

第 1 回班会議プログラム

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 28 年度 第 1 回 研究班会議
(大阪大学銀杏会館 会議室 B/C 平成 28 年 6 月 18 日)

プログラム

11:00 ~ 12:00

昼食

12:00 ~ 12:30 (議長_吉崎、書記_谷川)

班長挨拶

自己紹介 ・ 分担研究者
・ 研究協力者
・ 拠点病院
・ 患者会
・ 事務局

12:30 ~ 12:45

平成 27 年度の研究報告 (概要) 班長

12:45 ~ 14:10

平成 28 年度の研究予定 (各項目 10 分)

指定難病の申請 吉崎、岡本、川上
分類診断基準 川端、水木
診断ガイドラインの作成 川端
診療体制の確立 矢野
病態解析 川上、宇野
CDCN 関連 井出
TAFRO 班 正木

14 : 10 ~ 14 : 30

休憩

14 : 30 ~ 15 : 40

討議

- ✓疫学実態調査
- ✓治療の現状と治療法の検討
- ✓治療ガイドラインの作成に向けて
- ✓CDCN 研究への参画
- ✓IgG4 関連疾患との位置付け

15 : 40 ~ 16 : 30

特別検討事項

- ✓TAFRO の位置付けの検討と TAFRO 班との統合に向けて

16 : 30

終了

(配布資料)

H28 年度 研究分担項目 (原案)

	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	岡本	川端、川上、水木	水谷、徳嶺、塩沢
	(経年調査)		宇野、八木	
4	診療ガイドラインの作成	川端	岡本、川上	藤原
5	分類診断基準・重症度分類の確立	水木	川端、正木	中塚、岩城
6	治療法とその効果の検討	井出	川端、川上、水木	水谷、徳嶺、西本
				塩沢
7	治療ガイドラインの作成	水木	井出	
8	我国における診療体制の確立	矢野		西本
9	疾患概念 (病因、病態解析)	川上	宇野、吉崎	
10	国際キャスルマン病臨床ネットワーク (CDCN)	井出	吉崎	岩城、水谷、徳嶺、塩沢、藤原、西本
10	各施設の患者データ	宇野	八木	
11	MCD 班と TAFO 班との統一に向けて	吉崎	正木、川端	岩城、中塚

第 2 回班会議プログラム・抄録集

平成 28 年度（最終年度） 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 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（土））

プログラム

11 : 00 ~ 12 : 00

昼食

12 : 00 ~ 12 : 30 （議長_吉崎、書記_ ）

班長挨拶

自己紹介 ・ 分担研究者
・ 研究協力者
・ 拠点病院
・ TAFRO 班
・ 患者会
・ 事務局

12 : 30 ~ 12 : 45

平成 28 年度の研究報告（概要）・・・班長

12 : 45 ~ 14 : 10

平成 28 年度の研究報告（各項目 10 分）

指定難病の申請・・・吉崎、岡本、川上
分類診断基準・・・川端、水木
診断ガイドラインの作成・・・川端
診療体制の確立・・・矢野
病態解析・・・川上
TAFRO 班・・・正木

14 : 10 ~ 14 : 30

休憩

14 : 30 ~ 15 : 00

討議

- ✓疫学実態調査
- ✓治療の現状と治療法の検討
- ✓治療ガイドラインの作成に向けて
- ✓CDCN 研究への参画
- ✓IgG4 関連疾患との位置付け

15 : 00 ~ 17 : 00

特別検討事項

- ✓ TAFRO 班との統合に向けて

17 : 00

終了

平成 28 年度キャスルマン病に関する調査研究 抄録

[演題名] 診断基準、臨床的病型分類、重症度分類、および、診療の参照ガイドの策定

[研究発表者] 川端浩

[研究代表/分担/協力者] 吉崎和幸、岡本真一郎、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] キャスルマン病の診断基準、臨床的分類基準、および重症度分類は、当研究班の全国疫学調査や臨床研究を遂行するにあたって基本となる事項である。また、希少疾患であり認知度の低いキャスルマン病を全国の医療関係者へ啓蒙するために、診療の参照ガイドの作成は急務である。本研究は、わが国におけるキャスルマン病の診断基準、臨床的病型分類、重症度分類、および、診療の参照ガイドの案の策定を目的としている。

[方法] 文献検索とキャスルマン病の診療に詳しい医療者間での意見交換によって、キャスルマン病の診断基準、臨床的病型分類、重症度分類、および、診療の参照ガイドの案を策定する。

[結果] 診断基準、臨床的病型分類、重症度分類を含む「キャスルマン病診療の参照ガイド」を作成し、日本血液学会の学会誌である「臨床血液」への掲載が予定された。また、本参照ガイドは、日本血液学会の診療委員会で審議され、承認を得た。

[結論] キャスルマン病の疫学研究の基盤となる、診断基準、臨床的病型分類、重症度分類が策定された。学会誌に掲載予定の「キャスルマン病診療の参照ガイド」は、今後、わが国におけるキャスルマン病の臨床研究や診療に貢献するものと期待される。

平成 28 年度キャッスルマン病に関する調査研究 抄録

[演題名] 診断基準、臨床的病型分類、重症度分類に向けての研究

[研究発表者] 氏名：川上 純¹

¹ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学講座リウマチ・膠原病内科学分野

[研究分担/協力者] 氏名：古賀智裕²、藤本信乃³、川端 浩³、正木康史³

² 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子標的医学研究センター

³ 金沢医科大学血液免疫内科学

[目的] キャッスルマン病の診断基準、臨床的病型分類、重症度分類の策定は、本疾患の啓蒙や均質な医療の提供に必須である。本研究班の川端 浩が中心となり、「キャッスルマン病診療の参照ガイド」が作成され、日本血液学会の学会誌である「臨床血液」への掲載が予定されている。それを受けての日本リウマチ学会の学会誌である「Mod Rheumatol」への投稿とキャッスルマン病のバイオマーカー解析を、研究の目的とした。

[方法] 「Mod Rheumatol」への投稿に関しては“TAFRO 症候群の確立のための研究班（研究代表者正木康史）”の協力を得、TAFRO 班で集積された“特発性多中心性キャッスルマン病”149 例を中心に解析する。バイオマーカーに関しては、種々のアレイキットを検証し、適するキットを用いた血清バイオマーカーの解析を試みる。

[結果および考察] 「臨床血液」に掲載予定の「キャッスルマン病診療の参照ガイド」では、暫定的な診断基準、臨床的病型分類、重症度分類が述べられている。今回、TAFRO 班での集積症例を用いて、これらの基準・分類を検証中である。バイオマーカーに関しては、507 種類の分子発現を評価できる RayBio Antibody Array(L-507)を用いて、トシリズマブ治療前後での発現変動を解析中である。

[結論] TAFRO 班での集積症例を用いて暫定的な診断基準、臨床的病型分類、重症度分類を検証し、Mod Rheumatol に投稿し、日本リウマチ学会会員への啓蒙を図る。バイオマーカーはキャッスルマン病に特異的か否かに関しても、類縁疾患を中心に検討する。

平成 28 年度キャスルマン病に関する調査研究 抄録

[演題名] TAFRO 症候群の多中心性キャスルマン病との異同

[研究発表者] 氏名： 正木康史

[研究分担/協力者] 氏名：川端 浩、中村栄男、小島 勝、青木定夫、塚本憲史、石垣靖人、木下朝博、高井和江、黒瀬 望、井出 眞、村上 純、奈良健司、山本 洋、三浦勝浩、宮内 勉、松井祥子、瀬戸口京吾、藤本信乃

[目的] 2010 年に TAFRO 症候群 (T ; 血小板減少, A ; 全身浮腫・胸腹水, F ; 発熱, R ; 骨髄のレチクリン線維症と巨核球の増勢, O ; 肝脾腫やリンパ節腫大などの臓器腫大) という新たな疾患概念が提唱された。TAFRO 症候群のリンパ組織の病理像は、多中心性キャスルマン病 (MCD) の混合型の像と類似するが、典型的な MCD とは幾つかの点で臨床像が異なる。たとえば、本邦で経験される MCD 症例の殆どでは血小板は増加し慢性の経過をたどるのに対し、TAFRO 症候群では血小板は減少し著明な胸腹水貯留をきたし急速に進行する。

TAFRO 症候群の中には致死的な経過をとる例もあるが、適切な治療による有効例も報告され、診断基準と治療指針の確立が急務であった。平成 27 年度に診断基準・重症度分類・治療指針 2015 年版を作成しホームページ上に公表し、さらに学術誌に掲載した (Int J Hematol, 2016;103:686)。

TAFRO 症候群と多中心性キャスルマン病の異同を検討するために、後方視研究で集まった臨床データを検討した。

[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 (UMIN000011809) として登録された計 203 例から以下の症例を抽出し Mann-Whitney の U 検定を用いて比較検討した。TAFRO 症候群は TAFRO 症候群診断基準 2015 に基づいて分類し (74 例)、多中心性キャスルマン病は病理診断に基づき診断した (88 例)。

[結果および考察] TAFRO 症候群は多中心性キャスルマン病比べ、有意に血小板数、アルブミン値が少なく、有意に CRP、クレアチニン、ALP、GTP、FDP、D ダイマーが高値であった。また、多中心性キャスルマン病に特直的な多クローン性高ガンマグロブリン血症は TAFRO 症候群では認めなかった。

[結論] TAFRO 症候群は臨床像や病理組織像の一部が MCD に類似するも、経過が急性～亜急性で、腫大するリンパ節も小さく、グロブリンも増加せず、腎機能障害、血小板減少 (DIC 傾向)、肝胆道系酵素上昇などを伴い、異なった疾患単位である。

今後は TAFRO 症候群の 2015 年版 診断基準および重症度分類について、後方視および前方視研究を行い検証する必要がある。さらに前方視研究としてサンプルを収集し、診断および治療効果判定に有用なバイオマーカーを探索する予定である。

[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、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。

[方法] 全国を 8 地域に分けて、各地方にキャスルマン病の診療推進拠点病院を担う施設を選定し依頼する。次に吉崎班や患者会からの情報、日本血液学会の血液疾患症例登録などから、国内でキャスルマン病を診療している施設をピックアップする。そして各施設に地域連携施設として、キャスルマン病患者さんの診療の受け入れが可能かアンケート調査する。

[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依頼し承諾を得た。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。次に地域ごとにキャスルマン病の診療を行う地域連携施設の候補として、236 施設をリストアップした。そしてこれらの施設に、吉崎班と診療推進拠点病院と連携とりながらキャスルマン病の診療を行うことが可能かアンケート調査した。その結果 114 施設(52%)から、地域連携施設としての役割を担うことが可能との回答をいただいた。地域別では、北海道 9 施設、東北 3 施設、関東 33 施設、中部 21 施設、近畿 28 施設、中国 5 施設、四国 5 施設、九州 10 施設であった。

今後吉崎班、診療推進拠点病院、地域連携施設間のネットワークを強化することにより、本邦におけるキャスルマン病の診療体制を構築していく。そのために吉崎班で得られた研究成果を共有すること

により、本邦のキャスルマン病診療の均てん化を図っていきたいと考えている。

[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、地域連携施設 114 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。さらに各地域ごとに拠点病院と連携施設間でのネットワークを作り、キャスルマン病の患者さんがどの地域に居住しても、安心して治療を受けられる体制にしていく必要がある。

平成 28 年度キャスルマン病に関する調査研究 抄録

[演題名] 国際キャスルマン病臨床ネットワーク (CDCN) との Collaboration および国際診断基準作成について

[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スルマン病研究団体である CDCN(Castleman Disease Collaborative Network)と研究協力し、診断基準や研究体制について相互の利益となる様に意見を調節する。

[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 および Accelerating Research & Treatment for Castleman Disease (CDCN の年次総会) に参加し相互の交流をはかっている。

また昨年ペンシルバニア大学医学部で開催された International Castleman Disease Diagnostic Criteria Meeting (2015 年 20-21 日) において吉崎 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ており、これは診断基準の論文化の際に取り入れられている。

[結果および考察] 2015 年の 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、日本の研究内容についても説明している。この診断基準については論文化され「International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease」の題名で Blood 誌に投稿中である。

また 2016 年 12 月 3 日にサン・ディエゴ市(米国)で開催された Accelerating Research & Treatment for Castleman Disease (CDCN の年次総会) では吉崎 和幸が日本に診療体制について川端 浩が日本で策定した Castleman 病の診断基準及び TAFRO 症候群について、また西本 憲弘が Tocilizumab などの抗 IL6 療法についてそれぞれ講演し各国の研究者と意見交換を行なっている。

吉崎 和幸 井出 眞の両名は本年の CDCN Scientific Advisory Board meeting at ASH(2015 年 12 月 4 日)においては次年度以降の活動について議論に参加した。

[結論] CDCN 側で策定した Castleman disease の診断基準は現在投稿中であるがこれには日本側の意見も取り入れられている。また日本での Castleman 病の集積した症例データは世界的にも多数で貴重なものと思われるが、診療データ、臨床検体などの調査を他国と合同で行うには主に倫理的な問題から現時点では未知数である。

[演題名] 患者会への支援、並びにキャスルマン病の指定難病申請

[研究発表者] 氏名： 吉崎和幸

[研究分担/協力者] 氏名： 氏名：川端浩、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] 患者会活動を多面的に支援する。また、キャスルマン病を指定難病にする。

[方法、結果]

1. 患者会活動の支援

平成 27 年 8 月 1 日、キャスルマン病患者会が発足し、以後本格的に活動が開始された。当初 60 名の正会員、9 名の賛助会員であったが、2016 年（平成 28 年）12 月現在、100 名の会員となった。平成 28 年 6 月 5 日東京で開催の第 2 回総会には吉崎、矢野が講演し、平成 28 年 9 月 3 日に開催の岡山での勉強会では吉崎、井出及び、倉敷中央病院の佐藤亜紀先生が講師を務めた。講演後の患者相談会、個別相談に講師が対応した。

なお、患者会発足には諸事務問題を解決するため事務局を大阪大学に設置したが、今後の発展のため患者会内部への設置となった。

2. キャスルマン病の指定難病への申請

- 難病の 4 つの条件
1. 発病の機構が不明
 2. 治療方法の未確立
 3. 希少病
 4. 長期の療養を要す

- 指定難病の条件
1. 上記難病の条件を満たす
 2. 0.1%以下の希少病
 3. 客観的な診断基準の確立

平成 27 年度には、指定難病の条件 3 を除いて満足されたが、条件 3 のみ班として策定されたものの、診断に関して客観的な指標による一定基準が定まっていなかった。一定の基準とは専門家間で一定の合意が得られていることで、本疾患の場合、方法的には日本血液学会、日本リウマチ学会の承認及び学会誌への掲載が条件を満たすと考えられる。

このため、班策定の原案を基にして両学会誌に投稿する。

[結論]

- 1 . 患者会と研究班は相互に連携し、協力することで患者の QOL の向上、情報の共有、知識の向上を遂行することが期待される。
- 2 . 血液学会に班策定の「参照ガイド」を提出し承認されると共に、「臨床血液」掲載が承認され、平成 29 年 2 月号に掲載されることとなった。続いてリウマチ学会の承認を目指している。