

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

## 指定難病の申請

研究分担者 吉崎和幸<sup>1</sup>、岡本真一郎<sup>2</sup>、川上純<sup>3</sup>、川端浩<sup>4</sup>

共同研究者 水木満佐央<sup>5</sup>、正木康史<sup>6</sup>、井出眞<sup>7</sup>、宇野賀津子<sup>8</sup>、八木克巳<sup>8</sup>、小島俊行<sup>9</sup>、  
水谷実<sup>10</sup>、徳嶺進洋<sup>11</sup>、西本憲弘<sup>12</sup>、藤原寛<sup>13</sup>、中塚伸一<sup>14</sup>、塩沢和子<sup>15</sup>、  
岩城憲子<sup>16</sup>、谷川美紀<sup>1</sup>

<sup>1</sup>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、<sup>2</sup>慶應義塾大学医学部血液内科、  
<sup>3</sup>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)、<sup>4</sup>京都大学医学研究科血液・腫瘍内科学、<sup>5</sup>大阪大学医学部附属病院血液・腫瘍内科、<sup>6</sup>金沢医科大学医学部血液免疫内科学、<sup>7</sup>日本赤十字社高松赤十字病院血液内科、<sup>8</sup>(公財)ルイ・パストゥール医学研究センター、<sup>9</sup>日本赤十字社名古屋第一赤十字病院救急部、<sup>10</sup>三重厚生連松阪中央総合病院血液内科、<sup>11</sup>市立伊丹病院血液内科、<sup>12</sup>大阪リウマチ・膠原病クリニック、<sup>13</sup>宗教法人在日本南プレスビテリアミッション淀川キリスト教病院呼吸器内科、<sup>14</sup>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、<sup>15</sup>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、<sup>16</sup>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** キャッスルマン病は、これまで組織的・体系的に研究が行われてこなかったために指定難病検討の俎上に上らなかった。難治性疾患政策研究事業で研究を実施し、指定難病としての要件に関する情報を研究班で収集、整理する。

### A. 研究目的

キャッスルマン病に関する基礎的な情報を、研究班で収集、整理する。それを指定難病検討委員会の検討情報として提出する。

### B. 研究方法

キャッスルマン病を指定難病と定義するため、厚生労働科学審議会疾病対策部指定難病検討委員会が検討するための情報・資料の作成と委員会への提出を行った。表1に示すように、4つの難病の要件と2つの指定難病の条件を満たしているかどうかを検討した。要件については、表2に整理されている。そして、認定基準については、表3の考え方にのっとり認定されるべく留意した。

(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28年2月に厚生労働省健康局難病対策課に提出したキャッスルマン病の指定難病の検討委員会に集約されている。中でも、キャッスルマン病の診断基準と重症度分類の策定には、班員全員が種々の方法を用いて、情報や文献の収集と検討をした。そして、平成28年1月に開かれた第2回班会議において数時間を費やし、全員で討議し確定した。検討資料の最後にキャッスルマン病の診療ガイドラインが策定された。

### D. 考察

平成27年4月にキャッスルマン病に関する調査研究班が公的に始めて認可され、研究を開始した。わずか1年で指定難病の諸条件がクリアで

きたと考える。しかし、診断基準と重症度分類を日本血液学会、日本リウマチ学会で承認してもらうのは未定であり、また専門誌への掲載ができなかった。さらに、国際キャッスルマン病臨床ネットワーク（Castleman Disease Collaborative Network, CDCN）による診断基準との整合性も検討しなければならない。

## E. 結論

平成 27 年 4 月に「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」が我国として初めて認可された。研究班の研究活動により、大部分の指定難病認定のための条件をクリアーできたが、公知にはいかなかった。次年度にこれを満足する。

## 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

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

● 指定難病の検討資料（厚生労働省健康局難病対策課へ平成 28 年 2 月 26 日提出、次回指定難病の検討に関する情報収集、今後検討すべき疾患情報の提供依頼）

（病名） キャッスルマン病

一、指定された疾病の病名等に関する資料

①当該疾病は行政的に 1 つの疾病として取り扱うことが適当である（注 1）

はい

②別名がある場合は全て記載して下さい

特になし

③表記の病名も含めて医学的に最も適切な病名を記載して下さい（注 2）

キャッスルマン病

④主として関係する学会（注 3）

日本血液学会

⑤その他関係する学会（注 4）

日本リウマチ学会

（注 1）一定の客観的指標を伴う診断基準を満たす患者の集合を一つの疾病単位として、多くの傷病が入りうる病態を指し示すものは適切とは言えない（例：気道狭窄など）。また、重症例や難治例のみの一つの疾病の一部を切り出した病名は適切とは言えない（例：重症膵炎→膵炎とすべき）。

（注 2）科学的根拠に基づき最も適切な病名をできる限り日本語提示して下さい。必要に応じて根拠となる日本語の文献を求めます。

（注 3）学会として意見を聞く場合に最も適切と考えられる日本医学会の分科会である学会名（主に成人を対象とした学会）を記入して下さい。

（注 4）その他関係する学会名を記載して下さい。

二、指定された疾病について、指定難病の要件に関する資料

①悪性腫瘍と関係性について以下のいずれに該当しますか 答 (b)

a.悪性腫瘍である b. 全く関係ない c.その他 d.定まった見解がない

※c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい（例：前癌病変、悪性腫瘍を含む概念、〇割の患者が合併する、悪性腫瘍の側面がある、悪性腫瘍のリスクが高くなるなど）

答 ( )

②精神疾患と関係性について以下のいずれに該当しますか 答 (b)

a.精神疾患である b.精神疾患ではない c.その他 d.検討中、定まった見解がない

※c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい（例：精神疾患という整理がされることもある、一部に精神疾患を伴うなど）

答 ( )

③「発病の機構が明らかでない」ことについて以下のいずれに該当するか 答 (e)

a.外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって発症する

b.ウイルス等の感染が原因（□一般的に知られた感染症状と異なる場合はチェック）

- c.何らかの疾病（原疾患）によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病
- d.生活習慣が原因とされている
- e.原因不明または病態が未解明
- f.検討中、定まった見解がない  
（混在している場合は重複回答可）

- ④関連因子の有無について以下のいずれに該当するか 答（e）  
（関連因子は、原因とは断定されないものの疫学的に有意な相関関係があるもの）
- a.遺伝子異常 b.薬剤 c.生活習慣 d.その他 e.特になし

※それぞれの内容を具体的に記載して下さい（例：アルコール摂取によりオッズ比が○倍になる、遺伝的要因を示唆するデータもあるなど）  
答（ ）

- ⑤「治療方法が確立していない」ことについて以下のいずれに該当するか 答（b）  
（混在している場合は複数回答可）

- a.治療方法が全くない。
  - b.対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。
  - c.一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要。
  - d.治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する
  - e.定まった見解がない
- 注) 移植医療については、機会が限定的であることから現時点では完治することが可能な治療方法には含めないこととする。

- ⑥「長期の療養を必要とする」ことについて以下のいずれに該当するか 答（d）  
（通常の治療を行った場合に多くの症例がたどる転帰をお答え下さい）

- a.急性疾患
- b.妊娠時など限られた期間のみ罹患
- c.治療等により治癒する
- d.発症後生涯継続または潜在する
- e.症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない
- f.定まった見解がない

- ⑦「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」について以下のいずれに該当するか 答（a）

- a.疫学調査等により患者数が推計できる

本邦における患者数の推計： 1,500 人

根拠となった調査： 多中心性キャッスルマン病の「アクテムラ特定使用成績調査」（中外製薬）、  
「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」

但し、今後、疫学調査を行い、より正確な患者数を推計する予定である。

- b.本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は 100 人未満と予想される。

根拠となった検索：（医中誌などで）○年～○年の検索で合計○例の報告

- c.疫学調査を行っておらず患者数が推計できない

d.複数の疫学調査があり、ばらつきが多く推計が困難

※なお、この患者数について、難治性などの接頭語を用いて疾患概念の一部を切り分けて患者数を割り出すことは適切ではない。

三、指定された疾病の診断基準、重症度分類等についての資料

①診断基準について以下のいずれに該当するか 答 (b)

a.学会で承認された診断基準あり (学会名：〇〇学会)

b.研究班で作成した診断基準あり (研究班名：キャッスルマン病の疫学診療実態と患者団体支援体制の構築に関する調査の研究班)

c.広く一般的に用いられている診断基準あり (出典及び活用事例：〇〇病診断ガイドラインに掲載など具体的に記入)

d.診断基準未確立または自覚症状を中心とした診断基準しかない

※あるとされる場合はいずれも客観的な指標を伴い文献的根拠のある日本語の診断基準とする。原著が英語論文である場合にはその訳も含めて、日本において広く受け入れられていることを示す必要があります (学会の専門医試験で活用されていたり、ガイドラインに掲載されるなど)。

キャッスルマン病の診断基準は、「キャッスルマン病の疫学診療実態と患者団体支援体制の構築に関する調査の研究班」において、同疾患の診療に携わる全国の医師および研究者によって、討議を重ねて策定された。

平成 28 年度中に改訂版を日本血液学会および日本リウマチ学会において承認されることを予定としている。

#### ■診断基準の策定に際して参考にした主な参考文献について

✓キャッスルマン病はもともと特徴的なリンパ節病理像から提唱された疾患概念である。

診断基準における病理組織像は、おもに以下の論文を参考にして策定された。

1. 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

81 例のキャッスルマン病についての臨床病理学的な解析。病理学的には、小型の硝子化血管化した濾胞と濾胞間隙の毛細血管増生を特徴とした「硝子血管型」と、拡大した濾胞と濾胞間隙における形質細胞の増生を特徴とした「形質細胞型」に分類されることが示された。また、これら両者の特徴を併せ持つ組織像を呈する症例の存在も示された (後に混合型とされた)。発熱や貧血、赤沈亢進、高ガンマグロブリン血症などの全身症状はおもに形質細胞型に見られた。キャッスルマン病の病理所見像を記した古典的でマイルストーン的な論文である。

2. Stebbing J et al.: HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Am J Hematol* 83: 498-503, 2008

HIV 関連 (その多くは HHV-8 関連) の多中心性キャッスルマン病に関する総説である。ここでは、HIV 感染者にみられる Castleman 病のリンパ節病理組織像として形質芽球型を記載している (HHV-8 関連のキャッスルマン病の診断はあくまでも血中のウイルスゲノムあるいはリンパ節組織中のウイルスの存在により行うため、当研究班の診断基準では、この病理組織型 (形質芽球型) は補足として記載するにとどめた)。

3. Soumerai JD et al.: Diagnosis and management of Castleman disease. *Cancer Control* 21: 266-278, 2014

Castleman 病の比較的新しい総説で、病理組織像に関する詳しい記載がある。

✓キャッスルマン病の診断と分類、および鑑別すべき疾患に関しては、おもに下記の論文を参考にした。  
Fajgenbaum DC et al.: HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. *Blood* 123: 2924-2933, 2014

米国を中心とした、特発性多中心性キャッスルマン病研究のネットワークである CDCN 中心メンバーが執筆した、比較的最近書かれたキャッスルマン病に関する総説。疫学から病態形成、診断、分類、治療に関して詳細に述べられている。この論文では、多中心性 Castleman 病を HIV 感染の有無ではなく、HHV-8 感染の有無によって分類することを提唱しており、当研究班の臨床的病型分類でも、これに基づく分類を採用した。TAFRO 症候群の記載もあり、当研究班の診断基準においても合併しうる疾患として記載した。

②重症度分類等について以下のいずれに該当するか 答 (b)

- a.学会で承認された重症度分類あり
- b.研究班で作成した重症度分類あり
- c.広く一般的に用いられている重症度分類あり
- d.重症度分類がない

※d.を選択した場合、利用できる可能性のある指標がありましたらお示し下さい。

答 ( )

四、指定された疾病について、概要などのとりまとめられた資料別紙様式に従って記入をお願いいたします。

キャッスルマン病 (病名)

- 概要
- 1. 概要

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病因不明の希少病である。病態解析が不十分で治療法の確立もされていない。世界的に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い。

## 2. 原因

ウイルス感染、自己免疫、慢性炎症性などが想定されているが、原因不明で疾患概念も確立されていない。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 ①と②の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。MCD には、我国では大多数の患者が原因不明の特発性 MCD と、我国においては極めて少数のヒト・ヘルペスウイルス 8 型 (human herpesvirus-8, HHV-8) 感染による HHV8 関連 MCD がある。

MCD でみられる症候の大部分は、インターロイキン 6 (interleukin 6, IL-6) の過剰産生で説明できる。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。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 B 細胞、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 産生が胚中心の B 細胞から産生されている報告があ

るが、他のどの細胞に由来するのかは解かっていない。リンパ節中の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クローン性の異常かもしれない。

### 3. 症状

UCD は、リンパ節の腫大以外には自覚症状に乏しく、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。リンパ節腫瘍は長径 5~6 cm 程度が多い。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。

特発性 MCD は、リンパ節腫脹（表在性が多数）、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などの多彩な症状を呈する。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、低アルブミン血症、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~低値が多い。IL-6 高値がみられ、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、減少を認める場合もある。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。

### 4. 治療法

UCD は、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。

特発性 MCD は、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、低用量のプレドニゾン（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。長期に投与を行う場合は、肥満、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、高度の貧血あるいは低アルブミン血症の場合や、腎や肺などに重篤な臓器障害を有する場合には、ヒト型化抗 IL-6 受容体抗体（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）。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。併用しているプレドニゾンを減量・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。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、トシリズマブ投与中は CRP が上昇しにくいので、感染を見逃さないように上気道症状や下痢などに十分な注意が必要である。肺炎、蜂窩織炎や敗血症などの重篤な感染症も報告されている。また、大腸憩室炎が生じ腹痛、出血や下痢が起こることもある。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、IL-6 が上昇しているので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。関節リウマチの場合と異なり、一般的には跳ね上がった高値状態が持続することが多い。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、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）。

### 5. 予後

UCD は、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。

特発性 MCD の予後は、ガン末期のような悪液質（カヘキシア）状態となる。即ち、発熱や強度な倦怠、食思不振、体重減少に加えて高度な貧血と低アルブミン血症をきたす。また、間質性肺炎や肺高血圧症、

AA アミロイドーシスによる腎不全などを合併する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 1,500 人

2. 発病の機構

不明（全く不明）

3. 効果的な治療方法

未確立（対症療法のみである）

4. 長期の療養

必要（病因不明で進行性である）

5. 診断基準

あり（研究班作成の診断基準）

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用い、症候の有無によって1ヶ月間以上を対象とする。

○ 情報提供元

「日本血液学会」

代表者 九州大学医学部（施設名） 理事長（役職） 赤司浩一（氏名）

「日本リウマチ学会」

代表者 東京大学大学院医学系研究科（施設名） 理事長（役職） 山本一彦（氏名）

<診断基準>

研究班作成の診断基準

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

\*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、胚中心は萎縮性で、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 $\lambda$  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。

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、ねこ引っかけ病、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。

### ■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。一般に血小板は増多する。また、ヘプシジン上昇による炎症性小球性貧血、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 (特に IgG、IgA)、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)、AA アミロイドーシス、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う血清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、カポジ肉腫やボディーキャビティ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急速進行型の疾患概念である。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。病理像は、基本構造が壊され硝子血管型様を示す。

#### <重症度分類>

(日常生活、社会生活に支障がある範囲を設定して下さい、委員会にて修正の可能性あり)

- 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。
- 特発性の多中心性、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、キャッ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/1.73m<sup>2</sup>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/1.73m<sup>2</sup>以下。

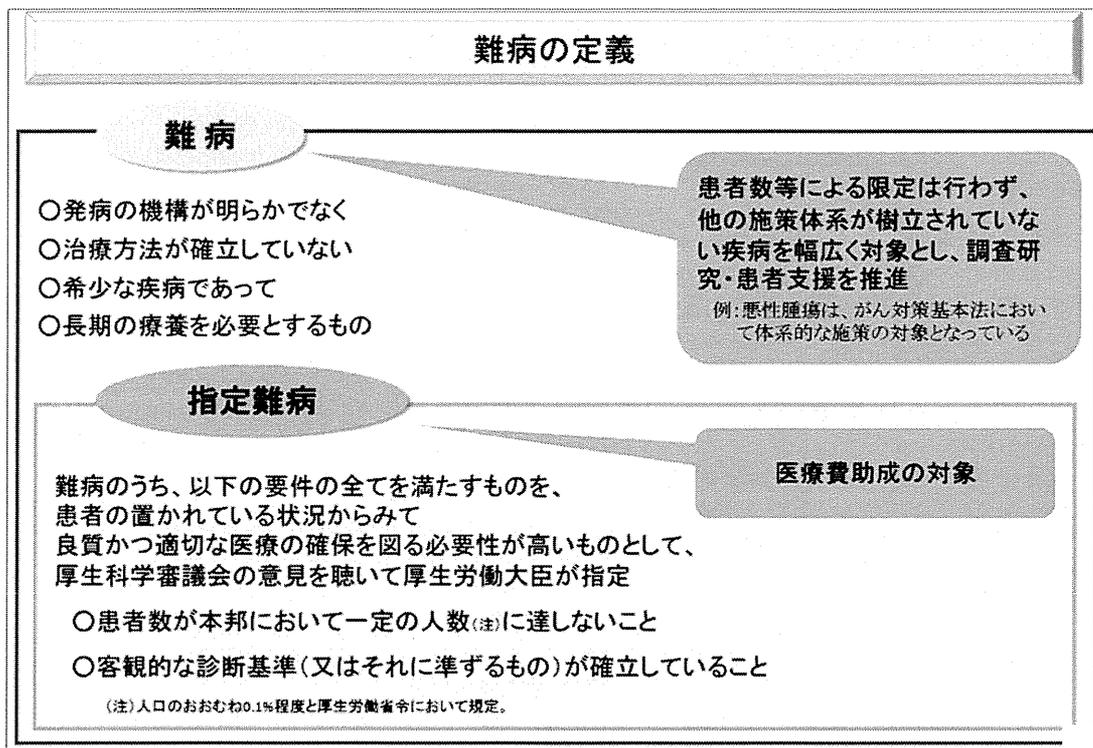
肺病変：間質性の肺陰影がみられ、日常の軽い労作で呼吸困難がみられる。

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(承認済み)やリツキシマブ(未承認)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。

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

(末尾に全てこの注を付しておいて下さい。)



### 指定難病の要件について

#### (1) 「発病の機構が明らかでない」ことについて

- 以下のように整理する。
  - ① 原因が不明または病態が未解明な疾病が該当するものとする。

#### (2) 「治療方法が確立していない」ことについて

- 以下のいずれかの場合に該当するものを対象とする。
  - ① 治療方法が全くない。
  - ② 対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。
  - ③ 一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要。

#### (3) 「長期の療養を必要とする」ことについて

- 以下のように整理する。
  - ① 疾病に起因する症状が長期にわたって継続する場合であり、基本的には発症してから治癒することなく生涯にわたり症状が持続もしくは潜在する場合を該当するものとする。

#### (4) 「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」について

- 「一定の人数」として示されている「人口の0.1%程度以下」について、以下のように整理する。
  - ① 本検討会で議論を行う時点で入手可能な直近の情報に基づいて、計算する。  
※本邦の人口は約1.27億人、その0.1%は約12.7万人(「人口推計」(平成26年1月確定値)(総務省統計局)より)
  - ② 当面の間は、0.15%未満を目安とすることとし、具体的には患者数が18万人(0.142%)未満であった場合には「0.1%程度以下」に該当するものとする。

(5) 「診断に関し客観的な指標による一定の基準が定まっていること」について

- 以下のように整理する。
  - ① 血液等の検体検査、画像検査、遺伝子解析検査、生理学的検査、病理検査等の結果とともに、視診、聴診、打診、触診等の理学的所見も、客観的な指標とする。
  - ② 「一定の基準」とは、以下に該当するものとする。
    - i. 関連学会等(国際的な専門家の会合を含む)による承認を受けた基準や、すでに国際的に使用されている基準等、専門家間で一定の合意が得られているもの。
    - ii. iには該当しないものの、専門家間で一定の共通認識があり、客観的な指標により診断されることが明らかなもので、iの合意を得ることを目指しているなどiに相当すると認められるもの。この場合、関連学会等のとりまとめ状況を適宜把握する。

認定基準についての考え方<1>

- 医療費助成の対象患者の認定基準については、確立された対象疾患の診断基準とそれぞれの疾患の特性に応じた重症度分類等を組み込んで作成し、個々の疾患ごとに設定する。
- これらの認定基準については、検討時点において適切と考えられる基準を設定するとともに、医学の進歩に合わせて、必要に応じて適宜見直しを行う。
- 診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する。
  - ① 必要な検査を列挙し、満たすべき検査値などについても具体的に記載すること。
  - ② 複数の検査や症状の組み合わせを必要とする場合は、一義的な解釈となるようにすること。
  - ③ 診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。

認定基準についての考え方<2>

- 重症度分類等の検討に当たっては、以下の事項に留意する。
  - 「日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定める。
  - 治癒することが見込まれないが、継続的な治療により症状の改善が期待できる疾患については、その治療方法や治療効果を勘案して、重症度を設定する。
  - 疾病ごとに作成されている重症度分類等がある場合は、原則として当該分類等を用いる。
  - 疾病ごとに作成されている重症度分類等では日常生活又は社会生活への支障の程度が明らかではない場合、または、重症度分類等がない場合は、以下のような対応を検討する。

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

## トシリズマブが奏功したキャッスルマン病の一例

研究協力者 塩沢和子 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  
 共同研究者 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

**研究要旨** 全身状態の悪いキャッスルマン病症例にトシリズマブを点滴して奏功した事例を報告する。

### A. 研究目的

キャッスルマン病にトシリズマブ 8mg/kg を3年間10-12日ごとに点滴してその有効性を調べた。

### B. 研究方法

症例は60歳男性

現病歴 2005年9月(50歳)ポリクローナル高ガンマグロブリン血症を指摘された。

2012年3月呼吸困難、下腿浮腫、尿タンパク3+のため、同年7月に近医入院。発熱、脾腫、頸部・縦隔・鼠径・腋下のリンパ節腫大を認め、悪性リンパ腫を疑い、リンパ節生検を施行。リンパ節の基本構造は保たれ、腫瘍性増殖による構造破壊はなく、マントル帯の外側に著しい形質細胞増生(図1)(CD138免疫染色陽性:図2)と血管増生がみられ、plasma cell typeのキャッスルマン病と診断された。腎生検では focal and segmental glomerulosclerosis, 間質に中等度炎症細胞浸潤があり、糸球体周囲線維化もみられ、間質性腎炎を合併(図3)。2012年11月27日腎障害、炎症反応高値持続、上腕の筋痛、両膝痛などをともなうキャッスルマン病の治療目的で当院を初診。

初診時検査所見 総蛋白 10.1g/dl, Alb 2.0g/dl, sCr 1.01mg/dl(eGFR 60), Hb 8.5g/dl, 尿タンパク+, IgG 5528mg/dl, IgA 687mg/dl, IgM 534mg/dl,  $\gamma$ グロブリン 52.7%, CRP 14.61mg/dl, ESR 134mm/hr, 可溶性 IL2R 3260U/ml, IL-6 40.5pg/ml

### C. 経過

2013.1.21 第1回目トシリズマブ(TCZ)400mgを点滴し、CRPは15.05mg/dlから5.17mg/dlに低下した。その後2週毎にTCZ 400mgを点滴したが、CRPは3-4mg/dlから下がらず、2013.4.25よりほぼ週1回のTCZ点滴にしてCRP 1.5mg/dl前後となった。2013.7.10よりプレドニゾロン 5mg/朝を追加し、10月以降はCRP 1.0以下に低下、微熱は消失し、その後も順調に経過し、2014.6月以降は0.5以下の正常域となり、点滴頻度を10-12日ごとに延長し現在に至っている(図4)。

### D. 考察

リンパ系、網内系の悪性腫瘍を鑑別するため、2013.11.18 PET-CTを施行したが、リンパ節領域への集積亢進はみられなかった(図5)。

感染症は経過から否定的、関節リウマチや全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患は身体所見と自己抗体の検査で否定。IgG4 340と高値であったが、IL-6 40.5pg/mlと高く、IgA, IgMとも増加し、CRP高値からIgG4関連疾患というより、キャッスルマン病と考えられた。本例は手足のしびれ、震え、麻痺などの多発神経症状はみられないが、皮膚の色素沈着と肝脾腫、四肢の脱力感を自覚する(筋委縮によると考えるが)ので、POEMS症候群との鑑別に VEGF(血管内皮増殖因子)を測定し、20 pg/ml以下で正常であった。肝脾腫はトシリズマブ点滴後正常化した(図6)。

E. 健康危険情報

特になし

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

1. 特許取得

なし

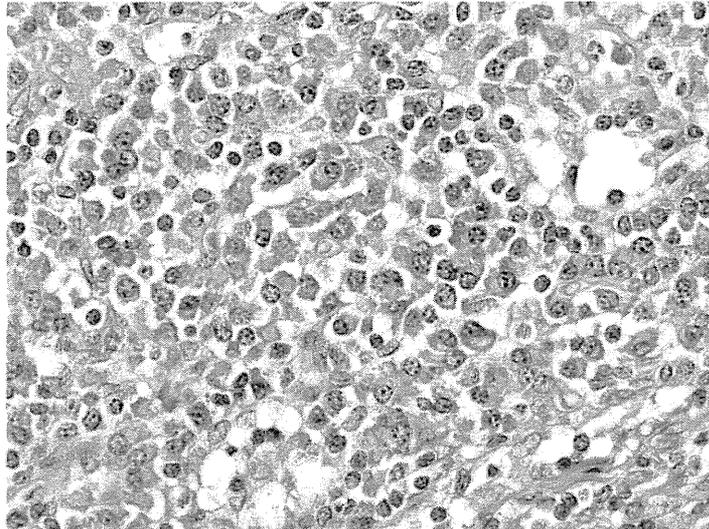
2. 実用新案登録

なし

3. その他

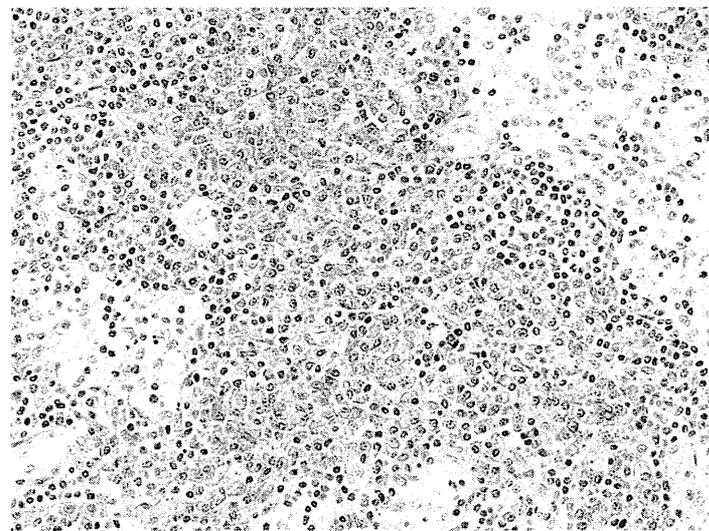
なし

図1



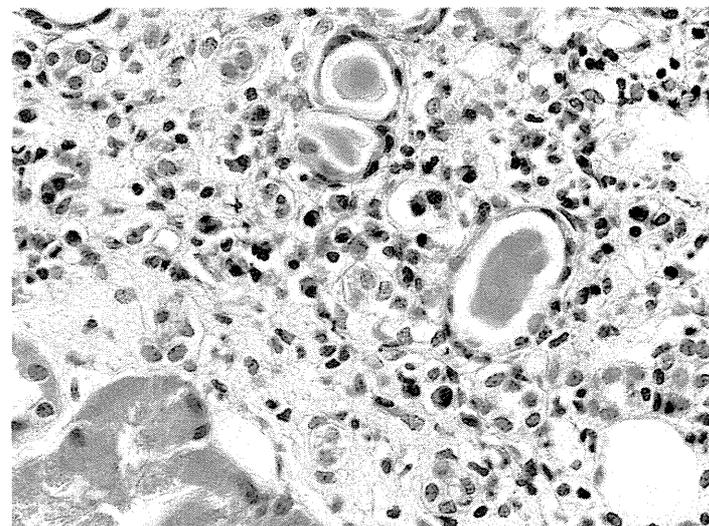
リンパ節生検 : 形質細胞増生(強拡大)

図2

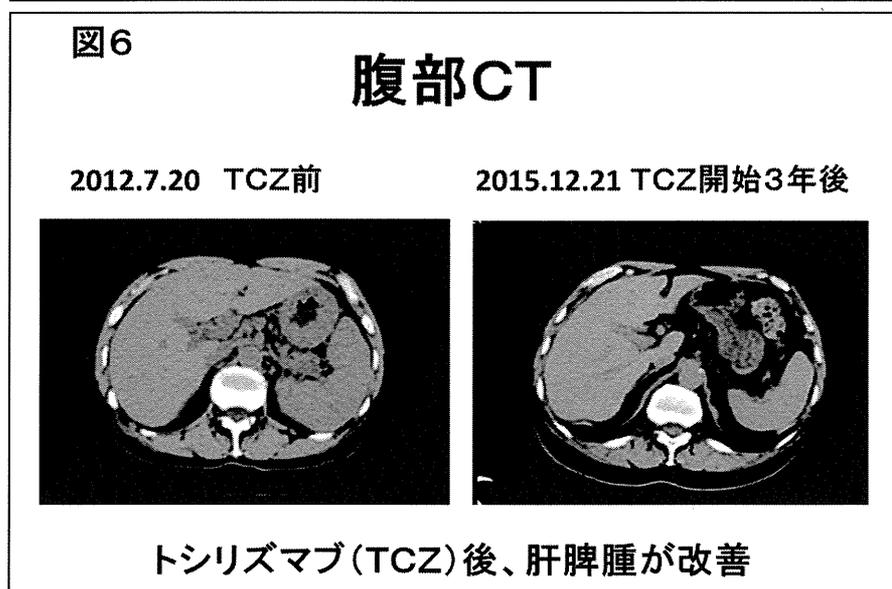
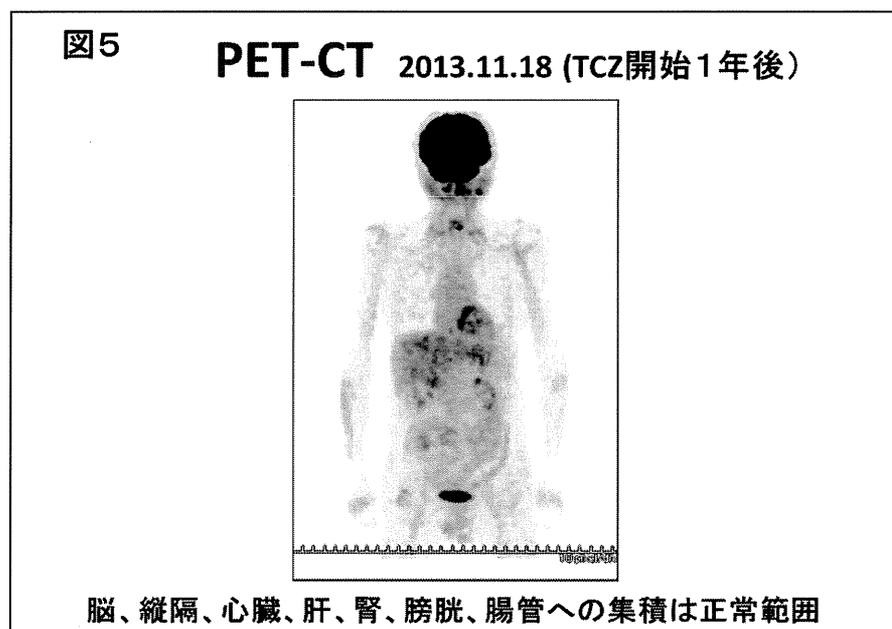
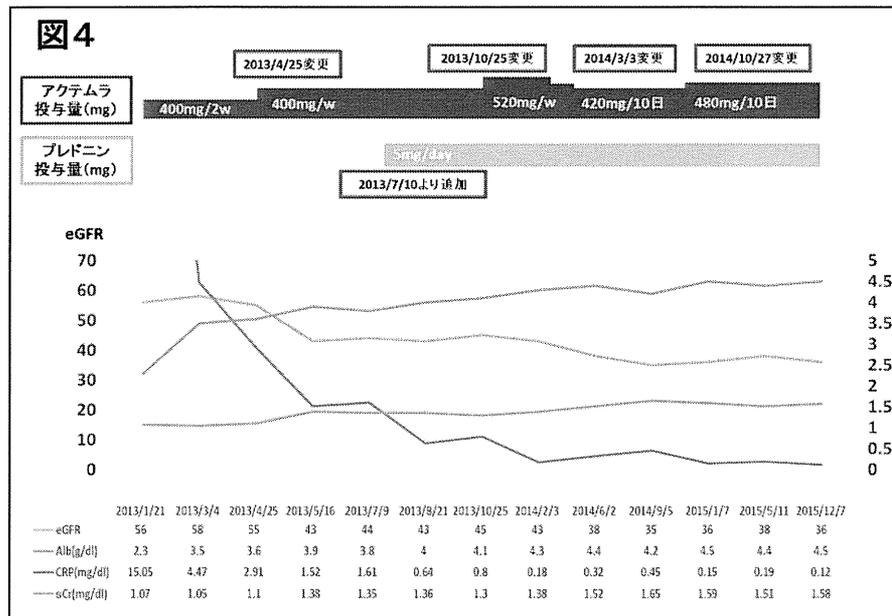


リンパ節生検 : CD138免疫染色陽性

図3



腎生検 : 間質に浸潤する細胞は形質細胞が多い



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

## Multicentric Castleman 病に対する tocilizumab 治療後に IgG4 関連疾患を発症した一例

研究分担者 水木満佐央 大阪大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

共同研究者 植田康敬<sup>1</sup>、萩原圭祐<sup>2</sup>、木田亨<sup>1</sup>、松井崇浩<sup>1</sup>、森井英一<sup>3</sup>、熊ノ郷淳<sup>2</sup>、  
前田哲生<sup>1</sup>、金倉譲<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 大阪大学医学系研究科 血液・腫瘍内科、

<sup>2</sup> 大阪大学医学系研究科呼吸器・免疫アレルギー内科

<sup>3</sup> 大阪大学医学系研究科病態病理学講座

**研究要旨** IgG4 関連疾患と multicentric Castleman 病は、いずれも原因不明の炎症性疾患であるが、両者の病態は異なり、治療についても、前者は副腎皮質ステロイドホルモン治療が有効であることに対して、後者は IL-6 作用の阻害薬である抗 IL-6 レセプター抗体 tocilizumab が有用と異なっており、両疾患の鑑別は重要である。我々は当初 multicentric Castleman 病で発症し、tocilizumab 治療中に IgG4 関連疾患の病態を示した症例を経験した。両疾患の病態の関連性、また鑑別困難例の存在について今後の検討を要すると考えられた。

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 高値、種々の臓器での IgG4 陽性形質細胞の浸潤、線維化で特徴づけられる疾患であり、その病因は明確ではない。一方、multicentric Castleman 病は、多発性リンパ節腫大と全身性の炎症状態を示す疾患であり、リンパ節における IL-6 の異常産生がその病態に関与していると考えられているが、その病因は明らかでない。治療は、前者は副腎皮質ステロイドホルモン治療が有効であることに対して、後者は IL-6 作用の阻害薬である抗 IL-6 レセプター抗体 tocilizumab が有用で治療法は異なり両疾患の鑑別は重要である。我々は当初 multicentric Castleman 病で発症し、tocilizumab 治療中に IgG4 関連疾患の病態を示した症例を経験した。両疾患の病態の関連性、また鑑別困難例の存在について注意を要する例と考えられたので症例提示を行う。

### B. 研究方法

### C. 研究結果

[症例経過] 56 歳男性。X 年に多発性リンパ節腫大 (5mm から 3cm 径) にて当院受診。リンパ節組織像は反応性リンパ節腫大であり、IgH、TCR・、*BCL-2* のクロナールな再構成を認めなかった。リンパ節腫大は X+4 年まで持続し、頻回の呼吸器感染とポリクローナルな高ガンマグロブリン血症で入院となった。入院時、リンパ節の再生検にて組織像は Castleman disease, plasma cell type に合致、IgG4 陽性細胞の増加 (-) で、血液検査では IL-6 軽度高値 (5.9pg/ml, 正常値<4.0pg/ml)、CRP 上昇 (24mg/dl)、HIV(-)、HHV-8(-) であり、idiopathic multicentric Castleman disease の診断にて tocilizumab の臨床試験に参加、同治療が開始された。副腎皮質ステロイドホルモンは使用されなかった。リンパ節腫大、血清学的異常は改善し tocilizumab 治療が継続された。X+12 年、右眼球の上方変異と突出が出現。MRI 検査にて両側の眼窩腫瘍認め、FDG-PET 検査にて同腫瘍への集積とともに、縦隔、腹腔内リンパ節への集積、前立腺腫瘍への集積を認めた。右眼窩腫瘍および

前立腺部の生検にてリンパ濾胞過形成、IgG4 陽性形質細胞の集積 (IgG4<sup>+</sup>/IgG<sup>+</sup>>40%)、著明な線維化を認めた。また IgG4 増加 (3940mg/dl、正常値 4.8-105mg/dl)、IgE 増加 (3280IU/ml、正常値 0-173IU/ml) を認め、IgG4 関連疾患の診断に至った。血清 IL-6 値は 137pg/ml であった。メチルプレドニゾロン 1000mg パルス療法を 3 日間にて症状改善し、その後 40mg/日のプレドニゾロン投与を継続、次第に漸減 5mg/日とし、tocilizumab 併用にて治療中である。その後 18 ヶ月以上リンパ節腫大の再燃なく経過している。眼窩内腫瘍には軽度の FDG の集積は持続している。

(倫理面への配慮)

「キャッスルマン病の疫学診療実態調査に関する研究」として大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会承認(2016年3月9日)。

#### D. 考察

Muticentric Castleman disease と IgG4 関連疾患の鑑別困難例の存在は報告されている。本例においては、当初のリンパ節腫大および炎症所見は tocilizumab で良好にコントロールされているところで、IgG4 関連疾患が発症しており、両疾患が併存していたことを示唆するとともに、両疾患の病因は別のものであることを示唆している。Tocilizumab の長期使用が IgG4 関連疾患の発症、増悪に関与した可能性も考察される。

#### E. 結論

Castleman 病で発症し、tocilizumab 治療中に IgG4 関連疾患の病態を示した症例を経験した。今後、両疾患の病態の関連性、また鑑別困難例の存在について検討を要する。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 水木満佐央：分子標的治療. *血液疾患 診断・治療指針* (金倉讓編), 中山書店, 東京, pp112-120, 2015

2) 水木満佐央、金倉讓. 多発性骨髄腫の治療目標—移植非適応患者—. *IMiDs 基礎と臨床 2015* (赤司浩一総監修), メディカルレビュー社, 東京, pp48-55, 2015

##### 2. 学会発表

なし

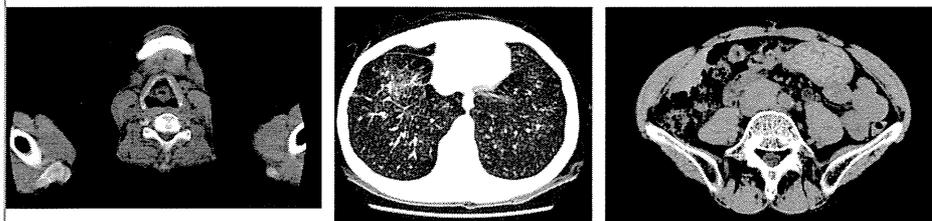
#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

##### 1. 特許取得

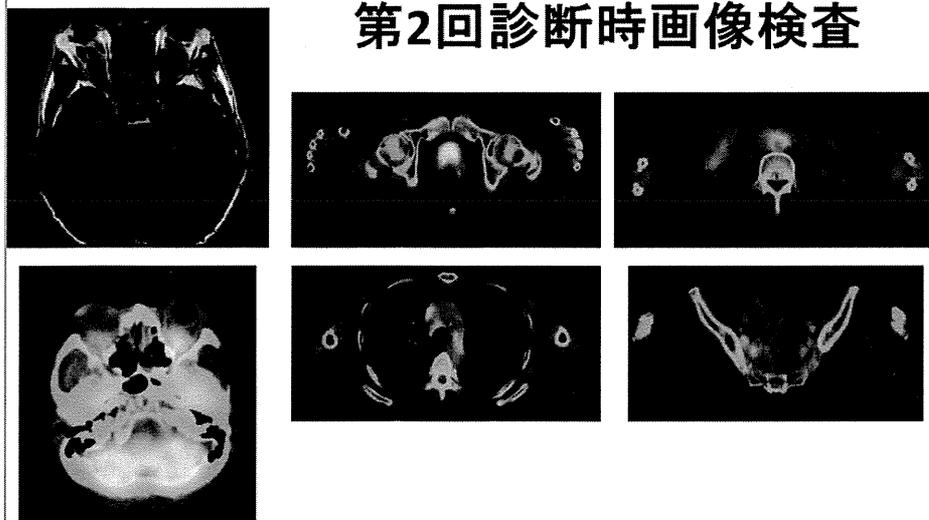
なし

### 初回診断時画像検査



両側肺野に、小葉間隔壁の肥厚や、気管支血管束の肥厚、スリガラス状陰影も認める。また散在性に5mm大までの結節影を認める。右S4、S8には気管支の走行に沿った均等影も認められます。広義間質及びその周囲にも広がる病変と考えられる。  
 腹腔内で大動脈周囲にリンパ節腫大を認め、下方では総腸骨動脈周囲まで腫大している。それに巻き込まれたため、lt. hydronephrosis、lt. hydroureterとなっている。

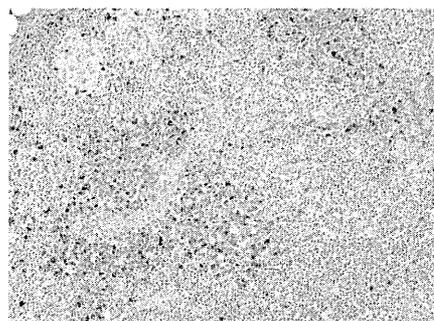
### 第2回診断時画像検査



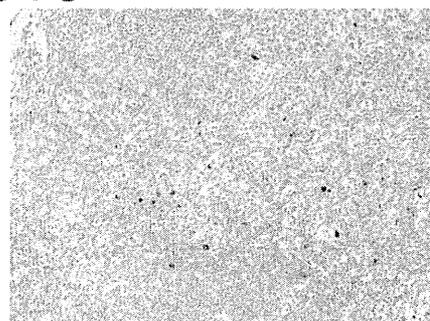
### IgG4に関する検討

IgGサブクラス分画 ; IgG1;2320mg/dl, IgG2;1730mg/dl,  
 IgG3;116mg/dl, IgG4;3940mg/dl

眼窩腫瘍のIgG/IgG4染色



IgG



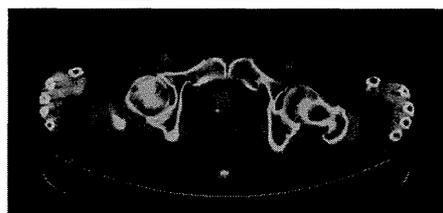
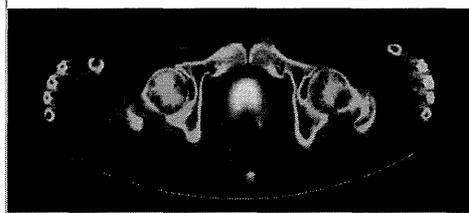
IgG4

## プレドニン治療の評価

治療前

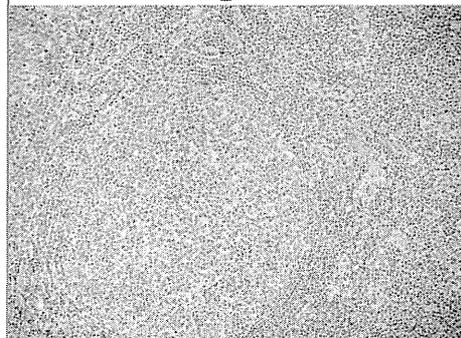


治療後

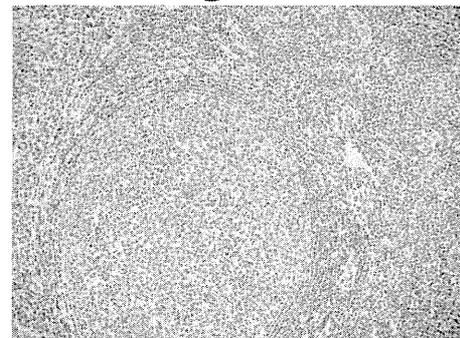


## 初回生検部のIgG4染色

IgG



IgG4



## 本例からの考察

- 時代的背景もあり、明言は難しいが、muticentric Castleman diseaseとIgG4関連疾患の鑑別困難例は存在すると考えられた。
- Castleman diseaseおよびIgG4関連疾患ともに病因が不明であり、両疾患の併存、もしくは中間的性格の疾患の存在する可能性は示唆される。
- Tocilizumab投与はIgG4関連疾患の抑制には無効と考えられた。Tocilizumab投与がIgG4関連疾患の増悪もしくは発症を促進する可能性については今後の検討を要す。