Letterer-Siwe 病

Letterer-Siwe 病の免疫組織学的検討

—浸潤細胞は T cell マーカーを有する—

野口 俊彦* 浅井 俊弥* 宇田川 晃* 岩崎 雅*
竹崎伸一郎* 西山 茂夫*

Summary

5 カ月、女兒に発症した Letterer-Siwe 病の典型例を経験した。皮膚浸潤細胞は電顕的に Birbeck 顆粒を有し、Langerhans 細胞と同定された。免疫組織学的検索にても浸潤細胞は CD 1 (OKT 6), S-100 蛋白, 抗 Lag 抗体 (抗 Birbeck 顆粒抗体) 陽性で、Langerhans 細胞の性質を示していたが、驚くべきことにこれらの細胞は同時に CD 2 (OKT 11), CD 4 (OKT 4) にも反応し、成熟型ヘルパー T リンパ球の膜表面形質をも備えていた。

Letterer-Siwe 病の腫瘍細胞は mono-histiocyte 系の細胞に由来すると考えられているが、これらに T リンパ球マーカーが発現されることの意味に関して若干の考察を加えた。

緒 言

Letterer-Siwe 病 (以下 L-S 病) は乳幼児期に発症し、しばしば致命的な経過をたどる腫瘍性疾患である。その浸潤細胞は細胞質内に Birbeck 顆粒を有することが電顕的に証明され、また免疫組織学的に S-100 蛋白陽性、CD 1 (OKT 6) 陽性であり、L-S 病の浸潤細胞は Langerhans 細胞 (以下 LC), あるいはその近縁の mono-histiocyte 系の細胞に由来すると考えられている。

今回われわれは皮膚の浸潤細胞がこれらの性質に加え、CD 2 (OKT 11) と CD 4 (OKT

4) の表面マーカーをも発現していた典型的な L-S 病を経験したので報告する。

症 例

患 者: 5 カ月, 女兒

家族歴・既往歴: 特記事項なし。

現病歴: 昭和 61 年 7 月 20 日正常分娩にて出生。9 月ごろより大腿～鼠径部に半米粒大の褐色小結節が数個出現。その後徐々に数が増加した。12 月 4 日, BCG 接種を受けたところ約 1 週間後皮疹は多彩となってきた。

入院時現症: 体重 8.4 kg。頸部, 体幹に粟粒大から半米粒大の褐色小結節が播種状に散在。鼠径部を中心に癬痕性脱色素斑を混じる (図 1)。頭部は全体に黄褐色の痂皮で覆われ、一見、脂漏性皮膚炎様であるが、明らかに小結節状の皮疹も混在する (図 2)。個疹は膿疱性

* Toshihiko NOGUCHI, Toshiya ASAI, Akira UDAGAWA, Masa IWASAKI, Shin-ichiro TAKEZAKI, Shigeo NISHIYAMA: 北里大学皮膚科学教室

図 1. 体幹の多彩な皮疹

図 2. 後頭部～背部の皮疹

のもの、出血性のもの、痂皮を伴うものなど多様性に富んでいる。左頸部に拇指頭大のリンパ節腫脹を認めるが、明らかな肝脾腫は認めない。

臨床検査成績：RBC $394 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 10.0 g/dl, Ht 30.8%, WBC $9,000/\text{mm}^3$, Plt $29.6 \times 10^4/\text{mm}^3$, 血清鉄 $29 \mu\text{g/dl}$, CRP 3+, 血沈 41 mm/hr, TP 5.2 g/dl, 末梢血リンパ球分画 CD 3 (OKT 3) 53.8%, CD 4 (OKT 4) 37.8%, CD 8 (OKT 8) 15.8%, CD 1 (OKT 6)

図 3. 皮疹部の HE 染色所見

図 4. 皮疹部浸潤細胞の電顕像

細胞質内に多数の Birbeck 顆粒が認められる。

0.6%, CD 11 (OKM 1) 52.6%, CD 21 (B 2) 11.0%。その他の血液生化学、血清学的検査に異常なし。頭部X線写真は異常なし。

病理組織学的所見：腹部の出血性外観を示す小結節では、多数の浸潤細胞のほかに出血を認めるが、表皮向性は明らかではない。浸潤細胞は類円形大型で、細胞質はエオジンに染まり、核は馬蹄型で偏在しているものが主体であるが、不規則な切れ込みを有する核をもつやや小型の細胞もみられる (図3)。

電子顕微鏡所見：浸潤細胞は不整型で、陥入した核をもち、細胞質には桿状・ラケット状の Birbeck 顆粒を多数認める (図4)。

図 5. 抗 S-100 蛋白抗体による免疫染色所見
表皮 LC とともに大型の浸潤細胞のほとんどすべてが陽性

図 6. MT 1 (抗 pan T 細胞抗体) による免疫染色所見
馬蹄型の核をもつ細胞, および核分裂像を示す浸潤細胞のほとんどが陽性

表 1. 本症例における真皮浸潤細胞と表皮 LC の各種細胞マーカーによる免疫染色結果

	L-S 病	表皮 LC
パラフィン切片		
LCA	±	—
MT 1	+	—
S-100	+	++
lysozyme	一部に+	—
α 1-AT	一部に+	—
α 1-ACT	一部に+	—
凍結切片		
CD 1 (OKT 6)	++	++
CD 2 (OKT11)	+	—
CD 4 (OKT 4)	+	—
CD 8 (OKT 8)	—	—
CD 22 (Leu 14)	—	—
CD 25 (I L-2R)	一部に+	—
CD 11 (OKM 1)	—	—
CD 14 (Leu M3)	—	—
HLA-DR	+	+
抗 Lag 抗体	++	+

免疫染色所見：皮疹部の浸潤細胞の性格を酵素抗体法にて検討した。ほとんどすべての浸潤細胞が S-100 蛋白陽性であり（図 5），OKT 6 も表皮の LC 同様，すべての浸潤細胞の膜表面に陽性であった。Birbeck 顆粒に対する単クローン性抗体である抗 Lag 抗体を用いたものでは，すべての浸潤細胞に表皮 LC より強い陽性所見を認めた。その他のマーカーによる染色結

果をまとめて表 1 に示す。驚いたことに，浸潤細胞のほとんどは LC のマーカーに加えてヘルパー T 細胞の表面形質をも有していた。図 6 に示すように，明らかに馬蹄型の核をもつ細胞，および核分裂像を示す細胞が MT 1 に陽性であり，しかもこれらの浸潤細胞は CD 2 (OKT 11) や CD 4 (OKT 4) とも反応した。すなわち，L-S 病の典型例と考えられる本例の腫瘍細胞は，LC の性格に加え，成熟型ヘルパー T 細胞のマーカーをも発現していた。

考 按

L-S 病の浸潤細胞は LC 由来とされている。しかしながら最近の単クローン性抗体を用いた免疫組織学的検査の普及につれ，L-S 病の浸潤細胞にヘルパー T 細胞のマーカーが発現していることが発見され，国内外にその報告がみられ始めている^{1)~3)}。しかし，これから直ちに L-S 病の腫瘍細胞が T 細胞由来であると考えことはあまりにも短絡的であろう。元来，LC は機能的にヘルパー T 細胞に抗原を提示するという働きがあり，SALT (skin associated lymphoid tissue) の中でヘルパー T 細胞ときわめて密接な関係にある。また，T 細胞と LC に共通な分化抗原である OKT 6 について考えてみると，OKT 6

が胸腺上皮の環境下で胸腺ホルモンなどにより未熟なT細胞に発現してくると同様に、LCにおいても皮膚という一種のT領域性上皮の影響下に成熟していくものと考えられる⁴⁾。

また、本症例において、BCG接種後に皮疹が多彩となっており、木根淵らの症例⁵⁾では種痘後に皮疹が出現していて、予防接種などの免疫学的刺激がLCの増殖のひきがねになった可能性もあって興味深い。

L-S病においては、腫瘍化によってLCにヘルパーT細胞マーカーが表現されるようになったのか？またはL-S病においてはLCのより一層の分化を促すなんらかのメディエーターが関与しているのであろうか？

今後、OKT 4分子をcodeするDNAやm-RNAレベルでの分子生物学的解析により、L-S病の腫瘍細胞におけるヘルパーT細胞マーカーの発現の意義が明らかにされていくものと思われる。

抗Lag抗体を供与頂いた京都大学皮膚科澤見万里先生に深謝致します。

文 献

- 1) 田中正明, 勝海 薫, 松崎照樹, 増子倫樹, 永井 透, 佐藤良夫, 岡 吉郎: Letterer-Siwe 病. 臨皮, 40: 1041-1046, 1986.
- 2) 清野俊秀, 岡崎悦夫, 佐藤雅久, 小田良彦, 高木秋夫: Letterer 細胞の免疫組織化学的検討. 日本網内系学会会誌, 25: 391, 1985.
- 3) 恒松由記子, 小出 亮, 高橋弘剛, 佐々木道子, 清水興一: Histiocytosis X. 病理と臨床, 2: 35-45, 1984.
- 4) Takezaki, S., Morrison, S.L., Berger, C.L., Goldstein, G., Chu, A.C., Edelson, R.L.: Biochemical characterization of a differentiation antigen shared by human epidermal Langerhans cells and cortical thymocytes. J. Clin. Immunol., 2(3): 128s-134s, 1982.
- 5) 木根淵承一, 永松一明, 渡辺恒彦: Letterer-Siwe 病の1剖検例. 臨皮, 21: 881-894, 1967.