

症例報告

5年の寛解期の後に再発した遅発性放射線脊髄症の1例

塚越 設貴 池田 将樹* 田野しのぶ
尾林 海 藤田 行雄 岡本 幸市

要旨：症例は47歳女性である。37歳某院で上咽頭癌に対し放射線治療を受けた。42歳より右下肢に温・痛覚低下が出現。MRIにてT₂WIで延髄から頸髄(C7)に高信号を呈し、頸髄(C1~C4)に造影効果と浮腫をみとめた。遅発性放射線性脊髄症と診断し、副腎皮質ステロイド大量療法(パルス療法)、ワルファリン投与にて症状は改善し、治療1年後のMRIでは造影効果と浮腫は消退した。再発はなかったが、47歳より右腰部から大腿、右頸部の異常感覚が出現。MRI・T₂WIにて頸髄(C1~C5)に高信号病変をみとめた。遅発性放射線性脊髄症の再発が考えられ、パルス療法後、プレドニゾロンとワルファリン内服にてMRI病変は改善した。

(臨床神経 2010;50:393-398)

Key words：遅発性放射線脊髄症, MRI, 副腎皮質ステロイド薬, パルス療法, ワルファリン

はじめに

放射線脊髄症は頸部、食道、肺、縦隔などに生じた悪性腫瘍に対する放射線療法が原因で生じた脊髄障害である¹⁾。急性一過性放射線脊髄症(acute transient radiation myelopathy: ATRM)と遅発性放射線脊髄症(delayed radiation myelopathy: DRM)の二つに分けられる²⁾³⁾。このうちDRMは放射線照射後、6か月から数年後に臨床症状が出現するとの報告があるが¹⁾²⁾、再発症例の過去の報告は少ない。再発までの期間は放射線照射1か月後から3か月後が多く、再発時には副腎皮質ステロイド薬の反応性に乏しく予後はきわめて不良であるとされている^{2)~6)}。本例では初発症状から5年後に再発しているが、初発時にワルファリン内服に加え、副腎皮質ステロイド薬を少量継続投与していたことが再発までの期間を延長した可能性があり、さらに再発後に副腎皮質ステロイド薬、ワルファリンによる薬物療法がMRI脊髄病変の改善に効果を有する可能性が示唆された。

症 例

症例：47歳、女性

主訴：右頸部から右肩にかけてのしびれ

家族歴：特記事項なし。既往歴：某院にて37歳時(1998年)に上咽頭癌で手術、化学療法、合計72Gyの放射線治療を受けた。照射野分布図では延髄から第1~第4頸椎レベルの脊髄に72Gyともっとも多く照射されていた。

現病歴：2003年5月、照射5年後に右大腿部のしびれと

温・痛覚低下が出現したため当科に入院した(第1回目入院)。入院時の神経学的所見としては、右大腿部の前面から外側にかけての異常感覚(しびれ)、温・痛覚と触覚低下をみとめたが、深部感覚障害はみられなかった。左下肢筋力低下(大腿四頭筋、大腿屈筋、前脛骨筋)をみとめた。四肢の腱反射は正常であったが、左側のBabinski徴候が陽性であった。脳神経障害および排尿障害・便秘などの自律神経障害はみとめられなかった。

MRIではGadolinium(Gd)をもちいた造影T₁強調画像で第1から第2頸椎レベルの脊髄左側に造影される病変をみとめ(Fig.1A, B)、T₂強調画像では延髄下部、第1から第6頸椎レベルの脊髄にかけてびまん性の高信号病変をみとめた(Fig.1C)。頭部MRIでは大脳、小脳、橋に異常所見はみとめられなかった。放射線照射の既往があり、照射野には延髄と、頸髄をふくんでおり病変部位に一致していた(Fig.2)。抗HTLV-1抗体、抗寄生虫抗体、抗ツツガムシ抗体、CEA、 α -フェトプロテイン、CA19-9、SCC、NSE、ACE、リゾチームはすべて陰性であった。髄液の細胞数・蛋白・糖、IgG index、オリゴクローナルIgGバンド、ミエリン塩基性蛋白に異常所見はなく、他の疾患が否定的であることから放射線脊髄症と診断した。メチルプレドニゾロン1,000mg点滴静注3日間のパルス療法を2クール施行後、ワルファリン3.5mg/日の内服を開始し、PT-INRは1.65から2.08に維持された。パルス治療の後療法としてプレドニゾロン15mg/日の内服を開始した。治療後の神経学的所見では右半身の温・痛覚障害が治療前と比較して改善を示し、左下肢の筋力低下も緩やかな症状の改善をみとめたため、同年7月退院し、外来通院となった。退院後も温・痛覚障害の改善がみられたため、ワルファリン

*Corresponding author: 群馬大学医学部附属病院神経内科〔〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22〕
群馬大学医学部附属病院神経内科
(受付日：2009年4月30日)

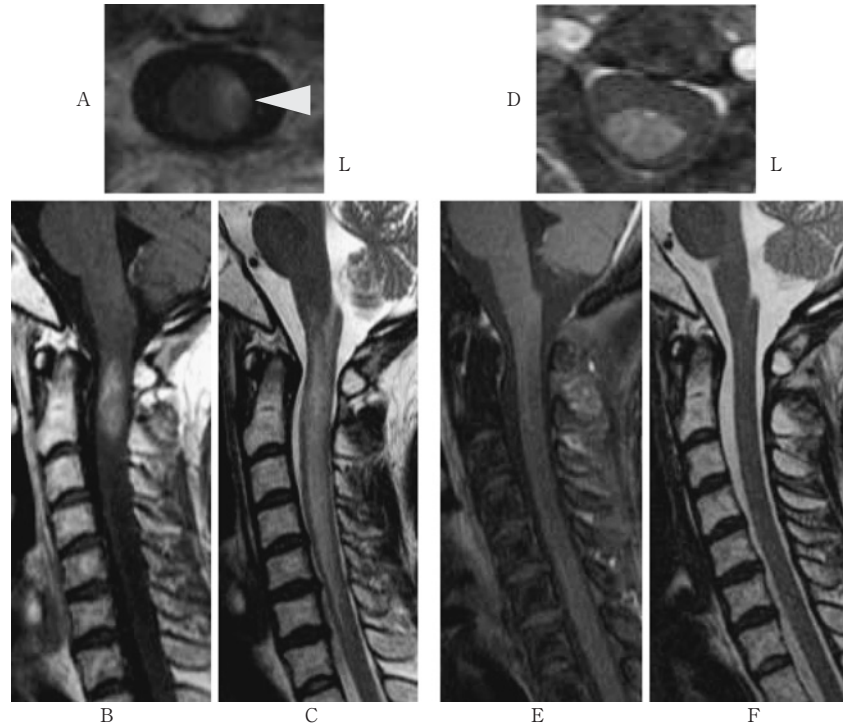


Fig. 1 Cervical spinal cord MRI (41 years old at the first admission) (A, B, C).

Ring-like enhancement (◄) was observed on the left side of C1-2 on Gadolinium T₁-weighted MRI (T₁WI (Gd)) (A: transverse view, B: sagittal view). A long high signal area was observed in the posterior area of the medulla oblongata, spinal cord at upper C1 to C6 on sagittal view of T₂-weighted MRI (T₂WI) (C).

Cervical spinal cord MRI (42 years old at the intermittent period between the first discharge and the second admission) (D, E, F).

15 months after finishing Pulse therapy. There was no high signal area in the cervical spinal cord on T₁WI (Gd) (D: transverse view, E: sagittal view) or T₂WI (F: sagittal view).

A: T₁WI (TR 400/TE 11), B: T₁WI (TR 520/TE 9.0), C: T₂WI (TR 3,500/TE 101).
D, E: T₁WI (TR 400/TE 11), F: T₂WI (TR 3,500/TE 101).

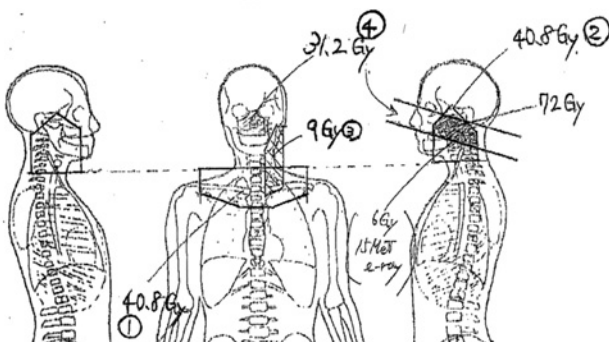


Fig. 2 Area of irradiation field (37 years old).

Irradiation therapy had been performed in the C1-C4 area along 4 different directions. Total dose of irradiation amounted to 72Gy. ① 40.8Gy, ② 40.8Gy, ③ 9Gy, ④ 31.2Gy.

投与は2003年12月で中止とし、副腎皮質ステロイド薬は少量内服(2.5~5mg/日)しながら2007年3月には中止した(Fig. 3).

退院後の2004年9月のMRIでは第1椎体から第2椎体レ

ベルの頸髄左側に萎縮を残したが、病変はほぼ消退していた。その後2008年8月に症状悪化をみとめるまでMRI上の再発所見は確認されなかった(Fig. 1D, E, F)。

初発症状出現の5年後の2008年8月、右側の頸部から右肩にかけてのしびれが新たに出現し、右大腿部のしびれと温・痛覚の悪化、頸髄MRIで異常信号をみとめたため当科に再入院となった(第2回目入院)。入院時現症では左上下肢にMMT4程度の筋力低下と左側優位の腱反射亢進、両側Babinski徴候陽性をみとめた。感覚系では第4頸髄レベル以下の右半身で温・痛覚と触覚の低下がみられ、新たに右頸部から鎖骨、右大腿にしびれを主とする異常感覚が出現し、右足関節外顆にて振動覚0秒、右足趾の位置覚低下と深部感覚障害をみとめた。脳神経障害および排尿障害・便秘などの自律神経障害はみとめなかった。血液学的異常所見はみとめず、抗HTLV-1抗体、抗AQP-4抗体、可溶性IL2受容体、β2ミクログロブリン、抗寄生虫抗体、抗ツツガムシ抗体、CEA、α-フェトプロテイン、CA19-9、NSE、ACE、リゾチームはすべて陰性であり、髄液の細胞数・蛋白・糖、IgG index、オリゴクローナルIgGバンド、ミエリン塩基性蛋白に異常所見はな

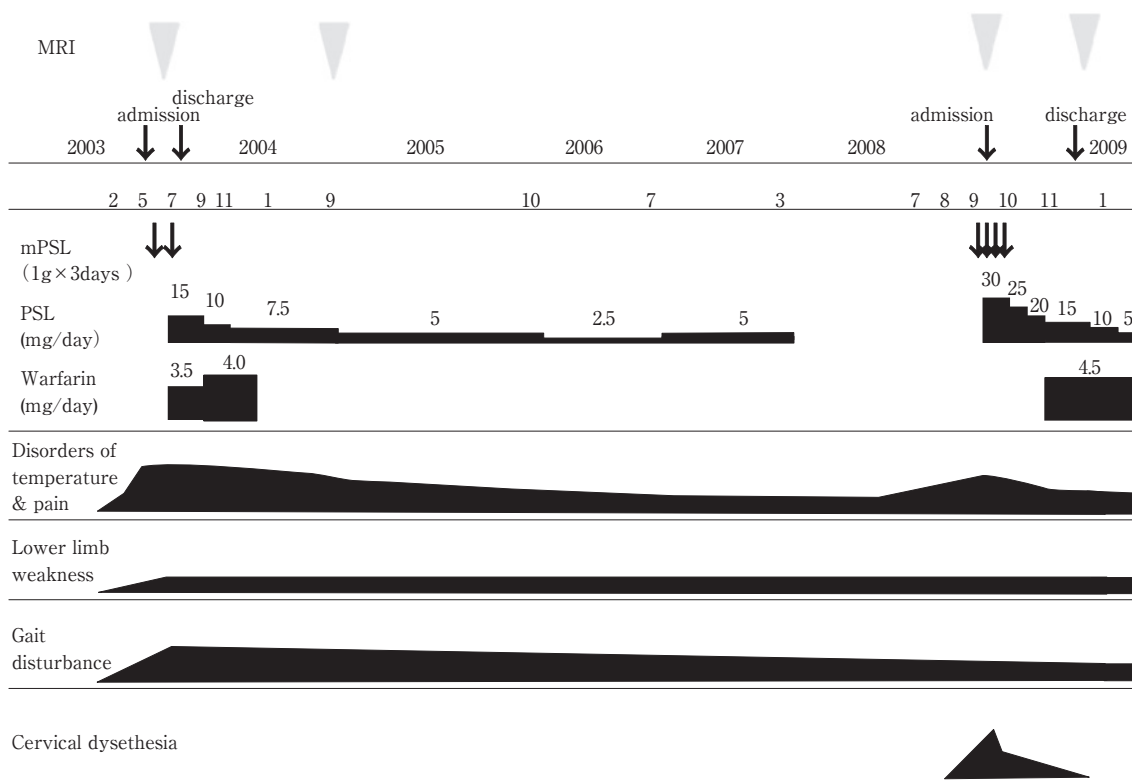


Fig. 3 Clinical course.

Medication with prednisolone and warfarin was initiated just after two courses of steroid pulse therapy (methylprednisolone 1,000mg/day DIV for 3 days, warfarin 3.5mg/day). Sensations of temperature and pain in the right thigh was improved. Warfarin was continued for 7 months, while prednisolone was continued for 46 months with tapering.

In July 2008, dysethesia appeared on the right side of the neck in addition to sensory disturbances of temperature and pain in the right thigh. After four sessions of steroid pulse therapy, medication with warfarin and prednisolone was continued. Although cervical paresthesia improved, sensory disturbance of temperature and pain persisted.

Table 1 Past cases of recurrent radiation myelopathy.

Age (Sex)	Interval between radiation and 1 st attack	1 st therapy	Effect	Interval between the 1 st and 2 nd attacks	2 nd therapy	Effect	Lesion	References
59 (F)	6M	DEX	good	1M	PSL	poor	C2-Th8	16
38 (F)	10M	DEX	good	n.a.	DEX	poor	Th1-5	16
33 (F)	7M	PSL	good	2M	DEX	poor	Th1-3	16
69 (F)	3Y	PSL, DPD	good	3M	mPSL, Warfarin, Heparin	good	Th4-9	14
16 (M)	1.5Y	mPSL, DEX	good	1M	mPSL, DEX	poor	C2-6	15
15 (F)	7Y	DEX, mPSL	good	1M	PSL	poor	C1-7	15
47 (F)	5Y	PSL, mPSL	good	5Y	mPSL, Warfarin	good	C1-6	This case

PSL: prednisolone, mPSL: methyl prednisolone, DEX: dexamethasone, DPD: dipyridamole

In six reported cases of recurrent radiation myelopathy, the responsible lesions were the cervical and thoracic spinal cord. Steroid therapy was effective for the first episode in each case. Recurrence of myelopathy appeared one to three months after steroid therapy, and steroid therapy was not effective in most cases. Steroid therapy should be used as the initial medication, and warfarin as well as steroid therapy might be available for the prevention of recurrence.

く、他の疾患は否定的であることから放射線脊髄症の再発と診断した (Table 1).

第1回目入院時のMRI所見とは異なり、T₁強調Gd造影画像で第2頸椎レベルの中央から右後方にかけてリング状に造

影される脊髄病変をみとめ (Fig. 4A, B), T₂強調画像では初回と同様に第1から第5頸椎レベルの脊髄、延髄背側にかけて髓内にびまん性の高信号域をみとめた (Fig. 4C). 頭部MRIでは大脳、小脳、橋・中脳に異常所見はみとめられなかった.

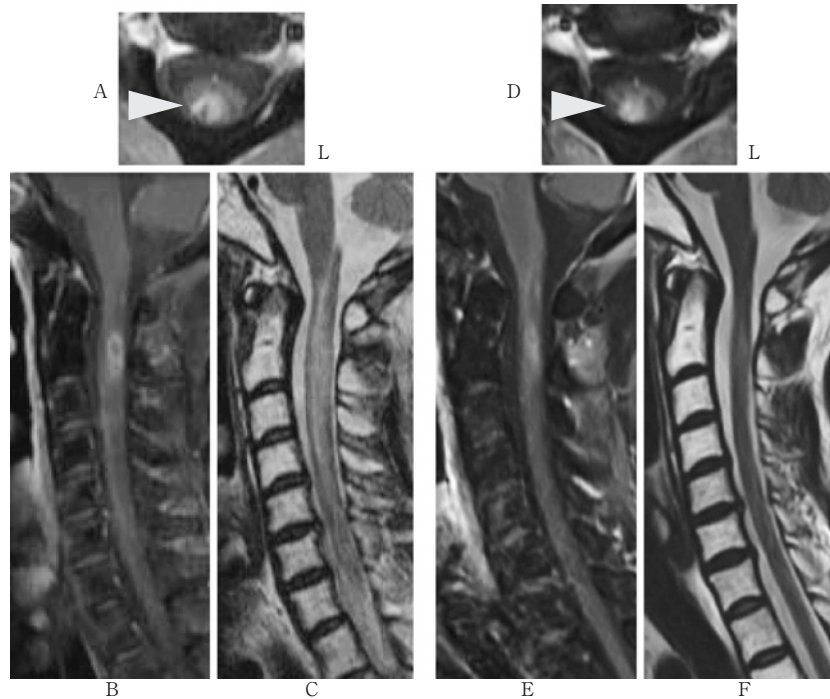


Fig. 4 Cervical spinal cord MRI (47 years old at the second admission) (A, B, C).

Ring-like enhancement (▶) was observed on the right dorsal side at the C2 level in the T₁WI (Gd) (A) in transverse view and sagittal view (B). A diffuse high signal area extended from medulla oblongata and upper C1 to C5 on the sagittal view of T₂WI (C). The location of this lesion differed from that of the previous cervical spinal cord lesion on MRI (see Fig. 1).

Cervical spinal cord MRI (47 years old after the second discharge) (D, E, F).

10 weeks after finishing Pulse therapy. The size and signal intensity of cervical spinal lesion (▶) diminished on both T₁WI (Gd) (D) in transverse view, and sagittal view (E) and T₂WI (F).

A: T₁WI (TR 400/TE 12), B: T₁WI (TR 520/TE 9.0), C: T₂WI (TR 3,500/TE 101).

D: T₁WI (TR 400/TE 11), E: T₁WI (TR 520/TE 9.0), F: T₂WI (TR 3,500/TE 101).

今回の臨床経過では放射線脊髄症の再発の他に、多発性硬化症、視神経脊髄炎、脊髄腫瘍、悪性リンパ腫、Sjögren症候群などの膠原病、サルコイドーシス、脊髄血管障害、寄生虫疾患などの脊髄病変を呈する疾患をうたがったが、いずれも血液検査と髄液検査、FDG-PETの核医学的検査の結果から否定的であった。放射線脊髄症の再発と判断し、パルス療法を計4回施行し、プレドニゾロン30mg/日の内服、ワルファリン4.5mg/日の内服の導入後、PT-INRは1.63から2.10にてコントロールされた。プレドニゾロンを漸減しながら外来にて治療を継続している(5mg/日)。パルス療法を開始後、頸部の異常感覚は消失した。入院前に増悪した温・痛覚障害の軽減をみとめたため、10月末に退院となった。しかし前回入院時から残存している温・痛覚障害と筋力低下に変化はみられなかった。退院1カ月後のMRIではGd造影T₁強調画像、T₂強調画像ともに病変の縮小をみとめた(Fig.4D, E, F)。MRI病変の経時的な変化では、初発時と再発時では病変はいずれも照射された領域に存在しているが、初発時は第1から第2頸椎レベル左側、再発時は第2頸椎レベル中央から右後方にかけてGdによる造影がみとめられ、ことなる部位に病変が出現していた。今回入院時にT₂強調画像でみられた広範な脊

髄病変はステロイドによく反応したことから、浮腫性病変と考えられた。退院後の外来通院では、感覚障害、筋力低下の悪化はみられていない。

考 察

放射線脊髄症は、頸部、食道、肺、縦隔などに生じた悪性腫瘍に対する放射線療法にともなって脊髄が被爆することで生じる脊髄障害である¹⁾。このうちDRMでみられる後期晩発型反応は耐容線量45Gy以上の放射線照射の約6カ月以降に生じると報告されている⁴⁾。

本例のように脊髄病変がことなる時期に出現したばあい、多発性硬化症、視神経脊髄炎、悪性リンパ腫や癌転移などの腫瘍性疾患、前脊髄動脈症候群などの血管障害、サルコイドーシス、Sjögren症候群などの膠原病にともなう脊髄疾患などが鑑別の対象に挙げられる。本例は二度の入院期間中や外来通院にて上記疾患に関する血液・髄液、核医学検査がおこなった。FDG-PET、Gaシンチグラム、抗AQP-4抗体、可溶性IL2受容体抗体、β₂ミクログロブリン、髄液のIgG index、オリゴクローナルIgGバンドのいずれにも異常をみとめず、悪性腫

Table 2 Laboratory findings of blood and cerebrospinal fluid at the second admission of this patient.

Hematology				Cerebrospinal fluid	
RBC	420×10 ⁴ /ml	CK	87 IU/l	cell count	0 /μl
Hb	12.8 g/dl	Na	135 mEq/l	protein	33 mg/ml
Ht	36.4 %	K	3.5 mEq/l	glucose	65 mg/ml
WBC	5,400 /ml	Cl	100 mEq/l	MBP	31.3 pg/ml
Plt	22.2×10 ⁴ /ml	Ca	9.5 mEq/l	Oligoclonal IgG band	(-)
PT-INR	1.17	CRP	0.1 mg/d	Toxicara canis	(-)
APTT	25.2 sec	IgG	942 mg/dl	ACE	(-)
Blood chemistry		IgE	119.0 IU/m	β2-MG	0.97 mg/l
TP	6.7 g/dl	ACE	9.6 IU/l	cytology	class II
T-Bil	0.6 mg/dl	Lysozyme	2.9 μg/ml		
AST	22 IU/l	Antinuclear antibody	(-)		
ALT	22 IU/l	anti-SS-A antibody	(-)		
LDH	193 IU/l	anti-SS-B antibody	(-)		
ALP	223 IU/l	s-IL2R	166 U/ml		
BUN	15 mg/dl	anti-cardiolipin antibody	(-)		
Cr	0.6 mg/dl	anti-AQP4 antibody	(-)		
BS	107 mg/dl	Toxicara canis	(-)		

s-IL2R: soluble-interleukin-2 receptor, AQP4: aquaporin-4, MBP: myelin basic protein, ACE: angiotensin converting enzyme, β2-MG: β2-Microglobulin

瘍や多発性硬化症、視神経脊髄炎は否定的であり、ACE、リゾチーム、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体の結果からサルコイドーシス、Sjögren症候群も否定的であった。二回の入院でみられた頸髄病変はいずれも上咽頭痛に対する放射線照射野であり、部位はことなるものの、病変の造影効果も同様の所見であったことから、放射線脊髄症の再発と判断した。

本例は照射5年後にGd造影MRI・T₁強調画像で第1から第2頸椎レベルの脊髄左側に造影されるリング状の病変をみとめ、10年後にはT₁強調造影画像で第2頸椎レベルの中央から右後方にかけてリング状に造影される脊髄病変をみとめた。初発時、再発時においてMRI・T₂強調画像でみられたC1上部からC6にわたる広範囲な脊髄内高信号病変は副腎皮質ステロイド薬投与によりいずれも消失した。

放射線脊髄症の最近の治療法では、初回治療には副腎皮質ステロイド薬投与が一般的である⁷⁾。副腎皮質ステロイド薬投与に無効であった症例にワルファリンが症状停止に有効であるとの報告がある⁷⁾。本例では退院後もワルファリン内服に加え、副腎皮質ステロイド薬を少量継続投与していたことが再発までの期間を延長した可能性が示唆される。

ワルファリン投与に関しては、プロトロンビン時間(PT)では治療前値の1.5倍以上(PT-INRで1.5から2.4)にて安全に使用され効果のみとめている⁸⁾、またPT-INRが1.5から2.0を投与量の目標にして奏功した報告もある⁹⁾。本例もプレドニゾロン7.5mg/日内服し、ワルファリン投与により再発はみられていない。放射線脊髄症再発に対するヘパリン使用については、結城らが再発時にヘパリン12,000単位を使用し、その後、ワルファリンに切りかえをおこない、症状悪化の抑制をみとめた例を報告している⁹⁾。本例では中耳炎の既往があるためにおこなわなかったが、高圧酸素療法が有効との報告があり、治療の選択肢になると思われる¹⁰⁾。

放射線脊髄症の再発症例の過去の報告は少なく、しらべえた6症例では頸髄と胸髄の病変例が多く、初回の副腎皮質ステロイド薬治療には全例で反応性がみられた。この中で本例は再発までの期間がもっとも長く、またパルス療法とワルファリン、ヘパリンの投与が再発抑制に有効であった(Table 2)⁹⁾¹¹⁾¹²⁾。再発までの期間は1か月から3か月が多く、再発時には副腎皮質ステロイド薬の反応性に乏しい。本例は照射5年後に頸髄に放射線脊髄症が発症し、さらにその5年後にことなる部位に再発し、再発時の副腎皮質ステロイド薬の反応性がいずれも比較的良好であった点で特異な症例と考えられる。

本例でのGd造影T₁強調画像で造影される部位は初回時と再発時ではことなっていたが、時期を異にして血管障害が出現したものと推定される。DRMの病理学的特徴としては、髄鞘や神経線維の破壊など脊髄白質に対する障害と血管炎や血栓形成など血管内皮細胞障害が指摘されている¹³⁾。本例においても副腎皮質ステロイド薬投与は神経組織に対して抗炎症作用と脊髄浮腫の軽減に効果があったものと考えられる。一方、ワルファリン投与後には神経症状の進行は停止しており、発症機序に血管障害が関与していた可能性がある。DRMの病態には血管炎とともに血栓形成など血管内皮障害が生じていることから¹³⁾、抗凝固療法が有効であると考えられる。

本例は、再発後も副腎皮質ステロイド薬・ワルファリン併用療法によって臨床症状とMRI病変の悪化はみられず経過しているが、放射線脊髄症の再発予防と治療については今後の症例のさらなる蓄積が必要と考えられる。

文 献

- 1) Reagan TJ, Thomas JE, Colby MY Jr, et al. Chronic progressive radiation myelopathy. Its clinical aspects and dif-

- ferential diagnosis. JAMA 1968;203:106-110.
- 2) Vecht CJ, van der Kogel AJ. Radiation myelopathy. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, et al, editors. vol 61, Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier; 1992. p. 199-213.
 - 3) Rampling R, Symonds P. Radiation myelopathy. Curr Opin Neurol 1998;11:627-632.
 - 4) Godwin-Austen RB, Howell DA, Worthington B, et al. Observation on radiation myelopathy. Brain 1975;98:557-568.
 - 5) Ahlbom HE. The results of radiotherapy of hypopharyngeal cancer at the Radiumhemmet, Stockholm, 1930 to 1939. Acta Radiol 1941;22:155-171.
 - 6) Pallis CA, Louis S, Morgan RL, et al. Radiation myelopathy. Brain 1961;84:460-479.
 - 7) Jellinger K, Sturm KW. Delayed radiation myelopathy in man. Report of twelve necropsy cases. J Neurol Sci 1971; 14:389-408.
 - 8) Okada S, Okada R. Pathology of radiation myelopathy. Neuropathology 2001;21:247-265.
 - 9) Lengyel Z, Rékó G, Majtényi K, et al. Autopsy verifies demyelination and lack of vascular damage in partially reversible radiation myelopathy. Spinal Cord 2003;41:577-585.
 - 10) Schultheiss TE. The radiation dose-response of the human spinal cord. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71: 1455-1459.
 - 11) Goldwein JW. Radiation myelopathy: a review. Med Pediatr Oncol 1987;15:89-95.
 - 12) 道川 誠, 和田義明, 佐野元規ら. Gadolinium-DTPA 造影 MRI が診断上有効であった radiation myelopathy の 1 例. 臨床神経 1991;31:68-71.
 - 13) 西村裕之, 津田健吉, 川端啓太ら. 放射線脊髄症の MRI. 神経内科 2002;56:92-95.
 - 14) 結城奈津子, 滋賀健介, 山口達之ら. 抗凝固療法を試行した delayed radiation myelopathy の 1 例. 神経内科 2006;64: 538-542.
 - 15) 太田秀明, 高井建司, 細井 岳ら. Chronic progressive radiation myelopathy をきたした 2 小児例. 日小血会誌 1995;9:190-195.
 - 16) Worthington BS. Diffuse cord enlargement in radiation myelopathy. Clin Radiol 1979;30:117-119.
 - 17) Glantz MJ, Burger PC, Friedman AH, et al. Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. Neurology 1994;44:2020-2027.
 - 18) Hart GB, Mainour EG. The treatment of radiation necrosis with hyperbaric oxygen (OHP). Cancer 1976;37:2580-2585.

Abstract

A case of recurrent delayed radiation myelopathy with 5-year remission interval

Setsuki Tsukagoshi, Masaki Ikeda, Shinobu Tano,

Kai Obayashi, Yukio Fujita and Koichi Okamoto

Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine

We report a 47-year-old woman with relapsed delayed radiation myelopathy (DRM), occurring 5 years and 10 years after radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma at 37 years old. Sensations of pain and temperature had been disturbed in the right leg since 42 years old. MRI showed Gadolinium-enhanced lesion as a ring-like enhancement of the spinal cord at C1-2 on T₁-weighted image (T₁WI), with high signal area and swelling of the spinal cord at the upper C1 to C6 areas on T₂-weighted image. We diagnosed her as having DRM after considering the differential diagnosis, e.g., multiple sclerosis, spinal tumor and other neurological diseases. Her sensory symptoms quickly improved following therapy with prednisolone and warfarin. Although she remained healthy for a few years, dysesthesia of the neck on the right side appeared 5 years later after the first clinical occurrence. At this time, MRI demonstrated Gadolinium-enhanced lesion as a ring-like enhancement of the spinal cord at C2 on T₁WI, but the area also differed from that of previous lesion; a high signal area and swelling of the spinal cord was also seen on FLAIR image of the medulla and upper C1 to C6. For recurrence of DRM, we administered prednisolone and warfarin. Thereafter, the patient recovered and the spinal cord lesion on MRI decreased markedly. The clinical course demonstrated that administration of prednisolone and warfarin might be effective for relapsed DRM.

(Clin Neurol 2010;50:393-398)

Key words: delayed radiation myelopathy (DRM), MRI, corticosteroids, pulse therapy, warfarin