

◀ CPC 解説 ▶

出血を伴う多発性転移性脳腫瘍の像を示した
皮膚原発悪性黒色腫の一例

¹樋口 眞也 ²田中 梓菜 ²黒田 直人
³鈴江 淳彦 ⁴神野 義行 ⁵中川 宏治

要旨：転移性脳腫瘍の頻度としては、欧米では皮膚癌・悪性黒色腫は3番目に多い疾患として知られている。今回われわれは皮膚腫瘍が原発と考えられる、出血を伴う転移性脳腫瘍の症例を経験したので報告する。出血を伴う転移性脳腫瘍を見た場合は、悪性黒色腫や絨毛癌などの可能性を常に念頭におく必要がある。

Key words：転移性脳腫瘍, 出血, 悪性黒色腫

はじめに

出血を伴う転移性脳腫瘍の鑑別診断として悪性黒色腫や絨毛癌を鑑別診断に挙げることは重要である。今回我々は出血を呈する多発性転移性脳腫瘍を呈した皮膚原発悪性黒色腫を経験したので報告する。

I. 臨床的事項

1. 症例

【患者】 60歳, 男性。

【主訴】 左上下肢の脱力。

【家族歴】 不詳。

【既往歴】 上行結腸腫瘍術後(19歳; 詳細不詳)。

【現病歴】 独居でADLは自立していた。自宅アパート前階段で動けず倒れているところを発見され、前医に搬送された。左不全片麻痺があり、頭部CTで頭蓋内病変を指摘されたため当院に紹介された。左下腿腫瘍性病変については近医を受診したが、原因不明と説明されそれ以降の精査はなかった。

2. 入院時所見

【身体所見】 GCS:E4V5M6, HR:85回/分, BP:159

/110mmHg, sPO2:100% (2L ネーザル), RR:20回/分, BT:37.0℃。左不全片麻痺あり, 左半身知覚障害あり。

【左下腿皮膚腫瘍病変】 左下腿下方外側面に70×55mmのドーム状に隆起する有基性の腫瘤を認めた。腫瘍表面はカリフラワー状で、易出血性、刺激臭があり有棘細胞癌が最も疑われた。また、母指頭大2個の左鼠径リンパ節腫脹を認め、鼠径部リンパ節転移も疑われた。

【検査所見】 AST 25 IU/L, ALT 15 IU/L, LDH H505 IU/L, ALP 304 IU/L, T-Bil 0.3 mg/dL, TP 7.5 g/dL, CPK 84 IU/L, BUN H22.3 mg/dL, CRE 0.91 mg/dL, eGFR 67 mL/min/1.94, 血糖 108 mg/dL, CRP H1.38 mg/dL, Na 139 MEQ/L, Cl 103 MEQ/L, K 4.0 MEQ/L, WBC H85.0 ×10²/μL, RBC L406 ×10²/μL, HgB L12.2 g/dL, HcT L35.4 %, MCV 87.2 fL, MCH 30.0 pg, MCHC 34.5 %, PLT 27.9 ×10⁴/μL, PT (秒) 10.9秒, % 98.7秒, INR 1.0秒, APTT 23.8秒, フィブリノーゲン H426 mg/dL

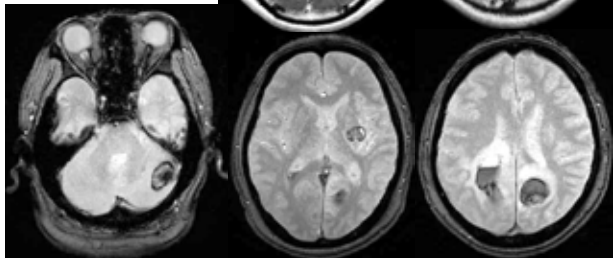
【頭部CT】 入院時頭部造影CTでは右頭頂後頭葉に高吸収域のniveauを形成した周囲浮腫を伴う大きな病変と、左レンズ核、右前頭葉皮質、左小脳半球、左前頭葉、左側脳室前角外方白質、左後頭葉などに複数の不均一な高吸収域を認めた。

【頭部MRI】 Gd-DTPA MRIでは、病巣はさまざま

¹ 高知赤十字病院 臨床初期研修医
² 〃 病理診断科
³ 〃 脳神経外科
⁴ 〃 皮膚科
⁵ 〃 形成外科

図1 生前の脳MRI
所見. 腫瘍に
出血を伴っている.

上段: MRIGd造影
下段: MRIT2*



まな程度に造影され周囲浮腫を伴っている多発性転移性脳腫瘍と考えられた。出血部では内側に造影される腫瘍の陰影を認め（図1）、出血周囲の浮腫は強く、腫瘍サイズはいずれも3cm未満と推定された。

【全身 Ga シンチ】左下腿、左鼠径部、右肋骨部などに集積を認めた。

【臨床的診断】

- # 1. 腫瘍内出血を伴う多発性の転移性脳腫瘍
- # 2. 原発性下腿皮膚腫瘍

3. 入院後経過

左下腿皮膚腫瘍病変に関しては、皮膚科と形成外科へ紹介したところ、手術により切除・植皮を行うことで腫瘍を除去できるが根治性はなく、植皮の生着不良・皮膚難治性潰瘍などの合併症をきたす可能性も高い、との判断であった。

末期癌で原発巣のコントロールは困難で緩和治療の適応とも考えられたが、痛による疼痛や全身衰弱はなかった。左不全片麻痺は転移性脳腫瘍および周囲出血による圧迫症状や頭蓋内圧亢進症状によるものであり、圧迫症状の軽減を目的に、濃グリセリン溶液と痙攣予防にフェノバルビタールの投与を行った。しかし咳やむせが目立つようになり、意識レベルの低下をきたした。胸部レントゲンと採血を行い、右肺門部の陰影の増強、低Na血症、炎症反応の増悪を認めた。炎症および低Na血症による意識レベル低下と判断し、SBT/ABPC投与に加えて、塩化ナトリウムの補充を行なった。その後の頭部CTで、左後頭葉の腫瘍周囲にあらたな出血が疑われる高吸収域の出現を認めた。入院当初の右頭頂葉の出血はやや吸収されつつあり、ともに易出血性腫瘍と考えられた。誤嚥はあらたな腫瘍出血のため

に両側病変となり仮性球麻痺をきたしたものと推定された。その後、微熱と炎症所見、遷延性意識障害が続き、遷延性意識障害は低ナトリウム血症由来と推定された。また肝機能異常を呈したため、輸液に塩化ナトリウムを加え、肝庇護薬（グリチルリチン・グリシン・システイン配合薬）の静注を行なった。翌日には嘔吐は消失し、胸部レントゲンでも改善傾向であったが、意識障害は遷延しており誤嚥のリスクは依然高いと判断し、経管栄養に移行した。その後血圧上昇と徐脈を呈するCushing現象を認め、第44病日の朝より収縮期血圧が160～190mmHg台とさらに高くなるとともに脈圧差が大きくなり、右3.0mm左5.5mmの瞳孔不同を認めるようになった。頭部単純CTで、脳腫瘍の増大、脳室の圧迫、脳溝の消失などの圧迫所見を著明に認め、脳ヘルニアの所見を認めた。同日に呼吸停止、心停止に至り永眠された。

【臨床経過の考察】

本症例は腫瘍内出血を伴った多発性転移性脳腫瘍の増悪による頭蓋内圧亢進のために、左不全麻痺、意識障害、嘔吐、仮性球麻痺、低ナトリウム血症など様々な症状を呈して脳ヘルニアに至り死亡したものと考えられた。

なお、低ナトリウム血症は頭蓋内圧亢進に伴う浸透圧受容体障害によるSIADHも一因と推定されたが、診断確定できなかった。

臨床的診断と臨床的疑問点

【臨床的診断】

- # 1 多発性転移性脳腫瘍
- # 2 脳ヘルニア
- # 3 下腿皮膚腫瘍

【臨床的疑問点】

- # 1 下腿皮膚腫瘍の病理的診断。
- # 2 その他の全身転移臓器はどうであったか。

II. 病理解剖学的所見

身長：160cm、体重：60.2kg。

左下腿皮膚原発巣：径70×55mmの隆起性腫瘍（図2）。皮膚腫瘍の断面ではBreslow tumor thickness 13mm。顕微鏡的所見では、真皮内に異型メラノサイトが増殖しており（図3）、有棘細胞癌は否定的であった。HMB-45陽性であり（図4）、メラノーマと考えられた。



図2 左下腿に径 70x55mmの隆起性腫瘍が認められる。

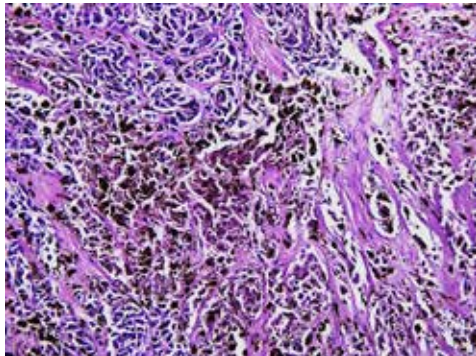


図3 皮膚の組織像。異型の強い細胞の増殖がみられ、メラニンの含有がみられる。

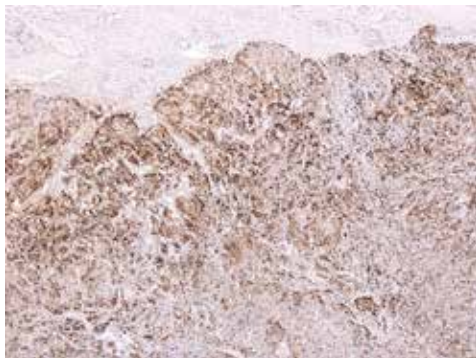


図4 皮膚腫瘍の免疫染色。メラノーママーカーのHMB-45に陽性を示す。

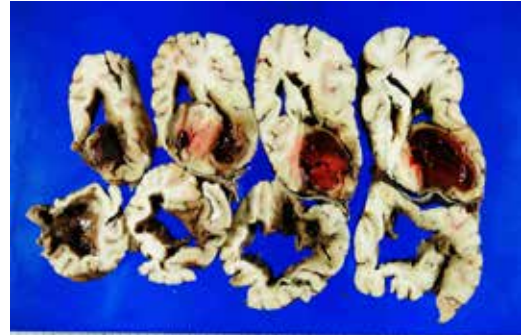


図5 病理解剖の脳所見。出血を伴う腫瘍が認められる。

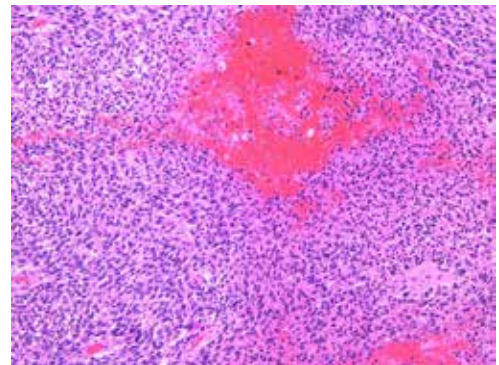


図6 病理解剖の脳腫瘍の組織像。メラノーマの転移と考えられる。

脳：1625g. 肉眼的所見では左後頭葉に血腫を認めた（図5）。両側前頭葉，左頭頂葉，両側大脳基底核から側頭葉・両側後頭葉・右小脳後葉，中脳に転移巣を認めた。顕微鏡的所見では，脳の転移巣にも異型メラノサイトが浸潤しており（図6），HMB-45陽性であった。

骨盤腔リンパ節：肉眼的所見では多数のリンパ節が癒合していた。顕微鏡的所見でも異型メラノサイトが浸潤しており，HMB-45が陽性であった。

腸管膜リンパ節：肉眼的所見では多数のリンパ節が癒合していた。顕微鏡的所見でも異型メラノサ

イトが浸潤しており，やはり HMB-45が陽性であった。

小腸：肉眼的所見では 18×10 mm の腫瘍を空腸に認めた。顕微鏡的所見では異型メラノサイトが浸潤しており，転移巣と考えられた。上行結腸，横行結腸，下行結腸には転移巣を認めなかった。

肝臓：1325g. 肉眼的所見では肝区域 S4 に肝嚢胞を認め，肝表面と割面でも多発転移巣を認めた。顕微鏡的所見では転移巣では異型メラノサイトの浸潤を認め，HMB-45陽性であった。

脾臓：190g. 肉眼的所見では脾門部～脾尾部に副脾を認めた。また，脾臓の割面では多発転移巣を認めた。顕微鏡的所見では異型メラノサイトの浸潤を認め，HMB-45陽性であった。

心臓：355g. 心嚢液の貯留は 10mL で，黄色漿液性であった。転移を疑う所見はなかった。

腎臓：左 140g, 右 175g. 肉眼的所見では両側腎嚢胞多発を認めた。顕微鏡的所見では両側ともリンパ球や単球を主体とした慢性炎症細胞浸潤を認め，慢性腎盂腎炎の所見を呈していた。

甲状腺：17.5g. 顕微鏡的所見で右葉に腺腫様結節

を認めた。

副腎：左 12.7g, 右 6.6g. 肉眼的所見で両側に転移巣を認めた。特に左副腎では、大きな結節状の転移巣を認め、断面では出血壊死巣を認めた。顕微鏡的所見で異型メラノサイトの浸潤を認め、HMB-45陽性であった。

食道・胃：肉眼的所見・顕微鏡的所見ともに食道や胃には転移巣を認めなかった。食道に潰瘍を認めた。

脾臓：80g. 顕微鏡所見で脾頭部にメラノーマ細胞の増殖を認めた。

膀胱・前立腺：肉眼所見で膀胱に点状出血を認め、顕微鏡所見でも膀胱点状出血所見を認めた。前立腺に著変はなかった。

肺：左 255g, 右 330g. 胸水は左 0mL, 右 0mL. 顕微鏡所見では右上葉に異常所見を認めず、右中葉には肺胞内に好中球の浸潤を認め、グラム陽性球菌も認められた。右下葉にも肺胞内に好中球の浸潤を認めた。左上葉、左下葉には異常所見を認めなかった。

Ⅲ. 病理解剖診断

1. 主病変

- 1) 左下腿悪性黒色腫（結節型） pT4apN3M1c, Stage IV
 - a) 原発巣：径 70×55mmの隆起性腫瘍。
Breslow tumor thickness 13mm
 - b) 遠隔転移：脳（両側前頭葉、左頭頂葉、両側大脳基底核～側頭葉・両側後頭葉・右小脳後葉、中脳）、肝（両葉）・脾は多発性、両側副腎（左>右）、脾頭部、小腸腫瘍（径 18×10mm）は単発
 - c) リンパ節転移：鼠径部リンパ節多数・腸間膜リンパ節数個・骨盤腔リンパ節多数が融合
 - d) 合併症：小脳扁桃ヘルニア、左後頭葉血腫、脳浮腫
- 2) 右気管支肺炎（中葉、下葉）

2. 副病変

- 1) 両側慢性腎盂腎炎、腎貯留嚢胞
- 2) 甲状腺右葉腺腫様結節
- 3) 食道びらん
- 4) 孤立性肝嚢胞
- 5) 大動脈粥状硬化軽度

6) 左室求心性肥大

7) 膀胱点状出血

8) 副脾、脾腫

9) 前立腺結節性過形成

10) 心嚢液貯留 10mL、黄色漿液性

Ⅳ. 臨床上の問題点に対する回答

1. 左下腿皮膚腫瘍の組織型

原発巣は、径 70×55mm の隆起性腫瘍で、Breslow tumor thickness 13mm の左下腿悪性黒色腫（結節型） pT4apN3M1c, Stage IVであった。

2. 全身の転移臓器について

左下腿、小腸、脳（両側の前頭葉・頭頂葉・大脳基底核～側頭葉・後頭葉および右小脳後葉）、肝、両副腎、脾頭部、鼠径部リンパ節、腸管膜リンパ節、骨盤腔リンパ節に悪性黒色腫を認めた。左下腿皮膚原発の悪性黒色腫が多発性に転移したと考えられた。

Ⅴ. 考察

本症例は、下腿皮膚腫瘍を原発とする腫瘍内出血を伴う多発性の転移性脳腫瘍と診断され、圧迫により左不全片麻痺をきたし発症した。原発巣のコントロールが困難であり、左不全片麻痺症状の軽減と痙攣予防を図った。経過中、転移性脳腫瘍増大や出血に伴う意識レベル低下を認め、仮性球麻痺による誤嚥や低ナトリウム血症由来と推定される遷延性意識障害が続いた。

その後の頭部 CT で脳腫瘍の増大、脳室の圧迫、脳溝の消失などの圧迫所見を著明に認め、脳ヘルニアに至り死亡した。

剖検では左下腿皮膚腫瘍は左下腿悪性黒色腫（結節型） pT4apN3M1c, Stage IVと診断され、小腸、脳（両側の前頭葉・頭頂葉・大脳基底核～側頭葉・後頭葉および右小脳後葉）、肝、両副腎、脾頭部、鼠径部リンパ節、腸管膜リンパ節、骨盤腔リンパ節に悪性黒色腫の増殖を認め、左下腿皮膚原発の悪性黒色腫が多発性に転移していた。悪性黒色腫の出血を伴う脳転移により、脳浮腫、小脳扁桃ヘルニアをきたし、死亡されたものと考えられた。

転移性脳腫瘍は脳腫瘍のうち最も頻度の高い腫瘍であり、成人担癌患者の 30% 近くに脳転移が認

められ、原発巣としては成人では肺癌（小細胞癌、腺癌）、乳癌、腎癌、大腸癌、悪性黒色腫などが中枢神経に転移を来しやすい¹⁾とされている。生命予後は不良であるが、単発性の転移病巣の場合には手術や放射線照射により生存期間の延長が期待できる¹⁾とされている。

本症例において原発巣の組織型を考慮してみると、患者の協力を得ることができなかつたために生検などを行うことができず、左下腿腫瘍の臨床的特徴から生前は有棘細胞癌が疑われた。しかし、(i) 原発巣が黒色調を呈していたこと、(ii) 転移性脳腫瘍の中で、欧米では皮膚・悪性黒色腫の頻度が肺癌、乳癌について3番目に多いこと、(iii) 出血病巣を伴う腫瘍性病変として頻度の高いものとして、絨毛癌、悪性黒色腫などがあげられることなどを考慮すると、悪性黒色腫との生前診断は可能であったものと推察される²⁾。一方、(ii) に関しては、本邦では転移性脳腫瘍の原発巣としては肺癌が約半数と最も多く、次いで消化器癌、乳癌、腎癌、頭頸部癌、肝臓癌、子宮癌が多い³⁾とされている。これは、悪性黒色腫発症の人種差によるものと推定される。

また文献によればガンマナイフ治療前の悪性黒色腫の脳転移病巣では23.7%に出血がみられるとの報告がある⁴⁾。したがって、出血を伴う多発性転移性脳腫瘍をみた際には悪性黒色腫の診断を念頭におくべきである。

このように原発皮膚病変を悪性黒色腫であるとの生前診断は可能であったと推察されるが、本症例においては患者が皮膚病変に関して治療を求めていなかったこと、生前診断の如何にかかわらず末期の皮膚癌であり多発転移性脳腫瘍であったことから、生前診断の有無が治療方針に大きな影響を与えることはなかったと考えられる。

しかし、悪性黒色腫は有棘細胞癌に比べて急速進行性である⁵⁾とされ、早期診断ができ、治療を患者が希望する場合には、イビリムマブおよびベムラフェニブによる分子標的療法の治療、インターロイキン-2による生物学的療法、化学療法、ガンマナイフ治療などによる症状の軽減とQOLを改善するための治療法の早期の選択につなげることができると思われた。

結語

皮膚原発悪性黒色腫の出血を伴う転移性脳腫瘍の一例を経験した。このような症例を早期に診断し、早期の治療につなげていくためにその特徴をよく認識しておく必要がある。

参考文献

- 1) 日本脳神経外科学会・日本病理学会編：臨床・病理脳腫瘍取扱い規約，第3版，金原出版，2010，p168-169
- 2) Wesseling, P., von Deimling, A., Aldape, K.D.: Metastatic tumours of the CNS. WHO classification of Tumours of the Central Nervous System. (Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., et al. eds.), IARC Press, Lyon, 2007, p247-251
- 3) 日本脳神経外科学会・日本病理学会編，臨床・病理脳腫瘍取扱い規約，第3版，金原出版，2010，p211-213
- 4) Redmond, A.J., Diluna, M.L., Hebert, R., et al.: Gamma knife surgery for the treatment of melanoma metastases: the effect of intratumoral hemorrhage on survival. J Neurosurg 2008, 109: 99-105
- 5) 国際医学情報センター：http://www.imic.or.jp/library/cancer/027_melanoma.html

