

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 3】

沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 臨床検査科

松田 賢也

第27回 日本検査血液学会学術集会
COI（利益相反）の開示
筆頭発表者名：松田 賢也

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。

【症例3】 60歳代 女性

主訴 : 咽頭部違和感, 心窩部痛, 吐気.

既往歴 : 脂肪腫, 卵巣腫瘍茎捻転.

現病歴 : 咽頭部の違和感, 心窩部痛, 悪心を主訴に耳鼻科を受診.
右下顎部に腫大リンパ節触知. CTにて多発リンパ節腫脹を認め,
当院血液内科紹介となった.

身体所見 : 頸部・腋窩・鼠径リンパ節には 直径3cm大の腫脹を複数認めた.

末梢血 検査所見

【CBC】

WBC	$6.0 \times 10^9/\text{L}$
RBC	$4.12 \times 10^{12}/\text{L}$
Hb	12.3g/dL
PLT	$97 \times 10^9/\text{L}$
Ret	N.A.

【末梢血液像】

Band	1.0%
Seg	59.0%
Lympho	31.0%
Mono	7.0%
Eosino	0.0%
Baso	0.0%
At-Lympho	1.0%
Others	1.0%

【凝固・線溶】

PT(sec)	11.7 sec
PT(%)	93%
PT-INR	1.04
APTT	27.4 sec
Fibrinogen	205mg/dL
FDP	$<2.5 \mu\text{g}/\text{mL}$
D-Dimmer	$0.6 \mu\text{g}/\text{mL}$

【生化学】

IgG	1,245mg/dL
IgA	220mg/dL
IgM	40mg/dL
sIL-2R	4,775 U/mL

【生化学】

TP	6.3g/dL
ALB	3.7g/dL
Ca	10.4mg/dL
補正Ca	10.7mg/dL
Mg	1.6mg/dL
UN	16mg/dL
Cr	0.88mg/dL
UA	6.9mg/dL
AST	100U/L
ALT	73U/L
LD	703U/L
γ -GT	60U/L
T-Bil	2.1mg/dL
CRP	0.06mg/dL

末梢血液像所見

〈目視の結果〉

Other細胞1.0%認めた.

末梢血塗抹標本が残っておらず標本提示なし.

〈Other細胞の形態所見〉

大きさ16～20 μ m, N/C比は60～70%. 核は軽度の不整, 核網粗剛, 細胞質は好塩基性を呈する. **MPO染色(-)**

大型異常リンパ球? 反応性リンパ球 と鑑別を要する細胞の出現を認めた.

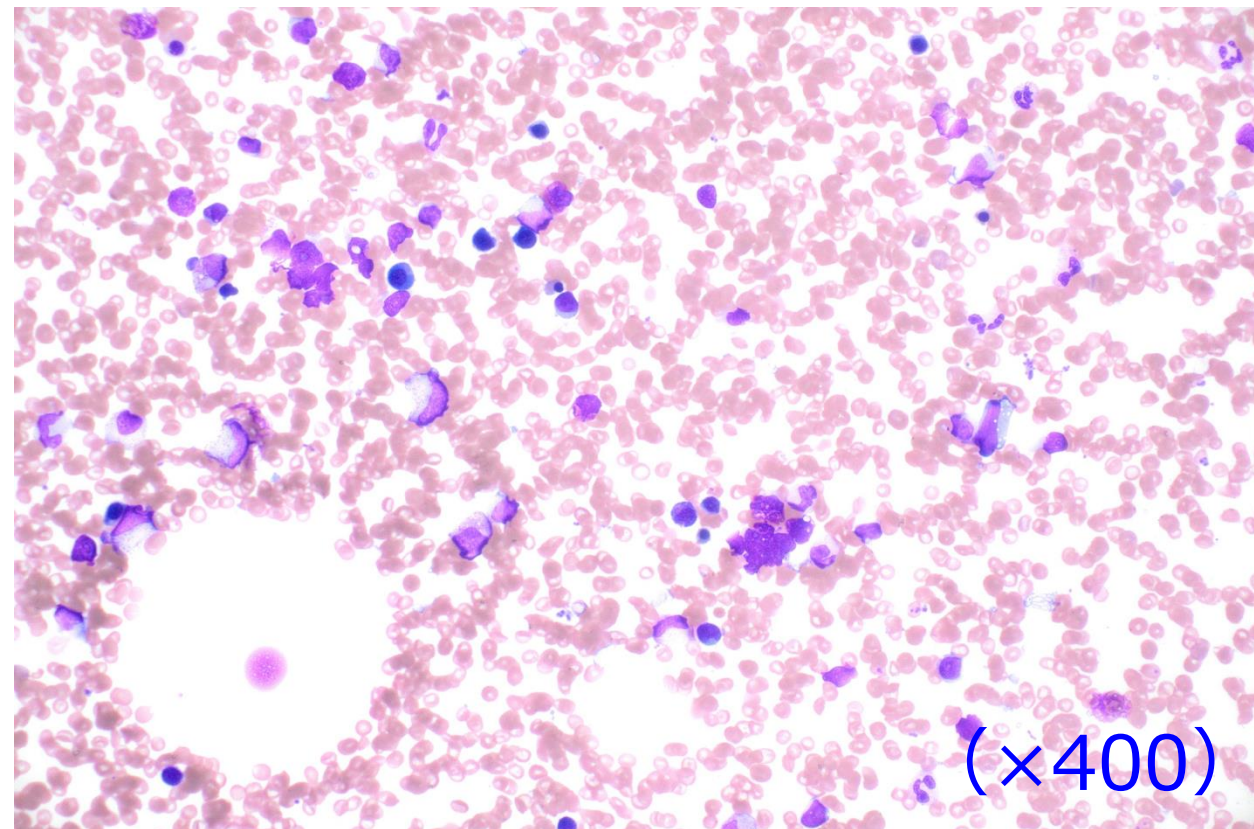
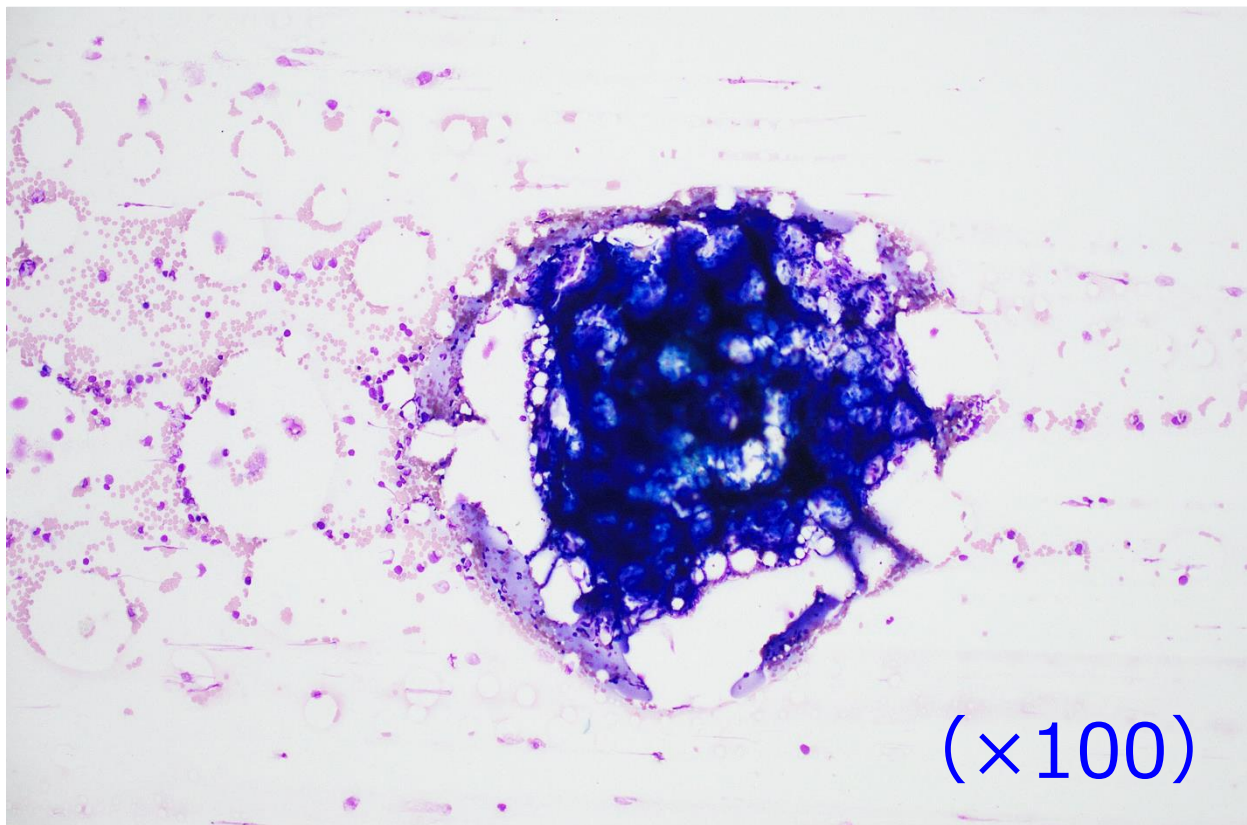
検査日によって認めたり, 認めなかったり...

※当時の目視担当者の報告より抜粋

※当院の鏡検で Others 1.0% 検出は, 来院時からday7まで 2回のみであった.

骨髓所見①

【MG染色】



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 2.2

各細胞系統について

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)						
	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 (- +)	
	輪状核好中球 (- +)			小型好中球 (- +)	巨大好中球 (- +)		
				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)						
	多核赤芽球 (- +)			巨赤芽球(様)変化 (- +)			
	核間架橋 (- +)			核辺縁不整 (- +)	核融解像 (- +)	核断片化 (- +)	
				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	(あり ・ なし)						
	小型巨核球 (- +)			微小巨核球 (- +)			
	分離多核巨核球 (- +)			単核巨核球 (- +)			
				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

骨髓像カウントまとめ

骨髓像カウント結果							
Neutro	M-blast	0.6	%	Lympho	Lympho	10.4	%
	Promyelo	2.8	%		Aty-Ly	0.0	%
	Myelo	14.8	%		Plasma cell	0.2	%
	Metamyelo	3.6	%	Mono	immature	0.0	%
	Stab	5.6	%		mature	2.8	%
	seg	15.4	%	Erythroid	Proerytheroblast	0.4	%
Eos	immature	0.2	%		Basophilic	0.2	%
	mature	0.6	%		Polychromatic	17.3	%
Baso	immature	0.0	%		Orthchromatic	2.0	%
	mature	0.0	%	Erythroid total		20.0	%
Myeloid total		43.4	%	Other①		18.7	%
M/E比		2.2		Other②		4.6	%
total count						500	

標本の評価	: 良好
細胞密度	: 正形成
脂肪滴	: 正常
巨核球分布密度	: 減少
巨核球形態異常	: なし
顆粒球分布密度	: 正常
顆粒球形態異常	: なし
赤芽球分布密度	: 正常
赤芽球形態異常	: なし

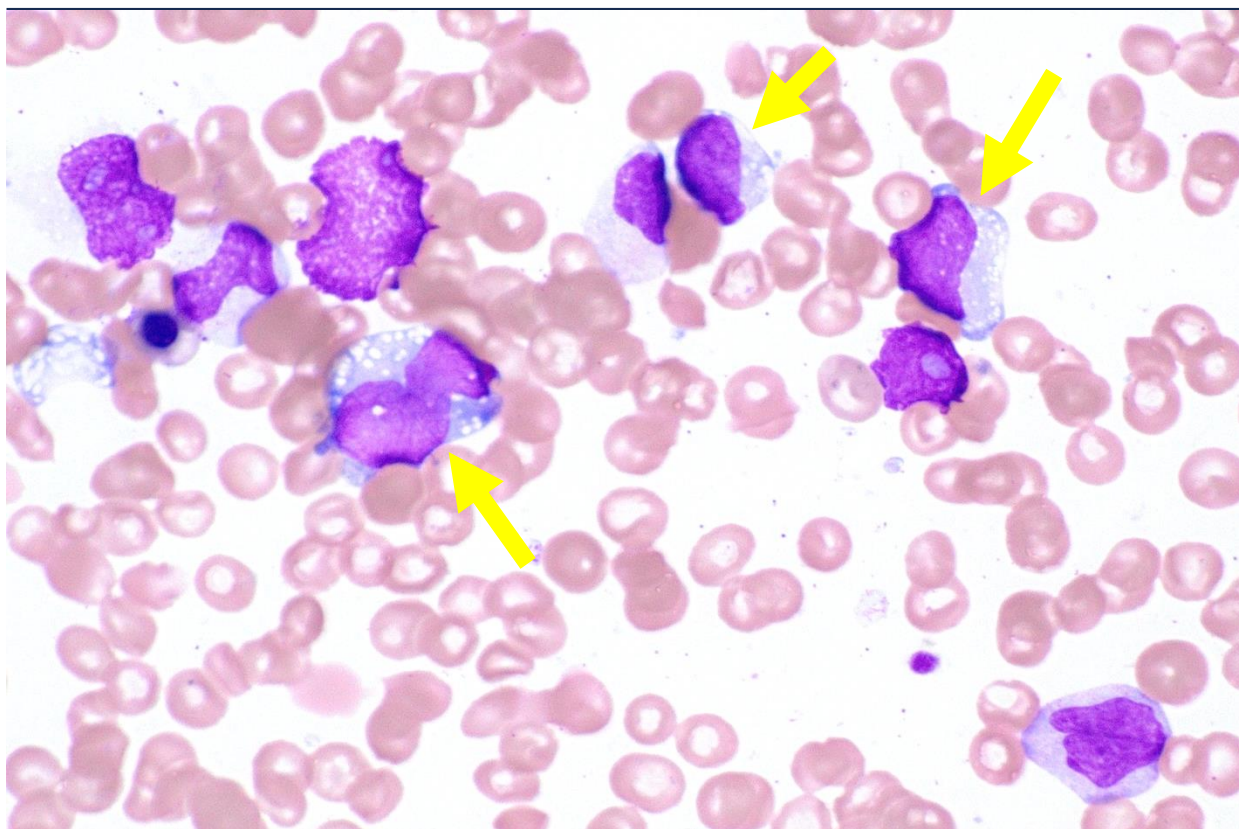
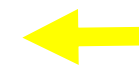
有核細胞数	28,000/ μ L
巨核球数	9/ μ L
Other①	18.7%
Other②	4.6%
total count	500
M/E比	2.2

※有核細胞数とパーティクルで細胞密度に乖離あり.

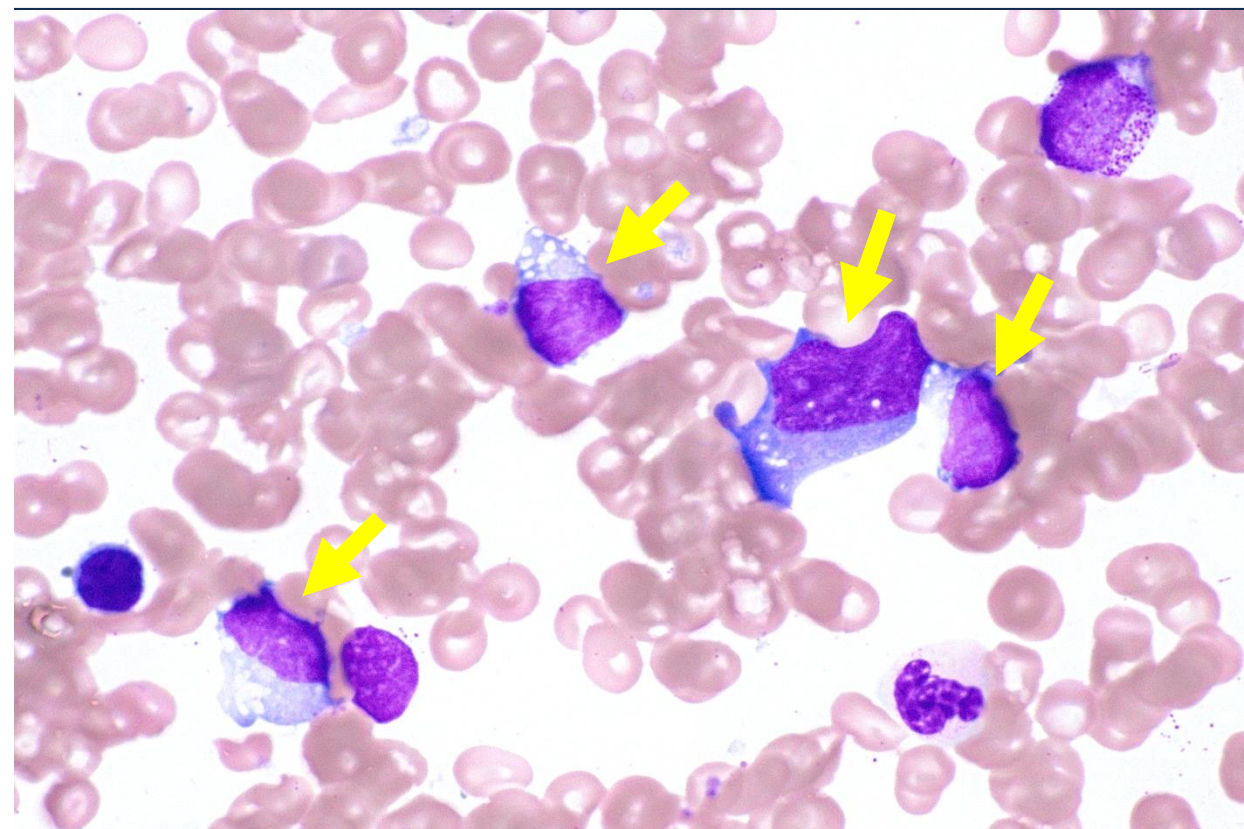
骨髓像所見②

【MG染色】

大型異常細胞
(Other①)



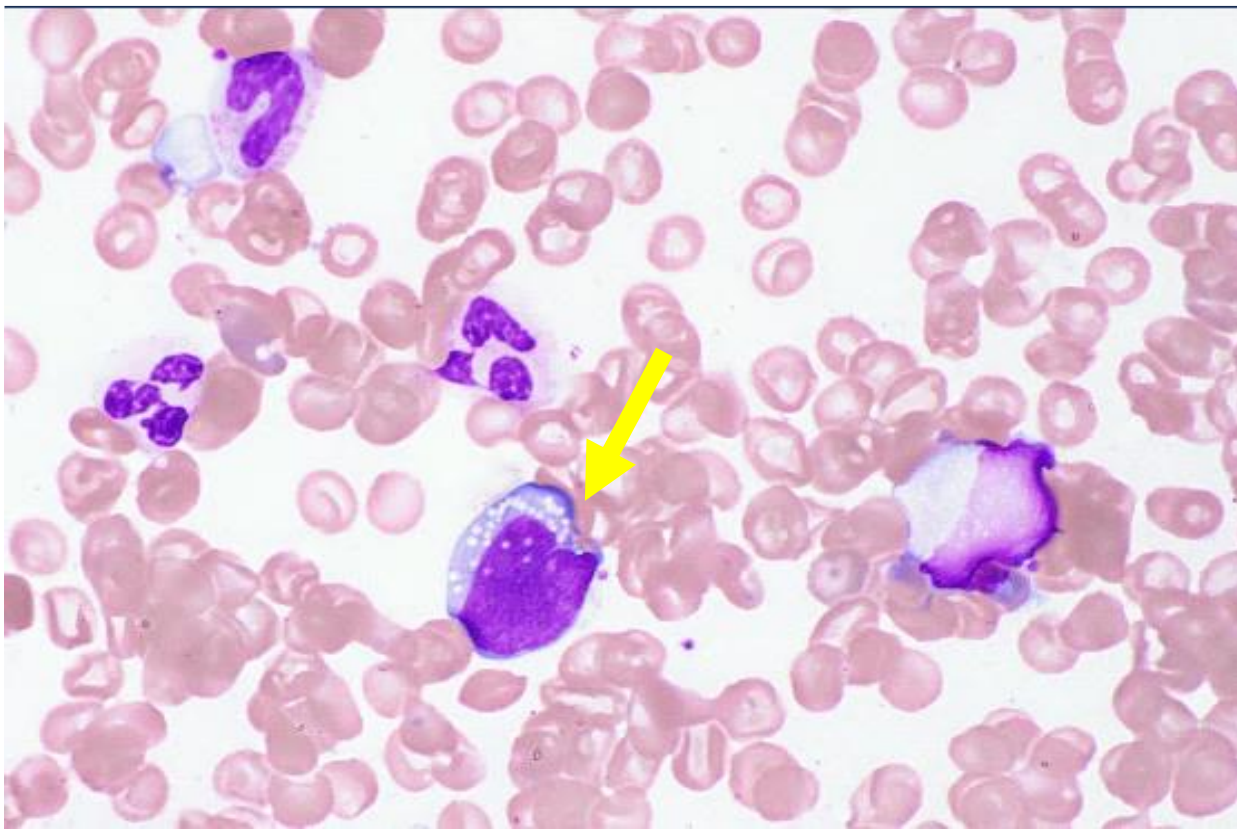
(×1,000)



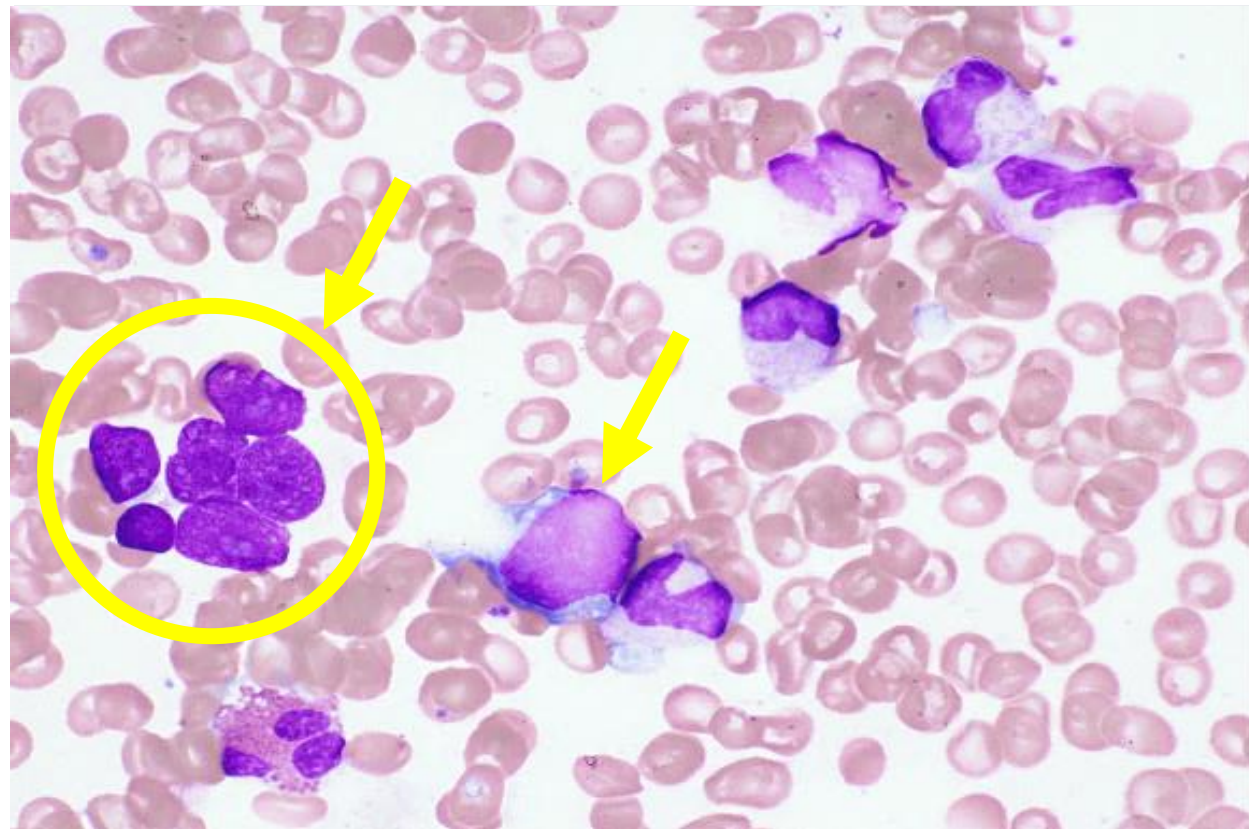
(×1,000)

骨髓所見③

【MG染色】



(×1,000)

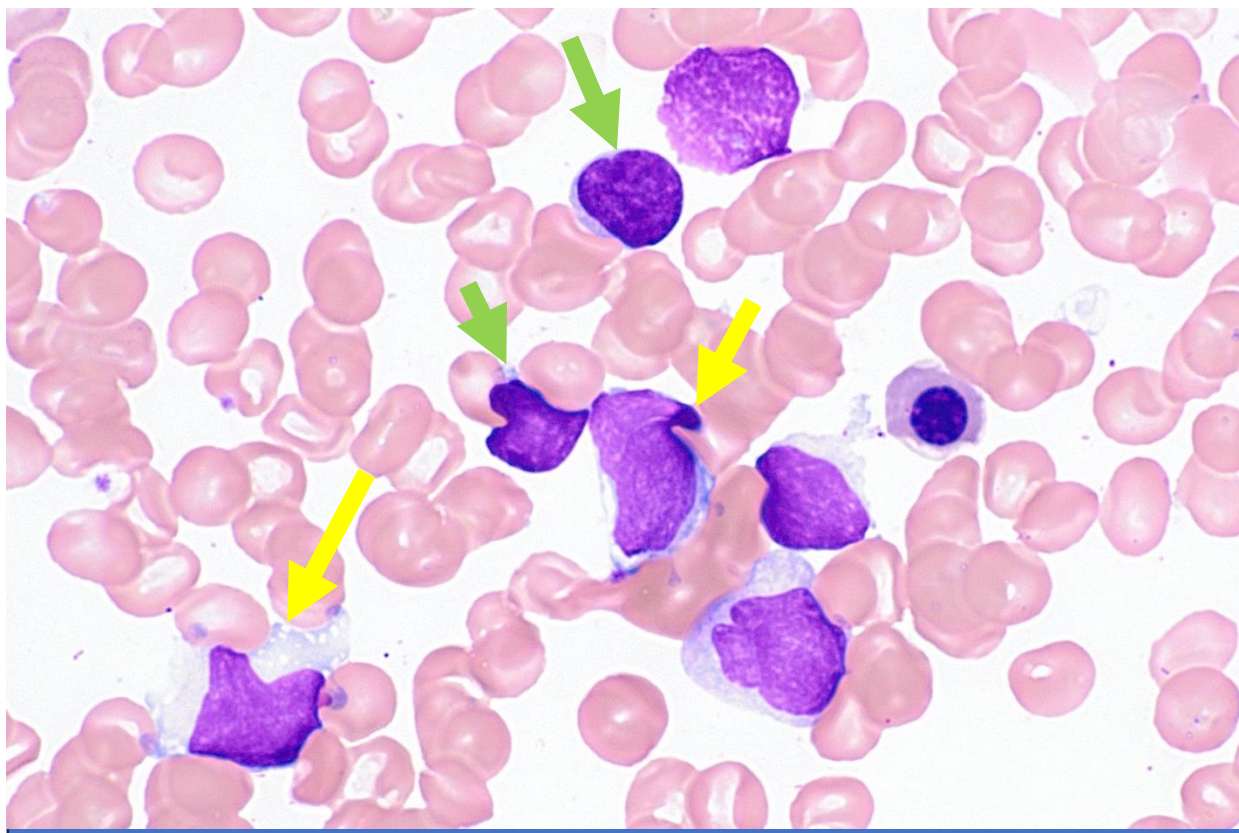


(×1,000)

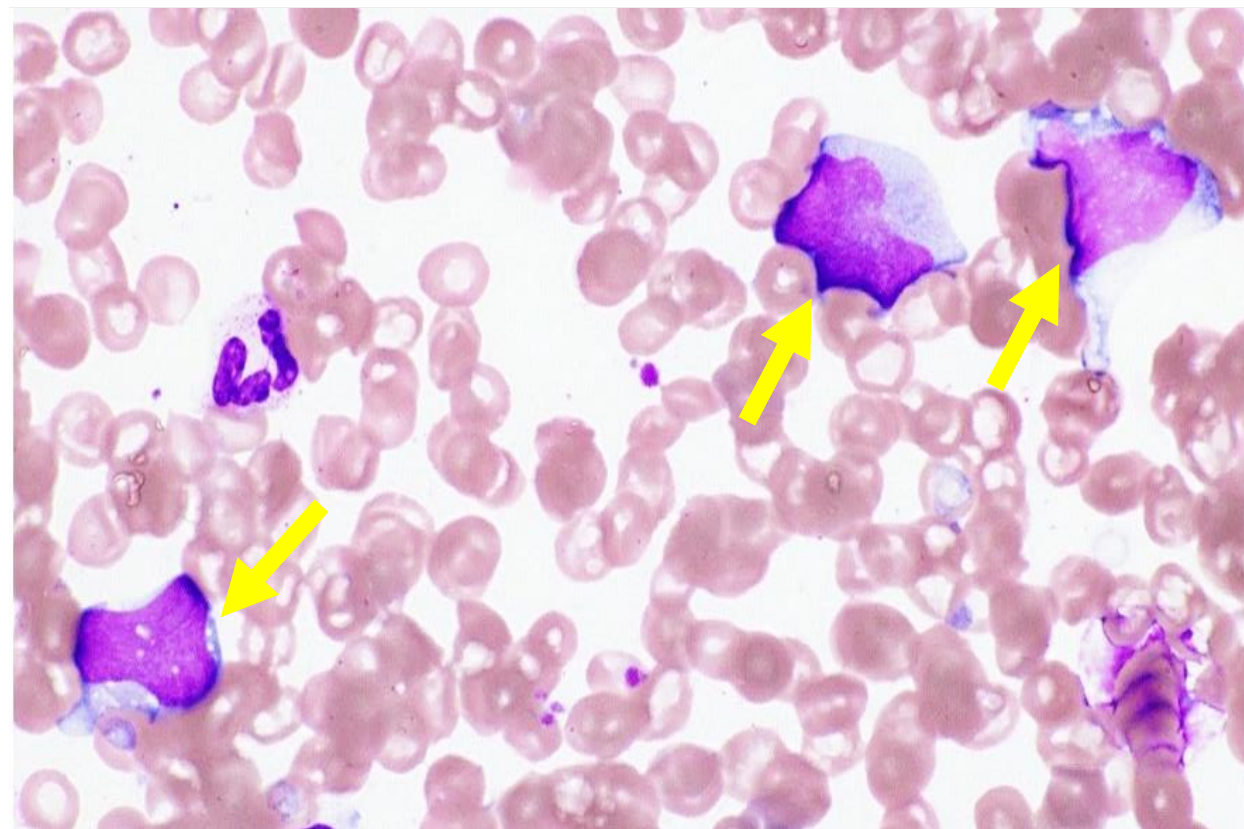
骨髓像所見④

【MG染色】

← 小型異常細胞
(Other②)

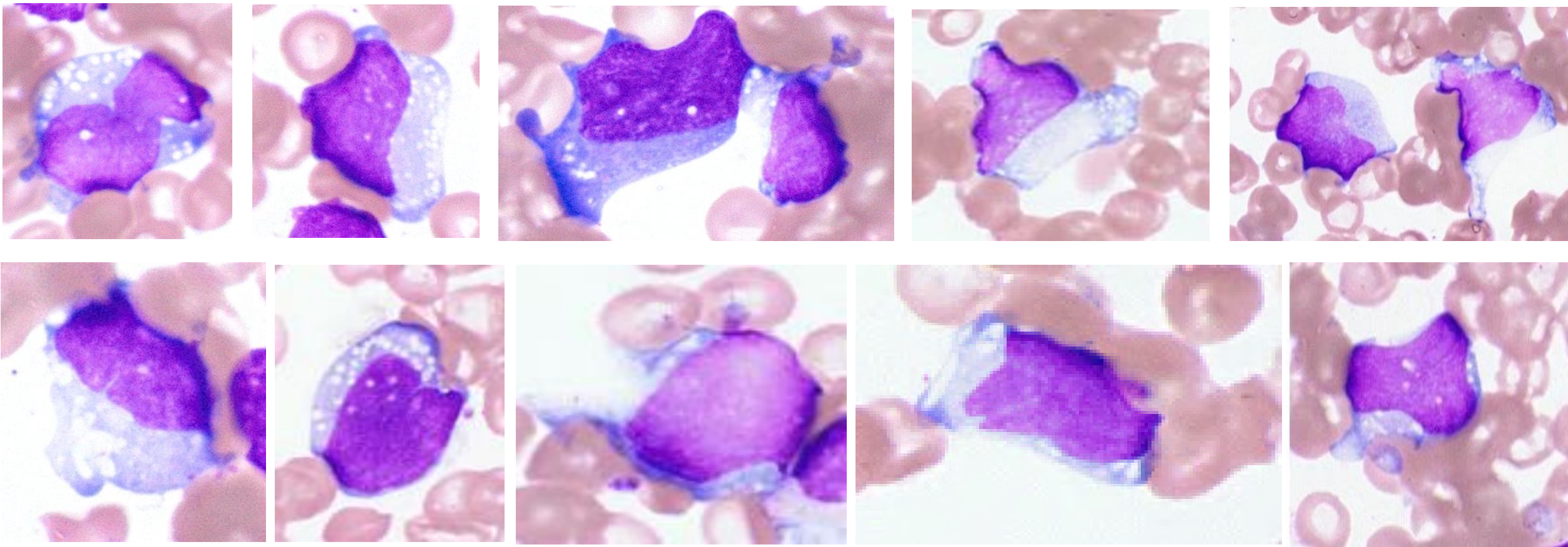


(×1,000)



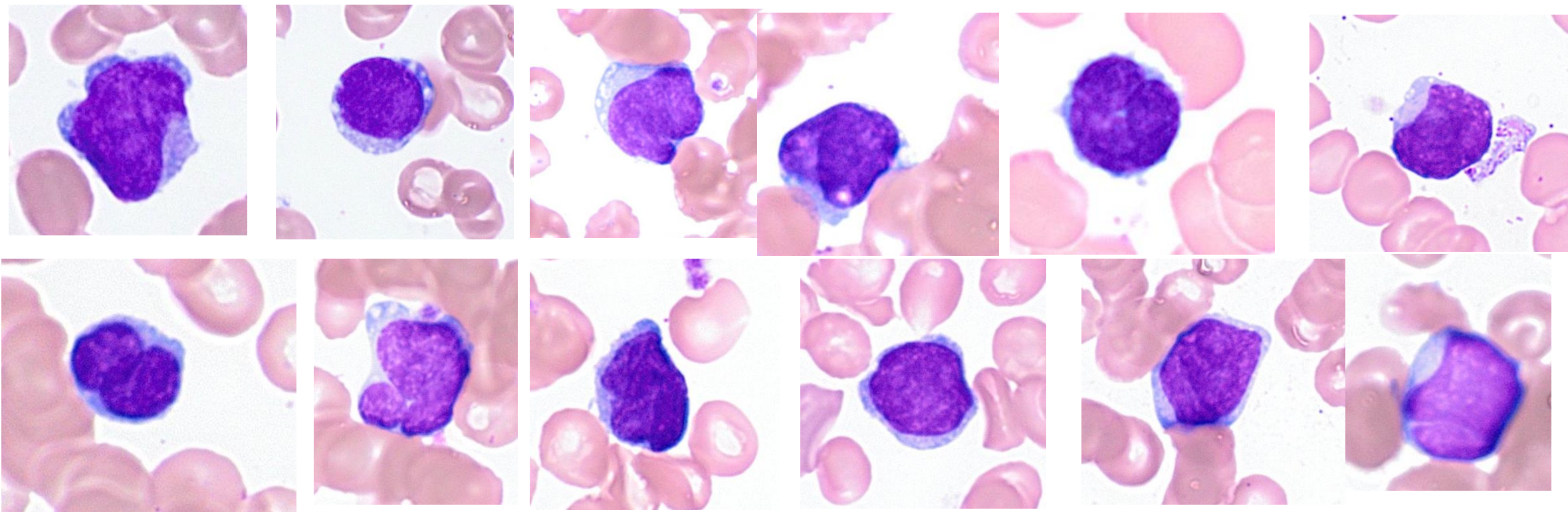
(×1,000)

Other①の拡大像



大きさ16～30 μ m, N/C比50～80%で, 核網は繊細～粗剛で核小体明瞭. 切れ込みなど核形不整を認める.
細胞質の好塩基性はやや淡い～強く, 空胞を有する.

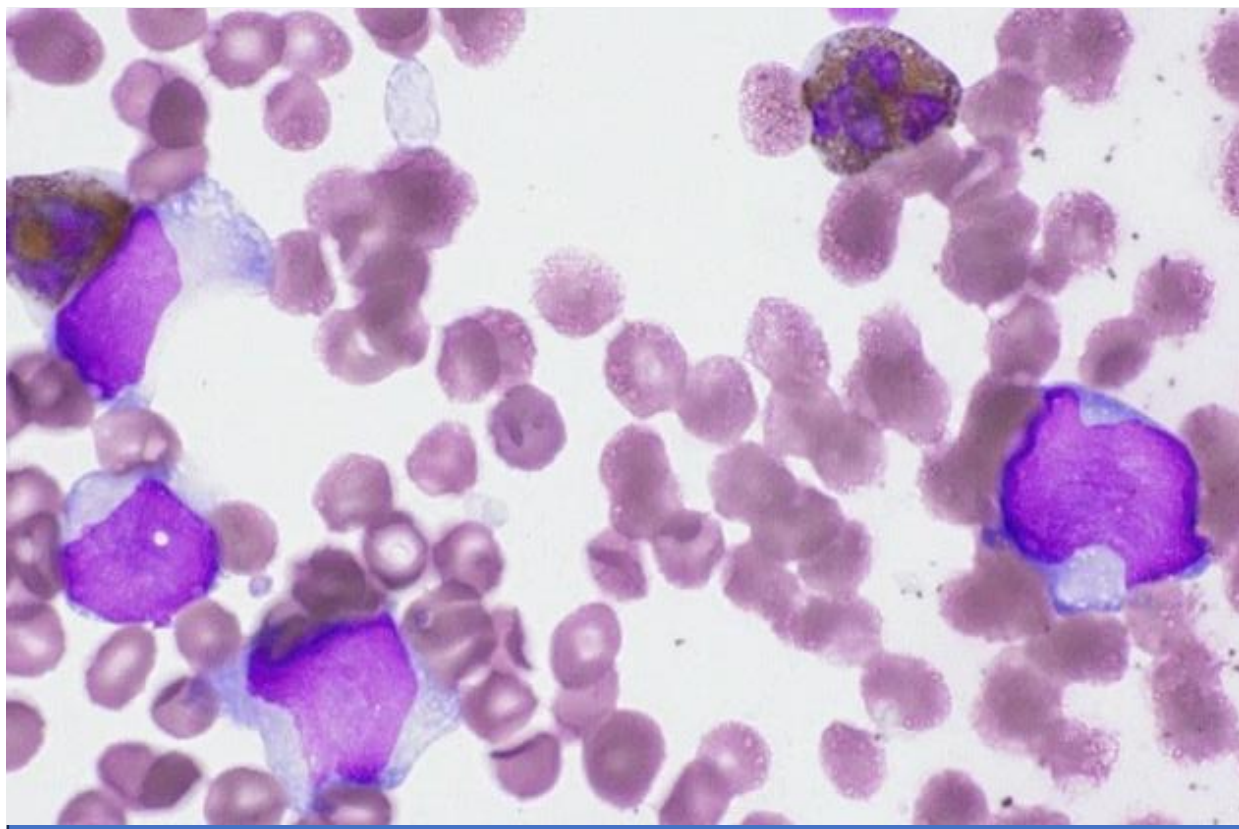
Other②の拡大像



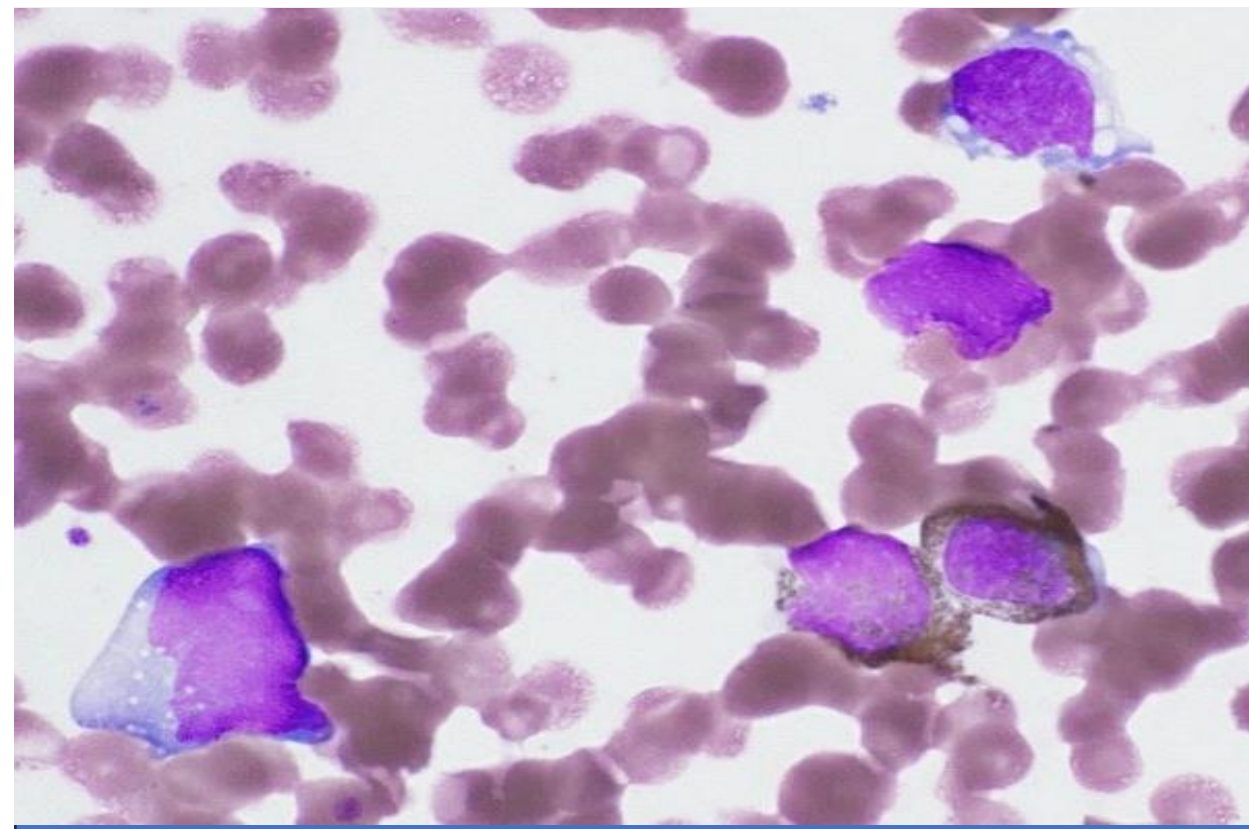
大きさ12～15 μ m, N/C比70～80%で, 核網は粗剛で核小体は不明瞭. 切れ込みやねじれなど核形不整を認める. 細胞質の好塩基性は強く, 一部空胞を有する.

特殊染色所見

【MPO染色 (DAB法)】



(×1,000)



(×1,000)

ここまでの情報から考えられる疾患は？

- ① 急性単球性白血病
- ② 急性リンパ芽球性白血病/リンパ腫(ALL/LBL)
- ③ 成人T細胞性白血病/リンパ腫(ATLL)
- ④ Composite lymphomaの骨髓浸潤
- ⑤ その他

異常細胞形態所見

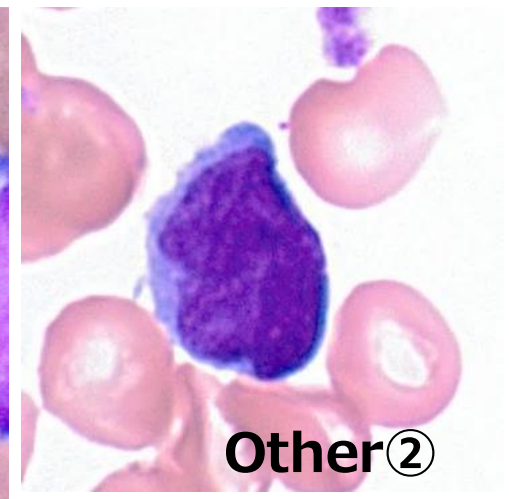
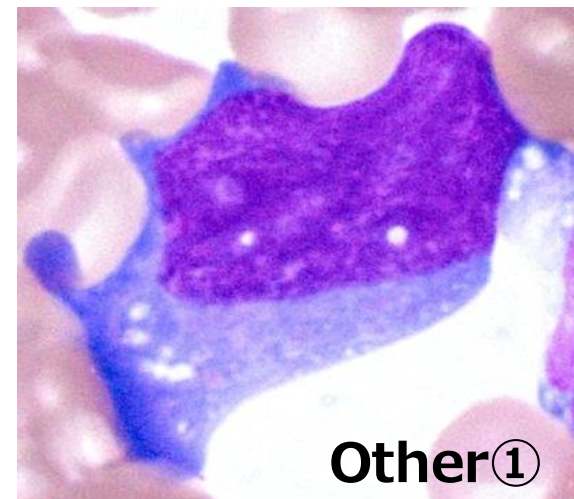
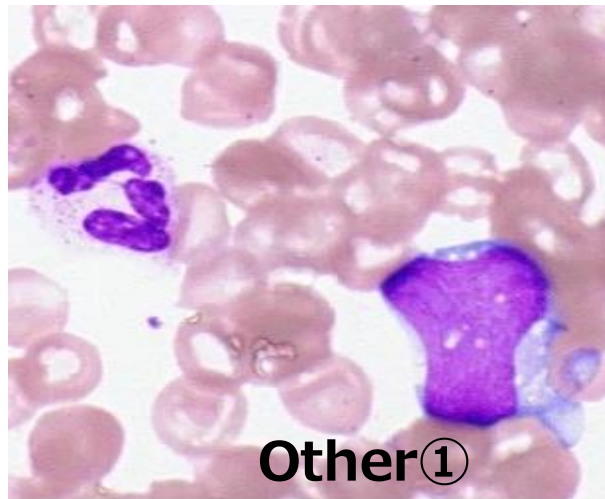
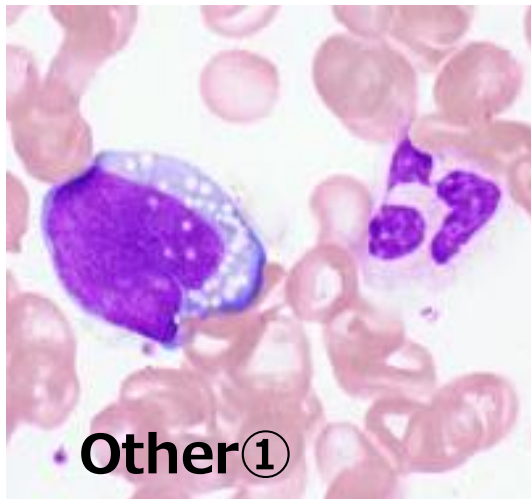
(直径12~15 μ m, 小型)

形態的特徴

(1) 細胞の大きさ	小	中	大	(直径15~30 μm, 中型~大型)
(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)				核形不整あり, 一部切れ込みあり.
(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	一部に微細なアズール好性顆粒を認める.
	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	細胞質に空胞を認める.		
(7) その他(集簇性の有無など)	核影を多数認める.			

抗HTLV-1抗体陽性
(≥50.0 C.I.)

抗HTLV-1抗体陽性を確認
(≥ 50.0 C.O.I)



末梢血・骨髄検査の結果から考えられる疾患

◆ 悪性リンパ腫の骨髄浸潤

→ LD・sIL2-R高値, 軽度の血小板減少 から
aggressive lymphoma の 骨髄浸潤が考えられる…

◆ HTLV-1抗体陽性より

→ 成人T細胞性白血病/リンパ腫(ATLL)が有力か？

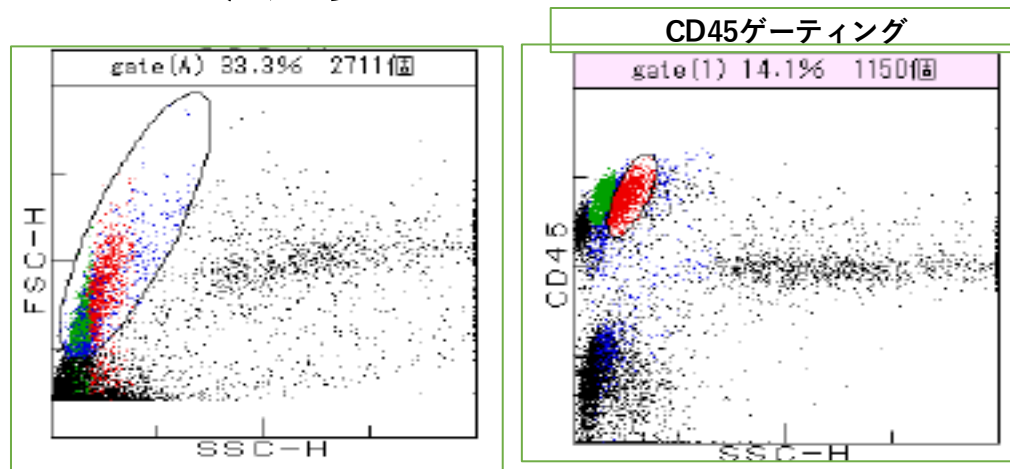
※明らかな flower cell は認めず.

〈鑑別疾患〉

- ・びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)
- ・未分化大細胞型リンパ腫(ALCL)
- ・末梢性T細胞性リンパ腫(PTCL)
- ・composite lymphoma

※ 大型異常リンパ球 の出現を認める 悪性リンパ腫 が鑑別に挙がる

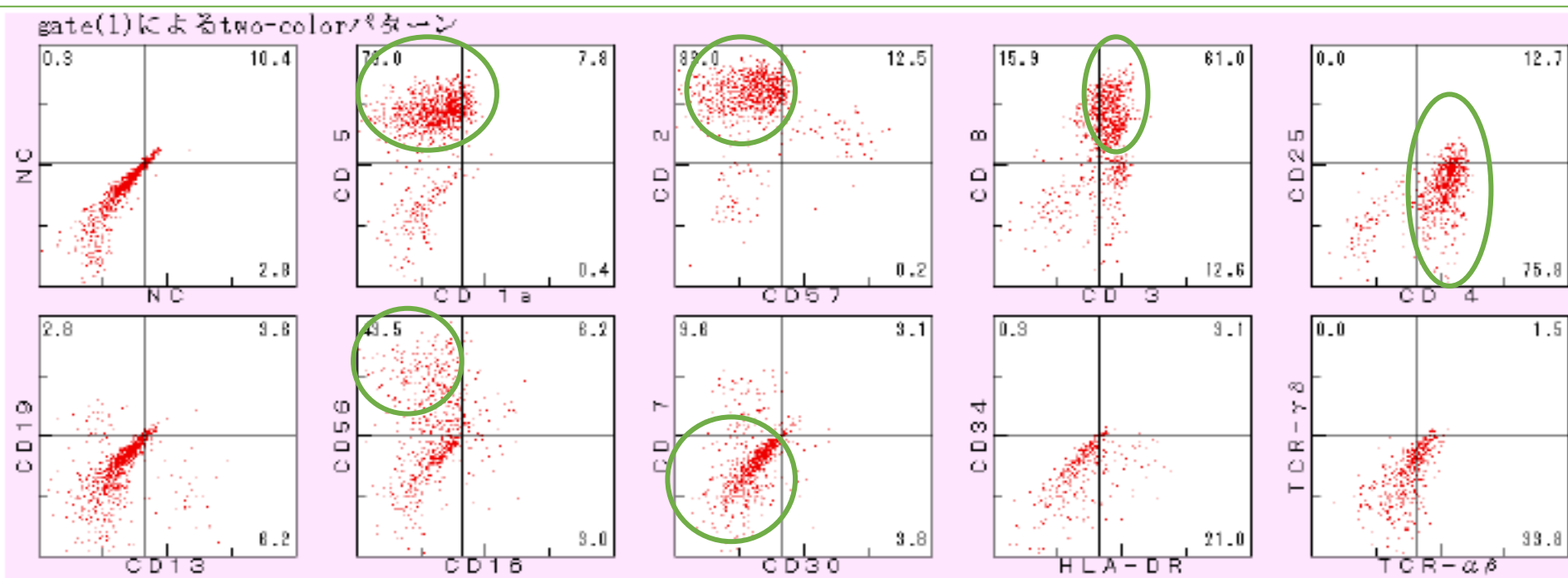
FCM所見



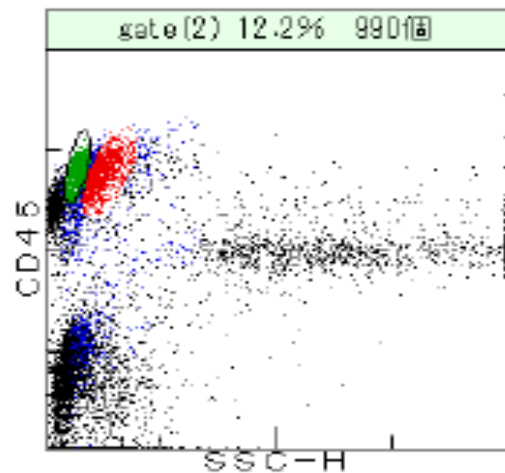
大型異常細胞集団

CD2,CD3,CD4,CD5,CD8,CD25,CD56(+)

CD7,CD30(-)

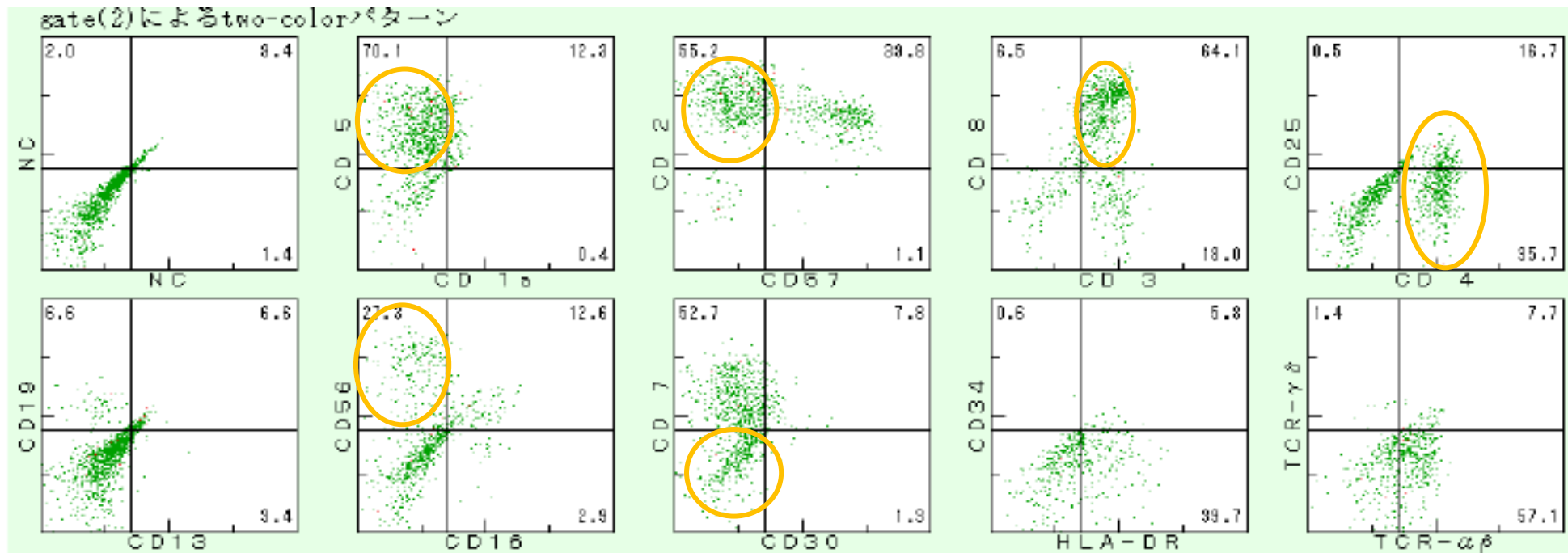


FCM所見



成熟リンパ球領域

Gate1の異常細胞集団と同様のマーカーの発現を認めた。
※小型の異常細胞を捉えたものと考えられる。



染色体検査

【 検査項目 】 ケツィG. BAND-ML
 【 検査方法 】 G - b a n d バンドレベル：300～550
 【 培養方法 】 PHA無添加 24・48時間培養
 【 検査所見 】

〈核 型〉

46, XX, add(1)(p13), +11, -14, -14, add(17)(p11.2),
 +der(?)t(?;14)(?;q11.2)[1]/46, idem, add(17)(q25)[3]/46, XX[8]

〈分 析〉

[細胞数]

A: 46, XX, add(1)(p13), +11, -14, -14, add(17)(p11.2),
 +der(?)t(?;14)(?;q11.2)

[1]

B: 46, idem, add(17)(q25)

[3]

C: 46, XX

[8]

*上記分析結果の他、Aタイプ由来の染色体数 44=3細胞、45=1細胞、
 46=2細胞、53=1細胞、54=1細胞の異常細胞が認められましたが、染色体異常
 は一致いたしませんでした。

*上記分析細胞数とその他異常細胞数を合わせて、総分析細胞数となります。

【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 12 細胞に異常を認めました。』

20細胞中12細胞に複雑核型の異常を認めた

病理組織診(右扁桃)

肥厚した重層扁平上皮内から上皮下にかけて 核腫大，核形不整，明瞭な核小体を有する異型の強い細胞のびまん性増殖を認める．

核線を伴い増殖しており，免疫染色では ki-67は80%程 陽性．

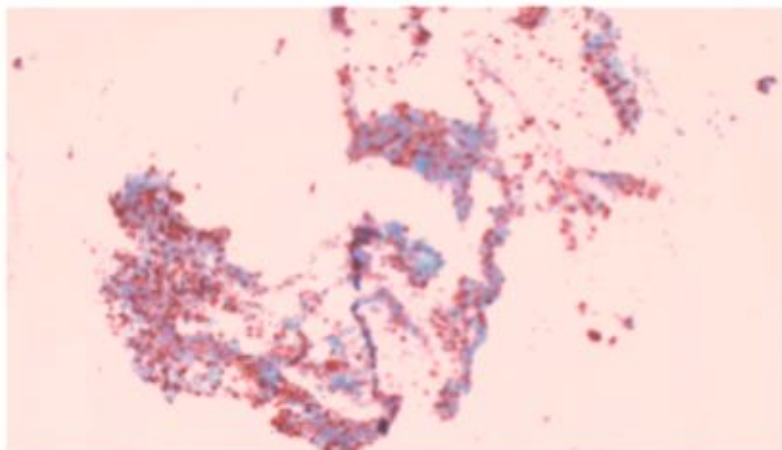
異型細胞が分布する扁平上皮部分で CD3，CD4，CD25 陽性細胞が多く CD 7 は陰性．扁桃内B細胞にCD20が陽性．

病理組織診(骨髓生検)

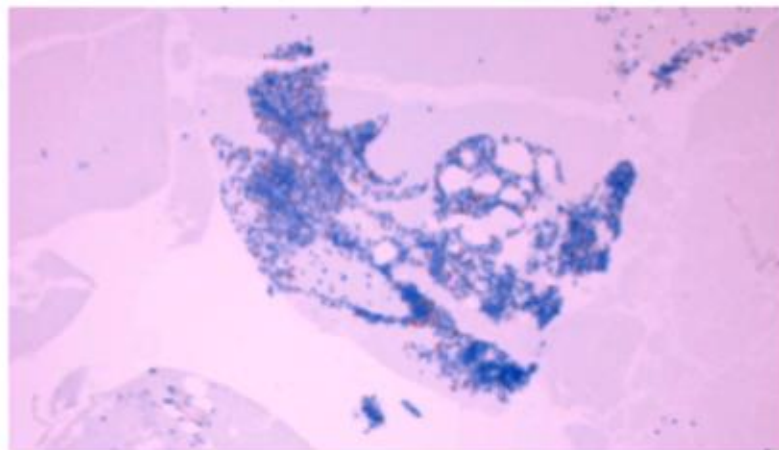
赤血球成分が主体で，少量の造血細胞が見られるが核線が目立ち詳細な観察が困難．免疫染色では，CD 3 陽性 の T-cellが比較的豊富に見られ，CD25陽性 で CD7の down regulation が示唆される．形態での判別は困難であるが，免疫染色の結果から adult T-cell leukemia/lymphomaのinvolvement が示唆される．

病理免疫染色所見(骨髓生検)

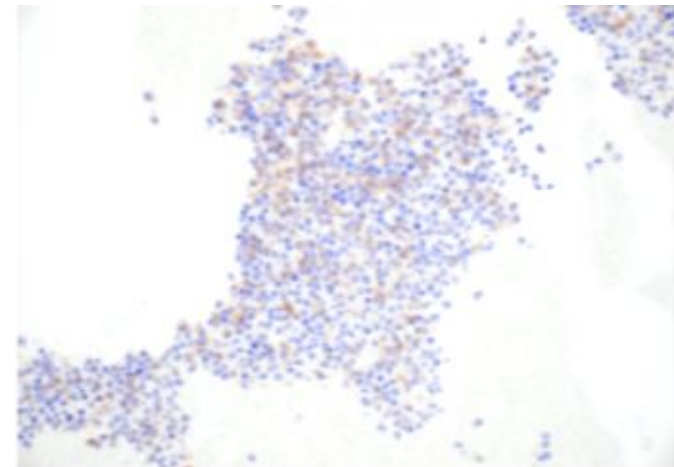
CCR4タンパク(IHC):陽性



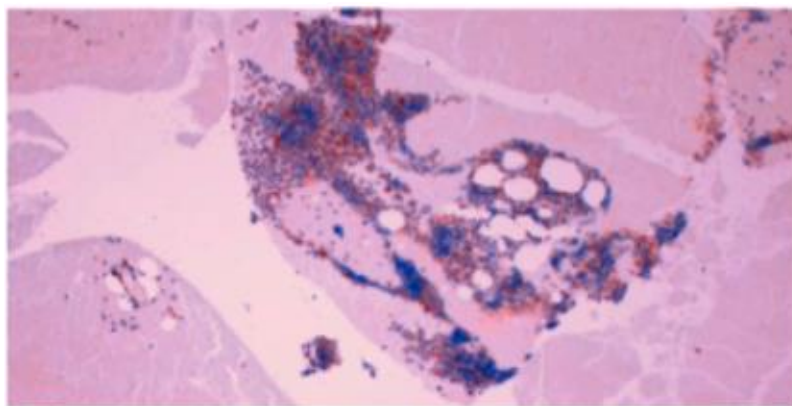
CD3



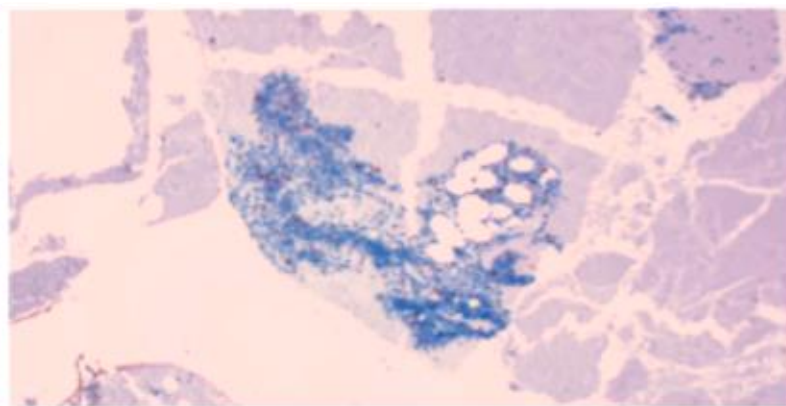
CD20



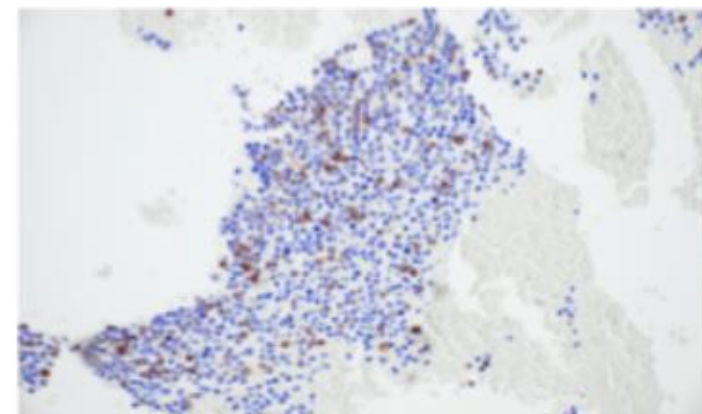
CD4



CD25



CD7



CD8

最終診断

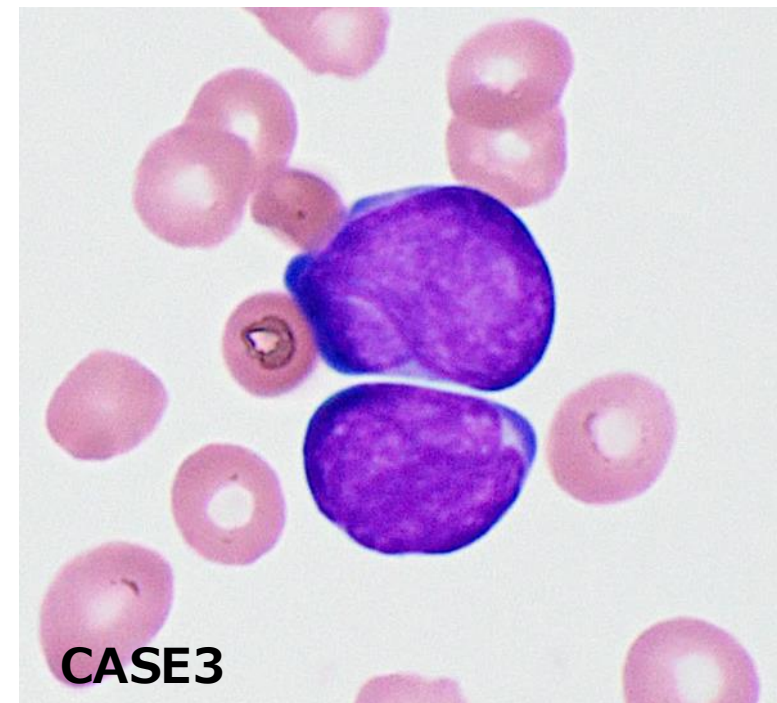
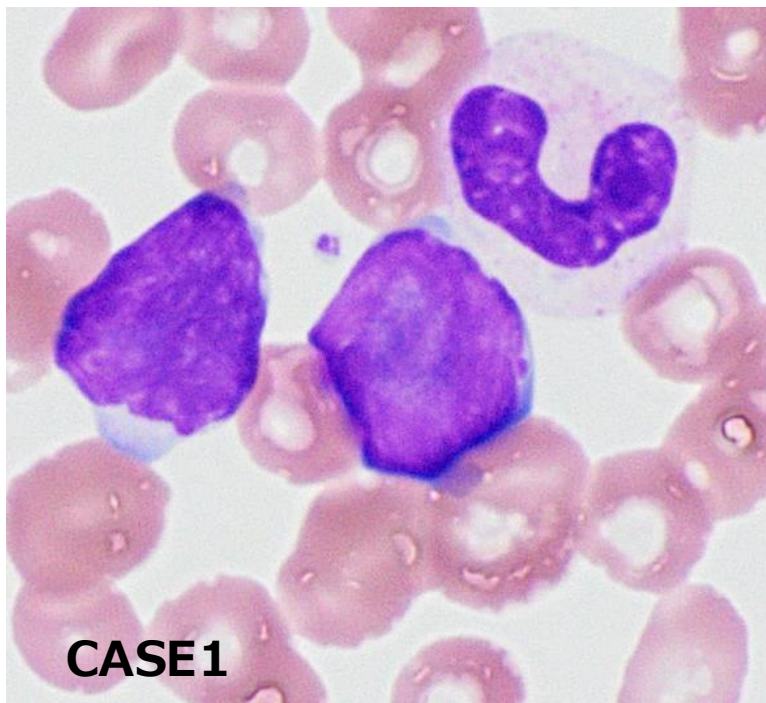
Adult T-cell leukemia / lymphoma
(成人T細胞性白血病 / リンパ腫 ; ATLL)
病型分類 : リンパ腫型の骨髄浸潤

WHO分類 改訂第4版 / 第5版

成人T細胞性白血病 / リンパ腫 : ATLL

- HTLV-1 (human T-cell leukemia virus type 1) の感染により引き起こるT細胞リンパ腫. **本邦では九州・沖縄地方を中心とした西南日本** に多発する.
HTLV-1キャリアが生涯においてATLを発症する確率は, 約 5% と推測される
- flower cellと呼ばれる, **核に切れ込みやねじれ, 分葉を有する異常リンパ球** の出現が特徴的である. 実際には, 症例によって形態にバリエーションを認める
- 臨床的特徴では, **ATL細胞増加を主体とした白血球増加, リンパ節腫脹, 皮膚病変, 高カルシウム血症** がみられることが多い
- 免疫表面形質の特徴は, **CD2・3・4・5・25(+), CD7・8(-)** が一般的である. しかし時に, CD4/8 のdouble negativeやdouble positive症例も存在する. また, CD30(+) は急性型で多くみられる
* CD56は通常陰性であるが, CD56 (+)例も少数ながら報告されている.

ATLL細胞のバリエーション



ATLL急性型の自験例

成人T細胞性白血病 / リンパ腫 の 病型分類

無治療でも比較的安定

予後不良

Shimoyama分類, 1991

		くすぶり型	慢性型	リンパ腫型	急性型	本症例
ATLA		+	+	+	+	+
リンパ球数/ μ L		< 4,000	$\geq$ 4,000	< 4,000		< 4,000
異常リンパ球数		$\geq$ 5 %	+	$\leq$ 1 %	+	$\leq$ 1 %
花弁様細胞		時々		—	+	—
LD(U/L)		$\leq$ 1.5 N	$\leq$ 2 N			
補正Ca値(mg/dL)		< 11	< 11			
組織診のあるリンパ節腫脹		なし		+		+
腫瘍 病変	皮膚					
	肺					
	リンパ節	なし		あり		あり
	肝臓	なし				
	脾臓	なし				
	中枢神経系	なし	なし			
	骨	なし	なし			
	胸水	なし	なし			
	腹水	なし	なし			
	消化管	なし	なし			

慢性型における予後不良因子
LD高値, アルブミン低値, BUN高値
のいずれか1つ以上を有する

症例 3 まとめ

- 本症例は、**多発リンパ節腫脹**、**LD・sIL-2R高値**、**軽度血小板減少**を認めた。末梢血中の異常細胞は1.0%程度であったが、臨床的には悪性リンパ腫が疑われる所見であった
- 骨髄中の異常細胞は、ATLLに特徴的である flower cell は認めず、大型で細胞質に空胞を有し、一部芽球様に見える形態を呈していた。小型で慢性型・くすぶり型のような形態のATLL細胞も散見された
- 鏡検時に **核影を多数認める** 際は、特に**標本全体を注意深く観察**する。また、MPO染色標本での観察も **異常細胞の検出** には有用な場合がある
- 悪性リンパ腫は、細胞形態のみでの判別が困難な症例が多い。そのため、**患者情報(出身地など)** や FCM・遺伝子・染色体検査などの結果と合わせた総合的な判断が重要である