原 著

びまん性多形細胞型リンパ腫における細胞像と
ATLA 抗体および表面抗原との関連性について愛知県がんセンター内科¹⁾, 臨床検査部²⁾

栗田 宗次¹⁾ 杉浦 孝彦¹⁾ 布施 清子²⁾
 奥田 克子²⁾ 蒲 貞行²⁾ 黒木須雅子²⁾
 佐藤 初代²⁾ 小池 孝一²⁾ 鈴木 亮而²⁾
 須知 泰山²⁾

びまん性多形細胞型リンパ腫はしばしば病因として ATL ウイルスの関与が認められ、表面抗原 CD 3, 4 を有し helper T 細胞由来である症例が多いが、一部に ATL ウイルス感染の認められない例や、表面抗原 CD 3, 8 を有し suppressor T 細胞を示す例も認められる。今回、画像解析装置 Magiscan 2 を用い、本症 15 例のリンパ節擦印 Papanicolaou 染色標本における各例 200 個のリンパ球系細胞の核径、核面積、核周長、核円形度を計測し、ATLA 抗体、表面抗原との関係を検討した。ATLA 抗体の陽性例に比し陰性例は核円形度が大きいことが認められた。表面抗原の CD 4 陽性例に比し CD 8 陽性例は核が大きく核円形度は小さいことが認められた。CD 3 の陽性例に比し陰性例は核が大きく核円形度は小さいことが認められた。HLA-DR の陽性例と陰性例との間には核の大きさ、円形度に差異はみられなかった。すなわち、ATL ウイルス感染の有無や細胞由来により核計測値の異なることが推測された。

Key words : Diffuse pleomorphic lymphoma—Morphometry—ATLA antibody—
Surface antigens

I. はじめに

びまん性多形細胞型リンパ腫は欧米に少なく本邦に多い末梢 T 細胞性リンパ腫の主要な組織型であり⁶⁾、九州以外の地域においても九州地方に多発する成人 T 細胞白

Cytology of diffuse pleomorphic lymphoma in relation to ATLA antibody and surface antigens

Soji KURITA¹⁾, M.D., M.I.A.C., Takahiko SUGIURA¹⁾, M.D., Kiyoko FUSE²⁾, C.T., I.A.C., Katsuko OKUDA²⁾, C.T., I.A.C., Sadayuki KABA²⁾, C.T., I.A.C., Sugako KUROKI²⁾, C.T., I.A.C., Hatsuyo SATO²⁾, C.T., I.A.C., Koichi KOIKE²⁾, M.T., Ryoji SUZUKI²⁾, M.D., Taizan SUCHI²⁾, M.D. Internal Medicine¹⁾ and Clinical Laboratory²⁾, Aichi Cancer Center

論文別刷請求先 ㊟464 名古屋市千種区鹿子殿 1 愛知県がんセンター内科 栗田宗次
 昭和 62 年 6 月 29 日受付
 昭和 63 年 8 月 26 日受理

血病 (ATL) の病因と考えられる ATL ウイルス (または HTLV-I) の感染が認められる症例が多い。最近、末梢 T 細胞性リンパ腫において ATL ウイルスの関与の有無より臨床像や予後の異なることが報告され¹⁾、またリンパ腫細胞は表面抗原として CD 3, 4 を有し helper T 細胞由来である症例が多いが、CD 3, 8 を有し suppressor T 細胞の性状を示す例や、CD 3 陰性例、HLA-DR 陽性例も認められる。

今回、びまん性多形細胞型リンパ腫の細胞像を画像解析装置を用いて検討し、ATL ウイルス関与の有無や表面抗原との関連性を示唆する知見を得たので報告する。

II. 対象と方法

症例は 1982 年から 1985 年の間に主として愛知県下の諸施設において取扱われ、リンパ節生検組織診にてびま

表1 びまん性多形細胞型リンパ腫における ATLA 抗体, 表面抗原および核計測値

番号	症例	年齢	性	ATLA 抗 体	表面抗原				核径 μm		核面積 μm^2		核周長 μm		核円形度	
					CD4	CD8	CD3	HLA-DR	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
1	S.N.	89	男		+	-	+	-	7.6	2.0	43.4	24.9	25.1	7.4	0.84	0.11
2	K.D.	56	女	-	-	+	-	+	9.1	2.8	61.6	39.4	31.8	11.0	0.74	0.13
3	K.N.	51	男	+					7.4	2.8	42.3	39.7	27.2	15.1	0.74	0.20
4	M.H.	41	男	-	+	-	+	+	7.1	1.7	38.4	19.1	23.3	5.8	0.86	0.09
5	T.M.	44	男	-	+	-	+	-	6.1	1.0	27.4	9.1	19.8	3.5	0.87	0.09
6	S.I.	51	男	+	+	-	+	-	8.7	2.6	58.2	34.4	28.9	9.3	0.83	0.11
7	H.M.	68	女		+	-	+	+	7.8	2.2	47.1	25.5	26.6	9.4	0.83	0.15
8	M.Y.	50	男		-	+	+	+	7.1	2.0	37.6	27.2	24.6	8.3	0.77	0.13
9	Y.K.	40	男	-	+	-	+	+	6.9	2.4	37.0	33.7	23.2	12.3	0.84	0.13
10	H.T.	55	男	+	+	-	-	-	7.1	1.8	38.9	19.9	24.2	7.8	0.83	0.15
11	H.M.	61	男	+	-	+	-	-	8.2	2.2	50.3	25.6	29.0	10.2	0.78	0.18
12	I.F.	62	男	+	+	-	+	-	6.8	1.3	35.0	14.5	22.7	6.0	0.86	0.11
13	C.N.	68	女	+	+	-	-	-	8.2	1.6	47.9	18.5	28.0	6.4	0.77	0.14
14	W.M.	78	女	+					7.0	1.2	35.1	12.1	23.9	5.5	0.78	0.14
15	S.M.	68	男	+	+	+	-	-	8.9	1.8	53.7	19.4	32.9	9.0	0.65	0.17

ん性多形細胞型リンパ腫と診断され, 血清の ATLA 抗体, あるいは細胞の表面抗原が検査され, リンパ節細胞像が検討された 15 例である. 年齢は 40~89 歳に分布し平均 58.8 歳であり, 性別は男 11 例, 女 4 例である.

ATL ウイルスの感染を示す血清 ATLA 抗体の検出はゼラチン粒子凝集法によった.

細胞表面抗原はリンパ節生検材料を細切し, 浮遊細胞についてリンパ球表面抗原 CD 3, 4, 8, HLA-DR に対する単クローン抗体 OKT 3, 4, 8, Ia1 および Leu 2, 3, 4 などを用い, 間接蛍光抗体法および免疫ロゼット法によって判定した.

細胞像は画像解析装置 Magiscan 2 (Joyce-Loebl, 英国) を用い, リンパ節擦印 Papanicolaou 染色標本について, 各例 200 個のリンパ球系細胞の核縁を 2,500 倍の倍率にてトレースし, 核径, 核面積, 核周長, 核円形度を計測, 算定した. 核径は核の最長径とそれに垂直の核径との平均である. 核円形度は $4\pi \times \text{核面積} / \text{核周長の} 2 \text{ 乗}$ にて割って得られ, 核の円形の程度を表し, 正円は 1.0 で不整形になるに従ってその値を減ずる. また核面積の大小不同は大きさに無関係な変異係数で示し, 標準偏差の平均値に対する比である. 有意差の検定は核面積と核円形度は Welch 法の t 検定, 核面積の変異係数は χ^2 検定にて判定した.

III. 成 績

1. 各症例の核計測値

各症例の核計測値を ATLA 抗体, 表面抗原とともに表 1 に示す. 核径, 核面積, 核周長はいずれも核の大き

さに関係するため, ATLA 抗体, 表面抗原との関連性は核面積にて検討した.

2. ATLA 抗体と核計測値

ATLA 抗体は陽性 8 例, 陰性 4 例, 不詳 3 例であった.

核面積は陽性例の平均 $45.2 \pm 26.0 \mu\text{m}^2$ に比し, 陰性例は平均 $41.1 \pm 30.6 \mu\text{m}^2$ と小さい結果が得られたが ($t=3.23$, $p<0.05$), 症例間のばらつきが大きく症例の追加が必要と思われる (図 1). 核面積の変異係数は陽性例と陰性例との間に差異はみられなかった ($\chi^2=2.742$, $p>0.05$) (図 2). 平均核円形度は陽性例の 0.780 ± 0.163 に比し, 陰性例は 0.826 ± 0.119 と大きいことが認められた ($t=7.88$, $p<0.05$) (図 3).

3. 表面抗原 CD 4, CD 8 と核計測値

CD 4 陽性は 9 例, CD 8 陽性は 3 例, CD 4, 8 ともに陽性 1 例, 不詳 2 例であった.

平均核面積は CD 4 陽性例の $41.5 \pm 24.9 \mu\text{m}^2$ に比し, CD 8 陽性例は $49.8 \pm 32.8 \mu\text{m}^2$ と大きいことが認められ ($t=5.72$, $p<0.05$), CD 4, 8 陽性例は $53.7 \mu\text{m}^2$ と大きかった (図 1). 核面積の変異係数は CD 4 陽性例と CD 8 陽性例との間に差異はみられないが ($\chi^2=3.704$, $p>0.05$), CD 4, 8 陽性例は 36% と小さかった (図 2). 平均核円形度は CD 4 陽性例の 0.834 ± 0.122 に比し, CD 8 陽性例は 0.765 ± 0.148 と小さいことが認められた ($t=10.39$, $p<0.05$), CD 4, 8 陽性例は 0.649 と最小であった (図 3).

4. 表面抗原 CD 3 と核計測値

CD 3 は陽性 8 例, 陰性 5 例, 不詳 2 例であった.

平均核面積は陽性例の $40.5 \pm 26.4 \mu\text{m}^2$ に比し, 陰性

図1 びまん性多形細胞型リンパ腫における平均核面積と ATLA 抗体および表面抗原 CD 3, 4, 8, HLA-DR

例は $50.4 \pm 26.8 \mu\text{m}^2$ と大きいことが認められた ($t = 9.20$, $p < 0.05$) (図1). 核面積の変異係数は陽性例と陰性例の間に差異はみられなかった ($\chi^2 = 0.0081$, $p > 0.05$) (図2). 平均核円形度は陽性例の 0.835 ± 0.117 に比し、陰性例は 0.754 ± 0.163 と小さいことが認められた ($t = 13.74$, $p < 0.05$) (図3).

5. 表面抗原 HLA-DR と核計測値

HLA-DR は陽性5例、陰性8例、不詳2例であった.

平均核面積は陽性例が $44.3 \pm 31.2 \mu\text{m}^2$ 、陰性例が $44.4 \pm 23.9 \mu\text{m}^2$ で両群に差異はみられなかった ($t = 0.0087$, $p > 0.05$) (図1). 核面積の変異係数は陽性例と陰性例との間に有意差はみられなかった ($\chi^2 = 1.593$, $p > 0.05$) (図2). 平均核円形度は陽性例の 0.806 ± 0.131 、陰性例の 0.826 ± 0.119 であり、両群に差異はみられなかった ($t = 0.681$, $p > 0.05$) (図3).

IV. 考 案

びまん性多形細胞型リンパ腫は腫瘍細胞の大小不同、核形不整および巨細胞の出現が特徴とされるが、主体をなす細胞の大きさや核形不整の程度は症例によって種々異なっている. 著者らは本症における ATL ウイルス関与の有無や細胞の由来を示す表面抗原の相異と細胞像との関係をリンパ節擦印 Papanicolaou 染色標本について自動画像解析装置を用いて客観的、定量的な核計測値より検討した. その結果、ATL ウイルスの関与を示さない ATLA 抗体陰性例はその陽性例に比し核円形度が大きく核形不整の軽度であることが認められた. また suppressor T 細胞を示す表面抗原 CD 8 陽性例は helper T 細胞を示す CD 4 陽性例に比し核面積は大きく、核円形度は小さく核形不整が高度であることが認められた. 成熟 T 細胞を示す CD 3 の陰性例は陽性例に比し核面積が大きく、核円形度は小さいことが認められた.

図2 びまん性多形細胞型リンパ腫における核面積の変異係数と ATLA 抗体および表面抗原 CD 3, 4, 8, HLA-DR

図3 びまん性多形細胞型リンパ腫における平均核円形度と ATLA 抗体および表面抗原 CD 3, 4, 8, HLA-DR

Lennert ら¹⁾は末梢 T 細胞性リンパ腫を ATLA 抗体の有無より検討し、多形細胞型リンパ腫に陽性例が多く、T 領域性リンパ腫や AILD 様リンパ腫は陰性であり、ATLA 抗体陽性の細胞所見としてクロマチンの粗な凝集、核形の高度不整、脳回状核巨細胞をあげている. 松元ら²⁾は中細胞型、多形細胞型、その他の組織型を含む末梢 T 細胞性リンパ腫について表面抗原と May-Giemsa 染色によるリンパ節細胞像との関係を検討し、CD 4 陽性例は多形細胞型と中細胞型が主体をなし核の変形が著しいが、CD 8 陽性例は種々な組織型を示し核変形は軽度であり、CD 4, 8 陽性例は多形細胞型、大細胞型など大型細胞を混じる場合が多く、また CD 3 陰性化は T 細胞の活性化に伴う変化と考え、その場合は HLA-DR 陽性化もみられ、しばしば大型細胞がみられると述べている. 社本ら⁴⁾は組織型について触れていないが、末梢 T 細胞性リンパ腫の免疫電顕による細胞形態を表面抗原との関係より検討し、CD 4 陽性例は核形不整、ヘテロクロマチン増量が顕著で大型核小体を有し、特に ATLA 抗体陽性例において核形不整が特に著しく、CD 8 陽性例では核形不整は著明でなく、細胞質内に散在性の

dense body の出現を特徴としている。

なお, T 細胞性慢性リンパ性白血病について Stein ら⁵⁾は May-Giemsa 染色所見として, helper T 細胞の不規則な核形, suppressor T 細胞の円～卵円形核と azur 顆粒の存在を指摘しており, Pandolfi ら³⁾は T 細胞性慢性リンパ性白血病の電顕像について CD 4 陽性の helper T 細胞には不規則な核形, 顕著な核小体を認め, CD 8 陽性の suppressor T 細胞には円形核と細胞質内の dense granules の存在を報告している。

V. 結 論

びまん性多形細胞型リンパ腫の画像解析装置による核計測値を, ATL ウイルスの関与を示す ATLA 抗体の有無および T 細胞のサブセットを示す表面抗原との関係より検討し, 次の結果を得た。

ATLA 抗体陽性例に比し陰性例は核円形度が大きいことが認められた。

表面抗原の CD 4 陽性例に比し CD 8 陽性例は, 核は大きく核円形度は小さいことが認められた。CD 3 の陽性例に比し陰性例は, 核は大きく核円形度は小さいことが認められた。HLA-DR の陽性例と陰性例の間には核の大きさ, 核円形度に差異はみられなかった。

以上, ATL ウイルス感染の有無や細胞由来により核計測値の異なることが推測された。

Summary

Diffuse pleomorphic lymphoma are proved to be associated with ATL virus in many cases. Tumor cells are usually derived from helper T cells and express surface antigens CD 3, 4. But in some cases ATL virus is not associated and CD 3, 8 are expressed indicating nature of suppressor T cells. On Papanicolaou stained imprints of lymph nodes obtained from 15 cases, diameters, areas, perimeters, and circularities of the nuclei of 200 lymphoid cells in each cases were measur-

ed on a image analyzer, Magiscan 2. The nuclear morphology was analyzed in relation to ATLA antibody and surface antigens CD 3, 4, 8 and HLA-DR. ATLA antibody-negative cases had higher nuclear circularity than ATLA antibody-positive cases. CD 8-positive cases had larger nuclear size and lower nuclear circularity than CD 4-positive cases. CD 3-negative cases had larger nuclear size and lower nuclear circularity than CD 3-positive cases. Nuclear size and circularity were not different between HLA-DR-positive and -negative cases. These findings suggest that the nuclear morphology might be different by association of ATL virus and the origin of tumor cells.

文 献

- 1) Lennert, K., Kikuchi, M., Suchi, T., et al.: HTLV-positive and-negative T-cell lymphomas. Morphological and immunohistochemical differences between European and HTLV-positive Japanese T-cell lymphomas, *Int. J. Cancer*, 35: 65~72, 1985.
- 2) 松元 正, 花田修一, 松元 実・他: 末梢 T 細胞性悪性リンパ腫細胞の surface phenotype および細胞像の多様性, 小島 瑞編 悪性リンパ腫の細胞病理, 近代出版, 東京, pp. 126~140, 1984.
- 3) Pandolfi, F., Rossi, G.D., Semenzato, G., et al.: Immunologic evaluation of T chronic lymphocytic leukemia cells: Correlations among phenotype, functional activities, and morphology, *Blood*, 59: 685~695, 1982.
- 4) 社本幹博, 赤塚弘道, 鬼頭邦吉・他: 末梢 T 細胞性悪性リンパ腫の免疫電顕的研究—subset 性格と超微形態像との対比, *日網会誌*, 23: 339~343, 1983.
- 5) Stein, H., Tolksdorf, G., Lennert, K.: T-cell lymphomas. A cell origin-related classification on the basis of cytologic, immunologic, and enzyme cytochemical criteria, *Path. Res. Pract.*, 171: 197~215, 1981.
- 6) 須知泰山, 若狭治毅, 三方淳男・他: 非ホジキンリンパ腫病理組織診断の問題点—新分類の提案, *最新医学*, 34: 2049~2062, 1979.