

# “Prolymphocytic leukemia” (Galtonら)に近似せると 考えられる異型リンパ球の著増を来した2例

岡山大学医学部中央検査部 田口 博国, 真田 浩, 田仲 俊雄

岡山大学医学部第二内科 林 健彦, 三好 勇夫

岡山大学医学部三朝分院内科 北山 稔

[昭和50年7月1日受稿]

## 1. 緒 言

リンパ球増多症をきたす疾患としては、急性ウィルス感染症、薬物、アレルギー反応、腫瘍及び内分泌疾患というように大きくわけられるが、これらのうち代表的なものとしては伝染性単核球症 (IM)、急性リンパ性白血病 (ALL) 及び慢性リンパ性白血病 (CLL) があげられる。通常この3疾患は末梢血骨髓、臨床経過などから容易に鑑別できる。

著者らは最近、末梢血、骨髓に異型性の強いリンパ球の著増をみとめ、白血病に類似の経過をたどって死亡した2例を経験した。しかし、この2例は末梢血、骨髓に増加していた細胞はリンパ芽球でもなく、又成熟小型リンパ球でもないで、ALL或いはCLLと断定できず、又その経過も定型的な白血病と種々の点で異っていた。このような症例はこれまであまり報告がなく本邦のものでは、秋浜ら<sup>2)</sup>のものが極めて類似していると思われる。これらが白血病かどうか、それならいかなる名称でよぶべきかにつき、欧来でいわれている lymphosarcoma cell leukemia<sup>3,4)</sup> hairy cell leukemia<sup>5,6)</sup> prolymphocytic leukemia<sup>7,8)</sup> との、異同を中心に考察し報告する。

## 2. 症 例

症例1. K.M., 38才, 主婦

既往歴: 昭和42年卵巣腫瘍の手術をうけた。

現病歴: 昭和47年7月19日, 39.6℃の高熱, 咳嗽, 咯痰あり, 某医を受診し, 右下肺野に湿性う音を聴取し, 胸部X線でも同部に異常陰影あり, 気管支肺炎の診断をうけて抗生物質の投与をうけ, 一週間で解熱した。同年8月28日に激しい背痛があった。このころから微熱が続くので9月19日因島病院に入院した。prednisolone 1日15mg, aminobenzyl penicillin 1日1500mgの投与を1ヶ月間うけ10月29日退

院した。退院後白血球数が徐々に増加し, 40,000/mm<sup>3</sup>にも達したので11月21日再入院し, 再び prednisolone 1日15mg, 6MP 50mg (1週間のみ) と, cephalothin sodium 1日1g注射, aminobenzyl penicillin 1日1500mg内服の治療を行い, 白血球数は一時減少したが, 同年12月になって再び白血球数が増加するため, 昭和48年1月8日岡大第二内科に入院した。(図1に全経過を示す)

入院時所見: 体格中等, 栄養良好, 脈拍82, 整, 血圧95~65mmHg, 貧血及び黄疸なし, リンパ腺腫脹なし, 肝, 脾触知せず, 神経学的異常なし。

検査成績: 表1の通りである。末梢血の白血球数は25,500/mm<sup>3</sup>でそのうちリンパ球は70%, そのうち24%は図2図3のような大型で核が不整化, 分葉したものがみられた。核小体ははっきりしないものが多いが, なかには1-3個のぼんやりした核小体をもつものも少数みとめられた。細胞質は青染しているものが多く空胞を有するものもあった。核は略成熟しているところから異型リンパ球と考えられた。また位相差顕微鏡, 電顕でも核の不整, 彎入を示す異型リンパ球の性格がみられた。骨髓でもリンパ球は20.4%と増加し, そのうち2.6%は異型性の強いリンパ球であった。Paul-Bunnell反応は陰性, EBウィルス抗体価は40倍と低値であった。末梢血リンパ球培養株化の試みは数回試みたが成功しなかった。末梢血リンパ球はPHA刺激に対しわずか5%が芽球化するにすぎなかった。またリンパ球の subpopulationはT cell 41%, B cell 1.2%であった。その他ではGOT 52, GPT 91単位, アルカリフォスファターゼ3.6 B-L unit, LDH 830単位, ASLO 333単位等が異常値であった。胸部X線, 眼底, 脳波, 心電図には異常はなかった。リンパ管造影では腹部傍大動脈リンパ節の数の増加, 軽度の腫大, 内部構造にも軽度の点状の充盈欠損があり, 悪性変化とは

図1 COURSE &amp; THERAPY (Case 1)

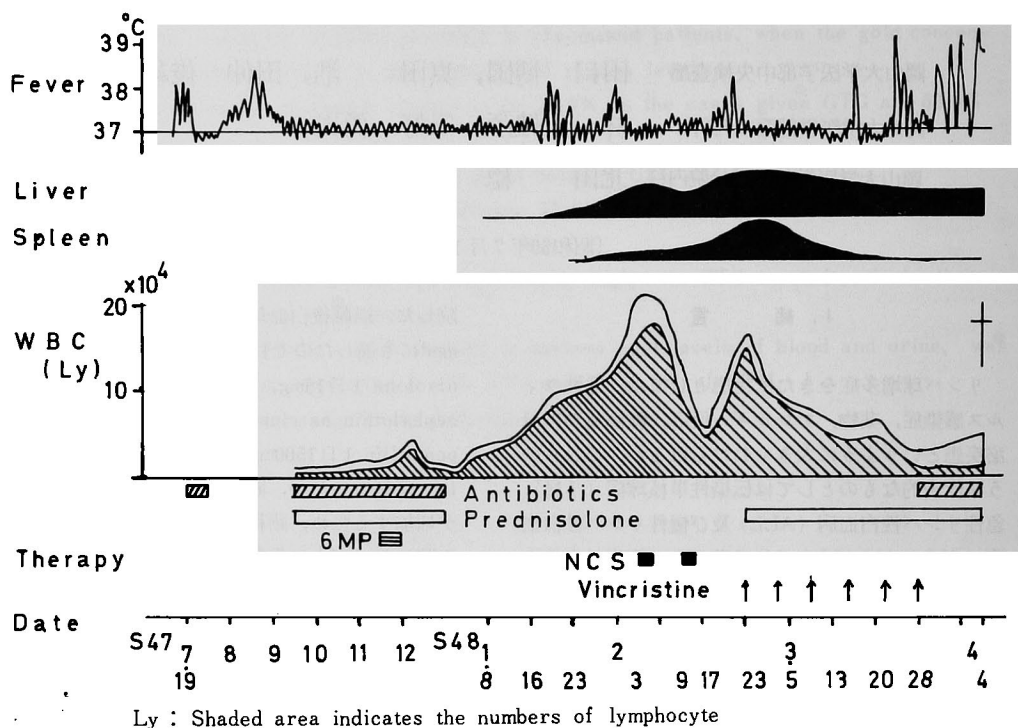
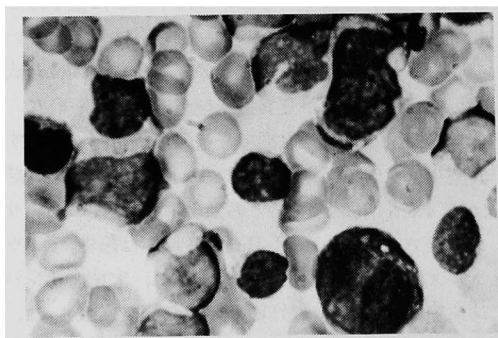


図2 Peripheral blood film of case 1.  
(May-Grünwald-Giemsa, ×1000)



いいきれないが何らかの浸潤性の変化であると考えられた。次にわずかに触知された左頸部のリンパ節の生検像では、多数のリンパ球の浸潤により構築は破壊されており、白血病が疑われた(図4)

経過：(図1)入院後白血球数は徐々に増加しはじめ、2月4日には $20.4 \times 10^4/\text{mm}^3$ となった。しかしこの時点でも末梢血には芽球はみられず、入院時と同様の異型リンパ球と考えられるものがほとんどであった。骨髄でも62.4%に同様の細胞の浸潤がみ

られた。このうち4.8%に大型で細胞質が広く空胞を多数有し、核は繊細で核小体を1～3個有するものがみられたので一応これを芽球として分類した。この頃から肝4横指、脾2横指に腫大し黄疸が出現したが、貧血や血小板数の減少は著明ではなかった。CLLの疑として2月2日からNeocarzinostatin 1日2mg単独投与を開始し、白血球数は一時55,000まで減少したがNeocarzinostatinを1週休業したところ162,500まで増加したので、vincristine 1mg/週, prednisolone 1日30mgの投与にきりかえた。この間37.5℃～38℃の発熱が出現している。白血球数は徐々に減少していったが、3月中旬から39.5℃の高熱が持続し、両肺野に高度の浸潤陰影が胸部X線で示された。結核菌陰性でNeisseria, Klebsiellaが検出されたため種々の抗生物質を大量に使用したが、軽快せず呼吸困難が増強し4月3日死亡した。剖検の承諾がえられなかったので、肺、肝、腎、脾のnecropsyを行った。そのうち肺では図5のような巨細胞封入体と思われるものが散見された。

症例2. T. Y. 56才, 男, 公務員

既往歴：アルコール常用者である。昭和47年8月よりパーキンソン症候群で trihexyphenidyl 塩酸塩

図3 Schematic illustrations of the 'atypical lymphocytes' selected from the peripheral blood of cases 1 and 2 (1-13), cells from lymphosarcoma cell leukemia (14-16)

and cells from prolymphocytic leukemia (19-23). Red cells are also shown (17, 18) for a comparison of size.

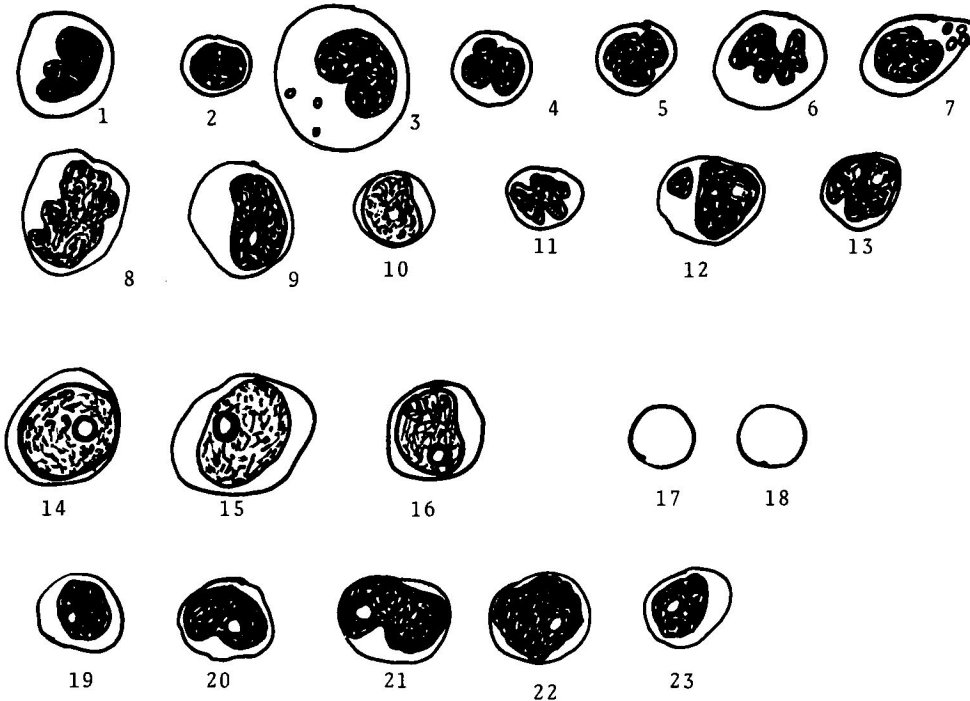
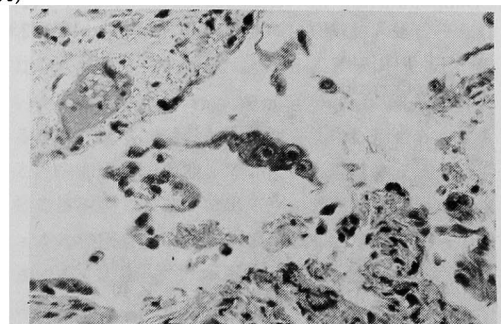
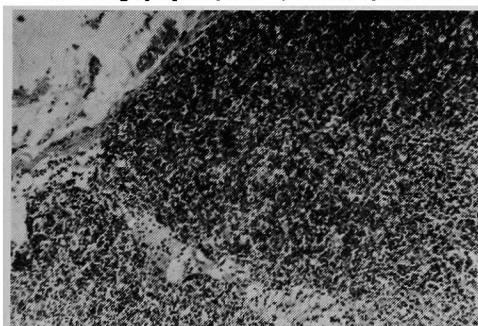


図4 Sections of lymph node (case 1). Overall pattern of the lymph nodes are relatively well preserved although lymph follicles are completely depleted.

In some areas, subcapsular sinuses are packed with small dark-stained cells resembling lymphocytes. (Hematoxylin-eosin,  $\times 100$ )

図5 Cytomegalic inclusion bodies in the alveolar lumen of the lung of case 1 (Hematoxylin-eosin,  $\times 400$ )



(アーテン)を連用している。

現病歴：昭和49年2月27日，39℃の発熱と腰痛あり，感冒として治療をうけ，5日後解熱したが2～3日して再び発熱が持続するので3月18日岡大三朝分院内科に入院した。発熱，咳嗽，黄色喀痰あり，皮膚に粟粒大～米粒大の紅斑あり，軽く隆起し表面

平坦，出血斑なく，軽い癢痒感を伴う。頸部，背部に著るしく，四肢にも出現していた。肝1.5横指，脾0.5横指の腫脹をみとめたが，リンパ節の腫脹はみられなかった。末梢血は白血球数7,550/mm<sup>3</sup>，リンパ球は40.5%，そのうち23.5%に核の不整，彎入をみる異型リンパ球がみられた。貧血や血小板減少はな

かった。骨髓ではリンパ球は15.8%, そのうち異型リンパ球7.8%をみる他異常はみられなかった。その他血沈56mm/1時間, 91mm/2時間, 胸部X線では全肺野に粟粒大から大豆大の淡い浸潤像がみられた。経過: 以上の所見から気管支肺炎~敗血症として

Table 1. Laboratory findings (Case 1)

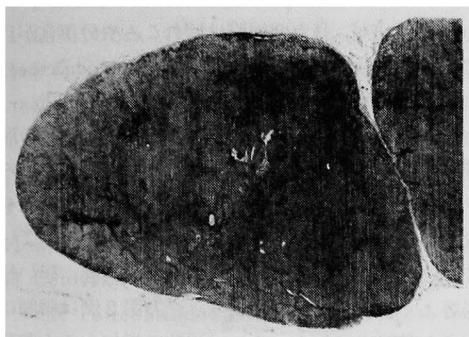
|                                  |                                  |
|----------------------------------|----------------------------------|
| Peripheral blood                 |                                  |
| Hb                               | 10.5 g/dl                        |
| RBC                              | $342 \times 10^4 / \text{mm}^3$  |
| Platelet                         | $10.9 \times 10^4 / \text{mm}^3$ |
| WBC                              | 25,500/mm <sup>3</sup>           |
| band                             | 0.5%                             |
| segmented                        | 16.0                             |
| Eo                               | 1                                |
| Ba                               | 1                                |
| Mo                               | 0                                |
| Ly                               | 81.5                             |
| Bone marrow                      |                                  |
| Nucleated cell count             | $15.2 \times 10^4 / \text{mm}^3$ |
| Erythroblasts                    | 15.4%                            |
| Mybl                             | 1.4                              |
| Pr                               | 10.8                             |
| My                               | 7.4                              |
| Mt                               | 17.4                             |
| Band                             | 11.0                             |
| Segmented                        | 10.8                             |
| Ly large                         | 4.0                              |
| small                            | 13.8                             |
| atypical                         | 2.6                              |
| Others                           | 5.4                              |
| Blastogenesis after PHA addition | 5%                               |
| Subpopulation of lymphocytes     | T cell 41%                       |
|                                  | B cell 1.2%                      |
| Total protein                    | 6.4 g/dl                         |
| A/G ratio                        | 1.27                             |
| Al                               | 56%                              |
| Gl $\alpha_1$                    | 2                                |
| $\alpha_2$                       | 8                                |
| $\beta$                          | 12                               |
| $\gamma$                         | 22                               |
| Paul-Bunnell test                | negative                         |
| Anti-EB-virus titer              | $\times 40$                      |
| CRP                              | 2+                               |
| ASLO                             | 333 unit                         |
| LDH                              | 830 unit                         |
| Total bilirubin                  | 0.46 mg/dl                       |
| GOT                              | 52 unit                          |
| GPT                              | 91 unit                          |
| Alkaline phosphatase             | 3.6 Bessy Lowly Unit             |

aminobenzyl penicillin, cephalothin natriumを投与したが解熱せず, 3月27日頃から全身の表在性リンパ節の小豆大までの腫脹がみられた。リンパ節は柔らかく融合, 癒着はみられなかった。図6にこのリンパ節の生検像を示す。細網細胞様の細胞の浸潤によってリンパ節の構造は完全に破壊されており一見して悪性リンパ腫のリンパ節に類似している。

Tabl 2. Laboratory findings (Case 2)

|                                |                                                                                 |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Peripheral blood               |                                                                                 |
| Hb                             | 15.0 g/dl                                                                       |
| RBC                            | $480 \times 10^4 / \text{mm}^3$                                                 |
| Platelet                       | normal                                                                          |
| WBC                            | 7,550/mm <sup>3</sup>                                                           |
| band                           | 18.5%                                                                           |
| segmented                      | 34.0                                                                            |
| Eo                             | 2.5                                                                             |
| Mo                             | 3.5                                                                             |
| Ly                             | 17.0                                                                            |
| atypical                       | 23.5                                                                            |
| Bone marrow                    |                                                                                 |
| Nucleated cell count           | $9.6 \times 10^4 / \text{mm}^3$                                                 |
| Erythroblasts                  | 36.2%                                                                           |
| Mybl                           | 3.0                                                                             |
| Pr                             | 12.4                                                                            |
| My                             | 9.4                                                                             |
| Mt                             | 11.2                                                                            |
| Band                           | 3.4                                                                             |
| Segmented                      | 2.6                                                                             |
| Mo                             | 2.0                                                                             |
| Ly large                       | 5.0                                                                             |
| small                          | 3.0                                                                             |
| atypical                       | 7.8                                                                             |
| Others                         | 4.0                                                                             |
| LDH                            | 1600 unit                                                                       |
| Total bilirubin                | 5.94 mg/dl                                                                      |
| direct                         | 4.11 mg/dl                                                                      |
| GOT                            | 91 unit                                                                         |
| GPT                            | 75 unit                                                                         |
| Changes of WBC after admission |                                                                                 |
| 18 March                       | 7,550/mm <sup>3</sup>                                                           |
| 23 March                       | 8,050                                                                           |
| 28 March                       | 8,600                                                                           |
| 1 April                        | 23,600 (Pr 0.5, My 0.5, Band 8.5, Seg 16.0, Eo 1.5, Mo 6.0, Ly 9.5, Atyp 57.5%) |
| 3 April                        | 27,050                                                                          |
| 8 April                        | 11,000                                                                          |
| 12 April                       | 9,050                                                                           |

図6 Sections of lymphnode (case 2).  
General architecture of the lymph node  
are completely lost due to increased  
infiltration of lymphoid cells.  
(Hematoxylin-eosin,  $\times 2.7$ )



肝、脾の腫脹は3月23日解熱時には一時縮小したが、再び著明に腫大し、肝、脾とも3横指触知された。3月27日よりprednisolone 10mgを投与、3月31日には黄疸が出現、4月1日白血球数は23,600に増加したが、リンパ球は67%でそのうち57.5%は核の不規則な凹凸ないし分葉を示し、細胞質も広いもの狭いもの濃青染するもの淡染するもの等種々で、核網は一般に粗剛で、核小体は一部のものを除いて明らかでないものが多い異型リンパ球と考えられる性格の細胞で占められていた。検査成績を表2に示す。この日からVEMP療法(vincristine, cyclophosphamide, 6MP, prednisolone)を開始し、白血球数は4月3日の27,100をpeakとして4月8日11,000、4月12日9,100と減少した。しかし黄疸、全身浮腫、腹水増強し、4月13日昏睡状態で死亡した。剖検が承諾されず、肺、肝、腎、脾のnecropsyを行った。肺には症例1と同じく巨細胞封入体がみられた。肝はリンパ節と同様円形細胞が門脈に沿って多数の小集団をつくらせている。腎にも多数の円形細胞の集塊が間質にみられた。脾は構築の破壊は少ないがやはり同様の細胞がみられた。この例ではEBウイルス抗体価、Paul-Bunnell反応は検索していないが岡大小児科喜多村助教授に依頼して血中からのcytomegalovirusの検出を試みたが陰性であった。

### 3. 考 察

この2症例の経過はかなり異なるが、共通しているのは末梢血、骨髓における異型リンパ球の増加、黄疸の出現、肝・脾腫、肺に広汎な浸潤像(間質性肺炎?)のみられたこと、治療も的確に奏効したも

のがなく死の転帰をとったこと及びnecropsyで肺に巨細胞封入体がみられたことである。この2例が同一疾患に属するものかどうか、白血病かどうか等の多くの疑問も、剖検が行われていないので、未解決である。しかし第15回臨床血液学会総会シンポジウムIII<sup>9)</sup>で診断困難な症例の3例とも一応CLLが鑑別診断の対象となったのをみてもわかるように、本邦ではCLLが少いこともあって、末梢血にリンパ球の増加がみられた場合、常にCLLのみが問題にされ、秋浜らの例のように異型性の強いリンパ球が増殖していても、CLLの亜型かと診断されている。しかし典型的なCLLはやはり長い経過と末梢血骨髓に小型リンパ球の増加しているものを呼称し、<sup>10)</sup>それ以外の細胞の異型性の強いものはこれから除外し、別の呼び名を与えようとする考え方がある<sup>1)</sup>事実我々の症例は秋浜らの例の如く、臨床像、経過も典型的CLLとは非常に異なる。従ってこの2症例を今までCLL類似疾患として報告されているlymphosarcoma cell leukemia, hairy cell leukemia, prolymphocytic leukemiaとの異同を中心に述べる。まず末梢血に異型リンパ球が増加する疾患としてはIM<sup>11)</sup> cytomegalovirus mononucleosis<sup>12)</sup> Sezary's syndrome<sup>13)</sup> toxoplasmosis<sup>14)</sup>などが知られており、また薬物でもおこる<sup>15)</sup>という。これらのうち最も問題になるのはIMである。しかしここにあげた2症例は咽頭炎のないこと、死の転帰をとったこと、さらに症例1においてはEBウィルス抗体価正常 Paul-Bunnell反応陰性、白血球数が200,000/mm<sup>3</sup>にも達したこと、数回試みた株化が凡て成功しなかったこと<sup>16)</sup>などから否定できる。2例ともnecropsyにおいて肺に巨細胞封入体のみられたことから、IM類似疾患としてKlemoraら<sup>12)</sup>のいうcytomegalovirus mononucleosisも考えられるが、やはり、経過が亜急性で死の転帰をとったこと、白血球数が著増していたこと等はウィルス感染症では説明できないであろう。また第2例目ではウィルス検出を試みたが、成功していない。従って今まで多くの報告<sup>17), 18)</sup>があるように、悪性疾患の末期の合併症と考えるべきであろう。

従ってこの2例は感染症というよりは、末梢血、骨髓、リンパ節、肝、脾、腎の組織像、経過から考えて、白血病及び類縁疾患を考える必要がある。まず末梢血の異状細胞は、光顕、位相差顕微鏡、電顕の所見からみてリンパ球に属するため、単球性白血病や白血性細網症は除外できる。ALLは末梢血、

骨髓とも芽球といえるものが非常に少ないことから否定できる。そこでCLLであるが、前述した如く従来の知識からすればCLLは経過が長く、末梢血、骨髓とも小型リンパ球の増加が特徴的であり、この2例とはかなり異なる。本邦の今までの報告のなかでは秋 浜ら<sup>2)</sup>の41才女の症例が最も近いようである。この例は感冒様症状ではじまり白血球数は82,500~132,500/mm<sup>3</sup>と著増を示し、そのうち異型リンパ球様細胞が80%を占め、cyclophosphamide, prednisoloneの投与にもかかわらず、8ヶ月後に死亡したものである。彼らの例及び我々の2例はリンパ性白血病に極めて近いものと考えられるが、こういう症例をいかなる名称でよぶべきであろうか。末梢血、骨髓に出現した細胞の性格で白血病を定義づけるとすれば異型リンパ球性白血病というべきかもしれない。さて外国文献でこれに類似したものをあげてみると、CLL類似疾患としてlymphosarcoma cell leukemia<sup>3,4)</sup> hairy cell leukemia<sup>5,6)</sup>及びprolymphocytic leukemia<sup>7,8)</sup>がある。このうちhairy cell leukemiaはその特徴ある細胞辺縁の繊毛状の突起が位相差顕微鏡、電顕でみられなかったことから除外されよう。問題はlymphosarcoma cell leukemia及びprolymphocytic leukemiaである。この2疾患とCLLの鑑別はGaltonら<sup>9)</sup>が詳しくのべている。彼らによるとCLLは55~70才に多く、男女比は2:1、末梢血リンパ球数は90,000/mm<sup>3</sup>、治療に対する反応はよく平均生存期間は6年である。これに対しlymphosarcoma cell leukemiaは40~70才、男女比は2.5:1、末梢血リンパ球数は最も少なく、40,000/mm<sup>3</sup>、治療に対してはかなりよく反応し、生存期間は平均3年であるという。これに対しprolymphocytic leukemiaという概念はGaltonらが提唱しているもので60~70才の高令者で6.5:1と男性に多く、末梢血では平均350,000/mm<sup>3</sup>という高度のリンパ球増多症を来し、リンパ節腫大はほとんどなく、高度の脾腫と中等度の肝腫があり、治療に対する反応は最も悪く平均生存期間は11ヶ月であるという。もちろん最も大きな差異は末梢血リンパ球の形態でCLLが小型均一の成熟型リンパ球であるのに対しlymphosarcoma cellはIsaacsや<sup>3)</sup>Zacharskiら<sup>4)</sup>がのべている如く、大小は不同で、核は円形のものやきれこみ、分葉するものもあり、クロマチンはやや繊細で、核縁はやや厚く、はっきりした濃い縁をもつ核小体が1個あるのが特徴で細胞質は狭く

濃青染しているという。一方Galtonらのいうprolymphocyteとは、核は円形で切れこみや分葉は少なく、核網は粗で大きな胞状の核小体を持ち、細胞質は前2者に比べて豊富である。以上の記述と我々の2例を比べてみると、まず細胞の性格はprolymphocyteに近いが、我々の細胞は切れこみや分葉化が目立つ。この点からのみればlymphosarcoma cellという方がよいようであるが、核小体はlymphosarcoma cellの特徴には合致しない。従って細胞の形態のみからいえばprolymphocyteの方が近いであろう。経過、臨床像を考えると我々の第1例は年令を除いてはprolymphocytic leukemiaといってもよいであろう。すなわち、白血球数増加、脾腫、早い経過等よく合致するといえよう。一方第2例は脾腫はあまり著明ではなく、リンパ球数の増加もそう著明ではない。また表在性リンパ節の腫脹も彼らの記述によるとprolymphocytic leukemiaではあまり多くないという。しかし第2例の経過は非常に急激でありこの点からlymphosarcoma cell leukemiaとは合致しない。従って第2例も、特徴ある細胞の性格経過からみればどちらかといえばprolymphocytic leukemiaに近いものといえよう。

しかしこの2例とも剖検が行われなかったこと、秋 浜らの例を含めて3例という症例数の少いところから、これら3例がprolymphocytic leukemiaともちがう1つの疾患単位であるといいきることは尚早と考えられる。今後同様の症例を注意深く観察する必要があると思われる。

#### 4. 結 語

末梢血に異型リンパ球の増加をみ、比較的急激な経過をたどって死亡したリンパ性白血病類似の2例を報告した。これらの診断につき伝染性単核球症、cytomegalovirus mononucleosis、慢性リンパ性白血病、lymphosarcoma cell leukemia及びprolymphocytic leukemiaの鑑別につき考察し、これらのうちprolymphocytic leukemiaが細胞の性格、経過からみて最も近似していると考えられるが、果たして同一の疾患単位で説明できるかどうかは将来の問題であることを述べた。

御指導、御校閲いただいた平木潔教授に感謝いたします。cytomegalovirusの検査を行っていただいた岡大小児科喜多村勇助教授に謝意を表します。

文 献

- 1) Williams, W. J., Beutler, E., Erslev, A. J. and Wayne Rundles, R.: Hematology. McGraw-Hill, USA, 1972, p. 839.
- 2) 秋浜哲雄, 遠藤安行, 柴田昭, 橘芳郎, 小野寺清寿, 三浦亮, 坂本忍, 大滝正通, 村田輝紀, 稲場竜太郎, 高橋克子: リンパ性白血病類似の興味ある1例. 臨床血液, 12: 392~397, 1971
- 3) Isaacs, R.: Lymphosarcoma cell leukemia. Ann. Intern. Med., 11: 657~662, 1937.
- 4) Zacharski, L. R. and Linman, J. W.: Chronic lymphocytic leukemia versus chronic lymphosarcoma cell leukemia. Amer. J. Med., 47: 75~81, 1969.
- 5) 柴田昭: 白血性細網内皮症について. 日本医事新報, No2635, 27~30, 1974.
- 6) Catovsky, D., Pettit, J. E., Galton, D. A. G., Spiers, A. S. D. and Harrison, C. V.: Leukemic reticuloendotheliosis ('Hairy' cell leukemia): A distinct clinico-pathological entity. Brit. J. Haemat., 26: 9~27, 1974.
- 7) Catovsky, D., Galetto, J., Okos, A., Galton, D. A. G., Wiltshaw, E. and Stathopoulos, G.: Prolymphocytic leukemia of B and T cell type. Lancet, ii: 232~234, 1973.
- 8) Galton, D. A. G., Goldman, J. M., Wiltshaw, E., Catovsky, D., Henry, K. and Goldenderg, G. J.: Prolymphocytic leukemia. Brit. J. Haemat., 27: 7~23, 1974.
- 9) 日野志郎他: 第15回日本臨床血液学会総会シンポジウムⅢ. 診断困難な症例の検討会. 臨床血液, 15: 731~738, 1974.
- 10) Dameshek, W.: Chronic lymphocytic leukemia—an accumulative disease of immunologically incompetent lymphocytes. Blood, 29: 566~584, 1967.
- 11) Mackinney, A. A. and Cline, W. S.: Infectious mononucleosis. Brit. J. Haemat., 27: 367~372, 1974.
- 12) Klemora, E. and Kaarianen, L.: Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infectious mononucleosis. Brit. Med. J., 2: 1099~1102, 1965.
- 13) Taswell, H. F. and Winkelmann, R. K.: Sézary syndrome—a malignant reticulemic erythroderma. J. Amer. Med. Assoc., 177: 465~472, 1961.
- 14) Penman, H. G.: The problem of seronegative infectious mononucleosis, in "Infectious mononucleosis" edited by Carton, R. C. and Penman, H. G., Blackwell Scientific Pub., Oxford, 1969, p201.
- 15) 安藤弘, 遠藤紘, 杉田路子, 小林玄彦, 国松茂生, 川上保雄: 薬剤により異型リンパ球の出現と急性腎不全を引起こされたと考えらるる1症例. 内科, 34: 173~175, 1974.
- 16) 三好勇夫: EBウイルスの臨床検査. 臨床病理: 投稿中
- 17) Freedman, M. H., Gilchrist, G. S. and Hammond, D.: Concurrent infectious mononucleosis and acute leukemia. J. Amer. Med. Assoc., 214: 1677~1680, 1970.
- 18) Stevens, D. A., Levine, P. H., Lee, S. K., Sonley, M. J. and Waggoner, D. E.: Concurrent infectious mononucleosis and acute leukemia. Case reports. Review of the literatures and serologic studies with Herpes-type virus (EB virus). Amer. J. Med., 50: 208~217, 1971.

## Two Cases of Atypical Lymphocytosis Resembling "Prolymphocytic Leukemia" (Galton et al.)

Hirokuni Taguchi, Hiroshi Sanada, Toshio Tanaka

Central Laboratories, Okayama University Medical School

Takehiko Hayashi, Isao Miyoshi

2nd Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

Minoru Kitayama

Department of Internal Medicine, Okayama University Hospital at Misasa

Case 1 : A 38-year-old housewife was admitted to our clinic on January 1973 because of fever and lymphocytosis of 4-months' duration. Leukocytosis ( $25,500/\text{mm}^3$ ) with a marked lymphocytosis (70%) was present in peripheral blood. Twenty-four out of this 70% of lymphocytes were markedly atypical, showing indented or lobated nuclei and rather abundant basophilic cytoplasm. These cells were also seen in bone marrow in 2.6%. Phase contrast and electron microscopic observation revealed these cells to be rather mature atypical lymphocytes. Negative Paul-Bunnell test, low antibody titer for EB virus, and poor blastogenesis to stimulation by phytohemagglutinin and T-cell nature of these lymphocytes were demonstrated. Prominent hepatosplenomegaly was characteristic though lymphadenopathy was absent. Peripheral leukocyte counts increased progressively up to  $20.4 \times 10^4/\text{mm}^3$  while blasts were scarcely seen. In spite of administering Neocarzinostatin, vincristine and prednisolone, the patient died of pneumonia three months after admission. Necropsy using a Silverman needle revealed cytomegalic inclusion bodies in the lung and massive infiltration of, what appeared to be, atypical lymphocytes into the liver, spleen and kidney.

Case 2 : A 56-year-old male was admitted to the Okayama University Hospital at Misasa on March 1974, complaining of high temperature of 2-weeks' duration. Leukocyte counts in peripheral blood was  $7,550/\text{mm}^3$  with atypical lymphocytes, which were quite similar in shapes as well as in maturities to those seen in the Case 1 and were seen in 23.5%, whereas they were 7.8% in the bone marrow. Fever continued without responding to various antibiotics and prednisolone. Leukocyte counts were increased up to  $23,600/\text{mm}^3$  within two weeks and he died of massive interstitial pneumonia one month after the admission. Necropsy with a Silverman needle revealed cytomegalic inclusion bodies in the lung and infiltrations of atypical lymphocytes into the liver, spleen and kidney.

Infectious mononucleosis can be ruled out on the basis of progressive and fatal clinical courses and other specific laboratory findings, although infection by Herpes type virus might play some role at the terminal stage of the disease. As the increase of atypical lymphocytes is so prominent in the peripheral blood and bone marrow, these 2 cases probably belong to lymphocytic leukemia; acute lymphocytic leukemia can easily be omitted because no blasts were seen. On the other hand, these cases cannot be categorized as conventional chronic lymphocytic leukemia in various points, showing atypical lymphocytes with variegated shapes and sizes, much

shorter surviving time than that and poor response to therapy. Differentiation of these cases from “lymphosarcoma cell leukemia” is also made by their shorter clinical courses than that leukemia and absence of very characteristic nucleoli seen in that leukemia. Maturity of the cells from our cases also differ from those in lymphosarcoma cell leukemia; cells in our cases are maturer than those of that leukemia. “Prolymphocytic leukemia” reported by Galton et al. may be a disease entity to be most compatible with our cases. Marked lymphocytosis, short survival time, poor response to therapy, hepatosplenomegaly and absence of peripheral lymphadenopathy accord well with the clinical features described by them. The characteristic cells, however, in the peripheral blood of prolymphocytic leukemia are somewhat different from those seen in our cases. The cells of that leukemia have a large vesicular nucleolus in almost every cases without appreciable clefts, indentations or lobations of nucleus, whereas less conspicuous nucleoli and more irregular nuclei in shape were frequently observed in our cases than in prolymphocytic leukemia. Incidentally, Akihama et al. reported a case quite resembling our cases, and proposed a new clinical entity which should be differentiated from chronic lymphocytic leukemia due to several reasons as stated before. Because of, however, the lack of proper autopsies and limited numbers of cases experienced so far, it will be too premature to state that these 3 cases, including that of Akihama et al., should be regarded as a new clinical entity. Further studies on the similar cases to ours will be needed to decide as to whether or not our 2 cases are indeed a variant of prolymphocytic leukemia.