

第22回 検査血液学会学術集会 ケースカンファレンス

症例1

藤沢市民病院

仲田 真弓

2021年9月12日

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

**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1 60歳代 男性

主訴 : 労作時呼吸困難

既往歴 : 高血圧

現病歴 : 高血圧のため前医に通院していた。
健康診断で Hb 8.0 g/dL (1年前は
14.0 g/dL) を指摘され、上部消化管
内視鏡検査が施行されたが異常所見
は認められなかった。
貧血精査目的で骨髄検査が施行された。

身体所見 : 特になし

症例1 入院時検査所見

【血液一般】

WBC	4.5	$\times 10^9/L$
RBC	1.65	$\times 10^{12}/L$
Hb	5.7	g/dL
Hct	16.8	%
PLT	144	$\times 10^9/L$
Reti	0.19	%

Blast	1.0	%
Myelo	1.0	%
Band	2.0	%
Seg	65.0	%
Mo	4.0	%
Lym	26.0	%
Eo	0.0	%
Baso	1.0	%
EBL	1/100WBC	

【血栓・止血】

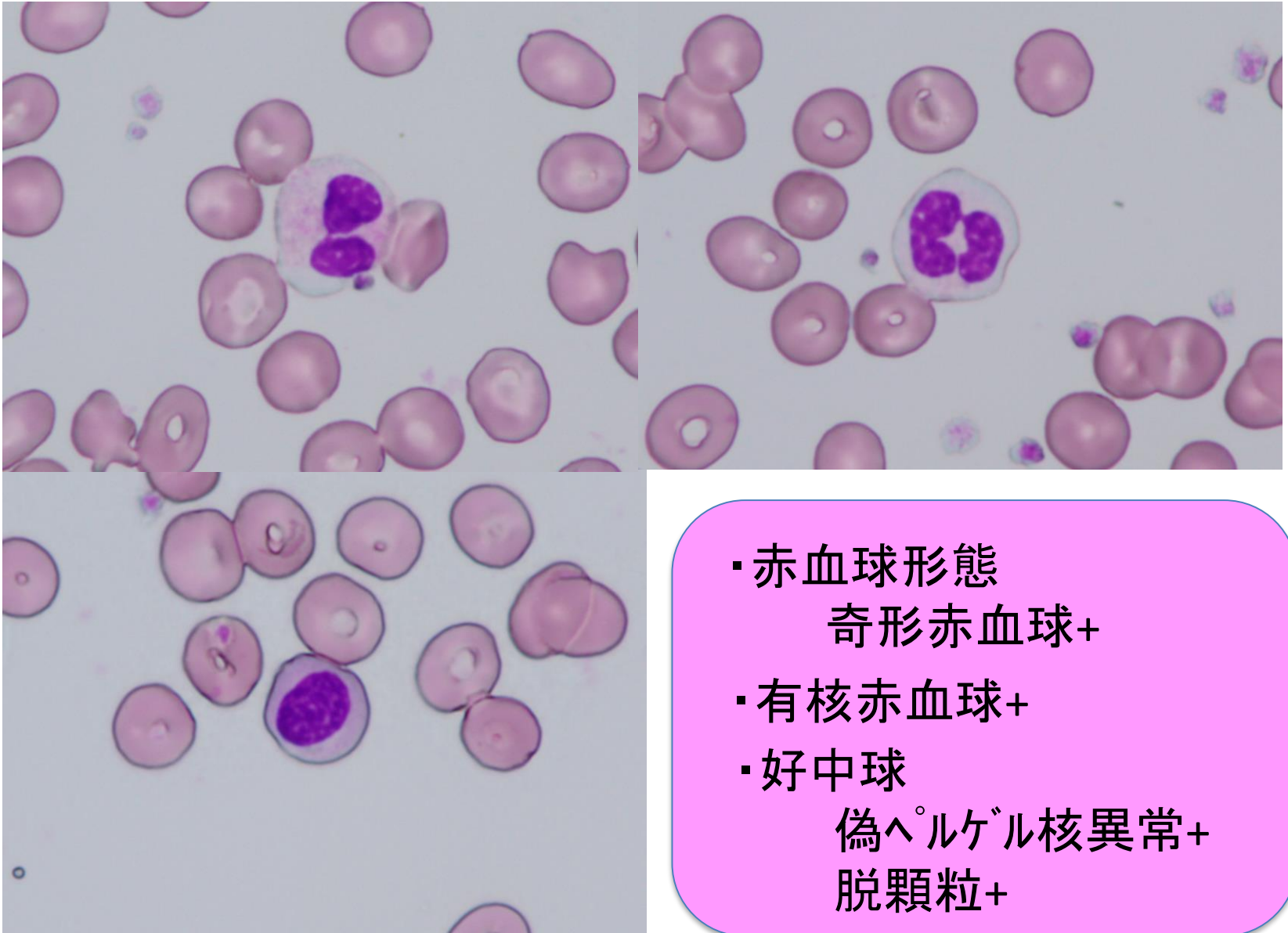
PTs	11.7	秒
PT%	94	%
PT-INR	1.03	
APTT	26.6	秒
Fbg	322	mg/dL
FDP	2	$\mu g/mL$
AT	102	%

MCV(101.8 fL)
大球性貧血
網赤血球(0.3万/ μL)
著減
芽球+
有核赤血球+

【生化学】

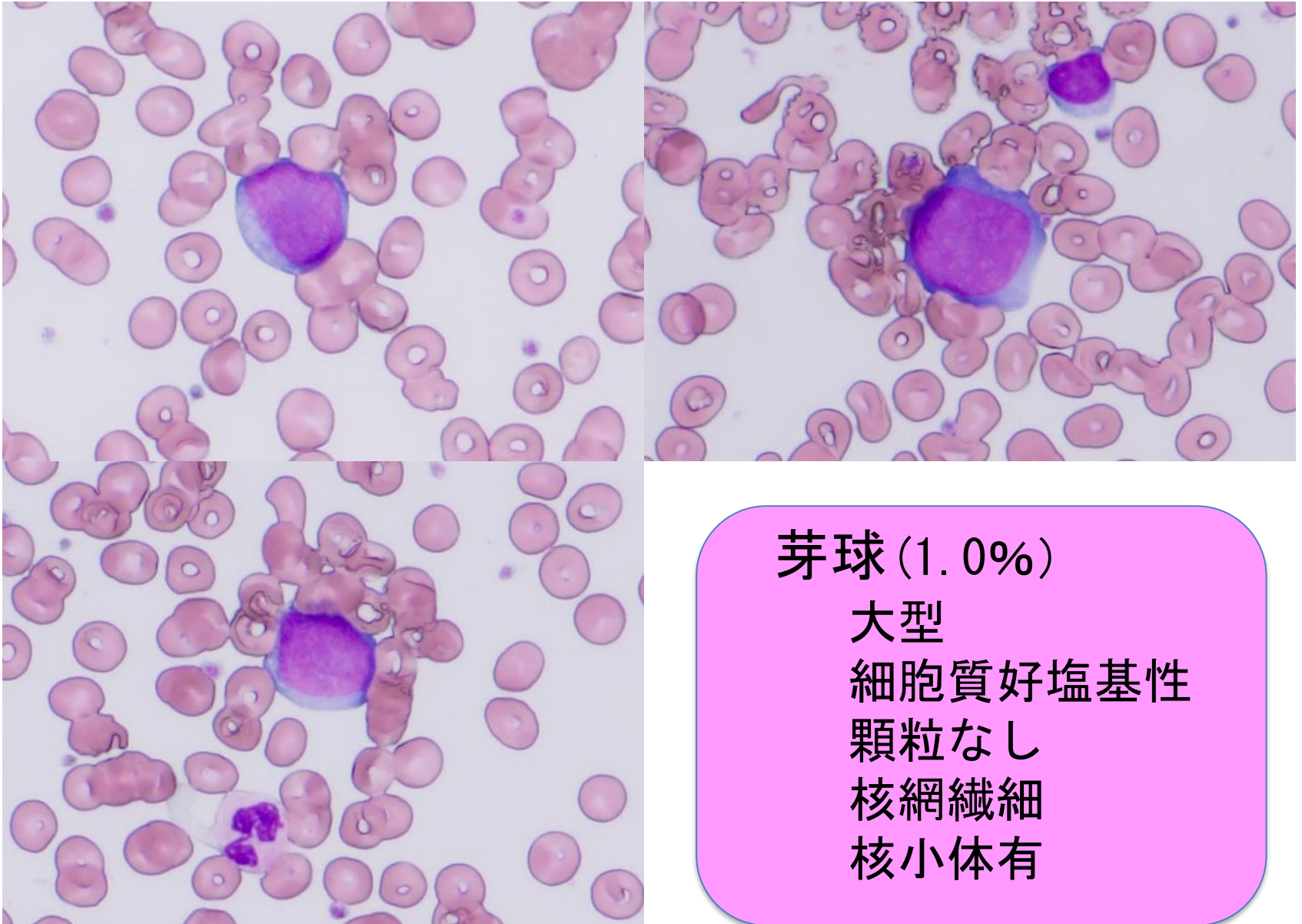
TP	6.3	g/dL
ALB	4.0	g/dL
LD (JSCC)	237	U/L
AST	17	U/L
ALT	10	U/L
ALP (JSCC)	158	U/L
T-Bil	0.6	mg/dL
D-Bil	0.1	mg/dL
BUN	21	mg/dL
Cre	1.09	mg/dL
UA	5.8	mg/dL
CRP	0.26	mg/dL
Fe	175	$\mu g/dL$
フェリチン	358	ng/dL
VB12	226	pg/mL
葉酸	6.9	ng/mL

末梢血所見【WG染色】



- ・赤血球形態
奇形赤血球+
- ・有核赤血球+
- ・好中球
偽ヘルゲル核異常+
脱顆粒+

末梢血所見【WG染色】

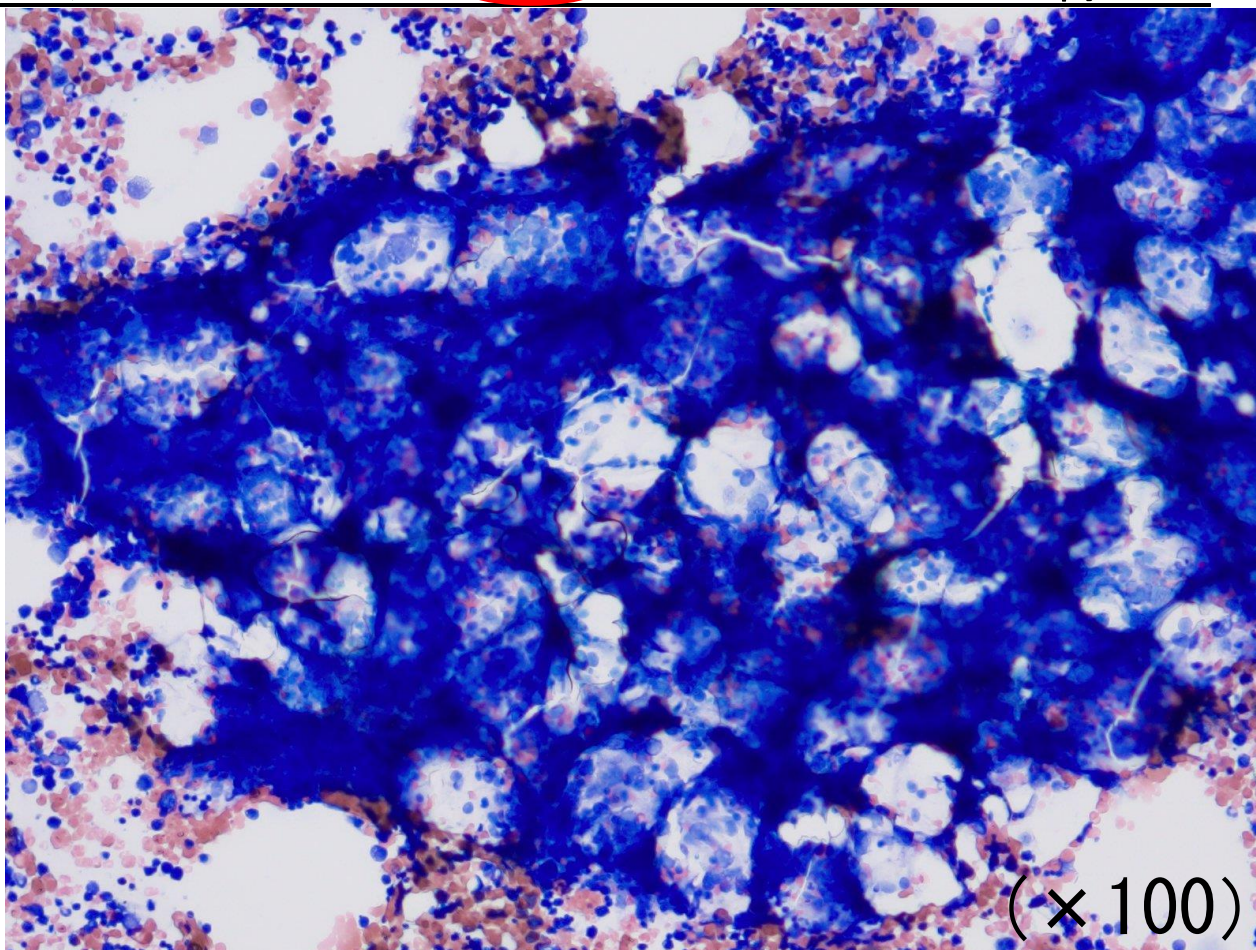


芽球 (1.0%)

大型
細胞質好塩基性
顆粒なし
核網纖細
核小体有

骨髓所見【WG染色】

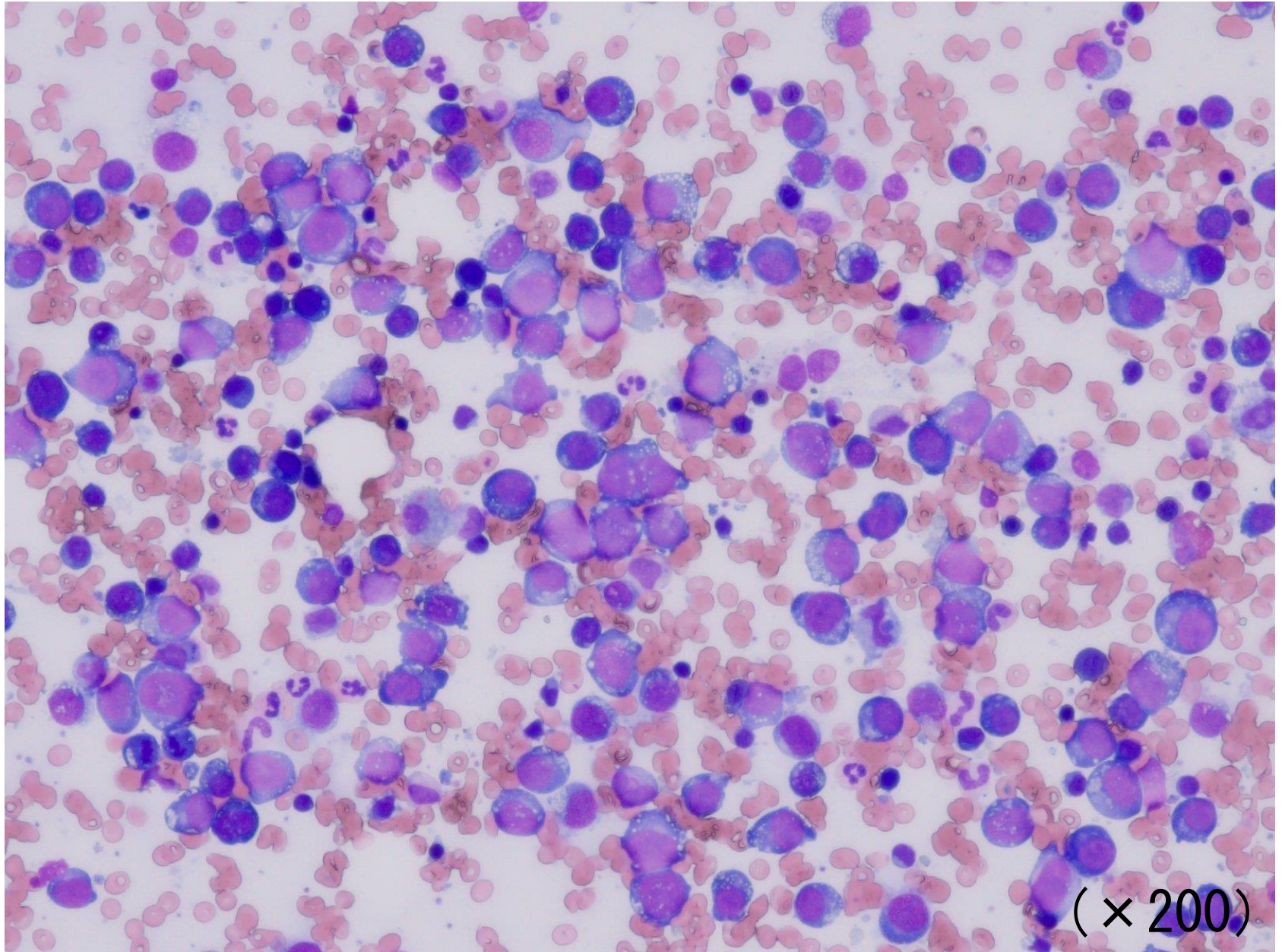
1. 標本の評価	良好	不良（理由：_____		
2. 細胞密度	無形成	低形成	正形成	過形成
3. 脂肪滴	減少	正常	増加	
4. 骨髓巨核球	著減	減少	正常	増加
5. M / E 比	低	正	高	



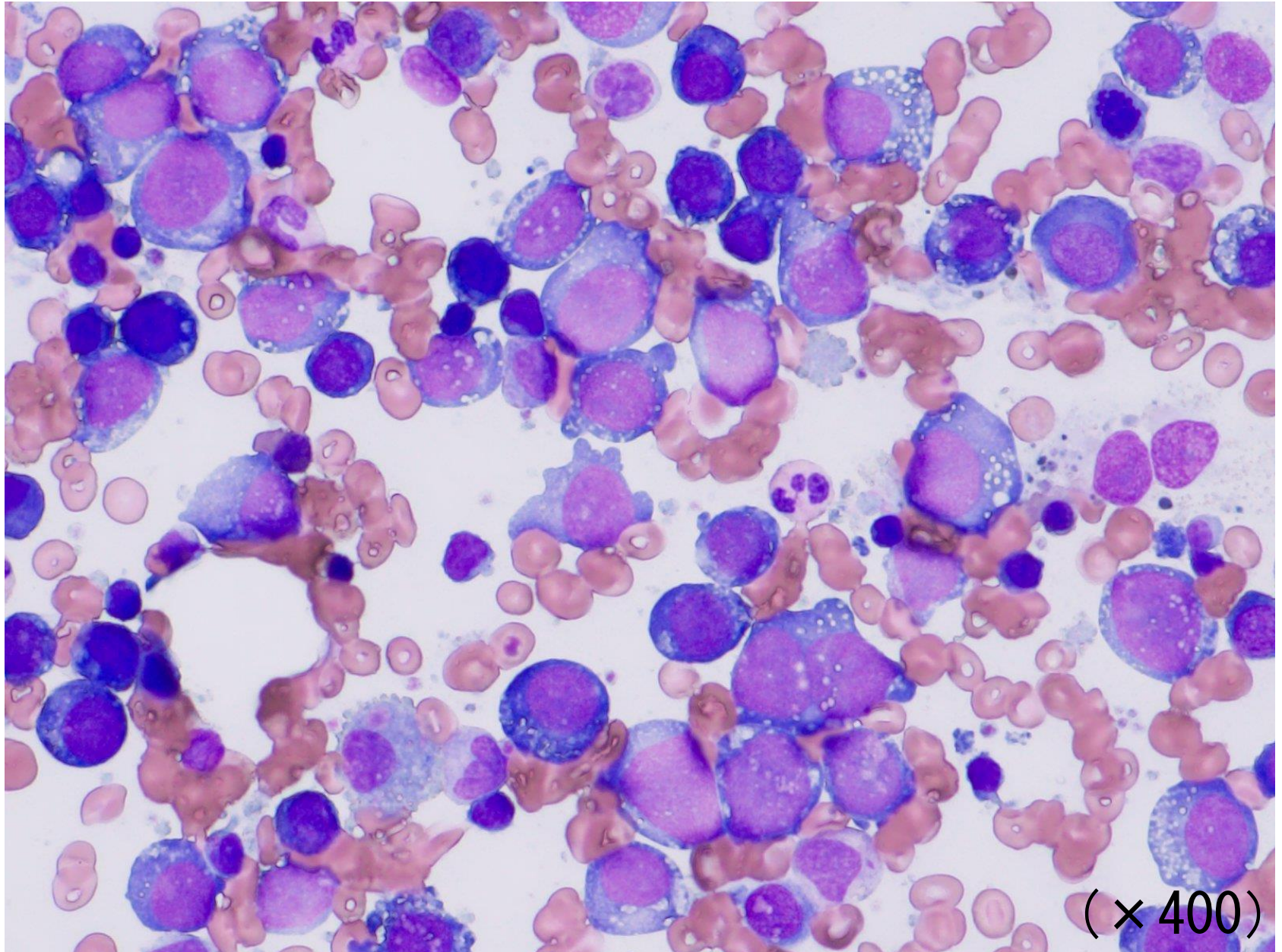
有核細胞数
152,000/ μ L

巨核球数
31/ μ L

骨髓所見【WG染色】

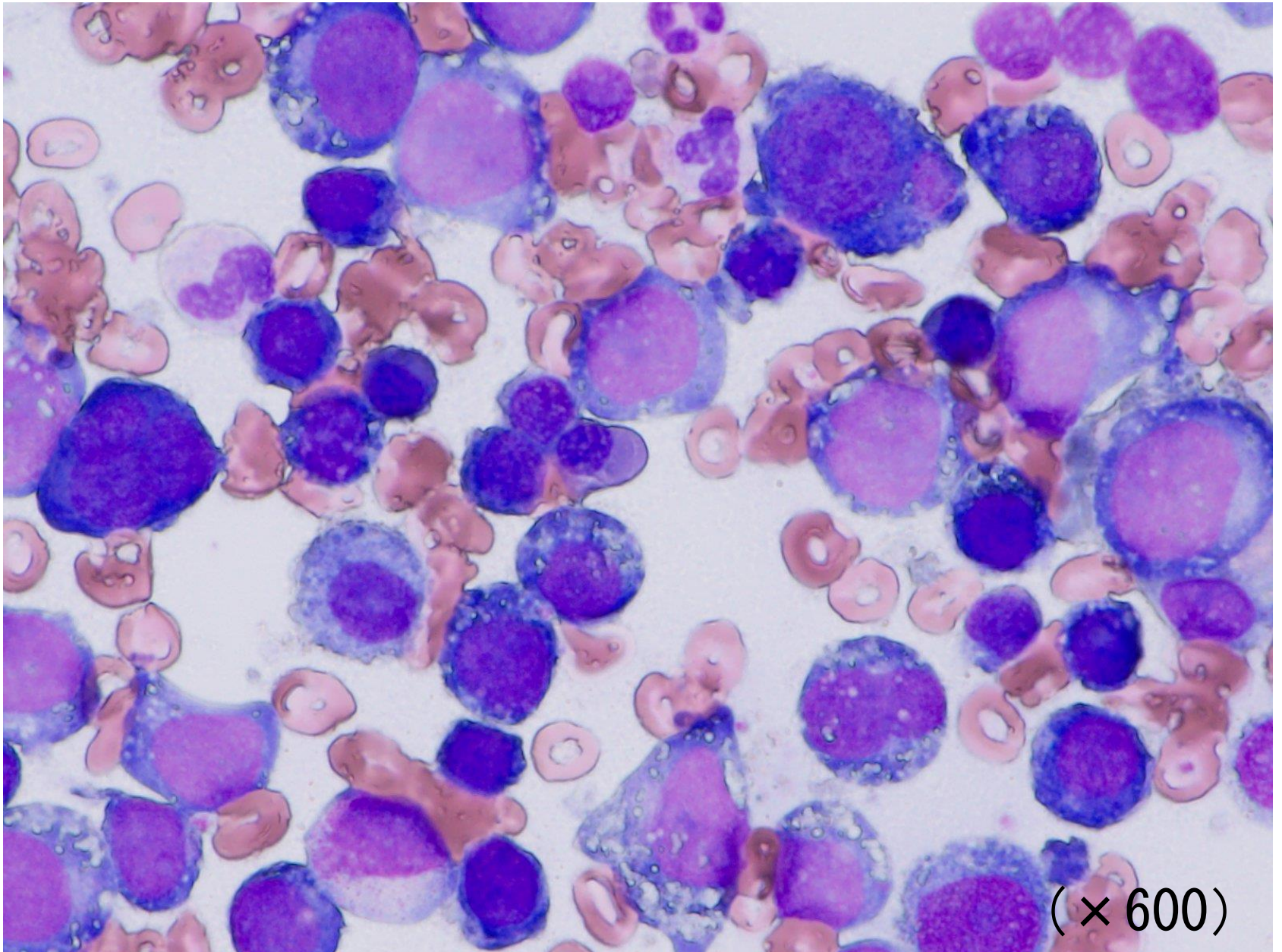


骨髓所見【WG染色】



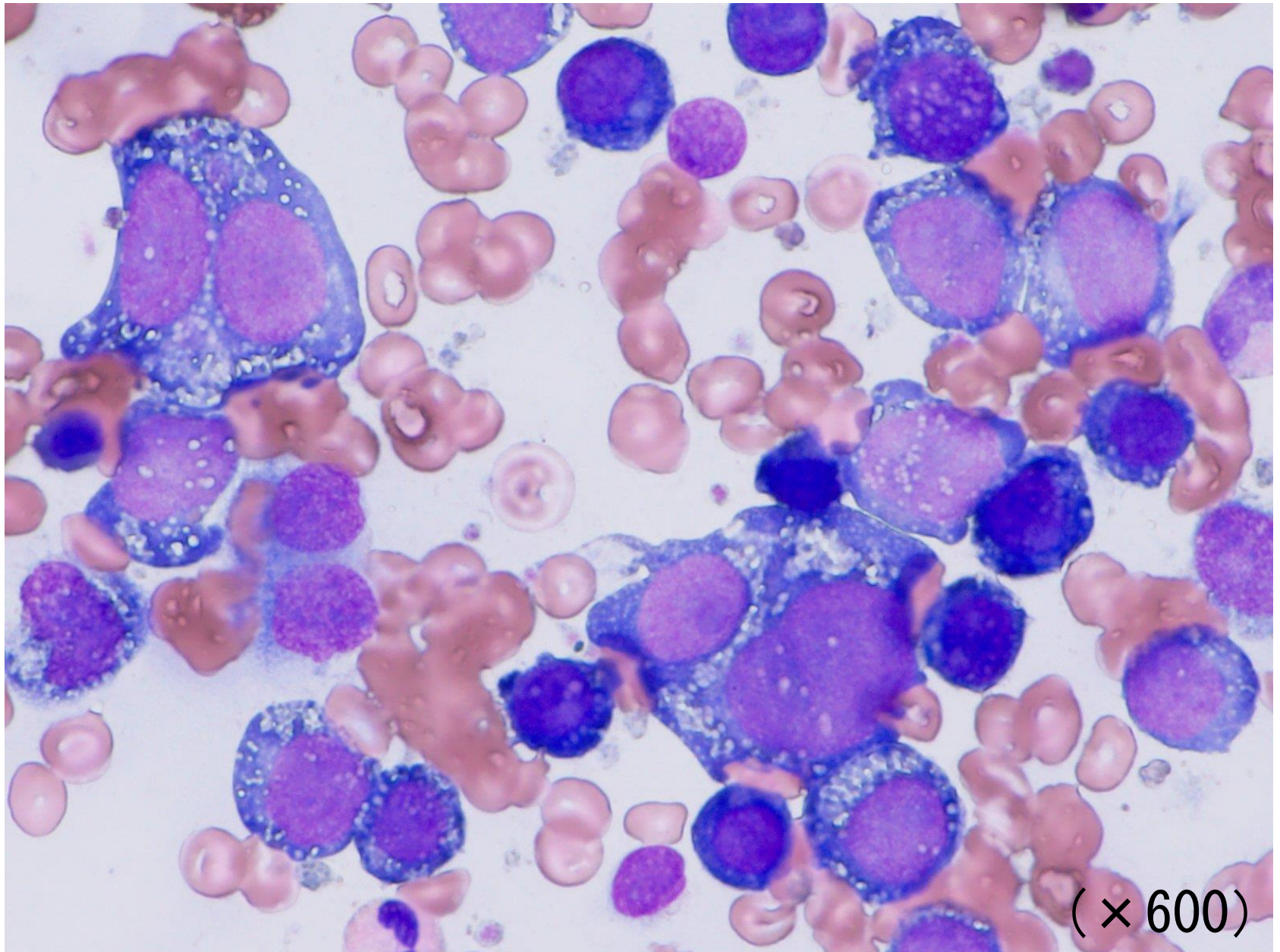
(× 400)

骨髓所見【WG染色】



(× 600)

骨髓所見【WG染色】



(× 600)

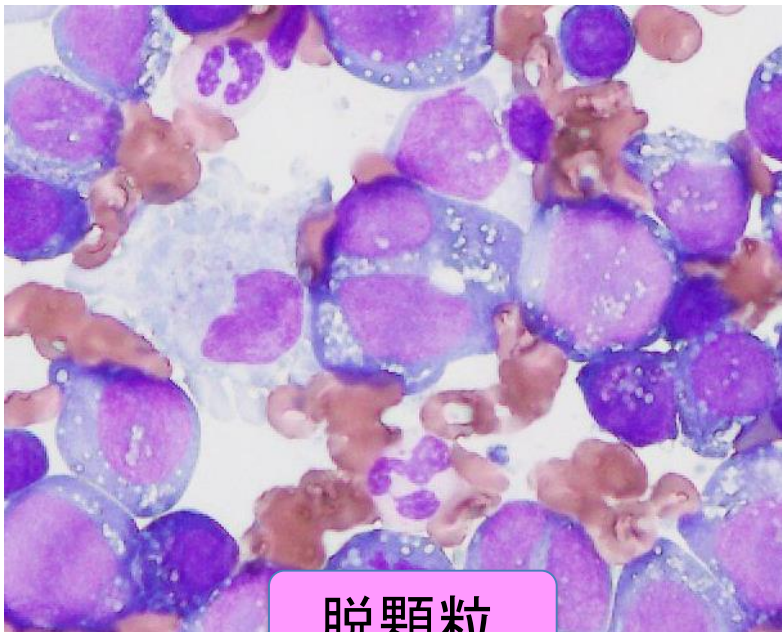
骨髓像分類結果

顆粒球系	7.0 %	赤芽球系	87.2 %
骨髓芽球	0.0 %	前赤芽球	73.4 %
前骨髓球	0.4 %	好塩基性赤芽球	9.0 %
後骨髓球	1.4 %	多染性赤芽球	3.2 %
桿状核球	0.6 %	正染性赤芽球	1.6 %
分葉核球	2.8 %	リンパ ^o 球系	4.6 %
好酸性後骨髓球	0.2 %	リンパ ^o 芽球	
好酸性桿状核球		リンパ ^o 球	4.6 %
好酸性分葉核球		異型リンパ ^o 球	
好塩基球		形質細胞	0.4 %
単球系	0.8 %		
単芽球		有核細胞数	152,000/ μ L
前単球		巨核球数	31/ μ L
単球系	0.8 %	M/E 比	0.1

各細胞系統

1) 顆粒球系

	著減			
(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 (- +)
			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	
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				



脱顆粒



偽ペルゲル核異常

各細胞系統

2) 赤芽球系

著増

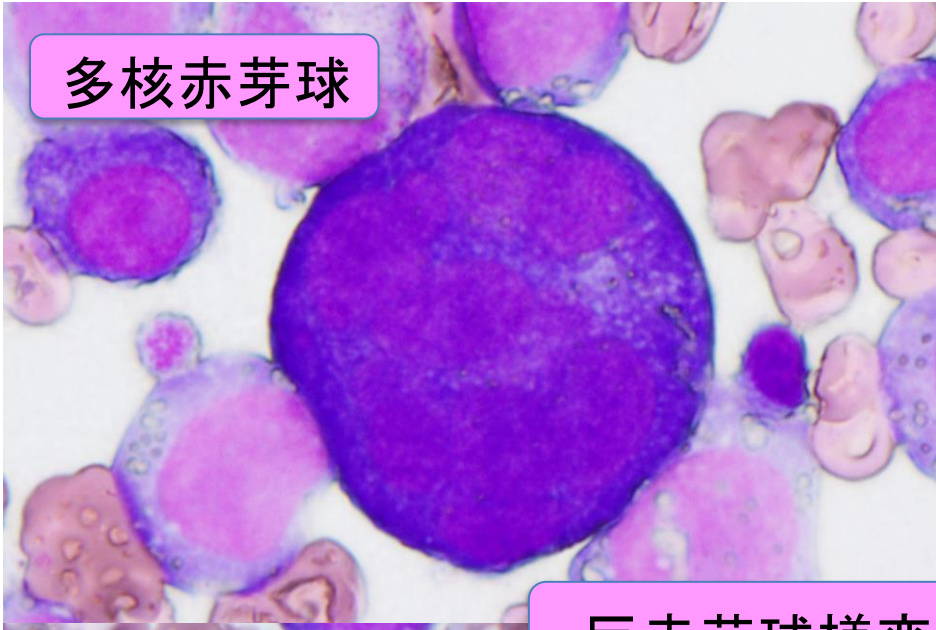
増加

(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	異常前赤芽球の増加を認める。			

7. 異常細胞の出現あり

1) 形態的特徴

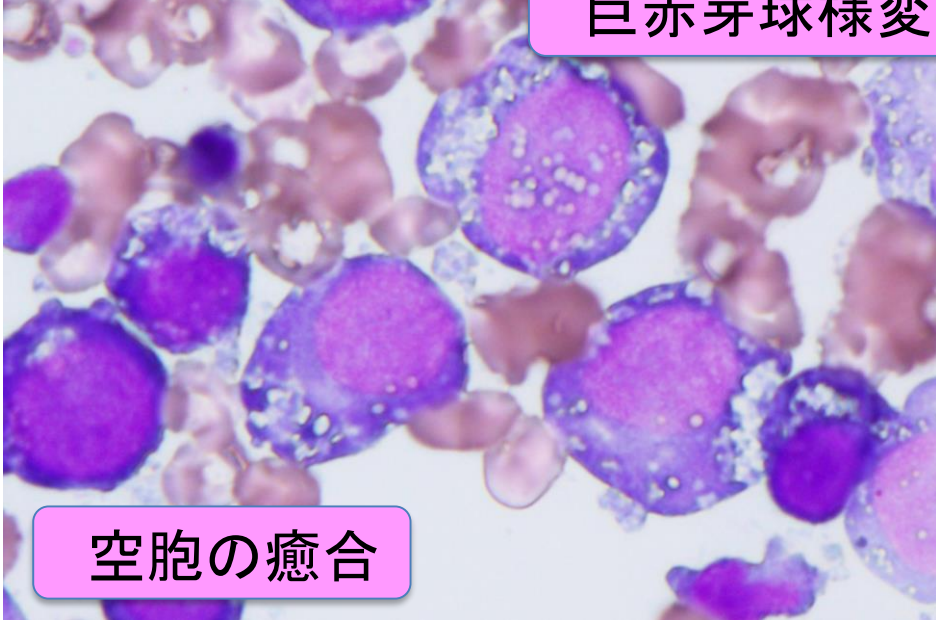
(1)細胞の大きさ	小	中	大	巨大(正常小リンパ球を小、好中球を中とする)
(2)N/C比	<60%	60~80%	>80%	
(3)核の形状	円形～類円形、時に不整形			
(4)クロマチンの性状	網状繊細	顆粒状	粗剛	塊状
(5)核小体	不明瞭	明瞭	(明瞭の場合、特記すべき事あれば記載する)	
(6)細胞質	1)好塩基性	強い	弱い	
	2)顆粒	認めない		
	3)細胞質辺縁	不整	不明瞭	偽足様突起
	4)その他の構造	細胞質内に多数の空胞を認める。空胞の癒合あり。		
(7)その他(集簇性の有無など)				



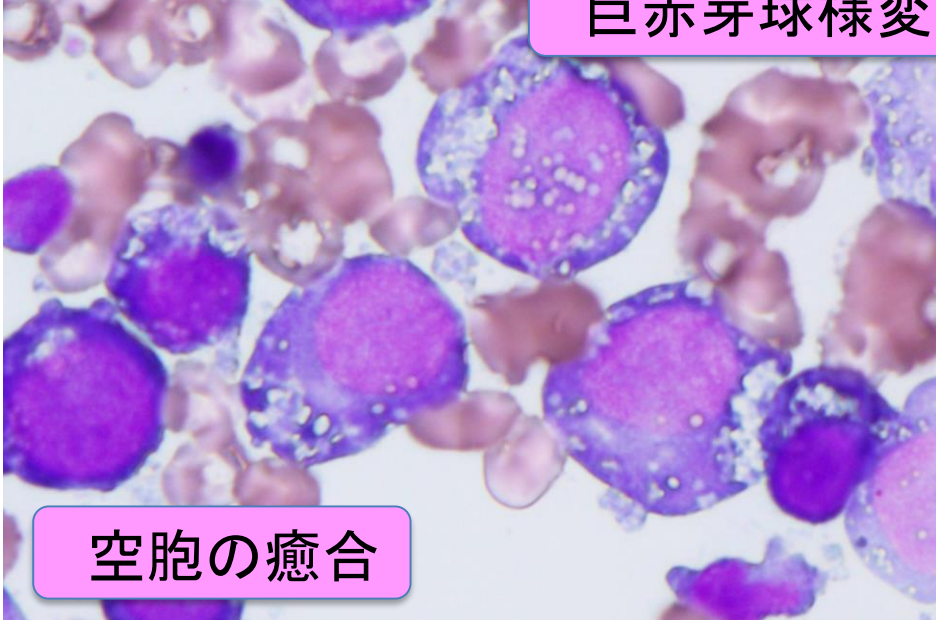
多核赤芽球



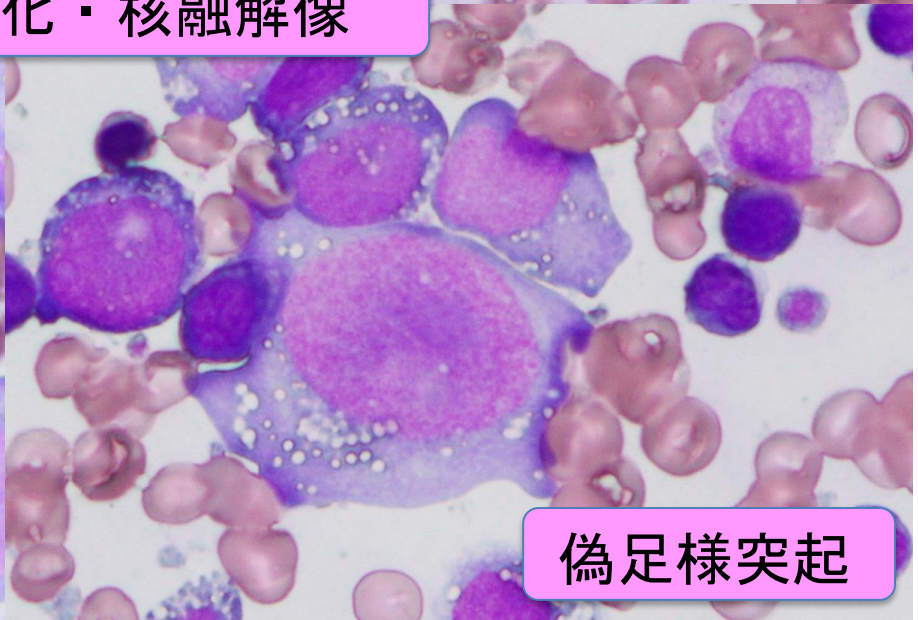
明瞭核小体



巨赤芽球様変化・核融解像



空胞の癒合



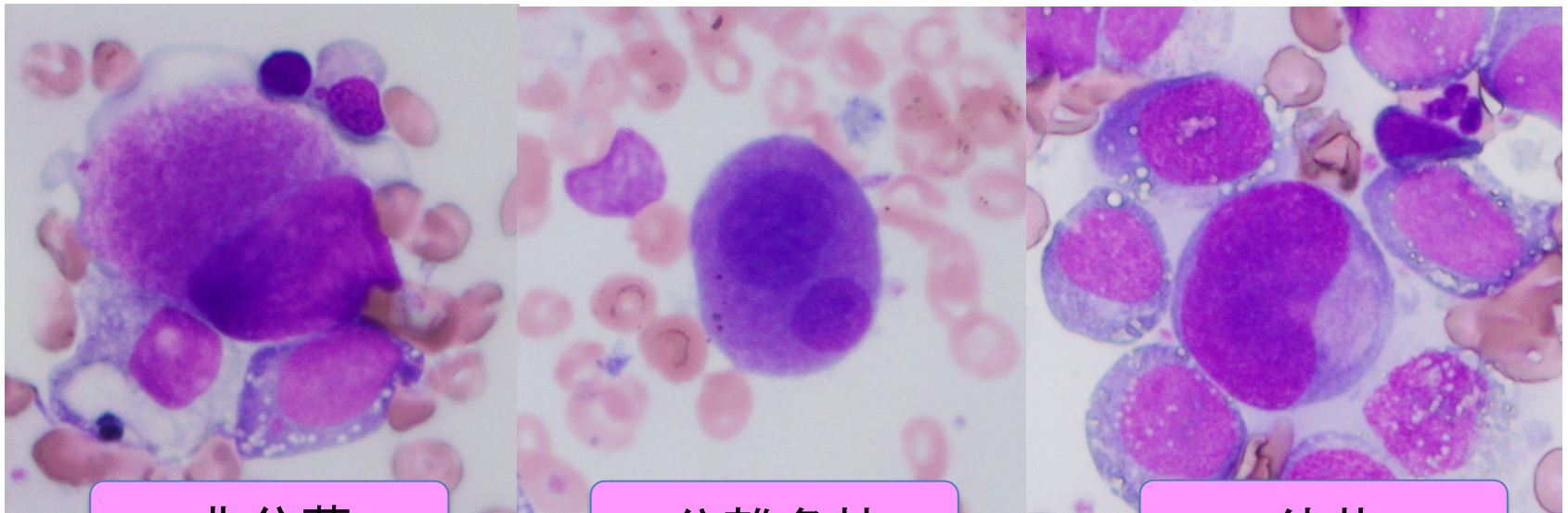
偽足様突起

異常前赤芽球の増加 成熟分化傾向に乏しい M/E比は低下

各細胞系統

3) 巨核球・血小板系

(1)巨核球形態	(あり なし)		微小巨核球		(- +)	
	小型巨核球		(- +)	低分葉核巨核球	(- +)	
	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添加検体のため、血小板付着像は評価困難)		
(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						



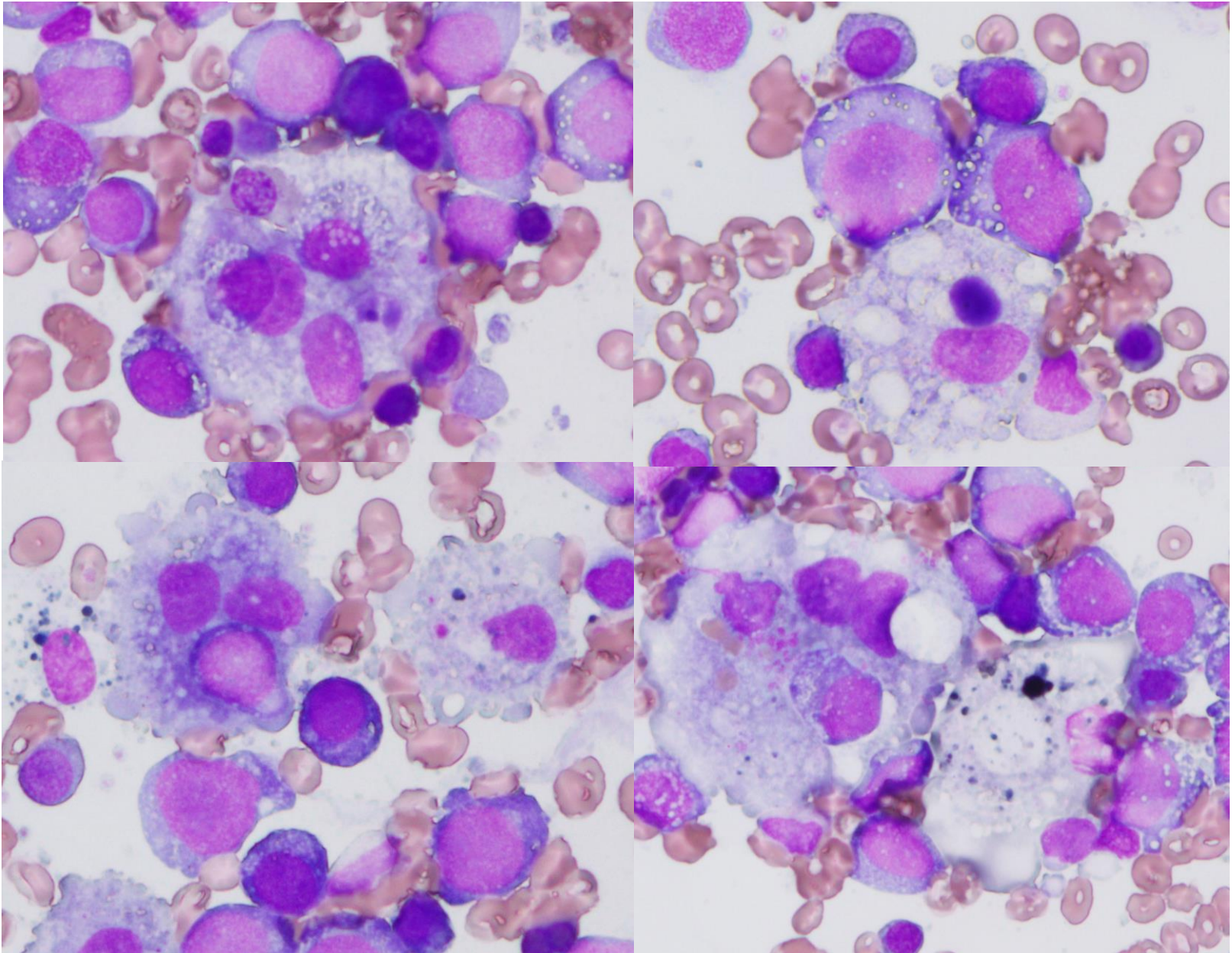
非分葉

分離多核

幼若

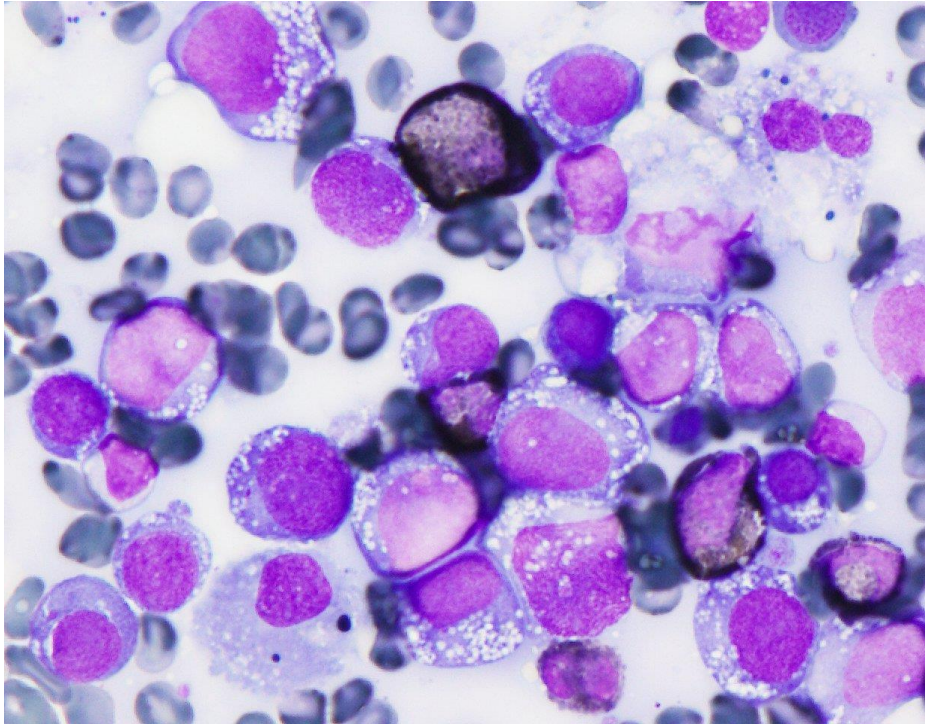
4) その他

血球貪食細胞が目立つ。



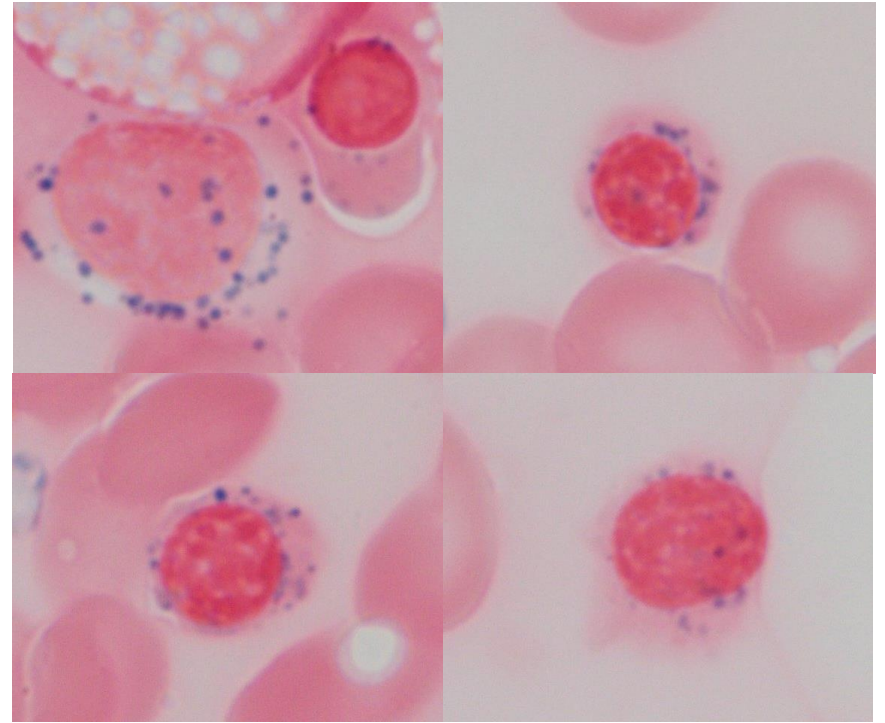
特殊染色結果

MPO染色(DAB法)



陰性

Fe染色



環状鉄芽球45%陽性
(前赤芽球を除く)

赤芽球比率50%以上におけるAML等の診断基準

骨髄(ANC) 赤芽球比率	骨髄(ANC) 芽球比率	治療歴	反復性 遺伝子異常	骨髄異形成 関連変化	WHO2008	WHO2017
≥50%	規定なし	あり	規定なし	規定なし	治療関連骨髄系腫瘍(t-MN)	
	≥20%	なし	あり	規定なし	反復性遺伝子異常を伴うAML	
		なし	なし	あり	骨髄異型性関連変化を伴うAML (AML-MRC)	
		なし	なし	なし	分化型赤白血病 AML-NOS、AEL (erythroid/ myeloid type) M6a (FAB)	AML-NOS (AEL以外)
	<20% NECの≥20%	なし	なし	規定なし	MDS (MDS-EB)	
	<20% NECの<20%	なし	なし	規定なし	MDS	
赤芽球幼若細胞 >80% 前赤芽球≥30%	<20%	なし	なし	規定なし	未分化型赤白血病 AEL (pure erythroid leukemia) M6b (FAB)	

考えられる疾患

- ANC中の赤芽球系幼若細胞 $\geq 80\%$
- 前赤芽球 $\geq 30\%$
- 骨髓芽球の増加を認めない



赤芽球系	87.2 %
前赤芽球	73.4 %
好塩基性赤芽球	9.0 %
多染性赤芽球	3.2 %
正染性赤芽球	1.6 %

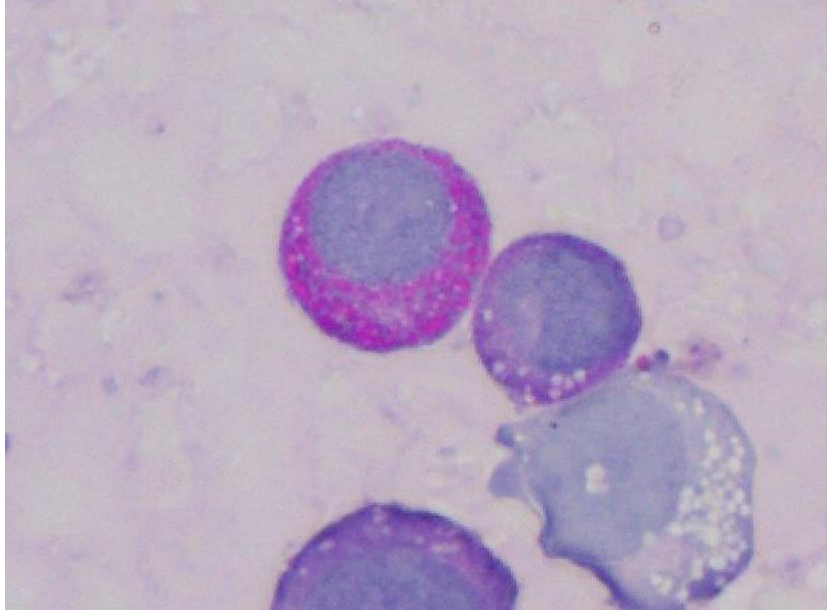
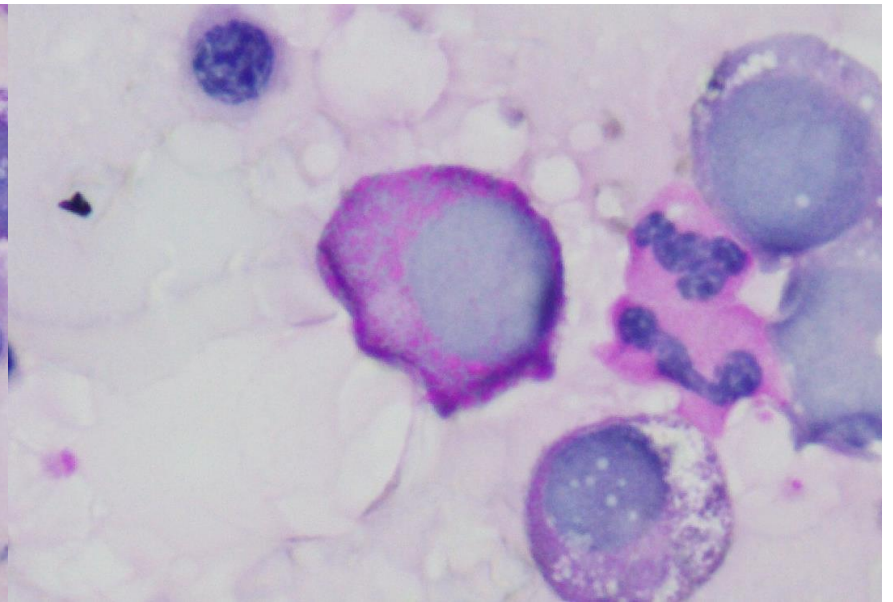
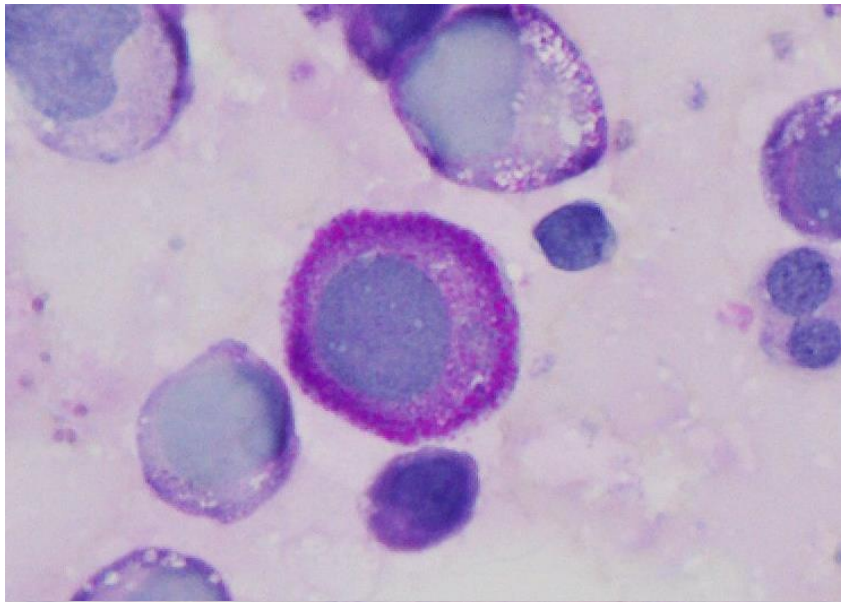
AEL

Pure erythroid leukemia (WHO2017)

M6b(FAB分類)

追加検査

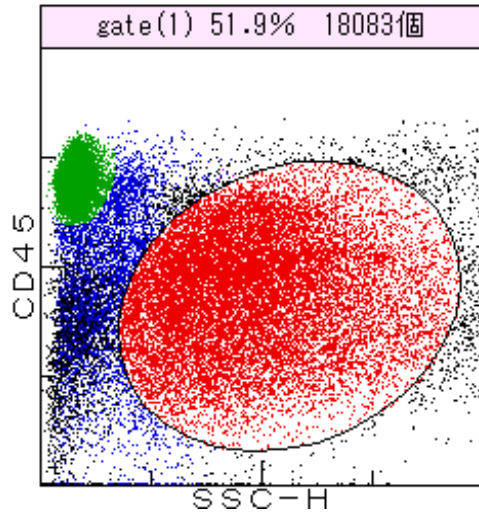
- PAS染色
- 細胞表面マーカー検査
- 染色体・遺伝子検査



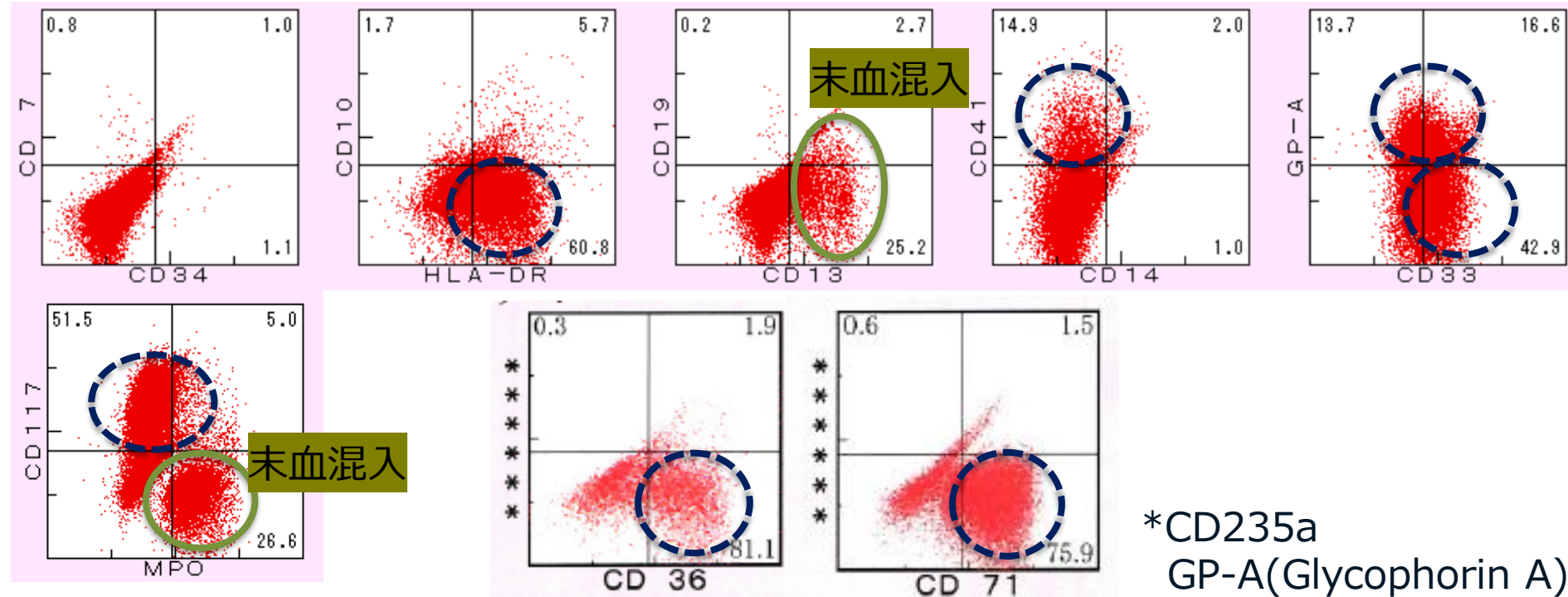
PAS染色
赤芽球：陽性
粗大顆粒状
びまん性

細胞表面マーカー検査

CD45 ゲーティング



CD13+ (混入myeloid?), CD33+
 CD34-, HLA-DR+ , MPO+ (混入myeloid?)
 CD41dim, **CD117+, CD235adim**
CD36+, CD71+



遺伝子検査

- *WT1* mRNA 2500 copies/ μ gRNA
- *FLT3*-ITD 変異なし
- 白血病キメラスクリーニング 検出せず

染色体検査（G-Band法）

【 検査所見 】

〈核 型〉

42, XY, add(1)(q11), -3, add(4)(p11), del(5)(q?), add(7)(q22), -9, del(11)(q?), add(12)(p11.2), add(12)(p11.2), -15, -16, -16, der(19)t(1;19)(q21;p13)ins(19;?)(p13;?), +mar1[4]/46, XY[2]

〈分 析〉

[細胞数]

A: 42, XY, add(1)(q11), -3, add(4)(p11), del(5)(q?), add(7)(q22), -9, del(11)(q?), add(12)(p11.2), add(12)(p11.2), -15, -16, -16, der(19)t(1;19)(q21;p13)ins(19;?)(p13;?), +mar1

[4]

B: 46, XY

[2]

【総分析細胞数】 20

【 検査結果 】 染色体異常が認められました。

【検査コメント】

『総分析細胞数 20 細胞中 18 細胞に異常を認めました。』

検査結果 まとめ

【末梢血】

- 著明な貧血、大球性貧血、網赤血球著減
- 芽球 1%、有核赤血球 1/100WBC
- 好中球に偽ヘルゲル核異常、脱顆粒を認める

【骨髓】

- 赤芽球系

中型～大型～巨大な異型性の強い赤芽球が著増(87.2%)

そのうち、前赤芽球を73.4%認め、分化傾向は乏しい

巨赤芽球様変化、多核細胞(>5核)、核融解などの異形成を50%以上認める

細胞質は強塩基性で多数の小空胞や癒合空胞を認める

環状鉄芽球陽性、PAS染色陽性(顆粒状・びまん性)、MPO染色陰性

- 顆粒球系

芽球の増加は認めない

偽ペルゲル核異常や脱顆粒などの異形成を50%以上認める

- 巨核球系

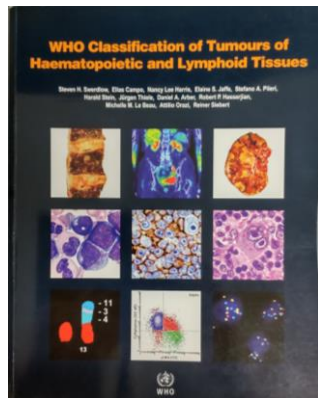
小型、低分葉、非分葉核などの異形成を50%以上認める

- 染色体

複雑核型

- 表面マーカー

CD33+ , CD41dim, CD36+,CD235adim, CD71+,CD117+,CD34-



The WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues revised 4th edition (2017)

Pure erythroid leukemia

- 異常前赤芽球
細胞質は好塩基性、顆粒は乏しい。MPOやSBB染色は陰性。
空胞は高頻度で、癒合することがある。
PAS染色で粗大顆粒状・びまん性に染色される。
Ring sideroblastをしばしば認める。
- 顆粒球系の異形成：頻度は低い。
- 巨核球系の異形成：よく見られる。
- 細胞表面マーカー
芽球はCD34、HLA-DR陰性だが、しばしばCD117が陽性となる。
赤芽球はCD235a、Haemoglobin A、CD71が陽性だが、未分化な赤芽球では弱陽性や陰性となる場合がある。
その場合はE-cadherinが良いマーカーとなる。
異常赤芽球はCD36陽性（単球や巨核球でも陽性となる）。
CD41、CD61（巨核球系マーカー）が稀に陽性となる。

AML-NOS, AEL

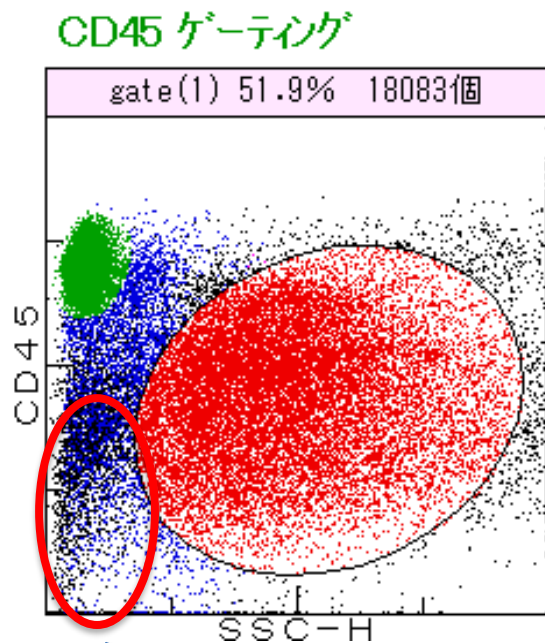
Pure erythroid leukemia (WHO2017)

M6b(FAB分類)

- WHO2017ではANCのうち、赤芽球系幼若細胞が80%以上かつ前赤芽球が30%以上の場合のみAML-NOS, AEL (Pure erythroid leukemia) (FAB分類M6b)に分類される。
- 極めてまれな病型。発生頻度は1%以下。
- 顕著な貧血を呈し、末梢血に赤芽球を認めることが多い。
- *de novo*型とMDSやMPNから二次性に移行する場合あり。
- 複雑な染色体核型異常を有するものは予後不良。

?? 疑問 ??

【細胞表面マーカー検査での疑問】



顆粒球領域を広く解析



赤芽球系マーカーが陽性

CD235adim, CD36+, CD71+, CD117+

赤芽球って
ここだね？

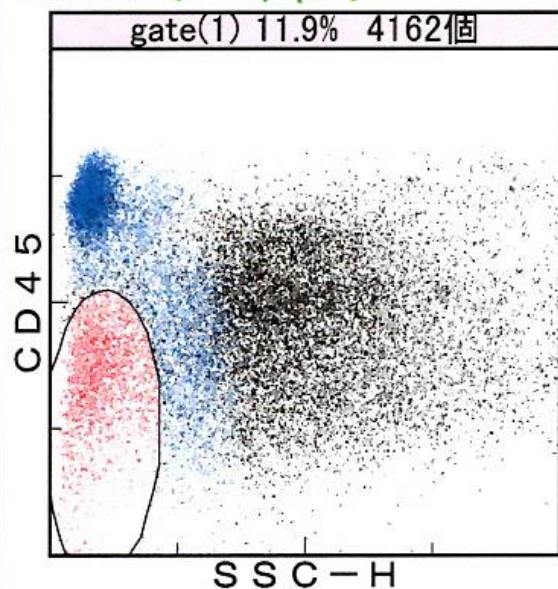


顆粒球系細胞はほとんどない(7.0%)
大多数が赤芽球系細胞(87.2%)



なぜ顆粒球領域に多数の細胞？
なぜこの集団を解析？

CD45 ゲーティング

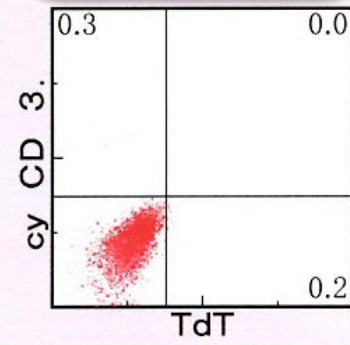
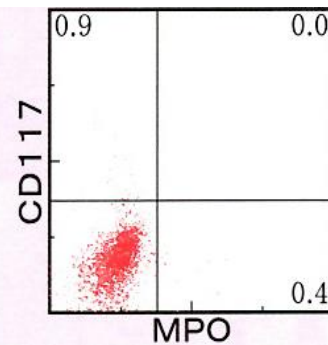
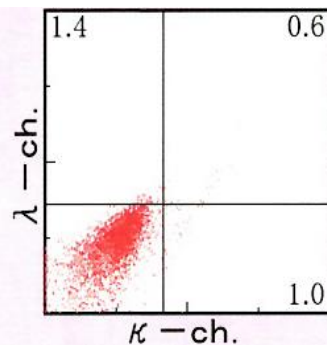
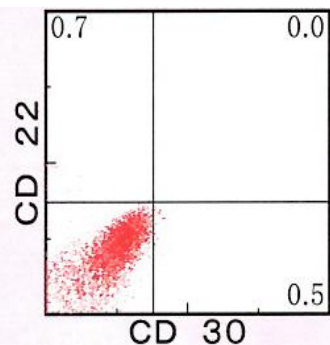
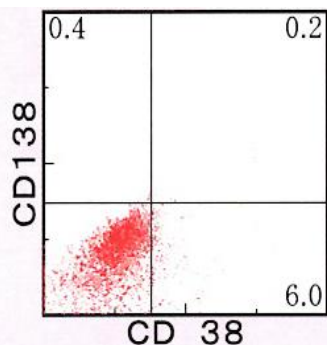
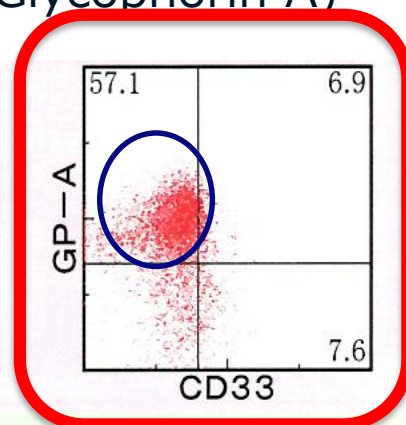
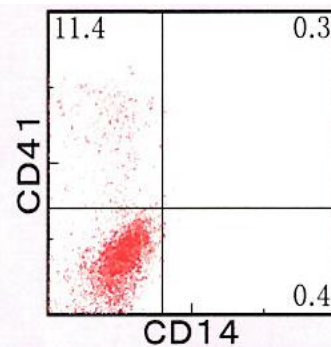
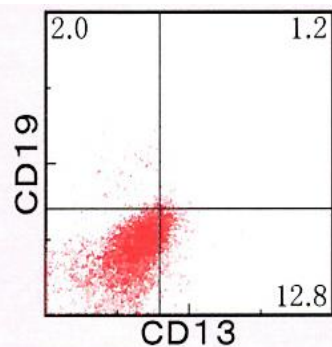
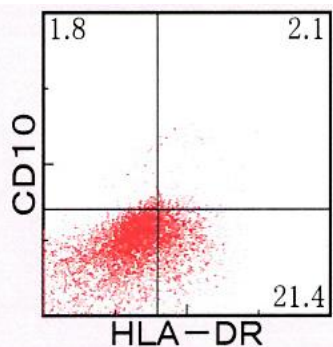
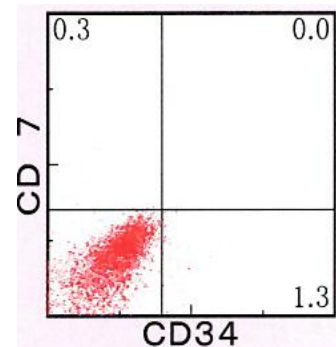


【再解析】

表面マーカー検査

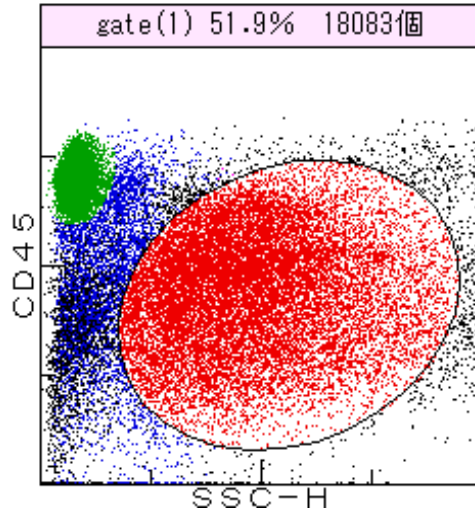
CD235a+

*CD235a
GP-A(Glycophorin A)

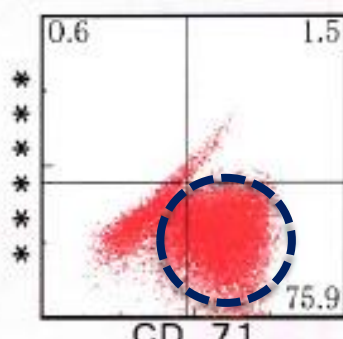
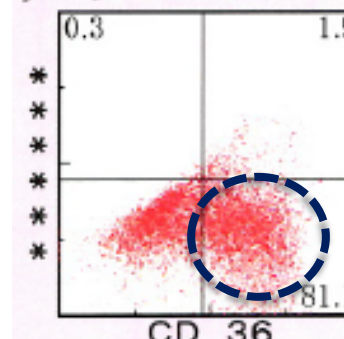
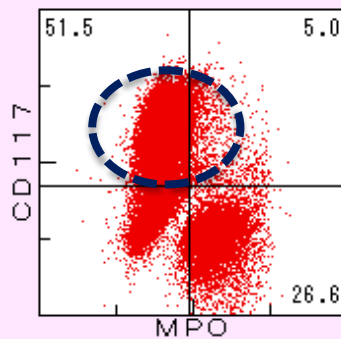
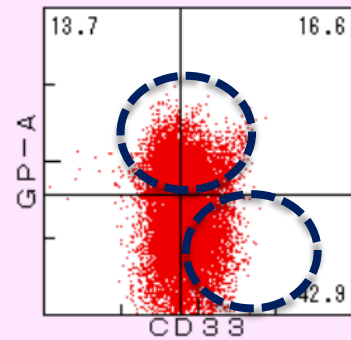
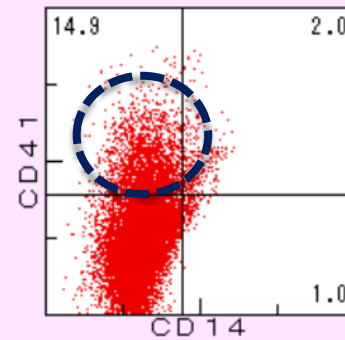
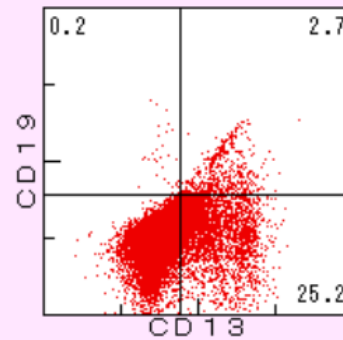
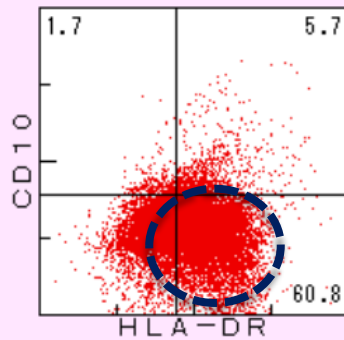
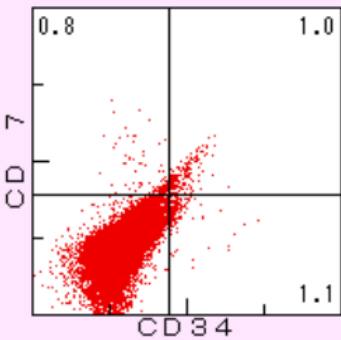


細胞表面マーカー検査

CD45 ゲーティング



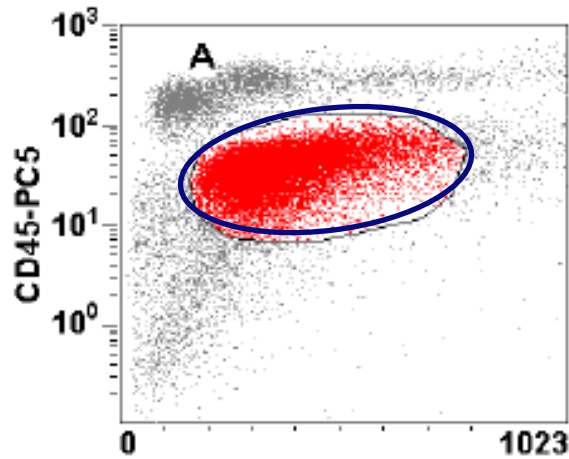
AELで見られる異常幼若赤芽球は
顆粒球領域に分布する。



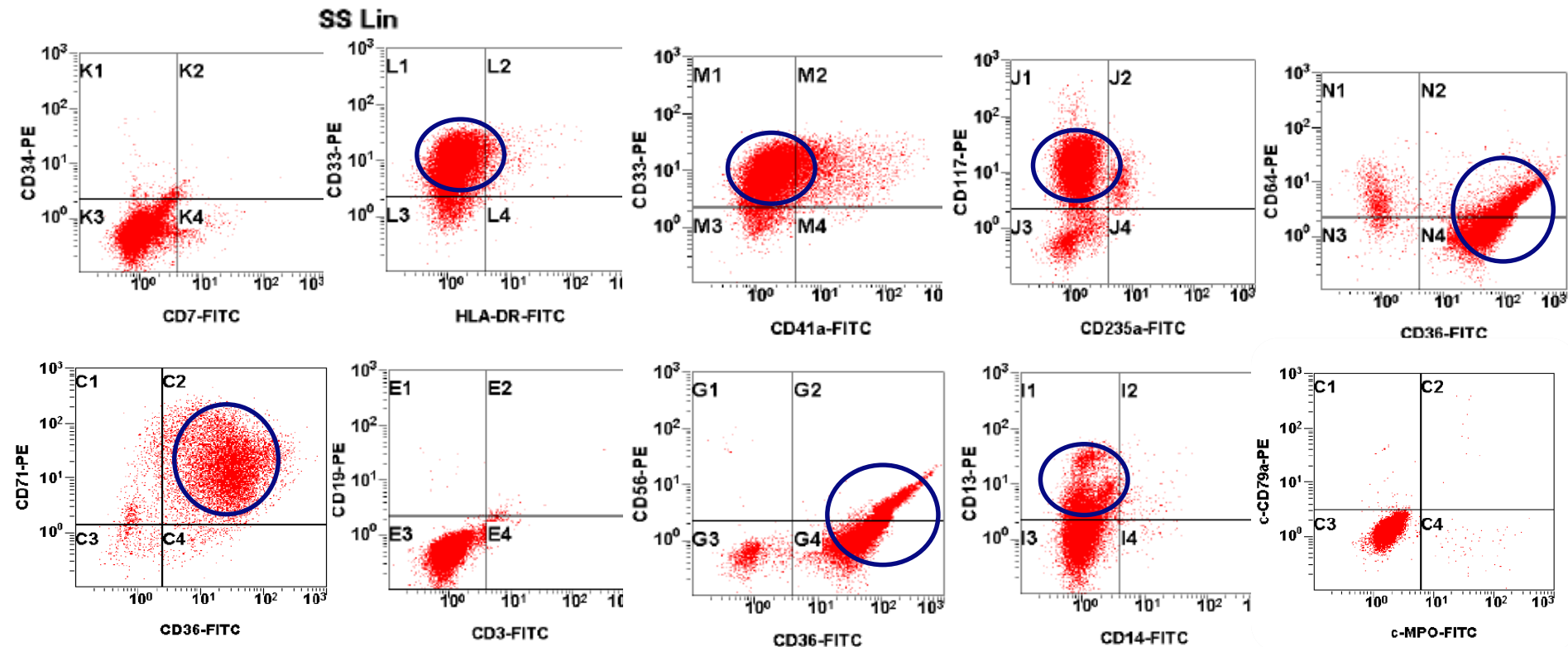
他のAEL症例は？

【参考症例①】M6b 表面マーカー検査

東京大学医学部附属病院検査部 常名 政弘氏 提供

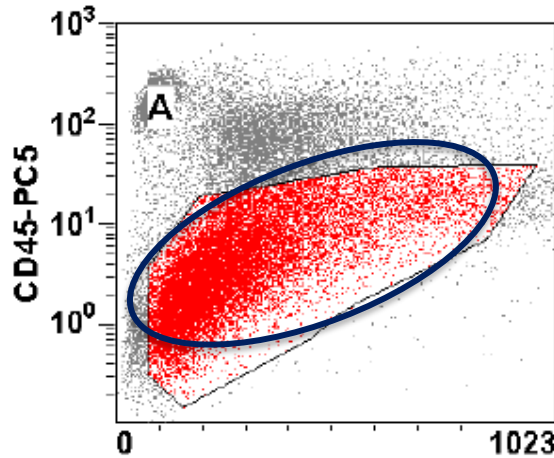


CD13dim, CD33+, CD41a-, CD3-, CD19-
CD36+, CD71+, CD117+, CD34-, HLA-DR-
CD235a-, cMPO-

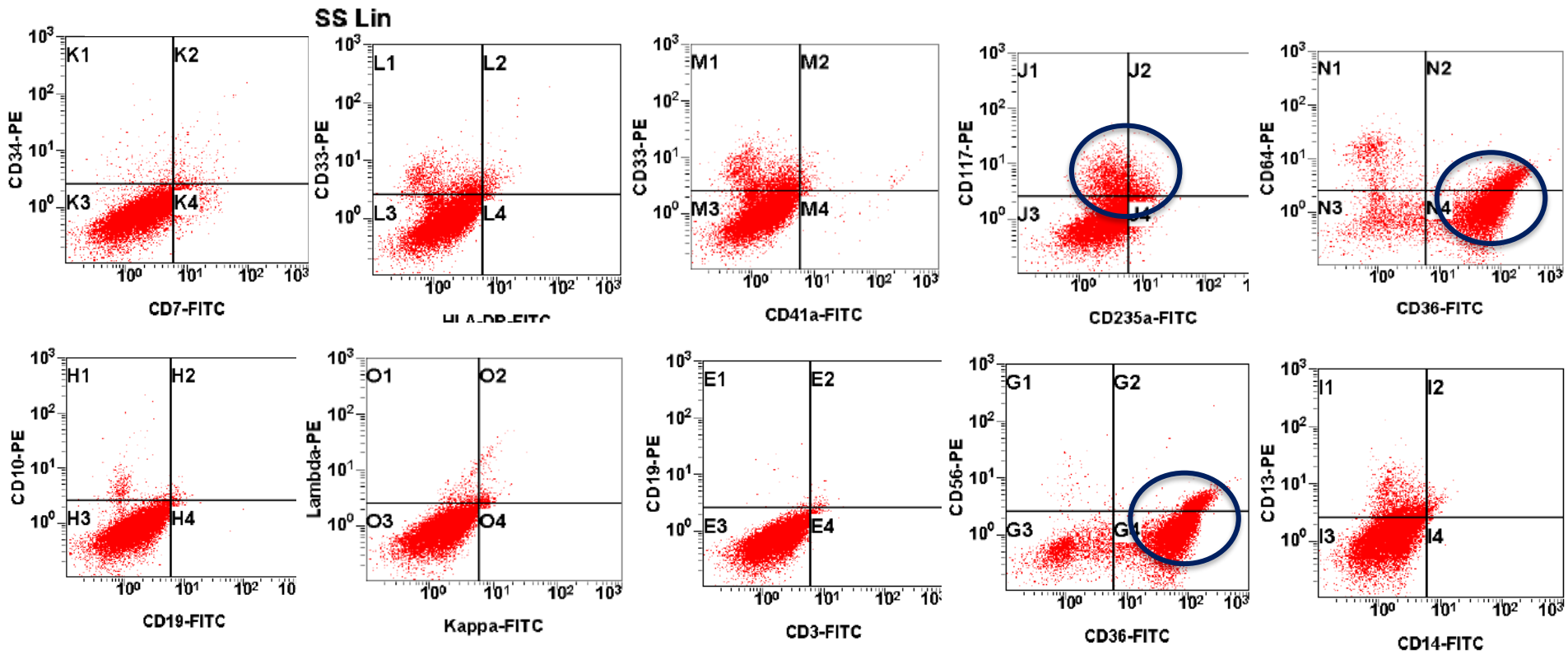


【参考症例②】M6b 表面マーカー検査

東京大学医学部附属病院検査部 常名 政弘氏 提供

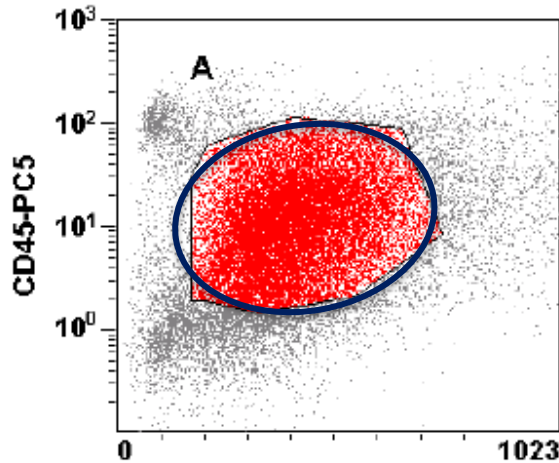


CD13dim, CD33dim, CD41a-, CD3-, CD19-,
CD36+, CD71+, CD117+, CD34-, HLA-DR-
CD235adim



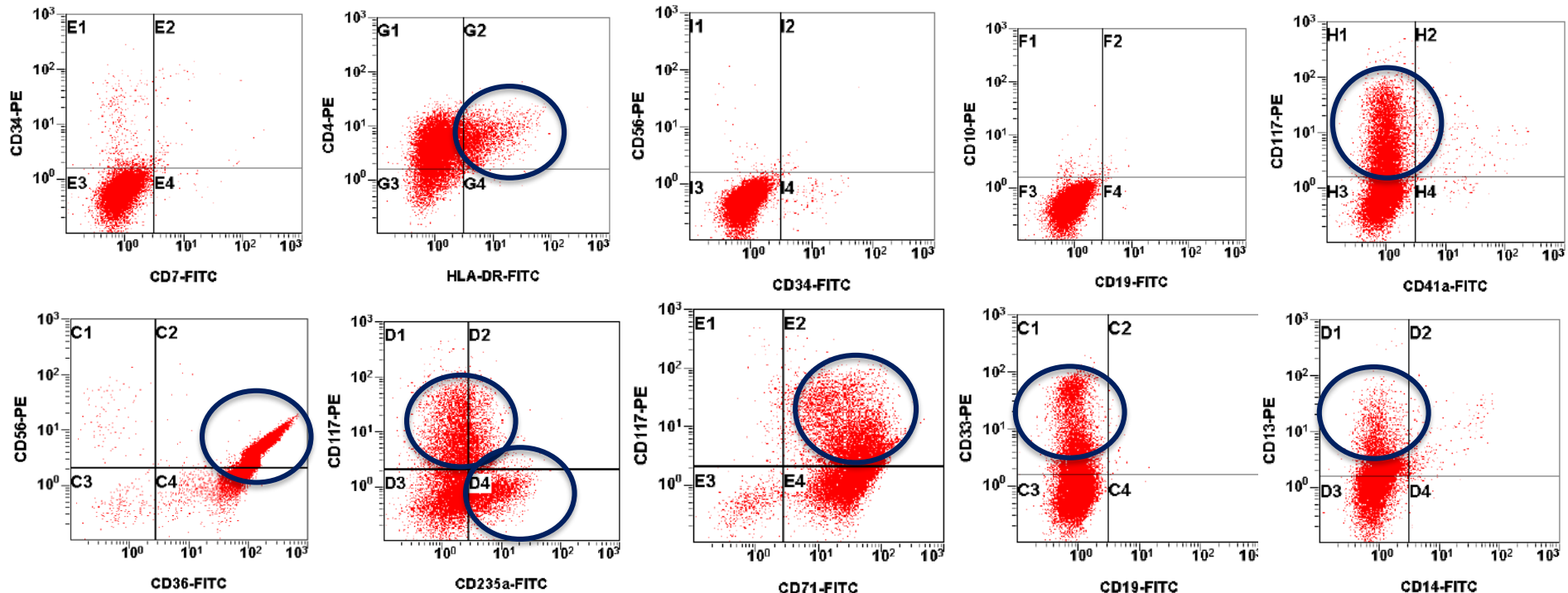
【参考症例③】M6b 表面マーカー検査

東京大学医学部附属病院検査部 常名 政弘氏 提供



CD13+, CD33+, CD41a-, CD3-, CD19-,
CD36+, CD71+, CD117+, CD34-, HLA-DRdim
CD235adim

SS Lin



結語

- AEL: Pure erythroid leukemia (WHO2017)、M6b(FAB分類)の細胞像は典型的であるが、発生頻度は非常に低く、日常で遭遇する機会はあまりない。
- 細胞表面マーカーでは、AELの異常細胞(幼若赤芽球)はCD45ゲーティングにおいて顆粒球領域に分布するため、解析部位を誤ると診断も誤ってしまうため、注意が必要である。
- また、細胞表面マーカー検査は骨髓採取時の2回目以降の検体を使用するため、末梢血の混入も考慮し、顆粒球領域での抗原判定をする必要がある。