

第18回日本検査血液学会学術集会 形態診断のためのケースカンファレンス

症例2

症例提示者
札幌医科大学附属病院 検査部
遠藤 明美

症例2 60歳代 女性

- 【主訴】 全身倦怠感
- 【現病歴】 うつ病疑いで他院入院中であつたが、
汎血球減少のため当院に紹介入院
- 【既往歴】 うつ病疑い
- 【内服】 トラゾドン、ルネスタ
- 【身体的所見】 身長156.5cm、体重42.5kg、血圧106/62mmHg
脈拍90回/分、体温36.4℃
頭頸部：顔色貧血様、黄疸(－)
胸部：呼吸音清、心雑音(－)
腹部：平坦、軟
四肢：下肢浮腫(±)

症例2 入院時検査所見

【血液一般】

WBC	1.9	$\times 10^9/L$
RBC	2.40	$\times 10^{12}/L$
Hb	7.8	g/dL
Ht	24.0	%
PLT	56	$\times 10^9/L$

St	1.0	%
Seg	50.0	%
Lym	36.0	%
Mono	12.0	%
Eo	1.0	%
Ba	0.0	%

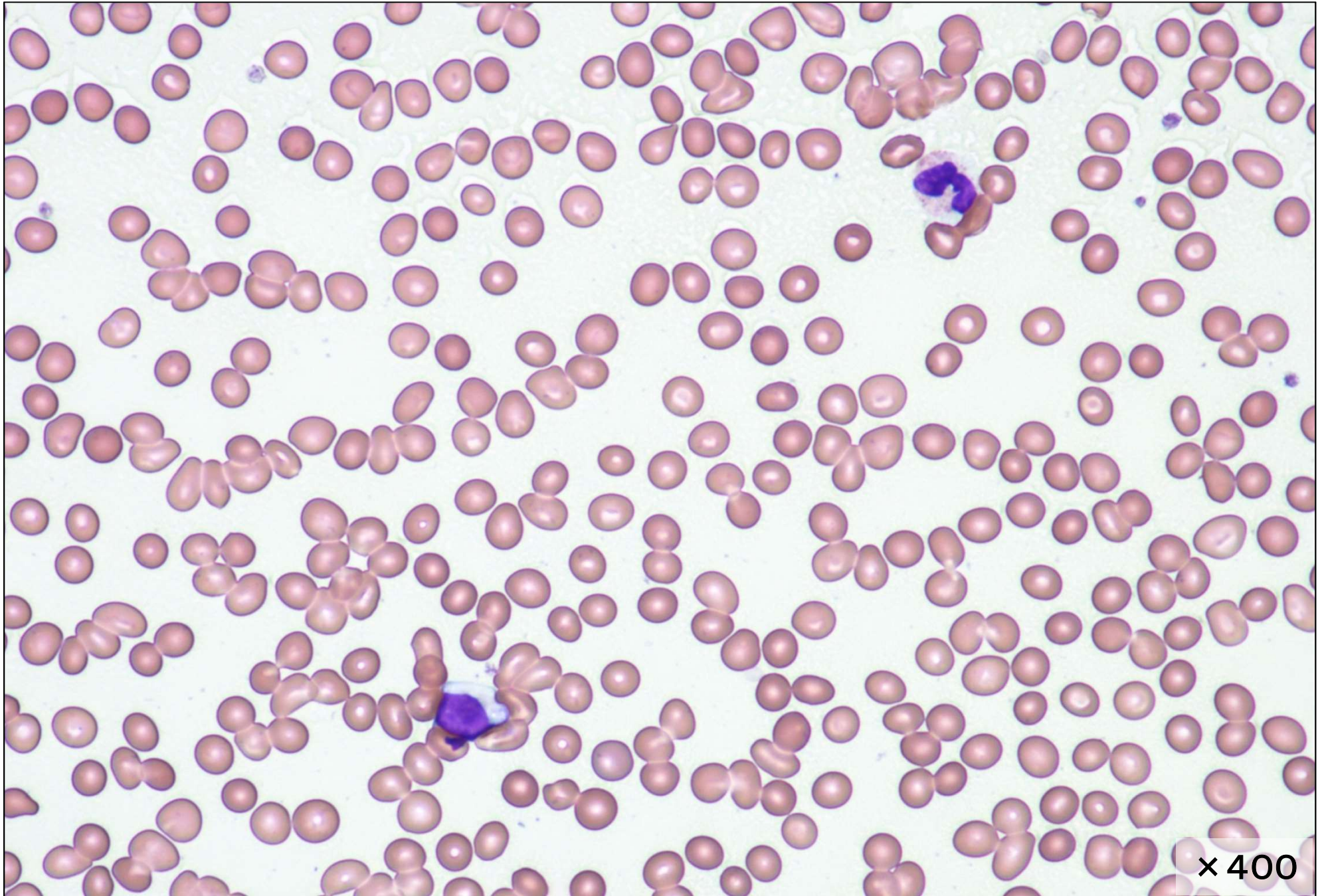
【止血・血栓】

PT%	102.2	%
PT-INR	1.00	
APTT	27.5	sec
Fbg	254	mg/dL
FDP	7.1	$\mu g/mL$

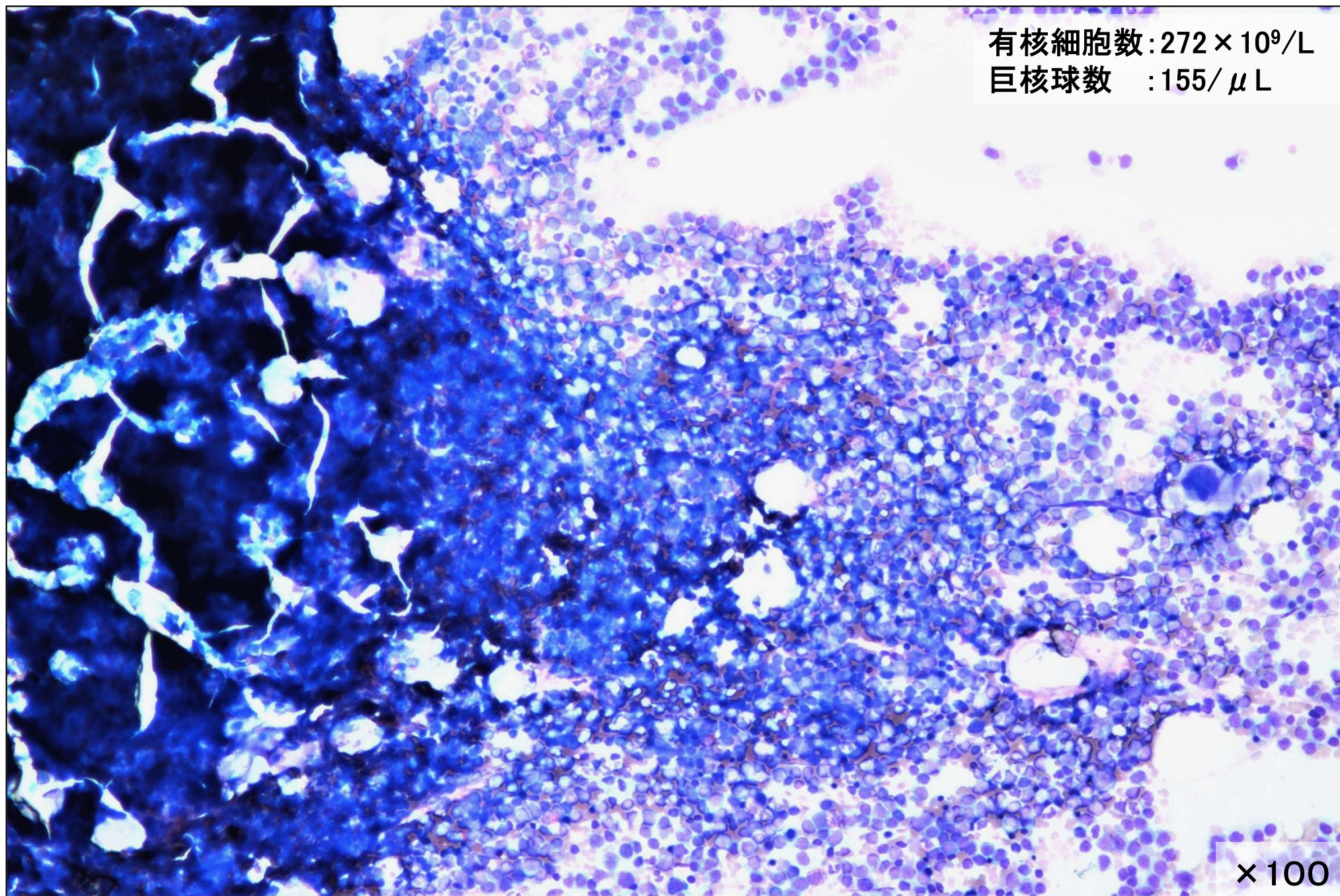
【生化学】

TP	5.4	g/dL
ALB	2.0	g/dL
T-Bil	0.3	mg/dL
D-Bil	0.1	mg/dL
AST	18	U/L
ALT	9	U/L
LD	211	U/L
ALP	114	U/L
Cre	0.63	mg/dL
UA	2.5	mg/dL
UN	13	mg/dL
Na	138	mEq/L
K	2.8	mEq/L
Cl	99	mEq/L

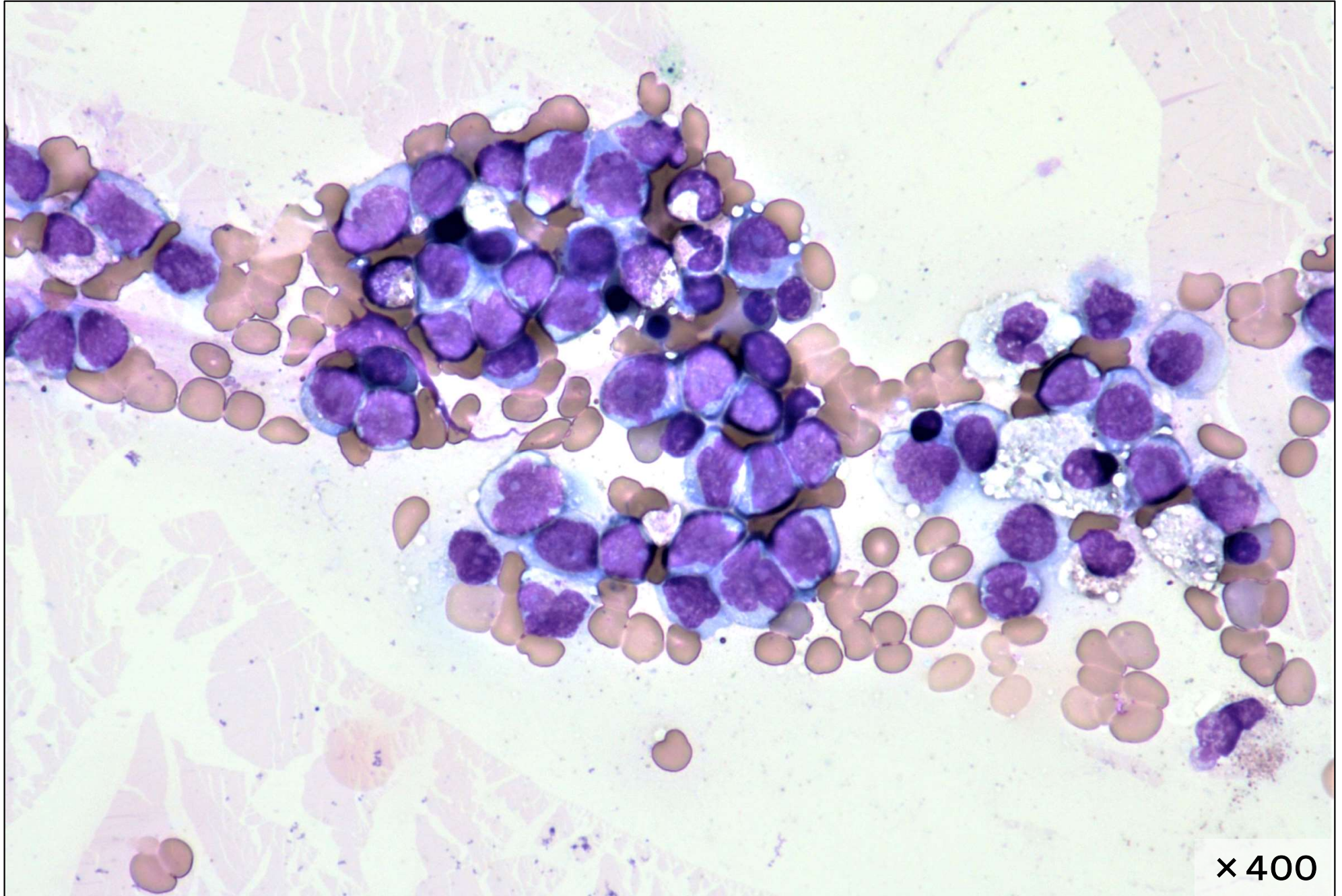
症例2 末梢血液像 M-G染色



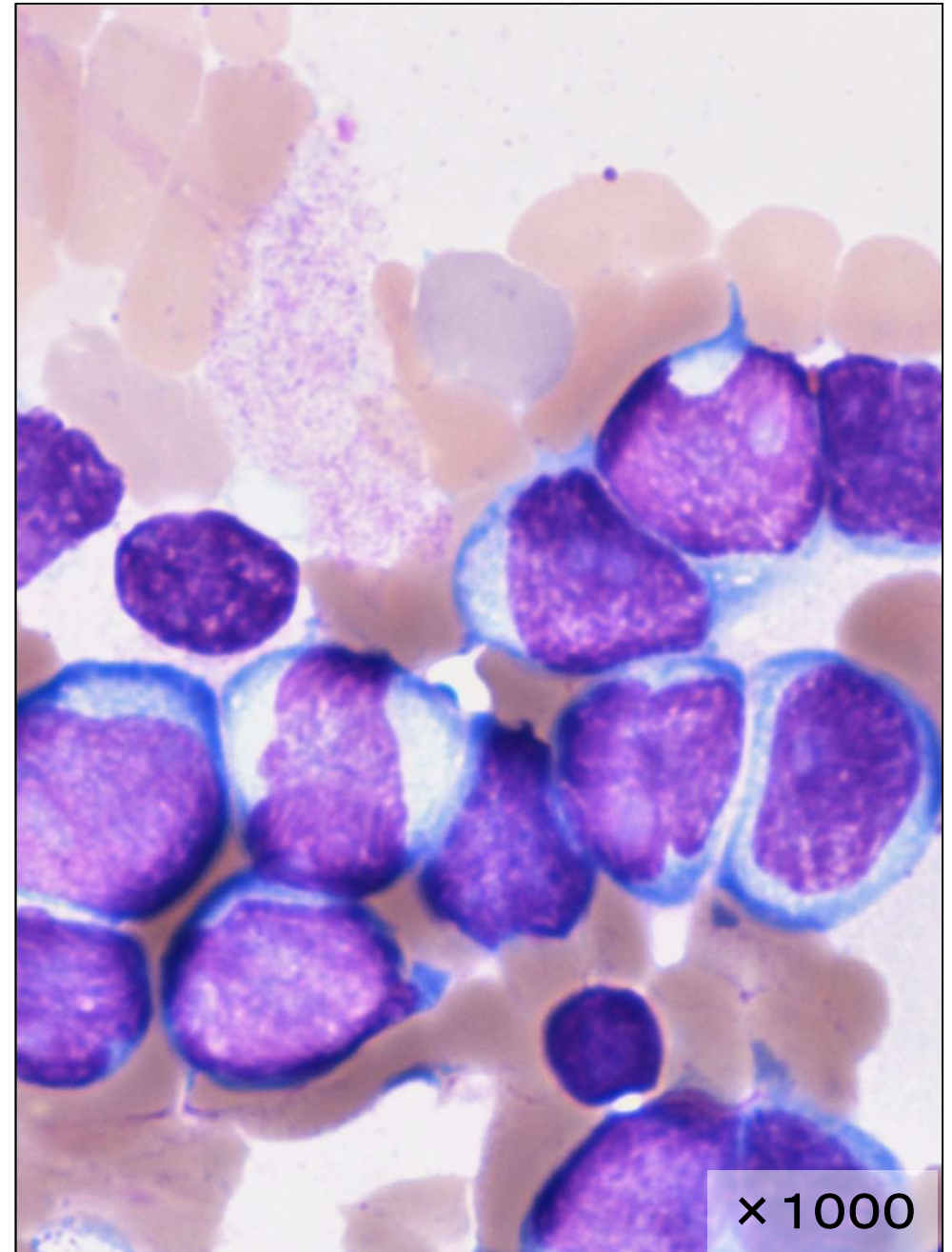
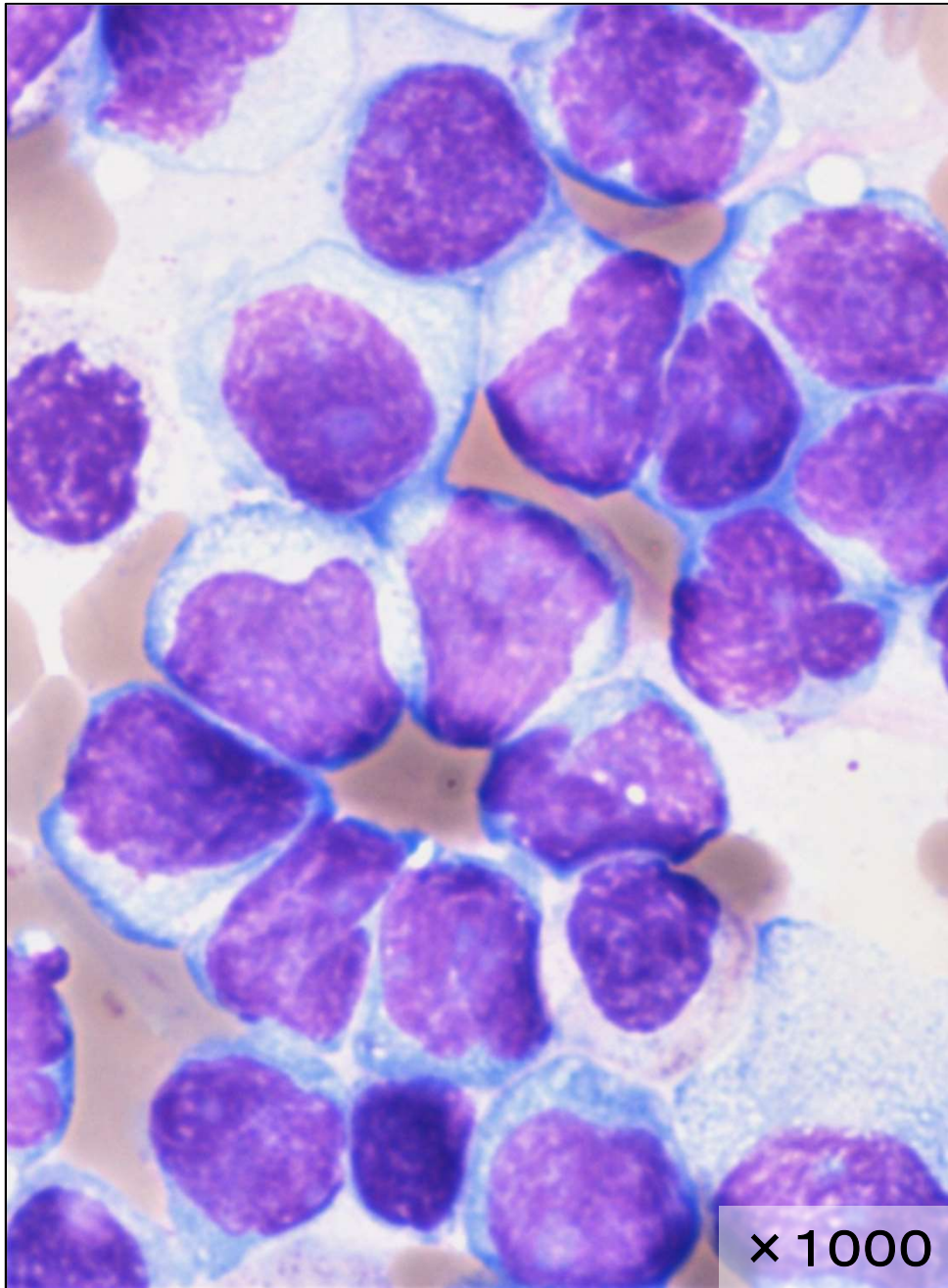
症例2 骨髓像 M-G染色



症例2 骨髓像 M-G染色



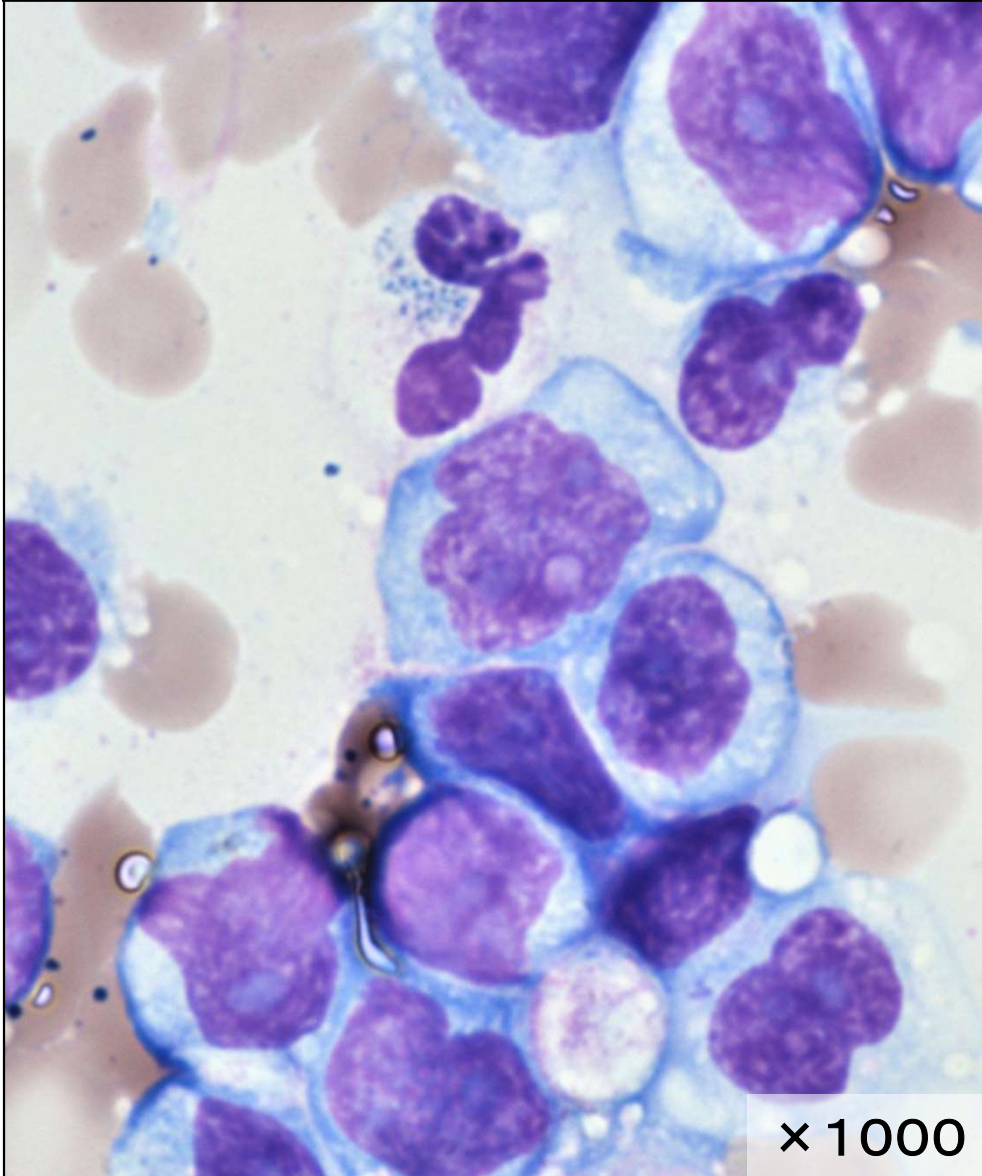
症例2 骨髓像 M-G染色



症例2 骨髓像

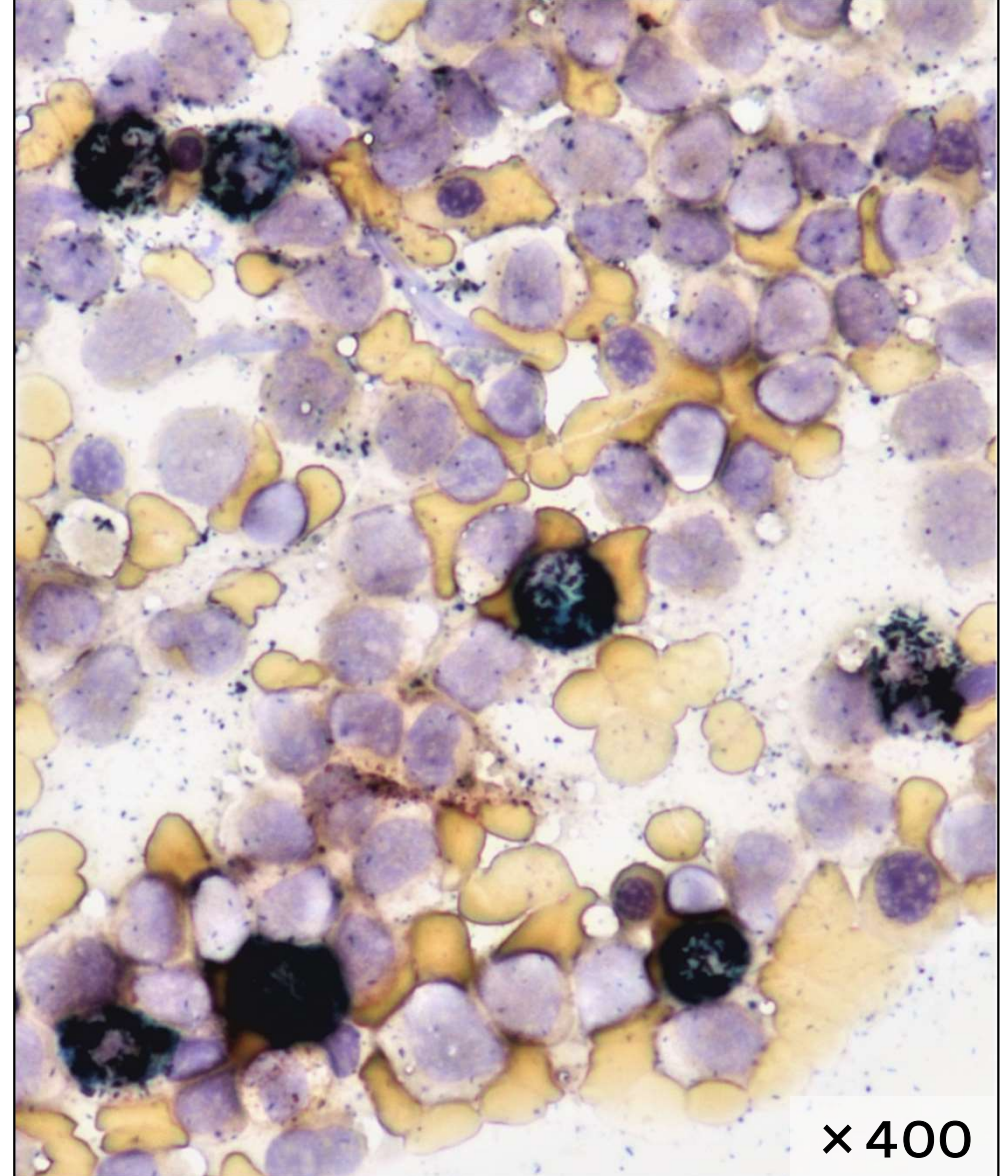
POD染色

(2,7-Diaminofluorene+p-nitrophenol)



EST2重染色

(α -NB+Naphthol AS-D chloroacetate)



日本検査血液学会 形態診断のためのケースカンファレンス

症例2 解説

遠藤 明美 札幌医科大学附属病院 検査部

高橋 聡 札幌医科大学感染制御・
臨床検査医学講座

第18回日本検査血液学会学術集会
COI（利益相反）の開示
筆頭発表者名：遠藤 明美

すべての共同発表者を代表し、本発表演題に関連して
開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

症例2 60歳代 女性

- 【主訴】 全身倦怠感
- 【現病歴】 うつ病疑いで他院入院中であつたが、
汎血球減少のため当院に紹介入院
- 【既往歴】 うつ病疑い
- 【内服】 トラゾドン、ルネスタ
- 【身体的所見】 身長156.5cm、体重42.5kg、血圧106/62mmHg
脈拍90回/分、体温36.4℃
頭頸部：顔色貧血様、黄疸(－)
胸部：呼吸音清、心雑音(－)
腹部：平坦、軟
四肢：下肢浮腫(±)

症例2 入院時検査所見

【血液一般】

WBC	1.9	$\times 10^9/L$
RBC	2.40	$\times 10^{12}/L$
Hb	7.8	g/dL
Ht	24.0	%
MCV	100.0	fL
MCH	32.5	pg
MCHC	32.5	g/dL
PLT	56	$\times 10^9/L$
St	1.0	%
Seg	50.0	%
Lym	36.0	%
Mono	12.0	%
Eo	1.0	%
Ba	0.0	%

汎血球減少、大球性貧血
単球の割合が少々増加
異常細胞出現なし

【止血・血栓】

PT%	102.2	%
PT-INR	1.00	
APTT	27.5	sec
Fbg	254	mg/dL
FDP	7.1	$\mu\text{g/mL}$
DD	1.7	$\mu\text{g/mL}$
AT	101	%

FDP、DDが高値

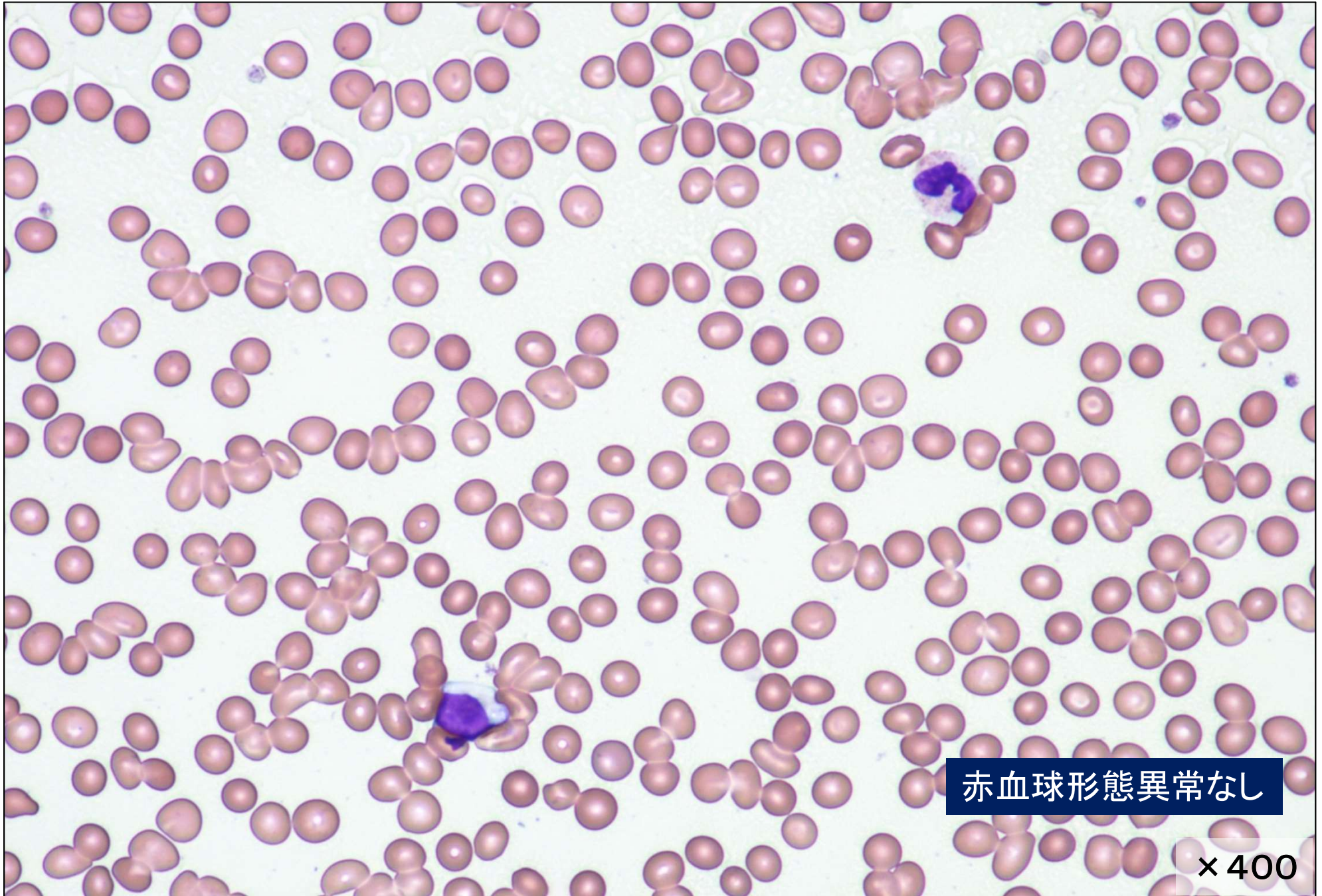
症例2 入院時検査所見

【生化学・血清】

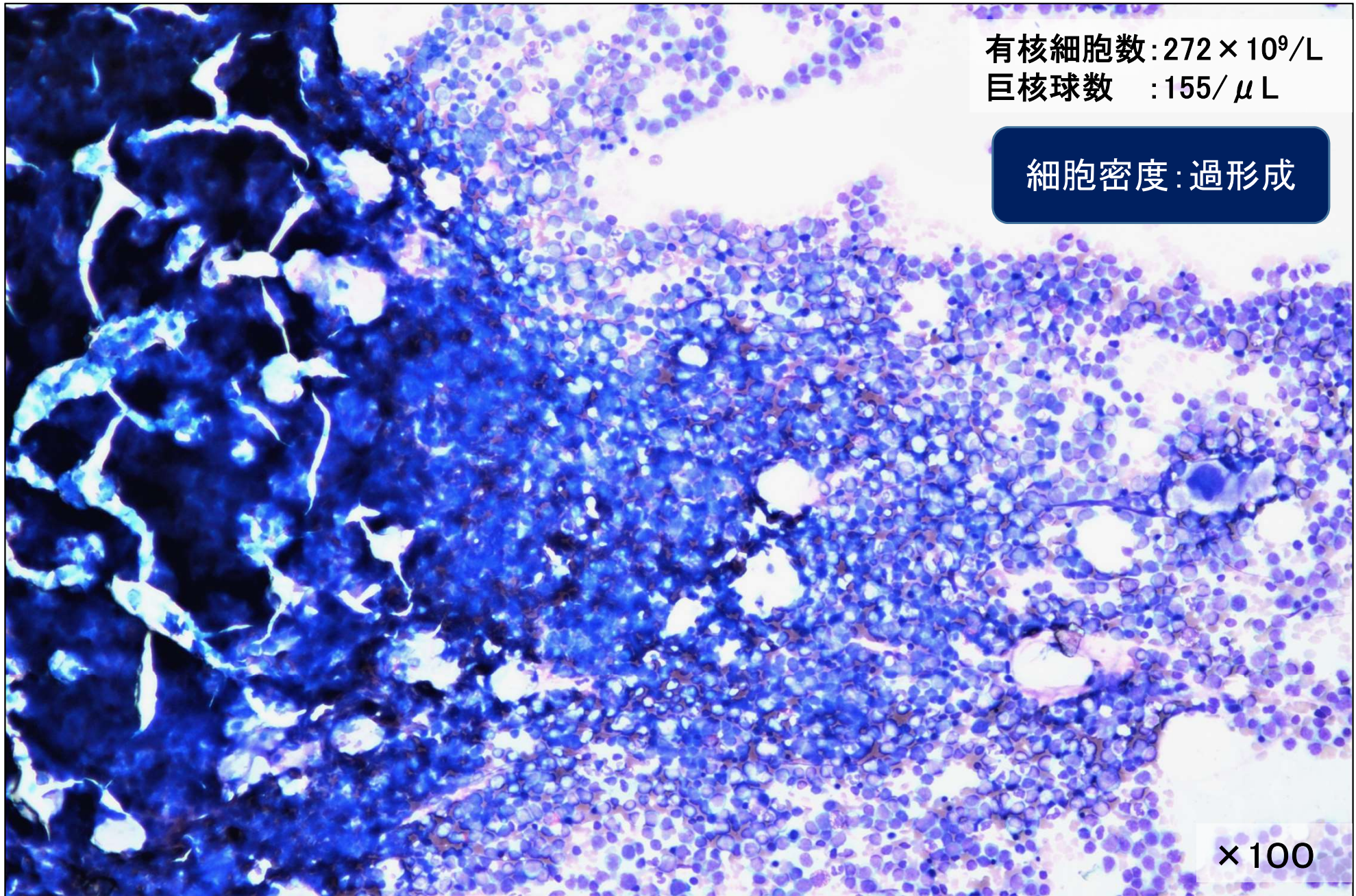
TP	5.4 g/dL	Ca	7.6 mg/dL
ALB	2.0 g/dL	P	3.1 mg/dL
T-Bil	0.3 mg/dL	CRP	0.11 mg/dL
D-Bil	0.1 mg/dL	IgG	2,318 mg/dL
AST	18 U/L	IgA	34 mg/dL
ALT	9 U/L	IgM	32 mg/dL
LD	211 U/L	Ig κ	1150.0 mg/L
ALP	114 U/L	Ig λ	9.0 mg/L
Cre	0.63 mg/dL	κ / λ 比	127.78
UA	2.5 mg/dL	β 2MG	5.8 mg/L
UN	13 mg/dL	フェリチン	409.2 ng/mL
Na	138 mEq/L		
K	2.8 mEq/L		
Cl	99 mEq/L		

IgG、Ig κ 、 κ / λ 比、
 β 2MG、フェリチン高値

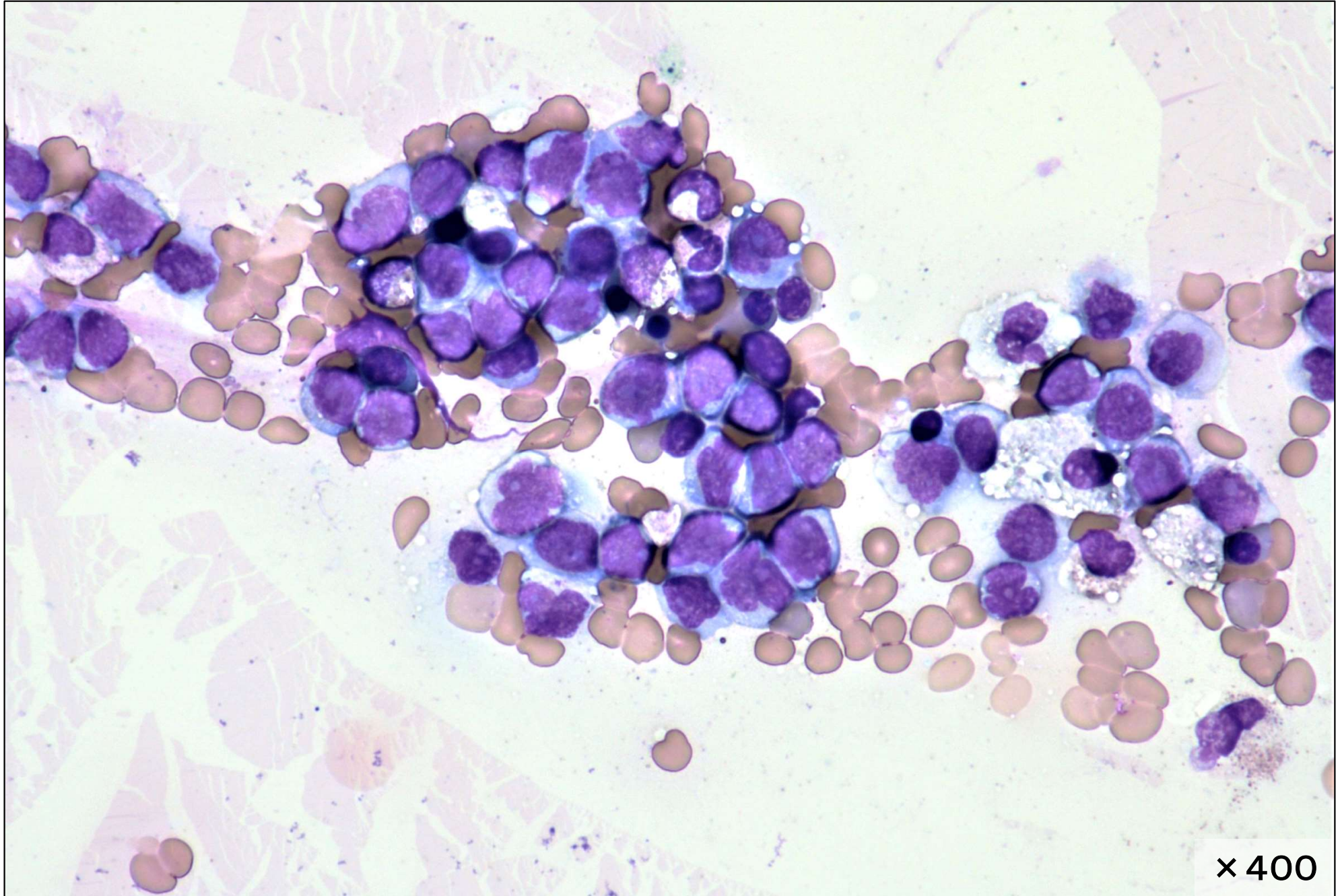
症例2 末梢血液像 M-G染色



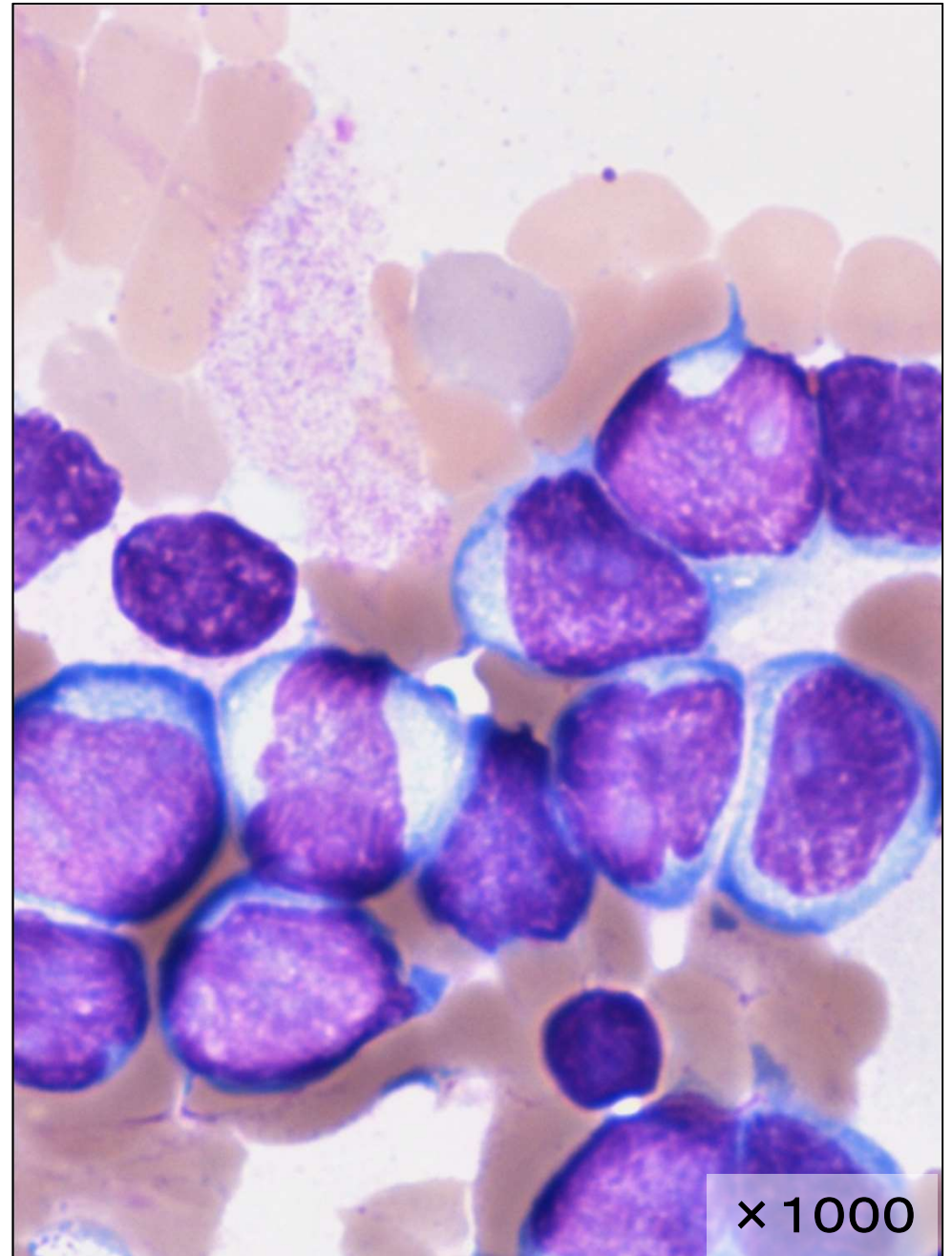
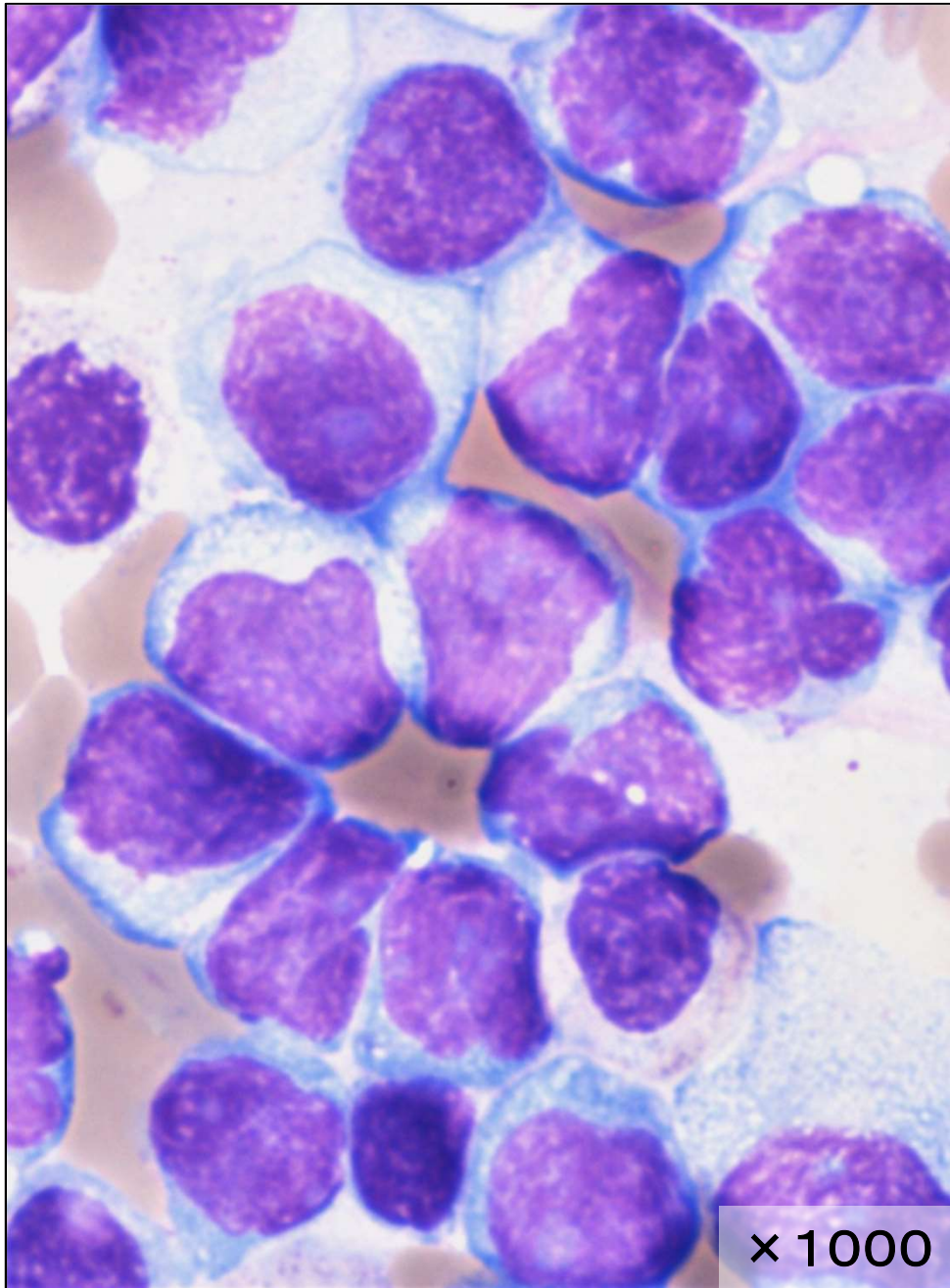
症例2 骨髓像 M-G染色



症例2 骨髓像 M-G染色

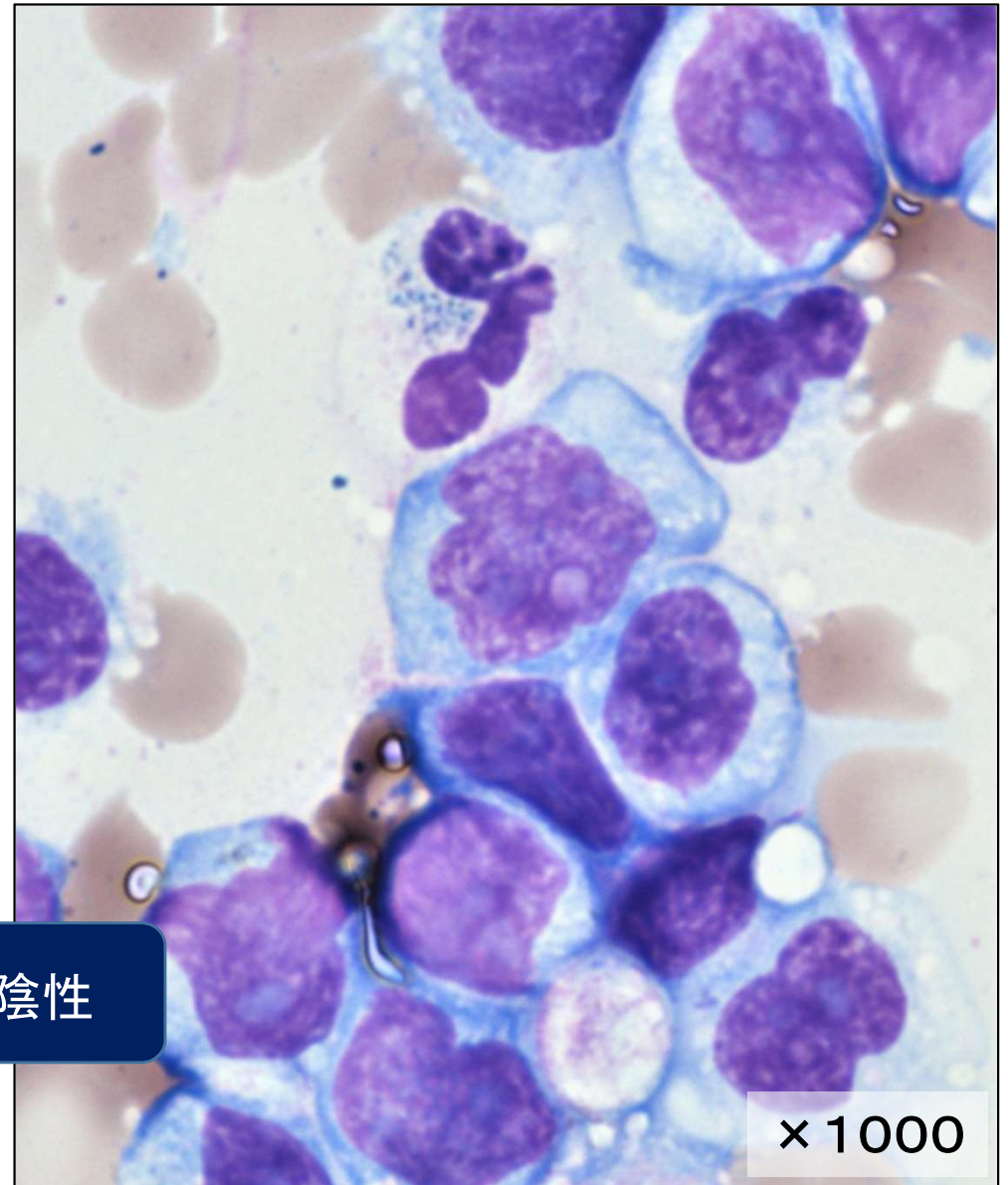
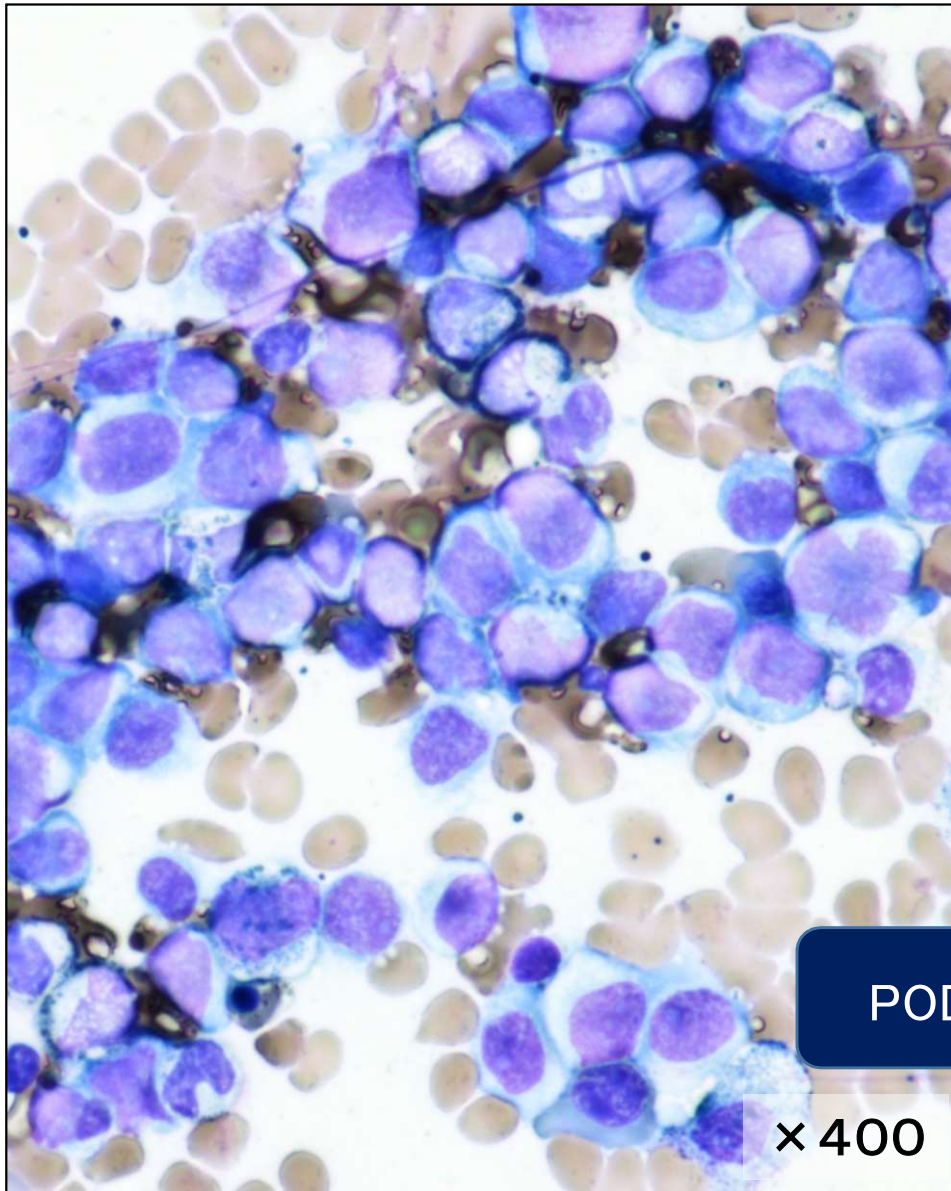


症例2 骨髓像 M-G染色



症例2 骨髓像 POD染色

(2,7-Diaminofluorene+p-nitrophenol)



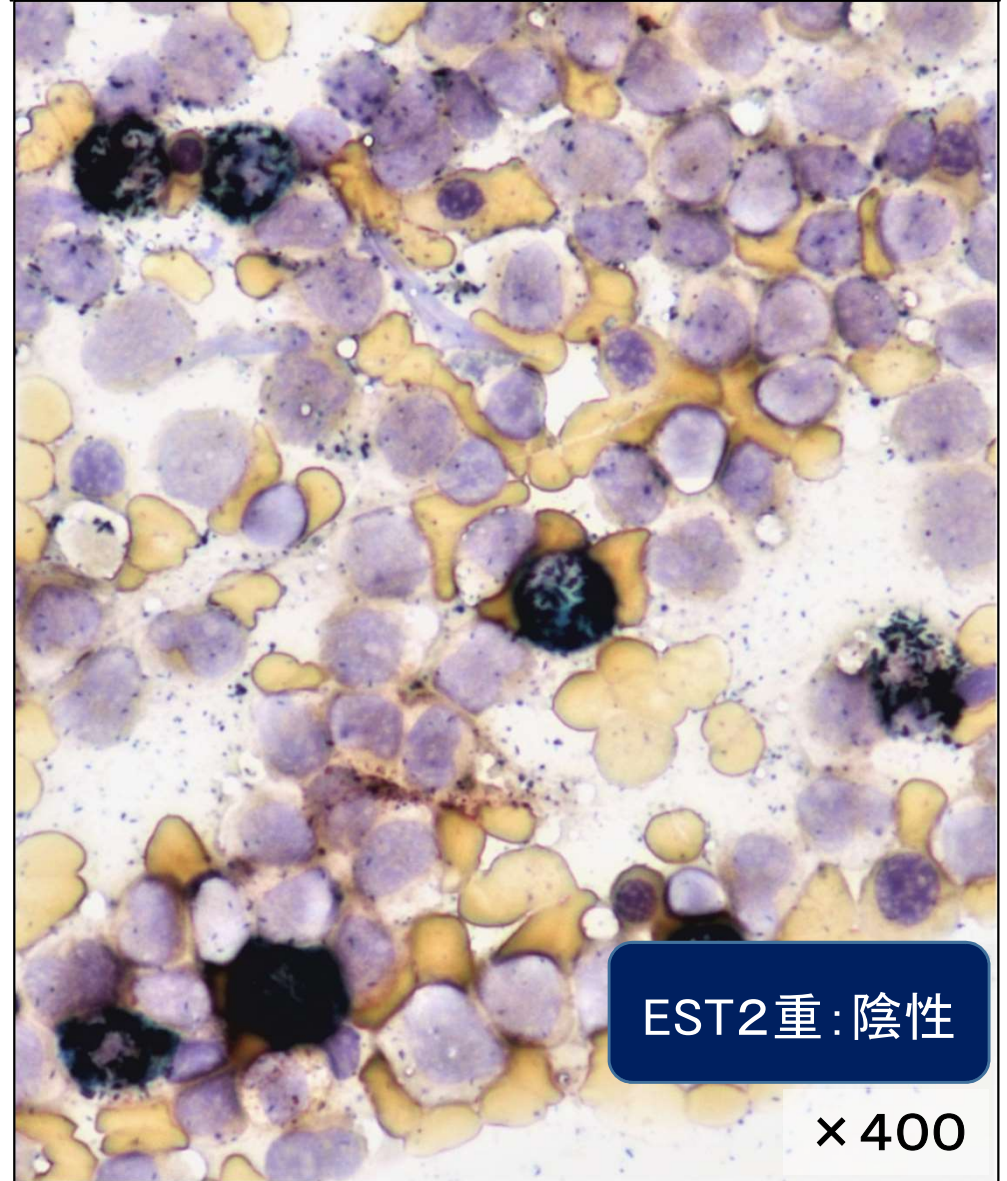
症例2 骨髓像 特殊染色

PAS染色



EST2重染色

(α -NB+Naphthol AS-D chloroacetate)



症例2 骨髓検査

Promyelocyte	0.2%
Myelocyte	1.6%
Metamyelocyte	3.0%
Band	4.2%
Seg	3.2%
Eosino	1.0%
Monocyte	0.2%
Lymphocyte	3.6%
Proerythrocyte	0.4%
Basophilic ERB	1.0%
Poly-E	7.8%
Other cell	73.8%

Nucleated cell count	272.2×10 ³ /μL
Megakaryocyte count	155/μL
Number of cells counted	500
Cellularity	Hyperplastic
M:E ratio	1.5

コメント

細胞密度は過形成

異常細胞が73.8%

異常細胞は、大きさは中型、N/E比は60～70%、

核型は円形または不整形、

核網は繊細～顆粒状で明瞭な核小体が認められる細胞もあり、細胞質は好塩基性、

核周明庭なし

POD、EST2重、PAS染色はいずれも陰性

症例2 骨髓所見シート

7. 異常細胞の出現あり

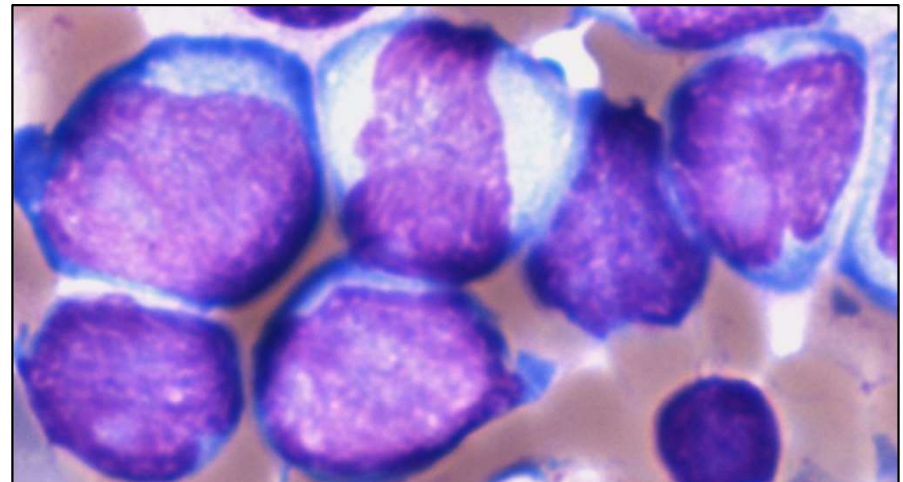
1) 形態的特徴

(1) 細胞の大きさ	小	中	大	(正常小リンパ球を小、好中球を中とする)
(2) N/C比	<60%	60~80%	>80%	
(3) 核の形状(不整、切れ込みなどの有無を記載する)				円形~不整形
(4) クロマチンの性状	網状繊細	顆粒状	粗剛	塊状 繊細~顆粒状
(5) 核小体	不明瞭	明瞭	(明瞭の場合、特記すべき事あれば記載する)	
(6) 細胞質	1)好塩基性	強い	弱い	
	2)顆粒(顆粒の大きさ、色調、大体の個数を記載)	なし		
	3)細胞質辺縁	不整	不明瞭	偽足様突起
	4)その他の構造			

(7) その他(集簇性の有無など)

核の大きさ >10 μm 200/200個(100%)

核小体の大きさ >2 μm 68/200個(34%)



症例2 考えられる疾患

- ・急性白血病

異常細胞Other cell(73.8%)は、芽球細胞に見える
POD(ー)、PAS(ー)、EST2重(ー)のため
リンパ芽球？ALL？
POD陰性の骨髄芽球？M0、M7？
AUL？ BPDCCN？

- ・悪性リンパ腫

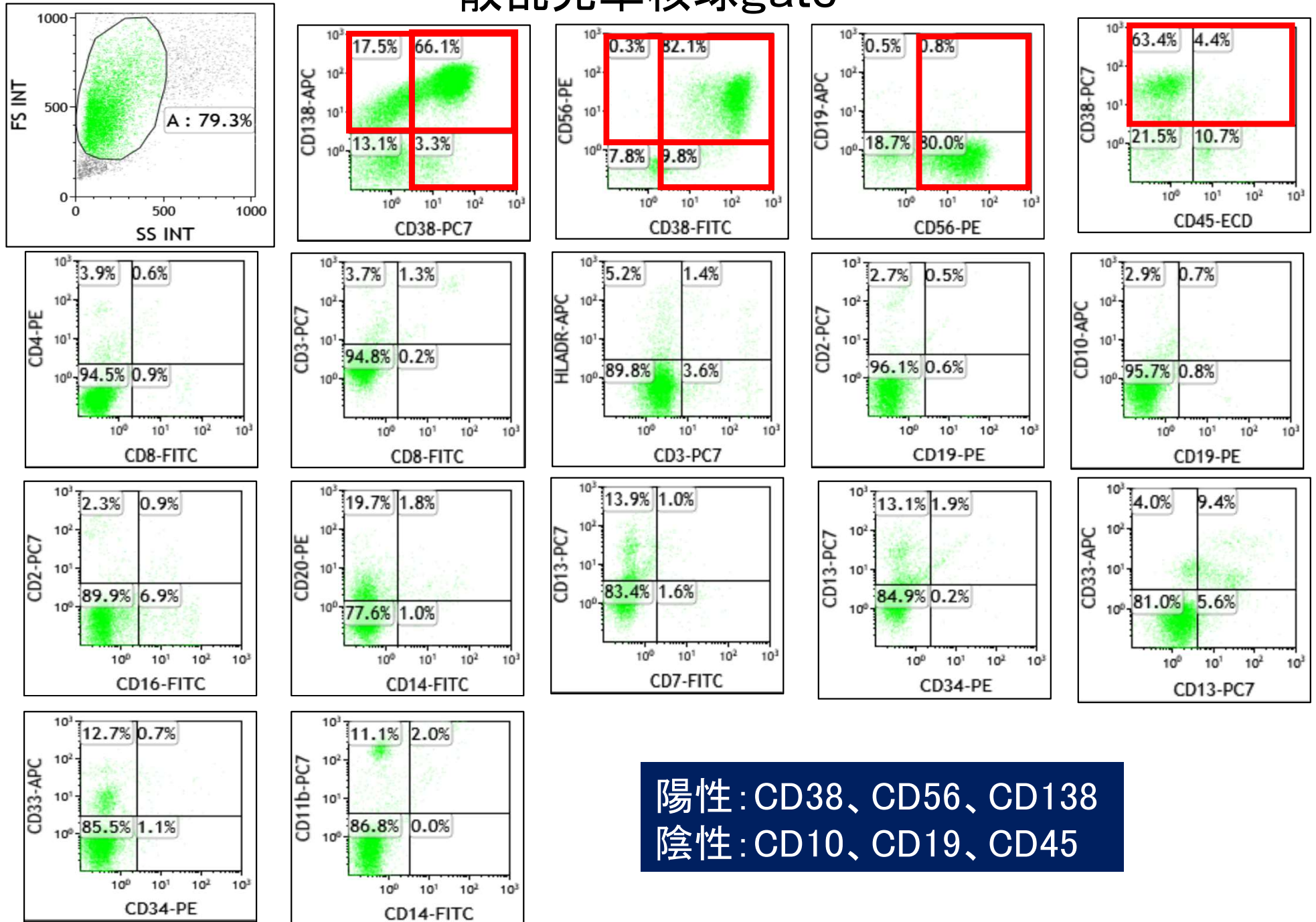
細胞質の好塩基性が強く、リンパ腫細胞の
可能性も否定できない



細胞表面マーカーなどで、異常細胞の系統検索が必要

症例2 FCM(骨髓血)

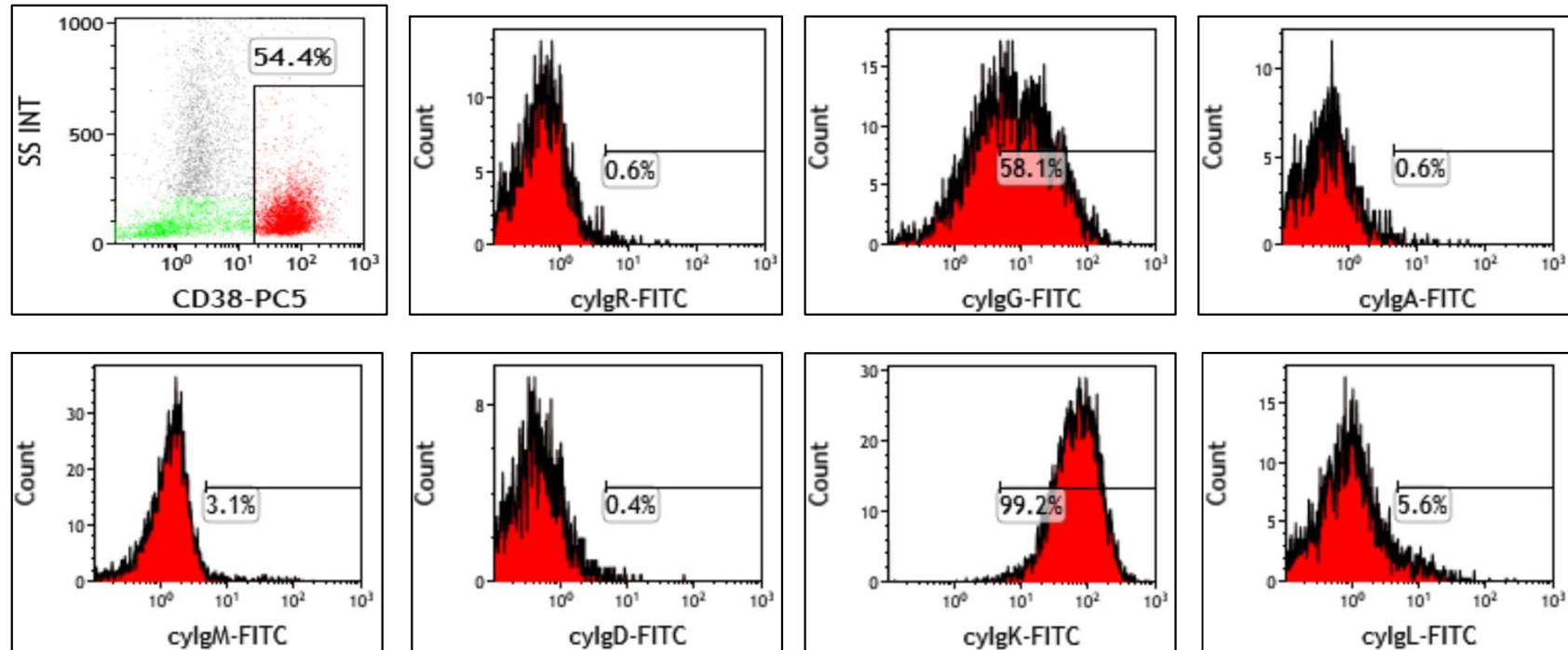
散乱光単核球gate



陽性: CD38、CD56、CD138
陰性: CD10、CD19、CD45

症例2 FCM(骨髓血)

CD38陽性gate細胞内Ig

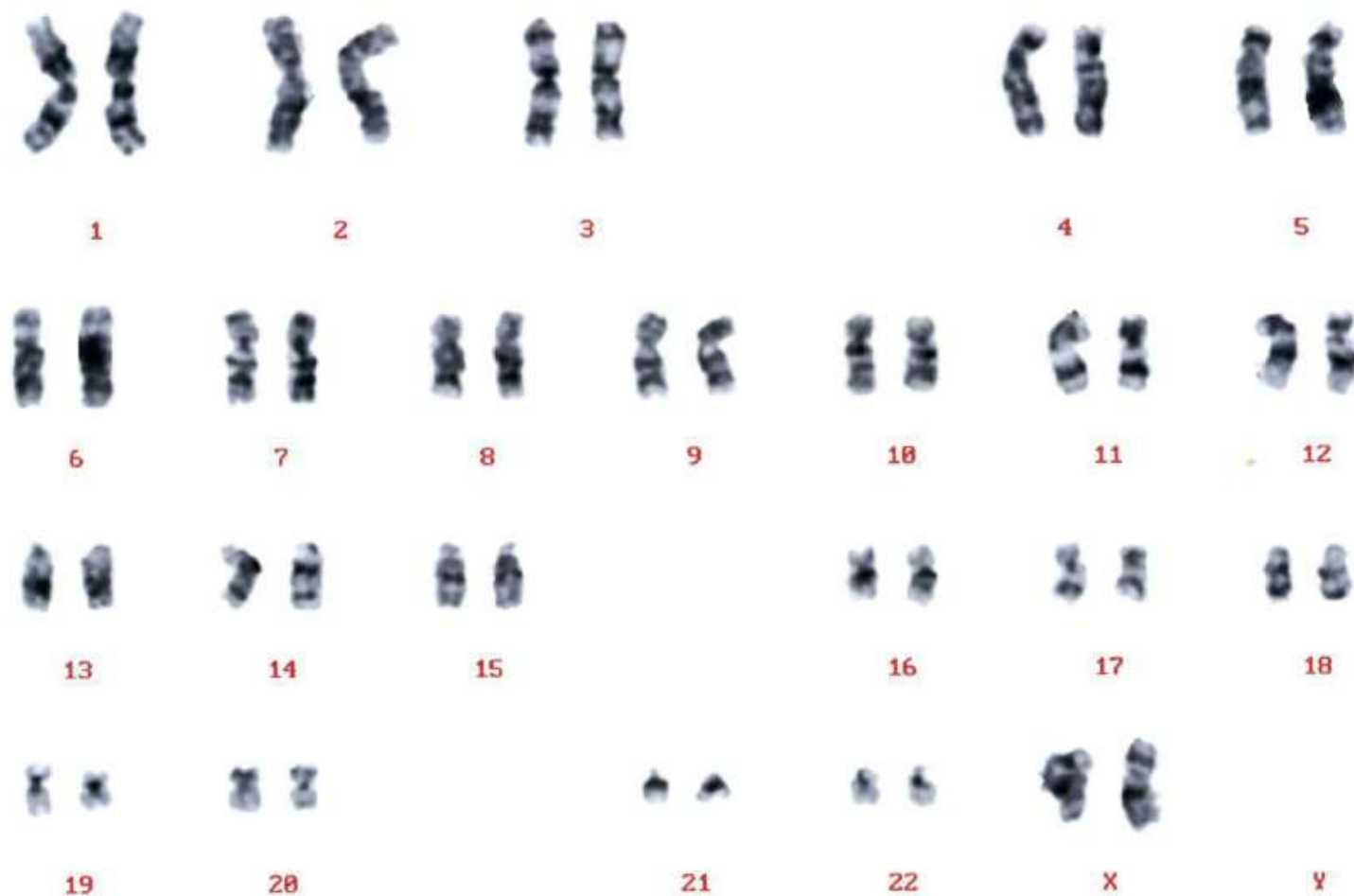


陽性: cytoplasmicIgG、
cytoplasmicIg κ

MPC-1 CD49e測定なし

後ほどご説明します

症例2 染色体検査(G-Band)



核型: 46,XX

症例2 FISH法

(D13S319 13q14欠失解析)



検査項目：

D13S319(13q14欠失解析)

解析結果

Probe：LSI 13 / D13S319SO

Positive：667/1000 cells (66.7%)

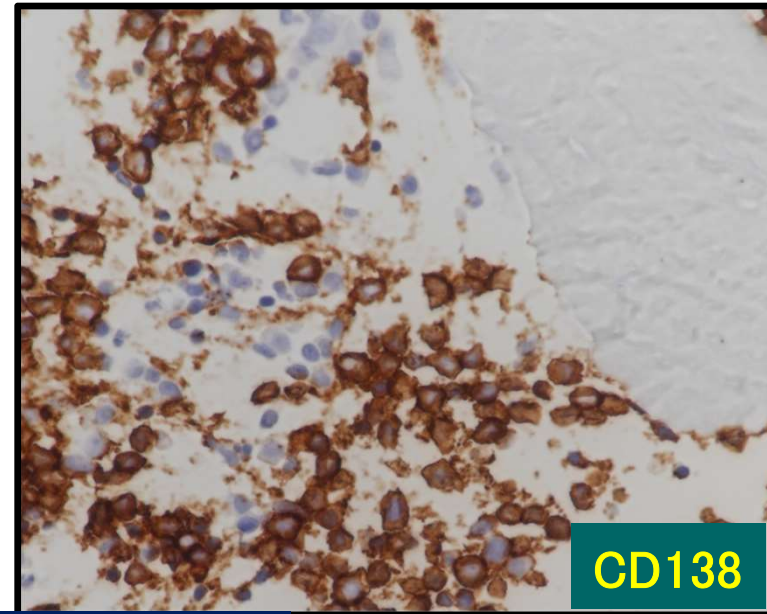
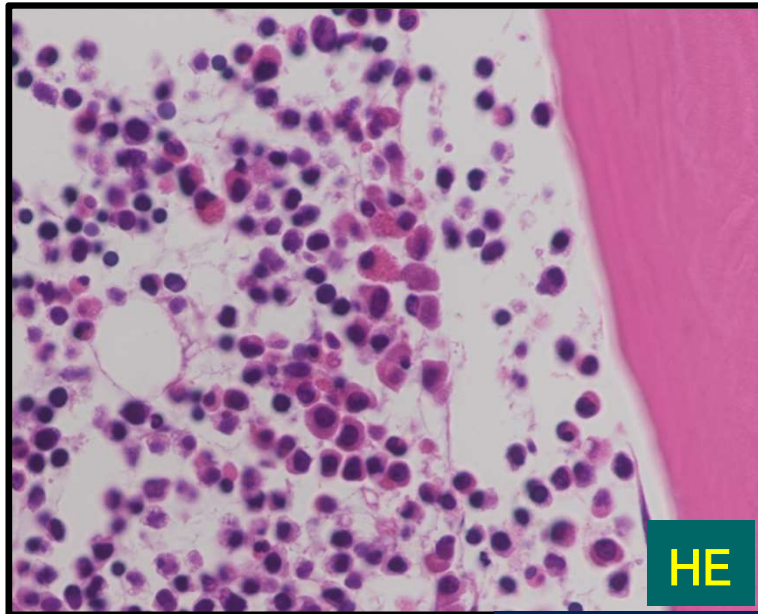
Negative：333/1000 cells (33.3%)

写真：患者検体間期核

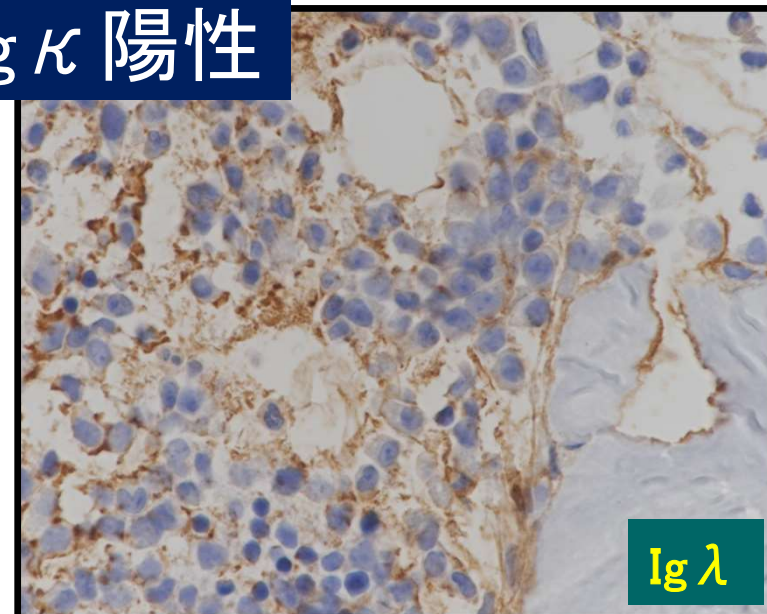
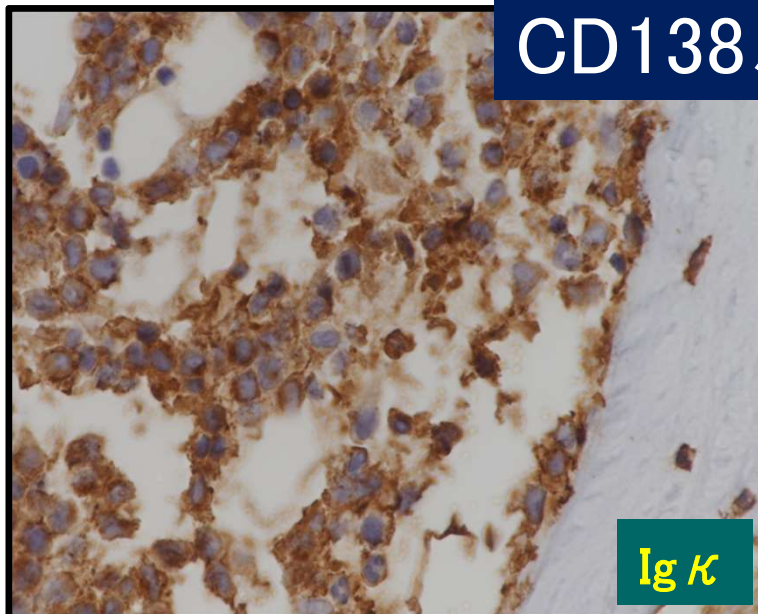
13番染色体欠失あり

その他のFISH法：t(4;14)陽性、del17陰性

症例2 骨髓生検



CD138、Ig κ 陽性

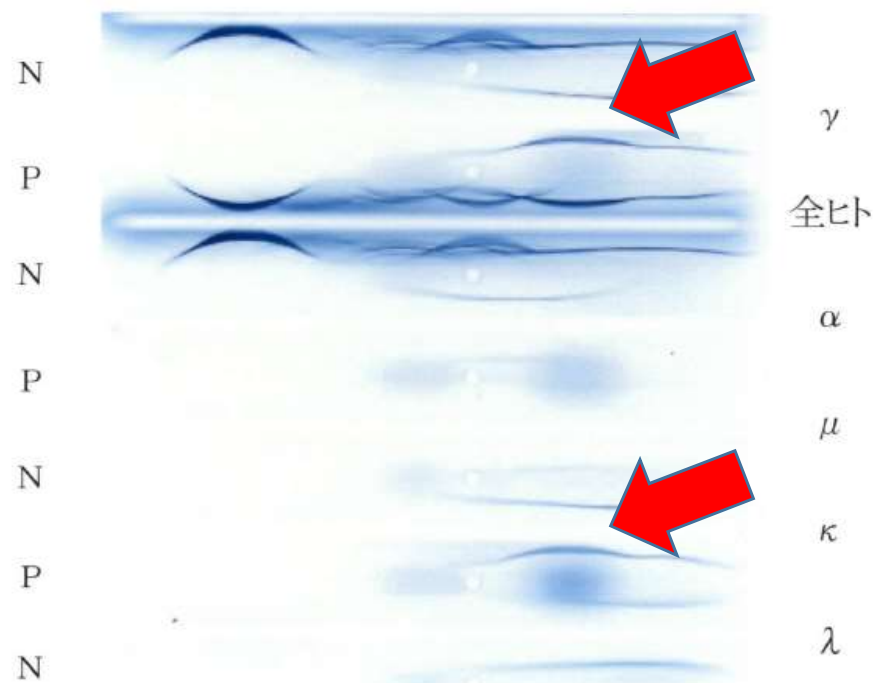


症例2

血清免疫電気泳動

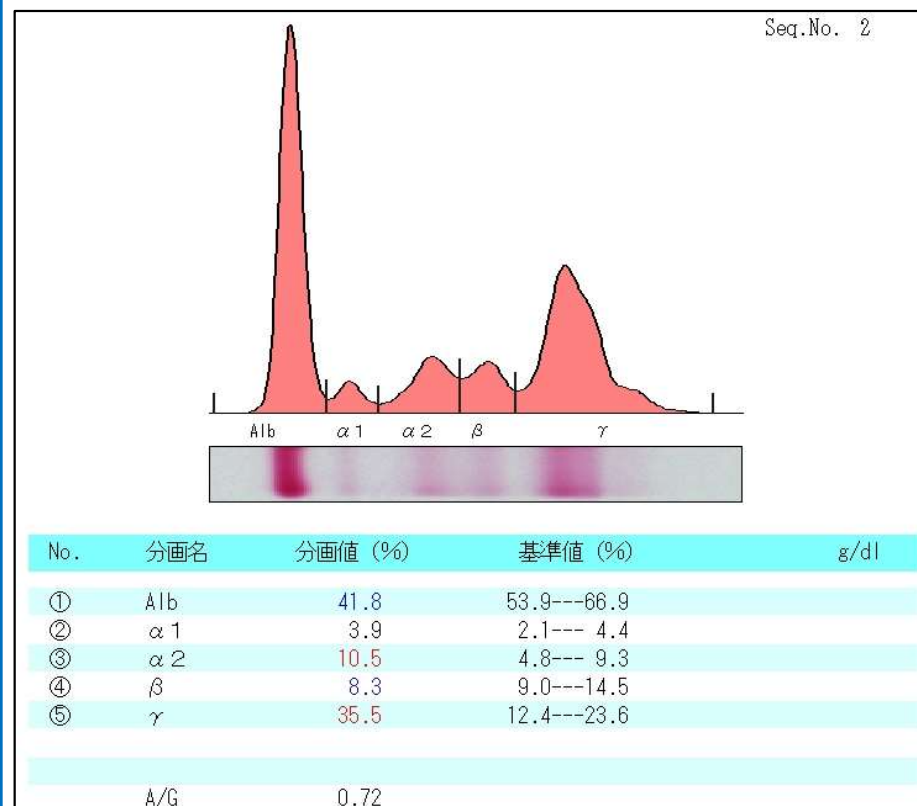
検査結果

(血清)



IgG、κ 型のM蛋白の存在

血清蛋白分画



γグロブリン増加、アルブミン低下

症例2 まとめ

末梢血 : 汎血球減少、異常細胞出現なし

骨髓血 : 細胞密度は過形成

Other cell 73.8%

大きさは中型、N/E比は60～70%

核型は円形または不整形

核網は繊細～顆粒状

明瞭な核小体を持つ細胞もあり

細胞質は好塩基性、核周明庭なし

POD(－)、EST2重(－)、PAS(－)

骨髓FCM : CD38(＋)、CD56(＋)、CD138(＋)

cyIgG(＋)、cyIgκ(＋)

CD10(－)、CD19(－)、CD45(－)

症例2 診断

Plasma cell myeloma

形質細胞骨髓腫

症例2 分類

● WHO分類2016年版

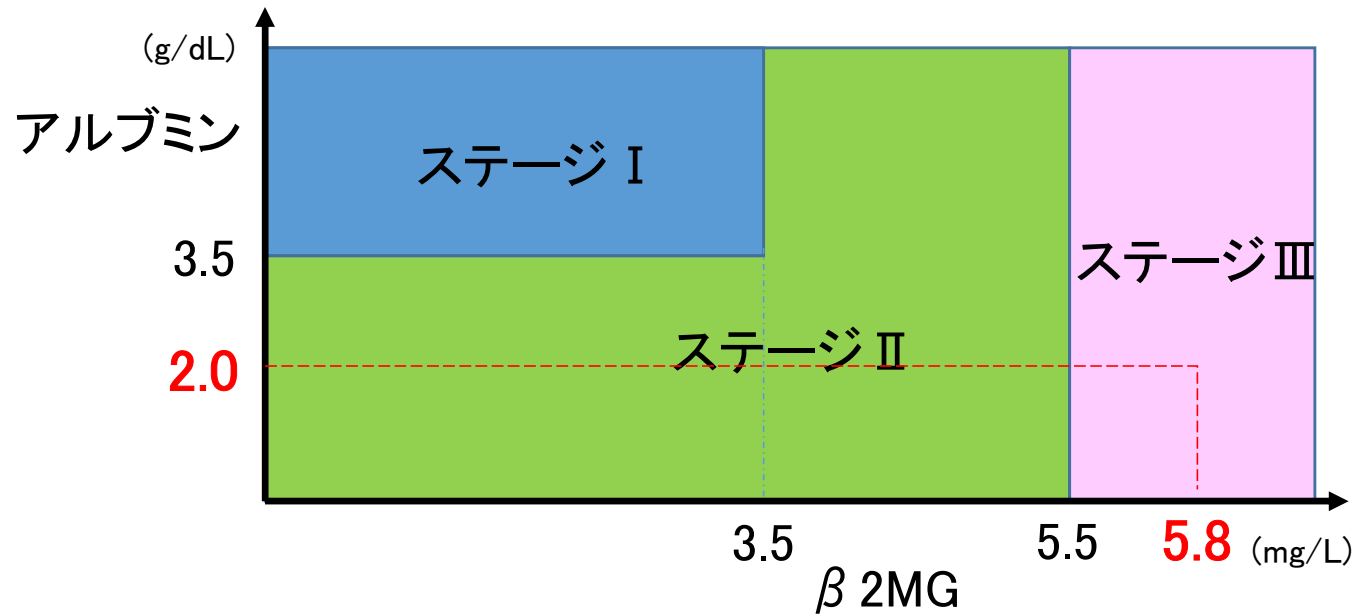
- ・リンパ形質細胞性リンパ腫
- ・ワルデンシュトレーム・マクログロブリン血症
- ・MGUS IgM
- ・ μ 重鎖病
- ・ γ 重鎖病
- ・ α 重鎖病
- ・MGUS IgG/A
- ・形質細胞骨髄腫
- ・骨の孤立性形質細胞腫
- ・髓外性形質細胞腫
- ・単クローン性免疫グロブリン沈着病
 - ・無症候性骨髄腫
 - ・非分泌型骨髄腫
 - ・形質細胞性白血病
 - ・原発性アミロイドーシス
 - ・POEMS症候群
 - ・TAFRO症候群

● IMWG(国際骨髄腫作業グループ)分類2014年

- ・Monoclonal gammopathy of undetermined significance(MGUS)
- ・軽鎖MGUS
- ・非分泌型骨髄腫
- ・多発性または再発性形質細胞腫
- ・無症候性骨髄腫
- ・骨の孤立性形質細胞腫
- ・形質細胞性白血病
- ・多発性骨髄腫
- ・髓外性形質細胞腫

症例2 進行度を決定する基準

● 国際病期分類(ISS) 生存期間を反映

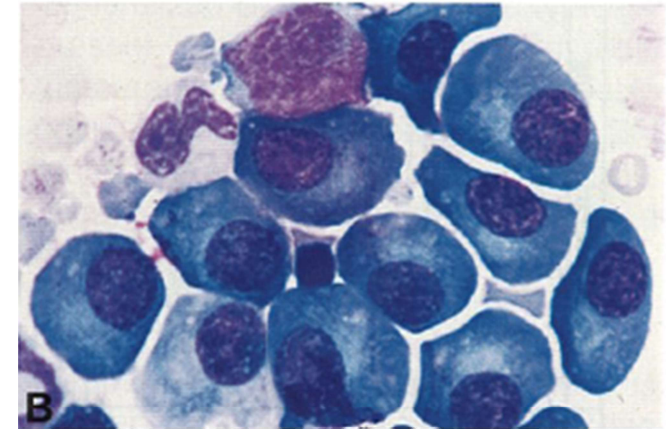
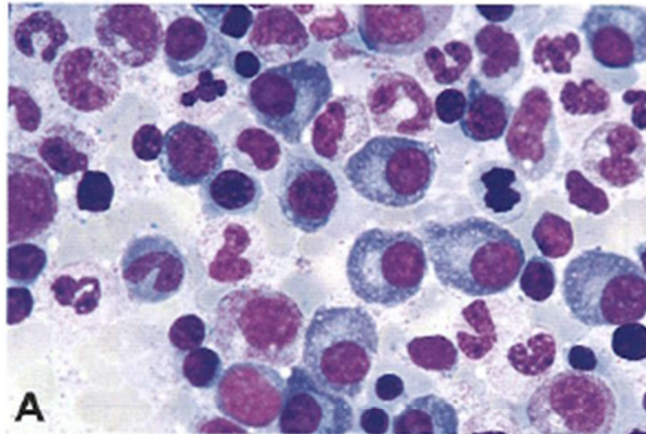


● Durie & Salmon病期分類 骨髄腫細胞数を反映

	M蛋白量	骨病変	Hb	Ca	骨髄腫細胞数
ステージ I	IgG<5g/dL IgA<3g/dL 尿中BJP<4g/24h	なしまたは孤立性	>10g/dL	≤12mg/dL	<0.6 × 10 ¹² /m ²
ステージ II	いずれにも属さない場合				0.6~1.2
ステージ III	IgG>7g/dL IgA>5g/dL 尿中BJP>12g/24h	広範囲および骨折	<8.5g/dL	>12mg/dL	>1.2 × 10 ¹² /m ²

症例2

WHO分類2008年とGreipp's分類の細胞像



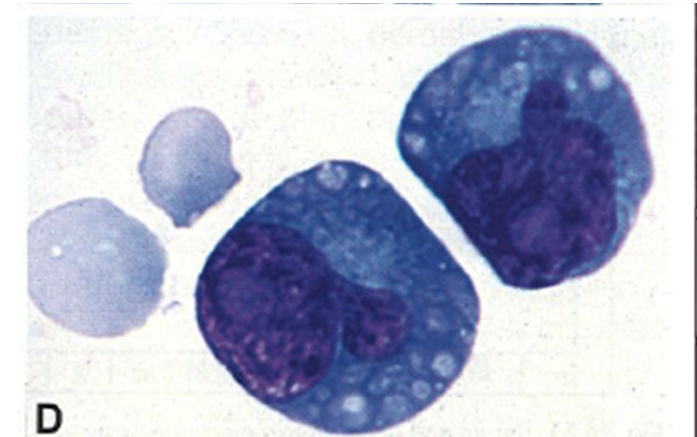
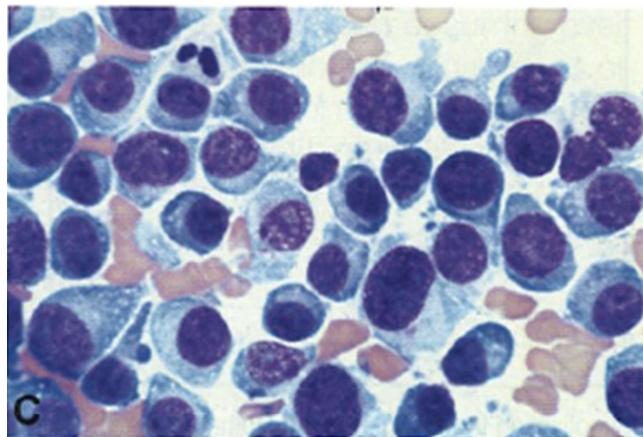
WHO分類

Greipp's分類

mature plasma cells

mature plasma cells

intermediate plasma cells



immature plasma cells

(Plasmablastic myeloma cells)

Plasmablastic myeloma cells

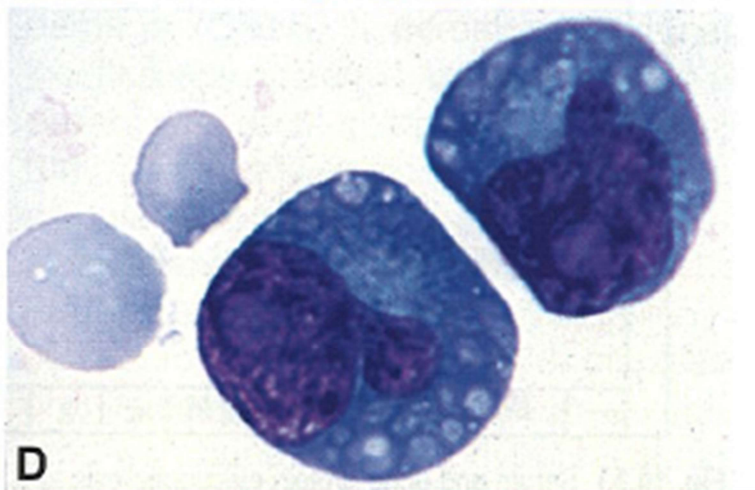
WHO分類

Greipp's分類

immature plasma cells

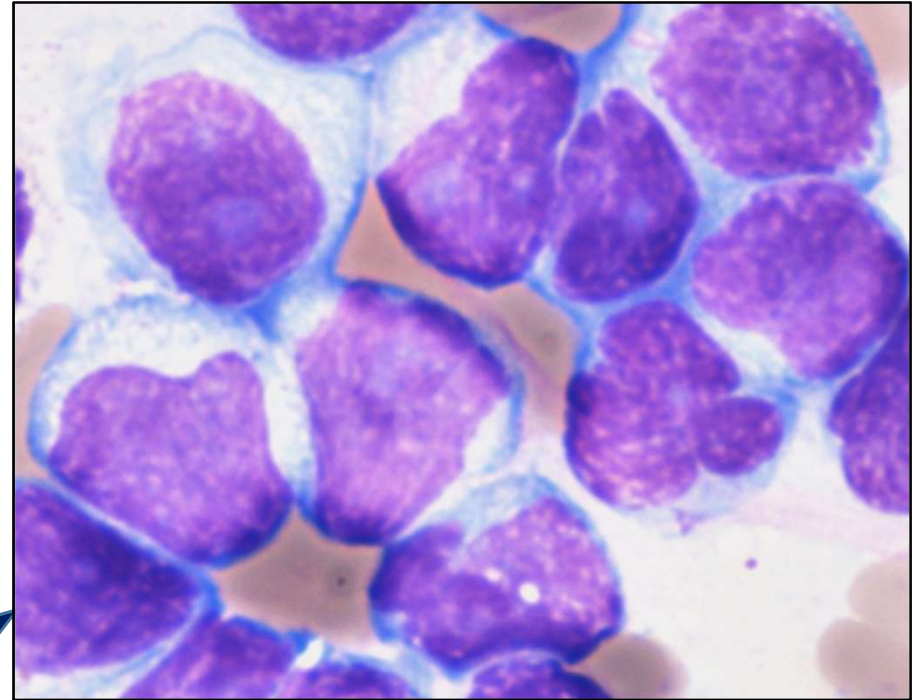
症例2

WHO分類2008年版



D: Plasmablastic myeloma cells

症例2の細胞像



Plasmablastic myeloma cellsの定義
クロマチン凝集が弱く、核が $10\mu\text{m}$ より大きい
核小体が $2\mu\text{m}$ より大きく、細胞質が狭く、
核は中心にあり、核周明庭をほとんど認めない

核の大きさ $>10\mu\text{m}$ 200/200個 (100%)

核小体の大きさ $>2\mu\text{m}$ 68/200個 (34%)

形質細胞形態は

Plasmablastic myeloma cells typeが100%

症例2

Greipp'sと改良Greipp's分類

	Greipp's分類	改良Greipp's分類
Mature myeloma		
mature plasma cells	>10%	>10%
plasmablastic myeloma cells	<2%	<5%
immature myeloma cells	>13%	>13%
Intermediate myeloma	Not fulfilling criteria for other types	
Immature myeloma		
immature myeloma cells	>12%	>50%
plasmablastic myeloma cells	<2%	<5%
mature plasma cells	<10%	<10%
Plasmablastic myeloma		
plasmablastic myeloma cells	$\geq 2\%$	$\geq 5\%$

症例2

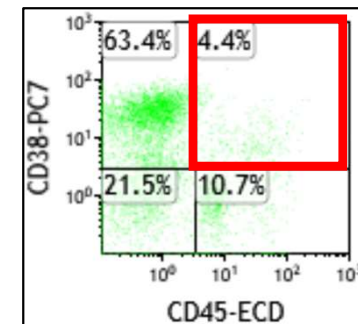
鑑別が必要な症例

劇症型骨髄腫

- ・頻度はMM中2.6～5.0%
- ・de novo型と経過中に変貌する説がある
- ・治療抵抗性で急激な経過
- ・髄外腫瘤の形成や増大があるにも関わらず、むしろM蛋白量が減少
- ・高LDH血症を伴う
- ・IgA型の頻度が高い
- ・腫瘍細胞は大型で、核中心性、クロマチン増量、高度な異形成あり
- ・CD10が陽性のことが多い

症例2

FCMによる腫瘍性形質細胞の分類



未熟型	MPC-1 (-)	CD49e (-)	CD45 (+) or CD45 (-)
中間型	MPC-1 (+)	CD49e (-)	CD45 (-) or CD45 (+)
成熟型	MPC-1 (+)	CD49e (+)	CD45 (+)

CD45-、CD38+CD45+が4.4%のため未熟型の可能性が高い

症例2

Plasma cell myelomaの染色体遺伝子検査

	検査法	
染色体検査	Gバンド	腫瘍性形質細胞は、増殖率が低い 転座切断点がテロメア端に近いところにある 検出率が低い
遺伝子検査	FISH法	14q32が最も多いが、多種類ある t(11;14)(q13;q32)、t(4;14)(p16;q32)、t(14;16)(q32;q23)、 t(6;14)(p25;q32)、t(8;14)(q24;q32) 異数性 過剰 3、5、7、9、11、15、19番 欠失 8、13、14番、X

予後不良

13番染色体欠失

t(4;14)

t(14;16)

t(14;20)

予後良好

t(11;14)

症例2

経過

- ・HDDEX治療開始し、一時的に骨髓腫細胞が減少したが、再増悪
- ・心アミロイドーシス、急性腎不全発症
- ・発熱持続、末梢血中の骨髓腫細胞出現、増加
- ・治療抵抗性となり、診断後、約2ヶ月後に永眠

症例2

結語

Plasma cell myelomaのPlasmablastic typeの1症例を経験した。

本症例は、骨髄中に異常細胞の増加がみられ、形態的に芽球細胞に類似している細胞であった。

腫瘍性形質細胞には、芽球様のTypeもあることから、急性白血病との鑑別が重要である。

診断には生化学、血清検査の結果も踏まえ、さらに、細胞マーカー解析、遺伝子染色体検査が重要であると思われた。