TOPICS

Hairy Cell*

赤坂清司**

Key words: hairy cell leukemia, leukemic reticuloendotheliosis, dry tap, ribosome-lamella complex, phytohaemagglutinin.

Schrek ら¹⁾は、白血病や非白血病患者の白血球の形態を位相差顕微鏡で観察していた際に、巨脾を伴う2症例の末梢血や骨髓中に多数の絨毛様細胞質突起を有する特異な細胞を発見し、これに“hairy cell”という呼称を与え、1966年、その細胞学的特性やこれら稀有な疾病像について報告をおこなった。最近“hairy cell leukemia”という疾患名に接する機会は少ないが、かかる名称の由来は、この Schrek らの報告に端を発する。

他方、白血性細網内皮症 (leukemic reticuloendotheliosis) という名称は、1923年、Ewald²⁾により提唱されたが、この名称のもとに記載されている病態には、本邦と諸外国との間で、かなりの相違が認められる。特に、米国では最近、白血性細網内皮症という名称は、もっぱら上記の hairy cell leukemia と呼ばれる疾患を意味するものとして用いられ、当初 Ewald²⁾ (1923) や Downey³⁾ (1938) により白血性細網内皮症として記載された疾患とは、臨床的にも形態学的にも異なったものを指している。^{4) 5)} このほか、かかる hairy cell leukemia とほぼ同様の病態を示す疾患が、“lymphoid reticulum cell neoplasia” (Mitus ら⁶⁾, 1961), “chronic reticulolymphocytic leukemia” (Rubin ら⁷⁾, 1969), “reticulum cell leukemia” (Lee ら⁸⁾, 1969) などという種々の名称で報告されている。さて、hairy cell leukemia という疾患は、臨床

的に徐々にはじまり、慢性の経過をたどる疾患で、患者は成人の男性が多く、一般に特徴的な自覚症状を欠く。他覚症状としては著明な脾腫のほか、時には軽度のリンパ節腫脹や肝腫を伴うが、本症を最も特徴づける所見は血液像である。すなわち、本症患者には汎血球減少症がみられることが多く、白血球数も白血性に増加することはむしろ稀であるが、末梢血、骨髓、その他の臓器に hairy cell と呼ばれる極めて特異な細胞が出現する^{5) 8) -11) 37)}。ただし骨髓穿刺では、一般に骨髓液の吸引は困難で、“dry tap”に終わることが多い^{5) 8) 10)}。また末梢白血球の百分率で hairy cell の占める割合は、数%ないし90%以上と各症例によりさまざまである^{8) 9)}。

これらの hairy cell は塗抹標本上、一見大リンパ球様にみえるが、大きさは20~30 μ 程度で^{5) 11)}、細胞辺縁には特徴ある鋸歯状ないし絨毛様の突起がみられる(図2~4)。位相差顕微鏡では、かかる細胞辺縁の絨毛様突起がいつも明瞭に認められる¹⁾(図5)。しかし、組織切片標本では、この突起がはっきりせず、hairy cell の同定は困難である⁵⁾。位相差顕微鏡映画法(time-lapse microcinematography)で細胞の運動形態を観察すると、細胞周辺より樹枝状ないし膜状突起を活発に出没させる状態が詳細に観察できる¹²⁾。この細胞は一定方向への位置移動は示さないが、細胞の後方に繊細な数条の針状突起を伴う尾の形成が見られることがある。図

* Hairy cell.

** 天理よろづ相談所病院血液内科〔〒632 奈良県天理市三島町200〕, Kiyoshi AKASAKA: Department of Hematology, Tenri Hospital, Nara, Japan.

図1 Hairy cell の運動形態を示す模型図 (time-lapse microcinematography, 赤坂¹²⁾).

6, 7は運動中の細胞の位相差像であり, 図1は位相差顕微鏡映画法で観察した2分間隔の細胞の運動形態を, Film Motion Analyzer (“nac”社製)を用い正確に描写したものである¹²⁾.

図8は hairy cell の透過電顕像であるが, 諸家の報告にみられる如く^{4) 5) 7) 11) 13) -21) 36)}, 細胞周辺に細長い繊毛様突起が多数認められる. なお, 細胞質内の小器官は一般に乏しい. Hairy cell には, このほか “ribosome-lamella complex”¹⁷⁾と呼ばれる特徴ある細胞質内封入体が見られることが多く, これらは塗沫標本などでも光顕的に桿状の構造物として認めることができる^{19) 22)}. Katayama ら¹⁷⁾は, かかる封入体を本症に特異的なものと考えたが, 他のいろいろな血液疾患でも認められるので²³⁾, 本症に対する診断的価値は少ない. 図9には, 良性単クローン性免疫グロブリン血症症例の形質細胞に認められた本封入体²⁴⁾の横断像を示した. また, 末梢血 buffy coat の細胞集塊を電顕的に観察した報告では, 密に接着した相互の hairy cell 形質膜間に “zipper-like” junction¹⁹⁾とか “Langerhans-like” granule¹⁵⁾などと呼ばれる desmosome 様構造が証明されている. さらに hairy cell を走査電顕で観察すると, 位相差像の所見と一致して, 細胞表面に基底部の広い膜状突起や小さな繊毛様突起が多数認められ, 特徴的な形態を呈する^{12) 14) 25) 36)} (図10). なお, 本症とまぎらわしい慢性リンパ性白血病のリンパ球は, 主として細い繊毛様突起のみを有し, hairy cell の如き膜状突起を示すことは稀であるので, このような走査電顕の特徴は両疾患の鑑別手段としても有用と思われる²⁵⁾.

Yam ら^{26) 27)}, Katayama ら²⁸⁾はまた, 本症

の hairy cell では L (+) 型酒石酸抵抗性の酸性フォスファターゼが強陽性を示すことを見出し, アイソザイム No. 5 がその主体をなすと報告したが, 本症との鑑別がしばしば要求されるリンパ肉腫や慢性リンパ性白血病の細胞では, このアイソザイム No. 5 が認められないことから, 彼らはかかる所見を本症の重要な診断基準としている.

ところで現在までに, このような hairy cell の帰属を決定し, hairy cell leukemia の本態を明確化しようとする試みが, 多くの人々により企てられてきた. しかし, 本症の本態に関しては, これを網内系疾患 (組織球性疾患) とするもの^{1) 6) 13) 26) 29) 30)}, リンパ増殖性疾患とするもの^{5) 7) 16) 18) 20) 31) -33)}, あるいは所属未定とするもの^{10) 11) 14) 17) 19) 25)}などさまざまで, まだ諸家の見解は一致していない.

これらの報告をみると, hairy cell の特性を追究する手段として, 細胞化学 (電顕細胞化学を含む)^{5) 14) 18) 20) 21) 26) 27) 29) 33) 34)} および組織化学⁶⁾, 超生体染色^{6) 13) 29)}, 貪食能^{7) 19) -21) 29) 32) 35)}, リゾチーム^{5) 18) 21) 33)} および NBT 還元能^{5) 21)}, nylon fiber, glass bead, gelatin-cotton などへの粘着能^{7) 14) 29) 32)}, 皮膚窓 (skin window) 法²¹⁾, マクロファージへの転化³²⁾, 透過電顕所見^{4) 5) 7) 11) 13) -21) 36)}, 走査電顕所見^{14) 25) 36)}, freeze-etching 法³⁶⁾, 顕微鏡映画法などによる細胞運動形態¹⁾^{6) 7) 13) 14) 33)}, 染色体分析²⁹⁾, phytohaemagglutinin (PHA) あるいは pokeweed mitogen (PWM) による細胞幼若化現象^{7) 14) 18) 29) 32) 33)}, オートラジオグラフィー^{7) 18) 32) 35)}, 免疫グロブリン合成能^{7) 20)}, 細胞膜表面形質および免疫貪食能^{18) 20) 21)}^{30) -33)}などの諸種の検索方法が用いられている.

- 図 2 Hairy cell のライト染色像 (末梢血 buffy coat).
- 図 3 " "
- 図 4 " "
- 図 5 Hairy cell の位相差像.
- 図 6 Hairy cell の位相差像. 運動中の細胞.
- 図 7 " "
- 図 8 Hairy cell の透過電顕像 ($\times 7,900$).
- 図 9 良性単クローン性免疫グロブリン血症症例の形質細胞内にみられた ribosome-lamella complex の横断像 ($\times 36,300$).
- 図 10 Hairy cell の走査電顕像 ($\times 6,800$).

(本症例の細胞形態は、大阪大学医学部第二内科木谷照夫博士のご好意により検索し得た.)

ところが、ここに示された成績のすべてが、必ずしも合致しているわけではない。例えば、hairy cell の起源を細胞膜表面形質などの面から検索した最近の報告でも、Aisenberg ら³¹⁾、Catovsky ら³²⁾、Mende ら³³⁾ は、hairy cell leukemia の白血化した細胞に細胞膜表面免疫グロブリンを証明し、かかる細胞がB-リンパ球特性をもつと考えているのに対し、Jaffe ら³⁰⁾ は本症患者脾の細胞浮遊液や組織切片につき検討し、腫瘍細胞が EAIgG レセプターを有することから、これらは単球-組織球系に属するものと考えている。また、網内系細胞の重要な指標の一つとされている貪食能についても、hairy cell は貪食能をもたないとする報告が従来多かったが、最近、この細胞が in vitro でラテックス粒子やブドウ球菌を貪食することが電顕的に観察されている¹⁹⁾。

このように、hairy cell の帰属をめぐる問題は、まだ十分に解明されていないが、今後本細胞の特性が、免疫細胞学的研究などを導入しつつ、形態と機能の両面から究明されることにより、hairy cell leukemia の本態が速かに明確化されることが期待される。

文 献

- Schrek, R. and Donnelly, W. J.: "Hairy" cells in blood in lymphoreticular neoplastic disease and "flagellated" cells of normal lymph nodes. *Blood*, **27**; 199~211, 1966.
- Ewald O.: Die leukämische Reticuloendotheliose. *Deutsch. Arch. Klin. Med.*, **142**; 222~228, 1923.
- Downey, H.: Monocytic leukemia and leukemic reticuloendotheliosis. *Handbook of Hematology* (Ed. by H. Downey), vol. **2**; pp. 1273~1334, 1938, Paul B. Hoeber, New York.
- Kass, L. and Schnitzer, B.: Monocytes, Monocytosis and Monocytic Leukemia. Charles C Thomas, Springfield, Illinois. pp. 69~87, 1973.
- Catovsky, D., Pettit, J. E., Galton, D. A. G., Spiers, A. S. D. and Harrison, C. V.: Leukemic reticuloendotheliosis ("hairy" cell leukemia): A distinct clinico-pathological entity. *Brit. J. Haemat.*, **26**; 9~27, 1974.
- Mitus, W. J., Mednicoff, I. B., Wittels, B. and Dameshek, W.: Neoplastic lymphoid reticulum cells in the peripheral blood: A histochemical study. *Blood*, **17**; 206~215, 1961.
- Rubin, A. D., Douglas, S. D., Chessin, L. N., Glade, P. R. and Dameshek, W.: Chronic reticulolymphocytic leukemia. Re-classification of "leukemic reticuloendotheliosis" through functional characterization of the circulating mononuclear cells. *Am. J. Med.*, **47**; 149~162, 1969.
- Lee, S. L., Rosner, F., Rosenthal, N. and Rosenthal, R. L.: Reticulum cell leukemia: Clinical and hematologic entity. *New York State J. Med.*, **69**; 422~429, 1969.
- Plenderleith, I. H.: Hairy cell leukemia. *Canad. Med. Assoc. J.*, **102**; 1056~1060, 1970.
- Burke, J. S., Byrne, G. E., Jr. and Rappaport, H.: Hairy cell leukemia (leukemic reticuloendotheliosis). I. A clinical pathologic study of 21 patients. *Cancer*, **33**; 1399~1410, 1974.
- Schnitzer, B. and Kass, L.: Hairy-cell leukemia. A clinicopathologic and ultrastructural study. *Am. J. Clin. Pathol.*, **61**; 176~187, 1974.
- 赤坂清司: 細網症の細胞形態一位相差顕微鏡映画法と電子顕微鏡法による観察. *臨床血液*, **16**; 453~472, 1975.
- Bouroncle, B. A., Wiseman, B. K. and Doan, C. A.: Leukemic reticuloendotheliosis. *Blood*, **13**; 609~630, 1958.
- Trubowitz, S., Masek, B. and Frasca, J. M.: Leukemic reticuloendotheliosis. *Blood*, **38**; 288~298, 1971.
- Padilla, F. and Soloff, B. L.: Leukemic reticuloendotheliosis: Electron microscopy of circulating lymphoid cells. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.*, **11**; 547~554, 1971.
- Ghadially, F. N. and Skinnider, L. F.: Ultrastructure of hairy cell leukemia. *Cancer*, **29**; 444~452, 1972.
- Katayama, I., Li, C. Y. and Yam, L. T.: Ultrastructural characteristics of the "hairy cells" of leukemic reticuloendotheliosis. *Am. J. Pathol.*, **67**; 361~370, 1972.

- 18) Burns, C. P., Maca, R. D. and Hoak, J. C. : Biochemical, morphological, and immunological observations of leukemic reticuloendotheliosis. *Cancer Res.*, **33**; 1615~1624, 1973.
- 19) Daniel, M. T. and Flandrin, G. : Fine structure of abnormal cells in hairy cell(tricholeukocytic) leukemia, with special reference to their in vitro phagocytic capacity. *Lab. Invest.*, **30**; 1~8, 1974.
- 20) Haak, H. L., de Mann, J. C. H., Hijmans, W., Knapp, W. and Speck, B. : Further evidence for the lymphocytic nature of leukemic reticuloendotheliosis (hairy-cell leukemia). *Brit. J. Haematol.*, **27**; 31~38, 1974.
- 21) Schmalzl, F., Huhn, D., Asamer, H. and Braunsteiner, H. : Hairy cell leukemia("leukemic reticuloendotheliosis"), reticulosarcoma, and monocytic leukemia. *Acta Haemat.*, **53**; 257~276, 1975.
- 22) Katayama, I., Nagy, G. K. and Balogh, K., Jr. : Light microscopic identification of the ribosome-lamella complex in "hairy cells" of leukemic reticuloendotheliosis. *Cancer*, **32**; 843~846, 1973.
- 23) Brunning, R. D. and Parkin, J. : Ribosome-lamella complexes in neoplastic hematopoietic cells. *Am. J. Pathol.*, **79**; 565~578, 1975.
- 24) Akasaka, K., Takahashi, Y. and Imanaka, T. : "Loop-shaped" inclusions and "polyso-melamellae complexes" in human plasma cells. *Proceedings of the 7th Annual Meeting of the Clinical Electron Microscopy Society of Japan. J. Clin. Electron Microscopy*, **8**; 422, 1975.
- 25) Golomb, H. M., Braylan, R. and Polliack, A. : "Hairy" cell leukemia(leukemic reticuloendotheliosis): A scanning electron microscopic study of eight cases. *Brit. J. Haemat.*, **29**; 455~460, 1975.
- 26) Yam, L. T., Li, C. Y. and Lam, K. W. : Tartrate-resistant acid phosphatase isoenzyme in the reticulum cells of leukemic reticuloendotheliosis. *New Engl. J. Med.*, **284**; 357~360, 1971.
- 27) Yam, L. T., Li, C. Y. and Finkel, H. E. : Leukemic reticuloendotheliosis : The role of tartrate-resistant acid phosphatase in diagnosis and splenectomy in treatment. *Arch. Intern. Med.*, **130**; 248~256, 1972.
- 28) Katayama, I., Li, C. Y. and Yam, L. T. : Histochemical study of acid phosphatase isoenzyme in leukemic reticuloendotheliosis. *Cancer*, **29**; 157~164, 1972.
- 29) Yam, L. T., Castoldi, G. L., Garvey, M. B. and Mitus, W. J. : Functional cytogenetic and cytochemical study of the leukemic reticulum cells. *Blood*, **32**; 90~101, 1968.
- 30) Jaffe, E. S., Shevach, E. M., Frank, M. M. and Green, I. : Leukemic reticuloendotheliosis : Presence of a receptor for cytophilic antibody. *Am. J. Med.*, **57**; 108~114, 1974.
- 31) Aisenberg, A. C., Bloch, K. S. and Long, J. C. : Cell-surface immunoglobulins in chronic lymphocytic leukemia and allied disorders. *Am. J. Med.*, **55**; 184~191, 1973.
- 32) Catovsky, D., Pettit, J. E., Galetto, J., Okos, A. and Galton, D. A. G. : The B-lymphocyte nature of the hairy cell of leukemic reticuloendotheliosis. *Brit. J. Haemat.*, **26**; 29~37, 1974.
- 33) Mende, S., Fülle, H. H. und Weissenfels, I. : Diagnose und Differentialdiagnose der Haarzell-Leukämie ("Hairy cell leukemia"; "Leukämische Retikuloendotheliose"). *Blut*, **30**; 163~174, 1975.
- 34) Katayama, I., Li, C. Y. and Yam, L. T. : Ultrastructural cytochemical demonstration of tartrate-resistant acid phosphatase isoenzyme activity in "hairy cells" of leukemic reticuloendotheliosis. *Am. J. Pathol.*, **69**; 471~482, 1972.
- 35) Berg, B. and Brandt, L. : The cytology, distribution and function of the neoplastic cells in leukemic reticuloendotheliosis. *Scand. J. Haemat.*, **7**; 428~434, 1970.
- 36) Burns, C. P. and Hoak, J. C. : Freeze-etching, scanning, and thin-section electron microscopic studies of the "hairy" leukocytes in leukemic reticuloendotheliosis. *J. Natl. Cancer Inst.*, **51**; 743~750, 1973.
- 37) Katayama, I. and Finkel, H. E. : Leukemic reticuloendotheliosis. A clinicopathologic study with review of the literature. *Am. J. Med.*, **57**; 115~126, 1974.