

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川厚生病院医誌 (2010.06) 20巻1号:42～46.

ホジキンリンパ腫の同時性合併を認めたキャッスルマン病

進藤基博, 佐藤一也, 稲村純季

ホジキンリンパ腫の同時性合併を認めたキャッスルマン病

進藤基博¹⁾ 佐藤一也²⁾ 稲村純季¹⁾

要 旨

42歳男性、右頸部リンパ節腫大を自覚し受診。初診時血液検査では、可溶性インターロイキン2受容体、CRP およびインターロイキン6 (IL6) の高値を認めた。FDG-PET/ CTでは右頸部から鎖骨上窩に多発・連続するリンパ節腫大のほか、椎体・腸骨へのFDG異常集積像も認めた。生検では、散在するKi-1陽性の典型的なHodgkin-Reed-Sternberg細胞と背景の炎症細胞浸潤を認め、混合細胞型古典的Hodgkin lymphoma (HL) と診断。さらに同一節リンパ組織内に、周囲が多数の形質細胞(PC)に取り囲まれた過形成濾胞胚中心の所見を認め、HLに同時合併したPC型のCastleman's disease (CD) 症例と考えた。6サイクルのABVd療法でリンパ節腫大の消失とIL6の正常化も認めHL、CDとも完全寛解を維持している。HLとCDの同時合併例は過去に14例の報告と稀ではあるが、その殆どが自験例と同じPC型であった。また本例はその合併機序にIL6の関与が推察される興味深い1例であり、文献的考察を含めて報告する。

Key Words : ホジキンリンパ腫, キャッスルマン病, 同時合併, IL6

はじめに

Castleman病 (Castleman's disease: 以下CD) は、1956年にCastleman¹⁾によって提唱されたリンパ節組織の過形成と血管内皮細胞の増殖を伴うリンパ節腫脹を特徴とする非腫瘍性病変である。長年原因不明とされてきたが、近年インターロイキン-6 (IL6) がCDの病態形成に深く関与していることが報告²⁾され、治療面でも進歩を遂げようとしている。しかしながら、時に悪性リンパ腫やカポジ肉腫などを合併して死に至る例も報告³⁾⁴⁾され、その診断・治療の重要性が近年増してきている。今回我々は、ホジキンリンパ腫 (HL) を同時性に合併したCDの興味深い1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 42歳, 男性。

主訴: 右頸部リンパ節腫大。

既往歴・家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 2006年8月頃右頸部リンパ節腫大を自覚、消退しないため同年10月近医外科を受診。同月同部位のリンパ節生検を施行し混合細胞 (MC) 型古典的HLとCDの合併例と診断され、精査・加療目的に当科紹介入院となった。発熱、体重減少、盗汗などのB症状は認めなかった。

入院時現症: 身長180.4cm, 体重97.8kg, 血圧130/72 mmHg, 体温36.3℃。右頸部から鎖骨上にかけて、弾性・硬で圧痛のない最大径40mmまでの多発リンパ節腫大を認める。肝脾は触知しない。

入院時検査所見: Table 1に入院時の血液および骨髄検査所見を示す。末梢血液検査では、軽度の好中球増加と血小板増多を認めた。生化学検査では、血清アルブミン (ALB) が若干低下している以外は、肝・腎機能に異常を認めなかった。またIL6が62.8pg/ml (基準値<4.0) と高値を示した。血清検査では、CRPの上昇を認めたが、自己抗体やリウマチ因子は正常、HIV抗体は陰性でEBウイルスも既感染パターンで

1) 旭川厚生病院 血液・腫瘍内科

〒078-8211 旭川市1条通24丁目

2) 旭川医科大学病院 消化器・血液腫瘍制御内科

Table 1 入院時検査所見

WBC	8400/ μ l	T-P	7.4g/dl	ANA	(-)
neutro	73.3%	Alb	3.9g/dl	RF	(-)
lymph	17.1%	T-Bil	1.0mg/dl	HBsAg	(-)
mono	7.3%	ALP	228IU/l	HCVAb	(-)
eosino	2.0%	AST	15IU/l	HTLV-1	(-)
baso	0.3%	ALT	16IU/l	HIV	(-)
RBC	$485 \times 10^4/\mu$ l	LDH	182IU/l	EB-VCA IgG	(+)
Hb	14.8g/dl	BUN	14.3mg/dl	EB-VCA IgM	(-)
Ht	43.8%	Cre	0.80mg/dl	EB-EA IgG	(+)
MCV	90.4fl	Na	139mEq/l	EB-EBNA	(+)
MCH	30.4pg	K	4.2mEq/l		
MCHC	33.6%	Cl	102mEq/l		
Plt	$31.6 \times 10^4/\mu$ l	IgG	1370mg/dl	Bone Marrow	
		IgA	188mg/dl	NCC	$15.2 \times 10^4/\mu$ l
		IgM	154mg/dl	Mgk	38/ μ l
		CRP	3.69mg/dl	M/E	2.40
CEA	0.5ng/ml	Ferritin	222.9ng/ml	Abnormal cells	(-)
CA19-9	2.0U/ml	IL-6	62.8pg/ml		
sIL-2R	1590U/ml			Karyotype (G-Band)	
				46, XY	20/20

あった。腫瘍マーカーは、LDHは正常であったが悪性リンパ腫のマーカーである可溶性インターロイキン2受容体(sIL2R)が高値を示した。入院時の骨髄は正形成で、鏡検上明らかなリンパ腫細胞は認めず、染色体検査(G-band)でも正常核型であり、骨髄検査上は明らかなリンパ腫細胞の浸潤を指摘できなかった。造影CT検査(Figure 1a)では、最大径32mmの腫大する右上中内深頸リンパ節を始め、鎖骨上窩リンパ節まで多発するリンパ節腫大を認めた。FDG-PET/CT検査(Figure 1b)では、CTでの腫瘍像に一致して、

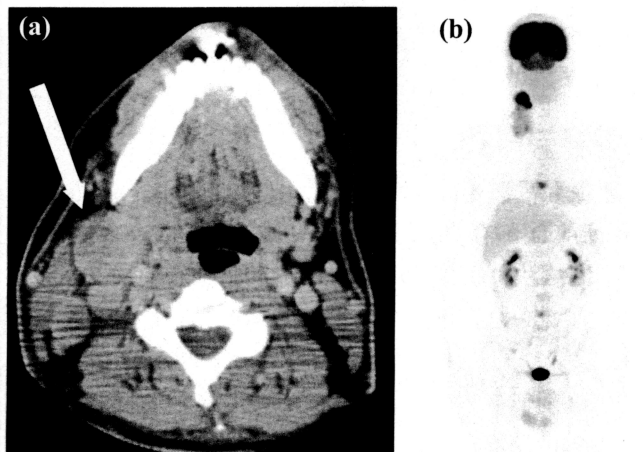


Figure 1 初診時画像所見

- (a) 造影CT：右上中内深頸領域中心に最大径32mmのリンパ節腫脹を認める。
 (b) FDG-PET：右顎下から鎖骨上窩レベルに多発・連続するFDGの異常集積亢進像を認める。

右顎下から鎖骨上窩レベルに多発・連続するFDGの異常集積亢進像を認め、悪性リンパ腫病変に矛盾しない所見であった。さらに第6胸椎(Th6)および第4腰椎(L4)椎体および右腸骨に局所高集積を認め、リンパ腫の骨髄浸潤病変が疑われた。前医でのリンパ節生検所見(Figure 2)を示す。HE染色の強拡大像で

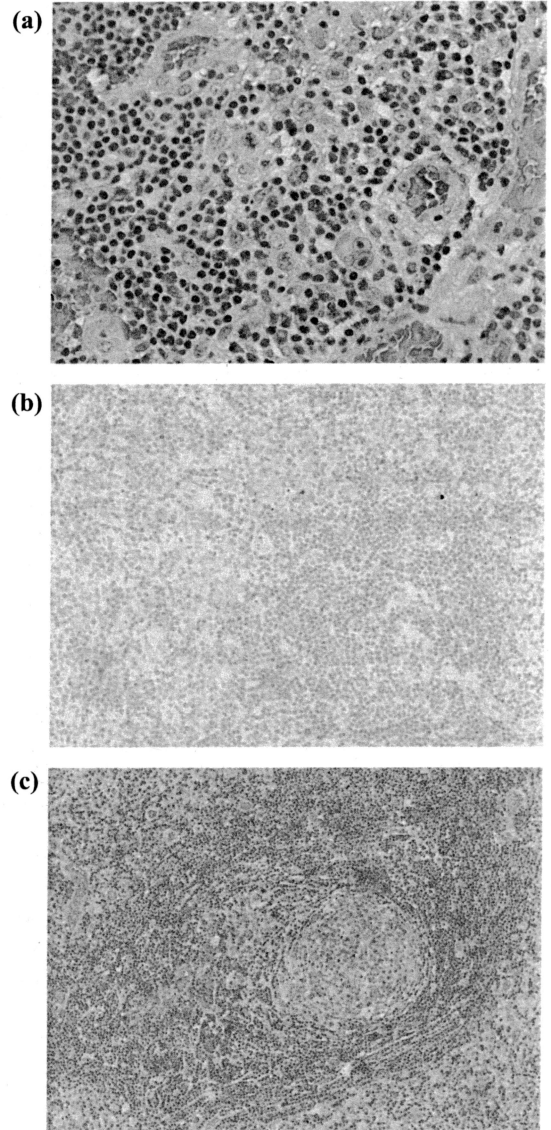


Figure 2 リンパ節病理像

- (a) HE染色(x400)ではHodgkin細胞とReed-Sternberg(RS)細胞が散在し、背景には好酸球・好中球・組織球や形質細胞浸潤を認め、混合細胞型古典的Hodgkinリンパ腫の所見。
 (b) Ki-1染色(x200)ではHodgkin細胞やRS細胞が散在性に染色される。
 (c) HE染色(x100)ではリンパ濾胞の胚中心は拡大し、その周囲を多数の形質細胞が取りかこむonion bulb appearanceを認める。Castleman's disease, plasma cell typeの所見。

は、核小体の明瞭な単核大型の典型的な Hodgkin 細胞と多核の Reed-Sternberg (RS) 細胞が散在するも lacunar 細胞は認めず、また背景には好酸球・好中球・組織球や形質細胞 (plasma cell: PC) 浸潤を認めた (Figure 2a)。また Ki-1 (CD30) 染色では、Hodgkin 細胞や RS 細胞が染色され (Figure 2b)、WHO 分類では、混合細胞型古典的 HL で矛盾しない所見であった。さらに同一のリンパ節組織内に、リンパ濾胞胚中心の過形成とその周囲を多数の PC が取り囲む onion bulb appearance を認め (Figure 2c)、本例は、PC type の CD が HL に同時合併している症例と考えた。

臨床経過: PET-CT では Th6, L4 椎体および右腸骨に骨髄浸潤を疑う所見を認めたこと、血清 IL6 が高値であること、またリンパ節病理所見から HL (臨床病期 (CS) IVA) を同時合併した CD (PC type) と診断した。進行期 HL の国際予後因子指標 (IPS)⁵⁾では、血清 ALB 4g/dl 未満、男性、CSIV の score 3 であった。治療法として、我が国での標準的治療である ABVd 療法を 6 サイクル施行することとした。同年 11 月より 1 サイクル目を開始し、4 クール目施行後の PET-CT では完全寛解 (CR) となった。また IL6 も正常化 (2.7pg/ml) し、CD の軽快も示唆された。その後さらに 2 サイクル、合計 6 サイクル ABVd 療法を施行後に、sIL2R および IL6 の正常化と PET-CT での CR 維持を確認し、治療を終了とした。その後も画像検査での再発や IL6 の再上昇を認めず、44 か月間 HL、CD ともに寛解を維持している。

考 察

CD はその病理学的所見から、毛細血管のヒアリン化濾胞間隙の毛細血管の増殖を特徴とする hyaline-vascular (HV) type と濾胞間隙に形質細胞の著しい浸潤を認める PC type、さらに両者の混合型の mixed type に分かれる⁶⁾。HV type が最多であり、次に PC type が続く。また臨床的な発症様式からは、単発のリンパ節腫大を来す localized CD (LCD) と、全身のリンパ節腫大を来し全身症状を伴う multi-centric CD (MCD) に分類され、MCD は大半が PC type であり、また比較的 aggressive な経過をたどる例が多いとされる⁴⁾⁶⁾。CD は長年原因不明とされてきたが、IL6 の持続的機能亢進の関与²⁾や human immunodeficiency virus (HIV) 感染例やヒトヘルペスウイルス 8 感染例にしばしば合併することが明らかになり⁷⁾⁸⁾、治療のアプ

ローチの面からも近年注目されてきている。

良性疾患に分類される CD に、悪性リンパ腫やカボジ肉腫などの合併例が近年散見³⁾⁴⁾されるようになり、その診断・治療の重要性が再認識されている。Lar-roche ら⁴⁾は、CD に合併する悪性リンパ腫症例の過去の報告例を 2002 年に review し、非ホジキンリンパ腫 (NHL) 合併例を 23 例、HL 合併例を 27 例認め、NHL 合併例はその病態を反映し、より aggressive な経過をたどることを報告している。HL では、NHL に比べてより同時性かつ同一組織内に発症する例が多く、診断に際して注意が必要であるとしている。自験例を含めて過去に報告された、HL と CD の同時発症例 15 例⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾を Table 2 に示す。年齢中央値は 41 歳 (15-72 歳)、男女比は 11:3 で男性に多く、CD の組織型は PC:HV:mixed type が 12:1:1 で PC 型が圧倒的に多かった。HL の組織型としては、Doggett ら⁹⁾の提唱した interfollicular type、すなわち HL 構成細胞の首座が濾胞間質にあり反応性濾胞過形成を伴う病理所見を特徴とする HL が最多の 7 例で、結節硬化型が 5 例で続き、自験例の混合型は初のケースであった。腫大リンパ節には一定の傾向はないが、HL の好発部位を反映して頸部もしくは縦隔発症例が 73% (8/11) を占めた。治療法や効果・転帰に関しては、記載のある 5 例中 4 例は化学療法を施行し、CR 獲得の 2 例を含めその全例が生存しており、予後良好の HL の特性を反映している可能性がある。

CD と HL の同時合併の病因について定説はない。本例では IL6 が高値であったが、CD だけでなく HL においても IL6 が高値を示すことが報告されている⁴⁾¹¹⁾。IL6 は、生理的には T 細胞やマクロファージから産生され B 細胞の分化により PC の増殖を促進し抗体産生を導く¹²⁾、HL における RS 細胞からの IL6 産生も報告されている¹³⁾。本例では、同一組織内に HL と CD が存在し、また HL の標準的治療である ABVd 療法による腫大リンパ節の退縮と共に IL6 の正常化が見られた。このことより本例の合併機序として、HL 病変からの IL6 産生が PC 増殖を来し、結果として腫瘍随伴症候群として PC type の CD を同時合併した可能性が推察されるが、機序の十分な解明には、今後更なる症例の蓄積が必要と思われる。

Table 2 同時にホジキンリンパ腫の合併を認めたキャッスルマン病15症例の臨床的特徴

年齢/性	CD type	HL組織型	腫大リンパ節	治療	治療効果	転帰	報告者 (年)	
1	72/M	PC	interfollicular HL	頸部, 縦隔	N/A	N/A	N/A	Zaarte-Osomo (1994)
2	45/M	PC	interfollicular HL	頸部	N/A	N/A	N/A	Zaarte-Osomo (1994)
3	51/M	HV	NLPHL	腋窩	N/A	N/A	N/A	Zaarte-Osomo (1994)
4	15/F	PC	NS	傍大動脈, 後腹膜	N/A	N/A	N/A	Molinie (1994)
5	40/F	PC	interfollicular HL	縦隔	N/A	N/A	N/A	Molinie (1994)
6	47/M	PC	LP	頸部	N/A	N/A	N/A	Molinie (1994)
7	22/M	PC	NS	N/A	N/A	N/A	N/A	Molinie (1994)
8	27/M	PC	NS	縦隔	N/A	N/A	N/A	Molinie (1994)
9	41/M	PC	interfollicular HL	N/A	N/A	N/A	N/A	Molinie (1994)
10	66/M	N/A	interfollicular HL	後腹膜	Chemotherapy	N/A	alive	Cros (1990)
11	N/A	PC	NS	N/A	N/A	N/A	N/A	Hsu SM (1992)
12	41/M	mixed type	NS	N/A (CSIIB)	Chemotherapy, Radiation	N/A	alive	Larroche C (2002)
13	21/F	PC	interfollicular HL	右鎖骨上リンパ節, 縦隔, 後腹膜	腫瘍切除 (右鎖骨上)	N/A	N/A	Zanetto U (2006)
14	19/M	PC	interfollicular HL	縦隔, 肝脾腫, 傍大動脈, 単径	Chemotherapy (CODOX-M/IVAC)	CR	alive	Vasudev Rao T (2007)
15	42/M	PC	MC	頸部, 胸腰椎, 腸骨 (CSIVA)	Chemotherapy (ABVd)	CR	alive	present case (2010)

CD: Castleman's disease; PC: plasma cell; HV: hyaline vascular; HL: Hodgkin Lymphoma; N/A: not available; NLPHL: Nodular lymphocyte predominance Hodgkin Lymphoma; LP: Lymphocyte predominance; NS: Nodular sclerosis; MC: Mixed cellularity; ABVd: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazine; CODOX-M/IVAC: Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, Methotrexate, Ifosfamide, Etoposide, Cytarabine; CR: complete remission

文 献

- CASTLEMAN B, IVERSON L, MENENDEZ VP: Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 9: 822-830, 1956
- Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, et al: Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/ BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 74: 1360-1367, 1989
- Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, et al: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood* 86: 1276-1280, 1995
- Larroche C, Cacoub P, Soulier J, et al: Castleman's disease and lymphoma: report of eight cases in HIV-negative patients and literature review. *Am J Hematol* 69: 119-126, 2002
- Hasenclever D, Diehl V: A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 339: 1506-1514, 1998
- Dham A, Peterson BA: Castleman disease. *Curr Opin Hematol* 14: 354-359, 2007
- Dupin N, Gorin I, Deleuze J, et al: Herpes-like DNA sequences, AIDS-related tumors, and Castleman's disease. *N Engl J Med* 333: 798, 1995
- Gessain A, Sudaka A, Briere J, et al: Kaposi sarcoma-associated herpes-like virus (human herpesvirus type 8) DNA sequences in multicentric Castleman's disease: is there any relevant association in non-human immunodeficiency virus-infected patients? *Blood* 87: 414-416, 1996
- Doggett RS, Colby TV, Dorfman RF: Interfollicular Hodgkin's disease. *Am J Surg Pathol* 7: 145-149, 1983
- Vasudev Rao T, Alkindi S, Pathare AV: Follicular dendritic cell hyperplasia in plasma cell variant of Castleman's disease with interfollicular Hodgkin's disease. *Pathol Res Pract* 203: 479-484, 2007
- Zanetto U, Pagani FP, Perez C: Interfollicular Hodgkin's lymphoma and Castleman's disease. *Histopathology* 48: 317-319, 2006
- Kishimoto T: Interleukin-6: from basic science to medicine--40 years in immunology. *Annu Rev Immunol* 23:1-21, 2005
- Hsu SM, Xie SS, Hsu PL, et al: Interleukin-6, but not

interleukin-4, is expressed by Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease with or without histologic features of Castleman's

disease. Am J Pathol 141: 129-138, 1992

Castleman's Disease with Simultaneous Complication of Hodgkin Lymphoma : A Case Report

Motohiro SHINDO¹⁾, Kazuya SATO²⁾, Jyunki INAMURA¹⁾

Key Words: Hodgkin lymphoma, Castleman's disease, Simultaneous complication, IL6

1) Dept. of Hematology/Oncology, Asahikawa Kosei Hospital, 1-24, Asahikawa, 078-8211, Japan

2) Division of Gastroenterology and Hematology/Oncology, Dept. of Medicine, Asahikawa Medical University

A 42-year-old male was admitted with right cervical lymphadenopathy. A laboratory examination revealed increased serum levels of C-reactive protein, soluble interleukin-2 receptor, and interleukin-6 (IL6). FDG-PET/CT showed abnormal FDG-uptake of multiple lymph nodes from the right cervical to the supra-clavicular area, vertebrae and ilium. The pathological findings of the cervical lymph node were compatible with mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma (HL) with typical Hodgkin-Reed-Sternberg cells in the background that included various inflammatory cells. In addition, there were hyperplastic follicular centers surrounded by multiple layers

of plasma cells (PC) in the same lymph node specimen. He was diagnosed to have a PC type of Castleman's disease (CD) with a simultaneous complication of HL. He received 6 cycles of ABVd, and complete remission was achieved in both the HL and CD with resolved lymphadenopathy and normalization of the serum IL6 level. Only 14 cases of simultaneous complication of HL and CD have been reported in the literature. Most of them were PC type-CDs. The present case was very interesting because the overproduction of IL6 appeared to contribute to the mechanism of the coexistence of the two diseases.