

●症 例

多発性筋炎による呼吸障害を認めた浸潤型胸腺腫の4例

清水健一郎^a 齊藤那由多^a 大本 周作^b
 原田 徹^c 河石 真^a 桑野 和善^a

要旨：胸腺腫は多くの腫瘍随伴症候群を合併するが、多発性筋炎（PM）の合併やそれによる呼吸障害を認めた症例の報告は少ない。今回、PMによる呼吸障害を認めた浸潤型胸腺腫の4例を経験した。このうち2例は非侵襲的陽圧換気療法を、1例は人工呼吸器療法を必要とした。胸腺腫に合併するPMは比較的高頻度に呼吸障害を認め、補助換気が必要なことが多く注意を要すると考えられた。また、筋生検が困難な呼吸筋の炎症所見もMRIにて非侵襲的に評価可能であり、病態把握のうえで有用と考えられた。

キーワード：胸腺腫，多発性筋炎，呼吸不全

Thymoma, Polymyositis, Respiratory failure

緒 言

胸腺腫は重症筋無力症（MG）をはじめとするさまざまな腫瘍随伴症候群を合併することが知られているが、多発性筋炎（PM）およびそれに基づく呼吸障害を認めることは少ない¹⁾。このため胸腺腫に合併するPMの臨床的特徴について十分に知られていない。今回、PMによる呼吸障害を認めた浸潤型胸腺腫の4例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

【症例1】

67歳，男性。主訴は労作時呼吸困難，四肢筋痛。54歳時，MGおよび胸腺腫（type B2，正岡分類II期）と診断された。プレドニゾロン（prednisolone：PSL）でMGは軽快し，胸腺摘出術を受けた。その後再発なくPSLは減量・中止となった。67歳時，四肢の筋痛が出現したため，当院神経内科を受診した。胸部CTにて左前胸部と背部に胸腺腫の再発を認めた。血液検査では筋原性酵素の上昇，針筋電図では筋原性変化を認めた。上腕MRI（図1a）にて近位筋の筋炎所見を認めたため，上

腕二頭筋生検を施行，病理組織学的に巨細胞性筋炎と診断した（図1b）。労作時の呼吸困難と%VC低下を認めたが，外眼筋麻痺はなくアンチレックステスト陰性であったことから，MGの活動性は低いと考えられ，PMによる呼吸障害と考えた。診断後ステロイドパルス療法を開始し，その後PSL 40 mg/dayで加療した。自覚症状および呼吸機能の改善後，再発播種病変の摘出術を行った。

【症例2】

47歳，男性。主訴は起坐呼吸，体幹・四肢の近位筋痛。44歳時，胸腺腫（type B3，正岡分類II期）に対し，摘出術および放射線療法後である。45歳時，MGを発症し，PSLおよびタクロリムス（tacrolimus）の内服加療を受けた。47歳時，PSL漸減中（9 mg）に多発肺内転移を認め胸腺腫再発と診断し，ADOC療法〔アドリアマイシン（adriamycin），シスプラチン（cisplatin），シクロホスファミド（cyclophosphamide），ビンクリスチン（vincristine）〕開始となったが，その直後に主訴を認めた。II型呼吸不全を認め，非侵襲的陽圧換気療法（NIPPV）を行った。呼吸不全の原因として，眼症状なくアンチレックステスト陰性であることからMGクリーゼは否定的であり，他方，筋原性酵素の上昇および胸部MRI（図2a）での肋間筋の炎症所見を認めたことから，PMによる呼吸障害と考えられた。下肢MRI（図2b）にて半膜様筋の筋炎所見を認めたため，同部位の筋生検を施行し，病理組織学的にリンパ球性筋炎と診断した（図2c）。一時化学療法を中止し，免疫グロブリン（IVIG）療法とPSLの増量（30 mg）にて加療した。呼吸状態の改善に

連絡先：清水 健一郎

〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8

^a 東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科

^b 同 内科学講座神経内科

^c 同 病理科

(E-mail: ken4729@jikei.ac.jp)

(Received 26 Oct 2013/Accepted 27 Jan 2014)

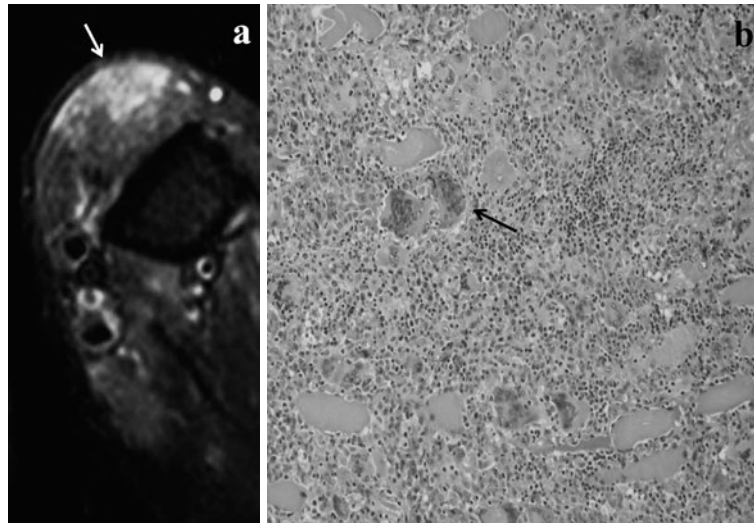


図1 (a) Transverse short tau inversion recovery (STIR) MRI of the left upper limb. Left biceps brachial muscle (arrow) showed areas of high signal intensity. (b) Left biceps brachial biopsy specimens showing lymphocytes and multinucleated giant cell infiltration (arrow) between damaged myocytes.

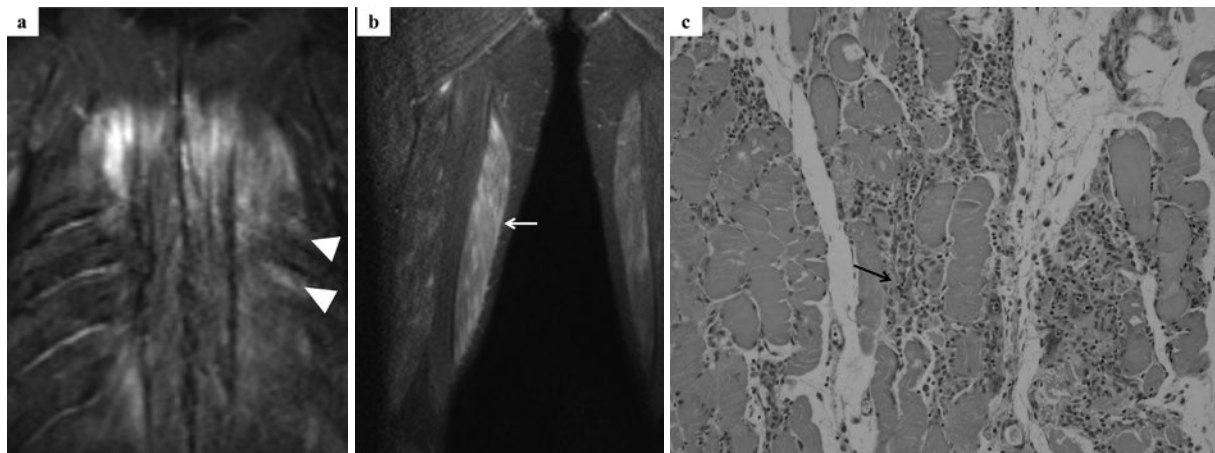


図2 (a) Coronal STIR MRI of the back muscles revealed areas of high signal intensity in the intercostal muscles (arrowheads). (b) Coronal STIR MRI of the right lower limb revealed an area of high signal intensity in the semimembranosus (arrow). (c) Semimembranosus biopsy specimens showing lymphocytic infiltration (arrow) between myocytes.

に伴いNIPPVを離脱，その後，ADOC療法を継続した。

【症例3】

31歳，男性。主訴は呼吸困難，頸部・肩の脱力。28歳時，胸腺腫(type B2，正岡分類IVa期)に対し，化学療法および腫瘍摘出術後である。30歳時，MGを発症し，PSL 30 mg 開始となった。減量(15 mg)とともに主訴が出現し，胸部CTにて胸膜播種病変の増大を認め，胸腺腫再発と診断した。II型呼吸不全を認め，NIPPV療法を行った。MGクリーゼは否定的であり，筋原性酵素

の上昇，針筋電図での筋原性変化，胸部MRI(図3)にて肋間筋の筋炎所見を認めたことから，PMによる呼吸不全と診断した。IVIg療法とPSL増量(30 mg)で改善し，NIPPVを離脱した。その後，化学療法を継続したが，急性劇症型心筋炎を合併した。経皮的心肺補助装置(PCPS)による呼吸循環補助下，ステロイドパルス療法を開始，引き続きPSL 60 mg/dayで加療し，救命しえた。その後残存病変に対し放射線療法を施行した。

表1 多発性筋炎を合併した浸潤型胸腺腫4例の臨床的特徴

	症例1	症例2	症例3	症例4
年齢, 性別	67歳, 男性	47歳, 男性	31歳, 男性	59歳, 男性
WHO分類, 正岡分類	type B2, II期	type B3, II期	type B2, IVa期	type B2, III期
他の傍腫瘍症候群	MG	MG, Good症候群	MG, 心筋炎	MG, SIADH
治療歴	手術, 放射線治療	手術, 放射線治療	化学療法, 手術	手術, 放射線治療, 化学療法
発症順序	胸腺腫, MG → PM	胸腺腫 → MG → PM	胸腺腫 → MG → PM	胸腺腫 → MG → PM
発症契機	胸腺腫再発	胸腺腫再発, PSL漸減中	胸腺腫再発, PSL漸減中	胸腺腫再発
抗AChR抗体 (nmol/L)	18	3.9	29	1
CK (IU/L)/CK-MM (%) (治療前→後)	1,733/NA → 49/20	7,510/88 → 78/22	2,974/78 → 52/15	1,305/44 → 89/42
VC (L)/%VC (%) (治療前→後)	1.79/53.6 → 2.09/62.6	2.94/77.4 → 3.20/84.2	3.11/72.3 → 4.04/94.0	1.85/52.7 → NA
胸部MRI所見	肋間筋炎	肋間筋および脊柱起立筋筋炎	肋間筋および脊柱起立筋筋炎	NA
病理所見	巨細胞性筋炎	リンパ球性筋炎	NA	NA
補助換気 (装着期間)	なし (-)	NIPPV (12日)	NIPPV (20日)	人工呼吸器療法 (36日)
PaO ₂ (FiO ₂)/PaCO ₂ (Torr) (上記前→後)	71.5 (RA)/42.8 → NA	73.8 (RA)/40.6 → NA	54.9 (RA)/49.9 → 99.9 (RA)/43.8	80.6 (0.25)/94 → 79.9 (0.25)/49.1
治療	ステロイドパルス療法, PSL 40 mg, 手術	PSL 30 mg, IVIG, 化学療法	IVIG, PSL 30 mg, 化学療法, 放射線治療	ステロイドパルス療法, PSL 20 mg, IVIG, 血漿交換, 化学療法
予後 (発症からの期間)	生存 (6年)	生存 (9ヶ月)	生存 (1年3ヶ月)	死亡 (6ヶ月)

MG : myasthenia gravis, SIADH : syndrome of inappropriate secretion of ADH, PM : polymyositis, PSL : prednisolone, NA : not available, NIPPV : non-invasive positive pressure ventilation, RA : room air, IVIG : intravenous immunoglobulin.



図3 Coronal STIR MRI of the chest wall showed areas of high signal intensity in the intercostal muscles (arrowheads).

【症例4】

59歳, 男性. 主訴は起坐呼吸, 体幹四肢の脱力. 55歳時, 胸腺腫 (type B2, 正岡分類 III期) に対し, 手術, 放射線および化学療法後である. 57歳時, MGを発症. 59歳時, 腫瘍再発を認め, 同時に主訴が出現した. II

型呼吸不全を認め, NIPPVを開始した. 当初はアンチレックステスト陰性であり, 筋原性酵素の上昇と, 針筋電図にて筋原性変化を認めたため, PMによる呼吸不全と考えた. IVIG療法を開始したが, 呼吸状態の急激な悪化を認め, 人工呼吸器管理となった. この際, CK低下にもかかわらず外眼筋麻痺の出現とともに呼吸不全が悪化したことから, MGクリーゼも併発したと考えられた. 血漿交換, ステロイドパルス療法により改善を認め人工呼吸器離脱した. その後化学療法を開始したが, 経過中に肺炎を合併し死亡した.

考 察

胸腺腫はさまざまな腫瘍随伴症候群を合併することが知られているが, PMの合併は少ない. 胸腺腫の剖検例において肋間筋や横隔膜の炎症細胞浸潤を認め後方視的にPMと診断された報告がみられたが³²⁾, 近年は生前に診断・加療された症例の報告も散見される³⁴⁾. 今回報告したPMによる呼吸障害をきたした浸潤型胸腺腫の4例の特徴を表1にまとめた. 胸腺腫の組織型は, 従来の報告と同様に⁵⁾⁶⁾, 全例WHO分類type Bであった. 発症時期に関しては胸腺腫の診断前・同時・術後いずれの時期でもみられるが, 胸腺腫再発時やPSL漸減中の発症例が多く, 注意を要すると考えられた. また, 合併する自己免疫疾患について, ほぼ全例でMGを合併し,

少数ながら Good 症候群, 心筋炎などの合併の報告がみられる⁵⁾. なかでも症例3のように心筋炎を併発すると, 致死的となりうるので注意が必要である⁶⁾⁷⁾.

胸腺腫に呼吸不全を認めた場合, PM と MG クリーゼの鑑別が重要となる. 筋原性酵素の上昇と, MG クリーゼで高率にみられる外眼筋麻痺がなければ, PM である可能性が高い. 今回報告した4例とも呼吸困難出現時, MG の活動性は低く, PM による呼吸障害を呈したと考えられた. PM の確定診断には生検が必要である. 組織学的には, 症例1 (図1b) のように巨細胞性筋炎の報告が多いが, 症例2 (図2c) のようにリンパ球性筋炎を認めることもある⁵⁾. しかしながら, 症例3 (図3) のように, MRI にて四肢近位筋に炎症所見なく呼吸筋の障害を認める場合には, 筋生検による診断は困難である. これまで MRI による呼吸筋の炎症所見についての報告はみられなかったが, 症例2 (図2a), 症例3 (図3) ではそれぞれ肋間筋に筋炎所見を認めた. このように四肢の近位筋だけでなく, 呼吸筋の炎症所見も MRI により非侵襲的に評価することが可能であり, PM による呼吸障害の病態の評価に有用と考えられた.

胸腺腫に合併する PM は, PubMed および医学中央雑誌で検索した限りこれまでに52例あり, 21例 (40%) に呼吸不全を認めた. このうち10例で人工呼吸器管理, 3例でNIPPV が使用されていた. PM 全体における呼吸不全の合併頻度は2%程度とされており⁸⁾, 胸腺腫に合併する PM では高率に呼吸不全を合併するので注意を要すると考えられた. 症例4のように, PM と MG クリーゼを同時に合併した場合には特に重症化しやすいので, 注意が必要である.

治療に関して, 今回報告した4例ともステロイドに対し比較的良好な反応がみられた. MG の活動性が高い場合にはステロイドによる MG 増悪のリスクを考え, IVIG で加療することも多い. 胸腺腫の再発に対しては, 手術療法や化学療法, 放射線治療などが必要である. 本症の

治療については十分なエビデンスがないため, さらなる症例の蓄積が必要と思われた.

以上, 当院で経験した多発性筋炎に呼吸障害を認めた浸潤型胸腺腫の4例を報告した.

本論文の要旨は第53回日本呼吸器学会学術講演会 (2013年4月, 東京) において発表した.

謝辞: 本例の検討に際し, 助言をいただいた中山勝敏先生, 荒屋 潤先生に深謝いたします.

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) Evoli A, et al. Paraneoplastic diseases associated with thymoma. *J Neurol* 2007; 254: 756-62.
- 2) Raschilas F, et al. Concomitant polymyositis and myasthenia gravis reveal malignant thymoma. *Ann Med Interne* 1999; 150: 370-3.
- 3) Kelly RJ, et al. Thymoma-associated paraneoplastic polymyositis. *J Clin Oncol* 2010; 28: e378.
- 4) Shimojima Y, et al. Efficacy of tacrolimus in treatment of polymyositis associated with myasthenia gravis. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 262-5.
- 5) Namba T, et al. Idiopathic Giant Cell Polymyositis. *Arch Neurol* 1974; 31: 27-30.
- 6) Tanahashi N, 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.
- 7) 磯部和順, 他. 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. *日呼吸会誌* 2010; 48: 432-8.
- 8) Blumbergs PC, et al. Polymyositis presenting with respiratory failure. *J Neurol Sci* 1984; 65: 221-9.

Abstract**Four cases of invasive thymoma accompanied by polymyositis,
presenting respiratory dysfunction**

Kenichiro Shimizu^a, Nayuta Saito^a, Shusaku Omoto^b, Toru Harada^c,
Makoto Kawaishi^a and Kazuyoshi Kuwano^a

^aDivision of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

^bDivision of Neurology, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

^cDepartment of Pathology, The Jikei University School of Medicine

Thymoma is accompanied by a variety of paraneoplastic syndromes, such as MG. However, polymyositis (PM) is rare. Here we have experienced four cases of invasive thymoma accompanied with PM, presenting respiratory dysfunction. Among those, two have received noninvasive positive pressure ventilation, and one has required mechanical ventilation. Because respiratory failure frequently appeared in PM associated with invasive thymoma, we need to pay attention to the respiratory complication of PM. Magnetic resonance imaging (MRI) is good modality to assess muscle inflammation, even in impaired respiratory muscle, which is difficult to be performed in muscle biopsy.