

症例報告 髄膜腫へ組織内転移した転移性乳癌の1例

昭和大学藤が丘病院消化器外科

白畑 敦 新村 一樹 北村 陽平
櫻庭 一馬 横溝 和晃 曾田 均
松原 猛人 後藤 哲宏 水上 博喜
齊藤 充生 石橋 一慶 木川 岳
松宮 彰彦 根本 洋 日比 健志

昭和大学藤が丘病院小児外科

真田 裕

要約：症例は56歳，女性。左乳房の腫瘍，頭痛を主訴に当院を受診した。左乳房腫瘍は組織診にてinvasive ductal carcinomaと診断された（T4N1M1病期Ⅳ）。頭部MRI検査で前頭葉から頭頂葉にかけて強くenhanceされる境界明瞭な径40mmの腫瘍が指摘された。初診時にすでに頭蓋内圧亢進による頭痛が見られたため，脳腫瘍摘出術が施行された。病理組織学的には腫瘍はfibrous meningiomaであったが，腫瘍組織内に髄膜腫細胞とは異なる不整な小胞巣状の浸潤・増殖を認める核異型を有する細胞が認められ，これらは転移性乳癌と診断された。今回われわれは頭蓋内髄膜腫の腫瘍組織内に転移した乳癌の1例を経験したので臨床像や病態について文献的考察を加えて報告する。

キーワード：乳癌，髄膜腫，腫瘍内転移

今回われわれは頭蓋内髄膜腫の腫瘍組織内に転移した乳癌の1例を経験したので臨床像や病態について文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：56歳，女性。

主訴：左乳房のしこり，頭痛。

家族歴：特記すべき事項なし。

既往歴：特記すべき事項なし。

現病歴：2006年4月頃から左乳房のしこりを自覚していたが放置していた。2008年5月から頭痛が出現し，同年6月に当院を受診した。

来院時所見：意識レベルは清明で，頭痛を自覚するのみで，他に神経学的異常所見は認めなかった。左乳房の乳頭直下に可動性不良な径50mmの硬い腫瘍が触知された。乳房全体に浮腫，発赤を認めBC領域には疼痛を伴う潰瘍がみられた。腫瘍は病理組織診にてInvasive ductal carcinomaと診断された（Fig. 1）。ERは陽性，PgRは陰性であった。

血液検査：血液生化学検査に異常所見は認めな

かったが，腫瘍マーカーCEA 5.8 ng/ml，CA15-3 198.3 U/ml，NCC-ST-439が290 U/mlと上昇を認めた。

胸部CT検査：左乳腺に径40mmの腫瘍があり，皮膚，胸壁の筋肉に達していた。腋窩リンパ節が腫大みられた（Fig. 2）。

頭部CT検査：右前頭葉から頭頂葉にかけて径40×30mmの淡い高吸収から等吸収域の混在する腫瘍がみられ，造影効果を有していた（Fig. 3）。

頭部MRI検査：右前頭葉から頭頂葉にかけてT1強調像で低から等信号，T2強調像で低信号と等信号の混在した径40×30mmの腫瘍がみられた。ガドリニウム造影にて腫瘍全体が均一に強く造影され，腫瘍周囲の髄膜広範に薄い層状の造影効果がみられた（Fig. 4）。

骨シンチ検査：頭蓋骨から四肢まで全身の骨格系にびまん性の集積がみられた。

経過：以上より進行性乳癌T4N1M1病期Ⅳと診断し，ホルモン療法（anastrozole），ゾレドロロン酸を開始した。脳腫瘍は転移性腫瘍も疑われたが，

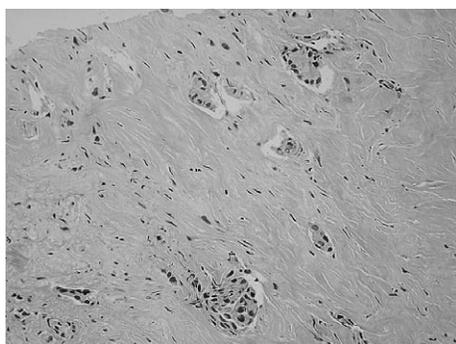


Fig. 1 Histological examination of the left breast mass revealed an invasive ductal adenocarcinoma (H.E. ×100)

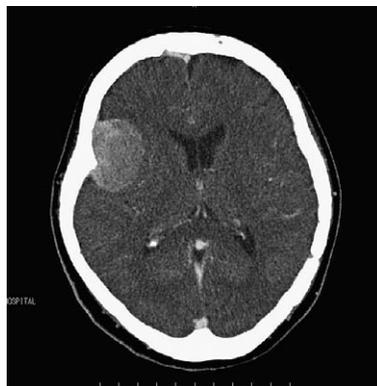


Fig. 3 Contrast-enhanced CT image shows hyperdense right frontal mass lesion.

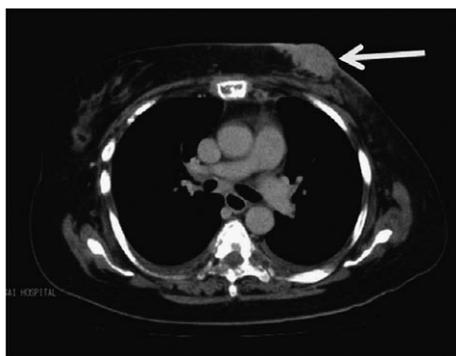


Fig. 2 Computer tomographic appearance of the left breast mass (→).

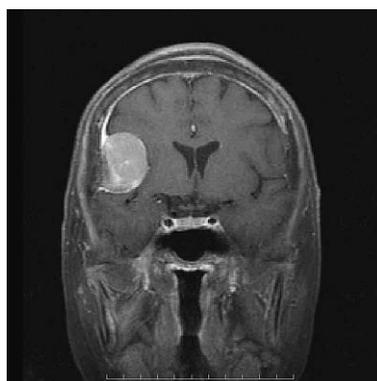


Fig. 4 Preoperative MRI shows a well circumscribed mass in the right frontal convexity (T1Gd/coronal).

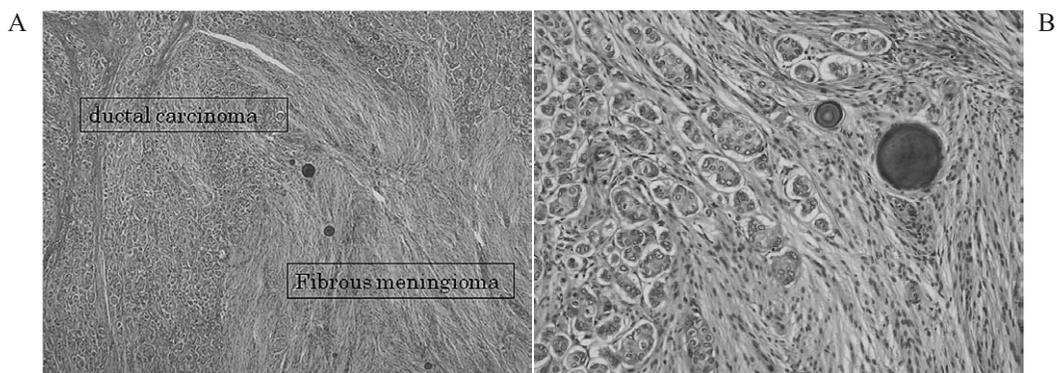


Fig. 5 Histological examination revealed a Fibrous meningioma (B: H.E. ×100) containing ductal carcinoma in the same field (A: H.E. ×25)

頭部 MRI 検査より髄膜腫の可能性が高かった。頭痛 (morning headache) 以外には頭蓋内圧亢進は認めなかったが頭痛が継続したため、開頭腫瘍摘出術

を施行した。病理組織学的所見では HE 染色で 2 種類の異なる細胞が増殖し混在していた (Fig. 5A)。大部分は線維芽細胞様の細長い紡錘形の細胞の増殖

Table 1 Review of metastasis of breast carcinoma to intracranial meningioma

NO.	報告者	年	年齢/性別	臨床症状	髄膜腫組織型	髄膜腫の大きさ	他部位への癌転移	癌転移時期
1	M. Lanotte ら	2009	64/F	嚙下困難	meningothelial type	60 mm	なし	異時性
2	宮城ら	2007	47/F	頭痛・全身けいれん	transitional type	50 mm	なし	異時性
3	E. Caroli ら	2006	59/F	頭痛・半身しびれ	meningothelial type	不明	なし	同時性
4		2006	53/F	半身しびれ	fibrous type	不明	なし	同時性
5		2006	65/F	歩行困難	fibrous type	不明	なし	同時性
6	G. M. Baratelli ら	2004	54/F	上肢麻痺	fibroblastic type	65 mm	なし	異時性
7	Watanabe ら	2002	49/F	歩行困難	meningothelial type	25 mm	リンパ節・肺・肝・骨	異時性
8	A. Bucciero ら	1992	64/F	頭痛・吐気	endotheliomatous type	60 mm	なし	異時性
9	L. W. C. Chow ら	1992	50/F	複視	不明	不明	不明	異時性
10	E. Nunnery Jr ら	1980	53/F	頭痛・記憶障害	不明	不明	なし	異時性
11	自験例	2009	56/F	頭痛	fibrous type	40 mm	リンパ節・骨	同時性

からなり、間質には膠原繊維を伴い、psammoma bodyが散見された。Fibrous meningiomaと診断した (Fig. 5B)。一方で、髄膜腫細胞とは異なる濃染性の不整核を有する細胞がみられ小胞巣状の浸潤、増殖を認め、周囲では膠原繊維の増生が目立った。この細胞群には核分裂像も多くみられ ductal carcinoma と診断した。術後からホルモン療法 (anastrozole) とゾレドロン酸投与を開始し、術後 17 か月現在、頭蓋内再発は認めておらず、原発巣、リンパ節、骨転移もコントロール良好である。

考 察

髄膜腫は、脳腫瘍の中で頻度の高いものの一つで、ホルモン依存性があり、ホルモンレセプターを有していること¹⁾が知られており乳癌との関連が議論されている。また、乳癌と髄膜腫の併発例は有意を持って多く発生するという報告があり²⁾、乳癌患者の長期生存例が増加していることから髄膜腫と脳転移との鑑別を必要とする場面が今後、増加することが予測される。その鑑別により治療法は大きく左右され、鑑別を誤ってしまうと不適切な加療によって患者に多大な損失を与えてしまう。乳癌は、肺癌に次いで脳転移の多い悪性腫瘍であり、乳癌患者において頭蓋内に腫瘍を認めた場合は、転移と即断することなく手術により根治可能である髄膜腫が存在することを常に念頭におくべきである。

本症例のように腫瘍組織から他の異なる腫瘍組織

内への転移は稀な病態で原発組織型 (donor) としては乳癌や肺癌が、転移先組織型 (host) としては圧倒的に髄膜腫に多いと報告されている^{3,4)}。Donor-host の組み合わせとして、本症例の過去の報告例は 1984 年から 2008 年まで医学中央雑誌にて「乳癌」「髄膜腫」を PubMed で「breast cancer」「meningioma」をキーワードとして検索したところ自験例を含めて 11 症例の報告を認めるにすぎなかった (Table 1)。臨床的特徴としては髄膜腫の組織型、転移時期、他部位への転移の有無に関しては一定の傾向はみられなかったが、多くの症例で腫瘍のサイズが大きく、頭痛、しびれ、吐気などの頭蓋内圧亢進症状や局所脱落所見で発症し手術が行われていた。臨床症状が出現するまで髄膜腫が増大し進行すると髄膜腫組織内に癌細胞の浸潤、転移に適した環境が形成されるものと推測された。

転移機序としては①髄膜腫の組織内の豊富な血流、collagen fiber, lipid が癌細胞の着床や増殖に適している、②血液脳関門が破綻しているため癌細胞が到達しやすい、③髄膜腫は緩徐な増大傾向のため単純に癌の暴露を長時間にわたって受けやすい、④乳癌と髄膜腫は分子生物学的にも c-myc 癌遺伝子や E-cadherin 蛋白の発現などの共通性があるため両腫瘍細胞間に特別な親和性があるという推察などが挙げられている⁵⁻⁷⁾。また自験例では髄膜腫内の癌細胞は硬膜附着部を主体として認められていたため癌の硬膜転移からの直接浸潤の可能性も考えられた。

当該疾患に対する治療方針は髄膜腫の摘出度をふまえた上で（腫瘍残存する場合はそれらに対して放射線療法）、転移性脳腫瘍に準じた治療をするべきと考えられる。つまり髄膜腫が完全摘出された場合、癌の頭蓋外活動性病変が認められなければ、長期予後が期待できるため、予防的全脳照射を検討する。単発性脳転移の手術後に予防的全脳照射により脳内再発が減り、脳転移が直接死因になることが少なくなると報告されており⁸⁾、全脳照射による積極的な局所コントロールが重要であると考えられる。一方、頭蓋外に癌の活動性病変を認める場合は化学療法やホルモン治療などのsystematic therapyを中心に治療を行う。予防的全脳照射に関しては議論のあるところではあるが個々の患者の予後を的確に予測し、治療に伴う有害事象も十分に考慮し治療法を選択する必要がある。自験例では十分なインフォームド Consent の下、予防的全脳照射は行わなかった。脳内再発が認められた場合はその時点で治療的放射線療法を検討することとし、現在はsystematic therapyを行っている。

髄膜腫のほとんどは良性腫瘍であり摘出により根治可能であることから本症例の予後は乳癌の病状により左右されると考えられる。乳癌の脳転移の予後は他の癌腫の脳転移と比較すると良好とされるが、それでもなお生存期間の中央値は1年足らずである⁹⁾。しかし、本症例は髄膜腫内へ転移が集中し癌細胞は髄膜腫により脳実質と隔てられているため積極的な局所制御により比較的良好的な予後が期待できると報告されている⁵⁾。確かに、報告11症例中に頭蓋内多発転移や脳実質内への浸潤はみられないようであり、手術後に頭蓋内に再発した症例は1例のみで¹⁰⁾、死亡報告例も2例^{3,11)}のみであった。自験例も治療開始してから10か月経過するもsystematic therapyにより脳内再発は認めず、原発巣、リンパ節、骨病変もコントロールされ外来通院している。

治療法の開発や進歩により、乳癌患者の長期生存が増加していることから本症例のごとき例に遭遇する機会が今後多くなることが予測され、念頭に置くべき1症例と思われた。

文 献

- 1) 国府育央, 谷口博一, 福田和弘, ほか: 乳癌に脳腫瘍(髄膜腫と神経膠腫)を重複した1例. 日臨外会誌 61: 1608-1612, 2000.
- 2) Schoenberg BS, Christine RW and Whisnant JP: Nervous system neoplasms and primary malignancies of other sites. The unique association between meningiomas and breast cancer. *Neurology* 25: 705-712, 1975.
- 3) Caroli E, Salvati M, Giangaspero F, et al: Intracranial meningioma metastasis as first clinical manifestation of occult primary breast carcinoma. *Neurosurg Rev* 29: 49-54, 2006.
- 4) Tally PW, Laws ER Jr and Scheithauer BW: Metastasis of central nervous system neoplasm: case report. *J Neurosurg* 68: 811-816, 1988.
- 5) 宮城尚久, 原 真也, 寺崎瑞彦, ほか: 乳癌から腫瘍組織内転移を伴った頭蓋内髄膜腫の1例. *Neurol Surg* 35: 901-905, 2007.
- 6) Elmaci I, Ekinci G, Kurtkaya O, et al: Tumor in tumor: metastasis of breast carcinoma to intracranial meningioma. *Tumori* 87: 423-427, 2001.
- 7) Watanabe T, Fujisawa H, Hasegawa M, et al: Metastasis of breast cancer to intracranial meningioma: case report. *Am J Clin Oncol* 25: 414-417, 2002.
- 8) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al: Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 280: 1485-1489, 1998.
- 9) Ogura M, Mitsumori M, Okumura S, et al: Radiation therapy for brain metastases from breast cancer. *Breast Cancer* 10: 349-355, 2003.
- 10) Nunnery E Jr, Kahn LB and Rudnick SA: Breast carcinoma metastatic to meningioma. *Arch Pathol Lab Med* 104: 392-393, 1980
- 11) Lanotte M, Benech F, Panciani PP, et al: Systemic cancer metastasis in a meningioma: report of two cases and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 111: 87-93, 2009.

A RARE CASE OF METASTASIS OF BREAST CARCINOMA
TO INTRACRANIAL MENINGIOMA

Atsushi SHIRAHATA, Kazuki SHINMURA, Youhei KITAMURA,
Kazuma SAKURABA, Kazuaki YOKOMIZO, Hitoshi SODA,
Taketo MATSUBARA, Tetsuhiro GOTO, Hiroki MIZUKAMI,
Mitsuo SAITO, Kazuyoshi ISHIBASHI, Gaku KIGAWA,
Akihiko MATUMIYA, Hiroshi NEMOTO and Kenji HIBI

Department of Gastroenterological Surgery, Showa University Fujigaoka Hospital

Yutaka SANADA

Department of Pediatric Surgery, Showa University Fujigaoka Hospital

Abstract — A 56-year-old woman complaining of a tender mass in the left breast and a headache entered our hospital. Pathologic examination of a core-needle biopsy yielded a definitive diagnosis of breast carcinoma. Chest-computed tomography scan and bone scintigraphy revealed axillary lymph node metastasis and bone metastasis. Brain magnetic resonance imaging revealed a solid well-circumscribed tumor in the right frontal-temporal lobes. The patient underwent successful tumor resection. Pathologic examination revealed breast carcinoma in the tissue of a fibrous meningioma. Hormonal therapy was subsequently given. Tumor-to-tumor metastasis is a rare event. We report an uncommon case of metastasis of breast carcinoma to an intracranial meningioma. A review of the literature and discussion of this uncommon event are presented.

Key words: breast carcinoma, meningioma, tumor-to-tumor metastasis

[受付：1月19日，受理：2月23日，2010]