

CASE REPORT

type A 胸腺腫摘出後に Good 症候群をきたした 1 例

小田桂士^{1,2}・今永知俊²・丸山理一郎³・
加藤香織²・矢寺和博¹・迎 寛¹

A Case of Delayed Complication with Good Syndrome After Thymectomy to Treat Type A Thymoma

Keishi Oda^{1,2}; Tomotoshi Imanaga²; Riichiro Maruyama³;
Kaori Kato²; Kazuhiro Yatera¹; Hiroshi Mukae¹

¹Department of Respiratory Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan; ²Department of Respiratory Medicine, ³Department of Thoracic Surgery, Steel Memorial Yawata Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Good syndrome is a disease entity of thymoma complicated with hypogammaglobulinemia. It is therefore important to prevent and control infections. **Case.** A 75-year-old Japanese man was admitted to our hospital to evaluate a mediastinal enlargement on chest radiograph. His computed tomography and magnetic resonance imaging findings raised suspicions of thymoma, and a thymectomy was performed. Pathological findings revealed World Health Organization (WHO) classification type A thymoma. Four years after thymectomy, he started to complain of symptoms of productive cough and purulent sputum. In spite of several antimicrobial treatments by a family doctor, his respiratory symptoms and chest X-ray findings deteriorated. He was then introduced to our hospital. At the second visit, his chest and sinus computed tomography showed diffuse pulmonary centrilobular nodules and bilateral maxillary sinusitis, and the initial diagnosis was sinobronchial syndrome. He also showed hypogammaglobulinemia, was negative for HLA-B54 and B-lymphocytes were absent in peripheral blood, therefore, Good syndrome was finally diagnosed. Long-term administration of clarithromycin improved his clinical respiratory symptoms and chest radiological findings. **Conclusion.** We present a case of Good syndrome diagnosed long after thymectomy and also successfully treated with long-term macrolide treatment. Physicians and surgeons should keep in mind that Good syndrome can occur long after thymectomy, and early evaluation of humoral immunity and radiological examination of upper and lower respiratory tracts is important to diagnose this disease.

(JLCC. 2012;52:305-309)

KEY WORDS — Good syndrome, Thymoma, Hypogammaglobulinemia, Macrolide antibiotic

Reprints: Keishi Oda, Department of Respiratory Medicine, University of Occupational and Environmental Health, 1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu-shi, Fukuoka 807-8555, Japan (e-mail: oda-keishi@med.uoeh-u.ac.jp).

Received March 8, 2012; accepted May 8, 2012.

要旨 — **背景.** Good 症候群は胸腺腫と低 γ グロブリン血症などによる免疫不全により易感染性を呈するため、感染症の予防およびその制御が重要である。 **症例.** 75歳、男性。2006年6月に胸部X線写真で縦隔の異常陰影を指摘され、computed tomography (CT) 検査およびmagnetic resonance imaging (MRI) 検査より胸腺腫が疑われて胸腺摘出術が施行された。病理診断はWorld

Health Organization (WHO) 分類で type A 胸腺腫であった。術後4年が経過した頃から、湿性咳嗽および喀痰を自覚するようになった。近医で抗菌薬治療を複数回受けたが、次第に症状および胸部X線写真所見が悪化したため、当科に紹介となった。来院時の単純CT検査では、びまん性に小葉中心性粒状影と両側の上顎洞炎の所見を認め、副鼻腔気管支症候群と診断した。また、低 γ

¹産業医科大学医学部呼吸器内科学；製鉄記念八幡病院²呼吸器科、³呼吸器外科。

別刷請求先：小田桂士，産業医科大学医学部呼吸器内科学，

〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1 (e-mail: oda-keishi@med.uoeh-u.ac.jp)。

受付日：2012年3月8日，採択日：2012年5月8日。

グロブリン血症を認め、HLA-B54 は陰性、末梢血 B リンパ球表面マーカーが低値であることから Good 症候群による副鼻腔気管支症候群と考えられた。クラリスロマイシン (CAM) の長期投与により、臨床症状および画像所見は改善し、その後も増悪を認めていない。結論、胸腺摘出後に Good 症候群を発症し、長期マクロライド療法

にて改善した。内科医および外科医は胸腺腫術後に Good 症候群が発症することを念頭に置き、早期に液性免疫の評価や上下気道の画像評価を行い、診断することが重要と考えられた。

索引用語—— Good 症候群, 胸腺腫, 低 γ グロブリン血症, マクロライド系抗菌薬

はじめに

Good 症候群は胸腺腫に免疫不全を伴い、易感染性を合併した症候群であり、胸腺腫の稀な合併症の 1 つである。また、Good 症候群は繰り返す難治性感染症として発見される場合が多い。今回我々は、4 年前に胸腺腫の手術を受け、その後、近医にて繰り返す肺炎として発見された Good 症候群の症例を報告する。

症 例

症例：75 歳，男性。

主訴：発熱，湿性咳嗽。

既往歴：前立腺肥大症。

家族歴，生活歴：特記事項なし。

現病歴：2006 年 6 月，咳嗽を主訴に前医を受診した。胸部 X 線写真 (Figure 1A) にて縦隔の異常陰影を指摘され、当院呼吸器科を紹介受診となった。胸部造影 MRI 検査 (Figure 1B) では前縦隔に約 5 cm の腫瘍性病変を認め、胸腺腫疑いとして呼吸器外科で胸腺摘出術が行われた。摘出標本の肉眼所見では、腫瘍サイズは 122×79×60 mm，病理所見では心膜への浸潤は認めず、正岡分類では I 期，WHO 分類では type A の診断であった (Figure 1C, 1D)。術後経過は良好で、術後 2 週間で退院し、再発なく経過した。

術後 4 年経過した 2010 年初旬より、咳嗽および痰を自覚するようになった。近医で気管支炎や肺炎を繰り返し、抗菌薬の投与が複数回行われたが、軽快・増悪を繰り返すため、精査目的で同年 11 月に当科に再度紹介受診となった。

受診時現症：身長 164.4 cm，体重 65.7 kg，体温 36.3°C。両側下肺で coarse crackles を聴取した。心音は異常なし。腹部および神経学的に特記すべき異常所見なし。

再診時検査所見：白血球数 10900/ μ l，CRP 2.19 mg/dl と軽度上昇を認め、低 γ グロブリン血症および末梢血のフローサイトメトリーにおいて B リンパ球の表面マーカーである CD19+ B 細胞は欠損していた (Table 1)。

受診時画像所見：胸部 X 線写真 (Figure 2A) では両下肺野に浸潤影を認めた。胸部 CT 検査 (Figure 2B) では

右中下葉を中心に小葉中心性の粒状影を認め、副鼻腔 CT 検査 (Figure 2C) では上顎洞および篩骨洞に副鼻腔炎の所見を認めた。

喀痰一般細菌検査：喀痰細菌培養で肺炎球菌が検出され、抗酸菌の塗抹および培養は陰性であった。

経過：症状および画像検査から副鼻腔気管支症候群と診断した。鑑別疾患としてびまん性汎細気管支炎が考えられたが、寒冷凝集素の上昇は認めず、また HLA-B54 は陰性であること、胸腺腫切除術の既往や末梢血の γ グロブリン低値および B リンパ球表面マーカーの消失など、液性免疫能の低下を示唆する所見を認めることから、Good 症候群による副鼻腔気管支症候群と診断した。診断後、クラリスロマイシン (CAM) 400 mg/day で治療を開始し、4 週後に長期マクロライド療法として 200 mg/day に減量のうえ継続とした。副鼻腔炎についてはもともと自覚症状に乏しく、画像経過は確認できていないが、胸部 X 線写真や胸部 CT 検査では、両下肺野の陰影の改善が見られた (Figure 3)。現在も下気道感染の再燃なく外来通院中である。

考 察

Good 症候群は、1954 年に Good が胸腺腫に低 γ グロブリン血症を合併した成人症例を報告¹したことに始まる。現在は低 γ グロブリン血症に限らず、胸腺腫に易感染性を合併したものを広義の Good 症候群と呼んでいる。² 本邦では胸腺腫の 0.2~0.3% に合併するとの報告³がある。合併頻度としては低く、疾患そのものに対する認知度も低いが、感染症による死亡率も高く、適切な診断および感染症の制御が本疾患において重要である。

病態に関しては諸説あり、詳細は不明とされているが、骨髄や胸腺腫組織から分泌される液性因子が B 細胞の分化を抑制するといった機序が推測されている。² 本症例では、末梢血中のフローサイトメトリーにおいて B リンパ球表面マーカーである CD19+ B 細胞が 0% であることから、B 細胞免疫能の低下により、細菌感染を繰り返したと推察された。また、細胞性免疫の機能異常が関与しているとの報告もあり、サプレッサー T 細胞の機能異常によって CD4 を発現したヘルパー T 細胞の抑制効

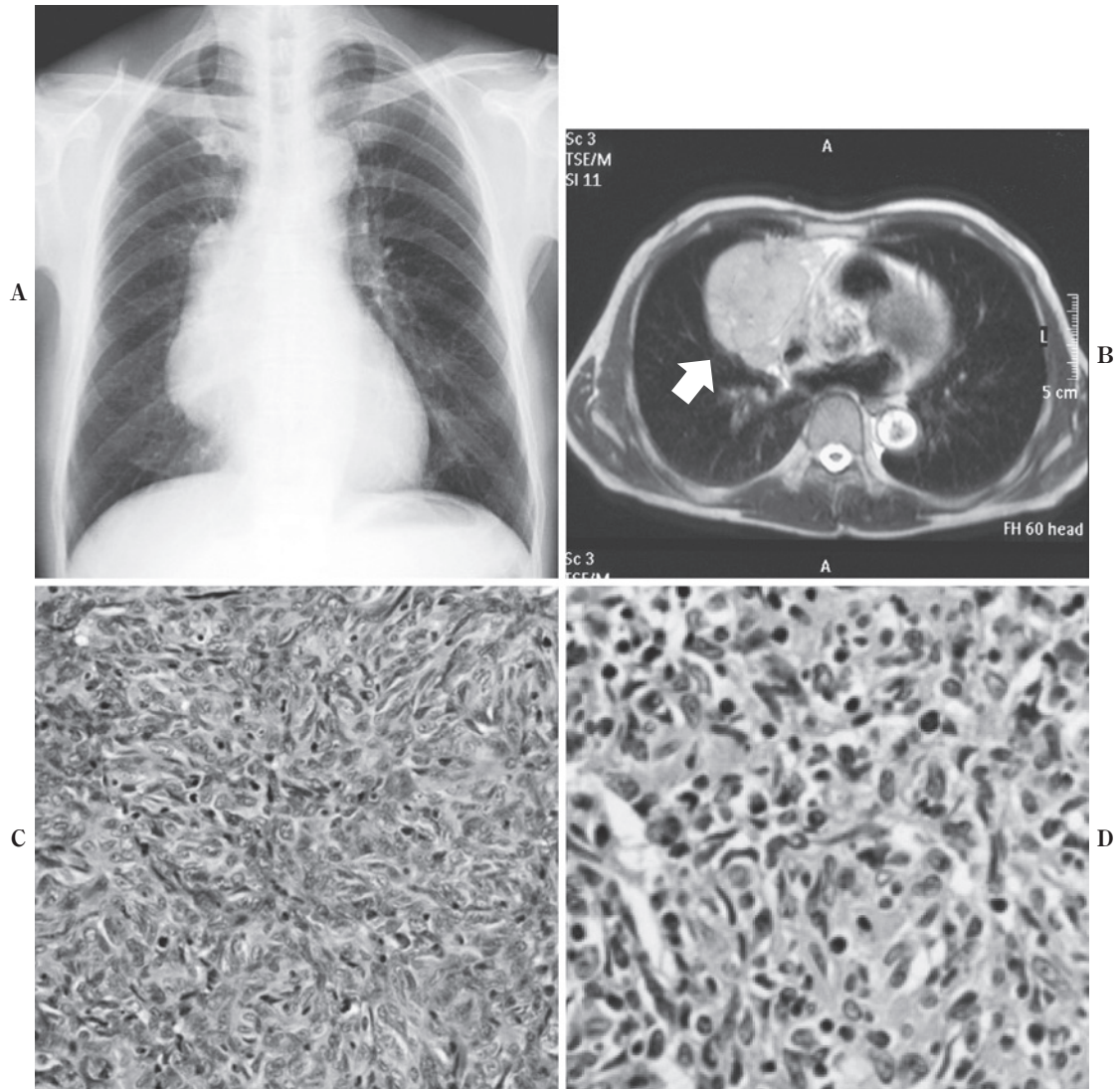


Figure 1. A) Chest X-ray on presentation, showing a solid mass in the right hilum. B) Chest magnetic resonance imaging at the preoperative evaluation of thymoma (4 years before the second visit), revealed a clearly defined anterior mass (arrow) with a diameter of 5 cm, suggesting thymoma. C, D) The resected anterior mediastinal tumor with a thick fibrous capsule consisted of mixed components of plump nuclear spindle cells and non-neoplastic lymphocytes, associated with occasional formation of rosettes (C: HE stain ×10, D: HE stain ×100). These findings were consistent with type A thymoma.

果が示唆されている。⁴

Good 症候群における病理学的所見の特徴として、WHO 分類では type AB が多いとされている。⁵ 過去の報告^{6,7}によれば、胸腺腫において、type AB と比較し、type A はもともと頻度は低く、本症例のように type A 胸腺腫において Good 症候群を合併した症例は検索し得た限り 1 例⁸しかなく貴重な症例と思われた。

また、過去の報告⁹⁻¹¹のように画像所見がびまん性汎細気管支炎と類似し、診断に難渋する場合もあるが、本症例においては臨床背景や検査所見などから鑑別は可能で

あった。

Good 症候群の治療については免疫グロブリンの補充療法が感染症の発症を抑制するとされ、推奨されている。⁵ しかし、本症例は臨床症状などが軽症であったことや Good 症候群に伴う下気道感染症に対し、マクロライドの有効性を示した過去の報告¹⁰⁻¹²が散見されたことから、肺炎球菌に対する抗菌作用を期待し CAM 400 mg/day で治療を開始した。その後 1 ヶ月間投与を継続し、下気道感染症に対する長期マクロライド療法として 200 mg/day に減量とした。CAM を選択した理由としては

Table 1. Laboratory Data on the Second Visit

Hematology		IgA	23 mg/dl
WBC	10900/ μ l	IgD	1.0 mg/dl
Neu.	65.2%	IgE	2 mg/dl
Lym.	27.2%	RF	<20 IU/ml
Mono.	6.8%	ANA	(-)
RBC	451×10^4 / μ l	Biochemistry	
Hb	14.4 g/dl	TP	6.0 g/dl
Ht	42.5%	Alb	3.8 g/dl
Plt	34.7×10^4 / μ l	T-Bil	0.8 g/dl
Antigen expression of cell surface markers		AST	20 U/l
CD3	64.1% (58.0-84.0)	ALT	15 U/l
CD4	31.0% (25.0-54.0)	LDH	226 U/l
CD8	34.6% (23.0-56.0)	BUN	22 mg/dl
CD19	0% (5.0-24.0)	Cre	0.9 mg/dl
CD20	0.3% (5.0-24.0)	Sputum	
CD23	0% (5.0-24.0)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Immunology		Infection	
CRP	2.19 mg/dl	HTLV-1-Ab	(-)
IgG	450 mg/dl	QFT [®] -3G	(-)
IgM	11 mg/dl		



Figure 3. Chest X-ray film findings were substantially improved at 3 months after long-term macrolide therapy.

通常の抗菌作用のほかにCAMの抗炎症作用,¹³ 気道分泌物抑制作用,¹⁴ また肺炎球菌におけるニューモリシン産生および活性の抑制を期待¹⁵したものであり、本症例においても、臨床症状ならびに画像所見上も改善を示し有効であった。また、長期マクロライド療法に切り替え後も再燃なく経過していることから、Good症候群のよう

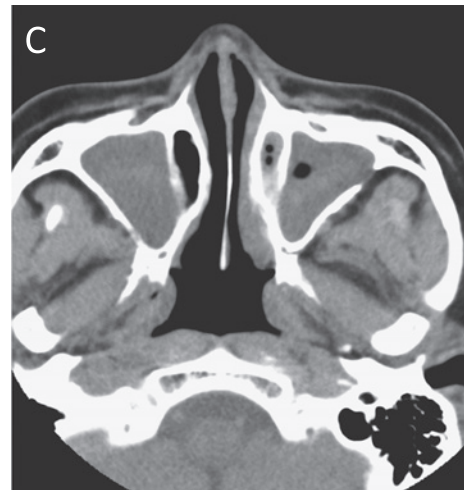
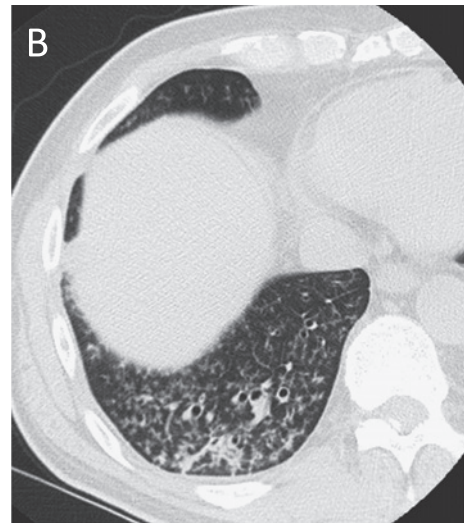
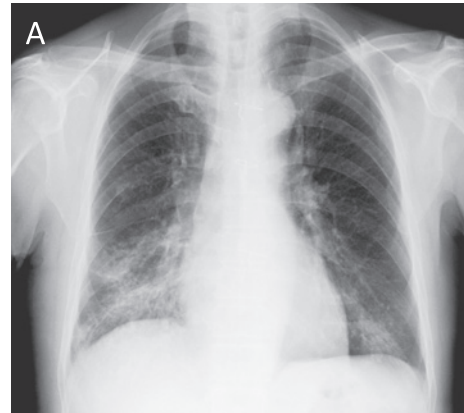


Figure 2. A) Chest X-ray film on the second visit, showing diffuse ground-glass opacities, mainly in the right middle lung field. B) CT on the second visit, showing diffuse centrilobular nodules with tree-in-bud appearance, and thickening of bronchial and bronchiolar walls. C) CT on the second visit, showing opacification of bilateral maxillary sinuses.

な免疫不全における繰り返す下気道感染症に対して、マクロライド系抗菌薬が有効な治療法かつ感染症の予防として有用である可能性が示唆された。

結 語

今回我々は胸腺腫術後に発症した Good 症候群の 1 例を経験した。胸腺腫治療は手術を含め多くの場合は胸部外科で担当されることが多いが、本症例のように術後経過が良好で、胸腺腫の再発が見られない場合でも、長期間経過後に合併症として Good 症候群を併発し易感染性をもたらすことがある。胸腺腫の合併症として Good 症候群は広く周知されるべき疾患であり、このような症例では外科と内科が集学的な対応をすべきと考えられた。また、本症例の経過から、Good 症候群の治療法および感染症予防としてマクロライド療法が有効である可能性が示唆された。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Good RA. A gammaglobulinemia: A provocative experiment of nature. *Bulletin of the University of Minnesota*. 1954; 26:1-19.
2. Kelleher P, Misbah SA. What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. *J Clin Pathol*. 2003;56:12-16.
3. 門田康正. 胸腺腫. 原澤道美, 北村 論, 編集. 呼吸器疾患—state of arts 1995-98. 東京: 医歯薬出版; 1994:467.
4. Hayward AR, Paolucci P, Webster AD, Kohler P. Pre-B cell suppression by thymoma patient lymphocytes. *Clin Exp Immunol*. 1982;48:437-442.
5. Kelesidis T, Yang O. Good's syndrome remains a mystery after 55 years: A systematic review of the scientific evidence. *Clin Immunol*. 2010;135:347-363.
6. Masaoka A. Staging system of thymoma. *J Thorac Oncol*. 2010;5(Suppl 4):S304-S312.
7. Fang W, Chen W, Chen G, Jiang Y. Surgical management of thymic epithelial tumors: a retrospective review of 204 cases. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:2002-2007.
8. de Jesus NP, Carvalho PM, Dias FM, Gaspar EM, de Moura JJ. Dementia in a patient with Thymoma and hypogammaglobulinaemia (Good's syndrome). *Cases J*. 2008;1:90.
9. 赤井雅也, 石崎武志, 佐々木文彦, 飴島慎吾, 重森一夫, 東 徹, 他. 副鼻腔気管支症候群との鑑別が困難であった Good 症候群の 1 例. *日胸疾会誌*. 1996;34:829-832.
10. 粒来崇博, 池原邦彦, 鈴木俊介, 篠原 岳, 三島 渉, 田川暁大, 他. びまん性汎細気管支炎様の臨床所見を呈した GOOD 症候群の 1 例. *日呼吸会誌*. 2003;41:421-425.
11. 生越貴明, 石本裕士, 山家千与, 原可奈子, 赤田憲太郎, 神崎未奈子, 他. DPB 様の肺病変を認めた Good 症候群の 1 例. *Therapeutic Research*. 2011;32:783-786.
12. Kikuchi R, Mino N, Okamoto T, Matsukura T, Hirai T. A case of Good's syndrome: a rare acquired immunodeficiency associated with thymoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;17:74-76.
13. Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I, Chatzaki E, Maltezos E, Zarogoulidis K. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:479-503.
14. Ishimoto H, Mukae H, Sakamoto N, Amenomori M, Kitazaki T, Imamura Y, et al. Different effects of telithromycin on MUC5AC production induced by human neutrophil peptide-1 or lipopolysaccharide in NCI-H292 cells compared with azithromycin and clarithromycin. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63:109-114.
15. Fukuda Y, Yanagihara K, Higashiyama Y, Miyazaki Y, Hirakata Y, Mukae H, et al. Effects of macrolides on pneumolysin of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Eur Respir J*. 2006;27:1020-1025.