

■ 図 2 : 硝子血管型のリンパ節病理組織像 (HE 染色)

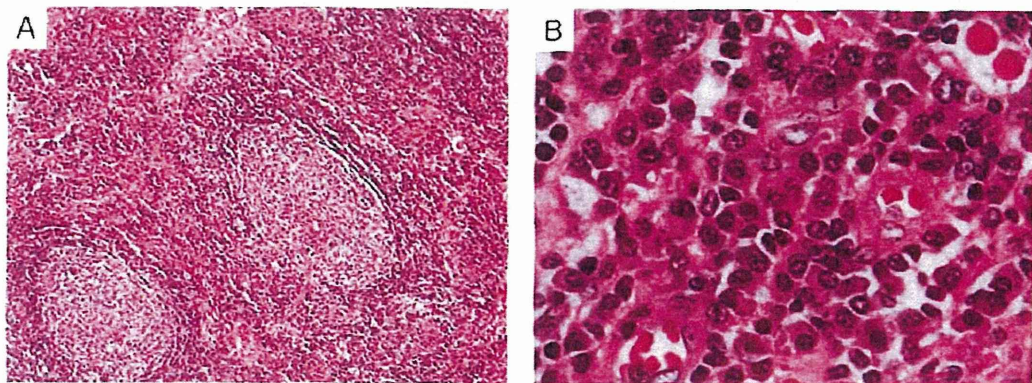
A : マントル層が広く発達した濾胞がみられる。胚中心は萎縮して硝子様物質が沈着している。(撮影時の倍率 ×100)

B : 稀に、胚中心を複数持つ濾胞がみられる (撮影時の倍率 ×200)。

C ~ E : 胚中心に向かって貫通する硝子化した毛細血管がみられる。マントル層は同心円状に細胞が並び、玉ねぎの皮状に見えることがある (onion skin-like appearance。撮影時の倍率 ×400)。

F : 濾胞間隙にも毛細血管が増生している。(撮影時の倍率 ×1,000)

(自験例)



■ 図 3 : 形質細胞型のリンパ節病理組織像 (HE 染色)

A : 発達した胚中心をもつ濾胞。右の濾胞では胚中心に向かって貫通する毛細血管がみられる。(撮影時の倍率 ×200)

B : 濾胞間隙にはシート状に形質細胞が増生している。(撮影時の倍率 ×1,000)

(自験例)

ばれる¹²⁾。形質芽球は CD20 陽性で、IgM λ を発現しているが、多クローン性である。

Ⅲ 病因論

Castleman 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 を除くと未解明のままである。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 IL-6 の過剰産生で説明できる¹³⁾。造血幹細胞に IL-6 遺伝子を導入したトランスジェニックマウスでは、MCD のような症状を呈し、これは抗 IL-6 受容体抗体によって抑えられる¹⁴⁾。また、ヒトにおいても抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブは、MCD 患者の臨床症状と検査値異常を劇的に改善する¹⁵⁾。

IL-6 は代表的な炎症性サイトカインの一つで、その血清中濃度は CRP とよく相関する。IL-6 によるおもな炎症性シグナルは、まず IL-6 が細胞表面の IL-6 受容体 /GP130 複合体に結合し、これが JAK2 をリン酸化し、さらにこれが STAT3 をリン酸化する。リン酸化された STAT3 は核内に移動し、標的遺伝子の転写を促進する。これ以外に、IL-6 が血中の可溶性 IL-6 受容体に結合して、これが細胞表面の GP130 に結合してシグナルを伝える経路がある。IL-6 受容体は単球やリンパ球など免疫系細胞に選択的に発現しているが、GP130 はほとんどの細胞に発現しており、後者の経路のほうが広範な細胞に影響を与える。MCD の患者では IL-6 受容体の可溶化を促す SNP (一塩基多型) を有する頻度が高いという報告がある¹⁶⁾。

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 細胞などさまざまな細胞が産生するが、Castleman 病における過剰な IL-6 産生がどの細胞に由来するのかは分かっていない。Castleman 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、その根本的な原因は、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クローン性の異常かもしれない¹⁷⁾。Castleman 病から濾胞樹状細胞肉腫の発症が多数報告されている^{18,25)}。

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渗出液リンパ腫 (primary effusion lymphoma) の原因ウイルスで、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus; KSHV) とも呼ばれる。病変リンパ節における vIL-6 の発現は、宿主の細胞の IL-6 の産生を刺激して、協調的に全身性の炎症症状を悪化させる。

Ⅳ 診断

1 | UCD

UCD は、病変リンパ節部位が 1 カ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) によって診断できる。

2 | 特発性 MCD

HHV-8 陰性の特発性 MCD の診断は容易ではない。京都大学医学部附属病院での特発性 MCD 21 例の解析では、発症から診断までの期間の中央値が 27.5 カ月で、診断まで実に 13 年を要した症例もあった⁹⁾。特発性 MCD はリンパ節病理組織像だけでは診断できないことが多く、類似した組織

像をとりうるさまざまな疾患との鑑別が必要である（表1，465頁）。たとえば、関節リウマチや全身性エリテマトーデスなどの膠原病や、IgG4 関連疾患、抗酸菌などによる慢性感染症でも、類似の組織像をとりうる^{27, 28)}。さらに、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（angioimmunoblastic T cell lymphoma; AITL）などの悪性リンパ腫でも、病理組織学的鑑別が容易でないことがある。免疫グロブリン（Ig）遺伝子やT細胞受容体（TCR）遺伝子の再構成を Southern blot 法で解析して、悪性リンパ腫を除外することも大切である。このほか、Castleman 病と類似した臨床症状を呈し IL-6 を産生するさまざまな腫瘍症例が報告されている²⁹⁻³²⁾。

小島らは、わが国における特発性 MCD を、特発性形質細胞性リンパ節症（idiopathic plasmacytic lymphadenopathy; IPL）型と非 IPL 型に分類した¹⁰⁾。IPL 型は男性優位で、形質細胞型の病理組織像をとり、IgG が 3,500 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（表2）。

多発神経炎と VEGF の過剰産生を特徴とする POEMS 症候群は、形質細胞型の MCD に合併することがある³³⁾。POEMS 症候群では、形質細胞表面の免疫グロブリンが IgG または IgA の λ 型で、通常の特発性 MCD とは治療法や予後が異なる³⁴⁾。

| 3 | HHV-8 関連 MCD

HHV-8 関連 MCD は、発熱、盗汗、全身倦怠感などの全身症状と、特徴的な病理組織所見（形質芽球型）、および血清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診断する³⁵⁾。この病型は、主として HIV 感染者に見られ、臨床的には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³⁶⁾。

V 治療

| 1 | UCD

病変リンパ節の外科的な切除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。

| 2 | 特発性 MCD

慢性の経過で自覚症状が強くない場合には、低用量のプレドニゾロンで症状がコントロールできることが多い。投与開始によって、倦怠感などの自覚症状や、貧血、炎症所見の改善が期待できる。プレドニゾロンを 0.5 mg/kg 程度から開始し、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。ただし、プレドニゾロンを完全に中止できる症例は少ない。長期に投与を行う場合は、糖尿病の発症や骨粗鬆症のほか、ヘルペスウイルスや真菌などによる感染症にも注意が必要である。

全身の炎症症状が強い場合、あるいは重篤な臓器障害がみられる場合は、トシリズマブを併用する。特に、肺病変や腎障害を伴う場合は、早めにトシリズマブの適用を考慮する。多くの場合、ト

シリズマブによって、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⁴⁵⁾。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、腫大していたリンパ節も縮小する。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。治療中の血清 IL-6 濃度の低下は IL-6 産生の低下を示唆しており、トシリズマブの投与間隔の延長が可能になる⁴⁾。京都大学医学部附属病院では、2012 年時点で、特発性 MCD の 21 例中、12 例でトシリズマブによる治療が行われ、このうち 92% で臨床的な効果がみられた。副作用としては、頭痛、上気道炎、搔痒、皮疹、アレルギーなどがある。重篤なものとしては肺炎や敗血症が報告されている。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、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、いったん開始すると、中止するのが難しい薬剤である。もし中止する場合は、ステロイドを増量して炎症症状のリバウンドを予防する。

抗 CD20 抗体のリツキシマブも有効とされるが、わが国では保険適用外である。IL-6 に対する抗体製剤の siltuximab は、2014 年に米国で FDA (食品医薬品局) の認可がおりたが、わが国ではいまのところ使えない。重症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薬治療 (R-CHOP 療法やリツキシマブ+エトポシドなど) が行われているが、有効率はトシリズマブほど高くない⁴⁶⁾。

3) HHV-8 関連 MCD

高用量のジドブジン (AZT) + バルガンシクロビル + リツキシマブの 3 剤、あるいはリツキシマブ + リポソーマル・ドキシソルビシン + 抗 HIV 薬による非常に良好な治療成績が報告されている^{2, 39)}。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 を用いる。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⁴⁰⁾。

VI 予後

Talat らは、文献検索によって Castleman 病の 416 例を抽出し、生命予後に関連する因子を検討した⁷⁾。UCD では、年齢や性別、病変部位、組織型は多変量解析で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。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。MCD では、手術によるリンパ節郭清の有無で生存予後に違いはなく、形質細胞型、男性、38 歳以上であることが予後不良因子であった。MCD の大部分を占める形質細胞型の 3 年無病生存率は 45.7% であった。

1980 年代の報告では、MCD の予後は生存期間中央値が 26 ~ 30 カ月と、芳しくなかった^{6, 41)}。おそらくこれは HHV-8 関連 MCD を含んでいたためであろう。韓国の蔚山大学からの 28 例の特発性 MCD の報告では、半数で CHOP (シクロホスファミド + ドキシソルビシン + ビンクリスチン + プレドニゾロン) のような抗がん薬治療が行われており、67 カ月の観察期間中央値で 5 年生存率は 77% であった。わが国における特発性 MCD の予後は、小島らの解析によると 5 年生存率 91%、10 年生存率 80% と比較的良好であった⁴²⁾。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 カ月間で、死亡例が 3 例であった。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。

HHV-8 関連 MCD の多くは HIV 陽性患者で、全身の炎症症状が急速に進行し、しばしばカポジ肉腫や形質芽球性リンパ腫を合併し、生存期間中央値が 8～14 カ月で予後不良とされていた^{12, 42)}。2011 年の Talat らの報告でも、HIV 陽性の MCD 患者の 3 年無病生存率は 27.8%であった¹³⁾。これに対して、近年、高用量のジドブジンと、バルガンシクロビル、リツキシマブ、リポソーマル・ドキシソルピシンなどによる非常に良好な治療成績が報告されるようになり、生命予後は改善されつつある²⁾。リツキシマブ+リポソーマル・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 カ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³⁸⁾。

●デイスカツションが必要となるケース ●

1) TAFRO 症候群⁴³⁾

高井らは、血小板減少、胸腹水貯留、発熱、骨髄線維化、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 Castleman 病に類似していた⁴⁴⁾。我々も、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経験した⁴⁵⁾。TAFRO 症候群では Castleman 病に類似のリンパ節組織像をとるものの、リンパ節は比較的小さく、IgG の増加が見られず、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必要になることが多い。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、MCD の一亜型とするよりもむしろ漿膜炎を主体とした独立した疾患と考えるほうが妥当かもしれない⁴⁶⁾。

2) 非定型抗酸菌症

結核性リンパ節炎やサルコイドーシスでは肉芽腫を伴うことから、Castleman 病との鑑別は容易である。一方、非結核性抗酸菌感染では、形質細胞型の MCD と類似のリンパ節組織像をとることがあり、臨床像もよく似ていることから、鑑別に十分な注意が必要である。疑われる場合には、胃液やリンパ節組織の一部を抗酸菌培養に提出する。なお、HIV 陰性の播種性の非結核性抗酸菌感染症患者の 8 割以上でインターフェロン- γ に対する自己抗体が検出されたという報告がある⁴⁷⁾。

3) 心筋障害

特発性 MCD に心不全を合併することがあり、その機序のひとつとして IL-6 による心筋障害が示唆されている。こういった心筋障害に対して、トシリズマブが有効であったという報告が 2 報ある^{48, 49)}。

● IC はこう行う ●

- ・UCD については、完全に切除できれば再発は少ないことを話す。
- ・特発性 MCD については、現時点では原因不明で、治癒をもたらす確実な治療は無いが、悪性腫瘍ではなく、ステロイドやトシリズマブによる治療が症状の緩和に有効であることを伝える。また、それぞれの治療の有効性、副作用、コストについて話す。
- ・トシリズマブを選択される場合は、高額療養費制度が適用できる場合もあるので、制度についての説明も行う。
- ・HHV-8 (human herpesvirus-8) 関連の MCD では、HIV (human immunodeficiency virus) の感染率が高く、これが陽性の場合には HIV に対する説明や治療も必要になる。

おわりに～5年間の進歩～

特発性 MCD に対する治療薬として、IL-6 に対する抗体製剤 siltuximab が米国 FDA に認可された³⁰⁾。トシリズマブに匹敵する治療効果がみられるが、治療反応性は形質細胞型で良好で、硝子血管型ではやや不良である。

わが国から、漿膜炎と骨髄線維化を伴い特発性 MCD と重なる病態を呈する症例群が報告され、TAFRO 症候群と命名された³¹⁾。

HHV-8 関連 MCD の治療として、リツキシマブを含めた多剤併用療法の画期的な有効性が示された³²⁾。

(川端 浩)

文献

- 1) Fajgenbaum DC, van Rhee F, Nabel CS: HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: Novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. *Blood* 123: 2924-2933, 2014.
- 2) Uldrick TS, Polizzotto MN, Yarchoan R: Recent advances in kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease. *Curr Opin Oncol* 24: 495-505, 2012.
- 3) Castleman B, Towne VW: Case records of the Massachusetts General Hospital weekly clinicopathological exercises: Case 40011. *N Engl J Med* 250: 26-30, 1954.
- 4) Castleman B, Iverson L, Menendez VP: Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 9: 822-830, 1956.
- 5) Keller AR, Hochholzer L, Castleman B: Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 29: 670-683, 1972.
- 6) Ye B, Gao SG, Li W, et al: A retrospective study of unicentric and multicentric Castleman's disease: A report of 52 patients. *Med Oncol* 27: 1171-1178, 2010.
- 7) Talat N, Schulte KM: Castleman's disease: Systematic analysis of 416 patients from the literature. *Oncologist* 16: 1316-1324, 2011.
- 8) Shin DY, Jeon YK, Hong YS, et al: Clinical dissection of multicentric Castleman disease. *Leuk Lymphoma* 52: 1517-1522, 2011.
- 9) 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.

- 10) 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 : 391-398, 2008.
- 11) Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM : Surgery in Castleman's disease : A systematic review of 404 published cases. *Ann Surg* 255 : 677-684, 2012.
- 12) Dupin N, Diss TL, 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 : 1406-1412, 2000.
- 13) Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, et al : Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 74 : 1360-1367, 1989.
- 14) 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 : 304-311, 2002.
- 15) Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al : Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood* 106 : 2627-2632, 2005.
- 16) Stone K, Woods E, Szmania SM, 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.
- 17) Reichard KK, Robinett S, Foucar MK : Clonal cytogenetic abnormalities in the plasma cell variant of Castleman disease. *Cancer Genet* 204 : 323-327, 2011.
- 18) 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 : 703-706, 1997.
- 19) Lee IJ, Kim SC, Kim HS, et al : Paraneoplastic pemphigus associated with follicular dendritic cell sarcoma arising from Castleman's tumor. *J Am Acad Dermatol* 40 : 294-297, 1999.
- 20) Chan AC, Chan KW, Chan JK, 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 : 510-518, 2001.
- 21) Marzano AV, Vezzoli P, Mariotti F, et al : Paraneoplastic pemphigus associated with follicular dendritic cell sarcoma and Castleman disease. *Br J Dermatol* 153 : 214-215, 2005.
- 22) 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 : 632-634, 2008.
- 23) Westphal FL, Lima LC, Santana LC, et al : Castleman's disease associated with follicular dendritic cell sarcoma and myasthenia gravis. *J Bras Pneumol* 36 : 819-823, 2010.
- 24) Cakir E, Aydin NE, Samdanci E, et al : Follicular dendritic cell sarcoma associated with hyaline-vascular Castleman's disease. *J Pak Med Assoc* 63 : 393-395, 2013.
- 25) Hwang SO, Lee TH, Bae SH, et al : Transformation of Castleman's disease into follicular dendritic cell sarcoma, presenting as an asymptomatic intra-abdominal mass. *Korean J Gastroenterol* 62 : 131-134, 2013.
- 26) Lee BE, Korst RJ, Taskin M : Right pneumonectomy for resection of a posterior mediastinal follicular dendritic cell sarcoma arising from Castleman's disease. *Ann Thorac Surg* 97 : e101-103, 2014.
- 27) 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 : 304-312, 2000.
- 28) Sato Y, Notohara K, Kojima M, et al : IgG4-related disease : Historical overview and pathology of hematological disorders. *Pathol Int* 60 : 247-258, 2010.
- 29) Matsumura N, Shiiki H, Saito N, et al : Interleukin-6-producing thymic squamous cell carcinoma associated with Castleman's disease and nephrotic syndrome. *Intern Med* 41 : 871-874, 2002.
- 30) Higashikuni Y, Mori M, Kino H : Interleukin-6-producing giant cell carcinoma of the lung with multicentric Castleman's disease-like presentation. *Intern Med* 46 : 669-673, 2007.
- 31) Morishima A, Marui A, Shimamoto T, et al : A case of interleukin-6-producing cardiac myxoma resembling multicentric Castleman's disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 138 : 499-501, 2009.
- 32) Ebara S, Song SN, Mizuta H, et al : Interleukin-6-producing dermoid cyst associated with multicentric Castleman's disease. *Int J Hematol* 95 : 198-203, 2012.
- 33) Frizzera G : Castleman's disease and related disorders. *Semin Diagn Pathol* 5 : 346-364, 1988.
- 34) Dispenzieri A : POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am*

- J Hematol 89 : 214-223, 2014.
- 35) Hassman LM, Ellison TJ, Kedes DH: KSHV infects a subset of human tonsillar b cells, driving proliferation and plasmablast differentiation. *J Clin Invest* 121 : 752-768, 2011.
 - 36) Parravicini C, Corbellino M, Paulli M, et al : Expression of a virus-derived cytokine, KSHV IL-6, in HIV-seronegative Castleman's disease. *Am J Pathol* 151 : 1517-1522, 1997.
 - 37) Seo S, Yoo C, Yoon DH, 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 : 253-258, 2014.
 - 38) Uldrick TS, Polizzotto MN, Aleman K, et al: Rituximab plus liposomal doxorubicin in HIV-infected patients with KSHV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 124 : 3544-3552, 2014.
 - 39) Bower M, Powles T, Williams S, et al : Brief communication : Rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 147 : 836-839, 2007.
 - 40) Frizzera G, Peterson BA, Bayrd ED, 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 : 1202-1216, 1985.
 - 41) Weisenburger DD, Nathwani BN, Winberg CD, et al : Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia : A clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol* 16 : 162-172, 1985.
 - 42) Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, et al: Multicentric Castleman's disease in HIV infection: A clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS* 10 : 61-67, 1996.
 - 43) Kawabata H, Takai K, Kojima M, et al : Castleman-Kojima disease (TAPRO 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.
 - 44) 高井和江, 新國公司, 渋谷宏行ほか : 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 : 320-325, 2010.
 - 45) 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 : 1503-1507, 2013.
 - 46) 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 : 3061-3066, 2012.
 - 47) Browne SK, Burbelo PD, Chetchotisakd P, et al : Adult-onset immunodeficiency in thailand and taiwan. *N Engl J Med* 367 : 725-734, 2012.
 - 48) 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 : 207-211, 2007.
 - 49) Man L, Goudar RK : Reversal of cardiomyopathy with tocilizumab in a case of HIV-negative Castleman's disease. *Eur J Haematol* 91 : 273-276, 2013.
 - 50) van Rhee F, Wong RS, Munshi N, et al : Siltuximab for multicentric Castleman's disease : A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 15 : 966-974, 2014.

第 43 回総会ポスター一賞受賞記念論文

総説 (推薦論文)

推薦者: 日本臨床免疫学会理事, 第 43 回総会長 佐野 統

Successful treatment by rituximab in a patient with TAFRO syndrome with cardiomyopathy

Sumie HIRAMATSU^{*1}, Koichiro OHMURA^{*1}, Hideaki TSUJI^{*1}, Hiroshi KAWABATA^{*2}, Toshiyuki KITANO^{*2},
Ayuko SOGABE^{*1}, Motomu HASHIMOTO^{*3}, Kosaku MURAKAMI^{*1}, Yoshitaka IMURA^{*1}, Naoichiro YUKAWA^{*1},
Hajime YOSHIFUJI^{*1}, Takao FUJII^{*3}, Akifumi TAKAORI-KONDO^{*2} and Tsuneyo MIMORI^{*1}

^{*1}Department of Rheumatology and Clinical Immunology

^{*2}Department of Hematology/Oncology

^{*3}Department of the Control for Rheumatic Diseases, Kyoto University Graduate School of Medicine

(Accepted December 18, 2015)

summary

TAFRO syndrome is a newly defined disease entity which is characterized by thrombocytopenia, anasarca, myelofibrosis, renal dysfunction, and organomegaly. A histological pattern of multiple lymphadenopathy of atypical Castleman's disease (CD) is also an important characteristic. A 48-year-old man was referred to our hospital with fever, asthenia, bilateral pleural effusion, ascites, generalized edema, dyspnea, hypoalbuminemia, severe thrombocytopenia, anemia, renal failure and proteinuria, whereas bacterial culture and serological and PCR tests for various viruses were all negative. A CT scan showed multiple lymphadenopathy and tissue sampling of inguinal lymph nodes showed a compatible histology with plasma cell type CD. A diagnosis of TAFRO syndrome was made. Ten days after hospitalization, sudden cardiac insufficiency and anuria developed. Despite glucocorticoid pulse therapy, tocilizumab and plasmapheresis, clinical and laboratory features did not improve. On the 34th hospital day, we started rituximab. His general condition started to improve in several days, and by one month later anasarca had improved drastically. Thrombocytopenia and renal function gradually improved and finally normalized. Cardiac motion also improved. This is the first report of a TAFRO syndrome patient with cardiomyopathy, who was successfully treated with rituximab.

Key words— TAFRO syndrome; Castleman's disease; rituximab; cardiomyopathy; tocilizumab

Introduction

Castleman-Kojima disease (TAFRO Syndrome) is a novel systemic inflammatory disorder characterized by thrombocytopenia, anasarca, myelofibrosis, renal dysfunction and organomegaly, and multiple lymphadenopathy of mild degree with histopathology of Castleman's disease (CD). This unique clinicopathologic variant of multicentric CD (MCD) has been recently reported in Japan¹⁾. It is challenging to diagnose and understand this disease for clinicians and pathologists. Although elevated levels of interleukin-6 (IL-6) and vascular endothelial cell growth factor (VEGF) are seen in the serum and effusions of patients with TAFRO syndrome, the pathogenesis of the disease remains unclear¹⁾. Previous reports^{2-6, 7-15)} have shown that patients usually respond to immunosuppressive therapy, but in some patients the disease results in a fatal outcome^{5, 6)}. No case of TAFRO syndrome with cardiomyopathy has been reported to

date.

Here we report a case of a 49-year old Japanese man with TAFRO syndrome successfully treated with rituximab. This is the first report of the disease with cardiomyopathy.

Case report

A 48-year-old Japanese man with no relevant medical or family history was admitted to our hospital for generalized edema, dyspnea and fever. The patient had been experiencing abdominal pain and distention and leg edema, so he visited a local hospital where he underwent a series of medical tests. Laboratory results revealed elevation of C-reactive protein (CRP), alkaline phosphatase (ALP) and brain natriuretic peptide (BNP). Contrast-enhanced CT showed multiple lymphadenopathy and splenomegaly with a few ascites. His general condition gradually took a turn for the worse.

Three weeks later, he was referred to our hospital and

was hospitalized. On admission, he was febrile (38°C) and had severe generalized edema and dyspnea. No skin lesions were visible. His cervical superficial lymph nodes were palpable. Further laboratory tests revealed mild renal dysfunction with microscopic hematuria and proteinuria, as well as several pathological casts, but repeated blood, peritoneum liquid and urine cultural samples were sterile (see **Table 1** and **Fig. 1**). Anti-HIV, anti-CMV, hepatitis C virus antibody and hepatitis B surface antigen tests were all negative. Moreover, PCR tests did not detect the presence of HSV-1, HSV-2, VZV, ParvoB19, HHV-6, HHV-7, HHV-8, CMV, BK, JC, EBV or HBV in the patient's blood. With regard to immune serology, anti-dsDNA, anti-cardiolipin, anti-β2GPI, and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies were all negative, except low titer of ANA was detected (1/40, homogeneous and speckled), while anti-SS-A/Ro, anti-thyroid

peroxidase (TPO), platelet-associated immunoglobulin (PA-IgG), and direct Coombs test were positive. The serum complement levels were normal. No monoclonal bands were observed in immunofixation tests. A bone marrow biopsy revealed no evidence of reticulin fibrosis, which is characteristic of TAFRO syndrome, and the specimen was examined by flow cytometric analysis, which did not detect any atypical phenotype populations. Inguinal lymph node (LN) biopsy revealed medullary hyperplasia with marked plasma cell infiltration (**Fig. 2**). IgG4 staining showed IgG4/IgG ratio < 0.01, and IgGκ and λ staining by in situ hybridization method showed no light chain restriction. CT showed multiple lymphadenopathy, splenomegaly with a large amount of ascites, and bilateral pleural effusion (**Fig. 3**). Multiple lymphadenopathy was shown on 18-fluorodeoxyglucose (¹⁸FDG)-Positron Emission Tomography (PET) (**Fig. 4**).

Table 1 Laboratory Data after admission

Variable	Reference range	On admission, at our hospital	19th day, at our hospital	85th day, at our hospital
Complete blood count				
White-cell count ($\times 10^6/L$)	3200–9600	3450	3880	7340
Hematocrit (%)	36.5–49.8	23	22.8	31.5
Hemoglobin (g/dl)	12.2–16.8	7.1	7.1	10.5
Platelet count ($\times 10^9/L$)	13.9–36.0	1.6	1.6	15.8
Reticulocyte (%)	6.7–18.1	64.1	51.4	42.1
Coagulation test				
Prothrombin time (sec)		12.5	13.9	
APTT (sec)	24–35	33.1	32.8	
Fibrinogen (mg/dl)	200–400	236		
D-dimer ($\mu g/mL$)	≤ 1.0	20	25.2	2.3
Urine test				
U-protein	–	3+	3+	2+
U-occult blood	–	3+	3+	–
Granular casts		1~9/1		
N-acetyl-castglucosaminidase (U/L)	0.5–9.1	45.8	65.4	27.8
Biochemistry				
Total protein (g/dL)	6.3–8.1	6.1	6	5.6
Albumin (g/dL)	3.9–5.1	2	2.1	2.9
Urea nitrogen(BUN) (mg/dL)	8–22	33	48	15
Creatinine (mg/dL)	0.65–1.06	1.5	1.63	0.56
Uric acid (mg/dL)	3.8–7.0	6.1	7.2	4.5
Total bilirubin (mg/dL)	0.3–1.3	0.8	0.8	0.8
Aspartate aminotransferase (IU/L)	12–30	56	36	38
Alanine aminotransferase (IU/L)	10–42	22	22	74
ALP (IU/L)	115–359	1105	1281	511
γGTP (IU/L)	9–54	162	264	570
Lactate dehydrogenase (IU/L)	124–226	486	380	374
CRP (mg/dL)	≤ 0.2	2.5	4.3	0
BNP (pg/ml)	≤ 18.4	170.5	433.5	66.4
PA-IgG (ng/ 10^7 cells)	5.0–25.0	294	198	19.6