

## 「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 讓編集(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  
体法人 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

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）、Ansarca（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

体液貯留（胸・腹水、全身性浮腫）

血小板減少（10 万/ $\mu$ l 未満）...治療開始前の最低値

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

リンパ節生検で Castleman 病様（Castleman-like）の所見

骨髄線維化（細網線維化） または 骨髄巨核球増多

軽度の臓器腫大（肝・脾腫、リンパ節腫大）

進行性の腎障害

### 3. 除外すべき疾患

悪性腫瘍：悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、中皮腫など

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

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

POEMS 症候群

IgG4 関連疾患

肝硬変

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 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。

### 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

### 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

### 原因不明の発熱 / 炎症反応高値... 3 点満点

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

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

発熱 39.0 以上 または CRP 20 mg/dl 以上 ; 3 点

### 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。