

髄液の免疫染色で診断しえた髄膜黒色腫症の1例

田村悠紀子¹⁾ 梅田 能生¹⁾ 梅田麻衣子¹⁾
小宅 陸郎¹⁾ 薄田 浩幸²⁾ 藤田 信也^{1)*}

要旨：症例は、高血圧性脳症の疑いで入院した49歳女性。MRI ガドリニウム造影画像で大腦から全脊髄にびまん性に軟髄膜の増強効果があり、T₂強調画像で馬尾に低信号の多発結節病変を認めた。髄液は血性で、細胞診はクラスⅤだった。髄膜癌腫症を疑ったが、画像検索では原発巣が不明だった。皮膚症状はなかったが、3回目の髄液検査でメラニン顆粒を有する細胞を少数認め、免疫染色で悪性黒色腫に特徴的なHMB-45とS-100が陽性を示し、髄膜黒色腫症と診断した。原発不明の髄膜癌腫症では、髄液の細胞診に悪性黒色腫の免疫染色を加えることを考慮すべきである。

(臨床神経 2020;60:565-568)

Key words：髄膜黒色腫症、髄液免疫染色、原発不明がん、メラニン顆粒陽性細胞、HMB-45/S-100

はじめに

髄膜癌腫症は、転移性腫瘍の約5%と稀であり¹⁾、悪性黒色腫による髄膜黒色腫症 (meningeal melanomatosis; MM) の報告は極めて少ない²⁾³⁾。我々は、原発巣が不明で診断に難渋したが、髄液の免疫染色で悪性黒色腫を同定して診断しえたMMを経験したので報告する。

症 例

症例：49歳、女性

主訴：頭痛、嘔気嘔吐、視力障害

既往歴：第1子妊娠時に高血圧を指摘された。

生活歴：飲酒なし、喫煙なし。

現病歴：X年1月頃から全身倦怠感があり、2月初旬から頭痛、嘔気嘔吐が出現した。3月初旬から、ぼーっとするようになり前医に入院し、収縮期血圧が200 mmHg以上と高く、高血圧性脳症の疑いで当科に転院した。

入院時現症：血圧123/88 mmHg、脈拍76/分、体温37.5℃で、心肺腹部に異常はなく、リンパ節腫大や色素性母斑などの皮膚所見はなかった。神経学的には、JCS I-1の軽度意識障害を認めた。髄膜刺激症状はなかった。指数弁レベルの視力低下があり、うっ血乳頭を認めた。眼球運動では、両側に軽度の外転制限があった。運動系では、上肢の筋力低下はなく、下肢に近位筋優位に徒手筋力テストで3レベルの筋力低下を

認めた。腱反射は、上肢で減弱、下肢で消失しており、病的反射はなかった。両側ラセグ徴候が陽性だった。

検査所見：炎症所見・貧血はなく、肝・腎機能に異常はなかった。T-スポット検査は陰性で、血清のアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 活性と可溶性インターロイキン2受容体 (sIL-2R) は正常だった。髄液は血性で、初圧30 cm H₂O以上と著明に亢進していた。細胞数は567/μl (単核球565, 多形核球2) で、蛋白が1,707 mg/dlと著増しており、糖は106 mg/dl (同時血糖133 mg/dl) だった。髄液の細胞診では、未分化で大型の異型細胞を認め、クラスⅤだった。腫瘍マーカーは、血清のCEA, CA19-9, CA125, CA15-3, SCCと髄液のCEAを検索し、いずれも陰性だった。頭部MRIでは脳室の拡大はなく、ガドリニウム (Gd) 造影画像では、脳表に沿ってびまん性に軟髄膜の増強効果を認め (Fig. 1A, B)、脳幹から全脊髄及び馬尾にも軟髄膜の造影効果を認めた (Fig. 1C, D)。MRI T₁強調画像では、大腦から馬尾まで高信号病変を認めなかったが、T₂強調画像で馬尾に低信号の多発結節病変を認めた (Fig. 1E)。

髄膜癌腫症と診断し、原発巣の検索を行った。体幹CTでは異常を見出せず、意識障害があり安静が保てなかったため、positron emission tomography-CT (PET-CT) の施行ができなかった。そこで、[18F]-fluorodeoxyglucose (FDG)-PET-CTと腫瘍検出能が非劣性であるMRI全身広範囲体幹部拡散強調背景信号抑制法 (diffusion weighted whole body imaging with back ground body signal suppression; DWIBS) を施行した⁴⁾。

*Corresponding author: 長岡赤十字病院神経内科 [〒940-2108 新潟県長岡市千秋2丁目297-1]

¹⁾ 長岡赤十字病院神経内科

²⁾ 長岡赤十字病院病理診断部

(Received February 28, 2020; Accepted March 24, 2020; Published online in J-STAGE on July 7, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneuro.60.cn-001436

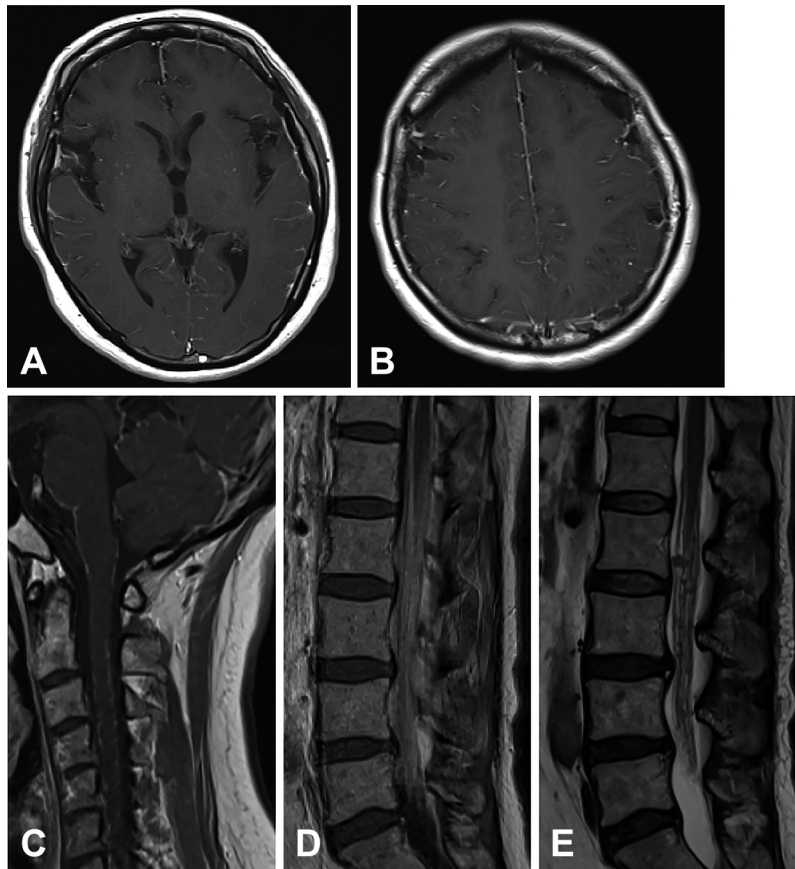


Fig. 1 Findings of MRI on admission.

(A, B) Axial gadolinium-enhanced T₁-weighted MR images (1.5 T; TR 450 ms, TE 10 ms) show diffuse cerebral leptomeningeal enhancement. (C, D) Sagittal gadolinium-enhanced T₁-weighted MR image (1.5 T; TR 504 ms, TE 11 ms) shows diffuse leptomeningeal enhancement throughout the brain, spinal cord and cauda equina. (E) Sagittal T₂-weighted image (1.5 T; TR 2,670 ms, TE 97 ms) shows hypointense nodular lesions in the cauda equina.

右乳房、骨盤内・鼠経リンパ節などに高信号病変がみられ、マンモグラフィー検査、子宮頸部・体部の擦過細胞診と組織診を行ったが異常を見出せなかった。

一方、髄液検査を繰り返し、3回目の髄液検査で、ごくわずかにメラニン顆粒を有する細胞を認めた。悪性黒色腫に特徴的なマーカーである human melanin black-45 (HMB-45) と S-100 による免疫染色が陽性で²⁾⁵⁾、MM と診断した (Fig. 2)。眼科及び皮膚科で精査を行ったが、MM の原発部位は不明であった。

入院後経過：メラノーマ診療ガイドラインに従い⁶⁾、BRAF 遺伝子変異がないことを確認し、入院後 23 日目よりニボルマブとイピリムマブの免疫チェックポイント阻害薬 2 剤併用療法を 3 コース施行した。しかしながら、両側光覚が消失し失明状態となり、次第に意識状態も悪化し、入院 5 か月後に永眠された。

考 察

本症例は、髄膜癌腫症と診断されたが、当初原発巣が不明で、髄液の免疫染色で MM と診断できた症例である。

髄膜癌腫症の原発巣は、海外では、乳癌、肺癌、悪性黒色腫の順に多いと報告されているが¹⁾、悪性黒色腫の罹患率が、米国白人 (24.3 人/10 万人) に対してアジア人 1.7 人/10 万人と人種差があり⁶⁾、本邦での報告は少ない。新潟県立がんセンターの 407 例の髄膜癌腫症の中で、悪性黒色腫が原発であったものは、わずか 1 例であったと報告されている³⁾。

髄膜癌腫症の MRI 所見では、大脳から脊髄に広範なびまん性の硬膜及び軟膜の造影効果や、くも膜下及び実質の造影効果を伴う結節病変が特徴的とされ¹⁾、本症例でも大脳脊髄の広範な硬膜と軟膜の造影効果に加えて、馬尾に低信号の多発結節病変を認めた。悪性黒色腫では、磁性体であるメラニンを含有量が多ければ、MRI T₁ 強調画像で高信号病変を呈するが、メラニン含有量の少ない非色素性悪性黒色腫では特徴的な画像所見を得るのは難しく²⁾⁷⁾、本症例でも異常所見を得ら

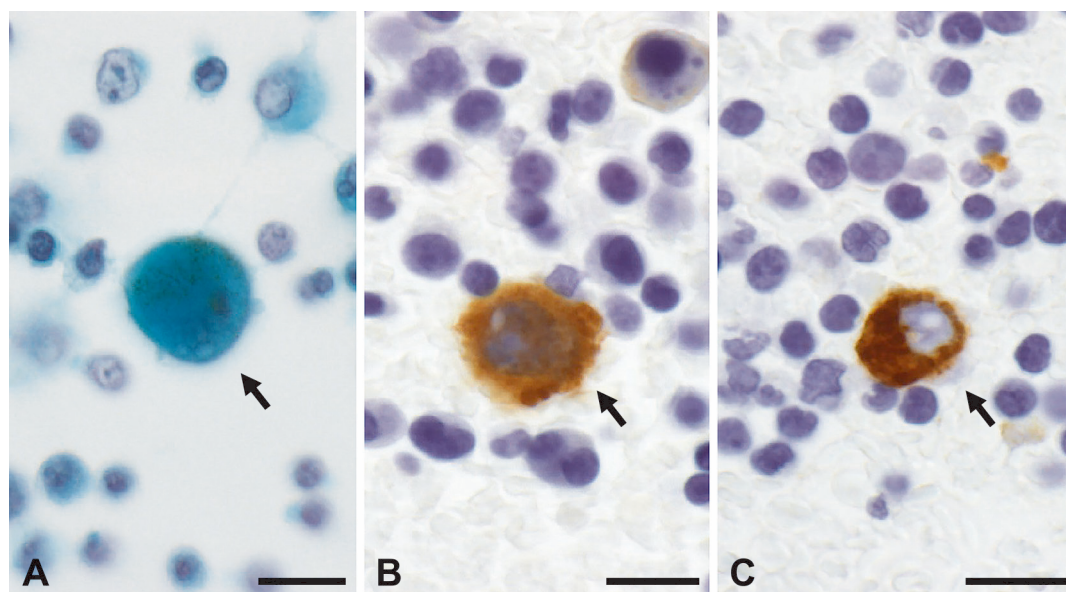


Fig. 2 Malignant melanoma cells in the cerebrospinal fluid.

(A) Papanicolaou staining reveals a large atypical cell (arrow) with melanin granules in the CSF. Scale bar = 10 μ m. (B) A CSF cell block demonstrates immunoreactivity for S-100 in an atypical cell (arrow). Scale bar = 10 μ m. (C) The atypical cell (arrow) is also immunohistochemically positive for HMB-45. Scale bar = 10 μ m.

れなかった。

本症例では、3回目の髄液検査で少量のメラニン顆粒を有する細胞を検出できた。MRI T₁強調画像所見からも非色素性悪性黒色腫であった可能性が示唆され、メラニン顆粒をもつ細胞に乏しかったと考えられる。髄膜癌腫症が初発症状であった場合、原発巣の特定ができないことがあるが、悪性黒色腫が見逃されている可能性もある。髄液のメラニン顆粒を有する細胞が検出されなくても、原発不明の髄膜癌腫症では、MMを疑って診断に有用な免疫染色を行うことを考慮することが望ましい。

本症例は、悪性黒色腫が中枢神経内で播種したMMであるが、悪性黒色腫の原発巣は見つからなかった。Harstadらは、MMのうち皮膚原発が78.2%であるが、20.9%が原発不明であったと報告している⁸⁾。中枢神経原発の悪性黒色腫は極めて稀ではあるが⁹⁾、本症例で見られた血性の髄液は、中枢神経原発の悪性黒色腫に多いとされ¹⁰⁾、中枢神経原発の悪性黒色腫が播種したMMであった可能性もある。

本論文の要旨は、第55回日本赤十字社医学会総会と第229回日本神経学会関東・甲信越地方会とで発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※著者全員に本論文に関連し、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) Rhun EL, Taillibert S, Chamberlain MC. Carcinomatous meningitis: leptomeningeal metastases in solid tumors. Surg

Neurol Int 2013;4(Suppl 4):265-288.

- 2) 柿田明美. びまん性メラニン細胞増殖症、髄膜黒色腫症. 水澤英洋編. 新領域別症候群シリーズ No.28 神経症候群 (第2版). 大阪: 日本臨床社; 2014. p. 307-310.
- 3) 桜井友子, 神田真志, 畔上公子ら. 髄膜癌腫症における髄液細胞診の検討. 日本臨床細胞学会雑誌 2016;55:308-314.
- 4) Komori T, Narabayashi I, Matsumura K, et al. 2-[Fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography versus whole-body diffusion-weighted MRI for detection of malignant lesions: initial experience. Ann Nucl Med 2007;21:209-215.
- 5) 森永正二郎. 原発不明がんの免疫染色. 病理と臨床 2017;35:137-151.
- 6) 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン改訂委員会編. 皮膚悪性腫瘍ガイドライン第3版 メラノーマ診療ガイドライン 2019. 日皮会誌 2019;129:1759-1843.
- 7) Escott EJ. A variety of appearances of malignant melanoma in the head: a review. Radiographics 2001;1:625-639.
- 8) Harstad L, Hess KR, Groves MD. Prognostic factors and outcomes in patients with leptomeningeal melanomatosis. Neuro Oncol 2008;1:1010-1018.
- 9) Fujimori K, Sakai K, Higashiyama F, et al. Primary central nervous system malignant melanoma with leptomeningeal melanomatosis: a case report and review of the literature. Neurosurg Rev 2018;41:333-339.
- 10) Liubinas SV, Maartens N, Drummond KJ. Primary melanocytic neoplasms of the central nervous system. J Clin Neurosci 2010;17:1227-1232.

Abstract

A case of meningeal melanomatosis diagnosed by immunostaining of cerebrospinal fluid

Yukiko Tamura, M.D.¹⁾, Yoshitaka Umeda, M.D.¹⁾, Maiko Umeda, M.D.¹⁾,
Mutsuo Oyake, M.D., Ph.D.¹⁾, Hiroyuki Usuda, M.D., Ph.D.²⁾ and Nobuya Fujita, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Nagaoka Red Cross Hospital

²⁾ Department of Pathology, Nagaoka Red Cross Hospital

A 49-year-old woman was admitted to our hospital with suspected hypertensive encephalopathy. On the basis of MRI showing leptomeningeal enhancement and Class V cytology of the CSF, she was diagnosed as having leptomeningeal carcinomatosis. Although no primary site was detected, a few melanin granules were observed at the third CSF examination. The atypical cells in the CSF demonstrated immunoreactivity for HMB-45 and S-100, which are specific markers of malignant melanoma. There have been few reports of meningeal melanomatosis in Japan. This case illustrates that immunostaining is diagnostically useful in patients with leptomeningeal carcinomatosis from neoplasms with unknown primary sites.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:565-568)

Key words: meningeal melanomatosis, immunostaining of cerebrospinal fluid, neoplasms of unknown primary site, melanin granules, HMB-45/S-100
