

症例報告

遅発性放射線障害により首下がり症を呈した ホジキンリンパ腫サバイバーの1例

階堂三砂子^{1)*} 湯浅 義人¹⁾ 池田 恢²⁾

要旨：症例は50歳、女性である。20歳時にホジキンリンパ腫（Hodgkin lymphoma; HL）に罹患し、化学療法および放射線治療（radiotherapy; RT）で完治した。36歳時より後頸部の筋力低下が出現し、首下がり症（dropped head syndrome; DHS）のため50歳時に当科を受診した。RT照射野に一致する白斑症および頸部筋群・頸～腰部傍脊柱筋の萎縮・筋力低下があり、針筋電図で傍脊柱筋に筋原性変化を認め放射線筋症と診断した。遅発性放射線障害によるDHSはRTの有名な合併症として知られ、本邦でも高齢者の咽頭癌・肺癌などで症例報告があるが、若年時にRTを受けたHLの報告はない。DHSはHLサバイバーの長期経過後に生じる種々の問題の一つとして、十分な認識と配慮が必要である。

（臨床神経 2018;58:308-313）

Key words：首下がり症、ホジキンリンパ腫、がんサバイバー、放射線治療、放射線筋症

はじめに

近年、悪性腫瘍に対する治療の進歩はめざましく、癌を生き抜いた「がんサバイバー」が増加している。ホジキンリンパ腫（Hodgkin lymphoma; HL）は治癒率が75%を超え¹⁾比較的前後予後がよいが、若年者の罹患が多いことからサバイバーにとっては長期間にわたり心血管系の合併症、二次性の発癌などが問題となる。特に放射線治療（radiotherapy; RT）による合併症は長期経過後に出現する場合があります。看過される可能性がある。マンテル照射（MT）をうけたHLサバイバーは数年から数十年後に照射野の頸部・肩甲部の筋萎縮・筋力低下を来すことが稀ではなく¹⁾、頸部伸展筋障害により頭部挙上困難を来す首下がり症（dropped head syndrome; DHS）は海外ではRTの有名な合併症²⁾として知られている。しかし、本邦では放射線障害に伴うDHSの報告は高齢者の咽頭癌²⁾³⁾、肺癌⁴⁾、および頸部悪性リンパ腫⁵⁾によるもののみで、若年時にRTを受けたHLサバイバーの報告はない。本稿ではHLサバイバーに遅発性放射線障害による進行性筋萎縮症が出現しDHSを呈しながら、筋ジストロフィーなどの筋疾患と診断されていた症例を提示する。

症 例

症例：50歳、女性

主訴：首下がり

既往歴：20歳時にHLを発症したが、化学療法およびRTを受け完治した。RT後の甲状腺機能低下症（補充療法を継続中）。30歳時より皮膚白斑が出現。

家族歴：類症なし、近親婚なし。

現病歴：36歳時に双生児を出産後、授乳を含め長時間うつむき姿勢をとっているうち、徐々に後頸部の筋力低下が出現した。症状は緩徐に進行し、頭部を挙げにくくなり、頭部前後屈時に後頸部～肩に疼痛を生じたため整形外科を数カ所受診したが、筋萎縮の指摘のみで診断がつかなかった。頭部挙上困難が著明となったため、49歳時にA大学病院へ紹介受診した。画像検査にて頸椎症によるものは否定的で、感覚障害はなく左右対称性の近位筋力低下、筋萎縮を認め、軽度高CK血症を認めたことから筋ジストロフィーなどの筋疾患が疑われた。診断が確定しても治療法がないということで終診となった。1年後、再評価を希望し当科を紹介受診した。

現症：身長163cm、体重73kg、血圧139/70mmHg、脈拍103/分、SpO₂98%、体温37.1°C、黄疸や貧血の所見なし。甲状腺触知せず。心音、呼吸音、腹部に異常なし。頸部から肩

*Corresponding author: 地方独立行政法人堺市立病院機構堺市立総合医療センター神経内科〔〒593-8304 大阪府堺市西区家原寺町1-1-1〕

¹⁾ 地方独立行政法人堺市立病院機構堺市立総合医療センター神経内科

²⁾ 地方独立行政法人堺市立病院機構堺市立総合医療センター放射線治療科

(Received February 20, 2018; Accepted April 4, 2018; Published online in J-STAGE on April 28, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001158

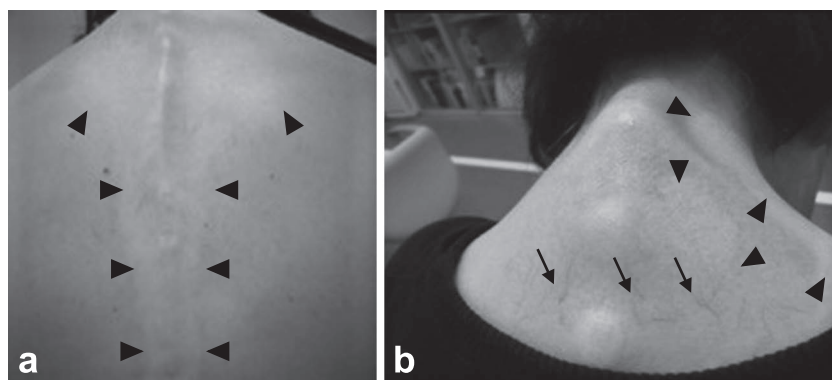


Fig. 1 The patient's skin changes and dropped head syndrome (DHS).

The patient's neck, shoulder, and back exhibit leukoderma, which were consistent with the area of the former radiotherapy (arrowheads; a, b). The skin exhibiting leukoderma is atrophic, and the capillaries are dilated (arrows; b). The patient presents DHS due to severe weakness of the neck extensor muscles.

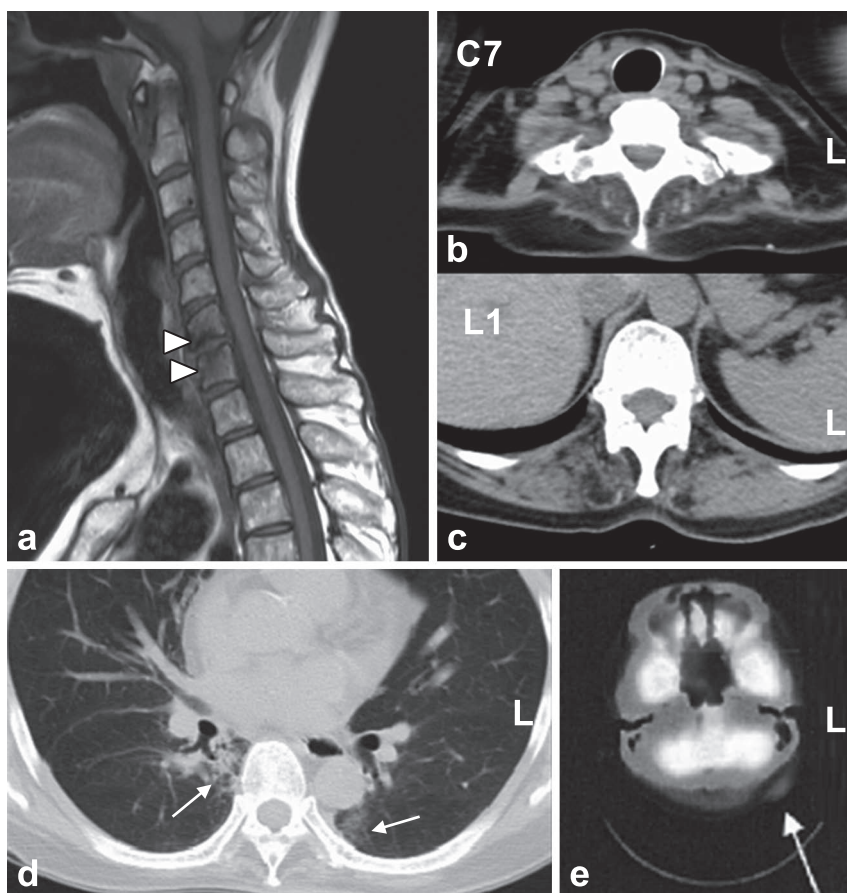


Fig. 2 The radiological image evaluations of the patient.

(a): The T₁-weighted MRI (1.5 tesla, repetition time = 514.4 ms, echo time = 16.0 ms, sagittal view) of the cervical lesion reveals mild cervical spondylosis and spinal canal stenosis. The C6 and C7 vertebral bodies are deformed and exhibit heterogeneous low intensity areas (white arrowheads). (b, c): The axial CT images indicate para-spinal muscular degeneration in the levels of C7 (b) and L1 (c). (d): The CT image indicates pulmonary fibrosis restricted in the para-spinal lesions (white arrows). (e): The positron emission tomography/CT image indicates abnormal focal uptake in the left occipital region. (L: left side)

と、体幹正中部に頸部から腰部まで縦帯状の色素脱失（白斑症）を認めた（Fig. 1a, b）。

神経学的所見：脳神経では胸鎖乳突筋軽度筋力低下（徒手筋力検査 MMT；右 3+/左 4-）の他は異常なし。白斑症の部位に一致して頸部筋群、頸部～腰部傍脊柱筋の萎縮、筋力低下を認め、DHS を呈していた（Fig. 1b）。背筋筋力は MMT4 レベルで、後頸筋群は右優位に著明な萎縮を認め MMT 2 レベルであった。一方、僧帽筋、四肢は三角筋を含め筋力正常（握力は右 30 kg, 左 29 kg）で筋萎縮も認めなかった。自立歩行であるが、頭部を後方へ反らし腰椎前弯の歩容を呈していた。頭頸部、四肢体幹に感覚障害なし。運動失調なし。腱反射は両上肢で軽度低下、両下肢正常、Babinski 反射は両側とも陰性。

検査所見：検尿異常なし。血液検査では CRP 0.05 mg/dl, 白血球数 4,830/ μ l, 貧血なし、血小板数および凝固系異常なし。ALT 23 IU/l, AST 29 IU/l, γ GTP 24 IU/l, LDH 287（基準値 124～226）U/l, CK 266（基準値 45～163）U/l, 電解質異常なし。腎機能正常。HbA1c-JDS 5.4%, 甲状腺機能正常。乳酸・ピルビン酸上昇なし。ACE, Ca は正常範囲。抗 HTLV-1 抗体陰性。抗核抗体・抗 SSA 抗体・抗 MPO 抗体・抗 PR3 抗体・抗 Jo-1 抗体・抗 TPO 抗体は陰性。KL-6 1,037（基準値 \leq 499）U/ml, SP-A・SP-D は正常範囲。腫瘍マーカー（AFP, SLX, CYFRA, CA125, IL2-R）に有意な上昇はなかった。

肺機能検査では % FVC75.3% (2.26 l), FEV1.0 82.30% と軽微な拘束性肺機能低下を認めた。頸部傍脊柱筋で実施した針筋電図では 0.1～0.2 mV, 4 msec 前後の筋活動電位が主体で干渉パターンは保持され、筋原性変化を認めた。線維自発電位は認めず、脱神経所見はなかった。

画像所見：脊椎 MRI では頸椎椎管狭窄症、変形性頸椎症・腰椎症を認めた。C6, 7 椎体は T₁ 強調像にて RT 後の変性を

を視わせる不均一な低信号を認めた（Fig. 2a）。MRI, CT ともに傍脊柱筋は著明な萎縮像を呈していた（Fig. 2b, c）。胸部 CT で両肺縦隔側優位に放射線肺線維症を示唆するすりガラス影、気管支拡張を認めた（Fig. 2d）。胸水はなく、病的リンパ節腫大はなかった。甲状腺は不明瞭であった。FDG-PET/CT では左後頭部皮膚に軽度の集積を伴う軟部影を認めた（Fig. 2e）。

経過：HL に関する情報収集のために、本人の了解のもと受療状況、RT の内容を 30 年前に治療を行った病院へ照会した。その結果、母指頭大の右鎖骨上リンパ節腫大で受診し生検等の精査で HL（stage IIA）と診断されたこと、MT で総計 45 Gy/30 回（右肺門には総計 36 Gy）および腹部傍大動脈リンパ節領域に総計 34.5 Gy/23 回の RT を受けたことが確認できた（Fig. 3, Table 1）。化学療法は cyclophosphamide, vincristine の 2 剤が適用されたと考えられるが、投与量は確認できなかった。照射範囲を推定できる白斑症があり、照射を受けた部位に局限した筋萎縮・筋力低下を認めたことから遅発性放射線障害による DHS と診断した。頸椎固定術など整形外科的な治療選択肢についても説明したが、家庭の事情で積極的な治療介入は希望されなかった。FDG-PET/CT で認めた左後頭部皮膚の集積像は本人も腫瘤を自覚しており、形成外科で径 40 mm 弱の有茎性基底細胞癌と診断され根治的な切除術を受けた。

考 察

HL に対する RT の長期的な合併症として頸部筋力低下・筋萎縮を来すことは 1998 年に Johansson らがすでに言及していたが⁶⁾、2003 年に Portlock が初めて筋原性の機序による DHS 症例を提示し⁷⁾、以後 HL サバイバーの DHS 症例が相次いで報告された。並行して他の悪性腫瘍に対する RT 後の頸部筋

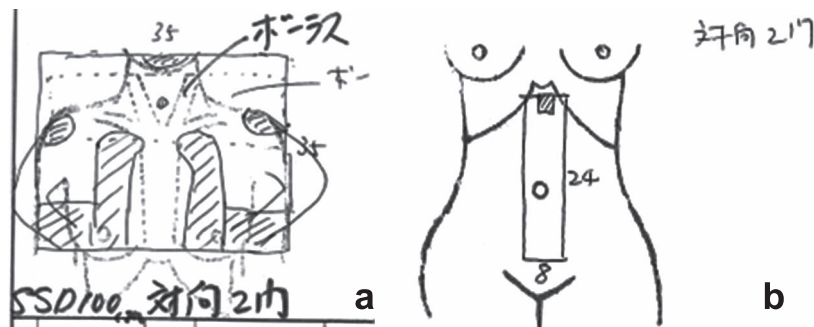


Fig. 3 Schematic diagram demonstrating the radiotherapeutic exposure.

(a): The radiotherapy protocol used for the cervicothoracic area: 10 MV X-ray, source-surface distance 100 cm, field size 35 × 35 cm, anteroposterior opposing portal 150 cGy per fraction, total 45 Gy/30 fractions. The reference point was placed at 8 cm depth from the skin surface. The larynx and both humeral heads were shielded, but not the spinal cord. (b): The radiotherapy protocol used for the abdominal area: 10 MV X-ray for the para-aortic lymph node region, an anteroposterior opposing portal irradiation to the area of 8 cm depth, with an irradiation field 24 × 8 cm, 150 cGy per fraction, 34.5 Gy/23 fractions in total. Although a lead block was placed at the upper part of the irradiation field to avoid overlap of irradiation of the spinal cord with the cervicothoracic irradiation field, no further shielding was provided to the spinal cord.

Table 1 The estimated absorbed dose of the cervicothoracic area.

Distance from the body surface	SSD relative ratio	Relative ratio to the standard point (8 cm)	Absorbed dose per day (cGy)	Estimated total dose (cGy)
5 cm	91.7	1.1210	168.15	5,040
8 cm	81.8	1.0000	150.00	4,500
11 cm	72.8	0.8900	133.50	4,005

According to the radiotherapy records, the absorbed doses were calculated using standard 10 MV X-ray table. On the mantle field, the cervical spine and muscles were the most affected by the irradiation to 5 cm depth. The total dose on the deep cervical area was estimated to be 5,040 cGy. The abdominal area was irradiated via anterior-posterior opposing portal irradiation, and the total dose was estimated to be about 35 Gy. Therefore the dose to the lumbar spine and muscles were less than that of cervical area.

SSD: source-surface distance.

力低下も多数報告され²⁾⁻⁵⁾50例を超えているが、そのうちHLが7割以上と大半を占める。

2012年にvan Leeuwen-Segarceanuら⁸⁾は81例のHLサバイバーを調査し、頸部筋力低下(DHS2例を含む)が31%に認められること、そのうちMTによるRT(MT-RT)受療者では85%に及ぶこと、治療後10年未満の症例はなく10年以上で経時的に発症率が増加することを報告した。しかし、本邦ではHLサバイバーのDHSの報告はなく、十分に留意されていない可能性がある。

HLに対するRT後のDHSの特徴は、MT-RTに多く、照射容量と経過時間に依存し⁹⁾、RT終了後長期経過後(多くは20年以上)に生じ、緩徐に進行する¹⁰⁾。頸部伸筋群の筋力低下を来す機序は、筋障害(radiation-induced myopathy; RIM¹¹⁾)の他、前角損傷による下位運動ニューロン障害・筋萎縮が想定されている¹²⁾¹³⁾。Furbyら⁹⁾はHLのRT後に生じた6例の頸部・肩甲部の筋萎縮症を報告し、その障害部位は筋、脊髄前角、腕神経叢・神経根など多様であること、照射内は筋障害が主で照射外は神経原性変化が主となると考察した。本例のDHSでは感覚障害はなく、照射範囲を超えた筋力低下もないため神経根障害や脊髄障害は否定的で、筋萎縮の分布および筋電図所見からRIMであると考えられた。RIMの病理変化ではネマリン小体を認めたとする報告³⁾⁷⁾¹⁴⁾が多く、lobulated fiber⁹⁾、ミトコンドリア異常¹¹⁾、壊死性変化¹¹⁾¹⁴⁾や炎症像¹⁴⁾など様々な所見が記されている。筋障害の機序については高容量の放射線照射により筋筋駆細胞の増殖が抑制されて再生が阻害されたり、筋内の毛細血管や静脈系への照射により血管内皮と血管平滑筋の機能が障害され微小循環障害を招くことが想定されている⁸⁾⁹⁾。また、二次的に増生した膠原線維も長期間をかけて組織を障害するとされる⁹⁾。併用される化学療法によりさらに組織へのRTの毒性が増強することも指摘されている¹⁵⁾。なお、本例では胸腰部傍脊柱筋にも萎縮像を認めているが(Fig. 2c)、RTに伴うcamptocormiaの報告も散見されており¹⁶⁾¹⁷⁾、今後腰曲がりの出現についても注意を要する。

RT後のDHSの有効な治療法は確立されておらず、対症療法としてネックカラー、リハビリテーション、ステロイド投与、外科療法などが試みられてきた^{5)8)18)~20)}。ネックカラー

は疼痛や疲労感を軽減するが¹⁹⁾、顎部の圧迫などで持続装着困難な例も多く、改良型のbaseball cap orthosisが開発されている²⁰⁾。一般的にリハビリテーションの効果は乏しいが¹⁵⁾²¹⁾、微小循環障害による筋障害の影響が大きい場合は、頸部筋の側副血行路を保つような筋力増強訓練が有効である可能性が示唆されている⁸⁾。ステロイド治療の有効性は示されていない^{14)~16)}。DHSに対する外科療法では椎体固定術で姿勢が矯正され歩行が改善した例が報告されている⁵⁾²¹⁾。

RTは日々進歩を遂げ、より低線量で選択性の高い照射が用いられるようになっていく。

HLの場合、近年では照射範囲はMTなどの拡大照射から腫瘍存在領域にのみ照射するinvolved site RT(ISRT)へ、線量は通常は30 Gyまでに抑えられるようになってきており²²⁾、本例のような遅発性放射線障害を生じる症例が今後減少していく可能性は大いに期待できる。頭頸部領域の不整形腫瘍に対しても放射線の形を合わせる三次元体照射や照射線量に強弱をつけたビームを複数用いる強度変調RTが用いられるようになり、正常組織への被曝を最低限にすることが可能となってきた。しかし、唾液腺、脳脊髄、骨、甲状腺、咽頭収縮筋、視神経、内耳などの重要臓器が保護される一方で、頸部伸筋群に高線量被曝部位(hot spot)が生じてしまい、早期にDHSが出現するリスクも指摘されている²⁾。そのため、遅発性DHSについて今後も慎重な経過観察を要するが、法的なカルテ保存期間は終診後5年間である。本例は幸い大学病院でHL治療を行ったため診療記録が追跡できたが、DHSのみならず様々な治療合併症が長期経過後に生じる可能性を踏まえて、がんサバイバーの治療歴をカルテ保存期間を超えて長期間追跡できるようなシステムの整備が望まれる。

がん診療は一般的に診断から治療終了までが中心であり、サバイバーに長期経過後生じる種々の問題に対する配慮は未だ十分とは言えない。RTをうけたHLを含むがんサバイバーには、長期の経過期間を経てDHSを含む筋萎縮・筋力低下が起こり得ることに留意する必要がある。

※著者全員に本論文に関連し、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) Ng AK, LaCasce AS, Nekhlyudov L, et al. Overview of the approach to the adult survivor of classical Hodgkin lymphoma. [Internet] Up to date. [cited 2018 Jan 5]. Available from: <https://www.uptodate.com/>.
- 2) Inaba K, Nakamura S, Okamoto H, et al. Early-onset dropped head syndrome after radiotherapy for head and neck cancer: dose constraints for neck extensor muscles. *J Radiat Res* 2016;57:169-173.
- 3) 迫田礼子, 米川 智, 上原 平ら. Radiation-induced myopathy による首下がりを呈し, 筋生検でネマリン小体を認めた 1 例 (会). *臨床神経* 2015;55:137.
- 4) Ochi N, Yamane H, Honda Y, et al. Dropped head syndrome following mantle radiation therapy. *Intern Med* 2016;55:421-422.
- 5) Hijikata Y, Takahashi Y, Kumamoto S, et al. A case of dropped head syndrome after radiotherapy for cervical malignant lymphoma. *Journal of Spine Research* 2016;7:129-132.
- 6) Johansson AS, Erlanson M, Lenner P, et al. Late side-effects are common after treatment of Hodgkin's disease. Muscular atrophy following radiotherapy is a neglected risk. *Lakartidningen* 1998;95:44-47. [Article in Swedish]
- 7) Portlock CS, Boland P, Hays AP, et al. Nemaline myopathy: a possible late complication of Hodgkin's disease therapy. *Hum Pathol* 2003;34:816-818.
- 8) van Leeuwen-Segarceanu EM, Dorresteijn LD, Pillen S, et al. Progressive muscle atrophy and weakness after treatment by mantle field radiotherapy in Hodgkin lymphoma survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:612-618.
- 9) Furby A, Béhin A, Lefaucheur JP, et al. Late appearance of dropped head syndrome after radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:101-104.
- 10) Grimm S, Chamberlain M. Hodgkin's lymphoma: A review of neurologic complications. *Adv Hematol* 2010;2011:624578.
- 11) Gohsh PS, Milone M. Clinical and laboratory findings of 21 patients with radiation-induced myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:152-158.
- 12) Rowin J, Cheng G, Lewis SL, et al. Late appearance of dropped head syndrome after radiotherapy for Hodgkin's disease. *Muscle Nerve* 2006;34:666-669.
- 13) Bhatia S, Miller RC, Lachance DL. Neck extensor muscle weakness (Dropped head syndrome) following radiotherapy. *Radiol Oncol* 2006;40:29-33.
- 14) Kogan A, Pushchinska G, Seidman R. Myopathy in post-radiation cervico-scapular syndrome. *Neurol Bull* 2011;3:25-32.
- 15) Luo JJ. Isolated head drop triggered by neck surgery following concomitant chemoradiotherapy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2008; 9:348-351.
- 16) Psimaras D, Maisonobe T, Delanian S, et al. Late onset radiation-induced camptocormia. *J Neurol* 2011;258:1723-1725.
- 17) Kelly L, Perju-Dumbrava LD, Thyagarajan D, et al. Delayed postirradiation camptocormia. *BMJ Case Reports* 2013;2013: bcr2013200083.
- 18) Smillie I, Ellul D, Townsley R, et al. Head drop syndrome secondary to multimodality treatments for head and neck cancer. *Laryngoscope* 2013;123:938-941.
- 19) O'Brein A, Gray T. Clinical manifestations of late-onset dropped head syndrome secondary to mantle field radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Anesth Pain Med* 2016;1:1-4.
- 20) Rahimizadeh A, Hamidifard M, Soheili A, et al. Dropped head syndrome, late complication of radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *WScJ* 2015;6:79-82.
- 21) Sharan A, Kaye D, Charles Malveaux WMS, et al. Dropped head syndrome: Etiology and management. *J Am Acad Orthop Surg* 2012;20:766-774.
- 22) Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:854-862.

Abstract**A survivor of Hodgkin lymphoma manifesting dropped head syndrome as a late-onset complication of radiotherapy: a case report**Misako Kaido, M.D., Ph.D.¹⁾, Yoshihito Yuasa, M.D.¹⁾ and Hiroshi Ikeda, M.D., Ph.D.²⁾¹⁾Department of Neurology, Sakai City Medical Center²⁾Department of Radiotherapy, Sakai City Medical Center

We report the case of a 50-year-old female survivor of Hodgkin lymphoma (HL), who developed dropped head syndrome (DHS). The patient was diagnosed with HL at 20 years of age, and underwent chemo-radiotherapy, which led to complete remission. Undergoing supplemental therapy for post-radiation hypothyroidism, she had twin babies. She noticed white stains on her neck at the age of 30, and the decolored area gradually expanded. Sixteen years after the radiotherapy (RT), her posterior neck muscle strength began to decline. She had to make considerable efforts to keep her neck straight, and came to experience a severe pain in the neck and shoulders. The patient visited our department due to DHS at the age of 50. She had leukoderma, muscle weakness, and muscle atrophy in the neck and para-spinal region, which were consistent with the area of RT. The strength was preserved in the other parts of the muscle, including the proximal upper limbs. Sensory nerve disorder was not detected. The serum creatine kinase level was slightly elevated. Cervical spine or cervical cord disease that can cause DHS was not detected by MRI examination. The MRI and CT images revealed marked atrophy in the posterior neck and para-spinal muscles. The electromyogram revealed myopathic changes, and the cause of her DHS was diagnosed as radiation-induced myopathy. DHS is a well-known late-onset radiation injury, and Japanese cases have been reported in elderly persons with laryngeal or lung cancer. However, there have been no Japanese case reports of radiation-induced DHS due to RT against HL in younger persons. The patient had visited several clinics and hospitals before she came to our hospital, but RT-induced DHS had been overlooked. Greater recognition and consideration is required for DHS as one of the various issues arising after long passage of HL survivors.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:308-313)

Key words: dropped head syndrome (DHS), Hodgkin lymphoma (HL), cancer survivor, radiotherapy (RT), radiation-induced myopathy (RIM)
