

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2】

社会医療法人 敬愛会 中頭病院 検査科
比嘉 慎

第27回 日本検査血液学会学術集会
C O I (利益相反) の開示
筆頭発表者氏名：比嘉 慎

本発表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】 50歳台 男性

- 主 訴** : 頭痛、発熱
- 家族歴** : 不明
- 既往歴** : 健診で脂質異常の指摘
- 現病歴** : 前医で急性肝炎と診断され治療開始。その後、血小板減少、フェリチン高値、肝胆道系酵素の再上昇を認め、骨髓検査を施行。血球貪食症候群(以下 HPS)と診断・治療が開始され、一旦は軽快。退院後、高熱が持続し、血液検査でHPSおよびDICが疑われ、当院を紹介受診。
- 身体所見** : 胸腹部造影CTで軽度肝脾腫(+)。上下内視鏡検査、胸腹部造影CTで腫瘍性病変や、リンパ節腫大は認めず。

検査所見

【血液一般】

WBC	11.5 ×10 ⁹ / L
RBC	3.57 ×10 ¹² / L
Hgb	11.5 g/dL
Hct	32.2 %
PLT	35 ×10 ⁹ / L
Ret	1.7 %
Pro	0.0 %
Myelo	0.0 %
Meta	0.0 %
Band	1.0 %
Seg	92.0 %
Eo	0.0 %
Baso	0.0 %
Lym	6.0 %
Mono	0.0 %
EBL	0 /100WBC
Others	1.0 %

【凝固・線溶】

PT%	144 %
PT-INR	0.75
APTT	35.4 秒
Fbg	126 mg/dL
D-D	55.0 µg/mL
FDP	65.8 µg/mL

【生化学】

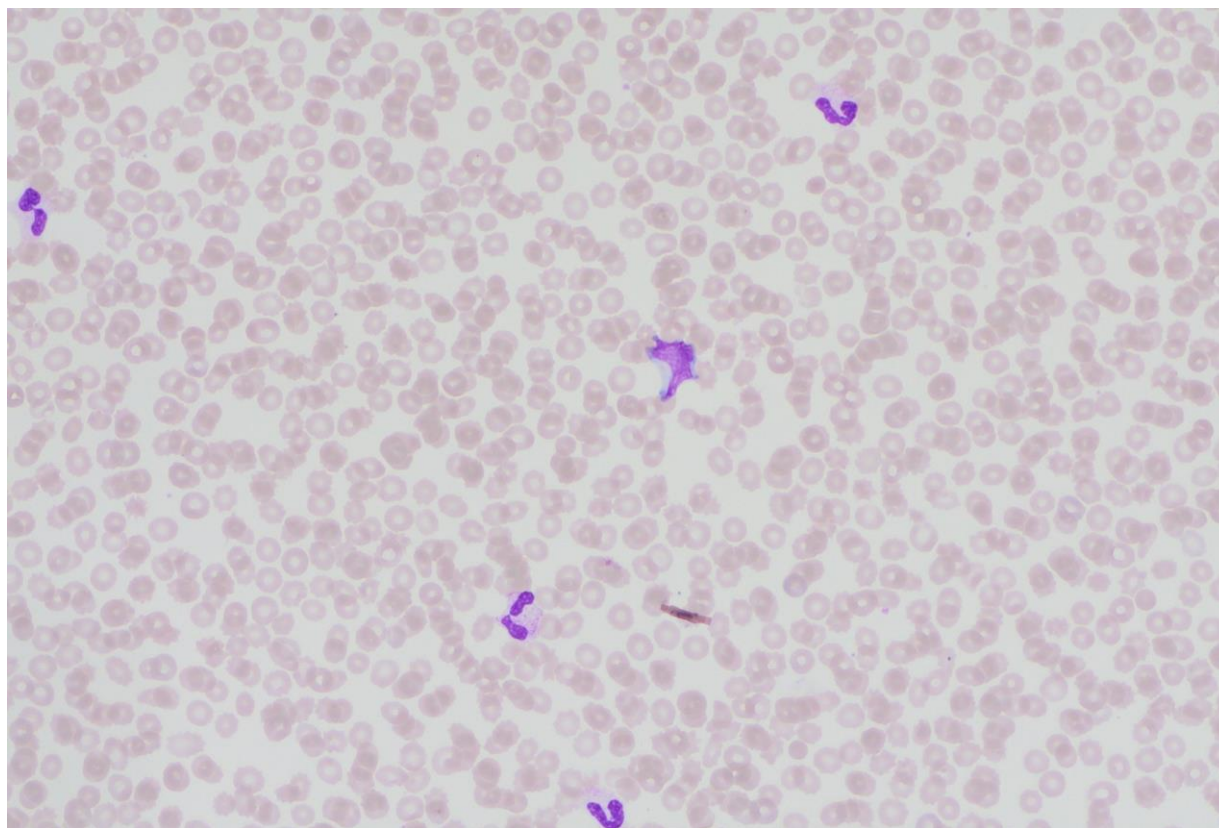
TP	4.4 g/dL
ALB	2.5 g/dL
LD	1,320 U/L
AST	402 U/L
ALT	283 U/L
ALP	307 U/L
γ-GT	289 U/L
T-BIL	4.9 mg/dL
D-BIL	4.0 mg/dL
UN	79.8 mg/dL
CRE	6.15 mg/dL
CRP	2.87 mg/dL
フェリチン	32,988 mg/mL
sIL-2R	13,158 U/mL

肝胆道系酵素、sIL-2R、
フェリチンの上昇、血小板減少

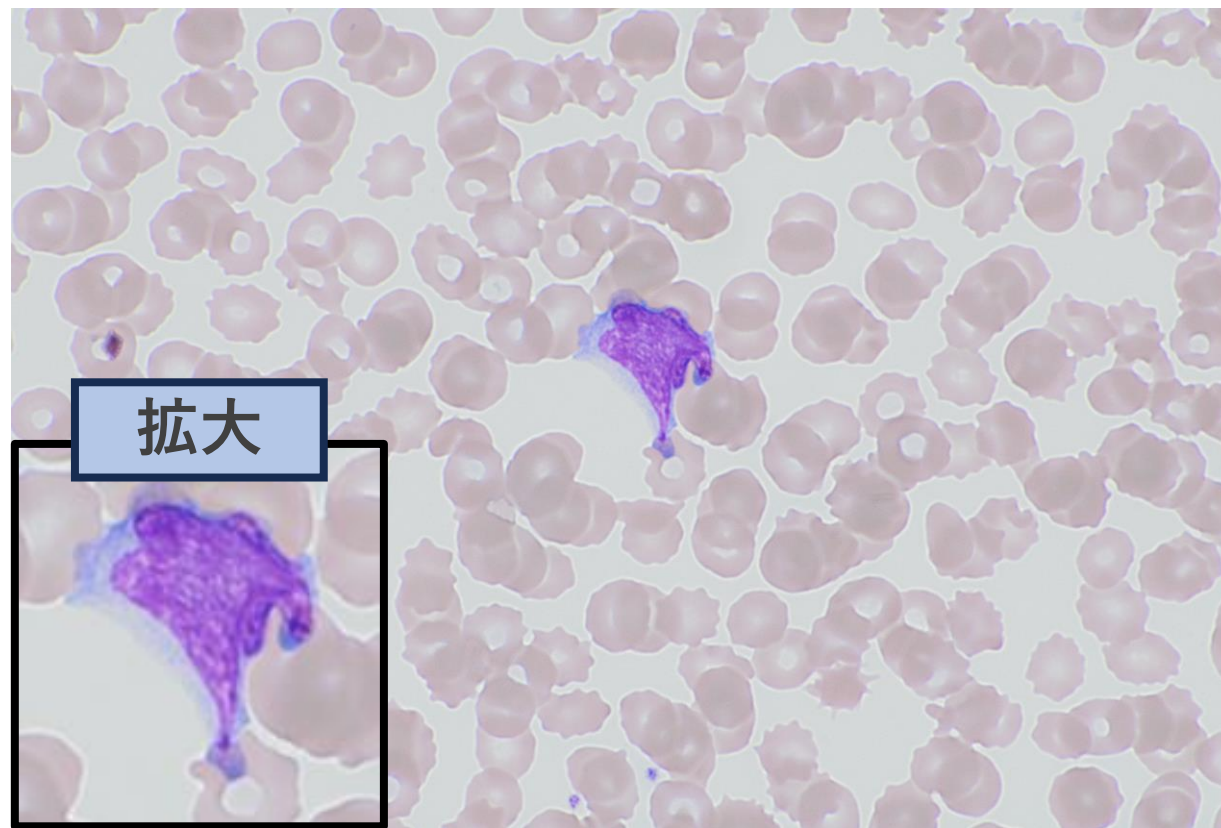


HPSの再燃
腎機能障害、DICを併発

末梢血液像



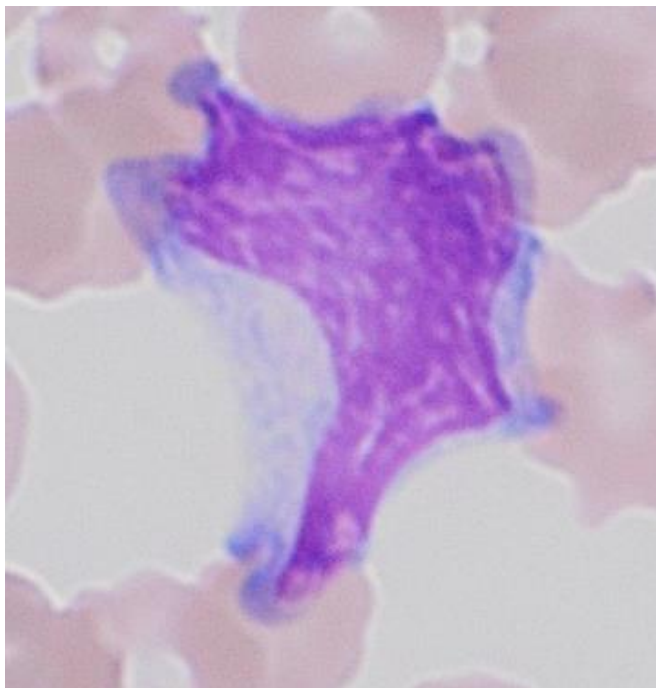
MG染色400倍



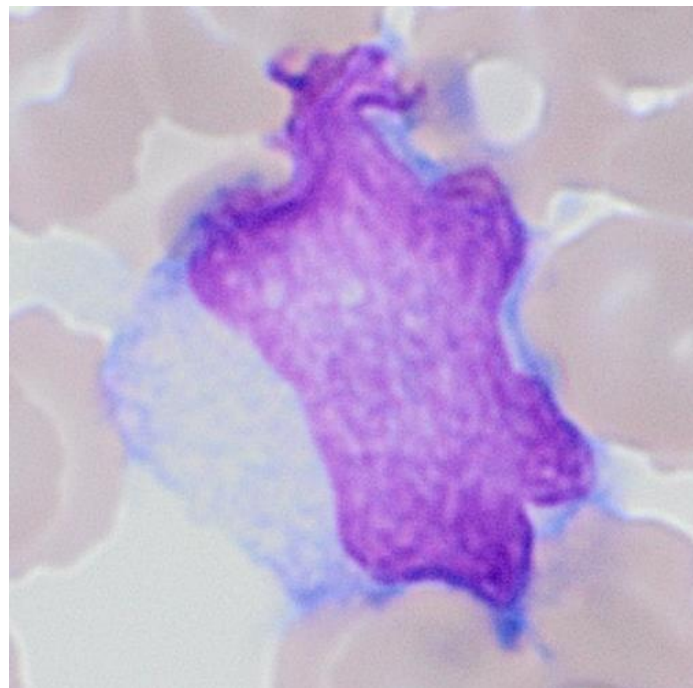
Others細胞 1%

MG染色1,000倍

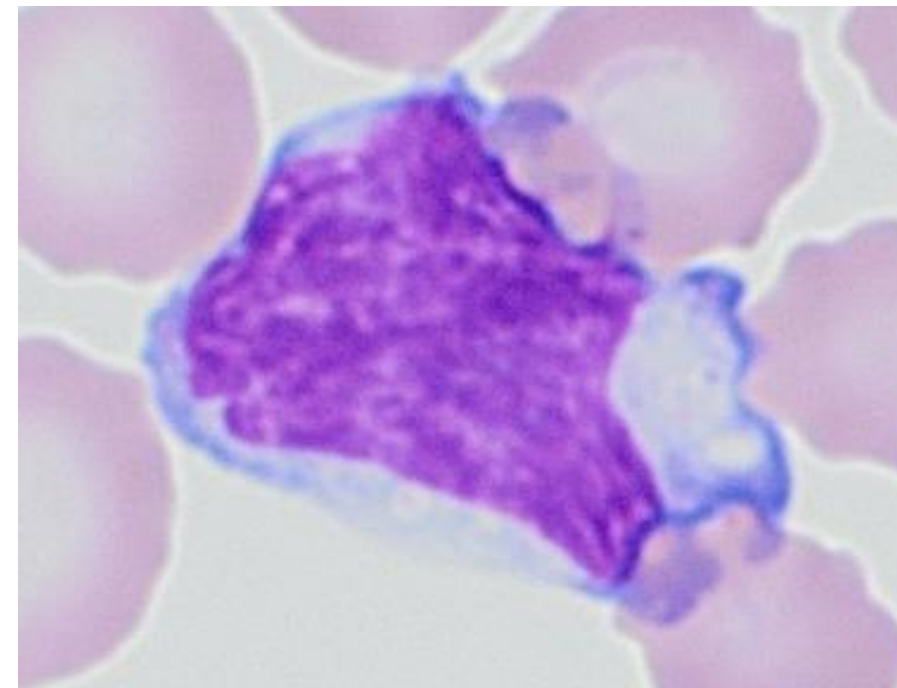
末梢血液像(拡大)



MG染色



MG染色



MG染色

核網粗剛、核形不整、細胞質好塩基性

経過や検査所見より考えられる疾患は？

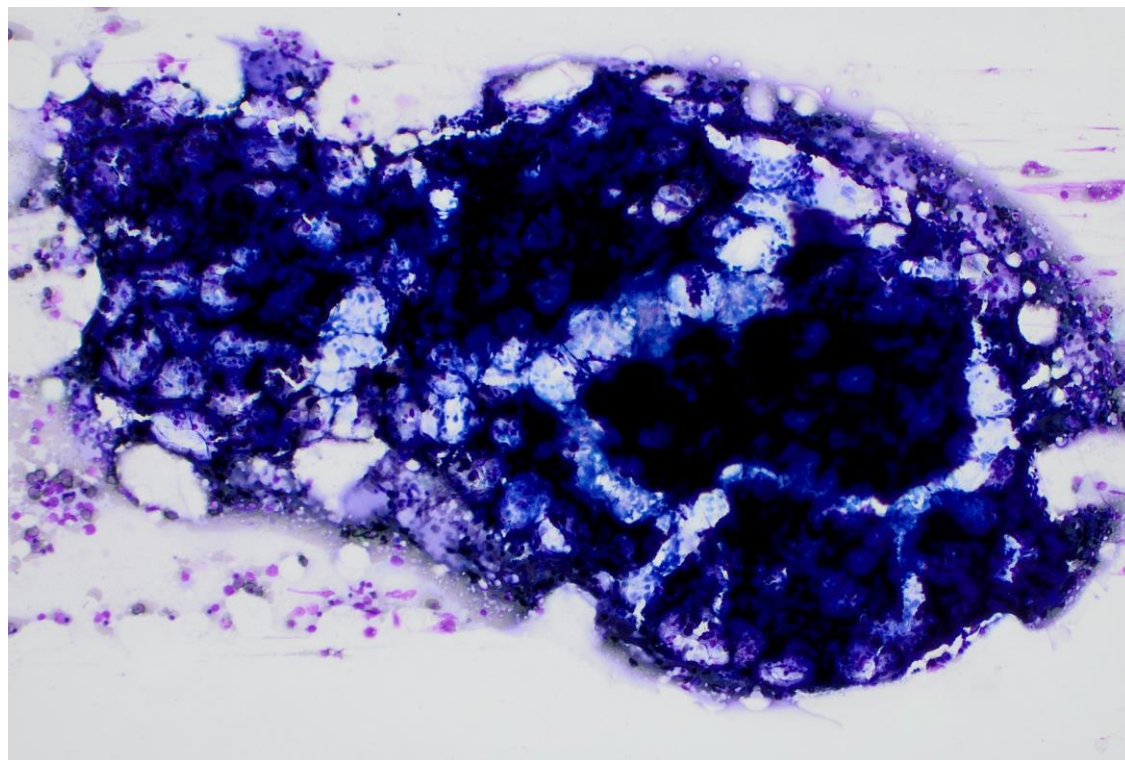
- ①急性白血病
- ②悪性リンパ腫
- ③感染症（細菌やウイルス）
- ④自己免疫疾患
- ⑤その他

骨髓所見

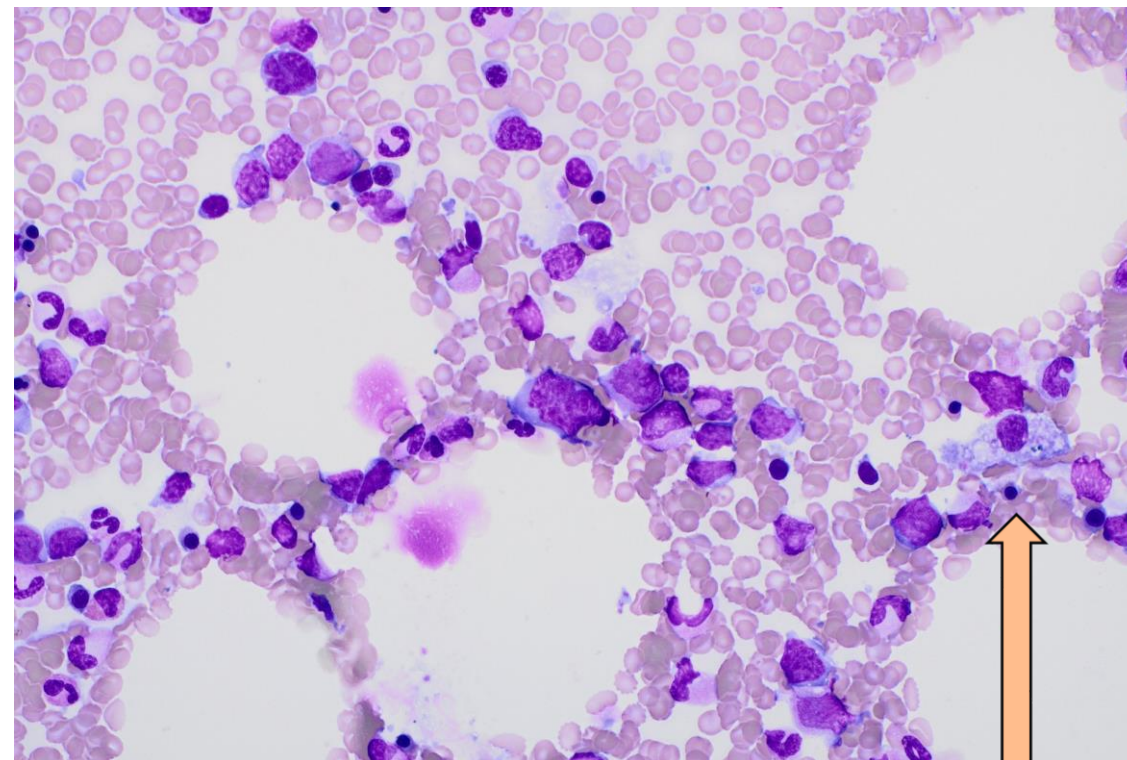
標本観察所見

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	

M/E比 1.7



MG染色100倍



MG染色400倍

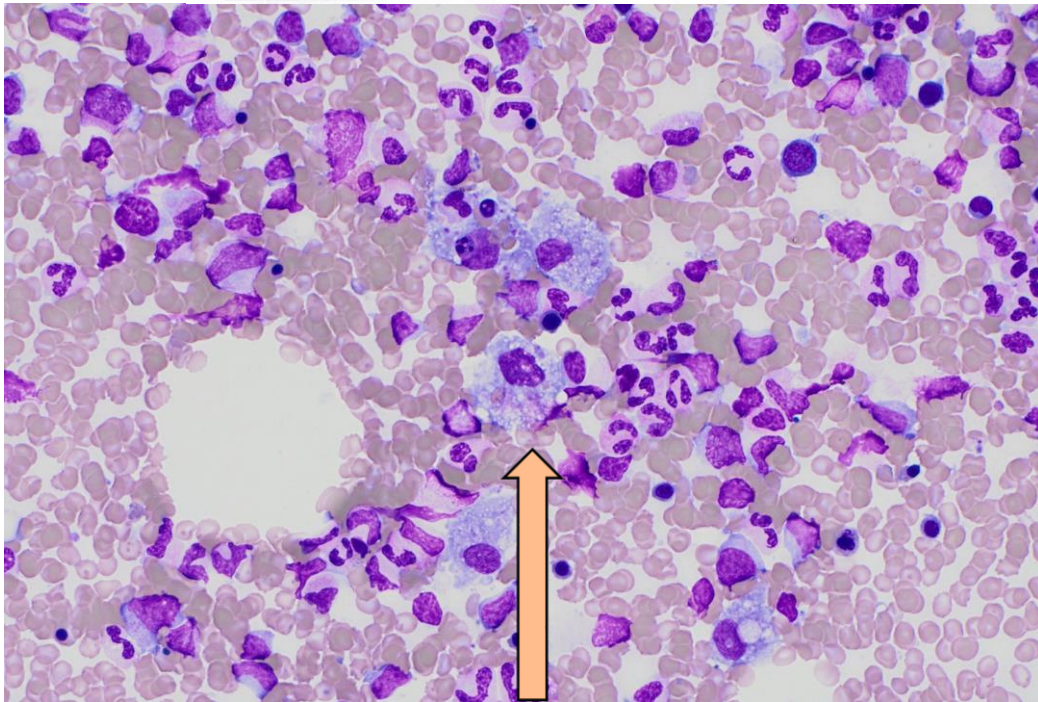
血球貪食像

骨髓所見

1) 顆粒球系

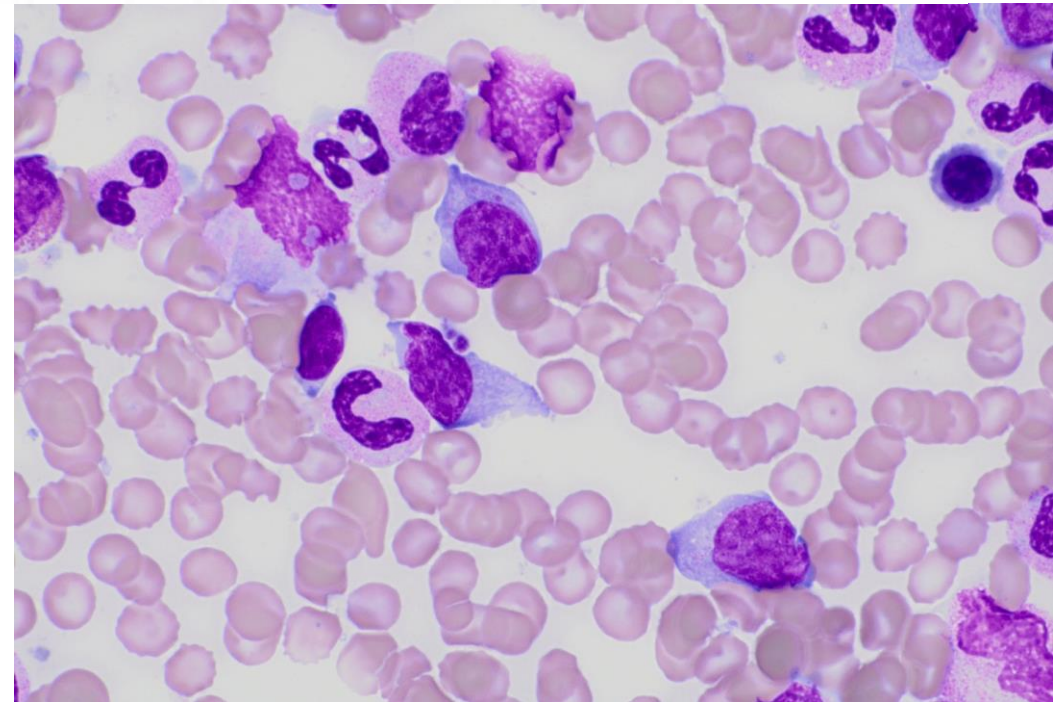
(1)	分布密度	減少	正常	増加							
(2)	成熟分化	正常	異常								
(3)	芽球細胞	正常	増加								
(4)	形態異常	(あり)	(なし)								
		ヘルゲル核異常・低分葉好中球	(- +)		過分葉好中球	(- +)		脱顆粒	(- +)	デーレ小体	(- +)
					小型好中球	(- +)		巨大好中球	(- +)		
		輪状核好中球	(- +)		二核骨髓球	(- +)		中毒性顆粒	(- +)	空胞化	(- +)
(5)	異形成の合計	1+ 10%未満	2+ 10~50%未満	3+ 50%以上							
	ヘルゲル核異常	1+ 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



血球貪食像

MG染色400倍

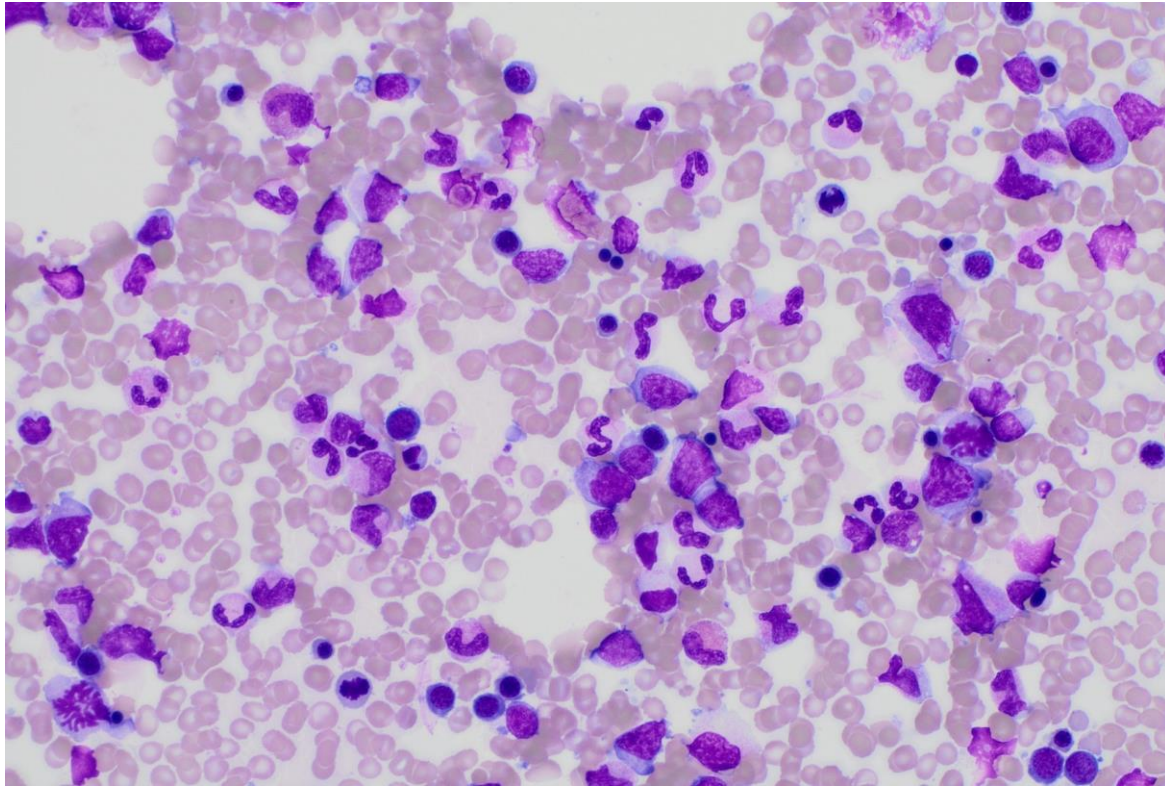


MG染色1,000倍

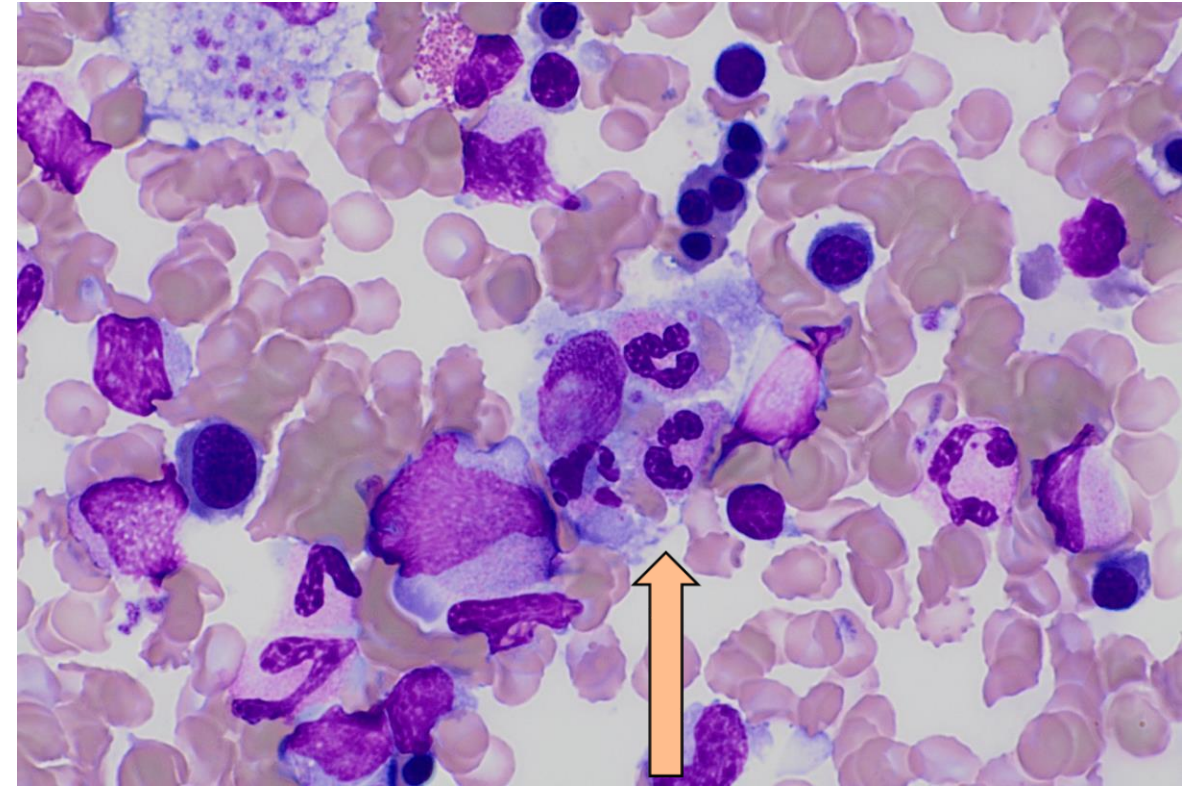
骨髓所見

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						



MG染色400倍

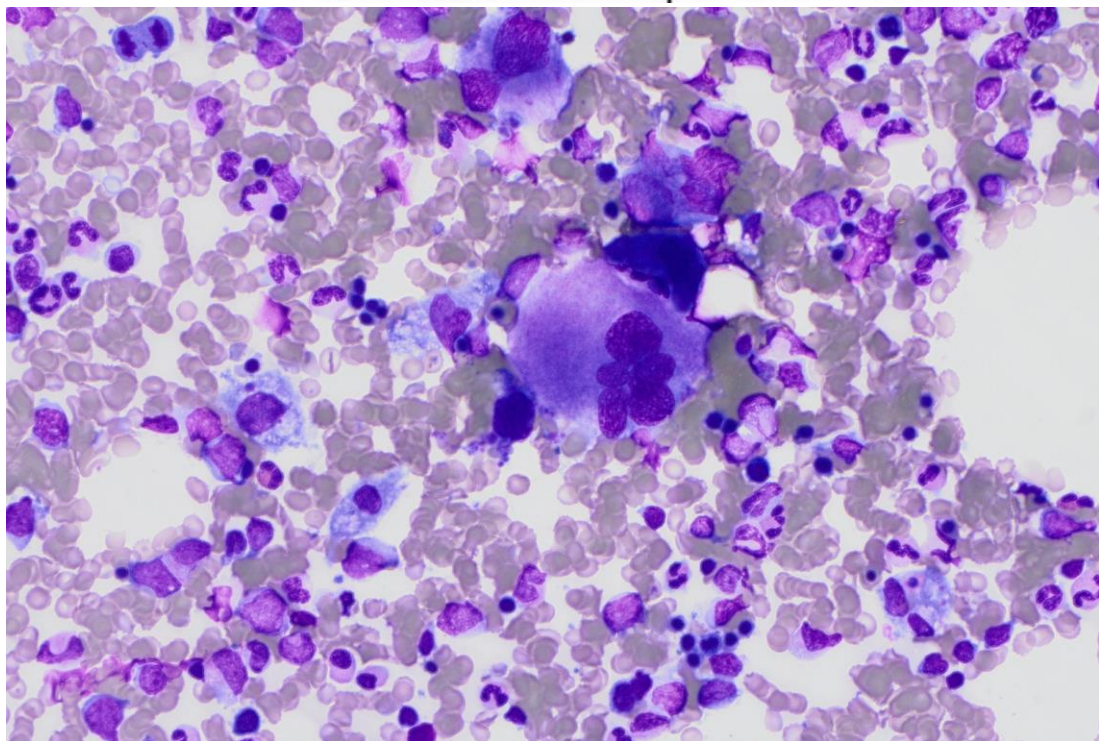


血球貪食像 MG染色1,000倍

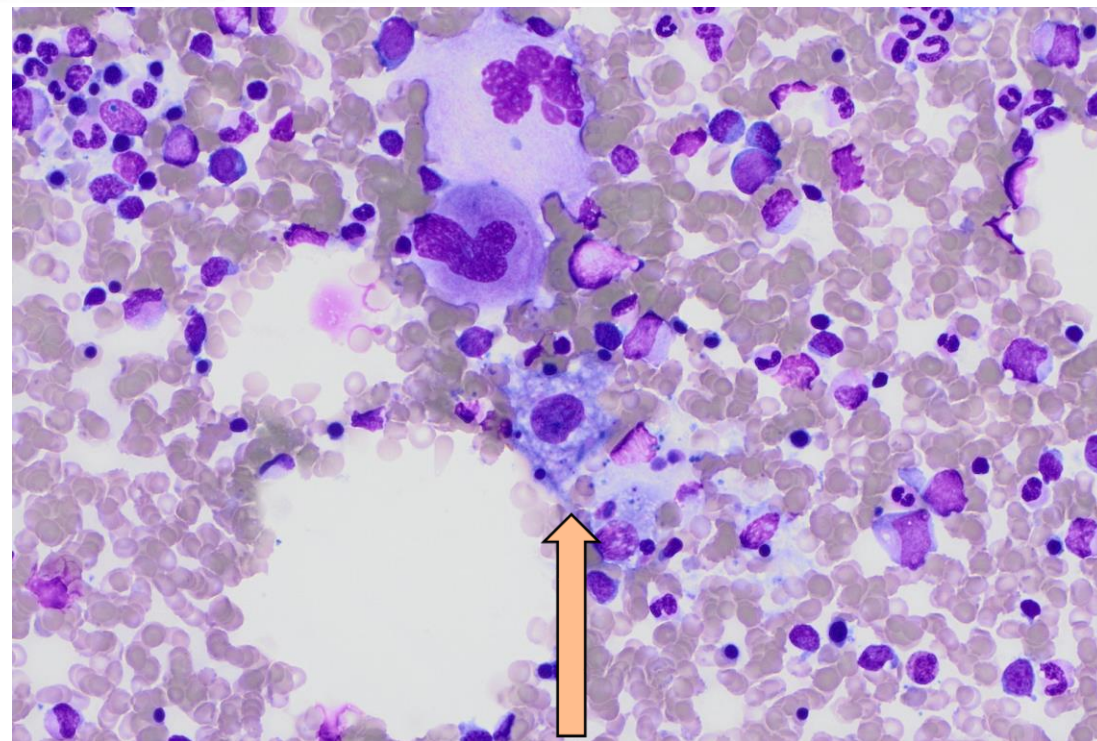
骨髓所見

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 (- +)		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						



MG染色400倍



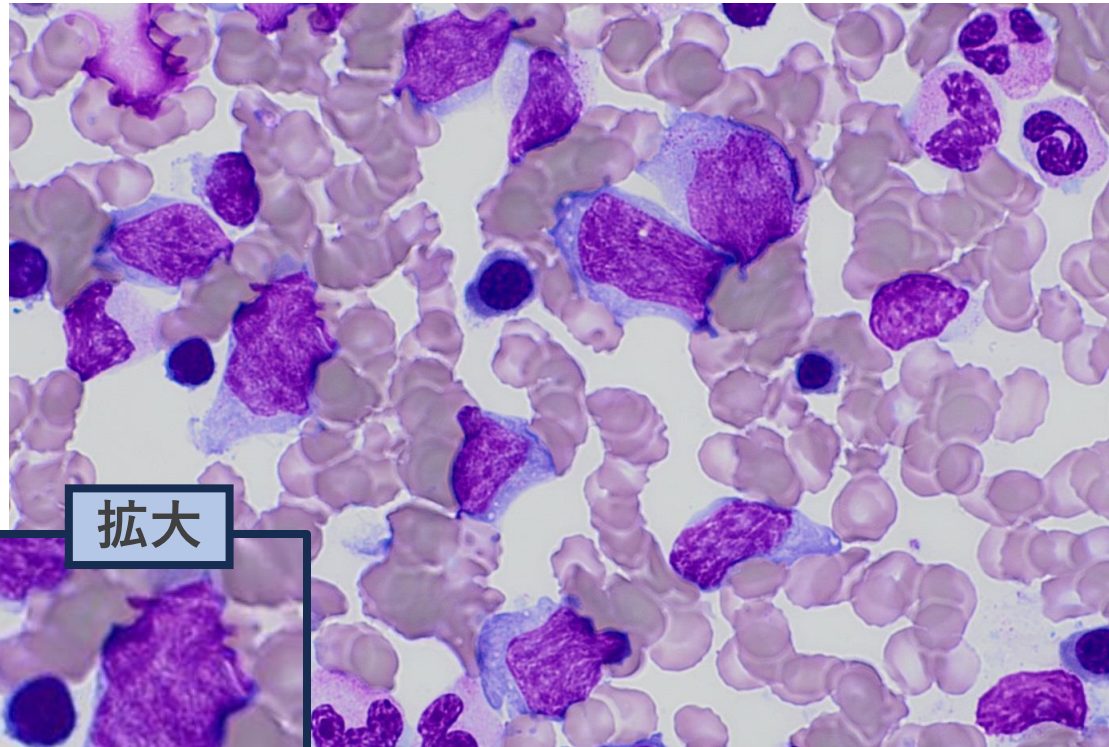
血球貪食像 MG染色400倍

骨髓所見

7. 異常細胞の出現あり

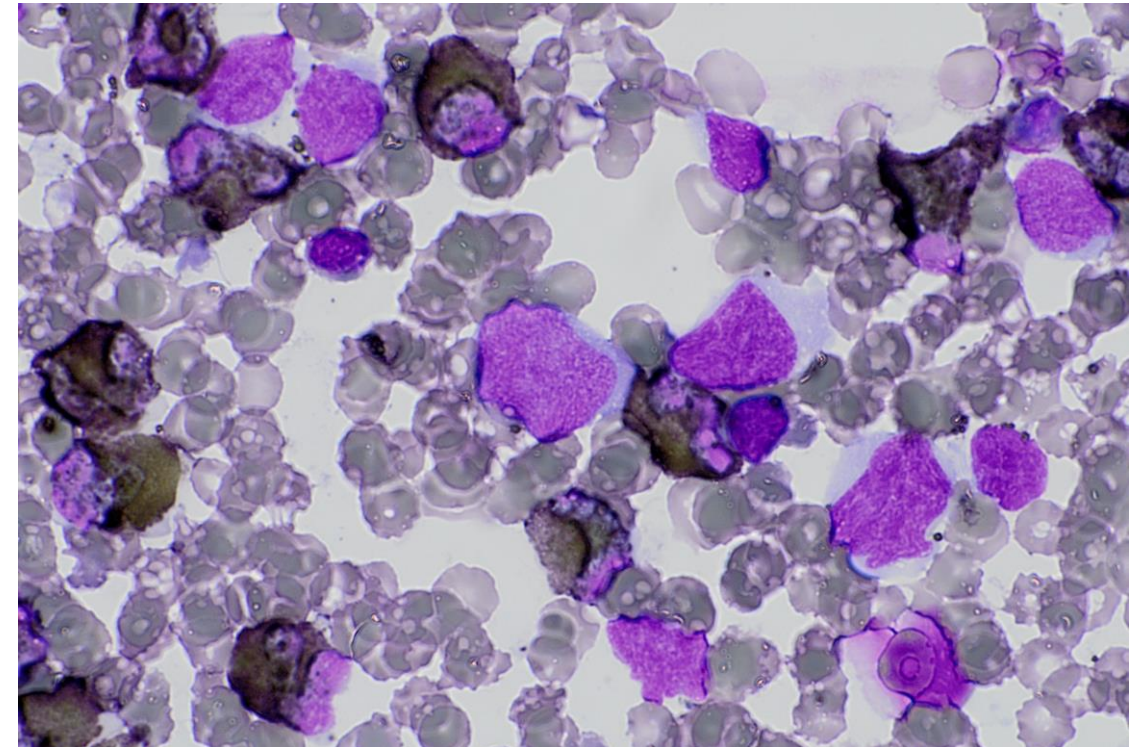
1) 形態的特徴

(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%	類円形・核形不整
(3) 核の形状(不整、切れ込みなどの有無を記載する)				
(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	一部にアズール顆粒
	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)				



拡大

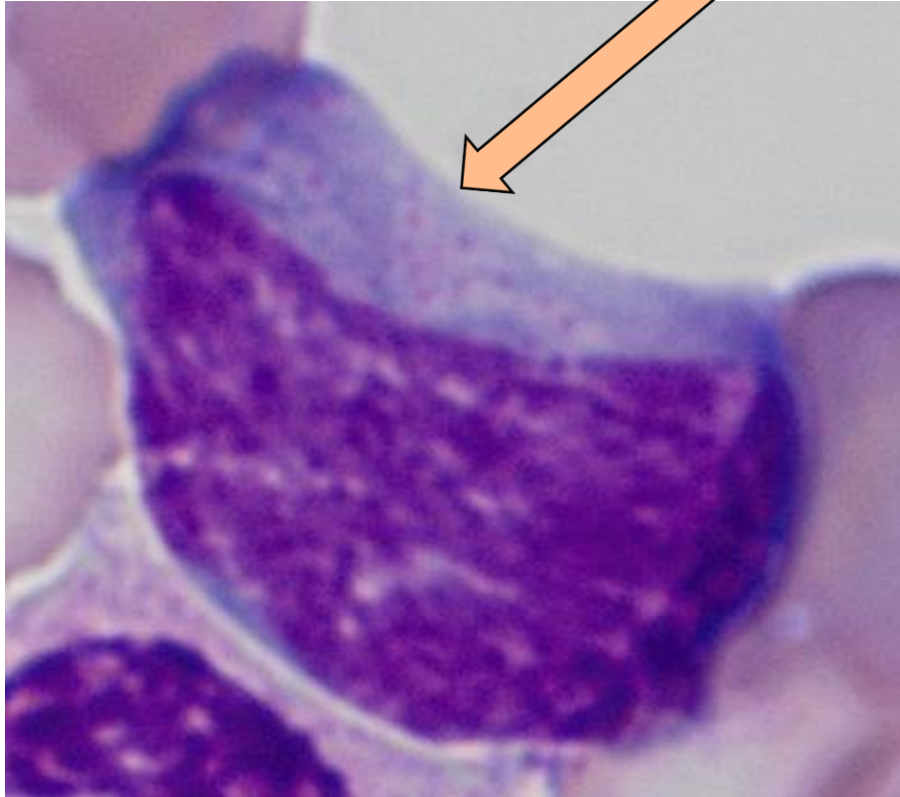
MG染色1,000倍



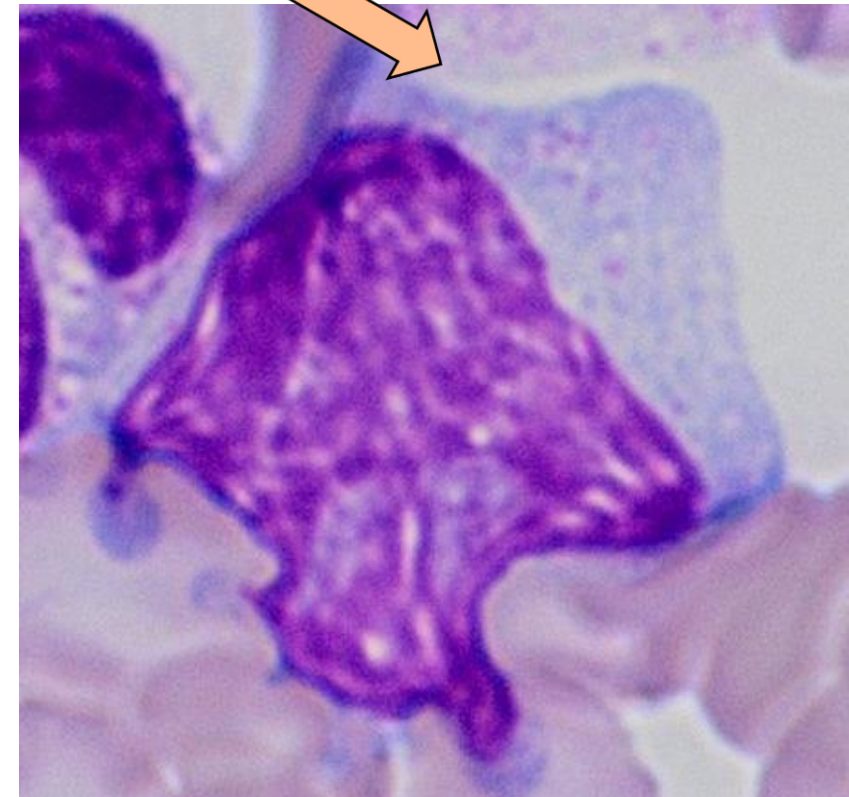
MPO染色1,000倍

骨髓所見(拡大)

微細なアズール顆粒



MG染色



MG染色

大きさ10～22 μm 、N/C比 60～80%、類円形または核形不整の核、
クロマチン粗剛で核小体不明瞭、細胞質好塩基性、一部に微細なアズール顆粒

骨髓検査

有核細胞数	32.8	$\times 10^4 / \mu\text{L}$
Blast	1.0	%
Promyelo	0.2	%
Myelo	6.8	%
Meta	7.2	%
Stab	8.2	%
Seg	17.4	%
Eosino	2.2	%
Baso	0.0	%
Mono	0.8	%

巨核球数	38	$/ \mu\text{L}$
Pro EBL	0.6	%
Baso EBL	1.4	%
Poly EBL	20.0	%
Ortho EBL	3.8	%
Lympho	5.6	%
Plasma	0.0	%
Macrophage	1.8	%
Others	23.0	%
M/E比	1.7	

3 系統の細胞は分化成熟傾向

Others細胞(異常細胞)を
23.0%認める

血球貪食像を認める

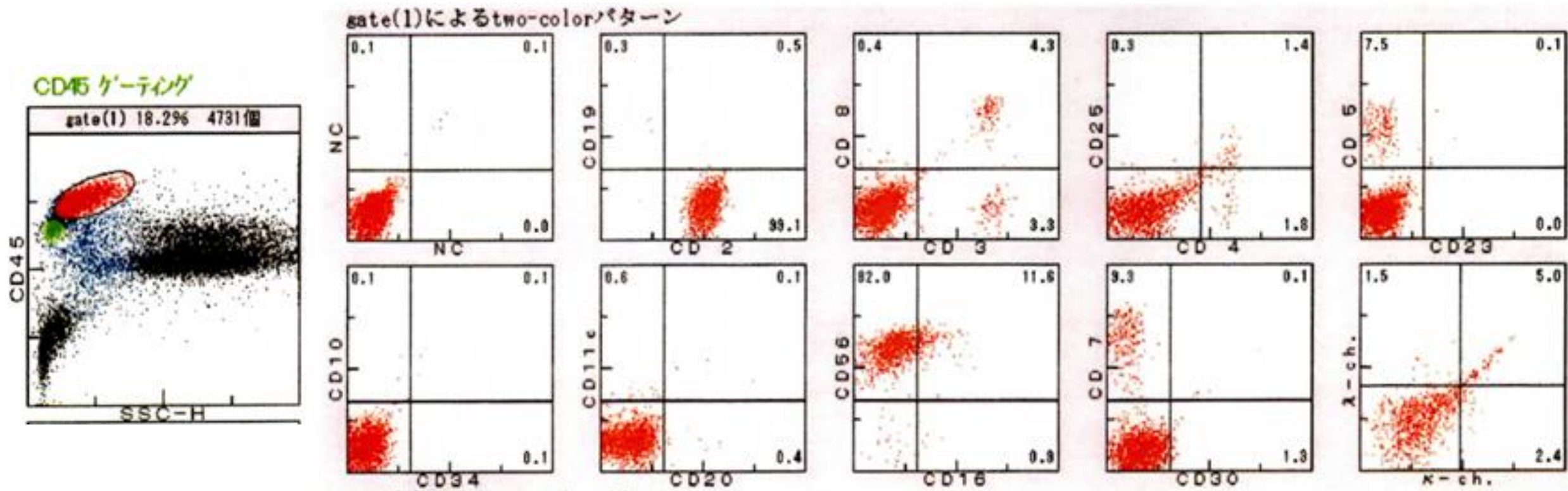
末梢血液像・骨髄像より考えられる疾患は？

末梢血液像・骨髄像にて異常細胞の増加
→HPS以外にも疾患がありそう…

異常細胞(MPO染色陰性)の形態・所見から考えられる疾患は？

- ①B細胞性リンパ腫
- ②T細胞性リンパ腫
- ③NK細胞性リンパ腫
- ④その他

骨髓検査(FCM)



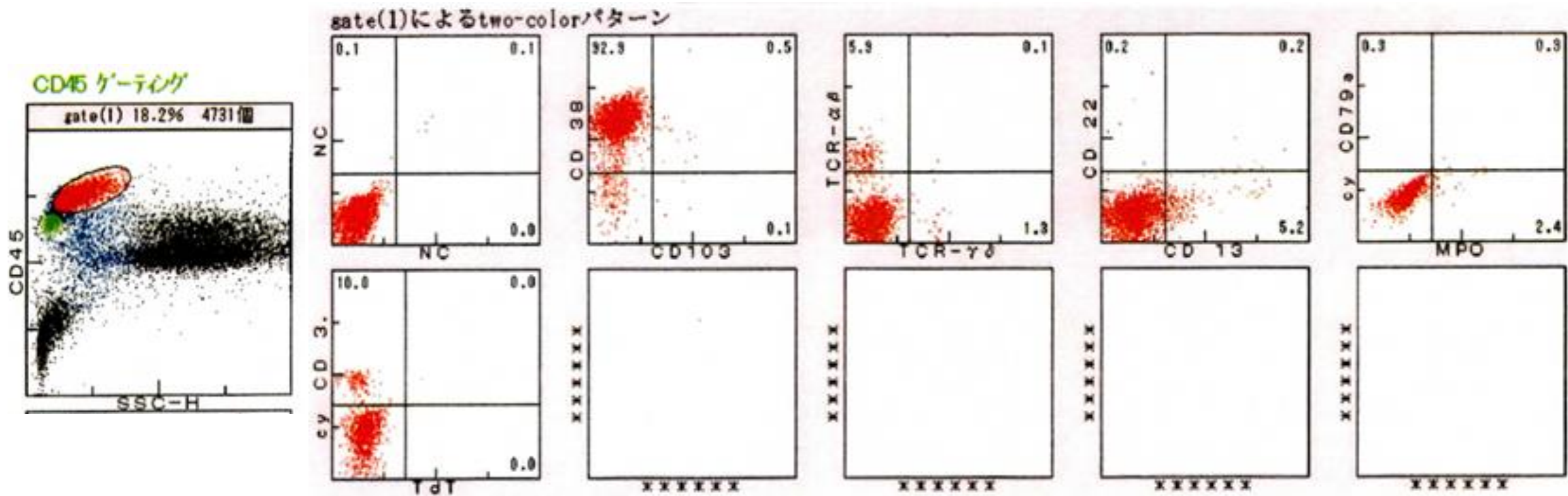
陽性：CD2、**CD56** **CD16**は約12%発現

NK細胞マーカー陽性

陰性：**CD3**、CD4、CD5、CD7、CD8、**CD10**、CD11c、**CD19**、**CD20**、CD23、
CD25、CD30、CD34

B細胞マーカー陰性

骨髓検査(FCM)



陽性：CD38

陰性：TCR- $\alpha\beta$ 、TCR- $\gamma\delta$ 、cyCD3、CD22、cyCD79a、CD13、MPO、
CD103、TdT

骨髓検査(染色体検査)

- 染色体検査 (G-banding法)

核型：43,X,-Y, dic(8;13)(p11.2; p11.2), add(9)(q34.1),
dic(12;17)(p11.2; p11.2), add(22)(p11.2)〔5〕

【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 5 細胞に異常を認めました。』

EBV検査

EBV抗EBNA-IgG 4.8、EBV抗VCA-IgG 8.6
EBV抗VCA-IgM 0.1



既往感染パターン

CMVやHTLV-1などのその他感染症検査は陰性

病理検査

- 肝生検

グリソン鞘から肝実質、中心静脈周囲にかけてびまん性に高度のリンパ球浸潤を認め、その多くはCD3+であった。免疫染色にてCD3+、CD56+、TIA1+、granzymeB+ EBER+であった。

- 骨髓生検

骨髓内に浸潤したCD3+のリンパ球はEBER+であった。

考えられる疾患

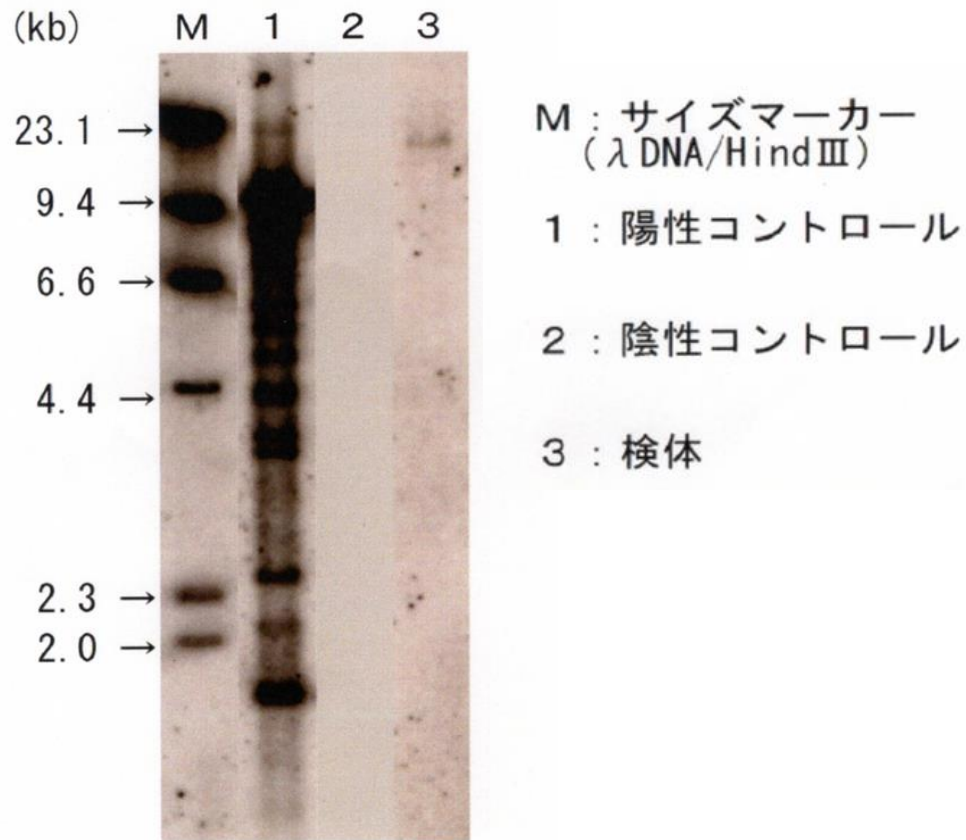
FCMや病理検査結果からNK細胞への感染が考えられる

HPSの原因はEBウイルス
(EBV関連血球貪食症候群(EBV-AHS))

→ 慢性活動性EBウイルス感染症(CAEBV) ?
アグレッシブNK細胞白血病(ANKL) ?

EBV検査

【EBV-DNAサザンブロット法】



EBV-DNA定量 **7.00** Log IU/mL

EBV-DNA サザンブロット法で
EBV感染細胞のモノクローナルな増殖が
証明された。



EBV関連腫瘍
EBV関連リンパ球増多症

最終診断

SB解析の結果・骨髄での異常細胞が20%を超えていること・急速な症状の経過などから



アグレッシブNK細胞白血病
aggressive NK-cell leukaemia (ANKL)

「WHO分類第4版/WHO分類第5版」

アグレッシブNK細胞白血病

- 発熱、消耗性症状を呈する
肝脾腫は高頻度にみられ、HPS、DIC、多臓器不全を合併する
- 末梢血、骨髄をはじめ、あらゆる臓器に浸潤する
末梢血には浸潤（白血病細胞）が少ない症例もある
形態学的には正常LGL様から大型で異型の強いものまで様々みられる
- 免疫マーカーは、多くの症例で**CD2+**、**sCD3-**（**cyCD3+**）、**CD56+**、**CD16+**を呈する
細胞傷害性分子 TIA1、 granzymeB、 perforinは**陽性**、EBER-ISHは**陽性**
- 治療はSMILE療法などのL-asparaginaseを含む化学療法が有効とされる
長期生存のためには造血幹細胞移植が必要となる
- 予後は、急激な経過を辿り、生存期間中央値は約2ヵ月とされている

鑑別診断

- 節外性NK/T細胞リンパ腫（ENKTL）
鼻・上気道原発（nasal subtype）、上気道以外原発（non-nasal subtype）がある
肝臓、脾臓、骨髄などに浸潤する全身性non-nasal subtypeとの鑑別は困難
病変に血管中心性増殖、壊死が見られる
腫瘍細胞の多くはEBV陽性。[CD16の陽性率は低い](#)。
- NK細胞性顆粒大リンパ球性白血病（NK-LGLL）
病変主座は末梢血、骨髄。末梢血でNK細胞 2,000/ μ L以上が6ヵ月持続。
臨床経過は緩徐。[EBV陰性](#)。

本症例はCD16の発現が弱く、ENKTLと鑑別を要するが、頸～腹部造影CT、頭部MRIで明らかな病変を認めず、検査所見、臨床像ともに矛盾しないため、ANKLと診断された。

結語

- ANKLは極めて急速に進行するため、早期診断、治療が重要である
- 本症例では初期症状が急性肝炎と類似し、末梢血中の白血球細胞が少数であったため、初見ではANKLという認識に至らなかった
- 骨髄検査、FCM、病理検査などの検査所見に加え、急速に全身状態が悪化するaggressiveな臨床経過を踏まえることで本診断に至った
- ANKLが疑われる際は、臨床医と連携し、検査所見と臨床像を総合的に評価し、迅速に対応が重要と考える