症例報告

脳脊髄液 adenosine deaminase（ADA）が高値を呈した星状細胞腫による髄膜膠腫症の 61 歳男性例

西原　秀昭[1)]　尾本　雅俊[1)]　小笠原淳一[1)]
古賀　道明[1)]　川井　元晴[1)]　神田　　隆[1)]*

要旨：症例は 61 歳男性である．2 週間前から意識障害が増悪し入院した．髄膜刺激徴候，腱反射低下がみられた．脳脊髄液では著明な糖低下をともなう単核球優位の細胞数増多をみとめ，adenosine deaminase（ADA）は上昇していた．入院 4 ヵ月前に左側頭葉星状細胞腫が摘除されており，頭部 MRI では腫瘍摘除部は術直後同様であったが，脳表に沿った FLAIR 高信号域，造影効果がみられた．結核性髄膜炎を第一の鑑別診断と考えたが治療反応性は乏しかった．脳脊髄液細胞診を反復した結果，大型の偏在した核を持つ GFAP（glial fibrillary acidic protein）陽性の異型細胞をみとめ星状細胞腫による髄膜膠腫症と診断した．低悪性度星状細胞腫では髄膜膠腫症をきたすことはきわめてまれであり，本症例では脳脊髄液 ADA 高値が特徴的であった．

（臨床神経 2014;54:308-312）
Key words：adenosine deaminase，星状細胞腫，髄膜膠腫症

はじめに

成人の低悪性度星状細胞腫が髄膜播種する例はきわめてまれであり，生前の診断が困難である[1)]．原因不明の髄膜炎として加療され，剖検で診断が確立することが多く，これまでの報告では結核性髄膜炎と診断されていた例が散見されるが[1)2)]，脳脊髄液 adenosine deaminase（ADA）値については注目されていない．近年，メタアナリシスの結果から脳脊髄液 ADA は結核性髄膜炎の診断に感度，特異度とも高く有用とされているが[3)4)]，結核性髄膜炎以外でも高値となることがある．今回，われわれは脳脊髄液 ADA 高値が特徴的であった髄膜脳炎症例に対し，脳脊髄液細胞診を反復し，免疫組織化学的検索をおこなうことで低悪性度星状細胞腫による髄膜膠腫症と診断した．結核性髄膜炎との鑑別が困難であり，診断には細胞診の反復と免疫染色が有用であった．

症　例

症例：61 歳，男性

主訴：意識障害

既往歴：パーキンソン病（47 歳発症，Yahr III）．結核感染の既往なし．

家族歴：特記事項なし．

現病歴：2012 年 2 月に左側頭葉の脳腫瘍に対して覚醒下腫瘍摘除術が施行された．腫瘍の後方は感覚性言語野であり摘出できなかった．病理診断はびまん性星細胞腫 WHO grade II であり，術後放射線療法（左側頭葉に総線量 50.4 Gy を局所照射）が施行された．4 月に退院し，5 月に復職した．6 月中旬から嘔気，食思不振が生じ，6 月下旬から傾眠状態となった．7 月上旬に意思疎通困難となり入院した．

入院時現症：身長 159 cm，体重 47 kg．体温 37.5°C，血圧 145/84 mmHg，脈拍 90/ 分，一般身体所見に異常なし．神経学的には，意識レベルは JCS 20 で，項部硬直がありケルニッヒ徴候が陽性であった．瞳孔径は 3 mm 同大で対光反射は両側迅速だった．筋緊張は四肢弛緩性で腱反射は全般的に低下していた．

検査所見：WBC は 32,790/μ*l*（好中球 88％，リンパ球 5％）で CRP は 0.82 mg/d*l* と上昇していた．血液培養，β-D グルカン，プロカルシトニン，クリプトコッカス抗原，アスペルギルス抗原，カンジダ抗原，インターフェロン -γ 遊離試験はすべて陰性であった．脳脊髄液は淡黄色で混濁し細胞数は 19/μ*l*（単核球 91％，多形核球 9％），蛋白は 389 mg/d*l* と上昇し，糖は 6 mg/d*l* と著明に低下していた. 培養, クリプトコッカス抗原，アスペルギルス抗原，カンジダ抗原は陰性であった．脳脊髄液中 ADA は 28.8 IU/*l* と上昇していたが，抗酸菌染色，抗酸菌培養，結核菌 nested PCR はすべて陰性だった．細胞診は class II であった．全身造影 CT では感染巣はなく，腫瘍性病変をみとめなかった．頭部 MRI では左側頭葉は腫瘍摘除後であったが術直後の所見と著変なく，両側前頭葉，

*Corresponding author: 山口大学大学院医学系研究科神経内科学〔〒 755-8505　山口県宇部市南小串 1 丁目 1-1〕
[1)] 山口大学大学院医学系研究科神経内科学
（受付日：2013 年 3 月 2 日）

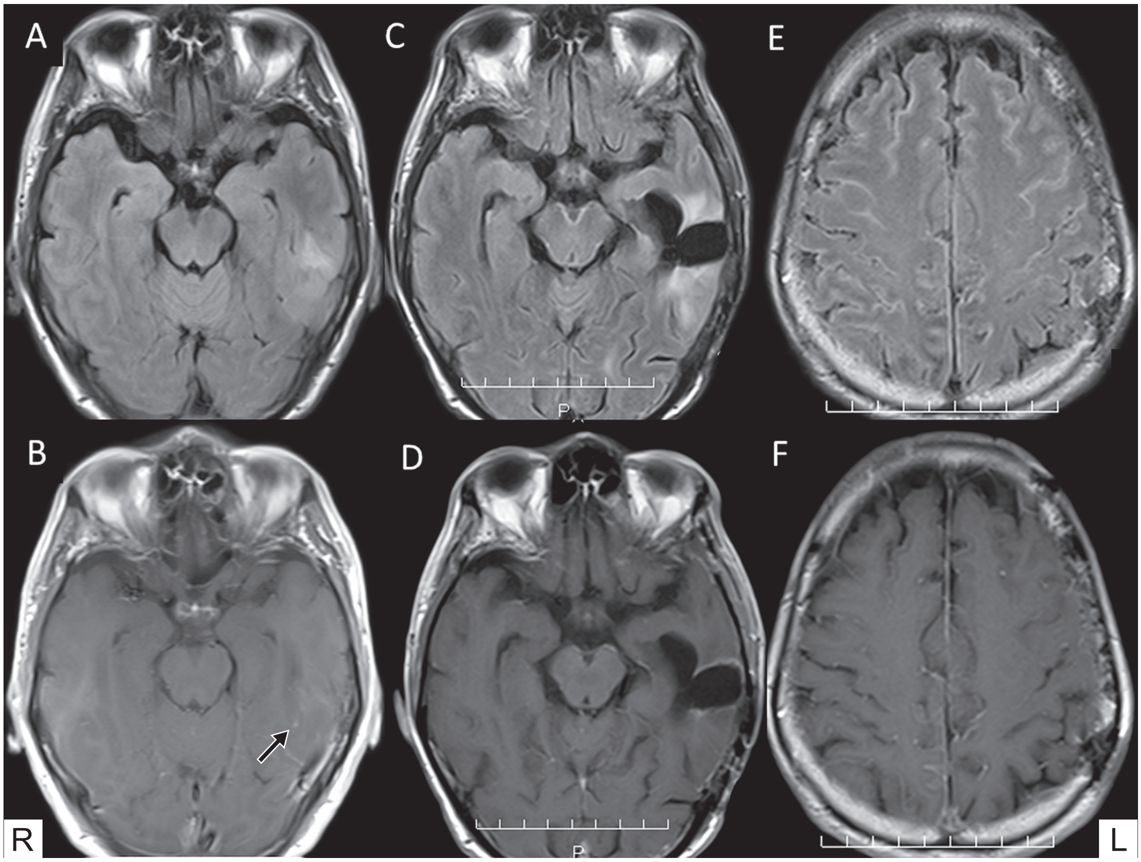

Fig. 1　Brain MRI of the patient.
Preoperative brain MRI showed high intensity lesions in the left temporal lobe on FLAIR (1.5 T; TR 9,000 ms, TE 106 ms) weighted axial image (A) with partial Gadolinium enhancement (B). The left temporal lobe showed a post-operative change (C and D). FLAIR axial images demonstrated high intensity lesions in the subarachnoid space over the midbrain (A) and the bilateral frontal lobe and parietal lobe (E). Gadolinium-enhanced T_1-weighted axial images (1.5 T; TR 500 ms, TE 11 ms) showed enhancement of the leptomeninges (D and F).

脳底部を中心に脳表に沿った軟膜の FLAIR 高信号域があり，造影効果がみられた（Fig. 1）．2012 年 2 月の左側頭葉腫瘍摘除標本では肥胖性アストロサイトの増生があり，核の異型は乏しく，MIB-1 index は低くびまん性星状細胞腫 WHO grade II と判定した（Fig. 2）．

経過：髄膜炎と診断し十分量の抗結核薬，抗真菌薬，抗生剤での加療を開始したが，意識レベルは徐々に増悪し，痙攣重積状態となり人工呼吸器管理とした．腱反射は入院後 1 週間で消失した．血液，脳脊髄液での培養検査，各種真菌抗原，結核菌 nested PCR を反復したが原因の特定は困難であった．脳脊髄液の細胞診をくりかえし施行したところ , 大型の偏在した核を持つ異型細胞がみられた（Fig. 3A）．3 回目の脳脊髄液検査でフィブリン塊が析出したため，フィブリン塊をパラフィンに包埋，薄切切片を作製し（セルブロック法），免疫組織化学的検討をおこなったところ，大型の偏在した核を持ち GFAP 陽性の異型細胞をみとめ（Fig. 3B, C），星状細胞腫による髄膜膠腫症と診断した．その後は徐々に血圧が低下し入院 2 ヵ月後に死亡した．脳のみの剖検を施行したが，結核感染をふくめた感染症の所見はなく，剖検脳では脳脊髄液腔に脳脊髄液検査で確認した異型細胞類似の肥胖性アストロサイトが多数みられた（Fig. 3D, E）．核の異型，分裂像は乏しく，手術標本と同様の所見と考えられた．

考　察

本症例は，脳腫瘍の既往があったが，MIB-1 index が 1％以下と低悪性度の星状細胞腫であったこと，低悪性度星状細胞腫が悪性転化するには通常数年を要する[5]ことから，当初は腫瘍の髄膜播種よりも感染性髄膜炎を鑑別診断の上位と考えた．中でも，約 2 週間で増悪する臨床経過，脳脊髄液での著明な糖の低下をともなう単核球優位の細胞数増多，脳脊髄液 ADA 高値からはとくに結核性髄膜炎を鑑別の第一と考えたが，治療反応性に乏しく，脳脊髄液細胞診を反復し，免疫組織化学的検討をおこなうことで星状細胞腫による髄膜膠腫症と診断した．

低悪性度星状細胞腫が髄膜播種する例は，小児では初発時に

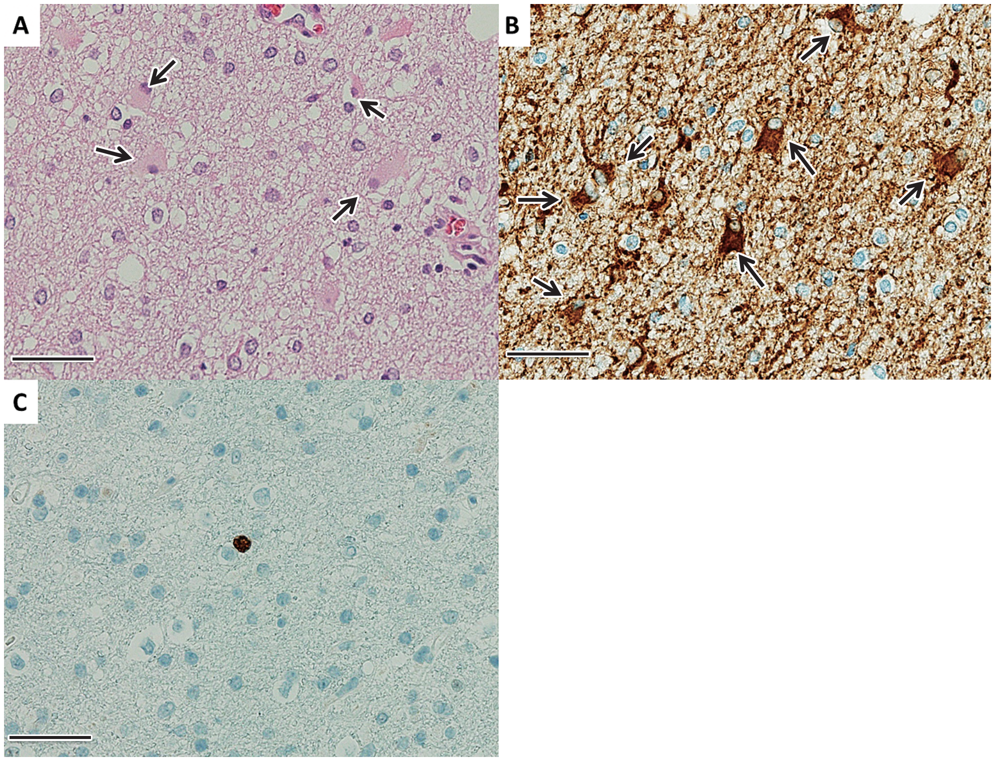

Fig. 2　Histopathological findings of the resected tumor.
Hemotoxylin-eosin staining showed diffuse proliferation of gemistocytic astrocyte (A, Bar = 50 μm). Tumor cells were positive for glial fibrillary acidic protein (B, Bar = 50 μm). MIB-1 index is lower than 1% (C, Bar = 50 μm).

2～5%，再発時には 3～10%と推定されている[6]．成人ではきわめてまれで少数の症例報告がみられるのみである[1)2)7)～9)]．これまでに報告された症例では頭痛，頭蓋内圧亢進，痙攣発作，脳神経麻痺などがみられるが，本疾患に特異的な神経徴候はなく，感染性髄膜炎類似の症状を呈するのが一般的である．脳脊髄液検査では，細胞数は軽度上昇をみとめることが多く，著明な髄液圧亢進と蛋白高値がみられる．腫瘍細胞が検出されることはまれであるとされるが，既報では脳脊髄液の詳細な病理学的検討がなされていたかは不明である．本例では既報告と同様の症状に加え，入院時に低下していた腱反射がその後 1 週間で消失し，病変の神経根への進展が急速に生じたものと考えられた．本例の初回の脳脊髄液検査では class II であり髄膜膠腫症をうたがうことは困難であったが，血液，脳脊髄液での原因検索を反復しても感染を示唆する所見がえられず，また，感染性髄膜炎に対する十分な加療にもかかわらず治療反応性が乏しかった．このため髄膜膠腫症をより強くうたがい，脳脊髄液細胞診を反復し，セルブロック法をもちいた免疫組織化学的検討を追加することで生前に確定診断できた．既報告の臨床診断は結核性髄膜炎や血管炎，腫瘍であることが多く，それぞれ抗結核薬やステロイド，化学放射線療法で加療されているが，生存期間は全例数ヵ月と予後は非常に悪い．低悪性度星状細胞腫による髄膜膠腫症に対して標準的治療法は確立されていないが，テモゾロミドと放射線療法の併用が有効であった例が散見される[10]．本症例では診断時に全身状態が不良であり，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．感染性髄膜炎治療に反応しない髄膜脳炎症例をみたばあい，詳細な細胞診に加え，早期からセルブロック法をもちいた免疫組織化学的検索をおこなうことで治療可能となる例が増えると考えられる．

本症例のもう一つの特徴として，脳脊髄液 ADA が高値であった点が挙げられる．近年，メタアナリシスの結果から古典的マーカーである脳脊髄液 ADA が結核性髄膜炎の診断に有用であることが報告されている[3)4)]．髄膜癌腫症との鑑別にはカットオフ値を 19 IU/*l* とすると感度が 69%，特異度が 94%となり診断能が高いとされているが[11]，本例では複数回の脳脊髄液 ADA 測定で持続的に 20 IU/*l* 以上の高値を呈した．脳脊髄液抗酸菌染色，抗酸菌培養，結核菌 DNA PCR 法はいずれも陰性であり，結核菌の感染は否定的であった．脳脊髄液 ADA が高値を示す疾患には他にもリステリア髄膜炎などの細菌性髄膜炎，HIV 感染にともなう中枢神経系のサイトメガロウイルス感染症，クリプトコッカス髄膜炎，カンジダ髄膜炎などの報告があるが[12)～14)]，本例ではいずれの感染症も合併していなかった．

ADA はマクロファージや樹状細胞から分泌され，CD4 陽性ナイーブ T 細胞の増殖・分化に関連している[15]．結核患者で ADA が上昇する詳細な機序は不明であるが，結核患者

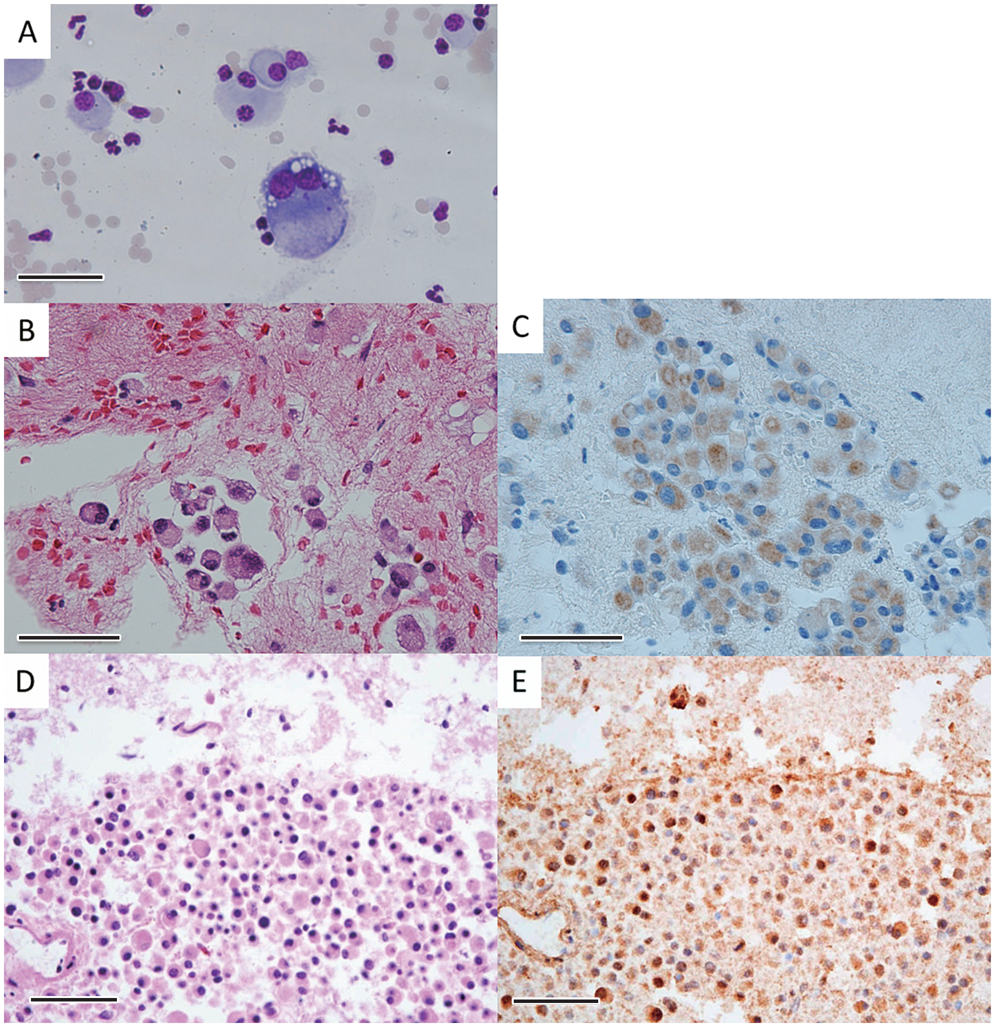

Fig. 3　Pathological findings of the cerebrospinal fluid and autopsied brain.
Cytological examination of the cerebrospinal fluid (CSF) showed atypical cells with enlarged unevenly distributed nuclei (A, Bar = 50 μm). The cell block embedded in the fibrin clot of CSF showed atypical cells (B, HE staining, Bar = 50 μm) that were positive for GFAP (C, Bar = 50 μm). HE staining of the autopsied brain showed the same cells as that observed in the CSF (D, HE staining, Bar = 50 μm, E, Immunohistochemical staining using GFAP, Bar = 50 μm).

の胸水にはメモリー T 細胞が多いこと[16]，CD4 陽性 T 細胞が多く ADA 値と正の相関がある事が示されている[17]．一方，神経膠腫に浸潤する免疫応答細胞はミクログリア / マクロファージ，CD4 陽性制御性 T 細胞が多く，CD8 陽性エフェクター T 細胞が少ないことが報告されている[18]．本例では神経膠腫に対して CD4 優位の免疫応答がおき，CD4 陽性ナイーブ T 細胞から CD4 陽性制御性 T 細胞へ分化する際に ADA 高値をきたした可能性があると考えた．

本症例では，脳脊髄液細胞診を反復し，免疫組織化学的検索をおこなうことで星状細胞腫による髄膜膠腫症と診断した．治療可能な髄膜膠腫症症例を早期に診断するためにも低悪性度星状細胞腫が急速進行性の髄膜膠腫症をきたしうることと，髄膜膠腫症のばあいに脳脊髄液 ADA が陽性になりうることを十分に理解することが重要であり，診断には細胞診の反復と早期からの免疫組織化学的検索が有用と考えられた．

謝辞：稿を終えるに当たり，病理学的検討にご協力いただいた山口大学大学院医学系研究科情報解析医学系学域病理形態学分野　池田栄二先生に深謝申し上げます．

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

文　　献

1）D'Haene N, Coen N, Neugroschl C, et al. Leptomeningeal dissemination of low-grade intramedullary gliomas: about one case and review. Clin Neurol Neurosurg 2009;111:390-394.

2）Ho KL, Hoschner JA, Wolfe DE. Primary leptomeningeal gliomatosis: symptoms suggestive of meningitis. Arch Neurol

1981;38:662-666.

3）Tuon FF, Higashino HR, Lopes MI, et al. Adenosine deaminase and tuberculous meningitis a systematic review with meta analysis. Scand J Infect Dis 2010;42:198-207.

4）Xu HB, Jiang RH, Li L, et al. Diagnostic value of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for tuberculous meningitis a meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis 2010;14:1382-1387.

5）Ellis JA, Waziri A, Balmaceda C, et al. Rapid recurrence and malignant transformation of pilocytic astrocytoma in adult patients. J Neurooncol 2009;95:377-382.

6）Hukin J, Siffert J, Velasquez L, et al. Leptomeningeal dissemination in children with progressive low-grade neuroepithelial tumors. Neuro Oncol 2002;4:253-260.

7）Park JS, van den Noort S, Kim RC, et al. Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis with signs of increased intracranial pressure and progressive meningeal enhancement on MRI. J Neuroimaging 1996;6:250-254.

8）Havlik DM, Becher MW, Nolte KB. Sudden death due to primary diffuse leptomeningeal gliomatosis. J Forensic Sci 2001;46:392-395.

9）Whelan HT, Sung JH, Mastri AR. Diffuse leptomeningeal gliomatosis: report of three cases. Clin Neuropathol 1987;6:164-168.

10）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.

11）Chotmongkol V, Teerajetgul Y, Yodwut C. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity for the diagnosis of tuberculous meningitis in adults. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2006;37:948-952.

12）中江啓晴，黒岩義之．経過中に髄液 ADA が高値を呈したリステリア髄膜炎の 1 例．臨床神経 2009;49:590-593.

13）Corral I, Quereda C, Navas E, et al. Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid of HIV-infected patients: limited value for diagnosis of tuberculous meningitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23:471-476.

14）Martinez E, Domingo P, Ris J, et al. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase levels in a patient with cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis 1992;15:1061-1062.

15）Martinez-Navio JM, Casanova V, Pacheco R, et al. Adenosine deaminase potentiates the generation of effector, memory, and regulatory CD4+ T cells. J Leukoc Biol 2011;89:127-136.

16）Lukey PT, Latouf SE, Ress SR. Memory lymphocytes from tuberculous effusions: purified protein derivative (PPD) stimulates accelerated activation marker expression and cell cycle progression. Clin Exp Immunol 1996;104:412-418.

17）Gaga M, Papamichalis G, Bakakos P, et al. Tuberculous effusion: ADA activity correlates with CD4+ cell numbers in the fluid and the pleura. Respiration 2005;72:160-165.

18）Hussain SF, Yang D, Suki D, et al. The role of human glioma-infiltrating microglia/macrophages in mediating antitumor immune responses. Neuro Oncol 2006;8:261-279.

Abstract

Leptomeningeal gliomatosis with high levels of adenosine deaminase in the cerebrospinal fluid

Hideaki Nishihara, M.D.[1)], Masatoshi Omoto, M.D.[1)], Jun-ichi Ogasawara, M.D.[1)], Michiaki Koga, M.D.[1)], Motoharu Kawai, M.D.[1)] and Takashi Kanda, M.D.[1)]

[1)]Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

A 61-year-old man developed disturbance of consciousness for 2 weeks. He showed neck stiffness and hyporeflexia. Analysis of his cerebrospinal fluid (CSF) revealed pleocytosis and markedly reduced glucose contents. Adenosine deaminase (ADA) levels in the CSF were elevated (28.8 IU/*l*). Brain magnetic resonance imagings showed enhancement of the leptomeninges. Tuberculous meningitis was considered, but antituberculous drug was not effective. Repeated cytological analysis of the CSF demonstrated atypical cells with enlarged unevenly distributed nuclei and immunoreactive with glial fibrillary acidic protein. We diagnosed him as leptomeningeal gliomatosis. CSF ADA may be elevated in this rare disorder, and here we emphasize that repeated cytological analysis with immunohistochemical staining was useful for diagnosis.

(Clin Neurol 2014;54:308-312)

Key words: adenosine deaminase, astrocytoma, leptomeningeal gliomatosis