多数の前リンパ球様幼若リンパ球が出現し、急性転化をおこしたと思われるB細胞型慢性リンパ性白血病の1症例

大阪赤十字病院内科

星崎 東明◇ 福山 隆之 友野 尚美

A CASE OF ACUTE BLAST CRISIS SUPERVENING ON B CELL CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Haruaki HOSHIZAKI, MD, Ryushi FUKUYAMA, MD and Naomi TOMONO, MD

Department of Internal Medicine, Osaka Red Cross Hospital, Osaka

概要 急性転化をおこしたと思われるB細胞型慢性リンパ性白血病(B-CLL)の1症例について報告する。症例は72才、男で、昭和52年末より脾腫を触れていたが放置、昭和53年8月より脾腫の増大を来したため同年12月1日入院した。リンパ節腫なく、巨脾をみとめ、貧血はなく、白血球数46000と増加し、このうち88%がリンパ球系細胞であつた。これらリンパ球のうち68%が幼若異型リンパ球であつた。この幼若リンパ球は、大型で、核が異型性を呈し、比較的クロマチンに富んでいるが、核小体を明瞭にみとめた。細胞の表面形質検査で、これらリンパ球細胞はIgM λ の表面免疫グロブリンを保有しており、B cellのmonoclonalな増殖を示すCLLと診断した。経過は抗白血病薬の投与で一時的効果をみとめるも漸次衰弱し、昭和55年1月7日死亡した。入院後1年1カ月余、脾腫に気づいてから約2年の経過であつた。本症例は、末梢血に出現した幼若異型リンパ球の形態から、Galtonらのいうprolymphocytic leukemiaとも考えられるが、病像からみてかなり以前からCLLに罹患していたことが予想され、初診時貧血なく、白血球、とくにリンパ球増加がそれほど著明でなく、一時的であるが治療に反応したこと、また、末梢血に小型成熟リンパ球と幼若異型リンパ球が混在し、両者の細胞表面形質が同一であることより、小型成熟リンパ球より幼若リンパ球への転化が考えられ、CLLの経過中に急性転化をおこしたものと考ええる。

はじめに

慢性骨髄性白血病の死因の多くが、急性型への急性転化であることはよく知られているところである。一方慢性リンパ性白血病(以下CLL)は、欧米に比較し希な疾患である。しかもCLLが経過中に急性転化おこすことは極めて希とされている。

[昭和55年8月5日受稿]

本論文の要旨は、昭和55年5月、第33回近畿血液地方会において発表した。

る。今回われわれは、急性転化をおこしたと思われるB細胞型CLL(以下B-CLL)の1症例を経験したので、これについて報告する。

症 例

患者： 田○武○, 72才, 男, 無職。

主訴： 左季肋部腫瘍

家族歴： 父脳卒中, 母胃癌, 姉および弟が心疾患で死亡している。

既往歴： 昭和30年より昭和40年まで塩化ビニ

ール加工作業に従事していたが、健康であつた。昭和42年夏に、後頭部を角材で打撲し、一時意識喪失するも、まもなく回復、以後今回の入院まで時々頭痛があつたという。

現病歴： 昭和52年末に、左季肋部に腫瘤を自分で触知したが、無痛性であり、ほかに症状がないので放置し、自然消退したという。昭和53年春にも同部に腫瘤をふれたが自然消退したという。昭和53年8月、体重減少に気づき、同年11月に左季肋部に再び腫瘤を触知、漸次増大の傾向を認め、心窩部痛を伴つて来たので、11月14日近医を受診、脾腫と白血球増加を指摘され、当院を紹介、11月21日初診、12月1日入院するに至つた。

入院時現症： 身長165cm、体重60kg、栄養良好、貧血、出血素因、黄疸なく、リンパ節腫は、頸部、腋窩部、単径部ともに全く触知せず、胸部に所見なく、血圧130/70、腹部は肝は剣状突起下3cm、脾は左肋弓下13cm触知した。腹水、浮腫はみとめなかつた。

入院時検査成績： 尿蛋白、糖陰性、肝機能、腎機能正常、血中脂質、電解質に異常をみとめず、LDHは386と正常、胸部X線像、上部消化管透視で所見なく、心電図も特記すべき所見を認めなかつた。血液像はTable 1のごとく、貧血はなく、血小板数28万、白血球数46000で、このうちリンパ球が88.0%を占めていた。このリンパ球のうち、68.0%が芽球様、もしくは、異型性を呈していた。骨髓像は有核細胞数が303000で、ME比は1:1、リンパ球が79.2%を占めており、このうち27.0%が芽球様細胞であつた。これら芽球様細胞は、Fig 1のごとく、比較的大型のものが多く、核は大きく異型性を呈し、クロマチンは比較的密であるが、成熟リンパ球ほどでなく、特徴的なことは核小体が明瞭に認める細胞が多いことである。原形質は成熟小型リンパ球より広く、辺縁は塩基性を呈している。このような細胞は、Galtonら¹⁾のいう前リンパ球、またはEnnoら²⁾の

Table 1. Blood analysis (Dec 1978)

Blood		Myelogram	
RBC	426×10 ⁴	NCC	303,000
Hg	14.0 g/dl	Mbl	0.4 %
Ht	40 %	PM	1.2 %
WBC	46,000	My	5.2 %
St	9.0 %	Mt	1.2 %
Seg	2.0 %	St	5.2 %
E	0	Seg	4.4 %
Ba	0	E	2.8 %
Mo	1.0 %	Ba	0
Ly	mature 20.0	Mo	0
	atypical 26.0	Ly	79.2 %
	blast-like 42.0		(mature 62.0 % blast-like 17.2 %)
Blast-like cells: Peroxy (-)		Plasma	1.2
PAS (-)~(±)		Reticulum	0.8
S-Fe	125 µg/dl	Megakaryo	(+)
S-Cu	103 µg/dl		
NAP	94 % score 246		
Chromosome: 46XY Ph(-)

Fig 1. 末梢血にみられた大型芽球様リンパ球ならびに小型成熟リンパ球

前リンパ球様細胞に似ている。なお、異相差像において、細胞膜に毛様の突起を認めなかつたところからhairly cell leukemiaは否定される。

これら細胞は、ペルオキシダーゼ陰性、パスは殆どの細胞が陰性であるが、少数において弱陽性を呈するものがみられた。これらの細胞の表面マーカーは、Table 2のごとく、殆どの細胞がIgM λ の表面グロブリンを保有し、また、IgGFcレセプターおよびC₃レセプター陽性であつた。以上

Table 2. Immunological tests

Lymphocyte Blast transformation (Dec. 1978)

PHA 49.7% (74.9±12.1)

PWM 26.2% (39.3±12.8)

Con A 35.2% (32.5±14.2)

Tuberculin R (×1000) 11×9mm

Lymphocyte Subpopulation (July 1979)

E-rosette 8%

Eox G 62%

Eox M 37%

Ia 92%

ZHC (Cab) 70%

Surface Ig

Poly 95%

G 0

M 92%

Kappa 0

Lamda 94%

(small cells and large blast-like cells)

Table 3. Serologic tests (Dec. 1978)

TP 7.8 g/dl A/G 1.07 Alb 51.7%

Glb α₁ 4.2% α₂ 7.2% β 13.1%

γ 23.7%

IgG 1476 mg/dl

IgA 201 mg/dl

IgM 58 mg/dl

Wa R (-)

CRP (2+) ASLO 12 RA (+)

LET (-) Coombs (-)

TA (-) MIT (-) ANF (-)

HBs-ag (-) HBs-ab (+) (864 cpm)

ESR 45/106

の所見より、本症はB-CLLと診断した。入院当初は、リンパ球幼若試験は、PHA 49%(正常値74.9

±12.1), PWM 26%(正常値39.3±12.8), Con A 35%(正常値32.5±14.2)であり、ツ反応も1000倍で11×9mmで陽性で、この点より細胞性免疫は比

Fig 2. T.T. 72yo. male B-CLL (53. 11. 21→55. 1. 17)

較的保たれていたといえる。血清免疫グロブリンは、Table 3のごとく、IgMがやや低値であった。RA抗体、HBs抗体が陽性であったが、その他の抗体は陰性であった。EBウイルス抗体については、抗VCAが160倍、抗EAが10倍で、既感染正常者の値の範囲内であった。なお、染色体検査で異常所見は認めなかった。

臨床経過： Fig 2のごとく、ステロイドホルモンを投与するも、リンパ球数、芽球様細胞がむしろ増加の傾向にあり、また脾腫も増大したので、昭和54年3月より6 mercaptopurin(以下6MP)の併用を行なった。しかしそれでもリンパ球の増加がみられ、脾腫の縮小がみられないため6MPにかえて塩酸プロカルバジンをも、また、メトトレキサートの併用を行なったところ、リンパ球数は漸次減少、脾腫の縮小をみるようになった。しかし、一般状態は漸次悪化し、食欲不振、衰弱傾向がみられ、貧血、血小板減少を来し、昭和54年12月には発熱を来すようになり、ことに昭和55年1月に入つて、高熱、紫斑があらわれ、肺炎症状を呈し1月17日死亡するに至つた。剖検は出来なかった。経過中リンパ球のPHA幼若試験は急速に低下し、細胞性免疫不全を来したと考えられた。免疫グロブリンも末期に低下したが、ガンマグロブリンの投与を行ない補正につとめた。

考 案

周知のごとく、CLLは本邦において、欧米に比較して少ない疾患である。いわゆる、classical CLLにおいては、リンパ球は小型成熟型のものが増殖しており、一見正常リンパ球との区別が付きにくい。リンパ球の一部に核の異型性を示すものがあつても小型成熟型であり、大型未熟の細胞は殆ど出現しない。この点において本症例は初診時より若幼芽球様リンパ球が多数みられ、classical CLLとは趣を異にしている。1924年、Minotら³⁾は、幼若異型リンパ球の出現したCLL症例を報告し、小型成熟リンパ球のCLL症例に比べより経過が早かつたと述べている。1969年、Zacharskiら⁴⁾

は、CLLを小型成熟リンパ球型と、核小体を有する大型未熟リンパ球型との2群に分け、前者をCLL、後者をchronic lymphosarcoma cell leukemia(以下CLSL)と報告している。そして後者の方が生存期間が短いと述べている。

最近、Galtonら¹⁾は、老令者にみられ、リンパ節腫は軽度で、巨脾をみとめ、核小体の明瞭な大型未熟リンパ球が多数出現し、種々の治療に抵抗し、生存期間の短いCLLの数症例について報告し、これらをCLLの亜型として、いわゆるprolymphocytic leukemia(以下PL)と名づけた。

一方、CLLの症例において、その経過中に、急性白血病を発生するという報告が1949年Laurenceら⁵⁾の報告以来現在までに七つの報告がみられる。これらの報告によれば、その発生率は1ないし4%で、低率であり、また、殆どが急性骨髄性白血病、または、急性単球性白血病であり、原疾患と細胞性格を異にしている。ここで問題になるのがCLLにおいて、いわゆる急性転化がおこるのだろうかということである。1973年、Broultら⁶⁾は、2例のB-CLL急性転化例を報告している。これら2例とも、慢性期の末期に芽球様細胞の出現を来して死亡している。これらの症例において、慢性期におけるリンパ球の表面マーカーが、急性期の芽球様細胞においても一致しているところから、慢性期の細胞と同じクローンからの芽球出現であり、急性転化と述べている。1979年、Ennoら⁷⁾は、やはりB-CLLの急性転化例について報告している。すなわち、CLLの経過中に、漸次芽球様細胞の増殖がみられ、これらの細胞がGaltonら¹⁾の報告するPLにみられる細胞に似ているところから、前リンパ球様細胞(prolymphoid cell)と命名している。これらの症例において、慢性期における細胞の表面マーカーと、急性期のそれとが変らないところから、急性転化とみなしている。ただ、細胞形態において、殆ど区別がつかない点において問題になるのがPLとの鑑別である。これらの症例において、CLLの慢性期より観

察していたこと、また、CLLにおいて、小型成熟リンパ球および急性転化時にみられたリンパ球は、細胞表面の免疫グロブリン量が少なく、従つて蛍光densityが弱いこと、また、マウス赤血球ロゼット形成が多数みられたことでPLと鑑別している。細胞表面マーカーにより、CLLとPLと鑑別することについて、1978年Catovskyら⁷⁾の報告がある。すなわち、CLLでは、細胞表面グロブリンが67例中49例、81.6%に陽性であるが、その殆どが弱陽性で、4例が中等度陽性であるのに対し、PLでは16例中16例、100%に陽性で、殆どが強陽性を呈したという。また、マウス赤血球ロゼット形成については、CLLにおいて67例中66例、98%に陽性であるのに対し、PLでは16例中3例18.7%にしか陽性でなかつたという。しかも、CLLにおいて急性転化をおこした4例について、出現した幼若芽球様リンパ球は、細胞表面免疫グロブリンおよびマウス赤血球ロゼット形成の所見が慢性期と変りなく、PLに出現する細胞と鑑別されると述べている。

本邦において、根本ら⁸⁾は、7例のCLLを報告し、経過の1年以内の短期群と、2年以上の長期群とに分け、短期群では著明な脾腫がみられ、経過の初期より、または経過中に芽球様リンパ球の増加がみられたと述べ、その細胞性格より急性転化を示唆している。また小林ら⁹⁾は、B-CLLにおいて、確診後13年目に芽球様細胞の増加を来した症例を報告している。

以上のように、CLLでは発病初期より芽球様細胞が認められる亜型が報告されているが、また、慢性期の経過中に芽球が出現し、漸次または急速に増加してゆく、いわゆる急性転化例も報告されている。

さて、われわれの症例について検討してみると、初診時より既に芽球様幼若異型リンパ球をみとめており、Galtonら¹⁾の報告にみられるPL症例、あるいは、自験例¹⁰⁾、高井ら¹¹⁾、松永ら¹²⁾、青木ら¹³⁾の報告にみられるPL症例と病像、細胞の性格がよく似ているのでPLと考えられないこ

ともない。しかし、病歴において、本症例は死亡約2年前より脾腫が存在していることから、疾病の発病はそれ以前からあつたものと考えられる。PLは平均生存期間が11月と短いところから本症例の経過と異なっている。また、初診時において、貧血はみられず、リンパ球数は40500で、PLではリンパ球数平均355000で、10000以下が症例の27%であること¹⁾、また、PLが化学療法に殆ど反応しないのに対し、本例では一時的であるが、化学療法に反応し、脾腫の縮小、リンパ球数、芽球様細胞の減少がみられた点がPLの病像と異なっている。とくにリンパ球において、小型成熟リンパ球と芽球様大型リンパ球が混在しており、ともに表面免疫グロブリンがIgM λ であり、monoclonalな増殖を示している。このことは、小型成熟リンパ球から芽球様リンパ球に転化したという可能性を示している。細胞表面マーカーの検索において、マウス赤血球ロゼット形成については検査していないが、表面免疫グロブリンについて、その蛍光densityは中等度であつた点から、やはりCLLの急性転化と考える。以上本症例は、いわゆるPLは全く否定出来ないが、経過、病像、および細胞の性格などから、むしろB-CLLの急性転化と考える。

結 語

症例は72才、男で、昭和52年末に左季肋部に腫瘤がふれたが放置、昭和53年8月、左季肋部腫瘤の増大を来し、体重減少を伴い、同年12月1日入院した。リンパ節腫なく、著明な脾腫を認め、白血球数46000、このうち、88%がリンパ球であり、68%が幼若異型リンパ球であつた。幼若リンパ球は、大型で、核が異型性を呈し、比較的クロマチンに富んでいるが、核小体を明瞭にみとめる細胞を多くみとめた。細胞の表面形質検査で、これらリンパ球系細胞の表面免疫グロブリンは、殆どがIgM λ であり、B cellのmonoclonalな増殖を示すCLLと診断した。経過は抗白血病薬の投与にて一時反応を示したが、漸次衰弱し、昭和55年1月17日死亡した。入院後約1年、右季肋部腫瘤に気づ

いてから約2年である。本症例は、末梢血に出現した幼若異型リンパ球の形態から、Galtonらのいうprolymphocytic leukemiaとも考えられるが、病歴からみてかなり以前からCLLに罹患していたと考えられること、貧血がないこと、リンパ球数の著増がないこと、治療効果があつたこと、小型成熟リンパ球および芽球様リンパ球が混在し、その細胞表面形質が同一であること、また、細胞表面免疫グロブリン蛍光densityがそれほど強度でなかつたことより、B-CLLの経過中に急性転化を来したものと考ええる。

文 献

- 1) Galton DAG, et al: Prolymphocytic leukemia. Brit J Haematol 27: 7, 1974.
- 2) Enno D, et al: 'Prolymphocytoid' transformation of chronic lymphocytic leukemia. Brit J Haematol 41: 9, 1979.
- 3) Minot GB, et al: Lymphatic leukemia; age incidence, duration, and benefit derived from irradiation. Boston Med Surg J 191: 1, 1924.
- 4) Zacharski LR, et al: Chronic lymphocytic leukemia versus chronic lymphosarcoma cell leukemia. Amer J Med 47: 75, 1969.
- 5) Laurence JH, et al: Chronic lymphatic leukemia: A study of 100 cases treated with radioactive phosphorus. JAMA 140: 585, 1949.
- 6) Broult JC, et al: Blast cells with monoclonal surface immunoglobulin in two cases of acute blast crisis supervening on chronic lymphocytic leukemia. Brit Med J 6: 683, 1973.
- 7) Catovsky D, et al: Cell differentiation in B- and T-lymphoproliferative disorders. Cold Spring Harbor Conferences on Cell Proliferation 5: 811, 1978.
- 8) 根本啓一, 他: 慢性リンパ性白血病の7例—病理所見を中心として—. 臨床血液 18: 1111, 1977.
- 9) 小林政英, 他: 確診後13年目に興味ある血液学的所見を示した慢性リンパ性白血病の1例. 臨床血液 19: 521, 1978.
- 10) 星崎東明, 他: B cell ならびに T cell prolymphocytic leukemia の各1剖検例. 臨床免疫 9: 76, 1977.
- 11) 高井孝二, 他: Prolymphocytic leukemia を疑わせた1症例. 臨床血液 19: 1538, 1978.
- 12) 松永公雄, 他: Prolymphocytic leukemia と思われる1例. 日血会誌 42: 802, 1979.
- 13) 青木幸範, 他: Prolymphocytic leukemia (B cell type) と思われる1例. 臨床血液 19: 522, 1978.