

ホジキンリンパ腫の治療により神経症状の改善を認めた 傍腫瘍性神経症候群の1例

池町涼介^{a*}, 近藤歌穂^a, 松村彰文^a, 藤井総一郎^a,
竹内 誠^a, 佐藤恒太^b, 阿部康二^b, 吉野 正^c

^a岡山赤十字病院 血液内科, 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 ^b脳神経内科学, ^c病理学 (腫瘍病理)

A case of paraneoplastic neurological syndrome associated with Hodgkin lymphoma

Ryosuke Ikemachi^{a*}, Kaho Kondo^a, Akihumi Matumura^a, Soichiro Fujii^a,
Makoto Takeuchi^a, Kouta Sato^b, Koji Abe^b, Tadashi Yoshino^c

^aDepartment of Hematology, Okayama Red Cross Hospital, Okayama 700-8607, Japan,
Departments of ^bNeurology, ^cPathology, Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama 700-8558, Japan

An 86-year-old man was admitted to another hospital with ataxia and general fatigue. Brain MRI scan revealed a high-intensity area in the bilateral thalamus, and he was referred to Okayama University Hospital for detailed examination. Cerebrospinal fluid (CSF) and blood tests showed no evidence of infection or autoimmune encephalitis. An FDG-PET/CT scan revealed systemic lymphadenopathy, and cervical lymph node biopsy showed classical Hodgkin lymphoma. Neurological symptoms were suspicious of paraneoplastic neurological syndrome (PNS), but onco-neural antibodies were not detected in either serum or CSF. He was referred to our hospital, Okayama Red Cross Hospital, for treatment and administered 6 cycles of an ABVD regimen, and an FDG-PET/CT scan showed a complete remission. The brain lesion disappeared and neurological symptoms were improved, so he was diagnosed with PNS. PNS is rare complication associated with malignant lymphoma and early diagnosis is important because neurological symptoms can be improved with anti-cancer treatment.

キーワード：傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome), 悪性リンパ腫 (malignant lymphoma)

緒 言

傍腫瘍性神経症候群, paraneoplastic neurological syndrome (PNS) は, 悪性腫瘍と神経細胞の共通抗原に対する自己免疫機序により神経障害が引き起こされ, 様々な神経症状を呈する. PNS は, 小細胞肺癌, 卵巣癌, 乳癌に合併することが多いが, 今回我々は, 悪性リンパ腫に合併した症例を経験した. 体幹失調, 認知機能低下, 意欲低下を呈したが, 悪性リンパ腫に対する治療により, 悪性リンパ腫病変の縮小とともに神経症状の著明な改善が得られたため報告する.

症 例

患 者：86歳, 男性.
主 訴：ふらつき, 易転倒性.

既往歴：84歳認知症.

家族歴：特記事項なし.

生活歴：飲酒 日本酒 1 合/日, 喫煙 15本/日×29年.

現病歴：20XX-1年 8月より近医にて認知症で加療されており, その頃よりふらつき, 転倒が増えた. 20XX年 7月に倦怠感, 意欲低下, 不眠が出現した. ふらつきも増悪し, 8月に精査目的に近医総合病院へ入院した. 頭部 MRI 検査にて両側視床に異常所見を認めたため, 9月に岡山大学病院脳神経内科へ転院した. FDG-PET/CT 検査にて高集積を伴う全身性のリンパ節腫脹を認め, 頸部リンパ節生検にて悪性リンパ腫, classical Hodgkin lymphoma と診断された. 神経症状は PNS が疑われた. 10月, 治療的に当科へ入院となった.

入院時現症：身長 157cm, 体重 48kg. 体温 36.4℃. 血圧 149/95mmHg. 脈拍 95/分, 整. PS 0. 意識清明, JCS 0. 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄染なし. 胸部呼吸音清, 左右差なし, ラ音を聴取せず. 腹部平坦, 軟. 圧痛なし. 肝脾を触知せず. 左頸部に 1 cm から 2 cm 大のリンパ節を 3 個触知. 神経学的所見は, 眼球運動障害なし, 眼振なし, 構

令和 2 年 3 月 9 日受理

*〒700-8607 岡山市北区青江二丁目 1 番 1 号

電話：086-222-8811 FAX：086-222-8841

E-mail：p5z358er@s.okayama-u.ac.jp

音障害なし，その他脳神経系にも異常を認めなかった．近位筋，遠位筋ともに筋力低下なし．深部腱反射正常．表在感覚正常．指鼻指試験陰性，継ぎ足歩行は不可，片足立ちは両側とも数秒程度であった．項部硬直なし，Kernig signなし．幻覚なし，けいれん発作なし．短期記憶障害あり．認知機能検査では，MMSE 23点，HDS-R 22点と認知機能の軽度低下あり．

入院時検査所見：RBC 372万/ μ L，Hb 11.4 g/dL，WBC 3,780/ μ L (Seg 57%，Ly 34%，Mo 7%，Eo 2%)，Plt 23万/ μ L，T-P 6.7 g/dL，Alb 3.5 g/dL，BUN 37mg/dL，Cr 1.0mg/dL，AST 24U/L，ALT 26U/L，LDH 182U/L，CRP 0.03mg/dL，Ferritin 19ng/dL，sIL-2R 469U/mL， β -2MG 2.6mg/L．HBs 抗原陰性，HBs 抗体陽性，HBc 抗体陽性，HCV 抗体陰性，HTLV-1 抗体陰性．VCA IgG 640倍，VCA IgM <10倍以下，EA IgG <10倍，EBNA 320倍．日本脳炎ウイルス抗体陰性．VZV，HSV，CMV は抗体検査で既往感染パターン．自己抗体検査では ANA <0.08，RF <3.0IU/mL，SS-A <0.5U/mL，SS-B <0.5U/mL，ds-DNA <0.5IU/mL，SM 2.1U/mL，RNP 1.0U/mL，TPO <3.0IU/mL，Tg <5.0IU/mL，PR3-ANCA <0.05IU/mL，MPO-ANCA <0.05IU/mL，カルジオリピン 0.72U/mL，AQP4 <1.5U/mL とすべて陰性であった．

脳脊髄液検査：外観は無色透明，細胞数 3 / μ L (単核球 90%，多核球 10%)，蛋白 58mg/dL，糖 71mg/dL，オリゴクローナルバンド陽性．

頭部 MRI：T1 強調像では異常所見なし．T2 強調像および FLAIR 像にて両側視床に境界不明瞭な高信号を認めたが造影効果はなし．拡散強調像で高信号を呈する病変は認めなかった (図1)．

脳血流 SPECT：右視床の血流低下を認めた．その他，前頭葉，頭頂葉，帯状回，小脳に左右対称性の血流低下を認めた (図2)．

FDG-PET/CT：左頸部から鎖骨上窩にかけて FDG 集積を伴うリンパ節腫大を多数認めた．縦隔，両側肺門，上腹部リンパ節に異常集積を認めた (図3)．

リンパ節生検：HE 染色にて Hodgkin 細胞や Reed-Stenberg 細胞を認め，それら大型細胞は免疫染色にて CD15，CD30 に陽性であった．組織診断は，classical Hodgkin lymphoma，mixed cellularity と診断した．

抗神経抗体検査：血清および髄液で，抗 NMDA 受容体抗体，抗 AMPA 受容体抗体，抗 GABA (A) 受容体抗体，抗 GABA (B) 受容体抗体，抗 mGluR1 抗体，抗 mGluR5 抗体，抗 LGI1 抗体，抗 Casper2 抗体，抗 DPPX 抗体，抗 Neurexin 抗体，抗 Iglon5 抗体について検索したが，すべて陰性であった．

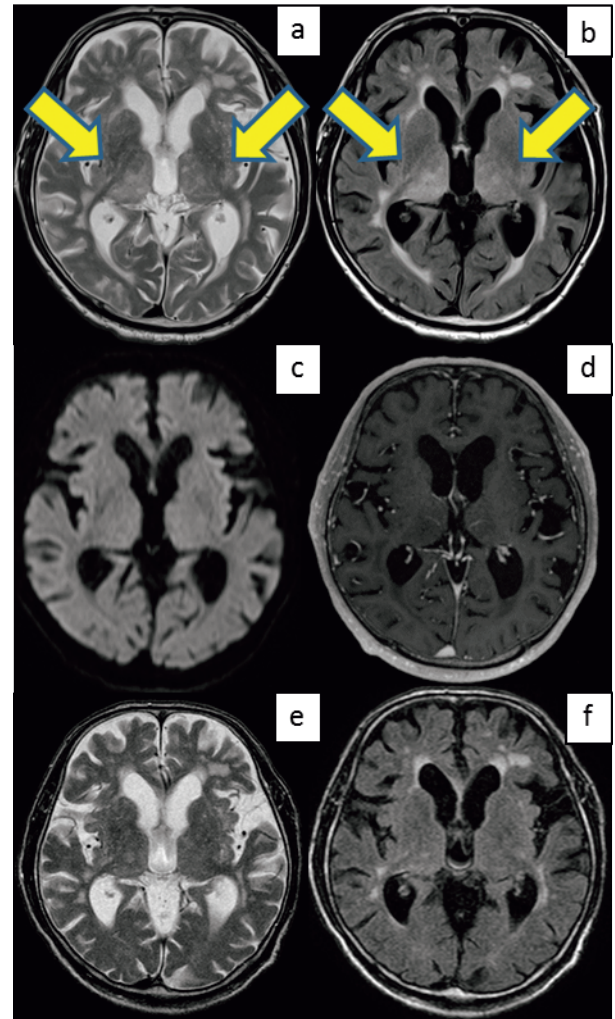


図1 頭部 MRI

a) T2 強調像，b) FLAIR 像，c) 拡散強調像，d) Gd 造影，e) 治療後 T2 強調像，f) 治療後 FLAIR 像．T2 強調像および FLAIR 像にて両側視床に高信号を認めた．拡散強調像では明らかな高信号を認めず，病変部の造影効果も認めなかった．ABVD 療法 6 コース後，両側視床の高信号は消失した．

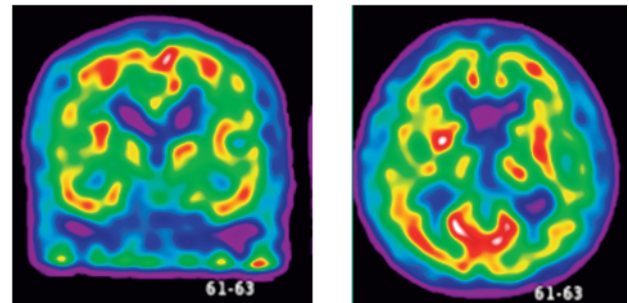


図2 脳血流 SPECT

右視床の血流低下を認めた．その他，前頭葉，頭頂葉，帯状回，小脳に左右対称性の集積低下を認めた．

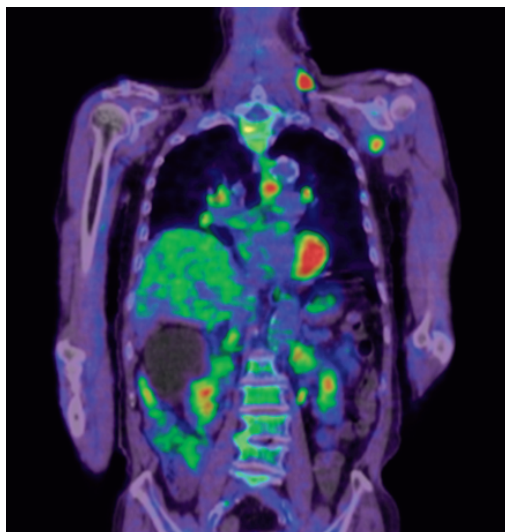


図3 FDG-PET/CT
左頸部，左鎖骨上，両側縦隔，両側肺門，右上腹部リンパ節に高集積を認めた。

臨床経過：リンパ節生検にて classical Hodgkin lymphoma と診断した。臨床病期はⅢA, international prognostic score は3点であった。頭部MRIでは造影効果や、拡散強調像での信号変化はなく、悪性リンパ腫の中脳神経浸潤は否定的であった。悪性リンパ腫およびPNS合併の疑いと診断した。高齢者のため化学療法はABVD療法を50%容量へ減量し施行した。1コース後、全身性リンパ節腫脹の縮小を認め、部分寛解が得られた。3コース後に施行した認知機能検査では、MMSE 29点、HDS-R 28点と、認知機能の改善を認めた。6コース後、頭部MRIにて両側視床の異常信号は消失した。ふらつき等の神経症状も著明に改善し、継ぎ足歩行も可能となった。神経症状はPNSの合併と診断した。また、治療後に再検したFDG-PET/CTでは異常集積は全て消失し完全寛解と評価した。現在、治療終了後6ヵ月の時点で、寛解状態は継続し、神経症状も再燃していない。

考 察

PNSは担癌患者に生じる神経障害であり、自己免疫機序により神経系が亜急性、進行性に傷害される病態である。悪性腫瘍患者の1%以下に生じるとされる。腫瘍の直接浸潤や遠隔転移、栄養障害、代謝障害、化学療法や放射線治療の副作用、感染や膠原病などの原因がない場合にPNSと診断される。腫瘍と神経組織に共通に発現する蛋白に対する自己抗体、onconeural antibodyが関係する。神経症候群は、辺縁系脳炎、小脳変性症、感覚性ニューロパチーが多い。また、合併する腫瘍は小細胞肺癌、卵巣癌、乳癌に多い。一般に前述の固形癌に比べると悪性リンパ腫に合併する頻度は少ないとされるが、症例報告は散見される¹⁻³⁾。本

症例は、約1年の経過で進行した体幹失調があり、意欲低下や不眠等の精神症状も来した。頭部MRI、脳脊髄液検査から、中枢神経の炎症性疾患が疑われた。スクリーニング検査では、感染症や膠原病などによる脳炎や脳症は否定的であった。PNSの可能性も考えられた。FDG-PET/CT検査にて、FDG高集積のあるリンパ節腫大を認め、生検にて悪性リンパ腫の診断に至った。PNSを疑った時点で腫瘍検索を行うが、50~60%の症例では初回のスクリーニング検査では腫瘍が発見できないと言われており、FDG-PET/CT検査による全身検索も有用とされる^{4,5)}。それでも悪性腫瘍が検出できない場合は、半年ごとのスクリーニング検査を4年間継続することが勧められている⁶⁾。

PNSは、その症状からいくつかの病型に分類される。定型な病型としては、脳脊髄炎、辺縁系脳炎、亜急性小脳変性症、オプソクローヌス-ミオクローヌス症候群、感覚性ニューロパチー、慢性偽性腸閉塞症、Lambert-Eaton筋無力症候群、皮膚筋炎などがある。また、複数の病型の症状が混在することもある。PNSで自己抗体が検出されるのは50%以下とされる⁷⁾。抗体が陽性でも腫瘍が検出されない場合もあり、時に診断が困難である。2004年にGrausらはPNSの診断基準を作成した⁸⁾。神経症候群の病型、腫瘍の有無、自己抗体の組み合わせでdefinite PNSおよびpossible PNSに分類した。また、自己抗体に関して、その特性や報告数などからwell characterized (Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2, amphiphysin) およびpartially characterized (Tr, ANA3, PCA2, Zic4, mGluR1) に分類した。definite PNSと診断されるのは、①抗体の有無は問わず、神経症候群が定型で、腫瘍が存在するもの、②病型は問わず、腫瘍は存在しないが、well characterized onconeural antibodyを認めるもの、③神経症候群が非定型で、腫瘍が存在し、抗腫瘍治療により神経症状の改善を認めるもの、④神経症候群が非定型で、腫瘍が存在し、onconeural antibodyを認めるものの4パターンである。近年では、神経細胞表面抗原に対する新規の自己抗体が報告されている。標的抗原としては、NMDA受容体、AMPA受容体、GABA (A)受容体、GABA (B)受容体、LGII1, Casper2, mGluR5, Gly受容体、DPPX, Iglon5などがあり、臨床像などの報告が増えてきているが、腫瘍が存在しない症例も多数ある⁹⁾。また、抗腫瘍効果をもつ免疫チェックポイント阻害薬の副作用としての自己免疫性脳症が、PNSと類似の病態であることが示唆されており、関心が高まっている¹⁰⁾。

Grausらは2014年に悪性リンパ腫におけるPNSの特徴を報告し、定型な病型が少ないことや、onconeural antibodiesが検出されない例が多いことなどを挙げている¹⁰⁾。また、病型として最も多いのは、亜急性小脳変性症で、Brianiらの

報告では，悪性リンパ腫と PNS を合併した53例のうち，亜急性小脳変性症は21例であった，また，内訳として，ホジキンリンパ腫24例中16例，非ホジキンリンパ腫29例中5例で，ホジキンリンパ腫でより多かった¹³⁾。悪性リンパ腫における PNS に特徴的な well-characterized onconeural antibodies はこれまで報告はないが，partially-characterized onconeural antibodies として，抗 Tr 抗体および抗 mGluR1 抗体と亜急性小脳変性症の関連が報告されている。Spatola らの報告では，新規の抗神経抗体である抗 mGluR5 抗体が，ホジキンリンパ腫と PNS，特に辺縁系脳炎との関連性を示唆している¹⁴⁾。

本症例は，神経症状，画像所見からは，PNS の定型的な病型にはいずれも当てはまらなかった。また，抗神経抗体は血液および髄液でいずれも陰性であり，抗 mGluR5 抗体をはじめ新規抗体の関連も認めなかった。Graus らの診断基準にあてはめると，①神経症候群は非定型的で，②腫瘍が存在し，③抗神経抗体は陰性であったことより，possible PNS となった。ホジキンリンパ腫と PNS 合併の疑いと診断し，ホジキンリンパ腫に対して化学療法を施行した。化学療法後，頭部 MRI での異常信号は消失し，神経症状も著明に改善したことから definite PNS と診断した。

PNS の治療に関する前向き研究は現在のところ存在しない。治療の基本は，悪性腫瘍の早期発見と根治治療である。ステロイド療法，大量ガンマグロブリン療法，血漿交換療法などの免疫調節療法も一定の効果が報告されているが，病型によっては効果が乏しく，抗腫瘍治療との併用や，腫瘍の存在が確認できない場合など，個々の症例に応じて考慮する¹⁶⁾。本症例のように，腫瘍の縮小により，神経症状の改善が得られることも多いため，悪性腫瘍の早期発見と根治治療を行うことが重要である。

結 語

頭部 MRI にて両側視床病変を認めたことを契機に，ホジキンリンパ腫および PNS の合併の診断に至った症例を経験した。PNS の治療においては早期に悪性腫瘍の診断をすることが重要である。悪性リンパ腫との合併は稀であるとされるが，潜在する腫瘍の鑑別に必ずあげておかなければならない。また，早期診断の手段として PET/CT の有用性も示唆された。

謝 辞

本症例の抗 NMDA 受容体抗体，抗 AMPA 受容体抗体，抗 GABA (A) 受容体抗体，抗 GABA (B) 受容体抗体，抗 mGluR1 抗体，抗 mGluR5 抗体，抗 LGI1 抗体，抗 Casper2 抗体，抗 DPPX 抗体，抗 Neurexin 抗体，抗 Iglon5 抗体の測定にご協力いただきました，Barcelona 大学 Joseph Dalmau 先生に深謝致します。

本論文内容に関連する利益相反はない。

文 献

- 1) 柳谷 稜, 伊藤 巧, 山田 茜, 相澤桂子, 塩野洋介, 他 : 抗ガングリオシド抗体陽性の免疫介在性末梢神経障害を呈したびまん性大細胞型B細胞リンパ腫. 臨床血液 (2019) 60, 761-766.
- 2) Linda B, Silvia L, Sara B, Ilaria T, Gilulia F, et al : Progressive Encephalomyelitis with Rigidity and Myoclonus Associated With Anti-GlyR Antibodies and Hodgkin's Lymphoma : A Case Report. Front Neurol (2017) 8, 401.
- 3) Srinivasan A, Satish G, Scott JX, Madhavan R, Sathiyasekaran M : Two Uncommon Paraneoplastic Neurological Syndromes in a Child With Hodgkin Lymphoma. J Pediatr Hematol Oncol (2016) 38, 473-475.
- 4) Maskery MP, Hill J, Cain JR, Emsley HCA : The Utility of FDG-PET/CT in Clinically Suspected Paraneoplastic Neurological Syndrome : A Literature Review and Retrospective Case Series. Front Neurol (2017) 8, 238.
- 5) Sahoo MK, Arunraj ST, Srivastava AK, Sahoo RK, Kumar R, et al : Paraneoplastic syndrome turned out to be non-Hodgkin's lymphoma on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. Indian J Nucl Med (2016) 31, 292-294.
- 6) Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, et al : Screening for tumours in paraneoplastic syndromes : report of an EFNS Task Force. Eur J Neurol (2011) 18, 19-e3.
- 7) 田中恵子 : 傍腫瘍神経症候群と抗神経抗体. 臨床神経 (2010) 50, 371-378.
- 8) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, et al : Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry (2004) 75, 1135-1140.
- 9) Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bein CG, et al : A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol (2016) 15, 391-404.
- 10) Graus F, Dalumau J : Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. Nat Rev Clin Oncol (2019) 16, 535-548.
- 11) Graus F, Ariño H, Dalumau J : Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. Blood (2014) 123, 3230-3238.
- 12) Briani C, Vitaliani R, Grisold W, Honnorat J, Graus F, et al : Spectrum of paraneoplastic disease associated with lymphoma. Neurology (2011) 76, 705-710.
- 13) Marianna S, Lidia S, Jesus P, Eugenia MH, Thais A, et al : Encephalitis with mGluR5 antibodies: Symptoms and antibody effects. Neurology (2018) 90, 1964-1972.
- 14) Sadeghian H, Vernino S : Progress in the management of paraneoplastic neurological disorders. Ther Adv Neurol Disord (2010) 3, 43-52.
- 15) Vedeler CA, Antonine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W, et al : Management of paraneoplastic neurological syndromes : report of an EFNS Task Force. Eur J Neurol (2006) 13, 682-690.
- 16) Dalumau J, Rosenfeld MR : Paraneoplastic syndromes of the CNS. Lancet Neurol (2008) 7, 327-340.