症 例

髄液細胞診で診断した卵巣癌による癌性髄膜炎の1例

福島県立医科大学産科婦人科学教室

添田 周 森村 豊 小野 次子 橋本 歳洋
大和田真人 山田 秀和 柳田 薫 佐藤 章

背景：卵巣癌による癌性髄膜炎はきわめてまれである。今回われわれは、髄液細胞診で診断し、剖検にて確認された卵巣癌による癌性髄膜炎の1例を経験したので報告する。

症例：54歳、女性。近医で卵巣腫瘍と診断され当科を受診した。超音波、骨盤CT上卵巣癌が疑われ手術を施行した。卵巣類内膜腺癌（stage III c）の診断でTJ療法（paclitaxel 250 mg, carboplatin 650 mg）を施行中、CA19-9の再上昇を認め、EAP療法（etoposide 140 mg×3 days, adriamycin 35 mg×2 days, cisplatin 56 mg×2 days）に変更した。しかし、経過中痙攣が高頻度に出現するようになった。頭部CTに異常所見を認めなかったが、脳脊髄液細胞診にて悪性腺細胞を認め、癌性髄膜炎と診断された。methotrexateの髄腔内投与（10 mg/回）を施行したが奏効せず、術後4ヵ月目に死亡した。

結論：頭痛、痙攣などの神経学的所見を認めた場合には、髄膜刺激症状を認めない場合でも、頭部の画像的検査とともに髄液細胞診を行うことが、癌性髄膜炎の早期診断に有用である⁸⁾。

Key words : Ovarian carcinoma — Cytology — Cerebrospinal fluid — Meningitis carcinomatosa — Case report

I. はじめに

卵巣癌の経過中に中枢神経転移を呈する症例は、剖検例の約1~2%と少ない¹⁾。その多くは脳実質への転移であり、卵巣癌による癌性髄膜炎はきわめてまれである。しかし、化学療法を含めた加療による生存期

間の延長に伴い、卵巣癌においても、中枢神経系への転移や癌性髄膜炎を生じる例が増加すると考えられる^{1~5)}。今回われわれは卵巣癌の経過中に癌性髄膜炎を生じたまれな1例を経験した。頭部画像所見には異常を認めず、診断においては、脳脊髄液細胞診が非常に有効であった。

II. 症 例

患 者：54歳、女性

主 訴：下腹部痛、頻尿

既往歴：平成元年帝王切開時、癒着胎盤にて子宮摘出術。

現病歴：平成12年5月下旬より下腹部痛、頻尿が出現した。近医で卵巣腫瘍を指摘され当科に紹介された。超音波、骨盤CTにて、長径約12 cmの一部嚢胞状部位を含む充実性腫瘍を認めた。CA-125が

A case of meningitis carcinomatosa due to ovarian carcinoma revealed by cerebrospinal fluid cytology

Shu SOEDA, M.D., Yutaka MORIMURA, M.D., Tsugiko ONO, C.T., Toshihiro HASHIMOTO, M.D., Makoto OHWADA, M.D., Hidekazu YAMADA, M.D., Kaoru YANAGIDA, M.D., Akira SATO, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Fukushima Medical University

論文別刷請求先 〒960-1295 福島県福島市光が丘1番地 福島県立医科大学産科婦人科学教室 添田 周

平成14年7月4日受付

平成14年12月21日受理

71 IU/ml, CA19-9 が 2776 IU/ml と上昇しており卵巣癌を強く疑った。6月, 左卵巣腫瘍摘出術, 大網切除術, 虫垂切除術, 骨盤・傍大動脈リンパ節郭清術を施行した。腹膜, 大網, 腸間膜に多数の播種病巣を認め癌性腹膜炎の像を呈した。病理組織診で骨盤・傍大動脈リンパ節および大網に転移を認め卵巣類内膜腺癌 stage III c (FIGO 1988) と診断した。

術後経過: TJ療法(taxol 250 mg, carboplatin 650 mg)を施行したが, 2コース終了時点で139.4 IU/mlまで低下したCA19-9が, 200.4 IU/mlと再上昇した。再発と診断し, EAP療法(etoposide 140 mg×3 days, adriamycin 35 mg×2 days, cisplatin 56 mg×2 days)に変更した。時折頭痛を呈したが, 項部硬直等の所見はみられなかった。10月, 全般性強直間代痙攣が出現したが, 頭部CTでは異常を認めなかった。腰椎穿刺を施行したところ, 脳脊髄液圧の著明な上昇(300 mm H₂O以上)・グルコース濃度の低下(33 mg/dl)を認め, 髄液細胞診で腺癌細胞を多数認めた。髄液中CA19-9も31133 IU/mlと著明に上昇していた。癌性髄膜炎と診断し methotrexate の髄腔内投与(10 mg/回)を3回施行したが奏効せず, 11月永眠した。

III. 摘出標本病理組織所見

卵巣では腫瘍細胞は充実胞巣状に増殖しており, 一部小腺腔形成を認めた。クロマチンの増量した大小不同核と好酸性細胞質を有し, 類内膜腺癌と診断した

Photo. 1 Histopathological findings of the surgical specimens from the ovarian tumor. Tall columnar cells with large nuclei and prominent nucleoli form irregular glands. These findings are compatible with endometrioid adenocarcinoma (H-E stain, ×264).

(Photo. 1).

IV. 脳脊髄液細胞診所見

大小の集塊を形成する腺癌細胞が多数出現していた。腺癌細胞は核の偏在と大小不同がみられ, クロマチンは粗大顆粒状で, 明瞭な核小体を認めた。以上より腺癌細胞の髄腔への転移と診断した (Photo. 2)。

V. 剖検所見

肉眼所見では, 手術時に認めた腹腔内の播種巣は消失し, 肝臓, 肺, 消化管に明らかな病巣は認めなかった。脳実質に病巣はみられず, 大脳表面に白色顆粒状結節を認めた。小脳扁桃ヘルニアを認め, これが直接的死因になったと考えられた。病理組織学的には, くも膜下腔に, 大小不同を呈した悪性腺癌細胞が多数認められた。大部分は高円柱状で好酸性細胞質を有する癌細胞が乳頭状や腺腔形成を示し卵巣癌よりの転移と診断された。一部核偏在傾向を示す印環細胞様所見がみられたが, 消化器等には病巣はみられず, 卵巣癌の髄膜病変が一部変性し, 印環細胞様所見を呈したと考えられた (Photo. 3)。

VI. 考 察

卵巣癌の転移様式には血行性転移・リンパ行性転移・腹膜播種がある。転移先としては肺・肝臓・リンパ節などが多く, 中枢神経系への転移は約1%と少な

Photo. 2 Cytological findings of cerebrospinal fluid a cluster of carcinoma cells with large nuclei and chromatin is observed, suggesting meningeal carcinomatosis (Giemsa stain, ×856).

Photo. 3 Histopathological findings of cerebrium at autopsy : carcinoma cells are seen in the subarachnoid space, compatible with metastasis from ovarian carcinoma (H-E stain, $\times 270$).

い。しかしシスプラチンやパクリタキセルといった抗癌剤により生存期間が延長したため、中枢神経系へ転移をきたす症例が若干増加傾向にある¹⁻⁵⁾。中枢神経系への転移の中では脳実質への転移がほとんどで、癌性髄膜炎を呈することはきわめてまれである。

本症例では剖検で、くも膜下腔に原発巣と類似した悪性腺細胞を多数認め、他の臓器に病巣を認めなかったために、卵巣癌による癌性髄膜炎と診断した。髄腔への転移経路は、1) 脈絡叢への血行性転移巣からのくも膜下腔に浸潤する経路、2) 脳実質内への血行性転移巣からくも膜下腔に波及する経路、3) 神経周囲リンパ管を伝い、椎間孔や頭蓋孔を通り脊柱管内へ浸潤をきたす経路、4) 血管周囲リンパ管を通る経路、などがある^{1,6)}。本症例では脳実質や、脈絡叢への転移は認めなかったため、3)、4)の経路が考えられる。

卵巣癌において、病変が後腹膜に及んでいる場合、中枢神経系への転移が多いとされる³⁾。そのため、本症例のように後腹膜リンパ節への転移がある場合には、中枢神経系への転移が生じやすいことを常に念頭におくべきである。

一般に、癌性髄膜炎の診断には、造影を含めた頭部CT、MRIなどの画像検査や、脳脊髄液検査などがある。画像上の特徴は、①脳溝—脳槽、脳質上衣—上衣

下、不整なテントの増強効果、②脳槽、脳溝の閉塞、③くも膜や脳室周囲の結節性の造影効果、④交通性水頭症などがあるが⁷⁾、今回の症例のように、異常を呈さない場合もある。一方、脳脊髄液所見の特徴には、脳脊髄圧の上昇・細胞数の増加・蛋白の上昇・グルコースの低下・悪性細胞の検出があり、90%以上の症例でいずれかの異常を示す⁸⁾。また、髄液細胞診では、初回の陽性率が約60%にすぎないという報告もあるため、一度陰性でも繰り返し検査を施行すべきである⁹⁾。

本症例においては、腫瘍マーカーが再上昇した頃より、時々頭痛を呈していた。癌性髄膜炎においては頭痛が非常に頻度の高い症状であるにもかかわらず¹⁰⁾、項部硬直・kernich signなどの髄膜刺激症状を認めず、画像上も正常であったため癌性髄膜炎の診断が困難であった。今後、頭痛を呈するとともに腫瘍マーカーの上昇を認めた場合は、項部硬直などの癌性髄膜炎に特徴的な所見がなくとも、早期から積極的に髄液細胞診を施行すべきと考えられた。

Abstract

Background : Leptomeningeal metastasis from ovarian carcinoma is extremely rare. Diagnosis of meningitis carcinomatosa can be difficult due to problems such as lack of physiological and imaging signs. We report a case of ovarian carcinoma accompanying meningitis carcinomatosa and discuss the effectiveness of cerebrospinal fluid cytology.

Case : A 54-year-old woman underwent left salpingo-oophorectomy, omentectomy, retroperitoneal lymphadenectomy and appendectomy for ovarian carcinoma with abdominal spread, corresponding to stage IIIc disease. Despite adjuvant chemotherapy, re-elevation of CA19-9 levels and symptoms of headache and convulsion suggested disease relapse. Cytology of the cerebrospinal fluid revealed adenocarcinoma cells and led to a diagnosis of meningitis carcinomatosa from ovarian carcinoma.

Conclusion : Confirmation of carcinoma cells in cerebrospinal fluid may be a quick but certain procedure for diagnosis of meningitis carcinomatosa, even if patients lack overt clinical or imaging signs.

文 献

- 1) Dauplat, J., Nieberg, R.K., Hacker, N.F. Central nervous system metastasis in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 1987 ; 60 : 2559~2562.

- 2) Ross, W.M., Carmichael, J.A., Shelley, W.E. Advanced carcinoma of the ovary with central nervous system relapse. *Gynecol. Oncol.* 1988 ; 30 : 398~406.
 - 3) Mayer, R.J., Berkowitz, R.S., Griffiths, C.T. Central nervous system involvement by ovarian carcinoma : a complication of prolonged survival with metastatic disease. *Cancer* 1978 ; 41 : 776~783.
 - 4) Stein, M., Steiner, M., Ben-Schachar, M., Kuten, A., Malberger, E., Goldsher, D., et al. Leptomeningeal involvement by epithelial ovarian carcinoma : A case report. *Gynecol. Oncol.* 1987 ; 27 : 241~245.
 - 5) Delord, J.P., Fizazi, K., el Hajj, M., Pautier, P., Lhomme, C. Isolated leptomeningeal metastasis from ovarian carcinoma : an unusual event. *Eur. J. Cancer* 1998 ; 34 : 758~759.
 - 6) 福岡順也, 小島央子, 瀧北幹子, 梶野喜一, 伊藤 靖, 小笠原一誠. 髄膜癌腫症をきたしたⅡb型早期胃癌の1剖検例. *リンパ学* 2000 ; 23 (2) : 109.
 - 7) Chamberlain, M.C., Sandy, A.D., Press, G.A. Leptomeningeal metastasis : A comparison of gadolinium-enhanced MR and contrast-enhanced CT of the brain. *Neurology* 1990 ; 40 : 435~438.
 - 8) Wasserstrom, W.R., Glass, J.P., Posner, J.B. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors : Experience with 90 patients. *Cancer* 1982 ; 49 : 759~772.
 - 9) Fizazi, K., Asselain, B., Vincent-Salomon A., Jouve, M., Dieras, V., Palangie, T., et al. Meningeal carcinomatosis in patients with breast carcinoma. Clinical features, prognostic factors, and results of a high-dose intrathecal methotrexate regimen. *Cancer* 1996 ; 77 : 1315~1323.
 - 10) 熊本俊秀, 藤本 伸, 上山秀嗣. 髄膜癌腫症. *神経内科* 2000 ; 53 : 378~379.
-