症 例

髄液細胞診により癌性髄膜炎とした卵巣癌の1例

群馬大学医学部産科婦人科学教室¹⁾, 同 付属病院中央検査部²⁾, 群馬県健康づくり財団³⁾

宇井万津男¹⁾ 小澤 聖史¹⁾ 飯塚 真理¹⁾ 菅原 恒一¹⁾

伊吹 令人¹⁾ 城下 尚²⁾ 倉林 良幸²⁾ 木村 茂³⁾

卵巣癌IV期の62歳の女性で癌性髄膜炎を併発した一症例を報告する。腹水細胞診およびCTにて平成4年9月に卵巣癌と診断され、11月に1回目の開腹術を施行するも腫瘍摘除不能で、3クルの化学療法の後、平成5年2月に2回目の開腹術を行い腫瘍をほぼ全摘した。

原発性卵巣腫瘍で組織型は漿液性嚢胞腺癌でリンパ節転移は認められなかった。その後2クルの化学療法を施行し4月に退院したが、直後より脳神経症状が出現して再入院し頭部精査を行った。CT, MRIでは多発性脳梗塞を思わせる所見が認められたが、髄液細胞診にて癌性髄膜炎が示唆されてまもなく全身状態悪化し、平成5年5月永眠された。

化学療法の進歩による卵巣癌の生存期間の延長に伴いその中枢神経系への転移は増加している。その早期発見のためには画像診断だけでは不十分で髄液細胞診は有効な一助となり得る。

Key words : Meningitis carcinomatosa—Cytology—Ovarian cancer—Metastasis—
Case report

I. 緒 言

従来、卵巣癌ではCentral Nervous System (以下CNS) への転移はまれなものと考えられていたが、近年化学療法の進歩による生存期間の延長とともにその頻度が増加している。今回われわれは卵巣癌IV期患者の治療の過程で画像診断では多発性脳梗塞と診断さ

れていたが、髄液細胞診で転移性癌性髄膜炎と診断された症例を経験したので報告する。

II. 症 例

症 例: 62歳, 女性

主 訴: 下腹痛

妊娠歴: 3回経妊 2回経産

月経歴: 初経16歳, 閉経50歳

家族歴, 既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 平成4年9月7日, 右下腹痛にて近医を受診し, 大腸憩室炎の診断にて保存的治療を受けるも症状さらに増悪して9月21日腹部X線にて腹水が認められたので他院を紹介受診した。9月25日腹水細胞診検査を施行するも陰性であったが腫瘍マーカーのCA125が443 IU/mlと高値を示したため10月12日腹水細胞診が再検され, adenocarcinomaが検出されたため10月19日当科紹介受診となった。超音波検査にて卵巣は左46×22×20, 右27×24×22 mmとそれ

A case of metastatic meningitis carcinomatosa derived from primary ovarian cancer diagnosed by spinal fluid cytology

Matsuo UI¹⁾, M.D., Kiyoshi OZAWA¹⁾, M.D., Mari IIZUKA¹⁾, M.D., Kohichi SUGAWARA¹⁾, M.D., Yoshito IBUKI¹⁾, M.D., Takashi JOHSHITA²⁾, M.D., Yoshiyuki KURABAYASHI²⁾, M.D., Shigeru KIMURA³⁾, M.D.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, ²⁾Clinical Laboratory Center, Gunma University School of Medicine

³⁾Gunma Health Foundation

論文別刷請求先 ☎ 371 群馬県前橋市昭和町3の39の15 群馬大学医学部産科婦人科学教室 宇井万津男

平成6年12月17日受付

平成7年4月28日受理

写真1 胸水細胞診。胸水中の腺癌細胞 (PAS 染色, 対物 25×)

ほど著明な腫大はなかったが、充実部分がほとんどで乳頭状発育部分もみられ明らかに卵巣悪性腫瘍像を呈していた。消化管精査のため胃内視鏡検査および大腸内視鏡検査を施行したがいずれも異常を認めなかった。外来診察時の子宮腔部, 子宮頸管, 子宮体部内膜スミアはいずれも class V で, 子宮内膜生検でも adenocarcinoma が検出された。子宮体部腫瘍との鑑別診断のため子宮鏡検査を実施したがそれを示唆する所見なく腹腔内細胞の子宮への流入による所見と判断し Ovarian Carcinoma Stage III以上と推定した。

入院後経過: 入院時身長 147 cm, 体重 52 kg で腹部膨満感さらに増強したため腹腔穿刺を施行し 1900 ml の黄色血性の腹水を排出した。血中 CA 125 は 1780 IU/ml であり急速な腹水の増量傾向が認められたため mass reduction 目的にて平成 4 年 11 月 12 日開腹術を施行した。

開腹時所見は高度の癌性腹膜炎の状態で両側卵巣と子宮, 膀胱, 小腸, 大腸が一塊となっており摘出は不可能であった。さらに肝表面や横隔膜面にも播種を認めたが最大の腫瘍は大網への転移巣で大網は板状に硬結短縮し胃の大彎側に沿う形で横隔膜と連続していた。手術はその大網および卵巣の一部を切除する試験開腹で終わった。

術後は入院時より認められていた胸水が増量し呼吸困難を来したので胸腔穿刺を施行した。その胸水細胞診にて核が偏在性で 2 核や多核の大型腺型異型細胞が重積性を示す大小の集塊を形成して出現していた (写真 1)。転移性の癌性胸膜炎が認められたので, Ovarian Carcinoma IV 期と診断された。

その後プラチナ製剤中心の化学療法を 3 クール施行し腫瘍マーカーの低下および CT, 超音波などの画像

写真2 卵巣腫瘍組織像。卵巣原発巣および大網, 腸間膜への転移巣はすべて同様の組織型で serous cystadenocarcinoma であった。(H-E 染色, 対物 50×)

診断上での tumor の縮小が確認できたので平成 5 年 2 月 18 日 2 回目の開腹術を行った。前回みられた癌性の強度の癒着は改善しており腹腔内にみられた小播種も認められなかった。手術は単純子宮全摘術, 両側付属器摘出術, 骨盤および傍大動脈リンパ節郭清術を行い, 大網の腫瘍も幅が 5 分の 1 程度に縮小していたので脾臓と横隔膜の間の癒着部を残してほぼ全摘できた。

化学療法 3 クール後の第 2 回目の手術時に得られた腹水細胞診およびその直後に得られた胸水細胞診では腺癌細胞の細胞質ならびに核に著明な大小の空胞を認めた。また, 多核細胞や細胞の膨化も散見された。

さらに 2 クールの化学療法を追加した後, 明らかな再発徴候がないため以後は 3 ヶ月ごとの維持化学療法を行うこととなり平成 5 年 4 月 18 日当科を一時退院した。

組織所見: 卵巣を中心とした漿液性嚢胞腺癌で浸潤転移は大網に強く, 子宮の漿膜側にも浸潤がみられて腹腔内播種の状態であったが子宮およびリンパ節への転移は認められなかった (写真 2)。卵巣の腫瘍内には Psammoma body も散見された。子宮内膜は萎縮性で転移は認められなかった。

退院後経過: 退院後より徐々に複視, 回転性眩暈, 嘔気, 嘔吐が出現してようすをみていたが改善傾向がみられないため脳神経外科を紹介した。CT および MRI 施行したところ多発性脳梗塞と診断され市内総合病院に平成 5 年 4 月 27 日入院となり脳外科的治療を受けることとなった。5 月 4 日よりさらに頭痛および嘔吐が頻回となったため腰椎穿刺を施行したところ

写真3 髄液細胞診。髄液中の腺癌細胞 (Papanicolaou 染色, 上: 対物 25×, 下: 対物 100×)

初圧が 400 mmH₂O と頭蓋内圧亢進状態であり、髄液蛋白は 33 mg/dl と正常であったが、髄液糖は 22 mg/mI と低下し、髄液中の細胞数は 45/3 視野と増加していた。

髄液細胞診ではパパニコロー染色において、背景は好中球やリンパ球を主体とし、N/C 比が高く、大小不同のみられる異型細胞が出現していた。これら異型細胞は重積性を示す小型乳頭状集塊を形成して出現していた。核形は類円形で核縁が肥厚し、クロマチンは増量し、核小体は肥大していた (写真3)。

このときの頭部 CT でも軽度の脳室拡大と多発性脳梗塞様の所見以外は認められなかった (写真4)。5月7日頭蓋内圧亢進状態の改善の目的で脳室ドレナージのためリザーバー設置術が施行された。しかしその後電解質バランスが乱れ意識消失発作を繰り返しつつ徐々に全身状態が悪化して平成5年5月25日永眠された。

III. 考 察

卵巣癌の CNS への転移はきわめてまれなものとし

写真4 脳神経外科入院中の頭部 CT。軽度の脳室拡大と多発性脳梗塞の所見が認められた CT 像

れてきたが、近年の手術療法および化学療法の進歩により生存期間の延長に伴って徐々にその頻度が増加しつつある。Mayer, et al.¹⁾ Barker, et al.²⁾ らの 1970 年代までの報告では 1% 以下であった頻度が Budd, et al.³⁾ Stein, et al.⁴⁾, Hardy, et al.⁵⁾ らのそれ以降の報告では 4.6~11.6% と年を経るに従って上昇している。

一方、日本における転移性脳腫瘍の原発巣として多いのは肺、乳腺、胃などであり、卵巣原発は 1% 以下とされている⁶⁾。さらに癌性髄膜炎では頭蓋内転移の 5% 程度の頻度であり、卵巣原発の転移性癌性髄膜炎はよりいっそうまれなものである。中谷ら⁷⁾は診断時に陽性であった腫瘍マーカーが再上昇していながら局所再発が否定された症例では脳転移を考慮する必要があるとしているが、その際画像診断だけでは癌性髄膜炎の診断をするには不十分と思われるので、髄液細胞診の必要性も考慮しなければならない。

原発性脳腫瘍の髄液細胞診陽性率は 15~30% であり⁸⁾、脳実質内転移の検索に対しても頭蓋内圧亢進状態を念頭におきつつ積極的に髄液細胞診を実施してもよいように思われる。

髄膜への転移経路についてはさまざまな報告があるが本症例の場合、2 回目の手術時にはリンパ節転移は認められなかったが化学療法施行前の状態から考えるとリンパ行性、血行性、あるいは経後腹膜性の脊髄への直接浸潤の可能性も考えられる。

治療としては現在のところ化学療法が最も優れていると思われる。しかし、主たる抗癌剤であるプラチナ製剤は Blood-Brain-Barrier (BBB) があるので髄

液中には血清中の4%以下しか移行しない⁹⁾。以上のことから転移性腫瘍組織ではBBB本来の働きは失われているとはいえ、脳転移巣に対する化学療法の効果はかなり制限されてしまうことが予想される。

化学療法施行後に採取された腹水および胸水の細胞診でみられた細胞変性所見は抗癌剤治療による悪性細胞の変化の所見と思われた。体腔液の細胞診では組織球との鑑別が問題になるがその細胞質はレース状でありN/C比も高くないことから鑑別可能であった。また中皮細胞との鑑別は核形、クロマチンの量、形、分布などの異型度をみて行ったが細胞質の厚さやPAS染色とアルシアンブルー染色の所見も参考にした。

また、髄液細胞診では細胞数は少なく鑑別すべき細胞はリンパ球と単球であるが腺癌細胞はその大きさと上皮性結合性の存在によって鑑別可能であった。それら腺癌細胞は開腹手術時に得られた腹水細胞診における所見と同様であり、さらにこれらの腺癌細胞が小型乳頭状集塊を形成して原発組織像ときわめて類似していることから卵巣癌からの癌性髄膜炎が強く疑われた。

本症例では第1回目の手術時には試験開腹に終わったが、その際に腹腔内への化学療法用のカテーテルを設置して化学療法を施行した後では、腫瘍の縮小は著明で第2回目の手術で大部分の腫瘍摘出が可能であった。それに比例して卵巣癌の腫瘍マーカーであるCA 125は入院時より減少したが、2回目の手術後さらに化学療法も追加したにも関わらず再上昇をきたしている。さらには髄液中のCA 125も475 IU/mlと上昇していた。このときCTや超音波などの画像診断では腹腔内および胸腔内の癌の明らかな再燃は認められなかったためCNSなどの化学療法の到達しにくい部位での癌の進行が強く疑われる。

本症例は病理解剖がなされていないので確定診断は難しいが、臨床的には以下の点から癌性髄膜炎と診断した。2回目の開腹時の卵巣癌根治術でリンパ節転移が認められなかったことから髄液中に癌細胞が現れた理由として後腹膜より直接脊椎に浸潤して癌細胞が髄腔に播種されたとは考えにくい。また、2度にわたる頭部CTおよびMRIで多発性脳梗塞と診断された病変部は、脳実質転移巣であったことが十分考えられる。このような場合では卵巣癌の血行性転移による脳実質転移巣から腺癌細胞が脳軟膜へ浸潤して髄液中に出現したと考えられる。よって本症例でみられたような髄液圧が上昇し、かつ髄液中に腺癌細胞が出現した

病態は転移性癌性髄膜炎と思われる。

卵巣癌のCNS転移症例の予後は種々の報告でも悪く^{4,5,10)}本症例でも診断後1ヵ月足らずで不幸な転帰をとった。今後はCNS転移を念頭において診断をなるべく早くすることに努めるとともに、抗癌剤の種類の選択だけではなく抗癌剤の髄腔内への直接注入といったより積極的なアプローチも検討されるべきであると思われる。

Summary

The case of a 62-year-old woman suffering from ovarian carcinoma complicated with meningitis carcinomatosa is reported. She was diagnosed as having ovarian cancer (FIGO Stage IV) by CT scan, and by peritoneal and pleural fluid cytology. The first laparotomy was performed in November 1992, and was exploratory. After three courses of chemotherapy, a second laparotomy, in which we could remove almost the entire cancer mass with the uterus, omentum, and lymph nodes, was performed in February 1993. The histological diagnosis was ovarian serous cystadenocarcinoma without lymph node metastasis. After receiving another two courses of chemotherapy, she was discharged from the hospital in April 1993. She soon developed headaches and diplopia, and was readmitted. There were no remarkable findings of brain metastasis by CT scan and MRI. In the cytological examination of spinal fluid, however, small papillary masses formed by adenocarcinoma cells, showed metastatic meningitis carcinomatosa. The patient died about two weeks after the diagnosis. As a consequence of prolonged survival with improving chemotherapy, central nervous system metastasis from primary ovarian cancer is increasing. Spinal fluid cytology is one of the most effective methods, of early diagnosis.

文 献

- 1) Mayer, R.J., Berkowitz, R.S., Griffiths, C.T. Central nervous system involvement by ovarian carcinoma. *Cancer* 1978; 41: 776~783.
- 2) Barker, G.H., Orledge, J., Wiltshaw, E. Involvement of the central nervous system in patients with ovarian carcinoma. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1981; 88: 690~694.
- 3) Budd, G.T., Webster, K.D., Reimer, R.R., Martimbeau, P., Livingston, R.B. Treatment of advanced ovarian cancer with cisplatin, adriamycin, and cyclo-

- phosphamide : Effect of treatment and incidence of intracranial metastases. *J. Surg. Oncol.* 1983 ; 24 : 192~195.
- 4) Stein, M., Steiner, M., Klein, B., Beck, D., Atad, J., Kuten, A., et al. Involvement of the central nervous system by ovarian carcinoma. *Cancer* 1986 ; 58 : 2066~2069.
- 5) Hardy, J.R., Harvey, V.J. Cerebral metastases in patients with ovarian cancer treated with chemotherapy. *Gynecol. Oncol.* 1989 ; 33 : 296~300.
- 6) 佐野圭司. 脳腫瘍. *日本臨床* 1983 ; 41 : 1260~1272.
- 7) 中谷一夫, 遠藤英敬. 局所再発を認めず脳転移を来した卵巣癌症例において経験した腫瘍マーカーの有用性. *癌と化学療法* 1993 ; 9 : 188~191.
- 8) 柴田尚武. 脳腫瘍と血液脳関門. *脳神経外科* 1992 ; 20 : 1135~1147.
- 9) Armand, J.P., Macquet, J.P., LeRoy, A.F. Cerebrospinal fluidplatinum kinetics of cisplatin in man. *Cancer Treat. Rep.* 1983 ; 67 : 1035~1037
- 10) 廣田佳子, 村田博久, 穴井孝信, 宮川勇生. 癌性髄膜炎を併発した卵巣癌の1症例. *日産婦誌* 1992 ; 44 : 373~375.
-