

特集：Human herpesvirus 8 (HHV-8) とその関連疾患

HIV 合併キャッスルマン病

HIV-associated Multicentric Castleman's Disease

照屋 勝治

Katsuji TERUYA

国立国際医療センター戸山病院 エイズ治療・研究開発センター

International Medical Center of Japan, AIDS Clinical Center

1. はじめに

キャッスルマン病は、1956年に Castleman らにより初めて報告されたリンパ増殖性疾患である¹⁾。臨床的に、病変の限局した単発性 (Unicentric Castleman's disease : UCD) と、多発性 (Multicentric Castleman's disease : MCD) に分類され、さらに病理組織学的に、硝子血管型 (hyaline vascular type : 壁に硝子化と豊富な血管増生を伴う大きな胚中心を持つリンパ濾胞の増生を特徴とする) と、形質細胞型 (plasma cell type : リンパ濾胞間の広範な形質細胞の増生が特徴で濾胞内の硝子化血管増生は乏しく、無構造な好酸生物質を認める) の2つに分類される。UCD の多くは硝子血管型、MCD のほぼ全例が形質細胞型を示しており、臨床症状や予後、HHV-8 感染の関連の有無などの点で異なる点が多く、その病態は全く異なっている²⁾ (表1)。

HIV 感染者においては HHV-8 関連疾患として、MCD の合併が見られることが多い。MCD は急速に進行しうる予後不良の疾患であり、HIV 合併症例における致死率は70-85%、平均生存期間は8-14か月³⁾であり、標準治療も未だ確立していない。本稿では HIV 合併 MCD について概説する。

2. HIV 合併 MCD の疫学

HHV-8 関連疾患の一つであるカポジ肉腫 (KS) が、HAART の導入後に頻度が減少している一方で、同じ HHV-8 関連疾患である MCD は近年増加傾向にあることが示されている。MCD の発生頻度は preHAART 時代 (1983-1986) が 0.6/1000 人・年であったのが、early-HAART 時代 (1997-2001) には 2.8/1000 人・年、later-HAART (2002-2007) 時代には 8.3/1000 人・年と明かな増加傾向となっている⁴⁾。一方、同じデータベースを用いて KS の発生頻度を検討すると、これら3つの期間でそれぞれ 520, 85, 63/

1000 人・年と減少していた。

多変量解析では、MCD 発症のリスク因子として、1) Nadir の CD4 値が 200/ μ l 以上、2) 加齢、3) HAART 歴がない、4) 非白人、が挙げられている⁵⁾。

3. HIV 合併 MCD と HHV-8 の関連

MCD は 1978 年に初めて報告された⁶⁾、ほぼ全例で病理学的には形質細胞型を示す疾患であり、UCD と異なりその発症には HIV 感染症を含めた免疫不全状態を背景として、持続性 HHV-8 感染が発症に直接関連していると考えられている⁷⁾。これまでの報告では、HIV 合併例の 100%、非 HIV 免疫不全例の 50% で HHV-8 感染が見られるとされている⁸⁾、検出感度の問題も考慮すればほとんどの症例で HHV-8 が関与している可能性があると思われる。ただし日本では HHV-8 の抗体保有率が極端に低く、75 例の日本の MCD 症例の検討では、HHV-8 感染の関与が証明されたのは HIV 合併 MCD の 3 例のみであったと報告されている⁸⁾。

HHV-8 は HIV 感染例において、MCD の他にもカポジ肉腫や Primary effusion lymphoma (PEL) などの新生物の発症にも関与しており、MCD 発症例においても、同時あるいはこれらの先行発症、あるいは続発して発症する例が見られる。これら3つの疾患が合併した症例の報告も散見される⁹⁾。

MCD 等の HHV-8 関連疾患の発症に先立って、宿主体内で HHV-8 の活性化が先行することが知られている。HIV 感染者 125 例の白血球中の HHV-8-DNA 量の検討では、HHV-8 関連疾患を発症していない症例も含む 37 例で HHV-8 の DNA が検出可能であった。HHV-8 が検出される例はされなかった群に比べ有意に血小板数が少なく、HHV-8 の DNA 量は血小板数と負の相関を示したと報告されている¹⁰⁾。HAART を導入して CD4 数が 200/ μ l 以上を維持できていたにも関わらず、血中の HHV-8 が持続性を示し、HAART 開始 5 か月後に MCD、16 か月後に

著者連絡先：〒162-8655 新宿区戸山1-21-1

2009年10月14日受付

表 1 キャッスルマン病の臨床分類

	UCD	MCD
病変の数	単発性, 大	多発性, 小
病変部位	縦隔>腹部	表在リンパ節>深部
全身症状*	なし	ほぼ全例
検査値異常**	なし	ほぼ全例
病理分類	90%が硝子血管型	ほぼ全例形質細胞型
HHV-8の関連	関連なし	発症との関連あり
免疫不全との関連	関連なし	発症との関連あり
合併症	なし	・カボジ肉腫 ・primary effusion lymphoma ・非ホジキンリンパ腫
治療 予後	病変切除 良好	化学療法など 不良

*発熱, 体重減少など

**貧血, 高ガンマグロブリン血症, CRP 高値など

PEL, 23 か月後に肺カボジ肉腫を発症した症例が報告されている¹¹⁾。

4. 発症病理

UCD も MCD も, その発症には IL-6 もしくは類似ポリペプチドの過剰産生が関連していると考えられている。UCD の場合 IL-6 産生部位である病変の切除により, IL-6 レベルの減少と共に全身症状の改善が得られる¹²⁾。

MCD では全身のリンパ節腫大を認め, しばしば肝脾腫を合併するが, 同様に血清 IL-6 レベルの増加が見られ, 発熱, 体重減少, 貧血, 高ガンマグロブリン血症などの全身症状と関連していると考えられる。病変リンパ節内のどの細胞が IL-6 を産生しているかについては, まだ特定できていない。マウスを用いた検討では IL-6 の *tansgenic expression* により, リンパ節腫脹, 形質細胞の異常増殖, 脾腫, 貧血など MCD と同様の症状を呈する。

HHV-8 は多数の感染細胞に潜伏感染しており, 通常ほとんどはウイルスを産生しないが, 免疫不全状態の持続などにより感染細胞が活性化されると, 溶解感染へ移行し HHV-8 ウイルスを産生するようになる。HHV-8 に感染した B 細胞は, ウイルスのコードする IL-6 (vIL-6: ヒト IL-6 (hIL-6) と 25% の相同性をもつ) も産生し, これがヒトの IL-6 レセプターを刺激して IL-6 依存性の細胞を増殖させることが病態に関与していると考えられている。MCD だけでなく PEL でも vIL-6 の産生が見られるが, KS ではほとんど産生されない¹³⁾。

さらに hIL-6 の過剰産生も MCD の病態に役割を果たしている可能性がある。HHV-8 の蛋白である LANA-1 と

vFLIP は HHV-8 感染細胞からの IL-6 産生を刺激する。hIL-6 を中和する抗体が, MCD の症状を緩和することが報告されている¹⁴⁾。

HHV-8 に感染した immunoblast は非常に増殖力が強く, いわゆる microlymphoma から, 顕在化した形質芽球性リンパ腫を起こす。ただし増殖している細胞は polyclonal であり¹⁵⁾, MCD 病変における HHV-8 ゲノムも同じく polyclonal である¹⁶⁾ ことから, MCD の段階では腫瘍性増殖とは異なっている。

5. 臨床症状および検査値異常

MCD の臨床症状は HIV 症例と非 HIV 症例で特に違いは見られない。20 例の HIV 合併 MCD の検討では, 発熱, 末梢リンパ節腫脹, 肝脾腫, 体重減少, 呼吸器症状, 浮腫などが頻度の高い症状であった³⁾。検査所見としては, 貧血, 血小板減少, 低アルブミン血症, 高 γ -グロブリン血症, CRP 高値, 血清 HHV-8 増加などがみられ¹⁷⁾, 治療が有効な場合, 速やかに検査データの改善が得られる (表 2)。HHV-8 定量については, MCD の病勢評価に有用であるといういくつかの報告がなされている^{18, 19)}。

MCD では症状の進行速度はさまざまであり, 一部は数年の経過で進行しあるものは急速に進行するが, HIV では rapidly progressive form が多く, 数週以内に死亡しうる急速進行型が多い²⁰⁾。

6. 診 断

診断には, まず発熱および全身性のリンパ節腫脹と強い炎症反応から, 臨床的に MCD の発症を疑うことが重要で

表 2 Rituxan 治療 1 か月後の各種検査値異常の変化 (n=20)

	治療後の変化	p 値
ヘモグロビン (g/dl)	+4.8	<0.001
血小板 (×10E4/ul)	+7.5	0.011
アルブミン (g/dl)	+0.9	<0.001
CRP (g/dl)	-5.9	0.003
CD4 数 (/ul)	+80	0.011
血漿 HHV-8 (copies/ml)	-700	0.018

文献 17) より改変

ある。確定診断は、腫大リンパ節あるいは節外病変の生検を行い、病理学的検討を行うことでなされる。CRP の高値や血清 HHV-8 のウイルス量の上昇、血小板減少などの検査値も本疾患を疑う手がかりとなる²¹⁾。生検病理では大部分が形質細胞型であり、硝子血管型は 10% 未満である。HIV 患者では、全例で病変内に HHV-8 が証明される³⁾。

重要なのは、HHV-8 の活性化が病態の本態であるため、HHV-8 関連疾患、特にリンパ腫の存在を見逃さないことである。特に HIV 合併 MCD では悪性度の高い形質芽球性リンパ腫の発症リスクが高い²²⁾。その他、PEL や稀ではあるが、geminotropic lymphoproliferative disorder と呼ばれるリンパ増殖疾患の合併も報告されている²³⁾。MCD、形質芽球性リンパ腫は HHV-8 単独で起こるが、PEL や geminotropic lymphoproliferative disorder の発症には、EBV の共感染が関連していることが多い。HIV 合併 MCD から発生した形質芽球性リンパ腫は monoclonal な増殖である²⁴⁾。恐らくは HHV-8 の活性化によって引き起こされた、HHV-8 感染 immunoblasts の過剰な増殖により、新たな変異の蓄積が起こることが発症に関連すると推測されている。MCD 患者 60 例を中央値で 20 か月追跡したプロスペクティブコホートでは、14 例が非ホジキンリンパ腫を発症した (3 例: PEL, 5 例: PEL-like phenotype EBV-HHV-8 リンパ腫, 6 例: 形質芽球性リンパ腫/白血病)。非ホジキンリンパ腫の発生頻度は MCD を発症していない HIV 患者の 15 倍高いと推定された²⁵⁾。

検討症例は少ないが、2 報 6 例で MCD ではガリウムシンチで取り込みが見られないとする報告があり^{26,27)}、高度に集積が見られる合併悪性リンパ腫の検出において有用である可能性がある。

HIV 合併 MCD における FDG-PET での検討では、再燃例を含む活動性 MCD 7 例と寛解期 2 例について行い、CT で腫大の見られないリンパ節での集積も検出され病変リン

パ節の検出感度が高かったという報告がある²⁸⁾。SUV 値は活動期に比べ寛解期で有意に低値であり (Median 4.8 vs 2.5, p=0.011)、活動性の評価や治療の効果判定の指標となりうる可能性も示唆された。ただし、悪性リンパ腫合併との鑑別は難しく、MCD 診断における本検査の意義は現時点では不明である。

腫瘍性疾患の他にも、多発神経炎や重症筋無力症などの神経系合併症を起こすことがある。中枢神経系に MCD の病変を形成した報告もある²⁹⁾。

7. 治 療

現時点では、治療例に関するケースレポートや少数例での検討があるのみであり、各治療法を比較検討したものはなく、標準治療は存在しない。ただし Rituximab 単独、あるいは化学療法と組み合わせた治療法で、有効かつ長期にわたる寛解状態を誘導したという報告が多く、今後のさらなる検討が期待されている。

1) Rituximab (抗 CD20 抗体) と化学療法の併用、あるいは単独治療

Rituximab が単独、および化学療法との併用で有効であったとの報告が多数存在する。特に化学療法との併用例では、寛解持続期間が長く、検討症例数の点でも他の治療法に比べて信頼性の高い報告がなされていると言える。一方で、MCD に高頻度に合併する KS については、Rituximab の投与により悪化する可能性が示唆されている。Rituximab の投与後の再燃例においても、Rituximab の単剤再治療が有効であり、耐性を誘導されることなく反復治療が可能である可能性も示唆されている。

一方、多剤併用化学療法あるいは単剤での治療例では、効果は持続的でなく再燃を防ぐために維持治療を要するとする報告が多い。

i) Rituximab と化学療法との併用

① 4 例の HIV 合併 MCD に対し、Rituximab 4 回投与と化学療法を併用することにより、16-46 か月という長期にわたって寛解が維持できた³⁰⁾ (表 3)。

② 化学療法で寛解状態になったが、維持治療を中止すると再燃するために、化学療法を中止できない HIV 合併 MCD 23 例を対象。vinblastine, etoposide あるいは, peglated liposomal doxorubicin を使用して、中央値で 13 か月間寛解状態を維持していた。Rituximab を 1 週毎に計 4 回投与し、化学療法を中止したところ、22 例で 60 日間、17 例で 1 年間、再発無く寛解状態を維持できた (1 例は他の原因で死亡)。KS の合併があった 12 例中 8 例では悪化が見られた³¹⁾。

③ 硝子血管型の HHV-8 陽性 HIV 合併 MCD 症例に対し、HAART と同時に R-CHOP を 6 コース行い、寛解となった。3 年間の経過観察で再燃なし³²⁾。

表 3 Rituximab と化学療法の併用療法による長期寛解例

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
CHOP (cycle)	3	1	0	1
Rituximab (dose)	4	4	4	4
その他	・ liposomal doxorubicin ・ Vincristine	Dexamethasone	・ Dexamethasone ・ liposomal doxorubicin	none
寛解期間 (月)	23	4	42	16
再発の有無	No (肺 KS で死亡)	Yes	No	No
再発時の治療	No	CHOP×1 +Rituximab×4	NA	NA
寛解期間 2 (月)	NA	46	NA	NA

文献 30) より改変

ii) Rituximab 単独

① HIV 合併 MCD 症例に対する Rituximab での症例報告 10 例のまとめ。2 例は死亡したが 8 例 (80%) は CR となっていた。全例 HAART 施行中の発症であった。CR 例 8 例のうち 5 例は KS の合併を認めたが、うち 3 例 (60%) では KS 病変の悪化を認めた³³⁾。

② 治療歴のない 21 例の HIV 合併 MCD に対し、1 週毎に 4 回、Rituximab を投与し、中央値で 12 か月間経過観察した。1 例は治療完遂前に死亡。治療を完遂できた 20 例の全例で発熱などの症状が消失した。2 年間の全生存率は 95% で、再発なし生存は 79% であった。診断時には 80% で血中の HHV-8 が検出されたが、治療 1 か月後には 20%、3 か月後には 10% で検出された。KS 合併例 11 例中 4 例で病変の悪化を認めた³⁴⁾。

③ ABV (doxorubicin, vincristine, bleomycin) 8 サイクル、抗 IL-6 抗体、cidofovir, liposomal daunorubicin 24 コースのいずれの治療も無効であった症例に対し、Rituximab の単回投与が奏功して HHV-8 の DNA が検出限界以下になり、その後 14 か月にわたり寛解が維持できた³⁵⁾。

④ Rituximab で治療され、寛解後再発した 3 例に対し、Rituximab 単剤による再治療が有効であった。反応はウイルス量と相関していた³⁶⁾。

iii) 化学療法単独

① エトポシド 50 mg/day による治療の 2 例。1 例は初回治療、2 例目はドキシル、パクリタキセル、経口ガンシクロビルによる治療にも関わらず再発を繰り返している例であった。2 例とも効果は持続的で、それぞれ 1.5 か月、6 か月観察しているが効果は持続している³⁷⁾。

② 非 HIV 症例で、腎疾患のためにシクロスポリン A の投与を 17 年受け、KS とキャスルマン病を発生した症

例。liposomal doxorubicin による治療で両者とも軽快。血清中の HHV-8 のウイルス量も減少が見られた³⁸⁾。

③ HIV 合併 MCD 症例で、liposomal doxyrubicin とエトポシドが有効であった 1 症例³⁹⁾。

④ 非 HIV 症例の HHV-8 関連 MCD に対して、MTX が有効であり、54 か月以上に渡って寛解を持続していた⁴⁰⁾。

2) 抗ウイルス薬

HHV-8 は *in vitro* でガンシクロビル、ホスカビル、シドフォビルのいずれにも有効であり、特にシドフォビルは最も強力な抗 HHV-8 活性を持っている⁴¹⁾。

臨床例で有効性が報告されているのは、現時点ではガンシクロビルのみであり、シドフォビルについては無効であったという報告がある⁴²⁾。

i) ガンシクロビルの抗 HHV-8 作用⁴³⁾

唾液中に HHV-8 の排出が間欠的に認められている 26 症例 (HIV 感染 16 例と非 HIV 10 例) を対象とした randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial の報告がある。まず被験者はバルガンシクロビル 900 mg/day 投与群とプラセボ投与群 13 例ずつに割り付けられ、8 週間に渡って内服した。その後 2 週間の washout の期間をおいた後、プラセボとバルガンシクロビルにそれぞれ内服を切り替え同じく 8 週間の内服した。試験期間中、被験者は連日、口腔内より唾液のサンプルを採取し real time PCR により HHV-8 の定量を行った。検体の回収率は 88% であった。その結果、HHV-8 が検出される期間はバラガンシクロビル投与により 46% も減少し、検出された検体のウイルス量は 0.3 log 低く、いずれも有意差が認められ、ガンシクロビルの抗 HHV-8 作用が示された。治療開始前に HHV-8 が検出可能であった症例では、HIV 感染者と非 HIV 感染者ともに、バルガンシクロビルの 8 週投与により 2 log

表 4 Valganciclovir によるウイルス排出期間の変化

	HIV 感染	非 HIV 感染
>20% 減少	11 (68.8%)	5 (55.5%)
±20% 以内	2 (12.5%)	3 (33.3%)
>20% 増加	3 (18.8%)	1 (11.1%)
合計	16 例	9 例*

*1 例は全期間でウイルスの排出を認めず、解析から除外した文献 43) より著者作成

copies/ml 程度のウイルス量の減少が見られた。

ところがバルガンシクロビルの抗 HHV-8 効果は個体差が存在する可能性がある。表 4 に Valganciclovir 投与によるウイルス HHV-8 排出期間の変化をまとめたが、減少が見られたのは HIV 症例の 7 割弱であり、2 割弱の症例では逆にウイルス排出期間の延長が認められている。

ii) ガンシクロビル単剤による有効例

ガンシクロビルによる治療が有効であった HIV 合併 MCD 3 例の報告がある。1 例は他の原因で死亡したが、1 例は治療量を 7 日間と維持量 14 日間の治療を行い、以後は再燃なく 12 か月が経過した。もう 1 例は、4 週間程度のガンシクロビルによる間歇的治療を繰り返し、1 年 2 か月で 4 回の再燃を繰り返したが、その都度ガンシクロビルが有効であった。最後の再燃時に HAART が導入され、以後は 18 か月にわたり再燃を認めていない⁴⁴⁾。

3) その他

i) サリドマイド : Rituximab とサリドマイドの併用治療により 20 か月以上寛解を維持している症例⁴⁵⁾や、40 か月に渡りサリドマイドを単剤維持投与され、寛解状態を維持しているという報告がある⁴⁶⁾。liposomal doxorubicin を含む各種多剤併用療法が無効であったが、経口エトポシドがある程度の有効性を示し、その後サリドマイドにスイッチすることで血小板数が増加し、著効した症例報告もある⁴⁷⁾。

ii) 抗 IL-6 レセプター抗体 : 他施設共同、前向き試験が 28 例で検討され、有望な成績が出されている⁴⁸⁾。しかし本試験の対象症例には HIV 陽性例は含まれておらず、HHV-8 陽性例も 2 例しか含まれていない。

iii) インターフェロン α : HIV 合併 MCD に対し、3 例中 2 例で 3-6 か月の寛解が得られた³⁾。ケースレポートでは単独治療で 1 年以上⁴⁹⁾、あるいは 2 年以上⁵⁰⁾にわたり寛解状態が維持できたという報告がある。

iv) 脾臓摘出 : 効果は 1-3 か月程度でしかなく、また再燃のための治療を要する³⁾。

v) 多剤併用治療 : Rituximab による治療が無効であり、

多臓器不全から一時は心停止に到った症例が、その後、高用量ステロイド、ビンクリスチン、ブレオマイシン、ガンシクロビルの併用療法により寛解に持ち込んだ症例⁵¹⁾。

vi) ステロイド : しばしば全身の治療として他の治療と併用されるが、単独で持続的な効果が証明された報告は見あたらない。

8. MCD における HAART の影響

先述のように、HAART 導入後に MCD の発生頻度は逆に増加しているという疫学的事実も合わせ、HAART による免疫の再構築が MCD の予後に与える影響については不明な点が多い。

HAART の時代になって MCD の予後が改善したという報告がある⁵²⁾。しかしながら、1) 無症状で血中 HHV-8 が検出されていた症例が、HAART 後に結局 MCD を発症した⁵³⁾という報告や、2) MCD の症例に HAART を導入しても、再燃を抑える効果は認められなかったという報告⁵²⁾、3) HAART 導入後も、血中の HHV-8 レベルは不変であり、HAART 開始 5 か月後に MCD、16 か月後に PEL、23 か月後に肺カポジ肉腫を発症して死亡した症例¹¹⁾など、HAART による免疫再構築でも、MCD のコントロールに必要な抗 HHV-8 免疫を、短期間で誘導することは難しいことが示唆されている。

一方で、HAART 導入後に免疫再構築症候群 (IRIS) のような機序で、MCD の発症リスクが高まるという報告もなされている²⁰⁾。以上のことから、Stebbing らは MCD に関する総説の中で、「HAART 導入前に MCD を発症した患者については、HAART 導入前に Rituximab による治療を行う。その後 HAART により免疫が再構築されるまで、HHV-8 の増殖を抑える目的で 3 か月程度のバルガンシクロビルの投与を検討する」という考え方を述べている⁵⁴⁾。

文 献

- 1) Castleman B, Iverson L, Menendez VP : Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 9 (4) : 822-830, 1956.
- 2) Larroche C, Cacoub P, Soulier J, et al. : Castleman's disease and lymphoma : report of eight cases in HIV-negative patients and literature review. *Am J Hematol* 69 (2) : 119-126, 2002.
- 3) Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, et al. : Multicentric Castleman's disease in HIV infection : a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS* 10 (1) : 61-67, 1996.
- 4) Powles T, Stebbing J, Bazeos A, et al. : The role of immune suppression and HHV-8 in the increasing incidence

- of HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Ann Oncol* 20 (4) : 775-779, 2009.
- 5) Casper C : The aetiology and management of Castleman disease at 50 years : translating pathophysiology to patient care. *Br J Haematol* 129 (1) : 3-17, 2005.
 - 6) Gaba AR, Stein RS, Sweet DL, et al. : Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 69 (1) : 86-90, 1978.
 - 7) Yamasaki S, Iino T, Nakamura M, et al. : Detection of human herpesvirus-8 in peripheral blood mononuclear cells from adult Japanese patients with multicentric Castleman's disease. *Br J Haematol* 120 (3) : 471-477, 2003.
 - 8) Suda T, Katano H, Delsol G, et al. : HHV-8 infection status of AIDS-unrelated and AIDS-associated multicentric Castleman's disease. *Pathol Int* 51 (9) : 671-679, 2001.
 - 9) Codish S, Abu-Shakra M, Ariad S, et al. : Manifestations of three HHV-8-related diseases in an HIV-negative patient : immunoblastic variant multicentric Castleman's disease, primary effusion lymphoma, and Kaposi's sarcoma. *Am J Hematol* 65 (4) : 310-314, 2000.
 - 10) Minami R, Yamamoto M, Takahama S, et al. : Human herpesvirus 8 DNA load in the leukocytes correlates with the platelet counts in HIV type 1-infected individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses* 25 (1) : 1-8, 2009.
 - 11) Bestawros A, Boulassel MR, Michel RP, et al. : HHV-8 linked to Kaposi's sarcoma, Castleman's disease and primary effusion lymphoma in a HIV-1-infected man. *J Clin Virol* 42 (2) : 179-181, 2008.
 - 12) Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, et al. : Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 74 (4) : 1360-1367, 1989.
 - 13) Cannon JS, Nicholas J, Orenstein JM, et al. : Heterogeneity of viral IL-6 expression in HHV-8-associated diseases. *J Infect Dis* 180 (3) : 824-828, 1999.
 - 14) Foussat A, Fior R, Girard T, et al. : Involvement of human interleukin-6 in systemic manifestations of human herpesvirus type 8-associated multicentric Castleman's disease. *AIDS* 13 (1) : 150-152, 1999.
 - 15) 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* 97 (7) : 2130-2136, 2001.
 - 16) Judde JG, Lacoste V, Briere J, et al. : Monoclonality or oligoclonality of human herpesvirus 8 terminal repeat sequences in Kaposi's sarcoma and other diseases. *J Natl Cancer Inst* 92 (9) : 729-736, 2000.
 - 17) Bower M, Powles T, Williams S, et al. : Brief communication : rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 147 (12) : 836-839, 2007.
 - 18) Boivin G, Cote S, Cloutier N, et al. : Quantification of human herpesvirus 8 by real-time PCR in blood fractions of AIDS patients with Kaposi's sarcoma and multicentric Castleman's disease. *J Med Virol* 68 (3) : 399-403, 2002.
 - 19) Grandadam M, Dupin N, Calvez V, et al. : Exacerbations of clinical symptoms in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with multicentric Castleman's disease are associated with a high increase in Kaposi's sarcoma herpesvirus DNA load in peripheral blood mononuclear cells. *J Infect Dis* 175 (5) : 1198-1201, 1997.
 - 20) Zietz C, Bogner JR, Goebel FD, et al. : An unusual cluster of cases of Castleman's disease during highly active antiretroviral therapy for AIDS. *N Engl J Med* 340 (24) : 1923-1924, 1999.
 - 21) Stebbing J, Pantanowitz L, Dayyani F, et al. : HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Am J Hematol* 83 (6) : 498-503, 2008.
 - 22) Delooste ST, Smit LA, Pals FT, et al. : High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection in HIV-related solid immunoblastic/plasmablastic diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* 19 (5) : 851-855, 2005.
 - 23) Du MQ, Diss TC, Liu H, et al. : KSHV- and EBV-associated germinotropic lymphoproliferative disorder. *Blood* 100 (9) : 3415-3418, 2002.
 - 24) Dupin N, Diss TL, Kellam P, et al. : HHV-8 is associated with a plasmablastic variant of Castleman disease that is linked to HHV-8-positive plasmablastic lymphoma. *Blood* 95 (4) : 1406-1412, 2000.
 - 25) Oksenhendler E, Boulanger E, Galicier L, et al. : High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease. *Blood* 99 (7) : 2331-2336, 2002.
 - 26) Chim CS, Choi FP, Ooi GC, et al. : Absence of gallium uptake in multicentric Castleman's disease of plasma cell type. *Haematologica* 86 (4) : 442-443, 2001.
 - 27) Okamoto I, Iyonaga K, Fujii K, et al. : Absence of gallium uptake in unicentric and multicentric Castleman's disease. *Intern Med* 42 (8) : 735-739, 2003.

- 28) Barker R, Kazmi F, Stebbing J, et al. : FDG-PET/CT imaging in the management of HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36 (4) : 648-652, 2009.
- 29) Ribeiro LT, Simao GN, Matos AL, et al. : Intracranial Castleman's disease presenting as hypopituitarism. *Neuroradiology* 46 (10) : 830-833, 2004.
- 30) Bestawros A, Michel R, Seguin C, et al. : Multicentric Castleman's disease treated with combination chemotherapy and rituximab in four HIV-positive men : a case series. *Am J Hematol* 83 (6) : 508-511, 2008.
- 31) 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* 25 (22) : 3350-3356, 2007.
- 32) Flejsierowicz M, Ahmed MS, Kotov P, et al. : Successful treatment of aggressive HIV-associated multicentric Castleman's disease : a case report. *WMJ* 107 (4) : 191-194, 2008.
- 33) Casquero A, Barroso A, Fernandez Guerrero ML, et al. : Use of rituximab as a salvage therapy for HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Hematol* 85 (3) : 185-187, 2006.
- 34) Bower M, Powles T, Williams S, et al. : Brief communication : rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 147 (12) : 836-839, 2007.
- 35) Corbellino M, Bestetti G, Scalarnogna C, et al. : Long-term remission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related multicentric Castleman disease with anti-CD20 monoclonal antibody therapy. *Blood* 98 (12) : 3473-3475, 2001.
- 36) Powles T, Stebbing J, Montoto S, et al. : Rituximab as retreatment for rituximab pretreated HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 110 (12) : 4132-4133, 2007.
- 37) Scott D, Cabral L, Harrington WJ Jr., et al. : Treatment of HIV-associated multicentric Castleman's disease with oral etoposide. *Am J Hematol* 66 (2) : 148-150, 2001.
- 38) Bollen J, Polstra A, Van Der Kuyl A, et al. : Multicentric Castleman's disease and Kaposi's sarcoma in a cyclosporin treated, HIV-1 negative patient : case report. *BMC Blood Disord* 3 (1) : 3, 2003.
- 39) Fowler A, Collins L, de Ruiter A, et al. : Multicentric Castleman's disease in a patient with HIV. *Int J STD AIDS* 17 (1) : 63-64, 2006.
- 40) Jacobs SA, Vidnovic N, Patel H, et al. : Durable remission of HIV-negative, Kaposi's sarcoma herpes virus-associated multicentric Castleman disease in patient with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Clin Rheumatol* 26 (7) : 1148-1150, 2007.
- 41) Kedes DH, Ganem D : Sensitivity of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus replication to antiviral drugs. Implications for potential therapy. *J Clin Invest* 99 (9) : 2082-2086, 1997.
- 42) Berezne A, Agbalika F, Oksenhendler E : Failure of cidofovir in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 103 (11) : 4368-4369, 2004.
- 43) Casper C, Krantz EM, Corey L, et al. : Valganciclovir for suppression of human herpesvirus-8 replication : a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Infect Dis* 198 (1) : 23-30, 2008.
- 44) Casper C, Nichols WG, Huang ML, et al. : Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman disease with ganciclovir treatment. *Blood* 103 (5) : 1632-1634, 2004.
- 45) Stary G, Kohrgruber N, Herneth AM, et al. : Complete regression of HIV-associated multicentric Castleman disease treated with rituximab and thalidomide. *AIDS* 22 (10) : 1232-1234, 2008.
- 46) Starkey CR, Joste NE, Lee FC : Near-total resolution of multicentric Castleman disease by prolonged treatment with thalidomide. *Am J Hematol* 81 (4) : 303-304, 2006.
- 47) Jung CP, Emmerich B, Goebel FD, et al. : Successful treatment of a patient with HIV-associated multicentric Castleman disease (MCD) with thalidomide. *Am J Hematol* 75 (3) : 176-177, 2004.
- 48) Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al. : Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood* 106 (8) : 2627-2632, 2005.
- 49) Nord JA, Karter D : Low dose interferon-alpha therapy for HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Int J STD AIDS* 14 (1) : 61-62, 2003.
- 50) Kumari P, Schechter GP, Saini N, Benator DA : Successful treatment of human immunodeficiency virus-related Castleman's disease with interferon-alpha. *Clin Infect Dis* 31 (2) : 602-604, 2000.
- 51) Buchler T, Dubash S, Lee V, et al. : Rituximab failure in fulminant multicentric HIV/human herpesvirus 8-associated Castleman's disease with multiorgan failure : report of two cases. *AIDS* 22 (13) : 1685-1687, 2008.

- 52) Aaron L, Lidove O, Yousry C, et al. : Human herpesvirus 8-positive Castleman disease in human immunodeficiency virus-infected patients : the impact of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 35 (7) : 880-882, 2002.
- 53) de Jong RB, Kluin PM, Rosati S, et al. : Sustained high levels of serum HHV-8 DNA years before multicentric Castleman's disease despite full suppression of HIV with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 17 (9) : 1407-1408, 2003.
- 54) Stebbing J, Pantanowitz L, Dayyani F, et al. : HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Am J Hematol* 83 (6) : 498-503, 2008.