

2015/0075A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

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）

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 正木 康史

平成28（2016）年 3月



## 目 次

### I. 総括・分担研究報告

新規疾患；TAFRO症候群の確立のための研究

(正木 康史・中村 栄男・小島 勝) . . . . . 1

京都大学医学部附属病院で経験されたTAFRO 5症例の臨床像の解析

(川端 浩) . . . . . 9

TAFRO症候群：25症例の臨床病理学的解析

(佐藤 康晴) . . . . . 11

TAFRO症候群の病態と治療に関する研究

(青木 定夫) . . . . . 13

当院で経験したTAFRO症候群疑い4症例の臨床像—Castleman病との比較—

(塚本 憲史) . . . . . 15

TAFRO 症候群分子病態解析にむけたプラットフォーム構築

(石垣 靖人) . . . . . 17

新規疾患；TAFRO症候群の確立のための研究

(木下 朝博) . . . . . 19

II. 研究成果の刊行に関する一覧 . . . . . 25

III. 研究成果の刊行物・別刷 . . . . . 27

## I. 総括・分担研究報告

## 「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)

平成 27 年度 総括研究報告書

研究代表者 正木康史 金沢医科大学血液免疫内科学  
研究分担者 中村栄男 名古屋大学大学院医学系研究科病理学  
研究分担者 小島勝 濁協医科大学病理学

**研究要旨** 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。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（MCD）に類似す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。班会議で議論し TAFRO 症候群診断基準、重症度分類、治療指針の 2015 年度版を作成した。また以前より「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、今までに登録された症例から、TAFRO 症候群と MCD 群にて臨床所見の比較検討を行った。TAFRO 症候群は現時点では MCD と一部が重なる疾患概念と認識され、今後の症例の蓄積および病因病態解析を進める事により、将来この両者の異同がより明確となっていくであろう。

### A. 研究目的

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、その後に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（MCD）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。TAFRO 症候群と MCD の臨床的異同につき検討した。

### B. 研究方法

本研究班において議論の上で TAFRO 症候群診断基準、重症度分類、治療指針の 2015 年度版を

作成した。また、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、今までに登録された症例から、TAFRO 症候群と MCD 群にて臨床所見の比較検討を行った。

（倫理面への配慮）

UMIN000011809 研究は、介入を行わない後方視的な観察研究であり、「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省、厚生労働省 平成 14 年 6 月 17 日施行、平成 16 年 12 月 28 日改正、平成 17 年 6 月 29 日改正、平成 19 年 8 月 16 日改正、平成 20 年 12 月 1 日一部改正）を遵守する。診療録情報をもとにした後方視的な調査研究であり、カルテ ID も使用せず、施設毎の通し番号で情報を提出するため、個人情報の流出も起こらない。既に当院受診外の症例も多く、今から同意書を得る事も不可能である。今回の調査では、新規の症例を対象としない。試験情報は UMIN 登録し UMIN ホームページ上で公開される。個人情報は、施設毎の通し番号で情報を提出する（連結可能匿名化）。

## C. 研究結果

TAFRO群とMCD群の比較において、PLT, IgG, Albmin, CaはTAFRO群で優位に低値、Hb, CRP, Creatinine, LDH, ALP, Ferritin, IgG,  $\gamma$ -GTP, T-bil, TG, KL-6, D dimer, FDPはTAFRO群で優位に高値であった。

## D. 考察

MCDの多くが慢性の経過をとるのに対して、TAFRO症候群は急性あるいは亜急性の転帰をとる。TAFRO症候群では、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。またTAFRO症候群ではリンパ節腫大や肝脾腫が比較的軽度であり、多クローン性高ガンマグロブリン血症もほとんど認めない等の違いもある。そして今回の検討のごとく様々な臨床データで優位な差を認めた。しかしながら、一部に重なる臨床徴候もあり、病理組織学的には鑑別が困難であるなど、現時点では完全に両者を分けることはできない。今後は登録された症例について臨床・病理学的中央診断を行い、両者の異同について議論を深めていく必要がある。

また、本研究と同時に採択された「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班」と連携してTAFRO症候群とMCDとの異同や差異に関しての解析を継続するべきである。

## E. 結論

TAFRO症候群は現時点ではMCDと一部が重なる疾患概念と認識され、今後の症例の蓄積および病因病態解析を進める事により、将来この両者の異同について明確となっていくであろう。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Satoh-Nakamura T, Masaki Y. (他10名、最終、査読有) CD14<sup>+</sup> 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
- 2) 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
- 3) 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.
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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 8) 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

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

9) 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

10) 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 譲編集 (中山書店) 2015年  
10月30日発行

11) 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

12) 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

13) 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)

14) 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)

15) 北川 泉、正木康史. 「特集 関節が痛いで  
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

16) 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

17) 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

18) 正木康史. IgG4関連疾患の管理と治療におけ  
る国際コンセンサス -日本人臨床医にも妥当で有  
用か?- リウマチ科55(2):221-226, 2016

## 2. 学会発表

1) 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

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

3) 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

4) 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

5) 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

6) 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

7) 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

8) 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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 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

## TAFRO 症候群 診断基準 2015

平成 27 年度 厚生労働科学研究 難治性疾患政策研究事業 ; 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)

【疾患概念】 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、その後に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。

### 【診断基準】

- ・必須項目 3 項目＋小項目 2 項目以上を満たす場合 TAFRO 症候群と診断する。
- ・ただし、悪性リンパ腫などの悪性疾患を除外する必要がある、生検可能なリンパ節がある場合は、生検するべきである。

#### 1. 必須項目

- ①体液貯留（胸・腹水、全身性浮腫）
- ②血小板減少（10 万/ $\mu$ l 未満）…治療開始前の最低値
- ③原因不明の発熱（37.5℃以上）または 炎症反応陽性（CRP 2 mg/dl 以上）

#### 2. 小項目

- ①リンパ節生検で Castleman 病様（Castleman-like）の所見
- ②骨髄線維化（細網線維化） または 骨髄巨核球増多
- ③軽度の臓器腫大（肝・脾腫、リンパ節腫大）
- ④進行性の腎障害



### 3. 除外すべき疾患

- ①悪性腫瘍：悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、中皮腫など
- ②自己免疫性疾患：全身性エリテマトーデス（SLE）、ANCA 関連血管炎など
- ③感染症：抗酸菌感染、リケッチア感染、ライム病、重症熱性血小板減少症候群（SFTS）など
- ④POEMS 症候群
- ⑤IgG4 関連疾患
- ⑥肝硬変
- ⑦血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）／溶血性尿毒症症候群（HUS）

#### 参考事項

- ・ TAFRO 症候群では、多クローン性高  $\gamma$  グロブリン血症は稀である（IgG が 3,000mg/dl を超えることは稀である）。
- ・ 明らかな M タンパクは認めない。
- ・ 血清 LDH が増加する事は稀である。
- ・ 血清 ALP は高値を呈する例が多い。
- ・ 肝脾腫は CT 画像で評価できる程度のものが多く、巨大なものは悪性リンパ腫などを疑う所見である。
- ・ リンパ節腫大は直径 1.5cm 未満程度のものが多く、大きなリンパ節病変は悪性リンパ腫などを疑う所見である。
- ・ 現時点ではキャスルマン病は「除外すべき疾患」としない。
- ・ 免疫性血小板減少症（ITP）も、現時点では「除外すべき疾患」とはしない。

## TAFRO 症候群 重症度分類 2015

平成 27 年度 厚生労働科学研究 難治性疾患政策研究事業 ; 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

症候毎にスコアをつけ、その合計点にて分類する。

### ①体液貯留… 合計 3 点満点

画像上で明らかな胸水 ; 1 点

画像上で明らかな腹水 ; 1 点

身体所見上明らかな全身性浮腫 (圧痕+) ; 1 点

### ②血小板減少… 3 点満点

血小板数 (最小値) 10 万/ $\mu$ l 未満 ; 1 点

血小板数 (最小値) 5 万/ $\mu$ l 未満 ; 2 点

血小板数 (最小値) 1 万/ $\mu$ l 未満 ; 3 点

### ③原因不明の発熱/炎症反応高値… 3 点満点

発熱 37.5°C 以上 38.0°C 未満 または CRP 2 mg/dl 以上, 10mg/dl 未満 ; 1 点

発熱 38.0°C 以上 39.0°C 未満 または CRP 10 mg/dl 以上, 20mg/dl 未満 ; 2 点

発熱 39.0°C 以上 または CRP 20 mg/dl 以上 ; 3 点

### ④腎障害… 3 点満点

GFR 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> 未満 ; 1 点

GFR 30ml/min/1.73m<sup>2</sup> 未満 ; 2 点

GFR 15ml/min/1.73m<sup>2</sup> 未満または血液透析を要する ; 3 点

以上、①～④で合計 12 点満点とし

0-2 (診断基準を満たさず)

3-4 ; 軽症 (grade 1)

5-6 ; 中等症 (grade 2)

7-8 ; やや重症 (grade 3)

9-10 ; 重症 (grade 4)

11-12 ; 最重症 (grade 5)

## TAFRO 症候群 治療指針（診療ガイドライン）2015

平成 27 年度 厚生労働科学研究 難治性疾患政策研究事業 ; 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

1. 副腎皮質ステロイド（大量）；PSL 1mg/kg 2 週間 以後漸減維持療法へ  
緊急時は m-PSL pulse 療法
  2. Cyclosporin A (CsA) (PSL 無効/依存例に併用)  
1 日量 3～5 mg/kg を 1 日 1 回又は 2 回に分けて経口服用を開始。トラフ値 (C0) として 150～250ng/mL を目安とする。トラフ濃度がこの範囲に達していても、有効なピークレベルに達していない可能性があるため、できる限り内服 2 時間後の血中濃度 (C2) を測定し、これが 600ng/ml に達していない場合は CsA (ネオーラル) を食後内服から食前内服に変更する。血清クレアチニンが投与前値の 150%以上に上昇した場合には投与量を半量～3/4 量に減量する。
  3. Tocilizumab (抗 IL-6 receptor 抗体)  
多中心性キャスルマン病合併例で検討
  4. Rituximab
  5. TPO 受容体作動薬 (romiplostim, eltrombopag) : 血小板減少持続例に考慮
- ・初期治療としてはステロイド、ステロイド不応例に対する二次治療としては Cyclosporin A を推奨する。
- ただし、腎機能障害などで Cyclosporin A を行い難い場合は Tocilizumab、Rituximab も考慮する。
- ・血漿交換、Cyclophosphamide、CHOP 療法などの多剤併用化学療法、Thalidomide、Lenalidomide などは少数例の治療成功例が報告されている。
- ・摘脾、大量ガンマグロブリン療法は、現時点では有効例の報告がない。

## 京都大学医学部附属病院で経験された TAFRO 5 症例の臨床像の解析

研究分担者 川端 浩 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学

**研究要旨** TAFRO 症候群は血小板減少と胸腹水をともなう新しい疾患概念であり、時に致死的な経過をたどるが、その臨床像には不明な点が多い。そこで、本症候群の診断基準や治療指針確立のための資料とすることを目的として、京都大学医学部附属病院にて本症候群と診断・治療された 5 例症例の臨床データを後方視的に解析した。40 歳代後半の発症が多く、血小板減少、貧血、発熱、脾腫、体液貯留は全例でみられた。血清 IgG は全例で 2000 mg/dl を超えなかった。発症形式は急性または亜急性で急速に進行し、副腎皮質ステロイド単独では効果が乏しいがシクロスポリンが有効な例が多かった。救命のためには早期の診断と適切な治療介入が重要と考えられた。

### A. 研究目的

TAFRO 症候群は新しい疾患概念であり、また希少疾患であるため、その臨床像には不明な点が多く、治療方針も定まっていない。そこで、京都大学医学部附属病院の症例の臨床像を解析して、TAFRO 症候群の診断基準や治療指針の確立のための資料とすることを目的として研究を行った。

### B. 研究方法

2015 年 10 月までに京都大学医学部附属病院にて TAFRO 症候群と診断され治療された個々の患者の臨床データと治療経過を後方視的に解析する。

(倫理面への配慮)

金沢医科大学を中心施設とした「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」は、京都大学において倫理審査を受け、承認を受けている。臨床データは連結可能匿名化されて解析されている。本研究は上記研究の範囲内で行っている。研究の内容は当科のホームページ上で公開されており、本研究の対象からの除外を希望される患者さんは対象から除外するようにしている。

### C. 研究結果

当院では、5 例の TAFRO 症候群患者が診断・治療されていた。発症年齢は 40 歳代後半が多く、性別は男性 4 例、女性 1 例であった。旅行や外傷後に発症した例もあった。血小板減少、貧血、発熱、脾腫、体液貯留は全例でみられた。骨髄線維化と腎障害は、どちらかを欠く例もあった。リンパ節腫大は、あっても軽度で、FDG-PET 検査では悪性リンパ腫に比べて取り込みが弱い傾向にあった。血清 IgG は 5 例全てで 2000 mg/dl を超えなかった。発症は急性または亜急性で、急速な症状の悪化を認めた。副腎皮質ステロイドが全例で用いられていたが、これ単独では効果が乏しい、あるいは長期間効果が持続せず、シクロスポリンが有効な例が多くあった。トシリズマブやリツキシマブによる治療により軽快した症例が各 1 例あった。

### D. 考察

当院の TAFRO 症候群症例は、これまでに各施設から報告されている症例と同様に、急性または亜急性に発症し、急速に多臓器不全をきたし、ステロイド単独では治療反応性が乏しい例が多かった。論文や学会などで、致死的な経過をたどった症例も多数報告されている。幸い、当院で経験された 5 症例はいずれも軽快している。初期の危険な時



期を乗り越えれば軽快する例が多いことから、救命のためには早期の適切な治療介入が重要と考えられた。

## E. 結論

本研究はわずか5例の解析ではあったが、診断時の情報や治療経過の詳細な解析によって、診断基準や治療方針に関する貴重な示唆が得られた。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 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 2016;39 (in press)

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

### 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, 2015,

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

### 1. 特許取得

なし。

### 2. 実用新案登録

なし。

### 3. その他

なし。

## TAFRO 症候群 : 25 症例の臨床病理学的解析

研究分担者 岡山大学大学院保健学研究科 病態情報科学領域 佐藤 康晴  
研究協力者 富山赤十字病院 血液内科 岩城憲子

**研究要旨** TAFRO 型の病理像を呈する 25 例の iMCD: TAFRO-iMCD と形質細胞型 iMCD- not otherwise specified : iMCD-NOS 19 例と比較検討した。その結果、TAFRO-iMCD は HHV-8 陽性 MCD とは異なった臨床病理学的特徴を有し、さらに診断的マーカーを有していなかった。そのため、我々は組織学的診断基準と臨床的項目を併せた診断基準を提案した。今回の検討で TAFRO-iMCD が iMCD の一亜型として分離可能な新たな疾患概念である事を示唆した。

### A. 研究目的

Multicentric Castleman disease : MCD は interleukin-6 : IL-6 を中心とする高サイトカイン血症によりリンパ節腫脹、発熱、貧血等の全身症状を呈する炎症性疾患である。欧米では Human herpes virus : HHV-8 が IL-6 の相同体である viral IL-6 を介し病因となる。一方、特に本邦の MCD は HHV-8 陰性、病因不明の非画一的な疾患群であり、idiopathic MCD (iMCD) に分類される。

近年、本邦から Thrombocytopenia : T、Fever : F、Reticulin fibrosis : R、Anasarca : A、Organomegaly : O の 5 徴を来とし、既知の疾患概念に該当しない全身性炎症性疾患が、TAFRO 症候群と仮称され報告された。リンパ節は病理学的に Castleman 病に類似することが知られ、我々は以前に TAFRO 症候群を 1 例経験しその病理学的特徴について報告し、iMCD の一亜型である可能性を示唆した。

今回 TAFRO 症候群の臨床病理学的特徴を検討し、新規疾患となり得るか否か、解析を行った。

### B. 研究方法

1999 年から 2013 年に岡山大学で診断された HHV-8 陰性 iMCD について検討した。TAFRO 症状は、 $10 \times 10^4 / \mu\text{L}$  以下の血小板減少、CT で評価できる胸腹水、リンパ節腫脹、肝脾腫、 $38^\circ\text{C}$  以上の発熱、骨髓線維化と定義した。3/5 以上の TAFRO

症状を有し、TAFRO 型の病理像を呈する日本人症例 23 例、アメリカ人症例 2 例、計 25 例の iMCD: TAFRO-iMCD について、形質細胞型 iMCD- not otherwise specified : iMCD-NOS 19 例を対象とし比較検討した。

(倫理面への配慮)

岡山大学 IRB で承認を得ており、データについても個人が特定できないようにしている。

### C. 研究結果

全 44 例のリンパ節で LANA-1 により HHV-8 陰性を確認した。TAFRO-iMCD のリンパ節は中央値 9 mm (6-14mm) と小さく、萎縮した胚中心と濾胞間で核腫大した血管内皮細胞が著明に増生していた。形質細胞は少数のみで iMCD-NOS と明確に鑑別可能だった。

骨髓巨核球は評価可能な 19/22 例で過形成または正形成であり、末梢性血小板消費亢進が示唆された。骨髓生検された 16 例中 13 例に細網線維増生を認めた。

TAFRO-iMCD は男女比 14:11 で、発症年齢中央値は 50 歳 (23 歳-72 歳)、血小板減少は 21/25 例に見られ中央値  $4.3 \times 10^4 / \mu\text{L}$  ( $1.4-17.1 \times 10^4 / \mu\text{L}$ ) であり、iMCD-NOS  $33.9 \times 10^4 / \mu\text{L}$  ( $20.6-50.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ ) と比し有意に減少していた ( $P < 0.01$ )。24/25 例に胸腹

水を伴う全身性浮腫、21/25例に発熱、25/25例にリンパ節腫脹を認めた。症状発症からリンパ節生検による診断までの期間は中央値6週と急激な病勢進行が示唆され、iMCD-NOSに比較し全身状態不良例が有意に多かった(P<0.01)。

iMCD-NOSではIL-6過剰産生に伴うと考えられる多クローン性高γグロブリン血症(Immunoglobulin(Ig) G 中央値 4,775 mg/dL, 2,176-8,380 mg/dL)を認めたが、TAFRO症候群では、Ig G、Ig A、Ig Mすべてにおいて増加は認めなかった(P<0.01)。Transaminase上昇を伴わない肝由来のAlkaline phosphatase:ALP上昇を示し(P<0.01)、32.0%で発症時に腹痛を伴った。血清IL-6値に有意差は認められなかった。

TAFRO-iMCD 23/25例で初期治療としてステロイド投与が行われたが、11/23例で効果不十分と判断され、TocilizumabやCyclosporine A、Rituximabによる追加治療が行われた。観察期間中央値9か月(0-91か月)、2例が病勢コントロール不良による多臓器不全、1例が敗血症で死亡した。悪性リンパ腫やカポジ肉腫の発症はなかった。

#### D. 考察

TAFRO-iMCDはHHV-8陽性MCDのような診断的マーカーを持たないことから、病理臨床所見を併せた診断が必須となる。組織学的診断基準2つと臨床的大項目3つ、小項目2つ以上を示すことをTAFRO-iMCD診断基準として提案した。組織学的診断基準2つとは1.リンパ節がTAFRO型である、2. HHV-8陰性である。主項目3つとは1. TAFRO症状の3/5以上を満たす、2. 高ガンマグロブリン血症を伴わない、3. リンパ節腫脹は小さなものである。小項目は1. 巨核球が正形成もしくは過形成である、2. 血清transaminase上昇を伴わないALPの上昇、の2つである。

#### E. 結論

今回の臨床病理学的検討はTAFRO-iMCDがiMCDの一亜型として分離可能な新たな疾患概念である事を示唆した。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) **Iwaki N**, Fajgenbaum DC, Nabel CS, Gion Y, Kondo E, Kawano M, Masunari T, Yoshida I, Moro H, Nikkuni K, Takai K, Matsue K, Kurosawa M, Hagihara M, Saito A, Okamoto M, Yokota K, Hiraiwa S, Nakamura N, Nakao S, Yoshino T, **Sato Y**.

Clinicopathologic analysis of TAFRO syndrome demonstrates a distinct subtype of HHV-8-negative multicentric Castleman disease.

*Am J Hematol.* 2016; 91 (2): 220-226.

##### 2. 学会発表

特になし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許取得

特になし。

##### 2. 実用新案登録

特になし。

##### 3. その他

特になし。

## TAFRO 症候群の病態と治療に関する研究

研究分担者 青木定夫 新潟薬科大学薬学部病態生理学研究室

**研究要旨** TAFRO 症候群は、日本で提唱された新しい症候群であり、広く認知されつつある疾患概念である。しかし、当初は特発性多中心的キャッスルマン病の一病型としてとらえられたこともあり、一定の占有間によって症例が集積されてきたことも否定できない。臨床的には血小板減少や骨髄線維化が前面に出てリンパ節腫大がほとんどないキャッスルマン病とはいえない症例が血液内科的には問題である。血清サイトカインの状態なども必ずしも一定ではないことから、一定のスペクトラム上に存在する疾患であると考えられる。治療反応性も症例によって大きく異なっており標準治療は確立していない。臨床的所見をもとにした診断基準の作成により症例を広く集めていく必要がある。

### A. 研究目的

TAFRO 症候群は、わが国で見出されたこれまでに報告されていない全身性の炎症性疾患の一病型である。その病態と治療について、文献報告を中心に現状を総括する。

### B. 研究方法

TAFRO 症候群について、現在までに得られた知見を総括するために国内外の文献を収集し、病態・治療の現状を確認した。

（倫理面への配慮）

すでに公表された文献の総括であり、倫理的な問題はない。

### C. 研究結果

**定義：**既知の自己免疫疾患やリンパ増殖性疾患のない患者におこる全身性炎症性疾患であり、骨髄、胸膜、腹膜、腎、肝、リンパ節に進展する疾患である。

**疫学：**発症年齢は中央値56歳で、43歳から65歳の範囲、女性が男性の約4倍であった15歳の男性例が報告されており若年患者の存在に注意が必要である。病因は全く不明である。

**症状・病態：**原因不明の著明な血小板減少(thrombocytopenia; T)による出血症状を認め、大量の胸腹水・全身性浮腫(anasarca; A)、感染が明らか

ではない高度の発熱(fever; F)を呈し、骨髄には比較的軽度の線維化(reticulin fibrosis, R)があり、ときにdry tapとなり、さらに肝脾腫などの臓器腫大(organomegaly, O)を伴う疾患である。臓器腫大にはリンパ節腫大も含まれるが、腫大は軽度のことが多く、生検によって診断を行うことが困難なことが少なからずある。

特徴的な検査所見は、重篤な血小板減少に加えて、軽度の貧血、著明な低アルブミン血症、CRPの上昇を認めるが、キャッスルマン病でみられる免疫グロブリンの上昇がないことである。白血球数は、正常か軽度の増加にとどまる。胆嚢炎や胆石を思わせる血清ALP(alkaline phosphatase)の上昇を経過中に認め、一方血清LDH(lactate dehydrogenase)の増加は通常認めない。血小板減少に関連して、血小板関連IgG (platelet associated IgG, PAIgG)の軽度上昇を認めるため、特発性血小板減少性紫斑病(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)が当初疑われることが少なくない。一方、非特異的な抗核抗体が陽性になることはあるが、そのほかの自己抗体は陰性である。血清IL6は典型例とされるものでは上昇はないか軽度の上昇にとどまる。血清VEGFは上昇している例もあるが、一定の傾向はない。骨髄ではreticulin fibrosisを認め、巨核球は増加している。種々の検査から、悪性リンパ腫などの悪性疾患の存在は否定される。



治療：TAFRO症候群は、まず疑い診断を思いつくことが重要である。症状が急速に進行し、生命が危険な状態になる例も存在するので、経過を慎重に観察し、早期に治療に踏み来る必要な場合を見逃さないことが重要である。PSLは基本的な治療薬として重要であり、状況によってはセミパルス療法などで導入しその後1mg/kg以上の使用が必要である。PSLのみでの長期の維持コントロールは不可能であるので、血清IL6の上昇がある例ではTCZの投与を行うことが望ましい。しかし、IL6の上昇していない例やTCZの効果を認めない例があり、そのような場合はRTXの有効性が確認されている。場合によってはTCZにRTXを併用することもよい。しかし、抗体療法はいつまで続けられればいいのか、RTXについては至的な投与間隔も明らかではないので、病状を見ながら慎重に判断していく必要がある。RTXの有効性は理論的にも臨床的にも明らかである。PSLは抗体療法後に可能な限り減量または中止することが望ましい。

#### D. 考察

TAFRO 症候群は、日本で提唱され広く認知されつつある新しい疾患概念である。臨床的には血小板減少や骨髄線維化が前面に出てキャッスルマン病の特殊な病型とはいいがたい症例が存在することや、血清サイトカインの状態なども必ずしも一定ではないことから、一定のスペクトラム上に存在する疾患であると考えられ、今後の詳細な検討が望まれる。キャッスルマン病の特殊型と認識して、リンパ節病変の検討だけでは、病態の本質を誤る危険性がある。臨床的に問題なのはリンパ節腫大が明確でない症例であることに注意が必要である。

#### E. 結論

TAFRO 症候群は、キャッスルマン病の特殊な病型ではなく、独立した異なった疾患単位であると考えられる。リンパ節が病変の首座でありとは考えにくく、腫大リンパ節の病理所見からのアプ

ローチのみでは本質と異なる結果しか得られない危険性がある。リンパ節腫大がないかごく軽度の症例こそが臨床的に問題になっており、症候学的な解明を今後の研究の目標にする必要がある。

#### F. 健康危険情報

とくになし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1)青木定夫. TAFRO 症候群の病態と治療. 血液内科 2015 ; 70 : 223-28.

##### 2. 学会発表

1) なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許取得

1) なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
新規疾患；TAFRO 症候群の確立のための研究班  
分担研究報告書

当院で経験した TAFRO 症候群疑い 4 症例の臨床像  
- Castleman 病との比較 -

研究分担者 塚本 憲史 群馬大学医学部附属病院 腫瘍センター

**研究要旨** TAFRO 症候群は血小板減少と胸腹水をともなう新しい疾患概念であり、時に致死的な経過をたどる。Castleman 病との類似点も多いが、その臨床像には不明な点が多い。そこで、本症候群の診断基準、治療指針確立のための資料として、群馬大学医学部附属病院で本症候群確診例とその疑い計 4 例、Castleman 病と診断・治療された 4 例の臨床データを後方視的に解析した。TAFRO 症候群確診または疑い例では、血小板減少、貧血、発熱、脾腫、体液貯留を伴っている症例が多く、ステロイド単独では効果が乏しかったが、Castleman 病症例ではこれら臨床所見を伴うことは少なく、ステロイド単独での病勢コントロールが可能であった。

#### A. 研究目的

TAFRO 症候群は新しい疾患概念であり、また希少疾患であるため、その臨床像には不明な点が多く、治療方針も定まっていない。そこで、群馬大学医学部附属病院における TAFRO 症候群（疑い例含む）と、Castleman 病の臨床像を解析して、TAFRO 症候群の診断基準や治療指針の確立のための資料とすることを目的として研究を行った。

#### B. 研究方法

2015 年 10 月までに群馬大学医学部附属病院において TAFRO 症候群とその疑い、Castleman 病と診断された個々の患者の臨床データと治療経過を後方視的に解析する。

（倫理面への配慮）

金沢医科大学を中心施設とした「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」は、群馬大学において倫理審査を受け、承認を受けている。臨床データは連結可能匿名化されて解析されている。本研究は上記研究の範囲内で行っている。研究の内容は当科のホームページ上で公開されており、本研究の対象からの除外を希望される患者さんは対象から除外するように

している。

#### C. 研究結果

当院では、TAFRO 症候群およびその疑い 4 例（うち確診 1 例）、Castleman 病 4 例であった。発症年齢は 50-60 歳代が多く、性別は男性 2 例、女性 6 例であった。

TAFRO 症候群およびその疑い 4 例の臨床像は、Hb < 10.0 g/dl の貧血、血小板減少、38.0°C 以上の発熱、体液貯留、脾腫をそれぞれ 3 例認め、腎障害は TAFRO 症候群診断確定例でのみ認められた。骨髄線維化は疑い症例で 1 例確認できたのみであった。副腎皮質ステロイド治療が全例で行われていたが、単独では効果に乏しく、シクロスポリン、タクロリムス、トシツズマブなどの追加治療が必要であった。TAFRO 症候群確診例では、骨髄線維化を確認できなかったが、腎機能障害を認め、5 項目すべてを満たしていた。

一方、病理学的に Castleman 病と診断された 4 例は、発熱を 3 例、Hb < 10.0 g/dl の貧血 2 例認めたが、体液貯留、脾腫があったのは各 1 例のみであり、血小板数は正常で、ステロイド単独治療でコントロール良好であった。

#### D. 考察

当院のTAFRO症候群確診例は1例のみであった。TAFRO症候群疑い3例は典型的な所見の一部を欠いていたが、ステロイド単独では治療反応性が乏しい点で、確診例と共通していた。Castleman病例では、発熱がTAFRO症候群と共通していたが、血小板減少、脾腫、体液貯留の所見を欠くものが多く、ステロイド単独で病勢コントロール可能であった。

#### E. 結論

本研究は計8例の解析ではあるが、TAFRO症候群とCastleman病の共通点、相違点についての貴重な示唆が得られた。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Takeki Mitsui, Hiromi Koiso, Hirotaka Nakahashi, Akio Saitoh, Takuma Ishizaki, Yoshiyuki Ogawa, Makiko Takizawa, Akihiko Yokohama, Takayuki Saitoh, Takahiro Jinbo, Hidemi Ogura, Hiroshi Handa, Morio Sawamura, Tohru Sakura, Masamitsu Karasawa, Hirokazu Murakami, Yoshihisa Nojima, and Norifumi Tsukamoto Mutation of the *SF3B1* predict a poor prognosis in Japanese CLL patients. Int J Hematol 2016; 103: 219-226

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許取得

なし。

##### 2. 実用新案登録

なし。

##### 3. その他

なし。

## TAFRO 症候群分子病態解析にむけたプラットフォーム構築

研究分担者 石垣靖人 金沢医科大学総合医学研究所 生命科学研究領域

**研究要旨** TAFRO 症候群は主として血小板減少と胸腹水を特徴とする新しい疾患概念であるために、診断基準策定が進むに伴って、遺伝子レベルでの解析が必要となる。これまでの疾患解析の経験を踏まえ、遺伝子発現レベルでの網羅的解析についてプラットフォームの構築を行った。

### A. 研究目的

TAFRO 症候群は最近見いだされてきた新規疾患概念であり、また希少であるため、その遺伝子レベルでの解析は全く進んでいない。これまでの疾患解研究での成果を踏まえた上で、今後必要と思われる研究手法の構築を行った。

### B. 研究方法

既存のソフトウェアのバージョンアップおよび公開されているデータベースへのアクセスについて検討を行った。

(倫理面への配慮)

現時点では解析への準備を進めている段階であるため、実際に測定を開始する前には全実施機関での倫理審査を受けて、承認を得た後に解析を実施する予定である。

### C. 研究結果

金沢医科大学では、解析プラットフォームとしてマイクロアレイシステム（アジレント社およびアフェイメトリクス社）、解析に必要なソフトウェア、およびデータベースについては、他の疾患での解析に活用し整備してきた。研究資金が限られていることから、公開されている網羅的遺伝子発現解析データベースを活用し、TAFRO症候群を解析するにあたって有用そうなデータセットの構築を進めている。

### D. 考察

本研究で活用を目指す網羅的な遺伝子発現解析は、典型的な症例からのサンプルが入手できれば、ごく少数の検体から意味のある結果を得ることが可能である。また、公開データベース中には多数の既発表データが格納されているために、これを活用することにより、よりコストをかけずに、他の疾患との比較を可能にし、疾患の本質に迫るような解析が可能になることが期待される。

### E. 結論

今後とも類似疾患のデータセットの入手を継続して解析への準備を進めていきたい。

### F. 健康危険情報

なし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Nakajima A, Masaki Y, Nakamura T, Kawanami T, Ishigaki Y, Takegami T, Kawano M, Yamada K, Tsukamoto N, Matsui S, Saeki T, Okazaki K, Kamisawa T, Miyashita T, Yakushijin Y, Fujikawa K, Yamamoto M, Hamano H, Origuchi T, Hirata S, Tsuboi H, Sumida T, Morimoto H, Sato T, Iwao H, Miki M, Sakai T, Fujita Y, Tanaka M, Fukushima T, Okazaki T, Umehara H.

Decreased expression of innate immunity-related genes in peripheral blood