組織球増殖疾患の再検討

青笹 克之¹⁾, 大澤 政彦¹⁾, 名井 陽²⁾

1) 奈良医大第一病理

2) 大阪大学医学部病理病態

Reevaluation of diseases with histiocytic proliferation

Katsuyuki Aozasa¹⁾, Masahiko Ohsawa¹⁾, Akira Myoui²⁾

1) Nara Medical University, Department of Pathology

2) Osaka University Medical School, Department of Pathology

Recent advances in immunology and molecular biology revealed that majority of cases previously defined as true histiocytic neoplasias proved to be T-and B-cell lymphomas. We presented here several examples: Tr-lymphoma, malignant hisiocytosis-like B-cell lymphoma malignant histiocytosis presenting as lethal midline granuloma(MH-LMG). The MH-LMG is considered now to be a proliferation of natural killer cells by several investigators.

We reviewed 1,766 cases with malignant lymphoma and related diseases diagnosed at 17 hospitals situated in Osaka and Hyogo prefectures. On purely morphological grounds, thirty-five cases were selected as candidates of true histiocytic tumor, of these enzyme and immunohistochemical procedures were made on 23 cases. The results showed that 12 cases (52%) were of B-cell type, three cases (13%) T cell type, six cases (26%) true histiocytic type and two cases null cell type. Therefore frequency of cases with true histiocytic neoplasias among cases with malignant lymphoma and related conditions in Japan may be 0.5%.

表1に良く用いられる組織球増殖疾患の分類を示すが¹⁾, 点線より上段の疾患は臨床的および組織学的に特徴的な所見を示す事, そして何よりも大部分の疾患が反応性であり, 腫瘍性格の検証が必要とされないことなどから, 従来より問題とされることは少なかった。一方, 下段の二疾患, 特に悪性組織球症(以下, MHと略す)についてはその増殖細胞の本態を含めていろいろと論議されており, 網内系学会においても最近10年間にMHについての発表は30回を数えている。その理由としてMHは1966年,

Rappaportにより“組織球および前駆細胞のneoplastic, invasive proliferation”と定義されたことが挙げられよう²⁾。neoplasticと判定する根拠は以前は増殖している組織球様細胞に“異型性”があることで良しとされていたが, neoplasticというからには病巣部におけるclonalな増殖の存在の証明が必要となってくると, B細胞では免疫グロブリン軽鎖のclonality, 免疫グロブリン遺伝子の再構成そしてT細胞ではレセプター遺伝子の再構成によるclonalityの検証が可能となっているのに反し, 組織

表1 Family of histiocytic disorder

Diseases	nature
Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy	non - neoplastic
Virus - associated hemophagocytic syndrome	non - neoplastic
Histiocytic necrotizing lymphadenitis	non - neoplastic
Histiocytosis X	?
Regressing atypical histiocytosis	neoplastic
Malignant histiocytosis	neoplastic
True histiocytic lymphoma	neoplastic

図1 組織球増殖疾患の再整理

球の clonality を検証できるマーカーは現在までのところ見い出されていない。従って MH と診断された疾患についての検討が進むにつれて、T 細胞性、B 細胞性腫瘍と判明した症例が追加されていったのは当然のことであろう。このような状況の中で、かつて形態学的所見のみで histiocytic neoplasia とされてきた疾患が現時点でどのように整理されるかを主に文献上の知見を参考にまとめたのが図1である。組織学的に MH の像を示す T リンパ腫は良く知られている。これについては、1981年に Kadin らが発表した Tγ リンパ腫が有名である³⁾。ところが後になって MH の像を示す B 細胞リンパ腫(MH-like B cell lymphoma)の報告もなされた⁴⁾。最近に

なって、元来、ホジキン病の診断上の有用なマーカーとされる Ki-1 抗体に反応する大細胞性リンパ腫、つまり Ki-1 lymphoma が組織学的に MH に類似することが度々あると報告されているが⁵⁾、この Ki-1 lymphoma は主に T 細胞性であり、B 細胞性のものも存在するとされた。しかし、その後に発表された論文では true histiocytic tumor の腫瘍細胞を培養していると、Ki-1 陰性から陽性に変化したとする報告⁶⁾や末梢血単球を培養していると Ki-1 抗体反応性を示してくることなどが判明してきた。従って、Ki-1 陽性の true histiocytic tumor も存在しうることとなり、Ki-1 リンパ腫は極めて、heterogenous な腫瘍といえる。DRC、IDC の腫瘍については未だ報

表2 Tr リンパ腫

		Case 1		Case 2		Case 3		Kadin ら Case 1		Case 2		石川ら 14・♂	
年 令・性		19・♂		19・♂		56・♂		30・♂		33・♂		14・♂	
症 状		発 熱	発 熱	発 熱	発 熱	発 熱	発 熱	発 熱	発 熱	発 熱	発 熱	発 熱	発 熱
		腹部膨満感				動 悸		体重減少		黄 疸		易疲労感	
										腹部膨満感			
初 診 時	血 RBC	↓		↑		↓		↓		↓		↓	
	液 WBC	↓		↓		↓		↗		↗		↓	
	像 Plt	↓		↓		→		↓		↓		↓	
	末梢血異型細胞	—		—		—		—		—		—	
	骨髓異型細胞	+		—		+		+		+		+	
時	肝腫	+		+		+		+		+		±	
	脾腫	+		+ 630 g		+ 950g		+ 2060 g		+ 400 g		+ 4150 g	
	リンパ節腫	—		—		—		±		±		—	
脾 組 織 像		不明		赤脾髄にびまん性細胞浸潤 erythrophago- cytosis(+)		同	左	同	左	同	左	同	左
治 療		Steroid pulse VEPA		Splenectomy Steroid pulse CHOP		Splenectomy Steroid pulse VEMP		Splenectomy CHOP bone-marrow transplant		Splenectomy Cortistteroid		Splenectomy CHOP	
	経 過	3M		10M		54M		約 12M		acute ?		?	

告も少なく、その特徴づけは今後の研究によらねばならない。以下に、T γ リンパ腫、MH-like B-cell lymphoma について、私共の経験した症例を中心に簡単に述べる。次に鼻を中心とした顔面に壊死性肉芽腫性病変を形成し、表2の下段に示した様な種々の名称で呼ばれた疾患いわゆる lethal midline granuloma について述べる。この中で MH の名称を用いたのは私共であるが⁷⁾⁸⁾、本疾患は剖検時の所見が Rappaport のいう MH と一致するのがその根拠であった。

1. T γ リンパ腫 (表2)

表に示す如く、比較的若い男性にみられ、発熱を伴って発症してくる。検査成績上は貧血がみられ、骨髓に異型細胞をみることが多い(図2)。全例に脾腫がみられ、通常、摘脾が行われるが、組織学的に

は、主に赤脾髄を中心に異型細胞の浸潤がみられ、赤血球貪食を示すことが多く、MH に類似する。細胞化学では酸ホスファターゼに focal な陽性反応を示し、表面マーカーでは E rosette, EA γ rosette 陽性である。化学療法が行われるが、予後不良である。

2. MH-like B-cell リンパ腫

通常、発熱と肝脾腫で発症し、貧血がみられること、摘脾標本では T γ リンパ腫と同様に腫瘍細胞は赤脾髄での増殖を示す。私共の経験した1例では腫瘍細胞は核に深い切れ込みを有し、位相差では胞体内に脂肪滴がみられ、表面マーカーでは IgA, κ type を示した⁴⁾。

3. lethal midline granuloma(LMG)

LMG は鼻腔を中心とした上気道の壊死性、肉芽腫性病変として発症してくる(図3)生検像は形質

図2 骨髓穿刺像
 貧食像を示す大型細胞 May-Giemsa × 1000

図3 口腔内の壊死性、肉芽腫性病変

細胞、マクロファージなどの通常の炎症細胞のほか、単～多核の大型細胞の出現もみられ、多彩な組織像を呈する(図4)⁷⁾。化学療法、放射線照射にても予後不良で、発症後、平均14ヶ月で死亡する。剖検を行うと全身に異型細胞の増殖がみられるのが通例である。本症患は血液細胞の悪性増殖であることは明

らかであるが、その起源をめぐって色々と論議されてきた。病変部には多数のmacrophageとTリンパ球がみられることから、細織球腫瘍、Tリンパ腫説が唱えられてきた^{8)~10)}。私共は阪大三内およびDr Kadinと協同で本疾患にT-cellのclonal proliferationが確認されるかどうか、7例について調べた

図4 単～多核の大型細胞を混えた多彩な組織像
HE × 830

が、いずれも陰性であった。1987年、香港の Chan らによって本疾患はNK細胞の腫瘍であるという説が提案されているが¹⁰⁾、今後の研究がまたれるところである。私共はLMGの研究を通じて、この疾患がモンゴロイドに多いのではないかと疑うようになり、一昨年、本邦の全国調査を行い、これを支持する所見を得ている¹¹⁾。

4. 本邦における組織球系腫瘍の頻度

1964～89年に大阪と兵庫地区の17病院で悪性リンパ腫および類縁疾患と診断された1766例を再検討し、増殖細胞が大型であり、その細胞質は顆粒状で豊富な症例35例を true histiocytic tumor の候補として選び出した。これらの症例では多核細胞もしばしばみられた。尚、増殖細胞核に convolution の明らかなもの、豊富な clear な細胞質を有する大型細胞の出現するなどT細胞性リンパ腫と考えられる症例は除外した。35例中、23例についてはパラフィンブロックから未染標本を再作製し、Naphthol-ASD-chloroacetate反応¹²⁾、トルイジンブルー染色をおこない、顆粒球肉腫、肥満細胞腫例の混在の可能性をチェックした。又、B細胞(Mx-PanB,MB-1)、T細胞(MT-1,UCHL-1)、組織球(lysozyme, alpha-1-antitrypsin, alpha-1-antichymotrypsin, Leu-M1)に対する抗体、抗EMA抗体、Ki-1抗体、

抗 S-100 α , β 抗体を用いた免疫組織学的検討を加えた。結果を図5に示すが、顆粒球肉腫、肥満細胞腫は1例も見られなかった。B細胞性が12例、T細胞性が3例であった。6例が true histiocytic であった(図6)。渡辺らは組織球増殖疾患を lysozyme, S-100 蛋白に対する反応性から S-100⁺, lysozyme⁻ のものと S-100⁻, lysozyme⁺ のものに二分したが¹³⁾、此度の我々の検討も概ねこれを支持するものである。しかし、6例中1例は S-100 β ⁺, lysozyme⁺ であった。このことは S-100 β ⁺, lysozyme⁺ という新たなカテゴリーの疾患があるのか、あるいは組織球の S-100 β , lysozyme に対する反応性は一定のものでなく、環境によって変換しうるものであることを示しているのか、今後の検討が必要であろう。Ki-1 陽性リンパ腫は2例にみられたが、一例はT細胞性、他は true histiocytic であった。

今回の結果から単純計算すると、本邦における true histiocytic tumor の頻度は0.5% (6/23×35÷1.766) となり、米国における頻度0.3%に近い¹⁴⁾。

ま と め

近年の悪性リンパ腫および類縁疾患研究への免疫学的、分子生物学的手法の導入により、かつて形態学的所見のみで、true histiocytic neoplasia として

図 5 免疫組織学的検討の結果

図 6 A 脾原発の true histiocytic tumor
HE × 340 図 6 B 6A と同一例の抗ヒト lysozyme 染色所見
多くの細胞が陽性を示す ABC 法 × 340

いた症例の多くが T 細胞腫瘍であり, B 細胞腫瘍 (malignant histiocytosis-like B-cell lymphoma) も含まれることが明らかとなってきた。本邦における true histiocytic neoplasia の頻度を調べる目的で 1766 例の悪性リンパ腫および類縁疾患から, 形態

的に true histiocytic と考えられた症例を選び出し, 免疫組織化学, 酵素組織化学, そして組織化学的検討を加えたところ, true histiocytic neoplasia の頻度は 0.5% と推計された。この頻度は米国より報告されたものに近く, 洋の東西を問わず true his-

tiocytic neoplasiaは稀なものであることを示している。従って本疾患の系統的な研究のためには全国施設の協同体制が必要と考えられる。

謝 辞

本研究は以下に掲げる研究者の協力により行われた。

研究協力者

田島和雄(愛知がんセンター), 高見 剛(岐阜大病理), 金山良男, 米沢 毅(阪大二内), 相馬俊裕, 杉山治夫(阪大三内), 倉恒弘彦, 待井隆志, 木谷照

夫(阪大微研内科), 池田 恢(阪大放科), 前田 一, 佐々木良一, 松永 享(阪大耳鼻科), 山村弟一(阪大皮膚科), 松淵登代子(国立大阪病院内科), 宇多弘次(香川医大病理), 倉田明彦(国立大阪病院病理), 辻村崇浩(住友病院病理), 川野 潔(大阪労災病院病理), 花井 淳(市立堺病院病理), 辻本正彦(警察病院病理), 山下憲一(伊丹近畿中央病院病理), 森村義行(関西労災病院病理), 本多光弥(回生病院病理), 桜井幹己(阪大病院病理)

尚, 抗ヒト S-100 α , β 抗体を供与下さった加藤兼房先生(愛知県障害者コロニー)に深謝いたします。

文 献

- 1) Franchino C, et al: A clinicopathologically distinctive primary splenic histiocytic neoplasm. Demonstration of its histiocytic derivation by immunophenotypic and molecular genetic analysis. *Am J Surg Pathol.* 12:398-404, 1988
- 2) Rappaport H: Tumors of the Hematopoietic System. *Atlas of Tumor Pathology.* Washington DC, AFIP, pp48-63, 1966
- 3) Kadin ME, Kamoun M, Lamberg J: Erythrophagocytic T γ lymphoma. A clinicopathologic entity resembling malignant histiocytosis. *New Engl J Med* 304:648-653, 1981
- 4) Kuratsune H, Machii T, Aozasa K, et al: B cell lymphoma showing clinicopathological features of malignant histiocytosis. *Acta Hematol* 79:94-98, 1988
- 5) Delsol G, Saati TA, Gatter KC, et al: Coexpression of epithelial membrane antigen(EMA), Ki-1, and interleukin-2 receptor by anaplastic large cell lymphomas. Diagnostic value in so-called malignant histiocytosis. *Am J Pathol* 130:59-70, 1988
- 6) Andreesen R, et al: Human macrophages can express the Hodgkin's cell-associated antigen Ki-1(CD30). *Am J Pathol* 134:187-192, 1989
- 7) Aozasa K: Biopsy findings in malignant histiocytosis presenting as lethal midline granuloma. *J Clin Pathol* 35:599-605, 1982
- 8) Yamamura T, Asada H, Aozasa K, et al: Immunohistochemical and ultrastructural studies on disseminated skin lesions of midline malignant reticulosis. *Cancer* 58:1281-1285, 1986
- 9) Ishii Y, Yamanaka N, Ogawa K, et al: Nasal T-cell lymphoma as a type of so-called "lethal midline granuloma" *Cancer* 50:2336-2344, 1982
- 10) Chan KC, Ng CS, Lau WH, Lo STH: Most nasal and Nasopharyngeal lymphomas are peripheral T-cell neoplasms. *Am J Surg Pathol* 11:418-429, 1987
- 11) Aozasa K, Ohsawa M, Tajima K, et al: Nationwide study of lethal mid-line granuloma in Japan. Frequencies of Wegener's granulomatosis, polymorphic reticulosis, malignant lymphoma and other related conditions. *Int J Cancer* 44:63-66, 1989
- 12) Leder LD: Über die selektive fermentcytochemische Darstellung von neutrophilen myeloischen Zellen und Gewebasmastzellen im Paraffinschnitt. *Klin Wochenschr* 42:553, 1964
- 13) Watanabe S, Nakajima T, Shimamoto Y, et al: Malignant histiocytosis and Letter-Siwe disease. Neoplasms of T-zone histiocyte with s100 protein. *Cancer* 51:1412-1424, 1983
- 14) Lukes RJ, Taylor CR, Chir B, et al: A morphologic and immunologic surface marker study of 299 cases on non-Hodgkin's lymphomas and related leukemias. *Am J Pathol* 90:461-486, 1978