

症例報告

急性の経過で対麻痺，多発脳神経麻痺を来した髄膜悪性黒色腫症の1例

服部香寿美^{1)*} 松田 希¹⁾ 村上 丈伸¹⁾
伊藤 英一¹⁾ 宇川 義一¹⁾

要旨：症例は62歳男性。約1週間の経過で歩行困難となり、嘔声、嚥下障害、呼吸不全を来した。神経学的には弛緩性対麻痺に加え、瞳孔不同、眼球運動制限、嚥下障害といった多発脳神経障害を認めた。また、右腋窩に腫大リンパ節を触知した。脊髄MRIにて馬尾の腫大と脊髄髄膜造影効果を認め、右腋窩リンパ節生検から悪性黒色腫転移と判明した。全身の観察にて右第4指爪下の原発部位を確認し、2回目の髄液細胞診で腫瘍細胞が証明でき、髄膜悪性黒色腫症と診断した。化学療法は困難で全身管理を継続したが、転院第60病日に永眠された。本症例は髄膜癌腫症の典型症状がなく、急性の経過で対麻痺と多発脳神経障害を呈した点が特徴的であった。

(臨床神経 2017;57:769-774)

Key words：髄膜悪性黒色腫症，悪性黒色腫，対麻痺，多発脳神経麻痺

はじめに

髄膜癌腫症は腫瘍細胞が髄液を介して髄膜、くも膜下腔に浸潤した病態と定義され¹⁾、固形癌では5%程度にしか見られない比較的稀な病態である²⁾。髄膜癌腫症は頭痛や嘔吐および髄膜刺激症候での発症が一般的で、確定診断は髄液細胞診で直接腫瘍細胞を証明することによるが、初回の検査では感度が低く、複数回の検査を要する例も少なくない。今回われわれは、急性の経過で対麻痺、多発脳神経症状を呈し、2回目の髄液細胞診によって髄膜悪性黒色腫症の診断に至った1例を経験した。悪性黒色腫の原発部位は右第4指爪下に認めた。頭痛や嘔気などの髄膜癌腫症の典型症状を伴わず、急性の馬尾障害と多発脳神経障害で発症した本症例の経過は髄膜悪性黒色腫症として非常に稀であり、その病態について考察を加えて報告する。

症 例

患者：62歳、男性

主訴：下肢筋力低下、呼吸不全

既往歴：50歳頃より2型糖尿病。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2016年7月下旬に体重増加を気にしてジョギングを始めた。その後より全身倦怠感、両下肢脱力を自覚した。両下肢の筋力低下は次第に進行し、8月初旬には歩行困難となり、近医へ救急搬送された。頭部MRIで右中大脳動脈領域

に陳旧性脳梗塞を認めたものの、下肢症状の原因となる病変は認めず、精査加療目的に同院へ入院となった。入院後には嘔声、嚥下障害が出現、次第に呼吸不全も来した。両下肢の筋力低下で発症し、呼吸不全を伴う経過からGuillain-Barré症候群の可能性が疑われ、前医入院28日目に当院へ転院となった。

入院時現症：体温38.6°C、脈拍108/min・整、血圧107/52 mmHg、酸素飽和度85%（自発呼吸、室内気）。胸部聴診では両側肺野でcoarse crackleを聴取した。また、右腋窩に約5 cm大の腫大リンパ節を触知した。神経学的には、意識レベルは簡単な従命動作が可能で、名前を返答できる程度であった（JCS I-2）。左瞳孔は散大し対光反射消失、左眼の外転制限、嘔声および嚥下障害があり、左第III、VI、IX、X脳神経障害の所見を認めた。両下肢は弛緩性麻痺を呈していたが、上肢筋力は徒手筋力試験で4～5程度に保たれていた。座位保持や歩行は困難であり、深部腱反射は上肢で正常、下肢で消失していた。意識障害のため感覚系の評価は困難であった。前医入院時から排尿障害があり尿道カテーテルを留置されていた。項部硬直やKernig徴候などの髄膜刺激症候は明らかではなかった。

検査所見：血液検査ではWBC $2.03 \times 10^4/\mu\text{l}$ （好中球89%）、CRP 18.33 mg/dlと炎症反応の上昇を認めた。肝機能、腎機能、電解質に異常は認めなかったが、血糖コントロールはHbA1c 7.3%と高値であった。動脈血液ガス分析（リザーバマスクで酸素10l投与下）でpO₂ 79.7 mmHg、pCO₂ 42.7 mmHgとI型呼吸不全を呈していた。胸腹部造影CTでは両側肺野に浸潤影を認め、また、右腋窩に約5 cm大の内部不均一の腫瘤性病

*Corresponding author: 福島県立医科大学医学部神経内科学講座 [〒960-1295 福島県福島市光ヶ丘1番地]

¹⁾ 福島県立医科大学医学部神経内科学講座

(Received August 28, 2017; Accepted October 12, 2017; Published online in J-STAGE on November 28, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001092

Table 1 Nerve conduction study.

Motor Nerve Conduction Study					
	Distal Latency (ms)	CMAP Amplitude (mV)		MCV (m/s)	F-wave Latency (ms)
		distal	proximal		
Rt. Median	3.7	7.2	7.0	56.5	24.9
Rt. Ulnar	2.7	8.7	8.0	54.1	28.3
Rt. Tibial	3.6	1.1	0.690	48.7	Not evoked

Sensory Nerve Conduction Study			
	Distal Latency (ms)	SNAP Amplitude (μ V)	SCV (m/s)
Rt. Median	2.1	24.5	67.3
Rt. Ulnar	2.0	13.6	68.6
Rt. Sural	2.8	5.8	50.4

CMAP: compound muscle action potential, SNAP: sensory nerve action potential, MCV: motor conduction velocity, SCV: sensory conduction velocity.

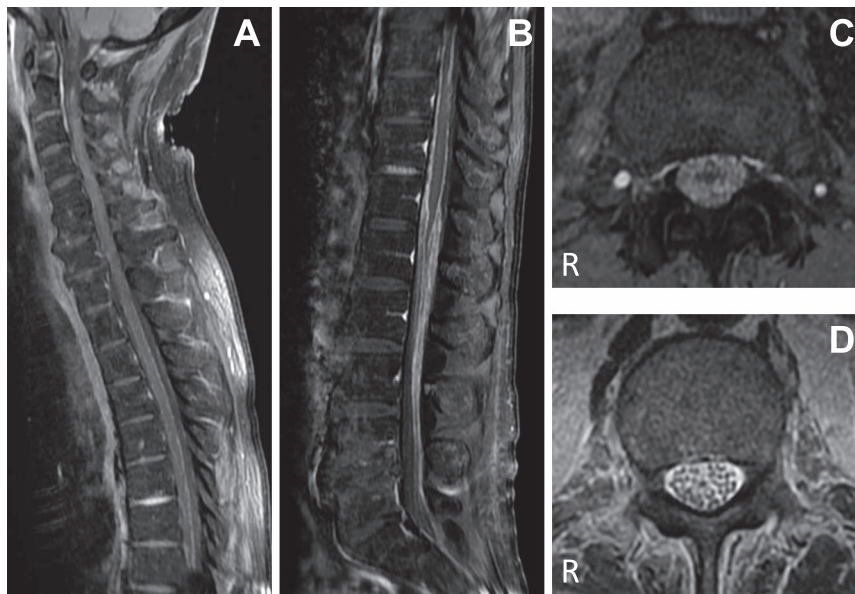


Fig. 1 MRI of the spine.

(A, B) Diffuse enhancement of meninges of the spinal cord was observed in sagittal view of gadolinium-enhanced T₁-weighted image. The conus medullaris and the cauda equina were strongly enhanced. (C) Axial view of gadolinium-enhanced T₁-weighted image and (D) axial T₂-weighted image showed diffuse enhancement and swelling of the cauda equina. (T₁-weighted image; TR 550/TE 12, T₂-weighted image; TR 5,500/TE 90)

変を認めた。髄液検査では初圧 190 mmH₂O、外観は黄色透明で細胞数 65/ μ l (単核球 100%)、蛋白 1,143 mg/dl、糖 111 mg/dl (血糖 152 mg/dl)であった。神経伝導検査では、運動神経伝導検査にて右脛骨神経で複合筋活動電位の振幅低下および F 波消失を認める一方、感覚神経伝導検査では有意な振幅低下は認めなかった (Table 1)。針筋電図検査では右側の前脛骨筋、腓腹筋に線維自発電位、陽性鋭波を認めたものの、僧帽筋、

上腕二頭筋、第一背側骨間筋および横隔膜には安静時自発電位を認めなかった。画像検査では、脊髄 MRI にて脊髄髄膜に造影効果を認め、特に脊髄円錐で顕著であった。また、馬尾も腫大し、強い造影効果が認められた (Fig. 1)。頭部 MRI では右中大脳動脈領域に陳旧性梗塞を認めたが、頭蓋内髄膜の異常造影や脳神経病変は明らかではなかった。¹⁸F-FDG-PET/CT では右腋窩リンパ節への異常集積を認めたが、脊髄円錐や馬

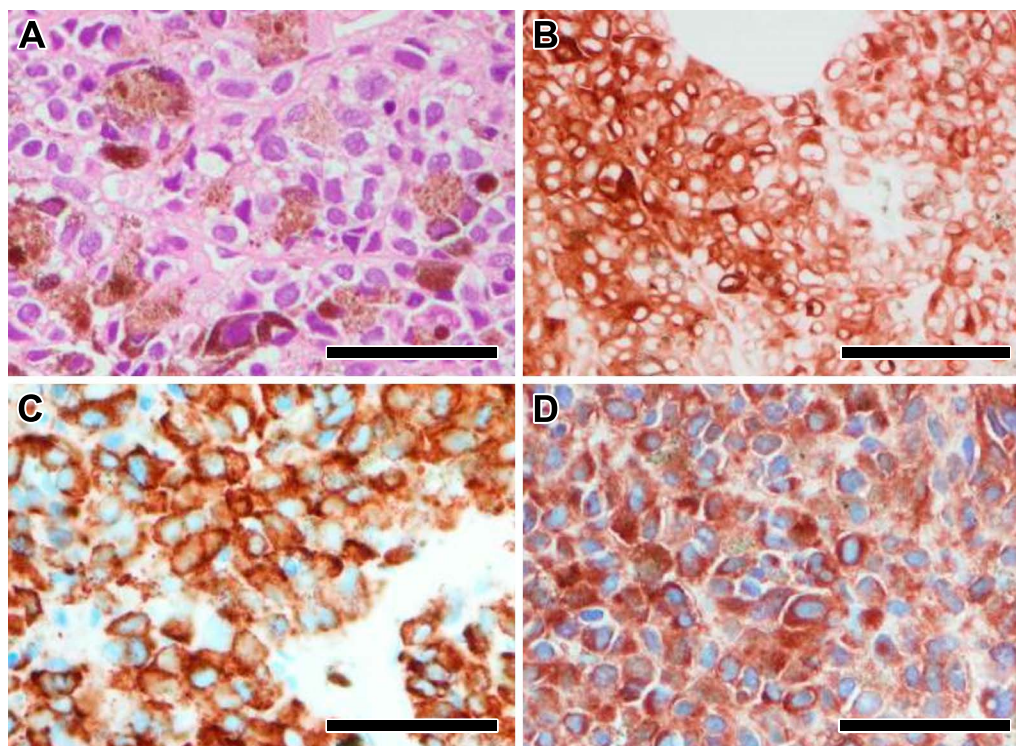


Fig. 2 Microscopic findings of the right axillary lymph node ($\times 200$, bar = 50 μm).

(A) Hematoxylin and eosin stain showed diffuse infiltration of atypical cells with melanin pigment. (B–D) The tumor cells were positive for immunohistochemical staining. (B) Melan A. (C) HMB-45. (D) S-100. The diagnosis was metastasis of malignant melanoma.

尾を含めた中枢神経系への集積亢進はなかった。

入院後経過：電気生理学的検査所見から，下肢に局限した急性脱神経変化であり，後根神経節前部の腰仙部多発神経根病変を考えた。この所見に合致して，画像検査でも脊髄円錐から馬尾の腫大と髄膜の造影効果があり，髄液検査では蛋白の著明な上昇を認め，髄液の循環や吸収の障害が生じている可能性も示唆された。呼吸不全に関しては，経過中に嚥下障害を呈していたことから誤嚥性肺炎の合併と考え，抗菌薬加療で改善した。転院第6病日に ^{18}F -FDG-PET/CTにて異常集積を認めた右腋窩リンパ節より吸引針生検を施行，病理所見では悪性黒色腫のリンパ節転移であった (Fig. 2)。この結果から，全身を詳細に観察したところ右第4指爪下に色素斑を認め，転院第14病日に同部位より生検を施行，悪性黒色腫の原発部位と判明した (Fig. 3)。さらに，当院転院時に行った髄液細胞診では明らかな腫瘍細胞が確認されなかったが，2回目の髄液細胞診にて上皮様の細胞を認め，免疫染色でMelanA, HMB-45が陽性であり，髄膜悪性黒色腫症と診断した (Fig. 4)。原発部位の右第4指爪下の生検標本で *BRAF* (The B-type Raf kinase) 遺伝子変異はなく，全身状態から化学療法は困難であり，緩和ケアを主体とした全身管理を継続した。しかし，徐々に全身状態は増悪し，転院第60病日に永眠された。

考 察

本症例は急性の対麻痺で発症し，経過中に呼吸不全も来したことから，当初は Guillain-Barré 症候群の鑑別を考えたが，電気生理学的検査所見からは否定的であった。詳細な全身検索，繰り返しの髄液検査，腋窩リンパ節生検結果から，右第4指爪下の悪性黒色腫および髄膜悪性黒色腫症の診断に至った。頭痛や嘔吐などの典型的な髄膜癌腫症症状を伴わず対麻痺で発症し，約1か月で嚥下，呼吸不全を続発した経過が特徴的であった。

悪性黒色腫はメラノサイトが悪性化したもので，易転移性で悪性度が高い腫瘍であり，皮膚原発が78.2%と最多であるが，20.3%は原発不明で転移巣からの診断に至る場合も少なくない³⁾。皮膚原発の悪性黒色腫の転移は肺が最多で，次いで皮膚，肝臓，脳が多く⁴⁾，中枢神経系への転移は46%とされる⁵⁾。本症例では右腋窩リンパ節の吸引針生検より悪性黒色腫の転移が判明したことから，センチネルリンパ節となりうる原発巣として右上肢を詳細に確認したところ，右第4指爪下に色素斑を認め，生検にて診断確定に至った。本症例のように指爪部に生じる悪性黒色腫は全体の約9%とされ，物理的刺激的関与が推測されており⁶⁾，外傷歴などの聴取も重要である。本症例も同部位の外傷既往があり，物理的刺激が契機となったと考えられる。また，爪部は解剖学的に骨に極

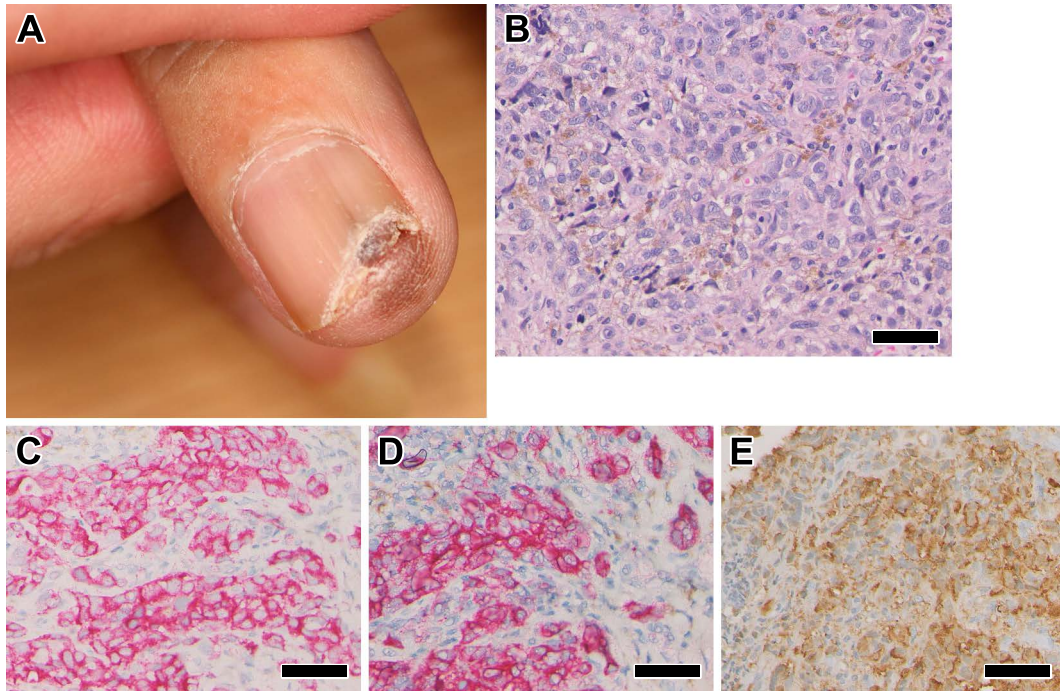


Fig. 3 Histopathological findings of the pigmented spot in the right ring finger (bar = 50 μ m).

(A) A pigmented spot was found in the subungual region of the right ring finger. (B) Hematoxylin and eosin stain showed atypical cells with melanin pigment ($\times 200$). It was the primary tumor of the malignant melanoma ($\times 200$). (C-E) These cells were positive for immunohistochemical staining. (C) MART-1, (D) HMB-45, (E) S-100.

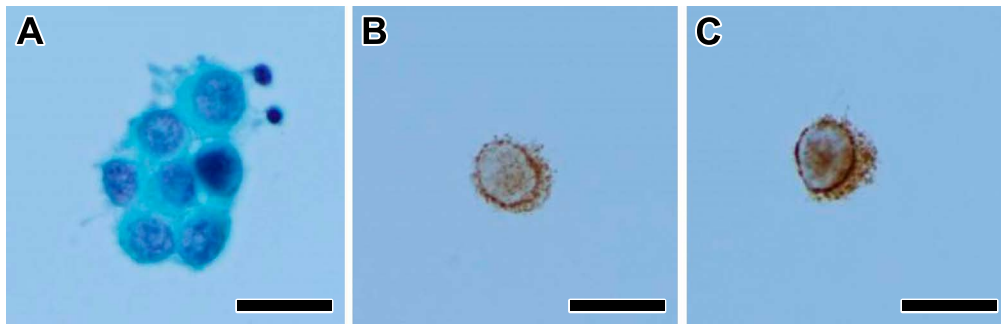


Fig. 4 Cytology of cerebrospinal fluid (bar = 1 μ m).

(A) Tumor cells with melanin pigment were revealed in the second test. (B) Staining for Melan A was positive. (C) Staining for HMB-45 was also positive.

めて近接しており、容易に深部へ浸潤するため、一見は単なる打撲痕であっても疑われる場合には生検等を積極的に考慮すべきである。

髄膜癌腫症は腫瘍細胞が脳脊髄液を介して髄膜、くも膜下腔に浸潤した病態である¹⁾。固形癌における髄膜癌腫症は5%と稀であり、原発巣は乳癌、肺癌、悪性黒色腫の順に高く、悪性黒色腫は全体の17~25%を占める²⁾。髄膜悪性黒色腫症は、悪性黒色腫診断から平均3年で発症し、末期になるに従って頻度が高くなる³⁾。しかし、本症例のように脳実質転移を伴わずに髄膜悪性黒色腫症のみを呈する例は4%と稀である³⁾。悪性黒色腫の中樞神経転移の平均生存期間は脳転移で

4か月⁵⁾、髄膜転移で10週間とされ³⁾、本症例も症状出現後の生存期間が約12週間と予後不良であった。確定診断は髄液細胞診によるが、初回検査の感度は45~55%と低く²⁾、複数回の検査を要する例も少なくない。

髄膜悪性黒色腫症の症状は頭痛や嘔吐が一般的であるが、神経症候では脳神経症状も多い。髄膜悪性黒色腫症の110例を対象とした報告では、自覚症状は頭痛(46%)、嘔気・嘔吐(37%)、頸部・背部痛(24%)、筋力低下(22%)、そして複視(19%)の順に多く、神経症候は感覚障害(23%)、動眼神経・滑車神経・外転神経麻痺(18%)、下位運動ニューロン障害(18%)そして意識障害(17%)の順で認められた³⁾。髄

膜刺激症候である項部硬直は20%と比較的少なく¹⁾，髄膜刺激症候がなくても髄膜病変を否定できないことに留意する必要がある。本症例は典型症状である頭痛や嘔吐，髄膜刺激症候を伴わずに，1か月の経過で馬尾障害による対麻痺と多発脳神経障害による症状を来している点で，類似の経過を呈した報告はなく貴重であると考えた。

髄膜癌腫症の機序は血行性播種，近傍からの直接浸潤などが考えられており⁷⁾⁸⁾，髄液循環により播種し，髄液のうっ滞する脳底部や脊髄背側の表面に病巣を作りやすいことが特徴である⁹⁾。本症例でもこの特徴に合致し，脳神経および脊髄円錐，馬尾病変を認めており，MRIで脊髄円錐から馬尾にかけて強く造影効果が確認されたが，多発脳神経障害に関しては，画像検査では異常所見がなく，本症例の特異な点と考えた。なお，髄膜悪性黒色腫症は，メラニンの性質によりMRIで病変部はT₁強調画像で高信号を示すとされるが，感度は40～60%とされ¹⁰⁾，本症例では病変にこの信号パターンは認めなかった。また，¹⁸F-FDG-PET/CTは悪性腫瘍転移の検出に有用であるが¹¹⁾，本症例では脊髄円錐や馬尾病変を含め中枢神経病変を描出できなかった。

髄膜癌腫症の治療の根本は原発腫瘍の治療である。悪性黒色腫の治療は根治的外科的切除，転移例では化学療法や放射線療法が主体となるが，治療奏率が低い。近年では**BRAF**遺伝子変異を有する悪性黒色腫の場合，**BRAF**阻害薬などの分子標的治療および免疫療法の有用性が確立されている¹²⁾¹³⁾。しかし，中枢神経転移例に対する新規治療の有用性は明確ではない。本症例は**BRAF**遺伝子変異がなく，全身状態不良のため新規治療を含めた化学療法の適応はなく，対症療法を主体とした緩和ケアの方針となった。髄膜悪性黒色腫症は標準化された治療がなく，神経症状改善や生存期間延長を目的に抗癌剤髄腔内投与や放射線療法も行われるが，進行度や全身状態などを考慮する必要があり，進行例では緩和治療が推奨されるのが現状である¹⁴⁾。1例報告ながら，髄膜悪性黒色腫症に対してIL-2髄腔内投与が有効であった例¹⁵⁾，**BRAF**遺伝子変異のある髄膜悪性黒色腫症に対して**BRAF**阻害薬であるダブラフェニブが有効であった例の報告もあり¹⁶⁾，今後さらなる治療法の確立が期待される。

本症例は急性の対麻痺という非典型的な症状で発症し，複数回の髄液細胞診から診断に至った髄膜悪性黒色腫症の1例であった。また，脊髄MRIにて脊髄円錐や馬尾に病変を認め，頭部MRIで有意所見のない多彩な脳神経症状を呈したことも本症例では特徴的であった。髄膜悪性黒色腫症は原発巣の検索に難渋する例も多く，診断に時間を要するため予後不良例も少なくなく，積極的な全身検索を行い，早期診断がなされることが重要である。

※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) 高橋英明. 固形癌における髄膜癌腫症の臨床. 新潟がんセンター病院医誌 2013;52:60-66.
- 2) Le Rhun E, Taillibert S, Chamberlain MC. Carcinomatous meningitis: leptomeningeal metastases in solid tumors. *Surg Neurol Int.* 2013;4(Suppl4):S265-S288.
- 3) Harstad L, Hess KR, Groves MD. Prognostic factors and outcomes in patients with leptomeningeal melanomatosis. *Neuro-Oncology* 2008;10:1010-1018.
- 4) 石原和之, 早坂健一, 鷲見 烈ら. メラノーマの転移とその治療. *Skin Cancer* 1987;2:107-110.
- 5) Amer MH, Al-Sarraf M, Baker LH, et al. Malignant melanoma and central nervous system metastases. *Cancer* 1978;42:660-668.
- 6) 斎田俊明. 皮膚悪性黒色腫の診断と治療. *Skin Cancer Special Issue* 1993;8:161-186.
- 7) Grossman SA, Krabak MJ. Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Treat Rev* 1999;25:103-119.
- 8) Gonzalez-Vitale JC, Garcia-Bunuel R. Meningeal carcinomatosis. *Cancer* 1976;37:2906-2911.
- 9) Boyle R, Thomas M, Adams JH. Diffuse involvement of the leptomeninges by tumour. A clinical and pathological study of 63 cases. *Postgrad Med J* 1980;56:149-158.
- 10) Gleissner B, Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Lancet Neurol* 2006;5:443-452.
- 11) Golden MJ, Wheir WH, Katzman J, et al. A case of primary leptomeningeal melanoma evaluated on FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 2011;36:919-921.
- 12) 日本皮膚悪性腫瘍学会編. 悪性黒色腫薬物療法の手引き Version 1. 2016. *Skin Cancer* 2016;31:47-50.
- 13) Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507-2516.
- 14) Pavlidis N. The diagnostic and therapeutic management of leptomeningeal carcinomatosis. *Ann Oncol* 2004;15(Suppl 4): iv285-iv291.
- 15) Shonka NA, Kessinger AM, Aizenberg MR. Intrathecal interleukin-2 for melanomatous meningitis. *J Clin Oncol* 2014; 32:e111-e113.
- 16) Kim DW, Barcena E, Mehta UN, et al. Prolonged survival of a patient with metastatic leptomeningeal melanoma treated with BRAF inhibition-based therapy: a case report. *BMC Cancer* 2015;15:400.

Abstract**A case of leptomeningeal melanomatosis with acute paraplegia and multiple cranial nerve palsies**

Kasumi Hattori, M.D.¹⁾, Nozomu Matsuda, M.D., Ph.D.¹⁾, Takenobu Murakami, M.D., Ph.D.¹⁾,
Eiichi Ito, M.D.¹⁾ and Yoshikazu Ugawa, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Fukushima Medical University

A 62-year-old man with acute paraplegia was transferred to our hospital. He had flaccid paraplegia and multiple cranial nerve palsies, such as mydriasis of the left pupil, abduction palsy of the left eye, hoarseness and dysphagia, but no meningeal irritation signs. MRI of the spinal canal showed swellings of the conus medullaris and the cauda equine, and also contrast enhancement of the spinal meninges. The cerebrospinal fluid (CSF) showed pleocytosis and protein increment. The lymph node was swollen in his right axilla. The biopsy specimen from the right axillary lymph node revealed metastasis of malignant melanoma histologically. Careful check-up of his whole body found a malignant melanoma in the subungual region of the right ring finger. Repeated cytological examination revealed melanoma cells in the CSF, confirming the diagnosis of leptomeningeal melanomatosis. His consciousness was gradually deteriorated. His family members chose supportive care instead of chemotherapy or surgical therapy after full information about his conditions. Finally, he died 60 days after transfer to our hospital. This is a rare case of leptomeningeal melanomatosis presenting with acute paraplegia and multiple cranial nerve palsies. Careful follow-up and repeated studies are vital for the early diagnosis of leptomeningeal melanomatosis in spite of atypical clinical presentation.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:769-774)

Key words: leptomeningeal melanomatosis, malignant melanoma, paraplegia, multiple cranial nerve palsies
