悪性組織球症，悪性細網症

—臨床的診断と組織学的診断の異同について—

北 堅吉，大野 敏之，白川 茂

三重大学医学部第二内科

Malignant Histiocytosis in Clinical Aspect

Kenkichi Kita, Toshiyuki Ono, Shigeru Shirakawa

The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Mie University

Twenty one patients were diagnosed as “malignant histiocytosis (MH)” according to clinical manifestations, for example severe inflammatory reactions, progressive pancytopenia, huge hepatosplenomegaly, and the presence of hemohagocytic cells in bone marrow. In comparison with large anaplastic cell lymphoma, the clinical features of “MH” patients were characterized by the systemic symptoms and rapid clinical course. Cells with histiocytic appearance in these patients were classified in to 3 subgroups on the basis of the morphologic atypism; blastic, intermediate, or mature type. Histiocytic cells from 17 out of 21 patients belonged to the blastic or intermediate type, suggesting the neoplastic nature. Hemophagocytic cells without remarkable atypism, which were observed in bone marrow of the most patients, showed the mature type appearance, and were recognized as activated histiocytes. In 6 “MH” patients with neoplastic cells, 3 patients were recognized as histiocytic disorder, 2 as T-cell one, and one as B-cell one according to the immunophenotype and immunogenotype.

Interestingly, one of the T-cell type showed phenotype of CD2+CD3-CD4-CD8-EAG+ with large granular lymphocyte (LGL) appearance, and another CD2+CD3+CD4-CD8-EAG+. LGL also increased in the terminal phase of a “MH” patient with B-cell neoplasm. In addition, either neoplastic or benign LGL disorders revealed “MH” like systemic symptoms in occasion. Thus, LGL/T γ cells as well as the hemophagocytic cells are thought to play a main role for the hematopathologic and clinical manifestation of “MH” in reticuloendothelial system, especially in spleen, and hyper-production of cytokines by these cells may closely related the systemic and unregurable symptoms, tentatively named “cytokine-crisis”

はじめに

悪性組織球症は1939年の Scott と Robb-Smith による Histiocytic Medullary Reticulosis (HMR) の報告以来¹⁾，その名称は諸大家の炎症論や腫瘍論的立場を反映し，多岐にわたってきたが，Rappaport

の Malignant Histiocytosis (MH) がもっぱら使用されてきた²⁾³⁾。最近では，特徴ある表現型，組織への浸潤増殖様式，巨核球出現を伴う“anaplastic”な細胞形態を示す腫瘍を Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) との名称で一疾患単位として提唱されており^{4)~6)}，病理学的に診断された MH は

この疾患に属するとの報告が多い⁷⁾。

しかし、臨床的に HMR や MH を診断する例ではその経過中に病理形態学的に悪性を証明されることは少なく¹³⁾、強度の炎症所見を中心とした消耗性病態を特徴としている。この点について、1970年代までは病理組織学認識と必ずしもかけ離れてはいなかったが、ALCL では組織学的腫瘍論に力点がおかれ、“MH”の呼称について臨床的視点と病理学的視点に振れ現象が生じている。

本報告では臨床的に“MH”と診断された例について、この様な現状をふまえ、その病態が ALCL の理解のごとく一腫瘍性に帰結されるか否かについて自験例を中心に検討を加えた。

対象症例と細胞形態

臨床的に“MH”と診断された21例を対象とした。なお、血清学的に virus 感染症と診断された Virus Associated Hemophagocytic Sndrome (VAHS) は本検討より除外した。その臨床像を表 1 に示すが、高熱や体重現象などの高度の全身性消耗性症状、肝脾腫、汎血球減少症、血管内播種性凝固症候群をきたし、多くは急激な死の転帰を来した。骨髓中には

表 1 「MH」および「ALCL」と診断された例の臨床像（自験例）

	MH	ALCL
例数：	21例	10例
年齢（歳）：	8～71	10～84
性差（男：女）：	11：10	4：6
発熱：	16／21	6／10
血球減少症：	17／21	2／10
臓器腫大：		
肝	19／21	2／10
脾	18／21	0／10
LN	2／21	7／10
皮膚	1／21	4／10
DIC	10／21	1／10
治療反応性：		
CR 率	14% (3／21)	40%
生存期間	1wk～>15M	7M～>42M

DIC、発病初期より存在した例。

一般的に MH は全身性、ALCL は局在性臨床像を特徴とする。

大型で異型性の強い細胞や激しい貪食能を有する組織球様異型細胞が数%みられ、その形態は我々のかつて試みた分類⁹⁾の各群のいずれかに相当した（表 2）。I、II 型細胞は腫瘍性が強く疑われ血球貪食は乏しく、一方 III 型細胞は強い貪食を示すなど反応性とみなしうる。今回検討した症例 21 例中 17 例が I 群あるいは II 群に分類され形態学的には腫瘍の性格を示す症例が大部分であった（表 3、4）。I、II 型細胞の出現した例において III 型細胞も少なからず増殖していることが多いが、形態的連続性に乏しい。その意味では、I、II 型細胞出現例は腫瘍性と考えられるが、通常の造血器腫瘍に比較し腫瘍量は乏しく、むしろ III 型細胞が病態形成の主体を反映している可能性を示している。

異型細胞の腫瘍性と起源

初症時にこれらの細胞の表現型や遺伝子解析による同定は一般に困難であり、腫瘍性性格を示す細胞の同定は末期或いは剖検時になされることが多い。また、III 型細胞は細胞化学的に単球一大食細胞型であることは弱ペルオキシダーゼ反応やリゾチーム陽性よりほぼ確実とみなされる⁸⁾。表 5、6 に腫瘍性の確定された例の性状と細胞起源を示す。この様に“MH”様病態を示しかつ腫瘍性と考えられた症例の細胞起源は様々であり、免疫グロブリン重鎖遺伝子再構成を伴っていたが組織球系と判断された例も見られた（表 6、症例 6）⁹⁾。また、B 細胞抗原とみなされている L26 陽性例が遺伝子検索により非リンパ球系腫瘍と診断されたことから、本抗原発現による“MH”様疾患の細胞起源判断については注意を要する（同、症例 5）。

一方、ALCA と診断された症例は表現型、遺伝子型解析より大部分リンパ球系と判断されたが（文献 6 参照）、その臨床病態は表 1 に示す様に“MH”が全身性症状を主たる特徴としているのに比し、局在的病態を示し、異なっていた。このことは、腫瘍細胞の性状が必ずしも“MH”様病態形成の中心をなしていないことを示唆していた。

“MH”様病態に関与する細胞成分

最近、natural killer (NK) 活性の主体をなす細胞成分として large granular lymphocyte (LGL) が注目されている。LGL は CD2 陽性であるが、CD3 陽性群と陰性群に大別され、前者は再構成 TCR 遺伝子型、後者は胚細胞型 TCR 遺伝子型であること

表2 「MH」に出現する病的(組織球様)細胞(骨髓塗沫 MG 標本)

TYPE	I	II	III
大きさ (μ):	20~30	24~40	>40
胞体:	円~橢円	橢円~不整	不整
	中等度	中等度	広い
	好塩基性	好塩基性	淡明
顆粒	(-)	(-)~(+)	(+)
空胞	(-)	(+)	(+)
核:	円~橢円	橢円~多型	橢円~多型
核網	繊細	網様	粗、凝集
核小体	(+)	(-)~(+)	(-)
貪食:	(-)~(+)	(-)~(+)	(++)

表3 「MH」例の腫瘍性、非腫瘍性

	例数	確認例	推定例	異型細胞形態		
				I	II	III
腫瘍性:	17	11	6	4	13	0
非腫瘍性:	4	0	4	0	2	2

臨床経過,末梢血液像,骨髓像の細胞形態より総合的に判断した。非腫瘍性と判断した4例中2例でII型の異型細胞が出現したが、III型細胞との連続性が比較的容易に認められた。

が判明している。LGLは炎症のみならずそれ自身の腫瘍化に伴い増加することが知られている¹⁰⁾。LGL性腫瘍の性状についてはなお明らかではないが、急性型病型例や(表5, 6, 症例1, 2)¹¹⁾、慢性の経過後急性転化をきたした例が“MH”様病態を示したことは注目された¹²⁾。また、反応性とみなされたLGL増加症においてもその急性期にはやはり“MH”様病態がみられた。一方、初発時“MH”と診断され、剖検によりB細胞リンパ腫と確定診断された症例で、増悪期にLGLの増加が認められた(表5, 6, 症例3)。今回の検討では、本例のみLGL細胞についての検索が可能であったが、上記のLGL増加症の病態や、VAHSにおけるLGL/NK系細胞の増加は“MH”様病態形成(組織球活性化)に深く関わっていることを強く示唆する。VAHSはEBV感染症と密接な関連があるが、最近LGL系腫瘍細胞内にEBVゲノムが確認されていることも注目され

る。

最近、消化管免疫におけるCD3(+)CD4(-)CD8(+)TCR $\alpha\beta$ (-) $\gamma\delta$ (+)細胞、即ちintraepithelial lymphocytes (IEL)の重要性が指摘されているが¹³⁾、CD3(-)LGLや腸管上皮以外のCD3(+)CD4(-)CD8(-)TCR $\alpha\beta$ (-) $\gamma\delta$ (+)細胞がキラー活性を有することから、これらの細胞も類似した機能を有する可能性が考えられている。Isacsonらの提唱した消化管原発の“MH”がT細胞に由来していることが明らかにされているが¹⁴⁾、その表現型がこのT細胞に由来する可能性が高い。このことも、“MH”様病態にLGL系細胞が関与する可能性を支持する所見と考えられる。

LGL白血病で、末期に“MH”様病態を示し、多発性の消化管穿孔にて死亡した症例で、腫瘍細胞がTNFと γ IFNを産生していることが確認され(島根医大、小谷博士による)、“MH”様病態がLGLな

表 4 確定された腫瘍例の増殖様式と増殖部位

	確認臓器	例数	T ／NK	B ／組織球	単球	不明	備考
腫瘍形成例	LN	1			1		
	皮膚	1			1		卵巣腫瘍原発？
腫瘍非形成例	脾, 肝	5	2	1	1	1	
	骨髓	2				2	白血化
確認不可例		12					CD30(+) 1例,
(反応性？)* (4)		(4)					slg(+) 1例を含む

＊, 形態学的に正常組織球の反応性増殖と考えられた例。

表 5 「MH」様病態で発症し、腫瘍性の確定した症例の臨床像

症例	主訴	臓器腫大				血球減少症 (組織球増生)	貪食像	白血化	DIC	LDH	治療	効果	生存期間
		肝	脾	LN	皮膚								
1. CT 17/F	不明熱	+	+	-	-	進行性 (赤, 血小板)	-	末期	±	著高	VP/ CHOP	PR	15M
2. HK 20/M	不明熱	+	+	-	-	進行性 (赤, 血小板)	+	末期	+	著高	VP	NR	3M
3. YF 39/M	不明熱	+	+	-	-	進行性 (汎血球減少)	+	なし	-	著高	VP	NR	2M
4. KY 29/F	不明熱	+	+	-	-	*進行性 (汎血球減少)	-	なし	+	著高	COP	NR	2M
5. MK 29/F	不明熱	+	+	-	-	進行性 (赤, 血小板)	+	末期	-	著高	COP +ACNU	PR	9M
6. KU 41/F	不明熱	+	+	-	-	進行性 (汎血球減少)	-	なし	-	著高	VEPA	PR	3M

症例 1 は文献11, 症例 6 は文献 9 参照。

＊経過中, 皮膚, 卵巣腫瘍出現

どの炎症関連細胞成分が産生する細胞産生因子の引起す“cytokine crisis”とも呼ぶべき病態として認識することの可能性を示し、興味深い。この方面からの検討は今後の課題であり、“MH”様病態の本態を明らかにすると期待される。

おわりに

“MH”の臨床病態は活発な血球貪食にみられるように、網内系器官、特に脾臓を中心とした組織球細胞の活性化に求められ、感染、腫瘍を問わず多くの病因が引き金になり得ると考えられる。その意味では、リンパ節でのリンパ球系細胞の活性化を主体とする「免疫芽球性リンパ節症」と対比して認識される網内系疾患であり(図1)、より適切な名称が必要であろう。

謝 辞

本検討にあたり、貴重な症例の臨床的、病理組織学的、免疫学的、ウイルス学的検討に御協力、御助言頂きました、亀崎洋(京都大学第一内科)、津谷寛(福井医科大学第一内科)、小谷宏行(島根医科大学第二内科)、大野陽一郎(天理よろづ相談所病院血液内科)、那須芳(大阪赤十字病院内科)、太田千鶴子(松阪中央病院内科)、上村泰弘(武内病院内科)、川上恵基、池田健(三重大学第二内科)、巽英二(神戸大学臨床検査部)、難波紘二(広島大学総合科学部)の諸先生方に深謝致します。また、研究の一部は文部省科学研究費および厚生省がん研究助成金の助成によった。

表6 「MH」様病態で発症し、腫瘍性の確定した症例の表現型、遺伝子型より推定された細胞起源

組織型	POX	NBE	ACP	Lyz	CD13	CD14	CD15	CD2	CD7	MT1	CD20	L26	Ia	CD30	EMA	Ig	TCR γ	TCR β	起源
1. 赤脾髄 浸潤	-	-			-	-	-	+	+	-	-	-	-	-		G	R	R	T γ
2. D. Mix.	-	-	-	-	-	-	-	+	*	-	-			+		G	G	G	LGL (NK)
3. 脾, 肝 ビマン性浸潤	-			-	-		-	-	-	-	-	+	+	-	-	R	G	G	B細胞 (M, λ)
4. 皮膚, 卵巣 単芽球性肉腫	-			+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	G	G	G	単球系
5. 脾 ビマン性浸潤	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	G	G	G	単球系?
6. D. L. ? (洞浸潤-)	-	+	+	±	+	+	-	-		-				-		R	G	G	単球系?

遺伝子検索例はいずれも腫瘍細胞が20%以上存在しており、検索上特に問題はないと考えられた。

*, CD16 (Leu11)陽性。

◇, Ig 軽鎖は胚細胞型。

図1 網内系構成細胞の系統的反応を主体とした病態

文 献

- 1) Scotte RB & Rob-Smith AHT : Lancet 2 : 194, 1939
- 2) Rappaport H : Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1966, 48
- 3) 北堅吉, 亀崎洋 : 病理と臨床 2 : 55, 1984
- 4) Stein H, et al : Blood 66 : 848, 1985
- 5) 中村栄男, 他 : 日網会誌 29 : 293, 1989
- 6) 那須芳, 山辺博彦 : 日網会誌 29 : 313, 1989
- 7) Delsol et al : Am J Pathol 130 : 59, 1988
- 8) 亀崎洋, 北堅吉 : 日網会誌 27 : 241, 1987
- 9) Kamesaki H, et al : Cancer 62 : 1306, 1988
- 10) Oshimi K : Leukemia 2 : 617, 1988
- 11) 太田千鶴子, 他 : 臨床血液 31 : 214, 1990
- 12) Ohno Y, et al : Cancer 64 : 63, 1989
- 13) Bonneville M, et al : Nature 333 : 855, 1988
- 14) Isaacson PG, et al : Lancet II:688, 1985