

## 症例報告

# 非ホジキン悪性リンパ腫の経過中に、リンパ腫細胞の神経および血管への浸潤による進行性末梢神経障害を合併した一例

高橋 徹<sup>1)</sup>、縄田涼平<sup>1)</sup>、香月憲作<sup>1)</sup>、山田哲也<sup>1)</sup>、  
篠原健次<sup>1)</sup>、平田郁雄<sup>2)</sup>、亀井敏昭<sup>3)</sup>

山口県立中央病院 防府市大字大崎77 (〒747-8511)

血液内科<sup>1)</sup>

神経内科<sup>2)</sup>

病理科<sup>3)</sup>

**Key words** : 悪性リンパ腫、末梢神経障害、浸潤、神経、血管

### はじめに

悪性リンパ腫の臨床経過中3～5%の例に神経障害を伴うが、その原因としては、帯状疱疹ウイルス感染症、Guillain-Barré症候群、ピンクリスチンなどによる薬剤性神経障害、リンパ腫による脊髄、神経の圧迫、リンパ腫細胞の神経への直接浸潤、傍腫瘍性神経症候群、Crow-Fukase症候群、電解質異常、内分泌・代謝異常など多様であり<sup>1)</sup>、これらの原因の鑑別診断が困難である場合も多い。

我々は治療抵抗性の非ホジキン悪性リンパ腫の臨床経過中に進行する末梢神経障害を合併し、神経生検によりその原因としてリンパ腫細胞の神経への浸潤および血管の閉塞を認めた症例を経験したので報告する。

### 症 例

症例：57才、男性。

現病歴：1997年3月、左鎖骨部リンパ節の腫大を認め入院した。リンパ節生検にて非ホジキンリンパ腫、diffuse mixed cell type と診断された。免疫組織学的検査ではUCHL1 および MT1 は陽性であり、また

フローサイトメトリーでは CD2、CD3、CD4、HLA-DR 陽性細胞の増加を認め、T細胞性であった。CT検査により頸部、腋窩、縦隔にかけてリンパ節の腫大を認め臨床的進展度はⅢであった。CHOP (cyclophosphamide、hydroxydoxorubicin、vincristine、prednisolone)による化学療法を4コースを施行し完全寛解を得たが、治療途中よりピンクリスチン投与によると考えられる軽度的手指・足趾先端のしびれ感と味覚障害が出現した。8月に退院後、外来通院にて経過観察していたが、1998年1月頃より両下肢末梢に始まるしびれ感が上行性に進行、増悪し、2月には下肢の筋力低下による起立困難および歩行障害が出現したため3月に精査加療の目的にて入院した。

### 入院時現症

入院時現症：体温37.5℃。意識清明。貧血、黄疸は認めなかった。両側頸部、腋窩、および鎖骨部に径1～3cmのリンパ節腫大を認めた。肝臓は右季肋下に1cm触知した。神経学的所見では、脳神経には異常を認めず、両上下肢末梢のしびれ感、触覚、痛覚、振動覚の著明低下、筋力低下、筋萎縮、四肢腱反射の減弱～低下を認めた。Mononeuropathy multiplex と診断した。

	m/sec	3/6	4/17	5/28	9/17
正中神経 (右) MCV		44.9	30.5	34.5	22.6
正中神経 (右) SCV		49.3	45.1	43.7	45.4
脛骨神経 (左) MCV		24.1	not evoked	not evoked	not evoked
腓腹神経 (左) SCV		40.8	not evoked	not evoked	not evoked

表1：末梢神経伝導検査

### 入院時検査所見

末梢血液像には異常は認めなかった。生化学検査では、CRP 2.1 mg/dl、GOT 74 IU/l、GPT 110 IU/l、LDH 782 IU/l、 $\gamma$ -GTP 138 IU/l、ALP 609 IU/l と肝胆道系酵素の上昇を認めた。HTLV-1 抗体は陰性であった。血清可溶性 IL-2 受容体は8850 U/ml と高値であった。髄液所見は無色透明、蛋白、糖、Cl は正常、細胞数は正常であり、異型細胞の出現もなかった。末梢神経伝導検査(表1)では、脛骨神経のMCVの低下を認めた。

### 臨床経過

入院後も神経障害は進行性に増悪した。4月よりは脛骨神経、腓腹神経は刺激にて活動電位の誘発を認めず、また、正中神経のMCVの漸減を認めた。神経障害の原因として、内分泌学的異常、電解質異常、ビタミン欠乏などは調べた限りでは否定的であった。また、ビンクリスチン投与による影響もその後の投与はなく進行性の神経障害という点で否定的であった。CTにて傍大動脈部にリンパ節腫張を認めた。MRIでは頭蓋内病変や腫瘤による脊髄圧迫は認めなかった。頸部リンパ節生検にて初診時と同じ組織型のリンパ腫の再発を診断した。リンパ腫に対して cyclophosphamide、mitoxantrone、etoposide、prednisoloneによる化学療法を2コース施行した後、一旦は表在リンパ節腫脹は消失し、リンパ腫の腫瘍マーカーである可溶性IL-2レセプターは1000 U/ml台に低下し、神経障害も改善傾向を示した。2コース目の化学療法の終了後、IVHカテーテル挿入部位のMRSA起因右内頸静脈炎、鎮痛目的に投与したモルヒネ製剤によるせん妄の出現、汎血球減少の遷延などにより化学療法の継続は困難と考え、リハビリ

テーションによる神経障害の改善を一旦は目指した。しかし8月より神経障害は徐々に増悪し、可溶性IL-2レセプターも10000 U/mlと上昇した。しかしこの時点では表在リンパ節腫脹は認めず、また画像診断にてもリンパ腫の増悪は認められなかった。末梢神経障害は悪性リンパ腫に再燃に付随する傍腫瘍性神経症候群による症状とも考えられたため、9月に血清中の抗Yo抗体、抗Ri抗体、抗Hu抗体を測定したが、いずれも陰性であり否定的であった。なお遷延する神経障害の検索のため、10月に左腓腹神経の生検を行った。小型で核異型を伴うリンパ球の浸潤は神経線維束のみならず神経上膜、神経周膜にも認められた。神経線維束内への浸潤の強い部位では神経線維の萎縮性変化が認められた。異型リンパ球の浸潤はさらに血管系に認められ、血管内腔のリンパ球の集簇、器質化した血栓および血管周囲への浸潤も認められた(図1)。浸潤したリンパ球は免疫組織学的検査では初診時と同様にTリンパ球であった。12月には利尿剤投与に抵抗性の浮腫、胸水が出現した。血清Albは2.7 g/dlであった。血清IL-6は25.2 pg/ml(正常値<4.0 pg/ml)と上昇しており、血漿vascular endothelial growth factor(VEGF)は119 pg/ml(<38 pg/ml)と高値であった。M蛋白は陰性であった。1999年2月には全身に水疱と血痂を伴う皮疹が出現し急速に拡大した。DHAP(cytosine arabinoside、carboplatin、dexamethasone)による化学療法を行ったが神経障害は改善せず、骨髄抑制、帯状疱疹ウイルス感染症の増悪により2月下旬に死亡した。剖検所見では全身性帯状疱疹ウイルス感染症を認めた。悪性リンパ腫は治療後状態であり、リンパ節腫大およびリンパ腫の臓器浸潤は認めなかった。また腔水症も認めた。剖検時の末梢神経の検索は行わなかった。

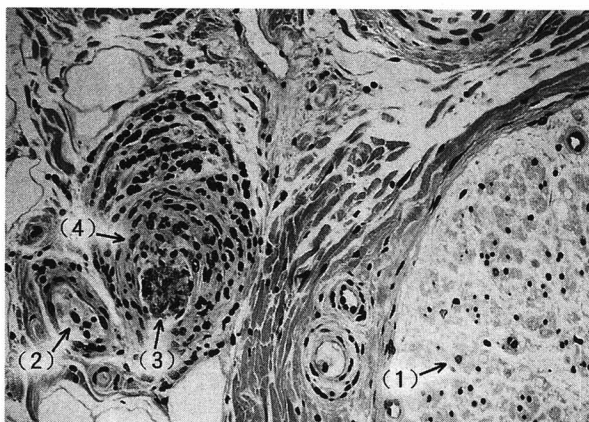


図1：腓腹神経生検の顕微鏡所見

小型で核異型を伴うリンパ球の神経線維束への浸潤および神経線維の萎縮性変化を認める(1)。異型リンパ球の浸潤はさらに血管にも及び、血管内腔の異型リンパ球の集簇(2)、器質化した血栓(3)および血管周囲(4)への浸潤が認められた。(H.E.染色、対物×20)

## 考 案

本症例では再入院前よりピンクリスチン投与による軽度の末梢神経障害が残存していたが、その後の投与歴はなく、これが進行性の神経障害の原因とは考えられなかった。また、この障害の発現時には帯状疱疹ウイルス感染症の合併はなかった。またリンパ腫による頭蓋内病変や脊髄圧迫は認めなかった。傍腫瘍性神経症候群においては、悪性腫瘍組織に対する抗体が神経組織の共通抗原あるいは交差抗原に対して反応するが<sup>2)</sup>、本症例では検索した限りのいずれの血清中の抗体も陰性であった。最後に検索した腓腹神経生検により、神経線維、血管およびそれらの周囲組織への異型リンパ球の浸潤が認められた。神経症状の増悪が可溶性 IL-2 レセプター値などのリンパ腫の増悪の指標の上昇にほぼ一致していた経過からも、リンパ腫細胞の神経、血管への直接浸潤が神経障害の原因と考えられた。

悪性リンパ腫の末梢神経への直接浸潤は稀でありその統計学的な頻度の報告はない<sup>1)</sup>。また通常の浸潤部位は神経根、神経節、神経叢および近位幹であり、遠位神経への浸潤は稀である<sup>3)</sup>。非ホジキンリンパ腫ではT細胞およびB細胞系腫瘍において神経浸潤の報告があるが、なかでも皮膚T細胞性リンパ腫<sup>1)</sup>、peripheral T細胞性リンパ腫<sup>4),5)</sup>、angioimmuno-

blastic lymphadenopathy (AIL) 様T細胞リンパ腫<sup>6)</sup>および成人T細胞性白血病<sup>7)</sup>などのT細胞性腫瘍においてその頻度が高い。一方ホジキンリンパ腫における神経浸潤の報告はない<sup>1)</sup>。

本症例の腓腹神経の生検では、リンパ腫細胞は神経組織への浸潤のみならず、血管内および血管周囲への浸潤の所見もみられることから、神経障害の発症の機序としてはリンパ腫細胞の神経組織への直接浸潤に加えて、微小循環障害も関与しているものと考えられた。同様なリンパ腫細胞による神経浸潤および血管閉塞性の病変の合併が、B細胞リンパ腫<sup>8)</sup>および peripheral T細胞リンパ腫<sup>4),5)</sup>などのT細胞系腫瘍において報告されている。また本症例では、再入院時の化学療法後は理学的検査および画像診断ではリンパ節腫脹、肝臓、脾臓などへのリンパ腫の進展は認めなかった。これらのリンパ腫細胞の神経、血管などへの選択的浸潤の機序は明らかではない。腫瘍細胞、神経、血管系に発現する接着因子などの反応が関与している可能性があるが、この事に関する報告はない。

本症例の臨床経過後半に胸水、腹水が著明になり、この際、炎症性サイトカインである IL-6 および血漿 VEGF の上昇を認めた。VEGF は血管内皮細胞の増殖による血管新生の促進とともに血管透過性亢進作用を有する。本症例では後者が作用したものと思われた。

## 結 語

非ホジキン悪性リンパ腫の経過中に進行性の末梢神経障害を合併した症例を経験した。その原因として神経線維束、血管内およびそれらの周囲組織へのリンパ腫細胞の浸潤が考えられた。

## 引用文献

- 1) Hughes R A C, Britton T, Richards M. Effects of lymphoma on the peripheral nervous system. *J Royal Soc Med* 1994; **87**: 526-530.
- 2) 酒井宏一郎. 傍腫瘍性神経症候群の免疫機序. *臨床免疫* 1997; **29**: 1198-1206.
- 3) Dyck PJ, Thomas PK et al.,(eds.) *Peripheral neuropathy associated with lymphomas, leukemias,*

- and polycythemia vera. W.B. Saunders, Philadelphia, p. 1591-1598.
- 4) Gherardi R, Gaurald P, Prost C, Rocha D, Imbert M, Andre C, Rochant H, Farcet JP. T-cell lymphoma revealed by a peripheral neuropathy. A report of two cases with an immunohistologic study on lymph node and nerve biopsies. *Cancer* 1986; **58**: 2710-2716.
  - 5) Zuber M, Gherardi R, Imbert M, Gauland P, Kuentz M, Poirier J. Peripheral neuropathy with distal nerve infiltration revealing a diffuse pleiomorphic malignant lymphoma. *J Neurol* 1987; **235**: 61-62.
  - 6) Sonobe M, Yasuda H, Okabe H, Terada M, Maeda K, Kawabata T, Kikkawa R. Neuropathy associated with angioimmunoblastic lymphadenopathy-like T-cell lymphoma. *Intern Med* 1998; **37**: 631-634.
  - 7) Kuroda Y, Nakata H, Kakigi R, Oda K, Shibasaki H, Nakashiro H. Human neurolymphomatosis by adult T-cell leukemia. *Neurology* 1989; **39**: 144-146.
  - 8) Vital C, Vital A, Julien J, Rivel J, de Mascarel A, Vergier B, Henry P, Barat M, Reiffers J, Broustet A. Peripheral neuropathies and lymphoma without monoclonal gammopathy: a new classification. *J Neurol* 1990; **237**: 177-185.

## Progressive Peripheral Neuropathy due to Infiltration of Lymphoma Cells into the Peripheral Nerves and Vessels in a Case of Non-Hodgkin's Malignant Lymphoma

Toru TAKAHASHI<sup>1)</sup>, Ryohei NAWATA<sup>1)</sup>, Kensaku KATSUKI<sup>1)</sup>, Tetsuya YAMADA<sup>1)</sup>, Kenji SHINOHARA<sup>1)</sup>, Ikuo HIRATA<sup>2)</sup> and Toshiaki KAMEI<sup>3)</sup>

*1)Division of Hematology,*

*2)Neurology*

*and 3)Pathology.*

*Yamaguchi Prefecture Central Hospital, Hofu, Yamaguchi, Japan*

### SUMMARY

A case of non-Hodgkin's malignant lymphoma with progressive peripheral neuropathy was presented. The biopsy of the sural nerve disclosed the infiltration of lymphoma cells into the nerve bundles, vessels and their surrounding tissues. The results indicated the rare infiltration pattern of lymphoma cells along the peripheral nerve system as well as plugging of vessels as a cause of peripheral neuropathy, although the molecular pathogenesis is unknown.