

●症 例

ADAおよびIgG4高値の胸水貯留で発症し、縦隔リンパ節生検により診断しえた多中心性キャッスルマン病の1例

高橋 達紀^a 尾下 豪人^{a,*} 妹尾 美里^a
船石 邦彦^a 藤原 誠^b 奥崎 健^a

要旨：症例は80歳の男性。両側胸水貯留で発症し、PET検査では縦隔・肺門リンパ節にFDGの集積亢進を認めた。縦隔リンパ節生検を施行したところ、病理ではリンパ濾胞において胚中心を小型リンパ球が同心円状に取り囲み、胚中心での硝子様血管増生も確認された。臨床所見と病理学的所見を総合して、多中心性キャッスルマン病と診断した。炎症反応が軽微にとどまり、胸水のIgG4およびADAが高値を示したキャッスルマン病の非典型例であったため、IgG4関連疾患や結核性胸膜炎との慎重な鑑別を要した。

キーワード：多中心性キャッスルマン病, IgG4関連疾患, 胸水, アデノシンデアミナーゼ

Multicentric Castleman's disease (MCD), IgG4-related disease, Pleural effusion, Adenosine deaminase (ADA)

緒 言

キャッスルマン病 (Castleman's disease : CD) は、非常に稀なリンパ増殖性疾患であり、病変の広がりから、単中心性 (unicentric CD : UCD) と多中心性 (multicentric CD : MCD) に、病理組織像から、硝子血管型、形質細胞型、および混合型に分類される¹⁾。原因は不明だが、腫大リンパ節から産生される interleukin-6 (IL-6) が、発熱や高ガンマグロブリン血症などの全身性炎症を惹起することが示されている²⁾。

我々は両側胸水貯留で発症を確認し、縦隔リンパ節生検によってMCDと診断しえた1例を経験した。自覚症状に乏しく、炎症反応も軽微にとどまったMCDの軽症例であり、胸水のimmunoglobulin G4 (IgG4) と adenosine deaminase (ADA) が高値を示したため、IgG4関連疾患を含む他疾患との鑑別を要した。教訓的症例として報告する。

症 例

患者：80歳，男性。

連絡先：尾下 豪人

〒723-0051 広島県三原市宮浦1-15-1

^a三原市医師会病院内科

^b同 外科

*現所属：国家公務員共済組合連合会吉島病院呼吸器内科
(E-mail: oshita1978@gmail.com)

(Received 30 Dec 2020/Accepted 7 Apr 2021)

主訴：なし。

現病歴：高血圧症でA病院に通院中であったが、20XX-1年5月に両側胸水貯留を指摘され、当科を紹介受診した。胸水試験穿刺の細胞診および生化学等の検査では原因が特定されず、一方、FDG-PETにて縦隔・肺門・左腋窩リンパ節にFDG集積亢進を指摘された。左腋窩リンパ節で穿刺吸引細胞診を施行したが、悪性所見はなかった。

20XX年1月のFDG-PETでは、リンパ節病変のFDG集積亢進は軽減し、胸水も減少していた。しかし、同年4月頃から胸水が再び増加し、7月に施行した胸水検査ではIgG4, ADAがともに高値を示した。縦隔リンパ節生検目的で8月に入院となった。

併存症：高血圧症、腹部大動脈瘤。

既往歴：79歳でS状結腸癌（内視鏡的粘膜剥離術）。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙は20本/日を60年間（75歳まで）。飲酒は焼酎1杯/日。

職業歴：35歳までは家具職人、35歳から77歳まで大工。

入院時身体所見：身長157 cm, 体重63.2 kg, 体温36.5°C, 血圧136/80 mmHg, 呼吸数18回/分, 脈拍75回/分・整, SpO₂ 95% (室内気)。胸部は心雑音なく、呼吸音清。体表リンパ節に腫脹なし。腹部や四肢に異常なし。

入院時検査所見 (Table 1)：血液検査では末梢血好酸球の軽度増多, IgG4高値を認めた。胸水は滲出性であり, IgG4 593 mg/dL, ADA 65.3 U/L と高値を示した。

入院時画像所見：胸部単純X線写真では、両側肋横隔膜角が鈍角であった。胸部CTでは肺野病変を認めず、縦

Table 1 Laboratory test on admission

Hematology		Biochemistry and serology		Pleural effusion	
WBC	6,900/ μ L	TP	6.8 g/dL	Cell count	2,546/ μ L
Neu	66.4%	Alb	3.0 g/dL	Neu	5%
Lym	15.9%	ALP	734 U/L	Lym	34%
Mo	7.1%	AST	18 U/L	Eos	11%
Eos	9.9%	ALT	13 U/L	Macrophage	45%
RBC	446×10^4 / μ L	LDH	47 U/L	Protein	4.8 g/dL
Hb	13.9 g/dL	CPK	110 U/L	Alb	2.2 g/dL
Ht	39.1%	BUN	9.9 mg/dL	LDH	330 U/L
Plt	18.7×10^4 / μ L	Cre	0.67 mg/dL	ADA	65.3 U/L
		Na	134 mmol/L	Hyaluronic acid	36,600 ng/mL
ESR (1hr)	20 mm	K	4.0 mmol/L	Glucose	140 mg/dL
ESR (2hr)	92 mm	Cl	102 mmol/L	CEA	4.5 ng/mL
		CRP	0.28 mg/dL	IgG	1,555 mg/dL
		ACE	13.9 U/L	IgG4	593 mg/dL
		IgG	1,640 mg/dL	Cytology	class II
		IgG4	470 mg/dL	Bacteria	not growth
		IgM	39 mg/dL	Acid-fast bacteria	not growth
		IgA	460 mg/dL	TB-PCR	negative
		C ₃	125 mg/dL	MAC-PCR	negative
		C ₄	39 mg/dL		
		CH ₅₀	52.4 U/mL	Sputum	
		sIL-2R	1,670 U/mL	Acid-fast bacteria	not growth
		CEA	6.6 ng/mL	TB-PCR	negative
		CYFRA	<1.0 ng/mL	MAC-PCR	negative
		ProGRP	29.2 pg/mL		
		T-SPOT.TB	negative		

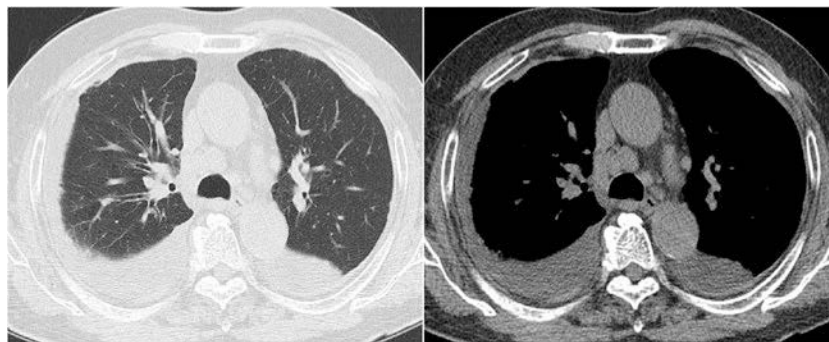


Fig. 1 Chest computed tomography imaging on admission showing lymphadenopathy and bilateral pleural effusion.

隔・肺門リンパ節腫大および両側胸水貯留を認めた (Fig. 1). FDG-PETでは、縦隔・肺門および左腋窩リンパ節に集積亢進を認めた。胸膜に明らかな集積亢進は認めなかった。FDG-PETの経時的変化を Fig. 2に提示する。

入院後経過：胸水ADAが高値を示したが、T-SPOT.TBは陰性であり、両側性胸水であったことから、結核性胸膜炎は否定的と考えた。血清、胸水ともにIgG4が高値を示したため、IgG4関連疾患を疑い、診断目的で第2病日に胸腔鏡下縦隔リンパ節生検を施行した。右胸腔内

を観察したところ、臓側・壁側胸膜とも白色調に軽度肥厚しており、慢性的な炎症が示唆された (Fig. 3)。観察範囲内に胸膜プラークや結節性病変は認めなかった。腫大した縦隔リンパ節 (2R, 4R) を肉眼的にも確認し、摘出した。術後経過は良好で退院となった。摘出リンパ節の病理組織学的検査では、リンパ節の基本構造はほぼ保たれていた。リンパ節中心部分における二次濾胞の胚中心は軽度萎縮性であり、周囲の暗殻では肥厚および増生が認められ、小型成熟様リンパ球が同心円状配列を示す

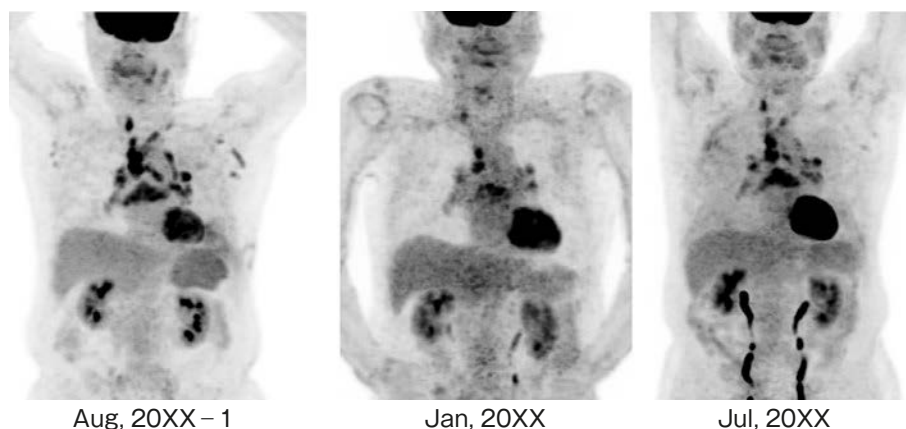


Fig. 2 Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography findings. The once-reduced lymphadenopathy demonstrated an increase again.

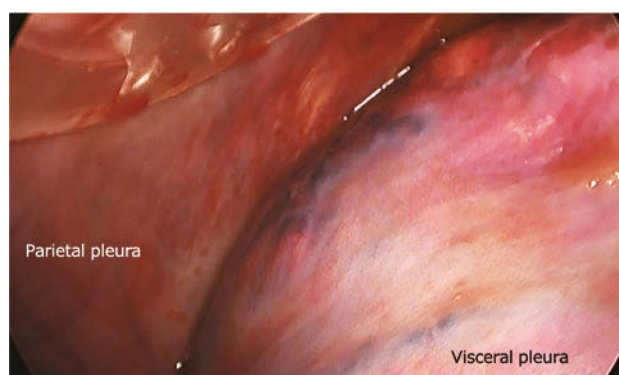


Fig. 3 Macroscopic appearance of the right thoracic cavity. Both the visceral and parietal pleura were slightly thickened and appeared white.

部分も認められた (Fig. 4a). 一部の胚中心では壁の厚い硝子様血管の増生像も観察された (Fig. 4b). 濾胞間では形質細胞の増生がやや目立ち、IgG4陽性形質細胞は最大70個/HPF、IgG4/IgG陽性形質細胞比は35%だった。全体的に洞組織球症が目立つが、組織球による明らかなemperipolesisは認めず、Rosai-Dorfman病は否定的だった。Reed-Sternberg細胞、Hodgkin細胞および類上皮肉芽腫は認めなかった。以上からは、硝子血管型もしくは混合型のCDが強く疑われた。病理組織学的検査の結果判明後にIL-6を測定したところ、9.8pg/mL (基準値4.0pg/mL以下)と軽度高値を示した。2017年に提案された特発性MCDの国際診断基準³⁾に照らすと、主要基準 (病理所見, 2領域以上のリンパ節腫大), 小基準の2項目以上 (血沈亢進, 低アルブミン血症, 胸水)を満たしたため、特発性MCDと確定診断した。「IgG4関連疾患包括診断基準2011」⁴⁾では疑診群に該当したが、「IgG4関連呼吸器疾患の診断基準」⁵⁾では病理所見と胸郭外病変の項

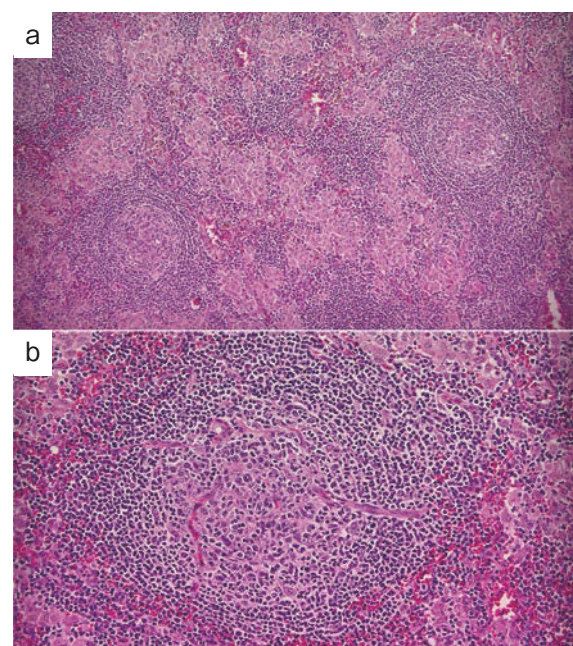


Fig. 4 Histopathological findings of the resected lymph node (hematoxylin-eosin stain, a: low-power field, b: high-power field). (a) Lymphoid follicles showing atrophic germinal centers and thickened mantle zone. (b) Increased numbers of thickened and hyalinized venules were observed in the germinal centers.

目を満たさず、否定的と考えた。自覚症状や炎症所見が乏しいため、無治療のまま経過観察とした。

考 察

本症例は両側胸水貯留で発症を確認し、PET検査でリンパ節 (縦隔, 肺門, 腋窩) へのFDG集積亢進を認めた。胸水のIgG4およびADAが高値を示したことから、IgG4関連疾患や結核性胸膜炎が鑑別に挙げられたが、縦隔

リンパ節生検の病理組織所見および臨床所見を総合的に判断してMCDと最終診断した。

MCDの好発年齢は40~50歳代であるため、本症例は比較的高齢での発症であった。また、MCDはIL-6によって全身性炎症が惹起されるが、本症例ではCRPが正常からごく軽度高値(0.1~1.2mg/dL)で推移し、術後に測定したIL-6も軽度高値にとどまった。過去には軽症のMCDの報告⁶⁾もあることから、MCDは多様な病勢を呈しうると考えられる。本症例のような非典型例を確実に診断するためにも、病理組織学的検査を積極的に試みるべきであろう。

MCDにおいても血清IgG4高値やIgG4陽性形質細胞の浸潤が認められることがあり、MCDとIgG4関連疾患の鑑別が問題になった症例は多く報告されている^{7)~9)}。SasakiらのIgG4関連疾患45例、MCD 33例の検討¹⁰⁾によると、IgG4関連疾患ではアトピー素因や睪病変、涙腺・唾液腺病変の頻度が高く、MCDではリンパ節病変、肺病変、皮膚病変、脾腫の頻度が高いことを報告している。また、IgG4関連疾患ではIgG4/IgG、好酸球などが有意に高値であり、MCDではIgG、IgA、血小板、総蛋白、CRP、血沈などが有意に高値であった。IgG4関連疾患と比べてMCDでは炎症所見が強い傾向があり、鑑別点の一つであるが、本症例は経過を通じて炎症所見が乏しく、IgG4関連疾患との鑑別が難しい症例であった。

MCDでは縦隔リンパ節腫大や間質性肺炎のほか、胸水貯留も報告されている¹¹⁾。リンパ節病変へのFDG集積と増減のタイミングが一致していたことから、本症例の胸水貯留はMCDによるものと考えられた。しかし、胸水ADAが高値を示したことは、結核性胸膜炎やIgG4関連胸膜炎との鑑別を要する所見であった。ADAは、アデノシンを加水分解してイノシンとアンモニアを生成する酵素で、リンパ系組織の分化・成熟に関与している。胸水ADAは結核性胸膜炎において高値を示すため、その補助診断として頻用されており、カットオフ値を40.3U/Lとした場合、結核性胸膜炎に対する感度100%、特異度93.9%との報告がある¹²⁾。しかし、一方で悪性リンパ腫を含むリンパ増殖性疾患、膿胸、リウマチ性疾患、悪性中皮腫に随伴した胸水においても、高値を示しうることも報告されている¹³⁾。近年ではIgG4関連胸膜炎においても高値例の報告が多くあり、Saitoらは13例中10例で胸水ADAが40U/L以上を示したと報告している¹⁴⁾。また、胸水ADAは長期間の胸水貯留に伴う濃縮によっても高値を示すことに注意が必要である¹⁵⁾。これまでMCDによる胸水所見についての知見は少なく、検索しえた限りでは胸水ADAが高値を示したMCDの報告例はなかった。本症例は胸水貯留が長期間に及んでいたことから、濃縮によって胸水ADAが高値を示した可能性がある。

以上、両側胸水貯留で発症し、縦隔リンパ節生検によって診断しえたMCDの軽症例を報告した。全経過を通じて軽微な炎症にとどまり、胸水のIgG4およびADAが高値を示したため、IgG4関連疾患や結核性胸膜炎との鑑別を要した。MCDには本症例のような非典型例もありうるため、病理所見と臨床所見を総合して慎重に診断する必要がある。

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) Yoshizaki K, et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. Blood 1989; 74: 1360-7.
- 3) Fajgenbaum DC, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. Blood 2017; 129: 1646-57.
- 4) IgG4関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究班, 他. IgG4関連疾患包括診断基準2011. 日内会誌 2012; 101: 795-804.
- 5) 松井祥子, 他. IgG4関連呼吸器疾患の診断基準. 日呼吸会誌 2015; 4: 129-32.
- 6) 佐伯 翔, 他. 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. 日呼吸会誌 2018; 7: 342-6.
- 7) Sato Y, et al. Multicentric Castleman's disease with abundant IgG4-positive cells: a clinical and pathological analysis of six cases. J Clin Pathol 2010; 63: 1084-9.
- 8) 原 悠, 他. IgG4関連疾患と多中心性Castleman病の鑑別を要しステロイドが奏効した胸膜・リンパ節炎の1例. 日呼吸会誌 2013; 2: 544-9.
- 9) 生越貴明, 他. IgG4陽性形質細胞の浸潤を認めたmulticentric Castleman病の1例. 日呼吸会誌 2011; 49: 437-42.
- 10) Sasaki T, et al. Distinct features distinguishing IgG4-related disease from multicentric Castleman's disease. RMD Open 2017; 3: e000432.
- 11) 山洞善恒, 他. Multicentric Castleman's diseaseの胸部画像所見はリンパ節腫脹と間質性肺炎や胸水貯留である. 臨放 1999; 44: 147-52.
- 12) Krenke R, et al. Pleural fluid adenosine deaminase and interferon gamma as diagnostic tools in tuberculosis pleurisy. J Physiol Pharmacol 2008; 59 (Suppl 6): 349-60.

- 13) Ungerer JP, et al. Molecular forms of adenosine deaminase in pleural effusions. *Enzyme* 1988; 40: 7-13.
- 14) Saito Z, et al. Characteristics of pleural effusion in IgG4-related pleuritis. *Respir Med Case Rep* 2020; 29: 101019.
- 15) 西川 博, 他. 胸膜炎における胸水中 Adenosine Deaminase の活性値の測定の臨床的意義: 活性値におよぼす溶血の影響. *日胸疾患会誌* 1986; 24: 230-5.

Abstract

A case of multicentric Castleman's disease with pleural effusion and high levels of adenosine deaminase and IgG4, diagnosed by mediastinal lymph node biopsy

Tatsuki Takahashi^a, Hideto Oshita^{a,*}, Misato Senoo^a,
Kunihiko Funaiishi^a, Makoto Fujiwara^b and Ken Okusaki^a

^aDepartment of Internal Medicine, Mihara Medical Association Hospital

^bDepartment of Surgery, Mihara Medical Association Hospital

* Present address: Department of Respiratory Internal Medicine, Federation of National Public Service and Affiliated Personnel Mutual Aid Associations, Yoshijima Hospital

An 80-year-old man developed bilateral pleural effusion, and fluorodeoxyglucose-positron emission tomography demonstrated increased fluorodeoxyglucose accumulation in the mediastinal and hilar lymph nodes. A mediastinal lymph node biopsy was performed; histopathological analyses of the resected lymph node revealed that small lymphocytes concentrically surrounded the atrophic germinal centers in the lymphoid follicles. Some germinal centers were penetrated by hyalinized vessels. The patient was clinicopathologically diagnosed with multicentric Castleman's disease. Because he had atypical Castleman's disease with a mild inflammatory response and with high levels of IgG4 and adenosine deaminase in pleural effusion, we needed careful differentiation from IgG4-related disease and tuberculous pleurisy.