

医師キンバリーG. ブルメンタール（医学）：転移性胸腺腫の29歳の男性が1ヶ月間続く難治性の下痢でこの病院の腫瘍クリニック外来に受診した。

左肩の激痛のためとった胸部レントゲンで、5年前に別の病院で胸腺腫の診断を受けていた。

医師フロリアンJ. Fintelmann：胸部レントゲンで、大きな縦隔腫瘤と左胸水がみられた。CTでは前縦隔に10×10×5cmの軟部陰影を呈し、他に左胸膜の軟部組織性結節、胸水、無気肺が見られた。PETでは縦隔腫瘤と左胸膜結節で異常集積が見られ、頭部MRIは正常でした。

医師ローレンスR. Zukerberg：左肺と胸膜にたしいて気管支鏡検査が行われた。胸膜生検で、類上皮腫瘍細胞やヒアリン化した線維で囲まれた多数のリンパ球がみられました。これらより診断は一部にB3型がみられる、B2型胸腺腫であった。フローサイトメトリーでは胸腺細胞と一致した未成熟なT細胞の所見がみられた。

医師ブルーメンソール：ヒト絨毛性ゴナドトロピンおよびα-フェトプロテインのレベルは正常だった。ドキソルビシン、シスプラチン、ビンクリスチン、およびシクロホスファミドの化学療法を3サイクルした後、胸腺摘出を行った。

医師Zukerberg：摘出された標本は6.5×5.0×3.5cmの大きさで、黄色、壊死性だった。

腫瘍は顕微鏡検査で見られず、明らかな疾患は、胸膜中に存在しなかった。

医師ブルーメンソールは：初めの受診から13ヶ月後の胸のCTで、左胸膜に新たな結節性肥厚を認め、転移性疾患であった。この受診の約2.5年前に、時折みられていた乾性咳嗽が、数分間持続するようになり、左胸壁の痛みやそれによる嘔吐がみられるようになった。安静時の呼吸困難はなかった。

医師Zukerberg：左胸膜生検の病理で、転移性胸腺腫の存在が確認された。多重化ポリメラーゼ連鎖反応で、14の癌関連遺伝子のいずれにおいても変異がないことがわかった。

医師ブルーメンソール：ドキソルビシン、シスプラチン、ビンクリスチン、およびシクロホスファミドの追加の化学療法が、スニチニブに続いて投与された。治療コース中に、発熱と咳が何度かおこり（少なくとも3回は細菌性肺炎疑いであった）、口腔カンジダ症にもなった。

この受診の半年前に、治験による治療 - ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (PI3K) アイソフォームβの選択的阻害剤 - が開始された。この治療の第二、第四サイクルの終わりでの評価では、stableな状態だった。この受診の4週間前（治療の5サイクル目の終わり）に、下痢を発症し、1日10-12回下痢があり、1回で250mlもの排泄がみられた。時折嘔気や嘔吐があり、塩酸ロペラミド、ジフェノキシレート、アトロピンは効果なかった。腹痛、血便、下血は全くなかった。

医師Fintelmann：受診13日前、腹部と骨盤のCTで直腸とS状結腸に炎症性による軽度の壁肥厚がみられた。腹腔リンパ節は以前より腫大していた。同じ日に行われた胸部のCTでは胸膜や肺結節病変の大きさは変わっていなかった。

医師ブルーメンソール：血中尿酸値が11.4mg/dl(基準値3.6~8.5)と上昇していた。治験薬は5サイクル目で終わった。下痢は改善しなかった。6日後(受診1週間前)、便検査でCD抗原陰性で、腸内細菌の増殖はなかった。

1週間後、患者は持続性する下痢でこの病院の腫瘍学クリニック外来を受診した。嘔吐、発熱、悪寒はなく、軽度の嘔気がみられ、食欲不振、疲労感、持続的な胸壁の痛み、夜間頭痛、呼吸困難などが段階的にみられ、唇や口や手の皮膚の乾燥がみられた。先月とくらべて-9kgの体重減少があった。

内服薬：アロプリノール、脱臭アヘンチンキ(0.6ミリリットルを1日4回)、ヒドロモルフォン、グアイフェネシン、ジフェノキ-アトロピン、塩化カリウム

バンコマイシンとオメプラゾールにアレルギーがあり、小売店で働いていた。喫煙、飲酒はせず、違法薬物の使用もなし。彼の父方の祖父は前立腺癌既往であった。

バイタル、SpO2：正常

腹部：軟、深い触診で右上腹部に軽度の痛み(+) 反跳痛(-) 筋性防御(+)

他の検査異常(-)：Hb, Plt, AnionGap, GLU, TP, Alb, G1b, Mg, BUN, P, T-Bil, ALP, LDH

#### 鑑別診断

医師パノス M. Fidiyas：ほとんどの人は今回のケースの診断がわかっています。重症の下痢は、一般的な患者よりも癌患者で一般的である。

#### がん患者における下痢

全身療法が、この患者の下痢の原因として考えられる。癌治療を受けている患者の80%において下痢が起こる。フルオロウラシルやイリノテカンなどのフルオロピリミジンは、よく下痢になる。この患者は、これらの薬剤投与を受けてはいなかった。標的化剤もまた、下痢を引き起こす。上皮成長因子受容体(EGFR)の経口チロシンキナーゼ阻害剤-例えば、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、およびアファチニブなどは、これらを受ける約半数の患者で下痢を引き起こす。しかしながら、今回のような重度の下痢は、極めてまれである。マルチキナーゼ阻害剤-スニチニブ、ソラフェニブ、イマチニブなどは、患者の約半分に下痢を引き起こす。詳しいメカニズムは不明だが、腸壁の運動に関わるカハール介在細胞は、これらの阻害剤の標的となるc-キットを発現している。この患者はスニチニブを受けていたが、下痢がひどくなったときは、使用していなかった。この患者のように、PI3K阻害剤を長期使用した研究は行われていません。一般的に、下痢は治療の中止で収まるが、今回の場合はそうではなかった。

免疫調節剤は、免疫が関連した腸炎として、下痢を引き起こしているかもしれない。イピリムマブなどの細胞傷害性Tリンパ球抗原4(CTLA-4)に対する抗体は、深刻な腸引き起こす可能性がある。生検で好中球、リンパ球の浸潤があることがわかった。CTLA-4阻害剤と比較して、PD-1タンパク質またはそのリガンドや、PDL1阻害剤-ニボルマブ、pembrolizumab、MPDL3280A-は下痢を引き起こす可能性は低い。この患者は胸腺腫、自己免疫症状に関連した腫瘍を持っているので、これらの下痢は規制されていない免疫システムの胃腸症状として起こったのだろう。

もともとある悪性腫瘍が、ホルモンの分泌を介して下痢の増悪に関与している可能性がある。例えば、膵臓の内分泌腫瘍は血管作動性の消化管ペプチドを分泌し、cAMPの産生を促進する。同様にカルチノイド腫瘍は、セロトニンを分泌し、著明な下痢やカルチノイド症候群（下痢、紅潮、気管支の攣縮）をおこすことがある。甲状腺髄様癌は、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子の活性化因子であるカルシトニンを多量に分泌して、下痢を起こす。しかし、下痢を起こすホルモン物質を分泌するような胸腺腫の報告はこれまでにない。

最後に、がん患者では感染について常に考慮する必要がある。入院患者のおよそ20%は激しい下痢をおこすクロストリジウム・ディフィシルに感染している。がん患者であること、化学療法中であることは、クロストリジウム・ディフィシル感染症を起こす予測因子となるが、本症例では、クロストリジウムは陰性であった。胸腺腫患者の一部には免疫不全を合併するものがあり、*Isospora belli* や *Giardia lamblia* 感染による下痢をおこすことがあるが、本症例では、便検査、培養検査で陰性だった。

## 胸腺腫に伴う免疫異常

Aidan A Long 博士

この患者には転移性の胸腺腫と、頑固な下痢があった。CT検査では、腸壁の肥厚がみられ、びまん性の腸炎が示唆された。どんな微生物の感染があったかは定かではない。下痢は患者の受けていた化学療法の副作用であった可能性もある。しかし、化学療法を中止しても患者には改善がみられなかった。胸腺腫にともなう免疫異常と、下痢には、なにか関連があるのだろうか？

胸腺腫にともなう免疫異常には、免疫不全と自己免疫異常がある。免疫不全の所見は、B細胞やT細胞の低下で、自己免疫異常の所見としては、免疫機構を介した血球減少や、赤芽球癆、重症筋無力症、全身硬直症候群、口腔扁平苔癬、尋常性天疱瘡、自己免疫性腸疾患などがある。

## 胸腺腫と免疫不全

この患者には免疫異常を示唆する所見があった。患者は再発性の気管支炎、肺炎を起こしており、少なくとも3回の反復する細菌性肺炎と、カンジダ龟头炎らしき症状に伴う口腔咽頭食道カンジダ症の既往があった。

胸腺腫と免疫不全の関連性は、1954年に初めてロバート博士らによって報告され、現在ではGood's症候群として知られている。胸腺腫患者では、6-11%に低ガンマグロブリン血症があり、低ガンマグロブリン血症患者の3-6%は胸腺腫を合併している。Good's症候群の患者では、末梢血中のB細胞数が低値あるいはゼロで、免疫グロブリン値、CD4陽性細胞数も低く、CD4/CD8比が逆転しており、反復性の副鼻腔肺感染と細胞免疫低下がみられる。反復性の副鼻腔肺感染は、Good's症候群患者の60%にみられ、24%にカンジダ感染症、14%に菌血症、12%に感染性下痢、10%にサイトメガロウイルス感染症がみられる。

本患者の病歴の多くは、Good's症候群に一致している。検査所見としては、血漿中ガンマグロブリン濃度と、末梢血中T細胞分画に注目すべきだろう。

この患者の免疫不全は化学療法によっておこったものなのだろうか？この患者に、化学療法によっておこるであろう骨髄抑制がみられなかったことは特記すべき事項である。

Good's症候群の病理像は明らかになっていないが、胸腺腫患者にみられる免疫機構を介した血球減少とは異なり、骨髄での前駆B細胞の発育停止が起こっているようである。Good's症候群患者におこる血球減少は、グルココルチコイドや免疫抑制療法では改善しない。ある研究によれば、胸腺腫患者から分離したT細胞は、B細胞の免疫グロブリン産生や、前駆B細胞の発育を抑制するようだ。

## 自己免疫疾患と胸腺腫

自己免疫異常もまた胸腺腫と関連があり、Good's症候群の約半数は自己免疫異常の所見（赤芽球癆、重症筋無力症、全身硬直症候群、口腔扁平苔癬、再生不良性貧血）を呈する。非感染性の下痢は患者にとって最も苦痛な症状であり、Good's症候群患者の半数にみられる。下痢の原因となる自己免疫性腸疾患に関していくつかの報告がある。

自己免疫性腸疾患は、繰り返す水溶性下痢と吸収不良を呈する。腸細胞に対する自己抗体や、腸以外の細胞に対する抗体が、免疫抗体法により見いだされている。免疫抑制システムに異常をきたすような疾患の患者と同じく、Good's 症候群患者にも自己免疫性腸炎が起こる。IPEX 症候群は、抑制性 T 細胞が FOXP3 の遺伝子異常によってきちんと分化できないことによって免疫異常を示し、慢性 GVHD に似た症状を起こす。

胸腺腫患者の自己免疫異常の原因は完全に明らかにはなっていないが、胸腺上皮細胞の異常に関連していると思われる。95%の症例では、胸腺上皮細胞が自己免疫制御因子 AIRE を発現できないことによって胸腺腫が発生しており、AIRE は末梢細胞固有の抗原を胸腺で提示するための翻訳因子で、自己抗原に反応する T 細胞にネガティブセレクションを起こして免疫寛容をおこすのに作用している。病的な胸腺で成熟した CD4 細胞は、自己抗原に反応してしまう。

**PANOS M. FIDIAS 博士の診断：**（おそらく自己免疫性の）腸炎

**AIDAN A. LONG 博士の診断：**胸腺腫に関連した、体液性、細胞性の免疫不全（Good's 症候群）と自己免疫性腸炎

## 病理学的検討

### Zukerberg 博士

本症例における診断は、上部内視鏡、下部内視鏡によって行われた。上行結腸、下行結腸、直腸の生検の結果、腸粘膜が反応性に傷害されており、広範な陰窩細胞のアポトーシスと、軽度のリンパ球増加、杯細胞の欠損がみられた。（図 3A）線窩細胞の広範なアポトーシスは、GVHD 患者にみられる所見と一致しており、自己免疫性腸炎の特徴である。杯細胞が欠損していたこともこれを裏付ける所見である。数日後に得られた十二指腸生検組織からは、絨毛の短縮と反応性の上皮傷害、基底細胞のアポトーシス、杯細胞やパネート細胞の欠損をともなう慢性の十二指腸炎があることが分かった。（図 3B）これらの所見は自己免疫性の腸炎として一致する。

抗体を用いた腸細胞の免疫組織染色では、2条件で陽性所見が得られた。胸腺腫再発時に得た直腸組織では、胸腺腫関連自己免疫性腸炎に一致する所見が得られ、これは悪性胸腺腫に伴う GVHD 様の腸炎として知られている。この患者は、胸腺腫再発時に、ステロイドにいくらか反応性のある下痢があった。

この患者の病気は、腸内を循環する自己抗体や、自己免疫異常、免疫不全の既往と関連のある、成人自己免疫性腸炎のサブタイプのようなものである。Akram らによって、自己免疫性腸炎の小腸や結腸における所見が報告されているが、それらは本症例でみられた絨毛の短縮、杯細胞やパネート細胞の欠損、陰窩細胞のアポトーシス、軽度のリンパ球増加という所見とよく似ていた。

末梢血のフローサイトメトリーでは、CD3 陽性 T 細胞、CD4 陽性 T 細胞、CD19 陽性 B 細胞の減少がみられ、CD8 陽性 T 細胞は正常値であった。IgG、IgM 免疫グロブリン濃度は低く、IgA は正常範囲内であった。これらの所見は、Good's 症候群の臨床的特徴に一致する。

これらの症状出現から 5 カ月後、貧血のため患者の骨髄生検が行われた。生検組織は、軽度の低形成があり、骨髄前駆細胞と巨核球の成熟がみられたが、E カドヘリン免疫染色を行っても赤血球前駆細胞はみられず、赤芽球ろうの所見であった。先天性赤芽球ろうは、胸腺腫などの悪性腫瘍があるときに、免疫学的な機序によってしばしば起こる。たいていの場合、胸腺腫切除だけでは、赤芽球癆は改善しない。

本症例でみられた自己免疫性腸炎と赤芽球癆は、胸腺腫に関連した自己免疫性疾患である。機序として、異常な MHC class II 分子を発現した腸細胞によって CD4 陽性 T 細胞が活性化され、B 細胞によって自己抗体が産生されると考えられている。腸細胞や杯細胞に対する自己抗体は、自己免疫性腸炎患者に広く発現しており、いくらかの患者では本症例と同じように胸腺腫を合併している。自己抗体は胸腺腫の再発や治癒にともなって、現れたり消えたりする。

## 管理に関する議論

### 高度な胸腺腫の管理

*医師Fidias:* 高度の再発性の胸腺腫をもつこの患者の治療の選択肢は何でしょうか？ 胸腺腫は、様々な抗癌剤に反応することがあります。残念ながら、この珍しい疾患について第3相試験が行われておらず、治療方針は、複数の小さな第2相試験のデータに基づいています。

東部共同腫瘍学グループのレビューによると、シスプラチンを含む併用療法による初期治療は、シスプラチン単独よりも、より高い応答率とより長期の全体的生存期間と関連しています。いくつかの白金含有レジメンが数年に渡って評価されており、これらは全体の30%から90%までの反応率と15ヶ月から70ヶ月以上の生存率と関連しています；結果に幅があるのは恐らく、レジメンの活動性の違いよりも患者集団の違いを強調しています。この患者は、白金含有レジメンに対する反応性を持っていましたが、その後再発していました。ほとんどの胸腺腫腫瘍が生物学的に進行が緩徐であるので、進行後の全生存期間が胸腺腫を有する患者において非常に長くなる可能性がある(この患者でみられているように)ことに注意することが重要です。

再発性または難治性胸腺腫の標準治療は存在しません。ソマトスタチン受容体は胸腺組織で発現し、純粋な赤芽球ろうと胸腺腫がある患者では、オクトレオチドとプレドニゾンの投与により完全寛解に至っています。オクトレオチドとプレドニゾンの使用に関する二つの研究では、30%と37%の反応率を示しています。以前にしっかりと治療された胸腺腫の患者さんでは、カペシタビンとゲムシタビンの組み合わせで、大きな反応率と11ヶ月の無増悪生存期間を示しています。

胸腺腫は、治療のターゲットの候補となる遺伝子を持っていません。ゲノムハイブリダイゼーション研究は、第1染色体の増加および第6染色体の損失など、いくつかの染色体異常を示しており、type B3の胸腺腫と胸腺がんに分けられました。既知の発癌性の起点はわかっていないが、一般的に、特に非侵略的な胸腺腫の組織型では、EGFRの過剰発現が胸腺腫に比べ胸腺癌に多いですが(>60%に対し<20%)変異はともに非常にまれです。c-kitの過剰発現はほぼ胸腺がんでのみ見られ、c-kitの過剰発現を有する患者の一部は、C-KIT変異(<10%)を有しています。

症例報告は、エルロチニブ、イマチニブ、およびEGFR抗体セツキシマブに対する応答を示しています。しかし、これらの薬剤の使用に関するいくつかの研究は、十分な活性を示していません。最近の研究では、cixutumumab、エベロリムス、およびスニチニブなどの標的薬の様々な反応を示しています。この患者には、ペメトレキセドまたはゲムシタビン単剤の投与は合理的な選択肢となりえます。彼の臨床症状は追加の治療を可能にしているからです。

### 胸腺腫の免疫学的合併症の管理

*医師ロング:* グッド症候群に典型的なこの患者の低ガンマグロブリン血症は、毎月ガンマグロブリンの静脈内投与(通常は体重1キログラム当たり400~600ミリグラムの用量で)または毎週同等量の皮下注入のいずれかで免疫グロブリン補充療法を必要とします。この患者の無秩序な細胞性免疫に対処することはより困難です；それは、抗真菌剤を含め、抗菌剤の初期の特定した介入を必要とします。この患者における胸腺腫の自己免疫合併症は一般的に免疫抑制療法を必要とし、グルココルチコイド、シクロスポリン、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、およびリツキシマブが含まれます。自己

免疫性腸疾患の管理は、一般的に、約 60%の成功率に関連した経口グルココルチコイドの使用を含みます。グルココルチコイドが無効である場合は、代替の免疫抑制剤が多くの場合試行されます。我々の知る限り、大規模の研究で、自己免疫性腸疾患の治療でこれらの薬剤の使用を評価したものはありません。単一の症例報告では、インフリキシマブ、アバタセプト、ある患者では、自家間葉系間質細胞注入の利点が示されました。

純粋な赤芽球ろうは、グッド症候群の最も頻繁な自己免疫合併症の 1 つです。この条件に対する治療を調査する大きな臨床試験は行われていませんが、最も一般的に使用されるレジメンは、30~60%の反応率と関連しているグルココルチコイドまたは 65~87%の反応率に関連しているシクロスポリンを含みます。

*医師ブルーメンソール*:胸腺腫に関連する自己免疫性腸疾患の診断がなされたとすぐに、メチルプレドニゾン静注による治療を開始しました。私たちは低ガンマグロブリン血症に対して免疫グロブリン静注 (IVIG) によりすぐに治療開始し、それは3週間ごとに投与されました; 下痢は、IVIG の最初の投与後に改善しました。IVIG の投与の主な目標は、免疫グロブリンのトラフ値を達成することよりはむしろ感染を予防することでした。

メチルプレドニゾンの量を漸減して、患者は、経口プレドニゾンの処方で、29 病日目に退院しました。トリメトプリム - スルファメトキサゾールでの予防は、入院中に開始し、退院後も続けられました。退院一週間後、患者は痰と悪化する咳を報告し、画像診断、培養は空洞性のノカルジア肺炎を明らかにしました。この状況は、トリメトプリム - スルファメトキサゾールおよびメロペネムで入院治療を必要とし、トリメトプリム - スルファメトキサゾールによる外来治療が続けられました。

患者の下痢は、最初の IVIG 治療で改善しました。数ヶ月後に、下痢が再発し、IVIG の増加用量の投与にもかかわらず持続しましたが、赤芽球ろうのために投与されたプレドニゾンに反応しました。この 5ヶ月後、赤芽球ろうは解決したときに、プレドニゾンを中止し、シクロスポリンを開始しました; 下痢が再発しましたが、それは以前ほど重症ではなかったです。患者はシクロスポリン、毎月の IVIG を投与され、断続的だが比較的軽度の下痢がありました。彼はまた、再発性口腔内および食道カンジダ症や肺炎のエピソードがありましたが働き続けることはできました。残念ながら、自己免疫性腸疾患の診断がなされた約 2 年後、患者には進行性の胸腺腫があります; 胸腺腫は最近に緩和量のパクリタキセルで治療されましたが、神経障害のために中止されました。彼は深刻な食欲不振と体重減少があり、繰り返した生検試料を検査すると、持続性の自己免疫腸疾患の所見を示しました。彼はさらなる化学療法の候補ではなく、対症療法を受けています。

*医師ナンシー・リー・ハリス*(病理学): 私たちの話者のいずれかに対する質問やコメントがありますか?

*医師 Nesli Basgoz*(医学): 医師 Zukerberg、患者は低用量トリメトプリム・スルファメトキサゾールを受けており、ノカルジア感染に対し高用量の治療を必要としていました。高用量トリメトプリム-スルファメトキサゾールを用いた治療の 4ヶ月後に貧血は進行しました。私たちは、貧血は抗生物質治療の結果であったかもしれないと考えていましたが、貧血が進行したときに薬剤を中止し、患者が良くなることはありませんでした。骨髄の所見が原因の手がかりになりますか?

*医師Zukerberg:* トリメトプリム-スルファメキサゾールの中止後に患者に改善がみられなかったことは最も重要な所見です。通常、薬物誘発性の貧血および他の血球減少は、初期にみられる前兆がありますが、この場合には骨髓生検試料では明らかではありませんでした。初期の前兆は、薬剤誘発性の病気では通常は存在するため、これらがなく、病気が免疫学的症状である可能性が高いことを示しています。

*医師ハリス:* 胸腺腫はまた、自己免疫性の無巨核球性血小板減少症(血小板減少症を発症し、巨核球が骨髓に存在しない状態)を引き起こす可能性があります。私はこの状態の一例のみ見たことがありますが、それは明らかに初期の前兆に対する深刻な攻撃を反映しています。グッド症候群に関連する最も一般的な胸腺腫の組織学的タイプがありますか？

*医師ロング:* いいえ。グッド症候群と胸腺癌の150例のみが世界中で報告されていますが、グッド症候群は、胸腺癌と同様に胸腺腫のすべての種類と関連しています。

*医師Zukerberg:* 自己免疫性腸疾患のいくつかの症例報告では、患者の胸腺腫が再発したときに下痢が悪化し、腫瘍が切除されたときに下痢が改善しています。これは持続する自己免疫的機序が胸腺腫の存在に依存していることを示している可能性がありますか？

*医師ロング:* 再発性の胸腺腫の組織は自己免疫性調節遺伝子を発現しておらず、骨髓前駆体からの新たな自己反応性T細胞の発育を可能にしていると考えられます。

#### **解剖学的診断**

胸腺腫(type B2、B3、臨床ステージ4A)とそれに関連する細胞性および体液性免疫不全(グッド症候群)、自己免疫性腸疾患、赤芽球ろう。