

2型糖尿病，潰瘍性大腸炎患者に生じた汎発性環状肉芽腫
/reactive granulomatous dermatitisに
特発性多中心性キャスルマン病が続発した1例

¹尾道市民市立病院 皮膚科，²尾道市民市立病院 内科，
³尾道市民市立病院 放射線科，⁴能宗クリニック，⁵尾道市民市立病院 呼吸器内科

檜野 かおり¹，水戸川 剛秀²，
福間 省吾³，能宗 紀雄⁴，片岡 幹男⁵

[症例報告]

2型糖尿病，潰瘍性大腸炎患者に生じた汎発性環状肉芽腫 /reactive granulomatous dermatitisに 特発性多中心性キャッスルマン病が続発した1例

¹尾道市民市立病院 皮膚科, ²尾道市民市立病院 内科,
³尾道市民市立病院 放射線科, ⁴能宗クリニック, ⁵尾道市民市立病院 呼吸器内科

檜野 かおり¹, 水戸川 剛秀²,
福岡 省吾³, 能宗 紀雄⁴, 片岡 幹男⁵

要 旨

75歳男性. 2型糖尿病，潰瘍性大腸炎で通院中. 全身の皮疹で当科を受診した. 初診時に前額部のびまん性紅斑，手背と下腿に苔癬化局面，前胸部と上背部，前腕に小豆大の浸潤を触れる紅斑が多数あり融合し環状を呈していた. 臨床像と病理組織所見から汎発性環状肉芽腫と reactive granulomatous dermatitisがオーバーラップした病態と考えた. また前額部と手背はアロプリノールで中止で軽快しており，薬剤性光線過敏症と考えた. 当科初診から1年後の血液検査で貧血，多クローン性γグロブリン血症があり，血清 IL-6値が上昇しており，胸部腹部単純 CTで縦隔内に多数のリンパ節が腫大していた. リンパ節の病理学的所見が得られていないため確定診断には至っていないが特発性多中心性キャッスルマン病と考えた. 当科初診から2年後に皮疹は軽快したが発熱，体重減少，全身倦怠感，関節痛など症状の増悪がありプレドニゾン30mg内服を開始し，症状は改善した. しかしステロイドの減量に伴って血清 IL-6値が再度上昇したため，当科初診から3年後にトシリズマブの投与を開始した. その後皮疹は再燃していない. 汎発性環状肉芽腫または reactive granulomatous dermatitisとキャッスルマン病の関連について考察した. また皮疹に糖尿病と潰瘍性大腸炎が関与している可能性についても検討した.

Key words:

汎発性環状肉芽腫，reactive granulomatous dermatitis，特発性多中心性キャッスルマン病，2型糖尿病，潰瘍性大腸炎

A case of idiopathic multicentric Castleman disease preceded by generalized granuloma annulare in a patient with type 2 diabetes mellitus and ulcerative colitis

Kaori Kashino, Department of Dermatology, Onomichi Municipal Hospital
Takehide Mitogawa, Department of Internal medicine, Onomichi Municipal Hospital
Shogo Fukuma, Department of Radiology, Onomichi Municipal Hospital
Norio Noso, Noso Clinic
Mikio Kataoka, Department of Respiratory medicine, Onomichi Municipal Hospital

はじめに

汎発性環状肉芽腫は肉芽腫性皮膚疾患であり、2型糖尿病などに合併することが知られている。reactive granulomatous dermatitisは汎発性環状肉芽腫の類縁疾患である。一方特発性多中心性キャスルマン病は、多クローン性のまれなリンパ増殖疾患である。われわれは汎発性環状肉芽腫または reactive granulomatous dermatitisの経過観察中に特発性多中心性キャスルマン病と思われる全身症状を示した症例を経験した。両疾患の関連について考察する。

症例

患者：75歳，男性

主訴：全身の皮疹

既往歴：高血圧，2型糖尿病，潰瘍性大腸炎（72歳時に診断）

内服薬：メトホルミン塩酸塩（メトグルコ®），アスピリン（バイアスピリン®），ビソプロロールフマル酸塩（メインテート®），ピオグリタゾン塩酸塩（アクトス®），テルミサルタン（ミカルディス®），アロプリノール（アロシトール®），メサラジン（ペンタサ®），ビフィズス菌（ビオフェルミン®）

家族歴：特記すべきものなし

現病歴：

40歳代から手背と下腿に皮疹が出現し近医皮膚科で外用加療され，ある程度改善していた。201X年2

月に顔面に紅斑を生じ近医受診した。皮疹が全身に拡大しかゆみが増悪したため同年11月上旬に当科を紹介受診した。

現症（当科初診時）：

身長158cm，体重74kg。前額部にびまん性紅斑，手背と下腿に苔癬化局面をみとめる。前胸部と上背部，前腕に小豆大の浸潤を触れる紅斑が多数ありそれらが融合し環状となっている。（図1，2）

血液検査所見（当科初診時）：

WBC5400/ μ L（好中球58.0%，リンパ球25.0%，好酸球2.2%，単球14.3%↑），RBC355万/ μ L↓，Hb11.8g/dL↓，Ht34.5%↓，Plt22.9万/ μ L，CRP2.69mg/dL↑，肝機能腎機能異常なし，血糖値140 mg/dL，HbA1c 5.5%，SAA 40.4 μ g/dL↑，IgE（RIST）696IU/mL↑，抗デスモグレイン1，3抗体，抗BP180抗体 いずれも陰性，薬剤誘発性リンパ球刺激試験はすべての内服薬で陰性，IgG 2221mg/dL↑，IgM 80mg/dL，IgA 630mg/dL↑，抗核抗体640倍（homogenous pattern）↑，抗ds-DNAIgG抗体，抗U1-RNP抗体，抗SS-A/Ro抗体，抗SS-B/La抗体，抗scl-70抗体，抗セントロメア抗体 いずれも陰性，補体低下なし。心電図所見，心臓超音波所見：房室ブロックや心室内伝導障害なし，心機能は正常。

病理組織所見：

前腕から皮膚生検を実施した。真皮浅層から中層にかけて多核巨細胞を伴う肉芽腫をみとめる。組織球が浸潤し柵状に配列したところがある。リンパ球と



図1



図2

前額部にびまん性紅斑，手背に苔癬化局面をみとめる。前胸部と上背部，前腕に環状に浸潤のある紅斑が多数ありそれらが融合し環状となっている。

好中球を伴っている。変性した膠原線維はあきらかでない。ムチン沈着なし。(図3, 4, 5) PAS染色, 抗酸菌染色は陰性。

当科初診時の鑑別診断:

糖尿病と潰瘍性大腸炎を基礎疾患にもつ患者で、露光部部位のびまん性紅斑と前胸部と上背部、前腕の浸潤を触れる環状紅斑をみとめた。病理組織像で好中球を伴う肉芽腫をみとめたことから、以下の皮膚疾患を考えた。

汎発性環状肉芽腫

環状肉芽腫の典型例は自覚症状を伴わない、常色または淡紅色で、光沢のある鱗屑のない比較的硬い丘疹ないし結節が環状に配列し、露出部に好発する。通常は限局して生じるが、15~25%は汎発性に生じる。病理組織像は中央に膠原線維の変性とムチン沈着を伴う柵状肉芽腫である。近年大規模な後ろ向きコホート研究において環状肉芽腫と2型糖尿病、高脂血症、甲状腺機能低下症、関節リウマチ、全身性エリテマトーデスとの関連性があることが報告された。¹⁾ 自験例の臨床像は合致するが、病理組織像において膠原線維の変性がみられないことや、好中球を伴うなど典型ではない。

サルコイドーシス

皮膚、リンパ節、肺、眼などに非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を生じる全身性肉芽腫性疾患である。自験例の臨床像は局面型に類似するが、病理組織像において非乾酪性類上皮細胞肉芽腫はみられなかった。ま

た自験例で血清アンギオテンシン変換酵素は正常範囲内であった。また心電図所見や心臓超音波所見からは心サルコイドーシスは否定的であった。

Reactive granulomatous dermatitis

Rosenbachら²⁾ が提唱している疾患概念である。環状肉芽腫、サルコイドーシスと類縁の肉芽腫性皮膚疾患で、多くが膠原病や血液悪性腫瘍などの全身性疾患を伴っており、一部は薬剤の関与もあるとされている。自験例では潰瘍性大腸炎を合併しており、病理組織像で好中球を伴った肉芽腫を形成していたため、上記に包括されているPalisaded neutrophilic and granulomatous dermatitisの可能性を考えたが、典型的な臨床像である四肢主体の潰瘍を伴う丘疹とは異なっていた。

薬疹

皮疹の分布から薬剤性光線過敏症の可能性を考えた。メトホルミン塩酸塩による日光過敏症の報告が1例あったが変更していない。薬疹の報告が多いアロプリノールを他の薬剤に変更後に前額部と手背のびまん性紅斑は消退したためアロプリノールによる薬剤性光線過敏症を合併していた可能性がある。

全身性エリテマトーデス

皮疹の性状や、皮疹が露光部優位に分布していること、血液検査で抗核抗体陽性でありhomogenous patternを示したことから、上記の可能性を考えた。蛍光抗体直接法は施行していないが、全身性エリテマトーデスの診断基準は満たさないため否定的と考えた。

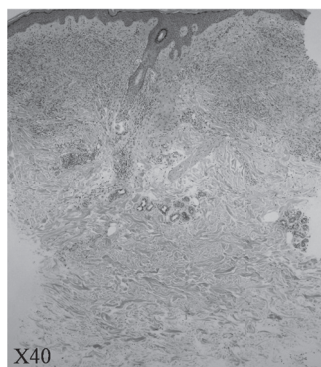


図3

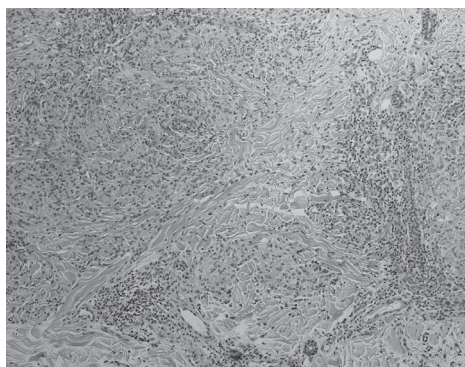


図4

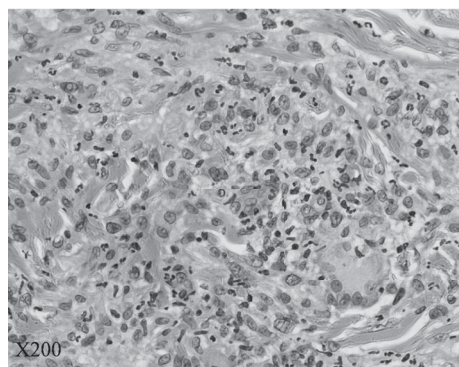


図5

病理組織像(ヘマトキシリン・エオジン染色) 真皮浅層から中層にかけて巣状の細胞浸潤をみとめ、(図3) 拡大すると多核巨細胞を伴う肉芽腫があり、一部組織球が柵状に浸潤している。(図4) 好中球も混じている。(図5)

経過:

以上より汎発性環状肉芽腫の可能性が最も高いと考え、ステロイド外用で治療を開始した。前額部と手背、下腿の皮疹はまもなく消退したが、体幹と上肢の皮疹は拡大し、当科初診から6ヶ月後に紫外線療法 (narrow band UVB) を開始した。当科初診から1年後にIgG高値 (2689mg/dl) の精査目的で他院血液内科を紹介受診した。血液検査で貧血、多クローン性γグロブリン血症があり、IgG4と血清IL-6値が上昇していた (表1)。ヒトヘルペスウイルス-8については精査していない。胸部腹部単純CTで縦隔内に腫大したリンパ節を多数みとめた (図6)。

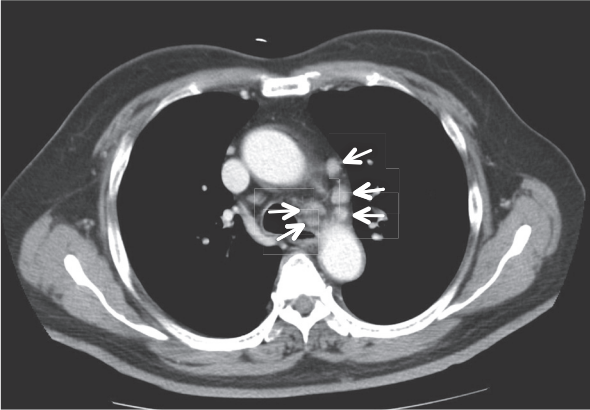


図6

単純CT画像 縦隔と右肺門リンパ節に1cmを超えたリンパ節が複数腫大している。

FDP-PET/CTで縦隔リンパ節に集積が認められた (SUVmax=3.78)。以上より多中心性キャスルマン病やIgG4関連疾患を疑った。骨髄検査では形質細胞増多はなかった。縦隔リンパ節生検は患者の了解が得られず施行していない。以後は当院での経過観察の方針とした。

当科初診から2年後に体幹と上肢の皮疹は軽快したため紫外線療法を終了した。同時期から38～39℃台の発熱、1年弱で9キロの体重減少、全身倦怠感、関節痛の増悪があり、病理学的診断は出来ていないが臨床的にキャスルマン病の増悪と考え、プレドニゾロン30mg/日内服を開始した。全身症状と検査所見は改善し縦隔リンパ節腫脹も消退した。しかしステロイド減量に伴い血清IL-6値が再度上昇したため、当科初診から3年後にプレドニゾロン10mg/日に加えてトシリズマブの投与を開始した。トシリズマブ開始4ヶ月でプレドニゾロン7mg/日まで減量し、その後は同量を維持した。現在に至るまで7年間トシリズマブを投与しており突発的な発熱があるものの、皮疹その他の症状の再燃は認めていない。(表2)

表1 他院血液内科血液検査所見 (当科初診から1年後)

・血算				・蛋白分画			
WBC	5710	/μL	IgG	2807↑	mg/dL	アルブミン分画	42.3 %
Neu	57.8	%	IgA	747↑	mg/dL	α1-グロブリン	4.3 %
Ly	29.4	%	IgM	110	mg/dL	α2-グロブリン	10.5 %
Eo	1.9	%	IgG4	225↑	mg/dL	β1グロブリン	6.6 %
RBC	320↓	万/μL	IL-6	12.3↑	pg/mL	β2グロブリン	7.1↑ %
Hb	9.6↓	g/dL	CRTN	0.83	mg/dL	γグロブリン	29.2↑ %
Ht	30.7↓	%	HbA1c	5.5	%		
Plt	29	万/μL	sIL-2R	977↑	U/mL		
・生化学				SAA	324↑	μg/mL	・免疫電気泳動
TP	9.4↑	g/dL	遊離κ型	134.0↑	mg/dL		血液、尿ともにM蛋白なし
Alb	3.8	g/dL	遊離λ型	94.1↑	mg/dL	・検尿	
CRP	3.06↑	mg/dL				蛋白(2+) 潜血(-) 白血球(-)	
AST	18	IU/L					
ALT	30	IU/L					
γGTP	70↑	IU/L					

考察

糖尿病に合併した汎発性環状肉芽腫と reactive granulomatous dermatitis がオーバーラップした病態の経過中に特発性多中心性キャッスルマン病に関連すると考えられた全身症状が出現した症例を経験した。

キャッスルマン病は1954年CastlemanとTowne³⁾が胸腺腫に似た縦隔の巨大腫瘍で組織学的にリンパ濾胞の過形成と胚中心への血管侵入像(硝子血管型)を示した症例を報告したものが最初である。1972年Kellerら⁴⁾によって病理組織学的に硝子血管型と形質細胞型と混合型に分類され、これは今日ま

で受け継がれている。病因は未だあきらかでないが、1989年に初めてIL-6とキャッスルマン病の関連が報告され、これが主なmediatorとして認識されている。

⁵⁾ 病変がひとつの領域に局限する単中心性キャッスルマン病やエイズに合併したヒトヘルペスウイルス8型による複数の病変がある多中心性キャッスルマン病は海外からの報告が多い。それに対して本邦では特発性多中心性キャッスルマン病 idiopathic multicentric Castleman disease (以下iMCD) が多い。⁶⁾ 厚生労働省研究班による単中心性、多中心性キャッスルマン病診断基準を示す(表3)。^{7) 8)} 臨床症状は高IL-6血症による発熱、全身倦怠感や、リンパ増

表2 治療経過

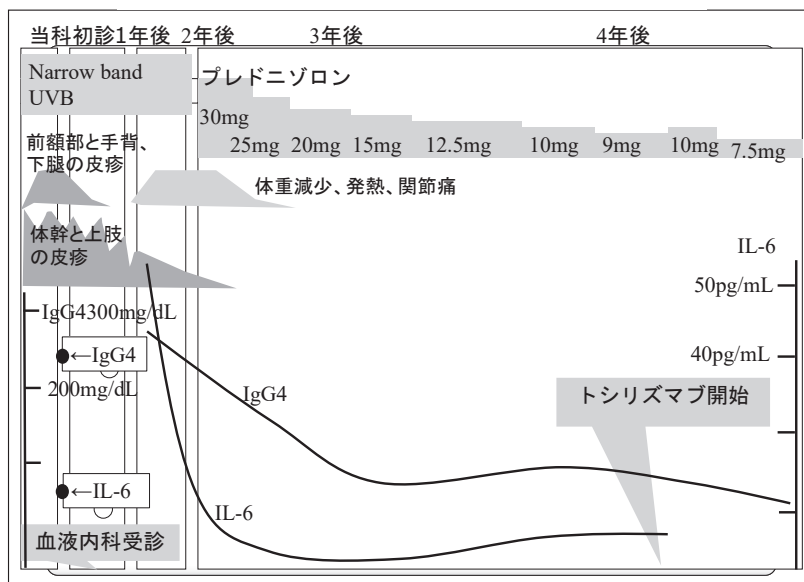


表3 キャッスルマン病診断基準

番号	カテゴリ	内容
1	リンパ節の腫脹	直径1cm以上のリンパ節腫大
2	リンパ節の病理診断	・ 硝子血管型 ・ 過剰血管型 ・ 形質細胞型 ・ 混合型
3	悪性腫瘍の除外	・ 悪性リンパ腫 ・ 固形癌
4	感染症の除外	・ ウイルス ・ 一般細菌 ・ 抗酸菌 ・ 真菌
5	自己免疫疾患の除外	・ 関節リウマチ ・ 全身性エリテマトーデス ・ シェーグレン症候群
6	その他の疾患の除外	・ IgG4関連疾患 ・ サルコイドーシス ・ 組織球性壊死性リンパ節炎

すべてを満たす場合にキャッスルマン病と診断する

殖によるリンパ節腫脹や肝脾腫, 高 γ グロブリン血症などがある。⁸⁾ 自験例では病理学的診断は出来ないため, IgG4関連疾患やサルコイドーシスとの鑑別が必要であると考えた。

IgG4関連疾患は高IgG4血症と病理学的にリンパ球とIgG4陽性の形質細胞の著明な浸潤と線維化を示す全身諸臓器の腫瘍性病変をきたす原因不明の疾患である。侵される臓器は膵臓, 胆管, 涙腺・唾液腺, 中枢神経, 甲状腺, 肺, 肝臓, 消化管, 腎臓などである。発熱はまれであり, IgG4/IgG比が高値を示し, CRP値や血清IL-6値は上昇することが少ない。⁹⁾ 局所あるいは全身のリンパ節が腫大することがあるが, 他臓器病変を伴うことが多い。¹⁰⁾ 自験例では発熱などの全身症状を伴っていること, IgG4とIgGがいずれも高値であること, 画像上縦隔リンパ節は腫大していたものの膵臓その他に病変をみとめなかったことからIgG4関連疾患の可能性は低いと考えた。

また縦隔内に腫大したリンパ節を多数みとめたことや肉芽腫性皮膚疾患を呈したことからサルコイドーシスも鑑別疾患としてあげられた。しかし皮膚の病理組織像が類上皮肉芽腫を示さなかったことや, サルコイドーシスは通常血清IL-6が上昇しないことから¹¹⁾, サルコイドーシスの可能性は低いと考えた。以上より自験例をiMCDと考えた。

次に汎発性環状肉芽腫とiMCDの関連性について考察する。iMCDはまれなリンパ増殖性疾患であるため皮膚症状についての報告は少ないが, Kimら¹²⁾はキャッスルマン病57人中10人に皮膚症状をみとめたとしている。内訳は血管炎様病変が3人, 黄色肉芽腫と血管腫がそれぞれ2人, 腫瘍随伴天疱瘡と前頸部の色素斑がそれぞれ1人としているが, 病理学的所見の記載はない。一方本邦では皮膚形質細胞増多症がiMCDに関連した皮膚症状として多く報告されている。これは東アジアに多い皮膚症状とされており, 病理組織で真皮から皮下脂肪組織にかけて多クローン性の形質細胞が増殖したもので皮膚型のキャッスルマン病とも呼ばれている。¹³⁾

自験例のように汎発性環状肉芽腫またはreactive granulomatous dermatitisとiMCDの合併した報告は1例のみであった。¹⁴⁾ この報告では糖尿病は伴っていなかった。reactive granulomatous dermatitisとiMCDが合併した報告はない。前述の後ろ向き

コホート研究では環状肉芽腫と血液悪性腫瘍の関連性は否定されている。¹⁾ しかしiMCDはまれな疾患であるため, 汎発性環状肉芽腫と関連するかどうかは現時点では不明である。

なお汎発性環状肉芽腫がiMCD様の全身症状を引き起こした可能性も考えたが, 過去に全身症状を伴った汎発性環状肉芽腫の報告はないため否定的と思われる。

また自験例の基礎疾患である糖尿病や潰瘍性大腸炎が肉芽腫性皮膚疾患の発症に関与した可能性についても検討した。上述したように汎発性環状肉芽腫は糖尿病患者に発症しやすい。また潰瘍性大腸炎を想起させる皮膚病変は壊疽性膿皮症であるが, 汎発性環状肉芽腫と潰瘍性大腸炎の合併例はない一方で, reactive granulomatous dermatitisと潰瘍性大腸炎の合併例は散見される。¹⁵⁾ 以上より自験例の皮疹に対する糖尿病と潰瘍性大腸炎の関与は否定できないと考えた。

まとめ

汎発性環状肉芽腫またはreactive granulomatous dermatitisの経過観察中に全身症状をきたし, iMCDと考えた症例を経験した。両疾患の合併例は非常にまれであるため報告した。また皮膚症状と2型糖尿病や潰瘍性大腸炎の関与も否定できないと考える。

謝辞 執筆にあたり御助言をいただきました, 国際医療福祉大学成田病院皮膚科教授 濱田利久先生に深謝いたします。

文献

- 1) Barbieri JS et al: Association of granuloma annulare with type 2 diabetes, hyperlipidemia, autoimmune disorders, and hematologic malignant neoplasms. JAMA Dermatol; 157(7): 817- 823, 2021
- 2) Rosenbach M, English 3rd JC: Reactive granulomatous dermatitis. Dermatol Clin; 33: 377- 387, 2015
- 3) Castleman B, Towe CB: Case records of the Massachusetts General Hospital: Case

- No.40231. N Engl J Med 250: 1001- 1005. 1954
- 4) Keller AR et al: Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. Cancer; 29: 670- 683, 1972
 - 5) Yoshizaki K et al: Pathogenic significance of Interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. Blood; 74 (4) : 1360- 1367, 1989
 - 6) Kawabata H et al: Clinical features and treatment of multicentric Castleman's disease: a retrospective study of 21 Japanese patients at a single institute. J clinExpHematop; 53: 69-77, 2013
 - 7) 川端浩，藤本信乃，吉藤元，他: キャッスルマン病の診断と治療のガイドライン. 血液内科 82: 394-401, 2021
 - 8) 吉藤元: IgG4関連疾患・多中心性Castleman病. 呼吸器ジャーナル 72 (1) : 155-165, 2024
 - 9) Kinugawa Y et al: IL-6 expression helps distinguish Castleman's disease from IgG4-related disease in the lung. BMC Pulm Med; 10;21:219, 2021
 - 10) Sato Y et al: IgG4-related lymphadenopathy. Int J Rheumatol; 31:2012: 572539, 2012
 - 11) 片岡幹男，中田安成，塩見勝彦，他: サルコイドーシス肺胞マクロファージのInterleukin-6産生. 日胸疾会誌 30 (3) : 412-417, 1992
 - 12) Kim HJ et al: Cutaneous disorders associated with Castleman's disease. ActaDermVenereol; 99: 984-989, 2019
 - 13) 伊藤崇，松村奈津子，山本俊幸: 形質細胞増多症. 皮膚診療 42 (4) : 350-353, 2020
 - 14) 唐川大，鳥居秀嗣: Castleman病に合併した環状肉芽腫の1例. 臨皮 60 (9) : 793-795, 2006
 - 15) Kumar AB et al: Reactive granulomatous dermatitis as a clinically relevant and unifying term. EurAcadDermatolVenereol; 36: 2443- 2450, 2022

