

症例報告

浸潤性胸腺腫・重症筋無力症の経過中にびまん性汎細気管支炎、 脱毛症、味覚障害、胆管炎、筋炎を合併した1例

前川 理沙^{1)*} 澁谷 英樹²⁾ 日出山拓人¹⁾ 椎尾 康¹⁾

要旨：症例は死亡時58歳の男性である。40歳時に複視が出現し、43歳時に浸潤性胸腺腫・重症筋無力症と診断された。ステロイド治療を開始し拡大胸腺摘出術と放射線治療を施行したが、53歳時に胸腺腫が再発した。55歳時に喘鳴と慢性副鼻腔炎が出現し、びまん性汎細気管支炎(diffuse panbronchiolitis; DPB)と診断した。56歳時に脱毛症、57歳時に味覚障害と胆管炎、筋炎を発症した。ステロイド増量により脱毛症、味覚障害、胆管炎、筋炎は改善したが、DPBにともなう呼吸不全により58歳で死亡した。本例は、胸腺腫関連重症筋無力症に多彩な自己免疫性の合併症を呈し、抗Kv1.4抗体が陽性であった。またHLA-B54陽性でDPBをともなった点が特異であった。

(臨床神経 2014;54:703-708)

Key words：胸腺腫、重症筋無力症、びまん性汎細気管支炎、筋炎、胆管炎

はじめに

重症筋無力症(myasthenia gravis; MG)は、抗acetylcholine receptor (AChR)抗体や抗muscle-specific tyrosine kinase (MuSK)抗体などの自己抗体が原因となる神経筋接合部疾患である。胸腺腫をともなう重症筋無力症では、免疫不全、脱毛症、味覚障害、赤芽球癆、心筋炎、辺縁系脳炎などの自己免疫疾患を合併することがあり、胸腺腫由来の異常な自己反応性T細胞が原因と考えられている¹⁾。

びまん性汎細気管支炎(diffuse panbronchiolitis; DPB)は呼吸細気管支領域を病変の主座とする慢性炎症を特徴とし²⁾、合併する慢性気道感染の進行とともに呼吸不全にいたる。今回われわれは胸腺腫をともなうMGに、様々な自己免疫疾患に加えDPBを合併したまれな症例を経験したため、文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：死亡時58歳 男性

主訴：嚥下障害、首下がりがり

既往歴：特記事項なし。

家族歴：近親婚なし。家族内に神経筋疾患やDPBなどの慢性呼吸器疾患なし。

生活歴：機会飲酒、喫煙歴あり(1日10本を30年)。

現病歴：1993年(40歳)よりものが二重にみえるように

なり、1995年に声が鼻に抜け、飲みこみにくさを自覚した。1996年(43歳)に当科受診し、両側眼瞼下垂と眼球運動障害をみとめ、テンシロン試験陽性でありMGと診断した。抗AChR抗体陽性で、肺と胸膜に浸潤する前縦隔腫瘍をみとめた。プレドニゾロン内服を開始し、拡大胸腺摘除術と放射線照射(50 Gy)を施行した。胸腺腫の病理はWHO分類B3であった。2006年(53歳)に左肺下葉の胸膜に接し胸腺腫が再発し、放射線治療を施行したが腫瘍は増大した。2007年10月(54歳)にタクロリムス3 mgを開始し、以降筋無力症症状は改善傾向であった。2008年10月(55歳)に喘鳴や労作時呼吸困難などの呼吸器症状が出現した。2009年2月(56歳)、頭部から脱毛が始まり眉毛、睫毛、四肢体幹におよんだ。同年9月に慢性副鼻腔炎を発症し、呼吸機能検査で閉塞性換気障害をみとめ、DPBと診断しクラリスロマイシン投与を開始した。2010年7月(57歳)に甘味から味覚が低下ししだいに全味覚が消失した。8月上旬より胆道系優位の肝機能障害が出現し消化器内科に入院した。肝生検にて胆管上皮に浸潤するリンパ球、形質細胞などをみとめ、自己免疫性胆管炎がうたがわれた。同時期より首下がりと嚥下障害が出現し、9月上旬当科に転科した。

転科時の主な内服薬：プレドニゾロン10 mg タクロリムス2 mg クラリスロマイシン400 mg

一般身体所見：身長176.5 cm、体重55.2 kg、体温37.1°C、血圧115/74 mmHg、SpO₂95%(室内気)。頭髪がなく、眉毛、睫毛、体毛の減少をみとめた。膿性痰と湿性咳嗽をみとめ、

*Corresponding author: 東京通信病院神経内科〔〒102-8798 東京都千代田区富士見2-14-23〕

¹⁾ 東京通信病院神経内科

²⁾ 東京通信病院呼吸器内科

(受付日：2013年9月20日)

両側下肺野に断続性ラ音を聴取した。

神経学的所見：意識清明。脳神経では、眼瞼下垂や眼球運動障害はなかった。全味覚の低下と嚥下障害をみとめた。運動系では、頸部および四肢近位筋に徒手筋力試験4程度の筋力低下と首下がりをみとめ、日内変動はなかった。腱反射は正常で、感覚系、協調運動に異常はなかった。

検査所見：WBC 9,100/ μ l, CRP 2.11 mg/dl と軽度の炎症所見があり, AST 110 IU/l, ALT 140 IU/l, ALP 2,741 IU/l, γ -GTP 1,987 IU/l, T-Bil 2.0 mg/dl と胆道系優位の肝機能障害をみとめた。CK が1,059 IU/l と上昇していた。亜鉛は56 μ g/dl とやや低値であった。免疫グロブリンはIgG 1,726 mg/dl, IgA 247 mg/dl, IgM 126 mg/dl と正常であった。抗AChR抗体は6.6 nmol/l と陽性であったが3年前よりほぼ不変であった。抗核抗体の上昇は80倍と軽度で、抗ミトコンドリアM2抗体は陰性であった。抗Scl-70抗体, 抗RNP抗体, 抗Jo-1抗体, 抗titin抗体はいずれも陰性であった。抗Kv 1.4抗体が陽性であった。末梢血リンパ球のT-B細胞比は, T cell 90%, B cell 2%とB細胞比が低下し, CD4/CD8比は0.23(正常値0.40~2.30)と低値であった。HLAはA24, B52, B54が陽性であった。動脈血ガス分析では, 室内気でpH 7.42, PaCO₂ 40 Torr, PaO₂ 67 Torr, HCO₃⁻ 25.9 mmol/l であり, 低酸素血症をみとめた。

電気生理学的検査では, 3 Hz の反復刺激誘発筋電図(短母指外転筋, 僧帽筋, 鼻筋)でwaningはなく, 針筋電図で上腕

二頭筋, 三角筋, 腰部傍脊柱筋, 頭板状筋に持続時間の短い低振幅の運動単位電位と安静時電位をみとめた。心電図, 心臓超音波で特記すべき異常はなかった。胸部X線では両側下

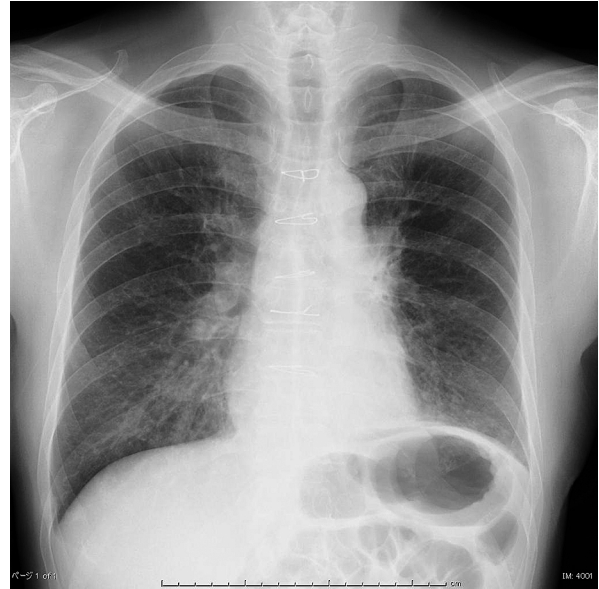


Fig. 1 Chest X-ray showed diffuse nodular shadows in bilateral lower lung fields.

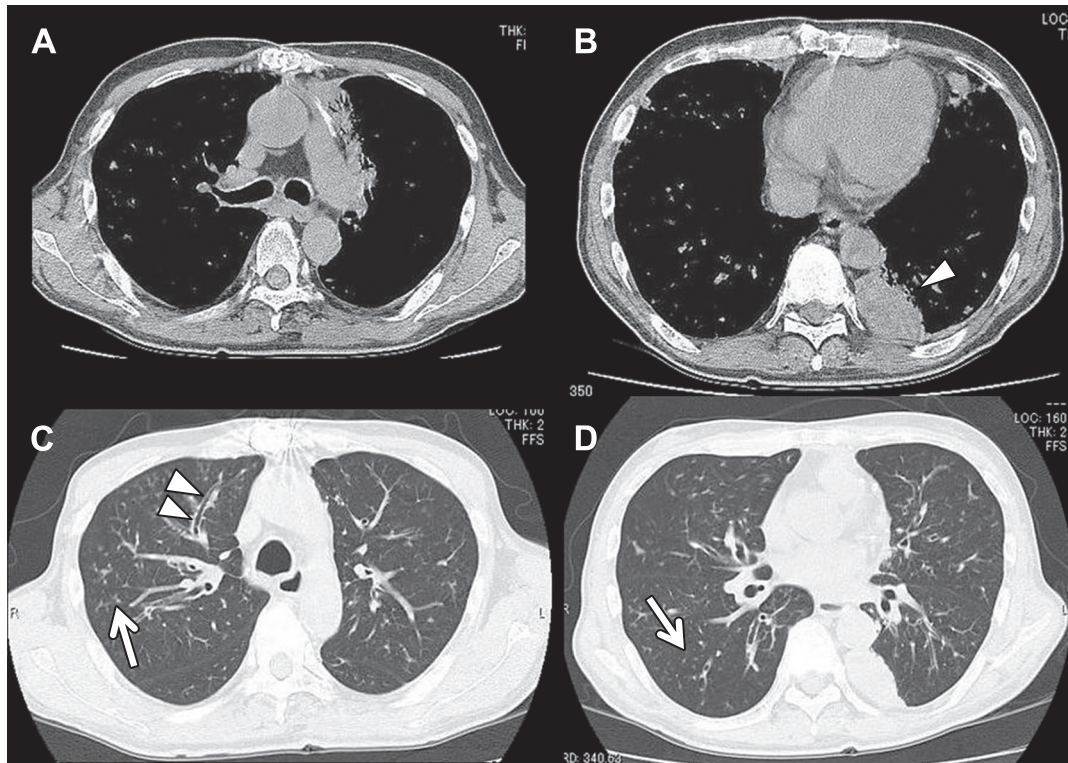


Fig. 2 Chest CT on admission.

Chest computed tomography scans taken on admission, demonstrating organizing pneumonia in the anterior mediastinum after postoperative radiation to the thymoma (A), localized pleural metastasis of thymoma in the left lower lobe (B), diffuse centrilobular nodular opacities (arrows) and bronchiectasis with bronchial wall thickening (arrowheads) (C)(D).

肺野優位に粒状影をみとめた (Fig. 1). 胸部 CT では胸腺腫の再発巣と両側びまん性の小葉中心性粒状影, 気管支拡張をみとめた (Fig. 2). 副鼻腔 CT では前頭洞, 蝶形骨洞, 篩骨洞, 上顎洞に液体貯留をみとめた. 呼吸機能検査では, 肺活量 2.07 l (予測肺活量の 55.2%), 1 秒量 1.29 l (予測 1 秒量の 40.4%), 1 秒率 64.2% と混合性換気障害をみとめた. 喀痰培養では, *Klebsiella pneumoniae* や *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* が検出された. 以上より, DPB の診断の手引き³⁾ の主要臨床所見の必須 3 項目すべて, および参考項目の 2 項目を満たし, DPB の臨床診断基準と合致した.

経過: 電気生理学的所見から筋炎の合併をうたがいが左三角筋より筋生検を施行した. 筋線維は 30~50 μm の大小不同を示し, 再生線維が散見されたが壊死線維はめだたなかった. 筋周膜に炎症性単核球が散見され, perifascicular atrophy や非壊死性筋線維への炎症細胞浸潤はみとめなかった. 非壊死性筋線維細胞膜上に MHC-class I の発現をみとめ, 筋炎と診断した. 転科後, 重症細菌性肺炎を併発しプレドニゾロンの増量は 20 mg/日にとどめたが, CK はすみやかに正常化し首下がりや嚥下障害は約 1 ヶ月で改善した. また頭髪が生え始め徐々に増加し, 味覚障害はステロイド増量約 1 ヶ月で甘味と

酸味を感じるようになった. 胆管炎も 2 週間で AST 28 IU/l, ALT 42 IU/l, ALP 1,385 IU/l, γ-GTP 765 IU/l, T-Bil 0.9 mg/dl と改善した. 2010 年 11 月に退院したが, DPB の増悪や呼吸器感染症のため入退院をくりかえし, 2011 年 5 月に在宅酸素療法を導入した. 9 月に胆管炎が再度増悪したため, プレドニゾロンを 30 mg/日に増量しステロイドパルス療法も追加したが, サイトメガロウイルス感染を併発し肝機能障害は増悪した. 12 月 (58 歳), 肺炎にともなう呼吸不全のため死亡した (Fig. 3).

考 察

全経過 18 年の胸腺腫合併 MG に, DPB, 脱毛症, 味覚障害, 胆管炎, 筋炎がつぎつぎに出現し, ステロイド治療で脱毛症, 味覚障害, 胆管炎, 筋炎は改善したが, DPB にともなう気道感染により呼吸器症状出現から約 3 年で死亡した症例である.

DPB は 1969 年に本邦から発表された副鼻腔気管支症候群で, 両側びまん性の呼吸細気管支領域の慢性炎症を特徴とする. マクロライド少量療法が有効であるが²⁾, 進行例では呼

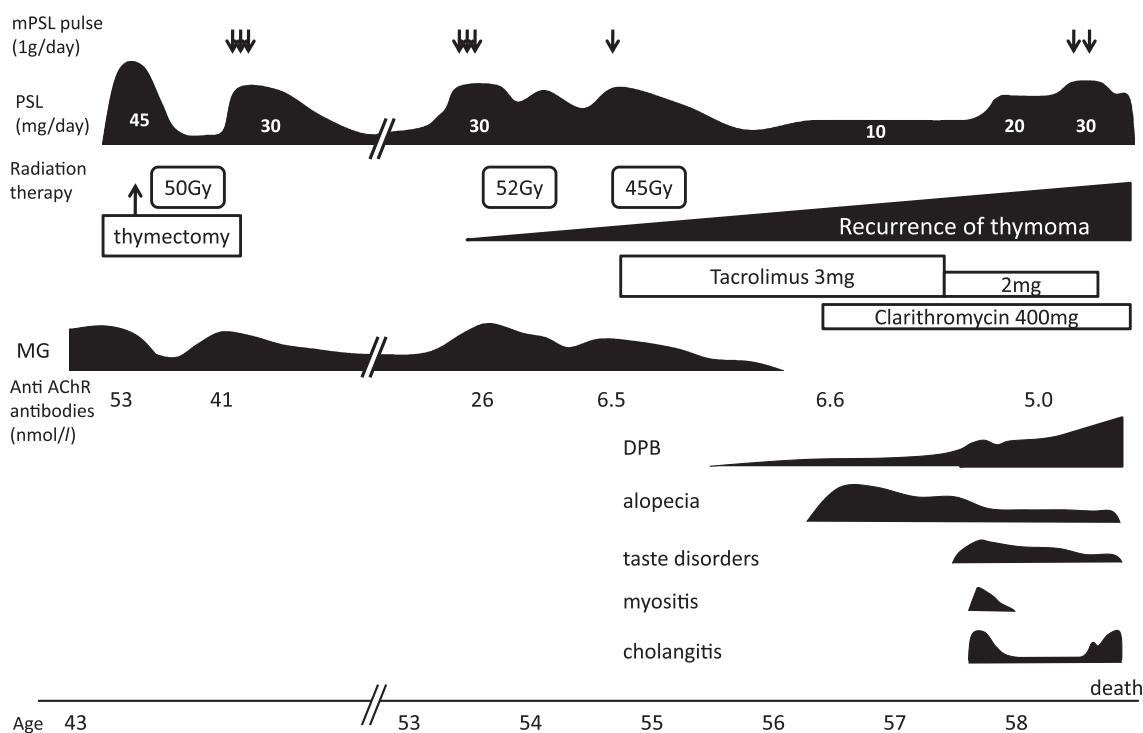


Fig. 3 The clinical course of the patient.

The patient was diagnosed with MG and invasive thymoma at the age of 43. In spite of treatment with corticosteroid, thymectomy and radiation therapy, the recurrence of thymoma was observed one decade after the thymectomy. Two years after the recurrence, when the patient was 55, chronic sinusitis and bronchiolitis appeared as the symptoms of DPB. The treatment with tacrolimus led to an improvement of MG. The patient also developed alopecia at the age of 56 followed by taste disorders, myositis and cholangitis. Although treatment with corticosteroid improved alopecia, taste disorders, myositis and cholangitis, the patient died of progression of DPB and serious respiratory infection, 3 years after the diagnosis of DPB. mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, MG: myasthenia gravis, AChR: acetylcholine receptor, DPB: diffuse panbronchiolitis.

Table 1 Reported cases of diffuse panbronchiolitis complicated by thymoma.

Age/Sex	Country	MG	other symptoms associated with thymoma	HLA	hypogammaglobulinemia	Treatment for DPB	Respiratory outcome	References
69/M	Japan	-	alopecia	ND	+	immunoglobulin replacement	Death	6
58/F	Japan	-	ND	ND	-	macrolide	Death	11
58/M	Japan	-	ND	ND	+	immunoglobulin replacement	ND	7
65/F	Japan	-	pure red cell aplasia	A11, B54	+	macrolide	Improvement	8
22/F	China	-	ND	ND	-	macrolide	Improvement	12
54/M	China	-	ND	ND	-	macrolide	Improvement	12
50/M	India	-	ND	ND	-	macrolide	Improvement	13
45/M	Japan	+	pure red cell aplasia	A31, B51, 54	+	macrolide	Improvement	14
58/M	Japan	+	alopecia, taste disorders, cholangitis	A24, B53, 54	-	macrolide	Death	Present case

MG: myasthenia gravis, ND: not documented, HLA: Human Leukocyte Antigen, DPB: diffuse panbronchiolitis.

吸不全となる。日本をはじめ中国、韓国などの東アジア地域に集積し、日本人の DPB 患者では、本例でもみられた HLA-B54 抗原保持率が 63% と高く⁴⁾、韓国や中国の南部では HLA-A11 との関連が報告されている⁵⁾。杉山は、胸腺腫にともなう免疫不全症である Good 症候群に DPB を発症した既報例^{6)~8)}に注目し、その関連について以下のように説明した⁹⁾。DPB では、呼吸細気管支領域にリンパ球系の炎症細胞浸潤がみられ、刺激に対する過剰反応と考えられる像を示す。HLA-B54 は職業性肺疾患である珪肺患者にも多くみられ¹⁰⁾、HLA-B54 にリンクした遺伝子が末梢気道領域でリンパ球の過剰反応性を示し、DPB の素因であるとした。この素因に、胸腺腫にともなう免疫不全症によってくりかえす気道感染が加わると、感染に対する過剰反応が持続するため慢性的の細気管支炎の像を呈し、DPB を発症すると述べた。

胸腺腫に合併した DPB の報告はこれまで本例を除き 8 例^{6)~8)11)~14)}あり (Table 1)、本邦からの報告が多い。MG 合併例は 1 例みられた。HLA の記載があった 2 例はいずれも B54 陽性であった。胸腺腫の病理に一定の傾向はなかった。4 例で低 γ グロブリン血症を合併していたが、本症例をふくむ 5 例は低 γ グロブリン血症を合併していなかった。胸腺腫にともなう免疫不全症では液性免疫と細胞性免疫の両者が障害され、低 γ グロブリン血症や末梢血 B 細胞数の減少、さまざまなレベルの T 細胞機能不全を呈する¹⁵⁾。本症例では、末梢血 B 細胞の減少と CD4/CD8 比の低下をみとめた。これらはステロイド投与によってもみられるばあいがありその影響を否定しえないが、胸腺腫の再発にともなう DPB が発症し増悪した経過をふまえると、本症例をふくむ低 γ グロブリン血症を合併していない症例でも、胸腺腫に関連した免疫不全が DPB の発症に関与していると考えた。

胸腺腫をともなう MG では、赤芽球癆、脱毛症、免疫不全、neuromyotonia、辺縁系脳炎、心筋炎、味覚障害など、胸腺腫由来の異常な自己反応性 T 細胞が原因となる様々な病態を合併することがある¹⁾。本症例では、このうち脱毛症、免疫不

全、味覚障害を呈した。味覚の種類では甘味の障害が多く報告され、味覚障害を合併した MG では脱毛症などの皮膚症状を併発しやすい¹⁶⁾。本症例では亜鉛が軽度低値であったが、味覚障害は甘味から始まり、ステロイド増量により脱毛とともに改善したことから、胸腺腫にともなう免疫異常が原因と考えた。

筋炎や心筋炎を合併する MG では、抗 titin 抗体、抗 ryanodine receptor (RyR) 抗体、抗 Kv1.4 抗体などの横紋筋に対する自己抗体が高頻度に検出される¹⁷⁾。本症例は抗 Kv1.4 抗体が陽性で、心筋炎はなかったが筋炎を合併した。Suzuki らによって報告された抗 Kv1.4 抗体は、muscular voltage-gated potassium channel (VGKC)-complex を構成する抗原蛋白の中心に対する抗体で¹⁸⁾、とくに胸腺腫関連 MG で高率に陽性となる。本抗体は筋炎・心筋炎を合併する MG で検出されるほか、クリーゼや球症状など重篤な症状との関連や、シクロスポリンやタクロリムスなどのカルシニューリン阻害剤の有効性の指標になる¹⁹⁾。本症例においても MG に対しタクロリムスが有効であった。

胸腺腫との関連が示唆された胆道系の炎症を呈した報告は過去に 4 例^{20)~23)}であった。このうち 3 例で肝生検が施行され、いずれも炎症の主座は胆道系で、臨床診断はそれぞれ原発性胆汁性肝硬変²⁰⁾、自己免疫性胆管炎²¹⁾、原発性硬化性胆管炎²²⁾²³⁾であった。とくに自己免疫性胆管炎と診断された例では胸腺腫摘出により肝機能障害が改善し、胸腺腫の関連が強く示唆され²¹⁾、本症例における胆管炎もステロイドが奏功したことから胸腺腫にともなう自己免疫異常と考えられた。

以上のように、本例では死因となった DPB のほかにも多彩な病態を呈し、いずれも胸腺腫関連 MG の合併症として理解することができた。とくに、DPB はわが国に多くみられる疾患であり、生命予後に大きく影響するため、胸腺腫関連 MG の重要な合併症として広く認識されるべきである。胸腺腫関連 MG ではあらゆる臓器に異常をきたしうることを念頭におき、日常診療における注意深い診察が重要である。

本報告の要旨は, 第 205 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し, 会長推薦演題に選ばれた。

謝辞: 筋病理診断につきご指導いただきました東京大学神経内科清水潤先生, 抗Kv1.4抗体を測定いただきました慶応義塾大学神経内科鈴木重明先生に深謝申し上げます。

※本論文に関連し, 開示すべきCOI状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません。

文 献

- Suzuki S, Utsugisawa K, Suzuki N. Overlooked non-motor-symptoms in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:989-994.
- 中森祥隆. 典型的DPBとその変遷. *Therapeutic Research* 2012; 33:1045-1048.
- 中田紘一郎. DPBの診断指針改訂と重症度分類策定. 厚生労働省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班びまん性肺疾患分科会平成10年度研究報告書. 1999. p. 109-111.
- Sugiyama Y, Kudo S, Maeda H, et al. Analysis of HLA antigens in patients with diffuse panbronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1459-1462.
- 野口智史, 土方美奈子, 慶長直人. IIIアレルギーならびに感染症4. DPB 1) 疾患感受性遺伝子. *日本胸部臨床* 2012;71増:S188-S192.
- 千治松洋一, 中里祐二, 本間日臣ら. びまん性汎細気管支炎とGood症候群(低ガンマグロブリン血症を伴う胸腺腫)との1合併例. *日胸疾患会誌* 1982;20:803-808.
- 赤井雅也, 石崎武志, 佐々木文彦ら. 副鼻腔気管支症候群との鑑別が困難であったGood症候群の1例. *日胸疾患会誌* 1996;34:829-832.
- 粒来崇博, 池原邦彦, 鈴木俊介ら. びまん性汎細気管支炎様の臨床所見を呈したGOOD症候群の1例. *日呼吸会誌* 2003;41:421-425.
- 杉山幸比古. Good症候群とびまん性汎細気管支炎. *日本胸部臨床* 2007;66:130-136.
- Honda K, Hirayama K, Kikuchi I, et al. HLA and silicosis in Japan. *N Engl J Med* 1988;319:1610.
- 岡野昌彦, 佐藤篤彦, 須田隆文ら. 悪性胸腺腫とSjögren症候群の肺病変を合併したびまん性汎細気管支炎の1例. *日胸疾患会誌* 1991;29:263-267.
- Xie G, Li L, Liu H, et al. Diffuse panbronchiolitis complicated with thymoma: a report of 2 cases with literature review. *Chin Med J (Eng)* 2003;116:1723-1727.
- Jadhav S, Joshi JM. Diffuse panbronchiolitis associated with malignant thymoma. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2010;52:41-42.
- Ogoshi T, Ishimoto H, Yatera K, et al. A case of Good syndrome with pulmonary lesions similar to diffuse panbronchiolitis. *Intern Med* 2012;51:1087-1091.
- Kelleher P, Misbah SA. What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. *J Clin Pathol* 2003;56:12-16.
- 鈴木重明. 味覚と疾患 重症筋無力症. *Clin Neurosci* 2010; 28:1266-1267.
- Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, et al. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2009;66:1334-1338.
- Suzuki S, Satoh T, Yasuoka H, et al. Novel autoantibodies to a voltage-gated potassium channel Kv1.4 in a severe form of myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2005;170:141-149.
- 鈴木重明. 心筋・骨格筋を標的とした重症筋無力症の新たな疾患概念. *臨床神経* 2012;52:1312-1314.
- Herrmann DN, Blaivas M, Wald JJ, et al. Granulomatous myositis, primary biliary cirrhosis, pancytopenia, and thymoma. *Muscle Nerve* 2000;23:1133-1136.
- Kim JH, Kim BH, Kim YW, et al. Autoimmune cholangitis in a patient with thymoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1324-1327.
- Yoshioka R, Sato Y, Kogure A, et al. Association of primary sclerosing cholangitis, thymoma and hypogammaglobulinemia. *Liver* 1995;15:53-55.
- Kampitak T, Putiworant P, Chantaphakul H, et al. Sclerosing cholangitis associated with good syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:509-510.

Abstract**A case of myasthenia gravis with invasive thymoma associated with diffuse panbronchiolitis, alopecia, dysgeusia, cholangitis and myositis**Risa Maekawa, M.D.¹⁾, Hideki Shibuya, M.D.²⁾, Takuto Hideyama, M.D.¹⁾ and Yasushi Shiio, M.D.¹⁾¹⁾Department of Neurology, Tokyo Teishin Hospital²⁾Department of Respiratory Medicine, Tokyo Teishin Hospital

A 43-year-old man was admitted to our hospital because of diplopia, ptosis, and dysphagia that had begun three years previously. He was diagnosed with myasthenia gravis (MG) and invasive thymoma and treated with corticosteroid, thymectomy, and radiation therapy. Ten years after the thymectomy, computed tomography (CT) showed metastasis of the thymoma in the left lower lobe of the lung. Two years after this recurrence, when the patient was 55, respiratory symptoms such as wheezing, persistent cough, and dyspnea appeared. Chronic sinusitis, diffuse centrilobular opacities on CT, and positivity for HLA-B54 led to a diagnosis of diffuse panbronchiolitis (DPB). Despite treatment with clarithromycin, the respiratory symptoms worsened. The patient developed alopecia and body hair loss at the age of 56 followed by dysgeusia, cholangitis, and myositis with positivity for anti-Kv1.4 antibodies. Although treatment with an increased dose of corticosteroid improved hair loss, dysgeusia, cholangitis, and myositis, he died of progression of DPB and serious respiratory infection at the age of 58. In this case, various autoimmune disorders occurred together with MG as complications of thymoma. Although alopecia, dysgeusia, and myositis are already known as complications of MG associated with thymoma, cholangitis is not well-recognized since there have been few reports suggesting a causal relationship between cholangitis and thymoma. Furthermore, DPB caused by immunodeficiency and respiratory tract hypersensitivity associated with thymoma and HLA-B54, respectively, is the distinctive feature of our case. Neurologists should be aware that various organs can be damaged directly and indirectly by abnormal T cells from thymoma in patients with MG.

(Clin Neurol 2014;54:703-708)

Key words: thymoma, myasthenia gravis, diffuse panbronchiolitis, myositis, cholangitis