

症 例

慢性の経過をとるMulticentric Castleman's Diseaseの1例

Multicentric Castleman's Disease in Chronic Clinical Course

若槻華子 廣瀬貴之 今井洋介

石黒卓朗 張高明

Hanako WAKATSUKI, Takayuki HIROSE, Yosuke IMAI,

Takuro ISHIGURO and Takaaki CHOU

要 旨

45歳，女性。約10年前から頸部リンパ節腫大を自覚し職場検診でも血清総蛋白高値を指摘されたが，未精査であった。平成17年の検診で貧血を指摘され，近医より鉄剤の処方を受けたが改善なし。平成18年5月新潟大学第二内科を紹介受診し，総蛋白・ガンマグロブリン高値，CRP陽性および頸部リンパ節腫大を指摘され，6月に頸部リンパ節生検を行ったが，特異的所見なしとの診断であった。平成19年6月当科を紹介初診し，当院病理部でリンパ節生検検体の再検討を行ったところ形質細胞型Castleman's diseaseと診断され，9月に治療方針決定のため入院した。

血液検査で正球性正色素性貧血，総蛋白高値，多クローン性高ガンマグロブリン血症，CRP陽性，IL-6高値等をも認めたが，HIV抗体，HHV-8は陰性であった。また全身CT検査で頸部から鎖骨下，腹部，鼠径部に系統的なリンパ節腫大と肺野のスリガラス様陰影を認め，以上からmulticentric Castleman's disease (MCD) と診断した。

はじめに

Castleman's diseaseは1956年にCastlemanら¹⁾により最初に報告された，非常にまれなリンパ増殖性疾患である。最初に報告された症例は腫大した縦隔リンパ節を有し，リンパ組織は濾胞の過形成と血管内皮細胞の増殖を伴う著しい血管新生が特徴的であった。1972年には，Kellerら²⁾によって，リンパ濾胞の過形成に伴って，形質細胞の濾胞間に増殖する組織所見を呈する症例が報告された。

今回われわれは慢性の経過をとるmulticentric Castleman's disease (以下MCD) の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：45歳，女性

主訴：貧血の精査加療目的で自覚症状なし。

既往歴：喉頭ポリープ切除

現病歴：1997年頃より頸部リンパ節の腫脹を自覚し，健診にて血清総蛋白高値を指摘されていた。2005年11月職場の健診にて貧血を指摘され，近医にて鉄欠乏性貧血として鉄剤の内服をしても改善せず，2006年5月新潟大学第二内科を紹介受診し，複数の頸部リンパ節腫脹を認めたため6月に生検された。悪性リンパ腫等の所見なしとの病理診断のため経過観察されていたが，貧血，炎症所見の改善を認めず，2007年6月当院血液内科を紹介された。前医にて生検された標本を当院病理部にて再検討したところMCDと診断され，9月精査加療の目的で当科に入院した。

入院時身体所見：最近6カ月間の体重減少はなし。頸部に最大径2 cmまでの複数のリンパ節腫脹を認め，眼瞼結膜に貧血を認めた。呼吸音は聴診にて清，腹部は平坦・軟で肝，脾及び腫瘤は触知しなかった。

新潟県立がんセンター新潟病院 内科

Key words : multicentric castleman's disease, ヒト化抗 IL-6 受容体抗体療法

入院時血液検査所見(表 1)：血液検査では赤血球数 $396 \times 10^4 / \mu\text{L}$ ，血色素 10.4 g/dL ，Ht 32.0% と正球性正色素性貧血を認め，血清総蛋白 12.0 g/dL ，多クローン性高ガンマグロブリン血症，CRP 陽性，IL-6 30.0 mg/ml と上昇を認めたが，HIV 抗体と HHV-8 は陰性であった。

頸・胸・腹・骨盤部 CT：頸部から鎖骨下，腹部，鼠径部に系統的なリンパ節腫大，脾腫を認めた。肺野に軽度のスリガラス様陰影を認めた(図 1)。病理組織像：リンパ濾胞はやや萎縮性ながら胚中心を伴って残存しており，濾胞間には形質細胞の高度増生を認めた。同部には大小のリンパ球が混在

表 1 当院入院時検査所見

末梢血		生化学検査		蛋白分画	
WBC	$6400 / \mu\text{L}$	TP	12.0 g/dL	Alb	$2.67 \text{ g/dL} (22.2\%)$
RBC	$396 \times 10^4 / \mu\text{L}$	GOT	15 IU/L	$\alpha 1$	$0.02 \text{ g/dL} (1.7\%)$
Hb	10.4 g/dL	GPT	7 IU/L	$\alpha 2$	$0.62 \text{ g/dL} (5.2\%)$
Ht	32.0%	LDH	105 IU/L	β	$0.76 \text{ g/dL} (6.3\%)$
PLT	$36.2 \times 10^4 / \mu\text{L}$	ALP	210 IU/L	γ	$7.75 \text{ g/dL} (64.6\%)$
赤血球連銭形成あり		T-Bil.	0.3 mg/dL	特殊検査	
感染症		BUN	11 mg/dL	IgG	7516 mg/dL
WaR	(-)	Cre	0.61 mg/dL	IgA	579 mg/dL
HBsAg	(-)	Na	136 mEq/L	IgM	211 mg/dL
HCVAb	(-)	K	3.7 mEq/L	免疫固定法 M蛋白認めず	
HIVAb	(-)	Cl	102 mEq/L	HHV-8	(-)
		Ca	8.1 mg/dL	IL-6	30.0 pg/mL
		フェリチン	96.0 ng/dL	抗核抗体	陰性
		CRP	4.96 mg/dL		

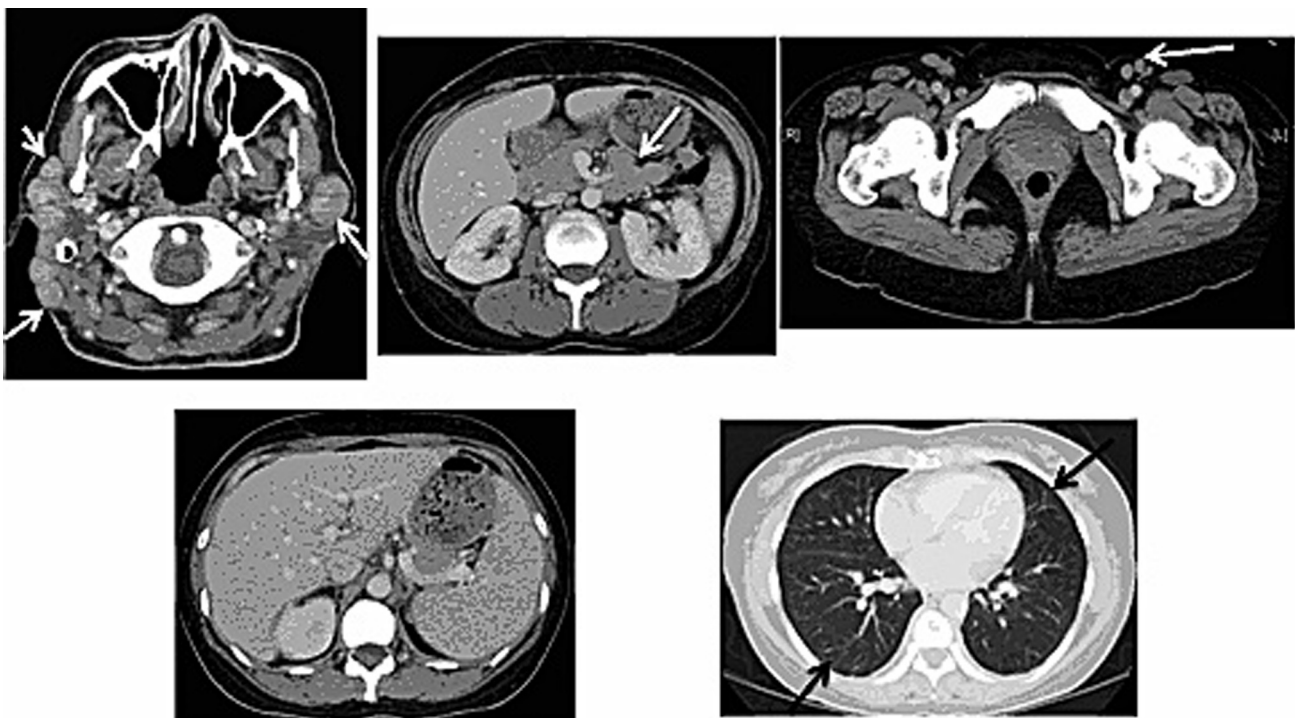


図 1 頸部，胸部，腹部，骨盤部造影 CT (2007 年 9 月)

表2 Castleman's disease の臨床所見

	unicentric CD (UCD)	multicentric CD (MCD)
頻度	約90%	約10%
腫大リンパ節	多くは縦隔から発生する	縦隔、後腹膜、腸間膜リンパ節
症状	無症状 時に気管、気管支の圧迫症状あり	発熱、全身倦怠感、発汗、 体重減少など
検査所見	胸部X線検査にて 偶然に発見されることが多い	低アルブミン血症、肝機能障害、 赤沈亢進、CRP高値、 高 γ グロブリン血症など
病理所見	hyaline-vascular type (HV型)	plasma cell type (PC型)

しており、血管内皮の腫大を伴った小血管の増生を認め、濾胞間に形質細胞の高度増生も認めた。リンパ洞は拡張し、マクロファージや中型リンパ球が目立つ。しかし、形質細胞の異型は軽度で、腫瘍性の増殖とはいえなかった。

以上の臨床所見病理所見より、MCDと診断した。無症状であり、MCDの標準治療が確立されていないことから患者との相談の上、治療開始には至らず、当科外来で経過観察している。

考 察：Castleman's diseaseは稀なリンパ増殖性疾患であり、本邦における1990～1999年の10年間の推定患者数は約550人である。欧米からの報告では、HIVおよびヘルペスウイルス属のHHV-8の感染者が多く含まれているが、本邦では少ない³⁾。Castleman's diseaseは臨床所見から単一のリンパ節腫脹を認めるunicentric Castleman's disease (以下UCD)と系統的リンパ節腫脹を認めるmulticentric Castleman's disease (以下MCD)に分類される。UCDの多くは縦隔より発生し、無症状である。胸部X線検査にて偶然に発見されることが多く、時には気管・気管支を圧迫し、咳・呼吸困難・気胸・血痰などをみることがある。一方、MCDではIL-6が高値となることが知られており、それに伴う症状(発熱、全身倦怠感、発汗、体重減少など)を呈し、検査所見では貧血、低アルブミン血症、肝機能障害、赤沈亢進、CRP高値、高 γ -グロブリン血症などを認める⁴⁻⁷⁾。

またCastleman's diseaseは病理学所見から、hyaline-vascular type (以下HV型)、plasma cell type (以下PC型)、mixed typeの3つのタイプに分類される。UCDではHV型を認める例が多く、リンパ濾胞の過形成、濾胞内への血管の進入と増殖が著明に見られ、リンパ濾胞の胚中心は小さく、胚中心には硝子様物質を認めることがある。被殻には小リンパ球の同心円状の層状配列がみられる。

一方、MCDではPC型を認めることが多く、リンパ濾胞の過形成はみられるものの、濾胞内への血管増生は少なく、また濾胞間組織にび慢性に成熟形質細胞の増殖がみられるのが特徴的である。これらの関係を表2に示す。

Castleman's diseaseの治療は、UCDの場合、単一のリンパ節腫大を認める例が多く、切除のみで軽快し、再発することは少ない。一方MCDの場合は、腫大リンパ節の外科的切除を行っても炎症症状や検査値異常の改善されないことが多い。標準的治療法は確立されておらず、治療法としてはステロイド、各種免疫抑制剤、多剤併用化学療法などの報告がある。2005年よりヒト化抗IL-6受容体抗体(トシリズマブ)が認可され、本剤投与により、炎症症状や検査値異常の改善効果が得られるとの報告が相次いでいる⁷⁻⁹⁾。トシリズマブは、膜結合性IL-6受容体と可溶性IL-6受容体に結合し、IL-6とIL-6受容体の結合を阻害する。これによりgp130のホモダイマー形成も阻害され、IL-6の細胞内シグナル伝達を抑制する分子標的治療薬である⁷⁾¹⁰⁾(図2)。トシリズマブ8mg/kgを14日ごとに投与したところ、炎症症状、検査値異常の改善を認め、192週の長期継続投与においてもこれらの改善は引き続き維持された。観察された期間において効果の減弱は認められなかった¹¹⁾。以上のような状況より、本症例においても今後の治療の選択肢の一つとしてあげられると考えられる。

おわりに

慢性の経過をとるMCDの一例を経験した。本症例では自覚症状を認めず、MCDの標準治療が確立されていないことから、治療開始には至っていない。抗IL-6受容体抗体療法の有効性が示唆されており、今後は多施設共同研究により標準的治療を確立することが急務である。本症例に対してもトシリズマブの治

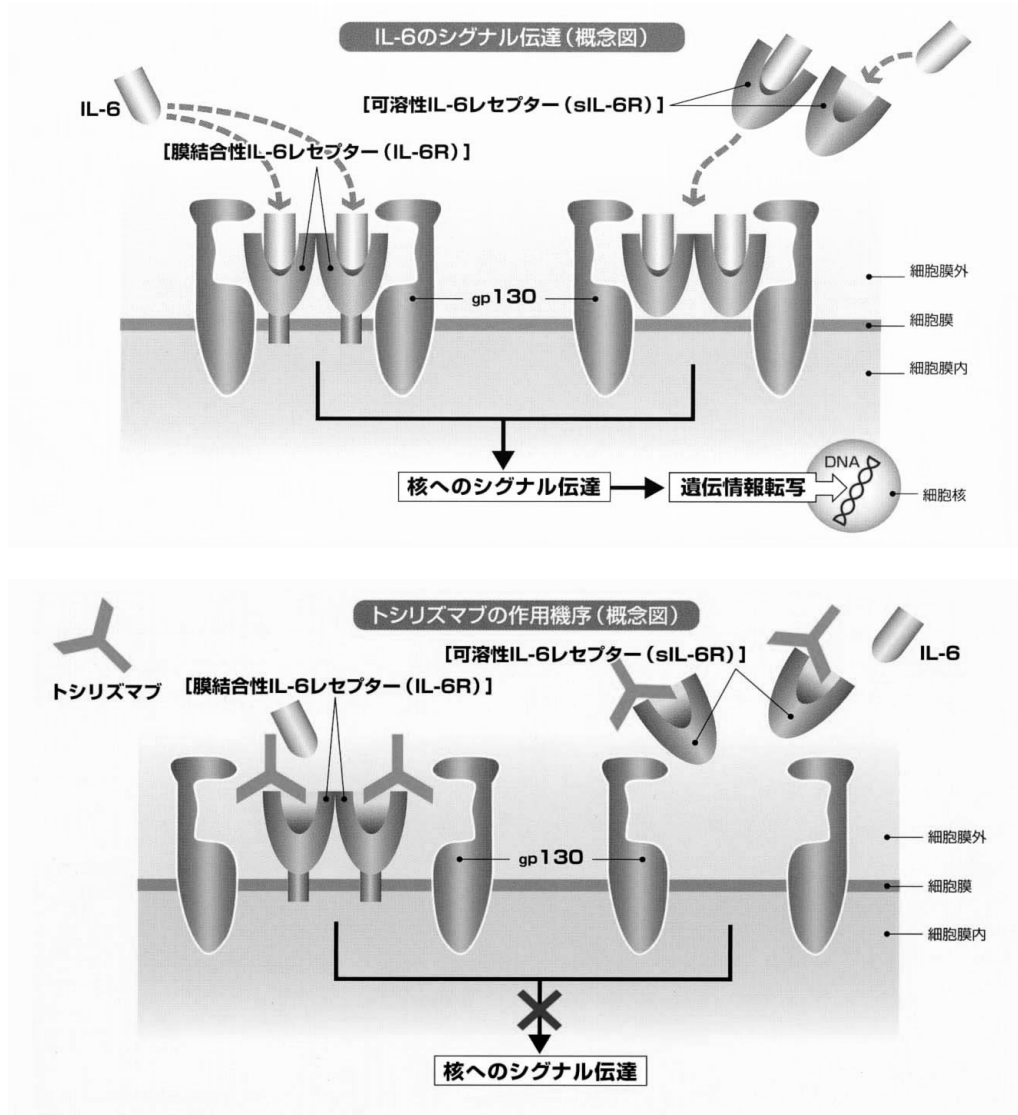


図 2 MCDに対するヒト化抗IL-6受容体抗体療法

療効果が期待できるため、患者と相談のうえで治療開始時期を決めることにしている。

(本論文の要旨は第48回下越内科集談会にて発表した。)

文 献

- 1) Castleman B, et al. : Localized mediastinal lymphonode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer*, 9 : 822-830, 1956.
- 2) Keller A R, et al. : Hyalin-vascular and plasma cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer*, 29 : 670-683, 1972.
- 3) Nishimoto N, et al. : Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman's disease. *Blood*, 106 : 2627-2632, 2005.
- 4) Gaba A, R. et al. : Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am. J. Clin. Pathol.*, 69 : 86-90, 1978.
- 5) Bartoli E, et al. : Multicentric giant lymph node hyperplasia. A hyperimmune syndrome with a rapidly progressive course. *Am. J. Clin. Pathol.*, 73 : 423-426, 1980.
- 6) Weisenburger D D, et al. : Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia : A clinicopathologic study of 16 cases. *Hum. Pathol.*, 156 : 162-172, 1985.
- 7) 西本憲弘, 吉崎和幸 : Castleman病とMCD. 別冊医学のあゆみ. 悪性リンパ腫-疾患単位の確立と層別化治療 (平井久丸編). pp74-80. 医歯薬出版. 東京. 2000.
- 8) Nishimoto N, et al. : Improvement in multicentric Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. *Blood*, 95 : 56-61. 2000.
- 9) 西本憲弘 : 抗IL-6受容体抗体によるCastleman病の治療. *医学のあゆみ*, 220(9) : 713-718. 2007.
- 10) 大杉義征 : IL-6レセプターをターゲットとした抗リウマチ剤の開発 : 血液・腫瘍科. 48(5) : 494. 2004.
- 11) 大杉義征 : キャッスルマン病治療薬, 遺伝子組換えヒト化抗インターロイキン-6受容体抗体(トシリズマブ)の薬理的特徴と臨床効果. *日薬理誌*. 126 : 419-425. 2005.