

— コメディカル・レポート —

Histiocytosis X (組織球症 X) における 抗ビメンチン抗体の有用性の検討

湯田 浩司, 佐藤 真一, 村山 晴喜
長 沼 廣

はじめに

Histiocytosis X (以下 HX) は、主として小児に生ずる原因不明の組織球増殖性疾患である。最近の研究では、本症において増殖している細胞が、Langerhans 細胞 (以下 L 細胞) と同様の形質をもつことが明らかにされてきた。従来、L 細胞と単球系組織球との鑑別には抗 S-100 抗体免疫染色が用いられ、前者は抗 S-100 抗体陽性となり、HX の診断に有用とされている¹⁾。我々は今回、間葉系のマーカーとして用いられている抗ビメンチン抗体を含め、種々の組織球系マーカーの免疫染色の検討を行い、若干の興味ある所見を得たので報告する。

材料及び方法

表 1 に示す HX と診断された症例 (症例 1, 2 及び 3) から得られた生検または手術摘出材料を用いた。対照として 2 例 (症例 4 及び 5) の反応性組織球増加例の手術摘出組織を用いた。

いずれの組織も 10% ホルマリンで組織を固定後、パラフィン包埋し、3 μm パラフィン切片標本

を作成した。

表 2 に示す一次抗体を用い、ABC 法にて免疫染色を行った。

結果の判定は、陽性細胞があれば (+)、なければ (-) とした。

結 果

症例 1, 2 及び 3 の HX の症例では、増殖する異型組織球の他にも多彩な炎症細胞が出現していた (図 1, 2, 3)。これらの中でいずれの症例の異型組織球も S-100, VM が陽性であった (図 4, 5)。これらの症例の電顕検索では、腫瘍細胞の胞体内に Birbeck 顆粒を確認し、HX 細胞と判断された。

症例 2 の甲状腺組織では、異型組織球の他に CD68, α₁-Ant, Lyso, LCA が陽性を示す細胞も多数見られ (図 6)、これらの細胞は反応性の炎症細胞と判断された。症例 3 も同様の結果を得た。

症例 4 の反応性組織球増加の例では、大型の組織球を多数認めた (図 7)。これらの細胞は CD68, α₁-Ant, Lyso が陽性であったが、S-100, VM は陰性であった (図 8)。症例 5 (図 9a, 9b) は、症例 2 と同様に HX との鑑別を要したが、S-100 と

表 1. 症例一覧

症例	年齢	性別	診 断 名	材 料
1	2	男	HX	生検歯肉組織
2	2	女	HX	甲状腺腫手術摘出材料, 生検皮膚組織
3	2	女	HX	生検皮膚組織
4	11	女	Subacute panniculitis, Acute appendicitis	腹壁肉芽組織, 虫垂手術摘出材料
5	2	女	Subacute inflammation of thyroid gland	甲状腺手術摘出材料

表2. 使用一次抗体一覧

抗体名	略号	会社名
S-100	S-100	ニチレイ
LCA	LCA	ニチレイ
サイトケラチン	CK	ニチレイ
ビメンチン	VM	ペーリンガー マンハイム
CD68	CD68	ダコ
α_1 -アンチキモトリプシン	α_1 -Ant	ダコ
リゾチーム	Lyso	ダコ
デスミン	DM	MBL

VMが陽性の細胞は認められなかった。

表3に染色結果の一覧を示すが、切片上それぞれの抗体による染色が陽性を示す細胞の有無

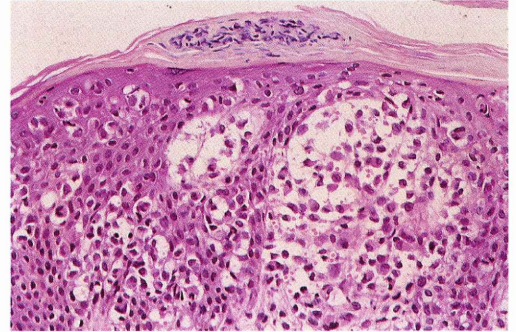


図3. 症例3の組織像
生検された皮膚の真皮内にHX細胞の増殖をみる。(HE, 強拡大)

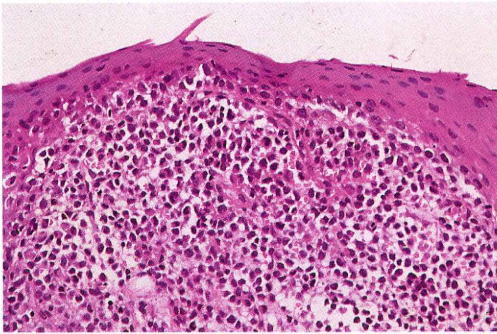


図1. 症例1の組織像
生検された歯肉組織中にHX細胞の増殖をみる。(HE, 強拡大)

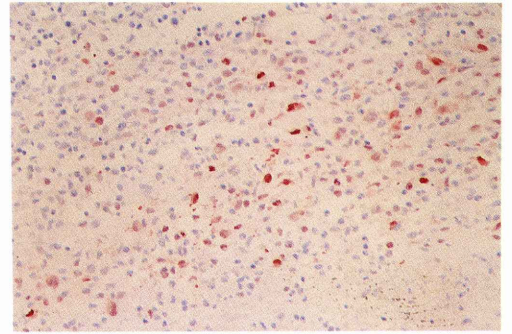


図4. 症例2の抗S-100免疫染色像
甲状腺組織中のHX細胞が、S-100陽性を呈している。(強拡大)

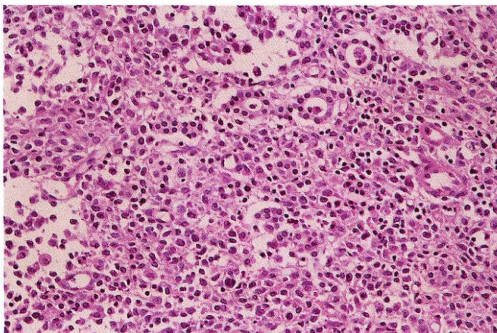


図2. 症例2の組織像
手術摘出甲状腺組織中にHX細胞の増殖をみる。(HE, 強拡大)

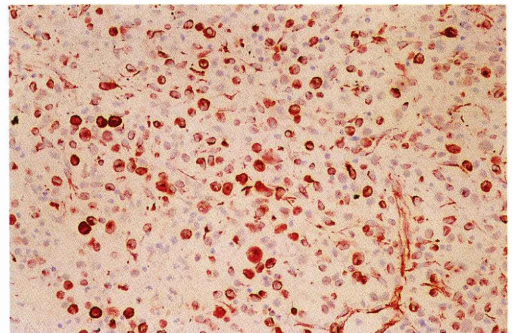


図5. 症例2の抗VM免疫染色像
甲状腺組織中のHX細胞が、VM陽性を呈している。(強拡大)

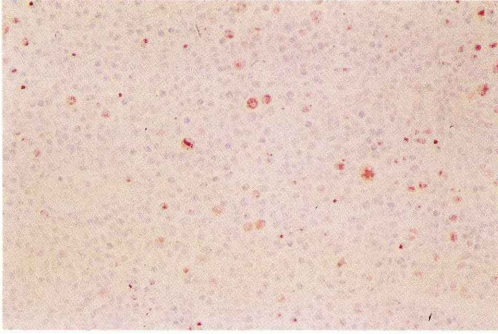


図 6. 症例 2 の抗 HD 68 免疫染色像
CD 68 陽性を呈する反応性の炎症細胞を多数認める。(強拡大)

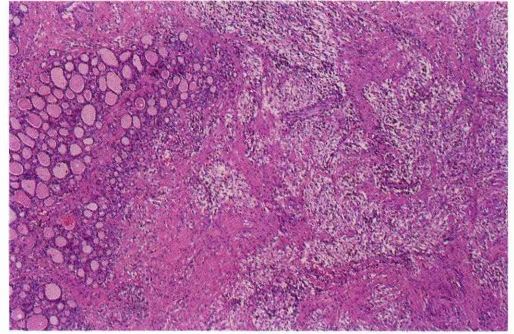


図 9a. 症例 5 の組織像
甲状腺組織中に多数の大型組織球を混じえた炎症性細胞の出現をみる。(HE, 弱拡大)

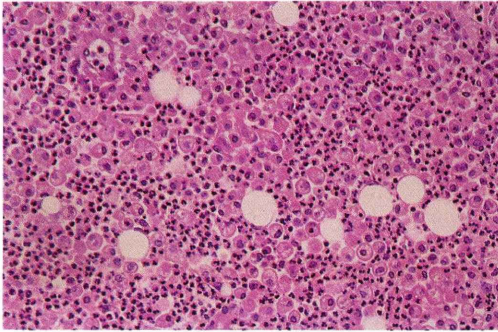


図 7. 症例 4 の組織像
腹壁内に炎症性細胞浸潤と共に大型の組織球も多数認められる。(HE, 強拡大)

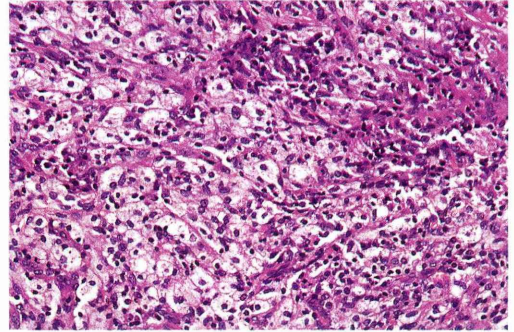


図 9b. 図 9a の強拡大像。(HE)

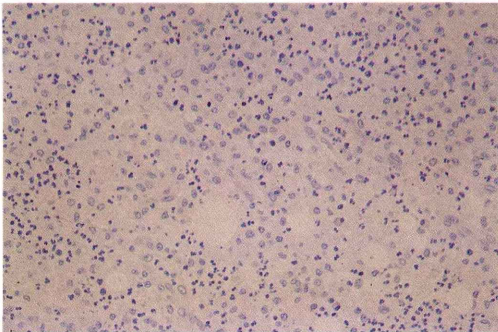


図 8. 症例 4 の抗 VM 免疫染色像
大型の組織球は、VM 陰性である。(強拡大)

を+, -で示した。

前述の如く, 症例 1, 2 及び 3 では, 増加する細胞の中に S-100 陽性, VM 陽性の細胞を多数認めた。かつ症例 4 及び 5 では, S-100, VM に対する陽性像は全く認められなかった。5 症例の全てにおいて組織球に対する一般的なマーカーはいずれも陽性であった。

考 察

Lichtenstein は, それまで独立した疾患として報告されていた Hand-Schüller-Christian 病, Letterer-Siwe 病, 骨の好酸球形肉芽腫を, 同一疾患で異なった病相の表現型に過ぎないとし, 組織球の原因不明 (X) の増殖症という意味で Histiocytosis X (HX) という総括的名称を用いるこ

表 3. 免疫染色結果

症 例	組 織	S-100	VM	CD68	α_1 -Ant	Lyso	LCA	CK	DM
1	歯 肉	+	+	+	-	-	-	-	-
2	甲状腺	+	+	+	+	+	+	-	-
3	皮 膚	+	+	-	+	+	-	-	-
4	皮 膚	+	+	+	+	+	-	-	-
5	腹 壁	-	-	+	+	+	+	-	-
	虫 垂	-	-	+	+	+	+	-	-
	甲状腺	-	-	+	+	+	+	-	-

とを提唱した^{1,2)}。

その後、3疾患において増殖するHX細胞には、共通して皮膚表皮内のL細胞に特有なBirbeck顆粒が電顕的に見出され³⁻⁶⁾、免疫組織化学的にもL細胞とほぼ一致することが確認された^{3,5,6)}。

L細胞は特殊な単球・組織球系細胞であり、骨髄に前駆細胞が存在する。またFc-IgGレセプターを保有する。組織適合性抗原複合体のクラスII抗原(Ia抗原)を発現し、抗原提示細胞である樹状細胞と同系列の細胞であり、interdigitating reticulum cellとはBirbeck顆粒の有無のみが相違点である^{4,6)}。しかし、L細胞の起源、分化ならびに免疫担当細胞としての位置づけはまだ十分には明らかにされていない。

HX細胞の形態は、淡エオジン好性の豊かな細胞質をもつ中型～大型の類円形～多角形の細胞である。核形が特徴的で、腎形、ラグビーボール形、コーヒー豆状と形容され、クロマチンは微細で少なく、小型の明瞭な核小体を有し、核膜は明瞭である。異型性は乏しく、核分裂像が散見される⁸⁾。

HX細胞は電顕的に、細胞質内Golgi野にBirbeck顆粒を持つことが、特徴的所見とされる。長さ0.1～1.0 μ mの棒状ないしラケット状の顆粒である。顆粒は3層よりなる限界膜で囲まれ、中央に格子状の中間板が存在し、棒状部幅0.2 μ mである^{4,5)}。コマ形を示したり、ときに核内にもみられることもある³⁾。電顕所見が有用であるが、電顕検索は限られた施設でしか行えず、より容易な免疫染色による同定が望まれる。

HX細胞を免疫染色的に同定するには、S-100陽性⁷⁾、CD1陽性、単球-大食細胞のマーカーが陰

性であることが必要である⁸⁾。さらにCD4陽性でBirbeck顆粒が証明されれば確定される⁸⁾。

今回の我々の検討においても、症例1,2,3ではS-100陽性、組織球系マーカー陰性の所見を得た。さらに電顕的にもBirbeck顆粒を認めHX細胞と判断された。

Ben-Ezraらは、HXに対してVMを加えた検討を行っている⁹⁾。ここでは悪性像を示したHXを取り上げているが、検討した大部分の症例のHX細胞は、S-100陽性と同時にVM陽性であったことが述べられている。彼らの症例の1例のHXにおいては、HX細胞がS-100陰性であったが、VMは陽性であった。すなわち、HXの診断にはS-100が有用だが、HX細胞のS-100に対する染色性が弱い場合もあり、これはS-100とVMの併用の有効性を示唆するものと考えられた。

HXにおいてはHX細胞の増殖に加えて、炎症性細胞も多数出現する。さらに炎症時の組織像では、細胞の核異型や分裂が目立つこともある。したがって、HX細胞と反応性組織球との鑑別が困難な時がある。

しかし、前述のごとくS-100の染色が弱い場合でも、種々の検討の結果、間葉系のマーカーであるVMは、増殖するHX細胞を良く染めだすことが確認された。すなわち、VM染色を併用することで、多彩な炎症性細胞群から異型性組織球細胞の同定を容易にし、診断に有用であることが考えられた。

おわりに

HXの症例においてはS-100免疫染色と電顕

検索が有用であるが、S-100 に加えビメンチンの免疫染色を行うことにより、炎症による反応性組織球との鑑別が容易になり、HX の診断が確実となると思われる。

本論文の要旨は、第 45 回日本臨床衛生検査学会(1996 年 5 月 9 日, 千葉)において報告した。

文 献

- 1) Lichtenstein, L.: Histiocytosis X (eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease and Schüller-Christian disease). Further observation of pathological and clinical importance. *J Bone Joint Surg.* **46-A**, 76-90, 1964.
- 2) Lichtenstein, L.: Histiocytosis X-Integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease and Schüller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. *Arch Pathol.* **56**, 84-102, 1953.
- 3) Favara, B.E. et al.: Histiocytosis X. *Hum Pathol.* **14**, 663-676, 1983.
- 4) Nezelof, C. et al.: Histiocytosis X. Histogenetic arguments for a Langerhans cell origin. *Biomedicine.* **18**, 365-371, 1973.
- 5) 社本幹博 他: 皮膚・リンパ節内のランゲルハンス細胞. *病理と臨床*, **1**, 1647-1654, 1983.
- 6) Malone, M.: The histiocytosis of childhood. *Histopathology.* **19**, 105-119, 1990.
- 7) Nakajima, T. et al.: S-100 protein Langerhans cells, interdigitating reticulum cells and Histiocytosis X cells. *Gann.* **73**, 429-432, 1982.
- 8) 元井 信: Histiocytosis X. *病理と臨床*, **12**, 309-314, 1994.
- 9) Ben-Ezra, J. et al.: Malignant Histiocytosis X. A Distinct Clinicopathologic Entity. *Cancer.* **68**, 1050-1060, 1991.