

## 第1回班会議プログラム

平成 27 年度 厚生労働科学研究 難治性疾患政策研究事業  
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研究

平成 27 年度 第 1 回 研究班会議  
(大阪大学銀杏会館 会議室 B 平成 27 年 6 月 6 日)

プログラム

11 : 30 ~ 12 : 00

昼食

12 : 00 ~ 12:10

開会のあいさつ\_\_吉崎

12:10 ~ 12 : 30

自己紹介

\*代表者

・吉崎 和幸(大阪大学産業科学研究所)

\*分担者(9名)

・岡本 真一郎(慶應義塾大学医学部).....11:00まで出席

・川端 浩(京都大学大学院医学研究科)

・水木 満佐央(大阪大学医学部附属病院).....13:00まで出席

・川上 純(長崎大学医歯薬学総合研究科)

・正木 康史(金沢医科大学)

・矢野 真吾(東京慈恵会医科大学)

・井出 眞(日本赤十字社 高松赤十字病院)

・宇野 賀津子((公財)ルイ・パストゥール医学研究センター)

・八木 克巳((公財)ルイ・パストゥール医学研究センター).....欠席

\*協力者(8名)

・小島 俊行(日本赤十字社 名古屋第一赤十字病院)

・水谷 実(三重厚生連 松阪中央総合病院)

・徳嶺 進洋(市立伊丹病院).....欠席

・西本 憲弘(大阪リウマチ・膠原病クリニック).....欠席

・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)

・中塚 伸一(独立行政法人労働者健康福祉機構 関西ろうさい病院)

・塩沢 和子(財甲南会 甲南加古川病院リウマチ膠原病センター)

・岩城 憲子（金沢大学大学院医薬保健学総合研究科）

\*厚生労働科学研究 難治性疾患政策研究事業 TAFRO 研究班より

・藤本 信乃（社会医療法人嶺和会 鈴鹿回生病院）

\*キャスルマン病患者代表（4名）

・福島 かおり、伊達 利彰、永田 洋子、服部 恵子

\*事務局

・谷川 美紀（大阪大学産業科学研究所）

12：30 ～ （議長\_\_吉崎、書記\_\_谷川）

研究班発足の経緯\_\_吉崎

キャスルマン病患者から研究班活動への要望\_\_福島

研究の分担について\_\_各研究項目リーダー予定者 （配布資料1）

- 1．指定難病の申請\_\_吉崎
  - 2．患者会の支援\_\_川端
  - 3．実態調査\_\_岡本（欠席の為代理 川端）
  - 4．診療ガイドライン\_\_川端
  - 5．分類診断基準\_\_水木（欠席の為代理 矢野）、TAFRO\_\_正木
  - 6．治療\_\_岡本（欠席の為代理 川上）
  - 7．診療体制\_\_矢野
  - 8．疾患概念サイトカイン\_\_川上
  - 9．国際キャスルマン病臨床ネットワーク\_\_井出
  - 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
- 患者会の発足と活動\_\_患者会代表

15：45 ～

事務連絡\_\_谷川

・研究班の連絡方法（e-mail、テレビ会議等）および連絡先一覧（配布資料2）

・研究事業計画（配布資料3）

・平成27年度 研究報告会の日程

平成28年1月16日（土）11：30 ～ 16：00 大阪大学銀杏会館

16：00 終了

<b>(配布資料1)</b>				
<b>(原案)</b>				
	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

(配布資料2)

<研究班員>				
研究代表者	所属	住所	Tel / Fax	e-mail
吉崎 和幸 (ヨシザキ カズユキ)	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	〒565-0874 大阪府吹田市古江台6-2-3 313研究室	06-6872-7460 Fax 06-6872-7460	kyoshi@sanken.osaka-u.ac.jp
研究分担者	所属	住所	Tel / Fax	e-mail
岡本 真一郎 (オカモト シンイチロウ)	慶應義塾大学医学部血液内科 教授	〒160-8582 東京都新宿区信濃町35	03-5363-3785 Fax 03-3353-3515	okamoto@a7.keio.jp
川端 浩 (カワバタ ヒロシ)	京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学 講師	〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町54	075-751-4964 Fax 075-751-4963	hkawabat@kuhp.kyoto-u.ac.jp
水木 満佐央 (ミズキ マサオ)	大阪大学医学部付属病院 化学療法部 准教授	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-15	06-6879-3871 Fax 06-6879-3879	mizuki@bldon.med.osaka-u.ac.jp
川上 純 (カワカミ アツシ)	長崎大学 歯薬学総合研究科 展開医療科学講座(第一内科) 教授	〒852-8501 長崎県長崎市坂本1丁目7-1	095-819-7260 Fax 095-849-7270	atsushik@nagasaki-u.ac.jp
正木 康史 (マサキ ヤスフミ)	金沢医科大学 血液免疫内科学 教授	〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1	076-218-8158 Fax 076-286-9290	yasum@kanazawa-med.ac.jp
矢野 真吾 (ヤノ シンゴ)	東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科 講師	〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8	03-3433-1111 Fax 03-3436-3233	yano@jikei.ac.jp
井出 眞 (イデ マコト)	日本赤十字社 高松赤十字病院 血液内科 第二血液内科部長	〒760-0017 香川県高松市番町4丁目1番3号	087-831-7101 Fax 087-834-7809	makoto13@smile.ocn.ne.jp
宇野 賀津子 (ウノ カツコ)	(公財)ルイ・バスターール医学研究センター 基礎研究部 IFN・生体防御研究室 室長	〒606-8225 京都府京都市左京区田中門前町103-5	075-712-6009 Fax 075-712-5850	kazukouno@louis-pasteur.or.jp
八木 克巳 (ヤギ カツミ)	(公財)ルイ・バスターール医学研究センター 基礎研究部 IFN・生体防御研究室 研究員	〒606-8225 京都府京都市左京区田中門前町103-5	075-712-6009 Fax 075-712-5850	ktsmyg@yahoo.co.jp
所属	住所	Tel / Fax	e-mail	
小島 俊行 (コジマ トシユキ)	日本赤十字社 名古屋第一赤十字病院 救急部 副部長	〒453-8511 愛知県名古屋市中村区道下町3丁目35番地	052-481-5111(代表) Fax 052-482-7733(代表)	tkojima@nagoya-1st.irc.or.jp
水谷 実 (ミズタニ ミノル)	三重厚生連 松阪中央総合病院 血液内科 部長	〒515-8566 三重県松阪市川井町小望102	0598-21-5252(代表) Fax 0598-21-9555(代表)	m-mizutani@mch.miekosei.or.jp
徳嶺 進洋 (トクミネ ユキヒロ)	市立伊丹病院 血液内科 診療部長	〒664-8540 兵庫県伊丹市昆陽池1丁目100番地	072-777-3773(代表) Fax 072-781-9888(代表)	yukitokumine@gmail.com
西本 憲弘 (ニシモト ノリヒロ)	大阪リウマチ・膠原病クリニック 院長	〒542-0081 大阪府大阪市中央区南船場4丁目4番10号	06-4708-8816(代表)	nishimoto-n@osaka-ra-clinic.com
藤原 寛 (フジワラ ヒロシ)	宗教法人 在日本南ブレスピテリミッション 淀川キリスト教病院 呼吸器内科 副院長	〒533-0024 大阪府大阪市東淀川区柴島1丁目7番50号	06-6322-2250(代表)	a104109@ychr.or.jp
中塚 伸一 (ナカツカ シンイチ)	独立行政法人 労働者健康福祉機構 関西ろうさい病院 病理診断科 部長	〒660-8511 兵庫県尼崎市稲葉荘3丁目1番69号	06-6416-1221(代表)	nakatsuka@kanrou.net
塩沢 和子 (シオザワ カズコ)	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	〒675-0009 兵庫県加古川市神野町西条1545-1	079-438-0621(代表) Fax 079-438-1258(代表)	ka.kshiozawa@kohnan.or.jp
岩城 憲子 (イワキ ノリコ)	金沢大学 医薬保健研究域医学系細胞移植学 大学院生	〒920-0934 石川県金沢市宝町13-1	076-265-2274(代表) Fax 076-234-4252(代表)	n.iwaki3@gmail.com
事務局	所属	住所	Tel / Fax	e-mail
谷川 美紀 (タニガワ ミキ)	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 特任研究員	〒565-0874 大阪府吹田市古江台6-2-3 313研究室	06-6872-7460 Fax 06-6872-7460	tanigaf@sanken.osaka-u.ac.jp

(配布資料3)			
平成27年度 研究事業計画表			
年月	研究者	厚生労働省	研究評価
H27.4	研究課題の決定	H27.4.10 ← 国庫補助通知	
	交付申請書の作成・提出 (所属施設長承諾書)	H27.4.28 → 交付申請書の受付・審査	
H27.5		交付決定通知	
H27.6	班会議(阪大銀杏会館)	H27.6.6	
H27.8	補助金の受領	← 補助金の交付	
H27.12	継続申請に関する書類の提出 研究業績・報告書等		
H28.1	28年度継続申請に係る 研究計画書の作成・提出	→ 中間評価委員会の開催 (必要に応じて開催)	
H28.1	報告会(阪大銀杏会館)	H28.1.16	
	H27年度収支決済報告書		
H28.4	補助金交付申請書類の提出		
H28.5	事業実績報告書及び研究報告書 の作成・提出	→ 事前実績報告書 の受付・審査	中間報告
		事後評価委員会の開催	
	補助金の確定	← 補助金の確定通知	事後報告
	支出証拠書類の保存(5年間)		

## 第 2 回班会議プログラム・抄録集

平成 27 年度 厚生労働科学研究 難治性疾患政策研究事業  
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研究

平成 27 年度 第 2 回 研究班会議  
(大阪大学銀杏会館 会議室 B 平成 28 年 1 月 16 日)

プログラム

- 10 : 50 ~ 11 : 00 挨拶 研究代表者 吉崎和幸
- 11 : 00 ~ 12 : 00  
. 診断基準・病型分類・重症度分類など 座長 岡本真一郎
- 11 : 00 キャスルマン病の診断基準・臨床的病型分類・重症度分類に関して 川端浩
- 11 : 10 キャスルマン病の病理診断に関して 中塚伸一
- 11 : 20 キャスルマン病の診療ガイドラインに関して 川端浩
- 11 : 30 国際キャスルマン病臨床ネットワーク (CDCN)  
との Collaboration について 井出眞
- 11 : 40 「新規疾患 ; TAFRO 症候群の確立のための研究」研究班からの報告 正木康史
- 11 : 50 サイトカインの多項目同時測定によるキャスルマン病の病態の解析 川上純
- 12 : 00 ~ 12 : 40  
. 実態調査・診療体制など 座長 川上純
- 12 : 00 実態調査に関して 岡本真一郎
- 12 : 10 倫理委員会による実態調査などの承認について 水木満佐央
- 12 : 20 既存データを利用した多中心性キャスルマン病の有病者数の推計 川端浩
- 12 : 30 診療体制の確立 矢野真吾
- 12 : 40 ~ 13 : 30 昼食

13:30 ~ 15:20

- . 承認、策定、採決（討議詳細事項別紙参照） 座長 吉崎和幸
- 討議 1) 病型分類の確立 進行係：水木満佐央
- 2) 病理診断の策定 進行係：中塚伸一
- 3) MCD 診断基準の策定 進行係：川端浩
- 4) MCD 重症度分類の策定 進行係：川端浩
- 5) TAFRO の位置付け決定 進行係：正木康史
- 6) 診療ガイドラインの策定 進行係：井出眞
- 7) 実態調査の活動 進行係：岡本真一郎

15:20 ~ 15:30 休憩

15:30 ~ 16:00

- . 病態解析、患者会など 座長 水木満佐央
- 15:30 リウマチと多中心型キャッスルマン病のトシリズマブ治療前後  
のサイトカイン・ケモカイン動態と疾患特性 宇野賀津子
- 15:40 キャッスルマン病患者会への支援 川端浩
- 15:50 キャッスルマン病患者の自覚症状のスケールの評価の必要性 小島俊行

16:00 ~ 16:30

- . 症例報告 座長 矢野真吾
- 16:00 Multicentric Castleman 病に対する tocilizumab 治療後に  
IgG4 関連疾患を発症した一例 水木満佐央
- 16:10 多中心性キャッスルマン病初期流産例 水谷実
- 16:20 トシリズマブが奏功したキャッスルマン病の一例 塩沢和子

16:30 ~ 16:40 事務連絡 研究班事務局 谷川美紀

- ✓平成 28 年度 第 1 回 研究班会議  
(大阪大学銀杏会館 会議室 B 平成 28 年 6 月 18 日)
- ✓平成 28 年度 第 2 回 研究班会議  
(大阪大学銀杏会館 会議室 B 平成 29 年 1 月 21 日)
- ✓平成 27 年度 分担者研究報告書および発表パワーポイントファイルまとめ(1~2 枚)提出の依頼をします(2 月中旬)。ホームページに研究成果として掲載されます。

16:40 ~ 16:50 終了挨拶 研究代表者 吉崎和幸

平成 27 年度キャッスルマン病に関する調査研究 抄録

[ 演題名 ] キャッスルマン病の診断基準・臨床的病型分類・重症度分類の策定

[ 研究発表者 ] 氏名：川端浩

[ 研究分担/協力者 ] 氏名：吉崎和幸、岡本真一郎、水木満佐央、川端浩、川上純、正木康史、矢野真吾、井出眞、宇野賀津子、八木克巳、小島俊行、水谷実、徳嶺進洋、西本憲弘、藤原寛、中塚伸一、塩沢和子、岩城憲子

[ 目的 ] 当研究班は、キャッスルマン病の全国疫学調査、および同疾患の厚生労働省の指定難病への認定を目指して活動を行っている。これらを遂行するにあたって必須である、診断基準、臨床的分類基準、及び重症度分類の策定を行う。

[ 方法 ] メーリングリストを活用して、キャッスルマン病の診療に詳しい当研究班の研究分担者および研究協力者の間で活発な意見交換を行い、わが国におけるキャッスルマン病の診断基準・臨床的病型分類・重症度分類の案を策定する。多中心性キャッスルマン病については、米国の医療関係者を中心とした Castleman Disease Collaborative Network (CDCN) による国際的な診断基準・重症度分類案を参考に修正を行う。

[ 結果および考察 ] わが国における暫定的なキャッスルマン病の診断基準、臨床的病型分類、および重症度分類の案を策定した。診断のための必須基準としては、腫大したリンパ節を認める、リンパ節または臓器の病理組織所見がキャッスルマン病の組織像に矛盾しない、の両者を満たすこととした。除外基準としては、リンパ系および網内系の悪性腫瘍、感染症、自己免疫疾患、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など) とした。臨床的病型分類としては、単中心性、HHV-8 関連多中心性、特発性多中心性の 3 病型に分類した。これらは、2015 年 11 月に Philadelphia で開かれた CDCN の general meeting において、わが国からの案として提示した。わが国の案は、基本的には CDCN で議論され策定された案と合致するものであった。特発性多中心性キャッスルマン病の重症度分類については、2015 年 12 月に Orland で開かれた International Castleman Disease Diagnostic Criteria Meeting でまとまった国際的な案を参考に、わが国の案を修正した。

[ 結論 ] キャッスルマン病の全国疫学調査、および同疾患の厚生労働省の指定難病への認定を目指す上で必要な診断基準、臨床的病型分類、重症度分類の暫定的な案が策定された。今後は、これらを活用して、疫学研究や臨床研究を推進していくことができる。

平成 27 年度キャスルマン病に関する調査研究 抄録

[ 演題名 ] キャスルマン病の診療ガイドラインの策定

[ 研究発表者 ] 氏名： 川端浩

[ 研究分担/協力者 ] 氏名： 吉崎和幸、岡本真一郎、水木満佐央、川端浩、川上純、正木康史、矢野真吾、井出眞、宇野賀津子、八木克巳、小島俊行、水谷実、徳嶺進洋、西本憲弘、藤原寛、中塚伸一、塩沢和子、岩城憲子

[ 目的 ] キャスルマン病診療の正式な診療ガイドラインを策定する前提として、全国のキャスルマン病診療にかかわる医療者向けに、本疾患の啓蒙を目的とした「診療の参照ガイド」を策定する。

[ 方法 ] メーリングリストを活用して、キャスルマン病の診療に詳しい当研究班の研究分担者および研究協力者の間で意見交換を行い、わが国におけるキャスルマン病の「診療の参照ガイド」を策定する。

[ 結果および考察 ] 本研究班で策定した診断基準案、重症度分類案、および単中心性、特発性多中心性、HHV8 関連のキャスルマン病病型別の臨床像・診断・治療・予後に関して網羅的に記載した参照ガイド案を作成した。

[ 結論 ] 暫定的ではあるが、キャスルマン病の診療の参照ガイドを作成した。まずはこれをホームページ上で公開して広くご意見などを募るとともに、今後は国内外からの情報収集と本研究班が遂行する疫学研究および基礎研究の進展によって、より客観的で充実した診療ガイドへと発展させていくことを目指す。

平成 27 年度キャッスルマン病に関する調査研究 抄録

[ 演題名 ] 国際キャッスルマン病臨床ネットワーク (CDCN) との Collaboration について

[ 研究発表者 ] 氏名 : 井出眞

[ 研究分担/協力者 ] 氏名 : 吉崎和幸、岩城憲子、岡本真一郎、川端浩、水木満佐央、川上純、正木康史、矢野真吾、宇野賀津子、八木克巳、小島俊行、水谷実、徳嶺進洋、西本憲弘、藤原寛、中塚伸一、塩沢和子

[ 目的 ] 現時点で唯一の国際キャッスルマン病研究団体である CDCN(Castleman Disease Collaborative Network)と協同し、診断基準および調査方法を厚生省研究班の作業と擦り合わせ相互に矛盾なく統一されたものとなる様に努力する。

[ 方法 ] 現時点で CDCN メンバーは 250 人 ( 39 カ国 ) にまたがっており、中核メンバーである Scientific Advisory Board(SAB)だけでも 8 カ国 28 人を数える。現時点で吉崎 和幸 井出 眞の両名が SAB として登録されているが、対面しての議論は国外のため困難である。したがって年 4 回のインターネットを通じてのテレビ会議、および毎年アメリカ血液学会と同時期に開催されている CDCN Scientific Advisory Board meeting at ASH に参加し相互の交流をはかっている。また 2015 年病理および臨床の診断基準の策定を試みた International Castleman Disease Diagnostic Criteria Meeting ( 2015 年 20-21 日 ) が、ペンシルバニア大学医学部で開催されたため吉崎 和幸 井出 眞の両名はこれに参加し日本の診断基準や分類法などについて説明し、調整を試みた。本年の CDCN Scientific Advisory Board meeting at ASH(2015 年 12 月 5-6 日)においては次年度以降の活動について説明した。

[ 結果および考察 ] International Castleman Disease Diagnostic Criteria Meeting において CDCN の考える診断基準の議論に参加した。井出より日本の Castleman Disease の現状について説明した。題名を Epidemiological research on the MCD therapy in Japan and establishment of patient organization とした。全体を 4 章に分類し 1.A plan for Essential Diagnostic Criteria for Castleman disease 2.A plan for Histopathology Classification for Castleman disease 3.A plan for Clinical Classification for Castleman disease 4.A plan for Classification of Disease Severity for Castleman disease としてそれぞれについて日本側分類の進行状況について説明した。

診断基準については日本側が病理所見と病変の分布のみでの疾患を定義したが、CDCN の診断基準は大幅に検査所見、症状など加えたものとなった。また病理所見については CDCN

より TAFRO 症候群に類似した兆候を含め Castleman 病の病理所見が提示された。現時点で TAFRO 症候群の疾患診断基準は確定されておらず断定はできないが、TAFRO 症候群を独立した疾患とする立場よりはやや乖離があると思われた。重症度分類については CDCN 側の基準としては当初、検査データのみで決定されていたが、この点臓器障害を主体とした日本側の基準とは大きく異なっていた。日本側の presentation の後、臓器障害を取り入れた新たな重症度分類が CDCN より示され現在検討中である。

[ 結論 ] CDCN 側の Castleman 病の疾患の定義、および診断基準と日本側の考えるそれとは主に TAFRO 症候群のあつかいについて若干の乖離が見られる。

平成 27 年度キャスルマン病に関する調査研究 抄録

[ 演題名 ] 「新規疾患；TAFRO 症候群の確立のための研究」研究班からの報告

[ 研究発表者 ] 氏名： 正木康史

[ 研究分担/協力者 ] 氏名：川端浩、井出眞、岩城憲子

[ 目的 ] TAFRO 症候群は、明らかな原因なしに急性あるいは亜急性に、発熱、全身性浮腫（胸水・腹水貯留）、血小板減少を来し、腎障害、貧血、臓器腫大（肝脾腫、リンパ節腫大）などを伴う全身炎症性疾患である。既知の単一疾患に該当せず、2010 年高井らにより Thrombocytopenia（血小板減少症）、Anasarca（全身浮腫、胸腹水）、Fever（発熱、全身炎症）、Reticulin fibrosis（骨髄の細網線維化、骨髄巨核球増多）、Organomegaly（臓器腫大；肝脾腫、リンパ節腫大）より TAFRO 症候群（仮称）として報告され、その後類似例の報告が相次いでいる。リンパ節生検の病理は Castleman 病様の像を呈し、臨床像も一部は多中心性 Castleman 病に重なるが、本疾患特有の所見も多く、異同に関しては現時点で不明である。ステロイドや cyclosporin A などの免疫抑制剤、tocilizumab, rituximab などの有効例が報告されるも、様々な治療に抵抗性の症例も存在し、全身症状の悪化が急速なため、迅速かつ的確な診断と治療が必要な疾患である。

今回、TAFRO 症候群と多中心性 Castleman 病との異同につき検討し、また「新規疾患；TAFRO 症候群の確立のための研究（H27-難治等(難)-一般-008）」にて決定した診断基準/治療指針を紹介する。

[ 方法 ] 以前より、「新規疾患；TAFRO 症候群の疾患概念確立のための多施設共同後方視的研究（UMIN000011809）」を行っており、2014 年 5 月～2015 年 9 月までに登録された 163 症例のうち、TAFRO 症候群 70 例と多中心性 Castleman 病 88 例とで、データを比較した。また、「新規疾患；TAFRO 症候群の確立のための研究（H27-難治等(難)-一般-008）」班会議は 2015 年 10 月 31 日に金沢医科大学で開催され 27 名の研究者が参加し、診断基準、治療指針その他を討論し決定した。

[ 結果および考察 ] TAFRO 症候群例では、多中心性 Castleman 病に比べ Hb, CRP, Creatinine, LDH, ALP, Ferritin 値が優位に高く、血小板数は優位に低かった。そのほかに、TAFRO 症候群は、経過が急性～亜急性であること、リンパ節腫大があっても小さい事などの特徴があり、リンパ節生検所見は Castleman 病に類似するものの、基本的には異なった疾患と考えられる。

[ 結論 ] 今回の結果より、TAFRO 症候群は固有の疾患である可能性が高いものの、病理像や一部の臨床像、さらに治療薬など重なる部分も多く、当 Castleman 病調査研究班との共同研究の継続が望ましい。

### TAFRO症候群

高井和江ら.  
 発熱,胸腹水,肝脾腫を伴い,骨髄に軽度の線維化を認める血小板減少症.  
 臨床血液 51:320-5, 2010

**T**; Thrombocytopenia; 血小板減少  
**A**; Anasarca; 全身浮腫(体腔液貯留)  
**F**; Fever; 発熱  
**R**; Reticulin fibrosis; 骨髄巨核球増加と骨髄線維症  
**O**; Organomegaly; 臓器腫大

### 多中心性Castleman病 (MCD) / Hyper IL6 syndrome

HIV感染→免疫不全→HHV-8感染→HHV-8 vIL-6発現

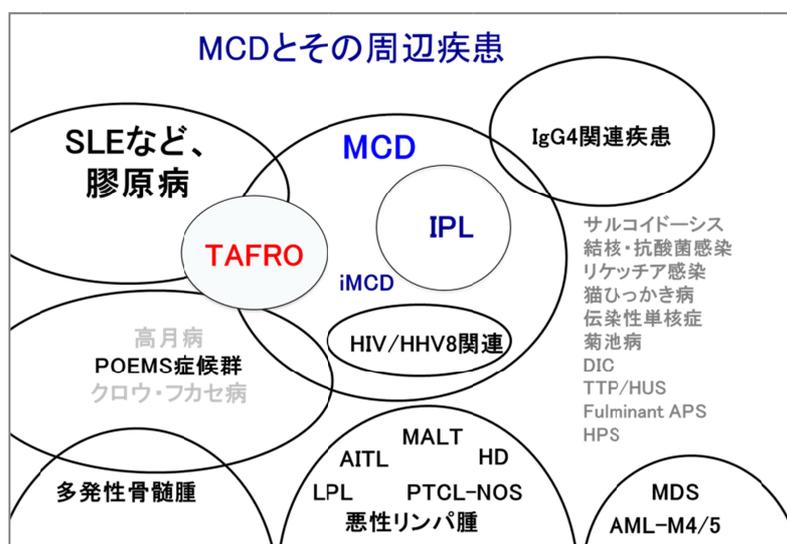
---

→ IL-6異常産生亢進 ↓ 日本型

iMCD

→ ・VEGF産生誘導→血管新生  
 ・B細胞分化促進→形質細胞増多  
     高γグロブリン血症  
 ・骨髄巨核球分化促進→血小板増加  
 ・肝;急性期蛋白産生促進;CRP, Fibrinogen, SAAなど  
     ヘプシジン産生誘導  
     →腸管からの鉄吸収抑制  
     網内系鉄リサイクル低下 →貧血

→ 別のヒット! IL-6/VEGF以外の炎症性サイトカインの惹起?  
 → 胸腹水、血小板減少 ;TAFRO症候群



平成 27 年度キャッスルマン病に関する調査研究 抄録

[ 演題名 ] サイトカインの多項目同時測定によるキャッスルマン病の病態の解析

[ 研究発表者 ] 氏名：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）

[ 研究分担/協力者 ] 氏名：古賀智裕

長崎大学病院医療教育開発センター

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）

氏名：川尻真也

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科社会医療科学講座公衆衛生学

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）

[ 目的 ]

サイトカインの多項目同時測定を用いてキャッスルマン病の病態を解析する。

[ 方法 ]

今年度はサイトカインの多項目同時測定キットの有用性を、健常人と他対象疾患（キャッスルマン病以外）の血清を用いて検証した。キットは Bio-Rad 社の Human Cytokine/Chemokine Panel 1（41 分子）、IL-18、sCD54、sCD106、Human T cell Panel（21 分子）を用い、炎症性疾患として家族性地中海熱（FMF）と関節リウマチ（RA）、リンパ節腫脹を来す疾患として IgG4 関連疾患（IgG4-RD）で評価した。

[ 結果および考察 ]

Human Cytokine/Chemokine Panel 1、IL-18、sCD54、sCD106 を用いた解析では、健常人と FMF 発作期、また、FMF 発作期と非発作期において鑑別に重要な因子が同定された（前者では IL-6、sCD54、IL18、IL-17 の組み合わせ、後者では IL-6、G-CSF、IL-12p40、IL-10 の組み合わせ）。活動性 RA でも多くの因子が健常人より有意に高値であり、治療前後での推移を検討中である。

Human T cell Panel では IgG4-RD と健常人を比較検討中である。

[ 結論 ]

まだ解析は途中ではあるが、サイトカインの多項目同時測定は、疾患特有の発現パターンを抽出し、病態解析に重要であると思われた。今後は吉崎班で集積されるキャッスルマン病の血清/血漿検体を用い、健常人と対象疾患（疾患コントロール）との比較で、サイトカインの発現パターンを解析する。キャッスルマン病特有の発現パターンが抽出された場合は、その機序を、マイクロ RNA アレイなどを用いて、明らかにする。

平成 27 年度キャスルマン病に関する調査研究 抄録

[ 演題名 ] 既存データを利用した多中心性キャスルマン病の有病者数の推計

[ 研究発表者 ] 氏名： 川端浩

[ 研究分担/協力者 ] 氏名： 吉崎和幸、岡本真一郎、川端浩、水木満佐央、川上純、正木康史、矢野真吾、井出眞、宇野賀津子、八木克巳、小島俊行、水谷実、徳嶺進洋、西本憲弘、藤原寛、中塚伸一、塩沢和子、岩城憲子

[ 目的 ] 金沢医科大学を中心施設として行われている疫学調査「新規疾患；TAFRO 症候群の疾患概念確立のための多施設共同後方視的研究」と、中外製薬株式会社が実施し tocilizumab 使用者を全例登録してきた「アクテムラ特定使用成績調査」のデータを活用して、わが国における多中心性キャスルマン病の有病者数を推定する。

[ 方法 ] 新規疾患；TAFRO 症候群の疾患概念確立のための多施設共同後方視的研究」では、多施設から TAFRO 症候群および多中心性キャスルマン病の患者の臨床情報を収集して集計している。多中心性キャスルマン病患者のうち tocilizumab 治療を受けた患者の比率をこの研究のデータから抽出する。多中心性キャスルマン病で tocilizumab 治療を受けた患者の総数は、「アクテムラ特定使用成績調査」によって得られる。これらの数字から、わが国における多中心性キャスルマン病の有病者数を推定する（わが国における多中心性キャスルマン病の生命予後は一般に良好で、10 年生存率が 8 割程度と推定されているので、これらの調査期間中の死亡症例については無視することとする）。

[ 結果および考察 ] 多中心性キャスルマン病の「アクテムラ特定使用成績調査」には、およそ 10 年間で 779 例の tocilizumab 使用者の登録があった。一方、「新規疾患；TAFRO 症候群の疾患概念確立のための多施設共同後方視的研究」では、2015 年 10 月時点で 88 例の登録があり、そのうち 50% (44 例) に tocilizumab が使われていた。これらから概算すると、わが国の多中心性キャスルマン病患者数は 1558 人となる。ただし、「新規疾患；TAFRO 症候群の疾患概念確立のための多施設共同後方視的研究」の症例登録施設が、キャスルマン病の診療経験が豊富な施設に偏っており、tocilizumab 使用者の比率が全国平均よりもかなり高いものと想像される。また、キャスルマン病の診断は経験豊富な医師にとってもしばしば容易ではなく、未診断の患者が多く存在するものと推測される。したがって、有病者数 1558 人は、実態よりもかなり過小評価している可能性がある。

[結論] きわめて大雑把であるが、既存データを活用して全国の多中心性キャッスルマン病患者の概数を推計した。今後は、研究班として規模を拡大して全国調査を行い、多中心性のみならず各臨床病型のキャッスルマン病患者の発症率、有病率をより正確に推計していく予定である。

### 米国の多中心性キャッスルマン病の患者数推計

Mehra M, et al. *Blood*. 2012;120. Abstract 4253.

- 健康保険の病名をもとにした調査研究。
- 米国で年間4353例の新規“Castleman disease”患者の発症があり、そのうちおよそ1000例が多中心性。
- **100万人当たり年間およそ3人の多中心性キャッスルマン病の発症。**

Robinson D, Jr., et al. *Br J Haematol*. 2014;165:39-48.

- 2000年から2009年のMayo Clinic と、Fred Hutchinson Cancer Research Centerの臨床データと患者住所を解析。
- 多中心性キャッスルマン病は59例で、61%が男性
- 発症年齢中央値は53歳。85%が特発性
- 米国における10年間の発症頻度は100万人当たり2.4人
- **100万人当たり年間少なくとも0.15人以上の発症**
- 2年生存率は92%

### わが国の多中心性キャッスルマン病の患者数推計

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」

- ◆ 10年間で779例のtocilizumab使用者の登録
- ◆ 年間60例程度の登録

「TAFRO症候群の疾患概念確立のための多施設共同後方視的研究」

- ◆ 2015年10月時点で88例の登録
- ◆ 内、44例(50%)でtocilizumab使用

これらから概算

- ◆ わが国の多中心性キャッスルマン病の患者数は1558人
- ◆ **100万人当たり13人の有病率、年間1人の発症率**

ただし、◆ TAFRO症例登録施設でのtocilizumab使用者の比率が全国平均より高い可能性

- ◆ 未診断の患者の存在

実態よりもかなり過小評価している可能性がある。

平成 27 年度キャスルマン病に関する調査研究 抄録

[ 演題名 ] 診療体制の確立

[ 研究発表者 ] 氏名： 矢野真吾

[ 研究分担/協力者 ] 氏名： 吉崎和幸、岡本真一郎、川端浩、水木満佐央、川上純、正木康史、矢野真吾、井出眞、宇野賀津子、八木克巳、小島俊行、水谷実、徳嶺進洋、西本憲弘、藤原寛、中塚伸一、塩沢和子、岩城憲子

[ 目的 ] 本邦のキャスルマン病の患者がどの地域に居住していても適切な医療が受けられるようなキャスルマン病の診療体制を確立する。診療体制を整えることにより、キャスルマン病医療の均てん化を目指し、また当研究班の研究を全国規模で行えるようにする。

[ 方法 ] 全国を 8 地域に分けて、各地方にキャスルマン病の地域拠点病院を担う施設を選定する。拠点病院の選定は当研究代表者と相談して行い、全国から 11 施設を選び、当研究班に所属していない施設には、直接連絡し承諾を得る。また地域拠点病院と連携を取り合いキャスルマン病の診療を行う地域連携病院の候補となる施設の情報を集めていく。方法としては、1) 当研究班および患者会からの情報、2) 中外製薬ホームページ (キャスルマン病 施設検索)、3) 日本血液学会の疾患登録のデータベース、などからキャスルマン病の診療を行っている病院の情報を収集し抽出する。

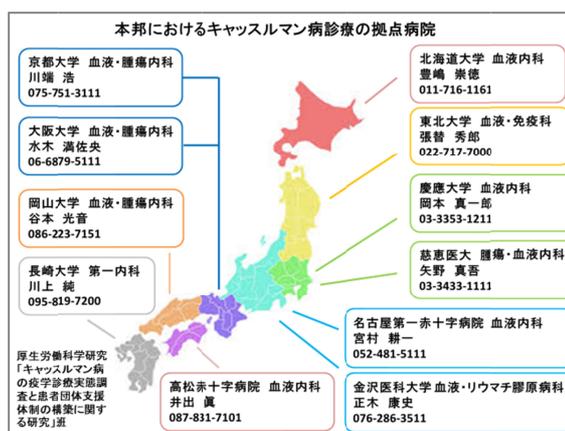
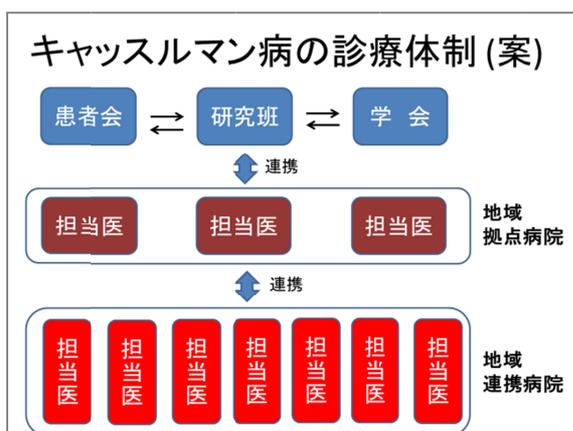
[ 結果および考察 ] 全国から、北海道大学(血液内科)、東北大学(血液・免疫科)、慶應義塾大学(血液内科)、東京慈恵会医科大学(腫瘍・血液内科)、金沢医科大学(血液・リウマチ膠原病科)、名古屋第一赤十字病院(血液内科)、京都大学(血液・腫瘍内科)、大阪大学(血液・腫瘍内科)、高松赤十字病院(血液内科)、岡山大学(血液・腫瘍内科)、長崎大学(第一内科)の 11 施設を拠点病院として選定し、拠点病院としての役割を担うことに承諾をいただいた。拠点病院の役割は、1) 吉崎班で行う臨床研究、調査研究、ガイドラインの作成などに関わり、本邦のキャスルマン病医療の向上に牽引、2) 地域の医療機関から紹介されたキャスルマン病患者の受け入れ、または地域の連携病院への紹介、3) 地域の連携病院の指導的役割を担う、4) 地域の医療機関からセカンドオピニオンの受け入れ体制を整える、などを想定している。また現時点で地域連携病院の候補として 99 施設(北海道地方 5 施設、東北地方 6 施設、関東地方 40 施設、中部地方 13 施設、近畿地方 21 施設、中国地方 2 施設、四国地方 5 施設、九州地方 7 施設)を抽出した。今後当研究班の情報、および日本血液学会

の血液疾患登録データを使用し、さらに全国のキャスルマン病診療施設を把握していく予定である。

[結論] キャスルマン病医療の中心的役割を担う拠点病院 11 施設を選定し、承諾をしていただいた。拠点病院の役割については、当研究班でさらに議論をしていく必要がある。また拠点病院と連携して、キャスルマン病の診療を行う連携施設の候補となる病院を 99 施設抽出した。研究班の情報、日本血液学会のデータを加えることにより、さらに連携施設の候補病院を増やしていく。

## 目的

- 全国どこでも質の高いキャスルマン病医療を提供する
- キャスルマン医療の均てん化を目指す
- 吉崎班でのキャスルマン病に関する研究を全国規模で行えるようにする



## 拠点病院の役割 (案)

- 吉崎班と連携をとり、我が国のキャスルマン病医療の向上を牽引する(臨床研究、調査研究、ガイドラインの作成などに関わる)。
- 地域の医療機関から紹介されたキャスルマン病患者の受け入れ、または地域の連携病院への紹介を行う。
- 地域の連携病院の指導的役割を担う。
- 地域の医療機関からセカンドオピニオンの受け入れ体制を整える。

## 連携病院候補

- |         |      |
|---------|------|
| • 北海道地方 | 5施設  |
| • 東北地方  | 6施設  |
| • 関東地方  | 40施設 |
| • 中部地方  | 13施設 |
| • 近畿地方  | 21施設 |
| • 中国地方  | 2施設  |
| • 四国地方  | 5施設  |
| • 九州地方  | 7施設  |

平成 27 年度キャスルマン病に関する調査研究 抄録

[ 演題名 ] リウマチと多中心型キャスルマン病のトシリズマブ治療前後の  
サイトカイン・ケモカイン動態と疾患特性

[ 研究発表者 ] 氏名：宇野賀津子

[ 研究分担/協力者 ] 氏名：八木克巳、谷川美紀、吉崎和幸

[ 目的 ] リウマチ(RA)とキャスルマン病(MCD)は病因、病態の異なる疾患であるが、共に血清中に高レベルの IL-6 が存在し、トシリズマブ治療が有効であると言う点で共通点がある。そこで両疾患患者の血中サイトカイン・ケモカイン動態を治療の前後で測定し、予後予測に使えるバイオマーカーの選択および、病態と強く関連するサイトカイン・ケモカインの検討を行った。

[ 方法 ] 両疾患の治療前後で 27 項目のサイトカイン・ケモカインおよび可溶性抗体を測定し、その治療前のそれぞれの疾患の特徴およびトシリズマブ治療後の変動について、比較検討した。

[ 結果および考察 ]

両疾患の治療前後で 27 項目のサイトカイン・ケモカインを測定したところ、RA 患者では IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, GM-CSF, IFN-g, MCP-1, RANTES, TNF-a. が、MCD 患者では IL-6, IL-8, IL-13, GM-CSF, MIP-1a, RANTES, VEGF が 2/3 の患者で健常人の基準値より上昇していた。

RA 患者のトシリズマブ治療による 16 週後の DAS28-CRP を治療前に予測できるか重回帰分析を用いて検討したところ、sgp130, logIL-6, logIL-8, logEotaxin, logIP-10, logVEGF, logsTNFR-I, logsTNFR-II の治療前血清の測定値を用いて、16 週後の DAS28-CRP 値が予測できることが明らかとなった。特にその際、sgp130 の値が高値であることが、治療効果と強く関連していた。また RA 患者ではほぼ全員で治療前に比べて DAS28-CRP が低下し、多くの上昇していたサイトカイン・ケモカインは治療後に低下していた。

一方、MCD 患者ではトシリズマブ治療により患者の病状は改善したが、治療数ヶ月後の IL-6, IP-10, MIP-1a, MIP-1b, TGF-b 値は治療前よりも上昇していた。Sgp130 他の可溶性サイトカインとの関連については、今後の検討課題である。

これらの結果は、RA では IL-6 のブロックが間接的に関係のサイトカインの産生を低下させ、病状を改善させたと推察された。一方、MCD 患者では、サイトカイン値の改善は認められなくとも病状が改善したのは、IL-6 が直接病態に関係していて、そのブロックが病態改

善に繋がることを示唆しており、両疾患の病因が全く異なることを示している。

[ 結論 ] RA 患者と MCD 患者では、治療前及びトシリズマブ治療後のサイトカイン・ケモカイン動態は大きく異なっている。両疾患のサイトカイン・ケモカイン動態の解析により、疾患特性および原因の解析に繋がる事が期待される。

平成 27 年度キャッスルマン病に関する調査研究 抄録

[ 演題名 ] キャッスルマン病患者会への支援

[ 研究発表者 ] 氏名 : 川端浩

[ 研究分担/協力者 ] 氏名 : 吉崎和幸、岡本真一郎、川端浩、水木満佐央、川上純、正木康史、矢野真吾、井出眞、宇野賀津子、八木克巳、小島俊行、水谷実、徳嶺進洋、西本憲弘、藤原寛、中塚伸一、塩沢和子、岩城憲子

[ 目的 ] キャッスルマン病患者会の設立と運営を多面的に支援する。

[ 方法 ] 患者会の設立支援を行い、設立後は運営に関する助言や講演会の講師を務めるなど、患者会の活動を多面的に支援する。

[ 結果および考察 ] 平成 27 年 8 月 1 日に福島かおり代表を中心として、キャッスルマン病患者会が正式に発足した。当研究班の研究分担者・協力者も、積極的に会の発足に際しての助言等の支援を行った。平成 27 年 9 月 27 日に大阪大学銀杏会館にて行われたキャッスルマン病講演会では、吉崎和幸、川端浩が講演を行った。患者会は 11 月 8 日現在、正会員 61 名、賛助会員 9 名、賛助団体 2 団体などとなっている。

[ 結論 ] 患者会と研究班は、相互に連携・協力しあうことによって、患者さんの QOL の向上、診療体制や疾患に関する情報の共有、疫学研究、病態研究、さらには治療法の開発まで、互いの目的を効率的に遂行していくことができるものと期待される。

平成 27 年度キャッスルマン病に関する調査研究 抄録

[ 演題名 ] キャッスルマン病患者の自覚的症状のスケールの評価の必要性

[ 研究発表者 ] 氏名：小島俊行

[ 研究分担/協力者 ] 氏名：吉崎和幸、岡本真一郎、川端浩、水木満佐央、川上純、正木康史、矢野真吾、井出眞、宇野賀津子、八木克巳、小島俊行、水谷実、徳嶺進洋、西本憲弘、藤原寛、中塚伸一、塩沢和子、岩城憲子

[ 目的 ] 自覚的症状を数値化することによって、重症度判定、治療効果の判定に活用することが必要であることの問題提起

[ 方法 ] 患者の立場で、自らの治療経過をかえりみて、自覚症状を客観的評価に結び付ける方法を検討した。

[ 結果および考察 ] キャッスルマン病患者は自覚症状を、倦怠感、疲れ、重い、だるい、抑うつ感などと表現するが、それらはあくまでも自覚であり、患者本人にしかわからない。もちろんこれらを説明できるバイオマーカーは存在せず、客観的な数値として表わすことはできない。しかし、患者にとってはこの自覚症状が日常生活の大きな妨げとなり、悩みのもととなっている。今回、私自身の治療経過をかえりみて、自覚症状を数値化することの必要性和困難感を実感した。

私の場合、治療開始前は、癌治療の分野で多用される PS ( Performance Status : PS0 は症状が無く、普通の生活を送れる状態、PS1 は軽作業なら可能な状態、PS2 は日中の半分以上は起きている状態・・・ ) でスコアリングすると PS1 あるいは、時に PS2 であった。治療により身体的、検査データの、画像的には改善し、現在は PS0 と判定される。しかし、本当は「症状がなく」ではなく「症状があるが無理をして、頑張っている」が実情である。この症状こそが「倦怠感」で、数値化するのは難しい。許されるならば、PS0.3 ~ 0.8 のあいだを彷徨していると表現したい。この倦怠感は、無理をすれば、頑張れば何とかなのでこうになってしまうのであるが、本人はつらい。この「つらさ」も自覚であり、数値的評価はできない。結局、本人が頑張れば頑張るほど客観的スコアは低くなり軽症と判断されるので、この評価方法はキャッスルマン病の重症度判定には向いていない。「患者本人の頑張り、努力」を抜いたものを真の重症度とするならば、自覚症状を正確に評価しなければならず、その程度がわかるのは患者本人以外に存在しない。患者の体感そのものを本人が申告しやすいように、まずはスケール化することが必要で、その他の客観的データと合算する際にスコア化することが望ましいと考える。客観的なスコアと自覚的スコア

の按分はまた別の議論としたい。

[ 結論 ] キャッスルマン病患者のかかえる自覚症状を評価するにはスケールの評価が向いていると考える。そして、一番言いたいことは、キャッスルマン病患者の自覚症状のつらさを理解して、検査データで一喜一憂するだけでなく、自覚症状も治療してほしい。

キャッスルマン病では自覚症状をスケール化で評価して重症度分類に反映させることが必要

一人の患者として、5年にわたる治療経過をかえりみて、自覚症状がなかなか改善せず、臨床検査値に反映されないことがわかった。それは自覚症状が「倦怠感」でこれを測ることはできない。また、少々無理をすれば日常生活に支障はない。現状の重症度分類案では0点か1点か聞かれば0点と自己評価する。また、この案では9項目中、自覚症状は1項目であり、合算して分類すると1/9に薄まって評価される。患者が困っていることを申告しやすいように、スコアではなくスケールで評価することが必要であろう。

こんなことはありませんか？

医者は「よくなっている」というが……

なにがよくなっているかわからない。

そもそも何のために治療しているのか、さっぱりわからない……

一人の経験より二人の経験、さらにもっと多くの患者の意見が集まれば、より大きな力になります。より多くの患者が救われるよう、声をあげてください。医者には自覚症状のことはなにもわかりません。しっかり伝えましょう。

患者は検査値だけではなく、症状も治してほしい！

平成 27 年度キャスルマン病に関する調査研究 抄録

[ 演題名 ] Multicentric Castleman 病に対する tocilizumab 治療後に IgG4 関連疾患を  
発症した一例

[ 研究発表者 ] 大阪大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 水木満佐央

[ 研究分担/協力者 ( 症例担当/解析者 ) ] 植田康敬<sup>1</sup>、萩原圭祐<sup>2</sup>、木田亨<sup>1</sup>、松井崇浩<sup>1</sup>、森井英一<sup>3</sup>、熊ノ郷淳<sup>2</sup>、前田哲生<sup>1</sup>、金倉謙<sup>1</sup> 1. 大阪大学医学系研究科 血液・腫瘍内科、  
2. 同呼吸器・免疫アレルギー内科、3. 同病態病理学講座

[ 目的 ] IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 高値、種々の臓器での IgG4 陽性形質細胞の浸潤、線維化で特徴づけられる疾患であり、その病因は明確ではない。一方、multicentric Castleman 病は、多発性リンパ節腫大と全身性の炎症状態を示す疾患であり、リンパ節における IL-6 の異常産生がその病態に関与していると考えられているが、その病因は明らかでない。治療は、前者は副腎皮質ステロイドホルモン治療が有効であることに対して、後者は IL-6 作用の阻害薬である抗 IL-6 レセプター抗体 tocilizumab が有用で治療法は異なり両疾患の鑑別は重要である。我々は当初 multicentric Castleman 病で発症し、tocilizumab 治療中に IgG4 関連疾患の病態を示した症例を経験した。両疾患の病態の関連性、また鑑別困難例の存在について注意を要する例と考えられたので症例提示を行う。

[ 症例経過 ] 56 歳男性。X 年に多発性リンパ節腫大 ( 5mm から 3cm 径 ) にて当院受診。リンパ節組織像は反応性リンパ節腫大であり、IgH、TCRβ、*BCL-2* のクロナールな再構成を認めなかった。リンパ節腫大は X+4 年まで持続し、頻回の呼吸器感染とポリクローナルな高ガンマグロブリン血症で入院となった。入院時、リンパ節の再生検にて組織像は Castleman disease, plasma cell type に合致、IgG4 陽性細胞の増加 ( - ) で、血液検査では IL-6 軽度高値 ( 5.9pg/ml, 正常値 < 4.0pg/ml )、CRP 上昇 ( 24mg/dl )、HIV(-)、HHV-8(-)であり、idiopathic multicentric Castleman disease の診断にて tocilizumab の臨床試験に参加、同治療が開始された。副腎皮質ステロイドホルモンは使用されなかった。リンパ節腫大、血清学的異常は改善し tocilizumab 治療が継続された。X+12 年、右眼球の上方変異と突出が出現。MRI 検査にて両側の眼窩腫瘤認め、FDG-PET 検査にて同腫瘤への集積とともに、縦隔、腹腔内リンパ節への集積、前立腺腫瘤への集積を認めた。右眼窩腫瘤および前立腺部の生検にてリンパ濾胞過形成、IgG4 陽性形質細胞の集積 ( IgG4<sup>+</sup>/IgG<sup>+</sup>>40% )、著明な線維化を認めた。また IgG4 増加 ( 3940mg/dl, 正常値 4.8-105mg/dl )、IgE 増加 ( 3280IU/ml, 正常値 0-173IU/ml ) を認め、IgG4 関連疾患の診断に至った。血清 IL-6 値は 137pg/ml であった。メチルプレドニゾロン 1000mg パルス療法を 3 日間にて症状改善し、その後 40mg/日のプレドニゾロン投与を継続、

次第に漸減 5mg/日とし、tocilizumab 併用にて治療中である。その後 18 ヶ月以上リンパ節腫大の再燃なく経過している。眼窩内腫瘤には軽度の FDG の集積は持続している。

[ 考察 ]

Muticentric Castleman disease と IgG4 関連疾患の鑑別困難例の存在は報告されている。本例においては、当初のリンパ節腫大および炎症所見は tocilizumab で良好にコントロールされているところで、IgG4 関連疾患が発症しており、両疾患が併存していたことを示唆するとともに、両疾患の病因は別のものであることを示唆している。Tocilizumab の長期使用が IgG4 関連疾患の発症、増悪に関与した可能性も考察される。

平成 27 年度キャスルマン病に関する調査研究 抄録

[ 演題名 ] 多中心性キャスルマン病初期流産例

[ 研究発表者 ] 松阪中央病院 血液内科 水谷 実

[ 目的 ] 多中心性キャスルマン病初期流産例報告及び文献考察

症例：28歳女性、X月に貧血で紹介、リンパ節生検でMCD(形質細胞型)と診断した。

症状：皮疹(体幹部に発赤、掻痒感あり)CRP 5.48、IL-6 6.6pg/ml(4.0以下)、KL-6 368U/ml(500未満)WBC 4500/ $\mu$ l、Hb 9.3g/dl、PLT 22.2万/ $\mu$ l、胸部CT:両肺にすりガラス影散在。全身倦怠感、呼吸困難、貧血いずれも症状なく、無治療経過観察となった。X+4月に妊娠5-6週と診断され、4日後に切迫流産で緊急入院、7日後からプレドニン10mg、バイスピリン100mgを開始した。皮疹は改善したが、CRP等の炎症所見は変化がなかった。出血が続き、 $\beta$ -HCGは6045、11354と上昇するが、胎嚢は発育不良であった。胎児心拍なく、19日後流産となった。病理組織検査で原因を同定できなかった。

[ 考察 ]

MCD患者の妊娠、出産に関して井出先生が治療後妊娠出産の第一例を報告されているが、MCDの病状がコントロールされていない時期の報告はない。切迫流産に回復傾向がないため一般的な習慣流産の治療であるステロイドとアスピリンの投与を行ったが、効果的ではなかった。ステロイドはプレドニン 10mg と少量投与したが、CRP等の炎症所見に改善がなく、病勢を抑えたとはいえず、投与不足であった可能性がある。

妊娠継続のためにMCDを治療することを検討した。治療薬はステロイドとトシリズマブがある。MCD患者で妊娠時、妊娠中にトシリズマブを投与された報告はない。RA患者で妊娠時にトシリズマブが投与された報告がある。1.妊娠判明時にトシリズマブを中止した例は、2010年にまとまった報告がある1)。RA患者4009例、妊娠32例33件、26例でトシリズマブ+MTXが投与され、6例でトシリズマブが単独投与されていた。出産11件(健常出産10件、分娩時死亡1件)流産20件(人工流産13件、自然流産7件)、転帰不明2件であった。2.妊娠中継続或は中止後再投与は2例で、1例は継続投与されたが詳細不明、残り1例は妊娠20週から再投与、36週に早産し出産時の奇形はなかった。トシリズマブの妊婦への投与はFDAでカテゴリーC、添付文書で有益性投与、カニクイザルにおいて胎盤関門を通過するとされている。挙児希望のあるMCD患者に対してトシリズマブを投与する場合も1.妊娠判明時に中止する場合と2.妊娠中も継続或は中止後再投与する場合が考えられる。1.妊娠判明時に中止する場合にはMCDは比較的早期に病状が悪化することが考えられ、再投与が必要となることが予測される。

2. 妊娠中継続或は中止後再投与する場合には、妊娠中投与の安全性が確立していないことが問題となる。またRA患者とMCD患者ではトシリズマブの投与方法の違いがあり、同様に考えて良いか検討すべきである。

結論：希少疾患であり、今後もエビデンスに基づく対応は困難で患者さんとよく話し合いながら方針を決め、報告例を蓄積していくことが必要である。

- 1) Andrea Rubbert-Roth: First Experiences with Pregnancies in RA Patients Receiving Tocilizumab Therapy. Arthritis & Rheumatism Vol.62 No.10 Sup

平成27年度キャッスルマン病に関する調査研究 抄録

【演題名】トシリズマブが奏功したキャッスルマン病の一例

【研究発表者】氏名：塩沢 和子

【研究分担(協力者)】氏名：吉崎和幸、岡本真一郎、川端浩、水木満佐央、川上純、正木康史、矢野真吾、井出眞、宇野賀津子、八木克巳、小島俊行、水谷実、徳嶺進洋、西本憲弘、藤原寛、中塚伸一、岩城憲子

【症例】60歳男性

[現病歴] 2005年9月(50歳)左上腕骨骨折の際、ポリクローナル高ガンマグロブリン血症を指摘されたが放置。

2012年3月呼吸困難、下腿浮腫、尿タンパク3+のため、同年7月に近医入院。発熱、脾腫、頸部・縦隔・鼠径・腋下のリンパ節腫大を認め、悪性リンパ腫を疑い、リンパ節生検を施行。リンパ節の基本構造は保たれ、腫瘍性増殖による構造破壊はなく、マントル帯の外側に著しい形質細胞増生(CD138免疫染色陽性)と血管増生がみられ、plasma cell typeのキャッスルマン病と診断された。腎生検では focal and segmental glomerulosclerosis, 間質に中等度炎症細胞浸潤があり、糸球体周囲線維化もみられ、間質性腎炎を合併、という結果だった。2012年11月27日腎障害、炎症反応高値持続、上腕の筋痛、両ひざ痛などをともなうキャッスル病の治療目的で当院を初診された。

[初診時検査所見] 総蛋白 10.1g/dl, Alb 2.0g/dl, sCr 1.01mg/dl(eGFR 60), Hb 8.5g/dl, 尿タンパク+, IgG 5528mg/dl, IgA 687mg/dl, IgM 534mg/dl, グロブリン 52.7%, CRP 14.61mg/dl, ESR 134mm/hr, 可溶性 IL2R 3260U/ml, IL-6 40.5pg/ml

[経過]検査データと経過よりキャッスルマン病と考え、2013.1.21 第1回目トシリズマブ(TCZ) 400mg を点滴した。CRPは 1/21 15.05mg/dl であったが、2週後の2/4 5.17mg/dl に低下した。その後2週毎に TCZ 400mg を点滴したが、CRPは 3-4mg/dl から下がらず、2013.4.25 よりほぼ週1回の TCZ 点滴にし CRP 1.5mg/dl 前後となった。2013.7.10 よりプレドニゾロン 5mg/朝を追加し、10月以降は CRP 1.0 以下に低下、微熱は消失し、その後も順調に経過し、2014.6月以降は 0.5 以下の正常域となり、点滴頻度を 10-12日ごとに延長し現在に至っている。

[鑑別診断]リンパ系、網内系の悪性腫瘍を鑑別するため、2013.11.18 PET-CT を施行した。リ

ンパ節領域への集積亢進はみられなかった。

感染症は経過から否定的、関節リウマチや全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患は身体所見と自己抗体の検査で否定。IgG4 340 と高値であったが、IL-6 40.5pg/ml と高く、IgA, IgM とも増加し、CRP 高値から IgG4 関連疾患というより、キャッスルマン病と考えた。本例は手足のしびれ、震え、麻痺などの多発神経症状はみられないが、四肢の脱力感を自覚する（筋委縮によると考えるが）ので、POEMS 症候群との鑑別に VEGF(血管内皮増殖因子)を測定中です。