

副鼻腔気管支症候群を合併した Good 症候群の一例

(地方独立行政法人京都市立病院機構京都市立病院 呼吸器内科)

西川 圭美 高田 直秀 庭本 崇史[※] 吉岡 秀敏 野村 奈都子
五十嵐 修太 小林 祐介 中村 敬哉 江村 正仁

(地方独立行政法人京都市立病院機構京都市立病院 血液内科)

松井 道志

要 旨

症例は64歳男性。肺炎精査のために撮像された胸部CTで縦隔腫瘍を指摘され、胸腔鏡下縦隔腫瘍摘出術で胸腺腫（AB型、正岡分類I期）と診断された。その後、難治性の副鼻腔炎で手術加療を要し、再度肺炎を発症したため当科を受診された。低γグロブリン血症を認め、胸部CTでは両肺全域に小葉中心性粒状影や気管支拡張像を認めたため、Good症候群に伴う副鼻腔気管支症候群（Sinobronchial syndrome：SBS）と診断し、長期少量マクロライド療法とγグロブリン補充療法で良好な経過を得た。

(京市病紀 2018；38(2)：62-65)

Key words：Good症候群，副鼻腔気管支症候群，低γグロブリン血症，胸腺腫

※現京都大学医学部附属病院 呼吸器内科

はじめに

Good症候群は胸腺腫に免疫不全症を合併する症候群で、1954年Goodらにより提唱された¹⁾。B細胞の分化障害による低γグロブリン血症を呈することで、気道感染症や慢性下痢症などで発症することが多い。今回我々は、Good症候群に発症した副鼻腔気管支症候群（Sinobronchial syndrome：SBS）の一例を経験した。γグロブリンの補充と長期少量マクロライド療法により度重なる感染症の予防が可能であった症例を報告する。

症 例

症例：64歳，男性。

主訴：発熱。

既往歴：2004年，慢性硬膜下血腫。

喫煙歴：なし。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：2014年11月頃から発熱，鼻汁，咳嗽が出現し頻りに市販薬を内服していた。2015年1月，発熱を繰り返すため当科外来を受診し，胸部CTで左肺炎像と縦隔腫瘍を指摘された。肺炎治療終了後，同年3月に当院呼吸器外科で胸腔鏡下縦隔腫瘍摘出術を施行され，胸腺腫（AB型，正岡分類I期）と診断された。同年5月，*H. influenzae*肺炎で入院加療を要した。同年11月，繰り返す咳嗽・鼻汁のため，耳鼻科を受診し，慢性副鼻腔炎と診断され，内視鏡下副鼻腔手術を施行された。同年12月，数日前からの発熱のため耳鼻科を受診し，胸部レントゲン写真で両側肺野の陰影を指摘され当科紹介，入院となった。

入院時現症：意識清明，身長165 cm，体重55 kg，血

圧109/67 mmHg，脈拍107/分，整。体温39.0℃，SpO2 95%（室内気）。眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし。表在リンパ節の腫脹は認めず。両側下肺野に吸気終末に湿性ラ音を聴取し，心雑音はなし。腹部は平坦軟，圧痛なし。下腿浮腫なし。

入院時検査所見：白血球は軽度上昇し，CRPは24.6 mg/dLと上昇を認めた。LDH，AST，ALTの上昇，TP，ALBの低下を認め，蛋白分画ではIgG 282 mg/dLをはじめ，全てのγグロブリンが低下していた（Table1）。末梢血フローサイトメトリーでは，T細胞85%，B細胞1%とB細胞比率の低下を認めた。骨髓生検では骨髓は過形成であり，血球貪食像や異型細胞は認めなかった。骨髓フローサイトメトリーではCD19陽性細胞は1%未満，CD20陽性細胞は約4%であった。HLAはA24，B40が陽性であった。喀痰培養では常在菌しか検出されず，抗酸菌塗抹，培養共に陰性であった。尿中肺炎球菌抗原，尿中レジオネラ抗原も陰性であった。

入院時胸部レントゲン写真：両側下肺野に気管支拡張と多発粒状影を認めた（Fig 1）。胸部CT検査：両肺全域に気管支拡張を認め，両側下葉を中心に気管支壁の肥厚，末梢気管支の閉塞，小葉中心性の粒状影を認め，一部浸潤影を形成していた（Fig 2）。

入院後経過：以上より，本症例は胸腺腫の既往と低γグロブリン血症からGood症候群と診断し，易感染性による難知性の副鼻腔炎や肺炎を繰り返していると判断した。緑膿菌肺炎を考慮しCFPM 2 g q12hを約2週間投与し，低γグロブリン血症に対してはγグロブリンの補充を5日間行った。入院第3日目には解熱し，次第にCRPは正常値まで低下し，胸部レントゲン上も肺野に粒状影が残存するも浸潤影は改善傾向となった。今後の感染症再発予防のため，CAM 400 mg/day，ST合剤の予防内服も併

用し、外来で静注用免疫グロブリン製剤（intravenous immunoglobulin：IVIG）を補う IVIG 療法を継続する方針とし、翌年1月22日に自宅退院となった。

WBC	9100 / μ L	HbA1c	5.3 %
Neut	83.5 %	CRP	24.6 mg/dL
Mono	5.5 %	β Dglucan	<6.0 pg/mL
Lymph	10.5 %	IgG	282 mg/dL
Eo	0.0 %	IgA	32 mg/dL
Baso	0.0 %	IgM	2 mg/dL
RBC	4.81×10^6 / μ L	IgE	<20 mg/dL
Hb	13.5 g/dL	CH50	>61.2 U/mL
Hct	40.4 %	C3	147.2 mg/dL
Plt	38.5×10^4 / μ L		
LDH	700 IU/L		
AST	48 IU/L		
ALT	38 IU/L		
TP	5.7 g/dL	末梢血フローサイトメトリー	
ALB	2.9 g/dL	CD2	85 %
BUN	9.8 mg/dL	CD20	1 %
Cre	0.64 mg/dL		
Na	139 mEq/L	HLA	
K	4.0 mEq/L	A Locus	A24 (9)
Cl	101 mEq/L	B Locus	B60 (40)



Fig 1



Fig 2

考 察

SBSの病因については諸説あり、副鼻腔炎が原因で下気道感染症が生じてくる下向説、あるいは下気道病変の影響で上気道にも病変が及ぶ上向説などがあるが、現在は確証がないため否定されている。SBSには様々な疾患が含まれており、Kartagener症候群のような線毛の先天的異常による気道クリアランスの低下によって生じるものや、本症例のような低 γ グロブリン血症などの免疫不全症により慢性気道感染を起こすものなど、何らかの気道の防御機構・免疫能の欠損・低下が存在し、それらが病因となっていることが示唆されている^{21, 3)}。

胸腺腫には重症筋無力症や赤芽球瘻、甲状腺疾患など様々な病態の合併が報告されている中で^{4, 5)}、低 γ グロブリン血症の合併は1954年にGoodらによって初めて報告され、Good症候群と呼ばれるようになった¹⁾。欧米では胸腺腫の5～10%に低 γ グロブリン血症を合併するとされ⁴⁾、本邦では0.2～0.3%と少ない⁶⁾。Kelesidisらによると低 γ グロブリン血症と感染症の診断の後に胸腺腫が診断された割合は19.7%であり、同時期(2ヶ月以内)の診断は37.9%、胸腺腫が感染症や低 γ グロブリン血症より先に診断された症例は42.4%であった。また、重症筋無力症や赤芽球瘻合併患者では胸腺腫の摘出により治癒する患者もいる一方、Good症候群では胸腺腫摘出によって改善がなかったと報告しているものが殆どである⁷⁾。

胸腺腫は、本来自己の主要組織適合抗原複合体に親和性のあるT細胞を選択し分化を促す役割を有する胸腺上皮細胞由来の腫瘍であり、胸腺腫に合併する自己免疫疾患はT細胞の機能異常に由来すると考えられている⁸⁾。低 γ グロブリン血症の発生機序に関しては、B細胞の機能低下、Suppressor T細胞の機能亢進、Helper T細胞の機能低下、Cytotoxic T細胞の機能亢進によるB細胞の破壊などの報告がある^{10, 11, 12)}。CD4/8比の低下やB細胞数の減少を認めることが殆どであるが⁷⁾、それらを認めなかった症例もあり、発生機序は症例によって様々であると考えられる。前述のようにT細胞系、B細胞系両者の免疫不全が存在するため、Good症候群における感染症は多岐にわたる。最も頻度の高い感染症は上気道及び下気道感染症であり、起因菌としては*H. influenzae*が最も多く、他に*Klebsiella spp.*、*Pseudomonas spp.*、*E. coli*などの一般細菌に加え、細胞性免疫の低下による*Pneumocystis jirovecii*、CMVもあった¹³⁾。

予後は5年生存率70%、10年生存率33%と言われ、主な死亡原因は感染症、自己免疫疾患合併、悪性腫瘍などが多いため、感染症の予防が治療の主軸であると考えられる。IVIG療法は低ガンマグロブリン血症を伴う先天性免疫不全症、続発性免疫不全症での感染症防御において有効性を報告されている^{14, 15)}。IVIGの投与量については、海外のガイドラインでは400 mg/kg程度、あるいはそれ以上を3～4週間毎に投与し、IgGトラフ値を500～600 mg/dL以上に保つことを推奨しているものが多い^{16, 17)}。本症例でもこれに慣い、IgG > 600 mg/dL以上

を保つようIVIG療法を継続した。

また、本症例では気管支拡張症に進展していたが、気管支の器質的障害があると緑膿菌や非結核性抗酸菌などが定着しやすく、慢性的な痰や咳の症状でQOLが低下し、器質的障害が進行すると呼吸機能低下を招きやすい。びまん性汎細気管支炎で第一選択の治療である長期少量マクロライド療法が低 γ グロブリン血症における気管支拡張症に有効であったという報告があり¹⁸⁾、本症例でも導入し継続している。

Good症候群の診断から3年以上経過するが、上記加療で感染症発症の頻度は減少し、入院を要するような感染症の発症は一度もない。Good症候群は稀な症例であるが、治療介入が遅くなると器質的障害が進行しやすく、また致命的な感染症を発症しうる。そのため、SBS様の臨床所見を呈した時には本症例を想起し、IgG値の測定や胸腺腫の既往を確認するべきであると考えられる。

引用文献

- 1) Good RA: A gammaglobulinemia: a provocative experiment of nature. Bulletin of the University of Minnesota 1954; 26: 1-19.
- 2) 杉山幸比古: 副鼻腔気管支症候群. 日本臨牀. 1999; 57: 2119-22.
- 3) Sugiyama Y, Kudoh S: The sinobronchian syndrome and diffuse panbronchiolitis. In: Corren J, Togias A, Bousquet J, editors. Upper and lower respiratory disease. Lung biology in health and disease. Marcel Dekker 2003; 181: 421-41.
- 4) Rosenow EC 3rd, Hurley BT.: Disorders of the thymus. A review. Arch Intern Med 1984; 144: 763-70.
- 5) International Union of Immunological Societies: Primary immunodeficiency disease. Report of an IUIS scientific committee. Clin Exp Immunol 1999; 118: 1-28.
- 6) 門田康正: 胸腺腫, 呼吸器疾患— State of arts 1995—'98. 医歯薬出版, 1994, p467.
- 7) Kelesidis T, Yong O: Good's syndrome remains a mystery after 55 years: a systemic review of the scientific evidence. Clin Immunol 2010; 135: 347-63.
- 8) Morgenthaler TI, Brown LR, Collby TV, et al: Thymoma. Mayo Clin Proc 1993; 68: 1110-1123.
- 9) Murakami M, Cathcart MK: Suppression of polyclonal immunoglobulin production by a soluble factor produced by a human thymus hybridoma. Immunopharmacology 1986; 11: 141-154.
- 10) Litwin, S. D.: Immunodeficiency with thymoma: Failure to induce Ig production in immunodeficient lymphocytes cocultured with normal Tcell. J Immunol 1979; 122: 728.

- 11) 道津安正, 井上祐一, 増山泰治, 他: 自然縮小した胸腺腫に低 γ グロブリン血症を伴った Good 症候群の 1 症例. 臨床免疫. 1985; 17: 418.
- 12) 原田進, 原田泰子, 丸山正夫, 他: 8 年間経過を観察した胸腺腫を伴う低 γ グロブリン血症 (Good 症候群) の 1 例. 日本胸部疾患学会雑誌. 1994; 32 (5): 511-17.
- 13) Tarr PE, Sneller MC, Mechanic LJ, et al: Infection in patient with immunodeficiency with thymoma (Good syndrome). Report of 5 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2001; 80 (2): 123.
- 14) Lucas M, Lee M, Lortan J, et al: Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 1354-60.
- 15) Ogi M, Yokoyama H, Tomosugi N, et al: Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 1994; 39: 114-20.
- 16) Shehata N, Palda V, Bowen T, et al: The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: an evidence based practice guideline. Transfus Med Rev 2010; 24: S28-50.
- 17) Chapel HM: Consensus on diagnosis and management of primary antibody deficiencies. BMJ 1994; 308: 581 - 85.
- 18) 前田光一, 寺西融, 眞島利匡, 他.: Erythromycin 長期投与が症状改善に有効であった common variable immunodeficiency の一例. 日呼吸会誌 1999; 37: 699-703.

Abstract

A Case of Good's Syndrome with Sinobronchial Syndrome

Yoshimi Nishikawa, Naohide Takada, Takafumi Niwamoto[※], Hidetoshi Yoshioka,
Natsuko Nomura, Shuta Igarashi, Yusuke Kobayashi, Takaya Nakamura and
Masahito Emura

Department of Respiratory Medicine, Kyoto City Hospital

Masashi Matsui

Department of Hematology, Kyoto City Hospital

A 64-year-old man complained of fever and cough. We diagnosed him with bacterial pneumonia because his chest computed tomography (CT) showed an infiltrate shadow. However, a mediastinal tumor was also found incidently in the chest CT at that time. After treating the pneumonia, we performed a thoracoscopic mediastinal tumorectomy and diagnosed the tumor as a type AB thymoma. After this surgery, he needed surgical treatment for refractory sinusitis, and suffered from pneumonia two times. Blood tests showed hypogammaglobulinemia and Chest CT showed small nodules in centrilobular lesions and bronchodilation in all lung fields. Chronic sinusitis, repeated pneumonia and immunodeficiency led to a diagnosis of sinobronchial syndrome caused by Good's syndrome. We treated him with an immunoglobulin supplement and low-dose-long-term macrolide antibiotic. After these treatments, he has been free of infections for several years.

(J Kyoto City Hosp 2018; 38(2):62-65)

Key words: Good's syndrome, Sinobronchial syndrome, Hypogammaglobulinemia, Thymoma

※ Department of Respiratory Medicine, Kyoto University Hospital