(平成10年2月12日受付)
(平成10年6月1日受理)

急激な脾腫の縮小と共に末梢血リンパ球の著増をきたした splenic lymphoma with villous lymphocytes の一剖検例

矢部 正浩¹⁾, 高井 和江¹⁾,
真田 雅好¹⁾, 渋谷 宏行²⁾

1) 新潟市民病院第1内科

2) 同臨床病理部

An autopsy case of splenic lymphoma with villous lymphocytes with rapidly decreased splenomegaly and extremely increased peripheral villous lymphocytes.

Masahiro Yabe¹⁾, Kazue Takai¹⁾,
Masayoshi Sanada¹⁾, Hiroyuki Shibuya²⁾

1) Department of Haematology, Niigata City General Hospital

2) Department of Pathology, Niigata City General Hospital

A 81-year-old Japanese female was referred to our hospital with fever up, lumbago and marked splenomegaly (10cm below the left costal margin) without lymphadenopathy. Laboratory findings showed leukocytosis ($60.5 \times 10^9/\ell$), mild thrombocytopenia ($89 \times 10^9/\ell$) and M-proteinemia (total protein 8.1g/dℓ, IgG 5.469g/dℓ, IgG-λ positive). 92% of leukocytes were villous lymphocytes and the tartrate-resistant acid phosphate reaction was negative. The immunophenotypes of these cells were CD3⁻, CD5⁻, CD10⁻, CD11c⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD25⁻, FMC7⁺, MikB1⁺, sIgM⁺. The DNA analysis of the immunoglobulin gene of the peripheral blood showed rearrangement of JH gene. The first lumbar vertebra was fractured. We diagnosed splenic lymphoma with villous lymphocytes, started radiation to bone involvement and chemotherapy with VMCP regimen, but splenomegaly increased to the pelvis and leukocytosis persisted. Furthermore, serum electrophoresis showed biclonal gammopathy (IgG-λ, IgM-λ), and the immunophenotypes of villous lymphocytes revealed IgG-κ and IgM-κ positive.

After two years she complained abdominal pain. Splenomegaly decreased rapidly and peripheral villous lymphocytes increased extremely to $150 \times 10^9/\ell$ without blastic transformation. Abdominal computed tomography showed decreased splenomegaly with a few nodules of low density and slight ascites. Splenic infarction or rupture were not showed. Metabolic acidosis, hypoglycemia and paralytic ileus occurred. She died next day.

Autopsy showed systemic intravascular and severe extravascular infiltrations of the villous lymphocytes. The parenchyma of spleen was involved with severe lymphoid infiltration (μ^+ , γ^+ , α^- , κ^+ , λ^-) and white pulp was disappeared. Bone marrow also showed the plasmacytoid cells (γ^+ [$>>\mu^+$], λ^+ , κ^-). Severe acute ischemic enterocolitis without thrombosis was seen in small intestine and colon. We suspect that rapidly increased villous lymphocytes came to peripheral circulatory insufficiency, but we couldn't know the relationship between decreased splenomegaly and rapidly increased villous lymphocytes.

Key words splenic lymphoma with villous lymphocytes, bone involvement, massive M-ptoreinemia, decreased splenomegaly, peripheral circulatory insufficiency

はじめに

Splenic lymphoma with villous lymphocytes (以下 SLVL) は, (1)孤立性脾腫 (巨脾のことが多い), (2)棘突起を有する (主に偏在性) 異型リンパ腫細胞 (villous lymphocytes, 以下 VL) の末梢血中の存在, (3)高頻度に出現する M 蛋白血症を主要兆候とする慢性リンパ性白血病 (以下 CLL) 類縁疾患である^{1)~3)}. 本疾患は本邦では報告が少なく, 未だ不明の点が多い. 我々は大量の M 蛋白血症を伴って発症し, 2 年後に急激な脾腫の縮小とともに末梢血リンパ球の著増と末梢循環不全をきたした SLVL の 1 剖検例を経験したので報告する.

症 例

患者: 81才, 女性.

主訴: 脾腫, 発熱, 腰痛.

既往歴: 40歳, 子宮筋腫にて手術. 79歳, 胃潰瘍, 高血圧, 脳動脈硬化症.

家族歴: 兄, 胃癌. 姉, 心疾患. 弟, 脳溢血.

生活歴: 喫煙歴なし, 飲酒歴なし. 主婦.

現病歴: 1991年春, 某病院にて脾腫を指摘. 1994年, 比較的急速な脾腫増大とリンパ球増多を認め, 同年 8 月 2 日当科初診. 発熱, 腰痛も出現し, 当科 1 回目入院.

入院時身体所見: 体温 38.8℃. 表在リンパ節を触知せず. 心肺所見に異常なし. 左季肋下鎖骨中線上約 10cm 脾臓を触知する.

入院時検査所見 (表 1): 末梢血では WBC 60,500/ μ l で, 胞体の一部に突起を有する中型成熟リンパ球 (図 1a) が 92% を占めた. 同細胞は透過電顕にて短い棘状突起を有しており, Hairy 細胞に

表 1 第 1 回入院時検査成績

血液		生化学		末梢血リンパ球表面マーカー	
WBC	60,500 / μ l	AST	13 IU/l	CD3	24 %
Myelo	0.2 %	ALT	24 IU/l	CD4	10 %
St	0.6 %	ALP	193 IU/l	CD5 (LEU1)	6 %
Seg	3.6 %	LDH	266 IU/l	CD8	18 %
Lym	1.8 %	T-Bil	0.4 mg/dl	CD10	0 %
Mo	1.2 %	Na	139 mEq/l	CD11	8 %
Eo	0.2 %	K	4.2 mEq/l	CD11c	78.8 %
Aty-Lym	0.4 %	Cl	105 mEq/l	CD13	2 %
Vill.-Lym	92.0 %	BUN	33.8 mg/dl	CD16	5 %
RBC	372万 / μ l	Cr	0.6 mg/dl	CD19	70 %
Hb	11.7 g/dl	UA	5.5 mg/dl	CD20	77 %
Ht	35.0 %	TP	8.1 g/dl	CD22 (LEU14)	74 %
Plt	8.9万 / μ l	alb	40.4 %	CD25	2 %
骨髓像		α_1	3.3 %	CD33	0 %
NCC	43.5万 / μ l	α_2	6.5 %	CD34	2 %
M/E 比	3.19	β	5.4 %	CD38	17 %
MgK	68 / μ l	γ	44.4 % (MP+)	CD57 (LEU7)	15 %
Σ Eryth	2.2 %	免疫血清学		FMC7	82.8 %
Σ Myelo	8.6 %	CRP	10.87 mg/dl	MikB1 (IL-2R β 鎖)	71 %
Lym	80.6 %	IgG	5469 mg/dl	κ	49.5 %
Aty-lym	2.6 %	IgA	124 mg/dl	λ	3.5 %
Mo	0.4 %	IgM	645 mg/dl	IgG	37.9 %
Plasma	5.6 %	C3	74 mg/dl	IgM	49.5 %
		C4	23 mg/dl	IgD	1.4 %
		ANA	$\times 80$ (+)	IgA	4.0 %
		IL-6	<0.5 pg/ml		

比べ突起数は少なく分布も不均一であり、VLと考えられた(図1b)。骨髓は過形成で末梢血と同様のVLが83.2%を占めていた。また異型性に乏しい形質細胞が5.6%と増加していた。生化学では、CRP10.87mg/dlを認めた。またTP8.1g/dlでM蛋白陽性、IgG5469mg/dl、血清免疫電気泳動にてIgG- λ 型のM蛋白陽性、尿免疫電気泳動でBence-Jones蛋白 λ 型陽性であった。IL-6の上昇はみられなかった。末梢血リンパ球表面マーカーはCD3⁻CD10⁻CD11c⁺CD19⁺CD20⁺CD22⁺CD25⁻FM7⁺MikB₁(IL-2R β 鎖)⁺sIgM⁺で、成熟B細胞ならびにSLVLでのVLに一致し、酒石酸抵抗酸フォスファターゼ(TRAP)陰性であった。腹部CTでは著明な脾腫を認めたが、腹腔内リンパ節腫脹を認めなかった(図2a)。骨シンチでは第1腰椎に取り込みがあり、腰椎骨X線で同部に圧迫骨折を認めた。VLの免疫グロブリン(Ig)遺伝子のDNA解析では2本のJH遺伝子の再構成バンドを認めたが、J κ 遺伝子とJ λ 遺伝子には再構成バンドはみられなかった。以上、孤立性巨脾、末梢血中の特異なVL、リンパ球表面形質よりSLVLと診断。M蛋白が大量のため圧迫骨折は同疾患による骨髓腫類似の病態と当初判断し、8月末よりVMCP療法(Vincristine, Melphalan, Cyclophosphamide, Prednisolone)1クールと第12胸椎から第2腰椎へ

の放射線照射を施行したところ、速やかにVL、M蛋白が減少し、腰痛は著明に改善。その後、IgGの再増加に加え、IgMの増加(3000mg/dl前後)がみられたが、末梢血VLの再増加はないため、退院。

その後、徐々に脾腫が増大し(最大で骨盤腔まで、図2b)、WBC5~60,000/ μ l(VL80~90%)と増加傾向、IgG3000mg/dl前後、IgM1000mg/dl弱で安定していた。入院時には血清M蛋白はIgG- λ のみであったが、外来経過観察中に施行した血清免疫電気泳動では、IgG- λ +IgM- λ のbiclonalなM蛋白が陽性となり、末梢血リンパ球表面形質ではIgG- κ +IgM- κ 陽性とlight chainの乖離が認められた。

1996年8月20日より下痢、発熱、腹痛を認め、8月22日、次いで24日当院受診。触診で臍部まで認められた脾腫が、この2日間で左季肋下3cmと急激に縮小しており、脾破裂を疑われ、即日入院。検査上は、末梢血でWBC145,000/ μ lと著増がみられたが、形態学的にはこれまでのVLと同様だった。血小板が6.5万/ μ lと低下。血液ガスでは、低酸素血症と軽度の代謝性アシドーシスを認めた。腹部造影CT(図2c)では、同年5月(図2b)に比べ脾腫が著しく縮小しており、脾臓内に数個の結節性の低吸収域を認めた。また少量の腹水を認めたが、脾破

図1a

図1b

- 図1a 初診時末梢血塗抹(スメア)
 中型成熟リンパ球の胞体の一部に突起を認めた(villous lymphocytes)
- 図1b 第1回入院時末梢血透過電顕像
 Hairy細胞に比べ、偏在性で比較的短い棘突起を伴った腫瘍細胞を認めた。

裂・梗塞の所見はなかった。輸液、抗生剤投与、疼痛管理を行ったが、腹痛は持続し高度な麻痺性イレウスが出現。翌朝には高度低血糖発作をきたし、白血球 $177,000/\mu\text{l}$ とさらに増加、代謝性アシドーシスの進行等を認め、永眠。

剖検所見 (図3a-e)：脾 (830g)、骨髓 (椎骨、肋骨、肋骨を検索)、肝 (1160g)、両副腎 (5:4.5g)、胆嚢、右腎、顎下腺、右肺、食道、小・大腸に VL と考えられる腫瘍性リンパ球の血管外への浸潤を認めた (脾、骨髓、肝以外は軽度)。また、これらを含む各種臓器の血管内には腫瘍細胞が充満していた。リンパ節は各部位とも腫大はみられず、組織学的にもリンパ節内に明らかな腫瘍性リンパ球浸潤は認めなかった。脾臓は3cm 大までの腫瘍塊数個を形成し、脾実質一面に腫瘍性リンパ球を認め、白脾髄は消失していた。脾腫瘍は同様な腫瘍細胞の高度な増殖と類洞内赤血球充満により形成されており、marginal zone を主座とした形質細胞を含む中型細胞の vague nodularity を呈する増生は認められなかった (図3a, b)。また梗塞巣、出血巣、脾動静脈の血栓性閉塞は認めなかった。脾の腫瘍細胞は免

疫染色では $\gamma^+\mu^+\alpha^-\kappa^+\lambda^-\text{CD1}^-\text{CD4}^-\text{CD8}^-\text{CD10}^-\text{CD15}^-\text{CD19}^+\text{CD20}^+\text{CD21}^-\text{CD30}^-\text{CD45}^+\text{CD45RO}^-\text{CD56}^-\text{CD57}^-$ で末梢血の VL と同様の細胞と考えられた。骨髓は正常造血細胞の減少と VL、さらに形質細胞を認め (図3c)、この骨髓形質細胞は $\gamma^+ [> \mu^+] \kappa^-\lambda^+$ で、入院時の M 蛋白 (IgG- λ) に一致。空腸から S 状結腸は腸間膜動静脈ともに血栓性閉塞はなく、血管内腫瘍細胞充満による急性虚血性腸炎を空腸から結腸全域に認め、特に小腸では極めて高度であった (図3e)。椎体圧迫骨折部には腫瘍細胞の浸潤はみられなかった。

考 察

SLVL は、欧米では1987年の Melo らにより独立した疾患単位として提唱された¹⁾。自験例は、末梢血リンパ球の特徴的な形態、腫瘍細胞の表面マーカーが $\text{CD11c}^+\text{CD19}^+\text{CD20}^+\text{CD22}^+\text{FMC7}^+\text{MikB1}^+\text{sIgM}^+\text{CD3}^-$ で成熟 B 細胞に一致し、 $\text{CD5}^-\text{CD10}^-\text{CD25}^-$ 、TRAP 陰性であり、SLVL の腫瘍細胞と考えられた。

SLVL での M 蛋白血症の存在は15~60%^{1),4),5)}

図 2a

図 2b

図 2c

図2a 第1回入院時腹部 CT (1994年8月)

著明な脾腫を認めたが、腹部リンパ節腫脹はみられなかった。

図2b 外来経過観察時腹部造影 CT (1996年5月)

脾腫は更に増大し、骨盤腔にまで達していた。脾臓内には軽度造影される数 cm 大の結節を数個認めた。

図2c 第2回入院時腹部造影 CT (1996年8月24日)

図2b に比べ、脾腫の著明な縮小を認めるが、結節像は不変と思われる。脾破裂・梗塞の所見はない。腸管の著明な拡張と少量の腹水もみられる。

とばらつきがあるが、通常2.0g/dl以下とされ¹⁾、自験例のような大量のM蛋白血症(IgG- λ)を伴う報告は1例のみである⁶⁾。自験例は、入院時IgG- λ

のM蛋白を認め、経過中にIgG- λ 、IgM- λ のbiclonalなM蛋白を認めたが、このような場合、通常はclass switch mechanismによる単一クローン

- 図3a 脾臓の剖検組織像
脾実質一面に、血管内外を含め強い腫瘍性リンパ球の浸潤、充満を認め、白脾髄は消失していた。梗塞巣、出血巣は認めなかった。HE×20
- 図3b 脾臓の剖検組織像の強拡大
腫瘍細胞の著明な浸潤を認めた。HE×200
- 図3c 骨髄の剖検組織像
腫瘍細胞の浸潤と、一部形質細胞様の細胞を認めた。HE×200
- 図3d 肝臓の剖検組織像
血管外の肝組織実質にも著明な腫瘍細胞の浸潤を認めた。HE×50
- 図3e 空腸の剖検組織像
血管内腫瘍細胞充満による急性虚血性腸炎の像を呈しており、特に小腸で極めて高度であった。主に粘膜下層までの病変。腸間膜動静脈には血栓性閉塞を認めなかった。HIE×10

由来と考えられている^{7),8)}。なお、剖検時の骨髓形質細胞の免疫染色では γ^+ [$> \mu^+$] κ - λ^+ で IgG- λ の M 蛋白に一致し、少数ながら IgM- λ の産生も示唆された。

一方、VL の表面形質は IgGM- κ 陽性で M 蛋白や骨髓形質細胞の light chain と異なっていた。SLVL では 3~12% に末梢血中に形質細胞や形質細胞様の細胞を認めるとされ⁵⁾、骨髓中での形質細胞増加を認めた報告もある⁵⁾。Katayama⁶⁾ らは、細胞培養、染色体分析、遺伝子解析の結果などから、形質細胞と腫瘍細胞が同一クローン由来であると報告しているが、その一方で、IgM- κ 型の VL と IgG- λ の CLL 様細胞との共存例の報告もある⁵⁾。本症例では、①IgGM- λ の M 蛋白産生細胞（骨髓形質細胞）と IgGM- κ の VL との独立した二つのクローンが共存するのか、② κ , λ に分化する前段階の未分化前駆細胞のレベルで腫瘍化し、2つのクローンに分化したのか不明である。今後同様の症例の集積と、各細胞分画における遺伝子解析の結果を比較するなどの検討が必要と思われる。

本症例は、突然の脾腫の縮小と末梢血 VL の著増

を認め、消化管をはじめ各臓器への毛細血管内腫瘍細胞充満による末梢循環障害をきたして亡くなった。末梢血 VL の著増の原因としては blastic transformation も考えられたが、末梢血 VL は形態学的には不変のため否定された。脾腫の縮小の原因としては、脾梗塞や脾臓破裂なども疑われたが、画像診断や腹水穿刺などで否定的であった。剖検でも、脾動静脈の血栓性閉塞もなく、脾梗塞・破裂などの所見は認められなかった。

脾腫の縮小と末梢血 VL の著増との関係については、①腫瘍細胞（VL）の充満している脾臓が何らかの原因で縮小し、脾臓内の VL が全身に多量に出現したという可能性と、②腫瘍細胞の急速な増加により、脾臓組織の崩壊と末梢血での腫瘍細胞充満が起きた可能性とがある。しかしながら剖検でも、どのような病態が起きたのか不明であった。

本症例は多彩な病態を呈し、SLVL を考える上で貴重な症例と考えられたため報告した。

本報告の要旨は、第35回並びに第37回日本網内系学会総会で報告した。

文 献

- 1) Melo JV, Hegde U, Parreira A, Thompson I, Lampert IA, Catovsky D : Splenic B cell lymphoma with circulating villous lymphocytes : differential diagnosis of B cell leukaemias with large spleens. *J Clin Pathol* 40 : 642-651 1987
- 2) Mulligan SP, Catovsky D : Splenic lymphoma with villous lymphocytes. *Leukemia and Lymphoma* 6 : 97-105 1992
- 3) 片山勲, 竹内仁 : Splenic lymphoma with villous lymphocytes 血液・腫瘍科24 : 190-197 1992
- 4) Troussard X, Valensi F, Duchayne E, Garand R, Felman P, Tulliez M, Henry-Amar M, Bryon PA, Flandrin G, et le Groupe Français d'Hématologie Cellulaire (GFHC) : Splenic lymphoma with villous lymphocytes : clinical presentation, biology and prognostic factors in a series of 100 patients. *Br J Haematol* 93 : 731-736 1996
- 5) Sun T, Susin M, Brody J, Dittmar K, Teichberg S, Weiner R, Lin JH, Felber N : Splenic lymphoma with circulating villous lymphocytes : report of seven cases and review of the literature. *Am J Hematol* 45 : 39-50 1994
- 6) Katayama Y, Kojima K, Yoshino T, Matsuo Y, Isokawa M, Yano T, Oka H, Yamaguchi M, Deguchi S, Tsuchiyama J, Hayashi K, Teshima T, Shinagawa K, Ishimaru F, Omoto E, Harada M : Common clonal origin of lymphocytes and plasma cells in splenic lymphoma with villous lymphocytes. *British J Haematol* 97 : 626-634 1997
- 7) Brouet JC, Feraud JP, Laurent G, Grange MJ, Chevalier A, Jacquillat C, Seligmann M : The association of chronic lymphocytic leukaemia and multiple myeloma : a study of eleven patients. *Br J Haematol* 59 : 55-66, 1985
- 8) Sahota SS, Garand R, Bataille R, Smith AJ, Stevenson FK : V_H gene analysis of clonally related IgM and IgG from human lymphoplasmacytoid B-cell tumors with chronic lymphocytic leukemia features and high serum monoclonal IgG. *Blood* 91 : 238-243, 1998