

診 療

子宮付属器に発生したマラコプラキア症例の病理組織学的検討

苫小牧市立病院産婦人科

*北海道大学医学部病理学第一講座

**北海道大学医学部産婦人科学講座

藤本 俊郎 岩城 雅範 大中 吉人

石倉 浩* 奥山 和彦** 晴山 仁志**

Histopathological Findings of Malacoplakia of the Adnexa Uteri

Toshio FUJIMOTO, Masanori IWAKI, Yoshito OHNAKA, Hiroshi ISHIKURA*,

Kazuhiko OKUYAMA** and Hitoshi HAREYAMA**

Department of Obstetrics and Gynecology, Tomakomai City General Hospital, Tomakomai

**The First Department of Pathology, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo*

***Department of Obstetrics and Gynecology, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo*

Key words: Malacoplakia • c-GMP • Michaelis-Gutmann body

緒 言

マラコプラキアは病理学的に細菌，主として大腸菌の慢性感染による肉芽腫性炎症であり，その原因は組織球におけるc-GMP欠乏によるlysosome酵素の放出障害にあると考えられている。

マラコプラキアの組織学的特徴として，リン酸カルシウムや鉄が沈着した組織球のlysosomeすなわちMichaelis-Gutmann body (M-G body)をあげることができる。好発部位は腎—尿路系，その中でも特に膀胱に発生することが多いといわれている。今回われわれは，子宮付属器に発生した極めて稀なマラコプラキアの1症例を経験したのでその病理組織学的所見を中心に報告する。

症 例

患者：A. H., 62歳。

主訴：下腹痛，頻尿，右背部痛。

既往歴：胆石手術（54歳），高血圧，糖尿病。

妊娠歴：G=P=3。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：身長152cm，体重55kg，体温36度4分。

1994年1月頃より下腹部不快感，頻尿および右背部痛が出現し，3月8日当院泌尿器科を受診した。CT上，骨盤腔内腫瘍が認められ，同日当科を紹介され受診した。

入院時の検査所見は，WBC $9.3 \times 10^3/\text{mm}^3$ ，RBC $381 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，Hb 11.3g/dl，Hct 34.6%，Plt $42.6 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，CRP 1.45mg/dl，FBS 186mg/dl，FRA 2.86mmol/l，1,5-AG $9.3 \mu\text{g/ml}$ ，HbA₁ 10.1%，HbA_{1c} 7.6%，CA-125 47U/ml，尿沈渣にて赤血球0～1コ/HPF，白血球60～69コ/HPFであった。糖尿病の所見とCA-125・CRPの軽度上昇，尿沈渣に膀胱炎を疑わせる所見を認めたが，そのほかには異常所見はなかった。内診で，右付属器部位に可動性に乏しい比較的柔らかい腫瘍を触知した。

Enhanced CTでは，子宮体部の右側に直径約5cmの肥厚した被膜で覆われたcysticな腫瘍（図1a）と軽度の右水腎症（図1b）を認めた。CT所見およびCA-125の上昇より術前診断として悪性卵巣腫瘍をも疑った。

手術所見：右卵管を中心とした黄色の鶏卵大の



図 1

- a) 子宮体部の右側に直径約5cmの肥厚した被膜で覆われた cystic な腫瘍が認められる。
b) 腫瘍により右尿管は圧迫され、右腎に軽度の水腎症を認める。

腫瘍が認められ、漿膜側から子宮体部に浸潤しており、隣接した後腹膜腔まで達していた。炎症性病変と判断し、子宮全摘術および両付属器摘出術を施行した。

摘出した子宮は、それ自体には肉眼的に著変なく、重量は62gであった。また摘出した右卵管およびそれと一塊となった黄色の炎症性腫瘍の重量は36gであった。なお、右卵巣には腫瘍との癒着や腫大などの異常所見は認められなかった。

病理組織学的所見：右付属器のヘマトキシリン-エオジン (H-E) 染色では好中球の細胞浸潤がみられ、卵管原発の炎症所見を認めた(図2)。またこの強拡大像(図3a)では、組織球様細胞とリンパ球が混在する病変が認められた。組織球様細胞

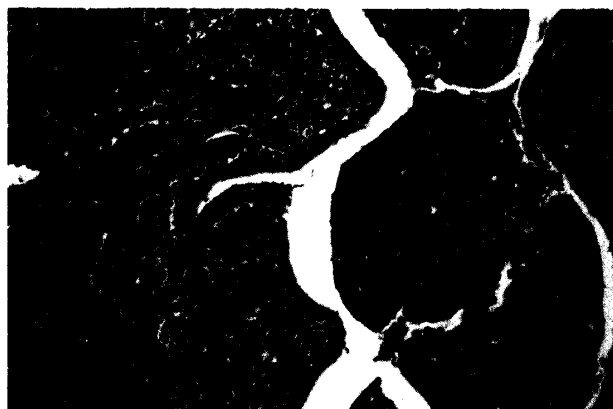


図2 H-E 染色(×200)では、右卵管への好中球の細胞浸潤がみられる。



図 3

- a) H-E 染色(×300)では、組織球様細胞の細胞質の一部に好酸性に淡く染まる封入体様構造(矢印)が認められる。
b) PAS 染色(×400)では、中央の組織球細胞質内に PAS 強陽性の封入体(矢印)を認める。

の細胞質の一部には好酸性に淡く染まる封入体様構造が認められた。なお褐色に染まるヘモジデリン様の顆粒は認められなかった。

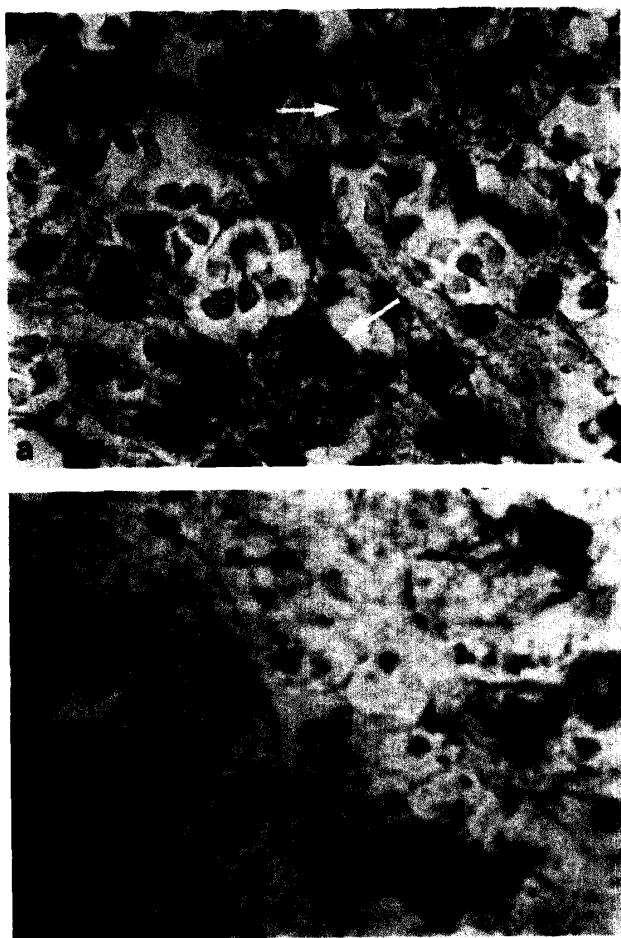


図 4

- a) 大腸菌に対する免疫染色 (×300) では, PAS 染色強陽性であった細胞質内封入体は茶色く強陽性に染色された (矢印).
- b) Berlin blue 染色 (×500) では, 組織球細胞質内封入体は青く染色され, 鉄を含んでいることが示された.

PAS 染色 (図 3b) では, PAS 強陽性の封入体を観察し, ムコ多糖類の染色が認められた.

ムコ多糖類の由来を検索するために, 大腸菌に対する免疫染色を施行した結果, PAS 染色強陽性であった細胞質内封入体が茶色く強陽性に染色された (図 4a). このことから本症例は大腸菌の慢性感染による子宮付属器 (卵管) に発生したマラコプラキアと同定された.

Berlin blue 染色 (図 4b) では, 組織球細胞質内封入体は陽性に染色され, 鉄を含んでいる封入体であることが示された. したがってこの封入体は, マラコプラキアに特徴的な M-G body と同定された. しかしながら本封入体は von Kossa 染色陰

性で, マラコプラキアに特徴的なもう一つの所見であるカルシウム沈着に乏しいことが判明した. これらのことからわれわれの経験した本症例の病変は, マラコプラキアの中でも初期病変であったと推測された.

この患者は順調に回復し術後14日目で退院となった. なお術後使用した抗生剤は硫酸セフピロム (Keiten®) 4g/5day であった.

考 察

マラコプラキアは1902年に Michaelis and Gutmann¹⁾により初めて報告され, 1903年に von Hansemann²⁾によって命名された疾患である. マラコプラキアは腎一尿路系その中でも特に膀胱に発生することが多く, われわれの知る限りにおいては, 女性生殖器に原発したマラコプラキアは今までに世界で27例しか報告されていない. その内訳では, 腔が10例, 子宮内膜8例, 子宮頸部7例, 子宮体部2例となっており, 卵管を原発とした本症は世界で初の症例と思われる.

マラコプラキアの成因については, いまだに定説はない. Bleisch and Konikov³⁾は76%の症例に大腸菌属の細菌の存在を報告し, Angelow⁴⁾, Gibson et al.⁵⁾, McDonald and Sewell⁶⁾は, この大腸菌による感染が, 成因に最も関与していると考えた. われわれの症例においても大腸菌に対する免疫染色において, 組織球細胞質内封入体は強陽性に染色され, その存在が示されている. 一方 Abdou et al.⁷⁾は, マラコプラキアの発症の成因は組織球の c-GMP の低下により lysosome の機能が障害され殺菌能が低下するためとして, 何らかの免疫能の異常が本症の発症に関連していると報告している. 実際, マラコプラキア症例の多くは, ステロイド服用, あるいは AIDS, 糖尿病, リウマチ性疾患, 癌などの合併症として報告されている. われわれの症例においてもその後の検討で糖尿病の合併が確認された.

本症と同様に, lysosome の機能障害により免疫不全症となる疾患に Chediak-Higashi syndrome (CHs) がある. CHs においては好中球の遊走能と殺菌能の両機能に障害があり, 殺菌能低下の一因として, lysosome 酵素の放出障害が考えられてい

る。CHs 患者の好中球には c-AMP が正常の約14倍にまで増加していることが証明されており、上記の機能異常はこの c-AMP/c-GMP 濃度比の増加による microtubulus の集合障害、あるいは膜と microtubulus の相互作用の異常が原因であろうと推定されている⁸⁾⁹⁾。CHs およびマラコブラキアでは共に宿主側の c-GMP が低下しているが、CHs は全身性の免疫不全症であるのに対して、マラコブラキアは局所的な免疫不全症であり、その相違が出現する理由は明確ではない。

鑑別診断としては、本症と同様に肉芽腫性炎症性病変を伴う黄色肉芽腫や結核性病変が考えられる。しかし、これらは病理組織学的に M-G body を伴わないことより本症と鑑別することが容易である。

Kawai et al.¹⁰⁾はマラコブラキアに特徴的な M-G body の形成には4段階が存在すると報告している。ごく初期の段階では、細菌(主に大腸菌)、細胞質体の濃縮物質が phagolysosome を形成し、これらは集合して giant phagolysosome となる。これが M-G body の前駆体と考えられている。次の段階でこの phagolysosome 内で石灰化が起こる。石灰化した位置を中心に均一な light zone が形成される。これが M-G body の target shaped 構造である。最終段階として、同心円状の laminated M-G body と呼ばれる石灰化像が明瞭となる。今回われわれが経験した症例においては、大腸菌に対する免疫染色が陽性で、Berlin blue 染色で鉄沈着を認め、von Kossa 染色で陰性すなわちカルシウム沈着のなかったことより、ごく初期のマラコブラキア病変であったと考えられる。

本症の治療として、Abdou et al.⁷⁾は細胞質内 cGMP 濃度を上昇させる cholinergic agonist である bethanechol chloride が有効であるとしている。彼らは bethanechol chloride 40mg を1カ月間投与して病状の著明な改善を認めたと報告している。また最近 van Furth et al.¹¹⁾は組織球内に移行しやすい ciprofloxacin 投与が有効であったとしている。

結 語

今回われわれは世界最初の報告と思われる右卵

管原発のマラコブラキアの1症例を経験した。本病変を構成する主な細胞は、泡沫状細胞質をもつ大型の組織球であり、PAS 染色強陽性の細胞質内の封入体を伴うことが特徴である。本症例の封入体は、鉄染色強陽性・カルシウム染色陰性を示し、マラコブラキアの初期病変と考えられた。

本論文の主旨は、第74回北海道医学大会産婦人科分科会(1994年10月30日)において発表した。

文 献

1. Michaelis L, Gutmann C. Über Einschlüsse in Blasentumoren. Zschr Klin Med 1902; 47: 208—215
2. von Hansemann D. Über Malakoplakie der Harnblase. Virch Arch Path Anat 1903; 173: 302—308
3. Bleisch VR, Konikov NF. Malacoplakia of urinary bladder: Report of four cases and discussion of etiology. Arch Path 1952; 54: 388—397
4. Angelow A. Malacoplakia der Harnableitenden Wege. Zschr Urol 1962; 55: 371—376
5. Gibson TE, Bareta J, Lake GC. Malakoplakia: Report of a case, involving the bladder and one kidney and ureter. Urol Int 1955; 1: 5—14
6. McDonald S, Sewell WT. Malakoplakia of the bladder and kidneys. J Path Bact 1913; 18: 306—318
7. Abdou NI, NaPombejara C, Sagawa A, Ragland C, Stechschulte DJ, Nilsson U, Gourley W, Watanabe I, Lindsey NJ, Allen MS. Malakoplakia: Evidence for monocyte lysosomal abnormality correctable by cholinergic agonist in vitro and in vivo. New Eng J Med 1977; 297: 1413—1419
8. Stanton MJ, Maxted W. Malacoplakia: A study of the literature and current concepts of pathogenesis, diagnosis and treatment. J Urol 1981; 125: 139—146
9. Boxer LA, Watanabe AM, Rister M, Besch HR Jr, Allen J, Baehner RL. Correlation of leukocyte function in Chediak-Higashi syndrome by ascorbate. New Eng J Med 1976; 295: 1041
10. Kawai K, Fukuda K, Tsuchiyama H. Malacoplakia of the endometrium. An unusual case studied by electron microscopy and a review of the literature. Acta Pathol Jpn 1988; 38: 531—540
11. van Furth R, Van't Wout JW, Wertheimer PA, Zwartendijk J. Ciprofloxacin for treatment of malakoplakia. Lancet 1992; 339: 148—149

(No. 7684 平7・9・11受付)