

CASE REPORT

胸腺腫術後再発治療後に難治性下痢症として発症した
Good 症候群の 1 例堀口寿里安¹・大竹宗太郎¹・福富寿典¹・小山孝彦¹Good's Syndrome That Manifested as Intractable Diarrhea
After an Operation for Recurrent Thymoma: a Case ReportJulian Horiguchi¹; Sotaro Otake¹; Toshinori Fukutomi¹; Takahiko Oyama¹¹General Thoracic Surgery, National Hospital Organization Tokyo Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Good's syndrome is a rare immunodeficiency condition that develops in association with thymoma. It has been reported to occur in 0.2-0.3% of thymoma patients in Japan. **Case.** A 52-year-old male underwent an extended thymo-thymectomy at our institution and received a pathological diagnosis of invasive thymoma. After 11 years, follow-up computed tomography results showed signs of pleural dissemination, which was treated with chemotherapy. The disseminated tumor was resected 15 years after the initial diagnosis, and the pathological diagnosis was dissemination of invasive thymoma. There were no postoperative complications. At four months after the second surgery, the patient developed diarrhea, accompanied by weight loss of 5 kg/month. The cause was unclear. The diarrhea remained intractable despite treatment with probiotics and antidiarrheal drugs. During an examination to investigate the patient's condition, early esophageal cancer was incidentally found, for which an endoscopic submucosal dissection procedure was performed. During hospitalization, the patient developed aspiration pneumonia, which led to sepsis. Test results indicated hypogammaglobulinemia, along with a decrease in B cells and CD4-positive T cells, and the patient was diagnosed with Good's syndrome. The patient was diagnosed with Good's syndrome 16 years after the initial diagnosis of thymoma. Immunoglobulin therapy was introduced, but the patient developed sepsis due to pneumonia and died five months later. **Conclusion.** Chronic diarrhea is known to occur in approximately half of patients with Good's syndrome, and should be kept in mind to avoid delaying the diagnosis.

(JJLC. 2024;64:50-54)

KEY WORDS — Good's syndrome, Thymoma, Intractable diarrhea, Immunodeficiency, Hypogammaglobulinemia

Corresponding author: Takahiko Oyama.

Received September 19, 2023; accepted November 28, 2023.

要旨 — **背景.** Good 症候群は胸腺腫に免疫不全を合併するまれな疾患であり、本邦では胸腺腫の 0.2~0.3% に合併すると報告されている。**症例.** 52 歳、男性。X 年、胸腺腫に対して拡大胸腺胸腺腫摘出術を施行し、病理検査で浸潤性胸腺腫と診断した。X+11 年に computed tomography で胸膜播種が疑われる所見を認めた。化学療法を実施後、X+15 年に播種巣切除術を施行し、胸腺腫の播種と診断した。術後経過は良好であったが、術後 4 カ月目から 1 カ月で 5 kg の体重減少を伴う慢性下痢症が出現した。精査で下痢の原因は特定できず、整腸剤や

止痢剤で治療したが遷延した。偶発的に発見された早期食道癌に対して内視鏡的粘膜下層剥離術後に誤嚥性肺炎・敗血症を発症した。精査で低 γ グロブリン血症、B 細胞の著明な減少と CD4 陽性 T 細胞の減少を認め、Good 症候群と診断した。免疫グロブリンの投与を開始したが、Good 症候群の診断から 5 カ月後、肺炎から敗血症に至り X+16 年に永眠された。**結論.** 慢性下痢症は Good 症候群の半数に見られる症状であり、Good 症候群を遅滞なく診断できるよう念頭に置く必要がある。

索引用語 — Good 症候群、胸腺腫、難治性下痢症、免

¹国立病院機構東京医療センター呼吸器外科。
論文責任者：小山孝彦。

受付日：2023 年 9 月 19 日，採択日：2023 年 11 月 28 日。

疫不全症, 低 γ グロブリン血症

症 例

症例：52歳, 男性.

家族歴・既往歴：特記事項なし.

内服歴：なし.

喫煙歴：10本/day×30年の喫煙歴あり.

病歴：

初回手術：X年（52歳時），胸部異常陰影精査の胸部 computed tomography (CT) で前縦隔腫瘤を発見され紹介された。画像所見 (Figure 1) から胸腺腫を疑い，胸骨正中切開下に拡大胸腺胸腺腫摘出術を施行した。腫瘍は長径 10 cm 程度で心膜への浸潤が疑われたため心膜を

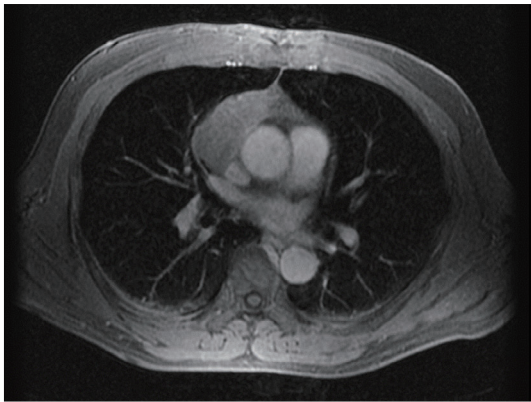


Figure 1. Chest magnetic resonance imaging performed during the preoperative evaluation showed a clearly defined anterior mediastinal mass of 7 cm in diameter, which suggested thymoma.

合併切除した。肉眼的に播種は認めなかった。病理所見 (Figure 2A, 2B) では胸腺上皮細胞が網状構造を成す中に小型リンパ球が豊富に増生しており，World Health Organization (WHO) 分類 type B1 正岡分類 III 期の浸潤性胸腺腫と診断した。胸膜・心膜への腫瘍細胞の伸展が見られ切除断端は陽性と診断した。

術後経過：術後 50 Gy/30 Fr の放射線照射を実施した。X+11 年から CT で右胸膜および横隔膜に小結節が認められ，緩徐な増大傾向にあった (Figure 3)。胸膜播種と判断して X+14 年 ADOC¹ 3 コースを実施した。4 コース目は肺炎のため中止した。腫瘍は長径 12 cm 大から 6 cm 大と著明に縮小したものの再び増大傾向となったため，X+15 年 3 月に播種巣切除を行った。

播種巣切除術：第 7 肋間開胸し胸腔鏡補助下に手術を行った。肉眼で明らかに確認できた第 8 肋間の 3 cm 大，第 10~11 肋間の 10 cm 大の 2 つの播種巣を摘出した。第 10~11 肋間の播種巣の摘出には胸壁の筋層と横隔膜の合併切除を要した。病理所見 (Figure 4A, 4B) は初回手術の検体とはほぼ同様であり，胸腺腫の播種と診断した。

播種巣切除術後経過：周術期は合併症なく経過した。X+15 年 7 月から 4~5 回/日の下痢が出現し，1 カ月で 5 kg の体重減少をきたしたため，便培養，CT 検査，下部内視鏡検査（粘膜生検を含む）による精査を行ったが，クローン病や潰瘍性大腸炎などを示唆する所見は認めず，下痢の原因は特定できなかった。下痢以外の症状は認めなかった。整腸剤や止痢剤を投与したが下痢は遷延した。上部内視鏡で偶発的に表在型食道癌を指摘され，他院にて 2 回にわたって ESD（内視鏡的粘膜下層剥離

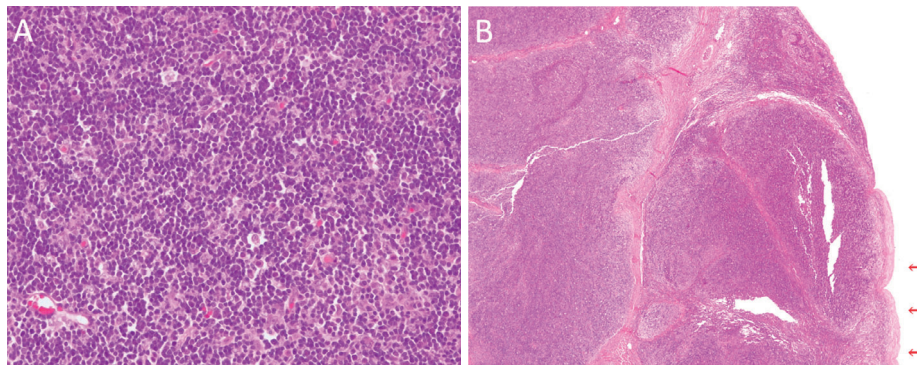


Figure 2. **A.** Based on the microscopic findings, the tumor was diagnosed as type B1 thymoma. **B.** Microscopic findings showing extra-thyroidal invasion into the pericardium (arrows).

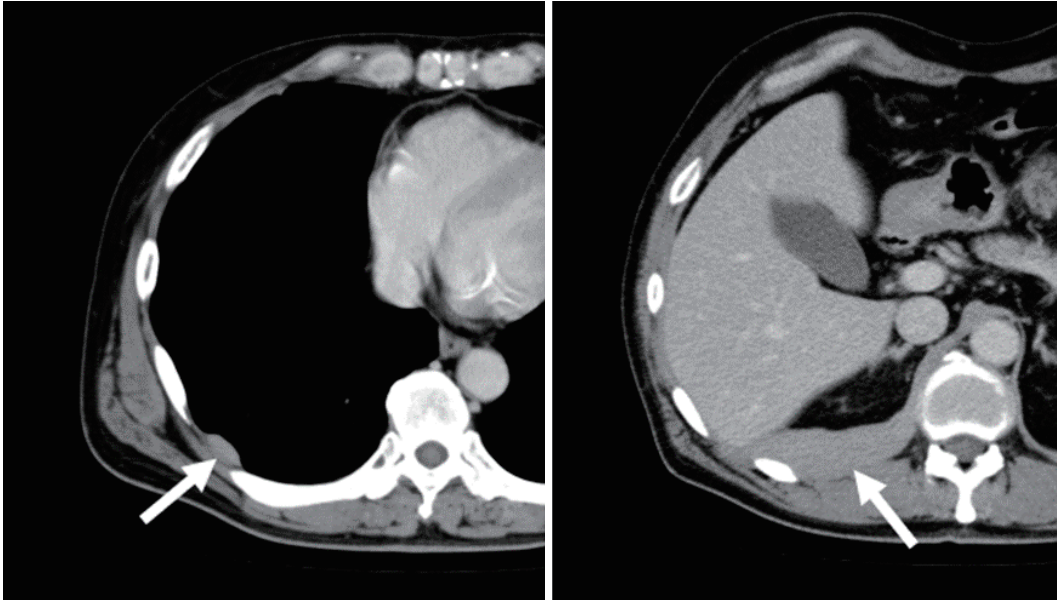


Figure 3. Chest CT showing pleural dissemination 11 years after the initial diagnosis (arrows).

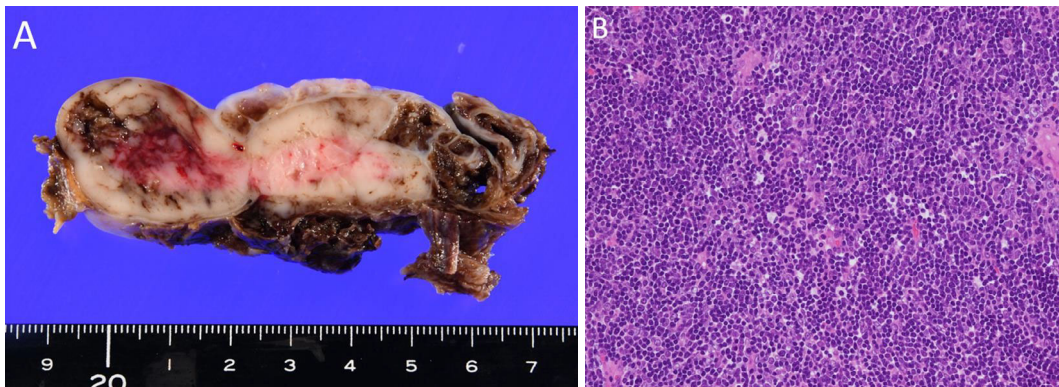


Figure 4. A. The cut surface of the resected specimen. B. The microscopic findings resembled those of the tumor from the initial surgery.

術)が実施された。X+16年3月、2回目のESD後に誤嚥性肺炎・敗血症を発症した。免疫不全が疑われ、精査で低 γ グロブリン血症を指摘された。

Good症候群の診断：低 γ グロブリン血症の精査で行った血液検査および免疫学的検査 (Table 1) でIgG, IgA, IgMが低値であり、B細胞の著明な減少、CD4陽性T細胞の減少を認めた。多発性骨髄腫が鑑別に挙げられたがM蛋白は陰性で、胸腺腫に合併した低 γ グロブリン血症であることからGood症候群と診断した。

Good症候群診断後の経過：X+16年5月から γ グロブリンの補充療法 (600 mg/kgを4週毎)を行ったが、4~5回/日の下痢は遷延した。低カリウム血症や脱水を繰り返し、程度によって入院による電解質の補正や、完全静脈栄養による腸管安静を要した。同年9月に肺炎、

肺化膿症を発症した。喀痰培養からメチシリン感受性黄色ブドウ球菌を検出し抗生物質での治療を行ったが、敗血症から播種性血管内凝固症候群に至りX+16年10月に永眠された。Good症候群の治療経過中に胸腺腫の著明な増悪は認めなかった。

考 察

Good症候群は胸腺腫に低 γ グロブリン血症を合併したものとされており、本邦では胸腺腫の0.2~0.3%に合併するとされている。² 易感染性により、繰り返す副鼻腔炎・気管支炎・肺炎などの気道感染や慢性下痢症などを発症して顕在化することが多い。Good症候群の病態に関しては文献によって様々な考察がなされているが、多くの報告で共通しているのはB細胞数の低下もしくは欠

Table 1. Laboratory Data at the Time of the Diagnosis of Good's Syndrome

WBC (μl)	3100 ↓ (3300-8600)	TP (g/dl)	4.9 ↓ (6.6-8.1)
Neu	53.2%	ALB (g/dl)	3.7 ↓ (4.1-5.1)
Eo	1.9%	Na (mEq/l)	141 (138-145)
Baso	1.3%	K (mEq/l)	4.6 (3.6-4.8)
Mono	10.0%	Cl (mEq/l)	103 (101-108)
Lympho	33.4%	HbA1c (%)	5 (4.6-6.2)
RBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	336 ↓ (435-555)	IgG (mg/dl)	271 ↓ (861-1747)
Hb (g/dl)	11.1 ↓ (13.7-16.8)	IgA (mg/dl)	25 ↓ (93-393)
MCV (fL)	101.8 ↑ (83.6-98.2)	IgM (mg/dl)	19 ↓ (33-183)
Ret (%)	19.4 (5.0-20.0)	T-cell (%)	91.0 ↑ (58-84)
Plt ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	17.3 (15.8-34.8)	B-cell (%)	0.1 ↓ (5-24)
BUN (mg/dl)	18.5 (8.0-20.0)	T-cell subsets	
Cre (mg/dl)	0.89 (0.65-1.07)	CD4+ T cell (%)	18.0 ↓ (25-56)
AST (U/l)	21 (13-30)	CD8+ T cell (%)	76.5 ↑ (17-44)
ALT (U/l)	24 (10-42)	CD4/CD8	0.23 ↓ (0.6-2.9)
ALP (U/l)	155 (106-322)	M-Protein	negative
T-Bil (mg/dl)	0.46 (0.4-1.5)		

如と CD4/CD8 比の低下である。T 細胞が正常な免疫機能を果たせなくなることで細胞免疫が抑制されるのに加えて B 細胞数の低下が液性免疫を抑制し、細胞免疫・液性免疫が共に阻害される複合免疫不全を生じると考えられている。³⁴ 低 γ グロブリン血症が顕在化する時期は症例によって異なり、本邦の Good 症候群 46 例を解析した報告⁵ では、胸腺腫の診断と同時期に発見された症例が 54.4% である一方で、胸腺腫の診断から 10 年以上経過してから低 γ グロブリン血症が発見された症例も 10% 程度存在した。胸腺腫の出現と免疫不全の発症は相互に関与していると考えられているが、その機序は明らかではない。

Good 症候群に対しては胸腺・胸腺腫切除による寛解は期待できないとされ、治療は免疫グロブリンの補充となる。IgG を 1000 mg/dl 以上に保つことで有意に肺炎の発症率が減少すると報告⁶ されているが、CD4 陽性 T 細胞が重度に減少している場合は、AIDS に準じて ST 合剤を予防的に使用することも提案⁷ されている。予後に関しては 5 年生存率が 70%、10 年生存率は 33% と報告され、⁸ Good 症候群 128 例の検討によると、死因の 57% が感染症に関連した死亡であり、易感染性は主要な予後規定因子の一つとされている。⁹

自験例の場合、胸腺腫の初回手術から 15 年後に慢性下痢症で発症した。大腸生検や便培養で感染症を示唆する所見は認められなかった。下痢以外の症状はなく、当初は免疫不全症を疑わなかった。慢性下痢症は Good 症候群の患者の約半数に生じる主要な合併症で、病原体としてサイトメガロウイルス、サルモネラ菌、ランブル鞭毛虫などが同定されることもある¹⁰ が、過半数以上の症例でその原因は不明と報告^{9,11} されている。慢性下痢症が

Good 症候群の症状の一つであることの認識がなく、診断が遅れたことは大いに反省すべき点であった。

Good 症候群の発症はまれであるが、感染症による死亡率が高く早期の診断と治療が重要である。胸腺腫の初回手術から長期間経過していても合併症として免疫不全症を発症する可能性があることは念頭に置く必要があり、胸腺腫と免疫不全の関係性の解明のためにも今後の症例の蓄積が必要と考える。

結 語

胸腺腫術後再発治療後に難治性下痢症で発症した Good 症候群の 1 例を経験したので報告した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Fornasiero A, Daniele O, Ghiotto C, Piazza M, Fiore-Donati L, Calabró F, et al. Chemotherapy for invasive thymoma. A 13-year experience. *Cancer*. 1991;68:30-33.
2. 安達剛弘, 赤尾恵子, 古川克郎. 摘出手術後に Good 症候群をきたした胸腺腫の 1 例. *日臨外会誌*. 2020;81:855-859.
3. 渡邊 譲, 岡部直行, 長谷川剛生, 大杉 純, 鈴木弘行. Good 症候群の一切除例. *日呼外会誌*. 2013;27:106-112.
4. Nitta H, Harada Y, Okikawa Y, Fujii M, Arihiro K, Kimura A, et al. Good's syndrome-associated pure red cell aplasia with myelodysplastic syndrome. *Intern Med*. 2011;50:2011-2014.
5. Nishizawa T, Saraya T, Kurai D, Sohara E, Tsukahara Y, Ishii H, et al. Good syndrome occurred in a patient a prolonged time after thymectomy: a case report and literature review of cases in Japan. *Journal of General and Family Medicine*. 2016;17:238-243.

6. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol*. 2010;137:21-30.
7. Yong DS, Tsang MK, Chan EY, Tse DM. Good's syndrome in a patient with cytomegalovirus retinitis. *Hong Kong Med J*. 2008;14:142-144.
8. Kelleher P, Misbah SA. What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. *J Clin Pathol*. 2003;56:12-16.
9. 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.
10. Tarr PE, Sneller MC, Mechanic LJ, Economides A, Eger CM, Strober W, et al. Infections in patients with immunodeficiency with thymoma (Good syndrome). Report of 5 cases and review of the literature. *Medicine*. 2001;80:123-133.
11. 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.