

331 特発性多中心性キャッスルマン病

○ 概要

1. 概要

キャッスルマン病は、リンパ節の病理組織像によって特徴づけられる多クローン性のリンパ増殖性疾患であるが、病変が1つの領域に局限する単中心性(限局型)と、複数の領域に広がる多中心性に分けられ、これらは臨床像や治療法が大きく異なる。多中心性キャッスルマン病のうち、ヒト・ヘルペスウイルス8型感染がみられない原因不明のものが特発性多中心性キャッスルマン病として明確に区別されて定義される。特発性多中心性キャッスルマン病は高インターロイキン6血症による発熱やリンパ節腫脹、貧血などの臨床症状を呈し、多くの場合、慢性の経過をとる。

2. 原因

原因は不明で、発病の機構は解明されていない。

3. 症状

リンパ節腫脹、肝脾腫、発熱、倦怠感、盗汗、貧血がみられ、ときに皮疹、浮腫、胸腹水、腎障害、間質性の肺病変、肺高血圧症、関節痛、脳梗塞などの血栓症、末梢神経障害、AA アミロイドーシス、拡張型心筋症、内分泌異常(甲状腺機能低下症など)などの多彩な症状を呈する。血液検査では、正～小球性の貧血、多クローン性の高ガンマグロブリン血症、高CRP血症がみられる。多くの症例で血清アルカリホスファターゼ高値を示すが、LDHは正常～低値のことが多い。高インターロイキン6血症がみられ、血漿中のVEGFも高値を示す。血小板は炎症を反映して増加していることが多いが、ときに免疫学的な機序による減少を認める。臨床経過は多くの場合、倦怠感、盗汗、貧血などで緩徐に発症し、年単位でゆっくりと進行する。一部に、発熱や浮腫などで急性ないし亜急性に発症し、急速に進行して重症化する例がある。

4. 治療法

臨床症状が軽微な場合には無治療で経過観察する場合もあるが、倦怠感などの症状を緩和するためには治療介入が必要となる。全身性の炎症症状が軽度の場合には、成人ではまずプレドニゾロン(臓器症状がない場合は ~ 0.3 mg/kg、臓器症状がみられる場合は $0.5\sim 1$ mg/kg程度)で症状の緩和を試み、症状が改善したら徐々に減量する。倦怠感や貧血症状が高度、また炎症症状が強い場合や、腎や肺などに重篤な臓器障害を有する場合には、トシリズマブの併用を検討する。現時点では軽症であっても、ステロイド投与で臨床症状あるいは臓器障害の進行が十分コントロールできないと考えられる場合にも、トシリズマブの投与を考慮する。併存疾患などのためにステロイド治療が不適当と判断される場合には、初期治療としてトシリズマブを単独で用いてもよい。しかしあくまで対症療法である。

5. 予後

成人では、多くの場合、慢性の経過をたどる。適切な治療を行えば症状が緩和され、生命予後は比較的良好である。しかしながら、病態を改善する対症療法であるため治癒することは見込まれず、生涯にわたる

継続的な治療を余儀なくされる。臓器障害として間質性肺病変、腎機能低下、AA アミロイドーシス等を合併すると、生命予後が悪化する。死因としては、感染症と悪性腫瘍が多い(ただし、現時点では悪性腫瘍の発症頻度が一般人口と比較して高いという証拠はない。)。一部の症例では、発熱や全身性浮腫で急性ないし亜急性に発症し、次第に血小板減少や腎不全などをきたして重症化する。こういった症例では、感染症の合併や臓器障害のために致死率が高く、救命のために早期の治療介入が必要となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 1500 人
2. 発病の機構
不明(インターロイキン6の持続産生がみられるが、その機序は不明)
3. 効果的な治療方法
対症療法として副腎皮質ステロイド、トシリズマブ(根治的治療なし。)
4. 長期の療養
必要(一般に慢性もしくは緩徐な進行性の経過である。)
5. 診断基準
あり(研究班で作成)
6. 重症度分類
 - ①～③のいずれかに該当する者を対象とする。
 - ①Barthel Indexを用いて、85点以下。
 - ②CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。
 - ③間質性の肺陰影がみられ、肺障害の重症度分類でⅢ度以上。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「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」
研究代表者 大阪大学産業科学研究所(生体分子制御科学研究分野) 特任教授 吉崎和幸

<診断基準>

Definite を対象とする。

A. 症状

複数の領域に腫大した(長径1 cm 以上の)リンパ節を認める。

B. 検査所見

リンパ節または臓器の病理組織所見が下記のいずれかのキャッスルマン病の組織像に合致する。

1. 硝子血管型:リンパ濾胞の拡大と胚中心の委縮。硝子化を伴う血管の増生。形質細胞は少ない。
2. 形質細胞型:リンパ濾胞の過形成。濾胞間の形質細胞の著増。血管新生が見られることもある。
3. 硝子血管型と形質細胞型の混合型:1、2の混合所見。

C. ヒト・ヘルペスウイルス8型(HHV-8)関連キャッスルマン病(免疫不全を背景とした HHV-8感染の見られるもの)を除外する。

<診断のカテゴリー>

Definite:A+B のいずれか+C を満たすもの

<参考所見>

鑑別診断

1. 悪性腫瘍

血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、濾胞樹状細胞肉腫、腎がん、悪性中皮腫、肺がん、子宮頸がんを除外する。

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、HIV 感染症を除外する。

3. 自己免疫疾患

SLE、関節リウマチ、シェーグレン症候群を除外する。

4. その他の類似した症候を呈する疾患

IgG4 関連疾患、組織球性壊死性リンパ節炎、POEMS 症候群、サルコイドーシス、特発性門脈圧亢進症、単中心性(限局型)キャッスルマン病(病変リンパ節が1個のみ、あるいは外科的全切除が可能な一つの領域に限局しているもの)を除外する。

<重症度分類>

①～③のいずれかに該当する者を対象とする。

①機能的評価:Barthel Index を用いて、85 点以下。

②CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合。

③間質性の肺陰影がみられ、肺障害の重症度分類でⅢ度以上。

機能的評価: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、プレーキ、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

ントロー	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
ル	上記以外	0

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) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m ²)	G1	正常または高 値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または軽 度低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~中等度 低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~高度 低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

肺障害の重症度分類判定表

安静時動脈血酸素分圧が 80Torr 以上を I 度、70Torr 以上 80Torr 未満を II 度、60Torr 以上 70Torr 未満を III 度、60Torr 未満を IV 度とする。重症度 II 度以上で6分間歩行時 SpO₂ が 90%未満となる場合は、重症度を1段階高くする。ただし、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。

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

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。