同一家系内に見られた重症筋無力症と 特発性副甲状腺機能低下症

東北大学医学部第二内科

齊藤 喬雄[◇] 古川洋太郎 吉永 馨

東北大学医学部第三内科

桜田 弘之

MYASTHENIA GRAVIS AND IDIOPATHIC HYPOPARATHYROIDISM OCCURRING IN A FAMILY

Takao SAITO, MD, Yotaro HURUKAWA, MD and Kaoru YOSHINAGA, MD

The Second Department of Internal Medicine, Tohoku University

School of Medicine

Hiroyuki SAKURADA, MD

The Third Department of Internal Medicine, Tohoku University

School of Medicine

概要 母が重症筋無力症で死亡し、子が特発性副甲状腺機能低下症と診断された症例について報告する。症例1（母）：50才，主婦。眼瞼下垂，脱力感を主訴として入院。neostigmine試験陽性。筋電図でwaningが認められ，重症筋無力症と診断された。胸腺腫および胸腺過形成があり，胸腺切除術にて症候は一時改善したが，約9年後，呼吸筋麻痺を来し再入院。肝障害，皮膚Candida症，糖尿とともに，高 γ -globulin血症，抗筋抗体の検出，phytohemagglutinin添加リンパ球培養における芽球化の抑制等，種々の免疫異常を示唆する検査成績を呈し，死亡した。また剖検では，横紋筋，肝，脾，甲状腺等にリンパ球浸潤が認められた。症例2（子）：30才，男，大学病院職員。下痢の後にtetany発作あり，血清カルシウムは低値で血清磷は高値。尿細管磷再吸収率99%，Ellsworth-Howard試験で尿中磷およびcyclic AMPの増加反応が著しく，特発性副甲状腺機能低下症と診断された。その後vitamin D₂の投与により症状は消失，検査成績も正常化して現在に至っている。重症筋無力症，特発性副甲状腺機能低下症はいずれも自己免疫機序の関与が考えられており，また，家族内での発症もしばしば認められている。ここに報告した症例のつながりについても，遺伝的背景を持つ自己免疫機序とのかかわりを否定できないと思われる。

緒言

一種あるいは数種の自己免疫疾患が同一家系に発症したとの報告は少なくないが，この事実は自己免疫疾患に対する遺伝因子の関与を示唆しているものと考えられている。ところで，重症筋無力

症では胸腺腫や胸腺過形成が高頻度に見られたり血清中に抗筋抗体や抗胸腺抗体の証明されることが少なくないこと，また，しばしば慢性関節リウマチ，全身性エリテマトーデス，橋本病等の自己免疫疾患を合併することなどから，自己免疫疾患の一つとして扱われることが多い¹⁾²⁾。一方，特発性副甲状腺機能低下症については，特発性

〔昭和49年9月22日 第84回東北地方会推薦〕

Addison病やMonilia症との合併を来たすいいわゆるHAM (hypoparathyroidism-Addison's-Monilia) 症候群のほか⁸⁾, 橋本病, 悪性貧血との合併例も見られること⁴⁾⁵⁾, Blizzardらにより抗副甲状腺抗体が証明されたことなどから⁶⁾, 自己免疫機序によると考えられるものがあるといわれている⁷⁾. 最近, われわれは, 多彩な症状を呈した重症筋無力症と, 特発性副甲状腺機能低下症がそれぞれ母と息子に認められた症例を経験した. これらの疾患が同一家系に認められた例はまだ報告されていないようであるが, 比較的希なこの二つの疾患が親子間で見られたことは単なる偶然とは考えにくい. 自己免疫疾患と遺伝との関係において, 何らかの意味を有するものと考え, 若干の考察を加えてここに報告する.

症 例

症例 1: 50才, 主婦.

主訴: 脱力発作, 呼吸困難.

既往歴: 昭和31年, 胆嚢結石にて胆嚢切除術.

現病歴: 昭和33年頃より肩が凝りやすくなった. 昭和35年1月, 眼瞼下垂, 腕の脱力感が出現. 症状は夕方に増悪した. 同年2月, 東北大第二内科に入院(第1回目).

家族歴: 第3子(症例2)が特発性副甲状腺機能低下症. 血族結婚なし.

入院時(第1回)現症: 身長 152.5cm, 体重 47.9kg, 血圧 114/64mmHg, 栄養状態正常. 胸腹部理学的所見に異常なし. 左眼瞼下垂あり, 筋萎縮は認められないが, 握力は左右とも7kgと低下.

第1回入院後の経過: neostigmine試験陽性. 筋電図でwaningが認められ, 重症筋無力症と診断. 昭和35年3月よりambenonium chloride 25mg/日服用により症状は改善され, 4月退院した. しかし, 12月頃より複視, 発声障害を伴い症状増悪し, 昭和36年2月当科に再入院. ambenonium chlorideを60mg/日に増量したが効果なく, また同年5月から6月にかけて胸腺X線照射(計2300R)

を受けたが, 握力が10~14kg程度に一時的に増加したのみで, 主な症状に改善はみられなかった. 昭和37年5月, 本学第一外科で胸腺切除術を受けた結果, ambenonium chlorideを25mg/日に減量しても日常生活を支障なく行なえるまでになり, 同年10月退院した. その後, 約9年間著しい変化もなく過していたが, 昭和46年秋より, また脱力感が増強し, ambenonium chlorideを60mg/日に増量しても効果が見られないまま, 同年11月風邪気味の後に呼吸困難となり, 本学集中治療部に入院, Birdのrespiratorにより呼吸管理を受けた. その後自発呼吸可能となつたが, 筋力の著しい低下のため入院生活を続けていた. 昭和48年8月, 全身の皮膚Candida症にて高熱を発生し, 呼吸筋麻痺状態に陥り, 再びrespiratorを必要とした. 一時, 小康状態を得たが, 同年11月19日呼吸停止および血圧低下を来たし, 死亡した. なお, 全経過を通じ, 副腎皮質ホルモン剤, 免疫抑制剤の経口および注射による使用は行なっていない.

検査成績: 第1回および第3回入院時の検査成績は表1に示した. 第1回入院時には前述した如く筋電図でwaningが認められ, neostigmine testが陽性であるほか, 尿クレアチン/クレアチニン比が高値であつた. 肝機能にかんしては, 第3回入院当初GOT, GPT, アルカリフォスファターゼの軽度上昇が認められ, 尿中ウロビリノーゲンも強陽性であつた. GOT, GPTはさらに上昇し, それぞれ198単位, 225単位に達し, その後も約半年にわたり200単位前後の値を示したが死亡直前に正常化した. 第3回入院後の腎機能検査においてクレアチニン・クリアランス, 尿濃縮力等の低下があつたが, 尿蛋白は常に陰性で沈渣にも異常は認められなかった. 第3回入院時, 空腹時血糖は正常であつたが, 死亡約半年前頃より157mg/dlと高値を示すと同時に尿糖も出現するようになった. 甲状腺機能にかんしては, 第1回入院時, ¹³¹I摂取率6.5%と低値を示したが, PBI等は正常でその後十分な検査はなされなかった.

摘出胸腺所見: 胸腺切除術の際, 摘出された

表 1. 症例 1. 一般検査成績

	第 1 回入院 (昭和35・2)	第 3 回入院 (昭和46・11)		第 1 回入院 (昭和35・2)	第 3 回入院 (昭和46・11)
血沈 (1 時間値)	14 mm	30 mm	肝機能		
末梢血所見			黄疸指数		9
赤血球	360×10^4	384×10^4	Z T T		7.9
血色素 (Sahli)	75 %	82 %	T T T		3.9
白血球	3900	6300	G O T	24	56
桿状球	3 %	2 %	G P T	24	41
分核球	51 %	80 %	B S P (45')	5 %	
好酸球	1 %	0 %	alk-P-ase (KA)		14
好塩基球	0 %	5 %	腎機能		
単 球	5 %	2 %	尿素窒素		19 mg/dl
リンパ球	40 %	11 %	血清クレアチニン		0.9 mg/dl
尿所見			血清尿酸		2.4 mg/dl
蛋 白	(-)	(-)	クレアチニン・クリアランス		31.7 ml/min
糖	(-)	(-)	最大濃縮力	1.025	662 mOsm/kg H ₂ O
ウロビリノーゲン	(±)	(+)	% TRP		49.1
沈 澱	正常	正常	尿酸クリアランス		11.4 ml/min
血清電解質			甲状腺機能		
Na	143 mEq/l	144 mEq/l	基礎代謝率	+3 %	
K	4.3 mEq/l	3.9 mEq/l	¹³¹ I 摂取率	6.5 %	
Cl		107 mEq/l	P B I	7.0 %	
Ca		9.2 mg/dl	副腎機能		
P		2.7 mg/dl	17-OHCS		2.0 mg/d
血清脂質			17-KS		6.4 mg/d
中性脂肪		238 mg/dl	ACTH		n.d.
燐 脂 質		253 mg/dl	筋電図	waning	
総コレステロール	190 mg/dl	220 mg/dl	ネオスチグミン試験	(+)	
空腹時血糖		92 mg/dl	C P K		39
			血清コリンエステラーゼ	0.81 ΔpH/h	1.02 ΔpH/h
			尿クレアチン	0.68	0.42
			尿クレアチニン 比

図 1. 症例 1. 胸腺切除術により摘出された胸腺腫瘍組織像。H E 染色。× 250

図 2. 症例 1. 横紋筋剖検組織像。H E 染色。× 100

胸腺は重量 8.2 g, 大きさ 5.0 cm × 10.5 cm × 0.5 cm で, 一部心膜, 胸膜に癒着していた。組織学的には, 放射線照射により, ほとんどの部分が線維成分に置き換えられていたが, 一部に多角形上皮細胞とリンパ球からなる混合型胸腺腫組織や (図 1), 胚中心や Hassall 小体を有する増生組織の残存しているのが認められた。

剖検所見: 1) 胸腺の遺残, 胸腺腫の再発等

の所見は, 縦隔部をはじめ, どこにも認められなかった。2) 肉眼的に横紋筋の萎縮は著明ではなかったが, 組織学的には巣状のリンパ球浸潤や, その周囲の筋組織の変性, 萎縮がところどころに見られた (図 2。3) 肝は 940 g で, 部分的に肝小葉改築像が認められた。また, 一部では Glisson 鞘を中心にリンパ球浸潤とそれに伴った肝小葉周辺部からの肝細胞の脱落が認められた (図 3)。肝

図3. 症例1. 肝剖検組織像. HE染色. ×60

Candida症の疑われる所見はなかつた。4) 脾にもリンパ球浸潤および外分泌腺細胞の萎縮、間質の増加があつたが、Langerhans島には異常所見は認められなかつた。5) 甲状腺でも濾胞組織の萎縮が目立ち、リンパ球の浸潤も認められたが、リンパ濾胞の形成等橋本病に特徴的な所見は見出せなかつた。6) 副腎では皮質部分の萎縮やリンパ

球の浸潤は認められず、下垂体もほぼ正常であつた。7) 副甲状腺は一個摘出されたが、組織学的に副甲状腺炎と考えられる所見は認められなかつた。8) 心、肺、腎では、とくに本疾患と関係を有すると考えられる所見はなかつた。

症例2： 30才，男，大学病院職員。

主訴： Tetany発作。

既往歴： 昭和44年，急性腎炎にて2ヵ月間入院し全快。

現病歴： 昭和48年2月初めより下痢と発熱が3日間続いた。約1週間後手足にしびれ感あり，翌日，助産婦手位，開口不能，口唇痙攣等，Tetany発作に特徴的な症状を呈し，東北大学第三内科に入院した。発作時，意識は正常で換気亢進はなかつた。

入院時現症： 身長169.6cm，体重62.5kg，栄養状態正常，脈拍82整，呼吸数20，血圧122/74 mmHg。毛髪，皮膚，爪等に異常なく，胸腹部も理

表2. 症例2. 一般検査成績

血沈(1時間値)	2mm	腎機能	
末梢血所見		尿素窒素	10mg/dl
赤血球	539×10 ⁴	血清クレアチニン	1.1mg/dl
血色素(Sahli)	95%	クレアチニン・クリアランス	64.3ml/min
白血球	4200	PSP(15')	47.5%
桿状球	13%	甲状腺機能	
分核球	31%	基礎代謝率	-14%
好酸球	1%	¹³¹ I摂取率	20.9%
好塩基球	1%	血清サイロキシン	8.2μg/dl
単球	6%	100gブドウ糖負荷血糖値	
リンパ球	48%	前値	89mg/dl
尿所見		30分	91mg/dl
蛋白	(-)	60分	114mg/dl
糖	(-)	90分	101mg/dl
ウロビリノーゲン	(±)	120分	98mg/dl
沈渣	正常	150分	101mg/dl
血清電解質		180分	92mg/dl
Na	146mEq/l	副甲状腺機能	
K	3.4mEq/l	磷クリアランス	0.7ml/min
Cl	102mEq/l	%TRP	99.0
Ca	5.7mg/dl	Ellsworth-Howard試験	反応著明(図4)
P	5.8mg/dl	動脈血酸塩基平衡	
血清脂肪		pH	7.372
中性脂肪	173mg/dl	Pco ₂	38.5mmHg
磷脂質	164mg/dl	BE	-2.5mEq/l
総コレステロール	115mg/dl	Po ₂	76mmHg
肝機能		眼科所見	異常なし
黄疸指数	6	歯科所見	歯槽硬線の肥厚なし
ZTT	3.6	脳波所見	正常範囲
T TT	2.2	骨X線所見	異常なし
GOT	24		
GPT	10		
alk-P-ase(KA)	6.2		
acid-P-ase(BL)	0.51

図 4. 症例 2. Ellsworth-Howard試験

学的に異常所見なし. Chvostek徴候, Trousseau徴候ともに陽性.

検査成績：入院時の主な検査成績を表 2 に示した. 血清カルシウムは低下し, 血清磷は上昇しており, %TRP は高値であつた. さらに図 4 に示した如く, Ellsworth-Howard試験において, 副甲状腺ホルモン静注後磷 およびcyclic AMPの尿中への排泄が著しく増加した. 腎機能, 動脈血酸塩基平衡は正常で, X線写真においてくる病や骨軟化症の変化も認められなかつた. 以上の所見より, 本症例は特発性副甲状腺機能低下症と診断された.

入院後の経過：診断確定後, 乳酸カルシウム 8 g, Vitamin D₂10万単位を連日経口投与, 15日目には血清カルシウム 9.2mg/dl, 血清磷 4.7mg/dl と正常化, 自覚症状も消失した. その後第二内科外来において治療を続けているが, ひきつづき臨床的にも検査成績にも異常は認められない.

免疫学的検索：以上の 2 症例について行なつた免疫学的検査成績を表 3 に示した. 症例 1 では, 死亡前半以内の結果であるが, 抗筋抗体は rat の横紋筋を用いた蛍光抗体間接法により¹⁾ 160 倍まで陽性を示した. また抗核抗体は弱陽性で抗 thyroglobulin抗体も弱いながらも陽性と考えられる. 血清蛋白分画ではγ-globulinが高い割合を示し, 一元免疫拡散板による定量では補体成分C₃が低値であつた. さらに PHA 添加リンパ球培養において芽球化率の低下が見られ, 細胞免疫能の異常を示した. 一方, 症例 2 では抗thyroglobulin抗

表 3. 免疫学的検査成績

	症例 1	症例 2
血清総蛋白	7.0 g/dl	6.8 g/dl
アルブミン	48.0 %	67.2 %
α ₁ グロブリン	4.2 %	2.9 %
α ₂ グロブリン	9.7 %	8.3 %
βグロブリン	12.2 %	8.5 %
γグロブリン	24.9 %	13.1 %
血清 IgG	1420 mg/dl	1200 mg/dl
IgA	294 mg/dl	200 mg/dl
IgM	63 mg/dl	140 mg/dl
C ₃	47 mg/dl	70 mg/dl
C ₄	22 mg/dl	26 mg/dl
抗核抗体	(±)	(-)
抗筋抗体	1:160	<1:10
抗甲状腺抗体		
抗マイクロゾーム抗体	(-)	(-)
抗サイログロブリン抗体	1:100	1:100
RA 反応	(-)	(-)
LE 反応	(-)	(-)
PHA 添加リンパ球芽球化率	44.5 %	328.1 (S.I.)

体が陽性を示したほか, 異常所見は認められなかつた.

考 案

重症筋無力症を自己免疫疾患として扱う場合, その根拠として, 胸腺異常を高頻度に伴うこと, 多数の例で血清中に抗筋抗体や抗胸腺抗体が検出されること, 慢性関節リウマチ, 全身性エリテマトーデス, 橋本病等の自己免疫疾患を合併しやすいことなどが挙げられている¹⁾²⁾. また, この疾患はしばしば家族性に発症するといわれているが, そのなかには他の免疫異常を伴っているものもある³⁾. さらに最近では細胞免疫の面にかんして異常を示唆する報告も多い⁹⁾¹⁰⁾. 症例 1 は発症およびその後の経過から, Osserman の分類で IV 型に含まれる重症筋無力症と考えられるが, この型には胸腺腫がしばしば合併するといわれている¹¹⁾. この点, 本例においても胸腺腫や胸腺過形成が認められている. さらに, 細胞免疫能が低下した状態で見られることの多い全身皮膚 Candida 症を合併し¹²⁾, 症状を悪化させた. 検査上でも, 血清中の抗筋抗体の証明, γ-globulin の上昇, 補体成分 C₃ の低下, PHA 添加リンパ球芽球化率の抑制等, 様々な面で, 免疫異常を疑わせる所見を呈した. 剖検所見で, 横紋筋のほか, 肝, 脾, 甲状腺

などにリンパ球浸潤とそれに伴った組織の変性、萎縮が見られたことは、臨床所見と合わせて考慮した場合、自己免疫機序により多面的に病気の進行したことが考えられる¹⁸⁾¹⁴⁾。

一方、特発性副甲状腺機能低下症には、特発性 Addison 病や Monilia 症を合併するいわゆる HAM 症候群や、橋本病、悪性貧血との合併が知られており、さらに、血清中の抗副甲状腺抗体の検出や副甲状腺組織へのリンパ球浸潤の所見等から、自己免疫機序によつて発病するものが含まれている可能性が指摘されている⁷⁾¹⁵⁾。その上、本症でもしばしば家族性に発症し、そのなかには他の免疫異常を伴う場合も少なくないといわれている¹⁶⁾。症例 2 は Monilia 症や Addison 病等の合併は見られず、また免疫学的な検査成績においても明らかな異常所見は証明されなかつたが、症例 1 のような著明な免疫異常を伴う重症筋無力症患者を母にしていることは、特発性副甲状腺機能低下症が希な疾患であるだけに、単なる偶然とは考えがたい。その発症は遺伝的背景を持つ自己免疫機序の関与した、いわゆる特発性副甲状腺萎縮による可能性があるものと考えられる。

しかしながら、重症筋無力症と特発性副甲状腺機能低下症は、いずれもその病因について自己免疫のみをもつて説明するには、なお不明な部分が少なくない。今後、これらの疾患について、免疫学的にさらに種々の事実が解明されたとき、ここで報告した症例も、あらためて検討を加える要があるであろう。

結 論

種々の免疫学的異常が認められた重症筋無力症と、特発性副甲状腺機能低下症とがそれぞれ母と息子に発症した。これらの疾患は、ともに家族内に発生することがあり、また、その発生に自己免疫説が挙げられている。ここに報告した例についても、遺伝学的、免疫学的に何らかの共通の異常を背景にしてあらわれた可能性があるものと思われる。

この症例を報告するにあたり、御意見をたまわりました 本学胸部外科柴生田豊講師、病理学的な面につき

御教示いただきました 本学病理学笹野伸昭教授、大藤高志博士に感謝致します。

文 献

- 1) 宇尾野公義 ほか：重症筋無力症と自己免疫学説。日本臨床，31：284，1973。
- 2) 玉置憲一：重症筋無力症の自己免疫。第19回日本医学会総会々誌：1226，1975。
- 3) Taitz, LS et al: Congenital absence of the parathyroid and thymus glands in an infant (III and IV Pharyngeal pouch syndrome). Pediatrics, 38: 412, 1966。
- 4) Hung, W et al: A possible autoimmune basis for Addison's disease in three siblings, one with idiopathic hypoparathyroidism, pernicious anemia and superficial moniliasis. New Engl J Med, 269: 658, 1963。
- 5) Kenny, FM and Holliday, MA: Hypoparathyroidism, moniliasis, Addison's and Hashimoto's disease. Hypercalcemia treated with intravenously administered sodium sulfate. New Engl J Med, 271: 708, 1964。
- 6) Blizzard, RM et al: The incidence of parathyroid and other antibodies in the sera of patients with idiopathic hypoparathyroidism. Clin exp Immunol, 1: 119, 1966。
- 7) Irvine, WJ: Adrenalitis, hypoparathyroidism and associated diseases. Samter, W. (ed.): Immunological diseases. 2nd ed Little, Brown and Company, Boston, 1971, p 1214。
- 8) Herrmann, Jr: C The familial occurrence of myasthenia gravis. Ann NY Acad. Sci, 183: 334, 1971。
- 9) 川浪祥子，他：筋無力症における自己免疫。日本臨床，31：300，1973。
- 10) 安田美津子 ほか：胸腺摘出重症筋無力症患者の免疫学的検索。臨床免疫，7：551，1975。
- 11) Osserman, KE and Genkin, G: Studies in myasthenia gravis: A review of a twenty-year experience in over 1200 patients. Mount Sinai J Med, 38: 497, 1971。
- 12) Kirkpatrick, CH, et al Chronic mucocutaneous candidiasis: Model-bulding in cellular immunity. Ann Intern Med, 74: 955, 1971。
- 13) 土屋雅春 ほか：自己免疫性筋疾患—重症筋無力症を中心として—診断と治療，55：483，1967。
- 14) 有森茂：免疫異常症と胸腺。最新医学，28：1315，1973。
- 15) Van de Casseye, M and Gepts, W: Case report: Primary (auto-immune?) parathyroiditis. Virchows Arch (Pathol Anat) 361: 257, 1973。
- 16) Bronsky, D et al: Familial idiopathic hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 28: 61, 1968。
- 17) Spinner, MW et al: B: Clinical and genetic heterogeneity in idiopathic Addison's disease and hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 28: 795, 1968。