

日本医療検査科学会第52回大会 第10回血液検査機器技術セミナー 講演3

末梢血所見から造血器腫瘍を見つけるには － 自動血球分析装置の活用 －



血液検査機器技術委員会 委員
虎の門病院 分院 臨床検査部

増田 亜希子



一般社団法人

日本医療検査科学会

The Japan Association for Clinical Laboratory Science

一般社団法人日本医療検査科学会

COI（利益相反）開示

筆頭発表者名： 増田 亜希子

発表責任者名： 増田 亜希子

演題発表に関連し，開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

はじめに

- 自動血球分析装置は日常診療に欠かせない検査機器であり、計測・解析性能は目覚ましい進歩を遂げている
- 一方で、異常細胞が含まれる検体では、異常を示す警告（フラッグ）を表示するものの、その同定や分類は困難であり、塗抹標本の目視が必要となる
- 本講演では、末梢血所見から造血器腫瘍を見つける上で役立つ、臨床的知識や形態学的特徴について概説する
- 本講演が、日常業務の一助となれば幸いである

本日の内容

- 異常細胞の見逃しを減らすための目視再検基準：
従来機種で得られた知見
- スキャッターで用いられる代表的なパラメーター
- 末梢血所見から造血器腫瘍を見つける上で有用な
臨床的知識&形態学的特徴
 - 急性白血病：AML, ALL
 - 骨髄異形成症候群（MDS）
 - 成熟リンパ系腫瘍：DLBCL, FL, CLLなど

本日の内容

- **異常細胞の見逃しを減らすための目視再検基準：
従来機種で得られた知見**
- スキャッターで用いられる代表的なパラメーター
- 末梢血所見から造血器腫瘍を見つける上で有用な
臨床的知識&形態学的特徴
 - 急性白血病：AML, ALL
 - 骨髄異形成症候群（MDS）
 - 成熟リンパ系腫瘍：DLBCL, FL, CLLなど

目視再検基準に関する検討（従来機種）

日本臨床衛生検査技師会が実施したプロジェクト研究

- **対象**：日常検査で測定された**6,319件**
※異常細胞が多く出現した445検体の追加を含む
- **6社6機種**で測定を実施
- **異常の有無**について，**機器のフラッグ有無と目視法**（200カウント）で**一致率**を検討
- **フラッグの種類**
 - Other
 - Blast（芽球）
 - NRBC（有核赤血球）
 - AT-LY（異型リンパ球）
 - IG（幼若顆粒球）
 - LS（好中球左方移動）

測定機器一覧

XE-2100（シスメックス）
Gen・S（ベックマン・コールター）
ADVIA 120（バイエルメディカル）
CELL-DYN 4000（アボットジャパン）
セルタックF-MEK 8222（日本光電）
PENTRA 80（堀場製作所）

本検討における判定基準や目視再検基準の設定値等の詳細は，以下の文献をご覧ください

久保田浩，他：医学検査 56(5):836-842, 2007

手登根稔，他：医学検査 56(5):843-849, 2007

三島清司，他：Medical Technology 43(3):268-273, 2015

日本臨床検査自動化学会 血液検査機器技術委員会 2011年技術セミナー

プロジェクト研究の検討結果（従来機種）

- 目視法 vs フラッグの有無で異常検体の一致率を比較した
- いずれの機種も、偽陰性率はLS（左方移動）とAT-LY（異型リンパ球）で高かった
- LSは、偽陽性率も偽陰性率も高かった
➔ 自動血球分析装置によるLSの効率的な検出は困難
- AT-LY, otherでは、成人T細胞白血病/リンパ腫（ATL）様細胞がみられた ➔ 特にリンパ系腫瘍の見逃しに注意
- blastは偽陰性率の高い機種があり、フラッグのみでは判定困難
➔ CBCや分画機械値（5Diff）の基準を追加したところ、blastの見逃しは激減！

- WBCフラッグ + CBC, 5Diffによる目視再検基準は、感度・特異度のバランスがとれており、blastの見逃しも少なかった
- リンパ系腫瘍はフラッグで見つけにくいため、見逃しに注意

本日の内容

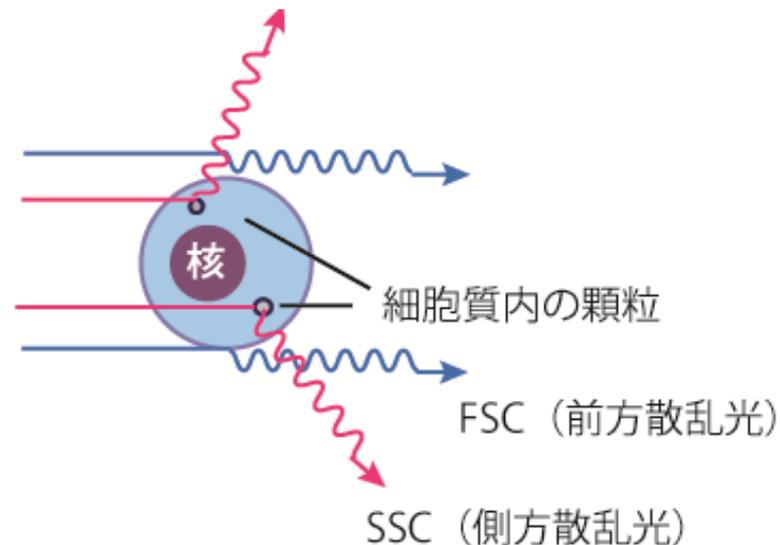
- 異常細胞の見逃しを減らすための目視再検基準：
従来機種で得られた知見
- スキャッターで用いられる代表的な**パラメーター**
- 末梢血所見から造血器腫瘍を見つける上で有用な
臨床的知識&形態学的特徴
 - 急性白血病：AML, ALL
 - 骨髄異形成症候群（MDS）
 - 成熟リンパ系腫瘍：DLBCL, FL, CLLなど

スキャッターで用いられる代表的なパラメーター

フローサイトメトリー法で用いられる主なパラメーター

- 前方散乱光 (forward scatter, FSC)
= 細胞の大きさ
- 側方散乱光 (side scatter, SSC)
= 細胞の内部構造の複雑さ

フローサイトメトリー法に限らず、
様々な測定方法で、
細胞の大きさ（細胞容積）や
内部構造の複雑さが指標となっている



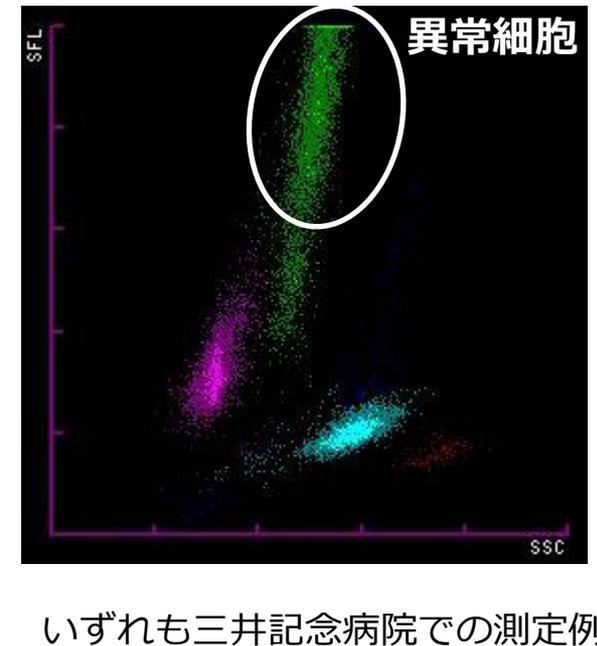
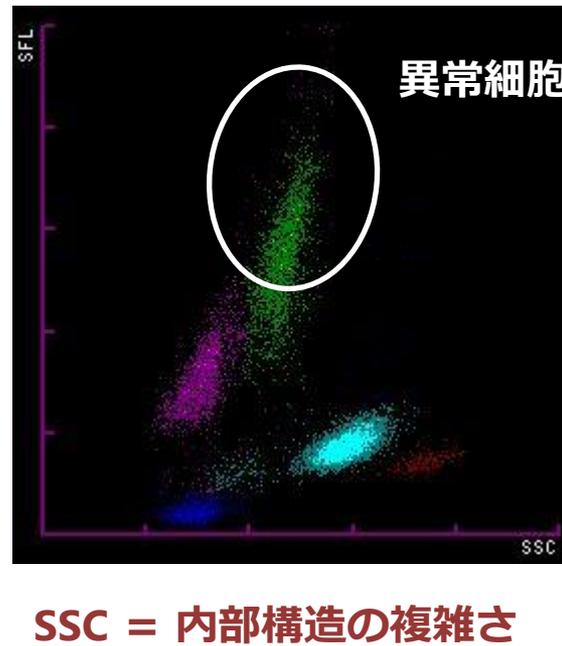
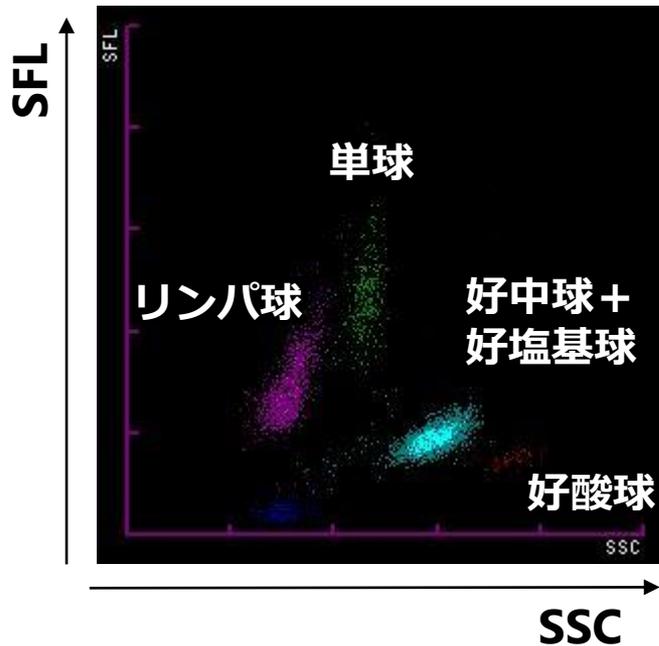
末梢血の解析例（シスメックス社XNシリーズ）

- (B) AMLの末梢血芽球出現例や, (C) MMの末梢血形質細胞出現例では, 単球に近いエリアの細胞集団が上に伸びている
※SFL：側方蛍光であり, 細胞内の核酸情報を反映
- AMLとMMで類似したスキャッタグラムを示すことから, **目視でなければ異常細胞の同定が困難**であることがわかる

A) 正常検体

B) 急性骨髄性白血病 (AML)

C) 多発性骨髄腫 (MM)

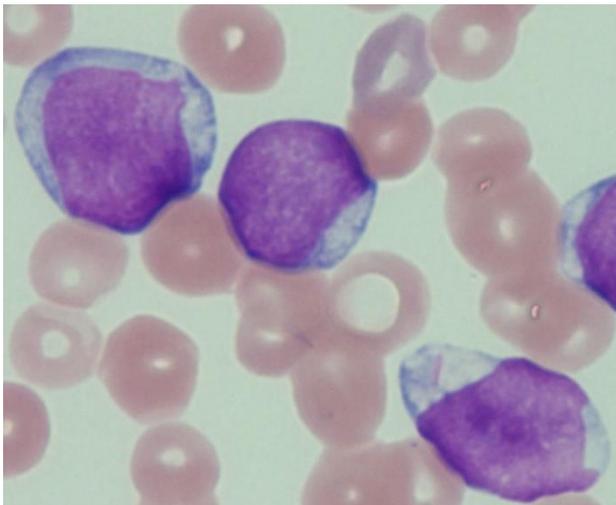


本日の内容

- 異常細胞の見逃しを減らすための目視再検基準：
従来機種で得られた知見
- スキャッターで用いられる代表的なパラメーター
- **末梢血所見から造血器腫瘍を見つける上で有用な
臨床的知識&形態学的特徴**
 - **急性白血病：AML, ALL**
 - **骨髄異形成症候群（MDS）**
 - **成熟リンパ系腫瘍：DLBCL, FL, CLLなど**

急性白血病の代表的な病型の特徴（末梢血MG染色）

AML ※本症例はM1



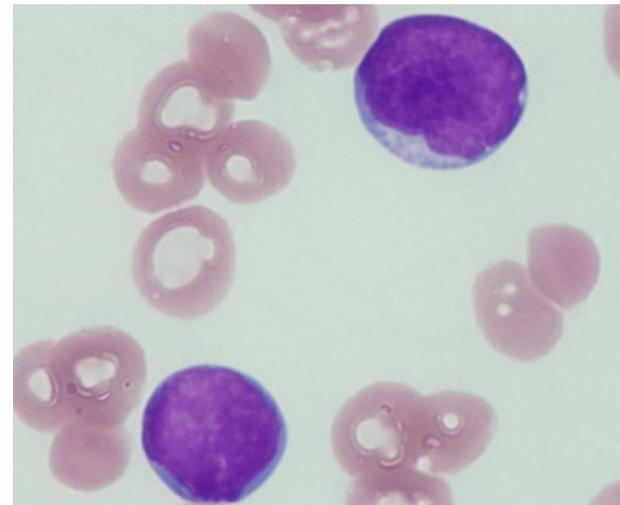
- 白血球増加，貧血，血小板減少で発症することが多い
 - FAB分類ではM2が多い
 - 大きさ：中型～大型が多い
 - 核にくびれや切れ込みを有する場合はあるが，細胞質の顆粒は乏しいことが多い
⇒ SSCはあまり大きくない
- ※単球系はSSC大の場合あり

APL



- 汎血球減少で発症するケースが多い
- 線溶系亢進のDICを合併
- アウエル小体，ファゴット細胞，異常前骨髄球の増加
- 大きさ：中型～大型が多い
- 細胞質の顆粒が豊富
⇒ SSCは大きい

ALL



- 白血球増加，貧血，血小板減少で発症する
- 大きさ：小型～中型，N/C比大の場合が多い
- 核に切れ込みやくびれを有する場合はあるが，細胞質の顆粒は乏しい
⇒ SSCは小さい

急性白血病を見つけるには

- **白血球数増加・減少，貧血，血小板減少＋芽球出現の場合，急性白血病とMDSが鑑別に拳がる**
- **末梢血の芽球比率のみでは，AMLとMDSを鑑別できない**
➔ **速やかに骨髓検査が必要**
- **芽球の大きさや形状により，スキャッタグラムでの出現位置は異なる**
- **芽球の見逃しを減らす：従来機種における検討だが，芽球をフラッグのみで見つけるのは困難であるため，CBCや分画機械値を組み合わせ、目視を行う**
- **急性白血病と考えられる場合は，**
 - **目視でアウエル小体を頑張って探す**
 - **まずは末梢血でMPO染色を実施**

骨髓異形成症候群の末梢血所見（MG染色）

- **末梢血で認められる異形成はMDSを疑う一助となる：**
好中球の脱顆粒や偽ペルゲル核異常，巨大血小板
- **末梢血で認められる異常所見：**末梢血の芽球比率を確認する。
赤芽球が多く出現している場合もある。

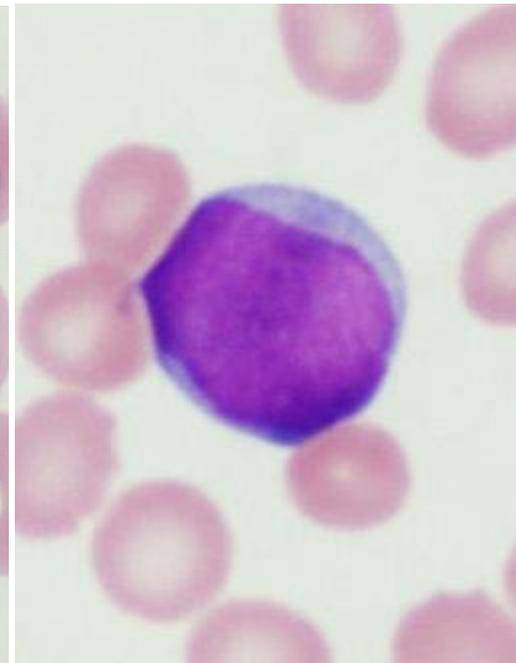
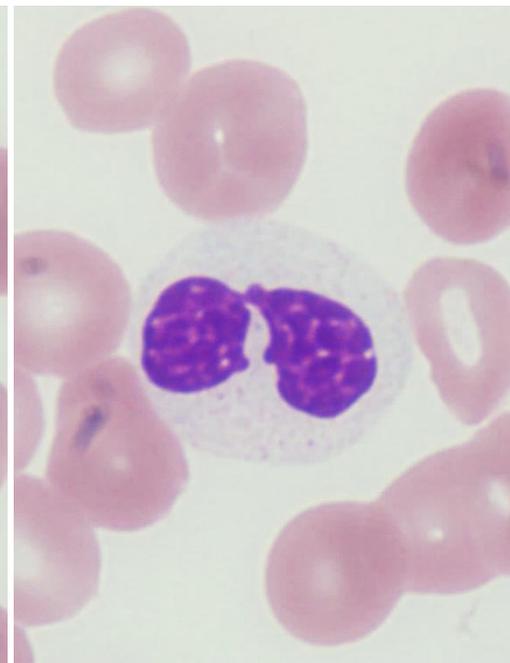
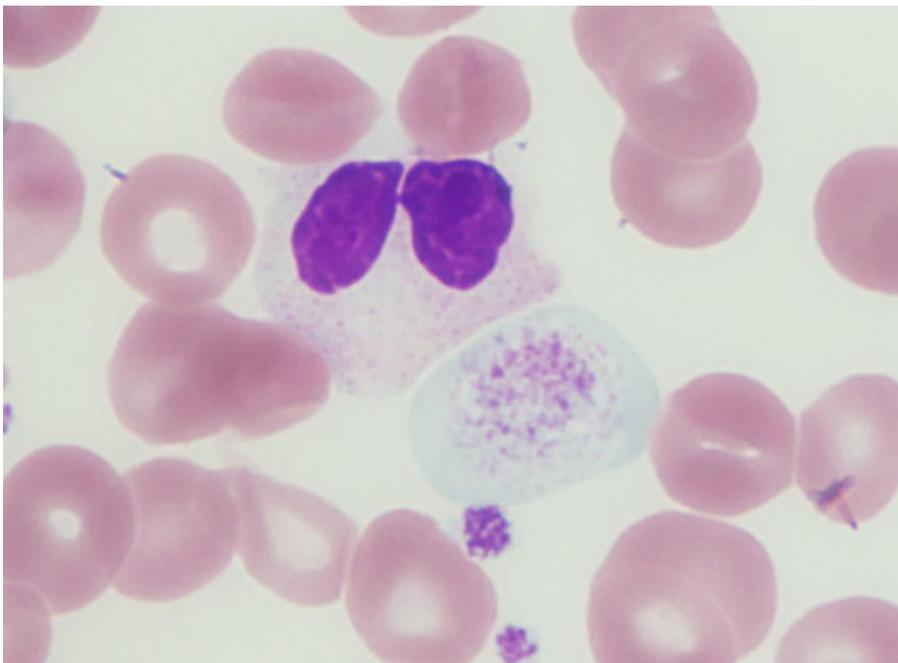
左上：好中球の偽ペルゲル核異常

右下：巨大血小板 血小板の大小不同あり

好中球の偽ペルゲル核異常

と脱顆粒

芽球



骨髓異形成症候群を見つけるには

- **1系統以上の血球減少 + 芽球出現の場合, 急性白血病とMDSが鑑別に拵がる**
- **末梢血の芽球比率のみでは, AMLとMDSを鑑別できない**
➔ **速やかに骨髓検査が必要**
- **スキャッタグラムの傾向**
 - **好中球は顆粒が乏しく, 低分葉の核となるため, 正常な好中球よりもSSCは小さくなる**
※ただし, MDSを見つける根拠としては弱い
 - **芽球比率が少ない場合, フラッグのみで見つけるのは困難であるため, CBCや分画機械値を組み合わせ, 目視を行う**

リンパ腫の組織型別の頻度（日本）

- 非Hodgkinリンパ腫（NHL）：90%以上
 B細胞リンパ腫 70%以上
 T細胞リンパ腫 約20%
- Hodgkinリンパ腫（HL）：5～10%

DLBCL: びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫

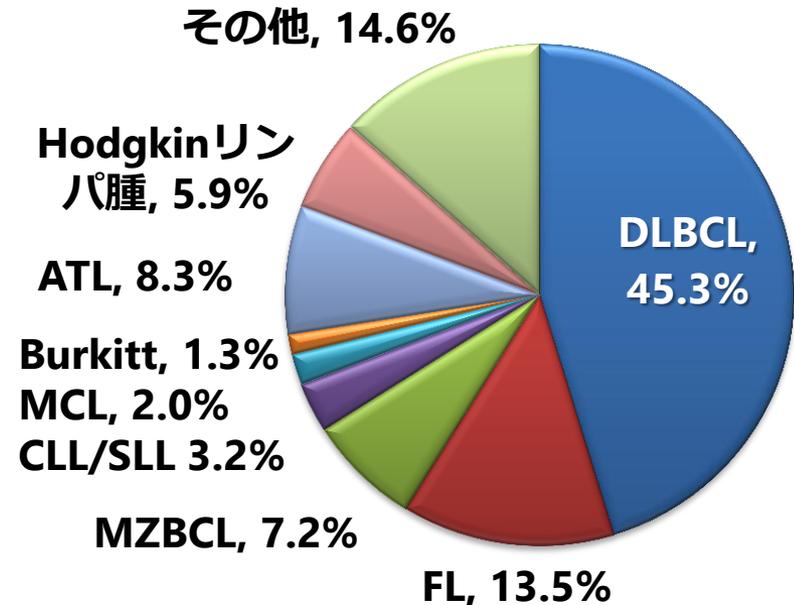
FL: 濾胞性リンパ腫

MZBCL: 辺縁帯B細胞リンパ腫

CLL/SLL: 慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫

MCL: マントル細胞リンパ腫

ATL: 成人T細胞白血病/リンパ腫



Chihara D, et al: Br J Haematol 164: 536, 2014
 をもとに作成

- WHO分類では、リンパ腫は50種類以上に分類される
- 日本ではDLBCLが約45%と最多、次いでFLが多い
- 九州ではATLが多い

骨髄浸潤を認めることが多い組織型（米国）

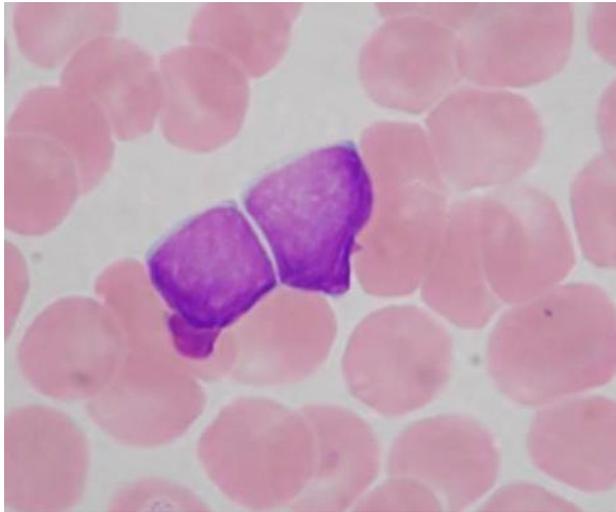
- リンパ腫の骨髄浸潤を認める病理検体**450例**を対象とした検討（米国）
- 米国の研究であり，日本とは組織型別の頻度が異なることに留意する必要がある
※日本では欧米に比べて**DLBCLとATLが多く，CLLが少ない**
- **FLが最多（39.8%）**，次いで**DLBCL（16%）**
- **MCL，LPLも多い**
- **NK/T-cell lymphomaは，合計で6.7%**

組織型	症例数 (%)
FL	179 (39.8)
DLBCL	72 (16.0)
MCL	42 (9.3)
LPL	38 (8.4)
CLL/SLL	20 (4.4)
Burkitt/Burkitt-like	8 (1.8)
成熟T/NK細胞リンパ腫 (合計)	30 (6.7)

※頻度の高い病型を中心に一部抜粋

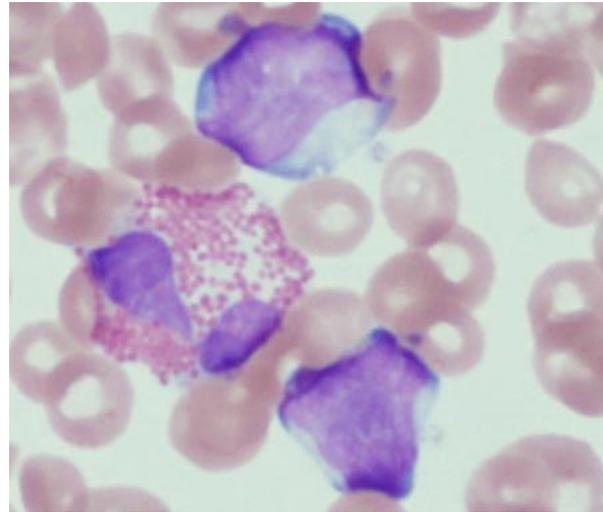
小型～中型の異常細胞を認めるリンパ腫（末梢血MG染色）

FL



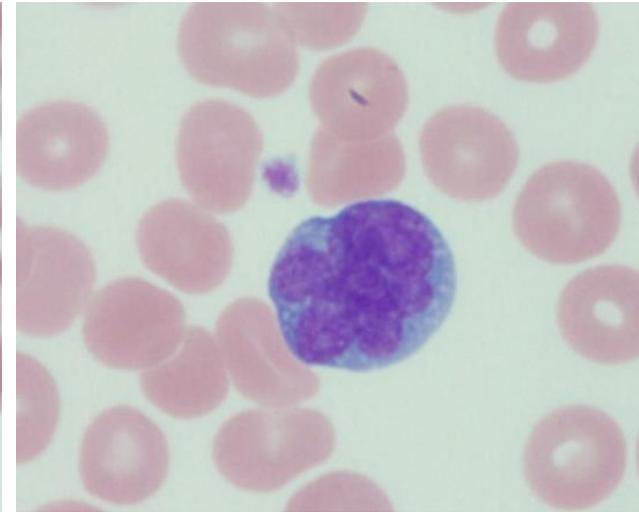
- DLBCLの次に多い
- インドレントB細胞リンパ腫
- 骨髄浸潤は40-70%
- 大きさ：小型～中型，N/C比大
- 核中心性切れ込みを有する

CLL



- 日本では少ない
- インドレントB細胞リンパ腫
- しばしばWBC 数万に増えるが，進行は緩徐
- 成熟リンパ球様細胞であり，リンパ球増加として認められることが多い

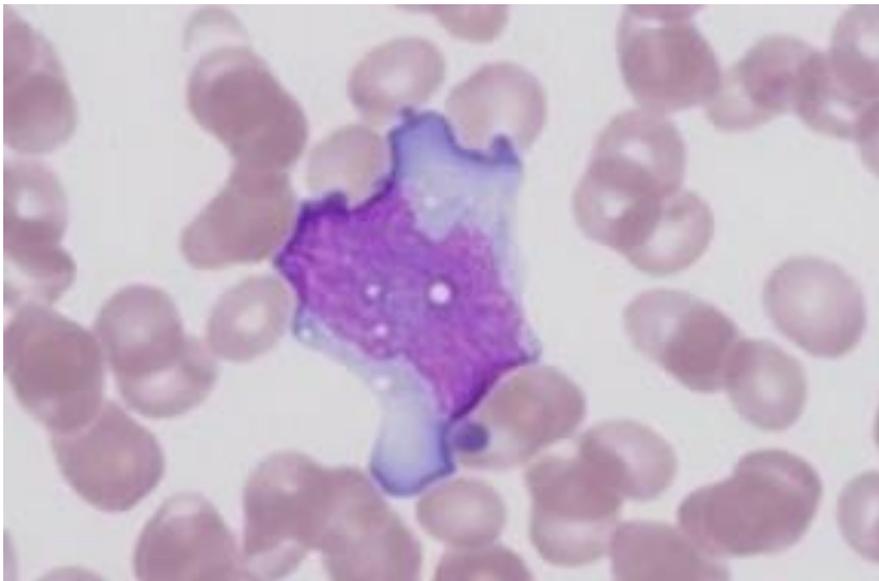
ATL



- 日本（特に九州）で多い
- T細胞リンパ腫
- flower cell
- リンパ腫型では，DLBCLに類似した大型の細胞を認める場合あり
- HTLV-1+
- CD25+ ⇒ sIL-2R かなり高い

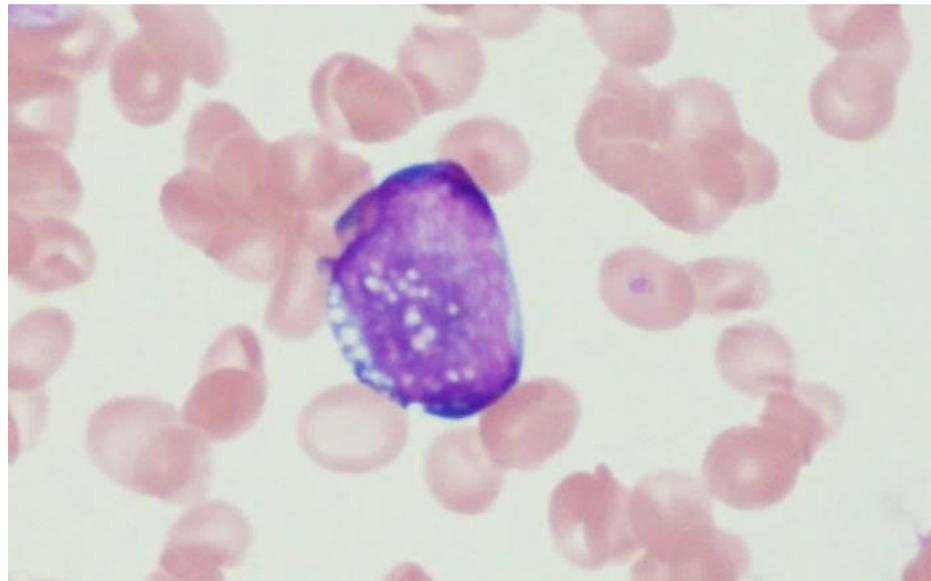
空胞を有するリンパ腫細胞の鑑別（末梢血MG染色）

DLBCL



- 日本で最多のリンパ腫
- アグレッシブB細胞リンパ腫
- LD高値が多く、病勢を反映
- 大きさ：中型～大型
- 細胞形態は多彩で、細胞に空胞やくびれを有する
→ SSCは大きい

Burkittリンパ腫



- DLBCLよりは少ないが、稀ではない
- 高度アグレッシブB細胞リンパ腫
- LD著明な高値（1000以上が多い）
- 大きさ：小型～中型が多い
- 多数の空胞を有する
- 進行が急速！ 迅速な診断が重要

リンパ腫を見つけるには

- 末梢血でリンパ腫細胞を高頻度に認める組織型：
FL, DLBCL, CLL, ATL, MCL, LPLなど
- リンパ腫細胞の見逃しを減らすには：リンパ腫細胞はリンパ球に分類されることが多く、フラッグのみで見つけるのは困難
➔ LDやsIL-2Rなど、他の検査値を組み合わせるのが有用
- 目視の際は、細胞の大きさ、核の形態、空胞の有無などに着目する
- LDが異常高値の場合は進行が速いと考えられるため、速やかに連絡を行う