



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2

聖マリアンナ医科大学病院

臨床検査部

山崎 法子

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

**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】 50歳代 女性

既往歴：乳がん

現病歴：2年6ヶ月前、手術及び術後の化学療法が施行された。その後、ホルモン剤投与で経過観察中の定期検査で末梢血に芽球が認められたため、骨髄検査が施行された。

血液検査所見

【血液一般】

WBC	1.9	$\times 10^9/L$
RBC	3.64	$\times 10^{12}/L$
Hb	11.7	g/dL
Hct	34.8	%
PLT	115	$\times 10^9/L$
Reti	0.8	%
Seg	21.0	%
Lympho	68.0	%
Mono	1.5	%
Eo	0.0	%
Baso	1.5	%
Blast	8.0	%

【凝固・線溶】

PT秒	10.3 秒
PT%	>105 %
PT-INR	0.90
APTT	29.6 秒
Fbg	243 mg/dL
FDP	5.4 μ g/mL
D-D	0.7 μ g/mL

【生化学】

TP	7.1	g/dL
LD	140	U/L
AST	20	U/L
ALT	16	U/L
ALP	379	U/L
T-Bil	0.3	mg/dL
D-Bil	0.0	mg/dL
BUN	20.1	mg/dL
Cre	0.67	mg/dL
UA	4.3	mg/dL
CRP	0.03	mg/dL

血液検査所見

【血液一般】

WBC	1.9	$\times 10^9/L$
RBC	3.64	$\times 10^{12}/L$
Hb	11.7	g/dL
Hct	34.8	%
PLT	115	$\times 10^9/L$
Reti	0.8	%
Seg	21.0	%
Lympho	68.0	%
Mono	1.5	%
Eo	0.0	%
Baso	1.5	%
Blast	8.0	%

【凝固・線溶】

PT秒	10.3 秒
PT%	>105 %
PT-INR	0.90
APTT	29.6 秒
Fbg	243 mg/dL
FDP	5.4 μg/mL
D-D	0.7 μ g/mL

【生化学】

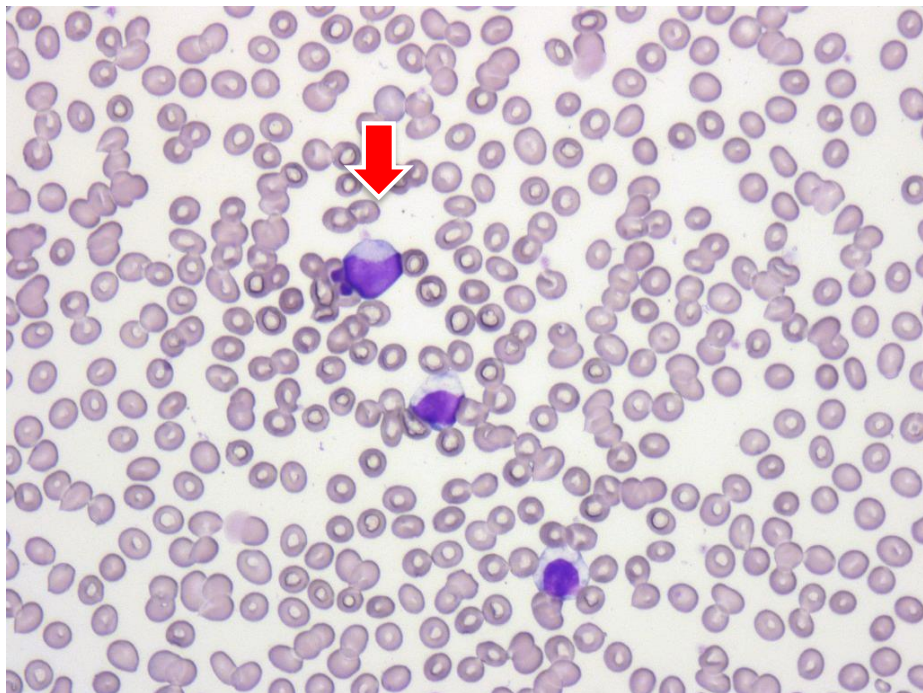
TP	7.1	g/dL
LD	140	U/L
AST	20	U/L
ALT	16	U/L
ALP	379	U/L
T-Bil	0.3	mg/dL
D-Bil	0.0	mg/dL
BUN	20.1	mg/dL
Cre	0.67	mg/dL
UA	4.3	mg/dL
CRP	0.03	mg/dL

検査データの推移

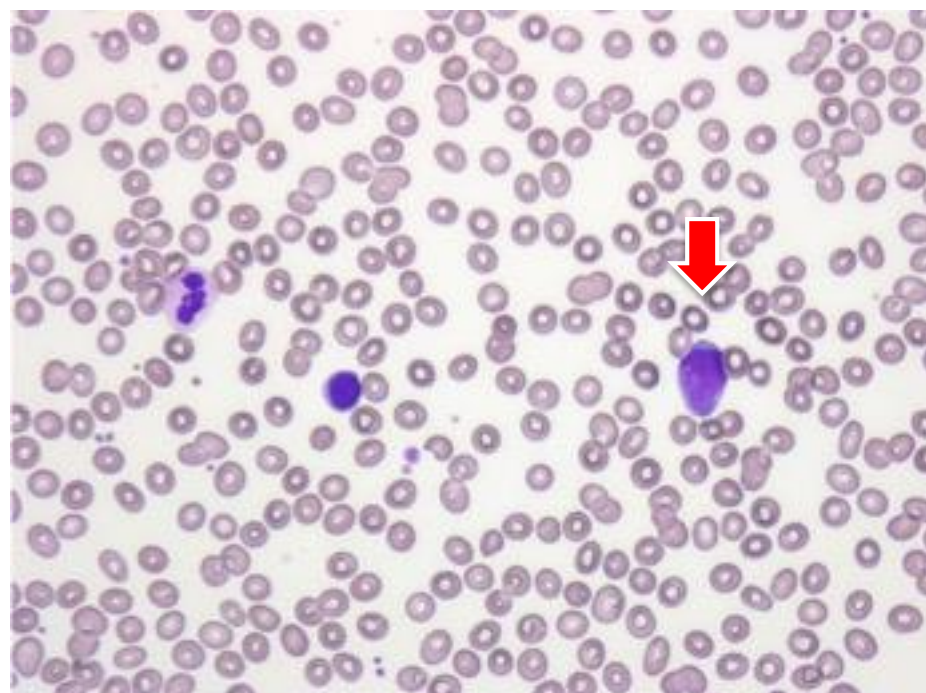
		1月	6月	9月	12月(芽球出現)
WBC	x10 ⁹ /L	3.5	2.6	2.3	1.9
RBC	x10 ¹² /L	4.64	4.25	4.19	3.64
Hg	g/dL	13.8	12.7	12.6	11.7
Ht	%	41.5	38.8	39.1	34.8
MCV	fL	89.4	91.4	93.3	95.7
MCH	pg	29.8	29.8	30.0	32.1
MCHC	mg/dL	33.4	32.6	32.2	33.5
PLT	x10 ⁹ /L	232	224	178	115
Seg	%	67.8	61.2	50.9	21.8
Lympho	%	25.2	30.9	43.7	68.0
Mono	%	5.7	6.4	4.7	1.5
Eo	%	0.9	0.8	0.7	0.0
Baso	%	0.4	0.7	0.3	1.5
Blast	%	0.0	0.0	0.0	8.0
ALP	U/L	297	258	274	379
LDH	U/L	138	134	135	140
CRP	mg/dL	<0.03	0.05	0.04	0.05
CA15-3	U/mL	9.6	7.7	9.7	8.6
CEA	U/mL	1.9	1.8	1.7	1.9

末梢血形態所見1

【末梢血WG染色】



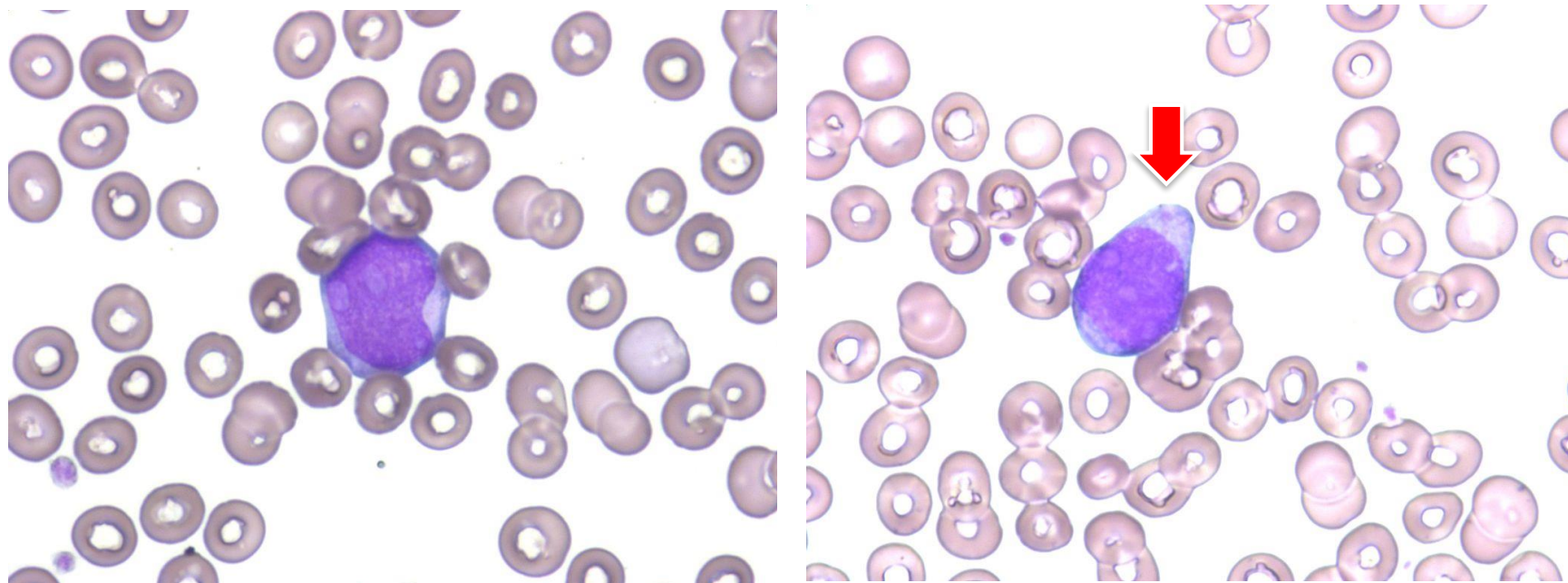
x 400



x 400

末梢血形態所見2

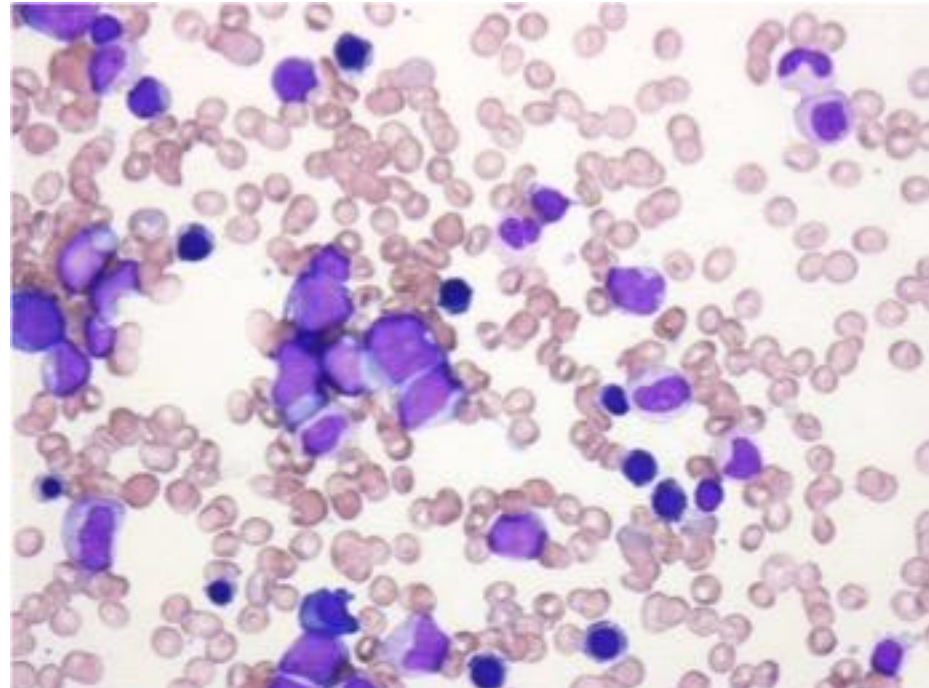
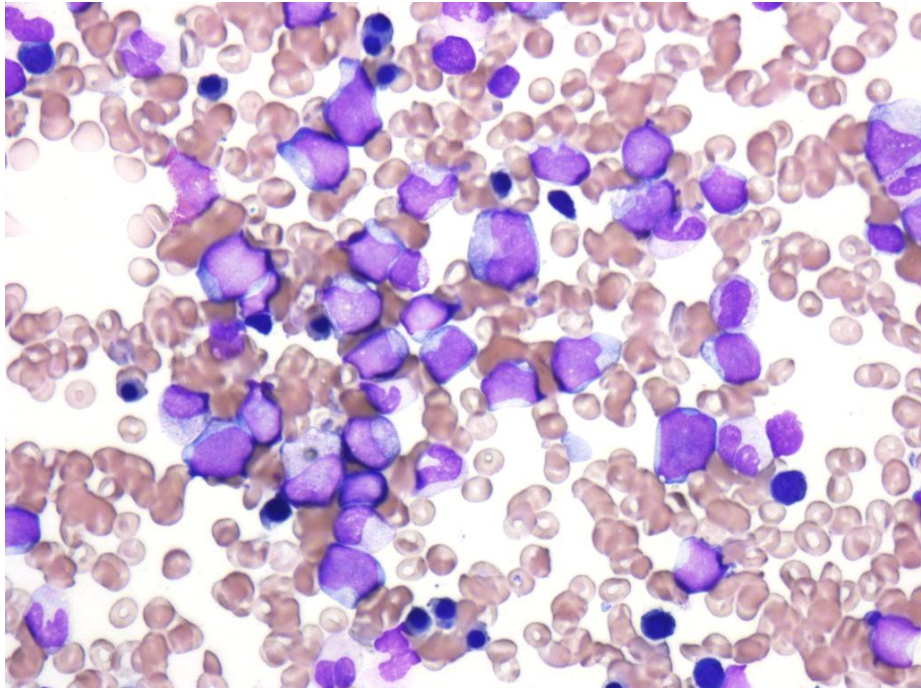
【末梢血WG染色】



x 1000

骨髓形態所見 1

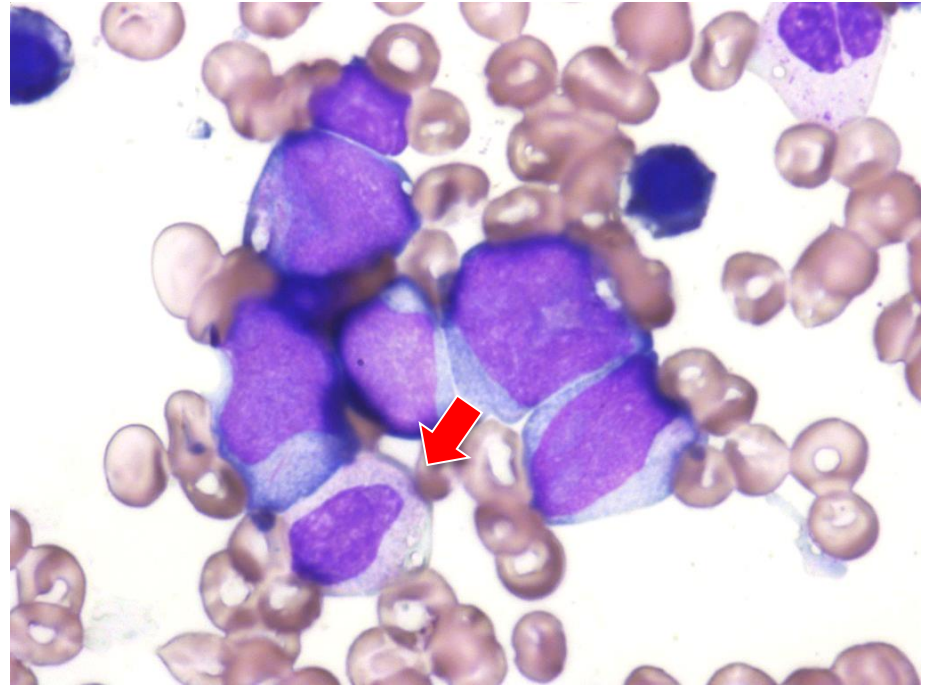
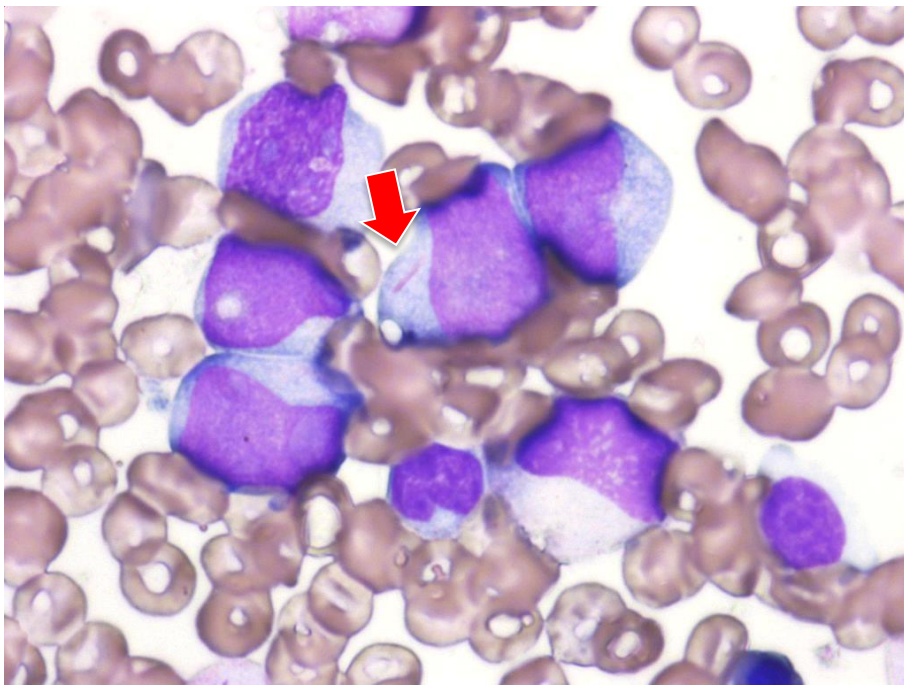
【骨髓WG染色】



x 400

骨髓形態所見 2

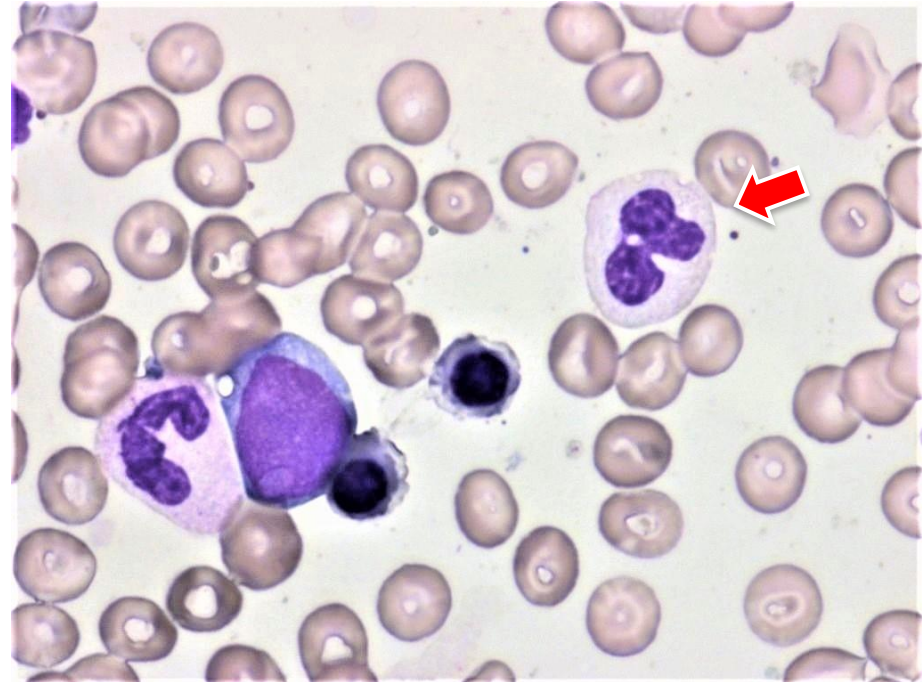
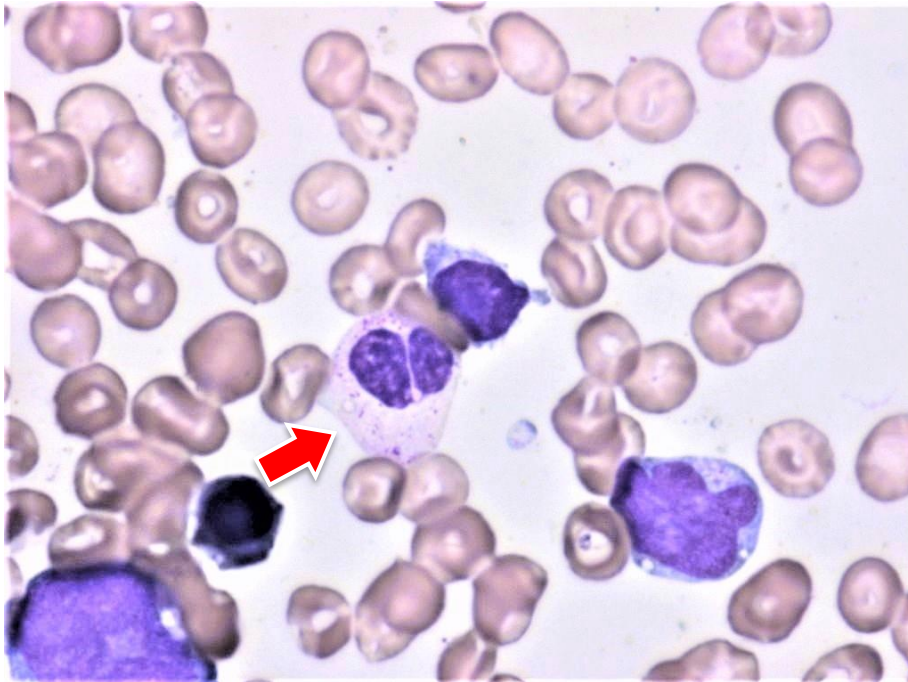
【骨髓WG染色】



x 1000

骨髓形態所見 3

【骨髓WG染色】

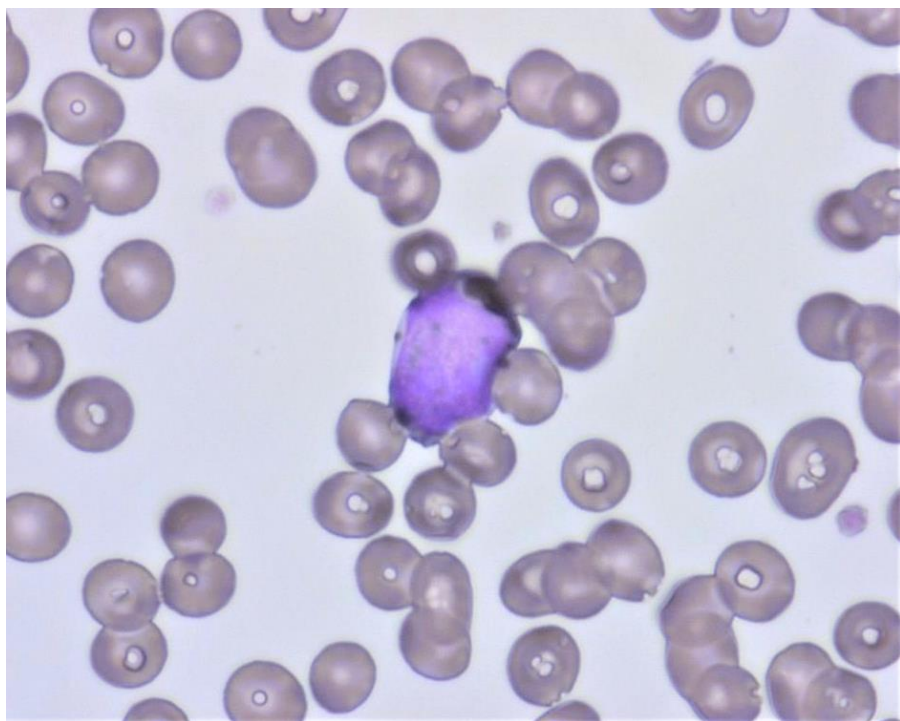


x 1000

MPO染色所見

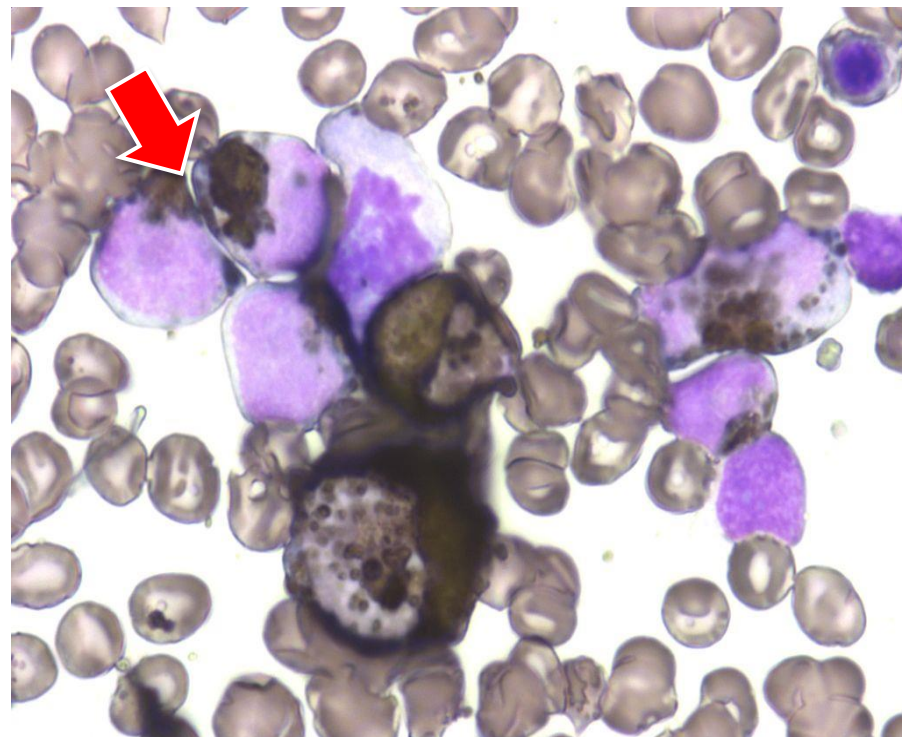
【DAB法】

末梢血



x 1000

骨髓



x 1000

骨髓分類結果

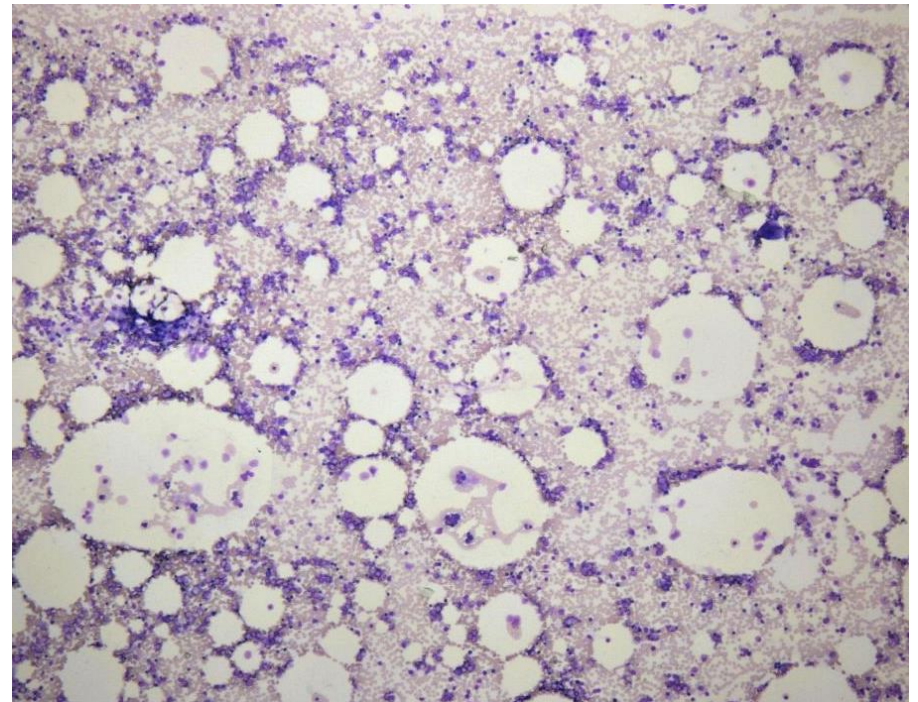
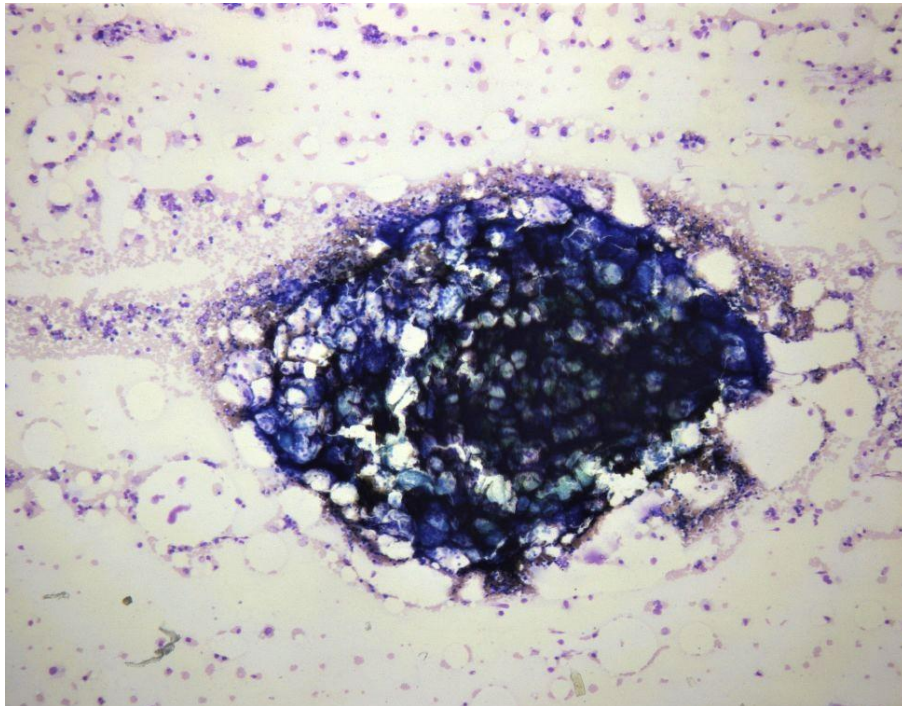
- 有核細胞数
19.6x10³/μL
- 巨核球数
60/μL
- M/E比
1.5

Blast (%)	36.9	EBL-Pro (%)	0.0
Promyelo (%)	4.1	EBL-Baso (%)	0.7
Myelo (%)	8.8	EBL-Poly (%)	19.2
Meta (%)	4.3	EBL-Orth (%)	0.1
Band (%)	4.1	Macrophage (%)	0.2
Seg (%)	7.1		
Eo-Myelo (%)	0.2		
Eo-Meta (%)	0.9		
Eo-Band (%)	0.0		
Eo-Seg (%)	0.1		
Baso (%)	0.0		
Lympho (%)	11.3		
Mono (%)	1.3		
Plasma (%)	0.9		

28.4%

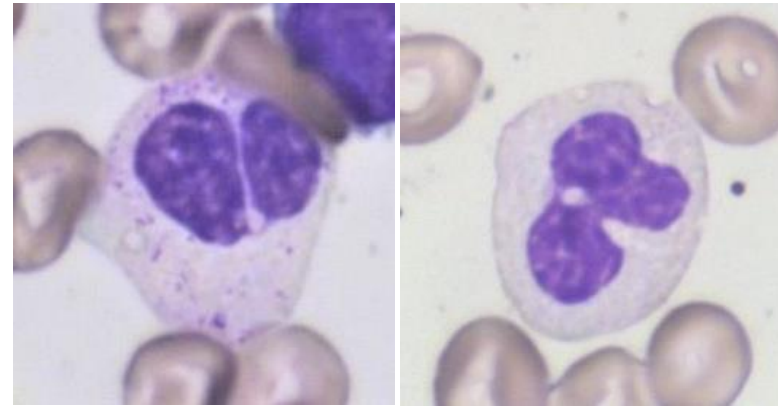
骨髓標本の評価

細胞密度	無形成	低形成	正形成	過形成
脂肪滴	減少	正常	増加	
骨髓巨核球	著減	減少	正常	増加
M/E比	低	～ 正	高	



顆粒球系細胞所見

(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	異常	
(4) 形態異常	あり	なし	



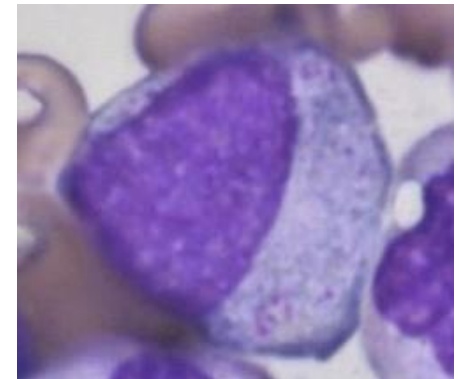
ペルゲル核異常・低分葉好中球(－**＋**)

脱顆粒(－**＋**)

(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) その他の所見

細胞質辺縁が好塩基性の骨髓球を少数認める



異常細胞の形態的特徴

(1)細胞の大きさ 小 中 ~ 大

(2)N/C比 <60% 60~80% >80%

(3)核の性状 不整 切れ込み 類円形

(4)クロマチンの性状 網状繊細 顆粒状 粗剛 塊状

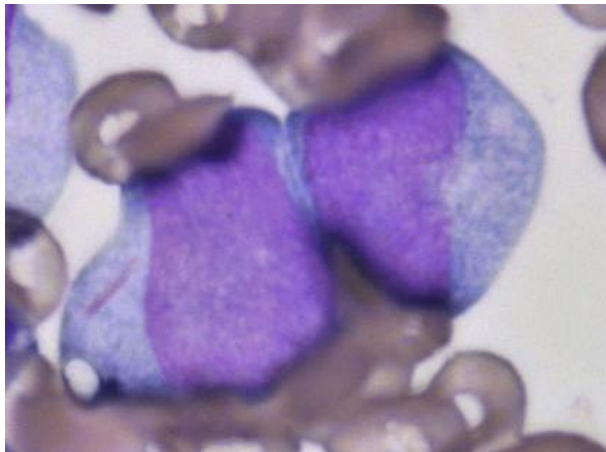
(5)核小体 不明瞭 明瞭

(6)細胞質 1)好塩基性 強い 弱い

2)顆粒 微細な顆粒を有するType II Blastもみられる

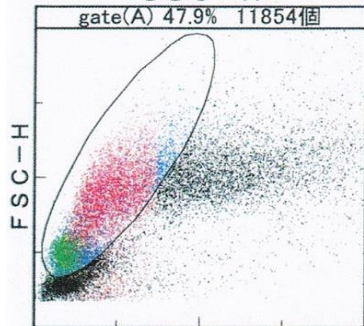
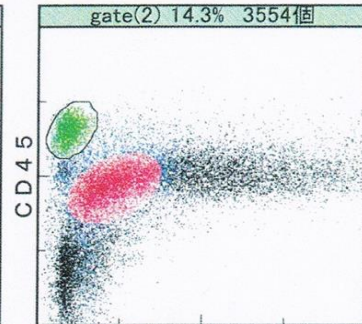
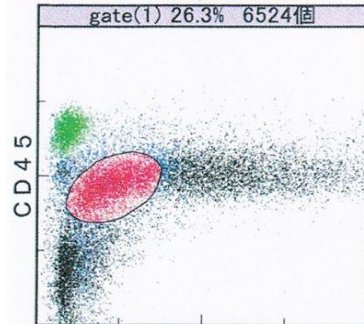
3)細胞質辺縁 不整 偽足様突起 4)核小体 明瞭

5)その他の所見 Auer小体(+)



細胞表面マーカー結果

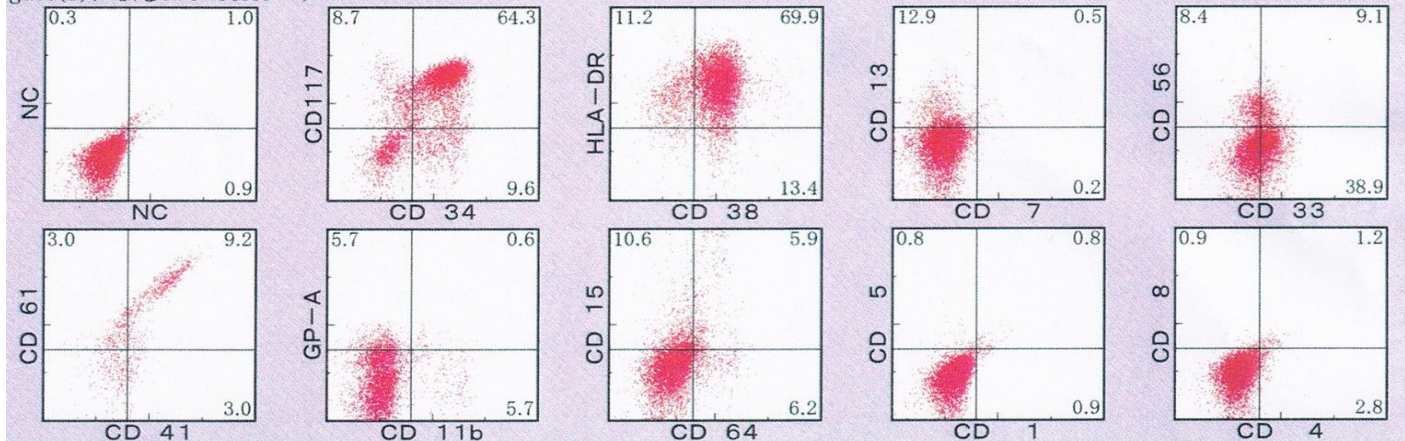
CD45 ケーティング



測定細胞数：24770個

	gate (1)%	gate (2)%	20	40	60	80	(%)
NC (G)	1.9	0.8					
NC (R)	1.3	0.6					
CD 1	1.7	0.9					
CD 4	4.0	23.7					
CD 5	1.6	65.0					
CD 7	0.7	58.0					
CD 8	2.1	38.0					
CD 11b	6.3	7.0					
CD 13	13.4	16.1					
CD 15	16.5	15.6					
CD 33	48.0	16.7					
CD 34	73.9	3.7					
CD 38	83.3	35.0					
CD 41	12.2	12.8					
CD 56	17.5	16.3					
CD 61	12.2	12.1					
CD 64	12.1	0.4					
CD117	73.0	4.5					
GP-A	6.3	5.9					
HLA-DR	81.1	72.1					

gate(1)によるtwo-colorパターン



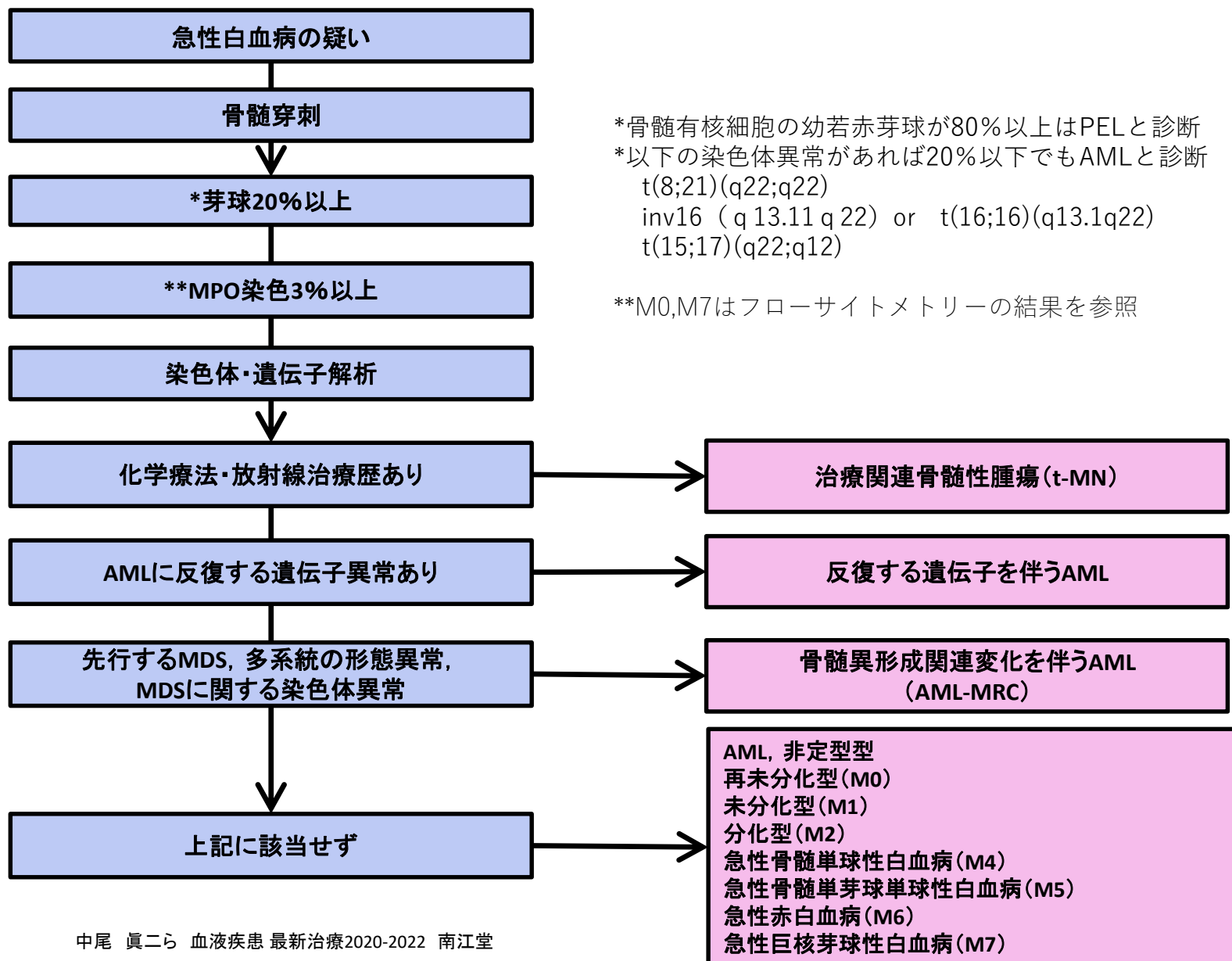
CD10-/CD19+/CD33+/CD34+/HLA-DR+/CD117+

まとめ1

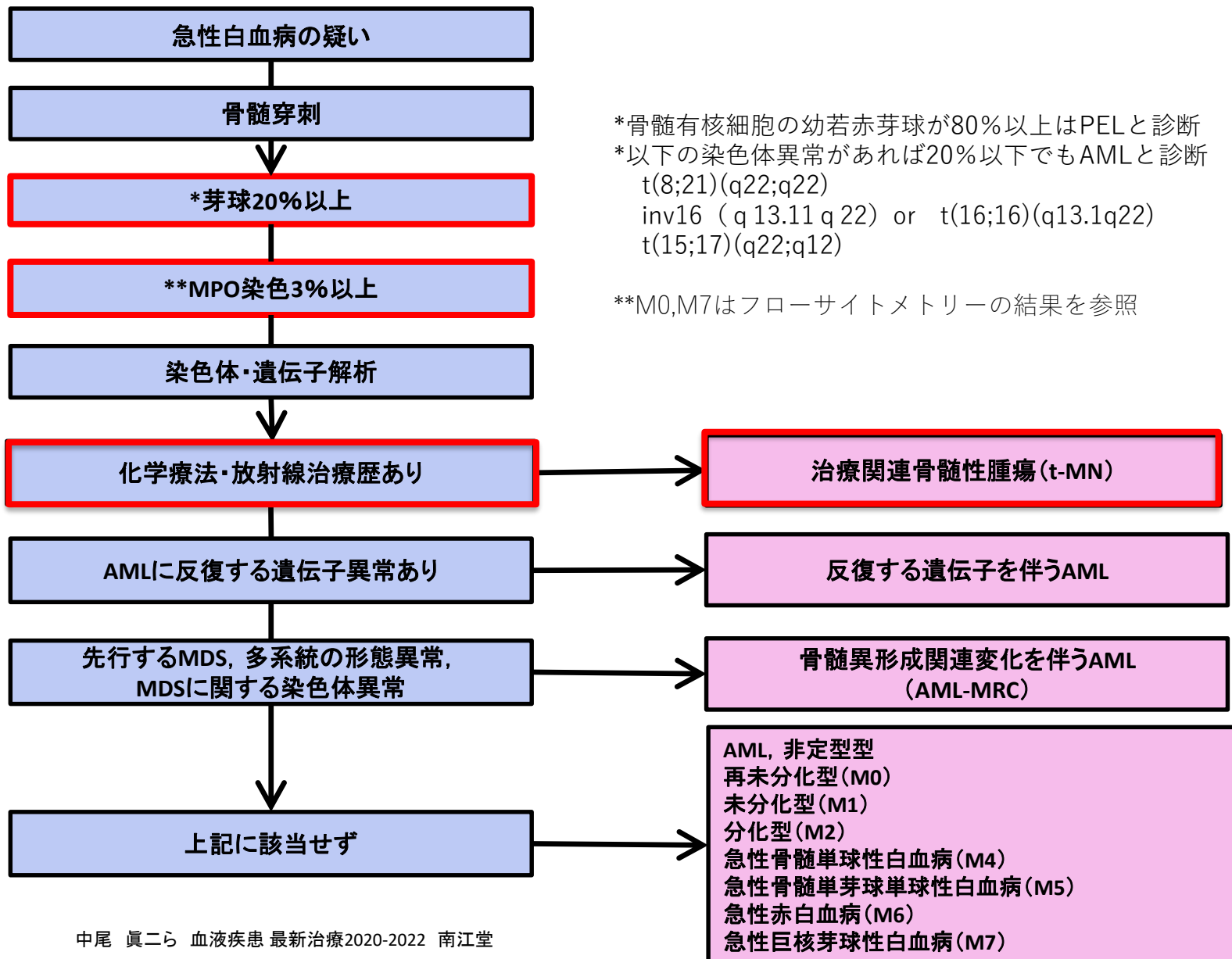
- 既往歴に乳がん
- 末梢血に芽球8%、骨髄の芽球36%
- 芽球にAuer小体を認める
- MPO染色陽性
- 脱顆粒・偽ペルゼル核好
- 細胞質辺縁が好塩基性

t(8;21)(q22;q22.1)?
AML-MRC?
治療関連骨髄性腫瘍?

急性骨髄性白血病の診断とWHO分類



急性骨髄性白血病の診断とWHO分類



治療関連骨髓性腫瘍

Therapy-related myeloid neoplasms (t-MN)

1. 治療関連骨髓異形成症候群
(therapy-related MDS:t-MDS)
2. 治療関連急性骨髓性白血病
(therapy-related AML:t-AML)
3. 治療関連骨髓異形成/骨髓増殖性腫瘍
(therapy-related MDS/MPN:t-MDS/MPN)

WHO分類改訂第4版(2017)

t-MNの一次疾患と細胞障害性の要因

➤ 主な一次疾患（原疾患）

血液疾患：悪性リンパ腫 多発性骨髄腫 急性白血病
固形腫瘍：消化器癌 乳がん 婦人科癌 頭頸部癌

【治療関連骨髄性腫瘍の細胞障害性の要因】

アルキル化剤	メルファラン シクロホスファミド ブスルファン ダカルバジン シスプラチンなど
トポイソメラーゼⅡ 阻害剤	エトポシド ドキソルビシン ダウノルビシン ミトキサントロンなど
放射線治療	活動性骨髄を含む広範囲の照射
その他	代謝拮抗剤：ミコフェノール酸モフェチル フルダラビンなど 抗微小管阻害剤：ビンクリスチン パクリタキセル ドセタキセルなど

乳がん手術後の治療から芽球出現まで

2017/6/23オペ

2017/7月～化学療法開始

7月 EC療法①(エビルビジン+**エンドキサン**)

8月 EC療法②(エビルビジン+**エンドキサン**)

9月 EC療法③(エビルビジン+**エンドキサン**)

10月 EC療法④(エビルビジン+**エンドキサン**)

10月 **ドセタキセル**①

11月 **ドセタキセル**②

12月 **ドセタキセル**③

– **ドセタキセル**④→繊維筋症のため**ドセタキセル**中止

2018/3～4月放射線治療

5月 タモキシフェン療法(ホルモン療法)開始

9月 有害事象のためタモキシフェン中止

12月 アナストゾール(ホルモン療法)開始

2019/7月 本人希望によりアナストゾール中止

9月 エキセメスタン(ホルモン療法)開始

2019/12月 芽球出現

エンドキサン(商品名)
:シクロホスファミド
(アルキル化剤)

ドセタキセル:微小管に結合して有糸分裂を阻害

t-MNにおける治療内容・臨床経過と染色体所見

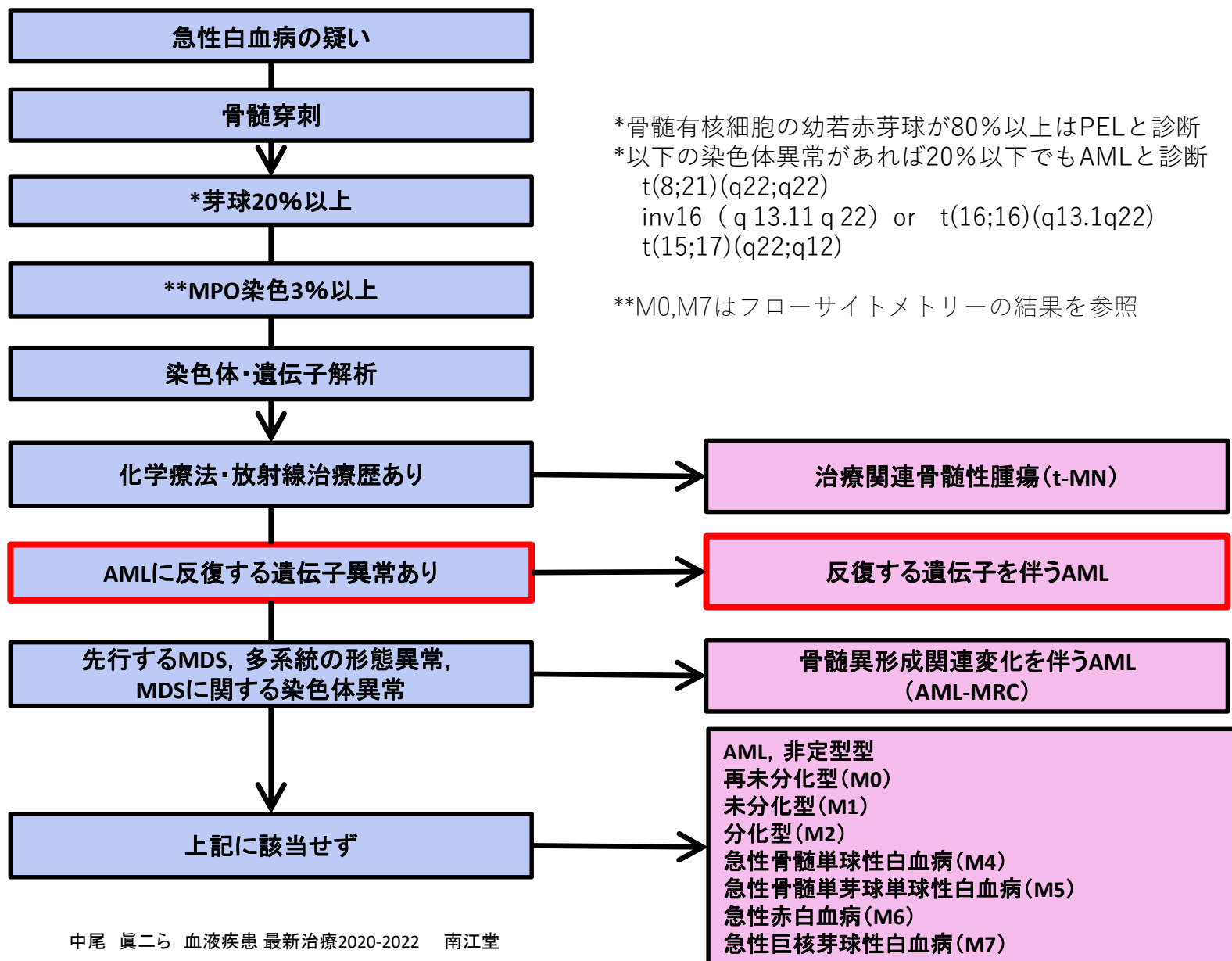
治療内容	発症までの期間	染色体所見
アルキル化剤 ＋ 放射線治療	5～10年で多くはMDS から発症	不均衡型が多い -5/del(5q), -7del(7q), 複雑型など
トポイソメラーゼⅡ阻 害剤を含む化学療法	1～5年でMDSの期間 を経ずAMLを発症	均衡型異常が多い 11q23, 21q22を切断 点とする転座が多い。 その他 t(15;17), inv(16)など

矢富 裕ら 血液形態アトラス 医学書院

当院でよく使われている抗がん剤

- アルキル化剤: シクロフォスファミド(エンドキサン®錠/注)、イホスファミド(注射用イホマイド®)、メルファラン(アルケラン®錠/注)、ダカルバジン(ダカルバジン®注)⇒小児科、血液内科、乳腺外科
- トポイソメラーゼⅡ阻害剤: エトポシド(ベプシドカプセル®/注、ラステットカプセル®/注)⇒血液内科、婦人科、乳腺外科、呼吸器内科、腫瘍内科
- その他 メトトレキサート: メトトレキサート(メソトレキセート錠®静/点)⇒血液内科、リウマチ内科

急性骨髄性白血病の診断とWHO分類

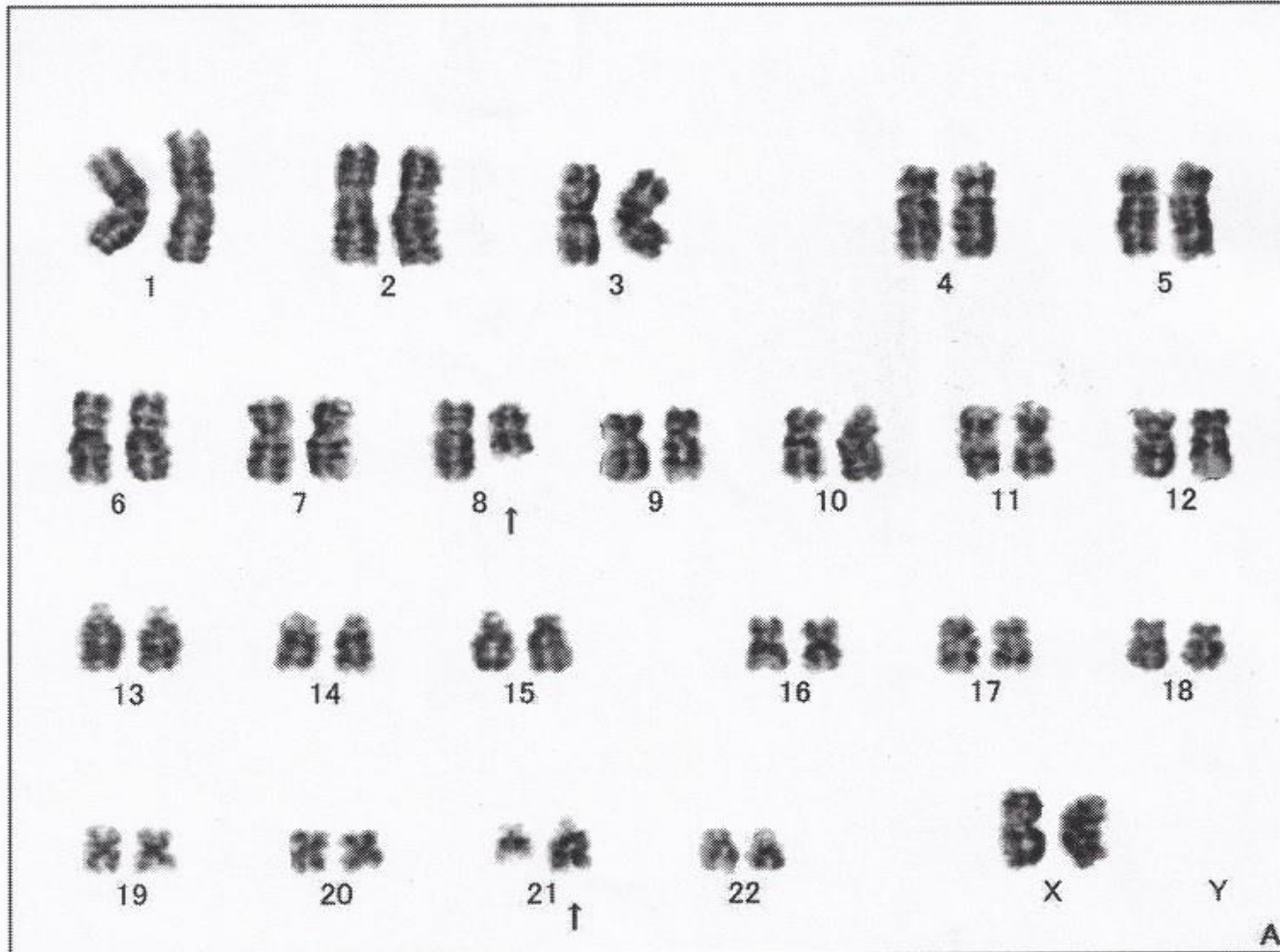


反復する遺伝子を伴うAMLに含まれる遺伝子異常

- AML with t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*
- AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
- APL with *PML-RARA*
- AML with t(9;11)(p22;q23); *MLLTT3-KMT2A*
- AML with t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*
- AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); *GATA2, MECOM*
- AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*
- *Provisional entity; AML with BCR/ABL*
- AML with mutated *NPM1*
- AML with biallelic mutation of *CEBPA*
- *Provisional entity; AML with mutated RUNX1*

血液疾患 最新治療2020-2022 より抜粋

染色体所見



<核型>

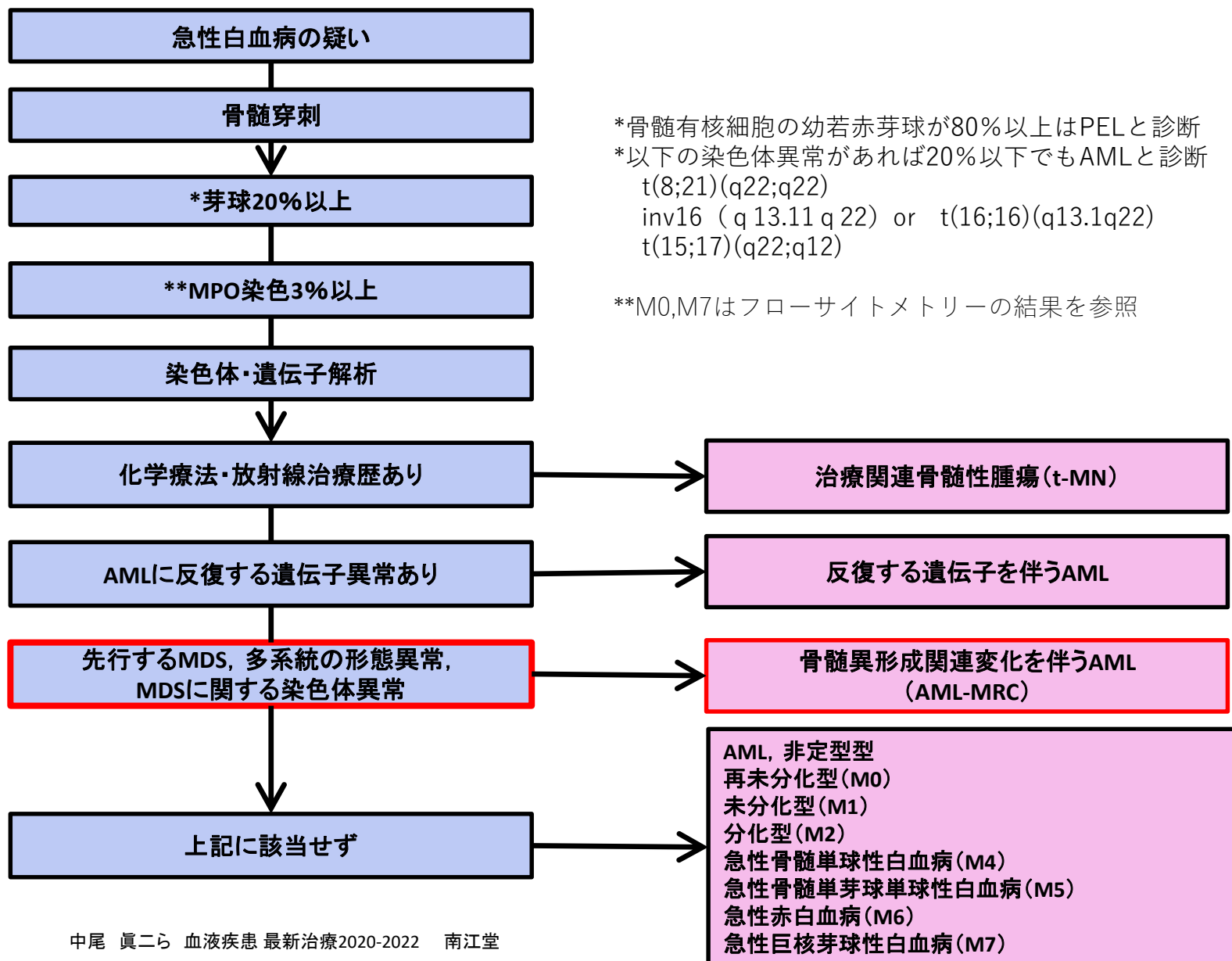
46,XX,t(8;21)(q22;q22.1)[9]/46,XX,[11]

白血病キメラスクリーニング結果

<i>FLT3/ITD</i>	ITD変異なし	<i>DEK-NUP</i>	—	<i>KMT2A-AFDN</i>	—
<i>MBCR-ABL</i>	—	<i>NUP-HOX</i>	—	<i>KMT2A-MLLT3</i>	—
<i>mBCR-ABL</i>	—	<i>ETV6-RUNX1</i>	—	<i>KMT2A-MLLT1</i>	—
<i>PML-RARA</i>	—	<i>TCF3-PBX1</i>	—		
<i>RUNX1RUNX1T1</i>	3.0x10 ⁴ /μgRNA	<i>STIL-TAL1</i>	—		
<i>CBF-MYH11</i>	—	<i>KMT2A-AFF1</i>	—		

—: 検出せず

急性骨髄性白血病の診断とWHO分類



まとめ2

- 芽球は20%以上、MPO染色3%以上であった。
- 偽ペルゲル核好中球などの形態異常がある。
- 化学療法・放射線治療歴がある。
しかしながら 典型例ではなかった。

治療内容	発症までの期間	染色体所見
アルキル化剤 ＋ 放射線治療	5～10年で多くはMDSから 発症	不均衡型が多い -5/del(5q),-7del(7q),複雑 型など
トポイソメラーゼⅡ阻害剤 を含む化学療法	1～5年でMDSの期間を経 ずAMLを発症	均衡型異常が多い 11q23, 21q22を切断点と する転座が多い。その他 t(15;17),inv(16)など

- t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX1-RUNX1T1*を認めた。

最終診断名

治療関連急性骨髄性白血病

(therapy-related AML:t-AML)

With

t(8:21)(q22;q22.1); *RUNX1*—*RUNX1T1*

結語

- 本症例は、アルキル化剤の抗がん剤と放射線治療歴があり、比較的短い期間でAMLを発症した。
- t-MNは予後不良とされているが、この症例はAML発症後2年経過しているが、現時点では再発は見られていない。
- 本症例の経過より、血球減少やリンパ球が優位になった場合には、注意深い標本観察が重要である。