

- with ascorbate. *Br J Haematol.*, **70**: 341~344, 1988.
- 8) 仁保喜之, 渋谷恒文, 谷口修一, 岡村 孝, 原田実根: 特発性造血障害の Danazol による治療. 特発性造血障害昭63報告書: 150~151, 1989.
- 9) 野村武夫, 前川 正: 特発性血小板減少性紫斑病のビンカアルカロイド緩速点滴静注療法に関する多施設共同パイロット研究. 特発性造血障害昭62報告書: 188~189, 1988.
- 10) 藏本 淳, 藤村欣吾, 高田 昇, 野村武夫: 難治性ITPに対する多施設共同パイロット研究: Ascorbate 療法の効果について. 特発性造血障害平元年報告書: 124~127, 1990.

### 3) Idiopathic thrombocytopenic purpura の脾組織像

新潟大学医学部病理学第二教室 根本 啓一・佐藤 啓一  
大西 義久

#### Histopathology of the Spleen in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

Keiichi NEMOTO, Keiichi SATOH and Yoshihisa OHNISHI

*Second Department of Pathology,  
Niigata University School of Medicine  
(Director: Prof. Yoshihisa OHNISHI)*

The histopathology of the spleen of 19 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura who underwent splenectomy was examined. The morphologic features of the spleen indicate active immune reaction: hyperplasia of lymphoid follicles with secondary germinal centers, reaction of large lymphoid cells, onion skin lesions of central arteries. Foamy histiocytes was observed in 11 of 19 cases and seroid histiocytes were found in one case. In one case, foamy histiocytes were also noted in the sinus of the lymph node. We could not clarified the relationship between the appearance and the number of foamy cells and effectiveness of splenectomy.

Key words: Idiopathic thrombocytopenic purpura, Spleen, Histopathology, Immunohistochemistry, Foamy macrophage.  
血小板減少性紫斑病, 脾臓, 組織病理, 免疫組織化学, 泡沫細胞

#### I. はじめに

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) は血小板減少をき

たす原疾患, たとえば再生不良性貧血, 白血病, 薬剤中毒, 膠原病, 脾機能亢進症, DIC その他の疾患が存在せず, 遺伝的背景も認められない血小板減少症である.

Reprint requests to: Keiichi NEMOTO,  
Second Department of Pathology Niigata  
University School of Medicine, Asahimachi-  
dori 1, Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部病理学第二教室

根本 啓一

表1 検索方法

HE, PAS, 嗜銀染色  
Naphthol AS-D chloroacetate esterase 染色

免疫組織学的検索使用抗体	反 応 性
LCA (leucocyte common antigen)	リンパ球 他
L26	pan B
UCHL-1	pan T 他
Anti lysozyme	Mono, Macrophage, Myeloid
Anti S-100 protein	T-zone histiocyte Dendritic reticulum cell
Anti $\alpha_1$ antichymotrypsin	Mono, Macrophage 他
Anti factor VIII	Megakaryocyte, platelet

原因として脾臓において抗血小板抗体が産生され、このため、血小板の破壊、マクロファージによる貪食が行なわれているとされている<sup>1)-3)</sup>。今回は摘脾をうけたITP例の脾臓を病理組織学的に観察し、リンパ装置の反応、血小板の破壊、マクロファージの増生などを中心に検索したのでその結果を報告する。

## II. 症例および検索方法

検索症例は臨床的に慢性型ITPと診断され、摘脾が行なわれた19例で、多くの症例で術前に副腎皮質ホルモンや大量の $\gamma$ -グロブリンが投与されていた。手術された脾臓は少数例はホルマリンの灌流固定を行なったが、多くは型のごとく10%ホルマリンで固定し、パラフィン包埋、薄切、染色し、組織学的に観察した。HE染色、PAS染色、嗜銀染色のほか、各種抗体を用いて(表1)、免疫組織学的に検討した。すなわち、リンパ球系細胞の動態を観察する目的でleucocyte common antigen、B細胞を認識する目的でL26、T細胞についてはUCHL-1を用いたほか、マクロファージについてはリゾチーム、 $\alpha_1$ アンチキモトリプシン、胚中心の樹枝状突起細胞(細網細胞)やT zone histiocyteに対してはS-100蛋白、血小板、骨髄巨核球についてはfactor VIIIに対する抗体を用いた。また、少数例ではホルマリン固定材料ながら電顕的に観察した。

## III. 結 果

### 1) 臨床所見

年齢は12才から66才と幅広く、10代3例、20代2例、30代7例、40代2例、50代1例、60代3例と30代が最も多かった。男女比は6:13と女性に多い。臨床的に摘脾

が有効であったと判断された症例は15例、無効例は1例、他の3例はある程度の効果が認められた症例であった。

### 2) 病理所見

#### 1. 脾臓の肉眼像

脾重量は100~298g、平均179.7gで、軽度ないし中等度の腫大を認めた。断面はうっ血性で、膨隆はなく、灰白色の小結節性病巣が目立ち、follicular hyperplasiaと判断された症例が多い。

#### 2. 脾臓の組織像

脾組織像の概略を表2にまとめた。個々の症例で多少の差はみられるものの、従来の報告の如く、白脾髄(リンパ濾胞)の腫大、増生(写真1)を示す症例が多い。そのような症例では、胚中心の腫大を伴い、S-100蛋白陽性の樹枝状突起細胞(細網細胞)も目立った(写真2)。B細胞の分布している暗殻および濾胞辺縁帯も明瞭で(写真3)、L26に対する反応性をみると、暗殻

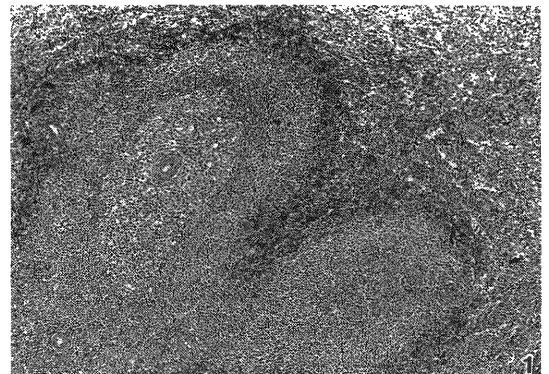


写真1 胚中心の腫大を伴った白脾髄(リンパ濾胞)の腫大、増生を示す(×20)。

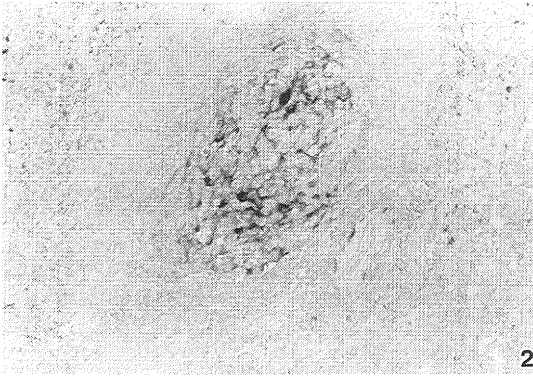


写真 2 腫大した胚中心には S-100 蛋白陽性の樹枝状突起細胞が目立つ (×50).

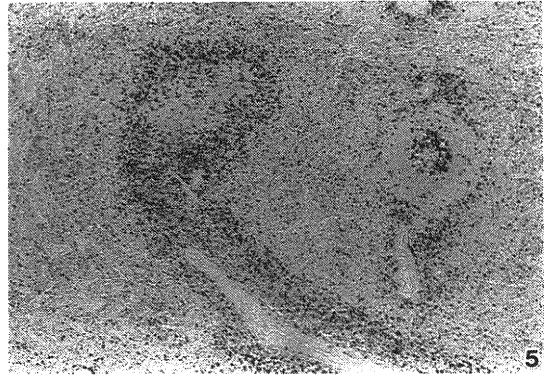


写真 5 UCHL-1 陽性細胞 (T 細胞) の分布を示す。動脈周囲リンパ鞘に一致して認められる (×20).

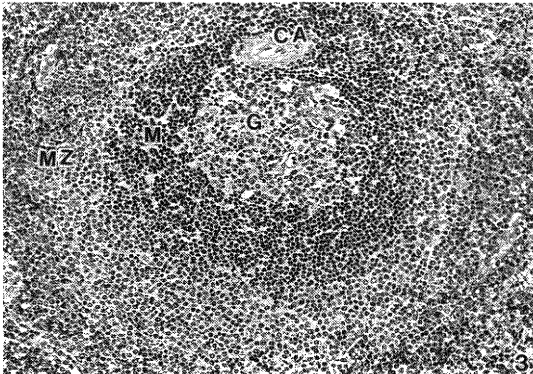


写真 3 白脾髄は三層構造が明瞭。中心部より胚中心 (G), 暗殻 (M), 濾胞辺縁帯 (MG). CA は中心動脈 (×50).

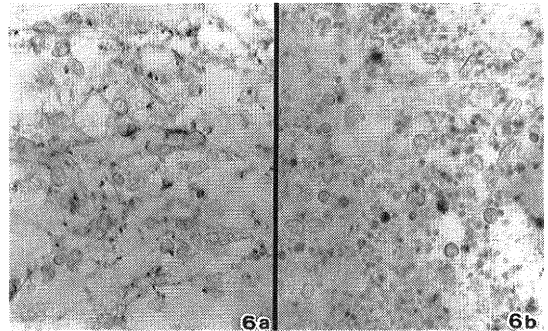


写真 6 ITP 例の血小板 (6a) と未治療の CML 例の血小板 (6b) を示す。前者でより小型 (×200).

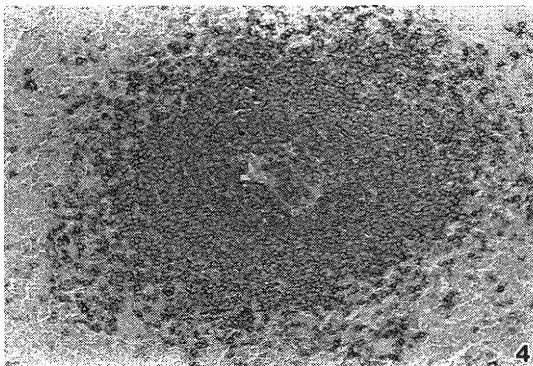


写真 4 リンパ濾胞における L26 陽性細胞 (B 細胞) の分布を示す。濾胞辺縁帯で強陽性 (×50).

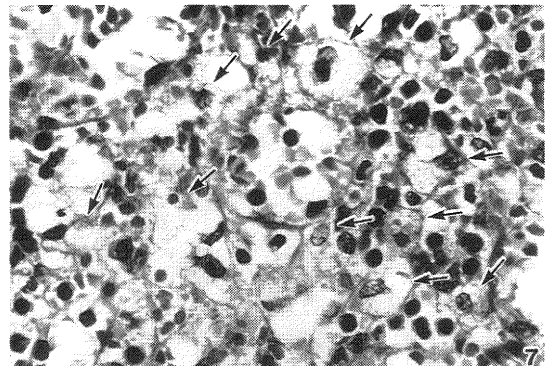


写真 7 赤脾髄における泡沫細胞の増生 (矢印) (×200).

表2 脾組織像 (ITP)

	脾重量 (g)	リンパ濾胞						その他			その他	
		増生	腫大	暗殻	辺縁帯	胚中心	細網細胞	T細胞	好中球	血小板		泡沫細胞
1. K.S.	100	+	-	+	+	-	-	+	+	+	-	
2. M.S.	100	+	-	+	+	±	+	+	+	+	+	
3. S.S.	107	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	Mφ ++
4. Y.H.	110	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
5. I.I.	120	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
6. H.S.	130	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
7. S.O.	150	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	Mφ ++ 免疫芽球+
8. T.S.	150	-	-	±	+	-	-	+	+	+	-	赤芽球+
9. N.S.	150	+	+	±	+	-	+	+	+	+	-	MgK +
10. F.S.	150	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	MgK + Onion Skin lesion
11. A.Y.	170	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	免疫芽球+
12. H.T.	190	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Onion Skin lesion
13. Y.S.	214	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Onion Skin lesion
14. A.M.	225	+	-	+	+	-	±	+	+	+	+	
15. O.T.	230	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	MgK +
16. Y.I.	240	+	-	±	+	-	±	+	+	+	+	赤芽球+
17. S.S.	290	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	Mφ ++
18. T.T.	290	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	赤芽球, MgK +
19. T.Y.	298	+	+	+	+	±	+	+	+	+	-	MgK +

(+) : 軽度, (++) 中等度, (+++) 高度,  
Mφ : マクロファージ, MgK : 骨髄巨核球

の細胞に比し、濾胞辺縁帯細胞でより強い反応性を示した (写真 4)。一方、T細胞は中心動脈周囲、いわゆる動脈周囲リンパ鞘に一致して分布していたが (写真 5)、少数ながら胚中心にも存在した。血小板は全例で確認されたが、妊娠を合併し、未治療のまま死亡した慢性骨髄性白血病 (CML) の血小板と比較すると、血小板の大きさは ITP 例で小型のものが多かった (写真 6-a, b)。成書で記載されている泡沫細胞は19例中11例で観察され、赤脾髄の脾索や濾胞辺縁帯に小集簇性あるいはびまん性に出現しており (写真 7)、4例で特に目立った。このほか泡沫化していないがマクロファージの増生を認めた症例が3例、細胞質内にセロイドを伴った細胞の増生例が1例存在した。また、ほぼ全例で好中球増生がみられたほか、好酸球の出現は6例あり、3例で中等度の増生を認めた。骨髄巨核球出現は5例、赤芽球は3例でみら

れ、赤芽球は症例により小集簇性に出現しており、このような症例は髄外造血巣と判断された。また、大型で核小体の明瞭な免疫芽球と判断される細胞の増生が特に2例で目立ち、濾胞辺縁帯およびその周囲で高度であった。なお、3例の中心動脈にはいわゆる onion-skin lesions を認めた。

摘脾無効例 (症例7) について：脾重量は150g。組織学的にリンパ濾胞の中等度の増生を認めるものの、腫大はごく軽度で、胚中心はみられず、細網細胞も確認されなかった。泡沫細胞は少数赤脾髄に認められたにすぎなかったが、マクロファージや免疫芽球の増生を伴っていた。

症例18について：脾臓における泡沫細胞は少数観察されたにすぎなかったが、同時に摘出されたリンパ節を組織学的に検索したところ、リンパ洞を中心に泡沫細胞が

散在性あるいは小集簇性に増生していた。

#### IV. 考 按

脾臓は血液の貯留、血球の破壊、異物の貪食、処理などの網内系臓器としての役割と、リンパ節と同様、リンパ装置としての機能を有している。ITP 例では脾臓において、抗血小板抗体が産生され、抗体と結合した血小板は破壊され、これをマクロファージが貪食することが知られている<sup>1)~3)</sup>。事実、摘脾は慢性型 ITP の有力な治療法とされている。今回の著者らの検索結果においても、従来の報告のごとく<sup>4)</sup>、リンパ濾胞の腫大、増生が多くの症例で認められ、さらに胚中心の腫大を伴った症例も多く、中に免疫応答の際重要な役割を演ずる S-100 蛋白陽性の樹枝状突起細胞も目立ったこと、B 細胞が分布している暗殻や濾胞辺縁帯が明瞭で、拡大を伴い、さらに免疫芽球と考えたい大型リンパ球の出現や、中心動脈にいわゆる onion-skin lesions を認めた症例の存在などは、積極的免疫反応の形態学的表現と考えられる。一方、ITP に出現する泡沫細胞は、破壊した血小板をマクロファージが貪食することにより出現するとされている。今回の検索では予想に反して泡沫細胞が確認された症例は19例中11例と少なかった。しかし、泡沫細胞以外のマクロファージが増生している症例も認められ、血小板貪食が直ぐ泡沫細胞化に結びつかない可能性がある。特にセロイドを保有したマクロファージの増生例が1例存在したことが注目される。Lasser ら<sup>5)</sup>はセロイド保有細胞あるいは Sea-blue histiocytes の出現を認めた ITP 例を報告し、セロイド保有細胞から泡沫細胞への移行、および両者の中間的細胞を観察している。泡沫細胞の出現およびその量と摘脾効果について神山は、泡沫細胞が多い程摘脾効果に乏しいと報告している<sup>6)</sup>。自験例では症例数が少ないためか、一定の傾向を指摘出来なかった。自験例の摘脾無効例は1例と少なかったが、本症例と他の摘脾有効例との間に明瞭な組織学的差異は見い出せなかった。摘脾無効例の存在の解釈にあたり考えられる可能性は次の3点であろう。すなわち、① 副脾の存在、② 脾臓以外の網内系臓器における抗血小板抗体の産生、血小板の破壊、③ 抗血小板抗体とは異なる血小板破壊の機序の存在などである。事実、骨髄においても抗血小板抗体の産生、血小板の貪食、破壊がみられたとの報告がある<sup>7)</sup>。著者らは骨髄における泡沫細胞の著明な増生例の経験はないが、今回の検索例で、脾臓に比較して、同時に採取されたリンパ節の洞内で泡沫細胞が目立った症例が存在したことが注目される。治療の問

題を含め、今後検討すべき重要な課題と思われる。

#### V. 結 語

1. 摘脾をうけた慢性型 ITP 19例の脾臓を病理組織学的に検索した。
2. リンパ濾胞の腫大、増生、胚中心の明瞭化、暗殻、濾胞辺縁帯の拡大、免疫芽球の出現、onion-skin lesions の形成など、リンパ装置の過形成および活発な免疫応答と考えたい像などが観察された。
3. 泡沫細胞は19例中11例で確認されたが、予想に反し低率であった。しかし、泡沫化していないマクロファージ増生例もみられた。
4. 1例で脾臓よりも同時に採取されたリンパ節で泡沫細胞が目立った。
5. 泡沫細胞の出現、その多寡と摘脾効果の相関は認められなかった。

最後に、貴重な症例の検索を許された本学、新潟南病院および県立中央病院の内科、外科の諸先生に深謝致します。また、本学第一内科、成田美和子先生、県立中央病院内科、阿部 惇先生の臨床的御助言に感謝致します。

#### 参 考 文 献

- 1) **Wakisaka, G.:** Idiopathic thrombocytopenic purpura as observed from the viewpoint of autoimmune disease. *Acta Haem. Jpn.*, **25**: 341~376, 1962.
- 2) **Karpatkin, S., Strick, N. and Siskind, W.:** Detection of splenic anti-platelet antibody synthesis in idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura (ATP). *Br. J. Haematol.*, **23**: 167~176, 1972.
- 3) **McMillan, R., Longmire, R.L., Yelenosky, R., Donnell, R.L. and Armstrong, S.:** Quantitation of platelet-binding IgG produced in vitro by spleens from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.*, **291**: 812~817, 1974.
- 4) **Tavassoli, M. and McMillan, R.:** Structure of the spleen in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Clin. Pathol.*, **64**: 180~191, 1975.
- 5) **Lasser, A.:** Diffuse histiocytosis of the spleen and idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP):

- Histochemical and ultrastructural studies. *Am. J. Clin. Pathol.*, **80**: 529~533, 1983.
- 6) 神山隆一, 石川雄一, 北川昌伸: 血液疾患と脾臓. *病理と臨床*, **6**: 1423~1431, 1988.
- 7) **Kamiyama, R., Matsuya, S., Muto, Y., Yamaguchi, H. and Tsukada, T.**: Platelet phagocytosis by macrophages in the bone marrow of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura as a predictive factor in the effectiveness of splenectomy. *Acta Haematol. Jpn.*, **51**: 797~807, 1988.

#### 4) 慢性骨髓増殖性疾患における von Willebrand 因子異常

新潟第一内科 帯刀 亘・高橋 芳右  
柴田 昭

#### Abnormalities of Plasma von Willebrand Factor in Patients with Chronic Myeloproliferative Disorders

Wataru TATEWAKI, Hoyu TAKAHASHI  
and Akira SHIBATA

*1st Department of Internal Medicine,  
Niigata University School of Medicine*

In chronic myeloproliferative disorders (CMPD) hemorrhagic complications are relatively common, in association with thrombocytosis. We studied the multimeric composition of plasma von Willebrand factor (vWf) in CMPD and investigated the possibilities of in vivo or ex vivo proteolysis. The relative amount of large multimers in patients with CMPD was significantly decreased in relation to platelet count as compared with normal subjects. It correlated negatively with platelet count, and positively with the ristocetin cofactor/vWf antigen ratio. All patients with primary myelofibrosis who had normal or subnormal platelet counts showed an almost normal multimeric pattern. The vWf abnormalities normalized with decreasing platelet counts after starting chemotherapy or when blast crisis occurred with decreased platelet counts. These abnormalities would be caused by in vivo proteolysis, because they were not corrected even when blood was obtained in the presence of protease inhibitors. The relative amount of large multimers of vWf did not correlate with plasma concentration of plasmin or elastase. Thus neither plasmin nor elastase appear to be the

Reprint requests to: Wataru TATEWAKI,  
1st Department of Internal Medicine,  
Niigata University School of Medicine,  
Asahimachi-dori 1, Niigata City, 951,  
JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学第一内科

帯刀 亘