

●症 例

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

清水 理光 齋藤 好信 三浦由記子
 峯岸 裕司 吾妻安良太 弦間 昭彦

要旨：50歳女性。重症筋無力症・胸腺腫の診断で胸腺摘出術後、放射線化学療法、およびステロイド、免疫抑制剤治療中であった。診断から約5年後、湿性咳嗽と、胸部造影CTでは両側肺野に小葉中心性の粒状影の出現を認めた。HLA-B54遺伝子は陰性であり、低 γ グロブリン血症、B細胞数低下を伴っている点がびまん性汎細気管支炎（diffuse panbronchiolitis：DPB）と合致しなかったため、DPB様の病態を合併したGood症候群と診断した。本症例のようにマクロライド療法無効な症例は稀であるため報告する。

キーワード：Good症候群、低 γ グロブリン血症、びまん性汎細気管支炎、HLA-B54遺伝子、

マクロライド療法

Good syndrome, Hypogammaglobulinemia, Diffuse panbronchiolitis, HLA-B54 gene, Macrolide therapy

緒 言

Good症候群は「胸腺腫に低 γ グロブリン血症を合併した病態」と定義されている。Goodにより1954年に初めて報告された疾患である¹⁾。

胸腺腫が免疫不全を合併しやすい機序として、胸腺腫患者から産生されたT細胞がB細胞の成長や γ グロブリン産生を抑制するという機序が考えられている²⁾。このため、Good症候群において、上下気道感染を繰り返し、びまん性汎細気管支炎（diffuse panbronchiolitis：DPB）や副鼻腔気管支症候群（sinobronchial syndrome：SBS）と同様の病態・経過を呈したとする報告例^{3)~7)}がある。本症例もDPB様の病態を呈したGood症候群と診断したが、マクロライド療法に抵抗性であり、これまでに報告されている症例とは異なる経過をとった。

また、ヒト白血球抗原（HLA）はT細胞への抗原提示という免疫を担ううえで非常に重要な役割を担っている。HLA-B54遺伝子は特に日本人において、DPB患者で高率に（約60%）陽性となるとされているが⁷⁾、DPB様の病態を呈するGood症候群の症例でもHLA-B54遺伝子が高率に陽性になるとの報告例がある。HLA-B54遺伝子の病

態との関与についても文献的考察を含め報告する。

症 例

患者：50歳，女性。

主訴：呼吸困難，喀痰。

家族歴：特記すべき事項なし。

生活歴：喫煙歴なし。主婦。

既往歴：小児期より慢性副鼻腔炎を指摘されていた。

現病歴：20XX-5年，重症筋無力症・胸腺腫（myasthenia gravis：MG）と診断され，化学療法〔カルボプラチン（carboplatin）+パクリタキセル（paclitaxel）〕を3コース施行したが，MGクリーゼを発症し，ステロイド大量投与を行い改善を認めた。

20XX-4年，残存腫瘍に対して胸腺摘出術+左肺部分切除を行い，さらに追加放射線照射（50Gy/25Fr）を施行した。またプレドニゾロン（prednisolone：PSL）15mg/dayとタクロリムス（tacrolimus：TAC）1mg/day内服加療も開始され経過良好であった。

20XX-1年咳嗽・喀痰が出現し，徐々に労作時の呼吸困難が増悪し（mMRC Grade 2→3へ悪化），胸部CTを行ったところ初診時（図1A, B）には認めなかったびまん性の小葉中心性粒状影の出現を認めた（図1C）。DPB様の病態を考慮し，クラリスロマイシン（clarithromycin：CAM）200mg/dayの少量長期投与を開始した。20XX年，自覚症状，画像所見ともに悪化を認め，喀痰より緑膿菌の検出を認めたためレボフロキサシン（levofloxacin：LVFX）500mg/dayを投与したが改善を認めず加療目的

連絡先：清水 理光

〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5

日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野

(E-mail: sgqgx115@ybb.ne.jp)

(Received 27 Jul 2017/Accepted 13 Feb 2018)

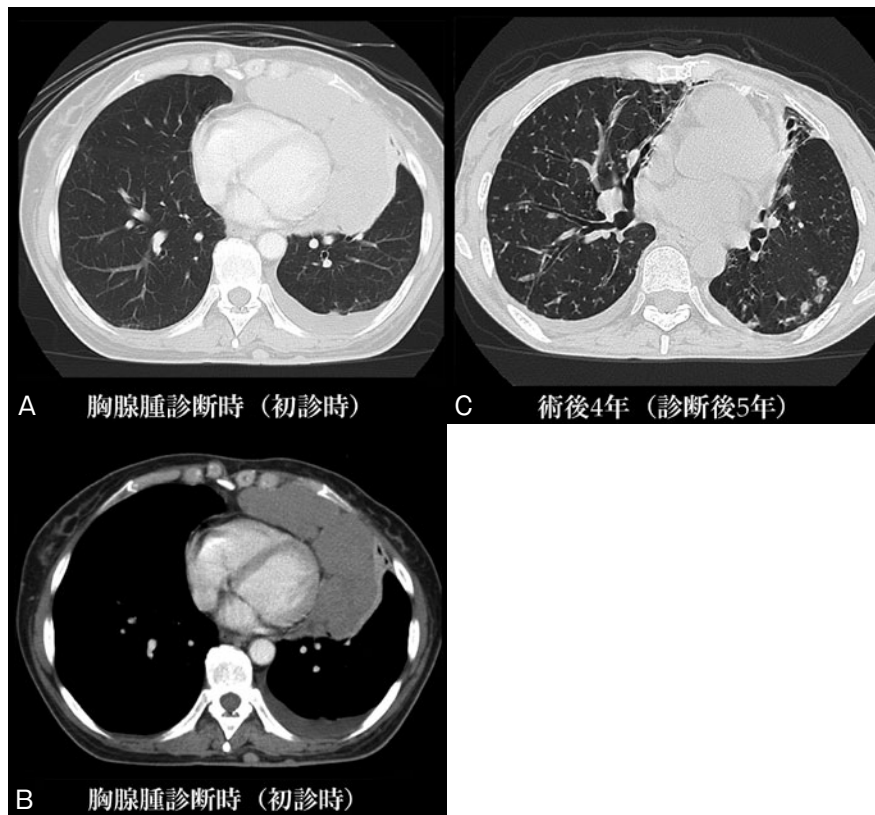


図1 胸腺腫診断時と入院時の画像所見. (A, B) 胸部造影CT画像. 前縦隔に心膜に接するように充実性の腫瘤影を認め、左胸水を伴っている. (C) 胸腺腫術後4年、呼吸困難増悪時の胸部造影CT画像. 両側肺野にびまん性に小粒状影、および円柱状気管支拡張像を認める.

に入院となった.

入院時現症：身長155.6cm、体重33.8kg（最近半年間で6kgの体重減少あり）、体温37.9℃、血圧93/47mmHg、脈拍106回/分、経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）92%（室内気）、呼吸数25～30回/分、鼻閉、後鼻漏を認めた。前額部、頬部の叩打痛は認められなかった。胸部聴診上、肺野に著明な断続性ラ音を聴取した。四肢ばち指を認めた。

画像所見：両肺にびまん性に小葉中心性の小粒状影を認め、左下葉優位に円柱状気管支拡張像が認められた（図1C）。副鼻腔CTでは、両側副鼻腔内に液体貯留を認めた。

検査所見：免疫血清学検査では低γグロブリン血症を認め、CD4リンパ球数、B細胞分画も低値を認めた。HLA-B54およびA11は陰性であった。喀痰培養では *Pseudomonas aeruginosa*（非ムコイド型）が検出された（表1）。

入院後経過：本症例では、DPB診断基準の必須項目①慢性咳嗽、②慢性副鼻腔炎の存在、③X線写真およびCTでのびまん性小葉中心性粒状影の存在、および参考項目①胸部聴診でのラ音の存在、②酸素化の低下、③寒冷凝集素高値を満たす。しかし、DPBでは通常IgGやB細胞

分画の低下を伴わないことから、Good症候群により惹起されたDPB様の病態と診断した。入院後にクラリスロマイシンは効果不十分と判断し、アジスロマイシン（azithromycin：AZM）0.75g/3daysへ変更した。入院から10日後時点で、喀痰の減少を認め、画像所見も改善傾向を示した（図2）ため、アジスロマイシンを継続として15日目に退院した。しかし、退院26日後に増悪し再入院となった。ピペラシリン（piperacillin：PIPC）6g/day投与したがⅡ型呼吸不全が進行し、人工呼吸管理となった。感染制御が困難な状況であり、抗菌薬と併用し、γグロブリンの補充を入院中2回施行した。その後、バンコマイシン（vancomycin：VCM）2g/day、アンピシリン・スルバクタム（ampicillin/sulbactam：ABPC/SBT）9g/day、およびドリペネム（doripenem：DRPM）0.75g/dayを投与したが改善を認めず、2回目の入院から86日目に呼吸不全のため死亡した（図3）。

考 察

Good症候群は未だに正確な診断基準がなく、現在では必ずしも低γグロブリン血症を呈していなくても、胸腺腫と易感染性が合併したものを広義のGood症候群と呼ん

表1 入院時検査所見

Hematology		Serological study		Pulmonary function tests	
WBC	14,300/μL	CRP	2.11 mg/dL	VC	1.83 L (予測値 70.4%)
Neu	94.7 %	IgG	534.6 mg/dL	FEV ₁	1.33 L (予測値 2.26L)
Lym	3.5 %	IgA	147 mg/dL	% FEV ₁	74.3 %
Mon	1.8 %	IgM	133 mg/dL	DLco	10.69 mL/min/mmHg (予測値 76.6%)
Eos	0 %	IgE	<1.0 IU/mL	Heart function tests	
Bas	0 %	CD4	67/μL (13.4%)	EF	65 %
Hb	10.7 g/dL	CD8	181/μL (36.2%)	IVC径	13.0 mm
Plt	40×10 ⁴ /μL	CD4/CD8	0.4	TR max PG	56.9 mmHg
Biochemistry		BNP	173.4 pg/mL		
TP	6.1 g/dL	寒冷凝集反応	64倍		
Alb	3.7 g/dL	抗Ach-R抗体	12.3 nmol/L		
AST	20 U/L	T細胞分画	89.4 %		
ALT	10 U/L	B細胞分画	1.4 %		
LDH	240 U/L	HLA	A26 A31 B35 B40		
γ-GTP	11 U/L	Sputum culture			
T-bil	0.3 mg/dL	<i>P. aeruginosa</i>	3+		
BUN	23.5 mg/dL	Blood gas analysis			
Cr	0.84 mg/dL	pH	7.38		
		PaO ₂	73.7 Torr		
		PaCO ₂	39.7 Torr		
		HCO ₃ ⁻	23.1 mmol/L		

P. aeruginosa : *Pseudomonas aeruginosa*.

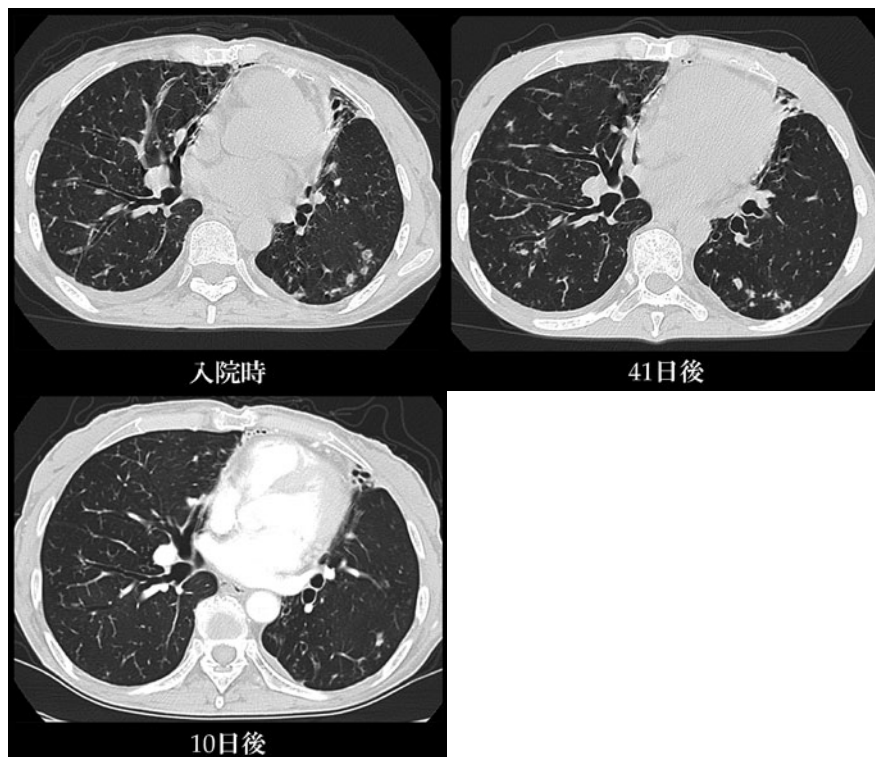


図2 CT画像所見の推移. 入院後10日後の胸部CT所見では肺野のびまん性粒状影の消失を認め、呼吸状態も良好であった. しかし、41日後の胸部CTでは粒状影の再出現を認め、気管支拡張像も増悪傾向を認める.

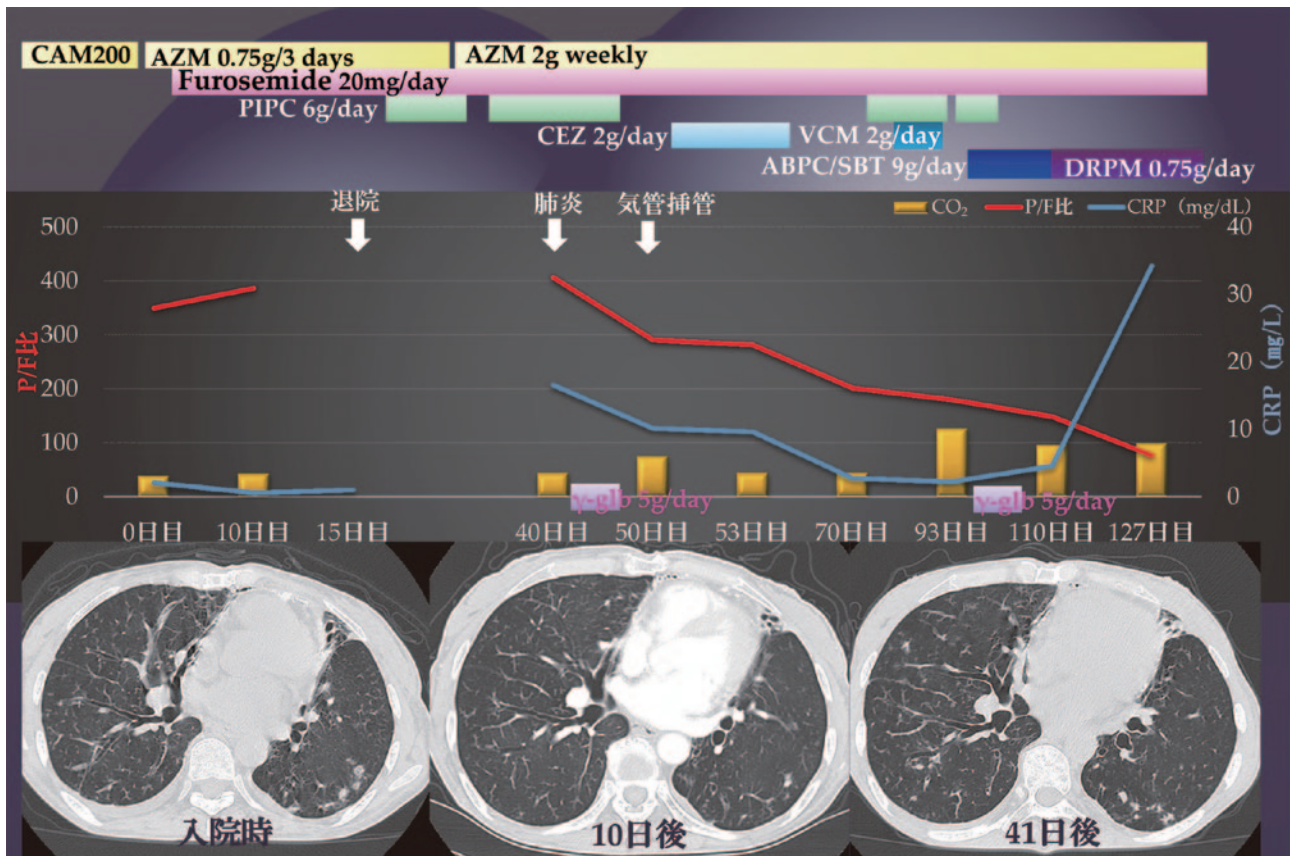


図3 臨床経過. CAM : clarithromycin, AZM : azithromycin, PIPAC : piperacillin, CEZ : cefazolin, VCM : vancomycin, ABPC/SBT : ampicillin/sulbactam, DRPM : doripenem, γ -glb : γ グロブリン.

ている⁸⁾。胸腺腫が低 γ グロブリン血症を合併しやすい機序として、詳細は不明であるが、自己免疫的機序や胸腺腫からの異常Tリンパ球が正常B細胞の分化を抑制するためと考えられている²⁾。20XX-4年胸腺腫摘出術前のIgGの値は409mg/dLと低値であった。本症例は胸腺腫摘出後よりステロイドおよび免疫抑制剤の継続投与を受けていたが、20XX-4年胸腺腫摘出術前のIgGの値は409mg/dLとすでに低下しており、さらにB細胞分画が著明に低値を示していたことから、Good症候群により惹起されたDPB様病態と考えられた。

わが国のDPB様・SBSの病態を合併したGood症候群症例は、検索しうる範囲において5例^{3)~7)}の報告がある。全例において副鼻腔炎の合併を認め、そのうち3例が臨床的にDPB様、2例がSBSの合併と報告している(表2)。平田ら⁹⁾は、DPBの免疫学的動態について、末梢血リンパ球の免疫グロブリン産生能低下を指摘している。呼吸細気管支領域での免疫応答異常を有する患者の気道系に後鼻漏の刺激、細菌やウイルス感染が作用し、炎症が呼吸細気管支全層から周囲に波及し、DPBの病態が形成されると考えられている⁵⁾。これらの機序がGood症候群による免疫機能低下により、同様に細気管支領域に免疫応

答異常が生じれば、DPB様の病態が形成される可能性は十分考えられる。

DPBの病態の要因として、家族発生や人種特異性が高いことから、気道系防御機構を中心に遺伝子の関与が指摘されている。HLA-B54は特にモンゴリアンに保有率が高く、白人にはほとんど存在しない。日本や韓国、中国でのDPBの報告が多い原因と考えられている。

Kelesidisらは152例のGood症候群の比較検討において、3例のHLA遺伝子解析結果を報告している¹⁰⁾。それぞれ、「HLA-A2・B27・BW4」、「HLA-A3・A29・B51・DR4」、「HLA-A2・A3・B7・B15・Cw3・DR2」が陽性であった。しかし、本症例のような慢性気道病変合併例の検討はされていなかった。

これまでの国内の報告例では、HLA-B54遺伝子は4例が陽性であり、1例で陰性であった(表2)。

杉山はGood症候群におけるDPB様の病態発現にはHLA-B54遺伝子の存在が関与していると考えしており、HLA-B54遺伝子を「呼吸細気管支の過剰反応を示す因子」と仮定し、胸腺腫によるB細胞免疫機能低下から細気管支への細菌感染を繰り返すことにより、DPB様の病態をきたす可能性があるとしている¹¹⁾。

表2 DPB様・SBSの病態を合併したGood症候群の国内報告例

症例	気道病変	性別	IgG値 (mg/dL)	HLA-B54	治療	経過	文献
①	DPB様	男性	690	陽性	CAM 400mg/day + AZM 750mg/week + γ -globulin	軽快	3)
②	DPB様	女性	661	陽性	EM 600mg/day + γ -globulin	軽快	4)
③	SBS	男性	176	陽性	手術前にマクロライド系 (詳細不明) + γ -globulin	軽快	5)
④	DPB様	男性	370	陽性	ST合剤 + γ -globulin	死亡	6)
⑤	SBS	男性	450	陰性	CAM 400mg/day	軽快	7)

DPB : diffuse panbronchiolitis, SBS : sinobronchial syndrome, CAM : clarithromycin, AZM : azithromycin, EM : erythromycin, ST : sulfamethoxazole-trimethoprim.

しかし、これまでのわが国における報告では、本症例を含む2例がHLA-B54遺伝子は陰性であり、Good症候群におけるDPB様・SBSの病態発現とHLA-B54遺伝子の存在にどの程度関連があるかについては、現時点では明確には結論できない。

治療効果については、わが国で報告されている5例のうち、マクロライド療法が開発される以前の1例を除く4例がマクロライド長期内服にて軽快を認めており³⁾⁴⁾⁶⁾⁷⁾、マクロライド療法が有効であることが示唆されてきた。本症例では、クラリスロマイシンの効果が乏しく、またアジスロマイシンも一時的な効果しか得られなかった。海外の文献では検索しうる範囲において、気管支拡張症を合併したGood症候群はTarrらにより7例と報告されている¹²⁾が、マクロライド療法は行われておらず、繰り返す気道感染を合併し全例が死亡している。国内外の報告から、Good症候群はDPB様病態をはじめとする慢性気道病変を合併することが示されているが、報告されている症例数は限られているため、病態を詳細に把握することは困難である。

今回我々はマクロライド療法無効のDPB様病態を呈したGood症候群の1例を経験した。DPB様の病態を呈するGood症候群において、必ずしもマクロライド療法が奏効するとは限らないことが示された。HLA-B54遺伝子については、現時点では本症の病態との関連ならびにDPBとの相違について結論づけることは難しく、今後症例を集積し、検討していく必要があると考える。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示 : 吾妻安良太 ; 講演料 (ベーリンガーインゲルハイム)。他は本論文発表内容に関して特に申告なし。

参考文献

- 1) Good RA. Absence of plasma cells from bone marrow and lymph nodes following antigenic stimulation in patients with a gamma globulinemia. *Rev Hematol* 1954; 9: 502-3.
- 2) 金子英雄, 他. Good症候群, 胸腺腫を伴う免疫不全症. 別冊日本臨牀領域別症候群シリーズ. 大阪 : 日本臨牀社. 2000 : 49-52.
- 3) Ogoshi T, et al. A case of Good syndrome with pulmonary lesions similar to diffuse panbronchiolitis. *Intern Med* 2012; 51: 1087-91.
- 4) 粒来崇博, 他. 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. *日呼吸会誌* 2003 ; 41 : 421-5.
- 5) 千治松洋一, 他. びまん性汎細気管支炎とGood症候群 (低ガンマグロブリン血症を伴う胸腺腫) との1合併例. *日胸疾患会誌* 1982 ; 20 : 803-8.
- 6) 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. *日胸疾患会誌* 1996 ; 34 : 829-32.
- 7) 小田桂士, 他. Type A胸腺腫摘出後にGood症候群をきたした1例. *肺癌* 2012 ; 52 : 305-9.
- 8) 生越貴明, 他. Good症候群. *呼吸* 2014 ; 33 : 698-701.
- 9) 平田健雄, 他. びまん性汎細気管支炎の免疫学的考察. *日胸疾患会誌* 1980 ; 38 : 90.
- 10) Kelesidis T, et al. Good's syndrome remains a mystery after 55 years: A systematic review of the scientific evidence. *Clin Immunol* 2010; 135: 347-63.
- 11) 杉山幸比古. Good症候群とびまん性汎細気管支炎 (特集 : 合併疾患を伴った胸腺腫に対する診断と治療). *日胸臨* 2007 ; 66 : 130-6.
- 12) Tarr PE, et al. Infections in patients with immuno-

deficiency with thymoma (Good syndrome). *Medicine* 2001; 80: 123-33.

Abstract

A case of Good syndrome accompanied by a macrolide-resistant diffuse panbronchiolitis-like symptoms

Masamitsu Shimizu, Yoshinobu Saito, Yukiko Miura,
Yuji Minegishi, Arata Azuma and Akihiko Gemma
Department of Pulmonary Medicine and Oncology,
Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

The patient was a 50-year-old woman diagnosed with myasthenia gravis and thymoma who was being treated with radiochemotherapy, steroid administration, and immunosuppressive therapy after thymectomy. Approximately 5 years after the diagnosis, productive cough developed and centrilobular granular shadows in both lung fields were observed by chest contrast-enhanced computed tomography (CT). Diffuse panbronchiolitis (DPB) was ruled out by a negative HLA-B54 gene test result. Her condition was associated with hypogammaglobulinemia due to a decreased B-cell count.

Good syndrome complicated by DPB-like symptoms was diagnosed. We report this case because macrolide-resistant cases, such as that of our current patient, are rare.