

CASE REPORT

胸腺摘出術後に重症筋無力症を発症した2例

岩浪崇嗣¹・井上政昭²・岩田輝男¹・
岡 壮一¹・川口 誠³

Two Cases of Myasthenia Gravis After Extended Thymectomy for Thymoma

Takashi Iwanami¹; Masaaki Inoue²; Teruo Iwata¹;
Souichi Oka¹; Makoto Kawaguchi³

¹Department of Thoracic Surgery, Niigata Rousai Hospital, Japan; ²Department of Thoracic Surgery, Shin-Kokura Hospital, Japan; ³Department of Pathology, Niigata Rousai Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** We report 2 cases of myasthenia gravis (MG) after extended thymo-thymectomy for thymoma without MG. **Case 1.** A 57-year-old woman was admitted to our hospital with a diagnosis of thymoma but with no symptoms of MG, and an extended thymo-thymectomy was performed. The histological diagnosis was thymoma, WHO type B2 and stage III according to the Masaoka criteria. The symptoms of MG appeared 25 months postoperatively. Her titer of anti-acetylcholine receptor (AChR) antibody was high and MG was eventually diagnosed. **Case 2.** An 82-year-old woman was given a diagnosis of thymoma during treat for another disease. She did not have any symptoms of MG, but her anti-AChR antibody level was high. We performed an extended thymo-thymectomy. The histological diagnosis was thymoma, WHO type AB and stage I according to the Masaoka criteria. The symptoms of MG appeared 13 months after the operation, but without relapse of her thymoma. Her titer of anti-AChR antibody was high, and therefore MG was diagnosed. **Conclusion.** It is necessary to exclude the possibility of MG by analyzing the anti-AChR antibody level before the treatment of thymoma. Moreover, patients with high anti-AChR antibody levels should be considered at risk for post-thymectomy MG (PTMG). The current late onset cases required consideration of the possibility of treatment for the relapse of thymoma. The treatment of PTMG should be decided after the evaluation of MG status, and the causes of any relapse of the thymoma examined.

(JJLC. 2011;51:274-278)

KEY WORDS — Thymoma, Myasthenia gravis, Extended thymectomy, Post-thymectomy myasthenia gravis (PTMG)

Reprints: Takashi Iwanami, Department of Thoracic Surgery, Niigata Rousai Hospital, 1-7-12 Touun-cho, Jouetsu-shi, Niigata 942-8502, Japan (e-mail: iwanamit@niirou.jp).

Received January 28, 2011; accepted June 27, 2011.

要旨 — **背景.** 重症筋無力症 (MG) 非合併の胸腺摘出術後に MG を発症した 2 例を経験したので報告する. **症例 1.** 57 歳女性. MG 非合併胸腺腫と診断し拡大胸腺摘出術施行. 正岡 III 期で WHO type B2 であった. 再発なく経過し, 術後 2 年 1 ヶ月後に MG 症状を発症, 抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体 8.1 nmol/l (正常値 ≤ 0.2) と高値を示し MG と診断された. **症例 2.** 82 歳女性. 他疾患精査中に胸腺腫を指摘された. 抗 AChR 抗体は高値

であったが MG を疑う症状は認めなかった. 拡大胸腺摘出術施行, 正岡 I 期で WHO type AB であった. 再発なく経過し, 術後 1 年 1 ヶ月後に MG 症状を発症, 抗 AChR 抗体 39 nmol/l と高値を示し MG と診断された. **結論.** 胸腺腫治療に際しては, 潜在的 MG を除外するため術前に抗 AChR 抗体の測定は重要で, 術前陽性例には PTMG の発症の可能性が高いことを念頭に置いて術後経過を診る必要がある. PTMG の治療に際しては, MG の神経内

¹新潟労災病院呼吸器外科; ²新小倉病院呼吸器外科; ³新潟労災病院病理診断科.

別刷請求先: 岩浪崇嗣, 新潟労災病院呼吸器外科, 〒942-8502

新潟県上越市東雲町 1 丁目 7-12 (e-mail: iwanamit@niirou.jp).

受付日: 2011 年 1 月 28 日, 採択日: 2011 年 6 月 27 日.

科的評価を行うとともに、late onset 症例は胸腺腫の再発を考慮し積極的に胸腺腫の再発検索を行い、治療方針を決定する必要があると考えられた。

はじめに

重症筋無力症 (myasthenia gravis : MG) における胸腺腫の合併率は 20~25% 程度¹ と報告されている。一般的に MG 合併胸腺腫症例に対する手術治療は、胸腺腫と胸腺組織を一塊に全て摘出する拡大胸腺摘出術が行われている。この手術治療により、胸腺腫の摘出と MG の軽快ないし寛解が期待できるため標準治療と考えられている。しかし、稀ではあるが MG 非合併胸腺腫の症例で、胸腺摘出術後に初めて MG を発症する post-thymectomy myasthenia gravis (PTMG) の存在が報告されている。今回、我々はこの PTMG 症例を 2 例経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症例 1

症例：57 歳，女性。

主訴：なし。

現病歴：2005 年 3 月検診の胸部 X 線で異常陰影を指摘され近医受診。胸部 CT にて前縦隔に腫瘍陰影を認め、胸腺腫を疑われ当院紹介受診となる。同年 4 月確定診断を得るために CT ガイド下生検を施行し、胸腺腫の診断を得た。同年 5 月手術目的で入院となる。



Figure 1. Chest X-ray film of Case 1 showing an abnormal shadow in the left hilum of the lung.

索引用語——胸腺腫，重症筋無力症，胸腺摘出術，術後重症筋無力症

既往歴：胃ポリープ，Hepatitis B Virus (+)。

入院時現症：身長 151.5 cm，体重 51.3 kg，Performance status (PS) : 0，Hugh-Jones (H-J) : 1，眼瞼下垂や筋力低下など MG を疑う所見は認められなかった。

喫煙歴：なし。

血液検査所見：NSE 14 ng/ml (正常値 ≤ 10) と HCG 1.1 mIU/ml (正常値 ≤ 0.7) で軽度上昇を認めた他は、腫瘍マーカー (CEA, CYFRA, SCC, SLX) は正常範囲内で、抗アセチルコリンレセプター (AChR) 抗体は未検であった。

初診時胸部 X 線所見 (Figure 1)：左肺門部に突出する異常陰影を認める。

胸部 CT 所見 (Figure 2)：前縦隔に 7×3 cm で分葉状の大動脈弓部，左肺動脈に接する内部不均一な腫瘤を認める。

入院後経過：胸腺腫の診断にて 2005 年 5 月拡大胸腺胸腺腫摘出術 + 左肺上葉・心嚢・左横隔神経合併切除を施行した。胸膜播種は認めなかった。手術時間は 3 時間 50 分，出血量は 287 ml であった。

病理所見 (Figure 3)：肉眼的には、腫瘍 (85×80×25 mm) は弾性硬な白色充実性組織であり、肺への浸潤を疑う所見があった。組織学的には、腫瘍細胞の主体は類円形から多角細胞で多数のリンパ球を随伴する B2 型で、小児の正常胸腺類似の B1 型，随伴するリンパ球が少ない B3 型の部位が混在する胸腺腫であった。腫瘍は被膜

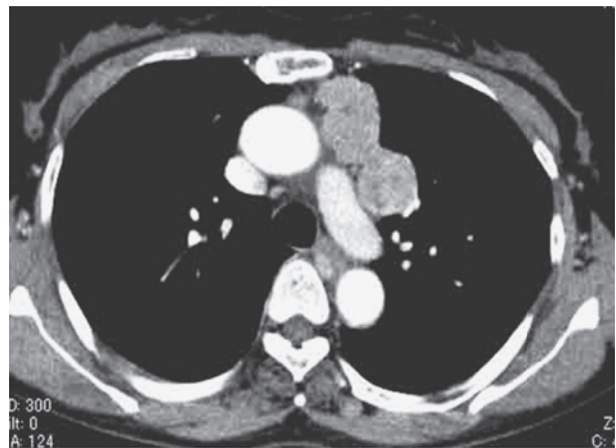


Figure 2. Chest CT scan of Case 1 showing a tumor in the left anterior mediastinum.

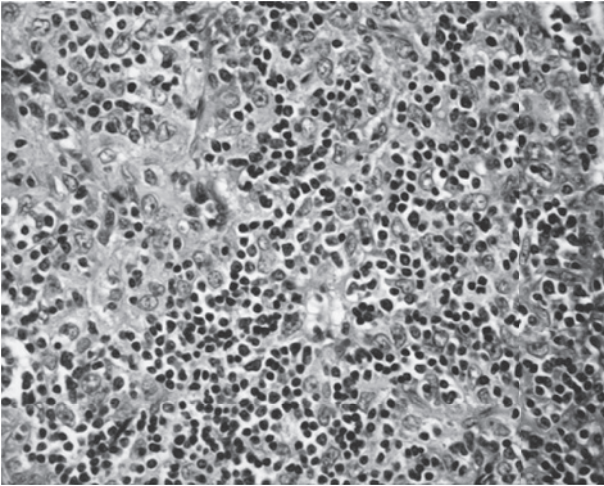


Figure 3. WHO type B2 tumor (photomicrograph of the resected thymoma). The tumor was composed of scattered neoplastic epithelial cells among a large amount of non-neoplastic lymphocytes.



Figure 4. Chest X-ray film of Case 2 showing an abnormal shadow in the left hilum of the lung.

を越えて縦隔脂肪組織内に進展し、肺胸膜を越えて肺組織への進展も示した。しかし、心外膜には接していたが浸潤は認められなかった。

最終診断は WHO 分類 Type B2 Thymoma (リンパ球優位型)、正岡 III 期であった。

術後経過：術後経過良好で MG を疑わせる症状なく 21 病日に退院した。外来経過観察中、2007 年 4 月頃より食物がなかなか飲み込めない嚥下障害を自覚し、同年 6



Figure 5. Chest CT scan of Case 2 showing a tumor in the anterior mediastinum.

月には夕方になると左眼瞼下垂を自覚するようになり、夕方には易疲労感を自覚し、当院外来を受診し MG が疑われた。神経内科にて精査を施行、抗 AchR 抗体 8.1 nmol/l (正常：0.2 以下) と高値、テンシロンテスト陽性、筋電図検査の反復刺激試験で waning を認め、術後 2 年 1 ヶ月後に全身型 MG (MGFA 分類：IIIb) と診断された。8 月より内服加療 (プレドニゾロン 15 mg) を開始し、プレドニゾロン 90 mg 隔日内服まで用量増量し、MG 症状は改善した。現在はプレドニゾロン 5 mg 隔日内服でコントロール良好である。また、定期的な CT 検査を行っているが、2010 年 8 月の時点で胸腺腫の再発所見は認めていない。

症例 2

症例：82 歳、女性。

主訴：なし。

現病歴：2006 年 12 月より嚥下困難感を自覚し近医受診。上部消化管内視鏡で食道裂孔ヘルニアに伴う胃食道逆流性疾患と診断された。この時の精査中に施行した胸部 X 線にて縦隔の異常陰影を指摘され、2007 年 1 月胸部 CT 施行。前縦隔に 50×38 mm の腫瘍性病変を認め、同月精査加療目的で当院受診となる。

既往歴：骨粗鬆症、食道裂孔ヘルニア、胃食道逆流症。

入院時現症：身長 146 cm、体重 45 kg、PS：0、H-J：1、眼瞼下垂や筋力低下など MG を疑う所見は認められなかった。

喫煙歴：なし。

血液検査所見：血算・生化学・血液ガス・尿検査では異常を認めず、腫瘍マーカー (CEA, CYFRA, SCC, NSE) も全て正常範囲内であった。抗 AchR 抗体は 1.7 nmol/l と軽度の高値を認めた。

初診時胸部 X 線所見 (Figure 4)：左肺門部に突出す

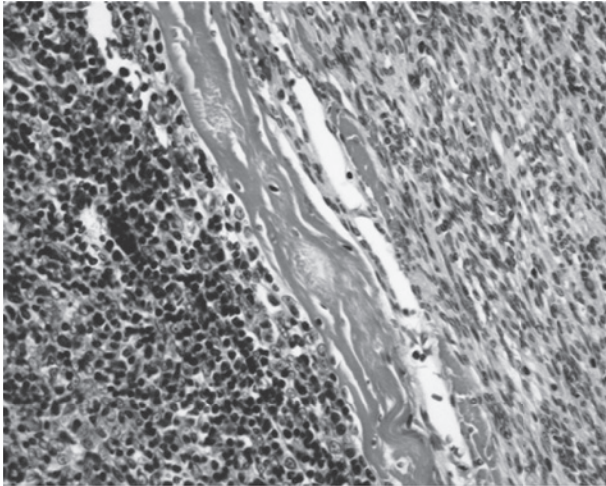


Figure 6. WHO type AB tumor and photomicrograph of the resected thymoma. The tumor was composed of neoplastic thymic epithelial cells with a spindle/oval shape (upper right, type A), admixed with type B non-neoplastic lymphocytes (lower left).

る異常陰影を認める。

胸部 CT 所見 (Figure 5)：前縦隔に 50×38 mm の内部に石灰化を伴った腫瘤を認める。

入院後経過：胸腺腫に対し 2007 年 2 月拡大胸腺腫摘出術を施行した。腫瘍は周囲との境界は明瞭で剥離は容易で、周囲組織への浸潤は認められなかった。胸膜播種は認めなかった。手術時間は 3 時間 6 分、出血量は 138 ml であった。

病理所見 (Figure 6)：肉眼的には、被膜に包まれた弾性硬な線維性隔壁を有する白色充実性腫瘍 (85×58×45 mm) であった。組織学的には、spindle cell の密な増殖からなり、リンパ球はほとんど認められない A 型部分と、豊富なリンパ球を伴い腫瘍細胞が不明瞭な B 型部分が混在する胸腺腫であった。腫瘍は組織学的にも線維性被膜に囲まれ、周囲組織への浸潤は認められなかった。

最終診断は WHO 分類 Type AB Thymoma (混合型) と診断され、正岡 I 期であった。

術後経過：術後経過良好で MG を疑わせる症状なく 13 病日に退院した。外来経過観察中、2008 年 2 月頃より日内変動は認めないが、左眼瞼下垂と咬力低下を同時に自覚し、当院外来受診。MG が疑われ神経内科を受診、精査にて抗 AchR 抗体 39 nmol/l と高値、テンシロンテスト陽性で、筋電図検査の反復刺激検査で waning が認められ、術後 1 年 1 ヶ月後に全身型 MG (MGFA 分類：IIIa) と診断された。3 月より内服加療 (ピリドスチグミン 120 mg) を開始し、症状は改善した。以後、ピリドスチグミン 180 mg でコントロール良好である。また、定期

的な CT 検査を行っているが、2010 年 10 月の時点で胸腺腫の再発所見は認めていない。

考 察

1951 年に Fershtand ら²により PTMG の発症が報告されて以来、同様な報告が散見されている。PTMG の発症頻度は、伊藤ら³の多施設共同研究における胸腺切除を施行した 394 例 (胸腺部分切除を含む) の報告では、4.6% であったとされている。一方、Kondo ら⁴は 827 例の MG 非合併胸腺腫のみに対する摘出症例で 0.97% と報告している。

PTMG の発症機序として確立されたものはないが、⁵伊藤ら³は、1) 潜在的 MG の存在、2) 胸腺腫の再発による抗体産生の促進、3) 末梢の抗体産生細胞または helper T の活性化、4) 胸腺腫による抗体産生の解除、などの可能性を報告している。潜在的 MG の存在に関して、伊藤ら⁶は術前抗 AchR 抗体を測定した症例において、術前抗 AchR 抗体陰性 18 例には PTMG の発症を認めなかったのに対し、術前抗 AchR 抗体陽性 23 例の 20% に PTMG が発症したと報告している。また、Nakajima ら⁷も PTMG の発症が術前抗 AchR 抗体陰性例は 4.8% (2/42 例) に対し、術前抗 AchR 抗体陽性例は 23% (3/13 例) と高いことから、術前抗 AchR 抗体陽性は発症の risk factor と報告している。また、これらの事実から、潜在的 MG 存在の可能性も考えられている。そのため、術前に胸腺腫と診断された場合は、MG 非合併症例であっても抗 AchR 抗体を測定すべきであると考えられる。これに関して、今回の症例 1 では反省すべき点であった。

MG 合併胸腺腫では、胸腺腫再発に伴い MG も再発する症例があり、同時に抗 AchR 抗体が上昇する事実から、抗 AchR 抗体産生の促進により MG が再発すると考えられている。この理論から考えると、胸腺腫摘出術後に発症する MG は、末梢組織中にある胸腺由来のリンパ球が術後に何らかの原因で活性化されて、抗 AchR 抗体産生が促進され MG が発症するというメカニズムが考えられる。また、近年ではサプレッサー T 細胞を多く含む胸腺腫が摘出されると MG が発症するという可能性も検討されている。なお、術前検索が不十分で、定型症状を伴わない MG が見逃されているという可能性も否定できない。⁸

PTMG の発症時期に関して、伊藤ら⁶の報告によると、PTMG 発症までの期間は 0~122 ヶ月 (平均 28.3 ヶ月) と様々であるが、胸腺腫摘出後 6 ヶ月以内の発症の early onset と 6 ヶ月以上の late onset の二峰性を示すと報告している。⁶ Early onset の症例はその発症時期や術前の抗 AchR 抗体が高い症例が多いことから潜在的な MG の顕症化によるものが多いとされ、late onset の症例では

胸腺腫再発症例が多く、特に術後3年以降に発症した症例の大半は胸腺腫再発症例であることから、late onsetでは腫瘍再発がPTMG発症の主な原因であると考えられている。当科で発症した2症例に関しては、発症時期が術後2年1ヶ月後と1年1ヶ月後でありlate onsetに属しているが、現時点で再発所見は確認されていない。PTMG発症の病因として症例1は進行した胸腺腫であったためlate onset発症の原因として再発が最も疑われるが、再発は認められなかった。潜時性MGの可能性は術前抗AchR抗体未検であり判定はできず、発症の原因を推察することは困難な症例であった。症例2に関してはlate onsetであるが術前抗AchR抗体高値より、術前MG症状を認めなかったが、潜在的MGの可能性が考えられる。

MGの治療として、今回の症例1ではステロイド剤を投与し、症例2では骨粗鬆症があり高齢のためステロイド剤投与を控えコリンエステラーゼ阻害剤を使用し、コントロール良好であった。

術式別PTMG発症頻度に関しては、胸腺腫のみ摘出(4.2%)と胸腺胸腺腫摘出(5%)に差はなかったと報告されている。⁶しかし、PTMG発症例に対し、胸腺腫摘出術後の遺残胸腺摘出術によりMGの寛解を得た症例が報告されている。⁹胸腺腫のみに対する手術は胸腺腫摘出でよいが、潜在的MGにおいては胸腺組織の遺残を避けるべきであり、胸腺胸腺腫摘出術を行うことが必要と思われる。問題は術前抗AchR抗体陰性例においてもPTMGが発症する可能性があることから、この潜在的MGを如何に診断するかである。

PTMGの病理組織学的検討では、上皮細胞優位型胸腺腫(12~15%)およびリンパ球優位型胸腺腫(15~25%)に比べ、混合型胸腺腫(63~70%)でのPTMGの発症頻度が高いと報告されている。¹⁰そのため、混合型胸腺腫は特に術後のPTMG発生について慎重に術後経過を観察する必要があると考えられた。症例1は、病理学的にはPTMGの起きにくいリンパ球優位型であったが、肺への腫瘍の進展を認めた。また、症例2は、正岡I期であったが、病理学的にPTMGが起りやすい混合型胸腺腫であった。

結 語

胸腺摘出術後にMGを発症した2例を経験した。

胸腺腫治療に際しては、MGを疑い、潜在的MGの除外をするため術前に抗AchR抗体の測定を行う必要がある。また、術前陽性例にはPTMGの発症の可能性が高いことを念頭に置いて術後経過を診る必要があり、late onset症例は胸腺腫の再発を考慮し治療方針を決定する必要があると考えられた。

PTMGの治療に際しては、MGの神経内科的治療を行うとともに、積極的に胸腺腫の再発検索を行い、再発症例に対してはその治療(手術療法、放射線療法、化学療法)も考慮すべきと考える。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 呼吸器外科学. 正岡 昭, 監修. 藤井義敬, 編集. 改訂3版. 東京: 南山堂; 2003:304-310.
2. Fershtand JB, Shaw RR. Malignant tumor of the thymus gland, myasthenia gravis developing after removal. *Ann Intern Med.* 1951;34:1025-1035.
3. 伊藤元彦, 藤村重文, 門田康正, 渡辺洋宇, 清水信義, 広野達彦, 他. Post-thymectomy myasthenia gravis (post-Tmx MG)の研究—Retrospective group study—. *日胸外会誌.* 1992;40:189-193.
4. Kondo K, Monden Y. Myasthenia gravis appearing after thymectomy for thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28:22-25.
5. 前田 亮, 住友伸一, 松岡勝成, 林 栄一, 毛受暁史. 胸腺腫摘出後に発症した重症筋無力症の1例. *肺癌.* 2004;44:701-703.
6. 伊藤元彦, 藤村重文, 門田康正, 渡辺洋宇, 広野達彦, 坪田紀明, 他. 胸部の外科—いわゆる“post-thymectomy” myasthenia gravisを中心に. *日胸外会誌.* 1990;38:830-832.
7. Nakajima J, Murakawa T, Fukami T, Sano A, Takamoto S, Ohtsu H. Postthymectomy myasthenia gravis: relationship with thymoma and antiacetylcholine receptor antibody. *Ann Thorac Surg.* 2008;86:941-945.
8. 森 正孝, 中尾英人, 伴信太郎, 後藤嘉樹, 新井 勲, 木下研一郎, 他. 術前の抗アセチルコリン受容体抗体が陽性で胸腺腫摘除術の1年3カ月後に症状発現をみた重症筋無力症の1例. *医療.* 1988;42:256-259.
9. 坂巻 靖, 城戸哲夫, 安川元章, 友國 晃. 胸腺腫摘出術後重症筋無力症に対し胸腔鏡下遺残胸腺摘出術を施行し寛解を得た1例. *日呼外会誌.* 2006;20:795-798.
10. 砂山真紀, 宮本勝一, 塩山実章, 佐藤隆夫, 楠 進. 胸腺腫摘出後に発症した重症筋無力症の1例—病理学的考察を加えて—. *脳と神経.* 2006;58:615-619.