

前立腺に発症した Granulocytic Sarcoma (顆粒球性肉腫) の 1 例

新田 正広, 星 昭夫, 篠崎 哲男, 添田 宗市
川上 正能, 金 伯士, 中島 信幸, 花井 一也
加藤 成一, 野本 剛史, 臼井 幸男, 寺地 敏郎
東海大学大学院医学研究科外科学系泌尿器科学講座

GRANULOCYTIC SARCOMA OF THE PROSTATE

Masahiro NITTA, Akio HOSHI, Tetsuo SHINOZAKI, Syuichi SOEDA,
Masayoshi KAWAKAMI, Hakushi KIN, Nobuyuki NAKAJIMA, Kazuya HANAI,
Seiichi KATO, Takeshi NOMOTO, Yukio USUI and Toshiro TERACHI
The Department of Urology, Tokai University School of Medicine

A 71-year-old man with dysuria was referred to our hospital. The level of serum prostate specific antigen was slightly elevated (4.66 ng/ml), and digital rectal examination revealed a stony hard prostate mass. We performed a transrectal prostate biopsy because malignancy was suspected. Histological examination revealed leukemia-like cells, and bone-marrow examination (aspiration) was performed to determine the location of the original lesion. However, no leukemia-like cells or any other form of malignant cells were identified. Clinical imaging confirmed the absence of any other lesions, and granulocytic sarcoma of the prostate was subsequently diagnosed. We treated the cancer with radiotherapy at a dose of 40 Gy and dysuria improved. Furthermore, significant reduction in prostate volume was confirmed. Four months after initial presentation, the patient developed acute myeloid leukemia [M2 by French-American-British classification]. Induction chemotherapy was initiated, and the patient was successfully induced to complete remission. Twenty months later, the patient showed relapse. Despite salvage chemotherapy, he died of brain hemorrhage twenty-four months after complete remission.

(Hinyokika Kiyo 56 : 521-525, 2010)

Key words : Granulocytic sarcoma, Acute myeloid leukemia, Prostate

緒 言

Granulocytic sarcoma (顆粒球性肉腫, 以下 GS と略す) は髄外組織に骨髄性白血病細胞が腫瘤を形成する疾患であり, 急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群に先行または同時期に発症する. 全身臓器に発症し, 骨, 骨膜下, 眼窩, 皮膚, 子宮などから発症したとの報告がある¹⁻³⁾. 今回われわれは前立腺 GS として発症し, 急性骨髄性白血病を続発した症例を経験したので報告する.

症 例

患者 : 71歳, 男性

主訴 : 排尿困難

家族歴 : 特記すべきことなし

既往歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 排尿困難を主訴に近医を受診した. 約 2 か月間ナフトピジル, アリルエストレノールによる内服治療を受けたが, 症状増悪したため当院受診となった.

初診時現症 : 身長 172.5 cm, 体重 72.2 kg, 体温 36.0°C, 胸腹部に異常所見なく, 表在リンパ節を触知しなかった. 直腸診で前立腺は表面平滑・石様硬の腫瘤として触知した.

初診時検査所見 : 血算, 生化学検査では WBC 7,800/ μ l, RBC 486 $\times 10^4$ / μ l, Hb 15.6 g/dl, Ht 46.6 %, Plt 14.5 $\times 10^4$ / μ l, Alb 4.4 g/dl, AST (GOT) 21 IU/l, ALT (GPT) 20 IU/l, LDH 188 IU/l, ALP 281 IU/l, Cr 1.1 mg/dl, BUN 18 mg/dl, Na 144 mEq/l, K 4.3 mEq/l, Cl 105 mEq/l, T-Bil 0.5 mg/dl, CRP 0.09 mg/dl と異常所見を認めなかった. 尿所見では pH 6.5, 蛋白 (-), 糖 (3+), 潜血 (-), 赤血球 1~4/H, 白血球 10~29/H と軽度膿尿, 腫瘍マーカーは PSA が 4.66 ng/ml と軽度高値, 自然尿細胞診は class I であった. また, IPSS 27点, QOL スコア 6 点であった.

初診後経過 : 排尿困難に対し前立腺肥大症の診断のもとシロドシン (8 mg/day) に変更した. しかし, 内服薬を変更した後も排尿状態は改善せず, 最大尿流量 1.9 ml/sec, 平均尿流量 1.0 ml/sec, 尿量 13 ml, 残

尿量 250 ml であったため、膀胱瘻を造設した。また、PSA 値および直腸診の所見から、前立腺癌に対する精査も併せて行った。

画像所見：骨盤 MRI では腫瘍は T1, T2 強調画像共に均一な低信号を示す辺縁不整な腫瘤として描出さ

れ、わずかに造影効果を認めた (Fig. 1)。以上の所見から、前立腺癌を強く疑い、経直腸的前立腺生検を施行した。

病理組織学的所見：生検は 9 カ所行い、うち 7 本から腫瘍細胞を認めた。腫瘍細胞は、びまん性に分布し

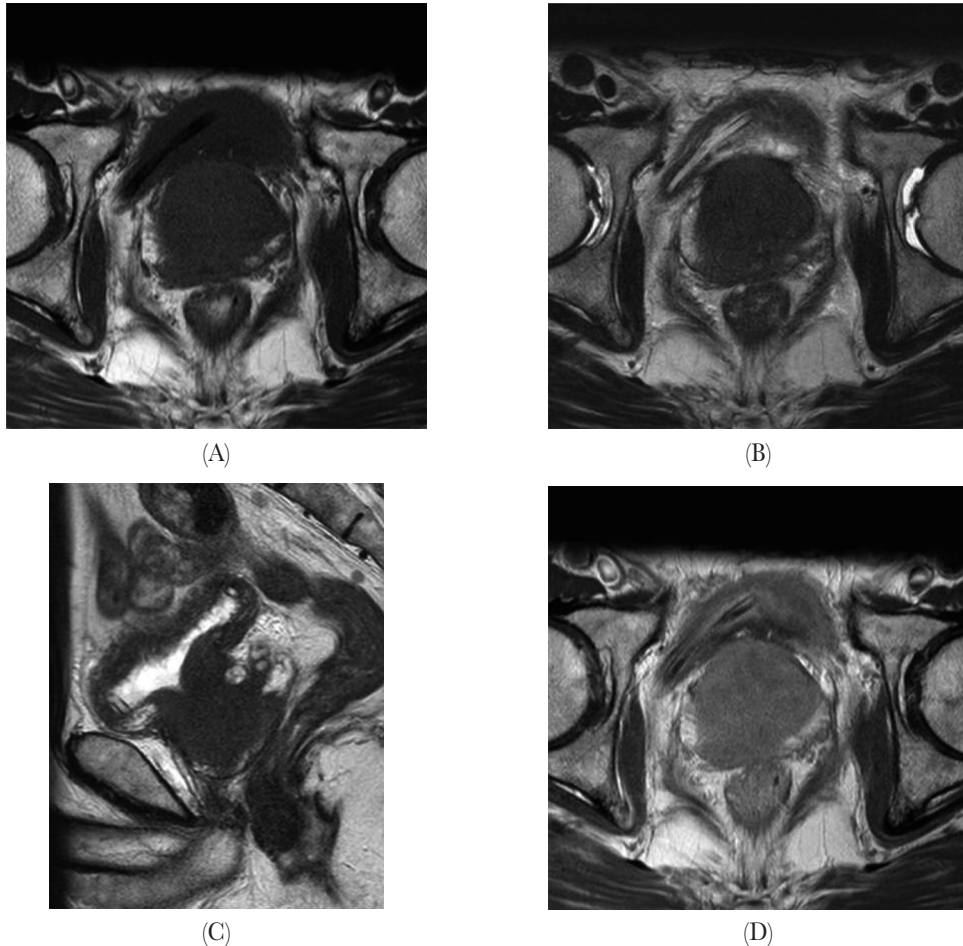


Fig. 1. Magnetic resonance imaging (MRI) showed tumorous prostate enlargement. The tumor appeared hypointensive on the axial T1-weighted image (A), axial T2-weighted image (B), and sagittal image (C). It appeared slightly enhanced on the axial T1-weighted MRI image following Gd administration (D).

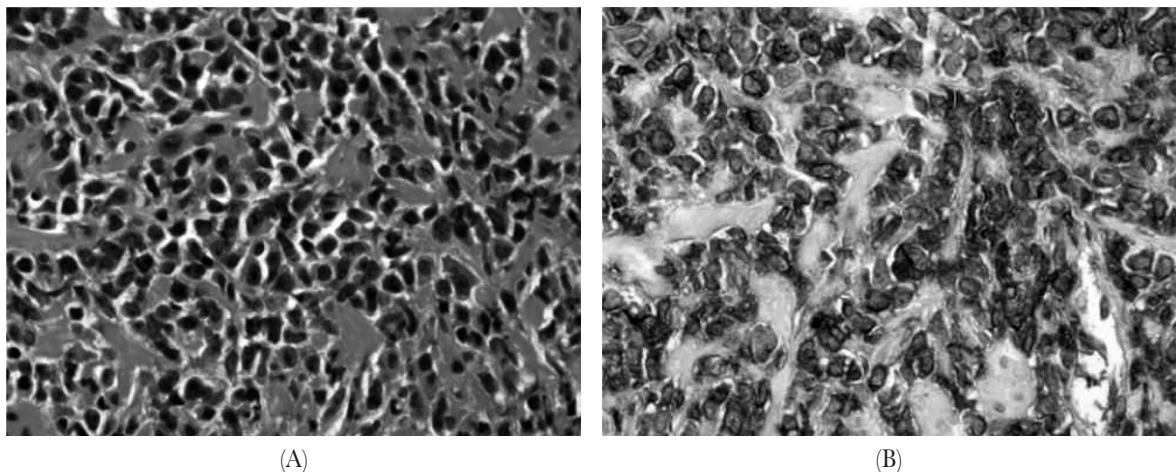


Fig. 2. (A) Pathological findings of the prostate biopsy specimen. Tumor cells, particularly myeloblastic cells, with high N/C ratio were observed, and the cells showed a diffuse invasive pattern (Hematoxylin-Eosin stain, $\times 400$). (B) Myeloperoxidase stain finding demonstrating diffuse positivity of numerous immature cells (Myeloperoxidase stain, $\times 400$).

Hematoxylin-Eosin 染色では N/C 比が大きく, 骨髄芽球様細胞 (白血病細胞) であった (Fig. 2A). 組織型決定のため各種免疫組織染色を行った. PSA 染色陰性, 骨髄系マーカーである myeloperoxidase は陽性であった (Fig. 2B). 以上の所見から骨髄性白血病細胞の前立腺への髄外浸潤を疑った.

骨髄病変検索のため骨髄穿刺を行った. 骨髄像は正常で, 前立腺に認められた白血病細胞はなく, 骨髄細胞染色体検査でも異常はなかった. 全身検索のため胸腹部 CT とガリウムシンチグラフィーを施行し, 前立腺以外に明らかな病巣を認められなかった (Fig. 3). 以上所見から, 前立腺 GS との診断に至った.

治療経過: 局所療法と排尿困難緩和を兼ね, 前立腺に対して放射線治療 (計 40 Gy) を施行した. 放射線治療後の MRI では前立腺は著明に縮小しており (Fig.

4), 排尿状態も改善した. このため, 放射線治療終了後14日目に膀胱瘻を抜去しえた.

その後, 排尿状態は安定していたが, 放射線治療終了後1カ月目に全身倦怠感が出現した. 血算, 生化学検査では WBC $12,200/\mu\text{l}$ (芽球93.5%), RBC $465 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 14.8 g/dl, Ht 44.2%, Plt $4.5 \times 10^4/\mu\text{l}$, LDH 311 IU/l と異常所見を認め, 急性白血病の発症を疑った. 骨髄生検を施行し, 有核細胞数 12万 $8,000/\mu\text{l}$ (基準値 10~25万/ μl), 巨核球数 $15/\mu\text{l}$ (基準値 50~150/ μl), 骨髄芽球76.9% (基準値1.3%) であり, 顆粒球系への分化成熟傾向を認めた. myeloperoxidase 染色は90%以上が陽性, 細胞表面マーカーは骨髄系マーカーである CD13 および CD33 が陽性, 染色体検査は正常核型であった. これら所見から, 急性骨髄性白血病, FAB (French-American-British) 分類: M2 と診断でき, 前立腺 GS 後の急性骨髄性白血病発症と診断した. 治療は急性骨髄性白血病 (M2) に対する標準的寛解導入療法である, Ara-C/IDA 療法 (cytarabine $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ day 1~7, idarubicin $12 \text{ mg}/\text{m}^2$ day 1~3) 1 コースを寛解導入療法として選択し, 第一寛解を得た. さらに, 寛解後療法として大量 Ara-C 療法 (cytarabine $1,500 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 2/\text{day}$ day 1~5) を3コース施行した (当院では通常 $3,000 \text{ mg}/\text{m}^2$ を行っているが副作用のため, 本症例では $1,500 \text{ mg}/\text{m}^2$ へ減量した). 化学療法終了より20カ月後の末梢血中に WBC $49,400/\mu\text{l}$ (芽球96%) と芽球の出現を認めたため, 骨髄生検を施行し, 白血病の再発と診断した. 再度寛解を目指し DNR/Ara-C 療法 (cytarabine $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ day 1~7, daunorubicin $40 \text{ mg}/\text{m}^2$ day 1~3, 高齢のため daunorubicin は80%の量で, 通常5日間であるところを3日間に減量) を施行したが, 寛解は得られなかった. その後は積極的な治療を希望しなかったため, 外来にて対症療法を行っていたが, 再発から4カ月目に脳出血を発症し死亡した.

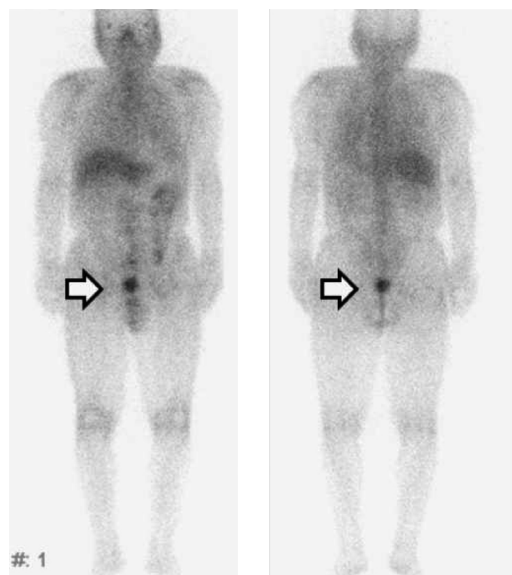
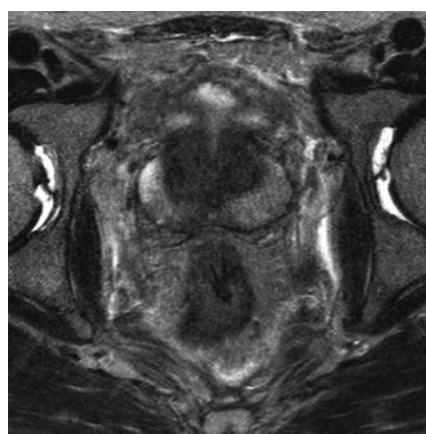
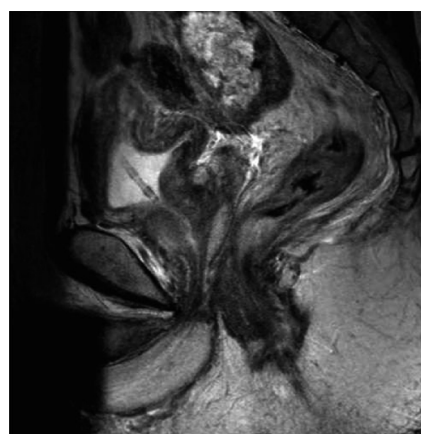


Fig. 3. Gallium scintigram revealing a hot lesion only in the prostate.



(A)



(B)

Fig. 4. T2-weighted MRI image (A) and sagittal image (B) demonstrating reduction in the size of the prostate after radiotherapy.

考 察

Granulocytic sarcoma (GS) は顆粒球性幼若細胞が骨髄外に腫瘤を形成する疾患であり、Burns らが小児白血病患者の静脈洞、硬膜、涙腺、頭蓋骨に発症した多発性腫瘤として1811年に初めて報告した。その後、腫瘤断面が緑色を呈することから1853年に King らによって“Chloroma”（緑色腫）と名づけられたが、現在は1966年に Rappaport らにより提唱された“Granulocytic Sarcoma”という名称が広く用いられている^{1,4)}。GS は発症時期により以下の3型に分類されている⁵⁾。(i) 急性骨髄性白血病に先行する腫瘍先行型、(ii) 慢性骨髄性白血病や骨髄増殖性疾患に伴う型 (GS が発症した場合、慢性骨髄性白血病の急性転化、骨髄異形成症候群や骨髄線維症の leukemic transformation が近いと考えられている)、(iii) 急性骨髄性白血病に合併する型。自験例は腫瘍先行型であり、Krause ら⁶⁾は GS の40% (15例中6例) が腫瘍先行型であったと報告している。

GS と白血病との関連の報告もなされており、成人急性骨髄性白血病の2.5% (323例中8例) および慢性骨髄性白血病の4.5% (155例中7例) に発症し⁷⁾、骨髄異形成症候群では0.4% (478例中2例) であった⁸⁾。また、一般に急性骨髄性白血病は高齢者ほど罹患率が上昇し、高齢者では3年生存率が19.3%と予後も悪い⁹⁾。他方、GS の発症年齢は比較的若く、20歳から44歳の発症が68%を占めている¹⁰⁾。GS の予後は若年発症にもかかわらず悪く、腫瘍先行型 GS 24例 (平均年齢33歳; 1~79歳) の5年生存率は21%であったと報告している⁸⁾。これは若年発症の急性骨髄性白血病症例 (15~64歳) における5年生存率46.9%との報告¹¹⁾と比べ著しく悪い。

発症部位は全身に認められ、皮膚、リンパ節、鼻腔、眼窩、骨、乳腺、子宮、小腸などの報告がある^{1~3,10)}。GS の泌尿器領域での発症はきわめて稀で、Yamauchi ら¹⁰⁾は腫瘍先行型の GS 74例中、泌尿器領域の発症は精巣1例および膀胱2例のみであったと報告している。また、本邦での前立腺発症例は赤松ら¹²⁾、小田ら¹³⁾、Maruyama ら¹⁴⁾の報告した3例のみであった。うち、腫瘍先行型 GS は赤松らの報告のみであった。この症例は自験例と同様に排尿困難を主訴とし、前立腺腫瘍の術前診断で前立腺全摘除術を施行し術後病理診断にて前立腺 GS との診断に至った。術後速やか (白血病発症前) に化学療法を施行したが、術後2年で急性骨髄性白血病 (M2) を発症し再度化学療法を施行するも寛解は得られず、急性骨髄性白血病診断後4カ月で死亡した。

GS の確定診断は免疫組織化学的検討によってなされ、典型的には myeloperoxidase (MPO) 染色や特異的

エステラーゼ染色 (naphthol ASD chloroacetate esterase) などの骨髄系細胞の特殊染色で陽性となる。また、顆粒球系表面マーカー (CD13, CD33 など) が陽性となる。さらに、Auer 小体やシャルコーライデン結晶を認めることもある。また、腫瘍自体の組織化学的検討に加え、抹消血像や骨髄所見も診断に重要である^{15,16)}。自験例では前立腺生検組織にて顆粒球系マーカー (myeloperoxidase 染色) および骨髄系マーカー (CD13, CD33) が陽性であったが、抹消血像や骨髄所見には異常所見がなかったため、腫瘍先行型の GS と診断した。

GS の画像所見は、Ooi らは CT では筋肉より低吸収な腫瘤であり、均一な造影効果があると報告しており、MRI では T1 強調画像で筋肉と等信号、T2 強調画像ではわずかに高信号となると報告している¹⁷⁾。しかし、GS に特徴的な画像所見はなく、悪性リンパ腫など他の悪性腫瘍との画像による鑑別は困難である。このため、自験例のような腫瘍先行型の場合、確定診断には生検もしくは腫瘍切除による病理学的検討が必要となる。

GS の局所治療として腫瘍切除以外に放射線治療が有効であったとの報告が多くみられる。GS は放射線感受性があり、Chak ら¹⁸⁾は腫瘍先行型 GS 33例に対する放射線治療の効果を報告している。その報告によると33例全体の complete response (CR) 率は48%であった。さらに、照射量ごとの CR 率は 20 Gy 以下では32%であるのに対し、20~29 Gy では86%、30 Gy 以上では89%であったと報告しており、GS の根治には 20 Gy 以上の照射量が必要と考えられる。

一方、GS を白血病の一病態とみなし、根治には全身治療 (化学療法) が必要との報告も多く認められる。これらの報告によると、局所治療の目的は根治ではなく、症状改善や mass reduction による予後延長などが目的となることであった。Belis らは排尿障害を有する前立腺 GS に対し化学療法の前治療として、前立腺に 12 Gy の放射線治療を行い、排尿障害の改善を認めたと報告している¹⁹⁾。局所治療が白血病発症や予後に与える影響についての報告も散見され、Yamauchi ら¹⁰⁾は局所療法単独と局所療法後化学療法施行例の予後を比較し報告している。これによると、腫瘍先行型 GS において、局所治療 (手術または放射線治療) のみを行った32例全例が白血病を発症したのに対し (発症までの期間の中央値6カ月以内)、化学療法が施行された42例中8例は白血病を発症せず (観察期間2年以上)、白血病を発症した34例も発症までの期間の中央値12カ月であったと報告している。つまり、この報告は局所療法単独に比べ化学療法を施行することは、白血病発症を抑制させると述べている。さらに、Imrie ら²⁰⁾は GS 90例の予後について報告し

ている。これによると、局所療法（放射線治療や手術）の有無で予後に差はないが、白血病発症前に化学療法を施行した症例は、施行しなかった症例に比べ急性白血病発症の頻度が低いと報告している。同様の報告は散見され、いずれの報告でも腫瘍先行型 GS は白血病発症前に化学療法を行うべきであると結論づけている^{1,2,20)}。しかし、化学療法を白血病発症前に行うべきか、発症後に行うべきかについて比較した報告は、われわれの検索しえた範囲ではない。Quien²¹⁾は自験例同様に、前立腺 GS の白血病発症後に化学療法を施行し長期 CR を得た症例を報告しており、化学療法開始時期について文献上、明確な基準はない。

自験例では前立腺局所に放射線治療を行い症状改善認めたが、その後白血病を発症した。これは局所放射線療法のみでは GS 根治は難しいことを示唆している。自験例では GS 後に発症した白血病に対し寛解導入療法および地固め療法を行うことで、一度は完全寛解を得ており GS の治療には化学療法が必要と考えられる。しかし、完全寛解後20カ月目で再発し24カ月目に死亡しており、化学療法に感受性があるにも関わらず GS は予後不良な疾患である。このため、GS の治療にはより積極的な化学療法の必要性があると考ええる。GS は症例が少なく白血病発症前化学療法の有無と予後の関係を検討した報告はないが、自験例では白血病発症前化学療法を施行することで、より長い無病期間を得られた可能性はあると考えられた。

文 献

- 1) Byrd JC, Edenfield WJ, Shield DJ, et al.: Extramedullary myeloid cell tumor in acute nonlymphoblastic leukemia; a clinical review. *J Clin Oncol* **13**: 1800-1816, 1995
- 2) Meis JM, Butler JJ, Osborne BM, et al.: Granulocytic sarcoma in nonleukemic patient. *Cancer* **58**: 2697-2709, 1986
- 3) Neiman RS, Barcos M, Berard C, et al.: Granulocytic sarcoma: a clinicopathologic study of 61 biopsied cases. *Cancer* **48**: 1426-1437, 1981
- 4) 小原治枝, 西村真実, 林 央周, ほか: 急性骨髄性白血病 (M7) に合併した頭蓋内 granulocytic sarcoma の 1 例. *脳と神経* **58**: 797-801, 2006
- 5) 内田立身, 西原利男: 血液症候群 (Ⅲ) 造血器悪性腫瘍と類縁疾患, 腫瘍形成型急性骨髄性白血病, 骨髄芽細胞腫 (緑色腫). *日臨 別冊*: 180-182, 1998
- 6) Krause JR: Granulocytic sarcoma preceding acute leukemia: a report of six cases. *Cancer* **44**: 1017-1021, 1979
- 7) Muss HB and Moloney WC: Chloroma and other myeloblastic tumors. *Blood* **42**: 721-728, 1973
- 8) Lan TY, Lin DT, Tien HF, et al.: Prognostic factors of treatment outcomes in patients with granulocytic sarcoma. *Acta Haematol* **122**: 238-246, 2009
- 9) 倉橋信悟, 岩崎年宏, 鈴木一心, ほか: 高齢者急性骨髄性白血病に対する 3 & 7 寛解導入療法の治療成績. *癌と化療* **34**: 1617-1621, 2007
- 10) Yamauchi K and Yasuda M: 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
- 11) Miyawaki S, Sakamaki H, Ohtake S, et al.: A randomized, postremission comparison of four courses of standard-dose consolidation therapy without maintenance therapy versus three courses of standard-dose consolidation with maintenance therapy in adults with acute myeloid leukemia: the Japan Adult Leukemia Study Group AML 97 Study. *Cancer* **104**: 2726-2734, 2005
- 12) 赤松 稔, 竹下盛重, 大島孝一, ほか: 前立腺に初発した顆粒球肉腫の 1 例. *病院病理* **11**: 115, 1994
- 13) 小田完五, 小野利彦, 高橋 徹: 白血病の前立腺浸潤 (Leukemic Infiltration of Prostate). *日泌尿会誌* **58**: 632-636, 1967
- 14) Maruyama T, Yamamoto S, Nojima M, et al.: Extramedullary relapse of acute lymphoblastic leukemia in childhood to the prostate. *Int J Urol* **14**: 447-449, 2007
- 15) 熊谷正樹, 桜田隆司, 菅原知広, ほか: 頸部腫瘍を主訴とした顆粒球肉腫の 1 症例. *耳鼻咽喉* **68**: 501-504, 1996
- 16) 茅野秀一, 清水道生: 知っているのと役立つ外科病理の診断クルー eosinophilic myelocyte in granulocytic sarcoma (myeloid sarcoma). *病理と臨* **21**: 540-541, 2003
- 17) Ooi GC, Chim CS, Khong PL, et al.: Radiologic manifestations of granulocytic sarcoma in adult leukemia. *AJR Am J Roentgenol* **176**: 1427-1431, 2001
- 18) Chak LY, Sapozink MD and Cox RS: Extramedullary lesions in non-lymphocytic leukemia: results of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **9**: 1173-1176, 1983
- 19) Belis JA, Lizza EF, Kim JC, et al.: Acute leukemic infiltration of the prostate successful treatment with radiation. *Cancer* **51**: 2164-2167, 1983
- 20) Imrie KR, Kovacs MJ, Selby D, et al.: Isolated chloroma: the effect of early antileukemic therapy. *Ann Intern Med* **123**: 351-353, 1995
- 21) Quien ET, Wallach B, Sandhaus L, et al.: Primary extramedullary leukemia of the prostate: case report and review of the literature. *Am J Hematol* **53**: 267-271, 1996

(Received on January 14, 2010)
(Accepted on April 5, 2010)