

脳軟膜原発悪性黒色腫を伴った神経皮膚黒色症の1例

¹東京女子医科大学医学部小児科学²東京女子医科大学医学部脳神経外科学³常盤大学大学院人間科学科⁴順天堂大学医学部脳神経外科

コミネ	マキ	ヒラノ	コウイチ	イザワ	マサヒロ	ハタ	ジュンイチ
小峯	真紀 ¹	平野	浩一 ¹	井沢	正博 ²	秦	順一 ³
アライ	ハジメ	サトウ	キヨシ	タグチ	ノブユキ	オオサワ	マキコ
新井	一 ⁴	佐藤	潔 ⁴	田口	信行 ¹	大澤	眞木子 ¹

(受理 平成24年11月13日)

A Case of Neurocutaneous Melanosis with Primary Leptomeningeal Malignant Melanoma

Maki KOMINE¹, Koichi HIRANO¹, Masahiro IZAWA², Junichi HATA³,
Hajime ARAI⁴, Kiyoshi SATO⁴, Nobuyuki TAGUCHI¹ and Makiko OSAWA¹¹Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University²Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University³Tokiwa University Graduate School⁴Department of Neurosurgery, Juntendo University

A pediatric case of neurocutaneous melanosis with primary leptomeningeal malignant melanoma is reported. For the diagnosis, the cerebrospinal fluid (CSF) cytodiagnosis and leptomeningeal biopsy findings were useful. Combination chemotherapy with intravenous antineoplastics and intrathecal interferon- β was initially effective. Then, encephalopathy suspected of being due to interferon- β developed. After discontinuing the interferon therapy, the intracranial lesions disseminated progressively and she died 9 months later. Further investigations should determine whether to continue interferon- β therapy in encephalopathy cases.

Key Words: leptomeningeal malignant melanoma, neurocutaneous melanosis, interferon- β

緒 言

神経皮膚黒色症 (neurocutaneous melanosis: NCM) は、皮膚および中枢神経系に色素細胞が増殖する疾患で、先天性神経皮膚症候群に属する。小児での報告は非常にまれであり、中でも悪性化例の報告は20例に満たないが、いずれも予後不良である。

今回我々は、脳軟膜原発悪性黒色腫を伴い、一時治療に反応をみせたが、副反応のためやむなく治療を中断したのち再増悪し、約9カ月の経過で不幸な転機をとったNCMの女児例を経験したので報告する。

症 例

患者：11カ月、女児

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：在胎38週0日、予定帝王切開(第一子骨盤位で帝王切開のため)で仮死なく出生した。身長49.5cm、体重2,640g、頭囲33.5cm。生下時より直径1mmの褐色小色素斑から直径6cmにおよぶ有毛性黒色母斑を全身に多発性に認め、東京女子医科大学病院形成外科外来で経過を観察されていた。

固視1カ月、追視2カ月、あやし笑い2カ月、定頸3カ月、寝返り5~6カ月、坐位7カ月、ずり這い8カ月、喃語9カ月、つかまり立ち10カ月と精神運動発達は順調であった。

現病歴：生後10カ月ころより、寝返りをしなくなる、上目遣いでものを見る、一過性に左目が内斜する、両眼球が左方によるなどに気づかれるように

なった。生後11ヵ月、形成外科定期受診時、小児科に相談があり、大泉門膨隆、項部硬直、眼球運動異常など頭蓋内圧亢進症状を認め、緊急CTを施行した。水頭症および悪性黒色腫の疑いと診断され、緊急入院となった。

入院時現症：全身状態比較的良好、意識清明、大泉門15×15mm膨隆、前額部膨隆、項部硬直はないが首を動かしながらない、深部腱反射正常、病的反射なし、眼位正常、瞳孔径2~3mm左右差なし、対光反射やや緩慢、眼球運動制限なし、眼振なし、皮膚(Fig.1)：体幹・四肢に径1mm~6cmまで多発性黒色母斑(一部は有毛性)、肉眼的には悪性化所見なし。

入院時検査所見：血算；白血球8,600/mm³(N23.0, L70.5, E1.5, M5.5%), ヘモグロビン10.4g/dl, 血小板34.8×10⁴/mm³

生化学；TP6.6g/dl, AST21U/L, ALT10U/L, LD386U/L, ALP715U/L, UN7.5mg/dl, crea0.31mg/dl, Na141mEq/L, K4.5mEq/L, Cl108mEq/L, Ca10.0mg/dl, P5.2mg/dl, CRP0.1mg/dl

髄液(CSF)；初圧230mmH₂O, 終圧220mmH₂O, 有核細胞数187/mm³(N11, L176, classV悪性細胞), 蛋白63mg/dl, 糖32mg/dl, LD65U/L

入院後の経過：(Fig.2)(Fig.3)(Fig.4)

入院時(生後11ヵ月)、頭部CT・MRIで水頭症および左側頭・頭頂部及び右前頭部に限局性の萎縮像を認めた。髄液中に悪性細胞(classV)の増加を認め、S-100蛋白強陽性・抗メラニン抗体(HMB-45)強陽性であり(Fig.5)、頭蓋内に悪性病変が存在することは確実と考えた。尿・髄液中の5-Sシステニルドーパ(5-SCD)は陰性であった。

入院後1~2週間の経過で、頭蓋内圧亢進症状が急速に進行し、傾眠傾向・意識障害・けいれん重積を認め、内科的治療や大泉門からの間欠的な髄液吸引ではコントロール不良であり、確実な廃液、脳室内への抗悪性腫瘍薬投与を目的に右側脳室前角から右頭頂部皮下にOmmayaリザボア留置術施行された。その際前頭部の組織で脳軟膜黒色症が確認された。皮膚の多発性母斑の悪性化徴候は認めず、NCMに伴う脳軟膜原発悪性黒色腫と診断した。脳室液の穿刺廃液、インターフェロン-β(IFN-β)脳室内投与(100万単位/回、第1~5日/毎週)、経静脈的な化学療法(シスプラチン(cisplatin:CDDP)30mg=60~80mg/m²div、第2日/3~4週)、ビンデシン(vindesine:VDS)0.7mg=2mg/m²iv、第3日/3~4週)、ダ

カルバジン(dacarbazine:DTIC)60mg=200mg/m²iv、第3~7日/3~4週)を開始した。

治療開始1週目ころから、リザボアからの廃液量が徐々に減少するとともに、頭蓋内圧亢進症状も改善傾向となり、治療5週目(1歳0ヵ月)には、喃語数の増加、つかまり立ちや歩行器での移動が可能、機嫌や食欲も良好となり、発症前とほぼ同程度まで回復した。リザボアからの脳室内液細胞診もclassIIとなった。治療6週目には、リザボアからの廃液も得られなくなったが、IFN-β脳室内投与の6クール目の4,5日目に一過性の発熱と不機嫌を認めた。

しかし、開始7週目、IFN-β7クール目の初回投与後から、突然不機嫌・傾眠傾向になった。頭部CTで水頭症の増悪や新たな異常所見はなく、感染徴候も認めず、6クール中の経過も振り返って、インターフェロン脳症を強く疑い、投与を中止し、経静脈的な化学療法のみ継続した。

IFN-βの中止5日後から、活気が戻り始め、約2週間の経過で、軽度の小脳失調を残し回復した。

治療10週目(1歳2ヵ月)、右前頭部硬膜下水腫と左脳室拡大、傾眠傾向を認め、11週目に右硬膜下-腹腔シャント術(低圧式)を施行した。一時小康状態となったが、13週目に再びけいれん、意識障害、筋緊張亢進(rigospastic)となり、頭部CT上も水頭症の悪化を認め、硬膜下-腹腔シャントチューブにY字型コネクターで連結する形で左側脳室(術後の画像で先端は第III脳室内にあった)-腹腔シャント術を施行した。

治療16週(1歳3ヵ月)、状態は改善せず、中枢性無呼吸を認め、頭部CTで腫瘍の脳内播種を認めた。気管内挿管下で呼吸管理、全身管理を行ったが、頭蓋内圧亢進の進行、けいれん重積、意識障害、尿崩症、多臓器不全のため、治療開始30週4日(1歳6ヵ月)永眠した。剖検の承諾は得られなかった。

考 察

NCMは皮膚および中枢神経系に色素細胞が増殖する疾患で、皮膚病変として大きな黒色母斑(成人で直径20cm以上、乳児の頭部で9cm以上、体幹で6cm以上)あるいは3個以上の黒色母斑と、中枢神経系病変として脳軟膜黒色症あるいは中枢神経系原発の黒色腫を伴うものと定義されている。

一方、先天性黒色母斑は比較的多く、出生児の1%に見られる。大きな黒色母斑を有するのはそのうち6割で、NCMは大きな黒色母斑例の4.5~6.9%に合併している。

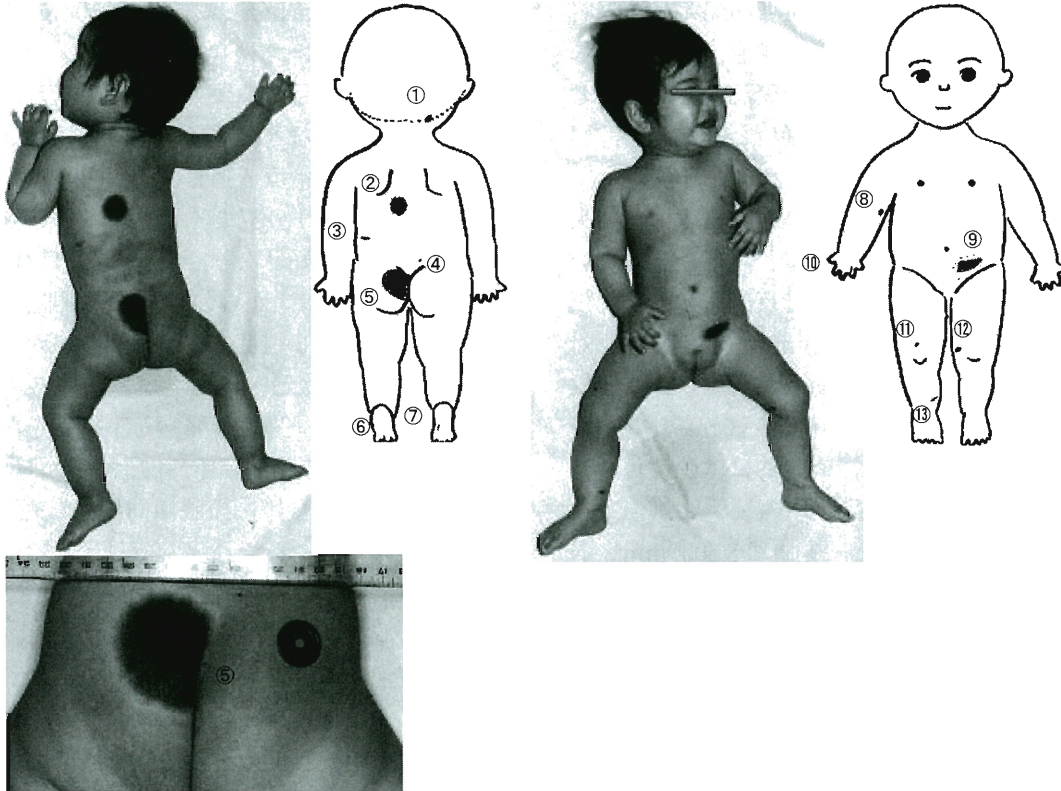


Fig. 1 Multiple congenital melanocytic nevi

① 10×10 mm, ② 32×24 mm, ③ 10×4 mm, ④ 2×2 mm, ⑤ 60×60 mm, hairy with satellites and edge halation, ⑥ 3×1 mm, ⑦ 2×2 mm, ⑧ 4×4 mm, ⑨ 52×18 mm with small satellites, ⑩ 2×1 mm, ⑪ 4×2 mm, ⑫ 14×8 mm, hairy and massive, ⑬ 12×3 mm

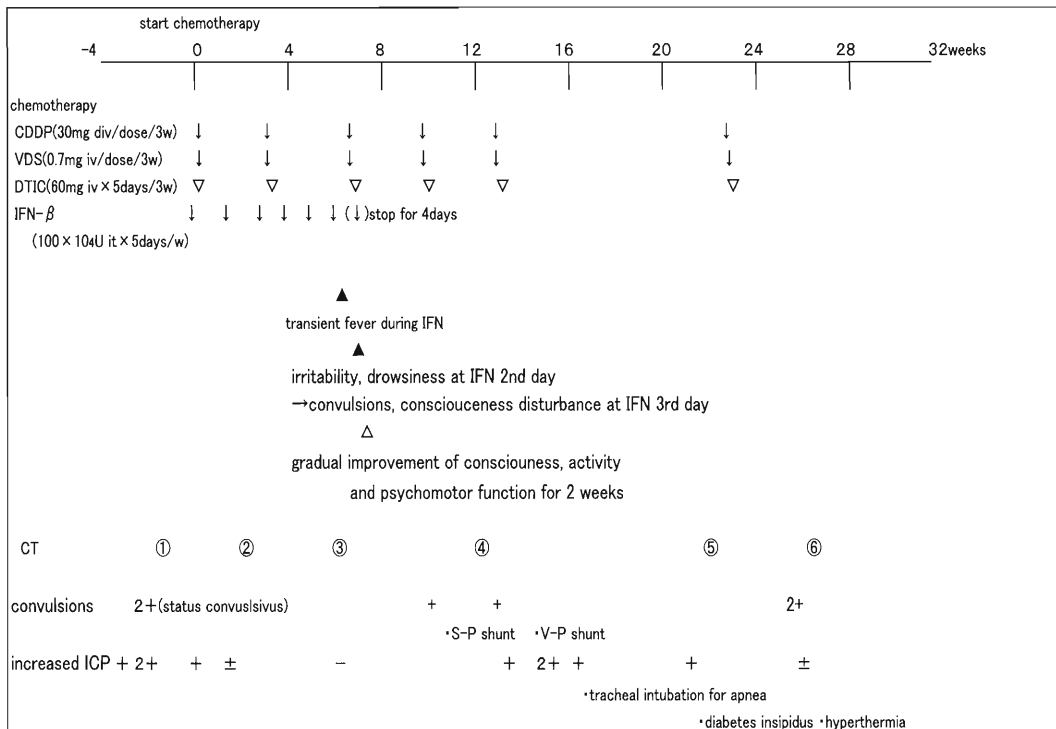


Fig. 2 Clinical course

CDDP: cisplatin, VDS: vindesine sulfate, DTIC: dacarbazine, IFN-β: interferon beta

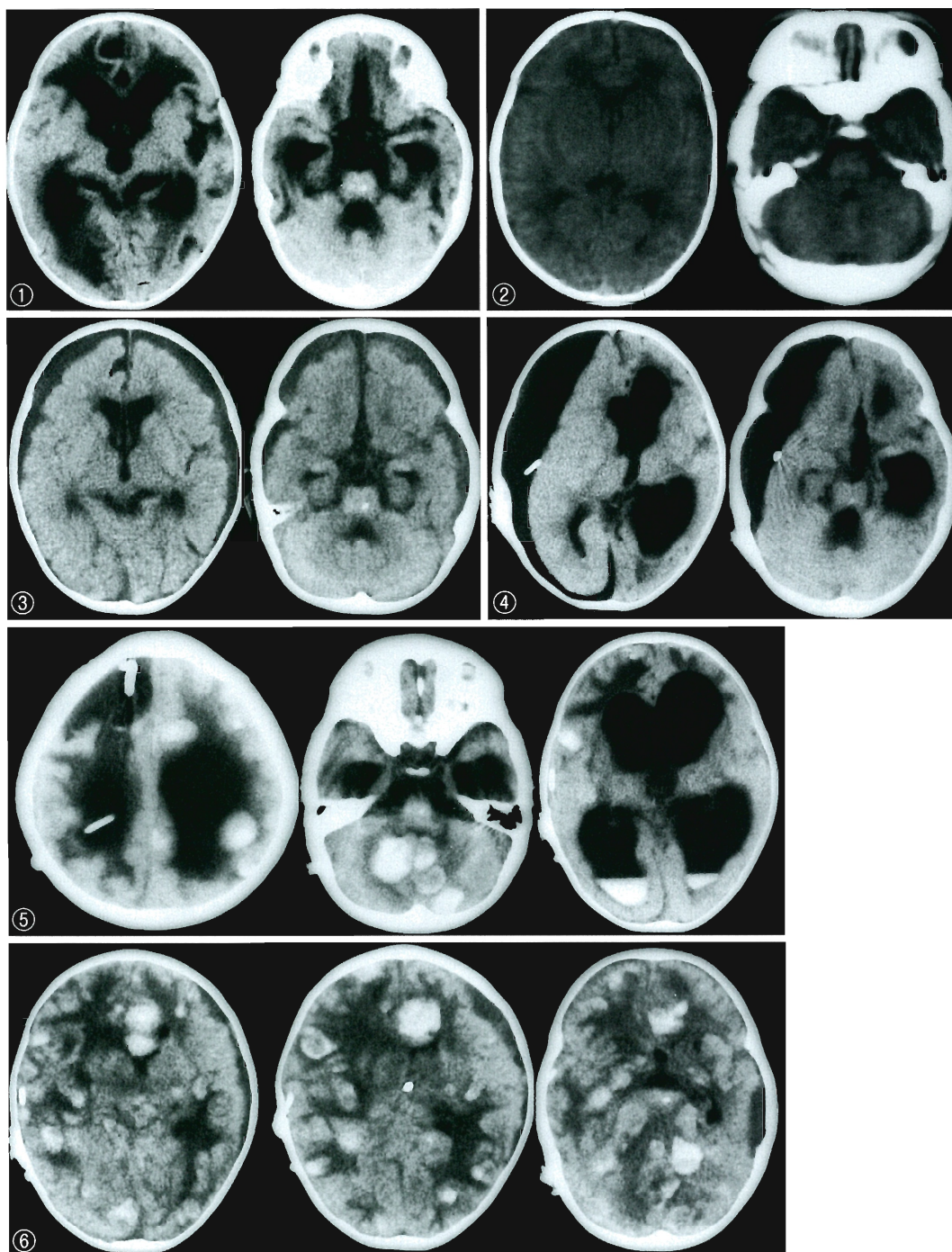


Fig. 3 Brain CT findings (correlating with CT ①-⑥ in Table 1)

① Before starting chemotherapy, ② 3 w, 2 d after starting chemotherapy, ③ 6 w, 3 d, ④ 12 w, 3 d with low-pressure subdural-peritoneal shunt tube in right frontal region, ⑤ 22 w, 0 d with S-P shunt tube, Ommaya reservoir in right lateral ventricle, and ventricular-peritoneal shunt tube in third ventricle, ⑥ 26 w, 2 d

NCMの65%は症候性であり、良性のものでも頭蓋内圧亢進、水頭症、けいれんなどを認める¹⁾が、悪性化すると予後はきわめて不良^{2)~10)}で、さらに中枢神経系原発のNCMに伴う悪性黒色腫は小児では3歳以下あるいは発症後8ヵ月以内に死亡するとの報告が多い²⁾³⁾⁷⁾(Table)。

本例は、生下時から体幹の6cm以上の大きなものを含む、多発性、一部有毛性の黒色母斑を認めた。皮膚の母斑に悪性化所見は認めなかった。頭蓋内圧亢進症状出現後、髄液細胞診でHMB-45(抗メラニン抗体)陽性、S-100蛋白陽性の悪性細胞を認めたこと、Ommaya リザボア留置術時に脳軟膜の黒色症が

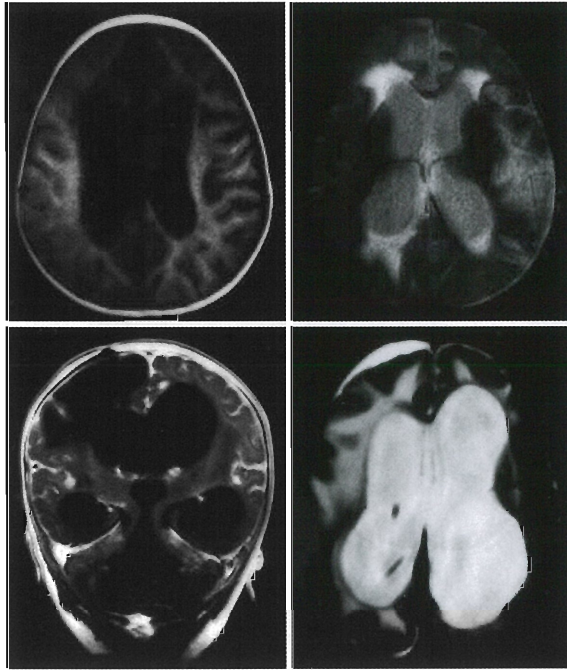


Fig. 4 Brain MRI findings ① before starting chemotherapy and ② 18 w, 4 d after starting chemotherapy.

① Left temporal lobe-dominant cerebral atrophy, localized atrophy of right frontal region, and marked dilatation of the ventricular system with periventricular T2 high area. ② Hydrocephalus and right frontal subdural effusion. Right side-dominant T2 high area suspected demyelination. Non-enhanced cystic lesion with wall in right frontal lobe.

確認されたことから、NCMに伴う脳軟膜原発悪性黒色腫と診断した。

治療としてOmmaya リザボアからの脳室液の穿刺廃液を行い、頭蓋内圧の減圧を図り、薬物療法としては皮膚悪性黒色腫のレジメに準じて、文献報告のあったDAV((DTIC), ニムスチン (nimustine : ACNU), ビンクリスチン (vincristine : VCR)), PAV (ペプロマイシン (peplomycin : PEP), ACNU, VCR), CDV(CDDP, DTIC, VDS)の内CDVを選択し、さらに過去の報告で全例予後不良であり外科的摘除が困難であることから、局所療法として過去の報告例にはないIFN-β脳室内投与併用を行った。臨床所見・検査所見から、治療は順調に奏効していると思われた。

IFN-βの中枢神経副作用は、これまでも報告があり、脳腫瘍への局所投与中に、中枢神経抑制性の症状(集中力低下・見当識障害・感覚失語、傾眠状態・尿失禁、傾眠状態・発語減少・意欲低下)が見られ脳症と診断し、投与を中止して症状の改善が見

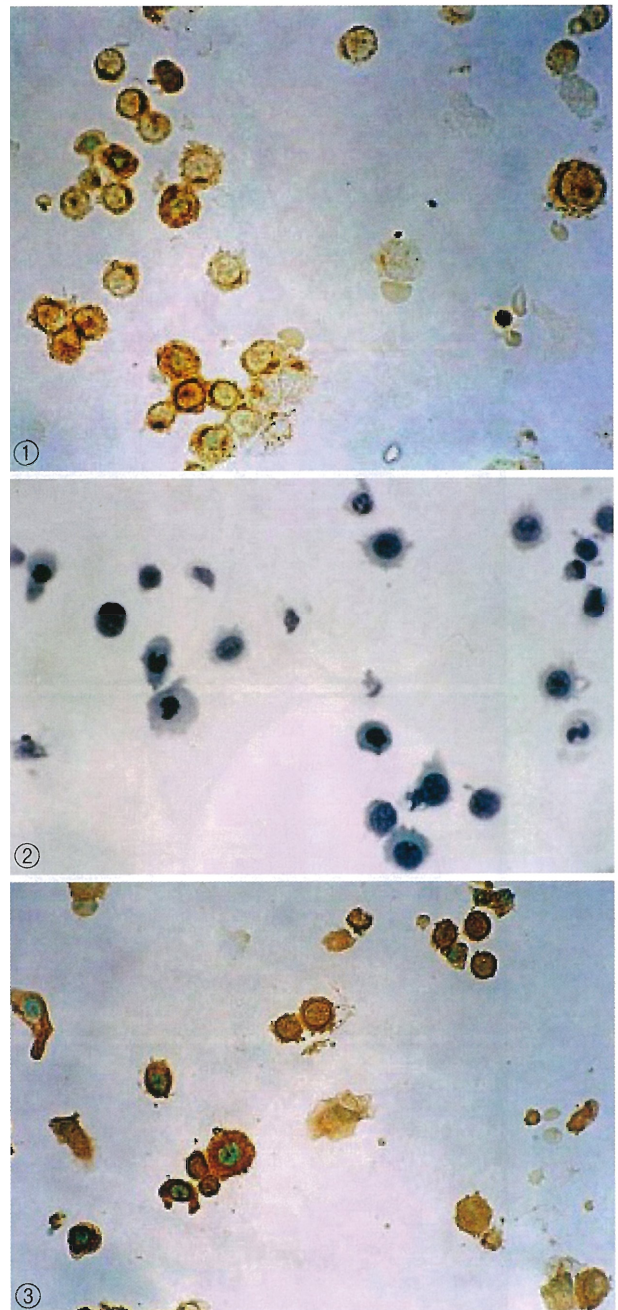


Fig. 5 CSF cytodiagnosis

- ① HMB-45 (melanin)-positive, ② S-100 protein-positive, ③ Increased nuclear fission (Papanicolaou stain)

られたとの報告がある¹¹⁾¹²⁾。

また、その副作用の発現機序としては、IFN-βの神経毒性をもつサイトカイン産生作用、神経障害の脆弱性を惹起するコルチコステロンの増加作用、オピエイト様神経伝達物質活性などがあげられている¹³⁾。

IFN(α, β, γを含む)による様々な副作用の多くは用量依存性であるが、通常の投与量でも脳症は発現しており、中枢神経症状は投与中止で改善傾向と

Table Cases of neurocutaneous melanosis with primary CNS melanoma

Patient	Congenital melanocytic nevus	History of central nervous system disease	Symptoms	Neurocutaneous melanosis	CT/MRI findings	Treatment	Clinical course	Reference
9-year-old boy	Dorsal giant hairy nevus, small nevi (<20)	Occult spina bifida	Morning headache, vomiting for 3 weeks	Diffuse melanocytic leptomeninges (at V-P shunt)	Hydrocephalus	Steroids, irradiation	8 months	2
11-year-old boy	Dorsal giant hairy nevus	None	Headache/vomiting, diplopia, ataxia for 2 weeks	Tumor positive for S100, NKIC3, and HMB45	Right temporal lobe tumor	Steroids, irradiation	3 months	2
3-year-old girl	Systemic hairy nevi (<20)	None	Headache, disturbed consciousness for 1 week	Leptomeningeal pigmentation (at autopsy)	Bilateral occipital tumor		18 days	2
5-year-old girl	Hairy nevi (<20)	Dandy-Walker abnormality	Vomiting for 2 months	Melanocytic leptomeninges (at V-P shunt)	Hydrocephalus, Ga + leptomeninges, spinal cord tumor	Chemotherapy: VCR, CPM, DTIC, VP-16	2 months	2
3-year-old boy	Small hairy nevi (>20)	Dandy-Walker abnormality, hydrocephalus V-P shunt	Left oculomotor nerve palsy, acute nystagmus	Tumor positive for S100, NKIC3, and HMB45	Right temporal lobe tumor	Chemotherapy: VCR, DTIC	2 months	2
5.5-year-old boy		None	Headache/vomiting, weight loss, disturbed consciousness for 3 months	Leptomeninges positive for S100, NKIC3, and HMB45 (V-P shunt)	Leptomeningeal enhancement on CT	Chemotherapy: VCR, VP-16	6 months	2
9-year-old girl	Giant hairy melanocytic nevus from thigh to buttocks	None	Headache for 1 year	Melanocytic leptomeninges, increased melanin in arachnoid, CSF positive for melanin	Nodular brain lesion on CT			6
11-month-old girl (our case)	Multiple hairy melanocytic nevi on neck, extremities, and buttocks	None	Ocular deviation, lethargy, status epilepticus for 1 month	Melanocytic leptomeninges, CSF positive for S100 and HMB45	Frontal lobes focal atrophy, progressive disseminated lesions	Chemotherapy: IFN- β , CDDP, VDS, DTIC	9 months	Present study

なっても再投与で再出現する可能性が高いので別の治療法を考慮する必要があるとの報告もある¹⁴⁾。

本例では、IFN- β の週5日間連続投与の6クール目に一過性の発熱、不機嫌を認め、7クール目の初回投与後から不機嫌、傾眠を認めた。現疾患の増悪、感染症の合併などを考えたが、頭部CTや血液、CSF所見の変化はなく、投与中止により約2週間の経過でほぼ回復した。過去の報告例の経過とも類似しており、IFN- β による脳症であったと判断している。経過中におこった右硬膜下水腫は、当初リザボアからのCSFの廃液量・廃液時の吸引圧の過剰によるものと考えたが、その後の水腫の拡大や進行性の左優位の脳室拡大の経過から、脳軟膜の腫瘍性病変の進行によるCFS灌流異常が関与していたと思われる。一方IFN以外の経静脈的な化学療法は継続していたにも関わらず、脳症改善後急速に原疾患の増悪

を来したことから、IFN- β の脳室内投与は予後不良とされる本疾患に対して有効であった可能性は否定できない。脳症発症後も何らかの方法でIFN- β の投与を継続する余地はなかったのか、今後の症例で検討が必要である。

結 論

脳軟膜原発悪性黒色腫を伴ったNCMの11ヵ月女児例を経験した。

良性の皮膚多発性有毛性母斑、頭蓋内圧亢進症状、水頭症および限局性の脳萎縮、S-100蛋白・抗メラニン抗体(HBA-45)強陽性のCSF中の悪性細胞増加、黒色脳軟膜により診断した。

IFN- β の脳室内投与、経静脈的な化学療法が著効したが、IFN- β 関連性脳症により投与継続困難となり、その後の腫瘍性病変の増悪、脳内播種に伴う多臓器不全により発症から9ヵ月の経過で不幸な転機

をとった。

腫瘍性病変の進展抑制に対し、IFN- β の脳室内投与は有効であったと思われ、副作用出現後も継続投与の方法がないか、今後の検討が望まれる。

文 献

- 1) 吉岡 進, 宮山東彦, 石原 明ほか: 神経皮膚黒色症の1例検例. 脳神経 **46**: 279-284, 1994
- 2) Shah KN: The Risk of Melanoma and Neurocutaneous Melanosis Associated with Congenital Melanocytic Nevi. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery **29**: 159-164, 2010
- 3) Makin GW, Lashford LS, Mopett J et al: Leptomeningeal Melanoma in childhood. Cancer **86**: 878-886, 1999
- 4) Krengel S, Hauschild A, Shafer T: Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systemic review. Br J Dermatol **55**: 1-8, 2006
- 5) Makkar HS, Frieden IJ: Neurocutaneous Melanosis Seminars in Cutaneous. Medicine and Surgery **23**: 138-144, 2004
- 6) 中島 宏, 久保長生, 田鹿安彦ほか: 脳軟膜黒色腫症に伴う頭蓋内原発悪性黒色腫症の1例. 東女医大誌 **62**: 1629-1634, 1994
- 7) 井上 健, 小林庸次, 岡崎 伸ほか: 悪性転化をきたした神経皮膚黒色症の1例検例. 小児がん **42**: 94-97, 2005
- 8) 堀越美枝子, 石原 力, 伴 聡ほか: 髄液細胞診で診断し得た脳軟膜原発悪性黒色腫の1例. J Jpn Soc Clin Cytol **39**: 359-363, 2000
- 9) 政田みち, 吉田智子, 森上徹也ほか: 脳軟膜原発の悪性黒色腫を伴った神経皮膚黒色症の1例. 臨皮 **52**: 271-273, 1998
- 10) 榊原陽太郎, 宮北康二, 山口由太郎ほか: Malignant melanomaを併発したneurocutaneous melanosisの1例—そのMRI所見の特徴について—. CI研究 **17**: 299-303, 1995
- 11) 松村茂樹, 高松秀彦, 佐藤純人ほか: インターフェロン β の局所療法による中枢神経系副作用. Neurol Med Chir **28**: 265-270, 1988
- 12) 今岡弘之, 中村雄作, 北口正孝ほか: インターフェロン脳症について. 臨床脳波 **30**: 80-83, 1998
- 13) 甲平一郎, 庄盛敏廉: インターフェロン療法の神経系副作用. 総合臨床 **43**: 458-460, 1994
- 14) 三宅和彦, 横山喜恵, 莊司貞志: C型慢性肝炎の治療 IFNの副作用と対策. 治療 **75**: 103-110, 1993