

mononuclear cells from patients with
IgG4-related disease. PLoS ONE 10: e0126582
(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）

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
新規疾患；TAFRO 症候群の確立のための研究班
分担研究報告書

新規疾患；TAFRO 症候群の確立のための研究

研究分担者 木下朝博 愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部

研究要旨 TAFRO 症候群は血小板減少、全身浮腫・今日腹水、発熱、骨髄のレチクリン線維症と巨核球の増生、肝脾腫やリンパ節腫大などの当研究では、研究プロトコール（説明同意文書を含む）を使用し、各施設の倫理委員会で審査承認を受けた施設のみ症例登録されている。検体を検索する症例には事前に、この研究の趣旨を十分に説明し、同意を得た上で実施する。採取された検体は厳重に管理する。登録施設毎に、研究者とは別の登録番号管理者を置き、プライバシーの漏洩を防ぐ。登録事務局（当科）では、施設名と登録通し番号で管理し（連結可能匿名化）、患者個人情報の保護を十分に行う。臓器腫大を特徴とする新規疾患概念である。本疾患の病態解明を進め新たな治療法を開発するためには診断基準や重症度分類の策定、診療ガイドを作成することが有用である。本年度は上記目的のために実態調査を行い、その結果などを踏まえて主任研究者・分担研究者などで班会議、メール会議で検討を進め、診断基準案、重症度分類案を策定した。また今後の診療に資する目的で治療指針案を策定した。

A. 研究目的

2010 年に TAFRO 症候群（T；血小板減少, A；全身浮腫・胸腹水, F；発熱, R；骨髄のレチクリン線維症と巨核球の増勢, O；肝脾腫やリンパ節腫大などの臓器腫大）という新たな疾患概念が提唱され、以後に類似例が相次いで報告された。TAFRO 症候群のリンパ組織の病理像は、多中心性 Castleman 病（MCD）の混合型の像と類似するが、典型的な MCD とは幾つかの点で臨床像が異なる。たとえば、本邦で経験される MCD 症例の殆どでは血小板は増加し慢性の経過をたどるのに対し、TAFRO 症候群では血小板は減少し著明な胸腹水貯留をきたし急速に進行する。このため、TAFRO 症候群は類似の病態を呈する悪性リンパ腫、自己免疫疾患および抗酸菌感染症などとの鑑別が重要である。

TAFRO 症候群の中には致死的な経過をとる例もあるが、早期からの治療による有効例も報告され、診断基準と治療指針の確立が急務である。未だ本疾患の発症頻度、原因、病因病態、治療方針が未解決なため、まず本邦における TAFRO 症候群の発症につき全国的に多施設共同研究として後方視的にデータを収集する事とし、ホームペ

ージを作成して症例登録を開始した。今後もさらに症例登録を続けデータを集積する。更に、リンパ腫病理医のエキスパートの協力を仰ぎ病理中央診断を行ない、臨床病理学的な解析を行う。臨床所見と病理所見の蓄積により、本疾患の独立性や他疾患との異同を議論し、診断基準の作成を目指す。さらに登録症例に対して行われた治療とその効果を集計し、治療指針の確立を目指す。

なお、本年度同時に採択された研究課題：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研究班（H27 - 難治(難) - 一般 - 002）（申請者；吉崎和幸）と連携をとり、TAFRO 症候群と MCD との差別性に関して研究を遂行する。

B. 研究方法

多施設共同後方視的調査研究の結果などを踏まえ、主任研究者、分担研究者が参加する班会議、メール会議などで診断基準の策定について合議で検討を行った。

（倫理面への配慮）

調査研究では、研究プロトコール（説明同意文書を含む）を使用し、各施設の倫理委員会で審査

承認を受けた施設のみで実施された。登録施設毎に、研究者とは別の登録番号管理者を置き、プライバシーの漏洩を防ぐ。登録事務局(当科)では、施設名と登録通し番号で管理し(連結可能匿名化)、患者個人情報の保護を十分に行う。

C. 研究結果

TAFRO 症候群 診断基準 2015

【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。

【診断基準】

・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/ μ 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)

参考事項

・TAFRO 症候群では、多クローン性高 γ グロブリン血症は稀である

(IgGが3,000mg/dlを超えることは稀である)。

・明らかなMタンパクは認めない。

・血清LDHが増加する事は稀である。

・血清ALPは高値を呈する例が多い。

・肝脾腫はCT画像で評価できる程度のもが多く、巨大なものは悪性リンパ腫などを疑う所見である。

・リンパ節腫大は直径1.5cm未満程度のもが多く、大きなリンパ節病変は悪性リンパ腫などを疑う所見である。

・現時点ではキャッスルマン病は「除外すべき疾患」としない。

・免疫性血小板減少症(ITP)も、現時点では「除外すべき疾患」とはしない。

また、重症度分類について検討を行い、重症度分類案を策定した。

TAFRO症候群 重症度分類(案) 2015-改訂版

症候毎にスコアをつけ、その合計点にて分類する。

①体液貯留... 合計3点満点

画像上で明らかな胸水; 1点

画像上で明らかな腹水; 1点

身体所見上明らかな全身性浮腫(圧痕+); 1点

②血小板減少... 3点満点

血小板数(最小値) 10万/μl 未満; 1点

血小板数(最小値) 5万/μl 未満; 2点

血小板数(最小値) 1万/μl 未満; 3点

③原因不明の発熱/炎症反応高値... 3点満点

発熱37.5°C以上38.0°C未満 または CRP 2 mg/dl以上,10mg/dl未満; 1点

発熱38.0°C以上39.0°C未満 または CRP10 mg/dl以上,20mg/dl未満; 2点

発熱39.0°C以上 または CRP 20 mg/dl以上; 3点

④腎障害... 3点満点

GFR 60ml/min/1.73m² 未満; 1点

GFR 30ml/min/1.73m² 未満; 2点

GFR 15ml/min/1.73m² 未満または血液透析を要する; 3点

以上、①～⑤で合計12点満点とし

0-2 (診断基準を満たさず)

3-4 ; 軽症 (grade 1)

5-6 ; 中等症 (grade 2)

7-8 ; やや重症 (grade 3)

9-10 ; 重症 (grade 4)

11-12 ; 最重症 (grade 5)

の6段階の重症度に分類した。

また、治療指針について検討を行い、治療指針案を策定した。

TAFRO症候群 治療指針2015

1. 副腎皮質ステロイド(大量); PSL 1mg/kg 2週間 以後漸減維持療法へ。緊急時はm-PSL pulse療法

2. Cyclosporin A (CsA) (PSL無効/依存例に併用)
1日量3~5 mg/kgを1日1回又は2回に分けて経口服用を開始。トラフ値(C0)として150~250ng/mLを目安とする。トラフ濃度がこの範囲に達していても、有効なピークレベルに達していない可能性があるため、できる限り内服2時間後の血中濃度(C2)を測定し、これが600ng/mlに達していない場合はCsA(ネオーラル)を食後内服から食前内服に変更する。血清クレアチニンが投与前値の150%以上に上昇した場合には投与量を半量~3/4量に減量する。

3. Tocilizumab(抗IL-6 receptor 抗体)

多中心性キャスルマン病合併例で検討

4. Rituximab

5. TPO受容体作動薬(romiplostim, eltrombopag): 血小板減少持続例に考慮

・初期治療としてはステロイド、ステロイド不応例に対する二次治療としてはCyclosporin Aを推奨する。ただし、腎機能障害などでCyclosporin Aを行い難い場合はTocilizumab、Rituximabも考慮する。

・血漿交換、Cyclophosphamide、CHOP療法などの多剤併用化学療法、Thalidomide、Lenalidomideなどは少数例の治療成功例が報告されている。

・摘脾、大量ガンマグロブリン療法は、現時点では有効例の報告がない。

D. 考察

TAFRO 症候群は新たに提唱された新規疾患概念であり、今後その病態解明を進めて診断方法を確立し、有効な治療法を開発することが重要である。本研究によって TAFRO 診断のための診断基準案、重要度案が策定されたことによって、今後病態解明を進める上での基盤が整備された。また調査研究の結果を踏まえて治療指針が策定されたことによって、本疾患の診療に資することが期待される。

E. 結論

TAFRO 症候群について調査研究を行い、班員で検討を進めて、診断基準案、重症度分類案、治療指針案を策定した。これらは今後の本疾患に対する研究の基盤整備として有用なものとなることが期待されるとともに、TAFRO 症候群に対する診療に資することが期待される。

F. 健康危険情報

本研究は臨床的な介入試験ではなく、健康危険情報は無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sugiura I, Terabe S, Kinoshita T, Yamamoto K, Sawa M, Ozawa Y, Atsuta Y, Suzuki R, Shimizu K. Phase I dose-escalation study of cyclophosphamide combined with bortezomib and dexamethasone in Japanese patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. Int J Hematol. 2015;102(4):434-40.
2. Satou A, Asano N, Nakazawa A, Osumi T,

- Tsurusawa M, Ishiguro A, Elsayed AA, Nakamura N, Ohshima K, Kinoshita T, Nakamura S. Epstein-Barr virus (EBV)-positive sporadic burkitt lymphoma: an age-related lymphoproliferative disorder? *The American journal of surgical pathology*. 2015;39(2):227-35.
3. Morishima S, Nakamura S, Yamamoto K, Miyauchi H, Kagami Y, Kinoshita T, Onoda H, Yatabe Y, Ito M, Miyamura K, Nagai H, Moritani S, Sugiura I, Tsushita K, Mihara H, Ohbayashi K, Iba S, Emi N, Okamoto M, Iwata S, Kimura H, Kuzushima K, Morishima Y. Increased T-cell responses to Epstein-Barr virus with high viral load in patients with Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. 2015;56(4):1072-8.
 4. Kusumoto S, Tanaka Y, Suzuki R, Watanabe T, Nakata M, Takasaki H, Fukushima N, Fukushima T, Moriuchi Y, Itoh K, Nosaka K, Choi I, Sawa M, Okamoto R, Tsujimura H, Uchida T, Suzuki S, Okamoto M, Takahashi T, Sugiura I, Onishi Y, Kohri M, Yoshida S, Sakai R, Kojima M, Takahashi H, Tomita A, Maruyama D, Atsuta Y, Tanaka E, Suzuki T, Kinoshita T, Ogura M, Mizokami M, Ueda R. Monitoring of Hepatitis B Virus (HBV) DNA and Risk of HBV Reactivation in B-Cell Lymphoma: A Prospective Observational Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;61(5):719-29.
 5. Kato S, Asano N, Miyata-Takata T, Takata K, Elsayed AA, Satou A, Takahashi E, Kinoshita T, Nakamura S. T-cell receptor (TCR) phenotype of nodal Epstein-Barr virus (EBV)-positive cytotoxic T-cell lymphoma (CTL): a clinicopathologic study of 39 cases. *The American journal of surgical pathology*. 2015;39(4):462-71.
 6. Hirano D, Kato H, Kodaira T, Yatabe Y, Ueda N, Murakami S, Higuchi Y, Taji H, Nakamura S, Yamamoto K, Kinoshita T. Salvage therapy with single agent L-asparaginase followed by local irradiation in an elderly patient with CD56-positive primary isolated extramedullary T-cell lymphoblastic lymphoma of the sinus. *Annals of hematology*. 2015;94(1):173-5.
 7. Eladl AE, Satou A, Elsayed AA, Suzuki Y, Shimizu-Kohno K, Kato S, Tomita A, Kinoshita T, Nakamura S, Asano N. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: Clinicopathological study of 25 cases from Japan with a reappraisal of tissue associated macrophages. *Pathology international*. 2015;65(12):652-60.
 8. Chihara D, Asano N, Ohmachi K, Nishikori M, Okamoto M, Sawa M, Sakai R, Okoshi Y, Tsukamoto N, Yakushijin Y, Nakamura S, Kinoshita T, Ogura M, Suzuki R. Ki-67 is a strong predictor of central nervous system relapse in patients with mantle cell lymphoma (MCL). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26(5):966-73.
 9. Chihara D, Asano N, Ohmachi K, Kinoshita T, Okamoto M, Maeda Y, Mizuno I, Matsue K, Uchida T, Nagai H, Nishikori M, Nakamura S, Ogura M, Suzuki R. Prognostic model for mantle cell lymphoma in the rituximab era: a nationwide study in Japan. *British journal of haematology*. 2015;170(5):657-68.
 10. Aoki T, Shimada K, Suzuki R, Izutsu K, Tomita A, Maeda Y, Takizawa J, Mitani K, Igarashi T, Sakai K, Miyazaki K, Mihara K,

- Ohmachi K, Nakamura N, Takasaki H, Kiyoi H, Nakamura S, Kinoshita T, Ogura M. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood cancer journal*. 2015;5:e372.
11. Kato H, Yamamoto K, Higuchi Y, Saito T, Taji H, Yatabe Y, Nakamura S, Kinoshita T Anti-CCR4 monoclonal 1 antibody mogamulizumab followed by GDP (gemcitabine, dexamethasone and cisplatin) regimen in primary refractory angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Chemotherapy*, accepted
1. 木下朝博: 予後予測因子と予後予測モデル, 悪性リンパ腫治療マニュアル改訂第4版 (南江堂) 61-64, 2015.09.
 2. 木下朝博: びまん性大細胞型B細胞リンパ腫限局期, 悪性リンパ腫治療マニュアル改訂第4版 (南江堂) 165-167, 2015.09
 3. 樋口悠介, 木下朝博: 慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫に対する分子的治療は, EBV Mがん化学療法・分子標的治療法 (中外医学社) 603-607, 2015.10
 4. 木下朝博: 低悪性度リンパ腫, 診療の手引きと臨床データ集 血液疾患診療ハンドブック改訂3版 (医薬ジャーナル社) 305-324, 2015.12
2. 学会発表
1. 村上五月、加藤春美、山本一仁、山本秀行、樋口悠介、田地浩史、谷田部恭、中村栄男、木下朝博: 一般的に予後不良な早期再発濾胞性リンパ腫における長期生存例の臨床的特徴: 第55回日本リンパ網内系学会総会(岡山) 2015.07
 2. 加藤省一、浅野直子、高田友子、高田尚良、AhmedAli Elsayed、佐藤啓、高橋恵美子、木下朝博、中村栄男: T細胞受容体の発現パターンから見た節性EBV陽性細胞傷害性T細胞リンパ腫39例の臨床病理学的特徴: 第55回日本リンパ網内系学会総会(岡山)2015.07.
 3. 樋口悠介、加藤春美、山本秀行、齋藤統子、田地浩史、山本一仁、谷田部恭、中村栄男、木下朝博: Stage-stratified analysis of prognostic significance of GELF criteria in newly diagnosed follicular lymphoma 初期進行期濾胞性リンパ腫における病期別予後因子としての GELF 基準の意義 : 第13回日本臨床腫瘍学会学術集会 (札幌) 2015.07
 4. Kato H, Yamamoto K, Higuchi Y Yamamoto H, Saito T, Taji H, Yatabe Y, Nakamura S, Kinoshita T: Immunophenotypic analysis of adult T-cell lymphoblastic lymphoma treated uniformly with intensive chemotherapy (統一レジメンで治療された成人T細胞リンパ芽球性リンパ腫の表現型解析): 第74回日本癌学会学術総会 2015.10.
 5. Morishima S, Yamamoto K, Matsuo K, Kinoshita T, Kashiwase K, Ikeda N, Saji H, Nishida N, Tokunaga K, Okamoto M, Emi N, Nakamura S, Morishima Y: HLA alleles and haplotypes with EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma : 第77回日本血液学会学術集会 (金沢) 2015.10.
 6. Kaji D, Ota Y, Sato Y, Nagafuji K, Ueda Y, Okamoto M, Terasaki Y, Tsuyama N, Matsue K, Kinoshita T, Taniguchi S, Oshima K, Izutsu K: A retrospective study of body cavity-based lymphoma(BCBL): PEL and HHV8-negative BCBL : 第77回日本血液学会学術集会(金沢)2015.10.
 7. Yamamoto H, Kato H, Higuchi Y, Murakami S, Saito T, Taji H, Yatabe Y, Nakamura S, Yamamoto K, Kinoshita T: Long-term outcomes of patients with Burkitt lymphoma/leukemia treated with hyper-CVAD

regimen : 第 77 回日本血液学会学術集会 (金沢) 2015.10

8. Okuno S, Kinoshita T, Taji H, Sawa M, Kitamura K, Nagai H, Iida S, Kosugi H, Miyamura K, Sugiura I : Long-term outcome of high-dose therapy for MM patients in pre-novel agents era (C-SHOT0401 Trial) : 第 77 回日本血液学会学術集会 (金沢) 2015.10
9. Kato H, Yamamoto K, Murakami S, Higuchi Y, Yamamoto H, Saito T, Taji H, Yatabe Y, Nakamura S, Kinoshita T : Impact of sex differences in prognosis of patients with follicular lymphoma receiving R-CHOP therapy (初発濾胞性リンパ腫における性別の予後への影響) : 第 77 回日本血液学会学術集会 2015.10

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
特記すべきことなし

II. 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
正木康史. (他4名、筆頭)	XI. 特論. TAFRO 症候群		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	大阪	2015	674-678
川端浩	Castleman disease	吉田弥太郎	血液診療ハン ドブック改訂 3版	医薬ジャ ーナナル社	大阪 市	2015	463-475

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hiramatsu S, Ohmura K, Tsuji H, <u>Kawabata H.</u> 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	39	64-71	2016
<u>Iwaki N</u> , Fajgenbaum DC, Nabel CS, Gion Y, Kondo E, Kawano M, Masunari T, Yoshida I, Moro H, Nikkuni K, Takai K, Matsue K, Kurosawa M, Hagihara M, Saito A, Okamoto M, Yokota K, Hiraiwa S, Nakamura N, Nakao S, Yoshino T, <u>Sato Y.</u>	Clinicopathologic analysis of TAFRO syndrome demonstrates a distinct subtype of HHV-8-negative multicentric Castleman disease.	American Journal of Hematology	91(2)	220-226	2016
<u>青木定夫</u>	TAFRO 症候群の病態と治療	血液内科	70	223-228	2015

III. 研究成果の刊行物・別刷

XI 特 論

TAFRO 症候群

TAFRO syndrome

正木 康史
中村 拓路清水 啓智
三木美由貴

中村(佐藤)智美

Key words : 血小板減少, 体腔液貯留, 多中心性 Castleman 病, インターロイキン 6, ¹⁸F-DG-PET

1 新規疾患概念：TAFRO 症候群

2010年に高井らは、「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」という3症例を報告し、新たな疾患概念：TAFRO 症候群を提唱した¹⁾。T(thrombocytopenia: 血小板減少), A(anasarca: 全身浮腫—体腔液貯留), F(fever: 発熱), R(reticulin fibrosis: 骨髄巨核球増加と骨髄線維症), O(organomegaly: 臓器腫大)と徴候の英単語頭文字をつなげた造語である。高井らは、これらの症例を既知の疾患概念にあてはまらない、免疫異常を背景にした全身性炎症性疾患と推察した。

また、ほぼ同時期にKojimaらが、胸腹水を伴った7例の多中心性 Castleman 病(multicentric Castleman's disease: MCD)を報告した²⁾。この中に、血小板減少を伴った症例が5例あり、治療された6例は全例ステロイド治療が奏効したとされ、TAFRO 症候群に類似した例も含まれていると考えられる。このような症例の頻度は高くないものの、各施設で苦労した類似例を経験していることが多く、経験のある血液内科医と病理医が集まり、Castleman-Kojima(TAFRO 症候群)研究会議が、2012年9月22日と2013年1月5日の2回にわたり名古屋で開催され、全国の血液内科医および病理医が類似症例37

例を持ち寄り議論した³⁻⁶⁾。

2 特発性多中心性 Castleman 病(iMCD)と TAFRO 症候群

Castleman 病は Castleman により、前縦隔腫瘍症例で特異的な病理組織像を呈し胸腺腫との鑑別が強調され、報告された概念である。その後様々な類似例が報告され、幾つかの亜型に分類されるようになった。まず病理組織分類としては、硝子血管型(hyaline-vascular type: HV)と形質細胞型(plasma-cell type: PC)および混合型がある。臨床的分類として単発性(限局型)と多発性(全身型)に大別される⁷⁾。単発性のものの多くはHV型であり、これは全身症状をほとんど伴わず外科切除のみで治癒する例が多く、独立した疾患単位である。一方、多発性の多くは様々な臨床症状、組織像、経過をとる幾つかの疾患群の混在した病態と考えられる。

欧米で報告される多発性の症例はMCDと称され、HIV感染(AIDS)に関連して発症するとされてきた。HIV陽性MCDではhuman herpesvirus 8(HHV8)が陽性であり、HIV陰性例でも4割程度にHHV8陽性とされる。一方、本邦で報告される症例は、HIVもHHV8もほとんど陰性である。しかし、いずれの場合も高インター

Yasufumi Masaki, Hironori Shimizu, Tomomi Nakamura(Satoh), Takuji Nakamura, Miyuki Miki: Hematology and Immunology, Kanazawa Medical University 金沢医科大学 血液免疫内科学

ロイキン6(IL-6)血症に基づく多クローン性高ガンマグロブリン血症、著明な炎症反応や発熱、貧血、血小板増多などの全身症状を呈することは共通している。欧米のMCD症例は、通常様々な感染症やKaposi肉腫およびB細胞性リンパ腫などの腫瘍の合併により、急速で致死的な臨床経過をとる^{5,6)}。しかしながら日本のMCD患者の大部分は高IL-6症候群であるが、HIVもHHV8も陰性で、通常は緩徐な経過をとり、Kaposi肉腫やB細胞性リンパ腫にはほとんど進行しない^{7,8)}。本邦のMCDはMoriらによってIPL(idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia)と報告された症例を包括する。KojimaらによりIPL型の日本人のMCDは欧米のMCD症例に比べて有意に予後が良好であることが示された⁸⁾。

最近まで欧米ではHIV、HHV8陰性のMCDはほとんど無視されてきた。しかし2014年、Fajgenbaumらによって欧米のMCD例がまとめられ、米国では年間1,000例程度のMCDの発症があり、そのうち600例程度はHHV8陰性の症例であり、彼らはHHV8陰性MCDを特発性MCD(idiopathic MCD: iMCD)と命名した⁹⁾。本邦でみられるMCDはほとんどがこのiMCDに属することとなる。

TAFRO症候群は典型的なMCDとの異同が問題であり、さらにPOEMS: P(polyneuropathy: 多発神経炎), O(organomegaly: 臓器腫大), E(endocrinopathy: 内分泌障害), M(M-protein: Mタンパク), S(skin changes: 皮膚症状)症候群、および全身性エリテマトーデスなどの自己免疫性疾患との鑑別が重要である¹⁻⁶⁾。また、当初はTAFRO症候群と診断されていた症例の経過中に、悪性リンパ腫が見つかった例が散見されている。癌やリンパ腫などの腫瘍細胞が様々なサイトカインを産生し、TAFRO様の全身症状を呈する可能性があり、この点でも鑑別診断が非常に重要である。MCDやTAFRO症候群では¹⁸FDG-PETでの集積が比較的弱いのが特徴であり、¹⁸FDG-PETで強い集積を認める場合は何らかの悪性腫瘍が絡んでいる可能性も高く、その部位の生検を行い診断に努めるべきである。

高井らの報告で組織が生検されたものは、組織像がMCDに類似しており、またその後のCastleman-Kojima(TAFRO症候群)研究会議でもリンパ節生検の行われた症例の多くは混合型MCDの組織像を呈していた。その結果、TAFROはiMCDの特殊型に位置づけられ、Fajgenbaumらの総説でもそう記載されている。しかし、TAFRO症候群の多くはリンパ節腫大が小さいかあるいは認めず、血小板減少が著明で出血傾向が強く、全身状態不良で侵襲的な組織生検が困難で病理組織学的検討が行われていない例も存在する。したがって、TAFROとiMCDは異なった疾患スペクトラムの可能性もある。

3 TAFRO症候群の特徴

2回にわたり行われた検討会では類似症例37例が集められ、臨床的ならびに病理学的な特徴につき議論が交わされた¹⁻⁶⁾。

37症例の年齢は21-78歳(中央値52歳、平均51.9歳)。性差は、女性(24例)が男性(13例)の約2倍。血小板減少を有する症例は特発性血小板減少性紫斑病と診断されていた例もあった。

検討の結果、TAFRO症候群では以下の所見が多く認められた。

- (1) 全身性炎症：血清CRP著明高値
- (2) 多漿膜炎(胸膜炎/腹膜炎)：胸水、腹水、全身性浮腫
- (3) 血球異常：血小板減少、小～正球性貧血
- (4) 骨髓線維症：骨髓穿刺dry tap、骨髓生検でレチクリン線維化と巨核球増生
- (5) 腎機能障害：腎前性あるいは腎性
- (6) 血清生化学所見の異常：ALP上昇、LDH減少
- (7) 免疫異常：リウマトイド因子、抗核抗体、PAIgG、抗甲状腺抗体、クームス試験などの陽性例の報告あり。ただし、疾患特異的自己抗体なし。
- (8) 多クローン性高ガンマグロブリン血症はまれで軽度：血清IgG値は2,000mg/dL以下の例がほとんど
- (9) 血清および胸腹水のIL-6、VEGF高値

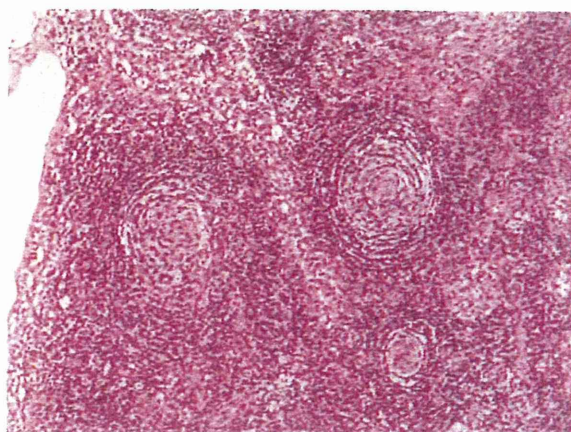


図1 TAFRO 症候群症例のリンパ節生検像

萎縮した胚中心を伴うリンパ濾胞が増生し、幅広い同心円状のマントル層を伴う。細血管の増生も目立つ。混合型 Castleman 病の組織像を呈している。

(胸腹水中 > 血清)

(10) HHV8, HIV および EBV は検出されない。

(11) リンパ節腫大：全体的に軽度： ϕ 1.5 cm 以内

(12) ^{18}F FDG-PET で腫大リンパ節への ^{18}F FDG 集積は比較的弱い(悪性リンパ腫や IgG4 関連疾患などに比べ軽度の集積)

(13) リンパ節は組織学的には多くは混合型、一部に HV 型の Castleman 病の組織像を呈する(図1)。萎縮した胚中心を伴うリンパ濾胞が増生。多くの濾胞は小硝子血管型あるいは類上皮型で、幅広い同心円状のマントル層を伴う。形質細胞の免疫グロブリン軽鎖はポリクローナル、重鎖は IgG, IgA 優位だが IgM も存在。

(14) 治療反応性と予後：多くの症例は長期間緩慢な臨床経過をとり、大量ステロイド療法、cyclosporin A などの免疫抑制剤、抗 IL-6 レセプター抗体(tocilizumab)などの治療に反応するが寛解する例は少ない。また、一部の症例は急激に悪化し、1割程度は致死的な経過をとっている。治療法に関して現時点でのコンセンサスはない。

4 MCD と TAFRO 症候群の発症要因は？

欧米の MCD では、HHV8 ウイルス感染による viral IL-6(vIL-6)発現の結果、高 IL-6 症候群が発症する^{5,6)}。高 IL-6 は VEGF 産生を誘導し血管新生が起こり、B 細胞分化促進から形質細胞増殖および多クローン性高ガンマグロブリン血症が起こり、骨髄における骨髄巨核球分化促進から血小板増多が起こる。肝臓における急性炎症性タンパク；CRP, fibrinogen, SAA などが増加し、さらには肝臓で hepcidin 産生が誘導され消化管の鉄再利用の抑制と網内系の鉄リサイクルの減少の結果から貧血が起こる(図2)。

TAFRO 症候群は既知の自己免疫疾患やリンパ増殖性疾患なしに発症する全身性炎症性疾患であり、骨髄、胸膜、腹膜、腎臓、肝臓、リンパ節などを障害する。本疾患の原因は現時点では不明である。一部の MCD は、自己免疫疾患に関連したリンパ増殖性疾患などの二次性 MCD 病も包含し、さらに今回の TAFRO 症候群もこの一部と考えることもできる。一般的に MCD では IL-6 過剰で多くの所見は説明できるものの、TAFRO 症候群における胸腹水や血小板減少はそれだけでは説明し難い所見である。IL-6 やそれに引き続く VEGF 増加のみならず、さらに別のヒットとそれに伴う異常を考慮する必要がある(図2)。

TAFRO 症候群は、MCD の一部として考えるべきか？(図3) MCD から進展した病態と考えるべきか(図2)、あるいは別の鑑別すべき病態か？何を契機に進展したのか？腫瘍性、自己免疫性、感染性、あるいはそれ以外、どのような疾患カテゴリーに分類されるか？など、まだ解明すべき点が多く残された未成熟な疾患概念である。

5 TAFRO 症候群に対する今後の課題と展望

TAFRO 症候群はまれで単一施設の検討では限界があり、多施設共同研究による症例蓄積を

- HIV 感染 → 免疫不全 → HHV8 感染 → HHV8 vIL-6 発現
-
- IL-6 異常産生亢進 ↓ 日本型
iMCD
-
- ・ VEGF 産生誘導 → 血管新生
 - ・ B 細胞分化促進 → 形質細胞増多
高γグロブリン血症
 - ・ 骨髄巨核球分化促進 → 血小板増加
 - ・ 肝; 急性期タンパク産生促進; CRP, fibrinogen, SAA など
ヘプシジン産生誘導
→ 腸管からの鉄吸収抑制
網内系鉄リサイクル低下 → 貧血
- 別のヒット! IL-6/VEGF 以外の炎症性サイトカインの惹起
→ 胸腹水, 血小板減少; TAFRO 症候群?

図2 多中心性 Castleman 病 (hyper IL-6 症候群) と TAFRO 症候群の推察される病態 (文献⁵⁾ の Table 1 より改変)

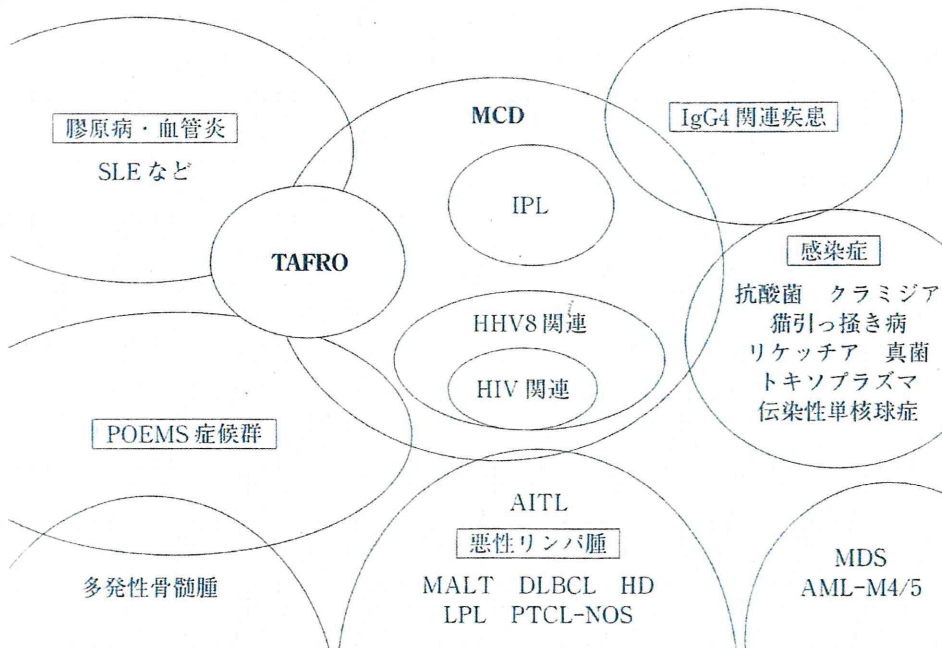


図3 多中心性 Castleman 病と関連疾患 (文献³⁾ の Figure 6 より改変)

MCD: 多中心性 Castleman 病, TAFRO: thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulin fibrosis, organomegaly. IPL: idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia. SLE: 全身性エリテマトーデス. POEMS: polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes. AITL: 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫, DLBCL: びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫, MALT: 粘膜関連リンパ組織由来の辺縁帯由来 B 細胞リンパ腫, HD: ホジキンリンパ腫, LPL: リンパ形質細胞性リンパ腫, PTCL-NOS: 末梢性 T 細胞性リンパ腫, 非特定.

行う必要がある。本疾患の疾患概念としての独立性とその特徴を、類似症例の検討から形成するべきである。そのため、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) (<https://www.facebook.com/CastlemanTAFRO>) を行い、2015 年 12 月まで症例を募っている。TAFRO 症候群とそのほかの iMCD 症例、類似症例などを幅広く登録

いただき検討する予定である。

また、「新規疾患概念：TAFRO 症候群の確立のための研究」(申請者：正木康史)は平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)に採択された。同時に採択された「キヤ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研究」(申請者：吉崎和

幸)とともに、本領域の臨床知見を収集し、診断基準や治療指針の確立、病因病態の解明を行う必要がある。類似の症例を御経験の施設には、是非とも後方視研究に登録いただき、本邦発の新たな疾患概念の確立に御一助いただければ幸いである。

文 献

- 1) 高井和江ほか：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(5)：320-325, 2010.
- 2) Kojima M, et al: Multicentric Castleman's disease representing effusion at initial clinical presentation: clinicopathological study of seven cases. *Lupus* 20: 44-50, 2011.
- 3) Kawabata H, 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(1): 57-61, 2013.
- 4) Takai K, et al: Thrombocytopenia with reticulin fibrosis accompanied by fever, anasarca and hepatosplenomegaly: a clinical report of five cases. *J Clin Exp Hematop* 53(1): 63-68, 2013.
- 5) Masaki Y, et al: Japanese variant of multicentric Castleman's disease associated with serositis and thrombocytopenia—a report of two cases: is TAFRO syndrome (Castleman-Kojima disease) a distinct clinicopathological entity? *J Clin Exp Hematop* 53(1): 79-85, 2013.
- 6) Iwaki N, et al: Atypical hyalin vascular-type Castleman's disease with thrombocytopenia, anasarca, fever, and systemic lymphadenopathy. *J Clin Exp Hematop* 53(1): 87-93, 2013.
- 7) Frizzera G: Castleman's disease and related disorders. *Semin Diagn Pathol* 5: 346-364, 1988.
- 8) Kojima M, et al: Clinical implications of idiopathic multicentric Castleman's disease among Japanese. A report of 28 cases. *Int J Surg Pathol* 16: 391-398, 2008.
- 9) Fajgenbaum D, et al: HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. *Blood* 123: 2924-2933, 2014.

35

Castleman 病

疾患サマリー

- 疾患概念
 - ・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、非クローン性のリンパ増殖性疾患。
 - ・リンパ節の病理組織像によって特徴付けられる。
- 疫学
 - ・わが国での正確な統計はないが、稀な疾患である。
 - ・米国では年間4,500人程度の発症が推定されている¹⁾。
 - ・発症年齢は小児から高齢者まで幅広い。
- 分類
 - ・病変がひとつのリンパ節領域に限局する単中心性 (unicentric Castleman disease; UCD) と、複数のリンパ節領域に病変の見られる多中心性 (multicentric Castleman disease; MCD) に大別される。
 - ・米国ではヒト・ヘルペスウイルス8型 (human herpesvirus-8; HHV-8) 感染による MCD がしばしばみられ、その多くは HIV (human immunodeficiency virus) 感染者にみられる。
 - ・わが国の MCD の大部分は特発性である。これは検査所見や臨床像からさらに特発性形質細胞性リンパ節症 (idiopathic plasmacytic lymphadenopathy; IPL) 型と、非 IPL 型に分けられる。
- 臨床所見
 - ・UCD では、リンパ節の腫大のほかには自覚症状が乏しい。
 - ・MCD では、リンパ節腫脹、肝脾腫、発熱、倦怠感、盗汗、貧血がみられ、ときに天疱瘡様の皮疹、浮腫、胸腹水、腎障害、呼吸障害 (リンパ球性間質性肺炎) などの多彩な症状がみられる。中には、末梢神経障害と微量M蛋白を有し、POEMS²⁾症候群に合致する症例もある。

POEMS : P-polynuropathy (多発神経炎), O-organomegaly (臓器腫大), E-endocrinopathy (内分泌異常), M-M protein (M蛋白), S-skin changes (皮膚症状) を表す頭字語。Crow-Fukase 症候群と同じ。

□検査所見	<ul style="list-style-type: none"> • MCD 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 (C 反応性蛋白) 血症、高インターロイキン 6 (interleukin-6; IL-6) 血症がみられるが、悪性リンパ腫とは異なり、LDH (乳酸脱水素酵素) は正常～低値のことが多い。ときに血小板減少を認める。
□診断	<ul style="list-style-type: none"> • Castleman 病は、もともとリンパ節の病理組織像から定義された疾患概念のため、診断にはリンパ節生検が必須である。 • 臨床症状や検査所見から Castleman 病が疑われる場合、全身の CT あるいは FDG-PET (fluorodeoxyglucose-positron emission tomography) 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。 • 診断にはリンパ節病理組織像が決め手となる。ただし、類似の病理組織像を呈する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、悪性リンパ腫、IgG4 関連疾患、非結核性抗酸菌などによる慢性感染症を除外する。
□予後	<ul style="list-style-type: none"> • UCD の多くは、外科的切除ができれば治癒する。 • 特発性 MCD は、適切な治療を受ければ比較的予後良好である。 • HHV-8 関連 MCD は予後不良とされていたが、治療法の改良によって予後が改善しつつある。
□治療	<ul style="list-style-type: none"> • UCD は、可能な限り病変リンパ節を完全に切除する。 • 特発性 MCD では、軽症であれば少量の副腎皮質ステロイドで症状をコントロールする。臨床症状が強い場合は、抗インターロイキン 6 (IL-6) 受容体抗体のトシリズマブによる治療を行う。 • HHV-8 関連 MCD では、リツキシマブ (保険適用外) を含めた多剤併用療法が有効である²⁾。

I 診療時のポイント

- わが国で血液内科医が遭遇する難治性の Castleman 病は、ほとんどが特発性 MCD である。
- 特発性 MCD は除外診断であり、類似の病態を呈するさまざまな疾患を鑑別する (表 1)。
- 特発性 MCD の治療は、自覚症状が強くない場合には、低用量のプレドニゾン (~0.5 mg/kg) で症状の緩和を試みる。
- 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、トシリズマブを併用する (8 mg/kg を 2 週間ごとに点滴投与)。
- トシリズマブを使用すると血清中の IL-6 濃度が跳ね上がる。これが徐々に低下してくる場合には、トシリズマブの投与間隔の延長が可能になる。
- トシリズマブの副作用は軽微なものが多いが、稀にアナフィラキシーなどのアレルギー反応がみられる。
- Castleman 病の治療中には、ときに肺炎や敗血症などの重篤な感染症を併発する。トシリズマブ投与中は感染症を発症しても CRP が上昇しないので、感染徴候を見逃さないように十分な注意が必要である。
- トシリズマブは、いったん投与を開始すると中止するのが難しい薬剤である。もしやむを得ず中

■表1：鑑別すべきおもな疾患

自己免疫疾患 関節リウマチ 全身性エリテマトーデス 混合性結合組織病 シェーグレン症候群	移植後リンパ増殖性疾患
IgG4 関連疾患	多発性骨髄腫・形質細胞腫
悪性リンパ腫 MALT リンパ腫 血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫 ホジキンリンパ腫 成人T細胞性リンパ腫	感染症 非結核性抗酸菌感染症 慢性 EB ウイルス感染症 リケッチャ感染症 トキソプラズマ感染症 猫引っかき病 HIV 初期感染
	菊池病 (組織球性壊死性リンパ節炎)

特発性 MCD (multicentric Castleman disease) の診断には、類似した組織像をとるさまざまな疾患との鑑別が必要である。

(筆者作成)

止める場合は、ステロイドを一時的に増量して炎症症状のリバウンドを予防する。

II 疾患概要

1 | 疾患概念と3つの病型

1954年、New England Journal of Medicine 誌の症例検討で、胸腺腫に似た縦隔の巨大リンパ節症の40歳の男性症例が提示された¹⁾。2年後、Castlemanらは、この症例を含めた類似の縦隔の巨大リンパ節症13例について、病理学的特徴を報告した²⁾。これが「硝子血管型 (hyaline-vascular type)」のCastleman病の最初の報告である。これらのリンパ節では濾胞の過形成と毛細血管の増生と、胚中心に向かって濾胞を貫通する硝子化した毛細血管がみられた。1972年、CastlemanとKellerらは、同様の巨大リンパ節過形成81症例についてさらに詳細な解析を行った³⁾。この報告によって、Castleman病の病理組織像には、硝子血管型以外に、濾胞間隙にシート状に形質細胞が増生する「形質細胞型 (plasma cell type)」が存在することが明らかにされた。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ものもみられ、これはその後、混合型と呼ばれるようになった。

Castleman病は、こういった組織型による分類のほか、病変の分布によって大きく二つに分けられる。すなわち、病変が一つのリンパ領域に限局しているUCDと、病変が複数のリンパ節領域にまたがるMCDである。MCDは原因によってさらに、ヒト・ヘルペスウイルス8型 (human herpesvirus-8, HHV-8) 感染に起因するHHV-8関連MCDと、原因不明の特発性MCDに分けられる。

これらUCD、HHV-8関連MCD、特発性MCDの3病型は、臨床像も治療法も大きく異なる(表2)。

■表 2 : Castleman 病の分類

病変分布	原因	亜分類	病理組織像	疫学	臨床像	治療・予後
単中心性 (UCD)	特発性		おもに硝子血管型	比較的若年者に多い。	限局したリンパ節腫大のほかは、ほとんど無症状か、貧血がみられる程度。	病変リンパ節の切除で治癒が期待できる。
多中心性 (MCD)	特発性	IPL 型	おもに形質細胞型	男性にやや多い。	発熱、倦怠感、盗汗、全身性のリンパ節腫脹、脾腫などの症状と、炎症反応陽性、貧血、低アルブミン血症、低コレステロール血症、多クローン性高 γ グロブリン血症などの検査値異常がみられる。一部では腎障害、皮疹、間質性肺炎、胸腹水、浮腫、血小板減少がみられる。非 IPL 型では IgG は正常～軽度の上昇にとどまり (3,500 mg/dL 以下)、自己免疫疾患をしぼしば合併する。	副腎皮質ステロイドやトシリズマブなどにより症状を緩和する。シクロスポリン A や、リツキシマブも用いられることがある (保険適用外)。生命予後は比較的良好であるが、一部に急速な経過をたどる症例がある。
		非 IPL 型	おもに混合型	女性にやや多い。		
	HHV-8 関連		形質芽球型。形質芽球は CD20 陽性, IgM λ 型だが、多クローン性	HIV 感染者に多く見られる。日本では稀。	特発性 MCD と同様の全身性の炎症症状や胸腹水がみられ、急速に進行する。カポジ肉腫や悪性リンパ腫の合併も多い。	適切な治療を行わなければ予後不良。リツキシマブを含めた多剤併用療法で予後が改善している。

わが国における MCD (多中心性 Castleman 病) について児島ら¹⁰⁾ IPL 型 (特発性形質細胞性リンパ節症) と非 IPL 型に分類している。

(過去の文献をもとに筆者作成)

2 | 疫学

Fajgenbaum らは、米国における Castleman 病の年間発症者数が 4,500 人程度で、そのうち少なくとも 1,000 人は MCD と推定している¹⁾。これを含めて、海外からの報告では UCD が多いが、わが国からの報告は圧倒的に MCD が多い^{6, 2)}。Castleman 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 歳前後である。UCD は女性にやや多く、MCD は男性にやや多い。HHV-8 関連 MCD は、そのほとんどが HIV 感染者に見られる。現在のところ、わが国では稀である^{9, 10)}。

3 | 臨床像

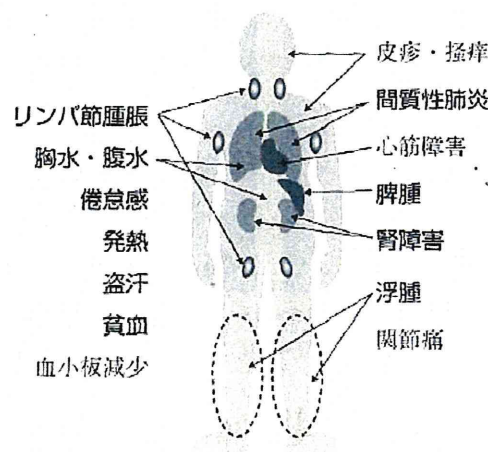
UCD は、リンパ節の腫大以外には自覚症状に乏しく、たまたま画像検査などで見つかることも多

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 のことが多い¹⁰⁾。

一方、MCD は、発熱、倦怠感、盗汗、全身性のリンパ節腫脹、脾腫、関節痛などの炎症による症状がみられる。リンパ節は表在性のものが多く、UCD に比べるとやや小さく、比較的柔らかい。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 CRP 高値、赤沈亢進、正～小球性貧血、低アルブミン血症、低コレステロール血症、多クローン性高γグロブリン血症などがみられる。多くの症例で血清アルカリホスファターゼは高値を示す。血清 IL-6 や血漿 VEGF (vascular endothelial growth factor) も高値を示す。悪性リンパ腫とは異なり、血清 LDH は低値を示すことが多い。一部の症例では腎障害、天疱瘡様の皮疹、間質性肺炎、胸腹水、浮腫、血小板減少もみられる (図 1)。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 〕 病理組織像

Castleman 病は病理組織所見から規定された疾患であり、リンパ節生検による病理組織診断が極めて重要な意味を持つ。Castleman 病のリンパ節は、濾胞構造がおおむね保たれているか、少なくとも一部は残存している。硝子血管型では、発達したマントル層と萎縮した胚中心をもつリンパ濾胞がみられ、胚中心や濾胞間隙には硝子化を伴う毛細血管が増生している (図 2A, F)。ときに、濾胞内に複数の胚中心が出現することがある (図 2B)。マントル層を貫通して胚中心に達する硝子化した毛細血管が特徴的である (図 2C～E)。渦巻き状あるいは同心円状のよく発達したマントル層は、たまねぎの皮のように見えることがある (onion skin-like appearance)。一方、形質細胞型では、濾胞の胚中心は発達しており、濾胞間隙には形質細胞がシート状に増生している (図 3)。増生している形質細胞は多クローン性である。HHV-8 関連 MCD では、マントル層に形質芽球 (plasmablast) とよばれる免疫芽球様の細胞が増生し、「形質芽球型 (plasmablastic variant)」と呼



■ 図 1 : 多中心性 Castleman 病で見られるおもな症状
 症状のうち、頻度の高いものは太字で示した。

(筆者作成)