



# 第24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1】

愛知医科大学病院 中央臨床検査部

寺島 舞

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

**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】 80歳代 男性

主 訴 : 肩の痛み、胸背部～下腹部の皮疹

既往歴 : マイコプラズマ肺炎、十二指腸球部潰瘍、  
再発性多発軟骨炎

現病歴 : 当院腎臓・リウマチ膠原病内科にて、  
再発性多発軟骨炎に対しアザチオプリン  
使用後、貧血および血小板減少が進行したため、当院血液内科へ紹介受診  
となった

# 【症例1】 検査所見

## 【血液一般】

|      |       |                    |
|------|-------|--------------------|
| WBC  | 3.8   | $\times 10^9/L$    |
| RBC  | 2.05  | $\times 10^{12}/L$ |
| Hb   | 7.3   | g/dL               |
| Hct  | 22.2  | %                  |
| MCV  | 108.3 | fL                 |
| Plt  | 62    | $\times 10^9/L$    |
| Ret  | 1.0   | %                  |
| Band | 3.0   | %                  |
| Seg  | 55.0  | %                  |
| Lym  | 36.0  | %                  |
| Mono | 3.0   | %                  |
| Eo   | 3.0   | %                  |
| Baso | 0.0   | %                  |

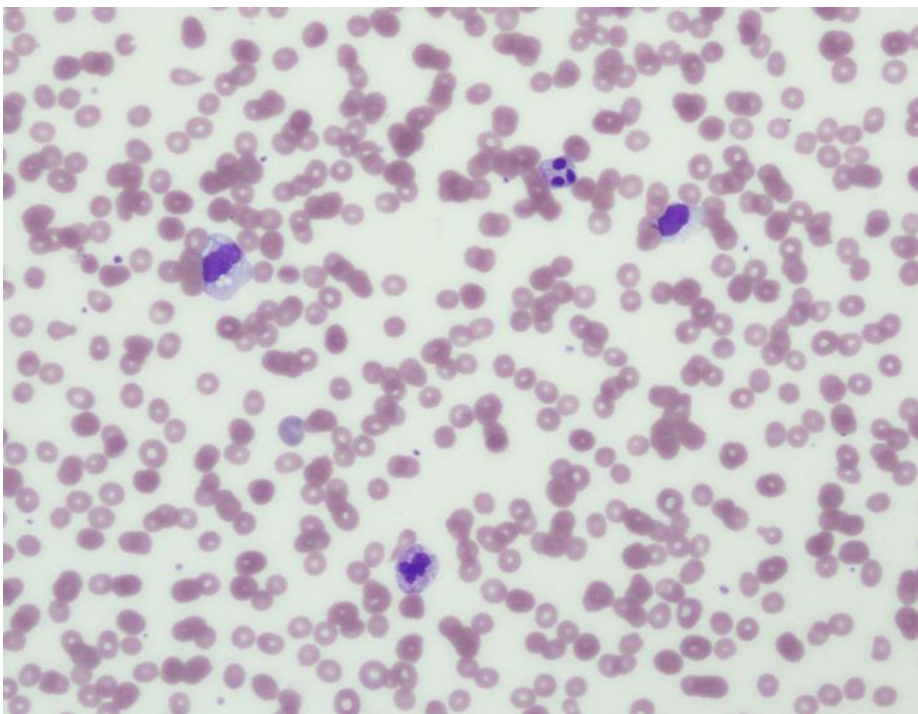
## 【凝固・線溶】

|        |    |            |
|--------|----|------------|
| PT%    | ND | %          |
| PT-INR | ND |            |
| APTT   | ND | 秒          |
| Fbg    | ND | mg/dL      |
| D-D    | ND | $\mu g/mL$ |
| FDP    | ND | $\mu g/mL$ |

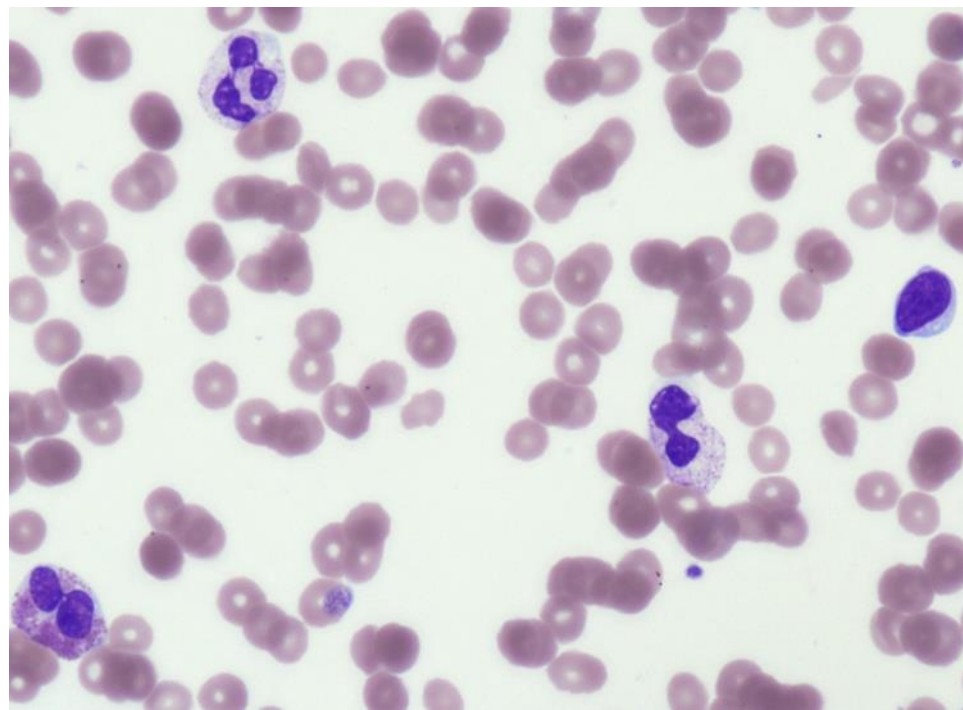
## 【生化学】

|              |      |       |
|--------------|------|-------|
| TP           | 6.3  | g/dL  |
| ALB          | 3.4  | g/dL  |
| LD           | 133  | U/L   |
| AST          | 16   | U/L   |
| ALT          | 18   | U/L   |
| ALP          | 43   | U/L   |
| $\gamma$ -GT | 24   | U/L   |
| T-BIL        | 0.62 | mg/dL |
| D-BIL        | ND   | mg/dL |
| UN           | 20.2 | mg/dL |
| CRE          | 1.14 | mg/dL |
| CRP          | 0.43 | mg/dL |

# 【症例1】末梢血所見①(MG染色)

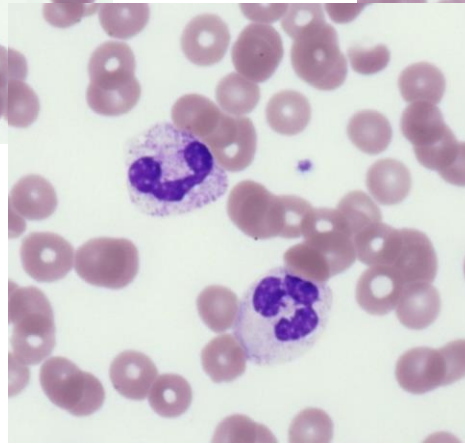
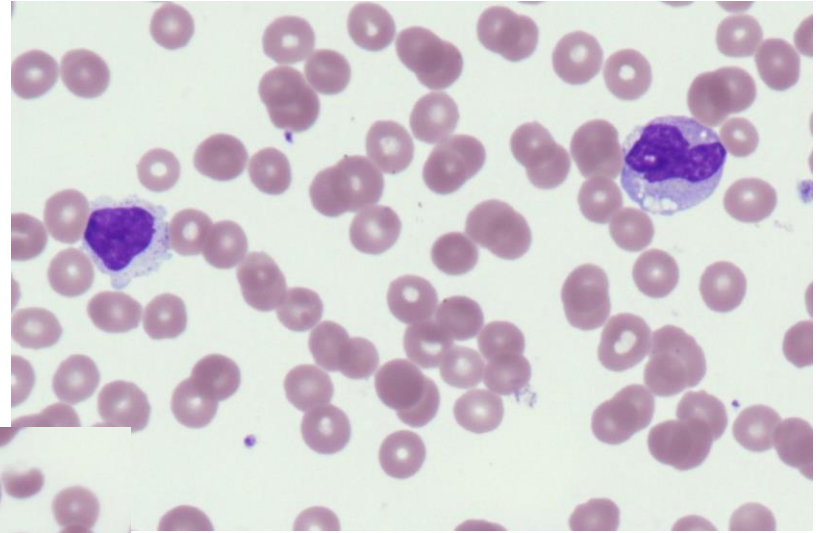
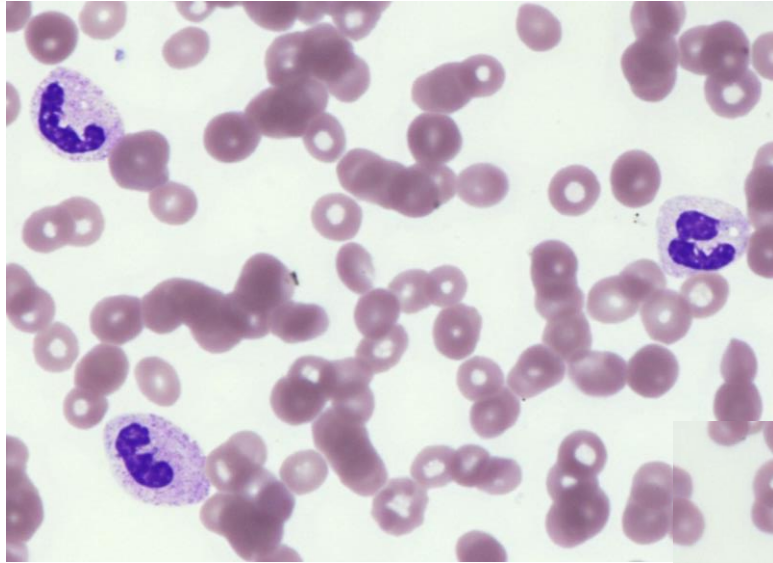


(× 200)



(× 400)

# 【症例1】末梢血所見②(MG染色)



(すべて×400)

末梢血液像にて異常所見は認めず  
貧血と血小板減少の原因検索のため、骨髄検査施行

# 【症例1】 検査所見

## 【血液一般】

|      |       |                    |
|------|-------|--------------------|
| WBC  | 3.8   | $\times 10^9/L$    |
| RBC  | 2.05  | $\times 10^{12}/L$ |
| Hb   | 7.3   | g/dL               |
| Hct  | 22.2  | %                  |
| MCV  | 108.3 | fL                 |
| Plt  | 62    | $\times 10^9/L$    |
| IPF  | 2.4   | %                  |
| Ret  | 1.0   | %                  |
| Band | 3.0   | %                  |
| Seg  | 55.0  | %                  |
| Lym  | 36.0  | %                  |
| Mono | 3.0   | %                  |
| Eo   | 3.0   | %                  |
| Baso | 0.0   | %                  |

## 【凝固・線溶】

|        |    |            |
|--------|----|------------|
| PT%    | ND | %          |
| PT-INR | ND |            |
| APTT   | ND | 秒          |
| Fbg    | ND | mg/dL      |
| D-D    | ND | $\mu g/mL$ |
| FDP    | ND | $\mu g/mL$ |

## 【生化学】

|              |      |       |
|--------------|------|-------|
| TP           | 6.3  | g/dL  |
| ALB          | 3.4  | g/dL  |
| LD           | 133  | U/L   |
| AST          | 16   | U/L   |
| ALT          | 18   | U/L   |
| ALP          | 43   | U/L   |
| $\gamma$ -GT | 24   | U/L   |
| T-BIL        | 0.62 | mg/dL |
| D-BIL        | ND   | mg/dL |
| UN           | 20.2 | mg/dL |
| CRE          | 1.14 | mg/dL |
| CRP          | 0.43 | mg/dL |

- ✓ 大球性貧血であるが、網赤血球の増加は認めない
- ✓ 溶血所見無し
- ✓ 血小板減少があるが、IPF低値

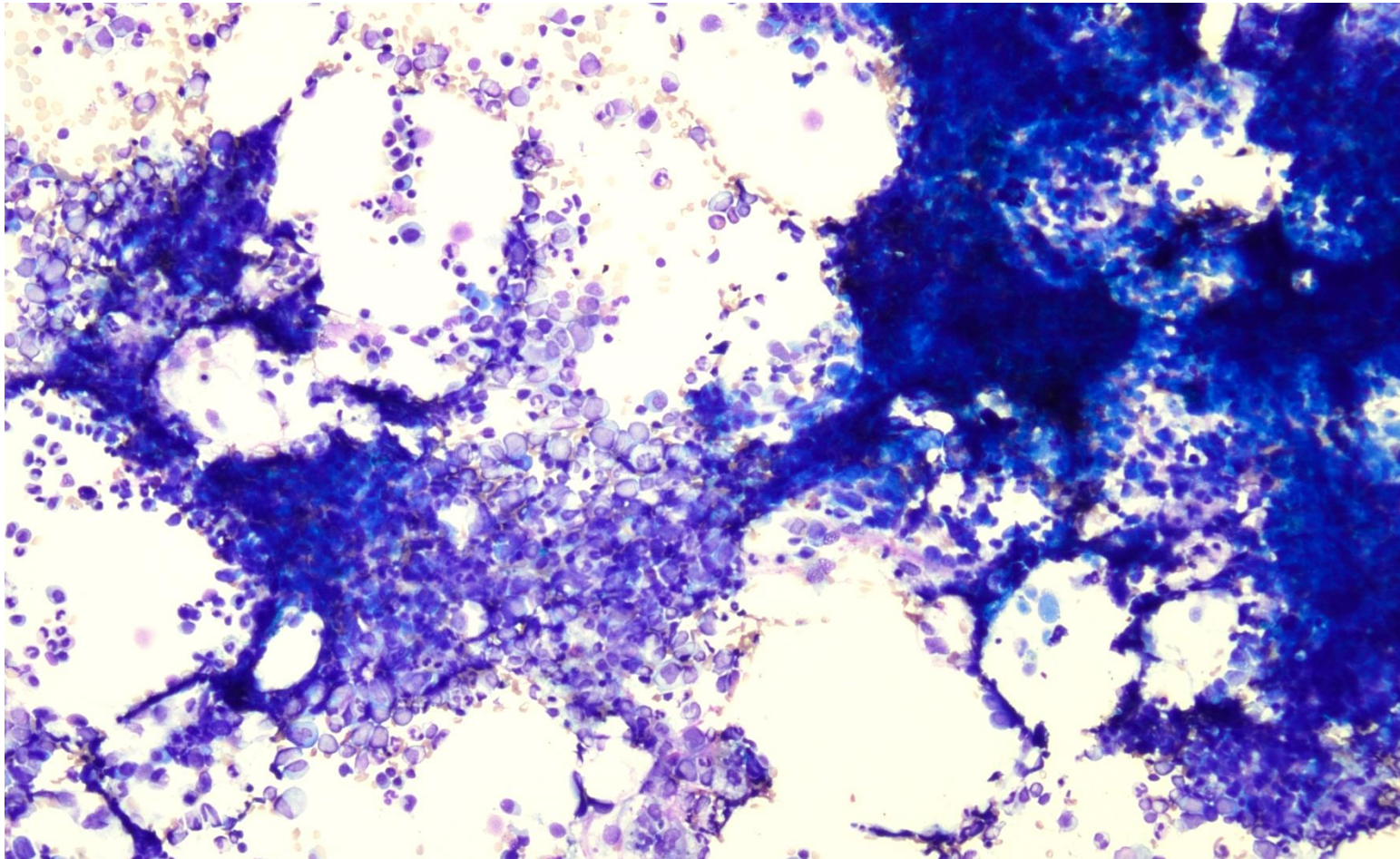
# 【症例1】 検査所見(追加検査)

## 【生化学】

|                      |       |                             |
|----------------------|-------|-----------------------------|
| Fe                   | 157   | $\mu\text{g/dL}$            |
| フェリチン                | 316   | $\text{ng/mL}$              |
| ビタミン B <sub>12</sub> | 917   | $\text{pg/mL}$              |
| 葉酸                   | 13.9  | $\text{ng/mL}$              |
| EPO                  | 376.3 | $\text{mIU/mL}$             |
| 抗ピロリ抗体               | 9     | $\text{U/mL}$               |
| WT1RNA定量             | 62    | $\text{コピー}/\mu\text{gRNA}$ |
| 直接クームス               | (—)   |                             |
| 間接クームス               | (—)   |                             |

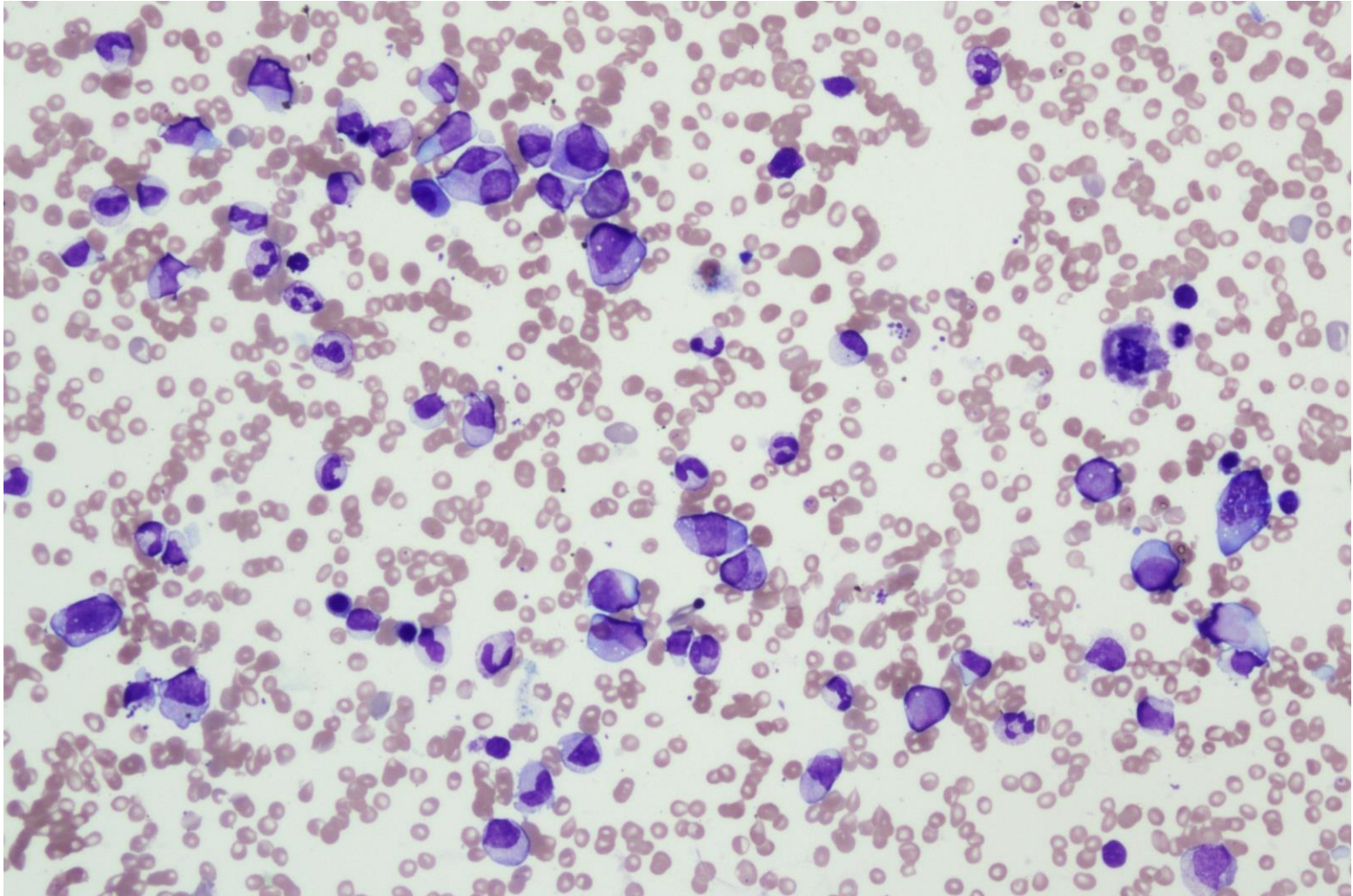
- ✓ 大球性貧血であるが、ビタミン B<sub>12</sub>や葉酸の欠乏は認めない
- ✓ EPO産生低下は認めない
- ✓ ピロリ感染は否定的
- ✓ WT1RNAは著増していない
- ✓ クームス試験は陰性

# 【症例1】 骨髓所見①(MG染色)



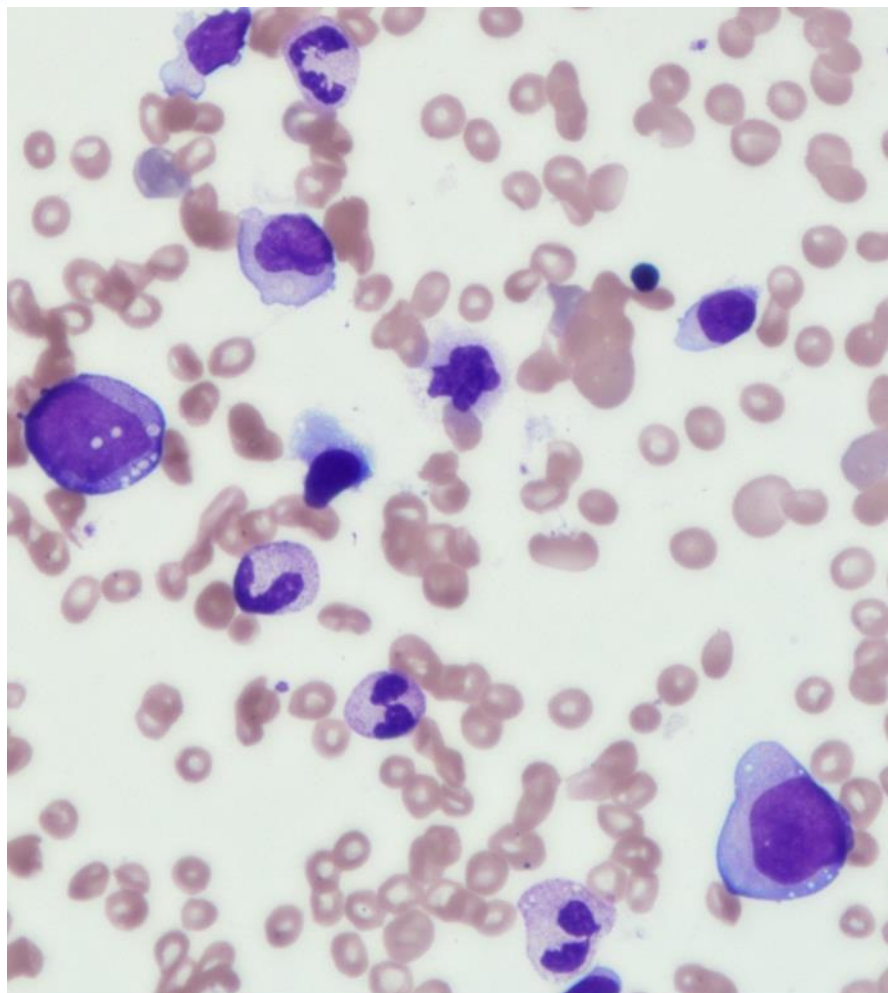
(× 100)

## 【症例1】 骨髓所見②(MG染色)

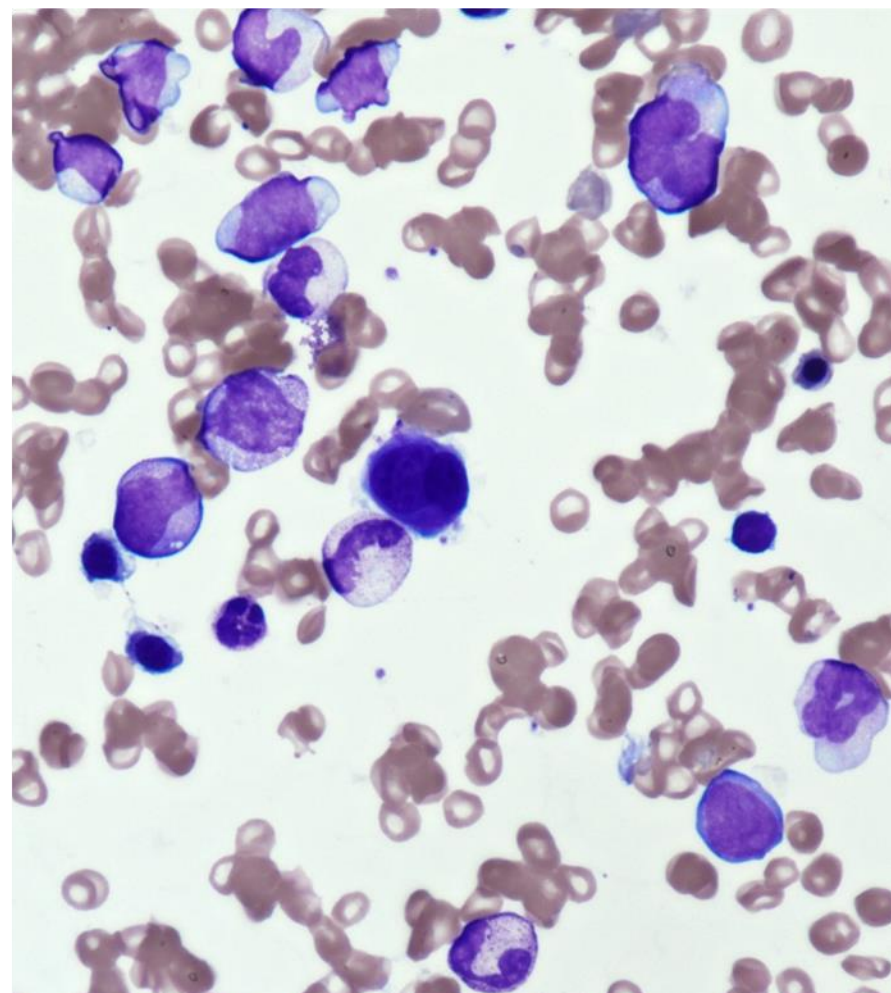


(× 200)

# 【症例1】 骨髓所見③(MG染色)

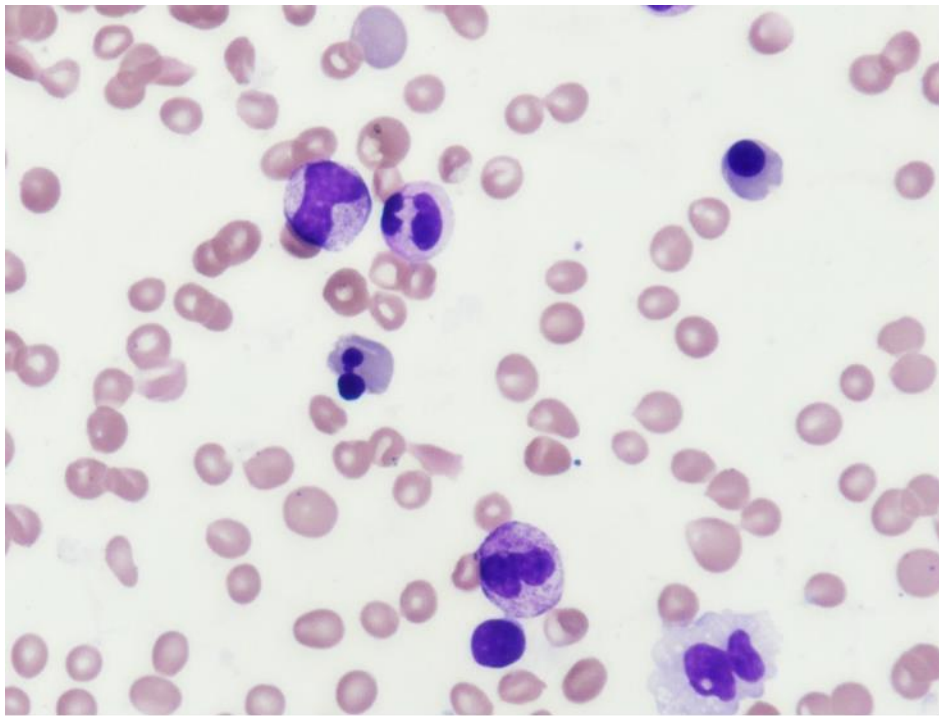


(× 400)

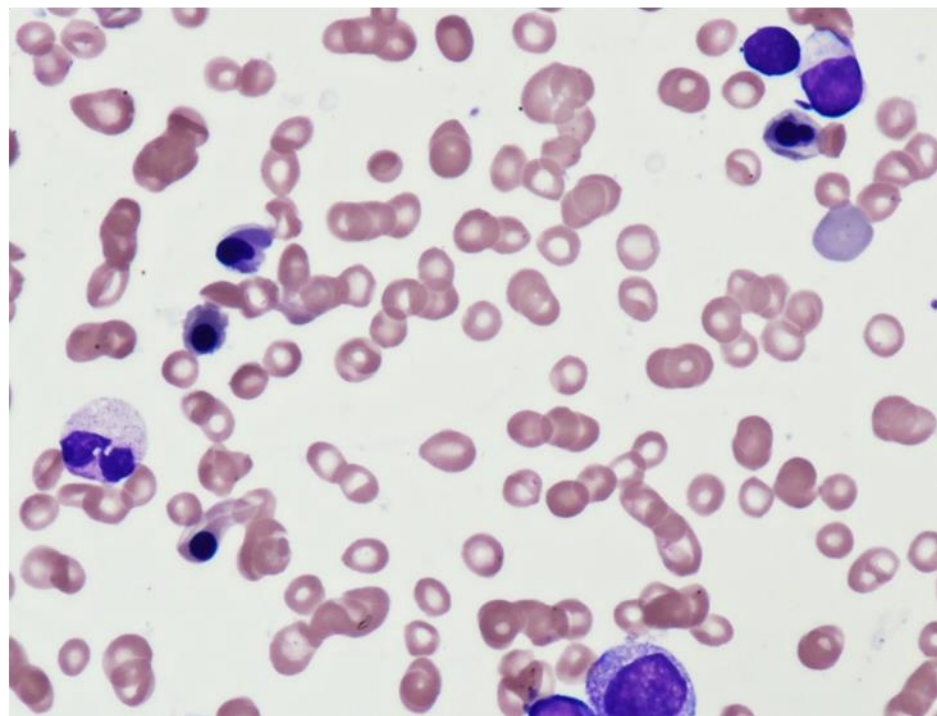


(× 400)

# 【症例1】 骨髓所見④(MG染色)

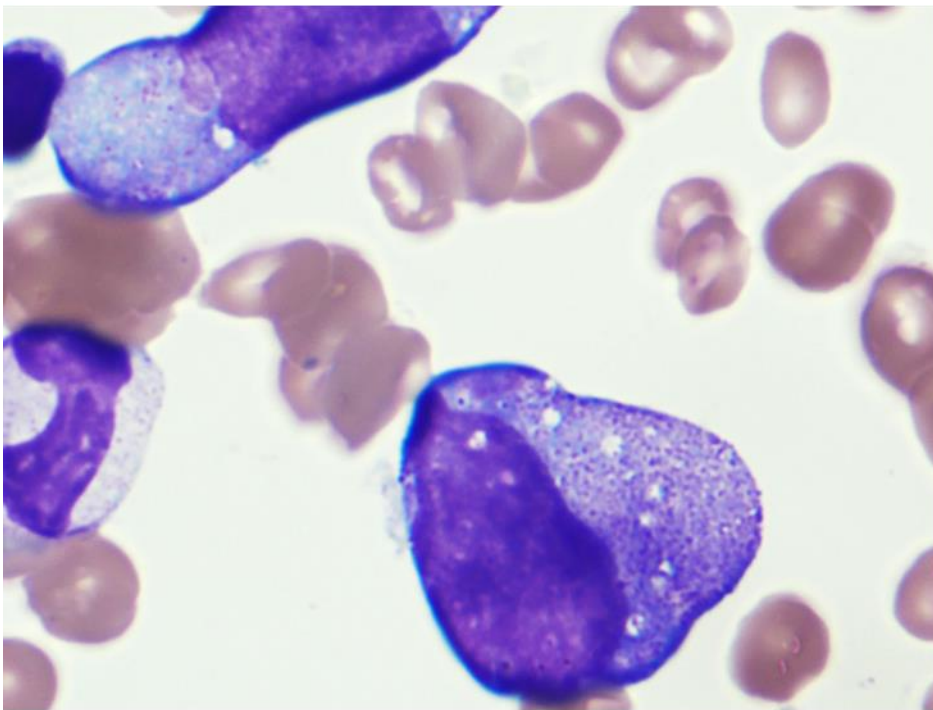


(× 400)

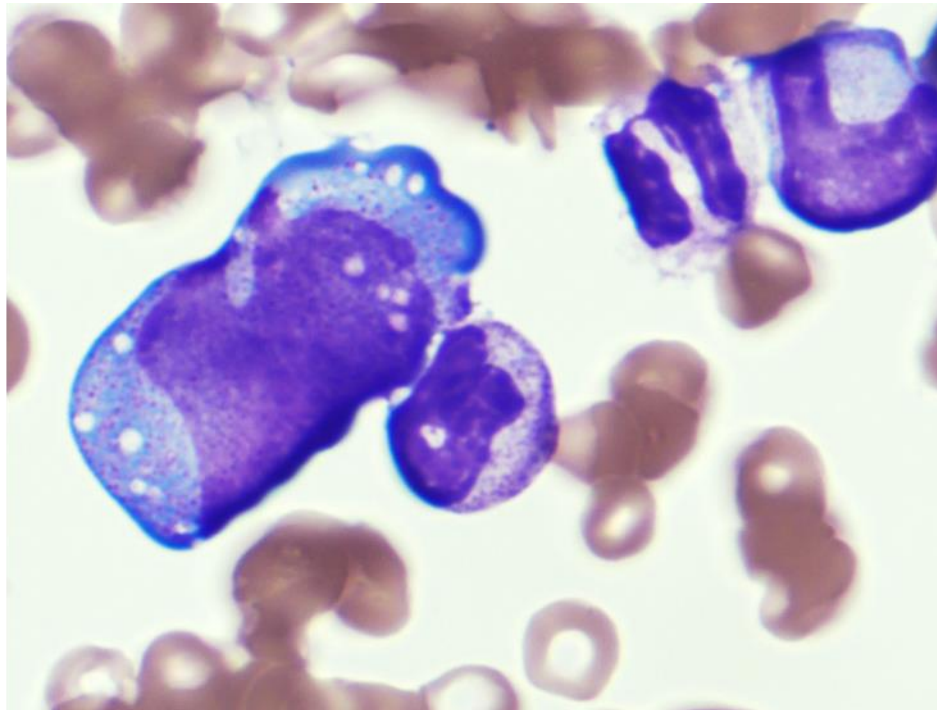


(× 400)

## 【症例1】 骨髓所見⑤(MG染色)

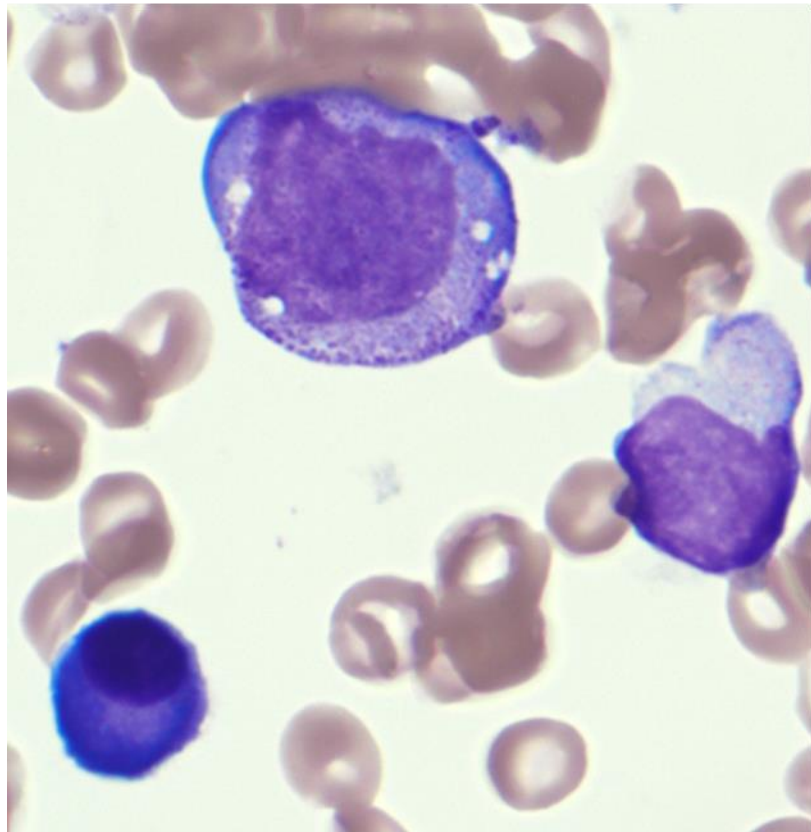


(× 1, 000)

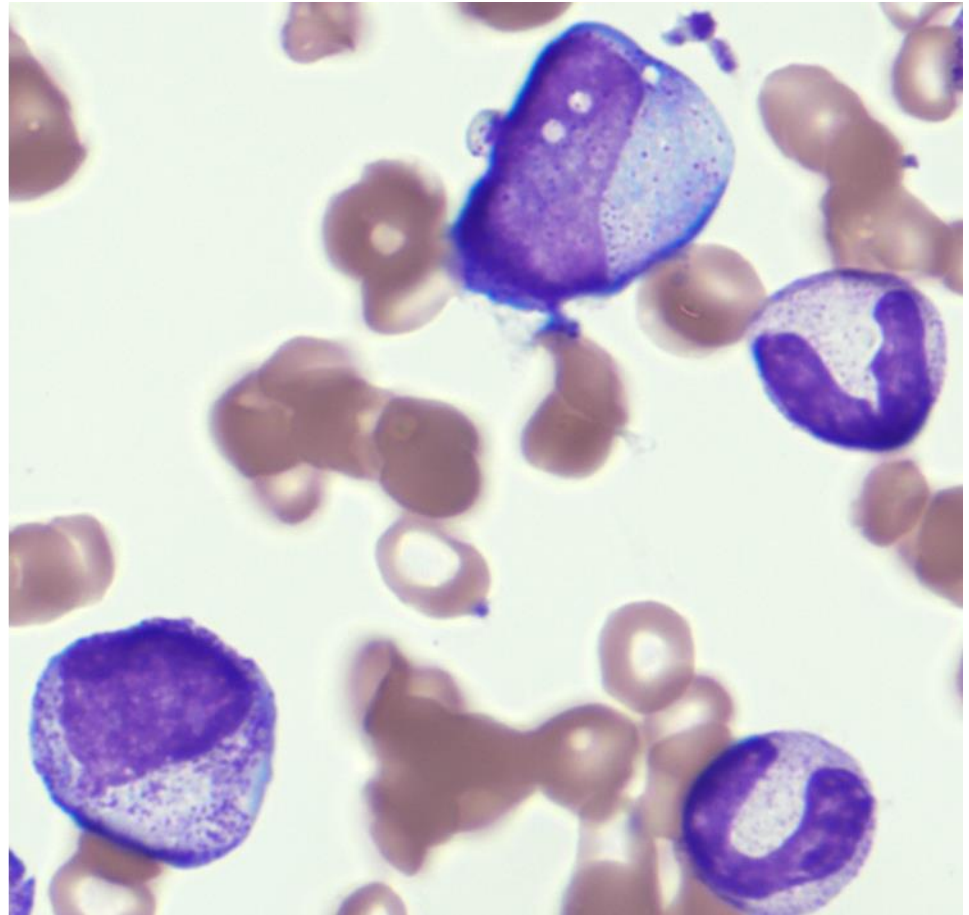


(× 1, 000)

## 【症例1】 骨髓所見⑥(MG染色)

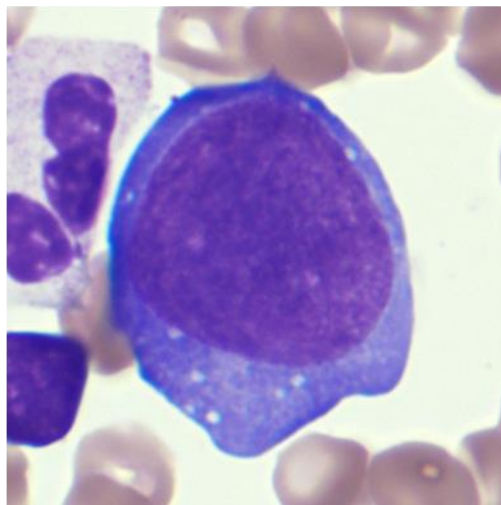
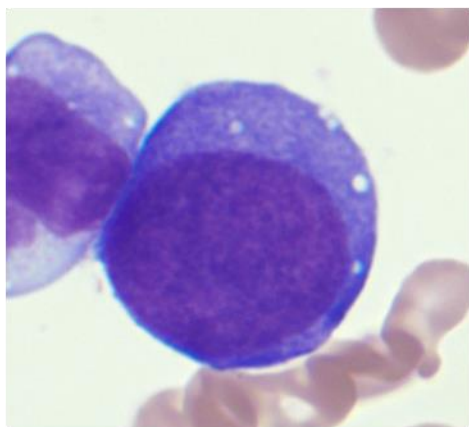
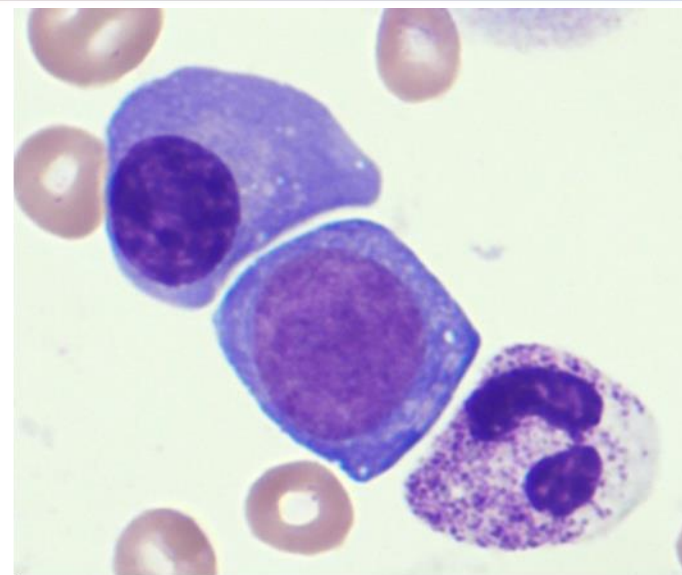
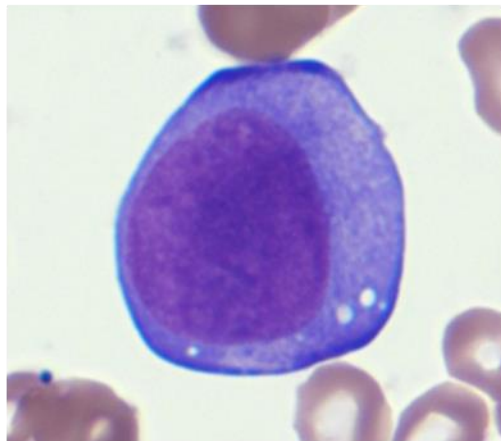
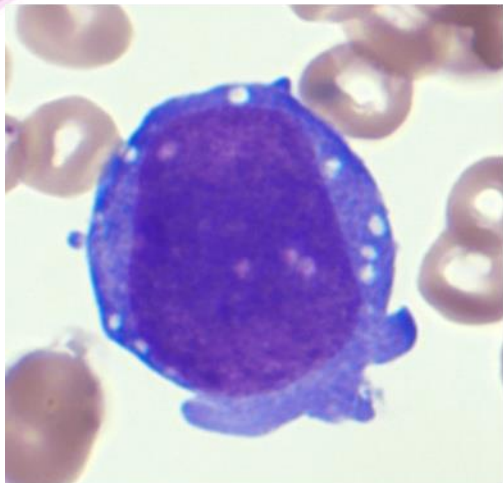


( $\times 1,000$ )



( $\times 1,000$ )

# 【症例1】 骨髓所見⑦(MG染色)



(すべて×1,000)

# 【症例1】 骨髓像分画 結果

|       |                 |      |     |
|-------|-----------------|------|-----|
| 有核細胞数 | 71000 / $\mu$ L | 巨核球数 | (+) |
|-------|-----------------|------|-----|

| 細胞名  |        | 結果   | 単位 |
|------|--------|------|----|
| 顆粒球系 | 骨髓芽球   | 3.0  | %  |
|      | 前骨髓球   | 3.0  | %  |
|      | 骨髓球    | 15.6 | %  |
|      | 後骨髓球   | 9.6  | %  |
|      | 桿状核球   | 17.2 | %  |
|      | 分葉核球   | 13.8 | %  |
|      | 幼若好酸球  | 0.2  | %  |
|      | 成熟好酸球  | 0.4  | %  |
|      | 幼若好塩基球 | 0.0  | %  |
|      | 成熟好塩基球 | 0.0  | %  |

| 細胞名  |         | 結果   | 単位 |
|------|---------|------|----|
| 単球系  | 単球      | 5.4  | %  |
|      | マクロファージ | 1.6  | %  |
| リンパ系 | リンパ球    | 16.6 | %  |
|      | 形質細胞    | 2.0  | %  |
| 赤芽球系 | 前赤芽球    | 0.0  | %  |
|      | 好塩基性赤芽球 | 1.4  | %  |
|      | 多染性赤芽球  | 7.4  | %  |
|      | 正染性赤芽球  | 2.8  | %  |
|      | 肥満細胞    | 0.0  | %  |
|      | M:E比    | 5.4  |    |

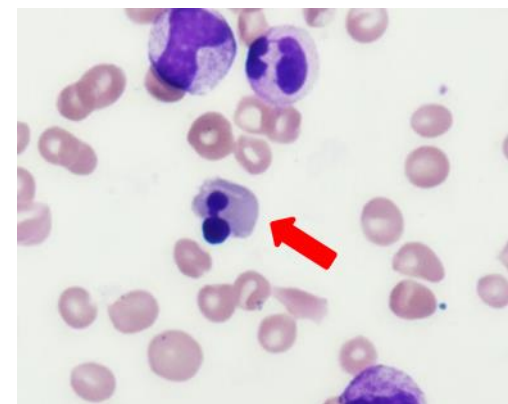
# 【症例1】 骨髓標本 観察所見①

|            |     |               |     |     |
|------------|-----|---------------|-----|-----|
| 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   |     |

## 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) | なし |    |    |

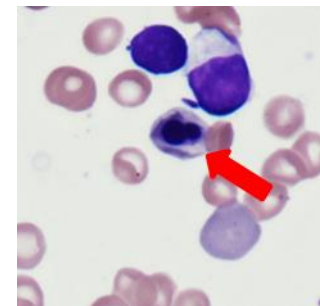
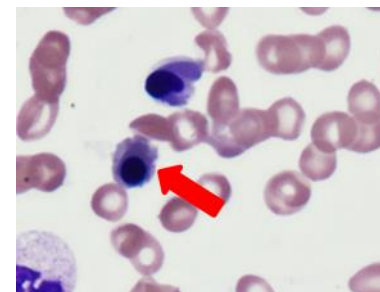


### 2) 赤芽球系

|         |         |    |    |
|---------|---------|----|----|
| (1)分布密度 | 減少      | 正常 | 増加 |
| (2)形態異常 | (あり・なし) |    |    |

核辺縁不整(+)、核融解像(+)、

(3) 異形成の合計 2+ 10~50%未満



# 【症例1】 骨髓標本 観察所見②

## 3) 巨核球・血小板系

(1) 巨核球形態 (あり・なし)

微小巨核球(+)

(2) 血小板産生像                      減少      正常      増加

(3) 異形成の合計                      2+   10~50%未満

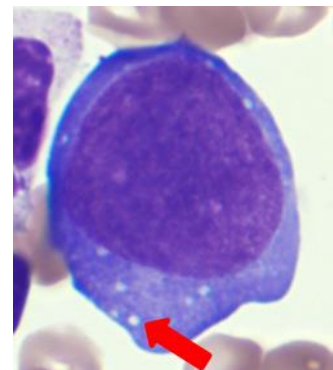
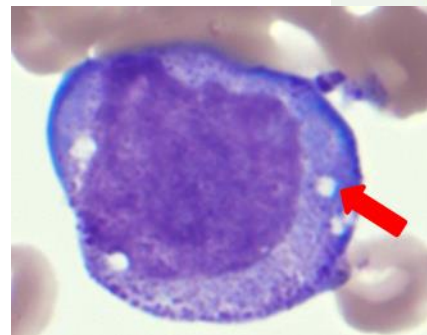
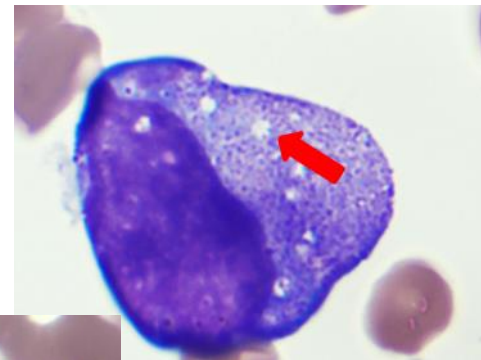
    微小巨核球                      2+   10~50%未満

## 7. 異常細胞の出現

無し

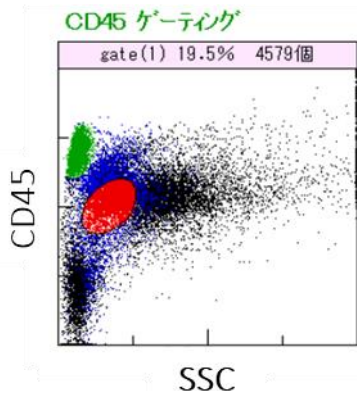
## 8. 細胞所見・考察

核および細胞質に幼若細胞の一部に空胞を認める



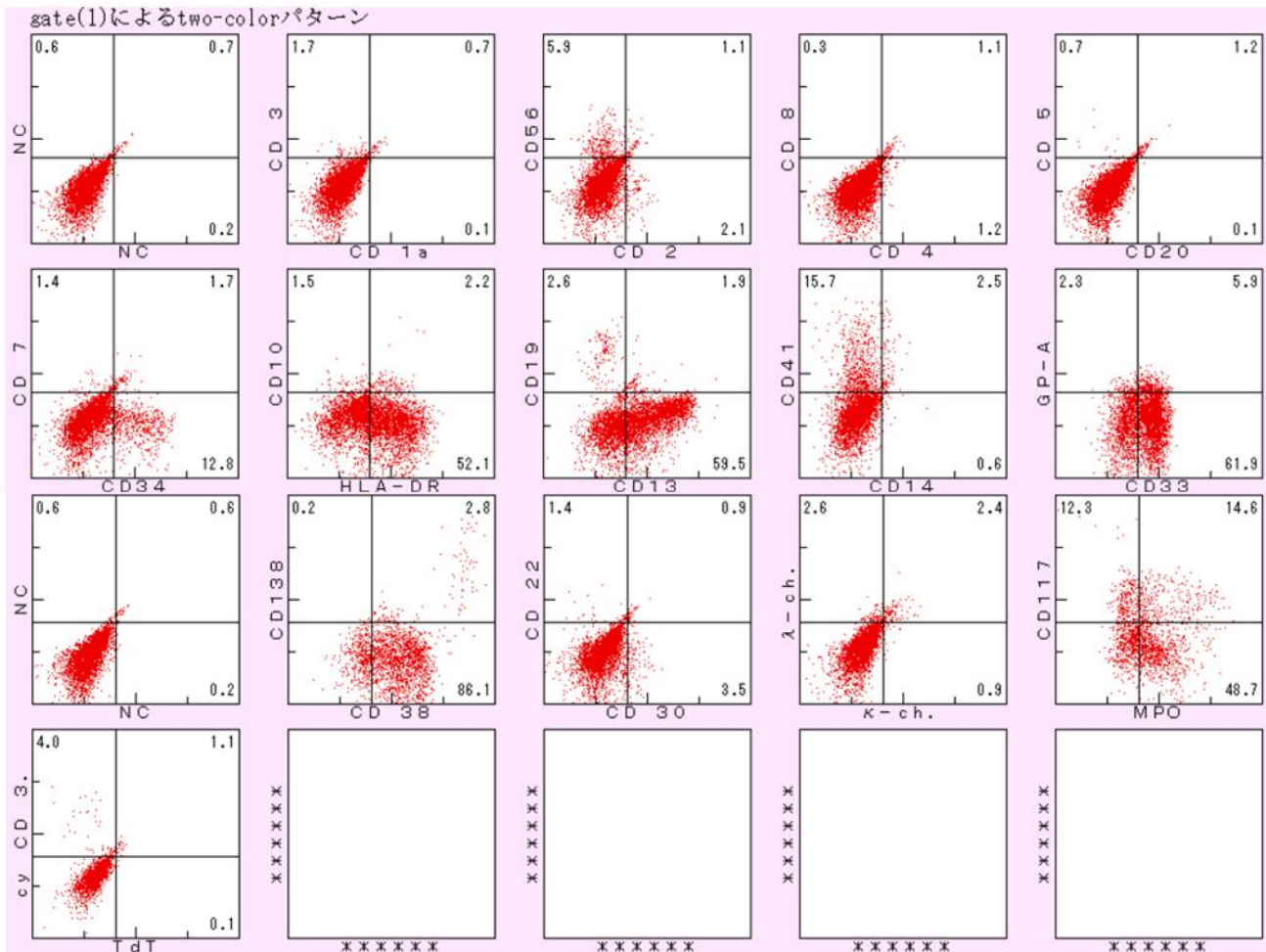
- 骨髓は正形成
- 赤芽球系および巨核球系細胞に異形成あり
- 芽球の増加は認めず
- 顆粒球系および赤芽球系の幼若細胞に空胞を認める

## 【症例1】 骨髓 FCM検査結果



測定細胞数：23462個

|     |          | gate<br>(1%) | gate<br>(2%) |    |    |    |    |     | (%) |
|-----|----------|--------------|--------------|----|----|----|----|-----|-----|
|     |          |              |              | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 |     |
|     | NC(G)    | 0.9          | 0.5          |    |    |    |    |     |     |
|     | NC(R)    | 1.3          | 0.9          |    |    |    |    |     |     |
| T系  | CD 1a    | 0.8          | 0.3          |    |    |    |    |     |     |
|     | CD 2     | 3.2          | 99.1         |    |    |    |    |     |     |
|     | CD 3     | 2.4          | 70.7         |    |    |    |    |     |     |
|     | CD 4     | 2.3          | 24.5         |    |    |    |    |     |     |
|     | CD 5     | 1.9          | 64.0         |    |    |    |    |     |     |
|     | CD 7     | 3.1          | 95.9         |    |    |    |    |     |     |
|     | CD 8     | 1.4          | 51.7         |    |    |    |    |     |     |
|     | CD10     | 3.7          | 2.6          |    |    |    |    |     |     |
| B系  | CD19     | 4.5          | 1.9          |    |    |    |    |     |     |
|     | CD20     | 1.3          | 3.3          |    |    |    |    |     |     |
| M系  | CD13     | 61.4         | 3.6          |    |    |    |    |     |     |
|     | CD14     | 3.1          | 2.9          |    |    |    |    |     |     |
|     | CD33     | 67.8         | 4.7          |    |    |    |    |     |     |
|     | CD41     | 18.2         | 9.4          |    |    |    |    |     |     |
|     | GP-A     | 8.2          | 14.0         |    |    |    |    |     |     |
|     | CD34     | 14.5         | 0.8          |    |    |    |    |     |     |
| その他 | CD66     | 7.0          | 45.6         |    |    |    |    |     |     |
|     | HLA-DR   | 54.3         | 22.7         |    |    |    |    |     |     |
|     |          |              |              |    |    |    |    |     |     |
| T   | cy CD 3. | 5.1          | 71.2         |    |    |    |    |     |     |
| B系  | CD 22    | 2.3          | 2.6          |    |    |    |    |     |     |
|     | K-ch.    | 3.3          | 1.8          |    |    |    |    |     |     |
|     | λ-ch.    | 5.0          | 3.7          |    |    |    |    |     |     |
| M   | MPO      | 63.3         | 6.4          |    |    |    |    |     |     |
| その他 | CD 30    | 4.4          | 1.3          |    |    |    |    |     |     |
|     | CD 38    | 88.9         | 64.2         |    |    |    |    |     |     |
|     | CD117    | 26.9         | 0.9          |    |    |    |    |     |     |
|     | CD138    | 3.0          | 1.9          |    |    |    |    |     |     |
|     | TdT      | 1.2          | 0.3          |    |    |    |    |     |     |



陽性: CD13.CD33.HLA-DR.MPO.CD38.CD117

陰性：CD2.CD3.CD4.CD8.CD19.CD56.TdT

# 【症例1】 骨髓 染色体検査結果

## 【 検査所見 】

〈核 型〉

46, XY[20]

〈分 析〉

[ 細胞数 ]

46, XY

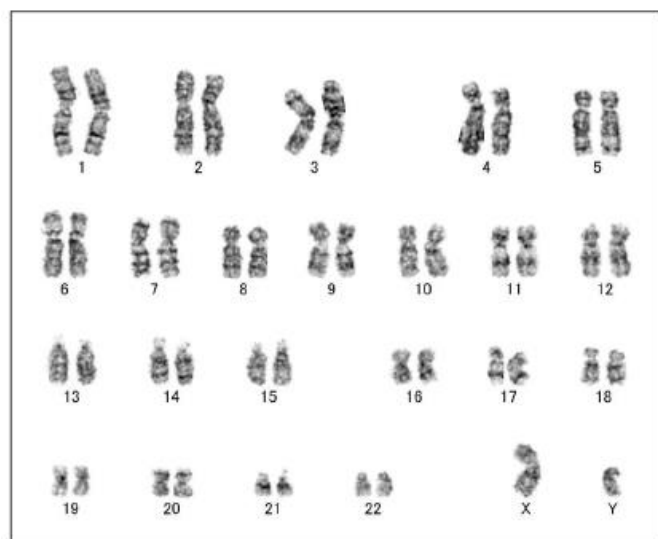
[ 20 ]



【総分析細胞数】 20

【 検査結果 】 染色体異常は認められませんでした。 (正常男性核型)

【検査コメント】



# 【症例1】 骨髓病理所見

病理診断 #Bone marrow, biopsy and clot section ---  
Normocellular marrow  
No evidence of hematological malignancy

所見 骨髓生検およびクロット材料。  
cellularity約30%の年齢相応な正形成性骨髓が採取されている。  
3系統の各造血細胞を認める。  
M/E比は4～5程度で顆粒球系の割合が増加している。  
赤芽球島形成や顆粒球系細胞の分化が見られる。  
巨核球密度は1～2/HPFで正常範囲内である。  
ヘモジデリンの沈着が散見される  
積極的にMDSを示唆する所見は見られない。  
明らかな悪性像は認めない。  
スメアおよび細胞遺伝学的所見と併せてご評価ください。



特記すべき所見無し

# 【症例1】考えられる疾患

- 貧血・血小板減少を認める(各種貧血・ITPは否定的)
- 大球性貧血である(巨赤芽球性貧血は否定的)
- 2血球系統に異形成を認める



**MDS-MLDが妥当か…**  
(WHO第4版改訂版)



**MDSであのような空胞が  
多数みられることは珍しい…**



# 【症例1】 検査所見(追加検査)

## 【生化学】

|                      |       |                             |
|----------------------|-------|-----------------------------|
| Fe                   | 157   | $\mu\text{g/dL}$            |
| フェリチン                | 316   | $\text{ng/mL}$              |
| ビタミン B <sub>12</sub> | 917   | $\text{pg/mL}$              |
| 葉酸                   | 13.9  | $\text{ng/mL}$              |
| EPO                  | 376.3 | $\text{mIU/mL}$             |
| 抗ピロリ抗体               | 9     | $\text{U/mL}$               |
| WT1RNA定量             | 62    | $\text{コピー}/\mu\text{gRNA}$ |
| 直接クームス               | (—)   |                             |
| 間接クームス               | (—)   |                             |

|        |                  |                  |
|--------|------------------|------------------|
| Cu(銅)  | 117(基準範囲:68-128) | $\mu\text{g/dL}$ |
| Zn(亜鉛) | 55(基準範囲:80-130)  | $\mu\text{g/dL}$ |

追加検査時に、Cu(銅)およびZn(亜鉛)も測定していたが、著減は見られなかった。また、鉛中毒を疑う臨床所見(消化器症状や頭痛等)は見られず、好塩基性斑点等の血液像所見も認めなかった。

# 【症例1】 診断へのポイント

- 骨髓の空胞が目立つ
- 患者は再発性多発軟骨炎を発症している



近年、膠原病とMDSの所見を併発する  
疾患が定義されていたはず！



遺伝子検査を依頼



# 【症例1】 診断へのポイント

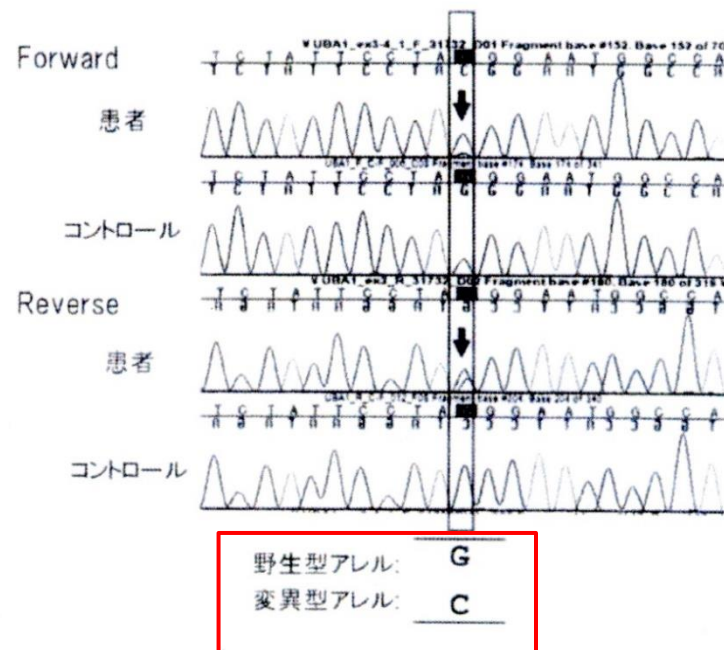
## ペプチド核酸(PNA)-clamping PCR法

ターゲットとなる配列の野生型アレル特異的なPNAプローブを用いて、野生型アレルの増幅を抑えて、変異型アレルのみを増幅した。

その結果、**G→Cへの1塩基置換**が認められ、41番目のアミノ酸であるメチオニンの置換(p.Met41)が判明した。



## サンガーシーケンス法



PNA-clamping PCR法およびサンガーシーケンスによる塩基配列決定法の2種類の方法を用いて、**UBA1 遺伝子にヘミ接合性のミスセンスバリエーション (体細胞モザイク変異)**を検出した



**UBA1 体細胞遺伝子変異(+)**



# 【症例1】 最終診断

---

**VEXAS症候群**

# VEXAS症候群とは…

- 2020年に特定された自己炎症性疾患で、タンパク質のユビキチン化に関わる「**UBA1**」というX染色体上の遺伝子に体細胞遺伝子変異が起きていることにより引き起こされる
- *UBA1*は蛋白分解のユビキチン・プロテアソーム系の最初にはたらくE1酵素であり、ユビキチン・プロテアソーム系は免疫寛容の制御や免疫細胞の産生、**B・T細胞の分化、抗原やサイトカイン誘導性の細胞内伝達、造血**などで重要な役割をもち、自然免疫・獲得免疫の両者に密接に関連する
- VEXAS症候群の名称は、臨床的な特徴から命名されたもので、**V**acuoles(空胞)、**E**1 enzyme(E1酵素)、**X**-linked(X連鎖性)、**A**utoinflammatory(自己炎症性)、**S**omatic(体細胞性)の頭文字を組み合わせたもの

# VEXAS症候群とは…

- 臨床症状は、炎症症候として、発熱・皮膚病変・肺浸潤影・耳介や鼻軟骨炎、血液系に関する症候として、**大球性貧血・骨髓系および赤芽球系前駆細胞の空胞形成・骨髓異形成の出現**が見られる
- 上記所見を呈するため、この疾患の患者は、**結節性多発動脈炎、再発性多発軟骨炎、巨細胞性動脈炎、Sweet症候群、骨髓異形成症候群(MDS)、多発性骨髓腫(MM)**など、多岐にわたる診断を受けていることが多い  
→これまで、MDSやMMで治療抵抗性と思われた患者はVEXAS症候群であった可能性がある

# VEXAS症候群とは…

- VEXAS症候群とMDSの関係
  - VEXAS症候群の25%でMDSを併発しているとされる
  - *UBA1*変異がMDSのdriver mutationである可能性
  - 炎症による2次性のMDSとの鑑別
- VEXAS症候群の診断には骨髄前駆細胞の空胞が有用であると言われており、MDS+炎症性疾患との鑑別や、遺伝子検査に進むきっかけとなるため、重要な所見である
- 現在はNGSパネルに*UBA1*が入っておらず、今後の進展に期待

# まとめ

- 今回、骨髓像では一見MDSと思われたが、幼若細胞の空胞および炎症性疾患の併発からVEXAS症候群と診断できた症例を経験した
- MDS様の骨髓像を呈する場合でも、幼若細胞に空胞が認められる場合は、VEXAS症候群を鑑別に挙げるべきである
- 幼若細胞に認められる空胞の由来成分や空胞形成の機序等詳細な情報は不明であった
- 提唱されて間もない疾患であるため、今後様々な知見が得られていくものと期待したい