CD4⁻, CD8⁺を示した成人T細胞 白血病・リンパ腫の2例

佐分利能生¹⁾, 菊池 博¹⁾, 樋園 和仁¹⁾
大塚 英一¹⁾, 小野 敬司¹⁾, 堀 高志¹⁾
那須 勝¹⁾, 糸賀 敬¹⁾, 井上 聡一²⁾
横山 繁生²⁾, 中山 巖²⁾, 田北 祥子³⁾
河野 宏³⁾, 三舟求真³⁾, 宮本 勉⁴⁾

1) 大分医科大学第二内科

2) 大分医科大学第一病理

3) 大分医科大学微生物

4) 長崎大学医学部細菌学

(平成2年6月12日受付)
(平成2年11月7日受理)

Two cases of adult T cell leukemia/lymphoma with CD4⁻ and CD8⁺

Yoshio Saburi¹⁾, Hiroshi Kikuchi¹⁾, Kazutoshi Tezono¹⁾, Eiichi Ohtsuka¹⁾, Keiji Ono¹⁾,
Takashi Hori¹⁾, Masaru Nasu¹⁾, Takashi Itoga¹⁾, Souichi Inoue²⁾, Shigeo Yokoyama²⁾,
Iwao Nakayama²⁾, Yoshiko Takita³⁾, Hiroshi Kawano³⁾, Kumato Mifune³⁾, Tsutomu
Miyamoto⁴⁾

1) 2nd Department of Internal Medicine, Medical College of Oita

2) 1st Department of Pathology, Medical College of Oita

3) Department of Microbiology, Medical College of Oita

4) Department of Bacteriology, Nagasaki University, School of Medicine

Two cases of adult T cell leukemia/lymphoma (ATLL) with unusual surface markers such as CD4⁻ and CD8⁺ have been reported.

Case 1: A 77-year-old male was admitted to our hospital with complaints of abdominal pain and swelling of testis and lymph nodes. Case 2: A 65-year-old male noticed a lymph node swelling in his right submandibular region. Lymph nodes taken from both patients were diagnosed as non-Hodgkin's lymphoma under histological examination. Integration of HTLV-I proviral DNA in the lymphoma cells and positive HTLV-I antibody in the serum disclosed that these cases were indeed ATLL although tumor cells expressed an unusual combination of the surface markers i.e. CD4⁻ and CD8⁺. There have been reports as to heterogeneity of the surface markers in ATLL. We believe that these cases could be a rare variant of ATLL.

Key Words: ATLL, CD4⁻, CD8⁺, Adult T cell leukemia/Lymphoma

はじめに

成人 T 細胞白血病リンパ腫 (以下 ATLL と略す) は高月によって提唱された¹⁾。ATLL の表面形質は、一般的には CD3⁺, CD4⁺, CD8⁻を示すとされる²⁾³⁾。しかし、CD4⁺, CD8⁺を示す報告など、その表面形質は時に変異を示すといわれている⁴⁾。今回、我々は、CD4⁻, CD8⁺ の ATLL を 2 例経験したので報告する。

症 例

症例 1: T.F. 77歳, 男性, 大分県出身。

主訴: 腹痛, 陰嚢腫脹。

既往歴: 昭和23年肝の手術 (詳細不明)。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 昭和63年8月下旬, 下腹部痛, 陰嚢腫脹, 全身リンパ節腫大, 白血球増多のため近医を受診し, リンパ節生検が施行され, non-Hodgkin's lymphoma (diffuse, pleomorphic type) の診断を受け当院転科となる (図1a)。

入院時現症: 貧血, 黄疸があり, 胸部では右側胸水貯留以外異常所見なし。表にリンパ節は両頸部, 腋窩に大豆大~小指頭大を数個ずつ, 両鼠径部に大豆大~示指頭大を数個ずつ触知した。腹部は肝, 脾触知せず。神経学的に異常所見を認めなかった。

入院時検査所見: 白血球数40,200/ μ l と上昇し, 分類ではリンパ球は6%で, 核に convolution を有する小型の異常リンパ球を9% (図1b), 好酸球を51%認めた。骨髓は有核細胞数418,000/ μ l で異常細胞の浸潤は見られなかった。生化学検査では LDH 3,606 IU/l と上昇し, γ -globulin はポリクローナルに上昇し, 抗核抗体は160倍であった。しかし, 他に自己抗体は認めなかった。HTLV-I 抗体は512倍であった。フローサイトメトリーの結果は末梢血 OKT3 11.7%, OKT4 5.2%, OKT8 48.1%, OKT6 0.1%, OKT10 45.6%, OKT11 10.5%であり, リンパ節 OKT3 64%, OKT4 36.0%, OKT8 76.0%, OKT6 0.5%, OKT10 40.4%, OKT11 83.1%であった。胸水穿刺液中にも異常細胞が出現し, 同様の marker を示した。

入院後経過: adriamycin, vindesine, cyclophos-

phamide, prednisolone, VP-16 にて治療し, リンパ節腫大, 胸水は消失, LDH も正常化した。入院時増加していた好酸球も正常値となった。寛解と考え退院となった。その後, 某医外来で治療中であったが, 平成元年7月に死亡した。解剖は施行できなかった。

症例 2: A.I. 65歳, 男性, 大分県出身。

主訴: リンパ節腫大, 呼吸困難。

家族歴, 既往歴: 特記事項なし。

現病歴: 昭和61年6月頃より, 右頸下部の腫大に気付き, 増大傾向と圧痛があり, 当院歯科口腔外科にて摘出術を受けた。その結果, non-Hodgkin's lymphoma (diffuse, mixed cell type) と診断された (図2a)。irradiation 後, CHOP 療法を施行。一時, 末梢血に異常細胞が10%前後認められ (図2b), HTLV-I 抗体陽性 (160倍) から ATLL が強く考えられた。治療後, 異常細胞は減少し, ほとんど5%以下となっていた。adriamycin が極量に達したため, COP 療法に変更していたところ昭和63年7月頃より異常細胞が増加し, ACNU, OK432 に治療を変更したが効果なく, 12月中旬頃より咳, 呼吸困難, 左頸部リンパ節腫大が出現し, 胸部 X 線にて浸潤像を認めたため, 1月6日に入院となった。

入院時現症: 結膜に貧血, 黄疸, 皮疹なく, 肺, 心に異常所見を認めず, 腹部は肝を3横指触知, 脾は触知しなかった。リンパ節は左頸部に小指頭大4~5個, 右頸部, 鎖骨上窩に母指頭大1個, 鼠径部に米粒大2~3個触知, 神経学的な異常所見や皮疹は認めなかった。

入院時検査所見: 白血球数は13,000/ μ l でリンパ球が46%と増加していたが, 核に異型を有する異常細胞はわずかに存在するのみであった (10%以下)。骨髓は有核細胞数175,000/ μ l, 巨核球数240/ μ l であり, 異常細胞はわずかに散見する程度であった。貧血, 血小板減少は認めなかった。生化学検査では LDH が576IU/l まで増加していた。フローサイトメトリーの結果は, 末梢血 OKT3 93.8%, OKT4 3.5%, OKT8 89.6%, OKT6 0.0%, OKT10 3.0%, OKT11 92.1%であり, リンパ節 OKT3 86.3%, OKT4 16.0%, OKT8 72.8%, OKT6 0.0%, OKT10 59.7%, OKT11 70.7%であった。

図1 リンパ節組織像と末梢血異常細胞

- a: 症例1のリンパ節組織像を示す。大小不同を示す異型リンパ球の増殖が見られ、好酸球浸潤も目立つ。
(Hematoxylin-Eosin 染色×200)
- b: 症例1の末梢血異常細胞を示す。核は convolution を有している。
(May-Giemsa 染色×1,000)

入院後経過：入院後 VP-16 に変更したところ、呼吸困難、胸部X線の異常像の改善があり、1月下旬退院となった。その後、外来で治療を継続していたが、2月下旬より再び頸部リンパ節腫大、呼吸困難が出現し3月8日に再入院となった。再入院後、再びVP-16を投与したが効果なく、pirarubicin, methotrexate, peplomycin 等に変更し治療を行っ

ていたが、肺浸潤が増悪し平成元年4月10日に死亡した。解剖は施行できなかった。

これら2例ともリンパ節を用いた免疫染色においても OKT4⁻, OKT8⁺を示し(図3),さらに、図4Aに示す HTLV-I ウィルス DNA を SmaI と BamHI にて切断して得られたプローブ (env 領域の一部, PX 領域, LTR の一部を含む) を用いた Southern

図2 リンパ節組織像と末梢血異常細胞

a : 症例2のリンパ節組織像を示す。大・中型の異型リンパ球の増殖が見られる。

(Hematoxylin-Eosin 染色×200)

b : 症例2の末梢血異常細胞を示す。核に切れ込みを認める。

(May-Giemsa 染色×1,000)

blot hybridization 法により proviral DNA のモノクローナルな組み込みが証明された (図4B)。

考 察

ATLL の表面形質の可能性は CD4, CD8 について, i) CD4⁺, CD8⁻, ii) CD4⁻, CD8⁺, iii) CD4⁺, CD8⁺, iv) CD4⁻, CD8⁻ が考えられる⁴⁾。しかし, 実

際上は CD4⁺, CD8⁻ が一般的な表面形質であり, 時に CD4⁺, CD8⁺⁵⁾⁶⁾ や CD4⁻, CD8⁻⁷⁾ の報告も見られる。今回, 表面形質の検索で CD4⁻, CD8⁺ を示した ATLL の2例を経験した。HTLV-I の proviral DNA を証明できたことから, この2例を ATLL と診断することには問題はないと思われる。CD4⁻, CD8⁺ の ATL と考えられる症例は稀であり, 検索し

図3 モノクローナル抗体 (OKT4, OKT8) を用い, ABC 法で行った免疫染色像を示す。

- a : 症例1の OKT4 染色(好酸球が強く染色されているが, 腫瘍細胞は陰性所見を示す。)
- b : 症例1の OKT8 染色(好酸球は細胞全体に強陽性に染色され, 腫瘍細胞は細胞膜に陽性所見を示す。)
- c : 症例2の OKT4 染色 (腫瘍細胞は陰性所見を示す。)
- d : 症例2の OKT8 染色 (腫瘍細胞の細胞膜に陽性所見が認められる。)

た範囲では少数の報告例がみられる^{4)8)~11)}。しかしながら, これらの報告では飛内ら¹¹⁾の報告を除いて proviral DNA の検索はなされていない。このような場合, HTLV-I 抗体陰性の CD8 で ATL 様の細

胞形態を示す T cell リンパ腫の報告¹²⁾があり, このような症例との異同が問題となる。

池田ら⁶⁾は OKT8⁺の ATLL と消化管浸潤との関連性を示唆し, 変異を示す ATLL において, 臓器特

図4A Southern blot hybridization
を用いたプローブの泳動像；
Ethidium bromide 染色 3.2Kb
のバンドはベクター部分、2.3Kb
のバンドは HTLV-I ウイルス
の PX 部分を示す。

図4B proviral DNA 検索結果
a : MT-2 (positive control)
b : 症例 1
c : 症例 2
d : HTLV-I 抗体陰性 T-ALL
(negative control)

異性が存在する可能性を報告している。この点で両症例ともリンパ腫型と考えられることや、入院時、末梢血の明らかな形態異常を呈する細胞の割合が少ないことなど共通点がみられる。さらに、両症例とも、末梢血で CD4 が低値を示していたが、飛内ら¹¹⁾は CD8 陽性 ATLL において、やはり末梢血中の CD4 陽性細胞の減少を認め、これを免疫不全の一因と考えている。また、中野ら⁸⁾の症例や症例 2 でも重症感染症を合併していることから、CD4⁻、CD8⁺の ATLL は免疫不全を生じやすいという類似性、あるいは特徴を有する可能性がある。

また、CD4⁺、CD8⁺の形質を有する ATLL は aggressive な性格を有し、予後が不良であるとする報告¹³⁾もある。しかし、我々の報告例、特に症例 2 は一般の ATLL に比べて長期間生存したと考えてよい。これらの点に関して CD8 の表面形質と疾患の特徴の関連性についてさらに症例の集積、検討が必要であろう。

CD4⁻、CD8⁺の ATLL の発生機序については、

common thymocyte から mature thymocyte までの段階からの発生や、CD4⁻、CD8⁺の末梢 suppressor/cytotoxic T cell の腫瘍化が考えられる⁷⁾。また、他の考え方として、ATLL において、表面マーカーが一部欠落し aberrant な表面形質を示すことも報告¹⁴⁾されており、CD4⁺、CD8⁺を示す胸腺皮質 T 細胞が成熟する段階で CD4⁺の表面形質を脱落させてしまった可能性も否定できない。しかし、CD4 あるいは CD8 陽性を示す 2 種類の腫瘍細胞が混在している報告¹⁵⁾もあり、更に複雑な抗原発現あるいは消失の機序が存在する可能性がある。

結 語

今回、CD4⁻、CD8⁺を示す ATLL の 2 例を経験した。ATLL の heterogeneity を示す症例であり稀と考えられたので報告した。

本論文の要旨は第31回日本臨床血液学会総会で報告した。

文 献

- 1) 高月清, 内山卓, 佐川公矯, 淀井淳司: リンパ系腫瘍細胞の表面マーカー. 新しい疾患概念としての成人T細胞性白血病. 臨床血液17: 416-421, 1976
- 2) Hattori T., Uchiyama T., Toibana T., Takatsuki K., and Uchino H.: Surface Phenotype of Japanese Adult T-cell Leukemia Cells Characterized by Monoclonal Antibodies. Blood 58: 645-647, 1981
- 3) 内山卓, 通堂満, 和野雅治, 淀井淳司: 成人T細胞白血病(ATL)の表面形質. 癌と化学療法10: 300-307, 1983
- 4) 松元正, 松元實, 菊池博, 柚木一雄: 成人T細胞白血病/リンパ腫の細胞表面形質・細胞像の多様性. 臨床血液27: 693-700, 1986
- 5) 名取英世, 江上康一郎, 田中健, 中村栄治, 名取一幸, 加地正郎, 大久保廣二, 松尾良信, 千葉省三, 石井惟友, 吉田光昭, 山口一成: OKT4・OKT8陽性を示した Adult T-cell leukemia. 臨床血液26: 52-57, 1985
- 6) 池田洋, 伊藤元, 山内真, 天野佳香, 加藤良一: 染色体異常並びに OKT4, OKT8陽性を示し, 消化管浸潤を伴った Adult T cell leukemia の1剖検例. 臨床血液27: 43-49, 1986
- 7) 小池道明, 飯田昇, 若林芳久, 石山泰二郎, 上原直樹, 清水一夫, 廣瀬俊一: CD4⁺, CD8⁻を呈した ATL の1例. 臨床血液30: 404-407, 1989
- 8) 中野優, 森真爾, 重福英俊, 湯野川孝一, 大戸隆明, 伊藤健次郎, 長村重之, 大井綱郎: 著明な低免疫グロブリン血症を伴った成人T細胞白血病の1例. 臨床血液23: 392-399, 1982
- 9) Utsunomiya A., Matsumoto M., Matsumoto T., Nishioka K., Iwahashi M., Hanada S., Nomura K., Hashimoto S., Yunoki K.: A report of a case of T-cell-derived chronic lymphocytic leukemia with antibodies to adult T-cell leukemia-associated antigens. Jpn. J. Clin. Oncol. 13: 291-300, 1983
- 10) 松渕登代子, 川越裕也, 平田充彦, 山崎麻美, 藤田周一郎, 倉田明彦, 田中恒二: ATLA 抗体陽性, OKT8⁺白血病の1例. 第28回日本臨床血液学会総会抄録集: 407, 1986
- 11) 飛内賢正, 林正樹, 大津智子, 湊啓輔, 松野吉宏, 向井清, 下山正徳: "CD8陽性の成人T細胞白血病"の経過中にB細胞リンパ腫と粟粒結核を合併した1例. 網内系学会雑誌29補冊: 67, 1989
- 12) 満谷進, 内山卓, 和野雅治, 通堂満, 安達光宣: 成人T細胞白血病(ATL)様の細胞形態を示すT細胞慢性リンパ性白血病(T-CLL)の1例. 日血会雑誌46: 79, 1983
- 13) Tamura K., Unoki T., Sagawa K., Aratake Y., Kitamura T., Tachibana N., Ohataki S., Yamaguchi K., and Seita M.: Clinical feature of OKT4⁺/OKT8⁺ Adult T-cell leukemia. Leukemia Res. 9: 1353-1359, 1985
- 14) 内山卓, 高月清: シンポジウムVI 成人T細胞白血病の病態と治療 成人T細胞白血病(adult Tcell leukemia, ATL)の病態. 癌と化学療法10: 642-649, 1983
- 15) 浜松千秋, 橋場文恵, 今井純生, 名取博, 鈴木明, 高見剛, 小泉茂樹, 岩永未知代, 大里外替郎, 三輪正直: Helper/Inducer および Suppressor/cytotoxic マーカーを有する2種類の腫瘍細胞よりなるとされる ATL の1例. 臨床血液28: 1605-1612, 1987