

●症 例

トシリズマブ治療を施行した肺病変を有する多中心性キャッスルマン病3例の検討

田村 志宣^{a,b} 小浴 秀樹^b 堀 善和^b
森本 将矢^b 蒸野 寿紀^{a,b} 園木 孝志^a

要旨：肺病変を有する多中心性キャッスルマン病に対しトシリズマブ (tocilizumab) を導入した3例を経験した。男性2例，女性1例で，初診時平均年齢は44歳。3例ともリンパ節生検で診断し，胸部CTでは両側肺野に多発間質陰影を認めた。診断後，2例は経過観察，1例はステロイドを開始したが，肺病変と呼吸器症状の増悪のため，全例でトシリズマブが導入された。開始後，症状は速やかに消失したが，間質陰影は一部残存した。肺病変を有する多中心性キャッスルマン病では，トシリズマブの早期導入が望ましいと考える。

キーワード：多中心性キャッスルマン病，肺病変，トシリズマブ

Multicentric Castleman disease, Pulmonary involvement, Tocilizumab

緒 言

多中心性キャッスルマン病 (multicentric Castleman disease: MCD) は，腫脹したリンパ節からインターロイキン6 (interleukin-6: IL-6) が過剰産生され，発熱，貧血，CRP上昇，多クローン性高 γ グロブリン血症などを呈する原因不明の良性リンパ増殖性疾患の一つである¹⁾。MCDは，肺障害，腎障害，続発性アミロイドーシスなど重篤な合併症を認めることが多いが，まとまった報告は少ない。さらに，MCDに対する唯一保険収載されているヒト化抗IL-6受容体抗体トシリズマブ (tocilizumab) の治療介入の適応については，重症度分類で中等症以上とされているが，その使用経験については症例報告レベルであり，未だ不明な点が多い^{1)~8)}。本学と関連施設では，過去5年間でMCD 5例の診療を行い，全例で肺病変を有していた。今回，肺病変を有するMCDに対し，トシリズマブを導入した3例を経験したので報告する。

なお，診療録を用いた本検討は，和歌山県立医科大学と紀南病院の倫理委員会の承認を得ている。

症 例

【症例1】

患者：32歳，男性。

連絡先：田村 志宣
〒641-8509 和歌山県和歌山市紀三井寺811-1

^a和歌山県立医科大学血液内科

^b紀南病院血液内科

(E-mail: stamura@wakayama-med.ac.jp)

(Received 20 Nov 2019/Accepted 8 Jan 2020)

主訴：咳嗽。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴なし。

現病歴：20XX-6年4月，会社健診で血液検査の異常を指摘され，当科紹介となった。血液検査で，軽度貧血 (Hb 11.3g/dL) と炎症反応上昇 (CRP 6.03mg/dL) を認めた。追加の血液検査では，多クローン性高 γ グロブリン血症 (IgG 6,299mg/dL, IgA 1,177mg/dL, IgM 24mg/dL) を認めた。CTを行い，気管支血管束近傍主体にすりガラス影 (Fig. 1A) と縦隔リンパ節腫脹を認めた。それ以上の精査を希望されず，当科外来で経過観察となった。20XX-3年4月，画像の変化を認め，軽度の咳嗽を自覚するようになった。全身麻酔下胸腔鏡での縦隔リンパ節生検を行った。同時期の肺機能検査と動脈血液ガス分析は，正常であった。病理報告は，MCD (plasma cell type) であった。気管支鏡検査は，同意を得られなかった。プレドニゾロン (prednisolone: PSL) 30mg/日から治療を開始したが，すりガラス陰影は残存し，新たに薄壁嚢胞を認めた。患者よりトシリズマブ治療の希望の申し出があったため，20XX年10月，トシリズマブの投与目的で入院となった。

入院時現症：Performance status (PS) 0, 血圧126/60 mmHg, 脈拍68回/分・整, 体温36.5℃, SpO₂98% (室内気), 呼吸数12回/分, 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄疸なし, 口腔内問題なし, 表在リンパ節触知せず, 正常肺胞呼吸音, 四肢に浮腫・皮疹なし。

入院時の血液検査：Hb 10.4g/dL, CRP 11.23mg/dL, IgG 6,826mg/dL, IgA 971mg/dL, IgM 971mg/dL, IgE 5,551IU/mL, IgG4 680mg/dL, sIR-2R 852U/mL, IL-6 14.3pg/mL。

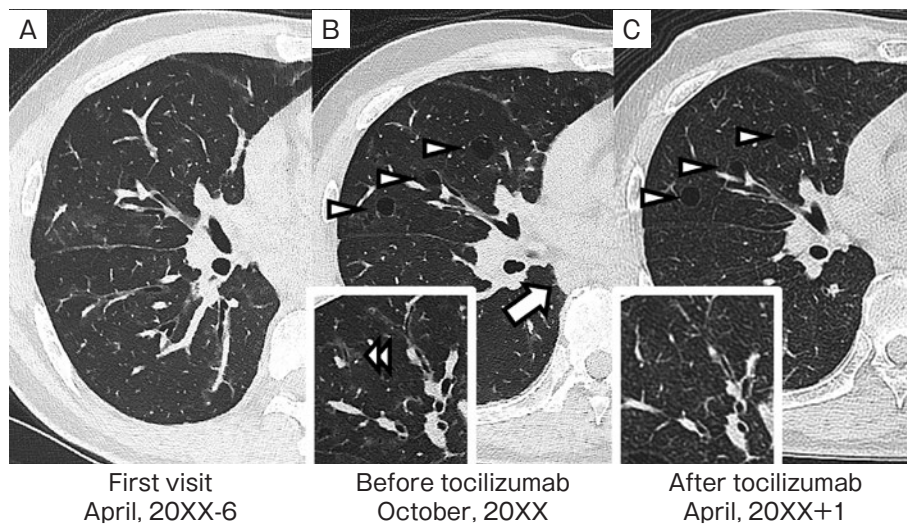


Fig. 1 Chest CT scans obtained from case 1. (A) CT at the first visit showed ground-glass opacities mainly along the bronchovascular bundle. (B) CT before tocilizumab showed thin-walled cysts (arrowheads) at the right middle lobe. In addition, mediastinal lymph node swelling was detected (arrow). Insets show magnified views of right middle lobe. Double arrowhead in inset shows ground-glass opacities along the bronchus. (C) Although the ground-glass opacities along the bronchovascular bundle disappeared after administration of tocilizumab, no change of thin-walled cysts (arrowheads) was observed.

入院時の胸部CT所見 (Fig. 1B)：中葉，両側下葉を中心に気管支血管束肥厚近傍のすりガラス陰影 (Fig. 1B左下挿入図；二重矢頭)，薄壁嚢胞の形成を多数認めた (矢頭)。また，縦隔リンパ節の腫脹を認めた (矢印)。

臨床経過：入院で，トシリズマブ8mg/kgを開始した。PSL 5mg/日を併用。特に大きな副作用がないため，数日で退院した。退院以降は，外来で2週間ごとのトシリズマブの投与を繰り返した。トシリズマブ開始1ヶ月後には，咳嗽は消失。PSLも休薬が可能であった。20XX+1年4月に評価のCTを撮影した (Fig. 1C) が，薄壁嚢胞は残存したが (矢頭)，すりガラス陰影は完全に消失した (Fig. 1C左下挿入図)。同時期の血液検査では，貧血はなく，CRP 0.23mg/dL，IgG 2,376mg/dLであった。

【症例2】

患者：48歳，男性。

主訴：健診異常。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙20本/日×28年間。

現病歴：20YY-4年2月，会社の健診で血液検査異常を指摘され，診療所を受診。血液検査で，貧血 (Hb 7.9g/dL) と炎症反応上昇 (CRP 7.92mg/dL) を指摘され，精査のため，当院紹介初診となった。血液検査で，多クローン性 γ グロブリン血症 (IgG 6,840mg/dL) と血清IL-6の上昇 (30.6pg/mL) を認めた。腎機能は正常 (Cr 0.74mg/dL，eGFR 91mL/分/1.73m²)。CTでは，縦隔条

件で，全身リンパ節腫脹，肝脾腫，腎腫大を認めた。さらに，肺野条件では，全肺野において，末梢側優位の小葉間隔壁肥厚 (Fig. 2A，矢印) とすりガラス陰影を認めた。頸部リンパ節生検が行われ，MCD (plasma cell type) との診断に至った。経気管支肺生検では，肺胞組織にリンパ球と形質細胞の浸潤を中等度認め，MCDの肺病変と考えられた。肺機能検査では，拘束性障害を認め，6分間歩行試験では，歩行距離450m，SpO₂は91%まで低下した。呼吸機能障害を認めるものの，無症状であったため，経過観察を希望された。20YY年2月初旬より全身倦怠感を自覚し，徐々に増悪。労作時の息切れを認め，2月下旬，救急要請。当院へ救急搬送となり，緊急入院となった。

入院時現症：PS 3，血圧171/83mmHg，脈拍110回/分・整，体温38.7℃，SpO₂ 93% (室内気)，呼吸数30回/分，眼瞼結膜貧血あり，眼球結膜黄疸なし，口腔内問題なし，正常肺胞呼吸音，四肢浮腫なし。

入院時の血液検査：Hb 4.8g/dL，Cr 6.46mg/dL，eGFR 8.3mL/分/1.73m²，CRP 16.47mg/dL，IgG 6,826mg/dL，IgA 971mg/dL，IgM 971mg/dL，IgE 7,851IU/mL，IgG4 908mg/dL，sIR-2R 2,247U/mL。

入院時の動脈血液ガス分析 (nasal 3L/分)：pH 7.385，PaCO₂ 21.0Torr，PaO₂ 99.3Torr，lactate 0.4mmol/L，HCO₃⁻ 12.3mmol/L，BE -11.8mmol/L，A-aDO₂ 105.4Torr。

入院時の胸部CT所見 (Fig. 2B)：全肺野で，濃いすりガラス陰影が広範囲に出現し，小葉間隔壁の肥厚に加えて

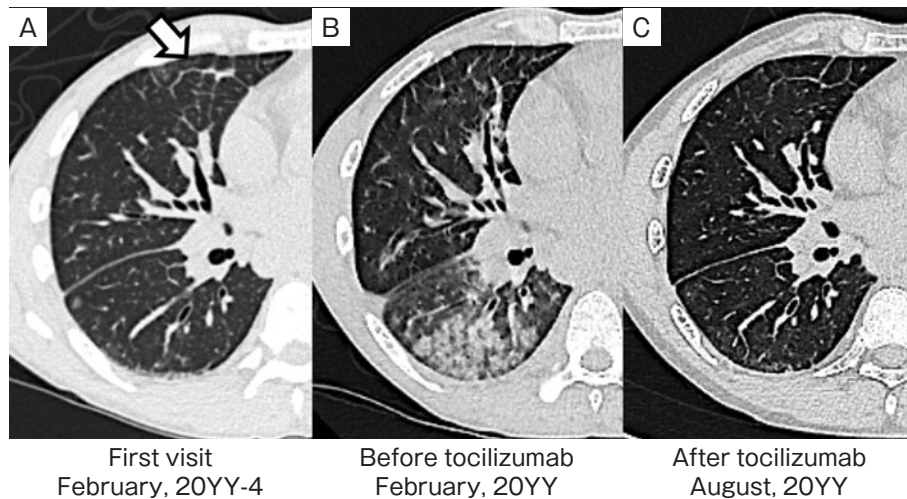


Fig. 2 Chest CT scans obtained from case 2. (A) CT at the first visit showed thickening of the interlobular septa at peripheral area of right middle lobe (arrow). (B) CT before tocilizumab showed dense and widely spreading ground-glass opacities at right lower lungs, and fine ground-glass opacities in addition to interlobular septa at right middle lobe. Right hilar lymph nodes were swollen. (C) After administration of tocilizumab, these ground-glass opacities at right lung almost disappeared on CT, and right hilar lymph nodes were reduced in size.

軽微なすりガラス影が出現した。さらに、縦隔・肺門リンパ節の腫大を認めた。

臨床経過：会話のみで、SpO₂は80%台前半まで低下した。高濃度酸素、持続的血液濾過透析、輸血療法、そして、循環動態の厳密な管理が必要と判断し、集中治療室入室となった。PSL 60mg/日を併用で、トシリズマブ 8mg/kgを開始した。第2病日から酸素化は改善傾向に転じた。3日間でICU退室。第6病日で酸素は中止できた。持続的血液濾過透析は、退室以降、維持透析に変更となり、3月下旬には透析離脱となった。入院から1ヶ月で独歩での退院となった。引き続き外来で、PSL 5mg/日併用のうえ、2週間ごとのトシリズマブの投与を継続している。20YY年8月のCTでは、すりガラス影はほぼ消失し、肺門部リンパ節も縮小した (Fig. 2C)。同時期の血液検査は、Hb 10.5g/dL, CRP 4.41mg/dL, IgG 4.344mg/dLであった。

【症例3】

患者：52歳，女性。

主訴：咳嗽。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴なし。

現病歴：20ZZ-8年頃から、誘因なく咳嗽を認めた。数ヶ月以上、症状の改善がないため、近医受診。両側鼠径リンパ節腫脹に加え、血液検査で、貧血 (Hb 8.1g/dL)、炎症反応上昇 (CRP 8.51mg/dL)、多クローン性高γグロブリン血症 (IgG 3.310mg/dL, IgA 375mg/dL,

IgM 183mg/dL) を指摘されたが、希望により、経過観察となった。20ZZ-6年6月、精査を希望され、当科紹介初診。CTでは、縦隔・肺門部 (Fig. 3A) を含む全身のリンパ節腫脹を認めた。さらに、小さな斑状のすりガラス陰影をごくわずかに認めるのみであった (矢頭)。MCD疑いで、右鼠径リンパ節生検を施行されたが、病理診断に至らなかった。経気管支肺生検では、肺胞組織にリンパ球浸潤を中等度認められたが、最終診断まで至らなかった。動脈血液ガス分析は正常であったが、肺機能検査では、混合性障害・拡散能低下を認めた。6分間歩行試験でも、歩行距離400m, SpO₂は93%まで低下した。確定診断には至らなかったが、呼吸機能障害があったため、外来でPSL単独治療が行われた。しかしながら、あまり改善なく、すりガラス陰影の増悪を認めた。20ZZ-2年10月、トシリズマブでの治療を勧められたが、希望されず。その後、労作時の息切れを徐々に自覚するようになった。20ZZ年10月、以前生検した右鼠径リンパ節検体を再び病理評価し、MCD (plasma cell type) の診断に至った。咳嗽の増悪と貧血の進行を認めるため、20ZZ年12月、トシリズマブの投与目的で当科入院となった。

入院時現症：PS 2, 血圧91/57mmHg, 脈拍103回/分・整, 体温37.2℃, SpO₂ 98% (室内気), 呼吸数12回/分, 眼瞼結膜貧血あり, 眼球結膜黄疸なし, 口腔内問題なし, 表在リンパ節触知, 正常肺胞呼吸音, 四肢に浮腫・皮疹なし。

入院時の血液検査：Hb 5.6g/dL, CRP 15.77mg/dL, IgG 7.115mg/dL, IgA 404mg/dL, IgM 315mg/dL, IgE

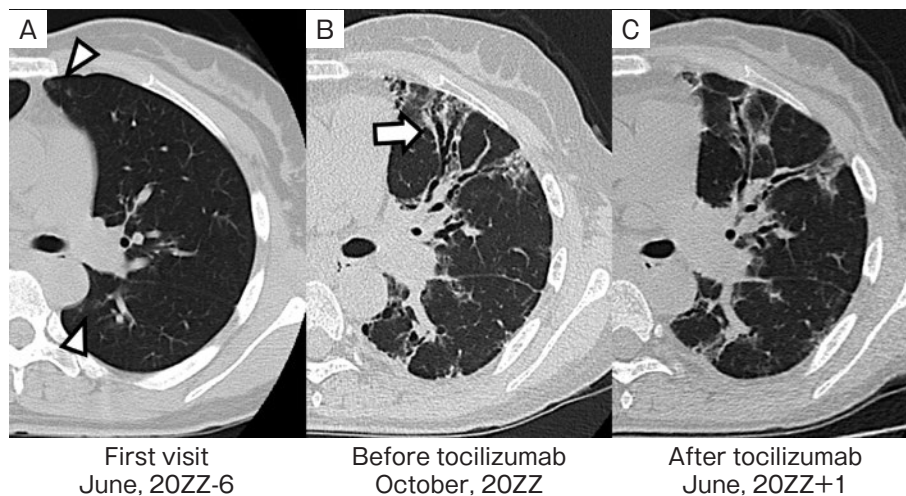


Fig. 3 Chest CT scans obtained from case 3. (A) CT at the first visit showed small patchy ground-glass opacities at left lung (arrowheads). (B) CT before tocilizumab showed left hilar lymph nodes adenopathy, ground-glass opacities mainly along the bronchovascular bundle, and traction bronchiectasis in the lingula of the left lung (arrow). (C) Eight months after administration of tocilizumab, these ground-glass opacities at left lung and traction bronchiectasis remained on CT.

3,633 IU/mL, IgG4 339 mg/dL, sIR-2R 2,475 U/mL.

入院時の胸部CT所見 (Fig. 3B) : 全肺野に、粒状影、線状索状影、気管支血管束近傍主体のすりガラス影、および、牽引性気管支拡張 (矢印) が出現していた。さらには、縦隔・肺門リンパ節の増大を認めた。

臨床経過 : 入院時、MRC息切れスケールでグレード3であった。PSL少量併用でトシリズマブ8 mg/kgを開始した。副作用は特になく、1週間で退院した。当科外来で2週間ごとのトシリズマブを継続した。トシリズマブ開始1ヶ月後に労作時息切れが、6ヶ月後に咳嗽が消失した。開始1ヶ月でHb値も8.0 g/dLまで改善した。20ZZ+1年6月のCTでは、一部改善していたが、すりガラス陰影や牽引性気管支拡張は残存した (Fig. 3C)。同時期の血液検査は、Hb 9.5 g/dL, CRP 1.63 mg/dL, IgG 1,800 mg/dLであった。

考 察

わが国におけるMCDの有病者数は1,500人程度、年間の発症頻度は100万人あたり1人程度と推定され、希少疾患に位置づけられる¹⁾。MCD例の約半数程度で肺病変を認めると報告があったものの、異常陰影のパターン、その進行スピード、そして、トシリズマブ後の異常陰影の変化について、多数例でのまとまった報告は少ない^{2)~9)}。1998年に、肺病変を有するMCD 12例のCT画像の検討では、肺門・縦隔リンパ節腫大に加え、小葉中心性の淡い小結節、気管支血管束肥厚、小葉間隔壁肥厚、薄壁囊胞を高率に認めたと報告されている¹⁰⁾。逆に、すりガラス陰影、浸潤影、胸膜直下の小結節の頻度は少なかった

とも報告されている¹⁰⁾。一方、その後、わが国からのいくつかの症例報告から、すりガラス陰影や浸潤影が散見され、MCDに合併する間質陰影は、多彩な陰影パターンを呈することが示唆された^{2)~7)}。本報告でも、重症度はさまざまであったが、多彩な陰影パターンが認められた。

「キャスルマン病診療の参照ガイド」のMCDの重症度分類において、中等症以上の症例では、PSLの治療に続いて、トシリズマブの併用が検討される¹⁾。その重症度分類では、肺病変の重症は“安静時にも酸素吸入を要する”こと、中等症は“日常の軽い労作で呼吸困難がみられる”ことなどが定義されている¹⁾。この分類では、症例1は軽症、症例2は重症、症例3は中等症に相当する。PSLはMCDに伴う症状の緩和や臓器障害の軽減に使用されるが、初回治療として中等量以上のPSLが必要であり、漸減中に再燃することをしばしば経験する。今回、症例1と症例3は、トシリズマブ投与開始前にPSLが投与されていたが、異常陰影や呼吸器症状の改善は乏しかった。肺病変を伴うMCD例では、PSLの治療効果はかなり限定的であると考えられる。トシリズマブは、重症であった症例2の臨床経過からも、速やかな臓器障害の改善が期待できる。

本報告では、初診から5年近くの年月を経たMCDの胸部画像の変化をとらえることができた。自験MCD例の肺病変は、年単位で間質陰影のびまん性の広がりを認め、トシリズマブ導入後も間質陰影が一部残存した。MCDに合併する肺病変の病理像については、気管支・肺動脈周囲や小葉間隔壁などの間質を中心に形質細胞優位のリンパ球浸潤とそのなかでの2次リンパ濾胞形成が認められ

る¹⁾。これら肺病変では、肺の基本構造の破壊は一般的に少ないとされているが、形質細胞浸潤の強い肺胞では壁の弾性線維が消失し、嚢胞形成を認める。症例1で認めた薄壁嚢胞は、局所の強い形質細胞浸潤に伴う線維化が考えられるが、診断には同部位の病理学的検討が必要であると考えられた。症例3では、トシリズマブの治療介入後も、牽引性気管支拡張が残存し、広範な肺組織の不可逆的な損傷が認められた。

トシリズマブ治療が行われた肺病変の報告は、検索した限り6論文であった^{2)~7)}。肺障害を認めた2例、咳が継続していた2例でトシリズマブ治療が行われた。その他の症例は、他の臓器障害も認めるため、トシリズマブ治療が行われた。多くは、ステロイド抵抗性であったが、トシリズマブの治療効果は良好であった。一方、症例1のような薄壁嚢胞形成を有していた1症例は、トシリズマブの効果は乏しかった²⁾。肺病変を有するMCDに対するトシリズマブの介入時期は、ステロイド投与で呼吸器症状や肺障害のコントロールが十分できないときに考慮すべき¹⁾であるが、肺の構造破壊が起こる可能性があるMCDの危険因子の抽出が必要であり、トシリズマブ早期介入のタイミングを明らかにするため、さらなる症例集積が必要と考える。

謝辞：本報告の画像所見についてご助言をいただきました国立がん研究センター中央病院放射線診断科 楠本昌彦先生に謝辞を申し上げます。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) 吉崎和幸, 他. キャッスルマン病診療の参照ガイド. 臨血 2017 ; 58 : 97-107.

- 2) 赤羽大悟, 他. 肺病変を伴う全身性Castleman病におけるヒト型抗IL-6レセプター抗体 (tocilizumab) の長期使用経験. 臨血 2006 ; 47 : 748-52.
- 3) 大納伸人, 他. 抗IL-6レセプター抗体 (tocilizumab) が著効した肺野病変主体のCastleman病の1例. 日内会誌 2007 ; 96 : 988-90.
- 4) 原田尚子, 他. 抗Interleukin-6受容体抗体により肺病変が改善した多中心性キャッスルマン病の1例. 日呼吸会誌 2010 ; 48 : 145-50.
- 5) Higuchi T, et al. A case of multicentric Castleman's disease having lung lesion successfully treated with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. J Korean Med Sci 2010; 25: 1364-7.
- 6) Takeuchi N, et al. A comorbid case of multicentric Castleman's disease and pulmonary hyalinising granuloma successfully treated with tocilizumab and corticosteroid. BMJ Case Rep 2013; 26: 2013. pii:bcr2013010233.
- 7) Katsumata Y, et al. Tocilizumab-effective multicentric Castleman's disease with infiltration of eosinophil and IgG4-positive plasma cells: a case report. Respir Med Case Rep 2018; 25: 25-9.
- 8) Nishimoto N, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. Blood 2005; 106: 2627-32.
- 9) Kojima M, et al. Clinical implications of idiopathic multicentric Castleman disease among Japanese: a report of 28 cases. Int J Surg Pathol 2008; 16: 391-8.
- 10) Johkoh T, et al. Intrathoracic multicentric Castleman disease: CT findings in 12 patients. Radiology 1998; 209: 477-81.
- 11) 岡 輝明. Idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia (IPL) の肺病変. 病理と臨 1999 ; 17 : 161-8.

Abstract**Three cases of multicentric Castleman disease with pulmonary involvement treated with tocilizumab**

Shinobu Tamura^{a,b}, Hideki Kosako^b, Yoshikazu Hori^b,
Masaya Morimoto^b, Toshiki Mushino^{a,b} and Takashi Sonoki^a

^aDepartment of Hematology/Oncology, Wakayama Medical University

^bDepartment of Hematology, Kinan Hospital

We experienced three cases of multicentric Castleman disease (MCD) with pulmonary involvement treated with tocilizumab. These cases consisted of two males and one female, and average age at the first visit was 44 years. Lymph node biopsy led to all cases being diagnosed as MCD, plasma cell type. Chest computed tomography (CT) revealed multiple bilateral interstitial shadows. On diagnosis, we selected watchful waiting in two cases and prednisolone therapy in one case. However, due to worsening pulmonary shadows and respiratory symptoms, all cases were started on tocilizumab therapy. After this therapy, although the respiratory symptoms soon disappeared, partial interstitial shadows remained. Our cases suggest early intervention of tocilizumab therapy for MCD with pulmonary involvement.