

## ●症 例

## 浸潤型胸腺腫に合併した graft-versus-host disease 様皮疹に化学療法が奏効した1例

福代 有希<sup>a</sup> 高山 裕介<sup>a</sup> 三島 祥平<sup>a</sup>  
 益田 健<sup>a</sup> 庄田 浩康<sup>a</sup> 岩本 康男<sup>b</sup>

要旨：症例は74歳，女性．胸腺腫の術後に再発し胸腺腫の病勢進行とともに原因不明の皮疹が増悪した．皮膚生検を行いGVHD類似反応が得られ，thymoma-associated multiorgan autoimmunity (TAMA) と診断した．TAMAは胸腺腫の腫瘍随伴症候群として近年報告が散見されるようになった稀な疾患である．本疾患は予後不良とされるが確立した治療法がない．今回我々はTAMAと診断し，胸腺腫に対する根本的治療として化学療法を施行し，皮膚症状が軽快した1例を経験したので報告する．

キーワード：Thymoma-associated multiorgan autoimmunity (TAMA)，胸腺腫，腫瘍随伴症候群，移植片対宿主病，乾癬様皮疹

Thymoma, Paraneoplastic syndrome, Graft-versus-host disease (GVHD), Psoriasiform rash

## 緒 言

Thymoma-associated multiorgan autoimmunity (TAMA) は胸腺腫の腫瘍随伴症候群として近年報告が散見されるようになった稀な疾患である．TAMAの明確な機序は解明されていないが，免疫介在性に多臓器に組織障害を引き起こし，病理組織学的に graft-versus-host disease (GVHD) に類似した病態を呈する<sup>1)</sup>．本疾患はステロイドや免疫抑制剤による治療に伴い，重篤な感染症を併発し死亡する症例が多く予後不良である<sup>2)</sup> が，明確な治療法が確立していない現状がある．TAMAの認知度は臨床医のなかで依然として低く，診断および治療に難渋する場合が多い．今回我々はTAMAと診断し，胸腺腫に対する根本的治療として化学療法を施行し皮膚症状が軽快した1例を経験したので，若干の文献学的考察を踏まえ報告する．

## 症 例

患者：74歳，女性．

主訴：皮疹．

既往歴：乳癌手術（50歳），糖尿病（60歳）．

内服薬：プレドニゾロン（prednisolone），タクロリムス（tacrolimus），エソメプラゾール（esomeprazole），メトホルミン（metformin），エピナスチン（epinastine）．  
 喫煙歴：30本/日×30年間．

現病歴：15年前に浸潤型胸腺腫（正岡分類IVb期，WHO分類Type B1），重症筋無力症合併と診断し，拡大胸腺摘出術と術後放射線治療（40Gy）を施行した．術後のCTで前縦隔の手術部位に軟部陰影を認めたが，その後のCTで増大は認めず術後線維化による瘢痕と判断した．重症筋無力症に対しプレドニゾロン10mg/日の隔日内服とタクロリムス3mg/日の内服を継続していた．3年前に右胸膜に播種を疑う腫瘍性病変と胸水貯留を認めたため，再発と判断しカルボプラチン（carboplatin：CBDCA）+ナブパクリタキセル（nab-paclitaxel：nab-PTX）を4コース施行したところ，完全奏効となり経過をみていた．2年前から体幹部に乾癬様皮疹が出現し，まずは薬疹を疑い薬剤リンパ球刺激試験を施行したが原因を特定できなかった．疑わしい薬剤を中止しステロイド外用を行ったが改善はみられなかった．1年半前より術後線維化と判断していた前縦隔の軟部陰影と肺内結節の増大を認め胸腺腫の再発が疑われたが，症状がないため経過をみていた．その後，縦隔病変と肺内結節は緩徐に増大し，皮疹はプレドニゾロンを15mg/日に増量したが全身に拡大し頭部全体の脱毛も認めた．胸腺腫の病勢進行とともに皮疹が増悪していることから，胸腺腫に伴う皮疹を疑い，精査加療目的で入院した．

入院時身体所見：身長154cm．体重56.6kg．BMI 23.9kg/m<sup>2</sup>．血圧136/76mmHg．脈拍92回/分．呼吸数18回/分．

連絡先：福代 有希

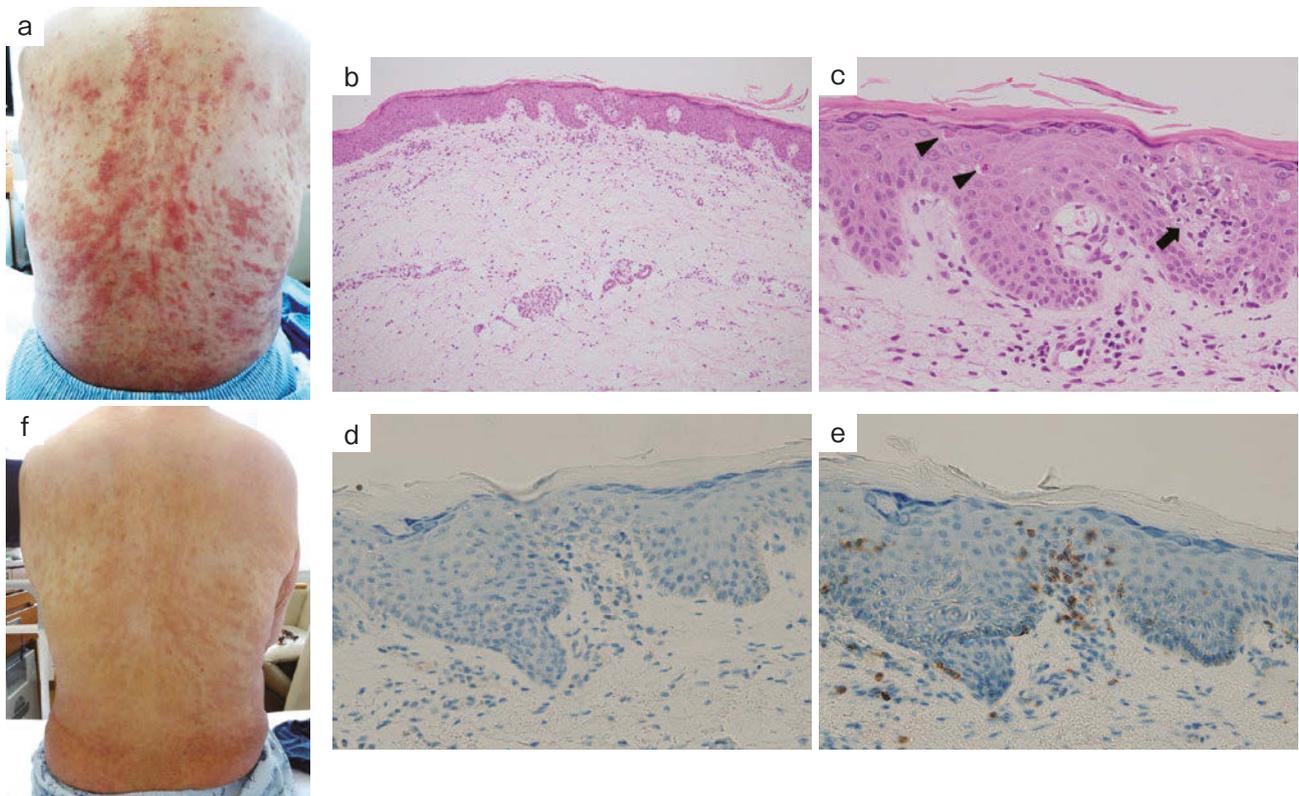
〒730-8518 広島県広島市中区基町7-33

<sup>a</sup> 広島市立広島市民病院呼吸器内科

<sup>b</sup> 同 腫瘍内科

(E-mail: fukushiro-yuki@city-hosp.naka.hiroshima.jp)

(Received 3 Mar 2020/Accepted 13 May 2020)



**Fig. 1** Skin findings and histopathological findings. (a) Skin findings: on admission. (b) Hematoxylin-eosin (HE) staining (low-power field). (c) HE staining (high-power field): the histopathological examination revealed inflammatory cell infiltrates consisting primarily of lymphocytes (arrow) and some necrotic keratinocytes (triangle arrows) in the epidermal layer. (d) Immunohistochemical staining with anti-CD4 antibodies (high-power field). (e) Immunohistochemical staining with anti-CD8 antibodies (high-power field): immunostaining showed that CD8-positive T cells had predominantly infiltrated the epidermis. (f) Skin finding: 1 month after starting treatment.

体温36.9℃。SpO<sub>2</sub> 97% (室内気)。眼瞼下垂あり，頸部リンパ節触知せず。明らかなラ音聴取せず。腹部特記事項なし。四肢筋力低下あり。

皮膚所見：頭髪・睫毛・眉毛の脱毛あり。体幹・四肢に鱗屑を伴う小紅斑が散在し，一部融合傾向を認めた (Fig. 1a)。Eastern Cooperative Oncology Group performance status 2。

血液検査所見：貧血あり。低γグロブリン血症あり。抗アセチルコリンレセプター抗体の軽度上昇あり。

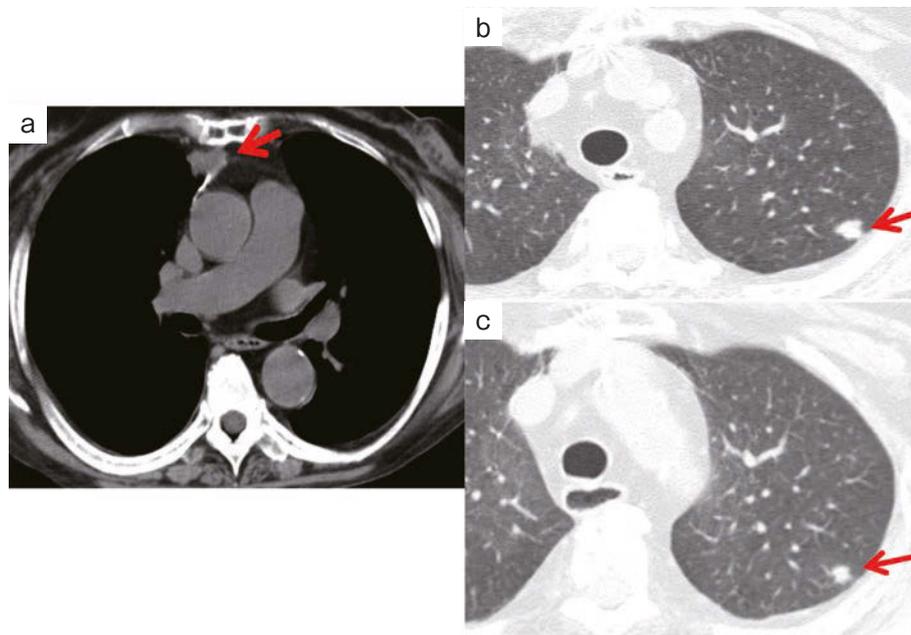
薬剤リンパ球刺激試験：検査時内服中の下記の薬剤で実施。タクロリムス [stimulation index (SI) 0.82]，メトホルミン (SI 0.74)，ラベプラゾール (rabeprazole, SI 0.85)。

胸部単純CT所見 (Fig. 2a, b)：胸骨後部の前縦隔の軟部陰影 (縦隔病変) と左肺上葉結節 (肺内結節) の増大を認めた。

病理組織所見：右大腿部の鱗屑を伴う紅斑より皮膚生検を施行した。角層は緻密で鱗屑に相当すると思われる錯角化の所見をわずかに認めた。表皮の過角化は認めな

かったが，表皮内にリンパ球主体の炎症細胞浸潤や細胞間浮腫がみられ，散在性に少数の個細胞壊死の所見を認めた。真皮浅層は血管周囲優位に軽度のリンパ球浸潤がみられた (Fig. 1b, c)。免疫染色では，表皮に浸潤する細胞はCD8陽性T細胞が優位であった (Fig. 1d, e)。

診断および入院後経過：皮膚生検の病理組織像で表皮・真皮接合部はおおむね保たれていたものの，CD8陽性T細胞の表皮内浸潤と表皮細胞の個細胞壊死の所見を認め，GVHDに類似した反応が起こっている可能性が示唆された。組織像より乾癬は否定され，薬疹も臨床経過より否定的と判断した。胸腺腫の病勢進行とともに皮疹が増悪していること，造血幹細胞移植歴がないこと，ウイルス感染の可能性が血液検査で除外できていたことよりTAMAと診断した。胸腺腫の病勢を制御することでTAMAによる皮膚症状が改善することを期待し，CBDCA+nab-PTXによる化学療法を開始した。治療開始後19日目にCTを施行したところ，縦隔病変は不変であったが肺内結節の縮小を認めた (Fig. 2c)。その後，3週目頃より全身の皮疹は軽減し，1ヶ月後には著明な改善を認め



**Fig. 2** Unenhanced chest CT examination findings. (a) A soft tissue density mass in the anterior mediastinum (arrow): on admission. (b) A pulmonary nodule located in the left upper lobe (arrow): on admission. (c) The pulmonary nodule (arrow): 19 days after starting treatment.

**Table 1** Review of cases of TAMA searched in Japan and overseas

Number of cases		34
Sex	male/female	13/21
Age		20-78 (average: 51.6)
Target organ	skin/liver/intestine	29/12/16
Number of target organs	1 organ/2 organs/3 organs	19/7/8
Period from thymoma diagnosis to TAMA onset		
	concurrent with diagnosis	8
	1-17 years (average: 7.3 years)	24
	details unknown	2

TAMA: thymoma-associated multiorgan autoimmunity.

た (Fig. 1f). 現在までに化学療法を2コース施行しており, 胸腺腫と皮膚症状は増悪することなく経過している.

## 考 察

TAMAは, 1995年のKornackiらによる胸腺腫にGVHD様の腸炎を合併する報告<sup>3)</sup>に端を発している. その後, 2007年Wadheraらにより, 造血幹細胞移植歴のない胸腺腫患者において肝臓, 消化管, 皮膚に病理組織学的にGVHDに類似する組織障害を引き起こす疾患として定義された<sup>4)</sup>.

TAMAの機序は明確に解明されてはいないが, 中枢性および末梢性の免疫寛容の破綻が考えられている. Autoimmune regulatorは胸腺髄質上皮細胞に発現する転写因子であり, 胸腺での組織特異的自己抗原の発現を促し, 自己反応性T細胞を排除する役割を担う<sup>5)</sup>. また, 胸腺

で誘導される制御性T細胞がGVHDの発症の回避に重要とされる<sup>6)</sup>. TAMAを発症した患者の胸腺腫内では, autoimmune regulatorの発現の完全消失とforkhead box P3の発現低下が報告されており<sup>7)</sup>, 本疾患の病態に関与しているとされる. 実際に, 患者の皮膚組織では制御性T細胞の減少とCD8陽性T細胞浸潤を主体とした反応を認めている<sup>2)8)</sup>.

検索しえた国内外のTAMAの報告例は自験例を含め34例であった (Table 1). 平均年齢は51.6歳, 性別はやや女性に多かった. 胸腺腫の診断からTAMA発症までの期間は, 診断と同時期が8例, それ以外は詳細不明の2例を除き, 1~17年 (平均: 7.3年)であった. TAMAの標的臓器別では皮膚が29例 (85%)と最も多かった.

治療については胸腺腫の診断と同時にTAMAを発症した症例では, 外科的切除を含む集学的治療により, 胸

腺腫とともにTAMAも軽快している症例が多い。一方、本症例と同様に胸腺腫に対し集学的治療を行った後、数年を経てTAMAを発症した症例は治療に難渋することが多い。過去の報告では、そのような症例に対しステロイド全身投与や免疫抑制剤を主体とした治療を行った症例の生存率は6% (1/17例)であった。一方で、胸腺腫に対する根本的治療として化学療法と放射線療法（いずれか、または併用）を施行した症例での生存率は50% (4/8例)であった。死亡例において死因の67%は感染症に起因したものであり、ステロイドや免疫抑制剤の使用に伴い感染症を併発し致命的な転帰をたどった報告が多くみられた。また、高用量のステロイド全身投与の効果は一時的で、ステロイドの減量や病勢進行によりTAMAの症状が再燃していた。一方で、胸腺腫を標的とし根本的治療を施行した場合の生存率は比較的高く、さらにTAMAの症状改善が得られていた。胸腺腫に対する根本的治療は腫瘍量を減らしTAMAの病勢を制御できるのかもしれない。

Naganoらの報告<sup>9)</sup>ではTAMAによる皮疹に対し化学療法を2コース施行後、腫瘍量が減り皮疹は著明に改善していた。本症例でも患者のperformance statusを考慮し、以前の再発時に奏効したCBDCA+nab-PTXによる治療を選択した。現在までに化学療法を2コース施行しており、再発病変は縮小し皮疹も軽減した状態を維持している。

本症例のように胸腺腫に原因不明の皮疹が出現した際は、TAMAの可能性を念頭に置く必要がある。胸腺腫に対し、腫瘍の外科的切除や化学療法・放射線療法といった根本的治療を行うことでTAMAの症状改善が得られる可能性がある。今後、臨床医のなかでTAMAの認知度が一層高まり、症例の蓄積を通して有用な治療法が確立されることを期待したい。

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) 上村幸二期, 他. Thymoma-associated multiorgan autoimmunity の1例. 日内会誌 2018; 107: 550-5.
- 2) 張田修平, 他. Thymoma-associated multiorgan autoimmunity (TAMA) の皮膚病変としての graft-versus-host disease (GVHD) -like erythroderma. 臨皮 2019; 73: 10-6.
- 3) Kornacki S, et al. Graft-versus-host-like colitis associated with malignant thymoma. Am J Surg Pathol 1995; 19: 224-8.
- 4) Wadhera A, et al. Thymoma-associated multiorgan autoimmunity: a graft-versus-host-like disease. J Am Acad Dermatol 2007; 57: 683-9.
- 5) Peterson P, et al. Transcriptional regulation by AIRE: molecular mechanisms of central tolerance. Nat Rev Immunol 2008; 8: 948-57.
- 6) Socié G, et al. Acute graft-versus-host disease: from the bench to the bedside. Blood 2009; 114: 4327-36.
- 7) Offerhaus GJ, et al. Graft-versus-host-like disease complicating thymoma: lack of AIRE expression as a cause of non-hereditary autoimmunity? Immunol Lett 2007; 114: 31-7.
- 8) Hanafusa T, et al. Diminished regulatory T cells in cutaneous lesions of thymoma-associated multi-organ autoimmunity: a newly described paraneoplastic autoimmune disorder with fatal clinical course. Clin Exp Immunol 2011; 166: 164-70.
- 9) Nagano T, et al. Chemotherapy improves thymoma-associated graft-versus-host-disease-like erythroderma. BMJ Case Rep 2011; 2011: bcr0320113936.

**Abstract**

**Chemotherapy improves skin lesions caused by thymoma-associated multiorgan autoimmunity**

Yuki Fukushima<sup>a</sup>, Yusuke Takayama<sup>a</sup>, Shohei Mishima<sup>a</sup>,  
Ken Masuda<sup>a</sup>, Hiroyasu Shoda<sup>a</sup> and Yasuo Iwamoto<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital

<sup>b</sup>Department of Oncology, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital

A 74-year-old female was admitted to our hospital with rash that worsened as the thymoma progressed. A skin biopsy was performed, and histopathological examination revealed a graft-versus-host disease (GVHD)-like reaction. She was diagnosed with thymoma-associated multiorgan autoimmunity (TAMA). TAMA is a rare disease that has been recently reported in the literature and is a paraneoplastic syndrome associated with thymoma. This disease has a poor prognosis, and there is no established treatment at present. We describe a case of TAMA with skin lesions that was successfully treated with chemotherapy.