

CASE REPORT

重症筋無力症合併多発肺癌に同時手術を施行した1例

片岡和彦¹・藤原俊哉¹・松浦求樹¹・妹尾紀具¹

A Case of Simultaneously Operated Primary Multiple Lung Cancers with Non-thymomatous Myasthenia Gravis

Kazuhiko Kataoka¹; Toshiya Fujiwara¹; Motoki Matsuura¹; Noritomo Seno¹

¹Department of Thoracic Surgery, Hiroshima City Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Cases of lung cancer with myasthenia gravis (MG) have rarely been reported. **Case.** A 76-year-old woman had been complaining of ptosis and muscle weakness of the lower limbs. She received an injection of edrophonium chloride which resulted in improvement of muscle strength. We diagnosed sero-negative MG. Chest X-ray demonstrated an abnormal shadow in the right upper lung field. Chest computed tomography showed 3 lesions, a 3-cm mixed ground glass opacity (GGO) in the right S¹ segment, a 1-cm GGO in the right S³ segment and a 5-mm GGO in the left S¹⁰ segment. She simultaneously underwent extended thymectomy and radical right upper lobectomy with regional lymph node dissection through a median sternotomy without intercostal incision. Histological examination revealed that the lesions of the S¹ and S³ segment were mixed adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma respectively. The postoperative course was uneventful, and the patient was transferred to the Department of Neurological Medicine for medication of MG on the tenth day after operation. The patient is alive without any signs of recurrence 50 months later, GGO of the left S¹⁰ segment has not changed, and her strength has remained almost normal with pyridostigmine bromide. **Conclusion.** We report a case of simultaneously operated primary multiple lung cancers with non-thymomatous myasthenia gravis. It is important to keep the rare possibility of lung cancer associated with MG in mind.

(JLCC. 2009;49:273-277)

KEY WORDS — Myasthenia gravis, Lung cancer with myasthenia gravis, Synchronous operation

Reprints: Kazuhiko Kataoka, Department of Thoracic Surgery, Hiroshima City Hospital, 7-33 Motomachi, Naka-ku, Hiroshima-shi, Hiroshima 730-8518, Japan (e-mail: kkataoka@hicat.ne.jp).

Received October 14, 2008; accepted December 18, 2008.

要旨 — **背景.** 重症筋無力症 (MG) に合併した肺癌の報告は少ない。 **症例.** 76歳の女性で、主訴は眼瞼下垂と下肢の脱力。エドロフォニウムの注射により筋力の改善を認めた。Sero-negative MGと診断された。胸部X線写真にて、右上肺野に異常影が認められた。胸部CTにて、右S¹に3cmのmixed ground glass opacity (GGO)、右S³に1cmのGGO、左S¹⁰に5mmのGGOの3病変が認められた。肋間開胸を伴わない胸骨正中切開にて、拡大胸腺摘出術と根治的右上葉切除、リンパ節郭清術を同時に施行した。病理学的検索により、S¹とS³の病変はそれぞれ混合型腺癌と肺胞上皮癌と診断された。術後経過は

良好で、術後10日目にMGの薬物治療のために神経内科に転科した。4年2か月後の現在、患者は無再発生存しており、左S¹⁰のGGOに変化を認めず、pyridostigmine bromideの内服のみで筋力はほぼ正常に維持されている。 **結論.** 胸腺腫を合併しないMGと原発性多発肺癌の同時手術症例を報告した。MGに肺癌を合併する可能性がまれながら存在することを念頭に置くことが必要である。

索引用語 — 重症筋無力症、重症筋無力症合併肺癌、同時手術

¹広島市立広島市民病院呼吸器外科。

別刷請求先：片岡和彦，広島市立広島市民病院呼吸器外科，〒730-8518 広島県広島市中区基町7-33(e-mail: kkataoka@hicat.

ne.jp)。

受付日：2008年10月14日，採択日：2008年12月18日。

はじめに

重症筋無力症 (myasthenia gravis, 以下 MG) に肺癌を合併することはまれで, 同時手術の報告は極めてまれである. 最近, 拡大胸腺摘出術と右上葉切除術を同時に施行した MG 合併多発肺癌の症例を経験したので報告する.

症 例

症例: 76 歳, 女性.

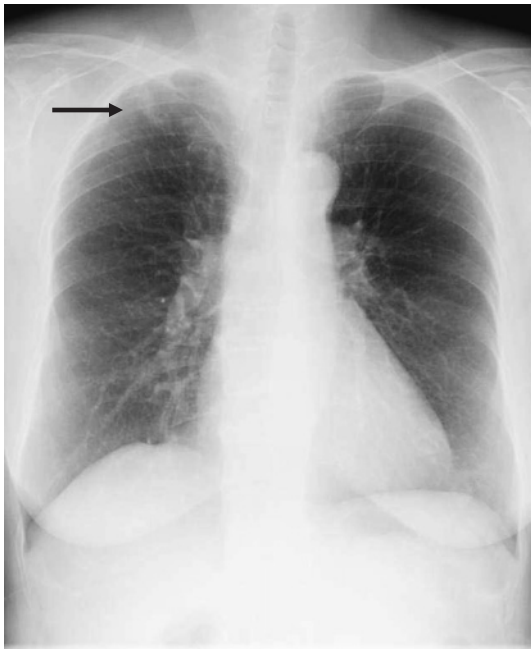


Figure 1. Chest X-ray film shows an abnormal shadow in the right upper lung field.

主訴: 眼瞼下垂, 下肢脱力.

喫煙歴: なし.

既往歴: 特記すべきことなし.

現病歴: 眼瞼下垂, 下肢脱力を主訴に, 当院神経内科を受診し, MG と診断された. 胸腺摘出術を目的に, 当科に紹介された.

入院時現症: 左眼瞼下垂, 頸筋, 三角筋, 腸腰筋の脱力が認められた. 軽い嚥下障害も認められた. 症状は変動し, 休んだ後に改善した.

入院時検査: 肺癌の腫瘍マーカーはすべて正常範囲であった. 抗アセチルコリン受容体抗体は陰性であった. 呼吸機能検査では, VC 2.41 l, %VC 108.1%, FEV_{1.0} 1.64 l, FEV_{1.0}% 63.6%, DLCO 88% と, 軽度閉塞性呼吸機能障害を認めた. 血液ガスでは, PaO₂ 100.4 mmHg, PaCO₂ 38.6 mmHg と正常であった. エドロフォニウム (テンシロン) 投与により筋無力症状が改善し, テンシロンテスト陽性であった. 筋電図は異常を認めなかった. 以上より全身型の MG と診断された.

胸部 X 線写真 (Figure 1): 右上肺野に淡い腫瘍陰影を認める.

胸部 CT: 右肺 S¹ に中心部が高濃度, 辺縁部が ground glass opacity (GGO) の 3 cm 大の腫瘍影を認める (Figure 2A). また右 S³ に 1 cm の GGO を認める (Figure 2B). さらに左 S¹⁰ に 5 mm の GGO を認めた. 胸腺腫は認められなかった.

以上より多発肺癌を疑う病変を合併した MG と診断された. 抗アセチルコリン受容体抗体陰性の MG ではあるが, 神経内科のインフォームド Consent にて MG の手術を希望された. 胸骨正中切開下に, 術中針生検にて肺癌と診断されれば, 右上葉切除+リンパ節郭清+拡大胸腺摘出術を一期的に施行し, 左下葉の GGO は経過

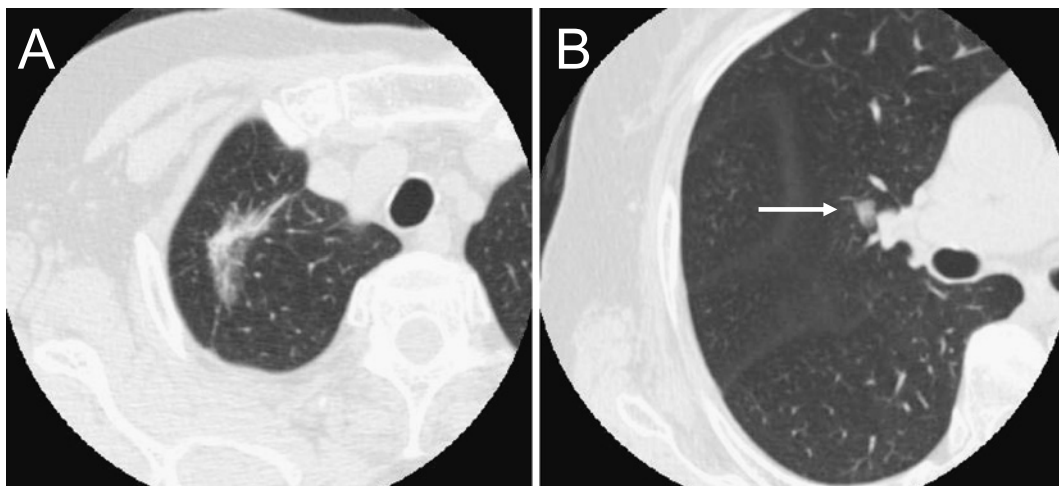


Figure 2. Chest CT shows a mixed ground glass opacity (GGO) in the S¹ segment (A) and GGO in the S³ segment (B).

観察する方針とした。

手術：胸部正中に Y 字に皮膚切開を置き、胸骨正中切開を施行した。まず胸腺右葉を心嚢から剥離した。その後右縦隔胸膜を切開して開胸し、右横隔神経を確認し、そのラインで胸腺周囲脂肪組織を切離した。次に右上葉を触診すると、S¹に腫瘤を触知したので、術中針生検を施行した。迅速病理診断にて腺癌と診断された。内胸動脈剥離用開胸器をかけて右側胸骨を挙上し、正中創より右上葉切除術を施行した (Figure 3)。次にこの開胸器を 180 度回転してかけなおして左側胸骨を挙上し、胸腺左葉を心嚢より剥離した。その後左縦隔胸膜を切開して開胸し、左横隔神経を確認し、そのラインで胸腺周囲脂肪組織を切離して拡大胸腺摘出術を終了した。続いて通常の開胸器に戻し、上大静脈と上行大動脈の間で心嚢を切開し、上縦隔リンパ節郭清を施行した。



Figure 3. The right side specimen of the dissected sternum is lifted by the retractor for internal mammary artery takedown.

病理：摘出胸腺組織は 98 g で、病理学的には萎縮性的変化を認めた。右上葉 S¹ の病変は 2.7 cm の混合型腺癌で、pT1N0M0 stage IA であった (Figure 4A)。S³ の病変は、9 mm の肺胞上皮癌、野口 type A で (Figure 4B)、多発癌と考えられた。

術後経過：良好に経過し、10 日目に MG の治療目的で、神経内科に転科した。術後 4 年 2 か月の現在、肺癌の再発を認めず、左下葉の GGO に変化なく、MG は pyridostigmine bromide の内服のみで症状を認めていない。

考 察

MG に胸腺腫を合併することはよく知られている。一方 MG と癌との合併について、Papatestas ら¹ は、MG 症例の 1243 例中胸腺腫を伴う症例の 8.9%、伴わない症例の 7.4% に他臓器癌の合併を認め、乳癌が最多の 25 例であり、肺癌は 8 例であったと報告している。Monden ら² も、MG 296 例中、胸腺腫を伴う症例の 4.9%、伴わない症例の 0.5% に他臓器癌の合併を認めたと述べている。しかしながら、肺癌と MG の合併例の報告は少ない。さらに同時手術症例は極めて少ないのが現状である。

肺癌に合併する筋症状としては、Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) がある。これは四肢筋力低下が主で、運動開始時に力が入りにくく、反復しているうちに回復する。誘発筋電図では waxing 現象 (反復刺激による筋活動電位の漸増) を特徴とし、肺小細胞癌に合併することが多く、テンシロンテストは陰性を示すものである。³ 病因としては P/Q type 抗 voltage gated calcium channel (VGCC) 抗体によるとされている。⁴ 本症例は眼瞼下垂、頸筋、三角筋、腸腰筋の筋力低下、嚥下障害を認め、筋無力症状が時間の経過とともにしだいに悪化し、休息により症状が回復した。抗アセチルコリン

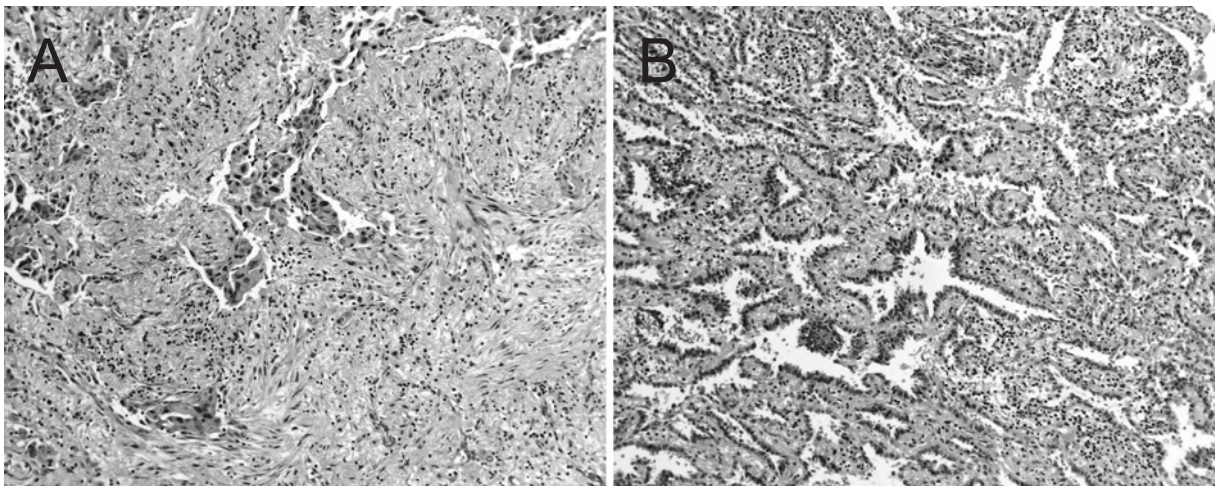


Figure 4. Microscopically, the S¹ lesion shows a mixed adenocarcinoma (A), and the S³ lesion shows a bronchioloalveolar carcinoma (B).

Table 1. Cases Operated for Both Myasthenia Gravis and Lung Cancer

Author	Age	Sex	Meta or Synchronous	Thymoma	Operation	Histology	Thoracotomy
Iwai	68	F	Synchronous	+	RUL	Sq	M+Intercost
Kakizawa	62	F	Synchronous	+	RML	Ad	M+Intercost
Tomoyasu	69	M	Synchronous	-	LUL	Sq	M+Intercost
Burns	56	M	Metachronous	-	RUL	Carcinoid	ND
Leavitt	46	M	Synchronous	-	Lobectomy	Ad	ND
Sakamaki	77	M	Synchronous	-	LLL	Sq	M
Takagi	62	F	Metachronous	+	RUL	BAC	Mini

RUL: right upper lobectomy, RML: right middle lobectomy, LUL: left upper lobectomy, LLL: left lower lobectomy, Sq: squamous cell carcinoma, Ad: adenocarcinoma, BAC: bronchioloalveolar carcinoma, M: median sternotomy, Intercost: intercostal incision, ND: not described, Mini: mini-thoracotomy.

Table 2. Our Experience with Cases Operated for Both Myasthenia Gravis and Lung Cancer

Case	Age	Sex	MG	Interval	Location	Histology	Stage	Operation	Thoracotomy
1	75	F	General	0	Rt U	BAC type B	IA	Partial	Median
2	78	F	General	0	Rt M	BAC type A	IA	Partial	Median
3	76	F	General	0	Rt U	Ad	IA	RUL	Median
4	75	F	General	2 Yrs	Rt U	BAC type A	IA	Partial	VATS
					Lt U	BAC type B	IA	Seg	Ax
					Rt U	BAC type A, B, B	IA	Seg	Ax
5	51	M	Ocular	8 Yrs	Rt M	Sq	IB	RML	PL
					Rt M	BAC type A	IA	Partial	
6	56	F	General	9 Yrs	Lt L	Ad	IA	LLL	Mini

Y: years, Rt: right, Lt: left, U: upper lobe, M: middle lobe, L: lower lobe, BAC: bronchioloalveolar carcinoma, type A: Noguchi type A, type B: Noguchi type B, Ad: adenocarcinoma, Sq: squamous cell carcinoma, RUL: right upper lobectomy, Seg: segmentectomy, RML: right middle lobectomy, LLL: left lower lobectomy, Median: median sternotomy, VATS: video-assisted thoracic surgery, Ax: axillary thoracotomy, PL: postero-lateral thoracotomy, Mini: mini-thoracotomy, MG: myasthenia gravis.

受容体抗体陰性であるが、テンシロンテスト陽性であることから、LEMSではなく、全身型 sero-negative MG と診断された。

Sero-negative MG は、眼筋型の 50%、全身型の 20% に認められる。原因としては、抗アセチルコリン受容体抗体は存在するが検出感度以下であるか、アセチルコリン受容体以外の標的抗原に対する自己抗体によって神経筋接合部障害が引き起こされている可能性が指摘されている。⁵ また、sero-negative MG の 70% で抗 muscle specific tyrosine kinase (MuSK) 抗体が検出されたとの報告がある。⁶ ガイドライン上は、全身型 sero-negative MG 患者に対する胸腺摘出術を推奨するエビデンスはなく、第一選択として胸腺摘出術を推奨することはできないとなっている。⁷ Sero-negative MG の病因、病態については、今のところ十分解明されていないのが現状である。当院では従来 sero-negative MG に対しても手術を施行し効果を認めているので、球症状を認める症例では本人、家族と相談して手術を行っている。⁵ 本症例もガイドラインを説明した上で希望されたので、拡大胸腺摘出術を施行し、現在は pyridostigmine bromide の内服のみで症状が消失している。Sero-negative MG に対する胸腺摘出

術については、今後の検討課題と考える。

われわれが文献的に検索した、MG 合併肺癌で胸腺摘出術と肺癌の手術がともに施行された症例は 7 例で (Table 1)、全例肺葉切除術が施行されていた。⁸⁻¹⁴ 異時性の手術が 2 例、同時手術が 5 例であった。同時手術例で記載のあった 4 例中 3 例は、胸骨正中切開に肋間開胸を追加して施行され、1 例のみが胸骨正中切開のみで施行されていた。

われわれは今までに、6 例の MG に合併した肺癌を手術した (Table 2)。MG に対する手術では胸膜は温存して開胸を行わないのが一般的であるが、当科では胸腺周囲脂肪組織を確実に切除するために、門山ら¹⁵の方法に準じ、1998 年 6 月より胸骨正中切開下に開胸し両側縦隔胸膜を含めた拡大胸腺摘出術を施行している。両側開胸を併用する以前の症例と比較して合併症は増えず安全に施行可能であり、リスクの増加はないと考えている。摘出重量は当然ながら増加し、有意差はないものの寛解率の上昇を認め、ベネフィットはあるのではないかと考えている。合併例のうちの 3 例 (case 4~6) は、MG 先行の異時性肺癌合併例である。MG は胸骨正中切開で手術を施行しているため、肺癌は通常どおり側方からのアブ

ローチで手術を施行した。逆に肺癌先行の異時性合併例では、肺癌を通常側方からアプローチしているため、MGは胸骨正中切開での手術で問題ないと考えられる。

残りの3例は、MGと診断され、胸腺腫の合併を診断するための胸部CTにて肺癌が同時に見つかった症例である。そのうちの2例(case 1, 2)は、小さいGGO病変であったため、胸骨正中切開創から内視鏡用自動縫合器を挿入して肺部分切除のみを施行し、いずれもbronchioloalveolar carcinoma野口type A, Bであった。最後の1例(case 3)が、肺葉切除を必要とする肺癌を合併した今回の症例であった。これを同時に手術するか、二期に分けて手術するかの二つの選択肢がある。同時手術の方が、手術侵襲は大きくなると考えられる。Sakamakiら¹³は、胸骨正中切開下に拡大胸腺摘出術と右下葉切除を施行した症例を報告しているが、術後にクリーゼを合併している。われわれの症例では、同時手術施行後クリーゼを起こすことなく良好に経過し、10日で神経内科に転科可能であった。当院の神経内科では、MGで手術適応のある症例には、ステロイドの術前投与は行わずなるべく早期に手術を行い、その後神経内科的治療を施行する方針で治療をしており、本症例に対しても同じ方針で同時手術を選択した。この方針で240例以上の手術を施行しているが、術後クリーゼの頻度は少ない。クリーゼを合併した場合は集中治療室にて呼吸管理を行い、神経内科医師と協力して対応することにより、離脱できている。

今回の症例では、胸骨正中切開創から拡大胸腺摘出術と右上葉切除術を同時に施行した。その際、心臓外科で用いる内胸動脈剥離用開胸器を使用した。まず右側の胸骨を挙上することにより、右上葉切除を良好な術野で施行することができた。次にこの開胸器を180度回転してかけなおし、左側胸骨を挙上することにより、正中から拡大胸腺摘出術を施行する際最も見えにくい、左側心嚢周囲の良好な術野を得ることができた。その後通常の開胸器に戻して上大静脈と上行大動脈の間から縦隔リンパ節の郭清を施行した。両側の上葉、右中葉肺癌の場合は、正中創から肺切除が比較的容易に施行できるため、今回用いた方法でいいのではないかと考える。両側の下葉肺癌の場合は、胸骨正中切開創のみからでは術野展開がどうしても不良となる。むしろ側臥位で小開胸下の胸腔鏡下手術にて下葉切除を施行した後に、体位変換して胸骨正中切開を施行する方法を選択したいと考える。

結 語

胸腺腫を合併しないMGと原発性多発肺癌の同時手術症例を報告した。MGに肺癌を合併する可能性がまれながら存在することを、念頭に置くことが必要であると

考えられた。

謝辞：本症例を御加療、御指導いただきました、広島市民病院神経内科、好永順二先生、神崎昭浩先生に深謝いたします。

本論文の要旨は、第46回肺癌学会総会(千葉)において発表した。

REFERENCES

1. Papatestas AE, Osserman KE, Kark AE. The relationship between thymus and oncogenesis. A study of the incidence of non thymic malignancy in myasthenia gravis. *Br J Cancer*. 1971;25:635-645.
2. Monden Y, Uyama T, Kimura S, Taniki T. Extrathymic malignancy in patients with myasthenia gravis. *Eur J Cancer*. 1991;27:745-747.
3. Lambert EH, Rooke ED. Myasthenic state and lung cancer. In: Brain L, Norris FH, eds. *The remote effects of cancer on the nervous system*. New York: Grune and Stratton; 1965:67-80.
4. Motomura M, Johnston I, Lang B, Vincent A, Newsom-Davis J. An improved diagnostic assay for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58:85-87.
5. 神崎昭浩, 好永順二. 重症筋無力症の治療ガイドライン. 広島医学. 2003;56:307-309.
6. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med*. 2001;7:365-368.
7. 日本神経治療学会・日本神経免疫学会合同神経免疫疾患治療ガイドライン委員会. 重症筋無力症ガイドライン. 神経治療. 2003;20:481-501.
8. 岩井直路, 山口 豊, 木村秀樹, 藤沢武彦, 馬場雅行, 門山周文, 他. 胸腺腫を伴う重症筋無力症に合併した肺癌の1手術例. 日臨外会誌. 1986;47:451-455.
9. 柿澤公孝, 田宮敬久, 柴 光年, 野本 靖, 山本直敬, 高野浩昌, 他. 甲状腺腫および肺癌を合併した重症筋無力症を伴う胸腺腫の1切除例. 外科診療. 1991;33:457-460.
10. 友安 浩, 谷村繁雄, 伴場次郎, 正木幹雄, 中森祥隆, 中田紘一郎, 他. 重症筋無力症に合併した肺扁平上皮癌の1手術例. 日胸. 1994;53:993-997.
11. Burns TM, Juel VC, Sanders DB, Phillips LH 2nd. Neuroendocrine lung tumors and disorders of the neuromuscular junction. *Neurology*. 1999;52:1490-1491.
12. Leavitt JA. Myasthenia gravis with a paraneoplastic marker. *J Neuroophthalmol*. 2000;20:102-105.
13. Sakamaki Y, Yoon HE, Oda N. Non-small-cell lung cancer associated with non-thymomatous myasthenia gravis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;54:207-211.
14. 高木正道, 秋葉直志. 重症筋無力症に合併した原発性肺癌の1切除例. 日呼吸会誌. 2007;45:198-201.
15. 門山周文, 飯田智彦, 岡山健次, 新海泰久, 山本健詞, 久保博正, 他. 前縦隔胸膜切除を伴う拡大胸腺摘除術を行った重症筋無力症の治療成績. 日胸. 2001;60:406-411.