男児陰茎にみられた Histiocytosis X の 1 例

大樹会回生病院泌尿器科 (部長: 横田武彦)

横 田 武 彦 淡 河 洋 一

香川医科大学第一病理学教室 (主任: 大森正樹教授)

三 木 洋 大 森 正 樹

A CASE OF HISTIOCYTOSIS X OF THE PENIS

Takehiko Yokota and Yoichi Aga

Department of Urology, Daijukai Kaisei Hospital

(Director: T. Yokota)

Hiroshi Miki and Masaki Ohmori

Department of Pathology, Kagawa Medical College

(Director: Prof. M. Ohmori)

A case of localized histiocytosis X of the penis was reported. The patient was a 9-year-old boy who had several tumor lesions on the glans penis and inner layer of prepuce. Biopsy specimens were studied by H-E staining and immunohistochemical staining for S-100 protein (S-100), lysozyme (Lys), leucocyte common antigen (LCA), and Leu-M1. They revealed diffuse infiltration of many atypical histiocytes, which were shown to be S-100⁺, Lys[±], LCA⁻ and Leu-M1⁻. This indicates that these cells were derived from T-zone histiocyte system.

After complete remission of these tumors, the other one arose from anal mucosa. In the literature we could find only one case of a primary penile lesion reported by Myers and others¹⁰⁾.

Key words: histiocytosis X, penile tumor, S-100 protein

要旨: 陰茎にみられた Histiocytosis X の症例を報告した。症例は9歳男児で、亀頭および包皮内板に数個の半米粒大無痛性腫瘍が認められた。諸検査にて他臓器には異常はなかった。

生検標本の HE 染色では異型組織球のびまん性浸潤がみられ、これらの細胞は免疫組織化学的には S-100⁺, Lys[±], LCA⁻, Leu-M1⁻ という結果であった。以上よりこれらの異型細胞は T-zone 組織球系由来と考えられ、Histiocytosis X と診断した。本症例は特別の治療を加えることなく、6 カ月後には完全消退した。その後肛門粘膜に異所発生がみられ、電顕にて Langerhans 顆粒が確認された。

陰茎原発の Histiocytosis X は文献的には Myers ら¹⁰⁾ の 1 例しか見当らなかった。

キーワード: 組織球症 X, 陰茎腫瘍, S-100 蛋白

結 言

Histiocytosis X は T-zone histiocyte とよばれる細胞から発生した腫瘍とされるが病因論的に不明な点が多い。皮膚は好発部位の一つであるが陰茎に見られることは極めてめずらしい。われわれは9歳男児の亀頭包皮に初発し、自然消退したのち数カ月後に肛門粘膜に発生した本症の1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 9歳男児。

主訴: 排尿時陰茎痛。

既往歴, 家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 平成元年8月ごろ亀頭包皮に無痛性の軟らかな小腫瘍が多発しているのに気付くも放置。そのうち排尿痛を伴い9月8日当科外来を受診した。

初診時現症: 体格中等度, 栄養良好。胸腹部に理学学的異常所見なし。表在性リンパ節の腫脹を認めない。

初診時局所所見: 包皮を翻転すると恥垢が溜まっており、これを取り除くと粟粒大から半米粒大の軟らかな淡紅色の腫瘍が数個、亀頭、冠状溝、包皮内板にか

図1 病初期にみられた陰茎腫瘍

図2 陰茎腫瘍生検標本，HE染色強拡大40×3.3倍
（異型細胞には不規則なくびれや切れ込みを有する
大型の核がみられる）

けて丘疹状に散在していた（図1）。

検査結果：末梢血球数に異常はなかったが白血球分類で単球が10%とやや増加していた。

血液生化学的検査：異常なし。尿検査：異常なし。ウイルス抗体価：EBV-VCA抗体が320倍と高値。免疫リンパ球検査：T-cell 61.3%（正常68～81.8%），B-cell 27.8%（13.4～21.8%），OKT-4 36.4%（32.3～48.7%），OKT-8 28.2%（18.8～32.6%），OKT4/T8比1.29（1.54～1.94）。胸部X線撮影，全身骨シンチスキャン，腹部超音波断層撮影：異常なし。

治療経過：Gentamycin軟膏にて龟头包皮炎症による排尿痛はすぐ改善したものの，腫瘍はわずかながら増大傾向を示したため同年10月4日，腫瘍の一つを生検した。

組織学的検査結果：HE染色では真皮浅層を中心にびまん性増殖を示しており，個々の腫瘍細胞は，細胞

図3 抗S-100蛋白抗体染色（PAP法）（異型細胞の核，胞体が強陽性に染っている）

図4 肛門粘膜にみられた異所性再発

質が豊富で核は大型で不規則なくびれや切れ込みを有し，強い異型を示していた（図2）。腫瘍細胞の浸潤部位にはリンパ球，形質細胞，好酸球の浸潤も伴っていた。peroxidase-antiperoxidase法による抗S-100蛋白抗体（以下S-100）染色ではほとんどの異型細胞で核および胞体が強陽性に染った（図3）。その他のmonoclonal抗体を用いた免疫組織化学的検査においてleucocyte common antigen（LCA）染色では表層近くのリンパ球と思われる細胞が陽性に染ったが異型細胞は陰性であった。Lysozyme（Lys）は陽性を示したわずかな細胞とそうでないものが混在していた。Leu-M1ではeosinophilic cellと思われる小型分葉核細胞

図5 肛門部腫瘍の電顕所見, 38,000倍 (ラケット状あるいは短桿状の Langerhans 顆粒で横縞をもつ中央線が認められる)

のみが陽性で、異型細胞は染らなかった。以上の所見より Histiocytosis X と診断した。

その後の経過：手術を予定していたが腫瘍の縮小傾向がみられたので経過観察としたところ、平成2年3月末には完全に消滅した。しかし平成2年6月初旬に肛門粘膜に小腫瘍が発生し(図4)、切除した組織は包皮部生検組織と全く同じ所見を示した。電顕にて細胞質内にラケット状の、あるいは短桿状で中央縞を有する本症特有の Langerhans 顆粒が認められ(図5)異所性再発と診断した。

考 察

組織球増殖性疾患のうち、Letterer-Siwe 病、Hand-Schüller-Christian 病、好酸球性肉芽腫症の3者は臨床的特徴、発生部位などから区別されているが、病理学的には基本的に同一疾患であるとの考え方から、1953年 Lichtenstein¹⁾がこれらをまとめて Histiocytosis X と名付けた。しかしこの3者は“X”の名が示すごとく、その本態についていまだに不明な点があり、臨床症状の差異や相互に移行型も存在することより、1981年 Groopmann ら²⁾は unifocal eosinophilic granuloma, multifocal eosinophilic granuloma, diffuse histiocytosis of Letterer-Siwe type の3型に病型分類した。組織球については議論のあるところであるが、渡辺³⁾は組織中において増殖も可能で、食食能を有し、リンパ系免疫応答に重要な働きをする細胞と定義している。組織球系腫瘍の由来に関しては近年2系統の細胞についての研究が進んでいる。

その一つが、骨髄の stem cell から血液 monocyte の形を経て血管外に浸出していった monocyte macrophage 系の細胞で、これを mononuclear

phagocytic system (単球-大食細胞系：以下 MPS 系)と呼ぶ³⁾。これらの細胞は CEA に対する抗体と交差反応を示す物質 nonspecific cross reacting antigen with carcinoembryonic antigen (以下 NCA) や、Lys を有するのが特徴である⁴⁾。もう一つは1983年渡辺ら⁵⁾によって提唱された T-zone histiocyte 系の細胞で、皮膚や口腔粘膜にみられる Langerhans 細胞(以下ラ氏細胞)がその代表的な細胞である。ラ氏細胞は細胞表面に幼若リンパ球の有する OKT-6抗原を有し、胞体内に電顕で観察される Langerhans 顆粒が存在し、核、胞体が S-100 で染色される特徴がある。このほか表皮には indeterminate cell が、リンパ節、脾臓、胸腺には interdigitating cell と呼ばれる細胞があり、Langerhans 顆粒を有しないという以外はラ氏細胞と酷似した形態、性格を示す。従ってこれらの細胞も T-zone histiocyte 系に属する。これらはいずれも NCA や Lys を欠くので、MPS 系細胞と鑑別可能である。

われわれの症例は S-100⁺, Lys[±], LCA⁻, Leu-M1⁻ であることより T-zone 組織球系由来と考えられ、電顕像と合わせて Histiocytosis X と確診した。

現時点では stem cell からの細胞分化が完全には解明されておらず、その増殖性、腫瘍性疾患の位置付けには議論の多いところであり、いろいろな名称でよばれているが“true”histiocytomas は LCA, Leu-M1, Lys などに染る⁶⁾MPS 系細胞由来とされている。また類似疾患である fibrous histiocytoma は monocyte に対する抗体⁶⁾とともに fibroblast に対する抗体も有し⁶⁾S-100蛋白抗体に染らない⁷⁾ことより、いずれも本症とは鑑別がつく。

社本ら⁸⁾は OKT-4/Leu-3a monoclonal 抗体染色を用いた観察で Histiocytosis X 細胞は陽性であったがラ氏細胞では真皮内のものは弱陽性、表皮内のものは陰性であったことより OKT-4/Leu-3a は幼若細胞に陽性であり、成熟化するにつれて陰性化することが分かった。このことは Histiocytosis X がラ氏細胞の腫瘍化したものであるとする推論の裏付けとなるとしている。しかし原田ら⁹⁾の症例のごとく Langerhans 顆粒の認められない Histiocytosis X も報告されている。これを治癒過程あるいは成熟過程に基づく生物学的分化の差とみるか、あるいは indeterminate cell や interdigitating cell のように Langerhans 顆粒をはじめから持たない T-zone 組織球由来と捉えるかは難しいところである。

Histiocytosis X の臨床像は多彩であり、骨、皮膚、

軟部組織などの他に肝, 脾, 肺, 消化管などが侵されることが多い。皮膚は Histiocytosis X の好発部位の一つではあるが, 陰茎にみられたという報告はきわめてめずらしく, 調べ得た範囲では Myers ら¹⁰⁾の1例しか見出し得なかった。しかし井戸ら¹¹⁾が「最初は単発性にみえても進行すると多発性となる場合が多い」と注意しているとおり, われわれの症例も当初は unifocal eosinophilic granuloma と思われたが, 初発病巣の完全消滅後に肛門粘膜に異所性発生をみた。今後さらに厳重な観察が要求される。

結 語

陰茎に発生した Histiocytosis X の1例を報告した。本症例は特別の治療を加えることなく6ヵ月後には完全消滅したが, その後肛門粘膜に異所性再発をみた。異型組織球は免疫組織化学的には S-100⁺, Lys⁺, LCA⁻, Leu-M1⁻で T-zone 組織球系由来と考えられた。電顕にて Langerhans 顆粒が確認された。陰茎原発の Histiocytosis X は文献的には Myers ら¹⁰⁾の1例しか見当らなかった。

本論文要旨の一部は第46回日本泌尿器科学会四国地方会にて報告した。

文 献

- 1) Lichtenstein, L.: Integration of eosinophilic granuloma of bone, "Letterer-Siwe disease", and "Schüller-Christian disease" as related manifestation of a single nosologic entity. *A.M. A. Arch. Pathol.*, 56, 84—102, 1953.
- 2) Groopmann, J.E. and Golde, D.W.: The histiocytic disorders: A pathophysiologic analysis. *Ann. Intern. Med.*, 94, 95—107, 1981.
- 3) 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.
- 4) 森嶋隆文, 檜垣美奈子, 清村妙子, 落合豊子, 渡辺昌: Histiocytosis X および類縁疾患の S-100 蛋白, リゾチームおよび NCA 蛋白分布に関する免疫組織化学的研究。日小皮会誌, 3, 303—308, 1984.
- 5) Watanabe, S., Nakajima, T., Shimosato, Y., Sato, Y. and Shimizu, K.: Malignant Histiocytosis and Letterer-Siwe disease. *Cancer*, 51, 1412—1424, 1983.
- 6) Roholl, P.J.M., Kleyne, J. and Van Unnik, J.A. M.: Characterization of tumor cells in malignant fibrous histiocytomas and other soft-tissue tumors, in comparison with malignant histiocytes. *Am J. Pathol.*, 121, 269—274, 1985.
- 7) McClinton, S. and Steyn, J.: Renal malignant fibrous histiocytoma. *Brit. J. Urol.*, 65, 109—111, 1990.
- 8) 社本幹博, 宮嶋 忍, 大城 一, 荻野博司, 藤本正夫: Langerhans 細胞および Histiocytosis X 細胞の免疫電顕的研究。藤田学園医学会誌, 9, 191—194, 1985.
- 9) 原田利夫, 杉原隆英, 斎藤 誠, 三瓶 亮, 岸本宏史, 吉村安郎: 下顎骨病変を伴った Histiocytosis X の1例。日口外誌, 33, 1202—1206, 1987.
- 10) Myers, D.A., Strandjord, S.E., Marcus, R.B. Jr., Pierson, K.K. and Walker, R.D. III: Histiocytosis X presenting as a primary penile lesion. *J. Urol.*, 126, 268—269, 1981.
- 11) 井戸正流, 佐藤邦彦, 中林 孝, 神谷 斉, 桜井 實: 小児期にみられる組織球増殖疾患。小児科臨床, 40, 1571—1576, 1987.

(1990年9月18日受理)