

●症 例

胸腔鏡下肺生検で診断した軽症の多中心性キャッスルマン病の1例

佐伯 翔^a 西山 理^a 田中 伴典^b
 佐野安希子^a 岩永 賢司^a 東田 有智^a

要旨：症例は58歳男性。前医で右鼠径リンパ節腫脹に対して生検を施行されたが診断がつかなかった。その際に胸部異常陰影も指摘されたが、自己判断で放置していた。その後、検診で胸部異常陰影、高ガンマグロブリン血症、脾腫を指摘され当科紹介となり診断のため外科的肺生検を施行した。生検の結果小葉間隔壁および周囲の肺泡隔壁に形質細胞の浸潤を認め、HHV-8染色でも陰性であった。前医のリンパ節生検でもリンパ濾胞周囲に形質細胞が認められ、多中心性キャッスルマン病と診断した。呼吸機能障害を認めず軽症の症例と考えられた。

キーワード：多中心性キャッスルマン病、リンパ増殖性疾患、胸腔鏡下肺生検

Multicentric Castleman disease (MCD), Lymphoproliferative disorder,
 Video-assisted thoracoscopic lung biopsy

緒 言

キャッスルマン病は病理医Castlemanによって1950年代に最初に提唱された非クローン性のリンパ増殖性疾患である¹⁾。キャッスルマン病は病変が1つの領域に限局する単中心性キャッスルマン病 (unicentric Castleman disease: UCD) と多中心性キャッスルマン病 (multicentric Castleman disease: MCD) に分類される²⁾。わが国ではヒトヘルペスウイルス8 (human herpesvirus 8: HHV-8) の感染が認められない特発性MCDの報告例が多く、臨床症状としてリンパ節腫脹、肝脾腫、発熱、全身倦怠感といった多彩な症状をきたし、心臓、腎臓、肺などの臓器にも障害をきたす。これらの臓器障害は患者のQOLや予後に大きな影響を及ぼすため、治療を考慮すると確実な診断が重要となる。

今回我々は自覚症状の乏しい軽症の特発性MCDを診断し得たため、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：58歳、男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：Basedow病、腰椎椎間板ヘルニア、下肢静脈瘤。

家族歴：父 膠原病 (詳細不明)。

生活歴：喫煙なし、飲酒なし。

職業歴：自営業 (粉塵曝露なし)。

アレルギー歴：なし。

現病歴：20XX-4年に右鼠径リンパ節腫大にて近医を受診し、リンパ節生検を施行されるも診断に有意な所見を指摘されなかった。また、同時に胸部X線写真、胸部単純CTにて異常陰影を指摘され、血液検査で高ガンマグロブリン血症、C反応性蛋白 (CRP) の上昇があったため精査を勧められたが、自己判断で経過観察していた。その後、20XX年3月に検診にて同様の所見があり、腹部エコーで肝門部リンパ節腫大、脾腫を指摘された。そのため当院血液内科に紹介となり、胸部単純CTで両側びまん性に網状影が認められ、呼吸器・アレルギー内科に紹介、入院となった。

入院時現症：身長175cm、体重69kg、体温36.5℃、脈拍数68回/分、血圧120/82mmHg、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 98% (室内気)、眼球結膜・眼瞼結膜異常なし。心雑音なし、呼吸音清・ラ音なし。腹部平坦・軟、皮疹なし、表在リンパ節触知せず。

入院時検査所見 (表1)：血液検査ではCRPの軽度上昇、赤沈の亢進、総蛋白 (TP) の上昇を認めた。また、IgG、IgG4、可溶性インターロイキン2レセプター (sIL-2R) が高値であり、IL-6も軽度高値を示していた。動脈血液ガス分析 (室内気) ではPaO₂の低下はなく、肺機能検査で

連絡先：西山 理

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東377-2

^a 近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科

^b 同 病理学教室

(E-mail: nishiyama_o@yahoo.co.jp)

(Received 8 Mar 2018/Accepted 31 May 2018)

表1 入院時検査所見

Hematology		Serology		Pulmonary function tests	
WBC	5,820 / μ L	CRP	2,023 mg/dL	VC	4,03 L (93.9%)
Neu	45.40 %	IgG	4,748 mg/dL	FVC	4,05 L (96.9%)
Eos	4.70 %	IgM	328 mg/dL	FEV ₁	2,93 L (83.5%)
Bas	0.30 %	IgA	169 mg/dL	FEV ₁ /FVC	72.30 %
Lym	38.50 %	IgG4	304 mg/dL	% DLco/VA	110.30 %
Mono	5.70 %	sIL-2R	848 U/mL		
RBC	415 \times 10 ⁴ / μ L	ACE	8.8 IU/L	BAL	
Hb	11.7 g/dL	HIV Ag/Ab	(-)	Recovery rate	70.50 %
Ht	36.70 %	KL-6	559 U/mL	Total cell count	2.0 \times 10 ⁵ /mL
Plt	29.7 \times 10 ⁴ / μ L	IL-6	9.0 pg/mL	Macrophages	53.40 %
				Lym	45.00 %
				Eos	1.40 %
				Neu	0.20 %
				CD4/CD8	3.04
Biochemistry		Arterial blood gas (room air)			
TP	8.4 g/dL	pH	7.434		
Alb	3.2 g/dL	PaO ₂	89.6 Torr		
BUN	17.0 mg/dL	PaCO ₂	41.0 Torr		
Cr	0.95 mg/dL	HCO ₃ ⁻	26.8 mmol/L		
ESR	68 mm/h				
T-Bil	0.6 mg/dL				
AST	17 U/L				
ALT	14 U/L				
LDH	195 U/L				
CPK	10 U/L				

も呼吸機能障害は認められなかった。骨髓生検では血球の形態異常はなく、形質細胞の著増は認められなかった。

診断時画像所見：胸部X線では両側中下肺野に網状影を認めた(図1A)。胸部単純CTでは両側肺に小葉中心性の辺縁不整な結節影の散在、小葉間隔壁の肥厚、縦隔肺門リンパ節の腫大があり(図1B, C)、ポジトロンエミッション断層撮像(positron emission tomography: PET)では気管分岐部リンパ節、肺門リンパ節に¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG)の集積を認めた(図1D)。

臨床経過：胸部異常陰影に対して気管支鏡検査を施行した。左B⁴にて気管支肺胞洗浄(bronchoalveolar lavage: BAL)を施行したところリンパ球が45.0%と増加していた(表1)が、気管支肺生検では肺胞壁にIgG陽性細胞のわずかな浸潤を認めるのみであった。確定診断のため左S⁴とS⁹にて胸腔鏡下肺生検を施行した。左S⁹の肺組織で小葉間隔壁および周囲の肺胞隔壁に沿って形質細胞とリンパ球の浸潤を認めた(図2A, B)。形質細胞は免疫染色でκ, λ染色の軽鎖制限は認められず、ポリメラーゼ連鎖反応(polymerase chain reaction: PCR)での遺伝子再構成も認められなかった。また、IgG4染色ではほぼ染色されず、HHV-8染色も陰性であった。その後、4年前の右鼠径リンパ節の検体を入手し、当院で再検討を行った。右鼠径リンパ節の検体では弱拡大でリンパ濾胞の散在を認め(図2C)、強拡大では胚中心の萎縮とリンパ濾胞間に形質細胞がシート状に浸潤しているのが認め

られた(図2D)。上記の病理所見に加え採血でCRP, IgG, IL-6の上昇を認め、免疫不全がなく、画像所見で肺に小葉間隔壁の肥厚、辺縁不整の小葉中心性の結節影が認められ、PETでリンパ節にFDGの集積[maximum standardized uptake value (SUVmax) 気管分岐部リンパ節3.41, 両側肺門リンパ節2.54~2.81, 両側鼠径リンパ節1.79~3.33, 肝門部リンパ節2.51]が認められたことから特発性MCDと診断した。診断後、患者は軽度の全身倦怠感を自覚しており、右肺中葉の陰影は4年前と比較してわずかに悪化していたが、採血で炎症反応の上昇は軽度であり、呼吸機能障害がなく、患者も治療を希望しなかったことから現在は外来にて無治療で経過観察としている。

考 察

キャッスルマン病は比較的稀な疾患であり、診断に難渋する疾患の一つである。わが国では2017年に「キャッスルマン病の疫学診療実態調査と患者団体支援体制の構築に関する調査研究班」にて診断基準案が発表された³⁾。診断基準案としては1 cm以上の腫大したリンパ節があり、かつそのリンパ節がキャッスルマン病に合致する病理組織像を呈し、さらに他疾患の除外が必須であると記されている³⁾。キャッスルマン病の病理所見は硝子血管型、形質細胞型、混合型に分類される³⁾。Fajgenbaumらはリンパ組織の所見を(A)胚中心の萎縮、(B)濾胞樹状細胞の増加、(C)血管新生、(D)胚中心の過形成、(E)

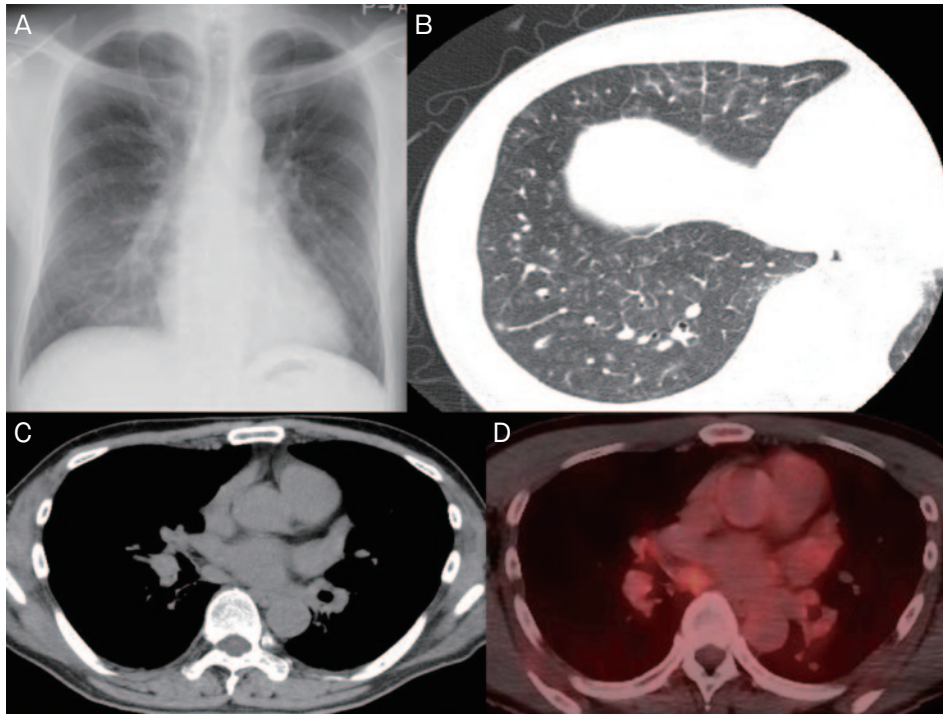


図1 診断時の胸部画像所見. (A) 胸部X線写真にて両側下肺野に網状影を認めた. (B) 胸部単純CTでは肺野条件では辺縁不整の小葉中心性の結節影と小葉間隔壁の肥厚を認めた. (C) 胸部単純CT縦隔条件では気管分岐部と右葉気管支間リンパ節の腫脹を認めた. (D) FDG-PETでは気管分岐部と右葉気管支間リンパ節に淡い集積を認めた.

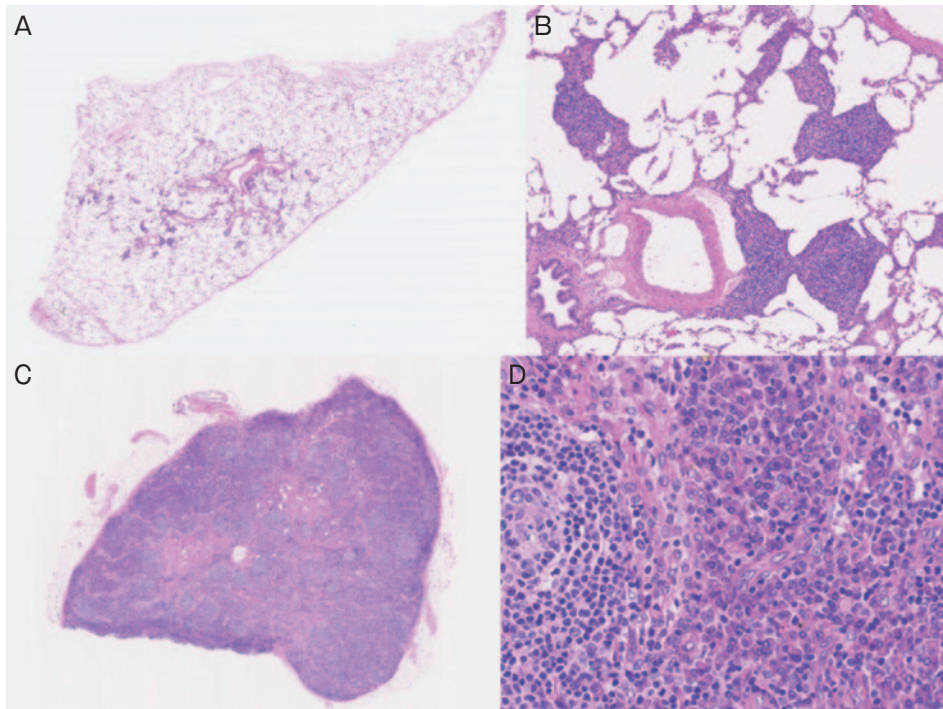


図2 病理所見 [左下葉S⁹より採取された外科的肺生検組織 (AおよびB) ならびに鼠径リンパ節生検組織 (CおよびD). Hematoxylin-eosin (HE) 染色]. (A) ルーベ像. 小葉間隔壁および周囲の肺胞隔壁に沿った分布を示す病変. (B) 対物10倍. リンパ球・形質細胞主体の炎症細胞浸潤を認めた. (C) 対物1倍. 萎縮状のリンパ濾胞形成が散見された. (D) 対物40倍. 萎縮状のリンパ濾胞 (左側) および形質細胞のシート状の増生 (右側) を認めた.

形質細胞の浸潤の5つのカテゴリーに分類し、そのカテゴリーごとに0～3のgradeで評価し、病理診断を行った⁴⁾。形質細胞型の診断には胚中心の過形成もしくは形質細胞の浸潤のどちらかがgrade 2～3を満たすとした⁴⁾。本症例の右鼠径リンパ節に関しては、胚中心は萎縮していたものの、形質細胞の浸潤はgrade 3相当であり、形質細胞型に矛盾はないと考えられた。鑑別疾患に関しては悪性腫瘍、感染症、自己免疫性疾患などがある³⁾。特にIgG4関連疾患との鑑別に関しては、MCDとIgG4関連疾患の重複の可能性を示唆した症例も報告されており、鑑別が困難な場合もある⁵⁾。本症例では、肺組織の病変部位はIgG4染色で有意に染色されず、IgG4関連疾患との鑑別は比較的容易であった。また、特発性形質細胞性リンパ節症 (idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia : IPL) は1980年に森らが「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例群」として提唱した概念であり⁶⁾、MCDとの鑑別が困難である。森らはMCDとIPLを同一疾患としてIPL/MCDと記載しており、IPLとMCDの異同性に関しては議論の余地がある⁷⁾と考える。

特発性MCDは先述したような多彩な症状をきたすが、これらはIL-6の過剰産生によるものと考えられている⁷⁾。特発性MCDのIL-6産生機序に関しては不明な点が多く、免疫異常、ウイルス感染、腫瘍に伴う症候群といった機序が仮説として考えられている⁸⁾。本症例はIL-6が9.0pg/mLとわずかにしか上昇していなかった。Liuらの報告によると、特発性MCDと診断した患者のなかでIL-6の上昇がない例も認められていた⁹⁾。本症例は軽症であったのでIL-6の上昇がわずかであったのか、あるいは病勢に関係なくこの値が維持されるのかは不明であり、今後の経過を注意深く観察したい。

MCDの肺病変に関して、Nishimotoらは28例のMCDの症例のうち18例で肺病変を認めたと報告した¹⁰⁾。JohkohらはMCD患者12例の肺病変について検討し、全例で縦隔肺門部リンパ節の腫脹を認め、辺縁不整な小葉中心性の結節影、薄壁嚢胞、気管支血管束の肥厚、小葉間隔壁の肥厚が多数の症例で認められたと報告している¹¹⁾。肺の病理所見に関しては、岡が8例のMCD患者の肺病変を検討した。肺の広義の間質に形質細胞が多数浸潤しており、形質細胞の集簇のなかに大きな胚中心を持つリンパ濾胞が散在していた¹²⁾。本症例でも辺縁不整の小葉中心性の結節影と小葉間隔壁の肥厚を認め、末梢気道周囲や小葉間隔壁への形質細胞の浸潤を反映していると考えられた¹¹⁾。肺機能検査に関しては、Huangらが13例のMCD患者を検討し、4例で閉塞性換気障害があり、9例では正常であり、そのうち12例ではDLcoの低下が認められた

と報告した¹³⁾。本症例も肺病変が認められ、画像、病理所見ともにMCDとして矛盾しないものであった。肺機能検査は正常であったが、今後進行すれば障害をきたす可能性もある。

吉崎らの診断基準案ではMCDの重症度分類を策定しており、血球減少や腎、呼吸、心機能の障害によって軽症、中等症、重症に分けている³⁾。最近公表された厚生労働省の基準では重症度の分類はなされていないが、吉崎らの重症度分類に照らし合わせれば本症例は軽症と考えられた。MCDの治療は、倦怠感などの症状の緩和のために治療介入が必要となるが、軽症の場合には無治療で経過観察する場合がある³⁾。炎症症状が軽微な場合には低用量～中等量のプレドニゾロン (prednisolone) で治療を導入し、炎症反応が強い場合はトシリズマブ (tocilizumab) を併用する³⁾。これらの治療に不応性の場合には抗癌剤治療などが選択される。

本症例は症状が乏しく、軽症と考えられた。4年前の前医での鼠径リンパ節の病理組織は2017年のキャスルマン病の診断基準案³⁾に照らし合わせると診断が可能であったと思われるが、当時は診断が困難であった。また、肺病変は前医ではMCDに矛盾しない画像所見ではあったが、他疾患の除外と診断を確定させるために我々は外科的肺生検を施行した。結果的に当科受診までの4年間MCDを無治療経過観察する形となった。症状の進行はきわめて緩徐であり、採血所見も4年間で変化はなく、肺病変はわずかに進行していたものの肺機能検査では正常であった。本症例は軽症であり、患者とも相談し経過観察としたが、今後症状の悪化や肺機能の悪化などがあればステロイドで加療を開始する予定である。MCDは緩徐ではあるが進行し、無治療でも慎重に経過観察すべきと考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：岩永 賢司；講演料 (杏林製薬株式会社, 帝人ファーマ株式会社), 研究費・助成金 (杏林製薬株式会社, Meiji Seika ファルマ株式会社), 奨学 (奨励) 寄付 (日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, アステラス製薬株式会社), 東田 有智；講演料 (杏林製薬株式会社, 帝人ファーマ株式会社), 研究費・助成金 (杏林製薬株式会社, Meiji Seika ファルマ株式会社), 奨学 (奨励) 寄付 (日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, アステラス製薬株式会社)。他は本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Castleman B, et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises: case 40011. N Engl J Med 1954; 250: 26-30.

- 2) Bartoli E, et al. Multicentric giant lymph node hyperplasia. A hyperimmune syndrome with a rapidly progressive course. *Am J Clin Pathol* 1980; 73: 423-6.
- 3) 吉崎和幸, 他. キャッスルマン病診療の参照ガイド. *臨床血液* 2017 ; 58 : 97-107.
- 4) Fajgenbaum DC, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood* 2017; 129: 1646-57.
- 5) Ikari J, et al. A case of IgG4-related lung disease associated with multicentric Castleman's disease and lung cancer. *Intern Med* 2010; 49: 1287-91.
- 6) 森 茂郎, 他. 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例群—形質細胞型Castlemanリンパ腫との異同一. *日網内系会誌* 1980 ; 20 : 85-94.
- 7) Yoshizaki K, et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 1989; 74: 1360-7.
- 8) Fajgenbaum DC, et al. HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. *Blood* 2014; 123: 2924-33.
- 9) Liu AY, et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease: a systematic literature review. *Lancet Haematol* 2016; 3: e163-75.
- 10) Nishimoto N, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood* 2005; 106: 2627-32.
- 11) Johkoh T, et al. Intrathoracic multicentric Castleman disease: CT findings in 12 patients. *Radiology* 1998; 209: 477-81.
- 12) 岡 輝明. Idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia (IPL) の肺病変. *病理と臨* 1999 ; 17 : 161-8.
- 13) Huang H, et al. Castleman disease-associated diffuse parenchymal lung disease: a STROBE-compliant retrospective observational analysis of 22 cases in a tertiary Chinese hospital. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e8173.

Abstract

A mild case of multicentric Castleman disease diagnosed by video-assisted thoracoscopic lung biopsy

Sho Saeki^a, Osamu Nishiyama^a, Tomonori Tanaka^b,
Akiko Sano^a, Takashi Iwanaga^a and Yuji Tohda^a

^aDepartment of Respiratory Medicine and Allergology, Kindai University, Faculty of Medicine

^bDepartment of Pathology, Kindai University, Faculty of Medicine

A 54-year-old male was found to have an enlarged right inguinal lymph node and an abnormal chest shadow. Although a lymph node biopsy was performed, no definite diagnosis was made. Medical check-ups 4 years later detected hypergammaglobulinemia, elevated serum C-reactive protein levels, enlarged portal lymph nodes and splenomegaly. Chest radiography showed reticular shadows in bilateral lower lung fields and consequently the man was referred to our hospital. Lung specimens taken by video-assisted thoracoscopic lung biopsy revealed plasmacytic infiltration along the lymphatic routes. HHV8 and IgG4 were both negative in the specimens, and no malignant findings were observed. The previously biopsied right enlarged inguinal lymph node also revealed plasmacytic infiltration. Based on these findings, a diagnosis of multicentric Castleman disease (MCD) was confirmed. As no pulmonary function impairment or severe symptoms were observed, it was considered a mild case of MCD. The patient remains under observation and is at present not receiving active treatment.