

多中心性 Castleman 病に合併したメサンギウム増殖性腎炎の 1 例

藤原弘明^{*1} 三瀬直文^{*1} 石本 遊^{*1} 小寺永章^{*1}
 田中基嗣^{*1} 田中真司^{*1} 栗田宜明^{*1} 藤井晶子^{*2}
 山口 裕^{*3} 杉本徳一郎^{*1}

A case of mesangial proliferative glomerulonephritis complicated with multicentric Castleman's disease

Hiroaki FUJIWARA^{*1}, Naobumi MISE^{*1}, Yu ISHIMOTO^{*1}, Nagaaki KOTERA^{*1}, Mototsugu TANAKA^{*1}, Shinji TANAKA^{*1}, Noriaki KURITA^{*1}, Akiko FUJII^{*2}, Yutaka YAMAGUCHI^{*3}, and Tokuichiro SUGIMOTO^{*1}

^{*1}Department of Internal Medicine, ^{*2}Department of Pathology, Mitsui Memorial Hospital, Tokyo, ^{*3}Department of Pathology, Jikei University Kashiwa Hospital, Chiba, Japan

要 旨

多中心性 Castleman 病の経過中に進行性腎障害, メサンギウム増殖性腎炎を認め, IgA 腎症と診断した症例を経験した。症例は 47 歳, 男性, 36 歳時に健康診断で高蛋白血症を指摘された後, 全身リンパ節腫脹, 血尿・蛋白尿, 腎機能障害が出現した。41 歳時, リンパ節生検を施行したところ, 濾胞間に血管増生が優位でない形質細胞の増殖を認め, 多中心性 Castleman 病(形質細胞型)と診断した。ステロイドパルス療法にてリンパ節腫脹の縮小と腎機能改善を認めたが, ステロイド減量中に再度腎機能が増悪したため, 47 歳時に腎臓内科に紹介され腎生検を施行。半月体を伴う活動性の高い IgA 腎症に, 形質細胞浸潤主体の軽度尿細管間質性腎炎を合併していた。ステロイドパルス療法にて, 腎機能の軽度改善と血尿・蛋白尿の減少を認めた。Castleman 病と IgA 腎症の合併が稀であること, また尿所見・腎機能障害の程度が Castleman 病の活動性と比例しており, Castleman 病で過剰産生された IL-6 が IgA 腎症の病勢に関与している可能性があることから, 示唆に富む症例と考え報告する。

We report a case of a 47-year-old man with multicentric Castleman's disease (MCD) and progressive renal dysfunction due to mesangial proliferative glomerulonephritis, possibly from IgA nephropathy. At age 36 years, he was referred to a hematologist due to hypergammaglobulinemia. Because of systemic lymph node swelling, he underwent right cervical lymph node biopsy at age 41 years and MCD (plasma cell type) was diagnosed. During this period, microscopic hematuria and persistent proteinuria occurred and his renal function deteriorated (serum creatinine (Cr) rising from 0.7 mg/dL to 1.4 mg/dL). Treatment with intravenous methylprednisolone at the dose of 1 g daily for 3 days followed by oral prednisolone at 20 mg daily reduced his lymphadenopathy and improved the renal function. However, his renal function deteriorated again, from Cr 0.8 mg/dL to 1.8 mg/dL over 6 years in line with gradual prednisolone tapering to 6 mg daily. At age 47 years, he was referred to our nephrology department and underwent a renal biopsy. The microscopic examination showed IgA nephropathy with crescent formation, accompanied by mild lymphoplasmacytic tubulointerstitial nephritis. Treatment with the same dose of intravenous methylprednisolone therapy followed by oral prednisolone at 40 mg daily, improved his proteinuria, hematuria and renal dysfunction. The coexistence of MCD and IgA nephropathy is a rare phenomenon. In addition, IL-6, overproduced by MCD might have influenced the mesangial cell proliferation and the activity of IgA nephropathy in the present case.

Key words : Castleman's disease, IgA nephropathy, tubulointerstitial nephritis, renal dysfunction, IL-6

はじめに

Castleman 病は良性リンパ増殖性疾患であり、リンパ節腫脹の分布により単中心性と多中心性に分類される。多中心性 Castleman 病はリンパ節外臓器への形質細胞浸潤を呈することがあり¹⁾、尿細管間質性腎炎も報告されている^{2,3~5)}。Castleman 病の腎病変としては AA アミロイドーシスも散見され⁶⁾、その他の腎病変を合併するが組織学的検討を加えられた報告は少ない。今回、Castleman 病の経過中に進行性腎障害を認め、腎生検にてメサンギウム増殖性腎炎と尿細管間質性腎炎の合併と診断した症例を経験した。

症 例

患 者 : 47 歳, 男性

主 訴 : 特になし

既往歴・家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 36 歳時、健診で高蛋白血症(TP 14.0 g/dL, Alb 2.4 g/dL)を指摘され当院血液内科を受診。多クローン性高ガンマグロブリン血症を認めたが、自覚症状なく経過観察されていた。このとき、尿蛋白・潜血とも陰性であり、以前に尿所見異常を指摘されたこともなかった。翌年 5 月、右頸部リンパ節腫脹が出現したが、当初は圧痛・熱感・増大傾向を認めなかった。

しかし、さらに半年後に顕微鏡的血尿が出現(血清クレアチニン値(Cr)0.7 mg/dL)。41 歳時には右頸部リンパ節が増大傾向となり、両側腋窩・傍大動脈リンパ節腫脹も出現した。さらに持続性蛋白尿、Cr 1.4 mg/dL と腎機能増悪もみられたため、頸部リンパ節生検を施行。濾胞間に血管増生が優位でない形質細胞の増殖を認め(Fig. 1)、多中心性 Castleman 病(形質細胞型)と診断した。メチルプレドニゾン 1 g/日静注 3 日間のパルス療法を施行したところ、右頸部リンパ節腫脹は縮小し、Cr 0.8 mg/dL まで腎機能も改善した。パルス療法後、経口プレドニゾン(PSL)を 20 mg/日から 6 mg/日まで漸減していたが、9 カ月後 Cr 1.3 mg/dL、15 カ月後 Cr 1.8 mg/dL と腎機能が再増悪したため腎臓内科を受診。腎生検目的に入院となった(Fig. 2)。

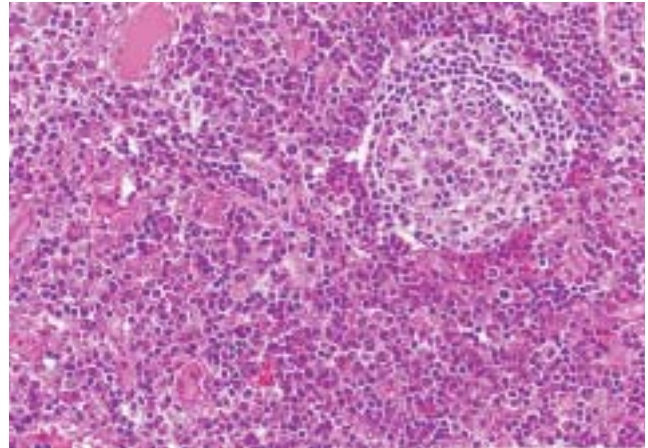


Fig. 1. Microscopic findings of the cervical lymph node biopsy

Marked proliferation of well-differentiated plasma cells around the germinal center. (HE staining, original magnification × 20)

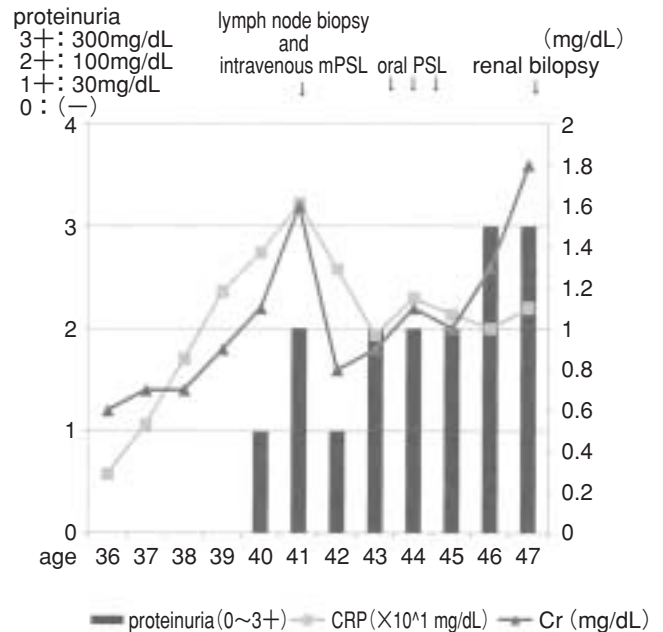


Fig. 2. Clinical course before renal biopsy

入院時現症 : 身長 164 cm, 体重 53 kg, 体温 36.7°C, 血圧 140/85 mmHg, 脈拍 75 回/分, 整

眼瞼結膜は貧血様。両側頸部に弾性硬・可動性良好なり

Table. Laboratory data on admission to the Department of Nephrology

Peripheral blood		Blood chemistry		Urinalysis	
WBC	5.7 × 10 ³ /μL	TP	11.1 g/dL	protein	2.62 g/day
RBC	242 × 10 ⁴ /μL	Alb	2.4 g/dL	OB	3+
Hb	6.7 g/dL	BUN	26 mg/dL	CCr	38.6 mL/min
MCV	92.6 fl	Cr	1.5 mg/dL		
MCH	27.7 pg	Na	137 mEq/L	Sediments	
MCHC	29.90 %	K	5.2 mEq/L	RBC	>40/HPF
Plt	32.2 × 10 ⁴ /μL	Cl	111 mEq/L	WBC	5~10/HPF
HbA _{1c}	4.90 %	IP	3.6 mg/dL	Epithelial cell	1~5/HPF
PT	67.0 %	Ca	8.0 mg/dL	Hyaline cast	(+)
aPTT	34.6 sec	(補正 Ca	9.6 mg/dL)	Epithelial cast	(+)
FBG	722 mg/dL	T-Bil	0.1 mg/dL	Granulated cast	(+)
		GOT	9 IU/L	RBC cast	(+)
		GPT	3 IU/L		
Serological test		LDH	93 IU/L		
IgG	5,764 mg/dL	ALP	295 IU/L		
IgA	1,998 mg/dL	γ-GTP	17 IU/L		
IgM	259 mg/dL	Glu	113 mg/dL		
C3	77 mg/dL	TG	96 mg/dL		
C4	18 mg/dL	TC	85 mg/dL		
CH50	41.6/mL	CRP	11.7 mg/dL		
M protein	(-)	UA	6.3 mg/dL		

ンパ節を複数触知。心音・呼吸音は正常。腹部は平坦かつ軟で肝脾腫なし。四肢浮腫なし。皮疹なし

検査所見(Table)：尿検査にて顕微鏡的血尿・蛋白尿・赤血球円柱を認めた。Cr 1.5 mg/dL, クレアチニンクリアランス 39 mL/min と腎機能障害あり。TP 11.1 g/dL, Alb 2.4 g/dL と高蛋白血症, 低アルブミン血症を認め, ポリクローナルな高ガンマグロブリン血症を呈していたが, M 蛋白は認めなかった。CRP 11.7 mg/dL と上昇していたが, 36 歳時に 14.7 mg/dL であり, 経過中高値が持続していた。Hb 6.7 g/dL と正球性正色素性貧血がみられた。

腎生検所見：採取された糸球体 16 個中 9 個が硬化していた。残存糸球体には軽度のメサンギウム細胞増生と基質増加が見られ, 2 個で細胞性半月体, 1 個で線維性半月体を認めた (Fig. 3a)。間質には 30 % 程度の線維化を認め, 形質細胞主体の軽度の炎症細胞浸潤が見られた (Fig. 3b)。細動脈の高度硝子様硬化, 小葉間動脈の軽度内膜線維性肥厚あり。免疫蛍光抗体染色ではメサンギウム領域に IgA, IgM, C3 の顆粒状沈着を認めた (Fig. 3c)。Congo Red 染色は陰性であった。電子顕微鏡像では, 傍メサンギウム領域に高電子密度沈着物を認めた (Fig. 3d)。以上より, 軽度の尿細管間質性腎炎にメサンギウム増殖性腎炎 (IgA 腎症) が合併したものと考えられた。

臨床経過(Fig. 4)：糸球体病変は細胞性半月体を伴う活

動性の高いものであり, 腎障害の主因と考えた。メチルプレドニゾロン 1 g/日静注 3 日間のパルス療法後, 経口 PSL 40 mg/日から漸減したところ, 第 19 病日には尿中赤血球 1~5/HPF, 尿蛋白 0.41 g/日と尿所見は著明に改善した。1 年後の現在も PSL 13 mg/日投与中で, Cr 1.2 mg/dL まで腎機能が改善し, 蛋白尿・血尿の再増悪も認めていない。

考 察

Castleman 病は, 1956 年に Castleman らによって報告された良性リンパ増殖性疾患である。濾胞間の血管増生と形質細胞増殖の程度により, 前者が優位な硝子血管型, 後者が優位な形質細胞型, 両者の中間である混合型の 3 病型に分類され, さらにリンパ節腫脹が限局性の単中心性と, 全身性の多中心性に分けられる⁶⁾。単中心性は約 90 % が硝子血管型であり, 多くが無症状であるのに対し, 多中心性は形質細胞型がほとんどで, 発熱, 盗汗, 体重減少, 易疲労感などの全身症状を伴うことが多く⁷⁾, リンパ節外病変を伴うこともある¹⁾。

Castleman 病には, IL-6 による免疫系の過剰刺激が関与していると考えられている^{8,9)}。単中心性 Castleman 病で腫脹リンパ節を切除すると, 血中 IL-6 濃度が低下し, 付随した全身症状も消失する⁸⁾。IL-6 トランスジェニックマウ

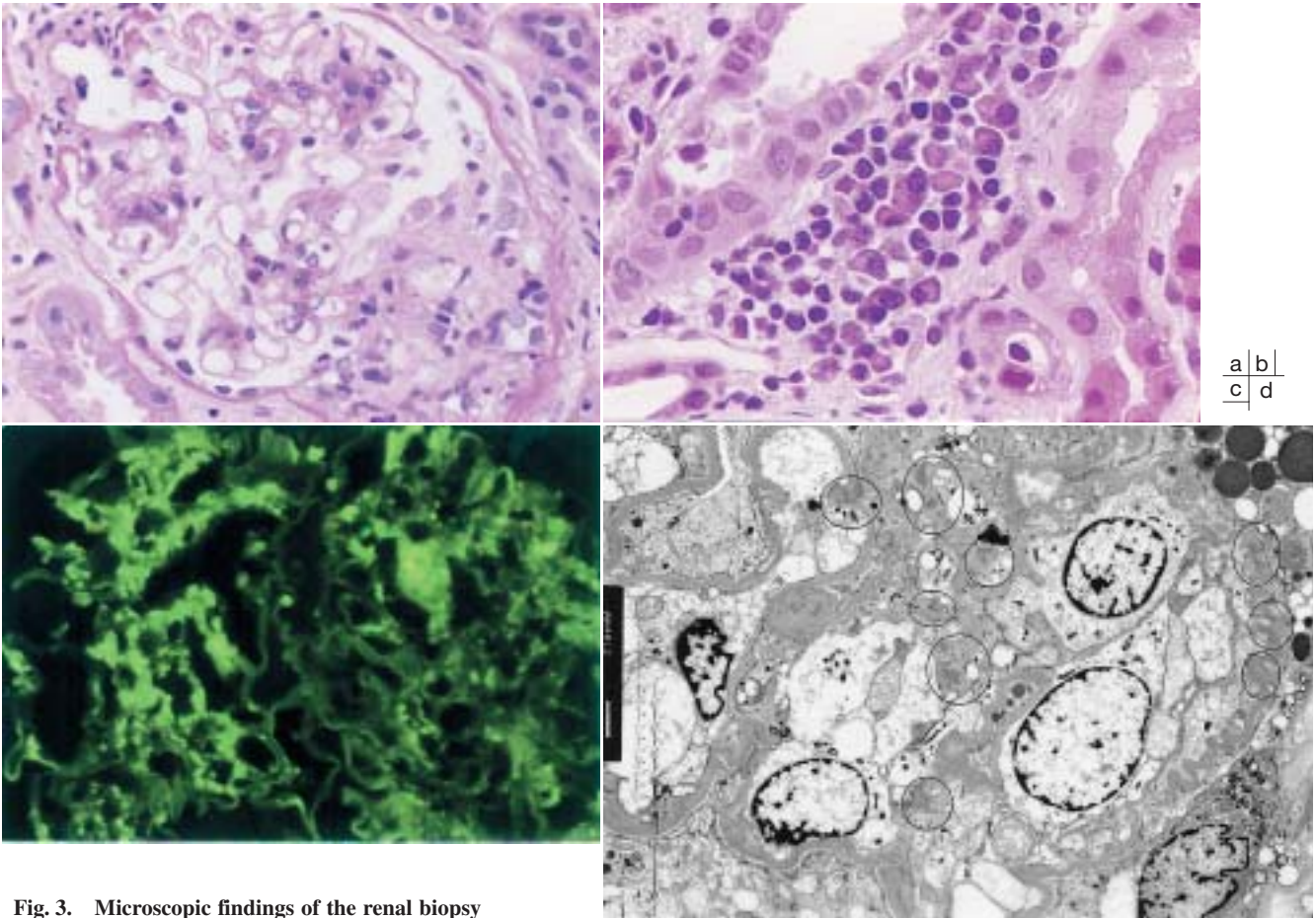


Fig. 3. Microscopic findings of the renal biopsy

- a : A glomerulus showed a fibro-cellular crescent and mild segmental mesangial proliferation. (Periodic acid Schiff staining, original magnification × 40)
- b : Plasma cell infiltration. There is no significant atypia of the plasma cells. (HE staining, original magnification × 60)
- c : Immunofluorescence showed IgA staining in the mesangium.
- d : Electron microscopy showed electron-dense deposits in the mesangial area. (Original magnification × 5,000)

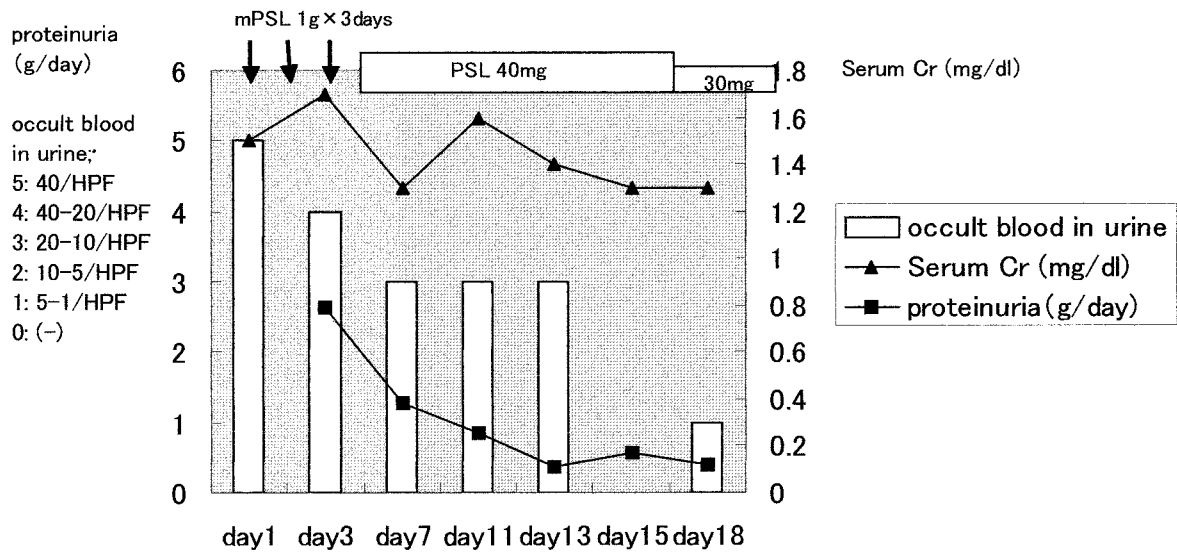


Fig. 4. Clinical course after the renal biopsy

With intravenous methylprednisolone (mPSL) at the dose of 1 g daily for 3 days followed by oral prednisolone (PSL) at the dose of 40 mg daily, marked decreases in hematuria and urinary protein excretion were observed.

スでは、形質細胞浸潤を伴う全身リンパ節腫脹、肝脾腫、高ガンマグロブリン血症など、多中心性 Castleman 病と同一の症状が出現する¹⁰⁾。これらの報告は、IL-6 の Castleman 病への関与を示唆している。

Castleman 病に合併する腎病変の報告は多岐にわたっている²⁾が、尿細管間質性腎炎と AA アミロイドシスの報告が多い^{2~6)}。尿細管間質性腎炎の報告では、形質細胞主体の細胞浸潤が認められており^{2,4~6)}、肺への形質細胞浸潤を合併した症例もみられる¹⁹⁾。これらは Castleman 病のリンパ節外病変と考えられている。本症例で認められた間質の軽度の形質細胞浸潤も従来の報告に類似しており、Castleman 病に伴う病変と考えた。

Castleman 病の糸球体病変に IL-6 が関与している可能性が示唆されている。IL-6 は培養メサンギウム細胞の autocrine growth factor であり¹¹⁾、IL-6 の transgenic mouse ではメサンギウム増殖性糸球体腎炎を呈する⁴⁾。Lui らは形質細胞型の Castleman 病に合併したメサンギウム増殖性糸球体腎炎 4 例を報告しているが、いずれも糸球体の免疫染色は陰性であり、形質細胞浸潤主体の尿細管間質性腎炎を合併していた。さらに、間質へ浸潤した形質細胞から分泌された IL-6 により、メサンギウム細胞増殖が引き起こされる可能性を指摘している⁷⁾。IgA、C3 沈着を伴うメサンギウム増殖性腎炎については吉田らの報告がある¹²⁾。彼らは、蛋白尿や腎機能障害と比較して糸球体変化が軽微であること、IgA 沈着が典型的でないことから、活動性の IgA 腎症ではなく、免疫異常(高 IgG、IgA 血症)に伴う糸球体透過性変化や、血液粘度亢進による虚血が病態や病理所見に影響したと考察している。本症例で認められたメサンギウム増殖性腎炎は、1) Castleman 病と半月体を形成する糸球体腎炎の合併報告がほとんどないこと、2) 間質の形質細胞浸潤と比べて糸球体病変の活動性が非常に強いこと、3) 電子顕微鏡用検体中の糸球体に、少数ながら高電子密度沈着物が認められたことから、IgA 腎症と考えた。尿蛋白・潜血の発現は高ガンマグロブリン血症出現の 1 年以上後であり、リンパ節腫脹出現よりも遅れていることから、この糸球体腎炎は Castleman 病発症後に合併したものと考えられた。

IL-6 と IgA 腎症の関係を指摘する報告は多い。IgA 腎症患者では健常人と比較して尿中 IL-6 が高値であり¹³⁾、メサンギウム細胞増殖や蛋白尿の程度と正の相関が認められることが報告されている^{11,14,15)}。IgA 腎症に対するステロイド治療では、尿中 IL-6 減少率と尿蛋白減少率の間に正の相関があり、尿中 IL-6 が効果判定の指標になる可能性が

示唆されている¹³⁾。また、IgA 腎症患者のメサンギウム領域のびまん性 IL-6 沈着がステロイド治療後に減弱したとの報告もある¹⁶⁾。本症例では、尿所見・腎機能障害の程度が Castleman 病の活動性と比例していることから(Fig. 2)、血清 IL-6 濃度は測定されていないが、Castleman 病による IL-6 過剰産生が IgA 腎症の活動性を増加させた可能性が考えられた。

ヒト化抗 IL-6 受容体抗体であるトリシズマブは、Castleman 病に伴う炎症所見や貧血、リンパ節腫脹を改善すると報告されている^{17,18)}。本症例では、PSL 投与にてリンパ節が縮小し腎障害も改善したが、依然として蛋白尿が遷延しており、トリシズマブ投与も検討された。しかし、倦怠感・発熱などの全身症状に乏しく、また患者が希望しなかったため投与しなかった。

結 語

Castleman 病に合併した IgA 腎症の 1 例を経験した。Castleman 病では IL-6 が過剰産生されており、IgA 腎症では IL-6 が病勢に関与する可能性が示唆されているが、両者合併の報告は稀である。臨床経過からは、Castleman 病により分泌された IL-6 が IgA 腎症の活動性に影響した可能性が考えられる。

利益相反：申告するべきものなし

文 献

1. 森田宗孝, 岡田司郎. 慢性腎炎を合併した Idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia (IPL) の一例. 日腎会誌 1994 ; 36 : 1196-1202.
2. Frøkjær Thomsen O, Ladefoged J. Castleman's disease with renal infiltration by polyclonal plasma cells. Clin Nephrol 1998 ; 49 : 328-330.
3. Chan TM, Cheng IK, Wong KL, Chan KW. Resolution of membranoproliferative glomerulonephritis complicating angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease). Nephron 1993 ; 65 : 628-632.
4. Genoni M, De Lorenzi D, Bogen M, et al. Castleman's disease. Dtsch Med Wochenschr 1993 ; 118 : 1316-1320.
5. Sato T, Wakabayashi Y, Hirasawa A, Tashiro Y, Nishikawa T, Chiba S. Multicentric Castleman's disease accompanied with both lymphoid interstitial pneumonia and interstitial nephritis. Rinsho Ketsueki 1994 ; 35 : 1322-1328.
6. Ogita M, Hoshino J, Sogawa Y, Sawa N, Katori H, Takemoto F, Ubara Y, Hara S, Miyakoshi S, Takaichi K. Multicentric Castleman disease with secondary AA renal amyloidosis, nephrotic syndrome and chronic renal failure, remission after high-

- dose melphalan and autologous stem cell transplantation. *Clin Nephrol* 2007 ; 68 : 171-176.
7. Lui SL. Castleman's disease and mesangial proliferative glomerulonephritis : The role of interleukin-6. *Nephron* 1998 ; 78 : 323-327.
 8. Yoshizaki K, Matsuda T, et al. Pathogenic significance of interleukin-6 in CD. *Blood* 1989 ; 74 : 1360.
 9. Leger-Ravet MB, Peuchmaur M, Devergne O, et al. Interleukin-6 gene expression in CD. *Blood* 1991 ; 78 : 2923.
 10. Brandt SJ, Bodine DM, Dunhar CE, Nienhuis AW. Dysregulated interleukin 6 expression produces a syndrome resembling CD in mice. *J Clin Invest* 1990 ; 86 : 592.
 11. Hori Y, et al. Involvement of IL-6 in mesangial proliferative glomerulonephritis. *J Immunol* 1989 ; 143 : 3949-3955.
 12. 吉田裕樹, 原 陽子, 佐藤孝子, 犬尾 元, 荒井純子, 湯村和子, 二瓶 宏, 杉野信博. 蛋白尿を呈し腎への形質細胞の浸潤および IgA 沈着を認めた idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia (IPL) の 1 例. *日内会誌* 1989 ; 789 : 1324-1328.
 13. 横山 貴, 古澤美由紀, 石塚 敏, 林 哲朗, 本田一穂, 新田孝作, 二瓶 宏. 成人 IgA 腎症の活動性及びステロイドによる治療効果と尿中 interleukin-6 濃度の関係. *医学検査* 2000 ; 49 : 146-149.
 14. Dohi K, et al. The prognostic significance of urinary interleukin-6 in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1991 ; 35 : 1-5.
 15. Tomino Y, et al. Urinary levels of interleukin-6 and disease activity in patients with IgA nephropathy. *Am J Nephrol* 1991 ; 11 : 459-464.
 16. Taniguchi Y. Glomerular localization of interleukin-6 suppressed by steroid mini-pulse therapy in an IgA nephropathy patient. *Int Med* 1995 ; 34 : 1181-1185.
 17. Nishimoto N, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman's disease. *Blood* 2005 ; 106 : 2627-2632.
 18. Nishimoto N, et al. Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. *Blood* 2000 ; 95 : 56-61.