

主論文の要旨

**Clinicopathological features of neuropathy
associated with lymphoma**

〔 リンパ腫に関連したニューロパチーの臨床病理学的特徴 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 細胞情報医学専攻
脳神経病態制御学講座 神経内科学分野

(指導：祖父江 元 教授)

富田 稔

【目的】

リンパ腫では様々な神経障害が生じるが、末梢神経障害は主要な神経合併症の一つであり、リンパ腫全体の約 5%に認めると考えられている。リンパ腫細胞の末梢神経への直接浸潤 (neurolymphomatosis)、ギラン・バレー症候群や慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (CIDP) 類似の急性/慢性脱髄性ニューロパチー、血管炎性ニューロパチー、感覚性ニューロノパチー、M 蛋白血症に伴うニューロパチーなど、様々な病型の存在が知られているが、多数例での検討は少なく不明な点が多い。今回我々は本疾患 32 例の臨床病理学的特徴を検討したので報告する。

【対象及び方法】

対象は病的にリンパ腫と診断され、ニューロパチーを有する 32 例で、治療の副作用によるニューロパチーは除外した。末梢神経伝導検査 (NCS) は全例で施行、末梢神経病理所見は 21 例 (腓腹神経生検 20 例、剖検 5 例) で検討した。

【結果】

患者背景、検査所見を表 1 に示す。男性 21 例に対し女性は 11 例、発症年齢は 64.9 ± 13.1 歳で、B 細胞系が T 細胞系よりも有意に高かった (68.1 ± 11.1 対 51.0 ± 12.9 歳、 $P < 0.01$)。リンパ腫の種類は全例非ホジキンリンパ腫で、B 細胞系 26 例、T 細胞系は 6 例であり、びまん性大細胞型リンパ腫が 19 例で最も多かった。髄液検査では 28 例中 6 例で髄液細胞診陽性であった。Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) は 12 例に施行し、10 例で異常集積を認め、6 例は末梢神経に沿った異常集積を認めた。発症様式は急性 3 例、亜急性 13 例、慢性 16 例で、17 例はニューロパチーで初発し、後にリンパ腫と診断された。23 例は神経症候に部位差のある多発単神経炎型で、9 例は左右対称性の多発神経炎型であった。脳神経障害は 13 例、筋力低下、感覚障害は全例、自律神経障害は 1 例に認めた。NCS では多くの例で軸索変性所見に加え脱髄所見を頻繁に認め、32 例のうち 11 例 (うち 5 例は直接浸潤) は European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society の電気生理診断基準で definite CIDP の基準を満たした (表 2)。ステロイドパルス療法は 16 例中 12 例、免疫グロブリン大量療法は 16 例中 7 例、血漿交換は 2 例中 2 例に有効であった。化学療法は 21 例で施行され、うち 13 例は治療後に神経症候の改善を認めた (表 3)。

リンパ腫細胞の直接浸潤 (neurolymphomatosis) は 15 例で、うち 9 例は病的に直接浸潤が証明された。病理所見の特徴は、末梢神経近位部優位のリンパ腫細胞浸潤と (図 1A-E)、リンパ腫細胞の近傍にマクロファージの浸潤を伴わない脱髄を認め、浸潤部位より遠位に軸索変性を認めた (図 2C-F)。リンパ腫の浸潤部位は神経周膜下、神経内鞘が中心であった (図 2A-B)。6 例は FDG-PET で末梢神経に沿った異常集積を認め、直接浸潤と診断された。直接浸潤 15 例のうち 13 例は多発単神経炎型を呈し、12 例に自発痛を認めた。

一方、病変部に直接浸潤を伴わない傍腫瘍性ニューロパチーは 5 例で、3 例は CIDP タイプ、1 例は感覚性ニューロノパチー、1 例は血管炎性ニューロパチーであった。CIDP タイプの病理所見ではリンパ腫細胞の浸潤を伴わない脱髄所見を認めた。

分類不能であった 12 例中 10 例は多発単神経炎型で、臨床、電気生理検査所見の特徴は直接浸潤の例に類似した。2 例は急性の軸索変性性ニューロパチーを呈した。

【考察】

リンパ腫に関連したニューロパチーには様々な病型が存在するが、主にはリンパ腫の直接浸潤と傍腫瘍性ニューロパチーに大別される。既報告では直接浸潤と傍腫瘍性ニューロパチーの頻度は同程度で、直接浸潤は軸索変性、傍腫瘍性ニューロパチーは脱髄所見を呈するとされていたが、今回の検討では直接浸潤の例では電気生理検査、病理所見ともに軸索変性のみでなく脱髄所見を頻繁に認め、NCS では definite CIDP の診断基準を満たす例が 1/3 を占めた。直接浸潤では、リンパ腫の浸潤部位では脱髄が生じ、軸索変性は主に浸潤部位の遠位に二次性に生じると推察された。CIDP の脱髄機序にはマクロファージが関与していることが知られているが、直接浸潤の例では脱髄部位にマクロファージの浸潤は認めず、マクロファージを介さない脱髄機序が推察された。リンパ腫の浸潤は末梢神経近位部が中心であり、腓腹神経生検による遠位部の評価では直接浸潤を証明できない可能性があるが、FDG-PET は直接浸潤の診断において有用であると考えられた。直接浸潤の例では自発痛を認める例が多く、本疾患の特徴と考えられた。分類不能であった多発単神経炎型 10 例の臨床、電気生理所見の特徴は直接浸潤の例に類似しており、証明はできなかったものの直接浸潤の関与が推察された。直接浸潤は従来考えられていたよりも、本疾患において中心的な役割を果たしている可能性が示唆された。傍腫瘍性ニューロパチーは 5 例と少数であったが、そのなかでは CIDP タイプが 3 例を占めた。

【結語】

リンパ腫に関連したニューロパチーの病型は多様だが、その主体はリンパ腫の直接浸潤による neurolymphomatosis と考えられた。脱髄所見や免疫療法への反応性から本疾患は CIDP と診断される可能性があるが、CIDP の診断基準を満たすような脱髄性ニューロパチーであっても、特に痛みを訴える場合などは、リンパ腫の存在を検討する必要がある。