令和 4 年度

岡山大学大学院保健学研究科

博士学位申請論文

内容要旨

検査技術科学分野

佐藤 康晴　教授　指導

73D22005

錦織　亜沙美

令和 4 年 12 月提出

内　容　目　次

主　論　文

Idiopathic Plasmacytic Lymphadenopathy Forms an Independent Subtype of Idiopathic Multicentric Castleman Disease
(特発性多中心性キャッスルマン病の独立したサブタイプを形成する特発性形質細胞性リンパ節症)

錦織亜沙美，西村碧フィリーズ，西村義人，大塚文男，前濵かんな，
大澤久美子，百瀬修二，中村直哉，佐藤康晴

International Journal of Molecular Sciences 2022; 23(18): 10301.

主　論　文

Idiopathic Plasmacytic Lymphadenopathy Forms an Independent Subtype of Idiopathic Multicentric Castleman Disease
（特発性多中心性キャッスルマン病の独立したサブタイプを形成する特発性形質細胞性リンパ節症）

[緒言]

キャッスルマン病（CD）は，1956 年に Castleman らによって提唱された稀なリンパ増殖性疾患であり，病理形態所見と病変分布によって複数の subtype に分類されている。病変が多発する CD は多中心性 CD（MCD）に分類され，全身のリンパ節腫脹や全身性の炎症症状が認められる。MCD の中でも KSHV/HHV8 感染かつ POEMS（多発性神経炎，臓器腫大，内分泌異常，M 蛋白，皮膚症状）症候群との関連が認められない症例は特発性 MCD（iMCD）と定義されている。さらに iMCD は臨床症状により，TAFRO（血小板減少，全身性浮腫，発熱，骨髄細網線維化，臓器腫大）症状を示す iMCD-TAFRO とその他の iMCD-NOS（not otherwise specified）に分類される。また，組織学的には形質細胞型（Plasma cell type; PC）と血管増生型（Hypervascular type; HyperV）に大別され，iMCD-TAFRO の多くは HyperV の形態，iMCD-NOS の多くは PC の形態を示す。近年 iMCD-TAFRO は臨床像と組織像を合わせた診断基準が確立されつつあるのに対し，iMCD-NOS には明確な診断基準が存在しないため，ヘテロな疾患となっている。

そのため，iMCD-NOS はさらに複数の subtype に分類される可能性があり，その候補として idiopathic plasmacytic lymphadenopathy（IPL）がある。IPL は 1980 年に Mori らによって提唱された疾患単位であり[1]，多クローン性高ガンマグロブリン血症とリンパ節における成熟形質細胞のシート状増生を特徴とする。

現在 IPL は iMCD-NOS に包含されているが，独立した subtype としての臨床および病理学的特徴を有しているか否かについては明らかとなっていない。

本研究では，IPL が iMCD-NOS のなかで独立した subtype になり得るか検討したので報告する。

[対象と方法]

・対象

iMCD-NOS のリンパ節病変を有する日本人患者 42 名を対象とした。全症例で多発リンパ節腫脹を認め，血液検査または免疫組織化学染色において KSHV/HHV8 は陰性であった。

・方法

既報[2]に従って以下 4 つの基準

1）顕著な多クローン性高ガンマグロブリン血症（免疫グロブリン ＞4.0 g/dL または血清 IgG 値 ＞3500 mg/dL）

2）多発リンパ節腫脹

3）自己免疫疾患の除外

4）リンパ節病変における正常胚中心および形質細胞のシート状増生

をすべて満たす症例を IPL とした。4 つの基準を満たさない症例は non-IPL とした。組織像，検査値および臨床経過について IPL 群と non-IPL 群間で比較検討した。

[結果]

・臨床所見

全 42 症例のうち，34 例（81.0%）が IPL 群，8 例（19.0%）が non-IPL 群に分類された（表 1）。両群の年齢に有意差は認められなかった（$p = 0.471$）。検査所見において，白血球数，ヘモグロビンおよび CRP に有意差は認められなかった（$p = 0.200$，$p = 0.080$，$p = 0.391$）。一方，血小板数および血清 IgG 値は IPL 群で有意に高値を示した（$p = 0.007$，$p < 0.001$）。さらに，全症例で血清インターロイキン-6（IL-6）の上昇が認められたが，両群間に有意差は認められなかった（$p = 0.149$）。また，自己抗体が検索された症例のうち，IPL 群の 6/26 例（23.1%），non-IPL 群の 3/6 例（50.0%）で疾患特異的自己抗体が検出された。さらに，non-IPL 群では 5/8 例（62.5%）に胸腹水の貯留が認められたが，IPL 群では 1/34 例（2.9%）のみであった（$p < 0.001$）。

・組織所見

組織学的には，IPL 群は non-IPL 群と比較して顕著な成熟形質細胞のシート状増生や胚中心の過形成が有意に認められた（$p = 0.001$，$p = 0.003$）。対して non-IPL 群では血管増生が著明であった（$p = 0.003$）。さらに，萎縮した胚中心が多く認められたが両群間に有意差はなかった（$p = 0.255$）。また一部の症例では，胚中心内における分枝状や渦巻き状を示す血管増生が認められた。

・治療と臨床経過

本検討で臨床経過のフォローアップが可能であったのは IPL 群 23 例，non-IPL 群 5 例であり，フォローアップ期間の中央値は 65.5 か月であった（表 2）。第一選択薬として，ステロイドを使用したのは IPL 群で 13/23 例（56.5%），non-IPL 群で 4/5 例（80%）であった。また IPL 群で 14/23 例（60.9%），non-IPL 群で 1/5 例（20.0%）において抗 IL-6 受容体抗体（tocilizumab）が投与された。IPL 群で tocilizumab を使用した患者は，全例で症状や検査データ異常の改善が認められた。対して，tocilizumab 治療を

受けた non-IPL 群の 1 名は病状の改善は認められず，追加治療を必要とした。

[考察]

2008 年，Kojima らは，iMCD には少なくとも IPL とその他の疾患群が存在し，特に後者は自己抗体陽性例や胸腹水貯留を示す症例が多く，自己免疫疾患と関連している可能性があると報告している[2]。実際に，全身性エリテマトーデスや関節リウマチでは MCD に類似した組織像を示す症例が存在することが報告されている。また，本検討においても半数の non-IPL 症例で疾患特異的自己抗体が検出されていることから，non-IPL は現在の定義には当てはまらない自己免疫疾患の一種である可能性がある。

治療反応性において，IPL 群は non-IPL 群とは異なる経過を示した。現在，iMCD に対する根治療法は存在せず，IL-6 阻害剤による対症療法が主流である。日本において iMCD の治療薬として認可されているのは tocilizumab のみであり，本検討では tocilizumab を使用したすべての IPL 患者において症状や検査値異常の改善が認められた。また，IPL 群に認められた，血小板増多および血清 IgG 値高値などの均一な検査値異常や特徴的な組織所見は，IL-6 の過剰産生により引き起こされることが知られている。したがって，IPL は IL-6 が病態形成に深く関与した，均一な subtype であることが示唆された。

対して，non-IPL 患者では胸腹水の貯留などの激しい臨床症状を示し，tocilizumab 治療を行った患者において症状の改善は認められなかった。さらに，IL-6 過剰産生を反映した検査値異常（血清 IgG 値高値や血小板増多など）が認められないことから，non-IPL の病態形成には IL-6 は深く関与しておらず，IPL とは異なる病態であることが示唆された。近年の研究では，IL-6 以外の治療標的として PI3K/Akt/mTOR 経路や JAK/STAT3 経路が注目されているため，今後これらの経路と non-IPL との関連性を明らかにすることが求められる。

今回の結果から，IPL は tocilizumab 治療が奏功し　また検査所見や病理所見から均一な疾患単位であることが示唆されたが，non-IPL は未だ不均一な疾患群であり，病態解明のためさらなる解析が必要である。

[結論]

本研究の結果から， IPL は iMCD の中で臨床病理学的に均一な特徴を有する独立した subtype であることが示唆された。この subtype の存在が明らかになったことで，今後 iMCD を巡る診断や治療法の選択に役立つことが期待される。

[参考文献]

1. Mori S, et al. Clinicopathological analysis of systemic nodal plasmacytosis with severe polyclonal hyperimmunoglobulinemia. *Proc. Jpn. Soc. Pathol.* 1978, 67,

252–253.
2. Kojima M, et al. Clinical implications of idiopathic multicentric castleman disease among Japanese: A report of 28 cases. *Int. J. Surg. Pathol.* 2008, 16, 391–398.

表 1. iMCD-NOS の臨床病理学的所見

	IPL (*n* = 34)	**Non-IPL (*n* = 8)**	***p*-Value**
Age (median ± SD)	54.8 ± 12.2	57.9 ± 16.9	0.471
Sex (M/F)	21/13	3/5	
WBC ($\times 10^3$ /μL)	7.7 ± 2.5	14.1 ± 9.1	0.200
CRP (mg/dL)	6.5 ± 3.5	13.2 ± 8.4	0.391
Hb (g/dL)	10.1 ± 2.1	9.3 ± 1.6	0.080
Plt ($\times 10^4$ /μL)	36.9 ± 15.2	23.8 ± 10.9	**0.007**
Serum IgG (mg/dL)	5140.3 ± 1453.1	2502.0 ± 752.3	**<0.001**
Serum IL-6 (pg/mL)	27.3 ± 16.8	107.2 ± 94.2	0.149
Pleural effusions or/and ascites (%)	1 (2.9)	5 (62.5)	**<0.001**
Disease-specific autoantibody (%)	6/26 (23.1)	3/6 (50.0)	0.420

表 2. iMCD-NOS の治療と臨床経過

Subtype	Case No.	Age/Sex	1st Treatment	2nd Treatment	3rd Treatment	Outcome	Follow-Up Period (Month)
IPL	1	35/F	PSL 20 mg	rituximab	tocilizumab	Improved	122
	2	62/M	PSL 30 mg	tocilizumab		Improved	93
	3	55/F	tocilizumab			Improved	57
	4	37/M	follow-up			- †	4
	5	39/M	tocilizumab			Improved	39
	6	49/F	tocilizumab			Improved	38
	7	59/M	PSL 50 mg			no response	39
	8	64/M	PSL 30 mg	tocilizumab		Improved	130
	9	70/M	PSL 30 mg	tocilizumab		Improved	32
	10	54/F	follow-up			no change	161
	11	65/M	PSL 25 mg	PSL 6 mg		Improved ‡	37
	12	62/F	PSL 10 mg	PSL 5 mg		Improved	175
	13	55/F	tocilizumab			Improved	13
	14	74/F	tocilizumab			Improved	10
	15	52/F	tocilizumab			Improved ‡	202
	16	70/M	follow-up			no change	198
	17	43/M	PSL 15 mg	tocilizumab		Improved	131
	18	41/M	PSL 5 mg			no response	126
	19	49/M	PSL 30 mg			Improved	90
	20	48/F	PSL 15 mg	tocilizumab		Improved	77
	21	76/M	PSL 40 mg	PSL 10 mg		Improved	6
	22	67/M	PSL 20 mg	tocilizumab		Improved	4
	23	72/M	tocilizumab			Improved	4
non-IPL	1	52/F	PSL 50 mg + tocilizumab	rituximab		PR	96
	2	89/M	PSL 60 mg			Repeatedly worsened during tapering	10
	3	73/F	PSL 35 mg			Improved	74
	4	49/F	follow-up			progression	41
	5	49/F	mPSL 500 mg	PSL 40 mg		no response	143

PR, partial remission; mPSL, methylprednisolone; PSL, prednisolone.