

35

Castleman 病

疾患サマリー

□疾患概念	<ul style="list-style-type: none">・1950年代に、マサチューセッツ総合病院の Castleman らによって最初に記載された、非クローン性のリンパ増殖性疾患。・リンパ節の病理組織像によって特徴付けられる。
□疫学	<ul style="list-style-type: none">・わが国での正確な統計はないが、稀な疾患である。・米国では年間4,500人程度の発症が推定されている¹⁾。・発症年齢は小児から高齢者まで幅広い。
□分類	<ul style="list-style-type: none">・病変がひとつのリンパ節領域に限局する単中心性 (unicentric Castleman disease; UCD) と、複数のリンパ節領域に病変の見られる多中心性 (multicentric Castleman disease; MCD) に大別される。・米国ではヒト・ヘルペスウイルス8型 (human herpesvirus-8; HHV-8) 感染による MCD がしばしばみられ、その多くは HIV (human immunodeficiency virus) 感染者にみられる。・わが国の MCD の大部分は特発性である。これは検査所見や臨床像からさらに特発性形質細胞性リンパ節症 (idiopathic plasmacytic lymphadenopathy; IPL) 型と、非 IPL 型に分けられる。
□臨床所見	<ul style="list-style-type: none">・UCD では、リンパ節の腫大のほかには自覚症状が乏しい。・MCD では、リンパ節腫脹、肝脾腫、発熱、倦怠感、盗汗、貧血がみられ、ときに天疱瘡様の皮疹、浮腫、胸腹水、腎障害、呼吸障害 (リンパ球性間質性肺炎) などの多彩な症状がみられる。中には、末梢神経障害と微量M蛋白を有し、POEMS[※]症候群に合致する症例もある。

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

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

I 診療時のポイント

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

■表 1：鑑別すべきおもな疾患

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

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

(筆者作成)

止める場合は、ステロイドを一時的に増量して炎症症状のリバウンドを予防する。

II 疾患概要

1 | 疾患概念と 3 つの病型

1954 年, New England Journal of Medicine 誌の症例検討で, 胸腺腫に似た縦隔の巨大リンパ節症の 40 歳の男性症例が提示された³⁾。2 年後, Castleman らは, この症例を含めた類似の縦隔の巨大リンパ節症 13 例について, 病理学的特徴を報告した⁴⁾。これが「硝子血管型 (hyaline-vascular type)」の Castleman 病の最初の報告である。これらのリンパ節では濾胞の過形成と毛細血管の増生と, 胚中心に向かって濾胞を貫通する硝子化した毛細血管がみられた。1972 年, Castleman と Keller らは, 同様の巨大リンパ節過形成 81 症例についてさらに詳細な解析を行った⁵⁾。この報告によって, Castleman 病の病理組織像には, 硝子血管型以外に, 濾胞間隙にシート状に形質細胞が増生する「形質細胞型 (plasma cell type)」が存在することが明らかにされた。硝子血管型と形質細胞型の組織像が同一標本内に混在するものもみられ, これはその後, 混合型と呼ばれるようになった。

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

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

■表 2 : Castleman 病の分類

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

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

(過去の文献をもとに筆者作成)

2 | 疫学

Fajgenbaum らは、米国における Castleman 病の年間発症者数が 4,500 人程度で、そのうち少なくとも 1,000 人は MCD と推定している¹¹⁾。これを含めて、海外からの報告では UCD が多いが、わが国からの報告は圧倒的に MCD が多い⁶⁻⁹⁾。Castleman 病は小児から 70 歳代まで幅広い年齢層で見られるが、発症年齢中央値は UCD が 30 歳代、MCD は 50 歳前後である。UCD は女性にやや多く、MCD は男性にやや多い。HHV-8 関連 MCD は、そのほとんどが HIV 感染者に見られる。現在のところ、わが国では稀である^{9, 10)}。

3 | 臨床像

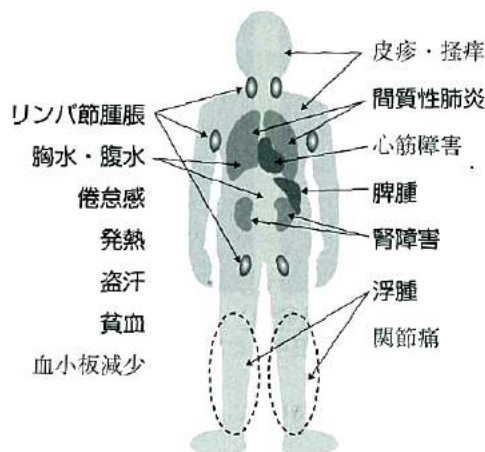
UCD は、リンパ節の腫大以外には自覚症状に乏しく、たまたま画像検査などで見つかることも多

い。病変部位は胸部が多く、次いで頸部、腹部、後腹膜の順である。リンパ節腫瘍のサイズは長径 5～6 cm のことが多い¹⁾。

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

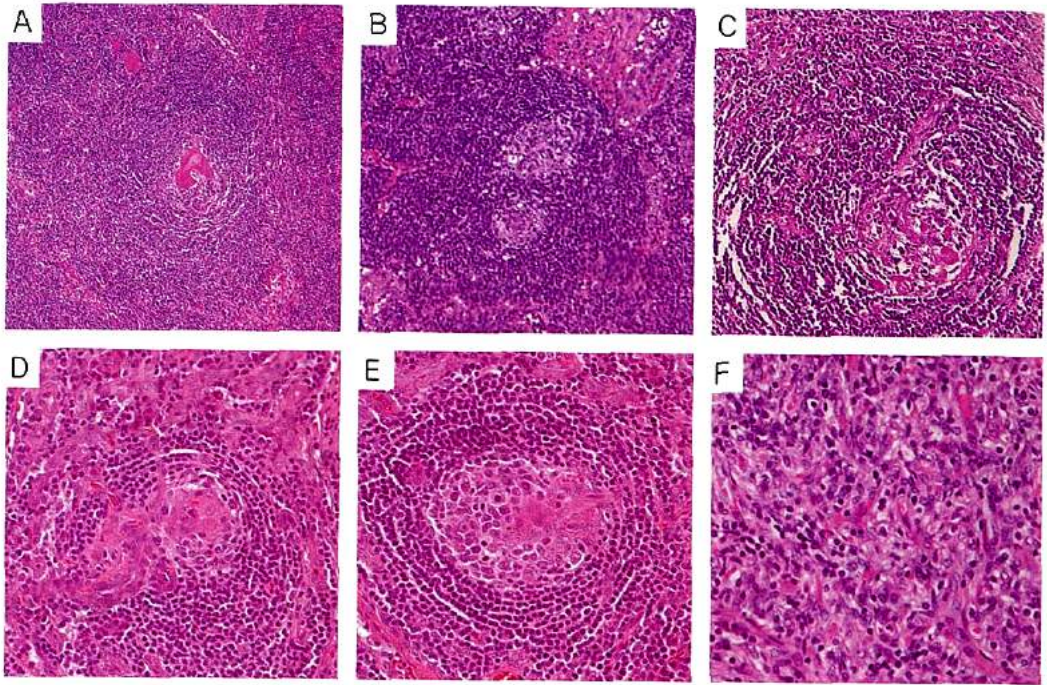
4 | 病理組織像

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



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

(筆者作成)



■ 図 2 : 硝子血管型のリンパ節病理組織像 (HE 染色)

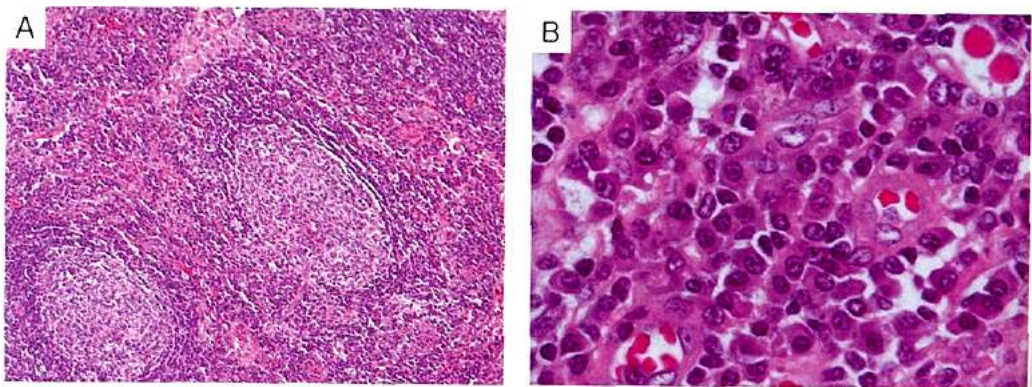
A : マントル層が広く発達した濾胞がみられる。胚中心は萎縮して硝子様物質が沈着している。(撮影時の倍率 ×100)

B : 稀に、胚中心を複数持つ濾胞がみられる (撮影時の倍率 ×200)。

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

F : 濾胞間隙にも毛細血管が増生している。(撮影時の倍率 ×1,000)

(自験例)



■ 図 3 : 形質細胞型のリンパ節病理組織像 (HE 染色)

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

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

(自験例)

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

Ⅲ 病因論

Castleman 病の原因は、ウイルス感染、自己免疫、腫瘍性などが想定されているが、HHV-8 関連 MCD を除くと未解明のままである。しかしながら、MCD でみられる症候の大部分は、炎症性サイトカインである IL-6 の過剰産生で説明できる¹³⁾。造血幹細胞に IL-6 遺伝子を導入したトランスジェニックマウスでは、MCD のような症状を呈し、これは抗 IL-6 受容体抗体によって抑えられる¹⁴⁾。また、ヒトにおいても抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブは、MCD 患者の臨床症状と検査値異常を劇的に改善する¹⁵⁾。

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

生理的に、IL-6 は筋肉や血管内皮細胞、脂肪組織、線維芽細胞、活性化した単球や T 細胞などさまざまな細胞が産生するが、Castleman 病における過剰な IL-6 産生がどの細胞に由来するのかわかっていない。Castleman 病のリンパ節において増殖しているリンパ球は多クローン性であるが、その根本的な原因は、濾胞樹状細胞や形質細胞様樹状細胞などのリンパ球以外のクローン性の異常かもしれない¹⁷⁾。Castleman 病から濾胞樹状細胞肉腫の発症が多数報告されている^{18,20)}。

HHV-8 関連 MCD においては、ウイルスゲノム由来の vIL-6 が病態形成に深くかかわっている。HHV-8 はカポジ肉腫や原発性滲出液リンパ腫 (primary effusion lymphoma) の原因ウイルスで、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus; KSHV) とも呼ばれる。病変リンパ節における vIL-6 の発現は、宿主の細胞の IL-6 の産生を刺激して、協調的に全身性の炎症症状を悪化させる。

Ⅳ 診断

1 | UCD

UCD は、病変リンパ節部位が 1 カ所に限局していることと、病理組織所見 (多くは硝子血管型) によって診断できる。

2 | 特発性 MCD

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

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

小島らは、わが国における特発性MCDを、特発性形質細胞性リンパ節症（idiopathic plasmacytic lymphadenopathy; IPL）型と非IPL型に分類した¹⁰⁾。IPL型は男性優位で、形質細胞型の病理組織像をとり、IgGが3,500 mg/dL以上の高値であるのに対し、非IPL型は女性優位で、病理組織は硝子血管型ないし混合型で、血清IgGの上昇は軽度で、しばしば胸水や腹水、血小板減少、自己免疫疾患を伴う（表2）。

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

| 3 | HHV-8 関連 MCD

HHV-8 関連 MCD は、発熱、盗汗、全身倦怠感などの全身症状と、特徴的な病理組織所見（形質芽球型）、および血清中または組織中における HHV-8 ウイルスゲノムの検出によって診断する³⁵⁾。この病型は、主として HIV 感染者に見られ、臨床的には全身の炎症症状を呈して急速に進行し、しばしばカポジ肉腫や悪性リンパ腫を合併する³⁶⁾。

V 治療

| 1 | UCD

病変リンパ節の外科的な切除によって治癒が期待でき、完全にとりきることが重要である。外科切除後に再発した場合や、切除が困難で全身性の炎症症状がみられる場合は、特発性MCDに準じた治療を行う。

| 2 | 特発性 MCD

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

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

シリズマブによって、さまざまな全身の炎症症状や検査値異常がすみやかに改善する⁴⁵⁾。併用しているプレドニゾロンを減量・中止できることも多い。また、腫大していたリンパ節も縮小する。トシリズマブ治療を開始すると血清中の IL-6 濃度が跳ね上がるが、これは、IL-6 が受容体に結合できずに血漿中から除去されないためである。治療中の血清 IL-6 濃度の低下は IL-6 産生の低下を示唆しており、トシリズマブの投与間隔の延長が可能になる⁴⁷⁾。京都大学医学部附属病院では、2012 年時点で、特発性 MCD の 21 例中、12 例でトシリズマブによる治療が行われ、このうち 92% で臨床的な効果がみられた。副作用としては、頭痛、上気道炎、掻痒、皮疹、アレルギーなどがある。重篤なものとしては肺炎や敗血症が報告されている。トシリズマブ投与中は感染症を発症しても CRP が上昇しないので、見逃さないように十分な注意が必要である。アナフィラキシーは 1% 強の症例に認められている。トシリズマブは、いったん開始すると、中止するのが難しい薬剤である。もし中止する場合は、ステロイドを増量して炎症症状のリバウンドを予防する。

抗 CD20 抗体のリツキシマブも有効とされるが、わが国では保険適用外である。IL-6 に対する抗体製剤の siltuximab は、2014 年に米国で FDA (食品医薬品局) の認可がおりたが、わが国ではいまのところ使えない。重症例ではステロイドパルス療法や悪性リンパ腫に準じた抗がん薬治療 (R-CHOP 療法やリツキシマブ+エトポシドなど) が行われているが、有効率はトシリズマブほど高くない³⁷⁾。

13 | HHV-8 関連 MCD

高用量のジドブジン (AZT) + バルガンシクロビル + リツキシマブの 3 剤、あるいはリツキシマブ + リボゾマル・ドキソルビシン + 抗 HIV 薬による非常に良好な治療成績が報告されている^{3, 38)}。寛解後の維持療法としてはインターフェロンあるいは高用量 AZT を用いる。リツキシマブ単独では、カポジ肉腫の悪化のために生存率が悪い³⁹⁾。

VI 予後

Talat らは、文献検索によって Castleman 病の 416 例を抽出し、生命予後に関連する因子を検討した⁷⁾。UCD では、年齢や性別、病変部位、組織型は多変量解析で生存予後に関係なく、手術による病変の全摘除が行われたか否かのみが予後に関連していた。硝子血管型の UCD の 206 例の 3 年無病生存率は 92.5% であった。MCD では、手術によるリンパ節郭清の有無で生存予後に違いはなく、形質細胞型、男性、38 歳以上であることが予後不良因子であった。MCD の大部分を占める形質細胞型の 3 年無病生存率は 45.7% であった。

1980 年代の報告では、MCD の予後は生存期間中央値が 26 ~ 30 カ月と、芳しくなかった^{40, 41)}。おそらくこれは HHV-8 関連 MCD を含んでいたためであろう。韓国の蔚山大学からの 28 例の特発性 MCD の報告では、半数で CHOP (シクロホスファミド + ドキソルビシン + ビンクリスチン + プレドニゾロン) のような抗がん薬治療が行われており、67 カ月の観察期間中央値で 5 年生存率は 77% であった。わが国における特発性 MCD の予後は、小島らの解析によると 5 年生存率 91%、10 年生存率 80% と比較的良好であった¹⁰⁾。京都大学医学部附属病院での 21 例の解析では、診断から追跡期間中央値 98 カ月間で、死亡例が 3 例であった。特発性 MCD の死因としては、感染症、原疾患

による腎不全や呼吸不全、悪性腫瘍が多い。

HHV-8関連MCDの多くはHIV陽性患者で、全身の炎症症状が急速に進行し、しばしばカポジ肉腫や形質芽球性リンパ腫を合併し、生存期間中央値が8～14カ月で予後不良とされていた^{12, 42)}。2011年のTalatらの報告でも、HIV陽性のMCD患者の3年無病生存率は27.8%であった⁷⁾。これに対して、近年、高用量のジドブジンと、バルガンシクロビル、リツキシマブ、リボソーマル・ドキシソルピシンなどによる非常に良好な治療成績が報告されるようになり、生命予後は改善されつつある²⁾。リツキシマブ+リボソーマル・ドキシソルピシンで治療を行ったNational Cancer InstituteのUldrickらの報告では、58カ月の追跡期間中央値で3年無増悪生存率が69%、3年全生存率が81%であった³⁸⁾。

●デイスカッションが必要となるケース●

1) TAFRO症候群⁴³⁾

高井らは、血小板減少、胸腹水貯留、発熱、骨髓線維化、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Castleman病に類似していた⁴⁴⁾。我々も、上記の5徴に加えて急速に進行する腎障害を呈しトシリズマブ治療により軽快した症例を経験した⁴⁵⁾。TAFRO症候群ではCastleman病に類似のリンパ節組織像をとるものの、リンパ節は比較的小さく、IgGの増加が見られず、ステロイド単独では軽快せずにシクロスポリンAやトシリズマブ、リツキシマブなどの追加治療が必要になることが多い。胸腹水や浮腫が顕著にみられ、胸腹水中のIL-6が異常高値を呈することから、MCDの一亜型とするよりもむしろ漿膜炎を主体とした独立した疾患と考えるほうが妥当かもしれない⁴⁶⁾。

2) 非定型抗酸菌症

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

3) 心筋障害

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

● IC はこう行う ●

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

おわりに～5年間の進歩～

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

わが国から、漿膜炎と骨髄線維化を伴い特発性 MCD と重なる病態を呈する症例群が報告され、TAFRO 症候群と命名された⁴³⁾。

HHV-8 関連 MCD の治療として、リツキシマブを含めた多剤併用療法の画期的な有効性が示された³⁸⁾。

(川端 浩)

文献

- 1) Fajgenbaum DC, van Rhee F, Nabel CS : HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease : Novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. *Blood* 123 : 2924-2933, 2014.
- 2) Uldrick TS, Polizzotto MN, Yarchoan R : Recent advances in kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease. *Curr Opin Oncol* 24 : 495-505, 2012.
- 3) Castleman B, Towne VW : Case records of the Massachusetts General Hospital weekly clinicopathological exercises : Case 40011. *N Engl J Med* 250 : 26-30, 1954.
- 4) Castleman B, Iverson L, Menendez VP : Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 9 : 822-830, 1956.
- 5) Keller AR, Hochholzer L, Castleman B : Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 29 : 670-683, 1972.
- 6) Ye B, Gao SG, Li W, et al : A retrospective study of unicentric and multicentric Castleman's disease : A report of 52 patients. *Med Oncol* 27 : 1171-1178, 2010.
- 7) Talat N, Schulte KM : Castleman's disease : Systematic analysis of 416 patients from the literature. *Oncologist* 16 : 1316-1324, 2011.
- 8) Shin DY, Jeon YK, Hong YS, et al : Clinical dissection of multicentric Castleman disease. *Leuk Lymphoma* 52 : 1517-1522, 2011.
- 9) Kawabata H, Kadowaki N, Nishikori M, et al : Clinical features and treatment of multicentric Castleman's disease : A retrospective study of 21 Japanese patients at a single institute. *J Clin Exp Hematop* 53 : 69-77, 2013.

- 10) Kojima M, Nakamura N, Tsukamoto N, et al : Clinical implications of idiopathic multicentric Castleman disease among Japanese : A report of 28 cases. *Int J Surg Pathol* **16** : 391-398, 2008.
- 11) Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM : Surgery in Castleman's disease : A systematic review of 404 published cases. *Ann Surg* **255** : 677-684, 2012.
- 12) Dupin N, Diss TL, Kellam P, et al : HHV-8 is associated with a plasmablastic variant of Castleman disease that is linked to HHV-8-positive plasmablastic lymphoma. *Blood* **95** : 1406-1412, 2000.
- 13) Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, et al : Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* **74** : 1360-1367, 1989.
- 14) Katsume A, Saito H, Yamada Y, et al : Anti-interleukin 6 (IL-6) receptor antibody suppresses Castleman's disease like symptoms emerged in IL-6 transgenic mice. *Cytokine* **20** : 304-311, 2002.
- 15) Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al : Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood* **106** : 2627-2632, 2005.
- 16) Stone K, Woods E, Szmania SM, et al : Interleukin-6 receptor polymorphism is prevalent in HIV-negative Castleman disease and is associated with increased soluble interleukin-6 receptor levels. *PLoS One* **8** : e54610, 2013.
- 17) Reichard KK, Robinett S, Foucar MK : Clonal cytogenetic abnormalities in the plasma cell variant of Castleman disease. *Cancer Genet* **204** : 323-327, 2011.
- 18) Katano H, Kaneko K, Shimizu S, et al : Follicular dendritic cell sarcoma complicated by hyaline-vascular type Castleman's disease in a schizophrenic patient. *Pathol Int* **47** : 703-706, 1997.
- 19) Lee LJ, Kim SC, Kim HS, et al : Paraneoplastic pemphigus associated with follicular dendritic cell sarcoma arising from Castleman's tumor. *J Am Acad Dermatol* **40** : 294-297, 1999.
- 20) Chan AC, Chan KW, Chan JK, et al : Development of follicular dendritic cell sarcoma in hyaline-vascular Castleman's disease of the nasopharynx : Tracing its evolution by sequential biopsies. *Histopathology* **38** : 510-518, 2001.
- 21) Marzano AV, Vezzoli P, Mariotti F, et al : Paraneoplastic pemphigus associated with follicular dendritic cell sarcoma and Castleman disease. *Br J Dermatol* **153** : 214-215, 2005.
- 22) Meijs M, Mekkes J, van Noesel C, et al : Paraneoplastic pemphigus associated with follicular dendritic cell sarcoma without Castleman's disease; treatment with rituximab. *Int J Dermatol* **47** : 632-634, 2008.
- 23) Westphal FL, Lima LC, Santana LC, et al : Castleman's disease associated with follicular dendritic cell sarcoma and myasthenia gravis. *J Bras Pneumol* **36** : 819-823, 2010.
- 24) Cakir E, Aydin NE, Samdanci E, et al : Follicular dendritic cell sarcoma associated with hyaline-vascular Castleman's disease. *J Pak Med Assoc* **63** : 393-395, 2013.
- 25) Hwang SO, Lee TH, Bae SH, et al : Transformation of Castleman's disease into follicular dendritic cell sarcoma, presenting as an asymptomatic intra-abdominal mass. *Korean J Gastroenterol* **62** : 131-134, 2013.
- 26) Lee BE, Korst RJ, Taskin M : Right pneumonectomy for resection of a posterior mediastinal follicular dendritic cell sarcoma arising from Castleman's disease. *Ann Thorac Surg* **97** : e101-103, 2014.
- 27) Kojima M, Nakamura S, Morishita Y, et al : Reactive follicular hyperplasia in the lymph node lesions from systemic lupus erythematosus patients : A clinicopathological and immunohistological study of 21 cases. *Pathol Int* **50** : 304-312, 2000.
- 28) Sato Y, Notohara K, Kojima M, et al : IgG4-related disease : Historical overview and pathology of hematological disorders. *Pathol Int* **60** : 247-258, 2010.
- 29) Matsumura N, Shiiki H, Saito N, et al : Interleukin-6-producing thymic squamous cell carcinoma associated with Castleman's disease and nephrotic syndrome. *Intern Med* **41** : 871-874, 2002.
- 30) Higashikuni Y, Mori M, Kino H : Interleukin-6-producing giant cell carcinoma of the lung with multicentric Castleman's disease-like presentation. *Intern Med* **46** : 669-673, 2007.
- 31) Morishima A, Marui A, Shimamoto T, et al : A case of interleukin-6-producing cardiac myxoma resembling multicentric Castleman's disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* **138** : 499-501, 2009.
- 32) Ebara S, Song SN, Mizuta H, et al : Interleukin-6-producing dermoid cyst associated with multicentric Castleman's disease. *Int J Hematol* **95** : 198-203, 2012.
- 33) Frizzera G : Castleman's disease and related disorders. *Semin Diagn Pathol* **5** : 346-364, 1988.
- 34) Dispenzieri A : POEMS syndrome : 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am*

- J Hematol **89** : 214-223, 2014.
- 35) Hassman LM, Ellison TJ, Kedes DH : KSHV infects a subset of human tonsillar b cells, driving proliferation and plasmablast differentiation. *J Clin Invest* **121** : 752-768, 2011.
 - 36) Parravicini C, Corbellino M, Paulli M, et al : Expression of a virus-derived cytokine, KSHV IL-6, in HIV-seronegative Castleman's disease. *Am J Pathol* **151** : 1517-1522, 1997.
 - 37) Seo S, Yoo C, Yoon DH, et al : Clinical features and outcomes in patients with human immunodeficiency virus-negative, multicentric Castleman's disease : A single medical center experience. *Blood Res* **49** : 253-258, 2014.
 - 38) Uldrick TS, Polizzotto MN, Aleman K, et al : Rituximab plus liposomal doxorubicin in HIV-infected patients with KSHV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* **124** : 3544-3552, 2014.
 - 39) Bower M, Powles T, Williams S, et al : Brief communication : Rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* **147** : 836-839, 2007.
 - 40) Frizzera G, Peterson BA, Bayrd ED, et al : A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease : Clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patients. *J Clin Oncol* **3** : 1202-1216, 1985.
 - 41) Weisenburger DD, Nathwani BN, Winberg CD, et al : Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia : A clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol* **16** : 162-172, 1985.
 - 42) Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, et al : Multicentric Castleman's disease in HIV infection : A clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS* **10** : 61-67, 1996.
 - 43) Kawabata H, Takai K, Kojima M, et al : Castleman-Kojima disease (TAFRO syndrome) : A novel systemic inflammatory disease characterized by a constellation of symptoms, namely, thrombocytopenia, ascites (anasarca), microcytic anemia, myelofibrosis, renal dysfunction, and organomegaly : A status report and summary of Fukushima (6 June, 2012) and Nagoya meetings (22 September, 2012). *J Clin Exp Hematop* **53** : 57-61, 2013.
 - 44) 高井和江, 新國公司, 渋谷宏行ほか : 発熱, 胸腹水, 肝脾腫を伴い, 骨髄に軽度の線維化を認める血小板減少症. *臨床血液* **51** : 320-325, 2010.
 - 45) Kawabata H, Kotani S, Matsumura Y, et al : Successful treatment of a patient with multicentric Castleman's disease who presented with thrombocytopenia, ascites, renal failure and myelofibrosis using tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody. *Intern Med* **52** : 1503-1507, 2013.
 - 46) Awano N, Inomata M, Kondoh K, et al : Mixed-type multicentric Castleman's disease developing during a 17-year follow-up of sarcoidosis. *Intern Med* **51** : 3061-3066, 2012.
 - 47) Browne SK, Burbelo PD, Chetchotisakd P, et al : Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. *N Engl J Med* **367** : 725-734, 2012.
 - 48) Kanda J, Kawabata H, Yamaji Y, et al : Reversible cardiomyopathy associated with multicentric Castleman disease : Successful treatment with tocilizumab, an anti-interleukin 6 receptor antibody. *Int J Hematol* **85** : 207-211, 2007.
 - 49) Man L, Goudar RK : Reversal of cardiomyopathy with tocilizumab in a case of HIV-negative Castleman's disease. *Eur J Haematol* **91** : 273-276, 2013.
 - 50) van Rhee F, Wong RS, Munshi N, et al : Siltuximab for multicentric Castleman's disease : A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* **15** : 966-974, 2014.