

皮膚結節を伴った急性単球性白血病の2例

松井 浩明, 中務 晶弘, 三好 薫, 水島 睦枝*, 伊藤 慈秀*,
佐藤 博道**, 徳永 達文***, 河内山 明+, 大森 純郎++, 菊池 了子+++

皮膚腫瘍を初発症状とした急性単球性白血病の2例を報告した。症例1 (58歳, 男) では, 顔, 体幹, 上肢に, 症例2 (79歳, 男) では, 全身に, 無痛性の母指頭大までの浸潤を伴う紅色結節が多数認められた。2例ともに皮膚結節の生検組織に, 真皮全層から皮下脂肪組織におよぶ稠密な単球様腫瘍細胞の浸潤増殖が認められた。FAB分類では, 2例ともに M_{5-b} (単球性, 分化型) であった。したがって本病の発見に, 皮膚結節が重要な手掛かりとなることを報告した。
(昭和63年6月20日採用)

Two Cases of Acute Monocytic Leukemia with Nodules of Leukemia Cutis

Hiroaki Matsui, Akihiro Nakatsukasa, Kaoru Miyoshi, Mutsue Mizushima*,
Jisyu Ito*, Hiromichi Sato**, Tatsufumi Tokunaga***,
Akira Kohchiyama+, Sumio Ohmori++ and Ryoko Kikuchi+++

Two cases of acute monocytic leukemia in which skin nodules were the first symptom were reported. In case 1, a 58-year-old man, the skin nodules were found on his face, trunk and upper limbs. In case 2, a 79-year-old man, they were found over the whole body. Each case lacked subjective symptoms. Many red nodules up to thumb's head size were observed. Infiltrative proliferation of dense monocytic cells was noted from directly below the epidermis to the subcutaneous tissue in the biopsy specimens from skin nodules in both cases.

According to the FAB classification, both cases were considered to be acute monocytic leukemia with skin nodules of M_{5-b} (monocytic, differentiated type). Therefore we have reported that skin nodules may provide an important clue to the discovery of acute monocytic leukemia. (Accepted on June 20, 1988) *Kawasaki Igakkaishi* 14(4): 670-674, 1988

Key Words ① Skin nodules ② Leukemia cutis ③ Acute monocytic leukemia

川崎医科大学附属川崎病院 皮膚科
〒700 岡山市中山下2-1-80

Department of Dermatology, Kawasaki Hospital,
Kawasaki Medical School: 2-1-80 Nakasange, Okayama,
700 Japan

* 同 病理
** 同 内科
*** 同 臨床検査

Department of Pathology
Department of Medicine
Department of Clinical Pathology

+ 川崎医科大学 皮膚科

Department of Dermatology, Kawasaki Medical School
Ohmori Clinic

++ 大森医院 皮膚科

Department of Dermatology, Nihonbara Hospital

+++ 日本原病院 皮膚科

はじめに

急性白血病のうち、骨髄単球性^{1),2)}および単球性白血病^{3),4)}細胞は強い組織浸潤を示すことが特徴とされており、特に皮膚浸潤は症例の10%以上に認められると報告されている。

我々は、このように血液腫瘍細胞が皮膚に浸潤、増殖した特異疹を呈した leukemia cutis の皮膚症状を主訴として、^{3),5)}皮膚科を受診し、皮膚結節の生検所見が単球性白血病発見の糸口となった2例を経験したので、若干の考察を加えて報告する。

症例1：58歳 男性

主訴：皮膚結節

家族歴：既往歴に特記すべきことなし

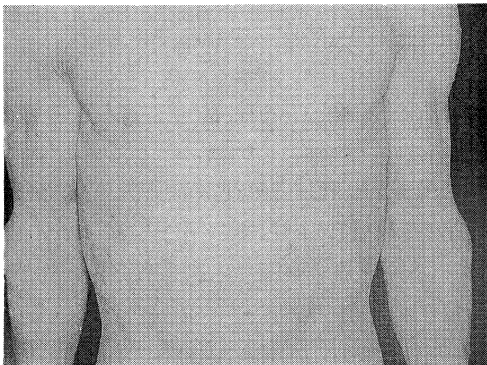


Fig. 1. Dark red, elastic-hard and elevated nodules without ulcer and bleeding.

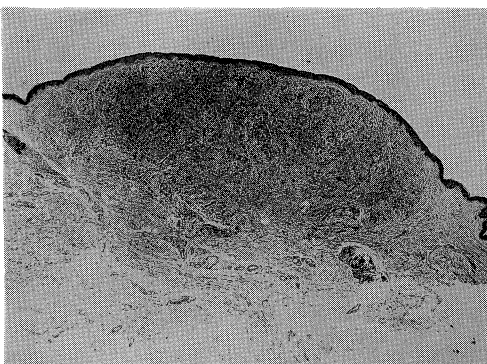


Fig. 2. Histological finding of skin nodules. Tumor cells infiltrate diffusely from directly below epidermis to the subcutaneous fat tissue and follicle-like structures are seen partly (H-E stain, $\times 20$).

現病歴：昭和60年5月初旬に上半身に紅色の結節が多発していることに気付いたが、疼痛、痒みなどないため放置していた。結節が次第に増加してくるため、同年5月27日当科を受診し、入院した。

入院時現症：顔面、軀幹、下肢に直径1cmまでの結節が多数認められた。結節は孤立性で暗赤色を呈し、弾性硬で表面は平滑、下床との癒着はなかった。潰瘍化や出血斑は認めなかった (Fig. 1)。リンパ節は鼠径部に母指頭大のもの数個、頸部および腋窩にも軽度の腫大したものを触知した。入院後直ちに、結節および鼠径部リンパ節の生検を行った。

組織所見：皮膚では、表皮直下から真皮深層に腫瘍細胞が浸潤していた (Fig. 2)。腫瘍細胞は、核小体が明瞭な、彎入した核と大きい胞

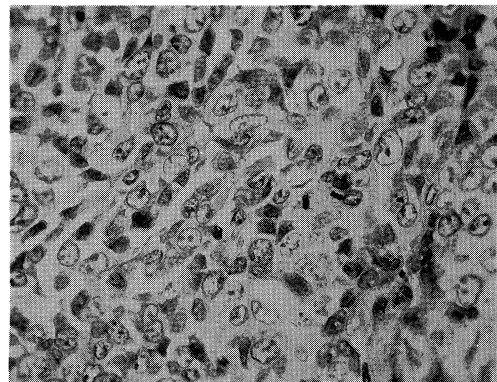


Fig. 3. Histological finding of tumor cells. Nucleus in tumor cells is clear and appears indented images (H-E stain, $\times 600$).

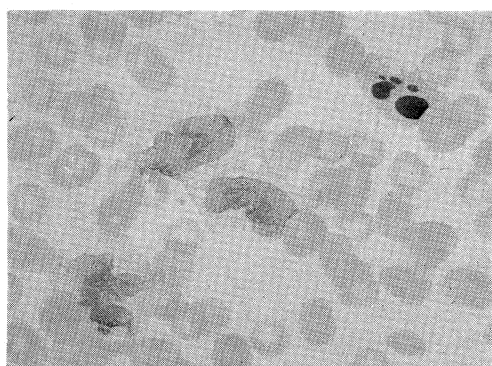


Fig. 4. OKM₁- positive tumor cells. ABC method.

Table 1. Laboratory data of case 1 and case 2 at the time of admission.

	症例 1	症例 2		症例 1	症例 2
CBC			Bone marrow		
RBC	$340 \times 10^4/\text{mm}^3$	$281 \times 10^4/\text{mm}^3$	promonocyte	27.5%	41.5%
WBC	$29 \times 10^3/\text{mm}^3$	$18.2 \times 10^3/\text{mm}^3$	monocyte	52.5%	31.7%
monocyte	64%	55%	P.B. OK シリーズ 1		
Platelet	$16.9 \times 10^4/\mu\text{l}$	$8.2 \times 10^4/\mu\text{l}$	OKM ₁	23.4%	15.9%
Bleeding time	5分	10分	OKT ₃	70.0%	ND
Chemical analysis			OKT ₄	51.2%	ND
ChE	207 IU/l	99 IU/l	OKT ₈	20.8%	ND
CPK	302 IU/l	ND	Peroxidase stain	30% (+)	ND
LDH	233 IU/l	259 IU/l	Esterase stain	(+)	ND
A/G	1.46	1.16	血中リゾチーム	217.4 $\mu\text{g/ml}$	369.9 $\mu\text{g/ml}$
Alb	4.0 g/dl	3.6 g/dl	(5.0-10.2 $\mu\text{g/ml}$)		
Urinalysis	normal	protein (++)	尿中リゾチーム	1380.0 $\mu\text{g/ml}$	2226.4 $\mu\text{g/ml}$
ESR	20/50	35/85	(0 $\mu\text{g/ml}$)		
Mineral	normal	normal	抗 ATLA 抗体	陰性	陰性
Immunoglobulin	normal	normal	胸腹部 X-P	正常	心拡大

ND: not done

**Fig. 5.** Monocytic cells in peripheral blood (Wright stain, $\times 1000$).

体をもち、単球由来の性状を有する白血病細胞で、核分裂像も認められた (Fig. 3)。鼠径部リンパ節にも同様の白血病細胞が浸潤していた。そこで、生検時、腫瘍細胞を遊離させ、ABC法による染色を行った。大部分の腫瘍細胞胞体が、OKM₁陽性 (Fig. 4)、OKM₄およびOKM₈陰性で、単球由来の白血病細胞であることが同定できた。

電顕的には、腫瘍細胞は核小体は明瞭で、核膜の不規則な嚙入を示し、入院時検査では (Table 1)、末梢血 WBC $29 \times 10^3/\text{mm}^3$ と多

く、64%が leukemia cell であった。骨髄でも promonocyte と monocyte を合わせると、tumor cell が約 80% を占めていた。末梢血での単球様腫瘍細胞の Butylate-Esterase 染色陽性、血中および尿中リゾチームの上昇がみられたため、単球性白血病細胞であった。したがって FAB (French-American-British) 分類 M₅ b^{4),6)} と診断した。治療は DOAP (ダウノマイシン、オンコビン、キロサイド、プレドニン) 療法を施行。3 サイクル (8 週間) 治療後に、末梢血中の白血病細胞は 2% と低下を示した (Fig. 5)。血中リゾチームも 12.9 $\mu\text{g/ml}$ 、尿中リゾチーム 0 $\mu\text{g/ml}$ と正常値になり、皮膚結節もほとんど消失した。その後同治療を 11 サイクル続けたにもかかわらず、寛解、増悪を繰り返した。次いで DCMP (ダウノマイシン、キロサイド、ロイケリン、プレドニン) 二段療法に切り替えたが、全経過 8 カ月で DIC を合併して死亡した。剖検所見では、白血病細胞浸潤は骨髄、脾はもちろん、皮膚、リンパ節にみられ、最初発見した皮膚の結節は、単球性白血病による leukemia cutis であった。また汎発性アスペルギルス症を合併しており、肝、

小腸，肺，脾，腎に著明な出血を伴う感染巣が広範囲にみられた。

症例2：79歳 男性

主 訴：皮膚結節

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：心不全

現病歴：昭和61年初め体幹に皮膚結節が多発してきた。痛みなどないため放置していたが全身に拡大したので，12月23日に当科を受診した。

入院時現症：全身に小指頭大までの暗赤色の弾性硬の結節が孤立性または癒合性に多発してみられた。結節表面は平滑で潰瘍はなかった。紫斑も混在していた。右鼠径部リンパ節を触知したが，他のリンパ節および肝脾は触れなかった。入院時検査 (Table 1)：RBC $281 \times 10^4 / \text{mm}^3$ ，Hb 9.6 g/dl，Ht 20.5%と軽度低下し，WBC $18200 / \text{mm}^3$ ，monocyte 55%と著明に増加，Platelet $82000 / \mu\text{l}$ と低下，血中リゾチーム $369.9 \mu\text{g/ml}$ ，尿中リゾチーム $2226.4 \mu\text{g/ml}$ と著明に上昇していた。末梢血の OKM_1 は15.9%と上昇していた。抗 ATLA 抗体陰性。骨髓所見では，promonocyte 41.5%，monocyte 31.7%と著明に増加していた。皮膚結節の組織所見では，腫瘍細胞が表皮直下から真皮，皮下脂肪織内に瀰漫性に浸潤していた。この腫瘍細胞は核小体明瞭で核の彎入像が見られ，電顕所見でも腫瘍細胞は核は明瞭で不規則に彎入していた。核小体は明瞭で，細胞内小器官は比較的乏しい。生検時皮膚浸潤細胞の OKM_1 は陽性で，前例と同じく単球由来細胞であり，急性単球性白血病 FAB 分類 M_5b と診断した。

治療はミエブローム (50 mg) 6 cap/日を1週間投与したが皮膚腫瘍は軽快しなかった。次いでBHAC-DMP (サンラビン，ダウノマイシン，ロイケリン，プレドニン) 療法を開始し，皮膚結節は縮小をみたが，肺炎，心不全，腎不全を来し，全経過4週間で死亡した。

考 察

急性白血病のうち，骨髄性単球性白血病と単球性白血病は，併せて13.6%^{7)~9)}を占め，老

人に多く，寛解率は40%で平均生存期間は8カ月と予後不良である。⁷⁾ 単球性白血病は髓外組織^{7)~9)}に強い浸潤性を有し，歯肉，扁桃，リンパ節，肝，脾，皮膚，中枢神経などを侵すことが多い。特に皮膚，皮下への浸潤は他の白血病よりも高率に認められる。¹⁰⁾ すなわち皮膚では腫瘍細胞の浸潤，増殖によって腫瘍や結節を形成する特異疹を形成することが多く，本病の発見がこの特異疹によって発見されることも重要である。ここに発表の2例も，炎症性，中毒性，あるいはアレルギー性機序による非特異疹と異なる白血病細胞浸潤によるものであった。Freeman ら¹¹⁾によると，特異疹の出現頻度はリンパ性白血病の8%，骨髄性白血病の1%に対し，単球性白血病では10%であるという。Tobelem ら⁹⁾は単球性白血病では，初診時すでに31%に皮膚浸潤を認めたと報告している。伊藤ら¹²⁾は，白血病の剖検例を検討し，特異疹が認められたのは4.2%であり，病型別には慢性リンパ性白血病9.0%，急性リンパ性白血病3.9%，慢性骨髄性白血病3.8%，急性骨髄性白血病3.3%，単球性白血病は12%の高率であったと述べている。武田ら¹³⁾は，自験例2例を含む25例の本邦の皮膚症状を伴った単球性白血病の本例を集計している。これによれば，男女比18:7と男性に多く，平均年齢は60歳，皮疹の形態は紅斑，丘疹，結節，潰瘍，皮下結節と多彩で，25例中14例(60%)が結節型で最も多かった。好発部位はなく，全身に多発した例は6例であった。武田らの集計中，皮膚科からの報告例が22例を占め，著者らの報告と同じように，単球性白血病が皮膚症状を主訴として最初に皮膚科を受診する例が多いことを指摘している。すでに述べたように自験例でも，58歳，79歳と高齢の男性例で全身に多発する皮疹のため受診し，単球性白血病の診断の手掛かりを得たものである。この皮疹の形態は両例とも孤立性，暗赤色で，弾性硬の結節であり，武田らの報告と一致していたが，単球性白血病に多いとされている潰瘍形成は認めなかった。

辻ら¹⁴⁾は特異疹を生じた単球性白血病は，

生じなかった症例よりも予後が悪いと述べているが、我々の症例は第1例は8カ月、第2例は4週間で死亡した。白血病は早期発見、早期治療が最も重要であることは言うまでもないが、自験例2例は、皮膚結節のために皮膚科を受診し、皮膚生検によりはじめて血液学的、細胞化

学的 (Butyrate-Esterase 染色陽性) 検索と併せて、急性単球性白血病と診断された症例であった。この症例のように特異疹以外に自覚症状がなく、特異疹が単球性白血病診断の端緒となることがあるということは臨床上極めて重要な意味を持つと考えられる。

文 献

- 1) Haubenstock, A., Zalusky, R., Ghali, V. S., Mernick, M. H., Malamud, S. C. and Stein, J. J.: Isolated leukemia cutis—a case report. *Am. J. Hematol.* 24: 437—439, 1987
- 2) Li, C.-Y., Phyllyk, R. L. and Yam, L. T.: Acute myelomonocytic leukemia. An unusual variant with both granulocytic and monocytic esterases in the leukemic cells. *Mayo clin. Proc.* 61: 104—109, 1986
- 3) 長谷川哲男, 宮本秀明, 中島 弘, 永井隆吉, 児玉文雄, 藤田敬一, 湊 啓輔, 下山正徳: 皮膚結節を伴った単球性白血病の1例. *皮の臨* 25: 403—408, 1983
- 4) Morettie, S., Palermo, A., Donati, E., Bosi, A. and Fattorossi, A.: Phenotypic and ultrastructural profile of M5 leukemia cells in peripheral blood and infiltrate. *Tumori* 72: 63—69, 1986
- 5) Braverman, I. M.: Leukemia and allied disorders. *In Skin signs of systemic diseases.* Philadelphia, W. B. Saunders Company. 1970, pp. 101—108
- 6) 早川佳夫, 大島年照, 天木一太: 急性白血病のFAB分類と芽球の形態図譜. *Medicina* 18: 1865—1868, 1981
- 7) 林 正俊, 渡辺良彦, 平沢 康, 古谷 隆, 加藤治子, 藤野由美, 永岡 隆, 久藤文雄, 徳弘英生: 急性骨髓単球性および単球性白血病における中枢神経系および皮膚浸潤の検討. *臨血* 27: 292—298, 1986
- 8) Straus, D. J., Mertelsmann, R., Koziner, B., McKenzie, S., Harven, E. D. and Arlin, Z. A.: The acute monocytic leukemias: Multidisciplinary studies in 45 patients. *Medicine* 59: 409—425, 1980
- 9) Tobelem, G., Jacquillat, C., Chastang, C., Aulerc, M. F., Lechevallier, T., Weil, M., Danielle, T., Flandrin, G., Harrousseau, J. L., Schailen, G., Boiron, M. and Bernand, J.: Acute monoblastic leukemia: A clinical and biologic study of 74 cases. *Blood* 55: 71—76, 1980
- 10) Janvier, M., Tobelem, G., Daniel, M. T., Bernheim, A., Marty, M. and Boiron, M.: Acute monoblastic leukemia—clinical, biological data and survival in 45 cases. *Scand. J. Haematol.* 32: 385—390, 1984
- 11) Freeman, H. E. and Koletsky, S.: Cutaneous lesions in monocytic leukemia. *Arch. Dermatol. Syphilol.* 40: 218—240, 1939
- 12) 伊藤国明, 浅井隆善, 杉浦ゆり, 石毛憲治, 藤岡成徳, 熊谷 朗: 広範多彩な皮膚浸潤症状を呈した急性骨髓性白血病の1例. 本邦剖検白血病における皮膚浸潤の統計的観察. *臨血* 19: 1560—1568, 1978
- 13) 武田康子, 山本 泉, 勝俣道夫: 皮膚結節を伴った単球性白血病の2例. *皮の臨* 28: 181—187, 1986
- 14) 辻 勝弘, 細田光蔵, 木谷輝夫, 香月昭人, 入江 裕, 中川雅夫, 山野 弘, 杉島聖章, 伊知地浜夫: 皮膚白血病について、特に寛解導入に関連して. *日血会誌* 39: 424, 1976