

骨髄異形成症候群における SF3B1 変異解析の有用性

◎水田 駿平¹⁾、物延 沙耶¹⁾、村山 美香¹⁾、駒井 隆夫¹⁾
兵庫県立尼崎総合医療センター¹⁾

[背景]2016年に発表されたWHO分類改訂第4版では骨髄異形成症候群(MDS)の病型分類基準が一部変更されたため、環状鉄芽球を伴うMDS(MDS-RS)の診断においてSF3B1変異解析が重要となった。我々は高解像度融解曲線(HRM)解析を用いたSF3B1変異スクリーニング法を確立し、MDSを疑う症例に対して本法による遺伝子検査を適応している。これにより得られたデータをもとに、SF3B1変異解析の病型分類に対する有用性、変異と血液学的データとの関連性について検討したので報告する。

[対象]MDSが疑われてSF3B1変異解析が実施された214例。このうちMDSは110例、MDS/MPN-RS-Tが1例認められた。

[方法]骨髄液から得られたRNAを逆転写後、cDNAに対してHRM解析を実施した。HRM解析陽性症例はダイレクトシーケンシングにて変異を確認した。また、SF3B1変異の有無とヘモグロビン量、好中球数、血小板数、骨髄中の芽球比率、IPSS-Rのスコア値を比較した。

[結果]SF3B1変異は16例(14.5%)のMDS、1例のMDS/MPN-RS-Tで検出され、これらは全ての症例で環状鉄芽球(RS)比率が5%以上であった。変異の種類はK700E、K666N、K666T、H662Q、H662Y、R625C、E622Dであった。RS比率が5%以上の症例は24例で、5~15%の症例は8例であった。この8例のうち6例はSF3B1変異が陽性であったことからMDS-RSへと分類された。また、SF3B1変異を有する症例は血小板数と好中球数が有意に高値であり、芽球比率は有意に低値であった。IPSS-Rのスコア値はSF3B1変異陽性例で有意に低値であった。さらに、血小板数 $100 \times 10^9/L$ 以上、骨髄中の芽球比率5%未満を基準とすると、変異陽性であった17例中15例はこの基準を満たし、またこの基準を満たした15例は全てが変異陽性であった。

[結語]SF3B1変異解析はMDSのWHO分類に基づいた病型分類、病勢評価において非常に有用である。

連絡先：06-6480-7000

好中球異形成から MDS 早期発見への取り組み

◎河並 香央理¹⁾、大濱 愛¹⁾、池本 早希¹⁾、竹中 友希¹⁾、新川 雄士¹⁾、新井 未来¹⁾、長谷川 健二¹⁾、畑 久勝¹⁾
社会福祉法人恩賜財団 済生会滋賀県病院臨床検査科¹⁾

【はじめに】MDS は異形成や芽球出現を特徴とする疾患だが、血液専門外の医師が異形成コメントから血液疾患を推測することは容易ではない。そこで今回、芽球出現はなく偽ペルゲル核異常や脱顆粒の所見から血液疾患の可能性を疑い早期発見を目指した取り組みを行ったので報告する。【対象および方法】2018年5月から2019年4月血液内科以外の科を受診した患者で偽ペルゲル核異常や脱顆粒の所見から血液疾患を疑う症例に対し、担当医へ直接連絡するなど積極的な報告を行った。異形成は熟練技師2名以上で判定した。偽ペルゲル核異常については薬剤性や感染など一過性の可能性を考慮し判断した。脱顆粒は染色の影響を受けやすいため、標本を再作製し評価した。検査室の介入により血液疾患と診断された患者と介入なしに診断された患者で比較分析した。【結果】異形成所見から血液内科へ紹介され血液疾患と診断された患者は10名でその内訳はMDS9名、CMML1名であった。MDS患者の病型内訳はMDS-MLD8名、MDS-RS-MLD1名であった。検査室の介入なしにMDSと診断さ

れた患者は8名でその病型内訳はMDS-SLD2名、MDS-MLD4名、MDS-RS-MLD1名、MDS-EB-11名であった。同期間中MDSと診断された患者で検査室介入例と非介入例で診断時の各項目中央値を比較すると、年齢は71.0歳と77.0歳、好中球数は2660/ μ lと1560/ μ l、Hbは12.5g/dlと11.2g/dl、血小板数は11.6万/ μ lと10.4万/ μ l、MCVは92.9flと102.6flとなり検査室介入例で血球減少がより軽度であるという結果になった。IPSS-R平均値はそれぞれ1.4と2.4であった。【考察】血液疾患、特にMDSでは軽度の血球減少症例でも末梢血の偽ペルゲル核異常や脱顆粒の異形成所見から早期発見に繋がる可能性が考えられた。しかし必ずしも「異形成＝血液疾患」とは限らず結果報告には慎重な判断が必要だと思われる。また今回、臨床へ積極的な報告を行ったことで、これらの異形成が出現した際はMDSなど血液疾患の疑いがあるという認識を広めることができた。今後も形態学の重要性を認識し、より有益な臨床支援ができるよう努めていきたい。連絡先 077-552-1221 (内線3524)

好中球の Howell-Jolly body-like inclusions は MDS の新しい指標となり得るか？

◎糸山 光磨¹⁾、弘島 亜茄理¹⁾、石原 篤¹⁾
国立病院機構 神戸医療センター¹⁾

【はじめに】以前から好中球に見られる Howell-Jolly body-like inclusions (HJBLIs) は、ART 治療中の HIV 感染者や免疫抑制剤投与中の臓器移植患者などに出現することが知られている。ところが本年1月、Yi Tat Tong らは米国病理学会誌 (Archives of Pathology & Laboratory Medicine) において新たに MDS との関連について報告した。しかし、未だ日本国内でこれを検証した報告はない。そこで今回我々は、好中球に見られる HJBLIs が MDS の新しい指標の1つとなり得るのかどうか、この論文の検証を試みたので報告する。

【対象】当院で2013年1月から2019年3月末までに、組織診にて MDS と診断された22例のうち、HIV 陽性患者1例と骨髄スメアが標本不良であった1例を除いた20例について行った。

【方法】上記20名の骨髄塗抹標本の May-Giemsa 染色標本について、光学顕微鏡を用い対物レンズ100倍の倍率で各々成熟好中球300個をカウントし、HJBLIs の出現率を調べた。HJBLIs については1細胞中に1個以上あり、

核に接することなく、成熟好中球の細胞質の中に浮かんでいるように観察されるものを陽性と判定した。同時に対照症例20例についても同様にその出現を調べた。また、検体採取時に提出した染色体検査 (Gバンド) の結果についても電子カルテを用いて検索した。

【結果】陽性率は、MDS の症例20例中、成熟好中球に HJBLIs が認められた症例は17例(85%)であった。また、その出現率は0~6%で、平均は1.5%であった。また、対照とした20例全例で、好中球に HJBLIs は認められなかった。

【結論】好中球における HJBLIs の出現は、MDS 症例と有意に関連しており、MDS の新たな指標となり得る可能性があると考えられた。今後、国内においても症例が蓄積されることが望まれる。

《連絡先》国立病院機構 神戸医療センター 臨床検査科
TEL 078-791-0111(内線 2264)

骨髄壊死により診断に苦慮した BPDCN の一症例

◎上野山 恭平¹⁾、山辺 三幸¹⁾、中西 良太¹⁾、幸尾 真夫¹⁾、池本 敏行¹⁾、木藤 克之²⁾
滋賀医科大学医学部附属病院¹⁾、滋賀医科大学医学部附属病院 血液内科²⁾

【はじめに】芽球型形質細胞様樹状細胞腫瘍 (Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: BPDCN) は、非常に稀な腫瘍であり、皮膚病変を伴うことが特徴である。今回我々は他院で MDS と診断され、その後の経過の中で診断に苦慮した BPDCN の症例を経験したので報告する。

【症例】70 代、男性。倦怠感を主訴に他院を受診、重度の肝障害と汎血球減少を認め、即日入院した。肝障害に対しステロイドパルス療法が施行され、その後骨髄検査にて MDS:RS-SLD と診断された。一時軽快したが、肝生検にて悪性リンパ腫の合併が疑われたため、精査・治療目的で当院に紹介となった。

【検査所見】当院来院時の検査所見は AST 30U/L、ALT 42U/L、LDH 341 U/L、CRP 12.62mg/dL、ALP 684U/L、sIL-2R 2,850 U/mL、Ferritin 5050 ng/mL、PT-INR 1.08、APTT 32.2 秒、Fbg 680mg/dL、FDP 8.0 μ g/mL、D-dimer 3.3 μ g/mL、WBC 2,200/ μ L、RBC 3.37 $\times 10^6$ / μ L、Hb 10.9g/dL、PLT 4.9 $\times 10^4$ / μ L で、末梢血液像には単球様細胞が 48.0%みられた。フローサイトメトリー(FCM)検査

で、それらは CD4、CD5、CD33、CD36、CD56、HLA-DR 陽性であった。当院での骨髄血塗抹標本では細胞質の辺縁が不明瞭な単核細胞が充満していたが、大多数が変性しており形態学的に細胞種の同定は困難であった。FCM 検査でも生細胞が著しく少なく解析が不可能であった。8 日後の骨髄採取でも同様の結果であった。骨髄の性状および LDH、ALP の上昇から骨髄壊死が考えられた。またリンパ節生検を実施し、CD123 陽性で、細胞形態は末梢血と同様、単球系の細胞が推測された。後日提出された皮膚組織および肝組織(他院で実施)においても CD123 陽性の細胞浸潤を確認できたことから、最終的に BPDCN と診断された。

【まとめ】本症例は、当初は皮疹を認めていたが、肝障害に対するステロイドパルス療法により一時消失していた。さらに、骨髄内の細胞が変性壊死しており、形態や細胞表面抗原による解析が困難で、診断に非常に苦慮した症例であった。

連絡先 077-548-2604 (内線 2604)

巨核芽球増多と PAS 陽性赤芽球出現を認めた AML-MRC の 1 例

◎寺内 翔¹⁾、野田 順子¹⁾、長谷 沙織¹⁾、越田 全彦²⁾、山口 悠樹³⁾
洛和会 音羽病院 SRL 検査室¹⁾、洛和会 音羽病院 血液内科²⁾、近森病院 SRL 検査室³⁾

【はじめに】

急性巨核芽球性白血病 (AMKL) は芽球の 50%以上に巨核球系の形質を認めるものと定義されており、成人 AML における頻度は 0.6~2%と低く、その他の AML と比較して予後は不良とされている。また AMKL 症例の中には AML-MRC が完全に除外されていないことにも留意しておく必要がある。

【症例】

80代男性 20XX年10月、1週間前から下肢浮腫出現しふらつき出現。近医受診し高度血球減少を指摘され当院血液内科紹介受診となった。

【検査所見・経過】

末梢血：WBC2900/ μ L(分類:Seg:76.0%Ly:15.0%
Blast:5.0%) RBC167 \times 10⁴/ μ L, Hb5.2g/dL, PLT2.1 \times 10⁴/ μ L
生化学：CRP0.12mg/dL, LD325U/L
骨髄(腸骨)3.3 \times 10⁴/ μ L, Blast(ANC):20.8%, 赤芽球系細胞:39.8%, FCM:CD7, CD13, CD33, CD41, CD61, CD71, CD117,
HLA-DR 陽性 染色体：複雑核型

当院受診時に汎血球減少を認め、骨髄検査では巨核芽球と思われる細胞の増多と背景に巨赤芽球様変化を伴う赤芽球系細胞を認めた。FCM で巨核球系マーカーが陽性であり AML-MRC と診断された。AZA で治療開始され5コース実施されているが寛解には至っておらず治療抵抗性と考えられる。

【まとめ】

成人で巨核芽球増多と赤芽球系細胞の異形成を認め ANC で芽球 \geq 20%、染色体検査で複雑核型であることから AML-MRC と診断された症例を経験した。今回経験したような症例はその LSC の起源が造血幹細胞により近い段階であることを考えたため、形態学的所見・FCM 所見などから文献的知見を含め考察した。LSC という概念から様々な方法で解析や同定を進めようとしている中で芽球の起源について改めて考えさせられた症例であった。

洛和会音羽病院 SRL 検査室(075-595-5241)

FLT3-ITD阻害剤使用後に巨核球の強い異形成を認めたAMLの一症例

◎岸森 千幸¹⁾、日置 貴美子¹⁾、永井 直治¹⁾、下村 大樹¹⁾、嶋田 昌司¹⁾、松尾 収二¹⁾
公益財団法人 天理よろづ相談所病院¹⁾

FLT3-ITD 陽性 AML 症例は、一般的に予後不良であり寛解導入が困難とされている。今回、FLT3 阻害剤であるギザルチニブで治療後、巨核球の増加と著明な異形成を認めた症例を経験した。

【症例】40歳代、女性 37度台の発熱が持続するため近医受診。血液検査にて異常を指摘され、当院紹介受診された。

【初診時データ】末梢血検査 Hb 7.0g/dL, PLT $138 \times 10^9/L$, WBC $345 \times 10^9/L$ (Blast type I 97.6%), CRP 5.97mg/dL, LD 2117U/L, AST 26U/L, ALT 9U/L, ALP 208U/L。骨髓所見 Dry tap, 芽球 99.3%、巨核球は認めず、各系統に明らかな異形成は認めなかった。Peroxidase 染色 84%陽性 造血器腫瘍マーカー CD13+, 33+, 34+, 117+, 36-, 7dim/-であった。Acute myeloid leukemia without maturation と診断された。染色体は正常核型、FLT3-ITD 陽性であった。

【経過】本症例は、FLT3-ITD 陽性であり、FLT3 阻害剤で治療開始。約4ヶ月後の骨髓検査において芽球 7.2%と残存していたため、HC-AraC の治療に変更された。その

1ヶ月後の骨髓検査は、芽球 42.3%の増加および巨核球の著増が見られ、微小巨核球、低分葉巨核球、分離多核巨核球等の著明な異形成を認めた。ギルテリチニブフマル(ゾスパタ錠)のFLT3 阻害剤に切り替えられ芽球の減少を認めたが、巨核球系の異形成は残存した。その後、末梢血幹細胞移植を施行したところ芽球が消失し巨核球系の異形成も消失した。

【考察】FLT3 阻害剤で治療後、巨核球数の著増および異形成を認めた症例を経験した。FLT3 阻害剤の副作用は骨髓抑制、好中球減少等が挙げられているが、巨核球系に関する報告は認めない。当院においてギザルチニブ使用例は過去2例あったが、使用期間は1~2ヶ月と短く本症例のような巨核球の異常は認めなかった。本症例のように約5ヶ月と短い経過で著明な骨髓像の変化を認めたことから治療関連骨髓性腫瘍は考えにくく、FLT3 阻害剤が直接形態変化に関与したのではないかと考えられた。

連絡先:0743-63-5611(7437)