Chédiak-Higashi 症候群における炎症反応

——増悪期の血球貪食について——

小宮山 淳・赤羽太郎^{*1)}、重松秀一^{*2)}

Inflammatory response in Chédiak-Higashi syndrome—phagocytosis of blood cells in the accelerated phase An accelerated (lymphoma-like) phase is characteristic of Chédiak-Higashi syndrome (CHS), and it may develop in consequence of reactive rather than neoplastic response.

The accelerated phase was studied in two children with CHS by the electron microscopic and histological methods. The electron microscopy of the bone marrow in the accelerated phase and the histological examination at autopsy demonstrated prominent phagocytosis of erythrocytes and nucleated cells as well as mononuclear cell infiltration. The phagocytosis of autologous blood cells was particularly prominent in the tissues from the bone marrow, liver, spleen and lungs.

Peripheral neutrophils and monocytes of CHS were demonstrated to ingest autologous leukocytes and erythrocytes when they were mixed with bacteria *in vitro*. Such distorted phagocytic ability of CHS phagocytes appears to be related to the prominent phagocytosis of blood cells in the accelerated phase, being responsible for pancytopenia.

Atsushi Komiyama・Taro Akabane^{*1)}, Hidekazu Shigematsu^{*2)}

^{*1)} Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine

^{*2)} Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine

key words: Chédiak-Higashi syndrome, phagocytosis

Chédiak-Higashi 症候群 (CHS) は、常染色体性劣性遺伝形式をとる比較的まれな疾患であり、部分的色素沈着低下、日光過敏症、易感染性などがみられる^{1,2)}。特徴的な所見の一つとして、白血球に巨大顆粒が存在する。臨床に注目される病態に、増悪期 (リンパ腫様病変) accelerated phase があり、CHS 患者の多くはこれで死亡する¹⁻³⁾。増悪期には、発熱、リンパ節腫大、肝脾腫、汎血球減少がみられ、その発症機構は十分解明されていないが、感染に対する特異な炎症性反応とも考えられている¹⁾。

筆者らは、CHS 2 小児例において、増悪期に著明な血球貪食を認め、また好中球や単球が細菌貪食に際し、自己の血球を取り込むことを見いだした。CHS の食細胞にみられるこのような異常な (distorted) 貪食能は、増悪期の血球貪食とも関連し注目されるので報告する。

症 例

症例は 2 例であり、主な臨床症状を表 1 に示した。白

血球には、特徴的な巨大顆粒が認められた。

症例 1³⁾ は、11 カ月に発熱、著明な肝脾腫、汎血球減少があらわれ、増悪期となった。血清ビリルビン値は上昇 (3.6 mg/dl)、骨髓像は低形成性で、病的芽球はみられなかった。prednisolone, vincristine, vinblastine により臨床症状は改善したが、一時的であり、増悪、改善を繰り返していた。20 カ月ごろにはこれら薬剤に反応しなくなってきたため、colchicine を併用したところ、汎血球減少の改善がみられた (図 1)。しかしながら、その効果も一時的であり、増悪期のまま 23 カ月で死亡した。

症例 2 は、8 カ月で増悪期となり、prednisolone 投与により臨床症状の一時的な改善がみられたが、2 カ月後に死亡した。

(1) 症例 1 の主な病理学的所見

骨髓 (胸骨、腰椎) は赤色髄で細胞性であった。脾は 230 g、肝は 750 g で、いずれも腫大していた。全身のリンパ装置は萎縮していた。

病理組織学的に、骨髓、脾、肝、肺などに赤血球や白血球の貪食像が著明であった (図 2)。特に骨髓の細網細胞、脾の髄索細網細胞、肝の Kupffer 星細胞、肺の肺胞マクロファージなどにいちじるしい血球貪食像が認め

*1) 信州大学医学部小児科学教室

*2) 信州大学医学部第一病理学教室

表 1 2 症例の臨床症状

症例	診断時 年 齢	性	主な身体的所見	血 液 所 見			増悪期（リン パ腫様）の発 症年齢	死亡年齢
				ヘモグロビン (g/dl)	白血球数 (/mm)	血小板数 ($\times 10^4$ /mm)		
(1)	2 カ月	女性	部分的白児症 皮膚の日光過敏症 肝脾腫	9.6	1,600	18.8	11 カ月	1 歳11 カ月
(2)	2 カ月	女性	部分的白児症 眼球振盪 羞明 皮膚化膿症 リンパ節腫 肝脾腫	7.2	19,000	16.2	8 カ月	10 カ月

図 1 症例 1 の臨床経過(死亡前 5 カ月間)

られた。また全身の諸臓器へリンパ球様細胞が浸潤していた。

方 法

(1) 増悪期骨髄の電顕的観察

増悪期を発症した時点で採取した骨髄血を、2.5%グルタルアルデヒドで90分、1%オスミウム酸で90分固定し、型通り脱水、包埋、超薄切片作製、酢酸ウラニールとクエン酸鉛で染色後、日立 HS-8 型電顕にて観察した⁴⁾。

(2) 増悪期の白血球にみられる貪食能の電顕的観察

増悪期の経過中にヘパリン加末梢血を採取し、buffy coat を得た。対照として、健常人の buffy coat を同様に作製した。これら白血球浮遊液をそのまま、あるいはそれにブドウ球菌を混和(細胞:細菌=1:5)し、37°C で120分インキュベートした。ついで遠沈により細胞集塊を作製し、上と同様に固定、脱水、包埋、超薄切片作製、電子染色を行い、電顕にて観察した。

成 績

(1) 増悪期骨髄の電顕的観察

図 2 骨髄の組織像

好中球、リンパ球、赤血球などが貪食されている。(HE 染色、 $\times 990$)

骨髄の有核細胞はほとんどがリンパ球と細網細胞であり、細網細胞は赤血球や白血球などを盛んに貪食していた(図3)。貪食された血球は限界膜に囲まれ、ほぼ正常な形態をとどめているものから、ほとんどその形態を失ったものまであった。

(2) 増悪期の白血球にみられる貪食能の電顕的観察

好中球、単球はブドウ球菌を貪食したが、貪食された細菌の形態変化は乏しく、殺菌消化能の低下が窺われた。

また、増悪期前におけると同様⁵⁾、好中球と単球が自己の白血球あるいはまれに赤血球を貪食した。白血球とブドウ球菌を混和し、120分インキュベートした際に、好中球、単球の約20%が自己の白血球と密接し、その細胞質の一部を取り込んでいた(図4,5)、リンパ球にはこのような貪食能はなかった(図5)。白血球とブドウ球菌を混和しないときにも、まれに白血球貪食像が見いだされたが、その頻度は、増悪期前と同様⁵⁾ 1%未満であった。このような血球貪食能は、健常人の白血球には認められなかった。

図3 増悪期骨髄の電顕像

いずれの細胞も細胞質内に血球の一部を貪食している。(×12,000)

図4 好中球による自己血球貪食の電顕像

向かって左側の細胞には好中球の二次顆粒とChédiak-Higashi 封入体が認められ、右側の細胞にはブドウ球菌が貪食されている。左側の細胞が右側の細胞の一部を深く取り込んでいるのがわかる。(×28,000)

考 察

CHS に特徴的な増悪期の本態については、まだ十分解明されていないが、組織学的にはびまん性のリンパ球様細胞浸潤が観察される^{1,2)}。さらに赤血球や有核細胞の貪食像が、主要な組織学的所見の一つとして報告されてきている^{1,2,6)}。筆者らの2症例においても、骨髄の電顕像および病理組織学的検索から明かなように、赤血球や白血球の貪食が顕著であった。増悪期におけるこの

図5 単球による自己血球貪食の電顕像

単球はブドウ球菌を貪食し、さらにリンパ球の細胞質を取り込んでいる。(×9,000)

ような血球貪食の存在は、増悪期の病態を理解するうえに重要であり、その臨床的意義が注目される。

临床上、増悪期では汎血球減少が必発であるが^{1,2)}、その発症機構は、盛んな血球貪食に基づく血球破壊亢進によっても説明できよう。症例1では、貪食阻害物質(microtubulytic agent)である vincristine, vinblastine, colchicine などの投与により、増悪期の汎血球減少が改善されており、この可能性が強く示唆される。

増悪期における著明な血球貪食と関連し、CHS 食細胞に見いだされた異常な(distorted)貪食能が注目される。今回の電顕的観察で明かなように、CHS の食細胞は、細菌貪食に際し、細菌のみならず自己の白血球や赤血球を貪食する。したがって、CHS においては、感染症などを契機に食細胞の異常な貪食能が刺激され、自己の血球を盛んに取り込むことが十分ありえよう。実際、増悪期が細菌感染などと関連して発症している症例の報告もみられる²⁾。

増悪期が感染に伴って発症するならば、増悪期において血球貪食能がさらに亢進しているかどうか興味ぶかい。今回の *in vitro* の電顕的観察では、増悪期の血球貪食能は増悪期前のそれと同様であったが、これは臨床的改善が得られたときに検索したためかもしれない。

CHS では、NK 細胞とK細胞機能が低下しており、この障害が増悪期発症の一因とも考えられている^{3,6)}。さらに、食細胞にみられる異常な貪食能が、この特異な病態と関連していることは確かであろう。しかしながら、NK、K細胞や、食細胞の免疫学的欠陥とリンパ球様細胞浸潤との関連性、あるいはこれらが増悪期発症にどのように関与しているかは不明であり、今後明らかにされていくものと思われる。

結 語

Chédiak-Higashi 症候群(CHS) 2 例の増悪期を電顕的, 病理組織学的に観察した.

増悪期骨髓の電顕的観察, 諸臓器の病理組織学的検索では, 赤血球や有核細胞の貪食像が顕著であった.

電顕的観察により, CHS の末梢好中球や単球が, 細菌貪食に際し, 自己の白血球や赤血球を貪食することが見いだされた.

増悪期に出現する著明な血球貪食は, 食細胞の異常な(distorted)貪食能と関連しており, それが汎血球減少の一因となっているものと思われた.

文 献

- 1) Padgett, G.A., Reiquam, C.W., Gorham, J.R., Henson, J.B., O'Mary, C.C.: Comparative studies of the Chédiak-Higashi syndrome. *Am. J. Pathol.* 51 : 553-571, 1967.
- 2) Blume, R.S., Wolff, S.M.: The Chédiak-Higashi syndrome. Studies in four patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 51 : 247-280, 1972.
- 3) Saitoh, H., Komiyama, A., Norose, N., Morosawa, H., Akabane, T.: Development of the accelerated phase during ascorbic acid therapy in Chédiak-Higashi syndrome and efficacy of colchicine on its management. *Brit. J. Haematol.* 48 : 79-84, 1981.
- 4) Komiyama, A., Kawai, H., Miyagawa, Y., Akabane, T.: Childhood lymphoblastic leukemia with natural killer activity. Establishment of the leukemia cell lines retaining the activity. *Blood* 60 : 1429-1436, 1982.
- 5) Komiyama, A., Saitoh, H., Yamazaki, M., Kawai, H., Miyagawa, Y., Akabane, T., Ichikawa, M., Shigematsu, H.: Hyperactive phagocytosis by circulating neutrophils and monocytes in Chédiak-Higashi syndrome. *Scand. J. Haematol.* in press.
- 6) Valenzuela, R., Aikawa, M., O'Regan, S., Makker, S.: Chédiak-Higashi syndrome in a black infant. A light and electron microscopic study with special emphasis on erythrophagocytosis. *Am. J. Clin. Pathol.* 65 : 483-494, 1976.
- 7) Haliotis, T., Roder, J., Klein, M., Ortaldo, J., Fauci, A.S., Herberman, R.B.: Chédiak-Higashi gene in humans. I. Impairment of natural-killer function. *J. Exp. Med.* 151 : 1039-1048, 1980.
- 8) Klein, M., Roder, J., Haliotis, T., Korec, S., Jett, J.R., Herberman, R.B., Katz, P., Fauci, A.S.: Chédiak-Higashi gene in humans. II. The selectivity of the defect in natural-killer and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J. Exp. Med.* 151 : 1049-1058, 1980.