

平成 27 年 7 月 28 日 (火) に行われた検討会で提示された症例の解答と追加データや解説の一部を掲載しています。復習等にお役立て下さい。

【症例 1】多発性骨髄腫

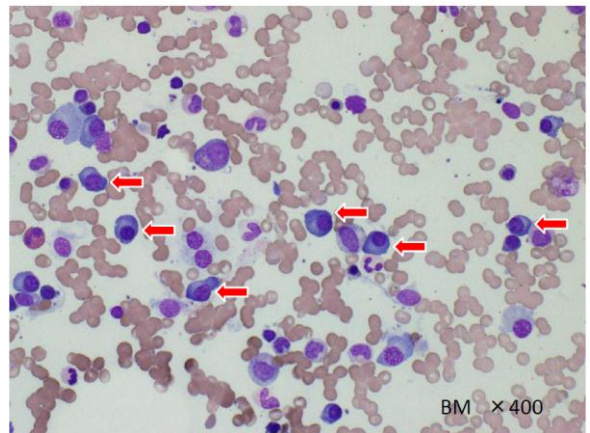
症 例

年齢・性別: 80代 男性

主訴: 残尿感

既往歴: 肺癌

現病歴: 前立腺肥大症のため当院泌尿器科通院中に尿蛋白、免疫グロブリンの異常を指摘され、当院腫瘍内科を受診。  
胸部CTで軽度の骨溶解性変化も確認された。



追加データ

生化学

Na	143mEq/L
K	3.69mEq/L
Ca	9.1mg/dL
TP	8.7g/dL
ALB	3.3g/dL
IgG	3597mg/dL
IgA	26mg/dL
IgM	19mg/dL
AST	22IU/L
ALT	19IU/L
LD	164IU/L
T-Bil	0.8mg/dL

尿定性

pH	5.5
蛋白	(+)
蛋白半定量	70mg/dL
糖	(2+)
糖半定量	150mg/dL
ケトン体	(-)
潜血	(3+)

血液検査

WBC	55 × 10 <sup>2</sup> /μ L
RBC	361 × 10 <sup>4</sup> /μ L
Hb	11.0g/dL
Hct	33.3%
MCV	92.2fL
MCH	30.5Pg
MCHC	33.0%
PLT	15.8 × 10 <sup>4</sup> /μ L

Baso	0.0 %
Eo	1.0 %
Stab	16.0 %
Seg	64.0%
Lympho	13.0 %
Mono	5.0 %
Aty-Ly	1.0%

所見

M蛋白の出現  
腎機能の低下

所見

貧血

骨髄検査

NCC 56200/μL M<sub>gk</sub> 12.5 M/E比 1.67

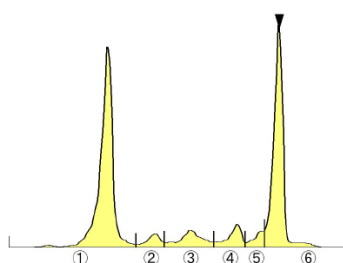
顆粒球系		44.4%
好中球系	MyeloBlast	2.0%
	Pro	0.6%
	Myelo	11.0%
	Meta	4.8%
	Stab	14.2%
好酸球系	Seg	10.0%
	Pro	0.0%
	Myelo	0.0%
	Meta	0.4%
	Stab	0.2%
Seg	1.2%	

Mono	3.6%
Lympho	10.4%
Plasma	15.0%

赤血球系		26.6%
ProEry	0.8%	
NorBa	4.6%	
NorPo	20.4%	
NorOr	0.8%	

蛋白分画

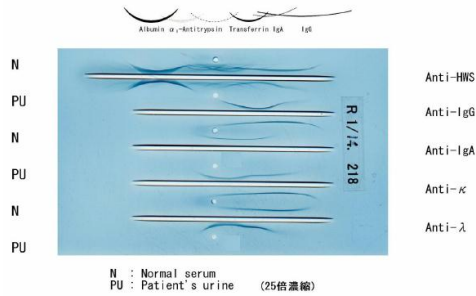
分画No.	分画名	結果	単位	基準値
①	Alb	43.6 ↓	%	55.8 ~ 66.1
②	α1-G	3.5	%	2.9 ~ 4.9
③	α2-G	7.0 ↓	%	7.1 ~ 11.8
④	β1-G	5.9	%	4.7 ~ 7.2
⑤	β2-G	3.2	%	3.2 ~ 6.5
⑥	γ-G	37.1 ↑	%	11.1 ~ 18.8
	A/G	0.8 ↓		1.3 ~ 1.9



結果

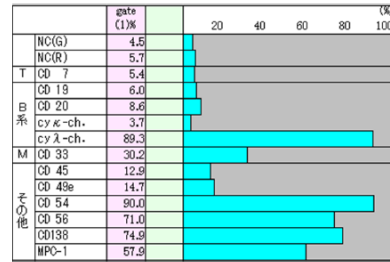
M蛋白血症型

## 免疫電気泳動



結果  
IgG型のM蛋白

## CD38ゲーティング



## 結果

CD19(-)・CD20(-)・cyλ-ch(+)  
CD45(-)・CD49e(-)・CD54(+)  
CD56(+)  
CD 138(+)  
MPC-1(+)

## 骨髄腫の診断基準

### Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance(MGUS)

血清 M 蛋白 < 30g/l (3.0g/dl)  
骨髄中の単クローン性形質細胞 < 10%, および生検(実施した場合)での形質細胞浸潤が軽度  
他の B 細胞増殖性疾患が存在しない  
形質細胞の増殖に関連した臓器・組織障害がない(骨病変を含む終末器官障害がない) \*  
\*: 例えば免疫グロブリン L 鎖アミロイドや IgM の M 蛋白の沈着に関連した神経症候群などが  
ないことを指す

### 無症候性骨髄腫 Asymptomatic myeloma (くすぶり型骨髄腫 Smoldering myeloma)

血清 M 蛋白 > 30g/l (3.0g/dl)  
および/または  
骨髄中の単クローン性形質細胞 > 10%  
形質細胞の増殖に関連した臓器・組織障害がない(骨病変を含む終末器官障害がない)

### 症候性多発性骨髄腫 Symptomatic multiple myeloma

血清および/または尿中に M 蛋白を検出する  
骨髄中の単クローン性形質細胞 \* または形質細胞腫  
形質細胞の増殖に関連した臓器・組織障害がある \* \* (骨病変を含む終末器官障害がある)  
\*: フローサイトメトリーを行った場合は大部分の形質細胞が腫瘍性の表現型を示す。  
\* \*: 患者によっては症状を伴わないこともあるが関連臓器または組織障害はある。

引用: International Myeloma Working Groupによる M 蛋白血症、多発性骨髄腫および関連疾患の分類・診断基準表

## 形質細胞の表面マーカー

形質細胞 **陽性**: CD19・CD38・CD138  
**陰性**: CD20・CD56

骨髄腫細胞 **陽性**: CD56・CD138  
**陰性**: CD19・CD20・CD22・CD23

## 多発性骨髄腫(MM: Multiple myeloma)

骨髄において形質細胞が単クローン性に増殖するリンパ系腫瘍。

増殖した形質細胞やその形質細胞が産生する単クローン性免疫グロブリン(M蛋白)が骨病変、腎機能障害、M蛋白血症などを引き起こす。

## 特徴

1. 高齢者
2. 骨痛(腰背部痛が多い)
3. 貧血
4. M蛋白(IgG型、IgA型、BJP型など)上昇  
それ以外の正常免疫グロブリン低下  
総蛋白上昇(ただしBJP型では正常~低下)  
アルブミン低下
5. 赤血球連鎖形成、赤血球沈降速度亢進  
過粘稠度症候群
6. 尿蛋白上昇、Cr上昇
7. 血清Ca上昇

## 染色体検査

代表的な染色体異常: t(11;14)・t(4;14)・t(8;14)・del(13)・del(17)

他の造血器悪性腫瘍と同様に染色体検査と予後は密接に関係しており、多発性骨髄腫の場合にはt(4;14)・del(13)・del(17)は予後不良とされています。

del(13)は未治療多発性骨髄腫患者の約50%に認められ、MGUSにも認められます。

MGUSの場合には骨髄腫への進展をきたしやすいこと、多発性骨髄腫の場合には多剤併用化学療法、移植療法に対しても抵抗性であり、予後不良。

逆にt(11;14)は大量化学療法施行例で予後良好。

**【症例 2】急性前骨髄性白血病 (APL) FAB : M3**

**【生化学・その他検査】**

TP	7.4g/dl	HbA1c(NGSP)	7.3%
ALB	3.1 g/dl	Na	135mEq/dl
T-Bil	0.8 mg/dl	K	3.8mEq/dl
AST	37 IU/L	Cl	100mEq/dl
ALT	39 IU/L	CRP定量	7.37mg/dl
LDH	268 IU/L	IgG	2072mg/dl
ALP	284IU/L	IgA	688mg/dl
γ-GTP	23IU/L	IgM	93mg/dl
CK	86IU/L	S-GLU	162mg/dl
BUN	34.5 mg/dl	フェリチン	685.8ng/ml
CRE	1.03 mg/dl		
UA	5.7 mg/dl		

LDの上昇は体内腫瘍細胞 mass の存在を示唆する重要な所見。体内腫瘍細胞絶対数とともに活発な腫瘍回転を示しており、血球数以外のスクリーニング検査としては補助診断としての価値が高い。ALB 低値および BUN/クレアチニン unbalance は蛋白の異化作用亢進を示唆する所見とも考えられ悪性腫瘍の存在を視野に入れるべき。CRP・フェリチン高値は炎症性？血液腫瘍？ IgG・IgA 高値は IgM の抑制がない事、TP が正常値から 2 峰性の MM は否定的。

**【血液・凝固検査】**

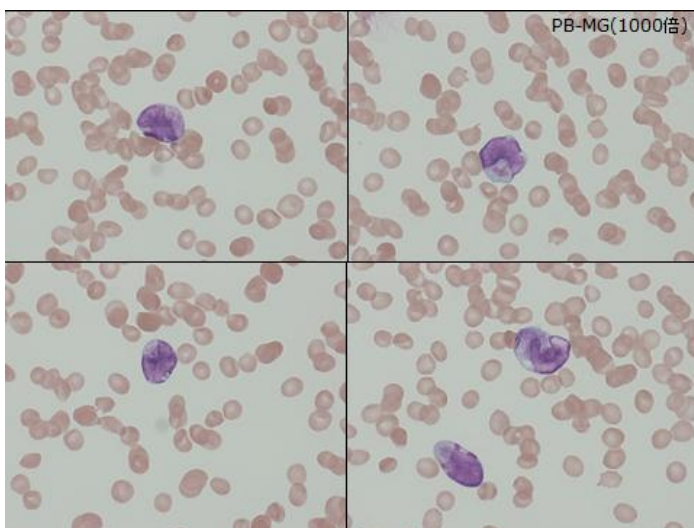
WBC	0.51 × 10 <sup>3</sup> /μ l	Neut	14.9%
RBC	2.21 × 10 <sup>6</sup> /μ l	Eo	0.0%
Hb	7.3g/dl	Baso	0.0%
Ht	20.3%	Mono	37.0%
MCV	91.9fl	Lympho	48.1%
MCH	33.0pg	PT	13.7秒
MCHC	36.0%	APTT	25.3秒
PLT	1.1 × 10 <sup>4</sup> /μ l	Fib	256mg/dl
Ret	0.26%	ATⅢ	72%
		FDP	80.0 μ g/ml
		DD	27.2 μ g/ml

\*血液像は機械値

汎血球減少症、正球形正色素性貧血？RET も低下 0.26（基準値：0.5～2.0%）実数に直すと、0.58 万と低下（基準値：4～8 万/μ l）。

注目すべきは FDP、DD の著明な増加。5 分類の機械値は単球の増加が目立っていた。Flag は Imm Gran、Atypical Ly?、NRBC、Neutro-、Lympho-、Leuko-、Anemia、PLT Abn Dst、Thrombo-が立っていた。

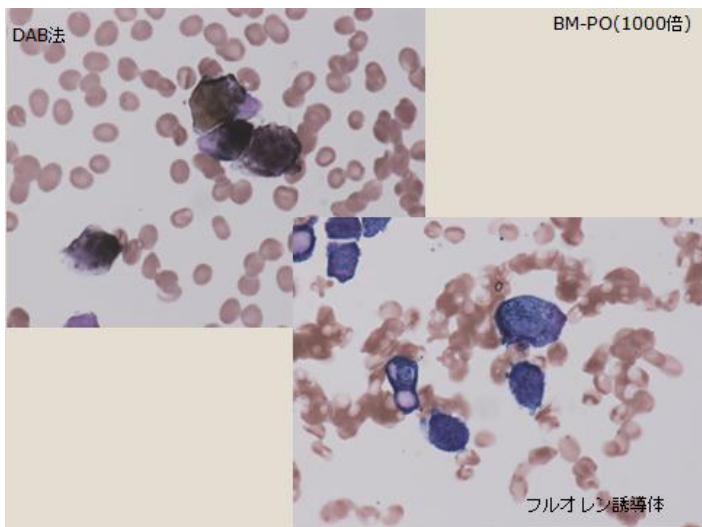
凝固検査の結果は線溶優位型の DIC を示唆するものであった。



他の視野を良く探していくと赤矢印の faggot cell と思われる細胞が少数散見された。この時点で APL を疑い凝固検査に α2PI を追加測定した。

典型的な APL は ATⅢ の低下を認めない線溶優位の DIC をほぼ 100% 併発する。（DIC を伴わない症例もある）

\*末梢血に出現する異型性に富む前骨髄球 (APL 細胞) の見逃しは治療を遅らせる事になる。形態パニック細胞である。



MPO 染色は DAB 法、フルオレン誘導体法共に強陽性であった。

**追加検査結果**

[α2PI]

- 72.8% (基準値: 80~130%) と軽度低下していました。

[骨髄検査]

- 低形成骨髄 (21730/μL, 巨核球数0/μL)
- 芽球様細胞95.4% (一部にfaggot cell認める)、MPO強陽性より⇒APL

[病理検査 (クロット標本)]

- 脂肪髄が主体の低形成髄。AS-D+ 分化傾向を呈する芽球からなる結節状の集簇を見る⇒APL

[表面マーカー]

- CD13: 陽性、CD33: 陽性、HLA-DR弱陽性⇒APL?

[PML-RARA (FISH)]

- PML-RARA融合シグナルは94.0%⇒APL

[G-band-AML]

- 46,XY,t(15;17)(q22;q12)[20]⇒APL

低形成骨髄だったが、おそらく脂肪髄付近からの穿刺によるものと考えられる。APLの細胞はM1やM2の芽球と比べ分化しているため、HLA-DRやCD34が陰性を示すことが大きな特徴となる。AS-Dクロロアセテートエステラーゼ陽性が骨髄系に特異的である。

## 【確定診断】

**FAB分類 : M3**

**WHO分類 : 細胞遺伝学的転座を伴う**

**AML:t(15;17)を伴う急性前骨髄球性白血病**

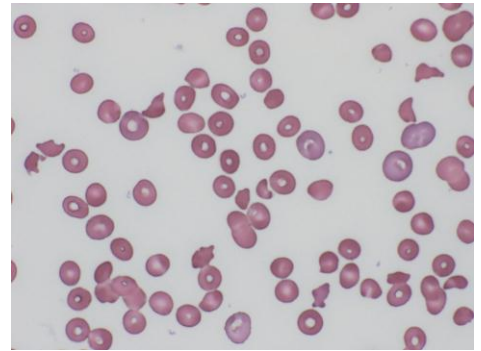
# 【症例 3】血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)

## 検査データ

生化学検査			凝固検査		
TP	5.9	g/dL	PT	12.6	秒
ALB	3.3	g/dL	PTX	80	%
Na	144	mEq/L	INR	1.09	
K	3.1	mEq/L	APTT	34.1	秒
Cl	112	mEq/L	APTTX	78	%
Ca	8.4	mg/dL	Fib	299	mg/dL
UA	4.1	mg/dL	ATIII	101	%
BUN	10.7	mg/dL	$\alpha$ 2-P1	128	%
Crea	0.89	mg/dL	FDP	9.5	$\mu$ g/mL
eGFR	70		DD	4.3	$\mu$ g/mL
T-Bil	1.9	mg/dL			
D-Bil	0.2	mg/dL			
AST	56	U/L			
ALT	24	U/L			
LD	1028	U/L			
$\alpha$ -GT	35	U/L			
ALP	165	U/L			
CHE	279	U/L			
CRP	2.2	mg/dL			
Amy	71	U/L			
CK	88	U/L			
P-Glu	129	mg/dL			

血液検査	
WBC	4.9 $\times 10^3/\mu$ L
RBC	2.12 $\times 10^{12}/\mu$ L
Hgb	6.5 g/dL
Hct	18.2 %
MCV	85.8 fL
MCH	30.7 pg
MCHC	35.7 %
RDW	16.6 %
PLT	8 $\times 10^3/\mu$ L
Pct	---
MPV	---
PDW	---
RET-X	8.56 %
RET-N	137.8 $\times 10^3/\mu$ L

## 末梢血液像



## プロブレムリスト

- #1 血小板減少
- #2 高度の貧血
- #3 LD 著増
- #4 発熱
- #5 破碎赤血球

## 血小板減少

<b>産生障害</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>再生不良性貧血</li> <li>白血病</li> <li>薬剤</li> <li>骨髄異形成症候群</li> </ul>	<b>破壊・消費亢進</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>特発性血小板減少性紫斑病</li> <li>Evans 症候群</li> <li>播種性血管内凝固症候群</li> <li>血栓性血小板減少性紫斑病</li> </ul>
<b>分布異常</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>脾腫を伴う疾患 (肝硬変・パンチ症候群)</li> </ul>	<b>偽性血小板減少症</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>EDTA 依存性血小板減少症</li> <li>採血時の不手際による場合</li> <li>大型または巨大血小板</li> <li>輸液の混入</li> </ul>

## 高度の貧血所見

MCV 85.8 fl、MCH 30.7 pg、MCHC 35.7 %

正球性正色素性貧血

Reti%	8.56 %
Reti-N	137.8 $\times 10^3/\mu$ L
T-Bil	1.9 mg/dL
D-Bil	0.2 mg/dL
LD	1028 U/L

- 出血性貧血
- 溶血性貧血
- 二次性貧血
- 造血器疾患(白血病、MDS、AA、赤芽球癆)

## 破碎赤血球の出現

【代表的な疾患】

- 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)
- 溶血性尿毒症症候群 (HUS)
- 播種性血管内凝固症候群 (DIC)
- 血栓性微小血管障害症 (TA-TAM)
- 細血管障害性溶血性貧血 (MHA)

表 1 破碎赤血球の判定基準

	正常	異常	破砕症候群
Lock, 1961	0.2%未満		0.5%以上
厚生省, 1990	0.1%未満		0.6%以上
日臨技, 1996		0.5%以上	
日検血, 2005		1.0%以上	
津田ら, 2010	0.2%未満		0.5%以上

## 追加検査

- ADAMTS13 活性および抗ADAMTS13抗体検査

ADAMTS13活性(%)	抗ADAMTS13抗体 (Bethesda 単位/mL)
1.6	1.3

※ 1 Bethesda 単位が ADAMTS13 活性を 50%抑制する。

## ADAMTS13 について

- VWF を特異的に切断することで血小板血栓形成能を制御する因子
- ADAMTS13 の生理的基質として同定されているのは VWF のみであり、A2ドメインの Y1605~M1606間ペプチド結合が切断される。
- 先天的に ADAMTS13 活性が低下しているものを、先天性 TTP (Upshaw-Schulman 症候群) と言い、後天的に、ADAMTS13 に対する抗体が生じるものを後天性 TTP と言う。

## 症例まとめ

- ・ 著名な血小板減少
- ・ 溶血性貧血(網赤血球の増加、間接ビリルビン増加、LD 増加)
- ・ 破碎赤血球の出現
- ・ ADAMTS13 活性低下

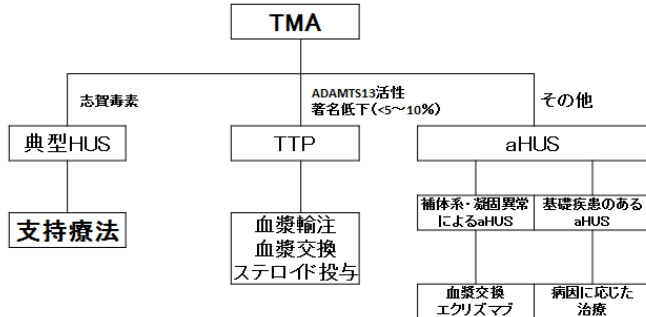


## 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)

## 血栓性微小血管症(TMA)

- ・ 3 主張: 微小血管症性溶血性貧血、消耗性血小板減少、毛細血管内血小板血栓。
- ・ 代表的疾患: 溶血性尿毒症症候群(HUS)  
血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)
- ・ 両者を臨床症状のみで鑑別することは難しかった。  
大きな鑑別点として志賀毒素を産生する病原性大腸菌によるものを典型的HUS、ADAMTS13活性が低下したものが TTP である。

## TMA のフローチャート



## 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)

- ・ 好発年齢: 20~40代にピークがあり、女性にやや多い疾患である。
- ・ 5 徴候: ① **血小板減少** 血小板血栓が多発するため消耗性に減少  
② **溶血性貧血** 破碎赤血球による血管内溶血が起こる  
③ **精神神経障害** 脳に血栓が生じるため  
④ **発熱**  
⑤ **腎障害** 腎臓に微小血栓が生じた結果起こる。
- ・ 生化学データ: 溶血性貧血によるLD高値、間接ビリルビン高値  
腎障害によるBUN,CRE高値

## 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)

- ・ 末梢血液像所見: **破碎赤血球**の出現
- ・ ADAMTS13 活性低下またはインヒビターの出現
- ・ 治療: 血漿交換療法 ※**血小板輸血は禁忌**

### 【溶血性尿毒症症候群(HUS)】

- ① 好発年齢: 乳幼児
- ② 臨床症状: 精神神経症状は少なく、TTPよりも腎障害が強い。

## 形態パニック値

パニック細胞	末梢	骨髓	適用疾患
破壊赤血球	◎		TTP HUS DIC TA-TAM MHA
鎌状赤血球	◎	○	鎌状赤血球症
熱帯熱マラリア	◎		熱帯熱マラリア
空胞著明な好中球	◎		全身性炎症反応症候群 (SIRS)
前骨髄球 (異常)	◎	◎	APL
赤芽球 (異常)	○	◎	急性白血病
芽球 (カッパ様)	◎	◎	急性骨髄性白血病
血球貪食マクロファージ	○	◎	HPS
大顆粒リンパ球 (異型)	○	◎	ANKL
脂肪空胞のリンパ球細胞	○	◎	BL
中至腫瘍細胞 (異型)	○	◎	EPDCN
ATL細胞	◎	○	ATLL

エビデンス血液形態学:阿南健一 より

## まとめ

- ・ 血小板減少性紫斑病 (TTP) は、血漿交換療法導入以前までは、発見から3ヶ月で死亡すると言われていた疾患であった。現在でも発見・治療が遅れると予後不良であるため、早期発見・早期治療が最重要となる。
- ・ 末梢血中の破碎赤血球の出現は特徴的であり、血液担当者が形態異常を疑った場合は、溶血所見や腎障害も加味して、臨床へいち早く報告することが必要となる。