

CASE REPORT

胸腺全摘術が有効と思われた胸腺腫合併難治性
口腔内扁平苔癬の1例

直海 晃¹・親松裕典²・成田久仁夫²

A Case of Intractable Lichen Planus Accompanied by Thymoma That Improved Following Treatment with Total Thymectomy

Akira Naomi¹; Yasunori Oyamatsu²; Kunio Narita²

¹Department of Thoracic Surgery, Aichi Cancer Center Hospital, Japan; ²Department of Respiratory Surgery, Toyohashi Municipal Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Thymoma often occurs in patients with various autoimmune disorders, and a few cases of lichen planus accompanied by thymoma have been reported in Japan. **Case.** A 50-year-old male was treated for lichen planus using therapeutic management for five years, including prednisolone (PSL) and tacrolimus (FK506) as immunosuppressants. The patient complained of chest pain, and chest CT revealed an abnormal shadow in the upper mediastinum. We highly suspected thymoma and therefore performed total thymectomy via median sternotomy. The tumor was diagnosed as a thymoma, type B2, according to the World Health Organization (WHO) classification, with Masaoka stage I. We successfully decreased the amount of preoperative medications, and the lichen planus improved. **Conclusions.** In this case, total thymectomy was performed approximately five years after lichen planus was diagnosed, and the patient's oral condition improved. We consider thymectomy to be the most effective therapy for lichen planus in patients with thymoma.

(JJLC. 2014;54:947-950)

KEY WORDS — Thymoma, Lichen planus, Total thymectomy, Immunosuppressant

Received June 17, 2014; accepted September 17, 2014.

要旨 — **背景.** 胸腺腫は免疫異常を伴う種々の自己免疫疾患を合併することが知られているが、扁平苔癬を合併した胸腺腫は稀である。 **症例.** 50歳男性。扁平苔癬に対してプレドニゾロン (PSL) とタクロリムス (FK506) の投薬が開始された。治療開始5年後に胸痛精査で撮影した胸部CTで胸腺腫を疑い、胸骨縦切開による胸腺全

摘術を施行した。術後は口腔内所見の改善が得られ薬剤の減量が可能となった。 **結論.** 扁平苔癬の診断から5年後に胸腺全摘術を施行し、症状の改善を認めた貴重な症例である。

索引用語 — 胸腺腫, 口腔内扁平苔癬, 胸腺全摘術, 免疫抑制剤

症 例

症例：50歳，男性。
主訴：胸痛，前縦隔異常陰影。
既往歴：両側白内障。
家族歴：特記事項なし。
現病歴：繰り返す口腔内びらんを主訴に当院皮膚科を

受診した。初診時には、口腔内潰瘍と陰茎先端に発赤を認め、HLA B51陽性でありベーチェット病が疑われた。しかし、口腔内粘膜生検で扁平苔癬と診断され、PSL 30 mg/日の内服が開始された。当初症状は軽快したが、その後増悪の度に、ステロイドパルス療法 (Methylprednisolone；m-PSL 1 g/日, 3日間) 計12回, Cyclophosphamideパルス療法 (1 g/日) を1回施行した。FK506 3 mg/日が

¹愛知県がんセンター中央病院呼吸器外科；²豊橋市民病院呼吸器外科。

受付日：2014年6月17日，採択日：2014年9月17日。



Figure 1. An oval-shaped shadow measuring 4.6×2.1 cm in size was observed in the anterior mediastinum on a CT scan. The inside of the lesion was enhanced heterogeneously.

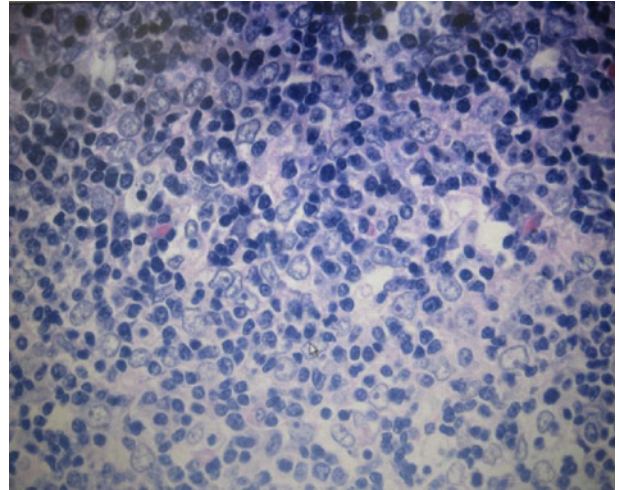


Figure 2. Small lymphocytes had infiltrated the lesion and many large polygonal cells with a bright body were present in the thymus.

追加されてからは、PSLを10 mgまで減量して症状がしばらく安定していたが、治療開始5年後に胸痛精査のために撮影したCTで前縦隔腫瘍が確認され、胸腺腫の合併が疑われて当科紹介となった。

入院時現症：身長175 cm、体重85 kg。入院時、舌を中心に口腔内には白色膿苔を認めた。

入院時検査所見：血液検査、生化学検査に異常所見を認めなかった。

扁平苔癬診断時の検査所見では、抗核抗体80倍（Homogeneous 80、Speckled 80）、抗DNA抗体34 IU/ml、HLA B51陽性、抗デスモグレイン抗体は1、3ともに陰性であった。また、IgG 1492 mg/dl、IgA 235 mg/dl、IgM 152 mg/dlと免疫グロブリン分画は正常範囲内であった。

胸部CT所見：上行大動脈前縁の前縦隔に46×21 mmの腫瘍が確認された。内部はやや不均一な造影効果を認め、胸腺腫と診断した（Figure 1）。

手術所見：胸骨正中切開下に、胸腺全摘術を施行した。腫瘍は胸腺狭部に位置し、一部心膜への浸潤を疑う部位があり、同部位を合併切除した。欠損した心膜は0.1 mm厚のGore-Tex® sheetで再建した。また、左縦隔胸膜にも癒着していたため、胸膜も一部合併切除した。なお、上行大動脈及び肺動脈への浸潤は認めなかった。

病理組織学的所見：萎縮した胸腺組織内に40×30×20 mm大の充実性腫瘍が確認できた。胞体の明るい大型多角の細胞腫瘍がシート状に増殖し、小型リンパ球浸潤を伴っており、胸腺腫WHO分類Type B2と診断された。一部合併切除した心膜及び縦隔胸膜、被膜浸潤ならびに縦隔脂肪組織への浸潤はなく、正岡病期分類I期と



Figure 3. Erosion of the tongue covered with white moss was observed prior to surgery. These findings improved after the operation.

考えた。なお、胚中心は確認できなかった（Figure 2）。

術後経過：術後経過は良好であり、第14病日に退院した。胸腺腫に対して術後療法は施行していないが、術後3年3か月の現在も再発なく経過観察中である。扁平苔癬の治療に関しては、術前のFK506 3 mg/日+PSL 10 mg/日から、現在ではFK506 2 mg/日+PSL 5 mg/日に減量しているが、口腔内症状は改善傾向を維持している（Figure 3）。

Table 1. Summary of 20 Operated Cases of Thymoma Associated with Lichen Planus in Japan

Case. Author (year)	Age/Sex	Lichen location	Associated diseases	Operation	Efficacy
1. Ikesawa (1986)	75/M	Oral·Limbs·Body	Oral candidiasis	Total thymectomy	Yes
2. Takemiya (1989)	63/F	Oral·Limbs·Body·Esophagus	None	Total thymectomy	Unknown
3. Takemiya (1989)	61/F	Oral	Psoriasis vulgaris	Total thymectomy	Yes
4. Chiba (1994)	46/M	Lips·Oral	Esophageal candidiasis, Alopecia	Total thymectomy	Yes
5. Ikegami (1999)	71/F	Oral·Limbs·Body	Myasthenia gravis	Extended thymectomy	No
6. Motoki (2000)	65/F	Lips·Oral	Alopecia	Total thymectomy	Unknown
7. Motoki (2000)	70/F	Lips·Oral	Good syndrome	Total thymectomy	No
8. Ikegami (2003)	70/F	Oral	None	Extended thymectomy	No
9. Fujita (2004)	84/F	Oral	Good syndrome	Total thymectomy	Yes
10. Hayashi (2007)	64/M	Oral	Oral candidiasis, Myasthenia gravis	Extended thymectomy	Yes
11. Kimoto (2009)	71/F	Oral	Good syndrome, Esophageal candidiasis	Total thymectomy	Yes
12. Maehara (2009)	47/F	Oral	Good syndrome	Total thymectomy	Yes
13. Morito (2010)	68/F	Oral	None	Extended thymectomy	Unknown
14. Yukawa (2010)	40/F	Lips·Oral	Myasthenia gravis	Total thymectomy	No
15. Hanafusa (2010)	57/M	Oral	None	Extended thymectomy	Unknown
16. Kaku (2010)	71/F	Lips·Oral	Good syndrome	Total thymectomy	No
17. Tokunaga (2011)	71/F	Oral	Good syndrome	Total thymectomy	Yes
18. Arai (2013)	64/F	Limbs·Oral	Malignant lymphoma	Total thymectomy	No
19. Nagata (2013)	78/F	Body·Oral	None	Total thymectomy	Unknown
20. Present (2014)	50/M	Oral	None	Total thymectomy	Yes

考 察

扁平苔癬は、1869年にWilsonにより報告された慢性炎症性疾患である。¹扁平苔癬の誘因は、精神・身体的因子、遺伝的因子、外傷、ウイルスなどが報告されており、薬剤や感染、腫瘍、金属などによる抗原刺激が自己反応性T細胞(特にCD8+ T細胞)を活性化して表皮での反応を惹起させるとされる。²胸腺腫との関係については、約1.1%に扁平苔癬の合併が報告されており、その機序については、胸腺上皮細胞の腫瘍性増殖による機能障害のため、自己反応性T細胞クローンが増殖し、それが胸腺外すなわち皮膚へ移行する。次に自己反応性T細胞(約27%はγδ-T細胞)が、表皮細胞のHeat shock protein (HSP)をターゲットとして認識し、アポトーシスを起こして表皮細胞を溶解し扁平苔癬を発症するメカニズムが提唱されている。^{2,3}

本邦における扁平苔癬合併胸腺腫の手術施行症例は、本症例を合わせて20例が報告されている(Table 1)。診断時年齢は40~84歳(平均64.4歳)、男性5例、女性15例で女性に多い傾向が見られた。口腔内扁平苔癬はこれら20例全例に認められ、15症例は口腔内に限局していた。今回の既報告19症例の合併症は、低γグロブリン血症(Good症候群)が6例と最も多く、次いでカンジダ症4例、重症筋無力症3例、脱毛症2例、尋常性乾癬1例であり、中には複数の疾患を合併するものもあった。Good症候群は1954年Goodにより報告された、⁴胸腺腫に低

γグロブリン血症を合併する、多くは重篤な感染症を伴う予後不良な疾患である。徳永ら⁵は、国内外の文献検索にて、手術未施行例を含めた扁平苔癬合併胸腺腫28例中、14例(50%)で低γグロブリン血症を合併していたと報告しており、合併症として比較的多い傾向にある。

手術に関しては、全20症例のうち、胸腺全摘術が15症例、拡大胸腺摘出術が5症例あり、胸腺全摘術が多い傾向にあった。術式選択理由は不明であるが、他臓器浸潤の有無によるものと推測する。本症例のように、術前に比較的長期にわたり免疫抑制剤を使用しつつ、扁平苔癬の治療に難渋した症例のうち、胸腺腫摘除後に症状が改善した症例が7症例存在する。池澤ら⁶は、4年間PSLを内服投与していた口腔内と四肢体幹の難治性扁平苔癬合併例に対して、胸腺全摘後にはPSL内服から外用へ切り替えることができた1例を報告している(Table 1, Case 1)。また千葉ら⁷は、カンジダ性口内炎・食道炎、脱毛を合併した口腔内扁平苔癬に対してPSLを8か月間内服投与していたが、胸腺全摘後はPSLを減量し得たとしている(Table 1, Case 4)。考察では、これら合併症を含めた病態が、胸腺機能の異常を基盤とした共通の機序による発症だとしている。PSLは免疫抑制効果を期待して投与されるが、易感染性、糖尿病、精神変調、骨粗鬆症、緑内障、血栓症などの副作用が懸念される。また本症例で使用したFK506は、活性化CD4+ T細胞に作用することで抗体産生B細胞を抑制し、免疫応答を抑える。副作用は腎・肝障害や易感染性がある。³本症例で

は、当初のPSL単剤内服治療から相乗効果を期待してFK506が併用された。胸腺腫摘除によって、上記副作用を持つPSLとFK506の2剤を減量できたことは大変意義深い。術後改善症例の報告については他にも、胸腺腫摘除が扁平苔癬の症状改善に有効であるとする論文が存在する。^{8,9} また、今回の検討では、手術で扁平苔癬の症状が改善した9症例のうち、低 γ グロブリン血症（Good症候群）を4例に合併していた。徳永ら⁵は、低 γ グロブリン血症（Good症候群）合併症例において、低 γ グロブリンの改善は認めなかったが、胸腺全摘術を施行して13か月後に舌の色調とびらんの改善があったことを報告している（Table 1, Case 17）。機序は不明だが、扁平苔癬にGood症候群が合併した症例では、胸腺腫摘除によって扁平苔癬の症状が改善する傾向が強いと考えられる。

逆に扁平苔癬合併胸腺腫において、胸腺腫摘除によっても症状の改善が見られなかった症例は、全20症例中6症例（30%）存在した。湯川ら¹⁰は、胸腺腫合併扁平苔癬に対し胸腺摘除を行うも改善なく、タクロリムス軟膏の外用で効果を得た症例を報告している（Table 1, Case 14）。その考察では、①胸腺腫と免疫異常疾患の共通原因が潜在、②胸腺腫による免疫不全が確立すると胸腺腫摘除後の免疫正常化に時間がかかるとしている。Calistaら³は、胸腺腫合併扁平苔癬では、胸腺での中枢性自己寛容が破綻しただけではなく、末梢性の自己寛容破綻が関与しているため胸腺摘除のみでは改善しないとしている。

扁平苔癬合併胸腺腫に対しては、手術が効果的かどうか賛否両論あるが、我々は胸腺腫摘除が扁平苔癬の症状改善に寄与すると考えている。今後のさらなる症例蓄積による検証が必要であろう。

結 語

胸腺全摘術が有効と思われた、胸腺腫合併難治性口腔内扁平苔癬の1例を経験した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本症例の要旨は第52回日本肺癌学会総会で報告した。

REFERENCES

1. Wilson E. On Lichen Planus. *J Cutan Med Dis Skin*. 1869;3:117-132.
2. Sugeran PB, Satterwhite K, Bigby M. Autocytotoxic T-cell clones in lichen planus. *Br J Dermatol*. 2000;142:449-456.
3. Calista D. Oral erosive lichen planus associated with thymoma. *Int J Dermatol*. 2001;40:762-764.
4. Good RA. Agammaglobulinemia: a provocative experiment of nature. *Bull Univ Minn*. 1954;26:1-19.
5. 徳永義昌, 近藤 健, 長 博之, 中川達雄, 神頭 徹. 口腔内扁平苔癬と低ガンマグロブリン血症を合併した多発胸腺腫の1例. *日呼外会誌*. 2011;25:401-405.
6. 池澤善郎, 川口博史, 鈴木朝美, 黒沢伝枝, 栗原誠一, 五島英迪. 細胞性免疫からみた扁平苔癬の発症機構. *皮膚臨床*. 1986;28:397-404.
7. 千葉智恵, 孫 正義, 中村浩昭, 松田真弓, 赤坂俊英, 菰田研二, 他. 胸腺腫を合併した扁平苔癬の1例. *皮膚臨床*. 1994;36:1905-1908.
8. Ghigliotti G, Nigro A, Gambini C, Burrioni A, De Marchi R. Lichen planus and thymoma. A case. *Ann Dermatol Venereol*. 1995;122:692-694.
9. Bobbio A, Vescovi P, Ampollini L, Rusca M. Oral erosive lichen planus regression after thymoma resection. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:1197-1199.
10. 湯川まみ, 高山かおる, 佐藤貴浩, 横関博雄. 胸腺腫を合併した扁平苔癬. *皮膚病診療*. 2010;32:543-546.