

症例報告

脱髄性末梢神経障害をきたし、ステロイド治療が奏効した 慢性 natural killer 細胞増多症の 67 歳女性例

佐野 宏徳¹⁾ 前田 敏彦¹⁾ 尾本 雅俊¹⁾ 小笠原淳一¹⁾
古賀 道明¹⁾ 川井 元晴¹⁾ 神田 隆^{1)*}

要旨：症例は 67 歳女性。3 ヶ月の経過で四肢筋力低下とじんじん感が進行した。四肢遠位優位の筋力低下、右正中・右脛骨神経領域の触・痛覚低下がみられた。末梢血中 natural killer (NK) 細胞の著明な増多と末梢神経伝導検査での脱髄所見があり、腓腹神経生検では有髄神経線維密度は保たれていたが神経束間で菲薄化した髄鞘をもつ神経線維密度に著明な差異が観察された。神経内鞘内に CD16 陽性リンパ球をみとめ慢性 NK 細胞増多症による脱髄性末梢神経障害と診断した。ステロイド治療で NK 細胞数は速やかに減少し、運動・感覚障害と電気生理学的脱髄所見が著明に改善した。病理組織所見と治療効果から神経内鞘内へ浸潤した NK 細胞が脱髄をきたす主要因と考えた。

(臨床神経 2017;57:573-578)

Key words：慢性 NK 細胞増多症, CD16, 脱髄性末梢神経障害

はじめに

慢性 natural killer (NK) 細胞増多症は、成熟 NK 細胞由来の腫瘍であるアグレッシブ NK 細胞白血病/リンパ腫 (aggressive NK-cell leukemia/lymphoma; ANKL) から、比較的予後良好な多クローン性のリンパ増殖性疾患として 2008 年に分離された非常にまれな疾患である¹⁾。(1) 6 ヶ月以上持続する末梢血中の成熟 NK 細胞増加症 (2,000/ μ l 以上)、(2) CD3⁻ CD16⁺ CD56⁺ の形質を有するリンパ球の増加、(3) ANKL ではないことで診断される。通常、経過が緩徐で長期にわたり無症候性のことが多く²⁾、極めてまれに末梢神経障害を生じることがあるが³⁾⁻⁷⁾、その病態は明らかにされていない。われわれは、NK 細胞が脱髄に関与したと考えられた、慢性 NK 細胞増多症による脱髄性末梢神経障害の 67 歳女性例を報告する。

症 例

症例：67 歳、女性

主訴：四肢の筋力低下とじんじん感

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：2011 年 8 月、右優位の両下肢筋力低下が出現し、9 月には杖歩行となった。10 月には右優位の両上肢の筋力低下が加わり、袖通しやボタン留めを含めた着衣が難しくスプーンを使用して食事するようになった。両手掌と両足趾に

じんじん感を自覚し、11 月上旬に当科入院となった。

入院時現症：身長 140 cm、体重 43 kg。血圧 142/92 mmHg、脈拍 92/分・整、体温 36.4°C、呼吸数 16/分であった。皮疹はなく表にリンパ節や肝脾は触知しなかった。神経学的には、意識清明で、脳神経に異常はなかった。運動系では握力が 2 kg/6 kg (右/左) と低下し、両上肢遠位筋の徒手筋力検査 (MMT) では手根伸筋群と屈筋群で右 4、左 5-、手内筋では 2、2 であった。下肢では近位筋の右側で 2~4-、左側で 4~5-、遠位筋の右側で 4、左側で 5 であり、特に腸腰筋では右 3-、左 5-、大腿屈筋群では右 2、左 4 と明らかな左右差をみとめた。腱反射は四肢で低下し、病的反射は陰性であった。感覚系では右正中神経領域と右脛骨神経領域の触痛覚低下をみとめた。下肢振動覚は外踝で右 5 秒、左 12 秒と右側で低下し、さらに位置覚が右下肢で低下していたが左下肢では正常であった。小脳系・自律神経系に異常はなかった。

検査所見：末梢血・血液生化学検査では白血球が $2.28 \times 10^4/\mu$ l (リンパ球 94%、好中球 0.5%) と著増しており、NK 細胞 (CD3⁻ CD16⁺ CD56⁺) が $1.95 \times 10^4/\mu$ l とリンパ球の 91% を占めていた。EBV DNA 量は 66 コピー/WBC 100×10^4 であり、NK 細胞の腫瘍性増殖はなかった。赤血球 $351 \times 10^4/\mu$ l、Hb 12.5 g/dl、血小板 $9.1 \times 10^4/\mu$ l で、赤沈 1 時間値が 108 mm と亢進していたが CRP は陰性であった。抗 HIV 抗体、抗 HTLV-1 抗体は陰性であった。骨髄検査は正常核型で染色体異常はなく、骨髄リンパ球の腫瘍性増殖はなかった。可溶性 IL-2 受容

*Corresponding author: 山口大学大学院医学系研究科神経内科学 [〒 755-8505 山口県宇部市南小串 1 丁目 1-1]

¹⁾ 山口大学大学院医学系研究科神経内科学

(Received May 30, 2017; Accepted July 24, 2017; Published online in J-STAGE on September 28, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001064

Table 1 Peripheral nerve conduction study on admission (before treatment).

MCS	Distal latency (msec)	CMAP amplitude Proximal/Distal (mV)	Conduction velocity (m/s)
Lt. Median	9.4	0.4/1.4	27
Rt. Median	NE	NE	NE
Lt. Ulnar	NE	NE	NE
Rt. Ulnar	4.5	0.3/0.8	33
Lt. Tibial	NE	NE	NE
Rt. Tibial	NE	NE	NE
SCS	Peak latency (msec)	SNAP amplitude (μ V)	Conduction velocity (m/s)
Lt. Median	NE	NE	NE
Rt. Median	NE	NE	NE
Lt. Ulnar	3.4	4	52
Rt. Ulnar	3.2	5	56
Lt. Sural	NE	NE	NE
Rt. Sural	NE	NE	NE

Nerve conduction study showed asymmetric demyelination in sensory and motor nerves.

MCS: motor conduction study; SCS: sensory conduction study; CMAP: compound muscle action potential; SNAP: sensory nerve action potential; NE: not evoked.

体は 906 U/ml (基準値 145~519 U/ml) であった。脳脊髄液検査では細胞数 1/ μ l (単核球 100%), 蛋白 27 mg/dl, 細胞診は class II であった。全身の造影 CT では傍大動脈周囲リンパ節の腫脹があり, 18 F FDG-PET では右頸部リンパ節 (SUVmax 3.58), 両腋下リンパ節 (SUVmax 2.21/1.85), 腹部大動脈周囲の後腹膜, 骨盤部背側に FDG 集積がみられた。運動神経伝導検査 (Table 1) では左正中・右尺骨神経の遠位潜時が著明に延長し, 伝導速度低下と複合筋活動電位 (compound muscle action potential; CMAP) 振幅の低下があり, 左正中神経の肘関節-手関節間に伝導ブロック (EFNS/PNS 2010 電気診断基準で probable conduction block) をみとめた。右正中神経・左尺骨・両脛骨神経は導出不能であった。感覚神経伝導検査では, 両尺骨神経で感覚神経活動電位 (sensory nerve action potential; SNAP) 振幅が低下し, 両正中・右腓腹神経の SNAP は導出不能であった。右腓腹神経生検のエボン包埋トルイジンブルー染色では, 有髄神経線維密度はいずれの神経束でもほぼ正常範囲内であり, ミエリン球などの軸索障害を示す所見はみられなかった。神経束ごとの病理像の著明な差異が特徴的で, 菲薄化した髄鞘をもつ線維と正常な有髄線維が混在する神経束 (Fig. 1a), 一様に菲薄化した髄鞘をもつ線維がみられる神経束 (Fig. 1b), ほぼ正常な有髄線維で占められた神経束 (Fig. 1c) が隣接して観察された。神経内鞘内には CD16 陽性リンパ球を少数みとめた (Fig. 1d)。ときほぐし標本では節性脱髄を含む脱髄所見を 11.7% にみとめた (Fig. 1e)。

入院後経過 (Fig. 2): 入院後も筋力低下が進行し, 握力が 2 kg/3 kg, MMT では上肢遠位筋で右側 4, 左側 4-, 手内筋では左右とも 2, 下肢近位筋では右側 2~3, 左側 3~4, 遠位筋では右側 2~3, 左側 3~5 で, 書字やスプーンの把持が不能となり自力歩行が困難となった。慢性 NK 細胞増多症によ

る脱髄性末梢神経障害と診断し, ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1 g/日, 3日間) 1クールに続いてプレドニゾロン 1 mg/kg/日の内服を開始した。ステロイドパルス療法を開始した翌日から四肢遠位部の筋力低下, 触・痛覚低下の速やかな改善がみられ, 治療開始 3 週間で握力 9 kg/12 kg, MMT では上肢遠位筋で左右とも 4, 手内筋では右側 2~3, 左側 3~4, 下肢近位筋では右側 3~4, 左側 4~4+, 遠位筋では右側 2~3, 左側 4~5 と左右差をみとめながら回復し, 書字やスプーンの把持が可能になり治療開始 1 ヶ月後には自力歩行が可能となった。末梢血 NK 細胞数はステロイドパルス療法後に治療前の約 30% と著減し, 治療開始 1 ヶ月後には 2,920/ μ l, 半年後には 1,100/ μ l に減少し, 赤沈は正常化した。治療開始 3 週間後の運動神経伝導検査では, 左正中・右尺骨神経の伝導ブロックは消失し, 遠位潜時延長と CMAP 振幅低下が改善した (Fig. 3)。感覚神経伝導検査では左正中神経と左腓腹神経で SNAP が導出されるようになった。入院 4 ヶ月後にリハビリテーション目的に転院した。2015 年 7 月現在, プレドニゾロン 10 mg/日の内服で再増悪なく自力歩行が可能となっている。

考 察

本例は 3 ヶ月の経過で左右非対称性の四肢筋力低下, 両手足のじんじん感が出現・進行し, 副腎皮質ステロイド薬が著効した 67 歳女性例である。慢性進行性の運動感覚障害を呈する多発性単神経障害であり, 末梢神経伝導検査で左正中神経・右尺骨神経に伝導ブロックを伴う脱髄所見がみられたことに加え神経内鞘内への NK 細胞の浸潤をみとめ, 末梢血中で増加していた NK 細胞には有意な EBV DNA が検出されなかつ

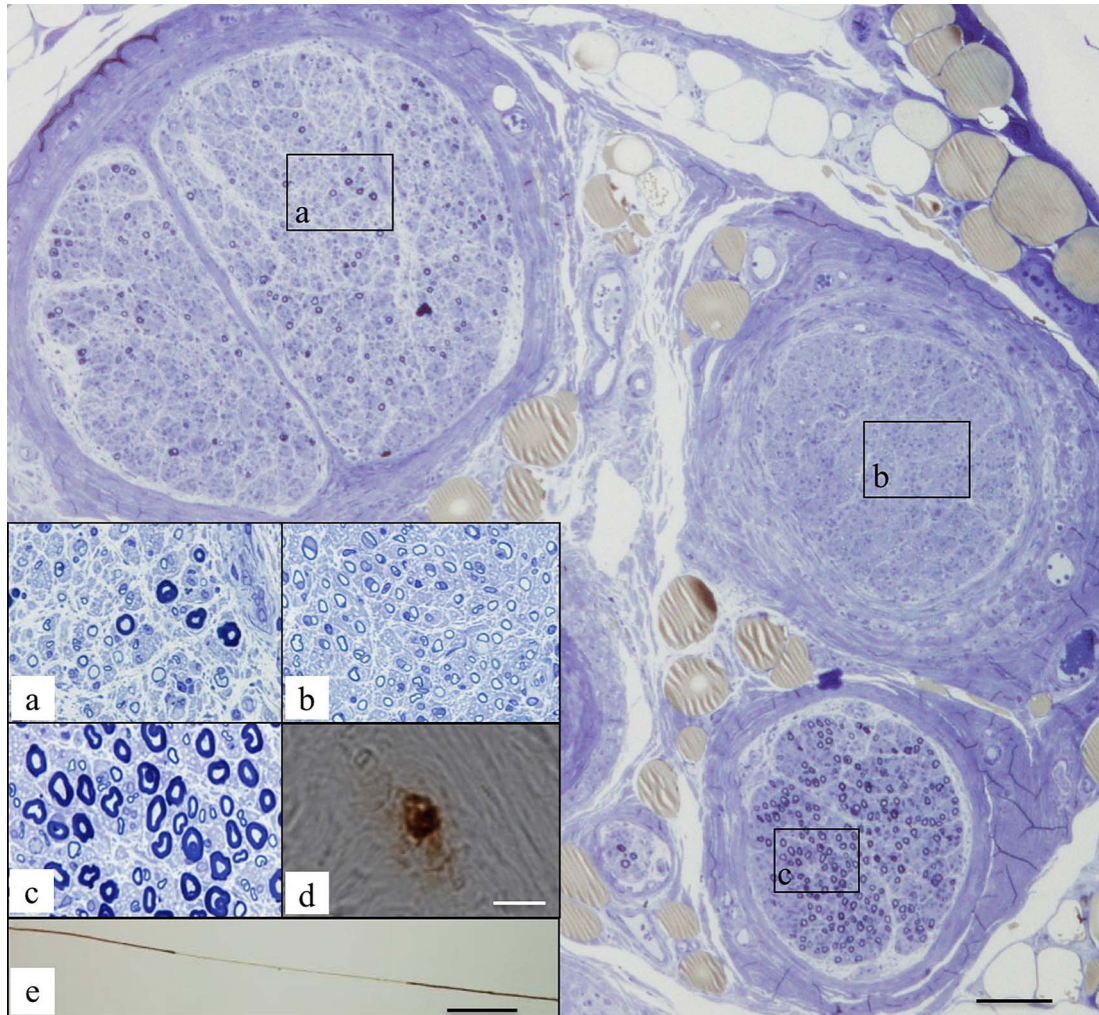


Fig. 1 Histopathological findings of the right sural nerve.

Toluidine blue-stained epon-embedded semithin (Scale bar = 100 μ m) showed prominent fascicle-to-fascicle differences (a–c). Fascicle a contained numerous thinly myelinated nerve fibers and scattered normal-appearing myelinated nerve fibers. In fascicle b, all myelinated fibers were uniformly thinly myelinated. In contrast, most of the myelinated nerve fibers appeared normal in fascicle c. The density of the myelinated nerve fibers was retained in each fascicle, and no evidence of active myelin breakdown was noted. Mild subperineurial edema was seen in each fascicle. d) Immunostaining using anti-CD16 antibody revealed the endoneurial infiltration of natural killer (NK) cell (white bar = 10 μ m). e) Teased fiber showed segmental demyelination.

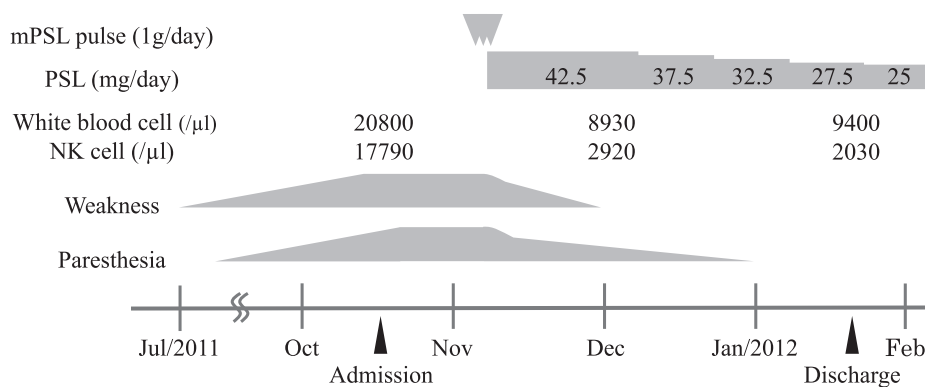


Fig. 2 Clinical course.

The patient developed progressive, asymmetric weakness and numbness in all four extremities in the course of a three-month period. Corticosteroid administration resulted in a rapid neurological, electrophysiological and hematological improvement. mPSL: methylprednisolone; PSL: prednisolone.

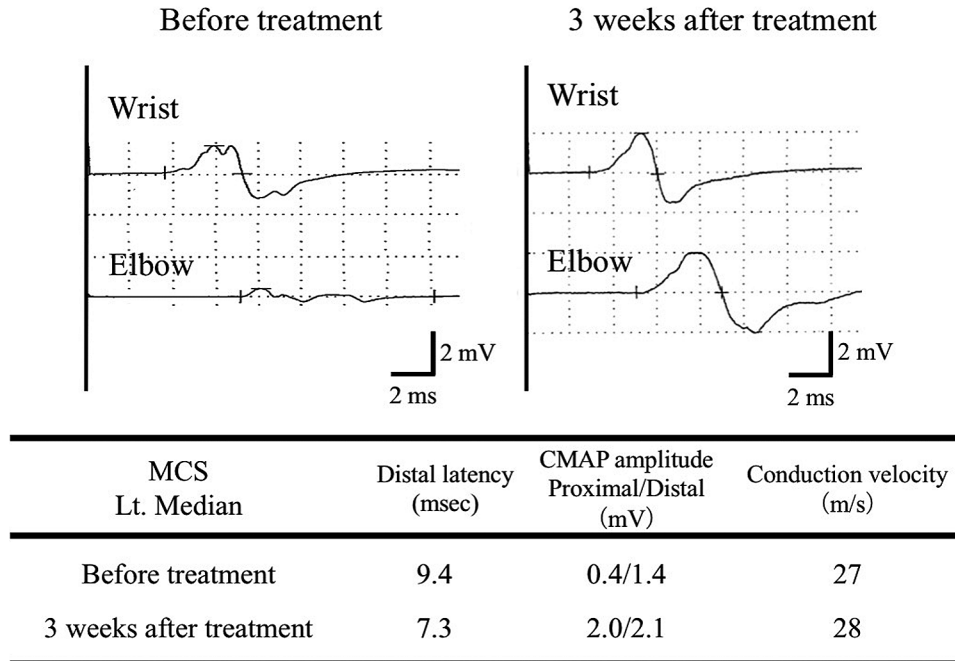


Fig. 3 Median nerve motor nerve conduction studies before and after prednisolone (PSL) treatment.

Motor conduction studies in the left median nerve showed a reduced velocity, a prolonged distal latency, an abnormal temporal dispersion and conduction block between the wrist and elbow before treatment. After PSL therapy, distal latency was shortened and conduction block disappeared.

たことから、慢性NK細胞増多症による脱髄性末梢神経障害と診断した。本例の特徴は、生検腓腹神経に有髄神経線維の著明な脱落やミエリン球などの活動性の軸索障害を示す所見がなく、隣接する神経束間で脱髄の程度に顕著な差異がみられたことと、副腎皮質ステロイド治療で極めて速やかに臨床症状が改善した点である。

慢性NK細胞増多症では、末梢血中に異常増加したNK細胞は成熟NK細胞由来であるとされており、EBウイルス感染がなく他臓器障害を生じることが少ないことが特徴である。そのため、通常緩徐な経過を辿り長期にわたり無症候性のことが多く、予後は良好であるとされている^{2,3)}。しかし、本例のように末梢神経障害をきたした慢性NK細胞増多症の報告はWHO分類で分離される以前の症例を含め少なくとも5例あり、決して稀ではない合併症と考えられる^{4)~7)}。これらの報告例の臨床的特徴は、数週間から数ヶ月の経過で上下肢の筋力低下、感覚障害を呈し、末梢神経伝導検査では5例中4例で伝導速度の低下やF波潜時の延長、時間的分散など脱髄性障害が示唆されている。また、腓腹神経生検を施行した4例中3例で神経束内へのNK細胞の浸潤をみとめていた。一方、本例のようにNK細胞の浸潤を証明し、隣接する神経束で脱髄の程度が全く異なる病理像を記載した報告はこれまでになく、NK細胞の浸潤の程度が神経束毎に異なることで多発性単神経障害を呈したことを反映する所見であると考えられた。

慢性NK細胞増多症が脱髄性末梢神経障害をきたす機序は

明らかではない。MurrayらはHNK-1糖鎖が髄鞘とNK細胞の共通抗原として想定されることから、HNK-1糖鎖に対する免疫応答を脱髄の機序として提唱している⁸⁾。また、Noguchiら⁴⁾は末梢神経障害をきたした慢性NK細胞増多症の70歳女性例に対し詳細な病理学的検討を行い、腓腹神経内のシュワン細胞の基底膜にNK細胞が接触する像を顕微鏡で確認し、神経内鞘内に浸潤したNK細胞自身が放出するパーフォリンなどの細胞傷害因子が近傍の髄鞘やシュワン細胞に直接的に傷害し脱髄をきたしたことが主要な病態であると考察している。しかし、シュワン細胞が再生し再髄鞘化が行われ非薄化した髄鞘をもつ有髄線維の伝導速度が回復するまでには数週間を要し⁹⁾、本例のように3ヶ月の経過後も拘わらず副腎皮質ステロイド薬投与翌日から回復傾向を呈した臨床経過は再髄鞘化では説明できない。

慢性NK細胞増多症でみられる成熟NK細胞には、直接的な細胞傷害活性¹⁰⁾¹¹⁾の他に、インターフェロン γ (IFN- γ)や腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor; TNF- α)などの炎症性サイトカインを産生することがもう一つの機能として挙げられ¹²⁾¹³⁾、これらのサイトカインは、脱髄性末梢神経障害に深く関わることが示唆されている¹⁴⁾¹⁵⁾。本例では、副腎皮質ステロイド薬によって神経束内に浸潤したNK細胞が減少し、NK細胞による機械的圧迫が解除されるとともに局所性に分泌された炎症性サイトカインが減少することで、治療開始からわずか数日以内に治療効果が発現したものと考えた。

慢性NK細胞増多症は一般的に血球減少や自己免疫関連疾

患を伴う例に治療介入され、副腎皮質ステロイド薬併用下でシクロホスファミドやメトトレキサートが投与され良好な治療効果を得ている³⁾。一方、末梢神経障害をきたしたNK細胞増多症の症例報告では^{4)~7)}、5例中副腎皮質ステロイド薬単剤投与が2例⁴⁾⁶⁾、シクロホスファミドと副腎皮質ステロイド薬の併用例が2例⁵⁾、メトトレキサートと副腎皮質ステロイド薬の併用例が1例⁷⁾であった。4例で治療効果がみられ、10日~1年の期間で感覚運動障害の改善とNK細胞数の減少をみとめている。特に、発症から治療介入までの期間が短い例では副腎皮質ステロイド薬単剤で効果が急速にみられており、この点からも発症初期の障害には液性因子が主体であることが考えられた。

本例の特徴は、進行する脱髄性多発性単神経障害を電気生理学的所見と病理所見で証明し、副腎皮質ステロイド薬単独できわめて速やかな治療反応性が得られた点である。慢性NK細胞増多症の発症機序や治療方針を考える上できわめて重要な症例と考えた。

本症例の概要は第92回日本神経学会中国四国地方会で発表した。

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

文 献

- Villamor N, Morice WG, Chan WC, et al. Chronic lymphoproliferative disorders of NK cells. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissue. 4th ed. Lyon: IARC; 2008. p. 274-275.
- Nash R, McSweeney P, Zambello R, et al. Clonal studies of CD3-lymphoproliferative disease of granular lymphocytes. *Blood* 1993;81:2363-2368.
- Pouillot E, Zambello R, Leblanc F, et al. Chronic natural killer lymphoproliferative disorders: characteristics of an international cohort of 70 patients. *Ann Oncol* 2014;25:2030-2035.
- Noguchi M, Yoshita M, Sakai K, et al. Peripheral neuropathy associated with chronic natural killer cell lymphocytosis. *J Neurol Sci* 2005;232:119-122.
- Leitenberg D, Eisen RN, Goldstein JM, et al. Natural killer cell lymphoproliferative disease associated with neuropathy. *Am J Med* 1995;99:99-101.
- de Boer R, Kiers L, Grigg A. Natural killer cell lymphoproliferative disease with combined peripheral and autonomic neuropathy. *J Clin Neurosci* 1999;6:61-63.
- 永関一裕, 大原慎司, 腰原啓史ら. 神経根障害を呈し、ステロイド治療が奏効した慢性NK細胞増多症の1例. *神経内科* 2011;74:299-303.
- Murray N, Steck AJ. Indication of a possible role in a demyelinating neuropathy for an antigen shared between myelin and NK cells. *Lancet* 1984;1:711-713.
- Baba M, Kashiwamura H, Takebe K, et al. Electrophysiological study of regeneration, from constricted nerve fibres. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1986;26:3-11.
- Herberman RB, Nunn ME, Lavrin DH. Natural cytotoxic reactivity of mouse lymphoid cells against syngeneic acid allogeneic tumors. I. Distribution of reactivity and specificity. *Int J Cancer* 1975;16:216-229.
- Herberman RB, Nunn ME, Holden HT, et al. Natural cytotoxic reactivity of mouse lymphoid cells against syngeneic and allogeneic tumors. II. Characterization of effector cells. *Int J Cancer* 1975;16:230-239.
- Handa K, Suzuki R, Matsui H, et al. Natural killer (NK) cells as a responder to interleukin 2 (IL-2). IL 2-induced interferon gamma production. *J Immunol* 1983;130:988-992.
- Ozaki A, Nagai A, Lee YB, et al. Expression of cytokines and cytokine receptors in human Schwann cells. *Neuroreport* 2008;19:31-35.
- Oka N, Akiguchi I, Kawasaki T, et al. Tumor necrosis factor-alpha in peripheral nerve lesions. *Acta Neuropathol* 1998;95:57-62.
- Freud AG, Caligiuri MA. Human natural killer cell development. *Immunol Rev* 2006;214:56-72.

Abstract**Steroid-responsive demyelinating peripheral neuropathy associated with chronic lymphoproliferative disorders of natural killer cells**

Hironori Sano, M.D.¹⁾, Toshihiko Maeda, M.D.¹⁾, Masatoshi Omoto, M.D.¹⁾, Jun-ichi Ogasawara, M.D.¹⁾,
Michiaki Koga, M.D.¹⁾, Motoharu Kawai, M.D.¹⁾ and Takashi Kanda, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

We herein report the findings of a 67-year-old woman with steroid-responsive multiple mononeuropathy associated with chronic natural killer (NK) cell lymphocytosis. The patient developed progressive, asymmetric weakness and numbness in all four extremities in the course of a three-month period. Nerve conduction studies revealed asymmetric demyelination in both the motor and sensory nerves, and a biopsy specimen of the sural nerve showed a conspicuous difference in the demyelination between the neighboring fascicles and the infiltration of NK cells in the endoneurium. We considered the multiple mononeuropathy in this patient to have been caused by NK cell infiltration in the endoneurium, and the observed asymmetry might have been due to differences in the NK cell intrusion among the fascicles. Corticosteroid administration resulted in a rapid neurological, electrophysiological and hematological improvement. The rapid clinical amelioration that was observed after corticosteroid therapy suggested that the neuropathy in this case had been mainly caused by the mechanical compression of the endoneurial NK cells or the inflammatory cytokines that had been released by them.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:573-578)

Key words: chronic lymphoproliferative disorders of natural killer cells, CD16, demyelinating peripheral neuropathy
