

CSF3R 遺伝子変異を認めた慢性好中球性白血病の2症例

◎吉岡 隆一¹⁾、松田 哲明¹⁾、森田 正登¹⁾、西村 恵里奈¹⁾、大津 一晃¹⁾、橋口 篤¹⁾、國富 あかね²⁾、谷口 孝夫¹⁾
大津赤十字病院 検査部¹⁾、大津赤十字病院 血液免疫内科²⁾

【はじめに】慢性好中球性白血病 (Chronic Neutrophilic Leukemia: CNL) は、末梢血での成熟好中球の持続的な増加と、骨髄での顆粒球系細胞を主体とした過形成や肝脾腫を特徴とする稀な骨髄増殖性腫瘍である。今回 CSF3R 遺伝子変異を確認できた CNL 2 症例を経験したので報告する。

【症例 1】70 歳代男性。20XX 年 11 月に軽度貧血、白血球と血小板増多を指摘され、当院血液内科紹介となった。

【検査所見】RBC $3.24 \times 10^{12}/L$ 、Hb 10.4g/dL、PLT $571 \times 10^9/L$ 、WBC $32.9 \times 10^9/L$ (Stab+Seg : 91%、幼若顆粒球(-)、Blast (-))、好中球 ALP 染色: Score 474、骨髄検査 NCC: $82 \times 10^4/\mu L$ 、過形成像で巨核球系と顆粒球系細胞の増加を認めたが(M/E:17.1)、芽球の増加や明らかな異形成は認めなかった(一部、分離多核巨核球あり)。染色体・遺伝子検査: 46, XY,(正常核型)、下記検査については全て陰性 (major, minor BCR::*ABL1*, *JAK2*, *CALR*, *MPL*, *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*)。NGS による解析にて CSF3R T618I 変異(+).

【症例 2】70 歳代男性。20YY 年 8 月に胸膜肺炎で当院呼吸器内科入院中、白血球増多を指摘され、当院血液内科紹介。

【検査所見】RBC $5.01 \times 10^{12}/L$ 、Hb 13.5g/dL、PLT $399 \times 10^9/L$ 、WBC $30.7 \times 10^9/L$ (Stab+Seg : 76%、幼若顆粒球 16%、Blast(-))、好中球 ALP 染色: Score 274、骨髄検査 NCC : $22.3 \times 10^4/\mu L$ 、正~過形成像で巨核球系と顆粒球系細胞の増加を認めたが(M/E:7.1)、芽球の増加や異形成は認めなかった。染色体・遺伝子検査: 46, XY,(正常核型)、下記検査については全て陰性 (major, minor BCR::*ABL1*, *JAK2*, *CALR*, *MPL*, *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*)。NGS による解析にて CSF3R T618I 変異(+).

【臨床経過】症例 1, 症例 2 ともに CNL として hydroxyurea による内服化学療法を開始し、必要に応じて輸血療法を含む支持療法を行った。

【まとめ】CNL は稀な疾患であり、2 症例とも鑑別に苦慮したが、CNL に特徴的である CSF3R 遺伝子変異を検出することが診断に有用であった。今後は造血器腫瘍遺伝子パネル検査が保険適応となったことで、CSF3R 遺伝子変異についても解析する機会が増え、診断精度の向上に繋がると思われる。
連絡先: 077-522-4131 (内線: 2265)

MPN スクリーニング検査で見つかる CALR E381A について

◎立田 彩葉¹⁾、松本 久幸¹⁾、西川 佳佑¹⁾、野口 依子¹⁾、今西 孝充¹⁾、千藤 莊¹⁾
国立大学法人 神戸大学医学部附属病院¹⁾

【はじめに】Calreticulin 遺伝子 (*CALR*) 変異は、Exon9 にみつかるフレームシフトをもたらす変異に病原性のあることが分かっており、52 塩基欠失 c.1099_1150del (p.L367Tfs*46) およびその類似型を含む type1 変異と 5 塩基挿入 c.1154_1155insTTGTC (p.K385Nfs*47) およびその類似型を含む type2 変異に大きく分類される。当検査部では、2018 年 7 月より HRM (high-resolution melting) 解析を用いた MPN (骨髄増殖性腫瘍) スクリーニング検査(とその確認のシーケンス解析)の中の 1 項目として *CALR* 変異検出を行っている。この検出方法は変異特異的ではないため、type1 変異や type2 変異ではないミスセンス変異がみつかることがある。今回、2025 年 6 月末までに 3 例検出された *CALR* E381A について調査し、その臨床的意義について考察した。【方法】*CALR* E381A を、dbSNP や ClinVar、HGMD などのデータベースで検索し、文献で調べた。【結果】*CALR* E381A (NM_004343.3 : c.1142A>C (p.Glu381Ala)) は一塩基の置換によって起こる生殖細胞系列変異で、データベースで検索した結果からは良性変異と考えられた。一方、文

献¹⁾では、この変異は *CALR* タンパク質の電荷や立体的な配置に影響を与える可能性があると考えられる。また本態性血小板血症の患者に *CALR* E381A の存在する頻度が高く、*JAK2* V617F や *BCR::ABL* などの変異と共存例も多いことから、MPN のドライバー変異ではないものの、その発症リスクを高めている可能性も指摘されている。【考察】*CALR* E381A は、各データベースの結果からは良性変異するのが妥当であると考えられ、これを検出することによる臨床的意義は乏しいと思われる。しかし文献にあるように、我々が検出した 3 例(①本態性血小板血症(30 代、女性、PLT: 2,417×10³/μL)、②慢性骨髄性白血病(20 代、男性、Major *BCR::ABL1*+)、③下咽頭がん術後(60 代、男性、PLT : 969×10³/μL))においても、血小板数などのデータや共存する他の変異の存在から、*CALR* E381A が患者の病態に何らかの関与をしている可能性が考えられるかもしれない。

1)Am j Transl Res 2023;15(7):4718-4726

連絡先 (TEL) 078-382-5111

B 細胞性悪性リンパ腫解析における CD31 測定の有用性

◎大山 幸永¹⁾、丸岡 隼人¹⁾、白石 祐美¹⁾、福田 真恵¹⁾、大野 彩¹⁾、高澤 駿太¹⁾、川井 順一¹⁾
独立行政法人 神戸市民病院機構 神戸市立医療センター 中央市民病院¹⁾

【背景】

フローサイトメトリー(FCM)を用いた細胞抗原検査は感度・迅速性に優れており、造血器腫瘍細胞の検出に有用である。治療後や腫瘍細胞割合の低い初発時検体において、正常細胞との鑑別には異常抗原発現を利用したゲーティングが不可欠となる。文献での報告は少数ではあるが、CD31は正常成熟 B 細胞と B 細胞性悪性リンパ腫(B-ML)細胞で発現が異なるとされている。当院で 2021 年 7 月より実施してきた FCM 解析データから CD31 の発現強度および測定の有用性を検討したため報告する。

【方法】

2021 年 7 月から 2024 年 11 月に当院で診断された B-ML(疾患群)338 例および非 B-ML(対照群)112 例を解析対象とした。成熟 B 細胞における CD31 の median fluorescence intensity(MFI)を解析し、疾患別の CD31 発現を定量的に比較した。有意差検定には Mann-Whitney U 検定を用いた。蛍光標識抗体は BV421 anti-human CD31(BioLegend 社)を使用し、BD FACS Lyric™で測定を行った。

【結果】

対照群における MFI の中央値[最小値-最大値]は 940.5[297-2765]であり、全例陽性と判定できた。疾患群では 148.5[1-22657]であり、有意差を認めた($p<0.0001$)。対照群の MFI 最小値・最大値をカットオフとしたとき、発現低下/過剰発現症例の割合は 61.0%/6.2%であった。疾患別に解析した結果では DLBCL:117[1-22657]、FL:108[1-2625]、MZL:68[1-3229]、BL:202[141-263]、HGBCL-NOS:486[1-522]で MFI の低下を認めた($p<0.05$)。CLL:2510[1527-4132]、LPL/WM:3388[1006-9850]では対照群と比較して高発現を示した($p<0.0001$)。MCL:1443[373-4609]、LGBCL-NOS:1143[37-4814]では有意差を認めなかった($p\geq 0.15$)。

【まとめ】

CD31 測定は腫瘍細胞の検出に有用であることが示唆された。正常細胞との鑑別を要した症例のうち CD31 低発現ゲーティングが有用であった症例を当日提示する。

連絡先:細胞遺伝子検査室 078-302-4321(内線 3540)

ダウン症候群男児の一過性骨髄異常増殖症(TAM) での大小 2 種類の芽球を認めた症例

◎杉本 充¹⁾、山野 智子¹⁾、黒瀬 知美¹⁾、関口 清美¹⁾、圓道 麻利子¹⁾、飛田 征男¹⁾、遠山 直志¹⁾
福井大学医学部附属病検査検査部¹⁾

【はじめに】一過性骨髄異常増殖症 (TAM) は、ダウン症候群新生児に一過性に急性巨核芽球性白血病に似た芽球を認める疾患で、21 トリソミーと *GATA1* 遺伝子変異により引き起こされる。約 80%の症例では生後数か月以内に自然治癒するが、残り約 20%は臓器障害などにより早期死亡に至る。今回、白血球が異常高値を示し、通常 TAM とは異なる大小 2 種類の芽球が認められた症例を報告する。

【症例】日齢 0 の男児【検査所見】〈CBC〉WBC 359.9×10^9 /L (Band 1.0%、Seg 1.0%、Eos 4.5%、Ba 1.0%、Lym 0.0%、Mo 0.5%、小型芽球 45% (核網繊細、N/C90%、骨髄芽球様形態)、大型芽球 47% (核網繊細、N/C70%、一部に空胞や Bleb を認める巨核芽球様形態)。〈末梢血特殊染色〉PO: 大小芽球とも陰性、ES- α NB: 大型芽球一部陽性、小型芽球陰性、PAS: 大型芽球一部顆粒状に強陽性、小型芽球陰性～びまん性に陽性。〈FCM〉CD7,33,34,41,56 陽性、CD3,19,20 陰性。

【治療経過】出生直後、芽球減量目的に交換輸血を行い、低用量シタラピンを投与した。大型芽球は速やかに消失したが、小型芽球は治療経過で幼若好酸球を経て、微細顆粒

好酸球まで分化した。最終的に、WBC 2.0×10^9 /L、芽球 0.5%まで減少したが、好酸球は約 60%まで増加した。Day14 より乏尿、臓器障害、全身浮腫を呈し、Day17 に死亡となった。

【考察】TAM で認められる芽球 (以下、TAM 芽球) は、肝類洞で SCF,IGF2,TPO、門脈血管周囲で SCF,IGF2,GM-CSF など造血成長因子の作用を受け、巨核球系や顆粒球系へ分化すると報告されている。治療中に増加した好酸球は、肝内で造血成長因子の影響を受けて顆粒球系および巨核球系マーカー陽性の TAM 芽球から分化したクローン性細胞であると推測される。本症例の組織障害や線維化を伴う臓器障害が引き起こされた原因は、このクローン性に増加した好酸球の可能性があると考えられた。

【まとめ】TAM の治療中に幼若好酸球の増加が予後不良因子の一因となり得ることが示唆された。TAM 症例では、好酸球の動態にも注視し、早期に臓器障害の兆候を察知するための慎重なモニタリングが必要である。

連絡先 0776-61-8810

腫瘍細胞集塊を認めなかった乳腺小葉癌の骨髄浸潤の一例

～悪性リンパ腫との鑑別における FCM 検査の有用性～

◎中岡 和奏¹⁾、米澤 賢二¹⁾、武木田 芳絵¹⁾、四ッ谷 拓歩¹⁾、東尾 美玖¹⁾、山内 由里子¹⁾、浦口 敬子¹⁾、三木 美穂¹⁾
兵庫県立はりま姫路総合医療センター¹⁾

【背景】乳腺小葉癌とは乳腺小葉から発生する乳がんの一種で、乳がんの 5～10%と稀である。初期段階では症状がほとんど見られず、発見時には腫瘍が浸潤していることが多い。固形癌は細胞が集塊を形成することが多いが、乳腺小葉癌は Epithelial cadherin (E-cadherin) を発現せず、細胞の集塊を認めないことがある。その場合、血液検査領域において形態学的に悪性リンパ腫との鑑別に注意が必要である。今回、骨髄像と FCM 検査の結果において乳腺小葉癌の骨転移の可能性を指摘できた症例を経験したので報告する。

【症例】70 歳代女性。乳腺小葉癌手術後 10 年目に下肢痛、背部痛が出現。近医での血液検査で血球減少、画像検査で多発骨病変を認めたため当院乳腺外科に紹介となった。PET-CT で多発骨転移、左小脳に集積が認められたため、腫瘍血液内科にて乳腺小葉癌の骨転移疑い及びリンパ腫の否定のため骨髄穿刺が行われた。

【検査所見】血液検査では、WBC $6.4 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、RBC $2.78 \times 10^6/\mu\text{L}$ 、Hb 8.4g/dL 、Plt $274 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、Fib 421mg/dL 、DD $9.0\mu\text{g/mL}$ 、AST 39U/L 、ALT 22U/L 、ALP 354U/L 、LD 274U/L 、骨髄像では、中型

～大型、N/C 比中～大、核形類円形～不整、核網繊細～やや粗剛で核小体を有し、胞体はやや好塩基性でときに空胞や bleb を有する異常細胞を 70%認め、POD 陰性、PAS 陽性であった。また、細胞の集塊は認めなかったため、細胞形態だけではリンパ腫との鑑別が困難であった。FCM 検査では CD45 陰性、CD5、CD10、CD19、CD20、CD23、CD30、CD34、CD38、 κ 、 λ 、CD2、CD3、CD4、CD7、CD8、CD16、CD22、CD25、CD56、TCR $\gamma\delta$ の T、B 細胞系マーカー陰性の細胞集団を認めた。後日報告された病理検査では、免疫組織染色でサイトケラチン (AE1/3) 陽性、ER 弱陽性、E-cadherin 陰性であったことからリンパ系腫瘍を否定できた。

【まとめ】骨髄像で見られた異常細胞は形態学的にはリンパ系腫瘍との鑑別に苦慮したが、FCM 検査と病理検査にて乳腺小葉癌の骨転移と診断された。本症例を経験し、固形癌の骨髄浸潤においても腫瘍細胞が散在性に見られることもあるため、形態学的な特徴を理解して観察し、FCM 検査と併せて迅速な結果報告を行うことが重要であると実感した。連絡先 (TEL) 079-289-5080