



第25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】

＋ 広島赤十字・原爆病院 輸血部 血液検査課

西村 龍太

**日本検査血液学会
C O I（利益相反）の開示
筆頭発表者名：西村 龍太**

**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】 30歳代 男性

主 訴 : 発熱

既往歴 : 脂肪肝

家族歴 : 特になし

現病歴 : 2週間前より38℃台の発熱と解熱を繰り返していた。その後、近医を受診し採血の結果白血球、血小板の著明な増多で血液疾患が疑われたため、当院血液内科に紹介受診となった。

身体所見 : 体温 36.9℃、血圧121/71mmHg、脈拍 85回/分

【症例2】 検査所見

【血液一般】

WBC	237.9	×10 ⁹ / L
RBC	3.65	×10 ¹² / L
Hb	10.3	g/dL
Hct	32.8	%
Plt	1,124	×10 ⁹ / L
Ret	3.6	%
Pro	0.5	%
Myelo	10.0	%
Meta	1.5	%
Band	2.0	%
Seg	26.5	%
Lym	4.0	%
Mono	5.5	%
Eo	7.5	%
Baso	10.5	%
EBL	2	/100WBC
Others	32.0	%

【凝固・線溶】

PT%	47.7	%
PT-INR	1.60	
APTT	38.6	秒
Fbg	476	mg/dL
D-D	ND	μg/mL
FDP	<2.5	μg/mL

【追加検査】

NAP染色	
RATE	12 %
SCORE	22

【生化学】

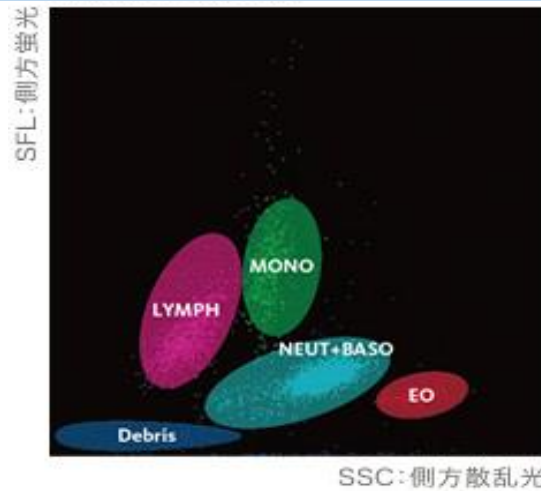
TP	8.2	g/dL
ALB	5.0	g/dL
LD	1,148	U/L
AST	36	U/L
ALT	23	U/L
ALP	91	U/L
γ-GT	38	U/L
T-BIL	0.5	mg/dL
D-BIL	0.1	mg/dL
UN	12.1	mg/dL
CRE	1.11	mg/dL
CRP	3.89	mg/dL

【症例2】 検査所見

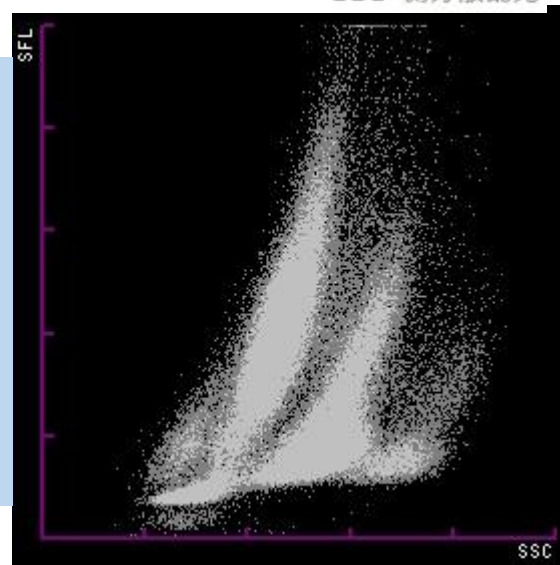
【血液一般】

WBC	237.9	$\times 10^9 / L$
RBC	3.65	$\times 10^{12} / L$
Hb	10.3	g/dL
Hct	32.8	%
Plt	1,124	$\times 10^9 / L$
Ret	3.6	%
Pro	0.5	%
Myelo	10.0	%
Meta	1.5	%
Band	2.0	%
Seg	26.5	%
Lym	4.0	%
Mono	5.5	%
Eo	7.5	%
Baso	10.5	%
EBL	2	/100WBC
Others	32.0	%

正常WDFスキヤッタ



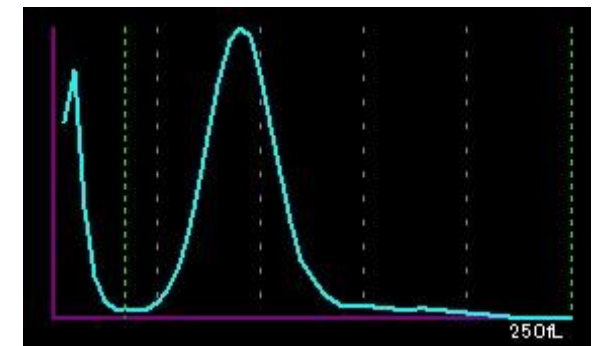
SFL
側方蛍光
核酸量



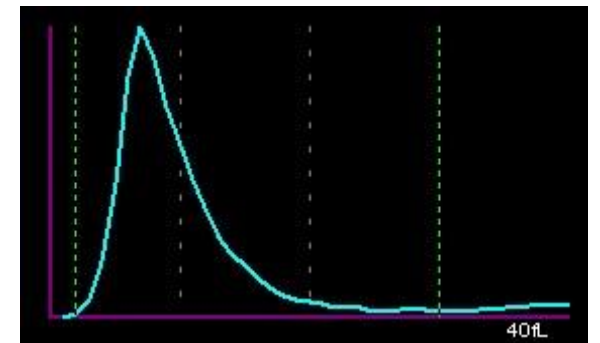
SSC 細胞内部構造

<Sysmex XN-20>

RBCスキヤッタ

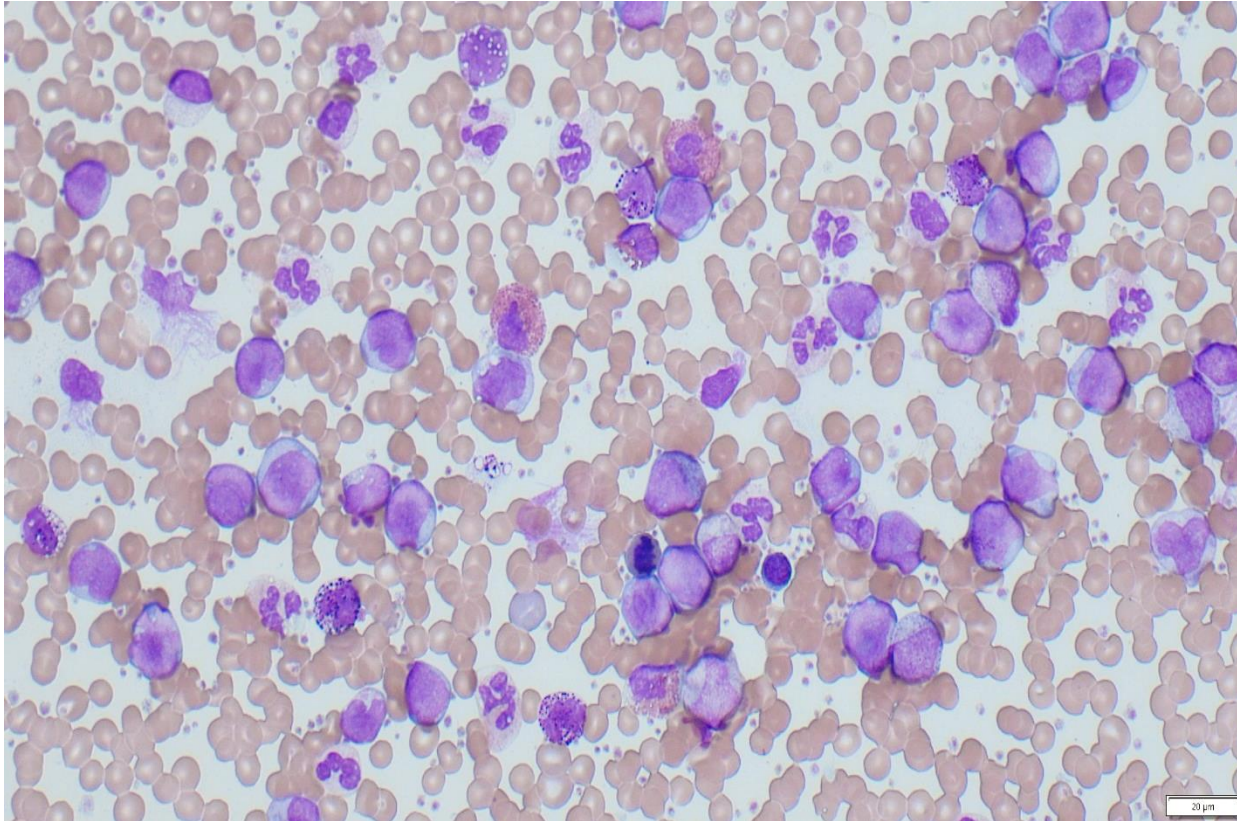


PLTスキヤッタ

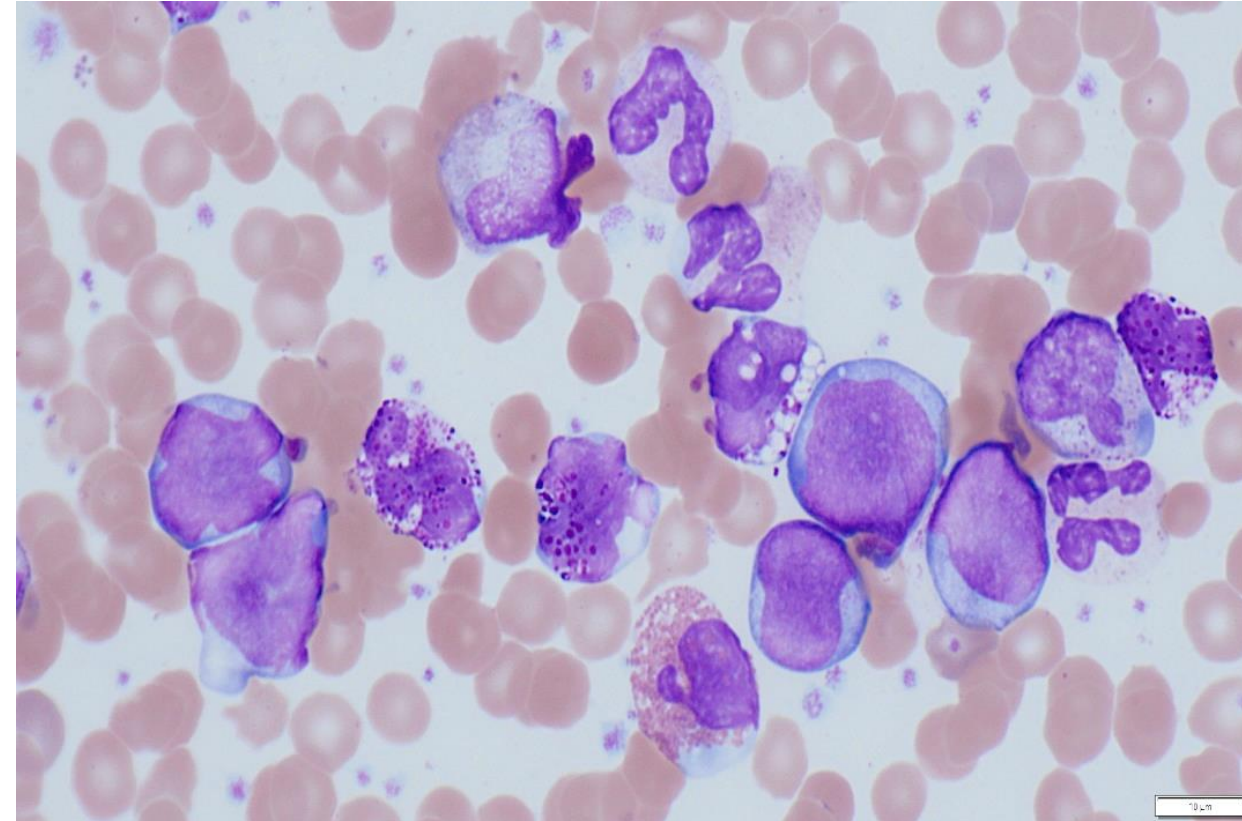


【症例2】 末梢血所見

【末梢血MG染色】



(×400)



(×1000)

芽球の増加、幼若顆粒球の出現、好酸球の増加、好塩基球の増加

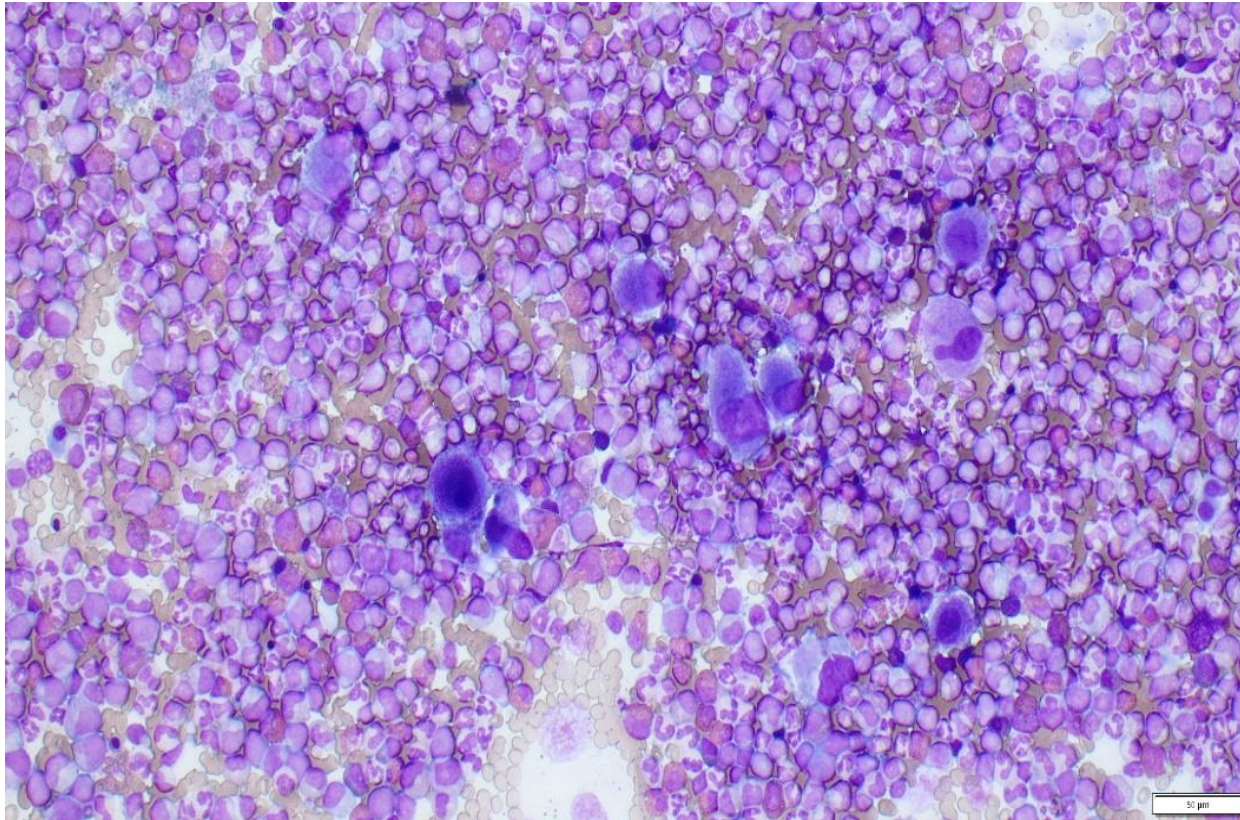
【症例2】 末梢血より考えられる疾患

- ① 慢性骨髄性白血病の慢性期(CML-CP)
- ② 慢性骨髄性白血病の急性転化期(CML-BP)
- ③ *BCR::ABL1*融合遺伝子を有するAML
- ④ その他

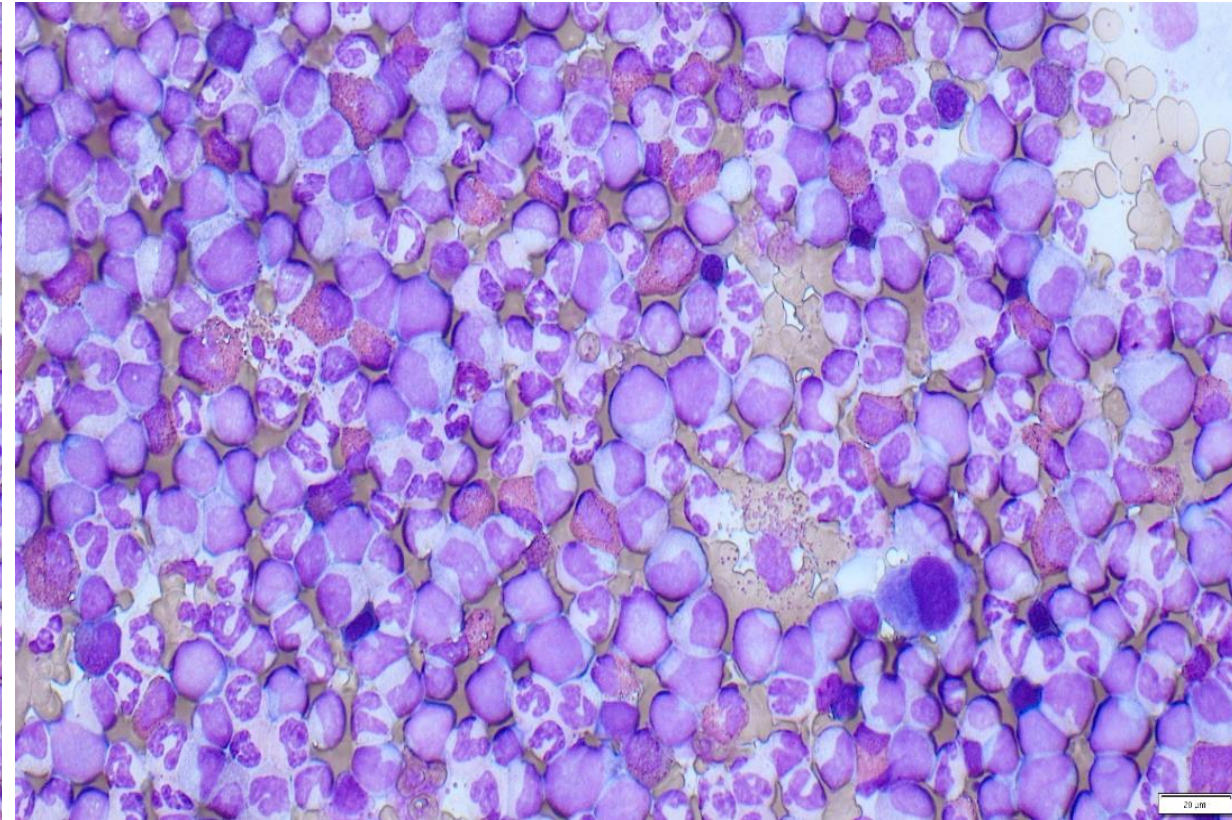


【症例2】 骨髓所見①

【骨髓MG染色】



(×200)

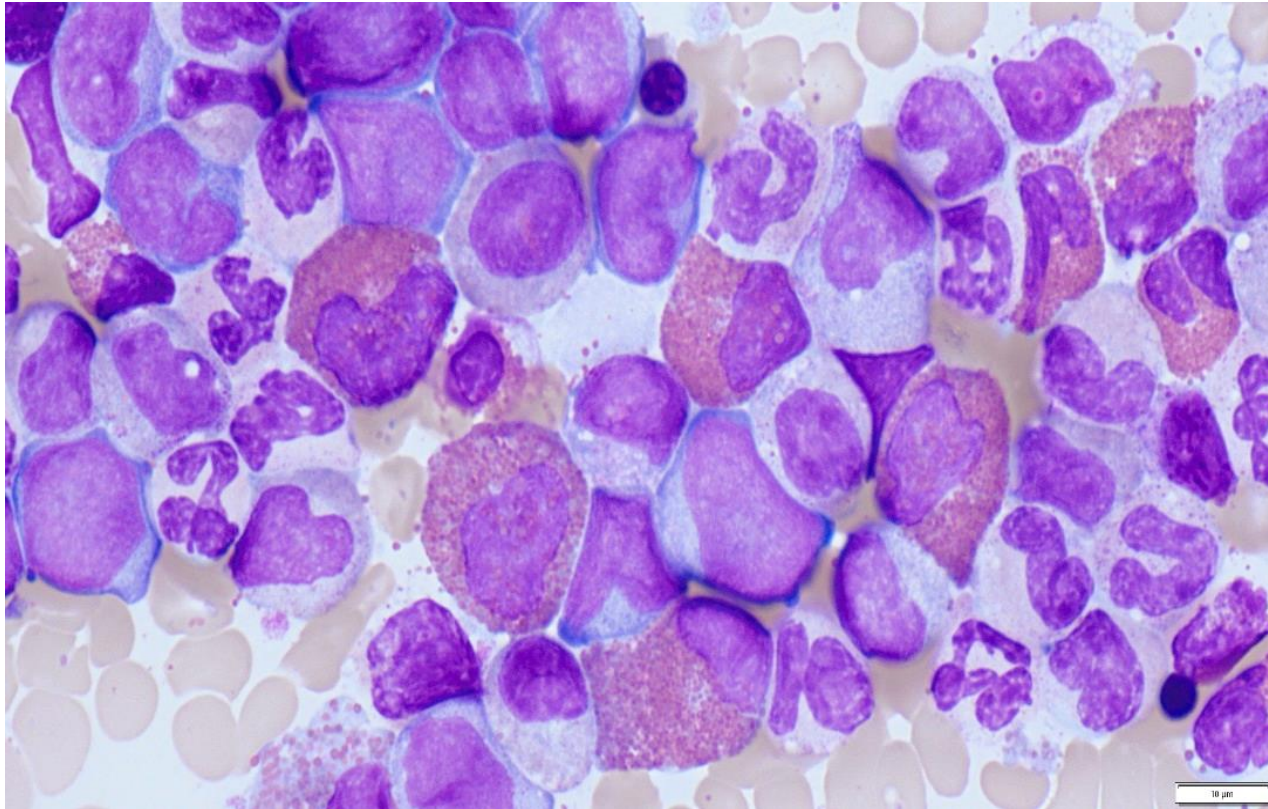


(×400)

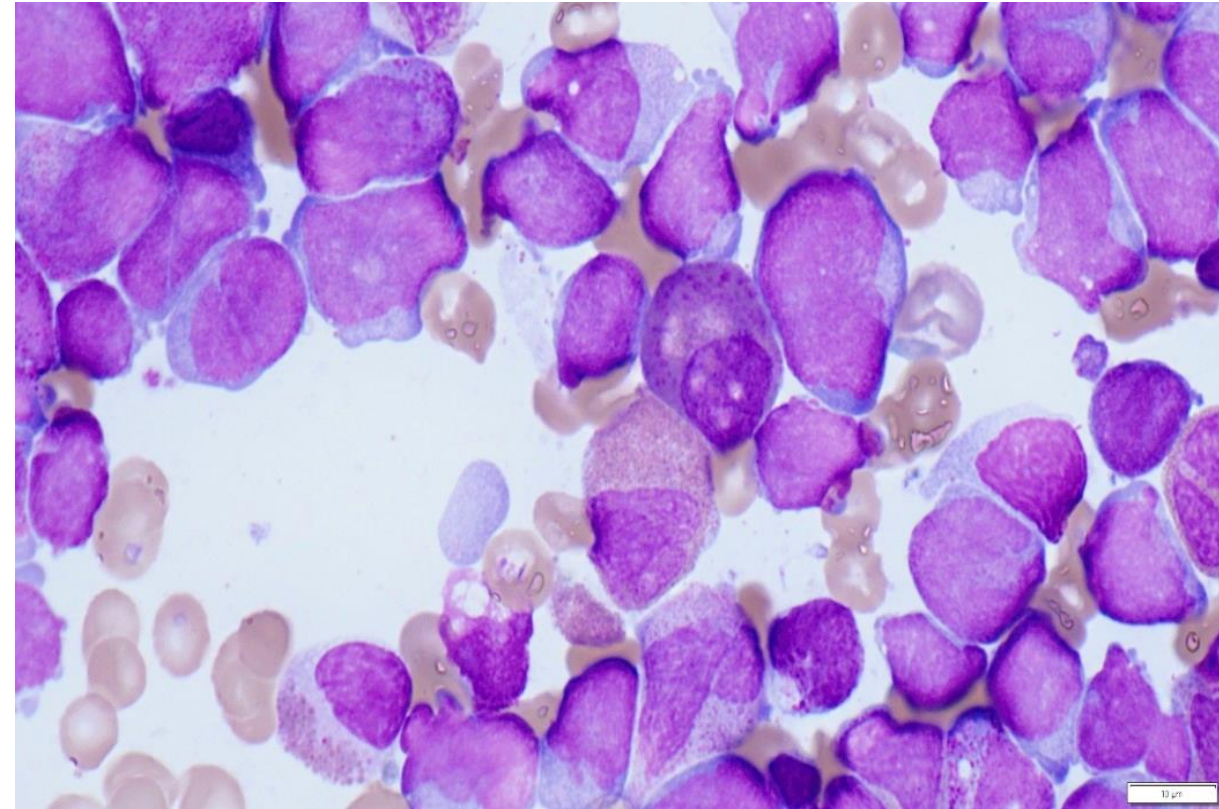
過形成、巨核球の増加、顆粒球系細胞の増加

【症例2】 骨髓所見②

【骨髓MG染色】



(×1000)

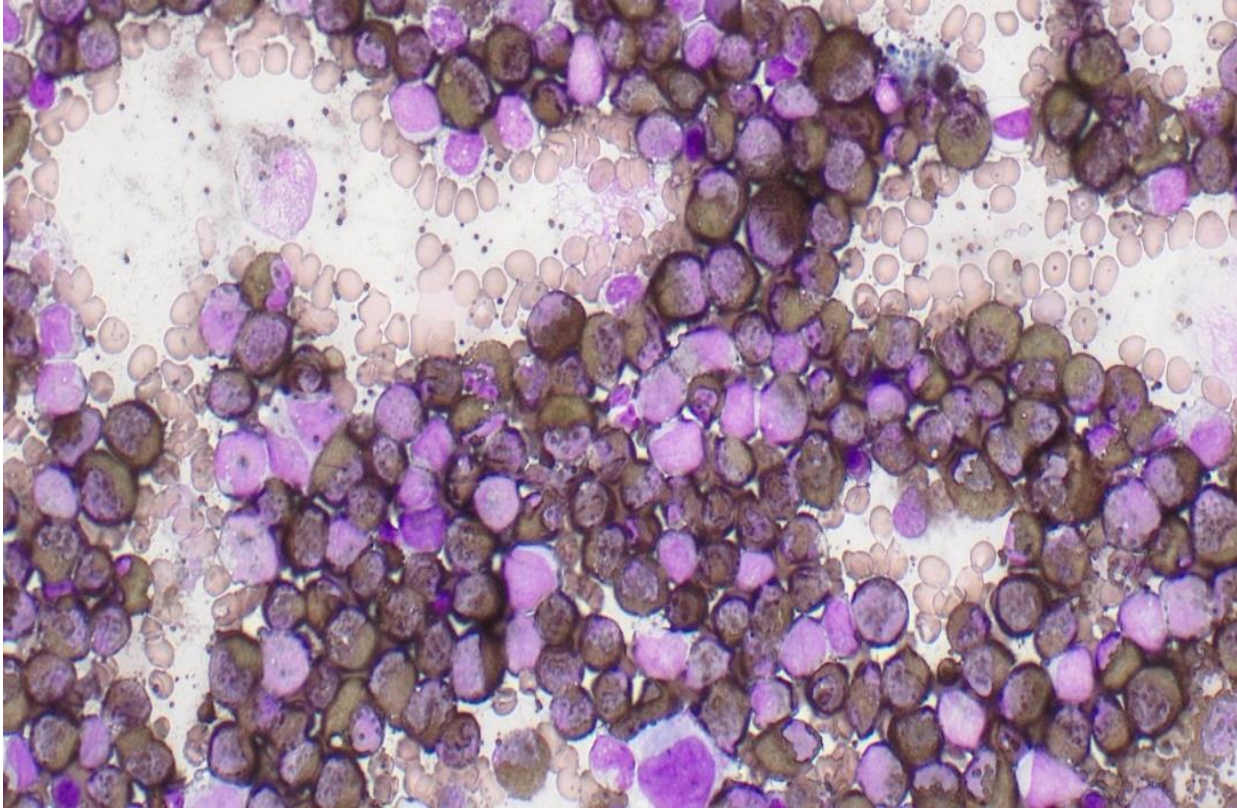


(×1000)

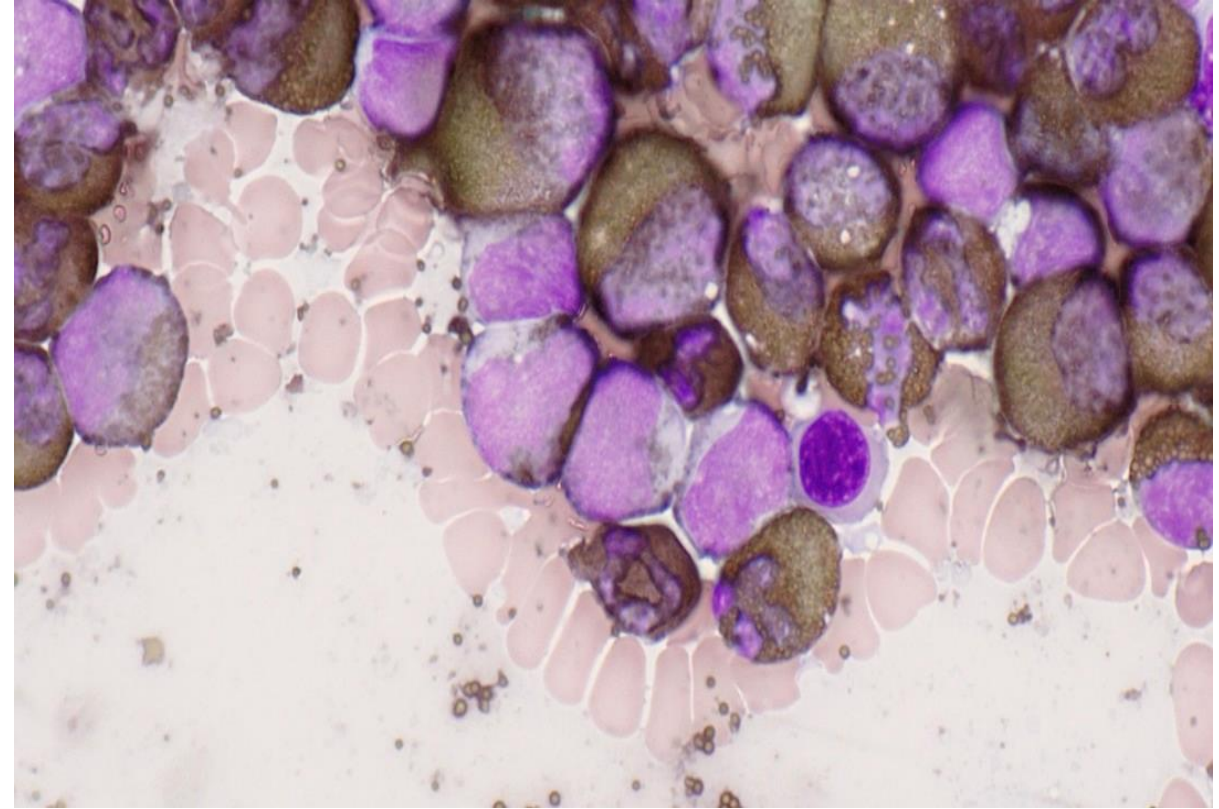
芽球の増加、顆粒球系の各分化段階の細胞の増加、好酸球の増加

【症例2】 骨髓所見③

【骨髓ペルオキシダーゼ染色】



(×400)

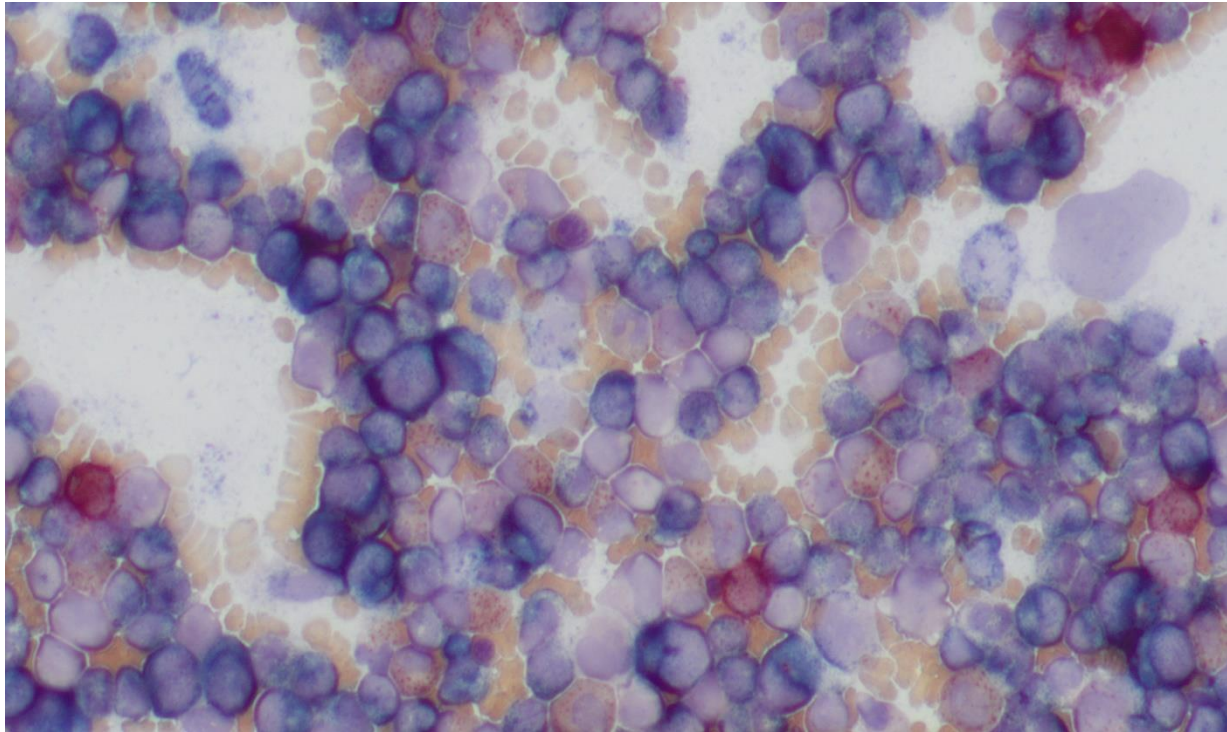


(×1000)

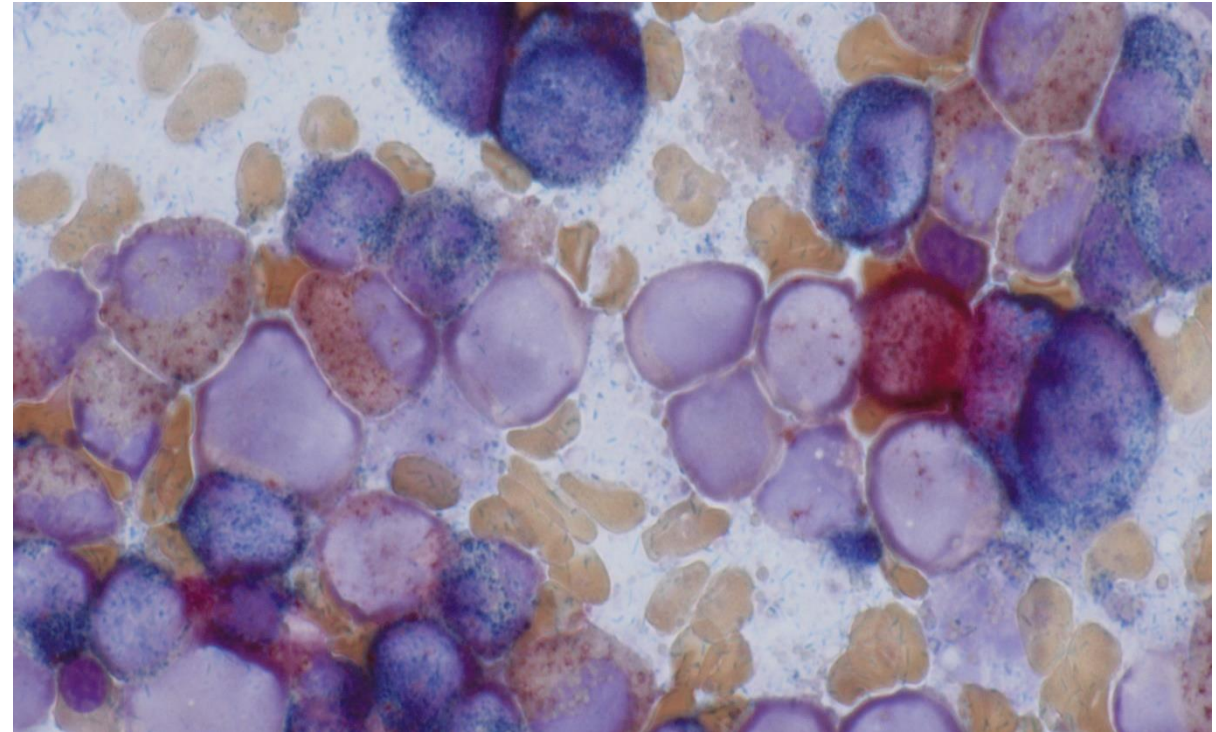
芽球はペルオキシダーゼ染色陽性

【症例2】 骨髓所見④

【骨髓エステラーゼ二重染色】



(×400)



(×1000)

芽球は陰性

【症例2】 骨髓カウント結果

NCC **808,000** / μ L

Mgk **2,745** / μ L

M/E比 **38.8**

項目	結果	
Myeloblast	12.2	%
Progranulocyte	1.0	%
N.Myelocyte	13.8	%
N.Metamyelocyte	6.2	%
N.Band	12.4	%
N.Segmented	28.8	%
Eosinophil	12.2	%
Basophil	0.4	%
Monocyte	6.0	%
		93.0 %

項目	結果	
Lymphocyte	4.6	%
Plasmacyte	0.0	%
Histiocyte	0.0	%
Pro-erythroblast	0.2	%
Baso-erythroblast	0.6	%
Poly-erythroblast	1.4	%
Ortho-erythroblast	0.2	%
		2.4%

【症例2】 骨髓所見①

標本観察所見

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)			過分葉好中球 (- +)	脱顆粒 (- +)	デーレ小体 (- +)
	ヘルゲル核異常・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

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

【症例2】 骨髓所見②

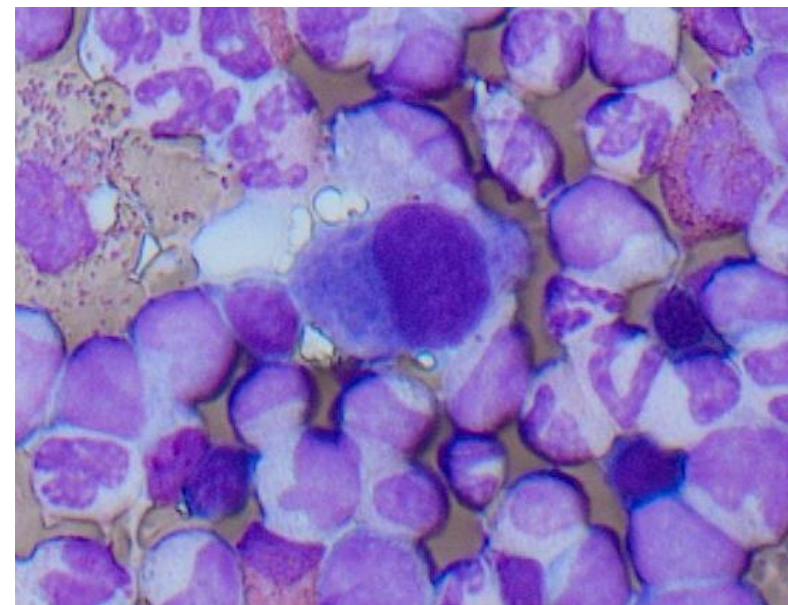
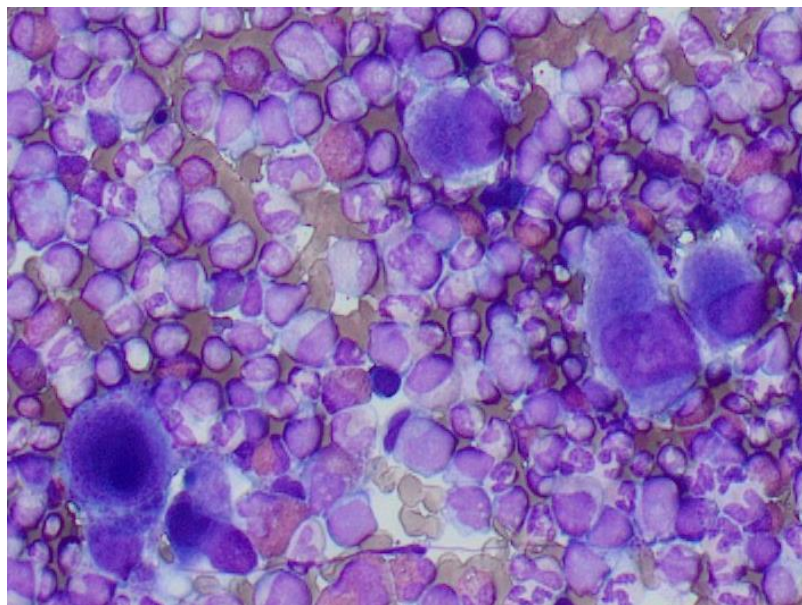
3) 巨核球・血小板系

(1) 巨核球形態	(あり ・ なし)		微小巨核球		(- +)	
	小型巨核球	(- +)	非分葉巨核球		(- +)	
	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)

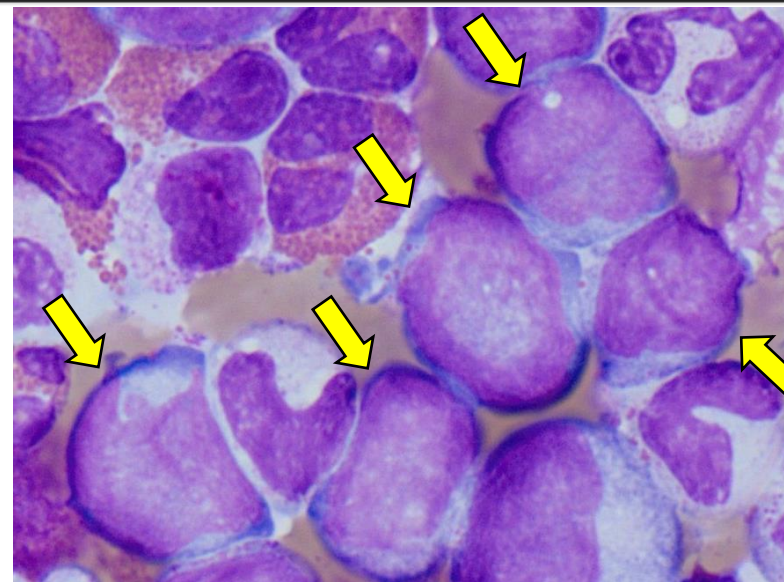
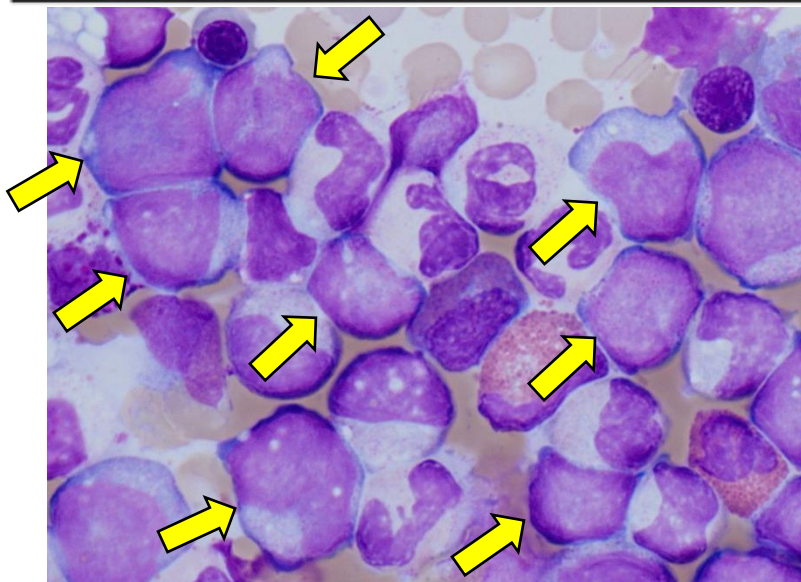


【症例2】 骨髓所見③

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)	類円形が主体だが、くびれや切れ込みを有するものもあり。			
(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	一部で微細顆粒をもつものあり。
	2)顆粒(顆粒の大きさ、色調、大体の個数を記載)			
	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)				



【症例2】 骨髄より考えられる疾患

- ① 慢性骨髄性白血病の慢性期(CML-CP)
- ② 慢性骨髄性白血病の急性転化期(CML-BP)
- ③ *BCR::ABL1*融合遺伝子を有するAML
- ④ その他



【症例2】 小括

【CBC・血液像】

白血球、血小板著増、芽球32.0%、幼若顆粒球出現、好塩基球増加

- 慢性骨髓性白血病の急性転化期(CML-BP)？
急性白血病？

【骨髓像】

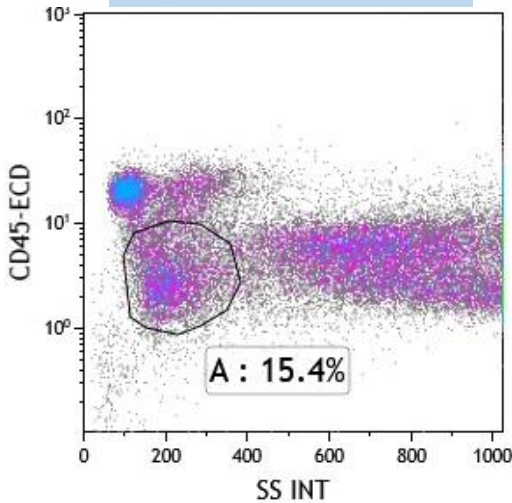
過形成、M/E比大、顆粒球系、赤芽球系に異形成なし。

非分葉、低分葉の小型巨核球増加、芽球12.2%

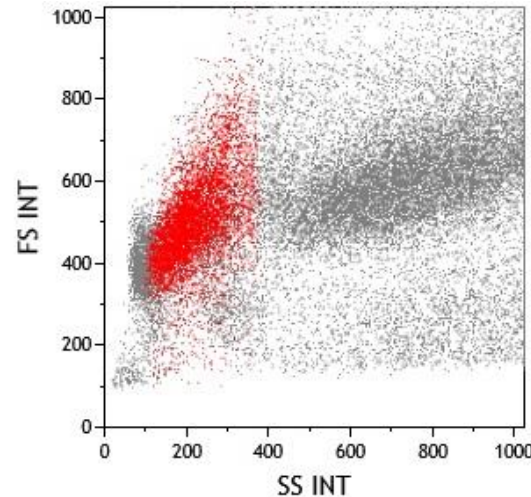
- 骨髓像だけみると、慢性骨髓性白血病の慢性期(CML-CP)？
しかし・・・末梢血の芽球が32.0%($\geq 20\%$)なので、定義上はCML-BP

【症例2】 細胞表面抗原検査所見①

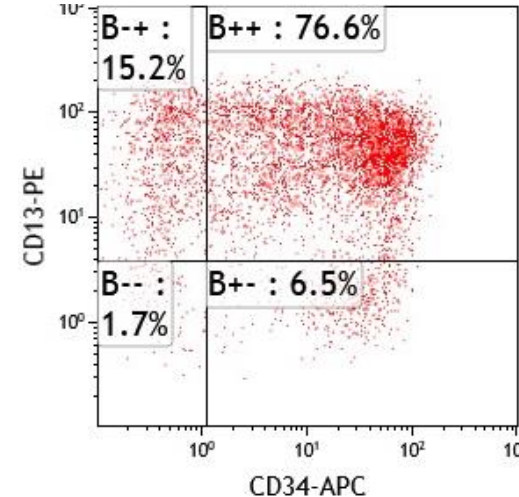
CD45/SS



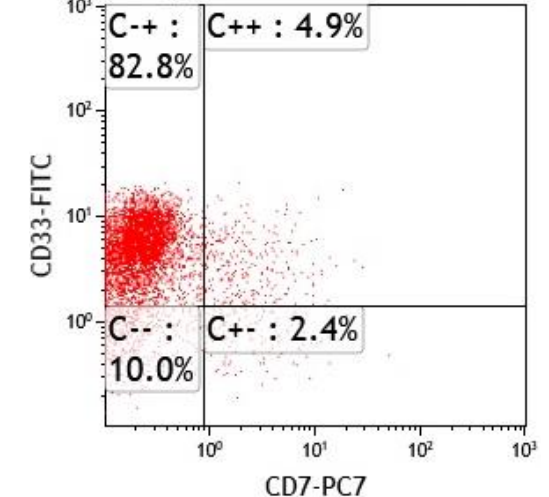
FS/SS



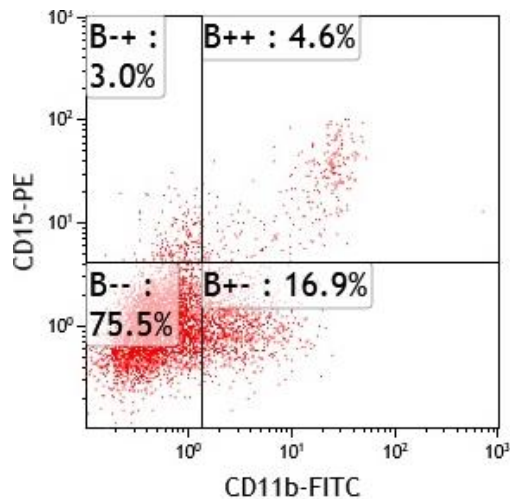
CD13/CD34



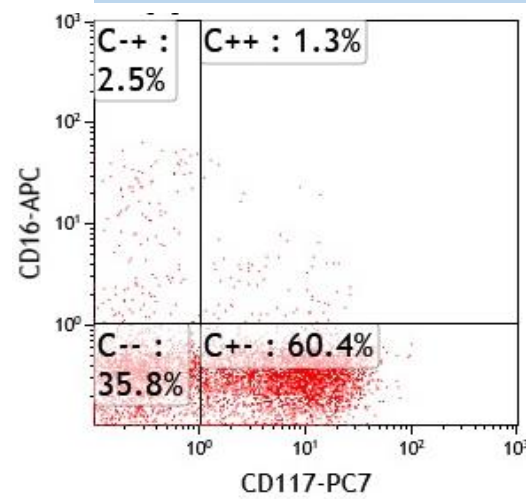
CD33/CD7



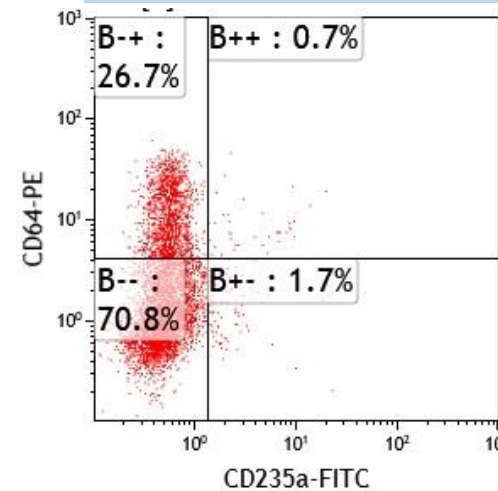
CD15/CD11b



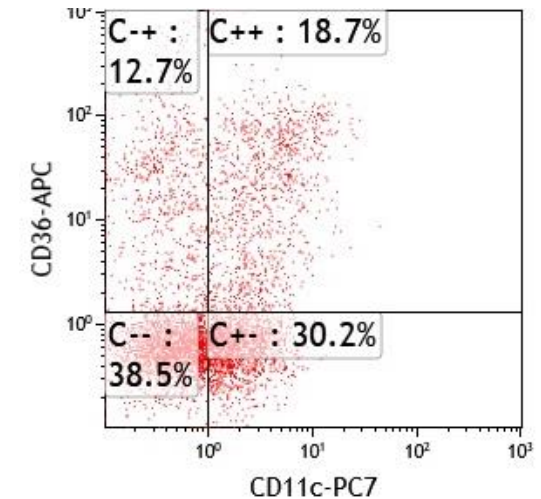
CD16/CD117



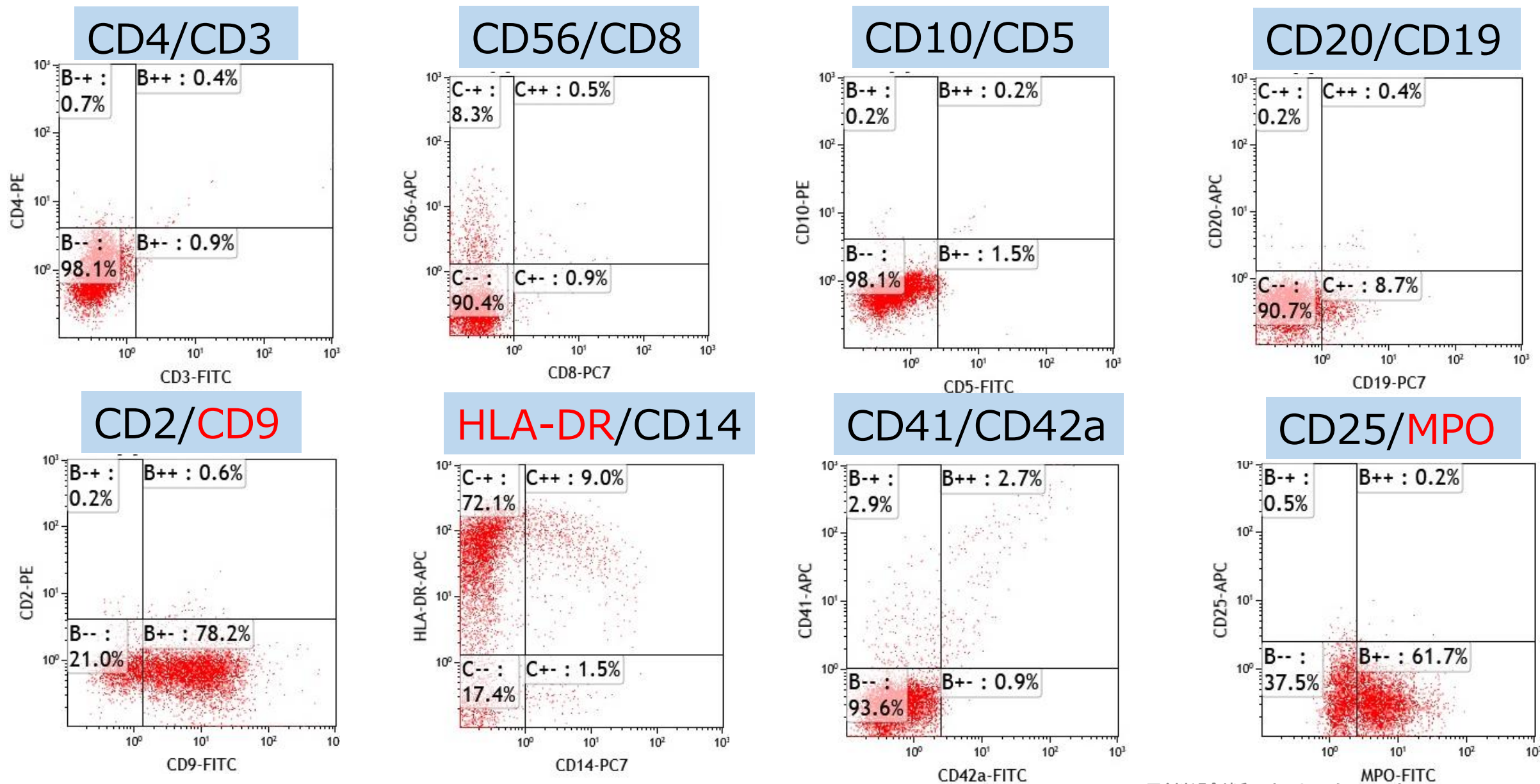
CD64/CD235a



CD36/CD11c



【症例2】 細胞表面抗原検査所見②



【症例2】 染色体・遺伝子検査

【G-band法】

A:46,XY,t(9:22:20)(q34.1;q11.2;q13.1),inv(16)(p13.1q22)[18/20]

B:47,idem,+der(22)t(9:22:20)[1/20]

*上記分析の他、Aタイプと共通の染色体異常を有するが完全一致しない異常細胞が認められた（染色体本数46＝1細胞）

【遺伝子・FISH法】

Major *BCR::ABL1* mRNA定量 8.0×10^4 コピー/ μ gRNA

BCR::ABL1 (好中球FISH) 分葉核 融合シグナル 99.0%

円形核 融合シグナル 62.0%

CBFβ::MYH11 (FISH) スプリットシグナル 58.0%

【症例2】 診断(WHO分類第5版)

慢性骨髄性白血病の急性転化期(CML-BP)

+

*CBFβ::MYH11*を伴うAML

【症例2】慢性骨髄性白血病(CML)

- 染色体転座 $t(9;22)(q34;q11.2)$ が起こることで発症する、骨髄系細胞の著しい増加を特徴とする骨髄増殖性腫瘍の一つである。
- 治療成績はチロシンキナーゼを選択的に阻害するTKIが導入されて飛躍的に向上した。
- WHO分類第5版において、CMLは慢性期(CP)と急性転化期(BP)に病期が分類されている。
- 急性転化期は予後不良であるため、慢性期で診断することが非常に重要である。

【症例2】 $CBF\beta::MYH11$ を伴うAML

- 染色体逆位 $inv(16)(p13.1q22)$ あるいは転座 $t(16;16)(p13.1;q22)$ により形成される遺伝子($CBF\beta::MYH11$)を有する。
- 芽球が20%未満でも、この染色体異常を有する場合はAMLと診断する。
- 単球系・顆粒球系への分化傾向を呈し、骨髄中の異常好酸球が特徴的である。(FAB分類でM4Eo)
- AMLの5～8%に認め、比較的若年者に多く、予後良好である。

【症例2】CML+CBFβ::MYH11文献的考察

- 形態的診断はAML(M4Eo)、CML、治療関連AML(t-AML)の場合がある。
- 比較的若年者(平均41歳)で男性に多い。(M:F = 22:8)
- BCR::ABL1にCBFβ::MYH11が加わることによってCMLが急性転化した可能性がある。
- 予後不良でイマチニブ耐性例も多く、移植が望ましい。

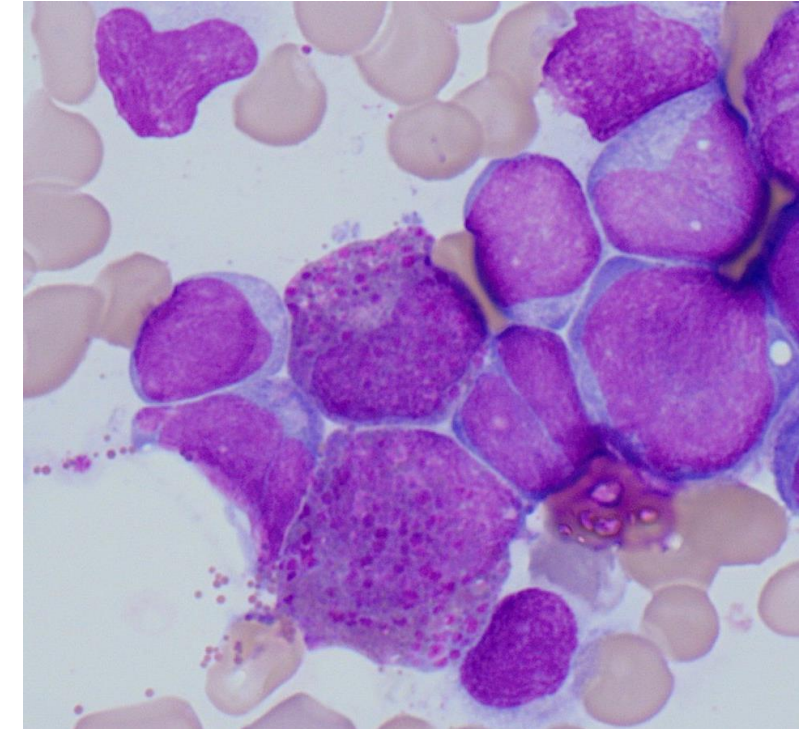
ONCOLOGY LETTERS 14: 5171-5178, 2017 Coexistence of p210^{BCR-ABL} and CBFβ-MYH11 fusion genes in myeloid leukemia: A report of 4 cases

【症例2】 異常好酸球について

異常好酸球は、必ずしも認めない。
本文献では8例中5例で認めた。

Table 4
Previously Reported Cases of Ph+ CML With inv(16)*

Reference/ Sex/Age (y)	Diagnosis	Peripheral Blood					Bone Marrow		Cytogenetic Findings	Outcome
		Hemoglobin, g/dL (g/L)	Platelet Count, × 10 ⁹ /L	WBC Count, × 10 ⁹ /L	Neutrophil Count, %	Blasts, %	Blasts, %	Eosinophils, % (Abnormal)		
Asou et al ¹ M/51	CML-AP → CML-BC	10.9 (109)	362	314	55	2	10.4	<u>7.8 (yes)</u>	46,XY,t(9;22)(q34;q11), inv(16)(p13;q22)	Died, 3 mo
Evers et al ² M/39	CML-CP → CML-BC	9.1 (91)	580	73	20	18	25.5	<u>5 (yes)</u>	46,XY,-2,-9,-12,-21,+der(9) t(9;?;22),+der(12)t(12;?2) (q24?p22),inv(16) [†]	Died, 13 mo
Enright et al ³ M/22	CML-CP → CML-AP	12.0 (120)	659	250	49	2	3	4 (no)	46,XY,t(9;22)(q34;q11.2) inv(16)(p13;q22)	Alive, 36 mo
M/78	CML-CP → CML-BC	11.3 (113)	80	108	NA	65	19	<u>2 (yes)</u>	46,XY,t(9;22)(q34;q11.2) inv(16)(p13;q22)	Died, 6 mo
Heim et al ⁴ M/21	CML-CP → CML-BC → CML-CP	NA	NA	NA	NA	NA	70	<u>4 (yes)</u>	45,X,-Y,t(9;22)(q34.1;q11.2), inv(16)(p13.1;q22)	Alive, 48 mo
Myint et al ⁵ M/29	CML-CP → CML-BC	10.0 (100)	158	289	NA	NA	90	? (no)	46,XX,t(9;22)inv(16)(p13;q22) [‡]	Died, 4 mo
Colovic et al ⁶ M/58	CML-CP → CML-AP	11.8 (118)	400	207	26	21	18	5 (no)	46,XY,t(9;22)(q34.1;q11.2), inv(16)(p13.1;q22)	Alive, 10.5 y
Tsuboi et al ²⁷ M/44	CML-CP → CML-BC (B-lymphoid)	8.6 (86)	230	156	6	85	59	<u>7.2 (yes)</u>	47,XY,t(9;22)(q34;q11) inv(16)(p13;q22),+der(22) t(9;22)/48,idem,+8	Died, 6 y



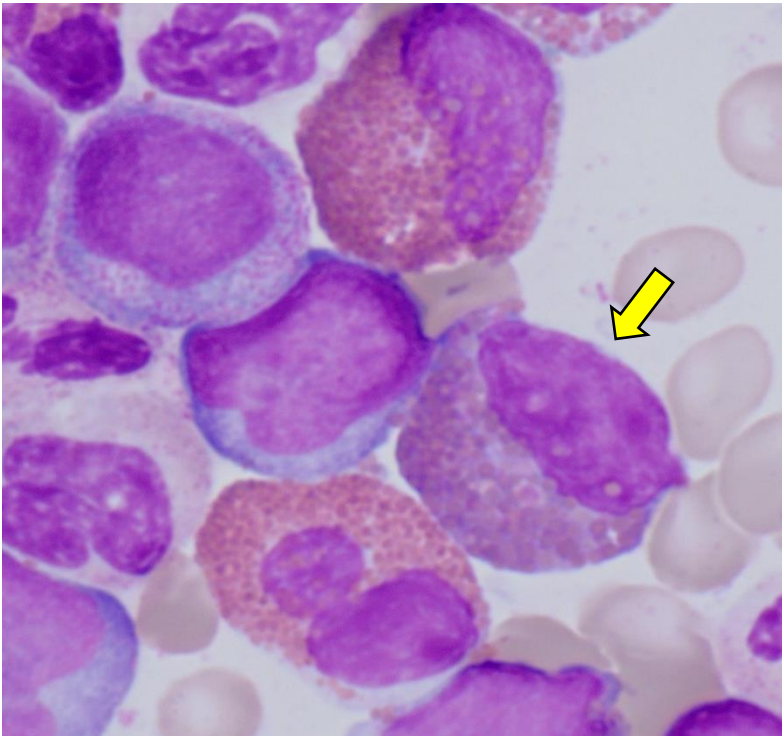
本症例の異常好酸球

American Journal of Clinical Pathology, Volume 125, Issue 2, February 2006, Pages 260–266, Coexistence of Inversion 16 and the Philadelphia Chromosome in Acute and Chronic Myeloid Leukemias: Report of Six Cases and Review of Literature

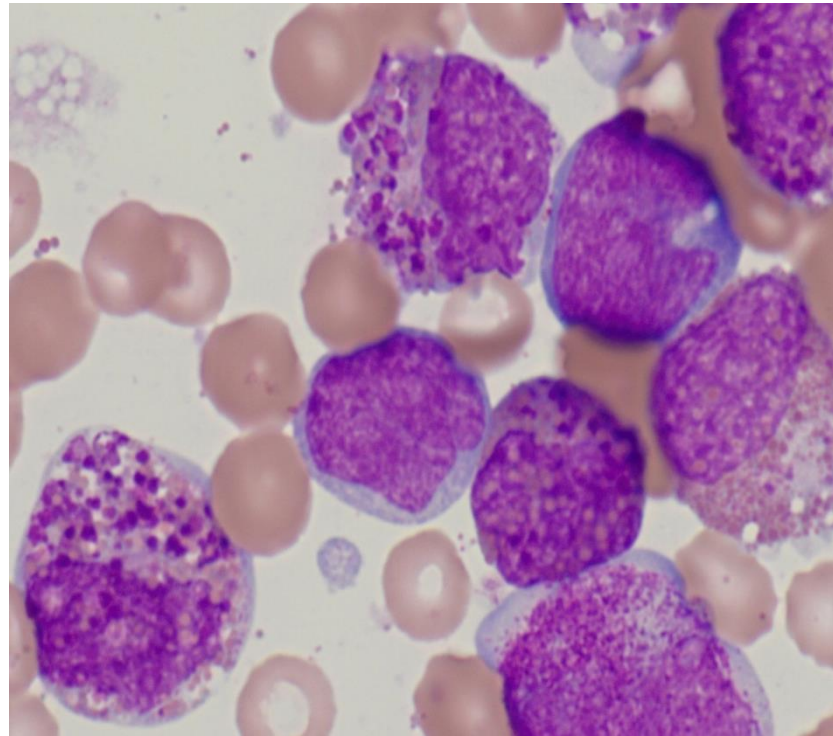
【症例2】 異常好酸球について(鑑別点)

顆粒の大きさ➡好酸球より**大きい**

顆粒の色➡**好塩基球と同じ色**

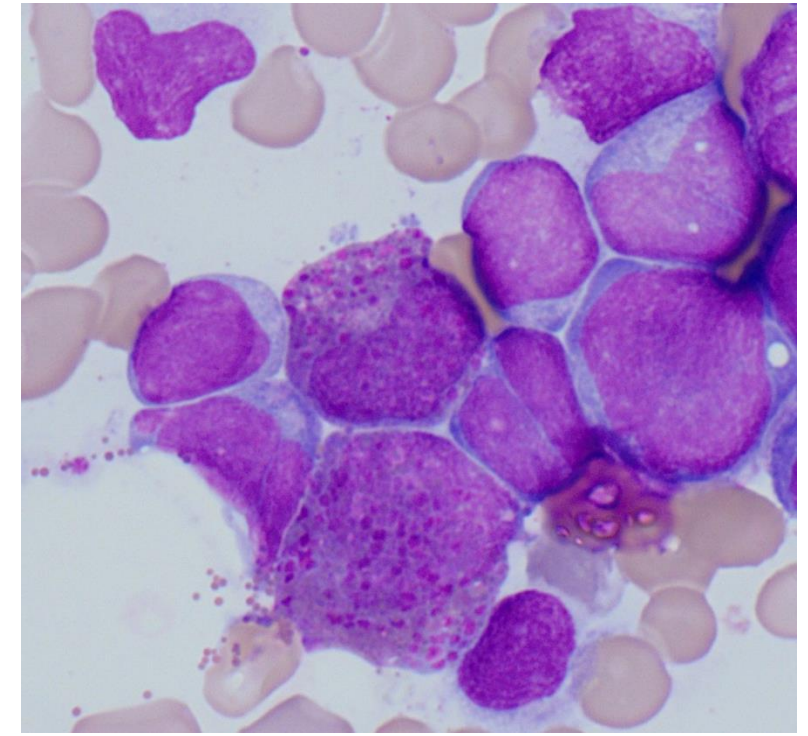


幼若好酸球



M4Eo + *BCR::ABL1*
異常好酸球

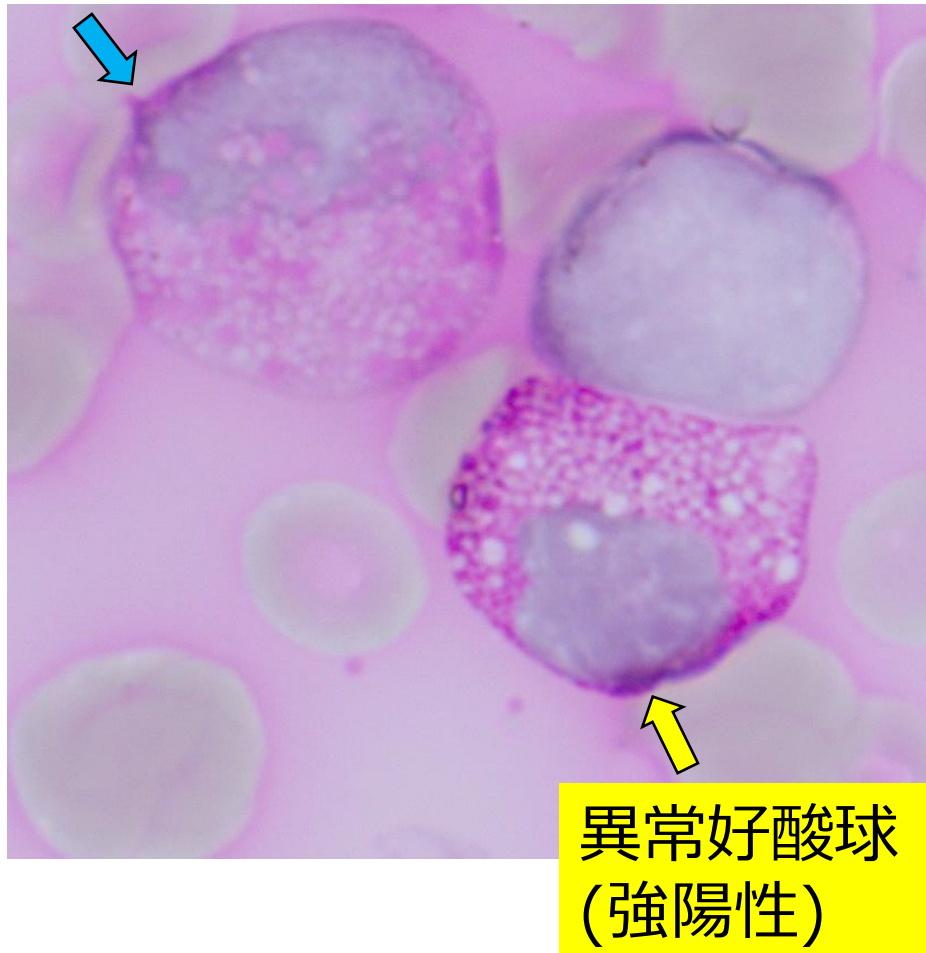
(広島大学病院中川さんご提供)



本症例の異常好酸球

【症例2】 異常好酸球について(特殊染色)

好酸球



PAS染色

好酸球



異常好酸球
(ナフトールASD
クロロアセテート
陽性)

エステラーゼ二重染色

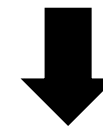
【症例2】 振り返り(前医のデータ)

	3年8か月前	3年7か月前	3年4か月前
WBC ($\times 10^9/L$)	12.2	10.1	13.9
RBC($\times 10^{12}/L$)	5.63	5.70	5.78
Hb(g/dL)	16.0	16.1	16.4
Hct(%)	48.7	49.1	49.9
Plt ($\times 10^9/L$)	408	372	421
Myelo (%)		1.0	
Meta (%)			0.5
Band(%)			1.0
Seg(%)	72.5	68.0	73.0
Eo(%)	1.5	3.0	1.5
Baso (%)	7.0	5.5	5.0
Mono(%)	3.0	1.0	2.5
Lym(%)	16.0	21.5	16.5
Baso実数 (μL)	854	556	695

白血球、血小板増多



幼若顆粒球の出現、**好塩基球増加**
(割合**3%**以上、実数**500 μL** 以上)



積極的にCMLを疑う

**CMLは慢性期で見つける
ことが重要!!**

【症例2】 結語

- *BCR::ABL1*と*CBFβ::MYH11*を同時に持つ症例が存在し、形態的にはAML(M4Eo)、CML、t-AMLの場合がある。
- *BCR::ABL1* に*CBFβ-MYH11*が加わることによって急性転化している可能性がある。
- CML-BPは予後不良のため、CP(慢性期)で見つけることが最も重要である。