

●症 例

術後 23 年で局所再発を認めず多発肺転移で発見された髄膜皮性髄膜腫の 1 例

池田 征樹^a 尾長谷 靖^a 大植 祥弘^a
成富 真理^b 森谷 卓也^b 岡 三喜男^a

要旨：症例は 75 歳，男性。50 歳時に左蝶形骨縁の髄膜皮性髄膜腫の摘出術を受けた。52 歳時と 54 歳時に脳内に局所再発し各々摘出術を受け，54 歳時には全脳照射を施行された。その後は頭蓋内病変のみ経過観察となっていた。73 歳時に咳嗽と喀痰が出現し，胸部 X 線写真で両側肺に多発結節影を指摘された。CT ガイド下肺生検で得られた病理組織の免疫染色のパターンが 23 年前の病理所見と一致し，髄膜皮性髄膜腫の肺転移と診断された。髄膜皮性髄膜腫の頭蓋外転移はごくまれであるが，長期経過後に局所再発なく遠隔転移で再燃することもあり留意すべきである。

キーワード：髄膜皮性髄膜腫，術後晚期再発，転移性肺腫瘍，悪性転化，

¹⁸F-Fluorodeoxy glucose-positron emission tomography (FDG/PET)

Meningothelial meningioma, Postoperative late recurrence, Metastatic lung tumor,

Malignant transformation, ¹⁸F-Fluorodeoxy glucose-positron emission tomography (FDG/PET)

緒 言

頭蓋内髄膜腫は頭蓋内腫瘍の 13~26% を占め，通常は「良性」で進行は緩やかである¹⁾。しかし病理学的には「良性」でも，まれに頭蓋外転移し臨床的に悪性の経過をとることもある (0.1% 以下)。髄膜腫の転移の男女比は 3:2，その 75% は 40~60 歳である²⁾。遠隔転移の部位は，肺 60%，肝臓など腹部臓器 34%，頸部リンパ節，骨などである³⁾⁴⁾。原発巣の確定診断から頭蓋外転移発見までの期間は平均 6 年である⁵⁾⁶⁾。今回，初回摘出術後 23 年で頭蓋内再発を認めずに肺への多発結節として発見された，髄膜皮性髄膜腫の 1 例を経験したので，若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：75 歳，男性。

主訴：咳嗽，喀痰。

既往歴：髄膜腫 50 歳，52 歳，54 歳 (各々摘出術，54 歳時は通常分割外照射)，白内障 56 歳，大腸ポリ-

プ (ポリープ切除術) 58 歳。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙 10 本/日×45 年 (20~65 歳)，飲酒機会飲酒。職業 会社員 (粉塵暴露歴なし)。ペット飼育なし。

現病歴：1988 年 (50 歳時) に左蝶形骨縁の髄膜皮性髄膜腫 (meningothelial meningioma, WHO grade I) に対し腫瘍摘出術 (Simpson grade II) を受けた。以後 52 歳時，54 歳時に頭蓋内に局所再発し，その都度摘出術を受け，54 歳時には 60 Gy の通常分割外照射を受けている。その後，2011 年 (73 歳) に咳嗽と喀痰が出現し，胸部 X 線写真で多発結節影を指摘され，検査目的で入院となった。

入院時現症：身長 165 cm，体重 74 kg，脈拍 60/min，血圧 138/78 mmHg，体温 37.2℃，経皮的動脈血酸素飽和度 97% (室内気)，意識清明，眼球結膜・眼瞼結膜に黄染および貧血なし，表在リンパ節は触知せず。胸部聴診，心音は整，心雑音は聴取せず。呼吸音は副雑音を聴取せず。腹部は平坦，軟，腫瘤を触知せず，蠕動音は良好。四肢に浮腫なし，神経学的異常所見認めず。

入院時血液検査：白血球数およびその分画に異常を認めず，貧血も認めなかった。肝腎機能異常や電解質異常を認めなかった。腫瘍マーカーは carcinoembryonic antigen (CEA)，cytokeratin 19 fragment (CYFRA)，pro-gastrin releasing peptide (Pro-GRP) のいずれも正常範囲であった。

連絡先：池田 征樹

〒701-0192 岡山県倉敷市松島 577

^a 川崎医科大学呼吸器内科

^b 同 病理学

(E-mail: masa.ike@med.kawasaki-m.ac.jp)

(Received 13 May 2013/Accepted 12 Aug 2013)

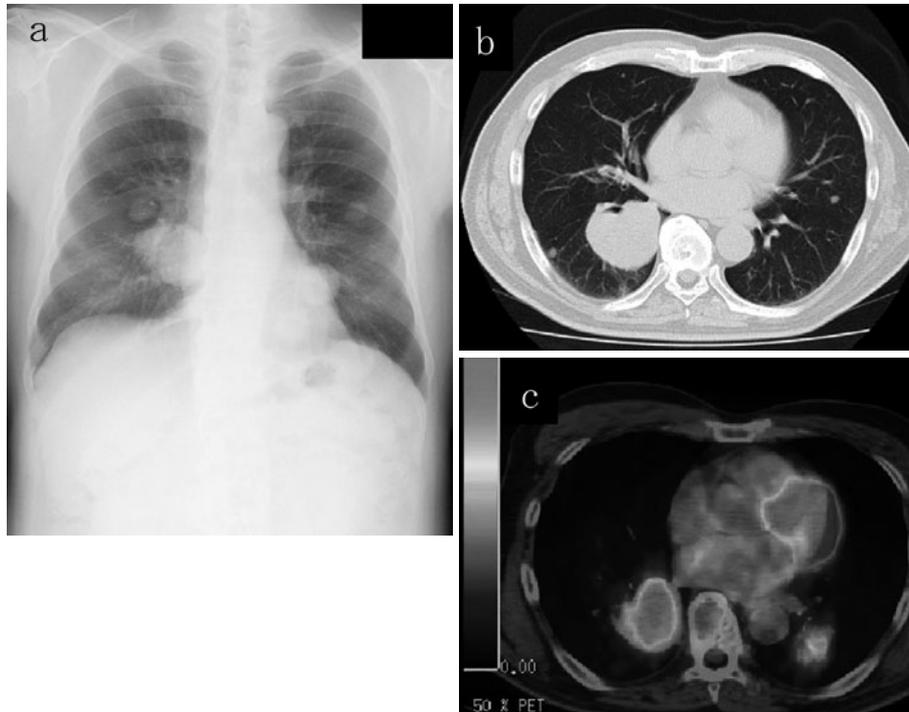


図1 (a) 入院時の胸部X線写真. 両側に多数の結節影と腫瘤影を認める. (b) 入院時の胸部CT. aと同様両側に複数の結節影と腫瘤影を認める (直径5~57 mm). (c) FDG-PET/CTで結節影や腫瘤影は直径が25 mm以上ではSUVmax 2.5以上の異常集積を認める. 25 mmより小さな結節影では集積は弱い.

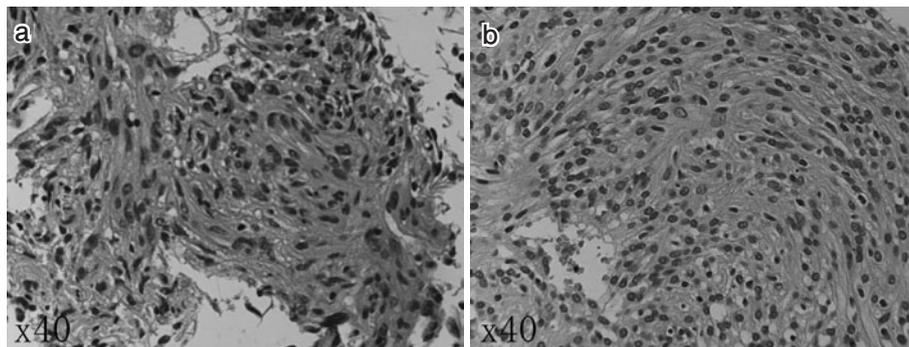


図2 髄膜皮性髄膜腫病理組織像, hematoxylin-eosin 染色 (対物: ×40). (a) 75歳, 転移性肺腫瘍, (b) 50歳, 摘出時. ともに多角形~紡錘形の腫瘍細胞が錯綜, あるいは一部で結節状構造をとり増殖している.

胸部X線写真 (図1a): 両肺野に直径約5~60 mmの多発結節影および腫瘤影を認めた.

胸部CT (図1b): 直径5~57 mmの結節影, 腫瘤影を両側多発性に認めた.

¹⁸F-fluorodeoxy glucose-positron emission tomography (FDG/PET) (図1c): 大小の結節影, 腫瘤影は25 mm以上で異常集積 (最大腫瘤, SUVmax = 6.1) を示した.

頭部造影MRI: 特記すべき所見を認めなかった.

入院後経過: 気管支鏡検査では診断確定には至らず, 右S⁶の57 mm大の腫瘤に対しCTガイド下肺生検を施行した. 病理組織学的に, 紡錘形~多角形細胞が束状・錯綜配列を示し, 膠原線維性基質を伴っていた (図2a). 腫瘍細胞には核の軽度大小不同や核内封入体が認められたが, 核分裂像は存在しなかった. 渦巻き状の構造を伴う小充実性胞巣は目立たないが, 以前に摘出した髄膜皮性髄膜腫 (図2b) に類似し, 免疫組織染色の結果も一致 (EMA陽性, vimentin陽性, cytokeratin AE1/AE3

陰性) したため、頭蓋内局所再発のない髄膜皮性髄膜腫の肺転移と診断した。肺腫瘍のKi-67ラベリングインデックスは4.2%であった。腫瘍は両側多発性で、外科的摘出は困難であった。患者の希望で化学療法は施行しなかった。その後、2年が経過し存命である。

考 察

髄膜腫の頭蓋外転移については、少数の「良性」髄膜腫の転移例の報告がある¹⁴⁾。しかし、なかには組織型がWHO grade IIやIIIのもの、悪性の要素を持ったものも含まれている。本例は蝶形骨縁に発生した良性髄膜腫である。Simpson grade IIの治療をなされていることから硬膜への浸潤はあったと考えられる。硬膜浸潤病変への焼灼術を行った際に腫瘍細胞の一部が硬膜静脈洞へ迷入し、肺へ転移した機序が考えられる。髄膜腫の転移のほとんどは硬膜静脈洞に浸潤し血行性である⁷⁾。頭蓋外転移先の約60%は肺である⁸⁾⁹⁾。また、脳脊髄液を介して中枢神経内に播種するものがある¹⁰⁾。外科的操作で腫瘍細胞が血流や脳脊髄液へ流入する可能性も指摘されている¹¹⁾。Grade Iの髄膜皮性髄膜腫の晩期再発の報告は少ない。Kanzakiらの良性髄膜腫の肺転移の12例の中で6例は真の良性と思われる¹²⁾、原発巣の診断から肺転移の発見までの期間は2~19年であった。本例では再発時期は不明であるが23年で発見され、局所再発を認めなかった。

病理組織所見上、①細胞密度の増加、②核細胞質比の増大を伴う小細胞、③著明な核小体、④ uninterrupted patternless or sheetlike growth、⑤ spontaneous or geographic necrosisのうち3つ以上認める場合に、髄膜腫の悪性転化と診断される¹³⁾。本例ではいずれの所見も認めなかった。

髄膜腫の悪性転化はがん遺伝子の活性化とがん抑制遺伝子の不活化を考えると考えられる。Neurofibromatosis type 2 (NF2) 遺伝子は22番染色体に局在し、髄膜腫の悪性転化の約半数の患者に認められるがん抑制遺伝子で、DAL-1 遺伝子は髄膜腫の初期の段階で60%に認められるがん抑制遺伝子である。さらに複数の遺伝子変異を経て髄膜腫は悪性転化や転移能を獲得しているらしい¹⁴⁾。また、髄膜腫の患者の2/3にはプロゲステロンやアンドロゲンのレセプターが存在し、10%にはエストロゲンレセプターが認められる。悪性転化にホルモンの関与も示唆される¹⁵⁾。長い年月を経て悪性転化する可能性も考慮すると、本例では未施行であるが、今後は遺伝子検索を経過観察の参考にする必要性もあるかもしれない¹⁵⁾。

Kanzakiらの症例のうち散在性の多発転移は2例で、1例は転移の診断から3年後に死亡している¹²⁾。本例で

は切除術は行わず、化学療法も施行しなかったが約2年の生存は確認されている。近年、再発性髄膜腫に対して化学療法、ソマトスタチンアナログ治療、分子標的治療などが試みられているが十分な効果は得られていない。

本症例のように、悪性転化のないgrade Iの髄膜皮性髄膜腫が、術後約20年もの長期経過後に局所再発なく頭蓋外症状で再燃することもあり、留意すべきである。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Kleihues P, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61: 215-25.
- 2) Som PM, et al. "Benign" metastasizing meningiomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 1987; 8: 127-30.
- 3) Figueroa BE, et al. Extracranial metastatic meningioma. *Br J Radiol* 1999; 72: 513-6.
- 4) Adlakha A, et al. Meningioma metastatic to the lung. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1129-33.
- 5) Koovor JM, et al. Solitary pulmonary metastasis from intracranial meningiothelial meningioma. *Australas Radiol* 2002; 46: 65-8.
- 6) D'Aiuto M, et al. Two-year survival after multiple bilateral lung metastasectomies for cranial meningioma. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1129-30.
- 7) Fulkerson DH, et al. Histologically benign intraventricular meningioma with concurrent pulmonary metastasis: case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110: 416-9.
- 8) Karasick JL, et al. A survey of metastatic meningiomas. *J Neurosurg* 1974; 40: 206-12.
- 9) Tao LC. Pulmonary metastases from intracranial meningioma diagnosed by aspiration biopsy cytology. *Acta Cytol* 1991; 35: 524-8.
- 10) Chamberlain MC, et al. Cerebrospinal fluid-disseminated meningioma. *Cancer* 2005; 103: 1427-30.
- 11) Rawat B, et al. Extracranial metastases of meningioma. *Neuroradiology* 1995; 37: 38-41.
- 12) Kanzaki R, et al. Surgical resection of pulmonary metastases from meningioma: report of a case. *Surg Today* 2011; 41: 995-8.
- 13) 河野勝彦, 他. 腫瘍の一部が悪性転化したと考えられる大脳鎌髄膜腫の1例. *脳神外ジャーナル* 2002; 11: 536-41.
- 14) Riemenschneider MJ, et al. Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet Neurol* 2006; 5: 1045-54.

- 15) Gutmann DH, et al. Loss of DAL-1, a protein 4.1-related tumor suppressor, is an important early event in the pathogenesis of meningiomas. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1495-500.

Abstract

A case of multiple lung metastasis of recurrent meningothelial meningioma found at 23 years after craniotomy without local relapse

Masaki Ikeda^a, Yasushi Obase^a, Yoshihiro Ohue^a, Mari Naritomi^b, Takuya Moriya^b and Mikio Oka^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Kawasaki Medical School

^bDepartment of Pathology, Kawasaki Medical School

The patient is a 75-year-old man who had a resection of meningothelial meningioma of the left edge of sphenoid bone at the age of 50. The diseases had recurred in the local site, and he had resections at the ages of 52 and 54. Whole-brain radiation therapy was performed at the age of 54. Sputum and cough appeared at the age of 73, and multiple nodules in bilateral lungs were pointed out in the chest X-ray, and the chest CT. FDG/PET showed SUVmax 6.1 in the largest mass. The nodules were diagnosed as metastatic lung tumors of meningothelial meningioma according to the immune-stained pattern of the CT-guided fine-needle lung biopsy tissues compared with those that had been resected 23 years ago. We should note that meningothelial meningioma metastasizing to extracranial organs may occur without a local relapse after a long period.