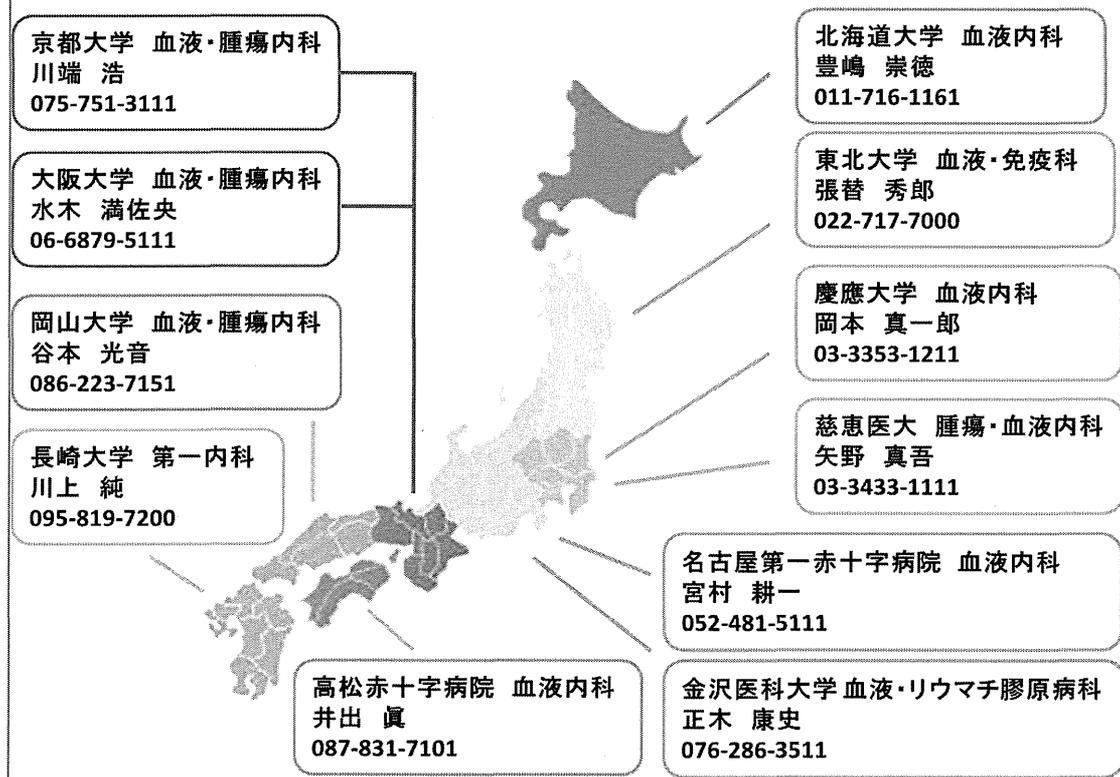


診療推進拠点病院の役割

- 吉崎班と連携をとり、我が国のキャッスルマン病医療の向上を牽引する(臨床研究、調査研究、ガイドラインの作成などに関わる)。
- 地域の医療機関から紹介されたキャッスルマン病患者の受け入れ、または地域の連携病院への紹介を行う。
- 地域の連携病院の指導的役割を担う。
- 地域の医療機関からセカンドオピニオンの受け入れ体制を整える。

本邦におけるキャッスルマン病の診療推進拠点病院



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
 キャッスルマン病の疫学診療実態調査と患者団体支援体制の構築に関する調査研究班
 分担研究報告書

患者会の支援

研究分担者 吉崎和幸¹、川端浩²、川上純³、矢野真吾⁴、井出眞⁵

共同研究者 岡本真一郎⁶、水木満佐央⁷、正木康史⁸、宇野賀津子⁹、八木克巳⁹、小島俊行¹⁰、
 水谷実¹¹、藤原寛¹²、徳嶺進洋¹³、西本憲弘¹⁴、中塚伸一¹⁵、塩沢和子¹⁶、
 岩城憲子¹⁷、谷川美紀¹

¹大阪大学産業科学研究所第3研究部門医薬品化学研究分野、²京都大学医学研究科血液・腫瘍内科学、³長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座（第一内科）、⁴東京慈恵会医科大学医学部腫瘍・血液内科、⁵日本赤十字社高松赤十字病院血液内科、⁶慶應義塾大学医学部血液内科、⁷大阪大学医学部附属病院血液・腫瘍内科、⁸金沢医科大学医学部血液免疫内科学、⁹（公財）ルイ・パストゥール医学研究センター、¹⁰日本赤十字社名古屋第一赤十字病院救急部、¹¹三重厚生連松阪中央総合病院血液内科、¹²宗教法人在日本南プレスビテリミッション淀川キリスト教病院呼吸器内科、¹³市立伊丹病院血液内科、¹⁴大阪リウマチ・膠原病クリニック、¹⁵独立行政法人労働者健康福祉機構関西労災病院病理診断科、¹⁶一般財団法人甲南会甲南加古川病院リウマチ膠原病センター、¹⁷金沢大学医薬保健研究域医学系細胞移植学講座

研究要旨 患者会の設立支援を行い、患者会の活動を多面的に支援する。

A. 研究目的

キャッスルマン病患者会の設立と運営を多面的に支援する。

B. 研究方法

患者会の設立支援を行い、設立後は運営に関する助言や講演会の講師を務めるなど、患者会の活動を多面的に支援する（表1）。

（倫理面への配慮）

患者に介入する研究ではないため、倫理面の問題は生じない。

C. 研究結果

平成27年8月1日に福島かおり代表を中心として、キャッスルマン病患者会が正式に発足した。当研究班の研究分担者・協力者も、積極的に会の発足

に際しての助言等の支援を行った。また、研究班の班員7名が患者会顧問就任し、事務局を研究班代表所属の大阪大学に設置した（資料①）。

D. 考察

平成27年9月27日に大阪大学銀杏会館にて行われたキャッスルマン病講演会では、吉崎和幸、川端浩が講演を行った。患者会は3月20日現在、正会員70名、賛助会員10名、賛助団体3団体などとなっている。

E. 結論

患者会と研究班は、相互に連携・協力しあうことによって、患者のQOLの向上、診療体制や疾患に関する情報の共有、疫学研究、病態研究、さらには治療法の開発まで、互いの目的を効率的に遂行していくことができるものと期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

(表1)

■患者会支援内容

- 1) 平成27年8月に正式設立に向け、患者有志による設立準備会を平成27年6月に発足。
準備会には研究班班員5名が出席し、暫定代表と世話人を決定。
- 2) 患者会顧問に研究班班員7名、患者会事務局を研究班事務局が兼任し、当座の運営を代行(資料①)。
- 3) 平成27年9月27日、第1回「キャッスルマン病患者会」設立総会と医療講演を大阪大学にて開催(資料②)。
医療講演は、研究班班員の吉崎和幸と川端浩が行った。
- 4) 研究班班員の賛助会員入会(9件)や寄付(2件)、事務費用(研究班)など資金面を援助。
- 5) 日本血液学会と日本リウマチ学会に働きかけ、学会開催地内で広報の活動許可を得る。
広報用のチラシを監修(資料③)。
- 6) 平成27年4月と11月、指定難病認定要望のため、患者会会員と共に研究班代表(吉崎和幸)が厚労省へ同行。
研究班の研究進捗状況を伝える。
- 7) 会員入会促進、「キャッスルマン病」啓発活動、医療費助成対象疾患認定嘆願書の署名活動を所属の病院などで
班員全員が個々に動く。
- 8) 患者会会報(創刊号)を発行するにあたり、顧問のコメントを寄稿。
- 9) 患者会事務局に送られてくる医療に関する相談メール(症状や治療など)は、研究班班員が電話やメールで対応。
平成27年9月～平成28年3月の相談件数、11件。
- 10) 読売新聞記者に働きかけ、平成28年3月17日夕刊に「キャッスルマン病の現状」が掲載。



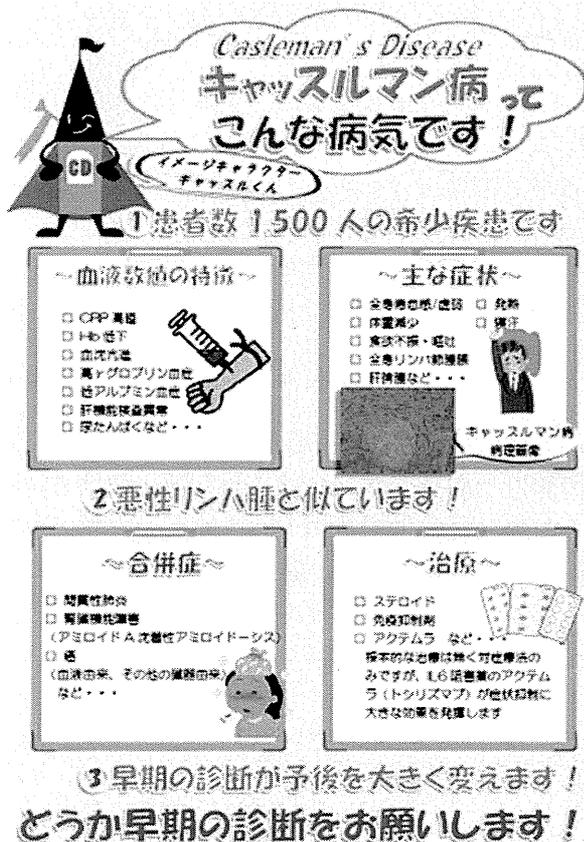
(資料①)

顧問	所属
吉崎 和幸	大阪大学産業科学研究所 第3研究部門 医薬品化学研究分野、研究班代表者
川端 浩	京都大学医学研究科 血液・腫瘍内科、研究班分担者
川上 純	長崎大学大学院歯薬学総合研究科 展開医療科学講座(第一内科)、研究班分担者
矢野 真吾	東京慈恵会医科大学医学部 腫瘍・血液内科、研究班分担者
井出 眞	日本赤十字社 高松赤十字病院 血液内科、研究班分担者
水谷 実	三重厚生連 松阪中央総合病院 血液内科、研究班協力者
藤原 寛	宗教法人在日本南ブレスピテリアンミッション 淀川キリスト教病院 呼吸器内科、研究班協力者
事務局	所属
谷川 美紀	大阪大学産業科学研究所 第3研究部門 医薬品化学研究分野、研究班事務局

第1回「キャッスルマン病患者会」総会および医療講演会
(大阪大学銀杏会館 会議室 DE 平成 27 年 9 月 27 日)

プログラム

10:45	受付・開場
11:00	患者会総会
12:00	昼食
13:00	医療講演 1 吉崎 和幸 先生 「キャッスルマン病とは」 大阪大学名誉教授 / 医療法人 徳洲会病院 顧問
13:30	医療講演 2 川端 浩 先生 「治療の現状」 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学 講師
14:00	勉強会 永松 勝利 氏 「指定難病について」 再発性多発軟骨炎 (RP)患者会 代表
14:30	交流会
16:00	閉会



Castleman's Disease
キャッスルマン病って
こんな病気です!

(X-リウマチ病) キャッスルマン病

1 患者数 1,500 人の希少疾患です

～血液数値の特徴～

- CRP 高値
- Hb 低下
- 血球数値
- 高γグロブリン血症
- 高アルブミン血症
- 肝機能検査異常
- 尿たんぱくなど・・・

～主な症状～

- 全身倦怠感/疲労
- 発熱
- 体重減少
- 頻汗
- 食欲不振・嘔吐
- 全身リンパ節腫脹
- 肝腫脹など・・・

キャッスルマン病
研究班

2 悪性リンパ腫と似ています!

～合併症～

- 腎臓性肺病
- 腎臓腫瘍性肺病 (アミロイドA 沈着性アミロイドーシス)
- 癌 (血液由来、その他の臓器由来) など・・・

～治療～

- ステロイド
- 免疫抑制剤
- アクテムラ など

根本的な治療は全く対応療法のみですが、上記薬物のアクテムラ (トシリズマブ) が症状抑制に大きな効果を見られます

3 早期の診断が予後を大きく変えます!
どうか早期の診断をお願いします!



研究班 & 患者会が誕生!

キャッスルマン病 患者会

<http://www.osnet.or.jp/~castleman/index.html>

指定難病の認定目指し 署名活動中!

2015 年 4 月 難病性疾患政策研究事業の成果が基礎研究分野に拡大され、キャッスルマン病研究班が発足!

2015 年 8 月 大阪大学にてキャッスルマン病研究班発足が実現されました。

2015 年 9 月 キャッスルマン病患者会の設立に向け、交流会を開催しました。1st 大阪

2015 年 9 月 キャッスルマン病患者会設立総会・医療講演会・交流会を開催しました。1st 大阪大学

◎キャッスルマン病患者会顧問の先生方

片岡 和彦先生	大阪大学 (研究班代表)
川端 浩先生	京都大学
片岡 真希先生	兵庫医科大学
片岡 真希先生	東京慈恵会医科大学
片岡 真希先生	鳥取県立大学
片岡 真希先生	北海道総合病院
片岡 真希先生	近畿大学 西院

キャッスルマン病患者会 〒150-8514 大阪府大阪市東淀川区宇都-1 大阪大学 産科科学研究所 150-8514
e:2015@castleman.osaka-u.ac.jp 第一研究班 1774 番部屋 1501

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)
 キャッスルマン病の疫学診療実態調査と患者団体支援体制の構築に関する調査研究班
 分担研究報告書

診断基準、臨床的病型分類、重症度分類、および、診療の参照ガイドの策定

研究分担者 川端浩 京都大学医学研究科血液・腫瘍内科学

共同研究者 吉崎和幸¹、岡本真一郎²、水木満佐央³、川上純⁴、正木康史⁵、矢野真吾⁶、
 井出眞⁷、宇野賀津子⁸、八木克巳⁸、小島俊行⁹、水谷実¹⁰、徳嶺進洋¹¹、
 西本憲弘¹²、藤原寛¹³、中塚伸一¹⁴、塩沢和子¹⁵、岩城憲子¹⁶

¹大阪大学産業科学研究所第3研究部門医薬品化学研究分野、²慶應義塾大学医学部血液内科、
³大阪大学医学部附属病院化学療法部、⁴長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座
 (第一内科)、⁵金沢医科大学医学部血液免疫内科学、⁶東京慈恵会医科大学腫瘍・血液内科、⁷
 日本赤十字社高松赤十字病院血液内科、⁸(公財)ルイ・パストゥール医学研究センター、⁹日
 本赤十字社名古屋第一赤十字病院救急部、¹⁰三重厚生連松阪中央総合病院血液内科、¹¹市立伊
 丹病院 血液内科、¹²大阪リウマチ・膠原病クリニック、¹³宗教法人在日本南プレスビテリミッ
 ション淀川キリスト病院呼吸器内科、¹⁴独立行政法人労働者健康福祉機構関西労災病院病理診
 断科、¹⁵一般財団法人甲南会甲南加古川病院リウマチ膠原病センター、¹⁶金沢大学医薬保健研
 究域医学系細胞移植学講座

研究要旨 キャッスルマン病の診断基準、臨床的分類基準、および重症度分類は、当研究班の全国疫学調査や臨床研究を遂行するにあたって基本となる事項である。また、希少疾患であり認知度の低いキャッスルマン病を全国の医療関係者へ啓蒙するために、診療の参照ガイドの作成は急務である。本研究では、文献検索とキャッスルマン病の診療に詳しい医療者間での意見交換によって、わが国におけるキャッスルマン病の診断基準、臨床的病型分類、重症度分類、および、診療の参照ガイドの案の策定を行った。これらは、今後、わが国におけるキャッスルマン病の臨床研究や診療に貢献するものと期待される。

A. 研究目的

当研究班は、キャッスルマン病の全国疫学調査、および同疾患の厚生労働省の指定難病への認定を目指して活動を行っている。これらを遂行するにあたって基本となる、診断基準、臨床的分類基準、及び重症度分類の策定を行う。また、全国の医療関係者への啓蒙のために、診療の参照ガイドを策定する。

に詳しい当研究班の研究分担者および研究協力者の間での意見交換を行い、わが国におけるキャッスルマン病の診断基準・臨床的病型分類・重症度分類の案を策定する。診療の参照ガイドについても同様の手続きによって策定する。なお、多中心性キャッスルマン病については、米国や欧州の医療関係者を中心とした Castleman Disease Collaborative Network (CDCN) による国際的な診断基準・重症度分類案などを参考に修正を行う。

B. 研究方法

国内外のキャッスルマン病に関する文献を参照するとともに、メーリングリストおよび当班の班会議の場を活用してキャッスルマン病の診療

(倫理面への配慮)

専門家の意見の収集と文献調査による研究であり、直接患者情報を取り扱わないので、個別の

患者に対する倫理的な問題は生じ得ない。

C. 研究結果

わが国における暫定的なキャッスルマン病の診断基準、臨床的病型分類、重症度分類、および診療の参照ガイドの案を策定した。診断のための必須基準としては、①腫大したリンパ節を認める、②リンパ節または臓器の病理組織所見がキャッスルマン病の組織像に矛盾しない、の両者を満たすこととした。除外すべき疾患としては、①悪性腫瘍、②感染症、③自己免疫疾患、④その他の類似した症候を呈する疾患（IgG4関連疾患、組織球性壊死性リンパ節炎など）とした。POEMS症候群、TAFRO症候群は、本疾患に合併しうる疾患概念とした。臨床的病型分類としては、単中心性（限局型）、特発性多中心性、HHV-8関連多中心性の3病型に分類した。これらは、2015年11月にPhiladelphiaで開かれたCDCNの general meetingにおいて、わが国からの案として提示した。わが国の案は、基本的にはCDCNで議論された案と合致するものであった。重症度分類については、臨床敵病型分類と、臓器障害の有無により、軽症、中等症、重症に分類する案を策定した。

さらに、これらの案を盛り込んだ、キャッスルマン病診療の参照ガイド案を策定した。これは、医師、看護師、検査技師、薬剤師、放射線技師などの医療従事者を対象として、キャッスルマンの診療において医療上参考になる情報を記載している。内容は、序文、疾患概念と分類、疫学、病因論、診断、臨床敵病型分類、重症度分類、病型別の臨床像・診断・治療・予後を網羅している。

D. 考察

全国疫学調査など、本研究班の活動の基盤となる診断基準、臨床的病型分類、重症度分類、および、診療の参照ガイドの暫定案を策定した。これらの案は、今後、研究班のホームページなどで公開して、全国の医療関係者や研究者からのご意見を募り、さらによりよいものに改訂していく予定である。特に診療の参照ガイドについては、国内外からの情報収集と本研究班が遂行する疫学研究および基礎研究の進展によって、より客観的で充実した診療のガイドラインへと発展させてい

く必要がある。

E. 結論

本研究班の疫学研究や臨床研究を推進していくための、診断基準、臨床的病型分類、重症度分類案が策定された。また、全国の医療関係者への啓蒙を目的とした、診療の参照ガイドが策定された。これらは、わが国におけるキャッスルマン病の臨床研究や診療に貢献するものと期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 川端浩: Castleman Disease; in 血液診療ハンドブック改訂3版(吉田弥太郎編). 大阪市, 医薬ジャーナル社, pp 463-475, 2015.
- 2) Hiramatsu S, Ohmura K, Tsuji H, Kawabata H, Kitano T, Sogabe A, Hashimoto M, Murakami K, Imura Y, Yukawa N, Yoshifuji H, Fujii T, Takaori-Kondo A, Mimori T: Successful treatment by rituximab in a patient with TAFRO syndrome with cardiomyopathy. Jpn J Clin Immunol (in press)

2. 学会発表

- 1) 川端浩: 多中心性キャッスルマン病にみられる高ヘプシジン血症と炎症性貧血(シンポジウム講演). 第39回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会, 岡山, 8月30日, 2015.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

キャッスルマン病の診断基準案

A および B を満たすものをキャッスルマン病と診断する。

A 以下の 2 項目を満たす。

- 1 腫大した（長径 1 cm 以上の）リンパ節を認める。
- 2 リンパ節または臓器の病理組織所見が、下記のいずれかのキャッスルマン病の組織像に合致する*。
 - 1) 硝子血管型
 - 2) 形質細胞型
 - 3) 硝子血管型と形質細胞型の混合型

B 以下の疾患が除外できる。

- 1 悪性腫瘍**
血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、濾胞樹状細胞肉腫、腎がん、悪性中皮腫、肺がん、子宮頸がんなど。
- 2 感染症
非結核性抗酸菌症、ねこ引っかき病、リケッチャ感染症、トキソプラズマ感染症、真菌性リンパ節炎、伝染性単核球症、慢性活動性 EB ウイルス感染症、急性 HIV 感染症など。
- 3 自己免疫疾患
SLE、関節リウマチ、シェーグレン症候群など。
- 4 その他の類似した症候を呈する疾患
IgG4 関連疾患、組織球性壊死性リンパ節炎、特発性門脈圧亢進症など。

*キャッスルマン病の組織像

1) 硝子血管型 Hyaline vascular type

- ・リンパ節の基本構造は保たれる。
- ・リンパ濾胞は拡大するが、胚中心は萎縮的で、相対的にマントル層が肥厚する。
- ・胚中心内のリンパ球は減少し、壁の硝子化を伴った小血管の増生と濾胞樹状細胞の集団によって置き換えられる(angiosclerosis)。
- ・硝子化した小血管が放射状に胚中心に侵入する像をしばしば認める。
- ・マントル層のリンパ球が同心円状(onion-skinning)に配列するように見えることがあるが、診断に必須な所見ではない。

2) 形質細胞型 Plasma cell type

- ・リンパ節の基本構造は保たれる。
- ・リンパ濾胞、胚中心は正～過形成を示す。
- ・濾胞間領域に著明な形質細胞のびまん性の浸潤を認める。ときに Russell 小体の出現を伴う。
- ・胚中心に小血管の増生を認めることがあるが、angiosclerosis を認めることは通常ない。
- ・濾胞間領域に小血管の増生、線維化を認めることがあるが、硝子化した血管を認めることは通常ない。
- ・マントル層～濾胞間領域に核小体の明瞭な大型偏在核を示す形質芽球を認めることがある。

3) 混合型 Mixed type

- ・胚中心の **angiosclerosis** と形質細胞の著明な浸潤を伴うような硝子血管型と形質細胞型の特徴を兼ね備えた組織像を示す。

補足：ヒト・ヘルペスウイルス 8 型 (HHV-8) 関連多中心性キャッスルマン病の組織像

形質細胞型ないしは混合細胞型の組織像を示す。しばしば胚中心の萎縮と **angiosclerosis** が目立つ。マントル層～濾胞間領域に HHV-8 陽性の形質芽球を多数認める。形質芽球は IgM λ を発現し、軽鎖制限がみられるが、IgH 再構成検査でみると多クローン性である。欧米では形質芽球亜型 (plasmablastic variant) として扱われる。

●診断に際しての参考事項

- 1 自覚症状は、無症状のものから重篤なものまで様々である。頻度の高い症状として、微熱～中等度の発熱、全身倦怠感、易疲労感、体重減少、盗汗、リンパ節腫脹がある。一部の症例では皮疹（扁平ないし軽度隆起した褐色～暗赤色の皮疹、類天疱瘡、キサントーマ）、腹満、浮腫、息切れ、呼吸困難感、出血傾向がみられる。ときに脳梗塞などの血栓症や、末梢神経障害を認める。
- 2 画像検査では、リンパ節腫脹のほかに、肝脾腫や、胸水、腹水、間質性の肺陰影をみとめることがある。
- 3 血液検査では、多くの場合に炎症反応 (CRP) が陽性で、血中のインターロイキン 6 (IL-6) 濃度の上昇がみられる。また、小球性貧血、血小板増多、血清 LDH 低値、低アルブミン血症、高アルカリホスファターゼ血症、多クローン性の高ガンマグロブリン血症、高 IgE 血症、高 VEGF 血症を呈することが多い。また、しばしば抗核抗体などの自己抗体が陽性となる。
- 4 一部の症例では腎障害（蛋白尿、血清クレアチニン値上昇）、間質性の肺病変、肺高血圧症、拡張型心筋症、自己免疫性の血小板減少症、自己免疫性溶血性貧血、内分泌異常（甲状腺機能低下症など）、アミロイドーシス、肺高血圧症を合併する。
- 5 高ガンマグロブリン血症にともなって血清 IgG4 高値や組織中 IgG4 陽性細胞増多を示すことがある。その際に、発熱、CRP 高値、小球性貧血、血小板増多などの高 IL-6 血症に伴う反応が認められる場合は、IgG4 関連疾患よりもキャッスルマン病の可能性を強く考える。
- 6 HHV-8 関連のキャッスルマン病は、特徴的なリンパ節組織像と、リンパ節組織中あるいは血中における HHV-8 の存在を証明することによって診断する。多くは HIV 感染者に見られ、カポジ肉腫や悪性リンパ腫を合併することも多い。
- 7 **POEMS 症候群は、単クローン性のガンマグロブリン血症をとまなう進行性のポリニューロパチーで、多発性骨髄腫類縁のリンパ系腫瘍と考えられるが、その一部がキャッスルマン病と重なる病態を呈する。本診断基準では除外すべき疾患には含めない。
- 8 TAFRO 症候群は、血小板減少、全身性の浮腫、発熱、骨髄の線維化、肝脾腫を特徴とした疾患概念である。キャッスルマン病に合致するリンパ節病理組織像がみられることがあり、現時点では除外すべき疾患には含めない。

キャッスルマン病の臨床的病型分類案

●単中心性（限局型）

病変リンパ節が 1 個のみ、あるいは外科的全切除が可能な一つの領域に限局しているもの。

●多中心性

病変リンパ節が複数の領域にまたがっているもの。

★HHV-8 関連

免疫不全を背景とした HHV-8 感染によるもの。

★特発性

HHV-8 感染のみられないもの。

重症度分類案

- 外科的切除などの局所療法が可能な単中心性（限局型）の場合は軽症とする。
- 多中心性、および外科的切除などの局所療法が不可能な単中心性（限局型）については、キャスルマン病に起因すると考えられる下記の症候の有無によって重症度を判定する。
 - ✓ おおむね1ヶ月間以上、下記の症候のいずれかがみられる場合、重症とする。
 - ・ 炎症性貧血：Hb 7 g/dl 以下、または定期的な赤血球輸血を要する貧血。
 - ・ 低アルブミン血症：血清アルブミン値 1.5 g/dl 以下。
 - ・ 腎機能障害：GFR 15 ml/分/1.73m² 以下。
 - ・ 肺病変：間質性の肺陰影がみられ、安静時にも酸素吸入を要する。
 - ・ 胸腹水：症状緩和のためにドレナージを要する程度の胸水あるいは腹水の貯留。
 - ・ 心不全：EF 40%未満の心機能低下。
 - ✓ 重症に該当しないが、下記のいずれかがみられる場合、中等症とする。
 - ・ 炎症性貧血：Hb 8 g/dl 以下。
 - ・ 低アルブミン血症：血清アルブミン値 2.0g/dl 以下。
 - ・ 腎機能障害：GFR 30 ml/分/1.73m² 以下。
 - ・ 肺病変：間質性の肺陰影がみられ、日常の軽い労作で呼吸困難がみられる。
 - ・ 心不全：EF 50%未満の心機能低下。
 - ✓ 上記に該当しない場合、軽症とする。
ただし、長期にわたってトシリズマブなどの高額薬剤による治療、あるいはステロイド剤の全身投与の継続が必要な場合、上記に該当しない場合でも中等症として取り扱う。

キャッスルマン病診療の参照ガイド案

1. 序文

本来、診療ガイドラインは、診療上のさまざまな問題点に対して、現時点での妥当な診療方針をエビデンスに基づいて推奨レベルとともに提示するものである。しかしながら、キャッスルマン病は希少疾患であり、世界的にみてもエビデンスレベルの高い臨床研究が極めて少ない。また、これまで明確な診断基準や重症度分類が定まっておらず、医療者の間でも認知度が低かった。

こういった背景から、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）の「キャッスルマン病に関する調査研究班」では、正式な診療ガイドラインを策定する前の課題として、この疾患の臨床的な概要を医療者に広く啓蒙することを目的とした「診療の参照ガイド」を策定することとなった。この「診療の参照ガイド」は、医師、看護師、検査技師、薬剤師、放射線技師などの医療従事者を対象として、キャッスルマンの診療において医療上参考になる情報を提供する目的で、「キャッスルマン病に関する調査研究班」の構成員によって作成された。今後はこれをホームページ上などで公開して広くご意見などを募るとともに、国内外からの情報収集と本研究班が遂行する疫学研究および基礎研究の進展によって、より客観的で充実した診療のガイドラインへと発展させていくことを目指す。

2. キャッスルマン病の疾患概念と分類

1950年代に、マサチューセッツ総合病院の Castleman らによって最初に記載された、特徴的なリンパ節病理組織所見を呈する非クローン性の疾患である^{1,2}。病変リンパ節の組織像により、①胚中心の委縮と胚中心に向かって濾胞を貫通する硝子化した毛細血管を特徴とする「硝子血管型 (hyaline-vascular type)」、②濾胞間領域にシート状に形質細胞が増生する「形質細胞型 (plasma cell type)」、および③硝子血管型と形質細胞型の組織像が同一標本内に混在する混合型に分けられる。また、病変の分布によって単中心性 (限局型; unicentric Castleman disease, UCD) と、多中心性 (multicentric Castleman disease, MCD) に分けられる³⁻⁵。MCD には、特発性 MCD と、ヒト・ヘルペスウイルス 8 型 (human herpesvirus-8, HHV-8) の感染による HHV8 関連 MCD がある⁶。

3. 疫学

キャッスルマン病は小児から 70 歳代まで幅広い年齢層で見られるが、発症年齢中央値は UCD が 30 歳代、MCD は 50 歳代とされる。海外からの報告は UCD が多いが、わが国からの報告は圧倒的に MCD が多い⁷⁻¹⁰。

HHV8 関連 MCD の多くは、ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus, HIV) の感染者にみられる¹¹。現在のところ、わが国ではまれである^{10,12}。

わが国におけるキャッスルマン病の発症率や有病率についての信頼できるデータは今のところない。本研究班では、既存のデータ (金沢医科大学を中心施設として行われている疫学調査「新規疾患; TAFRO 症候群の疾患概念確立のための多施設共同後方視的研究」と、中外製薬株式会社が実施し tocilizumab 使用者を全例登録してきた「アクテムラ特定使用成績調査」) から、わが国における MCD の有病者数を 1500-1600 人程度、年間発症頻度を 100 万人あたり 1 人程度と推定した。Robinson らは、米国の 2 施設における調査の結果から、米国における MCD の 100 万人あたりの発症率を 10 年間で 2.4 人と推定している¹³。一方、Fajgenbaum らは米国におけるキャッスルマン病の年間発症者数を 4500 人程度とし、そのうち少なくとも 1000 人は MCD であろうと推定している¹⁴。米国の人口を 3.2 億人とする、100 万人当たりの MCD 患者の年間発症数は 3 人程度となる。これを単純に日本の人口に当てはめると、わが国の MCD 患者の発症数は年間 300~400 人程度となる。

4. 病因論

キャッスルマン病の原因は、ウイルス感染、自己免疫、腫瘍性などが想定されているが、HHV-8 関連 MCD を除くといまだに未解明である。しかしながら、MCD でみられる症候の大部分は、炎症性サイトカインであるインターロイキン6 (interleukin 6, IL-6) の過剰産生で説明できる¹⁵⁻¹⁷。MCD の患者では IL-6 受容体の可溶化を促す SNP を有する頻度が高いという報告がある¹⁸。生理的に、IL-6 は筋肉や血管内皮細胞、脂肪組織、線維芽細胞、活性化した単球やT細胞など様々な細胞が産生するが、キャッスルマン病における過剰な IL-6 産生がどの細胞に由来するのかは分かっていない。キャッスルマン病のリンパ節において増殖しているリンパ球は多クローン性であるが、その増殖の原因は、濾胞樹状細胞や形質細胞様樹状細胞などのリンパ球以外の細胞のクローン性の異常かもしれない¹⁹。キャッスルマン病患者における濾胞樹状細胞肉腫の発症が多数報告されている²⁰⁻²⁸。

HHV-8 関連 MCD においては、ウイルスゲノム由来の vIL-6 が病態形成に深くかかわっている。HHV-8 はカポジ肉腫や原発性滲出液リンパ腫 (primary effusion lymphoma) の原因ウイルスでもあり、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV) とも呼ばれる。病変リンパ節における vIL-6 の発現は、宿主の細胞の IL-6 の産生を刺激して、協調的に全身性の炎症症状を悪化させるものと考えられる。

5. 診断

キャッスルマン病の診断にはリンパ節生検が必須である。身体所見、全身の CT あるいは FDG-PET (保健適応外) によりリンパ節病変のサイズや分布を評価し、生検するリンパ節を選定する。

「キャッスルマン病に関する調査研究班」では、キャッスルマン病の診断基準を下記のように暫定的に策定した。

<キャッスルマン病の診断基準案>

A および B を満たすものをキャッスルマン病と診断する。

A 以下の2項目を満たす。

- 1 腫大した (長径 1 cm 以上の) リンパ節を認める。
- 2 リンパ節または臓器の病理組織所見が、下記のいずれかのキャッスルマン病の組織像に合致する*。

- 1) 硝子血管型
- 2) 形質細胞型
- 3) 硝子血管型と形質細胞型の混合型

B 以下の疾患が除外できる。

1 悪性腫瘍**

血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、濾胞樹状細胞肉腫、腎がん、悪性中皮腫、肺がん、子宮頸がんなど。

2 感染症

非結核性抗酸菌症、ねこ引っかき病、リケッチャ感染症、トキソプラズマ感染症、真菌性リンパ節炎、伝染性単核球症、慢性活動性 EB ウイルス感染症、急性 HIV 感染症など。

3 自己免疫疾患

SLE、関節リウマチ、シェーグレン症候群など。

4 その他の類似した症候を呈する疾患

IgG4 関連疾患、組織球性壊死性リンパ節炎、特発性門脈圧亢進症など。

*キャッスルマン病の組織像

1) 硝子血管型 Hyaline vascular type

- ・リンパ節の基本構造は保たれる。
- ・リンパ濾胞は拡大するが、胚中心は萎縮的で、相対的にマントル層が肥厚する。
- ・胚中心内のリンパ球は減少し、壁の硝子化を伴った小血管の増生と軽度の異型を示す濾胞樹状細胞の集団によって置き換えられる(angiosclerosis)。
- ・硝子化した小血管が放射状に胚中心に侵入する像をしばしば認める。
- ・マントル層のリンパ球が同心円状(onion-skinning)に配列するように見えることがあるが、診断に必須な所見ではない。

2) 形質細胞型 Plasma cell type

- ・リンパ節の基本構造は保たれる。
- ・リンパ濾胞、胚中心は正～過形成を示す。
- ・濾胞間領域に著明な形質細胞のびまん性の浸潤を認める。ときに Russell 小体の出現を伴う。
- ・胚中心に小血管の増生を認めることがあるが、angiosclerosis を認めることは通常ない。
- ・濾胞間領域に小血管の増生、線維化を認めることがあるが、硝子化した血管を認めることは通常ない。
- ・マントル層～濾胞間領域に核小体の明瞭な大型偏在核を示す形質芽球を認めることがある。

3) 混合型 Mixed type

- ・胚中心の angiosclerosis と形質細胞の著明な浸潤を伴うような硝子血管型と形質細胞型の特徴を兼ね備えた組織像を示す。

補足：ヒト・ヘルペスウイルス 8 型 (HHV-8) 関連多中心性キャッスルマン病の組織像²⁹⁾

形質細胞型ないしは混合細胞型の組織像を示す。しばしば胚中心の萎縮と angiosclerosis が目立つ。マントル層～濾胞間領域に HHV-8 陽性の形質芽球を多数認める。形質芽球は IgM λ を発現し、軽鎖制限がみられるが、IgH 再構成検査でみると多クローン性である。欧米では形質芽球亜型 (plasmablastic variant) として扱われる。

<診断に際しての参考事項>

- 1 自覚症状は、無症状のものから重篤なものまで様々である。頻度の高い症状として、微熱～中等度の発熱、全身倦怠感、易疲労感、体重減少、盗汗、リンパ節腫脹がある。一部の症例では皮疹（扁平ないし軽度隆起した褐色～暗赤色の皮疹、類天疱瘡、キサントーマ、血管腫）、腹満、浮腫、息切れ、呼吸困難感、出血傾向がみられる。ときに脳梗塞などの血栓症や、末梢神経障害を認める。
- 2 画像検査では、リンパ節腫脹のほかに、肝脾腫や、胸水、腹水、間質性の肺陰影をみとめることがある。
- 3 血液検査では、多くの場合に炎症反応 (CRP) が陽性で、血中のインターロイキン 6 (IL-6) 濃度の上昇がみられる。また、小球性貧血、血小板増多、血清 LDH 低値、低アルブミン血症、高

アルカリホスファターゼ血症、多クローン性の高ガンマグロブリン血症、高 IgE 血症、高 VEGF 血症を呈することが多い。また、しばしば抗核抗体などの自己抗体が陽性となる。

- 4 一部の症例では腎障害（蛋白尿、血清クレアチニン値上昇）、間質性の肺病変、肺高血圧症、拡張型心筋症、自己免疫性の血小板減少症、自己免疫性溶血性貧血、内分泌異常（甲状腺機能低下症など）、アミロイドーシス、肺高血圧症を合併する。
- 5 高ガンマグロブリン血症にともなって血清 IgG4 高値や組織中 IgG4 陽性細胞増多を示すことがある。その際に、発熱、CRP 高値、小球性貧血、血小板増多などの高 IL-6 血症に伴う反応が認められる場合は、IgG4 関連疾患よりもキャッスルマン病の可能性を強く考える。
- 6 HHV-8 関連のキャッスルマン病は、特徴的なリンパ節組織像と、リンパ節組織中あるいは血中における HHV-8 の存在を証明することによって診断する。多くは HIV 感染者に見られ、カポジ肉腫や悪性リンパ腫を合併することも多い。
- 7 **POEMS 症候群は、単クローン性のガンマグロブリン血症をとともなう進行性のポリニューロパチーで、多発性骨髄腫類縁のリンパ系腫瘍と考えられるが、その一部がキャッスルマン病と重なる病態を呈する。本診断基準では除外すべき疾患には含めない。
- 8 TAFRO 症候群は、血小板減少、全身性の浮腫、発熱、骨髄の線維化、肝脾腫を特徴とした疾患概念である。キャッスルマン病に合致するリンパ節病理組織像がみられることがあり、現時点では除外すべき疾患には含めない。

6. 臨床的病型分類

「キャッスルマン病に関する調査研究班」では、キャッスルマン病の臨床敵病型分類を下記のように暫定的に策定した。

●単中心性（限局型）

病変リンパ節が1個のみ、あるいは外科的全切除が可能な一つの領域に限局しているもの。

●多中心性

病変リンパ節が複数の領域にまたがっているもの。

★HHV-8 関連

免疫不全を背景とした HHV-8 感染によるもの。

★特発性

HHV-8 感染のみられないもの。

7. 重症度分類

「キャッスルマン病に関する調査研究班」では、キャッスルマン病の重症度分類を下記のように暫定的に策定した。なお、特発性 MCD については、Castleman Disease Collaborative Network を中心として、各症候をスコア化して重症度分類を行う国際基準案が策定されつつある。

<重症度分類案>

- 外科的切除などの局所療法が可能な単中心性（限局型）の場合は軽症とする。

●多中心性、および外科的切除などの局所療法が不可能な単中心性（限局型）については、キャスルマン病に起因すると考えられる下記の症候の有無によって重症度を判定する。

✓おおむね1ヶ月間以上、下記の症候のいずれかがみられる場合、重症とする。

- ・炎症性貧血：Hb 7 g/dl 以下、または定期的な赤血球輸血を要する貧血。
- ・低アルブミン血症：血清アルブミン値 1.5 g/dl 以下。
- ・腎機能障害：GFR 15 ml/分/1.73m² 以下。
- ・肺病変：間質性の肺陰影がみられ、安静時にも酸素吸入を要する。
- ・胸腹水：症状緩和のためにドレナージを要する程度の胸水あるいは腹水の貯留。
- ・心不全：EF 40%未満の心機能低下。

✓重症に該当しないが、下記のいずれかがみられる場合、中等症とする。

- ・炎症性貧血：Hb 8 g/dl 以下。
- ・低アルブミン血症：血清アルブミン値 2.0g/dl 以下。
- ・腎機能障害：GFR 30 ml/分/1.73m² 以下。
- ・肺病変：間質性の肺陰影がみられ、日常の軽い労作で呼吸困難がみられる。
- ・心不全：EF 50%未満の心機能低下。

✓上記に該当しない場合、軽症とする。

ただし、長期にわたってトシリズマブなどの高額薬剤による治療、あるいはステロイド剤の全身投与の継続が必要な場合、上記に該当しない場合でも中等症として取り扱う。

8. 病型別の臨床像・診断・治療・予後

(1) 単中心性（限局型）キャスルマン病

UCD は、リンパ節の腫大以外には自覚症状に乏しく、たまたま画像検査などで見つかることも多い。病変部位は胸部が多く、次いで頸部、腹部、後腹膜の順である。リンパ節腫瘍のサイズは長径 5～6 cm 程度のことが多い³⁰。病変リンパ節部位が1か所に限局していることと、病理組織所見（多くは硝子血管型）によって診断する。

病変リンパ節の外科的切除などの局所療法によって治癒が期待でき、完全にとりきることが重要である。外科切除後に再発した場合や、切除が困難で全身性の炎症症状がみられる場合は、特発性 MCD に準じた治療を行う。

Talat らの予後に関する多変量解析では、年齢や性別、病変部位、組織型は生存予後に関係なく、手術による病変の全摘除が行われたか否かのみが予後に関連していた⁸。この報告によると、硝子血管型の UCD の 206 例の 3 年無病生存率は 92.5%であった。

(2) 特発性 MCD

a. 臨床像と診断

臨床症状としては、リンパ節腫脹、肝脾腫、発熱、倦怠感、盗汗、貧血がみられ、ときに皮疹、浮腫、胸腹水、腎障害、リンパ球性間質性肺炎、関節痛などの多彩な症状を呈する。リンパ節は表在性のものが多く、比較的柔らかく、UCD に比べるとやや小さい。自発痛があるか、圧痛がみられることが多い。血液検査では、正～小球性の貧血、多クローン性の高ガンマグロブリン血症、高 CRP 血症、多くの症例で血清アルカリホスファターゼ高値を示すが、LDH は正常～低値のことが多い。高 IL-6 血症がみられ、血漿中の VEGF も高値を示す。血小板は炎症を反映して増加してい

ることが多いが、ときに免疫学的な機序による減少を認める。FDG-PET では多発性のリンパ節腫大がみられるが、悪性リンパ腫に比べて FDG の取り込みは弱い。主な症候と検査値異常を下に示す。

多くの症例に共通してみられる症状

- ・発熱
- ・全身倦怠感
- ・易疲労感
- ・体重減少
- ・盗汗
- ・リンパ節腫脹
- ・肝脾腫

時に合併する症状

- ・皮疹（扁平ないし軽度隆起した褐色～暗赤色の皮疹、類天疱瘡、キサントーマ、血管腫）
- ・胸水、腹水、心嚢水、浮腫
- ・脳梗塞などの血栓症
- ・末梢神経障害
- ・間質性の肺病変
- ・肺高血圧症
- ・AA アミロイドーシス
- ・腎障害（蛋白尿、血清クレアチニン値上昇）
- ・拡張型心筋症
- ・自己免疫性の血小板減少症
- ・自己免疫性溶血性貧血
- ・内分泌異常（甲状腺機能低下症など）

主な検査値異常

- ・CRP 高値
- ・赤沈亢進
- ・小球性貧血
- ・血小板増多
- ・血清
- ・血清アルカリホスファターゼ高値
- ・血清アルブミン低値
- ・多クローン性の高ガンマグロブリン血症
- ・血清 IgG 高値
- ・血清 IgE 高値
- ・抗核抗体陽性、クームス試験陽性などの免疫検査異常
- ・血清インターロイキン6 高値
- ・可溶性インターロイキン2 受容体高値
- ・血漿 VEGF 高値

リンパ節病理組織像は、多くの場合、形質細胞型あるいは混合型を呈する。類似した臨床像と病理組織像をとりうるさまざまな疾患の除外が特発性 MCD の診断に極めて重要である^{31,32}。

b. 治療

臨床症状が極めて軽微な場合には無治療で経過観察する場合もあるが、多くの場合、倦怠感などの症状を緩和するために治療介入が必要となる。全身性の炎症症状が軽度の場合には、まず低用量のプレドニゾロン（臓器症状がない場合は～0.3 mg/kg、臓器症状がみられる場合は～0.5 mg/kg 程度）で症状の緩和を試み、症状が改善したら徐々に減量する。ごく少量のプレドニゾロンによって長期間にわたって安定している症例もあるが、完全に中止できる例は少ない。長期に投与を行う場合は、糖尿病や骨粗鬆症の発症、ヘルペスウイルスや真菌などによる感染症に注意が必要である。

炎症症状が強い場合や、腎や肺などに重篤な臓器障害を有する場合には、トシリズマブ（tocilizumab）を併用する（8 mg/kg を 2 週間ごとに点滴投与）。併存疾患などのためにステロイド治療が不相当と判断される場合には、初期治療としてトシリズマブを単独で用いてもよい。多くの場合、トシリズマブ治療を開始すると、さまざまな全身の炎症症状や検査値異常がすみやかに改善する¹⁷。併用しているプレドニゾロンを減量・中止できることも多い。また、腫大していた脾臓やリンパ節も徐々に縮小する。合併する心筋障害に対しても有効であったという報告もある^{33,34}。副作用としては、頭痛、上気道炎、掻痒、皮疹、アレルギーなどがある。これらは軽微なものが多いが、肺炎や敗血症などの重篤な感染症も報告されている。トシリズマブ投与中は CRP が上昇しないので、見逃さないように十分な注意が必要である。アナフィラキシーは 1% 強の症例に認められている。トシリズマブは、いったん投与を開始すると中止しないのが原則であるが、やむを得ず中止する場合は、ステロイドを一時的に投与または増量して炎症症状のリバウンドを予防する。トシリズマブ治療を開始すると血清中の IL-6 濃度が跳ね上がるが、これは、IL-6 が受容体に結合できずに血漿中から除去されないためである。治療中に血清 IL-6 濃度が徐々に低下してくる場合は、トシリズマブの投与間隔を延長できることがある¹⁰。

副腎皮質ステロイドやトシリズマブによる治療に不応性または不耐容で病勢のコントロールが困難な場合には、シクロホスファミド、メルファラン、リツキシマブなどによる治療が試みられている（いずれも保健適応外）。

IL-6 に対する抗体製剤のシルツキシマブ（siltuximab）は、トシリズマブに匹敵する治療効果がみられ、2014 年に米国の FDA で認可された（本邦未承認）³⁵。重症例や治療抵抗例ではステロイドパルス療法や悪性リンパ腫に準じた抗がん剤治療（R-CHOP 療法やリツキシマブ+エトポシドなど）が行われることがある（保険適応外）³⁶。

c. 予後

特発性 MCD は、適切な治療を行えば比較的予後は良好である¹²。1980 年代の報告では、MCD の予後は生存期間中央値が 26-30 ヶ月と芳しくなかったが、これは HHV-8 関連 MCD を含んでいたためであろう^{37,38}。小島らの解析によると、我が国における特発性 MCD の 5 年生存率が 91%、10 年生存率 80% であった¹²。京都大学医学部附属病院での 21 例の解析では、診断から追跡期間中央値 98 ヶ月間で、死亡例が 3 例あった。特発性 MCD の死因としては、感染症、原疾患による腎不全や呼吸不全、悪性腫瘍が多い。

（3）HHV-8 関連 MCD

HHV-8 関連 MCD は、主として HIV 感染者に見られる亜型であるが、ときに HIV 感染者以外にも見られる³⁹。現在のところ、わが国では極めてまれと考えられる^{10, 12}。この病型は、発熱、盗汗、全身

倦怠感などの全身の炎症症状を呈して急速に進行し、しばしばカポジ肉腫や悪性リンパ腫を合併する³⁹。診断は、特徴的な病理組織所見と、血中または組織中における HHV-8 ウイルスゲノムの検出によって行う⁴⁰。リンパ節組織にはウイルス由来の IL-6 (vIL-6)も発現している³⁹。

2年を超える生存はまれとされていたが、最近、高用量のジドブジン (AZT) +バルガンシクロビル+リツキシマブの3剤、あるいはリツキシマブ+リポソーマル・ドキシソルビシン+抗 HIV 薬による非常に良好な治療成績が報告されている^{41,42}。リツキシマブ単独では、カポジ肉腫の悪化のために生存率が悪い⁴³。寛解後の維持療法としてはインターフェロンあるいは高用量 AZT が用いられる。リツキシマブ+リポソーマル・ドキシソルビシンで治療を行った National Cancer Institute の Uldrick らの報告では、58か月の追跡期間中央値で3年無増悪生存率が69%、3年全生存率が81%であった⁴²。

補遺 1 POEMS 症候群

POEMS 症候群は、1956年に Crow らによって最初の症例が報告され⁴⁴、本邦では1968年には深瀬らによって同様の症例が報告され⁴⁵、その後、高月らによって症例が集積・解析された⁴⁶、多発神経炎 (polyneuropathy)、臓器腫大 (organomegaly)、内分泌異常 (endocrinopathy)、M 蛋白 (M-protein)、皮膚症状 (skin changes) を特徴とする症候群である。まれに、形質細胞型の特発性 MCD に POEMS 症候群を合併することがあるが⁴⁷、POEMS 症候群では表面の免疫グロブリンが IgG または IgA でλ型のクローン性の形質細胞の増生が見られ、通常の特発性 MCD とは治療法や予後が異なる⁴⁸。

補遺 2 TAFRO 症候群

高井らは、血小板減少、胸腹水貯留、発熱、骨髓線維化、肝脾腫を伴い重篤な経過をたどった3症例を報告し、これを TAFRO (thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulin fibrosis, organomegaly) 症候群と命名した。このなかの1例では腫大したリンパ節の組織像が硝子血管型のキャスルマン病に類似していた⁴⁹。川端らは上記の5徴に加えて急速に進行する腎障害を呈し、トシリズマブ治療により軽快した症例を報告した⁵⁰。岩城らの25症例の検討によると、TAFRO 症候群ではリンパ節は比較的小さく、アルカリホスファターゼが高値で、IgG の増加が見られず、過半数はステロイド単独では軽快せずにシクロスポリン A やトシリズマブ、リツキシマブなどの追加治療が行われていた⁵¹。組織像は、胚中心の萎縮と濾胞間の血管増生をみとめた。TAFRO 症候群は、非 IPL 型の特発性 MCD の亜型とも考えられるが^{52,53}、胸腹水や浮腫が顕著にみられ、胸腹水中の IL-6 が異常高値を呈することから、漿膜炎を主体とした独立した疾患概念とする考えもある⁵⁴。

補足 3 特発性形質細胞性リンパ節症 (idiopathic plasmacytic lymphadenopathy, IPL)

1980年に森らによって提唱された、全身性のリンパ節の形質細胞増生と多クローン性の高ガンマグロブリン血症を特徴とする疾患概念で、形質細胞型の病理組織像を呈する特発性 MCD にほぼ一致する⁵⁵。小島らは、本邦における特発性 MCD を IPL 型と非 IPL 型に分類し、IPL 型は男性優位で、形質細胞型の病理組織像をとり、IgG が 3500 mg/dL 以上の高値であるのに対し、非 IPL 型は女性優位で、病理組織は硝子血管型ないし混合型で、血清 IgG の上昇は軽度で、しばしば胸水や腹水、血小板減少、自己免疫疾患を伴うことを報告した¹²。

文献

- 1) Castleman, B. and Towne, V. W.: CASE records of the Massachusetts General Hospital Weekly Clinicopathological Exercises: Case 40011. *N Engl J Med*, 250: 26-30, 1954
- 2) Castleman, B., Iverson, L. and Menendez, V. P.: Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer*, 9: 822-30, 1956
- 3) Bartoli, E., Massarelli, G., Soggia, G., et al.: Multicentric giant lymph node hyperplasia. A hyperimmune syndrome with a rapidly progressive course. *Am J Clin Pathol*, 73: 423-6, 1980
- 4) Gaba, A. R., Stein, R. S., Sweet, D. L., et al.: Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol*, 69: 86-90, 1978
- 5) Frizzera, G., Banks, P. M., Massarelli, G., et al.: A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease. Pathological findings in 15 patients. *Am J Surg Pathol*, 7: 211-31, 1983
- 6) Soulier, J., Grollet, L., Oksenhendler, E., et al.: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood*, 86: 1276-80, 1995
- 7) Ye, B., Gao, S. G., Li, W., et al.: A retrospective study of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 52 patients. *Med Oncol*, 27: 1171-8, 2010
- 8) Talat, N. and Schulte, K. M.: Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literature. *Oncologist*, 16: 1316-24, 2011
- 9) Shin, D. Y., Jeon, Y. K., Hong, Y. S., et al.: Clinical dissection of multicentric Castleman disease. *Leuk Lymphoma*, 52: 1517-22, 2011
- 10) Kawabata, H., Kadowaki, N., Nishikori, M., et al.: Clinical Features and Treatment of Multicentric Castleman's Disease : A Retrospective Study of 21 Japanese Patients at a Single Institute. *J Clin Exp Hematop*, 53: 69-77, 2013
- 11) Lowenthal, D. A., Filippa, D. A., Richardson, M. E., et al.: Generalized lymphadenopathy with morphologic features of Castleman's disease in an HIV-positive man. *Cancer*, 60: 2454-8, 1987
- 12) Kojima, M., Nakamura, N., Tsukamoto, N., et al.: Clinical implications of idiopathic multicentric castleman disease among Japanese: a report of 28 cases. *Int J Surg Pathol*, 16: 391-8, 2008
- 13) Robinson, D., Jr., Reynolds, M., Casper, C., et al.: Clinical epidemiology and treatment patterns of patients with multicentric Castleman disease: results from two US treatment centres. *Br J Haematol*, 165: 39-48, 2014
- 14) Fajgenbaum, D. C., van Rhee, F. and Nabel, C. S.: HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. *Blood*, 123: 2924-33, 2014
- 15) Yoshizaki, K., Matsuda, T., Nishimoto, N., et al.: Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood*, 74: 1360-7, 1989
- 16) Katsume, A., Saito, H., Yamada, Y., et al.: Anti-interleukin 6 (IL-6) receptor antibody suppresses Castleman's disease like symptoms emerged in IL-6 transgenic mice. *Cytokine*, 20: 304-11, 2002
- 17) Nishimoto, N., Kanakura, Y., Aozasa, K., et al.: Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood*, 106: 2627-32, 2005
- 18) Stone, K., Woods, E., Szmania, S. M., et al.: Interleukin-6 receptor polymorphism is prevalent in HIV-negative Castleman Disease and is associated with increased soluble interleukin-6 receptor levels. *PLoS One*, 8: e54610, 2013
- 19) Reichard, K. K., Robinett, S. and Foucar, M. K.: Clonal cytogenetic abnormalities in the plasma cell variant of Castleman disease. *Cancer Genet*, 204: 323-7, 2011