Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-04

Idiopathic multicentric Castleman's disease: A clinicopathologic study in comparison with IgG4-related disease

Otani, Kyoko

(Degree)
博士（医学）
(Date of Degree)
2018-03-25
(Resource Type)
doctoral thesis
(Report Number)
甲第7139号
(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007139

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

（課程博士関係）

学位論文の内容要旨

Idiopathic multicentric Castleman's disease: A clinicopathologic study in comparison with IgG4-related disease

特発性多発性キャッスルマン病についての臨床病理学的検討－IgG4 関連疾患との比較研究－

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
病理診断学分野　病理ネットワーク学部門
（指導教員：全　陽　特命教授）

大谷　恭子

キャッスルマン病は、組織学的に特徴的な所見を呈するリンパ節腫脹をきたす疾患であり、多発性キャッスルマン病においては、複数領域のリンパ節腫脹に加えて肺や腎臓など節外臓器にも病変を形成し、全身性の炎症を反映した様々な症状を示す。多発性キャッスルマン病の一部の症例はヒトヘルペスウィルス 8 型感染との関連が指摘されているが、残りは原因が不明であり、特発性として扱われている。2017 年に、特発性多発性キャッスルマン病に対する国際診断基準が発表され、必須の主要項目として、2 領域以上のリンパ節腫脹とリンパ節における特徴的な組織学的所見が挙げられている。特徴的な組織学的所見として、中等度以上の形質細胞浸潤もしくは萎縮状胚中心のいずれかの存在が求められる。血清 IL-6 値の上昇は特発性多発性キャッスルマン病においてよく見られる所見であるが、診断基準では参考項目となっている。一方、IgG4 関連疾患は全身性の炎症性疾患で、膵や唾液腺をはじめとする様々な臓器に病変を形成し、組織学的には形質細胞浸潤の目立つ硬化性炎症を特徴とする。

このように、特発性多発性キャッスルマン病と IgG4 関連疾患は、いずれも複数臓器に病変を生じ、形質細胞の豊富な炎症細胞浸潤という類似した組織像を呈するという点で、両者の鑑別は時に困難である。しかし、IgG4 関連疾患はステロイド投与に対し良好な反応を示す一方、特発性多発性キャッスルマン病では寛解のために抗 IL-6 レセプター抗体の投与を要することが多く、両者の鑑別は重要である。そこで、我々は本研究において、特発性多発性キャッスルマン病と IgG4 関連疾患の類似点および相違点を明らかにするため、両者の臨床病理学的な比較検討を行った。

データベースより特発性多発性キャッスルマン病の症例を後方視的に抽出したが、いずれもリンパ節生検もしくは肺生検が施行されており、対照とする IgG4 関連疾患についてもリンパ節生検もしくは肺生検が施行された症例を選択した。臨床的には、年齢、性別、罹患臓器、IgG や IgG4 を含む血液データを比較した。組織学的には、リンパ節生検においては、特発性多発性キャッスルマン病の診断基準に挙げられている萎縮状胚中心、濾胞樹状細胞、血管増生、過形成性胚中心、形質細胞浸潤の 5 項目に加え、マントル帯の拡大、好酸球や好中球浸潤について検討した。肺生検においては、炎症性病変の分布や浸潤する炎症細胞、線維化、閉塞性静脈炎について検討した。いずれの生検組織においても免疫組織化学的に IgG および IgG4 陽性細胞数を計測し、その比率とともに比較した。また、特発性多発性キャッスルマン病における IL-6 産生細胞の同定と、IgG4 関連疾患との鑑別に寄与し得るかの確認のため、*in situ* hybridization および real-time PCR を用いて、組織における IL-6 の mRNA の発現についても検討した。

特発性多発性キャッスルマン病の症例はリンパ節生検の施行された 14 例と肺生検の施行された 8 例の計 22 例、IgG4 関連疾患の症例は同じく 10 例と 16 例の計 26 例であった。臨床的には、特発性多発性キャッスルマン病群は IgG4 関連疾患群に比して有意に若年であった（$p<0.001$）。IgG4 関連疾患群において男性の割合がやや高い傾向がみられたが、有意差は示されなかった。リンパ節病変のみを呈する症例は特発性多発性キャッスルマン病群に限られていた（$p=0.015$）。脾腫は特発性多発性キャッスルマン病群にのみ観察され

（p=0.002）、膵炎および唾液腺炎や涙腺炎はIgG4関連疾患群にのみ認められた（いずれもp<0.001）。血清IgG4値はいずれの群においても概ね135mg/dl以上に上昇しており有意差はみられなかったが（p=0.270）、血清IgG4/IgG比はIgG4関連疾患群において有意に高値であった（p<0.001）。血清CRP値の上昇や貧血は、特発性多発性キャッスルマン病に特徴的であった（いずれもp<0.001）。

組織学的には、リンパ節生検および肺生検のいずれにおいても、シート状の密な形質細胞浸潤が特発性多発性キャッスルマン病群に特徴的であり（p<0.001）、一方で、IgG4関連疾患群においては、形質細胞浸潤は常に介在するリンパ球浸潤と混在して観察された。また、血清学的所見と同様に、免疫組織化学的に、1強拡視野あたりのIgG4陽性細胞数について両群に差はみられなかったが、IgG陽性細胞に占めるIgG4陽性細胞の割合はIgG4関連疾患群において有意に高かった（p=0.002）。リンパ節生検では好酸球浸潤はIgG4関連疾患でのみ認められた（p=0.020）。肺生検においては、間質性肺炎様の肺胞隔壁へのびまん性炎症細胞浸潤はIgG4関連疾患にのみ観察された。また、アミロイドを思わせるような硝子様の線維化が特発性多発性キャッスルマン病群の肺組織において特徴的であり、8例中6例（75%）に観察されたが、IgG4関連疾患群では認められなかった（p<0.001）。

特発性多発性キャッスルマン病群全症例の組織を用いてIL-6のmRNAに対する*in situ* hybridizationを施行したが、肺生検の1例で血管内皮細胞での陽性シグナルが局所的に観察されたが、他の症例はいずれも陰性であった。real-time PCRで検討したIL-6のmRNA発現については、特発性多発性キャッスルマン病群とIgG4関連疾患群に加え、リンパ節においてはコントロール群として非特異的リンパ節腫脹の症例、肺生検においては他の肺疾患症例から成る疾患コントロール群と正常肺組織のコントロール群を含めて比較検討を行った。リンパ節生検および肺生検のいずれにおいても、特発性多発性キャッスルマン病群で、IgG4関連疾患群やコントロール群に比べて有意に上昇しているという結果は得られなかった。

以上の結果より、特発性多発性キャッスルマン病とIgG4関連疾患との鑑別に特に有用であると考えられる臨床的所見は、年齢、罹患臓器、血清IgG4/IgG比であった。つまり、特発性多発性キャッスルマン病は特に50歳以下のより若年に発生しやすく、肝脾腫を呈することが多いが、膵炎および唾液腺炎ないし涙腺炎の存在や血清IgG4/IgG比の上昇はIgG4関連疾患をより示唆するものであった。組織学的には形質細胞の浸潤様式およびIgG4/IgG陽性細胞比であった。いずれも形質細胞の豊富な炎症細胞浸潤がみられるが、特発性多発性キャッスルマン病ではシート状の密な浸潤が特徴的であるのに対し、IgG4関連疾患ではリンパ球と混在して観察された。肺生検においては、硝子様の線維化も特発性多発性キャッスルマン病に特徴的であった。これらの臨床病理学的所見を組み合わせることが、両者の鑑別に寄与すると考えられた。IL-6のmRNAの過剰発現については、特発性多発性キャッスルマン病の病変局所の組織には確認されず、罹患臓器外で産生されたIL-6が体内を循環し、リンパ節やリンパ節外臓器において形質細胞を主体とする炎症細胞浸潤を惹起している可能性が考えられた。

神戸大学大学院医学(系)研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲第2762号	氏　名	大谷　恭子
論文題目 Title of Dissertation	特発性多発性キャッスルマン病についての臨床病理学的検討－IgG4関連疾患との比較研究－ Idiopathic multicentric Castleman's disease: A clinicopathologic study in comparison with IgG4-related disease		
審査委員 Examiner	主　査 Chief Examiner 西　慎一 副　査 Vice-examiner 西村　善博 副　査 Vice-examiner 林　祥剛		

（要旨は１，０００字～２，０００字程度）

背景と目的: キャッスルマン病は、組織学的に特徴的な所見を呈するリンパ節腫脹をきたす疾患であり、多発性キャッスルマン病においては、複数領域のリンパ節腫脹に加えて肺や腎臓など節外臓器にも病変を形成し、全身性の炎症を反映した様々な症状を示す。必須の主要項目として、2領域以上のリンパ節腫脹とリンパ節における特徴的な組織学的所見が挙げられている。特徴的な組織学的所見として、中等度以上の形質細胞浸潤もしくは萎縮状胚中心のいずれかの存在が求められる。血清IL-6値の上昇は特発性多発性キャッスルマン病においてよく見られる所見であるが、診断基準では参考項目となっている。

一方、IgG4関連疾患は全身性の炎症性疾患で、膵や唾液腺をはじめとする様々な臓器に病変を形成し、組織学的には形質細胞浸潤の目立つ硬化性炎症を特徴とする。このように、特発性多発性キャッスルマン病とIgG4関連疾患は、いずれも複数臓器に病変を生じ、形質細胞の豊富な炎症細胞浸潤という類似した組織像を呈するという点で、両者の鑑別は時に困難である。そこで、特発性多発性キャッスルマン病とIgG4関連疾患の類似点および相違点を明らかにするため、両者の臨床病理学的な比較検討を行った。

方法: データベースより特発性多発性キャッスルマン病の症例を後方視的に抽出したが、いずれもリンパ節生検もしくは肺生検が施行されており、対照とするIgG4関連疾患についてもリンパ節生検もしくは肺生検が施行された症例を選択した。臨床的には、年齢、性別、罹患臓器、IgGやIgG4を含む血液データを比較した。組織学的には、リンパ節生検においては、特発性多発性キャッスルマン病の診断基準に挙げられている萎縮状胚中心、濾胞樹状細胞、血管増生、過形成性胚中心、形質細胞浸潤の5項目に加え、マントル帯の拡大、好酸球や好中球浸潤について検討した。肺生検においては、炎症性病変の分布や浸潤する炎症細胞、線維化、閉塞性静脈炎について検討した。

結果: いずれの生検組織においても免疫組織化学的にIgGおよびIgG4陽性細胞数を計測し、その比率とともに比較した。また、特発性多発性キャッスルマン病におけるIL-6産生細胞の同定と、IgG4関連疾患との鑑別に寄与し得るかの確認のため、in situ hybridizationおよびreal-time PCRを用いて、組織におけるIL-6のmRNAの発現についても検討した。IgG4関連疾患群において男性の割合がやや高い傾向がみられたが、有意差は示されなかった。リンパ節病変のみを呈する症例は特発性多発性キャッスルマン病群に限られていた（$p=0.015$）。脾腫は特発性多発性キャッスルマン病群にのみ観察され（$p=0.002$）、膵炎および唾液腺炎や涙腺炎はIgG4関連疾患群にのみ認められた（いずれも$p<0.001$）。血清IgG4値はいずれの群においても概ね135mg/dl以上に上昇しており有意差はみられなかったが（$p=0.270$）、血清IgG4/IgG比はIgG4関連疾患群において有意に高値であった（$p<0.001$）。

血清 CRP 値の上昇や貧血は、特発性多発性キャッスルマン病に特徴的であった（いずれも $p<0.001$）。

組織学的には、リンパ節生検および肺生検のいずれにおいても、シート状の密な形質細胞浸潤が特発性多発性キャッスルマン病群に特徴的であり（$p<0.001$）、一方で、IgG4 関連疾患群においては、形質細胞浸潤は常に介在するリンパ球浸潤と混在して観察された。また、血清学的所見と同様に、免疫組織化学的に、1 強拡視野あたりの IgG4 陽性細胞数について両群に差はみられなかったが、IgG 陽性細胞に占める IgG4 陽性細胞の割合は IgG4 関連疾患群において有意に高かった（$p=0.002$）。リンパ節生検では好酸球浸潤は IgG4 関連疾患でのみ認められた（$p=0.020$）。肺生検においては、間質性肺炎様の肺胞隔壁へのびまん性炎症細胞浸潤は IgG4 関連疾患にのみ観察された。また、アミロイドを思わせるような硝子様の線維化が特発性多発性キャッスルマン病群の肺組織において特徴的であり、8 例中 6 例（75%）に観察されたが、IgG4 関連疾患群では認められなかった（$p<0.001$）。

特発性多発性キャッスルマン病群全症例の組織を用いて IL-6 の mRNA に対する in situ hybridization、real-time PCR で検討した IL-6 の mRNA 発現については、特発性多発性キャッスルマン病群と IgG4 関連疾患群に加え、リンパ節においてはコントロール群として非特異的リンパ節腫脹の症例、肺生検においては他の肺疾患症例から成る疾患コントロール群と正常肺組織のコントロール群を含めて比較検討を行ったが、特発性多発性キャッスルマン病群で、IgG4 関連疾患群やコントロール群に比べて有意に上昇しているという結果は得られなかった。

結論：特発性多発性キャッスルマン病と IgG4 関連疾患との鑑別に特に有用であると考えられる臨床的所見は、年齢、罹患臓器、血清 IgG4/IgG 比であった。組織学的には形質細胞の浸潤様式および IgG4/IgG 陽性細胞比であった。いずれも形質細胞の豊富な炎症細胞浸潤がみられるが、特発性多発性キャッスルマン病ではシート状の密な浸潤が特徴的であるのに対し、IgG4 関連疾患ではリンパ球と混在して観察された。肺生検においては、硝子様の線維化も特発性多発性キャッスルマン病に特徴的であった。これらの臨床病理学的所見を組み合わせることが、両者の鑑別に寄与すると考えられた。IL-6 の mRNA の過剰発現については、特発性多発性キャッスルマン病の病変局所の組織には確認されず、罹患臓器外で産生された IL-6 が体内を循環し、リンパ節やリンパ節外臓器において形質細胞を主体とする炎症細胞浸潤を惹起している可能性が考えられた。

以上の研究は、重要な知見を得たものとして、価値ある業績であると認める。よって本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があるものと認める。