

症例 13

【症例】

年齢：33歳 性別：女性

主訴：汎血球減少、抗 NMDA 受容体脳炎疑いで挿管管理中

持続する高熱（39℃≦）あり

【末梢血検査結果】

WBC $0.91 \times 10^3/\mu\text{L}$ RBC $2.20 \times 10^6/\mu\text{L}$ 6.6g/dL Ht 17.8% MCV 80.9fL MCH 30.0pg

MCHC 37.1g/dL RDW 14.7% PLT $4 \times 10^3/\mu\text{L}$ Ret 0.28%

分類 Stab 2% Seg 45% Ly 33% Mo 15% At-Ly 5%

CRP 2.92mg/dL Na 144mmol/L K 2.9mmol/L Cl 121mmol/L BUN 53.8mg/dL

Cre 2.04mg/dL AMY 144U/L TP 6.1g/dL Alb 2.2g/dL T-Bil 2.5mg/dL Glu 148mg/dL

AST 30U/L ALT 31U/L ALP 199U/L LD 513U/L CK 82U/L γ GT 171U/L

PT(INR) 1.03 PT(%) 95.6% APTT 32.9sec FDP 8.8 $\mu\text{g/mL}$

【骨髓検査結果】

NCC 12500/ μl Mgk 15/ μl

Mye-blast 2.0% Pro 1.2% Myelo 0.4% Meta 0.8% Stab 2.4% Seg 3.2%

Lym 62.0% Mono 6.4% Baso-erythro 2.8% Poly-erythro 5.6% Ortho-erythro 2.8%

M ϕ 10.0% Plasma 0.4% M/E=0.89

【その他の検査結果】

フェリチン 4312.0ng/ml

6日目の静脈血培養にて *Staphyrococcus saprophyticus* を検出。

EBウイルス：抗 EA IgG 0.4(±) 抗 VCA IgM 0.1(-) 抗 VCA IgG 4.7(+)

抗 EBNA IgG 3.2(+) \rightarrow 感染の既往あり

【末梢血所見の読み】

赤血球に大小不同を認める。赤芽球は認めない。白血球や血小板は著明に減少している。好中球の一部に中毒性顆粒や空胞変性を認める。出現している単球の細胞質は好塩基性で active な印象を受ける。反応性リンパ球を 5%認める。芽球や異常リンパ球は認められない。

【骨髄所見の読み】

Hypocellular marrow Mgk (+) G/E=0.89

Mφを多数認め、赤血球や血小板がMφに貪食された血球貪食像も認められる。顆粒球系、赤芽球系、巨核球系、いずれの細胞も産生が抑制されている。出現する巨核球に血小板産生を認める。芽球や異常リンパ球は認められない。少数の反応性リンパ球を認める。また、いずれの細胞にも異形成は認められない。

【考えられる類似疾患との鑑別】

汎血球減少をきたす疾患として、感染症、脾機能亢進症、全身性エリテマトーデス(SLE)、播種性血管内凝固症候群(DIC)、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、巨赤芽球性貧血、血球貪食症候群などがあり、これらの疾患との鑑別が必要である。

・重症感染症：重症の感染症（敗血症）では高度の汎血球減少を認め、凝固優位型のDICを伴うことが多い。出現する好中球に中毒性顆粒や、デーレ小体、空胞変性などが認められる。骨髄は造血抑制がかかり低形成。時間の経過とともに、顆粒球産生が亢進し、左方移動を伴う白血球増多が起こってくる。

・急性白血病：特に急性前骨髄性白血病（APL）で高度の汎血球減少が認められる。末梢血および骨髄中に異常な前骨髄球（APL細胞）の増加を認める。APL細胞は粗大なアズール顆粒を認め、核は鉄アレイ状を示す。細胞質に束状のAuer小体をもつfaggot cellも認める。APL細胞はMPO染色で強陽性を示す。また、高頻度に線溶優位型DICを伴い出血傾向を示す。

・再生不良性貧血 aplastic anemia (AA)：正球性貧血を示す。汎血球減少の原因となる他の疾患は認められない。顆粒球減少と相対的リンパ球増加を認める。骨髄は脂肪髄で顕著な低形成を呈す。3系統の造血細胞に軽度な異形成を認めることがあるが、その割合は10%を超えない。

・骨髄異形成症候群 myelodysplastic syndrome (MDS)：末梢血で1~3系統の血球減少を認める。骨髄は一般的に正～過形成で、1~3系統の血球形態異常（環状鉄芽球、脱顆粒、偽ペルゲル核異常、微小巨核球など）が認められる。末梢血および骨髄での芽球の比率が20%を超えない。

【確定診断】

持続する発熱と高度の汎血球減少、LDH 高値、フェリチンの異常高値。
骨髓塗抹標本で赤血球および血小板の血球貪食像を散見。

血球貪食症候群 Hemophagocytic syndrome/Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HPS/HLH)

HLH-2004 診断基準

以下のいずれかを満たせば HPS/HLH と診断される。

1. HPS/HLH に一致する分子診断 (perforin 遺伝子の異常など)
2. 以下の 8 項目のうち 5 項目以上を満たす
 - ①発熱 ②脾腫 ③2 系統以上の血球減少 [Hb \leq 9g/dL(4 週未満の乳児 Hb \leq 10g/dL)、血小板数 \leq 10 万/ μ L、好中球数 \leq 1000/ μ L]
 - ④高トリグリセライド血症 (空腹時 TG \geq 265mg/dL) または低フィブリノゲン血症 (fig \leq 150mg/dL)
 - ⑤骨髓または脾臓またはリンパ節に血球貪食像がみられ、悪性腫瘍の所見がないこと。
 - ⑥NK 細胞の活性低下または消失
 - ⑦フェリチン高値 (\geq 500 μ g/L)
 - ⑧可溶性 IL-2R 高値 (\geq 2400U/mL)

家族性 (遺伝性) HLH の大部分は乳児期 (特に 3 ヶ月以内) に発症する。成人の HPS のほとんどは二次性のものであり、HPS を引き起こす疾患として、悪性リンパ腫やウイルス (特に EB ウイルス感染症)、細菌、膠原病などがあげられる。HPS は何らかの原因で活性化された T 細胞によって過剰なサイトカインが分泌され M ϕ が活性化されることにより、さらなるサイトカインの放出と自己の血球の貪食を呈する。治療は免疫抑制療法や化学療法などを組み合わせて行う。症例はステロイドパルス療法にて症状の改善がみられている。

【形態診断におけるポイント】

末梢血は 2 系統以上の血球減少が認められるが、血球貪食細胞の出現は稀である。骨髓は低形成のことが多い。泡沫状の細胞質をもつマクロファージが増加している。赤血球や血小板を貪食したマクロファージは大型化するため、血球貪食像は標本の引き終わりに多く認められる。血球貪食症候群を引き起こす疾患の代表として悪性リンパ腫があることから、血球貪食像を認めたときは背景に異常リンパ球の出現などがいないか注意して鏡検することも重要である。

【参考文献】

- ・岡田 定：『誰も教えてくれなかった血算の読み方・考え方』 医学書院
- ・池田康夫 押味和夫 編集：『標準血液病学』 医学書院
- ・平野正美 監修：『ビジュアル臨床血液形態学 改訂第 3 版』 南江堂