

●症 例

胸腺腫治療後に脱髄性多発神経炎による呼吸不全をきたした1例

濱野 紗朱^a 高山 浩一^a 中西 洋一^a
 稲水佐江子^b 米川 智^b 吉良 潤一^b

要旨：今回、術前に抗アセチルコリンレセプター抗体陽性であった胸腺腫の症例に対して拡大胸腺摘出術および左胸膜肺全摘術を施行し、術後2ヶ月目に2型呼吸不全を呈した症例を経験した。神経学的検査の結果、多発神経障害による眼球運動障害および横隔神経麻痺を認め、脱髄性多発神経炎と診断し、その後の経過よりGuillain-Barré症候群（GBS）が疑われた。GBSなどの脱髄性多発神経炎と胸腺腫の合併についての報告は少なく、また今回術後に発症した症例として文献的考察を加えてこれを報告する。

キーワード：浸潤性胸腺腫, Guillain-Barré症候群, 呼吸不全

Invasive thymoma, Guillain-Barré syndrome, Respiratory failure

緒 言

胸腺腫と重症筋無力症（myasthenia gravis：MG）の合併は国内外ともにおよそ25%と報告されており¹⁾²⁾、胸腺腫に対する拡大胸腺腫摘出術後にMGが発症、あるいは急性増悪することが知られている。MGに対する胸腺摘出術後の呼吸不全合併に関しては、国内では25.6%³⁾、海外では71%という報告があり⁴⁾、MGの重症度との相関がみられる。MGを合併しない胸腺腫に対する手術後の呼吸不全合併の頻度については報告がない。また脱髄性多発神経炎と胸腺腫の合併についての報告は数例のみであり、術後に発症した症例として文献的考察を加えてこれを報告する。

症 例

患者：41歳，女性。

主訴：呼吸困難。

家族歴：父 胃癌。

既往歴：30歳時 扁桃腺摘出術施行。

生活歴：喫煙歴 12本/日×20年，飲酒歴 ビール1L/日。

現病歴：2009年3月より微熱および手指近位指節間

関節腫脹が出現し、近医で非ステロイド性抗炎症薬を処方され経過観察されていたが、徐々に左胸背部痛が出現した。胸部X線写真（図1）と胸部CT（図2）にて前縦隔腫瘍、胸膜播種像を認め、腫瘍の経皮的穿刺細胞診より胸腺腫と診断された。また、入院時検査にて好中球減少を認め、抗好中球抗体陽性であったことより胸腺腫に合併したpure white cell aplasiaと診断し、2009年5月26日よりプレドニゾロン（prednisolone：PSL）50mg/日を開始した。また、初回入院時抗アセチルコリンレセプター抗体（抗AChR抗体）は1.2nmol/L（正常値0.5nmol/L以下）と高値であったが、MGの理学的所見は認めなかった。治療開始後、胸腺腫の縮小、好中球数の増加を認めPSLを漸減していたが腫瘍の再増大を認めたため2010年2月15日よりドキシソルビシン（doxorubicin）、シスプラチン（cisplatin）、ビンクリスチン（vincristine）、シクロホスファミド（cyclophosphamide）併用療法（adoc）を4コース施行した。partial responseの後、シスプラチン、エトポシド（etoposide）併用療法（CDDP/VP-16）を3コース施行しstable diseaseであった。この間もPSLは漸減を続け3mg/日としていたが、好中球減少の再燃はなく、また神経学的異常所見もなかった。化学療法の最終投与を2010年7月5日とし、8月12日に拡大胸腺摘出術、左胸膜肺全摘術を施行した。術後病理所見よりthymoma（WHO Type B1>B2）、pT4pN0正岡IVa期と診断された。術後の経過は良好であり術後19日で退院した。その後2週間ごとに0.5mgずつPSLを漸減し2mg/日とした。経過中に感染の合併はみられなかった。2010年10月8日頃より深呼吸が困難となり、呼吸困難が出現、徐々に増悪し10月10日に意識障害をきた

連絡先：高山 浩一

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1

^a九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設

^b九州大学大学院医学研究院神経内科学

(E-mail: koichi-t@kokyu.med.kyushu-u.ac.jp)

(Received 18 Jun 2013/Accepted 7 Nov 2013)



図1 入院時胸部X線写真. 左胸膜肺全摘術後, 右肺野および縦隔に明らかな異常影を指摘できない.

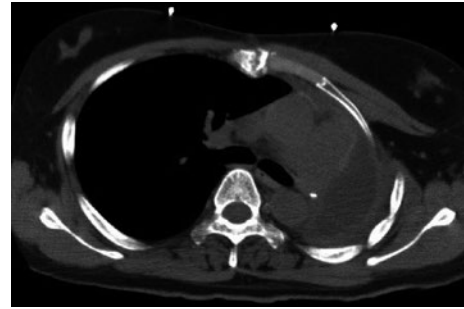


図2 入院時胸部CT. 術後の再発および転移を認めず, そのほかにも異常影を認めなかった.

し救急搬送された.

入院時現症: 来院時, JCSI-1 で酸素 6 L/min マスク投与にて動脈血液ガス分析では pH 7.143, PaO₂ 333 Torr, PaCO₂ 144 Torr と高二酸化炭素血症を認めた. 入院後, 呼吸困難出現時のみの間欠的な非侵襲的陽圧換気法 (NIPPV) を開始した.

入院後経過: 術後早期に呼吸不全はなく, 手術による横隔神経損傷は否定的であり, 胸腺腫の局所再発および遠隔転移もみられなかった. また, 呼吸筋麻痺以外の症状に乏しく, Harvey-Masland test は減衰を認めなかったため MG は否定的であった. テンシロンテストは気分不良が出現し評価困難であった. PSL を 10 月 16 日より 15 mg/日へ増量するも呼吸状態は増悪し 10 月 18 日に人工呼吸管理を開始した. その後も改善に乏しく PSL を 50 mg/日へ増量し, 10 月 22 日よりピリドスチグミン (pyridostigmine) 180 mg/日を開始したが呼吸状態の改善はなかった. 人工呼吸管理の長期化が予想されたため 10 月 26 日に気管切開を行って鎮静を終了したところ, 10 月 27 日には複視, 嚥下障害を確認した. その後も症状は増悪し, 11 月 5 日には四肢深部腱反射の減弱および消失を認めた. 末梢神経伝導速度検査では腓骨神経の感覚伝導速度の軽度低下, 両側正中, 脛骨, 尺骨神経で F 波が減少および消失しており, 横隔神経の振幅の低下を認めたことから末梢神経障害と診断された. また, 横紋筋構成蛋白質抗体の存在も疑われたがクレアチンキナーゼ値は入院時 611 U/L と軽度の上昇であり, その後速やかに低下しているため否定的であった. GBS, 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : CIDP) や Bickerstaff 型脳幹脳炎を疑い, 11 月 8 日に髄液検査を行った. 髄液は無色透明, 初圧 205 mmH₂O, 終圧 145 mmH₂O, 白血球数 1/μl (単核球 100%), 蛋白 20 mg/dl, 糖 65

mg/dl で蛋白細胞解離はなく, 抗 GM1 IgG 抗体, 抗 GQ1b IgG 抗体, 抗 GT1a 抗体はいずれも陰性であった. また脳脊髄 MRI 検査でも有意な所見はなかった. 血液, 髄液, 画像検査で有意な所見は認めなかったが, 症状が 4 週間ほどで増悪し亜急性の経過を示したことから, 動眼神経麻痺による複視と, 嚥下障害, 四肢深部腱反射の消失および減弱, 生理学的検査で末梢神経障害がみられたことより脱髄性多発神経炎と診断し, GBS が疑われた. CIDP の急性発症との鑑別が困難であったため, 11 月 16 日よりステロイドパルス療法を行い, 徐々に呼吸状態および嚥下機能は改善した. 11 月 26 日に再度施行した伝導速度検査で, 脛骨神経の F 波の出現率が 3/15 (20%) から 10/15 (67%) と増加を認めたため有効と判断し 11 月 29 日より 2 回目のステロイドパルス療法を行った. その後は PSL 50 mg/日にて維持したが, その後も呼吸状態および嚥下障害は改善し, 12 月 8 日に人工呼吸器を離脱した. PSL は 1 週間に 5 mg ずつ漸減し, 30 mg/日以降は 2 週ごとに漸減したが症状の再燃はなく, 2011 年 1 月 31 日に気管切開孔を閉鎖した. 退院後も PSL は漸減し, 現在術後 2 年が経過しているが腫瘍および神経症状の再発はなく経過は良好である.

考 察

胸腺腫に対する拡大胸腺腫摘出術および胸膜肺全摘術は, 長期生存例の報告⁵⁾がある一方で呼吸不全の合併の報告⁶⁾もあり, その適応に明確な結論は出ていない. 本症例は術前より抗 AChR 抗体が陽性であり, 術後の MG 発症の危険性がある症例であったが, 術前の肺機能および全身状態が良好であったため外科的治療を選択した. 術後に呼吸不全, 眼球運動障害, 嚥下障害を認めたが, 臨床経過および検査所見より MG は否定的であり脱髄性多発神経炎と診断した. CIDP の急性発症との鑑別は困難であったが, その後の経過において再増悪を認めず, GBS であったと考えられた. CIDP を除外できなかったためステロイド治療を行い, 効果が得られたが,

GBSに対するステロイド治療の効果は臨床試験において否定されており、治療経過は非典型的であった。神経筋疾患で呼吸不全を合併するものには、筋萎縮性側索硬化症、MG、GBSが知られている。CIDPについては施設ごとの報告のみであり、まれであるとされている。GBSにおいては、20~30%が人工呼吸管理を要する呼吸不全を合併し、急性期の主な死因および予後不良因子である⁷⁾。本症例は入院時に重度の症状があり、人工呼吸管理を要し入院が長期化したが、その後の経過は良好であった。胸腺腫とGBSの合併については国外で1例の報告があり⁸⁾、MGとGBSの合併も国内外で13例の報告がある⁹⁾。また、CIDPと胸腺腫の合併は国内で2例¹⁰⁾¹¹⁾、国外で1例の報告がある¹²⁾。本症例では、明らかな感染の先行はなく、誘因は確定できなかった。典型的には感染後1~2週間でGBSを発症することが知られているが、ウイルス感染では2ヶ月以内の発症リスクが高く、不顕性感染があった可能性は否定できない。また手術でも、6週間以内の発症率が高いという報告がある¹³⁾。本症例は、術後2ヶ月での発症であり、手術自体が誘因となった可能性もある。胸腺腫はさまざまな自己免疫性疾患を合併することが知られており、Gadallaらによる胸腺腫668例の調査¹⁴⁾では32.7%に自己免疫性疾患の合併がみられている。また、感染の合併も有意に多く、免疫抑制、免疫不全も合併する。これらの免疫異常の原因は、①未成熟のT細胞の増殖、髄質でのnegative selectionのすり抜けと成熟CD4陽性T細胞の減少、②腫瘍での細胞増殖促進による遺伝子変異、HLA-DRの発現抑制によるpositive selectionへの影響やMGの予測因子であるHLA-A24、HLA-B8への関与、③CD8陽性T細胞の増加による細胞性免疫やCD4陽性T細胞の活性化による液性免疫の活性化がもたらす、自己免疫寛容性の低下などが考えられている¹⁵⁾。本症例は、人工呼吸管理に伴う鎮静剤投与の必要性に伴い、神経学的診察に制限が生じ確定診断が困難であったことが治療開始の遅れ、人工呼吸器離脱の遅延の原因となった。血漿交換や免疫グロブリン投与などステロイド投与以外の治療の適応疾患や、ステロイドの漸減を慎重に行うべき疾患を合併する可能性を鑑み、治療経過中の定期的な観察と症状出現時のすみやかな原因検索が重要であると考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Kondo K, et al. Thymoma and myasthenia gravis: a clinical study of 1,089 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 219-24.
- 2) Thomas CR, et al. Thymoma: state of the art. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2280-9.
- 3) 藤田久美, 他. 重症筋無力症に対する胸腺摘出術後の呼吸管理要否予測因子の検討. *天理医紀* 2003; 6: 25-34.
- 4) Kas J, et al. Decade-long experience with surgical therapy of myasthenia gravis: early complications of 324 transsternal thymectomies. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1691-7.
- 5) 小原真紀, 他. 胸膜播種に対し胸膜摘除術を施行した胸腺腫の1生存例. *日呼吸会誌* 1998; 36: 95-9.
- 6) 野守裕明, 他. 胸腺腫に対し胸膜肺全摘後に発症した重症筋無力症により長期人工呼吸管理を要した1例. *日呼吸会誌* 2001; 39: 66-70.
- 7) González-Suárez I, et al. Guillain-Barré syndrome: Natural history and prognostic factors: a retrospective review of 106 cases. *BMC Neurol* 2013; 13: 95.
- 8) Kung SL, et al. Concurrent Guillain-Barré syndrome and myasthenia gravis: the first case in Taiwan. *Acta Neurol Taiwan* 2009; 18: 193-7.
- 9) Zhang J, et al. Myasthenia gravis and Guillain-Barré cooccurrence syndrome. *Am J Emerg Med* 2013; 31: 1264-7.
- 10) 塚本祐子. 胸腺腫に併発した抗アセチルコリン受容体抗体陽性のCIDPの71歳男性例. *臨神経* 2009; 49: 676.
- 11) 橋本明子, 他. 胸腺腫に末梢神経障害を合併した後、BOOP, myokymia, てんかんを発症し、抗VGKC抗体の高値を認めた62歳男性例. *Brain Nerve* 2007; 59: 1395-405.
- 12) Holbro A, et al. High prevalence of infections and autoimmunity in patients with thymoma. *Hum Immunol* 2012; 73: 287-90.
- 13) Wakerley BR, et al. Infectious and noninfectious triggers in Guillain-Barré syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9: 627-39.
- 14) Gadalla SM, et al. A population-based assessment of mortality and morbidity patterns among patients with thymoma. *Int J Cancer* 2011; 128: 2688-94.
- 15) Shelly S, et al. Thymoma and autoimmunity. *Cell Mol Immunol* 2011; 8: 199-202.

Abstract**A case of inflammatory demyelinating polyneuropathy with respiratory failure developing after multidisciplinary therapy for invasive thymoma**

Saaka Hamano^a, Koichi Takayama^a, Yoichi Nakanishi^a, Saeko Inamizu^b,
Tomomi Yonekawa^b and Jun-ichi Kira^b

^aResearch Institute for Diseases of the Chest, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

^bDepartment of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

A 41-year-old woman with invasive thymoma underwent a thymectomy and left panpleuropneumonectomy after intensive chemotherapy and radiation, and she was discharged from the hospital without complications. Two months later, the woman hospitalized as an emergency case with acute respiratory failure. At first we suspected myasthenia gravis as the cause of respiratory failure, but pyridostigmine failed to improve symptoms. Eventually a diagnosis of inflammatory demyelinating polyneuropathy was confirmed by precise neurological examination, including evoked electromyography. To our knowledge, this is a rare case of thymoma complicated with inflammatory demyelinating polyneuropathy.