

●症 例

巨細胞性心筋炎・多発筋炎を合併した浸潤性胸腺腫の1剖検例

磯部 和順¹⁾ 後町 杏子¹⁾ 鍋木 教平¹⁾
 杉野 圭史¹⁾ 赤坂 喜清²⁾ 本間 栄¹⁾

要旨：症例は75歳，男性。2004年10月に浸潤性胸腺腫（WHO分類B3，正岡分類IVa期）と診断される。同年11月よりドキソルビシン+ビンクリスチン+サイクロホスファミド+シスプラチン療法を計8コース施行していた。さらに2006年4月に原発巣に対し胸部放射線療法（TD60Gy），次いで，2008年7月よりカルボプラチン+パクリタキセルを2コース施行した。2008年9月発熱，頸部痛を主訴に来院。CRP，筋逸脱酵素の上昇を認め，精査を行うも髄膜炎や虚血性心疾患は否定的であった。入院時に低ガンマグロブリン血症を認めガンマグロブリン製剤と抗生剤を投与し解熱した。しかし，入院第6病日より，頸部痛の増悪，腰痛が出現。第9病日，突然ショック状態となり死亡した。剖検では頸部筋肉，腸腰筋および心筋内に巨細胞浸潤を伴う筋炎を認めた。以上より，死因は巨細胞性心筋炎によるものと診断した。浸潤性胸腺腫に巨細胞性心筋炎・多発筋炎を合併することは極めて稀であり報告する。

キーワード：浸潤性胸腺腫，巨細胞性心筋炎，巨細胞性多発筋炎，突然死

Invasive thymoma, Giant cell myocarditis, Giant cell polymyositis, Sudden death

緒 言

浸潤性胸腺腫は重症筋無力症や低ガンマグロブリン血症などを合併することは良く知られているが，巨細胞性心筋炎・多発筋炎の合併に関する報告は殆どない。今回，浸潤性胸腺腫の経過中に巨細胞性心筋炎・多発筋炎を合併し，入院中に突然死した1剖検例を経験したので報告する。

症 例

患者：75歳，男性。

主訴：発熱，嘔声，頸部痛。

現病歴：2004年10月に浸潤性胸腺腫（WHO分類B3，正岡分類IVa期）と診断される。同年11月よりドキソルビシン+ビンクリスチン+サイクロホスファミド+シスプラチン療法（ADOC療法）を計8コース施行していた。さらに2006年4月に原発巣に対し胸部放射線療法（TD60Gy）施行。2008年7月よりカルボプラチン+パクリタキセルを2コース施行し，効果はpartial responseであった。2008年9月初旬より38℃台の発熱，頸部痛を主訴に来院し精査加療目的で入院となった。

既往症：なし。

喫煙歴：なし。

入院時身体所見：身長167cm，体重52kg，血圧110/82mmHg，体温38.1℃，呼吸数17回/分，心拍数120回/分，眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし，項部硬直なし，呼吸音異常なし，心雑音なし，腹部異常所見なし，肝脾触知せず，表在リンパ節触知せず，下肢浮腫なし，筋力低下や深部腱反射亢進などの神経学的異常なし。

胸部単純X線，CTの経過：2004年の初診時には長径13cm大の前縦隔腫瘍と右胸膜播種巣，胸水を認めた（Fig. 1A, E）。ADOC療法と放射線治療後には前縦隔腫瘍は著明に縮小し，右胸膜播種巣，胸水は消失した（Fig. 1B, F, C, G）。今回入院時には前縦隔の原発巣は癥痕状であったが，右胸膜播種巣の増大と胸水増加を認めた（Fig. 1D, H）。

入院時検査所見（Table 1）：血液検査所見では白血球数が9,200/mlと軽度上昇を認め，生化学検査でCRP 11.7 ng/ml，GOT 215IU/L，GPT 185IU/L，LDH 1,016IU/L，CK 2,619IU/Lと上昇を認めた。また，IgG 102mg/dl，IgA 15mg/dlと低ガンマグロブリン血症を認めた。また，抗アセチルコリンレセプター抗体などの各種自己抗体は陰性であり，髄液所見は正常で髄膜炎も否定的であった。筋逸脱酵素は，CK-MB 119IU/L，トロポニンT 6.27ng/mlと上昇を認め，心電図所見は2008年7月には正常であったが，不完全右脚ブロックに変化していた。心臓超音波検査では左室の前壁および後壁の一部に軽度

〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1

¹⁾ 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

²⁾ 同 病理部

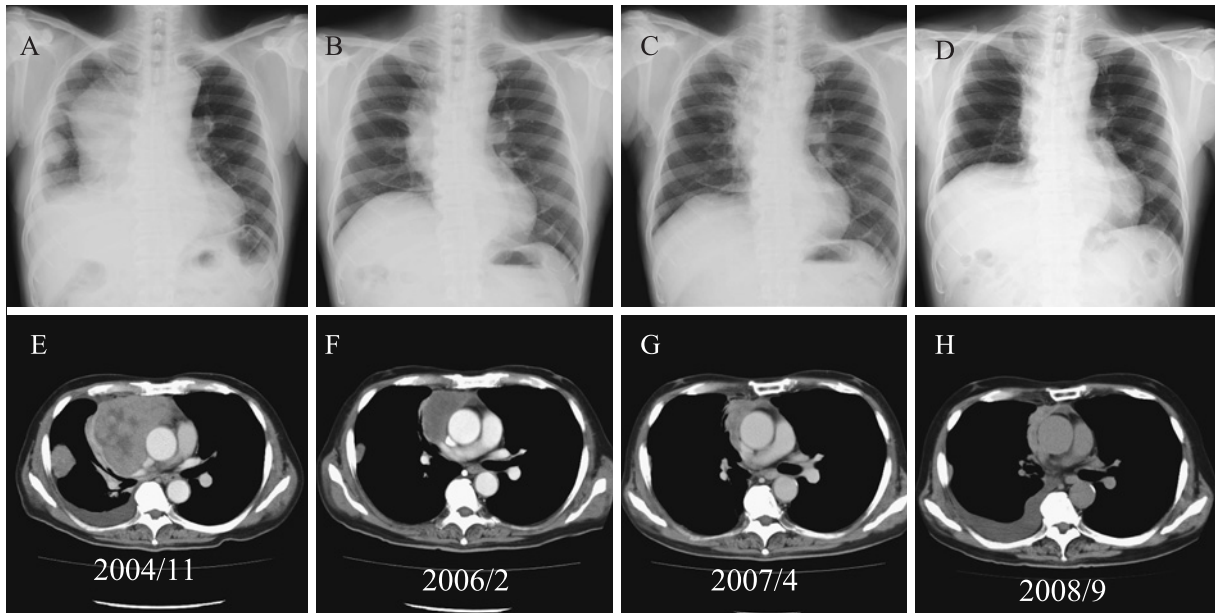


Fig. 1 A) E) A chest X-ray film and CT show an anterior mediastinal tumor with right pleural effusion and dissemination. B) F) C) G) The primary lesion decreased in size with improvement of the right pleural effusion and dissemination after chemoradiotherapy. D) H) The right pleural effusion and disseminated nodules increased without regrowth of the primary tumor (A, E: November 2004, B, F: February 2006, C, G: April 2007, D, H: September 2008).

Table 1 Laboratory Data on Admission

<Hematology>		<Biochemistry>		<Serology>	
RBC	4.76 × 10 ⁶ /μl	CRP	11.7 mg/dl	Anti-AchR Ab	(-)
Hgb	14.7 g/dl	Na	136 mM	Anti-CCP Ab	(-)
PLT	229 × 10 ⁴ /μl	K	4.3 mM	Anti-DNA Ab	(-)
WBC	9,200/μl	Cl	98 mM	Anti-Jo1 Ab	(-)
Baso	0.1%	TP	6.5 g/dl	Anti-RNP Ab	(-)
Eos	0.1%	Alb	3.8 g/dl	IgG	102 mg/dl
Lym	16.9%	GOT	215 IU/L	IgA	15 mg/dl
Mono	2.8%	GPT	183 IU/L	IgM	17 mg/dl
Neut	80.1%	LDH	1,016 IU/L	IgE	<5 mg/dl
		ALP	201 IU/L		
		CK	2,619 IU/L		
		CK-MB	119 IU/L		
		Troponin-I	6.27 ng/ml		
		BUN	23 mg/dl		
		Cr	1.01 mg/dl		
		BNP	361.7 pg/ml		

の壁運動低下を認めた。心筋シンチではタリウム負荷において集積低下は認められず、心筋梗塞は否定的であった (Fig. 2A)。さらに、BMIPP 負荷にて中隔に一致して集積低下が認められ、冠動脈の支配領域と一致しないことから、虚血性心疾患以外の心筋障害が疑われた (Fig. 2)。

臨床経過 (Fig. 3)：入院時、低ガンマグロブリン血症を認めたが、発熱の原因となるような明らかな Focus

は認めなかった為、Good 症候群も否定できず、ガンマグロブリン製剤と抗生剤を投与したところ解熱した。しかし、筋逸脱酵素は高値で推移し、頸部痛に加え、入院第 6 病日より腰痛も出現した。入院第 9 病日、特に前兆もなく突然、血圧、脈拍が低下し、心肺蘇生を行うも反応なく死亡した。急変時の心電図モニターでは、装着した時点で既に 20 台/分の徐脈を呈しており、致命的不整脈が先行して存在していたか否かは確認できなかった。

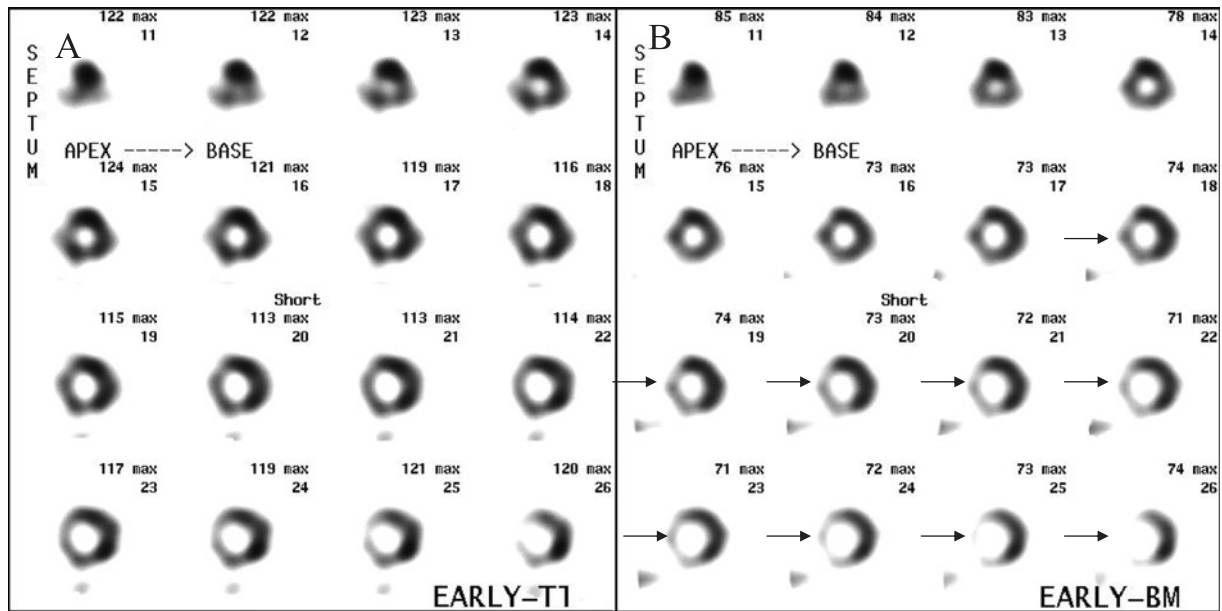


Fig. 2 Thallium (A) and BMIPP (B) cardiac scintigraphy show mismatch of uptake in the septal area (arrows).

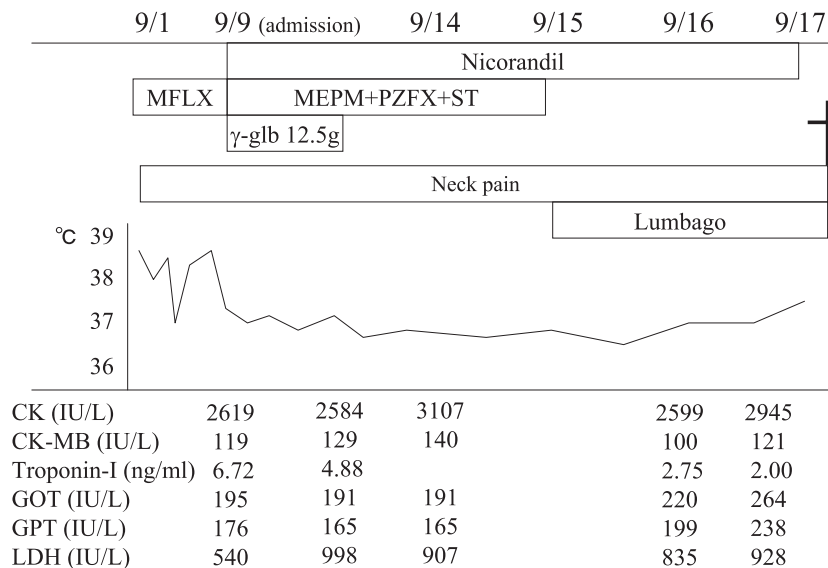


Fig. 3 Clinical course

家族の了承を得て病理解剖を行った。

剖検所見：初回入院時に認められた前縦隔の浸潤性胸腺腫 (Fig. 4A, B) は剖検では癒痕化し腫瘍細胞はほとんど残存していなかった (Fig. 4C, D)。頸部筋肉、腸腰筋および心筋細胞には変性や壊死を認め、筋細胞の脱落と共に巨細胞を伴う炎症細胞の浸潤を認めた (Fig. 5 A, B, 6A~D)。しかしながら、心臓刺激伝導系には心筋同様の炎症所見は認められなかった。また、肺血栓塞栓症を疑う所見も認められなかった。以上より巨細胞

性心筋炎・多発筋炎の合併が判明し、本症例の突然死の原因は巨細胞性心筋炎によるものと診断した。

考 察

胸腺腫に重症筋無力症、巨細胞性心筋炎・多発筋炎を合併した剖検例が1944年 Giordano らにより初めて報告されている¹⁾。その特徴は高率に伝導障害や心筋障害を呈し、短期間で心不全や突然死を来すとされている²⁾。本邦では、このような症例を重症筋無力症・巨細胞性心筋

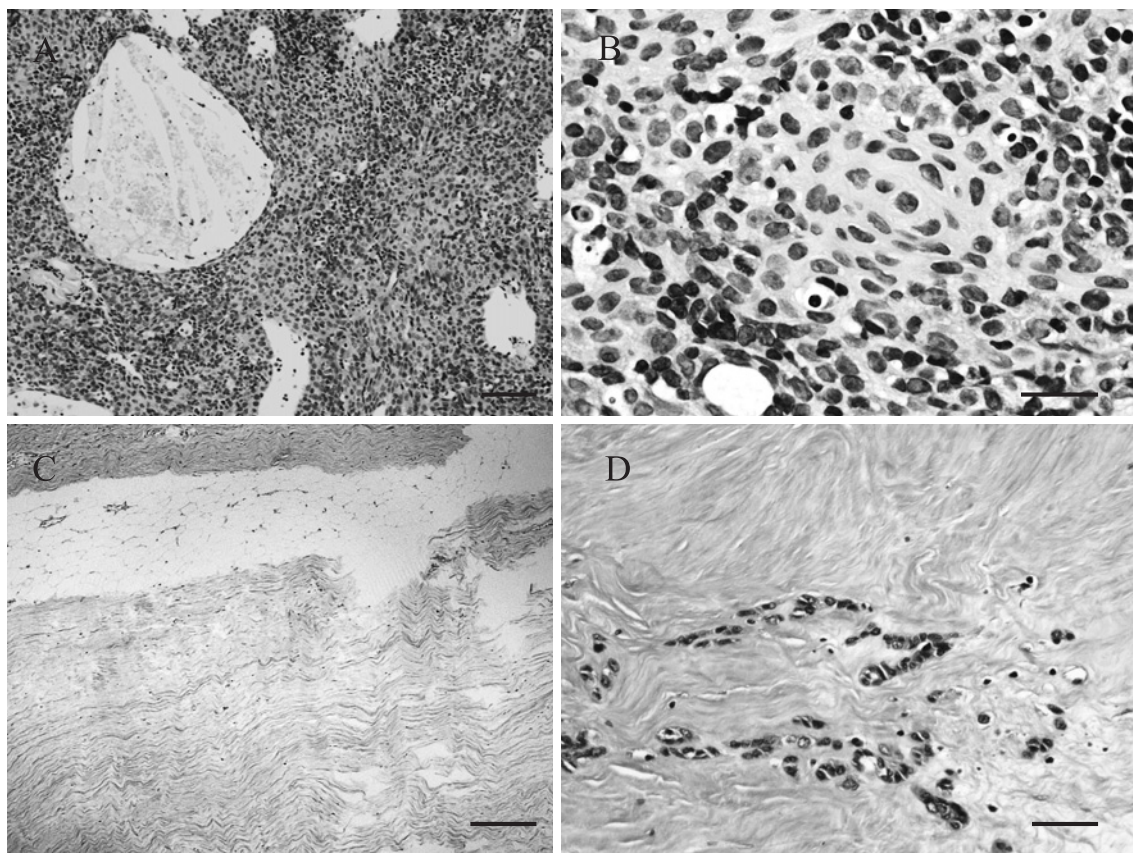


Fig. 4 A) B) Microscopic findings of a CT-guided needle biopsy specimen showing type B3 invasive thymoma in 2004 (HE stain, scale bar = A: 80 μ m, B: 25 μ m). C) D) There were few residual thymoma cells at autopsy (HE stain, scale bar = C: 500 μ m, D: 30 μ m).

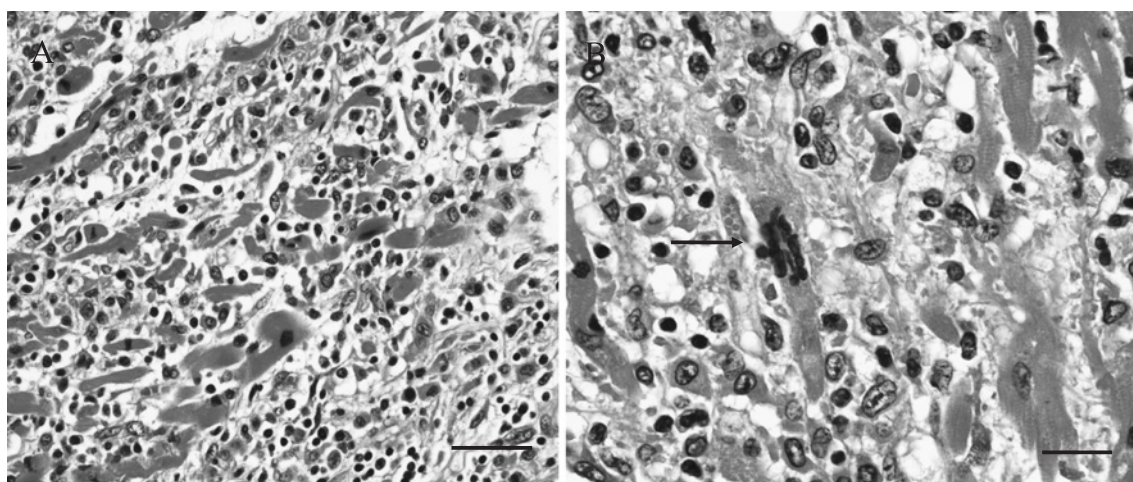


Fig. 5 A) B) Microscopic findings of the cardiac muscle show inflammatory cell infiltration containing lymphocytes, plasma cells, and multinucleated giant cells (arrow) with massive myocardial degeneration (HE stain, scale bar = A: 30 μ m, B: 10 μ m).

炎・多発筋炎・胸腺腫症候群と総称している²⁾。さらに、本症例のように重症筋無力症を合併しない不完全型も報告されている³⁾⁴⁾。

胸腺腫に巨細胞性心筋炎・多発筋炎を合併した本邦の報告例は検索し得た限りでは、本症例を含め4例のみであった (Table 2)^{5)~7)}。年齢は33~75歳で男性が3例、

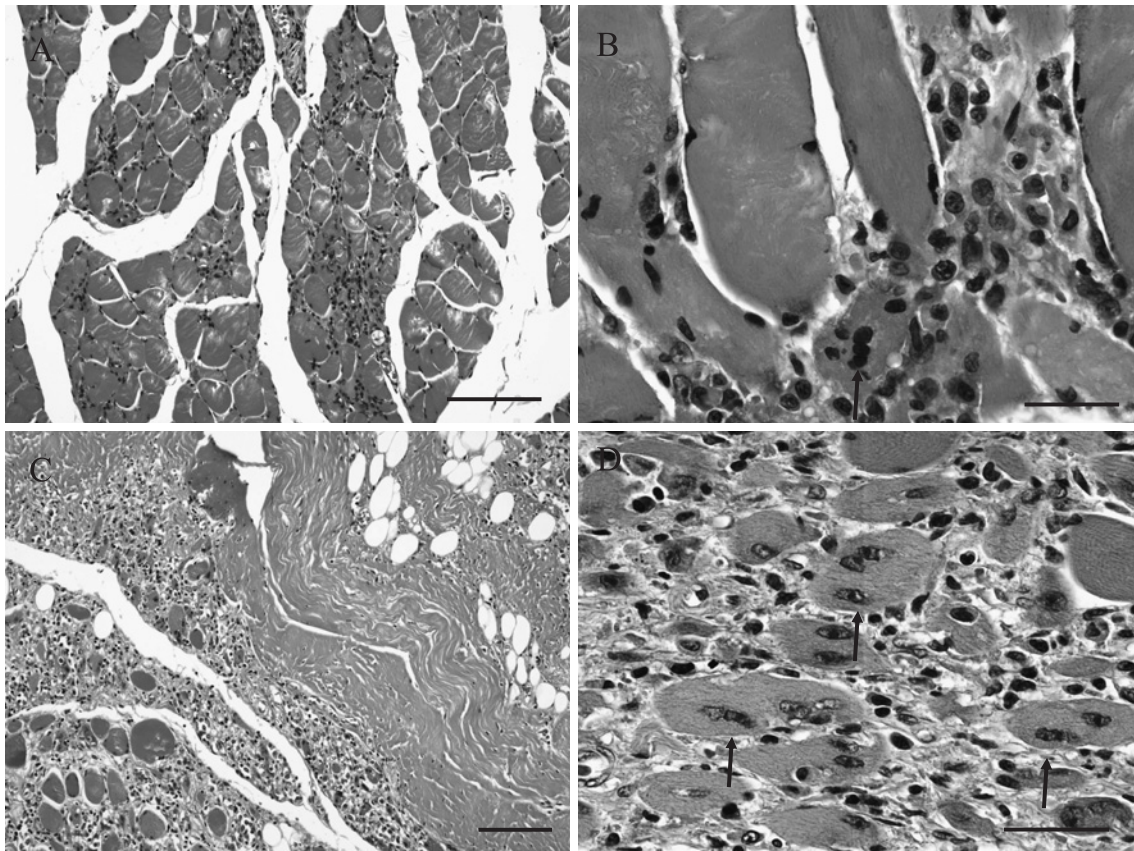


Fig. 6 A) B) Microscopic findings of the neck muscle show myositis with multinucleated giant cells (HE stain, scale bar = A: 150 μ m, B: 50 μ m). C) D) Microscopic findings of the iliopsoas muscle show myositis containing multinucleated giant cells (arrows) with degeneration and necrosis (HE stain, scale bar = C: 100 μ m, D: 20 μ m).

Table 2 Reported Cases of Giant cell Myocarditis and Myositis Associated with Tymoma in Japan

Case No.	Year	Author	Age	Sex	Path	MG	Myositis	Myocarditis	Prognosis
1	1976	Suzuki ⁵⁾	33	M	B1	(+)	(+)	(+)	sudden death
2	1985	Tomimoto ⁶⁾	33	F	B1	(+)	(+)	(+)	sudden death
3	2003	Satoh ⁷⁾	62	M	B1	(+)	(+)	(+)	sudden death (arrhythmia)
4	2009	Present case	75	M	B3	(-)	(+)	(+)	sudden death

M: male F: female Path: pathological type MG: myasthenia gravis

女性が1例、胸腺腫の組織型はB1が3例、B3が1例であった。重症筋無力症の合併を認めない不完全型は本例のみであった。転帰は全例突然死であったが、Case 3では急変時に房室解離、心室調律の心電図変化が確認されていた。4症例とも死因が不明で、剖検で巨細胞性心筋炎・多発筋炎が判明していた。発症時期は胸腺腫の診断と同時期が2例 (Case 1, 2)、胸腺腫診断後17年が1例 (Case 3) と様々であった^{5)~7)}。本症例も、胸腺腫の診断・治療後4年で発症しており、胸腺腫自体の病勢と一致しなかった。また、重症筋無力症などの合併症は胸腺腫摘出により症状の改善が認められるが、巨細胞性心筋炎・多発筋炎は胸腺腫摘出後早期に発症した報告もあ

り、病勢と必ずしも一致しないことが特徴で、興味深い⁸⁾⁹⁾。

胸腺腫に巨細胞性心筋炎・多発筋炎を合併する機序は明らかにされていないが、自己免疫反応の一つとして心筋・骨格筋に対する自己抗体が関与した可能性が高いと考えられる²⁾。Myglandら¹⁰⁾は胸腺腫に重症筋無力症と多発筋炎を合併した症例に筋カルシウムイオン放出受容体抗体である ryanodine receptor (RyR) 抗体が5例中全例に認められたと報告している。また、Hookimら¹¹⁾も巨細胞性心筋炎の心筋内の抗IgG心筋抗体の存在を指摘している。Good症候群と関連する自己免疫疾患は、赤芽球癆などの血液疾患が主であるが、稀ながら皮膚筋

炎などの自己免疫疾患の合併も報告されている¹²⁾。従って、本症例では Good 症候群に関連した自己免疫反応として巨細胞性心筋炎・多発筋炎を発症した可能性は否定できない。さらに、巨細胞性多発筋炎と重症筋無力症の臨床症状は類似しており、かつ巨細胞性心筋炎も重篤にならないならば臨床症状が出現しない可能性もある。このため、本症候群の軽症例は見逃され、重症例のみを診ている可能性もある。今後、胸腺腫の経過において、筋炎症状を認めた場合には、致死的な巨細胞性心筋炎の合併にも留意することが重要である。

以上、胸腺腫と巨細胞性心筋炎・多発筋炎の合併例について報告した。今後、更なる症例の集積と合併機序の解明が待たれる。

文 献

- 1) Giordano A, Haymond J. Myasthenia gravis report cases with necropsy findings. *Am J clin pathol* 1944; 14: 253.
- 2) Tanahashi N, Sato H, Nogawa S, et al. A case report of giant cell myocarditis and myositis observed during the clinical course of invasive thymoma associated with myasthenia gravis. *Keio J Med* 2004; 53: 30—42.
- 3) Butany JW, McAuley P, Bergeron C, et al. Giant cell myocarditis and myositis associated with thymoma and leprosy. *Can J Cardiol* 1991; 7: 141—145.
- 4) Gidron A, Quadri M, Dimov N, et al. Malignant thymoma associated with fatal myocarditis and polymyositis in a 32-year-old woman with a history of hairy cell leukemia. *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 213—214.
- 5) 鈴木洋通, 水野嘉夫, 栗田 健, 他. 特異な筋炎と心筋炎を併発した胸腺腫随伴重症筋無力症. *最新医学* 1976; 31: 2417—2424.
- 6) 富本秀和, 秋口一郎, 亀山正邦, 他. 重症筋無力症, 胸腺腫を伴った巨細胞性筋炎・心筋炎の 1 剖検例. *臨床神経* 1985; 25: 688—693.
- 7) 佐藤秀樹, 岩崎栄典, 野川 茂, 他. 浸潤型胸腺腫・重症筋無力症の経過観察中に巨細胞性心筋炎・筋炎を併発した 1 例. *臨床神経* 2003; 43: 496—499.
- 8) Joudinaud TM, Fadel E, Thomas-de-Montpreville V, et al. Fatal giant cell myocarditis after thymoma resection in myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 494—495.
- 9) Glennon PE, Petersen ME, Sheppard MN. Fatal giant cell myocarditis after resection of thymoma. *Heart* 1996; 75: 531—532.
- 10) Mygland A, Vincent A, Newsom-Davis J, et al. Autoantibodies in thymoma-associated myasthenia gravis with myositis or neuromyotonia. *Arch Neurol* 2000; 57: 527—531.
- 11) HooKim K, deRoux S, Igbokwe A, et al. IgG anti-cardiomyocyte antibodies in giant cell myocarditis. *Ann Clin Lab Sci* 2008; 38: 83—87.
- 12) 関根康雄. 合併疾患を伴った胸腺腫に対する診断と治療 低 γ グロブリン血症 (Good 症候群). *日胸臨* 2007; 66: 105—109.

Abstract**An autopsied case of giant cell myocarditis and myositis associated with invasive thymoma**

Kazutoshi Isobe¹⁾, Kyoko Gocho¹⁾, Kyohei Kaburaki¹⁾, Keishi Sugino¹⁾,
Yoshikiyo Akasaka²⁾ and Sakae Homma¹⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Toho University Omori Medical Center

²⁾Department of Pathology, Toho University Omori Medical Center

A 75-year-old man was given a diagnosis of invasive thymoma (WHO type B3, stage IVa) in 2004. He received 8 cycles of chemotherapy with doxorubicin, vincristin, cyclophosphamide and cisplatin from November 2004 to May 2005, combined thoracic radiotherapy (total dosage 60Gy) in April 2006, and 2 cycles of chemotherapy with carboplatin and paclitaxel from July 2008 to August 2008. He was readmitted to our hospital complaining of fever and neck pain in September 2008. Laboratory data on admission revealed elevated serum levels of CRP, GOT, GPT, LDH, CK, and troponin-I with hypo γ -globulinemia. Although he received immunoglobulin and antibiotic therapy, he suddenly died of cardiac shock on the 9th hospital day. On postmortem examination of the myocardium, the skeletal muscles of the neck and iliopsoas muscle showed inflammatory cell infiltration containing multinucleated giant cells with degeneration and necrosis of the muscle tissues. These findings were consistent with giant cell myocarditis with polymyositis. Autopsy findings suggested that sudden death was caused by giant cell myocarditis, probably associated with invasive thymoma.