

## 症例報告

## 転移性髄膜癌腫症との鑑別が困難であった primary diffuse leptomeningeal gliomatosis の1例

中野 史人<sup>1)</sup> 矢部 一郎<sup>1)\*</sup> 秋本 幸子<sup>1)</sup> 石津 明洋<sup>2)</sup>  
田中 伸哉<sup>3)</sup> 笠原 正典<sup>4)</sup> 佐々木秀直<sup>1)</sup>

**要旨：**症例は65歳女性である。進行する歩行障害のため当科受診。認知機能低下、左上肢と両下肢に深部覚障害、開脚不安定歩行をみとめ、MRIにて左中頭蓋窩に腫瘍性病変と脳幹表面の造影像、脊髄表面の造影像と腫瘍性病変をみとめたため転移性髄膜癌腫症がうたがわれた。髄液細胞診をふくめて全身検索をおこなったが、生前には確定診断にいたらず、剖検にてprimary diffuse leptomeningeal gliomatosis (PDLG)と病理診断された。PDLGはまれな疾患で生前診断は困難であるが、転移性髄膜癌腫症類似の画像所見を呈し、全身検査で原発巣をみとめない症例で、PDLGを鑑別するには髄膜生検も検討する必要がある。

(臨床神経 2011;51:197-202)

**Key words：**primary diffuse leptomeningeal gliomatosis, 細胞診, 転移性髄膜癌腫症

### はじめに

Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis (PDLG)は髄膜内で異所性に発症し、髄膜に局限して進展するまれな脳腫瘍である。頭蓋内圧亢進、脳神経麻痺、痙攣発作などを呈し、特異的な臨床所見、検査所見に乏しく、髄液細胞診でも腫瘍を証明できることが少ないため、生前診断は困難とされている。今回、われわれは転移性髄膜癌腫症との鑑別が困難で、剖検にてPDLGであることが判明した症例を経験したので報告する。

### 症 例

症例：65歳、女性

主訴：歩行困難

家族歴：特記事項なし。

既往歴：54歳時に子宮体癌根治術施行。

生活歴：飲酒歴なし。喫煙歴なし。

現病歴：200X年4月より、肩、背部、両足の痛み、両手のしびれが出現し、その後歩行困難が加わり、同年6月下旬当科を初診した。受診直前2カ月間で体重は45kgから38kgに減少した。脳MRI画像などより転移性髄膜癌腫症をうたがいが、原発巣検索をおこなった。造影X線CT、上部消化管内視鏡、

全身ガリウムシンチグラフィ、髄液細胞診を施行したが、明らかな異常所見なく、髄液細胞診も陰性であったため、7月初旬、精査加療目的に当科入院となった。

入院時現症：身長160cm、体重37kg、体温は36.4℃で脈拍77/分、整、血圧146/86mmHg。神経学的所見として、認知障害、左上肢および両下肢に中等度の振動覚、位置覚の低下、ロンベルク徴候、開脚不安定歩行をみとめた。髄膜刺激症状、脳神経麻痺はみとめず、腱反射の低下、亢進、病的反射をみとめなかった。

入院時検査所見：血算、一般生化学検査では特記すべき異常をみとめなかった。検索した自己抗体、血管炎マーカー、甲状腺機能は、すべて正常範囲内であった。感染症は各種抗原、抗体を検索したが、感染を示唆する所見をみとめなかった。腫瘍マーカーではNSE(27.5ng/mL)とCA19-9(53.4U/mL)が上昇していたが、SCC、CEA、Pro-GRP、AFP、CYFRA、sIL-2Rはいずれも正常範囲内であった。髄液検査では外観清明、初圧140mmH<sub>2</sub>O、細胞数3/μl、蛋白109mg/dl、糖58mg/dlで、細菌、抗酸菌培養は陰性、髄液細胞診にて腫瘍細胞をみとめなかった。髄液腫瘍マーカーはs-IL2R、AFP、CA19-9、CEA、SCCのいずれも上昇をみとめなかった。脳MRIで左側頭葉にT<sub>2</sub>強調画像、FLAIR画像で腫瘤状の異常高信号域をみとめ、その一部は増強効果を呈し、側頭葉全体は浮腫性変化を示した(Fig. 1a, b)。画像からは左側頭葉の極表面に腫瘤様

\*Corresponding author: 北海道大学大学院医学研究科神経内科 [〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目]

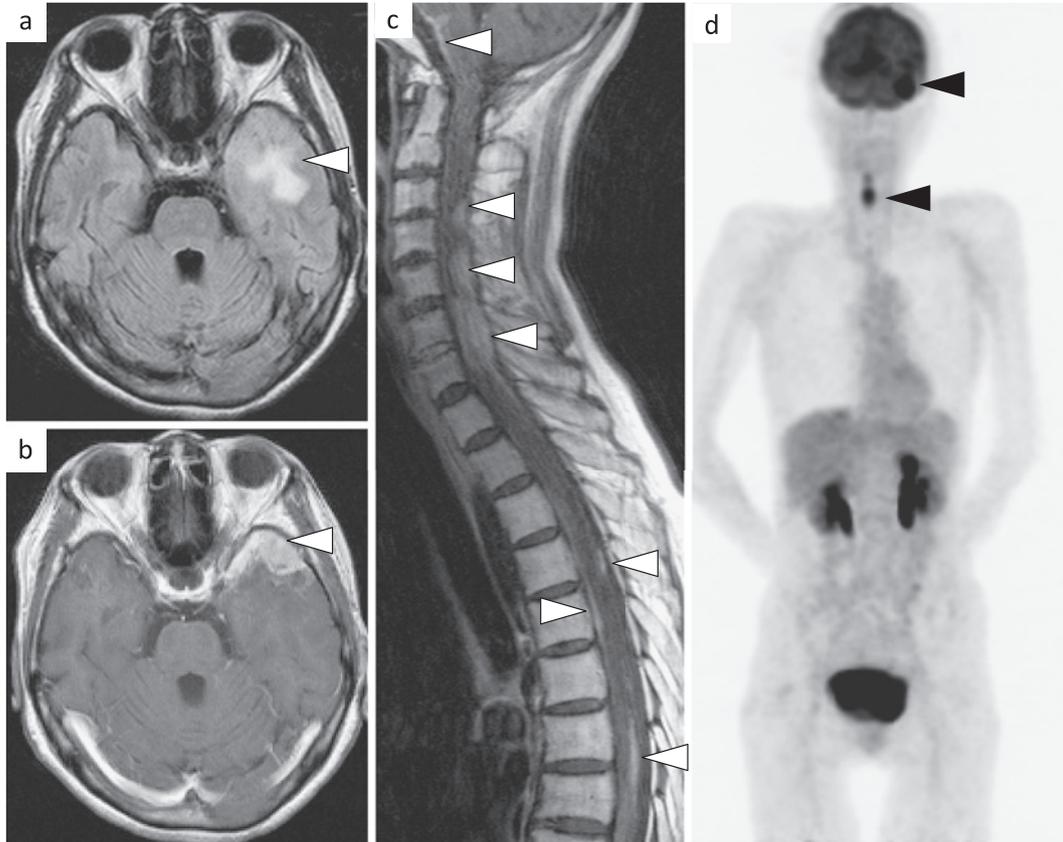
<sup>1)</sup>北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座神経内科学分野

<sup>2)</sup>同 保健科学研究所病態解析学分野

<sup>3)</sup>同 医学研究科病理学講座腫瘍病理学分野

<sup>4)</sup>同 医学研究科病理学講座分子病理学分野

(受付日：2010年9月7日)



**Fig. 1** Brain and spine MRI (1.5T) findings and FDG-positron emission tomography (PET) findings. (a) Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) MR image (axial; TR, 9,000 ms; TE, 114 ms) of the brain shows a high intensity area and an extensive edematous change in the left temporal lobe (arrow head). (b) Gadolinium enhanced T<sub>1</sub>-weighted MR image (axial; TR, 600 ms; TE, 17 ms) of the brain shows an enhanced mass-like lesion on the brain surface at the pole of the left temporal lobe (arrowhead). The mass-like lesion was identified as a tumor by microscopic findings. (c) Gadolinium enhanced T<sub>1</sub>-weighted MR image (sagittal; TR, 700 ms; TE, 12 ms) of the spine shows enhancement at the surface of the cervical spine and patchy leptomeningeal enhancement (arrowhead). (d) An FDG-PET image shows multiple high accumulations at the left mesocephaly fossa and cervical spinal cord corresponding to a lesion revealed by a brain and spinal cord MRI (arrowhead).

病変を有し、内部には浮腫性変化をきたしているか、もしくは脳実質内に腫瘍性病変が存在する可能性が考えられた。脊椎MRIのT<sub>1</sub>強調造影画像において、矢状断像では頸髄レベルを中心とした脊髄実質、および脊髄表面に撮像範囲のほぼ全長におよぶ、まだらな増強効果をもとめた (Fig. 1c)。これらの所見は、外来検査時の所見と比較し、著変なかった。<sup>18</sup>F-FDG PET では左中頭蓋窩、頸髄に多発性集積をみとめ、脳、脊髄MRIにて造影される病変と一致していると考えられたが、中枢神経系以外には集積をみとめなかった (Fig. 1d)。入院時の造影全身CT、ガリウムシンチグラフィ、上部消化管内視鏡による腫瘍検索でも悪性腫瘍をみとめず、既往の子宮癌は根治されており婦人科系腫瘍は否定的であった。

入院後経過：頸髄後索を中心とした脊髄病変による深部感覚障害とそれによる不安定歩行、左側頭葉病変による認知機

能低下と考え、これらの病変の原疾患として転移性髄膜癌腫症をもっともうたがった。患者は入院時より強い頸部痛を訴えるようになり、睡眠時には時々無呼吸がみられた。入院後第5病日には傾眠傾向となり、舌根沈下のため nasal air way を挿入、経口摂取不能となった。原発癌の検索を継続したが、異常所見がみいだされなかったため、中枢神経原発悪性リンパ腫、感染性および肉芽腫性疾患などの可能性も否定できず、ステロイド、抗生剤、抗真菌剤の併用療法をおこなった。生検も考慮されたが、全身状態不良のため施行できなかった。第10病日から錯語がみられた。第20病日、右顔面、右上肢に部分発作が1分ほど出現するようになり、カルバマゼピンを開始した。第37病日、呼吸状態が悪化し酸素投与を開始した。第44病日、ビオー呼吸が出現した後、無呼吸時間が長くなり、第49病日、中枢性呼吸不全のため死亡した。転移性髄膜癌腫

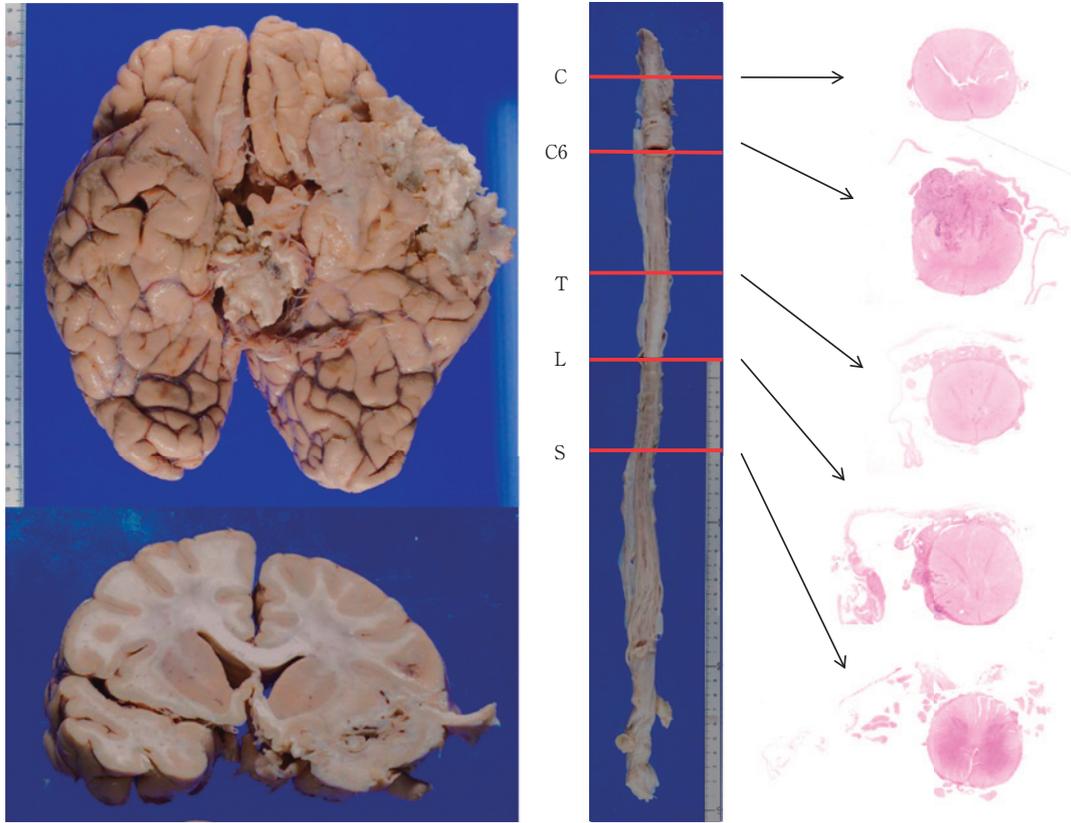


Fig. 2 Macroscopic findings of the brain and spinal cord.

The focal, mass-shaped lesion in the surface of the pole of left temporal lobe in the brain was 2×1cm in size and distorted. It coursed along a blood vessel external cavity, and permeated the meninges continually and the brain substance in part. An adhesion was observed in the pachymeninx of the lesion. The loupe image in the right figure is a spinal cord cross section at the position corresponding to the figure. The tumor infiltrated along the meninges in the spinal cord continually, formed a mass at C6, and permeated the spinal cord from the dorsal side.

症をうたがい剖検をおこなった。

病理所見：肉眼では左大脳外側窩および第6頸髄レベルの背側に腫瘍形成が観察された(Fig. 2)。また、弱拡大で頸髄から仙髄レベルすべてにおいての脊髄表面に腫瘍の進展をみとめた(Fig. 2)。延髄腹側表面には腫瘍細胞が多くみられたが、背側は腫瘍細胞が比較的少なく、延髄実質は粗になっており、微小循環不全がうたがわれた。腫瘍は脳、脊髄の髄膜に沿って広汎に伸展し、血管外腔に沿って入り込むような部分が見られるが、脳実質内への浸潤はわずかにみとめるのみであった(Fig. 3a, b)。左大脳外側窩、頸髄の腫瘍様病変はいずれも実質内または頸髄内の病変が主体ではなく、髄膜に形成された腫瘍が脳、脊髄内に進展したものであった。紡錘形の腫瘍細胞、血管周囲性偽ロゼット形成(Fig. 3c)、小壊死像をかこむ偽性柵状配列(Fig. 3d)がみられ、核分裂像が容易に観察された(Fig. 3d inset)。血管内皮細胞増殖はみとめなかった。免疫染色では glial fibrillary acidic protein (GFAP) 染色(Fig. 3e)と S-100 染色が陽性で星細胞系腫瘍と考えられた。epithelial membrane antigen (EMA) 染色は陰性であったことから、上衣腫は否定的と判断された。Gitter 染色では腫瘍細胞をかこ

む細網線維の発達は乏しく、膠細胞肉腫についても否定的であった。サイトケラチン(AE1/3, CAM5.2)、Olig2、シナプトフィジン、MGMT (O-6-methylguanine-DNA methyltransferase)は陰性であった。MIB-1 陽性率は2~3%であったが、腫瘍内の一部に小壊死巣がみられ、核分裂像が散見されたことより WHO grade IV の膠芽腫に相当する腫瘍と考えられた。他臓器は悪性腫瘍をふくめ、異常所見に乏しかった。以上より、髄膜原発の膠芽腫で、それが播種していることから PDLG (膠芽腫 grade IV) と診断した。実質内への浸潤がわずかであったことも、PDLG の特徴に合致すると考えられた。脳ヘルニアはみとめず、死因は腫瘍による延髄の圧迫が原因の中枢性呼吸不全と考えられた。

## 考 察

PDLG は髄膜内に異所性に存在するグリア細胞から発症し、髄膜に局限して進展するまれな腫瘍である<sup>1)</sup>。2007年のWHO分類では、PDLGは、異所性に存在する髄膜のグリア細胞もしくは glioneuronal rest から発生し、髄膜に沿って広が

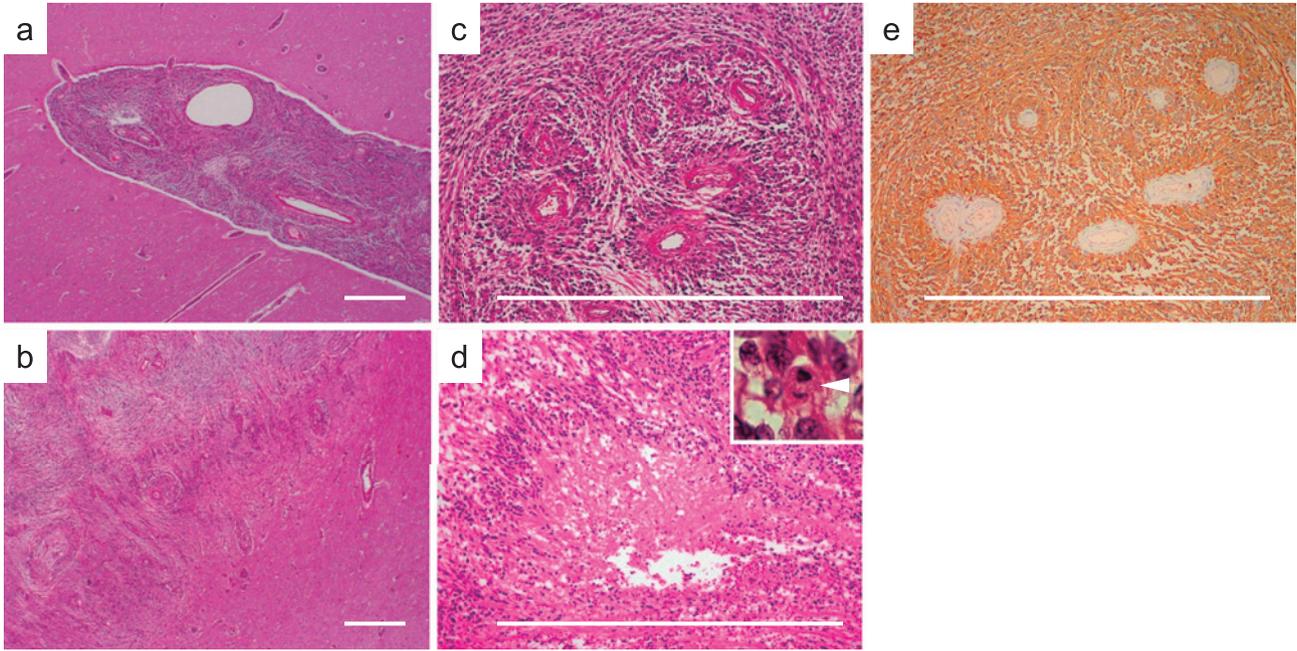


Fig. 3 Microscopic findings of the tumor.

The tumor progressed along the meninges, and permeation into the brain substance was rare. Only a portion of the tumor slightly infiltrates along a blood vessel external cavity. This pathology specimen is from the mass lesion in the left Sylvian fissure, which the tumor infiltrates along a blood vessel external cavity (a: Hematoxylin and eosin (HE) staining,  $\times 20$ ). The mass lesion in the left Sylvian fissure and the subarachnoid space is separated from normal tissue (a: HE staining,  $\times 20$ ). The tumor in the basal temporal lobe shows a minimal invasion into the brain tissue (b: HE staining,  $\times 20$ ). Perivascular pseudorosettes (c: HE staining,  $\times 100$ ) and pseudopalisading necrosis (d: HE staining,  $\times 40$ ) are seen, and mitotic cells are easily observed (d inset,  $\times 400$ ). Malignant cells are positive for glial fibrillary acidic protein (GFAP) (e,  $\times 100$ ). Each bar is 1mm.

るびまん性の神経膠腫で、くも膜下腔に広く進入しているものと記述されている<sup>2)</sup>。脳実質への浸潤はみられない。脳腫瘍のグレードは2007年のWHO分類でIからIVまでに分けられ、星細胞系腫瘍で本症例のような核分裂像と壊死巣をみとめるものはgrade IVと診断される<sup>3)</sup>。PDLGの多くは星細胞系腫瘍で通常は退形成性星細胞腫や膠芽腫に類似するが、そのグレードは様々である。本症例ではGFAP染色が陽性で星細胞系腫瘍と判断され、EMA染色は陰性、Gitter染色で腫瘍細胞をかこむ細網線維の増生をみとめなかったことから膠芽腫 gradeIVと診断した。過去には上衣芽腫、乏突起膠腫などの組織型によるPDLGが報告されており<sup>4)~8)</sup>、組織型と予後は関連がないとされている<sup>9)</sup>。やや男性に多く、平均発症年齢は30代、障害部位は脳(100%)、脊髄(74%)、馬尾(20%)とされる<sup>10)</sup>。臨床的には頭痛、頭蓋内圧亢進、脳神経麻痺、神経根障害、痙攣発作などを呈するが、本疾患に特異的な神経徴候は知られていない<sup>10)</sup>。頸部痛、背部痛は過去の報告では約30%にみられ、認知機能低下は40%、痙攣は20%の症例で報告されており<sup>10)</sup>、本症例にみられたいずれの症状もPDLGの症状として矛盾しないものであった。PDLGの髄液検査では、細胞数はわずかな上昇をみとめることがあり、典型的には髄液圧は著明に上昇し、蛋白濃度もしばしば著明に高いとされ

ている<sup>10)11)</sup>。著明な髄液蛋白、髄液圧の上昇は、くも膜下腔のブロックによるものと考えられている。本症例の髄液所見は細胞数、髄液圧はいずれも正常範囲内で、蛋白濃度のみやや上昇しておりPDLGとしては非典型的であった。髄液細胞診で悪性細胞を検出できることはまれであり、過去に1例の報告があるのみである<sup>12)</sup>。本症例でも髄液細胞診を2回施行しているがいずれも腫瘍細胞をみとめなかった。これまでの報告によると神経放射線学的検査では、CT単独では約40%の症例でしか異常を指摘できなかったが、MRIでは90%以上の症例で異常を検出することが可能であり<sup>10)</sup>、MRIの普及により、PDLG症例の報告数も増加している。MRI検査では、まれに増強効果のない脳病変の報告<sup>13)</sup>もあるが、大部分は脳脊髄表面の増強効果を有する広汎な異常信号を呈し、脊髄腫大もみられることが多いとする報告が多く<sup>4)10)14)15)</sup>、これらの所見は本症例に合致する。また、一般的にMRIでの増強効果は脳、脊髄いずれにおいてもびまん性であることが多いが、本症例では局所的であった点が非典型的である<sup>4)10)14)15)</sup>。

PDLGの進行は早く、診断が困難で適切な治療が施されることが少ないことも影響し、平均生存期間は41週と短い<sup>10)</sup>。治療としては放射線療法や化学療法がおこなわれた報告もあるが、本症例では発症から死亡まで約4カ月で、生前の検査で

腫瘍細胞を検出できず、全身状態も不良であったため、積極的に放射線療法や化学療法を施行することはできなかった。PDLGでは標準的治療法は確立されていないが、神経膠芽腫に対しおこなわれる、テモゾロミドと放射線療法の併用が効果的である可能性が報告されている<sup>10)11)16)17)</sup>。

本症例は症状、画像ともにPDLGに矛盾しない所見であったが、これらの所見は特異性を欠く所見でもあるため生検なしに生前診断をえることが困難であった。PDLGの一部は治療可能であるばあいもあるので、細胞診陰性で全身検査で原発巣をみとめない転移性髄膜癌腫症類似の症例においては、PDLGの可能性も念頭に、早期からの生検を検討する必要があることを強調したい。

本論文の要旨は第42回日本神経病理学会北海道地方会（2009年11月14日、札幌）および第51回日本神経病理学会学術集会（2010年4月23日、東京）で発表した。

#### 文 献

- 1) Cooper JS, Kernohan JW. Heterotopic glial nests in the subarachnoid space: histopathologic characteristics, mode of origin and relation to meningeal gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1951;10:16-29.
- 2) Fuller GN, Kros JM. Gliomatosis cerebri. In: Lois DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al, editors. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007. p. 50-52.
- 3) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114:97-109.
- 4) Watanabe Y, Hotta T, Yoshida H, et al. Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis. *J Neurooncol* 2008;86:207-210.
- 5) Wada C, Kurata A, Hirose R, et al. Primary leptomeningeal ependymoblastoma. Case report. *J Neurosurg* 1986;64:968-973.
- 6) Ng HK, Poon WS. Diffuse leptomeningeal gliomatosis with oligodendroglioma. *Pathology* 1999;31:59-63.
- 7) Giordana MT, Bradac GB, Pagni CA, et al. Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis with anaplastic features. *Acta Neurochir* 1995;132:154-159.
- 8) Bailey P, Robitaille Y. Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis. *Can J Neurol Sci* 1985;12:278-281.
- 9) Debono B, Derry S, Rabehenoina C, et al. Primary diffuse multinodular leptomeningeal gliomatosis. *Surg Neurol* 2006;65:273-282.
- 10) Jicha GA, Glantz J, Clarke MJ, et al. Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis. *Eur Neurol* 2009;62:16-22.
- 11) Franceschi E, Cavallo G, Scopece L, et al. Temozolomide-induced partial response in a patient with primary diffuse leptomeningeal gliomatosis. *J Neurooncol* 2005;73:261-264.
- 12) Rees JH, Balakas N, Agathonikou A, et al. Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis simulating tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:120-122.
- 13) Kastenbauer S, Danek A, Klein W. Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis: unusual MRI with non-enhancing nodular lesions on the cerebellar surface and spinal leptomeningeal enhancement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:385-388.
- 14) Yomo S, Tada T, Hirayama S, et al. A case report and review of the literature. *J Neurooncol* 2007;81:209-216.
- 15) Ishige S, Iwadate Y, Ishikura H, et al. Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis followed with serial magnetic resonance images. *Neuropathology* 2007;27:290-294.
- 16) Clarke J, Butowski N, Chang S. Recent advances in therapy for glioblastoma. *Arch Neurol* 2010;67:279-283.
- 17) Fukushima T, Takeshima H, Kataoka H. Anti-glioma therapy with temozolomide and status of the DNA-repair gene MGMT. *Anticancer Res* 2009;29:4845-4854.

**Abstract****A case of primary diffuse leptomeningeal gliomatosis, clinically indistinguishable from metastatic meningeal carcinomatosis**

Fumihito Nakano, M.D.<sup>1)</sup>, Ichiro Yabe, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Sachiko Tsuji-Akimoto, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Akihiro Ishizu, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Shinya Tanaka, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup>, Masanori Kasahara, M.D., Ph.D.<sup>4)</sup> and Hidenao Sasaki, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

<sup>2)</sup>Faculty of Health Science, Hokkaido University

<sup>3)</sup>Laboratory of Cancer Research, Department of Pathology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

<sup>4)</sup>Department of Pathology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

A 65 year old woman presented with progressive gait disturbance. She complained of appetite loss for 3 months. Her gait gradually became unsteady, and she was admitted to our hospital. On admission, slow mentation, bathyhypesthesia in left upper and both lower extremities, positive Romberg sign and wide-based gait were observed. Gd-enhanced MRI revealed mass lesions in the left temporal fossa and the cervical spinal canal with focal meningeal enhancement. Besides lesions in the central nervous system (CNS), systematic examination detected no additional malignancy. Repeated cytology of the cerebrospinal fluid was negative. After admission, her consciousness became reduced gradually. At 2 months after admission, she died of central respiratory failure. On autopsy, diffuse extension of the tumor cells was observed on the surface of CNS, and the mass lesions observed by MRI were extra-parenchymal. On microscopic examination, the mass was consisted of GFAP positive malignant cells, and included perivascular pseudorosette, pseudopalisading necrosis and many mitotic cells. The diagnosis of the case was made as primary diffuse leptomeningeal gliomatosis (PDLG). PDLG is a rare disorder that is difficult to diagnose by CSF cytology. The progress of PDLG is rapid, and appropriate treatment is rarely taken. However, the combination of temozolomide and the radiotherapy performed for a glioblastoma has been reported as a possible treatment for PDLG. We emphasize that, in possible cases of PDLG, a biopsy should be performed in the early stages, especially in cases showing features similar to those of metastatic meningeal carcinomatosis and have no malignant tumors by whole body examination.

(Clin Neurol 2011;51:197-202)

**Key words:** primary diffuse leptomeningeal gliomatosis, CSF cytology, metastatic meningeal carcinomatosis

---