

日本検査血液学会
C O I （利益相反）の開示
筆頭発表者名： 松本慧介
比嘉慎
松田賢也

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。

第27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】

長崎大学病院 検査部

松本慧介

【症例1】 80歳代 女性

- 主訴 : なし
- 家族歴 : 血液疾患の家族歴なし
- 既往歴 : 子宮体癌術後（31年前）
2型糖尿病（12年前から）
- 現病歴 : 糖尿病フォローのため前医を受診したところ、血液検査にてHb:4.8 g/dL
と高度貧血を認めた。翌日、当院へ搬送され、緊急入院となった。
- 身体所見 : 顔面蒼白、眼瞼結膜蒼白
左下肢浮腫
体温 36.7 °C、血圧 157/64 mm/Hg、脈拍 124 回/分

【症例1】 検査所見

【血液一般】

WBC	12.0	×10 ⁹ / L
RBC	1.92	×10 ¹² / L
Hgb	5.7	g/dL
Hct	16.8	%
MCV	87.5	fL
PLT	112.0	×10 ⁹ / L
Ret	4.8	%
Myelo	1.0	%
Meta	1.0	%
Band	1.0	%
Seg	33.0	%
Eo	0.0	%
Baso	0.0	%
Lym	34.0	%
Mono	0.0	%
EBL	2	/100WBC
反応性Lym	7.0	%
Others	23.0	%

【凝固・線溶】

PT%	81	%
PT-INR	1.12	
APTT	23.3	秒
Fbg	155	mg/dL
D-D	9.4	μg/mL
FDP	21.4	μg/mL

【生化学】

TP	5.5	g/dL
ALB	2.5	g/dL
LD	1,424	U/L
AST	26	U/L
T-BIL	0.6	mg/dL
D-BIL	0.2	mg/dL
UN	12	mg/dL
CRE	0.77	mg/dL
CRP	0.51	mg/dL
IgG	945	mg/dL
IgA	127	mg/dL
IgM	883.7	mg/dL
HP	10.2	mg/dL
sIL-2R	446	U/mL
フェリチン	646	ng/mL
C3	54.9	mg/dL
C4	7.9	mg/dL
CH50	<14.0	CH50/mL

【症例1】 検査所見

【血液一般】

WBC	12.0	×10 ⁹ /L
RBC	1.92	×10 ¹² /L
Hgb	5.7	g/dL
Hct	16.8	%
MCV	87.5	fL
PLT	112.0	×10 ⁹ /L
Ret	4.8	%
Myelo	1.0	%
Meta	1.0	%
Band	1.0	%
Seg	33.0	%
Eo	0.0	%
Baso	0.0	%
Lym	34.0	%
Mono	0.0	%
EBL	2	/100WBC
反応性Lym	7.0	%
Others	23.0	%

【凝固・線溶】

PT%	81	%
PT-INR	1.12	
APTT	23.3	秒
Fbg	155	mg/dL
D-D	9.4	μg/mL
FDP	21.4	μg/mL

重度の貧血

造血器悪性腫瘍

高γグロブリン血症

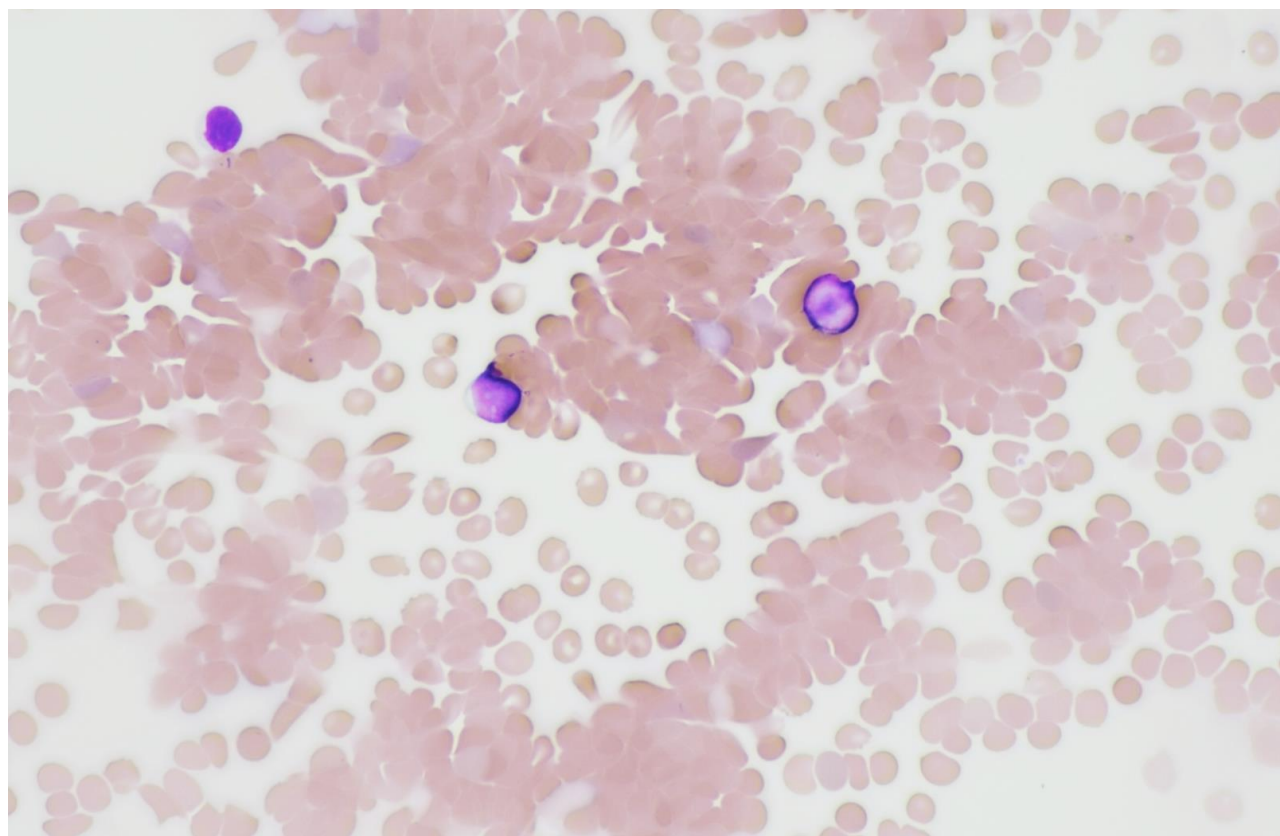
血栓性疾患

【生化学】

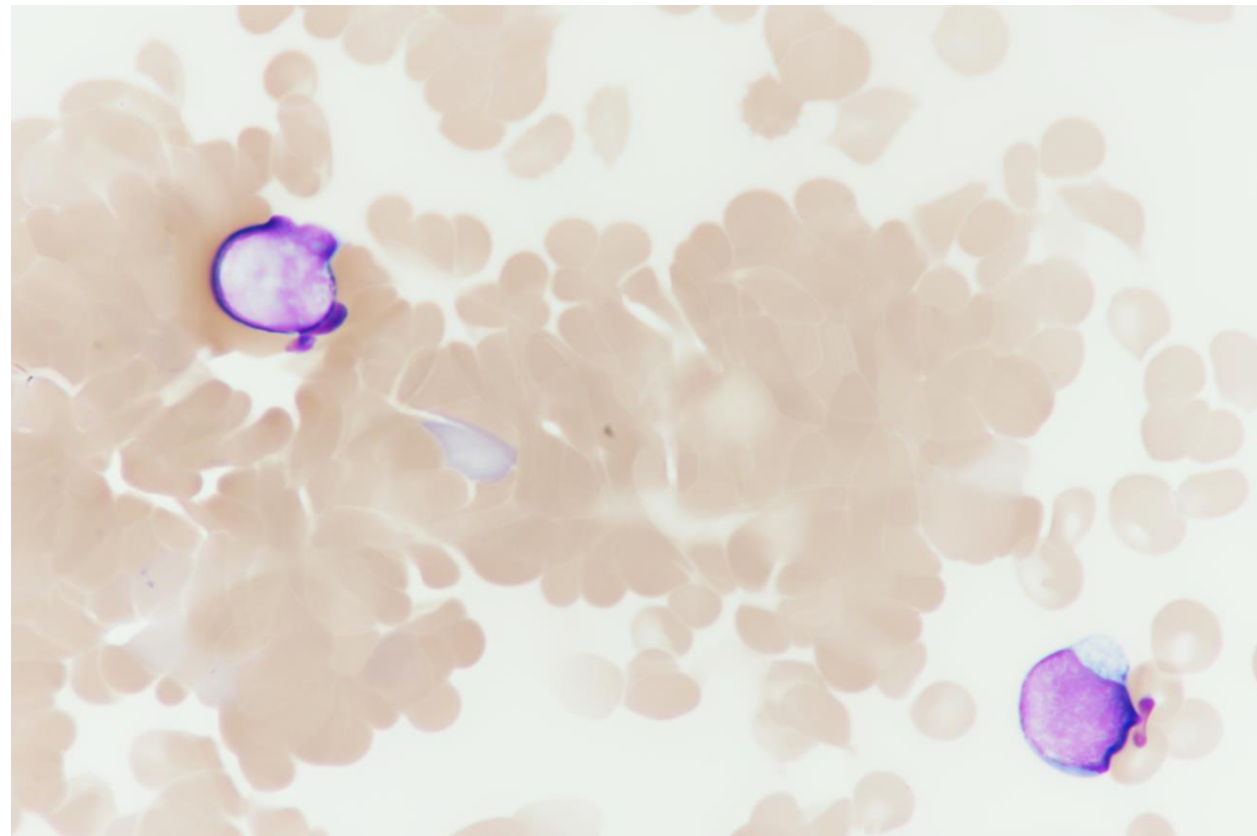
TP	5.5	g/dL
ALB	2.5	g/dL
LD	1,424	U/L
AST	26	U/L
T-BIL	0.6	mg/dL
D-BIL	0.2	mg/dL
UN	12	mg/dL
CRE	0.77	mg/dL
CRP	0.51	mg/dL
IgG	945	mg/dL
IgA	127	mg/dL
IgM	883.7	mg/dL
HP	10.2	mg/dL
sIL-2R	446	U/mL
フェリチン	646	ng/mL
C3	54.9	mg/dL
C4	7.9	mg/dL
CH50	<14.0	CH50/mL

【症例1】 末梢血所見

【MG染色】



(×200)

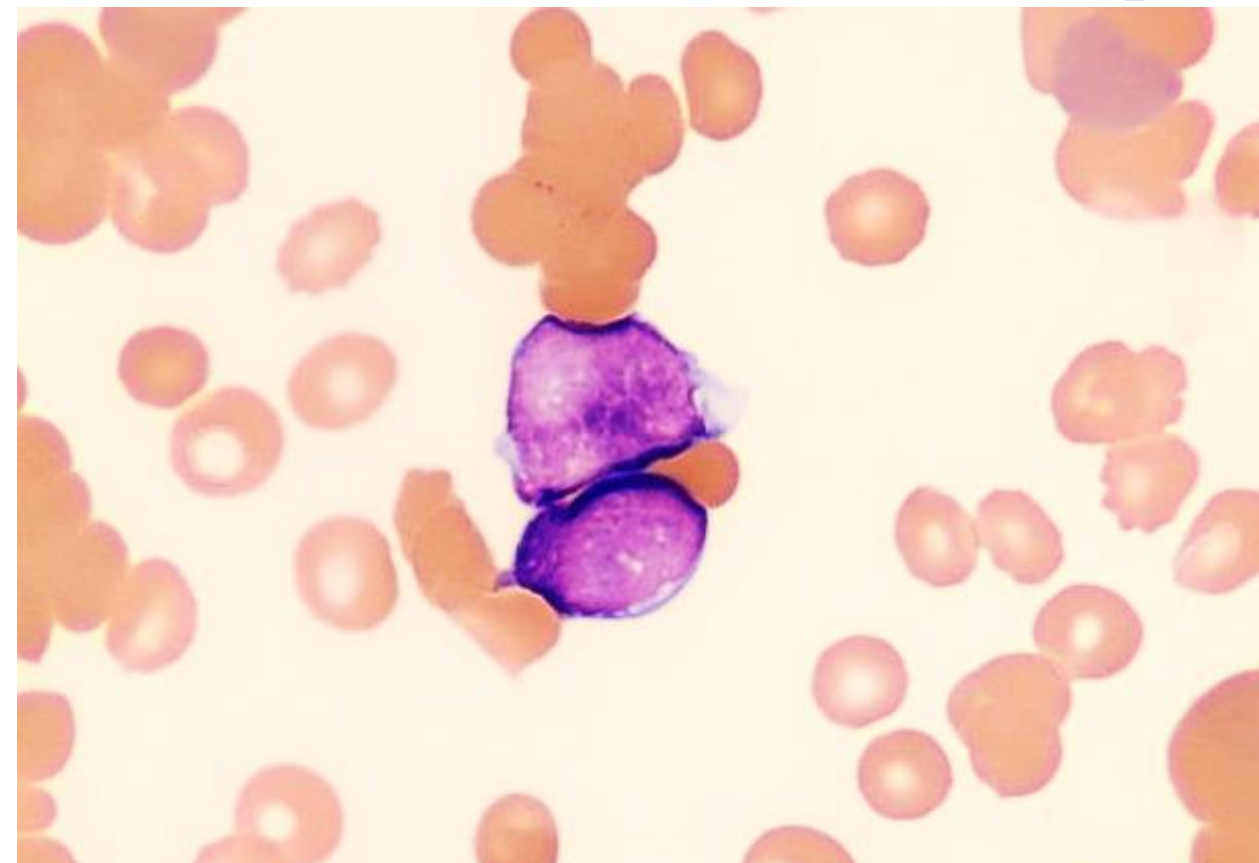


(×1,000)

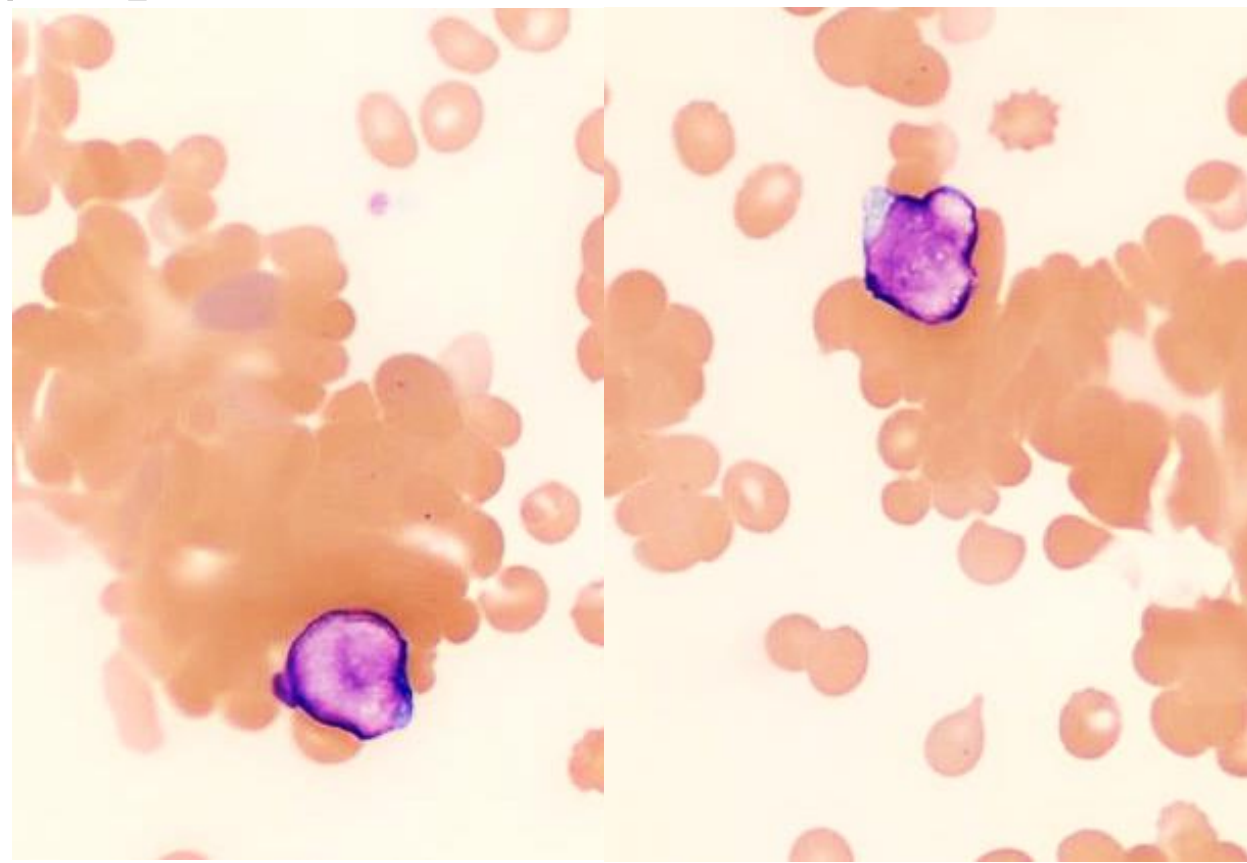
強度の赤血球凝集、芽球様細胞の増加

【症例1】 末梢血所見

【MG染色】



(×1,000)



(×1,000)

【症例1】 末梢血所見

直接クームス試験

陽性

抗IgG：0

抗C3d：w+

* 温生食洗浄後

間接クームス試験

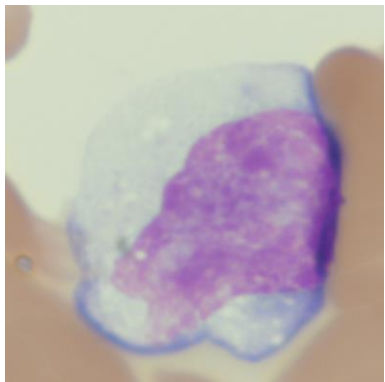
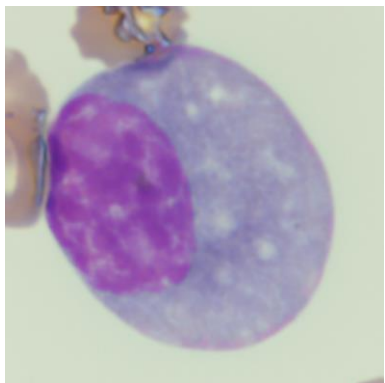
陰性

寒冷凝集素価

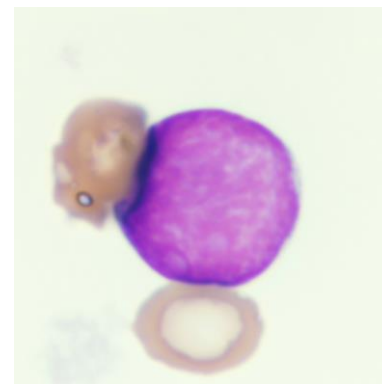
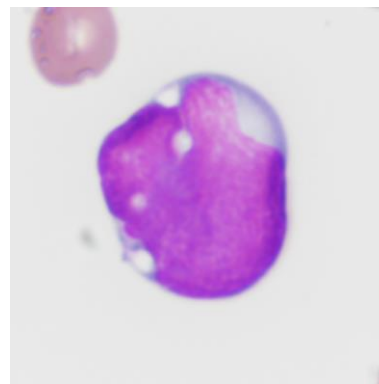
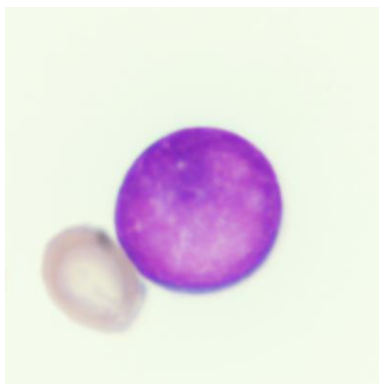
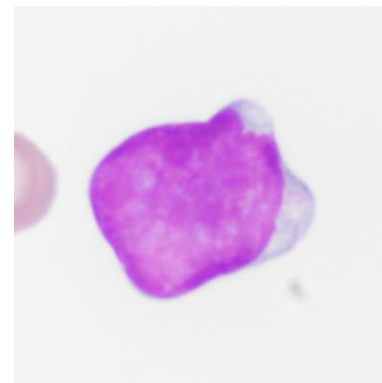
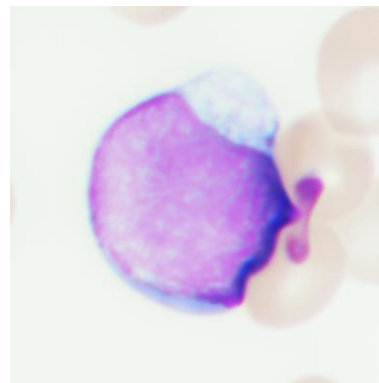
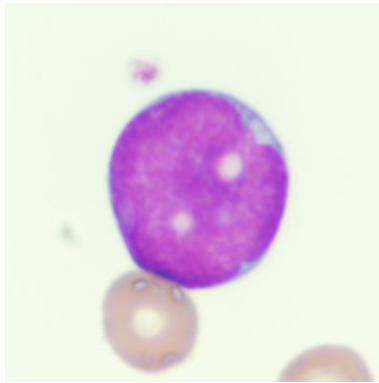
65536倍

【症例1】 反応性リンパ球とOthers細胞

反応性リンパ球



Others細胞

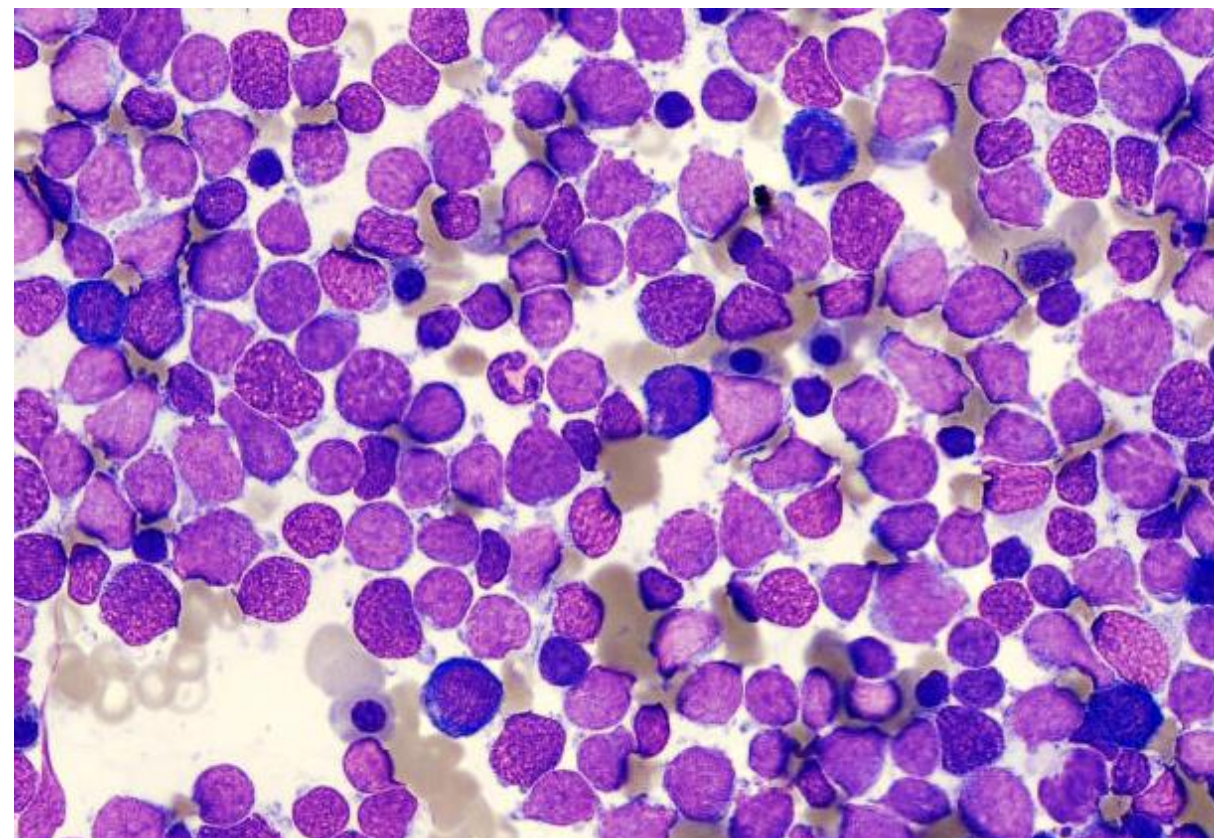
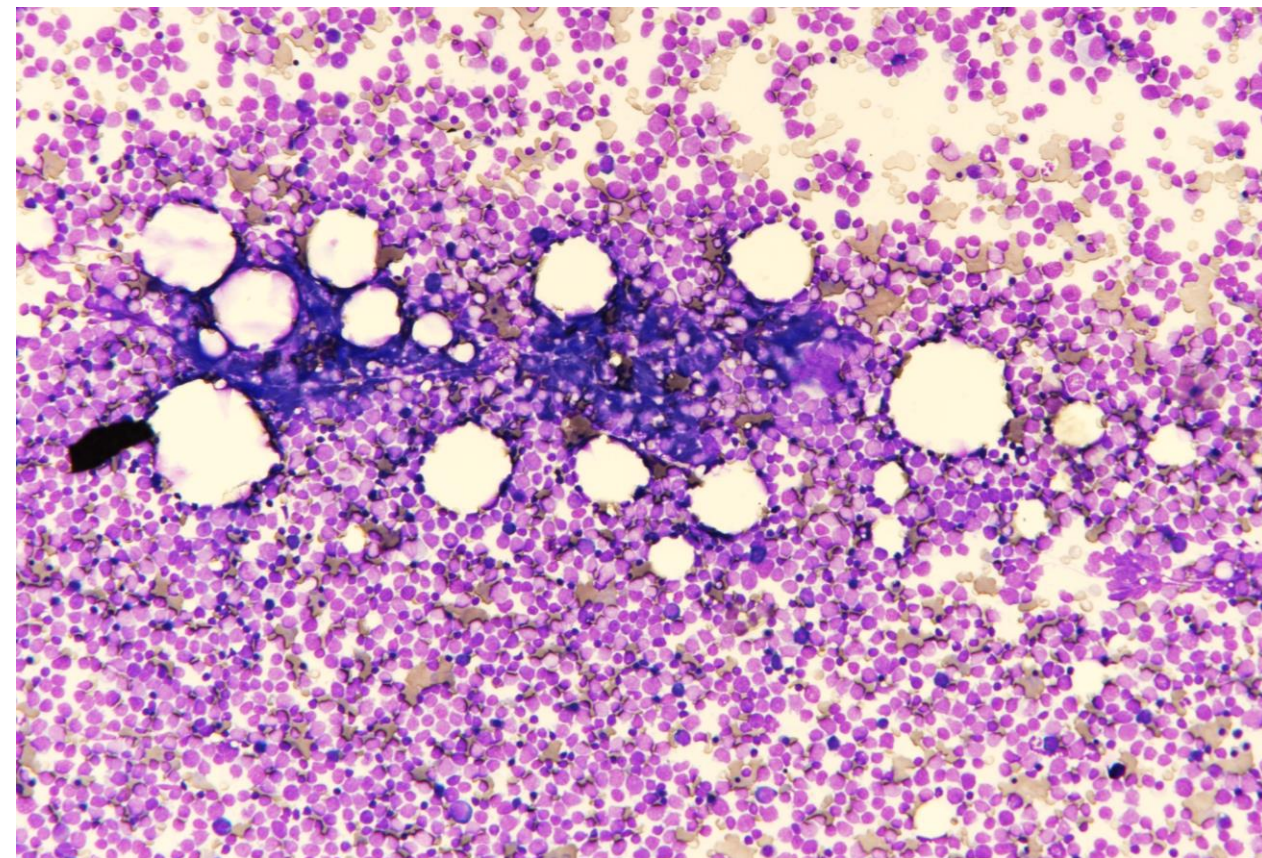


【症例1】 末梢血より考えられる疾患は？

- ① 寒冷凝集素症
- ② 悪性リンパ腫
- ③ 急性白血病
- ④ その他

【症例1】 骨髓像①

【MG染色】

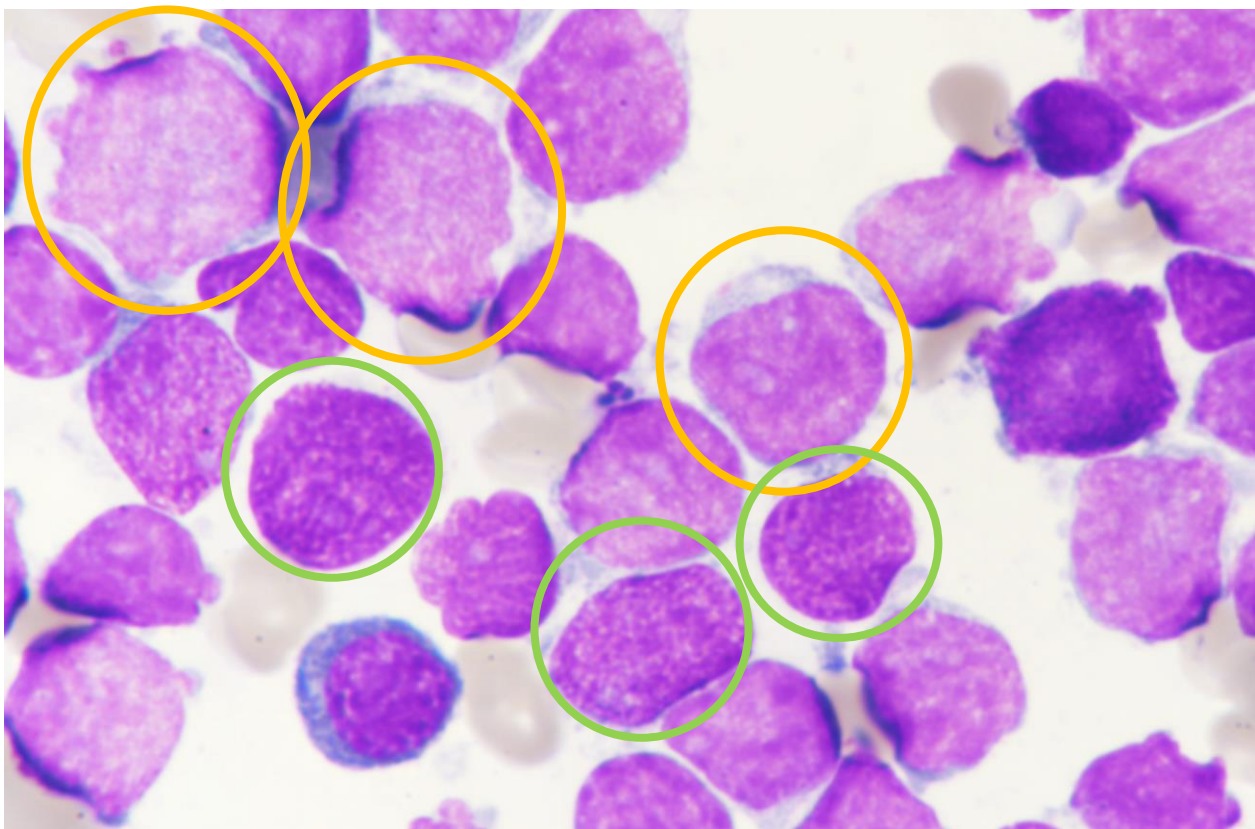


(×100)

過形成骨髓

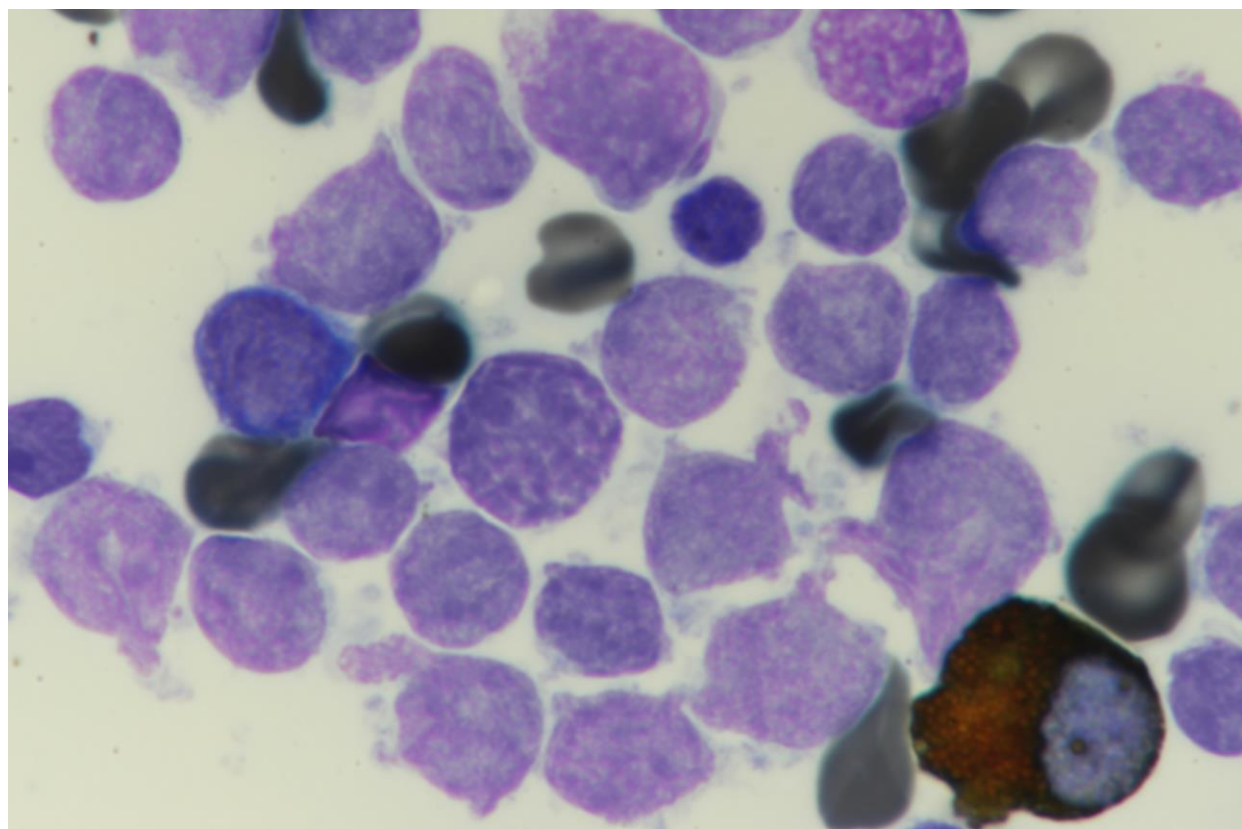
【症例1】 骨髓像②

【MG染色】



(×1,000)

【ペルオキシダーゼ染色(DAB法)】

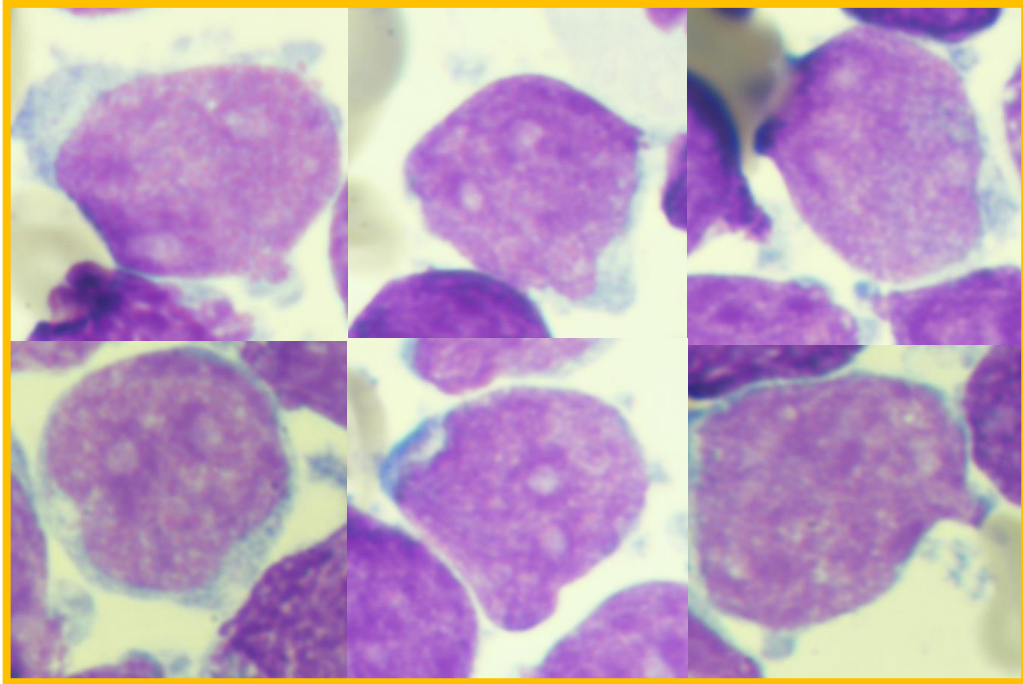


(×1,000)

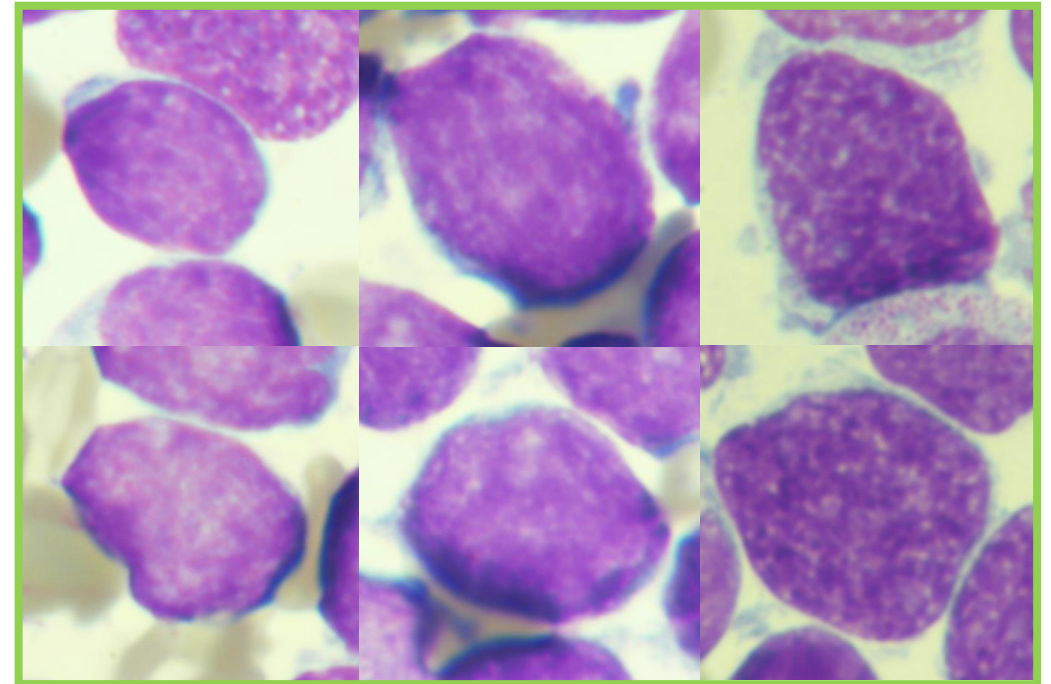
N/C比大、PO染色**陰性**の芽球様細胞の増加

【症例1】 骨髓像③

【MG染色】



(×1,000)



(×1,000)

【症例1】 骨髓像所見

		%
Myeloid	Blast	0.0
	Promyelo	0.4
	Myelo	0.4
	Metamyelo	0.4
	Band	0.6
	Seg	1.0
Eos	immature	0.0
	mature	0.0
Baso	Immature	0.0
	Mature	0.0
Mono	Immature	0.0
	mature	0.0

		%
Lympho	Lympho	6.2
	Plasma cell	0.0
Erythroid	Proerythroblast	0.0
	Basophilic	1.2
	Polychroatic	8.2
	Orthchromatic	3.8
	Megakaryocyte	0.0
	Macrophage	0.0
	Blastoid cell	77.8

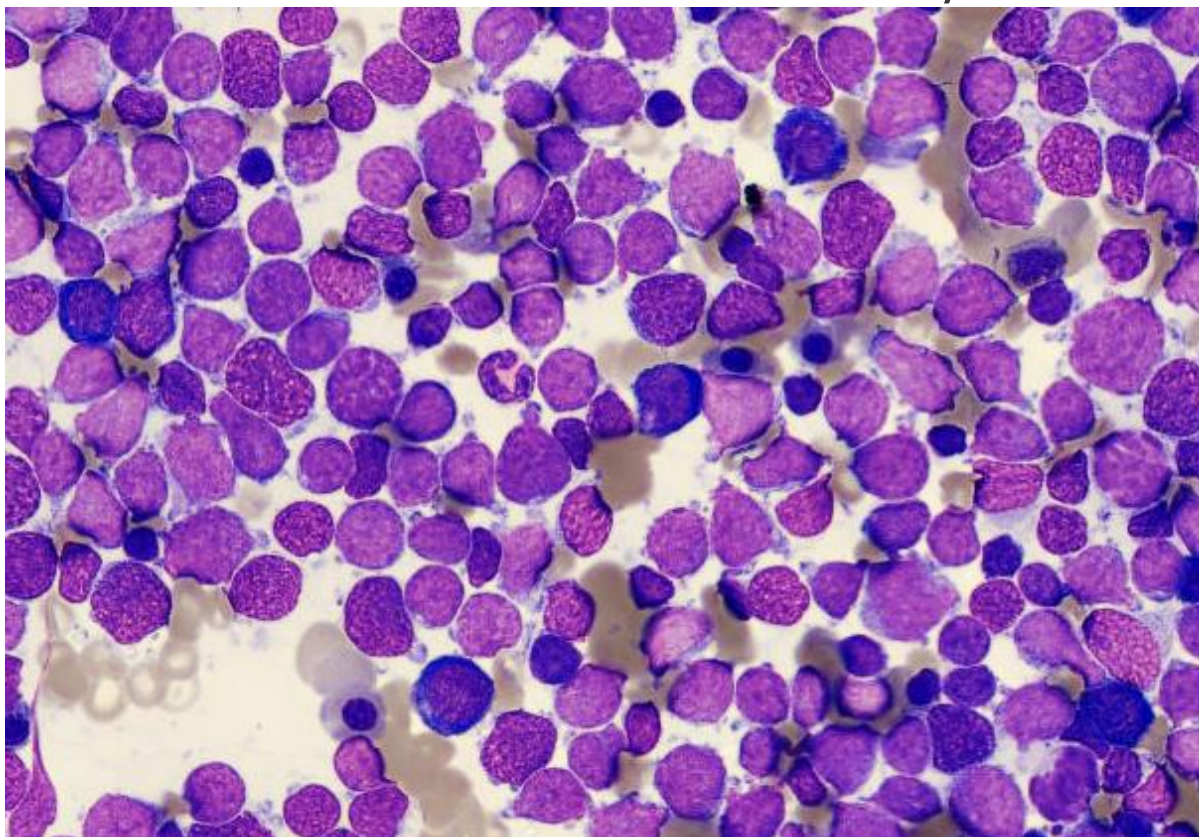
全有核細胞数 752,000 / μ L

巨核球 5個 /smear

M/E比 0.21 (= 2.8/13.2)

【症例1】 骨髓所見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	M/E比 0.21



【症例1】 骨髓所見②

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 (-+)
ペルゲル核異常・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
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

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			

3) 巨核球・血小板系

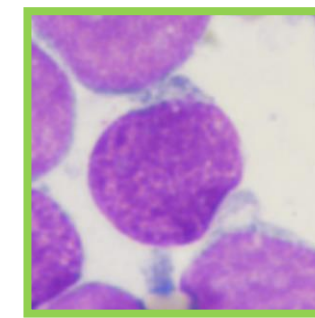
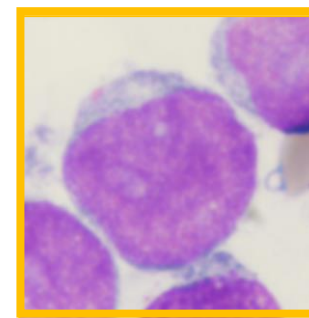
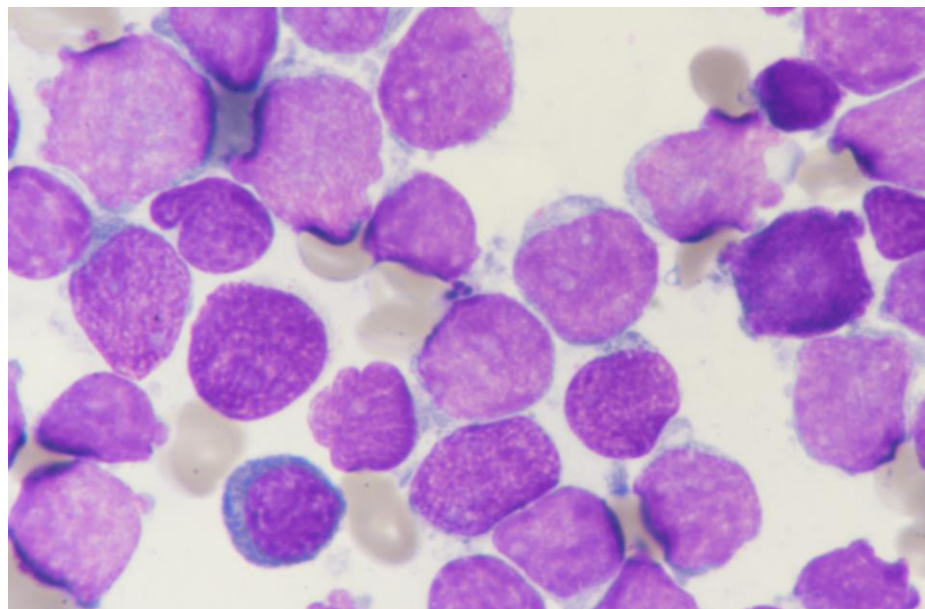
(1) 巨核球形態異常	(あり・なし)		
微小巨核球	(-+)	小型巨核球 (-+)	単核巨核球 (-+)
分離多核巨核球	(-+)	幼若巨核球 (-+)	
(2) 血小板産生像	減少	正常	増加
(3) 異形成の合計	1+ 10%未満	2+ 10~50%未満	3+ 50%以上
微小巨核球	1+ 10%未満	2+ 10~50%未満	3+ 50%以上
(4) その他・特記事項			

【症例1】 骨髓所見③

4) リンパ球系・その他

7. 異常細胞の出現あり

(1) 細胞の大きさ	小	中	大	
(2) N/C比	<60%	60~80%	>80%	
(3) 核の形状				類円形が主体
(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)塩基性	強い	弱い	
	2)顆粒			顆粒はなし
	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）				



細胞の大きさ	大	中
N/C比	80~90%	>90%
クロマチン	顆粒状繊細?	粗剛
核小体	明瞭	不明瞭

【症例1】 骨髓像より考えられる疾患は？

- ① 寒冷凝集素症
- ② 悪性リンパ腫
- ③ 急性白血病
- ④ その他

【症例1】 小括

《血液検査データ・血液像》

白血球高値、著明な貧血（正球性正色素性貧血）、不明細胞・反応性Lymの増加、LD高値、IgM高値、強度の赤血球凝集



LPL/WM？

急性白血病？

《骨髓像》

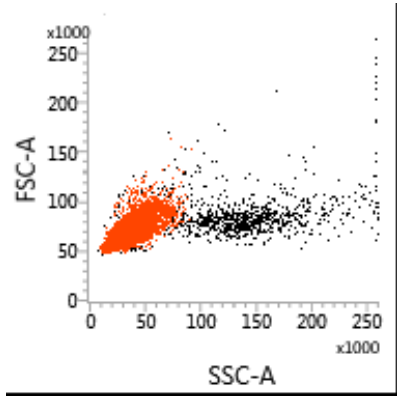
過形成、M/E比低、顆粒球系・赤芽球系・巨核球系に明らかな異形成なし、核網粗剛または顆粒状でN/C比大、PO陰性の芽球様細胞 77.8%



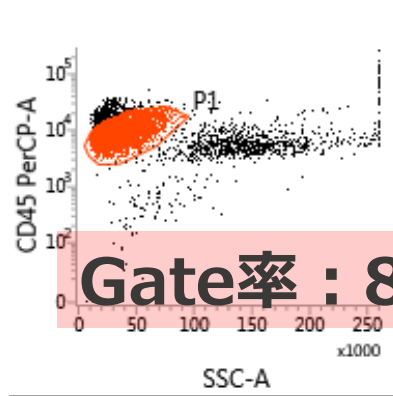
急性白血病？（骨髓系？リンパ系？）

【症例1】細胞表面マーカー検査(**CD45芽球領域**)

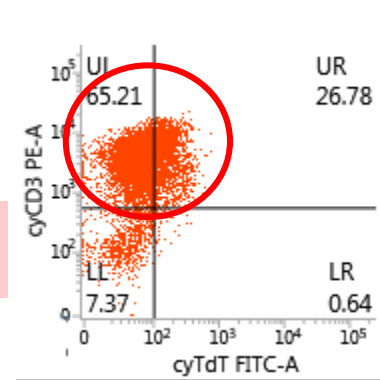
FSC/SSC



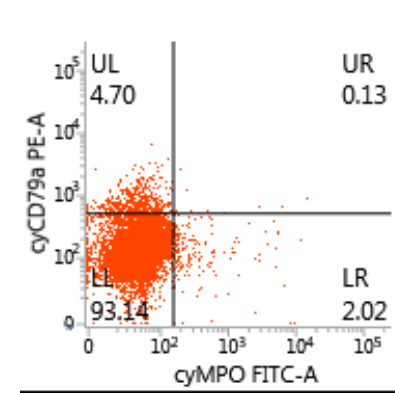
CD45/SSC



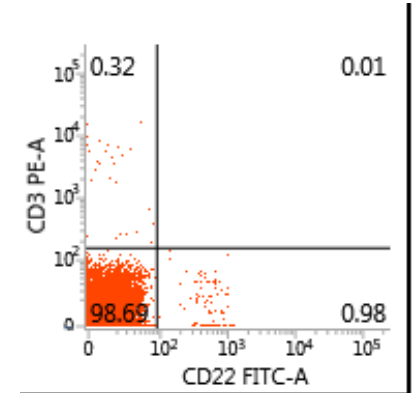
cyTdT/cyCD3



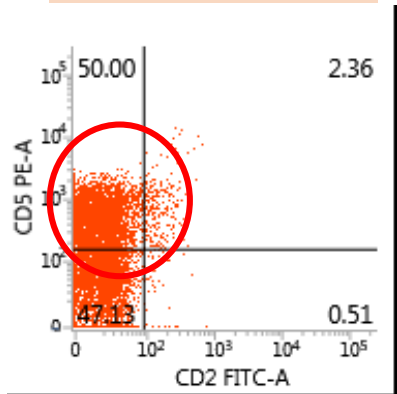
cyMPO/cyCD79a



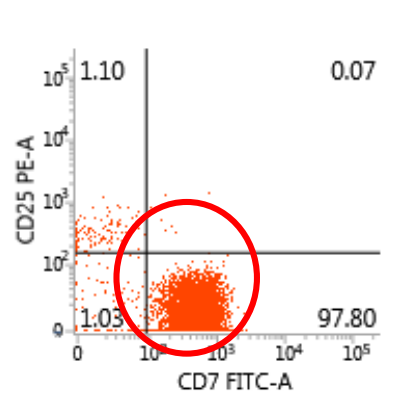
CD22/CD3



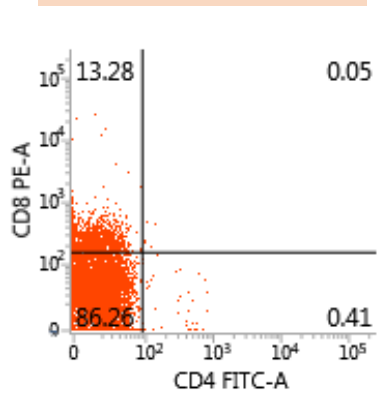
CD2/CD5



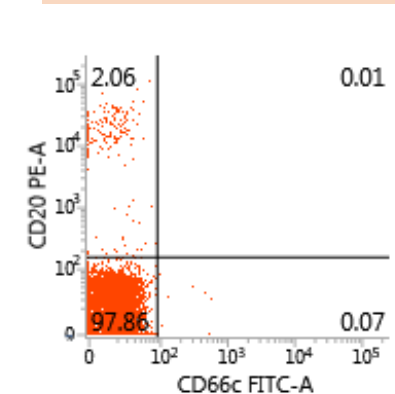
CD7/CD25



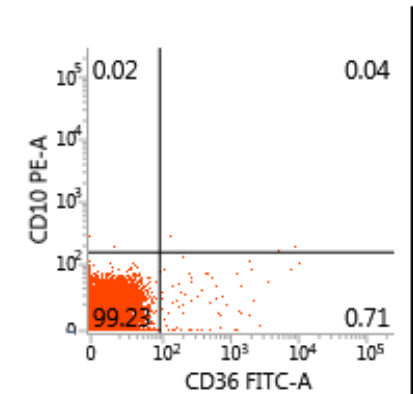
CD4/CD8



CD66c/CD20



CD10/CD36

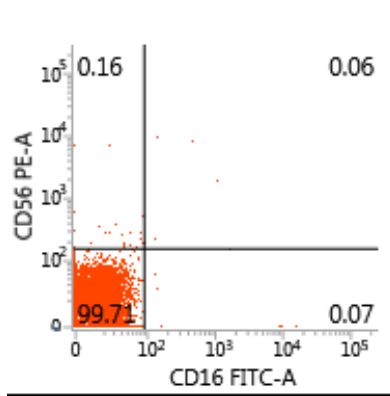


陽性：cyTdT dim+、cyCD3+、CD5+、CD7+

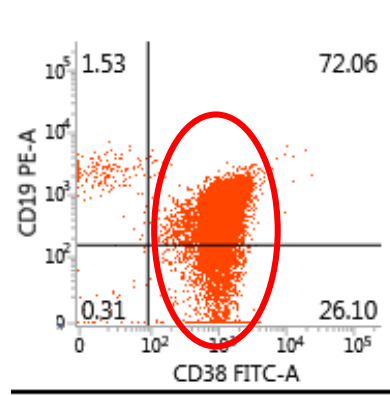
陰性：cyMPO-、cyCD79a-、sCD3-、CD22-、CD10-、CD20-、
CD2-、CD25-、CD4-、CD8-、CD36-、CD66c

【症例1】 細胞表面マーカー検査(**CD45芽球領域**)

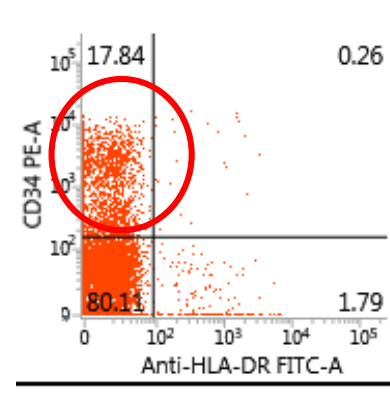
CD16/CD56



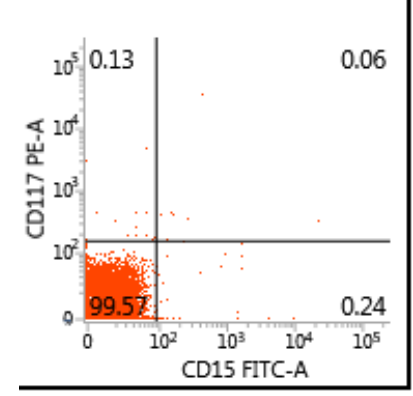
CD38/CD19



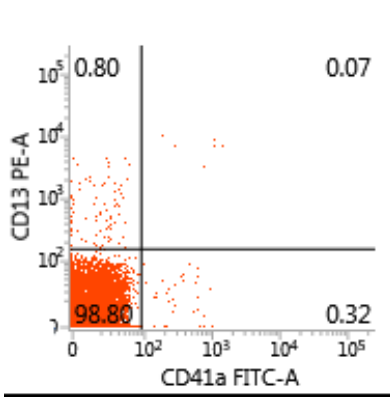
HLA-DR/CD34



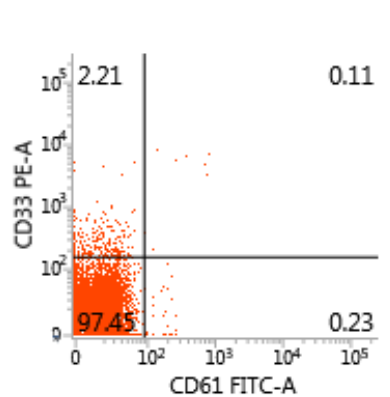
CD15/CD117



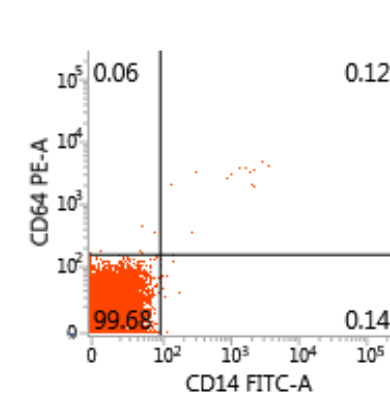
CD41a/CD13



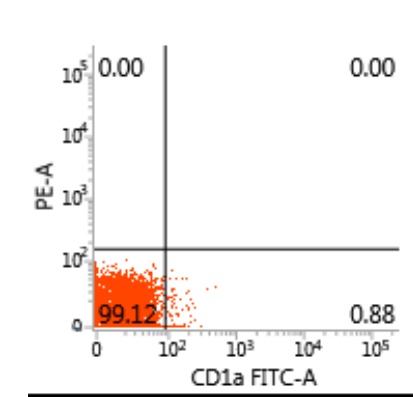
CD61/CD33



CD14/CD64



CD1a/-

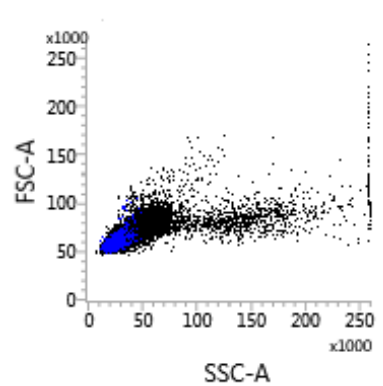


陽性 : CD38+、CD19+、CD34+

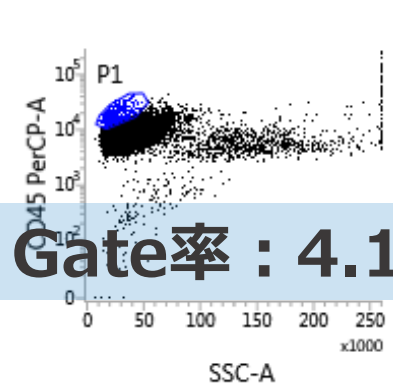
陰性 : CD16-、CD56-、HLA-DR-、CD117-、CD15-、CD13-、CD33-、
CD41a-、CD61-、CD14-、CD64-、CD1a-

【症例1】 細胞表面マーカー検査(リンパ球領域)

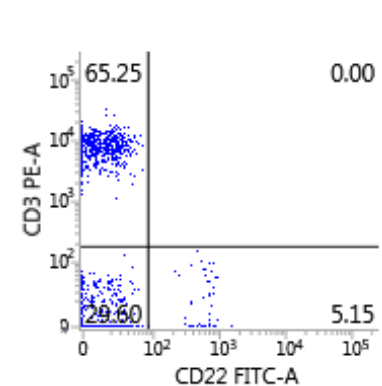
FSC/SSC



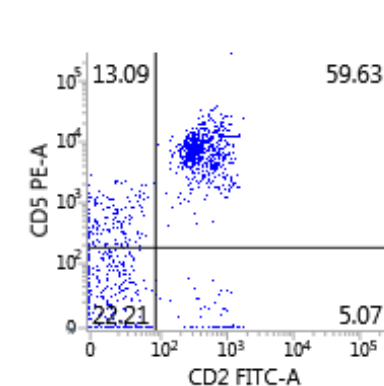
CD45/SSC



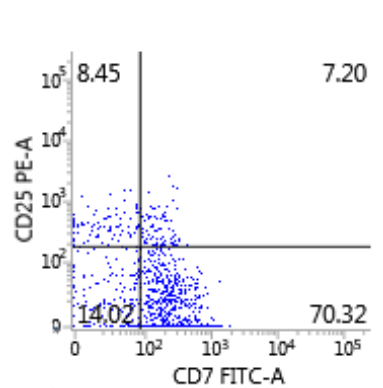
CD22/CD3



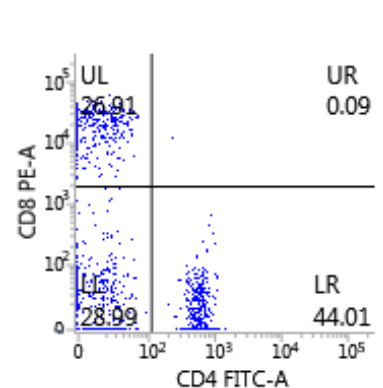
CD2/CD5



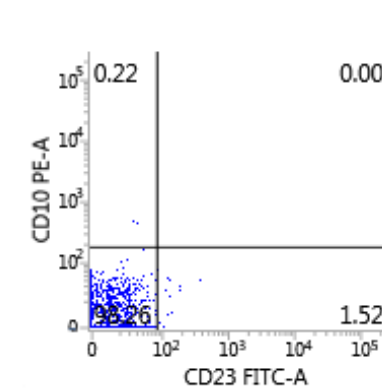
CD7/CD25



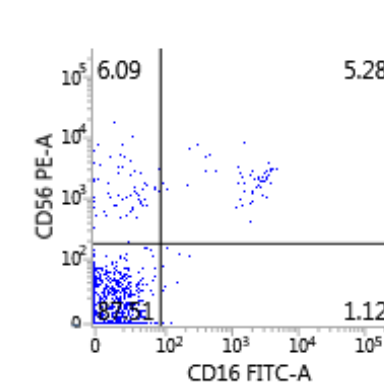
CD4/CD8



CD23/CD10



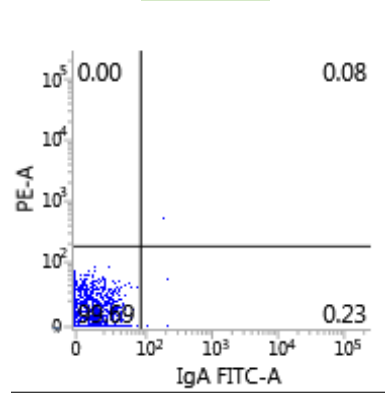
CD16/CD56



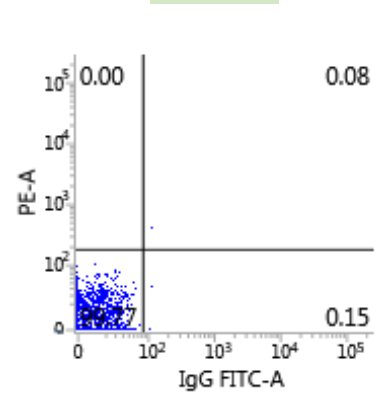
正常リンパ球 T・Bの割合に異常なし

【症例1】 細胞表面マーカー検査(リンパ球領域)

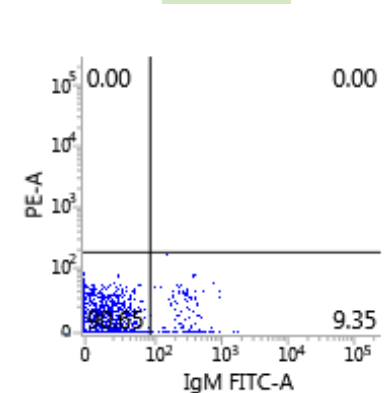
IgA



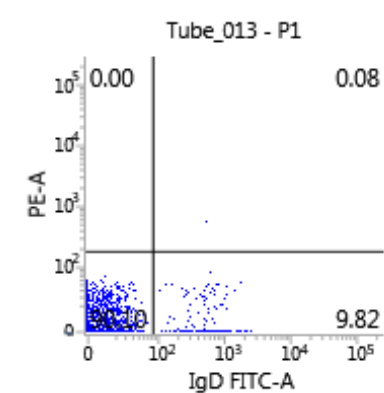
IgG



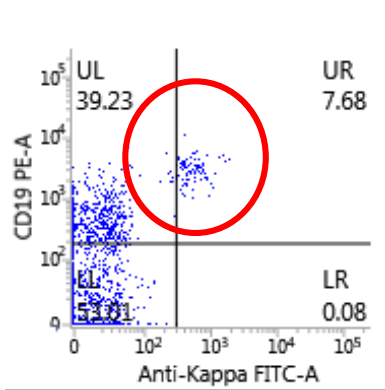
IgM



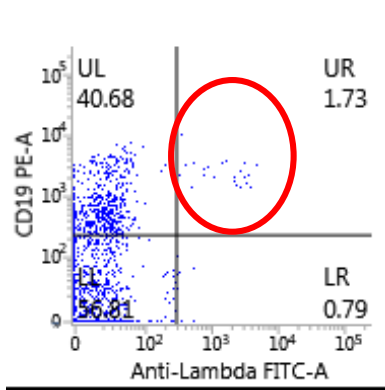
IgD



Kappa/CD19



Lambda/CD19

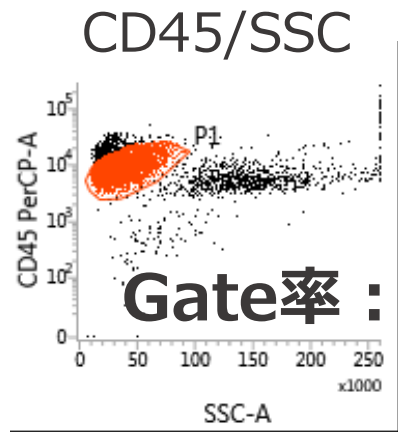


κ : 7.7 %、λ : 1.7 %

→ リンパ球領域でわずかに軽鎖制限あり

【症例1】 細胞表面マーカー検査まとめ

CD45芽球領域

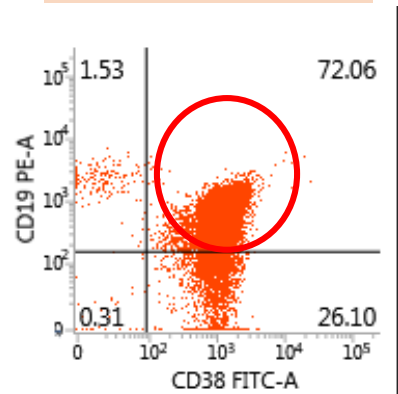


陽性 : cyTdT dim+、cyCD3+、CD5+、CD7+、
CD19、CD38、CD34

⇒ **Tリンパ芽球性白血病** (Pro-T : cyCD3+、CD7+)

混合表現型白血病 (MPAL) における細胞系統決定基準

CD38/CD19



B細胞系 CD19強陽性 : 1つ以上強発現 (CD10、cyCD22、CD79a)

CD19弱陽性 : 2つ以上強発現 (CD10、cyCD22、CD79a)

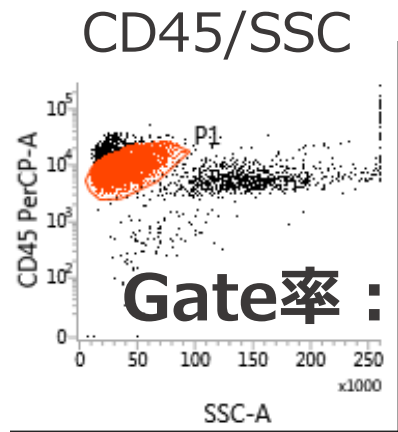
✓ T細胞系 sCD3 or cyCD3 : FCMで成熟T細胞の50%以上の強度での陽性領域あり。
TCR 鎖に対する抗体以外で免疫組織学的に陽性。

骨髓系 MPO陽性 : 成熟好中球の50%以上の強度での陽性領域あり。

単球系分化 : 2つ以上発現 (NSE、CD11c、CD14、CD64、リゾチーム)

【症例1】 細胞表面マーカー検査まとめ

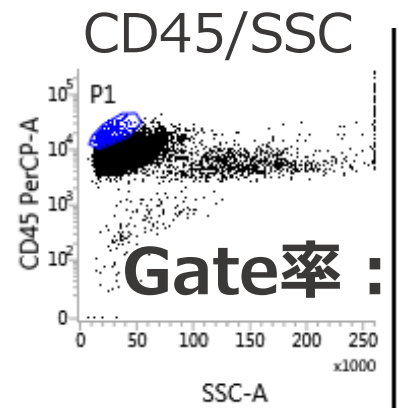
CD45芽球領域



陽性 : cyTdT dim+、cyCD3+、CD5+、CD7+、
CD19、CD38、CD34

⇒ **Tリンパ芽球性白血病** (Pro-T : cyCD3+、CD7+)

リンパ球領域

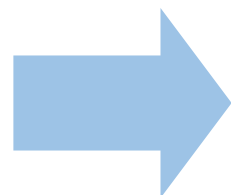
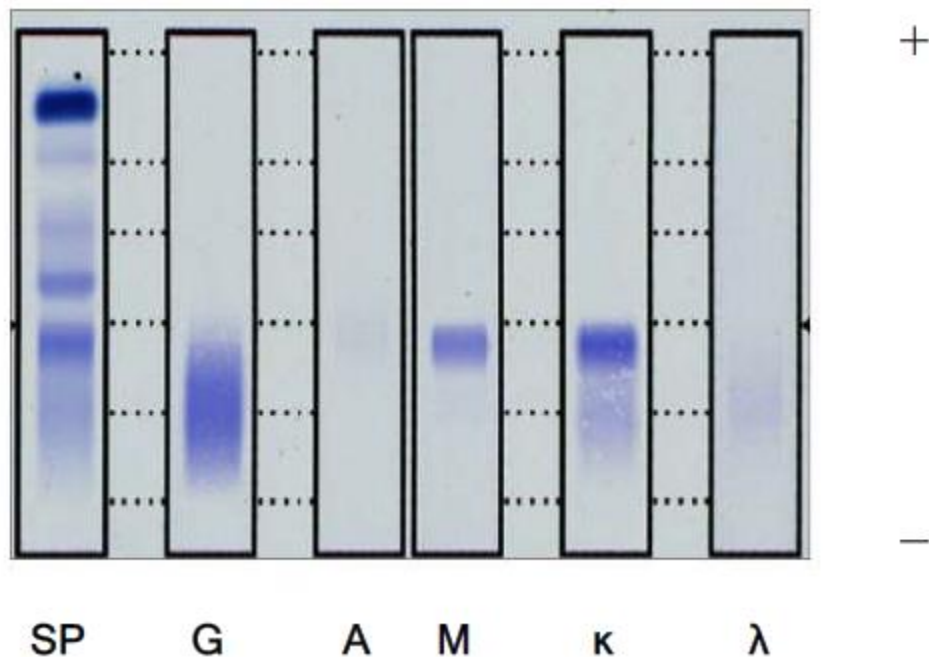


κ : 7.7 %、λ : 1.7 %

⇒ リンパ球領域でわずかに軽鎖制限あり

⇒ B細胞性リンパ増殖性疾患を示唆

【症例1】 免疫固定法



細胞表面マーカー検査の結果と一致

IgM-κ型M蛋白

【症例1】 染色体・遺伝子検査

《G-band法》

A : 49, XX, +X, add(2), (p21), del(6)(q?),
-10, -13, -14, -15, -20, -20, +8mar [1/12]

B : 46, XX [4/12]

* 上記分析の結果の他、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 48 = 1細胞、49 = 6細胞

《遺伝子検査》

TCR再構成 : 再構成を認めず

IgH再構成 : クローナルな再構成を認める

MYD88遺伝子 L265P変異 : 認めず

【症例1】 病理学的検査

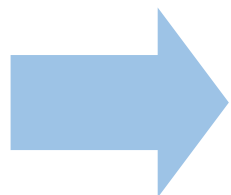
《所見》

細胞密度90-100%の過形成性髄。

3系統の分化は見られず、単一未熟な芽球の増生が見られる。

《免疫染色》

CD3+、CD4 = CD8(a few)、CD5+、TdT(focal +)、CD34(+,focal)、
CD20-、CD30-



T-ALL として矛盾しない

細胞表面マーカー検査の結果とも一致

【症例1】 画像所見

肺炎を疑う所見はなし。

脾腫あり。

前縦隔に軟部組織陰影あり。

気管分岐部、右心横隔膜角、および腸間膜リンパ節の軽度腫大。

少量の両側胸水貯留。

【症例1】 診断

Tリンパ芽球性白血病 / リンパ腫, 非特定型
(T-ALL/LBL, NOS)

+

寒冷凝集素症

WHO第5版

【症例1】 T-ALL/LBL

- ・骨髄や末梢血に腫瘍細胞の浸潤を認める場合 ⇒ 白血病 (T-ALL)
腫瘍性病変が主体の場合 ⇒ リンパ腫 (T-LBL)

- ・T-ALL/LBLは縦隔（胸腺）の浸潤をきたすことが多い

- ・NOTCH1シグナルに関わる遺伝子の変異
T細胞受容体遺伝子再構成に関わる遺伝子異常 などが多く報告されている。

- ・腫瘍起源となるT細胞の分化段階に応じ、以下の免疫表現型を示す。

Pro-T : cCD3+, CD7 +

Pre-T : cCD3+, CD7 +, CD2 +

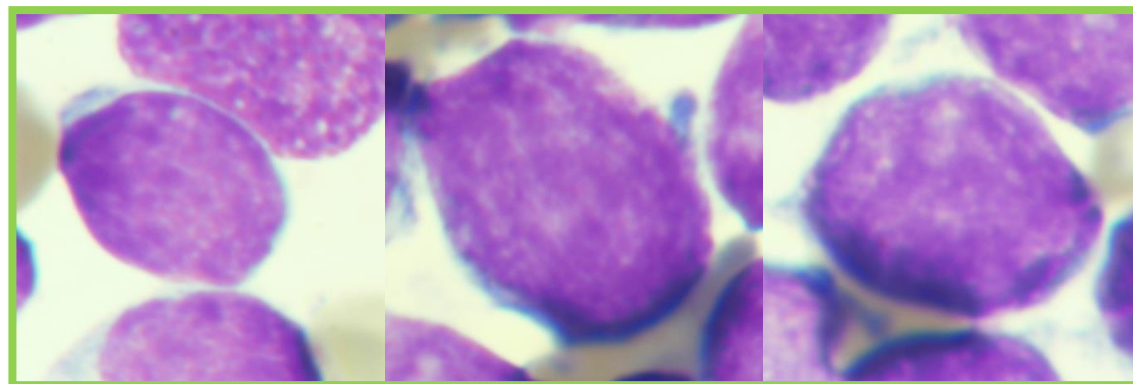
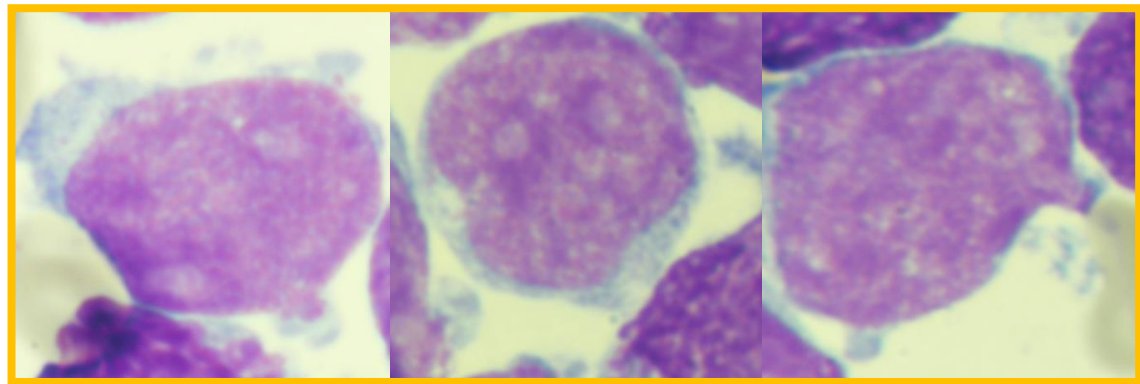
cortical-T : cCD3+, CD7 +, CD2 +, CD1a +, CD4 +, CD8 +, sCD3+/-

medullary-T : cCD3+, sCD3+, CD7 +, CD1a +, CD2 +, CD4 +, CD8 +

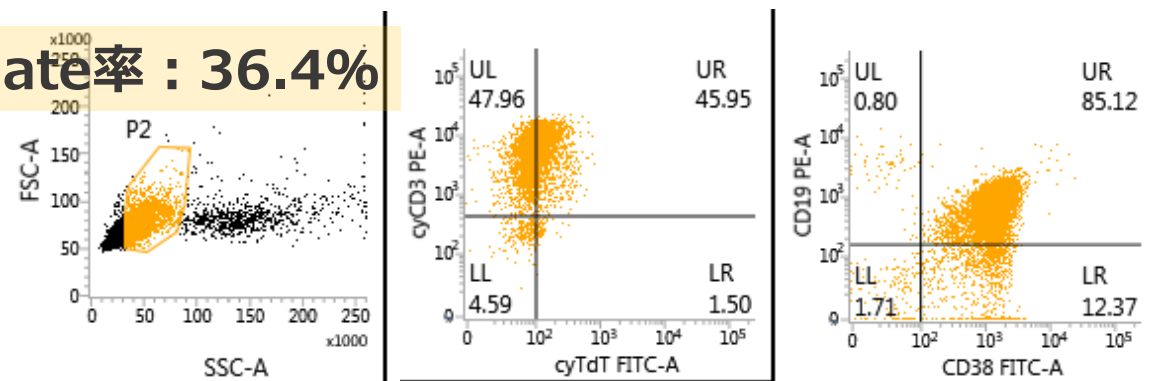
診断
基準

- ・異常な免疫表現型をもつT系統の造血前駆細胞の存在
ETP-ALLの診断基準を満たしていない

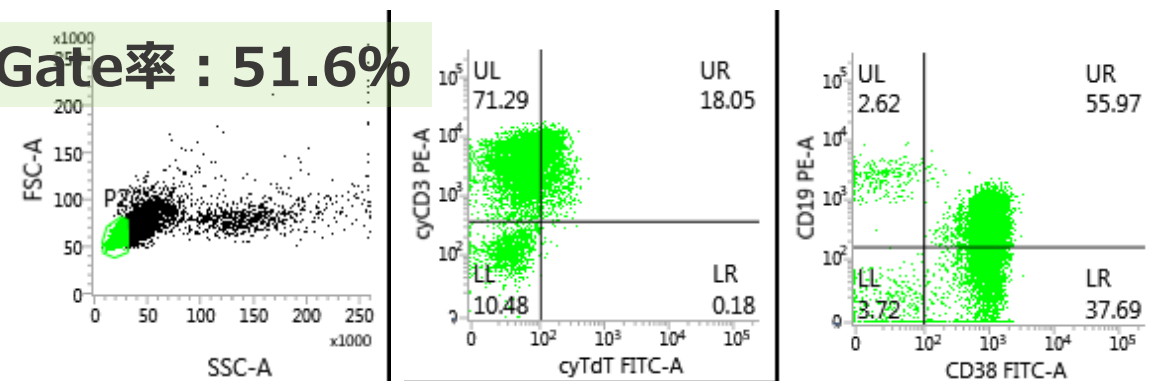
【症例1】 骨髓像からの考察



Gate率 : 36.4%



Gate率 : 51.6%



その他の細胞表面マーカー検査：両領域にて同等の発現程度

⇒ T-ALLの細胞として明らかな違いはなし

【症例1】 文献的考察

T-ALL × CADの症例報告はなし

* T-LBL × CADは1例存在

T. Tsuchihashi et al. Rinsho Ketsueki. 1982 May;23(55):743-8

- ・本症例：T-ALL/LBLの治療後にも寒冷凝集による赤血球凝集を認めた

- ・CADの内訳（AIHAの15～25%）

原発性CAD： 約70～80%

二次性CAD（CAS）： 感染症 約10～20%

自己免疫疾患 約5～10%

その他の悪性腫瘍 5%未満

Ulrich Jäger et al. Blood Reviews. Volume 41, May 2020 ,100648

⇒T-ALL/LBLと寒冷凝集素症は独立した病態

【症例1】 結語

- ・寒冷凝集素症にT-ALL/LBLが併発した症例を経験した。
- ・芽球と反応性リンパ球を鑑別することが
今回の症例においても解析の手がかりとなったため重要だと思われる。