

原発性マクログロブリン血症に続発し、レナリドマイドで治療した POEMS 症候群の 46 歳男性例

古田 夏海* 田代 裕一 池田 将樹 藤田 行雄 岡本 幸市

要旨：症例は 46 歳男性である。6 年前に M 蛋白血症を指摘され、4 年前に骨髓穿刺でリンパ形質細胞性リンパ腫の所見がみられ、原発性マクログロブリン血症 (Waldenström's macroglobulinaemia ; WM) と診断されていた。最近、四肢の脱力・異常感覚などが出現したため当科入院し、POEMS 症候群と診断した。POEMS 症候群の治療にはレナリドマイドをもちい症状改善がみられたが、これは本邦で初の報告である。WM と POEMS 症候群の合併はきわめてまれであり、WM の腫瘍細胞により VEGF が高値となり、POEMS 症候群を惹起した可能性が考えられた。

(臨床神経 2012;52:186-189)

Key words：原発性マクログロブリン血症、リンパ形質細胞性リンパ腫、POEMS 症候群、VEGF、レナリドマイド

はじめに

POEMS 症候群は、多発神経炎、臓器腫大、内分泌異常、M 蛋白血症、皮膚病変を特徴とする疾患である¹⁾。原発性マクログロブリン血症 (Waldenström's macroglobulinaemia ; WM) を合併する POEMS 症候群はまれで、われわれがしらべたかぎりでは、本症例をふくめこれまでに 5 例が報告されているのみであり^{2)~5)}。かつ先に WM と診断された症例が POEMS 症候群を合併した報告はまだない。今回われわれは、WM と診断された 4 年後に、POEMS 症候群と診断された 46 歳男性例を経験したので報告する。

症 例

患者：46 歳、男性、会社員

主訴：四肢の脱力・異常感覚

既往歴：膀胱癌 (平成 23 年 3 月近医で手術)。

家族歴：類症なし。血族結婚なし。

生活歴：機会飲酒、喫煙なし。

現病歴：2003 年 3 月近医で正球性貧血を指摘され、2004 年には総蛋白が 10.5g/dl と高蛋白血症をともなうようになった。2005 年 11 月に IgM-κ 型の M 蛋白血症が確認され、2006 年 2 月に近医血液内科に紹介され経過観察されていたが、2007 年 1 月の CT で全身のリンパ節腫大がみられたため、2 月上旬近医血液内科に入院となった。骨髓穿刺施行され、IgM・IgM-κ・CD20 陽性のリンパ形質細胞様の腫瘍細胞

(lymphoplasmacytic cell) の増殖をみとめ WM と診断された。4 月からフルダラビン・ブレドニゾロン投与が開始され、リンパ節は縮小傾向であった。2010 年 9 月頃より徐々に左眼瞼腫脹が出現し、眼瞼に腫瘍性病変が生じた可能性がうたがわれたため、10 月に近医血液内科に再入院した。年齢的には幹細胞移植の適応年齢であったが、フルダラビン使用歴があるため幹細胞採取が困難と考えられたため、デキサメタゾン 20mg/日、リツキシマブ 580mg/日、シクロフォスファミド 150mg/日が投与されたが、眼瞼腫脹やリンパ節の大きさに変化はみられなかった。

一方、2010 年 2 月頃より両上肢の脱力が出現し、緩徐に症状が進行した。8 月頃より両下肢の浮腫もみられるようになり、徐々に増悪。9 月には両下肢の脱力も出現し、段差で躓きやすくなった。2011 年 1 月には、右下腹部・背部に色素沈着が確認された。2 月には四肢の異常感覚も出現したため、3 月に当院紹介され、4 月上旬に当科入院となった。

入院時現症：身長 163cm、体重 56kg、血圧 110/64mmHg。身体所見では、左眼瞼腫脹、両側うっ血乳頭、頸部リンパ節腫脹、女性化乳房、背部・右下腹部に色素沈着、肝・脾腫、両側下腿に浮腫と剛毛をみとめた。神経学的所見としては、意識清明、高次脳機能障害はなく、脳神経領域に明らかな異常所見をみとめなかった。四肢遠位筋優位に筋力低下があり、MMT は上肢近位筋が 4~5、上肢遠位筋が 1~2、下肢近位筋が 4、下肢遠位筋が 1~2 であった。

感覚系は四肢に手袋靴下型の表在覚低下・振動覚低下 (両上肢・右下肢は 7 秒、左下肢は 6 秒) あり、位置覚は正常であった。歩行は鶏歩で歩行器をもちいて歩行していた。四肢の

*Corresponding author: 群馬大学大学院脳神経内科学 [〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-15]
群馬大学大学院脳神経内科学
(受付日：2011 年 10 月 14 日)

腱反射は消失しており、病的反射の出現はみられなかった。自律神経系に異常なく、髄膜刺激徴候もなかった。

入院時検査所見：血算では軽度の正球性正色素性貧血（赤血球数 346 万/ μ l, Hb 10.4g/dl, MCV 93.1fl）をみとめた。内分泌異常がみられ、脂質異常症（中性脂肪 159mg/dl, HDL コレステロール 32mg/dl）および甲状腺機能低下（TSH 11.1 μ U/ml, 遊離 T3 2.7pg/ml, 遊離 T4 0.91ng/dl）あり。可溶性 IL-2 レセプター 5,205IU/ml, 血沈 110mm/時, IL-6 24pg/ml, 血漿 VEGF 608pg/ml（正常値 38.3pg/ml 以下）の上昇がみられた。IgG 23mg/dl, IgA 6mg/dl, IgM 2,683mg/dl とモノクローナルな IgM 値上昇がみられ、血清で IgM- κ 型 M 蛋白が

陽性であった。膠原病関連自己抗体、腫瘍マーカー値はいずれも正常で、抗ガングリオシド抗体、抗 MAG 抗体、抗 SGPG 抗体はすべて陰性であった。髄液では細胞数 13/mm³, 蛋白は 123mg/dl と上昇しており蛋白細胞解離をみとめた。末梢神経伝導検査では、伝導ブロックをとまわらない様な速度遅延・電位低下をみとめ、脱髄と軸索障害の混在が示唆された（Table 1）。

画像所見：頭部 MRI では、左眼窩に T₁・T₂強調画像で低信号を呈する病変をみとめた。全身の骨には明らかな造骨性・溶骨性的変化はみられなかった。FDG-PET では、左眼窩に軽度の集積をみとめた。

入院後経過：入院時所見、検査結果より WM に続発した POEMS 症候群と診断した。神経生検では、大径・小径有髄線維の中等度の脱落と髄鞘球がみられ、アミロイド沈着や血管炎の所見はみられなかった。FDG で集積のみられた左上眼瞼より生検を施行したところ、HE 染色では、中型の異型リンパ球の浸潤をみとめ、一部形質細胞様の異型細胞も混在し、免疫染色では CD20 が陽性（Fig. 1）であり、WM に特徴的な lymphoplasmacytic cell として矛盾しない所見であった。

退院後、6 月より近医血液内科に入院し、レナリドマイド内服による化学療法が開始された。感染の危険性を考え、レナリドマイドは 15mg/日で 2 週間投与された。プレドニゾロンの内服はおこなわなかった。治療後、四肢の感覚障害や浮腫の改善がみられた。8 月上旬には VEGF が 380pg/ml まで減少した。

考 察

通常、POEMS 症候群の M 蛋白血症は大部分が IgG- λ ないしは IgA- λ 型とされているが¹⁾、WM を合併した 5 例とも IgM- κ ないしは λ 型であり³⁾⁻⁵⁾、残りの 1 例は、IgG- λ との double gammopathy をともなった²⁾。通常の POEMS 症候群

Table 1 Peripheral nerve conduction studies.

MNC	Distal latency (msec)	CMAP amplitude (mV) (distal/proximal)	Conduction velocity (m/sec)
Rt.median	6.6	1.48/0.37	22.0
Lt.median	4.8	0.35/0.32	19.0
Rt.ulnar	8.7	0.29/0.22	20.7
Lt.ulnar	NR	NR	NR
Rt.tibial	42.3	0.76/0.24	18.0
Lt.tibial	3.7	0.10/0.02	27.0
Rt.peroneal	22.8	0.30/0.27	13.1
Lt.peroneal	2.5	0.02/0.01	26.0
SNC			
Rt.median	NR		
Lt.median	NR		
Rt.ulnar	NR		
Lt.ulnar	NR		
Rt.sural	NR		
Lt.sural	NR		

CMAP: compound muscle action potential; MNC: motor nerve conduction; SNC: sensory nerve conduction; NR: not recordable

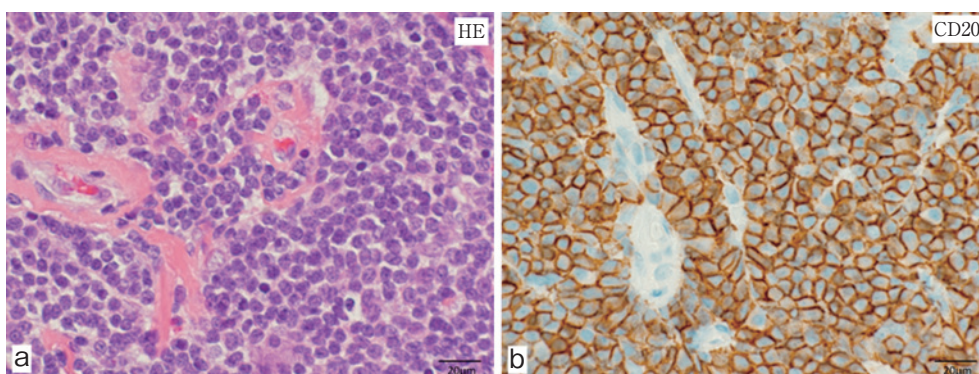


Fig. 1 Histopathological findings of the left palpebra superior.

- a: Moderate atypical lymphocytic infiltrations were seen, and some atypical lymphocytes showed plasma cell-like appearance. (hematoxylin and eosin stain)
- b: The lymphocytes are CD20 positive. (Immunostain for CD20)

ではまれである貧血が本症例をふくめてみられ^{3)~5)}、過粘稠度症候群を合併した報告もみられた^{2)~4)}。

WMにPOEMS症候群が続発する機序の可能性としては、POEMS症候群の多彩な臨床症状はVEGFの血管増生・血管透過性亢進作用によるとされる一方で⁶⁾、慢性のBリンパ球増殖疾患であるWMでも、増殖性リンパ球を介してVEGFが産生されて高値になることが報告されている⁷⁾。本例においても同様の機序で、POEMS症候群を惹起した可能性が考えられたが、現段階では関連性は明らかでなく、今後の検討が必要であると考えられた。

サリドマイドのアミノ酸置換導体であるレナリドマイド投与でPOEMS症候群の症状が改善した報告はすでにあるが⁸⁾、本邦ではわれわれが検索しえた範囲では本症例が初の報告である。サリドマイドは多発性骨髄腫以外の病名では使用が困難であったため投与できなかった。

WMはPOEMS症候群の基礎疾患となりえる可能性があり、WMに末梢神経障害などの神経症状を合併したばあいは、POEMS症候群合併の可能性をうたがいがVEGFの測定をふくめ、精査する必要がある。

謝辞：本症例につきご助言いただいた西群馬病院宮澤 悠里先生、抗ガングリオシド抗体を測定していただきました近畿大学楠進先生に深謝します。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Blood Rev* 2007;21:285-299.
- 2) Fujii H, Yashige H, Kanoh T, et al. Progression from Crow-Fukase syndrome with double gammopathy (IgM-kappa, IgG-lambda) to primary macroglobulinemia. *Rinsho Ketsueki* 1991;32:890-896.
- 3) Pavord SR, Murphy PT, Mitchell VE. POEMS syndrome and Waldenström's macroglobulinaemia. *J Clin Pathol* 1996;49:181-182.
- 4) Kihara Y, Hori H, Murakami H, et al. POEMS syndrome and Waldenström's macroglobulinaemia. *J Intern Med* 2002;252:255-258.
- 5) Kawano Y, Nakama T, Hata H, et al. Successful treatment with rituximab and thalidomide of POEMS syndrome associated with Waldenström's macroglobulinemia. *J Neurol Sci* 2010;297:101-104.
- 6) 有村公良, 橋口照人. Crow-Fukase 症候群. *医学のあゆみ* 2000;195:745-748.
- 7) Terpos E, Tasidou A, Kastiris E, et al. Angiogenesis in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:46-49.
- 8) Dispenzieri A, Klein C, Mauermann M. Lenalidomide therapy in a patient with POEMS syndrome. *Blood* 2007; 110:1075-1076.

Abstract**A case of POEMS syndrome associated with Waldenström's macroglobulinemia and treated with lenalidomide**

Natsumi Furuta, M.D., Yuichi Tashiro, M.D., Masaki Ikeda, M.D.,

Yukio Fujita, M.D. and Koichi Okamoto, M.D.

Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine

This report deals with a 46-year-old male with Waldenström's macroglobulinemia (WM), who developed POEMS syndrome four years after diagnosis. The patient was diagnosed with WM, based on the presence of IgM- κ type monoclonal (M) protein and infiltration of lymphoplasmacytic cells identified in bone marrow aspirates. Four years later, the patient presented with progressive weakness and paresthesia of the limb extremities, and he was admitted to our hospital. Physical and neurological examination on admission revealed polyneuropathy, hepatosplenomegaly, hypothyroidism, IgM- κ M protein, leg edema, and cutaneous hyperpigmentation. He fulfilled the diagnostic criteria for POEMS syndrome. Laboratory tests showed normocytic normochromic anemia, elevated erythrocyte sedimentation rate, and increased levels of soluble IL-2 receptor, IL-6 and plasma vascular endothelial growth factor (VEGF). He was started on lenalidomide. After therapy, the leg edema and limb dysesthesia improved, and the VEGF level decreased from 608 pg/ml to 380 pg/ml. This is a very rare case of POEMS syndrome associated with WM, and is the first case treated with lenalidomide in Japan. VEGF presumably produced WM may be associated with development of POEMS syndrome.

(Clin Neurol 2012;52:186-189)

Key words: Waldenström's macroglobulinemia, lymphoplasmacytic cell, POEMS syndrome, vascular endothelial growth factor (VEGF), lenalidomide
