症 例

髄液細胞診にて診断が困難であった髄膜悪性黒色腫の1例

自衛隊中央病院病理¹⁾, 聖マリアンナ医科大学第1病理学教室²⁾土井 正輝¹⁾ 板倉 誠¹⁾ 木下 明雄¹⁾ 大場 祥¹⁾柴山 英一¹⁾ 石川 英彦¹⁾ 桑原 紀之¹⁾ 田所 衛²⁾

髄液細胞診で腫瘍細胞の質的診断が困難であった髄膜悪性黒色腫について報告する。

症例は全身に多数の色素性母斑を認める23歳女性で、急性の脳圧亢進症状を契機に当院に来院した。髄液細胞診では腫瘍細胞は少数でまばらに存在し、メラニン顆粒は明確には観察し得なかった。摘出された腫瘍の病理組織にてヘマトキシリンエオジン染色でメラニン顆粒を認め、特殊染色ではグリメリウス染色、フォンタナマッソン染色で陽性顆粒をNSE染色、S-100蛋白で陽性像を示した。さらに電顕標本で細胞質に多数のMelanosomeが確認された。皮膚の臨床所見との関連から本症例はMelanose neurocutanéeを基盤とした悪性黒色腫に相当した。

Key words: Cerebrospinal fluid—Cytology—Malignant melanoma—Melanose neurocutanée of the leptomeninges

よび組織所見について報告する。

I. はじめに

中枢神経系に原発する悪性黒色腫は、比較的まれな悪性腫瘍であり、脳腫瘍全国集計調査¹⁾によると全脳腫瘍の0.1%を占めるに過ぎない。われわれは最近、脳軟膜に原発した髄膜悪性黒色腫の一例を経験し、さらにその皮膚所見(Pigmented nevi)よりMelanose neurocutanéeに相当すると思われる症例の細胞診お

II. 症 例

患者: 23歳, 女性

主訴: 嘔気, 嘔吐

既往歴: 3歳時, 臀部皮膚腫瘍の手術歴あり

現病歴: 平成3年の1月中旬より感冒様症状があり, 2月初旬になると嘔気嘔吐が出現し近医を受診, 投薬加療するも体重減少(6 kg/2週)および意識レベルの低下が出現し, 2月7日当院内科に緊急入院となった。

入院時現症: 血圧120/60 mmHg, 体温36.4°C, 瞳孔正円, 対光反射正常, 四肢運動麻痺なし, 脳圧亢進症状を呈した。皮膚には全身に大小さまざまな母斑が散在していた。

入院後経過: 入院当初, 保存的に加療を継続するも症状の改善認めず。CTにおいては両側びまん性に脳回に一致したContrast enhancementを伴う異常陰影が認められたため脳外科転移となった。髄液検査にて初圧600 mmH₂O, 終圧150 mmH₂O, 蛋白646 mg/

This case was thought to be a typical melanose neurocutanée

Masateru DOI¹⁾, M.T., Makoto ITAKURA¹⁾, M.T., Akio KINOSITA¹⁾, M.T., Shou OHBA¹⁾, M.T., Eiichi SHIBAYAMA¹⁾, M.D., Hidehiko ISHIKAWA¹⁾, M.D., Noriyuki KUWABARA¹⁾, M.D., M.I.A.C., Mamoru TADOKORO²⁾, M.D., M.I.A.C.,

¹⁾Pathology Division of Clinical Laboratory, JSDF. Central Hospital.

²⁾Department of Pathology, St. Marianna University of Medicine

論文別刷請求先: 〒154 東京都世田谷区池尻1の2の24

自衛隊中央病院病理課 土井正輝

平成5年4月13日受付

平成5年6月18日受理

写真 1 髄液細胞診. a: 好中球, リンパ球を背景に比較的大型の異型細胞を散在性に認める (Pap. 染色, $\times 400$), b: 一部 2 核状を呈する腫瘍細胞もみられる (Pap. 染色, $\times 400$), c: 核小体は大きく明瞭で, 細胞質は乏しく一部突起状を呈している (左 Pap. 染色, $\times 400$, 右 Giemsa 染色, $\times 400$)

dl, 糖 131 mg/dl, 細胞数 $62/3 \text{ mm}^3$, 髄液ウィルス抗体価はすべて陰性, 外観はキサントクロミーを認めた.

細胞診所見: 初回髄液細胞診ではパパニコロー染色において好中球, リンパ球を主体とした背景に, ごく少数ではあるが比較的大型の異型細胞を散在性に認めた. 細胞質は乏しく一部突起状を呈していた. 核は類円形で核縁は一部肥厚し, 核小体は大きくかつ好酸性で比較の明瞭, クロマチンは顆粒状で増量していた (写真 1). 以上の結果より Class V, 悪性リンパ腫を強く疑う診断を得るも確定診断には至らなかった. 脳圧亢進のため同日脳室ドレナージを施行し, 意識の著明な改善をみた. その後再度髄液細胞診検査を施行するもほぼ同様の結果を認め, 平行して行われた各種画

像診断上, 脳脊髄以外の明らかな病巣は認められなかった. 再び意識の混濁を伴う脳圧亢進症状が著明となり, これに対して減圧治療と組織診断を目的として Th 6, 7 の椎弓切除術を施行した. このときの病理組織にて悪性黒色腫の診断を得た.

病理組織所見: 病理組織像の弱拡大像では類円形ないし多角型の腫瘍細胞が, 比較のまばらに存在している. 強拡大像では, 腫瘍細胞の核は類円形で, 核膜は明瞭, 大きな好酸性の核小体を持つ. 細胞質は, やや不明瞭であるも, 一部の細胞の胞体には褐色色素の存在をみる (写真 2). 以後髄腔内を含む全身的化学療法を施すも 154 病日に永眠した.

剖検時所見: 肉眼的所見では脳 (1270 g) の表面に黒褐色の点状~小斑点状の色素沈着がびまん性にみら

写真2 椎弓切除後の組織診, 腫瘍細胞の核は類円形で明瞭な好酸性の核小体と, 一部の胞体には褐色色素の存在をみる (H-E 染色, $\times 400$)

写真4 S-100 蛋白陽性像

れた。横断面では頭頂葉, 側頭葉, 橋小脳および延髄の軟膜に黒褐色の色素沈着がみられ, 両側頭葉を中心に, 一部脳実質内への浸潤がみられたが, 最も深く浸潤していたのは脳底部であった (写真3)。他の横断面においても脳実質内への転移巣はみられなかった。脊髄は硬膜内髄外腔にびまん性に充満する黒褐色腫瘍を認めた。腹膜腔は脳質-腹腔シャントのチューブを中心として壁側腹膜や大網に帽針頭大の黒色病変が認められた。組織学的所見は核小体が明瞭で, 胞体内にメラニン顆粒に富む悪性黒色腫細胞を認めた。

腫瘍細胞の免疫学的検索の結果 S-100 蛋白で陽性 (写真4)。さらに電子顕微鏡的検索においては, 腫瘍細胞の胞体内に多数のメラノゾームを確認した (写真

写真3 両側頭葉を中心に軟膜, 脳実質および脳底部に浸潤を認める

5)。一方, 皮膚には右足外側に大きさ 2.2×1.7 cm の母斑を認めた。背部にも小母斑の点在を認めたが, これらはいわゆる色素性母斑であり, 浸潤性発育はなかった。また同部の組織像でも真皮内色素性母斑で細胞異型に乏しく悪性所見は認められなかった。全身の他臓器検索では, 肺水腫および肝臓の腺腫様増生以外は著変なく黒色腫を思わせる所見はなかった。

III. 考 察

中枢神経系に原発する悪性黒色腫は, 脳腫瘍全国集計調査報告¹⁾によると全脳腫瘍の 0.1%, また日本病理剖検輯報 (1989)²⁾ においても全悪性黒色腫の 3% を占めるに過ぎない。本症例では入院直後の検査時, 画像診断を中心に脳および脊髄の髄腔に及ぶ広範囲な腫瘍の広がりを呈したにもかかわらず, 髄液細胞診では腫瘍細胞は少なく, 判定困難であった。

1) 悪性黒色腫の細胞診

一般に悪性黒色腫の細胞診はメラニン顆粒の確認を得ることで診断は容易であるが, メラニン顆粒の存在を確認できない場合が問題になる。悪性黒色腫を疑う所見としては細胞の大きさとその細胞配列および核形があげられる。一般的に小型で大部分は卵円形～紡錘形であり核小体が目立つことが多い。細胞配列は多くは散在性であるが, 一部集塊状を形成する部分もしばしば認められる。しかしその結合性は比較的疎であり, 上皮性腫瘍と肉腫の中間型にあたり, 鑑別するうえで重要である³⁾。核縁の不整および核内空泡, 細胞相互封入の存在も診断の補助に有効である⁴⁾。今回わ

写真 5 電子顕微鏡像。腫瘍細胞の細胞質の胞体にメラノゾームを認める (×10000)

れわれが経験した症例では、パパニコロー染色で細胞は比較的大きく、核はほぼ均一で円形および類円形を呈し、ほとんどの腫瘍細胞に大きく明瞭な核小体が認められた。

初期の段階では悪性リンパ腫を強く疑った。本症例のようなケースでは積極的に免疫染色を試みるべきである。また現時点で標本を再検討すると、悪性黒色腫としての特徴をいくつか示しており、特に写真1aの細胞では、細胞質に微細なメラニン顆粒が存在しているように思われる。パパニコロー染色においても注意深く観察することにより、ここまで読めることを今回確認した。

2) 中枢神経系における悪性黒色腫

メラノサイトは正常脳軟膜に存在する。髄膜黒色(腫)症は、メラニン含有の貧食細胞と髄膜炎様背景とともにメラノサイトが増生する。このメラノサイトは悪性転化能を有すると考えられている⁵⁾。Touraine (1949)⁶⁾ は Rokitsansky (1861)⁷⁾ の報告以来みられるような皮膚の母斑を伴う中枢神経原発の黒色腫を Melanose neurocutanée とよんだ。本邦では福田⁸⁾ が悪性腫瘍性格を示す軟膜の色素細胞の増殖の基礎に、色素細胞の母斑症的増殖すなわち melanosis であったことを示唆する所見を報告した。さらに乳児例における色素細胞の増生は母斑症的であり、成人例では悪性腫瘍的であると記載している。したがって脳軟膜に

発生する悪性黒色腫については多発性と単発性の発生が考えられるが、本症例では、腫瘍がすでに高度の広がり示していたので、腫瘍病変の進行の過程を推定することは困難であった。また皮膚の悪性黒色腫の髄膜転移という可能性も考えられるが、本症例において臨床的には皮膚に悪性黒色腫の存在は認めなかった。また他臓器にも原発巣の所見はみられなかった。これらの所見から Melanose neuro-cutanée を基盤とした髄膜原発の悪性黒色腫と考えた。

福田は、Melanose neuro-cutanée でも腫瘍的増殖を示すものは、脳軟膜原発の黒色腫と本質的な差異を見出すことはできないとしている。

3) 診断価値を高めるには一般的には悪性黒色腫症を含めた髄膜病変の診断には、髄液細胞診が有効である。しかし本症例では組織診断でも明らかのように、メラニン顆粒を含む腫瘍細胞の出現が乏しく、さらに採取された髄液中に腫瘍細胞が少数の場合は、細胞診での診断には苦慮する。そこでメラニン顆粒の存在確認が困難な場合は S-100 蛋白、NSE などの免疫組織化学的染色は悪性黒色腫に有効な手段である⁹⁾。中島¹⁰⁾ らによれば特に S-100 蛋白とメラニン色素量は逆相関するので amelanotic malignant melanoma の診断に威力を発揮するものと考えられる。しかし S-100 蛋白は他の上皮系腫瘍との交差性があり厳密にはメラニン産生能を証明しなければならない¹¹⁾。したが

って電子顕微鏡による Melanosome の証明が診断の決め手であることは周知の事実である。しかしながら、判定者の立場から、髄液に出現する悪性腫瘍群の一因としての悪性黒色腫の存在を知っていること、また melanose neuro-cutanée の概念を持っていることが重要である。さらに retrospective にみて臨床情報としての画像診断の所見や、皮膚所見の聴取が本症例の診断に際して一助となり得たことを痛感した。

IV. 結 論

1. 細胞診で確定診断困難であった比較的まれな髄膜悪性黒色腫を呈した。

2. 髄膜悪性黒色腫は診断に際して髄液細胞診は有用であるとされているが、本症例のように腫瘍細胞数が少なく、かつまた明らかなメラニン顆粒の存在を見出せない症例においては、診断が困難なことがある。

3. 中枢神経系に原発する悪性黒色腫は症状が急激で、きわめて予後不良であるため、早急なる確定診断が必要である。

本論文の要旨は第33回日本臨床細胞学会総会(1992年福岡)にて発表した。

Summary

We report a rare case of primary meningeal malignant melanoma in a 23-year-old female. The patient was admitted to our hospital for sudden onset of consciousness disturbance. Prominent nevi were observed on her trunk.

From the spinal fluid, a small number of tumor cells, highly suggestive of malignant lymphoma were evident. However, final cytological diagnosis could not be completed. The cells showed no definitive melanin pigment whatsoever.

Shortly there after, biopsy specimens taken during decompression surgery revealed a small number of atypical

cells in the specimen containing definitive melanin pigment with vivid nucleoli. These findings lead us to a final diagnosis of malignant melanoma. Special staining i.e. Grimelius, Fontana-Masson and immunostains such as NSE, and S-100 protein supported the diagnosis. Ultrastructural study demonstrated abundant mature melanosomes.

Finally, autopsy findings revealed neither metastasis nor lesions indicating another primary focus.

文 献

- 1) 脳腫瘍全国統計委員会：脳腫瘍全国集計調査報告，7：13～25，1969～1983.
- 2) 日本病理学会編：日本病理剖検輯報，31：1516，1989.
- 3) 竹原正輝・他：腔原発悪性黒色腫4例の細胞像，日臨細胞誌，29：912～919，1990.
- 4) 山田 喬・他：悪性黒色腫の細胞形態学的特徴（続報），日臨細胞誌，21：503～509，1982.
- 5) 神保孝一：悪性黒色腫の基礎と臨床，黒色腫前駆症としての神経皮膚黒色症 melanosis neurocutanées，144～149，富士書院，1987.
- 6) Touraine, P.A. : Les Melanosis neurocutanées. Ann. Derm. Syph., 9 : 489, 1949.
- 7) Rokitansky, K. : Ein ausgezeichneter Fall von Pigment Mal mit ausgebreiter Pigmentierung der inneren Hirn- und Rückenmarkshäute. Allg. Wiener Med. Ztg., 15 : 113, 1861.
- 8) 福田芳朗：Melanose neurocutanée (Touraine) を中心とする脳軟膜黒色腫の病理学的研究，最新医学，23：566～579，1968.
- 9) 杉原節夫・他：尿中に腫瘍細胞が出現した男子尿道悪性黒色腫の一例，日臨細胞誌，30：552～557，1991.
- 10) 中島 孝：神経組織特異蛋白 (s-100 ならび NSE) による腫瘍免疫組織化学的検索とその診断への応用，病理と臨床，1：115～124，1983.
- 11) 多田英世・他：脳軟膜に原発した悪性黒色腫の1幼児例，小児科，22：993～996，1981.