

## 症例報告

## 自律神経不全症候で発症した T 細胞性悪性リンパ腫の 1 例

田口宗太郎<sup>1)2)</sup>\* 中村 友彦<sup>1)</sup> 山田 孝子<sup>1)</sup>  
高御堂 弘<sup>1)</sup> 道勇 学<sup>2)</sup> 高橋 昭<sup>1)</sup>

要旨：症例は 61 歳の男性である。感冒様症状に続き、便秘、座位での眼前暗黒感、嘔気が出現。座位にて顕著な血圧低下あり。末梢神経伝導検査 (NCS)、心電図 CV<sub>RR</sub>、MIBG 心筋シンチ心縦隔比は正常。血中 LD、IL-2R の高値と脊椎 MRI から腫瘍がうたがわれた。傍腫瘍性自律神経ニューロパチーを考えたが原発巣不明。発症 2 ヶ月後、四肢遠位部手袋靴下型感覚障害と筋力低下が発現し増悪、発症 4 ヶ月後の NCS で異常を呈し、免疫グロブリン療法を施行したが無効。発症 5 ヶ月後、顔面皮疹から T 細胞性悪性リンパ腫と診断。本例は自律神経不全で初発、末期に感覚運動障害を併発。T 細胞性悪性リンパ腫の傍腫瘍性神経症候群としては稀有である。

(臨床神経 2015;55:29-32)

Key words：傍腫瘍性神経症候群、悪性リンパ腫、自律神経不全、自律神経ニューロパチー、感覚運動ニューロパチー

## はじめに

傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndromes; PNS) は、悪性腫瘍患者において発症した神経症候のうち、腫瘍の遠隔効果により発現したものと定義される<sup>1)</sup>。悪性リンパ腫にともなう末梢神経障害をきたす PNS は、感覚運動性ニューロパチーや慢性炎症性脱髄性多発神経炎が多いとされる<sup>2)</sup>。われわれは自律神経不全を初発症候とした T 細胞性悪性リンパ腫合併の PNS と考えられる 1 例を経験した。同様な症例は本邦では報告がなく、世界的にもきわめてまれである。

## 症 例

患者：61 歳、右きき、男性、無職

主訴：座位時の眼前暗黒感

既往歴：40 歳 狭心症、57 歳 白内障、脂質異常症、高尿酸血症。内服薬なし。

生活歴、家族歴：特記事項なし。

現病歴：2012 年 11 月某日、咳、痰などの感冒様症状に続いて座位、立位時の眼前暗黒感、便秘、嘔気が出現した。症状の改善がなく、食事摂取が困難になり約 1 ヶ月後に受診した。発熱、発汗障害、下痢の訴えはなかった。排尿には問題はなかったが、移動困難のためにバルンカテーテルが挿入されていた。

入院時診察所見：身長 180 cm、体重 61.6 kg。意識は清明。臥位血圧 110/70 mmHg、脈拍 65 bpm、座位血圧 73/34 mmHg、脈拍 78 bpm と顕著な起立性低血圧をみとめた。体温 36.8°C、

SpO<sub>2</sub> 100% (室内気)。一般身体所見は、項部硬直なく、胸部は心音・純、呼吸音・清。腹部は平坦・軟。下腿の浮腫、表在リンパ節の腫脹、皮疹はなかった。神経学的には、瞳孔径は左右とも 2.5 mm、対光輻輳反射迅速、その他の脳神経や、高次脳機能、運動系、感覚系に異常はみとめられなかったが、腱反射は全般に低下、バビンスキー徴候は両側陰性であった。

入院時検査所見：白血球  $7.32 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、UN 40.3 mg/dl、Cre 1.91 mg/dl、LD 1,426 IU/l (2,3 アイソザイム優位)、CRP 11.5 mg/dl、血糖 92 mg/dl、可溶性 IL-2 受容体 (sIL-2R) 921 U/ml (基準値 145~519 U/ml)。血清蛋白分画検査、尿免疫電気泳動検査に異常なし。血液・尿の細菌培養検査は陰性。髄液検査は拒否され施行できなかった。末梢神経伝導検査 (nerve conduction study; NCS) は、検査中に嘔気の訴えがあり上肢のみの記録となったが、評価しえる範囲での異常はなかった (Table 1)。心電図は洞調律、RR 間隔変動係数 (CV<sub>RR</sub>) 1.86% (60 歳の正常下限値 1.3%)、<sup>123</sup>I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィ心縦隔比は早期相 2.42。胸部単純レントゲン、頭胸腹骨盤部 CT、頭部 MRI [単純、造影] には明らかな異常をみとめなかった。脊椎 MRI T<sub>1</sub> 強調像では、椎体の一部が地図状に低信号を示し、胸椎 CT においても硬化性病変を呈する領域があった (Fig. 1)。

臨床経過：傍腫瘍性自律神経ニューロパチーを考え、全身の検索をおこなったが原発巣は確定できなかった。入院当初から起立性低血圧が著明で、ミトドリン、フルドコルチゾン、ドンペリドン、ドロキシドパによる薬物治療の効果はえられなかった。便秘、嘔気の改善はなく、口腔内乾燥も訴えるようになった。膀胱感覚障害、尿意低下による排尿困難、尿失禁が

\*Corresponding author: 公立学校共済組合東海中央病院神経内科 [〒 504-8601 岐阜県各務原市蘇原東島町 4 丁目 6 番地 2]

<sup>1)</sup> 公立学校共済組合東海中央病院神経内科

<sup>2)</sup> 愛知医科大学神経内科

(受付日：2014 年 3 月 27 日)

Table 1 Results of nerve conduction studies.

	Median nerve				Tibial nerve	
	Motor		Sensory		Motor	
	MCV (m/s)	CMAP (mV)	SCV (m/s)	SNAP ( $\mu$ V)	MCV (m/s)	CMAP (mV)
Admission	50.2	14.3	–	–	–	–
4 month	19.1	5.2	NE	NE	NE	NE

	Ulnar nerve				Sural	
	Motor		Sensory		Sensory	
	MCV (m/s)	CMAP (mV)	SCV (m/s)	SNAP ( $\mu$ V)	SCV (m/s)	SNAP ( $\mu$ V)
Admission	50.2	10.3	64.5	12.1	–	–
4 month	22.8	6.2	NE	NE	NE	NE

MCV: motor nerve conduction velocity, CMAP: compound muscle action potential, SCV: sensory nerve conduction velocity, SNAP: sensory nerve action potential, NE: not elicited, –: could not be enforced.



Fig. 1 Thoracic spine MR imaging.

Thoracic spine MR T<sub>1</sub> weighed image showing multiple low signal small foci in part of the vertebral bodies suggesting bone metastasis of the tumor (Sagittal, 1.5 T; TR 500 ms, TE 9.9 ms).

あり、バルンカテーテルを一旦抜去したが、失禁がいちじるしく再留置せざるをえなかった。発症2ヵ月後、四肢遠位部に手袋靴下型の感覚障害と筋力低下が出現し拡張増悪した。しびれ感に対してプレガバリン、ガバペンチンを投与したが無効であった。発症から4ヵ月後に再検したNCSでは、脱髄を示唆する伝導速度低下、伝導ブロックをみとめた (Table 1)。その後、免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) 400 mg/kg、5日間の投与を2回施行したが神経学的異常は改善しなかった。発症5ヵ月後、小結節様皮疹が顔面下部に出現し、生検によりT細胞性悪性リンパ腫と病理診断した (Fig. 2)。当時、四肢遠位しびれ感、倦怠感、口渴などを訴えた。神経学的には、瞳孔径は左右とも3.0 mm、対光輻射反射迅速、その他の

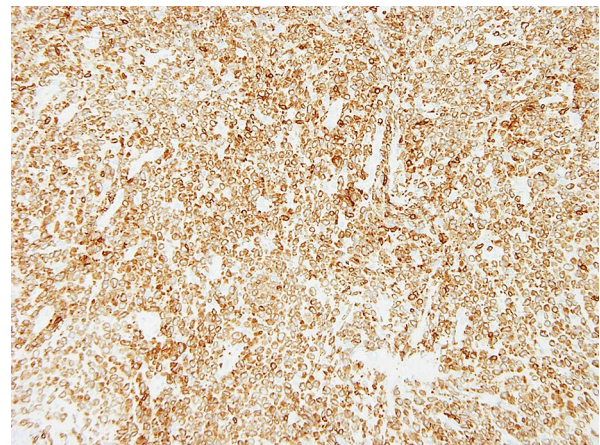


Fig. 2 Skin biopsy from the rash on the lower face.

An immunofluorescence analysis of the biopsied skin rash showing T-cell malignant lymphoma (positive for CD3) (magnification  $\times$  100).

脳神経に異常なし。運動系は、下肢優位、四肢に弛緩性麻痺があり、徒手筋力試験は、上肢は3から4、下肢は1から2であった。腱反射は全般に低下、バビンスキー徴候は両側陰性。感覚系は、下肢遠位優位、四肢に触・痛・振動・位置覚鈍麻をみとめた。昇圧薬の投与にもかかわらず起立性低血圧は依然として高度であった。緩下薬に抵抗する便秘のため摘便処置を受けており、排尿はバルンカテーテルを留置。口腔内や皮膚は顕著に乾燥をしていた。その半月後に死亡した。なお、患者は初診当初から一貫して治療や検査に対して拒否が強く、可能な範囲での非侵襲的な検索に限定された。

## 考 察

本例は感冒様症状に続く急性の自律神経不全症候が初発発症であった。病初期から血中LD、sIL-2Rの高値があり、腫瘍の骨転移を示唆する画像所見をみとめた。腫瘍の遠隔効果

による自律神経ニューロパチーを念頭に全身検索したが原発巣は不明であり、次いで四肢末梢に感覚運動性ニューロパチーが発現し拡大増悪、2 回施行したIVIg は有効ではなく、やがて T 細胞性悪性リンパ腫の病理診断がえられた。

急性発症の自律神経不全症候を主徴とする末梢神経障害は急性自律神経ニューロパチーと一括され、自律神経節もしくは自律神経節後線維の障害をきたす。ボツリヌス中毒など外因性の毒素、抗がん剤など代謝異常が原因になることは少なく、Guillain-Barré 症候群など免疫介在性の病態が多い<sup>3)4)</sup>。これらが純粹に自律神経障害をきたすことはまれであり、体性神経も侵されるが、自律神経不全症候のみを呈するものに自己免疫性自律神経節ガングリオノパチー (autoimmune autonomic ganglionopathy; AAG) がある。AAG は免疫介在性に自律神経節が障害される。誘因は明確でないことが多いが、感冒様症状が先行した症例や、PNS での症例が報告されている<sup>3)5)</sup>。

悪性腫瘍患者における末梢神経障害の機序として、腫瘍の直接浸潤、抗がん薬の副作用、代謝・栄養障害、あるいは PNS などが知られる。中でも PNS の頻度は、肺小細胞癌による Lambert-Eaton 症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome; LEMS) を除けば約 1% に満たない<sup>1)</sup>。また、PNS の臨床症候は多彩であるが、自律神経不全症候をきたすものは、肺小細胞癌や胸腺腫による AAG、肺小細胞癌による LEMS などが代表的である<sup>1)3)</sup>。自験例は、PNS としては非典型的な症状で、抗神経抗体も同定されていないが、発症から 2 年以内に腫瘍診断がえられている。PNS の診断ガイドラインによれば possible PNS に分類されることから<sup>6)</sup>、自律神経不全をふくめた一連の症候を悪性リンパ腫にともなう PNS と捉えることができる。

悪性リンパ腫にともなう PNS としての末梢神経障害は、感覚運動性ニューロパチーや慢性炎症性脱髄性多発神経炎が多い<sup>2)</sup>。自律神経不全症候の報告は、急性の起立性低血圧、便秘などを初発症候としたホジキン病の症例<sup>7)</sup>、Guillain-Barré 症候群の症状の一部として排尿障害をきたした B 細胞性悪性リンパ腫の症例<sup>8)</sup> などごく少数に過ぎないが、無症候性自律神経障害は非ホジキン病進行期で報告があり、腫瘍治療により検査所見の改善がえられる<sup>9)</sup>。病理学的には、ホジキン病で有髄線維の脱落、脱髄、軸索変性の頻度が高く、一方、非ホジキン病では悪性リンパ腫瘍の直接浸潤 (neurolymphomatosis) が多い<sup>10)</sup>。非ホジキン病で PNS の末梢神経障害を発症した症例の大半は B 細胞性であり<sup>2)</sup>、T 細胞性のものは非常に希少である。本例では測定していないが、自律神経ニューロパチーとの関連が指摘される抗自律神経節アセチルコリン受容体抗体が陽性であった PNS 78 症例の検討でも、悪性リンパ腫 3 症例は、すべて B 細胞性であった<sup>5)</sup>。

PNS の治療は、悪性腫瘍に対する治療のほか、副腎皮質ステロイド薬、IVIg、血液浄化療法などの免疫治療がある。現在のところ治療の適応や選択には一定の見解はなく、個々の臨床例により免疫治療を選択する必要がある<sup>11)</sup>。PNS 治療の根本が悪性腫瘍の除去であることはいままでの間もないが、腫瘍

診断に先行して神経症候をきたすことがあり、しばしばその症候は重篤である<sup>12)</sup>。したがって、非典型的な神経症候や免疫治療へ反応が乏しい症例に遭遇したばあいには、腫瘍検索を念頭に置くことが重要である。自律神経不全症候を呈した PNS の予後は明らかに悪い<sup>13)</sup>。T 細胞性悪性リンパ腫による PNS が自律神経不全を初発症候とすることがある。継続的かつ慎重な臨床経過観察ならびに積極的な診断努力をおこない、早期に基礎疾患を発見し、それに対する治療開始が肝要である。

本報告の要旨は、第 222 回日本内科学会東海地方会 (名古屋、2014 年 2 月 23 日) で発表した。

謝辞：種々御教授いただきました。村瀬卓平先生 (名古屋市)、永松正明先生 (甲府市) に感謝いたします。

※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) Rudnicki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the spinal cord, nerve, and muscle. *Muscle Nerve* 2000;23:1800-1818.
- 2) Briani C, Vitaliani R, Grisold W, et al. Spectrum of paraneoplastic disease associated with lymphoma. *Neurology* 2011; 76:705-710.
- 3) Low PA, Vernino S, Suarez G. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. *Muscle Nerve* 2003;27:646-661.
- 4) Winston N, Vernino S. Recent advances in autoimmune autonomic ganglionopathy. *Curr Opin Neurol* 2010;23:514-518.
- 5) McKeon A, Lennon VA, Lachance DH, et al. Ganglionic acetylcholine receptor autoantibody: oncological, neurological, and serological accompaniments. *Arch Neurol* 2009;66:735-741.
- 6) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-1140.
- 7) van Lieshout JJ, Wieling W, van Montfrans GA, et al. Acute dysautonomia associated with Hodgkin's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:830-832.
- 8) Polo-Romero FJ, Sánchez-Beteta P, Perona-Buendía P, et al. Guillain-Barré syndrome as first presentation of non-Hodgkin lymphoma. *Neurologia* 2012;27:511-513.
- 9) Turner ML, Boland OM, Parker AC, et al. Subclinical autonomic dysfunction in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1993;84:623-626.
- 10) Kelly JJ, Karcher DS. Lymphoma and peripheral neuropathy: a clinical review. *Muscle Nerve* 2005;31:301-313.
- 11) Sadeghian H, Vernino S. Progress in the management of paraneoplastic neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord* 2010;3:43-52.
- 12) Younes-Mhenni S, Janier MF, Cinotti L, et al. FDG-PET improves tumour detection in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *Brain* 2004;127:2331-2338.
- 13) Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol* 2010;67:330-335.



## Abstract

**Autonomic neuropathy as the first presentation of T-cell malignant lymphoma  
—a case report—**

Soutarou Taguchi, M.D.<sup>1,2)</sup>, Tomohiko Nakamura, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Takako Yamada, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>,  
Hiromu Takamido, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Manabu Doyu, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup> and Akira Takahashi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Tokai Central Hospital

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Aichi Medical University

A 61-year-old man noted flu-like symptoms. Not long afterwards, he felt constipation, nausea, and blackout when standing or sitting. His blood pressure was 110/70 mmHg in the supine position. On sitting blood pressure dropped to 73/34 mmHg. Heart rate increased from 65 to 78 beats per minutes. He did not have fever, edema, or skin rash. The remainder of the general medical examination was normal. A neurological examination revealed normal higher mental, and sensori-motor functions. The blood test revealed leukocytosis 7,320/ $\mu$ l, LD 1,426 IU/l, IL-2R 921 U/ml, and CRP 11.5 mg/dl. A whole body CT scan and cranial MR imaging showed no significant change. Thoracic spine MR imaging revealed multiple T<sub>1</sub> low signal small foci in part of the vertebral body suggesting bone metastasis of the tumor. The heart/mediastinum ratio of <sup>123</sup>I-*meta*-iodobenzylguanidine scintigraphy early imaging was 2.42. The nerve conduction study and electrocardiogram coefficient of variation of R-R intervals showed no abnormalities. Two months after the onset of symptoms, he was found to have glove-and-stocking-form muscle weakness and sensory impairment. The nerve conduction study performed four months after the onset revealed a decreased conduction velocity and conduction block suggesting demyelinated nerve. His neurological manifestations progressed subacutely, despite high-dose intravenous immunoglobulin therapy. Five months after the onset, a histopathological diagnosis of T-cell malignant lymphoma was made on a skin biopsy specimen from the facial rash. To summarise, the present case was a rare example of paraneoplastic autonomic neuropathy as the initial clinical feature in association with T-cell malignant lymphoma.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:29-32)

**Key words:** paraneoplastic neurological syndrome, malignant lymphoma, autonomic failure, autonomic neuropathy, sensori-motor neuropathy

---