

2月26日（火）に行われた研修会の症例の追加データや解説の一部を掲載しています。
復習等にお役立てください。

【症例 1】 伝染性単核球症

【症例】 18歳 女性
【主訴】 発熱
【既往歴】 なし
【現病歴】

4月4日: 38.2°Cの発熱あり、翌日A病院を受診
インフルエンザ抗原: 陰性
WBC: 低値
抗菌剤の処方を受け帰宅
4月6日: Bクリニック受診
抗菌剤を変更し5日間内服・症状が軽快
4月26日: 38.0°Cの発熱・翌日Bクリニックを受診
インフルエンザ抗原: 陰性
WBC: 低値
抗菌剤は内服せず、鎮痛剤が処方される
4月28日: 夕方から発熱あり、C病院を受診
頸部エコーにて右頸部リンパ腫脹の指摘

食欲低下・吐気もあり、夕方になると発熱を繰り返していた。
発熱期間が持続する為、心配にて救急外来を来院される。

2015年5月2日 救急外来受診時結果

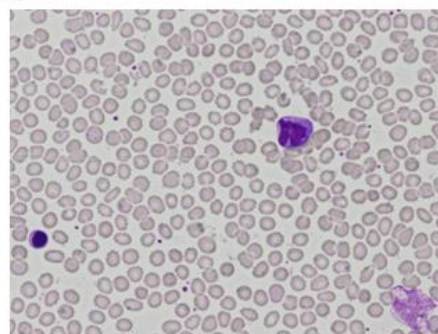
生化学検査			血液検査		
BUN	7.2	mg/dL	WBC	11.0	$\times 10^3/\mu\ell$
CRE	0.6	mg/dL	RBC	4.03	$\times 10^6/\mu\ell$
Na	140	mEq/L	Hb	11.6	g/dL
K	3.8	mEq/L	Ht	36.4	%
CL	104	mEq/L	MCV	90.4	fl
CRP	0.321	mg/dL	MCH	31.9	Pg
T-Bil	0.6	mg/dL	MCHC	31.9	%
GOT	182	U/L	PLT	156	$\times 10^3/\mu\ell$
GPT	119	U/L			
LDH	515	U/L	Seg	21.6	%
ALP	606	U/L	Ly	68.9	%
γ GTP	184	U/L	Mono	8.2	%
CPK	38	IU/L	Eosino	0.7	%
			Baso	0.6	%

末梢血白血球分類

Myelo	0.0	%
Meta	0.0	%
Stab	4.0	%
Seg	18.0	%
Lymph	35.0	%
Mono	6.0	%
Eosin	0.0	%
Baso	0.0	%
Others(異型リンパ球)	37.0	%

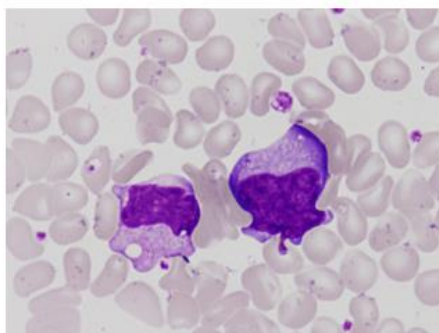
末梢血MG染色

$\times 400$



末梢血MG染色

$\times 1000$



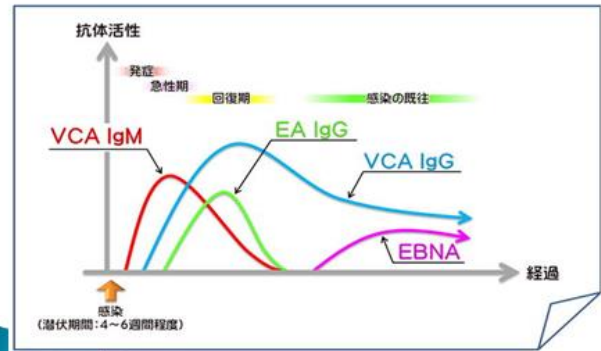
追加検査

- ▶ 抗VCA-IgM: **80倍**(FA:10未満)
- ▶ 抗VCA-IgG: **320倍**(FA:10未満)
- ▶ 抗EA-DR IgG: **20倍**(FA:10未満)
- ▶ CMVIgM: **1.97**(EIA:0.80未満)
- ▶ HA-IgM抗体: **0.15**(CLEIA:0.80未満)

伝染性単核球症 (IM)

- ▶ EBウイルス (Epstein-Barr Virus) が咽頭のBリンパ組織 (B細胞) に感染し発症する。
- ▶ EBウイルスは幼児期までに初感染を受けるが、不顕性感染に終わることが多い。
成人 (若年者) に初感染を起こすと、伝染性単核球症を発症しやすい。
- ▶ 主な感染経路はキスであり、唾液中に含まれるEBウイルスが経口的に感染する。

EBウイルス抗体価の時間的推移



Downeyの分類

I型異型リンパ球 単球様	II型異型リンパ球 形質細胞様	III型異型リンパ球 芽球様
核がうねって単球に類似するもの	核が偏し形質細胞に類似するもの	核小体を有し核膜はやや繊細なもの

リンパ球 (A) vs 異型リンパ球 (B)

有意差の高い方を鑑別ポイントに

リンパ球のポイント

- 1) 細胞の大きさ (16 μ m)
A: 小さい B: 大きい
- 2) N/C比
A: 低い B: 低い
- 3) 核形不整
A: なし B: なし
- 4) 核クロマチン
A: 粗剛 B: 粗剛
- 5) 細胞質の色調
A: 淡青色 B: 濃青色
- 6) アズール顆粒
A: あり B: 稀にあり

異型リンパ球のポイント

リンパ球の分類

リンパ球	
異型リンパ球 大型 > 16 μ m N/C低 核膜粗粒 濃好塩基性	
異常リンパ球 病的リンパ球 N/C高 顕著な核形不整 明瞭な核小体 奇妙な突起 単一性 (増殖)	

リンパ球 vs 単球

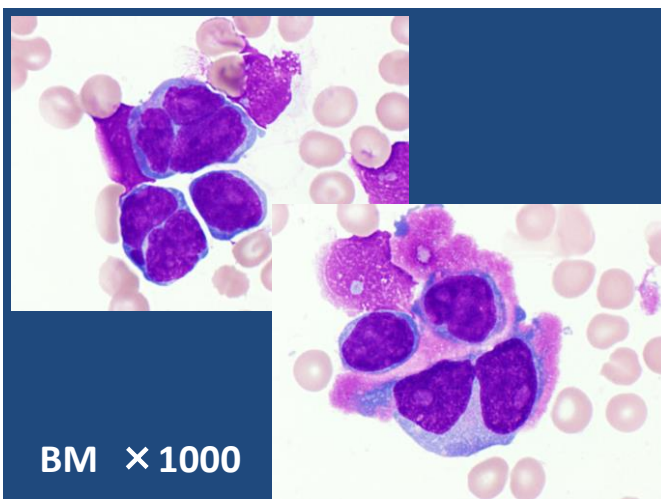
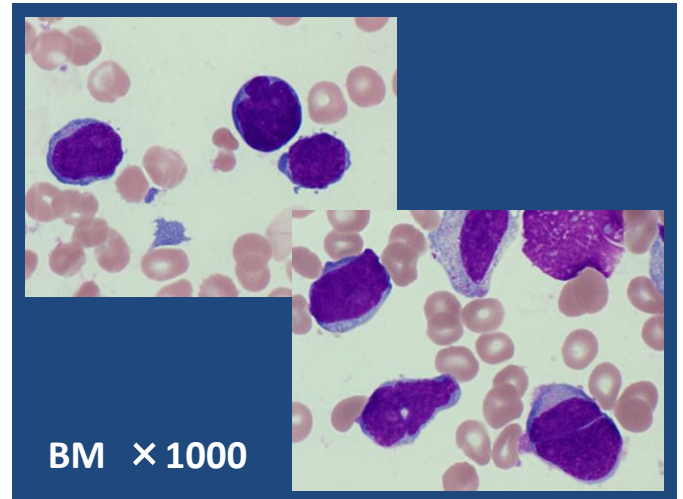
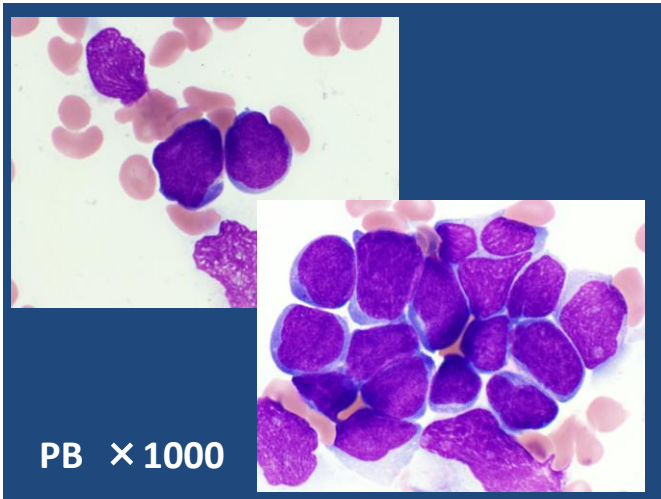


直径 7~16 μ m
単球より小さく、核は偏位円形
核膜は粗粒 (凹くこつこつ)
細胞質は淡青色
アズール顆粒はあれば大きく散在する

直径 13~21 μ m
リンパ球より大きく核は不整形
核膜は粗粒 (柔らかくボウシ状)
細胞質は灰青色で空胞あり
アズール顆粒は微細で充満する

【症例 2】 B-cell Lymphoma

- 50歳代 男性
- 主訴：全身倦怠感
- 現病歴：めまい、上部腹痛、嘔気、近医受診。血液検査で貧血、血小板減少を認めたため、精査目的で当院紹介入院。末梢血に芽球様細胞を 37.5% 認めた。



免疫組織染色の結果【骨髓クロット標本】

CD3	(-)	T細胞系(+)
CD5	(+)	T細胞系(+), B-CLL/SLL・MCL(+), BL(-)
CD20	(+)	B細胞系(+)
CD79a	(+)	B細胞系(+)
CD10	(-)	B-ALL/LBL(+)
CD138	(-)	LPL(+)
CyclinD1	(-)	MCL(+)
TdT	(-)	ALL/LBL(T,B)(+), BL(-)

《骨髓標本細胞所見》

大型、多核、核形不整を示すリンパ球系と思われる異型細胞の増生あり、成熟傾向を示している。リンパ腫の骨髓浸潤またはリンパ性白血病を疑われた。

《骨髓クロット標本 HE 所見》

造血細胞は少量認めるのみで、N/C 比が高く、軽度核腫大したリンパ球と思われる細胞が目立ち、部分的に小集簇を形成している。リンパ球を由来とした疾患の可能性があり、リンパ球についての免疫染色を行った。

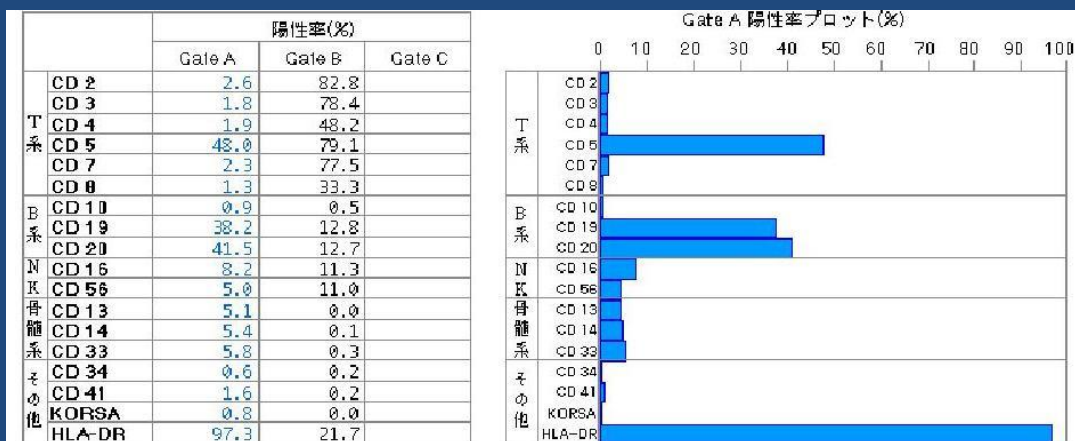
《免疫組織染色結果》

CD20,CD79a に染色性を示す B-cell が多くみられ、小集簇巣を形成している。CD5 に染色性を示していた。Tdt は陰性で ALL の可能性は低く、CyclinD1 は陰性で MCL の可能性も低い、また、CD138 は陰性で形質細胞への分化はないと判断した。免疫組織染色の結果、特定の組織型の推定はできず、B-cell Lymphoma と診断された。

《最終組織診断》

Bone marrow clot ; malignant lymphoma , B-cell lymphoma

表面マーカー解析 (CD45-Blast Gating法)



染色体検査 G 分染法で染色体異常 (11/20) が認められたが、特定のリンパ腫の組織型を推定できるものはみられなかった。また、FISH 法にて IgH/CCND1 (BCL1) と IgH/BCL2 の融合は認められなかったが、IgH/MYC の融合 (80/100) を認めた。

臨床的にはリンパ節腫脹がみられず、肝脾腫があるので節外性の悪性リンパ腫疑いにて骨髄穿刺を行った症例。組織は骨髄 clot 標本のみで、表面マーカー、免疫組織染色、染色体検査を行ったが、B 細胞系の悪性リンパ腫の組織診断で、詳細な組織型の確定には至らなかった。

【症例 3】 t(9;22)(q34;q11.2);BCR-ABL1 を伴う B リンパ芽球性白血病

症例

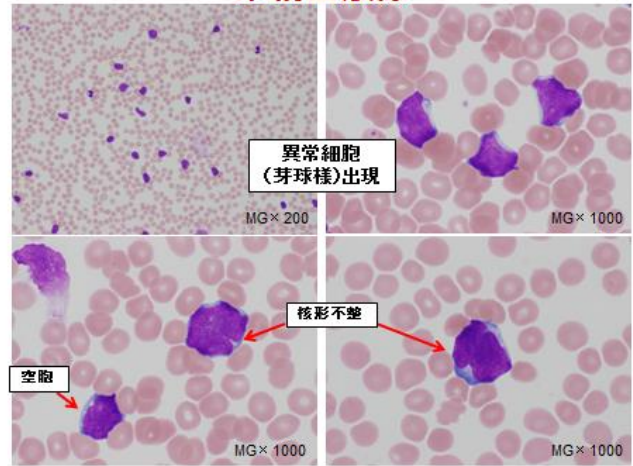
症例: 80歳代女性

主訴: 胃もたれ, 食欲不振

既往歴: 関節リウマチ, 末梢性めまい

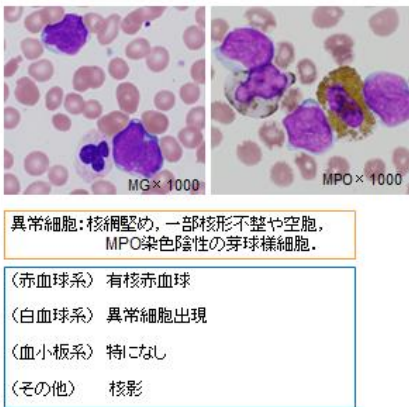
現病歴: 胃に違和感があり, 内視鏡希望で前医受診. 採血結果にて白血球増多, 血小板低下あり. エコーで脾腫が認められたため, 急性白血病が疑われ当院紹介.

末梢血液像



白血球分類

WBC	73.4 × 10 ³ /μL
Seg	13.0 %
Stab	2.4 %
Lympho	10.6 %
Mono	2.2 %
Eosin	0.6 %
Baso	0.2 %
Aty-Ly	0.2 %
Myelo	0.2 %
異常細胞	70.6 %



【検査データ・血液像で認められた異常所見】

- UA, AST, ALT, LD, CRP高値
- 白血球増多, 血小板減少
- 異常細胞出現
- 脾腫

【考えられる病態】

- AST, ALT, LD高値, 血小板減少 ⇒ 肝機能障害
 - 白血球増多, 血小板減少
 - UA, LD高値
 - 異常細胞出現, 脾腫
- ⇒ 白血病, リンパ腫?

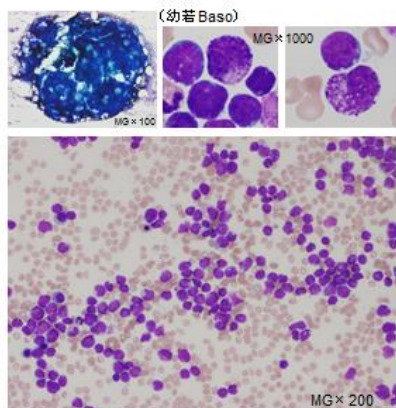
【追加検査】

- 骨髄穿刺・細胞化学染色・リンパ節腫脹の有無
- FCM・遺伝子・染色体検査 など

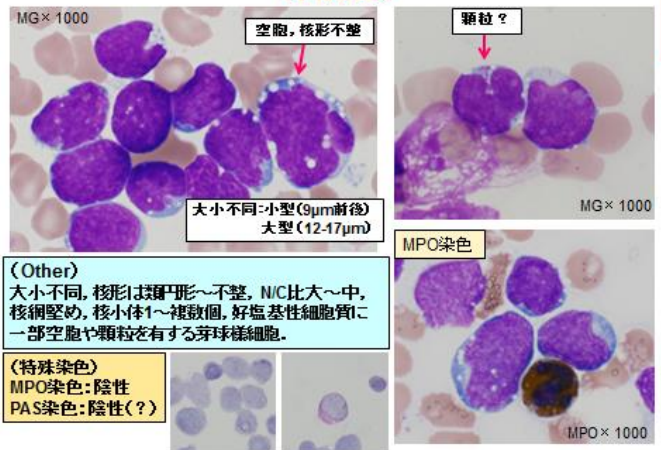
骨髄像

NCC	612,000 /μL
Mgk	55 /μL
Erythroid	3.2 %
Myeloid	2.4 %
Lympho	1.0 %
Plasma	0.2 %
Other	93.2 %

赤芽球系: Megalo様少数
顆粒球系: 幼若Baso+
巨核球系: 特になし
Other: 93.2 %



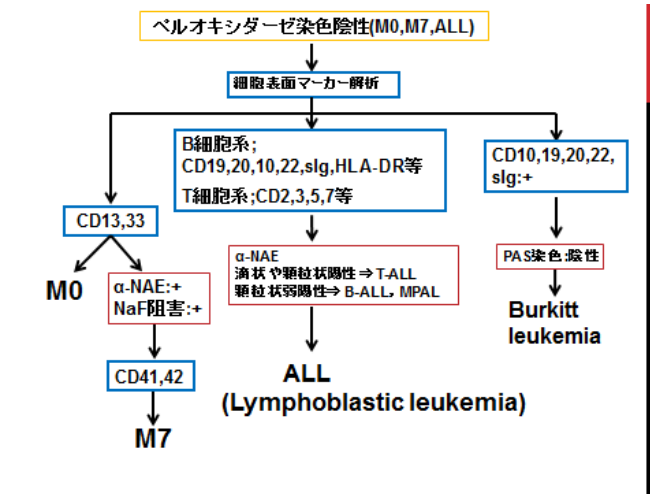
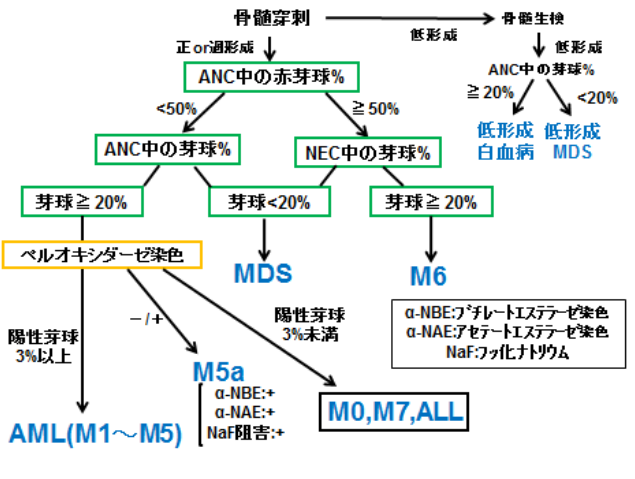
骨髄像



推測される疾患

- ALL
- Lymphoma (Burkitt, FL, MCLなど)
- MPAL
- MO

今回の症例



細胞表面形質

CD	HLA-DR	CyCD79a	CD19	CD10	CD20	Cyru	Smlg	TdT
CD10	+	+	+	+	-/+	-	-	+
CD19	+	+	+	+	+	+	-	+
CD20	+	+	+	+	+	+	-	+
HLA-DR	+	+	+	+	+	+	+	+

Bリンパ芽球性白血病
B-Lymphoblastic leukemia

染色体・遺伝子検査

〈末梢血FISH〉
BCR-ABL融合シグナル: 78.0%

〈白血病キメラマルチスクリーニング〉
major-bcrキメラ mRNA定量: 検出せず
minor-bcrキメラ mRNA定量: 3.9 × 10⁵コピー/μgRNA

〈核型〉
46,XX,t(9;22)(q34;q11.2)[6]/46,XX[14]

〈確定診断〉
t(9;22)(q34;q11.2);BCR-ABL1を伴うBリンパ芽球性白血病
B-Lymphoblastic leukemia with t(9;22)(q34;q11.2);BCR-ABL1

t(9;22)(q34;q11.2);BCR-ABL1を伴うBリンパ芽球性白血病

- 成人B-ALLの約25%にみられるのに対し、小児では2~4%と少なく、全ALLの中で最も予後不良。
- 細胞表面マーカーではCD10, 19, TdTが陽性となり、CD13, 33が陽性となる頻度が他のB-ALLに比べて高い。
- 芽球は大小不同で、N/C比が高いものや細胞質に富む細胞もみられ、核小体を複数有し、核網は繊細~堅めと様々な形態を示す。空胞や粗大なアズール顆粒を有する場合もある。
- 芽球のMPO染色は陰性で、PAS染色では点状(dot like)の陽性が見られることがある。
- BCR領域の切断点の違いにより、2種類の融合タンパクが生じうる。major BCR-ABLはp210kD, minor BCR-ABLはp190kDに対応する。

FISHにおけるBCR-ABLシグナルパターン

- : BCR/ABLシグナル
- : BCRシグナル
- : ABLシグナル

major BCR-ABL: BCR/ABL 1個, ABL 2個

minor BCR-ABL: ABL 1個, BCR/ABL 2個

結語

- 高齢者の Ph+ALL を経験した。
- 大小不同や幼若Basoの存在などからPh陽性の可能性を示唆し、FISHを追加してもらうことで、迅速な確定診断につながった。
- majorとminorで白血球数や形態などの違いがないか、当院の症例と比較してみたが、成書にもある通り明らかな差異が見られなかった。