症 例

骨好酸球性肉芽腫の1例

——好酸球の細胞学的特徴に関して——

徳島大学医学部病理学第1講座¹⁾, 川崎医科大学附属病院病理部²⁾,徳島大学医学部附属病院病理部³⁾若槻 真吾¹⁾ 広川 満良¹⁾ 鐵原 拓雄²⁾ 山口 美紀³⁾高井チカ子³⁾ 山田 順子³⁾ 佐野 壽昭¹⁾

背景: 好酸球性肉芽腫に出現する Langerhans 細胞の細胞像に関する報告は多いが, 好酸球の形態的特徴を詳細に述べた報告はない。われわれは本疾患に出現する好酸球が通常の炎症に伴うものとは形態的に異なると考えられたので, その細胞所見を中心に報告する。

症例: 1歳, 女児で, 右翼口蓋窩に4×4×3 cm 大の充実性の腫瘍がみられた。術中迅速時に作成した捺印塗抹H&E染色標本や術中迅速H&E染色組織標本では好酸性顆粒の認識が困難であった。また, 好酸球の61%が3分葉以上であり, 平均分葉数は2.7であった。

結論: Papanicolaou 染色による細胞診や術中迅速組織診断では好酸球を好中球と見誤りやすく, 診断的落とし穴になる危険性が示唆された。当該病変が疑われた場合にはGiemsa染色標本を併用することが必要と考えられる。

Key words: Eosinophilic granuloma——Cytology——Eosinophils——Hypersegmentation——Langerhans cell

I. はじめに

好酸球性肉芽腫は小児に好発し, 骨破壊を主体とする疾患であるが, 真の腫瘍か否かについては未だ議論

Eosinophilic granuloma of the bone—Cytologic feature of eosinophils—

Shingo WAKATSUKI¹⁾, M.D., Mitsuyoshi HIROKAWA¹⁾, M.D., F.I.A.C., Takuo KANAHARA²⁾, C.T., C.M.I.A.C., Miki YAMAGUCHI³⁾, C.T., I.A.C., Chikako TAKAI³⁾, C.T., I.A.C., Junko YAMADA³⁾, C.T., I.A.C., Toshiaki SANO¹⁾, M.D.

¹⁾Department of Pathology, University of Tokushima School of Medicine

²⁾Department of Pathology, Kawasaki Medical School Hospital

³⁾Pathology Section, Tokushima University Hospital

論文別刷請求先 〒770-8503 徳島市蔵本町3の18の15 徳島大学医学部病理学第1講座 若槻真吾

平成11年10月22日受付

平成12年2月18日受理

が分かれている¹⁾。本疾患で増殖している細胞は皮膚表皮に存在する Langerhans 細胞であり, 最近では Letterer-Siwe 病, Hand-Schuller-Christian 病と併せて Langerhans 細胞組織球症と呼ばれることが多い。組織学的には, 増殖している Langerhans 細胞は淡エオジン好性の豊富な細胞質を有する中～大型の類円形～多角形細胞であり, 核の形が特徴的で, 腎型, ラグビーボール状, コーヒー豆状と形容される。クロマチンは繊細で, 小型の明瞭な核小体を有し, 核膜は明瞭である。症例により程度は異なるが, 好酸球の混在も本疾患に特徴的である。

好酸球性肉芽腫の診断に細胞診は有用とされており, 現在までその細胞診所見について多くの報告がなされてきた^{2,3)}が, 随伴する好酸球の形態に着目した報告はない。最近, われわれは骨好酸球性肉芽腫の1例を経験し, この病変に出現する好酸球が通常の炎症に伴うものとは形態的に異なると考えられたので, そ

の細胞所見を中心に報告する。

II. 症 例

1歳、女児。入院1週間前、両親が右頬部の腫脹に気づき、近医を受診した。感染症が疑われ、抗生剤の投与を受けたが改善せず、増大傾向を示した。CTおよびMRI検査にて右翼口蓋窩に4×4×3 cm大の充実性の腫瘍がみられた (Photo. 1)。この腫瘍は頭蓋底の一部を破壊して頭蓋内へ進展していたため、精査加療目的で当学附属病院小児科に入院した。入院時、右頬部の腫脹以外に特記すべき身体所見はみられず、血液、生化学検査にても異常値を認めなかった。生検目的で右頬部外切開が行われた。腫瘍内部は赤色～暗褐色で充実性であったが、非常に脆弱であった。

III. 細胞所見

術中迅速診断用に提出された腫瘍の一部から捺印塗抹標本を作成し、95% エタノールにて湿固定後、迅速 hematoxylin and eosin (H & E) 染色を行った。標本上には類円形ないし多角形の中～大型細胞が集簇性に出現していた (Photo. 2 a)。この中～大型細胞はH & E染色に淡染性で、広い細胞質を有し、核細胞質比は比較的低かった。核は類円形、卵円形、腎形と様々で、核の切れ込み像も目立った。ラグビーボール状あるいはコーヒー豆状と形容される核クロマチンの

Photo. 1 MRI shows a mass in the right pterygopalatine fossa. The mass invades to the cranial fossa

線状構造も観察された。核クロマチンは繊細で、核膜は明瞭であり、小型の明瞭な核小体を有する細胞も散見された。背景には分葉核を有する炎症細胞が多数出現していた。この炎症細胞の細胞質内顆粒は不明瞭で、その70%が3分葉以上を呈し、好中球様であった。後に行った Papanicolaou 染色でも同様の特徴を有する中～大型細胞が多数集簇性あるいは孤立散在性に出現していた (Photo. 2 b)。背景の炎症細胞の細胞質内顆粒は同様に不明瞭で、好中球様であった。乾燥固定後の Giemsa 染色標本では、背景の炎症細胞に一部好中球が含まれていたものの、大部分の細胞は好酸性顆粒を有し、好酸球であった (Photo. 2 c)。好酸球と好中球の出現率はおおの 71%, 29% であった (Table 1)。また、Giemsa 染色標本にて背景の好酸球および好中球の分葉核の比率を算出したところ、好酸球は3分葉以上を呈する細胞がその61%を占めて

Photo. 2 Langerhans cells and eosinophils with hypersegmentation are seen. Eosinophilic granules are indistinct in Photos a and b (a : H & E stain, b : Papanicolaou stain, c : Giemsa stain, ×100)

Table 1 Percentage of Nuclear Segmentation of Inflammatory Cells in Eosinophilic Granuloma

	Single	Two	Three	Four	Five & more	Total
<u>Tumor</u>						
Eosinophils	3 [4]	25 [35]	36 [51]	6 [9]	1 [1]	71 [100]
Neutrophils		2	3	17	7	29
Total	3	27	39	23	8	100
<u>Peripheral blood</u>						
Eosinophils	3 [15]	12 [60]	5 [25]			20 [100]

[] : percentage in eosinophils

おり, 平均分葉数は2.7であった。好中球は5分葉以上を呈する細胞がその24%を占めており, 平均分葉数は4.0であった。

一方, 患者の末梢血では好酸球は全白血球の0.8%を占め, 平均分葉数は2.1であった (Table 1)。

IV. 組織所見

術中迅速用に作成した凍結組織標本では, 類円形の中～大型細胞が明らかな構造を示さず, びまん性に密に増生し, 背景には多数の炎症細胞の浸潤を伴っていた。中～大型細胞の核は円形, 楕円形で, 一部は腎型のものや核縁の切れ込みを有するものも混在していた。核膜は比較的厚く, 核クロマチンは繊細で, 一部の核でコーヒー豆状の切れ込みが認められた。炎症細胞は個々の大型細胞間に存在し, 3分葉以上の核が目立ち, 細胞質には特殊顆粒は観察されにくく好中球様であった (Photo. 3 a)。ホルマリン固定後に作成した組織標本では炎症細胞のほとんどは好酸性の特殊顆粒を有し, 好酸球であることが判明した (Photo. 3 b)。免疫組織化学染色では, 増生する大型細胞はS-100蛋白 (DAKO), CD1a (Immunotech) に陽性であった。

V. 電顕所見

大型細胞の細胞膜には細長い細胞突起が発達しており, 細胞接着装置は観察されなかった。細胞質内, 特に細胞膜直下にはBirbeck顆粒が認められた (Photo. 4)。核形はきわめて不整で, 核質はユークロマチンに富んでいた。好酸球には3分葉を有するもの

Photo. 3 Histology of eosinophilic granuloma. Eosinophil granules are not apparent in the frozen section (a : frozen section, b : formalin-fixed section, $\times 100$)

がみられた (Photo. 5)。好酸性顆粒は大きさ, 性状ともに通常のものと比較して異常はみられなかった。

VI. 考 察

好酸球性肉芽腫はLangerhans細胞組織球症の一種であり, 組織学的には主として増殖するLangerhans細胞と好酸球, 好中球, リンパ球などの炎症細胞から構成されている¹⁻³⁾。本例でみられたLangerhans細胞は形態学的にも免疫組織化学的にも定型的であった。

本疾患の細胞学的診断は, 特有の形態を示すLangerhans細胞の出現と好酸球の存在から比較的容易であると報告されている^{2,3)}。そして, Langerhans細胞の形態的特徴についても多くの記載がなされてきた。しかし, 随伴する好酸球の形態的特徴を詳細に述べた報告はない。

われわれは本例を経験して好酸球に関する二つの興味ある所見に注目した。その一つは, 術中迅速時に作

Photo. 4 Electron microphotograph showing Langerhans cells ($\times 7,200$) and Birbeck granule (insert, $\times 34,000$)

Photo. 5 Eosinophil showing hypersegmentation (Electron microphotograph, $\times 8,000$)

成した捺印塗抹H&E染色標本や術中迅速H&E染色組織標本にて好酸性顆粒の認識が困難なことであった。後に染色したPapanicolaou染色標本でも同様であった。一方, Giemsa染色標本と永久標本として作成したホルマリン固定後パラフィン切片でのH&E染色では明瞭に好酸性顆粒が観察された。この違いは固定液や固定方法に起因すると考えられた。迅速H&E染色やPapanicolaou染色は95%エタノール湿固定であり, Giemsa染色は乾燥後メタノール固定, 永久切片はホルマリン固定である。湿固定では, 可動性のある細胞成分が流動性の固定液と接触するため, 好酸性顆粒の構造の変化が起こりやすいと考えられる⁹⁾。乾燥固定後のGiemsa染色では固定前の状態で顆粒がスライドガラスに固着され, 水分が失われるため構造の変化が少ないと考えられる。また, エタノールとGiemsa液に含まれるメタノールの違いが関与している可能性も否定できない。迅速H&E染色やPapanicolaou染色にて好酸性顆粒が認識されにくい原因がいかに関わらず, われわれはそれらの標本を観察する際にその事実を認識していることが大切である。

もう一つの興味ある所見は炎症細胞が過分葉を呈していたことであった。本症の背景に出現した好酸球は61%が3分葉以上であり, 平均分葉数は2.7であった。好中球でも5分葉以上を呈する細胞が24.1%を占めていた。通常の炎症時に出現する好酸球が3分葉以上を呈することはまれである^{8,9)}。気管支喘息や潰瘍性大腸炎患者の末梢血の好酸球は2.4前後の平均分葉数を示す⁷⁾が, 本患者の末梢血では好酸球の平均分葉数は2.1であるのに対し, 腫瘍部では2.7と明らかに異常といえる過分葉を呈していた。好中球も同様に悪性貧血やステロイドの投与時に過分葉がみられることはよく知られている^{8,9)}が, 本症における過分葉の記載はわれわれの調べた限り見当たらない。実験的には, 好酸球の過分葉を引き起こす物質として eosinophilic chemotactic factor-A, platelet agglutinating factor, histamine, phytohemagglutinin-lymphocyte culture medium, IFN- γ , IL-3+GM-CSFなどが報告されている¹⁰⁾。本症で増殖しているLangerhans細胞は様々なサイトカイン, たとえばIL-1, IL-6, TNFなどを分泌することが知られており¹⁾, これらが好酸球や好中球の過分葉の原因になっている可能性も考えられる。

われわれは好酸球性肉芽腫の1例を報告し, 術中迅

速時に作成した捺印塗抹H&E染色標本や術中迅速H&E染色組織標本では好酸性顆粒の認識が困難であることと, 好酸球が過分葉を呈することを明らかにした。したがって, Papanicolaou染色による細胞診や術中迅速組織診断において好酸球を好中球と見誤りやすく, 診断的落とし穴になる危険性が示唆される。当疾患が疑われた場合にはGiemsa染色標本によって確認することが必要と考えられる。なお, 本症でみられた好酸球の細胞学的特徴が好酸球性肉芽腫において普遍的かどうかは, さらに検討が必要と思われる。

Abstract

Background : Many studies of the morphology of Langerhans cells in eosinophilic granuloma have been reported, but there have been no reports describing the morphology of eosinophils in detail.

Case : A one-year-old female presented with a solid mass in the right pterygopalatine fossa, measuring 4×4×3 cm. H & E-stained imprint cytology specimen revealed Langerhans cell and eosinophils that showed hypersegmentation and indistinct eosinophilic granules. Three and more segmentation was observed in 61% of eosinophils. The lobe index was 2.7.

Conclusion : Since eosinophils seen in eosinophilic granuloma show hypersegmentation and indistinct eosinophilic granules, we may mistake them for neutrophils in Papanicolaou-stained smears. When this disease is suspected, Giemsa-stained smears should be used.

文 献

- 1) Lieberman, P.H., Jones, C.R., Steinman, R.M., Erlandson, R.A., Smith, J., Gee, T., et al. Langerhans cell (eosinophilic) granulomatosis. A clinicopathologic study encompassing 50 years. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996 ; 20 : 519~552.
- 2) Elsheikh, T., Silverman, J.F., Wakely, P.E., Jr., Holbrook, C.T., Joshi, V.V. Fine-needle aspiration cytology of Langerhans' cell histiocytosis (eosinophilic granuloma) of bone in children. *Diagn. Cytopathol.* 1991 ; 7 : 261~266.
- 3) Demille, P., Weihing, R., Sun, C.C. Intraoperative diagnosis of osseous eosinophilic granuloma by touch preparation : report of two cases with immunohistochemistry and electron microscopy. *Diagn. Cytopathol.* 1996 ; 14 : 68~71.

- 4) 田島基男, 社本幹博, 山本紀美江. 細胞診の基礎と応用, 臨床検査技師・細胞検査士になるために. 名古屋: 名古屋大学出版会, 1990.
 - 5) Archer, G.T. The function of the eosinophil. *Bibl Haematol.* 1968 ; 29 : 71~85.
 - 6) Bedrossian, C.W.M. malignant effusions, a multimodal approach to cytologic diagnosis. New York : Igakushoin, 1994 : 56.
 - 7) Sparrevoorn, S., Wulff, H.R. The nuclear segmentation of eosinophils under normal and pathological conditions. *Acta Haematol.*, 1967 ; 37 : 120~125.
 - 8) Davenport, J. Macrocytic anemia. *Am. Fam. Physician.* 1996 ; 53 : 155~162.
 - 9) Eichacker, P., Lawrence, C. Steroid-induced hypersegmentation in neutrophils. *Am. J. Hematol.* 1985 ; 18 : 41~45.
 - 10) Chihara, J., Nakajima, S. Induction of hypodense eosinophils and nuclear hypersegmentation of eosinophils by various chemotactic factors and lymphokines in vitro. *Allergy Proc.* 1989 ; 10 : 27~32.
-