

## 画像診断

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

森瀬 昌宏<sup>1)</sup> 下元 博史<sup>1)</sup> 本多 豊大<sup>1)</sup> 森 良雄<sup>2)</sup>

**要旨：**症例は 34 歳男性。平成 13 年 11 月中旬より咳嗽が出現し、胸部 X 線写真で両側びまん性間質性陰影が認められた。胸部 CT 検査では両肺野に小葉中心性のびまん性小粒状影と多発性の縦隔リンパ節腫脹を認めた。血液検査では、CRP 値の上昇および赤沈の亢進、多クローン性高  $\gamma$  グロブリン血症、IL-6 値の上昇を認めた。multicentric Castleman's disease (MCD) を疑い胸腔鏡下縦隔リンパ節生検と肺生検を施行した。縦隔リンパ節はリンパ濾胞の増生と濾胞間の著明な形質細胞の増殖を認め、Castleman 病の Plasma cell type (PC type) に合致する病理組織像と考えられた。肺生検では肺間質にびまん性の形質細胞の浸潤が見られリンパ節と同質の病変が認められた。以上の所見より本症例は間質性の肺病変を伴った multicentric Castleman's disease (MCD) と診断した。本症例は胸部 CT 検査で MCD の肺病変に特徴的な画像所見を認めたため、文献的考察を加えて報告した。

**キーワード：**多中心型 Castleman 病，インターロイキン-6，リンパ球性間質性肺炎

Multicentric castleman's disease (MCD), Interleukin-6 (IL-6), Lymphoid interstitial pneumonia (LIP)

## 緒言

multicentric Castleman's disease (MCD) は、1984 年 Chen<sup>1)</sup> が提唱した疾患であり、間質性の肺病変を伴うことがある。今回我々は肺病変を伴った MCD の一例を経験し、胸部 CT 検査にて特徴的な画像所見を認めたので文献的考察を加えて報告する。

## 症例

症例：34 歳，男性。

主訴：咳嗽。

既往歴，家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成 9 年咽頭違和感を主訴に当院内科外来を受診した。血液検査にて高蛋白血症(総蛋白値 12 g/dl,  $\gamma$  グロブリン値 8 g/dl) を指摘されたが、以後症状が消失したため放置していた。平成 13 年 11 月 15 日頃より持続性の乾性咳嗽が出現し近医を受診した。胸部 X 線写真で両側性のびまん性陰影を指摘され、精査のため 11 月 21 日当院入院となった。

入院時現症：身長 172 cm，体重 57 kg，体温 36.2。 血圧 114/80 mmHg，脈拍 57/分，整。

右側頸部に母指頭大と左側頸部に小指頭大のリンパ節

を触知した。呼吸音，心音は異常なく，腹部所見も異常はなかった。

入院時検査成績 (Table 1)：血液検査にて白血球数 10,950/ $\mu$ l, CRP 値 4.7 mg/dl, 赤沈 96 mm/hr と炎症反応を認めた。血液生化学検査にて総蛋白値は 12.2 g/dl と上昇, A/G 低値,  $\gamma$  グロブリン値の増加を認めた。IgG 6,910 mg/dl, IgM 193 mg/dl, IgA 706 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、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 IL-6 値は 34.40 pg/ml と高値であった。呼吸機能検査は正常であったが、動脈血液ガス分析にて軽度の高二酸化炭素血症を伴った低酸素血症を認めた。

胸部 X 線写真 (Fig. 1)：中下肺野優位の両側びまん性間質性陰影と左肺門部の軽度腫大を認めた。

胸部 CT 検査 (Fig. 2a, 2b)：両肺野に中下葉を中心とした小葉中心性のびまん性小粒状陰影と気管支血管壁の肥厚を認めた。一部に辺縁不明瞭な小葉中心性の小結節と散在性の薄壁小嚢胞がみられた。縦隔リンパ節は両側性に著明に腫脹していた。

以上より肺病変を伴った MCD を疑い、胸腔鏡下縦隔リンパ節および肺生検を施行した。

胸腔鏡下縦隔リンパ節および肺生検：縦隔リンパ節の基本構造は保たれ、リンパ濾胞の増生とリンパ濾胞間に形質細胞のびまん性、シート状増殖を認めた (Fig. 3a, 3b)。増生した形質細胞は異型性を認めず、免疫組織学検査にて IgG, IgA, IgM および  $\kappa$  鎖,  $\lambda$  鎖のすべてに

〒504 0816 岐阜県各務原市蘇原東島町 4 6 2

<sup>1)</sup>東海中央病院内科

<sup>2)</sup>同 病理

(受付日平成 14 年 4 月 9 日)



Fig. 1 Chest radiograph on admission showing reticular shadows in both lung fields.

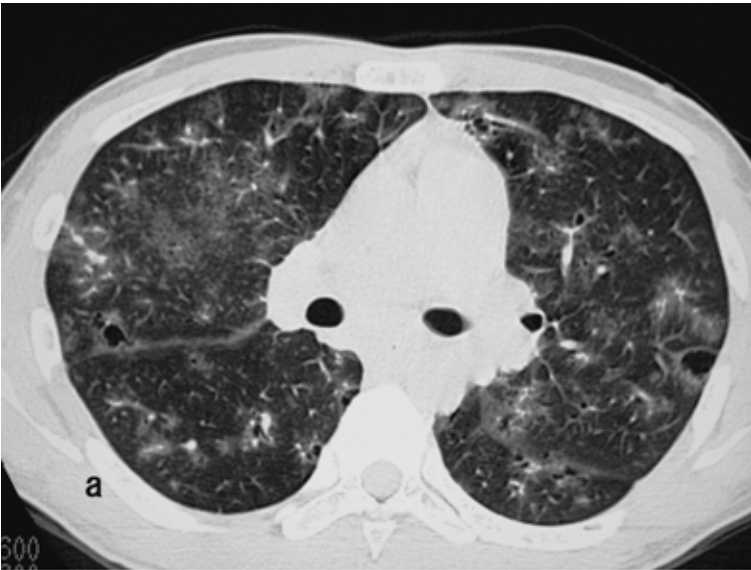


Fig. 2a Chest CT scan on admission. Chest CT scan of the upper lung field showing multiple thin-walled cysts.

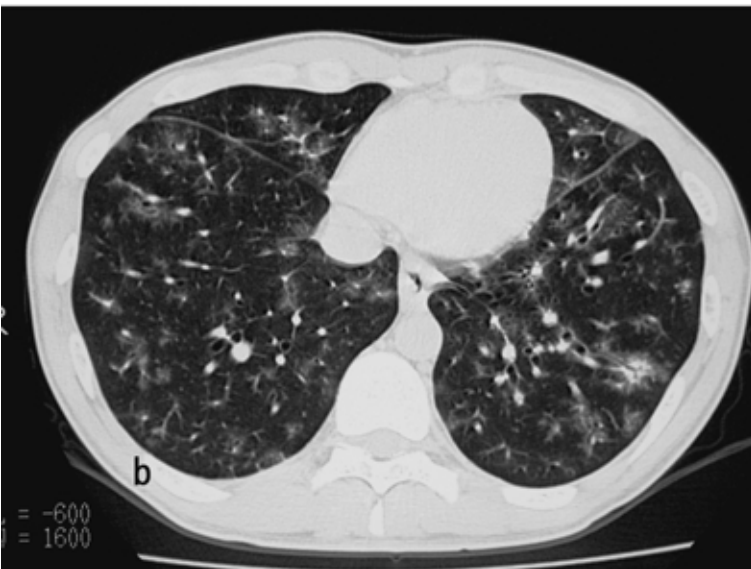


Fig. 2b Chest CT scan on admission. Chest CT scan of the middle lung field showing poorly defined centrilobular nodules.

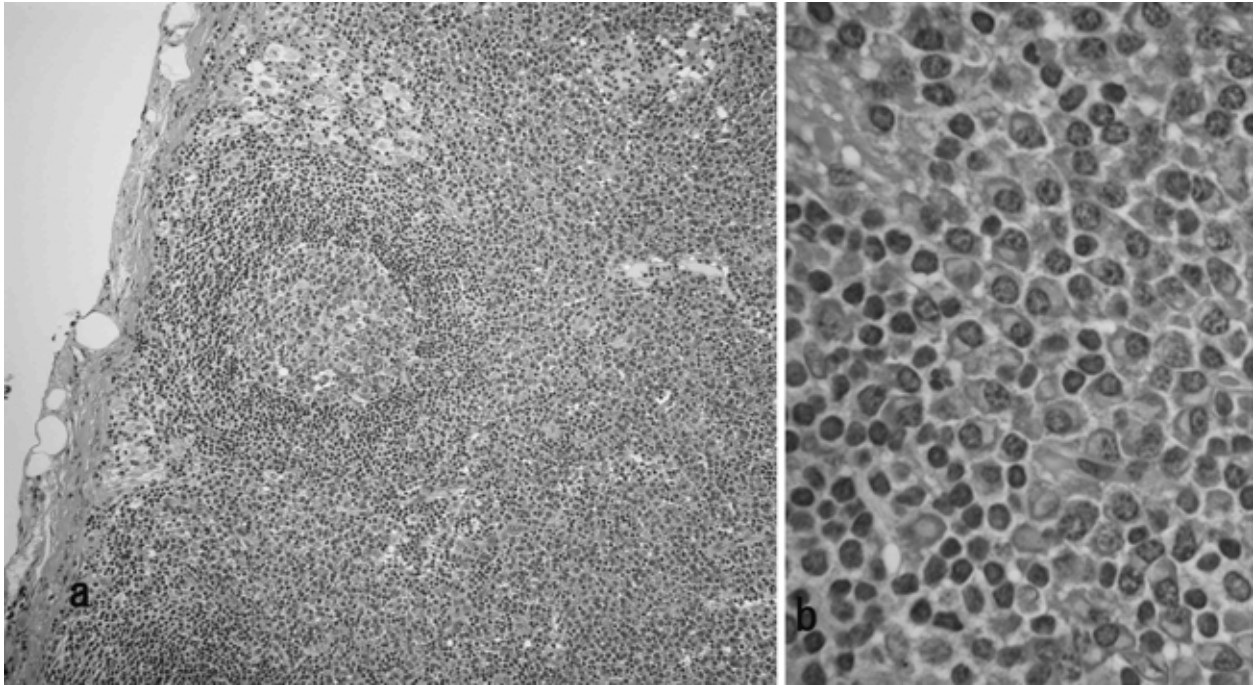


Fig. 3a Photomicrograph of resected mediastinal lymph node. Follicular hyperplasia with a prominent germinal center is seen. Hematoxylin eosin staining, original magnification  $10 \times 3.3$ .

Fig. 3b Photomicrograph of resected mediastinal lymph node. High magnification of the same section as in Fig. 3a. Plasma cell infiltration can be seen in the interfollicular area. HE stain, original magnification  $40 \times 3.3$ .

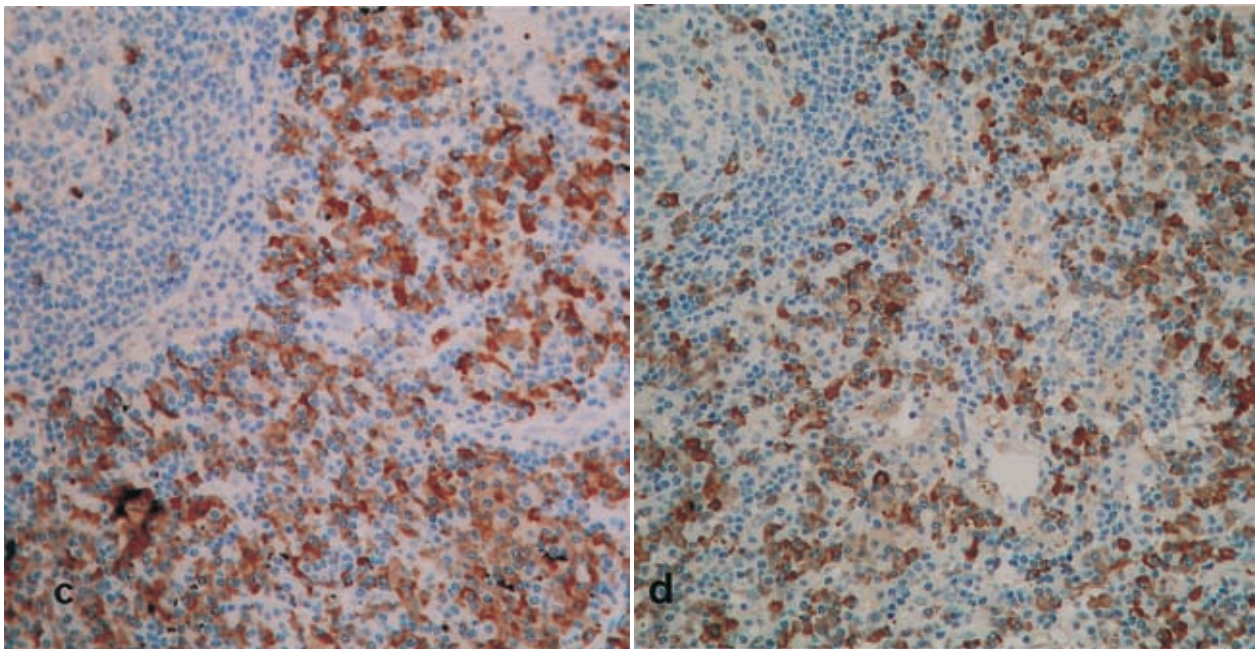


Fig. 3c , d Photomicrograph of resected mediastinal lymph node. Immunohistochemical Staining using antisera against  $\kappa$  and  $\lambda$  light chains of immunoglobulins respectively, shows the polyclonality of plasma cells.

濃染されることより多クローン性と証明された ( Fig. 3c , 3d ). また濾胞内外の血管増生 , 硝子化は見られず , Cas-

tleman 病の hyaline-vascular type ( HV type ) は否定的と考えられた . 以上の所見より Castleman 病の Plasma

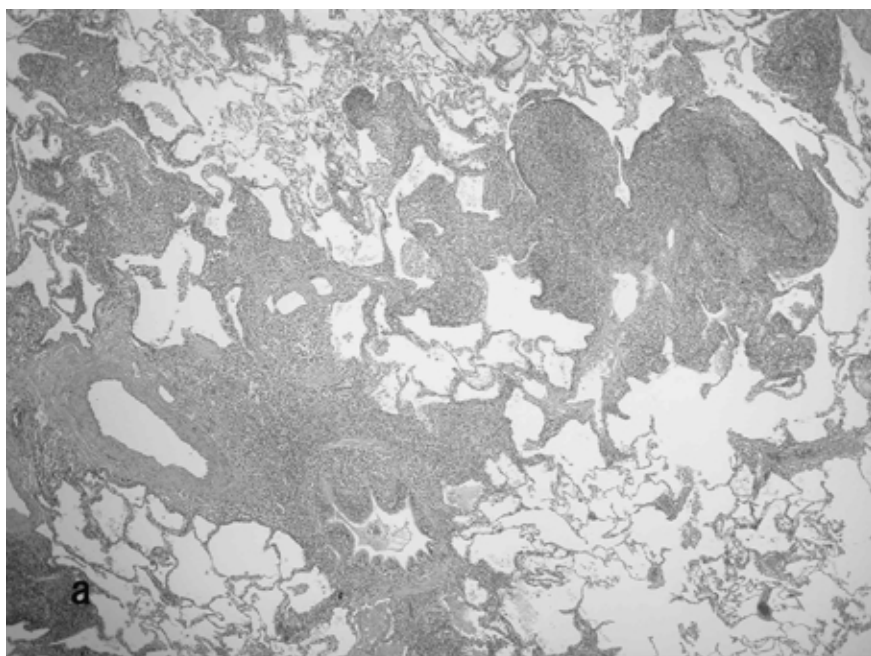


Fig. 4a Photomicrograph of lung biopsy specimen. Nodular infiltration of plasma cells along a bronchovascular bundle developing germinal centers and compressing the small airways. Hematoxylin eosin staining, original magnification  $4 \times 3.3$ .

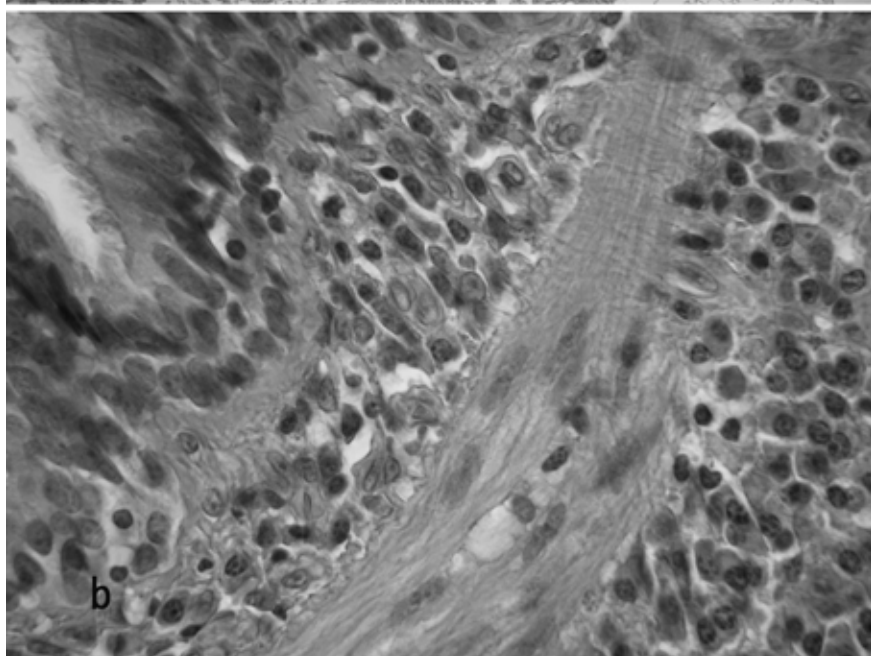


Fig. 4b Photomicrograph of lung biopsy specimen. High magnification of the same section as in Fig. 4a. Plasma cell infiltration is observed in a bronchovascular bundle. HE stain, original magnification  $40 \times 3.3$ .

cell type (PC type) に合致する病理組織像であると考えられた。

肺生検は左肺の舌区から施行した。気管支肺動脈周囲間質を主体に著明な形質細胞浸潤を認め、一部小葉間隔壁、細気管支壁、肺胞壁にも形質細胞浸潤が認められた (Fig. 4a, 4b)。浸潤している形質細胞は、リンパ節において増生した形質細胞と同様多クローン性であった。また一部で細気管支周囲の形質細胞増殖による気道閉塞が認められた。小葉間間質、気管支肺動脈周囲間質には胚中心をもつリンパ濾胞が散在性に認められたが、線維化はほとんど認められなかった。以上より形質細胞の多

クローン性増殖が主体の MCD の肺病変と診断した。

臨床経過：肺病変を伴った MCD と診断し、平成 14 年 1 月 8 日プレドニゾロン 40 mg/日より経口投与を開始し漸減中である。治療開始後症状、検査所見の改善を認めた。平成 14 年 7 月現在外来通院にて経過良好である。

## 考 察

Castleman 病は、1956 年 Castleman ら<sup>2)</sup>がそれまで胸腺腫と診断されていた縦隔腫瘍の中に独特な組織像を示すリンパ濾胞の過形成病変があることを指摘し、local-

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	10,950/ $\mu$ l	TP	12.2 g/dl	CRP	4.7 mg/dl
Neu	56.0%	alb	26.0%	IL-6	34.40 pg/ml
Lym	33.0%	$\alpha_1$	2.3%	IgG	6,910 mg/dl
Eos	5.0%	$\alpha_2$	7.0%	IgA	706 mg/dl
Mon	6.0%	$\beta$	5.9%	IgM	193 mg/dl
Baso	0.0%	$\gamma$	58.8%	KL-6	651 IU/ml
RBC	$416 \times 10^4$ / $\mu$ l	GOT	15 IU/l	Blood gas analysis	
Hb	11.0 g/dl	GPT	11 IU/l	pH	7.405
Ht	31.0%	LDH	89 IU/l	PaO <sub>2</sub>	76.7 torr
Plt	$52.5 \times 10^4$ / $\mu$ l	ALP	244 IU/l	PaCO <sub>2</sub>	48.0 torr
ESR	96 mm/hr	BUN	10.1 mg/dl	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	29.4 mmol/l
		Cr	0.8 mg/dl	Pulmonary function test	
				VC	4.08 L
				%VC	99.5%
				FEV <sub>1.0</sub>	3.31 L
				FEV <sub>1.0</sub> %	87.34%

ized mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma としてはじめて報告された。さらに 1972 年 Keller と Castleman ら<sup>3)</sup>により Castleman 病は組織学的に HV type と PC type に分類された。頻度としては HV type が 90% を占める。臨床的には HV type では無症状のものが多いが、PC type では発熱、倦怠感、貧血、高 $\gamma$ グロブリン血症などの症状を呈する。その後 Castleman 病の全身型とみなされる症例が報告されはじめた<sup>4,5)</sup>。その特徴として全身性のリンパ節腫脹、多クローン性高 $\gamma$ グロブリン血症などの臨床所見を認め、PC 型とほぼ同様のリンパ節組織所見を示すことなどが挙げられ、1984 年 Chen<sup>1)</sup>が MCD の呼称を提唱した。MCD の病因はまだ明らかにされてないが、IL-6 の異常発現が重要な働きをしていることが報告されている<sup>6)</sup>。また Soulier ら<sup>7)</sup>は、カポジ肉腫組織から分離された 8 型ヒトヘルペスウイルス (human herpes virus: HHV-8) 感染が MCD 患者の一部で見られたと報告しており、MCD の病因としての意義が目ざされている。本症例では多発性の頸部リンパ節腫脹と縦隔リンパ節腫脹が存在し、多クローン性高 $\gamma$ グロブリン血症、CRP 値の高値と赤沈の亢進、IL-6 値の上昇を認めた。リンパ節の病理組織学的所見では、リンパ節の基本構造は保たれ、リンパ濾胞の増生と濾胞間における形質細胞のびまん性、シート状増殖を認めた。また増生している形質細胞は免疫組織染色の結果、ポリクローナルであり Castleman 病の PC type に合致する所見が得られた。以上より本症例は MCD と診断した。

MCD の一部の症例では肺、腎、皮膚などに臓器障害を伴うことがあり、肺病変は間質性肺炎の病像を呈する<sup>5,8)-14)</sup>。MCD に伴う肺病変については現在までにいく

つかの報告がなされているが、LIP として報告されているものが多い<sup>10,13,14)</sup>。LIP の病理組織像はリンパ球様細胞の肺間質、特に肺胞壁への著明な浸潤を特徴とし、浸潤細胞はリンパ球以外に形質細胞、組織球など多彩である<sup>15)</sup>。しかし近年 MCD に伴う肺病変は MCD 特有の肺病変であるとする報告がなされている。岡<sup>16)</sup>は MCD の肺病変の病理組織像は小リンパ球浸潤が主体の LIP とは異なり、MCD のリンパ節病変と同質の病変が肺間質を中心に形成され、圧倒的に形質細胞優位の細胞浸潤であることが特徴であると述べている。本症例における肺病変も肺間質における形質細胞浸潤を主体とし、リンパ節病変と同様な病変を認め、岡が報告している肺病変の病理組織像に合致するものであると考えられた。

Johkoh ら<sup>14)</sup>は、MCD に伴う肺病変の画像所見は LIP の病理組織像を反映し肺野濃度の軽度上昇、気管支・肺動脈の肥厚、小葉間隔壁の肥厚、嚢胞形成、小葉中心性の結節などが認められると述べている。一方岡<sup>16)</sup>は MCD に伴う肺病変の画像所見は、気管支血管周囲束および小葉間間質の肥厚、小結節影などが認められ、特に多発する嚢胞形成が特徴的であると述べている。本症例では胸部 CT 検査にて両肺野に小葉中心性のびまん性間質影と気管支血管壁の肥厚を認めた。さらに一部に辺縁不明瞭な小葉中心性の小結節と散在性の壁の薄い小嚢胞を伴っており、岡<sup>16)</sup>が述べている MCD 特有の肺病変の画像所見と考えられた。MCD に伴う肺病変における嚢胞形成の発生機序についてはまだ明らかにされていないが、岡<sup>16)</sup>はその機序について形質細胞浸潤によって生ずる肺胞壁の破壊によって初期病変が形成され、さらに小葉中心部における呼吸細気管支の病変の関与がおり、air trapping によって嚢胞の拡大が進むと考えられると述

べている。本症例でも一部で形質細胞の増殖による細気管支閉塞が認められ、嚢胞形成との関連を有する可能性があると思われた。

MCDの肺における間質性病変をLIPの範疇に入れるか否かについては統一された見解がなく、今後更なる症例の蓄積、検討が必要であると考えられた。

## 文 献

- 1) Chen KTK: Multicentric Castleman's disease and Kaposi's sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 287-293.
- 2) Castleman B, Iverson L, Menendez VP: Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956; 9: 822-830.
- 3) 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: 670-683.
- 4) Gaba AR, Stein RS, Sweet DL, et al: Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978; 69: 86-90.
- 5) 東原正明, 堀江良一, 米山彰子, 他: Multicentric Castleman's disease (MCD) その病態についての最近の知見. *臨床血液* 1992; 33: 1649-1660.
- 6) Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, et al: Pathologic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 1989; 74: 1360-1367.
- 7) Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, et al: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in Multicentric Castleman's disease. *Blood* 1995; 86: 1276-1280.
- 8) 森田宗孝, 岡田司郎, 吉田 寛, 他: 慢性腎炎を合併した Idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyper-immunoglobulinemia (IPL) の一例. *日腎会誌* 1994; 36: 1196-1202.
- 9) 佐藤忠嗣, 若林芳久, 平澤 晃, 他: Lymphoid interstitial pneumonia と間質性腎炎を合併し multicentric Castleman's disease の1例. *臨床血液* 1994; 35: 1322-1328.
- 10) 秋本佳久, 石山泰二郎, 川上恵一郎, 他: 急激な経過をとり病理学的に lymphoid interstitial pneumonia が証明された multicentric Castleman's disease. *臨床血液* 1995; 36: 742-748.
- 11) Watanabe S, Ohara K, Kukita A, et al: Systemic plasmacytosis. A syndrome of peculiar multiple skin eruptions, generalized lymphadenopathy and polyclonal hypergammaglobulinemia. *Arch Dermatol* 1986; 122: 1314-1320.
- 12) 宮下正人, 常光龍輔, 荒田次郎, 他: Multicentric Castleman's disease の1例. *皮膚のリンフォーマ* 1996; 15: 72-75.
- 13) Fizzera G, Massarelli G, Banks PM, et al: A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: pathologic findings in 15 patients. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 211-231.
- 14) Johkoh T, Muller NL, Ichikado K, et al: Intrathoracic multicentric Castleman's disease: CT findings in 12 patients. *Radiology* 1998; 209: 477-481.
- 15) 小林陽一郎: 特集「肺のリンパ増殖性疾患」リンパ球性間質性肺炎 (LIP) / 偽リンパ腫 pseudolymphoma の病理. *病理と臨床* 1999; 17; 2: 135-140.
- 16) 岡 輝明: 特集「肺のリンパ増殖性疾患」idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with hyperimmunoglobulinemia (IPL) の肺病変. *病理と臨床* 1999; 17; 2: 161-168.

## Abstract

## A case of Multicentric Castleman 's Disease with Pulmonary Involvement

Masahiro Morise<sup>1)</sup>, Hiroshi Shimomoto<sup>1)</sup>, Toyohiro Honda<sup>1)</sup> and Yoshio Mori<sup>2)</sup>Departments of <sup>1)</sup>Internal Medicine and <sup>2)</sup>Pathology, Tokai Central Hospital,

4 6 2 Sohara-Higashijima, Kakamigahara-city, Gifu 504 0816, Japan

In a man aged 34 who had been experiencing frequent coughing since November 2001, a chest radiograph showed infiltration shadows in both lung fields. Chest CT showed diffuse centrilobular nodules and multiple mediastinal lymphadenopathy. Laboratory examination revealed high values for C-reactive protein and the erythrocyte sedimentation rate, together with polyclonal hyperimmunoglobulinemia and an elevated interleukin-6 level. We suspected multicentric Castleman 's disease, and so performed thoracoscopic mediastinal lymph node biopsy and lung biopsy. The former disclosed follicular hyperplasia and plasma cell infiltration in the interfollicular area, suggesting a diagnosis of Castleman 's disease, plasma cell type. The lung biopsy showed heavy infiltration of plasma cells. The diagnosis was therefore multicentric Castleman 's disease ( MCD ) with pulmonary involvement. The chest CT findings were typical characteristics of pulmonary involvement in patients with MCD.