

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, 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(筋萎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

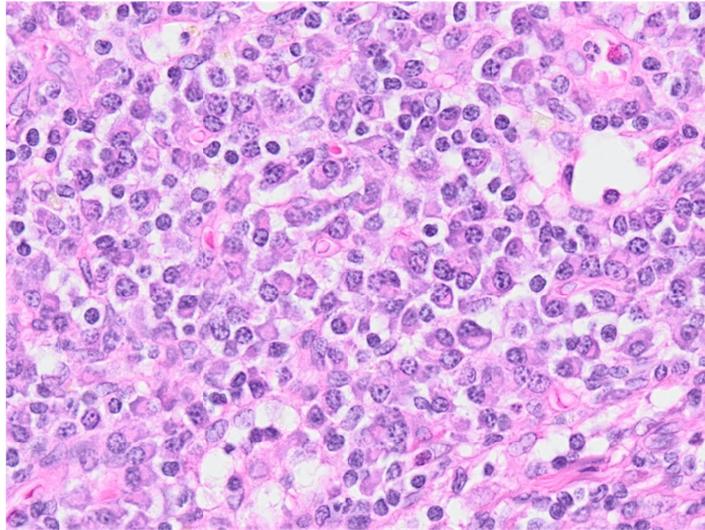
2. 実用新案登録

なし

3. その他

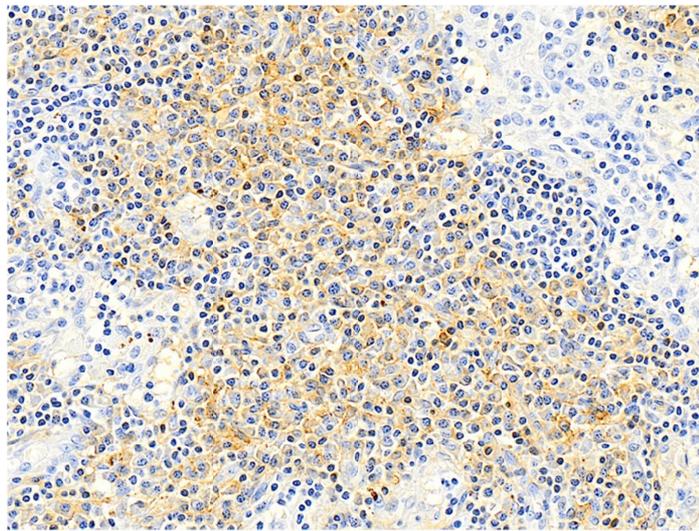
なし

図1



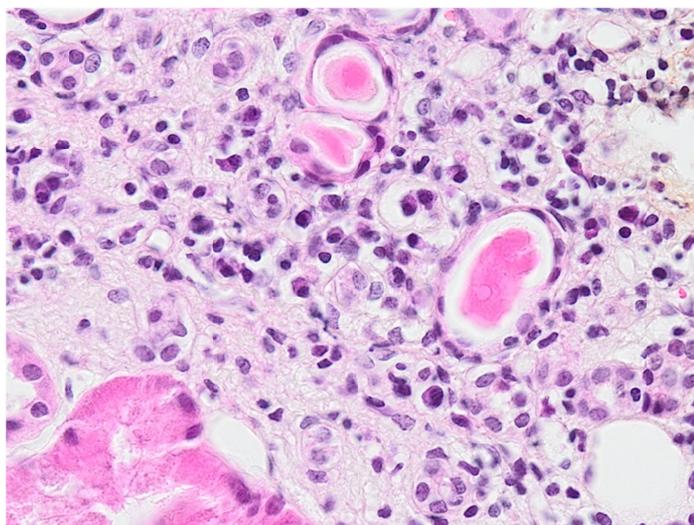
リンパ節生検 : 形質細胞増生(強拡大)

図2

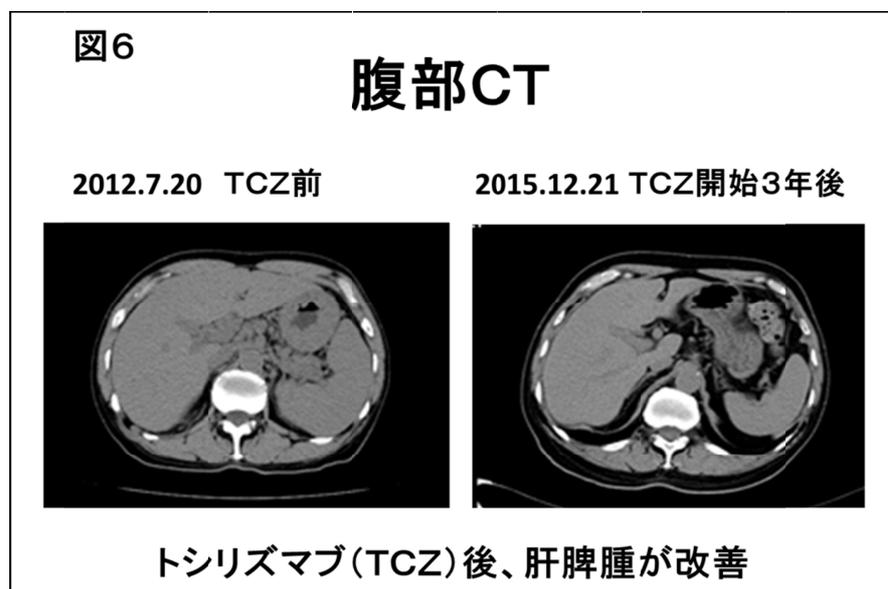
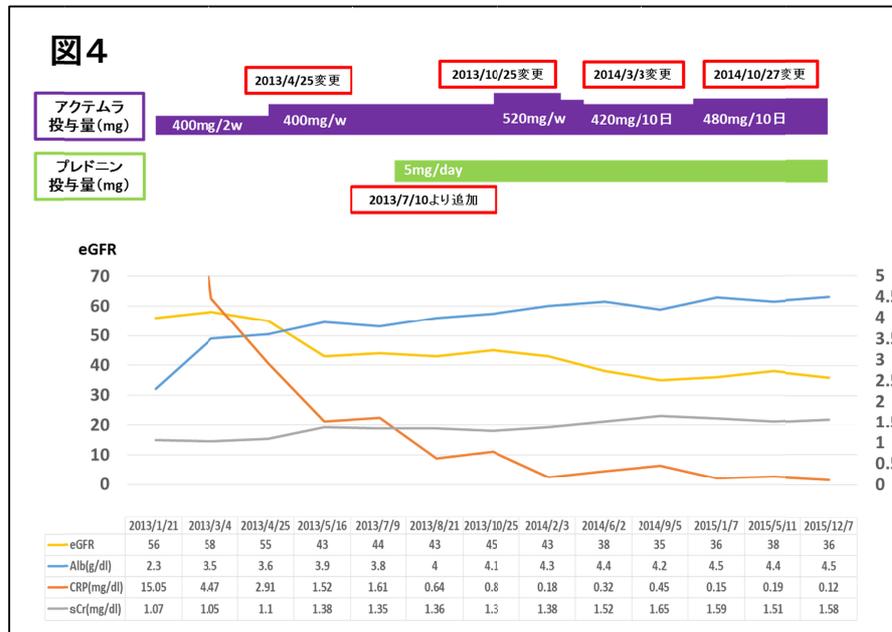


リンパ節生検 : CD138免疫染色陽性

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¹、萩原圭祐²、木田亨¹、松井崇浩¹、森井英一³、熊ノ郷淳²、
 前田哲生¹、金倉譲¹

- ¹ 大阪大学医学系研究科 血液・腫瘍内科、
- ² 大阪大学医学系研究科呼吸器・免疫アレルギー内科
- ³ 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 α 、*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ナー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⁺/IgG⁺>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

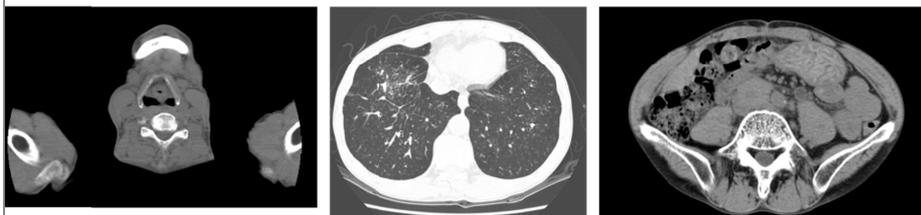
H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

1. 特許取得

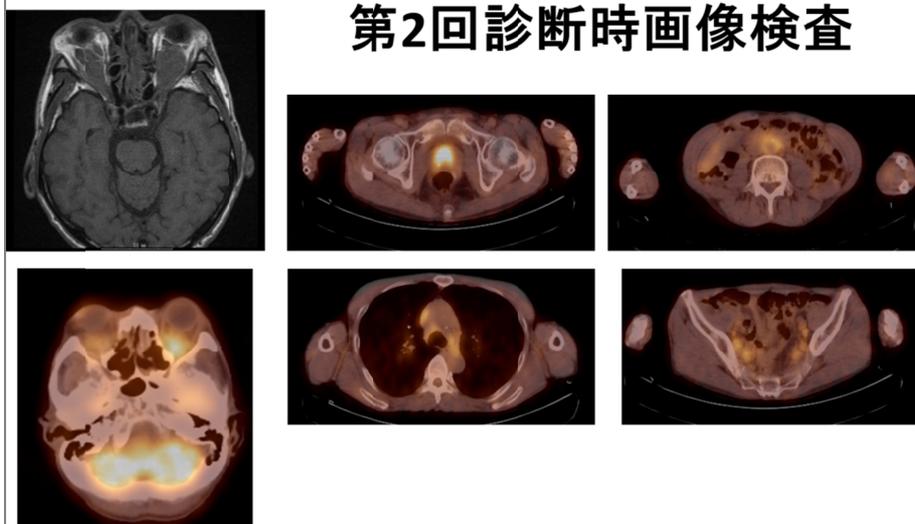
なし

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。

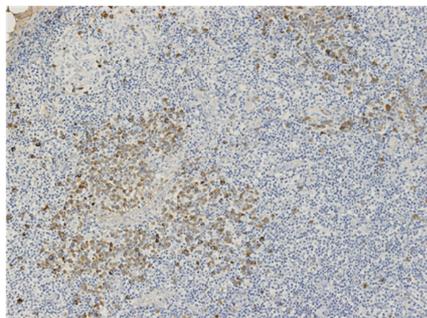
第2回診断時画像検査



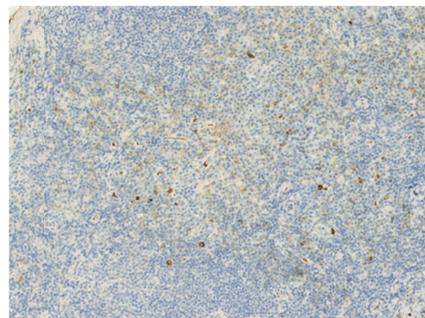
IgG4に関する検討

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

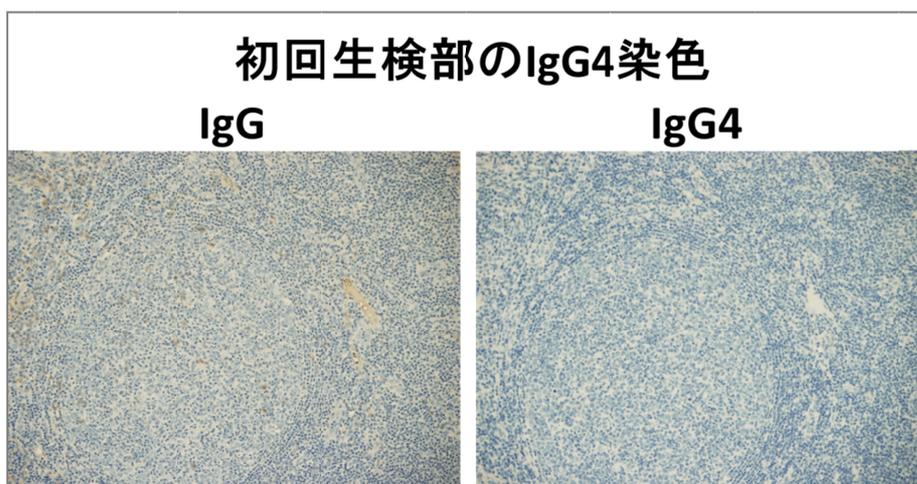
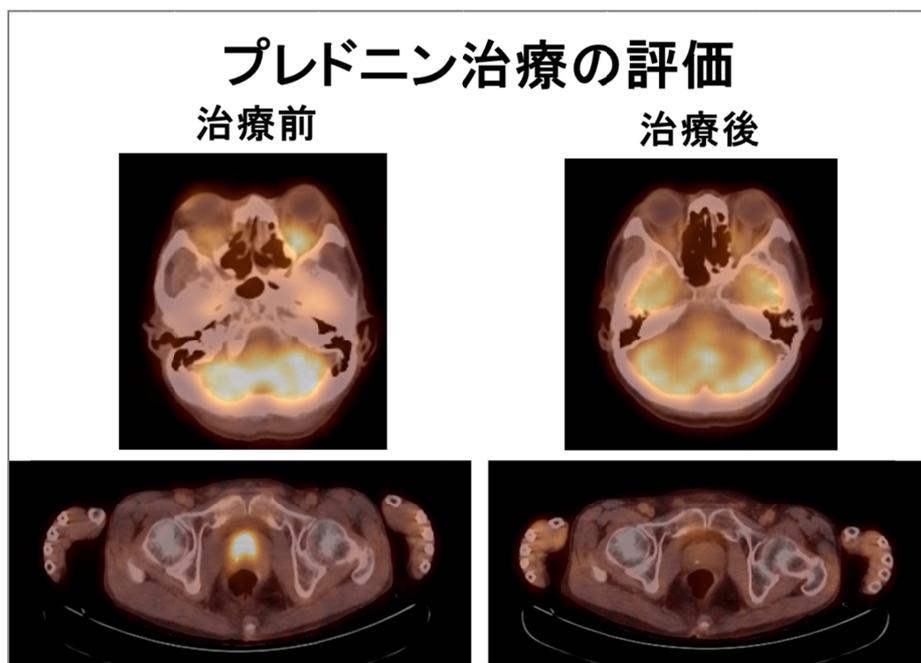
眼窩腫瘍のIgG/IgG4染色



IgG



IgG4



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。