

胸腺腫摘出後の免疫抑制療法中に微小変化型ネフローゼ症候群を併発した重症筋無力症の1例

高橋 恵子 井上 嘉彦 松田 治
武村民子* 吉村吾志夫**

A case of myasthenia gravis, who developed minimal change nephrotic syndrome during immunosuppressive therapy after thymectomy

Keiko TAKAHASHI, Yoshihiko INOUE, Osamu MATSUDA,
Tamiko TAKEMURA*, and Ashio YOSHIMURA**

Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Hospital of Fuchu,

* Department of Pathology, Japan Red Cross Medical Center, Tokyo,

** Department of Nephrology, Showa University Fujigaoka Hospital, Kanagawa, Japan

Myasthenia gravis is caused by antibodies against acetylcholine receptors and is treated with inhibition or elimination of antibody production. We report a 58-year-old woman who had been suffering from myasthenia gravis and underwent thymectomy in July 1995. Her myasthenic symptoms improved with immunosuppressive treatment using corticosteroid (100 mg/day) and azathioprine (100 mg/day). However she presented edema with massive proteinuria (7.54 g/day) and was admitted to our hospital on July 1997. She was diagnosed as having nephrotic syndrome and a renal biopsy was performed. The histological findings showed minimal change nephrotic syndrome. After pulse therapy with methylprednisolone (1 g/day × 3 days) following oral administration of prednisolone (60 mg/day), proteinuria disappeared after one month. Nephrotic syndrome is a rare complication in patients with myasthenia gravis. The increase in lymphokine production caused by thymectomy may be closely associated with the occurrence of nephrotic syndrome in spite of intensive immunosuppressive treatment in the present case. In this report, we also summarized reported cases of minimal change nephrotic syndrome with thymoma and myasthenia gravis.

Jpn J Nephrol 2000 ; 42 : 394-398.

Key words : myasthenia gravis, thymoma, minimal change nephrotic syndrome

はじめに

重症筋無力症は、骨格筋にあるアセチルコリン受容体に対する自己抗体のために神経・筋接合部における刺激伝導の障害が起こる自己免疫疾患の一つである。約20~30%に胸腺腫の合併があり、また、約10%に甲状腺炎、多発性筋炎、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチなど他の自己免疫疾患の合併があることが知られている。糸球体腎炎やネフローゼ症候群も合併す

ることがあり、現在までにいくつか報告されている。今回、われわれは重症筋無力症の治療として胸腺腫摘出術を施行後、後療法として強力な免疫抑制療法を施行中に微小変化型ネフローゼ症候群を併発した稀な症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：58歳，女性

主 訴：浮腫

既往歴：30歳時、肺結核

家族歴：姉に腎疾患があるが詳細は不明

現病歴：1994年7月に右眼瞼下垂出現。1995年7月、他院で重症筋無力症と診断され拡大胸腺摘出術を施行、摘出した胸腺腫の組織型はBernatzによる分類でpredominantly mixedであった。手術後よりprednisolone(以下、PSL)100 mg/日、次いでazathioprine(以下、AZP)100 mg/日の内服を開始。筋無力症状は一時消退していたが、PSL、AZP減量とともに増悪傾向を示したため、1997年2月よりPSL 60 mg/日に増量したところ、症状は再度改善した。一方、1997年6月下旬ごろよりPSL 60 mg/日服用下で浮腫、腹水が出現し、10 kgの体重増加を認めたため精査加療目的で7月8日当科に入院となった。

入院時現症：身長150.0 cm、体重58.8 kg、血圧104/74 mmHg、脈拍76/min整、体温36.5°C、結膜に貧血、黄疸なし。前胸部に手術創瘢痕あり。心肺雑音なし。腹部に腹水による波動を触知し、下腿に著明な浮腫を認めた。眼瞼下垂、嚥下困難、発語障害、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)：早朝尿で蛋白(3+)、潜血反応は(2+)であった。24時間蓄尿で7.54 g/日と大量の蛋白尿を認め、クレアチニンクリアランスは61.5 ml/minと軽度の低下を示した。血液生化学検査では総蛋白4.0 g/dl、血清アルブミン2.1 g/dlと著明な低蛋白血症、低アルブミン血症を呈していた。高ガンマグロブリン血症はみられず、血清クレアチニンも0.7 mg/dlと正常であったが、総コレステロール593 mg/dl、中性脂肪259 mg/dlと高脂血症を示した。血清学的検査では抗核抗体の存在や補体低下などは認めなかった。抗アセチルコリン受容体抗体は1.3 nmol/l(正常値0.2 nmol/l以下)と軽度上昇を示した。胸腹部X線写真、心電図に異常は認めなかった。

腎生検組織所見：入院4日目の7月11日に経皮的腎生検を施行した。光顕所見では糸球体は15個得られ、いずれの糸球体にも増殖性的変化や係蹄壁の肥厚は認めなかった。また間質、尿細管および血管にも異常所見はみられなかった(Fig. 1)。蛍光抗体法では有意な陽性所見は得られなかった。電顕では糸球体上皮細胞の足突起の平低化と融合を認めたが、メサングウムと糸球体基底膜のいずれにもdepositの沈着はみられなかった(Fig. 2)。以上の所見を総合して微小変化型ネフローゼ症候群と診断した。

経 過 (Fig. 3)：ネフローゼ症候群に対する治療として、まずmethylprednisolone 1 g 3日間のパルス療法を施行し、

Table 1. Laboratory findings on admission

Urinalysis		Blood chemistry	
protein	(3+)	TP	4.0 g/dl
	7.54 g/day	Alb	2.1 g/dl
glucose	(-)	AST	20 U/l
occult blood	(2+)	ALT	18 U/l
sediment		Al-p	214 U/l
RBC	5~9/HPF	LDH	242 U/l
WBC	5~9/HPF	BUN	20 mg/dl
Ccr	61.5 ml/min	Cr	0.7 mg/dl
		Na	144 mEq/l
Hematological test		K	3.9 mEq/l
WBC	10,500/ μ l	Cl	110 mEq/l
RBC	470 \times 10 ⁴ / μ l	T-cho	593 mg/dl
Hgb	15.0 g/dl	TG	259 mg/dl
Hct	44.4 %	CRP	<0.1 mg/dl
Plt	22.6 \times 10 ⁴ / μ l	Serological examination	
PT	128.2 %	RAPA	<40 \times
aPTT	25.4 sec	C 3	85.4 mg/dl
Fbg	490 mg/dl	C 4	36.1 mg/dl
FDP	6.1 μ g/ml	CH 50	38.7 U/ml
		ANA	(-)
		Anti-DNAab	<1.0 U/ml
		Anti-AChRab	1.3 nmol/l

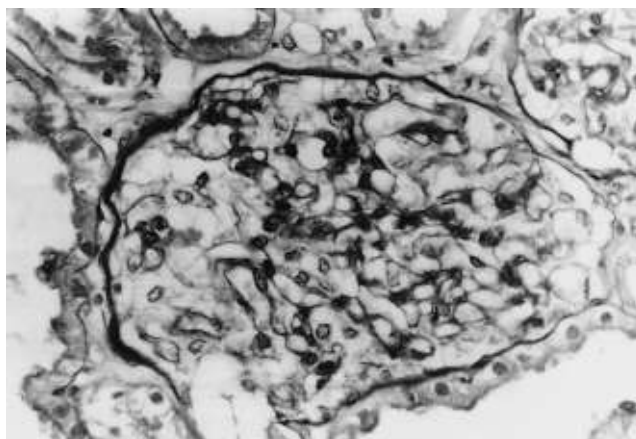


Fig. 1.

Light microscopic findings of renal biopsy is almost normal. (PAS staining)

後療法としてのPSLの内服の投与量は変更せず、1日60 mgをそのまま継続した。約30日後、蛋白尿は陰性化したため、その後はPSLを徐々に減量し1999年4月現在、PSLは10 mg/日まで減量している。また、AZPも1997年10月には投与を中止した。一方、重症筋無力症については、その後ステロイドを減量しても再発は認められていない。

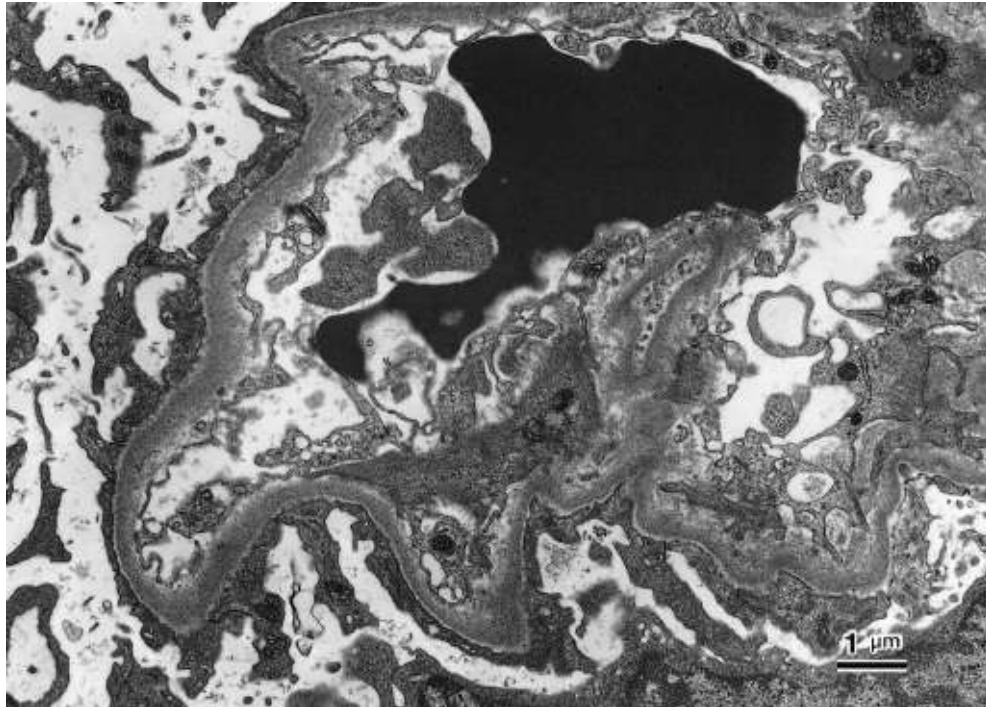


Fig. 2.

Electron microscopy shows fusion and extension of foot processes.

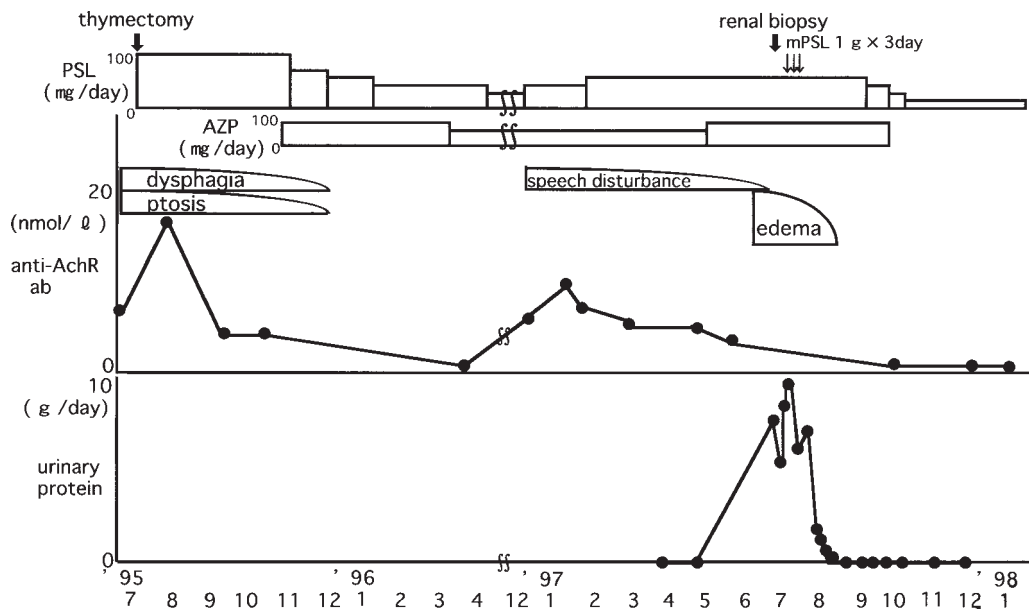


Fig. 3. Clinical course

考 察

重症筋無力症は、その発生機序に神経・筋接合部の後シナプス膜におけるアセチルコリン受容体に対するIgG抗体が関与する自己免疫性疾患の一つである。しばしば胸腺腫を伴い、胸腺異常に伴う免疫機構の障害がその発症に重

要な役割を演じていると考えられている。現在までに重症筋無力症と慢性糸球体腎炎合併の報告例は24例あり、その内訳は、微小変化型ネフローゼ症候群6例¹⁻⁶⁾、膜性腎症7例⁶⁻⁹⁾、IgA腎症4例、巣状糸球体硬化症3例^{10,11)}、メサンギウム増殖性糸球体腎炎1例、半月体形成性糸球体腎炎1例、膜性増殖性糸球体腎炎1例で、1例が腎生検未施

Table 2. Case reports of myasthenia gravis with minimal change nephrotic syndrome

Authors	Age	Sex	Duration after thymectomy (years)	Treatment after thymectomy
Scadding et al ¹⁾	64	F	14	PSL 40 mg/day + AZP 150 mg/day
Oriso et al ²⁾	39	M	3	PSL 10 mg/day
Chan et al ³⁾	57	F	3	none
Chan et al ³⁾	37	F	3	none
Kanahara et al ⁴⁾	44	M	4	betamethasone 2 mg/day
Miyamoto et al ⁵⁾	48	F	11	PSL 2.5 mg/day + AZP 50 mg/day
Present case	58	F	2	PSL 60 mg/day + AZP 100 mg/day

行例であった¹²⁾。また、以上の24例のうち胸腺腫との合併は17例(71%)に認められている。

重症筋無力症に微小変化型ネフローゼ症候群を合併した症例は本例を含めて現在までに7例報告されている。Table 2にまとめたように、全例で胸腺腫を合併しており、胸腺腫摘出後にネフローゼ症候群を発症している。胸腺腫摘出術後2~14年(平均5.7年)と長い経過の後にネフローゼ症候群を発症しており、この理由として Shalhoub は、胸腺腫摘出を契機として細胞性免疫の環境が変化して異常なリンフォカインの産生がT細胞を介して糸球体基底膜の透過性を亢進し、数年かかった後に顕性化し微小変化型ネフローゼ症候群を呈するためと考えている¹³⁾。本例では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であるが、宮本らは胸腺腫摘出後にネフローゼ症候群を発症した症例を報告し、可溶性IL2受容体、 $\gamma\delta$ 型T細胞、CD4/8、CD57陽性リンパ球の増加などがみられたことから、胸腺腫摘出術後、T細胞系の異常によってネフローゼ症候群が発症した可能性を考えている^{5,6)}。CD57陽性リンパ球は胸腺外分化であると考えられており、サイトカイン産生にも関与しているため、この変化は胸腺腫、重症筋無力症に伴う免疫異常の一端である可能性が高いことを示している。

本例以外の上記6症例のうち4例では、胸腺腫摘出後の治療として少量ないし中等量のみ免疫抑制療法が行われており、また、2例においては免疫抑制療法が施行されていない。一方、本例では大量の免疫抑制療法を行ってにもかかわらずネフローゼ症候群の発症を防止することができなかったことが、他の症例と異なっていると考えられる。

また、Scaddingら¹⁾や小西ら¹⁴⁾の報告例では、胸腺腫を伴う重症筋無力症患者に免疫抑制薬として長期間AZP

を投与した後にネフローゼ症候群を発症している。これらの症例はAZPの投与中止後ネフローゼ症候群が急速に改善しているため、AZPが抗アセチルコリン受容体抗体の特異結合性を低下させ、この結合性が低下した抗体が circulating immune complexes となってネフローゼ症候群を誘導している可能性を推測している^{11,14)}。本例もAZPを投与していたが、ステロイドが著効し、AZP投与を中止する前に蛋白尿が消失したため、同一の病態とは考えにくいと思われた。また、本例はPSL、AZP以外の併用薬はなかったため、薬剤がネフローゼ症候群発症に関与していた可能性はないと考えられた。

さらに、本症例のネフローゼ症候群発症後のステロイドに対する反応性が原発性の微小変化型ネフローゼ症候群と同様であったことも特徴的である。これらの機序に関しては、今後も症例を重ねて検討していく必要があると考えられる。

結 語

胸腺腫合併重症筋無力症に微小変化型ネフローゼ症候群を併発した1例を経験した。リンパ球産生臓器である胸腺が摘出され、さらに大量の免疫抑制療法施行下にもかかわらず、ネフローゼ症候群を発症した極めて示唆に富む症例と考えられた。

稿を終えるにあたり、論文作成にご協力いただきました東京医科歯科大学医学部保健衛生学科学科窪田哲朗先生、新潟県立がんセンター新潟病院神経内科原山尋実先生、昭和大学藤が丘病院電顕室鬼木弘明様、中野清子様へ深謝致します。

なお、本論文の要旨は第472回日本内科学会関東地方会(平成11年5月、東京)において発表した。

文 献

1. Scadding GK, Sweny P, Wilson SG, Havard CWH, Newsom-Davis J. Glomerulonephritis, thymoma and myasthenia gravis. *Quart J Med* 1983; 206: 187-93.
2. 折祖清蔵, 小田浩佑, 加藤政孝, 田代 敦, 阿部俊和, 門間信博. Thymoma 摘出後に Myasthenia Gravis が発症し, ついで Nephrotic Syndrome の出現した1例. *日腎会誌* 1988; 12: 1415.
3. 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: 46-7.
4. 金原幸司, 奥新小百合, 小川貴彦, 頼岡徳在, 山木戸道郎. 胸腺腫合併重症筋無力症に微小変化型ネフローゼ症候群を合併した1例. *内科* 1993; 72: 787-90.
5. 宮本憲一, 只野 豊, 海田賢一, 真先敏弘, 鎌倉恵子, 永田直一, 西山純一郎, 中林 巖. 胸腺腫摘出後, 約10年後にネフローゼ症候群を生じた重症筋無力症の一例. *東京医師会誌* 1996; 49: 1170-2.
6. 宮本憲一, 真先敏弘, 中村良司, 元吉和夫, 鎌倉恵子. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を合併し, 末梢血中CD57陽性リンパ球増加をみとめた重症筋無力症の1例. *臨床神経学* 1999; 39: 629-33.
7. 木村健二郎. 重症筋無力症. 別冊腎臓症候群下巻. *日本臨床* 1997: 558-561.
8. 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.
9. 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. 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. *日腎会誌* 1999; 41: 77-82.
10. Almsaddi M, Bertorini TE, Bastnagel W. Remission of myasthenia gravis caused by proteinuria in nephrotic syndrome. *Muscle & Nerve* 1997; 20: 1583-6.
11. Jayasena SD, Woolfson RG, Griffiths MHG, Neild GH. Nephrotic syndrome, malignant thymoma, and myasthenia gravis. Case report and review of the literature. *Am J Nephrol* 1995; 15: 361-3.
12. 濱田洋一, 中村文昭, 井上卓夫, 池上博司, 檜垣実男, 森本茂人, 藤井義敬, 荻原俊男. 重症筋無力症で発症し, ネフローゼ症候群と赤芽球癆を合併した胸腺腫の一症例. *総合臨床* 1992; 41: 996-9.
13. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974; 2: 556-60.
14. 小西哲朗, 三木真司, 吉田 章. 胸腺腫摘出後アザチオプリン服用中に膜性腎症を伴うネフローゼ症候群を併発した重症筋無力症の1例. *臨床神経学* 1996; 36: 864-8.