症 例

Dermatopathic lymphadenopathy の 1 例

——Langerhans cell, interdigitating cell の形態を中心に——

国立善通寺病院検査科病理¹⁾, 香川医科大学病院病理部²⁾大崎 博之¹⁾ 中村 宗夫¹⁾ 船本 康申²⁾

15歳の男性に発生した薬剤誘発性のDermatopathic lymphadenopathy (DL)の1例を報告する。リンパ節捺印細胞診ではリンパ球とともに、Langerhans cell (LC), interdigitating cell (IDC)が多数出現していた。これらLC, IDCは特にPapanicolaou染色上でライトグリーンに淡染する樹枝状突起様の細胞質、微細かつ淡染性のchromatinでしわをもつ核など特徴的な細胞形態を呈していた。また一部のLCの細胞質内にはメラニン顆粒の存在を認めDLを推定した。リンパ節の細胞診でLC, IDCが多数出現する病変にはDL, Histiocytosis Xや皮膚T細胞リンパ腫の初期像、皮膚症状を伴うATL (adult T-cell leukemia)の初期像などがあるが、病変の数はさほど多くなくLC, IDCの特徴的な細胞形態を認識したうえで、臨床診断、臨床経過を十分把握していれば細胞診のみでもかなりの診断の絞り込みができ、また鑑別診断もある程度可能であると考ええる。

Key words: Dermatopathic lymphadenopathy——Lymph node——Imprint cytology——
Case report

I. はじめに

Dermatopathic lymphadenopathy (DL)は全身性の慢性皮膚炎に伴い、表在性リンパ節の腫脹をきたす反応性病変で、その組織学的特徴はリンパ節副皮質領域でのLangerhans cell (LC), interdigitating cell (IDC)の増加である。類似の組織像を呈し鑑別を要するリンパ節病変にHistiocytosis X (HX), 皮膚T細胞リンパ腫の初期像、皮膚症状を伴うATL (adult T-cell leukemia)の初期像などがある。DLは決し

てまれな病変でないにもかかわらず、その細胞所見に対する報告は、われわれの知る限りあまり多くない¹⁾。

今回われわれは、薬剤誘発性のDLのリンパ節捺印細胞診を検討したのでLC, IDCの細胞像を中心に報告しDLの鑑別診断について若干の文献的考察を加えたい。

II. 症 例

患 者: 15歳, 男性

主 訴: 下痢, 下血

既往歴: 8歳時, 扁桃腺除去手術

現病歴: 1994年8月中旬頃より下血が出現。同年11月10日当院受診、潰瘍性大腸炎と診断され11月15日よりSalazosulfapyridine (Salazopyrin[®])の投薬を開始。12月中旬より発熱、全身にびまん性の紅斑性皮疹が出現したため来院、その際肝機能障害も認

A case of dermatopathic lymphadenopathy
Hiroyuki OHSAKI¹⁾, C.T., I.A.C., Muneo NAKAMURA¹⁾,
M.D., Yasunobu FUNAMOTO²⁾, C.T., C.M. I.A.C.

¹⁾Department of Pathology, National Zentuuji Hospital

²⁾Hospital Pathology Laboratory, Kagawa Medical School
論文別刷請求先 ☎ 765 善通寺市仙遊町2の1の1 国立善通寺病院検査科病理 大崎博之

平成8年4月1日受付

平成8年6月14日受理

写真 1 リンパ節捺印細胞像, LC, IDC の細胞質は樹枝状突起様で核には多数のしわを認める (Papanicolaou 染色, $\times 100$)

写真 2 リンパ節捺印細胞像, LC, IDC の細胞質は樹枝状突起様で核には多数のしわを認める (Papanicolaou 染色, $\times 100$)

写真 3 リンパ節捺印細胞像, 中央の LC の細胞質内にはメラニン顆粒(→)を認める (Papanicolaou 染色, $\times 100$)

められ当院に入院となる。肝機能障害の原因として、薬剤、ウイルス感染が疑われ Salazosulfapyridine の投薬を中止。その後、全身性のリンパ節腫脹が出現したため 12 月 26 日に皮膚生検, 右鼠径部リンパ節生検を施行, その際同時にリンパ節捺印細胞診も行った。リンパ節捺印細胞診では多数の LC, IDC が認められ DL を疑った。皮膚生検, リンパ節生検材料を用いた組織学的検索により非特異性真皮炎と DL と診断された。その後、潰瘍性大腸炎, 紅斑性皮疹とも軽快したため 1995 年 2 月 8 日に退院した。3 月中旬より再び下血が出現したため Salazosulfapyridine を投薬したところ, 翌日には全身に紅斑性皮疹が出現し Salazosulfapyridine が原因の紅斑性皮疹と断定して投薬を中止した。

入院時検査所見: 生化学検査では AST 247 IU/l, ALT 212 IU/l, LDH 1371 IU/l, ALP 720 IU/l, γ -GTP 126 IU/l, LAP 147 IU/l と高値を示し, 末梢血液像においては好酸球 7.4% 単球 13.0% と高値を示した。その他の検査値は正常範囲内であった。

細胞所見: Papanicolaou 染色では異型のない各成熟段階のリンパ球とともに, LC, IDC が多数出現していた。LC, IDC は, 約 30 μ m 大でライトグリーンに淡染する豊富な細胞質を持ち, 細胞質の縁には不規則な樹枝状突起を認めた。核は楕円形～類円形で長軸方向にしわを持つものが多く, コーヒー豆様や腎型など不規則な形を呈していた。また核縁は薄く, chromatin は非常に微細かつ淡染性であった (写真 1, 2)。一部の LC の細胞質内には茶褐色のメラニン顆粒を認めた (写真 3)。一方, May-Giemsa 染色では, LC, IDC の細胞質は弱塩基性に明るく染色されており, Papanicolaou 染色同様一部の LC の細胞質内にはメラニン顆粒を認めた。しかし, Papanicolaou 染色でみられた樹枝状の細胞突起, 核のしわなど LC, IDC に特徴的な形態は不明瞭であった (写真 4)。また, Papanicolaou 染色では確認できなかった所見として好酸球が多数出現していた。

組織所見: リンパ節生検材料では, リンパ節の基本構造は保たれており, リンパ節縁縁と副皮質が腫大していた (写真 5)。リンパ節縁縁と副皮質には腎型の核を持つ LC, LDC を多数認めた (写真 6)。一部の LC の細胞質内には細胞診同様, メラニン顆粒が存在していた。皮膚生検では, 真皮内に血管周囲リンパ球浸潤を認めたほかに, LC が増加していた。

写真 4 リンパ節塗印細胞像。LC, IDC の特徴である樹枝状突起様の細胞質, 核のしわなどの所見は Papanicolaou 染色に比べ不明瞭である (May-Giemsa 染色, $\times 100$)

写真 5 リンパ節の組織像。リンパ節辺縁に LC, IDC の増生を認める (H-E 染色, $\times 10$)

写真 6 リンパ節の組織像。LC, IDC は腎型の核を有し, 細胞質辺縁には不規則な突起を認める (H-E 染色, $\times 40$)

写真 7 リンパ節の組織像。LC, IDC は S-100 蛋白陽性である (免疫組織化学染色, $\times 40$)

免疫組織学所見: 20% ホルマリン固定, パラフィン包埋後の組織標本に各種の一次抗体を用いて, avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) 法を施行した。使用した一次抗体は S-100 蛋白, $\alpha 1$ -anti-chymotrypsin ($\alpha 1$ ACT), KP-1, UCHL-1, L26, PCNA (proliferating cell nuclear antigen) (以上 DAKO 社) である。結果は皮膚生検で, LC が S-100 蛋白, $\alpha 1$ ACT 陽性, KP-1, UCHL-1, L26, 陰性であり, リンパ節生検ではリンパ節辺縁と副皮質領域の LC, IDC が S-100 蛋白 (写真 7), $\alpha 1$ ACT 陽性, KP-1, UCHL-1, L26, PCNA 陰性であった。

電子顕微鏡所見: リンパ節の辺縁と副皮質領域を中心に電顕的観察を行った結果, 細胞質内に Birbeck 顆粒が存在する細胞を多数認め (写真 8) LC に一致すると考えた。

以上の所見より, DL, HX, 皮膚 T 細胞リンパ腫の初期像などが疑われたが, 紅斑性皮膚疹の原因が薬剤と断定されたこと, 皮膚, リンパ節とも異型リンパ球の出現を認めなかったこと, HX にはやや年齢が高いこと, 全身に紅斑性皮膚疹がみられる他, リンパ節, 真皮以外に LC の増加を認めなかったこと, LC の細胞質内のメラニン顆粒の存在などの所見より DL と診断された。

写真 8 電子顕微鏡像, LC の胞体内に Birbeck 顆粒(→)を認める

III. 考 察

DL のリンパ節の組織学的特徴は副皮質領域の拡大であり, その原因は副皮質での LC, IDC の増加である. DL のリンパ節捺印細胞診を観察した結果, 異型のない各成熟段階のリンパ球とともに LC, IDC が多数出現していた. LC, IDC は細胞診, 特に Papanicolaou 染色上において樹枝状突起様の細胞質, 微細かつ淡染性の chromatin でしわを持つ核などの特徴的な細胞形態を示し, マクロファージなどとの鑑別は比較的容易であった. 詳細に観察すると, 一部の LC の細胞質内には茶褐色のメラニン顆粒を認め, このことは細胞診で DL を推定する一つの根拠となった. May-Giemsa 染色での LC, IDC の細胞形態は Papanicolaou 染色で顕著であった樹枝状突起様の細胞質, しわをもつ核などの特徴的所見が不明瞭であった. May-Giemsa 染色で核のしわなどの所見が不明瞭になるのは, 固定前の乾燥操作により細胞が平面的になり立体的な細胞形態が失われるためと考える. また一部の LC の細胞質内には Papanicolaou 染色同様メラニン顆粒を認めたが, その色調は濃紺~黒褐色であった.

LC は主に表皮内に, IDC はリンパ節の副皮質に存在する樹状細胞であり, 両者とも抗原提示細胞として

同じ機能を有する. また LC, IDC の形態はきわめて類似しているため細胞診で両者を鑑別するのは困難である. しかしながら LC, IDC の持つ特徴的細胞形態を示し, 細胞質にメラニン顆粒を認めた場合, メラニンは正常では皮膚, 毛髪, 中枢神経, 副腎などにしか存在しないこと, また LC は弱いながらも貪食能を有するが, IDC は貪食能を持たないこと²⁾などから少なくともその細胞は LC として矛盾しないと考える. 最も特徴的な LC と IDC の鑑別点は電子顕微鏡像で LC に Birbeck 顆粒の存在を認めることである. 以前は Birbeck 顆粒の有無が唯一の鑑別点とされていたが, LC, IDC の細胞学的, 免疫学的特性が明らかになるにつれて, 新たな鑑別点が見出されている. なかでも, S-100 蛋白, CD1a による免疫染色は両者の鑑別において非常に有用とされている. 社本ら³⁾は S-100 蛋白, CD1a の免疫染色を用いて DL のリンパ節副皮質領域を詳細に検討した結果, S-100 蛋白, CD1a とともに陽性を呈する LC が, S-100 蛋白陽性, CD1a 陰性を呈する IDC と比較し圧倒的に多く増加の主体は LC であろうとし, また同時に, これら CD1a 陽性細胞の大部分が PCNA 陰性であることは, 副皮質内 LC の増殖能力が弱くこの場で増殖するものではないことの間接的証明であると指摘している. 事実われわれの症例でもリンパ節辺縁, 副皮質に増加した LC, IDC は PCNA 陰性であった. DL でリ

リンパ節副皮質領域に LC が増加する機序は、皮膚炎の発生により真皮内に LC が増加し抗原物質を捕獲、輸入リンパ管を経由したのち所属リンパ節の副皮質に移動して T リンパ球に抗原物質を提示するものと考えられる。

リンパ節の細胞診で多数の LC, IDC が出現してきた場合、考えられる病変として DL, HX, 皮膚 T 細胞リンパ腫の初期像、皮膚症状を伴う ATL の初期像などがある。DL の場合、異型のないリンパ球とともに LC, IDC が多数出現し、一部の LC の細胞質内にはメラニン顆粒を認める。またマクロファージや好酸球が増加する場合もある。

HX は Letterer-Siwe 病, Hand-Schüller-Christian 病, 骨の好酸性肉芽腫という 3 疾患の総称である。HX は LC の存在する臓器であればどこにでも発生するが、そのほとんどが全身型でリンパ節に病変が限局することはきわめてすくない。しかしごくまれに骨の好酸性肉芽腫が他臓器の病変を伴わないでリンパ節に原発することがある。HX のリンパ節の細胞診では、リンパ球を背景に HX 細胞が出現する。HX 細胞には電顕的に Birbeck 顆粒が認められ、免疫組織化学的にも LC と一致することから HX 細胞は LC であることが確認されており⁴⁾、現在では HX を Langerhans cell histiocytosis と呼ぶべきとされている。同系列の細胞である LC と HX 細胞の細胞診での鑑別、すなわち DL と HX の鑑別はやや困難と考えるが、上述のように HX はほとんどの場合全身性であること、好発年齢が 10 歳以下であること、HX 細胞は LC に比べ大小不同、N/C 比の増加、核形不整などの異型を認めることや核分裂像が割合豊富に出現すること⁵⁾、また HX 細胞では LC のようにメラニン顆粒を細胞質内に認めることはないと言われていること¹⁾などを参考にすればある程度の鑑別は可能と考える。

Mycosis fungoides (MF), Sézary syndrome などの皮膚 T 細胞リンパ腫や皮膚症状を伴う ATL (adult T-cell leukemia) の場合、LC, IDC とともに異型リンパ球を認めれば DL との鑑別は容易であるが、これらの病変の初期では、全く異型リンパ球が出現せず DL の像のみのことがあり注意が必要である。特に MF でも MF 細胞が小型の場合、MF 細胞が出現していても正常リンパ球との鑑別が困難なことがある。そのため一見 DL 様であっても背景のリンパ球を十分観察し、リンパ球に異型がないことを確認する必要がある。

Salazosulfapyridine は潰瘍性大腸炎の治療薬として頻用されているサルファ剤である。本症例では Salazosulfapyridine の再投薬により翌日に紅斑性皮疹が出現したこと、回復期に各種ウイルス抗体価の上昇を認めないことから紅斑性皮疹の原因を Salazosulfapyridine と断定した。リンパ節捺印細胞診で DL を疑った場合には、既往歴、臨床診断、臨床経過を参考にし皮膚症状の原因が薬剤と確認できれば HX, 皮膚 T 細胞リンパ腫, ATL などを否定する一つの根拠となり得ると考える。

なお薬剤による皮疹、紅斑が原因で起こった DL の場合、病因からすると薬剤性リンパ節症に分類するべきかもしれない。本症例も紅斑性皮疹の原因は Salazosulfapyridine とほぼ断定されており、DL 類似の薬剤性リンパ節症とすることも可能である。しかしながら形態学的診断、特に細胞診では DL と DL 類似の薬剤性リンパ節症との鑑別は不可能と考えたため今回は薬剤誘発性の DL という表現を用いた。

以上、DL の際のリンパ節捺印細胞診、特に LC, IDC の細胞形態と鑑別診断を中心に述べた。リンパ節の細胞診で多数の LC, IDC が出現する病変はさほど多くないため、LC, IDC の特徴的な細胞形態を認識したうえで、臨床診断、臨床経過を十分把握していればかなり診断を絞り込むことができ、また鑑別診断もある程度可能であると考えられる。

稿を終えるに当たりご指導いただいた国立病院四国がんセンター病理、万代光一先生、当院皮膚科、長江哲夫先生、同薬剤科、山本 宏氏、武藤 佳氏に感謝致します。

Summary

We report the case of a 15-year-old boy with drug induced Dermatopathic Lymphadenopathy (DL). Cytological examination of the patient's inguinal lymph node by touch preparation showed the appearance of many Langerhans cells (LC) and interdigitating cells (IDC) mixed with lymphoid cells in various stages of maturation. Characteristic features of LC and IDC were the presence of light greenish-stained dendritic cytoplasm and multiple-grooved nuclei containing fine chromatin on Papanicolaou stain. Additionally, some LC contained melanin pigments in the cytoplasm. In consideration of these cytological findings, we diagnosed DL. There are other diseases that show this type of lymphadenopathy accompanied by numerous LC and IDC.

However, we speculate that precise assessment based on the clinical course and cytological examination of lymph nodes provide the correct diagnosis of most DL cases.

文 献

- 1) 中本 周, 森脇美恵, 細谷星一, 深沢義明. Dermatopathic lymphadenitis の 1 例, 日臨細胞誌 1987; 26: 1135~1138.
- 2) 花岡正男, 玉置憲一. 免疫細胞, 東京: 文光堂, 1992: 100~107.
- 3) 社本幹博, 長田明子. 皮膚病性リンパ節症, 病理と臨床 1994; 12: 381~382.
- 4) 元井 信. Histiocytosis X, 病理と臨床 1994; 12: 309~314.
- 5) 小島 端, 編. リンパ節の病理, 東京: 文光堂, 1985: 52~55.
- 6) 船本康申, 岸田不二夫, 河野幸治, 荻野哲朗, 小林省二, 大森正樹. Interdigitating cell の形態, 日臨細胞香川会誌 1990; 2: 30~33.
- 7) 畠 榮, 鐵原拓夫, 物部泰晶, 広川満良, 真鍋俊明. Charcot-Leyden Crystal 貪食組織球を認めた頸部リンパ節好酸性肉芽腫の 1 例, 日臨細胞誌 1994; 33: 717~721.
- 8) 玉置邦彦. ランゲルハンス細胞, 皮膚臨床 1993; 35: 1201~1206.
- 9) 弘井 誠, 森木利昭, 橋本真智子, 松崎圭祐, 園部宏, 山根敏子. 成人男性の Histiocytosis X の 1 例. 日臨細胞誌 1986; 25: 706~711.
- 10) 玉置昭治, 山本真由美. サラゾスルファピリジンによる紅皮症型薬疹の一例, 皮膚臨床 1992; 34: 479~482.