

第19回 検査血液学会学術集会 ケースカンファレンス

症例 2

症例 2 入院時検査所見

〔血液一般〕

WBC	6.6	$\times 10^9$ /L
RBC	3.46	$\times 10^{12}$ /L
Hb	10.6	g/dL
Hct	31.8	%
PLT	19	$\times 10^9$ /L
Reti	2.37	%
Pro	0.5	%
Myelo	1.0	%
Meta	7.5	%
St	14.0	%
Seg	38.0	%
Eo	0.0	%
Baso	0.5	%
Mono	5.0	%
Lym	29.0	%
Other	4.5	%
NRBC	0.5/100	WBC

〔止血・血栓〕

PTs	13.6	秒
PT%	69	%
PT-INR	1.17	
APTT	46.1	秒
Fbg	151	mg/dL
D-D	15.3	μ g/mL
FDP	18.0	μ g/mL

〔生化学〕

TP	6.4	g/dL
ALB	2.9	g/dL
LD	474	U/L
AST	90	U/L
ALT	30	U/L
ALP	1044	U/L
T-Bil	1.1	mg/dL
D-Bil	0.3	mg/dL
BUN	10.7	mg/dL
Cre	0.72	mg/dL
CRP	6.08	mg/dL
フェリチン	682	ng/mL

症例 2 70歳代 男性

主訴 : 発熱

既往歴 : 胃癌手術後

(化学療法および放射線治療歴なし)

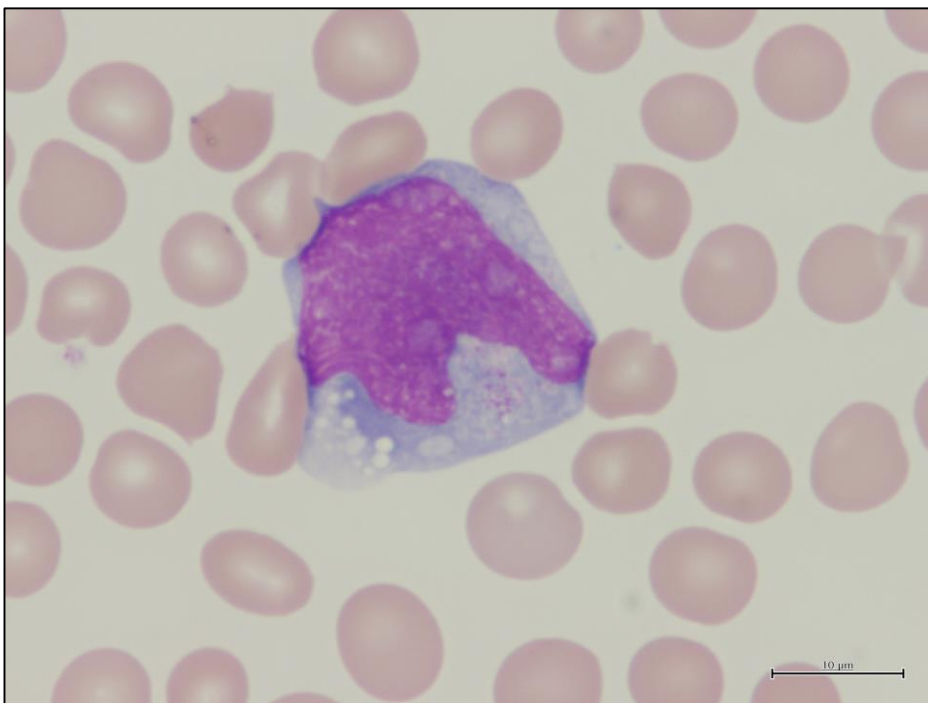
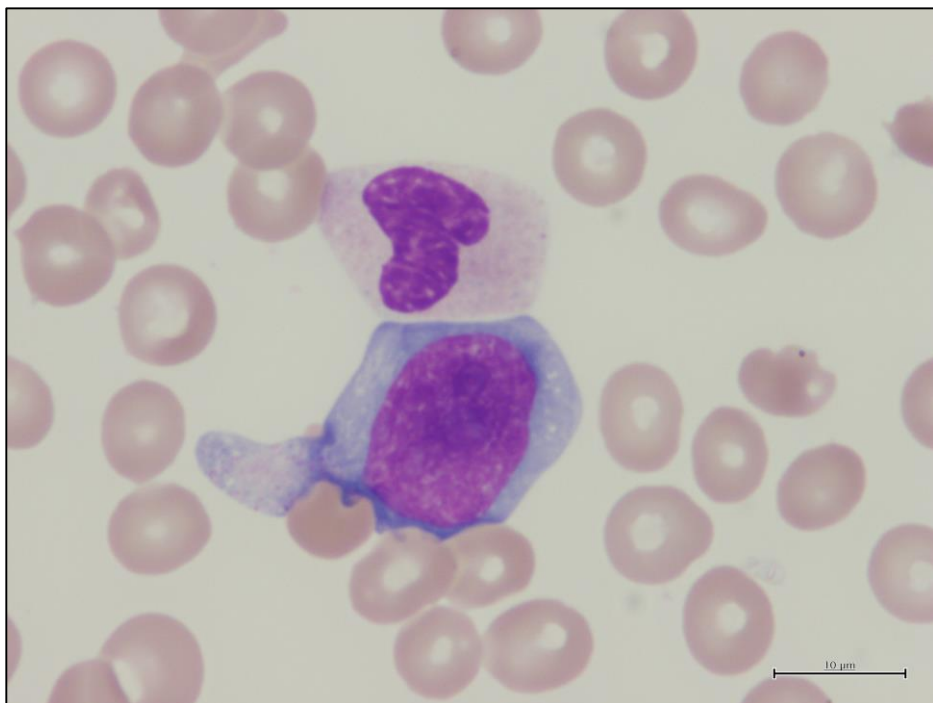
現病歴 : 1ヶ月間より発熱が持続するため近医を受診。
鎮痛・抗炎症・解熱剤を服用するも改善せず。
1週間前より38度台の発熱と全身状態が悪化。
血小板減少, 肝機能障害を指摘され,
精査のため当院を受診。

身体所見 : 表在リンパ節触知せず。

CTにて脾腫、傍大動脈の小さなリンパ節
腫大を認める。

症例 2 末梢血所見

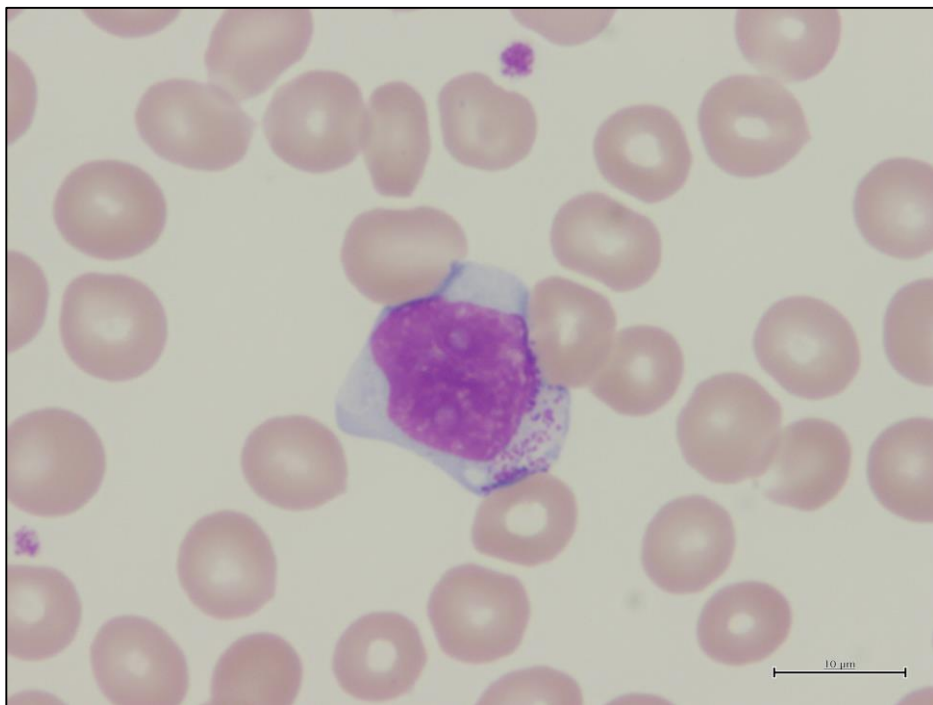
【末梢血WG染色】



(× 1000)

症例 2 末梢血所見

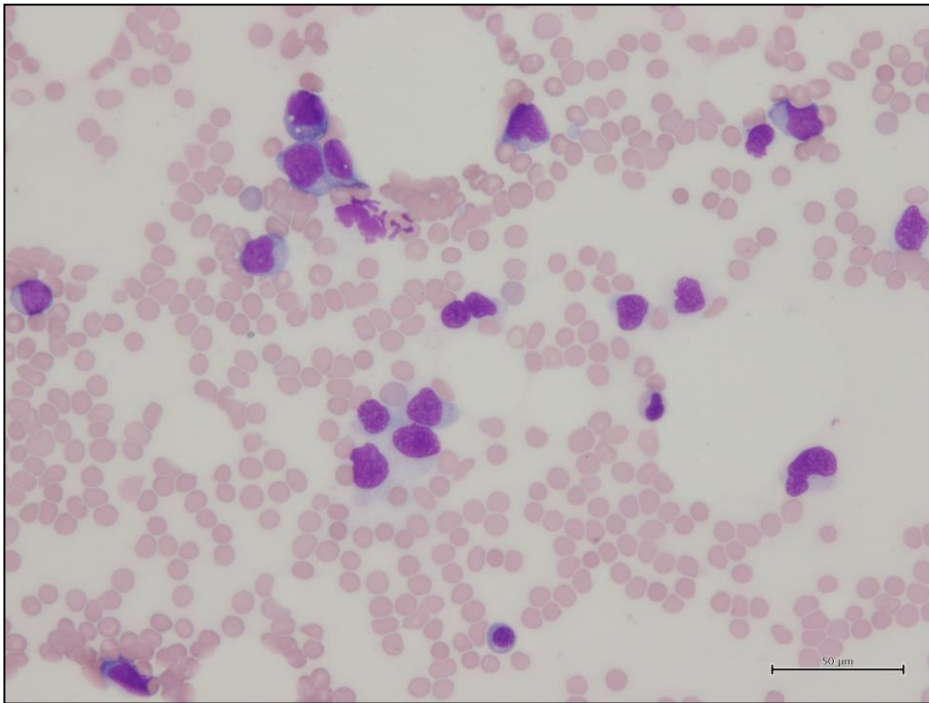
【末梢血WG染色】



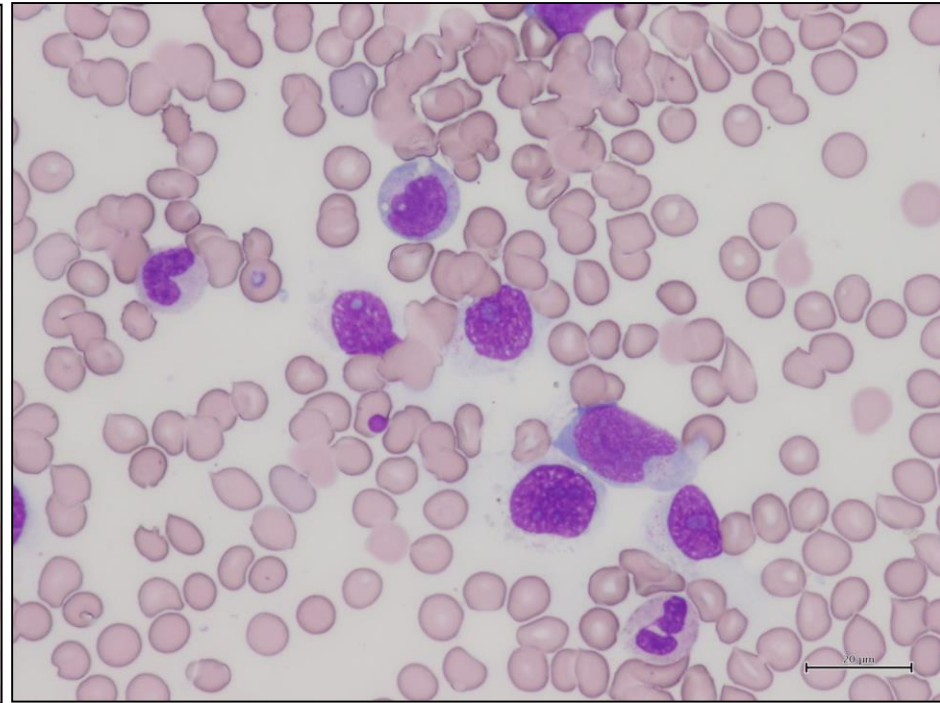
(× 1000)

症例 2 骨髓所見

【骨髓WG染色】



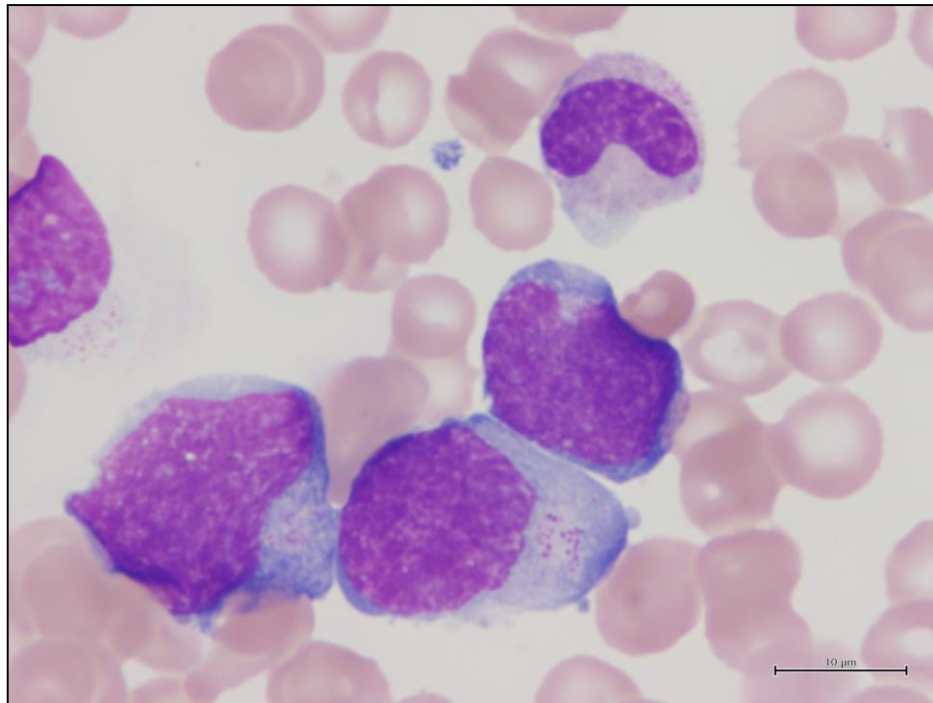
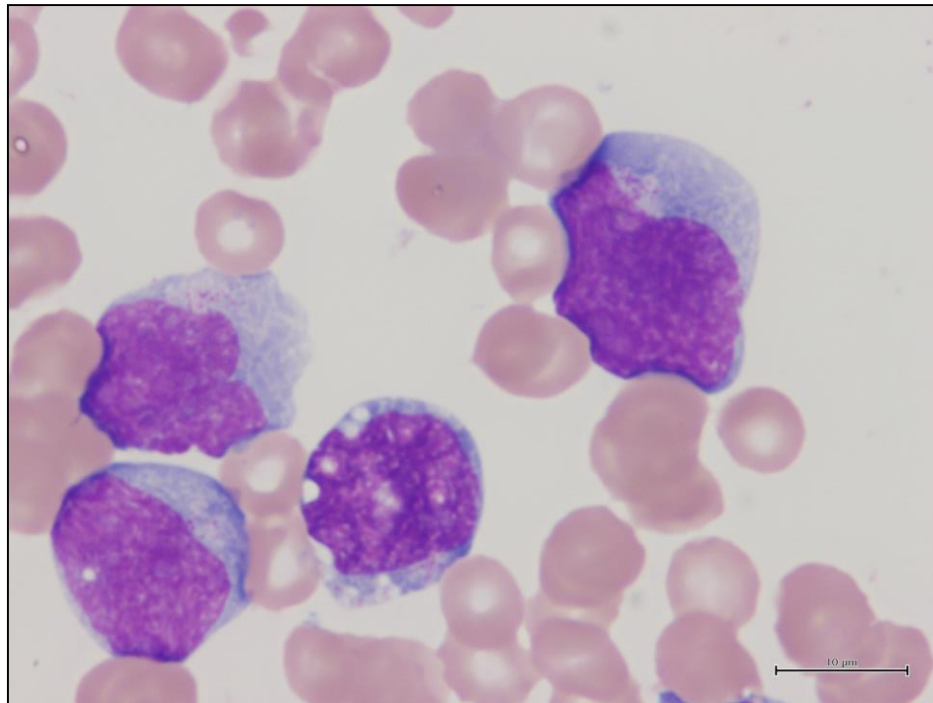
(× 200)



(× 400)

症例2 骨髓所見

【骨髓WG染色】



(× 1000)

第19回 検査血液学会学術集会 ケースカンファレンス

症例 2

聖マリアンナ医科大学病院	臨床検査部	井本 清美
聖マリアンナ医科大学	血液内科	磯部 泰司
同	病理診断科	干川 昌弘

日本検査血液学会 COI(利益相反)の開示

筆頭発表者名： 井本 清美

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関係にある企業などはありません。

症例 2 70歳代 男性

主訴 : 発熱

既往歴 : 胃癌手術後

(化学療法および放射線治療歴なし)

現病歴 : **1ヶ月間より発熱が持続**するため近医を受診。
鎮痛・抗炎症・解熱剤を服用するも改善せず。
1週間前より**38度台の発熱**と全身状態が悪化。
血小板減少, 肝機能障害を指摘され,
精査のため当院を受診。

身体所見 : 表在リンパ節触知せず。
CTにて**脾腫, 傍大動脈の小さなリンパ節腫大**を認める。

※服用中の薬剤にステロイド剤は含まれていない

症例 2 70歳代 男性

〔血液一般〕			
WBC	6.6	$\times 10^9 /L$	
RBC	3.46	$\times 10^{12}/L$	
Hb	10.6	g/dL	↓
Hct	31.8	%	
PLT	19	$\times 10^9 /L$	↓↓
Reti	2.37	%	
Pro	0.5	%	↑
Myelo	1.0	%	↑
Meta	7.5	%	↑
St	14.0	%	↑↑
Seg	38.0	%	
Eo	0.0	%	
Baso	0.5	%	
Mono	5.0	%	
Lym	29.0	%	
Other	4.5	%	↑↑
NRBC	0.5/100	WBC	↑

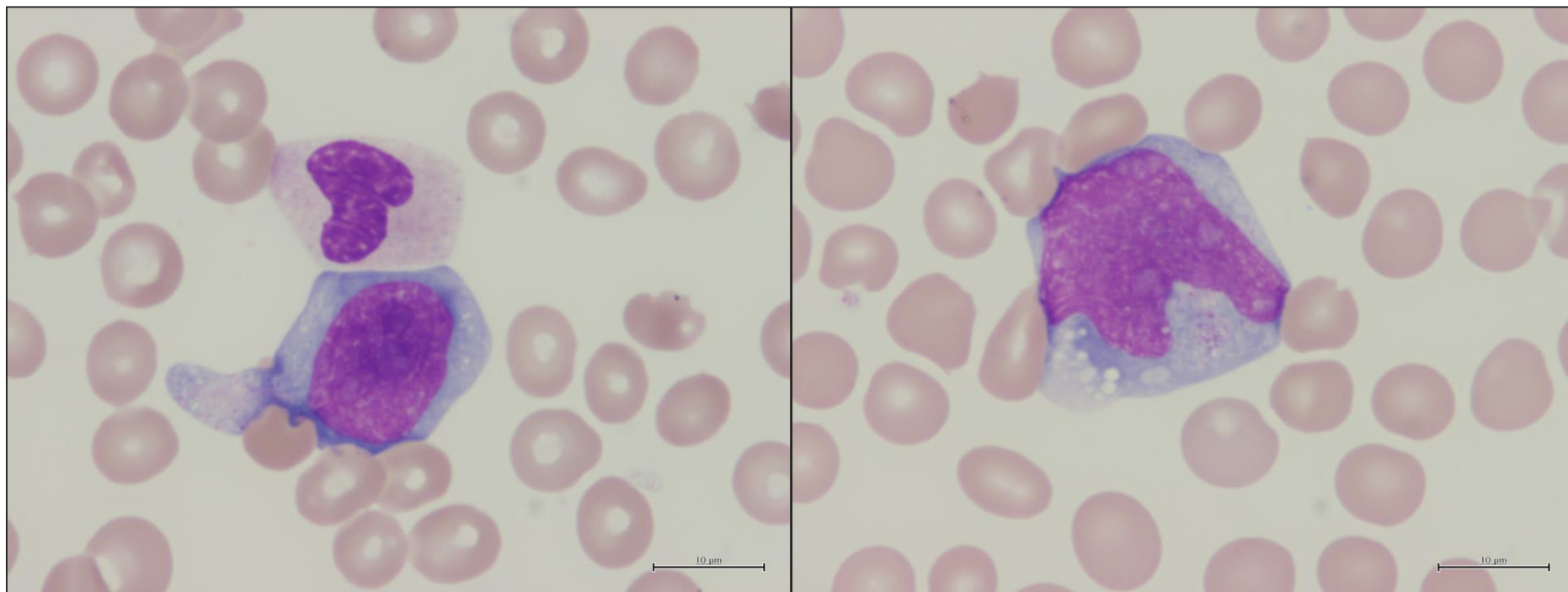
〔止血・血栓〕			
PTs	13.6	秒	
PT%	69	%	
PT-INR	1.17		
APTT	46.1	秒	↑
Fbg	151	mg/dL	
D-D	15.3	$\mu\text{g/mL}$	↑↑
FDP	18.0	$\mu\text{g/mL}$	↑↑

正球性正色素性貧血
血小板減少
白赤芽球症
異常細胞出現 (Other)
DIC
骨髓癌腫症疑い

〔生化学〕			
TP	6.4	g/dL	↓
ALB	2.9	g/dL	↓↓
LD	474	U/L	↑↑
AST	90	U/L	↑
ALT	30	U/L	
ALP	1044	U/L	↑↑
T-Bil	1.1	mg/dL	
D-Bil	0.3	mg/dL	
BUN	10.7	mg/dL	
Cre	0.72	mg/dL	
CRP	6.08	mg/dL	↑↑
フェリチン	682	ng/mL	↑↑

症例 2 末梢血所見

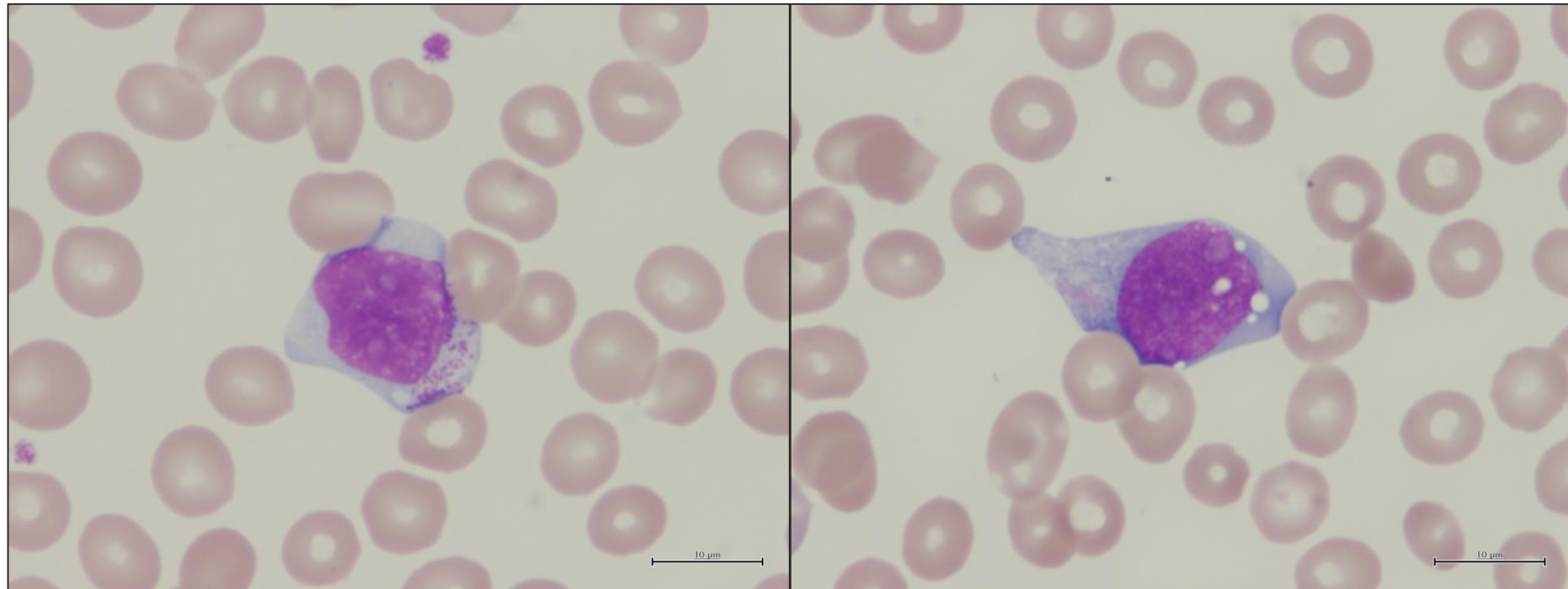
【末梢血WG染色】



(× 1000)

症例 2 末梢血所見

【末梢血WG染色】

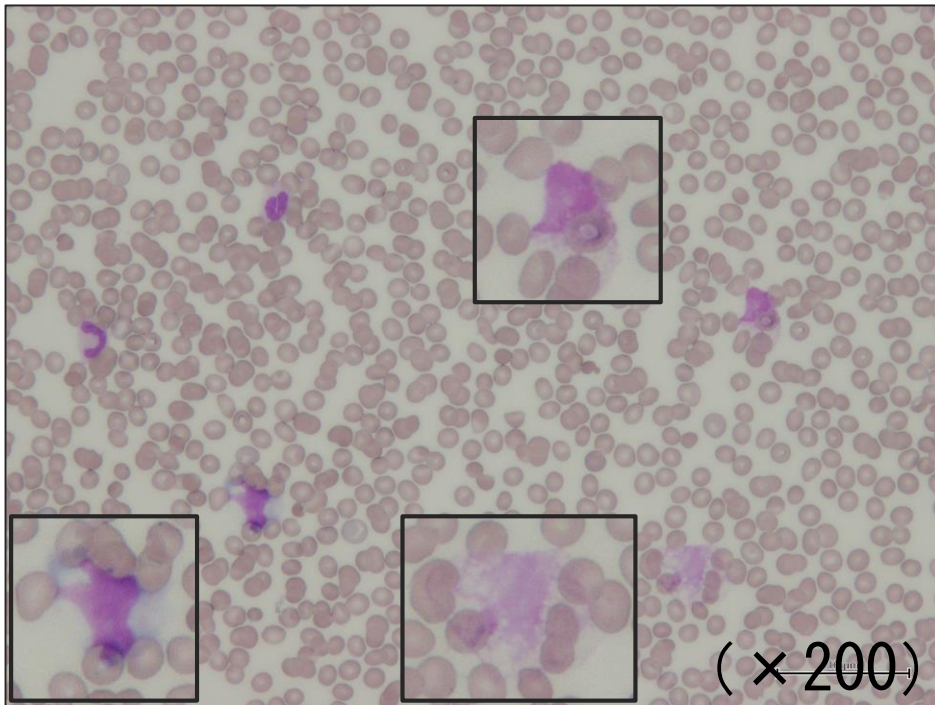


(× 1000)

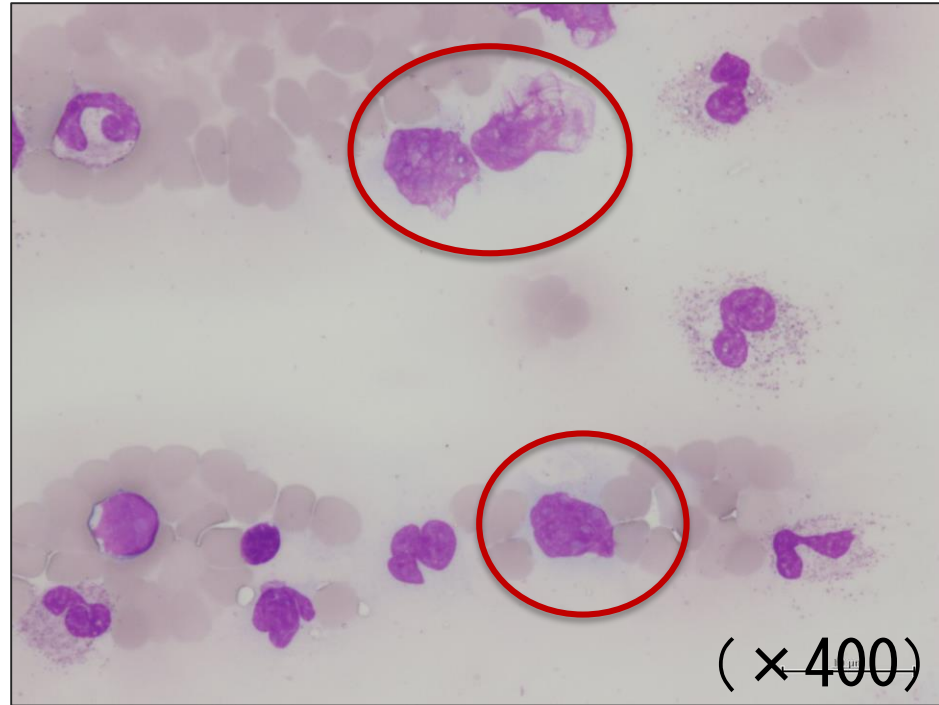
中～大型の異常細胞の出現あり
(Otherにカウント)

症例 2 末梢血所見

【末梢血WG染色】



Smudge cell



単核の裸核を多数認める

症例 2 骨髓所見

【骨髓WG染色】

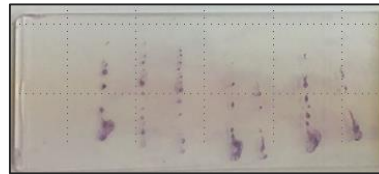
有核細胞数 $25.0 \times 10^9/L$
巨核球数 0 個/ μL

骨髓細胞密度

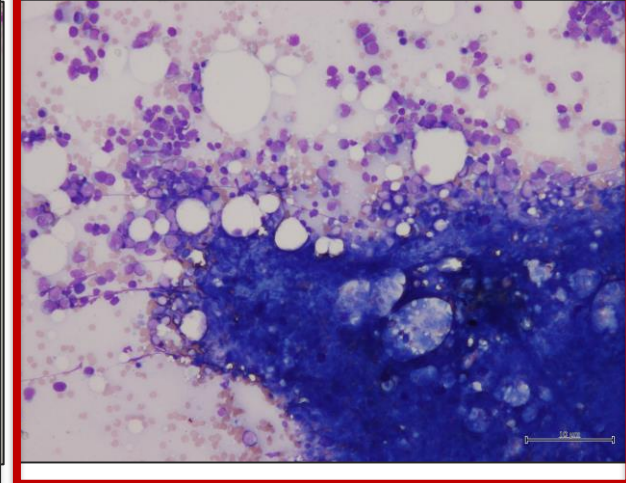
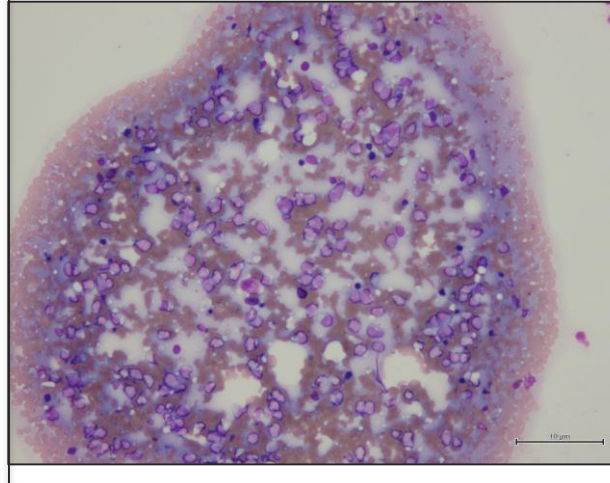
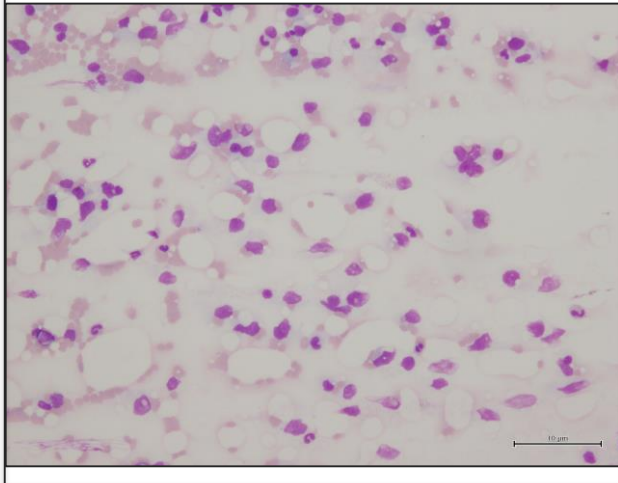
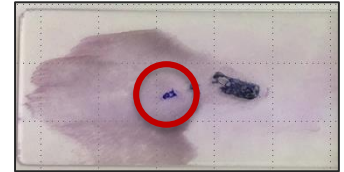
ウェッジ標本



スタンプ標本



圧挫伸展標本



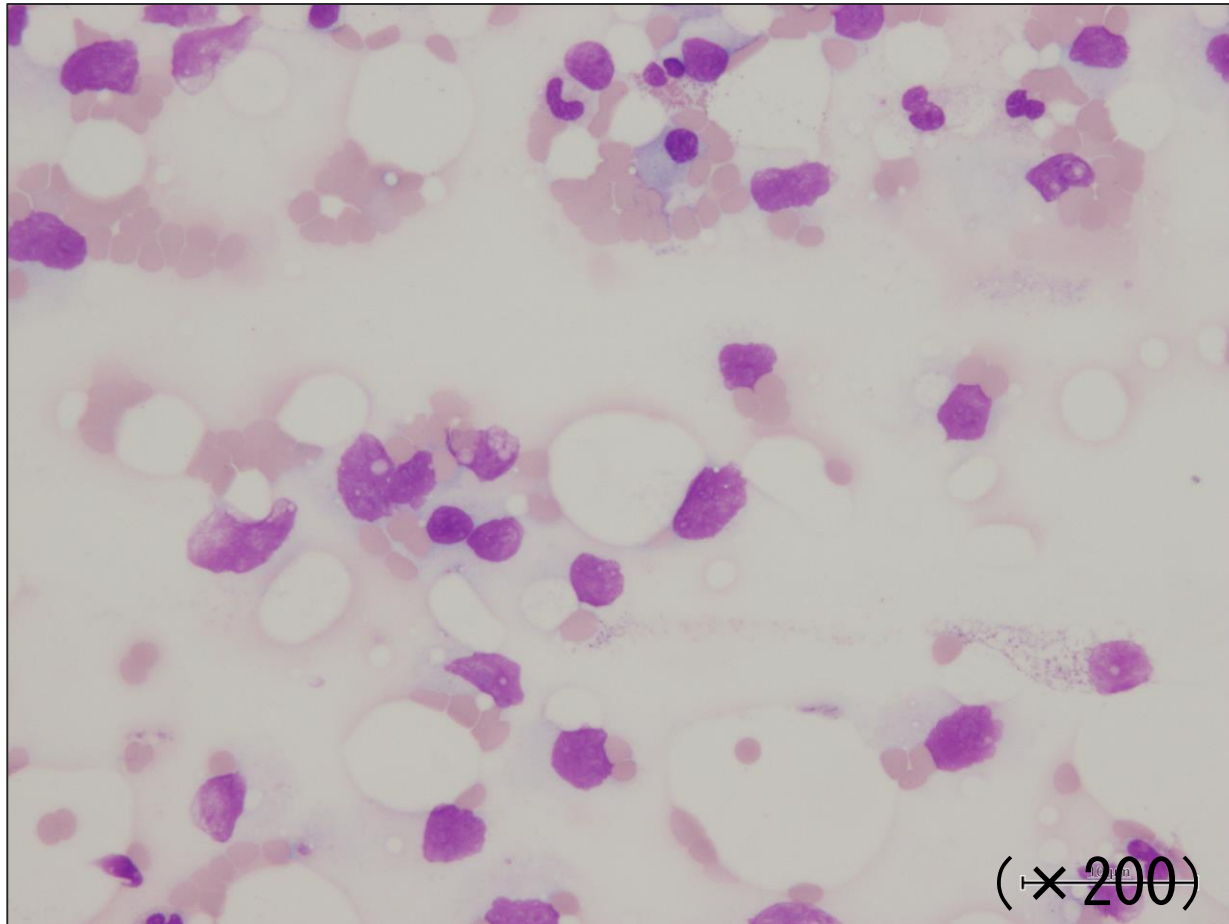
過形成

※BM particleが確認できた圧挫伸展標本で判定した。
→ 複数の方法で塗抹標本を作製することが大切である。

症例 2 骨髓所見

【骨髓WG染色】

骨髓巨核球

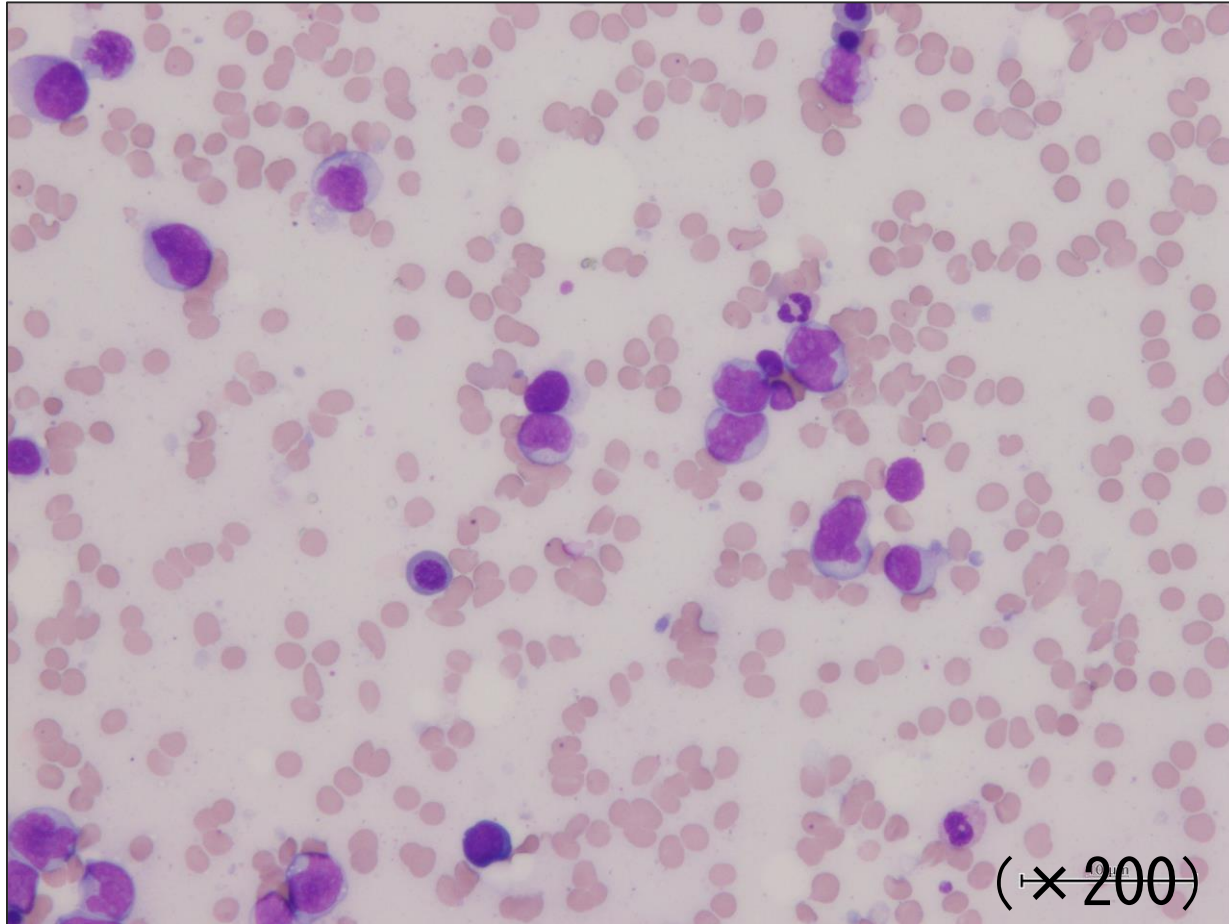


著減

症例 2 骨髓所見

【骨髓WG染色】

M/E比

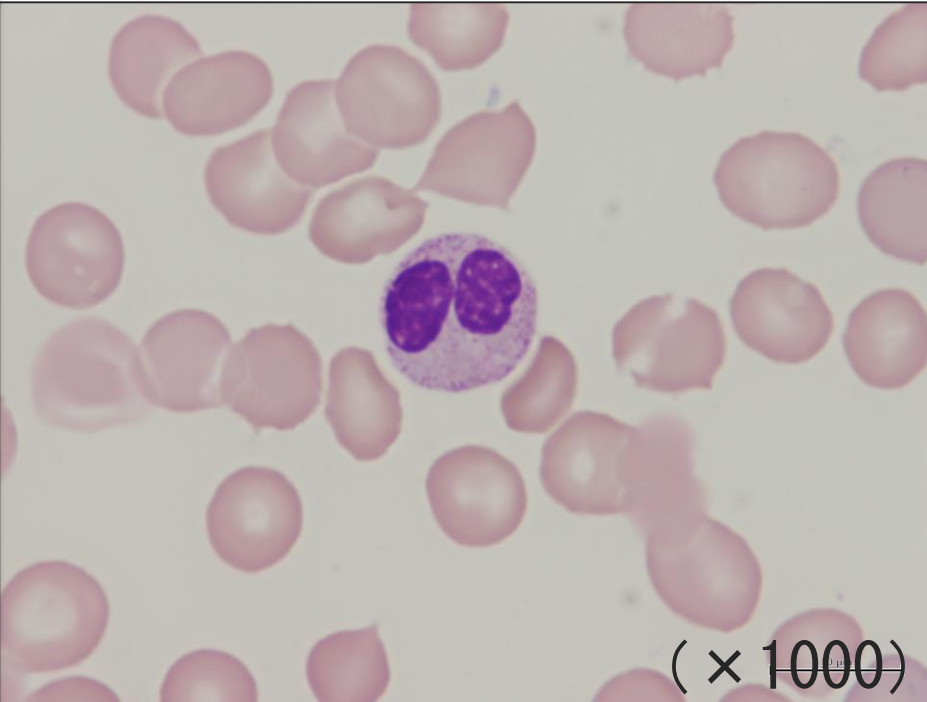


低値

症例 2 骨髓所見

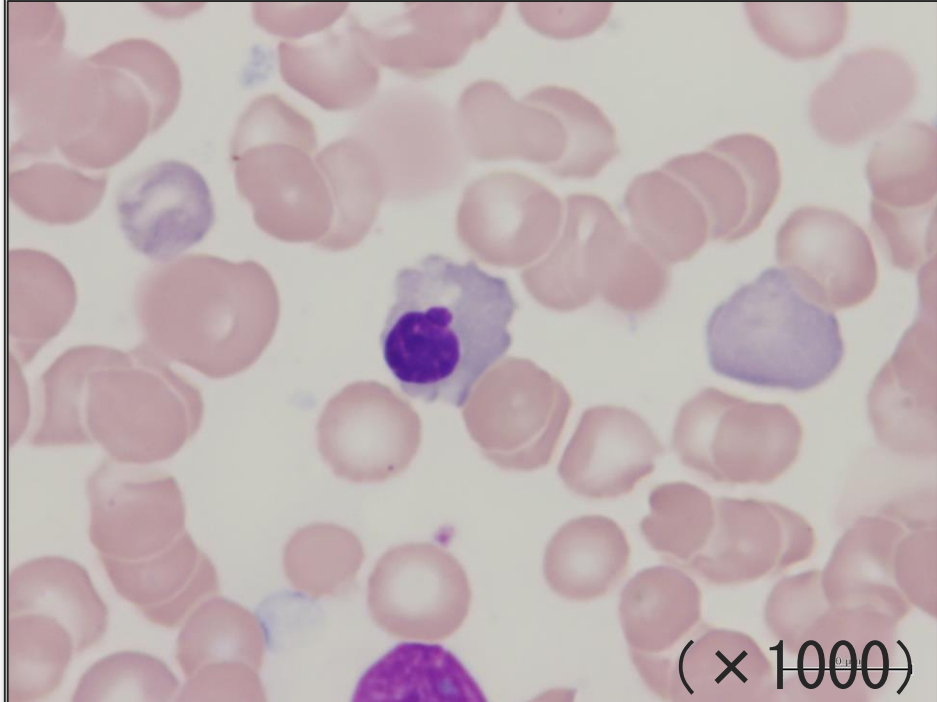
【骨髓WG染色】

顆粒球系



偽ペルゲル核異常

赤芽球系

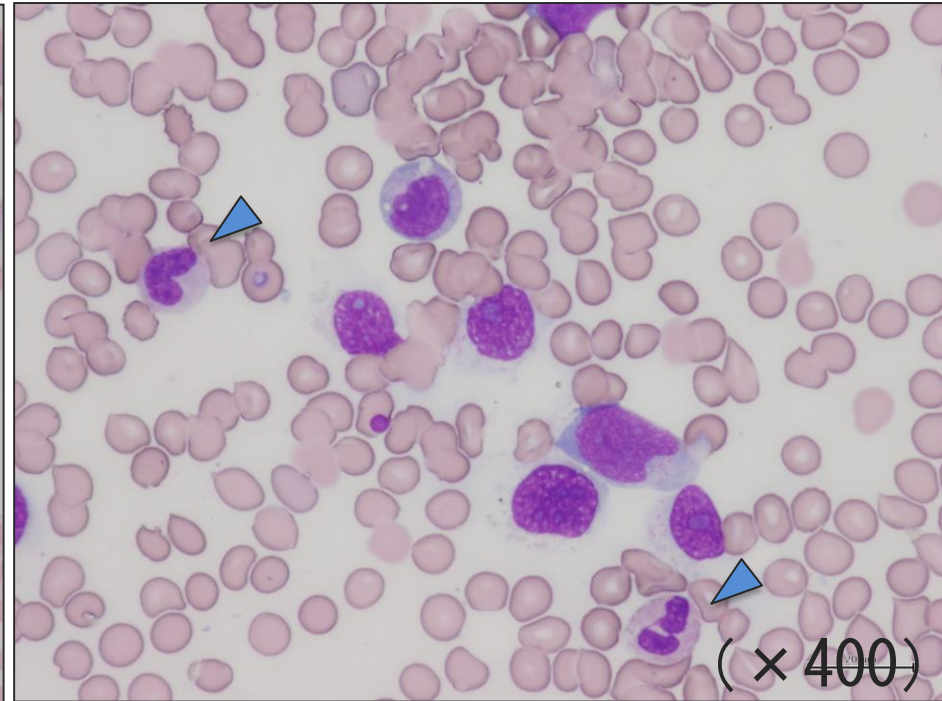
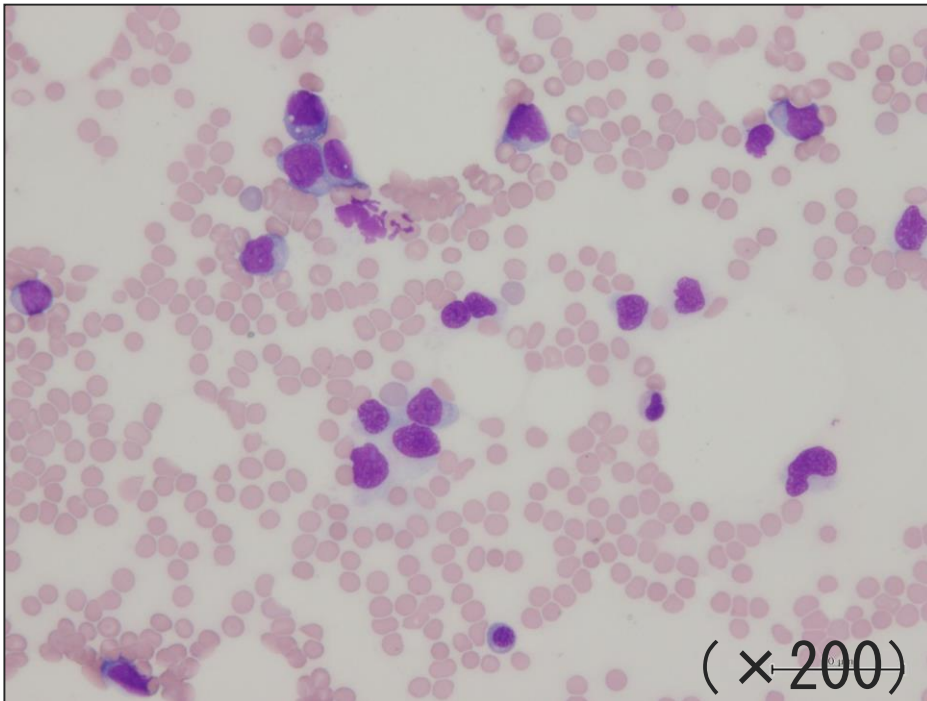


核辺縁不整

※2系統とも低形成 偽ペルゲル核異常や核辺縁不整が散見された(10%未満)

症例 2 骨髓所見

【骨髓WG染色】



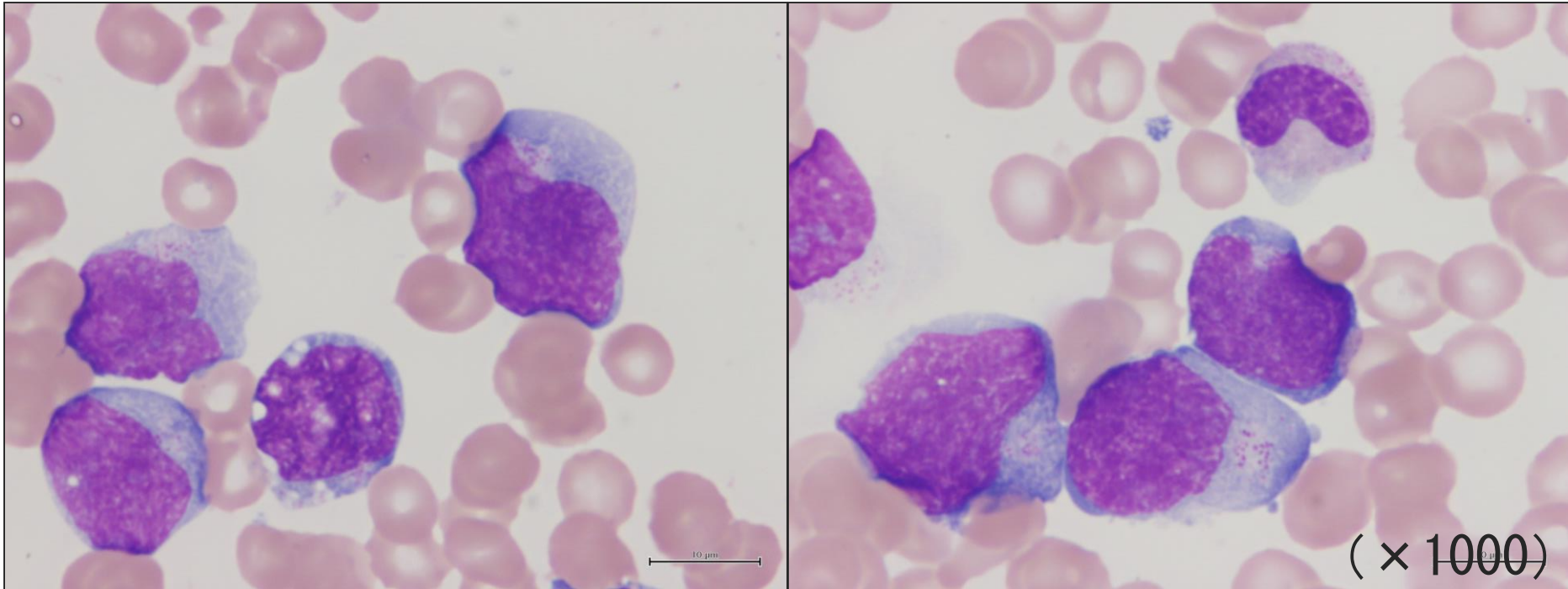
中～大型の異常細胞が増加

※異常細胞は，背景に見られる成熟好中球に比べて大きい

症例 2 骨髓所見

【骨髓WG染色】

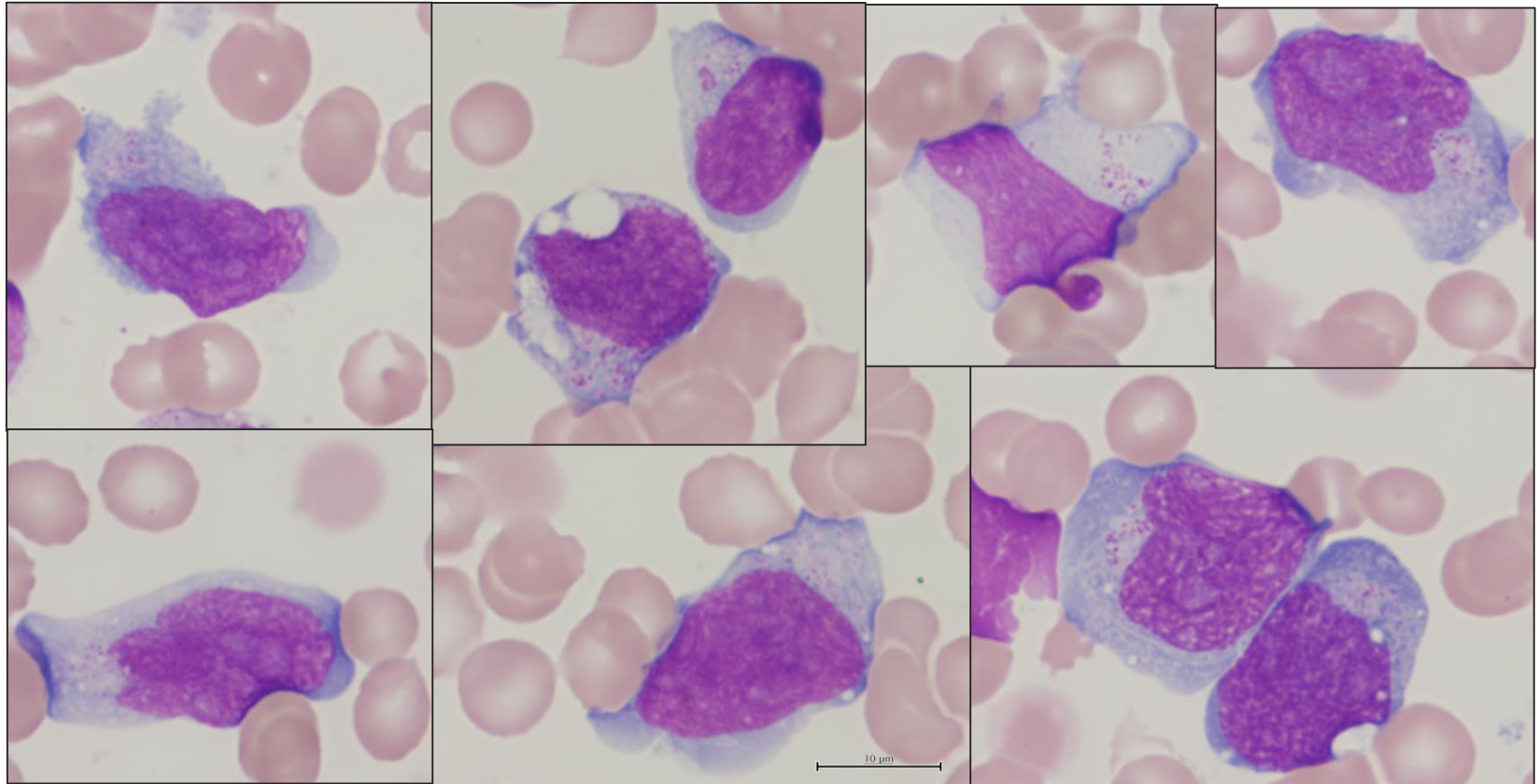
異常細胞



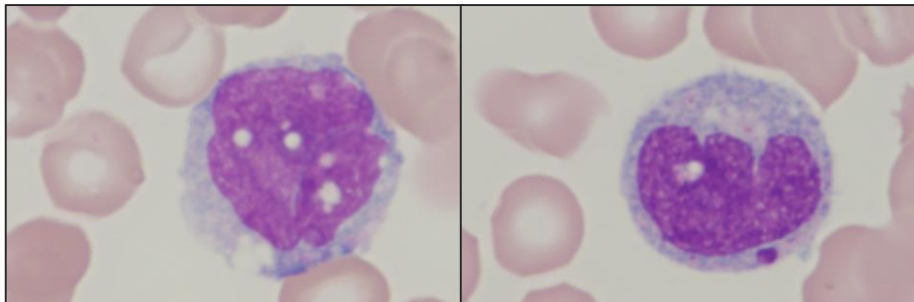
中～大型，細胞質は塩基性で
アズール顆粒を持つ異常細胞が増加

本症例で認めた異常細胞

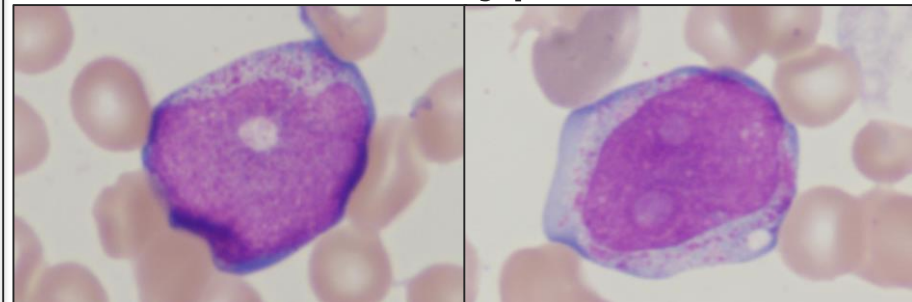
大きくて明瞭な核小体がみられる



本症例で認めた単球

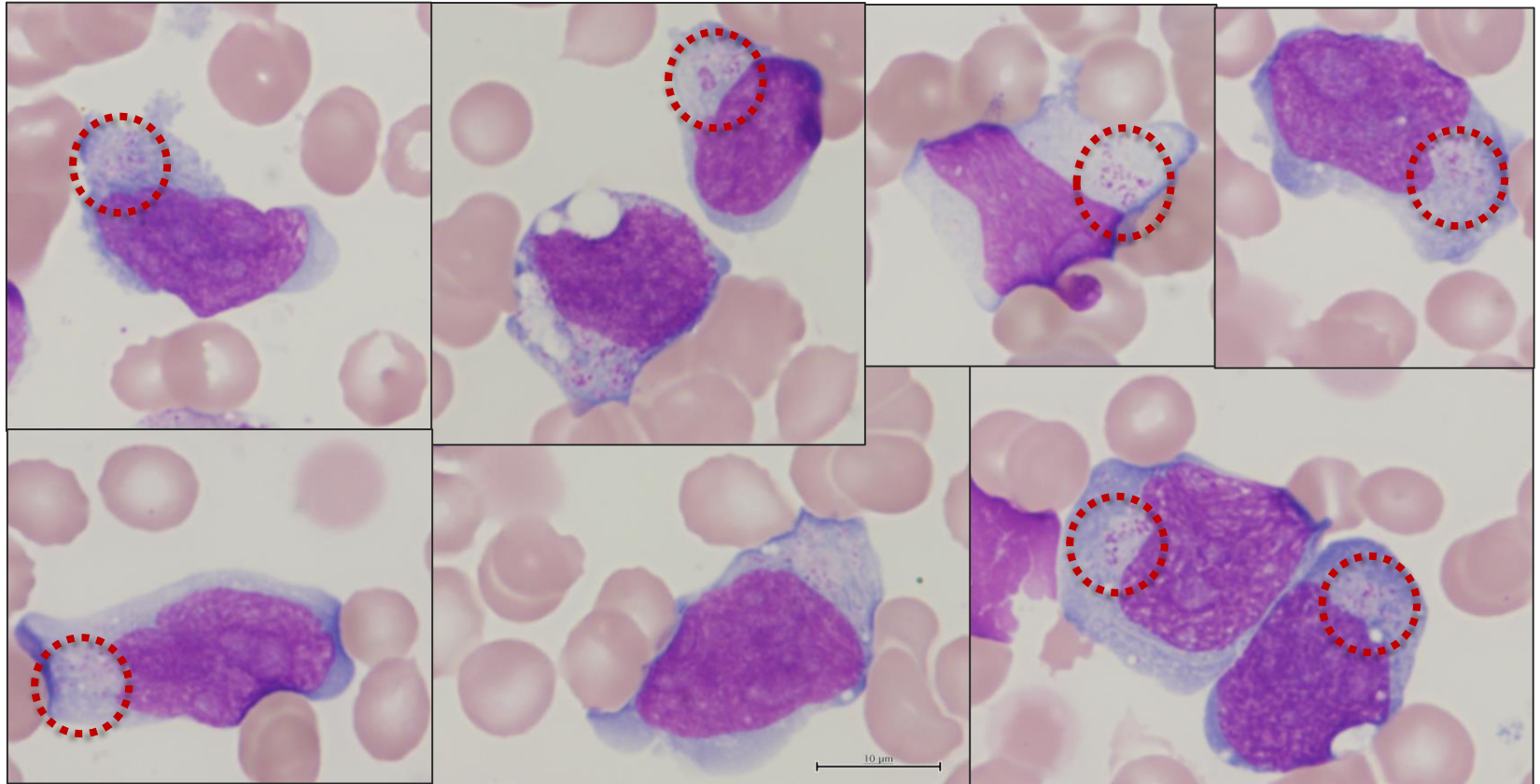


他の症例の TypeII Blast

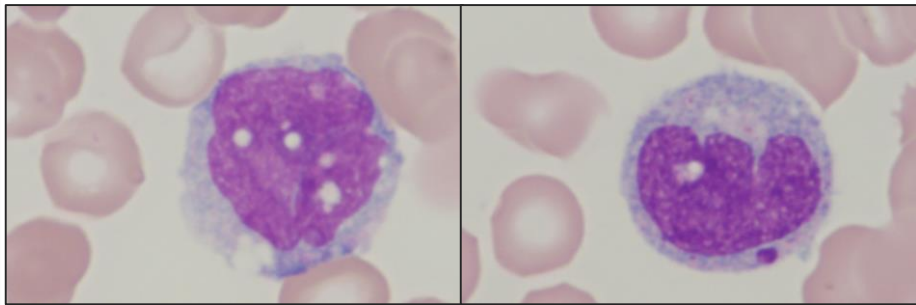


※異常細胞の形態学的特徴を他の細胞と比較 → 顆粒や核網の特徴が異なる

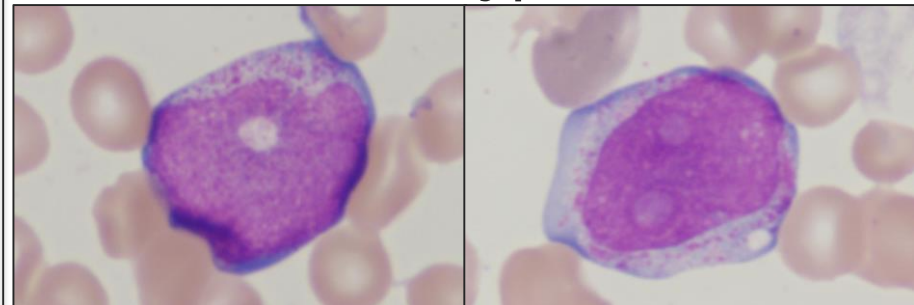
本症例で認めた異常細胞



本症例で認めた単球



他の症例の TypeII Blast

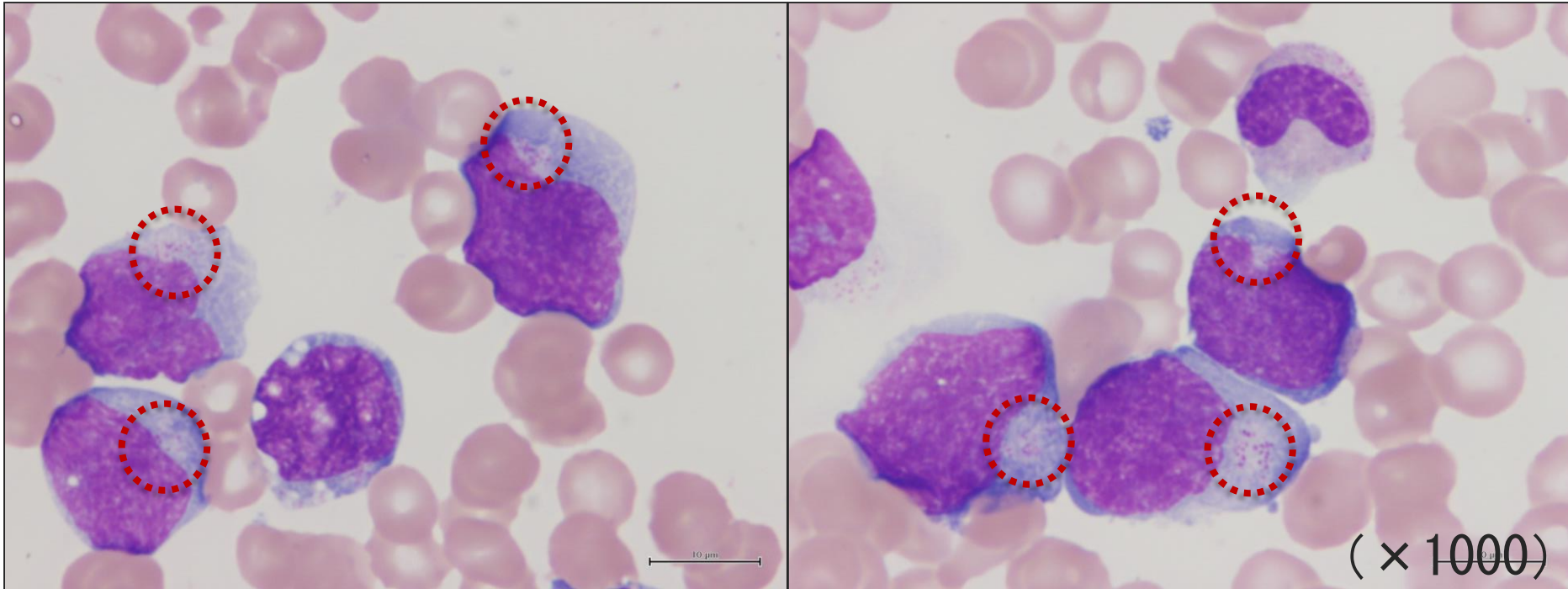


※異常細胞の顆粒は、細胞質の一部に集簇している傾向がみられる。

症例 2 骨髓所見

【骨髓WG染色】

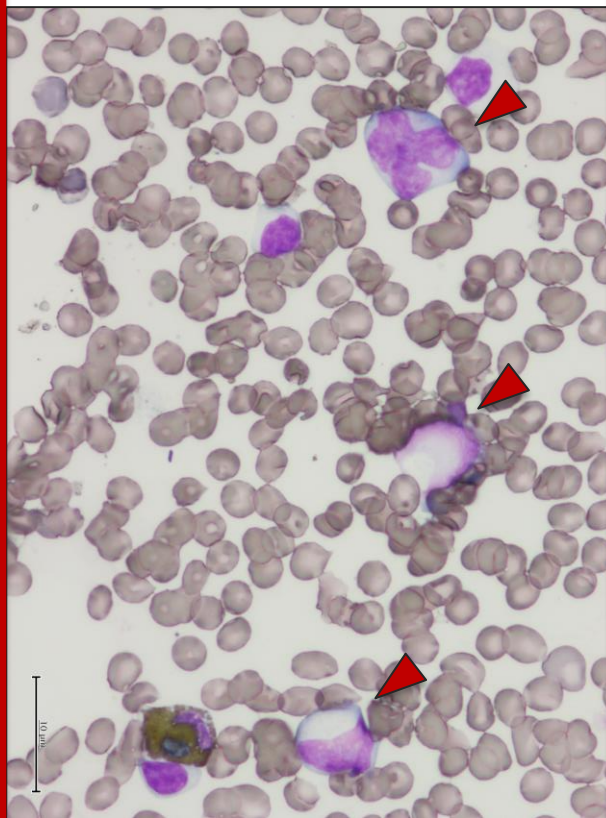
異常細胞



中～大型，細胞質は塩基性で
アズール顆粒を持つ異常細胞が増加

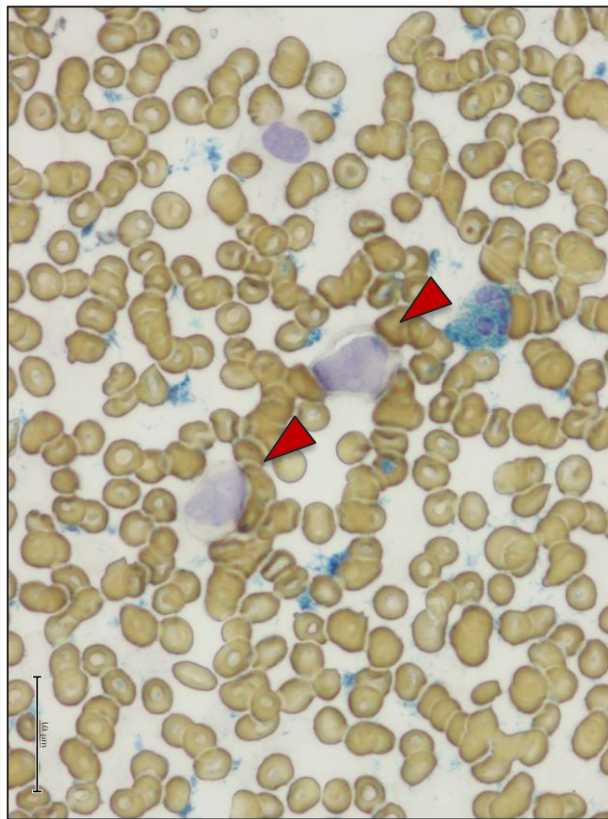
症例 2 骨髓所見

【骨髓MPO染色】



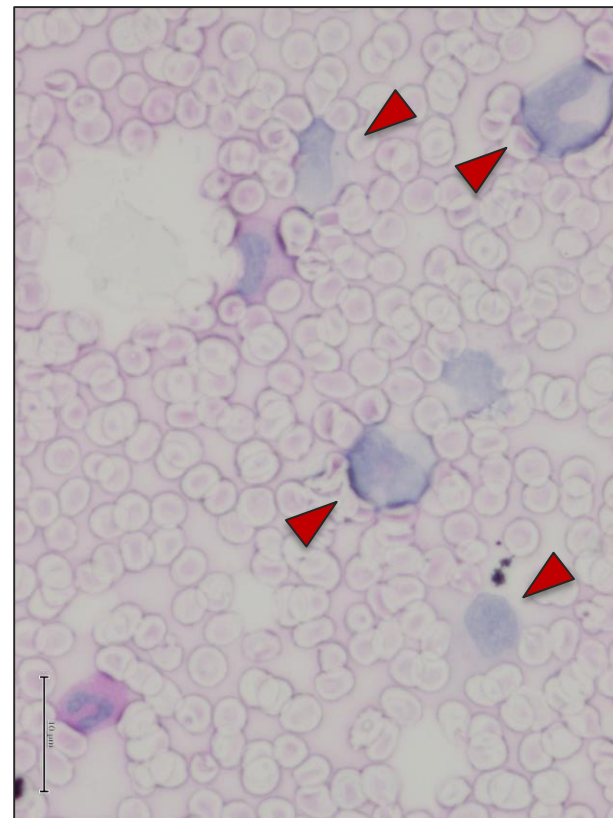
陰性

【骨髓EST二重染色】



特異的EST：陰性
非特異的EST：陰性

【骨髓PAS染色】



陰性

症例 2 骨髓所見

細胞名		%	細胞名		%
Neutrophils	Myeloblasts		Monocytes		1.1
	Promyelocytes	0.4	Lymphocytes		5.4
	Myelocytes	0.9	Plasma cells		1.5
	Metamyelocytes	2.7	Erythroblasts	Proerythroblasts	
	Band cells	5.8		Basophilic	0.4
	Segmented cells	7.4		Polychromatic	14.8
Eosinophils	Myelocytes			Orthochromatic	0.4
	Metamyelocytes		Macrophages		0.6
	Band cells		Mast cell		0.2
	Segmented cells	0.5	Other		57.7

骨髓検査所見用紙

標本観察所見

1.	標本の評価	良好	やや不良	理由: Dry Tapのため、わずかに採取できた試料であると考えられる			
2.	細胞密度	無形成	低形成	正形成	過形成		
3.	脂肪滴	減少	正常	増加			
4.	骨髓巨核球	著減	減少	正常	増加		
5.	M/E比	低	正	高			
6.	各細胞系統について						
	1) 顆粒球系						
	(1) 分布密度	減少	正常	増加			
	(2) 成熟分化	正常	異常				
	(3) 芽球細胞	正常	増加				
	(4) 形態異常	あり	なし		過分葉好中球 (- +)	脱顆粒 (- +)	デーレ小体 (- +)
		ヘルペル核異常・低分葉好中球 (- +)		小型好中球 (- +)	巨大好中球 (- +)		
		輪状核好中球 (- +)		二核骨髓球 (- +)	中毒性顆粒 (- +)	空胞化 (- +)	
	(5) 異形成の合計	1+	10%未満	2+	10~50%未満	3+	50%以上
	ヘルペル核異常	1+	10%未満	2+	10~50%未満	3+	50%以上
	脱顆粒	1+	10%未満	2+	10~50%未満	3+	50%以上
	(6) その他・特記事項						

2)赤芽球系									
(1) 分布密度	減少	正常	増加						
(2) 形態異常	あり	なし		巨赤芽球(様)変化			(- +)		
	多核赤芽球	(- +)	核辺縁不整	(- +)	核融解像	(- +)	核断片化	(- +)	
	核間架橋	(- +)	細胞質の狭小化	(- +)	空胞化	(- +)			
(3) 異形成の合計	1+	10%未満	2+	10~50%未満	3+	50%以上			
(4) その他・特記事項									

3) 巨核球・血小板系		著減のため判定困難					
(1) 巨核球形態	形態異常(あり・なし)			微小巨核球	(- +)		
	小型巨核球	(- +)		単核巨核球	(- +)		
	分離多核巨核球	(- +)		幼若巨核球	(- +)		
(2) 血小板産生像	減少	正常	増加	*EDTA使用のため評価不能			
(3) 異形成の合計	1+	10%未満	2+	10~50%未満	3+	50%以上	
微小巨核球	1+	10%未満	2+	10~50%未満	3+	50%以上	
(4) その他・特記事項							

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)	類円形, 核不整あり			
(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	1~3個 不明瞭な細胞もあり
	2)顆粒(顆粒の大きさ、色調、大体の個数を記載)			大小のアズール顆粒を持つ
	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)				

8. 細胞所見・考察

細胞密度は過形成. 中～大型でN/C比は60～80%, 細胞質は塩基性で大小のアズール顆粒を持つ異常細胞の増加を認める(57.7%). 異常細胞の核形は類円形や不整形. 核網は顆粒状に凝集し, 核小体は多くの細胞が明瞭で1～3個, 不明瞭な細胞もみられる.

巨核球系は著減しており, 顆粒球系, 赤芽球系は低形成で明らかな異形成は認められない.

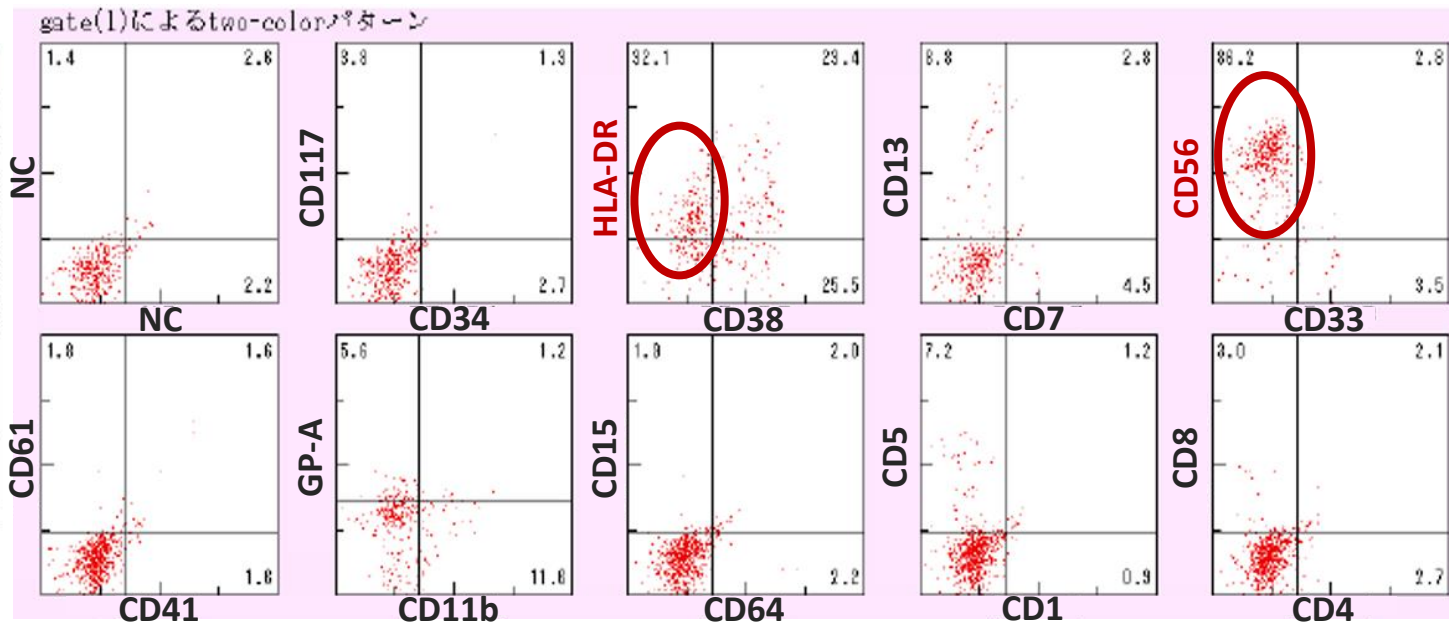
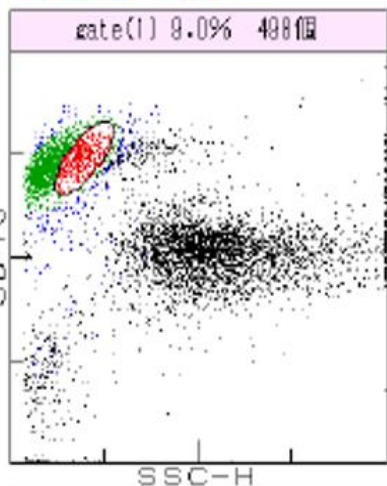
背景に血球貪食像は認められない.

異常細胞は, MPO染色, 特異的・非特異的EST染色, PAS染色はすべて陰性.

細胞表面形質, 染色体, 遺伝子検査, 組織免疫染色の検索が必要.

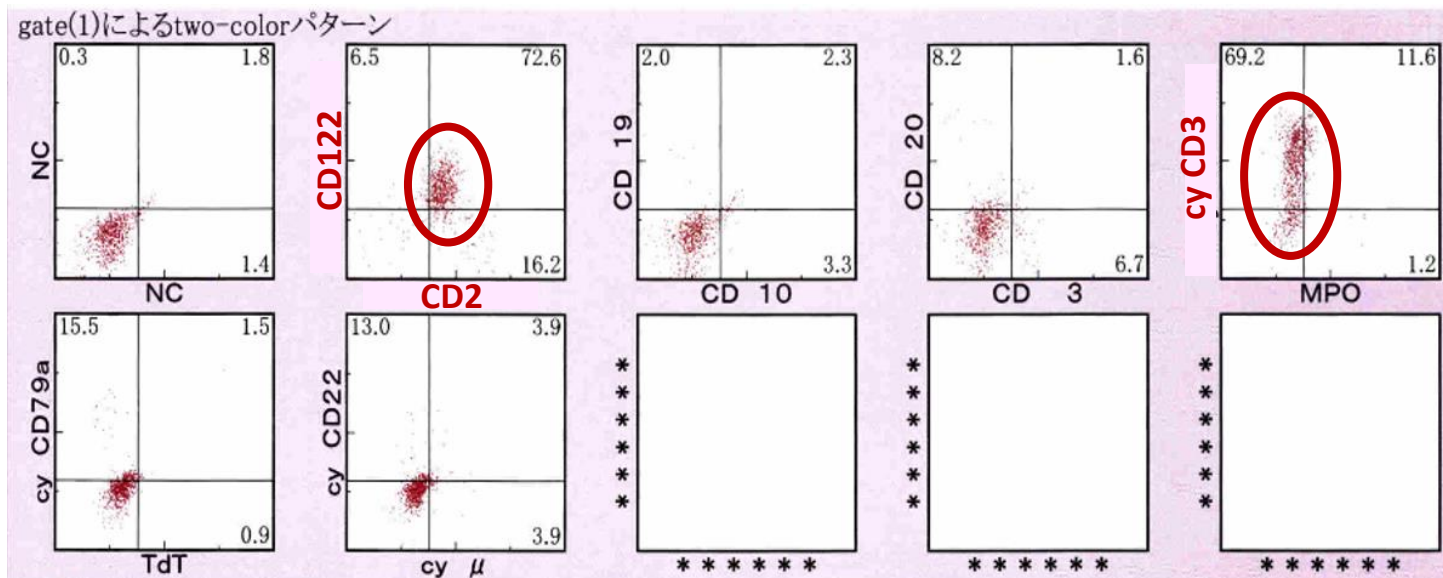
【細胞表面形質】

CD45 ゲーティング



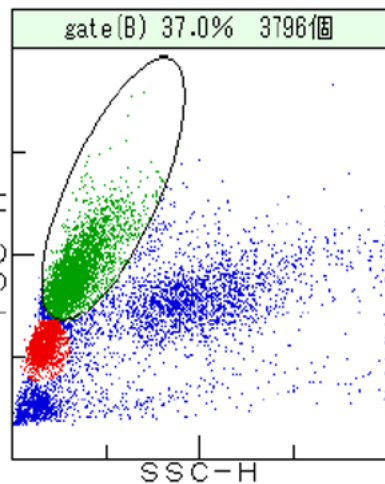
CD45強陽性

➡ 異常細胞は成熟細胞

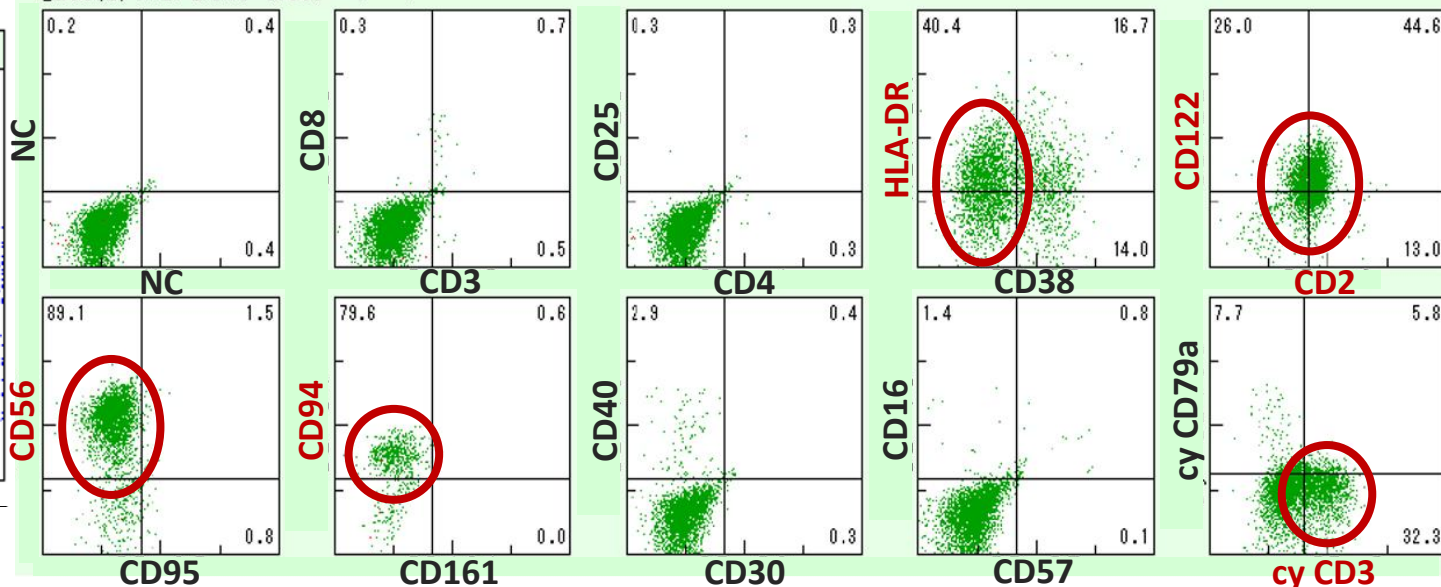


【細胞表面形質】

FSC-SSC ゲーティング



gate(B)によるtwo-colorパターン



陽性: **CD2**, **CD56**, CD94, CD122, HLA-DR, **cyCD3**

陰性: **MPO**, **CD3**, CD4, CD5, CD7, CD8, **CD10**, CD16, **CD19**, **CD20**, CD25, **cCD79a**

➡ 骨髄系, Bリンパ球系は否定的

➡ T細胞性? NK細胞性? のLGL

Large granular lymphocytes (LGLs) が 出現した症例で鑑別が必要となる病型

T細胞性顆粒リンパ球白血病

(T-cell Large granular lymphocytic leukemia : T-LGLL)



慢性NK細胞増加症

(Chronic lymphoproliferative disorders of NK cell : CLPD-NK)



アグレッシブNK細胞白血病

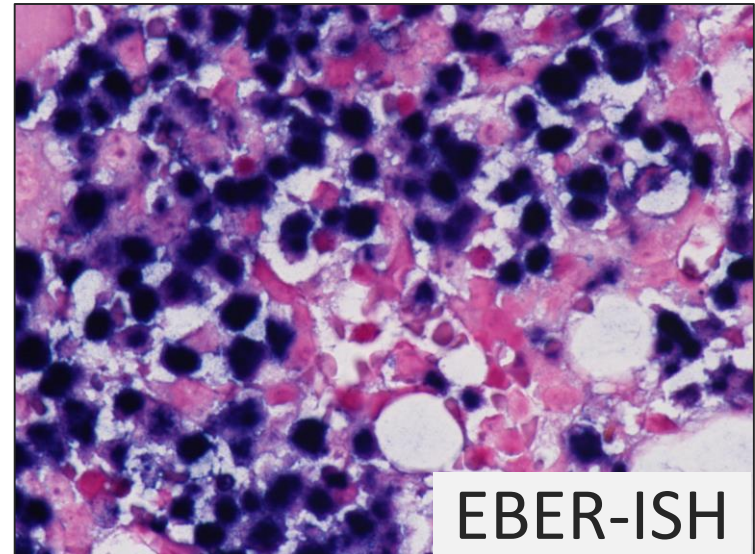
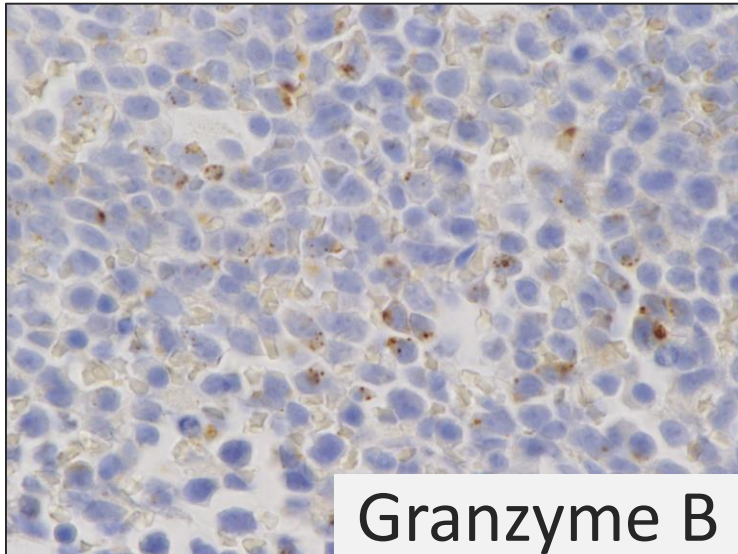
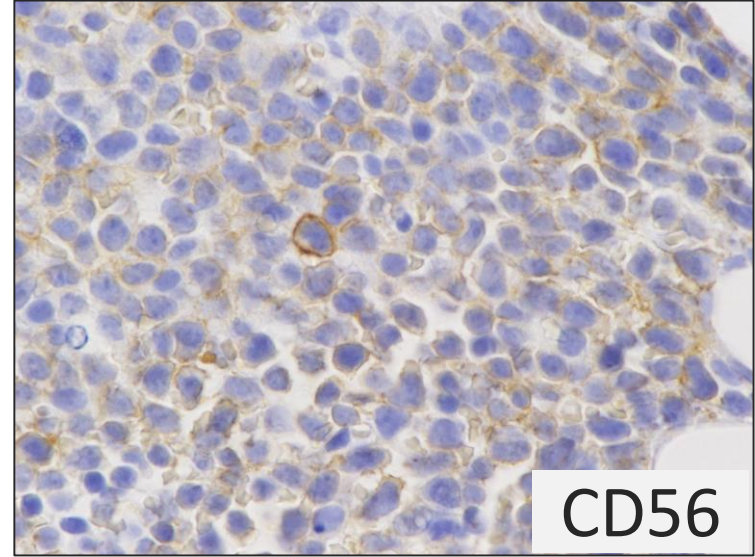
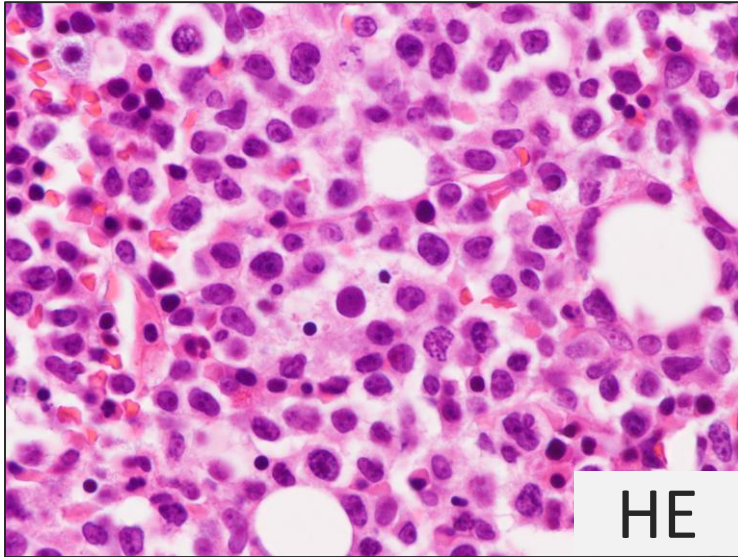
(aggressive NK-cell leukemia : ANKL)

T-LGLLが最も多く、次に多いのはCLPD-NKs
ANKLは稀

【免疫組織化学染色】

陽性: CD3, CD56, TIA1, Granzyme B, p53, EBER-ISH

陰性: CD20, CD34, CD68, CD79a



【染色体検査】 46,XY[20]

【EBV特異抗体】

EB抗VCA IgG 640倍

EB抗VCA IgM <10倍

EB抗EA-DR IgG <10倍

EB抗EBNA 20倍

【EBウイルスDNA定量】

2.0×10^5 コピー（基準値： 2.0×10^1 コピー未満）

【EBウイルスサザンブロット】

ターミナルリピートプローブによる**単クローン性増殖の確認**

【TRG遺伝子再構成：PCR法】 **検出されず**

【最終診断】 **アグレッシブNK細胞白血病**

Aggressive NK cell Leukemia: ANKL

3病型の比較① 臨床像

T-LGLL	CLPD-NK	ANKL
6ヶ月以上持続する T細胞性のLGLの増加	6ヶ月以上持続する NK細胞の増加	活性化したNK細胞
2.0～20.0×10 ⁹ /L以上	2.0×10 ⁹ /L以上	白血病細胞の出現率は 数%～80%以上 (PB or BM)
慢性の臨床経過	慢性の臨床経過	発熱, 肝脾腫, 時にリンパ節腫脹を伴い 劇症型の経過で予後不良
重篤な好中球減少や貧血 中等度の脾腫	一部に好中球減少, 貧血 リンパ節腫脹, 肝腫大, 皮膚症状は稀	凝固異常, 血球貪食症候群, 多臓器不全をきたし 生存中央値は2ヶ月未満
治療は 必ずしも必要ではない	治療は必須ではない	化学療法不応性で 病期が進行し, 成績が悪い

WHO分類2017 Bluebookより抜粋

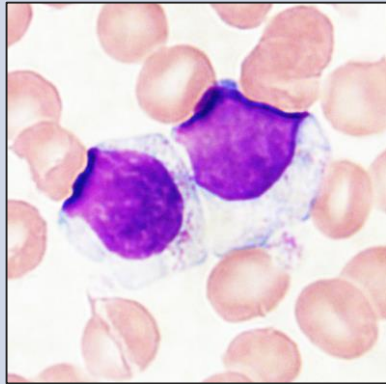
※ANKLは白血病にも関わらず、白血病細胞の出現率が数%程度にとどまる場合がある。
予後不良であり、臨床経過が異なる他の2病型と鑑別することが必要である。

3病型の比較② 免疫形質・遺伝子

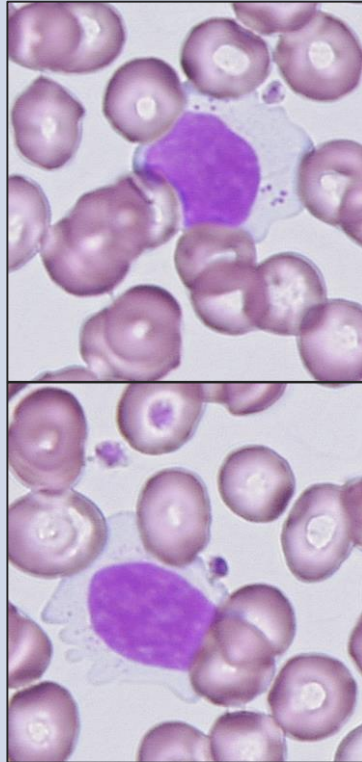
	T-LGLL	CLPD-NK	ANKL
CD3	+	—	—
cyCD3	+	+	+
CD5	—/+	—	—
CD16	+/-	+	+
CD56	—	+	+
CD57	+	—	—
Tia1	+	+	+
Granzyme B	+	+	+
EBER	—	—	+
TCR再構成	+	—	—
STAT3 SH2 domain	1/3	1/3	—

3病型の比較③ 形態学的特徴

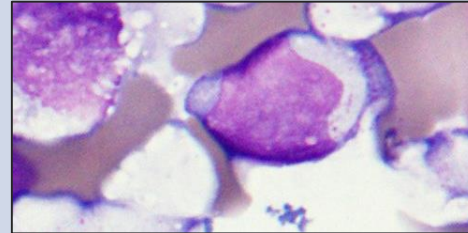
T-LGLL



CLPD-NK

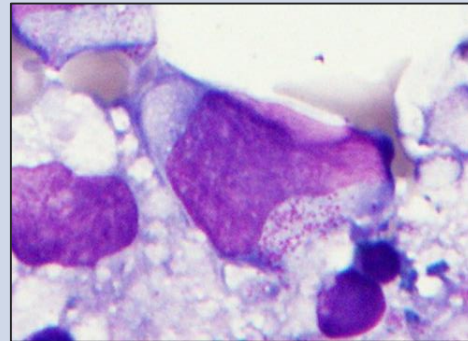


ANKL



細胞形態は多彩

正常の
顆粒リンパ球様



塩基性の細胞質
Openクロマチン
粗なアズール顆粒

正常の顆粒リンパ球と区別できないもの、
大型、不規則な核、Openクロマチンや
明瞭な核小体を持つ異型性のある核。

細胞質はやや塩基性で
繊細もしくは粗なアズール顆粒を持つ。

生存期間を含めた**臨床的特徴に差はない。**

Ishida F.et.al. Cancer Science 6. vol.103:1079-1083, 2012

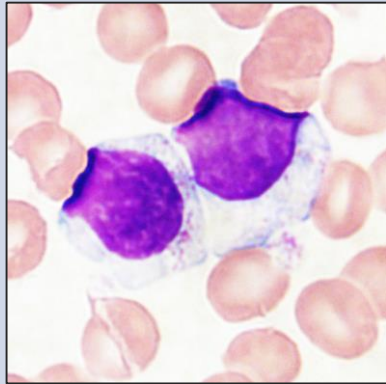
T-LGLL、CLPDs-NK症例写真

聖マリアンナ医科大学 磯部 泰司先生よりご提供

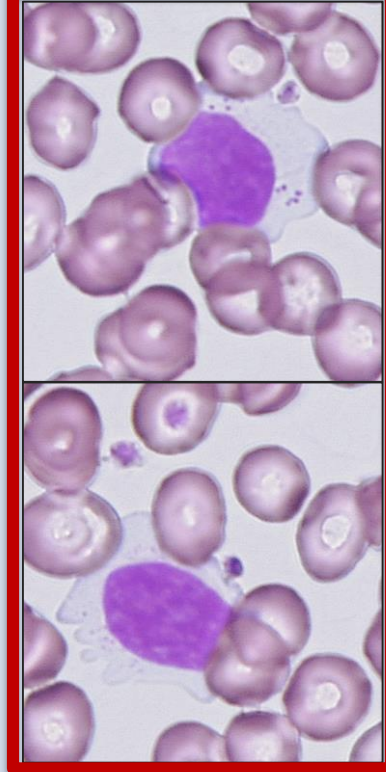
ANKL症例写真 岡山大学 佐藤 康晴先生よりご提供

3病型の比較③ 形態学的特徴

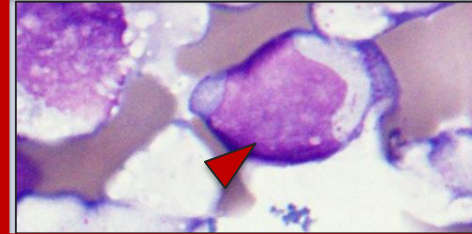
T-LGLL



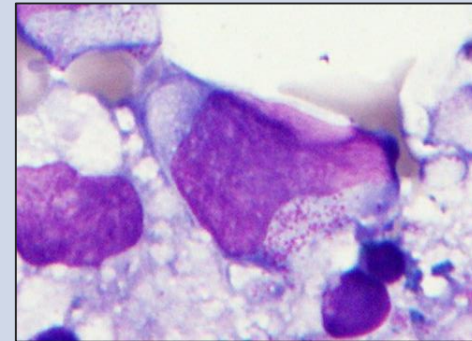
CLPD-NK



ANKL



正常の
顆粒リンパ球様



塩基性の細胞質
Openクロマチン
粗なアズール顆粒

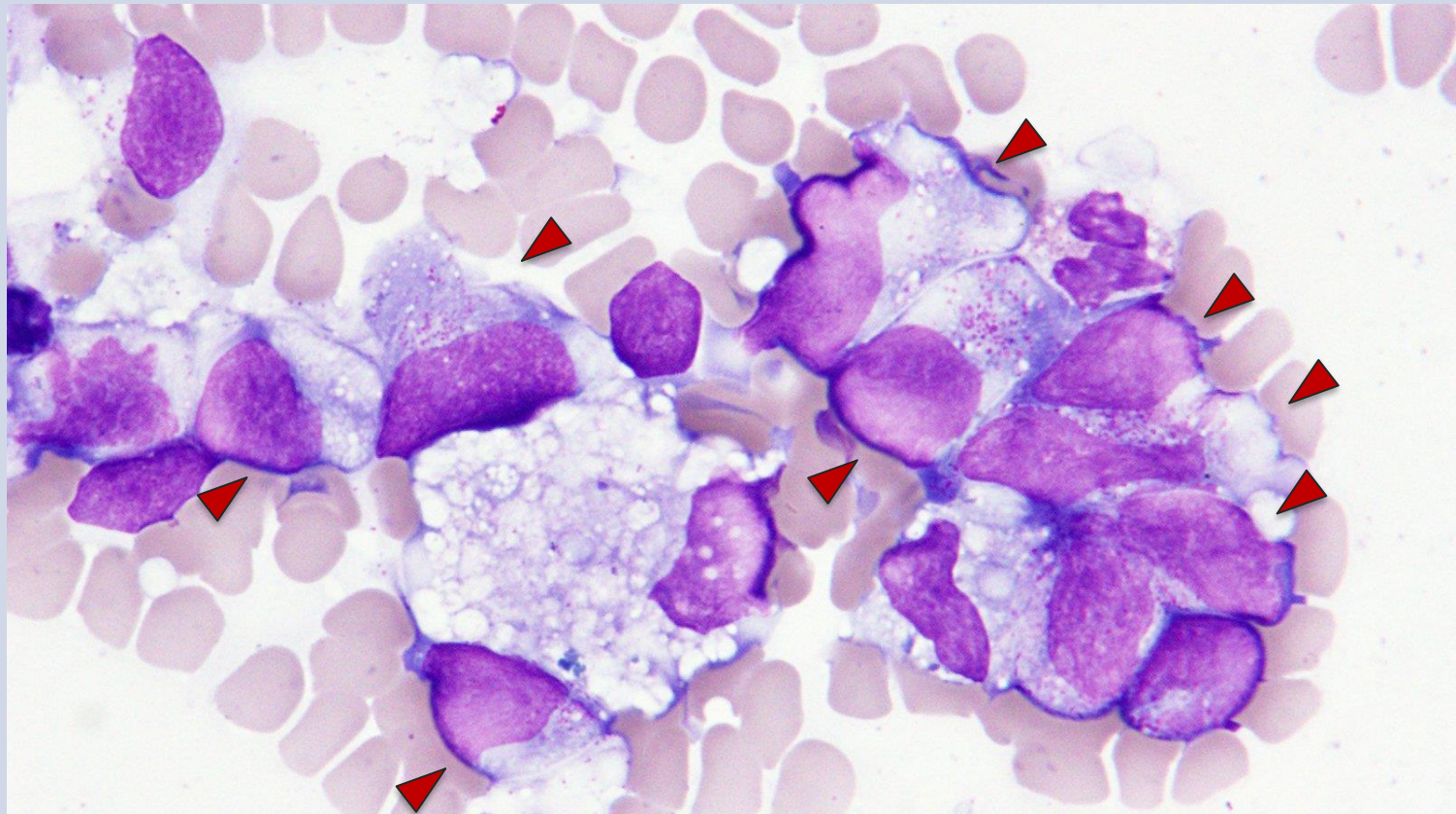
T-LGLL、CLPDs-NK症例写真
聖マリアンナ医科大学 磯部 泰司先生よりご提供

ANKL症例写真
岡山大学 佐藤 康晴先生よりご提供

CLPDs-NKと区別がつかないことがあるが、
目立つ核小体の存在は**ANKL**を示唆する。

3病型の比較③ 形態学的特徴

ANKL

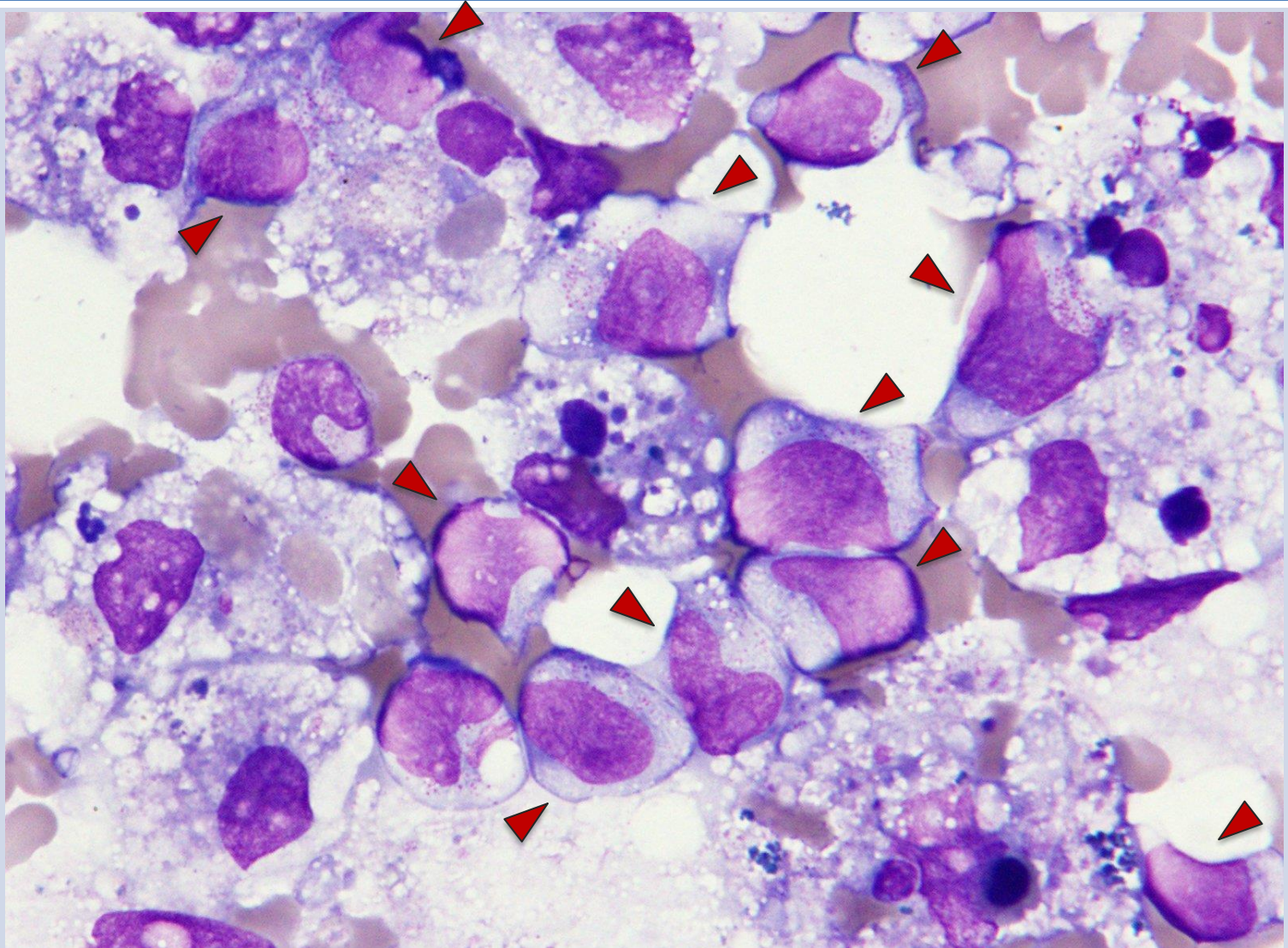


ANKL症例写真 岡山大学 佐藤 康晴先生よりご提供

正常な顆粒リンパ球様ではない形態の異常細胞が増加する症例では、血球貪食症候群(HPS)の発生率がやや高い。

3病型の比較③ 形態学的特徴

ANKL



ANKL症例写真 岡山大学 佐藤 康晴先生よりご提供

症例 2 WHO分類2017

Mature T-and NK-cell neoplasms

T細胞性顆粒リンパ球白血病

(T-cell Large granular lymphocytic leukemia : T-LGLL)

慢性NK細胞増加症

(Chronic lymphoproliferative disorders of NK cell : CLPDs-NK)

アグレッシブNK細胞白血病

(aggressive NK-cell leukemia : ANKL)

【定義】

高頻度にEBウイルス関連がある.

NK細胞腫瘍が増殖する劇症型の臨床経過をとる疾患.

【疫学】

稀な病型で, 比較的東アジアに多い.

患者は若者から中年者までが多く, 年齢中央値は40歳.

発生率のピークが30歳代と50歳代にある. 性差はない.

【発生部位】

末梢血, 骨髓, 肝臓, 脾臓が侵されることが多いが,
あらゆる臓器に浸潤がみられる.

節外性NK/T細胞リンパ腫・鼻型の進行例との類似点も多く,
多臓器不全, HPSを引き起こす点が共通点である.

【臨床像】

不明熱，全身症状がある。

末梢血中の白血球細胞数は**数～80%以上**とさまざま。
汎血球減少を呈し，**LD高値**をみとめる。

肝脾腫が一般的でリンパ節腫脹を伴うこともあるが，
皮膚症状はあまり見られない。

凝固異常，**HPS**，**多臓器不全**を合併することが多い。

一部の症例で**慢性活動性EBV感染症から進展**する。

【形態像】

細胞形態

正常の顆粒リンパ球と区別がつかない細胞や、大型で不規則な形やクロマチンが凝集していて、明瞭な核小体が見られる核異型が強い細胞まで見られる。

広く淡い細胞質や塩基性で、細胞質に繊細または粗大な顆粒を持つ。

【免疫形質】

* 本症例でも陽性
* 本症例では陰性

陽性：CD2^{*}，cyCD3 (CD3ε)^{*}

CD11b, CD16^{*} (75%の症例), CD56^{*}，

細胞障害性分子 (TIA1^{*}，Granzyme B^{*}，perforin^{*})

陰性：CD3, CD5, CD57

※CD2, CD7, CD45の発現欠損がみられることがある。

【染色体異常】

さまざまな異常が報告されている。

(特定の異常は見つかっていない)

【EBウイルス関連】

モノクロナリティの証明

※本症例はCD16陰性であり，細胞表現形質の特徴が稀な症例であった。

結語 ①

- ➡ ANKLは稀な病型である。
臨床経過は劇症型で、予後不良。
生存率は2ヶ月未満とされる。
- ➡ 末梢血や骨髄のANKL細胞の出現率が
数%程度にとどまる場合もある。
- ➡ ANKL細胞の形態はさまざまであるが、
細胞質のアズール顆粒、クロマチンの凝集や
明瞭な核小体が特徴的である。

結語 ②

- ➡ 不明熱の症例で、血球減少を伴っている場合、HPSを念頭に置いて鏡検を行う。
- ➡ 顆粒を持つ異常細胞が出現していて、MPO染色が陰性ならばANKLを考慮する必要がある。
- ➡ ANKLの診断には、サザンブロット法によるEBウィルスのモノクロナリティの証明が必要である。