



孤立性脊髄硬膜外顆粒球肉腫で 発症した急性骨髄性白血病の1例

北村 紗希子¹⁾
島袋 奈津紀¹⁾

森島 聡子¹⁾
花城 多恵子¹⁾

玉城 啓太¹⁾
玉城 智子²⁾

仲地 佐和子¹⁾
福島 卓也³⁾

手登根 伊織¹⁾
益崎 裕章¹⁾

要 旨

28歳，男性．7カ月持続する臀部痛と左下腿運動麻痺があり，MRI（magnetic resonance imaging）で脊柱管内に腫瘍性病変を認め，精査で孤立性顆粒球肉腫の診断に至ったが，治療開始直前に急性骨髄性白血病に移行した．寛解導入療法後に分子遺伝学的寛解に到達し，地固め療法後に既往の統合失調症が増悪し治療中断となったが，22カ月経過した現在も完全寛解を維持している．顆粒球肉腫は急性骨髄性白血病に準じた治療が必要とされ，正確な診断と早期の治療介入が重要である．

〔日内会誌 106：2214～2221，2017〕

ポイント

- ・顆粒球肉腫は骨髄以外の部位に発生する骨髄芽球由来の腫瘍である．病変は全身のどの部位にも発症する．
- ・稀な疾患であり，悪性リンパ腫と誤診されることが多い．
- ・孤立性に発症した場合も急性骨髄性白血病に準じた治療が必要であり，正確な診断が重要である．

Key words

孤立性顆粒球肉腫，急性骨髄性白血病，脊髄硬膜外腫瘍

はじめに

顆粒球肉腫（granulocytic sarcoma：GS）は骨髄以外の部位に発生する骨髄芽球由来の腫瘍で，急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia：AML）の2～8%を占める稀な疾患である¹⁾．皮膚・軟部組織（28.2%），リンパ節（16%），精巣（6.5%），骨（3%），中枢神経（3%）等全身のさまざまな部位に発症し，しばしば多発性

となる²⁾．骨髄や末梢血像が正常でGSが孤立性に発症した場合には，診断に苦慮することがある．今回，孤立性脊髄硬膜外GSとして発症し，経過中にAMLへ移行した症例を経験したので報告する．

症例

患者：28歳，男性．主訴：臀部痛，左下腿運

〔第314回九州地方会（2016/08/06）推薦〕〔受稿2017/02/01，採用2017/06/05〕

¹⁾琉球大学大学院医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科），²⁾同 医学研究科腫瘍病理学講座，³⁾琉球大学保健学科病態検査学講座血液免疫検査学分野

Case Report：A rare case of acute myeloid leukemia developed from isolated spinal epidural granulocytic sarcoma.

Sakiko Kitamura¹⁾, Satoko Morishima¹⁾, Keita Tamaki¹⁾, Sawako Nakachi¹⁾, Iori Tedokon¹⁾, Natsuki Shimabukuro¹⁾, Taeko Hanashiro¹⁾, Tomoko Tamaki²⁾, Takuya Fukushima³⁾ and Hiroaki Masuzaki¹⁾；¹⁾Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Hematology, Rheumatology, (Second Department of Internal Medicine), Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, Japan, ²⁾Department of Pathology and Oncology, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, Japan and ³⁾Laboratory of Hematoimmunology, School of Health Sciences, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus, Japan.

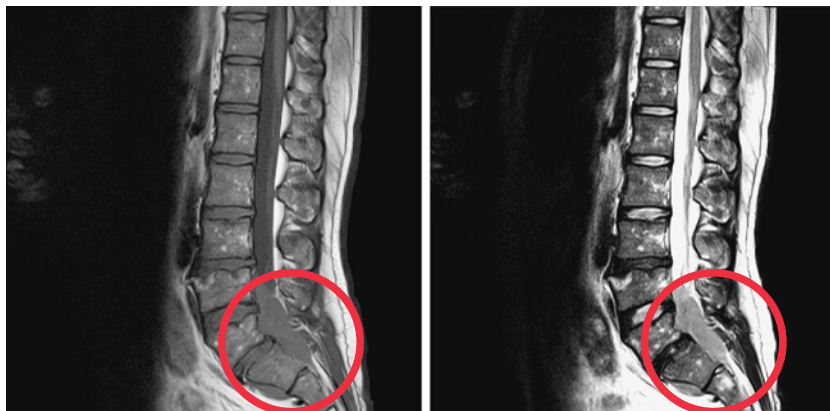


図1 腰髄 MRI 画像（左：T1 強調画像，右：T2 強調画像）（X 年 7 月）
T1 強調及び T2 強調像で低信号を示す腫瘍が L4 以下の脊柱管内を占拠している。

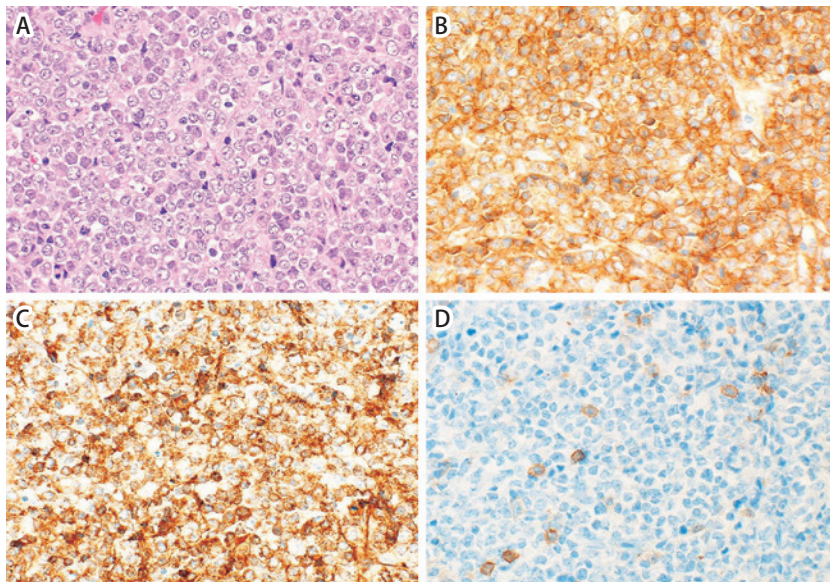


図2 脊柱管内腫瘍の生検病理所見
A：HE 染色，B：CD33 染色，C：CD34 染色，D：CD56 染色

動麻痺。現病歴：X-1 年 12 月より臀部痛が出現し，近医を受診するも腰部 MRI（magnetic resonance imaging）で明らかな異常を認めず，経過観察となった。症状が持続するため，X 年 7 月に近医を再診し，MRI で L4 椎体以下の脊柱管内に 23 mm×71 mm の腫瘍を認めた（図1）。CT ガイド下生検を行ったが，確定診断には至らなかった。その後，左下腿運動麻痺が新たに出現

したため，X 年 9 月，当院整形外科へ紹介となり，腫瘍を摘出した。病理組織学的には異型細胞がびまん性に増殖し，免疫染色では CD33，CD34，CD43，MPO が陽性で，一部 CD56 も陽性であった（図2）。組織の染色体分析で t（8：21）を有し，細胞表面抗原解析では腫瘍細胞に CD13，CD33，CD34 が陽性，CD56 も一部陽性であり，他の単球系，リンパ球系マーカーは陰



図3 地固め療法終了後の腰髄 MRI 画像
(X+1年4月)
脊柱管内の腫瘍が消失している。

性であった。腫瘍生検時の血液検査では末梢血に芽球は認めず、生化学検査でLDH 522 U/l, γ -GTP 119 U/lと上昇を認めたが、総ビリルビン 0.7 mg/dl, AST 37 U/l, ALT 34 U/l, ALP 316 U/lで、その他、腎機能及び電解質異常は認めなかった。腫瘍生検より14日経過した時点で実施した骨髄検査はdry tapであったが、骨髄生検で異常細胞は検出されず、孤立性脊髄硬膜外GSと診断されて化学療法目的に当科紹介入院となった。既往歴：統合失調症（24歳時）。入院時身体所見：身長174 cm, 体重76 kg, 体温37.2℃, 脈拍100/分, 整, 血圧140/80 mmHg, 呼吸数16/分, SpO2 98%（室内気）。意識清明で統合失調症の陽性症状および陰性症状なし。眼球結膜貧血および黄染あり。口腔内異常所見なし。心音整, 雑音なし, 正常呼吸音。腹部はやや膨隆, 軟。肝腫大軽度。脾臓触知せず。左下肢に圧痕性浮腫あり。表在リンパ節腫大なし。入院時血液検査所見：赤血球382万/ μ l, Hb 10.8 g/dl, 網状赤血球31‰, 白血球3,100/ μ l（芽球9.0%, 桿状好中球8.5%, 分葉好中球68.5%, 単球1.5%, 好酸球1.0%）, 血小板7.4万/ μ l, PT 13秒, APTT 36秒, フィブリノゲン322 mg/dl,

FDP 12 μ g/ml, Dダイマー4.2 μ g/ml, Alb 2.9 g/dl, BUN 5 mg/dl, Cr 0.6 mg/dl, eGFR 117 ml/分/1.7 m², 総ビリルビン 11.1 mg/dl, AST 200 U/l, ALT 533 U/l, ALP 2,119 U/l, LDH 674 U/l, γ -GTP 669 U/l, CPK 649 U/l, CRP 10.9 mg/dl, プロカルシトニン0.42 ng/ml, β D-グルカン18.7 pg/ml, AML1-MTG8キメラmRNA 定量（末梢血） 4.2×10^5 copy/ μ gRNA。腰髄MRI：L4以下の脊柱管内を占拠するT1強調画像およびT2強調画像で低信号を示す23 mm×71 mmの腫瘍性病変あり。

臨床経過

X年10月上旬当科入院時は、腫瘍生検より35日経過しており、既にAMLに移行していた。白血病の肝浸潤に起因すると考えられる高ビリルビン血症を合併していたため、イダルビシンを含んだ標準的な寛解導入療法は施行できず、中等量シタラビンのみで治療を開始した。治療後末梢血の芽球は消失し、速やかに黄疸も改善したが、骨髄回復期には再度末梢血に芽球が出現し、寛解には至らなかった。10月下旬より標準量で施行した再寛解導入療法（イダルビシン3日間＋シタラビン7日間）施行後に分子遺伝学的完全寛解に到達した。予防的抗癌剤髄腔内注射（シタラビン＋メトトレキサート＋プレドニゾロン）施行時の髄液細胞診では異常細胞は認めなかった。地固め療法（大量シタラビン療法）2コースまで終了し、MRIで脊髄硬膜外腫瘍の消失をMRIで確認した（図3）。臨床経過を図4に示す。

AMLの予後良好因子である染色体異常t（8；21）を有していたが、中枢原発のGSであったことから予後不良群と考え、同種造血幹細胞移植を前提に治療を継続する予定であった。しかし、統合失調症の症状が再燃し、本人が治療を拒否したため、AMLの治療継続は困難となり、治療を中止した。地固め療法終了後22カ月経過

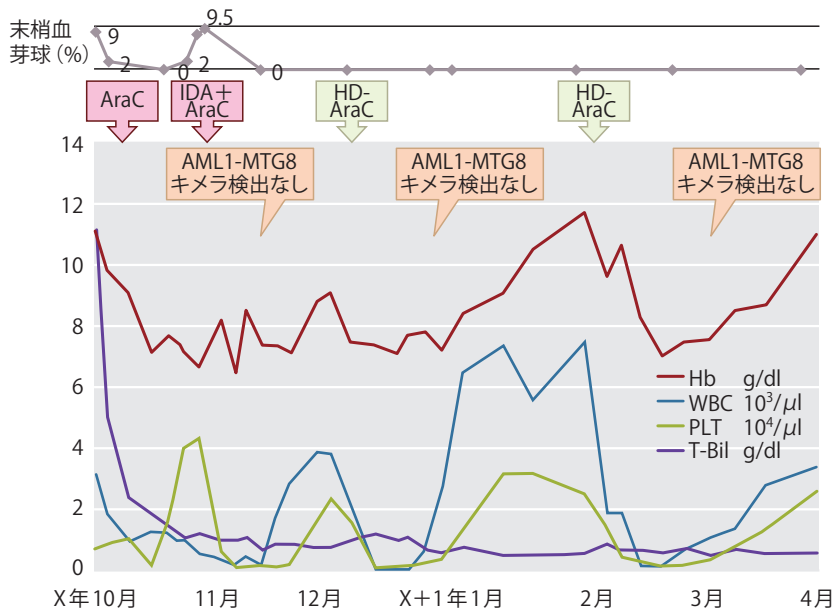


図4 臨床経過

AraC : cytarabine, IDA : idarubicin, HD-AraC : high dose cytarabine

AraCのみの投与では休薬期間中に末梢血に再び芽球が出現した。標準量で再寛解導入療法を実施し、分子遺伝学的完全寛解に到達。その後、地固め療法2コース終了し寛解を維持。

した時点で分子遺伝学的完全寛解を維持し、現在、外来通院中である。

考察

GSは、1811年にBurnsらにより初めて報告された疾患で、骨髄以外の部位で未分化な骨髄由来細胞が腫瘍性に増殖する疾患である³⁾。GSの頻度はAMLの2～8%とされ¹⁾、孤立性GSはさらに稀で100万人に2例程度と報告されている⁴⁾。AMLと関連して発症することが多いが、骨髄増殖性疾患や骨髄異形成症候群の急性転化の際にみられることがある²⁾。GSは臨床経過により3型に分類され、1) AMLの再発として発生する型 (38%)、2) AMLに合併する型 (35%)、3) 骨髄や末梢血は正常で臨床的にAMLが認められない時期に孤立性に骨髄外に腫瘤を形成する型 (27%) があり²⁾、本症例は3) に相当する。

一コマメモ GSの3分の1は骨髄像や末梢血像が正常な孤立性症例である。

AMLの経過中に骨髄外での腫瘤病変を認めた場合はGSを積極的に疑うが、孤立性症例では診断に苦慮することが多く、誤診率は47～75%とされる⁴⁾。多くはびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫やBurkittリンパ腫と誤診され、それらの疾患に準じた治療が行われ、AMLへの移行を契機にGSと診断される症例もある。そのため、免疫組織化学染色を含めた病理組織学的検査による正確な診断が重要となる。免疫組織化学染色ではMPO、CD68、CD43、CD33、CD34、CD117等の骨髄球系マーカーが陽性となる⁵⁾。

一コマメモ GSの病理組織検査では骨髄球系の免疫染色が重要である。

GSの発症メカニズムは完全には解明されていないが、「細胞-細胞接着」を担う細胞接着分子であるCD56 (neural cell adhesion molecule)



との関連が示唆されている³⁾。CD56は主に神経細胞や骨格筋細胞、グリア細胞、NK細胞等の細胞表面に発現し、他の細胞表面に発現したCD56と結合する⁶⁾。神経細胞においてCD56は細胞同士を接着させることにより、神経軸索延長、シナプス可塑性、神経細胞の分化増殖に関わる分子として機能しており、記憶や学習に関連している。CD56は乳腺や性腺組織、消化管、皮下、神経内分泌組織等、GSが発生しやすい組織で発現する場合がある³⁾。悪性腫瘍ではGSの他に骨髄性白血病、多発性骨髄腫、神経芽腫、肺小細胞癌等でCD56が発現することがある⁶⁾。孤立性GSでは骨髄由来の腫瘍細胞がCD56を介して骨髄外の組織に接着し、局所で増殖する可能性がある。そのため、孤立性GSに対して放射線照射や外科的摘出を行ったとしても、治療効果は一過性で、いずれ腫瘍細胞は全身性に増殖すると考えられる。実際、孤立性GSは最終的に平均10カ月でAMLに移行すると報告されており²⁾、局所療法では不十分とされ、全身化学療法が推奨される³⁾。本症例では腫瘍細胞の一部でCD56が陽性であり、神経組織におけるGS形成に関与した可能性がある。

症例数が少ないため、GSに対する標準的な治療法を検討する大規模な前向き試験は行われておらず、従来の報告ではGSに対してAMLに準じた治療が行われていることが多い。Tsimberidouらは、イダルビシン、シタラピンを基本とした寛解導入療法にて寛解率は65%、生存期間中央値は20カ月と報告している⁷⁾。GSを伴うAMLは全身化学療法による寛解率も低く、予後不良であるという報告⁸⁾がある一方で、AMLに準じた治療を早期から行うことにより、一般的なAMLと同等の成績であるという報告¹⁾もある。孤立性症例では誤診や診断の遅れにより、早期から適切な全身化学療法が施行できないことが予後不良な経過に関連している可能性が高い。GSに対する同種造血幹細胞移植の位置付けも未だ確立はされていないが、有効な治療法の1つと考

えられている。Chevallierらの報告では、同種造血幹細胞移植を行ったGS 51例における5年全生存率は47%、5年無病生存率は36%であった⁹⁾。33例の孤立性GSを含む99例のGSに対する同種造血幹細胞移植の成績を検討した報告では、47%が完全寛解の状態に移植を受け、5年生存率33%、5年非再発生存率は30%であり、孤立性GS例とAML併存例で予後に差は見られなかった¹⁰⁾。孤立性GSであってもAMLに準じた寛解導入療法を行い、第一寛解期に同種造血幹細胞移植を施行することが考慮される。

本症例は臀部痛、左下腿運動麻痺が出現し、MRIで脊髄硬膜外腫瘍病変が確認された時点では悪性リンパ腫が鑑別に挙がった。確定診断が得られるまで10カ月を要し、診断直後に末梢血に芽球が出現してAMLに移行したが、化学療法への反応性は良好で速やかに完全寛解に到達した。これまでの報告を踏まえて、寛解期に同種造血幹細胞移植を検討したが、既往の統合失調症の再燃により実施できなかった。治療終了後、現在まで分子遺伝学的完全寛解を維持し、良好な予後と関連する染色体異常t(8;21)を有する症例であるが、中枢神経原発のGSであり、今後も慎重な経過観察が必要である。

最終診断

→ 孤立性脊髄硬膜外顆粒球肉腫から移行した急性骨髄性白血病

おわりに

顆粒球肉腫は、早期から急性骨髄性白血病に準じた治療を行うことで長期生存を得られる可能性があることから正確な診断と早期の治療介入が重要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Yamauchi K, et al : Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma : report of two cases and a review of 72 cases in the literature. *Cancer* 94 : 1739–1746, 2002.
- 2) Pileri SA, et al : Myeloid sarcoma : clinico-pathologic, phenotype and cytogenetic analysis of 92 adult patients. *Leukemia* 21 : 340–350, 2007.
- 3) Richard L, et al : How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood* 118 : 3785–3793, 2011.
- 4) Yilmaz AF, et al : Granulocytic sarcoma : a systemic review. *Am J Blood Res* 3 : 265–270, 2013.
- 5) Antic D, et al : Is there “gold” standard treatment for patients with isolated myeloid sarcoma? *Biomed Pharmacotherapy* 67 : 72–77, 2013.
- 6) Byrd JC, et al : Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia : a clinical review. *J Clin Oncol* 13 : 1800–1816, 1995.
- 7) Tsimberidou AM, et al : Myeloid sarcoma is associated with superior event-free survival and overall survival compared with acute myeloid leukemia. *Cancer* 113 : 1370–1378, 2008.
- 8) Byrd JC, et al : Extramedullary leukemia adversely affects hematologic complete remission rate and overall survival in patients with t (8 ; 21) (q22 ; q22) : Results from cancer and leukemia group B8461. *J Clin Oncol* 15 : 466–475, 1997.
- 9) Chevallier P, et al : Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myeloid sarcoma : a retrospective study from the SFGM-TC. *J Clin Oncol* 26 : 4940–4943, 2008.
- 10) Avni B, et al : Myeloid sarcoma : current approach and therapeutic options. *Ther Adv Hematol* 2 : 309–316, 2011.



症例掲載施設紹介

琉球大学大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科）

当講座では内分泌代謝，血液，膠原病・リウマチ性疾患と3つの専門分野の診療を行っています。1つの病棟内で専門分野が異なる医師同士の情報交換をスムーズに行える環境にあり，各専門グループの医師が意見や情報を交換しながら，診療，初期研修医や専門医を目指す若い医師の指導にあたっています。

血液グループは，准教授1名，助教1名，医員7名，大学院生2名の体制で診療・研究・教育を行っています。11名中8名が女性医師で，しかも10年目以下の若い医師が多いことが大きな特徴です。重症の患者が多い中で，子育てや家庭と女性医師としてのキャリアアップを両立させるため，協力し合って日々奮闘しています。

沖縄県における血液疾患患者の診療は血液内科を標榜している7施設に集約されて行われ，造血幹細胞移植を行えるのは当院を含めて県内で2施設だけです。そのため，各施設間で常に綿密な連携を取りながら患者を受け入れ，治療や移植医療をスムーズに行えるように努めています。当科の血液疾患の平均入院患者数は30名/日で，沖縄に多い成人T細胞白血病リンパ腫

を含め，造血器悪性腫瘍，造血不全，凝固異常等様々な疾患の診療を行っています。院外から紹介される患者の緊急入院も少なくありません。造血幹細胞移植は同種移植を中心に，年間15例程度実施しています。また，積極的に骨髄バンクドナーの骨髄採取も行い，国内の移植医療に貢献しています。外来では通常の診療に加えてHTLV-1キャリア外来や造血幹細胞移植後長期フォローアップ外来を併設し，患者の様々な悩みに対応しています。

週に2回の症例検討会を行い，皆で深く議論しながら，患者一人ひとりの治療方針を決定していきます。病理カンファランス，英文論文の抄読会などの勉強会も充実しています。研究室では基礎研究が行える環境も充実しており，細胞治療やゲノム解析等の基礎研究を行っています。

当院は日本血液学会血液研修施設に認定されています。血液専門医を目指す若い皆様の参画を心よりお待ちしております。

ホームページ

<http://www.ryudai2nai.com>



血液グループ紹介

役職/氏名/好きな言葉（写真前列左側より）

医 員 内堀 幸恵 「七転び八起き」

医 員 島袋奈津紀 「思いやり」

医 員 北村紗希子 「生きるには2通りの方法がある。奇跡なんてないと思うか、何もかも奇跡と思うかだ」

医 員 花城多恵子 「信念・勇気・思いやり」

当講座留学生 Jasmine Millman 「Music in the soul can be heard by the universe.」

写真後列左側より

医 員 玉城 啓太 「千鍛万錬」

医 員 友利 昌平 「過去と他人は変えられないが、未来と自分は変えられる」

准 教 授 森島 聡子 「探究心」

助 教 仲地佐和子 「人事を尽くして天命を待つ」

大 学 院 生 西 由希子 「目的を見つけよ、手段はついてくる」

研 究 補 佐 村山 裕子 「人生は恐れなければとても素晴らしいものだよ。人生に必要なもの、それは勇気と想像力、そして少しのお金だ」

血液グループ秘書 下地 真澄 「他人と過去は変えられない、今を生きる」

教 授 益崎 裕章 「限界は超えるためにある」

大 学 院 生 森近 一穂 「Grit」