

4+T cells.

Furthermore, the patients with high levels of RCAS1 showed a low CD4+T cell recovery in response to ART. This result shows that RCAS1 induces apoptosis in CD4+T cells, which are either HIV-1-infected cells or uninfected cells, even after ART has sufficiently suppressed HIV-1 production. Although the mechanisms of regulating RCAS1 and RCAS1 receptors in HIV-1 infection also remain unclear, the findings of a lack of any correlation between the serum levels of sFasL, sTRAIL and RCAS1 suggest the expression of RCAS1 to be regulated by a mechanism that is different from the FasL and TRAIL systems. Although our findings were not able to elucidate whether FasL, TRAIL, or RCAS1 plays a more important role in HIV-1 infection, RCAS1 was suggested to play a role as one of the mechanisms not only inducing the apoptosis of CD4+T cells in HIV-1-infected patients, but also causing a progression of the disease in HIV-1 infection.

In future studies, we plan to examine the precise mechanisms that regulate the RCAS1/RCAS1 receptor system in HIV-1.

Acknowledgment : This study was partly supported by Health Science Research Grants on HIV/AIDS from Ministry of Health, Labor and Welfare of the Japanese Government. The sponsor had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of this report.

References

- 1) Nakashima M, Sonoda K, Watanabe T : Inhibition of cell growth and induction of apoptotic cell death by the human tumor-associated antigen RCAS1. *Nat Med* 5 : 938-942, 1999.
- 2) Nakamura Y, Yamazaki K, Oizumi S, Nakashima M, Watanabe T, Dosaka-Akita H, Nishimura M : Expression of RCAS1 in human gastric carcinoma : a potential mechanism of immune escape. *Cancer Sci* 95 : 260-265, 2004.
- 3) Leelawat K, Watanabe T, Nakajima M, Tujinda S, Suthipintawong C, Leardkamolkarn V : Upregulation of tumour associated antigen RCAS1 is implicated in high stages of colorectal cancer. *J Clin Pathol* 56 : 764-768, 2003.
- 4) Oizumi S, Yamazaki K, Nakashima M, Watanabe T, Hommura F, Ogura S, Nishimura M, Dosaka-Akita H : RCAS1 expression : a potential prognostic marker for adenocarcinomas of the lung. *Oncology* 62 : 333-339, 2002.
- 5) Oshikiri T, Hida Y, Miyamoto M, Hashida H, Katoh K, Suzuoki M, Nakakubo Y, Hiraoka K, Shinohara T, Itoh T, Kondo S, Katoh H : RCAS1 as a tumour progression marker : an independent negative prognostic factor in gallbladder cancer. *Br J Cancer* 85 : 1922-1927, 2001.
- 6) Abe Y, Ohshima K, Nakashima M, Hara K, Matsushima T, Choi I, Nishimura J, Kikuchi M, Nawata H, Watanabe T, Muta K : Expression of apoptosis-associated protein RCAS1 in macrophages of histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Int J Hematol* 77 : 359-363, 2003.
- 7) Ohshima K, Muta K, Nakashima M, Haraoka S, Tutiya T, Suzumiya J, Kawasaki C, Watanabe T, Kikuchi M : Expression of human tumor-associated antigen RCAS1 in Reed-Sternberg cells in association with Epstein-Barr virus infection : a potential mechanism of immune evasion. *Int J Cancer* 93 : 91-96, 2001.
- 8) Yang Y, Tikhonov I, Ruckwardt TJ, Djavani M, Zapata JC, Pauza CD, Salvato MS : Monocytes treated with human immunodeficiency virus Tat kill uninfected CD4 (+) cells by a tumor necrosis factor-related apoptosis-induced ligand-mediated mechanism. *J Virol* 77 : 6700-6708, 2003.
- 9) Dianzani U, Bensi T, Savarino A, Sametti S, Indelicato M, Mesturini R, Chiocchetti A : Role of FAS in HIV infection. *Curr HIV Res* 1 : 405-417, 2001.
- 10) Hazenberg MD, Otto SA, van Benthem BH, Roos MT, Coutinho RA, Lange JM, Hamann D, Prins M, Miedema F : Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. *AIDS* 17 : 1881-1888, 2003.

症 例

高熱，リンパ節腫脹を繰り返したのち発症した HIV-1 陽性
HHV-8 関連 Castleman 病の 1 例

独立行政法人国立病院機構九州医療センター免疫感染症科・臨床研究部

南 留美 山本 政弘

(平成 18 年 1 月 11 日受付)

(平成 18 年 2 月 24 日受理)

Key words: Castleman disease, human immunodeficiency virus, human herpesvirus 8

序 文

Castleman 病はリンパ節に形質細胞の増生を認め、腫脹リンパ節から産生される IL-6 により発熱、リンパ節腫脹等の臨床症状を呈する慢性炎症性疾患である。近年、human herpesvirus 8 (HHV-8) はカポジ肉腫のみでなく Castleman 病との関連が指摘されているが、本邦での human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) 陽性 HHV-8 関連 Castleman 病の報告例は少ない。今回、頻回に高熱を繰り返した後に発症した HHV-8 関連 Castleman 病を経験したので報告する。

症 例

47 歳男性。20 歳時 A 型肝炎の既往あり。1999 年に HIV-1 感染症と診断。HIV-viral load (VL) 10^4 コピー/mL、CD4 陽性 T リンパ球数 (CD4) $>500/\mu\text{L}$ であったため抗 HIV 療法を施行せずに経過観察していた。2000 年 9 月以降、年に数回、血小板低下、CRP 上昇を伴う発熱を認めたが、解熱剤使用にて数日で改善を認めていた。2003 年 6 月、高熱、全身リンパ節腫脹出現、末梢血中 EBV-DNA 陽性であり Epstein-Barr virus (EBV) 感染症を疑い、 γ グロブリン製剤使用したところ数日で改善した。以後、同様の高熱が頻回に認められた。無菌性髄膜炎の診断にて ganciclovir を使用し改善を認めたこともあった。2005 年 3 月、発熱、全身リンパ節腫脹、胸水、肝障害、脾腫出現したため、精査加療目的にて入院となった。入院時、体温 37°C 、皮疹は認めず、カポジ肉腫も認めなかった。両顎下部、両頸部、両鎖骨上窩部、両腋窩部、両鼠径部に 1cm 大のリンパ節腫大を複数認めた。肝は触知せず、脾を 1 横指触知した。神経学的異常所見は

Table 1 Laboratory Data on Admission

[Urinalysis]		[Immunology]	
Prot	(1 +)	CRP	18.69 mg/dL
OB	(+/-)	IgG	2,556 mg/dL
[Hematology]		IgA	251 mg/dL
RBC	$402 \times 10^3/\mu\text{L}$	IgM	122 mg/dL
Hb	11.5 g/dL	CD4 ⁺ T cells	347 μL
Ht	33.6 %	CD8 ⁺ T cells	1,017 μL
WBC	5,100 μL	ANA	$\times 40$
Neu	50 %	PAIgG	193.3 ng 10^7 cells
Ly	36.8 %	anti-CL IgG Ab	9 U/mL
Mono	12.1 %	anti-CL β 2GPI Ab	6.2 U/mL
Eo	0.3 %	IL-6	66 pg/mL
Baso	0.8 %	sIL-2 R	11,900 U/mL
PLT	$7.4 \times 10^3/\mu\text{L}$	[Infection]	
[Biochemistry]		β -D glucan	(-)
TP	7.1 g/dL	endotoxin	(-)
Alb	2.8 g/dL	HIV-RNA	82,000 copies/mL
T-bil	0.4 mg/dL	CMV-C7HRP	(-)
LDH	243 IU/L	HHV-8 DNA	6,200 copies/mL
AST	24 IU/L	EBV DNA	1,300 copies/mL
ALT	26 IU/L	EBV Ab	$\times 320$
BUN	14 mg/dL	VCA-IgM	$< \times 10$
Cr	0.7 mg/dL	EBNA	$\times 40$
Amylase	96 IU/L	EADR-IgG	$\times 40$
CK	16 IU/L	EADR-IgA	$\times 20$
		VCA-IgG	$\times 320$

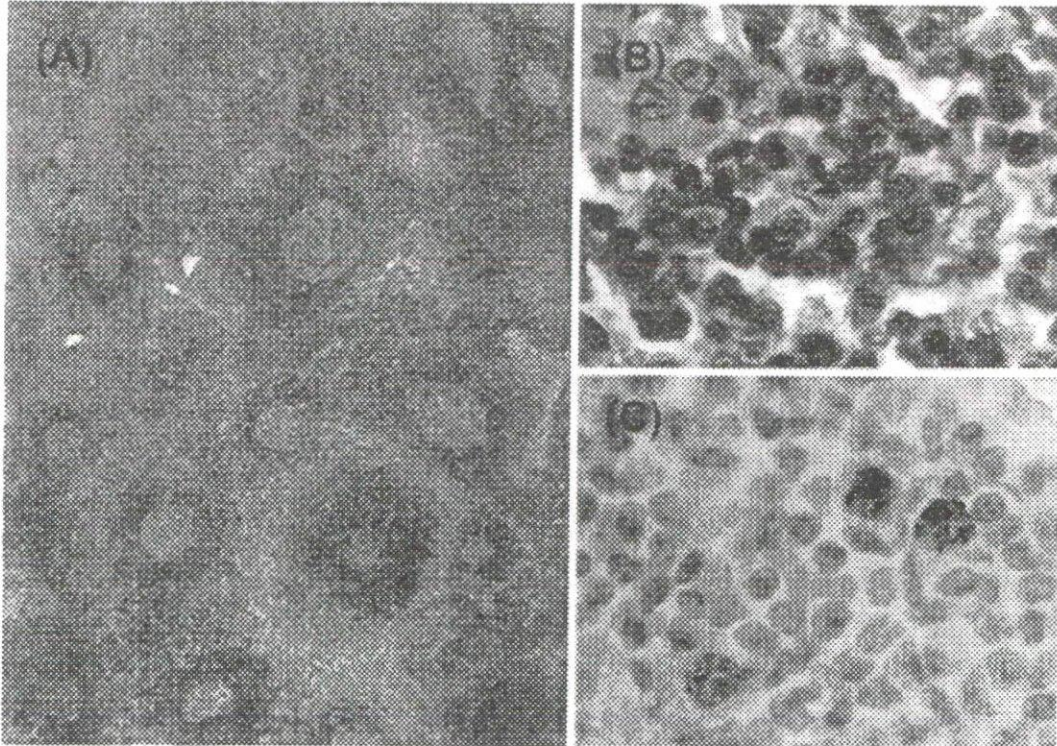
認めなかった。血液検査では血小板 7.4 万/ μL と低下、CRP 18.69mg/dL 、IgG $2,920\text{mg/dL}$ と増加を認めた。また IL-6 66pg/mL 、可溶性 IL-2 レセプター $11,900\text{U/mL}$ と上昇を認めた (Table 1)。血中の HHV-8 DNA、EBV DNA とともに PCR 法にて測定したところ陽性であった。骨髄像では megakaryocyte の増加を認めた。3 系統の造血細胞に形態異常は認めず白血球貪食像、異形細胞の浸潤は認めなかった。胸腹部 CT にて肺門部、縦隔に $1\sim 2\text{cm}$ 大、腸間膜に 1cm 大、傍大動脈領域、脾門部に $2\sim 3\text{cm}$ 大のリンパ腫脹を複数

別刷請求先：(〒810-8563) 福岡市中央区地行浜1-8-1
独立行政法人国立病院機構九州医療センター免疫
感染症科・臨床研究部 南 留美

平成18年7月20日

Fig. 1 Histopathological image of cervical lymph node biopsy showing Castleman disease, plasma cell type pattern.

(A) H.E. staining of cervical lymph node. The section shows enlarged lymph nodes with hyperplastic lymphoid tissue and prominent lymphoid follicles with marked germinal centers. ($\times 40$) (B) H.E. staining of cervical lymph node. Abundant plasma cells with no definite atypia are frequently found in the cortex. ($\times 400$) (C) Immunohistochemical staining of cervical lymph node. Lymph node was stained with anti-HHV-8 antibody (NCL-HHV8-LNA; Novocastra). Some HHV-8 positive cells are noticed. ($\times 400$)



認めた。可溶性 IL-2 レセプターの著高より悪性リンパ腫も疑い頸部リンパ節生検を施行したところ、リンパ濾胞の過形成および濾胞間組織の plasma cell の増生を認め、Castleman 病 plasma cell type と診断された。免疫染色では HHV-8 および EBERs 陽性リンパ球が濾胞間に散見された (Fig. 1)。末梢血中およびリンパ節中の HHV-8 陽性所見より HHV-8 関連の Castleman 病と考えられた。Retrospective に保存血清中の HHV-8 DNA 量 (リアルタイム PCR 法にて測定) および IL-6 を測定したところ有熱期間では双方とも増加しており解熱とともに低下していた。2005 年 4 月より HHV-8 感染症に対する免疫能回復を目的に lamivudine (3TC), abacavir (ABC), atazanavir (ATV) にて抗 HIV 療法 (Highly Active Antiretroviral Therapy; HAART) を開始した。開始後、一時期発熱の見られない時期があったが、再度、CRP 上昇、血小板低下、HHV-8 DNA 量の増加を伴う発熱を認めるようになった (Fig. 2)。EBV DNA 量 (リアルタイム PCR 法にて測定) の増加は認められなかった。有熱時のリンパ節生検を再度行ったところ前回と同様、Castleman 病の所見が得られた。Castleman 病に HHV-8 が関与していること、また本症例でも HHV-

8 DNA 量の増加を認めたことより抗 HHV-8 療法として valganciclovir 1,800mg/日の投与を開始した。その結果、血中 HHV-8 DNA 量は低下し有熱期間も短くなったが、内服を中止すると再度 HHV-8 DNA 量は増加し発熱もみられた。EBV DNA 量と HHV-8 DNA 量には関連は見られなかった。HAART と valganciclovir の併用は、患者の倦怠感が強く、継続が困難と思われたため現在、HAART を中止し valganciclovir 900mg/日のみで経過をみているが、末梢血中の HHV-8 DNA 量は検出感度以下になっており、症状の再燃もみられていない。

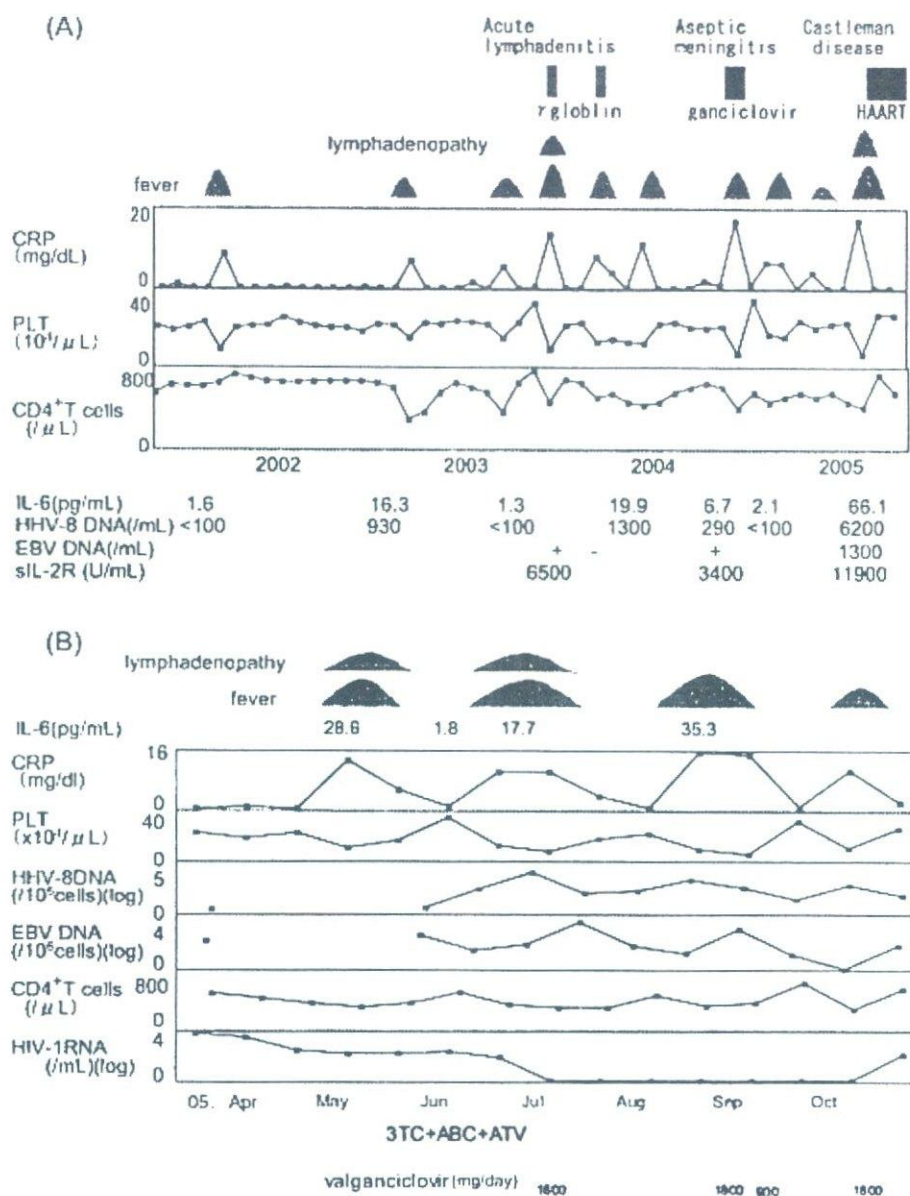
考 察

Castleman 病は 1956 年に Castleman らにより報告された良性のリンパ節腫脹を呈する慢性炎症性疾患である。多くは臨床的に無症状の hyaline-vascular type であるが、本症例のように多クローン性高 γ グロブリン血症、易疲労感、肝脾腫、発熱などの多彩な症状を呈する plasma cell type もある。このように全身症状をとともなう場合、multicentric Castleman disease (MCD) とよばれている。本症の成因は不明であるが、近年 HHV-8 感染と密接な関係がある症例、あるいは HHV-8 感染はないが血清中に IL-6 や血管内皮細

Fig. 2 Clinical course

(A) Clinical course before starting HAART. Quantitative analysis of EBV DNA from the plasma was performed by PCR assay. Quantitative analysis of HHV-8 DNA and EBV DNA from the plasma was performed by real-time PCR assay. (B) After starting HAART. Quantitative analysis of HHV-8 DNA and EBV DNA from the peripheral blood mononuclear cells were measured by real-time PCR assay.

PLT : platelet. IL-6 : interleukin-6. HHV-8 : human herpes virus 8. EBV : Epstein-Barr virus. sIL-2 R : soluble IL-2 receptor. 3TC : Lamivudine, ABC : Abacavir, ATV : Atazanavir



胞増殖因子が上昇している症例、これらのサイトカイン異常が腫瘍随伴症候群として現れている症例などがある。本症例は、発熱を繰り返したのち、リンパ節腫脹が認められるようになり Castleman 病と診断されたが、以前より発熱時には、HHV-8 DNA 量および IL-6 の増加を認めており、以前の症状も Castleman 病によるものであったと考えられる。HHV-8 は多くの感染細胞において潜伏感染しておりほとんどウイルスを産生していない。感染細胞が活性化されると溶解感

染へ移行しウイルスを産生するとともにウイルス蛋白の産生も増加する。HHV-8 内にはヒト IL-6 と 25% の相同性をもつ viral IL-6 (vIL-6) 遺伝子が組み込まれており、IL-6 依存性の細胞を増殖させる。本症例においても感染等を契機にリンパ球が活性化し HHV-8 DNA 量および vIL-6 が増加したと考えられる。また、vIL-6 が発熱などの炎症反応、plasma 細胞の増生、ヒト IL-6 の増加、高 γ グロブリン血症に関与していたと考えられる。HHV-8 と EBV の重複感染による Cas-

tleman 病は特に免疫不全状態での発症が報告されており¹⁾, 多くは全身症状を伴う MCD の病態を呈すると言われている. 本症例でも, 重複感染がありリンパ節内でも双方の感染が認められた. 末梢血中の EBV DNA 量は HHV-8 DNA 量および病勢と関連は認められなかったが HHV-8 とともに B 細胞の活性化に関与している可能性がある. なお Castleman 病は B 細胞が慢性的に活性化した状態であることから Evans 症候群²⁾, 橋本病³⁾などの自己免疫疾患の合併も報告されている. 本症例においても特に発熱時に PAIgG の増加を認め, 血小板減少には自己免疫機序が関与していると考えられる.

Castleman 病は, 悪性リンパ腫, 形質細胞腫への移行が報告されている. 特に HIV 陽性 HHV-8 陽性の Castleman 病はしばしばより悪性度の高い形質芽球性リンパ腫へ進行するといわれており⁴⁾, 本症例のように全身症状を伴う場合は治療が必要となる. 外科的切除やステロイド治療のほか, 近年, 経口 Etoposid, 抗 IL-6 レセプター抗体療法⁵⁾, 幹細胞移植⁶⁾, 抗 CD20 抗体である Rituximab⁷⁾による治療なども行われている. HIV 感染合併の場合には, HAART による治療効果が期待できると言われている. 本症例でも HAART を開始したが, 効果は得られず, 逆に再燃時の症状は増悪し, HHV-8 DNA 量の著増も認められた. HAART により HHV-8 が再活性化した可能性もある. 最近抗ウイルス剤として HHV-8 に対する valganciclovir の効果が報告されている^{7,8)}ため, 本症例でも valganciclovir を使用した. その結果, valganciclovir を使用しなかったときに比べ有熱期間, CRP 正常化までの期間が短くなった. しかし, 投与中止により再燃を認めた. HAART と valganciclovir の併用は本人の倦怠感の訴えが強かったため HAART を中止し, 現在 valganciclovir 900mg の持続投与のみで経過を見ているが, 再燃は認めていない. HHV-8 関連 Castleman 病に対して foscarnet, cidofovir⁹⁾を使用した報告があるがいずれも不成功であった. valganciclovir 使用例の報告は検索範囲内では我々の報告を含めて 3 例のみであるがいずれも寛解状態になっている. 本症例においても, 寛解状態が持続するか経過を見ていく必要がある. また, valganciclovir の投与量, 投与期間等についても, 検討していく必要がある.

以上, HIV-1 感染症に併発した HHV-8 関連 Castleman 病の一例を報告した. Castleman 病は比較的稀

な疾患であるが, HIV-1 感染者に再発性の炎症所見, リンパ節腫脹, 炎症所見が認められた場合には, 本疾患も考慮に入れる必要がある. なお, 治療法については, 今後も検討が必要である.

文 献

- 1) Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK, Stuschke M, Roggendorf M, Schwartz RA, *et al.*: Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 2: pathogenesis, Castleman's disease, and pleural effusion lymphoma. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 344—52.
- 2) Quinn JP, Gilligan OM, Horgan M: Evan's syndrome complicating multicentric Castleman's disease—dramatic response to rituximab. *Eur J Haematol* 2004; 73: 384—5.
- 3) De Marchi G, De Vita S, Fabris M, Scott CA, Ferraccioli G: Systemic connective tissue disease complicated by Castleman's disease: report of a case and review of the literature. *Haematologica* 2004; 89: ECR03.
- 4) Deloosse ST, Smit LA, Pals FT, Kersten MJ, van Noesel CJ, Pals ST: High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection in HIV-related solid immunoblastic/plasmablastic diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* 2005; 19: 851—5.
- 5) Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, Johkoh T, Nakamura M, Nakano S, *et al.*: Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood* 2005; 106: 2627—32.
- 6) Ganti AK, Pipinos I, Culcea E, Armitage JO, Tarantolo S: Successful hematopoietic stem-cell transplantation in multicentric Castleman disease complicated by POEMS syndrome. *Am J Hematol* 2005; 79: 206—10.
- 7) Valencia ME, Moreno V, Martinez P, Casado I: Favorable outcome of Castleman's disease treated with oral valganciclovir. *Med Clin* 2005; 125: 399.
- 8) Casper C, Nichols WG, Huang ML, Corey L, Wald A: Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman disease with ganciclovir treatment. *Blood* 2004; 103: 1632—4.
- 9) Berezne A, Agbalika F, Oksenhendler E: Failure of cidofovir in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2004; 103: 4368.

A Case of HIV-1 and HHV-8-Associated Castleman Disease with a
Relapsing High Fever and Lymphadenopathy

Rumi MINAMI & Masahiro YAMAMOTO

National Hospital Organization, Kyushu Medical Center, Division of Immunology and
infectious disease, Clinical Research Institute

A 48-year-old man infected with an HIV-1 experienced intermittent bouts of fever, lymphadenopathy, elevated CRP level, and thrombocytopenia, each lasting about 2 weeks, and recurring at 2–3 month intervals. His CD4 count was about 500/ μ L, and he had never received antiretroviral therapy(ART). In March 2005, he experienced the same symptoms, accompanied by liver damage, splenomegaly, pleural fluid, and a high serum soluble IL-2 receptor level. Examination of a cervical lymph node specimen resulted in a diagnosis of Castleman disease, plasma cell type. Immunohistochemical studies confirmed the presence of HHV-8 and Epstein-Barr virus(EBV). Since the plasma HHV-8 DNA and serum IL-6 were elevated during the flare-up, were negative between episodes, he was treated with ART to control the Castleman disease. He remained asymptomatic for 3 months, but, similar symptoms recurred with a high level of HHV-8 DNA in his PBMCs. Oral valganciclovir was then started at 1,800mg twice daily, and his symptoms immediately improved. The HHV-8 DNA level in the PBMCs decreased markedly over the course of 4 weeks, and valganciclovir was discontinued. One week later, he experienced another flare-up, and was successfully treated with 10 days of valganciclovir 1,800mg, followed by maintenance with valganciclovir 900mg. ART was discontinued, because the valganciclovir plus ART caused severe fatigue. No subsequent flare-ups have been observed, and, no HHV-8 DNA has been detected in his PBMCs. Castleman disease is an unusual complication in patients with HIV-1 and HHV-8 infection, but it should be included in the differential diagnosis of patients who exhibit a relapsing systemic inflammatory syndrome and lymphadenopathy. Further study is needed to determine the appropriate usage and timing of the anti-HHV-8 and HIV-1 medication.

[J.J.A. Inf. D. 80 : 423~427, 2006]

厚生労働科学研究費補助金

エイズ対策研究事業

「末梢CD4陽性Tリンパ球中の残存プロウイルス量とその活動指数は
治療中断の指標となりうるかを明らかにする研究」

平成18年度

平成19年3月発行

発行者：金田次弘（主任研究者）

事務局：独立行政法人国立病院機構

名古屋医療センター臨床研究センター内

〒460-0001 名古屋市中区三の丸四丁目1番1号

TEL：052-951-1111 FAX：052-955-1878

印刷所：サカイ印刷株式会社