

キャッスルマン病診療ガイドライン
令和 2 年度初版
(2020.11.18)

キャッスルマン病診療ガイドライン統括委員会
キャッスルマン病診療ガイドライン作成ワーキンググループ

Practical Guidelines for Castleman Disease in Japan
(Version 2020)

The steering committee on practical guidelines for Castleman disease in Japan
The working group for development of practical guidelines for Castleman disease in Japan

内容

序文	6
総論	7
1. 目的	7
2. 使用法	7
3. 対象	7
4. 作成法	7
4-1 作成の経過	7
4-2 作成の原則	8
4-3 記載方法	8
5. システマティック・レビュー	8
5-1 採用する文献の選定方法	8
5-1-1 選択基準	8
5-1-2 除外基準	9
5-1-3 文献検索用データベース	9
5-1-4 文献検索者	9
5-1-5 検索期間	9
5-2 推奨の決定作業	9
5-2-1 文献の要約の作成と評価	9
5-2-2 エビデンス総体の確実性の評価	10
5-2-3 推奨の強さの評価	10
5-2-4 CQ に対する回答の作成	10
6. 公開	10
7. 改訂	10
8. 資金	11
9. ガイドライン作成組織の構成と利益相反 (conflict-of-interest, COI)	11
9-1 ガイドライン作成組織	11
9-2 COI 管理	11
9-3 COI に対する対策	12
9-4 ガイドライン統括委員会の構成	12
9-5 ガイドライン作成ワーキンググループの構成	13
9-6 システマティック・レビュー担当者	13
9-7 COI 管理者	14
9-8 ガイドライン作成アドバイザー	14
9-9 外部評価者	14
使用した略号	15

各 論	18
1. 疾患概念	18
2. 臨床的病型分類	20
3. 疫学	21
4. 臨床像	22
4-1 UCD (単中心性キャッスルマン病)	22
4-2 MCD (多中心性キャッスルマン病)	22
4-2-1 HHV-8 関連 MCD	24
4-2-2 POEMS 症候群関連 MCD	24
4-2-3 iMCD (特発性 MCD)	24
5. 病因・病態論	26
6. 病理組織診断	27
6-1 節性病変の病理組織像	27
6-1-1 HHV-8 陰性のリンパ節組織像	27
6-1-1-1 硝子血管型 Hyaline-vascular type	27
6-1-1-2 過剰血管型 Hypervascular type	28
6-1-1-3 形質細胞型 Plasma cell type	29
6-1-1-4 混合型 Mixed type	30
6-1-2 HHV-8 陽性 MCD のリンパ節組織像	31
6-1-2-1 形質芽球亜型 Plasmablastic variant	31
6-2 節外性病変の病理組織像	33
6-2-1 肺病変	33
6-2-2 皮膚病変	33
6-2-3 腎病変	33
6-2-4 胸腺病変	34
6-2-5 骨髄病変	34
7. 診断	34
7-1 キャッスルマン病の診断基準	34
7-2 UCD の診断	37
7-3 HHV-8 関連 MCD の診断	38
7-4 POEMS 症候群関連 MCD の診断	38
7-5 iMCD の診断	39
8. 重症度分類, 疾患活動性評価基準, 治療反応性判定基準	39
8-1 キャッスルマン病の重症度分類	39
8-2 CHAP スコア	40
8-3 指定難病認定における iMCD の医療費助成の基準	41

8-4 HHV-8 関連 MCD の発作（アタック）と治療効果判定.....	41
9. 治療と予後.....	44
9-1 UCD の治療と予後.....	44
9-2 HHV-8 関連 MCD.....	44
9-3 POEMS 症候群関連 MCD の治療と予後.....	45
9-4 iMCD の治療.....	45
9-4-1 軽症例.....	47
9-4-2 中等症例.....	47
9-4-3 重症例.....	48
9-4-4 維持療法.....	48
9-4-5 トシリズマブ不応例・不耐容例の iMCD に対する治療.....	48
9-4-7 iMCD の予後.....	49
10. 重要臨床課題と Clinical Questions.....	50
10-1 UCD の治療オプション.....	51
CQ1：UCD 患者の治療として外科的摘出術は推奨されるか？.....	51
CQ2：切除不能な UCD 患者に免疫抑制療法は推奨されるか？.....	52
CQ3：切除不能な UCD 患者に塞栓術は推奨されるか？.....	53
CQ4：切除不能な UCD 患者に放射線治療は推奨されるか？.....	54
10-2 HHV-8 関連 MCD の治療オプション.....	55
CQ5：HHV-8 関連 MCD 患者にはどういった治療が推奨されるか？.....	55
10-3 iMCD の治療オプション.....	57
CQ6：中等症以上で未治療の iMCD 患者の治療としてトシリズマブは推奨されるか？.....	57
CQ7：iMCD 患者に対するトシリズマブの減量・中止が可能であることを示す指標はなにか？.....	59
CQ8：中等症以上で未治療の iMCD 患者に対する治療として副腎皮質ステロイドは推奨されるか？.....	60
CQ9：iMCD 患者の治療としてリツキシマブは推奨されるか？.....	61
CQ10：iMCD 患者の治療としてシルツキシマブは推奨されるか？.....	62
11. Future Research Questions.....	63
参考資料 1 キャッスルマン病様のリンパ節所見を得た場合の診断アルゴリズム.....	66
参考資料 2 桑原らによる POEMS 症候群の診断規準案.....	67
参考資料 3 CDCN による iMCD の国際診断基準.....	68
参考資料 4 TAFRO 症候群の診断基準（暫定）.....	70
参考資料 5 岩城らによる TAFRO 症候を伴う iMCD の診断基準.....	72
参考資料 6 CDCN による iMCD の重症基準.....	73

参考資料 7	Barthel Index	74
参考資料 8	CKD 重症度分類ヒートマップ	76
参考資料 9	肺障害の重症度分類判定表.....	77
参考資料 10	CDCN が提唱する iMCD の治療アルゴリズム	78
参考資料 11	TAFRO 症候群の治療法（暫定案）	79
文 献	80
補 遺： 外部評価者からの主なご意見・コメントと対応.....		93

序 文

キャッスルマン病は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生活の質（Quality-of-Life）低下や生命予後の短縮につながる。しかしながら、希少疾患のために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く、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（以下、「キャッスルマン病研究班」）では、本疾患の診断基準案と重症度分類案を策定し、2017年に「キャッスルマン病診療の参照ガイド」を策定して公表した¹⁾。このたび、本疾患の診療上のさまざまな問題点に対して現時点でのエビデンスに基づいた妥当な診療方針を推奨レベルとともに提示するため、キャッスルマン病研究班の後継組織である「非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病，TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準，重症度分類の改正，診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究班（以下、「キャッスルマン病・TAFRO 症候群・その類縁疾患調査研究班」）を中心とした組織において、Minds に可能な限り準拠した形でこれを改訂し、診療ガイドラインを作成した。本ガイドラインは、医学雑誌およびホームページ上で公開し、広く意見を募り、新たな知見を統合しつつ、今後も改訂を重ねて充実したものにしていく予定である。

総論

1. 目的

本ガイドラインは、下記を目的として作成された。

- (1) キャッスルマン病の診断基準と標準的治療方針を示すこと
- (2) キャッスルマン病診療の施設間格差をなくすこと
- (3) 一般に公開し、医療者と患者の相互理解を深めること

本ガイドライン作成の効果として、①わが国の医療関係者におけるキャッスルマン病の認知度の向上、②キャッスルマン病の診療の均てん化、③キャッスルマン病の治療成績の向上、④キャッスルマン病診療に携わる医療者と患者の相互理解の向上、が期待される。

2. 使用法

本ガイドラインは、文献検索で得られたエビデンスを尊重するとともに、日本の医療保険制度や診療現場の実状にも配慮して作成されており、診療現場におけるキャッスルマン病患者の診療のツールとして利用することができる。具体的には、個々の症例の診断、治療の参考となるほか、患者に対するインフォームド・コンセントに際しても活用できる。ただし、本ガイドラインは、キャッスルマン病に対する治療方針を立てる際の目安を示すものであり、記載されている以外の治療方針や治療法を規制するものではない。

本ガイドラインの記述内容については本ガイドラインの統括委員会およびワーキンググループが責任を負うものとするが、個々の治療結果についての責任は直接の治療担当者に帰属すべきもので、ガイドラインの統括委員会およびワーキンググループは責任を負わない。

3. 対象

キャッスルマン病診療に携わる医師、看護師、薬剤師、検査技師、放射線技師などの医療従事者。

4. 作成法

4-1 作成の経過

2015年に大阪大学の吉崎和幸を班長として活動を開始したキャッスルマン病研究班では、キャッスルマン病の診療ガイドラインの作成を目指して情報収集と研究者間のコンセンサスの構築を行い、2017年に「キャッスルマン病診療の参照ガイド」を公表した¹⁾。これを基盤として、2017年より後継組織である「キャッスルマン病・TAFRO症候群・その類縁疾患調査研究班」において、公益財団法人日本医療機能評価機構の「Minds診療ガイドライン作成マニュアル 2017²⁾」に可能な限り準拠したキャッスルマン病の診療ガイドライン作成が開始された。「キャッスルマン病・TAFRO症候群・その類縁疾患調査研究班」の班員

を母体としてガイドライン統括委員会が発足し、研究協力者を主体としてガイドライン作成ワーキンググループが組織された。ワーキンググループでの作業を経て作成された素案は、本疾患並びに関連分野の専門家からなる外部評価委員のコメントを受けて修正したのち、統括委員会にて審議・承認を受けた。この案は日本リウマチ学会にて審査をいただき、日本血液学会ではホームページ上におけるパブリックコメントの募集と審査をしていたが、いただいたコメントを受けてワーキンググループ内で再度修正を行い、本ガイドライン統括委員会に諮って最終化した。

4-2 作成の原則

本ガイドラインは、標準的な治療方針の理解を助けるために各種治療法と治療方針の根拠を示すが、各治療法の技術的問題には立ち入らない。

4-3 記載方法

疾患概念、分類、診断基準、治療方針のアルゴリズム等を提示し、それに関する解説を総論的に記載した。疾患の背景知識における比較的新しい概念や議論の余地のある事項に関しては、本文とは別に「解説」の項を設けて本ガイドラインにおける見解を示した。治療に関する重要臨床課題を設定し、議論の余地のある事項を Clinical Questions (CQ) として取り上げて推奨文を記載する形式も併用した。重要臨床課題および CQ はワーキンググループ内で募り、本ガイドラインでとりあげるべきものを議論の上で選定した。

なお、本ガイドラインではキャッスルマン病を病型ごとに分けて記載したが、このうち POEMS 症候群に関連するキャッスルマン病および TAFRO 症候を伴うキャッスルマン病については、POEMS 症候群および TAFRO 症候群の診療ガイドラインもしくは診療の参照ガイドが存在し更新作業が継続されていることから、本ガイドラインではこれらについては詳細に立ち入らず、既存のガイドライン等を紹介する形で総論的な記載を行うこととした。

5. システマティック・レビュー

CQ に対する推奨は、以下のプロセスでシステマティック・レビューを実施して決定した。

5-1 採用する文献の選定方法

5-1-1 選択基準

- CQ に関連するキャッスルマン病の臨床研究
- 英語または日本語で記載された学術論文
- 発表年（1954—2019 年）
- 年齢、性別、人種は問わない
- 研究デザインは介入研究・観察研究は問わない

5-1-2 除外基準

- 対象がCQに関連する疾患や病型でないもの（TAFRO症候群、POEMS症候群、悪性リンパ腫など）
- 2例以下の症例報告
- 臨床データを伴わない専門家の意見
- 総説（システマティック・レビューではないいわゆる叙述的レビュー）
ただし、ガイドラインやこれに準ずる総説は、整合性を担保するために参考にする。

5-1-3 文献検索用データベース

- PubMed
- 医中誌
- Cochrane Library
- NICE Evidence Search

5-1-4 文献検索者

最初の検索は下記の2名が独立してアルゴリズムを作成して検索を行った。

- 川端 浩（金沢医科大学血液免疫内科学 血液専門医）
- 土田 壮一（金沢医科大学図書館 医学図書館員）

いずれかで検索された文献は、タイトル、抄録（参照可能なものは本文）から選択・除外基準に基づき一次スクリーニングを行い、明らかに除外されるべき文献を除外し選択した。

病型や治療法により4つのシステマティック・レビュー・チームを組織した。各チームは一次スクリーニング後の文献のフルテキストを参照し、選択・除外基準に基づき、それぞれのCQについてどの文献をエビデンスとして採用するかを判断した（二次スクリーニング）。もし一次スクリーニングで漏れている重要な文献があればこの段階で追加し、不採用の文献はその理由を提示した。

5-1-5 検索期間

1954年以降の文献、2019年3月19日に初回検索（以後随時検索し追加）。

5-2 推奨の決定作業

5-2-1 文献の要約の作成と評価

採用する個々の文献は、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、コホート研究、症例対照研究、横断研究、症例集積、システマティック・レビュー、ガイドライン、総説（ガイドラインに準じるもの）、その他に分類し、各チーム内で要約を作成した。

5-2-2 エビデンス総体の確実性の評価

各チーム内で、CQごとにエビデンス総体の確実性の評価を行った。

CQのエビデンスのレベルの定義

- | | |
|-----------|--|
| A (高) | 効果の推定値に強く確信がある。複数のメタ解析や無作為化比較試験での評価。 |
| B (中) | 効果の推定値に中程度の確信がある。メタ解析や無作為化比較試験での評価。 |
| C (低) | 効果の推定値に対する確信は限定的である。コホート研究、ケースコントロール研究などによる評価。 |
| D (非常に低い) | 効果の推定値がほとんど確信できない。症例集積、専門家の意見などによる評価。 |

5-2-3 推奨の強さの評価

各チーム内で、CQごとに推奨の強さを、下記の4項目に基づいて総合的に評価した。

- 患者にとって重要・重大なアウトカムに関するエビデンスの質と強さ
- 益と害のバランス
- 患者の価値観・意向の多様性
- コスト・利用可能なリソース

1. 強い推奨
2. 弱い推奨・提案

5-2-4 CQに対する回答の作成

各チームでは、エビデンス総体の確実性と推奨の強さについての評価をもとに各CQに対する推奨と解説文の案を作成し、ワーキンググループに提出した。ワーキンググループ内ではこれらについて吟味し、意見が分かれる場合はDelphi法を用いて意見を集約して必要な修正を加えた。さらに、これに基づいて治療アルゴリズムと、総説部分を完成させた。

6. 公開

本ガイドラインが日本全国の診療現場で広く活用されるために、「キャッスルマン病・TAFRO症候群・その類縁疾患調査研究班」のホームページ (<https://castleman.jp/>) にて一般公開する。

7. 改訂

本ガイドラインは、原則として5年を目途に、「キャッスルマン病・TAFRO症候群・そ

の類縁疾患研究班」または後継組織により改訂を行う。ただし、治療方針に重大な影響を及ぼす新知見が確認された場合は、改訂に先んじて速報を出すなどの対応を考慮するものとする。

8. 資金

本ガイドラインの作成に要した資金は厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業の「キャスルマン病・TAFRO 症候群・その類縁疾患調査研究班」からの研究費等によるものであり、営利企業からの支援は一切受けていない。

9. ガイドライン作成組織の構成と利益相反（conflict-of-interest, COI）

9-1 ガイドライン作成組織

2018年1月20日に大阪大学で開催された厚労省難治性疾患領域別調査研究の「キャスルマン病・TAFRO 症候群・その類縁疾患調査研究班」会議において、ガイドライン統括委員会はキャスルマン病診療に精通している本班の班員を構成員とすることが提案され承認された。ガイドライン統括委員会の委員長、およびガイドライン作成ワーキンググループの委員長については、日本医学会の「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス³⁾」の基準に基づいて互選された。ガイドライン作成ワーキンググループは、研究協力者を主体として国内の専門家に打診を行い選任された。

9-2 COI 管理

COI 管理については、「キャスルマン病・TAFRO 症候群・その類縁疾患調査研究班」の事務局が実務を担当した。各委員候補者は「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス³⁾」に基づいて、COI 管理者に自己申告により利益相反の状況を申告した。申告されたCOIは表1の如くである。

表1 申告されたCOI（2017-2019年分）

矢野 真吾；奨学寄附金（協和キリン株式会社，アステラス製薬株式会社，日本イーライリリー，ファイザー株式会社，小野薬品工業株式会社）
青木 定夫；講演料（アッヴィ合同会社，ヤンセンファーマ株式会社）
石垣 靖人；研究費（日本毛織株式会社，味の素株式会社，コージンバイオ株式会社）
井出 眞；講演料（ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社，武田薬品工業株式会社，セルジーン株式会社）
岡本 真一郎；奨学寄附金（アステラス製薬株式会社，エーザイ株式会社，小野薬品株式会社，協和キリン株式会社，サノフィ株式会社，武田薬品工業株式会社，中外製薬株式会社，持田製薬株式会社，JCR ファーマ株式会社）
川上 純；講演料（小野薬品工業株式会社，アステラス製薬株式会社，MSD 製薬，武田薬品工業株式会社，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，エ

ーザイ株式会社, キッセイ薬品株式会社, 日本イーライリリー), 研究費 (小野薬品工業株式会社, ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社, 第一三共株式会社, 大正製薬株式会社, 日本イーライリリー), 奨学寄附金 (アステラス製薬株式会社, 旭化成ファーマ株式会社, アヅヴィ合同会社, MSD 製薬, 小野薬品工業株式会社, 協和キリン株式会社, 公益財団法人中谷医工計測技術振興財団, 大正富山医薬品株式会社, 第一三共株式会社, 田辺三菱製薬株式会社, 武田薬品工業株式会社, 中外製薬株式会社, ノバルティスファーマ, 日本イーライリリー, ファイザー株式会社, ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社, グラクソ・スミスクライン株式会社, 大正製薬株式会社)

中村 栄男; 奨学寄附金 (名古屋病理支援センター株式会社, 名古屋医師協同組合名古屋臨床検査センター, 日本リンパ網内系学会, 中外製薬株式会社, 協和キリン株式会社)

正木 康史; 講演料 (日本化薬株式会社, 協和キリン株式会社, エーザイ株式会社, 武田薬品工業株式会社, キッセイ薬品株式会社, セルジーン株式会社, 中外製薬株式会社, ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社, 小野薬品株式会社, ファイザー株式会社), 奨学寄附金 (協和キリン株式会社, アステラス製薬株式会社, 小野薬品工業株式会社, エーザイ株式会社, ファイザー株式会社)

吉崎 和幸; 特許使用料 (中外製薬株式会社)

乳原 善文; 講演料 (大塚製薬株式会社)

鬼頭 昭彦; 奨学寄附金 (マルホ株式会社)

塚本 憲史; 奨学寄附金 (協和キリン株式会社)

三浦 勝浩; 講演料 (小野薬品工業株式会社, ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社, セルジーン株式会社, 日本新薬株式会社, 協和キリン株式会社, 武田薬品工業株式会社, 中外製薬株式会社, ノバルティスファーマ)

吉藤 元; 講演料 (中外製薬株式会社), 研究費 (アステラス製薬株式会社), 奨学寄附金 (中外製薬株式会社)

9-3 COI に対する対策

キャッスルマン病診療に造詣が深く欠かすことのできない専門家であるが COI の深刻度が高い研究班員*については, 統括委員として討議に加わるが最終決定のための投票に加わらないこととした。ガイドライン作成ワーキンググループの委員については, 「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」の基準に抵触しない専門家が選任された。

9-4 ガイドライン統括委員会の構成

○矢野 真吾 (東京慈恵会医科大学内科学講座腫瘍・血液内科)

青木 定夫 (新潟薬科大学薬学部病態生理学)

石垣 靖人 (金沢医科大学総合医学研究所)

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)

岡本 真一郎（慶應義塾大学医学部血液内科）
*川上 純（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科）
川端 浩（金沢医科大学血液免疫内科学）
中村 栄男（名古屋大学大学院医学系研究科臓器病態診断学）
正木 康史（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）
*吉崎 和幸（大阪大学産業科学研究所）
（○委員長，以下五十音順）

9-5 ガイドライン作成ワーキンググループの構成

○川端 浩（金沢医科大学血液免疫内科学）
生島 壮一郎（日本赤十字社医療センター呼吸器内科）
井出 眞（日本赤十字社高松赤十字病院血液内科）
上田 恭典（倉敷中央病院血液内科）
乳原 善文（虎の門病院腎センター内科）
鬼頭 昭彦（京都大学医学部附属病院皮膚科）
黒瀬 望（金沢医科大学臨床病理学）
古賀 智裕（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科）
小島 俊行（名古屋第一赤十字病院救急部）
瀬戸口 京吾（都立駒込病院膠原病科）
塚本 憲史（群馬大学医学部附属病院腫瘍センター）
土田 壮一（金沢医科大学図書館）
角田 慎一郎（住友病院膠原病リウマチ内科）
徳嶺 進洋（市立伊丹病院血液内科）
藤倉 雄二（防衛医科大学校感染症・呼吸器内科）
藤原 寛（淀川キリスト教病院呼吸器内科）
三浦 勝浩（日本大学医学部血液膠原病内科）
水木 満佐央（大阪大学医学部附属病院化学療法部）
水谷 実（松阪中央総合病院血液腫瘍内科）
山本 洋（信州大学内科学第一教室）
矢野 真吾（東京慈恵会医科大学内科学講座腫瘍・血液内科）
吉藤 元（京都大学大学院医学研究科臨床免疫学）
（○委員長，以下五十音順）

9-6 システマティック・レビュー担当者

9-6-1 UCD 関連 CQ

瀬戸口 京吾（都立駒込病院膠原病科）

藤原 寛（淀川キリスト教病院呼吸器内科）

山本 洋（信州大学内科学第一教室）

9-6-2 HHV-8 関連 MCD 関連 CQ

川端 浩（金沢医科大学血液免疫内科学）

藤倉 雄二（防衛医科大学校感染症・呼吸器内科）

矢野 真吾（東京慈恵会医科大学内科学講座腫瘍・血液内科）

9-6-3 iMCD 関連 CQ

塚本 憲史（群馬大学医学部附属病院腫瘍センター）

角田 慎一郎（住友病院膠原病リウマチ内科）

吉藤 元（京都大学大学院医学研究科臨床免疫学）

三浦 勝浩（日本大学医学部血液膠原病内科）

9-6-4 シルツキシマブ関連 CQ

井出 眞（日本赤十字社高松赤十字病院血液内科）

古賀 智裕（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科）

9-7 COI 管理者

山本 祥子（大阪大学産業科学研究所）

9-8 ガイドライン作成アドバイザー

中山 健夫（京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野）

9-9 外部評価者

佐藤 康晴（岡山大学医学部保健学科病態検査学講座）

岩城 憲子（金沢大学医薬保健研究域医学系血液内科）

高井 和江（新潟市民病院血液内科）

中世古 知昭（国際医療福祉大学医学部血液内科学）

日本リウマチ学会ガイドライン委員会

日本血液学会診療委員会

キャッスルマン病患者会

使用した略号

(アルファベット順)

- ADA, adenosine deaminase
- Alb, albumin (アルブミン)
- ALP, alkaline phosphatase (アルカリホスファターゼ)
- ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody (抗好中球細胞質抗体)
- AZT, azidothymidine (ジドブジン)
- BOOP, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (閉塞性細気管支炎・器質化肺炎)
- CDCN, Castleman Disease Collaborative Network
- CHOP, cyclophosphamide; hydroxydaunorubicin (doxorubicin); oncovin (vincristine); prednisone (シクロホスファミド・ドキシソルビシン・ビンクリスチン・プレドニゾロン)
- CKD, chronic kidney disease (慢性腎臓病)
- CQ, clinical question (クリニカル クエスチョン)
- Cr, creatinine (クレアチニン)
- CR, complete response (完全奏功)
- CRu, complete response, unconfirmed (未確認完全奏功)
- CT, computed tomography (コンピュータ断層撮影)
- CTC, common terminology criteria
- CTCAE, common terminology criteria for adverse events
- DIC, disseminated intravascular coagulation (播種性血管内凝固症候群)
- EB, Epstein-Barr (エプスタイン・バー)
- ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group (米国東海岸癌臨床試験グループ)
- EF, ejection fraction (駆出率)
- eGFR, estimated glomerular filtration rate (推算糸球体濾過値)
- ESKD, end-stage kidney disease (末期腎不全)
- ESR, erythrocyte sedimentation rate (赤血球沈降速度)
- FDG-PET, 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission-tomography (FDGポジトロン断層法)
- GFR, glomerular filtration rate (糸球体濾過値)
- HAART, highly active anti-retroviral therapy
- Hb, hemoglobin (ヘモグロビン)
- HHV-8, human herpesvirus-8 (ヒト・ヘルペスウイルス 8 型)
- HIV, human immunodeficiency virus (ヒト免疫不全ウイルス)
- HUS, hemolytic uremic syndrome (溶血性尿毒症症候群)
- IgA, immunoglobulin A (免疫グロブリン A)

- IgE, immunoglobulin E (免疫グロブリン E)
- IgG, immunoglobulin G (免疫グロブリン G)
- IgM, immunoglobulin M (免疫グロブリン M)
- IgH, immunoglobulin heavy chain (免疫グロブリン重鎖)
- IL-6, interleukin-6 (インターロイキン 6)
- iMCD, idiopathic multicentric Castleman disease (特発性多中心性キャッスルマン病)
- IPL, idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia (特発性形質細胞性リンパ節症)
- KSHV, Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス)
- LANA-1, latency-associated nuclear antigen-1
- LDH, lactate dehydrogenase (乳酸脱水素酵素)
- MCD, multicentric Castleman disease (多中心性キャッスルマン病)
- MCD-NOS, multicentric Castleman disease, not otherwise specified (特定不能型 MCD)
- MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis (膜性増殖性糸球体腎炎)
- MPO-ANCA, myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody
- mTOR, mammalian target of rapamycin
- NCI, National Cancer Institute
- NYHA, New York Heart Association (ニューヨーク心臓協会)
- P.S. performance status (パフォーマンス・ステータス)
- PD, progressive disease (増悪)
- POEMS, polyneuropathy; organomegaly; endocrinopathy; M-protein; skin changes (多発神経炎・臓器腫大・内分泌異常・M 蛋白・皮膚症状・多発神経炎)
- PR, partial response (部分奏功)
- PR3-ANCA, proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody
- PSL, prednisolone (プレドニゾロン)
- QALY, quality-adjusted life years (質調整生存年)
- R-CHOP, rituximab; cyclophosphamide; hydroxydaunorubicin (doxorubicin); oncovin (vincristine); prednisone (リツキシマブ・シクロホスファミド・ドキシソルビシン・ビンクリスチン・プレドニゾロン)
- RTX, rituximab (リツキシマブ)
- R-VDT-PACE, rituximab; bortezomib; dexamethasone; thalidomide; cisplatin; doxorubicin; cyclophosphamide; etoposide
- SD, stable disease (病勢安定)
- SFD, symptom-free disease (症状消失状態)

- SFTS, severe fever with thrombocytopenia syndrome (重症熱性血小板減少症候群)
- sIL-2R, soluble interleukin-2 receptor (可溶性インターロイキン2受容体)
- SLE, systemic lupus erythematosus (全身性エリテマトーデス)
- SPD, sum of the products of the greatest diameters (二方向積和)
- SpO₂, saturation of percutaneous oxygen (経皮的動脈血酸素飽和度)
- TAFRO, thrombocytopenia; anasarca ; fever; reticulin fibrosis or renal dysfunction; organomegaly (血小板減少・全身性浮腫・発熱・骨髄細網線維増加または腎機能障害・臓器腫大)
- TMA, thrombotic microangiopathy (血栓性微小血管症)
- TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura (血栓性血小板減少性紫斑病)
- UCD, unicentric Castleman disease (単中心性キャッスルマン病)
- VAS, visual analogue scale (視覚アナログスケール)
- VEGF, vascular endothelial growth factor (血管内皮増殖因子)
- vIL-6, viral interleukin-6 (ウイルス由来インターロイキン6)

各 論

1. 疾患概念

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リンパ増殖性疾患である^{4,5)}。当初、本疾患は「巨大リンパ節過形成症 (giant lymph node hyperplasia)」, 「リンパ節過誤腫 (lymphnodal hamartoma, lymph node hamartoma)」, 「濾胞性リンパ細網腫 (follicular lympho-reticuloma)」, 「良性巨大リンパ腫 (benign giant lymphoma)」, 「血管濾胞性リンパ節過形成 (angiofollicular lymph node hyperplasia)」, 「血管腫性リンパ過誤腫 (angiomatous lymphoid hamartoma)」などとも呼ばれていた。最初の報告は胸腺腫に類似した孤発性の縦隔腫瘤で、病理組織学的に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、その組織像は今日、硝子血管型 (hyaline-vascular type) と呼ばれている。その後、Flendrig, および Keller らによって、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) の症例の存在が示された^{6,7)}。硝子血管型の症例では自覚症状が乏しいのに対し、形質細胞型では貧血や発熱、赤沈亢進、血小板増多、低アルブミン血症、高ガンマグロブリン血症、脾腫などの全身性の症状がみられた。Flendrig は、これら2つの組織型が混在する症例が少なからず存在することを示し、これを移行像ととらえた⁶⁾。いずれも、腫瘤の切除によって治癒するとされた。

初期の報告は病変が1つの解剖学的領域に限局する単中心性 (限局型; unicentric Castleman disease, UCD) の腫瘤であったが、1970年以降、病変部位が複数もしくは全身性にみられ、全身性の炎症症状を伴う症例が報告されるようになった^{6,8-10)}。1981年に東京大学の森らは多発性のリンパ節腫脹、全身性の炎症症状、多クローン性の高ガンマグロブリン血症、および形質細胞型の組織型を呈する本邦の10症例を報告し、idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia, IPL と命名して形質細胞型キャッスルマン病との類似性を指摘した¹¹⁾。1983-1985年に Frizzera らは、複数の解剖学的領域に病変が広がり形質細胞型の組織像を示す15例の症例シリーズを報告し^{12,13)}、1988年の総説内でこれを多中心性キャッスルマン病 (multicentric Castleman disease, MCD) と名付けた¹⁴⁾。森は、自らが提唱した IPL (特発性形質細胞性リンパ節症) と Frizzera が命名した MCD との同一性を指摘している¹⁵⁾。なお、当初報告されていた MCD の組織型は形質細胞型であったが、Frizzera は総説中で MCD のリンパ節組織が多様であることを述べ、硝子血管型と形質細胞型の間接的な組織像について混合型 (mixed type) と記載している¹⁴⁾。

ところで、1980年代以降に欧米から、ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus, HIV) 感染者にカポジ肉腫と MCD の合併例が数多く報告され^{16,17)}、その後これがヒト・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 と呼ばれる) の感染によるものであることが明らかとなった (HHV-8 関連 MCD)¹⁸⁾。Frizzera らが報告した形質細胞型の組織像をとる15例の MCD 患者の生存期間中央値が30か月と予後不良であったことから¹³⁾、お

そらくこの中には HHV-8 関連 MCD が含まれていたものと思われる。これとは別に、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 POEMS 症候群にもしばしば MCD を合併することが知られるようになり, POEMS 症候群関連 MCD とされた¹⁴⁾. HHV-8 関連 MCD, POEMS 症候群関連 MCD のいずれにも該当しない MCD は特発性 MCD (idiopathic MCD, iMCD) に分類された¹⁹⁾.

わが国では HHV-8 関連 MCD は少なく, MCD の大部分は iMCD である。iMCD の多くは多クローン性高 γ グロブリン血症と血小板増多を呈して主に形質細胞型の病理組織像をとる (いわゆる) IPL 型であるが, 2008 年に小島らは, 高 γ グロブリン血症を認めず, しばしば腹胸水や血小板減少を呈し, 形質細胞型とは異なったリンパ節病理組織像をとる非 IPL 型が存在することを報告した²⁰⁾. 一方, 2010 年に高井らは, 血小板減少 thrombocytopenia (T), 全身性浮腫 anasarca (A), 発熱 fever (F), 骨髄巨核球増加と細網線維増生または腎機能障害 reticulin fibrosis or renal dysfunction (R), 臓器腫大 (肝脾腫やリンパ節腫脹) organomegaly (O) を伴い, 既知の疾患概念に該当せず, 重篤な経過をたどった 3 症例を報告し, これらの症候の頭文字をとって TAFRO 症候群と命名した²¹⁾. これら 3 例のうち 1 例ではリンパ節病理組織が硝子血管型のキャッスルマン病と類似していた (その後, 同様の症候を呈する多くの TAFRO 症候群症例が報告された²²⁻³⁰⁾). 小島らによって報告された非 IPL 型の iMCD と, 高井らによって提唱された TAFRO 症候群の臨床像は類似している。2012 年に名古屋大学で開催された検討会において, これらに該当する症例の臨床像や病理組織像の類似性についての議論が行われ, キャッスルマン-小島病 / TAFRO 症候群が新たな疾患概念として提唱された³¹⁾ (ただし, 現時点では TAFRO 症候群の疾患概念について国内外での十分なコンセンサスが形成されているとは言い難い³²⁻³⁴⁾). 本ガイドラインでは iMCD と TAFRO 症候群の臨床像を併せ持つ患者群について, 必要に応じて「TAFRO 症候を伴う iMCD」として分けて記載した; 解説 1)。

このように, キャッスルマン病という病名は, Castleman らによって提唱された原型である硝子血管型の UCD から始まり, 森らが提唱したいわゆる IPL 型の MCD, HIV 感染者に多くみられる HHV-8 関連 MCD, POEMS 症候群関連 MCD など, さまざまな病態について用いられてきた。こういった経緯から, キャッスルマン病という名称は原型である UCD に限定し, これ以外の類似したリンパ節病理組織像を呈する疾患は「キャッスルマン症候群」として括るべきという考えもある。しかしながら, 「キャッスルマン症候群」という語彙が現時点では一般的ではないため, 本ガイドラインでは慣用されているキャッスルマン病という語彙を広義に用い, そのうえで, 可能な限りそれぞれの病型ごとに論ずることとした。

解説 1 iMCD と TAFRO 症候群

特発性多中心性キャッスルマン病 (iMCD) と TAFRO 症候群の臨床的な位置づけについては, 現在も専門家の間で議論が続いている³²⁻³⁴⁾. iMCD はリンパ節病理組織所見を

よりどころとして臨床症状と合わせて診断する疾患概念である。一方、TAFRO症候群は血小板減少、全身性浮腫（胸水・腹水を含む）、発熱、腎機能障害、臓器腫大（肝脾腫やリンパ節腫脹）といった臨床症候の組み合わせと、骨髓病理組織所見（骨髓巨核球増加と細網線維増生）から定義される疾患概念である³¹⁾。いずれも現時点では原因不明であり、特異的なバイオマーカーは存在しない。

iMCDの大部分は、発症様式が緩徐で、多クローン性高ガンマグロブリン血症と血小板増多がみられ、TAFRO症候を伴わず、慢性の経過をたどり生命予後は比較的良好ないわゆるIPL型である。一方、TAFRO症候群は急性もしくは亜急性に発症し、全身性の体液貯留と血小板減少が必発で、血清ガンマグロブリンの増加がみられず、発症から1年以内の死亡率が高い^{32,34)}。しかしながら、iMCDの一部にTAFRO症候群様の症候を呈する症例が存在する。また、TAFRO症候群患者の多くで多発性のリンパ節腫大がみられ、その病理組織像はキャッスルマン病様（主に混合型または過剰血管型）である。これらの疾患概念の位置関係については、現在、①TAFRO症候群をiMCDの中の重症の一亜型（iMCD-TAFRO）と捉える考え方、②TAFRO症候群はiMCDとは独立した疾患で、TAFRO症候群でみられるキャッスルマン病様のリンパ節組織は非特異的な反応性の像であるとする考え方、および、③iMCDとTAFRO症候群はお互いに一部が重なる疾患概念（重なる部分がキャッスルマン-小島病）であるとする考え方がある^{31,35)}。

TAFRO症候群の中にはリンパ節腫大を伴わずiMCDに該当しない症例も少なからず存在する³⁴⁾。TAFRO症候を伴わないiMCD、TAFRO症候を伴うiMCD、および腫大したリンパ節がない（もしくはリンパ節生検が行われていない）TAFRO症候群の3群の臨床症候や予後を比較した疫学研究では、TAFRO症候を伴う後者の2群は類似した臨床像を呈し、1年以内の死亡率がTAFRO症候を伴わないiMCDに比べて有意に高いことが示されている³⁴⁾。

TAFRO症候群およびキャッスルマン-小島病は比較的新しく提唱された疾患概念であり、これらの疾患概念の確立にはさらなるエビデンスの集積が必要と考えられる。

2. 臨床的病型分類

「キャッスルマン病・TAFRO症候群・その類縁疾患調査研究班」では、キャッスルマン病の臨床的病型分類を図1のように分類した。まず、病変部位の分布によって単中心性（限局型、UCD）と多中心性（MCD）に分ける。UCDは節性・節外病変が1個のみ、あるいは外科的全切除が可能な一つの解剖学的領域に限局しており、MCDは節性・節外病変が複数の解剖学的領域にまたがっている。

MCDは、免疫不全を背景としたHHV-8感染によるHHV-8関連MCD、多発神経炎と単クローン性の形質細胞増殖を伴うPOEMS症候群関連MCD、および、特発性のMCD（iMCD）に分けられる（図1）³⁶⁾。

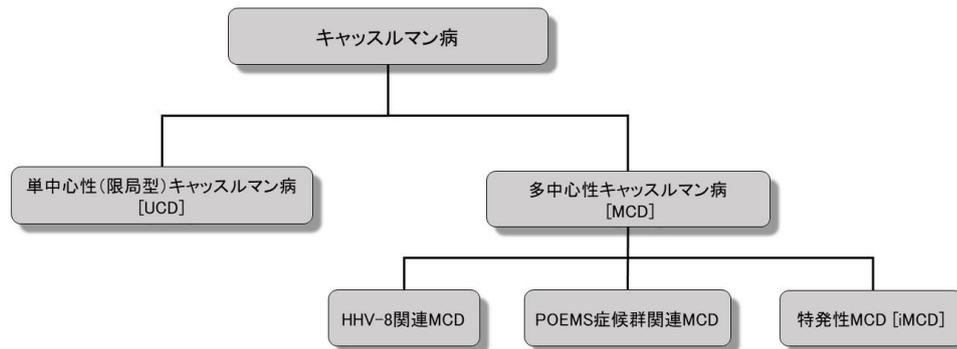


図1 キャッスルマン病の臨床的病型分類 UCD, unicentric Castleman disease; MCD, multicentric Castleman disease; HHV-8, human herpesvirus-8; POEMS, polyneuropathy-organomegaly-endocrinopathy-M-protein-skin changes; iMCD, idiopathic multicentric Castleman disease.

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。発症年齢中央値は UCD が 30 歳代で小児例も多く、MCD は 50 歳前後で小児例はまれである³⁷⁻⁴²⁾。トシリズマブ治療を受けた本邦の MCD 患者 342 例の全例調査によると、男女比はおおよそ 6 対 4 でやや男性に多く、発症年齢中央値は 43 歳であった⁴³⁾。欧米、中国、韓国からの報告は UCD が圧倒的に多いが、わが国からの報告は MCD が多い^{39,40,44,45)}。日本血液学会の血液疾患症例登録統計によると、登録症例数は UCD が約 3 割、MCD が約 7 割となっている^{46,47)}。タイからの報告も、わが国と同様に MCD が多くなっている⁴⁸⁾。

HHV-8 関連 MCD の多くは、HIV の感染者にみられる⁴⁹⁾。フランスからの報告では、MCD の 8 割以上が HHV-8 関連であったが⁵⁰⁾、現在のところわが国ではまれである^{20,45)}。

キャッスルマン病研究班では、金沢医科大学を中心施設として行われている「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た「アクテムラ特定使用成績調査」⁵¹⁾のデータから、わが国における MCD の有病者数を 1,500 人程度、年間発症率を 100 万人あたり 1 人程度と推定した¹⁾。この推計によれば、わが国における MCD の年間の発症者数は 120 人程度となる。日本血液学会の血液疾患症例登録統計によると、全国の日本血液学会研修施設で新たに診断されて登録された患者数は 2017 年に UCD が 28 例、MCD が 73 例、分類記載なし 2 例、2018 年には UCD が 34 例、MCD が 58 例、分類記載なし 5 例となっており、この調査が全国の発症数の 5～6 割を把握しているとする、ほぼ前述の MCD の推計値に合致する。最近、石川県内の 3 病院の定点観測研究による国内発症率の推計値が発表された。この研究によると、わが国における年間発症数は UCD が 71～542 人 (100 万人あたり 0.6～4.3 人)、MCD は 309～731

人（100万人あたり2.4～5.8人）と推定され、前述の研究における推定値よりもかなり多くなっている⁵²⁾。一方、米国での発症率については大きく異なった推計値の報告がみられる。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少なくとも0.15人と推定している⁵³⁾。また、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年間発症率を100万人当たり21～25人、このうちUCDが16～19人、MCDが5～6人と推定した⁵⁴⁾。これら異なった手法による2つの米国の研究には極めて大きな推計値の乖離がみられる。

4. 臨床像

4-1 UCD

限局性の腫大したリンパ節もしくは腫瘤をみとめるが、これ以外には自覚症状が乏しく、たまたま画像検査などで見つかることが多い。病変部位は腹部（後腹膜を含む）が最も多く、次いで頸部、縦隔の順で、鼠径部、肺門部、腋窩にも見られる^{44,55-57)}。病変リンパ節のサイズはMCDに比べてやや大きく、長径5～6cm程度のことが多い⁵⁵⁾。大部分を占める硝子血管型では症状が乏しいが、発熱や倦怠感などの症状を認めることもある⁴²⁾。一部の症例は形質細胞型で、発熱、倦怠感、体重減少、脾腫、貧血、高 γ グロブリン血症といった症状を伴う^{6,7,14,33)}。鉄剤不応性の小球性貧血として見つかる小児例もある⁵⁸⁾。なお、UCDは、腫瘍随伴性天疱瘡の重要な原因疾患の1つとしても知られている^{59,60)}。

4-2 MCD

共通する臨床症状としては、リンパ節腫脹、肝脾腫、発熱、倦怠感、盗汗、貧血があり、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。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⁵⁵⁾。血液検査では、正～小球性の貧血、高C反応性蛋白（C-reactive protein, CRP）血症がみられる。血小板数は炎症に伴い増加することが多いが、免疫学的機序や微小血栓症などにより減少することもある。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。高インターロイキン6（interleukin-6, IL-6）血症がみられ、血漿中の血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）も高値を示す。主な症候と検査値異常を表2に示す。

表2. 多中心性キャッ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

貧血

微熱ないし発熱

全身倦怠感

易疲労感

体重減少（ただし、TAFRO 症候を伴う iMCD では浮腫による増加）

盗汗

リンパ節腫脹

肝脾腫

時に合併する症状

皮膚形質細胞増多症,

糸球体様血管腫（特に POEMS 関連 MCD）

胸水, 腹水, 心嚢水, 浮腫（特に POEMS 関連 MCD と TAFRO 症候を伴う iMCD）

脳梗塞などの血栓症

出血傾向（特に TAFRO 症候を伴う iMCD）

末梢神経障害（特に POEMS 関連 MCD）

間質性の肺病変

肺高血圧症

AA アミロイドーシス

腎障害

拡張型心筋症

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

血小板減少症（特に TAFRO 症候を伴う場合）

血清乳酸脱水素酵素（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

血清クレアチニン値上昇

蛋白尿

多クローン性の高ガンマグロブリン血症（但し、TAFRO 症候を伴う場合はみられない）

血清免疫グロブリン A (IgA), E (IgE), G (IgG), M (IgM) 高値（但し、TAFRO 症候を伴う場合はみられない）

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

4-2-1 HHV-8 関連 MCD

ほとんどが HIV 感染者にみられ、わが国では極めてまれである^{20,45)}。ときに HIV 感染者以外の免疫不全患者にも見られる⁶¹⁾。発熱、全身倦怠、盗汗、体重減少などで急性もしくは亜急性に発症し、全身性のリンパ節腫大、脾腫、貧血、血小板減少、CRP 上昇、低アルブミン血症を認める。呼吸器症状を高頻度に認め、腎不全をきたしたり、血球貪食症候群をきたしたりすることもある。しばしば寛解と増悪を繰り返す。高頻度にカポジ肉腫を合併するほか、経過中にしばしば HHV-8 関連の非ホジキンリンパ腫を発症し、生命予後を左右する⁶¹⁾。なお、HHV-8 関連疾患としては、MCD のほかにカポジ肉腫 (Kaposi's sarcoma) や、原発性滲出性リンパ腫 (primary effusion lymphoma) などが知られている⁶²⁻⁶⁴⁾。

4-2-2 POEMS 症候群関連 MCD

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) を特徴とする疾患概念である⁶⁵⁾。皮膚症状として色素沈着が高頻度にみられるが、最も特徴的なものは糸球体様血管腫である。本邦では 1968 年に深瀬らによって同様の症例が報告され⁶⁶⁾、その後、高月ら、および中西らによって症例が集積され解析された^{67,68)}。

POEMS 症候群ではしばしば多発性のリンパ節腫大を伴い、その組織像はキャッスルマン病のものと合致する。一方、MCD 患者の一部は末梢神経障害を伴い POEMS 症候群の診断基準を満たす^{14,69,70)}。このような、両者の特徴を兼ね備えた病態は POEMS 症候群関連 MCD とされる。POEMS 症候群関連 MCD の臨床像は多発性骨髄腫に重なるものから単クローン性の形質細胞が検出されず iMCD に近いものまで幅広いスペクトラムを含むが、骨髄で増殖している形質細胞はほとんどの場合鎖を発現しており、進行性の末梢神経障害 (多発神経炎) と血中の VEGF 増加は必発である。なお、POEMS 症候群のうち、MCD を伴う症例は MCD を伴わない症例に比べて、末梢神経障害が軽い傾向にあるという⁶⁹⁾。

4-2-3 iMCD

^{21,31,32,34,71)}多くは発熱、倦怠感、体重減少、脾腫、貧血といった多彩な症状で発症し、緩徐に進行する。多くの場合、形質細胞型のリンパ節病理組織型と、多クローン性の高ガンマグロブリン血症、血小板増多を呈する。これは、森らが提唱した IPL に合致し¹¹⁾、Wang らは最近の総説で iMCD, plasma cell variant (iMCD-形質細胞亜型) として記載している³³⁾。

iMCD ではしばしば肺病変を合併し、これはコンピュータ断層撮影 (computed tomography, CT) 検査によって評価できる。自覚症状としては、しばしば咳嗽や微熱、倦怠感、呼吸困難感などがみられるが、症状に乏しく検診での胸部 X 線異常で発見されることも少なくない。画像上は肺門、縦隔リンパ節腫大、気管支血管周囲束の肥厚、粒状影など

を呈する（図2）。一般的には慢性で緩徐な進行を示すが、一部には閉塞性換気障害や嚢胞形成が進行して呼吸不全となる例もあり臨床経過は多彩である^{72,73}。IgG4関連肺疾患、サルコイドーシス、抗酸菌感染症、肺原発悪性リンパ腫などの鑑別が重要となる。



図2 iMCD にみられた肺病変の例。肺野条件の CT 画像。

iMCD では時に皮膚形質細胞増多症（cutaneous plasmacytosis）を生じる⁷⁴⁻⁷⁶。扁平もしくはわずかに隆起した浸潤のある暗赤色～紫褐色の皮疹で、体幹部を中心に対称性に多発する（典型的には、背部でクリスマスツリー状に配列する：図3）。皮膚形質細胞増多症にリンパ節腫脹や全身症状を伴う症例が、全身性形質細胞増多症（systemic plasmacytosis）あるいは cutaneous and systemic plasmacytosis の診断名で皮膚科領域を中心に多数報告されているが、これらの少なくとも一部は iMCD である可能性が高い。



図3 iMCD 患者にみられた皮疹。背部でクリスマスツリー状に配列している。

なお、iMCD の一部では TAFRO 症候群様の症候、すなわち、血小板減少、胸腹水貯留、発熱、骨髓線維化、臓器腫大を呈し、急性もしくは亜急性に発症する、その場合、高頻度に腎障害や播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation, DIC）がみられる。血清ガンマグロブリン値は正常範囲にとどまることが多く、リンパ節腫大のサイズは比較的小さい。

5. 病因・病態論

キャッスルマン病，特に形質細胞型や混合型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 IL-6 の過剰によって説明できる⁷⁷⁻⁷⁹⁾．抗 IL-6 療法が iMCD 患者の諸症状を劇的に改善する事実も^{80,81)}，IL-6 の病態への関与を強く支持している．

キャッスルマン病における IL-6 の産生細胞は病型により異なる可能性があるが，リンパ濾胞の胚中心の B 細胞とする報告がある⁷⁷⁾．IL-6 は B 細胞の形質細胞への分化を誘導し，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⁸²⁾．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^{83,84)}．

UCD は，少なくともその一部ではリンパ節のストローマ細胞のクローン性増殖を示す証拠が見つかっている．たとえば，硝子血管型および形質細胞型 UCD 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⁸⁵⁻⁸⁷⁾．こういった細胞が IL-6 を産生して病態形成に関わっているのかもしれない．また，Chang らは硝子血管型 UCD の女性患者 29 人の病変リンパ節組織を HUMARA 法で解析したところ，74% でクローン性の細胞増殖を認めた．免疫グロブリンや T 細胞受容体遺伝子再構成の解析ではクローン性を認めなかったことから，クローン性に増殖しているのはリンパ球ではなくストローマ細胞と考えられた⁸⁸⁾．Li らは 18 例の UCD 患者の病変リンパ節を全エクソームシーケンス解析し，このうち 3 例で *PDGFRB* 遺伝子の体細胞変異を認めた．この変異が CD45 陰性細胞に選択的に認められたことも，少なくとも一部の UCD がストローマ細胞起源の腫瘍である可能性を示唆している⁸⁹⁾．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ことも，この疾患の病態形成における腫瘍性のストローマ細胞の関与を示唆している⁹⁰⁻⁹⁸⁾．

HHV-8 関連 MCD においては，ウイルスゲノム由来の vIL-6 が病態形成に深く関わっている⁹⁹⁾．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^{100,101)}．HHV-8 関連 MCD のリンパ節において増殖している HHV-8 感染 B 細胞は通常 CD20 陰性であるが，抗 CD20 抗体であるリツキシマブがこの疾患に極めて有効である事実は，微小環境に存在する HHV-8 に感染していない CD20 陽性 B 細胞が炎症性サイトカインを分泌し，また HHV-8 の感染と増殖のリザーバーとして働いて病態に寄与していることを示唆している³³⁾．

POEMS 症候群では，11-30% に MCD を合併する⁶⁹⁾．形質細胞の一部にはクローン性があり，λ 型の M 蛋白を産生する．興味深いことに，POEMS 症候群の患者では，IgG λ の

V 領域の配列が 1-44*01 と 1-40*01 の 2 つの胚細胞由来に限定されていることが国内の研究で示されている¹⁰²⁾。POEMS 症候群関連 MCD では、腫瘍随伴性に分泌される IL-6 や VEGF などの液性因子が体液貯留や末梢神経障害などの病態形成に関わっているものと考えられる。

一方、HHV-8 陰性で M 蛋白陰性の iMCD 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¹⁹⁾。最近、iMCD 患者 (n=26, このうち 20 例は TAFRO 症候を伴う iMCD) のリンパ節および末梢血を用いた研究で、濾胞間隙の細胞、および末梢の T 細胞において mTOR 経路の活性化がみられることが報告された¹⁰³⁾。また、TAFRO 症候を伴う iMCD 10 例の増悪期と寛解期の末梢血を用いた同じ研究グループによる研究で、T 細胞と単球における mTOR 経路の活性化に I 型インターフェロン・シグナルが関与していることが示された¹⁰⁴⁾。

体細胞および胚細胞の遺伝子解析研究も進められている。UCD および iMCD 患者のリンパ節を用いた次世代シーケンサーによる遺伝子変異解析によると、*ETS1*, *PTPN6*, *TGFBR2* といった遺伝子の体細胞変異が複数の症例で見出されている¹⁰⁵⁾。また、最近の中国からの報告によると、iMCD 患者 22 例中 4 例の病変リンパ節において、*NCOA4* 遺伝子に L261F アミノ酸置換をもたらす同一の体細胞変異がみられたという¹⁰⁶⁾。いずれも、少数例の解析にとどまっており、今後の検証が待たれる。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¹⁰⁷⁾。

6. 病理組織診断

キャッスルマン病の確定診断には、病理組織診断が必須である。原則として、リンパ節病変の病理診断を行う。身体所見、全身の CT あるいは FDG ポジトロン断層法 (2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission-tomography, FDG-PET, キャッスルマン病に対しては保険適用外検査)¹⁰⁸⁾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。鼠径部リンパ節にはしばしば非特異的な反応性の腫脹がみられることから、全身性の表在リンパ節腫脹がみられる場合にはできるだけ頸部または腋窩のリンパ節を選定する。

なお、同一患者においても、リンパ節の生検部位や生検する時期によって病理組織像が変化する可能性がある。また、ステロイドなどの治療が入ってしまうと組織像が変化するので、できる限り治療介入前に生検を行う。

6-1 節性病変の病理組織像

6-1-1 HHV-8 陰性のリンパ節組織像

6-1-1-1 硝子血管型 Hyaline-vascular type

リンパ装置の基本構造は保たれる。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。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)。診断に必要な所見ではないが、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。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(図4)。UCDの大部分で見られる組織型である。

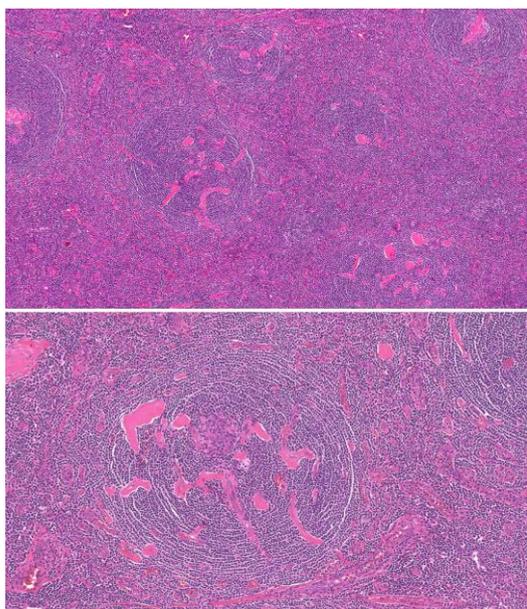


図4 硝子血管型のリンパ節組織像 (Hematoxylin-Eosin 染色)。上：弱拡大像 (バーチャルスライド倍率×5)。下：リンパ濾胞の中拡大像 (バーチャルスライド倍率×10)。

6-1-1-2 過剰血管型 Hypervascular type

最近あらたに提唱された組織型で、TAFRO症候を伴うiMCD症例に特異性が高い^{109,110)}。硝子血管型とは異なり、リンパ濾胞は顕著に萎縮し、胚中心も萎縮して糸球体様の血管増生によって置換されている。濾胞間隙は拡大し、腫大した核を有する血管内皮細胞を伴う高内皮細静脈 (high epithelial venules) の増生が観察される。血管には明らかな硝子化を認めない。形質細胞はまばらに浸潤しているのみで目立たない(図5, 解説2)^{32,109)}。弱拡大で顕鏡した際にリンパ濾胞を認識することが困難な組織所見を示すため、血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫や血管腫といった腫瘍性病変との鑑別に注意を要する。

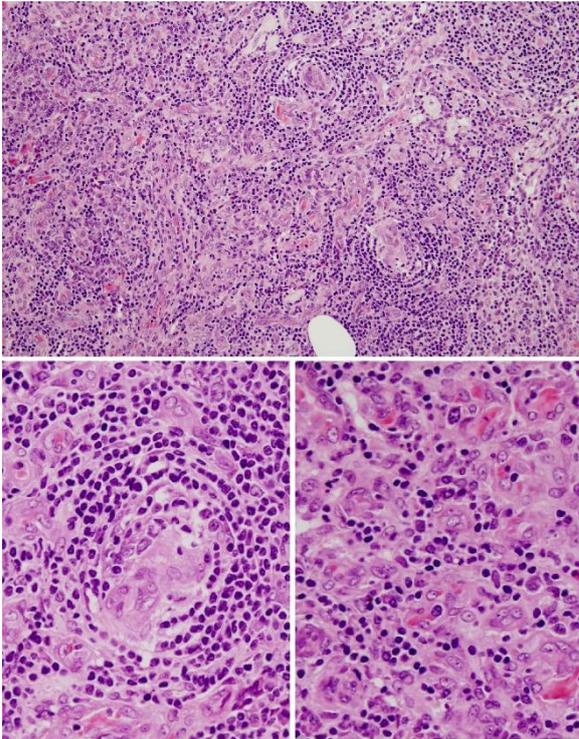


図5 過剰血管型のリンパ節組織像 (Hematoxylin-Eosin 染色). 上：弱拡大像 (撮影倍率×100). 左下：リンパ濾胞の強拡大像 (撮影倍率×400). 右下：濾胞間隙の強拡大像 (撮影倍率×400).

解説2 硝子血管型と過剰血管型の違い

硝子血管型はUCDに用いられる組織型で、リンパ濾胞に顕著な過形成性変化がみられる。胚中心は萎縮してマントル層が拡大し、硝子化を伴う小血管が胚中心に向かってリンパ濾胞内に侵入している像がみられる。濾胞間の血管増生や形質細胞浸潤は軽度である。

一方、過剰血管型は米国を中心としたキャッスルマン病の研究組織である Castleman Disease Collaborative Network (CDCN) の研究グループによって最近提唱された組織型で、iMCDの一部、特にTAFRO症候を伴う症例にみられる¹⁰⁹⁾。硝子血管型とは異なり、リンパ濾胞は顕著に萎縮し、濾胞内と濾胞間隙ともに著明な血管増生が見られる。血管には明らかな硝子化を認めない。

6-1-1-3 形質細胞型 Plasma cell type

リンパ装置の基本構造は保たれる。リンパ濾胞、胚中心は一般に正～過形成を示すが、萎縮していることもある。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。胚中心内における濾胞樹状細胞の網工(CD21, CD23の免疫染色にて確認可能)は、胚中心内の血管増生によって一部破壊されている。また、濾胞樹状細胞の異常増生が濾胞間にも拡大していることがある。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。濾胞間は著明に開大し、濾胞間領域に著明な形質細胞のびまん性、シート状の浸潤を認める(図6)。ときに Russell 小体の出現を伴う。いわゆる IPL 型の iMCD でみられる組織型である。

頻度は低いが、UCD においても形質細胞型の組織像がみられることがある(形質細胞型 UCD)。その場合、リンパ濾胞のサイズは正常～増大し、胚中心は過形成で、顕著な血管増生や硝子化血管は通常みられないが、一部の濾胞に硝子血管型の変化を認めることがある³³⁾。

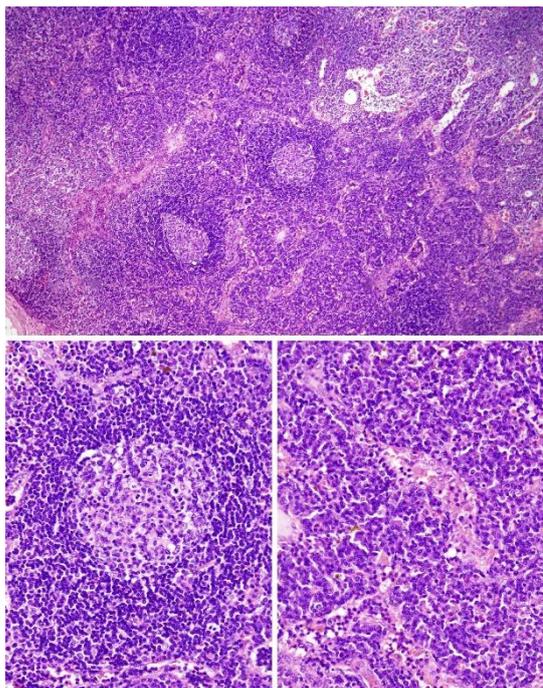


図6 iMCD 患者にみられた形質細胞型のリンパ節組織像 (Hematoxylin-Eosin 染色)。上：弱拡大像(撮影倍率×40)。左下：リンパ濾胞の中拡大像(撮影倍率×200)。右下：濾胞間隙の中拡大像(撮影倍率×200)。

6-1-1-4 混合型 Mixed type

リンパ濾胞は萎縮性～過形成性変化を示すものまでさまざま、胚中心内では糸球体様の血管が増生しているが、硝子化はみられない(図7)。濾胞間では硝子化を伴わない肥厚した高内皮細静脈が密に増生し、形質細胞は血管周囲性に浸潤している。胚中心内における濾胞樹状細胞の網工は、糸球体様の血管増生によって高度に破壊されている。また、濾胞樹状細胞の異常増生が濾胞間にも拡大している。MCD でみられ、形質細胞型と過剰血管型の両方の特徴を併せ持つ組織型である。

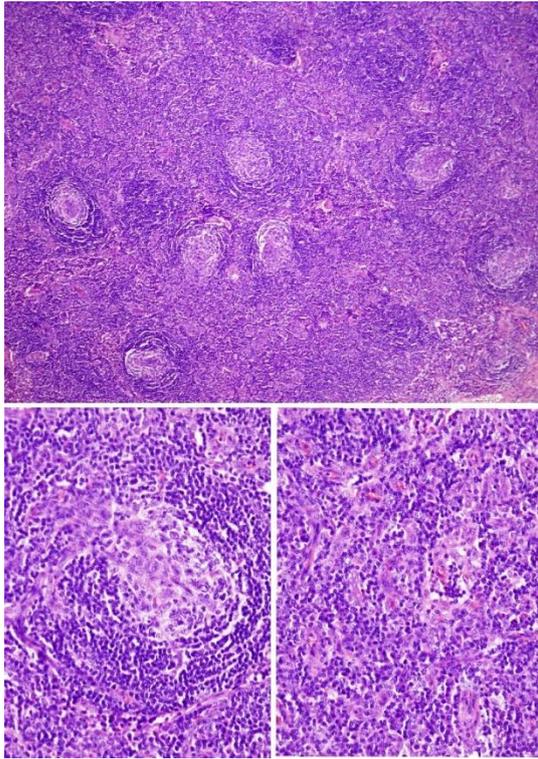


図7 混合型のリンパ節組織像(Hematoxylin-Eosin 染色). 上:弱拡大像(撮影倍率×40). 左下:リンパ濾胞の中拡大像(撮影倍率×200). 右下:濾胞間隙の中拡大像(撮影倍率×200).

6-1-2 HHV-8 陽性 MCD のリンパ節組織像

6-1-2-1 形質芽球亜型 Plasmablastic variant

形質細胞型ないしは混合細胞型類似の組織像で、しばしば胚中心に angiosclerosis が目立つ。胚中心内に形質芽球を多数認める(図8)。形質芽球は IgM λ 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。免疫組織化学において HHV-8 関連蛋白 LANA-1 が検出されれば、この組織型が確定する¹¹¹⁻¹¹³。

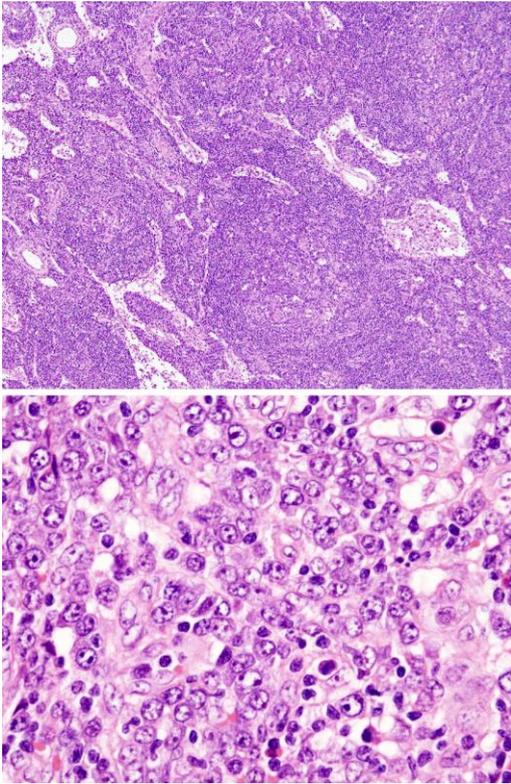


図8 形質芽球型のリンパ節組織像 (Hematoxylin-Eosin 染色). 上：弱拡大像 (撮影倍率×100). 下：強拡大像 (撮影倍率×400).

解説3 キャッスルマン病の臨床的病型分類とリンパ節病理組織型による分類

キャッスルマン病の病型分類は、従来、臨床的には病変リンパ節の分布によってUCDとMCDに分けられ、病理組織学的には硝子血管型、形質細胞型、およびこれらの混合型に分けられてきた。すなわち、UCD、MCDのいずれにもそれぞれ3つの病理組織型が存在するとされてきた(HHV-8陽性のキャッスルマン病は形質細胞型のMCDの中に位置づけられてきた)。

一方、本ガイドライン作成ワーキンググループ内では、臨床的病型と病理組織型には一定の関連が存在するというコンセンサスが形成されている。

UCDにおいては、大部分が硝子血管型、一部は形質細胞型の組織像を示すが^{39,55)}、組織像によって臨床像が異なり、前者はほとんどが無症状であるのに対し、後者は発熱や倦怠感、体重減少、脾腫といった全身性の症状を伴う^{6,7,14,33)}。これらの組織像が混在する移行型もしくは混合型の存在は当初から報告されていたが^{6,7)}、Frizzeraの総説によると実際には混合型はUCDにおいてはまれとされており¹⁴⁾、最近のWangらの総説ではUCDに混合型を認めていない(ただし、形質細胞型UCDの一部では濾胞に硝子化を認めるとしている)³³⁾。本ガイドラインではWangらの分類に準拠し、UCDの病理組織型を硝子血管型と形質細胞型に分けて、従来UCDのなかで混合型とされていたものは形質細胞型に含まれるものとした。

MCDのリンパ節病理組織型については、本ガイドライン作成に関わる病理医間での議論により、硝子血管型はUCDにみられる組織像でありMCDにはみられないこと、HHV-8関連MCDのリンパ節組織像は形質芽球亜型と対応すること¹¹¹⁾、IPL型の臨床像をとるiMCDの多くは形質細胞型の組織像をとること、過剰血管型の組織像は硝子血管型の組織像とは明瞭に区別され、TAFRO症候を伴うiMCDでみられること、iMCDにおける「混合型」の組織像は（硝子血管型ではなく）過剰血管型と形質細胞型との混合型であることについて、一定のコンセンサスが得られている。

国内症例におけるiMCDのリンパ節組織像の解析では、岩城らの報告によるとTAFRO症候を伴わないiMCD（n=19）は全例が形質細胞型であったのに対し、TAFRO症候を伴うiMCD（n=25）のリンパ節はすべて過剰血管型であった³²⁾。一方、黒瀬らの報告によると病理組織像には幅があり、TAFRO症候を伴わないiMCD（n=33）では形質細胞型が多いが一部に混合型もみられ、TAFRO症候を伴うiMCD（n=37）では混合型の組織像の頻度が高く、次いで過剰血管型が多かった¹¹⁰⁾。

なお、POEMS症候群関連MCDのリンパ節組織像は一定せず、中西らによる本邦102例解析によると、①胚中心における樹枝状で壁が肥厚した毛細血管の増生、②濾胞間隙における形質細胞の増生、③組織球の増加を伴う明瞭なリンパ洞を特徴とし⁶⁸⁾、混合型（当時はまだこの組織型名は使われていなかった）に相当するが、中国からは硝子血管型が多いという報告¹¹⁴⁾、わが国からは過剰血管型と形質細胞型が多かったという報告もある¹¹⁵⁾。

6-2 節外性病変の病理組織像

6-2-1 肺病変

iMCDでは、しばしば間質性の肺病変がみられる。気管支血管束に沿ってリンパ濾胞の過形成と形質細胞、リンパ球浸潤、線維化がみられ、時に硝子化を伴う結節状の腫瘤を形成する。葉間胸膜、臓側胸膜の線維性肥厚、肺泡中隔の線維性肥厚は目立たない^{72,73)}。IgG4関連肺疾患、サルコイドーシス、肺原発リンパ腫などとの鑑別が重要となる。

6-2-2 皮膚病変

iMCDで時にみられる皮膚形質細胞増多症（cutaneous plasmacytosis）は、真皮への形質細胞の密な浸潤を特徴とし、異所性リンパ濾胞を認めることもある。POEMS症候群関連MCDでは、POEMS症候群に特異的な皮膚症状である糸球体様血管腫がみられることがある。真皮の拡張した血管腔が毛細血管の集塊で満たされ、腎糸球体様の組織像を呈する¹¹⁶⁾。

6-2-3 腎病変

iMCDの腎病変については、AA-アミロイドーシス、IgA腎症、腎硬化症等の報告があるが、血栓性微小血管障害症（thrombotic microangiopathy: TMA）所見の報告もあり一定していない¹¹⁷⁻¹¹⁹⁾。このうちTAFRO症候を伴うiMCDの腎病変は、光学顕微鏡では多くの場合、膜性増殖性糸球体腎炎（membranoproliferative glomerulonephritis: MPGN）や管内

増殖性腎炎 (endocapillary proliferative glomerulonephritis), TMA といった病理診断名がつけられてきた。その実態はメサンギウム融解, 内皮細胞の増生, 内皮下領域の浮腫性病変, 新生基底膜様病変の増築に伴う二重化現象を特徴とする内皮細胞障害が主体であり, 糸球体係蹄壁基底膜の断裂, 上皮細胞の融合像 (foot process fusion or effacement) や脱落といった上皮細胞障害が乏しいことと, 血栓形成の糸球体内での確認が得られにくく, 免疫蛍光染色や電子顕微鏡検査で免疫沈着物が見られないことが特徴である¹²⁰⁻¹²²⁾。

6-2-4 胸腺病変

TAFRO 症候を伴う iMCD では, ときに胸腺過形成(上皮性・リンパ球性)が認められ, 胸腺組織間に線維性隔壁の形成を伴う^{123,124)}。胸腺組織間に血管増生を認めるが, 硝子血管型のキャッスルマン病に特徴的な組織変化は見られない。

6-2-5 骨髄病変

多くの場合, 正形成ないし過形成性骨髄である。巨核球数は増加し, 巨核球に奇怪核, 分離核, 過分葉核, クロマチン濃縮核といった核異型やエンペリポレシス (好中球などが巨核球の細胞質内に入り込む像) が認められる¹²³⁾。形質細胞型の iMCD では, 髄内に形質細胞浸潤を伴っていることがある。

7. 診断

7-1 キャッスルマン病の診断基準

「キャッスルマン病・TAFRO 症候群・その類縁疾患調査研究班」では, キャッスルマン病の全体を網羅する診断基準を表3のように策定した。腫大したリンパ節組織 (UCD の場合は腫瘍と認識されることもある) の病理診断が最も重要である。病変リンパ節は, 硝子血管型, 過剰血管型, 形質細胞型, 混合型, 形質芽球亜型のいずれか (ただし, UCD の場合は硝子血管型または形質細胞型のいずれか, HHV-8 関連 MCD では形質芽球亜型) の組織型に合致する。

確定診断には, 病理診断のほかに鑑別診断が極めて重要である。たとえば, さまざまな悪性腫瘍で IL-6 が産生され, キャッスルマン病に類似した臨床像をとることがある。また, 悪性腫瘍の周囲で反応性に腫大したリンパ節が, キャッスルマン病と類似の組織像を呈することがある¹²⁵⁾。濾胞樹状細胞肉腫はキャッスルマン病と紛らわしい悪性腫瘍の一つである¹²⁶⁻¹²⁸⁾。もし MCD が疑われる症例に FDG-PET 検査 (キャッスルマン病では保険適用外) が実施されていて高集積の腫瘍がみられる場合は, むしろ悪性腫瘍や感染症 (非結核性抗酸菌症など) を疑うべきであろう。画像検査で骨破壊像がみられる場合も同様である¹²⁵⁾。悪性リンパ腫も, しばしばキャッスルマン病との鑑別が問題になる。特に血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫やマントル細胞リンパ腫では MCD と紛らわしい臨床症状と組織像を呈することがあるため, 慎重に鑑別を行う¹²⁹⁾。

膠原病では, 関節リウマチや全身性エリテマトーデス, シェーグレン症候群でもしばしば

全身性の慢性炎症所見や高ガンマグロブリン血症，全身性のリンパ節腫脹など MCD と類似した臨床像をきたす。リンパ節組織像も形質細胞型もしくは混合型のキャッスルマン病のものと類似している。iMCD を疑う場合，これらの疾患の診断基準を満たさないか，慎重に鑑別する。

慢性感染症でも MCD と類似の臨床像をとる場合がある。慢性感染症患者に抗 IL-6 受容体であるトシリズマブを投与すると，感染症が播種性に拡大して致命的にもなりうるので，治療を開始する前に感染症を除外しておくことは極めて重要である¹³⁰⁻¹³³。特に肺病変を伴う患者では，抗酸菌や真菌などによる感染症を丁寧に除外する¹³³。組織検査で乾酪性肉芽腫がみられればキャッスルマン病は否定されるが，非結核性抗酸菌症や真菌感染症のリンパ節はしばしば鑑別が困難な組織像を示す。ステロイドやトシリズマブによる治療を前提に考えると T-SPOT 検査は必須で，組織のチール・ニールセン染色やグロコット染色，各種検体の抗酸菌培養や真菌培養も積極的に行うべきである。

IgG4 関連疾患もしばしば iMCD との鑑別に苦慮する疾患の一つである^{72,134-137}。iMCD では高ガンマグロブリン血症に伴ってしばしば血清 IgG4 も増加し，リンパ節組織でも IgG4 陽性細胞の増加を認めるためである。鑑別点としては，IgG4 関連疾患が膵臓，胆管，唾液腺，涙腺，腎臓，後腹膜といった臓器や部位に主病変がみられるのに対し，iMCD はリンパ節が主病変である点が挙げられる。また，IgG4 関連疾患では CRP の上昇がみられないか，あっても軽度なのに対し，iMCD の多くは高 IL-6 血症を反映して CRP が高く，小球性貧血や低アルブミン血症などの慢性炎症に伴う諸症状を認める点も，鑑別の一助になる。

表3 「キャッスルマン病・TAFRO 症候群・その類縁疾患調査研究班」によるキャッスルマン病の診断基準

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^aを認める。
- 2 リンパ節^b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。

HHV-8 陰性の場合

- 1) 硝子血管型
- 2) 過剰血管型
- 3) 形質細胞型
- 4) 混合型

HHV-8 陽性の場合

1) 形質芽球型

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^c

悪性リンパ腫（血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫やマントル細胞性リンパ腫，ホジキンリンパ腫など），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^d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^e，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，肺硝子化肉芽腫など。

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。一部の症例では皮膚形質細胞増多症（扁平ないし軽度隆起した褐色～暗赤色の皮疹が多発）や糸球体様血管腫（ドーム状の紅色丘疹）などの皮疹，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。

^{a5} 病変が孤発性の場合，巨大なリンパ節病変は「腫瘤」として認識される場合がある。

^{b6} 病変が多発性で，リンパ節以外の臓器・組織（肺，皮膚，肝臓など）の病理組織像がキャッスルマン病に合致するがリンパ節組織の生検が困難である場合，特徴的な多

中心性キャッスルマン病の臨床像が認められ、かつ鑑別すべき他の疾患が除外されれば、多中心性キャッスルマン病と診断できる。

- c7 POEMS 症候群は、単クローン性のガンマグロブリン血症を伴う進行性のポリニューロパチーで、多発性骨髄腫類縁の腫瘍性疾患とも考えられるが、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。
- c^d8 HIV および HHV-8 は、これらが陽性であってもキャッスルマン病からは除外しない（ただし、HIV 初感染のセロコンバージョンまでの期間に発症する一過性の伝染性単核球症様症状〔全身性の炎症症状＋リンパ節腫脹：急性 HIV 感染症〕はキャッスルマン病とはみなさない）。HHV-8 関連キャッスルマン病は、特徴的なリンパ節組織像（形質芽球亜型）とリンパ節組織中における HHV-8 の存在を証明することによって診断され、その多くは HIV 感染者にみられる。しばしばカポジ肉腫や悪性リンパ腫を合併する。
- e9 キャッスルマン病（特に形質細胞型）では、高ガンマグロブリン血症に伴って血清 IgG4 高値や組織中 IgG4 陽性細胞増多を示すことがある。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。
- 10 TAFRO 症候群は、血小板減少、全身性の浮腫、発熱、骨髄の細網線維化、臓器腫大（肝脾腫、リンパ節腫大）を特徴とした臨床像から提唱された疾患概念で、リンパ節生検でキャッスルマン病に合致する組織像（多くは混合型または過剰血管型）が得られることがある。TAFRO 症候群の疾患概念とキャッスルマン病との関連については国際的なコンセンサスが十分に得られていないが、現時点ではキャッスルマン病から除外すべき疾患には含めない。

なお、米国を中心としたキャッスルマン病の研究組織である Castleman Disease Collaborative Network (CDCN)では、キャッスルマン病様の病理組織所見を得た場合の診断アルゴリズムを提唱している（参考資料 1）。

7-2 UCD の診断

UCD は、表 3 の診断基準を満たし、かつ、節性・節外病変が 1 個のみ、あるいは外科的全切除が可能な一つの解剖学的領域に限局しているものとして定義され、診断される。病理組織型は多くの場合に硝子血管型であるが、一部の症例は形質細胞型である。前者では臨床症状が乏しいのに対し、後者ではいわゆる IPL（形質細胞型 iMCD）にみられるような全身症状を伴うことが多い。

7-3 HHV-8 関連 MCD の診断

HIV 感染者などの免疫不全患者において、発熱、全身倦怠、盗汗、体重減少などの全身症状と、リンパ節腫大、脾腫、貧血、血小板減少、CRP 上昇、低アルブミン血症などを認める場合に疑う。全身の CT や FDG-PET などによる画像検査を行う。リンパ節生検で特徴的な病理組織像(形質芽球亜型)と免疫組織化学による HHV-8 関連蛋白 latency-associated nuclear antigen (LANA-1) が検出されれば診断が確定する¹¹³⁾。リンパ節組織ではウイルス由来の IL-6 (vIL-6) も陽性である⁶¹⁾。形質芽球は IgM λ を高発現するが、多クローン性である。血清学的な抗 HHV-8 抗体検査(保険適用外)や、末梢血液中の HHV-8 の同定(保険適用外)も診断の補助になる。カポジ肉腫や原発性滲出性リンパ腫を合併することも多く、疑われる場合は皮膚生検や胸水検査を行う。

7-4 POEMS 症候群関連 MCD の診断

POEMS 症候群関連 MCD の診断は、キャッスルマン病の診断基準(表 3)と POEMS 症候群の診断基準との両方を満たすことで診断される。表 4 に示すのは Dispenzieri の基準に準拠した、日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドラインで採用している POEMS 症候群の診断基準である^{69,70)}。

なお、国内からは若干異なる新たな診断基準も提唱されている(参考資料 2)¹³⁸⁾、

表 4 POEMS 症候群の診断規準⁷⁰⁾

必須大規準

1. 多発神経炎(脱髄性障害が典型的)
2. モノクローナル形質細胞増殖疾患(ほぼ常に λ 型)

他の大規準(1つ以上を満たす)

3. キャッスルマン病^{a)}
4. 硬化性骨病変
5. VEGF 上昇

小規準

6. 臓器腫大(脾腫、肝腫、リンパ節腫脹)
7. 血管外体液漏出(浮腫、胸水、腹水)
8. 内分泌異常(副腎、甲状腺^{b)}、下垂体、性腺、副甲状腺、膵臓^{b)})
9. 皮膚異常(色素沈着、多毛、糸球体様血管腫、多汗症、先端チアノーゼ、紅潮、白状爪)
10. 乳頭浮腫
11. 血小板増加/多血症^{c)}

他の症状と徴候

ばち指，体重減少，多汗，肺高血圧症／拘束性肺障害，血栓性素因，下痢，ビタミン B₁₂ 低値

注) POEMS 症候群の診断には，必須大規準の両者を満たし，他の大規準の 1 つ以上，かつ小規準 1 つ以上を満たすことが必要である。

- a モノクローナル形質細胞増殖が明らかではないキャッスルマン病バリエントが存在する。
- b 糖尿病と甲状腺機能異常は頻度が極めて高いため，これら単独では小規準を満たさない。
- c キャッスルマン病の合併がなければ，貧血や血小板減少症は極めてまれである。

7-5 iMCD の診断

iMCD は，病変が複数領域にまたがる MCD の中から，POEMS 症候群関連 MCD，および HHV-8 関連 MCD を除いたものとして定義される。iMCD には特異的なバイオマーカーが存在せず，リンパ節組織像も非特異的なため，鑑別すべき他の疾患の除外が診断に極めて重要である。

なお，CDCN では iMCD について，参考資料 3 のような国際診断基準を提唱している¹⁰⁹⁾。これによると，リンパ節の組織診断は必須であり，これに加えて少なくとも 1 項目の検査所見を含む 2 項目以上の検査・臨床所見が必要としている。

iMCD の一部では TAFRO 症候群様の症候を認める（解説 1）。TAFRO 症候群の診断基準については厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業の「新規疾患概念；TAFRO 症候群の確立のための研究」班から暫定案が提唱されている（参考資料 4）^{71,139,140)}。また，リンパ節生検組織像を診断に必須とする TAFRO 症候を伴う iMCD（キャッスルマン-小島病）の診断基準が別の研究グループから提唱されている（参考資料 5）³²⁾。

8. 重症度分類，疾患活動性評価基準，治療反応性判定基準

8-1 キャッスルマン病の重症度分類

「キャッスルマン病・TAFRO 症候群・その類縁疾患調査研究班」では切除可能な UCD を軽症，HHV-8 関連 MCD を重症とし，iMCD については主として生命予後に関係する臓器障害により軽症，中等症，重症の 3 段階に分類する案を作成している（2018 年 6 月 9 日の本研究班の班会議において，臨床血液に掲載された「キャッスルマン病診療の参照ガイド」¹⁾の重症度分類から若干修正を行っている）。最新の重症度分類案を表 5 に示す。

表5 iMCDの重症度分類案			
症候	重症	中等症	軽症
炎症性貧血	Hb <7g/dL または赤血球輸血依存性	7 g/dL ≤Hb <8 g/dL	左記のいずれも該当無し
血小板減少	血小板輸血不応 または血小板輸血依存性	血小板数 <2 万/μL	
低 Alb 血症	Alb <1.5 g/dL	1.5 ≤Alb <2.0	
腎機能障害	GFR <15ml/分/1.73m ² またはネフローゼ症候群	CKD 重症度分類ヒートマップで赤の部分	
肺病変	間質性肺陰影+かつ安静時酸素吸入を要する.	間質性肺陰影+かつ軽い労作で呼吸困難.	
胸腹水	ドレナージを要する.	画像上明らか.	
心不全	EF <40% または NYHA IV 度	40% ≤EF <50% または NYHA III 度	
アミロイドーシス		組織学的に証明された二次性アミロイドーシスによる臓器障害あり	

なお、CDCN では iMCD 患者の中で早急な治療を要する重症を判定するために参考資料6に示すようなの基準を提示している¹⁴¹⁾。この基準によると TAFRO 症候を伴う症例の多くが重症に該当することになる。

8-2 CHAP スコア

キャッスルマン病研究班では、iMCD の疾患活動性の指標として CHAP スコアを提唱している (表6)¹⁴²⁾。これは、IL-6 に関連した指標である CRP、ヘモグロビン (Hb)、血清アルブミン、パフォーマンス・ステータス (P.S.) の各スコアを合計したもので、疾患活動性は0点から最高16点までの範囲で評価される。同一患者における病勢の変化や、治療効果判定に使用されることを想定している。

項目	0	1	2	3	4
CRP (mg/dl)	CRP < 1	1 ≦ CRP < 5	5 ≦ CRP < 10	10 ≦ CRP < 20	20 ≦ CRP
Hemoglobin (g/dL)	12 ≦ Hb	10 ≦ Hb < 12	8 ≦ Hb < 10	Hb < 8	輸血が必要
Albumin (g/dL)	3 ≦ Alb	2.5 ≦ Alb < 3	2.0 ≦ Alb < 2.5	1.5 ≦ Alb < 2	Alb < 1.5
P.S. (ECOG)	0	1	2	3	4

8-3 指定難病認定における iMCD の医療費助成の基準

iMCD は厚生労働省が認定する指定難病であり、一定の基準を満たせば医療費助成の対象となる（表7）。ただし、この基準は治療介入の判断に使われるべきものではなく、不可逆的な臓器障害をきたすことが無いように適切なタイミングで治療介入を行うべきである（10. 治療と予後の項参照）。

<p>① から③のいずれかに該当する者を対象とする。</p> <p>① Barthel Index（参考資料7）を用いて、85点以下。</p> <p>② CKD 重症度分類ヒートマップ（参考資料8）が赤の部分の場合。</p> <p>③ 間質性の肺陰影がみられ、肺障害の重症度分類（参考資料9）でⅢ度以上。</p> <p>※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。 2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。 3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

8-4 HHV-8 関連 MCD の発作（アタック）と治療効果判定

フランスの研究グループは、リツキシマブを用いた介入研究 ANRS 117 CastlemaB 試験において、HHV-8 関連 MCD 発作（アタック）を表8のように定義している¹⁴³⁾。

表 8 HHV-8 関連 MCD 発作（アタック）の定義

- 発熱
- これ以外に下記のうち少なくとも 3 項目の MCD 関連症状
 - 表在リンパ節腫脹
 - 脾腫
 - 浮腫
 - 胸水
 - 腹水
 - 咳嗽
 - 鼻閉
 - 口腔乾燥
 - 皮疹
 - 中枢神経症状
 - 黄疸
 - 自己免疫性溶血性貧血
- 他の原因がない CRP 上昇 (>2 mg/dL)

また、米国の National Cancer Institute (NCI) では、HHV-8 関連 MCD の治療効果判定を目的として表 9 のような基準を提唱している¹⁴⁴⁾。

表 9 NCI による HHV-8 関連 MCD に対する治療効果判定基準（文献¹⁴⁴⁾より）

反応性カテゴリー	反応性と基準
臨床的反応 Clinical response	<p>CR（完全奏功 complete response） 治療 1 サイクル（レジメンによって 3-4 週間）以上持続する，身体所見上のリンパ節の正常化を含む，MCD に起因するすべての症候の完全な消失。</p> <p>SFD（症状消失状態 symptom-free disease） MCD に起因するすべての症候の完全な消失。</p> <p>PR（部分奏功 partial response） 治療 1 サイクル（レジメンによって 3-4 週間）以上持続して，MCD 関連症候の少なくとも 50%以上において NCI-CTCAE による 1 度以上の改善がみられ，かつ MCD 関連症候の悪化がみられない。</p> <p>SD（病勢安定 stable disease） CR, PR, PD に該当するような MCD に起因する症候の改善</p>

	<p>も悪化もみられない。</p> <p>PD (増悪 progressive disease)</p> <p>2つ以上の MCD に起因する症候の NCI-CTCAE による 1 度以上の悪化。</p>
<p>生化学的反応</p> <p>Biochemical response</p>	<p>CR (完全奏功 complete response)</p> <p>治療 1 サイクル (レジメンによって 3-4 週間) 以上持続する, MCD に起因する血液検査値 (Hb, 血小板数, アルブミン, Na, CRP 値) 異常の正常化。</p> <p>PR (部分奏功 partial response)</p> <p>治療 1 サイクル (レジメンによって 3-4 週間) 以上持続する, MCD に起因する血液検査値の 50%以上の改善。</p> <p>SD (病勢安定 stable disease)</p> <p>CR, PR, PD に該当する血液検査値の変化がみられない。</p> <p>PD (増悪 progressive disease)</p> <p>少なくとも 2 項目以上の MCD に関連する血液検査値の 25%以上または NCI-CTCAE による 1 度以上の悪化, もしくは健康に負の影響を及ぼす 1 項目の顕著な悪化。</p>
<p>画像上の反応</p> <p>Radiographic response</p>	<p>CR (完全奏功 complete response)</p> <p>もともと 1.1~1.5 cm 大であったすべてのリンパ節のサイズの 1 cm 未満への縮小を含む, すべてのリンパ節の長径 1.5 cm 未満への縮小, もしくはリンパ節の直交する径の積の総和 (sum of the products of the greatest diameters, SPD) の 75%以上の縮小; 脾臓の最長径は 12 cm 未満で, 胸水を認めない。</p> <p>CRu (未確認完全奏功 complete response, unconfirmed)</p> <p>75%以上縮小した 1.5 cm より大きいリンパ節または 12 cm より大きい脾臓で, 1 年以上変化がみられない。</p> <p>PR (部分奏功 partial response)</p> <p>リンパ節病変では, 6 つの主要なリンパ節の SPD が 50%以上縮小; 脾臓では, 横断面での最長径が 50%以上縮小。</p> <p>SD (病勢安定 stable disease)</p> <p>CR, CRu, PR, PD のいずれにも該当しない。</p> <p>PD (増悪 progressive disease)</p> <p>リンパ節病変では, SPD の 25%以上の増大; 脾臓では, 最長径の 25%以上の増大。</p>
<p>総合的反応性</p> <p>Overall response</p>	<p>CR (完全奏功 complete response)</p> <p>すべてのカテゴリーで CR</p>

	PR (部分奏功 partial response) すべてのカテゴリーで PR 以上 SD (病勢安定 stable disease) すべてのカテゴリーで SD 以上 PD (増悪 progressive disease) 少なくとも 1つのカテゴリーで PD
--	--

なお、CDCN では、NCI による HHV-8 関連 MCD に対する治療効果判定基準を援用した iMCD の治療効果判定基準を作成しているが¹⁴¹⁾、それぞれの項目の基準があいまいで、iMCD の臨床像が多様なために一律な評価が困難であるといった問題点も指摘されており、本ガイドラインでは使用を推奨していない。

9. 治療と予後

9-1 UCD の治療と予後

節性・節外性病変に対する局所療法(外科的切除など)によって治癒が期待できる(CQ1)。治癒には完全にとりきることが重要である。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³⁹⁾。この報告によると、硝子血管型の UCD 患者 206 例の 3 年無病生存率は 92.5%であった。UCD の治療として外科的切除が推奨されるが、すべての症例で完全な摘除が安全に行えるわけではない。病変腫瘍の栄養血管の塞栓術は、手術を安全に行うための術前治療としては考慮してもよい(CQ3)¹⁴⁵⁻¹⁴⁸⁾。また、手術不能例に対しては放射線治療も考慮される(CQ4)¹⁴⁹⁻¹⁵¹⁾。組織型が形質細胞型で、切除が困難で全身性の炎症症状がみられる場合は、トシリズマブ(保険適用あり)など iMCD に準じた治療を考慮する(CQ2)。

9-2 HHV-8 関連 MCD

2 年を超える生存はまれとされていたが、近年、HIV に対する HAART の導入と、高用量のジドブジン (azidothymidine, AZT) +バルガンシクロビル、あるいはリツキシマブ+リポソーマルドキソルピシン、もしくはリツキシマブ+エトポシドによる非常に良好な治療成績が報告されている¹⁵²⁻¹⁵⁴⁾。リツキシマブ治療は非ホジキンリンパ腫の発症を減らす可能性があるが、単独での治療は合併するカポジ肉腫を悪化させる可能性がある¹⁵⁵⁾。本ガイドラインでは、軽症例にはリツキシマブの単剤投与、重症例またはカポジ肉腫の合併例にはリツキシマブとリポソーマルドキソルピシンの併用療法を推奨する(CQ5)。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 が用いられることがあるが、その意義は明らかではない。リツキシマブ+リポソーマルドキソルピシンで治療を行った NCI の Uldrick らの報告では、58 か月の観察期間中央値で 3 年無増悪生存率が 69%、3 年全生存率が 81%であった¹⁵³⁾。また、英国のリツキシマブ単独またはリツキシマブ+エトポシドを用

いた後方視的な解析では観察期間中央値 6.9 年における 5 年全生存率は 92%，5 年無再発生存率は 82%であった¹⁵⁴⁾。なお，本ガイドライン策定時においてリツキシマブ，エトポシド，ジドブジン，バルガンシクロビルの HHV-8 関連 MCD に対する保険適用はなく，リポソーマルドキソルピシンはエイズ関連カポジ肉腫に保険適用があるが HHV-8 関連 MCD に対する保険適用はない。

NCI の研究グループは表 10 のような治療案を提示している¹⁵⁶⁾。

治療	用量	適用
リツキシマブ	375 mg/m ² ，週 1 回，4 週間	軽症
リツキシマブ+リポソーマルドキソルピシン	リツキシマブ 375 mg/m ² +リポソーマルドキソルピシン 20 mg/m ² ，治療反応がプラトーに達するまで 3 週ごとに繰り返す	重症またはカポジ肉腫の合併例
リツキシマブ+エトポシド	リツキシマブ 375 mg/m ² +エトポシド 100 mg/m ² の静脈内投与，週 1 回，4 週間	重症
ジドブジン（AZT）+バルガンシクロビル	ジドブジン 600 mg 経口，6 時間毎+バルガンシクロビル 900 mg 経口，12 時間毎を day 1-7 に投与，21 日サイクル。	カポジ肉腫合併の軽症例，リツキシマブにアレルギーのある患者

9-3 POEMS 症候群関連 MCD の治療と予後

POEMS 症候群関連 MCD は，iMCD とは治療法や予後が異なる。MCD の有無に関わらず POEMS 症候群の治療が行われており，比較的良好な成績が得られている^{69,70)}。すなわち，多発性骨髄腫に準じて，副腎皮質ステロイド+メルファラン，サリドマイド，ボルテゾミブ，大量メルファラン+自家末梢血幹細胞移植などの治療が行われている（いずれも保険適用外）¹¹⁵⁾。

9-4 iMCD の治療

表 5 に示した重症度分類に基づいて，図 9 に示すような薬物治療アルゴリズムを提案する。

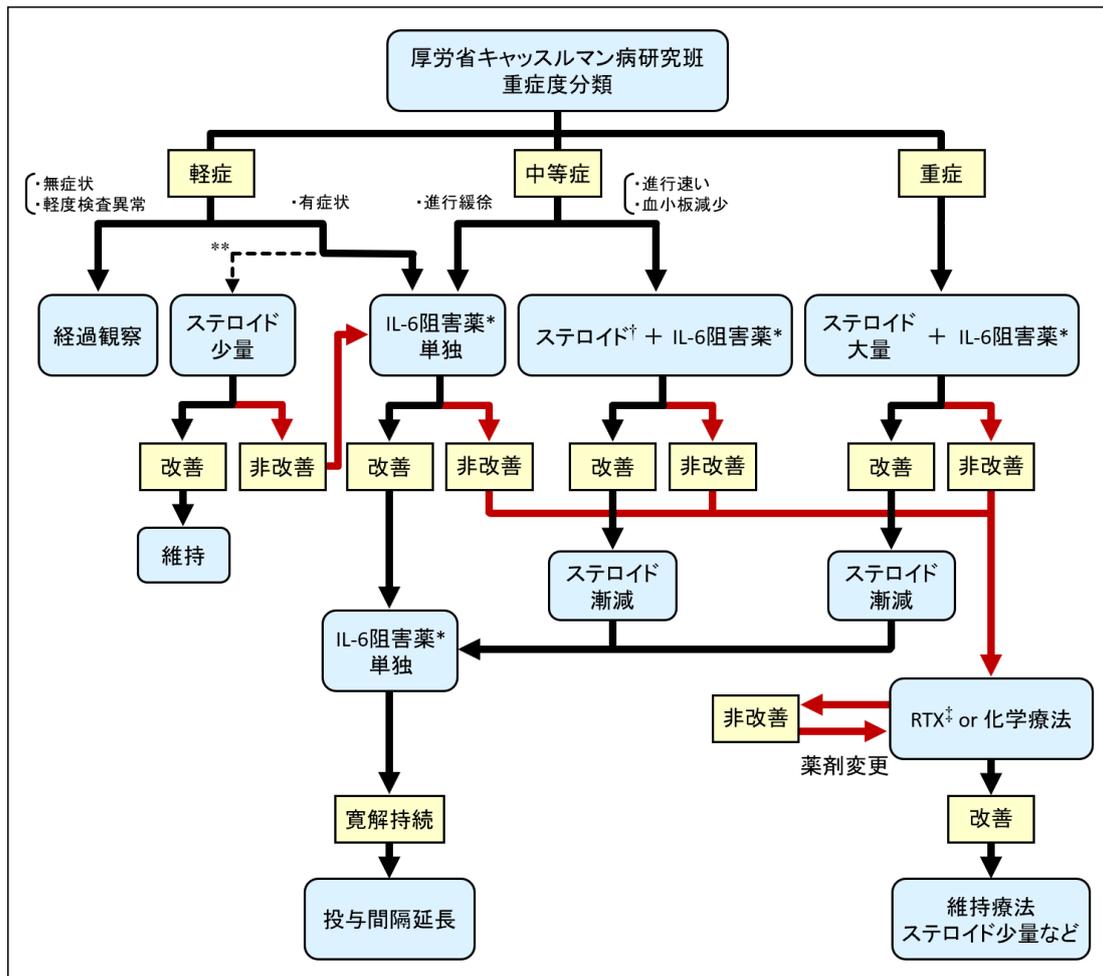


図9 iMCDの薬物治療のアルゴリズム

TAFRO 症候を伴う iMCD については最適な治療法が定まっていないが、重症例に準じた治療を検討する。*日本で承認されている IL-6 阻害薬の用法：トシリズマブ 8 mg/kg 点滴 ×2 週間隔（症状改善不十分の場合は CRP を指標として投与間隔を短縮可能）。**本文および CQ8 参照。†ステロイド初期量は臨床症状によって中等量～大量を選択。‡リツキシマブ（RTX）の iMCD に対する保険適用はない。

なお、CDCN では、シルツキシマブを治療の主体とした、エビデンスに基づく iMCD の治療アルゴリズムを作成して公表している（参考資料 10）¹⁴¹⁾。また、中国では新たに診断された iMCD 患者に対する経口のサリドマイド+シクロホスファミド+プレドニゾロンによる臨床試験（単施設・シングルアーム・第 2 相試験）が行われ、参加した 25 人（TAFRO 症候を伴う iMCD 2 例を含む）のうち 6 割に病勢安定以上の効果が得られたという¹⁵⁷⁾。わが国ではシルツキシマブは認可されておらず、本疾患に対するサリドマイドの保険適用もない。

iMCD のなかで TAFRO 症候を呈する場合は、急速に進行するため迅速な治療介入が必要

であるが、現時点では最適な治療法は定まっていない¹⁵⁸⁾。厚生労働科学研究費補助金「新規疾患；TAFRO 症候群の確立のための研究班」では暫定的に参考資料 11 のような TAFRO 症候群の治療法の選択肢を挙げている⁷¹⁾。一方、CDCN のガイドラインでは、過去の報告症例の蓄積されたデータから、TAFRO 症候を伴う iMCD に対するシクロホスファミドを含んだ化学療法、リツキシマブ、トシリズマブ、およびシクロスポリン A の高い有効性を記載しているが、推奨する治療としては他の iMCD 同様に、ステロイドの併用のもとで、または単独での IL-6 標的薬による治療としている¹⁴¹⁾。

9-4-1 軽症例

無症状かつ軽度検査異常のみの患者については、ステロイドの副作用リスクが多岐にわたることと、トシリズマブは高額かつ 2 週間隔の通院点滴が必要であり生活の支障となることを考慮し、経過観察が妥当と考える。ただし、長期の炎症病態持続によるアミロイドーシス発症には注意を要する¹⁵⁹⁾。一方、軽症に分類される患者でも、発熱、貧血症状、掻痒感、咳嗽などの症状を伴う場合は、薬物治療を行う。本ガイドラインでは抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブを推奨しているが (CQ6)、社会的理由によって副腎皮質ステロイド (経口プレドニゾロンの場合、初期量として 0.3 mg/kg 程度) を選択してもよい (CQ8)。キャッスルマン病研究班による解析では、診断時に軽症例と分類された iMCD 患者でもステロイド投与例が 77%、トシリズマブ投与例が 42%あり、無治療例は 15%に留まっていた¹⁴²⁾。

9-4-2 中等症例

副腎皮質ステロイドの副作用リスクが多岐にわたるため、基本的にはトシリズマブ単独治療を推奨する (CQ6)。トシリズマブは、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⁷⁹⁾。トシリズマブ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)。副腎皮質ステロイドは、トシリズマブとの併用による初期寛解導入達成のための補助療法と位置づけて短期的に使用してもよい (CQ8)¹⁶⁰⁾。病勢の進行が速い患者についてはステロイドの併用が妥当と考えられ、特に血小板減少がみられる場合はステロイドを積極的に併用する。副腎皮質ステロイドの初期投与量は症状の程度により調節するが、経口プレドニゾロンの場合 0.5~1 mg/kg 程度を選択する。多くの場合、トシリズマブ治療を開始すると、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^{79,80)}。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^{161,162)}。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。トシリズマブの副作用としては、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^{51,163)}。トシリズマブの

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。また、一般にトシリズマブ投与患者では大腸憩室穿孔が発見されにくいことが知られ、ステロイドと併用するとさらにその症状や所見が発現しにくくなることには注意を要する。アナフィラキシーは 1% 強の症例に認められている⁵¹⁾。トシリズマブは、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。トシリズマブ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¹⁶³⁾。治療中に血清 IL-6 濃度が徐々に低下してくる場合は、症状の再燃なしにトシリズマブの投与間隔を延長できることがある⁴⁵⁾ (CQ7)。

9-4-3 重症例

ステロイド大量療法（ステロイド・パルス療法を含む）とトシリズマブの併用を推奨する (CQ6, CQ8)。副作用の嚴重なモニタリングを要する。症状改善が不十分である場合は、CRP を指標としてトシリズマブの投与間隔を 1 週間隔まで短縮できる。それでも改善しない場合は、リツキシマブや化学療法（保険適用外）を考慮する (CQ9)。

9-4-4 維持療法

もし副腎皮質ステロイドを使用している場合は、症状が改善したら可及的すみやかにステロイドの減量をはかる。ごく少量のプレドニゾロンによって長期間にわたって安定している症例もあるが、完全に中止できる例は少ない。長期にわたってステロイドを投与する場合は、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。トシリズマブは原則的に中止すべきではないが、症状消失・検査値正常化の持続を確認できたら、投与間隔の延長を試みてよい (CQ7)。投与間隔延長後は再燃の有無を慎重に監視する。

9-4-5 トシリズマブ不応例・不耐容例の iMCD に対する治療

副腎皮質ステロイドやトシリズマブ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（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、エトポシド、リツキシマブ、メルファラン、ボルテゾミブ、サリドマイドなど）が試みられている（いずれも保険適用外）¹⁶⁴⁻¹⁶⁶⁾。

IL-6 に対する抗体製剤のシルツキシマブは iMCD の治療薬として、2014 年に米国の FDA で認可された（本邦未承認）(CQ10)。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⁸¹⁾。

最近、mTOR 阻害薬であるシロリムスが治療抵抗性の iMCD に対して奏功したという症例シリーズが報告された¹⁶⁷⁾。本ガイドライン策定時において、わが国でも治療抵抗性の iMCD に対するシロリムスとトシリズマブ併用治療の医師主導治験が開始されている。

9-4-7 iMCD の予後

TAFRO 症候を伴わない iMCD は、適切な治療を行えば比較的予後が良好である²⁰⁾。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^{13,168)}。小島らの解析によると、我が国における iMCD の 5 年生存率は 91 %、10 年生存率 80 %であった²⁰⁾。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⁴⁵⁾。藤本らによる TAFRO 症候を伴わない iMCD の日本人 67 例の後方視的解析では、5 年全生存率が 100%、10 年全生存率は 90%以上であった³⁴⁾。

一方、TAFRO 症候を伴う iMCD の多くは亜急性に発症して急速に腎不全が進行する。発症から 1 年以内の死亡率は 30%以上とされる^{34,71)}。

10. 重要臨床課題と Clinical Questions

このガイドラインでは、重要臨床課題としてキャッスルマン病の各病型の治療に関して、以下の項目をとりあげて、それぞれについて Clinical Questions (CQ) を設定した。

- 10-1 UCD の治療オプション
- 10-2 HHV-8 関連 MCD の治療オプション
- 10-3 (TAFRO 症候を伴わない) iMCD の治療オプション

なお、POEMS 症候群関連 MCD および TAFRO 症候を伴う iMCD については、POEMS 症候群^{69,70)}、TAFRO 症候群⁷¹⁾それぞれの診療ガイドラインもしくは診療の参照ガイドが存在し更新作業が継続されている。このため、これらに関する CQ はここではとりあげない。

10-1 UCD の治療オプション

CQ1：UCD 患者の治療として外科的摘出術は推奨されるか？

提言：UCD 患者の治療として外科的摘出術は推奨される（エビデンスレベル B：推奨の強さ 1 [介入支持の強い推奨]）。

解説：UCD 患者においては、外科的摘出術によって完全に病変腫瘍を摘出しきることができれば、病理診断が確定し、同時に治療にもなる¹⁶⁹⁾。UCD 患者で全身症状を呈する場合であっても、腫瘍を外科的に完全摘出できれば、手術のみで全身症状も改善する⁷⁷⁾。

Talat らは 1954 年から 2009 年の間に報告された計 404 例のキャッスルマン病症例を 239 文献から抽出し、システマティック・レビューとメタ解析を行った。全体の 77.0%で手術が施行されており、UCD 症例が圧倒的に多かった（UCD：278 例中 262 例 [94.2%]，MCD：126 例中 49 例 [38.9%]）。UCD 群内では 13 例で手術と免疫抑制療法の併用、16 例が免疫抑制療法のみが行われていた。UCD 群での診断から 10 年間での疾患関連死は 278 例中 13 例であった。完全切除できた 262 例の死亡率が 3.8%であったのに対して、診断切除のみの 16 例の死亡率は 17.6%であった。これを踏まえて著者らは、UCD では外科的切除が標準療法であるとした⁵⁵⁾。中国からの独立した 3 つの後方視的解析でもほぼ同様の結果が得られている^{38,44,170)}。Mitsos らは Talat らのメタ解析を含めた 14 の研究を抽出して胸腔内の UCD に対する外科的手術療法についてのシステマティック・レビューを行い、やはり、外科的手術が最も有効な治療であると結論付けた¹⁶⁹⁾。Boutboul らは生検で診断され登録されているフランスの UCD 患者 71 例を検討したが、このうち最初から完全切除可能と判断されて手術されたのは 38 例(54%)のみで、完全切除不能と判断された 33 例中 19 例では薬剤により、1 例は放射線治療により腫瘍縮小が試みられていた。最終的に 47 例が手術を受け、その内 43 例(91%)で寛解が得られていた³⁷⁾。このように、UCD の治療として外科的摘出術は推奨されるが、最初から完全摘出術ができる症例だけが対象ではないことにも留意する必要がある。

CQ2：切除不能なUCD患者に免疫抑制療法は推奨されるか？

提言：切除不能なUCD患者に対する推奨すべき治療レジメンが存在しない。このため、外科的切除術前の腫瘍縮小を目的とする場合を除き、免疫抑制療法を行わないことが提案される（エビデンスレベルD：推奨の強さ2 [介入反対の弱い推奨]）。

解説：UCD患者の標準治療は外科切除であるが、全例が完全切除できるわけではない。Boutboulらの報告では、最初の段階で完全切除不能と判断された33例中19例、外科手術を先に行った症例の中の2例の、計21例で33の薬物療法が行われた。内訳はステロイドが11例（完全寛解1例、部分寛解4例、悪化6例）、トシリズマブが4例（完全寛解1例、部分寛解3例）、リツキシマブが5例（部分寛解2例、変化なし1例、悪化1例、評価不能1例）、リツキシマブとサイクロフォスファミド併用が3例（完全寛解1例、変化なし1例、悪化1例）などであった³⁷⁾。このように、いずれの治療も症例数が少なく有効性の評価は困難であった。本提言は外科的手術前の腫瘍縮小効果を期待した薬物治療を否定するものではないが、現時点では推奨できる治療レジメンが存在しない。ただし、組織型が形質細胞型であればトシリズマブなどの抗IL-6療法が有効である可能性がある（トシリズマブは「リンパ節の摘除が適応とならないキャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見の改善」が保険適応であり、UCDも含まれる。ただし、リンパ節縮小後に外科的切除を前提としているものではない）。

CQ3：切除不能なUCD患者に塞栓術は推奨されるか？

提言：切除不能なUCD患者に対して塞栓術を行わないことが提案される。ただし、出血量を抑制させるための術前塞栓術は考慮される（エビデンスレベルD：推奨の強さ2 [介入反対の弱い推奨]）。

解説：切除不能なUCD患者に塞栓術を行うことは、そのみで有効であるという報告が少なく、単独治療としては推奨できない。しかしながら、UCDの腫瘍病変は血管が豊富であるため、術前に塞栓術を行うことで手術の際の出血量を減らすことができる可能性がある¹⁴⁵⁻¹⁴⁸。したがって、術前の処置としては考慮される。

CQ4：切除不能な UCD 患者に放射線治療は推奨されるか？

提言：切除不能な UCD 患者に対しては放射線治療が考慮される（エビデンスレベル D：推奨の強さ 2 [介入支持の弱い推奨]）。

解説：UCD に対する放射線治療については、Keller らが 1972 年に行った 4 例の報告では治療効果が乏しかったが⁷⁾、これは当時の放射線治療の技術が未成熟であったためかもしれない。Noh らが放射線治療を行った自験例と文献から抽出した症例を併せた 27 例について解析したところ、完全寛解 12 例、部分寛解 7 例、無反応 7 例、悪化 1 例で、全体の反応率が 70% (19/27) であり、ほとんどが病勢安定か寛解を維持していた（但しこの報告には 5 例の MCD が含まれている¹⁴⁹⁾）。Chan らは、40-45Gy での放射線療法のみを行った UCD 患者 17 例を文献から抽出して解析している。この報告は Noh らのものと一部重複があるが、UCD に限定した解析であり、完全寛解 6 例、部分寛解 7 例であった。観察期間中央値 20 か月(5-175 か月)で、3 例が死亡しているが、疾患関連死は 1 例のみであった¹⁵⁰⁾。Neuhof らは、UCD における放射線照射後の障害について 5 例を検討した。そのうち 1 例で照射後に急性障害として照射部の皮膚に grade 3 の皮膚炎と、口腔内、食道、前腕、手、小陰唇に腫瘍随伴天疱瘡が生じ、ステロイド及び免疫抑制剤による治療が必要であった。これらの治療後（放射線治療 6 か月後）に、食道や気管、気管支の狭窄を生じ、内視鏡的に拡張術を行う必要があった（ただし、本文献は比較的古く、放射線障害の原因が技術の未成熟であった可能性は否定できない¹⁵¹⁾）。

このように、切除不能な UCD 患者に放射線治療を行うことは考慮されるが、放射線障害の問題があるため、若年者や、隣接臓器に深刻な放射線障害が危惧される場合には避けるべきである。

10-2 HHV-8 関連 MCD の治療オプション

CQ5：HHV-8 関連 MCD 患者にはどういった治療が推奨されるか？

提言：HIV 感染症患者の HHV-8 関連 MCD に対し、リツキシマブを含む治療レジメンが推奨される（エビデンスレベル C：推奨の強さ 1 [介入支持の強い推奨]）。ただし、本ガイドライン策定時において、本邦ではリツキシマブは iMCD に対して保険適用がない。

提言：軽症例においてはリツキシマブの単剤投与が、重症例またはカポジ肉腫の合併例においてはリツキシマブとリポソーマルドキソルピシンの併用療法が条件付きで推奨される（エビデンスレベル C：推奨の強さ 2 [介入支持の弱い推奨]）。ただし、本ガイドライン策定時において、本邦ではいずれの薬剤も iMCD に対する保険適用はない。

解説：HHV-8 関連 MCD の治療に対する標準治療は存在しないが、抗ウイルス療法、抗体療法、抗がん薬療法などが行われている。HIV 感染者には、通常 HAART 療法が併用される。

HIV 感染症患者における HHV-8 関連 MCD に対するリツキシマブ治療の有用性については、本ガイドライン作成ワーキンググループにおいて文献検索を行い、スクリーニングを行った。無作為化比較試験は存在せず、観察研究のみが検索され、一部に多くの症例を含む報告が認められた。症例報告や重複する報告は除外し、最終的に 4 論文をメタ解析の対象とした¹⁷¹⁻¹⁷⁴。評価可能なアウトカムは全生存率のみであった。メタ解析の結果、リツキシマブを含む治療レジメンではリツキシマブを含まないレジメンに比べて死亡オッズ比が 0.14 [95%信頼区間: 0.04, 0.53]と低かった。この結果から、HHV-8 関連 MCD に対してはリツキシマブを含む治療レジメンを強く推奨する（なお、これはメタ解析で導き出された結果ではあるが、対照となる治療が多彩な内容を含み、背景因子も多彩であるなど多くのバイアスを認めるため、エビデンスレベルは C とした）。

このように、リツキシマブの単剤投与または抗がん薬との併用により、全生存率が改善するという知見が集積されつつある。Bower らによる HHV-8 関連 MCD の後方視的解析によると、リツキシマブを使用した 49 人の患者の 2 年および 5 年生存率がそれぞれ 94%、90%であったのに対し、リツキシマブを使用しなかった 12 人の 2 年および 5 年生存率はそれぞれ 42%および 33%であった¹⁷¹。傾向スコアを用いた解析では、リツキシマブ投与により非ホジキンリンパ腫の発症リスクが低下する可能性も示されている¹⁷²。リツキシマブの単剤投与(375mg/m², 週 1 回, 4 回投与)を行った 2 つの前向き試験では、治療開始から 1 年および 2 年時点での 90%を超える高い全生存率が示されているが、36-67%の患者でカポジ肉腫の増悪が観察されている^{143,155}。Uldrick らは、カポジ肉腫の合併または既往のある 10 人を含む HHV-8 関連 MCD 患者 17 人に対して、リツキシマブ(375mg/m²) + リポソーマルドキソルピシン(20mg/m²)を 3 週ごとに投与する臨床試験を行った(投与回数中央

値は4サイクル). 臨床的奏効を94%に認め, 3年無再発生存率と全生存率はそれぞれ69%と81%で, カポジ肉腫の増悪を来したは1例のみであった¹⁵³⁾. リツキシマブとエトポシドの併用療法も検討されている. Priaらは重篤な症状を有するHHV-8関連MCDの患者32人に対して, リツキシマブ(375mg/m²) + エトポシド(100mg/m²)をweeklyで4週投与し, 全例で臨床的寛解が得られたことを示した¹⁵⁴⁾. その一方で, カポジ肉腫に対するエトポシドの効果は限定的との意見もある¹⁵⁶⁾. HHV-8関連MCDに対する抗ヘルペスウイルス薬の有効性の検討も行われている. Uldrickらは, 14人のHHV-8関連MCDに対して高容量ジドブジン(600mg×4) + バルガンシクロビル(900mg×2)の7日間投与を21日サイクルで行った. 14人中12人(86%)に臨床的奏効が得られ, 1年生存率は86%であった. 無増悪生存期間の中央値は6か月であった¹⁴⁴⁾.

こういった知見から, 現時点では軽症例にはリツキシマブの単剤投与, 重症例またはカポジ肉腫の合併例にはリツキシマブとリポソーマルドキソルビシンの併用療法を考慮するのが妥当と考えられる. リツキシマブに不耐容の患者に対しては高容量ジドブジンとバルガンシクロビルの併用療法も選択肢となりうる. ただし, 本ガイドライン策定時において, 本邦ではリポソーマルドキソルビシンはHIV感染者におけるカポジ肉腫に保険適用があるが, いずれの薬剤もiMCDに対する保険適用はない.

10-3 iMCD の治療オプション

CQ6：中等症以上で未治療の iMCD 患者の治療としてトシリズマブは推奨されるか？

提言：中等症以上で未治療の iMCD 患者の治療としてトシリズマブが推奨される(エビデンスレベル C：推奨の強さ 1 [介入支持の強い推奨])。)

解説：トシリズマブが iMCD の諸症状とバイオマーカーを改善させることは、臨床試験および実臨床において示されている。国内の MCD 28 例 (iMCD 26 例, HHV-8 関連 MCD 2 例) に対するトシリズマブの前向きシングルアーム試験⁷⁹⁾において、トシリズマブ 8 mg/kg×2 週間隔の点滴投与は MCD の諸症状 (VAS スコア, リンパ節腫脹) とバイオマーカー (ESR, CRP, Hb) を顕著に改善させた。MCD に対するトシリズマブの市販後調査においても iMCD の諸症状とバイオマーカーを改善させることが示され、併用ステロイドの投与量も減少した⁵¹⁾。Liu らによるシステマティック・レビューでは、iMCD 例に対する IL-6 阻害薬 (トシリズマブ 9 例, シルツキシマブ 2 例) による CR 率 (91%) は、ステロイドによる CR 率 (27%) や化学療法による CR 率 (44%) より優れていた⁴¹⁾。トシリズマブの顕著な有効性が示された上記の前向きシングルアーム試験⁷⁹⁾と市販後調査⁵¹⁾ではステロイド非併用例が数多く含まれていた (トシリズマブ開始時点でのステロイド併用率はそれぞれ 54% と 69%)。ステロイド併用の有無で層別化した解析結果は示されていないが、トシリズマブ単独療法も十分可能と考えられる。ステロイドの長期使用による副作用の懸念もあり、ある総説ではステロイドは IL-6 阻害薬等との併用により初期寛解導入を達成するための補助療法と位置づけられている¹⁶⁰⁾。ただし、重症例の場合は、CDCN の研究グループは、初期寛解導入療法としてステロイド大量療法と IL-6 阻害薬の併用を推奨している¹⁴¹⁾。

安全性に関しては、一般的なトシリズマブのリスクとして高脂血症、血小板減少、易感染性 (潜在性感染症の再活性化を含む)、大腸憩室穿孔などが知られている。トシリズマブのシングルアーム試験 (28 例) では、重篤な有害事象は蜂窩織炎 2 例のみであった⁷⁹⁾。1 例で慢性骨髄単球性白血病が発生したが、残る 27 例全例でトシリズマブを 3 年間、安全に継続できた。MCD に対して使用されたトシリズマブの市販後調査 (349 例) では⁵¹⁾、全副作用 63.3%、重篤な副作用 20.6%であった。感染症の発生は、重篤な感染症 9.5%、感染症による死亡 1.4%であった。憩室炎の報告はなかったが、消化管穿孔が 2 例 (0.6%) 報告され、そのうち 1 例が死亡していた。一般にトシリズマブ投与患者で大腸憩室穿孔が発見されにくいことが知られ、ステロイドと併用するとさらにその症状や所見が発現しにくくなることには注意を要する。悪性リンパ腫の発生が 2.6%にみられたが、その 3 分の 1 は初診断時の病理標本を見直したところ悪性リンパ腫であった。したがって、iMCD の臨床経過が予想と異なる場合、初診断の再検討にも留意が必要である。

このように、国内の臨床試験と市販後調査によってトシリズマブが iMCD の諸症状およびバイオマーカーを改善させることが示され^{51,79)}、市販後調査によって長期にわたる安全

性も示されている⁵¹⁾。また、システマティック・レビューにおいて、トシリズマブを主体とする IL-6 阻害薬による治療が、ステロイドや化学療法より寛解率において優れていることが示されている⁴¹⁾。したがって、中等症以上の iMCD 患者の初期治療としてトシリズマブを推奨する。

CQ7：iMCD 患者に対するトシリズマブの減量・中止が可能であることを示す指標はなにか？

提言：現時点ではトシリズマブの減量・中止が可能であることを示す指標はなく，トシリズマブ治療は中止しないことが提案される（エビデンスレベルD：推奨の強さ2 [介入反対の弱い推奨]）。

解説：IL-6 阻害薬は iMCD に対して根治的ではなく永続的に投与すべきという見解がある一方^{160,175)}，寛解持続後に一定の条件をもって減量・中止を試みるという提案もある³⁰⁾。トシリズマブ投与後，血中 IL-6 濃度は著明に上昇する^{163,175)}。この状況でトシリズマブ投与を中断すると iMCD が再燃するため，永続的なトシリズマブの継続を要する^{160,175)}。一方，iMCD 患者 21 例の観察研究において，血中 IL-6 濃度（保険適用外検査）を経時的に観察できた 5 例中 3 例で血中 IL-6 濃度が徐々に低下してベースラインに戻り，トシリズマブの減量が可能であったという報告がある⁴⁵⁾。すなわち，血中 IL-6 濃度が再び低下した時にトシリズマブを減量・中止できる可能性が示唆されたが，これは今後の前向き試験による検証を要する。このように，現時点においてはトシリズマブの減量，投与間隔の延長，中止の基準は確立されていない。もし副作用や経済的理由によりトシリズマブを中止せざるを得ない場合は，ステロイド等の代替薬への切り替えによる対策を講じ，切り替え後は再燃の有無を慎重に監視すべきである。

CQ8：中等症以上で未治療の iMCD 患者に対する治療として副腎皮質ステロイドは推奨されるか？

提言 1：中等症で未治療の iMCD 患者に対する治療として、①IL-6 阻害薬の補助療法として、または、②IL-6 阻害薬が使用できない場合（社会的理由を含む）、副腎皮質ステロイドの投与が条件付きで推奨される（エビデンスレベル D：推奨の強さ 2 [介入支持の弱い推奨]）。

提言 2：重症例の場合は、初期寛解導入療法としてステロイド大量療法が推奨される（エビデンスレベル D：推奨の強さ 1 [介入支持の強い推奨]）。

解説：副腎皮質ステロイドは、iMCD の諸症状の改善と病勢の安定化をもたらすが^{40,45,141,176,177}、長期の有効性は不明である^{141,160}。また、ステロイドの中止・減量により症状が再燃しやすい^{141,160}。さらに、ステロイドには極めて多岐にわたる副作用のリスクがあり、細菌感染症や敗血症などの重篤な副作用も起こり得る¹⁶⁰。Liu らによるシステマティック・レビューでは、iMCD 例におけるステロイド単剤による CR 率（27%）は、IL-6 阻害薬による CR 率（91%）や化学療法による CR 率（44%）より劣っていた⁴¹。このため、ある総説では、ステロイドを、化学療法、リツキシマブ、IL-6 阻害薬との併用により初期寛解導入を達成するための補助療法として位置づけている¹⁶⁰。CDCN の研究グループは、非重症の iMCD に対するステロイド単独療法は IL-6 阻害薬が使えない国でのみ許容されるとし、重症例では初期寛解導入療法としてステロイド大量療法（ステロイド・パルス療法を含む）と IL-6 阻害薬の併用を推奨している¹⁴¹。むろん、iMCD 治療におけるステロイドの位置づけは、社会的状況により変わる。すなわち、トシリズマブは高額であり、MCD には点滴しか保険適用がないため 2 週間隔の通院継続が必要であり、かつ、トシリズマブ治療に習熟した医師がいる施設に通院しなければならない。こういった観点を総合すると、中等症の iMCD 患者の治療においては、ステロイドは①IL-6 阻害薬の補助療法として、または、②IL-6 阻害薬が使用できない場合（社会的理由を含む）に考慮される。重症例の場合は、初期寛解導入療法としてステロイド大量療法と IL-6 阻害薬を併用することを推奨する。

CQ9：iMCD 患者の治療としてリツキシマブは推奨されるか？

提言：iMCD 患者の治療として、IL-6 阻害薬の代替療法としてリツキシマブによる治療が条件付きで推奨される（ビデンスレベルD：推奨の強さ 2 [介入支持の弱い推奨]）。ただし、本ガイドライン策定時において、本邦ではリツキシマブは iMCD に対して保険適用がない。

解説：iMCD に対するリツキシマブの有効例が報告されている。中国から報告されたリツキシマブ（375 mg/m²）と CHOP などの化学療法を併用した iMCD 患者 27 例の観察研究では、CR 率が 33.3%，PR 率が 22.2%であった¹⁷⁸⁾。国内から報告された、リツキシマブ（375 mg/m²×毎週×4 または 8 回）投与後に維持療法として少量ステロイド+経口シクロホスファミドまたはメルファランを投与した iMCD 患者 3 例の観察研究では、2 例で nearly CR を 16-40 週間維持したが、残る 1 例では症状が改善しなかった¹⁷⁹⁾。Rokx らによる MCD 患者 666 例をまとめたシステマティック・レビューでは、リツキシマブを含む治療群のエンドポイント達成率（88.0%）は、化学療法単独群（67.9%）より優れていた¹⁸⁰⁾。ただし本コホートには HHV-8 関連 MCD 患者が多く含まれていた。TAFRO 症候を伴う症例を含めた iMCD 患者の後方視的疫学研究において、リツキシマブを含む治療群（n=25）の CR 率（20%）は抗 IL-6 抗体薬であるシルツキシマブ群（n=43）の CR 率（43%）より有意に劣っており、リツキシマブを含む治療群の無増悪生存率も、有意差はつかなかったもののシルツキシマブ群より劣っていた⁵⁷⁾。安全性に関しては、一般的なリツキシマブのリスクとしてインフュージョン・リアクションや感染症などがある。こういった点を総合すると、リツキシマブは IL-6 阻害薬が無効または使用できない場合の代替療法の一つとして位置づけられる。

CQ10：iMCD 患者の治療としてシルツキシマブは推奨されるか？

提言：iMCD 患者の治療としてシルツキシマブは推奨される（エビデンスレベル B：推奨の強さ 1 [介入支持の強い推奨]）。ただし、本ガイドライン策定時において、本邦ではシルツキシマブは未承認である。

解説：シルツキシマブは IL-6 に対する抗体薬で、IL-6 受容体に対する抗体薬のトシリズマブと同様に IL-6 経路を阻害する。HIV 陰性の iMCD 患者 79 人を対象とした、多施設共同のシルツキシマブ投与群（11mg/kg 静注、3 週間毎）とプラセボ群の無作為化二重盲検比較試験（第 II 相試験）が行われている⁸¹⁾。プライマリー・エンドポイントは持続する奏効率（悪性リンパ腫の基準に準じた腫瘤の完全または部分奏功+少なくとも 18 週間持続する MCD 関連の症状改善または病勢安定）で、これを含む全てのエンドポイントに対するシルツキシマブの有益性が実証された。プラセボと比較した場合、シルツキシマブ投与群で全奏効率が高く、貧血、炎症マーカー（CRP、赤血球沈降速度、フィブリノーゲン）の改善、持続的な症候の改善を認めた。シルツキシマブ投与群では質調整生存年（Quality-adjusted life years, QALY）の有意な増加も達成できた。治療中に発現した有害事象の発現頻度は、シルツキシマブ投与群とプラセボ群で有意な差はみられなかった。本研究の延長試験、この他のコホート研究、システマティック・レビュー、症例集積研究も、すべてこの結果を支持するものであった^{41,141,180-184)}。観察期間中央値 6 年の延長試験において長期安全性についても示されている¹⁸⁵⁾。シルツキシマブは iMCD に対して無作為化比較試験で有効性が証明された唯一の薬剤であり、トシリズマブに匹敵する効果があるものと期待されるが、本ガイドライン策定時点で本邦では未承認である。

11. Future Research Questions

キャッスルマン病はいくつかの病型に分けられるが、このうち HHV-8 関連 MCD および POEMS 症候群関連 MCD を除くと、病因・病態はほとんど解明されていない。また、キャッスルマン病が希少疾患であるために、治療に関してもエビデンスレベルの高い比較研究が極めて少なく、とくに既存治療に不応もしくは不耐容の症例に対する治療法は確立されていない。こういった未解明の課題のいくつかについて、Future Research Questions として以下に示す。

① キャッスルマン病に関して提唱されているさまざまな診断基準や分類等は妥当か？

キャッスルマン病には現在さまざまな診断基準、臨床的病型分類、病理組織分類、重症度分類、疾患活動性評価基準、治療反応性評価基準が提唱されているが、これらの妥当性については十分な評価・検証が行われていない。特に iMCD の治療反応性については、この疾患が多様な症状を呈することもあり、信頼できる評価基準が存在しない。各基準や分類の評価・検証と、使い勝手がよく信頼性の高い治療効果判定基準の策定が求められる。

② TAFRO 症候群および TAFRO 症候を伴う iMCD (キャッスルマン-小島病) は独立した疾患か？

TAFRO 症候群および TAFRO 症候を伴う iMCD (キャッスルマン-小島病) は比較的新しく提唱された疾患概念であり、かつ希少疾患であるために、これまでに質の高いエビデンスを有する報告が少なく、これらの同一性や iMCD との関連について国際的に十分なコンセンサスが得られているとは言い難い。これらの疾患概念の確立のためには、疾患特異的のバイオマーカーの同定や臨床的なエビデンスの集積が必要と考えられる。

③ わが国におけるキャッスルマン病の、病型別の発症頻度と予後はどうなっているのか？

キャッスルマン病の発症率は、これまでにいくつかの精度の低い疫学研究があるが^{37,38,41,47,48,50-54)}、研究ごとに数値は一定せず、わが国における正確な発症頻度は不明である。全国調査によって、病型ごとの発症率を明らかにする必要がある。また、予後についても後方視的な規模の小さい疫学研究から推定されているのみである。個々の患者にどういった治療方針を選択するかを検討する上でも、前方視的な症例登録と追跡調査研究による信頼性の高い予後予測方法の開発が期待される。

④ UCD の病因はなにか？

UCD はいまだにその病因が不明である。若年者に多いこともあり、古くからリンパ節の過誤腫とみなす考えもあるが、UCD から発症した濾胞樹状細胞肉腫の症例報告が散見されることから濾胞樹状細胞の異常も考えられる。最近、網羅的な遺伝子変異解析が試みられたが、UCD に共通する遺伝子異常は見つかっていない¹⁰⁵⁾。病因と病態の解明が待たれる。

⑤ iMCD の病因はなにか？

iMCD はその名の通り病因が不明（特発性）の疾患である。現在、サイトカイン・プロファイルの解析、病理組織学的解析、ウイルスや細菌などの病原体探索、遺伝的素因や腫瘍性疾患を念頭に置いた網羅的な遺伝子変異・SNP 解析¹⁰⁵⁾、モデル動物の作成など、さまざまなアプローチが試みられている。こういった研究の進展によって、本疾患の病因と病態が早期に解明されることが期待される。

⑥ iMCD の診断に役立つ特異的なバイオマーカーはなにか？

iMCD は、多くの鑑別すべき疾患を除外してはじめて診断される。iMCD では高 IL-6 血症がみられるが、他の慢性炎症性疾患でも同様の所見を呈することがあり、鑑別診断が容易ではない。TAFRO 症候を伴う iMCD では、胸腹水中の IL-6 濃度が異常高値を示し、血清中の IP-10 が高値を示すことが報告されているが¹⁸⁶⁾、検査所見や臨床症候は非特異的なものが多く、他の疾患でも同様の所見を呈することがある。特異的なバイオマーカーの探索は、迅速な診断と治療のための喫緊な課題である。

⑦ 切除不能な UCD における最適な治療法はなにか？

UCD の治療オプションに関しては、多数例を解析した後方視的な観察研究が複数あり、いずれも病変腫瘍が完全に切除できた場合には予後が良好であるとしている。このことから、外科的切除が第一選択という結論は揺るがない。一方、切除不能な UCD も少なからず存在するが、その治療に関しては症例報告や症例シリーズがあるのみで、現時点では積極的に推奨できる治療法はない (CQ2, CQ3, CQ4)。こういった症例の治療法に関して、症例集積などによる研究の推進が望まれる。

⑧ トシリズマブ不応性または不耐容の iMCD 患者に最適な治療はなにか？

わが国では 2005 年に抗 IL-6 受容体抗体製剤であるトシリズマブが iMCD に対して保険適用となり、多くの iMCD 患者に用いられて、その顕著な有効性が示されている (CQ6)。しかしながら、一部にこの薬剤に不応性、または不耐容の患者も存在する。こういった患者に対する最適な治療の探索は重要な課題である (CQ9)。

⑨ iMCD に対するトシリズマブとシルツキシマブの有効性に違いがあるか？

iMCD の治療に関しては、わが国ではトシリズマブが多くの患者の症状や検査値異常、QOL の改善に貢献している。一方、国内では保険適用がないが、抗 IL-6 抗体薬のシルツキシマブの iMCD 患者に対する効果がエビデンスレベルの高い比較研究で示されており、海外では多くの患者に使用されて臨床的な知見が蓄積されつつある (CQ10)。いずれの薬剤も顕著な効果が報告されているが、これらの優劣や、今後両薬剤が使用できるようになった場合にどう使い分けるかについて、今後の研究で明らかにされることを期待したい。

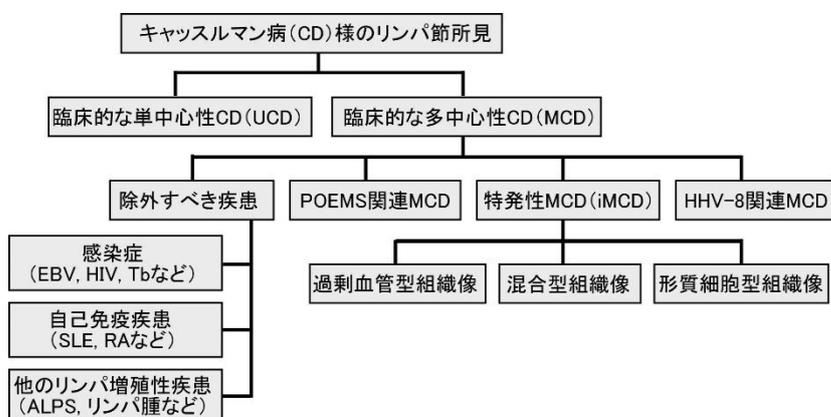
⑩ TAFRO 症候を伴う iMCD に対する最適な治療はなにか？

ほとんどの iMCD 患者の症状はトシリズマブによって改善する。しかしながら、TAFRO 症候を伴う iMCD については、ステロイド大量療法、リツキシマブ、シクロスポリン、トシリズマブ、サリドマイド、シロリムス、悪性リンパ腫や多発性骨髄腫に準じた抗がん剤併用療法などが症例報告レベルで用いられているが、比較的急速に進行して発症から 1 年以内の死亡率が高く、いまだに治療法は確立していない。今後の臨床研究の進展による治療法の確立が期待される。

⑪ iMCD においてトシリズマブが中止、減量できることを示す指標はなにか？

iMCD に対するトシリズマブ治療は中止しないで終生継続することが原則であるが (CQ7)、血清 IL-6 濃度の低下を指標として投与間の延長が可能として、症状の再燃なく投与間隔を延長できたり中止できたりした症例が報告されている⁴⁵⁾。トシリズマブが安全に減量、中止できれば、患者の QOL の向上に貢献でき、医療費の節減にもつながるので、多数例での検証が望まれる。

参考資料1 キャッスルマン病様のリンパ節所見を得た場合の診断アルゴリズム



キャッスルマン病様のリンパ節所見を得た場合の診断アルゴリズム

米国を中心としたキャッスルマン病の研究組織である Castleman Disease Collaborative Network (CDCN) では、病理組織分類もふまえた図のようなキャッスルマン病の診断アルゴリズムと病型分類を提唱している¹⁰⁹⁾。TAFRO 症候を伴う iMCD は過剰血管型もしくは混合型組織像の iMCD に該当し、TAFRO 症候を伴わない iMCD の大部分はいわゆる IPL 型で形質細胞型組織像となる¹⁰⁹⁾。

参考資料2 桑原らによる POEMS 症候群の診断規準案

桑原らによる新しい POEMS 症候群の診断規準案¹³⁸⁾

必須大規準

1. 多発神経炎（脱髄性障害が典型的）
2. モノクローナル形質細胞増殖疾患（ほぼ常にλ型）
3. VEGF 上昇

小規準

4. 血管外体液漏出
5. 皮膚異常
6. 臓器腫大
7. 硬化性骨病変

診断には、必須大基準 3 項目すべてに加えて小基準 4 項目のうち少なくとも 2 項目を満たすことが必要。

クローン性の形質細胞疾患が明らかではないキャッスルマン病バリエントが存在するが、この表では考慮されていない。この病態は別個に考慮する必要がある。

参考資料3 CDCN による iMCD の国際診断基準

CDCN による iMCD の国際診断基準¹⁰⁹⁾

大基準 2 つを満たし、小基準 11 項目のうち少なくとも 1 項目の検査基準を含む 2 項目以上を満たし、かつ除外基準にある疾患が除外される場合に iMCD と診断される。

I. 大基準 (必須)

- ・ iMCD に合致するリンパ節病理組織所見
- ・ 腫大 (>1cm) した 2 か所以上のリンパ節

II. 小基準 (少なくとも 1 項目の検査基準を含む 2 項目以上が合致すること)

- ・ 検査基準

1. CRP (>1 mg/dL) または ESR (>15 mm/h) 上昇
2. 貧血 (男性 Hb<12.5 g/dL, 女性 Hb<11.5 g/dL)
3. 血小板減少 (<15 万/ μ L) または血小板増多 (>40 万/ μ L)
4. 低アルブミン血症 (<3.5 g/dL)
5. 腎障害 (eGFR<60 mL/min/1.73m², 蛋白尿 >150 mg/日 or >10 mg/dL)
6. 多クローン性高 γ グロブリン血症 (総 γ グロブリン or IgG>1700 mg/dL)
 - ・ 臨床的基準
7. 全身症状: 盗汗, 38 度以上の発熱, 体重減少 (B 症状)
8. 肝臓または脾臓の腫大
9. 体液貯留: 浮腫, 腹水, 胸水
10. 発疹性サクラソギ色血管種または紫紅色丘疹
11. リンパ球性間質性肺炎

III. 除外基準

1. 感染症

- ①HHV-8 (免疫組織染色で LANA-1 陽性であれば HHV-8 関連 MCD と診断される)
- ②伝染性単核球症や慢性活動性 EB ウイルス感染症などの EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患 (低レベルの EB ウイルスの検出だけでは必ずしもリンパ増殖性疾患として除外できない)
- ③制御されていない他の感染症 (サイトメガロウイルス感染症, トキソプラズマ症, HIV, 活動性結核など)

2. 自己免疫疾患や自己炎症性疾患 (診断基準を満たすもの. 自己抗体の検出のみでは自己免疫疾患として除外されない)

①全身性エリテマトーデス

②関節リウマチ

③成人スティル病

④若年性特発性関節炎

⑤自己免疫性リンパ増殖性疾患

3. 悪性疾患やリンパ増殖性疾患

①悪性リンパ腫

②多発性骨髄腫

③リンパ節原発の髄外性形質細胞腫 (primary lymph node plasmacytoma)

④濾胞樹状細胞肉腫

⑤POEMS 症候群

4. 診断には必要ないが診断を支持する所見

・ IL-6, sIL-2R, VEGF, IgA, IgE, LDH, $\beta 2$ マイクログロブリンの上昇

・ 骨髄の細網線維の増生 (特に TAFRO 症候群の場合)

・ iMCD と関連する疾患: 腫瘍関連天疱瘡, BOOP, 自己免疫性血球減少症, 多発性神経障害 (POEMS 症候群を除く), 糸球体腎症, 炎症性筋線維芽細胞腫瘍

参考資料4 TAFRO 症候群の診断基準（暫定）

TAFRO 症候群 診断基準 2015^{71,139)}, 小改訂 (2019)¹⁴⁰⁾

【疾患概念】 TAFRO 症候群は、明らかな原因なしに急性あるいは亜急性に、発熱、全身性浮腫（胸水・腹水貯留）、血小板減少を来し、腎障害、貧血、臓器腫大（肝脾腫、リンパ節腫大）などを伴う全身炎症性疾患である。既知の単一疾患に該当せず、2010 年高井らにより Thrombocytopenia（血小板減少症）、Anasarca（全身浮腫、胸腹水）、Fever（発熱、全身炎症）、Reticulin fibrosis（骨髄の細網線維化、骨髄巨核球増多）、Organomegaly（臓器腫大；肝脾腫、リンパ節腫大）より TAFRO 症候群（仮称）として報告され、その後類似例の報告が相次いでいる。リンパ節生検の病理はキャッスルマン病様の像を呈し、臨床像も一部は多中心性 Castleman 病に重なるが、本疾患特有の所見も多く、異同に関しては現時点で不明である。ステロイドやシクロスポリン A などの免疫抑制剤、トシリズマブ、リツキシマブなどの有効例が報告されるも、さまざまな治療に抵抗性の症例も存在し、全身症状の悪化が急速なため、迅速かつ的確な診断と治療が必要な疾患である。

キャッスルマン病様の組織所見を伴った全身性でごく軽度ないし軽度のリンパ節腫大が本症候群の特徴であるが、全身性浮腫、出血傾向、およびリンパ節サイズが小さいために、リンパ節生検が困難な症例もみられる。こういった症例を診断し治療するために、本診断基準ではリンパ節生検組織像を小項目とした。しかしながら、リンパ腫などの悪性疾患を除外することは極めて重要であり、可能な限りリンパ節生検を行うことを推奨する。

【診断基準】

- ・必須項目 3 項目 + 小項目 2 項目以上を満たす場合 TAFRO 症候群と診断する。
- ・ただし、悪性リンパ腫などの悪性疾患を除外する必要がある、生検可能なリンパ節がある場合は、生検するべきである。

1. 必須項目

- ① 体液貯留（胸・腹水、全身性浮腫）
- ② 血小板減少（10 万/ μ l 未満）…治療開始前の最低値
- ③ 原因不明の発熱（37.5°C 以上）または 炎症反応陽性（CRP 2 mg/dl 以上）

2. 小項目

- ① リンパ節生検でキャッスルマン病様の所見
- ② 骨髄線維化（細網線維化）または骨髄巨核球増多
- ③ 軽度の臓器腫大（肝・脾腫、リンパ節腫大）
- ④ 進行性の腎障害

3. 除外すべき疾患

- ①悪性腫瘍：悪性リンパ腫，多発性骨髄腫，中皮腫など
- ②自己免疫性疾患：全身性エリテマトーデス（SLE），ANCA 関連血管炎など
- ③感染症：抗酸菌感染，リケッチア感染，ライム病，重症熱性血小板減少症候群（SFTS）など
- ④POEMS 症候群
- ⑤肝硬変
- ⑥血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）／溶血性尿毒症症候群（HUS）

参考事項

- ・ TAFRO 症候群では，多クローン性高 γ グロブリン血症はまれである（IgG が 3,000mg/dl を超えることはまれである）。
- ・ 明らかな M タンパクは認めない（M タンパクを認める場合は POEMS 症候群との鑑別を行う。多発神経炎が POEMS 症候群の診断に最も本質的な症状であり，その有無が鑑別に重要である）。
- ・ 血清 LDH が増加する事はまれである（高値の場合はリンパ腫の可能性があり，可溶性 IL-2 受容体などの腫瘍マーカー検査や画像検査が必要である。特に，血管内大細胞型 B 細胞性リンパ腫では TAFRO 症候群と同様の所見を呈することがあり，こういった症例では骨髄穿刺・生検，ランダム皮膚生検が推奨される）。
- ・ 血清 ALP は高値を呈する例が多い。
- ・ 肝脾腫は CT 画像で評価できる程度のもが多く，巨大なものは悪性リンパ腫など他の疾患を疑う所見である。
- ・ リンパ節腫大は直径 1.5cm 未満程度のもが多く，大きなリンパ節病変は悪性リンパ腫などを疑う所見である。
- ・ 現時点ではキャスルマン病および免疫性血小板減少症（ITP）は「除外すべき疾患」としない。
- ・ 自己免疫疾患を除外するために，リウマチ因子，抗核抗体，抗 SS-A/Ro 抗体，MPO-ANCA（もしくは P-ANCA），PR3-ANCA（もしくは C-ANCA）は必須で，必要に応じて他の疾患特異的自己抗体検査を追加する。
- ・ 結核などの抗酸菌感染症の除外も重要である。インターフェロン γ 遊離試験（QuantiFeron TB[®]や T-SPOT[®]）および胸水中のアデノシン・デアミナーゼ（ADA）検査が推奨される。
- ・ TAFRO 症候群では胸・腹水はしばしば漏出性と判断されるが，胸・腹水中の IL-6 や VEGF 濃度は通常血清中よりも高いことから，漿膜炎の存在が示唆される。

参考資料5 岩城らによる TAFRO 症候を伴う iMCD の診断基準

表 TAFRO 症候を伴う iMCD (キャッスルマン-小島病) の診断基準³²⁾

- 1、 病理組織学的基準 (必須)
 - TAFRO 症候を伴う iMCD に合致するリンパ節組織所見
 - HHV-8 の LANA-1 陰性

- 2、 大基準 (下記の 3 項目すべて必要)
 - 5 つの TAFRO 症候中, 3 項目以上の存在
 - ✓ 血小板減少
 - ✓ 全身性浮腫 (体液貯留)
 - ✓ 発熱
 - ✓ 骨髓の細網繊維化
 - ✓ 臓器腫大
 - 高ガンマグロブリン血症の欠如
 - サイズの小さいリンパ節腫脹

- 3、 小基準 (1 項目以上必要)
 - 骨髓巨核球の正もしくは過形成
 - トランスアミナーゼの顕著な増加を伴わない血清 ALP 値の増加

「TAFRO 症候を伴う iMCD に合致するリンパ節組織所見」とは、内皮細胞の腫大した核を伴う萎縮した胚中心、濾胞間隙における腫大した核を有する小血管の増生、および少数の成熟した形質細胞を指す。血小板減少は 10 万/ μ L 未満、発熱は 38°C 以上と定義されている。なお、SLE などのリウマチ性疾患、急性 EB ウイルス感染などの感染症、および悪性リンパ腫や POEMS 症候群、その他のがんなどの腫瘍性疾患は除外される。

参考資料6 CDCN による iMCD の重症基準

表 CDCN による iMCD の重症基準¹⁴¹⁾

- 全身状態（ECOG のパフォーマンス・ステータス (P.S.) が 2 以上)
- ステージ 4 の腎不全（eGFR が 30 未満；クレアチニン > 3.0 mg/dL）
- 高サイトカイン血症や低アルブミン血症による全身性浮腫（胸腹水，心嚢水などを含む）
- 呼吸器症状を伴う肺病変

参考資料7 Barthel Index

Barthel Index		質問内容	点数
1	食事	自立，自助具などの装着可，標準的時間内に食べ終える	10
		部分介助（たとえば，おかずを切って細かくしてもらう）	5
		全介助	0
2	車椅子からベッドへの移動	自立，ブレーキ，フットレストの操作も含む（歩行自立も含む）	15
		軽度の部分介助または監視を要する	10
		座ることは可能であるがほぼ全介助	5
		全介助または不可能	0
3	整容	自立（洗面，整髪，歯磨き，ひげ剃り）	5
		部分介助または不可能	0
4	トイレ動作	自立（衣服の操作，後始末を含む，ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む）	10
		部分介助，体を支える，衣服，後始末に介助を要する	5
		全介助または不可能	0
5	入浴	自立	5
		部分介助または不可能	0
6	歩行	45m以上の歩行，補装具（車椅子，歩行器は除く）の使用の有無は問わず	15
		45m以上の介助歩行，歩行器の使用を含む	10
		歩行不能の場合，車椅子にて45m以上の操作可能	5
		上記以外	0
7	階段昇降	自立，手すりなどの使用の有無は問わない	10
		介助または監視を要する	5

		不能	0
8	着替え	自立, 靴, ファスナー, 装具の着脱を含む	10
		部分介助, 標準的な時間内, 半分以上は自分で行える	5
		上記以外	0
9	排便コントロール	失禁なし, 浣腸, 坐薬の取り扱いも可能	10
		ときに失禁あり, 浣腸, 坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
		上記以外	0
10	排尿コントロール	失禁なし, 収尿器の取り扱いも可能	10
		ときに失禁あり, 収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
		上記以外	0

参考資料8 CKD重症度分類ヒートマップ

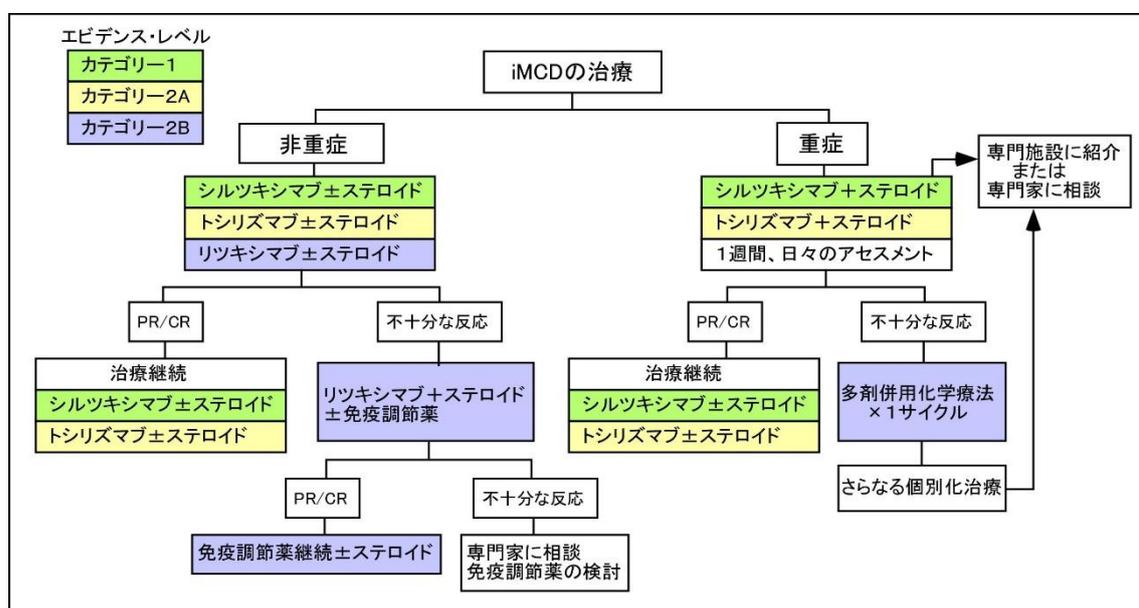
		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
		尿蛋白/Cr比 (g/gCr)		0.15未満	0.15~0.49	0.5以上
GFR区分 (mL/分/1.73 m ²)	G1	正常または 高値	≥90	緑	黄	橙
	G2	正常または 軽度低下	60~89	緑	黄	橙
	G3a	軽度~中等 度低下	45~59	黄	橙	赤
	G3b	中等度~高 度低下	30~44	橙	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	15未満	赤	赤	赤

参考資料9 肺障害の重症度分類判定表

重症度分類	安静時動脈血酸素分圧	6分間歩行時 SpO ₂
I	80Torr 以上	
II	70Torr 以上 80Torr 未満	90 %未満の場合は III にする
III	60Torr 以上 70Torr 未満	90 %未満の場合は IV にする（危険な場合は測定不要）
IV	60Torr 未満	測定不要

安静時動脈血酸素分圧が 70Torr 未満の時には、6分間歩行時 SpO₂ は必ずしも測定する必要はない。

参考資料 10 CDCN が提唱する iMCD の治療アルゴリズム



CDCN が提唱する iMCD の治療アルゴリズム ¹⁴¹⁾

非重症例では、シロツキシマブが推奨され、シロツキシマブが使用できない状況ではトシリズマブが推奨されている。ステロイドは有用とされ、重症度に応じて用量を決定する。軽度の脾腫が存在する場合はリツキシマブが選択肢となる。シロツキシマブに反応した場合は、治療を継続する。不応性の場合にはリツキシマブを含んだ治療+ステロイド±免疫調節薬を検討する。2次治療以降の免疫調節薬/免疫抑制薬には、サリドマイド、シクロスポリンA、シロリムス、アナキンラ、ボルテゾミブが含まれるが、CDCNはこの段階では専門家へのコンサルトを推奨している。重症例については、特に生命に関わる重篤な場合はシロツキシマブ+高用量のステロイド治療を行い、1週間で明らかな反応性がみられなければ専門家にコンサルトの上、多剤併用化学療法を検討する。化学療法には、R-CHOP、R-VDT-PACE、エトポシド+シクロホスファミド+リツキシマブなどが含まれる ¹⁴¹⁾。

なお、わが国ではシロツキシマブは認可されておらず、現時点では本邦においてはiMCDの治療として図9の治療アルゴリズムを推奨する

参考資料 11 TAFRO 症候群の治療法（暫定案）

TAFRO 症候群の治療法（暫定案）⁷¹⁾

- i) 初期治療
副腎皮質ステロイド（大量）；PSL 1mg/kg 2 週間 以後漸減維持療法へ
緊急時は m-PSL pulse 療法
- ii) 二次治療
 - ① シクロスポリン A (保険適用外)
 - ② トシリズマブ (抗 IL-6 受容体抗体, iMCD が無い場合は保険適用外)
 - ③ リツキシマブ (難治性免疫性血小板減少症に適用)
- iii) 難治性の免疫性血小板減少症に対して
トロンボポエチン受容体作動薬 (romiplostim, eltrombopag)

文 献

- 1) 吉崎和幸, 岡本真一郎, 川端浩, et al. キャッスルマン病診療の参照ガイド. 臨床血液. 2017; 58: 97-107.
- 2) 小島原典子, 中山健夫, 森實敏夫, et al. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017. 2017; https://minds.jcqh.or.jp/docs/minds/guideline/pdf/manual_all_2017.pdf
- 3) 日本医学会利益相反委員会. 診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス. 2017; http://jams.med.or.jp/guideline/clinical_guidance.pdf
- 4) Castleman B, Towne VW. CASE records of the Massachusetts General Hospital Weekly Clinicopathological Exercises: Case 40011. N Engl J Med. 1954; 250: 26-30.
- 5) Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. Cancer. 1956; 9: 822-830.
- 6) Flendrig JA: Benign giant lymphoma: clinicopathologic correlation study; in Clark RL, Cumley RW (eds): The year book of cancer. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1970, pp 296-299.
- 7) 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.
- 8) Gaba AR, Stein RS, Sweet DL, et al. Multicentric giant lymph node hyperplasia. Am J Clin Pathol. 1978; 69: 86-90.
- 9) Weisenburger DD. Membranous nephropathy. Its association with multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia. Arch Pathol Lab Med. 1979; 103: 591-594.
- 10) Bartoli E, Massarelli G, Soggia G, et al. Multicentric giant lymph node hyperplasia. A hyperimmune syndrome with a rapidly progressive course. Am J Clin Pathol. 1980; 73: 423-426.
- 11) 森茂郎, 毛利昇, 内田俊和, et al. 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. 1981; 20 suppl.: 85-94.
- 12) Frizzera G, Banks PM, Massarelli G, et al. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease. Pathological findings in 15 patients. Am J Surg Pathol. 1983; 7: 211-231.
- 13) 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. 1985; 3: 1202-1216.
- 14) Frizzera G. Castleman's disease and related disorders. Semin Diagn Pathol. 1988; 5: 346-364.
- 15) 森茂郎. 特殊な悪性リンパ腫 IPL(特発性形質細胞性リンパ節症). カレントセラピー. 1991; 9: 232-234.
- 16) Ulbright TM, Santa Cruz DJ. Kaposi's sarcoma: relationship with hematologic,

lymphoid, and thymic neoplasia. *Cancer*. 1981; 47: 963-973.

- 17) Lachant NA, Sun NC, Leong LA, et al. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease) followed by Kaposi's sarcoma in two homosexual males with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am J Clin Pathol*. 1985; 83: 27-33.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 高井和江, 新國公司, 渋谷宏行, et al. 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.
- 22) Hiramatsu S, Ohmura K, Tsuji H, et al. Successful treatment by rituximab in a patient with TAFRO syndrome with cardiomyopathy. *Jpn J Clin Immunol*. 2016; 39: 64-71.
- 23) Fujiwara S, Mochinaga H, Nakata H, et al. Successful treatment of TAFRO syndrome, a variant type of multicentric Castleman disease with thrombotic microangiopathy, with anti-IL-6 receptor antibody and steroids. *Int J Hematol*. 2016; 103: 718-723.
- 24) Carbone A, Pantanowitz L. TAFRO syndrome: An atypical variant of KSHV-negative multicentric Castleman disease. *Am J Hematol*. 2016; 91: 171-172.
- 25) Tedesco S, Postacchini L, Manfredi L, et al. Successful treatment of a Caucasian case of multifocal Castleman's disease with TAFRO syndrome with a pathophysiology targeted therapy - a case report. *Exp Hematol Oncol*. 2015; 4: 3.
- 26) Tatekawa S, Umemura K, Fukuyama R, et al. Thalidomide for tocilizumab-resistant ascites with TAFRO syndrome. *Clin Case Rep*. 2015; 3: 472-478.
- 27) Konishi Y, Takahashi S, Nishi K, et al. Successful treatment of TAFRO syndrome, a variant of multicentric Castleman's disease, with cyclosporine A: Possible pathogenetic contribution of interleukin-2. *Tohoku J Exp Med*. 2015; 236: 289-295.
- 28) Kubokawa I, Yachie A, Hayakawa A, et al. The first report of adolescent TAFRO syndrome, a unique clinicopathologic variant of multicentric Castleman's disease. *BMC Pediatr*. 2014; 14: 139.
- 29) Masaki Y, Nakajima A, Iwao H, et al. Japanese variant of multicentric castleman's disease associated with serositis and thrombocytopenia--a report of two cases: is TAFRO syndrome (Castleman- Kojima disease) a distinct clinicopathological entity? *J Clin Exp Hematop*. 2013; 53: 79-85.
- 30) 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.* 2013; 52: 1503-1507.

- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) Wang HW, Pittaluga S, Jaffe ES. Multicentric Castleman disease: Where are we now? *Semin Diagn Pathol.* 2016; 33: 294-306.
- 34) Fujimoto S, Sakai T, Kawabata H, et al. Is TAFRO syndrome a subtype of idiopathic multicentric Castleman disease? *Am J Hematol.* 2019; 94: 975-983.
- 35) 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.
- 36) Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease. *Blood.* 2020; 135: 1353-1364.
- 37) Boutboul D, Fadlallah J, Chawki S, et al. Treatment and outcome of Unicentric Castleman Disease: a retrospective analysis of 71 cases. *Br J Haematol.* 2019; 186: 269-273.
- 38) Zhang X, Rao H, Xu X, et al. Clinical characteristics and outcomes of Castleman disease: A multicenter study of 185 Chinese patients. *Cancer Sci.* 2018; 109: 199-206.
- 39) Talat N, Schulte KM. Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literature. *Oncologist.* 2011; 16: 1316-1324.
- 40) Shin DY, Jeon YK, Hong YS, et al. Clinical dissection of multicentric Castleman disease. *Leuk Lymphoma.* 2011; 52: 1517-1522.
- 41) Liu AY, Nabel CS, Finkelman BS, et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease: a systematic literature review. *Lancet Haematol.* 2016; 3: e163-175.
- 42) Chisholm KM, Fleming MD. Histologic and Laboratory Characteristics of Symptomatic and Asymptomatic Castleman Disease in the Pediatric Population. *Am J Clin Pathol.* 2020; 153: 821-832.
- 43) Murakami M, Johkoh T, Hayashi S, et al. Clinicopathologic characteristics of 342 patients with multicentric Castleman disease in Japan. *Mod Rheumatol.* 2020; 30: 843-851.
- 44) 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.

- 45) 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.
- 46) 中尾眞二, 日本血液学会統計調査委員会. 我が国における血液疾患の動向 日本血液学会統計調査委員会報告. *臨床血液.* 2013; 54: 2079-2085.
- 47) 日本血液学会統計調査委員会. 血液疾患症例登録. http://www.jshem.or.jp/modules/research/index.php?content_id=2
- 48) Owattanapanich W, Pholmoo W, Pongpruttipan T, et al. High proportion of TAFRO syndrome in Thai adult Castleman's disease patients: a 10-year experience. *Ann Hematol.* 2018; 97: 1019-1026.
- 49) Lowenthal DA, Filippa DA, Richardson ME, et al. Generalized lymphadenopathy with morphologic features of Castleman's disease in an HIV-positive man. *Cancer.* 1987; 60: 2454-2458.
- 50) Oksenhendler E, Boutboul D, Fajgenbaum D, et al. The full spectrum of Castleman disease: 273 patients studied over 20 years. *Br J Haematol.* 2017:
- 51) 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), 2014, http://chugai-pharm.jp/hc/ss/pr/drug/act_via0400/report/scs/PDF/20140225_act_epmpv_safe_cd.pdf,
- 52) Masaki Y, Kawabata H, Fujimoto S, et al. Epidemiological analysis of multicentric and unicentric Castleman disease and TAFRO syndrome in Japan. *J Clin Exp Hematop.* 2019; 59: 175-178.
- 53) 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.
- 54) Munshi N, Mehra M, van de Velde H, et al. Use of a claims database to characterize and estimate the incidence rate for Castleman disease. *Leuk Lymphoma.* 2015; 56: 1252-1260.
- 55) Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM. Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. *Ann Surg.* 2012; 255: 677-684.
- 56) Jiang JP, Shen XF, Du JF, et al. A retrospective study of 34 patients with unicentric and multicentric Castleman's disease: Experience from a single institution. *Oncol Lett.* 2018; 15: 2407-2412.
- 57) Yu L, Tu M, Cortes J, et al. Clinical and pathological characteristics of HIV- and HHV-8-negative Castleman disease. *Blood.* 2017; 129: 1658-1668.
- 58) Chandrakasan S, Bakeer N, Mo JQ, et al. Iron-refractory microcytic anemia as the presenting feature of unicentric Castleman disease in children. *J Pediatr.* 2014; 164: 928-930.
- 59) Dong Y, Wang M, Nong L, et al. Clinical and laboratory characterization of 114 cases of Castleman disease patients from a single centre: paraneoplastic pemphigus is an

unfavourable prognostic factor. *Br J Haematol.* 2015; 169: 834-842.

60) Ouedraogo E, Gottlieb J, de Masson A, et al. Risk factors for death and survival in paraneoplastic pemphigus associated with hematologic malignancies in adults. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 80: 1544-1549.

61) 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.

62) Oksenhendler E, Boutboul D, Galicier L. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8-associated lymphoproliferative disorders. *Blood.* 2019; 133: 1186-1190.

63) Dittmer DP, Damania B. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV)-associated disease in the AIDS patient: An update. *Cancer Treat Res.* 2019; 177: 63-80.

64) Cesarman E, Damania B, Krown SE, et al. Kaposi sarcoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; 5: 9.

65) Crow RS. Peripheral neuritis in myelomatosis. *Br Med J.* 1956; 2: 802-804.

66) 深瀬政市, 新保慎一郎, 西谷裕, et al. 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: 2444-2456.

67) 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.

68) Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, et al. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology.* 1984; 34: 712-720.

69) Dispenzieri A. POEMS Syndrome: 2019 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2019; 94: 812-827.

70) 一般社団法人日本血液学会: 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版. 東京, 金原出版株式会社, 2018.

71) 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.

72) Terasaki Y, Ikushima S, Matsui S, et al. Comparison of clinical and pathological features of lung lesions of systemic IgG4-related disease and idiopathic multicentric Castleman's disease. *Histopathology.* 2017; 70: 1114-1124.

73) Huang H, Feng R, Li J, et al. Castleman disease-associated diffuse parenchymal lung disease: A STROBE-compliant retrospective observational analysis of 22 cases in a tertiary Chinese hospital. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96: e8173.

74) Hsiao PF, Wu YH. Characterization of cutaneous plasmacytosis at different disease stages. *Dermatology.* 2016; 232: 738-747.

75) Honda R, Cerroni L, Tanikawa A, et al. Cutaneous plasmacytosis: report of 6 cases

with or without systemic involvement. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68: 978-985.

- 76) Kayasut K, Le Tourneau A, Rio B, et al. Are multicentric Castleman's disease with cutaneous plasmacytosis and systemic plasmacytosis the same entity? *Histopathology*. 2006; 49: 557-558.
- 77) 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.
- 78) 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.
- 79) Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood*. 2005; 106: 2627-2632.
- 80) 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.
- 81) 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.
- 82) Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006; 2: 619-626.
- 83) Kawabata H, Tomosugi N, Kanda J, et al. Anti-interleukin 6 receptor antibody tocilizumab reduces the level of serum hepcidin in patients with multicentric Castleman's disease. *Haematologica*. 2007; 92: 857-858.
- 84) Song SN, Tomosugi N, Kawabata H, et al. 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.
- 85) Cokelaere K, Debiec-Rychter M, De Wolf-Peeters C, et al. 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.
- 86) 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.
- 87) Reichard KK, Robinett S, Foucar MK. Clonal cytogenetic abnormalities in the plasma cell variant of Castleman disease. *Cancer Genet*. 2011; 204: 323-327.
- 88) Chang KC, Wang YC, Hung LY, et al. Monoclonality and cytogenetic abnormalities in hyaline vascular Castleman disease. *Mod Pathol*. 2014; 27: 823-831.
- 89) Li Z, Lan X, Li C, et al. Recurrent PDGFRB mutations in unicentric Castleman disease. *Leukemia*. 2019; 33: 1035-1038.
- 90) 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.* 1997; 47: 703-706.

91) 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.

92) 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.* 2001; 38: 510-518.

93) Marzano AV, Vezzoli P, Mariotti F, et al. Paraneoplastic pemphigus associated with follicular dendritic cell sarcoma and Castleman disease. *Br J Dermatol.* 2005; 153: 214-215.

94) 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.

95) Westphal FL, Lima LC, Santana LC, et al. Castleman's disease associated with follicular dendritic cell sarcoma and myasthenia gravis. *J Bras Pneumol.* 2010; 36: 819-823.

96) Cakir E, Aydin NE, Samdanci E, et al. Follicular dendritic cell sarcoma associated with hyaline-vascular Castleman's disease. *J Pak Med Assoc.* 2013; 63: 393-395.

97) 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.

98) 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.

99) 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.

100) 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.

101) 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.

102) Abe D, Nakaseko C, Takeuchi M, et al. Restrictive usage of monoclonal immunoglobulin lambda light chain germline in POEMS syndrome. *Blood.* 2008; 112: 836-839.

103) Arenas DJ, Floess K, Kobrin D, et al. Increased mTOR activation in idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood.* 2020; 135: 1673-1684.

- 104) Pai RL, Japp AS, Gonzalez M, et al. Type I IFN response associated with mTOR activation in the TAFRO subtype of idiopathic multicentric Castleman disease. *JCI Insight*. 2020; 5: e135031
- 105) Nagy A, Bhaduri A, Shahmarvand N, et al. Next-generation sequencing of idiopathic multicentric and unicentric Castleman disease and follicular dendritic cell sarcomas TAFRO syndrome: Critical review for clinicians and pathologists. *Blood Adv*. 2018; 2: 481-491.
- 106) You L, Lin Q, Zhao J, et al. Whole-exome sequencing identifies novel somatic alterations associated with outcomes in idiopathic multicentric Castleman disease. *Br J Haematol*. 2020; 188: e64-e67.
- 107) 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.
- 108) 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.
- 109) Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2017; 129: 1646-1657.
- 110) Kurose N, Futatsuya C, Mizutani KI, et al. The clinicopathological comparison among nodal cases of idiopathic multicentric Castleman disease with and without TAFRO syndrome. *Hum Pathol*. 2018; 77: 130-138.
- 111) 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.
- 112) Seliem RM, Griffith RC, Harris NL, et al. HHV-8+, EBV+ multicentric plasmablastic microlymphoma in an HIV+ Man: the spectrum of HHV-8+ lymphoproliferative disorders expands. *Am J Surg Pathol*. 2007; 31: 1439-1445.
- 113) 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.
- 114) Li J, Zhou DB, Huang Z, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with POEMS syndrome in China. *Ann Hematol*. 2011; 90: 819-826.
- 115) Suichi T, Misawa S, Sekiguchi Y, et al. Treatment response and prognosis of POEMS syndrome coexisting with Castleman disease. *J Neurol Sci*. 2020; 413: 116771.
- 116) Yuri T, Yamazaki F, Takasu K, et al. Glomeruloid hemangioma. *Pathol Int*. 2008; 58: 390-395.

- 117) Imafuku A, Suwabe T, Hasegawa E, et al. Castleman's disease accompanied by hypolipidemic cerebral hemorrhage and nephrosclerosis. *Intern Med.* 2013; 52: 1611-1616.
- 118) Iijima T, Hoshino J, Suwabe T, et al. Tocilizumab for AA amyloidosis after treatment of multicentric Castleman disease with steroids, chemotherapy and rituximab for over 20 years. *Intern Med.* 2015; 54: 3215-3219.
- 119) Matsunami M, Ubara Y, Sumida K, et al. The efficacy and safety of anti-interleukin-6 receptor monoclonal blockade in a renal transplant patient with Castleman disease: early post-transplant outcome. *BMC Nephrol.* 2018; 19: 263.
- 120) Noda-Narita S, Sumida K, Sekine A, et al. TAFRO syndrome with refractory thrombocytopenia responding to tocilizumab and romiplostim: a case report. *CEN Case Rep.* 2018; 7: 162-168.
- 121) Mizuno H, Sekine A, Oguro M, et al. Renal histology in a patient with TAFRO syndrome: a case report. *Hum Pathol.* 2018; 82: 258-263.
- 122) Mizuno H, Sawa N, Watanabe S, et al. The clinical and histopathological feature of renal manifestation of TAFRO syndrome. *Kidney Int Rep.* 2020; 5: 1172-1179.
- 123) Kurose N, Mizutani KI, Kumagai M, et al. An extranodal histopathological analysis of idiopathic multicentric Castleman disease with and without TAFRO syndrome. *Pathol Res Pract.* 2019; 215: 410-413.
- 124) Morita K, Fujiwara SI, Ikeda T, et al. TAFRO Syndrome with an anterior mediastinal mass and lethal autoantibody-mediated thrombocytopenia: An autopsy case report. *Acta Haematol.* 2019; 141: 158-163.
- 125) Fujimoto S, Sakai T, Kawabata H, et al. Osteosarcoma manifesting systemic inflammation and histological features mimicking plasma cell-type Castleman disease. *Intern Med.* 2019; 58: 2555-2560.
- 126) Wu YL, Wu F, Xu CP, et al. Mediastinal follicular dendritic cell sarcoma: a rare, potentially under-recognized, and often misdiagnosed disease. *Diagn Pathol.* 2019; 14: 5.
- 127) Jain P, Milgrom SA, Patel KP, et al. Characteristics, management, and outcomes of patients with follicular dendritic cell sarcoma. *Br J Haematol.* 2017; 178: 403-412.
- 128) Viola P, Vroobel KM, Devaraj A, et al. Follicular dendritic cell tumour/sarcoma: a commonly misdiagnosed tumour in the thorax. *Histopathology.* 2016; 69: 752-761.
- 129) Igawa T, Omote R, Sato H, et al. A possible new morphological variant of mantle cell lymphoma with plasma-cell type Castleman disease-like features. *Pathol Res Pract.* 2017; 213: 1378-1383.
- 130) Nakahara H, Kamide Y, Hamano Y, et al. A case report of a patient with rheumatoid arthritis complicated with *Mycobacterium avium* during tocilizumab treatment. *Mod Rheumatol.* 2011; 21: 655-659.
- 131) Kobayashi D, Ito S, Hirata A, et al. *Mycobacterium abscessus* pulmonary infection

- under treatment with tocilizumab. *Intern Med.* 2015; 54: 1309-1313.
- 132) Saleem N, Saba R, Maddika S, et al. Mycobacterium kansasii infection in a patient receiving biologic therapy-not all reactive interferon gamma release assays are tuberculosis. *Am J Med Sci.* 2017; 353: 394-397.
- 133) Nei T, Okabe M, Mikami I, et al. A non-HIV case with disseminated Mycobacterium kansasii disease associated with strong neutralizing autoantibody to interferon-gamma. *Respir Med Case Rep.* 2013; 8: 10-13.
- 134) Zoshima T, Yamada K, Hara S, et al. Multicentric Castleman disease with tubulointerstitial nephritis mimicking IgG4-related disease: Two Case Reports. *Am J Surg Pathol.* 2016; 40: 495-501.
- 135) Nakamura M, Iwamoto O, Chino T, et al. Diagnostic dilemma of IgG4-related primary localized cervical lymphadenopathy associated with aberrant IL-6 expression level. *Diagn Pathol.* 2016; 11: 43.
- 136) Ikeura T, Horitani S, Masuda M, et al. IgG4-related disease involving multiple organs with elevated serum interleukin-6 levels. *Intern Med.* 2016; 55: 2623-2628.
- 137) Ogoshi T, Kido T, Yatera K, et al. Assessment of pathologically diagnosed patients with Castleman's disease associated with diffuse parenchymal lung involvement using the diagnostic criteria for IgG4-related disease. *Lung.* 2013; 191: 575-583.
- 138) Suichi T, Misawa S, Sato Y, et al. Proposal of new clinical diagnostic criteria for POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019; 90: 133-137.
- 139) 正木康史, 川端浩, 高井和江, et al. 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.* 2016; 57: 2029-2037.
- 140) Masaki Y, Kawabata H, Takai K, et al. 2019 Updated diagnostic criteria and disease severity classification for TAFRO syndrome. *Int J Hematol.* 2020; 111: 155-158.
- 141) van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood.* 2018; 132: 2115-2124.
- 142) Fujimoto S, Koga T, Kawakami A, et al. Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan. *Mod Rheumatol.* 2018; 28: 161-167.
- 143) Gerard L, Berezne A, Galicier L, et al. Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castleman's disease: ANRS 117 CastlemaB Trial. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 3350-3356.
- 144) Uldrick TS, Polizzotto MN, Aleman K, et al. High-dose zidovudine plus valganciclovir for Kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease: a pilot study of virus-activated cytotoxic therapy. *Blood.* 2011; 117: 6977-6986.
- 145) Swee W, Housseini AM, Angle JF, et al. Preoperative embolization of Castleman's

disease using microspheres. *Ann Thorac Surg.* 2009; 88: 1999-2001.

146) Robert JH, Sgourdos G, Kritikos N, et al. Preoperative embolization of hypervascular Castleman's disease of the mediastinum. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008; 31: 186-188.

147) Safford SD, Lagoo AS, Mahaffey SA. Preoperative embolization as an adjunct to the operative management of mediastinal Castleman disease. *J Pediatr Surg.* 2003; 38: E21-23.

148) Sato A. Castleman's disease in the pelvic retroperitoneum: A case report and review of the Japanese literature. *Int J Surg Case Rep.* 2012; 4: 19-22.

149) Noh OK, Lee SW, Lee JW, et al. Cases report of unicentric Castleman's disease: revisit of radiotherapy role. *Radiat Oncol J.* 2013; 31: 48-54.

150) Chan KL, Lade S, Prince HM, et al. Update and new approaches in the treatment of Castleman disease. *J Blood Med.* 2016; 7: 145-158.

151) Neuhof D, Debus J. Outcome and late complications of radiotherapy in patients with unicentric Castleman disease. *Acta Oncol.* 2006; 45: 1126-1131.

152) Uldrick TS, Polizzotto MN, Yarchoan R. Recent advances in Kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease. *Curr Opin Oncol.* 2012; 24: 495-505.

153) 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.

154) Pria AD, Pinato D, Roe J, et al. Relapse of HHV8-positive multicentric Castleman disease following rituximab-based therapy in HIV-positive patients. *Blood.* 2017; 129: 2143-2147.

155) Bower M, Powles T, Williams S, et al. Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med.* 2007; 147: 836-839.

156) Lurain K, Yarchoan R, Uldrick TS. Treatment of Kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018; 32: 75-88.

157) Zhang L, Zhao AL, Duan MH, et al. Phase 2 study using oral thalidomide-cyclophosphamide-prednisone for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood.* 2019; 133: 1720-1728.

158) Fujimoto S, Kawabata H, Sakai T, et al. Optimal treatments for TAFRO syndrome: a retrospective surveillance study in Japan. *Int J Hematol.* 2020: in press

159) Bernabei L, Waxman A, Caponetti G, et al. AA amyloidosis associated with Castleman disease: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99: e18978.

160) van Rhee F, Greenway A, Stone K. Treatment of idiopathic Castleman disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018; 32: 89-106.

161) 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.
- 162) 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.
- 163) Nishimoto N, Terao K, Mima T, et al. 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.
- 164) Soumerai JD, Sohani AR, Abramson JS. Diagnosis and management of Castleman disease. *Cancer Control.* 2014; 21: 266-278.
- 165) 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.
- 166) Cervantes CE, Correa R. Castleman disease: A rare condition with endocrine manifestations. *Cureus.* 2015; 7: e380.
- 167) Fajgenbaum DC, Langan RA, Japp AS, et al. Identifying and targeting pathogenic PI3K/AKT/mTOR signaling in IL-6-blockade-refractory idiopathic multicentric Castleman disease. *J Clin Invest.* 2019; 129: 4451-4463.
- 168) Weisenburger DD, Nathwani BN, Winberg CD, et al. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: a clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol.* 1985; 16: 162-172.
- 169) Mitsos S, Stamatopoulos A, Patrini D, et al. The role of surgical resection in Unicentric Castleman's disease: a systematic review. *Adv Respir Med.* 2018; 86: 36-43.
- 170) Luo JM, Li S, Huang H, et al. Clinical spectrum of intrathoracic Castleman disease: a retrospective analysis of 48 cases in a single Chinese hospital. *BMC Pulm Med.* 2015; 15: 34.
- 171) Bower M, Newsom-Davis T, Naresh K, et al. Clinical features and outcome in HIV-associated multicentric Castleman's disease. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 2481-2486.
- 172) Gerard L, Michot JM, Burcheri S, et al. Rituximab decreases the risk of lymphoma in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood.* 2012; 119: 2228-2233.
- 173) Guihot A, Couderc LJ, Agbalika F, et al. Pulmonary manifestations of multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical, biological and radiological study. *Eur Respir J.* 2005; 26: 118-125.
- 174) Hoffmann C, Schmid H, Muller M, et al. Improved outcome with rituximab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood.* 2011; 118: 3499-3503.
- 175) Akiyama M, Yasuoka H, Takeuchi T. Interleukin-6 in idiopathic multicentric Castleman's disease after long-term tocilizumab. *Ann Hematol.* 2017; 96: 2117-2119.
- 176) Smir BN, Greiner TC, Weisenburger DD. Multicentric angiofollicular lymph node

hyperplasia in children: a clinicopathologic study of eight patients. *Mod Pathol.* 1996; 9: 1135-1142.

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

178) Dong Y, Zhang L, Nong L, et al. Effectiveness of rituximab-containing treatment regimens in idiopathic multicentric Castleman disease. *Ann Hematol.* 2018; 97: 1641-1647.

179) Ide M, Kawachi Y, Izumi Y, et al. Long-term remission in HIV-negative patients with multicentric Castleman's disease using rituximab. *Eur J Haematol.* 2006; 76: 119-123.

180) Rokx C, Rijnders BJ, van Laar JA. Treatment of multicentric Castleman's disease in HIV-1 infected and uninfected patients: a systematic review. *Neth J Med.* 2015; 73: 202-210.

181) van Rhee F, Casper C, Voorhees PM, et al. A phase 2, open-label, multicenter study of the long-term safety of siltuximab (an anti-interleukin-6 monoclonal antibody) in patients with multicentric Castleman disease. *Oncotarget.* 2015; 6: 30408-30419.

182) Vernon M, Robinson D, Jr., Trundell D, et al. Deriving health utility values from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of siltuximab in subjects with multicentric Castleman's disease. *Curr Med Res Opin.* 2016; 32: 1193-1200.

183) Sun Y, Wang D, Salvadore G, et al. The effects of interleukin-6 neutralizing antibodies on symptoms of depressed mood and anhedonia in patients with rheumatoid arthritis and multicentric Castleman's disease. *Brain, behavior, and immunity.* 2017; 66: 156-164.

184) Tonialini L, Bonfichi M, Ferrero S, et al. Siltuximab in relapsed/refractory multicentric Castleman disease: Experience of the Italian NPP program. *Hematol Oncol.* 2018; 36: 689-692.

185) van Rhee F, Casper C, Voorhees PM, et al. Long-term safety of siltuximab in patients with idiopathic multicentric Castleman disease: a prespecified, open-label, extension analysis of two trials. *Lancet Haematol.* 2020; 7: e209-e217.

186) Iwaki N, Gion Y, Kondo E, et al. Elevated serum interferon gamma-induced protein 10 kDa is associated with TAFRO syndrome. *Sci Rep.* 2017; 7: 42316.

補遺：外部評価者からの主なご意見・コメントと対応

本ガイドラインにおいては原案作成後，外部評価者に査読を依頼して多くの貴重なご指摘やご意見，コメントをいただいた。また，関連学会にてご審査をいただき，多くのご指摘をいただいた。この場をお借りして関係各位に深謝したい。これらのご指摘やご意見，コメントはワーキンググループ内で対応を検討し，必要と考えられる修正を行った。主なご意見やコメントと対応は以下のとおりである。

① 日本リウマチ学会からは，本ガイドラインではこれまでに提唱されているさまざまな診断基準，重症度分類，疾患活動性基準，治療反応性評価基準などについて，一部は相反するものが含まれており，極めて使いにくいものとなっているとのご指摘をいただいた。

当初の案で，引用の形で掲載していたさまざまな基準について，本ガイドラインで推奨する基準以外は参考資料として末尾に移すか削除して，ガイドラインとしての一貫性をできるだけ担保するようにした。

② 診断基準，重症度分類，治療反応性評価基準客観的について，十分な検証がされていないものがほとんどであり，国内のコホートで検証してからガイドラインに記載すべきであるとしてのご指摘をいただいた。特に診断基準については感度，特異度について検証すべきとしてのご指摘をいただいた。

各基準の検証に関しては，キャッスルマン病が認知度の低い希少疾患であり，国内コホートでの検証を実現するにはまだ相当の時間を要するものと見込まれるため，採用した基準の妥当性については検証されていないことを付記したうえで，国内コホートでの検証については今後の宿題とさせていただき，Future Research Questions に記載を追加した。

③ 日本リウマチ学会からは，疾患概念や臨床的病型分類について，十分なコンセンサスが得られていない記載があるというご指摘をいただいた。たとえば，原案では iMCD を，TAFRO 症候を伴う iMCD (iMCD-TAFRO) と，TAFRO 症候を伴わないいわゆる IPL 型の病型 (iMCD, not otherwise specified; iMCD-NOS) に分けて記載していた。これは，これらの病型には臨床像，病理組織像，および予後に大きな違いがあるというワーキンググループ内の認識によるものであった。また，国際的なキャッスルマン病研究グループである CDCN の最近の総説で iMCD-TAFRO と iMCD-NOS に分けて記載されていることから，これらを分けて記載することは妥当と考えていた。しかしながら，日本リウマチ学会からは，TAFRO 症候群自体の疾患概念の形成が不十分であることから，ガイドライン上で iMCD-TAFRO と iMCD-NOS を病型として分けることは不適切であり，キャ

ッスルマン病の一部に TAFRO 様症状を呈する症例があるという記載に留めるべきである
とのご指摘をいただいた。

ご指摘に従い、最終案ではこれらを臨床病型で分類せずに、iMCD-TAFRO、iMCD-
NOS の用語は用いずに、各論中に必要に応じて TAFRO 症候を伴う iMCD の特徴につい
て記載するようにし、その位置づけについては「解説 1」を設けて説明することとした。

④ 日本リウマチ学会からは、CQ 数があまりにも少なすぎるのでその立て方に問題
があるというご指摘をいただいた。また、具体的にいくつかの項目をとりあげるように提案
された。たとえば、①TAFRO 症候を伴う iMCD（キャッスルマン-小島病）の位置づけ、
②キャッスルマン病におけるヒト IL-6 の関与や HHV-8/KSHV/vIL-6 の関与といった病態
生理、③最近 CDCN の研究グループから提唱された病理組織型である過剰血管型とキャ
ッスルマンの原型ともいえる組織型の硝子血管型との違いについて、④同一患者において
もリンパ節の生検部位や生検する時期によって病理組織像が変わる可能性について、CQ
として取り上げるべきであるというご指摘をいただいた。

本ガイドラインでは、当初の計画時点の班会議において本疾患に関するエビデンスレベ
ルの高い臨床研究が少ないことから、CQ の数を限定する方針としていた。このため、CQ
のもとになる重要臨床課題を複数の選択肢からエビデンスをもとに推奨を決定する臨床的
な課題に限定した。一方、日本リウマチ学会のご提案のような背景知識に該当する項目に
ついては、総説部分に記載していた。ご提案により、上記の一部について「解説」を設け
て見解を示すこととした。TAFRO 症候を伴う iMCD の位置づけについては「解説 1」
に、過剰血管型と硝子血管型との違いについては「解説 2」でとりあげることとした。IL-
6 の関与など病態生理についても背景知識に該当するが、これはコンセンサスが得られて
いる事項と考えて総説中の記載にとどめた。「同一患者においてもリンパ節の生検部位
や生検する時期によって病理組織像が変わる可能性」についても、コンセンサスが得られ
ている事項と考えて総説中の記載とした。

⑤ 当初の案では臨床的病型分類の中で UCD を硝子血管型と形質細胞型に分けて記
載していたが、日本リウマチ学会からは UCD のみを組織型で分けるのは不適切であり、
臨床的病型分類と組織分類は分けるべきであるというご指摘をいただいた。これについても
CQ でとりあげるようにご提案をいただいた。当初、UCD の臨床的病型を組織型でさらに
分けていたのは、UCD の臨床像が組織型によって異なるというワーキンググループ内の
認識からであった。ご指摘を受け、最終案では UCD の臨床病型を組織型で分けることは
せず、UCD 内の組織型による臨床像の違いについては臨床像の各論中に記載した。ワー
キンググループ内では、臨床的病型と病理組織像との間にはある程度の連関があるという
認識であり、これについては「解説 3」を設けて説明した。

⑥ 一部の外部評価者から、TAFRO 症候群とキャッスルマン病は臨床像、臨床経過、予後に相違を認める疾患という印象が強く、iMCD-TAFRO を分類する点に違和感があるので、独立した章を立てて現時点でのエビデンスや治療指針をまとめてはどうか、というご提案をいただいた。TAFRO 症候群に関しては、診療に関するエビデンスが現時点では極めて限られていることと、現在、「キャッスルマン病・TAFRO 症候群・その類縁疾患調査研究班」のメンバーを中心とした研究グループが治療指針を含めた診療ガイドを策定中であることから、今回は章立てした記述は行わずに「解説 1」として現時点での限定されたエビデンスを追記した。Future Research Questions に記載したように、次回改定までの宿題とさせていただきたい。

⑦ 一部の外部評価者から、臨床的に診断される TAFRO 症候群と、リンパ節病理組織と臨床像を組み合わせ提唱された TAFRO 症候を伴う iMCD のそれぞれ疾患概念を明確化するために、TAFRO 症候を伴う iMCD の別名として「キャッスルマン-小島病」を併記するご提案をいただいた。個人名を病名とするのは避けるべきとの意見もあったが、この疾患概念は提唱した日本人病理学者の業績でもあり、本ガイドラインでは TAFRO 症候を伴う iMCD の別名として一部に併記した。キャッスルマン-小島病と TAFRO 症候群の関係性については現在も多く議論があるが、病因と病態の解明が進めば、これに応じた疾患名に統一されていくものと期待される。これに関しては「解説 1」に現時点でのワーキンググループの見解を示した。

⑧ 日本リウマチ学会からは iMCD、特に TAFRO 症候を伴う iMCD はリンパ腫などの他の疾患が入り込む余地がある点を指摘された。日本血液学会のパブリックコメントでも、そもそもどのような疾患をキャッスルマン病と定義するのかが明確でなく、病理所見だけでは分類できない腫瘍性疾患、炎症性疾患、感染症などの寄せ集めがキャッスルマン病と診断されてしまうのではないかという懸念が寄せられた。

本ガイドラインでは診断の項において鑑別診断の重要性や手法についてかなりの分量を割いて記載したが、iMCD の病理組織像は非特異的であり、現時点では特異的なバイオマーカーが存在しないこともあって、他の疾患が紛れ込むリスクを完全に解消することは難しい。Future Research Questions の中でバイオマーカーの同定を今後の課題として取り上げた。

⑨ 旧キャッスルマン病研究班で策定し「キャッスルマン病診療の参照ガイド」で公表したキャッスルマン病の診断基準や、本ガイドライン各論の表 2 に記載されている多中心性キャッスルマン病の臨床像について、キャッスルマン病全体を無理やりまとめて記載しているために分かりにくいというご指摘が複数あった。今日、キャッスルマン病として取り扱われている疾患概念は、実際には病因や病態の異なる疾患の集合体 (UCD, HHV8

関連 MCD, POEMS 症候群関連 MCD, IPL, TAFRO 症候を伴う iMCD など) であり, これらをまとめて一つの基準で記載することに相当の無理があることはワーキンググループ内でも認識されていた. このため, 本ガイドラインでは, キャッスルマン病全体の診断基準以外の部分は, 可能な限り病型ごとに記載を行っている. 理想的には, 診断基準についても病型ごとに作られるべきものと思われる. POEMS 症候群, iMCD, TAFRO 症候を伴う iMCD, TAFRO 症候群については, それぞれの研究グループが個別の診断基準などを作成しており, 本ガイドラインではこれらを引用する形で掲載した. 病型ごとの診断基準策定などの具体的な対応については次回の改訂に委ねることとした.

⑩ 外部評価者から, TAFRO 症候を伴う iMCD の病理組織像は形質細胞増生を欠く「過剰血管型」であり, 海外でもそのように認識されつつあるので, これにあわせた記載とすべきとの意見が寄せられた. また, iMCD の病理組織型には, 従来言われていた硝子血管型と形質細胞型の混合型は存在せず, 硝子化した血管がみられない過剰血管型と形質細胞型との混合型があるが, これは膠原病でみられる組織像である可能性が高いとのご指摘をいただいた.

一方, 日本リウマチ学会からは, 過剰血管型の組織型について, 硝子血管型とどう区別するのかエビデンスを示す必要性を指摘され, CQ でとりあげるべきとのご意見をいただいた. 過剰血管型は, 米国, フランス, 中国, 日本の研究者を含む CDCN の研究グループから国際基準として 2017 年に提唱されて, すでに国内外の多くの論文でも使用されていることと, どういった組織像をもって過剰血管型や混合型とするかについて, 2020 年 1 月 11 日に金沢市にて開かれた第 3 回 TAFRO・Castleman 臨床病理検討会(金沢医科大学 正木康史主宰)において本ガイドライン策定に関わる多くの病理医の中で一定のコンセンサスが得られたことから, 本ガイドラインではこれに基づく記載を行った. さらに「解説 2」を設けて過剰血管型と硝子血管型との違いについてについて解説した.

⑪ 外部評価者から, 混合型の組織像についての解説が不正確であるという主旨のご指摘をいただいた. 当初の案では, 混合型の組織像について, 1970 年の Flendrig の論文や 1972 年の Keller らの論文に硝子血管型と形質細胞型の特徴を併せ持つ症例が少なからずみられることが記載されていることから, これを混合型の初期の記載として引用していた. これに対して, これら初期の論文は UCD に関する記載であるが, UCD には混合型は存在せず, 混合型が最初に提唱されたのは 1988 年の Frizzera の総説中であり, MCD の一組織亜型としてであるというご指摘をいただいた. この点に関しては, 正確さを期するように修正した.

⑫ 当初の案では, 1982 年の森らの論文で提唱された IPL の和訳を「特発性形質細胞性リンパ節症」とし, 森らはこれをキャッスルマン病の一亜型と考えたとしていた

が、外部評価者から、実際には原著論文中には和訳が記載されておらず、また森らは IPL と形質細胞型のキャッスルマン病との類似性を指摘したにすぎないというご指摘をいただいた。IPL の和訳や位置づけについては、原著中の記載ではなく後年の森の総説中の記載であることがわかるように修正した。このほか、歴史的な流れについて、可能な限り各原著論文に忠実になるように記載を修正した。

⑬ 外部評価者から、iMCD の主たる病型である IPL はあまり使われていない語彙であるが、iMCD-NOS や iMCD, plasma cell variant よりも病態を反映した語彙であり、この語彙を復活させてはどうかとの提案があった。しかしながら、キャッスルマン病研究班の班会議で反対意見が多かった経緯があるために、このガイドラインでは正式には採用せず、(いわゆる) IPL として記載した。今後の病因・病態研究の進展によって、この範疇の病態に対する病名についてもコンセンサスが形成されることを期待したい。

⑭ 外部評価者から、病理組織において、HHV-8 陽性と陰性に分けて記載すべきとのご指摘をいただいた。本ガイドラインでは項目のところで分けて記載することとした。

⑮ 全体を通して、訳語や用語について一般的ではない、統一性に欠けるなどのご指摘があり、できるかぎり修正した。