

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

診療体制の確立

研究分担者 矢野真吾 東京慈恵会医科大学医学部腫瘍・血液内科  
 共同研究者 吉崎和幸<sup>1</sup>、岡本真一郎<sup>2</sup>、川端浩<sup>3</sup>、水木満佐央<sup>4</sup>、川上純<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>

<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>京都大学医学研究科血液・腫瘍内科学、<sup>4</sup>大阪大学医学部附属病院血液・腫瘍内科、<sup>5</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>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 全国を8ブロックに分け、各地域にキャッスルマン病診療推進拠点病院を選定する。診療推  
 進拠点病院は吉崎班と連携をとりながら、キャッスルマン病の医療の向上を牽引していく。

A. 研究目的

キャッスルマン病の患者が日本のどの地域に  
 いても適切な医療を受けられるような診療体制  
 を構築する。診療体制を整えることにより、キャ  
 ッスルマン病医療の均てん化を目指し、また当研  
 究班の研究を全国規模で行えるようにする。

B. 研究方法

全国を8地域に分けて、各地方にキャッスルマ  
 ン病の診療推進拠点病院を担う施設を選定する。  
 診療推進拠点病院の選定は当研究代表者と相談  
 して行い、全国から11施設を選び、当研究班に  
 所属していない施設には、直接連絡し承諾を得る。  
 また診療推進拠点病院と連携を取り合いキャッ  
 スルマン病の診療を行う地域連携病院の候補と  
 なる施設の情報を収集する。

（倫理面への配慮）

患者さん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

全国から、北海道大学(血液内科)、東北大学(血  
 液・免疫科)、慶應義塾大学(血液内科)、東京慈恵  
 会医科大学(腫瘍・血液内科)、金沢医科大学(血液・  
 リウマチ膠原病科)、名古屋第一赤十字病院(血液  
 内科)、京都大学(血液・腫瘍内科)、大阪大学(血液・  
 腫瘍内科)、高松赤十字病院(血液内科)、岡山大学  
 (血液・腫瘍内科)、長崎大学(第一内科)の11施設を  
 診療推進拠点病院として選定し、診療推進拠点病  
 院として役割を担うことの承諾を得た。また地域  
 連携病院の候補として99施設(北海道地方5施設、  
 東北地方6施設、関東地方40施設、中部地方13  
 施設、近畿地方21施設、中国地方2施設、四国地  
 方5施設、九州地方7施設)を抽出した。

D. 考察

吉崎班と診療推進拠点病院が連携を取り合うことにより、本邦におけるキャスルマン病診療体制を構築することが可能となる。今後地域連携病院を抽出し、診療推進拠点病院と連携がとれるように診療体制を整備していく必要がある。

E. 結論

キャスルマン病の診療体制を確立するため、全国から診療推進拠点病院を 11 施設選定した。

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

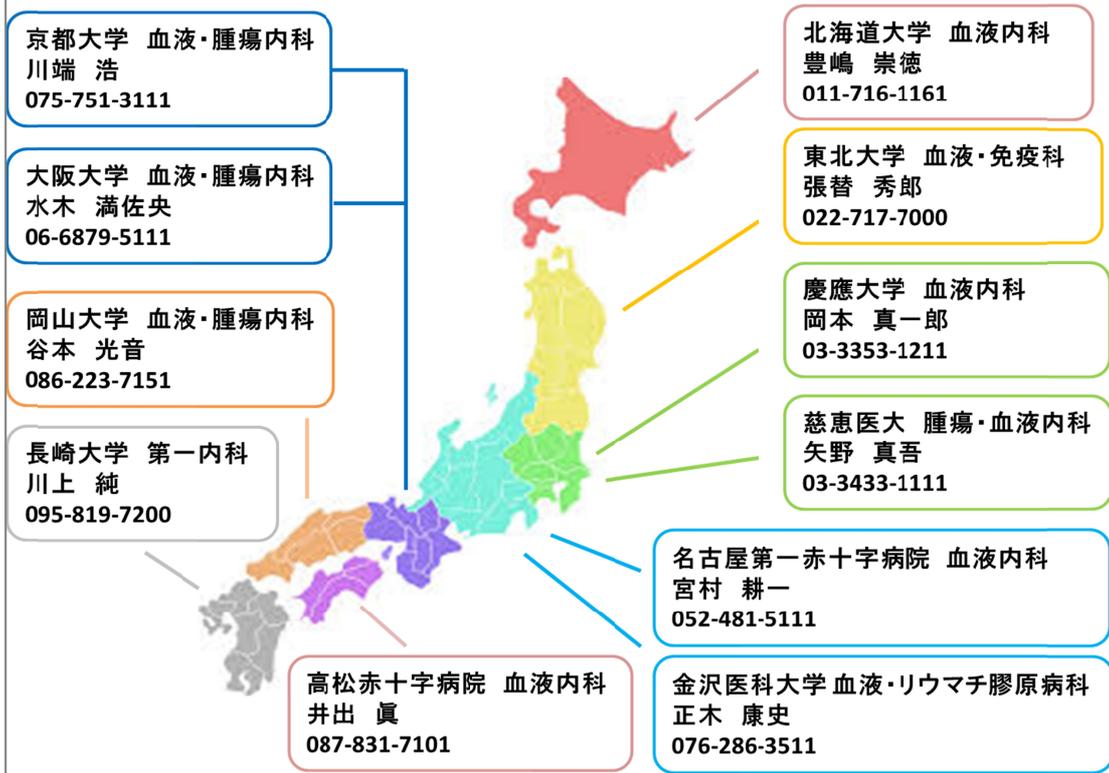
3. その他

なし

## 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<sup>1</sup>、川端浩<sup>2</sup>、川上純<sup>3</sup>、矢野真吾<sup>4</sup>、井出眞<sup>5</sup>

共同研究者 岡本真一郎<sup>6</sup>、水木満佐央<sup>7</sup>、正木康史<sup>8</sup>、宇野賀津子<sup>9</sup>、八木克巳<sup>9</sup>、小島俊行<sup>10</sup>、  
 水谷実<sup>11</sup>、藤原寛<sup>12</sup>、徳嶺進洋<sup>13</sup>、西本憲弘<sup>14</sup>、中塚伸一<sup>15</sup>、塩沢和子<sup>16</sup>、  
 岩城憲子<sup>17</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>京都大学医学研究科血液・腫瘍内科学、<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>東京慈恵会医科大学医学部腫瘍・血液内科、<sup>5</sup>日本赤十字社高松赤十字病院血液内科、<sup>6</sup>慶應義塾大学医学部血液内科、<sup>7</sup>大阪大学医学部附属病院血液・腫瘍内科、<sup>8</sup>金沢医科大学医学部血液免疫内科学、<sup>9</sup>(公財)レイ・パストゥール医学研究センター、<sup>10</sup>日本赤十字社名古屋第一赤十字病院救急部、<sup>11</sup>三重厚生連松阪中央総合病院血液内科、<sup>12</sup>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、<sup>13</sup>市立伊丹病院血液内科、<sup>14</sup>大阪リウマチ・膠原病クリニック、<sup>15</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>16</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>17</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 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。

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 ）。

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）。

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。

（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。

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。

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

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	京都市大学医学研究科 血液・腫瘍内科、研究班分担者
川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 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 真	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!**

イメージキャラクター  
キャッスルくん

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
- 血沈亢進
- 高γグロブリン血症
- 低アルブミン血症
- 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
- 発汗
- 食欲不振・嘔吐
- 全身リンパ節腫脹
- 肝臓腫など・・・

キャッスルマン病  
約患部像

②悪性リンパ腫と似ています!

～合併症～

- 間質性肺炎
- 腎臓機能障害 (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・・・

根本的な治療は無く対症療法のみですが、IL6阻害薬のアクテムラ (トシズマブ) 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!**

<http://www.asnet.ne.jp/~castleman/index.html> **キャッスルマン病患者会**

**指定難病の認定目指し署名活動中!**

2014年4月 厚生労働省にて議員代表が医療政策推進部(当時)へ、指定難病認定を要する要望を行いました。

2015年4月 難治性疾患政策研究室の募集対象研究分野に認定され、キャッスルマン病研究班が誕生!

2015年5月 大阪大学にてキャッスルマン病研究班会議が開催されました。

2015年6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。 in 大阪大学

2015年6月 キャッスルマン病患者会顧問の誕生

吉崎 和幸先生	大阪大学 (研究班代表)
川端 浩先生	京都大学
川上 純先生	長崎大学
安野 真希先生	東京慈恵会医科大学
日比 真先生	東北大学病院
水谷 実先生	松阪心臓総合病院
藤原 寛先生	滋川クリニック

**キャッスルマン病患者会** 〒565-0874  
E-Mail 大阪府立大学附属ヤマロ-1 大阪大学 産業科学研究科  
cd2015@sanken.osaka-u.ac.jp 第一研究棟 7216 事務局 806

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<sup>1</sup>、岡本真一郎<sup>2</sup>、水木満佐央<sup>3</sup>、川上純<sup>4</sup>、正木康史<sup>5</sup>、矢野真吾<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>

<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>大阪大学医学部附属病院化学療法部、<sup>4</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>5</sup>金沢医科大学医学部血液免疫内科学、<sup>6</sup>東京慈恵会医科大学腫瘍・血液内科、<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ミッ  
 ション淀川キリスト病院呼吸器内科、<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、腫大したリンパ節を認める、

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、悪性腫瘍、感染症、自己免疫疾患、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 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スルマン病の可能性を強く考える。
- 6 HHV-8 関連のキャスルマン病は、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/1.73m<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<sup>1, 2</sup>。病変リンパ節の組織像により、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)」、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<sup>3-5</sup>。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<sup>6</sup>。

### 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<sup>7-10</sup>。

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<sup>11</sup>。現在のところ、わが国ではまれである<sup>10, 12</sup>。

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<sup>13</sup>。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<sup>14</sup>。米国の人口を3.2億人とすると、100万人あたりの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<sup>15-17</sup>。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<sup>18</sup>。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わかっていない。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<sup>19</sup>。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<sup>20-28</sup>。

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<sup>29</sup>

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 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）キャッスルマン病

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<sup>30</sup>。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<sup>8</sup>。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<sup>31,32</sup>。

#### 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適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<sup>17</sup>。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<sup>33,34</sup>。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<sup>10</sup>。

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）<sup>35</sup>。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（保険適用外）<sup>36</sup>。

#### 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<sup>12</sup>。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<sup>37,38</sup>。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<sup>12</sup>。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<sup>39</sup>。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<sup>39</sup>。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<sup>40</sup>。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<sup>39</sup>。

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+リボソーマル・ドキシソルピシン+抗 HIV 薬による非常に良好な治療成績が報告されている<sup>41,42</sup>。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<sup>43</sup>。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+リボソーマル・ドキシソルピ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<sup>42</sup>。

#### 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<sup>44</sup>、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<sup>45</sup>、その後、高月らによって症例が集積・解析された<sup>46</sup>、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<sup>47</sup>、POEMS 症候群では表面の免疫グロブリンが IgG または IgA で、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<sup>48</sup>。

#### 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<sup>49</sup>。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<sup>50</sup>。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<sup>51</sup>。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<sup>52,53</sup>、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<sup>54</sup>。

#### 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<sup>55</sup>。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<sup>12</sup>。

**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

- 20) Katano, H., Kaneko, K., Shimizu, S., et al.: Follicular dendritic cell sarcoma complicated by hyaline-vascular type Castleman's disease in a schizophrenic patient. *Pathol Int*, 47: 703-6, 1997
- 21) Lee, I. J., Kim, S. C., Kim, H. S., et al.: Paraneoplastic pemphigus associated with follicular dendritic cell sarcoma arising from Castleman's tumor. *J Am Acad Dermatol*, 40: 294-7, 1999
- 22) Chan, A. C., Chan, K. W., Chan, J. K., et al.: Development of follicular dendritic cell sarcoma in hyaline-vascular Castleman's disease of the nasopharynx: tracing its evolution by sequential biopsies. *Histopathology*, 38: 510-8, 2001
- 23) Marzano, A. V., Vezzoli, P., Mariotti, F., et al.: Paraneoplastic pemphigus associated with follicular dendritic cell sarcoma and Castleman disease. *Br J Dermatol*, 153: 214-5, 2005
- 24) Meijs, M., Mekkes, J., van Noesel, C., et al.: Paraneoplastic pemphigus associated with follicular dendritic cell sarcoma without Castleman's disease; treatment with rituximab. *Int J Dermatol*, 47: 632-4, 2008
- 25) Westphal, F. L., Lima, L. C., Santana, L. C., et al.: Castleman's disease associated with follicular dendritic cell sarcoma and myasthenia gravis. *J Bras Pneumol*, 36: 819-23, 2010
- 26) Cakir, E., Aydin, N. E., Samdanci, E., et al.: Follicular dendritic cell sarcoma associated with hyaline-vascular Castleman's disease. *J Pak Med Assoc*, 63: 393-5, 2013
- 27) Hwang, S. O., Lee, T. H., Bae, S. H., et al.: Transformation of Castleman's disease into follicular dendritic cell sarcoma, presenting as an asymptomatic intra-abdominal mass. *Korean J Gastroenterol*, 62: 131-4, 2013
- 28) Lee, B. E., Korst, R. J. and Taskin, M.: Right pneumonectomy for resection of a posterior mediastinal follicular dendritic cell sarcoma arising from Castleman's disease. *Ann Thorac Surg*, 97: e101-3, 2014
- 29) Dupin, N., Diss, T. L., Kellam, P., et al.: HHV-8 is associated with a plasmablastic variant of Castleman disease that is linked to HHV-8-positive plasmablastic lymphoma. *Blood*, 95: 1406-12, 2000
- 30) Talat, N., Belgaumkar, A. P. and Schulte, K. M.: Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. *Ann Surg*, 255: 677-84, 2012
- 31) Kojima, M., Nakamura, S., Morishita, Y., et al.: Reactive follicular hyperplasia in the lymph node lesions from systemic lupus erythematosus patients: a clinicopathological and immunohistological study of 21 cases. *Pathol Int*, 50: 304-12, 2000
- 32) Sato, Y., Notohara, K., Kojima, M., et al.: IgG4-related disease: historical overview and pathology of hematological disorders. *Pathol Int*, 60: 247-58, 2010
- 33) Kanda, J., Kawabata, H., Yamaji, Y., et al.: Reversible cardiomyopathy associated with multicentric castleman disease: successful treatment with tocilizumab, an anti-interleukin 6 receptor antibody. *Int J Hematol*, 85: 207-11, 2007
- 34) Man, L. and Goudar, R. K.: Reversal of cardiomyopathy with tocilizumab in a case of HIV-negative Castleman's disease. *Eur J Haematol*, 91: 273-6, 2013
- 35) van Rhee, F., Wong, R. S., Munshi, N., et al.: Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*, 15: 966-74, 2014
- 36) Seo, S., Yoo, C., Yoon, D. H., et al.: Clinical features and outcomes in patients with human immunodeficiency virus-negative, multicentric Castleman's disease: a single medical center experience. *Blood Res*, 49: 253-8, 2014
- 37) Frizzera, G., Peterson, B. A., Bayrd, E. D., et al.: A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patients. *J Clin Oncol*, 3: 1202-16, 1985
- 38) Weisenburger, D. D., Nathwani, B. N., Winberg, C. D., et al.: Multicentric angiofollicular lymph node

- hyperplasia: a clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol*, 16: 162-72, 1985
- 39) Parravicini, C., Corbellino, M., Paulli, M., et al.: Expression of a virus-derived cytokine, KSHV vIL-6, in HIV-seronegative Castleman's disease. *Am J Pathol*, 151: 1517-22, 1997
- 40) Hassman, L. M., Ellison, T. J. and Kedes, D. H.: KSHV infects a subset of human tonsillar B cells, driving proliferation and plasmablast differentiation. *J Clin Invest*, 121: 752-68, 2011
- 41) Uldrick, T. S., Polizzotto, M. N. and Yarchoan, R.: Recent advances in Kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease. *Curr Opin Oncol*, 24: 495-505, 2012
- 42) Uldrick, T. S., Polizzotto, M. N., Aleman, K., et al.: Rituximab plus liposomal doxorubicin in HIV-infected patients with KSHV-associated multicentric Castleman disease. *Blood*, 124: 3544-52, 2014
- 43) Bower, M., Powles, T., Williams, S., et al.: Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med*, 147: 836-9, 2007
- 44) Crow, R. S.: Peripheral neuritis in myelomatosis. *Br Med J*, 2: 802-4, 1956
- 45) 深瀬政市, 新保慎一郎, 福増広幸, et al.: 多発性神経炎および内分泌異常を惹起した孤立性骨髄腫. *日本臨床*, 26: 2440 - 2456, 1968
- 46) Takatsuki, K. and Sanada, I.: Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy and endocrine disorder: clinical and laboratory features of 109 reported cases. *Jpn J Clin Oncol*, 13: 543-55, 1983
- 47) Frizzera, G.: Castleman's disease and related disorders. *Semin Diagn Pathol*, 5: 346-64, 1988
- 48) Dispenzieri, A.: POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 89: 214-23, 2014
- 49) 高井和江, 新國公司, 渋谷宏行, et al.: 発熱、胸腹水、肝脾腫を伴い、骨髄に軽度の線維化を認める血小板減少症. *臨床血液*, 51: 320-325, 2010
- 50) Kawabata, H., Kotani, S., Matsumura, Y., et al.: Successful treatment of a patient with multicentric Castleman's disease who presented with thrombocytopenia, ascites, renal failure and myelofibrosis using tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody. *Intern Med*, 52: 1503-7, 2013
- 51) 岩城憲子, 佐藤康晴, 大野京太郎, et al.: TAFRO 症候群 25 例の臨床病理学的検討. *J Clin Exp Hematop*, 54: 93, 2014
- 52) Kojima, M., Nakamura, N., Tsukamoto, N., et al.: Multicentric Castleman's disease representing effusion at initial clinical presentation: clinicopathological study of seven cases. *Lupus*, 20: 44-50, 2011
- 53) Kawabata, H., Takai, K., Kojima, M., et al.: Castleman-Kojima Disease (TAFRO Syndrome) : A Novel Systemic Inflammatory Disease Characterized by a Constellation of Symptoms, Namely, Thrombocytopenia, Ascites (Anasarca), Microcytic Anemia, Myelofibrosis, Renal Dysfunction, and Organomegaly : A Status Report and Summary of Fukushima (6 June, 2012) and Nagoya Meetings (22 September, 2012). *J Clin Exp Hematop*, 53: 57-61, 2013
- 54) Awano, N., Inomata, M., Kondoh, K., et al.: Mixed-type Multicentric Castleman's Disease Developing during a 17-year Follow-up of Sarcoidosis. *Intern Med*, 51: 3061-6, 2012
- 55) 森茂郎, 毛利昇, 内田俊和, et al.: 著しい多クローン性高免疫グロブリン血症と全身リンパ節の形質細胞増生を呈する症候群. *日本網内系学会会誌*, 20: 85-94, 1980

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

**「新規疾患；TAFRO 症候群の確立のための研究」研究班からの報告**

研究分担者 正木康史 金沢医科大学医学部血液免疫内科学

共同研究者 川端 浩\*、井出 眞\*\*、岩城憲子\*\*\*

\*京都大学医学研究科血液・腫瘍内科学、\*\*日本赤十字社高松赤十字病院血液内科、

\*\*\*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 TAFRO 症候群は、明らかな原因なしに急性あるいは亜急性に、発熱、全身性浮腫（胸水・腹水貯留）、血小板減少を来し、腎障害、貧血、臓器腫大（肝脾腫、リンパ節腫大）などを伴う全身炎症性疾患である。リンパ節生検の病理は Castleman 病様の像を呈し、臨床像も一部は多中心性 Castleman 病（MCD）に類似するが本疾患特有の所見も多く、異同に関しては現時点で不明である。本研究班と同時に採択された「平成 27 年度 厚生労働科学研究 難治性疾患政策研究事業；新規疾患；TAFRO 症候群の確立のための研究（H27-難治等(難)-一般-008）」研究班（研究代表者；正木康史）の議論により TAFRO 症候群診断基準の 2015 年度版を作成した。また以前より「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（UMIN000011809）」を行っており、今までに登録された症例から、TAFRO 症候群群と MCD 群にて臨床所見の比較検討を行った。TAFRO 症候群は現時点では MCD と一部が重なる疾患概念と認識され、今後の症例の蓄積および病因病態解析を進める事により、将来この両者の異同がより明確となっていくであろう。

A. 研究目的

TAFRO 症候群は、明らかな原因なしに急性あるいは亜急性に、発熱、全身性浮腫（胸水・腹水貯留）、血小板減少を来し、腎障害、貧血、臓器腫大（肝脾腫、リンパ節腫大）などを伴う全身炎症性疾患である。既知の単一疾患に該当せず、2010 年高井らにより Thrombocytopenia（血小板減少症）、Anasarca（全身浮腫、胸腹水）、Fever（発熱、全身炎症）、Reticulin fibrosis（骨髄の細網線維化、骨髄巨核球増多）、Organomegaly（臓器腫大；肝脾腫、リンパ節腫大）より TAFRO 症候群（仮称）として報告され、その後に類似例の報告が相次いでいる。リンパ節生検の病理は Castleman 病様の像を呈し、臨床像も一部は多中心性 Castleman 病（MCD）に重なるが、本疾患特有の所見も多く、異同に関しては現時点で不明である。TAFRO 症候群と MCD の臨床的異同につき検討した。

B. 研究方法

本研究班と同時に採択された「平成 27 年度 厚生労働科学研究 難治性疾患政策研究事業；新規疾患；TAFRO 症候群の確立のための研究（H27-難治等(難)-一般-008）」研究班（研究代表者；正木康史）において議論の上で TAFRO 症候群診断基準、重症度分類、治療指針の 2015 年度版を作成した。また、以前より「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（UMIN000011809）」を行っており、今までに登録された症例から、TAFRO 症候群群と MCD 群にて臨床所見の比較検討を行った。

（倫理面への配慮）

UMIN000011809 研究は、介入を行わない後方視的な観察研究であり、「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省、厚生労働省 平成 14 年 6 月 17 日施行、平成 16 年 12 月 28 日改正、平成 17 年 6 月 29 日改正、平成 19 年 8 月 16 日改正、平成 20 年 12 月 1 日一部改正）を遵守する。診療録情報

をもとにした後方視的な調査研究であり、カルテIDも使用せず、施設毎の通し番号で情報を提出するため、個人情報の流出も起こらない。既に当院受診外の症例も多く、今から同意書を得る事も不可能である。今回の調査では、新規の症例を対象としない。試験情報はUMIN登録しUMINホームページ上で公開される。個人情報は、施設毎の通し番号で情報を提出する（連結可能匿名化）。

#### C. 研究結果

TAFRO群とMCD群の比較において、PLT, IgG, Albmin, CaはTAFRO群で優位に低値、Hb, CRP, Creatinine, LDH, ALP, Ferritin, IgG, -GTP, T-bil, TG, KL-6, D dimer, FDPはTAFRO群で優位に高値であった。

#### D. 考察

MCDの多くが慢性の経過をとるのに対して、TAFRO症候群は急性あるいは亜急性の転帰をとる。TAFRO症候群では、ステロイドやcyclosporin Aなどの免疫抑制剤、tocilizumab, rituximabなどの有効例が報告されるも、様々な治療に抵抗性の症例も存在し、全身症状の悪化が急速なため、迅速かつ的確な診断と治療が必要な疾患である。またTAFRO症候群ではリンパ節腫大や肝脾腫が比較的軽度であり、多クローン性高ガンマグロブリン血症もほとんど認めない等の違いもある。そして今回の検討のごとく様々な臨床データで優位な差を認めた。しかしながら、一部に重なる臨床徴候もあり、病理組織学的には鑑別が困難であるなど、現時点では完全に両者を分けることはできない。今後は登録された症例について臨床・病理学的中央診断を行い、両者の異同について議論を深めていく必要がある。

#### E. 結論

TAFRO症候群は現時点ではMCDと一部が重なる疾患概念と認識され、今後の症例の蓄積および病因病態解析を進める事により、将来この両者の異同について明確となっていくであろう。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Satoh-Nakamura T, Masaki Y. (他10名、最終、査読有) CD14<sup>+</sup> follicular dendritic cells in lymphoid follicles may play a role in the pathogenesis of IgG4-related disease. Biomedical Res (Tokyo) 36(2) 143-153, 2015
- 2) Khosroshahi A, Masaki Y. (他40名、2番目、査読有) International consensus guidance statement on the treatment of IgG4-related disease. Arthritis Rheum 67(7):1688-99. 2015
- 3) Nakajima A, Masaki Y. (他30名、2番目、査読有) Decreased expression of innate immunity-related genes in peripheral blood mononuclear cells from patients with IgG4-related disease. PLoS One. 14;10(5): e0126582. doi:10.1371/journal.pone.0126582. eCollection, 2015.
- 4) Sakai T, Masaki Y. (他17名、2番目、査読有) Prospective clinical study of R-CMD therapy for indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma from the Hokuriku Hematology Oncology Study Group. Medical Oncol 32:232. DOI 10.1007/s12032-015-0677-9, 2015
- 5) Yoshida H, Masaki Y. (他8名、9番目、査読有) A case of probable IgG4-related disease involving the unilateral trigeminal nerve of the cheek region. Oral Radiol 31:193-198, 2015
- 6) 正木康史. (他10名、筆頭、査読有) IgG4関連疾患の診断と治療～IgG4関連皮膚病変も含めて～. 日本皮膚アレルギー接触性皮膚炎学会雑誌 Vol.9 No.4(Serial No.42):212-217, 2015
- 7) 正木康史. (他1名、筆頭) III 治療の実際 1. 病型別治療方針 -標準的治療, 研究的治療 L. 治療上特別な配慮を要する疾患

8) 中枢神経系のリンパ腫 pp201-203. 悪性リンパ腫治療マニュアル. 改訂第4版. 飛内賢正、木下朝博、塚崎邦彦編 (南江堂) 2015年9月30日発行

9) 正木康史. II. 臓器別病変の診断と治療 11. リンパ節病変 治療と予後 pp143-145. 臨床医必読最新 IgG4関連疾患. 岡崎和一、川 茂幸編集主幹 (診断と治療社) 2015年10月9日発行

10) 正木康史. 4章. 疾患の理解と治療 / リンパ腫. 医原性免疫不全状態に伴うリンパ増殖性疾患. pp434-438. 最新ガイドライン準拠 血液疾患 診断・治療指針. 金倉 讓編集 (中山書店) 2015年10月30日発行

11) 正木康史. (他4名、筆頭) X. 節外リンパ腫の臓器別特徴と治療. 唾液腺リンパ腫. pp627-631. 日本臨床 73巻増刊号8 リンパ腫学 -最新の研究動向- (日本臨床社) 2015年10月20日発行

12) 正木康史. (他4名、筆頭) XI. 特論. TAFRO症候群. pp674-678. 日本臨床 73巻増刊号8 リンパ腫学 -最新の研究動向- (日本臨床社) 2015年10月20日発行

13) 正木康史. IgG4関連疾患の鑑別診断. Modern Physician 11 特集 全身疾患としてのIgG4関連疾患 2015 Vol.35 No.11 p1312-1317 (新興医学出版社)

14) 正木康史. Question ; 不明熱と皮膚生検から考えられる疾患は何か (p30) Answer ; 不明熱と皮膚生検から考えられる疾患は何か (p97-98) ; 血管内大細胞型B細胞リンパ腫 「一発診断! 一目瞭然! 目で診る症例から瞬時に診断!」一般社団法人 日本内科学会専門医部会編 2015年4月10日 一般社団法人日本内科学会発行 (ヤマノ印刷株式会社)

15) 北川 泉、正木康史. 「特集 関節が痛いんです! -コモンからレアものまでの診断と治療」関節

痛・関節炎へのアプローチ 病因で診る関節痛・関節炎. 総合診療 25(4).330-332, 2015

16) 正木康史. 新たな指定難病としてのIgG4関連疾患. 臨床免疫・アレルギー科65(1):28-34,2016

17) 正木康史. (特集; IgG4関連疾患の病因・病態を考える) IgG4関連リンパ節炎から 分子リウマチ治療 9(1):17-20,2016

## 2. 学会発表

1) Masaki Y. Retrospective analysis of patients with a novel Japanese variant of multicentric Castleman disease associated with anasarca and thrombocytopenia; TAFRO syndrome. 第59回日本リウマチ学会総会・学術集会. 名古屋. 2015年4月25日

2) Masaki Y. A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid treatment for patients with untreated IgG4-related disease. 13<sup>th</sup> International Sjögren's syndrome symposium. Bergen, Norway. 2015年5月21日

3) 正木康史. IgG4 関連疾患の診断と治療. 北陸皮膚免疫セミナー. 金沢. 2015年6月27日

4) 正木康史. IgG4 関連疾患に対する第II相多施設共同前方視的治療研究. 第55回日本リンパ網内系学会総会. 岡山. 2015年7月11日

5) 正木康史. 21世紀に本邦より発信された疾患概念; IgG4 関連疾患と TAFRO 症候群. Meet the Expert in Hematology. 横浜. 2015年7月18日

6) 正木康史. IgG4 関連疾患に対する前方視的多施設共同治療研究. 日本シェーグレン症候群学会. 岡山. 2015年9月19日

7) 正木康史. IgG4 関連疾患の診断と治療. 日本内科学会信越支部 第53回信越支部生涯教育講演会. 新潟. 2015年10月11日

8) 正木康史. IgG4 関連疾患の診断と治療 ~シェーグレン症候群との違いを中心に~. 平成27年度 東海・北陸地区リウマチ教育研修会. 福井. 2015年11月11日

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

1) 正木康史(他 3 名、2 番目). IgG4 関連疾患診断用マーカー及びその利用（特許第 5704684 号「出願番号 特願 2010-194326」）・平成 27 年 3 月 6 日  
「出願年月日 平成 22 年 8 月 31 日」

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成27年度 厚生労働科学研究 難治性疾患政策研究事業 キャッサ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研究(H27-難治等(難)-一般-002) 研究班会議

### 「新規疾患;TAFRO症候群の確立のための研究」研究班からの報告

正木康史、川端 浩、井出 眞、岩城憲子

【TAFRO症候群の疾患概念】TAFRO症候群は、明らかな原因なしに急性あるいは亜急性に、発熱、全身性浮腫(胸水・腹水貯留)、血小板減少を来し、腎障害、貧血、臓器腫大(肝脾腫、リンパ節腫大)などを伴う全身炎症性疾患である。既知の単一疾患に該当せず、2010年高井らによりThrombocytopenia(血小板減少症)、Anasarca(全身浮腫、胸腹水)、Fever(発熱、全身炎症)、Reticulin fibrosis(骨髄の細網線維化、骨髄巨核球増多)、Organomegaly(臓器腫大;肝脾腫、リンパ節腫大)よりTAFRO症候群(仮称)として報告され、その後類似例の報告が相次いでいる。リンパ節生検の病理はCastleman病様の像を呈し、臨床像も一部は多中心性Castleman病に重なるが、本疾患特有の所見も多く、異同に関しては現時点で不明である。ステロイドやcyclosporin Aなどの免疫抑制剤、tocilizumab, rituximabなどの有効例が報告されるも、様々な治療に抵抗性の症例も存在し、全身症状の悪化が急速なため、迅速かつ的確な診断と治療が必要な疾患である。

TAFRO群とMCD群の比較では、Hb, PLT, CRP, Cre, LDH, ALP, Ferritin, IgG,  $\gamma$  GTP, T-bil, K, Ca, TG, KL-6, D dimer, FDPなどの項目で有意差あり。  
→ 臨床的にTAFROとMCDは異なった疾患スペクトラムの可能性があるが、現時点では完全に鑑別できず、TAFROはMCDに一部重なる病態と考えられる。

## TAFRO症候群 診断基準2015

・必須項目3項目+小項目2項目以上を満たす場合TAFRO症候群と診断する。

・ただし、悪性リンパ腫などの悪性疾患を除外する必要があり、  
生検可能なリンパ節がある場合は、生検するべきである。

### 1. 必須項目

- ①体液貯留(胸・腹水、全身性浮腫)
- ②血小板減少(10万/ $\mu$ l未満)…治療開始前の最低値
- ③原因不明の発熱(37.5°C以上)または炎症反応陽性(CRP 2 mg/dl以上)

### 2. 小項目

- ①リンパ節生検でCastleman病様(Castleman-like)の所見
- ②骨髄線維化(細網線維化)または骨髄巨核球増多
- ③軽度の臓器腫大(肝・脾腫、リンパ節腫大)
- ④進行性の腎障害

### 3. 除外すべき疾患

- ①悪性腫瘍:悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、中皮腫など
- ②自己免疫性疾患:全身性エリテマトーデス(SLE)、ANCA関連血管炎など
- ③感染症:抗酸菌感染、リケッチア感染、ライム病、重症熱性血小板減少症候群(SFTS)など
- ④POEMS症候群
- ⑤IgG4関連疾患
- ⑥肝硬変
- ⑦血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)/溶血性尿毒症症候群(HUS)

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

## キャッスルマン病の病理診断基準の策定と病理中央診断システムの構築

研究協力者 中塚伸一 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

**研究要旨** キャッスルマン病(Castleman disease; CD)は個々の組織所見が非特異的であり、類似の組織像をとる疾患が多いことから、一般の病理医にとっては CD の診断は困難であることが多く、確立された CD の病理診断基準はない。我々は本邦における CD の病理診断基準を確立すべく、CD の病理分類と病理組織学的特徴を策定した。また、CD の病理中央診断システムの概要を計画し、今後の疫学的調査の基盤とすることとした。

### A. 研究目的

キャッスルマン病(Castleman disease; CD)は血管増生や形質細胞浸潤を特徴としたリンパ節腫大を示すまれな疾患である。頻度が非常に低いこと、個々の組織所見が非特異的であり、類似の組織像をとる疾患が多いことから、血液・免疫を専門としない一般の病理医にとっては CD の診断は困難であることが多く、確立された CD の病理診断基準は存在しなかった。CD の厚生労働省指定難病認定を目指し、CD の疫学的調査を行う上で、病理診断基準を統一することは必要不可欠であり、その基準の策定を試みる。また、疫学的調査を行う上で、病理診断の見直しが必要な症例については、当研究班で病理中央診断を行っていくこととし、そのための具体的なシステム構築について検討する。

### B. 研究方法

著者が作成した CD 病理診断基準案をもとにメーリングリストを活用して、研究分担者および研究協力者の間で意見交換を行い、案の修正を行った。病理中央診断システムの構築についても、著者の案をもとに修正を行った。

### C. 研究結果

CDの病理分類として、硝子血管型、形質細胞型、混合型の3型に分類した。各々の病理組織学的特徴を表1に記す。なお、human herpesvirus-8

(HHV-8)関連多中心性CDについては、形質細胞型ないしは混合細胞型の組織像をとり、HHV-8陽性の形質芽球が出現するものとして補足的に記載した。

CDの病理中央診断を行うためのフローを図1の通り、考案した。病理検体提供の許諾が得られた施設から染色済みの標本の貸し出し、もしくはブロック・未染色標本の提供を依頼する。必要に応じて追加で免疫染色を施行し、病理医が標本の適否の評価の上、上記診断基準に基づいた病理診断を行う。最終的に臨床情報とも合わせて協議し、最終診断として当該施設に報告する。

### D. 考察

種々の疾患が CD と組織学的に鑑別が問題となる。特に、自己免疫疾患群、IgG4 関連疾患は病理組織像のみでは鑑別が非常に困難と考えられ、IL-6 上昇に伴う症状・検査所見の有無など臨床所見と合わせた総合的な判断が必要であることが確認された。TAFRO 症候群については、CD の硝子血管型あるいは混合型に類似した組織像をとることが推察されるが、疾患自体の異同、鑑別点について不明な点が多く、症例の集積と病理中央診断に基づいた診断基準の策定が求められる。

CD の病理診断には適切な検体による組織評価と臨床情報が必要である。生検で採取するリンパ節の部位や採取方法には注意を払う必要があり、この点についても診療ガイドライン等で啓発を

行っていく必要がある。節外病変しか組織が採取することができない場合などについての病理組織の評価方法は今後の検討課題である。

E. 結論

CD の病理診断基準を当研究班で策定した。構築した病理中央診断システムを活用して、疫学的調査の根幹となる CD の病理診断を的確に行っていくとともに病理診断基準の一般への普及活動も図っていくべきと考えられる。

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

<b>表1 キャッスルマン病の病理分類</b>	
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	
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 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。	

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

**国際キャッスルマン病臨床ネットワーク(CDCN)との  
 Collaboration について**

研究分担者 井出 眞 日本赤十字社高松赤十字病院血液内科

共同研究者 吉崎和幸\*、岩城憲子\*\*

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\*

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 唯一の国際キャッスルマン病研究団体である CDCN(Castleman Disease Collaborative Network)と協同し、診断基準および調査方法を厚生省研究班の作業と擦り合わせ相互に矛盾なく統一されたものとする。International Castleman Disease Diagnostic Criteria Meeting において CDCN の考える診断基準の議論に参加し、日本の Castleman Disease の現状について説明した。

A. 研究目的

唯一の国際キャッスルマン病研究団体である CDCN(Castleman Disease Collaborative Network)と協同し、診断基準および調査方法を厚生省研究班の作業と擦り合わせ相互に矛盾なく統一されたものとする。

B. 研究方法

2015 年病理および臨床の診断基準の策定を試みた International Castleman Disease Diagnostic Criteria Meeting (2015 年 20-21 日) が、ペンシルバニア大学医学部で開催されたため、これに参加し日本の診断基準や分類法などについて説明し調整を試みた。

(倫理面への配慮)

現時点では疾患定義などの調整であり倫理面での問題はない。必要な場合には平成 26 年 12 月 12 日 文部科学省・厚生労働省発行の「人を対象

とする医学系研究に関する倫理指針」に従う。

C. 研究結果

International Castleman Disease Diagnostic Criteria Meeting において CDCN の考える診断基準の議論に参加した。日本の Castleman Disease の現状について説明した。題名を Epidemiological research on the MCD therapy in Japan and establishment of patient organization とした。全体を 4 章に分類し 1.A plan for Essential Diagnostic Criteria for Castleman disease 2.A plan for Histopathology Classification for Castleman disease 3.A plan for Clinical Classification for Castleman disease 4.A plan for Classification of Disease Severity for Castleman disease としてそれぞれについて日本側分類の進行状況について説明した。

D. 考察

診断基準については日本側が病理所見と病変の分布のみでの疾患を定義したが、CDCN の診断基

準は大幅に検査所見、症状など加えたものとなった。また病理所見については CDCN より TAFRO 症候群に類似した兆候を含め Castleman 病の病理所見が提示された。現時点で TAFRO 症候群の疾患診断基準は確定されておらず断定はできないが、TAFRO 症候群を独立した疾患とする立場よりはやや乖離があると思われた。重症度分類については CDCN 側の基準としては当初、検査データのみで決定されていたが、この点臓器障害を主体とした日本側の基準とは大きく異なっていた。日本側の presentation の後、臓器障害を取り入れた新たな重症度分類が CDCN より示され現在検討中である。

#### E. 結論

CDCN 側の Castleman 病の疾患の定義、および診断基準と日本側の考えるそれとは主に TAFRO 症候群のあつかいについて若干の乖離が見られる。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

Makoto Ide, Epidemiological research on the MCD therapy in Japan and establishment of patient organization.

International Castleman Disease Diagnostic Criteria Meeting, Philadelphia, Pennsylvania America. 2015.11.20-21

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許取得

特になし

##### 2. 実用新案登録

特になし

##### 3. その他

特になし

## 国際キャスルマン病臨床ネットワーク

### Castleman Disease Collaborative Network (CDCN)



**Founder : David Fajgenbaum**



Adjunct Assistant Professor of Medicine,  
Division of Hem/Onc, University of Pennsylvania  
Co founder&Executive Director,  
Castleman Disease Collaborative Network

*David Fajgenbaum*

Accelerating research and treatment  
for multicentric Castleman disease (MCD)

- 2012年 第1回会合(アトランタ)
- 2013年 第2回会合 (ニューオーリンズ)
- 2014年 第3回会合 (サンフランシスコ)
- 2015年 第4回会合 (フィラデルフィア)



**CAMPAIGN TO KNOCK OUT  
CASTLEMAN  
DISEASE**

<http://www.castlemannetwork.org/wharton>  
Wharton University of Pennsylvania STUDENT INITIATIVE

CDCN was supported by Janssen Pharmaceuticals

The Castleman Disease Collaborative Network (CDCN), the research arm of Castleman's Awareness & Research Effort (CARE), is dedicated to accelerating research to uncover the molecular underpinnings of and treatments for Multicentric Castleman Disease (MCD) through global collaboration [United States, New Zealand, France, Japan, Czech Republic, Australia,China].

2015年12月現時点で中心メンバーのSAB (CDCN Scientific Advisory Board ) は23名で、2名が日本人 (研究班の吉崎和幸と井出眞)

#### Global Reach

There are over 250 CD researchers and doctors in 39 countries who are part of our global network. We want to expand that number.



Castleman Disease Collaborative Network / Castleman's Awareness & Research Effort  
P.O. Box 3614  
Paso Robles, CA 93447  
Cdcn.org  
610-304-0696  
Facebook : facebook.com/cdcn2  
Twitter : @CDCN\_Cure

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

## サイトカインの多項目同時測定によるキャッスルマン病の病態の解析

研究分担者 川上 純 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）  
 共同研究者 古賀智裕 長崎大学病院医療教育開発センター  
 川尻真也 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科社会医療科学講座公衆衛生学

**研究要旨** キャッスルマン病の病態には IL-6 をはじめとする多くの炎症性サイトカイン、ケモカイン、成長因子の関与が示唆されている。今回、その詳細を解析することを目的に、血清検体を用いるサイトカインの多項目同時測定を試みた。キャッスルマン病に関しては倫理審査中（大阪大学）であり、キャッスルマン病において評価予定キットで、長崎大学の倫理委員会の承認を得た、他疾患の血清検体で評価した。多施設から得られた家族性地中海熱（FMF）と関節リウマチ（RA）の血清検体において、このキットで得られた結果は、各疾患の臨床的疾患活動性を反映することが示された。今後はこのキットを用い、全国多施設共同研究で血清検体を集積し、キャッスルマン病の評価を行う予定である。

### A. 研究目的

サイトカインの多項目同時測定を用いて、キャッスルマン病の病態を解析することを目的とする。

### B. 研究方法

キャッスルマン病に関しては倫理審査中（大阪大学）であり、キャッスルマン病において評価予定キットで、長崎大学の倫理委員会の承認を得た、他疾患の血清検体で評価した。今回は多施設から得られた家族性地中海熱（FMF）と関節リウマチ（RA）の血清検体を用いた。キットは Bio-Rad 社の Human Cytokine/Chemokine Panel 1（41 分子）、IL-18、sCD54、sCD106、SDF-1alpha の 45 分子で評価した。これを用いると約 50 マイクロで、上記 45 分子の定量測定が可能である。

#### （倫理面への配慮）

上記の研究は長崎大学病院および当該施設の臨床研究倫理委員会の承認および文書での研究への同意を得ている。

### C. 研究結果

健常人と FMF 発作期、また、FMF 発作期と非発作期において鑑別に重要な因子が同定された。また、これらの液性因子を発作期と非発作期で継続的に測定し得た症例では、非発作期では有意な低下を認めた。活動性 RA でも多くの因子が健常人より有意に高値であり、治療 3 ヶ月後には有意な低下を示す因子が複数認められた。

### D. 考察

まだ限定された解析ではあるが、サイトカインの多項目同時測定は、疾患特有の発現パターンを抽出し、病態解析に重要であると思われる。

### E. 結論

今後は吉崎班で集積されるキャッスルマン病の血清（もしくは血漿検体）を用い、健常人と対象疾患（疾患コントロール）との比較で、サイトカインの発現パターンを解析する予定である。キャッスルマン病特有の発現パターンが抽出された場合は、その機序を、マイクロ RNA アレイなどを用いて、明らかにする予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ichinose K, Arima K, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Nakashima Y, Suzuki T, Horai Y, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Nakamura H, Sato S, Origuchi T, Kawakami A: Predictors of clinical outcomes in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Cytokine* 79: 31-37, 2015.

2) Suzuki T, Iwamoto N, Yamasaki S, Nishino A, Nakashima Y, Horai Y, Kawashiri SY, Ichinose K, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Miyamoto C, Osaki M, Ohyama K, Kuroda N, Kawakami A. Upregulation of Thrombospondin 1 Expression in Synovial Tissues and Plasma of Rheumatoid Arthritis: Role of Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 toward Fibroblast-like Synovial Cells. *J Rheumatol* 42 (6): 943-947, 2015.

3) Nakamura H, Takahashi Y, Yamamoto-Fukuda T, Horai Y, Nakashima Y, Arima K, Nakamura T, Koji T, Kawakami A: Direct infection of primary salivary gland epithelial cells by human T lymphotropic virus type I in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol* 67 (4): 1096-1106, 2015.

2. 学会発表

1) Koga T, Migita K, Sato S, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Kawashiri S, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Agematsu K, Eguchi K, and Kawakami A: Multiple Serum Cytokine Profiling to Identify Specific Molecular Networks in Attacks of Familial Mediterranean fever. ACR 2015 - 米国リウマチ学会議, San Francisco USA, 11/6-11, 2015.

2) Ushigusa T, Ichinose K, Tshuji S, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Nakashima Y, Suzuki T, Horai Y, Koga T, Kawashiri S-Y, Iwamoto N, Hirai Y, Tamai M,

Nakamura H, Origuchi T, Kawakami A: Evaluation of soluble a-klotho in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Annual European Congress of Rheumatology 2015, Rome, Italy, 6/10-13, 2015.

3) 岩本直樹, 福田紘介, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 寺田馨, 植木幸孝, 川上 純: 異なる生物学的製剤投与による血清サイトカイン、ケモカイン、血管新生因子プロファイルの比較検討. 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 名古屋市, 4/23-25, 2015.

4) 川尻真也, 折口智樹, 西野文子, 福井翔一, 辻創介, 梅田雅孝, 竇來吉朗, 中島好一, 鈴木貴久, 古賀智裕, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 中村英樹, 青柳 潔, 川上 純: I g G 4 関連疾患の病態は血清 G D F - 1 5 濃度と関連する. 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 名古屋市, 4/23-25, 2015.

5) 中村英樹, 高橋良子, 福田智美, 竇來吉朗, 中島好一, 有馬和彦, 小路武彦, 川上 純: シェーグレン症候群唾液腺上皮細胞への H T L V - 直接感染と関連分子の発現について. 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 名古屋市, 4/23-25, 2015.

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

キャッスルマン病の病態にはIL-6をはじめとする多くの炎症性サイトカイン、ケモカイン、成長因子の関与が示唆されている。今回、その詳細を解析することを目的に、血清検体を用いるサイトカインの多項目同時測定を試みた。キャッスルマン病に関しては倫理審査中(大阪大学)であり、キャッスルマン病においては評価予定キットで、長崎大学の倫理委員会の承認を得た、他疾患の血清検体で評価した。多施設から得られた家族性地中海熱(FMF)と関節リウマチ(RA)の血清検体において、このキットで得られた結果は、各疾患の臨床的疾患活動性を反映することが示された。

キャッスルマン病の血清で評価予定のサイトカイン、ケモカイン、成長因子

メルク社 41 Plex プレミックス カタログ番号:HCYTMAG-60K-PX41

IL-1 $\alpha$	IL-7	IL-17A	GM-CSF	MIP-1 $\alpha$
IL-1 $\beta$	IL-8	sCD40L	GRO	MIP-1 $\beta$
IL-1ra	IL-9	EGF	IFN $\alpha$ 2	PDGF-AA
IL-2	IL-10	Eotaxin	IFN $\gamma$	PDGF-AB/BB
IL-3	IL-12 (p40)	FGF-2	IP-10	RANTES
IL-4	IL-12 (p70)	Flt3-ligand	MCP-1	TGF $\alpha$
IL-5	IL-13	Fractalkine	MCP-3/CCL7	TNF $\alpha$
IL-6	IL-15	G-CSF	MDC/CCL22	TNF $\beta$
				VEGF

メルク社 2 Plex(カスタム)-I: IL-18、SDF-1 $\alpha$

メルク社 2 Plex(カスタム)-II: sCD54、sCD106

評価を検討中のサイトカイン、ケモカイン、成長因子(評価予定分と一部重複)

メルク社 MILLIPLEX MAP Human high Sensitivity T Cell Panel  
21Plex プレミックスカタログ番号:HSTCMAG28SPMX21

ITAC	IL-13	IL-5	GM-CSF	IL-17A
IL-6	Fractalkine	IL-1 $\beta$	IL-7	IFN $\gamma$
IL-2	IL-8	IL-10	IL-21	MIP-1 $\alpha$
MIP-3 $\alpha$	IL-4	MIP-1 $\beta$	IL-12 (p70)	IL-23
TNF $\alpha$				

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

**リウマチと多中心型キャスルマン病のトシリズマブ治療前後の  
 サイトカイン・ケモカイン動態と疾患特性**

研究分担者 宇野賀津子（公財）ルイ・パストゥール医学研究センター

共同研究者 八木克己\*、谷川美紀\*\*、吉崎和幸\*\*

\*（公財）ルイ・パストゥール医学研究センター

\*\*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** リウマチ(RA)とキャスルマン病(MCD)は病因、病態の異なる疾患であるが、共に血清中に高レベルの IL-6 が存在し、トシリズマブ治療が有効であるという点で共通点がある。そこで両疾患患者のトシリズマブ治療前後で 27 項目の血中サイトカイン・ケモカイン動態を治療の前後で測定し、予後予測に使えるバイオマーカーの選択および、病態と強く関連するサイトカイン・ケモカインの検討を行った。RA では多くの上昇していたサイトカイン・ケモカインは低下したが、MCD 患者では、サイトカイン値の改善は認められず、全治より上昇するものも多かった物の、臨床症状は改善していた。このことは、両者の病態は大きく違っていると考えられる。

**A. 研究目的**

リウマチ(RA)とキャスルマン病(MCD)は病因、病態の異なる疾患であるが、共に血清中に高レベルの IL-6 が存在し、トシリズマブ治療が有効であるという点で共通点がある。そこで両疾患患者の血中サイトカイン・ケモカイン動態を治療の前後で測定し、予後予測に使えるバイオマーカーの選択および、病態と強く関連するサイトカイン・ケモカインの検討を行った。

**B. 研究方法**

両疾患の治療前後で 27 項目のサイトカイン・ケモカインおよび可溶性抗体を測定し、その治療前のそれぞれの疾患の特徴およびトシリズマブ治療後の変動について、比較検討した。

**C. 研究結果**

両疾患の治療前後で 27 項目のサイトカイン・ケモカインを測定したところ、RA 患者では IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, GM-CSF, IFN-g, MCP-1, RANTES, TNF-a. が、MCD 患者では IL-6, IL-8, IL-13, GM-CSF, MIP-1a,

RANTES, VEGF が 2/3 の患者で健常人の基準値より上昇していた。

RA 患者のトシリズマブ治療による 16 週後の DAS28-CRP を治療前に予測できるか重回帰分析を用いて検討したところ、sgp130, logIL-6, logIL-8, logEotaxin, logIP-10, logVEGF, logsTNFR-I, logsTNFR-II の治療前血清の測定値を用いて、16 週後の DAS28-CRP 値が予測できることが明らかとなった。特にその際、sgp130 の値が高値であることが、治療効果と強く関連していた。また RA 患者ではほぼ全員で治療前に比べて DAS28-CRP が低下し、多くの上昇していたサイトカイン・ケモカインは治療後に低下していた。

一方、MCD 患者ではトシリズマブ治療により患者の病状は改善したが、治療数ヶ月後の IL-6, IP-10, MIP-1a, MIP-1b, TGF-b 値は治療前よりも上昇していた。Sgp130 他の可溶性サイトカインとの関連については、今後の検討課題である。

これらの結果は、RA では IL-6 のブロックが間接的に関係のサイトカインの産生を低下させ、病状を改善させたと推察された。一方、MCD 患者では、サイトカイン値の改善は認められなくとも病

状が改善したのは、IL-6 が直接病態に関係している、そのブロックが病態改善に繋がることを示唆しており、両疾患の病因が全く異なることを示している。

#### D. 考察

RA 患者と MCD 患者では、治療前及びトシリズマブ治療後のサイトカイン・ケモカイン動態は大きく異なっている。両疾患のサイトカイン・ケモカイン動態の解析により、疾患特性および原因の解析に繋がる事が期待される。

#### E. 結論

MCD および RA 患者のトシリズマブ治療前後で 27plex のサイトカイン・ケモカインを測定する事は、両者の病態の違いにせまれる可能性がある。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ikezoe K, Handa T, Tanizawa K, Kubo T, Oguma T, Hamada S, Watanabe K, Aihara K, Sokai A, Nakatsuka Y, Muro S, Nagai S, Uno K, Chin K, Fukui M, Hirai T, Mishima M. Bone mineral density in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2015 Sep;109(9):1181-7. doi: 10.1016/j.rmed.2015.06.014. Epub 2015 Jul 6. PMID: 26174191
- 2) Sokai A, Handa T, Tanizawa K, Oga T, Uno K, Tsuruyama T, Kubo T, Ikezoe K, Nakatsuka Y, Tanimura K, Muro S, Hirai T, Nagai S, Chin K, Mishima M. Matrix metalloproteinase-10: a novel biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2015 Sep 29;16:120. doi: 10.1186/s12931-015-0280-9. PMID: 26415518
- 3) Sato K, Yamamoto H, Nomura T, Matsumoto I, Miyasaka T, Zong T, Kanno E, Uno K, Ishii K, Kawakami K. *Cryptococcus neoformans* Infection in Mice Lacking Type I Interferon Signaling

Leads to Increased Fungal Clearance and IL-4-Dependent Mucin Production in the Lungs. *PLoS One.* 2015 Sep 18;10(9):e0138291. doi: 10.1371/journal.pone.0138291. eCollection 2015. PMID: 26384031

- 4) Uno K, Yoshizaki K, Iwahashi M, Yamana J, Yamana S, Tanigawa M, Yagi K. Pretreatment Prediction of Individual Rheumatoid Arthritis Patients' Response to Anti-Cytokine Therapy Using Serum Cytokine/Chemokine/ Soluble Receptor Biomarkers. *PLoS One.* 2015 Jul 15;10(7):e0132055. doi:10.1371/journal.pone.0132055. eCollection 2015.

##### 2. 学会発表

- 1) 宇野賀津子、角山雄一、鳥居寛之、谷都美子、成井香苗、坂東昌子 福島原発事故、放射能汚染不安を超えて：カギは食育にあり。第 15 回日本抗加齢医学会，福岡，5.29-31,2015.
- 2) 宇野賀津子，岩橋充啓，八木克巳，吉崎和幸 多項目サイトカイン・ケモカイン・可溶性受容体測定によるリウマチ抗体療法選択のバイオマーカーの探索 第 80 回日本インターフェロン・サイトカイン学会，東京，7.17-18,2015
- 3) Kazuko Uno, Kazuyuki Yoshizaki, Mitsuhiro Iwahashi, Miki Tanigawa, Katsumi Yagi Pretreatment Prediction of Individual Rheumatoid Arthritis Patients' Response to Anti-Cytokine Therapy Using Serum Cytokine/Chemokine/Soluble Receptor Biomarkers Third Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society. Bamberg, 10.11-14, 2015
- 4) Kazuko Uno, Kazuyuki Yoshizaki Is it possible to predict rheumatoid arthritis patients' response to anti-cytokine therapy using serum cytokine/chemokine/soluble receptor biomarkers before they are treated? 第 44 回日本免疫学会、札幌 11.18-20,2015
- 5) Kazuyuki Yoshizaki, Kazuko Uno Opposite role of soluble forms of IL-6 receptor system, sIL-6R and sgp130, on the regulation of inflammatory status in rheumatoid arthritis 第 44 回日本免疫学会、札幌 11.18-20,2015

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

1) 発明の名称

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

# Disease-specific cytokine /chemokine pattern in diseased patients

	Hu IL-1b	Hu IL-1ra	Hu IL-2	Hu IL-4	Hu IL-5	Hu IL-6	Hu IL-7	Hu IL-8	Hu IL-9	Hu IL-10	Hu IL-12	Hu IL-13	Hu IL-15	Hu IL-17	Hu Eotaxin	Hu FGF basic	Hu G-CSF	Hu GM-CSF	Hu IFN-g	Hu IP-10	Hu MCP-1	Hu MIP-1a	Hu PDGF-bb	Hu MIP-1b	Hu RANTES	Hu TNF-a	Hu VEGF
RA	○		○	○		○		○	○	○		○							○	○					○	○	
Castleman						○		○				○						○							○		○
Infuenza						○														○	○		○		○		

