日本人の CLL ならびに類縁疾患の特徴

待井 隆志, 徳嶺 進洋

大阪大学微生物病研究所附属病院内科

Chronic lymphocytic leukemia and related lymphoproliferative disorders in Japan.

Takashi Machii, Yukihiro Tokumine.

Division of Internal Medicine, Department of Clinical Research, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University.

The clinical and cytological features of 73 patients with chronic (mature)B-cell leukemias were studied. Large lymphocytes or cleft cells were often seen in patients referred to us as chronic lymphocytic leukemia (CLL). Immunophenotypical and histopathological studies were performed and the diagnosis of leukemic phase of non-Hodgkin's lymphoma (follicular lymphoma; FL and intermediate lymphocytic lymphoma; ILL) was made in a significant portion of the patients and only ten cases were diagnosed as CLL including mixed cell type.

Although hairy cell leukemia (HCL) is quite rare in Japan, a disproportionally large number of patients were referred to our laboratory. Typical HCL seen in Western countries, was found in nine cases. On the other hand, most (29 cases) showed cytologic features distinct from typical HCL and were classified into HCL-Japanese Variant (HCL-J). Morphology of HCL-J cells in May-Giemsa stained films resembled large CLL lymphocytes, but several features shared by typical HCL and HCL-J including typical hairy morphology under phase contrast microscopy, CD11c⁺, L30⁻ phenotype and the histology distinguished the disease from CLL and other B-cell leukemias. In two cases, the cells displayed prominent nucleoli and surface villi, the features consistent with those described for HCL Variant (prolymphocytic variant). Some patients were differentiated from HCL and were diagnosed as leukemic phase of ILL with large spleens or splenic lymphoma with villous lymphocytes (SLVL). Under phase contrast, fine cytoplasmic processes were observed in ILL cells. Surface morphology of SLVL cells considerably varied from cell to cell; some displayed prominent cytoplasmic projections similar to those of hairy cells, while others had a few, short villi or lacked villi even by phase contrast microscopy. The spleen histology showed prominent involvement in the white pulp with the features of lymphoplasmacytic lymphoma.

Table 1 Classification of chronic B cell leukemias

1. Chronic lymphocytic leukemia (CLL)
1). Typical CLL
2). CLL of mixed cell type
a). CLL with increased prolymphocytes (CLL/PL)
b). CLL with increased large lymphocytes (CLL/LL)
2. Prolymphocytic leukemia (PLL)
3. Hairy cell leukemia (HCL)
1). Typical HCL
2). HCL Variant (HCLV)
3). HCL-Japanese Variant (HCL-J)
4. Leukemic phase of non-Hodgkin's lymphoma (NHL)
1). Follicular lymphoma (FL) (Centroblastic/centrocytic lymphoma : CCL)
2). Intermediate lymphocytic lymphoma (ILL)
3). Lymphoplasmacytic lymphoma (LPL)
a). Splenic lymphoma with villous lymphocytes (SLVL)
b). Wardenström's macroglobulinemia

はじめに

低悪性度リンパ腫に対応する白血病としては、慢性型リンパ性白血病がほぼこれに相当する。従来、ほとんどの例が Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) と診断されていた慢性型リンパ性白血病に、最近多くの病型が区別されてきた。各病型は、それぞれ異なった細胞性格を示すとともに、治療法や予後もかなり異なるので、慢性型リンパ性白血病の診療に、またその細胞学的研究に、病型分類は基本的に重要である。このような状況下で、1989年、FAB グループは慢性型リンパ性白血病の病型分類を提案した¹⁾。われわれは FAB 分類を基礎に自験例を病型分類し、各病型のとくに細胞学的特徴について検討を行った。

対象および方法

1. 患者

慢性（成熟）B細胞白血病患者73例について、表1に示す病型分類を行った。Prolymphocytic leukemia (PLL) は、低悪性度の範囲を超えるため、今回の検討から除いた。Splenic lymphoma with villous lymphocytes (SLVL) と、Waldenström's macroglobulinemia は、本質的に leukemic phase of non-Hodgkin's lymphoma (白血化 NHL) と考えられ、leukemic phase of lymphoplasmacytic

lymphoma (LPL) に分類した。Follicular lymphoma (FL) : Centroblastic/centrocytic lymphoma (CCL) には、follicular type 以外に、同様に胚中心細胞由来とされる malignant lymphoma (ML), diffuse, small cleaved および mixed を加えた。

2. 方法

患者末梢血、骨髓塗抹標本を作成し、May-Günwald-Giemsa (MGG) 染色を施した。ヘパリン加末梢血、骨髓穿刺液を用いて、位相差顕微鏡観察を行うとともに、Ficoll-Conray 比重遠心法により単核球を分離し、表面マーカーの検索を行った。

リンパ球形態は、Melo ら²⁾、および FAB 分類¹⁾に準じて、表2に示す基準により分類した。

表面マーカーは、表面免疫グロブリン (SIg) に加え、表3に示す単クローン抗体との反応を蛍光顕微鏡あるいは、FACS を用いて検討した。

結 果

1. CLL

CLL に分類した10例中6例では、ほとんどの細胞は、図1aに示す成熟小型リンパ球の形態を示し、典型的 CLL に分類した。表面マーカーでは、表4に示すように、CD5⁺で、SIg 弱陽性B細胞性格を示した。

3例では、典型的 CLL 細胞集団に加え、核小体の

Table 2 Cell types in chronic B cell leukemia

Cell type	Size	Nucleolus	N/C ratio
Small lymphocyte (SL)	<2 erythrocytes	Absent	High
Large lymphocyte (LL)	>2 erythrocytes	Inconspicuous or small	Usually low
Prolymphocyte (PL)	>2 erythrocytes	Prominent	Low
Cleft cell	1~2 erythrocytes	Absent or inconspicuous	High

Table 3 Monoclonal antibodies

CD	Antibody	Reactivity
5	Leu-1	T cells; CLL, some NHL (ILL)
10	CALLA	Early B cells; some NHL (FL)
11c	Leu-M5	Monocytes; HCL
19	Leu-16	B cells; all chronic B cell leukemias
20	Leu-12	B cells; all chronic B cell leukemias
25	IL-2R	IL-2 receptor
	FMC7	Restricted B cells; HCL, PLL, some NHL
	L30	Most B cells (CD24 associated)
	HML-1	Intraepithelial T cells; HCL

明瞭な Prolymphocyte (PL) が、リンパ球中11%以上(55%以下)に見られ、CLL/PL に分類した。CLL/PL にみられる PL は、図 1b に示すように、核の形状、核網構造及び細胞質の好塩基性などにおいて多様な形態を示した。表面マーカー上、2 例(症例 7.9)は、典型的 CLL 同様、CD5⁺, SIg 弱陽性 B 細胞集団の存在が認められた。症例 7, 8 では、リンパ節生検にて、ML, diffuse, small lymphocytic の組織所見が得られ、偽濾胞様の増殖中心が観察された。また、症例 9 は CLL から prolymphocytoid transformation をきたした例である。残り 1 例(症例 10)では、図 1c に示す如く、典型的 CLL 細胞集団に加え、赤血球の 2 倍大を超え、細胞質の比較的豊富な大型リンパ球が 21.5% にみられ、CLL/LL に分類した。

CD5, 19, 20 以外の表面抗原では、CD10(CALLA)は検索した 5 例でいずれも陰性を呈し、CD11c は典型例と CLL/PL の 1 例ずつで陽性を示したが、CLL/LL では陰性であった。

いずれの例も位相差顕微鏡下に、その細胞辺縁に突起はほとんど見られなかった。

2. Hairy cell leukemia (HCL)

HCL は、細胞学的所見を基に典型的 HCL、本邦型 HCL (HCL-J) および HCL Variant (HCLV) に分類した。

典型的 HCL は 9 例にみられたが、白血球増多例(>10000/ μ l)は見られず、6 例では 4000/ μ l 以下であった。本邦型 HCL は 29 例でその多く(72.4%)は、白血球数 10000~50000/ μ l に分布し、HCLV の 2 例では、いずれも 20 万/ μ l 以上と著しい増加がみられた。

典型例の hairy cell は MGG 染色標本上、図 2 a に示すように、単球類似の形態を示した。核クロマチンの凝集は、単球より強く、成熟リンパ球より軽度であった。核はしばしば折り重なって腎形などを呈した。本邦型 hairy cell では、核は円形で、核クロマチンは強く凝集し、核小体はほとんど見られない。細胞質は豊富で淡く好塩基性に染まり、MGG 染

図1 CLL細胞

a : 典型的 CLL, b : CLL/PL, c : CLL/LL
(MGG 染色×850)

色標本上の形態は大型リンパ球に類似していた (図 2 b)。HCLV 細胞の多くは明瞭な核小体を有し、細胞質は中等度に好塩基性を示し、PL 様の形態を示した (図 2 c)。しかし、PL と異なって細胞辺縁の突起は塗抹標本上でも比較的容易に認められた。多くの細胞で核は円形を呈したが、一部の細胞では大型の核や 2 核を示す細胞が観察された。

位相差顕微鏡下には、著しい細胞突起が容易に観察され、病型間でその表面形態に有為な差異はみられなかった (図 4 a)。

表面マーカーでは、表 5 に示すように、典型例では CD11c 陽性で、いずれも CD25 (Tac) を強く表現した。SIg は全例で強い発現がみられた。一方、本邦型では典型例と異なって、その表現型は CD11c⁺, CD25⁻を示し、約 1/3 の症例で SIg は陰性で、陽性例における蛍光強度も弱かった。Ig 陽性例における

κ 陽性例と λ 陽性例の比は、本邦型では 7 : 1 と圧倒的に κ 鎖優位を示した。HCLV は 2 例と少なく、CD11c 陽性、CD25 陰性で、SIg は 1 例で陽性 (λ ⁺) を示した。以上の表面抗原に加え、本邦型症例について、欧米典型例の特異的に反応するとされる Bly7 と同じ抗原を認識する抗体 HML-1 および CD24 関連抗体 L30 の反応を検討した。HML-1 陽性例は 9 例中 3 例と少なく、L30 は検討した 9 例全例が陰性を示した。

3. 白血化非ホジキンリンパ腫 (NHL)

5 症例が、病理組織学的所見を含め、白血化 FL (CCL) と診断された。May-Giemsa 標本では、ほぼ赤血球大で、細胞質の極めて乏しい小型の細胞から、より大型で繊細な核網構造と、比較的明瞭な核小体を持つ細胞が観察され、核に深い切れ込みを有する cleft 細胞が種々の割合にみられた (図 3 a)。

図2 Hairy cell

a : 典型的 HCL, b : 本邦型 HCL, c : HCLV
(MGG 染色, $\times 850$)

表面マーカーでは、表6に示すように CLL と異なり、全例で強い SIg の発現がみられた。CALLA (CD10) は3例で検討され、いずれも陰性であった。CD5 は3例中1例で陽性を示した。これら5例以外に当初 CLL と診断された2例で、その細胞の一部に cleft 細胞の存在を認め、細胞形態から白血化 FL に分類したが、組織学的検索は行われなかった。

白血化 ILL と診断した7例中5例で著しい脾腫を認め、これらではリンパ節腫脹は軽微であった。1例で少量のM蛋白が検出された。MGG 染色標本上、図3bに示すように、ILL 細胞の多くは典型的 CLL 細胞と比べるとより大型で、しばしば核クロマチンの凝集はやや弱く、粗な核網構造が見られた。核の変形は1例を除いて余り目立たなかった。位相差顕微鏡下には、多くの ILL 細胞で、細かな刺状の突起が観察された(図4b)。表面マーカーでは、CD5

陽性B細胞性格を示したが、SIg の蛍光強度は CLL 細胞より強く、検討できた4例全例で FMC 7 が陽性を示した。病理組織学的に、7例中2例は mantle zone pattern を示した。上記の7例以外に2例が細胞形態的に ILL に分類されたが、組織所見は得られなかった。

SLVL と診断された7例全例に脾腫がみられ、リンパ節腫脹は1例を除いて指摘されなかった。7例中3例で少量のM蛋白が検出された。MGG 標本では、異常細胞は、通常 hairy cell よりやや小型で、N/C 比もやや高く、観察部位を適当に選べば、図3cに示すように、異常細胞の細胞辺縁の一部に偏在した突起が観察された。しかし一部の例では細胞は、比較的大型でまた豊かな細胞質を持ち、MGG 染色標本での HCL との鑑別が困難な例がみられた。位相差顕微鏡下には、SLVL 細胞の多くに突起が観察

図3 白血化 NHL (a : FL, b : ILL, c : SLVL)
の細胞
(MGG 染色, $\times 850$)

されたが、突起の偏在は必ずしも明らかでなかった。しかし、ほとんどの細胞がほぼ一様に著しい突起を示す hairy cell と異なって、一部の細胞では細胞突起は少なくまた突起を欠く細胞もみられた (図 4 c)。

表面マーカーは、表 7 に示すように、CD5 は 4/6 にみられ、CD11c は弱陽性を含めると全例に検出された。また検討できた例ではいずれも HML-1 陰性で、一方 L30 は陽性を示した。

5 例で脾臓あるいは骨髄における組織所見が検討され、脾臓では HCL と異なって白脾髄中心の増殖を示した。形態的には plasmacytic differentiation があきらかで、病理組織学的には LPL に分類された (図 5)。

考 案

今回検討した症例の大部分は、診断確定のため当科へ紹介された例で、必ずしも日本における各病型の頻度を示すものではないが、CLL と診断された例は少なく、また当初 CLL を疑われた症例の多くが、病理組織学的検索を含む詳細な検討の結果、白血化 NHL に分類された。日本では欧米に比し、CLL が少ないことが知られているが、われわれの成績は、日本では CLL はいっそう稀であることを示唆している。

典型的 CLL と診断した症例は、細胞形態的に、また表面マーカー上も欧米 CLL と一致し、両者は同じ病型と考えられた。典型的 CLL の診断には、小型成熟リンパ球の形態を示す、CD5⁺、SIg 弱陽性の単クローン性 B 細胞集団の同定が重要と思われる。

図4 位相差顕微鏡形態
a : Hairy cell, b : ILL細胞, c : SLVL細胞
($\times 1400$)

Melo ら²⁾は、PL がリンパ球中11～55%を占める例をCLL/PLとして、(典型的)CLLと区別した。CLL/PLには、CLLがprolymphocytoid transfor-

mationをきたした例と、診断時すでにPLの増価を認める例がみられた。前者では、CLLの診断がすでに確認されていれば、CLL/PLの診断は問題はない

図5 SLVL 例の脾臓
(H&S 染色, $\times 120, 480$)

Table 4 Immunological markers in CLL

Case	SIg (Intensity) ¹⁾	CD5	CD10	CD11c	CD19/20
1.	M κ (W)	+	NT ²⁾	NT	NT
2.	λ ³⁾ (W~M)	+	NT	—	+
3.	(G)M κ (W)	+	—	—	+
4.	M λ (W)	+	—	—	+
5.	D κ (W)	+	—	+	+
6.	M λ (W)	+	NT	NT	+
7.	κ ³⁾ (W)	+	NT	+	+
8.	MD κ (W~M)	+	NT	NT	+
9.	M λ (M)	+	NT	NT	+
10.	MD λ (M)	+	—	—	+

1) Staining intensity. W: weak, M: moderate.

2) NT: not tested.

3) Heavy chain isotype was not determined.

が、後者では、他の病型とくに白血化 NHL との鑑別が必要である。我々の症例ではいずれも細胞形態的に、PL 以外に典型的 CLL 細胞集団がみられ、また組織学的にも CLL に対応する ML, small lymphocytic の組織像を示し、偽濾胞様の増殖中心が観察された。CLL/PL にみられる PL は、図 1 c に示すように FAB 分類で多形性 PL とよばれている形態的特徴がみられるが一方、比較的明瞭な核小

体を有する PL 類似の細胞は他の病型でも観察され、核小体のみに注目すると、CLL/PL に分類される恐れがある。経過を追跡できた CLL/PL の 2 例では、典型例に比し、予後不良であった。このことは CLL/PL を典型例と区別する必要があることを示唆している。

1 例では、小型 CLL 細胞に加え、大型リンパ球の増加 (>10%) がみられ、CLL/LL に分類した。

Table 5 Immunological markers in three subtypes of hairy cell leukemia

Markers	Typical HCL	HCL-J	HCLV
SIg($\kappa : \lambda$ ratio)	5/5 ¹⁾ (4:1)	16/26(7:1)	1/2(0:1)
CD5	0/3	0/8	0/1
CD11c	9/9	19/19	2/2
CD20	9/9	22/22	2/2
CD25	8/8	0/17	0/2
HML-1	NT ²⁾	3/9	NT
L30	NT	0/9	NT

1) positive cases/cases examined.

2) NT: not tested.

Table 6 Immunological markers in leukemic phase of follicular lymphoma

Case	SIg	CD5	CD10	CD19/20	Histology
1	M	—	—	+	Follicular, mixed
2	M	NT	NT	+	Follicular, small cleaved
3	M	—	—	+	Follicular?, small cleaved
4	GM	NT	NT	+	Diffuse, small cleaved
5	GM	+	—	+	Diffuse, mixed

1) NT: not tested.

Wormsley³⁾およびHansonら⁴⁾は、CD11c陽性の慢性B細胞白血病を報告し、大型リンパ球が主体を成すと述べている。我々も最近彼等の報告例に一致すると思われるCD11c陽性例を見いだしたが、今回の検討したCLL/LLの1例では、CD11cは検出されず、一方典型的CLLの1例が、CD11c陽性を示した。CLL/LLの特徴については未だ十分明らかではないが、診断上CLL/PL同様他の病型特に白血化NHLとの鑑別が必要で、鑑別困難な例では組織学的検索が必要である。

本邦HCLについて、われわれは当初、HCLを欧米型と本邦型に分類した⁵⁾。その後の検討から、欧米型は欧米の典型的HCLに一致することが明らかとなった⁶⁾。典型的HCLでは、しばしば汎血球減少を示すうえに、白血球中のhairy cellの比率も必ずしも高くないため、しばしば初診時には脾腫と汎血球減少を示すHCL以外の腫瘍性あるいは非腫瘍性血液疾患が疑われていた。MGG染色標本上、典型的

hairy cellの単球様と形容される細胞形態は特徴的であり、典型例の診断および本邦型との鑑別に有用である。表面マーカー上も、すでに報告したように⁵⁾⁶⁾、典型例ではCD25(Tac)陽性、本邦型では陰性と両者は区別される。HCLに特異的とされる単クローン抗体として、Leu-M5(CD11c)⁷⁾、HC2⁸⁾が知られ、また最近Bly7(HML-1)が報告された⁹⁾¹⁰⁾。Bly7は典型例のほとんどと反応し特異性も高いと報告され、典型例の診断に有用と思われるが、本邦型の多くで反応が見られなかった。CD11cはSLVL、CLLの一部と反応し、やや特異性は低いが、典型例、本邦型ともに例外なく強い反応をする。本邦型HCLでは、検討した症例9例全例で、CD24関連抗体とされるL30¹¹⁾と全く反応を示さなかった。L30は典型的HCLと反応しないとされる一方、HCL以外のB細胞白血病の大部分に検出され、CD11c⁺、L30⁺表現型は、HCLの診断に有用で、特に後述のSLVLとの鑑別に有力である。典型例と本邦型は上述のように、

Table 7 Immunological markers in leukemic phase of intermediate lymphocytic lymphoma

Case	SIg ¹⁾	CD5	CD11c	CD19/20	FMC7
1.	+	+	—	+	+
2.	+	+	+	+	+
3.	+	+	—	+	+
4.	+	+	NT ²⁾	NT	NT
5.	+	+	NT	NT	NT
6.	+	+	NT	NT	NT
7.	+	+	—	+	+

1) Moderate to strong staining intensity in all cases.

2) NT : not tested.

Table 8 Immunological markers in splenic lymphoma with villous lymphocytes

Case	SIg	CD5	CD10	CD11c	CD19/20	L30	CD25	HML-1
1.	+	+	—	+	+	+	—	—
2.	+	—	NT ¹⁾	+ ^{w2)}	+	+	NT	—
3.	+	+ ^w	—	NT	+	NT	—	NT
4.	+	+	—	+	+	+	+	—
5.	+	NT	NT	+	NT	NT	—	NT
6.	+	—	—	+	+	+	+	—
7.	+	+ ^w	—	+ ^w	+	NT	—	NT

1) NT : not tested.

2) +^w : weakly positive.

いくつかの点で明らかに異なる一方、両者はともに緩徐な経過をとり、孤立性脾腫を示す。その細胞はいずれも hairy appearance を呈し、病理組織学的には脾臓の赤脾髄にびまん性に浸潤し、また表面マーカーも CD11c⁺, L30⁺形質を示す。これら両者に共通する特徴は、またこれらを他の病型と区別する HCL の基本的な性格と考えられ、従って我々は、本邦型 HCL を HCL の亜型と考えている。

欧米では、HCL のほとんどが典型例とされるが、HCL の稀な variant として、HCLV が報告されている¹²⁾。我々は最近、HCLV に一致した血液、細胞所見を示す症例を本邦例中に見いだし、HCL を三病型に亜分類した¹³⁾。HCLV では、白血球増多は本邦型より著しく、HCLV 細胞では核小体が明瞭で、細胞質好塩基性も比較的強い。本邦型 HCL と HCLV におけるこれらの血液所見は、外見上 CLL と PLL の関係に類似する。HCLV は本邦でも非常に稀と思

われ、今回の検討でもわずか 2 例のみであった。そこで、HCLV16 例についての Sainati らの報告¹²⁾を見ると、表面マーカーでは本邦型同様 DC11c⁺, CD25⁺であるが、CD11c の表現はしばしば弱いとされ、また L30 も 12 例中 3 例で検出されている。SIg はほとんどの HCLV 例で強く発現されるとされるのに対し、本邦型では少なからずの症例で SIg は陰性を示し、また Ig の軽鎖では、HCLV では λ 鎖陽性例が多数を占めるのに対し、本邦型では圧倒的に κ 鎖陽性例が多い。またこれら HCL の病型間では、 α 型インターフェロンによる臨床効果も異なる¹⁴⁾ので、その病型分類は臨床的に重要と思われる。

白血化 NHL の診断には原則として病理組織所見が必要とされるが、初診時多くの例は CLL, PLL あるいは HCL と診断され、NHL が疑われた時点で組織検索が行われあるいはその所見が見直され、診断が確定した。

白血化 FL (CCL) と診断された 5 例中 3 例は、当初 CLL が疑われた。これらの例では濃染した核を持つ小型の細胞が比較的多く見られ、一見 CLL 細胞に類似していた。しかしながら、これらの細胞は、しばしば典型的 CLL 細胞に比べより小型で特に細胞質に乏しく、その一部に核に深い切れ込みを有する cleft 細胞が観察された。一方、大型で核の変形が著しい 1 例では、当初リンパ肉腫細胞白血病と診断された。細胞質が核の陥凹部にわずかにみられる cleft 細胞は、白血化 FL 全例で観察されかつ他の病型にはみられず、FL の診断に有用と思われた。日本の FL 例では欧米に比し、CD10 陽性率は低いとされ¹⁵⁾、今回検討した 3 例ではいずれも陰性であった。CD5 は 3 例中 1 例に検出された。本例は当初 ILL が疑われたが、細胞形態的に cleft 細胞が観察され、リンパ節生検で、ML, diffuse, mixed と診断された。我々はさらに最近同様の一例を経験している。CD5 は胚中心細胞由来とされる ML, diffuse, small cleaved および mixed の少数に陽性例が報告され¹⁶⁾、このことは、他の CD5 陽性 B 細胞白血病との鑑別において注意される。

白血化 ILL 例では、当初 HCL あるいは CLL が疑われていた。HCL を疑われた症例では、著しい脾腫と軽微なリンパ節腫脹が見られ、この臨床所見に加え、MGG 標本のとくに厚い部分を観察すると、ILL 細胞の一部に不規則な細胞辺縁あるいは細かな突起を見ることによると思われる。位相差顕微鏡下に、ILL 細胞の多くに細かな刺状の突起を見るが、その形状は hairy cell と異なる。一方、今回検討した症例では 1 例を除いて核の変形はあまり目立たず、CLL も疑われた。表面マーカーでは ILL 全例で CLL 同様 CD5 が検出されたが、SIg の蛍光強度は強く、また細胞形態的に ILL 細胞は通常 CLL 細胞より大きく、典型的 CLL とは区別される。一方、CLL, mixed cell type との鑑別が困難な例もみられた。しかし、後者と異なって、ILL では形態的、表面マーカー上典型的 CLL 細胞の集団は認められず、また ILL 細胞の多くでは、その核網構造は CLL 細胞のそれとやや異なっている。

上記以外に CLL と診断された数例が、血液細胞形態からは白血化 FL あるいは ILL に分類されたが、組織学的に確認できなかった。

SLVL7 例は、いずれも脾腫(しばしば巨脾)を呈し、一方表在リンパ節腫脹はみられず、しばしば突起を有する異常リンパ球を見る点で HCL に類似す

る。Melo¹⁷⁾は、塗抹標本上、突起が細胞辺縁の一部に偏ってみられる点が SLVL 細胞の特徴であるとともに、HCL との鑑別点であると述べている。確かに症例によっては、標本の適当な場所を選べば、Melo らの言う所見が得られるが、細胞辺縁の形状は標本の作成法によってかなり異なる上に、一部の例では HCL との鑑別は極めて困難であった。また症例間で細胞形態にはかなり variation がみられ、比較的小型の細胞が多く、CLL 類似の血液像を示す例や、比較的小核小体が明瞭で PLL 類似の血液像を示す例もみられた。位相差顕微鏡下には、hairy cell とはより容易に区別された。

表面マーカー上、SLVL は CD5 陰性で、Leu-M5 (CD11c) とも反応しないとされるが、我々の症例 7 例では弱陽性を含めると全例 CD11c 陽性を示し、CD5 も 4/6 にみられた。Valensi¹⁸⁾も SLVL の一部に CD5 あるいは CD11c 陽性例を認めている。CD5 は正常 T 細胞にも表現されるため、panB 抗体を用いた二重染色により B 細胞上のこれら抗原の存在を確認する必要がある、一方、単染色では SLVL 細胞の一部が弱く反応する場合は誤って陰性とされる可能性がある。今回の検討で我々は二重染色を行い FACS により SLVL 細胞上のこれら抗原の存在を確認した。L30 は検討例 5 例でいずれも陽性を示し、前記の如く HCL では陰性であることから、L30 は両者の鑑別に有用と考えられる。

病理組織学的にはいずれも LPL の像を示し、このことから SLVL は LPL の特異な variant と考えられる。

以上のように、慢性型リンパ性白血病には variant や亜型を含めると、多くの病型が区別され、個々の病型の頻度はいずれも比較的稀であるが、そのいずれかに出会う機会は決して稀ではないと思われ、正確な診断がのぞまれる。しかし症例によっては分類困難な例もみられ、また上記の病型の中には今回の検討でその特徴を十分明らかにし得なかったものもあり、今後さらに症例の集積と詳細な検討が必要である。

謝 辞

貴重な症例を御紹介いただいた多くの施設の先生方に深謝いたします。また奈良医大青笹克之教授から、病理組織所見について多くの貴重なご助言をいただきました。ここに厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C: Proposals for the classification of chronic (mature) B and T lymphoid leukemias. *J Clin Pathol* 42: 567-584 1989
- 2) Melo JV, Catovsky D, Galton DAG: The relationship between chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia. 1. Clinical and laboratory features of 300 patients and characterization of an intermediate group. *Brit J Haematol* 63: 377-387 1986
- 3) Wormsley SB, Baird SM, Gadol N, Rai KR, Sobol RE: Characteristics of CD11c⁺, CD5⁺ chronic B-cell leukemias and identification of novel peripheral blood B-cell subsets with chronic lymphoid leukemia phenotype. *Blood* 76: 123-130 1990
- 4) Hanson CA, Gribbin TE, Schnitzer B, Schlegel-milch JF, Mitchell BS, Stoolman LM: CD11c (Leu-M5) expression characterizes a B-cell chronic lymphoproliferative disorder with features of both chronic lymphocytic leukemia and hairy cell leukemia. *Blood*: 2360-2367 1990
- 5) 待井隆志, 徳嶺進洋, 井上良一, 木谷照夫: Hairy Cell Leukemia. 白血病の新しい診断技術—最近の問題点 (柴田昭, 高久史磨編) 医歯薬出版 東京 pp113-123 1988
- 6) Machii T, Tokumine Y, Inoue R, Kitani T: A unique variant of hairy cell leukemia in Japan. *Jpn J Med* 29: 379-383 1990
- 7) Swarting R, Stein H, Wang CY: The monoclonal antibodies α S-HCLI (α Leu-14) and α S-HCL3 (α Leu-M5) allow the diagnosis of hairy cell leukemia. *Blood* 65: 974-983 1985
- 8) Posnett DN, Chiorazzi N, Kunkel HG: Monoclonal antibodies with specificity for hairy cell leukemia cells. *J Clin Invest* 70: 254-261 1982
- 9) Visser L, Shaw A, Slupsky J, Vos H, Poppema S: Monoclonal antibodies reactive with hairy cell leukemia. *Blood* 74: 320-325 1989
- 10) Moldenharer G, Mielke B, Dorken B, Schwartz-Albiez R, Moller P: Identity of HML-1 antigen on intestinal intraepithelial T cells and of B-ly7 antigen on hairy cell leukaemia. *Scand J Immunol* 32: 77-82 1990
- 11) Bain B, Morilla R, Monard S, Kokai Y, Catovsky D: Spectrum of reactivity with three monoclonal antibodies-MHM6(CD23), L30(CD24) and UCHB-in B cell leukemias. *Leukemia and Lymphoma* 3: 97-102 1990
- 12) Sainati L, Matutes E, Mulligan S, de Oliveira MP, Rani S, Lampert IA Catovsky D: A variant form of hairy cell leukemia resistant to interferon: clinical and phenotypical characteristics of 17 patients. *Blood* 76: 157-162 1990
- 13) Machii T, Tokumine Y, Inoue R, Kitani T: Predominance of a unique variant of hairy cell leukemia in Japan. *Leukemia* (in press)
- 14) 待井隆志, 木谷照夫: 血液疾患のインターフェロン治療, Hairy cell leukemia とは。日常診療と血液 2: 25-31 1992
- 15) 福原資郎, 尼川龍一, 松山文男: 染色体異常: bcl-2 遺伝子再構成リンパ腫の地理病理学を中心として。臨床と病理 10: 48-53 1992
- 16) Weisenburger DD, Linder J, Daley DT, Armitage JO: Intermediate lymphocytic lymphoma: an immunohistologic study with comparison to other lymphocytic lymphoma. *Human Pathol* 18: 781-790
- 17) Melo JV, Hedge U, Parreira A, Thompson I, Lampert IA, Catovsky D: Splenic lymphoma with villous lymphocytes: differential diagnosis of B cell leukemias with large spleens. *J Clin Pathol* 40: 642-751
- 18) Valensi F, Durand V, Bastenair B, Flandrin G: Splenic B-cell lymphoma with villous lymphocytes (SLVL). A lymphocytic lymphoma simulating hairy cell leukemia. *Nouv Rev Fr Hematol* 32: 409-414 1990