



Immunohistochemical and ultrastructural studies on histiocytosis in children

湧谷, 純

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1987-12-09

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙1123

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2001123>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍)	わく 湧	や 谷	じゅん 純	(兵庫 県)
学位の種類	医 学 博 士			
学位記番号	学博ろ第953号			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位授与の日付	昭和62年12月9日			
学位論文題目	IMMUNOHISTOCHEMICAL AND ULTRASTRUCTURAL STUDIES ON HISTIOCYTOSIS IN CHILDREN (小児における組織球症の免疫組織学的ならびに超微形態学的 研究)			
審査委員	主査 教授	伊 東	宏	
	教授	杉 山	武 敏	教授 三 島 豊

論 文 内 容 の 要 旨

I 緒 言

小児の組織球症は、その病因や本態についてよく理解されているとはいえない。浸潤細胞は骨髓起源の Mono-macrophage, 肝の Kupffer cell や皮膚の Langerhans' cell (以下, LC と略) のような resident macrophage 由来が考えられている。小児の組織球症 X においては LC が重要な役割を演じており, 好酸球性肉芽腫 (以下, EG と略) とびまん性組織球症 (以下, DH-X と略) に分けられるが, その細胞起源や免疫学的背景についてはまだよく知られていない。これらの免疫組織化学的ならびに超微形態学的研究はその病因, 本態の解明に重要と考える。

II 対象と方法

34例の EG, 18例の DH-X, 2例の Letterer Siwe like syndrome with immunodeficiency (以下, LS-ID と略), 4例の Malignant Histiocytosis (以下, MH と略), 1例の Virus Associated Hemophagocytic Syndrome (以下, VAHS と略) を対象とした。ホルマリン固定パラフィン切片に S100蛋白, Lysozyme, α_1 -Antitrypsin (以下, α_1 -AT と略), α_1 -Antichymotrypsin (以下, α_1 -ACT と略), α_2 -Macroglobulin (以下, α_2 -MG と略), Transferrin (以下, TF と略), Ferritin (以下, Fer と略), Peanut agglutinin (以下, PNA と略), Concanabalin-A (以下, Con-A と略) 染色を行った。一部の新鮮凍結標本に OKT-3, 4, 6, OK-Ia₁ および OK-M1 染色を行い観察した。

電顕標本は2.5%グルタルアルデヒドで前固定し, 2%オスミウム液で後固定を行った。アル

コールで脱水した後エポン812に包埋した。超薄切切片は Porter-Blum のウルトラミクロトームを使用し、ウラン・鉛の二重染色を行い日立 HS-9 を用いて観察した。

III 結 果

免疫組織化学的研究

EG および DH-X にみられる組織球は S-100 陽性, α_1 -AT 陽性, OKT-6 陽性を示し, Lysozyme 陰性であった。貪食像を示す多核巨細胞, 組織球は Lysozyme 陽性, OKT-6 陰性で, しばしば α_1 -AT 及び α_1 -ACT が陽性で PNA 陰性であった。又, これらの組織球は細胞質に Con-A が陽性であった。Lysozyme, α_1 -AT 及び α_1 -ACT が陽性の多核巨細胞は EG よりも DH-X に多かった。DH-X の浸潤細胞は皮膚の直下に結節状に認められ, それらの多くは S-100 蛋白, OKT-6 陽性で散在性に OKT-4 陽性所見がみられた。S 100 蛋白陽性細胞は表皮に散在性にみられ, Lysozyme は陰性であった。浸潤細胞はしばしば α_1 -AT, α_1 -ACT, α_2 -MG, TF, Fer 陽性を示した。PNA は細胞質に陽性を示した。他の細胞では PNA は細胞膜に陽性所見を示した。リンパ節 DH-X の細胞浸潤は, 傍皮質, 髄質, 返縁洞に主として認められた。浸潤細胞は S 100 蛋白陽性のものが多く, Lysozyme はほとんど陰性であった。 α_1 -AT, α_1 -ACT 陽性の細胞は塊状・散在性に認められた。PNA は細胞質に陽性で細胞膜に強陽性を示し, α_1 -AT は S 100 蛋白より多くの細胞に陽性所見を示した。LS-ID の 2 例は胸腺低形成でハッサル小体は欠損していた。細胞浸潤はリンパ節, 脾臓, 腎臓, 肺などにみられ, 浸潤細胞は Lysozyme, α_1 -ACT 陽性 PNA は陰性を示した。 α_1 -ACT 陽性の細胞は肺に多く認められた。

超微形態学的研究

DH-X における浸潤細胞は円形, 楕円形, ないしは切れ込みのある核を有し小型の核小体を数個有していた。豊富な細胞質の中には ribosome, mitochondria, endoplasmic reticulum および golgi 装置がみられ, 小型の層状構造を示す Birbeck 顆粒がみられた。

IV 考 案

組織球症 X は Mono-macrophage 及び Dendritic system に属する組織球と反応性の組織球, 好中球, 好酸球およびリンパ球からなる肉芽炎から成る。

LC は皮膚やリンパ節の resident macrophage で Dendritic system に属する。組織球症 X の浸潤細胞と LC は免疫組織学的に多くの共通特徴をもっている。Nezelof らは電顕的に Birbeck 顆粒を有する LC が組織球症 X における重要な構成細胞であり, Ia-like antigen や S-Ig 陽性であることを示した。今回の検討では EG 並びに DH-X の浸潤細胞は S 100 蛋白陽性, Lysozyme 陰性を示した。さらに DH-X の細胞は α_1 -ACT, α_2 -MG, Fer 陽性像を認めた。組織球は S 100 蛋白陽性で Lysozyme 陰性を示したが, 貪食像を示したときには Lysozyme 陽性, PNA 陰性, Con-A, α_1 -AT, α_1 -ACT, Con-A 陽性所見を示した。これらの結果から組織球症には 2 つのタイプの組織球が存在することを示している。第一の組織球は S 100 蛋白陽性, Lysozyme 陰性

の貪食像を示さない組織球で、LCに属すると考えられる。第二の組織球はS100蛋白陰性、Lysozyme陽性で貪食像を示す組織球である。また、第一の組織球は第二の組織球に変化する可能性が考えられる。その根拠として貪食像を示す時にはLysozyme陽性所見を示すことがあげられる。しかし、通常第二の組織球は壊死や変性が二次的に起こった場合に、遊出してきた単球に起源を発する反応性の組織球であると考えられる。

LS-IDの2例の浸潤組織球はS100蛋白陰性、Lysozyme、 α_1 -ACT陽性で、単球起源と考えられる。VAHSでもLS-IDと同様の組織球が観察され、LS-IDとはその浸潤様式が異なり、先天性と後天性の違いはあるが基盤に免疫不全を有することが共通する。白血病の末期や化学療法後にみられる感染症における組織球浸潤はこの病理組織像と似ている。PNAと同様にCon-Aも貪食像を示す組織球の新しいマーカーになりうる可能性がある。

以上のことからLC typeの組織球は2種類の細胞からなることが示唆される。一方の組織球はDH-XにみられるFer、 α_2 -MG陽性の組織球で、他方の組織球はそれらが陰性のEGにみられる組織球である。これらのマーカーはおそらく細胞のpinocytic activityを反映しているものと考えられ、macrophageからtissue histiocyte(LC)への分化の途中の段階、もしくはactivated formのLCを示している可能性が考えられる。過去にFer陽性の組織球について、とくにveiled cellやindeterminated cellとよばれる細胞の研究があり、これらの細胞はpinocytic activityを有していることが知られている。したがってFer、 α_2 -MGはEGとDH-Xの鑑別に有用であると考えられる。

V 結 論

34例のEG、18例のDH-X、2例のLS-ID、4例のMH、1例のVAHSの免疫組織化学的ならびに超微形態的研究を行った。小児における組織球症においては2つのタイプのLCがみられた。第一はDH-XにみられるものでFer、 α_2 -MG陽性で、第二はEGにみられる同陰性の細胞である。DH-Xにみられる組織球はEGにみられるものより、LC移行型に一層類似していた。

論文審査の結果の要旨

小児の組織球増殖性疾患、とくに組織球症Xにおいてランゲルハンス細胞が重要な役割を演じていることが知られているが、その細胞起源や免疫学的背景ならびに臨床像との関連についてはまだよく解明されているとはいえない。

これらの免疫組織化学的ならびに超微形態学的研究はその病因、本態の解明に重要と考え今回の研究を行った。

対象と方法

34例の好酸球性肉芽腫、18例のびまん性組織球症、4例の悪性組織球症、免疫不全症関連レッ

テラーシーヴィ様症候群病2例およびウィルス関連性血球貪食性症候群例、総計59例を対象とした。通常検索のほか、S100蛋白、リゾチーム、 α_1 -アンチトリプシン、 α_1 -アンチキモトリプシン、 α_2 -マクログロブリン、トランスフェリン、フェリチン、ピーナッツレクチン、コンカナバリンAなどの免疫酵素組織化学的検索を行った。一部新鮮材料にはOKT-3、-4、-6、OKIa₁およびOK-M1を行った。また一部透過型電顕による観察を行った。

結 果

好酸球性肉芽腫およびびまん性組織球症における組織球はS100蛋白、 α_1 -AT、OKT-6陽性、リゾチーム陰性であった。貪食像を示す組織球、巨細胞は、 α_1 -AT、 α_2 -ACT、リゾチーム陽性でOKT-6、PNA陰性であった。びまん性組織球症の浸潤細胞の多くはS100蛋白、OKT-6陽性で、散在性にOKT-4陽性所見が認められた。

免疫不全関連レッテラー・シーヴィ様症候群病2例はいづれも免疫不全を伴ない、胸腺の低形成を示した。浸潤細胞は、リンパ節、脾、腎、肺にみられ、リゾチーム、 α_1 -ACT陽性、PNAは陰性であった。

びまん性組織球症における浸潤細胞の超微形態は、円形、橢円形ないし切れ込みのある核を有し小型の核小体を有していた。豊富な細胞質内には小型の層板状、あるいはラケット様構造を示すバーベック顆粒がみられた。

考 按

組織球症Xはリヒテンスタインの提唱によるレッテラーシーヴィ病、ハンドシューラークリスチアン病、好酸球性肉芽腫を含む総合疾患名である。組織球症Xの浸潤細胞はランゲルハンス細胞と免疫組織学的、超微形態学的の共通特徴をもつ。ネズロフらはランゲルハンス細胞がIa like antigenやS-Ig陽性であり組織球症Xにおける腫瘍構成細胞であると報告している。

今回の検討では、びまん性組織球症Xの浸潤細胞に α_1 -AT、 α_2 -MG、フェリチン陽性像を認め、好酸球性肉芽腫に認められる組織球と異なり、貪食像を示す組織球の特徴に似た結果を得た。これらのマーカーは、おそらく細胞のpinocytic activityを反映しているものと考えられ、macrophageからtissue histiocytesへの移行、もしくはactivated formに相当するものと考えられる。

今回の研究により組織球症Xにおいてみられるランゲルハンス細胞に、その分化の違いにより新しい分類方法が加えられることが可能となったと考えられ、これらのマーカーは特殊な方法で採取した標本だけでなく、従来のパラフィン標本上で分類可能と考えられ、組織球症の診断の補助と病因、本態の解明に役立つものと考えられる。

本研究は小児における組織球症について、免疫組織学的ならびに超微形態学的研究を行ったもので、従来ほとんど行われなかった組織球症の免疫組織学的分類について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって本研究者は医学博士の学位を得る資格があると認める。