□ 症 例 報 告

胸腺腫と低ガンマグロブリン血症
(Good 症候群) に扁平苔癬を合併した一例

井戸川 雅 史・日野田 裕 治
林 敏 昭・石 田 禎 夫・今 井 浩 三

Jpn. J. Clin. Immun., 22 (3) : 137~143, 1999.

**A Case of Thymoma and Hypogammaglobulinemia
(Good's syndrome) with Lichen planus**

Masashi Idogawa, Hinoda Yuji,
Hayashi Toshiaki, Ishida Tadao and Imai Kohzoh

The first department of internal medicine, Sapporo Medical University

【Summary】

A 72-year-old patient was admitted to our hospital because of painful tongue and loss of taste. A mediastinal mass on X-ray of the chest had been seen for 30 years, however no symptom was developed. Lichen planus was seen in his oral cavity. Hematological test showed decrease of all classes of immunoglobulin. CT and MRI of the chest showed a huge mediastinal mass. Needle biopsy was performed, giving rise to the diagnosis of thymoma with hypogammaglobulinemia (Good's syndrome). Intravenous immunoglobulin infusion, which is known to be effective to chronic diarrhea of this syndrome, improved his diarrhea. Lichen planus may be caused by T cell abnormality as suggested previously. Resection of the thymoma was not performed, since it does not improve hypogammaglobulinemia. This is a rare case of Good's syndrome with lichen planus.

Key words : thymoma,
hypogammaglobulinemia,
lichen planus,
Good's syndrome,
chronic diarrhea

【概 要】

症例は72歳男性。主訴は舌痛，味覚低下。30年前より胸部X線写真にて径約10 cmの縦隔腫瘍を指摘されたが，自覚症状を認めず。平成8年11月より舌痛，味覚低下，その後慢性下痢と体重減少が出現したため当科入院となった。口腔内には扁平苔癬を認めた。血液検査では免疫グロブリンの低値を認めた。また，胸部CT，MRIでは12×10 cmの巨大な縦隔腫瘍を認めた。穿刺生検で紡錘細胞型胸腺腫であり，扁平苔癬を伴った胸腺腫と低ガンマグロブリン血症（Good 症候群）と診断された。慢性下痢に対し免疫グロブリン静注が効果的とされ，本症例でも改善を認めた。胸腺腫の切除は低ガンマグロブリン血症を改善しないとされ，本症例でも行われなかった。本症例はGood 症候群に扁平苔癬を合併したまれな症例と考えられた。

I. はじめに

胸腺腫には重症筋無力症や赤芽球癆など様々な合併症があることが知られている。低ガンマグロブリン血症の合併は1954年，Goodにより報告されて以来Good 症候群と呼ばれている¹⁾。今回我々は，Good 症候群に扁平苔癬を合併した症例を経験したので報告する。

II. 症 例

年齢，性：72歳男性。

主 訴：舌痛，味覚低下。

既往歴：平成5年，気管支炎にて近医入院。

現病歴：約30年前より胸部X線写真にて径約10 cmの縦隔腫瘍を指摘されていたが，自覚症状なく近医にて経過観察されていた。平成8年11月より舌痛

・味覚低下が出現したため当院皮膚科に入院し，舌の扁平苔癬と診断された。その後，慢性下痢，10 kg程度の体重減少が出現し，9月当科外来にて上部・下部内視鏡検査を施行されたが異常を認めず。血液検査にて著明な低ガンマグロブリン血症を認め，平成10年1月27日，精査のため当科入院となった。

入院時現症：身長166 cm，体重66 kg，舌・口腔粘膜に扁平苔癬を認めた（図1）。左胸部に呼吸音の低下を認めた。

入院時検査成績（表1）：末梢血所見では軽度の正球性正色素性貧血を認めた。生化学検査ではLDHの軽度上昇を認めた。血清検査ではIgGの減少とIgA，IgMの著減を認めた。IgGサブクラスでは，IgG 1-3は正常下限以下であり，IgG 4は測定感度以下であった。ツベルクリン反応は陰性であった。末梢血表面マーカー（表2）では，CD 19，CD 20，CD 21

図 1 扁平苔癬

表 1 入院時検査所見

<Peripheral blood>		<Chemistry>		<Serology>	
WBC	5400/ μ l	TP	5.4 g/dl	IgG	680 mg/dl
neutro	55.2%	Alb	3.8 g/dl	IgA	<23 mg/dl
lymph	30.9%	α 1-glob	0.2 g/dl	IgM	<17 mg/dl
mono	9.1%	α 2-glob	0.5 g/dl	IgE	<7 IU/ml
eosino	4.4%	β -glob	0.3 g/dl	IgD	<0.6 mg/dl
RBC	388 $\times$ 10 ⁴ / μ l	γ -glob	0.5 g/dl		
Hb	11.9 g/dl	T-Bil	0.2 mg/dl	C 3	107 mg/dl
Ht	35.0%	D-Bil	0.6 mg/dl	C 4	40 mg/dl
MCV	90.0	AST	21 IU/l	CH 50	41.2 U/ml
MCH	30.8	ALT	14 IU/l	RF	(-)
MCHC	34.1	LDH	594 IU/l	ANA	(-)
Plt	16 $\times$ 10 ⁴ / μ l	ALP	225 IU/l	anti-TG Ab	(-)
Reticul	10%	ChE	190 IU/l	anti-TPO Ab	(-)
		γ -GTP	73 IU/l	anti-Ach Ab	(-)
<Coagulation>		BUN	16 mg/dl	FBS	91 mg/dl
PT	64.4%	UA	5.6 mg/dl	CRP	0.61 mg/dl
APTT	32.2%	Cr	0.9 mg/dl	anti-HTLV Ab	(-)
		Na	142 mEq/l	anti-HIV Ab	(-)
ESR	22 mm/hr	K	3.7 mEq/l	PPD	(-)
		Cl	107 mEq/l		
		Ca	9.3 mg/dl	<Urinalysis>	
		P	3.6 mg/dl	Bence-Jones protein	
		T-Chol	146 mg/dl	(-)	
		TG	96 mg/dl		

表 2 末梢血表面マーカー

<Surface marker>			
CD 3	72.5%	CD 4 ⁺ CD 45 RO ⁺ RA ⁻	43%
CD 4	41.5%	CD 4 ⁺ CD 45 RO ⁻ RA ⁺	43%
CD 8	31.8%	CD 4 ⁺ CD 38 ⁺ DR ⁺	2.8%
CD 19	2.7%		
CD 20	0.8%	CD 4 ⁺ IL-4 ⁺ IFN γ ⁻	2.5%
CD 21	4.0%	CD 4 ⁺ IL-4 ⁻ IFN γ ⁺	13.6%
CD 22	0.4%	IFN γ /IL-4	5.54
CD 23	0.2%		
CD 3 ⁺ CD 4 ⁺	42.2%		
CD 3 ⁺ CD 8 ⁺	27.9%	<Lymphocyte transformation>	
SmIgG	8.4%		
SmIgA	1.5%	PHA	248 SI
SmIgD	0.3%	ConA	289 SI
SmIg κ	7.6%		
SmIg λ	1.5%	TCR β rearrangement	(-)

などB細胞系マーカーの著明な減少を認めた。CD 4/CD 8比は1.31であった。CD 4陽性細胞において、CD 45 ROとRAの割合は差を認めなかったが、IL-4-IFN γ ⁺が減少していた。

図 2 胸部X線写真

図 3 胸部 CT 像 (造影)

図 4 胸部 MRI 像 (T₂ 強調)

胸部 X 線写真 (図 2)：左肺野を大きく圧排する腫瘤影を認めた。

胸部 CT (図 3)：前縦隔から左側に突出し、左肺を大きく圧排した径約 10 cm の巨大な腫瘤を認めた。造影効果は軽度認められ、内部に隔壁構造が認められた。

胸部 MRI (図 4)：T₁ で low intensity, T₂ で不均一な high intensity を示し、分葉状構造を認め、胸腺腫が疑われた。大動脈・肺動脈との間の脂肪組織は保たれており、浸潤はないと考えられた。

入院後経過：縦隔腫瘤に対し肋間より穿刺生検を施行した。病理組織診断で紡錘細胞型胸腺腫と診断され

図 5 穿刺生検組織像（H-E 染色）

た（図 5）。下痢については免疫グロブリン製剤の静注後軽快し、体重減少も進行しなかった。扁平苔癬は著変を認めなかった。胸腺腫摘除によって低ガンマグロブリン血症は改善しないといわれ、自覚症状もないため手術は行われず経過観察となった。

III. 考 察

胸腺腫には重症筋無力症や赤芽球癆などさまざまな合併症があることが知られているが、低ガンマグロブリン血症の合併は 1954 年、Good により報告されて以来 Good 症候群と呼ばれている¹⁾。比較的まれな疾患であり、全胸腺腫の 5% に低ガンマグロブリン血症を合併し、成人発症の低ガンマグロブリン血症の 7～13% に胸腺腫を合併するとされる²⁾。本邦では 1968 年以来、33 例の報告がある（表 3）⁸⁻¹⁵⁾。年齢は 27～78 歳、平均 56 歳。男性 21 例、女性 12 例。組織型は spindle cell type が 18 例、mixed type が 7 例、lymphocyte type が 1 例であった。CD 4/CD 8 比は 1 以下が 11 例、1 以上が 3 例であった。PPD は強陽性が 1 例、陽性が 7 例、陰性が 8 例であった。合併症としては赤芽球癆が 8 例と最も多く、顆粒球減少、重症筋無力症なども見られた。

低ガンマグロブリン血症の原因は明らかにされていないが、helper/suppressor T cell 比の逆転をとまなう T cell サブセット異常が知られている³⁾。本邦では 11 例に認められているが、本症例では認められなかった。また、患者の suppressor T cell が in vitro で正常 B cell の免疫グロブリン産生、pre-B cell の増殖

を阻害することが報告されており^{3,4)}、pre-B cell、B cell の著明な減少・欠損を認める所見と一致している。最近、CD 45 RO 陽性である memory T cell の増加が認められるという報告があるが⁵⁾、本症例では認めなかった。また IL-4-IFN γ の減少を認めることから、Th 1 細胞の異常が示唆された。

約半数の患者で T cell 機能の異常を伴うことが知られており、ツベルクリン反応の陰性化やリンパ球芽球化反応の低下が認められる。本邦報告例では PPD 陰性が 8 例に認められ、本症例は PPD は陰性であったが、PHA リンパ球芽球化反応の低下は認めなかった。

組織学的に胸腺腫は、spindle cell type が多く、epithelial, lymphoepithelial, lymphocytic type もみられる。本邦では本症例も含め 18 例が spindle cell type であった。

主症状は反復する上気道感染、体重減少、脱力である。慢性下痢を 3 分の 1 の患者に認め、本症例でも認められた。吸収不良や蛋白漏出性胃腸症も少数に見られる。本症例では IgG は軽度、IgM、IgA は著明な低下を示した。このため IgG サブクラスを検討したところ、一部の選択的 IgA 欠損症に認められるような IgG 2 の欠損は認められず、IgG 4 は測定感度以下であったが正常人にも一定の割合で認められることから^{18,19)}、その症状、病態に対する意義は不明であった。

合併症として、赤芽球癆、好中球減少、血小板減少、重症筋無力症、SLE などの自己免疫疾患がある。本邦では赤芽球癆が最も多く認められている。扁平苔

表 3 Good 症候群本邦報告例

No.	Age	Sex	Tissue	CD 3	CD 20	CD 4	CD 8	CD 4/CD 8	PPD	Complication	Reference
1	36	M	Mixed						?	myasthenia gravis (MG)	Tsuboi 1968
2	45	M	Spindle						(-)	(-)	Mochizuki 1970
3	65	M	Spindle						?	muscle atrophy, anemia, granulocytopenia	Yamamoto 1971
4	27	M	?						(+)	(-)	Kuroshima 1973
5	62	F	Spindle						?	pure red cell aplasia (PRCA)	Tateishi 1973
6	45	M	Mixed						(+)	iritis	Miura 1975
7	43	F	Spindle						?	aplastic anemia	Katou 1976
8	50	F	Spindle	37.2	4.2				(-)	PRCA	Kaneko 1979
9	52	M	Spindle	76	2				(#)	PRCA	Yamada 1980
10	69	M	Mixed	83	0				(-)	DPB, uveitis	Chijimatsu 1982
11	60	M	Mixed	77	17				(+)	PRCA, granulocytopenia, hypothyroidism	Sugiura 1982
12	59	F	Spindle	93.7	9.5				(-)	PRCA	Fujishima 1983
13	31	M	Spindle	41.3	11.3				(-)	polymyositis, colon ulcer	Sakuma 1985
14	65	F	Spindle	63	19	26	41	0.63	?	(-)	Namura 1985
15	73	M	Spindle	87.9	3.9	30.7	50	0.61	(-)	(-)	Doutsu 1985
16	71	F	Lymphocyte		2.5	18.1	70.7	0.26			Takeuchi 1986
17	57	M			2	27	55.8	0.48			Miyazaki 1986
18	39	F								PRCA	Matsui 1987
19	71	F								PRCA	Kouri 1988
20	78	F				36	51.6	0.7			Kojima 1988
21	73	F								PRCA	Yamada 1989
22	18	M									Shiroishi 1989
23	58	M	Spindle	95	0	17	70	0.85	(-)	MG, granulocytopenia	Nagashima 1989
24	52	M	Spindle	69.8	11.3	27.6	53.4	0.48	?	Kaposi sarcoma	Tsuchikawa 1989
25	49	F	Mixed						(+)	PRCA, MG	Nomura 1990
26	61	M	Mixed	64	5	0.1	43.7	0	(+)	(-)	Saito 1990
27	53	M	Mixed	79	3.2	26.1	48.6	0.54			Yamaoka 1991
28	79	M	Spindle			17.1	68	0.13	(±)	(-)	Mizuno 1993
29	57	M	Spindle	94.5		65.2	30.8	2.1	?	pancytopenia	Nomori 1993
30	63	M	Spindle	76.9	0.9	43.7	37	1.2	(+)	anemia	Yamazaki 1994
31	59	F	Spindle	71.9	10.4	24.4	50.5	0.48	(+)	(-)	Harada 1994
32	58	M	Spindle	86.6	<1.0	18.5	65.9	0.28	(-)	(-)	Akai 1996
33	72	M	Spindle	72.5	0.8	41.5	31.8	1.31	(-)	Lichen planus	Idogawa 1998

癬合併の報告は本邦ではこれまでない。扁平苔癬は全胸腺腫の約1%に認められる¹⁶⁾。扁平苔癬では、表皮直下・真皮上層へのリンパ球の浸潤が特徴的であり、その病因仮説として、感染、薬剤、腫瘍による抗原刺激が自己反応性を持つ cytotoxic T cell を活性化し、表皮の傷害反応の遷延化することが考えられている¹⁷⁾。Good 症候群における T cell 異常との関連が示唆されているが、その機序については未だ明らかにされていない。

一般に、胸腺腫摘出は低ガンマグロブリン血症を改善しないとされる⁶⁾。しかし、赤芽球癆や重症筋無力症の合併例では症状軽減を認める場合がある⁶⁾。免疫グロブリン製剤静注が感染、合併症防止に効果的とされ、慢性下痢も改善するという報告があり⁷⁾、本症例でも下痢の改善を認めた。今後は、対症的な免疫グロブリン投与で経過観察する予定である。

文 献

- 1) Good, R.A. Agammaglobulinemia : A provocative experiment of nature. Bull. Univ. Minnesota Hosp. and Minn. Med. Foundation, 26 : 1~19, 1954.
- 2) Rosenow, E.C. III., et al. : Disorders of thymus. Arch. Intern. Med., 144 : 763~779, 1984.
- 3) Hayward, A.R. et al. : Pre-B cell suppression by thymoma patient lymphocytes. Clin. Exp. Immunol., 48 : 437, 1982.
- 4) Shohat, B., et al. : Suppressor mononuclear cells in giant lymph node hyperplasia and thymoma. Cancer, 48 : 923, 1981.
- 5) Susan Raschal, et al. : Hypogammaglobulinemia and anemia 18 years after thymoma resection. J. Allergy Clin. Immunol., 100(6) : 846~848, 1997.
- 6) Jeunet, F., Good, R.A. : Thymoma, immunologic deficiencies and hematological abnormalities. Birth, Defect., 1 : 192, 1968.
- 7) Conn, H.O., et al. : Severe diarrhea controlled by gammaglobulin in a patient with agammaglobulinemia, amyloidosis, and thymoma. Ann. Intern. Med., 65 : 528, 1966.
- 8) 道津安正・他 : 自然縮小した胸腺腫に低ガンマグロブリン血症を伴った Good 症候群の 1 症例. 日本胸部疾患学会会誌, 26(7) : 770~777, 1988.
- 9) 斎藤 亮・他 : OKT 4 抗原欠損症に合併した低ガンマグロブリン血症を伴う胸腺腫の一例. 日本胸部疾患学会会誌, 28(8) : 1120~1124, 1990.
- 10) 原田 進・他 : 8 年間経過を観察した胸腺腫を伴う低ガンマグロブリン血症 (Good 症候群) の 1 例. 日本胸部疾患学会会誌, 32(5) : 511~517, 1994.
- 11) 野守裕明・他 : 汎血球減少と低ガンマグロブリン血症を伴った胸腺腫の 1 剖検例. 日本胸部疾患学会会誌, 31(2) : 261~266.
- 12) 長島茂樹・他 : 胸腺腫と好中球減少を伴い TCR β 遺伝子の単クローン性再構成を示した無顆粒性 CD 8 リンパ球増殖症の 1 例. 臨床血液, 30(10) : 1865~1870, 1989.
- 13) 水野 力・他 : 低ガンマグロブリン血症を合併した胸腺腫の一例. 日本胸部外科学会雑誌, 41(8) : 1383~1385, 1993.
- 14) 赤井雅也・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. 日本胸部疾患学会会誌, 34(7) : 829~832, 1996.
- 15) Kohichi, Yamazaki, et al. : Good's syndrome with a Block in the Early Stage of B cell Differentiation and Complicated by Campylobacter fetus Sepsis. Internal Medicine, 33(8) : 496~500, 1994.
- 16) Lawrence, E. Gibson, et al. : Dermatologic Disorders in Patients with Thymoma. Acta Derm Venereol, 67 : 351-356, 1987.
- 17) 塩原哲夫 : 扁平苔癬の病因. 皮膚科病診療, 14(9) : 799~802, 1992.
- 18) 崎山幸雄 : IgG サブクラス欠乏と易感染性. 日本臨床免疫学会誌, 21(4) : 145~149, 1998.
- 19) Oxelius, V.A., et al. : IgG subclasses in selective IgA deficiency. N. Eng. J. Med., 304 : 1476, 1981.