

頭蓋内顆粒球肉腫による左下肢脱力で発症した 急性骨髄性白血病 (M2) の1例

早坂 薫, 大竹 正俊, 近岡 秀二
鈴木 力生, 圓谷 理恵, 佐藤 美佳
佐古 恩, 齋藤 由佳, 北西 龍太
柳田 紀之, 高柳 勝, 山本 克哉
村田 祐二

はじめに

顆粒球肉腫 (granulocytic sarcoma, 以下GS) は骨髄球系前駆細胞よりなる髄外腫瘍であり, これらの腫瘍の剖面は緑色をすることから chloroma (緑色腫)とも言われてきた。最近では Dusenbery ら¹⁾により髄外白血病 (extramedullary leukemia) の名称がより適切な病名として提唱されている。

GSは稀な腫瘍で通常, 急性骨髄性白血病(以下AML), 骨髄増殖性疾患および骨髄異型性症候群の診断時ないし経過中にみられるが, 白血病の診断に先行してみられる場合もある。GSの発症頻度はAML患者の2~8%とされ, FAB分類のM3, M4, M5, M7でもみられるが, 主にM2でみられる。好発部位は骨, 骨膜, 軟部組織, リンパ節および皮膚であり, 眼窩に最も多くみられる²⁻⁴⁾。中枢神経系におけるGSは稀とされ, 小児における頭蓋内GSの報告は, 検索した限り6例のみであった⁵⁻⁸⁾。

今回, 私たちは頭蓋内GSによる左下肢脱力にて発症したAML(M2)の1例を経験したので報告する。

症 例

患児: 8歳, 女児

主訴: 左下肢の脱力

家族歴・既往歴: 特記事項なし

現病歴: 2003年11月3日, 左下肢の脱力が出現し近医を受診した。一般検査に異常はみられず, 11月6日に同院にて頭部CTを施行したところ, 大脳鎌の右側に拡がる高吸収域が認められ, 硬膜下血腫として某院脳神経外科に紹介され入院となった。11月7日に同院において脳動脈造影が施行されたが, 出血源となる病変は認められなかった。11月9日に退院し, 無治療にて経過観察していた。左下肢脱力は一時改善がみられたが, 11月16日より再び左下肢の脱力がみられるようになり, 同院に数日間入院した。12月13日に頭部CTの再検が行われたが, 病変部の大きさに変化は認められなかった。12月22日より発熱が出現し, 近医を再診した。貧血および血小板減少の他, 血液像にて芽球が認められたことより, 12月23日に当科紹介入院となった。

入院時現症: 身長117.5cm, 体重21.2kg, 顔色不良の他に異常所見はみられず, 歩行障害も認められなかった。

入院時検査所見(表1): 末梢血では貧血および血小板減少を認め, 芽球が57%みられた。骨髄像ではペルオキシダーゼ(POX)染色陽性, 非特異的エステラーゼ(NSE)染色陰性, FAB分類M2の芽球を71.6%認めた。芽球の細胞表面マーカーはCD13, CD19, CD33, CD34が陽性であった。後日判明した骨髄染色体検査では20細胞中18細胞に3種類の染色体間での転座, すなわち異型8;21転座が認められた(図1)。以上よりAML(M2)

表1. 入院時検査所見

WBC	6,100/ μ l	GOT	14 IU/l	PT	77.0%
RBC	286 \times 10 ⁴ / μ l	GPT	8 IU/l	APTT	34.6 sec
Hb	8.9 g/dl	LDH	332 IU/l	Fib	456 mg/dl
Ht	25.8%	γ -GTP	10 IU/l	AT3	85%
Plt	8.1 \times 10 ⁴ / μ l	TP	7.1 g/dl	FDP	2.5 μ g/ml
Blast	57.0%	Alb	3.6 g/dl		
		BUN	6 mg/dl	Ferritin	171 ng/ml
CRP	2.28 mg/dl	Cre	0.3 mg/dl	sIL-2R	699 U/ml
ESR	59 mm/hr	UA	2.3 mg/dl	U- β 2MG	76 μ g/l

Bone marrow picture

NCC 42.6 \times 10⁴/ μ l, Mgc 18.75/ μ l, Hypercellular M3 marrow

Blast 71.6%, POX(+), NSE(-), FAB M2

Cell surface marker: CD13(+), CD19(+), CD33(+), CD34(+), CD56(-)

Chromosome A: 45, X, -X, t(4;21;8)(q23;q;2;q22), del(9)(q?), del(11)(?) (16/20)

B: 45, idem, t(1;7)(q21;q32) (2/20)

C: 46, XX(2/20)

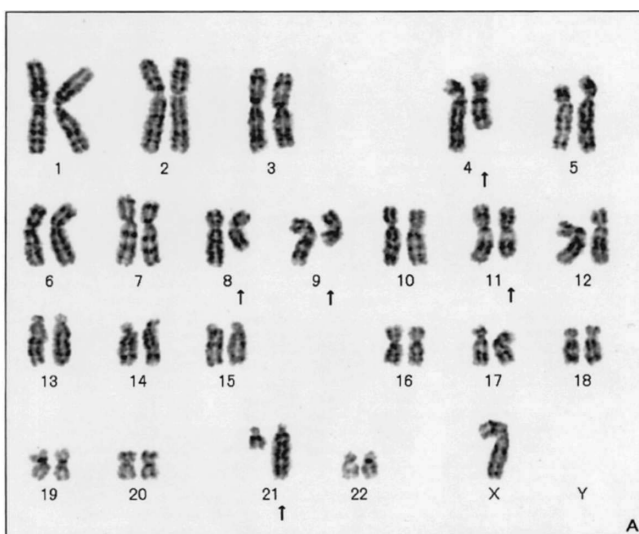


図1. 骨髄白血病細胞の染色体分析

核型: 45, X, -X, t(4; 21; 8)(q23; q22; q22), del(9)(q?), del(11)(?) 3種類の染色体間での転座である異型8; 21転座を示す。

と診断された。

頭部CTでは大脳鎌の右側に高吸収域がみられた(図2-A)。頭部MRIのT1強調像では軽度低信号, T2強調像では等信号を示し, ガドリニウムにて大脳鎌周囲から前頭~頭頂円蓋部脳表に強い造影剤増強効果を呈する板状の腫瘤構造を認め, 腫瘤は硬膜下腔からクモ膜下腔に存在し, GSと

して矛盾しないものと考えられた。接する脳実質には浮腫はみられず, 脳室の圧排は軽度であった(図2-B, C)。

入院後経過(図3): AML99プロトコル⁹⁾に準じて, 12月24日に家族間のHLA検査を施行し12月25日より寛解導入療法Aを開始した。12月29日の頭部CTでは腫瘤の縮小が認められ, 12

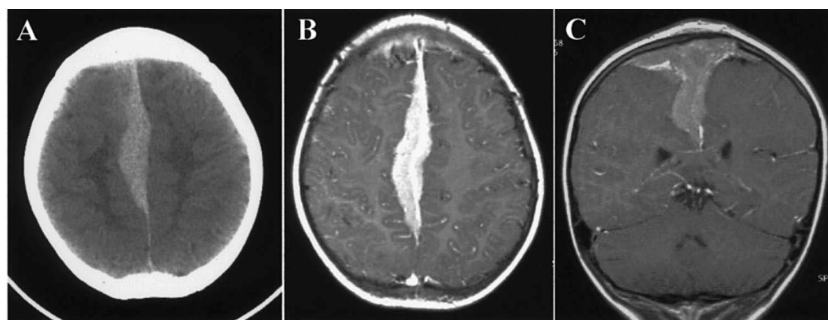


図2. 頭部CTおよび頭部MRI

A: 頭部CTでは大脳鎌の右側に高吸収域がみられた。

B, C: 頭部MRI (造影 T1 強調横断像および冠状断像) では大脳鎌周囲から前頭～頭頂円蓋部脳表にガドリニウム投与により強い造影剤増強効果を呈する板状の腫瘍構造を認めた。

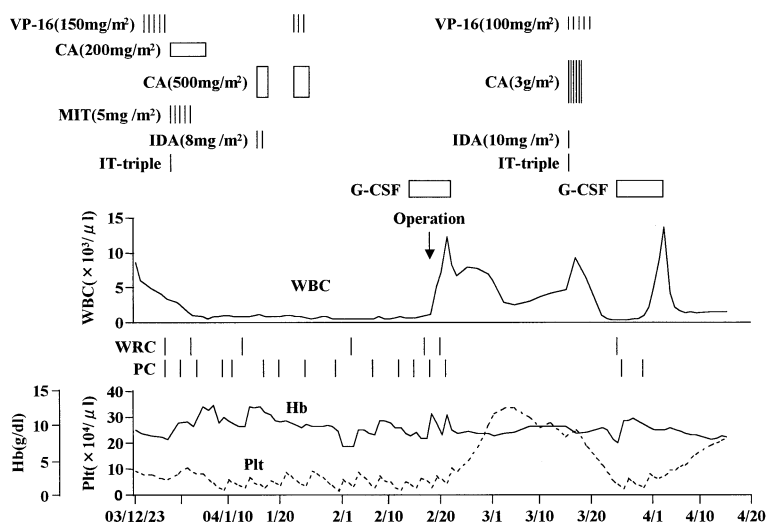


図3. 入院後経過

VP-16: etoposide, CA: cytarabine, MIT: mitoxantrone, IDA: idarubicin, IT-triple: methotrexate, cytarabine, hydrocortisone 3者髄注, G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor

月30日に予定通りメソトレキサート(MTX), シタラビン(CA)およびヒドロコルチゾン(HDC)の髄注を施行した。その際の髄液中細胞数は3/3/ μl と増加はみられなかった。この間、弟とのHLA一致の報告が得られた。2004年1月5日で寛解導入療法を終了し、1月7日の骨髓検査では有核細胞数2.8万/ μl , 巨核球数0/ μl で芽球が46.8%残存し、初期治療に対する反応は不良であった。1週間後の骨髓検査でも骨髓芽球比率は26.0%であったため1月16日より寛解導入療法Cを開始した。途中、敗血症のため化学療法を一時中断し

たが、1月25日に寛解導入療法を終了した。1月30日より再び高熱が出現し敗血症として治療を行った。2月2日の骨髓像は、有核細胞数8,000/ μl で芽球の消失が得られた。しかし高熱は持続し2月3日より水様下痢便となった。2月14日のCRPは23.4 mg/dlまで上昇したため、granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)の投与を開始した。2月16日にはCRPは33.5 mg/dlまで上昇し、水様下痢便は持続しDICを合併した。2月18日には腹痛著明となり、腹部CTにて径約7 cmの腹腔内膿瘍の所見が得られ、外

科医と相談の上、血小板輸血を行いながらの緊急手術が施行された。手術前の白血球数は $1,200/\mu\text{l}$ 、血小板数は $2.9 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 、FDP は $20.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。手術所見は虫垂炎による腹腔内膿瘍で、虫垂切除術およびドレナージ手術を施行した。術中、術後の経過は順調で膿汁培養では緑膿菌が検出され、2月23日より感受性のあるIPM/CSに抗生剤を変更し、2月25日より解熱が得られた。

3月1日の骨髓像は有核細胞数 $19.8 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 、巨核球数 $125.0/\mu\text{l}$ 、芽球比率 2.0% で完全寛解が得られた。3月3日の頭部MRIでは頭蓋内腫瘍は著明に縮小し、円蓋部に硬膜の肥厚を伴う板状の腫瘍が残存している所見であった。3月4日より薬剤性肝障害 (GOT $240 \text{ IU}/\text{l}$ 、GPT $229 \text{ IU}/\text{l}$) が認められたため、改善の得られた3月16日より強化療法第1コースを開始し、3月20日に終了した。

4月16日の骨髓像は完全寛解であり、4月19日に弟をドナーとした骨髓移植の目的で東北大学小児科に転院となった。同院転院後は強化療法を1クール施行後6月23日に骨髓移植が施行され、その後完全寛解を維持している。

考 察

頭蓋内GSは頭蓋骨骨髓内の白血病細胞が、ハヴァース管を介して骨膜下および硬膜に浸潤する。さらにクモ膜下腔に浸潤した白血病細胞がpia-glial barrierを破壊した場合には脳内浸潤をきたす。頭蓋内GSの多くは脳実質外にみられるが、時に脳内腫瘍として認められる⁵⁻⁷⁾。本症例は画像診断上、腫瘍は硬膜下腔からクモ膜下腔に存在し、脳実質への浸潤はみられなかった。

頭蓋内GSの画像所見は、CTでは等ないし高吸収域となり、造影剤増強効果を示す。MRIではT1強調像では低ないし等信号域、T2強調像では等信号域となり、ガドリニウム投与にて造影剤増強効果を認める。これらの画像所見は髄膜腫でも同様にみられるため、骨髓像に異常のみられない場合は生検が必要となる⁴⁾。本症例では典型的な頭蓋内GSの画像所見を認め、骨髓所見より確定診断された。

頭蓋内GSの症状および徴候は特異的なものは

なく、頭蓋内腫瘍の影響を反映する。これらには頭痛、うっ血乳頭、局所的脱力、知覚障害、視野障害、中枢神経障害、平衡および協調障害、および痙攣などがある⁶⁾。本症例では左下肢脱力の他には神経症状は示さなかった。

15歳以下の頭蓋内GSの詳細な報告は検索しただけ限り6例のみであった⁵⁻⁸⁾ (表2)。年齢は4歳~15歳で、男女比は4:2であった。頭蓋内腫瘍の部位は、大脳実質(3)、硬膜外腔(2)、硬膜、軟膜および小脳(1)であった。本症例では画像診断上、腫瘍は硬膜下腔からクモ膜下腔に存在したと考えられた。治療は外科的手術、化学療法および放射線照射(2)、外科的手術と化学療法(1)、化学療法と放射線照射(2)、化学療法のみ(1)であり、報告時の予後は完全寛解(3)、再発(1)、死亡(1)、原因不明による死亡(1)であった。表には示さなかったが、FAB分類M2は6例中3例に^{7,8)}、8;21転座も同様に3例にみられた^{7,8)}。頭蓋内GSの診断時期は1例が白血病診断前であったが⁵⁾、残りの5例は白血病診断時であった⁶⁻⁸⁾。

頭蓋内GSの治療としてはAMLに対する化学療法が中心であり、腫瘍による圧迫症状が著明な場合に限り、外科的手術ないし放射線照射が行われる⁵⁻⁸⁾。本症例ではAMLに対する化学療法により頭蓋内GSは著明に縮小し、円蓋部に硬膜の肥厚を伴う板状の腫瘍が残存するのみとなった。

本症例はFAB分類でM2と診断され、骨髓染色体検査で異型8;21転座を認めた。フランスグループによる148例の8;21転座を有するAMLの検討結果では、148例中136例(92%)がFAB分類でM2と診断されている¹⁰⁾。3種類の染色体間での転座を示す異型8;21転座に関しては、8および21番染色体以外の染色体として1,2,3,5,6,7,11,12,13,15,17,19番染色体が報告されている¹⁰⁻¹²⁾。本症例にみられた4番染色体が関連した異型8;21転座の報告はこれまでみられていなかった。

GSを伴う小児AMLの予後に関して、Dusenberyら¹⁾は1983年から1995年にChildren's Cancer Groupの治療研究に登録された21歳以下のAML患者1,832名を対象に検討を行った。

表 2. 頭蓋内顆粒球肉腫の小児報告例

報告者	報告年	年齢	性	腫瘍の存在部位	治療	観察期間	転帰
Nickels et al ⁵⁾	1979	7 y	M	硬膜, 軟膜, 左小脳実質	腫瘍全摘術, 化学療法, 放射線照射	5 週間	原因不明の死亡 骨髄浸潤なし
Infante et al ⁶⁾	1981	15 y	F	左頭頂葉実質	嚢腫内容物吸引, 化学療法, 放射線照射	6ヶ月間	骨髄再発, 中枢神経系再発
Takaue et al ⁷⁾	1987	15 y	M	前頭部硬膜外腔	化学療法, 髄注	6ヶ月間	死亡
Takaue et al ⁷⁾	1987	4 y	M	左上顎洞, 左側頭葉, 前頭葉, 頭頂葉実質	化学療法, 放射線照射	57ヶ月間	完全寛解, 学習障害を残した
Takaue et al ⁷⁾	1987	11 y	F	傍側脳室	化学療法, 髄注, 放射線照射	6ヶ月間	完全寛解
Somjee et al ⁸⁾	2001	5 y	M	左側頭部, 頭頂部, 後頭部の硬膜外腔, 眼窩部, 蝶形骨洞	腫瘍摘除術, 化学療法, 髄注	1ヶ月間	完全寛解
本症例	2005	8y	F	大脳鎌周囲から前頭, 頭頂部の硬膜下腔~クモ膜下腔	化学療法, 髄注, 同種骨髄移植	12ヶ月間	骨髄移植後完全寛解

GS を合併した患者数は 199 名 (10.9%) であり, これまでの AML における GS の発症率に一致した。予後の検討を行う上で, GS の存在部位により皮膚浸潤を認める第 1 群 (109 名), 皮膚以外の部位に GS を認める第 2 群 (90 名), GS を認めない第 3 群 (1,633 名) に分類した。第 1 群の患者は第 3 群に比較して有意に若年であり, M4 ないし M5 の症例が多く (63% vs 39%), 診断時に中枢神経系白血病を合併する率が高値 (19% vs 7%) であり, 11 番染色体異常が多く認められた (44% vs 16%)。一方, 第 2 群は第 3 群に比較して有意に若年であり, M2 の症例が多く (42% vs 26%), 8; 21 転座を認める症例が多く認められた (33% vs 11%)。5 年無病生存率は第 1 群 26%, 第 2 群 46%, 第 3 群 29% であり, 第 2 群が最も良い成績であり, 皮膚浸潤以外の GS は独立した予後良好因子になりうると結論づけた。

本症例は FAB 分類 M2, 8; 21 転座および皮膚以外の部位の GS であり, 予後良好と予測されたが, 最初の寛解導入療法で寛解が達成できなかった。引き続き行った別の寛解導入療法により, 虫垂炎による腹腔内膿瘍という重症の感染症を来したが, 幸い完全寛解が得られた。さらに同胞に HLA 一致ドナーが得られたことから血縁者間造

血幹細胞移植を施行し得た。本症例における GS の存在は結果的には予後良好因子とはならなかったが, それは個々の患者の問題と考えられた。

結 語

- 1) 頭蓋内 GS による左下肢脱力で発症した AML (M2) の 8 歳, 女児例を報告した。
- 2) 画像診断上, 頭部 CT および頭部 MRI にて典型的な頭蓋内 GS の所見を呈した。
- 3) 初期治療での反応は悪く, 引き続き行った別の寛解導入療法により完全寛解が得られた。頭蓋内 GS は化学療法のみで著明に縮小した。
- 4) 初期治療に対する反応性から予後不良と考えられ, 同胞に HLA 一致ドナーが得られたため東北大学病院にて骨髄移植が施行され, 経過は順調である。
- 5) 本症例の骨髄染色体は 3 種類の染色体間の転座である異型 8; 21 転座であったが, 4 番染色体が関連した異型 8; 21 転座は初めての報告であった。

尚, 本論文の要旨は第 197 回日本小児科学会宮城地方会 (2004 年 6 月, 仙台市) にて発表した。

文 献

- 1) Dusenbery KE et al: Extramedullary leukemia in children with newly diagnosed acute myeloid leukemia. A report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr Hematol Oncol* **25**: 760-768, 2003
- 2) Brown LM et al: Granulocytic sarcoma in childhood acute myelogenous leukemia. *Pediatr Neurol* **5**: 173-178, 1989
- 3) Binder C et al: Isolated meningeal chloroma (granulocytic sarcoma)- a case report and review of the literature. *Ann Hematol* **79**: 459-462, 2000
- 4) Nikolic B et al: CT changes of an intracranial granulocytic sarcoma on short-term follow-up. *Am J Roentgenol* **180**: 78-80, 2003
- 5) Nickels J et al: Granulocytic sarcoma (chloroma) of the cerebellum and meninges. A case report. *Acta Neurochir* **46**: 297-301, 1979
- 6) Infante AJ et al: Intracranial granulocytic sarcoma complicating childhood acute myelomonocytic leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* **3**: 173-176, 1981
- 7) Takaue Y et al: Therapeutic modalities for central nervous system involvement by granulocytic sarcoma (chloroma) in children with acute nonlymphocytic leukemia. *J Neurooncol* **4**: 371-381, 1987
- 8) Somjee S et al: Multiple granulocytic sarcomas in acute myeloblastic leukemia with simultaneous occurrence of t(8:21) and trisomy 8. *Leuk Lymphoma* **42**: 1139-1144, 2001
- 9) 多和昭雄 他: 急性骨髄性白血病のリスク分類に基づいた層別化治療. *日小血会誌* **18**: 200-209, 2004
- 10) Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique: Acute myelogenous leukemia with an 8; 21 translocation. *Cancer Genet Cytogenet* **44**: 169-179, 1990
- 11) Kikuchi A et al: Novel three-way translocation t(5; 8; 21) in acute myeloblastic leukemia (M2) with chloroma. *J Pediatr Hematol Oncol* **21**: 452-454, 1999
- 12) Rubnitz JE et al: Characteristics and outcome of t(8; 21)-positive childhood acute myeloid leukemia: a single institution's experience. *Leukemia* **16**: 2072-2077, 2002