

笹田ひかり¹⁾原 朋子²⁾別宮 浩文²⁾石橋 直子²⁾尾崎 敬治²⁾後藤 哲也²⁾松浦 元一³⁾

1) 徳島赤十字病院 教育研修推進センター

2) 徳島赤十字病院 血液科

3) 徳島赤十字病院 腎臓内科

要 旨

症例は56歳女性，来院約4ヵ月前より下腿浮腫，体重増加，微熱があり近医を受診した．血液検査で汎血球減少， γ グロブリン高値，CTで腸間膜，傍大動脈周囲，鼠径部リンパ節腫脹と脾腫を指摘され，精査目的に当科を初診した．血液検査でsIL2R，IL-6，VEGF，IgG4の増加があり，リンパ節生検で濾胞間の血管増生や多クローン性の形質細胞の増加を認めたため，形質細胞型キャッスルマン病と診断した．プレドニゾロンで加療を開始し，一度は浮腫・蛋白尿の改善が得られたものの1ヵ月後に再燃した．ミニパルス療法を行い，その後シクロスポリンとプレドニゾロンの併用を行うことで症状の軽快が得られた．キャッスルマン病ではMPGN/MPGN様病変，膜性腎症，FGSなどによりネフローゼ症候群を呈する例が報告されている．本例では血小板減少もありキャッスルマン病の類縁疾患であるTAFRO症候群も鑑別する必要があったと考えられる．

キーワード：キャッスルマン病，汎血球減少，ネフローゼ症候群，TAFRO症候群

はじめに

キャッスルマン病は原因不明の多クローン性リンパ増殖性疾患である．腫大リンパ節より産生されるIL-6によって，発熱，貧血，肝脾腫，倦怠感，盗汗といった症状が出現する．リンパ節の組織像によって硝子血管型，形質細胞型，双方が混在する混合型に分けられる¹⁾．形質細胞型は全身症状を伴うことが多く，しばしば貧血，高 γ グロブリン血症，重症筋無力症，ネフローゼ症候群，アミロイドーシスなどを合併する²⁾．我々は今回，汎血球減少とネフローゼ症候群を合併した形質細胞型キャッスルマン病の一例を経験したため報告する．

症 例

患 者：56歳，女性

主 訴：下腿浮腫，微熱

既往歴：腰椎椎間板ヘルニア（16歳），網膜剥離（51歳），糖尿病，腰椎疲労骨折（55歳）

家族歴：母 糖尿病（インスリン治療中），父 大腸癌

現病歴：来院約4ヵ月前頃より下腿浮腫と体重増加，微熱があり近医を受診した．血液検査で汎血球減少と γ グロブリン高値が認められ，またCTで腸間膜，傍大動脈周囲，鼠径部リンパ節の腫脹と脾腫を指摘されたため，精査目的に当科を初診した．

身体所見：身長158.6cm，体重87.8kg，BMI＝34.9kg/m²，脈拍101回/分，血圧135/81mmHg，体温36.5℃ SpO2 98%（room air），結膜に貧血・黄疸なし，呼吸音：清，心音：整，心雑音を聴取しない，腹部：膨満，軟，圧痛なし，腸蠕動音良好に聴

取，四肢：両側下肢圧痕性浮腫著（図1）。

検査所見：主要な血液・尿検査結果を表1に示す。汎血球減少が見られ，ALP, γ -GTPは高値を示した。また，TPは高値であったがALBは軽度低下しており，尿検査では蛋白尿を認めた。図2の蛋白分画では，多クローン性の γ グロブリン増加を認めた。免疫血清学検査を表2に示す。IgG，可溶性IL2レセプター，IL-6，VEGF，赤沈といったキャッスルマン病に関連する因子の高値を認めたが，HHV-8抗体は陰性であった。

腹骨盤部単純CTでは傍大動脈・腸間膜・鼠径リンパ節の腫大と脾腫を認めたが胸腹水は認めなかった（図3）。骨髓穿刺は高形成骨髓で，芽球増加はな



図1 両下肢浮腫

表1 一般血液・尿検査所見

末梢血：			血液化学：						
Hb	10.5	g/dL	AST	32	U/L	糖	183	mg/dL	
RBC	424×10^4	/ μ L	ALT	17	U/L	GA	20.8	%	
MCV	76.9	fL	ALP	429	U/L	CRP	0.55	mg/dL	
MCHC	32.2	g/dL	γ -GTP	106	U/L	β 2MG	3.9	μ g/mL	
WBC	2,210	/ μ L	T-bil	0.8	mg/dL	Fe	45	μ g/dL	
ne	41	%	LDH	142	U/L	UIBC	172	μ g/dL	
ly	21	%	CK	14	U/L	フェリチン	25	μ g/dL	
eo	3	%	T-cho	80	mg/dL	ビタミンB12	1,000	pg/mL	
ba	0	%	TG	86	mg/dL	葉酸	6.2	ng/mL	
mo	35	%	HDL-C	19	mg/dL				
Plt	8.1×10^4	/ μ L	TP	9.1	g/dL	尿検査：			
Ret	1.5	%	Alb	2.2	g/dL	尿蛋白		(2+)	
IPF	6.7	%	BUN	11	mg/dL	尿糖		(-)	
血液凝固：			Cr	0.38	mg/dL	ケトン		(-)	
PT	48	%	UA	3.6	mg/dL	潜血		(2+)	
APTT	38	sec	Na	138	mEq/L	赤血球	16	個/每視野	
Fib	205	mg/dL	K	4.2	mEq/L	硝子円柱		(-)	
AT-3	53	%	Cl	104	mEq/L	1日蛋白量	3.66	g/day	
D-dimer	1.6	μ g/mL	Ca	9.4	mg/dL	尿中BJP		(-)	

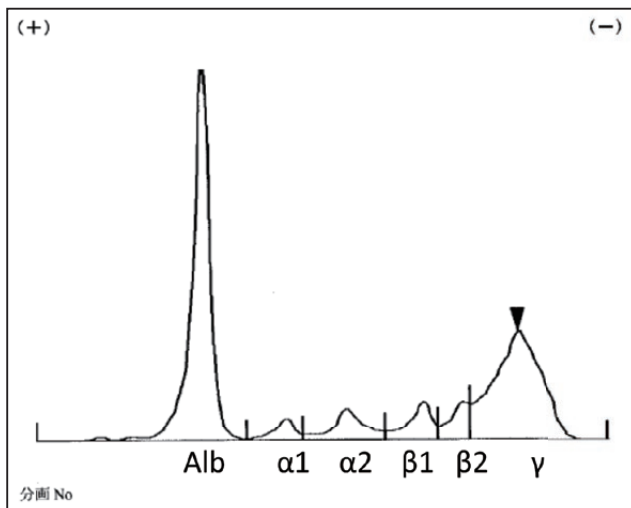


図2 蛋白分画

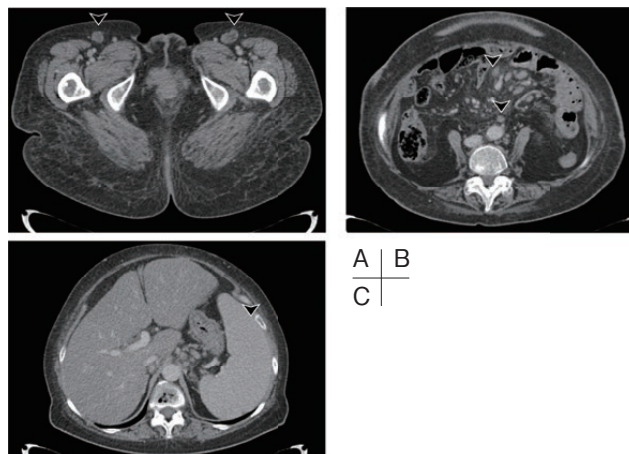


図3 腹骨盤部CT

(A：鼠径リンパ節腫脹 B：傍大動脈・腸間膜リンパ節腫脹 C：脾腫)

表2 追加検査所見

免疫血清学：			
IgG	5,657	mg/dL	血清FLC
IgA	527	mg/dL	κ / λ 比
IgM	156	mg/dL	0.99
IgG4	329	mg/dL	赤沈
PA-IgG	125	ng/ 10^7 cells	60分
sIL2R	1,483	U/mL	121 mm
IL-6	20.9	pg/mL	感染症：
VEGF	40.3	pg/mL	HTLV-1抗体
C3	67	mg/dL	(-)
C4	8.1	mg/dL	HIV抗体
免疫複合体	1.6	μ g/mL	(-)
ANA	80	倍	HHV-8抗体
均質型	80	倍	(-)
斑紋型	80	倍	T-SPOT
抗dsDNA抗体	10	IU/mL	(-)
抗血小板抗体	(-)		
PR3-ANCA	1	U/mL	
MPO-ANCA	<1.0	U/mL	

く形質細胞の増加が目立った。生検では3系統の成熟傾向を認め、線維化はMF0-1であった(図4)。リンパ節生検では濾胞間に血管の増生やCD138陽性形質細胞の増加が目立ったが、K、λの偏りは認めなかった(図5)。上記の検査結果より、形質細胞型キャッスルマン病と診断した。

臨床経過：図6に臨床経過図を示す。当初、浮腫に対しフロセミドを用いて加療を開始したが効果なく、ステロイド導入目的に入院となった。糖尿病を合併してい

たため、0.3mg/kgのPSLで治療を開始し、一旦は浮腫と白血球減少、貧血の改善を認めた。しかし、退院後早期に下肢浮腫が再燃したため再入院となり、mPSL 500mgのミニパルス療法を施行した。本例では、IL-6上昇に伴う高熱などの症状がなく、血清IL-6もステロイド治療により20.9から6.6まで低下を認めた。症状の主因はネフローゼ症候群であると考えたため、腎臓内科と相談しシクロスポリンを導入した。その後尿蛋白はさらに減少したためPSLを漸減していく方針となった。

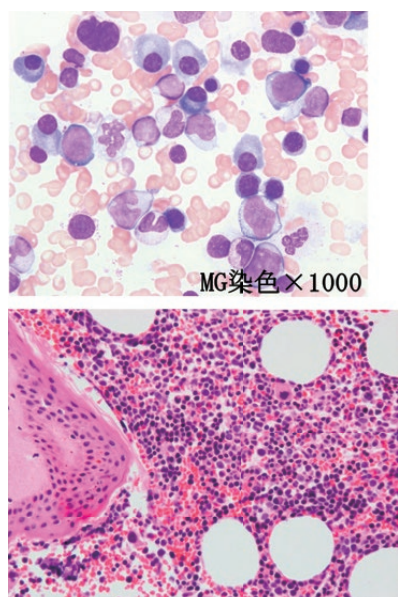


図4 骨髓所見

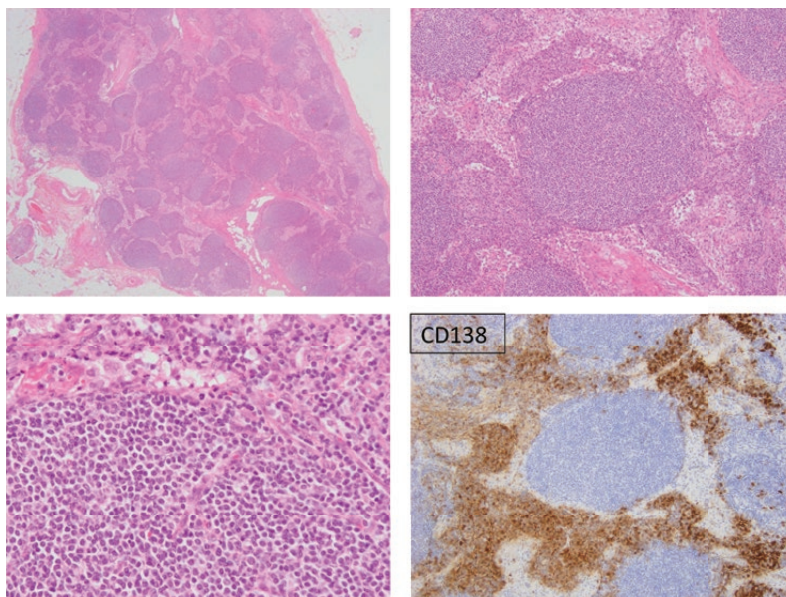


図5 リンパ節所見

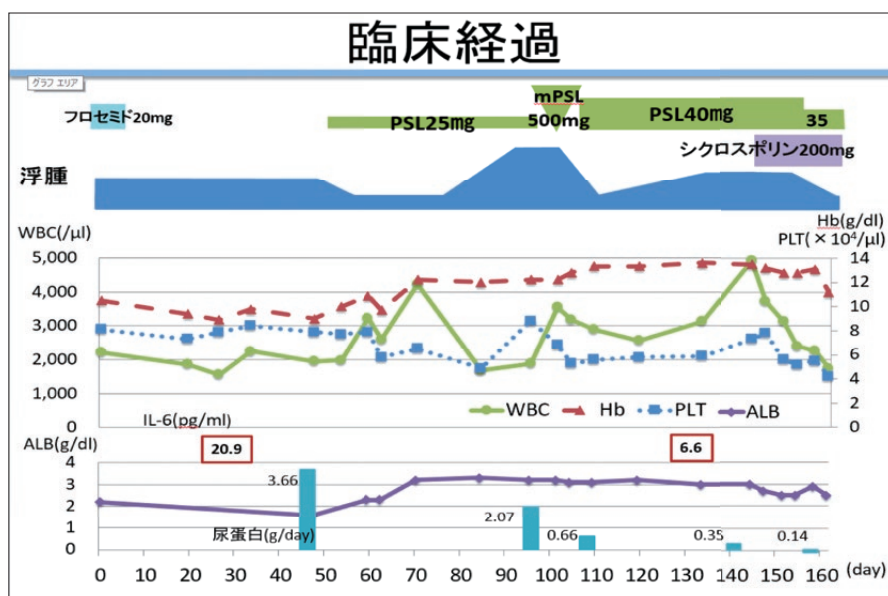


図6 臨床経過

表3 キャッスルマン病とTAFRO症候群の鑑別

	TAFRO症候群	キャッスルマン病
臨床経過	急性～亜急性	慢性
リンパ節腫大	小さい～目立たない	大きい
発熱	著明	時に認める
血小板数	減少	増加（時に減少）
体液貯留	あり	なし
血清 γ グロブリン	正常～減少	著増
ALP, γ -GTP	増加	正常
FDP, Dダイマー	増加	正常
腎機能障害	あり	正常（時に異常）

考 察

キャッスルマン病にネフローゼ症候群を合併することは比較的稀であり、医中誌では現在35件程度の報告があげられている³⁾。本例では血小板減少のため腎生検は行えなかったが、組織学的にはMPGN/MPGN様病変、膜性腎症、FGSなどが報告されている^{2), 4) ~ 5)}。ステロイド治療に反応不良な場合には抗IL-6受容体抗体、シクロスポリン、リツキシマブ、化学療法などが用いられる¹⁾。本例は血小板減少やネフローゼ症候群を合併していたため、TAFRO症候群も鑑別としてあげられた。TAFRO症候群は、血小板減少、全身性浮腫／胸腹水、発熱、骨髓の線維化と巨核球増多、肝脾腫／リンパ節腫脹を特徴とする全身炎症性消耗性疾患であり、リンパ節の組織像が似ているためしばしばキャッスルマン病との鑑別が困難である⁶⁾。TAFRO症候群とキャッスルマン病の比較を表3に示す^{6) ~ 7)}。本例に認められた所見は赤字で記載した。本例では胸腹水や骨髓の線維化がなく、また慢性の経過をたどったためキャッスルマン病と考えられた。

終わりに

キャッスルマン病に汎血球減少、ネフローゼ症候群を合併した1例を経験した。ネフローゼ症候群に対してはシクロスポリンを併用することでステロイドの減量が可能であった。本例では血小板減少も伴っており、類縁疾患であるTAFRO症候群も鑑別する必要があった。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反無し。

文 献

- 1) 吉崎和幸, 岡本真一郎, 川端浩, 他: キャッスルマン病診療の参照ガイド. 臨血 2017; 58: 97-107
- 2) 藤井智美, 長谷井仁美, 竹本雅子, 他: ネフローゼ症候群を合併した多中心性キャッスルマン病の1例. 日生病医誌 2011; 39: 37-42
- 3) 医中誌WEB [internet]. <https://search.jamas.or.jp/index.php> [accessed 2019-10-22]
- 4) 正木貴教, 青山東五, 永井俊行, 他: キャッスルマン病にネフローゼ症候群を伴う膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN) を合併した1例. 日腎会誌 2013; 55: 1071
- 5) 森田龍頼, 森本聡, 染矢和則, 他: Multicentric Castleman Diseaseに合併したネフローゼ症候群の1例. 日腎会誌 2010; 52: 822
- 6) 正木康史, 藤本信乃, 黒瀬望, 他: TAFRO症候群. 血液内科 2018; 77: 79-85
- 7) Iwaki N, Fajgenbaum DC, Nabel CS, et al.: Clinicopathologic analysis of TAFRO syndrome demonstrates a distinct subtype of HHV-8-negative multicentric Castleman disease. Am J Hematol 2016; 91: 220-6

A case of plasma cell type Castleman disease with pancytopenia and nephrotic syndrome

Hikari SASADA¹⁾, Tomoko HARA²⁾, Hirohumi BEKKU²⁾, Naoko ISHIBASHI²⁾, Keiji OZAKI²⁾,
Tetsuya GOTO²⁾, Motokazu MATSUURA³⁾

1) Post-graduate Education Center, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Hematology, Tokushima Red Cross Hospital

3) Division of Nephrology, Tokushima Red Cross Hospital

A 56-year-old woman presented with leg edema, weight gain, and slight fever that had persisted for the past 4 months. She was found to have pancytopenia and increased serum γ -globulin, and computed tomography showed splenomegaly and swelling of the mesenteric, paraaortic, and inguinal lymph nodes. She was referred to our hospital for further examination, where her blood tests revealed increased levels of soluble interleukin-2 receptor, interleukin-6, vascular endothelial growth factor, and immunoglobulin G4. Pathological examination of lymph nodes showed polyclonal plasmacytosis and proliferation of blood vessels between the lymph follicles. These findings led to a diagnosis of plasma cell type Castleman disease. The administration of prednisolone was initiated, and edema and albuminuria improved. However, exacerbation occurred within 1 month, and steroid mini-pulse treatment was initiated. Thereafter, we used cyclosporin together with prednisolone, and symptom severity eventually decreased. It is known that Castleman disease may be accompanied by nephrotic syndrome because of membranoproliferative glomerulonephritis, membranous nephropathy, and focal and segmental glomerular sclerosis. Indeed, in the present case, the patient had both pancytopenia and nephrotic syndrome. Our experience in this case indicates that it is necessary to discriminate between Castleman disease and TAFRO syndrome, which is related to Castleman disease.

Key words: Castleman disease, pancytopenia, nephrotic syndrome, TAFRO syndrome

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 25 : 27-32, 2020
