

外転神経麻痺で発症した悪性黒色腫による髄膜癌腫症の1例

中奥由里子^{1)*} 村上 学¹⁾ 藤本 康子²⁾ 白瀬 智之³⁾
今峰 倫平⁴⁾ 三枝 隆博¹⁾ 松井 大¹⁾

要旨：症例は39歳の男性である。腰部痛が先行し、複視で発症した。激しい頭痛、嘔気嘔吐が出現し、血清髄液をみとめたが、くも膜下出血は否定的であった。髄液細胞数、蛋白の著明な上昇から髄膜炎と診断した。頭部MRIにて左上顎洞に占拠性病変と、脳神経、髄膜、馬尾などに造影効果をもとめた。左上顎洞生検、髄液細胞診より悪性黒色腫の病理診断をえた。副鼻腔の悪性黒色腫はきわめてまれであるが、髄膜癌腫症の原因となることがある。

(臨床神経 2014;54:675-678)

Key words：悪性黒色腫、髄液細胞診、髄膜癌腫症、癌性髄膜炎、外転神経麻痺

はじめに

髄膜悪性黒色腫症(leptomeningeal melanomatosis)は悪性黒色腫の腫瘍細胞が髄膜へびまん性に増殖した予後不良の疾患である。固形癌における髄膜癌腫症は5%と比較的まれな合併症であるが¹⁾、そのうち17~25%を悪性黒色腫が占める²⁾。症状は亜急性髄膜炎に類似し、確定診断は髄液細胞診による。今回われわれは、背部痛・外転神経麻痺で初発し頭蓋内圧亢進症状をともない、髄液の炎症所見、頭部MRIで脳神経、髄膜、馬尾などに造影効果を呈し、左上顎洞生検より悪性黒色腫と確定診断にいたった1例を経験した。皮膚ではなくきわめてまれな粘膜の悪性黒色腫が、原発巣は無症状で髄膜炎の症状にて発症した経過の報告はまれであり、貴重な症例と考え報告する。

症 例

症例：39歳男性

主訴：物が二重にみえる

既往歴：特記すべき事なし。

家族歴：類症なし。

現病歴：2013年5月より腰部に疼痛が走ることがあった。6月某日に複視を自覚して当院を初診し、右外転神経麻痺と診断された。激しい非拍動性頭痛が先行して嘔吐が止まらず、

4日後に再受診した。頭部CTにて頭蓋内出血は明らかでなかったが血性髄液をみとめ、脳外科に入院した。精査にても膜下出血は否定され第4病日に当科に転科した。

入院時現症：体温37.5°C、脈拍69回/分、血圧110/62 mmHg。頸部リンパ節に腫大なく、皮膚病変はみとめなかった。神経学的所見では意識清明、項部硬直はなかった。眼球運動は右外転神経麻痺をみとめた。四肢の筋力や腱反射は異常なく、歩行も正常であった。感覚系はL4~S2の腰部で温痛覚鈍麻をみとめたが、振動覚、触覚の低下はなかった。腰部に動作時痛があり、Lasègue徴候は両下肢で陽性であった。

検査所見：血液検査ではWBC 11,300/ μ l(好中球90%)をみとめた。抗核抗体などの各種自己抗体は陰性で、ヘルペスウイルス抗体は有意な上昇をみとめなかった。脳脊髄液検査では初圧は18 cmH₂O、血性髄液、細胞数62/ μ l(単核球59、多核球3)、蛋白531 mg/dl、糖59 mg/dl、赤血球1,490/ μ l、細菌・真菌培養陰性、結核菌塗抹・培養・PCR陰性、VZV-DNA PCR陰性、HSV-DNA PCR陰性、細胞診陰性であった。

入院後経過：突然発症の嘔吐をとまなう強い頭痛の病歴と髄液所見から、くも膜下出血をうたがい血管撮影による出血源の検索をおこなったが異常をみとめず、髄膜炎うたがいに治療を開始した。髄液の各種培養検査と細胞診は陰性であった。頭部単純MRIでは左上顎洞にT₁強調画像で低信号の占拠性病変をみとめ、不均一な造影効果を呈した。一部にT₁強調画像で高信号域もみとめた(Fig. 1A~C)。頭部造影MRIにて髄膜、三叉神経・聴神経などの脳神経に造影効果がみら

*Corresponding author: 大津赤十字病院神経内科〔〒520-8511 大津市長等一丁目1-35〕

¹⁾ 大津赤十字病院神経内科

²⁾ 大津赤十字病院耳鼻咽喉科

³⁾ 大津赤十字病院病理部

⁴⁾ 大津赤十字病院放射線科

(受付日：2013年12月13日)

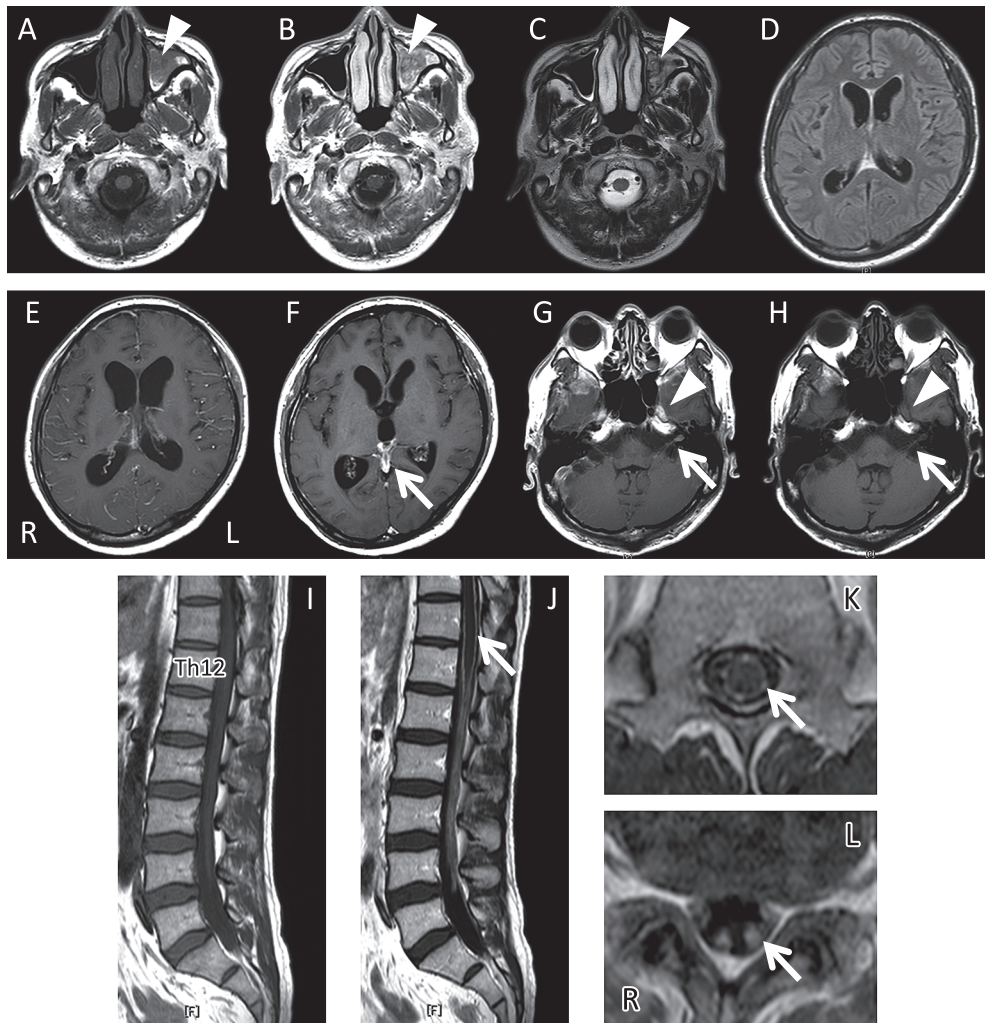


Fig. 1 Cranial MRI (1.5 T) and Lumbar spine MRI.

A: T₁ weighted image (T₁WI) (Axial, TR 530 ms, TE 13 ms), B: Gadolinium enhanced T₁ weighted image (T₁CE) (Axial, TR 587 ms, TE 12 ms), C: T₂ weighted image (T₂WI) (Axial, TR 3,845 ms, TE 100 ms). Left maxillary sinus was filled with heterogeneous intensity lesion which was partially enhanced (arrow heads). D: Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) image (Axial, TR 11,000 ms, TE 140 ms) revealed no abnormal signal intensities. E–G: T₁CE showed the enhancement of the diffuse meninges (E, F arrow) and the cranial nerves (G, arrow: the auditory nerve, arrow head: the trigeminal nerve) (Axial, TR 530 ms, TE 13 ms). H: T₁WI (Axial, TR 530 ms, TE 13 ms). I: T₁WI (Sagittal, TR 500 ms, TE 10 ms), J: T₁CE (Sagittal, TR 500 ms, TE 10 ms), K and L: T₁CE (Axial, TR 400 ms, TE 9 ms). Lumbar spinal meninges and cauda equina showed the enhancement with gadolinium (arrows).

れた (Fig. 1E–G). 脊髄造影 MRI にて脊髄周囲～馬尾に造影効果をみとめた (Fig. 1J–L). 第 13 病日に頭痛、嘔気嘔吐が増強し、抗生剤、抗真菌薬、抗結核薬の併用療法を追加した。髄液細胞診は反復測定したが陰性で、追加の検査にても真菌や結核菌感染の所見なく、診断に難渋した。副鼻腔の病変が真菌性や腫瘍性である可能性を考慮し、第 22 病日に左上顎洞生検を施行した。病理所見にてメラニン顆粒を有した腫瘍細胞がびまん性に増殖し、免疫染色にて HMB-45, S-100, Melan-A が陽性であり、悪性黒色腫と診断した (Fig. 2A, B). 同時期の髄液細胞診にてメラニン顆粒を有した異型細胞がご

く少数みとめられた (Fig. 2C). 全身の病変検索目的で第 29 病日に PET-CT を施行し、左上顎に FDG の集積をみとめた。以上より、副鼻腔の悪性黒色腫による髄膜癌腫症と診断した。対症療法を継続して自宅療養し、初診から半年後に永眠された。

考 察

悪性黒色腫はメラノサイトの悪性化により生じ、きわめて悪性度の高い疾患である。好発部位は皮膚で、粘膜型は全体

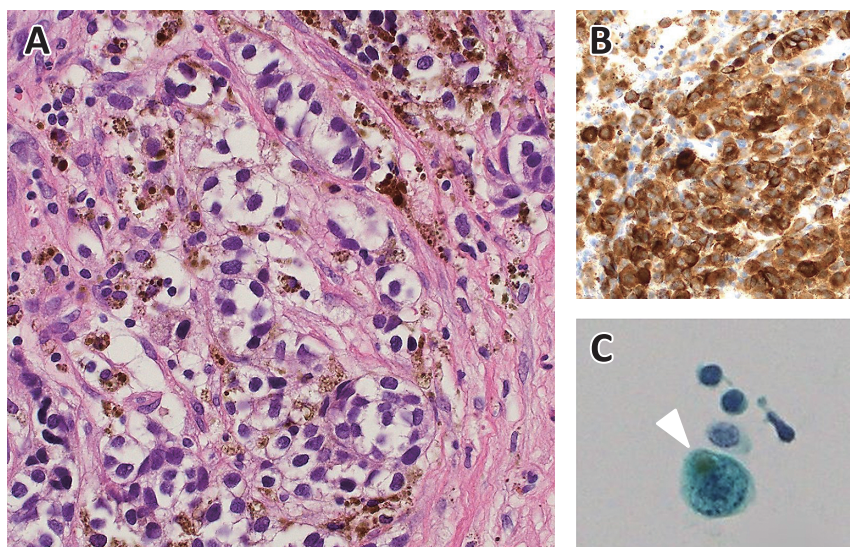


Fig. 2 Microscopic findings of tumor cells.

A-B: Light microscopy and immunohistochemistry of the sinusoidal biopsy specimens. Tumor cells with brown melanin pigments (A, Hematoxylin-eosin staining, magnification $\times 400$). Strong immunoreactivity for Melan-A (B, $\times 400$). C: Cerebrospinal fluid cytology. This tumor cell have dark green pigments (arrow head) corresponding to melanin (Papanicolaou, $\times 1,000$).

のうち0.8~3.7%とまれである³⁾。磁性体であるメラニンをつくため、 T_1 強調画像で高信号、 T_2 強調画像で低信号を示すが、含有量により信号強度は様々である⁴⁾。この信号変化は真菌感染、腫瘍内出血や粘液腺癌の転移、高蛋白の分泌物でもみられる⁵⁾。本症例では典型的な信号変化がみられず、メラニン含有量が少ない可能性が考えられた。悪性黒色腫は頻度が低いが、進行期では44%で脳転移がみられる。生存期間中央値は悪性黒色腫の脳転移で4ヵ月⁶⁾、髄膜転移では10週間と予後不良である。1944年から2002年に髄膜悪性黒色腫と診断された110例の報告では、原発巣は皮膚が86例(78.2%)、不明が23例(20.9%)、粘膜が1例(0.9%)を占めた。原発不明のうち3例(2.7%)が髄膜転移から悪性黒色腫の診断にいたった⁷⁾。

髄膜癌腫症は癌細胞が髄膜へびまん性に増殖した病態で亜急性髄膜炎症状を示す。固形癌の髄膜癌腫症は、乳癌、肺癌、悪性黒色腫の順に頻度が高い²⁾⁸⁾。臨床症状は、頭痛、嘔気嘔吐、痙攣、脳神経症状、腰背部痛などの脊髄神経根症状と多彩である¹⁾。脳神経症状では、外転神経麻痺と顔面神経麻痺がもっとも多い²⁾。画像診断技術の進歩により、無症状のうちにMRIで髄膜癌腫症を診断することが可能となったが、感度は約75%で⁸⁾、MRIが正常でも腫瘍の神経浸潤や髄膜浸潤を否定できない。本症例では明らかな造影効果をみとめなかった外転神経にも腫瘍が浸潤していた可能性が考えられた。また造影効果は非特異的な所見に過ぎず、鑑別診断は感染性、自己免疫性、腫瘍性と多岐にわたる。確定診断は髄液細胞診による腫瘍細胞の証明であるが、感度は初回では45~55%と低く、検査をくりかえすことが重要である²⁾。本症例でも4回

目の細胞診で陽性所見をえた。治療は化学療法、放射線療法などの併用が一般的に施行されているが、奏効率が低く、新たな治療法が期待される。

亜急性に経過する髄膜炎では髄膜癌腫症も鑑別に挙げ、髄液の細胞診をくりかえすとともに全身検索をおこない、生検などの組織診断もおこなうことが重要である。本症例のような粘膜型の悪性黒色腫はきわめてまれな疾患であるが、画像上、副鼻腔炎との鑑別が困難で注意が必要である。早期に診断し、複合的な治療を開始することで症状緩和や延命を可能にするべきである。

※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) Gleissner B, Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Lancet Neurol* 2006;5:443-452.
- 2) Le Rhun E, Taillibert S, Chamberlain MC. Carcinomatous meningitis: Leptomeningeal metastases in solid tumors. *Surg Neurol Int* 2013;2;4:S265-288.
- 3) Moreno MA, Hanna EY. Management of mucosal melanomas of the head and neck: did we make any progress? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;18:101-106.
- 4) Ferris JD, Bloom PA, Goddard PR, et al. Quantification of melanin and iron content in uveal malignant melanomas and correlation with magnetic resonance image. *Br J Ophthalmol* 1993;77:297-301.
- 5) Tanaka H, Kohno A, Gomi N, et al. Malignant mucosal melanoma of the eustachian tube. *Radiat Med* 2008;26:305-308.

- 6) Davies MA, Liu P, McIntyre S, et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer* 2011;117:1687-1696.
- 7) Harstad L, Hess KR, Groves MD. Prognostic factors and outcomes in patients with leptomeningeal melanomatosis. *Neuro Oncol* 2008;10:1010-1018.
- 8) Clarke JL, Perez HR, Jacks LM, et al. Leptomeningeal metastases in the MRI era. *Neurology* 2010;74:1449-1454.

Abstract

A case of leptomeningeal melanomatosis presenting with right abducens nerve palsy

Yuriko Nakaoku, M.D.¹⁾, Gaku Murakami, M.D., Ph.D.¹⁾, Yasuko Fujimoto, M.D., Ph.D.²⁾,
Tomoyuki Shirase, M.D., Ph.D.³⁾, Rinpei Imamine, M.D.⁴⁾,
Takahiro Mitsueda-Ono, M.D., Ph.D.¹⁾ and Masaru Matsui, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Otsu Red-Cross Hospital

²⁾Department of Otorhinolaryngology, Otsu Red-Cross Hospital

³⁾Department of Pathology, Otsu Red-Cross Hospital

⁴⁾Department of Radiology, Otsu Red-Cross Hospital

A 39 year-old man was admitted to this hospital because of severe headache and vomiting. He had been suffering from lumbago about one month previously, and diplopia ten days previously. The neurological examination revealed disturbance of right eye abduction, no nuchal rigidity. The cerebrospinal fluid (CSF) at the time of admission included erythrocytes (1,490/ μ l), white blood cell (62/ μ l) and increased level of protein (531 mg/dl), but no malignant cells were detected. He was treated as meningitis. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) demonstrated heterogeneous intensity lesion in the left maxillary sinus and gadolinium enhancement of diffuse meninges and cranial nerves. Spine MRI showed gadolinium enhancement of lumbar spinal meninges and the cauda equina. Biopsy of the lesion in the left maxillary sinus was performed. The pathological findings demonstrated malignant melanoma. Because malignant cells were also observed in CSF, we diagnosed this case as leptomeningeal melanomatosis. Leptomeningeal carcinomatosis should be suspected when headache accompanied with pleomorphic clinical manifestations.

(Clin Neurol 2014;54:675-678)

Key words: malignant melanoma, CSF cytology, leptomeningeal carcinomatosis, carcinomatous meningitis, abducens nerve palsy
