

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総括研究報告書

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

研究代表者 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、特任教授

研究要旨 平成27年4月に初めて公的支援によりキャッスルマン病に関する調査研究が開始され2年
が経過した。発足時に立てた目標に向かって研究がなされ、当初未達成の件の多くが達成済みとなった。
目標 キャッスルマン病患者が約1,500名と推定できたが、今後詳細な疫学調査研究を行うことによ
って、より確かな患者数を推定する。 全国医療体制の確立するため、全国を8ブロックに分け拠点病院
を設置した。更に各ブロック毎に関連医療施設を設定しつつある。現時点で約100施設となっている。
患者会発足を支援した後、患者教育、医療相談、医療講演を通じ継続的に支援している。最も重要
な診断基準、重症度分類、診療参照ガイドについては班で策定した後、平成28年12月に日本血液学会
に承認され、学会誌「臨床血液」の平成29年2月号に掲載された。次いで日本リウマチ学会に対して
は、学会誌「Modern Rheumatology」に掲載すべく、現在投稿準備中である。 診療実態把握のため大阪
大学の倫理委員会の許可を得たので、今後アンケート調査等で疫学調査を行う。 国際的活動としては、
国際キャッスルマン病臨床ネットワーク(CDCN)の中核メンバーに参画し、国際診断基準策定に関与し
た。本論文はBloodに掲載され著者に班員2名が記載された。 キャッスルマン病が指定難病に認可で
きるように、そのすべての条件をクリアした。

研究分担者

岡本真一郎：慶應義塾大学医学部血液内科、教授
川端浩：金沢医科大学医学部血液免疫内科学、
教授
水木満佐央：大阪大学医学部附属病院血液・腫瘍
内科、准教授
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）教授
正木康史：金沢医科大学医学部血液免疫内科学、
教授
矢野真吾：東京慈恵会医科大学医学部腫瘍・血液
内科、講師
井出眞：日本赤十字社高松赤十字病院血液内科、
部長
宇野賀津子：（公財）ルイ・パストゥール医学研
究センター、室長
八木克巳：（公財）ルイ・パストゥール医学研
究センター、主任研究員

研究協力者

小島俊行：日本赤十字社名古屋第一赤十字病院救
急部、副部長
水谷実：三重厚生連松阪中央総合病院血液内科、
部長
徳嶺進洋：市立伊丹病院 血液内科、部長
西本憲弘：大阪リウマチ・膠原病クリニック、
院長
藤原寛：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、副院長
中塚伸一：関西ろうさい病院病理診断科、部長
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、センター長
岩城憲子：金沢大学医薬保健研究域医学系細胞移
植学講座、研究員
事務局
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、研究員

A. 研究目的

目的、目標は平成27年当初と同じであるが、1

年間の研究によって未達成であったものの多くが達成見込みとなったので、本年は達成済みを目指す。

- 1) キャッスルマン病の患者数を推定する。
- 2) キャッスルマン病の診療がどこでも可能になる医療体制の構築をめざす。
- 3) キャッスルマン病患者会の発足と活動を支援する。
- 4) キャッスルマン病の分類を確立する。
- 5) キャッスルマン病の病理診断基準を策定する。
- 6) キャッスルマン病の診断基準を策定する。
- 7) キャッスルマン病の重症度分類を策定する。
- 8) キャッスルマン病の診療ガイドラインを作成する。
- 9) 国際キャッスルマン病臨床ネットワークに参加する。
- 10) キャッスルマン病の疫学実態調査を行う。
- 11) キャッスルマン病の疾患概念を検討する。
- 12) キャッスルマン病の指定難病への認可に努力する。

B. 研究方法

研究目的達成のため研究分担グループを設置し効率よく達成する方法を行った。

- 1) **キャッスルマン病の患者数の推定**:(水木、川端)疫学調査による患者数の推定を行う方法を考えた。そのため「人を対象とした調査研究」であるため各医療施設の倫理委員会の了承の下に行うこととした。まずは研究代表者施設の大阪大学倫理委員会の承認を得ることとする。
- 2) **キャッスルマン病の拠点病院構築**:(矢野、岡本)昨年度全国8ブロック毎の拠点病院を設定したので本年は各ブロック病院に接触関連する地方医療機関の設定を開始する。
- 3) **キャッスルマン病患者会の発足と活動支援**:(吉崎、川端、川上、矢野、井出、水谷、藤原、谷川)患者会の総会への出席、患者会主催の講演会、勉強会、医療相談会に出席する。その他血液学会、リウマチ学会での広報活動の支援を行う。患者会が発足したので事務局を患者に設置することを促す。
- 4) **キャッスルマン病の分類診断基準**:(川端、中塚、正木)従来のヒアリン血管型、形質細胞型、

その混合の基本線にそって検討した。TAFROについてはリンパ節で病理診断できたもののみ検討した。

- 5) **キャッスルマン病の診断基準・重症度分類**:(全班員)リンパ節腫大及びその特異病理像を主項目と病状・所見から診断基準を策定した。本年は更に日本血液学会の承認を得、学会誌「臨床血液」に投稿する。日本リウマチ学会に対しては、その後に対応する。重症度分類については、軽度、中等症、重症と大別する。
- 6) **キャッスルマン病の診療ガイドライン**:(川端、川上、岡本)分担グループ(川端、井出)から提案され全員の検討で診療参照ガイドが平成28年1月の班会議で研究班として策定された。本年度は日本血液学会及び日本リウマチ学会で承認されることを目指す。
- 7) **国際キャッスルマン病臨床ネットワーク(CDCN)活動への賛助**:(井出、吉崎)CDCNの中核メンバーScientific Advisory Board(SAB)として、国際キャッスルマン病診断基準策定に関与する。グローバルな患者登録に参入するかどうか検討する。
- 8) **キャッスルマン病の疫学実態調査**:(水木、岡本、宇野、八木)研究代表者所属の大阪大学倫理委員会の承認を得た後、各施設の倫理委員会の承認を得て疫学調査を行う。
- 9) **キャッスルマン病の疾患概念の研究**:(川上、宇野)多岐に亘る本疾患の分類を病理解析以外の方法でも検討し、疾患の病態を知るため、主に患者血中のサイトカインの動態から推定することとした。
- 10) **キャッスルマン病の指定難病への認可のアプローチ**:(全班員)難病としての条件はクリアしているが、指定難病のためには公的研究、臨床機関の認知を必要とする。本疾患の場合には、診療基準、重症度分類、診療ガイドラインの血液学会及びリウマチ学会の承認が必要である。本年はこれら両学会の承認を得る努力を行う。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言を遵守し、患者に対する身体的

および精神的な不利益性が生じないように配慮する。患者に対するアンケート調査などにより検査値経過、診療経過や病状把握など個人情報を収集することになるので、個人情報の特定および漏洩に配慮し守秘する。情報は事務局台帳などで個人が特定できないよう、個人名を記入せず登録番号を用いて記入する。これを用いて統計処理を行う。当然、あらかじめ患者毎にインフォームドコンセントを得て、被験者の健康を損なうことなく調査活動を行う。ただし、患者の一般検査の余剰分の血清を用いてサイトカインなどの測定をし、患者亜分類、治療効果測定などに用いるため、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（臨床研究に関する倫理指針）を遵守する。以上のため本研究組織には倫理精通員及び疫学・生物統計専門家が参画する。

C. 研究結果

- 1) キャッスルマン病の患者数の推定：(川端) 疫学調査を行うため大阪大学倫理委員会の承認を得た。今後各診療施設の倫理委員会の承認を得た後、調査を開始し、実態に合致した患者数を再推定する。
- 2) キャッスルマン病の拠点病院構築：(矢野) 全国8ブロックの拠点病院を昨年度決定した。本年はその関連医療機関の設定を開始し、現時点で約100施設の了解を得た。施設は全国に及んでいる。(資料1)
- 3) キャッスルマン病患者会の発足と活動支援：(吉崎、川端、井出、矢野、藤原、水谷) 患者会事務局を研究班事務局から患者会員に変更、患者会の独自運営を促した。患者会主催の難病指定のための署名活動、及び啓蒙活動に協力した。講演会、相談会、総会に参加した(東京、岡山)
- 4) キャッスルマン病の分類診断基準：(川端、中塚、正木) 昨年の基準を再確認した。即ち 従ヒアリン血管型、形質細胞型、混合型。TAFRO については病理所見のある者のみ、高血管、少数形質細胞型と一時的に提案した。
- 5) キャッスルマン病の診断基準重症度分類：(川端、岡本他全員)(資料2)

班内での策定後、28年12月に日本血液学会に上提し学会承認を得た後、29年2月号の「臨床血液」に掲載された。

- 6) キャッスルマン病の診断ガイドライン：(川端、岡本、川上)(資料3) 診療参照ガイドとして策定された後、日本血液学会でも承認され、更に「臨床血液」に掲載された。現在、日本リウマチ学会に対して認可要請し、学会誌「Modern Rheumatology」に掲載準備中である。
- 7) 国際キャッスルマン病臨床ネットワーク(CDCN)活動：(井出、吉崎、川端、西本)(資料4) CDCNにより国際的診断基準が検討され、29年1月にBloodに掲載承認された。著者に我々も含まれた。CDCNの総会(平成28年12月)において、吉崎が本研究班の情報を発表し、川端が正木の代理でTAFRO症候群を提示し、西本がキャッスルマン病のTocilizumab治療について紹介した。
- 8) キャッスルマン病疫学実態調査：(水木、岡本、宇野、八木) 大阪大学の倫理委員会での承認を得、全国の施設倫理委員会の承認を得ているところである。更にCDCN主催の研究への参画のため、海外への患者血清、組織等の提供、及び患者臨床データの情報提供の必要性が生じ、再度倫理委員会の承認を得る準備を行っている。
- 9) キャッスルマン病の病態解析：(川上、古賀、宇野、吉崎) 継続的に患者血中サイトカインの解析を行なっている。新たにTAFROの患者も対象としている。
- 10) キャッスルマン病の指定難病へのアプローチ：(吉崎、川端、川上、岡本) 指定難病の最後の条件である診断基準、重症度分類、診療参照ガイドの学会承認を平成28年12月に受諾された。また学会誌「臨床血液」の平成医29年2月号に掲載された。現在、リウマチ学会の承認及び学会誌「Modern Rheumatology」への投稿を準備している。
- 11) 研究協力者の活動：(全班員) 前年と同様、研究分担者と共に多大な研究協力を行い、貢献した。特にキャッスルマン病の診断基準、重症度分類、診療参照ガイドの策定には提案、修正、補足を行い、内容の充実した策提案が提供

できた。中塚、岩城は病理所見に見解を述べ、西本は重症度分類における内臓異常の有無の関与を提案した。

D. 考察

1) キャッスルマン病の患者数の推定：

現時点で、文献から 1,500 名と推定しているが、疫学調査によって患者数の増加が予測される。また医師、患者への啓蒙活動、並びに指定難病承認による認知度の向上によっても増加が予測される。

2) キャッスルマン病の拠点病院構築：

キャッスルマン病診療施設の増加が見込まれる。また、班から拠点病院及び関連施設への伝達、逆に関連施設からの患者の実態把握により実質的な拠点病院の活動を推進しなければならない。

3) キャッスルマン病患者会の活動支援：

指定難病の承認へのアプローチにより患者診断の向上、経済的支援が可能になると考えられる。全国の患者の治療の平等化を更に支援する。患者会参加者を 100 名以上にする。

4) キャッスルマン病の診断基準、診療ガイドラインの再構築：

現在は診断参照ガイドであるが、診断ガイドラインの策定を要する。また、国際診断基準とのすり合わせについても検討を要す。

5) キャッスルマン病の重症度分類：

我が国の重症度分類を更に確かなものとしなければならない。CDCN による重症度分類の決定は当班の分類も参照されると思われる。

6) 国際キャッスルマン病臨床ネットワーク

(CDCN) 活動への対応：

CDCN の重症度分類の策定に協力する。CDCN が独自の研究に参画を予定する。特に患者臨床データベース作成による国際臨床データベースへの参画は重要と考えられる。

7) キャッスルマン病の病態研究：

血中サイトカインから診断マーカー、疾患分類の可能性、TAFRO との相同相異、他の類縁疾患との鑑別を行う。更に病因、病態に繋げていきたい。

8) 指定難病へのアプローチ：

次年度中にリウマチ学会の承認と「Modern Rheumatology」の掲載を予定している。

9) 残された課題と予定事項：

- 治療指針と治療ガイドラインの策定
- 疫学調査による患者数の確定
- 疫学調査による患者治療実態の把握
- 診療体制の実質的確立
- キャッスルマン病、TAFRO 症候群及びその類縁疾患の鑑別診断、位置付けの決定
- キャッスルマン病と TAFRO 症候群の分類、病態、臨床の鑑別
- 診断基準、重症度分類、診療参照ガイドの再策定
- CDCN による診断基準とのすり合わせ
- 国際重症度分類決定の参画
- CDCN の病因・病態検討への参画
- CDCN 主催の患者情報データベースへの参画
- キャッスルマン病、TAFRO 症候群の診断マーカーの検索

本研究班は今年度で終了であるが、9)にあるように今後も継続して研究活動しなければならない。

次年度以降は、TAFRO 研究班と合同で、IgG4 関連疾患、POEMS 等の類縁疾患との位置付けを明確にし、本領域の更なる研究を要すると考える。

E. 結論

- (1)キャッスルマン病患者を 1,500 名と推定したが、増加が予測される。
- (2)全国で平等な治療を行うため、拠点病院構想を立ち上げた。
- (3)キャッスルマン病患者会の発足を援助し、今後も活動を支援する。
- (4)キャッスルマン病の診断基準、重症度分類、診療参照ガイドを策定した。日本血液学会に承認され、学会誌に掲載された。
- (5)(4)に対して更に改正し再策定を要す。
- (6) 国際キャッスルマン病臨床ネットワーク (CDCN) の主要メンバー (SAB) として国際診断基準に参画し、Blood に掲載された。
- (7)キャッスルマン病の疫学調査を開始した。
- (8)キャッスルマン病の病態又は診断マーカー探索のため血中サイトカインの動態を検討した。

(9)キャスルマン病の指定難病としての条件をクリアした。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

(主要原著論文のみを下に示す、発表の詳細は分担研究報告を参照のこと)

1. 論文発表

1) 吉崎和幸, 岡本真一郎, 川端浩, 水木満佐央, 川上純, 正木康史, 矢野真吾, 井出眞, 宇野賀津子, 八木克巳, 小島俊行, 水谷実, 徳嶺進洋, 西本憲弘, 藤原寛, 中塚伸一, 塩沢和子, 岩城憲子, 古賀智裕: キャスルマン病診療の参照ガイド. 臨床血液. 2017, 58; 97-107.

2) 川端浩: Castleman 病; 岡明編 小児科診療増刊号 小児の症候群. 東京都, 診断と治療社, 2016, vol 79 suppl, pp 183.

3) Masaki Y, Kawabata H, Kurose N, Ide M, et al. (他 25 名、筆頭、2 番目、7 番目、8 番目) Proposed diagnostic criteria, disease severity classification and treatment strategy for TAFRO syndrome, 2015 version. Int J Hematol. 2016 Jun;103(6):686-92. doi: 10.1007/s12185-016-1979-1. Epub 2016 Mar 18.

4) 正木康史、川端 浩、黒瀬 望、ほか (他 8 名、筆頭、2 番目、7 番目) 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) 新規疾患 ; TAFRO 症候群の確立のための研究班. 新規疾患 ; TAFRO 症候群の診断基準・重症度分類・治療指針. 臨床血液. 第 78 回日本血液学会学術集会「教育講演」号. 臨床血液 57 ; 195-203 (2029 - 2037) 2016

5) 正木康史、藤本信乃. TAFRO 症候群. 臨床免疫・アレルギー科 65(6) :604-607, 2016

6) 正木康史・藤本信乃・川端 浩・TAFRO 症候群の診断と治療. EMB 血液疾患の治療 2017- 2018 金倉讓・木崎昌弘・鈴木律朗・神田善伸編.(中外医学社) 2016 年 10 月 15 日発行 p385- 390

7) 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

8) 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

9) 正木康史. IgG4 関連疾患の管理と治療における国際コンセンサス -日本人臨床医にも妥当で有用か? - リウマチ科 55(2):221-226, 2016

10) 正木康史. II 章 薬物療法の実践. B. リンパ腫. 33. 免疫不全に続発するリンパ増殖性疾患 p278-282. 白血病・リンパ腫薬物療法ハンドブック松村到編集. 2016 年 6 月 25 日発行 (南江堂)

11) Fujita Y, Masaki Y, et al. Isolation of vascular smooth muscle antigen-reactive CD4(+) Th1 clones that induce pulmonary vasculitis in MRL/Mp-Fas(+/+) mice. Cell Immunol. 2016 May;303:50-4. doi: 10.1016/j.cellimm.2016.03.004. Epub 2016 Mar 21. (他 14 名、12 番目)

12) 正木康史. 不明熱の理解のために知っておくべきエビデンスとアート. 不明熱の原因疾患 pick up. 血管内リンパ腫. Modern Practice 33(7):1105-1107, 2016

13) 正木康史. IgG4 関連疾患の治療の最前線- 日米における診断と治療の違いを中心に. 医学のあゆみ 258(3)217-222, 2016

14) 正木康史、黒瀬 望. IgG4 関連疾患と間違っ
てはいけない疾患. 肝胆膵 73(4):585-590, 2016

15) 正木康史、川端 浩、ほか.(他6名、筆頭、7 番目) IgG4 関連疾患の診断と治療. 金沢医科大学雑誌

16) 正木康史、ほか.(他4名、筆頭) シェーグレン症候群とリンパ増殖性疾患. リウマチ科 56(5):452-457, 2016.

17) Masaki Y, Kurose N, et al. (他 33 名、筆頭、31 番目) A multicenter phase II prospective

- clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*. 2016 Dec 15:1-6.
- 18) 正木康史. IgG4関連疾患をどのように治療しているか. *アレルギーの臨床* 36(13): (1255)41-(1258)44, 2016
- 19) 正木康史, 川端 浩, ほか. (他6名、筆頭、7番目) IgG4関連疾患の診断と治療. *金医大誌* 41:67-72, 2016
- 20) 正木康史. 白血病やリンパ腫の治療緊急性. *Medical Practice* 34(2);335, 2017
- 21) 正木康史. 血管内リンパ腫. 血液疾患最新の治療2017- 2019, pp177-179. 小澤敬也、中尾眞二、松村 到編 (南江堂) 2017年2月25日発行
- 22) Satoh-Nakamura T, Masaki Y. (他 10 名、最終) CD14⁺ 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
- 23) Khosroshahi A, Masaki Y. (他 40 名、20 番目) International consensus guidance statement on the treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheum* 67(7):1688-99. 2015
- 24) Nakajima A, Masaki Y. (他 30 名、2 番目) 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.
- 25) Sakai T, Masaki Y. (他 17 名、2 番目) 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
- 26) Yoshida H, Masaki Y. (他8名、9番目) A case of probable IgG4-related disease involving the unilateral trigeminal nerve of the cheek region. *Oral Radiol* 31:193- 198, 2015
- 27) 正木康史. (他10名、筆頭) 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*
- 28) 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
- 29) 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
- 30) 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
- 31) 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
- 32) 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
- 33) 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)

34) 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)

35) 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

36) 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

37) 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

38) 井出眞. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease Blood(2017 電子版)

40) 宇野賀津子 分担執筆 「放射線必須データ32 被ばく影響の根拠」田中、角山、中島、坂東編 創元社 2016年3月刊

41) 宇野賀津子 低線量放射線の影響:福島から何を学ぶ ADC Letter for Infectious Disease Control 27 Volume 3 (2), July 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. 13th 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

9) 正木康史. IgG4 関連疾患; 21世紀に入り本邦より発信された新たな疾患概念. 第70回 岐阜呼吸器疾患研究会 岐阜. 2015年11月7日(土)

10) 正木康史. 悪性リンパ腫の治療. 北國健康生きがい支援事業. 平成27年度・第2回金沢医科大学プログラム がんプロ、がん拠点病院運営委員会共催 テーマ: がん治療の進歩と患者・家族のサポートを知ろう. 金沢. 2016年1月17日(日)

11) 正木康史. 悪性リンパ腫の治療. 市民公開講座「血液の病気と共に生きていくために」主催; のと血液疾患地域包括ケア研究会. 能登. 2016年2月14日(日)

12) 正木康史. IgG4 関連疾患の診断と治療. 第5回兵庫・大阪シェーグレンフォーラム. 大阪.

2016年3月12日(土)

13) 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～病理中央診断後の解析～

第 60 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 Workshop 49「IgG4 関連疾患 3」

14) 正木康史. 特別講演 新規疾患：TAFRO 症候群の診断基準と治療指針の作成. 第 31 回悪性リンパ腫治療研究会. 富山. 2016年4月23日

15) 正木康史. 集中治療管理が必要となりそうな血免の病気 ～血管内リンパ腫、IgG4 関連疾患、TAFRO 症候群～. 第 21 回 金沢医科大学麻酔科同門会. 金沢. 2016年5月21日(土)

16) 正木康史. 血液の病気～貧血の話～. 平成 28 年度 シェーグレンの会 中部ブロックミニ集会.(金沢)2016年7月9日(土)

17) 正木康史. TAFRO 症候群の診断基準・診療ガイドラインの作成. 第 56 回日本リンパ網内系学会総会. 熊本. 2016年9月3日(土)

18) 正木康史. イブニングセミナー講演「指定難病としての SS&IgG4～患者さんとともに～」第 25 回日本シェーグレン症候群学会. 東京. 2016年9月9日(金)

19) 正木康史. 21 世紀に本邦より発信された疾患; IgG4 関連疾患と TAFRO 症候群. 札幌シェーグレン勉強会. 札幌. 2016年9月16日(金)

20) 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. 第 12 回 日本橋血液交流会 NEXT (Nihonbashi Exchange Meeting on Hematology T) 東京. 2016年9月29日(木)

21) 正木康史. 教育講演「新たな疾患概念—TAFRO 症候群—」第 78 回日本血液学会学術集会 横浜. 2016年10月14日(金)

22) 正木康史. ベーチェット病の病態と治療について. ベーチェット病の講演会と療養相談会. 富山. 2016年10月29日

23) 正木康史. 世界の診断基準とスタンダード治療 第 31 回日本臨床リウマチ学会 特別企画「IgG4

関連疾患の世界トップレベル」. 東京. 2016年10月30日(日)

24) 正木康史. キャスルマン病と TAFRO 症候群の診断と治療. 北日本血液研究会学術集会. 札幌. 2016年11月25日(金)

25) 井出. 2016年12月3日 5th Annual “Accelerating Research & Treatments for Castleman Disease” Working Dinner at ASH(San Diego America)において以下の発表を行った

Epidemiological research on the MCD therapy in Japan and establishment of patient organization

Kazuyuki Yoshizawa

Castleman disease in Japan

Norihiro Nishimoto

Tentative Diagnostic Criteria and Disease

Severity Classification of Castleman Disease in Japan

Hiroshi Kawabata

TAFRO syndrome and iMCD —Toward a consensus in Japan —

Yasufumi Masaki*, Hiroshi Kawabata, and the Japanese Nation-wide Research Team on

TAFRO Syndrome

26) 宇野賀津子、嶋田裕記、坪倉正治、尾崎章彦、及川友好 他 福島県南相馬・相馬地域仮設住宅の健康に関する仮設懇談会と検診の取り組み: IFN- 産生能検査から見えて来たもの 第 81 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 発表 長崎(平成 28 年 5 月)

27) 宇野賀津子、嶋田裕記、坪倉正治、尾崎章彦、及川友好 他 福島県南相馬・相馬地域仮設住宅の健康に関する仮設懇談会と検診の取り組み: IFN- 産生能検査から見えて来たもの 第 16 回日本抗加齢医学会総会発表 横浜(平成 28 年 6 月)

28) 高垣雅緒、宇野賀津子 NARRATIVE CASE STUDIES: HOW MADE THEIR FINAL DECISION TO SURVIVE FROM JAPANESE MAGA-EARTHQUAKE, TSUNAMI, AND NUCLEAR REACTOR ACCIDENT FOR TRANSGENDER PEOPLES. WPATH2016 国際会議参加

発表 アムステルダム（平成 28 年 6 月）

29) 宇野賀津子 低線量放射線の生体影響と食の重要性～福島から何を学ぶ～ 「日本エネルギー環境教育学会第 11 回全国大会」シンポジウム講演 北海道（平成 28 年 8 月）

30) 宇野賀津子 「ふくしまから見る”性・家族”-災害が引き起こしたオトコとオンナの実態-」世界性の健康デー記念イベント 2016 性と神話- 解き放つー シンポジウム講演 京都教育文化センター（平成 28 年 9 月）

31) 宇野賀津子「低線量放射線の様々な影響」低線量放射線とその影響に関するシンポジウム 核融合研究所 シンポジウム講演(平成 28 年 9 月)

32) 宇野賀津子、嶋田裕記、坪倉正治、尾崎章彦、及川友好 他 USING IFN PRODUCTION TESTS, CLINICAL AND PSYCHOLOGICAL INDICATORS TO PROVIDE INDIVIDUALIZED SUPPORT FOR EVACUEES LIVING IN TEMPORARY HOUSING IN MINAMI-SOMA AND SOMA CITY (FUKUSHIMA) Cytokines 2016 (4th ANNUAL MEETING OF THE INTERNATIONAL CYTOKINE AND INTERFERON SOCIETY) 発表 サンフランシスコ平成 28 年 10

33) 宇野賀津子、嶋田裕記、坪倉正治、尾崎章彦、藤宮仁、及川友好 他 多項目ビーズアレイ結果の非負値行列因子分解による解析の試み 第 22 回 MPO 研究会発表 京都（平成 28 年 12 月）

34) 宇野賀津子 USING IFN PRODUCTION TESTS, CLINICAL AND PSYCHOLOGICAL INDICATORS TO PROVIDE INDIVIDUALIZED SUPPORT FOR EVACUEES LIVING IN TEMPORARY HOUSING IN MINAMI-SOMA AND SOMA CITY (FUKUSHIMA) 第 45 回免疫学会総会 発表 沖縄コンベンションセンター（平成 28 年 12 月）

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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」

資料 1 キャッスルマン病の拠点病院

北海道	札幌北極病院	血液内科	部長	太田 秀一
	北海道がんセンター	血液内科	医長	黒澤 光俊
	札幌医科大学附属病院	腫瘍・血液内科	准教授	小船 雅義
	札幌医科大学附属病院	小児科	准教授	要藤 裕幸
	市立札幌病院	リウマチ・免疫内科	副院長	向井 正也
	市立札幌病院	小児科	部長	川村 信明
	勤医協中央病院	血液内科	部長	石原 敏道
	旭川医科大学病院	第三内科	科長	奥村 判勝

青森県	弘前大学附属病院	小児科	診療科長	伊藤 悦朗
山形県	山形大学附属病院	小児科	教授	三井 哲夫
福島県	福島県立医科大学病院	血液内科	教授	池添 陸之

茨城県	筑波大学附属病院	血液内科	教授	千葉 滋
	水戸医療センター	血液内科	部長	米野 琢哉
群馬県	群馬大学附属病院	血液内科	診療科長	半田 寛
	群馬大学附属病院	小児科		柴 徳生
	藤岡総合病院	血液内科	医長	外山 耕太郎
埼玉県	埼玉医科大学総合医療センター	血液内科	教授	木崎 昌弘
	埼玉医科大学総合医療センター	リウマチ・膠原病	教授	天野 宏一
	埼玉医科大学病院	血液内科	教授	中村 裕一
千葉県	千葉大学医学部病院	血液内科	科長	中世古知昭
	国立国際医療センター 国府台病院	リウマチ・膠原病科	科長	狩野 俊和
	亀田総合病院	血液・腫瘍内科	部長	末永 幸生

東京都	東京女子医科大学病院	血液内科	教授	田中 淳司
	永寿総合病院	血液内科	部長	萩原 政夫
	東京大学附属病院	血液腫瘍内科		中村 文彦
	JR東京総合病院	血液内科	医長	杉本 耕一
	東邦大学大橋病院	膠原病リウマチ科	教授	亀田 秀人
	JCHO東京山手メディカルセンター	血液内科	部長	柳 富子
	日本医科大学附属病院	血液内科	部長	猪口 孝一
	東京医療センター	血液内科	医長	矢野 尊啓
	災害医療センター	血液内科		関口 直宏
	東京大学医科学研究所病院	血液内科	診療科長	東條 有伸
	東京大学医科学研究所病院	アレルギー免疫科	診療科長	田中 廣壽
	日本赤十字社医療センター	血液内科	部長	石田 禎夫
	東京医科歯科大学附属病院	膠原病・リウマチ科		斎藤 鉄也
	湯川リウマチ内科クリニック		院長	湯川 宗之助

神奈川県	横浜市立附属病院	血液・リウマチ・感染症内科	部長	中島 秀明
	横浜市立附属病院	小児科	部長	伊藤 秀一
	神奈川県立循環器呼吸器病センター	呼吸器内科	副院長	小倉 高志
	昭和大学藤が丘病院	血液内科	医長	原田 浩史
	虎の門病院分院	血液内科	部長	和氣 敏
	聖マリアンナ医科大学病院	血液内科	准教授	富田 直人
	聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院	血液内科	副部長	佐野 文明
	JCHO横浜保土ヶ谷中央病院	膠原病・リウマチ科	副院長	川井 孝子

石川県	金沢大学附属病院	血液内科		近藤 恭夫
福井県	福井大学附属病院	血液・腫瘍内科	科長	山内 高弘
山梨県	山梨大学病院	血液・腫瘍内科	科長	桐戸 敬太

新潟県	新潟県立がんセンター新潟病院	内科	臨床部長	張 高明
	新潟市民病院	血液内科	副院長	高井 和江
富山県	富山県立中央病院	内科(血液)	部長	奥村 廣和
	富山大学附属病院	免疫・膠原病内科	科長	多喜 博文
	富山赤十字病院	血液内科	部長	黒川 敏郎

長野県	信州大学医学部附属病院	血液内科		中澤 英之
	まつもと医療センター 松本病院	血液内科	院長	北野 喜良
岐阜県	岐阜大学医学部附属病院	血液内科	科長	鶴見 寿
静岡県	順天堂大学附属静岡病院	血液内科	教授	小池 道明
	浜松医療センター	血液内科	科長	内藤 健助

愛知県	豊橋市民病院	血液・腫瘍内科	部長	杉浦 勇
	総合大雄会病院	血液内科	部長	爾見 雅人
	JA愛知厚生海南病院	血液内科	部長	矢野 寛樹
	愛知医科大学病院	血液内科	部長	高見 昭良
	名古屋医療センター	血液内科	医長	飯田 浩充
三重県	松坂中央総合病院	血液内科	部長	水谷 実
	伊勢赤十字病院	血液内科	部長	玉木 茂久
	三重大学附属病院	血液内科		山口 素子

滋賀県	大津赤十字病院	血液免疫内科	部長	大野 辰治
京都府	京都桂病院	血液内科	部長	森口 寿徳
	京都第二赤十字病院	血液内科	部長	魚嶋 伸彦
	京都府立医科大学病院	血液内科	部長	黒田 純也

大阪府	高槻赤十字病院	血液・腫瘍内科	部長	安齋 尚之
	関西医科大学病院	血液腫瘍内科	教授	野村 昌作
	関西医科大学総合医療センター	血液腫瘍内科	教授	石井 一慶
	近畿大学附属病院	呼吸器・アレルギー内科	教授	東田 有智
	吹田徳洲会病院	総合診療科	部長	川上 英孝
	淀川キリスト教病院	呼吸器内科	部長	藤原 寛
	NTT西日本大阪病院	アレルギー・リウマチ・膠原病内科	部長	緒方 篤
	八尾徳洲会総合病院	膠原病リウマチ科		吉崎 和幸
	住友病院 大阪リウマチ・膠原病クリニック	膠原病・リウマチ内科	部長	角田 慎一郎
			院長	西本 憲弘

兵庫県	兵庫県立加古川医療センター	リウマチ膠原病センター		塩沢 和子
	兵庫医科大学病院	血液内科	診療部長	小川 啓恭
	神戸市医療センター西市民病院	呼吸器内科		富岡 洋海
	西脇市立西脇病院	血液内科	部長	松井 利充
	兵庫県立こども病院	血液・腫瘍内科	部長	小阪 嘉之
	神戸徳洲会病院	膠原病・リウマチ外来		吉崎 和幸
	赤穂中央病院	内科	部長	矢部 博樹
	神鋼記念病院	膠原病リウマチ科	センター長	熊谷 俊一
	西神戸医療センター	免疫血液科		新里 偉咲
	JCHO神戸中央病院	内科（血液・免疫）	部長	足立 陽子
	神戸医療センター中央市民病院	血液内科	部長	石川 隆之

奈良県	近畿大学奈良病院	血液内科	診療科長	花本 仁
和歌山県	和歌山県立医科大学病院	血液内科	教授	園木 孝志
	和歌山県立医科大学病院	リウマチ・膠原病科	教授	藤井 隆夫

岡山県	倉敷中央病院	血液内科	部長	上田 恭典
	岡山医療センター	血液内科	医長	角南 一貴
広島県	広島西医療センター	内科	診療部長	下村 壮司
	広島赤十字・原爆病院	血液内科	部長	麻奥 英毅
	広島赤十字・原爆病院	リウマチ科	部長	澤部 琢哉
愛媛県	愛媛県立中央病院	血液内科	部長	名和由一郎
	松山市民病院	内科		成見 弘
	愛媛大学医学部附属病院	血液内科	教授	安川正貴
香川県	KKR高松病院	血液内科	副院長	森 由弘
高知県	吉井病院		院長	吉井 一郎

福岡県	福岡大学病院	腫瘍・血液・感染症内科	部長	高松 泰
	福岡大学病院	小児科		野村 優子
	久留米大学病院	血液・腫瘍内科	教授	長藤 宏司
	地域医療機能推進機構(JCHO)九州病院	血液・腫瘍内科	医長	幸田 毅
	九州大学病院	免疫・膠原病・感染症内科		有泉 洋二郎
	産業医科大学病院	血液内科	教授	塚田 順一
長崎県	長崎医療センター	血液内科	医長	吉田 真一郎
宮崎県	宮崎大学附属病院	第2内科	科長	下田 和哉
鹿児島県	大隅鹿屋病院	内科		田村 幸大
沖縄県	琉球大学附属病院	第二内科	教授	益崎 裕章

資料2 キャッスルマン病の診断基準重症度分類

キャッスルマン病診療の参照ガイドより

7. 重症度分類

本研究班では、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が策定されつつある。

重症度分類

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か月間以上、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 未満(フェリチン値の低下の無いことを確認すること)、または定期的な赤血球輸血を要する貧血。
- ◆ 血小板減少: 輸血不応状態または輸血依存性の血小板減少。
- ◆ 低アルブミン血症: 血清アルブミン値 1.5 g/dl 未満。
- ◆ 腎機能障害: GFR 15 ml/分/1.73m² 未満またはネフローゼ症候群。
- ◆ 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% 未満または NYHA IV 度の心機能低下。

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 9 g/dL 未満(フェリチン値の低下の無いことを確認すること)。
- ◆ 血小板減少: 血小板数 2万/μL 未満。
- ◆ 低アルブミン血症: 血清アルブミン値 2.0g/dL 未満。
- ◆ 腎機能障害: GFR 45 mL/分/1.73m² 未満または尿蛋白 Cr 比 0.5 g/gCr 以上。
- ◆ 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。
- ◆ 胸腹水: 画像上明らかな胸水あるいは腹水の貯留。
- ◆ 心不全: EF 50% 未満または NYHA III 度の心機能低下。
- ◆ 病理診断された二次性アミロイドーシスに起因する臓器障害(神経、心臓、腎臓、消化管、呼吸器、泌尿器、眼、骨・関節、または内分泌臓器のいずれか)。

上記に該当しない場合、軽症とする。

資料3 キャッスルマン病の診療ガイドライン

キャッスルマン病診療の参照ガイド

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

参照ガイド作成責任者

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

参照ガイド作成メンバー

岡本真一郎	慶應義塾大学医学部血液内科学
川端浩	金沢医科大学血液免疫内科学
水木満佐央	大阪大学医学部附属病院化学療法部
川上純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学講座
正木康史	金沢医科大学血液免疫内科学
矢野真吾	東京慈恵会医科大学腫瘍・血液内科学
井出眞	日本赤十字社高松赤十字病院血液内科
宇野賀津子	(公財)ルイ・パストゥール医学研究センター
八木克巳	(公財)ルイ・パストゥール医学研究センター
小島俊行	日本赤十字社名古屋第一赤十字病院救急部
水谷実	三重厚生連松阪中央総合病院血液内科
徳嶺進洋	市立伊丹病院血液内科
西本憲弘	大阪リウマチ・膠原病クリニック
藤原寛	在日本南プレスビテリアンミッション淀川キリスト教病院呼吸器内科
中塚伸一	関西ろうさい病院病理診断科
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
岩城憲子	金沢大学医薬保健研究域医学系細胞移植学
古賀智裕	長崎大学病院医療教育開発センター

1. 序文

キャッスルマン病は、原因不明の難治性のリンパ増殖性疾患であり、適切な治療を行わなければ患者のQOL 低下や生命予後の短縮につながる病態を呈する。しかしながら、これまで本疾患の明確な診断基準や重症度分類が定まっておらず、医療者の間でもその認知度が低かった。これに対して、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」では、本疾患の診断基準案と重症度分類案を策定した。さらに、本疾患の診療ガイドラインの策定を目指して活動を行っている。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エビデンスに基づいた現時点での妥当な診療方針を推奨レベルとともに提示するものであるが、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。このため、正式な診療ガイドラインを作成する前の課題として、まず、本疾患の臨床的な概要を医療者に広く周知することを目的とした「診療の参照ガイド」を策定することとした。

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、キャッスルマン病の診療において医療上参考になる基本情報を提供することを目的として作成された。今後、本疾患に関するさまざまなエビデンスの集積によって、質の高い「診療ガイドライン」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

キャッスルマン病は、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である^{1, 2)}。最初の報告は胸腺腫に類似した縦隔腫瘍で、リンパ節の濾胞過形成と胚中心に向って貫通する硝子化した血管が特徴的とされた(硝子血管型(hyaline-vascular type))。当初は「巨大リンパ節過形成症(giant lymph node hyperplasia)」とも呼ばれていた。その後、病理組織学的に、リンパ節の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混在する(混合型(mixed type))の存在が明らかになった³⁾。病理組織所見だけでなく、病変の分布によっても病型が分けられる(Fig. 1)。すなわち、病変が1つの領域に限局する単中心性(限局型; unicentric Castleman disease, UCD)と、複数の領域に広がる多中心性(multicentric Castleman disease, MCD)が明確に区別される⁴⁻⁶⁾。MCDはさらに、ヒトヘルペスウイルス8型(human herpesvirus-8, HHV-8; 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)の感染によるHHV-8関連MCDと、HHV-8感染のみられない特発性MCDに分類される^{7, 8)}。

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⁹⁻¹²⁾。

HHV-8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¹³⁾。現在のところ、わが国ではまれである^{12, 14)}。

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」¹⁵⁾)から、わが国における MCD の有病者数を 1500 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年間 0.24 人と推定している¹⁶⁾。一方、Munshi らは、健康保険レセプト・データベースを利用して、米国におけるキャッスルマン病の発症率を推計した。これによると、キャッスルマン病の年間発症率は 100 万人あたり 21~25 人で、このうち UCD が 16~19 人、MCD が 5~6 人と推定された¹⁷⁾。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 600 人程度となる。

4. 病因論

キャッスルマン病のリンパ節では成熟 B 細胞や形質細胞が増加しているが、これらは多クローン性であり、反応性の増加と考えられる。同様に、病変リンパ節でみられる血管増生も反応性の変化と考えられる。こういったリンパ節組織像の変化、およびキャッスルマン病でみられる症候の多くは、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) などの過剰によって説明できる¹⁸⁻²⁰⁾。IL-6 は形質細胞への分化を誘導し、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) の発現を増加させて血管増生を促し、血小板を増加させ、発熱や CRP 上昇、小球性貧血などのキャッスルマン病でみられるさまざまな症候の原因となる²¹⁾。キャッスルマン病における IL-6 の産生細胞はリンパ濾胞の胚中心の B 細胞とする報告がある¹⁸⁾

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²²⁾。HHV-8 はカポジ肉腫 (Kaposi's sarcoma) や原発性滲出液リンパ腫 (primary effusion lymphoma) の原因ウイルスでもある。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、協調的に全身性のリンパ節腫脹や炎症症状を惹起するものと考えられる^{23, 24)}。

一方、HHV-8 陰性のキャッスルマン病については、こういった機序で IL-6 が過剰産生されるのか、正確には解明されていない。仮説として、未知のウイルスなどによる感染症、自己免疫的な機序、あるいは腫瘍随伴症候群などが想定されている²⁵⁾。キャッスルマン病は非腫瘍性の疾患と考えられているが、キャッスルマン病患者のリンパ節の短期培養系を用いた実験で、濾胞樹状細胞 (follicular dendritic cells) や筋様細胞 (myoid cells) などのストローマ細胞にクローン性の染色体異常がみられたという報告がある²⁶⁻²⁸⁾。こういった細胞が IL-6 を産生して病態形成にかかわっているのかもしれない。実際、キャッスルマン病患者に続発した濾胞樹状細胞肉腫 (follicular dendritic cell sarcoma) が多数報告されている²⁹⁻³⁷⁾。このほか、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り、遺伝学的素因の関与もあるのかもしれない³⁸⁾。

5.診断

キャスルマン病の診断には、病理診断が必須である。原則として、リンパ節の病理診断を行う。身体所見、全身の CT あるいは FDG-PET (保険適用外)³⁹⁾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。

本研究班では、キャ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 リンパ節腫大の原因として、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、ねこひっかき病、リケッチア感染症、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、サルコイドーシス、特発性門脈圧亢進症など。

*キャスルマン病の組織像¹⁻³⁾

1) 硝子血管型 Hyaline vascular type (Fig. 2)

- ・リンパ節の基本構造は保たれる (Fig.2-a)。
- ・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 (Fig.2-b)。
- ・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; Fig.2-c, d)。
- ・診断に必須な所見ではないが、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 (Fig.2-c,d)。
- ・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 (Fig.2-d)。

2) 形質細胞型 Plasma cell type (Fig. 3)

- ・リンパ節の基本構造は保たれる (Fig.3-a)。
- ・リンパ濾胞、胚中心は正～過形成を示す (Fig.3-b)。
- ・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 (Fig.3-c)。
- ・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 (Fig.3-b,c)。
- ・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 (Fig.3-c, d)。
- ・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 (Fig.3-d)。

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⁴⁾

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、アトピー性皮膚炎、黄色腫、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 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。治療法や予後は異なるが、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臨床像から提唱された疾患概念である。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、特発性多中心性キャッスルマン病との異同が議論されている。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

本研究班では、キャッスルマン病の臨床的病型分類を下記のように暫定的に策定した²⁵⁾。

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

本研究班では、キャ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が策定されつつある。

重症度分類

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か月間以上、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 未満(フェリチン値の低下の無いことを確認すること)、または定期的な赤血球輸血を要する貧血。
- ◆ 血小板減少: 輸血不応状態または輸血依存性の血小板減少。
- ◆ 低アルブミン血症: 血清アルブミン値 1.5 g/dl 未満。
- ◆ 腎機能障害: GFR 15 ml/分/1.73m² 未満またはネフローゼ症候群。
- ◆ 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% 未満または NYHA IV 度の心機能低下。

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 9 g/dL 未満(フェリチン値の低下の無いことを確認すること)。
- ◆ 血小板減少: 血小板数 2万/μL 未満。
- ◆ 低アルブミン血症: 血清アルブミン値 2.0g/dL 未満。
- ◆ 腎機能障害: GFR 45 mL/分/1.73m² 未満または尿蛋白 Cr 比 0.5 g/gCr 以上。
- ◆ 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。
- ◆ 胸腹水: 画像上明らかな胸水あるいは腹水の貯留。
- ◆ 心不全: EF 50% 未満または NYHA III 度の心機能低下。
- ◆ 病理診断された二次性アミロイドーシスに起因する臓器障害(神経、心臓、腎臓、消化管、呼吸器、泌尿器、眼、骨・関節、または内分泌臓器のいずれか)。

上記に該当しない場合、軽症とする。

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)

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が多い。鉄剤不応性の小球性貧血としてみつかると小児例もある⁴¹⁾。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。病変リンパ節のサイズはMCDに比べてやや大きく、長径5～6 cm程度のことが多い⁴²⁾。病変部位が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。

病変リンパ節に対する局所療法(外科的切除など)によって治癒が期待できる。治癒には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¹⁰⁾。この報告によると、硝子血管型のUCD 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、間質性の肺病変、関節痛などの多彩な症状を呈する¹²⁾。リンパ節は表在性のものが多く、UCDに比べるとやや小さい⁴²⁾。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血症がみられる。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¹²⁾。高IL-6血症がみられ、血漿中のVEGFも高値を示す。小球性の貧血は、IL-6によって鉄代謝制御ホルモンのヘプシジンが過剰に産生され、鉄の利用障害を生じるためと考えられる^{43, 44)}。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。主な症候と検査値異常をTable 1に示す。

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。特発性MCDの診断には、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極めて重要である^{45, 46)}。

b. 治療

臨床症状が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～中等量のprednisolone(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0.5～1 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。prednisoloneは約半数の患者で有効である⁴⁷⁾。ごく少量のprednisolone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(重症度分類で中等症以上)には、

tocilizumab の併用を検討する。現時点では軽症であっても、ステロイド投与で臨床症状あるいは臓器障害の進行が十分コントロールできないと考えられる場合にも、Tocilizumab の投与を考慮する。Tocilizumab は、現時点で MCD に対して臨床試験で有効性が確認されて我が国で保険収載されている唯一の薬剤である。Tocilizumab 治療開始に当たっては、生涯にわたって本治療の継続が必要になる可能性について患者に説明しておく。原則として 8 mg/kg を 2 週間ごとに点滴投与する(症状により 1 週間まで投与間隔を短縮できる)。併存疾患などのためにステロイド治療が不相当と判断される場合には、初期治療として tocilizumab を単独で用いてもよい。多くの場合、tocilizumab 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^{20, 48)}。併用している prednisolone 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^{49, 50)}。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^{15, 51)}。Tocilizumab の投与は CRP の上昇をおさえるので、感染症を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。Tocilizumab 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。Tocilizumab 治療を開始すると血清中の IL-6 濃度(保険適用外検査)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¹⁵⁾。治療中に血清 IL-6 濃度が徐々に低下してくる場合は、症状の再燃なしに tocilizumab の投与間隔を延長ないし中止できることがある¹²⁾。

IL-6 に対する抗体製剤の siltuximab は tocilizumab 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)。現時点ではランダム化比較試験で有効性が確認された唯一の薬剤である⁵²⁾。

副腎皮質ステロイドや tocilizumab 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、ステロイドパルス療法や、悪性リンパ腫や多発性骨髄に準じた抗がん剤治療(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, etoposide, rituximab, melphalan, bortezomib, thalidomide など)が試みられている(いずれも保険適用外)⁵³⁻⁵⁵⁾。

c. 予後

特発性 MCD は、適切な治療を行えば比較的予後が良好である¹⁴⁾。1980 年代の欧米からの報告では MCD の予後は生存期間中央値が 26~30 か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^{56, 57)}。小島らの解析によると、我が国における特発性 MCD の 5 年生存率は 91%、10 年生存率 80%であった¹⁴⁾。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 か月間で、死亡例は 3 例、死因は二次性白血病、膵臓がん、および感染症であった¹²⁾。

(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⁵⁸⁾。現在のところ、わが国では極めてまれと考えられる^{12, 14)}。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⁵⁸⁾。

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、あるいは HHV-8 の免疫組織染色検査によって行う⁵⁹⁾。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⁵⁸⁾。

2年を超える生存はまれとされていたが、最近、高用量の zidovudine (azidothymidine, AZT) + valganciclovir + rituximab の3剤、あるいは rituximab + liposomal doxorubicin + 抗 HIV 薬による非常に良好な治療成績が報告されている^{60, 61)}。Rituximab 単独では、カポジ肉腫の悪化のために生存率が悪い⁶²⁾。寛解後の維持療法としては interferon あるいは高用量 AZT が用いられる。Rituximab + liposomal doxorubicin 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⁶¹⁾。

補遺1 POEMS 症候群

POEMS 症候群は、1956 年に Crow らによって最初に報告された多発神経炎 (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⁶³。本邦では 1968 年に深瀬らによって同様の症例が報告され⁶⁴、その後、高月らによって症例が集積・解析された⁶⁵。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⁶⁶。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⁶⁷。

補遺2 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、多クローン性の高ガンマグロブリン血症とリンパ節内の形質細胞増生を特徴とする歴史的な疾患概念で、形質細胞型の特発性 MCD にほぼ一致する⁶⁸。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¹⁴。

補遺3 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⁶⁹。岩城らの 25 症例の検討によると、TAFRO 症候群の発症年齢中央値は 50 歳で、アルカリホスファターゼが高値で、IgG の増加が見られず、一部では進行性の腎障害がみられた。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や tocilizumab、rituximab などの追加治療が行われていた。リンパ節は比較的小さく、その組織像には共通して胚中心の萎縮と濾胞間の拡大、および高内皮細静脈 (high epithelial venules) の増生がみられた⁷⁰。TAFRO 症候群は、非 IPL 型の特発性 MCD の垂型とも考えられるが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^{71, 72}。最近、正木らによって、本邦から診断基準案が提唱された⁷³。

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 吉崎和幸; 特許使用料 (中外製薬), 岡本真一郎; 寄付金 (中外製薬), 川上純; 講演料 (田辺三菱製薬、中外製薬、ファイザー、武田薬品工業、小野薬品工業、アッヴィ、アステラス製薬、MSD), 研究費・助成金 (小野薬品工業, ヤンセンファーマ, 第一三共, ブリストル・マイヤーズスクイブ, アクテリオンファーマシューティカルズジャパン), 寄付金 (武田薬品工業, アステラス製薬, アッヴィ, エーザイ, 小野薬品, 第一三共, 大塚製薬, 田辺三菱製薬, 中外製薬, 参天製薬, ブリストル・マイヤーズスクイブ, キッセイ薬品, アストラゼネカ, MSD), 正木康史; 講演料 (中外製薬、協和発酵キリン、武田製薬), 寄付金 (協和発酵キリン、中外製薬、塩野義製薬), 西本憲弘; 報酬 (中外製薬), 特許使用料 (中外製薬), 研究費・助成金 (中外製薬)。

文献

- 1) Castleman B, Towne VW. CASE records of the Massachusetts General Hospital Weekly Clinicopathological Exercises: Case 40011. *N Engl J Med.* 1954; **250**: 26-30.
- 2) Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer.* 1956; **9**: 822-830.
- 3) Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer.* 1972; **29**: 670-683.
- 4) Bartoli E, Massarelli G, Soggia G, Tanda F. Multicentric giant lymph node hyperplasia. A hyperimmune syndrome with a rapidly progressive course. *Am J Clin Pathol.* 1980; **73**: 423-426.
- 5) Gaba AR, Stein RS, Sweet DL, Variakojis D. Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol.* 1978; **69**: 86-90.
- 6) Frizzera G, Banks PM, Massarelli G, Rosai J. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease. Pathological findings in 15 patients. *Am J Surg Pathol.* 1983; **7**: 211-231.
- 7) Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood.* 1995; **86**: 1276-1280.
- 8) Cronin DM, Warnke RA. Castleman disease: an update on classification and the spectrum of associated lesions. *Adv Anat Pathol.* 2009; **16**: 236-246.
- 9) 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.* 2010; **27**: 1171-1178.
- 10) Talat N, Schulte KM. Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literature. *Oncologist.* 2011; **16**: 1316-1324.
- 11) Shin DY, Jeon YK, Hong YS, et al. Clinical dissection of multicentric Castleman disease. *Leuk Lymphoma.* 2011; **52**: 1517-1522.
- 12) 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.* 2013; **53**: 69-77.
- 13) Lowenthal DA, Filippa DA, Richardson ME, Bertoni M, Straus DJ. Generalized lymphadenopathy with morphologic features of Castleman's disease in an HIV-positive man. *Cancer.* 1987; **60**: 2454-2458.
- 14) 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.* 2008; **16**: 391-398.
- 15) 中外製薬：アクテムラ全例調査の中間報告（キャッスルマン病），
http://chugai-pharm.jp/hc/ss/pr/drug/act_via0400/report/scs/PDF/20140225_act_epmpv_safe_cd.pdf,
 2014.

- 16) 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.* 2014; **165**: 39-48.
- 17) Munshi N, Mehra M, van de Velde H, Desai A, Potluri R, Vermeulen J. Use of a claims database to characterize and estimate the incidence rate for Castleman disease. *Leuk Lymphoma.* 2015; **56**: 1252-1260.
- 18) Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood.* 1989; **74**: 1360-1367.
- 19) 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.* 2002; **20**: 304-311.
- 20) Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood.* 2005; **106**: 2627-2632.
- 21) Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006; **2**: 619-626.
- 22) Du MQ, Liu H, Diss TC, et al. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infects monotypic (IgM lambda) but polyclonal naive B cells in Castleman disease and associated lymphoproliferative disorders. *Blood.* 2001; **97**: 2130-2136.
- 23) Mori Y, Nishimoto N, Ohno M, et al. Human herpesvirus 8-encoded interleukin-6 homologue (viral IL-6) induces endogenous human IL-6 secretion. *J Med Virol.* 2000; **61**: 332-335.
- 24) Oksenhendler E, Carcelain G, Aoki Y, et al. High levels of human herpesvirus 8 viral load, human interleukin-6, interleukin-10, and C reactive protein correlate with exacerbation of multicentric castleman disease in HIV-infected patients. *Blood.* 2000; **96**: 2069-2073.
- 25) Fajgenbaum DC, van Rhee F, Nabel CS. HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. *Blood.* 2014; **123**: 2924-2933.
- 26) Cokelaere K, Debiec-Rychter M, De Wolf-Peeters C, Hagemeyer A, Sciot R. Hyaline vascular Castleman's disease with HMGIC rearrangement in follicular dendritic cells: molecular evidence of mesenchymal tumorigenesis. *Am J Surg Pathol.* 2002; **26**: 662-669.
- 27) Chen WC, Jones D, Ho CL, et al. Cytogenetic anomalies in hyaline vascular Castleman disease: report of two cases with reappraisal of histogenesis. *Cancer Genet Cytogenet.* 2006; **164**: 110-117.
- 28) Reichard KK, Robinett S, Foucar MK. Clonal cytogenetic abnormalities in the plasma cell variant of Castleman disease. *Cancer Genet.* 2011; **204**: 323-327.
- 29) Katano H, Kaneko K, Shimizu S, Saito T, Irie T, Mori S. Follicular dendritic cell sarcoma complicated by hyaline-vascular type Castleman's disease in a schizophrenic patient. *Pathol Int.* 1997; **47**: 703-706.
- 30) 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.* 1999; **40**: 294-297.

31) Chan AC, Chan KW, Chan JK, Au WY, Ho WK, Ng WM. Development of follicular dendritic cell sarcoma in hyaline-vascular Castleman's disease of the nasopharynx: tracing its evolution by sequential biopsies. *Histopathology.* 2001; **38**: 510-518.

32) Marzano AV, Vezzoli P, Mariotti F, Boneschi V, Caputo R, Berti E. Paraneoplastic pemphigus associated with follicular dendritic cell sarcoma and Castleman disease. *Br J Dermatol.* 2005; **153**: 214-215.

33) Meijjs 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.* 2008; **47**: 632-634.

34) Westphal FL, Lima LC, Santana LC, Netto JC, Amaral VC, Silva Mdos S. Castleman's disease associated with follicular dendritic cell sarcoma and myasthenia gravis. *J Bras Pneumol.* 2010; **36**: 819-823.

35) Cakir E, Aydin NE, Samdanci E, Karadag N, Sayin S, Kizilay A. Follicular dendritic cell sarcoma associated with hyaline-vascular Castleman's disease. *J Pak Med Assoc.* 2013; **63**: 393-395.

36) 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.* 2013; **62**: 131-134.

37) 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.* 2014; **97**: e101-103.

38) 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.* 2013; **8**: e54610.

39) Polizzotto MN, Millo C, Uldrick TS, et al. 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Kaposi Sarcoma Herpesvirus-Associated Multicentric Castleman Disease: Correlation With Activity, Severity, Inflammatory and Virologic Parameters. *J Infect Dis.* 2015; **212**: 1250-1260.

40) 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.* 2000; **95**: 1406-1412.

41) Chandrakasan S, Bakeer N, Mo JQ, Cost C, Quinn CT. Iron-refractory microcytic anemia as the presenting feature of unicentric Castleman disease in children. *J Pediatr.* 2014; **164**: 928-930.

42) Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM. Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. *Ann Surg.* 2012; **255**: 677-684.

43) Kawabata H, Tomosugi N, Kanda J, Tanaka Y, Yoshizaki K, Uchiyama T. Anti-interleukin 6 receptor antibody tocilizumab reduces the level of serum hepcidin in patients with multicentric

Castleman's disease. *Haematologica*. 2007; **92**: 857-858.

44) Song S, N., J., Tomosugi N, Kawabata H, Ishikawa T, Nishikawa T, Yoshizaki K. Downregulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman's disease (MCD) *Blood* 2010; **116**: 3627-3634.

45) 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*. 2000; **50**: 304-312.

46) Sato Y, Notohara K, Kojima M, Takata K, Masaki Y, Yoshino T. IgG4-related disease: historical overview and pathology of hematological disorders. *Pathol Int*. 2010; **60**: 247-258.

47) Dispenzieri A, Armitage JO, Loe MJ, et al. The clinical spectrum of Castleman's disease. *Am J Hematol*. 2012; **87**: 997-1002.

48) Nishimoto N, Sasai M, Shima Y, et al. Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. *Blood*. 2000; **95**: 56-61.

49) 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*. 2007; **85**: 207-211.

50) Man L, Goudar RK. Reversal of cardiomyopathy with tocilizumab in a case of HIV-negative Castleman's disease. *Eur J Haematol*. 2013; **91**: 273-276.

51) Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N, Kakehi T. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood*. 2008; **112**: 3959-3964.

52) van Rhee F, Wong RS, Munshi N, et al. Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014; **15**: 966-974.

53) Soumerai JD, Sohani AR, Abramson JS. Diagnosis and management of Castleman disease. *Cancer Control*. 2014; **21**: 266-278.

54) 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*. 2014; **49**: 253-258.

55) Cervantes CE, Correa R. Castleman Disease: A Rare Condition with Endocrine Manifestations. *Cureus*. 2015; **7**: e380.

56) Frizzera G, Peterson BA, Bayrd ED, Goldman A. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patients. *J Clin Oncol*. 1985; **3**: 1202-1216.

- 57) Weisenburger DD, Nathwani BN, Winberg CD, Rappaport H. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: a clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol.* 1985; **16**: 162-172.
- 58) 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.* 1997; **151**: 1517-1522.
- 59) Hassman LM, Ellison TJ, Kedes DH. KSHV infects a subset of human tonsillar B cells, driving proliferation and plasmablast differentiation. *J Clin Invest.* 2011; **121**: 752-768.
- 60) Uldrick TS, Polizzotto MN, Yarchoan R. Recent advances in Kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease. *Curr Opin Oncol.* 2012; **24**: 495-505.
- 61) Uldrick TS, Polizzotto MN, Aleman K, et al. Rituximab plus liposomal doxorubicin in HIV-infected patients with KSHV-associated multicentric Castleman disease. *Blood.* 2014; **124**: 3544-3552.
- 62) Bower M, Powles T, Williams S, et al. Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med.* 2007; **147**: 836-839.
- 63) Crow RS. Peripheral neuritis in myelomatosis. *Br Med J.* 1956; **2**: 802-804.
- 64) 深瀬政市, 新保慎一郎, 福増広幸, ほか. 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.* 1968; **26**: 2440 - 2456.
- 65) Takatsuki K, Sanada I. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy and endocrine disorder: clinical and laboratory features of 109 reported cases. *Jpn J Clin Oncol.* 1983; **13**: 543-555.
- 66) Frizzera G. Castleman's disease and related disorders. *Semin Diagn Pathol.* 1988; **5**: 346-364.
- 67) Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2014; **89**: 214-223.
- 68) 森茂郎, 毛利昇, 内田俊和, 徹郎 島. 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.* 1980; **20**: 85-94.
- 69) 高井和江, 新國公司, 渋谷宏行, 橋立英樹. 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.* 2010; **51**: 320-325.
- 70) Iwaki N, Fajgenbaum DC, Nabel CS, et al. Clinicopathologic analysis of TAFRO syndrome demonstrates a distinct subtype of HHV-8-negative multicentric Castleman disease. *Am J Hematol.* 2016; **91**: 220-226.
- 71) Kojima M, Nakamura N, Tsukamoto N, et al. Multicentric Castleman's disease representing effusion at initial clinical presentation: clinicopathological study of seven cases. *Lupus.* 2011; **20**: 44-50.
- 72) 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.* 2013; **53**: 57-61.

73) Masaki Y, Kawabata H, Takai K, et al. Proposed diagnostic criteria, disease severity classification and treatment strategy for TAFRO syndrome, 2015 version. *Int J Hematol.* 2016; **103**: 686-692.

74) 中塚伸一. Castleman 病. In 青笹克之, 森井英一, eds. 癌診療指針のための病理診断プラクティス .リンパ球増殖疾患. 中山書店; 2010: p.96-103.

Table 1. 多中心性キャスルマン病の臨床像

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(ときに免疫学的機序による減少)
 血清 LDH 低値
 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 IL-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

Figure legends

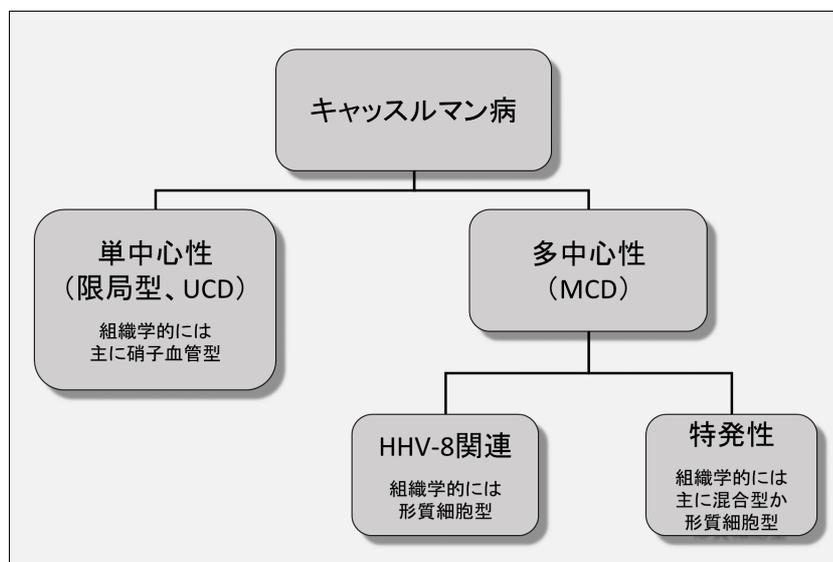


Fig. 1. キャッスルマン病の臨床的分類と組織学的な特徴。

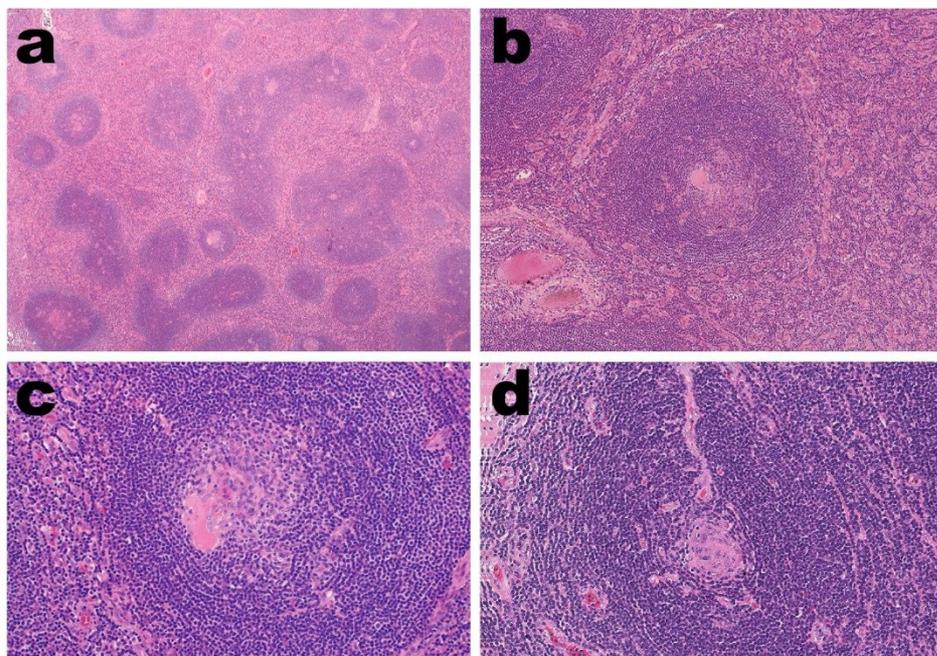


Fig. 2. 硝子血管型 (Hematoxylin-Eosin 染色)。(a; 弱拡大) リンパ節の基本構造は保たれており、リンパ濾胞の胚中心は萎縮的で、マントル層は肥厚する。(b; 中拡大) 萎縮した胚中心のリンパ球は減少し、壁の硝子化を伴った血管を伴う。(c, d; やや強拡大) マントル層のリンパ球は同心円状に配列する傾向を示す。萎縮した胚中心に向かって、血管の侵入像を認める。また、硝子化血管を認める。いずれも、胚中心内のリンパ球は減少している。(a, c, d は、「癌診療指針のための病理診断プラクティス・リンパ球増殖疾患」⁷⁴⁾より、出版社の許諾を得て転載)

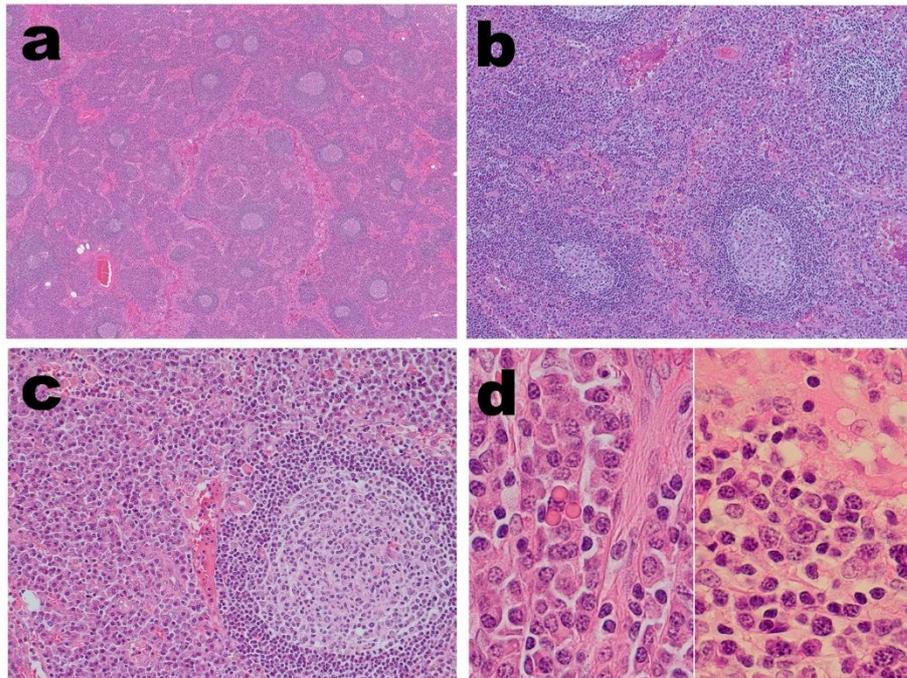


Fig. 3. 形質細胞型 (Hematoxylin-Eosin 染色)。(a; 弱拡大) リンパ節の基本構造は保たれており、リンパ濾胞、胚中心は正～過形成を示す。(b; 中拡大) 濾胞間領域には形質細胞のシート状の浸潤を認める。血管増生も比較的目立つ。(c; やや強拡大) 濾胞間領域に著明な形質細胞の浸潤を認める。胚中心の萎縮はなく、硝子化血管は認めない。(d; 強拡大) 左: 好酸性の Russell 小体を細胞質に有する形質細胞。右: 核小体の明瞭な大型核を有する形質芽球。

資料 4. 国際キャスルマン病臨床ネットワーク (CDCN)

CDCN 会議より (2016 年 12 月 4 日)

CDCN Scientific Advisory Board Meeting

San Diego, CA
December 4, 2016



Agenda

- 10:30AM Welcome/new SAB and CDCN member introductions
- 4 Goals for 2016:
 - Continue to push forward International Research Agenda
 - Launch Registry
 - Launch Biobank
 - Finalize Diagnostic criteria
- Goals for 2017
- Tissue samples
- Closing business

Diagnostic criteria for iMCD – In Process

Major Criteria (need both):

1. Histopathological lymph node features consistent with the iMCD spectrum:
2. Enlarged lymph nodes (>1cm) in two or more lymph node stations

Minor Criteria (need ≥2 out of 11 criteria with ≥1 laboratory criteria):

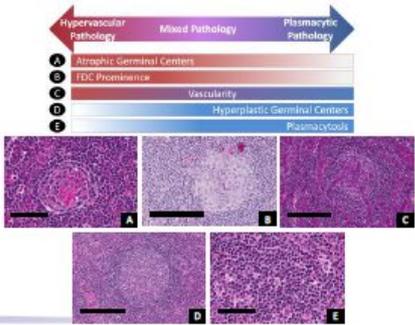
Laboratory

1. Elevated CRP (greater than 10mg/L) or ESR (greater than 15mm/hr)
2. Anemia (Hgb less than 12.5g/dl for males, hemoglobin less than 11.5g/dl for females)
3. Thrombocytopenia (platelets <150k/uL) or thrombocytosis (platelets >400k/uL)
4. Hypoalbuminemia (albumin less than 3.5g/dL)
5. Renal dysfunction (eGFR <60 mL/min/1.73m²) or proteinuria (protein >150mg/100ml)
6. Polyclonal hypergammaglobulinemia (immunoglobulin G >1700mg/dL)

Clinical

1. Constitutional symptoms: sweats, fever (>38°C), weight loss, or fatigue
2. Large spleen and/or liver
3. Fluid accumulation: edema, anasarca, ascites, or pleural effusion
4. Eruptive cherry hemangiomas or violaceous papules
5. Lymphocytic interstitial pneumonitis

Pathology consistent with iMCD



The diagram illustrates a spectrum of pathology from Hypervascular Pathology to Plasmacytic Pathology. Key features include Atrophic Germinal Centers, FDC Prominence, Vascularity, Hyperplastic Germinal Centers, and Plasmacytosis. Histological images A-E show corresponding microscopic findings.

Diagnoses to be excluded

- **Infections**
 - KSHV/HHV-8 (infection can be documented by blood PCR, diagnosis of KSHV-MCD requires IHC)
 - Clinical EBV-lymphoproliferative disorders such as infectious mononucleosis or Chronic Active EBV (Detectable EBV viral load not necessarily exclusion)
 - Inflammation and adenopathy due to other infections, e.g. acute or uncontrolled HIV (Controlled HIV not necessarily exclusion)
- **Autoimmune diseases**
 - Requires full clinical criteria, detection of autoimmune antibodies alone not exclusionary
 - Systemic lupus erythematosus, Rheumatoid arthritis, Adult Still's Disease, IgG4-related disease
- **Other lymphoproliferative disorders**
 - Lymphoma, autoimmune lymphoproliferative disorder
 - POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal paraprotein, skin changes) considered associated

Discussion

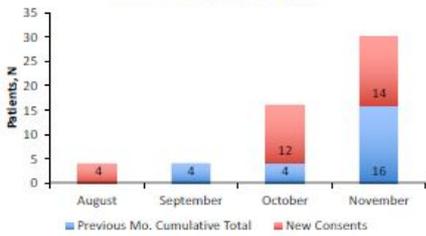
- New ICD-10 code!
- How can we promote adoption of diagnostic criteria among the physician community?

ACCELERATE: Global Patient Registry/ Natural History Study

- Finalized data elements, data flow, quality plan/SOPs, IRB approval
- Built IT system
- 10 EU sites moving forward, possibly expanding to Hong Kong, Taiwan, and Brazil
- We have enrolled 20 patients in the US and will soon have the 10 EU sites launched. We have begun collecting medical records and begun retrospective data entry shortly.
- Soon will have CAS do first quarterly review
- We will be contacting the physicians for each patient enrolled into the ACCELERATE registry via an email and/or letter to encourage them to complete surveys every 3 months.
- Please encourage patients to register: www.CDCN.org/ACCELERATE and fill out the survey every 3 months when you are sent reminder emails.

ACCELERATE: Global Patient Registry/ Natural History Study

ACCELERATE Consent Progress



Month	Previous Mo. Cumulative Total	New Consents
August	0	4
September	4	0
October	4	12
November	16	14

**1,300 serum proteins X 400 sample study:
Still accepting iMCD (TAFRO) samples from collaborators**

255 iMCD samples 237 iMCD samples from siltuximab study - 79 patients - 3 time points each 10 iMCD samples from UAMS - 10 patients 8 samples from UPenn - 1 patient	20 HHV8+MCD samples
65 Age/gender-matched controls	20 Hodgkin lymphoma samples
	20 RA samples, 20 IgG4-RD Contributor to be confirmed
	20 HLH samples

Discussion

- What other diseases should we gather as controls?
- How can we get more TAFRO samples and how many more should we aim to get?
- How to adjust for the variance in number of samples per patient? (e.g. some patients we have 3 timepoints, others we have 1 timepoint)

Treatments for iMCD

- Anti-IL-6**
 - Only FDA-approved treatment for iMCD; 34% response vs 0% placebo
- Rituximab**
 - Response is variable, but patients often relapse
- Cytotoxic chemotherapy (cytoxan, etoposide, etc)**
 - Good at inducing remission, but relapse is common
- Anti-IL-1**
 - Limited number of case reports
- Immunosuppressants**
 - Rapamycin and CyA being used in TAFRO-iMCD with success

**Rationale for using rapamycin + IVIg
in one highly treatment-refractory
iMCD-TAFRO patient**

**Accelerating Research & Treatment
for Castleman Disease**

Sponsored by:
Castleman Disease Collaborative Network (CDCN)
Janssen Pharmaceuticals



Kazuyuki Yoshizaki, MD, PhD

Professor, Department of Organic Fine Chemicals
The Institute of Scientific and Industrial Research
Osaka University

Hiroshi Kawabata, MD, PhD

Department Head of Department of Hematology and Immunology
Kanazawa Medical University



**Tentative Diagnostic Criteria and
Disease Severity Classification of
Castleman Disease in Japan**

Rinsho Ketsueki, in press.

presented by Hiroshi Kawabata, MD, PhD.

The Japanese Castleman Disease Research Group
(conducted by Prof. Kazuyuki Yoshizaki)

Essential Diagnostic Criteria for Castleman Disease (CD)
(both A and B must be met)

- A. Both of the following conditions should be met:**
1. Single or multiple **swollen lymph node/s** should be present.
 2. **Histopathological findings** of the affected lymph node(s) or organ(s) should be consistent with one of the following histological types of CD.
 - 1) Hyaline-vascular type
 - 2) Plasma cell type
 - 3) Mixed type
- B. The following diseases should be excluded as the cause of lymphadenopathy.**
1. Malignant neoplasms
 2. Infectious diseases
 3. Autoimmune diseases
 4. Other diseases manifesting symptoms similar to CD*
IgG4-related diseases, etc.

*POEMS and TAFRO are not excluded from Castleman disease.

Clinical Classification of Castleman Disease

Unicentric Castleman disease (UCD)

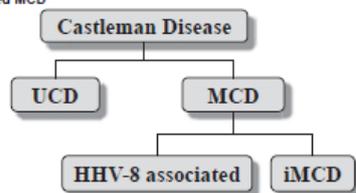
Only a single lymph node is involved, or the distribution of affected lymph node(s) is restricted to a single site which is surgically resectable.

Multicentric Castleman disease (MCD)

Lymph nodes at multiple sites are affected.

Further classified as follows:

- (1) HHV-8-associated MCD
- (2) Idiopathic MCD



Classification of Disease Severities of iMCD

Severe : At least one of the following conditions persist for >1 month.

- (i) **Anemia of inflammation**: Hb <7.0 g/dL or RBC transfusion dependent.
- (ii) **Thrombocytopenia**: Platelet transfusion-dependent.
- (iii) **Hypoalbuminemia**: Alb <1.5 g/dL.
- (iv) **Renal dysfunction**: GFR <15 ml/min/1.73m² or nephrotic syndrome.
- (v) **Pulmonary lesions** with always requiring oxygen inhalation.
- (vi) **Anasarca**: Massive pleural effusion or ascites requiring drainage.
- (vii) **Cardiac failure**: EF <40% or class IV in the NYHA classification.

Moderate : At least one of the following conditions persist for >1 month.

- (i) **Anemia of inflammation**: Hb <8.0.
- (ii) **Thrombocytopenia**: Platelet counts <20,000/ μ L.
- (iii) **Hypoalbuminemia**: Alb <2.0 g/dL.
- (iv) **Renal dysfunction**: GFR <30 ml/min/1.73m² or Prot/Cr ratio >0.5 g/gCr.
- (v) **Pulmonary lesions** with dyspnea on daily light exertion.
- (vi) **Anasarca**: Pleural effusion or ascites.
- (vii) **Cardiac failure**: EF <50% or class III in the NYHA classification.
- (viii) Organ damages caused by histologically proven secondary **amyloidosis**.

Mild : Neither of the above conditions is met.

A proposal of CHAP score for objective evaluation of the disease activity and treatment efficacy in iMCD

(by H. Kawabata)

Score	1	2	3	4
CRP (mg/dL)	≥1, <5	≥5, <10	≥10, <20	≥20
Hemoglobin (g/dl)	<12, ≥10	<10, ≥8	<8	Transfusion dependent
Albumin (g/dL)	<3, ≥2.5	<2.5, ≥2	<2, ≥1.5	<1.5
P. S. (ECOG)	1	2	3	4

CHAP score = CRP score + Hb score + Albumin score + PS score

TAFRO syndrome and iMCD
—Toward a consensus in Japan—

Yasufumi Masaki*, Hiroshi Kawabata, and the Japanese Nation-wide Research Team on TAFRO Syndrome

*Department of Hematology and Immunology, Kanazawa Medical University, JAPAN
yasum@kanazawa-med.ac.jp

The CDCN's 6th annual "Accelerating Research & Treatment for Castleman disease" meeting on December 3rd, 2018 at the ASH conference in San Diego @ the Manchester Hyatt Grand Hotel

TAFRO syndrome

- Dr. Takai K, et al. reported 3 cases with thrombocytopenia, bone marrow fibrosis, fever, anasarca, and hepatosplenomegaly. (*Rinsho Ketsueki* 51:320-325, 2010.)
- Dr. Kojima M, et al. reported 7 cases with multicentric Castleman disease presenting effusion at initial clinical presentation. (*Lupus* 20:44-50, 2011)

- T; Thrombocytopenia
- A; Anasarca (edema, pleural effusion and ascites)
- F; Fever
- R; Reticulin myelofibrosis
- O; Organomegaly (hepatosplenomegaly, lymphadenopathy)

Differences between TAFRO and non-TAFRO iMCD

	TAFRO syndrome	non-TAFRO iMCD
Concept/diagnosis	Clinical features	Pathological diagnosis
Clinical course	Acute or subacute	Chronic/indolent
Lymphadenopathy	Small or unclear	Large
Platelet	Decreased	Increased/decreased
Anasarca	Massive, definitely	Occasionally
γ -globulin	Normal	Marked increased
ALP, γ GTP	Increased	Normal
FDP, D-dimer	Increased	Normal
Ferritin	Increased	Normal
Renal function	Impaired	Normal

Multicenter retrospective study in Japan, based on an on-line patient registry (UMIN000011809)

Purpose: To know the epidemiology, etiology, diagnosis and treatment strategy of TAFRO syndrome and iMCD in Japan.

Since launched in Sep, 2014, more than 200 cases of TAFRO syndrome, iMCD, and suspicious cases have been registered.

A criteria for TAFRO syndrome by Iwaki, et al.

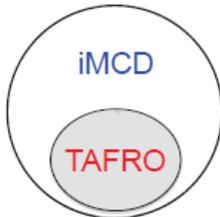
Am J Hematol. 2016;91:220.

1. **Histopathological criteria;**
 - Compatible with pathological findings of lymph nodes as TAFRO-iMCD
 - Negative LANA-1 for HHV-8
2. **Major criteria;**
 - Presents 3 of 5 TAFRO symptoms
Thrombocytopenia, Anasarca, Fever, Reticulin fibrosis, Organomegaly.
 - Absence of hypergammaglobulinemia
 - Small volume lymphadenopathy
3. **Minor criteria need 1 or more;**
 - Hyper/normoplasia of megakaryocytes in bone marrow
 - High levels of serum ALP without markedly elevated serum transaminase

Requirements; fulfill histopathological criteria, all major criteria, and 1 or more of minor criteria.

Correlation between iMCD and TAFRO

Iwaki's criteria



Although histology is important, many cases with TAFRO syndrome have small or unclear lymphadenopathy, and have difficulty in biopsy because of anasarca and bleeding tendency. So, it is not easy to make diagnosis of TAFRO syndrome, while delayed diagnosis/treatment initiation may cause mortality.

Our diagnostic criteria for TAFRO syndrome

Int J Hematol. 2016;103:686-92.

All of the 3 major categories and at least 2 of 4 minor categories should be met.

A. Major categories

- 1) **Anasarca** (pleural effusion, ascites and general edema).
- 2) **Thrombocytopenia** (platelet count $\leq 100,000/\mu\text{l}$).
- 3) **Systemic inflammation** ($\text{BT} > 37.5^\circ\text{C}$ and/or $\text{CRP} \geq 2\text{mg/dl}$).

B. Minor categories

- 1) Castleman disease-like features on **lymph node biopsy**.
- 2) Reticulin **myelofibrosis** and/or increased number of megakaryocytes in bone marrow.
- 3) Mild **organomegaly**, including hepatomegaly, splenomegaly and lymphadenopathy.
- 4) Progressive **renal insufficiency**.

Our diagnostic criteria for TAFRO syndrome

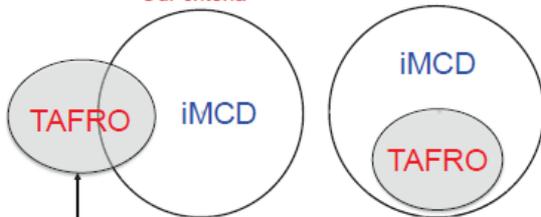
C. Diseases to be excluded

- 1) **Malignancies**, including lymphoma, myeloma, mesothelioma, *et cetera*.
- 2) **Autoimmune disorders**, including systemic lupus erythematosus (SLE), ANCA-associated vasculitis, *et cetera*.
- 3) **Infectious disorders**, including acid fast bacterial infection, rickettsial disease, lyme disease, severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS), *et cetera*.
- 4) **POEMS syndrome**
- 5) **IgG4-related disease**
- 6) **Hepatic cirrhosis**
- 7) Thrombotic thrombocytopenic purpura (**TTP**) / hemolytic uremic syndrome (**HUS**)

Correlation between iMCD and TAFRO

Our criteria

Iwaki's criteria



In our criteria, histology of lymph nodes is not necessary. Some of TAFRO patients do not fulfill the criteria of iMCD.

TAFRO SUMMARY

1. TAFRO syndrome was first described in 2010, and similar cases have since been reported.
2. We have been conducting a multicenter retrospective epidemiological study of TAFRO syndrome and iMCD in Japan.
3. Some clinical and pathological features of TAFRO syndrome overlap with those of iMCD, but unlike typical iMCD, its onset is acute or subacute, lymphadenopathy is small or unclear, serum γ -globulin level remains in the normal range, usually complicated by renal insufficiency, thrombocytopenia, and DIC, and progresses rapidly.
4. Based on these data and our experiences, we proposed a diagnostic criteria for TAFRO syndrome (*Int J Hematol.* 2016;103:686-92).

Agenda

• Overview of Meeting (Fajgenbaum)

- Castleman disease in Japan (Nishimoto)
- Review of clinical data for siltuximab (van Rhee)
- Diagnostic criteria update (Elenitoba-Johnson)
- Overview of 2016 Research Progress (Fajgenbaum)
- Overview of 2017 Research Plans and Collaboration Opportunities (Shilling)
- Small Group Discussion and Open Forum
- Call to Action

