症 例

摘出手術後にGood症候群をきたした胸腺腫の1例

愛媛県立中央病院呼吸器外科

安 達 剛 弘 赤 尾 恵 子 古 川 克 郎

症例は67歳、女性。2017年3月に胸腺腫に対して拡大胸腺摘出術が施行された。最終病理結果はtype AB胸腺腫であった。術後1年頃から気道感染症状を繰り返していたが2019年2月に肺炎を発症し低ガンマグロブリン血症が判明し、Good症候群と診断された。低ガンマグロブリン血症に対して免疫グロブリン投与とマクロライド維持療法が継続され、外来通院中である。Good症候群は胸腺腫に低ガンマグロブリン血症を合併した比較的稀な疾患である。明らかな病態は解明されておらず、繰り返す感染症により予後不良とされる。手術を含めた治療についてもその有効性は議論されており、症例の蓄積が必要と思われる。

索引用語：低ガンマグロブリン血症，Good症候群

緒 言

胸腺腫は重症筋無力症や赤芽球癆、悪性腫瘍などを合併するが、低ガンマグロブリン血症を合併した疾患はGood症候群とされ稀な疾患である。

症 例

症例：67歳、女性。

主訴：発熱。

既往歴：副鼻腔炎；13歳。

現病歴：2017年3月から咳嗽が持続するため近医を受診した。CTで前縦隔に長径8cmの腫瘤影（Fig. 1a, Fig. 2a, b）を指摘され胸腺腫が疑われたため、同年6月に胸骨正中切開による拡大胸腺摘出が施行された（Type AB, pT1aN0M0, Stage I, 正岡I期）。術後1年経過した頃より発熱・咳嗽など気道感染症状を繰り返し、2018年6月には肺炎と診断され加療された。その後も複数回の気道感染症状を繰り返していたが、2019年2月に肺炎に罹患した際に精査され、血中ガンマグロブリンが低値と判明し胸腺腫の既往があったことからGood症候群と診断された。

服薬歴：ジヒドロコデインリン酸塩、センノシド。

生活歴：喫煙なし、粉塵暴露歴なし。飲酒；毎日、職業；ホテル清掃。

家族歴：特記事項なし。

受診時身体所見：身長153cm，体重36kg。

体温；38.1℃，血圧；94/68mmHg，脈拍；130回/分，経皮的動脈血酸素飽和度；90%（室内気）。胸部；呼吸音に右下肺野で水泡音あり，心音異常なし。頸部～腹部に特記すべき所見なし。

血液検査所見：白血球数；12,940/ μ l（好中球：桿状核球23.0%，分葉核球60.0%），血色素量；11.7g/dL，乳酸脱水素酵素；312U/L，尿素窒素；0.39mg/dL，クレアチニン；0.39mg/dL，ナトリウム；138mmol/L，カリウム；3.6mmol/L，クロール；99mmol/L，C反応性蛋白（CRP）；22.42mg/dL，IgG・IgA・IgMはいずれも検出感度以下。

フローサイトメトリー：CD19 0.4%，CD4 42.1%，CD8 51.1%，CD4/8比0.82。

尿中肺炎球菌；陽性，尿中レジオネラ肺炎；陰性。

血液培養：静脈血2本ともに陰性。

心電図：心拍数97回/分，正常洞調律，軸正，明らかなST変化なし，上室性期外収縮あり。

胸部X線：肋骨横隔膜角鋭，心拡大なし，右下肺野に浸潤影あり（Fig. 1b）。

胸部CT：右中葉，下葉に浸潤影と牽引性気管支拡張を認める（Fig. 2c）。

臨床経過：入院時のCT所見，尿中肺炎球菌抗原陽性から肺炎球菌性肺炎としてセフトリアキソンナトリウム（CTRX）2g/日を投与開始した。また，入院日

2019年11月28日受付 2020年3月17日採用

〈所属施設住所〉

〒790-0024 松山市春日町83

Fig. 1 胸部X線：a) 胸腺腫術前，b) 今回入院時。

Fig. 2 胸部CT

- a) 縦隔条件，b) 肺野条件 術前CT。前縦隔に8 cmの腫瘍影あり。中葉は一部圧排性無気肺を生じている。
 c) 入院時。右下葉優位に牽引性気管支拡張と浸潤影を認める。
 d) 治療後4カ月。陰影は残存するが、入院時と比較して著明に改善した。

に免疫グロブリン（以下IVIG）20g（10g/100ml，2回/日）を投与した。その後は発熱，炎症反応共に改善し，全身状態も良好であったため入院第10病日に軽快退院となった（入院経過：Fig. 3）。

現在，外来で月1回のIVIG投与（10g）と少量マクロライド維持投与（クラリスロマイシン200mg，1回/日）にて気道感染症状なく経過している（血清IgG値，Fig. 4）。治療後4カ月のCT（Fig. 2d）では気管支拡張

Fig. 3 入院経過：入院時に免疫グロブリン20gを投与した。抗菌薬加療にて解熱し炎症反応改善を認めた。IVIG：免疫グロブリン，CTRX：セフトリアキソン。

張所見や浸潤影は残存するものの，入院時と比較して改善を認めている。

考 察

Good 症候群は1954年にGoodにより初めて報告された¹⁾。現在では低ガンマグロブリン血症を呈さなくても易感染状態であれば広義のGood 症候群とされている。本邦では胸腺腫の0.2-0.3%に合併するとされる²⁾が，低ガンマグロブリン血症や易感染性を呈していても実際に診断されていない症例はこれより多いのではないかと推測される。また，胸腺腫ではType ABに合併する割合が多いとされている³⁾。胸腺腫は一般的に予後良好だが，Good 症候群は細菌感染だけでなくサイトメガロウイルスなどの日和見感染も発症するため予後不良とされる⁴⁾。

胸腺はT細胞の養成器官で，骨髄から胸腺に移動した未熟なT細胞は上皮細胞で正の選択を受けて成熟細胞となり，ヘルパーT細胞やキラーT細胞に分化し細胞性免疫を担う。また，髄質細胞では自己に反応する細胞に対し負の選択を受けて排除し制御性T細胞の産生をすることで自己免疫疾患を抑制している。Good 症候群の病態は解明されていないが，これまでの文献では以下の機序が報告されている。①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⁵⁾，②胸腺腫患者由来のT細胞存在下ではpre B細胞の増殖能が低下しB細胞の増殖抑制が起こるという機序⁶⁾，③上皮細胞由来の腫瘍であるためT細胞の分化ができず細胞性免疫能低下を起こすといった機序⁷⁾⁸⁾である。本症例ではフローサイトメトリーの結果からT細胞機能は保たれていたが，CD 19などB細胞の表面マーカーは著しく減少していた。

Fig. 4 血清IgG値：退院後，外来にて月1回程度の免疫グロブリン投与を継続している。CAM：クラリスロマイシン。

胸腺腫の診断より前に低ガンマグロブリン血症が判明した症例もある⁹⁾一方で，胸腺腫術後に免疫不全症状が顕在化してGood 症候群の診断が確定した症例も散見される^{10)~12)}。本邦における報告例をまとめたNishizawaらの文献¹³⁾によれば，症状が顕在化するまでにある程度期間が必要で，診断までに平均3年を要したとしている。

これらの症例における発症時期が異なる理由は分かっていないが，胸腺腫が発生してから期間が関与しているのではないかと推測する。すなわち，胸腺腫が発見されるまでの期間が長い場合，胸腺腫から分泌される因子により先に免疫不全を発症し，結果として術前にGood 症候群と診断される。逆に術後に診断される症例は，手術の時には無症状であるが胸腺腫からの分泌因子の影響が残存しているため術後しばらくして易感染状態を発症している，というものである。

Good 症候群は重症筋無力症（MG）合併胸腺腫と比較すると，胸腺腫切除による症状の改善効果は乏しいとされる。確かにこれまでの報告例でも胸腺摘出による低ガンマグロブリン血症の改善は稀とされている¹¹⁾¹⁴⁾。しかし，Good 症候群の発症に胸腺腫が発生してから期間が関与するとする推測が正しければ，切除と増悪の因果関係は不明である以上，潜在的悪性腫瘍であることを考えれば切除の意義はあるものと考ええる。

低ガンマグロブリン血症を呈している症例では，免疫グロブリンの定期投与とマクロライド少量維持投与が有効とする報告が多いが具体的なIgGの目標値などは提唱されておらず，月10-20g程度の補充を繰り返している症例が多い。

また、Good症候群ではびまん性汎細気管支炎（以下DPB）や副鼻腔気管支症候群（SBS）様の病態を合併した報告¹⁵⁾がある。これらの症例においてはDPBの病態発現に関与するとされるHLA-B 54遺伝子が陽性となっており、DPBは呼吸細気管支レベルでの免疫応答異常によって細菌やウイルス感染を発症するとされる。Good症候群でも同様の免疫応答異常が起こればDPB様の病態を呈することが予想され、Good症候群におけるマクロライド療法の有効性を示す論拠になるかもしれないが、それを裏付ける報告はない。

本症例は胸腺腫術後1年経過して気道感染症状が顕在化したため診断できたが、副鼻腔炎の既往などから術前に免疫不全を診断できた可能性は否めない。現在はIVIG定期投与と少量マクロライド維持投与にて血中IgG値を維持できており、気道感染症状なく経過している。

結 語

摘出手術後にGood症候群をきたした胸腺腫の1例を経験した。無症状の胸腺腫に対して術前検査で免疫グロブリンの値などを精査するかは議論の余地があるが、少なくとも気道感染症状を反復している症例では考慮すべきであると考える。

なお、本論文の要旨は第72回愛媛外科会総会（2019年8月、松山）にて発表した。

利益相反：なし

文 献

- 1) Good RA : A gammaglobulinemia : a provocative experiment of nature. Bull Univ Minn Hosp Med Found 1954 ; 26 : 1 - 19
- 2) 原澤道美, 北村 論 : 胸腺腫. 門田康正 / 編, 呼吸器疾患—state of arts 1995 - 1998, 医歯薬出版, 東京, 1994, p467
- 3) Kelesidis T, Yong O : Good's syndrome remains a mystery after 55 years : a systematic review of the scientific evidence. Clin Immunol 2010 ; 135 : 347 - 363
- 4) Tarr PE, Sneller MC, Mechanic LJ, et al : Infections in patients with immunodeficiency with thymoma (Good syndrome). Report of 5 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2001 ; 80 : 122 - 133
- 5) Kelleher P, Misbah SA : What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. J Clin Pathol 2003 ; 56 : 12 - 16
- 6) Hayward AR, Paolucci P, Webster AD, et al : Pre B-cell suppression by thymoma patient lymphocytes. Clin Exp Immunol 1982 ; 48 : 437 - 442
- 7) 山岡憲夫, 内山貴克, 谷口英樹他 : 低ガンマグロブリン血症を合併した胸腺腫 (Good症候群) の1手術例 : および本邦報告例23例の文献的考察. 日胸臨 1991 ; 50 : 500 - 507
- 8) 渡邊 譲, 岡部直行, 長谷川剛生他 : Good症候群の1切除例. 日呼外会誌 2013 ; 27 : 106 - 112
- 9) 曾根原圭, 松尾明美 : 低 γ グロブリン血症を伴う肺炎を契機に診断されたGood症候群の1例. 日呼吸会誌 2017 ; 6 : 355 - 358
- 10) 難波大夫, 柿原秀敏, 金並秀司他 : 術後20年目にGood症候群を発症した再発胸腺腫の1例. 日呼吸会誌 2002 ; 40 : 241 - 244
- 11) 後藤充晴, 稲田祐也, 梅田喜亮 : 胸腺腫術後に診断されたGood症候群の1例. 日胸臨 2012 ; 71 : 281 - 286
- 12) 小田桂士, 今永知俊, 丸山理一郎他 : type A 胸腺腫術後にGood症候群をきたした1例. 肺癌 2012 ; 52 : 305 - 309
- 13) Nishizawa T, Saraya T, Kurai D, et al : Good syndrome occurred in a patient a prolonged time after thymectomy : A case report and literature review of cases in Japan. J Gen Fam Med 2016 ; 17 : 238 - 243
- 14) 越智 薫, 文元聰志, 片岡尚之他 : 赤芽球瘡を合併したGood症候群の1切除例. 日呼外会誌 2018 ; 32 : 232 - 237
- 15) 清水理光, 齋藤好信, 三浦由記子他 : マクロライド療法無効のびまん性汎細気管支炎様病態を呈したGood症候群の1例. 日呼吸会誌 2018 ; 7 : 171 - 176

GOOD'S SYNDROME DEVELOPED AFTER EXTENDED THYMECTOMY FOR THYMOMA
—A CASE REPORT—

Masahiro ADACHI, Keiko AKAO and Katsuro FURUKAWA

Department of Thoracic Surgery, Ehime Prefectural Central Hospital

The case involved a 67-year-old woman who had undergone extended thymectomy for an anterior mediastinal tumor in March 2017. Pathological findings revealed World Health Organization (WHO) classification type AB thymoma. A year after thymectomy, she developed pneumonia and was treated. From then, she had recurrent bouts of pulmonary infection and this could be explained by a fact that the absence of immunoglobulin was clarified by further examination. Thus, she was diagnosed with Good's syndrome when one and half years had elapsed after thymectomy. She began receiving intravenous immunoglobulin and long-term macrolide maintenance therapy. She followed an uneventful course after the treatment for 6 months. Good's syndrome is a comparatively rare entity associated with hypogammaglobulinemia and thymoma. However, the exact cause of this rare syndrome remains unknown and recurrent pulmonary infection carries poor prognosis. It also remains controversial that what therapy is effective including surgical resection of thymoma. Further accumulation of clinical cases would be mandatory.

Key words : hypogammaglobulinemia, Good's syndrome