

●症 例

重症筋無力症に合併した原発性肺癌の1切除例

高木 正道¹⁾ 秋葉 直志²⁾

要旨：症例は62歳，女性．当院にて重症筋無力症（MG）に対し免疫抑制剤治療を施行していた．胸腺腫切除の既往がある．2003年10月の胸部CT検査で結節影が認められ，2005年11月の同検査では同陰影の増大傾向が認められた．原発性肺癌を疑い同年12月に胸腔鏡補助下右肺上葉切除術を施行した．気管支断端は有茎肋間筋弁で被覆補強した．病理組織学診断は細気管支肺胞上皮癌であった．術後経過は良好で術後第10病日に退院した．胸腺腫を合併したMG例では他臓器悪性腫瘍が高率に合併することが報告されている．また免疫抑制剤による悪性腫瘍発生も懸念されることから本例のような場合には悪性腫瘍発生を念頭において慎重な経過観察が必要である．さらに免疫抑制剤による創傷治癒遅延の可能性もあるため気管支断端瘻予防のため断端被覆法などの工夫が必要と考える．

キーワード：重症筋無力症，胸腺腫，免疫抑制剤，原発性肺癌

Myasthenia gravis, Thymoma, Immunosuppressive agent, Primary lung cancer

はじめに

胸腺腫を合併した重症筋無力症（MG）では他臓器悪性腫瘍が高率に合併することが報告されている^{1)~3)}．今回われわれはMGで胸腺腫摘出術後，免疫抑制剤治療中に発生した原発性肺癌の1切除例を経験したので文献的考察を加えて報告する．

症 例

症例：62歳，女性．

主訴：右肺異常陰影の精査目的．

家族歴：特記事項なし．

既往歴：28歳；左下腿骨髄炎．

56歳；子宮筋腫手術．

喫煙歴：なし．

現病歴：1997年1月より眼瞼下垂，複視が出現し，同年2月に当院を受診した．抗AchR抗体1.9mMol/ml，テンシロンテスト陽性，Waning現象陽性にてMGと診断された．同時期の胸部CT検査で前縦隔腫瘍を認め胸腺腫が疑われた．胸腺腫を合併したMG（Osserman 1型）と診断され他院にて胸腺腫摘出術が施行された．その後，当院内科を受診しステロイド治療が施行された．全身状態は改善傾向となったため1999年4月に同治療を中止

した．2003年5月に再び眼瞼下垂が出現したため免疫抑制剤タクロリムス（TAC）の投与が開始された．経過観察目的で2003年10月に施行した胸部CT検査では右上葉に大きさが15×12mm大のすりガラス陰影（GGO）が認められた．2005年11月の胸部CT検査では同陰影は増大していた．胸腺腫摘出術後のMGに合併した原発性肺癌が疑われるため診断・加療目的で同年12月に当院外科に入院した．

入院時現症：身長158cm．体重56kg．体温36.7℃．血圧136/72mmHg．脈拍84/分．眼球結膜黄染なく，眼瞼結膜貧血なし，表在リンパ節は触知せず．胸部聴診上は異常呼吸音を聴取せず，心雑音も聴取されなかった．腹部に異常なく，神経学的な異常所見を認めず．下腿浮腫なし．

入院時検査所見（Table 1）：血液検査所見では総コレステロール値と抗AchR抗体値の上昇を認めていた．

2005年12月の入院時胸部単純X線写真（Fig. 1）：両肺野に異常陰影は認められなかった．

2005年11月の胸部CT検査（Fig. 2）：右肺上葉に22×14mm大のGGOを認めた．画像所見から原発性肺癌を疑った．

入院後経過：2005年12月に当院外科に入院した．同月12日に胸腔鏡補助下右肺上葉切除術を施行した．気管支断端は有茎肋間筋弁で被覆補強した．病理組織学検査で細気管支肺胞上皮癌（Fig. 3）の診断となった（pT1N0M0 Stage IA）．術後経過は良好でMGによる症状も増悪傾向を認めず術後第10病日に退院となった．現在はTAC 3mg/日の経口投与にてMGのコントロー

〒277-8567 千葉県柏市柏下163-1

¹⁾東京慈恵会医科大学附属柏病院呼吸器内科

²⁾同 外科

（受付日平成18年7月18日）

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry	
WBC	7,100/ μ l	AST	19 IU/l
Neu	61.4%	ALT	16 IU/l
Lym	32.1%	LDH	188 IU/l
Mon	5.0%	CHE	4,863 IU/l
Eos	0.8%	T-Bil	0.6 mg/dl
Bas	0.7%	ALP	291 IU/l
RBC	455×10^6 / μ l	TP	7.2 g/dl
Hb	13.1 g/dl	Alb	4.6 g/dl
Hct	39.8%	BUN	12 mg/dl
Plt	276×10^3 / μ l	Cr	0.5 mg/dl
Serology		Na	143 mmol/l
CRP	0.1 mg/dl	K	4.0 mmol/l
IgG	1,189 mg/dl	Cl	105 mmol/l
IgA	147 mg/dl	TC	229 mg/dl
IgM	47 mg/dl	TG	111 mg/dl
Anti AchR Ab	10.0 nmol/l	HbA1c	5.3%
CEA	2.5 ng/ml	Spirometry	
CA19-9	26 U/ml	%VC	129.8%
SCC	0.2 ng/ml	FEV _{1.0} %	82.0%



Fig. 1 Chest radiograph showing no abnormality.

ルは良好である。

考 察

MG に胸腺腫が合併する事実はよく知られている。Papatestas ら¹⁾は MG 症例 1,243 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、さらに MG 症例において胸腺未摘出例は摘出例

に比較して悪性腫瘍の発生率が高いと報告している。Monden ら²⁾は MG 症例 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報告している。Masaoka ら³⁾は MG 胸腺腫合併例と非合併例を比較検討し胸腺腫合併例では有意に悪性腫瘍の発生が高率であり、異常胸腺が発癌を促進している可能性がある」と指摘している。本例でも胸腺腫摘出術後に原発性肺癌の発生を認めている。MG 胸腺腫合併例では胸腺以外の臓器の悪性腫瘍発生を念頭において慎重な経過観察が必要と考える。

本例では MG 治療のため強力な免疫抑制剤 TAC が投与されている。TAC は 1984 年に放線菌 *Streptomyces tsukubaensis* の代謝産物として発見されたマクロライド骨格を有する免疫抑制剤である。TAC は細胞内で FK506-binding protein (FKBP) と結合し、この複合体がカルシニューリンとホスファターゼ活性を阻害する。すなわち活性型 NF-AT の活性化を阻害して IL-2 遺伝子の転写を抑制すると考えられている⁴⁾。TAC は臓器移植において優れた拒絶反応抑制効果を示し、また本例のような MG や膠原病に伴う間質性肺炎などでもその有効性が報告されている⁴⁾⁵⁾。TAC と類似の免疫抑制作用機序を有するシクロスポリン (CYA) には悪性腫瘍発生の報告がある⁶⁾。同報告では CYA の IL-2 などのサイトカイン産生抑制作用が細胞障害性 T 細胞や NK 細胞の活性を低下させ、癌細胞に対する腫瘍免疫を低下させる機序が腫瘍発生と関連があるのではないかと指摘している。よって TAC にも同様の機序による腫瘍発生の可能

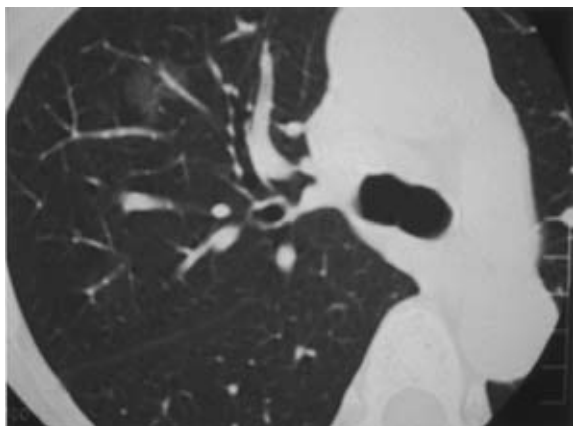


Fig. 2 Chest CT scan showing pulmonary gland glass opacification in the right upper lobe.

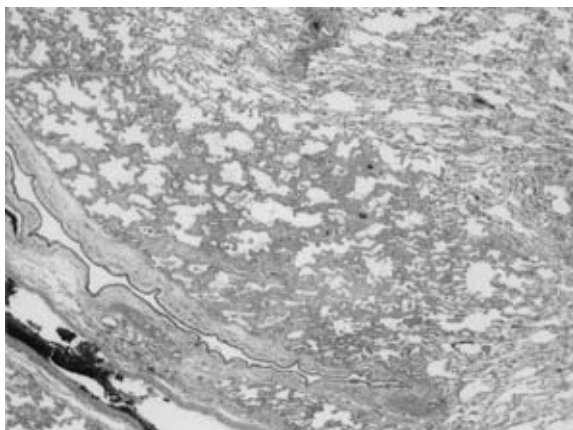


Fig. 3 Microscopic findings of the specimen that was resected by video-assisted thoracic surgery showing bronchioloalveolar carcinoma.

性が考えられる。本例の肺癌がTAC投与により発生したとは結論できないが、TAC投与中では悪性腫瘍の発生も念頭において経過観察すべきと考える。

肺葉切除術後の気管支断端瘻は致命的な合併症の一つである。気管支断端瘻は創傷治癒遅延がある場合には高率に発生する。免疫抑制剤による創傷治癒遅延の可能性が動物実験により指摘されている⁷⁾。さらに動物実験で肺移植においてTAC投与時の気管支吻合部の創傷治癒には大網被覆が有効であったとする報告がある⁸⁾。本例ではTAC投与中であったため何らかの気管支断端の補強が必要と考えた。補強法として現在では自己生体組織(胸膜、心膜および有茎筋肉など)や非自己生体組織(フィブリン糊など)による被覆補強法が工夫されている⁹⁾¹⁰⁾。われわれは右肺上葉切除後に気管支断端を有茎肋間筋弁

で被覆補強した。現在、外来にて経過観察中であるが気管支断端瘻などの合併症は認めていない。

結 語

胸腺腫を合併したMGでは他臓器悪性腫瘍が高率に合併することが報告されている。さらに免疫抑制剤による悪性腫瘍発生も懸念されることから、本例のような場合には悪性腫瘍発生も念頭において慎重な経過観察が必要である。また免疫抑制剤による創傷治癒遅延の可能性もあるため気管支断端瘻などの術後合併症予防のため気管支断端の被覆補強などの工夫が必要と考える。

文 献

- 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. *Cancer* 1971; 25: 635—645.
- 2) Monden Y, VS, Uyama T, Kimura S, et al. Extrathymic malignancy in patients with myasthenia gravis. *Eur J Cancer* 1991; 27: 745—747.
- 3) Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al. Thymectomy and malignancy. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1994; 8: 251—253.
- 4) 高田和生. 多発性筋炎/皮膚筋炎における間質性肺炎に対する新たな治療. *炎症と免疫* 2005; 13: 583—592.
- 5) Konishi T, Yoshiyama Y, Takamori M, et al. Clinical study of FK506 in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2003; 28: 570—574.
- 6) 黄瀬一慶, 多賀 崇, 鈴木淳史, 他. ネフローゼ症候群に対するシクロスポリン療法中に便秘で発症した primitive neuroectodermal tumor の1例. *小児がん* 2002; 39: 553—556.
- 7) 川原克信, 富田正雄, 綾部公懿. cyclosporine A および azathioprine の気管支吻合部創傷治癒におよぼす影響について—イヌ移植肺における組織学的検討—. *移植* 1986; 22: 320—325.
- 8) 赤嶺晋治, 川原克信, 高橋孝郎. イヌ同種肺移植における FK-506 の気管支吻合部創傷治癒に及ぼす影響について. *日胸外会誌* 1993; 41: 89—94.
- 9) 加藤真司, 永田昌久, 塩井健介, 他. 胸部外科領域における有茎筋肉弁使用例. *日呼外会誌* 1993; 7: 16—23.
- 10) Arnold PG, Pairolero PC. Intrathoracic muscle flap: An account of their use in the management of 100 consecutive patients. *Ann Surg* 1990; 211: 656—660.

Abstract

A case of surgically treated primary lung cancer with myasthenia gravis

Masamichi Takagi¹⁾ and Tadashi Akiba²⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine,

²⁾Department of Surgery, Jikei University Kashiwa Hospital

A 62-year-old woman, who had received immunosuppressive treatment for myasthenia gravis, was admitted to our hospital for the treatment of a right pulmonary tumor. In October 2003, a chest computed tomography showed a nodule-like lesion in the right lung. Two years later, the lesion was shown to have increased in size, and a right upper lobectomy was performed using video-assisted thoracic surgery. A tumor biopsy showed histological features of bronchioloalveolar carcinoma. It has been reported that malignant tumors occur more frequently in patients with myasthenia gravis with concurrent thymoma. Therefore, such patients need to be followed closely for a long period of time for any possible malignant tumor occurring in different organs. In addition, protection of the bronchial stump may be necessary to prevent a bronchial fistula, because wound healing can be delayed due to immunosuppressive treatment.