

特集 臨床血液内科学 一病態解明と診断・治療の新展開一

造血器疾患の病理診断
—骨髓病理組織診断の役割—

昭和大学医学部臨床病理診断学講座

本間まゆみ* 村井 聡 大平 泰之
佐々木陽介 塩沢 英輔 瀧本 雅文
矢持 淑子

はじめに

造血器腫瘍の分類は、臨床所見に加え、腫瘍細胞の細胞学的形態、表面形質、染色体・遺伝子異常などに基づいて行われる。分子生物学・遺伝子医学の進歩に伴い、造血器腫瘍の疾患概念は変遷しているが、その診断においては依然として個々の細胞形態の判別が重要である。

急性白血病や骨髓異形成症候群 myelodysplastic syndrome (MDS) の診断基準には芽球割合などの量的な要素が含まれている。その観点からすると骨髓病理組織標本は塗抹標本に比べて芽球割合の正確な算出が難しく、診断学的には従属的側面が強い。しかし、2017年に出版された造血器腫瘍 WHO 分類改訂第4版¹⁾では、原発性骨髓線維症 primary myelofibrosis (PMF) をはじめとする骨髓増殖性腫瘍 myeloproliferative neoplasms (MPN) の診断基準の Major criteria に骨髓の病理組織学的所見が取り入れられ、組織標本の評価の重要性が認識されるようになった。また、パラフィン包埋切片での免疫染色はリンパ腫の骨髓浸潤の検索をはじめ、造血器腫瘍の診断に重要な役割を果たしている。

本稿では造血器疾患の病理診断について、骨髓の病理に焦点を当て、組織学的所見が重要となる項目と骨髓病理組織診断の役割について解説する。

骨髓の採取と標本

骨髓の採取法には、吸引 aspiration と生検 biopsy の2つがあり、骨髓吸引では塗抹標本とクロット標

本が作製される。病理組織診断の対象となるのは、骨髓吸引液を固めたクロット検体と生検検体である。骨髓塗抹標本は核の形態や細胞質の性状、顆粒の有無など細胞形態の詳細な観察に優れており、個々の細胞の同定が可能である。また、造血細胞の割合を百分率で算出することができ、特に急性白血病や MDS などの病型診断には重要となる²⁾。これに対し、骨髓組織標本では塗抹標本に比べて個々の細胞の詳細な観察には限界がある。しかし、組織標本では造血細胞密度や血球の分布、血球とそれ以外の骨髓組織を構成する細胞の関係を把握することができる。さらに、吸引液が十分に得られない場合 (dry tap) には骨髓生検組織標本が不可欠である。WHO 分類では、生検組織の病理学的診断のためには骨皮質から正しい角度で採取され、少なくとも 1.5 cm 以上の長さの骨髓が必要とされている³⁾。骨髓生検の利点として、①末梢血混入などのアーチファクトがないため、造血細胞密度や分布を把握しやすいこと、②線維化の有無や程度、アミロイドの沈着、低栄養時にみられる膠様変性など、間質の変化の評価に優れていること、③リンパ腫の骨髓浸潤や癌の骨髓転移、結核やサルコイドーシスでみられる肉芽腫の認識に優れていること、などがあげられる⁴⁾。線維化の判定が必要な MPN やリンパ腫の骨髓浸潤の診断には骨髓生検の病理所見が有用であり、近年、骨髓生検組織の評価がますます重要視されている。このように塗抹標本と組織標本は相補的な役割を担っており、造血器疾患の診断にはこれらを総合的に評価する必要がある。

*責任著者

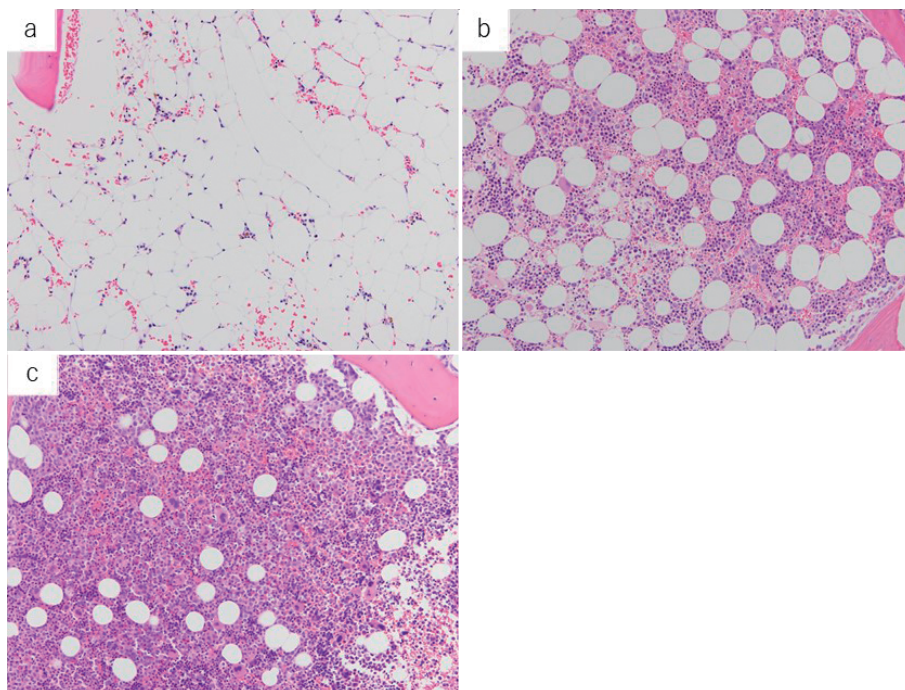


図 1 骨髄の細胞密度

- a) 低形成骨髄（細胞密度 10%以下）再生不良性貧血症例
- b) 正形成骨髄（細胞密度 40～50%）
- c) 過形成骨髄（細胞密度 90%以上）慢性骨髄性白血病（慢性期）症例
（いずれも HE 染色 対物 20 倍）

骨髄病理組織標本からわかること

1. 細胞密度

造血系の細胞密度 cellularity（骨髄腔全体の面積に対する脂肪細胞を除いた部分の面積比）の判定は通常目算で行われている。骨髄生検での判定が最も信頼できるが、クロット標本での評価を求められることも多い。一般的に、75%以上が過形成骨髄 hypercellular marrow, 30 (70 歳以上では 20) ～ 75% が正形成骨髄 normocellular marrow, 30 (70 歳以上では 20) % 以下が低形成骨髄 hypocellular marrow とされている^{5,6)}が、細胞密度は年齢（加齢とともに減少する）や採取部位（①胸骨か腸骨か：胸骨よりも腸骨のほうが加齢による脂肪化が早く起こるため、胸骨からの採取検体は腸骨からの検体に比べて細胞密度が高い傾向がある、②骨髄内の部位による違い：皮質骨直下の骨髄腔では正常でも低形成の場合がある）、栄養状態などの諸因子により変化する⁷⁾。WHO 分類のもとになったヨーロッパ分類では、20～30 歳で 60～70%、40～60 歳で 40～50%、

70 歳以上で 30～40%とされている⁸⁾。細胞密度により骨髄内の造血の亢進や低下を評価することができる。著しい過形成では慢性骨髄性白血病 chronic myeloid leukemia (CML)、真性赤血球増加症 polycythemia vera (PV)、本態性血小板血症 essential thrombocythemia (ET) などの MPN、著しい低形成では再生不良性貧血 aplastic anemia (AA) や放射線・化学療法後などを考える (図 1)。

2. 巨核球の形態異常

細胞質の広い大型の成熟巨核球は組織学的にも同定が容易な細胞で、細胞密度にもよるが、正常では 200 倍視野で 4～8 個が標準的である⁹⁾。

MDS では小型単核の巨核球や微小巨核球 micromegakaryocyte の出現が特徴的である。微小巨核球はサイズが大型の顆粒球系細胞と同程度まで、という定義がある。しかしヘマトキシリン-エオジン Hematoxylin-Eosin (HE) 染色標本でそれにしたがった同定は困難であり¹⁰⁾、CD42b などの免疫染色が有用である (図 2a, b)。

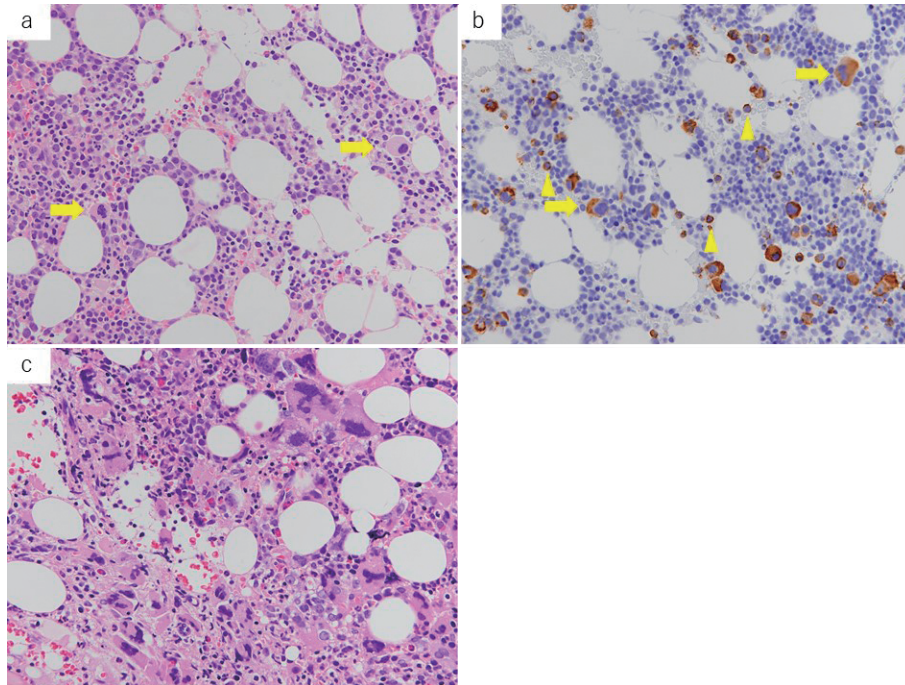


図 2 巨核球の形態・分布異常

- a), b) 微小巨核球
 a) HE 染色では成熟巨核球 (矢印) は同定できるが, 微小巨核球の同定は困難である。
 (対物 40 倍)
 b) a) と同一部位の CD42b 染色標本 (対物 40 倍). 成熟巨核球 (矢印) に加え, 小型の巨核球や微小巨核球 (矢頭) が認識される。
 c) dense cluster
 巨核球が 5 個以上集簇する密なクラスターで, PMF でしばしばみられる。(HE 染色 対物 40 倍)

ET では成熟巨核球が主体で, 分化の幼若な巨核球は少ない. 核がわずかで血小板凝集との鑑別が困難な巨核球の出現もある. また, ET ではほぼ同じ大きさの大型で成熟した形態を示す巨核球が増加し, 核の過分葉や牡鹿の角様 (staghorn-like) 核が特徴的であるが, 密な集簇は示さないとされる. PV でも巨核球が増加するが, 大小の巨核球がみられることが ET との鑑別点となる. PMF では巨核球の核クロマチンの増加がみられ, N/C の高い異型な核形態を呈する. 低分葉核を呈する巨核球 (cloud-like) や裸核状大型核巨核球は PMF に特徴的とされる. また, PMF では血管や骨梁周囲性に巨核球が 5 個以上集簇する密なクラスター dense cluster (図 2c) の形成がしばしばみられ^{11,12)}, 重要な所見である.

3. 特殊染色

組織標本の標準的な染色である HE 染色では,

赤芽球島の同定や芽球の識別は可能であるが, 細胞分化の識別には限界があり⁹⁾, 骨髄の病理診断では HE 染色以外に特殊染色を併用することが多い. 昭和大学病院では通常診断に以下の染色を取り入れている.

1) ギムザ Giemsa 染色

細胞分化の識別に有用性が高く, 塗抹標本でもギムザ染色が標準である. 骨髄組織切片におけるギムザ染色は個々の検体で固定, 脱灰, 包埋操作や薄切片の厚さなど種々の条件が異なるため, 塗抹標本と同様の染色性は得がたく, 各系統の細胞分化に関しては組織標本よりも塗抹標本でのギムザ染色の方が有利である. しかし, HE 染色に比べて多彩な色調で骨髄の細胞を染めることが可能で, 細胞分類には有用な染色法である¹³⁾.

2) ナフトール ASD クロロアセテートエステラーゼ naphthol AS-D chloroacetate esterase (ASD) 染色
 パラフィン標本で可能な酵素組織染色で, 顆粒球

系細胞のペルオキシダーゼ染色とはほぼ同等の値を有する、顆粒球の同定に優れた染色である¹⁴⁾。ASD染色で陽性となる細胞は少なくとも前骨髄球以降の分化段階の細胞である¹⁵⁾。

3) 鍍銀染色

線維化の同定に必須の染色で、細網線維 reticulin fiber は好銀性を示す黒色の細い線維としてみられる。膠原線維 collagen fiber は赤褐色の太い線維として染まる。

4) 鉄染色

ベルリン青 Berlin-Blue 染色が用いられ、貯蔵鉄(鉄の沈着)の把握や、環状鉄芽球の同定に有用である。

4. 免疫染色

骨髄吸引クロットおよび生検のパラフィン包埋切片に対して酵素抗体法を用いる免疫組織化学 immunohistochemistry (IHC) は、造血細胞、間質細胞、腫瘍細胞などさまざまな細胞について、陽性細胞の形態や分布を確認できる。表面抗原、細胞質内抗原、核内抗原と幅広く検索でき¹⁶⁾、従来フローサイトメトリーでしか検出できなかった抗原のほとんどが IHC でも検索可能となっている。また、細胞質内抗原や核内抗原をフローサイトメトリーで検出するのは一般的ではなく、このような抗原の検索には IHC が有用である¹⁷⁾。さらに、ホルマリン固定パラフィン包埋ブロックは長期間保存が可能であり、後日、追加検索が可能であるという利点もある¹⁸⁾。昭和大学病院で造血器疾患(骨髄)の診断に使用している主な抗体として、CD34(芽球や血管内皮細胞)、CD117(c-kit)(芽球や肥満細胞)、CD71・Glycophorin A(赤芽球)、myeloperoxidase(MPO)(骨髄系:顆粒球・単球)、CD42b(巨核球)、CD68・CD163(単球、マクロファージ)、CD3(Tリンパ球)、CD20(Bリンパ球)、CD79a(Bリンパ球、形質細胞)、CD138(形質細胞)などがある(表1)。CD34による芽球の評価は、塗抹標本で芽球の正確な評価が難しい骨髄の線維化を伴う症例や低形成症例では特に有用である。CD34陰性例ではCD117(c-kit)も有効であるが、芽球の他に前赤芽球、前骨髄球、肥満細胞も陽性を示すため、注意が必要である¹⁹⁾。赤芽球系マーカーとして広く使用されていた Glycophorin A は赤血球にも陽性となっ

てしまうため、赤芽球の陽性所見の評価が難しいことがある。トランスフェリンレセプターであるCD71は成熟赤血球には染まらず有用であるが、単球系白血病細胞などでも陽性となることがある^{18,20)}。CD42bはMDSにおける微小巨核球の同定に有用である。また、MDSではp53陽性細胞の増加がみられる。その他、骨髄病理診断において免疫染色が有益な病態には以下のようなものがあげられる。

1) 形質細胞の単クローン性の証明

骨髄組織標本において形質細胞骨髄腫 plasma cell myeloma の診断、すなわち形質細胞が腫瘍性か否かを判断するには、細胞の増加だけでなく、その分布パターンの評価も重要である。正常の骨髄では形質細胞は血管周囲性に配列するのに対し、骨髄腫では血管から離れて集簇性に増殖する⁹⁾。細胞数の評価にはCD138、VS38c抗体が有用であるが、いずれも形質細胞に特異的ではなく、形質細胞類似の上皮系腫瘍も存在するため、注意を要する。骨髄に多数の形質細胞が認められても、反応性の形質細胞増加症の場合もまれにあり、骨髄腫の確定診断には血清学的検査もしくはIHC(あるいは*in situ* hybridization (ISH))にて免疫グロブリンの軽鎖(κ または λ)のモノクロナリティーを証明する必要がある(図3)。また、CD56は正常な形質細胞は陰性であるが、骨髄腫細胞では75~80%程度に陽性となり、陽性を示す場合は腫瘍性の可能性が考えられる。骨髄腫は局所的に増殖する腫瘍であるため、採取された骨髄中に形質細胞が少数しかみられない場合や、組織標本と塗抹標本の所見の乖離がみ

表1 造血器疾患(骨髄)の診断に有用な免疫染色抗体

抗体	目的
CD34	芽球の同定、血管内皮細胞の同定
CD117(c-kit)	芽球の同定、肥満細胞の同定
CD71	赤芽球の同定
Glycophorin A	赤芽球の同定
myeloperoxidase(MPO)	骨髄系細胞の同定
CD42b	巨核球の同定、微小巨核球の同定
CD68	単球・マクロファージの同定
CD163	単球・マクロファージの同定
CD3	Tリンパ球の同定
CD20	Bリンパ球の同定
CD79a	Bリンパ球・形質細胞の同定
CD138	形質細胞の同定

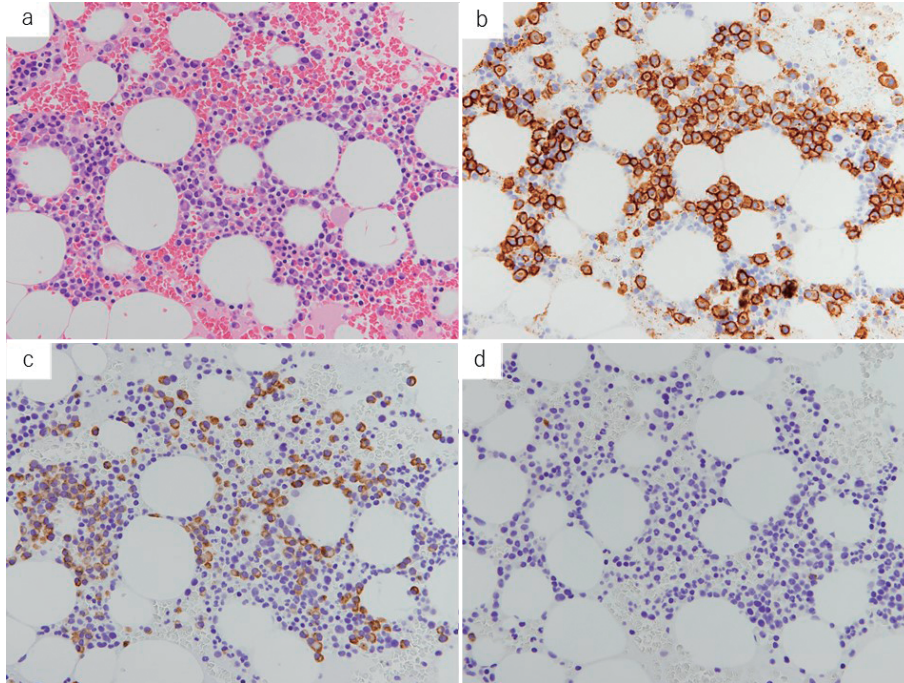


図 3 形質細胞骨髄腫

- a) 大小不同の形質細胞が増殖し、集簇している。二核の細胞もみられる。(HE 染色 対物 40 倍)
- b) CD138 で形質細胞の集簇が明瞭となる。(CD138 染色 対物 40 倍)
- c), d) *in situ* hybridization (ISH) で免疫グロブリンの軽鎖制限が認められ、 κ 型免疫グロブリン陽性形質細胞の腫瘍性増殖が示唆される。(c) κ (ISH) 対物 40 倍, d) λ (ISH) 対物 40 倍)

られる場合もある¹⁹⁾。

2) リンパ腫の骨髄浸潤の検索、組織型の診断

日常の骨髄病理診断において、リンパ腫の骨髄浸潤を評価する機会は比較的多い。個々の細胞形態の観察だけではリンパ腫細胞と反応性の異型リンパ球の鑑別が困難なこともあるが、骨髄組織標本ではリンパ系の異常細胞が集簇を形成しながら腫瘍性に増殖していることを認識でき、その浸潤様式の把握も可能となる²⁾。IHC による検索ができることは骨髄組織標本の非常に有利な点であり、疑わしいリンパ球の集簇像があった場合には積極的な IHC の施行が望まれる²¹⁾。また、原発巣へのアプローチが困難で組織が採取できない場合や血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 Intravascular large B-cell lymphoma のようにリンパ節の生検部位が存在しない場合などには骨髄組織標本でリンパ腫を診断できることもある。穿刺吸引のみでは骨梁周囲に付着しているリンパ腫細胞が十分に採取されにくく、またリンパ腫の浸潤部には線維化を伴い dry tap の場合もあるた

め、生検を併用することが望ましい。リンパ腫の骨髄浸潤の様式は間質浸潤、局所浸潤、びまん性浸潤に分類される。局所浸潤では傍骨梁浸潤が多くみられる¹⁹⁾。リンパ腫の組織型により骨髄浸潤の頻度や浸潤様式が異なり、骨髄生検標本の観察により、それらを把握することが重要である。リンパ腫（特に low grade B-cell lymphoma）の骨髄浸潤と反応性のリンパ球浸潤との鑑別は難しい場合が少なくなく、そのような場合には免疫グロブリンまたは T 細胞受容体の遺伝子解析によるクローン性の証明が有用である。

3) 転移性腫瘍の組織型、原発巣の推定

悪性腫瘍を有する患者において、骨痛や進行性の血球減少、白赤芽球症 leukoerythroblastosis（末梢血への赤芽球、骨髄芽球の出現）などがみられる場合には腫瘍の骨髄転移が疑われる。成人では乳癌（図 4）、肺癌、前立腺癌などが多い。転移性腫瘍では線維化や骨硬化を伴う場合が多く、クロット標本よりも生検の方が発見率が高いとされているが、両

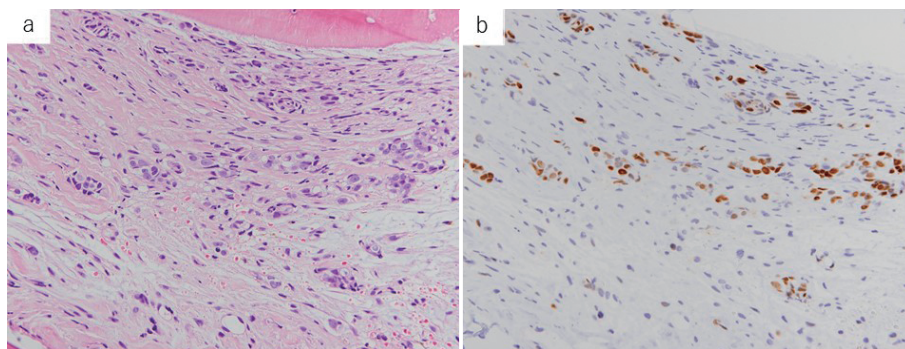


図 4 乳癌の骨髄転移

- a) 線維化を伴って、明瞭な核小体を有する異型細胞が小胞巣状に浸潤している。(HE 染色 対物 40 倍)
- b) 腫瘍細胞はエストロゲンレセプター Estrogen Receptor (ER) 陽性を示す。(ER 染色 対物 40 倍)

者の結果が不一致の場合もあるため、併用することが望ましい。骨髄の検索は、原発巣から組織が採取できない場合の腫瘍の確定診断や、原発巣が不明の場合にはその推定にも重要な情報源となる。個々の腫瘍に特異性の高い抗原の IHC による検出は診断的価値が高い¹⁹⁾。

5. 線維化

骨髄に線維化をきたす疾患として、PMF 以外に PV, ET, MDS, 白血病, リンパ腫, 癌の転移などがある。また、炎症や自己免疫性疾患などでも骨髄の線維化がみられる。

PMF は前線維化期 *prefibrotic/early stage* と線維化期 *over fibrotic stage* に分類されるが、WHO 分類改訂第 4 版ではそれらの診断基準には共通して骨髄生検における線維化の程度の評価がある²²⁾。また、*prefibrotic-PMF* は ET と臨床症状が類似するが、出血や白血病化のリスクが高く予後が悪いため、ET とは区別する必要がある²³⁾、骨髄の線維化は重要な因子となっている。正常骨髄では細網線維がみられるのは骨梁周囲と血管周囲であり、骨髄における線維化はしばしば骨梁周囲から始まる⁶⁾。骨髄の線維化の判定には鍍銀染色に加えて、マッソントリクローム *Masson-trichrome* 染色による膠原線維の評価（膠原線維が青色に染まる）も推奨されている。骨髄の吸引できる領域は線維化が少ない領域であり、クロット標本では生検ほど明瞭な鍍銀線維の増生を指摘できない⁹⁾。赤血球が多い部分では評価が困難であり、造血細胞成分が確認される部分で

評価する。またリンパ濾胞では線維の増加がみられることがあり、その部位を除外する必要がある。線維化の評価は *Manoharan* 分類²⁴⁾ のような 5 段階評価も知られているが、WHO 分類ではヨーロッパ分類⁸⁾ が採用されている。細網線維の増加や交差像、膠原線維の増加に加え、骨硬化像（不規則あるいは肥厚した骨梁）が評価基準に含まれ、線維化の程度を *Grade 0 ~ 3 (MF-0 ~ MF-3)* の 4 段階で評価する（表 2）。それによれば、MF-0：線状の細網線維を散在性に認めるものの、交差像は認めない。正常の骨髄に相当する、MF-1：細網線維が疎なネットワークを形成し、多数の交差像が特に血管周囲に認められる、MF-2：細網線維が高度な交差像を伴いながらびまん性に密に増加し、時に局所的な膠原線

表 2 骨髄線維化の評価

Grade	Definition
MF-0	Scattered linear reticulin with no intersections (cross-overs), corresponding to normal bone marrow
MF-1	Loose network of reticulin with many intersections, especially in perivascular areas
MF-2	Diffuse and dense increase in reticulin with extensive intersections, occasionally with focal bundles of thick fibres mostly consistent with collagen and/or associated with focal osteosclerosis
MF-3	Diffuse and dense increase in reticulin with extensive intersections and coarse bundles of thick fibres consistent with collagen, usually associated with osteosclerosis

文献 21 より引用

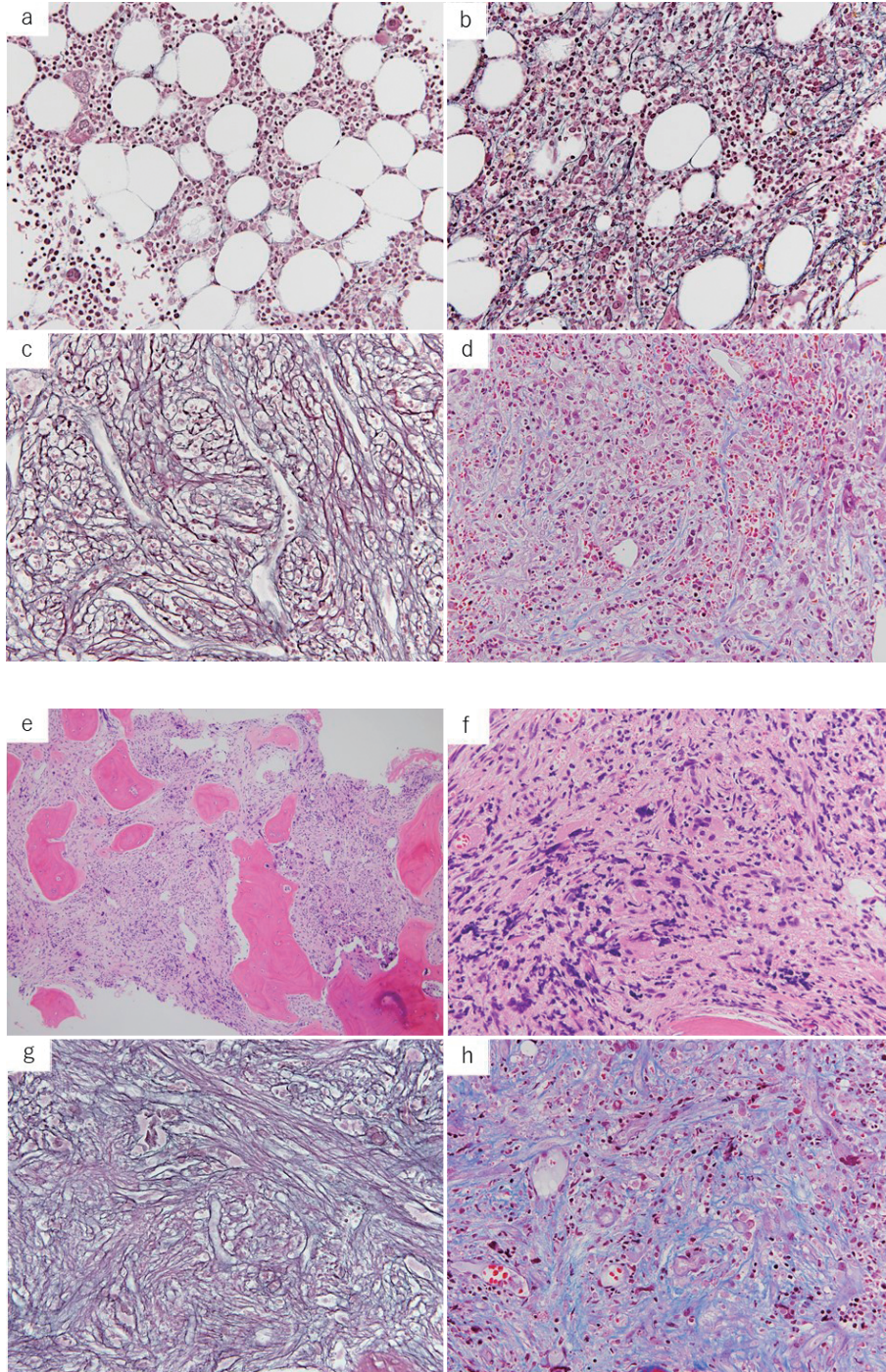


図5 骨髄の線維化

- a) MF-0：細網線維がほとんどみられない。（鍍銀染色 対物40倍）
 b) MF-1：細網線維の増生・交差がみられる。（鍍銀染色 対物40倍）
 c), d) MF-2：細網線維の密な増生・交差がみられる。部分的に膠原線維（鍍銀染色で赤褐色，マッソン-トリクローム染色で青色）の増生がみられる。（c）鍍銀染色 対物40倍，d）マッソン-トリクローム染色 対物40倍）
 e) ~ h) MF-3：細網線維のびまん性の増生と膠原線維，骨硬化像がみられる。
 e) 骨硬化像がみられる。（HE染色 対物10倍）
 f) ~ h) びまん性の細網線維の増生と太い膠原線維がみられる。（f）HE染色 対物40倍，g）鍍銀染色 対物40倍，h）マッソン-トリクローム染色 対物40倍）

維束や骨硬化を伴う，MF-3：細網線維が高度な交差像を伴いながらびまん性に密に増加するとともに太い膠原線維束も認められ，通常骨硬化を伴う，と定義されている．MPNではMF-2以上を線維化期としており，MF-1とMF-2を区別することは重要である．膠原線維が観察されるのはMF-2以上であるが，MF-2においても膠原線維は必須ではなく，膠原線維が明らかでない場合も存在する．そのような場合には細網線維の程度によってMF-1とMF-2を分類する必要があるが，線維の増生の程度は骨硬化などの所見と比較して病理医間での一致率が高くなく，診断の標準化が課題である．実際には，一部でも膠原線維がみられればMF-2，骨硬化が明瞭であればMF-3に分類している．

まとめ

造血器疾患において，骨髓の病理組織学的所見が重要となる点について解説した．造血器腫瘍の診断には，末梢血や骨髓の塗抹標本，骨髓クロット・生検標本，フローサイトメトリー，染色体分析，および遺伝子解析などの方法がある．骨髓病理診断の特性を理解し，他の検査と併用することでより正確な診断が可能となる．

文 献

- 1) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, eds. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. rev. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
- 2) 井上 健. 骨髓生検標本でわかること 骨髓病理所見が重要な疾患を中心に. 日検血会誌. 2019;20:437-446.
- 3) Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. Introduction and overview of the classification of myeloid neoplasms. In Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, eds. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. rev. 4th ed. Lyon: IARC; 2017. pp16-27.
- 4) 近藤敏範, 杉原 尚. 骨髓の採取. 定平吉都, 北川昌伸編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 造血器腫瘍. 東京: 文光堂; 2013. pp2-4.
- 5) 定平吉都. 骨髓組織標本の見方 (1). 定平吉都編. わかりやすい骨髓病理診断学. 東京: 西村書店; 2008. pp48-63.
- 6) 定平吉都. 成人の骨髓病理標本の評価. 定平吉都, 北川昌伸編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 造血器腫瘍. 東京: 文光堂; 2013. pp34-44.
- 7) 大倉 貢. 骨髓塗抹標本と骨髓クロット・生検標本の比較. 定平吉都編. わかりやすい骨髓病理診断学. 東京: 西村書店; 2008. pp88-99.
- 8) Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica*. 2005;90:1128-1132.
- 9) 伊藤雅文. 骨髓. 病理と臨. 臨増. 2008;26:261-266.
- 10) 伊藤雅文. 骨髓組織標本の見方 (2). 定平吉都編. わかりやすい骨髓病理診断学. 東京: 西村書店; 2008. pp64-87.
- 11) 茅野秀一, 佐藤次生, 黒田真代, ほか. 骨髓増殖性腫瘍における病理診断の役割. 日検血会誌. 2021;22:107-112.
- 12) 伊藤雅文. MPNにおける骨髓病理診断の役割. 最新医. 2017;72:1537-1543.
- 13) 小林博久, 定平吉都. 一般的な特殊染色. 定平吉都編. わかりやすい骨髓病理診断学. 東京: 西村書店; 2008. pp18-22.
- 14) 伊藤雅文. 病理標本の取扱い方. 定平吉都, 北川昌伸編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 造血器腫瘍. 東京: 文光堂; 2013. pp17-22.
- 15) 伊藤雅文. AS-D ギムザ染色を中心に. 定平吉都編. わかりやすい骨髓病理診断学. 東京: 西村書店; 2008. pp23-26.
- 16) 定平吉都, 藤原英世. 骨髓. 病理と臨. 臨増. 2017;35:266-275.
- 17) 岩知道伸久, 定平吉都. 骨髓組織標本の免疫染色. 定平吉都編. わかりやすい骨髓病理診断学. 東京: 西村書店; 2008. pp27-41.
- 18) 定平吉都. 免疫組織化学による造血器腫瘍の鑑別. 定平吉都, 北川昌伸編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 造血器腫瘍. 東京: 文光堂; 2013. pp227-239.
- 19) 宮内 潤, 泉二登志子編. 骨髓疾患診断アトラス. 第2版. 東京: 中外医学社; 2020.
- 20) 倉田盛人, 北川昌伸. 骨髓. 病理と臨. 臨増. 2020;38:231-239.
- 21) 倉田盛人, 北川昌伸. 骨髓. 病理と臨. 臨増. 2021;39:198-204.
- 22) Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, et al. Primary myelofibrosis. In Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, eds. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. rev. 4th ed. Lyon: IARC; 2017. pp44-50.
- 23) Thiele J, Kvasnicka HM, Mullauer L, et al. Essential thrombocythemia versus early primary myelofibrosis: a multicenter study to validate the WHO classification. *Blood*. 2011;117:5710-5718.
- 24) Manoharan A, Horsley R, Pitney WR. The reticulin content of bone marrow in acute leukemia in adults. *Br J Haematol*. 1979;43:185-190.