(平成10年1月24日受付)
(平成10年3月23日受理)

慢性リンパ性白血病

—— 欧米白人と日本人の臨床的、細胞生物学的差違 ——

上平 憲

長崎大学医学部臨床検査医学講座

The Clinical and Biological Differences between Japanese and Caucasian
Chronic Lymphocytic Leukemia

Shimeru Kamihira

Nagasaki University School of Medicine, Department of
Laboratory Medicine

The clinical and biological differences between Japanese and Caucasian chronic lymphocytic leukemia (CLL) characterized by a progressive accumulation of immunologically incompetent mature-appearing lymphocytes with CD5⁺ B-cell immunophenotype have been reviewed.

The following four items have been discussed ; 1) the quite different incidence of CLL morbidity in Japanese and Caucasian, approximately 0.1 vs 15 per millions ; 2) the different frequency of CLL subtype, atypical CLL of CLL/PL and CLLmixed inclusive of cases with aberrant immunophenotypes such as CD5 negative are relatively high in Japan ; 3) the different autoimmune complications in race such as hemolytic anemia with positive anti-globulin test ; and 4) biomolecularly characterization of CLL cells derived Japanese and Caucasian cases, suggesting different usage of IgH VH genes in race.

Conclusively, little differences of CLL between different races but the incidence were able to be pointed out. Elucidating its different incidence would provide a new insight to disclose carcinogenesis of CLL.

Key words | CLL, CD5, Morbidity, Race, IgH VH gene

はじめに

慢性リンパ性白血病 (chronic lymphocytic leukemia ; CLL) は、成熟小型リンパ球様の形態を呈するB細胞が増殖した慢性の単クローン性リンパ増殖性疾患である。

このCLLの疾患概念やCLL細胞の考え方には特質すべき2〜3のエポックがあった。

Dameshek¹⁾ は1967年に、CLLとは免疫学的不適格細胞 (immunologically incompetent cells) が末梢血液やリンパ組織に進行性に蓄積したものであるとの画期的な概念を提唱した。以後、免疫学の進歩

につれて、CLL細胞の細胞表面マーカーや細胞生物学的特性も急速に理解されるようになった。すなわち、CLL細胞には表面免疫グロブリン (surface membrane immunoglobulin ; SmIg) が存在し、重鎖はIgMとIgDの重複発現であるが軽鎖は κ か λ に偏っていること、免疫グロブリン遺伝子のV, D, J遺伝子のクロナールな再構成が検出されることなどから、CLLはB細胞由来の単クローン性疾患であることが初めて実証された^{2,3)}。一方、表面形質の分野では、CLL細胞は汎T細胞抗原と考えられていたCD5 (Leu-1) が陽性で、しかも、このCD5⁺ B細胞は自己抗体産生のB細胞亜集団 (sub-

set) に帰属していることが分かり, CLL の自己免疫疾患の高頻度合併との関連性が裏づけられようとしている⁴⁻⁷⁾.

臨床血液学的には成熟小型リンパ球様の CD5⁺, SmIgM⁺, D⁺ の B 細胞の形質を最大の特徴とするが, 実際の症例では表現型が heterogenous であるために, FAB 分類⁹⁾ や NCI ワーキンググループ¹⁰⁾ の診断基準にて CLL と診断されることが多い。一方, 病理学的には, CLL では必ずしもリンパ節腫大を伴わないが, 病変リンパ節では REAL 分類¹⁰⁾ の B-CLL/SLL, working formulation¹¹⁾ の small lymphocytic に相当する。

そこで本論では, 上記の基準にて診断された CLL について, CLL の一般的なことについても概説しつつ, 欧米白人と日本人の CLL の差や特性について述べてみたい。

発生頻度の差

両者間で CLL の最大の違いは, 発生頻度である。通常, 欧米白人の CLL は全白血病の 25-30%, リンパ増殖性疾患の約 50-70% を占め, 10 万当たり 1.8-3.0 の発生である¹²⁾。CLL の発生はほとんど 40 歳以上に限られているが, その年代での発生率は 10-30.4/10 万と加齢と相関して著しく増加し, しかも男性の増加率が女性より高くなる。一方, 日本人では最も少ない白血病の一つで, われわれの経験では全リンパ増殖性疾患のわずか 1.4% であった。10 万当たりの発生率は 0.5 以下と予想される。

CLL 自体の腫瘍発生機序が不明の為, 当然人種(地域)による発生率の差の原因も明らかにされていない。日本では CLL 発生の地域差もなく, 放射線・ウイルス等外来性因子の可能性も疑われるものはない。欧米では家族集積例から遺伝的要因も示唆されているが, 確固たる証拠もなく今後の課題である。

表 1 欧米人 CLL と日本人 CLL の相対的頻度と年齢・男女比の比較

	欧 米		日 本 人		
	NCI ¹²⁾	Kurec ¹⁶⁾	Kamihira ¹³⁾	Asou ¹⁴⁾	Aoki ¹⁵⁾
頻度(%)					
対全白血病	25-30%	/	1-3%	/	/
年齢	55	67	67	64.1	68.3
男/女	2:1	1.7:1	1.5:1	1.4:1	2.3:1

表 2 長崎で経験した B-chronic lymphoid leukemia の診断の比較。¹⁾Dx; FAB 分類の提称者の 1 人 Prof. Catovsky 及び Dr. Matutes の診断 ²⁾Dx; 著者らの診断。

?・*CLL; likely CLL, ILL: intermediate lymphocytic lymphoma, foll; leukemic follicular lymphoma, LP; lymphoplasmacytoid type.

No. UPN	Age	Diagnosis	
	Sex	¹ Dx	(² Dx)
Group I			
1. 6	56/f	CLL	(CLL)
2.11	51/f	CLL	(CLL)
3.13	74/f	CLL	(CLL)
4.16	67/f	CLL	(CLL)
5.22	81/f	CLL	(CLL)
6.23	66/f	CLL	(CLL)
7.26	64/m	CLL	(CLL)
8.77	73/m	CLL	(CLL)
9.31	76/m	CLL	(CLL)
10.35	66/m	CLL	(CLL)
11.36	73/m	CLL	(CLL)
12.45	73/m	CLL	(CLL)
13.49	75/m	CLL	(CLL)
14.52	59/m	CLL	(CLL)
15.59	83/m	CLL	(CLL)
Group II			
16. 5	65/m	CLL/PL	(*CLL)
17.20	64/m	CLLmix	(CLL)
18.61	56/m	CLLmix	(*CLL)
19. 9	56/f	?CLL	(*CLL)
20.30	63/m	?CLL	(*CLL)
21.51	80/f	?CLL	(*CLL)
22.53	72/m	?CLL	(*CLL)
23.57	71/m	?CLL	(*CLL)
24.58	63/f	?CLL	(*CLL)
Group III			
25. 7	87/f	ILL	(*CLL)
26.44	74/m	ILL	(*CLL)
27. 8	74/m	ILL	(ILL)
28.17	81/f	ILL	(ILL)
29.28	74/m	ILL	(ILL)
30.34	70/m	ILL	(ILL)
31.39	63/m	ILL	(others)
32. 4	63/m	foll	(foll)
33.15	64/m	foll	(foll)
34.50	39/m	foll	(foll)
35.19	43/m	Lp	(others)
36.41	38/m	Lp	(others)
37.25	70/m	Lp	(*CLL)
38.43	75/m	other	(*CLL)
39.48	41/m	other	(*CLL)
40.37	75/f	other	(others)
41.42	83/f	other	(others)
42.46	51/m	other	(others)

表3 欧米人 CLL と日本人 CLL の CLL 亜型 (FAB 分類) の頻度の差

報告者	典型例	非典型例		
	CLL	CLL/PL	CLLmixed	他
Que(英国) ¹⁹⁾	87.8%	7.8%	4.4%	
Kurec(米国) ¹⁶⁾	91.0	2.0	6.0	
Kamihira(日本) ¹³⁾	83.3	5.6	11.1	
	(65)*	(4.3)	(8.7)	(26.1)
Ikematsu(日本) ¹⁸⁾	57.7	42.3	0	

*: 表2の like CLL を“その他の CLL”として分類した時の著者らの症例の各病型の頻度

欧米白人と日本人 CLL との人種的背景の差をみるために年齢、男女比を表1にまとめた¹³⁻¹⁶⁾。しかし、その2項目に本質的な差は見いだせない。日本人の高年齢は初診発生時の年齢でなく、大学病院などの受診診断時の年齢のために高くなっていると予想される。

細胞学的表現型の多様性の差

CLL は先に述べたように診断の hallmark がないうために、主に細胞形態と免疫学的細胞マーカーにて診断される。臨床症候、特に腫瘍性病変は病期によって異なるので、まず細胞学的多様性の差について述べる。

1. CLL の亜型の頻度

CLL は典型例 (CLL) と非典型例 (CLL/PL, CLLmixed) に分類される。この亜型は主に白血病細胞の形態別構成比率にて分けられ、核クロマチンのブロック様凝集を呈する小型リンパ球 (CLL 細胞) が90%以上占められているものを CLL, 核小体を持つ前リンパ球 (prolymphocyte; PL) が10-55%混在するものを CLL/PL, PL 以外の pleomorphic large lymphocyte を混在するものを CLLmixed とされている。

以前より、日本人の CLL は欧米人の CLL と細胞形質に若干の差があるとの報告がある。そこで、著者は長崎で経験した慢性リンパ増殖性疾患を FAB 分類の中心的提唱者の一人 Prof Catovsky, Dr E. Matutes (Royal Marsden Hospital, London) に持参し、直接比較検討した。その結果、表2に示すように典型的 CLL の一致率は高く欧米例と何ら相違点はないが、非典型例での分類や考え方に若干の違いが感じられた。特に、その中の一部の症例 (表2の likely CLL, ?CLL と診断されたもの) は FAB 分類にスムーズに対応し難く、いわゆ

る CLL の範疇に入れておくべきか否か今後の宿題とされた。この likely CLL は、CD5⁺ のやや大型 lymphoid cell で mantle cell lymphoma (MCL) や CD5⁺ large cell lymphoma の白血化とも若干異なり、予後は良く典型的 CLL と予後的にも差がなかった¹⁷⁾。表3に欧米と日本における CLL 亜型の頻度を挙げたが、日本で単に“CLL”として報告されているかなりの症例は atypical CLL (特に、著者の likely CLL) か成熟型白血性悪性リンパ腫を混入している可能性があるので注意が必要である。従って、atypical CLL を日本人の特徴とは単純に言い難く、その帰属や疾患概念の確立は今後の研究課題となっている。

2. 細胞表面マーカーからみた差

CLL 細胞の表面マーカーの特徴は、FAB・REAL 分類に記載されているように weak SmIgM⁺D⁺, CD5⁺, CD19⁺, 20⁺, 23⁺, 24⁺, HLA-DR⁺, CD22^{-/+}, CD10⁻, CD25⁻, CD38⁻である。CD25 は陰性、陽性と意見がわかれているが、一部の症例では確かに IL-2R α 鎖は陽性のようなのである。この中で CD5⁻ CLL の存在がしばしば問題となる¹⁶⁻²⁰⁾。特に、表4にまとめたように日本人 CLL ではその頻度が高い傾向にある。CD5⁻ CLL のすべてを CLL の範疇にいれてもよいか否か議論もある。一般に CD5⁻ CLL は進展期を意味し

表4 欧米人 CLL と日本人 CLL の CD5⁺CLL と CD5⁻CLL の頻度の差

報告者	CD5 ⁺ CLL	CD5 ⁻ CLL
Que(英国) ¹⁹⁾	98.0%	2.0%
Geisler(デンマーク) ²⁰⁾	93.0	7.0
Kamihira(日本) ¹³⁾	87.5	12.5
Ikematsu(日本) ¹⁸⁾	80.5	19.2

図1 Fas陰性CLL B-細胞 (Fas濃度, 105分子/細胞) をPWM添加下に短期培養すると Full-length Fas mRNA の発現に比例して Fas が発現 (4284分子) する²⁶⁾.

A1 : freshly isolated CLL cell, A2 : day 2 after culture, A3 : day 3.

予後不良因子となるとの報告や典型的 CLL 細胞とは異なる抗原形質を示すなど, より広い疾患群を heterogenous に捉えている可能性も常に残っている¹⁶⁾. CD5⁻ CLL では, 骨髄単球系抗原 CD13, CD11b, 11c, 接着分子 CD54, 58, 44 の発現と IL-1 産生や *c-fos* mRNA 発現との間に正に相関するとの報告²¹⁻²³⁾ もあり, 白血病細胞の細胞生物学的特性の差が明らかにされている。

CLL における CD5 抗原の欠損は subset の違いでなく, 腫瘍化にともなう現象 (down-regulation) かもしれない。最近, 著者は, Fas 抗原において類似の現象を彷彿させる興味ある事実を報告した²⁶⁾。すなわち, CLL B-cell は *in vivo* では膜貫通領域 (TM) を持つ膜型 Fas (mFas) は欠損するが, TM を持たない可溶性 Fas (sFas) は存在するなど蛋白レベルでの乖離に反して, mRNA は m 型, s 型の両者発現が確認された。この mFas 陰性の CLL B-cell を短期培養すると図 1²⁶⁾ の様に

mFas の発現があることより, ある種の抗原欠損は本質的な細胞の性格の差を必ずしも意味するものではないようだ。

さらに, CLL の亜型と免疫マーカーとの関係は CD5+か-, CD23+か-, CD11c-か+の関係で, 後者の免疫形質ほど非定型的な形態をとるとの報告がある²⁵⁾。しかし, 本邦の CLL 例では症例数が不十分で, CD5+か-群で欧米例と比較するほどの基礎データが未だない現状である。B 細胞の活性化マーカーである CD23 は CLL と MCL の鑑別に有用であるばかりでなく, CLL の予後因子となり, 特に可溶性 CD23 は予後不良のマーカーとなる^{20,21)}。しかし, CD23 をはじめ種々の免疫マーカーと予後の関係を否定する報告もある²⁴⁾。

3. 自己免疫性疾患の合併率

CLL の特徴の一つに低 γ -グロブリン血症と自己免疫性疾患, 特に自己免疫性溶血性貧血 (auto-immune hemolytic anemia; AIHA) の高頻度合併

図2 慢性リンパ性白血病の CD5⁺細胞と CLL に合併する免疫不全および自己抗体の産生機序に関する免疫制御の idiotypic network 仮説³⁰⁾.

CD5⁺CLL B 細胞の SmIgM の idiotype を正常の T 細胞が認識 (anti-idiotypic T) し, その T 細胞が正常 B 細胞を刺激し, もし抑制的に作用すると低 γ -グロブリン症に, 逆に増殖的に作用すると IgG 自己抗体産生となる。

表5 欧米人 CLL と日本人 CLL の Ig 遺伝子の VH1-6の使用頻度の差

VH Family	日 本	欧 米		germline complexity	
	Ikematsu(%) ¹⁸⁾	Deane ³⁸⁾	Mayer ³⁹⁾	Berman ⁴¹⁾	Stewart ⁴⁰⁾
VH1	14	14	15	30	25
VH2	10	2	7.5	10	5
VH3	24	54.5	32.5	55	50
VH4	48	16	15	5	18
VH5	5	9	9.5	1	2
VH6	0	4.5	12.5	<1	1

(germline complexity : 全 VH レパトアの%)

がある。一般に欧米の CLL の10-75%にクームス陽性で、そのうちの10-30%に溶血性貧血を合併し、しかも病期の進行した CLL に多い^{27,28)}。逆に、AIHA の約20%は CLL に続発すると言われている。一方、本邦の CLL にはほとんど AIHA の合併はなく、著者の症例でも40例中1例に AIHA を経験したにすぎない。

AIHA の合併は CLL 細胞の起源が自己抗体産生性 CD5⁺ B 細胞であることより、その両者の相互関係に興味をもたれている。自己抗体の産生機序として、ある種の idiotype network 説と腫瘍細胞からの直接産生説の両者がある。一般に、CLL に合併する AIHA の自己抗体は IgG ポリクロナール抗体で、CD5⁺ CLL 細胞の SmIgM とは isotype が異なることから前者の説が受け入れやすい (図2)。AIHA を合併する CLL は特定の VH gene usage に偏る傾向があり、これが anti-idiotypic 活性となり正常の autoreactive B cell を刺激して、CLL 細胞のオリジナルの VH gene の機能的側面を引き継いだ anti-idiotypic IgG 自己抗体を産生すると言

このように CLL は欧米白人には最もポピュラーな白血病であるにもかかわらず、CLL に特異的な分子生物学的異常は見つかっていない。

現在まで報告されている Trisomy 12 や 13q14 などの細胞遺伝学的異常や腫瘍関連遺伝子・蛋白の異常は oncogenic というより、CLL の進行度や悪性度を示す発癌過程の中・後期の event と考えられている³³⁻³⁶⁾。

VH 遺伝子は6種類 (family) に分類され、CLL B-cell には2つの VH4 遺伝子 (VH4.18, VH4.21) および VH5 遺伝子 (VH5-251) などが高頻度に使われている³⁷⁻⁴⁰⁾。また、CLL B 細胞における再構成 Ig 遺伝子の somatic mutation の少ないことは未熟・naive B 細胞の証左として挙げられている。

表5に日本人、欧米白人における CLL の再構成 VH 遺伝子の頻度を比較した^{18,38-41)}。CLL における VH gene usage は VH3-6 が主体で、VH1,2 は少ない傾向にある。特に、欧米人では VH5,6 の頻度が高く、日本人 CLL では VH4,5 の使用が多く若干異なる傾向にあるが、結論するには、さらに日本人症例の集積が必要と思われる。

腫瘍細胞の分子生物学的特性の差

この分野では本邦からの報告は断片的で少ないが、細胞遺伝学的情報と免疫グロブリン遺伝子の VH 遺伝子の usage の頻度からみた欧米白人との差を比較してみた。

まず、細胞遺伝学的には Asou et al¹⁴⁾ らの日本人症例で Trisomy 12 ; 18.2%, 14q 異常 ; 9.1%, 13q 異常 ; 27.2% に対して、欧米人²⁸⁾ においても各々 18% (15-35%), 13%, 10% (16-31%) とほとんど差がない。一方、bcl-1, bcl-2, bcl-3 など腫瘍関連遺伝子も両者で 0-10% といずれも低い頻度に報告されているにすぎない。

おわりに

CLL の最近の進歩・話題について触れながら、欧米人 CLL と日本人 CLL の特徴・差異について述べた。典型的 CLL そのものの臨床的・細胞生物学的な明らかな差異は指摘されがたいが、発生頻度の差は歴然としており、この点の研究の進歩が望まれる。

文 献

- 1) Dameshek W : Chronic lymphocytic leukemia-an accumulative disease of immunologically incompetent lymphocyte. *Blood* 29 : 566-584 1967
- 2) Preud'homme JL, Seligman M : Surface-bound immunoglobulins as a cell marker in human lymphoproliferative disease. *Blood* 40 : 777-794 1972
- 3) Korsmeyer SJ : Hierarchy of immunoglobulin gene rearrangements in B-cell leukemias. *Ann Intern Med* 102 : 497-510 1985
- 4) Caligaris-Cappio F, Gobbi M, Bofill M, Janossy G : Infrequent normal B lymphocytes express features of B-chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med* 155 : 623-628 1982
- 5) Gadol N, Ault KA : Phenotypic and functional characterization of human Leu-1 (CD5) B cells. *Immunol Rev* 93 : 23-34 1986
- 6) Hardy R and Hayakawa K : Development and physiology of Ly-1 B and its human homology Leu-1 B. *Immunol Rev* 93 : 53-80 1986
- 7) Dighiero G and Borche L : B-cell malignancies frequently target the autoreactive B cell repertoire. *Leukemia and Lymphoma Suppl* 47-51 1991
- 8) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C : Proposals for the classification of chronic (mature) B and T lymphoid leukaemias. *J Clin Pathol* 42 : 567-584 1989
- 9) Cheson BD, Bennett JM, Rai KR, Grever MR, Kay NE, Schiffer CA, Oken MM, Keating MJ, Boldt DH, Kempin SJ, Foon KA : Guidelines for Clinical Protocols for Chronic Lymphocytic Leukemia : Recommendations of the National Cancer Institute-sponsored working group. *Am J Hematol* 29 : 152-163 1988
- 10) Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, Grogan TM, Isaacson PG, Knowles DM, Mason DY, Muller-Hermelink HK, Pileri SA, Piris MA, Ralfkiaer E, Warnke RA : A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms : A Proposal From the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84, 5 : 1361-1392 1994
- 11) Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. NCI sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas : Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 49 : 2112 1982
- 12) Surveillance epidemiology and results incidence and mortality data : 1973-1977, NCI Monogr 57 : 10 1981
- 13) Kamihira S, Matutes E, Sohda H, Atogami S, Tomonaga M, Catovsky D : Morphological and immunophenotypical characterization of Japanese B-cell lymphocytic leukemia. *Leukemia and Lymphoma* 16 : 113-119 1994
- 14) Asou H, Takechi M, Tanaka K, Tashiro S, Dohy H, Ohno R, Kamada N : Japanese B cell chronic lymphocytic leukaemia : a cytogenetic and molecular biological study. *Brit J Haematol* 85 : 492-497 1993
- 15) Aoki H, Takishita M, Kosaka M, Saito S : Frequent somatic mutations in D and/or Jh segments of Ig gene in Waldenstrom's macroglobulinemia and chronic lymphocytic leukemia (CLL) with Richter's syndrome but not common CLL. *Blood* 85 : 1913-1919 1995
- 16) Kurec AC, Threatte GA, Gottlieb AJ, Smith JR, Anderson J, Davey FR : Immunophenotypic subclassification of chronic lymphocytic leukaemia (CLL) : correlation with clinical outcome. *Brit J Haematol* 81 : 45-51 1992
- 17) Kamihira S, Hirakata Y, Atogami S, Sohda H, Turuda K, Yamada Y, Tomonaga M : CD5-Expressing B-cell lymphomas/leukemias : Relatively high frequency of CD5⁺ B-cell

- lymphomas with an overall bad prognosis in Nagasaki, Japan. *Leukemia & Lymphoma* 18 : 179-184 1996
- 18) Ikematsu W, Ikematsu H, Okamura S, Otsuka T, Harada M, Niho Y : Surface phenotype and Ig heavy-chain gene usage in chronic B-cell leukemias : expression of myelomonocytic surface markers in CD5⁻ chronic B-cell leukemia. *Blood* 83 : 2602-2610 1994
 - 19) Que TH, Marco JM, Ellis J, Matutes E, Brito Babapulle V, Boyle S, Catovsky D : Trisomy 12 in chronic lymphocytic leukemia detected by fluorescence in situ hybridization : analysis by stage, immunophenotype, and morphology. *Blood* 82 : 571-575 1993
 - 20) Geisler CH, Larsen JK, Hansen NE, Christesen BE, Lund B, Nielsen H, Plesner T, et al : Prognostic importance of flow cytometric immunophenotyping of 540 consecutive patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 78 : 1795-1802 1991
 - 21) Newman RA, Peterson B, Davey FR, Brabyn C, Colins H, Brunetto VL, Duggan DB, Weiss RB, Royston I, Millard FE, Miller AA, Bloomfield CB : Phenotypic markers and BCL-1 gene rearrangements in B-cell chronic lymphocytic leukemia : a cancer and leukemia group B study. *Blood* 82 : 1239-1246 1993
 - 22) Hanson CA, Gribbin TE, Schnitzer B, Schlegelmilch JA, 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* 76 : 2360-2367 1990
 - 23) Rossi GD, Zarcone D, Mauro F, Cerruti G, Tenca C, Puccetti A, Mandelli F, Grossi CE : Adhesion molecule expression on B-cell chronic lymphocytic leukemia cells : malignant cell phenotypes define distinct disease subsets. *Blood* 81 : 2679-2687 1993
 - 24) Oertel J, Kastner M, Bai AR, Kleiner S, Huhn D : Analysis of chronic lymphoid leukaemias according to FAB. *Leukemia Res* 16 : 919-927 1992
 - 25) Wormsley SB, Baird SM, Gadol N, Rai KR, Sobol RE : Characteristics of CD11c⁺ chronic B-cell leukemias and the identification of novel peripheral blood B-cell subsets with chronic lymphoid leukemia immunophenotypes. *Blood* 76 : 1123-130 1990
 - 26) Kamihira S, Yamada Y, Hirakata Y, Tsuruda K, Sugahara K, Tomonaga M, Maeda T, Tsukasaki K, Atogami S, Kobayashi N : Quantitative characterization and potential function of membrane Fas/Apo-1 (CD95) receptors on leukemic cells from chronic B and T lymphoid leukemias. *Brit J Haematol* 99 : 858-867 1997
 - 27) Rossi GD, Granati L, Girelli G, Gandolfo G, Arista MC, Martelli M, Conti L, Marini R, La Tagliata R, Leone R, Mandelli F : Incidence and prognostic significance of autoantibodies against erythrocytes and platelets in CLL. *Nouv Rev Fr Hematol* 30 : 403-406 1988
 - 28) O'Brien S, del Giglio, Keating M : Advances in the biology and treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 85 : 307-318 1995
 - 29) Efremov DG, Ivanvski M, Siljanovski N, Pozzato G, Cevreska L, Fais F, Chiorazzi N, Batista FD, Burrone OR : Restricted immunoglobulin VH region repertoire in chronic lymphocytic leukemia patients with autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 87 : 3869-3876 1996
 - 30) Hematology : eds. Hoffman R, Benz EJ, Shaffil SJ, Furie B, Cohen HJ Churchill Livingstone New York pp422-441.
 - 31) Kipps TJ, Carson DA : Autoantibodies in chronic lymphocytic leukemia and related systemic autoimmune diseases. *Blood* 81 : 2475-2487 1993
 - 32) Pritsch O, Magnac C, Dumas G, Egile C, Dighiero G : V gene usage by seven hybrids derived from CD5⁺ B-cell chronic lymphocytic leukemia and displaying autoantibody activity. *Blood* 82 : 3103-3112 1993
 - 33) Oscier DG, Thompsett T, Zhu D, Stevenson FK : Differential rates of somatic hypermutation in

- VH genes among subsets of chronic lymphocytic leukemia defined by chromosomal abnormalities. *Blood* 89 : 4153-4160 1997
- 34) Escudier SM, Pereira-Leahy JM, Drach JW, Weier HU, Goodacre AM, Cork MA, Trujillo JM, Keating MJ, Andreeff M : Fluorescent In situ hybridization and cytogenetic studies of Trisomy 12 in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 81 : 2702-2707 1993
- 35) Yabumoto K, Ohno H, Doi S, Edamura S, Arita Y, Akasaka T, Matsumoto J, Kadowaki N, Fukuhara S, Okuma M : Involvement of the BCL3 gene in two patients with chronic lymphocytic leukemia. *Int J Hematol* 59 : 211-218 1994
- 36) Matutes E, Oscier D, Garcia-Marco J, Ellis J, Coppulestone A, Gillingham R, Hamblin T, Lens D, Swansbury J, Catovsky D : Trisomy 12 defines a group of CLL with a typical morphology : Correlation between cytogenetic, clinical and laboratory features in 544 patient. *Brit J Haematol* 92 : 382-388 1996
- 37) Maloum K, Davi F, Magnac C, Pritsch O, McIntyre E, Valensi F, Binet JL, Merle-Beral H, Dighiero G : Analysis of VH gene expression in CD5⁺ and CD5⁻ cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 86 : 3883-3890 1995
- 38) Deane M, Norton JD : Immunoglobulin heavy chain variable region family usage is independent of tumor cell phenotype in human B lineage leukemias. *Eur J Immunol* 20 : 2209-2217 1990
- 39) Mayer R, Logtenberg T, Strauchen J, Dimitriu-Bona A, Mayer L, Mechanic S, Chiorazzi N, Borche L, Dighiero G, Mannheimer-Lory A, Diamond B, Alt F, Bone C : CD5 and immunoglobulin V gene expression in B-cell lymphomas and chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 75 : 1518-1524 1990
- 40) Stewart K, Schwartz RS : Immunoglobulin V regions and the B cell. *Blood* 83 : 1717-1730 1994
- 41) Berman JE, Mellis SJ, Pollock R, Smith CL, Suh H, Heinke B, Kowal C, Surti U, Chess L, Cantor C, Alt FW : Content and organization of the human Ig VH locus : definition of three new VH families and linkage to the Ig VH locus. *EMBO J* 7 : 727-738 1988