乳突炎様症状で発症した腫瘍形成性骨髄性白血病例

神谷恵理子・竹内 英二*・北野 博也*
櫻井 弘徳・鈴木 幹男・矢沢代四郎

A Case of Granulocytic Sarcoma (Chloroma) with
Acute Mastoiditis

Eriko Kamiya, Hironori Sakurai, Mikio Suzuki and Yoshiro Yazawa

(Shiga University of Medical Science)

Eiji Takeuchi and Hiroya Kitano

(Tottori University School of Medicine)

We report a case of Granulocytic Sarcoma (chloroma) with acute mastoiditis in a 14-year-old male. The patient was brought to our clinic because of left facial nerve palsy and acute bilateral otitis media. He was diagnosed as having acute mastoiditis, and underwent left mastoidectomy. One week later, however, leukocytes increased and the wound did not heal. A mass lesion in the mastoid was detected on MRI. We biopsied the mastoid and found Granulocytic Sarcoma (chloroma). Thereafter, the patient underwent chemo- and radiation therapy, but died due to the general deterioration of his condition. In this case, pathological examination and MRI were useful for establishing the final diagnosis.

Key words : granulocytic sarcoma, mastoiditis, leukemia, MRI

はじめに

腫瘍形成性の急性骨髄性白血病は緑色腫 (chloroma) とも呼ばれ、その腫瘍は骨・骨髄・縦隔・皮膚・乳房などに発生する¹⁾。今回われわれは、急性乳突炎様症状を呈して発症し、診断に難渋した腫瘍形成性の急性骨髄性白血病の1症例を経験したので報告する。

症 例

症例：14歳，男児。

主訴：左耳漏，左顔面神経麻痺。

家族歴・既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成13年6月初旬より左耳痛を認めるも放置していた。7月初旬，近医にて外耳炎の診断のもと抗生物質等の内服を開始され，耳痛は軽減したが持続してい

た。7月8日に左顔面神経麻痺が出現し，9日に急性乳突炎の疑いにて当科紹介受診となった。

局所所見：左外耳道の腫脹，左耳漏が著明で鼓膜は観察できなかった。耳介後部の腫脹および左顔面神経麻痺を認めた (図1)。

検査所見：血液検査で白血球 7200/ μ l, CRP 1.2 mg/dl, 体温 37.8°C と軽度の炎症所見を認めた以外異常はなかった。顔面神経スコアは40点法で4点，聴力は左混合性難聴を示した。CTでは，左乳突蜂巣の発育は良好であるが含気はほとんど認めず，乳突洞・顔面神経管・外耳道等の骨破壊像は認められなかった (図2)。耳漏に対する細菌検査では黄色ブドウ球菌 (MSSA) が検出された。

経過①：急性乳突炎とそれに伴う顔面神経麻痺と考え，

図1 術前局所所見（左後方）
耳介後部の腫脹を認める（矢印）。

図3 病理組織学的所見（HE 染色，×100）
肉芽組織のなかに好酸球，リンパ球等炎症細胞の浸潤を認める。

図2 CT 所見（単純）
矢印は隔壁が保たれている乳突蜂巣を示す。

7月9日に即日入院の上，抗生物質投与と顔面神経麻痺に対するステロイド投与を開始した。症状不変のため，感染源除去目的にて7月12日全身麻酔下に左乳突削開術を施行した。

手術所見①：乳突洞内は肉芽組織で充満しており，膿は少量であった。

病理組織学的所見：手術的に採取した乳突洞内組織の病理組織学的所見では，肉芽組織と好酸球およびリンパ球等の浸潤がみられるのみであった（図3）。

経過②：術後7月16日にCRPは正常値となり，発熱も認めず，顔面神経麻痺は改善傾向が認められた（10/40点）。特に異常所見を認めず経過していたが，7月23日

頃より左頸部の軽度腫脹と創部の治癒遷延を認め，血液検査では白血球 $13,000/\mu\text{l}$ ，CRP 0.6 mg/dl と炎症反応が再上昇した。7月26日，頸部超音波検査にて左リンパ節腫脹を認め，精査のために頭部と頸部のMRIを施行した。左側頭骨を中心に耳下腺部にかけてT1強調画像ではやや高信号，T2ではやや低信号，T1 Gd造影強調画像で著明に増強される辺縁不明瞭な病変が認められ，冠状断では頭蓋内の硬膜に沿って側頭葉から小脳にかけて広範囲に広がる病変が認められた（図4）。MRI所見と頸部の腫脹や創部の治癒が遷延していることなどから腫瘍の可能性や粘稠度の高い硬膜下膿瘍を考慮し，7月28日全身麻酔下にて頸部リンパ節生検と，生検を兼ねた再度の乳突削開術を行った。

手術所見②：創部を開放したところ，膿汁の流出は認められず肉芽組織があるのみで，肉芽組織が乳突洞から頭蓋内へ広がっていったと思われる中頭蓋窩および後頭蓋窩の骨欠損部を認めた（図5）。

経過③：乳突洞内の骨欠損部から採取した肉芽組織の病理組織検査では，核が不整形に腫大した腫瘍細胞がびまん性に組織間隙をつたって増殖しており，胞体に好酸性顆粒を持つ異形細胞も散見され，悪性リンパ腫が疑われた。当院小児科に転科の上，骨髓穿刺等精密検査を施行すると，腫瘍形成性の急性骨髄性白血病と診断され（図6）化学療法が施行された。小児科転科後の精査で同様の腫瘍が腹腔内にも認められたが，化学療法施行後約1ヵ月で腫瘍は縮小し，血液中の骨髓芽球も消失した。

1回目の手術時に採取した標本で，後に免疫染色にて

図4 MRI所見（左：T1強調画像，右：T1Gd造影強調画像）

左側頭骨を中心に耳下腺部にかけて造影にて著明に増強される病変を認める（矢印）。

図5 術中所見

肉芽組織の広がりを知る。矢印は骨融解により頭蓋内へ浸潤したルートを示す。

精査したところ未熟な骨髄芽球が認められた（図7）。さらに2回目の手術当日の血液検査にても骨髄芽球が検出された。

その後しばらくは経過良好であったが、腹腔内に再発腫瘍を認めたため化学療法や放射線治療で経過観察し、再発寛解を繰り返していた。しかし、治療効果が得られず状態悪化で平成15年2月に死亡した。

考 察

腫瘍形成性骨髄性白血病は、緑色腫（chloroma）や顆

粒球肉腫（granulocytic sarcoma）ともいわれ、骨髄細胞由来の腫瘍形成性腫瘍と定義される。組織学的には構造細胞が白血病性骨髄芽球や一部成熟した顆粒球系細胞からなる²⁾。緑色腫とはKing³⁾によって1853年に唱えられ、腫瘍が空気に触れると緑色を呈することからこの名が付けられた。

診断は、細胞組織学的所見と免疫組織学的所見によることが多い。免疫染色においては、顆粒球系細胞に特徴的であるペルオキシダーゼや好中球系細胞に特異的であるクロロアセテートエステラーゼが陽性であることや、

図 6 病理組織学的所見（免疫染色，×400）
髄液中に白血病細胞の浸潤を認める。

図 7 病理組織学的所見（免疫染色，×400）
免疫染色にて未熟な骨髄芽球を認める。

顆粒球系表面マーカーが陽性であることなど骨髓系由来の細胞を確認した上で確定診断が得られる⁴⁾。また、白血病像を呈する末梢血像や骨髓所見も重要な診断材料である。乳突削開などによる生検にて確定診断が得られることも多いが^{5)～9)}，より侵襲の少ない方法として鼓室内貯留液による細胞診も有用であるとの報告もある¹⁰⁾。今回の症例では、乳突洞内腫瘍の免疫染色で、骨髓系由来の細胞に陽性である MAC387 にて陽性、また髄液中にも、ペルオキシダーゼ陽性である腫瘍細胞が認められた。

死後に採取された側頭骨病理組織学的所見では、中耳・内耳ともに白血病細胞の浸潤と出血が認められており、また浸潤の形式として蝸牛神経および前庭神経に沿って内耳の外リンパ腔に達したり骨膜から直接ハーヴァース管を経て骨膜に達して限局性増殖もきたしたものが大半であると報告されている^{11)～13)}。

腫瘍は種々の臓器に発生する可能性があり、特に縦隔・皮膚・骨・リンパ節に多く¹⁾²⁾¹⁴⁾，骨のなかでは、脊椎骨、肋骨、胸骨、頭蓋、大腿骨に多いとされる¹⁴⁾。この腫瘍による局所病変が白血病の初期症状を出現させることもあり、その時点で末梢血に異常のないことも多いが、半数以上の患者は数ヵ月以内に急性骨髄性白血病を発症するとされる。また、腫瘍形成の時期によって臨床的経過から 3 型に分類されている²⁾。1 型は臨床的に白血病が認められない症例に本症がみられ、急性骨髄性白血病の前兆と考えられる場合。2 型は慢性骨髄性白血病や他の骨髓増殖性疾患に伴う場合。3 型は急性骨髄性白血病に合併している場合で、剖検時に発見されることも多い。自験例は 1 型であり、このパターンは他の全身的な症状がないために見逃されやすく、手遅れとなることも少なくない^{8)15)～17)}。

白血病患者が耳症状を呈する頻度は少なくない。野々村ら¹⁸⁾は、白血病の経過中には 20% 前後の頻度で耳症状が出現し、白血病と診断される前に耳症状を呈するものが 5～10% あるものと考えられると述べている。Druss¹⁹⁾によると 148 人の白血病患者のうち 25 人 (16.9%) に耳症状を呈したとしており、その症状としては、難聴・耳鳴・眩暈・耳痛・耳漏・耳閉感および顔面神経麻痺としている。自験例でも同様に、耳漏と顔面神経麻痺をきたしており、白血病の前駆症状であったと思われる。

これらの発症する機序としては、白血病細胞の神経や骨への浸潤、出血傾向による内耳や中耳の出血、さらに顆粒球減少・未熟白血球増加・化学療法などによる免疫不全による感染が考えられる^{4)6)16)18)20)～22)}。

鑑別疾患としては悪性リンパ腫があり、病理学者にとっても診断が困難であることが多いとされている²⁾。自験例でも 1 回目の生検では炎症性細胞のみと診断され、2 回目も当初は悪性リンパ腫の疑いが強かったが、免疫染色にて骨髄性白血病と診断された。

CT や MRI 等の画像診断においてはこの疾患に特有のものではなく、一般に充実性の腫瘍像や肉芽・浸出液と同様の強調像を呈する。CT においては骨破壊を認め

ず、乳突蜂巣の隔壁もよく保たれている場合が多い^{4)~6)9)10)20)23)}。Almadori ら²⁴⁾は感染と腫瘍の違いを対比でき簡便さも考慮して、CTが有用であると述べているが、自験例ではより詳しい軟部組織像が得られたという点でMRIが有用であった。

治療については、急性骨髄性白血病の初発症例と同様に化学療法による寛解導入療法が行われる。近年放射線治療が非常に有効との報告があり、化学療法にて完全寛解が得られた後、局所に対しては放射線治療を追加することが多い¹⁰⁾²¹⁾。自験例でも初めに化学療法を施行し寛解が得られ、腹腔内腫瘍に対しては放射線治療を追加した。

予後については一般に不良であり、熊谷ら⁴⁾は、本疾患の44%が5ヵ月から2年以内に急性転化すると報告している。

今回の症例において、われわれはまず急性乳突炎と診断した。通常の急性乳突炎の経過では、主に急性中耳炎に伴う耳痛・耳漏・発熱から始まり、炎症が進むにつれて耳介後部や外耳道後壁の発赤・腫脹がみられ、さらに重症化すると顔面神経麻痺や髄膜炎、脳膿瘍を呈することもある。画像所見では、乳突洞・乳突蜂巣全体にびまん性炎症性陰影を認め、蜂巣の隔壁は融解・消失する²⁾。これらと比較して自験例の経過を一見すると通常の乳突炎と同様の所見であるが、異なる点としてCTにて骨破壊を認めなかったこと、MRIにてT1で高信号、T2で低信号であり通常の膿瘍ではなく、腫瘍性病変の所見を呈していたことが挙げられる。また術中所見においては、急性症状を呈しているにもかかわらず、乳突洞内に膿汁があまり認められずに肉芽形成が著明であったことが挙げられる。身体所見においては、耳介後部の腫脹が触診上やや硬であったこと、創部の治癒遷延がみられたこと、頸部の腫脹がみられたことなどが挙げられる。今回の症例においては、悪性腫瘍疾患も念頭におき、リンパ腫や白血病などの血液疾患も考慮した免疫染色も含めた病理検査をすすめるなどの適切な精査が早期より必要であったと思われる。

まとめ

急性乳突炎様症状を呈して発症した腫瘍形成性骨髄性白血病の1症例を報告した。

抗生剤投与に不応の重症乳突炎や、CT等画像所見で乳突蜂巣の隔壁が保たれ、全身的炎症所見に反して、乳

突洞内に膿瘍形成よりも肉芽形成が著明な例などの通常とやや異なるような所見や経過を呈している乳突炎においては、本疾患の可能性も考慮し、MRIや免疫組織も含めた病理組織検査を施行して適切な診断が必要となることを痛感した。

参考文献

- 1) 長尾忠美, 上村致信, 土岐博信, 他: 腫瘍形成性白血病の治療に関する臨床的研究. 臨床血液 16 : 19 ~ 24, 1975.
- 2) 内田立身, 西原利男: 骨髄芽細胞腫(緑色腫). 別冊日本臨床 領域別症候群 22 : 180 ~ 182, 1998.
- 3) King A : A case of chloroma. Mon J Med 17 : 97, 1853.
- 4) 熊谷正樹, 桜田隆司, 菅原知広, 他: 頸部腫瘍を主訴とした顆粒球肉腫の1症例. 耳喉頭頸 68 : 501 ~ 504, 1996.
- 5) 吉原重光, 行木英生: 側頭骨蜂巣に浸潤を示した急性骨髄性白血病の1例. 臨床耳科 15 : 202, 1988.
- 6) 工藤裕弘, 深谷 卓: 急性骨髄性白血病の完全寛解期に顔面神経麻痺・内耳障害を呈した1症例. 臨床耳科 13 : 488 ~ 489, 1986.
- 7) Thompson DH, Ross DG and Reid JW : Granulocytic sarcoma (chloroma) initially seen as acute mastoiditis. Arch Otolaryngol 108 : 388 ~ 391, 1982.
- 8) Chapman P and Johnson SA : Mastoid chloroma as relapse in acute myeloid leukaemia. J Laryngol Otol 94 : 1423 ~ 1427, 1980.
- 9) 加藤洋子, 飯野ゆき子, 鳥山 稔: 難聴と顔面神経麻痺を来した急性骨髄性白血病症例. 臨床耳科 16 : 190, 1989.
- 10) 間口四郎, 田淵伴秀, 熊谷雅彦, 他: 白血病の側頭骨浸潤一鼓室内貯留液細胞診の有用性一. 日耳鼻 93:1320~1327, 1990.
- 11) 斉藤龍介, 井口郁雄, 末広倫雄, 他: 顔面神経麻痺と難聴を呈した白血病症例の側頭骨病理所見. 臨床耳科 14 : 384 ~ 385, 1987.
- 12) 野村恭也, 平出文久: 乳様突起炎・迷路炎・顔面神経麻痺を併発した急性骨髄性白血病例. 耳鼻 21:584 ~ 588, 1975.
- 13) 小島 瑞: 腫瘍形成性白血病. 日本血液学会雑誌 26 : 62 ~ 68, 1963.
- 14) 栗田宗次: 腫瘍形成性白血病について. 臨床血液 23 : 433 ~ 440, 1982.
- 15) 竹山 勇, 小津雷助, 磯貝 豊, 他: 急性中耳炎および顔面神経麻痺を初発症状とした急性骨髄性白血病の1例. 耳喉 45 : 413 ~ 421, 1973.
- 16) 大蔵眞一, 加我君孝: 難聴を呈した白血病4症例の側頭骨病理. Audiology Japan 34 : 104 ~ 109, 1991.
- 17) 奥 常幸, 斉藤政隆, 新関泰夫, 他: 顔面神経麻痺を初発症状とした急性骨髄性白血病の1例. 臨床耳科 13 : 486 ~ 487, 1986.

- 18) 野々村直文, 大竹欣哉 : 耳症状を呈した白血病の 2 症例. 耳鼻臨床 77 : 779 ~ 784, 1984.
- 19) Druss JG : Aural manifestations of leukemia. Arch Otolaryngol 42 : 267 ~ 274, 1945.
- 20) 堀江 貴, 中島香代子 : 耳科学的症状を観察した急性骨髄性白血病 (AML) の 2 例. 臨床耳科 13 : 484 ~ 485, 1986.
- 21) 西野 宏, 平出文久, 森田 守 : 放射線照射が奏功した急性骨髄性白血病の側頭骨浸潤症例. 臨床耳科 15 : 203, 1988.
- 22) 藤波 彰, 中西康詞, 阪田まり子, 他 : 治療中止 5 年後に突発性難聴を発症した急性骨髄性白血病. 小児内科 26 : 119 ~ 122, 1994.
- 23) 飯田祐起子, 工藤葉子, 杉尾雄一郎, 他 : 耳科的諸症状を呈した急性骨髄性白血病例. 耳鼻臨床 91 : 477 ~ 482, 1998.
- 24) Almadori G, Del Ninno M, Cadoni G, et al. : Facial nerve paralysis in acute otomastoiditis as presenting symptom of FAB M2, T8; 21 leukemic relapse: case report and review of the literature. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 36 : 45 ~ 52, 1996.

原稿受付 : 平成16年 4 月21日
原稿採択 : 平成16年 7 月14日
別刷請求先 : 神谷恵理子
〒522-8539 滋賀県彦根市八坂町1882
彦根市立病院耳鼻咽喉科