

全身性アミロイドーシスを伴った Castleman 病の 1 例

奈良県立奈良病院内科

葛本雅之, 守屋 環, 福井 寛人
森田博文, 花谷正和

奈良県立奈良病院中検病理

中西 敬介

CASTLEMAN'S DISEASE ACCOMPANIED BY SYSTEMIC AMYLOIDOSIS : A CASE REPORT

MASAYUKI KUZUMOTO, TAMAKI MORIYA, HIROTO FUKUI,
HIROFUMI MORITA and MASAKAZU HANATANI
Department of Internal Medicine, Nara Prefectural Nara Hospital

KEISUKE NAKANISHI

Department of Pathology, Nara Prefectural Nara Hospital

Received December 3, 1996

Abstract : A case of Castleman's disease accompanied by systemic amyloidosis is reported. A 77-year-old man with cardiac arrhythmia was admitted to our hospital. The cardiac arrhythmia improved after treatment with verapamil hydrochloride, but general fatigue persisted. Laboratory data showed severe macrocytic anemia, polyclonal hypergammopathy and accelerated erythrocyte sedimentation rate. Computed tomography of the abdomen revealed abnormal swelling of the mesenteric lymph node. In addition, this patient's condition was complicated with hypothyroidism and nephrotic syndrome. Although he underwent hemodialysis, he died of interstitial pneumonia which developed as a result of progressive renal failure.

At autopsy, Castleman's lymphomas (plasma-cell type) and systemic amyloidosis were confirmed. Amyloid deposition was observed in the mesenteric mass, kidney, spleen, liver, lung, heart, and thyroid gland. Immunochemical study disclosed that the amyloid protein was immunoglobulin light chain, indicating immunocyte-derived (AL) amyloidosis.

AL amyloidosis usually arises out of plasma cell dyscrasia (namely abnormal monoclonal proliferation of the plasma cells, such as multiple myeloma and plasmacytoma). Therefore this case suggests that the latent nature of malignant transformation is inherent in Castleman's disease though this disease is generally recognized as a benign reactive lymphoproliferative disease.

Index Terms

Castleman's disease, hypothyroidism, immunoglobulin light chain, interstitial pneumonia, nephrotic syndrome, systemic amyloidosis

はじめに

Castleman B, et al.¹⁾は、胸腺腫に類似した胚中心の形成と血管増生に特徴づけられるリンパ節の過形成を呈した縦隔腫瘍13例を1956年に報告し、これを新しい疾患概念として提唱した。ついで1972年に、Kellar AR, et al.²⁾は、胚中心の形成と血管増生を伴って過形成した巨大リンパ節を有する81症例について臨床病理学的に検討し、本疾患をhyaline-vascular(HV)typeとplasma-cell(PC)typeの2群に分類した。つまり、HV typeは濾胞間組織での毛細血管の増生と濾胞での硝子化血管病変、PC typeは濾胞および濾胞間組織での形質細胞の著しい増加を主徴とするものである。以後の検討から、これらのPC typeあるいはHV typeのリンパ腫病変は、表在リンパ節、後腹膜、筋肉などにも認められることが判明した³⁾。現在、本疾患は、Castleman病と呼ばれ、リンパ増殖性疾患の1つと考えられている⁴⁾。

HV typeは、臨床的に圧迫症状を示すにすぎず、腫瘍の摘出ではほぼ完治する⁵⁾。一方、PC typeは、貧血、高 γ グロブリン血症、赤沈の促進、発熱などの全身性症状を呈し²⁾、しかも多発性であり⁶⁻⁹⁾、敗血症、腎不全、悪性リンパ腫への移行などを示す予後不良の症例⁷⁻⁹⁾が報告されている。

著者らは、全身性アミロイドーシスによるネフローゼ症候群を呈したCastleman病の1剖検例を経験した。Castleman病と全身性アミロイドーシスの合併について、最初の報告は1980年のPlavnick L, et al.¹⁰⁾に遡るが、その後は8例¹¹⁻¹⁸⁾が報告されているに過ぎない。アミロイドーシスは、アミロイドと呼ばれる線維蛋白が全身諸臓器の間質に異常に沈着して機能障害を呈する症候群である¹⁹⁾。アミロイド前駆物質として、Glenner GG, et al.²⁰⁾は免疫グロブリンL鎖、Hysby G, et al.²¹⁾はアミロイドA蛋白(AA)を同定した。AL蛋白は単クローン性の腫瘍性ないし非腫瘍性形質細胞の異常増殖症に併うアミロイドーシスに検出され、AA蛋白は慢性活動性の感染症や炎症性疾患に認められる¹⁹⁾。

本例は、AL蛋白が検出されており、アミロイドーシスの成因とCastleman病の病態の解明について興味ある症例と考えられるので報告する。

症 例

患者：77歳 男性

主 訴：全身倦怠感

既往歴：25歳 肺結核症

家族歴：特記することはない

現病歴：1987年、狭心症で他院に入院したが、冠動脈造影に異常はなかった。この時、偶然に後腹膜腫瘍を発見されて精査を受けたが、良性腫瘍と診断されたにすぎない。1990年9月から当院を受診しており、狭心症、発作性心房細動、心室期外収縮などで入退院を繰り返していた。1994年1月頃から下腿に浮腫が出現したが、甲状腺機能低下症も認められたためにレボチロキシンナトリウムが開始された。しかし、下腿の浮腫は改善せず、全身倦怠感も加わった。同年3月11日早期の排尿後に動悸が出現したために当科を受診し、発作性上室性頻拍を指摘された。頻拍発作はベラパミルの静脈内投与により停止したが、全身倦怠感が改善しないために入院した。

入院時現症：身長165cm、体重49kg、体温35.5℃、血圧140/80mmHg、脈拍72/分、整、緊張は良。顔貌は無欲様である。結膜に貧血を認めるが、黄染はない。甲状腺とリンパ節を触知しない。心音は純で、心雑音を聴取しない。右下肺野に捻髪音を聴取する。腹部は平坦・

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		BUN	49 mg/dl
protein	(2+)	Scr	3.3 mg/dl
glucose	(-)	GOT	17 IU/l
ketone body	(-)	GPT	9 IU/l
occult blood	(2+)	LDH	247 IU/l
sediment		CPK	191 IU/l
RBC	1~2/HPF	ALP	191 IU/l
WBC	1~2/HPF	γ -GTP	45 IU/l
hyaline cast	50~60/LPF	FBS	56 mg/dl
Bence-Jones protein	(-)	Na	142 mEq/l
Peripheral blood		K	4.9 mEq/l
RBC	216×10^4 / μ l	Cl	111 mEq/l
Hb	7.2 g/dl	Ca	7.5 mg/dl
Ht	22.6 %	CRP	10.1 mg/dl
MCV	104.5 μ^3	T-chole	171 mg/dl
MCH	33.2 pg	UA	6.8 mg/dl
WBC	4200 / μ l	TG	100 mg/dl
Neutro	55.2 %	Fe	56 μ g/dl
Lympho	36.6 %	ferritin	447 ng/ml
Mono	7.0 %	IgG	3013 mg/dl
Eosino	3.1 %	IgA	674 mg/dl
Baso	1.1 %	IgM	191 mg/dl
Plt	17.8×10^4 / μ l	TSH	35 μ U/ml
ESR	143 mm/hour	free T3	<0.5 pg/ml
Blood chemistry		free T4	0.47 ng/dl
TP	6.2 g/dl	thyroid test	(-)
Alb	26.8 %	microsome test	(-)
α 1-g1	4.6 %	C3	49 mg/dl
α 2-g1	14.3 %	C4	21 mg/dl
β -g1	11.8 %	antinuclear antibody	(-)
γ -g1	42.5 %	antiDNA antibody	(-)

軟で、肝・脾・腎や腫瘍を触知しない。表在リンパ節を触知しない。下腿に浮腫を認める。

入院時検査所見：尿検では、蛋白と潜血が陽性であり、沈渣に硝子円柱が認められた。血液学・血液生化学検査では、大球性貧血、CRPの高値、高度の多クローン性高 γ グロブリン血症と低アルブミン血症、フェリチンの高値、中等度の腎機能障害、および甲状腺ホルモンの低値が認められた。一方、各種自己抗体は陰性であった(Table 1)。

胸部X線像：心胸比は54%であり、両側肺尖部に陳旧性肺結核巣が認められた。

心電図所見：ブロックを伴った発作性上室性頻拍、左軸偏位、IとaV_L誘導に陰性T波、III、aV_F、およびV₁~V₄誘導にR波の減高が認められた。

骨髄像：中等度の形質細胞増多(10.6%)が認められたが、異型性はなかった。

頭部CT検査：脳萎縮が軽度に認められるが、占拠性病変は観察されなかった。

甲状腺エコー検査：右葉に径5mm大と6.5mm大の2個の嚢胞が認められ、両葉に点状の高輝度エコーが観察された。

腹部CT検査：大動脈左前方の後腹膜腔に周囲に石灰化像を伴う径約3cmの腫瘤が認められた(Fig. 1)。

ガリウムシンチ：同腫瘍は描出されなかった。

入院後経過：入院後も散発していた発作性上室性頻拍は、ペラパミルの投与で改善した。食思不振の持続と

ともに、貧血と腎機能に悪化が認められた。第117病日の夜間に呼吸困難が出現した。胸部X線像に心胸比の拡大(63%)と肺うっ血が認められたため、第118病日から血液透析を開始した。第150病日頃から咳嗽と喀痰が顕著になった。第160病日頃から見当識障害と四肢に振戦を伴うようになり、第183病日に呼吸不全で死亡した。

剖検所見：肉眼所見：後腹膜腔に境界が明瞭の直径3cm大の腫大リンパ節が認められた。腫大したリンパ節の周囲と傍大動脈には、直径1cm前後のリンパ節が多数認められた。両肺には肺線維症が認められ、両腎には径2~5mm大の嚢胞が多発していた。

組織学的所見：後腹膜の腫大したリンパ節には、多数のリンパ濾胞がみられ、周囲には形質細胞の増多が認められた。リンパ球系細胞に異型性や単クローン性はないが、間質にアミロイドが沈着していた(Fig. 2)。肺では、肺胞中隔の線維性肥厚に加え、リンパ球系細胞の浸潤を伴った滲出性変化が観察された。肺胞内にはマッソン体が出現しており、間質性肺炎の像に一致した(Fig. 3)。糸球体内アミロイド沈着がdirect first scarlet(DFS)染色で確認された(Fig. 4)。アミロイド沈着は、腎以外に、後腹膜腫瘍、脾、肝、副腎に中等度、甲状腺、骨髄、心、関節靭帯、膀胱、肺にも軽度に認められた。しかも肝と脾へのアミロイド沈着はびまん性であった。本例のアミロイド蛋白は、AA蛋白抗体によるアミロイド染色で染らず、DFS染色でも過マンガン酸カリウム処理に抵抗性を示したため、AL蛋白と考えられた。

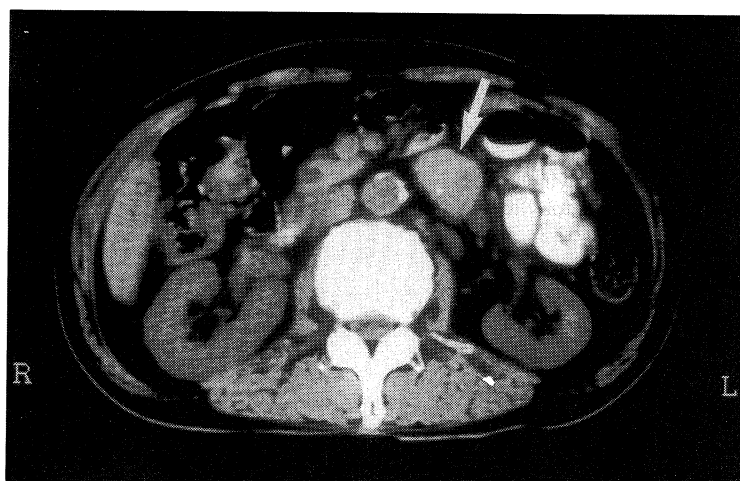
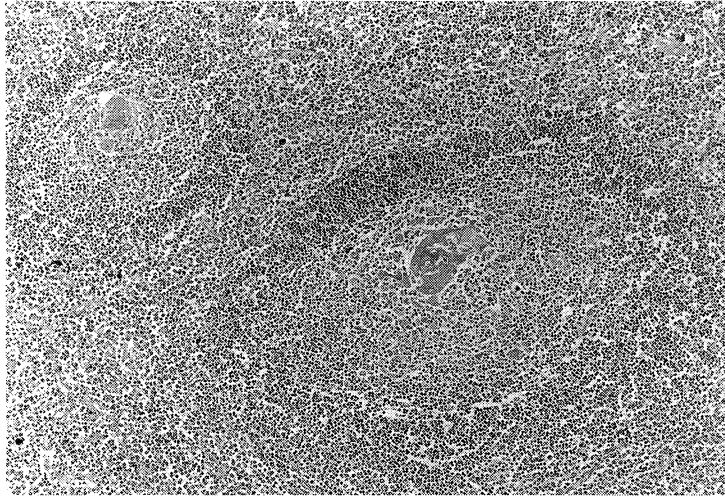
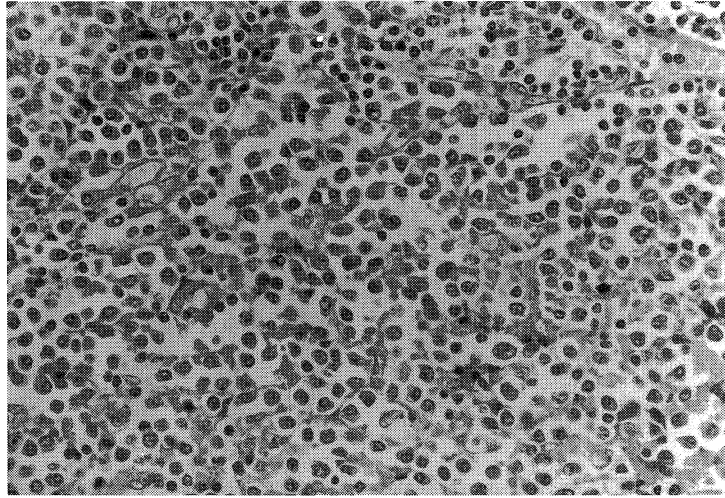


Fig. 1. A computed tomography of the abdomen shows a mesenteric mass (arrow) in the left anterior region of the abdominal aorta.



A



B

Fig. 2. A : Microscopic examination of the mesenteric mass shows an enlarged lymph node containing many germinal centers. (Hematoxylin-eosin stain. $\times 40$.)
B : A sheet of mature plasma cells is present in the paracortex of the lymph node. (Hematoxylin-eosin stain. $\times 100$.)

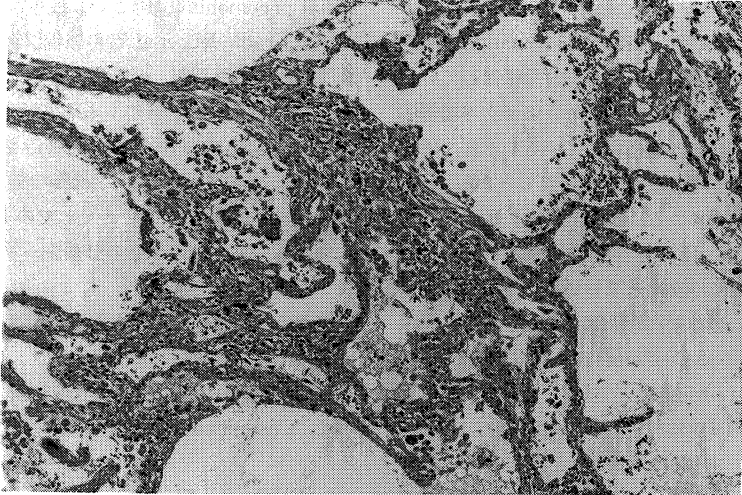


Fig. 3. Microscopic examination of the lung shows Masson's body and fibrous thickening of the alveolar septum with diffuse infiltration of lymphoid cells.
(Hematoxylin-eosin stain. $\times 40$.)

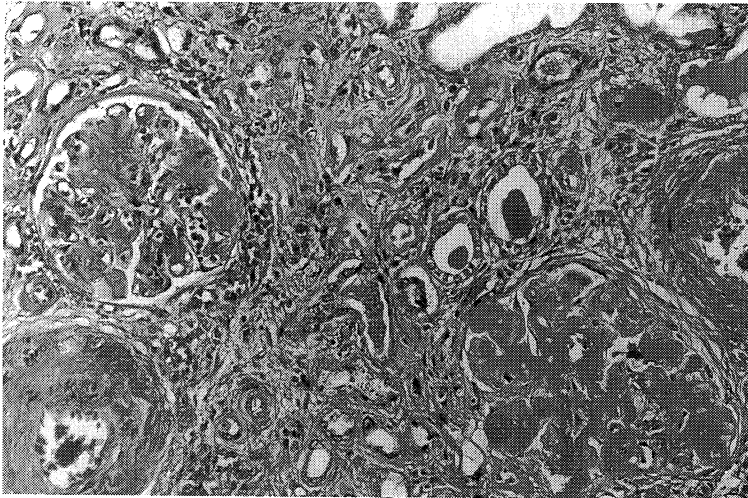


Fig. 4. Microscopic examination of the kidney shows that there is marked intraglomerular amyloid deposition.
(Hematoxylin-eosin stain. $\times 40$.)

考 察

1. Castleman病と腎障害

Castleman病に合併した腎障害には、微小変化型ネフローゼ症候群²²⁾、間質性腎炎^{8,23,24)}、膜性腎症^{25,26)}、膜性増殖性腎炎²⁷⁾、腎アミロイドーシス¹⁰⁻¹⁸⁾などが報告されており、ネフローゼ症候群を呈する症例も散見される^{11,13,14,16,17,22,26,27)}。Castleman病では、腫瘍の切除により

貧血や高 γ グロブリン血症などの改善することが知られているが²⁾、Humpherys SR, et al.²²⁾ はリンパ腫切除後にネフローゼ症候群の寛解した症例を報告している。Ruggieri G, et al.²⁶⁾ も、ネフローゼ症候群がリンパ腫切除と免疫抑制療法によって寛解した膜性腎症例を報告しており、寛解後の腎生検像で上皮下沈着物が消失したことを確認したという。

近年、Yoshizaki K, et al.²⁸⁾ は、インターロイキン6

(IL-6)がCastleman リンパ腫の胚中心で産生されていることと、血中IL-6濃度の推移がCastleman病の臨床症状や検査所見と密に関連していることを報告している。一方、岩野ら²⁹⁾によると、IL-6は、メサンギウム増殖性糸球体腎炎患者の糸球体内に発現していることと、尿中IL-6値が同疾患の活動性と相関を示したことから、腎障害への関与が推測されている。またFattori E, et al.³⁰⁾は、遺伝子操作によるIL-6産生異常マウスの腎病変を検討しており、初期には膜性糸球体腎炎、ついで巣状糸球体硬化、最後に広範な尿細管障害が出現することを報告している。このようにCastleman病での腎障害発生にはIL-6が関与している可能性が強い。

本例は、ネフローゼ症候群を呈し、糸球体にアミロイドが沈着していた。本例は、IL-6値を測定していないが、高 γ グロブリン血症、大球性貧血、赤沈の促進などが認められることから、Castlemanリンパ腫からのIL-6産生異常が疑われる。しかし、ネフローゼ症候群は腎アミロイドーシスが原因と考えられ、IL-6産生異常の腎障害への関与は本例では明らかでない。

2. Castleman病と間質性肺炎

Liebow & Carrington³¹⁾は、高度のリンパ球浸潤と濾胞増生を呈する間質性肺炎としてLymphoid inter-

stitial pneumonia(LIP)という疾患概念を提唱した。その後のKradin RL, et al.³²⁾の報告以降には、LIPは全身性リンパ網内系異常での肺病変として認識されるようになった。Castleman病にもLIPの合併が認められており、しかもIL-6高値の症例が報告されている³³⁾。Yoshida M, et al.³⁴⁾は、遺伝子操作で肺にIL-6とIL-6受容体を過剰に発現させたラットでのLIPの発生を確認しており、Castleman病の肺病変へのIL-6の関与を示唆している。

本例の肺病変は、肺泡中隔の線維性肥厚とリンパ球系細胞の浸潤が認められたことに加え、高 γ グロブリン血症、赤沈の促進などからIL-6の産生異常も示唆されるので、Castleman病に合併した間質性肺炎と考えられる。

3. Castleman病と甲状腺アミロイドーシス

甲状腺アミロイドーシスは、原発性アミロイドーシス症例の50%、続発性アミロイドーシス症例の80%以上に認められる³⁵⁾。甲状腺アミロイドーシスの病態は、甲状腺腺腫を伴うもの、伴わないもの、および髄様癌の3つに分けられる³⁶⁾。しかも甲状腺アミロイドーシス患者での甲状腺機能は、低下例³⁷⁾、亢進例³⁸⁾、正常例³⁹⁾と様々である。

Table 2. Reports of Castleman's disease associated with systemic amyloidosis

Case	Age	Gender	Type	NS	Sites of amyloid deposition	Type of amyloid	Therapy	Outcome
1 ¹⁰⁾	21	male	PC	-	liver, kidney, spleen, rectum	unknown	no particular	death
2 ¹¹⁾	36	male	PC	+	lymph node, liver, kidney	AA	removal	cured
3 ¹²⁾	23	female	HV/PC	-	lymph node, spleen	AL	removal	cured
4 ¹³⁾	20	male	PC	+	lymph node, kidney, liver, spleen, adrenal gland, heart	AA	ST	death
5 ¹⁴⁾	52	male	PC	+	kidney, bone marrow	unknown	ST, melpharan	improved
6 ¹⁵⁾	55	female	PC	-	kidney, heart	AL	no particular	death
7 ¹⁶⁾ 50)	39	male	PC	+	heart, thyroid gland	AA	ST, melpharan VCR, CPM, A	death
8 ¹⁷⁾	53	female	PC	+	kidney, stomach, heart(?), thyroid gland(?)	AA	removal	chronic HD
9 ¹⁸⁾	31	female	HV	-	kidney, lymph node, skin	AA	removal	chronic HD
10 ^{This case)}	77	male	PC	+	kidney, spleen, liver, lung, lymph node, heart, thyroid gland	AL	no particular	death

NS: nephrotic syndrome, PC: plasma cell type, HV: hyaline-vascular type, ST: steroids, VCR: vincristin, CPM: cyclophosphamide, A: adriamycin, HD: hemodialysis, AA: reactive systemic, AL: immunocyte-derived, (?): suspected based on ultrasound findings without histological certification.

本例では、甲状腺機能低下症が認められたが、甲状腺へのアミロイド沈着が軽度であるため、甲状腺機能低下はアミロイドが原因と断定できない。自己抗体が陰性であるので、慢性甲状腺炎の存在も否定的である。また腺腫や髄様癌も認められない。Adelman HM, et al.⁴⁰⁾は、POEMS 症候群(Polyneuropathy, organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal gammopathy, and Skin)を伴った Castleman 病が甲状腺機能低下を示したことを報告しており、Castleman 病での内分泌障害の1つとして甲状腺機能低下症が発生しうると注意を喚起している。したがって、本例にみられた甲状腺機能低下症も、Castleman 病の臓器障害の1つとも考えられる。

4. Castleman 病と全身性アミロイドーシス

Castleman 病と全身性アミロイドーシスの合併例は、現在までに9例が報告されているにすぎない¹⁰⁻¹⁸⁾。過去の9例と本例の計10例(Table 2)のうち、アミロイド蛋白が同定されたのは8例で、AA 蛋白が5例、AL 蛋白が3例である。

Isobe & Osserman⁴¹⁾は、アミロイドの沈着臓器からアミロイドーシスを3型に分類した。つまり、舌、心臓、胃腸、骨格筋および平滑筋、靭帯、神経、皮膚に認められるI型、肝臓、脾臓、腎臓、副腎に認められるII型、およびI型とII型の混合型である。そしてI型は原発性アミロイドーシス、II型は続発性アミロイドーシス、混合型は双方の発病過程が混在しているとしている。本例は、AL 蛋白が同定されており、彼ら⁴¹⁾のアミロイド沈着臓器による分類では混合型に一致する。

AA 蛋白に共通抗原性をもつ protein amyloid subunit component (serum amyloid A : SAA) が AA 蛋白の前駆物質である⁴²⁾。SAA は急性期蛋白の一つであり、IL-6 が肝細胞での産生を促進することが知られている⁴³⁾。Castleman 病に AA アミロイドーシスが続発する機序として、Castleman リンパ腫の胚中心で大量の IL-6 が産生されていること²⁸⁾が推測されている。

一方、AL アミロイドーシスは、一般に骨髄腫などの形質細胞の単クローン性異常増殖症で認められる¹⁹⁾。Castleman 病は、ある種の感染あるいは抗原刺激に対する持続性反応性病変であると一般的に考えられており⁴⁾、その大半が多クローン性である⁴⁴⁾。しかし、一部の Castleman 病には単クローン性の症例も報告されている⁴⁵⁻⁴⁷⁾。

Frizzera G, et al.⁵⁾は、全身型 Castleman 病の経過中に多クローン性リンパ節に単クローン性増殖巣が出現したことから、形質細胞腫や osteosclerotic myeloma に進展する過程を推察している。実際に Weisenberger DD,

et al.⁹⁾は Castleman 病 16 例中 4 例が経過中に悪性リンパ腫を発生、Schlonsnagle DC, et al.⁴⁶⁾は Castleman リンパ腫から形質細胞腫を発生した 1 例を報告している。また Nathwani BN, et al.⁴⁸⁾は、Castleman 病類縁疾患の angioimmunoblastic lymphadenopathy (AILD) 患者に immunoblastic lymphoma 病変の合併がみられたこと、West KP, et al.¹⁵⁾は Castleman 病と osteosclerotic myeloma の合併例を報告している。しかも AL アミロイドーシスは、多発性骨髄腫などの形質細胞異常増殖症だけでなく、形質細胞リンパ腫での合併も認められている⁴⁹⁾。

以上から、Castleman 病は本来では多クローン性の反応性疾患であるが、一部には単クローン性の異常増殖を呈し、さらに悪性転化する症例も存在している。Castleman 病には、AA、AL いずれのアミロイドーシスも合併しうるが、AL アミロイドーシスの合併は Castleman 病の悪性転化を示唆していると考えられる。

おわりに

全身性アミロイドーシス(AL アミロイドーシス)を合併した Castleman 病の 1 例を報告した。AL アミロイドーシスの合併は、反応性疾患である Castleman 病に形質細胞腫などの腫瘍性増殖を伴ったことを示唆するものであり、Castleman 病の病態の変遷を考えるのに興味深い。

本論文の要旨は、第 147 回日本内科学会近畿地方会(平成 7 年 9 月、和歌山市)において発表した。

稿を終えるにあたり、御校閲をいただきました奈良県立医科大学第 1 内科学教室土肥和敏教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Castleman, B., Iverson, L. and Menendez, V. P. : Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 9 : 822, 1956.
- 2) Keller, A. R., Hochholzer, L. and Castleman, B. : Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 29 : 670, 1972.
- 3) Frizzera, G. : Castleman's disease: More questions than answers. *Hum. Pathol.* 16 : 202, 1985.
- 4) 白井俊一, 末吉徳芳 : Castleman's Disease とその問題点. *内科* 68 : 310, 1991.

- 5) **Frizzera, G.** : Castleman's disease and related disorders. *Semin. Diagn. Pathol.* **5** : 346, 1988.
- 6) **Gaba, A. R., Stein, R. S., Sweet, D. L. and Variakojis, A. D.** : Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am. J. Clin. Pathol.* **69** : 86, 1978.
- 7) **Diebold, J., Tulliez, M., Bernadou, A., Audouin, J., Tricot, G., Reynes, M. and Bilski-Pasquier, G.** : Angiofollicular and plasmacytic polyadenopathy: a pseudotumorous syndrome with dysimmunity. *J. Clin. Pathol.* **33** : 1068, 1980.
- 8) **Weisenburger, D. D., Nathwani, B. N., Winberg, C. D. and Rappaport, H.** : Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: A clinicopathologic study of 16 cases. *Hum. Pathol.* **16** : 162, 1985.
- 9) **Frizzera, G., Peterson, B. A., Bayrd, E. D. and Goldman, A.** : A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: Clinical findings and clinicopathologic correlation in 15 patients. *J. Clin. Oncol.* **3** : 1202, 1985.
- 10) **Plavnick, L., Weiner, P., Pevzner, S. and Lichtig, C.** : Amyloidosis in immunoblastic lymphadenopathy. *Israel J. Med. Sci.* **16** : 599, 1980.
- 11) **Bonneau, R., Paquin, F. and Giroux, L.** : Angiofollicular lymph node hyperplasia of the plasma cell type with nephrotic syndrome and systemic amyloidosis: An unusual association. *Lab. Invest.* **46** : 10A, 1982.
- 12) **Garcia-SanMiguel, J., Rozman, C., Palacin, A. and Nomdedeu, B.** : Mesenteric hyaline plasma cell lymph node hyperplasia with amyloid deposits. *Arch. Intern. Med.* **141** : 261, 1981.
- 13) **Pilon, V. A., Gomez, L. G. and Butler, J. J.** : Systemic amyloidosis associated with a benign mesenteric lymphoid mass. *Am. J. Clin. Pathol.* **78** : 112, 1982.
- 14) **Chan, W. C., Hargreaves, H. and Keller, J.** : Giant lymph node hyperplasia with unusual clinicopathologic features. *Cancer* **53** : 2135, 1984.
- 15) **West, K. P., Morgan, D. R. and Lauder, I.** : Angiofollicular lymph node hyperplasia with amyloidosis. *Postgrad. Med. J.* **65** : 108, 1989.
- 16) **Kanoh, T., Shimada, H., Uchino, H. and Matsumura, K.** : Amyloid goiter with hypothyroidism. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **113** : 542, 1989.
- 17) **Tanaka, K., Horita, M., Shibayama, H., Seike, M., Itoh, Y., Hamaguchi, K., Sato, Y., Sakata, T. and Ishida, T.** : Secondary amyloidosis associated with Castleman's disease. *Intern. Med.* **34** : 122, 1995.
- 18) **Montoli, A., Minola, E., Stabile, F., Grillo, C., Radaelli, L., Spanti, D., Luccarelli, E., Spata, C. and Minetti, L.** : End-stage renal failure from renal amyloidosis of the AA type associated with giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease). *Am. J. Nephrol.* **15** : 142, 1995.
- 19) **Pepys, M. B.** : Amyloidosis: Some recent development. *Q. J. Med.* **67** : 283, 1988.
- 20) **Glenner, G. G., Terry, W., Harada, M., Iserksy, C. and Page, D.** : Amyloid fibril proteins: Proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analyses. *Science* **172** : 1150, 1971.
- 21) **Husby, G., Sletten, K., Michaelsen, T. E. and Natvig, J. B.** : Alternative, non-immunoglobulin origin of amyloid fibrils. *Nature* **238** : 187, 1972.
- 22) **Humpherys, S. R., Holley, K. E., Smith, L. H. and McIlrath, D. C.** : Mesenteric angiofollicular lymph node hyperplasia (lymphoid hamartoma) with nephrotic syndrome. *Mayo Clin. Proc.* **50** : 317, 1975.
- 23) **Summerfield, G. P., Taylor, W., Bellingham, A. J. and Goldsmith, H. J.** : Hyaline-vascular variant of angiofollicular lymph node hyperplasia with systemic manifestations and response to corticosteroids. *J. Clin. Pathol.* **36** : 1005, 1983.
- 24) **Tsukamoto, Y., Hanada, N., Nomura, Y., Hiki, Y., Kasai, K., Shigematsu, H. and Kobayashi, Y.** : Rapidly progressive renal failure associated with angiofollicular lymph node hyperplasia. *Am. J. Nephrol.* **11** : 430, 1991.
- 25) **Weisenburger, D. D.** : Membranous nephropathy. Its association with multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **103** : 591, 1979.
- 26) **Ruggieri, G., Barsotti, P., Coppola, G., Spinelli, C., Balducci, A., Ventola, F. R., d'Adamo, G., Tata, M. V. and Marinozzi, V.** : Membranous

- nephropathy associated with giant lymph node hyperplasia. A case report with histological and ultrastructural studies. *Am. J. Nephrol.* **10**: 323, 1990.
- 27) **Riyad, S. and Tarawneh, M.**: Membrano-proliferative glomerulonephritis associated with multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia. Case report and review of the literature. *Am. J. Nephrol.* **12**: 466, 1992.
- 28) **Yoshizaki, K., Matsuda, T., Nishimoto, N., Kuritani, T., Taeho, L., Aozasa, K., Nakahata, T., Kawai, H., Tagoh, H., Komori, T., Kishimoto, S., Hirano, T. and Kishimoto, T.**: Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* **74**: 1360, 1989.
- 29) 岩野正之, 堀井康弘, 土肥和絃: 腎と分子生物学<糸球体腎炎とIL-6. 腎と透析 **33**: 425, 1992.
- 30) **Fattori, E., Della-Rocca, C., Costa, P., Giorgio, M., Dente, B., Pozzi, L. and Ciliberto, G.**: Development of progressive kidney damage and myeloma kidney in interleukin-6 transgenic mice. *Blood* **83**: 2570, 1994.
- 31) **Carrington, C. B. and Liebow, A. A.**: Lymphocytic interstitial pneumonia. *Am. J. Pathol.* **48**: 36a, 1966.
- 32) **Kradin, R. L. and Mark, E. J.**: Benign lymphoid disorders of the lung, with a theory regarding their development. *Hum. Pathol.* **14**: 857, 1983.
- 33) 佐藤忠嗣, 若林芳久, 平澤 晃, 田代征夫, 西川哲男, 千葉省三: Lymphoid interstitial pneumonia と間質性腎炎を合併した multicentric Castleman's disease の1例. 臨床血液 **35**: 1322, 1994.
- 34) **Yoshida, M., Sakuma, J., Hayashi, S., Abe, K., Saito, I., Harada, S., Sakatani, M., Yamamoto, S., Matsumoto, S. Keneda, Y. and Kishimoto, T.**: A histologically distinctive interstitial pneumonia induced by overexpression of the interleukin 6, transforming growth factor beta 1, or platelet-derived growth factor B gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **92**: 9570, 1995.
- 35) **Arean, V. M. and Klein, B. E.**: Amyloid goiter. Review of the literature and report of a case. *Am. J. Clin. Pathol.* **36**: 341, 1961.
- 36) **Kennedy, J. S., Thomson, J. A. and Buchanan, W. M.**: Amyloid in the thyroid. *Q. J. Med.* **43**: 127, 1974.
- 37) **Bell, G. O. and Mena, B. A.**: Amyloid goiter associated with the nephrotic syndrome. *Med. Clin. North. Am.* **47**: 385, 1963.
- 38) **Vilaseca, J., Cuevas, J., Fresno, M., Tor, J., Guardia, J. and Bacardi, R.**: Systemic amyloidosis in systemic fibrosis. *AJDC* **135**: 667, 1981.
- 39) **Kneebone, R. L., Greeff, H. and Mannell, A.**: Amyloid goitre. A case report. *S. Afr. Med. J.* **65**: 931, 1984.
- 40) **Adelman, H. M., Cacciatore, M. L., Pascual, J. F., Mike, J. M., Alberts, W. M. and Wallach, P. M.**: Case report: Castleman disease in association with POEMS. *Am. J. Med. Sci.* **307**: 112, 1994.
- 41) **Isobe, T. and Osserman, F. F.**: Patterns of amyloidosis and their association with plasma cell dyscrasia, monoclonal immunoglobulins and Bence-Jones proteins. *N. Engl. J. Med.* **20**: 473, 1974.
- 42) **Husby, G. and Natvig, J. B.**: A serum component related to nonimmunoglobulin amyloid protein AS, a possible precursor of the fibrils. *J. Clin. Invest.* **53**: 1054, 1974.
- 43) **Castell, J. V., Gómez-Lechón, M. J., David, M., Andus, T., Geieger, T., Trullenque, R., Fabra, R. and Heinrich, P. C.**: Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS. Lett.* **242**: 237, 1989.
- 44) **Resegotti, L., Ruà, S., Dolci, C., Grosso, B., Pistone, M. and Testa, D.**: Polyclonal lymphadenopathy presenting as plasma cell leukemia with reversible renal insufficiency. *Acta haemat.* **7**: 54, 1983.
- 45) **York, J. C., Tailor, C. R. and Lukes, R. J.**: Monoclonality in giant lymph node hyperplasia. *Lab. Invest.* **44**: 77A, 1981.
- 46) **Schlonsnagle, D. C., Chan, W. C., Hargreaves, H. K., Nolting, S. F. and Brynes, R. K.**: Plasmacytoma arising in giant lymph node hyperplasia. *Am. J. Clin. Pathol.* **78**: 541, 1982.
- 47) **Scully, R. E., Marks, E. J., McNeely, W. F. and McNeely, B. U.**: Case record of the Massa-

- chusetts General Hospital: Weekly clinicopathological exercises. Case 10-1987. N. Engl. J. Med. **316**: 606, 1987.
- 48) **Nathwani, B. N., Rappaport, H., Morgan, E. M., Pangalis, G. A. and Kim, H.**: Malignant lymphoma arising in angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Cancer* **41**: 578, 1978.
- 49) **Donnelly, S., Bourne, J. T., Levison, D. A., Doyle, D. V. and Hammond, A.**: Amyloid arthritis associated with IgM kappa lymphoplasmatic lymphoma. *Br. J. Rheumatol.* **32**: 1004, 1993.
- 50) 島田秀人, 加納 正, 内野治人, 松村憲太郎: ネフローゼ症候群, 腎不全を併発した多発型 Castleman リンパ腫(形質細胞型)の1症例. *日内会誌* **75**: 681, 1986.