

●症 例

腋窩潰瘍を契機に診断され、多様な感染症の合併をみた Good 症候群の 1 例

木内 達^a 川崎 剛^a 平澤 康孝^{a,b}
 岩澤俊一郎^a 寺田 二郎^a 巽 浩一郎^a

要旨：58歳男性。右腋窩潰瘍で救急外来を受診し、重度の皮膚軟部組織感染症にて入院となった。前縦隔腫瘍、口腔内カンジダ症の合併が判明し、加療中にニューモシスチス肺炎および細菌性肺炎を併発した。縦隔腫瘍は生検により胸腺腫 WHO 分類 type A と診断され、低 γ グロブリン血症の合併より、Good 症候群と診断された。スルファメトキサゾール・トリメトプリム (sulfamethoxazole-trimethoprim : ST) 合剤、ステロイド、免疫グロブリン補充療法などにより軽快退院した。前縦隔腫瘍に多様な感染症を合併した場合には、Good 症候群を念頭に置き、早期診断治療に努める必要がある。

キーワード：Good 症候群，ニューモシスチス肺炎，胸腺腫，低 γ グロブリン血症，免疫不全

Good syndrome, *Pneumocystis pneumonia* (PCP), Thymoma, Hypogammaglobulinemia, Immunodeficiency

緒 言

Good 症候群とは、1954年に Good により報告された胸腺腫に低 γ グロブリン血症を合併した症候群である¹⁾。胸腺腫の6~11%に合併し²⁾³⁾、5年生存率70%、10年生存率33%とも報告されており、予後不良である⁴⁾。われわれは皮膚軟部組織感染症を契機に診断され、ニューモシスチス肺炎 (*Pneumocystis pneumonia* : PCP)、細菌性肺炎など多様な感染症の合併をみた Good 症候群の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：58歳，男性。

主訴：右腋窩出血。

既往歴・併存症：なし。

現病歴：入院6ヶ月前より全身倦怠感が出現し、1ヶ月前に右腋窩腫脹および疼痛を自覚したが、医療機関を受診しなかった。2週間前から全身倦怠感および食欲不振が増強し、右腋窩からの出血が持続したため、当院に救急搬送され、精査加療目的に入院となった。

入院時現症：意識清明，身長170cm，体重40.8kg，体温37.2℃，血圧106/83mmHg，脈拍94/min・整，SpO₂ 95% (O₂ 2L/minカニューラ下)。眼瞼結膜貧血なし，結膜黄染なし，口腔粘膜に白苔附着あり。心音整，肺ラ音なし，右腋窩に手掌大の筋層まで達する潰瘍形成あり (図1A)。腹部平坦・軟，神経学的異常所見なし，筋力低下なし。

入院時胸部単純X線写真：右肺門部に腫瘍影を認めた (図2A)。

入院時検査所見 (表1A)：白血球数の増加と炎症反応の高値を認めた。またLDH高値，低蛋白血症，低アルブミン血症を認めた。HTLV-1抗体，HIV抗体，HBs抗原，HCV抗体は，すべて陰性であった。

入院後臨床経過：右腋窩潰瘍に対して，皮膚軟部組織感染症としてデブリードマンが施行され，起炎菌に表皮ブドウ球菌などを想定してアンピシリン・スルバクタム (ampicillin/sulbactam : ABPC/SBT) およびバンコマイシン (vancomycin : VCM) 点滴が開始された。前縦隔腫瘍に対して，後日CTガイド下生検の予定であった。第4病日に腋窩組織培養にてMethicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*が陽性と判明したため，VCMは中止とし，ABPC/SBT点滴が継続された。第7病日に酸素化が急激に悪化 (SpO₂ 96%，O₂ 6L/minフェイスマスク下) したため，当科へ紹介となった。胸部CTにて前縦隔の腫瘍影 (図2B) および両側肺野びまん性すりガラス陰影，浸潤影および両側胸水を認め (図2C)，血清IgG低値， β -D-グルカン高値，さらにCD4陽性リンパ球数低値，CD19陽性リ

連絡先：川崎 剛

〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1

^a 千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学

^b 同 救急集中治療医学

(E-mail: kawatake@chiba-u.jp)

(Received 25 Sep 2019/Accepted 19 Dec 2019)

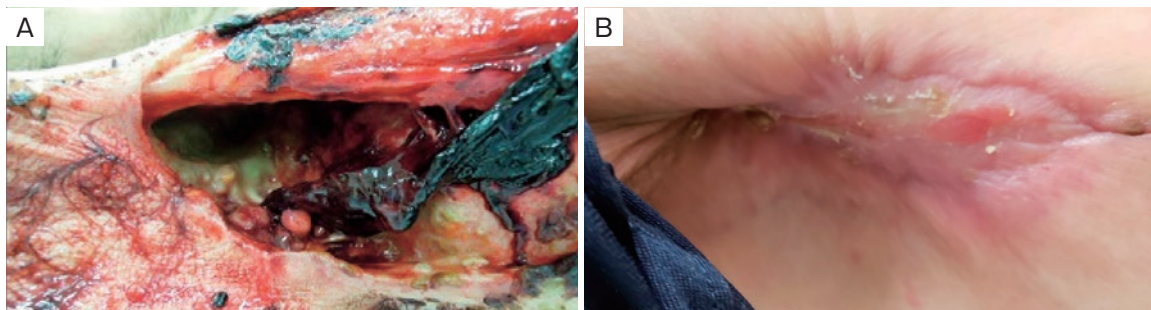


図1 右腋窩所見. (A) 初診時. 黒色の組織壊死を伴う手掌大の筋層まで達する潰瘍形成あり. (B) 退院時. 肉芽形成による瘢痕治癒を認める.

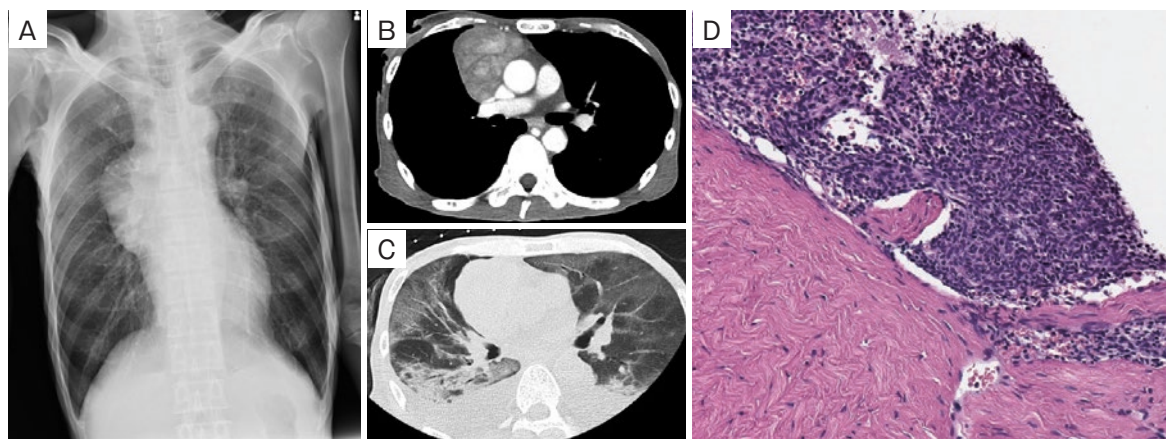


図2 胸部画像・病理所見. (A) 初診時, 胸部単純X写真(臥位). 右肺門部に腫瘤影を認める. (B) 胸部造影CT(第1病日). 前縦隔に内部不均一に造影される60mm大の腫瘤影を認める. (C) 肺野CT(第7病日). CTガイド下生検時. 両側肺野にびまん性のすりガラス陰影, 浸潤影および両側胸水を認める. (D) 縦隔腫瘍, hematoxylin-eosin (HE) 染色. 膠原線維性の隔壁に境された, 一部リンパ球の混在を伴う紡錘形腫瘍細胞の集塊を認める.

ンパ球数低値を認めた(表1B). 原因精査目的に気管支肺胞洗浄を施行し, 縦隔腫瘍に対するCTガイド下生検も実施した. KL-6は正常であったが, 細胞性免疫能低下, 胸部画像所見, β -D-グルカン値高値より, PCPと臨床診断し, スルファメトキサゾール・トリメトプリム(sulfamethoxazole-trimethoprim: ST) 合剤, プレドニゾロン(prednisolone) 80mg/日の投与を開始した. また低 γ グロブリン血症に対して, 免疫グロブリン補充療法(intravenous immunoglobulin: IVIg療法)を併用した. 後日, 気管支肺胞洗浄液中のニューモシスチスPCR陽性, ST合剤感受性の *Enterobacter cloacae* および *Klebsiella pneumoniae* が培養陽性と判明し, PCPおよび細菌性肺炎と確定診断した. さらに縦隔腫瘍の組織学的評価の結果, 膠原線維性の隔壁に境された紡錘形腫瘍細胞を認めた(図2D). 免疫染色ではAE1/AE3陽性, SMA, S-100, CD34, TLE1およびCD99陰性, Ki67は1%未満より胸腺腫(WHO分類 type A)の診断に至り, 画像所見から正岡分類I期と診断した. 胸腺腫に低 γ グロブリン血症

を合併していたことよりGood症候群と診断した.

治療開始後, 酸素化の改善, β -D-グルカンの低下, 胸部CTにて肺野すりガラス陰影の改善を認めた. PCPに対し, プレドニゾロンを80mg/日5日間, 40mg/日5日間, 20mg/日11日間と計21日投与した. その後は, ST合剤を予防量へ切り替え, 定期IVIg療法およびリハビリテーションを継続した. 胸部画像所見はさらに改善し, 右腋窩病変は瘢痕治癒化し(図1B), 第78病日に軽快退院した.

考 察

本症例は, 腋窩の皮膚軟部組織感染症の発症を契機に胸腺腫および低 γ グロブリン血症が判明し, 口腔内カンジダ症, PCP, 細菌性肺炎といった多様な感染症の合併をみたGood症候群の1例であった. 本症例のように同一症例において, 多様な感染症を併発したとの報告は稀である.

胸腺腫に低 γ グロブリン血症を合併した症例は, 1954年にGoodが報告して以来Good症候群と呼ばれている¹⁾.

表 1 血液検査所見

A. 入院時一般					
WBC	10,300/μL	TP	3.8 g/dL	HTLV-1 Ab	negative
Neu	73 %	Alb	1.8 g/dL	HIV Ab	negative
Eo	0 %	T-bil	0.5 mg/dL	HBs Ag	negative
Mono	10 %	AST	44 U/L	HCV Ab	negative
Baso	0 %	ALT	29 U/L	<i>Candida</i> Ag	negative
Lympho	13 %	LDH	539 U/L	<i>Cryptococcus</i> Ag	negative
RBC	340 × 10 ⁴ /μL	ALP	336 U/L	<i>Aspergillus</i> Ag	negative
Hb	10 g/dL	Na	136 mmol/L	CMV Ag	negative
Ht	44.2 %	K	4.3 mmol/L	T-SPOT	negative
Plt	46 × 10 ⁴ /μL	Cl	100 mmol/L		
Ret%	3.04 %	Ca	7.8 mg/dL	PT-INR	1.21
		CK	101 U/L	APTT	33.3 sec
		Glu	116 mg/dL	D-dimer	2.3 μg/mL
		HbA1c	5.7 %	FDP	4.3 μg/mL
		CRP	10.2 mg/dL	ATⅢ	68 %

HTLV : human T-lymphotropic virus, HIV : human immunodeficiency virus, HBs : hepatitis B surface, HCV : hepatitis C virus, CMV : cytomegalovirus.

B. 呼吸不全増悪時					
WBC	13,100/μL	Alb	1.3 g/dL	CEA	1.2 ng/mL
Neu	87 %	T-bil	0.5 mg/dL	CYFRA	12 ng/mL
Eo	0 %	AST	90 U/L	ProGRP	69.3 pg/mL
Mono	0 %	ALT	36 U/L	IL-2R	6,653 U/mL
Baso	0 %	LDH	726 U/L	HCG	<0.1 ng/mL
Lympho	9 %	Na	138 mmol/L	AFP	2.3 ng/mL
RBC	327 × 10 ⁴ /μL	K	3.9 mmol/L	KL-6	406 U/mL
Hb	9.5 g/dL	Cl	103 mmol/L	IgG	235 mg/dL
Ht	28.1 %	Ca	7.4 mg/dL	IgA	30 mg/dL
Plt	36 × 10 ⁴ /μL	CRP	10.59 mg/dL	IgM	10 mg/dL
Ret%	4.03 %			CD4	201 /μL
		PT-INR	1.16	CD8	570 /μL
		APTT	37.4 sec	CD19	0 /μL
		FDP	7.7 μg/mL	CD4/CD8	0.35
				β-D-glucan	433.2 pg/mL

現在は低γグロブリン血症に限らず、胸腺腫に易感染性状態を合併した場合に広義の Good 症候群と呼ばれている⁵⁾。胸腺腫における Good 症候群の合併率は、わが国では 0.2~0.3% との報告⁶⁾の一方で、欧米では 6~11%³⁾ との報告もあり、国内外の報告における頻度に大きな差がある。理由としては、人種差による可能性とともに、わが国での Good 症候群の認識が乏しく、胸腺腫症例における免疫学的評価が相対的に不足し、診断頻度が低下している可能性がある。

Good 症候群の診断時期については、37.9% が本症例のように胸腺腫の診断とほぼ同時期に、42.4% が胸腺腫診断後 3 ヶ月~18 年後に診断されたとの報告がある⁷⁾。また、胸腺腫の切除 20 年後に Good 症候群として再発した報告もある⁸⁾。以上より胸腺腫症例の経過観察中には、常に低γグロブリン血症を含む易感染性状態の合併に留意する必要がある。

本症例の胸腺腫の組織型は type A であった。Good 症候群 24 例の検討の報告では、type A は 8.3% (2/24 例) であり、type AB が 41.7% (10/24 例) と最も高頻度であった⁷⁾。しかし、あらゆる組織型において Good 症候群の報告があり、組織型にかかわらず発症しうることを念頭に置く必要がある。

本症例では感染症の治癒後、感染症予防として ST 合剤の投与を継続し、低γグロブリン血症に対するIVIg療法を定期的に行い、経過観察中である。Good 症候群の予後に関しては、5 年生存率 70%、10 年生存率 33% とされ⁴⁾、主な死因は感染症、自己免疫疾患、悪性腫瘍との報告がある⁵⁾。また 152 例の検討では 44.5% (57/128 例) が死亡し、死因の 59.6% (34/57 例) が感染症であったとの報告もある⁷⁾。以上より、Good 症候群は予後不良であり、その改善には感染症対策が重要である。Good 症候群に合併する感染症として、再発性の呼吸器感染症の割合

が最も高く、起炎菌は*Haemophilus influenzae* (24.5%), *Pseudomonas* spp. (22.6%), *K. pneumoniae* (13.2%) の順に多かったとの報告があり⁷⁾, 本症例でも *E. cloacae*, *K. pneumoniae* による細菌性肺炎の合併を認めた。また細胞性免疫能低下によるウイルスおよび真菌などによる日和見感染症の合併の報告もされている。本症例に合併した皮膚軟部組織感染症, 口腔内カンジダ症, PCP については, 152 例中それぞれ 2, 10, 9 例と比較的稀ながら報告があり⁷⁾, 他にもサイトメガロウイルス (cytomegalovirus : CMV) 感染 (25/152 例), カンジダ感染 (29/152 例) との報告がある⁷⁾。以上より Good 症候群においては多様な日和見感染症を合併しうることに留意する必要がある。

治療に関しては各疾患に対しての確立した治療を行うのが原則であるが, 感染症発症予防のため ST 合剤の投与およびIVIg 療法が有効な可能性がある。ST 合剤については, CD4 陽性細胞数が 200/ μ L 未満の場合には, AIDS に準じた投与が推奨されている⁹⁾。またIVIg 療法の有用性に関しては, 30 人のうち 23 人の細菌性呼吸器感染症の発症率を下げたとの報告¹⁰⁾ や, 免疫グロブリン補充が感染症の再発率を 38% 減少させたとの報告⁷⁾ がある。さらに, 少量マクロライド療法の投与が有効との報告もあり⁸⁾, 検討の余地がある。

胸腺腫 (正岡分類 I 期) に対しては, 胸腺摘出が第一選択とされており¹¹⁾, 本症例においても外科的切除を検討している。しかし, Good 症候群における外科的切除による低 γ グロブリン血症の改善率は 6.5% と低く, 術後も免疫グロブリン補充が必要な場合が多いとの報告⁶⁾ や, 赤芽球癆や重症筋無力症は改善することが多い一方で, 免疫不全は改善が困難であることが多いとの報告³⁾ があり, 胸腺摘出術後にも免疫不全が持続する頻度が高いことに留意する必要がある。

以上のことから, 胸腺腫症例においては, 診断時および診断後の感染症合併に留意し, リンパ球サブセット解析や免疫グロブリン濃度の測定による免疫不全の早期発見および早期治療介入が重要である。さらに Good 症候群の診断後には, 予後改善のために感染症の予防および管理に留意する必要がある。

謝辞：病理所見をご教示いただいた千葉大学医学部附属病院病理診断科・病理部 池田純一郎先生, 英文抄録の作成にご協力いただいた University of Illinois at Chicago Steven M. Dudek 先生に深謝いたします。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Good RA. Agammaglobulinemia: a provocative experiment of nature. Bull Univ Minn Hosp Minn Med Found 1954; 26: 1-19.
- 2) Rosenow EC 3rd, et al. Disorders of the thymus: a review. Arch Intern Med 1984; 144: 763-70.
- 3) Souadjian JV, et al. The spectrum of diseases associated with thymoma. Coincidence or syndrome? Arch Intern Med 1974; 134: 374-9.
- 4) Hermaszewski RA, et al. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. Q J Med 1993; 86: 31-42.
- 5) Kelleher P, et al. What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. J Clin Pathol 2003; 56: 12-6.
- 6) 正岡 昭, 他. 胸腺腫と自己免疫疾患 一特に重症筋無力症と赤芽球癆一. 外科診療 1991 ; 33 : 1584-91.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Yong DS, et al. Good's syndrome in a patient with cytomegalovirus retinitis. Hong Kong Med J 2008; 14: 142-4.
- 10) Tarr PE, et al. Infections in patients with immunodeficiency with thymoma (Good syndrome). Report of 5 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2001; 80: 123-33.
- 11) 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン 2018 年版. 2018 ; 317-74.

Abstract**A case of Good syndrome presenting with an axillary ulcer and complicated by multiple infectious diseases**

Toru Kinouchi^a, Takeshi Kawasaki^a, Yasutaka Hirasawa^{a,b},
Shunichiro Iwasawa^a, Jiro Terada^a and Koichiro Tatsumi^a

^aDepartment of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University

^bDepartment of Emergency and Critical Care Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University

A 58-year-old male presented to our emergency department because of an axillary ulcer on the right side, and he was hospitalized for the treatment of the skin and soft tissue infection. Additional workup identified a complicated anterior mediastinal tumor and oral candidiasis. The patient subsequently developed both *Pneumocystis* pneumonia and bacterial pneumonia. Biopsy of the mediastinal mass revealed type A thymoma, and blood testing showed hypogammaglobinemia, resulting in the diagnosis of Good syndrome. Treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole, corticosteroids and immunoglobulin replacement therapy relieved the condition, leading to his discharge. Good syndrome is a cause of adult-onset immunodeficiency that should be considered for early intervention when an anterior mediastinal tumor is accompanied by multiple infections.