

重症筋無力症, 悪性胸腺腫に続発したネフローゼ症候群の1例

富田知栄 山縣邦弘 石津 隆 中島雅美
土井幹雄* 小林正貴** 小山哲夫***

A case of nephrotic syndrome associated with myasthenia gravis and malignant thymoma

Chie TOMIDA, Kunihiro YAMAGATA, Takashi ISHIZU, Masami NAKAJIMA,
Mikio DOI*, Masaki KOBAYASHI**, and Akio KOYAMA***

Department of Nephrology, Hitachi General Hospital,

* Department of Pathology, Tsukuba Medical Center,

** Department of Nephrology, Tokyo Medical University Kasumigaura Hospital,

*** Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan

A 26-year-old woman who presented facial and lower leg edema associated with massive proteinuria was admitted to our hospital in February 1992. Nine months before this admission, she exhibited myasthenia gravis and malignant thymoma, and underwent total thymectomy. On admission, there was no symptom of myasthenia gravis. She was diagnosed as having nephrotic syndrome and the first renal biopsy was performed. The histological findings showed membranous nephropathy. Immunofluorescent microscopy revealed that IgG and C3 were stained in a granular pattern in the periphery, and subepithelial deposits were observed in the basement membrane of the glomerulus by electron microscopy. With the administration of prednisolone, proteinuria disappeared and the nephrotic syndrome remitted. She was admitted again in January 1993 due to proteinuria and lower leg edema following cystitis. The findings of the second renal biopsy were unremarkable. She was administered cyclosporin A to improve the nephrotic syndrome and to reduce the side effects of prednisolone. The proteinuria disappeared again and this effect was dependent on the dose of cyclosporin A. Since the first administration, no symptoms of myasthenia gravis or malignant thymoma have been observed. The relationships among myasthenia gravis, malignant thymoma and nephrotic syndrome were examined. Although the first renal biopsy findings showed membranous nephropathy, from the therapeutic responses of both prednisolone and cyclosporin A, the main course of proteinuria in this case may have been due to minimal change nephrotic syndrome. We consider this case of nephrotic syndrome to be important considering its etiology and the relationship between the histological findings and its clinical course.

Jpn J Nephrol 1999 ; 41 : 77-82.

Key words : myasthenia gravis, malignant thymoma, nephrotic syndrome, membranous nephropathy

はじめに

重症筋無力症は、アセチルコリンレセプターに対するIgG抗体を介して神経、筋症状をきたす自己免疫疾患である。また胸腺腫の合併も多く、細胞性免疫も含めた自己免

疫異常への関与が推測される。一方、糸球体腎炎の発症機序においても、抗原により活性化された液性および細胞性免疫の関与が推定されている。重症筋無力症あるいは胸腺腫と、ネフローゼ症候群との合併例はこれまでにいくつかの報告がある。今回われわれは、重症筋無力症、悪性胸腺

腫に続発したネフローゼ症候群を経験し，2回の腎生検組織所見を通して興味ある経過を呈したのでここに報告する。

症 例

患者：26歳，女性，会社員

主 訴：顔面・下腿の浮腫，体重増加

既往歴：特記すべき事項なし

家族歴：特記すべき事項なし

現病歴：1990年4月より眼瞼下垂出現。1990年9月前医で重症筋無力症と診断され，コリンエステラーゼ阻害剤の投与を受けた。1991年5月，CT上周囲組織に浸潤した胸腺腫を認め悪性胸腺腫と診断され，拡大胸腺摘出術および心嚢，横隔神経合併切除術を施行された。術後に後療法は施行されなかったが，重症筋無力症，胸腺腫とも再発はなく，経過は良好であった。またここまでの経過で尿所見に異常は認められなかった。1992年2月，顔面，下腿に浮腫出現し，10日間で5kgの体重増加を認めたため当院受診，著明な蛋白尿を認め，精査目的で2月10日第1回入院となった。

入院時現症：身長162cm，体重53.5kg，血圧108/80mmHg，脈拍72/min整，顔面，下腿に浮腫を認めた。結膜に貧血，黄疸なし。胸部に手術痕を認めた。心肺雑音なし。腹部異常所見なし。眼瞼下垂，四肢筋力低下はなく，他の神経学的所見にも異常は認められなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：尿検査では，早朝尿で尿蛋白549mg/dl，24時間蓄尿で尿蛋白が4.8g/日と高値であった。採取された尿は月経血の混入を認め，沈渣は赤血球が21~50/HPF，顆粒円柱を認めた。生化学検査では総蛋白5.0g/dl，血清アルブミン2.5g/dlと低蛋白，低アルブミン血症を認め，血清コレステロール365mg/dlと高値を認めた。血清クレアチニンは1.0mg/dlであったが，尿素窒素は40mg/dlと軽度上昇を認めた。クレアチニンクリアランスは78ml/minであった。血清IgGは772mg/dlと低値であった。血清学的検査では補体の低下や抗核抗体の存在は認めなかった。胸腹部レントゲン，心電図は異常を認めなかった。抗アセチルコリンレセプター抗体は42nmol/l (正常値0.2nmol/l以下)と高値を認め，誘発筋電図ではテンシロンテスト陽性であった。

第1回腎生検組織所見：第1回入院27日目に第1回腎生検を施行した。光顕所見では糸球体は23個認め (Fig. 1)，1個がglobal sclerosisに陥っていた。糸球体はごく軽

Table 1. Laboratory findings on admission

Urinalysis		Blood chemistry	
protein	549 mg/dl	TP	5.0 g/dl
	4.8 g/day	Alb	2.5 g/dl
Alb	50.3 %	GOT	14 U/l
α_1 gl	3.7 %	GPT	17 U/l
α_2 gl	18.9 %	LDH	300 U/l
β_2 gl	11.5 %	Alp	112 U/l
γ gl	15.6 %	BUN	40 mg/dl
glucose	(-)	Cr	1.0 mg/dl
occult blood	(3+)	UA	7.8 mg/dl
sediment		Na	140 mEq/l
RBC	21-50/HPF	K	5.5 mEq/l
granular cast	(+)	Cl	107 mEq/l
Ccr	78 ml/min	T-cho	365 mg/dl
		TG	137 mg/dl
		CRP	0.05 mg/dl
Peripheral blood		Serological examination	
WBC	5,600/ μ l	IgG	772 mg/dl
RBC	473 $\times 10^4$ / μ l	IgA	228 mg/dl
Hb	13.1 g/dl	IgM	311 mg/dl
Ht	38.7 %	C3	78 mg/dl
Plt	35.5 $\times 10^4$ / μ l	C4	46 mg/dl
PT	10.5 s	CH50	33.1 IU/ml
		ANA	(-)
		ADNA	80 \times ↓
		Anti-AchR	42 nmol/l

度のメサンギウム基質の増加を認めるも，メサンギウム細胞の明らかな増殖は認めず，また糸球体の肥厚やdouble contourもみられなかった。間質，尿細管および血管には有意な変化はなかった。蛍光抗体法ではIgGおよびC3が末梢糸球体にgranularに染色された (Fig. 2)。電顕では糸球体上皮細胞の足突起の融合，および糸球体基底膜の上皮下にelectron dense depositを認めた (Fig. 3)。以上の病理所見より膜性腎症 (Stage I) と診断された。

経過 (Fig. 4)：1日4gを超える尿蛋白，低蛋白血症および低アルブミン血症よりネフローゼ症候群と診断された。入院時より利尿目的でfurosemide, spironolactoneが投与されたが，浮腫改善せず，蛋白尿も持続しTP 4.3g/dl，Alb 2.2g/dlと低蛋白血症も進行したため，ステロイド投与を開始した。重症筋無力症については，臨床症状は有さないものの，誘発筋電図によるテンシロンテスト陽性，抗アセチルコリンレセプター抗体高値を呈しており，活動性はまだ残存していると考えられた。このためステロイド大量投与による重症筋無力症の急性増悪を回避する目的で，入院第6病日よりprednisolone (以下，PSL) 10mg/日を投与開始し，入院第21病日にPSL 40mg/日まで徐々

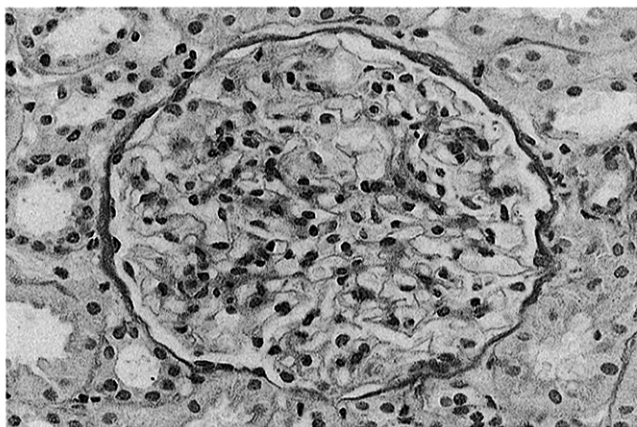


Fig. 1. Light microscopic appearance (PAS staining) in the first renal biopsy showing increased mesangial matrix

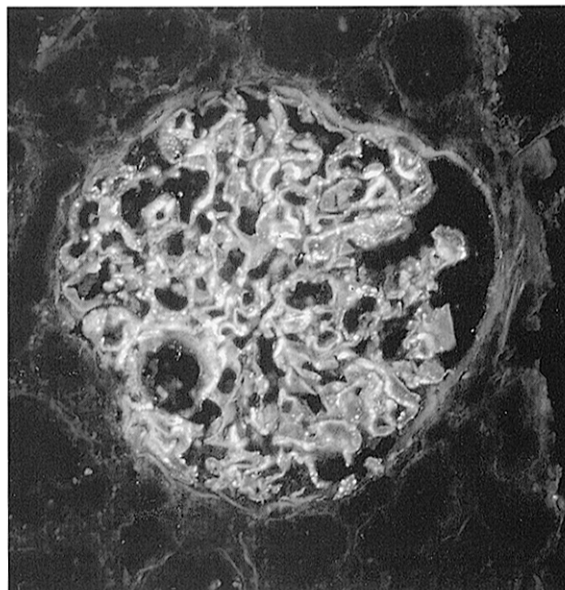


Fig. 2. Immunofluorescent microscopic appearance (C₃) in the first renal biopsy showing granular pattern in the periphery

▼ Fig. 3. Electron microscopic appearance in the first renal biopsy

Arrows indicate subepithelial deposits in the basement membrane.



に増量する漸増法をとった。一時は尿蛋白が0.9 g/日まで減少し、浮腫も改善し体重も44.5 kgまで減少したが、PSLを30 mg/日まで減量した時点で再び尿蛋白が増加したため、入院第86病日よりPSL 60 mg/日まで漸増した。

以後尿蛋白は陰性化し完全寛解に至ったが、自殺企図などの精神症状が出現するようになり、ステロイドによる副作用が強くと疑われた。PSL 22.5 mg/日まで減量した時点でcyclophosphamide(以下、CPA)25 mg/日の併用を開始し

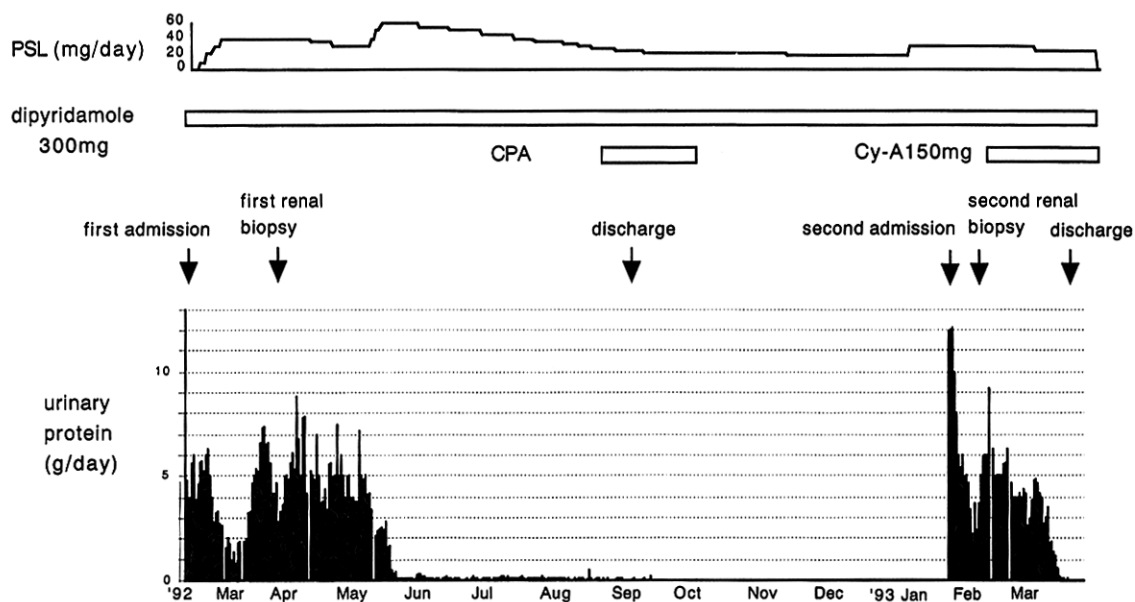


Fig. 4. Clinical course

た。その後も尿蛋白は陰性を続け、精神症状の悪化もなく、9月28日退院した。以後外来でCPAは中止し、PSLも17.5 mg/日まで減量した。1993年1月、細菌性膀胱炎を契機として再び尿蛋白出現、浮腫を認めるようになり、PSLを30 mg/日まで増量したが効果なく、1月27日第2回入院となった。

第2回腎生検組織所見: 第2回入院13日目に施行した。光顕所見では糸球体は27個認められ、明らかな増殖所見は認められなかったが(Fig. 5)、2個の糸球体ではadhesionを認めた。第1回生検時同様に明らかな糸球体壁の肥厚は観察されなかった。間質、尿管および血管に有意な変化はなかった。蛍光抗体法では有意な所見は得られなかった。電顕は糸球体は観察されなかったが、光顕および蛍光抗体法所見からの第2回の生検所見は第1回目と比較しても大きな変化は認められなかった。

経過(Fig. 4): 尿蛋白は12 g/日まで増加していたが、前回入院時精神症状を呈しておりステロイドの増量は難しく、PSLを25 mg/日に減量しcyclosporin A(以下、CyA)150 mg/日の併用を開始した。CyA投与17日目よりは尿蛋白は陰性化し、再びネフローゼ症候群は完全寛解となり退院となった。この時点でのCyA血中濃度はトラフレベルで48 ng/mlであった。その後外来でCyAを100 mg/日に減量すると尿蛋白濃度が117 mg/dlと再び陽性となり、CyAを150 mg/日に増量すると尿蛋白が陰性となり、CyAの用量に依存した効果を認めた。なおこれまでの経過中で、重症筋無力症および胸腺腫の再発はみられなかった。

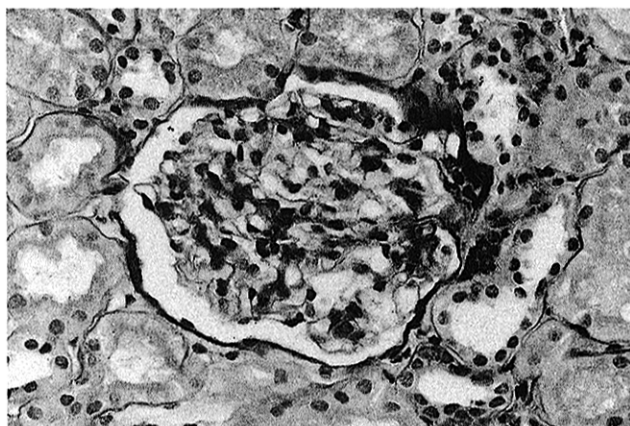


Fig. 5. Light microscopic appearance (PAS staining) in the second renal biopsy showing minor abnormality

考 察

重症筋無力症は、神経筋接合部の後シナプス膜におけるアセチルコリンレセプターの機能障害により発症する疾患であり、その発症機序に抗アセチルコリンレセプター抗体が関与する自己免疫疾患である¹⁾。重症筋無力症の約10%は、甲状腺疾患、多発性筋炎、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、シェーグレン症候群などの自己免疫疾患を合併している²⁾。

これまでに重症筋無力症に合併した慢性糸球体腎炎の報告例は15例あり(Table 2)、微小変化群3例^{3,4)}、IgA腎症4例^{5,6)}、膜性腎症4例⁸⁻¹⁰⁾、巣状糸球体硬化症1例⁷⁾、メサングウム増殖性糸球体腎炎1例⁷⁾、半月体形成性腎炎1例¹⁰⁾、

Table 2. Case reports of myasthenia gravis(MG) or thymoma with glomerulonephritis

Authors	Year	Age/Sex	Duration of MG (yrs)	Thymoma/Thymectomy	Renal Biopsy
Chen et al	1980	24F	0*	(-)/(-)	Membranous
Posner et al	1980	48M	(-)	(+)/(+)	Membranous
Varsano et al	1980	56M	(-)	(+)(-)	MCNS
Scadding et al	1983	64F	14	(+)(-)	MCNS
		48M	8	(+)(+)	FSGS
		61F	4	(+)(+)	FPGN
Hirokawa et al	1986	68M	(-)	(+)(-)	MCNS
Kuwata et al	1988	56F	12	(+)(+)	Membranous
Miyazaki et al	1989	58M	1	(-)(-)	IgAGN
		32F	1	(+)(+)	IgAGN
		30M	1	(+)(+)	IgAGN
Innes et al	1990	25M	5	(-)(+)	IgAGN
Chan et al	1990	57F	3	(+)(+)	MCNS
		37F	3	(+)(+)	MCNS
Ogawa et al	1992	45F	(-)	(+)(-)	MCNS
Haslam et al	1993	36M	0*	(-)(-)	MPGN
Valli et al	1998	50M	15	(+)(+)	Membranous
		80M	9	(+)(+)	CrescenticGN
		30F	2	(-)(+)	Membranous

* MG and glomerulonephritis at the same time.

MCNS : minimal change nephrotic syndrome, FSGS : focal segmental glomerulonephritis, FPGN : focal proliferative glomerulonephritis, IgAGN : IgA nephropathy, MPGN : membranoproliferative glomerulonephritis, CrescenticGN : crescentic glomerulonephritis

膜性増殖性糸球体腎炎1例¹¹⁾である。また胸腺腫と慢性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群との合併は重症筋無力症を合併しているものを除くと4例あり、微小変化群3例¹³⁻¹⁵⁾、膜性腎症1例¹²⁾である。全例を通じて胸腺腫が悪性であったものは3例、また胸腺摘出後にネフローゼ症候群を発症したものが7例あった。

Shalhoub は、胸腺腫や Hodgkin's disease による異常なリンフォカイン、あるいはリンフォカインの過剰な産生が T 細胞を介して糸球体基底膜の透過性を亢進させ、微小変化型ネフローゼ症候群を呈するとしている¹⁶⁾。Koyama らは微小変化型ネフローゼ症候群の患者の T 細胞由来の hybridoma から、glomerular permeability factor (GPF) と特定されるリンフォカインの産生を報告している¹⁷⁾。一方、Nakamura らは胸腺腫と腎症の関連について、BUF/Mna ラットを用いた研究より胸腺摘出術の有無は腎症の発症頻度に影響せず、その発症にはむしろ遺伝的因子が関与していると報告している¹⁸⁾。Miyazaki らも異常な T 細胞の存在が重症筋無力症、糸球体腎炎の双方の進展に関与しているが、胸腺摘出術を施行しても重症筋無力症は改善

するが、腎障害の進行を抑える効果はなかったとしている⁹⁾。その他 Scadding らは重症筋無力症、胸腺腫摘出後の後療法として投与される azathioprine が抗アセチルコリンレセプター抗体の特異結合性を低下させ、これが circulating immune complexes となって腎障害を引き起こす薬剤関連説を提唱している³⁾。

本症例は重症筋無力症、悪性胸腺腫で胸腺摘出術の1年後にネフローゼ症候群を発症している。胸腺摘出後の後療法は施行されていないので、薬剤とネフローゼ症候群の発症との関連は否定的である。胸腺腫を摘出した後にネフローゼ症候群を発症しているが、実際の報告でも胸腺摘出後2年半から12年と長い経過の後にネフローゼ症候群を発症している例が多い。これは胸腺摘出を契機として細胞性免疫の環境が変化し、異常なリンフォカインの産生が亢進して数年かかった後に顕性化したと考えられる。本症例は病理学的には膜性腎症と診断されたが、腎病変がステロイドによく反応し、漸増法であったため時間は要したものの完全寛解に至ったことや、CyA に対する反応も非常に良好であり、CyA の治療効果が用量依存性であったこと

など、薬剤に対する反応は微小変化型ネフローゼ症候群に合致していた。本症例ではT細胞の活性化の有無やサイトカインについては検索しておらず不明だが、胸腺腫摘出後、リンフォカインの産生亢進により生じた微小変化型による変化が引き起こされ、ネフローゼ症候群を発症させた可能性が考えられる。

一方で、悪性腫瘍に膜性腎症が合併する機序は、悪性腫瘍が免疫機構に影響し免疫複合体腎炎を引き起こすためとされている¹⁹⁾。本症例で認められた糸球体基底膜上皮下の electron dense deposit (EDD) の成因が、悪性胸腺腫から産生された循環抗原が免疫複合体を形成し、糸球体に沈着したために生じたものと考え、腎症を発症した時点ではすでに胸腺は摘出されており、免疫複合体の産生は減少傾向にあったことになる。しかしながら電顕所見では膜性腎症の Stage は早期であり、本例の糸球体基底膜上皮下の EDD の本態がどのような意味をもつのか、特発性膜性腎症の EDD の本態も含め今後の検討課題と考えられた。従来の報告例のうち胸腺摘出後に腎症を発症したものと比較すると、本例は胸腺摘出後比較的早期に腎症を発症している。これは糸球体基底膜上皮下の EDD に現れる膜性腎症様の病態が、異常なリンフォカインから引き起こされた微小変化型ネフローゼ症候群に overlap したためとも考えられる。糸球体基底膜上皮下の EDD の存在が、本症例のネフローゼ症候群の発症にどのように関与していたか、さらに症例を重ねて検討していくことが必要と考えられた。

結 語

重症筋無力症、悪性胸腺腫に合併したネフローゼ症候群の1例を経験した。本症例は胸腺腫摘出後にネフローゼ症候群を発症し、病理所見上は膜性腎症を呈したが、ステロイド、CyAによく反応し、臨床経過上からは微小変化型ネフローゼ症候群と考えられた。重症筋無力症、悪性胸腺腫の合併および胸腺腫の摘出が本症例のネフローゼ症候群の発症機序に関与したと考えられ、興味深いと思われた。

文 献

1. Vincent A. Immunology of acetylcholine receptors in relation to myasthenia gravis. *Physiol Rev* 1980 ; 60 : 756-824.
2. Engel AG. Myasthenia gravis and myasthenic syndrome. *Ann Neurol* 1984 ; 16 : 519-534.
3. Scadding GK, Sweny P, Wilson SG, Havard CWH, Newson-Davis J. Glomerulonephritis, thymoma and myasthenia gravis. *Quart J Med* 1983 ; 206 : 187-193.
4. Chan PCK, Lau CC, Cheng IKP, Chan KW, Jones BM, Chan MK. Minimal change glomerulopathy in two patients after thymectomy. *Singapore Med J* 1990 ; 31 : 46-47.
5. Miyazaki M, Kimura N, Imai K, Eguchi K, Yagame M, Miura M, Endoh M, Tomino Y, Nomoto Y, Sakai H. Association of IgA nephropathy and myasthenia gravis. *Nephron* 1989 ; 51 : 402-404.
6. Innes A, Cotton RE, Burden RP. Association of IgA nephropathy and myasthenia gravis. *Nephron* 1990 ; 54 : 354.
7. Endoh M, Kaneshige H, Tomino Y, Nomoto Y, Sasaki H, Arimori S, Shinbo T, Ishihara T. IgA nephropathy associated with myasthenia gravis and scleritis. *Tokai J Exp Clin Med* 1981 ; 6 : 421-425.
8. Chen WY, Wang RH, Yen TS, Shieh BS, Tsai TJ, Hsu HC. Membranous glomerulonephritis and myasthenia gravis. *J Formosan Med Assoc* 1980 ; 79 : 667-671.
9. 桑田昇治, 河崎 寛, 野坂和男, 西 忠博, 関 常司, 寺田光男, 高橋 剛, 竹本文美, 本田勝紀, 鈴木慶二, 相澤力, 川井 充. 悪性胸腺腫, 重症筋無力症の患者に発症した膜性腎症の一例. *日腎会誌* 1988 ; 30 : 1434.
10. Valli G, Fogazzi BG, Cappellari A, Rivolta E. Glomerulonephritis associated with myasthenia gravis. *Am J Kid Dis* 1998 ; 31 : 350-355.
11. Haslam PJ, Proctor SJ, Goodship THJ, Zouvani J. Immunocomplex glomerulonephritis, myasthenia gravis and compensated hypothyroidism in a patient following allogeneic bone marrow transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1993 ; 8 : 1390-1392.
12. Varsano S, Bruderman I, Bernheim JL, Rathaus M, Griffel B. Minimal-change nephropathy and malignant thymoma. *Chest* 1980 ; 77 : 695-697.
13. Hirokawa M, Moriya T, Manabe T. Minimal change renal disease associated with thymoma and pancreatic carcinoma. *Acta Pathol Jpn* 1986 ; 36 : 1075-1081.
14. Ogawa M, Ueda S, Ohno M, Kono N, Itami J, Kondo Y, Yamamoto S. Minimal change nephrotic syndrome developed after non-surgical treatment of a thymoma. *Clin Nephrol* 1992 ; 38 : 171-172.
15. Posner MR, Prout MN, Berk S. Thymoma and the nephrotic syndrome. *Cancer* 1980 ; 45 : 387-391.
16. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis : a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974 ; 2 : 556-560.
17. Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M, Igarashi M, Narita M. A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. *Kidney Int* 1991 ; 40 : 453-460.
18. Nakamura T, Matsuyama M, Kojima A, Ogiu T, Kubota A, Suzuki Y, Arakawa M, Shimizu F. The effect of thymectomy on the development of nephropathy in spontaneous thymoma rats of the BUF/Mna strain. *Clin Exp Immunol* 1988 ; 71 : 350-352.
19. Alpers CE, Cotran RS. Neoplasia and glomerular injury. *Kidney Int* 1986 ; 30 : 465-473.