

第20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 解説

高知医療センターLSIメディエンス検査室
上野 寿行、根来 利次、原嶋 一幸
神戸市立医療センター中央市民病院 臨床検査技術部
丸岡 隼人
神戸市立医療センター中央市民病院 血液内科
吉岡 聡
神戸市立医療センター中央市民病院 病理診断科
山下 大祐
LSIメディエンス 西日本推進部
丹羽 欣正

**日本検査血液学会
COI（利益相反）の開示
筆頭発表者名： 上野 寿行**

**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。**

日本検査血液学会

症例2 16歳 女性

- 【主訴】** 発熱、肝障害
- 【既往歴】** 腸管気腫(12歳)
- 【現病歴】** 約1か月前より37℃中盤の微熱あり
近医にて上気道炎として対症療法
2日前より咽頭痛、腹痛、倦怠感
前日より黄疸、肝障害、頻脈
- 【身体所見】** 頸部リンパ節腫大、肝腫大

症例2 入院時検査所見

【血液一般】

WBC	2.5 ×10 ⁹ /L	Meta	2.0 %
RBC	4.79 ×10 ¹² /L	Band	20.5 %
Hb	14.0 g/dL	Seg	36.5 %
Ht	40.1 %	Lym	33.0 %
MCV	84.0 fl	Mono	2.0 %
MCH	29.2 pg	Eo	0 %
MCHC	34.9 g/dL	Band	0 %
PLT	23 ×10 ⁹ /L	Other	6.0 %
		NRBC	1.0/100WBC

【止血・血栓】

PT%	43.0 %
PT-INR	1.66
APTT	75.3 秒
Fbg	183mg/dL
DD	31.0μg/mL

白血球減少、血小板減少
幼若顆粒球、赤芽球、異常細胞の出現

凝固異常、DD高値

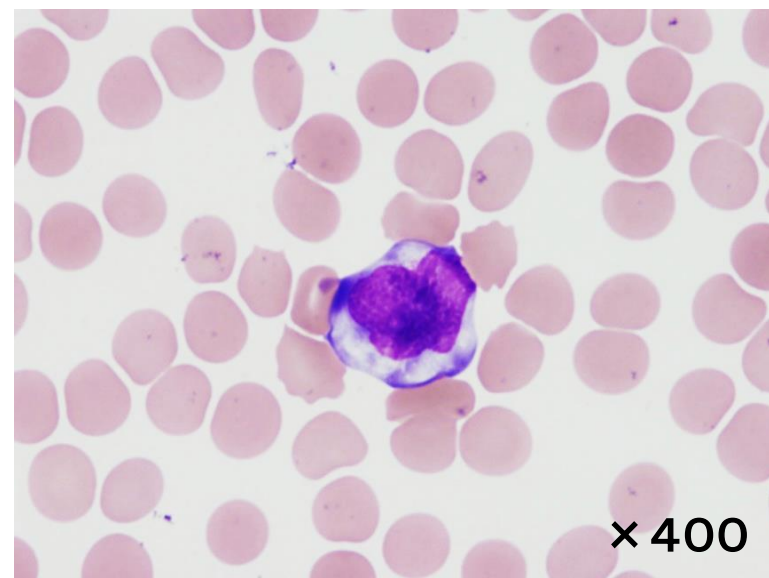
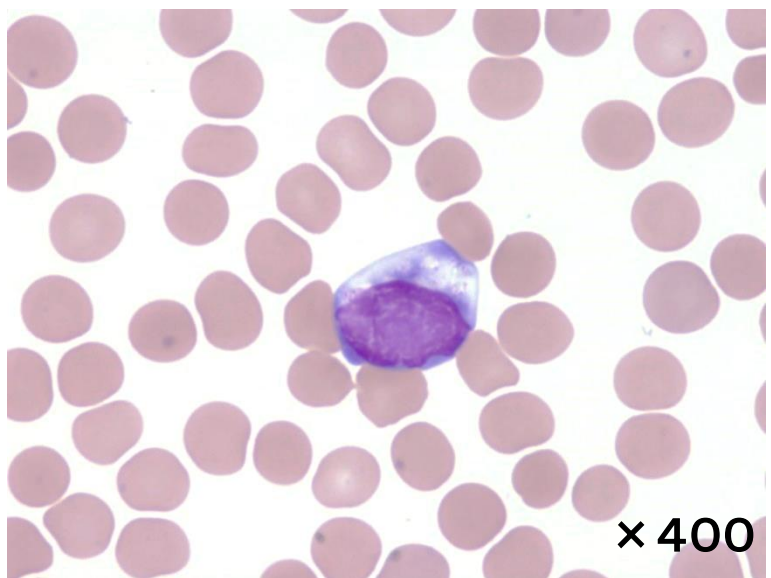
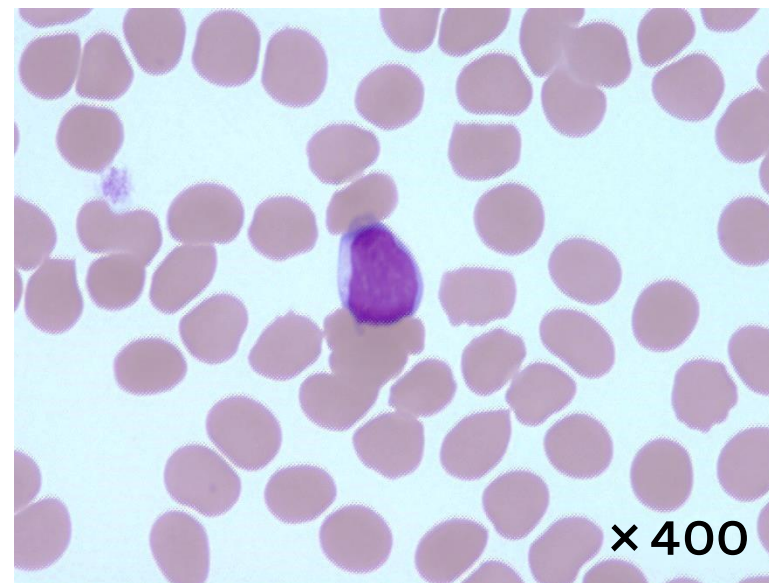
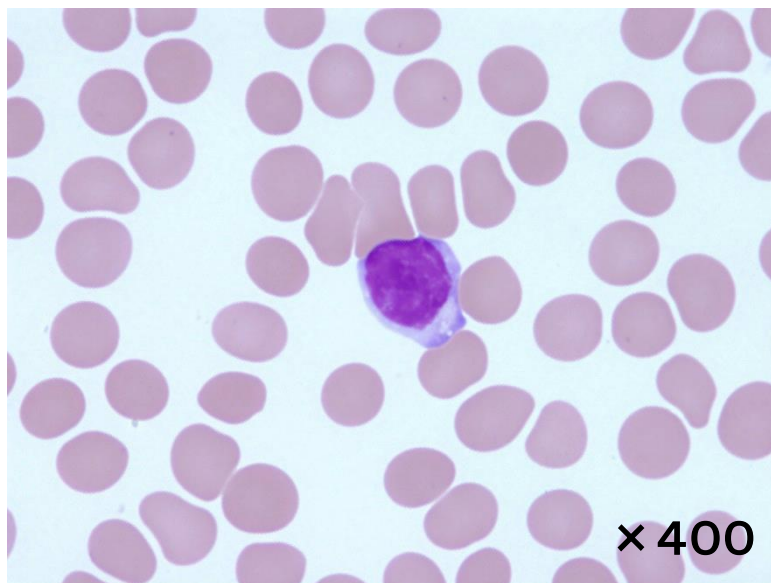
症例2 入院時検査所見

【生化学・免疫】

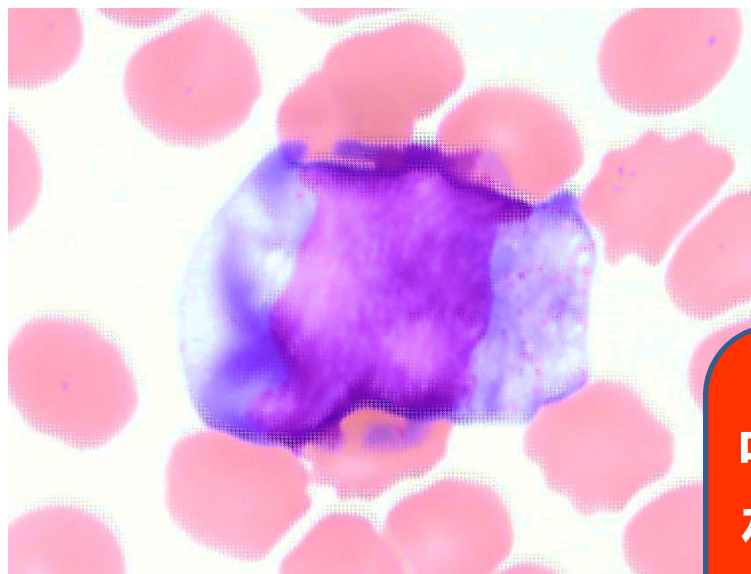
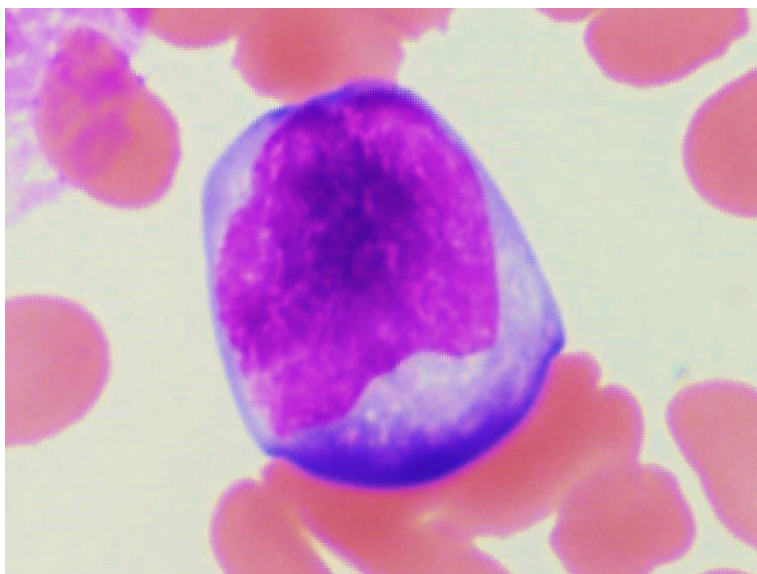
TP	5.9 g/dL	Ca	8.4 mg/dL
ALB	3.0 g/dL	IP	1.5 mg/dL
T-Bil	4.3 mg/dL	CRP	8.47 mg/dL
D-Bil	3.6 mg/dL	IgG	734 mg/dL
AST	130 U/L	IgA	92 mg/dL
ALT	106 U/L	IgM	40 mg/dL
LD	966 U/L	FER	5149 ng/mL
ALP	718 U/L	sIL-2R	47534 U/mL
Cre	0.85 mg/dL		
BUN	12.9 mg/dL		
Na	127 mEq/L		
K	4.6 mEq/L		
Cl	97 mEq/L		

LD、フェリチン、sIL-2Rが異常高値

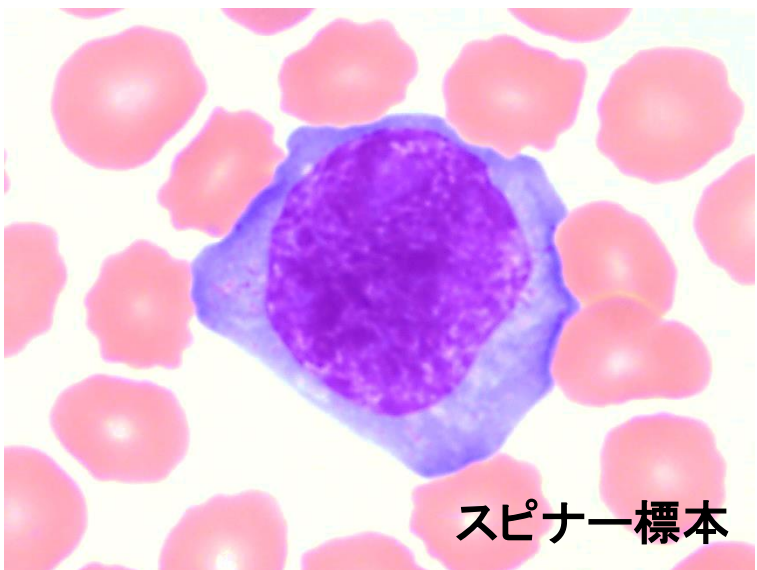
症例2 末梢血液像 M-G染色



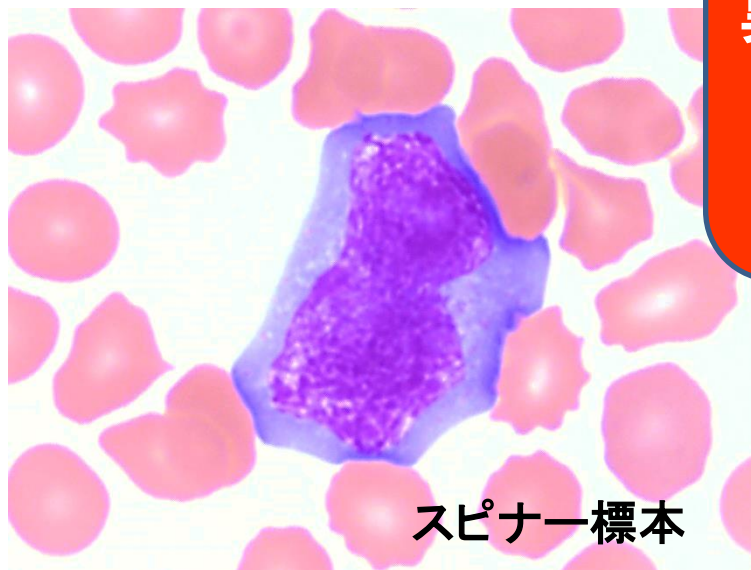
症例2 末梢血液像 M-G染色



中～大型で、
核形不整の
異常細胞が
認められる
(約6%)

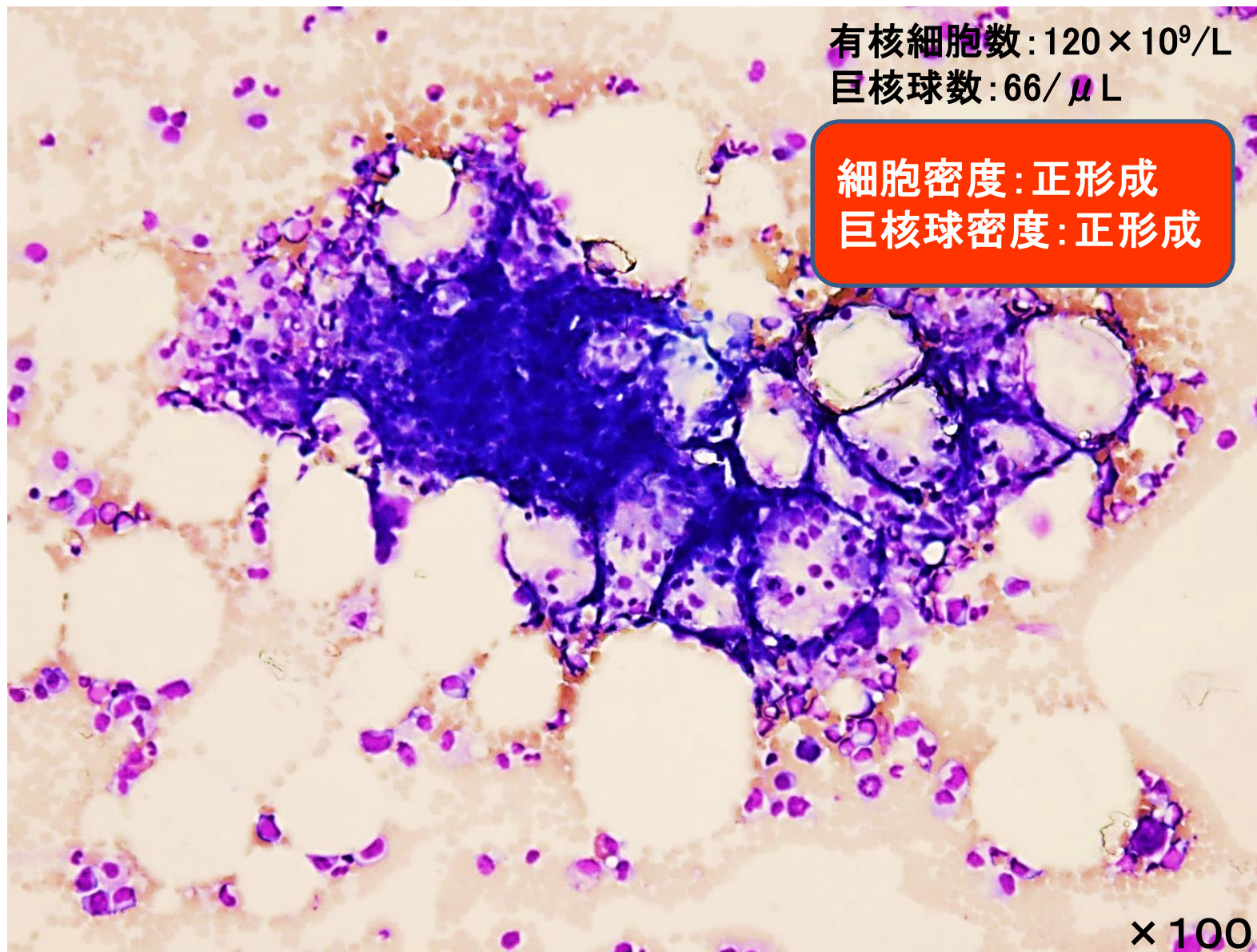


スピナー標本

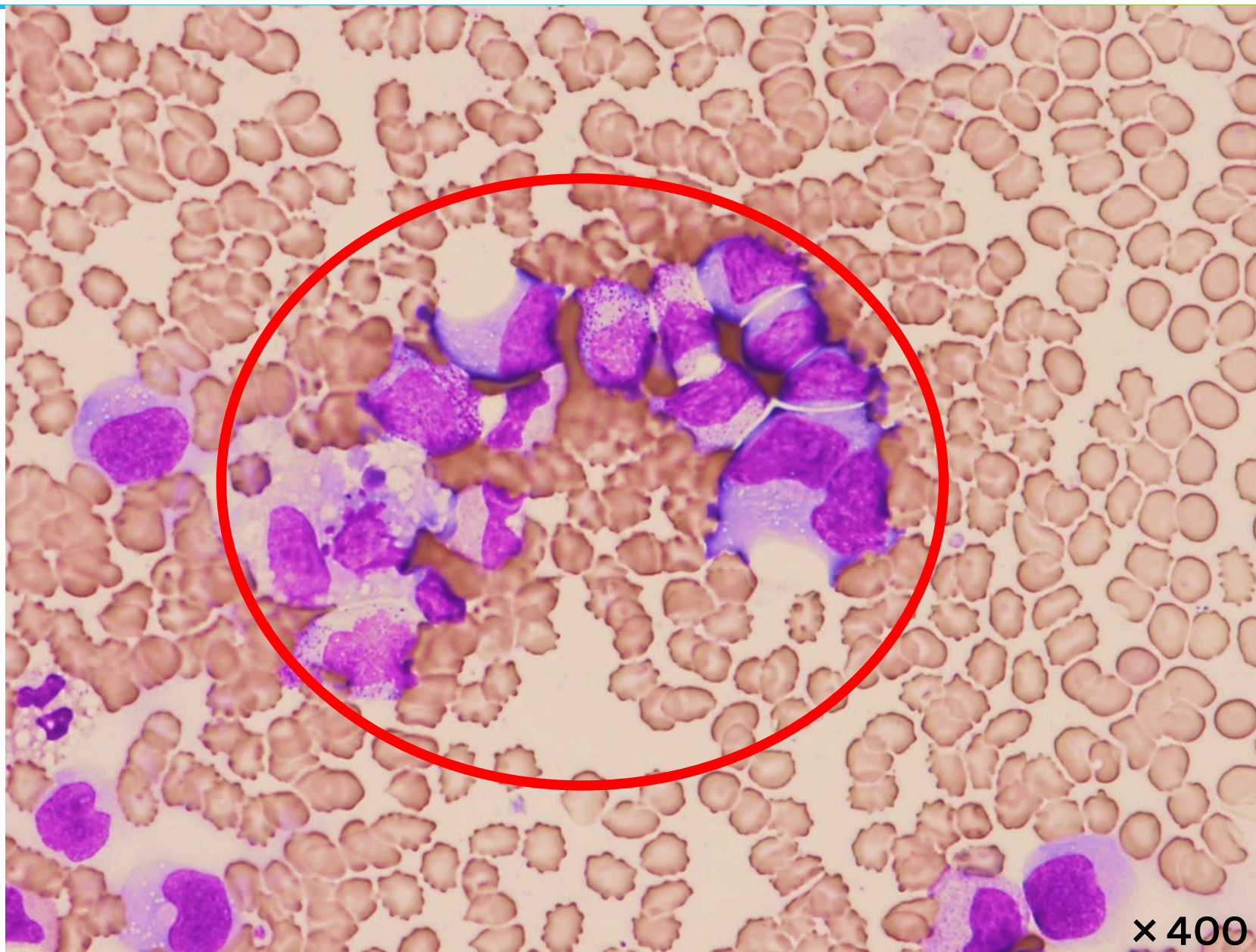


スピナー標本

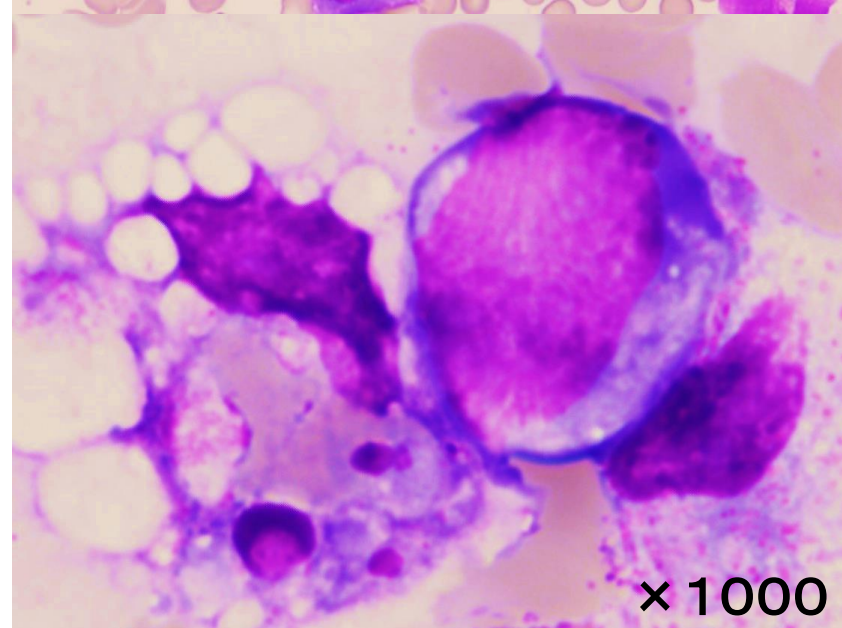
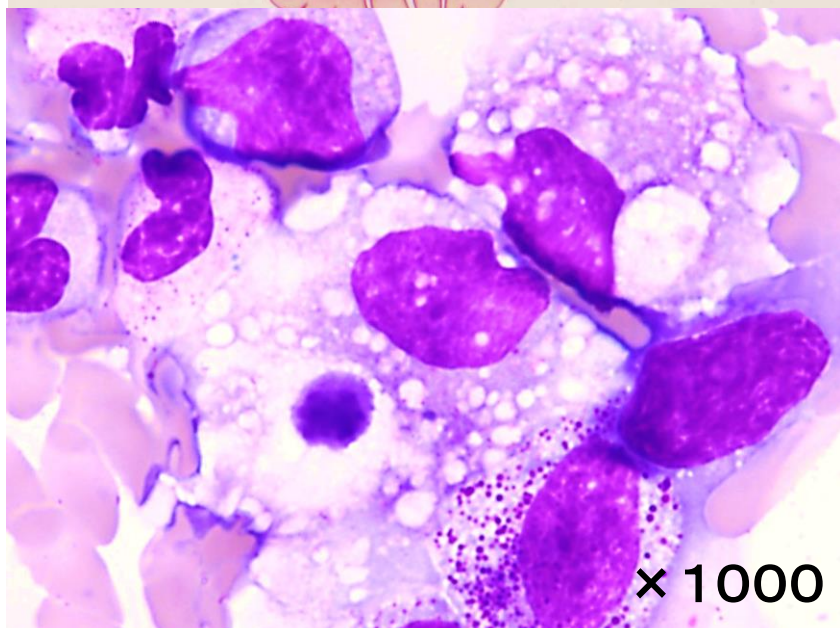
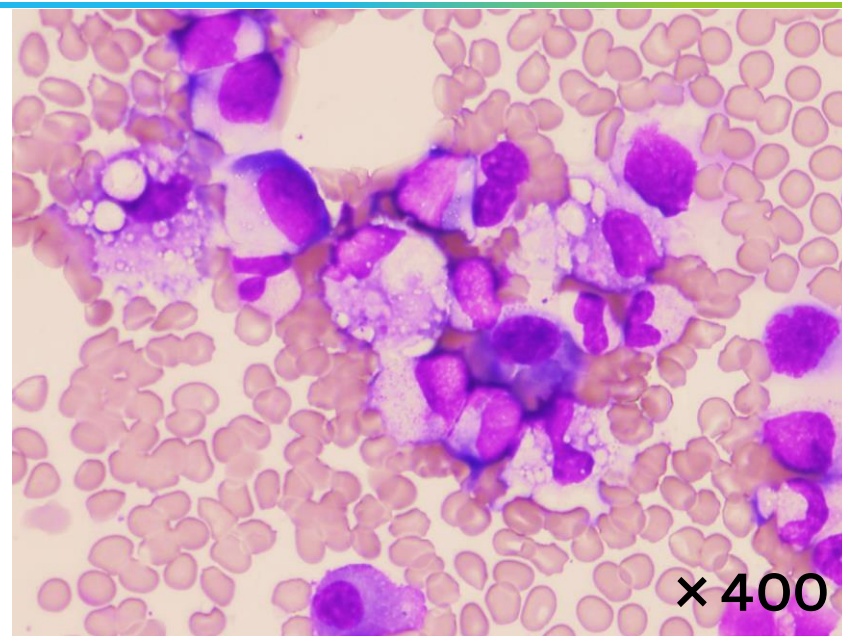
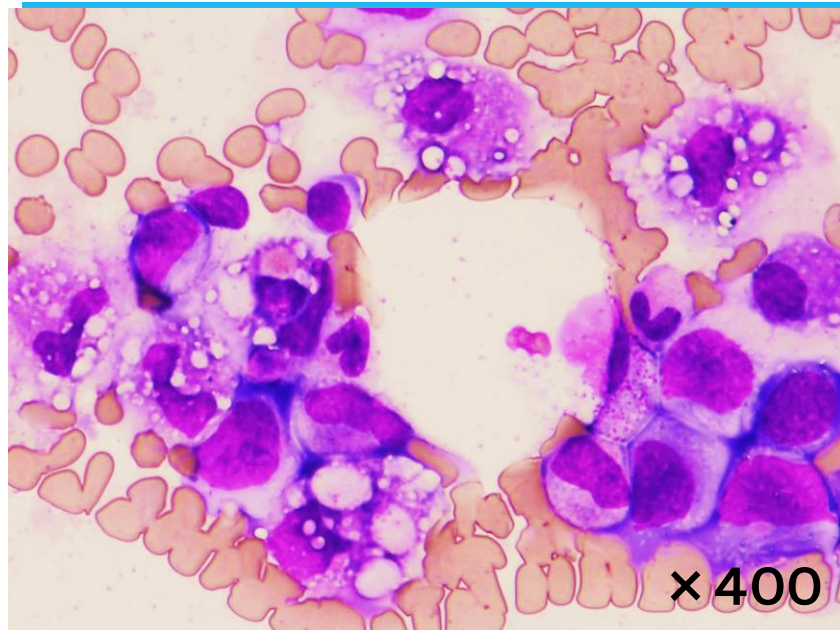
症例2 骨髓像 M-G染色



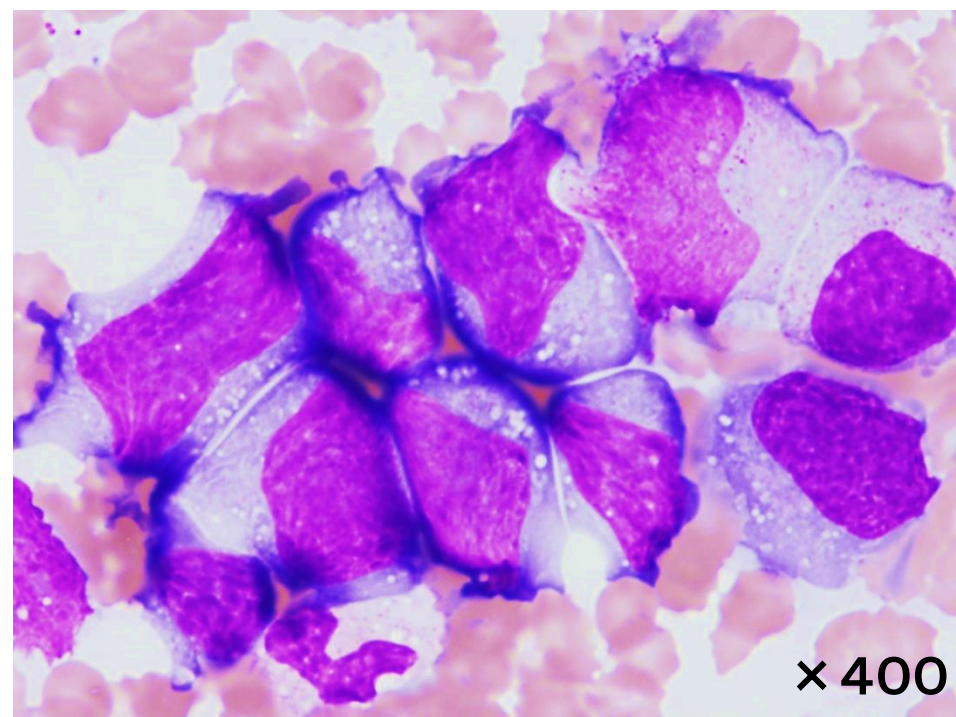
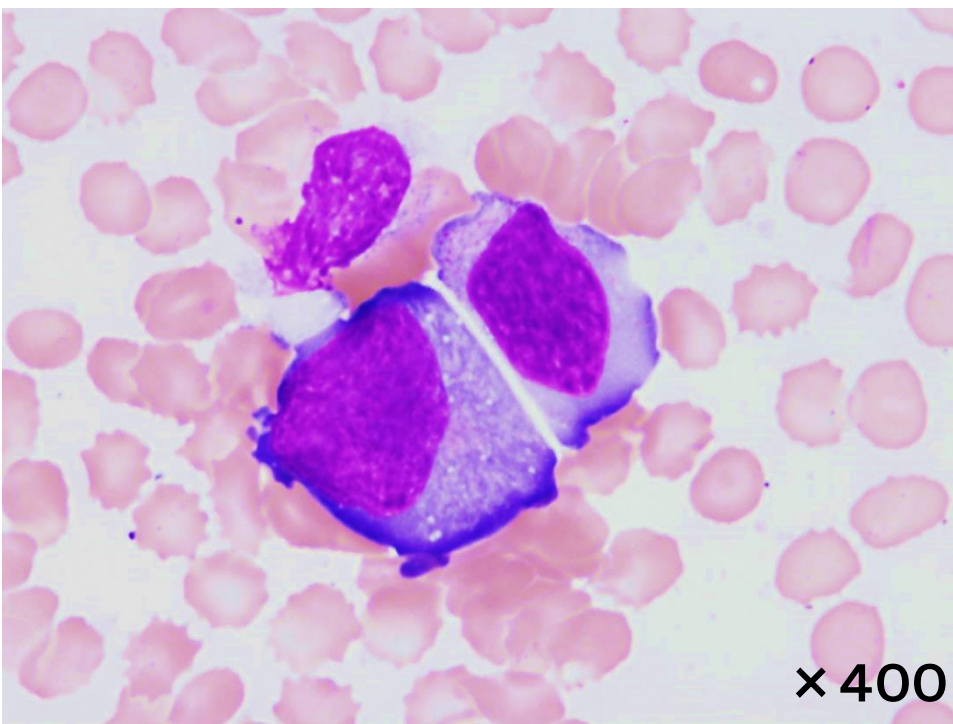
症例2 骨髓像 M-G染色



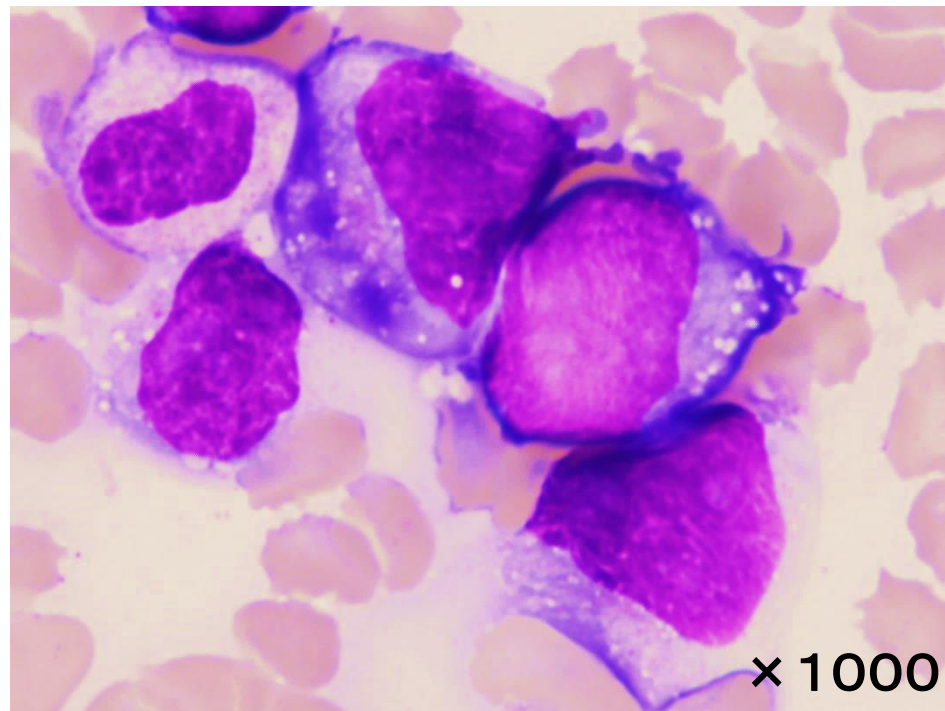
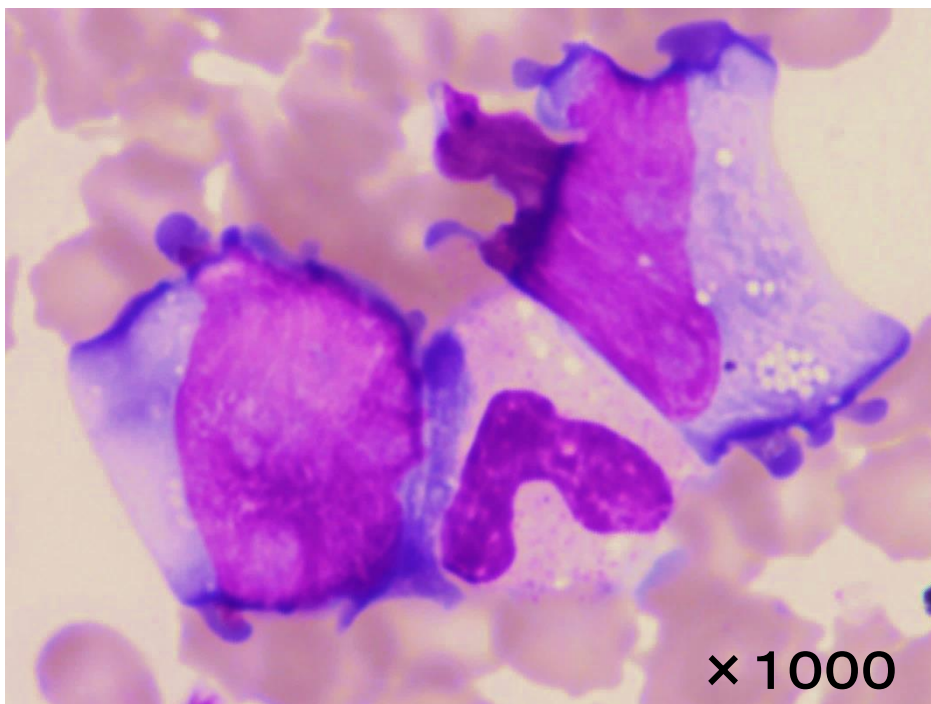
症例2 骨髓 貪食像



症例2 骨髓像 異常細胞

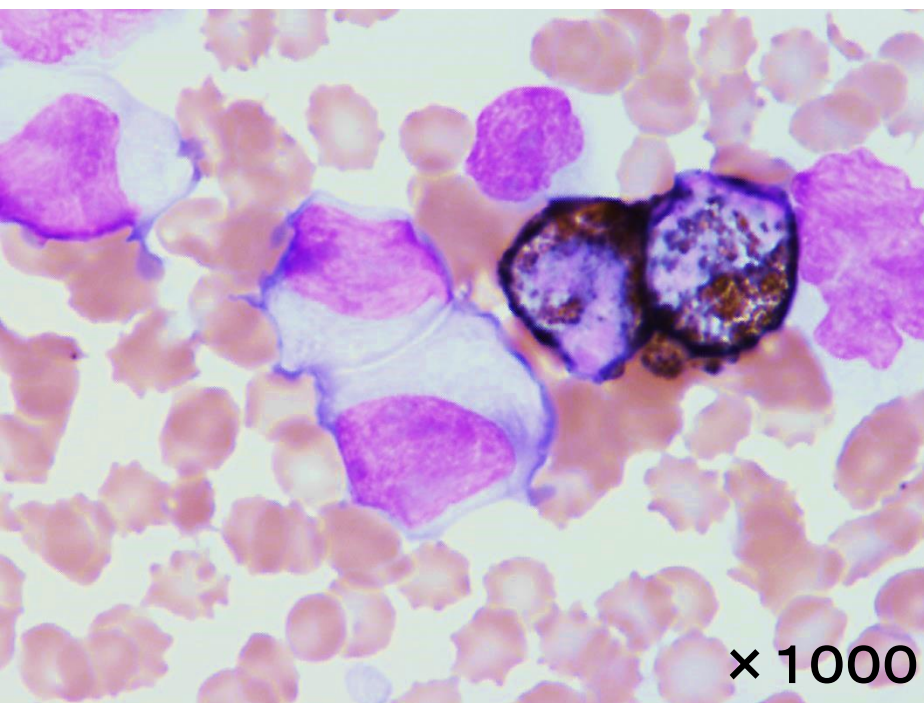


症例2 骨髓像 異常細胞



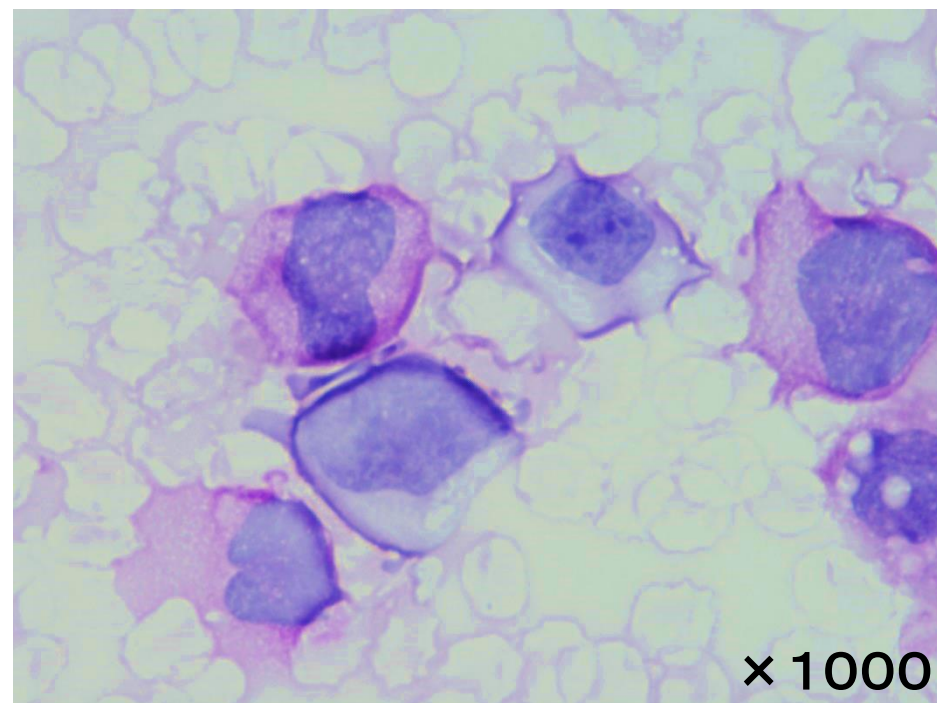
症例2 骨髓像 特殊染色

POX染色 (DAB法)



POD陰性

PAS染色



PAS陰性

症例2 骨髓検査

骨髓像		結果	単位
顆粒球系	芽球	0.0	%
	骨髓芽球	0.8	%
	前骨髓球	3.6	%
	骨髓球	12.0	%
	後骨髓球	14.8	%
	桿状核球	10.0	%
	分葉核球	5.2	%
	好酸球系		
	骨髓球	3.2	%
	後骨髓球	0.8	%
	桿状核球	1.2	%
	分葉核球	1.2	%
	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	2.4	%
リンパ球系	マクロファージ	6.4	%
	リンパ芽球	0.0	%
	リンパ球	6.0	%
赤芽球系	形質細胞	0.0	%
	前赤芽球	0.0	%
	好塩基性赤芽球	0.4	%
	多染性赤芽球	0.4	%
	正染性赤芽球	0.0	%
	分裂像(赤芽球系)		
M(顆粒球系): E(赤)		----	
肥満細胞		0.0	%
その他		34.4	%
カウント数		500	

- ・細胞密度は正形成
- ・巨核球密度は正形成
- ・大型の異常細胞を約34.4%認める

その他(Other)

異常細胞の大きさは大型、N/C比は60~80%、核形は不整、核網は粗剛で明瞭な核小体が認められる。

細胞質は好塩基性で細胞質辺縁は不整で、細胞質内に空胞が認められるものが存在する。

POD染色、PAS染色はいずれも陰性。

症例2 骨髓所見シート

1. 標本の評価	良好	不良		
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)				
	ペルゲル核異常・低分葉好中球 (- +)		過分葉好中球 (- +)		脱顆粒	
	輪状核好中球 (- +)		小型好中球 (- +)		巨大好中球	
			二核骨髓球 (- +)		中毒性顆粒	
(5) 異形成の合計	1+	10%未満	2+	10~50%未満	3+	50%以上
ペルゲル核異常	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

症例2 骨髓所見シート

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	(- +)
	核間架橋	(- +)	細胞質の狭小化	(- +)
			核融解像	(- +)
			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

(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	
(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				

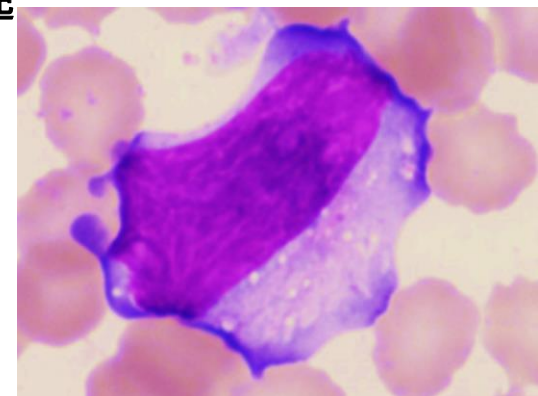
4) リンパ球系・その他

(所見自由記載)

症例2 骨髓所見シート

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) **中型1~3個**
- (6)細胞質 1)好塩基性 **強い** 弱い **認めるものあり**
- 2)顆粒(顆粒の大きさ、色調、大体の個数を記載) **稀に粗大顆粒認める**
- 3)細胞質辺縁 **不整** 不明瞭 偽足様突起
- 4)その他の構造 **細胞質に空胞がみられる**



症例2 考えられる疾患

- ・ウイルス感染＋血球貪食症候群（CAEBV・HLH）

末梢血液像で異型リンパ球様

肝脾腫、発熱、倦怠感

- ・悪性リンパ腫

異常細胞（Other cell）は、リンパ腫細胞様

POD（－）、PAS（－）

核網は粗剛で、明瞭な核小体あり

細胞質は好塩基性で空胞もみられる

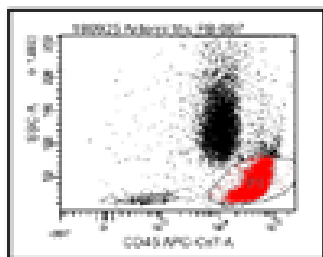
細胞表面マーカーなどで、異常細胞の系統を
検索する必要がある。

症例2 FCM(骨髓)

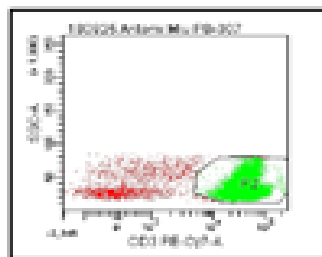
解析抗原

CD2	CD3	CD4	CD5	CD7	CD8
CD25	CD26	CD56	TCR α / β	TCR γ / δ	

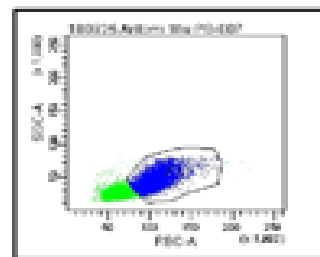
SSC



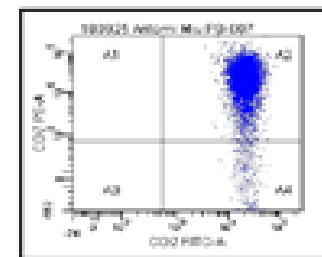
SSC



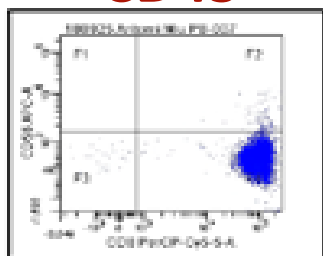
SSC



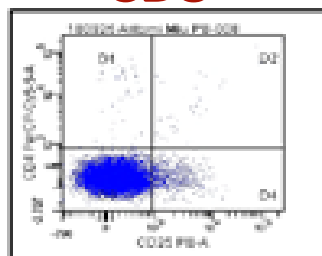
CD7



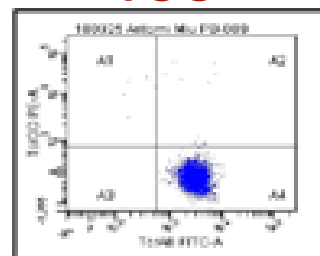
CD56



CD4



TCRGD



CD8

CD25

TCRAB

CD2

CD3+、CD7+、CD8+、TCR $\alpha\beta$ +
CD4-、**CD5-**、CD25-、CD56-
を示す細胞集団を約31.3%認める

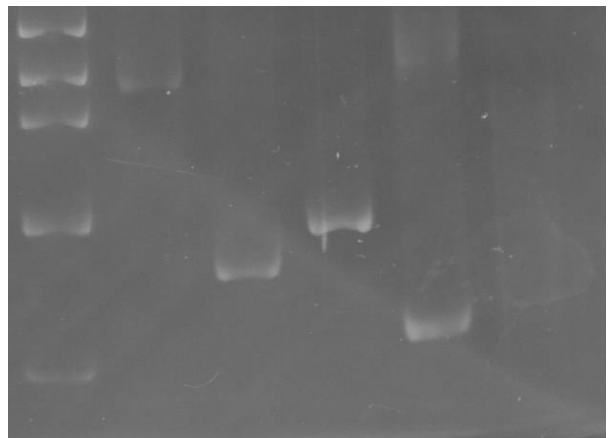
症例2 染色体・遺伝子検査

- 染色体検査 46, XX [20]
- 遺伝子検査

TCR γ 再構成DNA定性検査・・・V γ -J γ (A)陽性

TCR β 再構成DNA定性検査・・・V β -J β (B)陽性

D β -J β (C)陽性



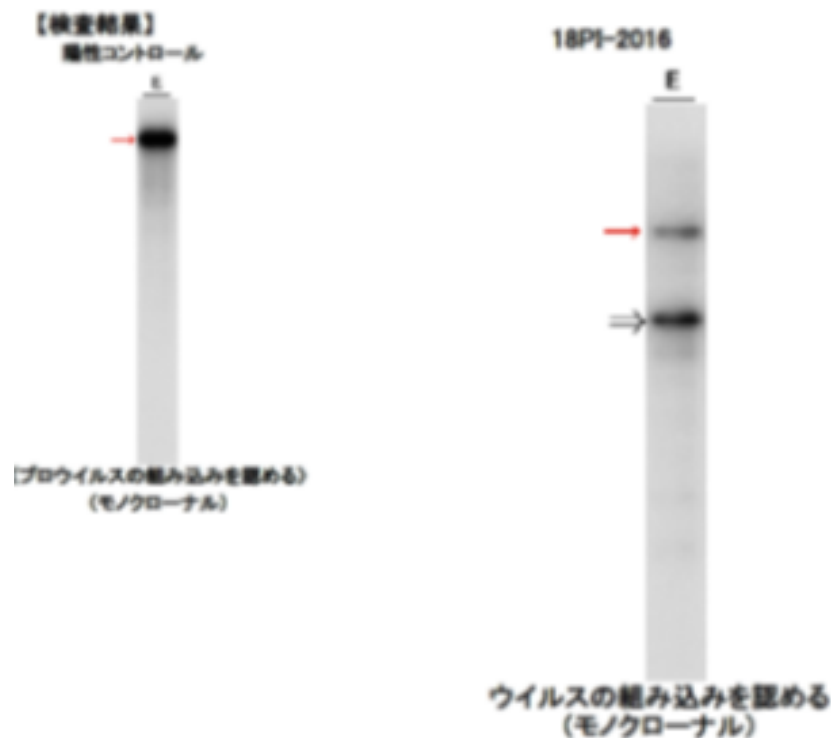
V β -J β (A)
V β -J β (B)
D β -J β (C)
V γ -J γ (A)
V γ -J γ (B)

TCR遺伝子再構成を認める

症例2 ウイルス検査

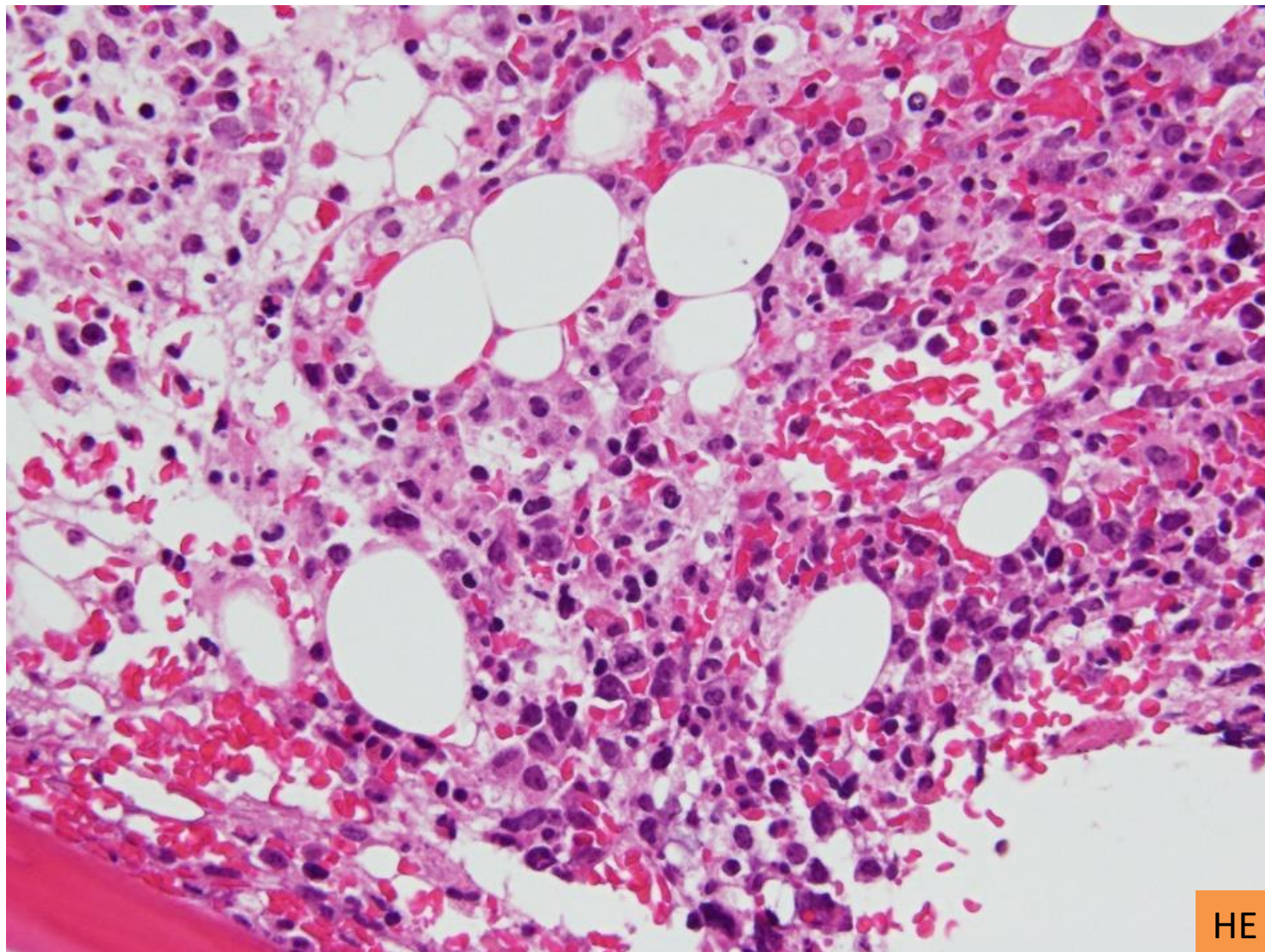
EBV-DNA定量	310万コピー/ml	CMV IgG	11.3 AU/mL
EBV VCA-IgG	160倍	CMV IgM	<0.80 AU/mL
EBV VCA-IgM	10倍	CMV アンチゲネミア	—
EBV VCA-IgA	<10倍	HTLV-1	—
EBV EA-IgG	<10倍		
EBV EBNA	<10倍		

症例2 EBVプロウイルスクロナリティー解析



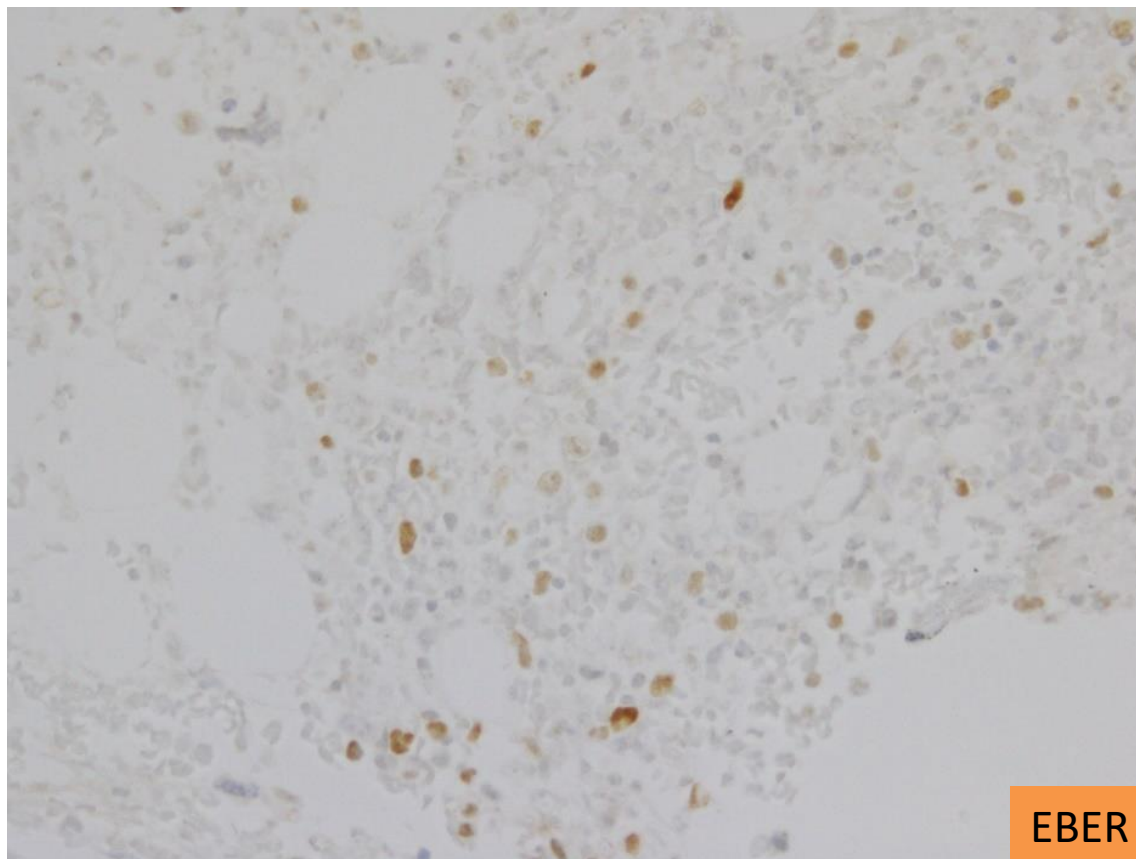
- EBV-DNAが著明な高値
 - EBV抗体価の異常パターン(VCA-IgG陽性、EBNA陰性)
 - EBVプロウイルスクロナリティー解析を認める
- EBV関連腫瘍が考えられる

症例2 骨髓生検



HE

症例2 骨髓生検



核が腫大したEBER陽性の異型細胞が散見される
CD3＋、CD5－、CD8＋、CD20－、CD30－、CD56－
Perforin＋、EBER＋、TIA-1＋、GranzymeB＋

症例2 まとめ

末梢血 白血球・血小板の減少、**異常細胞の出現**

血清LD、フェリチン、sIL-2Rの異常高値

骨髓血 細胞密度は正形成

Other cell 34.4%

大きさは中～大型、N/Cは60～80%核形は不整、核網は粗剛で明瞭な核小体が認められる。細胞質は好塩基性で細胞質辺縁は不整で、細胞質内に空胞が認められるものが存在する。

POD染色(-)PAS染色(-)

骨髓FCM CD3+、CD4-、**CD5-**、CD7+、CD8+、CD56-、TCR $\alpha\beta$ +
病理(免疫染色)

CD3+、CD5-、CD8+、CD20-、CD30-、CD56- Perforin+、
EBER+、TIA-1+、GranzymeB+

症例2 診断

小児全身性EBV陽性T細胞性リンパ腫

Systemic EBVpositive T-cell
lymphoproliferative disease of childhood

小児全身性EBV陽性T細胞性リンパ腫

- 定義

幼少児と若年者に発症する重篤な疾患であり、EBV感染を伴う細胞障害性形質を有するT細胞のクローン性増殖を特徴とする。

- 臨床像

発熱、全身倦怠、肝脾腫、リンパ節腫大で急速に発症

- 細胞起源

多くは細胞障害性CD8陽性T細胞

- 予後

劇症型経過をとり、数日から数週で不幸な転帰をとる

症例2 経過

- ・初診時、著明な代謝性アシドーシスを起こし致命的病状であったので、確定診断を待たずにT細胞リンパ腫として、化学療法（CHOP）を施行し、EBV-DNAは著明に低下（190コピー/mL）した。
- ・しかし、2回目の治療の直前に発熱、肝障害が再燃した為、強度の強い化学療法（EPOCH療法）を施行し、その後母親をドナーとして、同種末梢血幹細胞移植を実施した。
- ・現在、移植後約6ヶ月経過し、EBV-DNAは陰性化、原病の再燃や合併症もなく、生存している。

症例2 結語

・EBウイルスは通常Bリンパ球に感染し伝染性単核球症を発症後、細胞傷害性T細胞により制御され、病状は終息する。潜伏感染したEBウイルスが再増殖すると悪性リンパ腫を発症することもある。

・しかし、EBウイルスがT細胞やNK細胞に感染すると、宿主の免疫で制御できずに、EBV-HLHや慢性活動性EBV感染症(CAEBV)、T/NKリンパ腫/白血病を発症する。しばしば急激な経過をたどり致命的となる。迅速な治療介入と同種造血幹細胞移植によるEBV感染細胞排除が必要である。

・本病態の診断にはEBV感染細胞の同定が必要であるが、実臨床では、EBV-DNA測定、EBVクロナリティやTCR再構成検査による間接的な証明が迅速な診療につながる。