

眼球内に孤発した histiocytosis X の1症例

成田 和子¹⁾, 吉田 恒一¹⁾, 吉本 弘志¹⁾, 松山 秀一¹⁾, 鎌田 義正²⁾¹⁾弘前大学医学部眼科学教室, ²⁾弘前大学医学部第一病理学教室

要 約

一眼に発症した腫瘍性病変が進行したため眼球摘出を行い, 病理組織学的検索の結果 histiocytosis X と診断された1症例を報告した。症例は61歳女性で, 左眼ぶどう膜炎の再発を繰り返した後に失明に陥ったが, その後鼻側角膜輪部付近に腫瘍が発生したものである。初診時, 左眼の腫瘍はすでに眼球全体を占める状態となっていたが, 眼球外への浸潤には至っておらず, 全身的にも悪性腫瘍を示唆する所見はみられなかった。左眼球摘出を施行し組織学的に検索したところ, 少数の腫瘍細胞と, 多数の形質細胞ならびに少数の好酸球の浸潤がみられ, その腫瘍細胞が α_1 -anti-chymotrypsin 染色および S100 染色に陽性で, 電子顕微鏡的に histiocytosis X 小体が確認された。術後1年6か月を経過した現在も再発を認めていない。眼球内に限局した histiocytosis X の報告は現在までなく, 非常に稀な1例である。(日眼会誌 97: 649-654, 1993)

キーワード: histiocytosis X, histiocytosis X 小体, 眼内腫瘍, ぶどう膜炎, S100 染色

A Case of Intraocular Histiocytosis X

Kazuko Narita¹⁾, Koichi Yoshida¹⁾, Hiroshi Yoshimoto¹⁾Shuichi Matsuyama¹⁾ and Yoshimasa Kamata²⁾¹⁾Department of Ophthalmology, Hirosaki University School of Medicine²⁾Department of Pathology, Hirosaki University School of Medicine

Abstract

A solitary massive tumor developed in the left eye of a 61-year-old female who had a history of insulin-independent diabetes mellitus for 20 years and whose left eye had become blind due to repeated anterior uveitis in the recent several years. The eyeball was enucleated and used for further examinations. Intraocular tissues were widely infiltrated by histiocytes, though no extraocular invasion or further metastasis was found. Histological examination including α_1 -anti-chymotrypsin and S100 staining revealed the features characteristic of histiocytosis X. This is probably a case of intraocular histiocytosis X with no evidence of systemic symptoms. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 649-654, 1993)

Key words: Histiocytosis X, Histiocytosis X bodies, Intraocular tumor, Uveitis, S100 staining

I 緒 言

好酸球性肉芽腫, Hand-Schüller-Christian 病および Letterer-Siwe 病は, いずれも組織球の増殖を特徴と

する疾患群で, 互いに組織学的類似性や臨床上の移行型が存在することから, Lichtenstein¹⁾により同一概念の疾患群として histiocytosis X と総称することが提唱された。その後, Basset²⁾, Nezelof³⁾, Elema

別刷請求先: 036 弘前市在府町5 弘前大学医学部眼科学教室 成田 和子

(平成4年8月3日受付, 平成4年10月29日改訂受理)

Reprint requests to: Kazuko Narita M.D. Department of Ophthalmology, Hirosaki University School of Medicine. 5 Zaifucho, Hirosaki 036, Japan

(Received August 3, 1992 and accepted in revised form October 29, 1992)

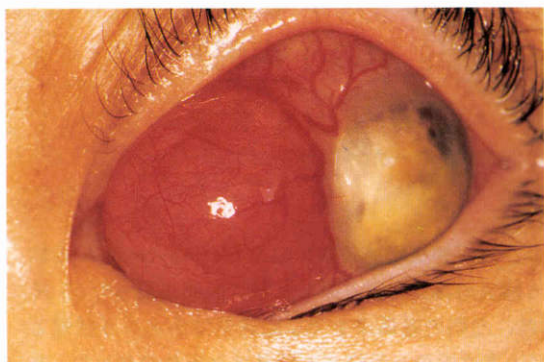


図1 入院時左眼前眼部写真。
混濁した角膜に隣接して腫瘍が認められる。

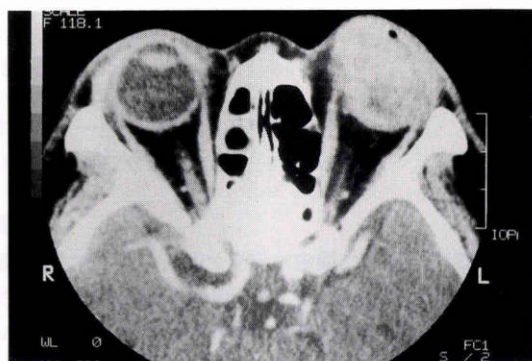


図2 眼窩CT写真。
左眼球内全体が実質性の組織で置換されている。

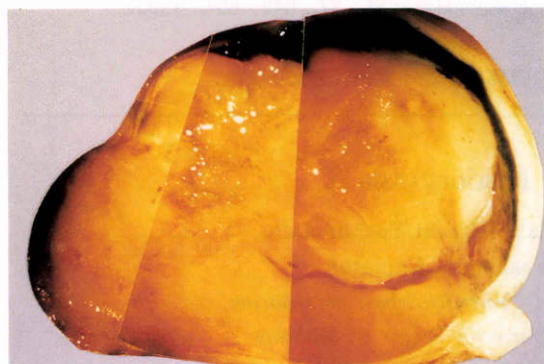


図3 摘出眼球の実体顕微鏡写真(水平断面)。
一部脈絡膜を残し、ほぼ全体が腫瘍組織で占拠されている。中心部に網膜と思われる組織がみられる。

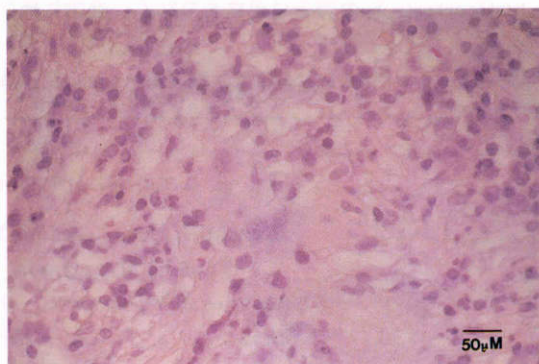


図4 腫瘍組織光顕写真(H-E染色)。
著明な形質細胞の浸潤の中に少数の腫瘍細胞が認められる。

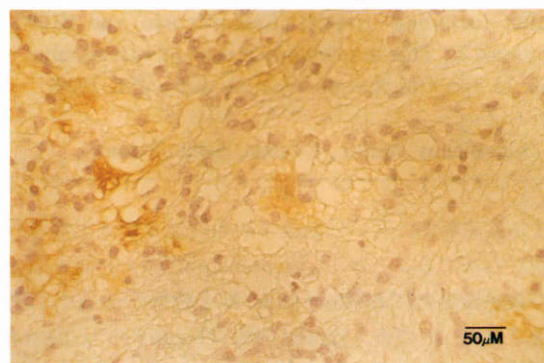


図5 腫瘍組織光顕写真(S 100染色)。
腫瘍細胞は陽性所見を示している。

ら⁴⁾により、増殖する細胞の起源がLangerhans細胞であることが超微形態学的ならびに細胞化学的に確定され、この概念は肯定されたといえる。他方、急性びまん型(Letterer-Siwe病)と慢性型(好酸球性肉芽腫, Hand-Schüller-Christian病)の生命予後が全く異なる点からこれらの三疾患が同一のものであるとは考え難いとする主張もなお多く、現在も疫学、診断基準など、臨床的には依然曖昧な点が残る事実是否めない。

一般に、本症が眼窩に単発した場合、その進行は緩徐で、手術的摘出およびステロイド治療、放射線治療の対象となり、生命予後は良好である⁵⁾⁶⁾が、これに対し眼球内への浸潤をみた場合は、極めて予後不良である。しかし今回我々は、片眼性の前部ぶどう膜炎を初発症状とし、約6年を経過した後、眼球内全体を占拠する腫瘍性病変となった症例の眼球摘出を行い、病理

組織学的に検討した結果, histiocytosis X の慢性単発型と考えられる1例を経験した。我々の検索した限り, 本症の眼球に局限した症例についての報告は現在までになく, 非常に稀な症例と考えられたので報告する。

II 症 例

症例: 61歳, 女性。

主訴: 左眼球腫痛。

既往歴: 昭和41年よりインスリン非依存型糖尿病。

現病歴: 昭和59年10月, 左眼視朦感, 異物感を自覚し, 某総合病院眼科を受診。左眼視力は0.5(矯正視力不明)であった。左角膜裏面には微細な沈着物が, 前房には細胞の浮遊が認められたが, 眼底には特に異常を認めなかった。以上の結果, 本症例は, 当時左前部ぶどう膜炎と診断され, 抗生剤点眼およびステロイド剤点眼の持続により症状は一時的に軽快していた。ところが61年1月, 左眼痛を自覚し, 再度同院を受診。その時点での左眼視力は0.06(矯正不能)で, 虹彩の炎症が再燃しており, 眼底は硝子体混濁のため透見が困難であった。眼圧は30 mmHg前後に上昇していた。続発性緑内障の診断にて β -blocker点眼, 炭酸脱水素酵素阻害剤内服を加え治療を再開したが, 次第に症状が悪化し, 約7か月後には失明に至った。再発時の血液生化学検査, 胸部X線写真では特に異常は認められなかった。その後もなお眼痛が持続したため, 転医し, 入院治療にて自覚症状は軽快したという。しかし, 眼痛が消失した約1年後から左眼角膜輪部付近に腫瘤が出現し, 徐々に増大傾向を示した。平成元年9月再度初診医を受診, 左前部ぶどう腫の診断にて翌年2月24日当科紹介, 6月14日入院となった。

入院時現症: 右眼視力は0.5(矯正不能), 左眼視力0。右眼前眼部は正常で, 水晶体には周辺部の皮質の混濁と, 瞳孔縁の後囊下皮質の淡い混濁がみられた。眼底には後極部を中心として点状, 斑状出血および硬性白斑が散在する単純性糖尿病網膜症を認めた。左眼には, 図1の如く鼻側角膜輪部に接して, 15×15 mmの境界鮮明, 表面平滑な弾性硬の腫瘤が前方に突出してみられた。角膜は混濁し, 前房は黄色の腫瘍組織で充満されており, それより後方は観察不能であった。

入院後検査および経過: 単純X線検査では眼窩壁の欠損像, 眼内の石灰化はみられなかった。眼窩CTでは水晶体の存在は明らかでなく, 眼球内はやや不均一で, 筋組織とほぼ同程度の密度を示す実質性の組織で置換されており, 中等度に増強された。外眼筋, 視神

経および眼窩壁に腫瘍の浸潤を思わせる所見は認められなかった(図2)。MRIではT1およびT2強調像でいずれも moderate intensityを示し, 一部に high intensity rimを伴う low intensity areaがみられ, これに関しては古い出血巣が疑われたが, いずれの結果からも腫瘍の質的診断は困難であった。

転移性腫瘍も考慮し, 各種腫瘍マーカー, 頭部, 胸腹部CT, 腹部エコー, Gaシンチグラムによる全身検索も施行したが, 原疾患と考えられる病変は検出されず, 血液生化学および尿検査にても, 表1に示す如く, 糖尿病以外には特記すべき異常はみられなかった。

以上, 病変が一眼球に局限している事を十分に確認した上で, excisional biopsyの目的で7月13日全麻下に左眼球摘出術を施行した。なお, 術中の観察では眼球と眼窩内組織との癒着はなく, 摘出は通常の如く行われた。

実体顕微鏡所見: 摘出眼球の水平断面では, 強膜内側の約半周にわたり, 色素を有する脈絡膜組織の遺残構造が認められたが, その他のほぼ全体が腫瘍組織で置換され, 一部強膜を穿破し増殖していた。腫瘍の中心部には, 微細な血管構造が観察され, その侵入部位は視神経の走行部位と一致していた(図3)。

組織所見: 光学顕微鏡的には, 多数の形質細胞, リンパ球, 少数の好酸球の浸潤がみられ, その間に, 明調な胞体を有する, 単核ないし多核の大型細胞の増殖が認められた(図4)。この大型細胞は, 腫瘍細胞もしくは Langerhans 細胞の可能性を推測せしめたが, 細

表1 入院時検査所見

生化学		末梢血	
TP	6.5 g/dl	RBC	386×104 /mm ³
ALB	3.8 g/dl	Hb	11.8 g/dl
Na	131 mEq/l	Ht	35.5 %
K	4.5 mEq/l	WBC	6400 /mm ³
Cl	107 mEq/l	Seg.	37 %
BUN	15 mg/dl	Band.	1 %
Creat.	0.7 mg/dl	Lymph.	56 %
GOT	20 U/l	Mono.	6 %
GPT	25 U/l	Eosino.	0 %
G-GPT	24 U/l	Baso.	0 %
LDH	137 U/l	Plt.	17.8×104 /mm ³
ALP	66 U/l	腫瘍マーカー	
T. Bil.	0.3 mg/dl	AFP	5 ng/ml
T. Chol.	221 mg/dl	CEA	2.3 ng/ml
TG	127 mg/dl	SCC	0.2 ng/ml
Glu.	233 mg/dl	CA 19-9	7 U/l

心電図, 頭・胸腹部CT, 全身Gaシンチグラム: 異常なし

胞分裂像は認められず、配列は疎であった。また、赤血球などを貪食し、成熟型組織球系の細胞との類似性を有しており、S 100 (図 5) および α_1 -anti-chymotrypsin (α_1 -ACT) 染色に陽性であった。術前 MRI で疑われた古い出血巣については、これを確認できず、残存した血管構造の関与が示唆された。切断した視神経の断端には腫瘍細胞の浸潤は認めなかった。一方、形質細胞の各種免疫グロブリンに対する表面形質を、peroxidase-antiperoxidase (PAP) 染色にて調べたところ、 α -, γ -, μ -, κ -および λ -各鎖に陽性であることが確認された。

電子顕微鏡的には、大型の細胞は、類円形の核を有し、豊富な細胞質と多数の細胞質突起を有していた。細胞質には脂肪滴、小胞体、ミトコンドリアの他、数個の明瞭な histiocytosis X (HX) 小体が確認された (図 6)。HX 小体は長さ $0.2 \sim 0.3 \mu\text{m}$ で、小管状であ

り、中間板を有し、中心部が周期性を示す層板構造を呈していた (図 6)。

III 考 按

眼球内に孤発し、慢性的経過を辿った histiocytosis X の 1 症例を報告した。本症において眼球内浸潤をきたした症例の報告は表 2 の如くで、そのほとんどが若年者である⁷⁻¹⁶⁾が、成人例も 2 例報告がある¹⁷⁾¹⁸⁾。五十嵐ら¹⁷⁾は、傍鞍部に発症し、眼内に明らかな腫瘍性病変がないにも拘らずぶどう膜炎や視神経萎縮、類囊胞様黄斑部浮腫をみた 40 歳女性につき本症を想定、特異な経過をとった 1 症例として報告、MacCumber ら¹⁸⁾は 43 歳の男性例を報告している。また、中高年に発症するぶどう膜炎の原因の一つとして報告されている悪性組織球症は、同じ組織球の増殖性疾患であるが、全身性で予後不良の疾患である¹⁹⁾²⁰⁾。我々の症例は 61 歳の

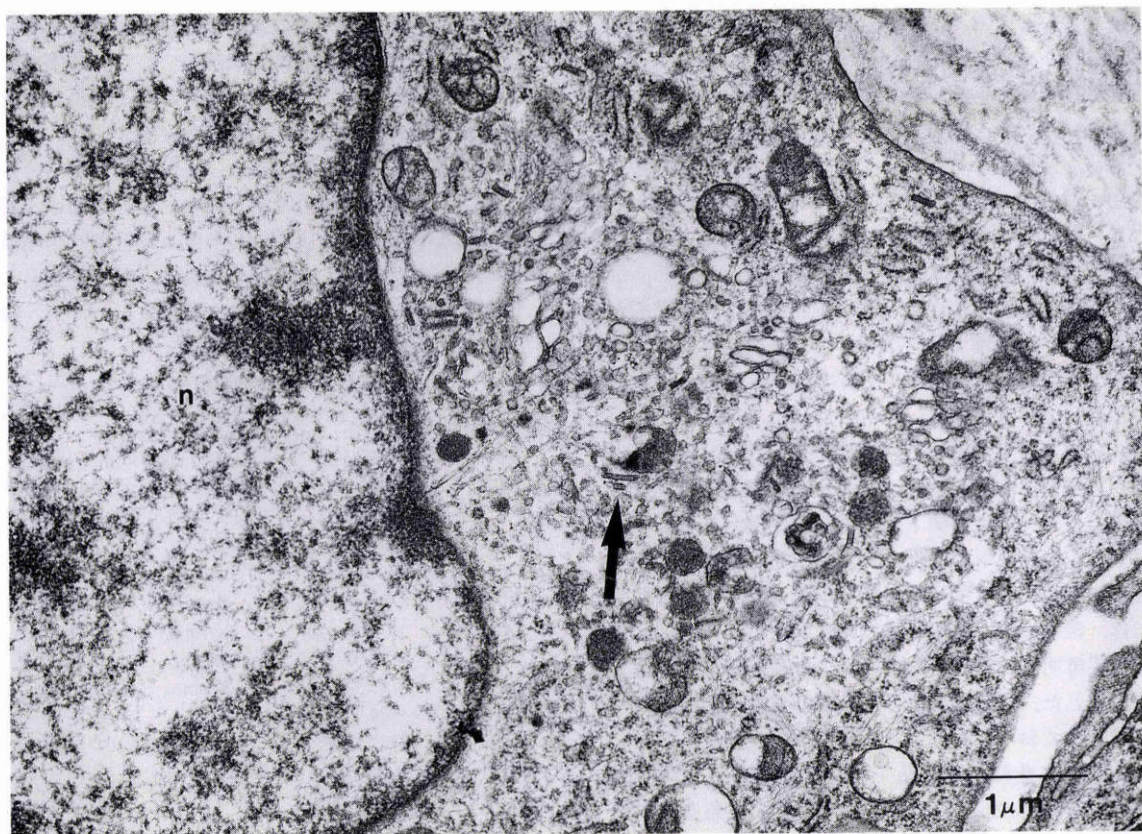


図 6 腫瘍組織電顕写真。

HX 小体(矢印)は長さ $0.2 \sim 0.3 \mu\text{m}$ で小管状であり、中心部が周期性を示す層板構造を呈する(n: 核)。

表2 眼内浸潤を認めた histiocytosis X の報告例

報 告 者		症 例		
		年 齢	眼 症 状	分 類
Heath ⁷⁾	1959	16 か月	乳頭浮腫	Letterer-Siwe 病
Zimmerman ⁸⁾	1965	3 症例 (年齢不明)	脈絡膜細胞浸潤	Letterer-Siwe 病
Mozziconacci ら ⁹⁾	1966	2 歳	脈絡膜病変	Letterer-Siwe 病
François ら ¹⁰⁾	1967	1 歳	黄斑部網膜変性	Letterer-Siwe 病
Rupp ら ¹¹⁾	1970	3 か月	前房内腫瘍組織の充満	Letterer-Siwe 病
宇山 ¹²⁾	1970	21 歳	視神経網膜炎, ぶどう膜炎	Letterer-Siwe 病
Mittelman ら ¹³⁾	1973	17 歳	網脈絡膜病変	Letterer-Siwe 病
Lahav ら ¹⁴⁾	1974	新生児	虹彩腫瘍, 脈絡膜・視神経鞘細胞浸潤	Letterer-Siwe 病
Epstein ら ¹⁵⁾	1977	2 歳	前房内細胞浮遊, 続発性緑内障	Letterer-Siwe 病
Angell ら ¹⁶⁾	1978	3 か月	黄斑部脈絡膜病変	Letterer-Siwe 病
五十嵐 ¹⁷⁾	1989	40 歳	虹彩炎, 黄斑部腫	Histiocytosis X
MacCumber ら ¹⁸⁾	1990	43 歳	強膜・脈絡膜・視神経病変	Histiocytosis X
成田ら	1992	61 歳	片眼性眼内腫瘍	Histiocytosis X

女性で、前部ぶどう膜炎として発症しており、その後約6年を経過した当科入院時には、眼球内全体を占める巨大な腫瘍となっていた。CT, MRI によっても腫瘍の質的診断は不能であり、しかも全身的には異常がみられず、臨床的には診断が困難で、最終的には病理組織学的検討を要した^{21)~24)}。この結果、一見して腫瘍性の増殖とも疑われた形質細胞の浸潤は、免疫組織化学的に polyclonality が確認されたため二次的な増生であると考えられ、別に大型細胞が S 100, α_1 -ACT 各染色に陽性で、電子顕微鏡的に HX 小体を確認されたことから本症と診断された。1981 年 Murphy ら²⁵⁾は、正常人の表皮で、胸腺細胞に特異的で、しかも末梢 T 細胞とは反応せず、Langerhans 細胞および histiocytosis X の増殖細胞に陽性である抗 T 6 抗体について報告している。残念ながら我々の症例ではそれを検索することができなかったが、この方法によりさらに確実な病理診断が可能と思われる。

Langerhans 細胞は正常表皮、真皮、リンパ節、角膜輪部および結膜などに存在するとされている^{22)26)~28)}が、本症例の経過から推測するに、初発部位はぶどう膜である可能性が高い。ぶどう膜は血管が豊富で、胎児期には髄外造血を行っている組織でもあり、リンパ組織や造血組織系腫瘍もしくはその類縁疾患が発症しても矛盾はない¹²⁾。しかし、眼球のみに限局した本症の報告は過去にない。非常に稀な部位に単発した histiocytosis X で特異な臨床経過を辿っている 1 例として報告した。更なる経過観察が必須であるとともに今

後の報告例が待たれるところである。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました弘前大学第一病理学教室の永井一徳教授に深謝致します。

文 献

- 1) **Lichtenstein L**: Histiocytosis X. Integration of eosinophilic granuloma of bone, "Letterer-Siwe disease" and "Schüller-Christian disease" as related manifestation of a single nosological entity. Arch Pathol 56: 84—102, 1953.
- 2) **Basset F, Turiaf J**: Identification par la microscopie electronique de particules de nature probablement viral dans les lesions granulomatosus d'une histiocytose-X pulmonaire. C R Acad Sci (Paris) 261: 3701—3703, 1965.
- 3) **Nazeoof C, Diebold N, Rousseau-Merck MF**: Ig. surface receptors and erythrophagocytic activity of histiocytosis X cells in vitro. J Pathol 122: 105—113, 1977.
- 4) **Elema JD, Poppema S**: Infantile histiocytosis X (Letterer-Siwe disease) investigations with enzyme histochemical and sheep erythrocyte rosetting techniques. Cancer 42: 555—565, 1978.
- 5) **Moore AT**: Histiocytosis X: an ophthalmologic review. Br J Ophthalmol 69: 7—14, 1985.
- 6) **Glover AT, Grove AS Jr**: Eosinophilic granuloma of the orbit with spontaneous healing. Ophthalmology 94: 1008—1012, 1987.
- 7) **Heath P**: The ocular features on a case of acute reticuloendotheliosis (Letterer-Siwe

- type). *Trans Am Ophthalmol Soc* 57: 290—302, 1959.
- 8) **Zimmerman LE**: Ocular lesion of xantho-granuloma: nevoxanthoendothelioma. *Trans. Am Acad Ophthalmol* 69: 412—442, 1965.
- 9) **Mozziconzacci P, Offret G, Forest A, Attal C, Girard F, Hayem F**: Histiocytosis "X" avec lesions oculaires. Etude anatomique. *Ann Pediatr* 13: 348—355, 1966.
- 10) **Françis J, Bacs kulin J**: Chorio-retinal degeneration of the pigmentary type in the Abt-Letterer-Siwe disease. *Ophthalmologica* 153: 241—258, 1967.
- 11) **Rupp RH, Holloman KR**: Histiocytosis X affecting the uveal tract. *Arch Ophthalmol* 84: 468—470, 1970.
- 12) 宇山昌延, 近藤武久: 両眼に視神経網膜炎を来した細網症 Reticulosis の1例. *眼紀* 21: 316—326, 1970.
- 13) **Mitterman D, Apple DJ, Goldberg ME**: Ocular involvement in Letterer-Siwe disease. *Am J Ophthalmol* 91: 261—265, 1973.
- 14) **Lahav M, Daniel MA, New Haven C**: Unusual ocular involvement in acute disseminated histiocytosis X. *Arch Ophthalmol* 91: 455—458, 1974.
- 15) **Epstein DL, Grant WM**: Secondary open angle glaucoma in histiocytosis X. *Am J Ophthalmol* 84: 332—336, 1977.
- 16) **Angell LA, Burton TC**: Posterior choroidal involvement in Letterer-Siwe disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 15: 79—81, 1978.
- 17) 五十嵐弘昌, 門 正則, 広川博之, 吉田晃敏: 傍鞍部より眼窩に浸潤し, 多彩な眼症状を呈した Histiocytosis X の1症例. *眼紀* 40: 454—458, 1989.
- 18) **MacCumber MW, Hoffman PN, Wand GS, Epstein JI, Beschoner WE, Green R**: Ophthalmic involvement in aggressive histiocytosis X. *Ophthalmology* 97: 22—27, 1990.
- 19) 桜本章三: 悪性細網症 (Malignant reticulosis) にみられたぶどう膜炎. *臨眼* 33: 1333—1337, 1979.
- 20) 岩船裕一, 吉本弘志, 高橋清仁: ぶどう膜炎を初発症状とした悪性組織球症の1剖検例. *臨眼* 36: 386—387, 1982.
- 21) **Cotran RS**: Robbins Pathologic Basis of Disease (4th ed). Saunders, Philadelphia, 745—747, 1989.
- 22) 穴土真司, 岩井和郎, 猪又宏治, 安野 博, 杉田博宜, 前田 裕: 電顕学的考察を中心とした好酸球性肉芽腫の1症例—ランゲルハンス顆粒を中心として—. *日胸疾会誌* 19: 652—663, 1981.
- 23) **Amemiya T, Yoshida H**: Electron microscopic study of the orbital lesion of Hand-Schüller-Christian disease. *J Pediatr Ophthalmol* 14: 242—247, 1977.
- 24) 島田宏之, 萩田勝彦, 湯沢美都子, 松井瑞夫, 稲名市郎: Histiocytosis X 症例に認められた網脈絡膜萎縮病巣の臨床的・病理学的検討. *眼紀* 35: 1053—1063, 1984.
- 25) **Murphy GF, Bhan AK, Sato S, Mihm MC Jr, Harrist TJ**: A new immunological marker for human Langerhans cells. *N Engl J Med* 304: 791—792, 1981.
- 26) **Gold DH**: The eye in systemic disease. J B Lippincott, Philadelphia, 340—341, 1990.
- 27) **Char DH**: Clinical ocular oncology. Churchill Livingstone, New York, 262—264, 1989.
- 28) **Sugihara S, Matsuda H**: Ultrastructure of Langerhans cell in human corneal limbus. *Jpn J Ophthalmol* 13: 197—202, 1969.