

## 総説

## キャッスルマン病診療の参照ガイド

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

吉崎和幸<sup>1\*</sup>, 岡本真一郎<sup>2</sup>, 川端浩<sup>3</sup>, 水木満佐央<sup>4</sup>,  
川上純<sup>5</sup>, 正木康史<sup>3</sup>, 矢野真吾<sup>6</sup>, 井出眞<sup>7</sup>,  
宇野賀津子<sup>8</sup>, 八木克巳<sup>8</sup>, 小島俊行<sup>9</sup>, 水谷実<sup>10</sup>,  
徳嶺進洋<sup>11</sup>, 西本憲弘<sup>12</sup>, 藤原寛<sup>13</sup>, 中塚伸一<sup>14</sup>,  
塩沢和子<sup>15</sup>, 岩城憲子<sup>16</sup>, 古賀智裕<sup>17</sup>

キャッスルマン病は原因不明のリンパ増殖性疾患で、適切な治療を行わなければ QOL 低下や生命予後の短縮をきたす。しかしながら、その希少性のためにこれまで明確な診断基準や重症度分類が定まっていなかった。これに対して厚生労働研・難治性疾患等政策研究事業の調査研究班では、本疾患の診断基準と病型分類、重症度分類の案を策定した。診断は、病理診断と臨床的な除外診断を併せて行う。組織型は硝子血管型、形質細胞型、および混合型に分類される。臨床的病型は、単中心性（限局型）と、HHV-8 関連の多中心性、HHV-8 陰性の特発性多中心性に分類した。重症度は主に臓器障害の程度により分類した。難治性とされる特発性多中心性キャッスルマン病は、重症度等に応じて prednisolone や tocilizumab を用いて治療を行うこととした。今後、本疾患に関するエビデンスを集積し、本診断基準や重症度分類の妥当性を検証するとともに、質の高い診療ガイドラインを策定していく予定である。（臨床血液 58 (2) : 97~107, 2017）

Key words : Interleukin-6, HHV-8, Tocilizumab, TAFRO syndrome

## 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

本論文は厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）の支援を受けて作成されたものである。

受付：2016年9月8日

受理：2016年10月3日

\*参照ガイド作成責任者

<sup>1</sup> 大阪大学産業科学研究所 第3研究部門医薬品化学研究分野

<sup>2</sup> 慶應義塾大学医学部 血液内科学

<sup>3</sup> 金沢医科大学 血液免疫内科学

<sup>4</sup> 大阪大学医学部附属病院 化学療法部

<sup>5</sup> 長崎大学大学院歯薬学総合研究科 先進予防医学講座

<sup>6</sup> 東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科学

<sup>7</sup> 日本赤十字社高松赤十字病院 血液内科

<sup>8</sup> (公財) ルイ・パストゥール医学研究センター

<sup>9</sup> 日本赤十字社名古屋第一赤十字病院 救急部

<sup>10</sup> 三重厚生連松阪中央総合病院 血液内科

<sup>11</sup> 市立伊丹病院 血液内科

<sup>12</sup> 大阪リウマチ・膠原病クリニック

<sup>13</sup> 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

<sup>14</sup> 関西ろうさい病院 病理診断科

<sup>15</sup> 一般財団法人甲南会甲南加古川病院 リウマチ膠原病センター

<sup>16</sup> 金沢大学医薬保健研究域医学系細胞移植学

<sup>17</sup> 長崎大学病院 医療教育開発センター

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<sup>1,2)</sup>。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か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<sup>3)</sup>。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つの領域に局限する単中心性 (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<sup>4-6)</sup>。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<sup>7,8)</sup>。

## 3. 疫学

キャッスルマン病は小児から 70 歳代まで幅広い年齢

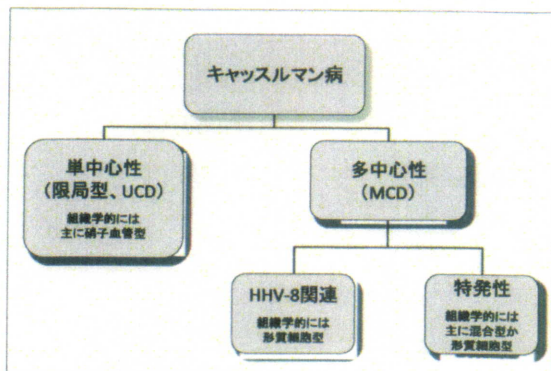


Fig. 1 キャッスルマン病の臨床的分類と組織学的な特徴。

層でみられるが、発症年齢中央値は UCD が 30 歳代、MCD は 50 歳代とされる。海外からの報告は UCD が多いが、わが国からの報告は圧倒的に MCD が多い<sup>9-12)</sup>。

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<sup>13)</sup>。現在のところ、わが国ではまれである<sup>12,14)</sup>。

わが国におけるキャッスルマン病の発症率や有病率についての信頼できるデータは今のところない。本研究班では、既存のデータ (金沢医科大学を中心施設として行われている疫学調査「新規疾患; TAFRO 症候群の疾患概念確立のための多施設共同後方視的研究」と、中外製薬株式会社が実施し tocilizumab 使用者を全例登録してきた「アクテムラ特定使用成績調査」<sup>15)</sup>) から、わが国における MCD の有病者数を 1,500 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<sup>16)</sup>。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<sup>17)</sup>。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、病変リンパ節で見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見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<sup>18-20)</sup>。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見られるさまざまな症候の原因となる<sup>21)</sup>。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<sup>18)</sup>。

HHV-8 関連 MCD においては、ウイルスゲノム由来の vIL-6 が病態形成に深くかかわっている<sup>22)</sup>。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<sup>23,24)</sup>。

一方, HHV-8 陰性のキャッスルマン病については, どういった機序で 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<sup>25)</sup>。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<sup>26~28)</sup>。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<sup>29~37)</sup>。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<sup>38)</sup>。

### 5. 診 断

キャッ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)<sup>39)</sup> 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, キャッスルマン病の診断基準を下記のように暫定的に策定した。

#### キャッスルマン病の診断基準案

A および B を満たすものをキャッスルマン病と診断する。

A 以下の 2 項目を満たす。

- 1 腫大した (長径 1 cm 以上の) リンパ節を認める。
- 2 リンパ節または臓器の病理組織所見が, 下記のいずれかのキャッスルマン病の組織像に合致する\*。
  - 1) 硝子血管型
  - 2) 形質細胞型
  - 3) 硝子血管型と形質細胞型の混合型

B 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<sup>§</sup>  
血管免疫芽球形 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<sup>†</sup>, 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。

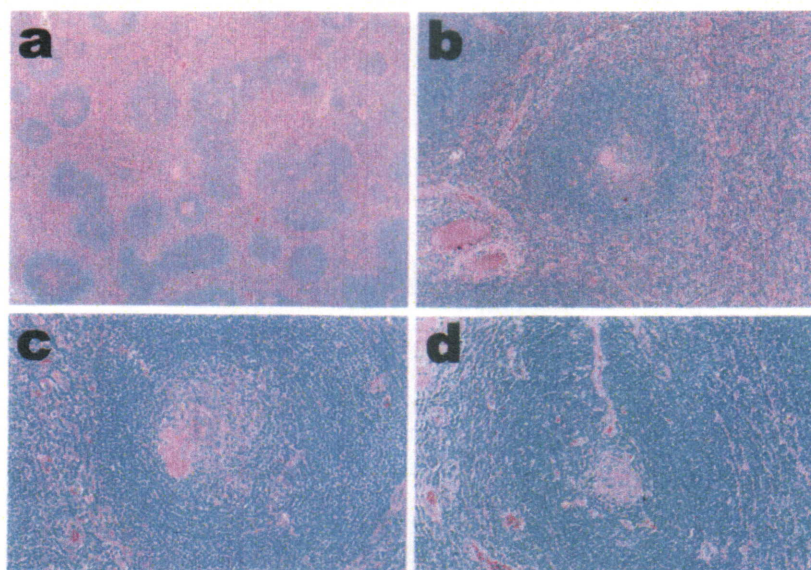
#### \*キャッスルマン病の組織像<sup>1~3)</sup>

##### 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. 2a)。
- ・リンパ濾胞は拡大するが, 胚中心は萎縮性で, 相対的にマントル層が肥厚する (Fig. 2b)。
- ・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. 2c, 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. 2c, 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. 2d)。

##### 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. 3a)。
- ・リンパ濾胞, 胚中心は正~過形成を示す (Fig. 3b)。
- ・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. 3c)。
- ・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. 3b, 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. 3c, 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. 3d)。



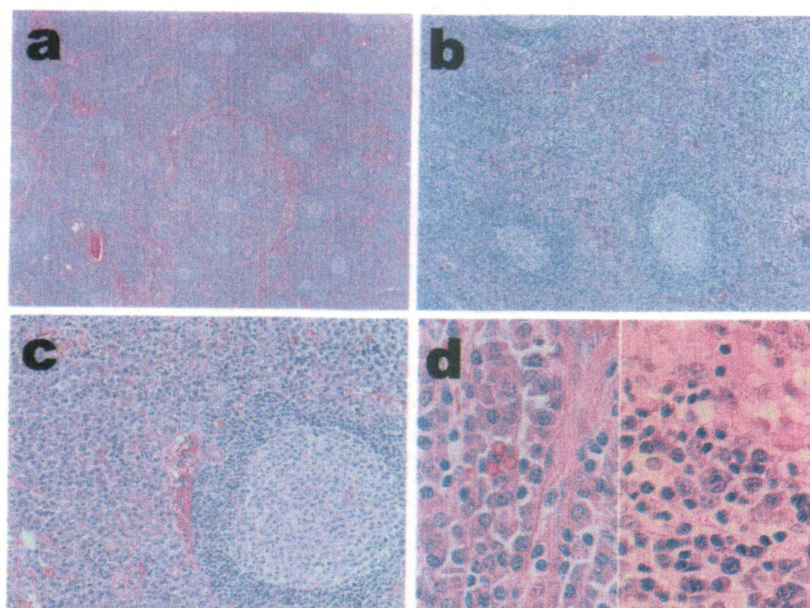
**Fig. 2** 硝子血管型(hematoxylin-eosin 染色)。

(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性で、マンテル層は肥厚する。

(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)マンテ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」<sup>75)</sup>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。

## 3) 混合型 (Mixed type)

- ・胚中心の angiosclerosis と形質細胞の著明な浸潤を伴うような硝子血管型と形質細胞型の特徴を兼ね備えた組織像を示す。

補足：ヒト・ヘルペスウイルス 8 型 (HHV-8) 関連多中心性キャッスルマン病の組織像<sup>40)</sup> 形質細胞型ないしは混合細胞型の組織像を示す。しばしば胚中心の萎縮と angiosclerosis が目立つ。マントル層～濾胞間領域に HHV-8 陽性の形質芽球を多数認める。形質芽球は IgM $\lambda$  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さまざまである。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、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。
- <sup>5</sup> 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。
- <sup>7</sup> POEMS 症候群は、単クローン性のガンマグロブリン血症をと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<sup>25)</sup> (Fig. 1)。

## ●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 1 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、キャスルマン病に起因すると考えられる下記の症候の有無によって重症度を判定する。

おおむね1ヶ月間以上、下記の症候のいずれかがみられる場合、重症とする。

- ◆炎症性貧血：Hb 7 g/dl 未満（フェリチン値の低下のな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/1.73 m<sup>2</sup> 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ないことを確認すること）。
- ◆血小板減少：血小板数 2 万/ $\mu$ l 未満。
- ◆低アルブミン血症：血清アルブミン値 2.0 g/dl 未満。
- ◆腎機能障害：GFR 45 ml/分/1.73 m<sup>2</sup> 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みつかることが多い。鉄剤不応性の小球性貧血としてみつかる小児例もある<sup>41)</sup>。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<sup>42)</sup>。病変部位が1ヶ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<sup>10)</sup>。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<sup>12)</sup>。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<sup>42)</sup>。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<sup>12)</sup>。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<sup>43,44)</sup>。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<sup>45,46)</sup>。

##### 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

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

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<sup>47)</sup>。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わが国で保険収載されている唯一の薬剤である。Tocilizumab 治療開始にあたっては、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適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<sup>20, 48)</sup>。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<sup>49, 50)</sup>。副作用としては、頭痛、上気道炎、掻痒、皮疹、アレルギーなどがある。これらは軽微なものが多く、肺炎や敗血症などの重篤な感染症も報告されている<sup>15, 51)</sup>。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<sup>15)</sup>。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<sup>12)</sup>。

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<sup>52)</sup>。

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）<sup>53～55)</sup>。

### 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<sup>14)</sup>。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 ヶ月と芳しくなかったが、これは HHV-8 関連 MCD を含んでいたためであろう<sup>56, 57)</sup>。小島らの解析によると、わ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<sup>14)</sup>。京都大学医学部附属病院での 21 例の解析では、診断から追跡期間中央値 98 ヶ月間で、死亡例は 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<sup>12)</sup>。

### (3) HHV-8 関連 MCD

HHV-8 関連 MCD は、主として HIV 感染者に見られる亜型であるが、ときに HIV 感染者以外にも見られる<sup>58)</sup>。現在のところ、わが国では極めてまれと考えられる<sup>12, 14)</sup>。この病型は、発熱、盗汗、全身倦怠感などの全身の炎症症状を呈して急速に進行し、しばしばカポジ肉腫や悪性リンパ腫を合併する<sup>58)</sup>。

診断は、特徴的な病理組織所見と、血中または組織中における HHV-8 ウイルスゲノムの検出、あるいは HHV-8 の免疫組織染色検査によって行う<sup>59)</sup>。リンパ節組織にはウイルス由来の IL-6 (vIL-6) も発現している<sup>58)</sup>。

2 年を超える生存はまれとされていたが、最近、高用量の 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<sup>60, 61)</sup>。Rituximab 単独では、カポジ肉腫の悪化のために生存率が悪い<sup>62)</sup>。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 ヶ月の追跡期間中央値で 3 年無増悪生存率が 69%、3 年全生存率が 81%であった<sup>61)</sup>。

### 【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<sup>63)</sup>。わが国では 1968 年に深瀬らによって同様の症例が報告され<sup>64)</sup>、その後、高月らによって症例が集積・解析された<sup>65)</sup>。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<sup>66)</sup>。POEMS 症候群では表面の免疫グロブリンが IgG または IgA で λ 型のクローン性の形質細胞の増生が見られ、通常の特発性 MCD とは治療法や予後が異なる<sup>67)</sup>。

### 【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<sup>68)</sup>。小島らはわが国における特発性 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 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ことを報告した<sup>14)</sup>。

### 【補遺 3 TAFRO 症候群】

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キャッスルマン病に類似していた<sup>69)</sup>。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<sup>70)</sup>。TAFRO 症候群は、非 IPL 型の特発性 MCD の亜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<sup>71, 72)</sup>。最近、正木らによって、わが国から診断基準案が提唱された<sup>73, 74)</sup>。

本論文は、日本血液学会診療委員会の承認を受けた。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：西本憲弘；顧問 (アドバイザーなど) (中外製薬株式会社)、特許使用料 (中外製薬株式会社)、受託研究・共同研究費 (中外製薬株式会社)、川上純；講演料 (田辺三菱製薬株式会社、中外製薬株式会社、ファイザー株式会社、武田薬品工業株式会社、小野薬品工業株式会社、アッヴィ合同会社、アステラス製薬株式会社、MSD 株式会社)、受託研究・共同研究費 (小野薬品工業株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、第一三共株式会社、プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社、アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社)、奨学寄付金 (武田薬品工業株式会社、アステラス製薬株式会社)、アッヴィ合同会社、エーザイ株式会社、小野薬品工業株式会社、第一三共株式会社、大塚製薬株式会社、田辺三菱製薬株式会社、中外製薬株式会社、参天製薬株式会社、プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社、キッセイ薬品工業株式会社、アストラ



ゼネカ株式会社, MSD 株式会社), 岡本真一郎; 奨学寄付金 (中外製薬株式会社)

## 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(キャスルマン病) ([http://chugai-pharm.jp/hc/ss/pr/drug/act\\_via0400/report/scs/PDF/20140225\\_act\\_epmpv\\_safe\\_cd.pdf](http://chugai-pharm.jp/hc/ss/pr/drug/act_via0400/report/scs/PDF/20140225_act_epmpv_safe_cd.pdf)). Accessed 2016 October 5.
- 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, Sciort 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, Irié 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) 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.* 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-e103.
- 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. <sup>18</sup>F-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 SN, Tomosugi N, Kawabata H, Ishikawa T, Nishikawa T, Yoshizaki K. Down-regulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease. *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. *日臨*. 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, 島峰徹郎. 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高度の形質細胞増生を呈する症候群—形質細胞型 Castleman リンパ腫との異同一—. *日網内系会誌*. 1980; **20 Suppl**: S85-S94.
- 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. *臨血*. 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) 新規疾患—TAFRO 症候群の診断基準・重症度分類・治療指針—. *臨血*. 2016; **57**: 2029-2037.
- 75) 中塚伸一. Castleman 病. 青笹克之, 森井英一(編集). 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. 東京, 中山書店; 2010: 96-103.