

CASE REPORT

胸腺腫 (WHO 分類 Type B3) 術後に発症した重症筋無力症の 1 例

福井麻里子¹・高持一矢¹・北村嘉隆¹・
王 志明¹・林大久生²・鈴木健司¹

A Case of Post-thymectomy Myasthenia Gravis in a Patient with Type B3 Thymoma

Mariko Fukui¹; Kazuya Takamochi¹; Yoshitaka Kitamura¹;
Siaki Oh¹; Takuo Hayashi²; Kenji Suzuki¹

¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of Pathology, Juntendo University School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Objectives.** Myasthenia gravis occasionally develops after thymectomy, even in asymptomatic patients. This condition is termed post-thymectomy myasthenia gravis. **Case.** A 70-year-old male underwent thymectomy combined with resection of a tumor in the anterior mediastinum that extended to the superior vena cava. A preoperative needle biopsy and intraoperative frozen section revealed the existence of thymic carcinoma. Although the patient was asymptomatic, the titer of anti-acetylcholine receptor antibodies was elevated. He was discharged on the 14th day after surgery. Twenty days after the operation, the patient complained of breathing difficulties in the supine position. He visited our outpatient clinic and was admitted to the hospital for a further detailed examination. He suddenly suffered cardiopulmonary arrest at midnight on the 22nd day after surgery, and, after resuscitation, was treated with a mechanical ventilator. His symptoms abated following the administration of steroid and immunosuppressive therapy. A detailed examination revealed a diagnosis of post-thymectomy myasthenia gravis. The final pathological diagnosis was revised to WHO-classification type B3 thymoma based on the histological findings of the surgical specimen. **Conclusions.** Special attention should be paid to the potential for post-thymectomy myasthenia gravis, especially in patients with an elevated preoperative anti-acetylcholine receptor antibody level, even those who are asymptomatic.

(JJLC. 2014;54:52-56)

KEY WORDS — Post-thymectomy myasthenia gravis, Postural hypoxia, Thymoma type B3

Reprints: Mariko Fukui, Department of Thoracic Surgery, Juntendo University School of Medicine, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan.

Received July 15, 2013; accepted February 12, 2014.

要旨 — **背景.** 術前に重症筋無力症の症状を伴わない胸腺腫症例でも、術後に重症筋無力症を発症することがあり、post-thymectomy myasthenia gravis として報告されている。**症例.** 70 歳男性。前縦隔腫瘍に対して胸腺および腫瘍切除、上大静脈・両側腕頭静脈合併切除、血行再建を行った。術前針生検および術中迅速病理診断は胸腺癌であった。術後経過良好で第 14 病日に退院したが、第 20 病日に徐々に増悪する臥位での呼吸困難を主訴に再入院した。第 22 病日に突然心肺停止となり、人工呼吸管理を開始した。ステロイドパルス療法、免疫吸着療法

施行後、ステロイド、免疫抑制剤内服を開始し、挿管後 51 日で人工呼吸器から離脱した。精査の結果、重症筋無力症と診断された。切除検体の再評価で病理診断は胸腺腫 (WHO 分類 Type B3) に変更された。**結論.** 本症例は胸腺癌と診断されていたこと、発症時の症状が非典型的であったことから診断に難渋した。術前無症状であっても post-thymectomy myasthenia gravis 発症の可能性に留意すべきである。

索引用語 — 胸腺腫術後発症重症筋無力症、姿勢性低酸素血症、B3 型胸腺腫

順天堂大学医学部¹呼吸器外科、²病理診断科。
別刷請求先：福井麻里子，順天堂大学医学部呼吸器外科，〒113-

8421 東京都文京区本郷 2-1-1。
受付日：2013 年 7 月 15 日，採択日：2014 年 2 月 12 日。

はじめに

術前に重症筋無力症 (MG) の症状を伴わない胸腺腫症例でも、術後に 1.0~9.1% の症例で MG を発症することが知られており、post-thymectomy myasthenia gravis (PTMG) として報告されている。¹⁻³

今回我々は、当初胸腺癌と診断されていた胸腺腫 (WHO 分類 Type B3) の術後に、臥位での呼吸困難を主訴に発症した PTMG の 1 例を経験したため、報告する。

症 例

症例：70 歳，男性。

主訴：なし。

既往歴：緑内障手術。

喫煙歴：15 本/日×28 年間，48 歳から禁煙。

現病歴：上気道炎で近医を受診した際に、胸部レントゲンで異常陰影を指摘された。CT で前縦隔に腫瘤を認めため、手術目的に当院へ紹介された。

入院時現症：特記事項なし。MG を疑わせる症状なし。

入院時血液検査所見：抗アセチルコリンレセプター (AChR) 抗体 2.1 nmol/l (正常値 ≤0.2 nmol/l)。

胸部 CT 所見：前縦隔に最大径 5.3 cm の腫瘤が存在し、左右腕頭静脈および上大静脈に浸潤を認めた。針生検で胸腺癌 (扁平上皮癌) と診断されており、術前には胸腺癌、正岡分類 III 期と診断した (Figure 1)。

手術所見：腫瘍は上大静脈および右腕頭静脈に浸潤していた。右心耳-左腕頭静脈間に人工血管 (10 mm 径 expanded polytetrafluoroethylene [ePTFE]) でバイパスを置いた。上大静脈と一塊に腫瘍を切除した後、上大静脈を人工血管 (14 mm 径 ePTFE) で置換した。術中病理診断も胸腺癌 (扁平上皮癌) で、肉眼的に完全切除であった。

術後経過：経過良好で第 14 病日に退院した。しかし、第 16 病日頃より臥位で著明に増悪する呼吸困難を自覚し、第 20 病日に救急外来を受診した。

来院時現症：HR 60 bpm 洞調律，BP 130/80 mmHg，BT 36.7°C，浮腫なし。

血液検査所見：WBC $9500 \times 10^9/l$ ，CRP 1.3 mg/dl，FDP 3.3 μg/ml，抗 AChR 抗体 2.2 nmol/l。

血液ガス所見 (室内気)：座位；pH 7.423，pCO₂ 41.1 mmHg，pO₂ 87.0 mmHg。臥位；pH 7.300，pCO₂ 51.0 mmHg，pO₂ 68.4 mmHg。

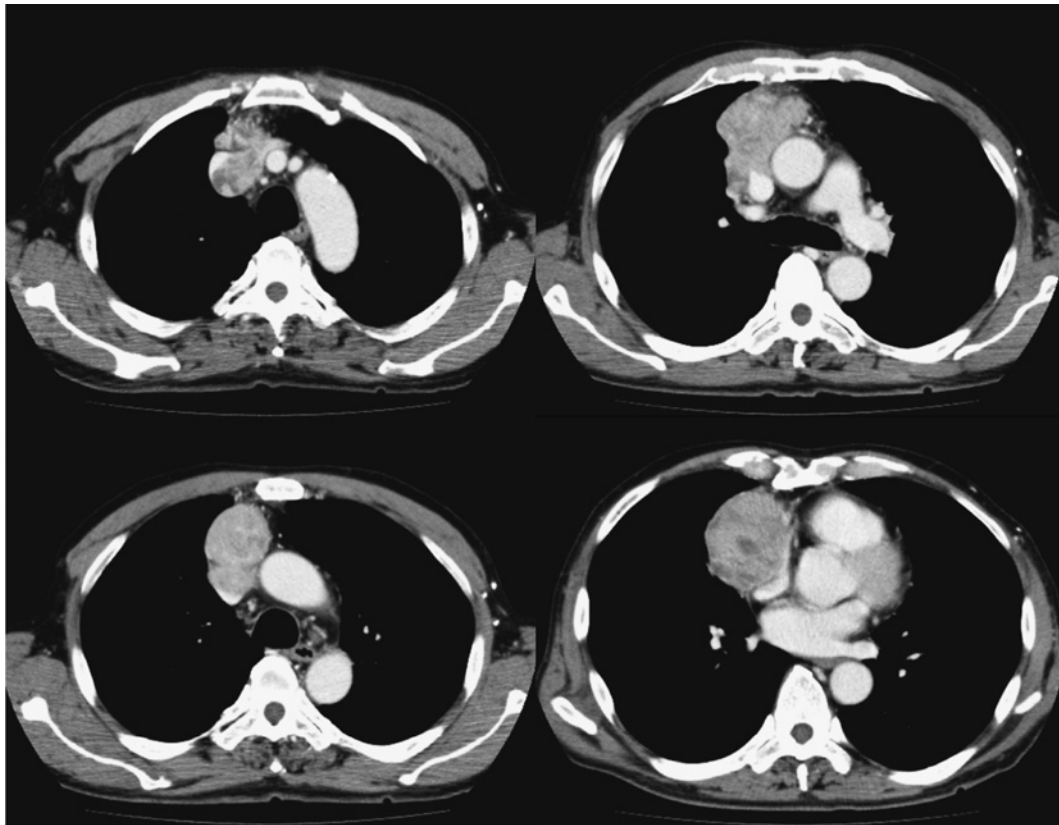


Figure 1. A chest CT scan showed a mass in the anterior mediastinum that was suspected to have invaded the superior vena cava.



Figure 2. Chest radiography performed on the 20th postoperative day did not show any abnormal findings, such as pneumonia or atelectasis. Right diaphragmatic elevation was observed during both the inspiration phase (A) and expiration phase (B).

胸部単純X線写真：肺野に明らかな異常は認めなかった。上大静脈置換による右横隔神経麻痺のため、術後より右横隔膜の挙上を認めた (Figure 2)。

神経学的所見：テンシロンテスト陰性。症状の明らかな日内変動なし。以上の所見からMGの診断には至らなかった。

入院後経過：酸素2l吸入し経過観察を行っていたが第22病日に突然心肺停止状態となり、心肺蘇生後、人工呼吸管理を開始した。胸部レントゲン写真では無気肺や肺炎は認めず、気管支鏡検査では痰はほとんど認められなかった。MGのクリーゼによる呼吸不全を疑い、診断的治療としてステロイドパルス療法（メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム注射用1g×3日間）を開始した。同じ人工呼吸器設定（SIMV[PC]、PS 12、PEEP 3）下において、ステロイドパルス療法前後の1回換気量は300 mlから500 ml程度まで改善した。再度テンシロンテストを施行したところ陽性であった。MGの診断基準 (Table 1)⁴のうち、呼吸困難、四肢・体幹筋力低下および反復による症状増悪、テンシロンテスト陽性を満たしたため、PTMGと診断した。

免疫吸着療法を追加し、その後ステロイド内服（プレドニゾン40 mg/日）、免疫抑制剤内服（タクロリムス水和物3 mg/日）、コリンエステラーゼ阻害薬内服（アンベノニウム塩化物10 mg/日）を継続した。挿管後51日で人工呼吸器から離脱し、リハビリテーション目的に転院した。

病理所見：切除検体の永久病理標本で再評価したところ、細胞異型を認める多角腫瘍細胞が敷石状に配列し、未熟リンパ球の混在を認めた (Figure 3A)。一部に扁平上皮癌様の腫瘍成分が混在し (Figure 3B)、免疫染色でp40、p63が陽性であった。未熟T細胞に特異的なマーカーであるCD1a、CD99 (Figure 3D)が陽性であったため、本症例は胸腺癌ではなく胸腺腫であると考えられた。CD5が上皮細胞では染色されずリンパ球のみで陽性であったことも胸腺腫 Type B3の診断の根拠となった⁵ (Figure 3C)。以上の所見から最終的に胸腺腫 (WHO分類 Type B3)と診断を変更した。

考 察

術前にはMGの合併がないにも関わらず、胸腺腫術後にMGと診断される症例が存在し、「PTMG」として報告されている。頻度は報告によればばらつきがあり、1990年以降の文献では1.0～9.1%と報告されている。¹² 発症時期は術後6日目～術後178カ月後の報告があるが、発症機序は未だ解明されておらず、術式や組織型との関連も明らかではない。⁶ Tanimuraら³はこれまでの症例報告を調査し、胸腺組織の遺残や再発、subclinicalなMGの術後顕在化などが原因である可能性を指摘している。また、発症のrisk factorとして、術中の筋弛緩薬使用、術後放射線照射、⁷ 術前抗AchR抗体高値¹が挙げられている。MGの症状がなくとも抗AchR抗体陽性を示す胸腺腫症例は26～33%存在する⁸と報告されているが、

Table 1. 重症筋無力症の診断基準 (免疫性神経疾患関連調査研究班)

-
- 1 自覚症状
 - (a) 眼瞼下垂 (b) 複視 (c) 四肢筋力低下 (d) 嚥下困難 (e) 言語障害
 - (f) 呼吸困難 (g) 易疲労性 (h) 症状の日内変動
 - 2 理学所見
 - (a) 眼瞼下垂 (b) 眼球運動障害 (c) 顔面筋筋力低下 (d) 頸筋筋力低下
 - (e) 四肢・体幹筋力低下 (f) 嚥下障害 (g) 構音障害 (h) 呼吸困難
 - (i) 反復運動による症状憎悪 (易疲労性), 休息で一時的に回復
 - (j) 症状の日内変動 (朝が夕方より軽い)
 - 3 検査所見
 - (a) エドロホニウム (テンシロン) 試験陽性 (症状軽快)
 - (b) Harvey-Masland 試験陽性 (waning 現象)
 - (c) 血中抗アセチルコリンレセプター抗体陽性

【診断の判定】

確実例: 1 自覚症状の1つ以上, 2 理学所見 (a)~(h) の1つ以上と (i), (j), 3 検査所見 (a), (b), (c) の1つ以上が陽性の場合

疑い例: 1 自覚症状の1つ以上, 2 理学所見 (a)~(h) の1つ以上と (i), (j), 3 検査所見 (a), (b), (c) が陰性の場合

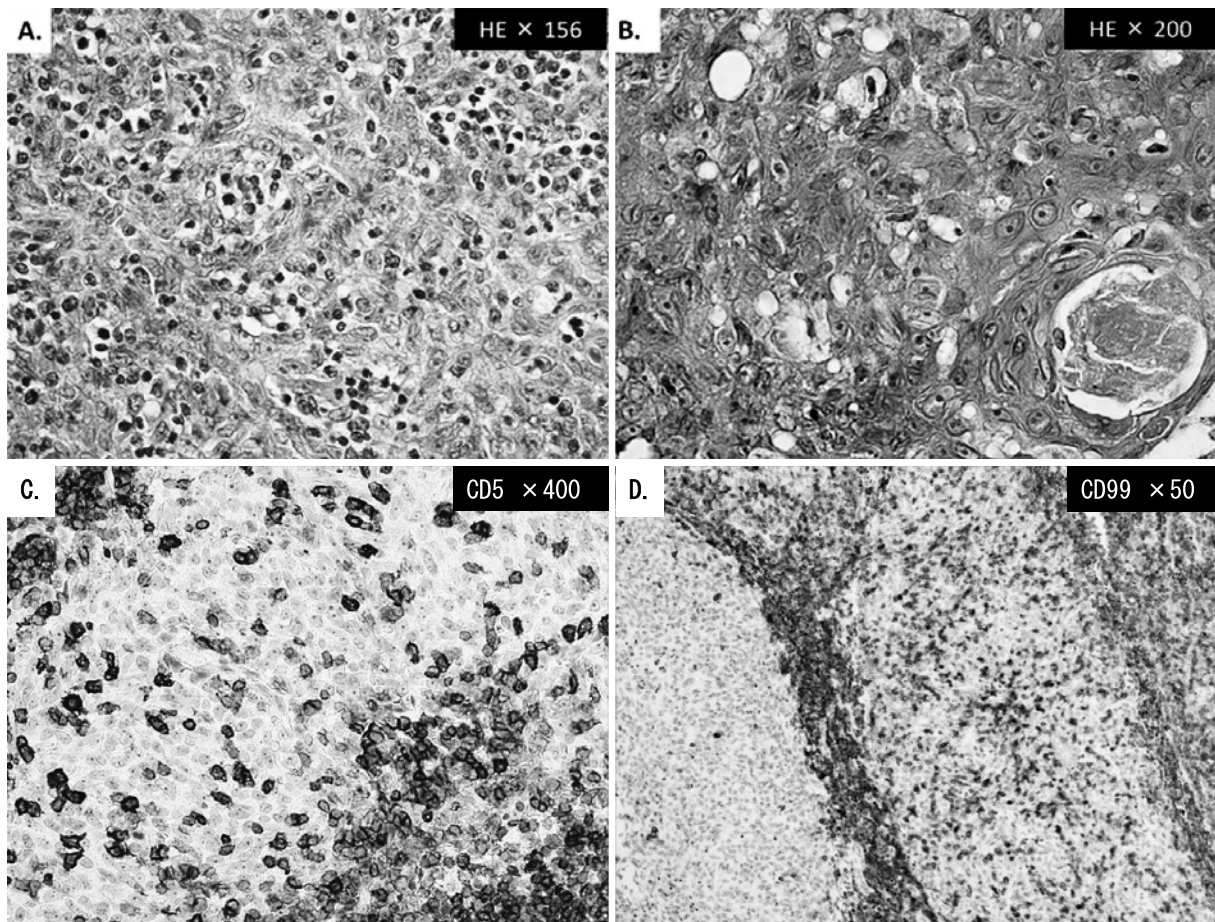


Figure 3. **A.** The polygonal cells were arranged in sheets. A small number of lymphocytes was noted. **B.** The tumor exhibited a squamoid appearance focally. **C.** The epithelial cells were CD5-negative, and CD5-positive lymphocytes were detected. **D.** CD99-positive lymphocytes were observed.

Nakajima ら¹は術前抗 AchR 抗体陽性例の 23% において PTMG を認めたと報告している。したがって本症例のように術前の抗 AchR 抗体が陽性の症例では特に周術期の MG 発症に留意する必要がある。

本症例は、眼瞼下垂や球麻痺を認めず、数日間で急激に呼吸不全のみが進行し心肺停止まで陥った経過が MG として非典型的であり診断に難渋した。このような胸腺腫に伴う急性呼吸不全の原因として胸腺腫多発筋炎心筋炎症候群⁹も報告されており鑑別を要するが、本症例では筋肉痛や筋原性酵素の上昇を認めなかったことから否定的と考えた。経過中の再評価でテンシロンテスト陽性など MG の診断基準を満たしたことから、ステロイドおよびコリンエステラーゼ阻害薬で症状が改善したことから PTMG と診断した。

PTMG の初発症状は通常の MG と同様、眼瞼下垂や複視が多い。^{3,4}しかし呼吸不全によって発症する MG も 14~18% に認められることが報告されており、¹⁰ 念頭に置く必要がある。本症例のように臥位での呼吸困難が MG の初発症状となった症例¹¹も過去に 1 例報告されており、横隔膜の筋力低下に起因する肺胞低換気が原因と考察されている。本症例は上大静脈合併切除、人工血管置換術に伴う右横隔神経麻痺が存在したことで症状がより顕著に出た可能性がある。

胸腺腫においては腫瘍化した上皮細胞の機能により自己抗原反応性 T 細胞が増殖する。MG はこの T 細胞の存在により非特異的自己免疫の一部として発現する可能性があると考えられている。¹² B3 型胸腺腫は 30~77% の症例で MG を合併するが胸腺癌は MG を合併しない。⁵ B3 型胸腺腫は異型を伴う上皮成分がリンパ球成分と混在するため、生検などの微小検体では胸腺癌との鑑別が困難な場合がある。¹¹ 本症例は生検および術中迅速組織診で胸腺癌と診断されていたことも、PTMG の診断に難渋した一因であった。MG の診断にあたり、合併する胸腺腫瘍の組織診断も重要な情報であるため、本症例のように臨床所見との解離がある場合は、再評価が必要である。

結 語

胸腺腫 (WHO Type B3) 術後、MG を発症した 1 例を経験した。発症時の症状が臥位での呼吸困難のみであったこと、生検および術中迅速組織診で胸腺癌と診断されていたことから PTMG の診断に難渋した。

本症例は、急性増悪したのが入院中であったこと、ステロイドによる診断的治療が奏功したことから救命し得たが、一時は心肺停止にまで至る重篤な経過を辿った。

術前に MG の症状がなくても、抗 AchR 抗体高値の症例では PTMG を発症する可能性を念頭に置いて慎重に管理することが重要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の治療および本稿執筆においてご指導いただきました当医学部脳神経内科の横山和正先生、金井数明先生、病理部の増田芳雄先生、順天堂大学浦安病院病理部の泉浩先生に深く感謝いたします。

REFERENCES

1. 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.
2. Kondo K, Monden Y. Myasthenia gravis appearing after thymectomy for thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28:22-25.
3. Tanimura S, Tomoyasu H, Banaba J, Masaki M, Matsushita H. Two cases of post-thymectomy myasthenia gravis. *Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*. 1992;40:1778-1783.
4. 日本神経治療学会・日本神経免疫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 (Myasthenia gravis: MG) の治療ガイドライン. 2003.
5. Müller-Hermelink HK, Molina TJ, Mukai K, Laeng RH, Sng I, Zetti A, et al. Type B3 thymoma. In: *Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart*. Third Edition. Lyon: IARC; 2004:164.
6. 伊藤元彦, 藤村重文, 門田康正, 渡辺洋宇, 清水信義, 正岡 昭, 他. Post-thymectomy myasthenia gravis の研究—Retrospective Group Study—. 日胸外会誌. 1990;40:189-193.
7. Li J, Zhang DC, Wang LJ, Zhang DW, Zhang RG. Myasthenia gravis occurring after resection of thymoma. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2004;42:540-542.
8. Sakuraba M, Onuki T, Nitta S. Measurement of antiacetylcholine receptor antibody in patients with thymoma without myasthenia gravis complications. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;49:690-692.
9. 境田博之, 川上正人, 阿部光文, 桝木捷一郎. 多発筋炎候にて発症し、急性呼吸不全をきたした重症筋無力症と多発筋炎合併の 1 例. *神経治療*. 2000;17:159-162.
10. Qureshi AI, Choundry MA, Mohammad Y, Chua HC, Yahia AM, Leshner RT, et al. Respiratory failure as a first presentation of myasthenia gravis. *Med Sci Monit*. 2004;10:CR684-CR689.
11. Saitou M, Niitsuma K. A case of postural hypoxemia with a final diagnosis of myasthenia gravis. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2011;49:903-907.
12. 胸腺と重症筋無力症. 正岡 昭, 監修. 藤井義敬, 編集. 呼吸器外科学. 改定 4 版. 東京: 南山堂; 2009:422-435.