

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
総括研究報告書

キャスルマン病の疫学診療実態調査と  
患者団体支援体制の構築に関する調査研究

研究代表者 吉崎和幸 大阪大学産業科学研究所第3研究部門医薬品化学研究分野、特任教授

研究要旨 平成27年4月にキャスルマン病に関する調査研究班が初めて公的支援により発足した。キャスルマン病に関するあらゆる情報が乏しいため、本疾患の基本的な情報を把握し、診療における必要項目を整理整頓して疾患分類や診断基準、重症度分類などを策定することを本年度の目標とした。また、キャスルマン病が指定難病としてふさわしい疾患と考えられるため、その認定のための条件をクリアするべく研究調査し、患者が1日も早く良い環境で治療が継続できるように支援することを目的とした。初年度は以下の項目について研究・検討し、一部は結果を示した。即ち、我国のキャスルマン病患者数を1,500名と推定したが、疫学調査後により正確な患者数を算定する。どの地域においても診療できる体制にするため、全国を8ブロックに分けそれぞれに拠点病院を設置した。今後中核的機能が可能になるよう体制作りをする。患者会を発足させたので、続いて活動を支援していく。キャスルマン病の分類、病理分類、診断基準、重症度分類の策定を行った。今後、日本血液学会と日本リウマチ学会の承認を得て公知を予定している。診療ガイドラインを確立した。次は治療ガイドラインを作成する予定である。診療実態把握の疫学調査を行うため倫理委員会の認可申請を行っている。国際キャスルマン病臨床ネットワーク(CDCN)のメンバーになり、特に中核メンバーに参画し、グローバルな情報を得るとともに我国の意見を反映させた。キャスルマン病を指定難病にするための条件をほぼクリアした。しかし、診断基準と重症度分類を公知することができなかった。次年度は疫学調査による診療実態を把握すると共に、治療方針と治療ガイドラインを策定する。

研究分担者

岡本真一郎：慶應義塾大学医学部血液内科、教授  
川端浩：京都大学医学研究科血液・腫瘍内科学、  
講師  
水木満佐央：大阪大学医学部附属病院血液・腫瘍  
内科、准教授  
川上純：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開  
医療科学講座（第一内科）教授  
正木康史：金沢医科大学医学部血液免疫内科学、  
教授  
矢野真吾：東京慈恵会医科大学医学部腫瘍・血液  
内科、講師  
井出眞：日本赤十字社高松赤十字病院血液内科、  
部長  
宇野賀津子：(公財)ルイ・パストゥール医学研  
究センター、室長

八木克巳：(公財)ルイ・パストゥール医学研究  
センター、主任研究員

研究協力者

小島俊行：日本赤十字社名古屋第一赤十字病院救  
急部、副部長  
水谷実：三重厚生連松阪中央総合病院血液内科、  
部長  
徳嶺進洋：市立伊丹病院血液内科、部長  
西本憲弘：大阪リウマチ・膠原病クリニック、  
院長  
藤原寛：宗教法人在日本南プレスビテリミッシ  
ョン淀川キリスト教病院呼吸器内科、副院長  
中塚伸一：独立行政法人労働者健康福祉機構関西  
労災病院病理診断科、部長  
塩沢和子：一般財団法人甲南会甲南加古川病院リ  
ウマチ膠原病センター、センター長

岩城憲子：金沢大学医薬保健研究域医学系細胞移植学講座、研究員

事務局

谷川美紀：大阪大学産業科学研究所第3研究部門  
医薬品化学研究分野、研究員

## A. 研究目的

原因不明の希少病である「キャッスルマン病」は、今まで病態解析が不十分で医師ですら認知度が低く、診断基準や重症度分類、診療ガイドラインもなく、患者臨床実態もほとんど把握されていない。このため、治療法の確立もされていない。この度、公的に初めて研究班が承認されたため上記の問題点を明らかにし、患者に最適な治療を提供できるようにすることを目的とする。本年は以下の項目を研究目的とした。

- 1) キャッスルマン病の患者数を推定する。
- 2) キャッスルマン病の診療がどこでも可能になる医療体制の構築をめざす。
- 3) キャッスルマン病患者会の発足と活動を支援する。
- 4) キャッスルマン病の分類を確立する。
- 5) キャッスルマン病の病理診断基準を策定する。
- 6) キャッスルマン病の診断基準を策定する。
- 7) キャッスルマン病の重症度分類を策定する。
- 8) キャッスルマン病の診療ガイドラインを作成する。
- 9) 国際キャッスルマン病臨床ネットワークに参画する。
- 10) キャッスルマン病の疫学実態調査を行う。
- 11) キャッスルマン病の疾患概念を検討する。
- 12) キャッスルマン病の指定難病への認可に努力する。

## B. 研究方法

本研究目的は、研究分担者が従来主に行っていた研究とは少し異なるので、あえて目的毎に分担グループを以下のように設定した(図1)。

1) キャッスルマン病の患者数の推定：(川端)本来なら疫学調査によって患者数を決定すべきであるが、未調査のため既存の文献から推定した。

2) キャッスルマン病の拠点病院構築：(矢野、岡本)我国どの地域の患者でも診療が受けられる体制を構築するため、全国を8ブロックに分け、それぞれ拠点病院を設立した。主に研究班員所属の病院を選択したが、北海道、東北、中国地方は新たに拠点病院を設定した。

3) キャッスルマン病患者会の発足と活動支援：(川端、吉崎、川上、矢野、井出、水谷、藤原、谷川)発足と活動を支援した。また患者会顧問と事務局を研究班員から選定した。また、患者会と研究班との疎通を考慮し、事務局を研究代表者所属に設置した。

4) キャッスルマン病の分類診断基準：(川端、水木、正木)従来の病理像を基盤とした分類と、「HHV-8 ウイルス感染有無の分類との検討を行った。TAFROの位置付けの検討も行った。

5) キャッスルマン病の病理診断基準：(中塚)硝子血管型と形質細胞型を中心に病理学的に診断基準を策定した。

6) キャッスルマン病の診断基準：(全班員)分担グループより原案の提案(川端、岡本ら)があり、研究班員全員で検討し、平成28年1月の班会議で再討議され、研究班として策定した。

7) キャッスルマン病の重症度分類：(全班員)分担グループより原案(川端、川上ら)が提出され、検討後、平成28年1月の班会議で再討議され、研究班として策定した。

8) キャッスルマン病の診療ガイドライン：(全班員)分担グループより原案(川端、井出ら)が提出され、検討後、平成28年1月の班会議で再討議され、研究班として策定した。

9) 国際キャッスルマン病臨床ネットワーク(CDCN)活動：(井出、吉崎)研究班員の吉崎と井出がCDCNのメンバーとなると共にCDCNの中核Scientific Advisory Board(SAB)の一員となった。年3~4回の国際テレビ会議や米国開催のCDCN総会、SAB会議に出席し情報交換した。また、国際診断基準や重症度分類の策定においても意見交換した。グローバルな患者登録に参入案が出された。

10) キャッスルマン病の疫学実態調査：(水木、岡本ら)リーダー所属の大阪大学で倫理委員会の承認を行い(水木) つづいて施設毎に研究班員

所属の倫理委員会の許可を得る。その後、アンケート調査項目の設定を行う。

11) **キャッスルマン病の疾患概念**:(川上、宇野、八木)本疾患、特に本邦のほとんどの患者は Idioanthric Multi-Castleman Disease (iMCD)型で、その病因は全く不明であり、CDCN でも最大の研究また検討事項である。また、病態においても IL-6 の関与は大きいものの不明な点も多い。更に、本疾患が感染症か自己免疫疾患か自己炎症性疾患かその他の慢性炎症性疾患か不明で、疾患概念すら不明である。この状況から少しでも明らかにするため、サイトカインの本疾患における意義の解析を行う。

12) **キャッスルマン病の指定難病への認可努力**:(全班員)厚労省による難病、更に指定難病の条件を検討し、その条件をクリアーするための活動を行なった(吉崎)。特に診断基準及び重症度分類策定に研究班員全員が検討努力した。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言を遵守し、患者に対する身体的および精神的な不利益性が生じないように配慮する。患者に対するアンケート調査などにより検査値経過、診療経過や病状把握など個人情報収集することになるので、個人情報の特定および漏洩に配慮し守秘する。情報は事務局台帳などで個人が特定できないよう、個人名を記入せず登録番号を用いて記入する。これを用いて統計処理を行う。当然、あらかじめ患者毎にインフォームドコンセントを得て、被験者の健康を損なうことなく調査活動を行う。ただし、患者の一般検査の余剰分の血清を用いてサイトカインなどの測定をし、患者亜分類、治療効果測定などに用いるため、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(臨床研究に関する倫理指針)を遵守する。以上のため本研究組織には倫理精通員及び疫学・生物統計専門家が参画する。

### C. 研究結果

1) **キャッスルマン病の患者数の推定**:(川端)本邦における患者数の推計は1,500人。根拠となった調査は、多中心性キャッスルマン病の「アクテムラ特定使用成績調査(中外製薬株)」、厚労

科難治性事業「新規疾患;TAFRO症候群の確立のための研究(代表者:正木康史)」研究班からの報告。今後は、疫学調査を行い、より正確な患者数を推定する予定である。

2) **キャッスルマン病の拠点病院構築**:(矢野、岡本)我国を8つのブロックに分割し、それぞれに拠点病院を構築した。

北海道地方;北海道大学(血液内科)

東北地方;東北大学(血液・免疫科)

関東地方;慶應義塾大学(血液内科)・東京慈恵会医科大学(腫瘍・血液内科)

中部・北陸地方;名古屋第一赤十字病院(血液内科)・金沢医科大学(血液・リウマチ膠原病科)

近畿地方;京都大学(血液・腫瘍内科)・大阪大学(血液・腫瘍内科)

中国地方;岡山大学(血液・腫瘍内科)

四国地方;高松赤十字病院(血液内科)

九州地方;長崎大学(第一内科)

今後、拠点病院の実質的活動を予定する。

3) **キャッスルマン病患者会の発足と活動支援**:(全班員)

患者会顧問に研究班班員が兼任し、吉崎、川上、川端、井出、矢野、水谷、藤原の計7名。

患者会事務局は研究班事務局に置き(大阪大学)、患者会と研究班の意思疎通を密にした。

平成27年8月1日発足に先立ち、6月6日の第1回研究班班会議終了後、患者有志による討議で患者会設立準備会を発足した。また、患者会暫定代表として福島かおり氏(現代表)、事務局長を研究班班員の谷川と決めた。

平成27年9月27日(日)に第1回患者会総会・医療講演を開催した。役員が正式に承認された。また、医療講演は吉崎が「キャッスルマン病とは」、川端が「キャッスルマン病の治療」を各30分講演した。

平成27年10月16-18日に川端の協力を得て、第77回日本血液学会学術集会で広報活動を行なった。

平成27年11月13日、吉崎が患者会代表に同行し、厚労副大臣に難病指定要望書と嘆願署名、研究班の研究進捗を説明した。

指定難病のための署名活動および啓発活動に

研究班班員全員が参加した。

4) **キャスルマン病の分類診断基準を確立**:(川端、水木、正木)従来病理像による分類を採用した。

硝子血管型、混合型、形質細胞型  
また、肥大リンパ節により、単中心型(unicentric)と多中心性(multicentric)に分ける。TAFROの位置付けは未定であるが、キャスルマン病の分類内にとどめる。今後の注意点として、国際的分類はHHV-8陽性が陰性で大別しているため、将来、本邦の分類との整合性を検討しなければならない。

5) **キャスルマン病の病理診断基準**:(中塚)従来通り、硝子血管型と形質細胞型、その混合型と診断する。最終的には、すべての検体は中塚により決定されることとした。

キャスルマン病の組織像

硝子血管型(Hyaline vascular type)

- ・リンパ節の基本構造は保たれる。
- ・リンパ濾胞は拡大するが、胚中心は萎縮的で、相対的にマントル層が肥厚する。
- ・胚中心内のリンパ球は減少し、壁の硝子化を伴った小血管の増生と軽度の異型を示す濾胞樹状細胞の集団によって置き換えられる(angiosclerosis)。
- ・硝子化した小血管が放射状に胚中心に侵入する像をしばしば認める。
- ・マントル層のリンパ球が同心円(onion-skinning)に配列するように見えることがあるが、診断に必須な所見ではない。

形質細胞型(Plasma cell type)

- ・リンパ節の基本構造は保たれる。
- ・リンパ濾胞、胚中心は正～過形成を示す。
- ・濾胞間領域に著明な形質細胞のびまん性の浸潤を認める。ときにRussell小体の出現を伴う。
- ・胚中心に小血管の増生を認めることがあるが、angiosclerosisを認めることは通常ない。
- ・濾胞間領域に小血管の増生、線維化を認めることがあるが、硝子化した血管を認めることは通常ない。
- ・マントル層～濾胞間領域に核小体の明瞭な大型偏在核を示す形質芽球を認めることがある。

混合型(Mixed type)

・胚中心のangiosclerosisと形質細胞の著明な浸潤を伴うような硝子血管型と形質細胞型の特徴を兼ね備えた組織像を示す。

補足:ヒト・ヘルペスウイルス8型(HHV-8)関連多中心性キャスルマン病の組織像  
形質細胞型ないしは混合細胞型の組織像を示す。しばしば胚中心の萎縮とangiosclerosisが目立つ。マントル層～濾胞間領域にHHV-8陽性の形質芽球を多数認める。形質芽球はIgMを発現し、軽鎖制限がみられるが、IgH再構成検査でみると多クローン性である。欧米では形質芽球亜型(plasmablastic variant)として扱われる。

6) **キャスルマン病の診断基準**:(川端、他全班員)研究班としては暫定的に下記のように策定した。

AおよびBを満たすものをキャスルマン病と診断する。

A. 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、～のいずれかのキャスルマン病の組織像に合致する。

硝子血管型、形質細胞型、硝子血管型と形質細胞型の混合型

B. 以下の疾患が除外できる。

- 1.悪性腫瘍;血管免疫芽球形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、ねこ引っかき病、リケッチャ感染症、トキソプラズマ感染症、真菌性リンパ節炎、伝染性単核球症、慢性活動性EBウイルス感染症、急性HIV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、特発性門脈圧亢進症など。

診断に際しての参考事項

- 1.自覚症状は、無症状のものから重篤なものまで様々である。頻度の高い症状として、微熱～中等度の発熱、全身倦怠感、易疲労感、体重減少、盗汗、リンパ節腫脹がある。一部の症例で

は皮疹(扁平ないし軽度隆起した褐色～暗赤色の皮疹、類天疱瘡、キサントーマ)、腹満、浮腫、息切れ、呼吸困難感、出血傾向がみられる。ときに脳梗塞などの血栓症や、末梢神経障害を認める。

2. 画像検査では、リンパ節腫脹のほかに、肝脾腫や、胸水、腹水、間質性の肺陰影をみとめることがある。

3. 血液検査では、多くの場合に炎症反応(CRP)が陽性で、血中のインターロイキン6(IL-6)濃度の上昇がみられる。また、小球性貧血、血小板増多、血清LDH低値、低アルブミン血症、高アルカリホスファターゼ血症、多クローン性の高ガンマグロブリン血症、高IgE血症、高VEGF血症を呈することが多い。また、しばしば抗核抗体などの自己抗体が陽性となる。

4. 一部の症例では腎障害(蛋白尿、血清クレアチニン値上昇)、間質性の肺病変、肺高血圧症、拡張型心筋症、自己免疫性の血小板減少症、自己免疫性溶血性貧血、内分泌異常(甲状腺機能低下症など)、アミロイドーシス、肺高血圧症を合併する。

5. 高ガンマグロブリン血症にともなって血清IgG4高値や組織中IgG4陽性細胞増多を示すことがある。その際に、発熱、CRP高値、小球性貧血、血小板増多などの高IL-6血症に伴う反応が認められる場合は、IgG4関連疾患よりもキャッスルマン病の可能性を強く考える。

6. HHV-8関連のキャッスルマン病は、特徴的なリンパ節組織像と、リンパ節組織中あるいは血中におけるHHV-8の存在を証明することによって診断する。多くはHIV感染者に見られ、カポジ肉腫や悪性リンパ腫を合併することも多い。

7. POEMS症候群は、単クローン性のガンマグロブリン血症をともなう進行性のポリニューロパチーで、多発性骨髄腫類縁のリンパ系腫瘍と考えられるが、その一部がキャッスルマン病と重なる病態を呈する。本診断基準では除外すべき疾患には含めない。

8. TAFRO症候群は、血小板減少、全身性の浮腫、発熱、骨髄の線維化、肝脾腫を特徴とした疾患概念である。キャッスルマン病に合致するリン

パ節病理組織像がみられることがあり、現時点では除外すべき疾患には含めない。

7) キャッスルマン病の重症度分類:(川端、他全班員)研究班として下記のように暫定的に策定した。なお、特発性MCDについては、CDCNが各症候をスコア化して分類する国際基準を策定しつつある。

外科的切除などの局所療法が可能な単中心性(限局型)の場合は軽症とする。

多中心性、および外科的切除などの局所療法が不可能な単中心性(限局型)については、キャッスルマン病に起因すると考えられる下記の症候の有無によって重症度を判定する。

1. 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。

(1)炎症性貧血:Hb 7 g/dl以下、または定期的な赤血球輸血を要する貧血。

(2)低アルブミン血症:血清アルブミン値 1.5 g/dl以下。

(3)腎機能障害:GFR 15 ml/分/1.73m<sup>2</sup>以下。

(4)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。

(5)胸腹水:症状緩和のためにドレナージを要する程度の胸水あるいは腹水の貯留。

(6)心不全:EF 40%未満の心機能低下。

2. 重症に該当しないが、下記のいずれかがみられる場合、中等症とする。

(1)炎症性貧血:Hb 8 g/dl以下。

(2)低アルブミン血症:血清アルブミン値 2.0g/dl以下。

(3)腎機能障害:GFR 30 ml/分/1.73m<sup>2</sup>以下。

(4)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みられる。

(5)心不全:EF 50%未満の心機能低下。

3. 上記に該当しない場合、軽症とする。

ただし、長期にわたってトシリズマブなどの高額薬剤による治療、あるいはステロイド剤の全身投与の継続が必要な場合、上記に該当しない場合でも中等症として取り扱う。

8) キャッスルマン病の診療ガイドライン:(全班員)診療ガイドラインの原案を班会議で全員の討議によって暫定的に策定された。今後の調査研究により改正案を策定する予定である。診療ガイ

ドラインについては分担研究報告を参照。

9) 国際キャスルマン病臨床ネットワーク (CDCN) 活動：(井出、吉崎)

吉崎と井出が CDCN メンバーに参画、同時にそのコアメンバーである SAB (Scientific Advisory Board) の一員となった。年 3 ~ 4 回の国際テレビ会議において CDCN 活動の検討を行い、平成 27 年 12 月は年 1 回開催の CDCN 総会 (オランダ、米国) に出席、患者会ミーティングや SAB ミーティングに参加し情報交換を行った。更に、平成 27 年 11 月に開かれた(フィラデルフィア、米国) SAB ミーティングにおける国際診断基準や重症度分類の検討会に出席し意見を述べた。また、患者会主催のチャリティーバザールにも出席した。

10) キャスルマン病の疫学実態調査：(水木、岡本、矢野) 疫学調査は、精神的負担をかける可能性もあるため、先ず大阪大学の倫理委員会の承認を得る。続いて各施設の IRB もしくは倫理委員会の許可を得る。調査項目や調査対象者、調査方法については検討中である。

11) キャスルマン病の疾患概念：(川上、宇野、八木、吉崎) 慢性炎症性疾患の一種と考えられるが、膠原病や血管炎症候群、自己免疫性疾患、ましてや悪性腫瘍ではない。このため、当班としては血清たん白、特にサイトカインの網羅的研究を行った。診断的意義、アクテムラ治療の有効患者の特定などを目的とした。現在、進行中である。

12) キャスルマン病の指定難病への認可努力：(吉崎他、全班員)

難病および指定難病の 6 つの条件を満足するように活動を行なった。しかし、診断基準や重症度分類については班内での策定を可能としたが、日本血液学会と日本リウマチ学会の承認を得るところまでは進まず、またジャーナルなどによる公知発表も未完成となった。

13) 研究協力者の活動：

研究協力者は、本研究班の主たる研究の遂行に多大な貢献をした。特に、研究グループに加わりグループの研究を分担すると共に、診断基準や重症度分類、診断ガイドラインなどの策定には全員が討議に加わり、提案、修正、補足、確定に協力した。同時に、独自の研究も行った。小島は自らが医師であると共に患者でもあるので、特別な立

場で診療に対する意見を出した。水谷、塩沢、藤原、西本、徳嶺らは自らの体験をもとに診療に対する見解を提供した。更に、中塚、岩城はキャスルマン病および TAFRO 症候群の病理所見についての見解をそれぞれ展開した。特に、中塚は当班が対象とする患者の最終診断を担当することとなった。

D. 考察

1) キャスルマン病の患者数の推定：

既存の文献より、我国には 1,500 名の患者を推定したが、今後行われる疫学調査により、より正確に推定する。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。

2) キャスルマン病の拠点病院構築：

拠点病院の構築はできたが、実際の活動により全国いずれの地域でも平等に情報が行き届き、患者数が把握でき、治療も可能になることが期待できる。

3) キャスルマン病患者会の発足と活動支援：患者会の発足を支援し、また事務局を代表者の大阪大学にした。会員数は現在約 90 名である。会員数を増やし、広報活動を通して支援を継続する。

4) キャスルマン病の分類診断基準：

CDCN との整合性の検討を要す。

5) キャスルマン病の病理診断基準：

TAFRO の病理像の特定を要す。

6) キャスルマン病の診断基準：

暫定診断基準を確定診断基準にする予定。

7) キャスルマン病の重症度分類：

暫定重症度分類を国際重症度分類との相互性を考慮して確定する。

8) キャスルマン病の診療ガイドライン：

暫定診療ガイドラインを策定したが、それを日本血液学会と日本リウマチ学会へ認定承認ができなかった。また、何らかの方法で公知することもできなかった。次年度には診療ガイドラインを確立する予定である。

9) 国際キャスルマン病臨床ネットワーク (CDCN) 活動：

CDCN の SAB メンバーとして出席し、諸問題に発言をし、CDCN 運営に貢献した。また、診断基

準と重症度分類においても提言など意見を述べ、CDCN の中で主要メンバーとして日本を印象付けた。

10) キャッスルマン病の疫学実態調査：

倫理委員会の調査認証に時間がかかっており、疫学実態調査が少し遅れている。早急にアンケート項目を決め開始する予定である。

11) キャッスルマン病の疾患概念：

患者血清中のサイトカインなどのバイオマーカーを測定中である。診断に貢献するマーカーや治療の有効性を予測するマーカーを検索中である。

12) キャッスルマン病の指定難病への認可努力：

指定難病の条件は、ほぼ満足できたが、学会承認が得られず公知も未定である。しかし、条件を満足する目途はついている。

次年度の研究開始予定項目は以下の通りである。

治療指針と治療ガイドラインの策定

抗 IL-6 抗体による治療の検討

CDCN 主催の患者診療項目データベースへの参画

CDCN 研究の参画

iMCD 原因探索

E. 結論

- (1) キャッスルマン病患者を 1,500 名と推定した。
- (2) 全国を 8 ブロックに分け拠点病院を設置した。
- (3) キャッスルマン病患者会が発足し、指定難病認定のための活動（厚労副大臣陳情、嘆願署名運動）を行った。また、事務局を研究班事務局に置いた。
- (4) キャッスルマン病の分類、病理診断基準、診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを班として策定した。
- (5) 国際キャッスルマン病臨床ネットワーク（CDCN）で主要メンバー（SAB）として参画し、CDCN による国際診断基準、重症度分類の策定に貢献した。
- (6) キャッスルマン病の疫学調査を開始した。
- (7) キャッスルマン病の疾患概念を患者血中サイトカイン測定による解析を通して検討を開始した。
- (8) 指定難病の条件をほぼクリアしたが、学会承認と公知が未定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

（主要原著論文のみを下に示す、発表の詳細は分担研究報告を参照のこと）

1. 論文発表

1) 川端浩: Castleman Disease; in 血液診療ハンドブック改訂 3 版（吉田弥太郎編）. 大阪市, 医薬ジャーナル社, pp 463-475, 2015.

2) Hiramatsu S, Ohmura K, Tsuji H, Kawabata H, Kitano T, Sogabe A, Hashimoto M, Murakami K, Imura Y, Yukawa N, Yoshifuji H, Fujii T, Takaori-Kondo A, Mimori T: Successful treatment by rituximab in a patient with TAFRO syndrome with cardiomyopathy. *Jpn J Clin Immunol* (in press)

3) Satoh-Nakamura T, Masaki Y. (他 10 名、最終、査読有) CD14+ follicular dendritic cells in lymphoid follicles may play a role in the pathogenesis of IgG4-related disease. *Biomedical Res (Tokyo)* 36(2) 143-153, 2015

4) Khosroshahi A, Masaki Y. (他 40 名、20 番目、査読有) International consensus guidance statement on the treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheum* 67(7):1688-99. 2015

5) Nakajima A, Masaki Y. (他 30 名、2 番目、査読有) Decreased expression of innate immunity-related genes in peripheral blood mononuclear cells from patients with IgG4-related disease. *PLoS One*. 14;10(5):

e0126582. doi:10.1371/journal.pone.

0126582. eCollection, 2015.

6) Sakai T, Masaki Y. (他 17 名、2 番目、査読有) Prospective clinical study of R-CMD therapy for indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma from the Hokuriku Hematology Oncology Study Group. *Medical Oncol* 32:232. DOI 10.1007/s12032-015-0677-9, 2015

7) Yoshida H, Masaki Y. (他 8 名、9 番目、査読有) A case of probable IgG4-related disease involving the unilateral trigeminal nerve of the cheek

- region. *Oral Radiol* 31:193-198, 2015
- 8) 正木康史. (他 10 名、筆頭、査読有) IgG4 関連疾患の診断と治療～IgG4 関連皮膚病変も含めて～. *日本皮膚アレルギー接触性皮膚炎学会雑誌* Vol.9 No.4(Serial No.42):212-217,2015
- 9) 正木康史. (他 1 名、筆頭) III 治療の実際 1. 病型別治療方針 -標準的治療, 研究的治療 L. 治療上特別な配慮を要する疾患
- 10) 中枢神経系のリンパ腫 pp201-203. 悪性リンパ腫治療マニュアル改訂第 4 版. 飛内賢正、木下朝博、塚崎邦彦編 (南江堂) 2015 年 9 月 30 日発行
- 11) 正木康史. II. 臓器別病変の診断と治療 11. リンパ節病変 治療と予後 pp143-145. *臨床医必読最新 IgG4 関連疾患*. 岡崎和一、川 茂幸編集主幹 (診断と治療社) 2015 年 10 月 9 日発行
- 12) 正木康史. 4 章. 疾患の理解と治療 / リンパ腫. 医原性免疫不全状態に伴うリンパ増殖性疾患. pp434-438. *最新ガイドライン準拠 血液疾患 診断・治療指針*. 金倉 讓編集 (中山書店) 2015 年 10 月 30 日発行
- 13) 正木康史. (他 4 名、筆頭) X. 節外リンパ腫の臓器別特徴と治療. 唾液腺リンパ腫. pp627-631. *日本臨床 73 巻増刊号 8 リンパ腫学 -最新の研究動向-* (日本臨床社) 2015 年 10 月 20 日発行
- 14) 正木康史. (他 4 名、筆頭) XI. 特論. TAFRO 症候群. pp674-678. *日本臨床 73 巻増刊号 8 リンパ腫学 -最新の研究動向-* (日本臨床社) 2015 年 10 月 20 日発行
- 15) 正木康史. IgG4 関連疾患の鑑別診断. *Modern Physician* 11 特集 全身疾患としての IgG4 関連疾患 2015 Vol.35 No.11 p1312-1317 (新興医学出版社)
- 16) 正木康史. Question ; 不明熱と皮膚生検から考えられる疾患は何か (p30) Answer ; 不明熱と皮膚生検から考えられる疾患は何か (p97-98) ; 血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 「一発診断! 一目瞭然! 目で診る症例から瞬時に診断!」一般社団法人 日本内科学会専門医部会編 2015 年 4 月 10 日 一般社団法人日本内科学会発行 (ヤマノ印刷株式会社)
- 17) 北川 泉、正木康史. 「特集 関節が痛いんです! -コモンからレアものまでの診断と治療」関節痛・関節炎へのアプローチ 病因で診る関節痛・関節炎. *総合診療* 25(4):330-332, 2015
- 18) 正木康史. 新たな指定難病としての IgG4 関連疾患. *臨床免疫・アレルギー科* 65(1):28-34,2016
- 19) 正木康史. (特集 ; IgG4 関連疾患の病因・病態を考える) IgG4 関連リンパ節炎から 分子リウマチ治療 9(1):17-20,2016
- 19) Ichinose K, Arima K, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Nakashima Y, Suzuki T, Horai Y, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Nakamura H, Sato S, Origuchi T, Kawakami A: Predictors of clinical outcomes in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Cytokine* 79: 31-37, 2015.
- 20) Suzuki T, Iwamoto N, Yamasaki S, Nishino A, Nakashima Y, Horai Y, Kawashiri SY, Ichinose K, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Miyamoto C, Osaki M, Ohyama K, Kuroda N, Kawakami A. Upregulation of Thrombospondin 1 Expression in Synovial Tissues and Plasma of Rheumatoid Arthritis: Role of Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 toward Fibroblast-like Synovial Cells. *J Rheumatol* 42 (6): 943-947, 2015.
- 21) Nakamura H, Takahashi Y, Yamamoto-Fukuda T, Horai Y, Nakashima Y, Arima K, Nakamura T, Koji T, Kawakami A: Direct infection of primary salivary gland epithelial cells by human T lymphotropic virus type I in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol* 67 (4): 1096-1106, 2015.
- 22) Ikezoe K, Handa T, Tanizawa K, Kubo T, Oguma T, Hamada S, Watanabe K, Aihara K, Sokai A, Nakatsuka Y, Muro S, Nagai S, Uno K, Chin K, Fukui M, Hirai T, Mishima M. Bone mineral density in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2015 Sep;109(9):1181-7. doi: 10.1016/j.rmed.2015.06.014. Epub 2015 Jul 6. PMID: 26174191
- 23) Sokai A, Handa T, Tanizawa K, Oga T, Uno K, Tsuruyama T, Kubo T, Ikezoe K, Nakatsuka Y, Tanimura K, Muro S, Hirai T, Nagai S, Chin K, Mishima M. Matrix metalloproteinase-10: a novel biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2015 Sep

29;16:120. doi: 10.1186/s12931-015-0280-9. PMID: 26415518

24) Sato K, Yamamoto H, Nomura T, Matsumoto I, Miyasaka T, Zong T, Kanno E, Uno K, Ishii K, Kawakami K. Cryptococcus neoformans Infection in Mice Lacking Type I Interferon Signaling Leads to Increased Fungal Clearance and IL-4-Dependent Mucin Production in the Lungs. PLoS One. 2015 Sep 18;10(9):e0138291. doi:

10.1371/journal.pone.0138291. eCollection 2015. PMID: 26384031

25) Uno K, Yoshizaki K, Iwahashi M, Yamana J, Yamana S, Tanigawa M, Yagi K. Pretreatment Prediction of Individual Rheumatoid Arthritis Patients' Response to Anti-Cytokine Therapy Using Serum Cytokine/Chemokine/ Soluble Receptor Biomarkers. PLoS One. 2015 Jul 15;10(7):e0132055. doi:10.1371/journal.pone.0132055. eCollection 2015.

## 2. 学会発表

1) 川端浩: 多中心性キャスルマン病にみられる高ヘプシジン血症と炎症性貧血(シンポジウム講演). 第 39 回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会, 岡山, 8 月 30 日, 2015.

2) Masaki Y. Retrospective analysis of patients with a novel Japanese variant of multicentric Castleman disease associated with anasarca and thrombocytopenia;TAFRO syndrome. 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 名古屋. 2015 年 4 月 25 日

3) Masaki Y. A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid treatment for patients with untreated IgG4-related disease. 13th International Sjögren's syndrome symposium. Bergen, Norway. 2015 年 5 月 21 日

4) 正木康史. IgG4 関連疾患の診断と治療. 北陸皮膚免疫セミナー. 金沢. 2015 年 6 月 27 日

5) 正木康史. IgG4 関連疾患に対する第 II 相多施設共同前方視的治療研究. 第 55 回日本リンパ網内系学会総会. 岡山. 2015 年 7 月 11 日

6) 正木康史. 21 世紀に本邦より発信された疾患概念; IgG4 関連疾患と TAFRO 症候群. Meet the Expert in Hematology. 横浜. 2015 年 7 月 18 日

7) 正木康史. IgG4 関連疾患に対する前方視的多施設共同治療研究. 日本シェーグレン症候群学会.岡山. 2015 年 9 月 19 日

8) 正木康史. IgG4 関連疾患の診断と治療. 日本内科学会信越支部 第 53 回信越支部生涯教育講演会. 新潟. 2015 年 10 月 11 日

9) 正木康史. IgG4 関連疾患の診断と治療 ~シェーグレン症候群との違いを中心に~. 平成 27 年度 東海・北陸地区リウマチ教育研修会. 福井.2015 年 11 月 11 日

10) Makoto Ide, Epidemiological research on the MCD therapy in Japan and establishment of patient organization.

International Castleman Disease Diagnostic Criteria Meeting, Philadelphia, Pennsylvania America. 2015.11.20-21

11) Koga T, Migita K, Sato S, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Kawashiri S, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Agematsu K, Eguchi K, and Kawakami A: Multiple Serum Cytokine Profiling to Identify Specific Molecular Networks in Attacks of Familial Mediterranean fever. ACR 2015 - 米国リウマチ学会議, San Francisco USA, 11/6-11, 2015.

12) Ushigusa T, Ichinose K, Tshuji S, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Nakashima Y, Suzuki T, Horai Y, Koga T, Kawashiri S-Y, Iwamoto N, Hirai Y, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Kawakami A: Evaluation of soluble a-klotho in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Annual European Congress of Rheumatology 2015, Rome, Italy, 6/10-13, 2015.

13) 岩本直樹,福田紘介,荒牧俊幸,一瀬邦弘,寺田馨,植木幸孝,川上純: 異なる生物学的製剤投与による血清サイトカイン、ケモカイン、血管新生因子プロファイルの比較検討. 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 名古屋市, 4/23-25, 2015.

14) 川尻真也, 折口智樹, 西野文子, 福井翔一, 辻 創介, 梅田雅孝, 竇來吉朗, 中島好一, 鈴木貴久, 古賀智裕, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 中村英樹, 青柳 潔, 川上 純: I g G 4 関連疾患の病態は血清 G D F - 1 5 濃度と関連する. 第

59 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 名古屋市, 4/23-25, 2015.

15) 中村英樹, 高橋良子, 福田智美, 竇來吉朗, 中島好一, 有馬和彦, 小路武彦, 川上 純: シェーグレン症候群唾液腺上皮細胞へのHTLV-直接感染と関連分子の発現について. 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 名古屋市, 4/23-25, 2015.

16) 宇野賀津子, 岩橋充啓, 八木克巳, 吉崎和幸 多項目サイトカイン・ケモカイン・可溶性受容体測定によるリウマチ抗体療法選択のバイオマーカーの探索 第 80 回日本インターフェロン・サイトカイン学会, 東京, 7.17-18, 2015

17) Kazuko Uno, Kazuyuki Yoshizaki, Mitsuhiro Iwahashi, Miki Tanigawa, Katsumi Yagi Pretreatment Prediction of Individual Rheumatoid Arthritis Patients' Response to Anti-Cytokine Therapy Using Serum Cytokine/Chemokine/Soluble Receptor Biomarkers Third Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society. Bamberg, 10.11-14, 2015

18) Kazuko Uno, Kazuyuki Yoshizaki Is it possible to predict rheumatoid arthritis patients' response to

anti-cytokine therapy using serum cytokine/chemokine/soluble receptor biomarkers before they are treated? 第 44 回日本免疫学会、札幌 11.18-20, 2015

19) Kazuyuki Yoshizaki, Kazuko Uno Opposite role of soluble forms of IL-6 receptor system, sIL-6R and sgp130, on the regulation of inflammatory status in rheumatoid arthritis 第 44 回日本免疫学会、札幌 11.18-20, 2015

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

1) 正木康史(他 3 名、2 番目). IgG4 関連疾患診断用マーカー及びその利用(特許第 5704684 号「出願番号 特願 2010-194326」)・平成 27 年 3 月 6 日「出願年月日 平成 22 年 8 月 31 日」

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

(図1)

	研究項目	リーダー	分担者	協力者
1	指定難病の申請	吉崎		
2	患者会の支援	川端	矢野	小島 水谷 塩沢
3	実態調査 (経年調査)	岡本	川端 水木 川上 宇野 八木	水谷 徳嶺 塩沢
4	診療ガイドラインの作成	川端	水木 井出	藤原
5	分類診断基準の確立	水木	川端 正木 矢野	中塚 岩城
6	治療法とその効果の検討	岡本	川端 川上	小島 徳嶺 西本 塩沢
7	我国における診療体制の確立	矢野	川端	西本
8	疾患概念 (病因、病態解析)	川上	水木 宇野	
9	国際キャスルマン病臨床ネットワーク(CDCN)	井出	吉崎	岩城
10	新しい治療法の検討	吉崎		
11	各施設の患者データ収集	宇野 八木	吉崎 岡本 川端 水木 川上 正木 矢野 井出	水谷 徳嶺 西本 藤原 塩沢