

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3

症例提示者

河原 好絵

旭川医科大学病院 臨床検査・輸血部

症例3 60歳代 男性

- 【主訴】 発熱、全身倦怠感
- 【現病歴】 前医にて末梢血に異常細胞の出現と脾腫を認め当院血液腫瘍内科に紹介
- 【既往歴】 特記すべき事項なし
- 【内服】 特記すべき事項なし
- 【身体的所見】 身長162.0cm、体重53.3kg、血圧138/85mmHg
脈拍111回/分、体温36.8℃
右季肋部に圧痛(+)、表在リンパ節は触知せず
CT上著明な脾腫・脾梗塞、少量の腹水貯留、
胸部大動脈および肝門部に直径1cm程度の
リンパ節腫大を認める
結膜黄染(+)、蒼白(-)、呼吸音(-)、心雑音(-)

症例3 入院時検査所見

【血液一般】

WBC	34.2	$\times 10^9/L$
RBC	4.89	$\times 10^{12}/L$
Hb	14.6	g/dL
Ht	44.4	%
PLT	79	$\times 10^9/L$
Myelo	4.0	%
Meta	4.0	%
St	15.0	%
Seg	52.0	%
Lym	9.0	%
Mono	7.0	%
Eo	0.0	%
Ba	0.0	%
Other	9.0	%
NRBC	8	/100WBC

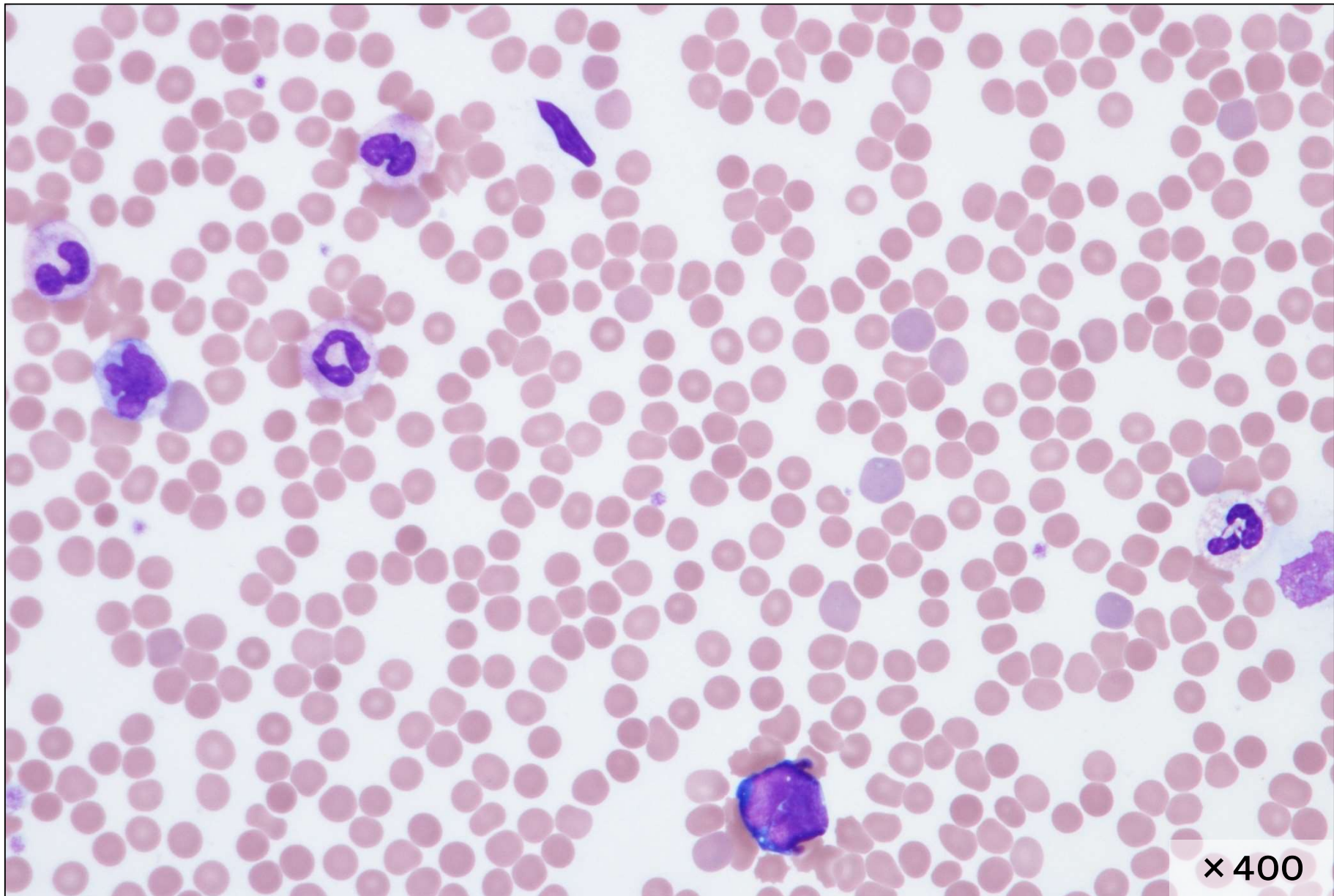
【止血・血栓】

PT%	60.0	%
PT-INR	1.23	
APTT	24.4	sec
Fbg	368	mg/dL
FDP	47.0	$\mu g/mL$

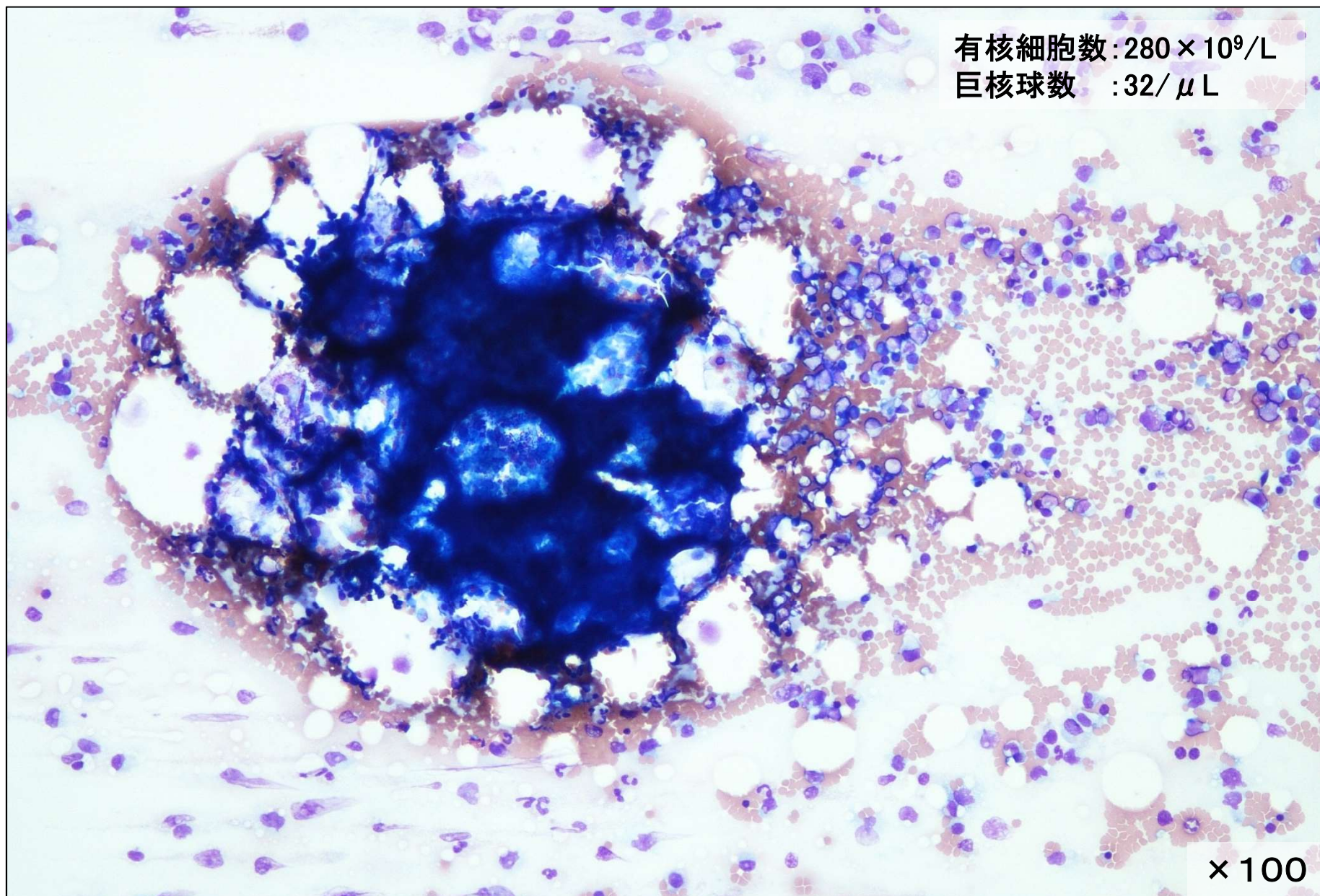
【生化学】

TP	6.8	g/dL
ALB	3.2	g/dL
T-Bil	6.2	mg/dL
D-Bil	5.1	mg/dL
AST	243	U/L
ALT	163	U/L
LD	3,728	U/L
ALP	999	U/L
Cre	0.86	mg/dL
UA	13.4	mg/dL
UN	39	mg/dL
Na	132	mEq/L
K	4.4	mEq/L
Cl	95	mEq/L

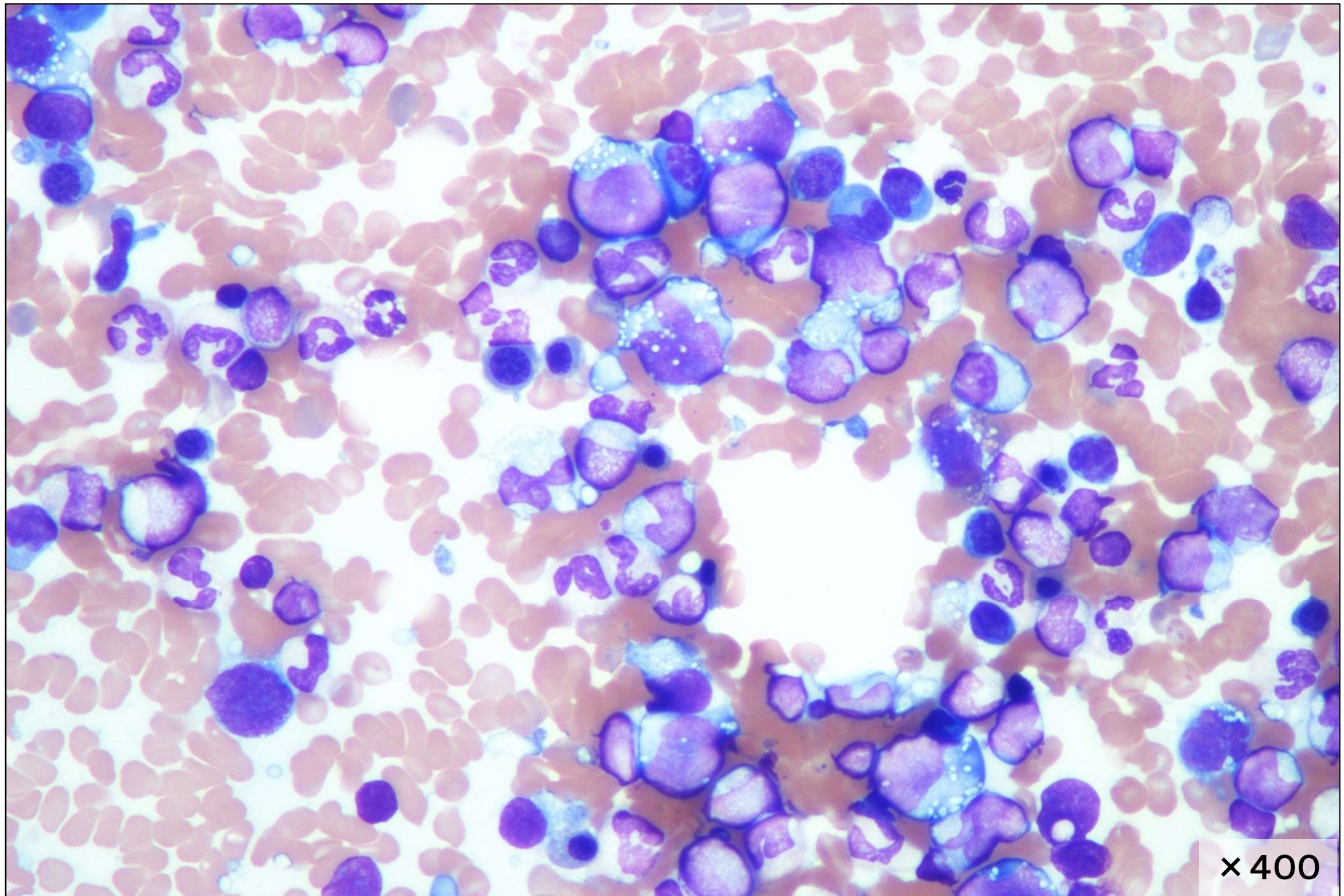
症例3 末梢血液像 M-G染色



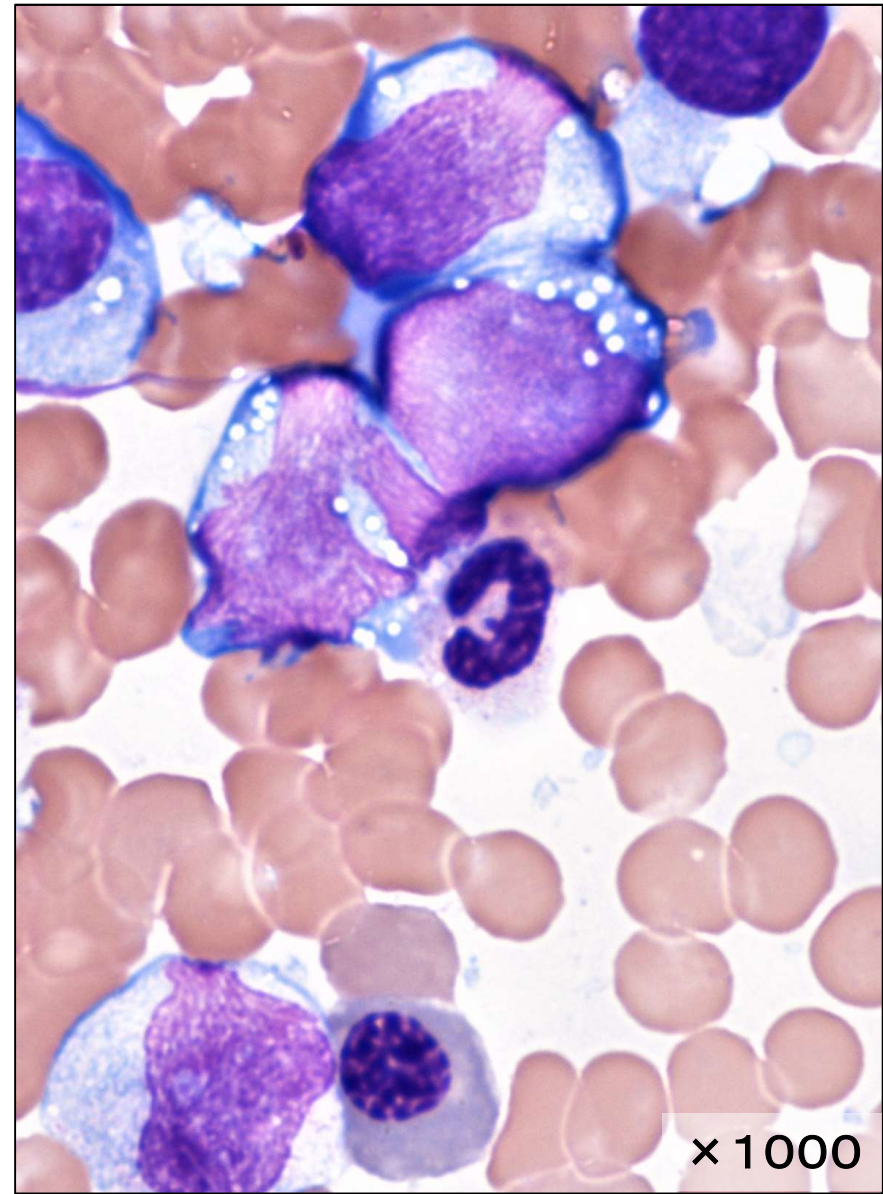
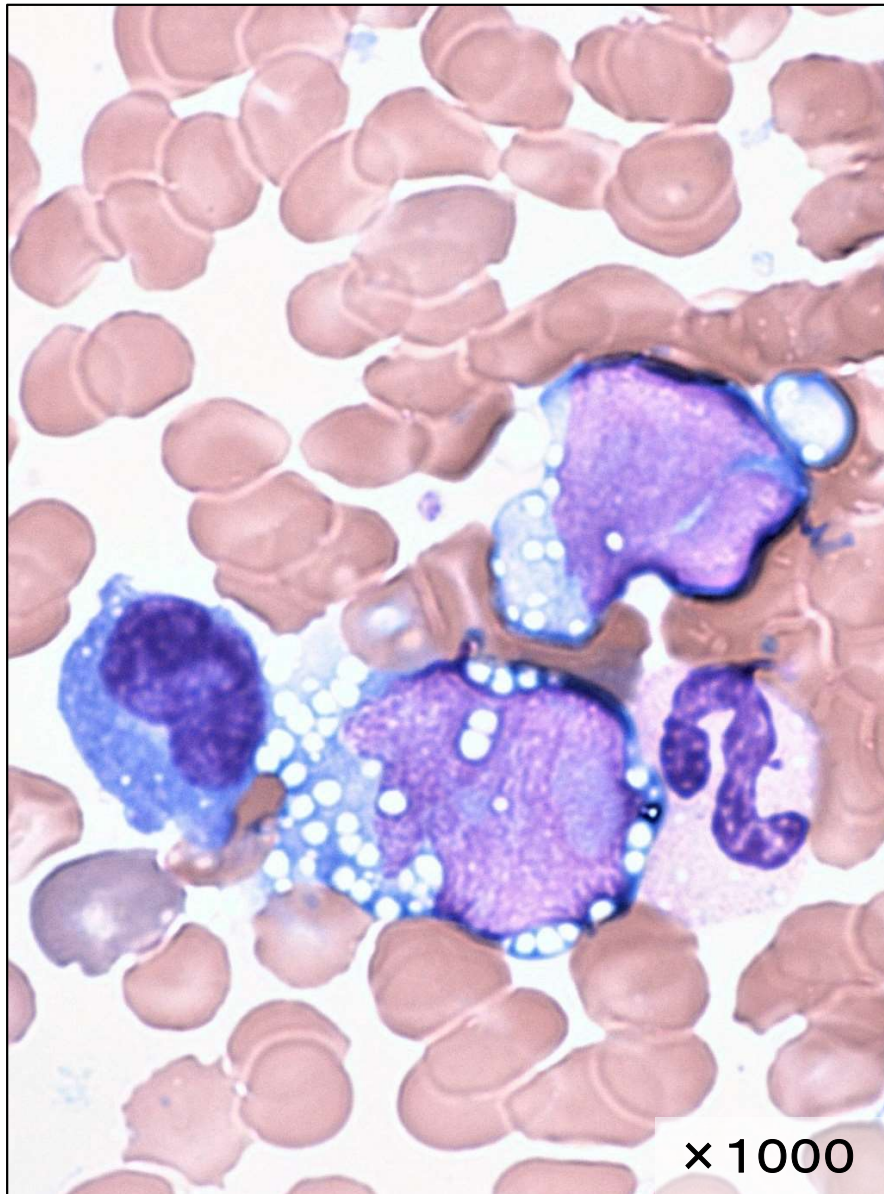
症例3 骨髓像 M-G染色



症例3 骨髓像 M-G染色

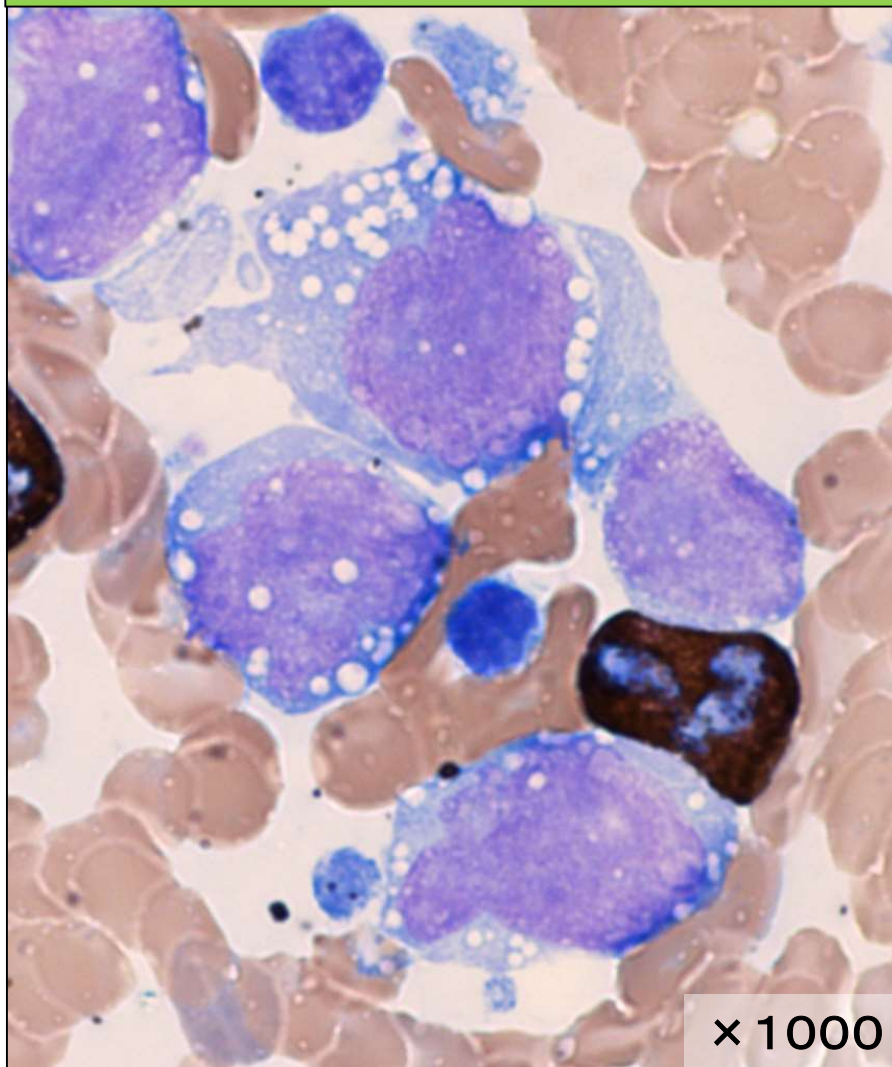


症例3 骨髓像 M-G染色

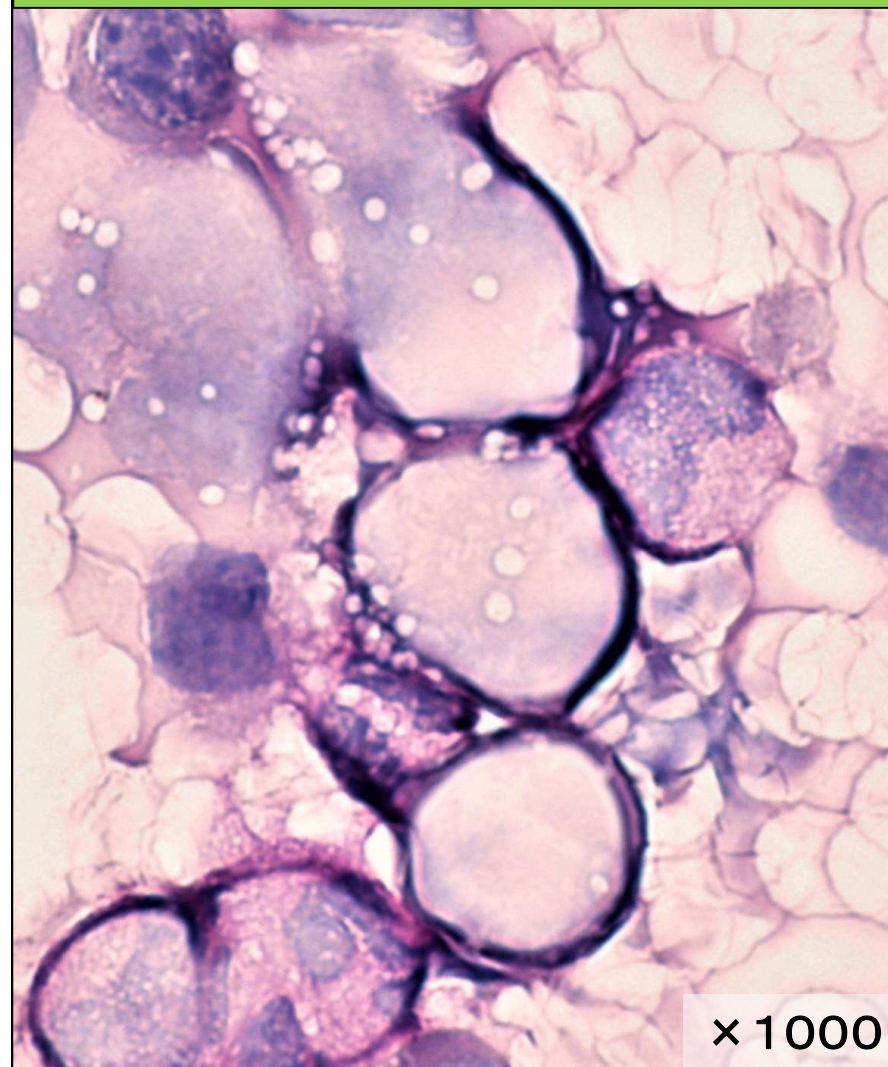


症例3 骨髓像

POD染色
(DAB法)



PAS染色



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3 解説

河原 好絵、高橋 裕之、藤井 聡

旭川医科大学病院 臨床検査・輸血部

日本検査血液学会
COI(利益相反)の開示
筆頭発表者名： 河原 好絵

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3 60歳代 男性

- 【主訴】 発熱、全身倦怠感
- 【現病歴】 前医にて末梢血に異常細胞の出現と脾腫を認め当院血液腫瘍内科に紹介
- 【既往歴】 特記すべき事項なし
- 【内服】 特記すべき事項なし
- 【身体的所見】 身長162.0cm、体重53.3kg、血圧138/85mmHg
脈拍111回/分、体温36.8℃
右季肋部に圧痛(+)、表在リンパ節は触知せず
CT上著明な脾腫・脾梗塞、少量の腹水貯留、
胸部大動脈および肝門部に直径1cm程度の
リンパ節腫大を認める
結膜黄染(+)、蒼白(-)、呼吸音(-)、心雑音(-)

症例3 入院時検査所見

【血液一般】

WBC	34.2 $\times 10^9/L$
RBC	4.89 $\times 10^{12}/L$
Hb	14.6 g/dL
Ht	44.4 %
MCV	90.8 fl
MCH	29.9 pg
MCHC	32.9 g/dL
PLT	79 $\times 10^9/L$

Myelo	4.0 %
Meta	4.0 %
St	15.0 %
Seg	52.0 %
Lym	9.0 %
Mono	7.0 %
Eo	0.0 %
Ba	0.0 %
Other	9.0 %
NRBC	8 /100WBC

【止血・血栓】

PT%	60.0 %
PT-INR	1.23
APTT	24.4 sec
Fbg	368 mg/dL
FDP	47.0 $\mu g/mL$
DD	18.5 $\mu g/mL$
AT	55 %

白血球増多、血小板減少
幼若顆粒球、赤芽球、異常細胞の出現

FDP、DDが高値

症例3 入院時検査所見

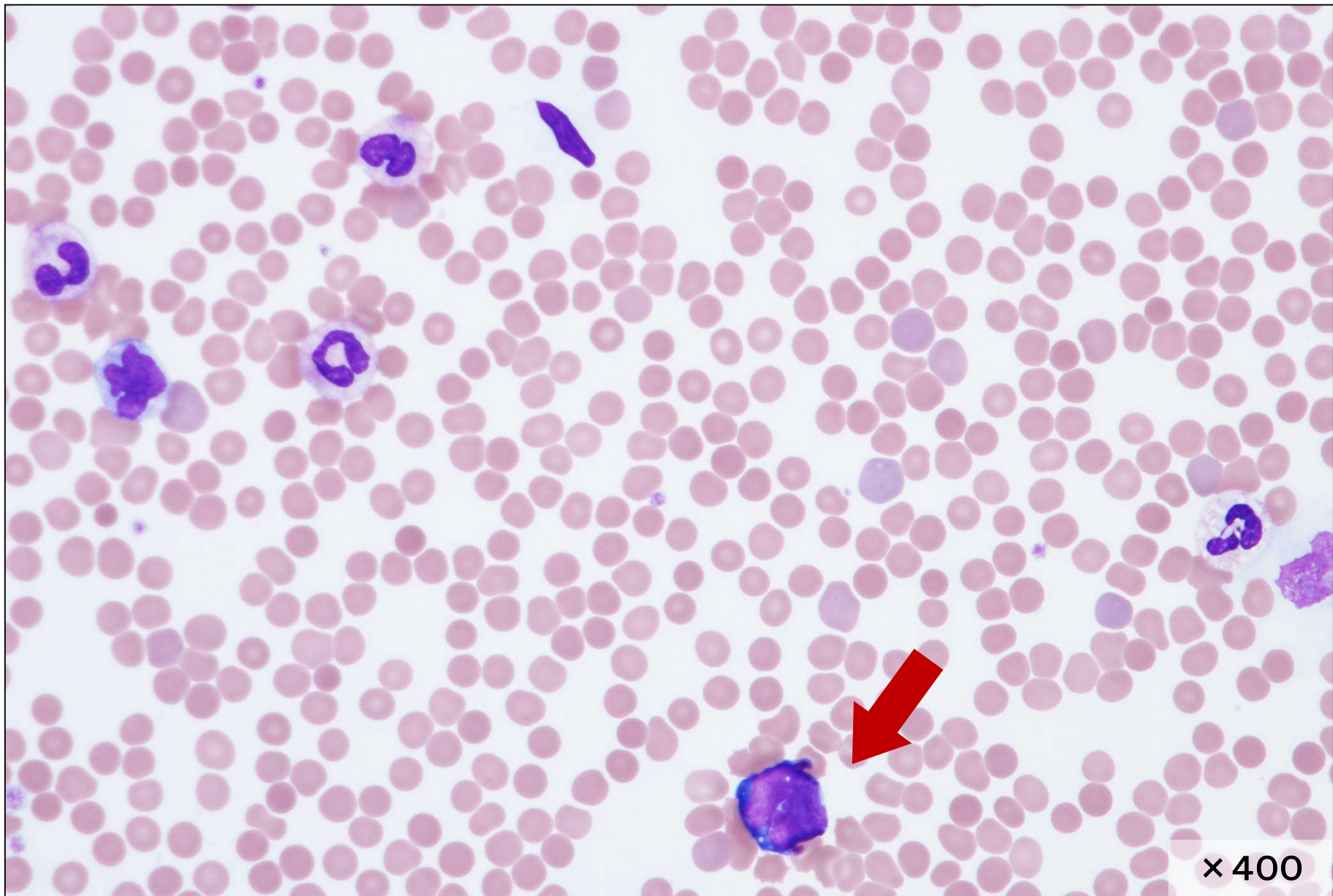
【生化学・免疫】

TP	6.8	g/dL
ALB	3.2	g/dL
T-Bil	6.2	mg/dL
D-Bil	5.1	mg/dL
AST	243	U/L
ALT	163	U/L
LD	3,728	U/L
ALP	999	U/L
Cre	0.86	mg/dL
UA	13.4	mg/dL
UN	39	mg/dL
Na	132	mEq/L
K	4.4	mEq/L
Cl	95	mEq/L

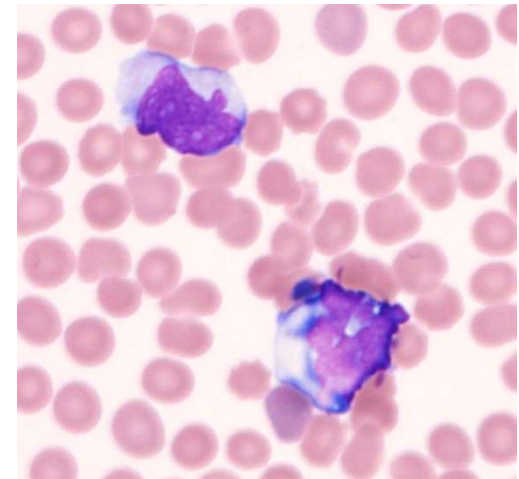
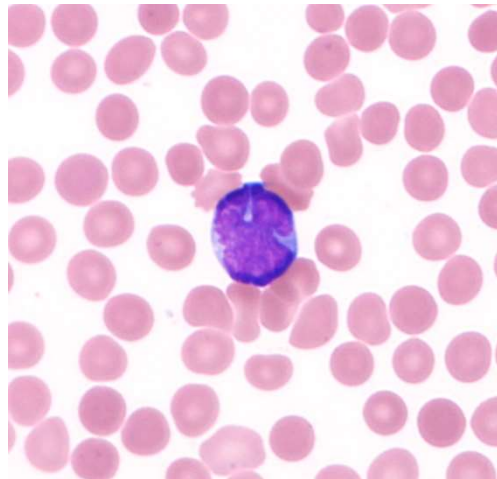
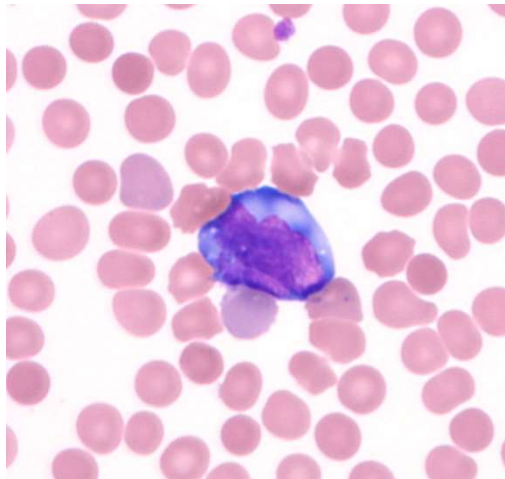
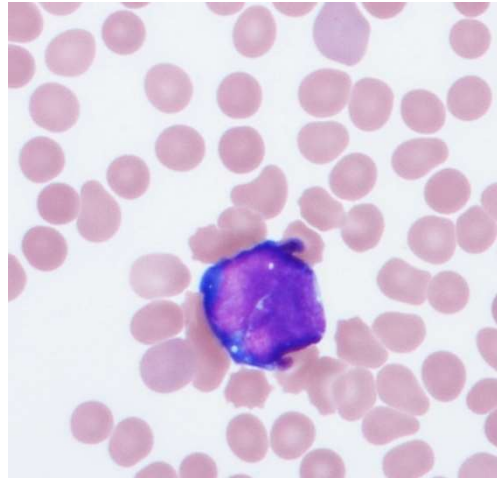
Ca	9.5	mg/dL
IP	1.9	mg/dL
CRP	18.82	mg/dL
IgG	1425.8	mg/dL
IgA	394.2	U/L
IgM	441.5	U/L
β 2MG	4.9	mg/L
FER	333.5	ng/mL
sIL-2R	13,249	U/mL

LD、sIL-2Rが異常高値

症例3 末梢血液像 M-G染色

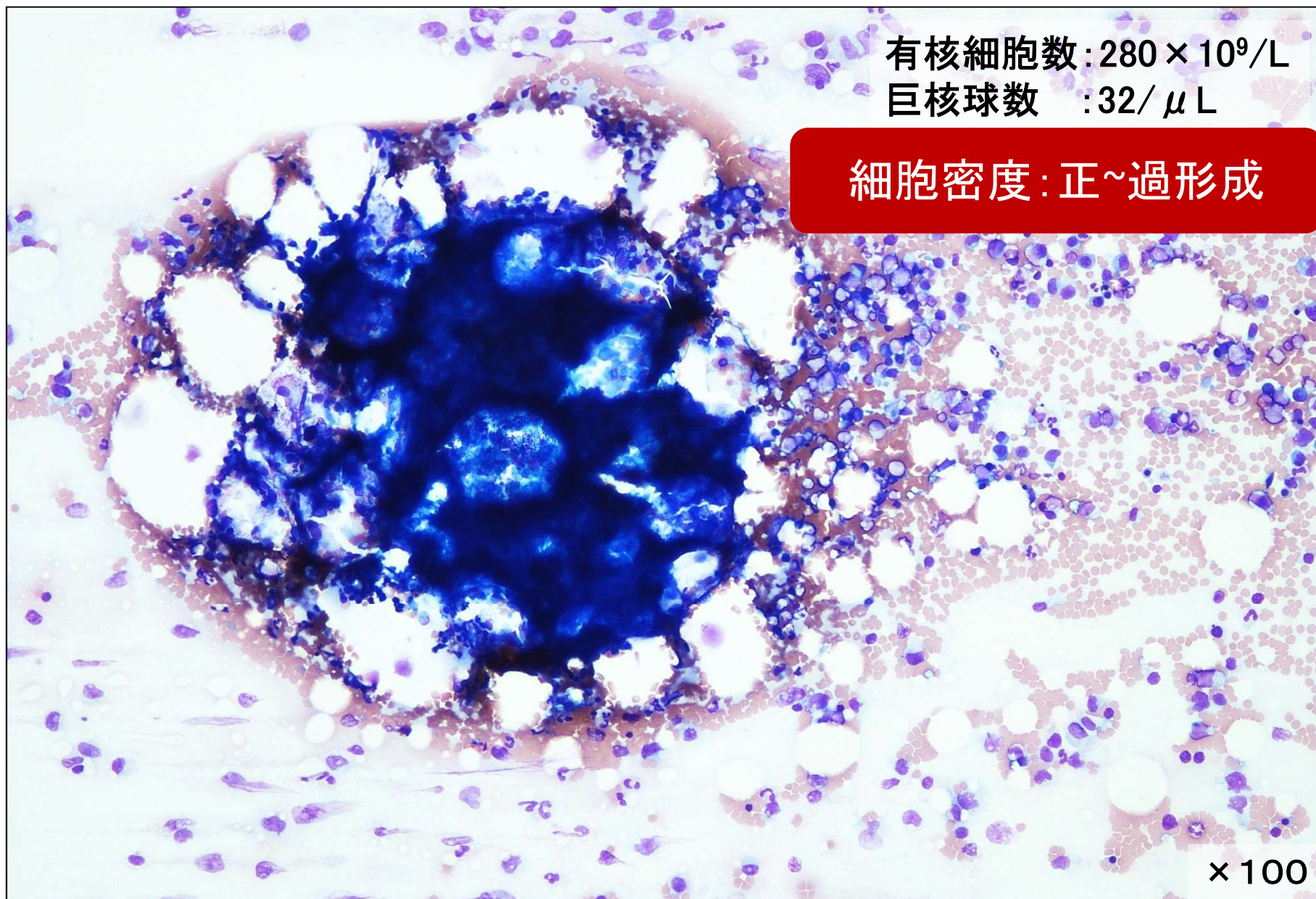


症例3 末梢血液像 M-G染色

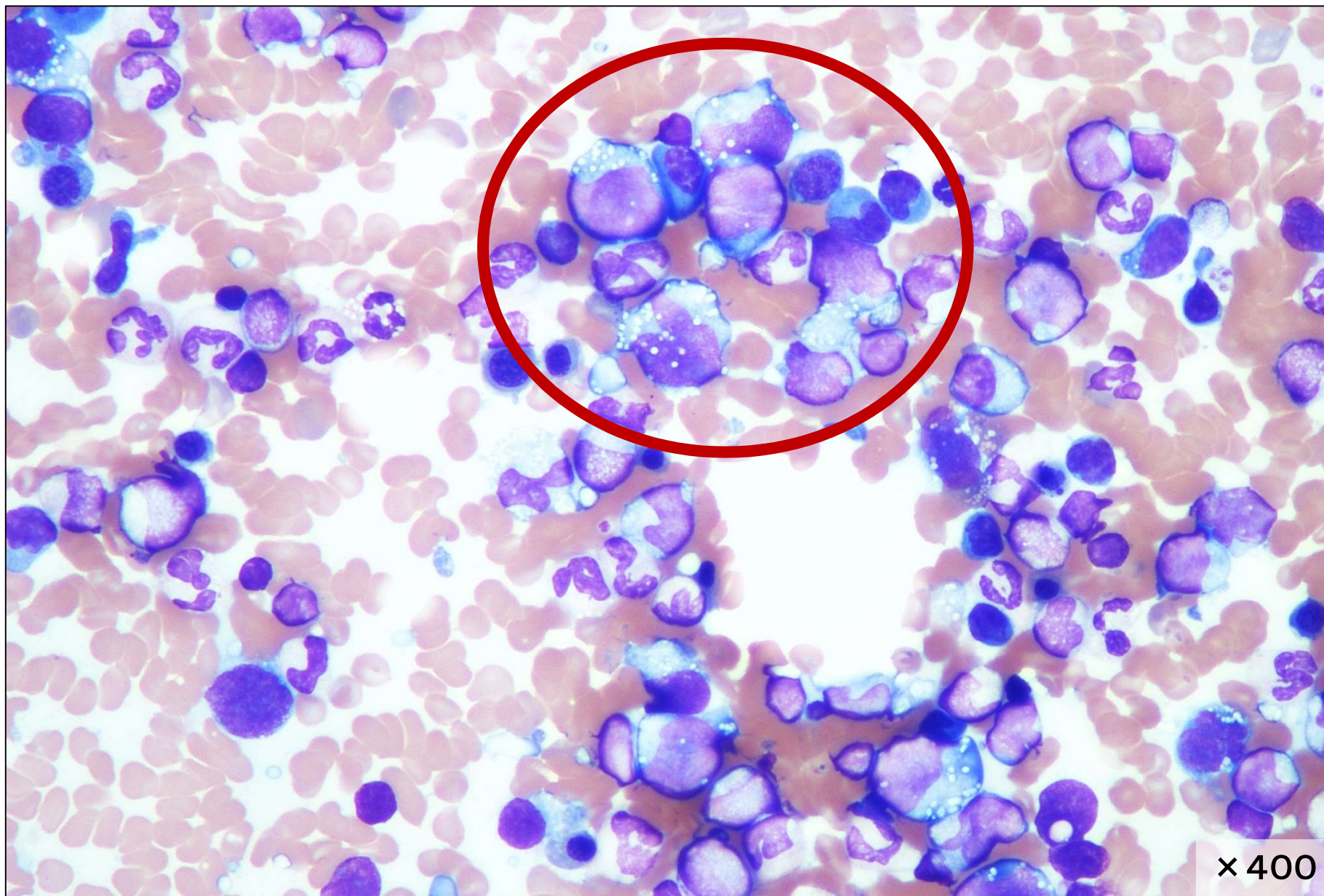


中～大型で、核形不整の異常細胞が認められる(約9%)

症例3 骨髓像 M-G染色

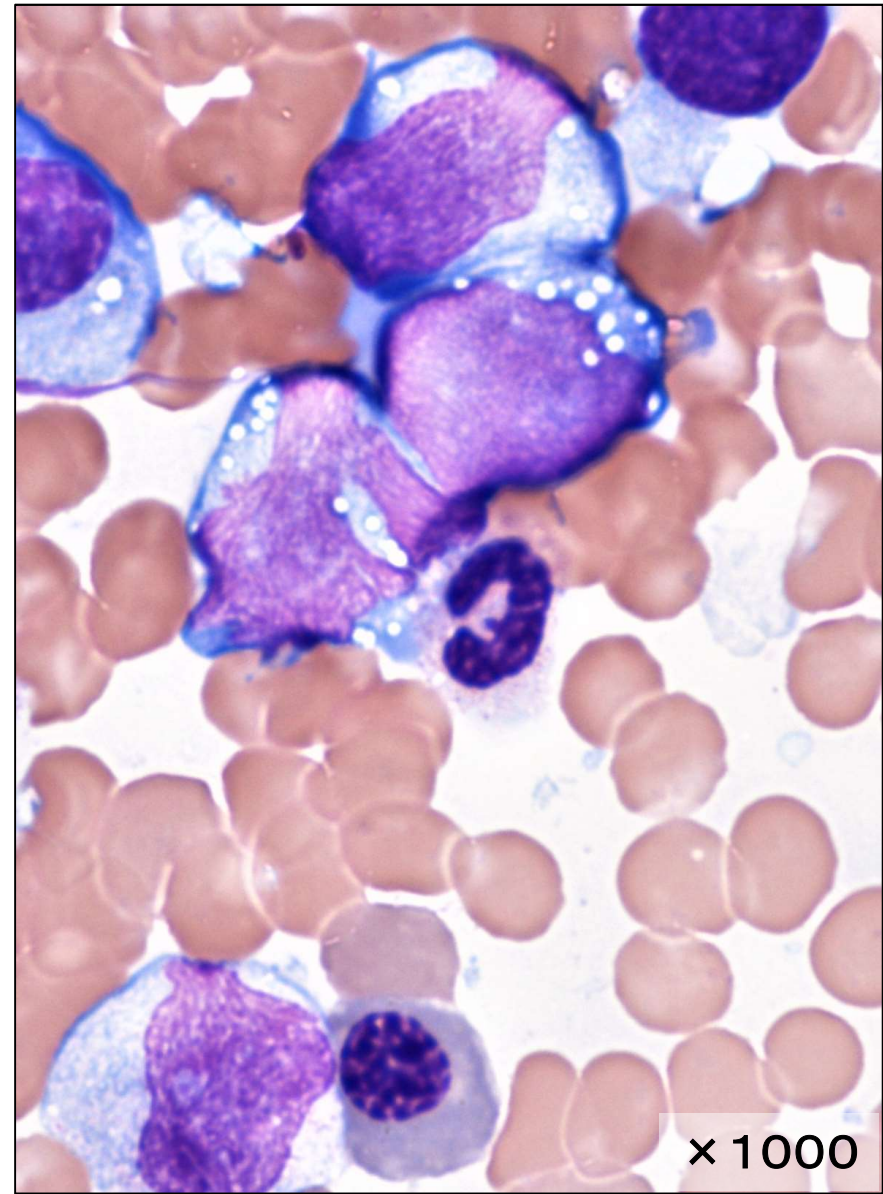
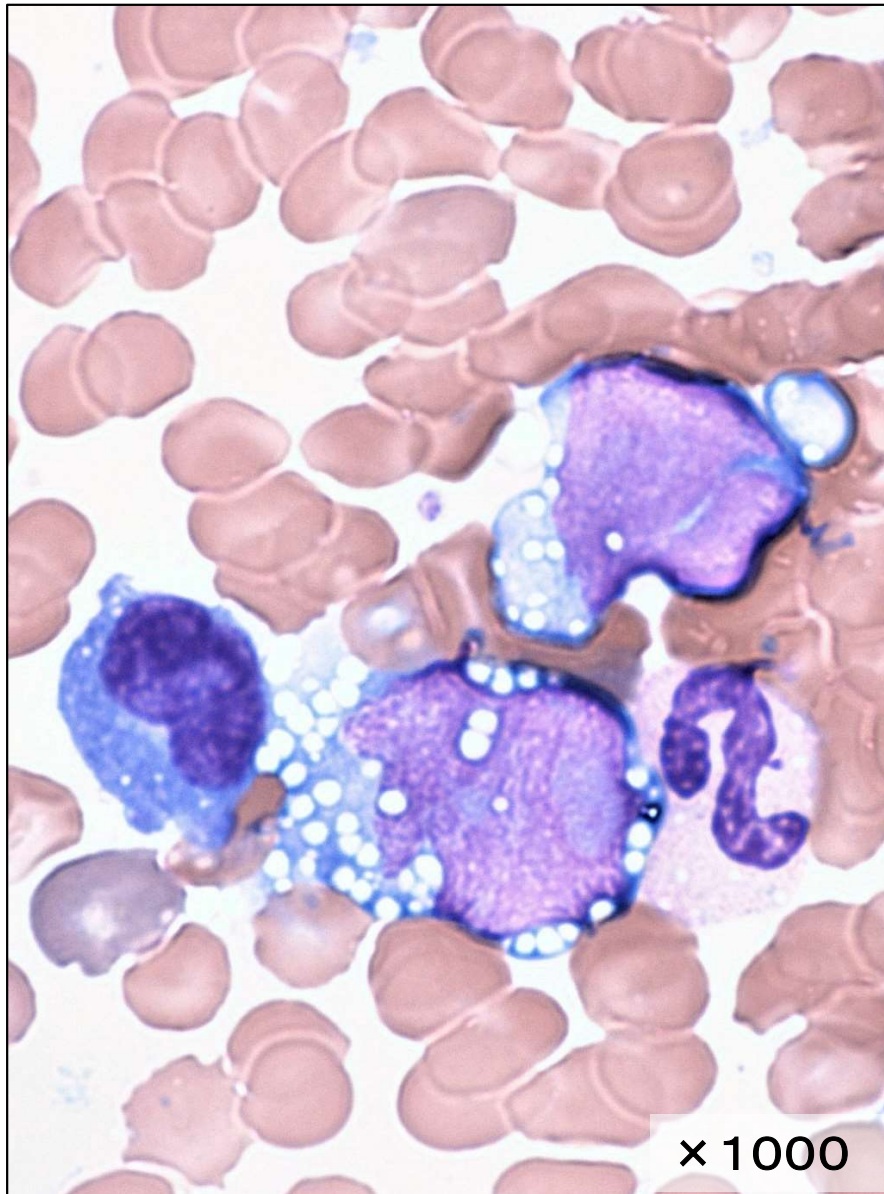


症例3 骨髓像 M-G染色



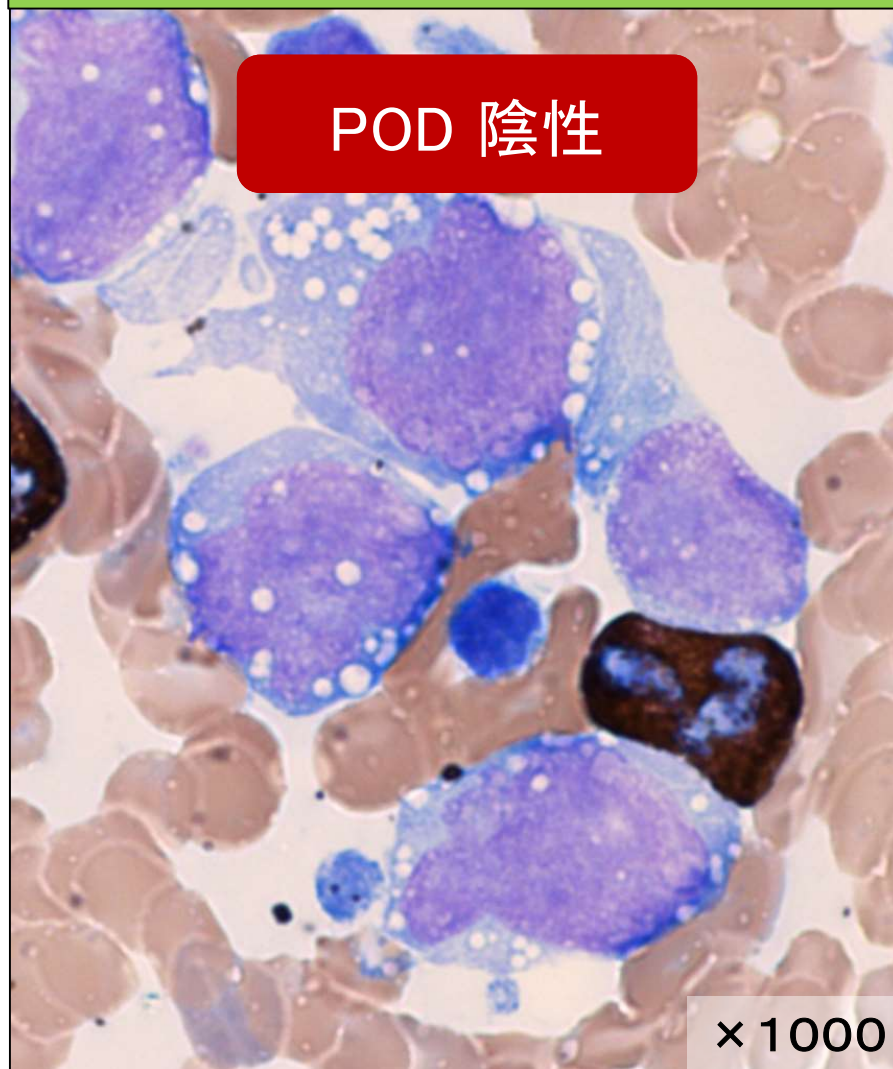
× 400

症例3 骨髓像 M-G染色

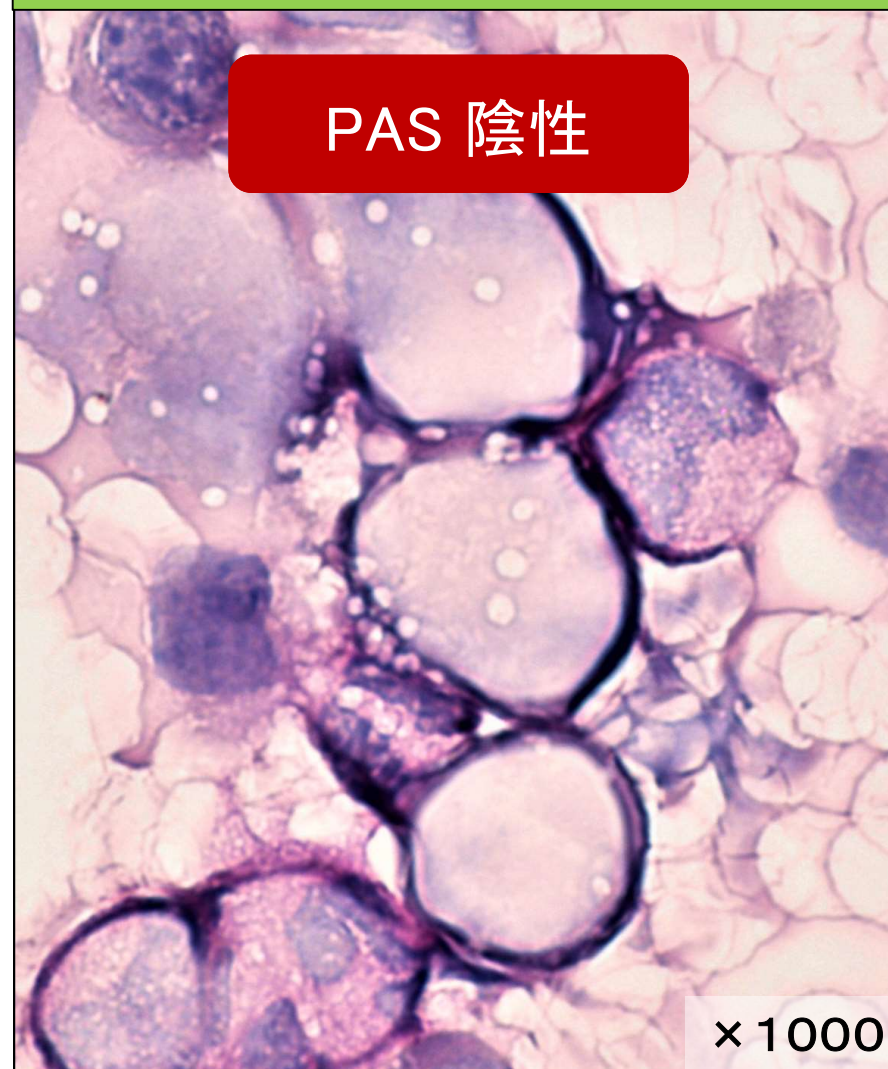


症例3 骨髓像

POD染色
(DAB法)



PAS染色



症例3 骨髓検査

骨髓像		結果	単位
顆粒球系	芽球		%
	骨髓芽球	0.8	%
	前骨髓球	1.2	%
	骨髓球	3.6	%
	後骨髓球	6.2	%
	桿状核球	9.2	%
	分葉核球	16.8	%
	好酸球系		
	骨髓球	0.2	%
	後骨髓球	0.0	%
	桿状核球	0.0	%
	分葉核球	0.2	%
	好塩基球	0.4	%
	分裂像(顆粒球系)		
単球系	単芽球	0.0	%
	前単球	0.0	%
	単球	2.8	%
マクロファージ		0.2	%
リンパ球系	リンパ芽球	0.0	%
	リンパ球	7.2	%
形質細胞		1.2	%
赤芽球系	前赤芽球	0.4	%
	好塩基性赤芽球	1.6	%
	多染性赤芽球	26.2	%
	正染性赤芽球	1.4	%
	分裂像(赤芽球系)		
M(顆粒球系): E(赤芽球系)比		1.28	
肥満細胞		0.0	%
その他		20.4	%
カウント数		500	

- 細胞密度は正～過形成
- 大型の異常細胞が約20%認められる

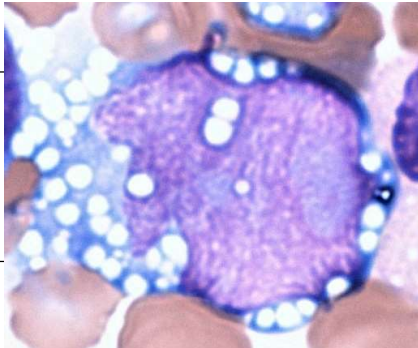
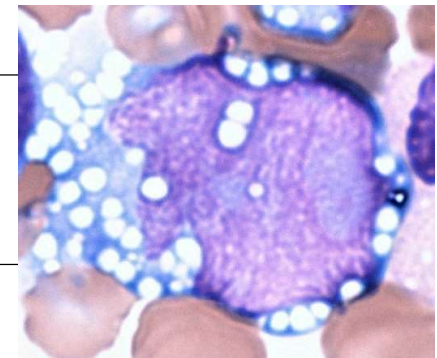
- ✓ 異常細胞の大きさは大型、N/C比は60～80%、核形は不整、核網は繊細～顆粒状で大きく明瞭な核小体が認められる。
- ✓ 細胞質は好塩基性、細胞辺縁は不整で、細胞質内および核に空胞変性が認められる。POD染色、PAS染色はいずれも陰性。

症例3 骨髓所見シート

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)	不整が著しい			
(4) クロマチンの性状	網状繊細	顆粒状	粗剛	塊状
(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	空胞変性がみられる(核にも)		
(7) その他(集簇性の有無など)				

A microscopic image of a cell, likely a lymphocyte, showing a large, irregularly shaped nucleus with a prominent, dark, clumped nucleolus. The cytoplasm is visible around the nucleus, and there are some granules or vacuoles present. The overall appearance is consistent with the description of a cell with a large nucleus and prominent nucleoli.

症例3 考えられる疾患

- 悪性リンパ腫

異常細胞 (Other cell) は、リンパ腫細胞様

POD (－)

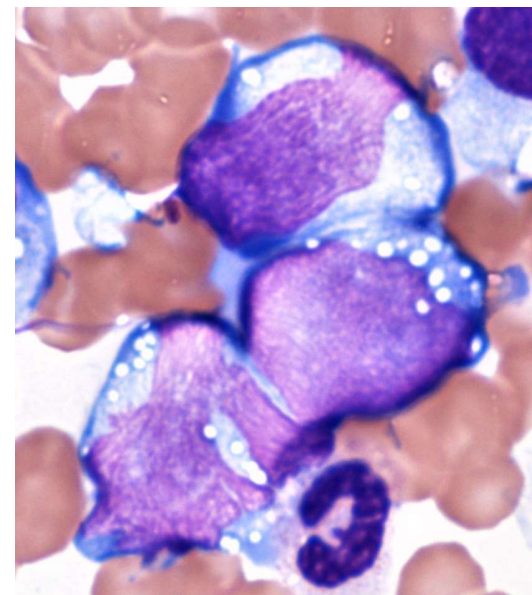
核網は繊細～顆粒状で、大きく明瞭な核小体 (＋)

細胞質内および核に空胞変性がみられる

- リンパ芽球性白血病/リンパ腫

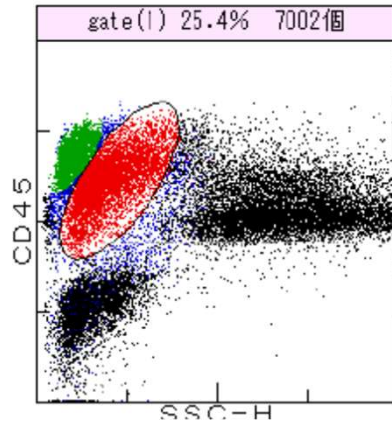
異常細胞 (芽球?) は20%以上

細胞表面マーカーなどで、
異常細胞の系統を検索する必要がある



症例3 FCM(骨髓)

CD45ゲーティング

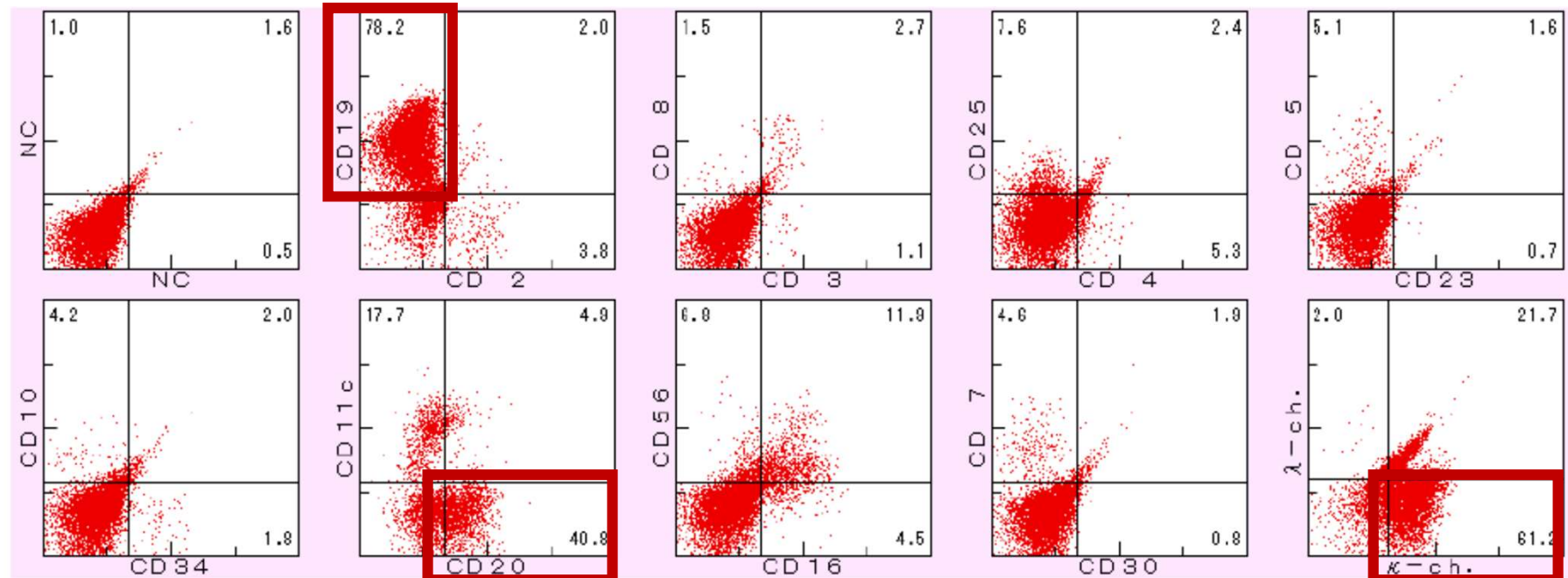


CD45弱陽性～陽性

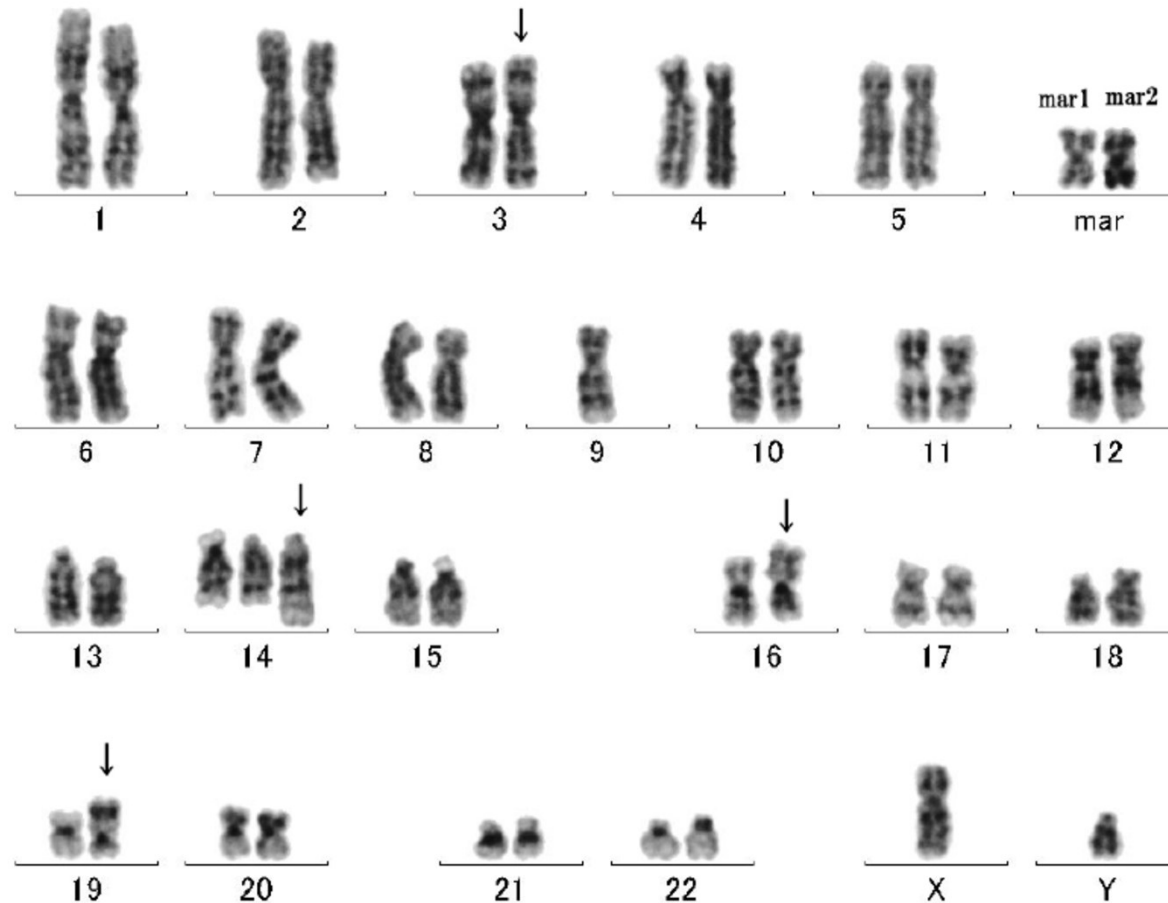
陽性: CD19、CD20、 κ 鎖

陰性: CD5、CD10、CD30

⇒ 成熟B細胞



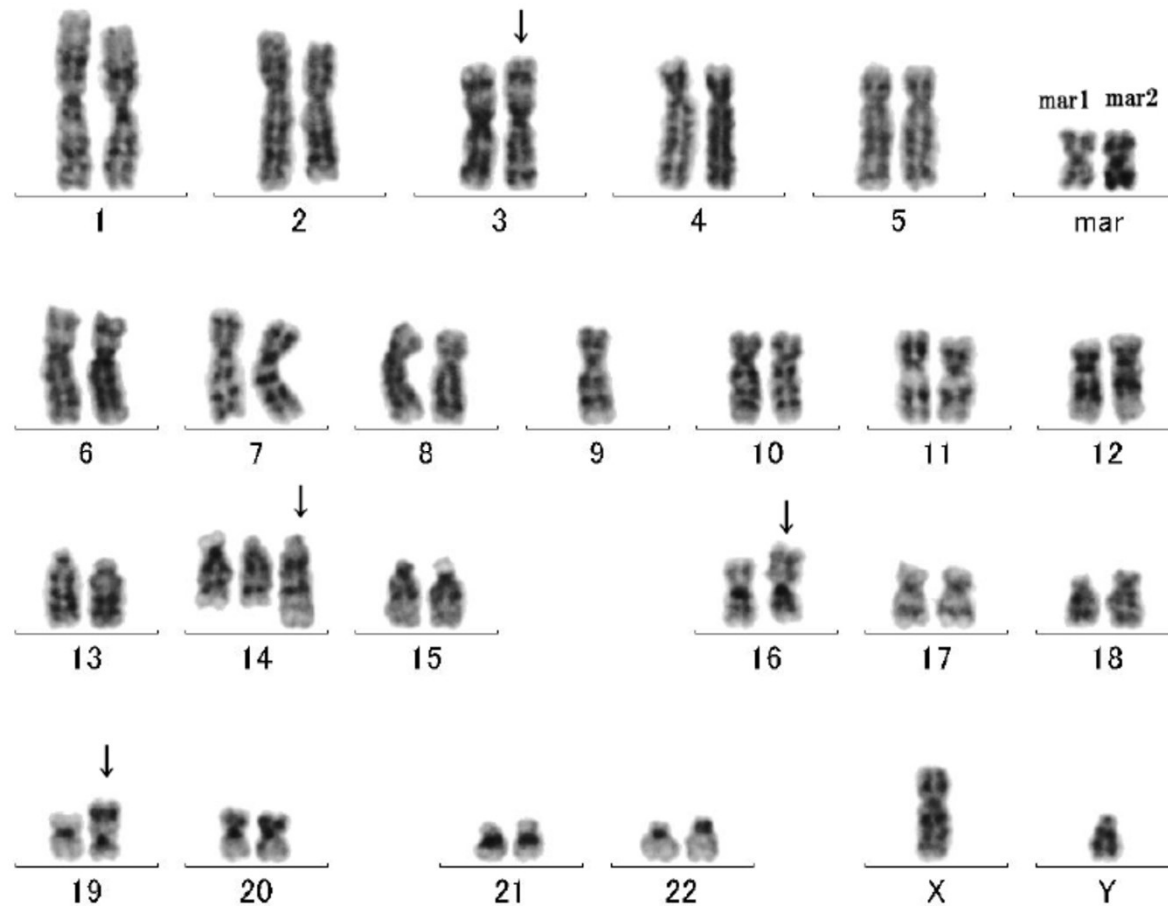
症例3 染色体検査(G-Band)



A : 48,XY,add(3)(q11?),-9,+14,add(14)(q32),add(16)(q11?),
add(19)(p13.1),+mar1,+mar2 [12/20]

B : 47~48,XY,・・・核型不一致 [8/20]

症例3 染色体検査(G-Band)

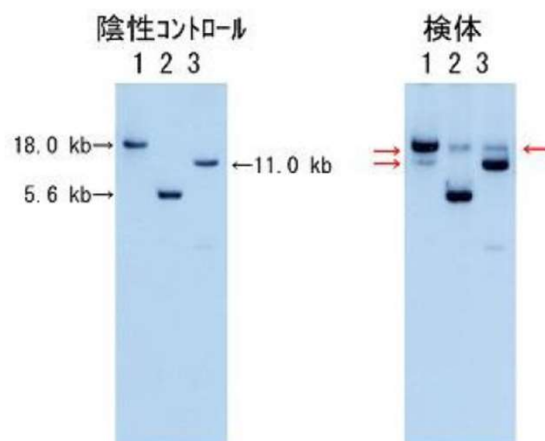


14q32 (IgH) 領域が関与した染色体異常である可能性がある

症例3 遺伝子検査(骨髓)

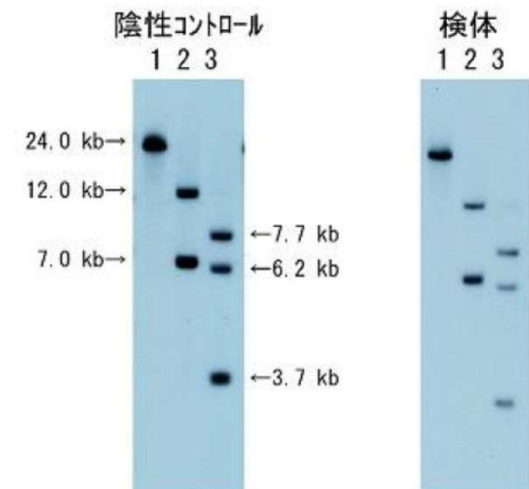
検査項目	IG(H) JH(サ ⁺ ン)
結 果	<u>遺伝子再構成を認めました。</u>

検査項目	TCR C β 1(サ ⁺ ン)
結 果	遺伝子再構成を認めませんでした。



← : 再構成バンド			
プロンプ: JH			
レーン	1	2	3
制限酵素	EcoR I	BamH I +Hind III	Hind III
バンドサイズ (←)	18.0 kb	5.6 kb	11.0 kb

<方法>	
	DNA抽出
	制限酵素処理
	電気泳動
	サザントランスファー
	ハイブリダイゼーション
	化学発光検出
	判定



← : 再構成バンド			
プロンプ: CT β			
レーン	1	2	3
制限酵素	BamH I	EcoR V	Hind III
バンドサイズ (←)	24.0 kb	12.0 kb 7.0 kb	7.7 kb 6.2 kb 3.7 kb

<方法>	
	DNA抽出
	制限酵素処理
	電気泳動
	サザントランスファー
	ハイブリダイゼーション
	化学発光検出
	判定

IG(H)遺伝子再構成を認めた

症例3 ウィルス検査

EBV VCA IgG 40 倍

EBV VCA IgM <10 倍

EBV EADR IgG <10 倍

EBV EBNA 40 倍

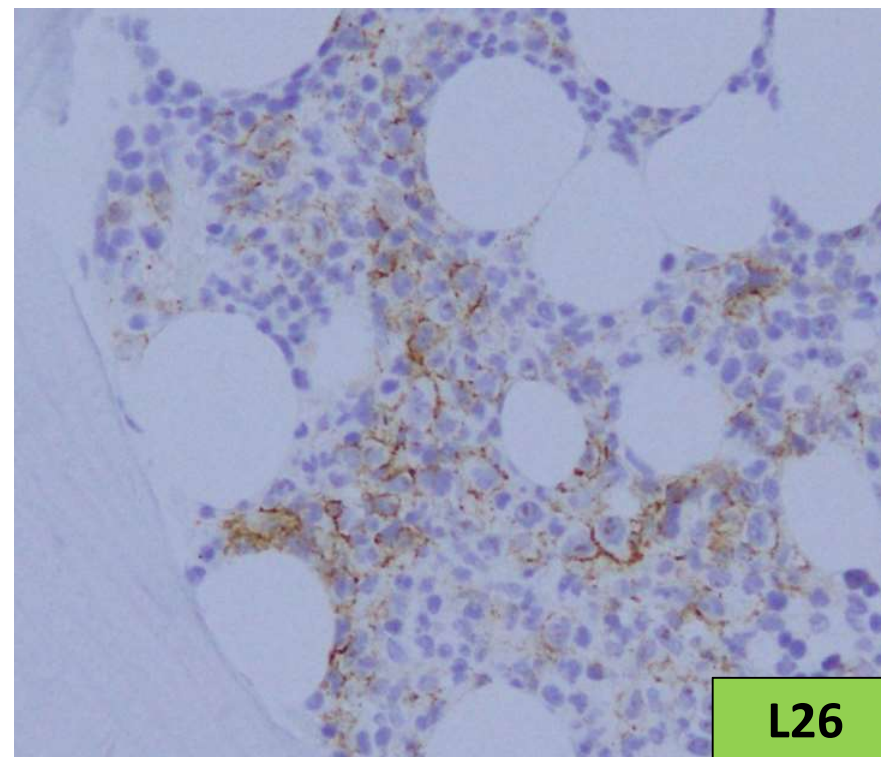
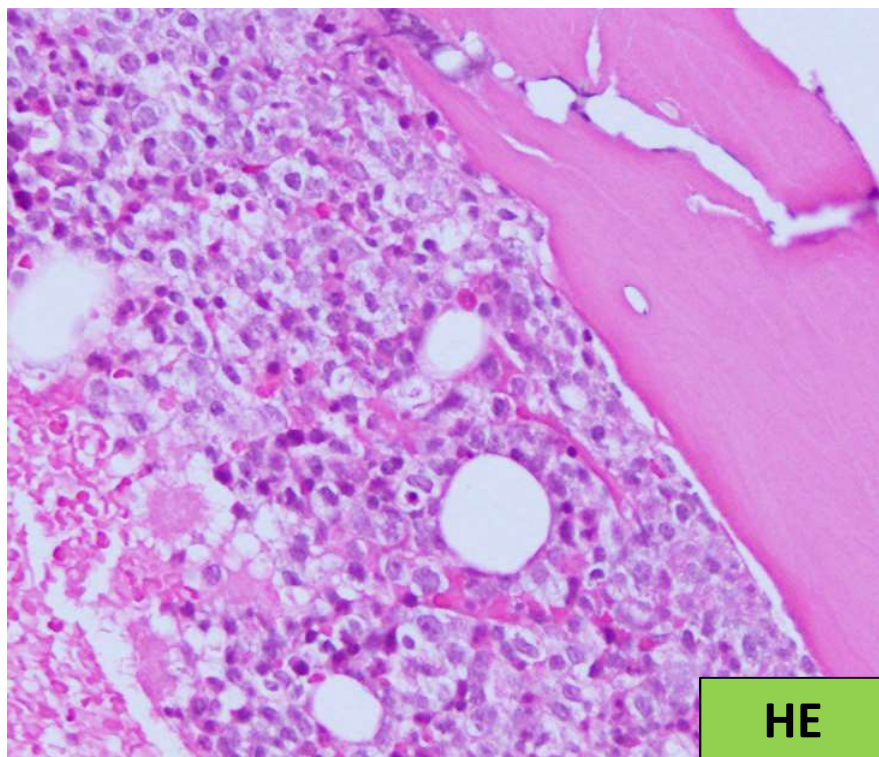
CMV IgG 25 倍

CMV IgM <10 倍

HTLV-1 Ab (－)

EBウィルス既感染と考えられる

症例3 骨髓生検



- ◆ 核縁不整でクロマチン粗造、核小体明瞭な大型異型リンパ球がmonotonousに増殖
- ◆ CD10陰性、CD20・CD79a・bcl-2・bcl-6・MUM1陽性

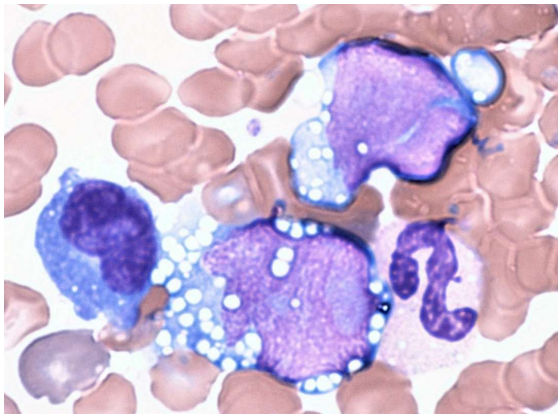
症例3 まとめ

末梢血

白血球増多、血小板減少、**異常細胞の出現**
血清LD、sIL-2Rの異常高値

骨髓血

細胞密度は正～過形成



Other cell 20.4%

大きさは大型、N/C比は60～80%、核形は不整
核網は繊細～顆粒状で大きく明瞭な核小体(+)
細胞質は好塩基性、細胞辺縁は不整
細胞質内および核に空胞変性(+)
POD染色(-)、PAS染色(-)

骨髓FCM

CD45弱陽性～陽性、CD5(-)、CD10(-)
CD19(+)、CD20(+)、smIg κ (+)

病理 (免疫染色)

CD10陰性、CD20・CD79a・bcl-2・bcl-6・MUM1陽性

症例3 診断

びまん性大細胞型B 細胞リンパ腫

Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified

(DLBCL, NOS)

non-Germinal center B-cell type

症例3 分類

● WHO2008

- Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS
- T cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma
- Primary DLBCL of the central nervous system (CNS)
- Primary cutaneous DLBCL, leg type
- Epstein-Barr virus (EBV)+ DLBCL of the elderly

Common morphologic variants

Centroblastic
Immunoblastic
Anaplastic

Rare morphologic variants

Molecular subgroups

Germinal centre B-cell-like(GCB)
Activated B-cell-like(ABC)

Immunohistochemical subgroups

CD5-positive DLBCL
Germinal centre B-cell-like(GCB)
Non-Germinal centre B-cell-like

分子学的分類に！

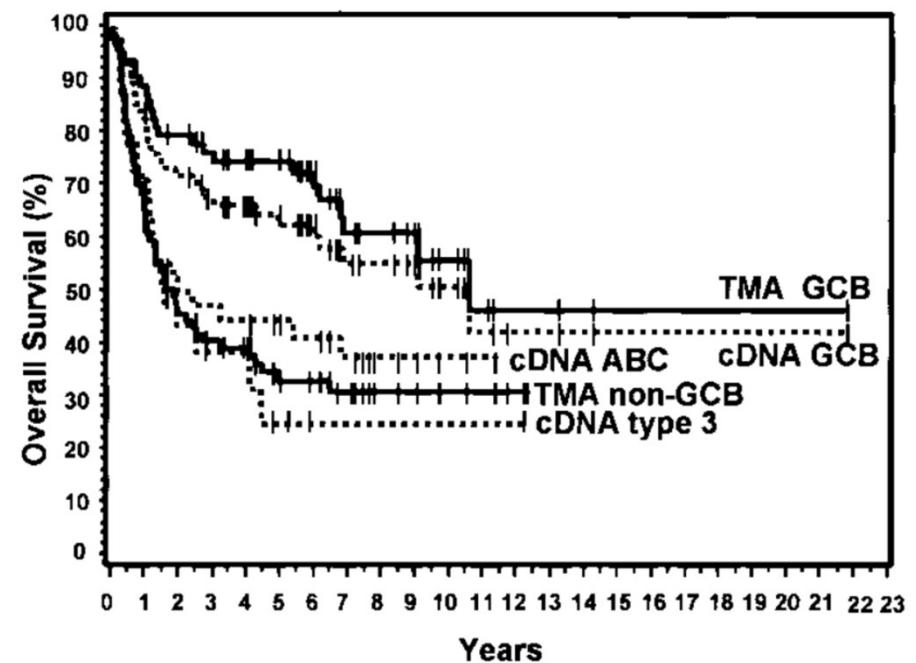
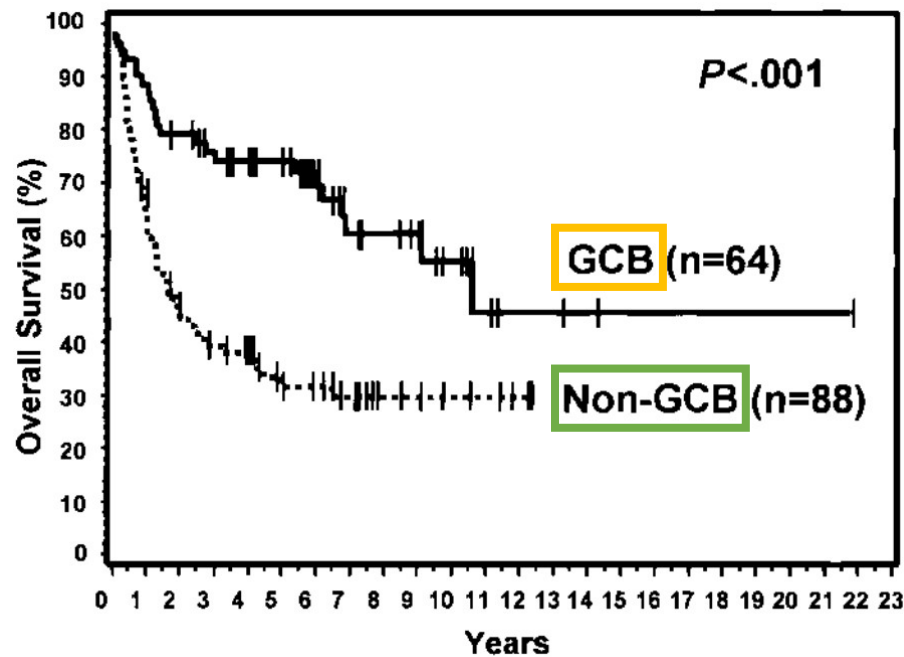
● WHO2016

- Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS
 - Germinal center B-cell type*
 - Activated B-cell type*
- T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
- Primary DLBCL of the central nervous system (CNS)
- Primary cutaneous DLBCL, leg type
- EBV1 DLBCL, NOS*
- EBV1 mucocutaneous ulcer*

*Changes from the 2008 classification.

症例3 分類

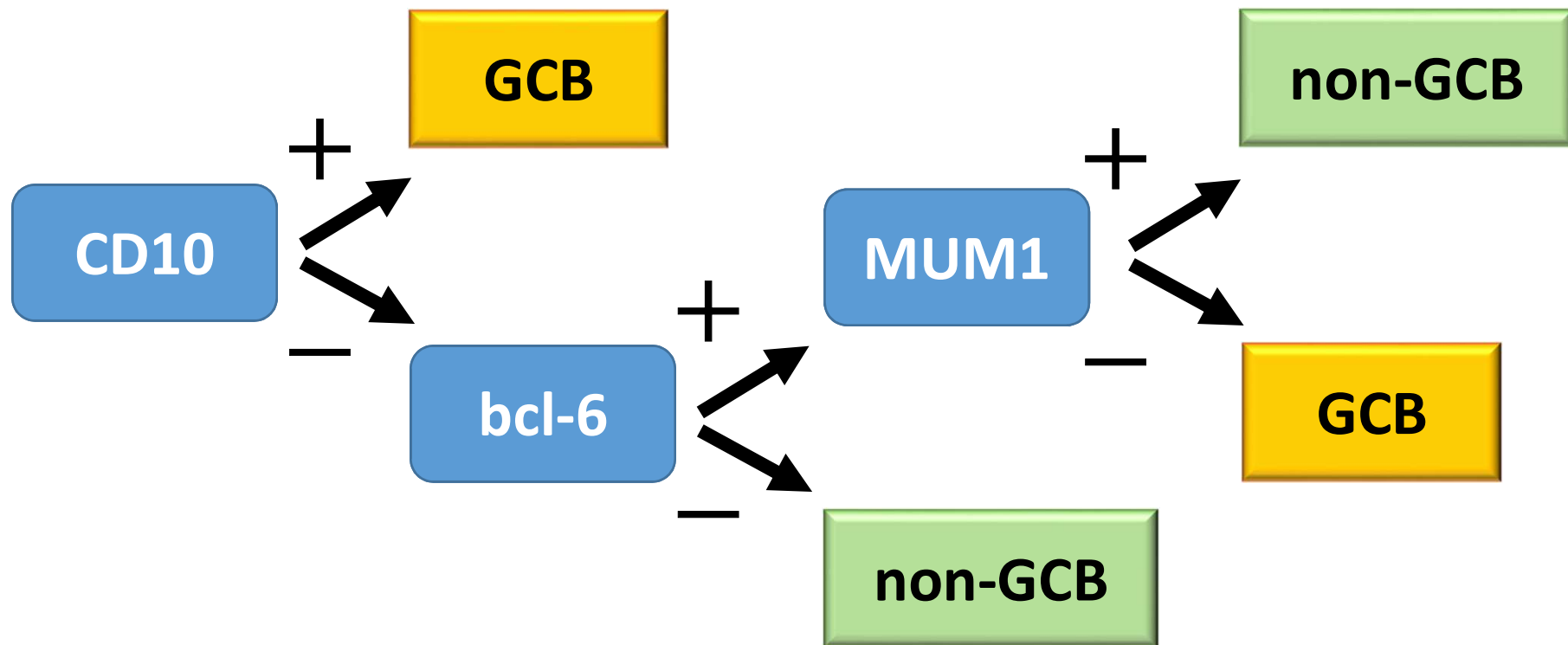
OS curves and TMA classification



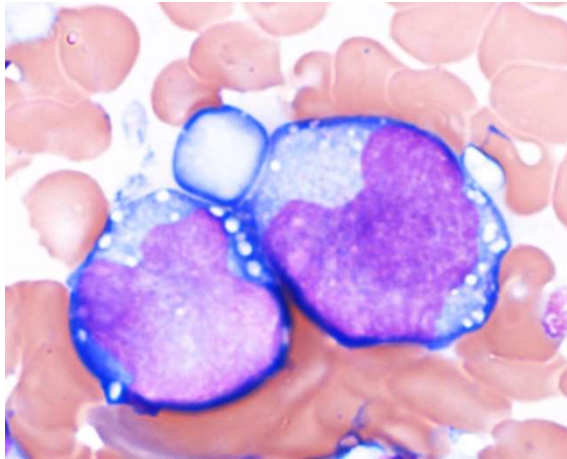
- (A) OS curves using the TMA (the tissue microarray) classification of GCB versus non-GCB.
- (B) TMA classification of GCB versus non-GCB compared to the cDNA classification of GCB, ABC, and type 3.

症例3 分類

免疫染色による“GCB”と“non-GCB”の分類



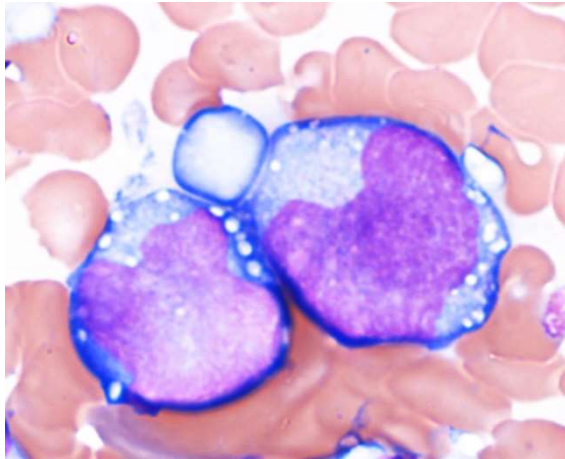
症例3 鑑別が必要な疾患



- ✓ 大型、N/C比60～80%
- ✓ 核形不整
- ✓ 核網織細～顆粒状
- ✓ 明瞭な核小体
- ✓ 好塩基性の細胞質
- ✓ 細胞質内や核に空胞変性

悪性度による分類	病型
低悪性度	Follicular lymphoma MALT lymphoma Lymphoplasmacytic lymphoma
中悪性度	Follicular lymphoma Mantle cell lymphoma Diffuse large B-cell lymphoma
高悪性度	Burkitt lymphoma

症例3 鑑別が必要な疾患



- ✓ 大型、N/C比60～80%
- ✓ 核形不整
- ✓ 核網織細～顆粒状
- ✓ 明瞭な核小体
- ✓ 好塩基性の細胞質
- ✓ 細胞質内や核に空胞変性

バーキットリンパ腫 Burkitt lymphoma: BL

WHO2008

- *c-myc*遺伝子(8q24)と免疫グロブリン(*Ig*)遺伝子の相互転座に起因する高悪性度B細胞性腫瘍
- 定型的な形態・免疫学的マーカー、遺伝子異常がすべて揃ったものをBLとし、そうでないものはintermediate DLBCL/BL、もしくはDLBCLに含める

症例3 分類

● WHO2008

- Burkitt lymphoma
- B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma
- B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma



中間型 DLBCL/BLが
より細かく！

● WHO2016

- Burkitt lymphoma
- Burkitt-like lymphoma with 11q aberration*
- High-grade B-cell lymphoma, with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements*
- High-grade B-cell lymphoma, NOS*
- B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma

*Changes from the 2008 classification.

WHO2016における変更点

- **Burkitt-like lymphoma with 11q aberration**

バーキットリンパ腫によく類似するが、*MYC*遺伝子再構成が認められないもの(暫定)

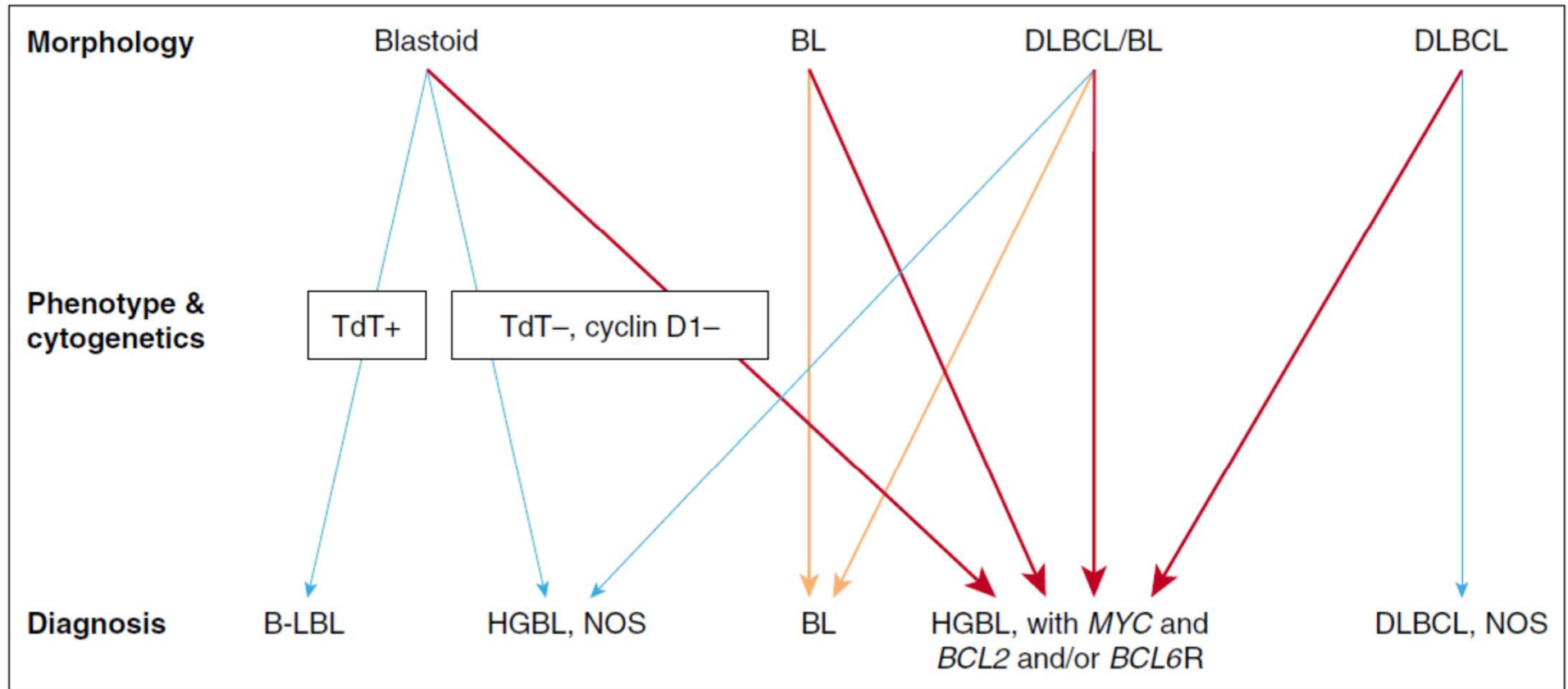
- **High-grade B-cell lymphoma, with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* translocations**

*MYC*遺伝子と*BCL2*遺伝子または*BCL6*遺伝子の相互転座“ダブル/トリプルヒット”を認めるB細胞リンパ腫(濾胞性リンパ腫とリンパ芽球性リンパ腫を除く)

- **High-grade B-cell lymphoma, NOS**

DLBCLとバーキットリンパ腫の間の特徴を持つ分類不能B細胞リンパ腫
芽球性の大型B細胞リンパ腫
*MYC*遺伝子、*BCL2*遺伝子、*BCL6*遺伝子の転座がみられない症例

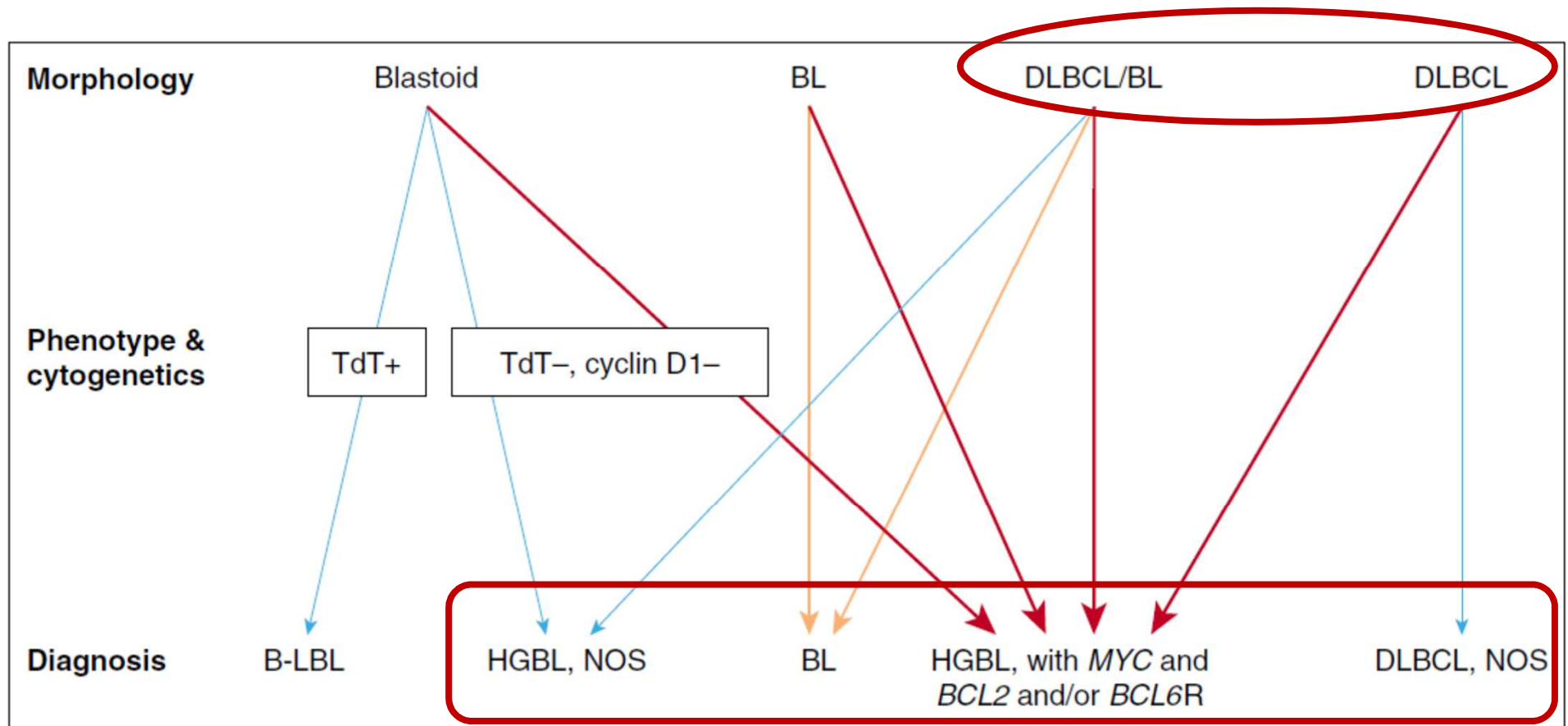
HBCLsへの診断アプローチ



→ BL表現型、BCL2またはBCL6再構成を伴わないMYC再構成を有する症例

→ MYCおよびBCL2および/またはBCL6再構成を有する症例

HBCLsへの診断アプローチ



- ➡ BL表現型、BCL2またはBCL6再構成を伴わないMYC再構成を有する症例
- ➡ MYCおよびBCL2および/またはBCL6再構成を有する症例

鑑別診断には、MYC再構成の有無を確認する必要がある

症例3 経過

- ・肝機能障害のため、mPSLパルス療法にて治療開始
- ・その後、R-CHOP療法を開始し、改善傾向
- ・LD上昇、意識障害などが出現、病勢悪化
 - 中枢神経に浸潤
- ・診断から約5か月後に永眠

症例3 結語

- ◆ 末梢血および骨髄に異常細胞が出現したびまん性大細胞性B細胞リンパ腫(DLBCL)の症例を経験した。
- ◆ DLBCLはNHLの中で最も頻度が高く、他のリンパ腫から進展する例など、様々な病態を示す不均一な疾患群である。
- ◆ 本症例は、骨髄中に異常細胞が20%程度認められたこと、空胞変性などの形態的特徴から、リンパ芽球性白血病/リンパ腫や悪性度の高いアグレッシブリンパ腫(バーキットリンパ腫など)との鑑別が必要と思われた。