

血液系疾患

キャッスルマン病

1. 概要

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、特徴的なリンパ節病理組織所見を呈する非クローン性の疾患で病因不明の希少病である。病態解析が不十分で治療法の確立もされていない。世界的にもエビデンスレベルの高い臨床研究が極めて少ない。また、これまで明確な診断基準や重症度分類が定まっておらず、医療者の間でも認知度が低い。

2. 疫学

既存の文献より、我国には1,500名の患者を推定しているが、今後行われる疫学調査により、より正確に推定できる。今後、啓蒙活動により本疾患が知られることで患者が顕在化し増加する可能性がある。キャッスルマン病の診断は経験豊富な医師にとってもしばしば容易ではなく、未診断の患者が多く存在するものと推測される。

3. 原因

ウイルス感染、自己免疫、慢性炎症性などが想定されているが、原因不明で疾患概念も確立されていない。病変リンパ節の組織像により、① 胚中心の委縮と胚中心に向かって濾胞を貫通する硝子化した毛細血管を特徴とする「硝子血管型(hyaline-vascular type)」、② 濾胞間領域にシート状に形質細胞が増生する「形質細胞型(plasma cell type)」、および ③ ①と②の混合型に分けられる。また、病変の分布によって単中心性(限局型; unicentric Castleman disease, UCD)と、多中心性(multicentric Castleman disease, MCD)に分けられる。MCDには、我国では大多数の患者が原因不明の特発性 MCD と、我国においては極めて少数のヒト・ヘルペスウイルス 8 型(human herpesvirus-8, HHV-8)感染による HHV8 関連 MCD がある。MCD でみられる症候の大部分は、インターロイキン6(interleukin 6, IL-6)の過剰産生で説明できる。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る。生理的に、IL-6 は筋肉や血管内皮細胞、脂肪組織、線維芽細胞、活性化した単球や B 細胞、T細胞など様々な細胞が産生するが、キャッスルマン病における過剰な IL-6 産生が胚中心の B 細胞から産生されている報告があるが、他のどの細胞に由来するのかは解っていない。リンパ節中のリンパ球は多クローン性であるが、その増殖の原因は、濾胞樹状細胞や形質細胞様樹状細胞などのクローン性の異常かもしれない。

4. 症状

UCD は、リンパ節の腫大以外には自覚症状に乏しく、画像検査などで見つかることも多い。病変部位は胸部が多く、次いで頸部、腹部、後腹膜の順である。リンパ節腫瘍は長径 5~6 cm 程度のことが多い。病変リンパ節部位が1か所に限局していることと、病理組織所見(多くは硝子血管型)によって診断する。特発性 MCD は、リンパ節腫脹(表在性が多数)、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、リンパ球性間質性肺炎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、低アルブミン血症、高 CRP 血症、多くの症例で血清アルカリホス

ファクターゼ高値を示すが、LDH は正常～低値のことが多い。IL-6 高値がみられ、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、減少を認める場合もある。FDG-PET では多発性のリンパ節腫大がみられるが、悪性リンパ腫に比べて FDG の取り込みは弱い。

5. 合併症

特発性 MCD は、間質性肺炎や肺高血圧症、AA アミロイドーシスによる腎不全などを合併する。

6. 治療法

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

特発性 MCD は、臨床症状が極めて軽微な場合には無治療で経過観察する場合もあるが、多くの場合、倦怠感などの症状を緩和するために治療介入が必要となる。全身性の炎症症状が軽度の場合には、低用量のプレドニゾン(臓器症状がない場合は～0.3mg/kg、臓器症状がみられる場合は～0.5mg/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。長期に投与を行う場合は、肥満、糖尿病や骨粗鬆症の発症、ヘルペスウイルスや真菌などによる感染症に注意が必要である。炎症症状が強い場合や、高度の貧血あるいは低アルブミン血症の場合や、腎や肺などに重篤な臓器障害を有する場合には、ヒト型化抗 IL-6 受容体抗体(トシリズマブ(tocilizumab))を併用する(8mg/kg を 2 週間ごとに点滴投与)。ステロイド治療が不相当と判断される場合には、初期治療としてトシリズマブを単独で用いてもよい。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。併用しているプレドニゾンを減量・中止できることも多い。また、腫大していた脾臓やリンパ節も徐々に縮小する。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、トシリズマブ投与中は CRP が上昇しにくいので、感染を見逃さないように上気道症状や下痢などに十分な注意が必要である。肺炎、蜂窩織炎や敗血症などの重篤な感染症も報告されている。また、大腸憩室炎が生じ腹痛、出血や下痢が起こることもある。アナフィラキシーは 1%強の症例に認められている。トシリズマブは、いったん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、IL-6 が上昇しているので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 濃度が跳ね上がる。関節リウマチの場合と異なり、一般的には跳ね上がった高値状態が持続する場合が多い。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、シクロホスファミド、メルファラン、リツキシマブなどによる治療が試みられている(いずれも保健適応外)。

7. 研究班

(研究代表者)

吉崎 和幸(大阪大学)

(分担研究者)

岡本 真一郎(慶応義塾大学)、川端 浩(金沢医科大学)、水木 満佐央(大阪大学)、川上 純(長崎大学)、正木 康史(金沢医科大学)、矢野 真吾(東京慈恵会医科大学)、井出 眞(高松赤十字病院)、宇野 賀津子((公財)ルイ・パストゥール医学研究センター)、八木 克巳((公財)ルイ・パストゥール医学研究セン

夕一)