

症例報告

胸腺腫関連重症筋無力症の経過中に 免疫不全 (Good 症候群) を合併した 1 例

高井 俊輔¹⁾ 田川 朝子^{1)*} 小川 朋子¹⁾
加藤 宏之¹⁾ 齋藤 紀子²⁾ 岡田 真也³⁾

要旨：症例は 65 歳女性である。眼瞼下垂、腹筋の筋力低下を呈し、抗アセチルコリン受容体 (抗 AChR) 抗体陽性の重症筋無力症 (myasthenia gravis; MG) と診断され、浸潤型胸腺腫を伴っていた。化学療法とステロイド治療で胸腺腫の縮小と筋無力症状の改善を認めたが、数か月後から著明な低 γ グロブリン血症を認め、日和見感染を繰り返した。B 細胞比率 1% と著明に低下、CD4+CD25+T 細胞数の比率も低下し、液性免疫、細胞性免疫の両者の障害が示唆された。胸腺腫に免疫不全を合併する Good 症候群の症例は散見されるが、さらに MG を伴い多彩な日和見感染を繰り返した報告は稀であるので報告する。

(臨床神経 2017;57:208-213)

Key words：Good 症候群，免疫不全，重症筋無力症，胸腺腫，低 γ グロブリン血症

はじめに

胸腺腫に伴う免疫不全 (Good 症候群) は、1954 年 Good らが胸腺腫と低 γ グロブリン血症を呈した症例の報告が最初である¹⁾。現在は、必ずしも低 γ グロブリン血症を呈さなくても、易感染性と胸腺腫を合併したものを広義の Good 症候群と呼び、多くは重篤な慢性感染症を伴い予後不良である²⁾。Good 症候群は現在までに本邦では約 40 例³⁾、海外では約 150 例⁴⁾の報告があるが、重症筋無力症 (myasthenia gravis; MG) に Good 症候群を合併した報告は僅か 8 例のみである^{5)~11)}。今回、我々は胸腺腫関連 MG の経過中に Good 症候群を合併した 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：65 歳，女性

主訴：眼瞼下垂，易疲労感

既往歴：甲状腺機能亢進症，うつ病。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2014 年の 8 月頃から、眼瞼下垂、易疲労感が出現し、同年 9 月に当院受診した。両側眼瞼下垂と腹筋筋力低下を認め、血清抗アセチルコリン受容体 (抗 AChR) 抗体 34 nmol/l

[0.2 nmol/l 以下] と陽性、エドロホニウムテスト陽性であり、MG (MGFAIIa) と診断された。胸部 CT で前縦隔腫瘍を認め、精査により、浸潤型胸腺腫 (WHO 分類 B1, 正岡分類 IVa 期) と診断された。経皮針生検で得た胸腺腫の病理組織は、一部組織の充実性増生がみられ、胸腺皮質内に髄質分化を認めた (Fig. 1A, B)。正岡分類 IVa 期のため、化学療法 (カルボプラチン+パクリタキセル) で治療開始したが、骨髄抑制のため 2 コースで終了し、プレドニゾン内服に切り替えた。プレドニゾンは 20 mg/日の隔日投与で開始して漸増し、最終的に 40 mg/日の隔日投与とした。胸腺腫は上記の治療に反応して縮小し (Fig. 1C~E)、抗 AChR 抗体も陰性化し、筋無力症状もほぼ消退した。しかし、2015 年 4 月に IgG 213 mg/dl [870~1,700 mg/dl]、IgA 19 mg/dl [110~410 mg/dl]、IgM 12 mg/dl [46~260 mg/dl] と低 γ グロブリン血症、白血球減少を認め、それに伴いサイトメガロ (CMV) 感染症や食道カンジダ症等の日和見感染を頻回に発症し、当院への入退院を繰り返した。プレドニゾン服用は、日和見感染のリスクを上昇させる可能性があったが、ステロイド離脱に伴う MG の運動症状の再燃・増悪を防ぐために、最終的に 5 mg/日の連日投与に減量した。低 γ グロブリン血症に対し、2015 年 7 月に最初の γ グロブリン補充療法を実施した。2015 年 6 月に赤芽球癆 (PRCA) を合併し、計 2 回の赤血球輸血を実施した。輸血により、貧血

*Corresponding author: 国際医療福祉大学病院神経内科 [〒 329-2763 栃木県那須塩原市井口 537-3]

¹⁾ 国際医療福祉大学病院神経内科

²⁾ 国際医療福祉大学呼吸器外科

³⁾ 国際医療福祉大学病院病理部

(Received December 12, 2016; Accepted February 27, 2017; Published online in J-STAGE on April 27, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-000984

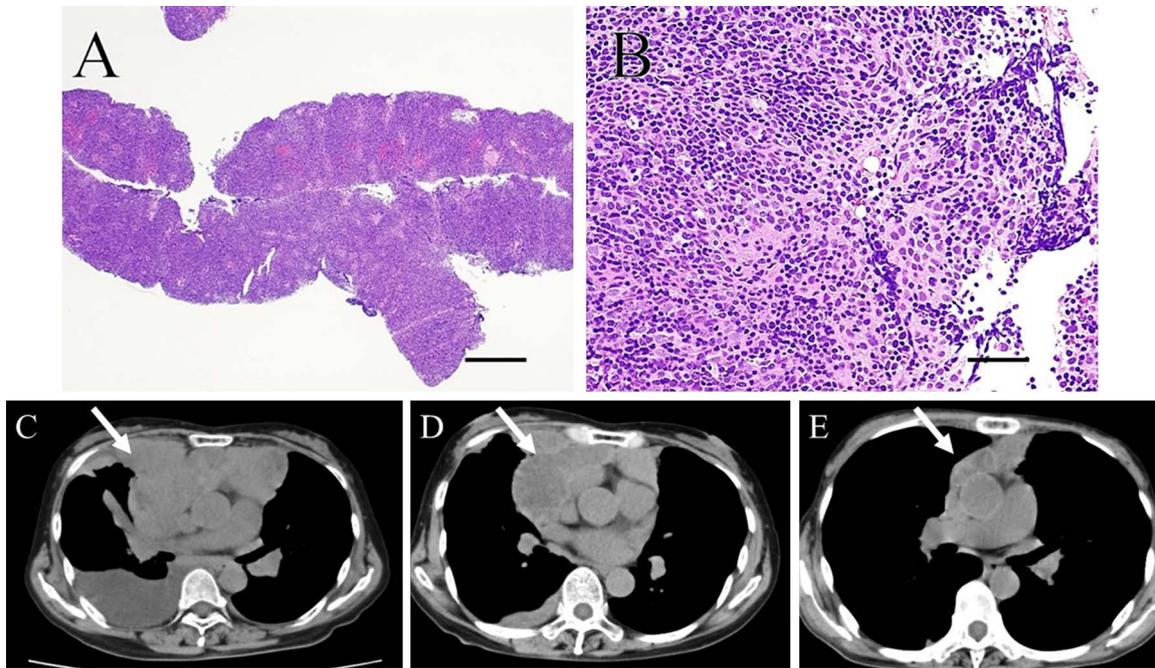


Fig. 1 Histological feature of the thymoma and chest CT images of the patients.

Hematoxylin and eosin staining (A; Bar = 500 μ m, B; Bar = 50 μ m). Medullary differentiation is detected in the thymic cortex. This thymoma is type B1 with many lymphocytes and thymic cortical epithelial cells in the cortex. Chest CT was performed at the onset (C), and at 3 months (D) and 9 months (E) after the treatment of the tumor. Chest CT films show a well-circumscribed mass (arrow) measuring 15 cm in diameter in the anterior mediastinum before the treatment (C) and the reduction of the tumor mass (arrows) after the treatment (D, E).

は改善したため、シクロスポリン等の免疫抑制療法は実施しなかった。2016年1月、肺炎再発で当院に第4回目入院となった。

入院時現症：体温：38.0°C，血圧：120/68 mmHg，脈拍：114/分，動脈血酸素飽和度：94%（room air）。落屑を伴う全身性の紅皮症，苦味と辛味への味覚障害認める，口腔内に発赤なし，舌と咽頭に白苔多数あり，頸部リンパ節腫大なし，右下肺に軽度湿性ラ音聴取。

神経学的所見：意識清明，脳神経に異常なし。運動系は，廃用症候群によるしゃがみ立ち困難認めたが，起立歩行は自立し，その他の四肢筋の筋力はほぼ正常であった。眼瞼下垂も認めず，重症筋無力症状の再燃なし。腱反射正常，病的反射は認めず。感覚障害，協調運動障害認めず。

入院時検査所見：抗AChR抗体は0.6 nmol/lと発症初期（34 nmol/l）と比較して改善を認めたが，CRP 12.62 mg/dlと上昇をみとめ，IgG 606 mg/dl，IgA 80 mg/dl，IgM 39 mg/dlと γ グロブリンは著明低値であった。胸部CT上は，右中葉に気管支拡張を伴う浸潤影やすりガラス影がみられ，肺炎所見の増悪を認めた。

入院後経過：入院後より抗菌薬等の治療を実施し，症状や炎症反応の改善はみとめた。しかし，2016年2月にCMVアンチゲネミア法でCMV抗原陽性細胞が検出され，CMV感染の再燃（3回目）がみられた。また，IgG 586 mg/dl，IgA 32 mg/dl，IgM 29 mg/dlと γ グロブリンの低下がみられたため，同年2月

に再度 γ グロブリン補充療法を実施した。同年4月に実施した血液検査で，T細胞百分率が86% [66~89%]に対し，B細胞百分率が1% [4~13%]とB細胞比率の著明な低下を認めた。また同月に実施したHLAサブタイプはA2，B62，B46であった。同年5月にはTリンパ球表面マーカー解析を実施し，CD4-CD8+ 26.0% [22.0~54.0]，CD4/CD8比 2.16 [0.40~2.30]と正常であったが，CD4+CD25- 56.9% [15~39%]，CD4+CD25+ 6.7% [6~21%]と，CD4(+)CD25(+)活性化Tリンパ球数の比率の相対的な低下がみられた。繰り返して施行した喀痰培養検査では，*Staphylococcus aureus*，*Pseudomonas aeruginosa*，*Neisseria species*などの細菌，*Candida albicans*が検出された。結核菌PCRを含む抗酸菌の塗抹培養検査結果は常に陰性であった。その後も再発性の細菌性肺炎，CMV感染症，真菌感染症を繰り返し，抗菌薬治療，定期的な γ グロブリン補充治療を行った（Fig. 2）。しかし，MG発症後全経過2年4か月後に，肺炎により永眠された。

考 察

本例は，浸潤型胸腺腫を伴うMGで発症し，ステロイド治療と化学療法により両者の病態が寛解した約8か月後から，低 γ グロブリン血症を伴い，主に呼吸器系の重篤な感染症を繰り返すようになった。さらに，経過中にPRCA，味覚障害，紅皮症様の皮膚病変などの多彩な症状を呈した。

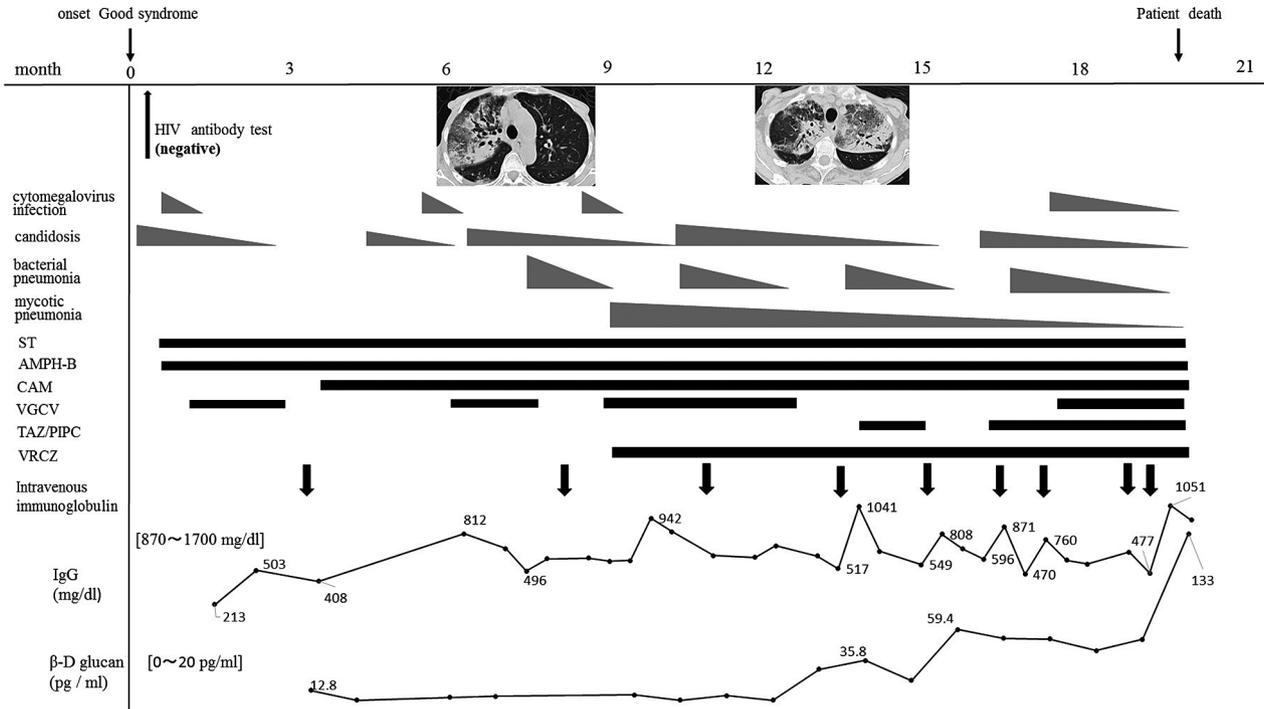


Fig. 2 Clinical course and treatment.

The patient was frequently admitted to the hospital with cytomegalovirus infection, candidiasis, bacterial pneumonia, and mycotic pneumonia. HIV antibody test was negative. The patient was treated with antibiotics and intravenous immunoglobulin. ST = trimethoprim-sulfamethoxazole, AMPH-B = amphotericin B, CAM = clarithromycin, VGCV = valganciclovir, TAZ/PIPC = piperacillin-tazobactam, VRCZ = voriconazole.

胸腺腫に伴う免疫不全（いわゆる Good 症候群）では、低 γ グロブリン血症、B 細胞の著減など液性免疫の障害があり⁴⁾、骨髄における pre-B 細胞の欠如、骨髄由来リンパ球の機能異常なども報告されている¹²⁾。一方で、CD4/CD8 比の低下、*in vitro* における TCR (T cell receptor) 刺激による T 細胞の IL-2 産生能低下など細胞性免疫の異常も報告されており⁴⁾、臨床的には *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas spp.*, *Streptococcus pneumoniae* などの細菌感染症、*cytomegalovirus*, *Candida albicans*, *Aspergillus* などの多岐にわたる日和見感染を頻回に繰り返す。Good 症候群の報告は、欧米でも 150 例余り⁴⁾と稀であるが、本邦では 40 例ほど³⁾とさらに稀である。Kelesidis らによると、本病態を呈した患者の HLA サブタイプとしては、A2, A3, B27, B51 などが報告されている⁴⁾。本例も A2 が陽性であったが、本邦の Good 症候群症例における HLA サブタイプの報告はなく、今後も症例の蓄積が重要である。

本症例と類似した胸腺腫関連 MG に Good 症候群を合併した報告は、国内外とも極めて稀で、我々の検索し得た限りでは本症例のほかに 8 例のみであった (Table 1)。Kelesidis らは、Good 症候群患者の 42% は、胸腺腫と診断されたのち、3 か月～18 年の期間を経て、低 γ グロブリン血症、日和見感染症などの免疫不全の病態が顕在化したと報告している。本例を含めた 9 例の検討 (Table 1) では、MG 発症から免疫不全が顕在化するまでの期間 (term 1) は、7 例で 8 か月以上であった (term 1)。共通した特徴として、MG の重症度は本例と同様に軽度から

中等度の全身型が多く、クリーゼを呈するような重症例の報告はなかったこと、免疫不全を発症した時点で MG は寛解している例が多かったことが挙げられる。胸腺腫の WHO 分類からみた組織型には一定の傾向は認めなかったものの、術後に胸膜播種や肺転移を伴った報告⁸⁾¹⁰⁾¹¹⁾、胸腺腫内に悪性転化認めた症例¹⁰⁾がみられ、進行期の胸腺腫の報告が多いことが特徴である。さらに 2 例で他臓器の悪性腫瘍の合併が報告されている⁹⁾¹⁰⁾ことも興味深い。本例の胸腺腫も発症時に正岡分類で Stage IVa と、進行期であった。

いわゆる Good 症候群では、PRCA や MG などの多彩な自己免疫的な病態も合併することが知られ³⁾⁴⁾¹³⁾、Kelesidis らは胸腺腫を含めた胸腺摘出術は、これらの自己免疫的な病態には有効であるが、免疫不全に対しては効果が乏しいと報告している⁴⁾。今回の 9 例の検討でも、PRCA、悪性貧血、GVHD 様紅皮症、円形脱毛などを合併したが、これらの自己免疫的病態に比して、感染症は極めて難治性であり、本例を含め 7 例が、免疫不全状態の発症から 3 年以内に感染症、悪性腫瘍などで死亡した (term 2)。

鈴木らは、MG 患者の 15～25% が胸腺腫を合併し、胸腺腫関連 MG 患者の約 25% に貧血 (PRCA、悪性貧血)、免疫不全 (Good 症候群)、味覚障害、皮膚症状 (円形脱毛、胸腺腫関連 GVHD 様紅皮症)、辺縁系脳炎などの非運動症状を少なくとも一つ以上合併すると報告しており¹⁴⁾¹⁵⁾、運動症状よりも患者の QOL (quality of life) に大きな影響を与える可能性がある

Table 1 Case reports of immunodeficiency/Good syndrome associated with myasthenia gravis.

Author	Sex/age at MG onset	Term 1 (months)	Term 2 (months)	IgG/A/M (mg/dl)	Infectious diseases	MG Grade	MG non-motor symptoms	Histologic type of thymoma	Thymectomy	Other malignant tumors
Velde et al. (1966)	Female/53	132 m	3 m	380/ND/ND	Septic shock	Ila	—	epithelial thymoma	—	—
Guepta et al. (1985)	Female/69	4 m	3 m	280/100/30	Gastrointestinal hemorrhage (cytomegalovirus infection)	Ilb	anemia alopecia areata	spindle cell thymoma	—	—
Soppi et al. (1985)	Male/54	48 m	Unknown	1,100/110/60	Tuberculosis	Ilb	pernicious anemia	epithelial thymoma	+	—
Kawamura et al. (1993)	Female/43	216 m	36 m	502/92/40	Pneumonia	Ila	PRCA	epithelial thymoma	+	—
Kazuki et al. (2006)	Male/57	0 m	27 m	283/17/1	Bacterial pneumonia	Ila	—	mixed cell type thymoma	+	pancreatic cancer
Ueda et al. (2014)	Unknown/57	60 m	24 m	ND/ND/ND	Aspergillus pneumonia	Unknown	PRCA	thymoma malignant change	+	—
Ueda et al. (2014)	Unknown/25	168 m	24 m	ND/ND/ND	Sigmoid colon perforation	Unknown	GVHD-like erythroderma	invasive thymoma	+	renal cell carcinoma
Sasson et al. (2016)	Female/54	192 m	Alive	1,110/73/47	Toxoplasma encephalitis	Ila	—	thymoma pulmonary metastasis	+	—
This case (2017)	Female/63	8 m	20 m	586/32/29	Cytomegalovirus infection	Ila	PRCA, taste disorder GVHD-like erythroderma	invasive thymoma	—	—

Term 1: period between myasthenia gravis (MG) and Good syndrome development. Term 2: period between developing Good syndrome and death. PRCA: pure red cell aplasia, GVHD: graft versus host disease.

ことを指摘している¹⁵⁾。鈴木らは、胸腺腫関連 MG は非胸腺腫関連 MG に比して、胸腺腫は進行期の症例が多いこと、MG は重症例が多く、球麻痺やクリーゼが高頻度であったことを指摘している¹⁴⁾¹⁵⁾。一方、本例を含む 9 症例 (Table 1) では、MG は比較的軽症が多く、非運動症状の中では感染が際立って重篤であったことが共通している点は興味深い。胸腺腫由来の T 細胞は様々な免疫異常による症状を引き起こすことが推測されているが¹⁶⁾、その機序は十分解明されていない。腫瘍内で産生された自己反応性 CD4+T 細胞が末梢リンパ節へ移出し、B 細胞からの自己抗体産生を促して MG や味覚障害、心筋炎、などの臓器特異的自己免疫異常を引き起こすと考えられる。さらに胸腺腫由来 CD8+T 細胞は HLA class I を介して細胞傷害性 CD8+T 細胞として骨髄の障害を引き起こすことが推測され、これが免疫不全の病態機序の一因となっている可能性が考えられる¹⁴⁾¹⁵⁾。今回の検討では、川村ら⁸⁾、香月ら⁷⁾の症例で、CD8+T 細胞の増加、CD4+T 細胞の減少が報告されている。本例は、CD4/CD8 比は異常を認めなかったが、CD4+CD25-T 細胞の比率が CD4+CD25+T 細胞に比べて増加しており、CD4+T 細胞の活性化に障害をきたしていたことが示唆され、CMV 感染などが反復した要因となっていた可能性がある。鈴木らは、胸腺腫関連 MG では免疫抑制剤の長期投与も必要な場合が多く、低 γ グロブリン血症を呈する場合は、特に日和見感染の発症に十分留意して、繰り返し IgG 値の評価を行うことが重要であることを強調している。

いずれにしても、免疫不全を合併する胸腺腫関連 MG では、運動障害が軽症であっても、感染症が致死的で予後不良な可能性が高いことを念頭におくべきである。

本論文の要旨は、第 217 回日本神経学会関東・甲信越地方会 (2016 年 6 月、東京) にて発表した。

謝辞：微生物学的・免疫学的検討などの研究支援をいただいた国際医療福祉大学病院神経内科の橋本律夫先生、大塚美恵子先生、手塚修一先生に深謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Good RA, Varco RL. A clinical and experimental study of agammaglobulinemia. *J Lancet* 1955;75:245-271.
- 2) Kelleher P, Misbah SA. What is Good's syndrome? *Immuno-*

- logical abnormalities in patients with thymoma. *J Clin Pathol* 2003;56:12-16.
- 3) 難波大夫, 柿原秀敏. 術後 20 年目に Good 症候群を発症した再発性胸腺腫の 1 例. *日呼吸会誌* 2002;40:241-244.
- 4) Kelesidis T, Yang O. Good's syndrome remains a mystery after 55 year: A systemic review of the scientific evidence. *Clin Immunol* 2010;135:347-363.
- 5) Velde TK, Huber J, van der Slikke LB. Primary acquired hypogammaglobulinemia, myasthenia, and thymoma. *Ann Intern Med* 1966;65:554-559.
- 6) Guepta S, Savarymuttu SH, Gibbs JSR, et al. Watery diarrhea in a patient with myasthenia gravis, thymoma, and immunodeficiency. *Am J Gastroenterol* 1985;80:877-881.
- 7) Soppi E, Eskola J, Roytta M, et al. Thymoma with immunodeficiency (Good's syndrome) associated with myasthenia gravis and benign IgG gammopathy. *Arch Intern Med* 1985;145:1704-1707.
- 8) 川村雅文, 澤藤 誠, 半谷七重ら. 再発を繰り返し重症筋無力症, 赤芽球癆, 低 γ グロブリン血症を合併した浸潤型胸腺腫の 1 例に対する治療経験. *胸部外科* 1993;46:1161-1165.
- 9) 香月有美子, 鈴木重明, 高橋勇人ら. 重症筋無力症を伴う Good 症候群の一例: 免疫機能評価に関する検討. *Jpn J Clin Immunol* 2006;29:102-106.
- 10) 上田紗希帆, 澤本伸克, 北村彰浩ら. 重症筋無力症治療中に Good 症候群と悪性腫瘍を合併して死亡の転帰をとった 2 例 (会). 第 26 回日本神経免疫学会学術集会 2014.
- 11) Sasson SC, Davis S, Chan R, et al. Cerebral toxoplasmosis in a patient with myasthenia gravis and thymoma with immunodeficiency/Good's syndrome: a case reports. *BMC Infect Dis* 2016;16:457-462.
- 12) Tarr PE, Lucey DR. Infectious Complications of Immunodeficiency with Thymoma (ICIT) Investigators. Good's syndrome: the association of thymoma with immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2001;33:585-586.
- 13) 沼倉忠久, 松浦圭文, 滝口寛人ら. Good 症候群に合併した赤芽球癆の 1 例. *日呼吸会誌* 2011;49:647-649.
- 14) Suzuki S, Utsugisawa K, Suzuki N, et al. Overlooked non-motor symptoms in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:989-994.
- 15) 鈴木重明. 重症筋無力症の非運動症状—胸腺腫に伴う免疫異常を中心に. *脳と神経* 2013;65:477-483.
- 16) Buckley C, Douek D, Newson-Davis J, et al. Mature, long-lived CD4+ and CD8+ T cells are generated by the thymoma in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2001;50:64-72.

Abstract

Thymoma with immunodeficiency/Good syndrome associated with myasthenia gravis

Shunsuke Takai, M.D.¹⁾, Asako Tagawa, M.D., Ph.D.¹⁾, Tomoko Ogawa, M.D., Ph.D.¹⁾,
Hiroyuki Kato, M.D., Ph.D.¹⁾, Noriko Saito, M.D., Ph.D.²⁾ and Shinya Okada, M.D., Ph.D.³⁾

¹⁾Departments of Neurology, International University of Health and Welfare Hospital, Tochigi, Japan

²⁾Departments of Thoracic Surgery, International University of Health and Welfare Hospital, Tochigi, Japan

³⁾Departments of Pathology, International University of Health and Welfare Hospital, Tochigi, Japan

Good syndrome is a rare condition in which thymoma is associated with hypogammaglobulinemia; it is characterized by repeated respiratory or systemic infections caused by bacteria, viruses, and fungi, as well as with various autoimmune disorders such as pure red cell aplasia. A 65-year-old woman was admitted to our hospital with ptosis and abdominal muscle weakness. Based on the presence of anti-acetylcholine receptor (Ach-R) antibodies, she was diagnosed with myasthenia gravis (MG). At that time, invasive thymoma of Masaoka stage IVa was also detected. Regression of thymoma and clinical remission of MG was achieved by chemotherapy followed by high-dose corticosteroid. However, several months later, the patient started developing repeated bacterial respiratory tract infections, cytomegalovirus infections, and esophageal and systemic candidiasis. Laboratory tests revealed a marked decrease of serum gamma-globulin levels (IgG 586 mg/dl, IgA 32 mg/dl, IgM 29 mg/dl) and severe reduction in the B cells ratio, as well as a decrease in the CD4+CD25+T cell to CD4+CD25-T cell ratio indicative of deregulation of CD4+T cell activation. These results suggested that the patient impaired humoral and cell-mediated immune responses. We continued the treatment with antibiotics and regular immunoglobulin supplementation through intravenous injections. Although autoimmune disorders are often observed in Good syndrome, the association with MG is quite rare. The case report is followed by the review of literature.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:208-213)

Key words: Good syndrome, immunodeficiency, myasthenia gravis, thymoma, hypogammaglobulinemia
