

平成 28 年度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）  
研究報告書

新規疾患；TAFRO 症候群の確立のための研究

研究代表者 正木康史<sup>1</sup>

研究分担者 川端 浩<sup>1</sup>、中村栄男<sup>2</sup>、小島 勝<sup>3</sup>、青木定夫<sup>4</sup>、  
塚本憲史<sup>5</sup>、石垣靖人<sup>6</sup>、木下朝博<sup>7</sup>

研究協力者 黒瀬 望<sup>8</sup>、藤本信乃<sup>1</sup>、井出 眞<sup>9</sup>、山本 洋<sup>10</sup>、ほか

<sup>1</sup>金沢医科大学医学部血液免疫内科学、<sup>2</sup>名古屋大学臓器病態診断学、<sup>3</sup>獨協医科大学病理学(形態)

<sup>4</sup>新潟薬科大学薬学部臨床薬学研究室、<sup>5</sup>群馬大学医学部附属病院腫瘍センター、

<sup>6</sup>金沢医科大学総合医学研究所/生命科学研究領域、<sup>7</sup>愛知県がんセンター中央病院血液・

細胞療法部、<sup>8</sup>金沢医科大学臨床病理学、<sup>9</sup>高松赤十字病院血液内科、

<sup>10</sup>信州大学内科学第一講座（呼吸器内科）

## 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、臨床像も一部は特発性（HHV-8 陰性）多中心性 Castleman 病（iMCD）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。TAFRO 症候群診断基準の 2015 年度版を作成し、論文化した。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 iMCD 群にて臨床所見の比較検討を行った。TAFRO 症候群は臨床像や病理組織像の一部が iMCD 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。本研究班と同時に採択された「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調査研究（H27-難治等(難)-一般-002）」研究班（研究代表者；吉崎和幸）とは、これまでも協力し議論しあい研究を行ってきた。今後、キャスルマン病班と TAFRO 症候群班の統合により両疾患を系統的に解析する事で、病因病態のより詳細な解析も可能となりえる。

## 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、臨床像も一部は特発性（HHV-8 陰性）多中心性 Castleman 病（iMCD）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 症候群について診断基準をまず確立し、その後の研究へ発展させる必要がある。

## B. 研究方法

本研究班において班会議およびその後のメール会議で議論の上で TAFRO 症候群診断基準、重症度

分類、治療指針の2015年度版を作成し論文化した。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 iMCD 群にて臨床所見の比較検討を行い、両疾患の臨床的異同につき検討した。さらに、全国の多施設より TAFRO 症候群あるいは多中心性 Castleman 病と診断された症例や疑い例、鑑別例につき臨床-病理中央診断会を開催し、臨床医と病理医のお互いの理解を深めた。

#### （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（匿名化）。

### C. 研究結果

TAFRO 症候群の診断基準、重症度分類、治療指針の2015年度版を作成し論文化した（*Int J Hematol* 2016;103:686. , *臨床血液*57 ; 195 (2029) 2016）。

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

2016年7月16日（土）の班会議後にキャスルマン病・TAFRO 症候群・その他境界症例について、臨床-病理中央診断会を開催した。全91例の組織標本を、10名の病理医ならびに29名の臨床医で中央診断を行った。多数例を一度に大勢で観察する事で、疾患の理解が進んだ（病理所見のまとめは黒瀬 望先生の別紙参照）。

### 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。TAFRO 症候群は臨床像や病理組織像の一部が iMCD 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、キャスルマン病班と TAFRO 症候群班の統合により両疾患を系統的に解析する事で、病因病態のより詳細な解析も可能となりえる。

### 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) Masaki Y, Kawabata H, Kurose N, Ide M, et al. (他 25 名、筆頭、2 番目、7 番目、8 番目) Proposed diagnostic criteria, disease severity classification and treatment strategy for TAFRO syndrome, 2015 version. *Int J Hematol*. 2016 Jun;103(6):686-92. doi: 10.1007/s12185-016-1979-1. Epub 2016 Mar 18.
- 2) 正木康史、川端 浩、黒瀬 望、ほか (他 8 名、筆頭、2 番目、7 番目) 平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金(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班. 新規疾患；

TAFRO 症候群の診断基準・重症度分類・治療指針. 臨床血液. 第 78 回日本血液学会学術集会「教育講演」号. 臨床血液 57 ; 195-203 ( 2029- 2037 ) 2016

3) 吉崎和幸、川端 浩、正木康史、ほか. (他 16 名、3 番目、6 番目) 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)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調査研究班. キャスルマン病診療の参照ガイド. 臨床血液 58(2):97- 107,2017

4) 正木康史、藤本信乃. TAFRO 症候群. 臨床免疫・アレルギー科 65(6):604-607,2016

5) 正木康史 . 藤本信乃 . 川端 浩 . TAFRO 症候群の診断と治療 .EMB 血液疾患の治療 2017- 2018 金倉譲 . 木崎昌弘 . 鈴木律朗 . 神田善伸編 .(中外医学社) 2016 年 10 月 15 日発行 p385- 390

6)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

7)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

8)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

9) 正木康史. II 章 薬物療法の実践. B. リンパ腫. 33. 免疫不全に続発するリンパ増殖性疾患 p278-282. 白血病・リンパ腫薬物療法ハンドブック 松村到編集.2016 年 6 月 25 日発行(南江堂)

10) Fujita Y, Masaki Y, et al. Isolation of vascular smooth muscle antigen-reactive CD4(+) Th1 clones that induce pulmonary vasculitis in MRL/Mp-Fas(+/-) mice. Cell Immunol. 2016 May;303:50-4. doi: 10.1016/j.cellimm.2016.03.004. Epub 2016 Mar 21. (他 14 名、12 番目)

11)正木康史. 不明熱の理解のために知っておくべきエビデンスとアート. 不明熱の原因疾患pick up. 血管内リンパ腫. Modern Practice 33(7):1105-1107,2016

12) 正木康史. IgG4関連疾患の治療の最前線- 日

米における診断と治療の違いを中心に. 医学のあゆみ 258(3)217-222,2016

13)正木康史、黒瀬 望. IgG4関連疾患と間違っ  
てはいけない疾患. 肝胆膵 73(4):585-590,2016

14)正木康史、川端 浩、ほか. (他6名、筆頭、7番  
目)IgG4 関連疾患の診断と治療. 金沢医科大学雑誌

15)正木康史、ほか. (他4名、筆頭) シェーグレン  
症候群とリンパ増殖性疾患. リウマチ科  
56(5):452-457,2016.

16)Masaki Y, Kurose N,et al. (他 33 名、筆頭、  
31 番目) A multicenter phase II prospective  
clinical trial of glucocorticoid for patients  
with untreated IgG4-related disease. Mod  
Rheumatol. 2016 Dec 15:1-6.

17)正木康史. IgG4関連疾患をどのように治療して  
いるか. アレルギーの臨床  
36(13):(1255)41-(1258)44,2016

18)正木康史、川端 浩、ほか. (他6名、筆頭、7番  
目) IgG4関連疾患の診断と治療. 金医大誌  
41:67-72,2016

19)正木康史. 白血病やリンパ腫の治療緊急性.  
Medical Practice 34(2);335, 2017

20)正木康史. 血管内リンパ腫. 血液疾患最新の治  
療2017- 2019, pp177-179. 小澤敬也、中尾眞二、  
松村 到編(南江堂) 2017年2月25日発行

21) Satoh-Nakamura T, Masaki Y. (他 10 名、最終)  
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

22) Khosroshahi A, Masaki Y. (他 40 名、20 番  
目) International consensus guidance statement  
on the treatment of IgG4-related disease.  
Arthritis Rheum67(7):1688-99. 2015

23) Nakajima A, Masaki Y. (他 30 名、2 番目)  
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.

24) Sakai T, Masaki Y. (他 17 名、2 番目)  
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

25) Yoshida H, Masaki Y. (他8名、9番目) A case of probable IgG4-related disease involving the unilateral trigeminal nerve of the cheek region. Oral Radiol 31:193-198, 2015

26) 正木康史. (他10名、筆頭) 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

27) 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. 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

28) 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

29) 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 謙編集(中山書店) 2015年10月30日発行

30) 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

31) 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

32) 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)

33) 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)

34) 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

35) 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

36) 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

## 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

9) 正木康史. IgG4 関連疾患; 21世紀に入り本邦より発信された新たな疾患概念. 第70回 岐阜呼吸

器疾患研究会．岐阜．2015年11月7日(土)

10) 正木康史．悪性リンパ腫の治療．北國健康生きがい支援事業．平成27年度・第2回金沢医科大学プログラム　がんプロ、がん拠点病院運営委員会共催　テーマ：がん治療の進歩と患者・家族のサポートを知らう．金沢．2016年1月17日(日)

11) 正木康史．悪性リンパ腫の治療．市民公開講座「血液の病気と共に生きていくために」主催；のど血液疾患地域包括ケア研究会．能登．2016年2月14日(日)

12) 正木康史．IgG4 関連疾患の診断と治療．第5回兵庫・大阪シェーグレンフォーラム．大阪．2016年3月12日(土)

13) 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～病理中央診断後の解析～第60回　日本リウマチ学会総会・学術集会 Workshop 49「IgG4 関連疾患3」

14) 正木康史．特別講演　新規疾患：TAFRO 症候群の診断基準と治療指針の作成．第31回悪性リンパ腫治療研究会．富山．2016年4月23日

15) 正木康史．集中治療管理が必要となりそうな血免の病気　～血管内リンパ腫、IgG4 関連疾患、TAFRO 症候群～．第21回　金沢医科大学麻酔科同門会．金沢．2016年5月21日(土)

16) 正木康史．血液の病気～貧血の話～．平成28年度　シェーグレンの会　中部ブロックミニ集会．(金沢)2016年7月9日(土)

17) 正木康史．TAFRO 症候群の診断基準・診療ガイドラインの作成．第56回日本リンパ網内系学会総会．熊本．2016年9月3日(土)

18) 正木康史．イブニングセミナー講演「指定難病としての SS&IgG4～患者さんとともに～」第25回日本シェーグレン症候群学会．東京．2016年9月9日(金)

19) 正木康史．21世紀に本邦より発信された疾患；IgG4 関連疾患と TAFRO 症候群．札幌シェーグレン勉強会．札幌．2016年9月16日(金)

20) 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．第12回日本橋血液交流会 NEXT (Nihonbashi Exchange Meeting on Hematology T) 東京．2016年9月29日(木)

21) 正木康史．教育講演「新たな疾患概念－TAFRO 症候群－」．第78回日本血液学会学術集会．横浜．2016年10月14日(金)

22) 正木康史．ベーチェット病の病態と治療について．ベーチェット病の講演会と療養相談会．富山．2016年10月29日

23) 正木康史．世界の診断基準とスタンダード治療．第31回日本臨床リウマチ学会．特別企画「IgG4 関連疾患の世界トップレベル」．東京．2016年10月30日(日)

24) 正木康史．キャッスルマン病と TAFRO 症候群の診断と治療．北日本血液研究会学術集会．札幌．2016年11月25日(金)

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## 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