

新規疾患 —TAFRO 症候群の 診断基準・重症度分類・治療指針—

正木康史¹, 川端 浩^{1,2}, 高井和江³, 塚本憲史⁴,
藤本信乃¹, 石垣靖人⁵, 黒瀬 望⁶, 小島 勝⁷,
中村栄男⁸, 木下朝博⁹, 青木定夫¹⁰, TAFRO 症候群研究班

2010年に提唱された TAFRO 症候群は, thrombocytopenia; 血小板減少, anasarca; 全身浮腫・胸腹水, fever; 発熱, reticulin fibrosis; 骨髄のレチクリン線維症と巨核球の増勢, organomegaly; 肝脾腫やリンパ節腫大などの臓器腫大からなる造語である。本症のリンパ組織病理像は Castleman 病と類似するが, 典型的な多中心性 Castleman 病とは臨床像が異なる。TAFRO 症候群ではガンマグロブリン増加は軽度で, リンパ節は小さく, 亜急性に発症し進行性の経過をたどる。TAFRO 症候群は致死的な経過をとる例もあるが, 早期からの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る。厚生省研究班にて議論を重ね, 平成 27 年度に本疾患の診断基準, 重症度分類, 治療指針を策定したので概説する。(臨床血液 57 (10) : 2029~2037, 2016)

Key words : Thrombocytopenia, Anasarca, Multicentric Castleman disease, Interleukin-6

1. 緒 言

1-1. Castleman 病の歴史と概念の変遷

Castleman 病は 1956 年に Castleman により, 前縦隔腫瘍症例で特異的な病理組織像を呈し胸腺種との鑑別が強調され報告された概念である¹⁾。その後様々な類似例が報告され, 幾つかの亜型に分類されるようになった^{2~5)}。まず病理組織分類としては, 硝子血管型 (hyaline-vascular type, HV) と形質細胞型 (plasma-cell type, PC) および混合型がある。臨床的分類として単発性 (限局型) と多発性 (全身型) に大別される。単発性のものの多くは HV 型であり, これは全身症状をほとんど伴わず外科切除のみで治癒する例が多く, 独立した疾患単位である。一方, 多発性の多くは様々な臨床症状, 組

織像, 経過をとり, 幾つかの疾患群の混在した病態と考えられる^{6~13)}。欧米で報告される多発性の症例は多中心性 Castleman 病 (MCD) と称され, HIV 感染 (AIDS) に関連して発症するとされてきた。HIV 陽性 MCD では human herpesvirus 8 (HHV-8) が陽性であり, HIV 陰性例でも 4 割程度に HHV-8 陽性とされる^{14,15)}。一方, 本邦で報告される症例は, HIV も HHV-8 もほとんど陰性である^{16,17)}。しかしいずれの場合も高インターロイキン 6 (IL-6) 血症に基づく多クローン性高ガンマグロブリン血症, 著明な炎症反応や発熱, 貧血, 血小板増多などの全身症状を呈することは共通している (Fig. 1)。欧米の MCD 症例は, 通常様々な感染症や Kaposi 肉腫および B 細胞性リンパ腫などの腫瘍の合併により, 急速で致死的な臨床経過をとる。一方, 日本の MCD 症例の大部分は高 IL-6 症候群であるが, HIV も HHV-8 も陰性で, 通常は緩徐な経過をとり, Kaposi 肉腫や B 細胞性リンパ腫にはほとんど進行しない¹⁷⁾。本邦の MCD は Mori らによって IPL (idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia)¹⁸⁾ と報告された症例を包括する。Kojima らにより IPL 型の日本人の MCD 症例は欧米の症例に比べて有意に予後が良好であることが示された^{17,19)}。

最近まで欧米では HIV, HHV-8 陰性の MCD はほと

¹ 金沢医科大学 血液免疫内科学

² 京都大学医学部 血液・腫瘍内科学

³ 新潟市民病院 血液内科

⁴ 群馬大学医学部附属病院 腫瘍センター

⁵ 金沢医科大学 総合医学研究所/生命科学研究領域

⁶ 金沢医科大学病院 病院病理部

⁷ 獨協医科大学病理学 (形態)

⁸ 名古屋大学 臓器病態診断学

⁹ 愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部

¹⁰ 新潟薬科大学薬学部 臨床薬学研究室

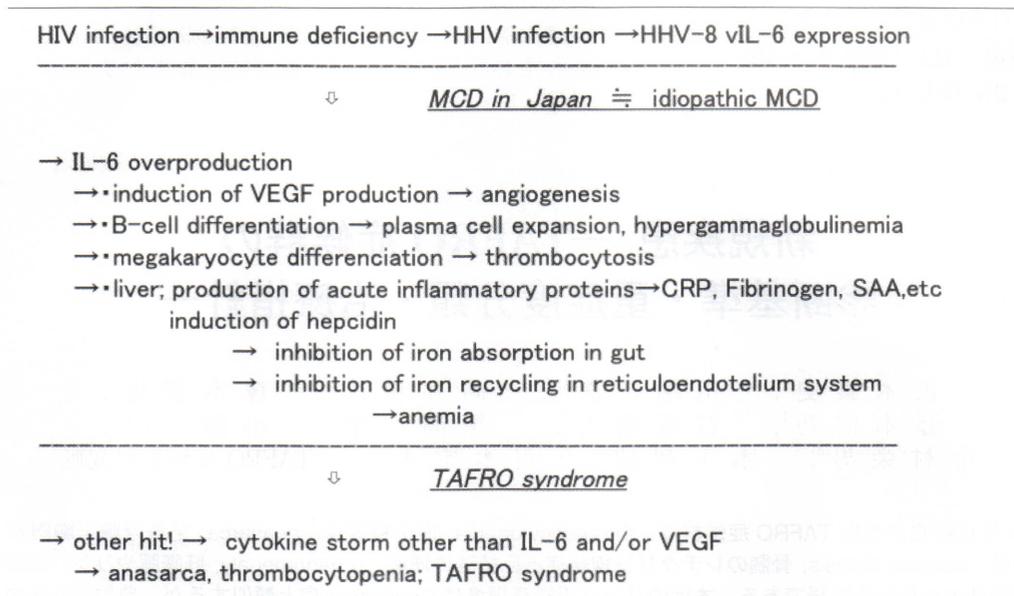


Fig. 1 Possible mechanism of MCD and TAFRO syndrome.

The etiology of MCD remains uncertain. MCD in western countries develops in HIV-positive patients associated with HHV-8 and exhibits an aggressive and usually fatal course associated with infectious complications and the development of malignant tumors, such as Kaposi's sarcoma or B-cell lymphoma. Viral IL-6 (vIL-6) expression due to HHV-8 infection causes hyper-IL-6 syndrome. Hyper-IL-6 induces VEGF production resulting in vascular synthesis, induces B-cell differentiation resulting in plasma cell expansion and hypergammaglobulinemia, induces megakaryocyte differentiation in bone marrow resulting in thrombocytosis, and induces acute inflammatory protein production in the liver resulting in increases in CRP, fibrinogen, serum amyloid A, etc. Furthermore, hepcidin is induced in the liver resulting in microcytic anemia due to both inhibition of iron absorption and a decline of iron recycling from the reticuloendothelial system.

Several questions remain regarding the mechanism and etiology of TAFRO syndrome; is it different from MCD, or some part of MCD, or changes seen in a certain process in MCD?

(This figure is revised from Ref 26, Table 1)

んど無視されてきた。しかし2014年にFajenbaumらによって欧米のCastleman病例がまとめられ、米国では年間1,000例程度のMCDの発症があり、そのうち600例程度はHHV-8陰性の症例であり、彼らはHHV-8陰性MCDを特発性MCD (idiopathic MCD, iMCD)と命名した²⁰⁾。本邦でみられるMCDはほとんどがこのiMCDに属することとなる。なお、彼らはHHV-8陽性MCDを組織学的に形質芽球型 (plasma-blastic type) という別のカテゴリーに分類している。

1-2. TAFRO症候群とMCD

2010年に高井らにより、TAFRO症候群という新たな疾患概念が提唱された²¹⁾。TAFRO症候群は、thrombocytopenia; 血小板減少, anasarca; 全身浮腫・胸腹水, fever; 発熱, reticulin fibrosis; 骨髄のレチクリン線維症 (Fig. 2a) と巨核球の増勢, organomegaly; 肝脾腫やリンパ節腫大などの臓器腫大, からなる造語であり、以後

に類似例が相次いで報告された²²⁾。高井らの報告した3例のうち1例は、生検されたリンパ節がCastleman病様の所見 (Fig. 2b) を呈し、以後の報告例でもリンパ節生検が行われた症例では多くが混合型あるいは硝子血管型のCastleman病様の所見を認めることから、TAFRO症候群はMCDの一部とみなす研究者もいる。しかしながら、臨床的にはTAFRO症候群は、典型的なMCDとは幾つかの点で異なる。MCDは多クローン性の高ガンマグロブリン血症、多発性リンパ節腫大、強い炎症反応、貧血、血小板増多などを特徴とする原因不明のリンパ増殖性疾患であり、本邦で経験されるMCD症例のほとんどは慢性の経過をたどる。一方、TAFRO症候群では多くの場合ガンマグロブリン増加は軽度で、血小板は減少し、リンパ節は小さく、胸腹水や浮腫が顕著で、至急性に発症し進行性の経過をたどる。このためTAFRO症候群はMCDとの差別化のほかに、類似の病態を呈す

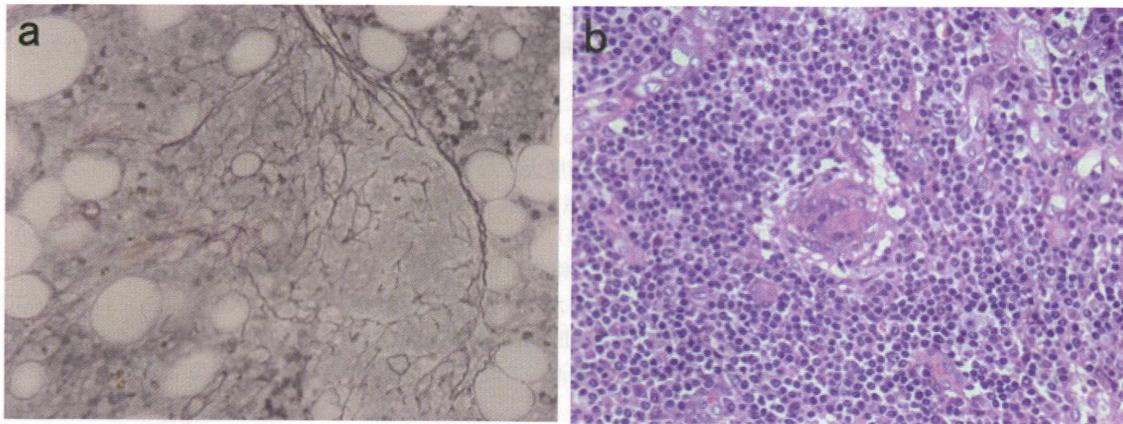


Fig. 2 Histopathological findings of bone marrow and lymph node in patient with TAFRO syndrome.

a) Bone marrow biopsy, gitter staining.

In bone marrow, mild myelofibrosis was observed.

(This figure is revised from Ref 26, Fig 5b)

b) Cervical lymph node biopsy, hematoxylin Eosin staining, high power field.

In cervical lymph node biopsy, multiple lymph nodules, atrophic germinal center and massive plasma cell infiltration were observed.

No monoclonarity were seen.

(This figure is revised from Ref 26, Fig 3b)

る悪性リンパ腫、全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患、および抗酸菌感染症などの鑑別が重要である。

TAFRO 症候群の中には致死的な経過をとる例もあるが、早期からの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。これまでに2回にわたり全国的な症例検討会が行われ、その成果が論文化された²³⁻³⁰⁾。

しかしまだ本疾患の発症頻度、原因、病因病態、治療方針など未解決な点も多いため、まず本邦における TAFRO 症候群の発症につき全国的に多施設共同研究として後方視的にデータを収集するために「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)」を立ち上げ登録を開始した。さらに平成 27 年度より、厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) に「新規疾患概念；TAFRO 症候群の確立のための研究」班が採択され、本疾患の臨床研究を行う基盤が整った。本研究班にて議論を重ね、平成 27 年度に本疾患の診断基準、重症度分類、治療指針を策定したので概説する。

2. TAFRO 症候群の診断基準

診断基準が定まらなければ、臨床的な議論も基礎研究も進まないため、まずは診断基準作成を最優先課題とした。2015 年 10 月 31 日に TAFRO 症候群研究班班会議を金沢医科大学で開催し、27 名のメンバー (血液内科

医、リウマチ膠原病内科医、呼吸器内科医、病理医、放射線診療医、基礎研究者) が集い議論を行い、さらにその後電子メールで議論を続け、TAFRO 症候群診断基準 2015 年度版を策定した (Table 1)。

診断基準の冒頭では、まず疾患概念を記載した。また、除外診断が非常に重要との観点から「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」という記載を、診断項目の上部に記載することとした。

診断基準項目として、まず必須項目を3項目；①体液貯留、②血小板減少、③原因不明の発熱または炎症反応陽性を定め、さらに小項目4項目；①リンパ節生検で Castleman 病様の所見、②骨髓線維化または骨髓巨核球増多、③軽度の臓器腫大、④進行性の腎障害とした。そして、必須項目3項目+小項目2項目以上を満たす場合 TAFRO 症候群と診断可能とした。

3. TAFRO 症候群の重症度分類

重症度は、診断基準の重要項目である体液貯留、血小板減少、原因不明の発熱・炎症反応高値、腎障害の4項目を各3点満点とし、合計3点以上から、軽症 (grade 1)、中等症 (grade 2)、やや重症 (grade 3)、重症 (grade 4)、最重症 (grade 5) の5段階の重症度評価とした (Table 2)。今後は、この重症度分類が実臨床における寛解率や治癒率および生存率などの類推に有用か否かを検証する必要がある。

Table 1 TAFRO 症候群 診断基準 2015 (文献 32 Table 2 を改訂)

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/ μ 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 γ グロブリン血症は稀である（IgG が 3,000 mg/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 が増加することは稀である。
- ・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 1.5 cm 未満程度のもが多く、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。
- ・現時点ではキャッスルマン病は「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。

4. TAFRO 症候群の治療指針

治療に関してはこれまでに報告された論文、学会や研究会の報告および班会議参加者の経験、後方視研究登録症例の経過より、現時点での治療指針を作成した（Table 3）。従って現時点でのエビデンスは乏しく、今後

後方視的研究の情報蓄積や、さらに前方視的研究を行うことにより検証する必要がある。

5. 過去の検討例を用いた TAFRO 症候群症例の検討

今までに 2 回にわたり Castleman-Kojima（TAFRO 症候群）研究会議が 2012 年 9 月 22 日、2013 年 1 月 5 日

Table 2 TAFRO 症候群 重症度分類 2015 (文献 32 Table 3 を改訂)

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/ μ l 未満；1 点
- 血小板数（最小値） 5 万/ μ l 未満；2 点
- 血小板数（最小値） 1 万/ μ 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℃ 以上 38.0℃ 未満 または CRP 2 mg/dl 以上，10 mg/dl 未満；1 点
- 発熱 38.0℃ 以上 39.0℃ 未満 または CRP 10 mg/dl 以上，20 mg/dl 未満；2 点
- 発熱 39.0℃ 以上 または CRP 20 mg/dl 以上；3 点

④腎障害…3 点満点

- GFR 60 ml/min/1.73 m² 未満；1 点
- GFR 30 ml/min/1.73 m² 未満；2 点
- GFR 15 ml/min/1.73 m² 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）

に開催されたが、そこで検討された症例 28 例（男性 12 例，女性 16 例）について、今回の診断基準および重症度分類をあてはめ、TAFRO 症候群の特徴を検討した。TAFRO 症候群診断基準 2015 により 28 例中の 18 例（男性 8 例，女性 10 例，年齢中央値 54 歳，年齢平均値 54.7 歳）が TAFRO 症候群と診断された。重症度分類は、軽症（grade 1）が 1 例（5.5%），中等症（grade 2）が 11 例（61.1%），やや重症（grade 3）が 4 例（22.2%），重症（grade 4）が 2 例（11.1%）であった。各臨床パラメーターを Table 4 に示す。

治療は全例にステロイドが投与され，2 例（11.1%）に cyclosporin A が，2 例（11.1%）に tocilizumab が，1 例（5.6%）に azatiopurin が，1 例に CHOP+etoposide が投与されており，死の転機をとったものは 18 例中の

Table 3 TAFRO 症候群 治療指針 2015 (文献 32 Table 4 を改訂)

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 1 mg/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 回または 2 回に分けて経口服用を開始。トラフ値 (C0) として 150～250 ng/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 600 ng/ml に達していない場合は CsA (ネオオーラル) 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。
- ・本治療指針はこれまでの報告例と経験に基づいて作成され，現時点でのエビデンスは乏しい。
- ・本疾患自体には保険承認がある薬剤は現時点ではなく，各病態において保険適応を確認しながら使用すべきである。

2 例（11.1%）であった。病初期は急速に重症化するものの，初期治療で全身状態を改善できれば寛解・治癒できる症例も存在する。

6. 今後の目標

今回の診断基準・重症度分類・治療指針の 2015 年度版は，ホームページ上 (<https://www.facebook.com/CastlemanTAFRO>) に公開した。さらには，英語論文が Int J Hematol に掲載された³¹⁾。

なお，時を前後して Iwaki らは，臨床所見のみならず

Table 4 Clinical and laboratory findings in 18 patients with TAFRO syndrome. (文献 32 Table 1 を改訂)

Age	Median	54 y/o	
	Mean	54.7 y/o	
Sex	Male	8/18	44.4%
	Female	10/18	55.6%
Thrombocytopenia	PLT >100,000/ μ l	18/18	100.0%
Anasarca		18/18	100.0%
Fever		11/18	61.1%
Elevated CRP	CRP >2 mg/dl	15/18	83.3%
Reticulin-myelofibrosis		9/12	75.0%
Renal insufficiency		10/18	55.6%
Organomegaly		16/18	88.9%
Lymphadenopathy		17/18	94.4%
Anemia	Hb <10.0 g/dl	9/18	50.0%
Leukocytosis	WBC >10,000/ μ l	7/18	38.9%
relatively low IgG level	IgG <2,000 mg/dl	11/16	68.9%
Elevated ALP	ALP >500 U/l	9/14	64.3%
Decreased LDH	LDH <200 U/l	4/16	25.0%
Elevated IL-6	IL6 >10 pg/ml	8/12	66.7%
Elevated VEGF	VEGF >100 pg/ml	5/8	62.5%
Elevated sIL2R	sIL2R >1,000 U/ml	12/13	92.3%
Various autoantibodies		11/18	61.1%
MCD pathology in LND		12/13	92.3%
Treatment	Glucocorticoid	18/18	100.0%
	Cyclosporin A	2/18	11.1%
	Tocilizumab	2/18	11.1%
	Azathiopurin	1/18	5.6%
	CHOP+etoposide	1/18	5.6%
Dead or alive	Dead	2/18	11.1%

病理所見も必須とする診断基準案を含む論文を公表した³²⁾。病理側からみれば、臨床所見の寄せ集めでは様々な鑑別疾患が紛れてくるであろうという危惧は当然である。しかし臨床側からは、TAFRO 症候群では腫大するリンパ節が通常小さく、血小板減少や胸腹水・著明な浮腫により生検できない症例が多数存在するため、そのような症例でもなんとか診断し適切な治療に結び付けたいという思いがあり、今回の診断基準を作成した。

本疾患の病態はまだ解明されていないが、自己免疫疾患・悪性腫瘍・感染症その他様々な病因が推定されている。TAFRO のリンパ組織の病理像が MCD の混合型の像と類似することから、本症は MCD の特殊型と位置づけられることが多いが、前述のごとく典型的な MCD とは幾つかの点で臨床像が異なる。例えば MCD に比べ TAFRO の経過は急性・亜急性であり、全身状態が急速に重篤化する例が多いため、迅速かつ確な診断と治療

が必要である。まずは臨床所見を蓄積するために「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 2014 年 9 月より開始し、現在も登録を募っている。ここでは TAFRO 症候群、MCD のほかに、これらの疾患が疑われたが診断未確定の症例や境界症例も含めて登録を呼びかけている。得られたデータから、TAFRO 症候群と MCD の差異・異同を検証する予定である。また TAFRO 症候群の症例には、ステロイドのみで改善した症例から、cyclosporin A, tocilizumab, rituximab などの追加投与で改善した例、さらには様々な治療に抵抗性で致死的な経過をたどった症例が混在している。病初期の時点で予後を推測できる臨床的なパラメーターが存在するかどうか、多数例の診療データから解析する必要がある。今後も後方視的症例登録を続けデータを蓄積するとともに、リンパ腫・MCD に詳しい病理医の協力を仰ぎ病理中央診断を

行い、臨床病理学的な解析を追加検討する。また、前方視研究を行い血清や病理検体を収集し、病因病態解明のための基礎研究も開始する予定である。平成 27 年度に厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）に同時に採択された「キャッ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」班と共同し、本領域の臨床知見を収集し、診断基準や治療指針の確立と検証、病因病態の解明を行う予定である。さらには、米国では Castleman Disease Collaborative network (CDCN) <http://www.cdcn.org> が活動しており、米国でも MCD と病相の異なる TAFRO 症候群症例が存在することが確認されている。いまのところ、TAFRO 症候群の報告は本邦からのものが多いが、今後は海外からの報告も増えると予測される。本邦の研究グループと米国 CDCN は今後協力して研究を行っていく予定である。

謝辞；厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）の TAFRO 症候群研究班ならびにキャッスルマン病研究班の全ての研究者、および後方視的症例登録に登録いただいた全ての研究者に深謝いたします。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：正木康史；講演料（中外製薬株式会社、協和発酵キリン株式会社、武田薬品工業株式会社）、奨学寄付金（協和発酵キリン株式会社）、青木定夫；講演料（シンバイオ製薬株式会社）、木下朝博；講演料（中外製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、ギリアド・サイエンズ株式会社、小野薬品工業株式会社）、石垣靖人；寄付講座所属（金沢医科大学総合医学研究所天然変性蛋白質創薬科学研究部）

文 献

- Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer*. 1956; **9**: 822-830.
- Frizzera G. Castleman's disease and related disorders. *Semin Diagn Pathol*. 1988; **5**: 346-364.
- Frizzera G, Massarelli G, Banks PM, Rosai J. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: pathological findings in 15 patients. *Am J Surg Pathol*. 1983; **7**: 211-231.
- Frizzera G, Peterson BA, Bayrd ED, Goldman A. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patients. *J Clin Oncol*. 1985; **3**: 1202-1216.
- Frizzera G. Atypical lymphoproliferative disorders. In: Knowles DM, ed. *Neoplastic Hematopathology*. Second Edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 569-622.
- Kojima M, Sakuma H, Mori N. Histopathological features of plasma cell dyscrasia with polyneuropathy and endocrine disturbances, with special reference to germinal center lesions. *Jpn J Clin Oncol*. 1983; **13**: 557-576.
- Tanda F, Massarelli G, Constanzi G. Multicentric giant lymph node hyperplasia: an immunohistochemical study. *Hum Pathol*. 1983; **14**: 1053-1058.
- Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, et al. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology*. 1984; **34**: 712-720.
- Kessler E. Multicentric giant lymph node hyperplasia. A report of seven cases. *Cancer*. 1985; **56**: 2446-2451.
- Weisenburger DD, Nathwani BN, Winberg CD, Rappaport H. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: a clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol*. 1985; **16**: 162-172.
- Ben-Chetrit E, Flusser D, Okon E, Ackerman Z, Rubinow A. Multicentric Castleman's disease associated with rheumatoid arthritis: a possible role of hepatitis B antigen. *Ann Rheum Dis*. 1989; **48**: 326-330.
- Ioachim HL, Cronin W, Roy M, Maya M. Persistent lymphadenopathies in people at high risk for HIV infection. Clinicopathologic correlations and long-term follow-up in 79 cases. *Am J Clin Pathol*. 1990; **93**: 208-218.
- Kojima M, Nakamura S, Itoh H, et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) lymphadenopathy presenting with histopathologic features of Castlman's disease: a clinicopathologic study of five cases. *Pathol Res Pract*. 1997; **193**: 565-571.
- Cesarman E, Knowles DM. The role of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV/HHV-8) in lymphoproliferative diseases. *Semin Cancer Biol*. 1999; **9**: 165-174.
- Dupin N, Diss TL, Kellam P, et al. HHV-8 is associated with a plasmablastic variant of Castleman disease that is linked HHV-8-positive plasmablastic lymphoma. *Blood*. 2000; **95**: 1406-1412.
- Suda T, Katano H, Delsol G, et al. HHV-8 infection status of AIDS-unrelated and AIDS-associated multicentric Castlman's disease. *Pathol Int*. 2001; **51**: 671-679.
- Kojima M, Nakamura N, Tsukamoto N, et al. Clinical implications of idiopathic multicentric Castlman disease among Japanese: a report of 28 cases. *Int J Surg Pathol*. 2008; **16**: 391-398.
- 森茂郎, 毛利昇, 内田俊和, 島峰徹郎. 著しい多クローン性高免疫グロブリン血症と全身リンパ節の高度の形質細胞増生を呈する症例群—形質細胞型 Castleman リンパ腫との異同—. *日網会誌*. 1980; **20 Suppl**: S85-S94.
- Kojima M, Nakamura S, Shimizu K, et al. Clinical implication of idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hypergammaglobulinemia: a report of 16 cases. *Int J Surg Pathol*. 2004; **12**: 25-30.
- Fajgenbaum DC, van Rhee F, Nabel CS. HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. *Blood*. 2014; **123**: 2924-2933.
- 高井和江, 新國公司, 渋谷宏行, 橋立英樹. 発熱, 胸腹水, 肝脾

- 腫を伴い、骨髄に軽度の線維化を認める血小板減少症. 臨血. 2010; **51**: 320-325.
- 22) Kojima M, Nakamura N, Tsukamoto N, et al. Multicentric Castleman's disease representing effusion at initial clinical presentation: clinicopathological study of seven cases. Lupus. 2011; **20**: 44-50.
- 23) Kawabata H, Takai K, Kojima M, et al. Castleman-Kojima disease (TAFRO syndrome): a novel systemic inflammatory disease characterized by a constellation of symptoms, namely, thrombocytopenia, ascites (anasarca), microcytic anemia, myelofibrosis, renal dysfunction, and organomegaly: a status report and summary of Fukushima (6 June, 2012) and Nagoya meetings (22 September, 2012). J Clin Exp Hematop. 2013; **53**: 57-61.
- 24) Takai K, Nikkuni K, Momoi A, Nagai K, Igarashi N, Saeki T. Thrombocytopenia with reticulin fibrosis accompanied by fever, anasarca and hepatosplenomegaly: a clinical report of five cases. J Clin Exp Hematop. 2013; **53**: 63-68.
- 25) Kawabata H, Kadowaki N, Nishikori M, et al. Clinical features and treatment of multicentric Castleman's disease: a retrospective study of 21 Japanese patients at a single institute. J Clin Exp Hematop. 2013; **53**: 69-77.
- 26) Masaki Y, Nakajima A, Iwao H, et al. Japanese variant of multicentric Castleman's disease associated with serositis and thrombocytopenia—a report of two cases: is TAFRO syndrome (Castleman-Kojima disease) a distinct clinicopathological entity? J Clin Exp Hematop. 2013; **53**: 79-85.
- 27) Iwaki N, Sato Y, Takata K, et al. Atypical hyaline vascular-type Castleman's disease with thrombocytopenia, anasarca, fever, and systemic lymphadenopathy. J Clin Exp Hematop. 2013; **53**: 87-93.
- 28) Inoue M, Ankou M, Hua J, Iwaki Y, Hagihara M, Ota Y. Complete resolution of TAFRO syndrome (thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulin fibrosis and organomegaly) after immunosuppressive therapies using corticosteroids and cyclosporin A: a case report. J Clin Exp Hematop. 2013; **53**: 95-99.
- 29) Awano N, Inomata M, Sonoda Y, et al. A case of multicentric Castleman's disease of mixed-type, which showed constellation of symptoms, i.e., thrombocytopenia, anasarca, anemia, fever, myelofibrosis, and lymphadenopathy. J Clin Exp Hematop. 2013; **53**: 101-105.
- 30) Kawabata H, Kotani S, Matsumura Y, et al. Successful treatment of a patient with multicentric Castleman's disease who presented with thrombocytopenia, ascites, renal failure and myelofibrosis using tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody. Intern Med. 2013; **52**: 1503-1507.
- 31) Masaki Y, Kawabata H, Takai K, et al. Proposed diagnostic criteria, disease severity classification and treatment strategy for TAFRO syndrome, 2015 version. Int J Hematol. 2016; **103**: 686-692.
- 32) Iwaki N, Fajgenbaum DC, Nabel CS, et al. Clinicopathologic analysis of TAFRO syndrome demonstrates a distinct subtype of HHV-8-negative multicentric Castleman disease. Am J Hematol. 2016; **91**: 220-226.

Proposed diagnostic criteria, disease severity classification, and treatment strategy for a novel disorder; TAFRO syndrome

Yasufumi MASAKI¹, Hiroshi KAWABATA^{1,2}, Kazue TAKAI³, Norifumi TSUKAMOTO⁴,
Shino FUJIMOTO¹, Yasuhito ISHIGAKI⁵, Nozomu KUROSE⁶, Masaru KOJIMA⁷,
Shigeo NAKAMURA⁸, Tomohiro KINOSHITA⁹, Sadao AOKI¹⁰, Japanese TAFRO syndrome research team

¹ Hematology and Immunology, Medicine, Kanazawa Medical University

² Department of Hematology and Oncology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

³ Division of Hematology, Niigata City General Hospital

⁴ Department of Medicine and Clinical Science, Gunma University Graduate School of Medicine

⁵ Medical Research Institute, Kanazawa Medical University

⁶ Department of Pathology and Laboratory Medicine, Kanazawa Medical University

⁷ Department of Anatomic and Diagnostic Pathology, Dokkyo University School of Medicine

⁸ Department of Pathology and Biological Response, Nagoya University Graduate School of Medicine

⁹ Department of Hematology and Cell Therapy, Aichi Cancer Center Hospital

¹⁰ Department of Pathophysiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Niigata University of Pharmacy and Applied Life Sciences

Key words : Thrombocytopenia, Anasarca, Multicentric Castleman disease, Interleukin-6

TAFRO syndrome is a systemic inflammatory disorder manifesting as thrombocytopenia; anasarca including pleural effusion and ascites; fever; renal insufficiency; and organomegaly including hepatosplenomegaly and lymphadenopathy. Its onset may be acute or sub-acute, but its etiology remains unknown. Although several clinical and pathological characteristics of TAFRO syndrome resemble those of Castleman's disease, other specific features can differentiate between the two. Some patients have been successfully treated with glucocorticoids and/or immunosuppressants including cyclosporin A, tocilizumab and rituximab, whereas others are refractory to treatment, eventually succumbing to the disease. Early and reliable diagnoses and early treatments with appropriate agents are essential to enhancing patient survival. The 2015 updated diagnostic criteria, disease severity classification and treatment strategy for TAFRO syndrome, as formulated by Japanese research teams, are presented herein. Furthermore, clinicopathological data on 28 patients with this condition and similar symptoms (e.g., MCD with serositis and thrombocytopenia) were analyzed retrospectively.