

氏名	藤本信乃
学位論文題目	Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan (キャッスルマン病の暫定的な診断基準と重症度分類)

学位論文内容の要旨

研究目的

キャッスルマン病(Castleman disease, CD)は稀な非クローン性のリンパ増殖性疾患で、インターロイキン6がその病態形成に重要な役割を果たしている。病変が限局している単中心性(unicentric CD, UCD)と、病変が複数領域にまたがり全身症状を伴う多中心性(multicentric CD, MCD)に分けられ、MCDはさらにHIV感染者に多くみられるHHV(ヒトヘルペスウイルス)-8関連MCDと、末梢神経障害や血清M蛋白を認めるPOEMS症候群関連MCD、および特発性MCD(idiopathic MCD, iMCD)に分けられる。海外ではMCDに比べUCDの報告がおおく、またMCDの中ではHHV-8関連MCDがおおくみられる。これに対し、我が国ではiMCDが圧倒的に多く、海外のものと特徴を異とする。これまで、大規模な疫学調査は行われておらず、臨床像や診療の実態は明らかにされていない。今回、キャッスルマン病の暫定的な診断基準と重症度分類を決定するとともに、我が国に多いHHV-8陰性iMCDの臨床的、病理学的特徴を明らかにすることを目的として研究を行った。

実験方法

我が国におけるキャッスルマン病の実態を調査するためにワーキンググループを立ち上げ、暫定的な診断基準と重症度分類を決定した。その後、新規疾患；TAFRO症候群(T:thrombocytopenia, A:anasarca, F:fever, R:reticuline fibrosis, O:organomegaly)疾患概念確立のための多施設共同後方視的研究に登録されている症例を使用し、キャッスルマン病及び類似病態の計191例の中からiMCDの診断基準案に合致する142例を抽出し臨床的、病理学的特徴を解析した。各群間の臨床パラメーターを比較するのにクラスカル・ウォリス検定を使用し、群間の治療を比較するためにはフィッシャー検定を使用した。また、すべての解析はEZR(Ver 1.3)を用いた。

実験成績

iMCDの暫定的な診断基準、重症度分類、疾患活動性スコアを提案し、これらを用いてiMCDと診断された患者の臨床的、病理学的特徴を明らかにした。

診断基準

以下の2項目を満たす。

1, 腫大した(長径1cm以上の)リンパ節を認める。

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

1) 硝子血管型 2) 形質細胞型 3) 混合型

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

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 子宮頸がんなど.

2 感染症 非結核性抗酸菌症 真菌感染 EB ウイルス感染症など.

3 自己免疫疾患 SLE 関節リウマチ シェーグレン症候群など.

4 その他の類似した症候を呈する疾患

IgG4 関連疾患 組織球性壊死性リンパ節炎 サルコイドーシスなど.

病型分類

単中心性(限局型)

病変リンパ節が 1 個のみ, あるいは外科的全切除が可能な 1 つの領域に限局しているもの

多中心性

病変リンパ節が複数の領域にまたがっているもの

HHV-8 関連

免疫不全が背景の HHV-8 感染によるもの

特発性

HHV-8 感染のみられないもの

重症度分類

おおむね 1 ヶ月間以上下記の症候のいずれかがみられる場合, 重症とする。

- ・ 炎症性貧血: Hb 7g/dl 未満(フェリチン値の低下の無い事を確認すること), または定期的な赤血球輸血を要する貧血
- ・ 血小板減少: 輸血不応状態または輸血依存性の血小板減少
- ・ 低アルブミン血症: 血清アルブミン値 1.5g/gL 未満
- ・ 腎機能障害: GFR 15ml/分/1.73m² 未満またはネフローゼ症候群
- ・ 肺病変: 間質性の肺陰影がみられ安静時にも酸素吸入を要する
- ・ 胸腹水: 症状緩和のためにドレナージを要する程度の胸腹水の貯留
- ・ 心不全: EF40% 未満または NYHA IV 度の心機能の低下

重症に該当しないが下記の症候のいずれかがみられる場合, 中等症とする。

- ・ 炎症性貧血: Hb 9g/dl 未満(フェリチン値の低下の無い事を確認すること)
- ・ 血小板減少: 血小板数 2 万/ μ L 未満
- ・ 低アルブミン血症: 血清アルブミン値 2.0g/gL 未満
- ・ 腎機能障害: GFR 45ml/分/1.73m² 未満または尿蛋白 Cr 比 0.5 g/gCr 以上
- ・ 肺病変: 間質性の肺陰影がみられ日常の軽い労作で呼吸困難がある

- ・胸腹水：画像上明らかな胸水あるいは腹水の貯留
- ・心不全：EF50%未満またはNYHA Ⅲ度の心機能低下
- ・病理診断された二次性アミロイドーシスに起因する臓器障害(神経，心臓，腎臓，消化管，呼吸器，泌尿器，眼，骨，関節，または内分泌臓器)

＊上記に該当しない場合，軽症とする

年齢中央値は 51 歳，男女比は 82:60。37%の患者が軽症，33%の患者が中等症，30%の患者が重症にそれぞれ分類された。施設診断にて最も多い組織型は形質細胞型で 32%，続いて，混合型 11%，硝子血管型 9%であった。発熱や倦怠感，貧血，リンパ節腫大や肝脾腫は iMCD の臨床上的の特徴といえ，肺・腎・皮膚などに病変を生じ重症例になるほど，低アルブミン血症，多クローン性高 γ グロブリン血症，CRP 高値，血小板減少，腎機能障害，DIC 傾向，IL-6 や sIL2R 値の上昇を認めた。治療には副腎皮質ステロイドが最も多く用いられ，次いでトシリズマブ，シクロスポリンなどが使用されていた。死因としては感染症が最も多くを占めていた。

総括および結論

キャッスルマン病の症状は様々で，UCD の患者は無症状で腫大したリンパ節は健康診断でみつかると。それに対して，MCD の患者は熱や倦怠感，貧血を来す。今回，胸腹水や腎機能障害や血小板減少をきたす症例が多い理由としては，使用した症例登録が TAFRO 症候群の臨床像を明らかにすることを目的として集められた症例であるという点に留意が必要である。典型的な iMCD の症例は多クローン性高 γ グロブリン血症を伴い，血小板増多をきたし，慢性的な経過をとるが，一方の TAFRO 症候群では γ グロブリンは正常もしくは減少し，血小板は減少し，発病と経過が急性あるいは亜急性であり，両疾患の臨床像はかなり異なるものの，TAFRO 症候群として診断されたリンパ節病理は，MCD と現時点にては区別できない。また今回の研究では，病理診断は各施設診断によるため多くの症例で細分類がなされていない点や，診断時のデータで重症度を分類しており経過を追っていないなど，さまざまな限界はある。しかし本研究は，キャッスルマン病に対する世界で最も解析症例数の多い疫学研究であり，本国における iMCD の臨床的特徴に関する貴重な情報が得られた。