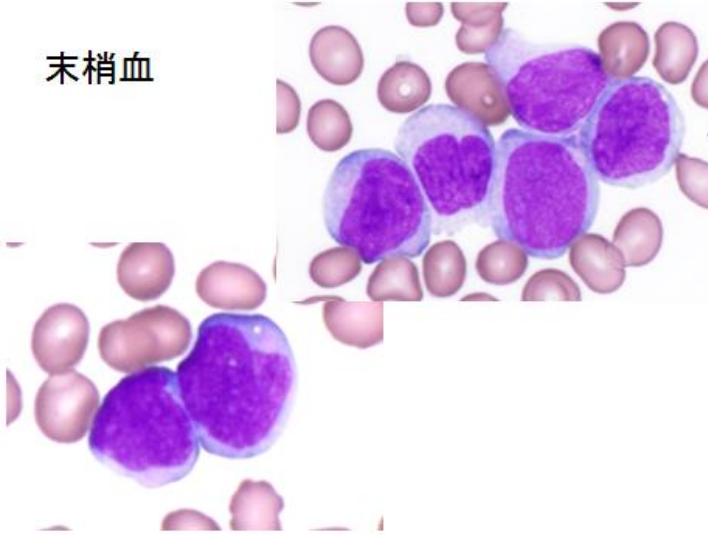


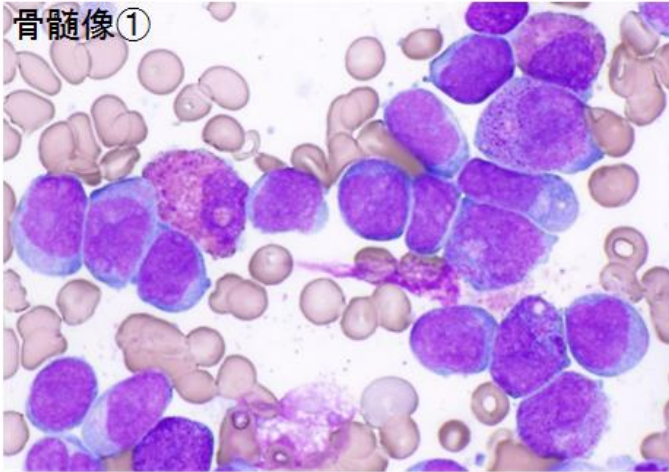
2月24日(火)に行われた研修会の症例の追加データや解説の一部を掲載しています。  
復習等にお役立てください。

【症例 1】 M4Eo inv(16)(p13.1q22)

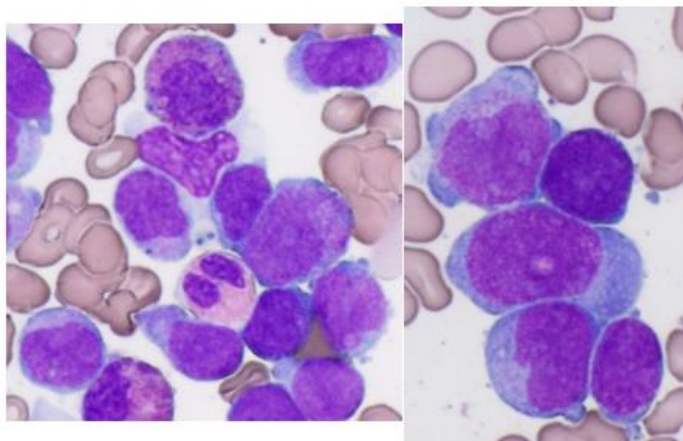
末梢血



骨髓像①



骨髓像②



## 細胞表面マーカー

測定細胞数：14504個

	gate (1%)	gate (2%)	(%)
NC (G)	0.3	0.0	
NC (R)	0.1	0.0	
CD 2	6.2	89.8	
CD 4	0.7	34.4	
CD 5	0.2	78.1	
CD 7	0.8	82.0	
CD 8	0.3	48.1	
CD 10	0.6	6.6	
CD 13	97.8	5.1	
CD 14	0.6	1.7	
CD 19	0.3	16.0	
CD 20	0.4	17.5	
CD 33	74.8	2.0	
CD 34	89.1	1.7	
CD 41	0.3	0.6	
CD 56	1.2	11.8	
CD117	90.9	1.5	
GP-A	6.3	5.2	
HLA-DR	63.1	28.6	
KOR-SA	2.2	1.1	

CD13  
CD33  
CD34  
CD117  
HLA-DR  
に陽性を認めた。

## M4Eoの表面抗原

- CD13、CD33、HLA-DR陽性である。
- M4Eoは単球系であるためCD4、CD11b、CD11cなどの陽性例もある。
- 一般的にM4、M5では、CD34、CD117が陰性のことが多いが、M4Eoではともに陽性となる。

今回の症例ではCD13、CD33、HLA-DRは陽性であったが、CD4の発現はみられなかった。M4Eoの特徴でもあるCD34、CD117はともに陽性であった。

## 染色体

核型: 46,XX,inv(16)(p13.1q22)[20]

- inv(16)(p13.1q22)は同じ16番染色体の短腕と長腕に切断点があり転座するもの。
- 欧米では全AMLの5~8%に認められるが、日本では5%弱とやや少ない。
- 全年齢層に発症し、若年層に特に多い傾向がある。

## 白血病キメラマルチスクリーニング

CBF $\beta$ -MYH11キメラmRNA定量

$9.8 \times 10^4$  コピー/ $\mu$ gRNA

○CBF $\beta$ -MYH11キメラ遺伝子は16番染色体短腕に座位するMYH11遺伝子と16番染色体長腕に座位するCBF $\beta$ 遺伝子が相互転座することにより形成される融合遺伝子。

○CBF $\beta$ -MYH11キメラ遺伝子がCBF $\beta$ の転写因子としての機能を障害することが白血病発症の原因と考えられている。

## WHO分類: 特定の遺伝子異常を有するAML

- ① t(8:21)(q22:q22): RUNX1-RUNX1T1を有するAML
- ② inv(16)(p13.1q22)またはt(16)(p13.1:q22):  
CBFB-MYH11を有するAML
- ③ t(15:17)(q22:q12): PML-RARAを有するAML
- ④ t(9:11)(p22:q23): MLLT3-MLLを有するAML
- ⑤ t(6:9)(p23:q34): DEK-NUP214を有するAML
- ⑥ inv(3)(q21:q26.2)またはt(3:3)(q21:q26.2):  
RPN1-EVI1を有するAML
- ⑦ t(1:22)(p12:q13): RBM15-MKL1を有するAML

## 形態的所見

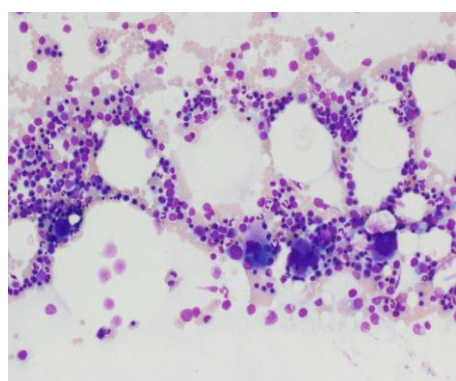
- 骨髄において芽球を90%以上認め、芽球の一部には単球系を思わせるような細胞もみられた。好酸球の中には好塩基性の異常顆粒を有する異常好酸球もみられた。
- 特殊染色の結果よりアセテート、ブチレートともに陽性、MPO染色陽性であった。これにより顆粒球系、単球系の2系統混在がみられた。
- 異常好酸球が5%未満の場合も1割前後あるため注意が必要。

【症例 2】自己免疫性溶血性貧血に特発性血小板減少性紫斑病を合併した Evans 症候群

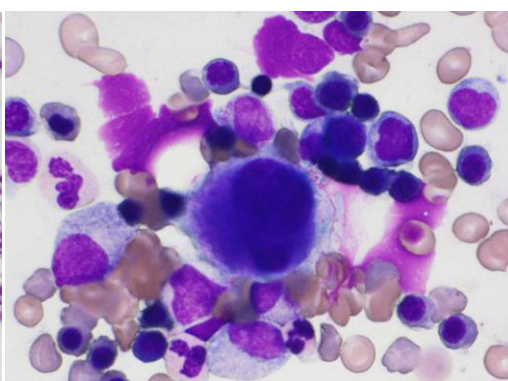
【年齢・性別】48歳・女性 【主訴】動機・倦怠感

【現病歴】平成4月、AIHA発症。ステロイド内服療法にて改善。経過観察中、平成26年5月にHbの低下と血小板数減少を認められたので、精査加療目的の為に入院となった。

WBC	74×10 <sup>2</sup> /ul	Neut	92.0%
RBC	170×10 <sup>4</sup> /ul	Lympho	4.0%
Hb	5.8g/dl	Mono	2.0%
Ht	18.7%	Eo	1.0%
MCV	110.0fl	Baso	0.0%
MCH	34.1pg	Meta	0.5%
MCHC	31.0g/dl	El/Bl	1/200WBC
PLT	3.6×10 <sup>4</sup> /ul	Aty-Ly	0.5%
RET	223‰	IPF	11.1%
乳び	(-)	LD	392U/l
溶血	(-)	Fe	
TP	6.1g/dl	CRP	0.34mg/dl
ALB	4.6g/dl	フェリチン	
A/G	3.1	ハプトグロビン	2mg/dl
T-BIL	5.1mg/dl	PA-IgG	42.1ng/10 <sup>7</sup> PLT
AST	31U/l	抗血小板抗体	(±)
ALT	28U/l	直接クームス	(2+)



BM×100



BM×400

検査値をふまえ直接クームスが陽性だったので、貧血は4年前に発症していた自己免疫性溶血性貧血の増悪。血小板の減少は、IPF、PA-IgG、と骨髄標本の巨核球の増加・血小板産生像を欠く・異常細胞・形態異常なしよりITPと診断し、今回の症例はEvans症候群であった。

<まとめ>

AIHA・ITPともそれぞれの減少をきたす他の疾患を十分に理解した上で、臨床所見や検査所見または細胞形態から判断し、除外診断していくことが大切である。

### 【症例3】真性多血症

## 診断名 真性多血症(polycythemia vera:PV)

※most probably

### 骨髓増殖性腫瘍(myeloproliferative neoplasms:MPN)

融合遺伝子の形成や遺伝子変異によってチロシナーゼに恒常的活性化が起こり、好中球・赤血球・巨核球・肥満細胞・好酸球など1系統以上の骨髓細胞系にクローナルな増殖がみられる腫瘍である。髄外造血、それに伴う肝脾腫を高頻度に認める。進行は緩徐であるものが多いが、骨髓の線維化や無効造血への進展、あるいは急性白血病への移行へと進むものもある。

真性多血症・本態性血小板血症・原発性骨髓線維症については、その臨床病態の類似性や相互の病型移行性より、以前より古典的骨髓増殖性疾患として、まとめられていた。これらには全例ではないものの、共通する遺伝子変異(JAK2)が認められ、現在では真性多血症で95%、本態性血小板血症・原発性骨髓線維症で65%にJAK2変異が証明されるに至った(2005年報告時より検査精度の向上※の為)。

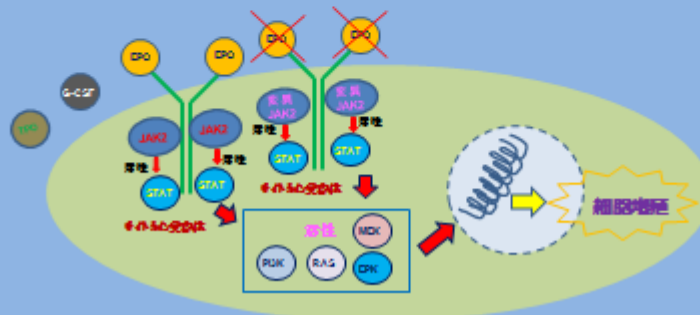
※アル特異的PCR法の採用

### JAK2変異について

JAK2 V617F変異とは、ヤヌスキナーゼ(JAK)チロシン受容体などからの細胞内シグナル伝達を司る酵素の1849番目の核酸であるGがTに1塩基置換(exon14G1849T)する事によって617番目のアミノ酸であるフェルアラニン(F)がルイジン(V)に置換され、本来はチロシン受容体刺激によって生じる(野生型)シグナル伝達がチロシン受容体非依存性に下流分子(STAT,PI3K,RAS/MAPK経路)を恒常的に活性化する事により細胞増殖を促す。同様の作用機序はG-CSF受容体やG-CSF受容体にも存在する。2007年にJAK2exon12の遺伝子変異が明らかとなり、2008年WHO分類のPV診断基準項目として取り込まれる事となった。

JAK2変異が検出されるPVの2/3はホモ型であり、残りの1/3がヘテロ型である(ETの場合は大部分がヘテロ型)。

※ MPN以外の疾患でのJAK2変異のみられるものとして、MDS RARS-Tの半数で検出される





## 古典的骨髄増殖性腫瘍におけるJAK2以外の遺伝子変異について

JAK/STAT活性経路ではJAK2陰性ET/PMF患者からMPL(血小板増殖因子受容体)変異が検出され、シグナル制御分子LNK変異が報告された。それでもJAK2-MPL陰性の疾患群が存在し、それらよりTET2, DNMT3A, IDH1/2, EZH2, ASXL1などのエピゲノム制御因子の変異の報告がなされたが、これらはJAK2-MPL変異と共存して認められる異常であり、MPNでの特地的変異とは考え難いと思われる。2013年末にCalreticulin(CALR)変異の報告がなされ、この遺伝子変異はJAK2/MPL変異を認めないET, MF症例で84%でみられる事より、JAK2-MPL変異を持たないMPN症例の有力な原因遺伝子変異として注目されている。

CALR変異のMPNにおける作用は不明なも多いが、STAT5の恒常的活性を引き起こすとされている。

CALR変異はNDSで10%、CMMLで3%で認められる

※ JAK2変異・MPL変異・CALR変異は相互排他的であり、これらを複数個有するMPNは存在しない(MPNの97%はこれらのいずれかの変異を有する)。

※ EZH2は線維化増殖因子

変異種類	MPN特異的変異				エピゲノム制御因子の変異				
	JAK2 V617F	JAK2 Exon12	MPL W515L/K	CALR Exon9	TET2	IDH1/2	DAMT3A	ASXL1	※ EZH2
PV	93%	5%	—	—	10~16%	—	7%	—	3%
ET	60~63%	—	3%	20~23%	4~10%	—	—	3%	—
PMF	60~63%	—	10%	20~23%	8~29%	4%	7~13%	30%	6~13%

## 古典的骨髄増殖性腫瘍の治療と問題点

PV・ETともに予後は血栓症の合併に左右される

PVにおいてはヘマトクリット値を45%未満に設定し、血栓症及び心不全リスクを軽減→ 減血  
血小板値は40万以下に設定 → HU(ヒドロキシカルボキシド) ※アルキル化剤

ETでの血栓形成は、静脈血栓より動脈血栓形成が多く、生命予後に大きく左右される為に第一選択薬としてアスピリンが用いられ、ハイリスク(60歳以上・血栓症既往あり)患者には細胞減少薬としてHUが使用される。抵抗性症例の場合、二次発癌リスクの無い※アガグリド<sup>®</sup>やインターフェロンが使用される。

※ 血小板凝集阻害薬(巨核球成熟阻害作用)  
JAK阻害薬は現在臨床試験中であるが、副作用(貧血・血小板減少)や耐性獲得問題など課題も多い。

MFでは生存中央値がPV・ETと比して短く、積極的な治療となる。

### 問題点

- 診断は除外診断が主体でありJAK2検査でさえ保険未収用である。一般病院でのMPL・CALRなどの確認は困難。→ 断定できない事も多い
- JAK陰性の場合、次のステップに進みにくい。
- CMLのイマチニブのような決定的な治療が確立できていない。

## 【症例 4】 Tcell Lymphoma

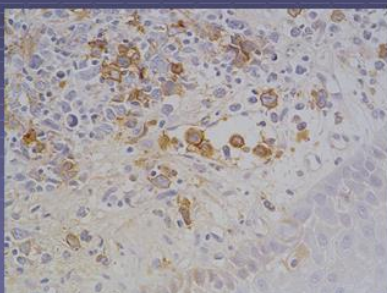
### 病理検査(材料:扁桃)

- 異型細胞の増殖像が見られます。増殖している細胞は比較的大型で不整形の核小体が目立った核を有しています。これらの細胞は結合性が弱く、悪性リンパ腫あるいは未分化癌が疑われます。免疫染色を施工します。

### 組織診(免疫染色)

- CD3(+)  
■ CD30(2+)  
■ P80ALK(-)  
■ CD20(-)  
■ CD56(-)  
■ GranzymeB(-)  
■ CD79a(-)
- LCA(+)  
CD30(2+)  
CD56(-)  
ALK(-)
- 未分化様で上皮性のマーカー陰性でCD30陽性を有意にとりて未分化大細胞リンパ腫(ALCL: ALK陰性)

### 免疫染色:CD30 400倍



### 頸部造影MRI

- 横径縦径20mmのmass lesion 被膜(+)
- T1W1にてやや高めの低信号
- T2W1にて中間信号
- 造影にてenhance効果は周囲より低い
- 内部構造均一、悪性リンパ腫の所見

### リンパ節生検

診断: Malignant lymphoma  
Tcell lymphoma unspecified

### 病理の骨髓クロット標本

診断がつかなかった。

## 血液骨髄検査

有核細胞数:50270 M:E比 3.0  
大型で塩基性が強く細胞質に空胞を有する  
核形不整の細胞を6%認める。切れ込み(+)

## 表面マーカー解析

CD2 62.6 CD3 50.0 CD4 76.3  
CD5 54.8 CD7 54.7 CD8 21.9  
CD34 1.6 CD33 9.1 CD56 26.2  
HLA-DR 0.9  
Tcellのマーカー(成熟T細胞: +)  
Bcellのマーカー(-)

## HTLV- I プロウイルスDNA

サザンブロット  
感染細胞のクローン性の増殖を検出しました。  
モノクローナル  
CD30陽性ATLL

## 病理と検体検査の不一致

P80NPM/ALK陰性ALCL  
VS  
CD30陽性ATLL