) 今村正克 : 造血器の腫瘍, 電顕腫瘍病理学 (小野江為則編), pp. 111~170, 南山堂, 東京, 1982.
- 5) Lichtenstein, L. : Histiocytosis-X, integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease and "Schüller-Christian Disease" as related manifestation of a single nosologic entity, *Arch. Pathol.*, 50 : 84~102, 1953.
- 6) 中島 孝 : 神経組織特異蛋白 (S-100 ならびに NSE 蛋白) による腫瘍の免疫組織化学的検索とその診断への応用, *病理と臨床*, 1 : 115~124, 1983.
- 7) Robbins, S.L. and Cotran, R.S. : *Pathologic basis of disease*, 2nd Ed., pp. 797~802, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1979.
- 8) Sims, D.G. : Histiocytosis X, follow-up of 43 cases, *Dis. Child.*, 52 : 433~440, 1977.
- 9) 須田耕一, 鈴木節子, 田村八千代・他 : 皮膚科領域における細胞診の応用, *日臨細胞誌*, 19 : 123~130, 1980.