

●症 例

びまん性汎細気管支炎様の臨床所見を呈した GOOD 症候群の 1 例

粒来 崇博¹⁾ 池原 邦彦²⁾ 鈴木 俊介¹⁾ 篠原 岳¹⁾ 三島 渉¹⁾
 田川 暁大¹⁾ 伊藤 優¹⁾ 宮沢 直幹¹⁾ 西山 晴美¹⁾ 庄司 晃¹⁾
 鈴木 基好¹⁾ 松瀬 健³⁾ 石ヶ坪良明¹⁾

要旨：症例は 65 歳女性．胸腺腫術後の赤芽球病及び低ガンマグロブリン血症（GOOD 症候群）の治療中，咳嗽，膿性痰，H-JIII 度の呼吸困難を主訴に受診した．胸部 X 線及び HRCT 上，中葉舌区及び両側下葉のびまん性小粒状影を認め，副鼻腔炎の既往があり，呼吸機能上高度の閉塞性障害，低酸素血症，病理学的な細気管支炎所見を認め，びまん性汎細気管支炎（diffuse panbronchiolitis：DPB）に類似した病態を呈していた．GOOD 症候群に由来する副鼻腔炎気管支症候群と考え，エリスロマイシン少量長期療法を施行し，良好な経過を得た．DPB と鑑別を要し，また免疫異常時のマクロライド療法の効果について示唆に富む症例と考えられた．

キーワード：副鼻腔炎気管支症候群，GOOD 症候群，エリスロマイシン

Sinobronchial syndrome，GOOD syndrome，erythromycin

緒 言

GOOD 症候群は胸腺腫による免疫不全症で，Good より 1954 年初めて報告された¹⁾．B 細胞の分化障害により低ガンマグロブリン血症を呈し，そのため上下気道感染を繰り返し，副鼻腔炎気管支症候群（Sinobronchial syndrome：SBS）の原因の一つとなる．今回我々は GOOD 症候群に発症した副鼻腔炎気管支症候群の 1 例を経験したが，本症例はびまん性汎細気管支炎（diffuse panbronchiolitis：DPB）と非常に似通った経過をとった．同様の症例は今まで 2 例報告されており^{2,3)}，本症例は，DPB との鑑別を有し，また免疫不全状態でもエリスロマイシン少量長期療法が効果的であることを強く示唆する興味深い症例と考えられたため報告する．

症 例

症例：65 歳，女性．

主訴：膿性痰，咳嗽，呼吸困難（Hugh-Jones III 度）

家族歴：特記すべき事項なし．

喫煙歴：なし．

既往歴：平成 8 年 慢性副鼻腔炎発症．

平成 10 年 4 月 浸潤性胸腺腫に対し某病院で腫瘍摘

出術＋放射線療法（44 Gy）組織型等詳細不明．

平成 10 年 4 月 骨髓穿刺により赤芽球病と診断（詳細不明），ステロイド加療したがコントロール不良のため当院で cyclosporin A 250 mg 内服加療．

平成 10 年 4 月 低ガンマグロブリン血症，9～11 月肺炎で某病院で治療．

現病歴：平成 11 年 6 月頃より膿性痰，咳嗽，呼吸困難（Hugh-Jones III 度）が出現した．7 月 15 日外来受診時，胸部聴診上両側の前胸部中部から下部にかけて湿性ラ音を聴取し，胸部 X 線写真上両側下肺野にびまん性の小粒状影を認めた．また，呼吸機能検査上著明な閉塞性障害を認め，血液ガス分析で低酸素血症（room air 下で PaO₂：60 mmHg）を認めたため，精査加療目的で平成 11 年 8 月 10 日当院に入院した．

入院時現症：身長 150 cm，体重 42.5 kg，体温 36.7℃，血圧 112/64 mmHg，脈拍 84 回/分，整，前胸部全体に湿性及び乾性ラ音を聴取した．その他特記すべき所見はなかった．

画像所見：入院時胸部 X 線写真で両側下肺野にびまん性の小粒状陰影を認めた（Fig. 1）．胸部 HRCT 上中葉舌区及び両側下葉にびまん性小葉中心性粒状影と気管支拡張像を認めた．胸腺腫は摘出後で腫瘍を認めなかった（Fig. 2）．

検査所見：一般血算，生化学検査では軽度炎症所見，LDH 軽度高値，及び低ガンマグロブリン血症を認めた．HLA は A11，B54 が陽性であった．ツベルクリン反応は陰性であった．喀痰培養では H. parainfluenzae を認め

〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦 3-9

¹⁾横浜市立大学医学部第 1 内科

²⁾茅ヶ崎市立病院内科

³⁾横浜市立大学附属市民総合医療センター呼吸器科

（受付日平成 15 年 1 月 23 日）

た．血液ガス上中等度の低酸素血症を認め，呼吸機能上高度の閉塞性障害を認めた．肺拡散能は正常であった (Table 1) .



Fig. 1 Chest radiograph on admission showing small nodular lesions in all of both lung fields, predominantly in the lower areas.

経気管支的肺生検：右下葉末梢 (S⁸) より肺組織を採取した．呼吸細気管支にリンパ球を中心とした炎症細胞の浸潤を認め，細気管支炎の所見を呈していた (Fig. 3) . 気管痰培養は正常であった．

入院後経過：以上より，本症例は胸腺腫後持続した低ガンマグロブリン血症にくわえ，①持続性の咳嗽，喀痰，呼吸困難，②副鼻腔炎の既往，③胸部 X 線写真及び HRCT 上の小葉中心性のびまん性散在性粒状影，④聴診上のラ音聴取，⑤一秒量低下と低酸素血症，を呈しており，GOOD 症候群を基礎に生じた SBS と考えた．Erythromycin (EM) 600 mg/day で化学療法を開始したところ，1 カ月で症状，血液ガス上改善を認めたため外来で 6 カ月間化療を継続した (Fig. 4) . 6 カ月後の胸部 HRCT 上，びまん性小葉中心性粒状影はほぼ消失し，気管支拡張像も減少した (Fig. 5) . 低ガンマグロブリン血症についてはその後も継続していた．転居に伴い平成 14 年 3 月で外来経過観察は他院となったが，その間 SBS の再燃及び呼吸器感染症は認めなかった．

考 察

SBS は慢性副鼻腔炎と慢性下気道感染症が並存する

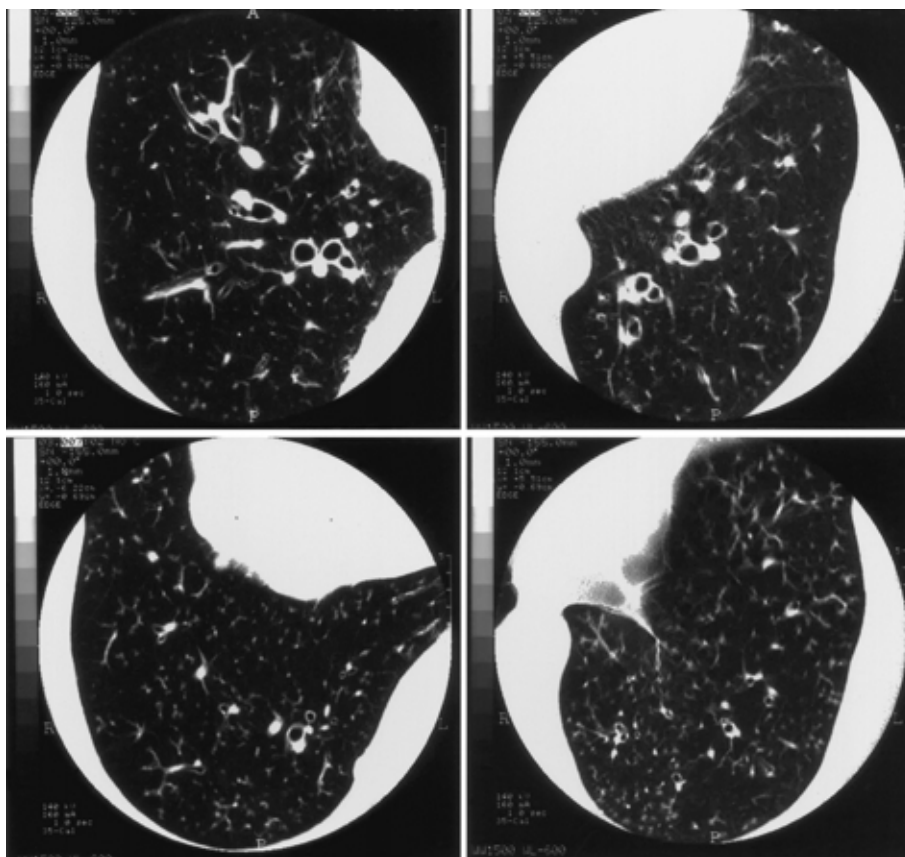


Fig. 2 High-resolution computed tomography of the chest demonstrating a diffuse increased density in centrilobular lesions, and bronchiectasis in the lower lung.

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Serological study		HLA	
WBC	6,700/ μ l	CRP	0.6 mg/dl	A Locus	A2, A11
Neu.	71%	IgG	661 mg/dl	B Locus	B54(22), B35
Lym.	21%	IgA	86 mg/dl	C Locus	Cw1, Cw3
Mon.	5%	IgM	58 mg/dl	DR Locus	Not tested
Eos.	0%	CD4	36.7%	Bronchus Sputum culture: Normal flora	
Bas.	0%	CD8	41.8%		
RBC	446 $\times 10^4$ / μ l	CD4/CD8	0.88		
Hb	14.2 g/dl	CHA	< 4		
Ht	42.7%	sIL-2R	800		
PLT	29.8 $\times 10^4$ / μ l	PPD (0.05 γ)	0 $\times$ 0		
ESR	19 mm/hr	Sputum culture:			
Biochemistry		<i>H. parainfluenzae</i> 1 +			
		Blood gas analysis (room air)			
TP	6.5 g/dl	pH	7.40		
Alb	4.4 g/dl	PaO ₂	60.9 mmHg		
BUN	11 mg/dl	PaCO ₂	42.4 mmHg		
Cr	0.61 mg/dl	HCO ₃ ⁻	26.4 mmol/l		
Na	146 mEq/l	BE	2.1 mmol/l		
K	3.7 mEq/l	Pulmonary function tests (%prediction)			
Cl	104 mEq/l				
AST	20 U/l	VC	1.21 L (53.5%)		
ALT	14 U/l	FEV ₁	0.67 L		
LDH	485 U/l	FEV ₁ %	55.4%		
ALP	283 U/l	V ₅₀ /V ₂₅	2.60		
γ -GTP	23 U/l				
T-bil	0.6 mg/dl	D _{LCO}	18.7 (ml/min/mmHg)		
		%D _{LCO}	139.6%		

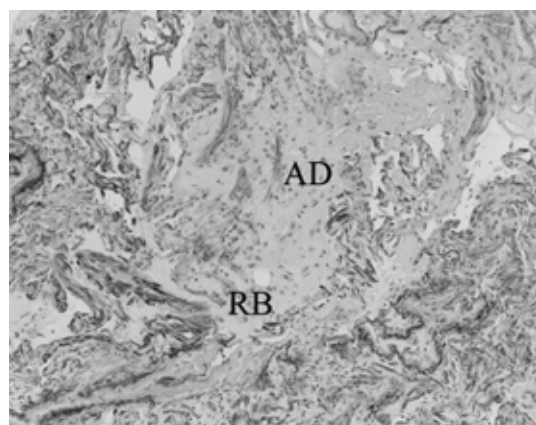


Fig. 3 Microscopic lung biopsy findings, showing infiltration of lymphocytes and neutrophils in the respiratory bronchioles (RB $\times$ EVG, $\times 200$)

病態である⁴⁾。原因はさまざまであるが、気道の免疫能の低下が機序として重要であるとされる。GOOD 症候群は反復する気道感染を呈するため、SBS の原因の一つとされる。胸腺腫が低ガンマグロブリン血症を合併しやすい機序は、詳細は不明であるが、何らかの相互作用

により B 細胞の分化障害を呈するためといわれる⁵⁾。低ガンマグロブリン血症はほとんどの場合胸腺腫摘出後も改善されず、悪化する例も報告されている。本症例においても EM 療法後 SBS が改善した後も低ガンマグロブリン血症は継続していた。また、SBS における下気道感染の原因菌として *H. influenzae*, *H. parainfluenzae* などが重要と考えられている。本症例では発症時 *H. parainfluenzae* が喀痰より同定され、SBS の発症に影響を与えた可能性がある。しかしながら、その後抗生剤治療無しで気管痰は陰性となっており、下気道の菌量は少量であったと考えられる。

本邦では SBS の原因疾患として最も頻度が多く重要なものに DPB が挙げられるが、本症例では①持続性の咳嗽、喀痰、呼吸困難、②副鼻腔炎の既往、③胸部 X 線写真及び HRCT 上の小葉中心性のびまん性散布性粒状影、④聴診上のラ音聴取、⑤一秒量低下と低酸素血症、を呈しており、DPB の診断基準 (1998 年厚生省特定疾患びまん性肺炎疾患調査研究班) を満たしていた。しかしながら、DPB の病態に深く関与すると考えられる、寒冷凝集素やガンマグロブリンの高値、CD4/CD8 比の上昇などの免疫学的異常所見は認めなかった。これは、本

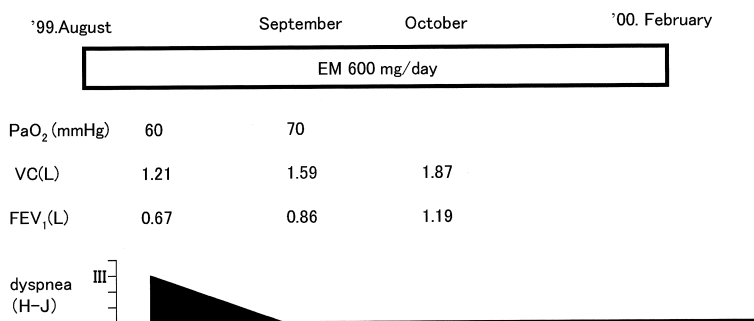


Fig. 4 Clinical course.

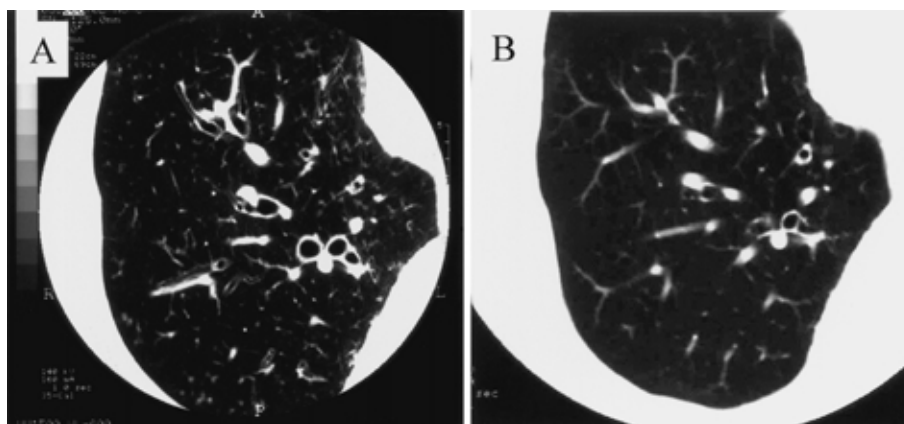


Fig. 5 High-resolution computed tomography of the chest before (A) and after (B) erythromycin therapy. The diffuse centrilobular nodular lesions and bronchiectasis were clearly diminished after erythromycin therapy.

症例はGOOD症候群により発症したSBSで、DPBとは異なった機序で発症しているが、HLA-A11およびB54が陽性であること、胸腺腫発症前に副鼻腔炎の既往があることなど元来の素因がDPBを発症しうるものであったため、病態が修飾され、DPB類似の経過となったためと考えられる。現在までに同様の症例は2例報告されており^{2,3)}、同様の素因がある場合DPBと鑑別困難な病態を呈しうることを示している。また、赤芽球癆の治療目的で投与されていたCyclosporineは免疫抑制剤としてカルシウム依存性シグナル伝達を抑制することでT cellの活性を抑制する⁶⁾。そのためDPBの発症に関与し感染を増悪させる可能性はあるが、本症例において発症はCyclosporine減量中であつたこと、EM療法終了後赤芽球癆再燃に伴いCyAを増量してもSBSの再燃を認めなかったことから、関連はないと考えられる。

SBSのひとつであるDPBではEM長期少量投与療法が著効する^{7,8)}。本療法の抗菌作用ではなく、気管支腺からの過剰分泌抑制、IL-8などを介した好中球集積抑制など気道炎症に対する抗炎症作用を期待したものである。本症例においてEM 600 mg/day投与を6カ月続けるこ

とで症状、検査所見とも改善し良好な経過を得た。前述の2例のうち1例では反復する気道感染の結果死亡しているが²⁾、1例では本症例と同様にマクロライド投与が著効している³⁾。本症例のように液性免疫低下状態でなぜEM療法が奏効したかは不明であるが、本症例において喀痰内に著明に増加していた好中球がEM療法後減少しているのが観察されていること、胸腺腫術後の低ガンマグロブリン血症の報告例でIL-10の産生能が低下しているとのこともあり⁹⁾、本来行われるべき過剰な好中球活性の制御がされず、そのため起きてしまった気道感染に対する反応性の炎症が過剰になった状態を、EMが抑制した可能性がある。いずれにしても本症例のように免疫低下状態によるSBSにおいてもEM療法は有効であり、積極的な早期の導入により良好な経過を得られる可能性が考えられる。

我々はDPB様の臨床経過を呈したGOOD症候群によるSBSの1症例を経験した。本症例はDPBと鑑別が困難なSBS症例がありうることを示し、またEM療法がこのような場合でも有効であることを示す示唆に富む症例と考えられた。

本論文の要旨は第 144 回日本呼吸器学会関東地方会（平成 13 年 5 月，東京）にて発表した。

文 献

- 1) Good RA : A Gammaglobulinemia : A provocative experiment of nature. Bull Uni Minnesota Hosp Minn Med Foundation 1954 ; 26 : 1—19.
- 2) 千治松洋一，中里祐二，本間日臣，他：びまん性汎細気管支炎と GOOD 症候群との 1 合併例．日本胸部疾患学会雑誌 1982 ; 20 (7) : 803—808.
- 3) 赤井雅也，石崎武志，佐々木文彦，他：副鼻腔気管支症候群との鑑別が困難であった Good 症候群の一例．日本胸部疾患学会雑誌 1996 ; 34 (7) : 829—832.
- 4) 杉山幸比古：副鼻腔気管支症候群．日本臨床 1999 ; 57 (9) : 2119—2122.
- 5) 金子英雄，近藤直美：Good 症候群，胸腺腫を伴う免疫不全症．別冊日本臨床領域別症候群 2000 ; 32 : 49—52.
- 6) Matsuda S, Koyasu S : Mechanisms of action of cyclosporine. Immunopharmacology 2000 ; 47 (2—3) : 119—125.
- 7) Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, et al : Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. Am J Respir Crit Care Med 1998 ; 157 (6 Pt 1) : 1829—1832.
- 8) Koyama H, Geddes DM : Erythromycin and diffuse panbronchiolitis. Thorax 1997 ; 52 (10) : 915—918.
- 9) Raschal S, Siegel JN, Huml J, et al : Hypogammaglobulinemia and anemia 18 years after thymoma resection. J Allergy Clin Immunol 1997 ; 100 (6 Pt 1) : 846—848.

Abstract

Hypogammaglobulinemia associated with thymoma (Good syndrome) similar to diffuse panbronchiolitis

Takahiro Tsuburai¹⁾, Kunihiro Ikehara²⁾, Shunsuke Suzuki¹⁾, Takeshi Shinohara¹⁾, Wataru Mishima¹⁾, Akihiro Tagawa¹⁾, Masaru Itou¹⁾, Naoki Miyazawa¹⁾, Harumi Nishiyama¹⁾, Akira Shoji¹⁾, Motoyoshi Suzuki¹⁾, Takeshi Matsuse³⁾ and Yoshiaki Ishigatsubo¹⁾

¹⁾First Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine, ²⁾Department of Internal Medicine, Chigasaki Municipal Hospital, ³⁾Department of Respiratory Medicine, Yokohama City University Medical Center

A 65-year-old woman complained of dyspnea and a productive cough after surgical treatment and irradiation therapy for thymoma. Chest radiography and high-resolution computed tomography showed small nodules in centrilobular lesions in all of both lung fields, but predominantly in the lower fields. In addition, blood tests showed hypogammaglobulinemia. Chronic sinusitis, mild hypoxemia, severe obstructive impairment and the pathological findings of bronchiolitis led to a diagnosis of sinobronchial syndrome caused by Good syndrome. Treatment with oral erythromycin 600 mg/day was started. After 6 months, the patient improved both clinically and radiologically. Low-dose, long-term treatment with erythromycin was effective against sinobronchial syndrome caused by Good syndrome.