

多発性頭蓋内腫瘍病変を合併した 骨髄異形成症候群の1例

小山 貴之^{1)*} 小林 衛¹⁾ 松林 潔¹⁾

中野 善之¹⁾ 小口 寿夫¹⁾ 北野 喜良²⁾

1) 長野県立木曽病院内科

2) 信州大学医学部第2内科学教室

Myelodysplastic Syndrome Complicated by Multiple Intracranial Mass Lesions

Takayuki KOYAMA¹⁾, Mamoru KOBAYASHI¹⁾

Kiyoshi MATSUBAYASHI¹⁾, Yoshiyuki NAKANO¹⁾, Hisao OGUCHI¹⁾

and Kiyoshi KITANO²⁾

1) *Department of Internal Medicine, Nagano Prefectural Kiso Hospital*

2) *Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*

A 70-year-old man was admitted to our hospital because of slowly progressive anemia and thrombocytopenia. He was diagnosed as having myelodysplastic syndrome (MDS) (FAB classification: refractory anemia with excess blasts in transformation, RAEB-T) by bone marrow examination. Because treatment with cytotoxic agents was not effective in improving the pancytopenia, pulse therapy using methylprednisolone was performed. After pulse therapy, marked leukocytosis appeared and was controlled by cytotoxic agents. One month after the pulse therapy, the patient experienced disorientation, headache and muscle weakness. A brain computed tomographic scan revealed multiple mass lesions in the cerebrum. No other malignancy except MDS was detected. Cerebrospinal fluid examination revealed an increase in leukemic blast cells in the fluid. He was therefore diagnosed as having metastasis of granulocytic sarcoma in the cerebrum, which was sensitive to a total cranial radiation therapy of 30Gy.

MDS rarely complicates extra-medullary tumors before developing into acute leukemia. We presented here a rare case of MDS with multiple intracranial mass lesions which were sensitive to radiation. *Shinshu Med J* 47 : 381-388, 1999

(Received for publication May 25, 1999; accepted in revised form June 28, 1999)

Key words : myelodysplastic syndrome, granulocytic sarcoma, intracranial lesion, radiation therapy, methylprednisolone pulse therapy

骨髄異形成症候群, 顆粒球肉腫, 頭蓋内病変, 放射線療法, メチルプレドニゾロンパルス療法

I 緒 言

造血系腫瘍に伴う髄外腫瘍病変は一般に granulocytic sarcoma, chloroma 等と称され, 主に骨, 骨膜, 軟部組織, リンパ節, 皮膚に出現すること

が多い。原疾患として, acute myelogenous leukemia (AML), chronic myelogenous leukemia (CML) が多くを占めているが, 稀ながら真性多血症や骨髄線維症といった骨髄増殖性疾患, あるいは myelodysplastic syndrome (MDS) にも合併することが報告されている¹⁾。MDS (FAB 分類 refractory anemia with excess blasts in transformation,

* 別刷請求先: 小山 貴之 〒390-8621
松本市旭 3-1-1 信州大学医学部第2内科

RAEB-T) 治療経過中に、頭蓋内に多発髄外腫瘍を認め、放射線照射が有効であった1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

II 症 例

患者：70歳，男性，元営林署職員。

主訴：貧血，血小板減少。

家族歴：血液疾患(-)，悪性腫瘍(-)。

既往歴：45歳時胃潰瘍にて胃亜全摘，60歳代より気管支喘息，輸血歴(-)，放射線暴露歴(-)。

現病歴：当院外来にて気管支喘息に対し投薬治療中であつたが，1996年4月頃から正球性正色素性貧血およびLDHの上昇を認めるようになった。1997年5月頃から血小板減少および白血球増多も出現し，同年9月，白血球数 $29,800/\mu\text{l}$ と増加し，末梢血血液像で幼若芽球の出現を認めたため精査加療目的にて同月26日当院に入院した。

入院時現症：身長150cm，体重50kg，体温 36.2°C ，血圧132/64mmHg，脈拍72/min，整。意識清明。眼瞼結膜に貧血あり。胸部では乾性ラ音をわずかに聴取。腹部では脾臓を肋骨弓下に3横指触知した。四肢では

浮腫，皮疹を認めず，神経学的所見では特に異常は認めなかつた。

検査所見：血算では白血球数の増加($23,700/\mu\text{l}$)を認め，また，赤血球数 $2.78 \times 10^6/\mu\text{l}$ ，Hb 7.0g/dl，Hct 25.3%，MCV 91fl，MCH 25.2pg，MCHC 27.7%，Plt $44 \times 10^3/\mu\text{l}$ と正球性正色素性貧血および血小板減少を認めた(Table 1)。末梢血血液像(Fig.1, 右)では赤血球大小不同，奇形赤血球，涙滴赤血球，赤芽球の出現，pseudo-Pelger異常，好中球顆粒の減少，巨大血小板出現を認め，芽球は17%に増加していた。凝固系には異常を認めなかつた。生化学ではLDHの著明な上昇($1,283\text{U/l}$)を認めた。腸骨骨髓像(Fig.1, 左)では骨髓は過形成で，骨髓球系細胞の増加を認め芽球は27%であつた。赤芽球に巨赤芽球様変化を認め，多核赤芽球，小型巨核球も散見された。芽球はペルオキシダーゼ陽性，特異的エステラーゼ陽性であつた。また，ペルオキシダーゼ陰性好中球も散見された。芽球の表面マーカーはCD13およびCD33が陽性，染色体分析で20細胞中6細胞に8トリソミーを認めた。以上より本例をMDS(RAEB-T)と診断した。

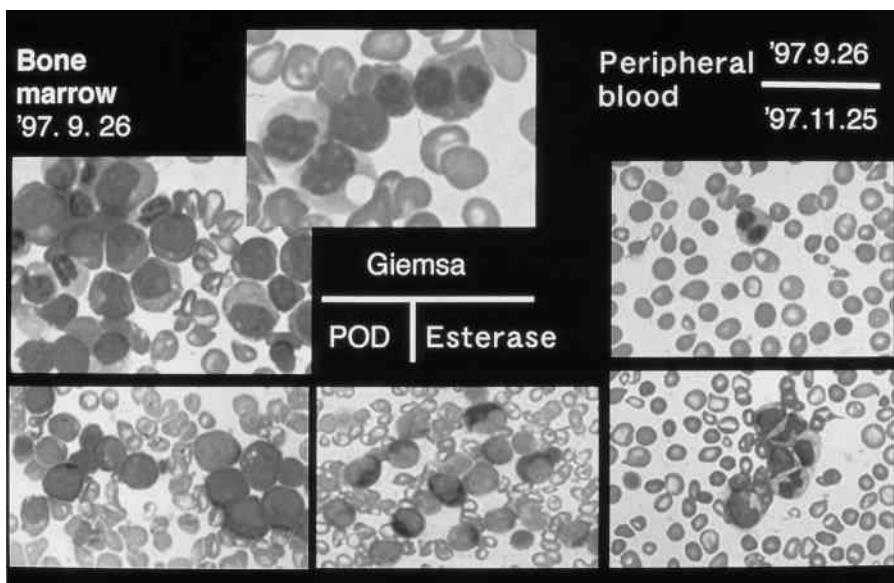


Fig. 1 Pseudo-Pelger abnormality, anisocytosis, tear drop cells, poikilocytosis, and immature granulocytes in peripheral blood. (Giemsa $\times 400$)
The various stages of granulocytes with morphological abnormalities are revealed in bone marrow. (Giemsa $\times 400$)
Immature granulocytes are positive for peroxidase (POD) and positive for AS-D chloroacetate esterase. ($\times 400$)

Table 1 Laboratory data on admission

Urine		Chemistry			
Protein	(-)	TP	6.8g/dl	BUN	20mg/dl
Sugar	(-)	Alb	4g/dl	Cr	1.3mg/dl
Blood	(-)	GOT	23U/l	Na	141mEq/l
Urobilinogen	(±)	GPT	8U/l	K	3.9mEq/l
Feces		ALP	48U/l	Cl	106mEq/l
Occult blood	(-)	LDH	1,283U/l	Ca	8.8mg/dl
		γ-GTP	13U/l	P	3.4mg/dl
Blood		T.Bil	0.7mg/dl	Glucose	90mg/dl
WBC	23,700/μl	TG	57mg/dl	Amy	152U/l
Blast	14%	T.Chol	106mg/dl	CK	85U/l
Pro	2%				
Myelo	16%	Bone marrow		Serology	
Meta	8%	NCC	60×10 ³ /μl	CRP	0.3mg/dl
Stab	11%	MK	46.9/μl	IgG	1,266mg/dl
Seg	23%	Blast	27%	IgA	165mg/dl
Mono	5%	Pro	7.5%	IgM	143mg/dl
Lym	21%	Myelo	28.5%	β ₂ MG	2.2μg/ml
RBC	2.78×10 ⁶ /μl	Meta	23%	CEA	3.4ng/ml
Hb	7.0g/dl	Stab	8%	CA19-9	16.1IU/ml
Ht	25.3%	Seg	4%		
MCV	91fl	Mono	1.5%	HBsAg	(-)
MCH	25.2pg	Lym	0%	anti-HCV	(-)
MCHC	27.7%	Eo	0.5%	STS	(-)
Ret	4.6%	Erythroblast	16/100WBC	TPHA	(-)
Erythroblast	3%	Chromosome	47,XY,+8(6/20)		
Plt	44×10 ³ /μl				

Abbreviations: NCC, nucleated cell counts; MK, megakaryocytes

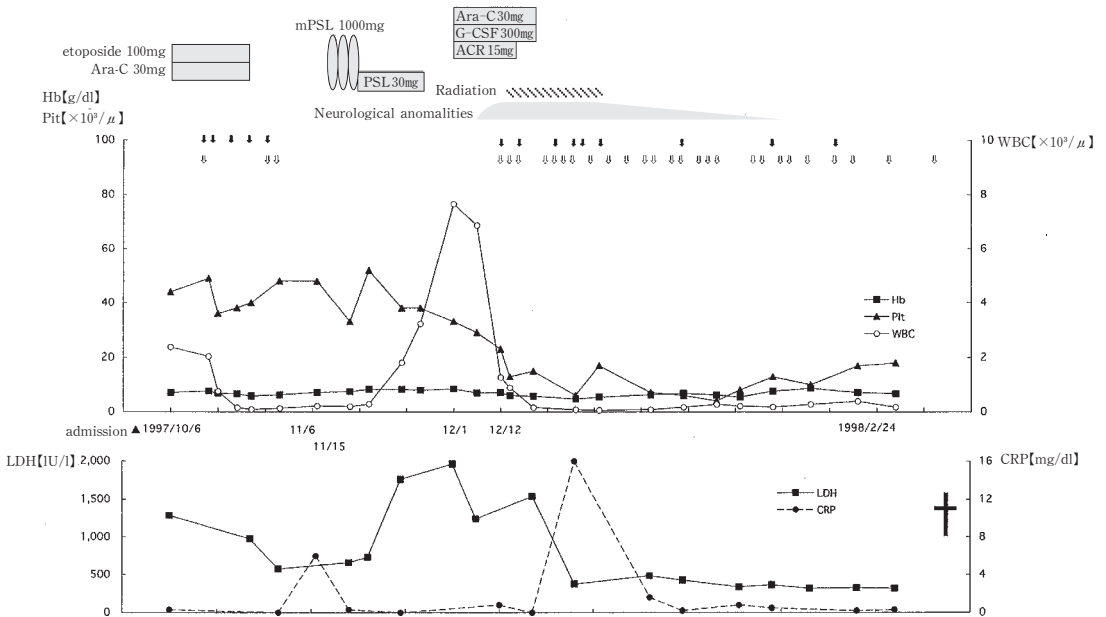


Fig. 2 Clinical course

(↓, transfusion of concentrated RBC; ↓, transfusion of concentrated platelet; Ara-C, cytarabine; ACR, aclerubicin; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; mPSL, methylprednisolone; PSL, prednisolone)

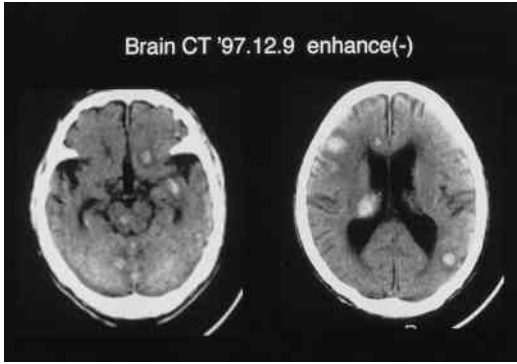


Fig. 3 A brain computed tomographic (CT) scanning shows multiple mass lesions with surrounding edema.

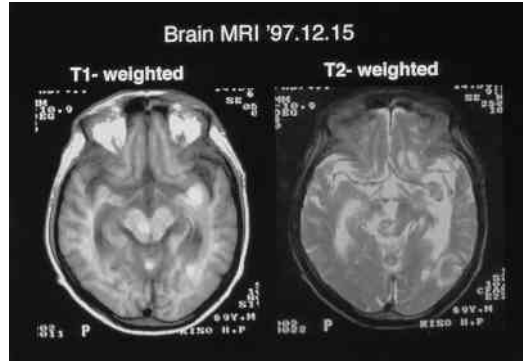


Fig. 4 In a brain magnetic resonance imaging, an axial non-contrast image. T1-weighted image shows high intensity lesions. T2-weighted image clearly shows the surrounding edema, and the lesion is isointense with gray matter.

III 臨床経過

入院後の経過を Fig.2 に示す。少量シトシンアラビノシド (Ara-C) と少量エトポシド (VP-16) による併用化学療法を施行したところ、末梢血白血球数は著明に減少した。1997年11月6日に施行した骨髄穿刺では芽球は3%と減少を認め、骨髄像も正形成に回復した。しかし依然として貧血、血小板減少が持続し、11月15日よりメチルプレドニゾロンのパルス療法を施行した。施行後白血球数の著しい増加を認め、11月26日には70,000/ μ lに達した。同日の芽球の割合は6%であった。異常クローン由来の芽球がステロイドホルモンに反応して増殖したと考えられ、白血球数の制御目的に12月1日からAra-C、アクラシノマイシン、G-CSF 併用によるCAG療法を開始し、その結果白血球数は減少した (Fig.2)。

この経過中、12月7日頃から「右手に力が入らない」、「頭が痛い」との訴えがあり、見当識障害、尿失禁が出現した。頭部CTを施行したところ、脳実質内に周囲にlow density areaを伴う多数のhigh density noduleを認めた (Fig.3)。頭部MRIではT1強調でhighにT2強調では周囲にhigh intensity signalを伴った、白質とほぼiso-intensityなnoduleの多発を認めた (Fig.4)。いずれの腫瘤も脳実質内にあり硬膜とは接していなかった。髄液検査を施行したところ、髄液中に骨髄に認めた芽球と同様の形態を示す芽球の出現を少数認め、頭蓋内腫瘤の原因として同じ芽球による髄外腫瘤病変を考えたが、転移性脳腫瘍の可能性を完全には否定できなかった。このため消化管内視鏡や胸腹部の画像および腫瘍マーカーなどの検索を行った

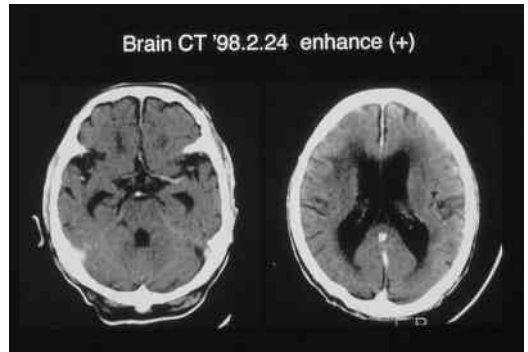


Fig. 5 After a radiation therapy, the cranial CT scanning shows no residual mass lesion.

が、原発巣を示唆する病変は認められなかった。以上からMDSに伴うgranulocytic sarcomaと診断し、12月12日よりtotal 30Gyの全脳照射を開始した。その結果1998年1月中旬には軽度痴呆症状以外の神経学的所見は消失し、また、2月24日の頭部CT (Fig.5)では腫瘤病変は消失していた。血液所見では、CAG療法後白血球数は4,000~10,000/ μ lを推移していたが芽球は認められず、LDHの上昇もなく、急性白血病への移行を疑わせる所見は得られなかった。その後、頭蓋内に腫瘤病変の再発はみられず、また画像検索においてもMDS以外の原発巣は認められなかった。しかし頻回の血小板輸血を必要とし、4月22日脳内出血を来して死亡した。病理解剖は施行されなかった。

IV 考 察

本例はMDSの経過中に多発性の頭蓋内腫瘤病変を認めた稀な症例と考えられた。放射線療法により腫瘤

Table 2 Summary of intracranial granulocytic sarcoma

Author(reference)	Year	Patient (year/sex)	Lesion	Relation to leukemia	WBC* [μ l]	Treatment	Course	Diagnosis
Hurwitz et al.(9)	1970	44/F	L-frontal attached to the dura	1 yr before AML Dx	4,100	Cx+RT1,950 rad	died 1yr after diagnosis	biopsy
Michael JD et al.(10)	1976	26/F	L-frontal attached to the dura	7 mo after AML Dx in remission	3,100	resection and Cx+RT1,600 rad	alive	surgical specimen
Krishnamurthy et al.(8)	1977	60/F	L-temporal R-frontoparietal	4 mo after AML Dx in remission	N/M	Cx	died 1 mo after diagnosis	autopsy
Lena et al.(12)	1978	37/M	L-frontal attached to the dura	6 mo before AML DX	16,400	resection and RT 4,000 rad	died 7 mo after diagnosis	surgical specimen
Nickels et al.(13)	1979	7/M	L-posterior fossa attached to the dura	no sign of AML	5,200	resection Cx+RT 1,120 rad	died 5 wk after diagnosis	surgical specimen
Vinters et al.(11)	1982	34/F	R-frontal R-parietal	6 mo after AML DX	2,700	RT	died on 5 th hosp. day	autopsy
Michael JB et al.(2)	1986	34/M	L-occipital R-temporal L-cerebellum	29 mo after AML Dx in remission. And 2mo before relapse	normal count	RT 3,000 rad	alive	biopsy
Woo et al.(14)	1986	33/F	L-occipital L-temporal	21 mo after AML Dx in remission	4,000	RT 3,000 rad	alive	surgical specimen
Simon et al.(3)	1987	7/M	R-CPA attached to the dura	22 mo after AML Dx in remission	N/M	resection and Cx+BMT	alive	surgical specimen
Da Silva et al.(15)	1988	45/M	temporal	CMMoL at AML Dx	130,000	RT+BMT	died on 48 th hosp. day	biopsy
Romaniuk(16)	1992	4/F	R-CPA ant. bifrontal	no sign of leukemia	24,000 normal count	Cx	alive	N/M surgical specimen
Douglas et al.(17)	1992	67/F	attached to the dura cerebellum	relapse	N/M	RT	N/M	surgical specimen
Keith et al.(18)	1996	29/F	(sup. Vermis)	RAEB-T	N/M	RT	died	biopsy
Present case	1997	70/M	multiple	RAEB-T	12,700	RT 3,000 rad	died	

Abbreviations; RAEB-T, refractory anemia with excess blasts in transformation; AML, acute myelogenous leukemia; BMT, bone marrow transplantation; CMMoL, chronic myelomonocytic leukemia; CPA, cerebellopontine angle; Cx, chemotherapy; Dx, diagnosis; N/M, not mentioned; RT, radiation therapy; ant., anterior; sup., superior, * WBC at granulocytic sarcoma detected

の消失が認められたことから病変が膿瘍であることは除外できた。一般に転移性脳腫瘍の原発巣別頻度では肺癌がほぼ半数を占め、その他に消化器癌、腎細胞癌などが代表的である。本例では胸部部CT、腹部エコー等の画像ならびに腫瘍マーカーの検索を施行したが、MDSの芽球以外の原発巣を疑う所見は得られなかった。髄液中に骨髄中の芽球と同様の形態を示す芽球を認めたこと、腫瘍の放射線に対する感受性が非常に良好であったことから、頭蓋内腫瘍は直接の組織学的診断は未施行ながらMDSに伴う幼若な顆粒球系細胞による腫瘍病変と考えられた。本例では骨髄中の芽球数が少なく、表面抗原の検討あるいはペルオキシダーゼ、エステラーゼなどの特殊染色を施行できなかったが、これらの検索はリンパ腫を含めた他の腫瘍との鑑別に有用と考えられた。またgranulocytic sarcoma (chloroma) は、CT上、造影前ではhyperdensityないしiso~hyperdensityを示し、造影剤使用後はほぼ均一に造影され²⁾、MRIではT1、T2ともに灰白質に対しiso~hypointensityを示すことが多く、造影剤使用後は均一に造影されるとされる³⁾。頭蓋内のmalignant lymphomaはCTではhyperdensityをとるケースが多く、また多発性病変も稀ではないこと、またMRIにおいても所見は非特異的であることから、画像所見から両者を鑑別することは困難と考えられた。

血液疾患に伴う頭蓋内の髄外腫瘍病変はAMLあるいはCMLに伴う症例がほとんどであるが、Byrdらは、1965年から1994年の間にMDSに合併した症例を46例報告しており¹⁾、MDSにおいても合併があると考えられる。このような髄外腫瘍病変は膿瘍が緑色調を呈することからchloroma⁴⁾ないしはgranulocytic sarcoma等と称される。Dock⁵⁾はchloromaと急性白血病との関連性を指摘し、この緑色は膿瘍中に存在するmyeloperoxidaseによるものであることを解明した。しかし、必ずしも緑色調を呈さない膿瘍もあり、granulocytic sarcoma⁶⁾ないしextramedullary tumor⁷⁾といった名称も用いられている。

MDSに伴う頭蓋内の髄外腫瘍病変の報告は稀である。Table 1に過去に報告された頭蓋内髄外腫瘍病変で、組織学的に証明された症例を示す。これら13例のうち硬膜への接触が明らかに認められた症例は6例であり、他の症例は硬膜に接触することなく脳実質内に腫瘍病変を形成している。硬膜に接する病変では、頭蓋骨骨髄から硬膜(頭蓋内では骨髄=硬膜外葉および硬膜内葉が癒合している)、クモ膜下腔そしてVir-

chow-Robin spacesから脳実質内への進展が想定されている⁷⁾。しかし本例のごとく硬膜に接することなく脳実質内に形成された病変については、進展経路は不明である。可能性として末梢白血球数が著明に増加した場合に、leukostasisから微小血管の破綻が生じ、局所に白血病細胞が散布することが推測されている⁸⁾。しかしTable 2²⁾³⁾⁸⁾⁻¹⁸⁾に示した症例の半数以上は10,000/ μ l以下の白血球数であり、leukostasisによる血行性の播種以外の機序も考えられ、著明な血小板減少による易出血性などに伴う血行性の散布や神経組織に対する親和性の高い芽球の脳実質内への浸潤などの可能性もある。本例の場合、血小板減少による易出血性に加えて、パルス療法後の著明な白血球増多も腫瘍形成に関与した可能性も考えられる。一方、2回目の化学療法に用いたG-CSFの影響については、G-CSFは脳関門を通過しないため¹⁹⁾、これが局所において芽球の増殖を助長した可能性は低いと考えられた。

頭蓋内腫瘍病変の形成は、白血病の病期との関連は少ない。Table 1に示した症例の多くは初回化学療法後の寛解期や、診断される数カ月以上も前に出現している。診断以前に腫瘍が形成される原因は不明であるが、寛解期での出現については化学療法剤が中枢神経系の血液関門を越えないことに起因すると考えられている。一般に、急性リンパ球性白血病では中枢神経白血病に対する予防的処置を行うが²⁰⁾、急性骨髄性白血病ではこれらの予防的処置は一般的に行われていない。頭蓋内腫瘍病変の発生率は少ないとはいえ急性リンパ性白血病に比して骨髄性白血病に頭蓋内腫瘍病変が多い原因は、予防的処置の有無に起因している可能性もある。

頭蓋内に生じたgranulocytic sarcomaに対する治療は、手術と放射線療法もしくは放射線療法と化学療法の併用が行われることが多い。Granulocytic sarcomaは放射線感受性が高く、多発性病変の場合放射線療法が選択されることが多い。しかし腫瘍が大きく圧迫症状が強い例では外科的切除により減量をはかることもある⁷⁾¹¹⁾。多くの症例はこれらの治療により腫瘍の消失から神経症状の改善をみるが、生命予後は原疾患のコントロールに依存する傾向があり、白血病の再燃により死亡する症例が多い。本例では30Gyの全脳照射を施行して腫瘍病変の消失、神経症状の著明な改善を認めた。直接の組織所見を得られなかったが、このような放射線に対する感受性の高さは本例の髄外腫瘍病変が芽球により形成された可能性を強く支持し

V 結 語

た。白血球数の急激な増加は初回化学療法後の造血回復期であったことに加え、芽球がステロイドに反応した影響も推察された。なお、経過中、血液像では各成熟段階の顆粒球系細胞が出現しており、RAEB-T の骨髄での急性白血病への移行はなかったと考えられた。

MDS (RAEB-T) の経過中に頭蓋内に多発性腫瘍病変を認めた症例を経験した。頭蓋内病変に対し全脳照射が有効であった。腫瘍病変の由来として白血病細胞の髄腔および脳実質内への浸潤が最も疑われた。

本論文の要旨は第102回日本内科学会信越地方会において報告した。

文 献

- 1) John CB, William JE, Nanvy SD, Cheryl A, Nancy D: Extramedullary myeloid cell tumors in myelodysplastic-syndromes: not a true indication of impending acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 21: 153-159, 1996
- 2) Michael JB, William VZ: Granulocytic sarcoma of the brain: a case report and review of the literature. *Radiology* 160: 223-225, 1986
- 3) Simon CK, William TY, Yutaka S, Thomas JB: Intracranial granulocytic sarcoma (chloroma): MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 11: 938-941, 1987
- 4) King A: A case of chloroma. *J Med Sci* 17: 97, 1953
- 5) Dock G: Chloroma and its relation to leukemia. *Am J Med Sci* 106: 152-185, 1893
- 6) Rappaport H: Tumors of the hematopoietic system, Atlas of tumor pathology section 3, fascicle 8: p 243, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1966
- 7) Woo E, Yue CP, Mann KS, Cheung FMF, Chan TK, Todd D: Intracerebral chloromas: report of a case and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 88: 135-139, 1986
- 8) Krishnamurthy M, Nusbacher N, Elguezabal A, Seligman BR: Granulocytic sarcoma of the brain. *Cancer* 39: 1542-1546, 1977
- 9) Hurwitz BS, Sutherland JC, Walker MD: Central nervous system chloromas preceding acute leukemia by one year. *Neurology (Minneapolis)* 20: 771-775, 1970
- 10) Michael JD, Joseph PC, Joseph CP Jr, Hubert LR: Intracerebellar chloroma (granulocytic sarcoma): a neurosurgical complication of acute myelocytic leukemia. *Surg Neurol* 6: 353-356, 1976
- 11) Vinters HV, Gilbert JJ: Multifocal chloromas of the brain. *Surg Neurol* 17: 47-51, 1981
- 12) Lena JF, Kawamoto K, Hirano A, Feiring EH: Granulocytic sarcoma of the central nervous system: initial presentation of leukemia. *Acta Neuropathol (Berl)* 42: 145-147, 1978
- 13) Nickels J, Koivuniemi A, Heiskanen O: Granulocytic sarcoma (chloroma) of the cerebellum and meninges. *Acta Neurochir (Wien)* 46: 297-301, 1979
- 14) Woo E, Yue CP, Mann KS, Hgan H: Intracerebral chloromas: unusual computed tomography appearance of leukemic infiltration. *J Comput Tomogr* 10: 365-367, 1986
- 15) Da Silva MAP, Moriarty A, Schultz S: Extramedullary disease in myelodysplastic syndromes. *Am J Med* 85: 589-590, 1988
- 16) Romaniuk CS: Granulocytic sarcoma (chloroma) presenting as a cellbellopontine angle mass. *Clin Radiol* 45: 284-285, 1992
- 17) Douglas HW, Joseph HH, Bauserman SC, Gillnaul L: Intracranial granulocytic sarcoma: CT, MR, and angiography. *J Comput Assist Tomogr* 16: 487-789, 1992
- 18) Keith P, Mardjohan H, Russel LM, Marjorie RF, Joseph WM: MR feature of an intracerebellar

chloroma. Am J Neuroradiol 17: 1592-1594, 1996

- 19) 木下春喜, 市原伴子, 天野 潤, 大石哲久, 岡崎 彬: rG-CSF の体内動態(3)-ラットにおける¹²⁵I-recombinant human G-CSF (¹²⁵I-rG-CSF) 静脈内投与時の体内分布-. 薬理と治療 18: 459-470, 1990
- 20) Omura GA: Combination chemotherapy of adult acute lymphoblastic leukemia with randomized central nervous system prophylaxis. Blood 55: 199-200, 1980

(H 11. 5. 25 受稿; H 11. 6. 28 受理)
