症例

胸腔鏡補助下に摘出した気管分岐部Castleman病の1例

東京大学大学院医学系研究科消化管外科学, 同呼吸器外科学*, 同人体病理学**

真 船 健 一 本 郷 久美子 下 山 省 二
中 島 淳* 高 澤 豊** 上 西 紀 夫

Video-assisted Thoracic Surgery for Subcarinal Castleman's Disease: A Case Report

Ken-ichi MAFUNE, Kumiko HONGO, Shouji SHIMOYAMA,
Jun NAKAJIMA*, Yutaka TAKAZAWA** and Michio KAMINISHI

Departments of Gastrointestinal Surgery, Thoracic Surgery and Human Pathology**, the University of
Tokyo Graduate School of Medicine*

症例は42歳, 女性。気管支喘息のため近医に通院中, 胸部CT検査で, 胸部中部食道前方の気管分岐部直下に75×55×44mm大の腫瘤が認められ, 内部に石灰化を伴っていた。術前, 間葉系腫瘍・奇形腫等が疑われたが, 確定診断には至らず, 悪性腫瘍も否定できないなどの理由から, 診断的な意味も含めて, 胸腔鏡補助下縦隔腫瘍摘出術を施行した。組織学的所見では, リンパ節に発生した非腫瘍性結節性病変でCastleman病と診断された。術後はとくに合併症なく経過し, 退院した。

Castleman病の多くは単発性のリンパ節腫脹をきたし, 縦隔とくに前縦隔に多いといわれる。しかし, 本症例のように中～後縦隔に発生し, 食道浸潤が疑われるように進展することは稀であり, 診断と治療を兼ねた胸腔鏡補助下の摘出術が有用であった。

索引用語: Castleman病 (Castleman's disease), 鏡視下手術 (video-assisted surgery), インターロイキン 6 (interleukin-6)

緒 言

Castleman病は, 血管濾胞リンパ節過形成として知られる腫瘤形成性良性疾患であり, 通常孤発性腫瘍として発見されることが多い。好発部位は縦隔で, 全体の60~70%とされており, 胸腺腫に類似して前縦隔に多く認められる。他に, 頸部, 肺, 後腹膜, 腸間膜, 腋窩などにも発生する。縦隔内では, 気管分岐部付近に発生した症例の報告もあるが, 本症例のような, 後縦隔への進展, 食道の圧排や大きな石灰化は稀である。本疾患は特徴的な所見が少なく, 術前の診断確定が困難なことが多いが, 本症例では, 診断と治療を兼ねて,

胸腔鏡補助下に小開胸から病変の摘出が可能であり, 有用であったので報告する。

症 例

患 者: 42歳, 女性。

主 訴: とくになし。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 小児期より気管支喘息 (近医に通院中)。40歳時より不妊症治療を受け, その1年後よりホルモン療法を開始していた。その際, 子宮筋腫も指摘されている。

現病歴: 気管支喘息で近医通院中, 血清LDHが上昇していたため, 2002年8月, CT検査を施行し

Fig.1 Radiographic findings:a. Esophagram indicated compression of the anterior wall of the middle third of the esophagus. b. Computed tomography showed a 70×55×40 mm solid tumor with calcification just below the tracheal bifurcation, growing over the esophagus.

a
b

た。このCT検査で、胸部に石灰化を伴う腫瘤を指摘され、2002年9月、当院呼吸器外科を受診した。精査・治療目的に、同科に入院となった。精査の結果、縦隔腫瘍以上の正確な診断はつかなかったが、食道浸潤が疑われ、食道の合併切除の可能性も懸念されたため、胃・食道外科に転科となった。

入院時現症：身長164cm、体重62kg。表在リンパ節は触知せず、胸腹部理学的所見に異常を認めなかった。聴診上も異常を認めず、喘息を示唆する副雑音は聴取されなかった。

入院時一般検査所見：血液生化学検査では、CHE 357IU/L、LDH 241IU/Lと軽度上昇が認められた。腫瘍マーカーは、AFP 1 ng/ml、CEA 2.0 ng/ml、HCG 0.6mIU/mlといずれも基準値以下であり、その他の検査値にも異常は認められなかった。呼吸機能、心電図にも異常所見はなかった。

胸部X線写真：肺野は清明で、異常は認められなかった。また縦隔陰影にも、はっきりとした異常所見は認められなかった。

食道造影：胸部中部食道に前方からの壁圧排像が認められた(Fig. 1a)。粘膜面の不整は認められず、前方に石灰化を伴う腫瘤の淡い陰影が認められ、壁外性の圧排所見と考えられた。

胸腹部CT所見：気管分岐部直下の中・後縦隔に、70×55×40mmの石灰化を伴った充実性腫瘤が認められた。腫瘤は、後方では食道を約3分の1周以上取り囲むように進展し、一部は大動脈に接しており、前方では左房を圧排するように存在した(Fig. 1b)。

胸部単純MRI所見：気管分岐下に70×55×30 mmの腫瘍性病変が存在したが、周囲臓器への浸潤は明らかではなかった。信号強度は腫瘍として非特異的で、診断はつかなかった。

上部消化管内視鏡：切歯列より27～35cmの位置の食道で、前方からの圧排所見が認められたが、食道の粘膜面に病変は存在しなかった。

超音波内視鏡：切歯列から28～35cm、食道の前方、心嚢との間に、石灰化と思わせる高エコー部位を一部伴う低エコー性の占拠性病変が認められた。病変の上縁は分葉し、最大径は43×27mm。食道の外膜は、切歯列より32cmのところで一部不明瞭な部分があり、食道外膜への浸潤の可能性が示唆された(Fig. 2)。

以上の検査結果より、石灰化を伴う充実性縦隔腫瘍の診断で、2002年10月、胸腔鏡補助下縦隔腫瘍摘出術を施行した。なお、術中や術後に悪性病変であることが明らかとなった場合には、リンパ節郭清や場合によっては食道切除を追加して行う方針とした。

手術所見：右第5肋間、中腋窩線を中心とした約10cm長の皮切で開胸した。第7肋間の中腋窩線上、第3肋間の前腋窩線上、第6肋間の後腋窩線

Fig. 2 Endoscopic ultrasonography findings: There was a 43×27 mm low echoic lesion with several high echoic spots between esophagus and pericardium. The external membrane of the anterior wall of the esophagus was partially not clear (arrow).

Fig. 3 Macroscopic findings of the resected specimen: Macroscopic findings showed a capsulated and elastic hard mass, measured 75×55×44 mm in size. Marked calcification was observed inside of the lesion.

Fig. 4 Pathological Findings: Histopathological examination demonstrated characteristics of the hyaline-vascular type of Castleman's disease. Reactive lymphoid follicles were observed with small hyaline-vascular germinal centers surrounded by small lymphocytes in a concentrated fashion (hematoxylin and eosin, 100×).

やや背側の計3箇所、ポートを挿入した。病変は、縦隔内の気管分岐部直下、胸部中部食道に接する部位に約5～6 cm大の表面平滑な腫瘤として確認され、左右両側で食道を取り巻くように発育していた。病変は、右気管支動脈の分岐より栄養されており、被膜は血管に富み易出血性であった。右迷走神経の食道枝や肺枝が一部病変に巻き込まれていた。周囲臓器と炎症性と思われる癒着があったが、浸潤は認められなかった。癒着が強かった食道壁の外膜は約1 cm径合併切除されたが、食道筋層に損傷はなく、術中内視鏡でも粘膜面に変化がないことを確認した。

切除標本所見 (Fig. 3) : 摘出標本は、75×55×44 mm大の弾性硬な腫瘤で、表面は比較的平滑で、薄い被膜に覆われていた。腫瘤の頭側は大きく分葉化していた。断面は、黄白色充実性で、内部に広汎に骨化が認められた。

病理組織学的所見 (Fig. 4) : リンパ節に発生した非腫瘍性結節性病変で、胚中心中央に同心円状の線維化および血管増生がみられ、濾胞内および濾胞間に硝子化を伴う血管増生が認められたことから、ヒアリン血管型Castleman病と診断された。濾胞を構成するリンパ球は小～中型で、異型性は認められなかった。血管増生の他に広範に間質の

石灰化、骨化が認められた。形質細胞は少なからず認められたが、その増生は目立たなかった。他の摘出リンパ節には、同様の所見は認められなかった。

術後経過：術後経過は良好で、術後8日目に退院し、外来にてCT検査などを用いて経過観察しているが、術後3年経過現在、再発なく健在である。

考 察

Castleman病は、1921年、Symmers¹⁾によって最初に報告されたが、Castlemanは、1954年に1症例を報告後²⁾、1956年に本疾患を胸腺腫に類似した良性のリンパ節過形成として特徴づけた³⁾。以降、多くの症例の報告がなされ、渉猟した限りではあるが、本邦においても既に100例を越えた症例が報告されている。

Castleman病は、1972年、Kellerら⁴⁾によって、約90%の症例で認められるヒアリン血管型と比較的稀な形質細胞型に組織像から分類されている。リンパ節の組織学的所見から、ヒアリン化血管と血管内皮細胞の増殖を伴う著しい血管新生のみられるヒアリン血管型と形質細胞の濾胞間隙への浸潤がみられる形質細胞型に大別される。Castleman病の症状発現には、Interleukin-6 (IL-6)の産生や免疫グロブリンの沈着が関与しているといわれているが⁵⁾、ヒアリン血管型は、孤発性で無症状であることが多いのに対し、形質細胞型では、全身性に発現し、発熱や倦怠感の他、血沈亢進、高 γ グロブリン血症など、多彩な症状が認められる⁴⁾⁶⁾。本症例では、孤発性で、全く臨床症状が認められないことから、一般的なヒアリン血管型の組織像や症状の特徴を示しており、発生部位が中・後縦隔で食道を覆うように発育していたことや、腫瘤内部に微細ではない比較的大きな石灰化が認められたことを除けば、ほぼ典型的なヒアリン血管型Castleman病といえる。

Castleman病の病因は明らかではないが、いくつかの仮説として、慢性的な軽度炎症、過誤腫的な過程、さらに、HIV感染者に形質細胞型Castleman病が認められることから⁷⁾、免疫不全状態や自己免疫疾患なども考えられる。いずれにせよ、Castleman病の腫瘤病変はpolyclonalな増殖で、

本態は新生物でないことが確認されており、患者の免疫状態が病変の増殖に重要な役割を果たすことが示されている⁸⁾。

Castleman病の全身型(形質細胞型)のリンパ細胞で、ヒトヘルペスウイルス8 (human Herpes virus 8, HHV8)、別名カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (Kaposi's sarcoma-associated Herpes virus, KSHV)が確認され⁹⁾、近年、Castleman病の成因として、慢性的なHHV8感染との関連性が注目されている。HHV-8はその遺伝子配列にヒトIL-6 (hIL-6) 相同部位を有し、その産物ウイルスIL-6 (vIL-6)はhIL-6と同様の生理活性を持つ。リンパ節において、HHV8の潜在的感染が引き金となって、軽い慢性的炎症が起こり、IL-6の分泌を刺激し、その過程でリンパ系の過形成が起こると考えられる⁸⁾¹⁰⁾。このIL-6がまた血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)を介して、血管増生を引き起こす役割を果たすと考えられる¹¹⁾。一方、HIV感染によってhIL-6の産生が増強されることが知られており、しかもhIL-6はHIVの複製を促すのみならずカポジ肉腫、悪性リンパ腫の増殖を促し、Castleman病の病態形成に関与するとも考えられる。このような慢性炎症は、全身のリンパ節すなわち形質細胞型に限らず、単一のリンパ節すなわちヒアリン血管型においてもCastleman病の成因となる可能性がある。

本症例は、喘息のため、小児期より慢性的な炎症を気管・気管支に繰り返してきたことにより発生した可能性が考えられる。しかし、本症例は、術後に甲状腺機能亢進症を発症しており、自己免疫疾患の可能性も考えられるし、また喘息に対する長期にわたる副腎皮質ホルモン投与による免疫抑制もその一因となっている可能性も考えられるが、いずれも推測の域を出ない。

Castleman病の鑑別診断としては、ホジキン病、胸腺腫、神経原性腫瘍、消化管間質腫瘍、奇形腫、濾胞性リンパ腫などがあげられる。切除後に組織像をみれば鑑別は容易であるが、術前に確定診断を行うことは困難なことが多い。血管造影所見として、動脈相で辺縁からびまん性にわずかに染まっていくこと、毛細血管相で均質な造影効果が認

められることがあげられている。また単発のCastleman病のはぼ30%に、放射状に配列した石灰化や星状の小さな石灰化が認められている。これらが、Castleman病に比較的特有の検査所見として報告されている¹²⁾¹³⁾。このように、Castleman病を示唆する特徴的な検査所見は少ないことが、診断の確定を難しくする原因のひとつである。術前に診断を確定するためには、組織学的に診断する必要があるが、悪性腫瘍の可能性がある場合には、播種の危険性があること、また血管増生に富むためには出血の恐れがあることなどの理由で、針生検を施行することも躊躇される。また穿刺細胞診は特異性が低いことや、リンパ腫との鑑別が不可能であることから、確実な診断手技とはいえない¹³⁾¹⁴⁾。またCastleman病の病変は、周囲臓器への強固な繊維性癒着が認められることや、悪性腫瘍同様血管増生に富むため、術中肉眼所見での鑑別も決して容易ではない¹⁰⁾¹⁵⁾。本症例では、微細ではなく粗大な石灰化を伴っていたため、さらに診断が難しくなったと考える。

Castleman病の治療に関しては、診断さえ確定していれば、元来良性疾患であり、手術適応とならないと考えられる。しかし、単一病変で臨床症状が続く場合や悪性疾患との鑑別が困難な場合には切除の適応であり、腫瘍の完全摘出により症状は消失し、根治可能と考えられている¹⁰⁾。近年の鏡視下手術の発展もあり、診断がはっきりせず、とくに悪性腫瘍やリンパ腫などが否定できない場合には、診断と治療を兼ねて、比較的侵襲の低い胸腔鏡補助下に腫瘤を摘出する方法も選択枝のひとつとなる。さらに最近、Castleman病の成因から、ヒト化抗IL-6レセプター抗体を用いる報告もなされており¹⁶⁾、とくに形質細胞型では有効な治療法となる可能性が高い。今後、臨床症状がある症例に対しては、まずこの治療法を考慮すべきと考えられる。しかし、悪性腫瘍との鑑別がつかない場合には、診断的切除の適応となることや鏡視下手術の有用性に変わりはない。いずれにしても、Castleman病の病変は高度な血管増生が認められ、術前の動脈塞栓が術中出血を減少させるのに有用であったとする報告もあり¹⁰⁾¹⁷⁾、摘出に際しては出血の危険性に注意深く対処する必要がある。

る。

結 語

中後縦隔に発生したCastleman病を経験した。食道を半周以上覆うように存在し、粗大な石灰化を伴っていたため、術前診断は困難で、悪性腫瘍も否定できなかったため、胸腔鏡補助下に摘出した。診断が確定できない縦隔腫瘍においては、診断的意味合いを含めた治療として、今後、鏡視下手術がますます有用となると考えられたので報告した。

参考文献

- 1) Symmers D: Primary hemangiolymphoma of the hemal nodes: an unusual variety of malignant tumour. Arch Intern Med 28: 467-474, 1921
- 2) Castleman B: Case report of the Massachusetts General Hospital. N Engl J Med 250: 26-30, 1954
- 3) Castleman B, Iverson L, Menendez VP: Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma. Cancer 9: 822-830, 1956
- 4) Keller AR, Hochholzer L, Castleman B: Hyaline-Vascular and plasma-cell type of giant lymph node hyperplasia of the mediastinal and other localities. Cancer 29: 670-683, 1972
- 5) Peterson BA, Frizzera G: Multicentric Castleman's disease. Semin in Oncol 20: 636-647, 1993
- 6) 中川勝裕, 中原数也, 大野喜代志他: 胸部に発生したCastlemanリンパ腫の6例. 日胸疾患会誌 26: 1195-1200, 1988
- 7) Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, et al: Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. AIDS 10: 61-67, 1996
- 8) Shahidi H, Myers JL, Kvale PA: Castleman's disease. Mayo Clin Proc 70: 969-977, 1995
- 9) Cesarman E, Knowles DM: The role of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV/HHV-8) in lymphoproliferative disease. Semin Can-

- cer Biol 9:165-174, 1999
- 10) Seco JL, Velasco F, Manuel JS, et al: Retroperitoneal Castleman's disease. *Surgery* 112: 850-855, 1992
 - 11) Nishi J, Arimura K, Utsunomiya A, et al: Expression of vascular endothelial growth factor in sera and lymph nodes of the plasma cell type of Castleman's disease. *Brit J Haematol* 104: 482-485, 1999
 - 12) Fields S, Bar-ziv J, Portnoy O, et al: Radiologic spectrum of localized Castleman's disease. *Isr J Med Sci* 31: 660-669, 1995
 - 13) Taura T, Takashima S, Shakudo M, et al: Castleman's disease of spleen: CT, MR Imaging and angiographic findings. *Eur J Radiol* 36: 11-15, 2000
 - 14) Meyer L, Gibbons D, Ashfag R, et al: Fine-needle aspiration findings in Castleman's disease. *Diagn Cytopathol* 21: 57-60, 1999
 - 15) Skelnik G, Wiklund L-M, Risberg B: Castleman's tumor with retroperitoneal location: a malignant appearing benign tumor. *J Surg Oncol* 28: 153-155, 1985
 - 16) Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al: Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood* 106: 2627-2632, 2005
 - 17) Kiguchi H, Ishii T, Ishikawa Y, et al: Castleman's disease of the abdomen and pelvis: Report of three cases and a review of literature. *J Gastroenterol* 30: 661-666, 1995
-