

小脳出血を契機に発見された急性骨髄性白血病 (FAB分類のM4)の1例

奈良県救命救急センター

森本淳詞, 北岡 健, 辻本正之, 笹岡保典, 鎌田喜太郎

奈良県立医科大学第1内科学教室

橋本俊雄, 土肥和紘

A CASE OF ACUTE MYELOBLASTIC LEUKEMIA (M4) DETECTED FROM CEREBELLAR HEMORRHAGE

ATSUSHI MORIMOTO, TAKESHI KITAOKA, MASAYUKI TSUJIMOTO,
YASUNORI SASAOKA and KITARO KAMATA
Nara Prefectural Critical Care Medical Center

TOSHIO HASHIMOTO and KAZUHIRO DOHI
The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University
Received September 27, 1994

Abstract: A 41-year-old man was admitted to our hospital on November 10, 1993, complaining of sudden severe headache with vomiting followed by unconsciousness. Emergency brain CT showed massive hemorrhage in the right cerebellar hemisphere, obstructive hydrocephalus and a low density area in the brain stem secondary to compression. Laboratory findings at admission included a hematocrit level of 32.1%, leukocyte count of 109,000/ μ l with 42% consisting of blast cells, and a platelet count of 18,000/ μ l. The hemostatic tests were normal except for a prolonged bleeding time. Bone marrow aspiration demonstrated a nuclear cell count of 1,110,000/ μ l with 43.8% myeloblasts and 21.8% monocytes. Cerebrospinal fluid contained many blast cells. He was diagnosed as having acute myeloblastic leukemia (M4). Cases of AML detected from intracranial hemorrhage are extremely rare and, to the best of our knowledge, the present case is the first reported case of M4 detected from intracranial hemorrhage. Regarding the location of the hemorrhage, almost all cases with intracranial hemorrhage were detected from supratentorial hemorrhage, but the present case is the first reported case detected from cerebellar hemorrhage. The main cause of cerebellar hemorrhage in his case is considered to be invasion of blast cells to the vascular wall. Hyperleukocytosis and thrombocytopenia may have promoted the cerebellar hemorrhage in this case.

Index Terms

acute myeloblastic leukemia (M4), cerebellar hemorrhage, presenting symptom

はじめに

急性骨髄性白血病(AML)は、30から50%の高頻度で経過中に頭蓋内出血を合併するとされているが¹⁾²⁾³⁾⁴⁾、頭蓋内出血を契機に発見される症例の頻度は10%以内にとどまっており、小脳出血を契機に発見された症例の報告は見られない。また、French-American-British (FAB)分類⁵⁾のM4に該当するAMLの症例が頭蓋内出血を契機に発見されたという報告もない。今回著者らは、小脳出血を契機に発見されたM4の1例を経験したので、臨床経過と発症機序を中心に若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：41歳，男性，会社員。

主訴：意識障害。

既往歴：特記することはない。

家族歴：特記することはない。

現病歴：平成4年9月頃から両下肢に暗紫赤色で粟粒大の皮疹を自覚していた。11月9日午後8時頃から激しい頭痛が出現し、10日午後7時頃から嘔吐と傾眠傾向が加わったためにA病院を受診した。同院で施行したCT検査から小脳出血と診断され、奈良県救命救急センターに搬入された。

入院時現症：身長165cm，体重56kg。意識レベルはJapan Coma Scaleの200。瞳孔は正円等大で、径が3mmである。対光反射は鈍麻。血圧は180/70mmHg，脈拍は120/分，体温は37.2度。結膜は軽度貧血様であるが、黄染はみられない。表在リンパ節は触知しない。心音は純で、呼吸音も清である。腹部は平坦，軟で、肝・脾・腎は触知しない。口蓋扁桃の腫大や歯肉の腫張は認められないが、両下肢および前胸部に粟粒大の紫斑が多数認められる。

入院時検査成績：血液学的検査では、白血球数は109,000/ μ lの著増を示しており、しかも芽球が白血球分画の42%を占めていた。さらに大球性色素性貧血と高度の血小板減少が認められた。生化学検査では、T-Bilは1.2mg/dl，LDHは1,375IU/lであり、いずれも上昇していた。一方、T-cholは112mg/dl，Cho-Eは0.5 Δ pHであり、いずれも低下していた。血清リゾチーム値は70.8 μ g/dl，尿中リゾチーム値は6.4 μ g/dlであり、いずれも上昇していた。凝血学的格査は、出血時間が30分以上に延長していたが、汎血管内凝固症候群(DIC)に関しては、厚生省DIC研究班の診断基準⁶⁾を満たさなかった。骨髄像では、有核細胞数1,110,000/ μ lの著増を示して

おり、白血球分画では骨髄芽球が43.8%、単芽球を含めた単球が21.8%を占めていた(Fig. 1)。白血球の細胞表面抗原分析ではCD13，CD14，CD33陽性細胞の比率が上昇しており、単球系および骨髄系の芽球増殖が示唆された。加えて、芽球はAuer小体が陽性、ペルオキシダーゼ染色も陽性であり、かつ、エステラーゼ染色で芽球が特異的、非特異的染色ともに陽性であることから、本例はFAB分類のM4と診断した(Table 1)。さらに、髄液所見では、750mg/dl以上の蛋白増加、21mg/dlの糖低下、および、多数の芽球が認められた。

頭部CT検査では、右の小脳橋角部を中心に出血が認められ、さらに閉塞性水頭症を示唆する所見と脳幹部に血腫の圧迫によると思われる低吸収域が認められた(Fig. 2)。

入院後経過：出血傾向が高度であったために治療は保存的にしか実施しえず、来院約3時間後には瞳孔の散大とともに対光反射と自発呼吸が消失した。以後の治療も保存的に終始しており、第3病日に呼吸不全で死亡した。なお、病理解剖は家族の同意が得られなかった。

考 察

1. AMLにおける頭蓋内出血の合併頻度

前述したように、AMLの経過中に頭蓋内出血を高頻度に合併することは、周知の事実である。なかでもFAB分類のM3は、症例の約60%が経過中にDICに併発して頭蓋内出血を合併するとされている²⁾³⁾⁷⁾。また、頭蓋内出血は、M3の他にM7では症例の30—80%に、ついで、M1とM2では20—30%に合併するとされている。一方、M4での合併は10%以下の低頻度とされている⁸⁾。

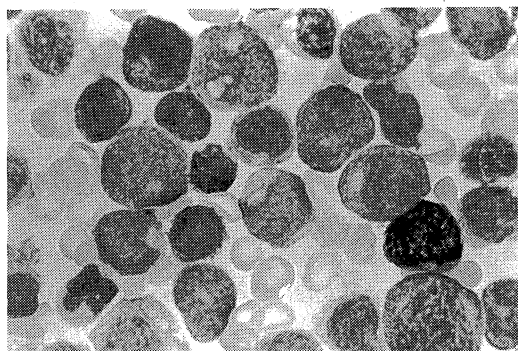


Fig. 1. Bone marrow smear showing marked increase both myeloblasts and monoblasts associated with Auer body ($\times 1,000$, Wright-Giemsa stain).

また、頭蓋内出血は白血病の末期に併発するのが一般的であり、頭蓋内出血を契機に発見される症例は少ないのが通例のようである²⁾³⁾。頭蓋内出血を契機に発見されたAMLの本邦例は、著者らが検索しえた限りでは、Table 2のように自験例を含めて5例に過ぎない⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。とりわけ、頭蓋内出血を契機に発見されたM4の報告はなく、自験例が本邦第1例目といえる。

2. 頭蓋内出血の場所

AMLによる頭蓋内出血は脳内出血、クモ膜下出血、硬

膜下血腫の占める割合が多く、そのいずれかがAMLの約30から50%の症例に併発するとされている¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。脳内出血については、一般に大脳半球の皮質下白質内出血(大葉性出血)の頻度が高く、しかも前頭葉に高い傾向にある²⁾³⁾。一方、小脳出血については、小脳出血単独の合併例は数%の低頻度であり、大脳半球の皮質下出血を併せた多発性脳内出血の合併例を含めても約20%に過ぎない。頭蓋内出血を契機に発見された本邦例についても、Table 2に示すように自験例以外は全例がテント上出血を契機に発見されている。つまり、自験例は小脳橋角部での出血で発見された本邦第1例目といえよう。

3. 頭蓋内出血の発症機序

Table 1. Laboratory data on admission

〈Urinalysis〉		〈Cytochemistry of leukemic cells〉	
Protein	(2+)	Peroxidase	(+)
Glucose	(1+)	Esterase	α-NB (+)
Occult blood	(3+)		N-ASD (+)
〈Stool〉		〈Hemostasis〉	
Occult blood	(-)	PT	15.6 sec
〈Hematology〉		aPTT	51.4 sec
RBC	271 × 10 ⁴ / μl	Fib	242 mg/dl
Hb	9.2 g/dl	AT-III	29.7 mg/dl
Ht	32.1 %	FDP	3.07 μg/dl
WBC	109,000 / μl	〈Bone marrow picture〉	
Plt	1.8 × 10 ⁴ / μl	NCC	111 × 10 ⁴ / μl
〈Biochemistry〉		Myeloblast	43.8 %
T-Bil	1.2 lg/dl	Promyel	1.4 %
TTT	2 KU	Myel	2.4 %
ZTT	7 KU	Met	2.0 %
GOT	25 HU/l	Stab	2.3 %
GPT	13 IU/l	Seg	1.0 %
ALP	148 IU/l	Eos	0.3 %
LDH	1375 IU/l	Bas	0.0 %
BUN	10 mg/dl	Lym	4.2 %
Cr	0.8 mg/dl	Mono	21.8 %
TP	8.2 g/dl	Erythroblast	20.0 %
T-chol	112 mg/dl	Megakaryocyte	(+)
UA	6.8 mg/dl	〈Surface markers of leukemic cells〉	
Na	141 mEq/l	CD13	77.2 %
K	3.8 mEq/l	CD14	70.3 %
Cl	109 mEq/l	CD33	85.2 %
S-lysozyme	70.8 mg/ml		
U-lysozyme	6.4 mg/dl		

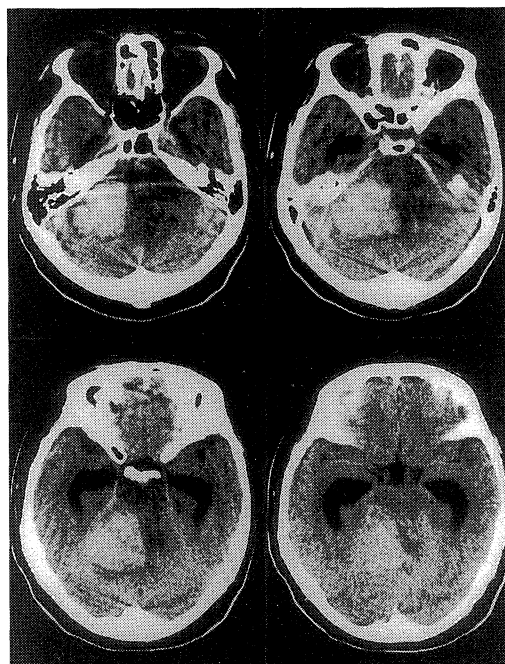


Fig. 2. CT scans obtained on admission, showed massive hemorrhage in the right cerebellum, obstructive hydrocephalus and a low density area in the brain stem secondary to compression.

Table 2. Reported cases of AML detected from intracranial hemorrhage in the literature

Reference	Age	Sex	FAB classification	Location of hemorrhage	Presence of DIC
Akutsu, et al ⁹⁾	43	F	M3	SAH, Temporal	(+)
Taniguchi, et al ¹⁰⁾	16	F	M1	Temporal, Frontal	(-)
Yabumoto, et al ⁴⁾	19	F	M1	Temporal	(-)
Takayanagi, et al ¹¹⁾	64	M	M3	Temporal	(-)
Present case	41	M	M4	Cerebellum	(-)

頭蓋内出血の原因は、DICの合併が最も高頻度である。M3は約60%が経過中に頭蓋内出血を併発しており、その原因が前述した高率に合併するDICであるとされている。DIC以外の原因としては、血管壁が芽球の直接浸潤によって脆弱化する³⁾¹²⁾、高白血球血症(hyperleukocytosis)に認められる血管内圧の上昇と血管透過性の亢進⁹⁾¹³⁾、血小板減少⁸⁾¹⁴⁾¹⁵⁾があげられる。それ以外の機序として、凝固因子の異常¹⁴⁾、内皮細胞の脂肪変性¹⁶⁾などの関与も報告されている。

本例では髄液中に多数の芽球が検出されていたこと、また、AMLのなかでもM4は中枢神経系への浸潤傾向が強いとされていること⁵⁾より、本例における小脳出血の機序は、芽球の血管壁への浸潤が主因と考えられる。また、10万/ μ l以上の高白血球血症では、血液粘度の上昇¹⁷⁾、核蛋白代謝の亢進に伴う代謝産物の増加²⁾³⁾、白血球小体の形成による小動静脈レベルでの血管内腔の閉塞と内皮細胞の膨化に起因する血管透過性の亢進と血管内圧の上昇が出現する⁸⁾と報告されている。さらに、血小板数が6万/ μ l以下の場合には頭蓋内出血の危険性が高く⁸⁾、2万/ μ l以下ではさらに危険性を増すとされている¹⁵⁾。本例は、白血球数が109,000/ μ lの著増、血小板数が18,000/ μ lの著減を示していた。つまり、本例における小脳出血の原因は、芽球の前下小脳動脈、上小脳動脈の血管壁への浸潤から血管壁の脆弱化を招来したことが主体と推測されるが、高白血球血症や血小板減少も脆弱化した血管壁を破綻させる助長因子になったものと推測される。

結 語

小脳出血を契機に発見されたAML(FAB分類のM4)の稀な症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Wending, L. M., Cromwell, L. D. and Latchaw, R. E.: Computed tomography of intracerebral leukemic masses. *AJR.* 132: 217-220, 1979.
- 2) 羽生春夫, 勝沼英字, 吉村正博: 白血病における頭蓋内出血—とくに発生機序に関して. *神経内科* 25: 101-108, 1986.
- 3) 広瀬源二郎: 白血病と脳内出血. *Clin. Neurosci.* 7: 285-287, 1987.
- 4) 藪本充雄, 龍神幸明, 今栄信治, 亀井一郎, 岩本宗久, 栗山 剛, 杉本直紀, 静木厚三: 多発性脳出血で初発した急性骨髄芽球性白血病の1症例. *脳神経外科* 17: 567-571, 1989.
- 5) 朝長万佐男: 白血病の病型分類. *日内会誌.* 81: 991-998, 1992.
- 6) 前川 正: DICの診断. *治療* 63: 783-791, 1981.
- 7) 宮坂 周, 西村 淳, 江尻和夫, 小平隆太郎, 藤田之彦, 淵上達夫, 大久保修, 内海康文, 大國真彦: 頭蓋内出血の予後について. *日小児放線研会誌.* 5: 44-45, 1989.
- 8) Groch, S. N., Sayre, G. P. and Heck, F. J.: Cerebral hemorrhage in leukemia. *Arch. Neural.* 2: 439-451, 1960.
- 9) 阿久津美百生, 加納康彦, 岡田 宗, 坂田洋一: 脳出血で発症し完全寛解に入ったAPLの1例. *臨血.* 29: 429, 1987.
- 10) 谷口千恵, 許 泰一, 土肥博雄: 脳出血による意識障害を初症状として寛解に入ったAMLの1例. *日血会誌.* 51: 650, 1988.
- 11) 青柳徹哉, 木下智雄, 三田村忠行, 竹谷虎雄: 脳出血を契機に発見された急性前骨髄性白血病の一例. *交通医.* 44: 41, 1990.
- 12) 青山 弘, 森 亘: 白血病性輸状出血. *神経内科* 23: 409-411, 1985.
- 13) Dearth, J. C., Fountain, K. S. and Smithson, W. A.: Extreme leukemic leukocytosis (Blast crisis) in childhood. *Mayo Clin Proc.* 53: 207-211, 1978.
- 14) Siverstain, A.: Intracranial hemorrhage in patients with bleeding tendencies. *Neurology* 11: 310-317, 1961.
- 15) Nieri, R. L., Burgert, E. O. Jr. and Grrover, R. V.: Central-nervous-system complications of leukemia. *Mayo Clin. Proc.* 43: 70-79, 1968.
- 16) Wald, B. R., Heisel, M. A. and Ortega, J. A.: Frequency of early death in children with acute leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Cancer* 50: 150-153, 1982.
- 17) Phair, J. P., Anderson, R. E. and Namiki, H.: The central nervous system in leukemia. *Ann. Intern. Med.* 61: 863-867, 1964.