

## ●症 例

## 巨大腫瘍病変を呈した肺多中心性キャッスルマン病の1例

岡元 昌樹<sup>1)</sup> 星野 友昭<sup>1)</sup> 中村 雅之<sup>1)</sup> 今村 陽平<sup>1)</sup>  
 藤本 公則<sup>2)</sup> 大島 孝一<sup>3)</sup> 川山 智隆<sup>1)</sup> 相澤 久道<sup>1)</sup>

要旨：症例は、31歳の男性。持続する咳嗽を主訴に当院を受診。胸部CTで、右肺の巨大腫瘍陰影、多発結節影および縦隔肺門リンパ節腫脹、脾腫を認めた。血液生化学検査では、多クローン性の高免疫グロブリン血症と血清CRP (14.05mg/dl) およびIL-6 (44.2pg/ml) の高値を認めた。胸腔鏡下肺生検による病理所見では、胚中心を伴うリンパ濾胞の過形成、抗κ鎖とλ鎖抗体の両方に染色される形質細胞浸潤および肺胞隔壁の線維化を認めた。組織所見は、キャッスルマン症候群と共に炎症性筋線維芽細胞性腫瘍にも類似していた。初診から6カ月後には、無治療のまま、胸部異常陰影と生化学所見異常は自然に改善した。高IL-6値、多発リンパ節腫脹、脾腫などの臨床所見と肺病変部の免疫染色でAnaplastic Lymphoma Kinase (ALK) は陰性であったことから多中心性キャッスルマン病と診断した。巨大腫瘍を呈する多中心性キャッスルマン病は稀と考えられた。

キーワード：多中心性キャッスルマン病, 炎症性筋線維芽細胞性腫瘍, インターロイキン6  
 Multicentric Castleman's Disease (MCD), Inflammatory Myofibroblastic Tumor,  
 Interleukin-6 (IL-6)

## 緒 言

多中心性キャッスルマン病 (multicentric castleman's Disease; 以下 MCD) は、リンパ濾胞の周囲の形質細胞浸潤を伴い、リンパ節の多発性腫大を呈するリンパ増殖性疾患である<sup>1)~4)</sup>。MCDにおける肺病変の合併率は10~30%であり、間質性肺炎が知られている<sup>2)</sup>。今回、MCDの病変としては稀である巨大腫瘍病変を呈し、組織学的に炎症性筋線維芽細胞性腫瘍 (Inflammatory myofibroblastic tumor; 以下 IMT) 類似病変を来した症例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：31歳、男性。

主訴：乾性咳嗽。

既往歴：2002年原因不明の胆道系酵素上昇を指摘される。

家族歴：特記事項なし。

嗜好歴：現喫煙 (20本/日×10年間)、飲酒歴：機会

飲酒。

職業歴：事務職、粉塵曝露歴なし。

現病歴：2008年1月初旬より乾性咳嗽が2週間持続したため近医を受診。胸部単純X線上、右肺野の腫瘍陰影を指摘され、同年2月29日に当科に紹介となった。

入院時現症：身長162cm、体重60kg、呼吸数15/分、脈拍84/分・整、血圧110/52mmHgで左右差なし、体温36.1℃。眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄疸なし。頸部を含む全身表在リンパ節腫脹なし。呼吸音は異常なし、心音は純。腹部には肝脾腫はなし。皮膚および関節所見では、ばち状指、四肢チアノーゼなし、全身浮腫および関節痛や関節腫脹はなし。神経学的所見に異常なし。

入院時検査 (Table 1)：血算、血清・生化学所見では、好中球優位の白血球増多、赤沈延長、血清CRP値 (14.05 mg/dl) および血清IL-6高値 (44.2pg/ml; 正常値<9.96 pg/ml) および胆道系酵素上昇を認めた。また、空腹時血糖95mg/dl、HbA1c 5.4%と糖尿病を疑わせる所見は乏しかった。多クローン性の免疫グロブリンおよびIgG (2,578mg/dl; 正常値1,700mg/dl以下) の増加を認めたが、IgG4分画は正常 (68.8mg/dl, 2.67%; 正常値6%以下) であった。リウマチ因子、抗核抗体、ミエロペルオキシダーゼおよびプロテインナーゼ3抗好中球細胞質抗体 (MPO-ANCA, PR3-ANCA) は陰性であった。

画像所見：胸部単純X線写真 (Fig. 1) では、右上中肺野の肺門側の巨大腫瘍陰影および右中肺野の胸膜に接

〒830-0011 福岡県久留米市旭町67

<sup>1)</sup>久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病部門

<sup>2)</sup>同 画像診断センター

<sup>3)</sup>同 病理部

(受付日平成22年6月11日)

Table 1 Laboratory data on admission

Complete blood count		Glucose	95 mg/dl
Hb	11 g/dl	HbA1c	5.4%
WBC	13,300/ $\mu$ l	ACE	7 IU/ml
Neutrophil	76%	Rheumatoid factor	negative
Lymphocyte	15%	Antinuclear Ab	negative
Plt	$66.6 \times 10^4$ / $\mu$ l	Anti-ENA Ab	negative
ESR	>160 mm/hr	MPO, PR3-ANCA	negative
Labo data		IL-6	44.2 pg/ml
CRP	14.05 mg/dl	Soluble IL-2 receptor	793 U/ml
GOT	28 IU/l	Arterial blood gas (room air)	
GPT	43 IU/l	PaO <sub>2</sub>	86.8 Torr
LDH	134 IU/l	PaCO <sub>2</sub>	39.8 Torr
ALP	671 IU/l	Urinalysis	
$\gamma$ -GTP	149 IU/l	Occult blood	negative
TB	0.61 mg/dl	Protein	negative
Amylase	53 IU/l	Pulmonary function test	
BUN	149 mg/dl	VC	2.44 l
Creatinine	0.49 mg/dl	%VC	62.4%
IgG	2,578 mg/dl	FEV <sub>1</sub>	2.25 l
IgG4	68.8 mg/dl (2.67 %)	FEV <sub>1</sub> 0%	92.2%
IgA	712 mg/dl		
IgM	368 mg/dl		

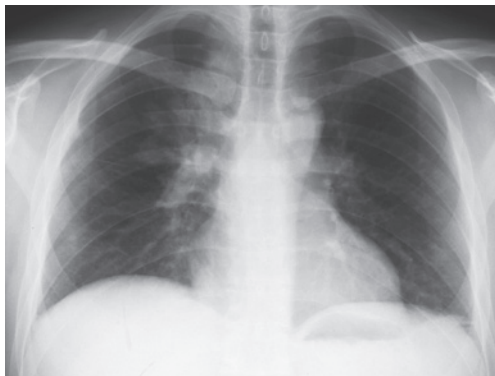


Fig. 1 Chest X-ray film on admission on March 28th, 2008 show a giant mass in the right hilar region and a nodular lesion in the peripheral middle lung field.

する結節様陰影を認めた。胸部単純 Computed tomography (CT) では、右肺野の胸膜直下に扁平に広がる腫瘤陰影、右肺野の多発結節影および縦隔肺門リンパ節腫脹を認めた (Fig. 2A, 2B, 2C)。胆道系酵素上昇の原因精査のために行った腹部 CT では、脾腫が認められたが、胆道系の異常や腹腔リンパ節の腫大はなかった。磁気共鳴胆道膵管撮影でも、明らかな膵や胆道の異常所見はなかった。

臨床経過：2008年3月13日、4月16日ならびに5月20日に気管支内視鏡検査を施行したが、経気管支鏡肺

生検においても、炎症細胞浸潤を伴う線維性弾性組織が認められるのみで、確定診断には至らなかった。しかし、細胞異型が無かったことから、経過観察をすることになった。同年6月4日のCTで右S2の腫瘤陰影が増大したため、同月16日に胸腔鏡下肺生検を施行した。

胸腔鏡下肺生検の病理所見 (右S2)：胚中心を有するリンパ濾胞の過形成、形質細胞浸潤および肺胞隔壁の線維化が認められる (Fig. 3A, 3B)。免疫組織学的染色では、CD20やCD3陽性細胞の混在、 $\lambda$ 鎖と $\kappa$ 鎖陽性細胞の偏りの無い多クローン性の細胞増多があり、多数のIgG陽性形質細胞が認められ、その半分以上がIgG4陽性であった (Fig. 3C, 3D)。また、Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) の免疫組織学的染色を行ったところ、陰性であった。

以上の組織像は、MCDとして矛盾しなかった。組織学的にはIMTとの鑑別が必要であったが、IL-6の著明高値、多発性リンパ節腫大、脾腫、多クローン性の高ガンマグロブリン血症などの臨床所見より、MCDと診断した。また、組織学的にIgG4陽性形質細胞の浸潤が認められたが、血清IgG4の高値はなく、IgG4関連肺疾患は否定的であった。縦隔鏡による縦隔リンパ節生検は、患者の同意が得られなかったため、行えなかった。治療については、患者が薬物療法に拒否的であったことや無症状で全身状態は安定していることより、経過観察を行った。胸部X線上の巨大腫瘤影は若干の縮小が認め

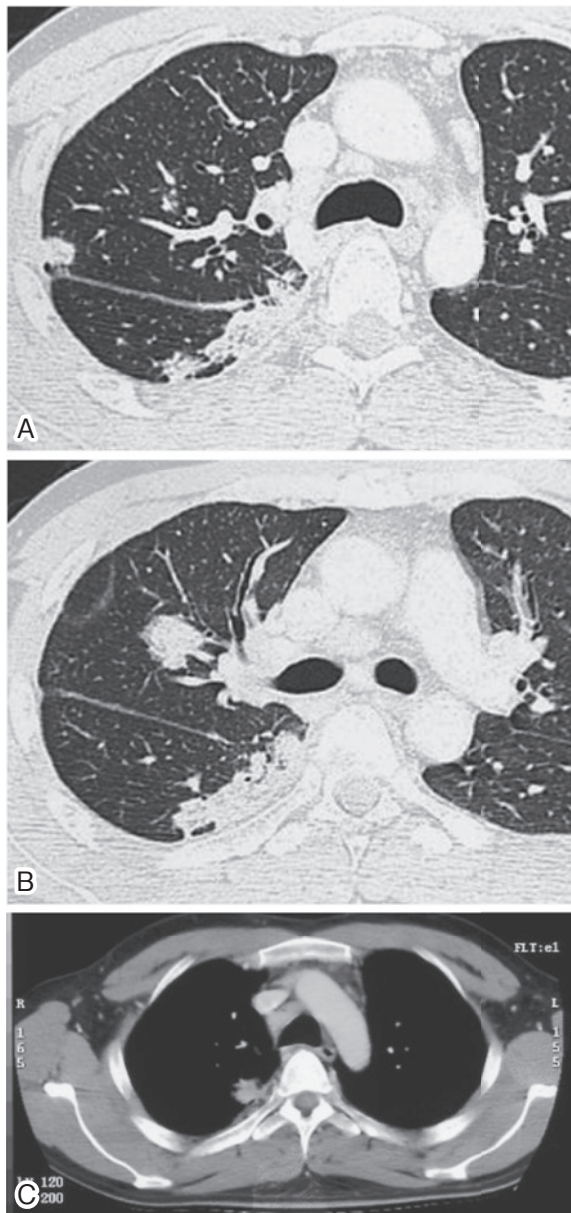


Fig. 2 Chest computed tomography (CT) scans obtained on June 4, 2008 show a flat mass in the subpleural area of the right lower lobe (A), multiple nodules in the right upper lobe (A, B), and enlargement of the mediastinal and hilar lymph nodes (C).

られ、採血上の異常所見も、2008年2月から8月の経過で、CRP 14.05mg/dlが5.49mg/dl、赤沈>160mm/時間が32mm/時間、アルカリホスファターゼ671IU/Lが38IU/Lと改善した。その後も病状の悪化はなく、経過良好である。

## 考 察

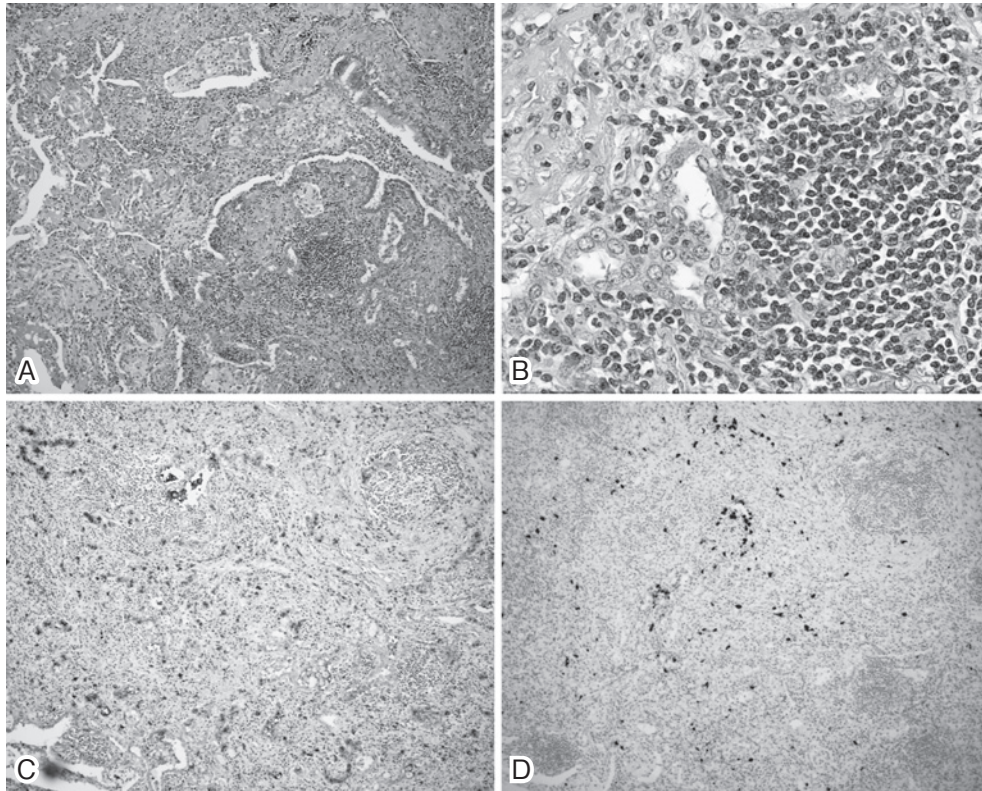
1956年にCastlemanらは、初めて胸腺腫類似の solitary mediastinal massを主訴とする13例をCastle-

man's diseaseと報告した<sup>1)</sup>。その後、その全身型である多中心性キャスルマン病の病名が提唱された<sup>3,4)</sup>。MCDの病因は、免疫異常説やHBウイルス、HIVウイルス、EBウイルスなどの感染がなんらかの病因である説があるが、依然として不明である<sup>5)</sup>。標準的な診断基準も提唱されるに至っていないため、症状、画像および病理所見を総合的に判断して、本症あるいは症候群として診断しなければならない。

MCDの肺病変における画像所見としては、間質性病変が多い。岡らは、IPL/MCDの肺病変では、限局性小浸潤影の多発、びまん性網状影、広義間質肥厚、小粒状影、線状影、索状影あるいは小結節影が認められたとしている<sup>6)</sup>。上甲らは、MCD 12例のCT所見の検討で、全症例に縦隔肺門リンパ節腫脹および小葉中心性結節影が認められ、付随して、小葉間隔壁肥厚、薄壁嚢胞、胸膜下結節影、スリガラス状陰影、浸潤影および気管支拡張が認められたとしている<sup>7)</sup>。しかし、我々が経験した本症例は、巨大な腫瘤を形成しており、極めて稀な形態を来していた。

IMTの病理像の特徴は、形質細胞やリンパ球などの炎症細胞、筋線維芽細胞などの間葉系細胞や器質化肺炎で形成される限局性非腫瘍性病変である<sup>8,9)</sup>。IMTの中でlymphoplasmocytic typeは、形質細胞とリンパ球からなるリンパ濾胞増生を主体とするMCD類似の組織像を呈することがある<sup>10)</sup>。本症例も組織学的には、IMTのlymphoplasmocytic typeとMCDの両者に類似していた。高IL-6血症はMCDの診断に有用であるとされているが<sup>11)</sup>、IMTでも同様の報告があるため、そのみでは両者の鑑別点とはならない<sup>12)</sup>。しかし、本症例では多発性リンパ節腫大、脾腫などのMCDと合致する臨床所見が認められた。MCDの主要な全身所見では、多発性リンパ節腫大がほぼ必発、肝脾腫が約50%に認められるとされている<sup>13)</sup>。更に、本症例ではAnaplastic Lymphoma Kinase (ALK)の免疫組織学的染色は陰性であった。IMTでは、未分化大細胞型リンパ腫に発現するAnaplastic Lymphoma Kinase (ALK)が陽性となることが多いとされている<sup>14)</sup>。本症例では高IL-6血症に加えて、多発性リンパ節腫大、脾腫などのMCDを示唆する全身所見、肺組織におけるALK陰性が認められたことより、IMTよりもMCDを疑った。また、IMTは腫瘍性疾患として位置づけられており、緩徐であるが進行性の経過を示す<sup>14)</sup>のに対して、本症例では、画像的に巨大腫瘤影の若干の消退傾向、炎症所見の改善傾向が認められ、少なくとも進行性の経過ではなかった。

本症例は、MCD診断の6年前から胆道系酵素上昇を指摘されていた。しかし、腹部CTや磁気共鳴胆道膵管造影では、明らかな膵や胆道の異常所見は認められな



**Fig. 3** Pathological findings of the lung specimens show hyperplasia of lymphoid follicles accompanied by germinal centers, plasma cell infiltration and fibrosis in the alveolar septa. (A: hematoxylin-eosin (HE) stain, original magnification  $\times 100$ , B: HE stain, original magnification  $\times 200$ ). Immunohistological analysis revealed IgG- and IgG4-positive plasma cells. The number of IgG4-positive plasma cells consisted of more than 50% of IgG-positive plasma cells (IgG (C) and IgG4 (D) cell immunostain,  $\times 100$ ).

かった。本症例の免疫組織学的分析で、IgG 陽性形質細胞が多く認められ、その半数以上が IgG4 陽性細胞であったため、硬化性胆管炎に合併した IgG4 関連肺疾患との鑑別も要した<sup>15)16)</sup>。更に MCD と IgG4 関連疾患の合併例も、過去に報告されている<sup>17)</sup>。しかし、本症例の血清学的検査において、経過を通じて高 IgG4 血症が認められず、IgG4 関連肺疾患の関与を否定した。

MCD, IMT, IgG4 関連肺疾患の鑑別診断は、治療反応性や臨床経過を予測する上で重要である。MCD の肺病変では、ステロイド抵抗性で、急速進行性の経過で死亡する症例もある<sup>18)</sup>が、IMT や IgG4 関連肺疾患は一般的にステロイド反応性が良好である<sup>15)16)19)</sup>。本症例では、全身状態が安定していることや患者が薬物療法を希望しなかったことより、経過観察としているが、MCD では、上記のように急速に増悪する症例もあることから、慎重な経過観察を行い、悪化傾向があれば、速やかに薬物療法を開始することが必要と考えられる。

IMT 類似の肺病変を来した MCD の報告は少なく、貴重な症例と考えられた。また、本症例は IgG4 関連肺疾患との鑑別も必要であった。このような症例は、他に

も存在すると考えられ、各疾患での治療反応性が異なることから、十分な診断努力による鑑別が必要である。

#### 引用文献

- 1) Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956; 9: 822—830.
- 2) 佐藤忠嗣, 若林芳久, 平沢 晃, 他. Lymphoid interstitial pneumonia と間質性腎炎を合併した multicentric Castleman's disease の 1 例. *臨床血液* 1994; 35: 1322—1328.
- 3) Gaba AR, Stein RS, Sweet DL, et al. Multicentric giant lymphnode hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978; 69: 86—90.
- 4) Chen KT. Multicentric Castleman's disease and Kaposi's sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 287—293.
- 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) 岡 輝明. Idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia

- (IPL) の肺病変. 病理と臨床 1999; 17: 161—168.
- 7) Johkoh T, Müller NL, Ichikado K, et al. Intrathoracic multicentric Castleman disease: CT findings in 12 patients. *Radiology* 1998; 209: 477—481.
  - 8) Colby TV, Koss MN, Travis WD. Fibrous and Fibrohistiocytic tumors and tumor-like conditions. In: Rosai J, Sobin LH, ed. *Tumors of the lower respiratory tract. Third Series.* Washington, DC: American Forces Institute of Pathology, 1995; 327—352.
  - 9) 松原 修. 肺の Inflammatory pseudotumor (炎症性偽腫瘍) の病因と病理. *Annual Review 呼吸器.* 中央医学社, 東京, 1998; 107—113.
  - 10) 土居裕幸, 中山 正, 佐藤恵子, 他. 肺多発結節を示した Multicentric Castleman's Disease の 1 例. *日呼吸会誌* 2002; 40: 771—776.
  - 11) Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 1989; 74: 1360—1367.
  - 12) Kishimoto T, Akira S, Taga T. Interleukin-6 and its receptor: a paradigm for cytokines. *Science* 1992; 258: 593—597.
  - 13) Frizzera G, Peterson BA, Bayrd ED, et al. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patients. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1202—1216.
  - 14) Yamamoto H, Yamaguchi H, Aishima S, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor versus IgG4-related sclerosing disease and inflammatory pseudotumor: a comparative clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1330—1340.
  - 15) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732—738.
  - 16) Zen Y, Kitagawa S, Minato H, et al. IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. *Human Pathology* 2005; 36: 710—717.
  - 17) 大田忠信, 古川佳央, 青山泰孝, 他. いわゆる Mikulicz 病発症とともに高ガンマグロブリン血症, リンパ節腫脹を呈した multicentric Castleman disease 類縁症例. *臨床血液* 2007; 48: 229—234.
  - 18) 東原正明. 著明な肺線維症を合併して死亡した idiopathic plasmacytic lymphadenopathy (IPL) の一例. *臨床血液* 1991; 32: 292—293.
  - 19) 原田泰志, 渡辺憲太郎, 岩崎昭憲, 他. 肺の inflammatory pseudotumor の 4 例. *日呼吸会誌* 2003; 41: 402—406.

### Abstract

#### A case of pulmonary multicentric Castleman disease which appeared as a very large lesion

Masaki Okamoto<sup>1</sup>, Tomoaki Hoshino<sup>1</sup>, Masayuki Nakamura<sup>1</sup>, Yohei Imamura<sup>1</sup>,  
Kiminori Fujimoto<sup>2</sup>, Koichi Oshima<sup>3</sup>, Tomotaka Kawayama<sup>1</sup> and Hisamichi Aizawa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Respiriology, Neurology, and Rheumatology, Department of Internal Medicine,  
Kurume University School of Medicine

<sup>2</sup>Department of Radiology, Kurume University School of Medicine

<sup>3</sup>Department of Pathology, Kurume University School of Medicine

A 31-year-old man visited our hospital with a persistent cough. Computed tomography (CT) scans of his chest showed a very large mass and multiple nodular lesions in the right lung field, mediastinal and hilar lymph node enlargement and splenomegaly. Laboratory analysis showed polyclonal hyperimmunoglobulinemia and increased levels of serum C-reactive protein (14.05mg/dl) and interleukin-6 (44.2pg/ml). The pathological findings of lung specimens obtained using video-assisted thoracoscopy revealed hyperplasia of the lymphoid follicles with germinal centers, plasma cell infiltration which stained positively with either anti- $\kappa$  chain or anti- $\lambda$  chain antibodies, and fibrosis in the alveolar septum. We made a diagnosis of multicentric Castleman disease based on high levels of serum IL-6, multiple lymph node enlargement and splenomegaly, although this case had histological findings in common not only with Castleman disease but also with inflammatory myofibroblastic tumor. His abnormal chest radiography findings and laboratory data significantly improved 6 months after his first visit, without any treatment. Multicentric Castleman disease showing a very large mass is extremely rare.