



切除困難な胸腺腫を伴う Morvan 症候群に化学療法が寄与した 1 例

野中 隆行¹⁾ 蛭子 育美¹⁾ 大橋 一慶¹⁾
 静川 裕彦^{1)*} 下濱 俊²⁾

要旨：51 歳男性。数ヶ月前からの夜間異常行動，起立性低血圧，全身のミオキミアを呈し入院した。既往歴に外科切除困難な再発胸腺腫があり，今回の入院の 4 年前に患者の希望で化学療法を中止し，腫瘍は増大していた。末梢神経症状，中枢神経症状，自律神経症状に加えて抗 voltage-gated potassium channel 複合体抗体陽性を認め，Morvan 症候群と診断した。胸腺腫への化学療法再開後，胸腺腫の縮小とともに Morvan 症候群は寛解し，化学療法中止後，胸腺腫の増大とともに Morvan 症候群が再発した。胸腺腫の病勢と Morvan 症候群との強い関連が示唆され，外科切除困難な胸腺腫を合併した Morvan 症候群には化学療法が有用な可能性がある。

(臨床神経 2022;62:615-620)

Key words：Morvan 症候群，胸腺腫，化学療法，抗 VGKC 複合体抗体，夜間異常行動

はじめに

Morvan 症候群は 1890 年にフランスの Augustin Marie Morvan によって初めて報告され¹⁾，末梢神経症状（ニューロミオトニア，疼痛など）および中枢神経症状（幻覚，妄想，不眠，健忘など），自律神経症状（多汗，頻脈，血圧異常，流涎など）を合併する稀な疾患で²⁾³⁾，多くの症例で血清中に抗 voltage-gated potassium channel (VGKC) 複合体抗が認められる⁴⁾。Morvan 症候群は抗 VGKC 複合体抗体に関連する広範囲な臨床スペクトラムの一つとされ，その他には Isaacs 症候群や辺縁系脳炎，特発性てんかんなどが含まれる⁵⁾⁶⁾。抗 VGKC 複合体抗体には，主に leucine-rich glioma inactivated protein 1 (LGI1) と contactin-associated protein 2 (Caspr2) を標的抗原にした抗体があり¹⁾，Morvan 症候群では抗 Caspr2 抗体陽性例が多くみられる一方で²⁾⁵⁾，抗 LGI1 抗体陽性例や両抗体陽性例も認められる²⁾。抗 Caspr2 抗体は胸腺腫や肺癌，S 状結腸癌，精巣癌，悪性リンパ腫などの腫瘍を合併し，傍腫瘍性神経症候群に関連するとされているが²⁾，腫瘍の病勢と Morvan 症候群との関連は明らかではない。今回我々は，切除困難な胸腺腫の病勢悪化に伴って発症および再発をした Morvan 症候群を経験した。本例の経過は年単位であり，胸腺腫の病勢と Morvan 症候群との関連性を考察するうえで重要な症例と考え報告する。

症 例

症例：51 歳，男性

主訴：夜間異常行動

既往歴：重症筋無力症（2012 年）。

家族歴：なし。

職業：そば屋の店主。

現病歴：2001 年に胸腺腫と診断され，胸腺腫摘出術を施行された。病理所見は WHO 分類 type B3 だった。2012 年，抗アセチルコリン受容体抗体陽性の全身型重症筋無力症の診断時に再発胸腺腫を指摘され，シスプラチン，ドキシソルビシン，シクロホスファミド，ビンクリスチンによる化学療法が導入された。2014 年に胸腺腫は径 43 mm 大まで縮小したが，化学療法の継続と仕事の両立が困難だったため，2015 年 3 月に中止された。2019 年 1 月中旬から夜間就寝中に患者の職業であるそば屋の模倣動作（そばの湯切りや客への挨拶）をしていることを家族に指摘されたが，患者自身は覚えていなかった。同年 1 月下旬，仕事と化学療法の両立が可能になったため，再発胸腺腫への化学療法が約 4 年ぶりに再開された。同年 3 月に起立後の失神が出現し，同年 4 月に顔面・四肢の不随意運動が出現したため，同年 7 月に精査目的で当科へ入院した。

入院時現症：身長 173 cm，体重 45.0 kg (BMI 15.0)。血圧 100/74 mmHg，脈拍 88/min 整，体温 36.0°C。SpO₂ 98% (室内気)。一般身体所見では，全身のるい瘦はみられたが，心肺

*Corresponding author: 札幌厚生病院脳神経内科 [〒 060-0033 北海道札幌市中央区北 3 条東 8 丁目 5 番地]

¹⁾ 札幌厚生病院脳神経内科

²⁾ 札幌医科大学神経内科学講座

(Received November 29, 2021; Accepted March 29, 2022; Published online in J-STAGE on July 22, 2022)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001729

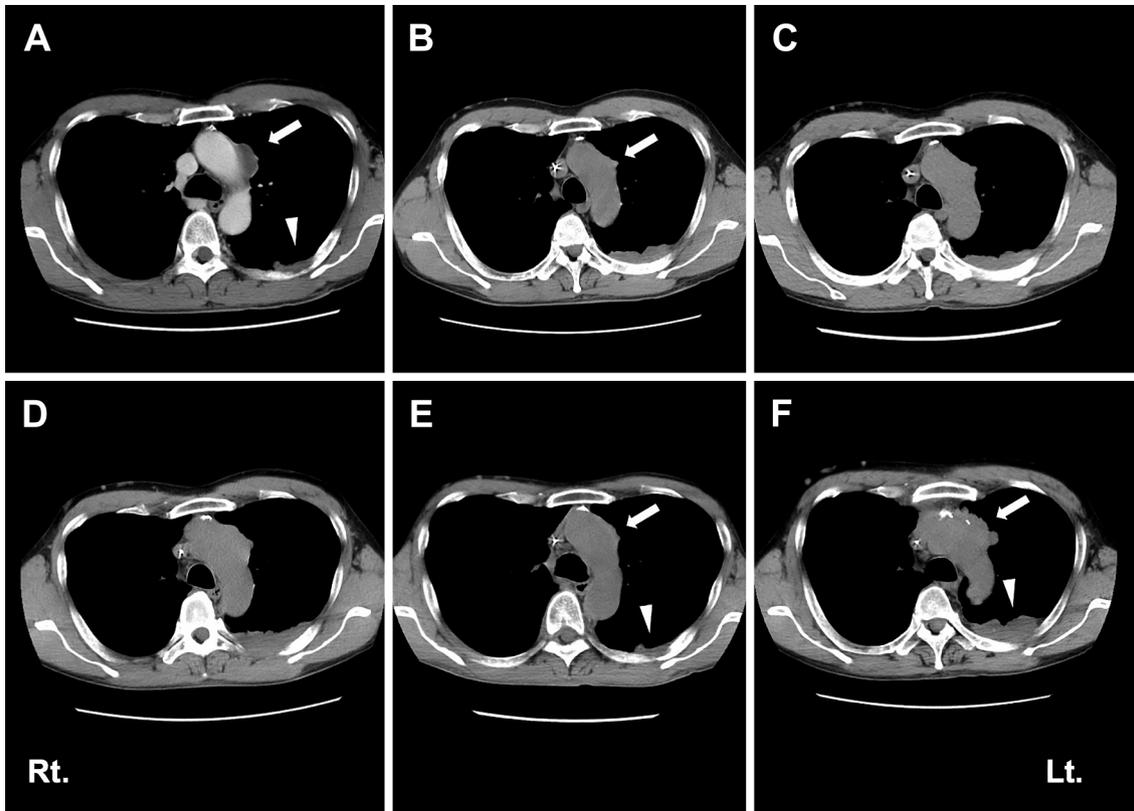


Fig. 1 Chest CT images of the patient.

A chest CT scan in 2012 before chemotherapy was started revealed a thymoma (arrow) and pleural dissemination (arrowhead) (A). In that year, chemotherapy was initiated. The thymoma had shrunken in size (arrow) in 2014 (B). Chemotherapy was discontinued in 2015, so that the lesions were enlarged in that year (C). The lesions were further enlarged in 2017 (D). Three months after resumption of chemotherapy, a chest CT scan showed shrinkage of the lesions (arrow and arrowhead) in 2019 (E). Chemotherapy was again discontinued. The lesions were again enlarged (arrow and arrowhead) in 2021 (F).

および腹部に異常所見を認めなかった。神経学的所見では、意識清明で、幻視はなく、脳神経に異常を認めなかった。運動系では四肢の徒手筋力テスト (MMT) で筋力低下はなく、四肢の筋トーンは正常だった。四肢にミオキミアや線維束性収縮、並びに、顔面・四肢にミオクロームスを認めた。指鼻指試験は正常だった。四肢の腱反射は減弱し、病的反射は陰性だった。感覚系では、表在覚および振動覚は正常で、異常知覚もなかった。運動で誘発される四肢の疼痛性筋痙攣を認めた。Schellong test は陽性だった。ウエクスラー記憶評価尺度・改訂版 (WMS-R) では言語性記憶 79, 視覚性記憶 92, 一般的記憶 80, 注意/集中力 66 だった (遅延再生は未施行だった)。

検査所見: 血液検査では、血算、凝固線溶系は正常で、血液生化学では肝機能、腎機能は正常だった。血中ナトリウム 124 mEq/l, 血漿浸透圧 246 mOsm/kg (基準値 285~295 mOsm/kg), バソプレシン 16.1 pg/ml (基準値 0.3~3.5 pg/ml), 尿浸透圧 556 mOsm/kg (基準値 50~1,400 mOsm/kg), 尿中ナトリウム 86 mEq/l, ACTH 52.1 pg/ml (基準値 7.2~63.3 pg/ml), コルチゾール 17.6 µg/dl (基準値 6.2~18 µg/dl) と低ナトリウム血症を伴う血漿浸透圧低下があったがバソプレシ

ンの抑制はみられず、尿中ナトリウムの排泄亢進もあることから SIADH の診断基準を満たす所見だった。各種自己抗体は、抗 LGI1 抗体陽性、抗 Caspr2 抗体陽性、抗アセチルコリン受容体抗体 0.7 nmol/l と陽性 (基準値 0.2 nmol/l 以下)、抗 GAD 抗体 31.9 U/ml (基準値 5 U/ml 未満) と陽性だった。傍腫瘍性神経症候群に関連する抗 amphiphysin 抗体、抗 CV2 抗体、抗 Ri 抗体、抗 Yo 抗体、抗 Hu 抗体、抗 SOX1 抗体、抗 zic4 抗体、抗 Tr 抗体、抗 PNMA2 抗体、抗 GAD65 抗体、抗 titin 抗体、抗 recoverin 抗体は全て陰性だった。髄液一般検査で異常なく、IgG index 0.64 だった。髄液中のミエリン塩基性蛋白、可溶性 IL-2R, IL-6 は正常で、HSV, VZV, HHV6 のいずれも陰性だった。頭部造影 MRI では側頭葉を含めて異常を認めなかった。胸部単純 CT では胸部大動脈に浸潤する再発胸腺腫と左胸膜播種病変を認めた。化学療法を中断した 2015 年以降は胸腺腫および胸膜播種病変は徐々に増大し 2017 年には腫瘤径 67 mm 大に増大していたが (Fig. 1D), 2019 年 1 月の化学療法再開から 3 ヶ月後の CT では胸腺腫は径 49 mm 大に縮小していた (Fig. 1E)。針筋電図では右上腕二頭筋、右第一背側骨間筋、右前脛骨筋に安静時で同じ運動単位電位の反復発火があり、ミオキミア放電を認めた (Fig.

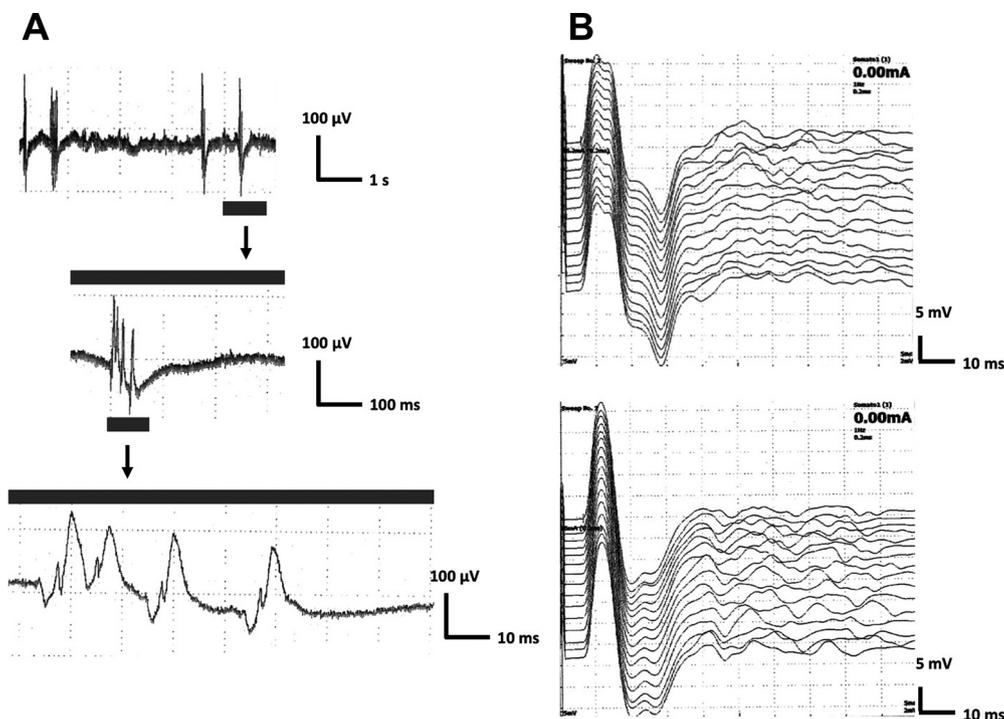


Fig. 2 Needle electromyography and nerve conduction study of the patient.

(A) Needle electromyography of the right biceps brachii. Grouped and spontaneous repetitive motor unit potential-like waves were recorded at rest, which were consistent with myokymic discharges. (B) Nerve conduction study of the right ulnar nerve (upper figure) and right tibial nerve (lower figure). After-discharges were seen immediately after the compound muscle action potentials, suggesting stimulus-induced repetitive discharge (SIRD). These findings were compatible with peripheral nerve hyperexcitability.

2A). 神経伝導検査では右正中神経, 右尺骨神経, 右脛骨神経の M 波に続く誘発後反復放電を認めた (Fig. 2B). 複合筋活動電位, 神経伝導速度, 感覚神経活動電位は正常だった. 脳波では優位律動は周波数が 9 Hz 前後, 振幅が 20~30 µV の α 波を認めたが, 明らかでないかん性放電はなかった. 123 I-ioflupane SPECT では線条体の ioflupane 集積低下を認めなかった.

経過: ミオキミア等の末梢運動神経の過興奮, 自律神経障害, 中枢神経症状の一症状である夜間異常行動の他に, 血液検査で抗 LGI1 抗体陽性, 抗 Caspr2 抗体陽性を認めたことから, Morvan 症候群と診断した. 重症筋無力症に対して内服していたプレドニゾン 4 mg/day は入院後も継続した. 免疫グロブリン大量静注療法 (intravenous immunoglobulin, 以下IVIg と略記) (0.4 g/kg/day 5 日間) を施行後, 夜間の異常行動, 並びに, 顔面・四肢体幹のミオクロウスの改善を認めた. 記憶障害は WMS-R で言語性記憶が 79 から 110, 視覚性記憶が 92 から 102, 一般的記憶が 80 から 109, 注意/集中力が 66 から 107 に速やかに改善した (遅延再生は治療前後で未評価だった). 退院後, 起立性低血圧は緩徐に改善し, 2019 年 12 月に消退した. 胸腺腫に対するシスプラチン, ドキソルビシン, シクロホスファミド, ビンクリスチンを継続していたが, 化学療法と仕事との両立が再び困難になったため, 2019 年 12 月より化学療法を再度中止した. 2021 年 3 月に夜間異常行動が再燃して同月下旬に当科へ再入院した. 胸部 CT

で胸腺腫は 64 mm 大まで増大していた (Fig. 1F). IVIg の施行後, 夜間異常行動は消失し, 4 月上旬から化学療法を再開した (Fig. 3).

なお, 本邦では Morvan 症候群に対する IVIg の保険適応はない. 有効性に関して学術的根拠がある, または, 既に広く使用されている保険外使用については当院規則では倫理委員会の承認は必ずしも必要ではない. 当科主任部長の責任で十分な説明を行い患者本人の同意を得たうえで IVIg を施行した.

考 察

Morvan 症候群では抗 LGI1 抗体と抗 Caspr2 抗体が主に同定されているが⁵⁾⁷⁾, 抗体ごとに臨床病型の違いが指摘されている²⁾. 抗 Caspr2 抗体は腫瘍および重症筋無力症の合併やニューロミオトニアおよび疼痛と関連し²⁾⁸⁾, 抗 LGI1 抗体では痙攣, fascicobrachial dystonic seizure およびミオクロウス, せん妄, SIADH との関連が示される²⁾⁵⁾⁹⁾¹⁰⁾. 本例は抗 Caspr2 抗体および抗 LGI1 抗体の両抗体陽性の Morvan 症候群であり, 抗 LGI1 抗体陽性例でみられるミオクロウス, SIADH を伴い, 抗 Caspr2 抗体陽性例でみられる重症筋無力症や胸腺腫を合併していた. 重症筋無力症と胸腺腫の増大に関して, プレドニゾンの増量を要するような重症筋無力症の明らかな悪化は本例ではみられなかった.

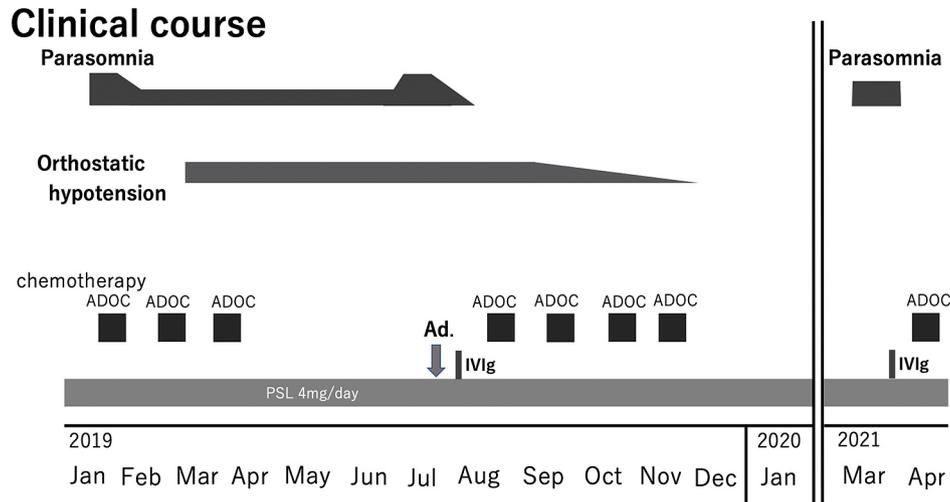


Fig. 3 Clinical course.

Six months prior to admission, the patient started to have parasomnia. Two weeks later, he resumed chemotherapy for thymoma after discontinuation for four years. Two months after parasomnia manifested, he started having orthostatic hypotension. Three months later, he was admitted to our hospital. After admission, he continued to take prednisolone 4 mg per day for myasthenia gravis. After the diagnosis of Morvan syndrome, he underwent a single course of high-dose IVIg therapy and resumed chemotherapy for thymoma. Myokymia in his face, trunk and extremities were resolved rapidly. In addition, parasomnia, short-term memory impairment and orthostatic hypotension improved. After hospital discharge, he continued chemotherapy, and Morvan syndrome did not recur for over a year. Thereafter, chemotherapy was discontinued according to the patient's decision, and CT scan showed gradual enlargement of thymoma followed by recurrence of Morvan syndrome. Ad: admission, ADOc: chemotherapy with adriamycin, cisplatin, vincristine and cyclophosphamide, IVIg: intravenous immunoglobulin, PSL: prednisolone.

本例は夜間異常行動で発症した Morvan 症候群だった。Morvan 症候群の中樞神経障害の一つである睡眠障害には agrypnia excitata という概念がある。運動および自律神経の過活動状態を伴う持続的な不眠とされ、agrypnia は不眠、excitata は身体動作や自律神経活動の過活動状態を意味する¹¹⁾。Morvan 症候群の agrypnia excitata は、実在しない物体の操作などの日常生活動作の模倣や飲食動作を呈する夢幻様昏迷で、Morvan 症候群の多様な症候の中で先行する場合がある¹²⁾。本例も患者の職業がそば屋であることから、日常生活動作のそばの湯切りの模倣動作がみられ、末梢神経障害や自律神経障害の発現よりも先行した。Morvan 症候群では胸腺腫合併例がみられるため、胸腺腫患者に夢幻様昏迷が出現した場合には Morvan 症候群を鑑別疾患に考慮することは有用であるかもしれない。

胸腺腫を合併した Morvan 症候群では、胸腺腫摘出後に症状が改善した報告例¹³⁾や悪化した症例が報告され¹⁴⁾¹⁵⁾、胸腺腫摘出と Morvan 症候群の予後に関する報告が散見される。一方で、切除困難な胸腺腫を合併した Morvan 症候群の予後についてはよくわかっていない。胸腺腫と Morvan 症候群の経過が年単位であった本例は、切除困難な胸腺腫の病勢と Morvan 症候群との関連性を考察するうえで重要な症例だった。

本例は胸腺腫の増大に伴って Morvan 症候群を発症し、化学療法の再開で胸腺腫の縮小がみられたにもかかわらず症状は悪化した。既報告にある胸腺腫切除後に Morvan 症候群を

発症・増悪した症例では、その原因として胸腺腫に内在する抗 Caspr2 抗体の血中への流出が指摘されており¹⁴⁾¹⁵⁾、本例でも化学療法による胸腺組織破壊で標的抗体が流出した可能性が考えられた。Morvan 症候群の寛解後、化学療法の継続中は寛解を維持したが、化学療法の再中止後に胸腺腫の増大を伴って再発した。胸腺腫の病勢と Morvan 症候群の発症・再発には強い関連が示唆される経過であり、また、化学療法が寛解維持に寄与した可能性が考えられた。一般的には Morvan 症候群の治療はステロイドや IVIg、血漿交換療法などの免疫療法であるが²⁹⁾、腫瘍合併例では治療効果が乏しいとされる²⁾。免疫療法のみで効果不十分の腫瘍合併例では、外科切除と化学療法による治療が Morvan 症候群に有用との報告もある¹⁶⁾。本例は切除困難な胸腺腫だったため、腫瘍に対する治療は化学療法のみだったが、化学療法単独でも Morvan 症候群の寛解維持に有用な可能性が考えられた。

本例の経過から胸腺腫の病勢と Morvan 症候群の発症・再発に強い関連が示唆された。胸腺腫合併例では腫瘍に対する治療が有用であるが、外科切除が困難な場合には化学療法のみでも Morvan 症候群の治療に寄与する可能性がある。

本報告の要旨は、第 106 回日本神経学会北海道地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※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) Walusinski O, Honnorat J. Augustin Morvan (1819-1897), a little-known rural physician and neurologist. *Rev Neurol (Paris)* 2013;169:2-8.
- 2) Irani SR, Pettingill P, Kleopa K, et al. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. *ANN Neurol* 2012;72:241-255.
- 3) Plantone D, Renna R, Koudriavtseva T. Neurological diseases associated with autoantibodies targeting the voltage-gated potassium channel complex: immunobiology and clinical characteristics. *Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3:69-78.
- 4) Liguori R, Vincent A, Clover L, et al. Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain* 2001;124:2417-2426.
- 5) Irani SR, Alexander S, Watersetal P, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuro-myotonia. *Brain* 2010;133:2734-2748.
- 6) Irani SR, Gelfand J, Al-Diwani A, et al. Cell-surface central nervous system autoantibodies: clinical relevance and emerging paradigms. *ANN Neurol* 2014;76:168-184.
- 7) Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010;9:776-785.
- 8) Lancaster E, Huijbers M, Bar V, et al. Investigations of Caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *ANN Neurol* 2011;69:303-311.
- 9) Binks SN, Klein C, Waters P, et al. LGI1, CASPR2 and related antibodies: a molecular evolution of the phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:526-534.
- 10) Klein C, Lennon V, Aston P, et al. Insights from LGI1 and CASPR2 potassium channel complex autoantibody subtyping. *JAMA Neurol* 2013;70:229-234.
- 11) Lugaresi E, Provini F. Agrypnia excitata: clinical features and pathophysiological implications. *Sleep Med Rev* 2001;5:313-322.
- 12) Provini F, Marconi S, Amadori M, et al. Morvan chorea and agrypnia excitata: when video- polysomnographic recording guides the diagnosis. *Sleep Med* 2011;12:1041-1043.
- 13) Abou-Zeid E, Boursoulian LJ, Metzger WS, et al. Morvan syndrome: a case report and review of the literature. *J Clin Neuromuscul Dis* 2012;13:214-227.
- 14) Maskery M, Chhetri S, Dayanandan R, et al. Morvan syndrome: a case report with patient narrative and video. *Neurohospitalist* 2016;6:32-35.
- 15) Cottrell DA, Blackmore KJ, Fawcett PR, et al. Sub-acute presentation of Morvan's syndrome after thymectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1504-1505.
- 16) Van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology* 2016;87:521-528.

Abstract**Morvan syndrome associated with unresectable thymoma responsive to chemotherapy: a case report**

Takayuki Nonaka, M.D.¹⁾, Ikumi Ebisu, M.D.¹⁾, Ikkei Ohashi, M.D.¹⁾,
Hirohiko Shizukawa, M.D.¹⁾ and Shun Shimohama, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾ Department of Neurology, Sapporo-Kosei General Hospital

²⁾ Department of Neurology, Sapporo Medical University School of Medicine

A 51-year-old Japanese man presenting with a several-month history of parasomnia, orthostatic hypotension and generalized myokymia was admitted to our hospital. He had a past medical history of unresectable recurrent thymoma, but chemotherapy for thymoma was discontinued according to the patient's decision four years before this hospitalization, and the thymoma had enlarged. He exhibited symptoms of the peripheral nervous system (myokymia), central nervous system (parasomnia, short-term memory impairment), and autonomic nervous system (orthostatic hypotension), and his serum was positive for voltage-gated potassium channel (VGKC)-complex antibodies. Based on the above findings, Morvan syndrome was diagnosed. Resumption of chemotherapy for thymoma resulted in shrinkage of the thymoma accompanied by remission of Morvan syndrome. Subsequently, discontinuation of chemotherapy led to aggravation of thymoma with recurrence of Morvan syndrome. This clinical course suggests a strong correlation between the disease activity of thymoma and Morvan syndrome. In the present case of Morvan syndrome associated with unresectable thymoma, chemotherapy contributed to the remission of Morvan syndrome. Our patient suggests a possibility that chemotherapy for thymoma is a useful treatment for Morvan syndrome.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2022;62:615-620)

Key words: Morvan syndrome, thymoma, chemotherapy, voltage-gated potassium channel (VGKC)-complex antibodies, parasomnia
