

## HAIRY CELL LEUKEMIA (HCL) の12症例の細胞学的解析

和泉 堯己\*・小村 堯\*\*・久島 公夫\*\*\*・山下 美佐子\*\*\*\*・田中 公夫\*\*\*\*\*

\*比治山大学現代文化学部・\*\*広島大学総合科学部・\*\*\*敬和学園大学  
\*\*\*\*広島文教女子大学・\*\*\*\*\*広島大学原爆放射能医学研究所

### Cytology in Hairy Cell Leukemia (HCL)

Takaki IZUMI\*, Takashi KOMURA\*\*, Kimio KUSHIMA\*\*\*, Misako YAMASHITA\*\*\*\*  
and Kimio TANAKA\*\*\*\*\*

\**Hiziyama University, Faculty of Contemporary Culture*

\*\**Faculty of Integrated Arts and Sciences, Hiroshima University*

\*\*\**Keiwa Gakuenn University*

\*\*\*\**Hiroshima Bunkyou Womens College*

\*\*\*\*\**Hiroshima University Research Institute Nuclear Medicine and Biology*

**Abstract :** Hairy cell leukemia (HCL) is a chronic lympho-proliferative disease. The disease is clinically characterized by anemia, granulocytopenia, thrombocytopenia, monocytopenia, splenomegaly. This leukemia cells have peculiar shape with hairlike projection, and express mature B-cell antigens such as, CD19, CD20 and Ig heavy chain on their surface. Nuclear and cytoplasm area ratio was low. Cell biological observation and chromosome analysis were performed in 12 patients. Translocation at 14q32 was found in 2 patients and loss of chromosome 6 was found in one patient. These cytogenetical results suggest that HCL is different disease from chronic lymphocytic leukemia.

**Keywords :** Hairy cell leukemia, B-cell, chromosome aberrations

#### (1) はじめに

Hairy cell leukemia (HCL) は慢性B細胞性腫瘍の中でもかなり発生頻度が低く、非常にまれな疾患である。これまで形態学的には検索はされているが、HCL細胞は分裂指数が低く、細胞遺伝学的に染色体異常についての研究は少ない。世界的にも細胞遺伝学的に追求した論文は非常に少なく<sup>1,2)</sup>、国内ではほとんど見あたらない。これまでの白血病の染色体異常の研究で転座型異常の切断点には転写因子などの発癌に関した遺伝子が、また、欠失型異常の共通欠失部位には癌抑制遺伝子が存在する事が考えられている。HCLの発生に関与している癌遺伝子は不明とされている。日本の

HCLは欧米のものと異なるという報告もある<sup>3)</sup>。今回われわれはこれまで経験したHCLの染色体異常の特徴を調べ、他のB細胞性慢性白血病との異同や、従来の報告例との比較をし、将来の遺伝子単離のための基礎情報を得る事を目的とした。

慢性リンパ性白血病はリンパ球が増加し、そのリンパ球は形態的に成熟しているが細胞遺伝学的には未熟である。急性白血病のF A B分類と同様に、いわゆるCLLを含む慢性リンパ系白血病のF A B分類 (Chronic lymphoid leukemias)<sup>4)</sup>を参考に表1に示す。

表1 慢性リンパ系白血病のF A B分類

B cell type	
1)	chronic lymphocytic leukemia (CLL)
2)	CLL of mixed cell type (CLL/PL and others)
3)	prolymphocytic leukemia (PLL)
4)	hairy cell leukemia (HCL)
5)	HCL variant (HCL-V)
6)	splenic lymphoma with circulating villous lymphocytes (SLVL)
7)	leukemic phase of non-Hodgkin's lymphoma (NHL)
8)	plasma cell leukemia (PCL)
T cell type	
1)	T-chronic lymphocytic leukemia (T-CLL)
2)	T-prolymphocytic leukemia (T-PLL)
3)	adult T cell leukemia/lymphoma (ATLL)
4)	Sezary's syndrome

つぎに現在まで判明しているHCLの基本的な事項を示す。

- ① CLLに属する、② 臨床経過が緩慢である、③ 脾腫が著名、④ 白血球数は多くの例で減少し、10000~50000/ $\mu$ lに分布、⑤ 細胞形態が特異的な突起 (Hairy) があるがすべての細胞ではない、⑥ 単球様、大型リンパ球様を示す、⑦ 大型で豊富な細胞質を有する (低N/C比)、⑧ HC 2+ (抗hairy cell 単クローン抗体)

## (2) 対象と方法

対象：対象は上記のHCLの基準に合うHCL 12症例を対象とした。また、細胞表面マーカーの検索も3例について行い、HCLの分類の参考にした。

形態学的検索には骨髓穿刺からの血液塗沫標本を作成し、形態を検索した。

細胞遺伝学的検索 (Chromosome analysis)

染色体分析は患者から採取した骨髓細胞及びリンパ節、脾臓細胞を用い、図1の方法で培養処理し、空気乾焼法で標本を作成し、染色体の同定にはG分染法を用いた。染色体異常の記載法は国際的に取り決められているISCN(1985)[International System for Human Cytogenetic Nomenclature]を用い、表2にその主な記号を示す。尚、3症例においてはマイトジェン(PWM, TPA, EBV)を使用してB-cellを分裂刺激した。

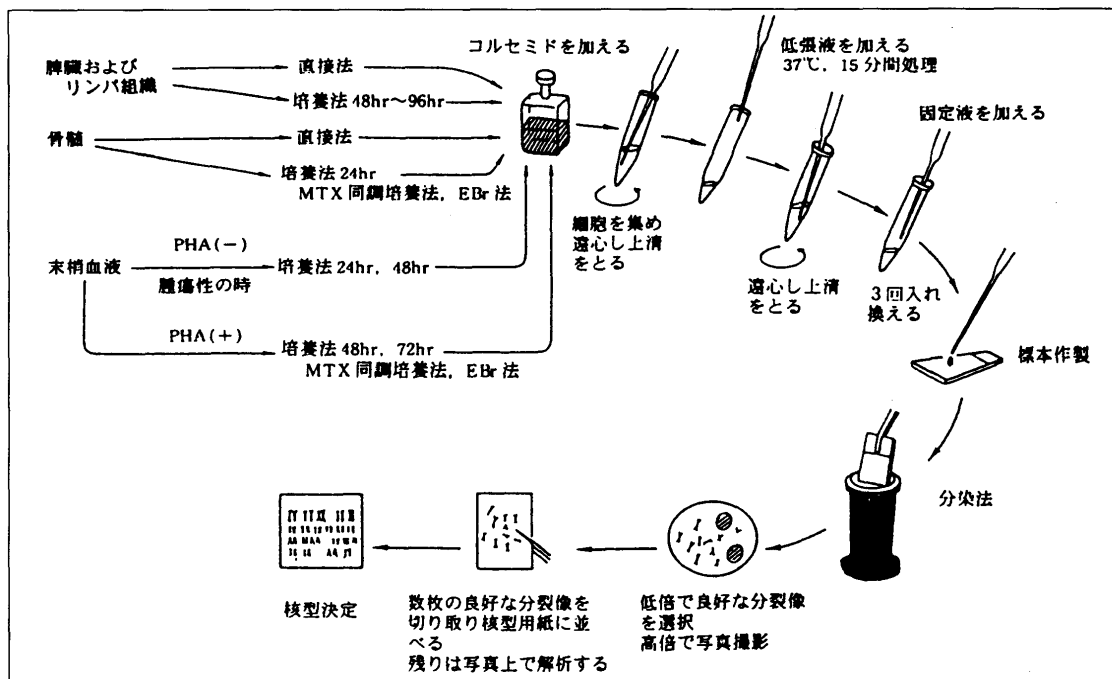


図1 血液細胞の染色体観察の作業行程

表2 染色体異常の記載に用いるおもな記号

記号	意味	例
+	染色体の付加	+ 8, +12
-	染色体の欠失	- 7, - Y
t	転座 translocation	t (9 ; 22)(q34 ; 11)
inv	逆位 inversion	inv (16)(p13q22)
del	欠失 deletion	del (3)(p13), del (5)(q15q33)
dup	重複 duplication	dup (12)(q13→q22)
ins	挿入 insertion	ins (3 ; 3)(q26 ; q21q26)
i	同腕染色体 isochromosome	i (17q), i (1q)
der	派生染色体 derivative chromosome	der (3) t (3 ; ?)(q31 ; ?)
dic	二動原体染色体 dicentric chromosome	dic (3 ; 5)(q21 ; q13)
r	環状染色体 ring chromosome	r (8)(p22q24)
mar	マーカー染色体 marker chromosome	+ mar
/	モザイク	46, XY, t (9 ; 22)(q34 ; q11)/46, XY

(short system での記載例)

47, XY, +21, t (9 ; 22)(q34 ; q11), del(11)(q31)

染色体数 性染色体 数的異常 構造異常 構造異常に関する染色体 その染色体の切断の生じているバンド

## (3) 結 果

## ① 細胞の形態異常

Hairy cell leukemia (HCL) のリンパ球形態は図2に示すように豊富な細胞質を持ち、正常のリンパ球と比べて（撮影は10×100倍）N/C比が低く細胞周辺に突起が見られた。一部のリンパ球の核に切れ込みが見られた。

## ② 染色体観察

12例のHCLの染色体解析を行った（表3）。12例中6例で染色体異常が検出された（症例1、4、6、7、8、11）。その内訳は14番染色体14q32の転座〔add(14)(q32)とt(12;14)(q13;q32)〕が2例に見られた（症例8、11）。他に6、10番の欠失、del(6)(q21q23), del(10)(q24)がそれぞれ1例に見られた。他に1番、8番染色体の欠損(-1、-8)が1例ずつ見られた。代表的な染色体異常を写真で示した（図3）。

表3 Hairy cell leukemiaの染色体異常

症例No.	性	年齢	組織	細胞処理	染色体異常		
1	SF	F	61	BM	24hr	45, XX, -8[2]	
2	WY	M	43	SP	24hr	46, XY[16]	
3	KK	M	62	BM	24hr	46, XY[26]	
4	OK	M	78	PB	TPA+ 24h	46, XY[28]	
					PB	PWM+72h	46, XY[22]/49, XY, -3, del(3)(q12)x2, der(4)t(1;4)(p22;q3?), +2mar[1]
					SP	PWM+72h	46, XY[12]/47, XY, +4, del(10)(q24)[1]
					SP	TPA+ 72h	46, XY[8]
					SP	EBV+72h	46, XY[9]
5	MH	F	57	BM	24hr	46, XY[9]	
6	IS	M	57	SP	24hr	47, XY, del(1)(p24), add(3)(p23), +del(6)(q21q23), del(17)(p11), del(19)(p12)[37]	
7	GK	F	41	BM	24hr	46, XX, add(21)(q22)[12]	
8	HK	M	56	BM	24hr	39, XY, -1, del(11)(q13q21), add(12)(q23), del(12)(q13q14), -13, -14, add(14)(q32), -15, -16, -19, -20, -21, +der(?)t(?)1(q22:?), +mar1, +mar2[16]	
					24hr	46, XY[22]	
9	FS	M	55	BM	24hr	46, XY[22]	
10	FS	M	45	Ly	24hr	46, XY[21]	
11	MA	F	88	PB	PWM+72h	46, XY, del(7)(q32), t(12;14)(q13;q32)	
				BM	24hr	46, XY	
12	OA	M	75	PB	TPA+72h	途中	
				PB	PWM+72h	途中	

BM: 骨髓, PB: 末梢血, SP: 脾臓, Ly: リンパ節

症例4では脾臓細胞のporkweed mitogen (PWM)の刺激にてトリソミー4 (+4) と10番染色体欠失del(10)(q24)がみられた（図3上）。また末梢血のPWMの刺激にて2個の3番染色体の欠失del(3)(q12)と2個のmarker染色体(mar)が見られた（図3下）。染色体異常は矢印で示した。

表4には一部の症例の細胞表面抗原の発現を示した。成熟B細胞のマーカーCD19や白血球系のマーカーCD11Cの陽性が見られる。また成熟B細胞の特徴である血清中にIgGの高い発現が見られる。以前の多くの報告<sup>1,2,3)</sup>にあるようにCD19+, CD20+, CD25-, CD11C+の発現は共通していた。

表4 Hairy cell leukemiaの細胞表面抗原の発現

症例 No.	IgG	脾臓肥大	細胞表面抗原
4	高値	あり	IgA+/-, IgG+/-, CD2+, CD3+, CD4-, CD5+, CD7+, CD8+, CD10-, CD11C高値, CD13-, CD19+, CD20+, CD19+, CD25-, CD38-, HLADR+, c-kit-, CD103-
6	高値	あり	TRAP+ CD11C+, CD5-, CD19+, CD20+, CD24-, CD22+, CD10-, CD25-, CD38+/-, Smlg+, Igh+, IgG+
12	高値	あり	TRAP+, CD19+, CD20+, CD21-, CD23-, CD25-, CD3-, CD4-, CD5-, CD7-, CD10-, CD11C+, CD103-, IgG高値 酸7+、酒石酸+

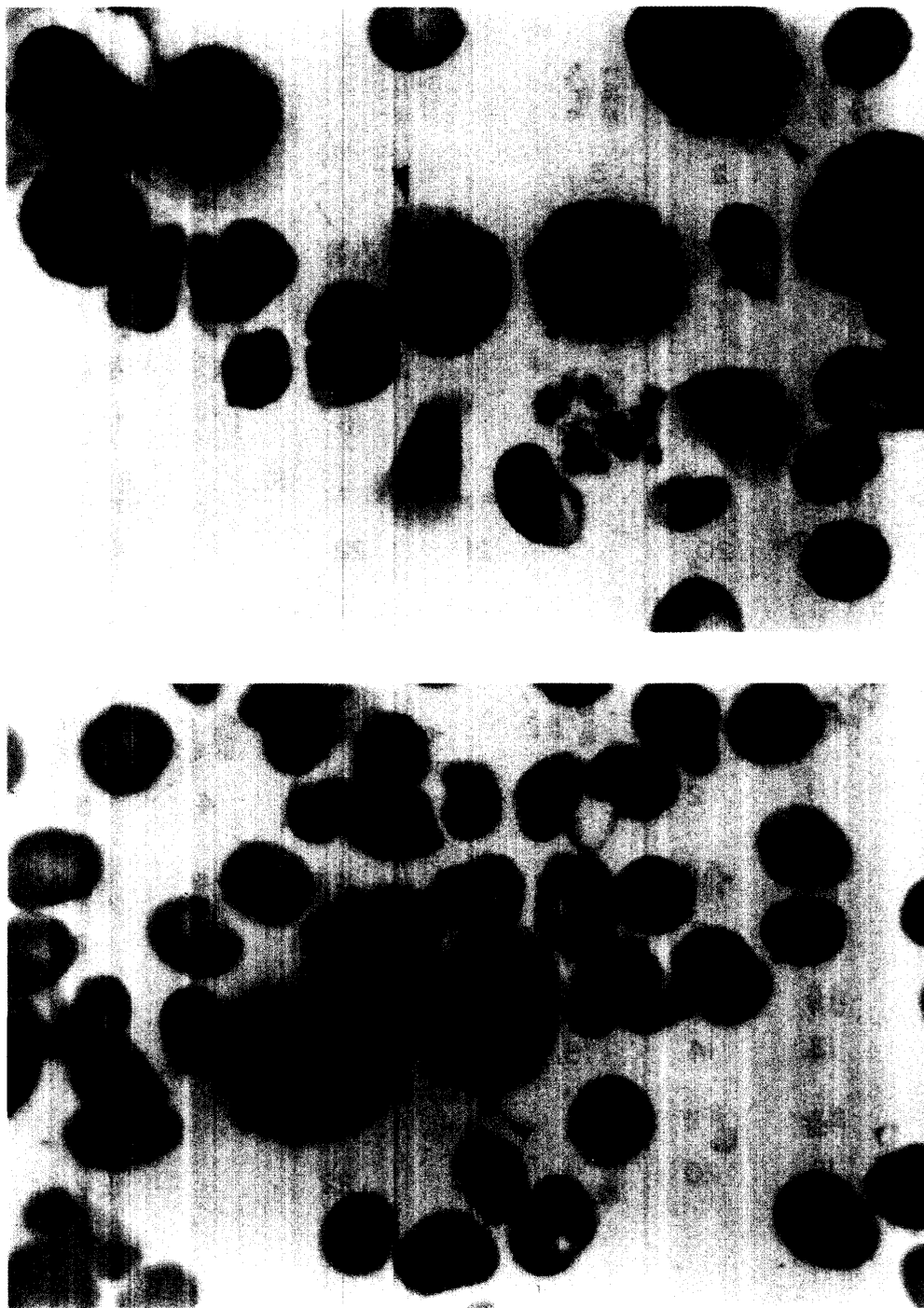


図2 Hairy cell leukemiaのリンパ球

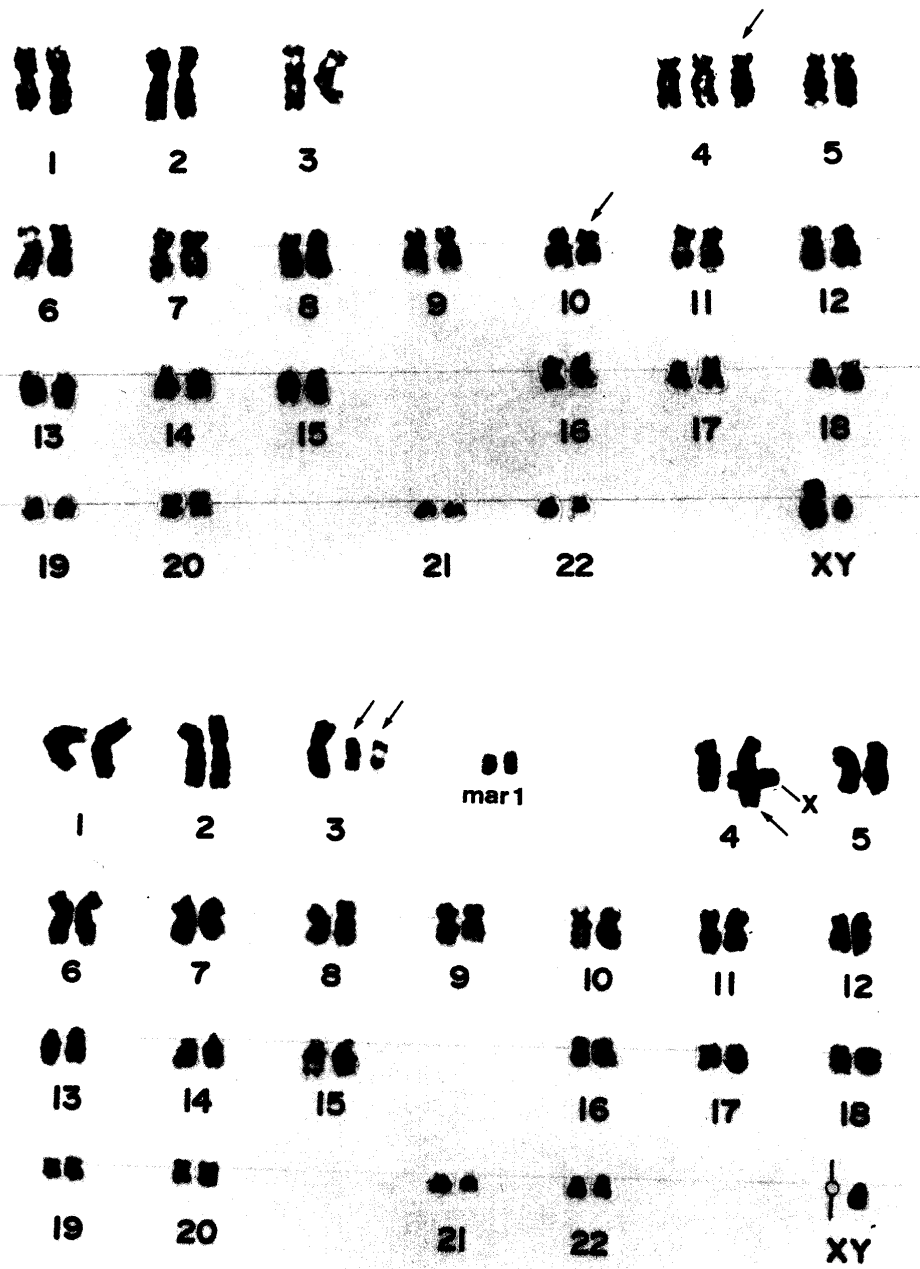


図3 Hairy cell leukemiaの染色体異常 (症例4)

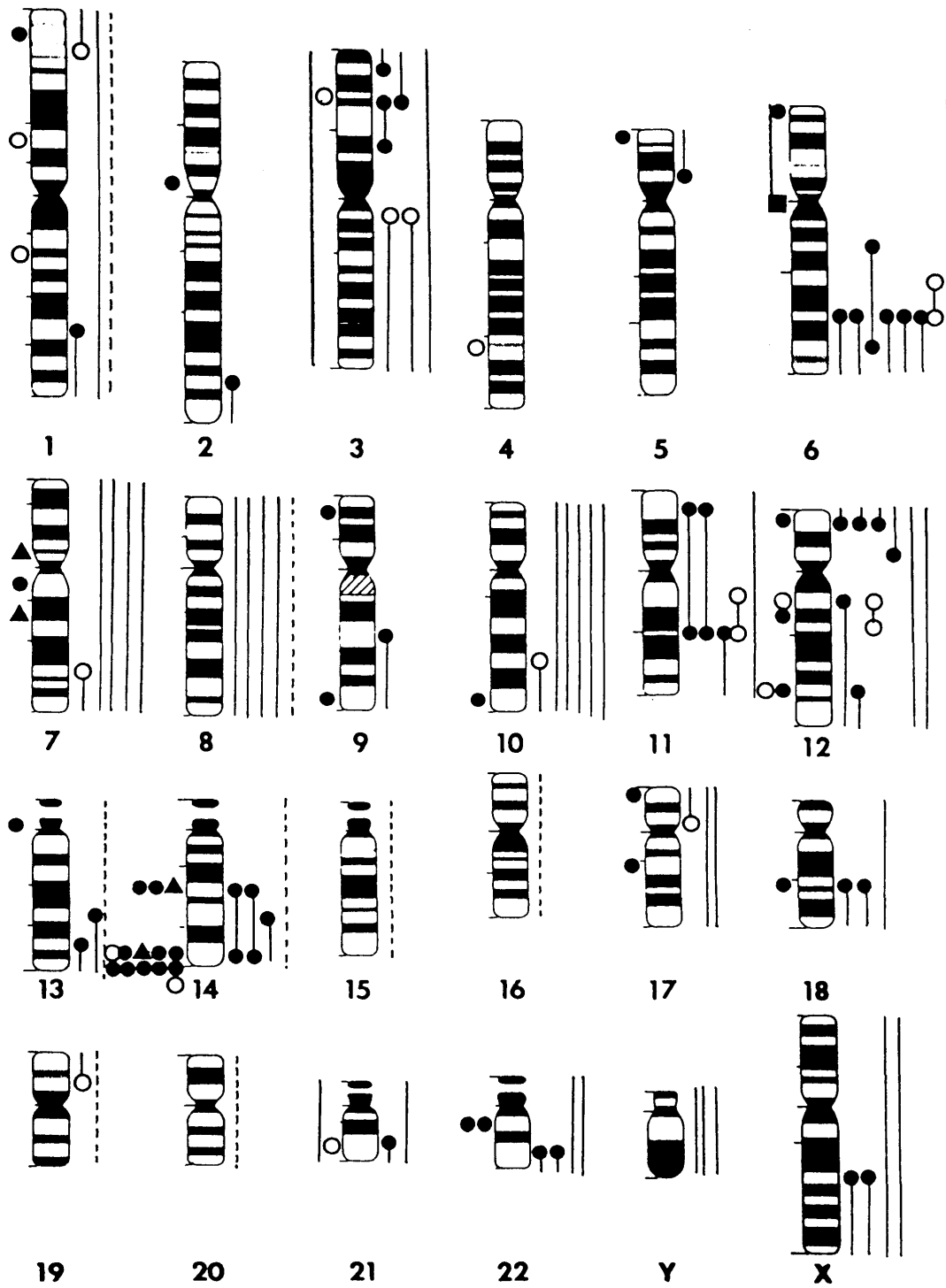


図4 Hairy cell leukemiaに見られる染色体異常部位 (文献例<sup>1,2)</sup>と自験例)

#### (4) 考 察

HCLの染色体異常を観察した例は少なく、これまで世界で約50症例報告<sup>2)</sup>がある。これら染色体異常は転座や染色体の欠損や欠失である。これまでの文献例<sup>1,2)</sup>と今回の我々の結果を含めて、図4にどの染色体のどの部位に染色体異常部位が多いかをまとめた。約50症例からの約100の異常部位が示してある。各々の染色体の左側に転座(黒丸で示した)とトリソミーを傍線で示した。また、右側に欠失部位を黒丸間の傍線で示した。染色体全体の欠損を傍線で示した。また今回の我々の症例は白丸と点線の傍線で示した。三角は逆位、黒四角は同腕染色体iso-chromosomeである。これらのなかでは14番染色体の14q32部位に11個の転座の異常が見られる。今回の我々でこの部位の異常が2例に見られた。この部位には免疫グロブリンIgH鎖の遺伝子がある。次に多いのは6番染色体の欠失、欠損が8例に見られた。この部位は一般的にリンパ系腫瘍に多く見られる異常である。他に7、8、10番染色体の欠失と全体の欠損(ロス)がそれぞれ5、6例に見られる。他に12番短腕の欠失が6例に見られた。7番染色体には遊走能に関する遺伝子の存在が推測されており、この遺伝子を失う事が細胞質に突起を持ち、遊走能を持つようになるのかもしれない。これら異常の部位にはHCLの発生や進展に関与する遺伝子が存在していると考えられ、この染色体の観察は将来遺伝子の単離に重要である。

HCLは慢性リンパ性白血病(PLL)やpro-lymphocytic leukemia(PLL)、plasma cell leukemia(PCL)と臨床的な類似点が多い。PLLではトミソリー-12や13番染色体欠失del(13)(q)が各々約30%の症例に見られる。これらの異常はHCLには全く観察されず、14番の14q32の異常が比較的多く見られる事より、PLLとHCLは細胞遺伝学的に異なる疾患と考えられる。

#### (5) ま と め

Hairy cell leukemiaは慢性リンパ性白血病(Chronic lymphocytic leukemia:CLL)の一種でその細胞形態の特異性からその名が付けられた。慢性リンパ性白血病(CLL)そのものが日本で発症例がきわめて少なく、全白血病で占める割合は日本では約3%と欧米の30%に比べると極端に少ない事がわかる。その中に含まれるHairy cell leukemiaは更に少なく、多くの症例を研究することは困難である。今回の検索で我々は12症例の血液所見、細胞形態及び細胞遺伝(染色体的)に検討し、ついていくつかの所見を得た。①Hairy cell leukemiaはB-cell系の異常で、細胞遺伝(染色体)的検索では3番、6番、14番に異常が多く見られ、CLLとの違いが見られた。②細胞形態としては特異的な細胞辺縁の突起、いわゆるHairy cellが数多く見られた。

#### <参考文献>

- 1) Brito-Babapulle V., Matutes E., Oscier D., Mould S., Catovsky D. : Chromosome abnormalities in hairy cell leukemia variant. *Genes Chromosome Cancer* 10:197~202,1994
- 2) Haglund U., Juliusson G., Stellan B., Gahrton G. : Hairy cell leukemia is characterized by clonal chromosome abnormalities clustered specific regions. *Blood* 83, 2637~2645,1994
- 3) Yamaguchi M., Machii T., Shibayama H., Tokumine Y., Hara J., Yutsudo M., Yamada O., Klobeck H-C., Kitani T. : Immunophenotypic features and configuration of immunoglobulin genes in hairy cell leukemia-Japanes varient., *Leukemia* 10:1390~1394,1996
- 4) 望野 唯明, 片山 勲 : 慢性リンパ性白血病の分類のまとめ, *Medicina* 28(7):1194~1197, 1991