

## 総説

## キャッスルマン病

田中 勝

東京都立病院機構がん・感染症センター駒込病院感染症科

多中心性キャッスルマン病 (multicentric Castleman disease, MCD) は、HIV 感染症に合併しうる HHV-8 関連疾患の 1 つである。ART 時代において、コントロール良好 PLWH、長く ART を受けている者、高齢者で特に増加傾向にある。再燃と寛解を繰り返した後に重篤な再燃を起こし、しばしば急速に進行し致死的な経過へと至る。リツキシマブを中心とした治療が推奨されるが再発例もある。リツキシマブ不応例に対するサルベージ治療に関してはいくつか選択肢があるものの確立していない。

キーワード：MCD, HIV, HHV-8, KS, リツキシマブ

日本エイズ学会誌 26: 61-67, 2024

## 1. はじめに

キャッスルマン病はリンパ増殖性疾患の 1 つで、特にその中の多中心性キャッスルマン病 (multicentric Castleman disease, MCD) は、HIV 感染者 (PLWH) の合併症の 1 つとして知られる。本稿では HIV 合併 MCD を中心に、キャッスルマン病について述べる。

## 2. キャッスルマン病の歴史と疫学

キャッスルマン病は 1950 年代に Castleman らによって報告されたリンパ増殖性疾患である<sup>1,2)</sup>。初期の報告は限局した病変の単中心性 (限局型; unicentric Castleman disease, UCD) であったが、1970 年以降、複数部位の病変、ならびに全身性炎症を伴う症例が報告されるようになった<sup>3-6)</sup>。その後、多発リンパ節腫脹、全身性炎症、多クローン性高γグロブリン血症、および形質細胞型の組織型を特徴とする idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia (IPL) 型の MCD や<sup>7)</sup>、病変が複数の解剖学的領域に広がり形質細胞型の組織像を示す多中心性キャッスルマン病 (multicentric Castleman disease, MCD) が報告された<sup>8-10)</sup>。1980 年代以降、HIV 感染者 (PLWH) にカポジ肉腫 (Kaposi's sarcoma: KS) と MCD の合併例が数多く報告され<sup>11,12)</sup>、その後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) の感染によるものであることが明らかとなった<sup>13)</sup>。また、多発神経炎 (polyneuropathy)、臓器腫大 (organomegaly)、内分泌異常 (endocrinopa-

thy)、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<sup>10)</sup>。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<sup>14)</sup>。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 IPL 型であるが、非 IPL 型や<sup>15)</sup>、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) を伴う TAFRO 症候群も類似疾患として知られる<sup>16,17)</sup>。このように、キャッスルマン病という病名は UCD からはじまり、IPL 型の MCD、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 UCD 以外の類似したリンパ節病理組織像を呈する疾患を「キャッスルマン症候群」と呼称することもあるものの、本稿ではキャッスルマン病と呼称する。

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みられる。UCD は比較的若年者に多いが、MCD は 50 歳代に最も多く小児例はまれである<sup>18-20)</sup>。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<sup>21)</sup>。欧米からの報告は UCD が圧倒的に多いが<sup>22)</sup>、わが国からの報告は MCD が多い<sup>23)</sup>。日本血液学会の血液疾患症例登録統計によると日本血液学会研修施設で 2021 年に新たに診断・登録された患者数は UCD が 22 例、MCD が 75 例となっている<sup>24)</sup>。キャッスルマン病研究班による推計によると、わが国における MCD の有病者数

著者連絡先：田中 勝 (〒113-8677 東京都文京区本駒込 3-18-22 東京都立病院機構がん・感染症センター駒込病院感染症科)

2024 年 3 月 18 日受付

は約 1,500 人、年間発症率は 100 万人あたり約 1 人、年間発症者数は約 120 人とされる<sup>25)</sup>。

一方米国のデータとして Robinson らは米国における 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<sup>26)</sup>。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<sup>27)</sup>。

### 3. MCD と HIV 感染症

HIV 合併 MCD では HHV-8 がその発症に重要な役割を果たしている<sup>28)</sup>。HIV 感染症に合併する HHV-8 関連疾患の中で MCD は比較的稀、特に血中 HHV-8 保有率が 10% 未満の高所得国では稀である<sup>29)</sup>。しかし、診断の遅れがしばしば致命的な経過へとつながることがあり、きわめて重要な疾患である。多剤併用抗 HIV 治療 (ART) の時代になり KS の頻度が減少してきている一方で、MCD は増加傾向にあることが指摘されている。MCD の発生頻度は pre-ART 時代 (1983~1986) が 0.6/100 人・年であったのが、early-ART 時代 (1997~2001) には 2.8/1,000 人・年、later-ART (2002~2007) 時代には 8.3/1,000 人・年と増加傾向にある<sup>30)</sup>。

KS や悪性リンパ腫に比し高齢、高 CD4 数、長い ART 歴との関連が強いことが指摘されている<sup>30~33)</sup>。また KS と異なり ART 単独ではコントロールや改善は困難であることが知られている<sup>34)</sup>。特に病初期では自然寛解を示すことがあるため、積極的に疑わないかぎり診断は難しい場合が多い。再燃と寛解を繰り返した後、重篤な再燃を起こし、時に急激に多臓器不全へ進行し致命的な経過となり得る。MCD の発症あるいは再燃の定義としては、フランスの ANRS 117 Castleman Trial で定義された基準が、広く受け入れられている<sup>35)</sup> (表 1)。なかでも発熱、表在リンパ節腫脹、肝脾腫、呼吸器症状、浮腫などが比較的頻度の高い症状である。検査所見としては貧血、血小板減少、低アルブミン血症、高  $\gamma$  グロブリン血症、CRP 高値、血中 HHV-8 増加などがみられ、自然寛解時あるいは治療奏功時には速やかな検査データの改善が得られる<sup>36)</sup>。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り、中枢神経系に MCD の病変を形成したという報告もある<sup>37)</sup>。

HHV-8 は KS、MCD および悪性リンパ腫発症と密接に関連しているため、それぞれが重複したり、経過中に合併したりなどするリスクが高い。HIV 合併 MCD 患者における非ホジキンリンパ腫の発生頻度は MCD を発症していない PLWH の 15 倍高いとする報告もある<sup>38)</sup>。MCD 自体は腫瘍性病態ではないものの、特に長い ART 歴を有する PLWH やコントロール良好な PLWH において、悪性リン

表 1 HIV-MCD Attack 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)

パ腫の新たな前駆病変になり得る<sup>39)</sup>。具体的には Primary effusion lymphoma (PEL), HHV-8 陽性 diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified (HHV-8<sup>+</sup> DLBCL, NOS), HHV-8 陽性 germinotropic lymphoproliferative disorder (HHV-8<sup>+</sup> germinotropic LPD) との関連が知られている<sup>40,41)</sup>。

また PLWH においては Kaposi's sarcoma herpesvirus-associated inflammatory cytokine syndrome (KICS) と呼ばれる MCD 類似病態が存在する。KICS は臨床症状 (発熱、倦怠感、呼吸器症状、浮腫など) や血液検査所見 (貧血、血小板減少、低アルブミン血症、高  $\gamma$  グロブリン血症、血清 IL-6 高値、CRP 高値、血中 HHV-8 ウイルス量高値) が MCD に類似する一方で、MCD としての病理組織学的特徴を欠く<sup>42)</sup>。KICS の最適治療は確立されていないものの、HIV 合併 MCD と同様の治療がなされている場合が多い<sup>43)</sup>。

### 4. 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 CT あるいは FDG-PET (キャッスルマン病に対しては保険適用外検査) によりリンパ節病変のサイズや分布を評価し、生検に適した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。

病理組織学的にはリンパ節の濾胞内に onion skin appearance と呼ばれる胚中心から同心円状に層をなす特徴的な硝子様物質の増加と血管増生を伴うリンパ濾胞過形成を主体とする hyaline-vascular type (HV 型) と濾胞間組織に形質細胞の増加が目立つ plasma cell type (PC 型) がある<sup>44)</sup>。MCD では PC 型が多いとされるが、実際には MCD でも両方の組織型が混在していることが多い。HIV 合併 MCD ではリンパ濾胞暗殻の B 細胞に HHV-8 が検出され、濾胞間の比較的大型の細胞に latency-associated nuclear antigen (LANA-1) が検出される<sup>45)</sup>。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 LANA-1 が検出されれば診断が確定する<sup>46)</sup>。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<sup>46,47)</sup>。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<sup>48,49)</sup>。HIV 合併 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。一方で、抗 CD20 抗体であるリツキシマブは HIV 合併 MCD にきわめて有効である。リツキシマブのターゲットは微小環境に存在する HHV-8 非感染 CD20 陽性 B 細胞であり、これらが炎症性サイトカイン分泌、ならびに HHV-8 の感染と増殖のリザーバーとして働き病態に関与することが示唆されている<sup>50)</sup>。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。

また、病理診断のほかに鑑別診断がきわめて重要である。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<sup>51)</sup>。FDG-PET 検査で高集積の腫瘍がみられる場合は、悪性腫瘍など他の鑑別疾患も念頭に置く必要がある。画像検査で骨破壊像がみられる場合も同様である<sup>51)</sup>。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<sup>52)</sup>。

## 5. 治療

HIV 合併 MCD に対する標準治療は確立していないものの、リツキシマブの有効性を示唆する知見が蓄積されつつある。リツキシマブ投与による 2 年および 5 年生存率改善

の報告や<sup>32)</sup>、HIV 合併 MCD 患者の悪性リンパ腫発生頻度が減少する可能性を示唆する報告<sup>53)</sup>、完全寛解率ならびに生命予後の改善を示す報告がある<sup>54)</sup>。本邦の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は上記観察研究のメタ解析を行い、リツキシマブを含む治療レジメンで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] と低かった結果から、リツキシマブを含む治療レジメンを推奨している<sup>55)</sup>。リツキシマブ主体の治療による寛解導入後の長期成績、また MCD 再発例に対するリツキシマブによる再治療の有効性も示されている<sup>56)</sup>。一方、リツキシマブ単独投与による治療はいくつかの問題点が指摘されている。1 つは病勢増悪期の MCD に対しては効果不十分で治療失敗につながり得ることである<sup>57,58)</sup>。また前述のとおり HIV 合併 MCD は高率に KS を合併するが、リツキシマブ単独投与の過程における KS の増悪が報告されている<sup>35,36)</sup>。そのため、リツキシマブに加えてリボソーマルドキソルビシンや<sup>59)</sup>、バルガンシクロビルを併用する<sup>60)</sup> 治療も考慮される。再燃例においては再寛解導入後も比較的高い確率で再燃を認めることがわかっており<sup>56)</sup>、寛解導入後の維持治療に関しても検討がなされている。2004 年から 2019 年に診断された 62 例の HIV 合併 MCD を対象とした前向きコホートでは、リツキシマブ主体の治療で寛解導入後に維持治療を行わなかった場合の 5 年無再発生存率は 62% だったのに対し、維持治療として高用量ジドブジン (AZT) とバルガンシクロビルの併用療法を用いた場合、5 年無再発生存率は 87% だった<sup>61)</sup>。

リツキシマブ以外の薬剤選択肢に関しては検討の余地がある。血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) に対する有効性<sup>62)</sup> が報告されているヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬の 1 つであるルキソリチニブは、iMCD に対しても効果を示すことが報告されており<sup>63)</sup>、今後リツキシマブ不応性 HIV 合併 MCD の治療選択肢となる可能性がある。2008 年から 2018 年にドイツ単施設で治療された 9 例の HIV 合併 MCD の報告では、全例にリツキシマブ投与が行われ、4 例にリボソーマルドキソルビシン、3 例にトシリズマブ、2 例にバルガンシクロビル、2 例にルキソリチニブおよび CytoSorb<sup>®</sup>、1 例にシルツキシマブおよびピンクリスチンが併用され、2 例に脾摘除が併用された<sup>64)</sup>。CytoSorb<sup>®</sup> は血液浄化膜の 1 つであり、サイトカイン吸着能が期待され集中治療領域において COVID-19 に伴うサイトカイン放出症候群 (cytokine release syndrome ; CRS) などに対する効果が報告されているが<sup>65~67)</sup>、本報告における使用症例においてはいったんは HHV-8 ウイルス量や CRP の低下を認めたものの、血小板減少および脳出血を合併し死亡している。トシリズマブによる治療<sup>68)</sup>、ならびにシルツキシマブ

表 2 HIV 合併 MCD 治療オプション

リツキシマブ	リポソーマル ドキシソルピシン	バルガンシクロビル ジドブジン	トシリズマブ シルツキシマブ ルキシソリチニブ
5年生存率 33% から 90%へ改善 <sup>32)</sup> 無再発生存率 82% 再発例全例でリツキシマブ 再投与有効 <sup>56)</sup> 悪性リンパ腫頻度低下 <sup>53)</sup> 単独投与で KS 増悪 <sup>35,36)</sup>	リツキシマブとの併用にて 3年無増悪生存率 69% 3年全生存率 81% <sup>59)</sup>	寛解導入後に維持治療とし て高用量ジドブジン+バ ルガンシクロビル 5年無再発生存率 87% <sup>61)</sup>	HIV 陰性 MCD に対する有 効性が示されているもの の, HIV 合併例での治療 報告は乏しい <sup>63,68,69)</sup>

による治療<sup>69)</sup>はともに HIV 陰性 iMCD に対する有効性が示されているものの, HIV 合併例での治療報告は乏しい。HIV 合併 MCD の治療オプションに関し, 表 2 にまとめた。ファーストラインおよび再治療オプションとしてリツキシマブが推奨される。リツキシマブ不応例に対するルキシソリチニブ等のサルベージ治療選択肢に関しては, さらなる知見の集積が待たれる。

## 6. 予 後

かつては HIV 合併 MCD は予後不良とされ, 死亡率は 44~70%, 平均生存期間 12~14 カ月といわれてきたが<sup>34,70)</sup>, リツキシマブによる治療が行われるようになり予後は改善した。Bower らの 61 例の HIV 合併 MCD の後ろ向き観察研究によると, リツキシマブを用いた治療は HIV 合併 MCD の 2 年生存率を 42% から 94% へ, 5 年生存率を 33% から 90% へ改善した<sup>32)</sup>。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<sup>56)</sup>。Uldrick らはリツキシマブ+リポソーマルドキシソルピシンによる治療で 3 年無増悪生存率が 69%, 3 年全生存率が 81% と報告している<sup>59)</sup>。

## 7. おわりに

キャッスルマン病について, HIV 合併 MCD を中心に述べた。HIV 合併 MCD は ART 時代においても増加傾向にあり, リンパ腫との関連も含め重要な疾患である。リツキシマブ不応例に対する治療など, さらなる知見の蓄積が期待される。

**利益相反:** この論文に関する利益相反 (COI) はない。

## 文 献

- 1) Castleman B, Towne VW : CASE records of the Massachusetts General Hospital Weekly Clinicopathological Exercises : Case 40011. N Engl J Med 250 : 26-30, 1954.
- 2) Castleman B, Iverson L, Menendez VP : Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. Cancer 9 : 822-830, 1956.
- 3) Flendrig JA : Benign giant lymphoma : clinicopathologic correlation study. (Clark RL, Cumley RW eds.), The Year Book of Cancer, Chicago, Year Book Medical Publishers, pp 296-299, 1970.
- 4) Gaba AR, Stein RS, Sweet DL, *et al* : Multicentric giant lymph node hyperplasia. Am J Clin Pathol 69 : 86-90, 1978.
- 5) Weisenburger DD. Membranous nephropathy. Its association with multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia. Arch Pathol Lab Med 103 : 591-594, 1979.
- 6) 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 73 : 423-426, 1980.
- 7) 森茂郎, 毛利昇, 内田俊和ら. 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. 日本網内系学会誌 20 (suppl) : 85-94, 1981.
- 8) 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 7 : 211-231, 1983.
- 9) 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* 3 : 1202, 1985.
- 10) Frizzera G. Castleman's disease and related disorders. *Semin Diagn Pathol* 5 : 346-364, 1988.
  - 11) Ulbright TM, Santa Cruz DJ : Kaposi's sarcoma : relationship with hematologic, lymphoid, and thymic neoplasia. *Cancer* 47 : 963-973, 1981.
  - 12) 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* 83 : 27-33, 1985.
  - 13) Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, *et al* : Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus- like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood* 86 : 1276-1280, 1995.
  - 14) Fajgenbaum DC, van Rhee F, Nabel CS. HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease : novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. *Blood* 123 : 2924-2933, 2014.
  - 15) 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* 16 : 391-398, 2008.
  - 16) Carbone A, Pantanowitz L. TAFRO syndrome : an atypical variant of KSHV- negative multicentric Castleman disease. *Am J Hematol* 91 : 171-172, 2016.
  - 17) 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* 4 : 3, 2015.
  - 18) Boutboul D, Fadlallah J, Chawki S, *et al* : Treatment and outcome of unicentric Castleman disease : a retrospective analysis of 71 cases. *Br J Haematol* 186 : 269-273, 2019.
  - 19) Liu AY, Nabel CS, Finkelman BS, *et al* : Idiopathic multicentric Castleman's disease : a systematic literature review. *Lancet Haematol* 3 : e163-175, 2016.
  - 20) Chisholm KM, Fleming MD : Histologic and laboratory characteristics of symptomatic and asymptomatic Castleman Disease in the pediatric population. *Am J Clin Pathol* 153 : 821-832, 2020.
  - 21) Murakami M, Johkoh T, Hayashi S, *et al* : Clinicopathologic characteristics of 342 patients with multicentric Castleman disease in Japan. *Mod Rheumatol* 30 : 843-851, 2020.
  - 22) Talat N, Schulte KM. Castleman's disease : systematic analysis of 416 patients from the literature. *Oncologist* 16 : 1316-1324, 2011.
  - 23) 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* 53 : 69-77, 2013.
  - 24) 日本血液学会統計調査委員会 2021 年血液疾患症例登録集計解析結果.
  - 25) 吉崎和幸, 岡本真一郎, 川端浩ら. キャッスルマン病診療の参照ガイド. *臨床血液* 58 : 97-107, 2017.
  - 26) 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* 165 : 39-48, 2014.
  - 27) 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* 56 : 1252-1260, 2015.
  - 28) Casper C : The aetiology and management of Castleman disease at 50 years : translating pathophysiology to patient care. *Br J Haematol* 129 : 3-17, 2005.
  - 29) Li S, Bai L, Dong J, *et al* : Kaposi sarcoma-associated herpesvirus : epidemiology and molecular biology. *Adv Exp Med Biol* 1018 : 97-127, 2017.
  - 30) 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 : 775-779, 2009.
  - 31) Kaimila B, van der Gronde T, Kasonkanji E, *et al* : Short communication : CD4 count and HIV RNA Trends for HIV-associated lymphoproliferative disorders in Malawi. *AIDS Res Hum Retroviruses* 33 : 1045-1047, 2017.
  - 32) Bower M, Newsom-Davis T, Naresh K, *et al* : Clinical features and outcome in HIV- associated multicentric Castleman's disease. *J Clin Oncol* 29 : 2481-2486, 2011.
  - 33) Oksenhendler E, Boutboul D, Fajgenbaum D, *et al* : The full spectrum of Castleman disease : 273 patients studied over 20 years. *Br J Haematol* 180 : 206-216, 2018.
  - 34) Mylona EE, Baraboutis IG, Lekakis LJ, *et al* : Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a systematic review of the literature. *AIDS Rev* 10 : 25-35, 2008.
  - 35) 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 : 3350-3356, 2007.
  - 36) Bower M, Powles T, Williams S, *et al* : Brief communication : rituximab in HIV- associated multicentric Castleman

- disease. *Ann Intern Med* 147 : 836–839, 2007.
- 37) Ribeiro LT, Simão GN, Matos AL, *et al* : Intracranial Castleman's disease presenting as hypopituitarism. *Neuroradiology* 46 : 830–833, 2004.
- 38) 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 : 2331–2336, 2002.
- 39) Kimani SM, Painschab MS, Horner MJ, *et al* : Epidemiology of haematological malignancies in people living with HIV. *Lancet HIV* 7 : e641–e651, 2020.
- 40) Carbone A, Borok M, Damania B, *et al* : Castleman disease. *Nat Rev Dis Primers* 25 ; 7 : 84, 2021.
- 41) Oksenhendler E, Boutboul D, Galicier L : Kaposi sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8-associated lymphoproliferative disorders. *Blood* 133 : 1186–1190, 2019.
- 42) Polizzotto MN, Uldrick TS, Wyvill KM, *et al* : Clinical features and outcomes of patients with symptomatic Kaposi sarcoma herpesvirus (KSHV)-associated inflammation : prospective characterization of KSHV inflammatory cytokine syndrome (KICS). *Clin Infect Dis* 62 : 730–738, 2016.
- 43) Karass M, Grossniklaus E, Seoud T, *et al* : Kaposi sarcoma inflammatory cytokine syndrome (KICS) : a rare but potentially treatable condition. *Oncologist* 22, 623–625, 2017.
- 44) AIDS に合併するカポジ肉腫等の HHV-8 関連疾患における診断と治療の手引き第 3 版.
- 45) Hassman LM, Ellison TJ, Kedes DH. KSHV infects a subset of human tonsillar B cells, driving proliferation and plasmablast differentiation. *J Clin Invest* 121 : 752–768, 2011.
- 46) Katano H, Sato Y, Kurata T, *et al* : Expression and localization of human herpesvirus 8-encoded proteins in primary effusion lymphoma, Kaposi's sarcoma, and multicentric Castleman's disease. *Virology* 269 : 335–344, 2000.
- 47) 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 : 2130–2136, 2001.
- 48) 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* 61 : 332–335, 2000.
- 49) 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* 96 : 2069–2073, 2000.
- 50) Wang HW, Pittaluga S, Jaffe ES : Multicentric Castleman disease : where are we now ?. *Semin Diagn Pathol* 33 : 294–306, 2016.
- 51) Fujimoto S, Sakai T, Kawabata H, *et al* : Osteosarcoma manifesting systemic inflammation and histological features mimicking plasma cell-type Castleman disease. *Intern Med* 58 : 2555–2560, 2019.
- 52) 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* 213 : 1378–1383, 2017.
- 53) Gerard L, Michot JM, Burcheri S, *et al* : Rituximab decreases the risk of lymphoma in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 119 : 2228–2233, 2012.
- 54) Hoffmann C, Schmid H, Muller M, *et al* : Improved outcome with rituximab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 118 : 3499–3503, 2011.
- 55) Practical Guidelines for Castleman Disease in Japan (Version 2020).
- 56) Pria AD, Pinato D, Roe J, *et al* : Relapse of HHV8-positive multicentric Castleman disease following rituximab-based therapy in HIV-positive patients. *Blood* 129 : 2143–2147, 2017.
- 57) Neuville S, Agbalika F, Rabian C, *et al* : Failure of rituximab in human immunodeficiency virus-associated multicentric Castleman disease. *Am J Hematol* 79 : 337–339, 2005.
- 58) 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 : 1685–1687, 2008.
- 59) Uldrick TS, Polizzotto MN, Aleman K, *et al* : Rituximab plus liposomal doxorubicin in HIV-infected patients with KSHV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 124 : 3544–3552, 2014.
- 60) 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* 117 : 6977–6986, 2011.
- 61) Ramaswami R, Lurain K, Polizzotto MN, *et al* : Character-

- istics and outcomes of KSHV-associated multicentric Castleman disease with or without other KSHV diseases. *Blood Adv* 5: 1660–1670, 2021.
- 62) Keenan C, Nichols KE, Albeituni S : Use of the JAK inhibitor ruxolitinib in the treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol* 12 : 614704, 2021.
- 63) Arenas DJ, Floess K, Kobrin D, *et al* : Increased mTOR activation in idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood* 135 : 1673–1684, 2020.
- 64) Gliga S, Orth HM, Lübke N, *et al* : Multicentric Castleman's disease in HIV patients: a single-center cohort diagnosed from 2008 to 2018. *Infection* 49 : 945–951, 2021.
- 65) Rampino T, Gregorini M, Perotti L, *et al* : Hemoperfusion with CytoSorb as adjuvant therapy in critically ill patients with SARS—CoV2 pneumonia. *Blood Purif* 12 : 1–6, 2020.
- 66) Alharthy A, Faqihi F, Memish ZA, *et al* : Continuous renal replacement therapy with the addition of CytoSorb cartridge in critically ill patients with COVID-19 plus acute kidney injury : a case-series. *Artif Org* 45 : E101–E112, 2020.
- 67) Ruiz-Rodríguez JC, Molnar Z, Deliargyris EN, *et al* : The use of CytoSorb therapy in critically ill COVID-19 patients : review of the rationale and current clinical experiences. *Crit Care Res Pract* 2021 : 7769516, 2021.
- 68) Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, *et al* : Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood* 106 : 2627–2632, 2005.
- 69) van Rhee F, Wong RS, Munshi N, *et al* : Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 15 : 966–974, 2014.
- 70) 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 : 61–67, 1996.

## Castleman Disease

Masaru TANAKA

Division of Infectious Disease, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious diseases Center, Komagome Hospital

Multicentric Castleman disease (MCD) is a rare lymphoproliferative disorder, which was initially described over half a century ago. Both MCD and Kaposi's sarcoma (KS) are associated with infection with human herpesvirus-8 (HHV-8). Use of antiretroviral therapy (ART) has led to regression of KS and a marked fall in incidence. However, the incidence of MCD is increasing in the ART era. Rituximab is a successful first-line therapy in HIV-associated MCD, also has been proven effective for patients with MCD relapse. There is no gold standard of therapeutic approach in rituximab refractory MCD cases.

**Key words** : MCD, HIV, HIV-8, KS, rituximab