

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

TAFRO 症候群の治療法に関する文献および自験例による検討

研究分担者 川端 浩 金沢医科大学血液免疫内科学 / 京都大学医学研究科血液・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。さまざまな治療が試みられているが、標準的な治療法は定まっていない。今回、論文で報告されている症例、及び京都大学医学部附属病院の自験例の臨床経過を解析して、有望な治療法について検討した。解析対象は 38 例で、年齢中央値は 48 歳であった。初期治療としては副腎皮質ステロイドが主に用いられていたが、これ単独で軽快する症例は 3 割程度であり、多くの場合に二次治療が必要であった。行われていたさまざまな治療のうち、副腎皮質ステロイドと併用したシクロスポリン、トシリズマブ、リツキシマブによる治療の奏功率は高く、有望な治療法として浮かび上がった。

A. 研究目的

TAFRO 症候群は新しい疾患概念であり、その治療方針は定まっていない。そこで、論文で報告されている症例、及び京都大学医学部附属病院の自験例の臨床経過を解析して、有望な治療法について検討する。

B. 研究方法

平成 29 年 2 月末時点で、PubMed から TAFRO をキーワードにして検索し、詳細な TAFRO 症候群症例の経過が記載されている論文を抽出する。これに、京都大学医学部附属病院の自験例を加えて、患者背景と治療経過、予後について解析する。診断の妥当性は、「Proposed diagnostic criteria, disease severity classification and treatment strategy for TAFRO syndrome, 2015 version. (Int J Hematol. 2016;103:686-92)」にしたがって確認する。

（倫理面への配慮）

本研究は、公表されている文献の調査、および、連結可能匿名化された「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」のデータの一部を利用している。研究の内容は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は対象から除外する。

C. 研究結果

平成29年2月末に、PubMed上でTAFROをキーワードにして関連する40論文を抽出した。この中から、英文または和文で書かれ、かつ詳細な症例の臨床経過が記載されている論文を30編見出した。これらには36症例の経過が記載されていた。このうち1例は悪性リンパ腫を合併しておりTAFRO症候群の定義からはずれるため除外した。これに京都大学医学部附属病院の未発表の自験TAFRO症候群3例を加え、38例を解析対象とした。

発症年齢中央値は48歳（範囲15-77歳）で、男性22例、女性16例であった。日本からの報告が32例で、海外からの報告は6例であった。

治療に関しては、副腎皮質ステロイド（パルス療法も含む）が36例（全体の95%）で用いられていたが、これ単独での奏功率は31%（11例/36例）にとどまり、7割では追加治療が行われていた。シクロスポリンはステロイドと併用で10例に使用され、全例で有効であった。抗インターロイキン6受容体抗体であるトシリズマブは15例（全体の39%）に使用され、53%（8例/15例）で明らかな有効性が示された。抗CD20抗体のリツキシマブは11例（全体の29%）で用いられ、内5例では悪性リンパ腫に準じた抗がん剤と併用されていた。抗がん剤と併用されていない6例中5例（83%）、抗がん剤と組み合わせて用いられた5例中4例（80%）

で著効していた。治療初期に大量ガンマグロブリン療法が4例、血漿交換が1例で行われていたが、明らかな効果は報告されていない。このほか、シロリムス、エクリズマブ、シルツキシマブ、サリドマイドが各1例で使用されていた。

5症例(13%)では、初期の治療に反応せずに短期間で死亡されていた。死因は、多臓器不全3例、腎不全1例、敗血症1例であった。

D. 考察

今回のコホートでは、初期治療としてほとんどの症例で副腎皮質ステロイドが使われていたが、単独での奏効率は3割程度と、決して満足できるものではなかった。一方、これと併用して用いられたシクロスポリンの奏効率は100%で、二次治療として有望である。トシリズマブの有効率は50%程度であるが、著効例もあり、多中心性キャッスルマン病に保険適応があることも踏まえると、これも二次治療に用いる薬剤の候補と考えられる。リツキシマブの有効性も80%程度と高く、シクロスポリンで十分な治療効果が得られない場合には、臨床研究として検討すべき治療薬であろう。

今回の解析では主に文献検索により症例を抽出しているため、奏効例に偏った症例バイアスがかかっているものと考えられる。したがって、治療開始初期の死亡率は、実際には今回のコホートの13%よりは相当に高いものと想定される。

E. 結論

公表されている症例と自験例を合わせたTAFRO症候群の38例について、治療実態と、個々の薬剤の有効性の解析を行った。副腎皮質ステロイドに反応する症例は3割程度であり、シクロスポリン、トシリズマブ、リツキシマブが有望な治療薬として浮かび上がった。今後、「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」のデータの解析によって、最適な治療のアルゴリズム作成のためのさらに詳細な情報が得られるものと期待される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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, 古賀智裕: キャッスルマン病診療の参照ガイド. 臨床血液. 2017, 58(2):97-107.

2) 川端浩: 貧血における鉄代謝異常とヘプシジン. 血液内科. 2016, 73(2):143-148.

3) 川端浩: Castleman病; in 岡明 (ed 小児科診療増刊号 小児の症候群. 東京都, 診断と治療社, 2016, vol 79 suppl, pp 183.

4) 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(1):64-71.

2. 学会発表

1) 川端浩: キャッスルマン病とTAFRO症候群: 第61回臨床呼吸器カンファレンス. 東京, 2016

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。