

症例報告

バセドウ病を伴う胸腺腫合併重症筋無力症の1治療例

村上順一, 上田和弘, 佐野史歩, 林雅太郎, 濱野公一

山口大学大学院医学系研究科器官病態外科学分野(外科学第一) 宇部市南小串1丁目1-1(〒755-8505)

Key words: 重症筋無力症, 甲状腺機能亢進症, 周術期管理, 胸腔鏡下拡大胸腺摘出術

和文抄録

症例は50歳代女性。易疲労感を主訴に受診し、精査で胸腺腫を伴う期の重症筋無力症、およびバセドウ病と診断された。重症筋無力症に対する手術前に甲状腺機能亢進症に対する薬物療法を行い、甲状腺機能の正常化を行った後に両側完全胸腔鏡アプローチによる拡大胸腺摘出術を行った。術直後に一時的に洞性頻脈を認めたが、甲状腺クリーゼは認めなかった。また重症筋無力症による術後呼吸筋麻痺やクリーゼは認めなかった。重症筋無力症に様々な自己免疫疾患、特に甲状腺機能亢進症の合併が多いことは知られている。重症筋無力症と甲状腺機能亢進症の病態の密接な関連が知られているが、最善の治療戦略について一定の見解はない。甲状腺機能亢進症の薬物療法後に低侵襲アプローチ下に拡大胸腺摘出術行うことで安全に周術期を乗り切った1例を経験したので報告する。

はじめに

重症筋無力症(以下MG)は臓器特異的な自己免疫疾患であり、患者の約15%に他の自己免疫疾患を合併する^{1, 2)}。特に頻度の高いものは甲状腺疾患、特発性血小板減少性紫斑病や慢性関節リウマチで、甲状腺機能亢進症はMGの3~5%に合併するとされている²⁾。今回、甲状腺機能亢進症を伴う胸腺腫合併抗ACh受容体抗体陽性MGに対して術前後に甲

状腺機能亢進症のマネジメントを行った症例を経験したので報告する。

症 例

症 例: 50歳代, 女性。

主 訴: 易疲労感。

既往歴: 30歳代, 胆嚢結石症で胆嚢摘出術。50歳代, 円形脱毛症。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 易疲労感と頸周囲, 近位上肢や咀嚼の筋力低下を自覚しはじめてから1ヵ月後に眼瞼下垂や複視を認めるようになった。筋力低下は主に夕方に増悪し, 生活に支障を来す状態となった。近医の診察で重症筋無力症が疑われ, 当院に精査加療目的に入院となった。

入院時現症: 眼瞼下垂あり, 頸部屈筋・四肢近位筋の筋力低下を認めた。筋力低下は日内変動を認めた。Quantitative MG score 16/39点。

検査所見: 血算, 生化学に異常所見なし。抗AChレセプター抗体価 34.0nmol/L (0.2nmol/L以下), 抗TSHレセプター抗体 2.1IU/L (2.0IU/L未満), TSH 0.01 μ IU/mL以下 (0.35~4.94 μ IU/mL), free T3 5.4pg/mL (1.7~3.7pg/mL), free T4 1.6ng/dL (0.7~1.5ng/dL), テンシロンテスト陽性, 反復誘発筋電図(僧帽筋)でwaning現象を認めた。

呼吸機能検査: %VC 82.0%, FEV1.0% 79.1%。

胸部造影CT検査: 前縦隔に造影効果を伴う18mm×12mmの結節影を認めた(図1)。

胸部造影MRI検査: 一部隔壁に造影効果を認める境

界明瞭な結節影を認めた (図2).

頸部超音波検査: 甲状腺の大きさは正常で, 表面がやや不整, 内部エコーが不均一であった (図3).

入院後経過: 当院内科で胸腺腫合併抗ACh受容体抗体陽性MG (MGFA 臨床分類³⁾ IIa), バセドウ病と診断された. 術前にMGに対しては抗コリンエステラーゼ薬 (ピリドスチグミン) で, バセドウ病に対しては抗甲状腺薬 (チアマゾール) と無機ヨード剤 (ヨウ化カリウム) でコントロールを行った. 約8週間の内服加療により, TSH 3.04 μ IU/mL, free T3 2.5pg/mL, free T4 0.8ng/dLと甲状腺機能が正常となったため, MGに対する手術を行うこととした. 抗甲状腺薬は手術当日の朝まで投与した.

手術所見: 全身麻酔下で, 両側胸腔アプローチによ

る胸腔鏡下拡大胸腺摘出術を行った. まずは右側臥位による3ポート左胸腔アプローチによる手術を開始し, 術中に左側臥位に体位変換させ, 左側臥位による3ポート右胸腔アプローチにより拡大胸腺摘出術を完遂させた. 術中偶発症なく, 麻酔からの覚醒, 呼吸状態も良好で, 術直後に気管チューブを抜管した. 手術時間は185分, 出血量は少量であった.

切除標本: 周囲脂肪組織も含めた胸腺の重量は45.3gであった. 胸腺右葉に線維性被膜に覆われた分葉状の腫瘍を認めた. 腫瘍内部は白色充実性, 乏血管性であった (図4).

病理組織学的所見: 腫瘍ではリンパ球浸潤が目立ち, やや大型の類円形上皮細胞が混在していた. WHO分類type B1, 正岡分類II期の胸腺腫と診断し

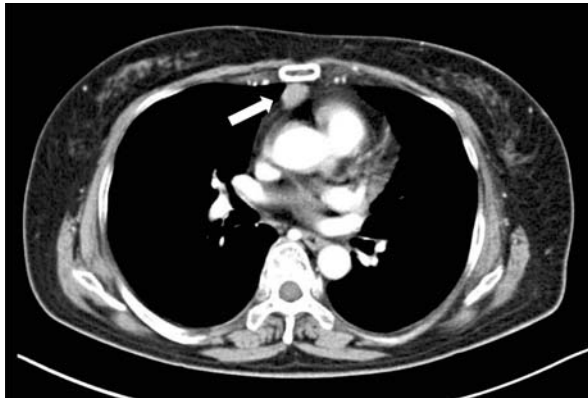


図1 胸部造影CT検査

前縦隔に微かに造影される18mm×12mmの結節影を認めた (白色矢印).



図2 胸部造影MRI検査

一部隔壁にのみ造影効果を認める境界明瞭な結節影を認めた. 隣接臓器への明らかな浸潤は認めなかった (白色矢印).



図3 頸部超音波検査

甲状腺の大きさは正常で, 表面がやや不整, 内部エコーが不均一であった.

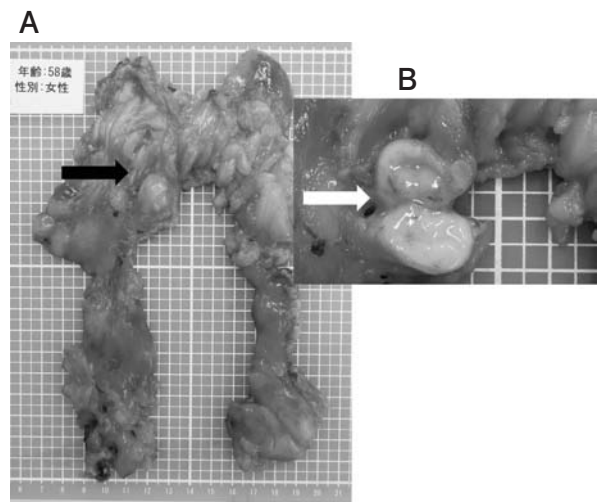


図4 切除標本肉眼所見

(A) 胸腺右葉に線維性被膜に覆われた分葉状の腫瘍 (黒色矢印) を認めた. (B) 腫瘍内部 (白色矢印) は白色充実性, 乏血管性であった (拡大写真).

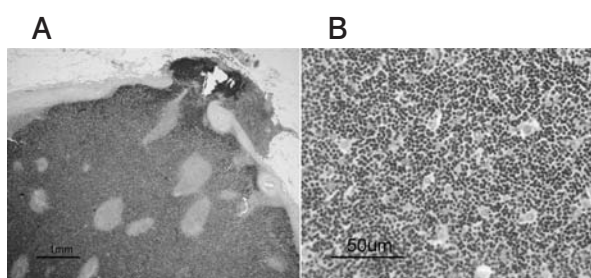


図5 病理組織学的所見

(A) 腫瘍が一部被膜を超えて周囲脂肪織へ浸潤していた。正岡分類Ⅱ期と診断した (H&E染色, $\times 20$)。 (B) 腫瘍内ではリンパ球浸潤が目立ち、やや大型の類円形上皮細胞が混在していた。WHO分類 type B1と診断した (H&E染色, $\times 400$)。

た。腫瘍の一部では被膜を超えて周囲脂肪織へ浸潤していた。腫瘍周囲にはHassal小体を伴う萎縮性の胸腺組織を認めた (図5)。

術後経過：術直後より収縮期血圧160-180mmHgの高血圧と脈拍数100-110回/分の洞性頻脈を認めた。プロプラノロール30mg/日の内服を開始すると徐々に高血圧と洞性頻脈は改善した。また手術終了3時間後から飲水開始と共にピリドスチグミン、チアマゾールの内服を再開した。MGの症状増悪は認めなかった。術後1ヵ月目の抗AChレセプター抗体価は31.0nmol/Lであった。現在術後3ヵ月目で、重症筋無力症はピリドスチグミン180mg/日の内服で症状認めず、チアマゾール15mg/日の内服でTSH 13.49 μ IU/mL, free T3 3.0pg/mL, free T4 0.7ng/dLと甲状腺機能は概ね正常である。

考 察

伊藤²⁾やMonden³⁾によれば、MGにおける他の自己免疫疾患合併は胸腺腫例 (0 - 3.8%) に比べて、非胸腺腫例 (8.8 - 15.1%) に多く、同様にバセドウ病に関しても胸腺腫例 (0 - 1.3%) に比べて、非胸腺腫例 (4.6 - 7.0%) に多かったとしている。従って本症のような胸腺腫を伴うMGとバセドウ病との合併は比較的稀である。本症例はMGのMGFA臨床分類⁴⁾ IIaで軽度全身型に分類されるが、眼症状を伴っており、血清抗甲状腺抗体も陽性であった。眼筋型MG症例の約40%で血清抗甲状腺抗体を認め^{5, 6)}、その眼周囲組織に甲状腺抗原の存在が確認されており⁷⁾、眼筋型MGとバセドウ病との関連が科学的にも証明されているが、その機序は不明

である。さらにMG以外にも甲状腺機能亢進症に胸腺肥大⁸⁾、胸腺過形成⁹⁾や腫瘍¹⁰⁾を認める症例が報告されている。その中には抗甲状腺薬の投与による甲状腺機能の正常化に伴い、画像上の胸腺肥大も改善された例もある⁸⁾ため、甲状腺機能亢進症が胸腺に影響を与えていることは確かである。また本症例のような胸腺腫合併MG症例は年齢、臨床の重症度に関わらず手術適応とされている¹¹⁾。正岡は発症から手術までの期間が短く、年齢が若いほど術後の寛解率が高かったと報告しており、MGの治療ガイドラインでは、手術を発症から早期に行うことが推奨されている¹²⁾。

本症例ではバセドウ病を合併していた。一般的な待機手術において、甲状腺機能亢進症の合併が明らかになった場合は甲状腺機能を正常化させた後に手術を行うべきとされる^{13, 14)}。甲状腺機能の正常化には抗甲状腺薬や無機ヨード剤の内服で約6 - 12週間と比較的長期期間が必要であるとされており^{13, 15)}、本症例でもMGの診断から約10週間後に拡大胸腺摘出術が施行された。術前のコントロールが未施行ないし不良の場合、手術侵襲が加わることで甲状腺機能亢進症が極端に増悪し、ホメオスターシスが破綻して生命の危機に直面する甲状腺クリーゼを引き起こす^{16, 17)}。術前にきちんと甲状腺機能の正常化を行うことにより、術中、術後の甲状腺クリーゼの発生は稀である^{18, 19)}といわれているが、その発症率に関する報告はない。甲状腺クリーゼの致死率は10 - 30%^{17, 20)}といわれており、報告はないものの、MG症例における周術期ではさらに致死率が高くなる可能性がある。さらに甲状腺機能亢進症を伴ったMGでは、MGと甲状腺機能亢進症との間に症状交代を認めるsee-saw現象を認めるという報告がある²¹⁾。See-saw現象の頻度は低いという報告もある²⁾が、拡大胸腺摘出術後にMGの症状が改善することで甲状腺機能が亢進する可能性があるため、術中かつ術後に注意を要す。本症では、術直後に甲状腺中毒症を疑う高血圧と洞性頻脈を認めた。しかし中枢神経症状、発熱、心不全症状や消化器症状は認めず、最終的には甲状腺クリーゼではないと診断した¹⁶⁾。しかし、術前に抗甲状腺薬以外の無機ヨード剤やステロイド剤の併用により性急に甲状腺機能を正常化させた症例では、時にクリーゼ様の反応を認めることがあり¹³⁾、また周術期においては、手術中から手術

終了18時間後にかけて甲状腺クリーゼになる可能性が高いといわれているため^{22, 23)}, 術直後の洞性頻脈に対して甲状腺中毒症治療に準じた β ブロッカーの投与²⁴⁾を行った。さらに甲状腺クリーゼにおける最も頻度の高いトリガーは抗甲状腺薬の不定期内服や中断であったと報告がある¹⁶⁾ため、メルカゾールは術直前まで内服し、手術終了3時間後から内服を再開させた。

早期より内服が可能となったのは低侵襲手術である胸腔鏡下拡大胸腺摘出術の成果である。胸腔鏡下拡大胸腺摘出術はMGに対する標準手術として許容できると報告され²⁵⁾, 現在では多くの施設で選択されている。低侵襲手術の後には早期に飲水が開始できることから術後早期に薬物療法を再開できる点は低侵襲手術の利点と考えられる。一方、手術時間が開胸手術より長くなる²⁶⁾ことが欠点で、もともと術中麻酔維持に難渋する本疾患の麻酔管理²⁷⁾にさらに負担がかけられるとする意見がある。しかし、筋弛緩回復薬であるスガマデクスの登場により、術中、術後に非脱分極性筋弛緩薬の必要十分量を安全に投与できるようになった²⁸⁾ため、十分な筋弛緩のもと長時間の手術も可能となっている。

結 語

バセドウ病を伴う胸腺腫合併MGに対して、術前の薬物療法により甲状腺機能を正常化した後に、両側胸腔アプローチによる胸腔鏡下拡大胸腺摘出術を施行した。MGに対する低侵襲手術の妥当性が認容されつつある現在、本治療戦略の妥当性が示唆される。

引用文献

- 1) Suzuki S, Kuwana M, Yasuoka H, Tanaka K, et al. Heterogeneous immunogenetic background in Japanese adults with myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2001; **189**: 59-64.
- 2) 伊藤康博, 大内将弘, 吉田 出, 近江三喜男. Gravis病を合併した重症筋無力症の外科治療. *日胸外会誌* 1992; **40**: 121-125.
- 3) Monden Y, Uyama T, Nakamura K, Fujii Y, et al. Clinical characteristics and prognosis of myasthenia gravis with other autoimmune disease. *Ann Thorac Surg* 1986; **41**: 189-192.
- 4) Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000; **55**: 16-23.
- 5) Garlepp MJ, Dawkins RL, Christianen FT, Lawton J, et al. Autoimmunity in ocular and generalized myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 1981; **1**: 325-332.
- 6) Marino M, Ricciardi R, Pinchera A, Barbesino G, et al. Mild clinical expression of myasthenia gravis associated with autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**: 438-443.
- 7) Heufelder AE, Bahn R. Evidence for the presence of a functional TSH receptor in retroocular fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy. *Exp Clin Endocrinol* 1992; **100**: 62-67.
- 8) 近藤 薫, 小林 徹, 浦上年彦, 春日井敏夫, 他. 甲状腺機能亢進症にともなった胸腺肥大の3例. *日胸疾会誌* 1997; **35**: 900-904.
- 9) Popoveniuc G, Sharma M, Devdhar M, Wexler JA, et al. Graves' disease and thymic hyperplasia: the relationship of thymic volume to thyroid function. *Thyroid* 2000; **20**: 1015-1018.
- 10) Boyd JD, Juskevicius R. Mediastinal neoplasms in patients with Graves disease: a possible link between sustained hyperthyroidism and thymic neoplasia? *Thyroid Res* 2012; **5**: 5.
- 11) 奥村明之進, 塩野裕之, 林 明男, 門田嘉久, 他. 重症筋無力症の外科治療 胸腺摘除術の適応, 治療成績, 生物学的意義. *脳21* 2008; **11**: 71-75.
- 12) 日本神経治療学会・日本神経免疫合同神経免疫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. 東京.
- 13) 良元紳浩, 鈴木眞一. 合併症を持つがん患者の周術期管理 甲状腺機能異常. 外科治療 2011 ; 104 : 732-735.
 - 14) Schiff RL, Welsh GA. Perioperative evaluation and management of the patient with endocrine dysfunction. *Med Clin North Am* 2003 ; 87 : 175-192.
 - 15) 泉 貴文, 田中一彦, 中村正人, 末包慶太. コントロール不良な甲状腺機能亢進症患者の周術期管理. 循環制御 1992 ; 13 : 665-669.
 - 16) Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, et al. Diagnostic Criteria, Clinical Features, and Incidence of Thyroid Storm Based on Nationwide Surveys. *Thyroid* 2012 ; 22 : 661-679.
 - 17) Hackstadt D, Korley F. Thyroid disorders. In : Adams JG, editor. *Emergency medicine* 1st ed. Saunders, Philadelphia, 2008. 1795-1802.
 - 18) 伊藤悠基夫. 術前・術後の処置と問題点. 内分泌外科 1985 ; 1 : 309-314.
 - 19) 隈 寛二, 小林 彰, 尾崎修武. バセドウ病の術前準備をめぐって. 内分泌外科 1985 ; 1 : 350-365.
 - 20) Tietgens ST, Leinung MC. Thyroid storm. *Med Clin North Am* 1995 ; 79 : 169-184.
 - 21) Maclean B, Wilson JA. See-saw relationship between hyperthyroidism and myasthenia gravis. *Lancet* 1954 ; 266 : 950-953.
 - 22) 福島臣啓, 時岡宏明, 石井史子, 實金 健, 他. 短時間作用性β遮断薬ランジオロールで管理した甲状腺クリーゼの1症例. 麻酔 2007 ; 56 : 193-195.
 - 23) 中村伸二, 西山友貴, 花岡一雄. 術前未診断の甲状腺中毒症患者に生じた周術期クリーゼの1症例. 麻酔 2005 ; 54 : 418-419.
 - 24) 赤水尚史, 佐藤哲郎, 磯崎 収, 鈴木敦詞, 他. 甲状腺クリーゼの診断, 発症実態, 治療. 日甲状腺会誌 2012 ; 3 : 115-117.
 - 25) 城戸哲夫, 坂巻 靖, 安川元章, 奥田倫久. 重症筋無力症患者連続110例に対する内視鏡下拡大胸腺摘出術の遠隔治療成績. 日呼外会誌 2008 ; 22 : 2-7.
 - 26) Zahid I, Sharif S, Routhledge T, Tcarci M. Video-assisted thoracoscopic surgery or transsternal thymectomy in the treatment of myasthenia gravis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011 ; 12 : 40-46.
 - 27) 社団法人日本麻酔科学会編. IV筋弛緩薬・拮抗薬 ; ロクロニウム臭化物. 麻酔薬および麻酔関連使用ガイドライン, 第3版. 2009 ; 154-156.
 - 28) 富山芳信, 野村佳世, 角田奈美. 重症筋無力症患者にロクロニウムとスガマデクスを使用した2症例. 日臨麻会誌 2011 ; 31 : 791-797.

A Case of Myasthenia Gravis with Thymoma Accompanying Graves' Disease.

Junichi MURAKAMI, Kazuhiro UEDA,
Fumiho SANO, Masataro HAYASHI and
Kimikazu HAMANO

Department of Surgery and Clinical Science
(Surgery I.), Yamaguchi University Graduate
School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube,
Yamaguchi 755-8505, Japan

SUMMARY

A 58-year-old female reported to Yamaguchi University Medical Hospital with a complaint of fatigability. After a detailed examination, she was diagnosed as having myasthenia gravis with thymoma accompanying Graves' disease. She underwent extended thymectomy via bilateral thoracoscopic approach after she had achieved euthyroid status through medication. Soon after the surgery, temporary sinus tachycardia was identified, which was not due to thyrotoxic storm. She had no postoperative respiratory muscle paralysis or crisis due to progression of myasthenia gravis. It has been found that myasthenia gravis is often associated with autoimmune disease, especially Graves' disease. However, controversy surrounds the best

therapeutic strategy in patients with myasthenia gravis and Graves' disease. Our case suggests that medical control of the hyperthyroidism followed by an extended thymectomy via a

minimally invasive approach is a treatment option for patients with combined myasthenia gravis and hyperthyroidism.