

急性前骨髄球性白血病の完全寛解後に中枢神経播種をきたした1例

蓮池 裕平¹⁾ 山口 浩司¹⁾ 三井 秀紀²⁾
西川 嘉郎¹⁾ 須貝 文宣^{1)*}

要旨：症例は70歳女性である。急性前骨髄球性白血病（acute promyelocytic leukemia; APL）の完全寛解後に、左三角筋、右手内筋、両下肢の筋力低下と、右大腿外側および両下肢遠位の異常感覚が出現した。末梢血では異型細胞は検出されなかったが、髄液中に前骨髄球を、造影MRIでは脊髄多発性病変をみとめた。末梢神経伝導検査では下肢優位の伝導異常をみとめ、髄腔内化学療法・全脊髄照射後に神経症状が完全に消失したことからAPLの髄膜播種および神経根近傍への浸潤を疑った。APLの中枢神経播種は稀であるが、何らかの神経症状が出現した場合は早急な精査加療が必要である。

（臨床神経 2016;56:273-276）

Key words：急性前骨髄球性白血病，中枢神経播種，全トランス型レチノイン酸

はじめに

急性前骨髄球性白血病（acute promyelocytic leukemia; APL）は急性骨髄性白血病（acute myelocytic leukemia; AML）の10～15%を占め¹⁾、遺伝子相互転座 t(15;17)(q22;q21)によるPML-RARA融合遺伝子が特徴的である。全トランス型レチノイン酸（all-trans retinoic acid; ATRA）の導入により完全寛解率と無再発長期生存率が劇的に改善した¹⁾。従来、APLは骨髄外再発が少なかったが、ATRA導入後に髄腔内再発例が増加している²⁾。今回、APLの完全寛解後に中枢神経播種を起こした1例を経験したので報告する。

症 例

患者：70歳，女性

主訴：両下肢脱力，右大腿外側部痛

既往歴：66歳 胸腰椎圧迫骨折（Th12 および L1）。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：胸腰椎圧迫骨折にて当院整形外科で経過観察中に、2012年3月採血にて芽球出現，同年5月，骨髄穿刺にて前骨髄球をみとめ，当院血液内科にてAPLと診断された。ATRAを中心とした化学療法により一旦完全寛解（CR）となるも2013年8月に強直間代発作を起こした。頭部造影MRIおよび髄液細胞診から，くも膜浸潤と診断され（Fig. 1A），髄注化学療法（methotrexate; MTX + cytarabine; AraC）と全脳

照射（30 Gy）を受けた。再検した頭部単純MRIおよび髄液細胞診では異常所見なく，骨髄穿刺ではRARAのsplit signalは陰性でありCRと判断した。同年11月に右大腿外側部痛，2014年1月から両下肢脱力，右手の筋力低下を自覚し当院神経内科紹介となった。

神経内科初診時現症（2014年1月）：身長148 cm，体重35 kg。血圧110/68 mmHg，脈拍60/分・整，体温36.9°C。一般身体所見では異常をみとめなかった。神経学的所見では，意識清明で，髄膜刺激徴候および脳神経系の異常はなかった。徒手筋力試験では，左三角筋4-，右円回内筋，右側手根伸筋・屈筋5，右浅指屈筋・深指屈筋4，右小指外転筋および短母指外転筋4-，下肢は全般に3と低下していた。両側とも膝蓋腱・アキレス腱は減弱し，足底病的反射は陰性であった。両上肢には感覚障害はなく，両側足底（右側優位）および両側下腿外側に表在覚鈍麻，右大腿外側部に異常感覚（疼痛）があった。両側とも母趾関節位置覚および足首内顆振動覚（右0秒・左6秒）は低下していた。Mann 肢位・片足立ちは困難であったが，指鼻試験・踵膝試験は正常で，Romberg 徴候は陰性であった。

検査所見：採血では，汎血球減少（WBC 1,840/ μ l，Hb 10.6 g/dl，Plt 4.7×10^4 / μ l）を認めたが，異型細胞および一般生化学的異常はなく，血清抗核抗体は陰性，血中アンギオテンシン変換酵素活性は正常範囲内であった。梅毒血清反応，抗HTLV-1抗体，および抗HIV抗体は陰性であった。髄液検査では，細胞数284/ μ l（単核球15/ μ l，多核球0/ μ l，前骨髄球269/ μ l），蛋

*Corresponding author: 国家公務員共済組合連合会大手前病院神経内科 [〒 540-0008 大阪府大阪市中央区大手前 1-5-34]

¹⁾ 国家公務員共済組合連合会大手前病院神経内科

²⁾ 国家公務員共済組合連合会大手前病院血液内科

(Received October 19, 2015; Accepted February 5, 2016; Published online in J-STAGE on March 30, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000833

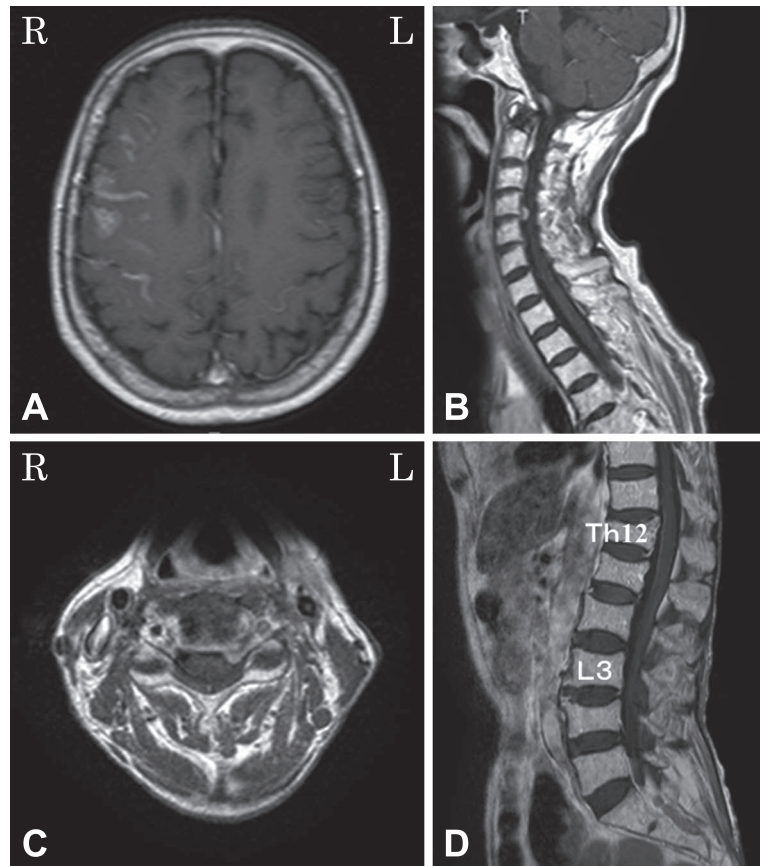


Fig. 1 Brain and spine MRI findings.

A: T₁ weighted image with gadolinium enhancement (axial, 1.5 T; TR 698.55 ms, TE 12.0 ms) of the brain at the first admission shows focal meningeal enhancement in the right parietal lobe. B–D: T₁ weighted images with gadolinium enhancement of the spine at the second admission; sagittal cervical spine (1.5 T; TR 500 ms, TE 16.0 ms, FA 90°) (B), axial cervical spine at C4 level (1.5 T; TR 475 ms, TE 11.5 ms, FA 90°) (C), and sagittal lumbar spine (1.5 T; TR 590 ms, TE 10.0 ms, FA 90°) (D). B, C: a left-sided intradural/extramedullary lesion with enhancement at C4 level. D: abnormally enhanced lesions are shown; anterior and posterior surface at Th10-L1, and intradural/extramedullary lesion at L3.

Table 1 Nerve conduction studies.

MCS	CMAP (mV)	MCV (m/s)	F-wave	
			latency (ms)	occurrence (%)
Rt. Median	4.9	44.1	29.7	6
Rt. Ulnar	9.7	48.6	30.1	50
Rt. Peroneal	1.0	38.6	46.6	25
Rt. Posterior tibial	8.9	38.5	n.e.	n.e.
SCS	SNAP (μV)	SCV (m/s)		
Rt. Median	12.6	42.9		
Rt. Ulnar	13.1	45.9		
Rt. Sural	n.e.	n.e.		

MCS: motor nerve conduction study, CMAP: compound muscle action potential, MCV: motor conduction velocity, SCS: sensory nerve conduction study, SNAP: sensory nerve action potential, SCV: sensory conduction velocity, n.e.: not evoked.

白 192 mg/dl, 糖 53 mg/dl (同時血糖 103 mg/dl) と前骨髄球を中心とした細胞数ならびに蛋白上昇をみとめた。骨髄穿刺では低形成で, APL 細胞はなく, FISH (fluorescence in situ hybridization) では髄液・骨髄ともに PML-RARA 融合遺伝子を見とめなかった。

脊髄造影 MRI では, 硬膜内髄外に C4 左側と Th10 から L1 および L3 に造影効果をともなう異常信号域をみとめた (Fig. 1B ~D)。右上下肢の神経伝導検査では, 運動神経伝導速度低下, 複合運動活動電位振幅低下, F 波潜時遅延および出現率低下をみとめた。後脛骨神経の F 波, 腓腹神経の感覚神経活動電位は誘発不能であった (Table 1)。

経過: APL の髄腔内播種にともなう多発単神経障害と診断し, 髄注化学療法・全脊髄照射 (30 Gy) をおこない, 四肢筋力低下および下肢の感覚障害は著明に改善した。第 43 病日に独歩自宅退院となり, 退院後の造影脊髄 MRI・髄液検査では異常はみとめられなかった。

考 察

APL の治療成績は ATRA の導入により飛躍的に向上したが, 30% 程度の患者で治療の副作用や再発が報告されている³⁾。一般的に AML 全体での骨髄外再発の割合は 2.5~9.1% で, 骨髄単球性, 単球性白血病で特に多い一方, APL では少ないとされていた。最近の報告では, APL の発症時から骨髄外病変を呈することは稀ではあるが, ATRA 治療後に皮膚・中枢神経・脊髄・縦隔などへの再発例が 1~5% 存在するとされている⁴⁾。

ATRA 療法に関する複数の大規模臨床試験では, ATRA 導入前と導入後では APL 骨髄外再発率が増加し, 治療自体が骨髄外再発を誘発している可能性が指摘されている⁵⁾。その原因として, ATRA 自体が upregulation した細胞接着分子 (CD11c, CD13, CD56) による骨髄外浸潤への促進や⁶⁾, 無再発長期生存例の増加による骨髄外再発のリスク上昇などが考察されている⁴⁾。骨髄外再発の危険因子として, 診断時の白血球増加 ($> 1 \times 10^4/\mu\text{l}$), 若年発症 (45 歳以下), レチノイン酸症候群の既往, PML-RARA 融合遺伝子の存在が挙げられている⁷⁾。

APL 中枢神経再発は髄膜浸潤を引き起こすことが多いが, 画像上局所性病変をきたすことは稀である⁸⁾。本症例では脊髄造影 MRI にて多発性硬膜内髄外病変をみとめており, 神経伝導検査所見およびその後の治療反応性を勘案すると, APL

直接浸潤にともなう多発性単神経障害をきたした可能性が高い。APL 骨髄外再発では血清学的, 分子生物学的に寛解を維持している症例も報告されており⁹⁾, 末梢血で APL 再燃が否定的であっても脊髄画像・髄液検査による精査を積極的に考慮すべきである。

本報告の要旨は, 第 100 回日本神経学会近畿地方会で発表し, 会長推薦演題に選ばれた。

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Fenaux P, Chevret S, Guerci A, et al. Long-term follow-up confirms the benefit of all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. European APL group. *Leukemia* 2000; 14:1371-1377.
- 2) Lunghi M, Castagnola C, Calatroni S, et al. Central nervous system relapse in acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 2006;91 (6 Suppl):ECR24.
- 3) Mandelli F, Diverio D, Avvisati G, et al. Molecular remission in PML/RAR alpha-positive acute promyelocytic leukemia by combined all-trans retinoic acid and idarubicin (AIDA) therapy. *Blood* 1997;90:1014-1021.
- 4) Specchia G, Lo Coco F, Vignetti M, et al. Extramedullary involvement at relapse in acute promyelocytic leukemia patients treated or not with ATRA. A report by the GIMEMA group. *J Clin Oncol* 2001;19:4023-4028.
- 5) Ganzel C, Douer D. Extramedullary disease in APL: a real phenomenon to contend with or not? *Best Pract Res Clin Haematol* 2014;27:63-68.
- 6) Marchetti M, Falanga A, Giovanelli S, et al. All-trans-retinoic acid increases adhesion to endothelium of the human promyelocytic leukemia cell line NB4. *Br J Haematol* 1996;93: 360-366.
- 7) Breccia M, Carmosino I, Diverio D, et al. Early detection of meningeal localization in acute promyelocytic leukaemia patients with high presenting leucocyte count. *Br J Haematol* 2003;120:266-270.
- 8) Kesari S, Drappatz J, Akar S, et al. Recurrent acute promyelocytic leukemia presenting as a sacral nerve root mass. *J Clin Oncol* 2008;26:3279-3281.
- 9) Kim SH, Yun J, Kim HJ, et al. Long-term survival in a patient with acute promyelocytic leukemia with isolated meningeal relapse. *Korean J Hematol* 2010;45:208-210.

Abstract**A case of central nervous system relapse in acute promyelocytic leukemia**

Yuhei Hasuike, M.D.¹⁾, Hiroshi Yamaguchi, M.D.¹⁾, Hideki Mitsui, M.D., Ph.D.²⁾,
Yoshiro Nishikawa, M.D., Ph.D.¹⁾ and Fuminobu Sugai, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Otemae Hospital

²⁾Department of Hematology, Otemae Hospital

A 70-year-old woman who have achieved complete remission (CR) of acute promyelocytic leukemia (APL) with all-trans retinoic acid and chemotherapy presented with abnormal sensation in the right lateral thigh and the bilateral legs. In addition, neurological examination revealed weakness of the left shoulder abduction, the right hand, and the bilateral lower limbs. Atypical promyelocytes were detected in the cerebrospinal fluid, in spite of normal finding in the peripheral blood smear. Magnetic resonance imaging showed gadolinium-enhanced multiple intradural/extramedullary lesions in the whole spine. Nerve conduction studies of the right limbs revealed sensorimotor conduction abnormalities, conspicuously in the posterior tibial and sural nerves. As a result, she was diagnosed as having intrathecal relapse of APL, associated with multiple mononeuropathy. The neurological symptoms were completely disappeared by intrathecal chemotherapy and whole-spine radiotherapy, suggesting that the neuropathy was possibly caused by meningeal infiltration affecting multiple spinal nerve roots. Since extramedullary or intrathecal relapse is extremely rare in APL compared with other types of leukemia, precise neurological evaluations and suitable treatment should be performed immediately, when APL patients with CR manifest some neurological symptoms.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:273-276)

Key words: acute promyelocytic leukemia, central nervous system relapse, all-trans retinoic acid
