

【症例報告】

肺病変を伴った multicentric Castleman's disease の 1 例

北村 英也¹ 高久 洋太郎¹ 米田 紘一郎¹
望月 太一¹ 佐藤 哲夫¹ 河上 牧夫²

¹東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科

²東京慈恵会医科大学病院病理部

(受付 平成 17 年 9 月 30 日)

A CASE OF MULTICENTRIC CASTLEMAN'S DISEASE WITH PULMONARY INVOLVEMENT

Hideya KITAMURA¹, Youtarou TAKAKU¹, Koichirou YONEDA¹,
Taichi MOCHIDUKI¹, Tetsuo SATO¹, and Makio KAWAKAMI²

¹*Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine*

²*Department of Pathology Clinical Service, The Jikei University School of Medicine*

A 55-year-old man was admitted to our hospital because of dyspnea and an abnormal shadow on a chest radiograph. Chest radiography and computed tomography showed small, diffuse nodules, thin-walled cysts, thickening of bronchovascular bundles, interlobular septal thickening, and bronchiectasis. Laboratory studies showed polyclonal hyperimmunoglobulinemia and elevated levels of interleukin-6. We suspected multicentric Castleman's disease and performed video-associated thoracoscopic lung biopsy and cervical lymph node biopsy. The biopsies showed lymphoid follicles with marked perifollicular infiltration of plasma cells, and multicentric Castleman's disease with pulmonary involvement was diagnosed. The patient has been receiving steroid therapy and remains well without disease progression.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2006; 121: 37-41)

Key words: multicentric Castleman's disease, interleukin-6

I. 緒 言

multicentric Castleman's disease (以下, MCD) は Castleman 病の plasma cell type の全身型であり, 全身性リンパ節腫大に加えて, 発熱, 貧血, 肝脾腫, 多クローン性高ガンマグロブリン血症, CRP 高値, 赤沈亢進などの多彩な臨床所見を認め, 腎障害, 神経障害, 間質性肺炎などの臓器障害が加わることもある. 今回我々は, 肺病変を伴った MCD の 1 例を経験したので, 文献的考察を加え報告する.

II. 症 例

患者: 55 歳, 男性
主訴: 労作時息切れ
既往歴: 34 歳 肺炎
家族歴: 特記事項なし
喫煙歴: 25 本/日×25 年間
飲酒: 機会飲酒
職業: 写真家. ペット飼育なし, 加湿器なし, 海外渡航歴なし.

現病歴: 2002 年 11 月頃より咳嗽・発熱出現. 近医受診するも血液検査上は問題なく, 対処療法で経過をみるも, 次第に労作時息切れを伴うように

なった。そのため2002年12月19日に当科受診。胸部X線写真で両側性の瀰漫性陰影を指摘され、胸部CTでも、小葉間隔壁の肥厚だけでなく瀰漫性に異常影が認められた。加えて肺機能検査でも、混合性肺機能障害が認められた。その後外来にて無治療経過観察するも、労作時息切れが強くなったため2003年7月3日精査加療目的のため入院となった。

入院時現症：身長169.2 cm，体重66 kg，体温36.6°C，血圧140/88 mmHg，脈拍72/分，整，呼吸数18/分，意識清明。眼瞼結膜に貧血，眼球結膜に黄疸を認めなかったが，左顎関節近傍に小指頭大で弾性硬の圧痛のない可動性良好のリンパ節を触知した。胸部聴診上は，両側下肺野中心に吸気時に fine crackles を聴取するもそのほか，明らかな腹部所見，皮膚所見，神経学的所見の異常を認めなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球数は正常範囲であるも，貧血，赤沈の亢進，総蛋白質高値， γ グロブリン値の増加，そして血清アルブミンの低下を認めた。また IgG 4,333 mg/dl, IgA 591 mg/dl, IgE 4,523 mg/dl と多クローン性高ガンマグロブリン血症を認めたが，入院前に測定した免疫電気泳動上の M 蛋白および尿中 Bence Jones 蛋白はいずれも陰性であった。また各種膠原病のマーカーは正常値であった。後日測定した血清 IL-6 は，5.2 pg/ml と高値を示した。KL-6, SP-A, SP-D は各々軽度上昇していた。血液ガス検査では，特記すべき所見はなかったが，肺機能検査では，軽度の%VC 低下と中等度の FEV_{1.0} の低下を認め，混合性肺機能障害を呈していた。入院中に測定したガムテスト，シルマー試験ともに陰性であった。

入院時の胸部 X 線写真では，両側肺野に瀰漫性

Table 1. Laboratory data on admission

Hematology		LDH	179 IU/l	C3	97 mg/dl
WBC	$6.2 \times 10^3 / \mu\text{l}$	ALP	255 IU/l	C4	27 mg/dl
Neu	63.7%	γ -GTP	26 IU/l	CH50	48 U/ml
Lym	22.4%	CK	306 IU/l	MPO-ANCA	<10
Eos	7.5%	BUN	10 mg/dl	PR-3-ANCA	<10
Bas	0.5%	Cr	0.7 mg/dl	ACE	6.6 IU/L/37°C
Mono	5.9%	UA	7.7 mg/dl	CEA	0.9 ng/ml
RBC	$432 \times 10^4 / \mu\text{l}$	Na	138 mEq/l	s-IL2R	824 U/ml
Hb	12.9 g/dl	K	4.0 mEq/l	KL-6	509 U/ml
Ht	38.7%	Cl	105 mEq/l	SP-D	196 ng/ml
Plt	$14.1 \times 10^4 / \mu\text{l}$	T-Chol	152 mg/dl	SP-A	45.6 ng/ml
Coagulation		TG	77 mg/dl	Urinalysis	
PT	88%	LDL-C	114 mg/dl	protein	(+1)
APTT	43.9 sec	Serology		sugar	(-)
Fibrinogen	516 mg/dl	CRP	0.61 mg/dl	blood	(+1)
ESR	121 mm/1h	ANA	< $\times 40$	Urinary protein	
	126 mm/2h	RF	5.6 IU/ml		927 mg/dl
Biochemistry		antiDNA-Ab	6.9 IU/ml	24h Ccr	128 ml/min
TP	9.5 g/dl	antids-DNA	5.0 U/ml	Blood gas analysis	
Alb	3.0 g/dl	antiSS-A	7.0 U/ml	PH	7.422
	34.2%	antiSS-B	7.0 U/ml	PaO ₂	66.0 Torr
α 1-G	2.3%	antiJO-1	9.6 U/ml	PaCO ₂	36.3 Torr
α 2-G	7.5%	antiRNP	7.0 U/ml	HCO ₃	23.2 mmol/l
β -G	6.4%	antiSCL-70	7.0 U/ml	Pulmonary function test	
γ -G	49.6%	IgG	4,333 mg/dl	VC	2.82 l
T. Bil	0.5 mg/dl	IgA	591 mg/dl	%VC	77.7%
AST	22 IU/l	IgM	155 mg/dl	FEV _{1.0}	1.5 l
ALT	14 IU/l	IgE	4,523 mg/dl	FEV _{1.0} %	57.3%

に線状・網状陰影を認めた。

胸部 CT (Fig. 1) では、右 S2, S3 背側に不整な斑状影を認めた。両肺野では気管支血管束や小葉間隔壁の肥厚および一部気管支の軽度拡張が認め

られた。所々で小葉中心性の粒状影が認められ、薄壁の小嚢胞も散見された。縦隔・腋窩リンパ節の腫大も見られたが、胸水は認められなかった。

入院後経過：7月4日に右 S2 主体に胸腔鏡下

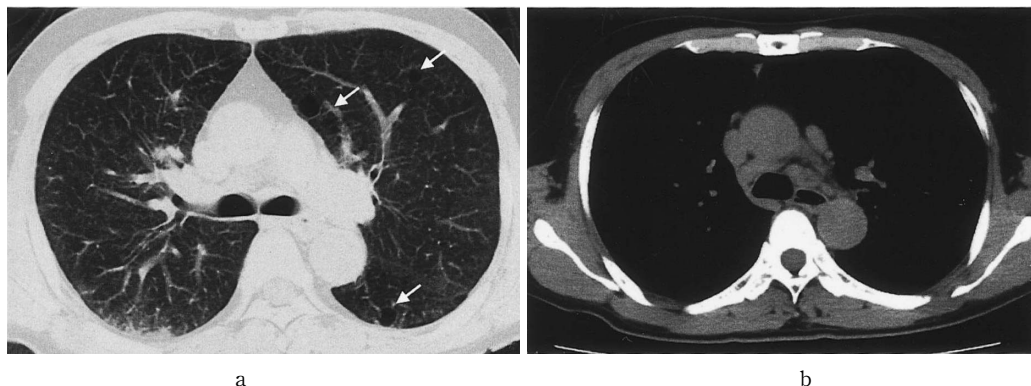


Fig. 1.

- a: Chest CT showing diffuse small nodules, thin-walled cysts (arrow →), thickening of bronchovascular bundles, interlobular septal thickening and bronchiectasis
 b: Chest CT showing swollen mediastinal lymph nodes.

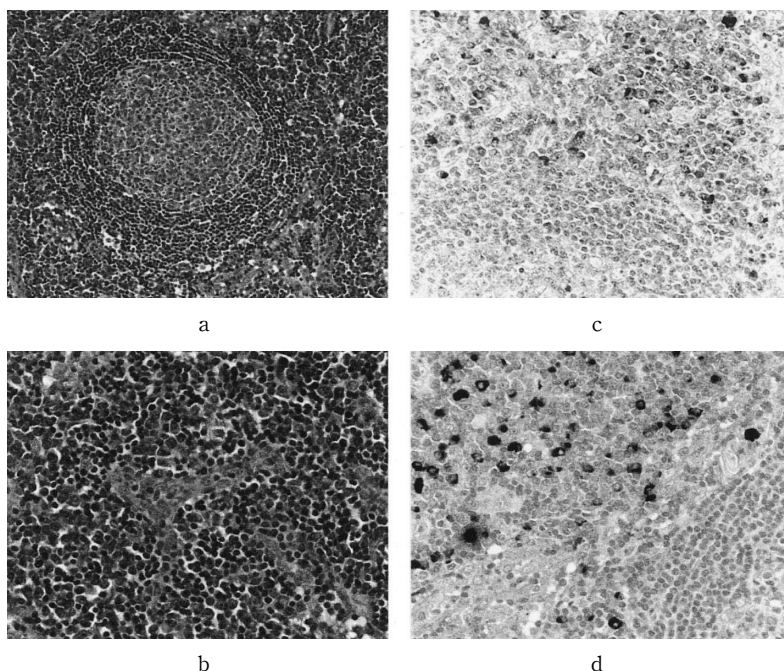


Fig. 2.

- (a) Photomicrograph of a surgical lung biopsy specimen, follicular hyperplasia with germinal center is seen. Hematoxylin eosin staining.
 (b) Photomicrograph of a surgical lung biopsy specimen, high magnification of the same section as in Fig. 2 (a). Plasma cell infiltration can be seen in the perifollicular area. Hematoxylin eosin staining.
 (c) Photomicrograph of a surgical lung biopsy specimen, immunohistochemical staining for κ chain.
 (d) Photomicrograph of a surgical lung biopsy specimen, immunohistochemical staining for λ chain.

肺生検を施行した。細気管支周囲の病理所見(Fig. 2a-d)では、リンパ二次小節の形成と細気管支壁、肺胞壁に拡がる形質細胞の浸潤が認められた。増生した形質細胞の異型性は認めず、特殊免疫染色にてIgG, IgA, IgM, および κ 鎖, λ 鎖のすべてに濃染され、多クローン性が証明された。以上より Castleman 病の Plasma cell type (PC type) に合致する病理組織像であると考えられた。症状は落ち着いており、無治療で経過を見ることとなり退院となった。その後外来にて左頸部リンパ節の生検を行ったところ、肺生検同様に多クローン性の形質細胞の浸潤が認められた。外来にて2003年12月1日よりプレドニン40 mgより投与開始され、以後自覚症状と画像、データの改善をみている。2005年8月1日には12.5 mgまで減量しているが、増悪は認められていない。

III. 考 察

Castleman 病は、1956年にCastlemanらにより localized mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma として最初に報告され¹⁾、その後1971年Keller²⁾によって組織学的に硝子化を伴った血管増生の強い hyaline-vascular type (HV type) と形質細胞増生の強い plasma cell type (PC type) とに分類されるようになった。頻度は、HV type が全体の約90%、PC type が約10%とされているが、両者の混在型も存在する。さらにPC typeで全身性リンパ節腫脹を伴うものが、1978年のGabaら³⁾の報告以来相次いだ。本邦でも森ら⁴⁾が同様の症例を集積し、idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia (IPL) として報告し、また1984年にChenら⁶⁾はMCDといった疾患概念を提唱したが、これらはほぼ同義語と現在考えられている。本症の病因は明らかではないが、免疫異常説、hepatitis B virus, HIV, EB virus, などの感染を契機とするウイルス説、異常サイトカイン説などが考えられている⁵⁾⁷⁾。さらに最近の報告ではKaposi's sarcoma-associated herpes virus/human herpes virus 8の関与も検討されている⁸⁾⁹⁾。なかでも近年IL-6の高値を示す症例が報告されており、MCDへの重要な病態への関与が考えられ¹⁰⁾。IL-6の産生の亢進の結

果、発熱やリンパ節腫大、多クローン性高 γ グロブリン血症、急性期蛋白の増加などの臨床所見を呈すると考えられる¹¹⁾。本症例でも前述した同様の臨床症状を認め、IL-6もまた高値を示している。MCDの画像所見の検討として、Johkohら¹²⁾の検討によるとCTでは境界不明瞭な小葉中心性の淡い結節や小葉間隔壁の肥厚、気管支血管周囲間質の肥厚が高頻度に認められたとしている。また大小の薄壁嚢胞も多く見られ、頻度は低いが胸膜直下の結節、スリガラス影、浸潤影、気管支拡張も認められたと報告している。また胸水貯留例も数は少ないが報告がある¹³⁾。本症例でも同様な所見が認められており、MCDに典型的なCT所見と考えられる。また本症例でも見られた薄壁の小嚢胞の発生機序としては、形質細胞浸潤による肺胞壁破壊、小葉中心部における呼吸細気管支病変の関与、air trappingによる嚢胞拡大の進行などが起因する⁴⁾¹⁴⁾¹⁶⁾と考えられている。

MCDの肺病変の病理像は、MCDのリンパ節病変と同質の病変が肺の間質を中心に形成され、形質細胞優位であるとされている¹⁴⁾¹⁶⁾。本症例における肺病変も形質細胞浸潤を主体としており、リンパ節病変と同様な病変を認めている。

MCDの予後は、必ずしも良好ではなく、予後を規定因子の1つとして肺病変・腎病変が重要であり、死因としては、呼吸不全、腎不全、感染の合併、悪性リンパ腫への進展などが挙げられる¹⁵⁾¹⁷⁾。1985年Weisenburgerら¹⁸⁾は臨床的には、① stable disease, ② relapsing disease, ③ aggressive disease, ④ development of malignant diseaseの4つに分類でき、①以外は平均寿命26カ月で経過中にほとんど死亡していると報告している。

治療法としては、ステロイド療法の効果が報告されているが、十分とはいえない。その他 Mesothorexate, azathioprine, mizoribine, 血漿交換, CHOP療法, Rituximabなどの有効性を記載した報告もある⁵⁾¹⁷⁾¹⁹⁾²⁰⁾。またIL-6の異常生産という病態から、抗IL-6受容体抗体による治療が検討されており、ある程度の効果が示されている²¹⁾が、長期的な使用法や再燃例に対する検討は今後必要と考えられる。本症は、ステロイド単剤治療にて病勢のコントロールはできており、腎機能の

悪化も現在のところ認めていない。今後も嚴重な経過観察を行っていく必要がある。

IV. 結 語

我々は今回肺病変を伴った MCD の 1 例を経験した。幸いにも今のところ病勢はステロイド治療にてコントロールされているが、今後の病状の進展に関しては予見できず、嚴重な経過観察が必要である。今後症状の悪化が認められた際には、免疫抑制剤の併用または抗 IL-6 抗体の治療の導入を検討する必要がある。

文 献

- 1) Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956; 9: 822-30.
- 2) Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline vascular and plasma cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972; 29: 670-83.
- 3) Gaba AR, Stein RS, Sweet DL, Variakojis D. Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978; 69: 86-90.
- 4) 森 茂郎, 毛利 昇, 内田俊和. 著しい多クローン性高免疫グロブリン血症と全身リンパ節の高度の形質細胞増生を呈する症候群. *日網会誌* 1980; 20 (補冊): 85-94.
- 5) 東原正明, 堀江良一, 米山彰子, 森 茂郎. Multicentric Castleman's disease (MCD). *臨血* 1992; 33: 1649-60.
- 6) Chen KTK. Multicentric Castleman's disease and Kaposi's sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 287-93.
- 7) Yamasaki S, Iino T, Nakamura M, Henzan H, Ohshima K, Kikuchi M, et al. Detection of human herpesvirus-8 in peripheral blood mononuclear cells from adult Japanese patients with multicentric Castleman's disease. *Br J Haematol* 2003; 120: 471-7.
- 8) Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, Cacoub P, Cazals-Hatem D, Babinet P, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood* 1995; 86: 1276-80.
- 9) Dupin N, Gorin I, Deleuze J, Agut H, Huraux JM, Escande JP. Herpes-like DNA sequences, AIDS-related tumors, and Castleman's disease. *N Engl J Med* 1995 21; 333: 798-9.
- 10) Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, Kuritani T, Taeho L, Aozasa K, et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 1989; 74: 1360-7.
- 11) 内田 淳, 深堀 隆, 溝渕一哉, 西尾 晃, 中村 充男, 三宅敏彦. 形質細胞性間質性肺炎を合併した multicentric Castleman's disease の 1 例. *呼吸* 1999; 18: 775-81.
- 12) Johkoh T, Muller NL, Ichikado K, Nishimoto N, Yoshizaki K, Honda O, et al. Intrathoracic multicentric Castleman disease: CT findings in 12 patients. *Radiology* 1998; 209: 477-81.
- 13) 田中康博, 富岡洋海, 新里偉咲, 矢部博樹, 大竹洋介, 青木 稔 ほか. 胸水貯留で発見された multicentric Castleman's disease の 1 例. *日胸* 2005; 64: 75-81.
- 14) 南 誠剛, 井上義一, 新井 徹, 馬渡秀徳, 鈴木真優美, 林 清二 ほか. 肺多発性結節影を伴った multicentric Castleman's disease の 1 症例. *呼吸* 2004; 23: 242-7.
- 15) 岡 輝明. 特集「肺のリンパ増殖性疾患」Idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia (IPL) の肺病変. *病理と臨* 1999; 17: 161-8.
- 16) 森瀬晶宏, 下元博史, 本多豊大, 森 良雄. 肺病変を伴った multicentric Castleman's disease の 1 例. *日呼吸会誌* 2003; 41: 59-64.
- 17) 生島壯一郎, 太田啓介, 折津 愈. IPL. *呼吸器科* 2004; 5: 182-9.
- 18) Weisenburger DD, Nathwani BN, Winberg CD, Rappaport H. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: a clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol* 1985; 16: 162-72.
- 19) Marcelin AG, Aaron L, Mateus C, Gyan E, Gorin I, Viard JP, et al. Rituximab therapy for HIV-associated Castleman disease. *Blood* 2003; 102: 2786-8.
- 20) Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA, Niesvizky R, Brooks AD, Burt ME, et al. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 16 cases and a review of the literature. *Cancer* 1999; 85: 706-17.
- 21) Nishimoto N, Sasai M, Shima Y, Nakagawa M, Matsumoto T, Shirai T, et al. Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. *Blood* 2000; 95: 56-61.