

# 11 TAFRO 症候群の診断と治療

## A 序論

2010年に高井らにより、TAFRO症候群（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）という新たな疾患概念が提唱された<sup>1)</sup>。高井らの報告した3例のうち1例は、Castleman病様のリンパ節病理所見を呈したことから、多中心性Castleman病（multicentric Castleman's disease: MCD）の類縁疾患と考える見方がある。ほぼ同時期にKojimaらが、胸腹水を伴った7例のMCD症例を報告した<sup>2)</sup>。この中に、血小板減少を伴った症例が5例あり、治療された6例は全例ステロイド治療が奏効したとされ、TAFRO症候群に類似した例も含まれていると考えられる。

TAFRO症候群のリンパ組織の病理像は、Castleman病の混合型の像と類似するが、MCDとはいくつかの点で臨床像が異なる。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、亜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の他に類似の病態を呈する悪性リンパ腫などの悪性腫瘍、全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患・膠原病・血管炎症候群、さらにPOEMS: P (polyneuropathy: 多発神経炎), O (organomegaly; 臓器腫大), E (endocrinopathy: 内分泌障害), M (M-protein: M蛋白), S (skin changes: 皮膚症状) 症候群、抗酸菌感染症などの感染症との鑑別が重要である<sup>3,4)</sup>。

本疾患概念が提唱されるまで、臨床医は急激に全身状態が悪化する本疾患類似の症例を経験しつつも、該当する疾患が見当たらなかったため、その診断と治療には大変苦慮してきた。本疾患について経験のある施設の医師が集い、全国的に本疾患あるいはその類似例を検討した結果、いくつかの特徴がわかってきた。さらに、平成27～28年度の厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）として「新規疾患概念: TAFRO症候群の確立のための研究」が採択されたことを受け、全国の研究者が集い統括的にこの新しい疾患について議論し、疾患概念を確立する基盤ができた。

平成27年度の班研究では、まずは診断基準の確立を最優先課題とし、TAFRO症候群診断基準2015年度版を策定した（表1）<sup>5,6)</sup>。冒頭に疾患概念を記述し、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した。診断基準

**表 1 TAFRO 症候群 診断基準 2015** (文献 6 表 1 より引用)

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 [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)、血小板減少をきたし、腎障害、貧血、臓器腫大 (肝脾腫、リンパ節腫大) などに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 / $\mu$ L 未満) … 治療開始前の最低値
- ③ 原因不明の発熱 (37.5°C 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
- ④ POEMS 症候群
- ⑤ IgG4 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  $\gamma$  グロブリン血症はまれである (IgG が 3,000 mg/dL を超えることはまれである)。
- ・ 明らかな M 蛋白は認めない。
- ・ 血清 LDH が増加することはまれである。
- ・ 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 Castleman 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。

項目は、必須項目 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 骨髄線維化または骨髄巨核球増多、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。同時に重症度分類も作成した。すなわち、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



**表2 TAFRO 症候群 重症度分類 2015 (文献6表2より引用)**

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 [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/ $\mu$ 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
- ③原因不明の発熱・炎症反応高値… 3点満点
  - 発熱 37.5°C以上 38.0°C未満 または CRP 2 mg/dL 以上, 10 mg/dL 未満: 1点
  - 発熱 38.0°C以上 39.0°C未満 または CRP 10 mg/dL 以上, 20 mg/dL 未満: 2点
  - 発熱 39.0°C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 m<sup>2</sup> 未満: 1点
  - GFR 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満: 2点
  - GFR 15 mL/min/1.73 m<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)

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 (表2)<sup>5,6)</sup>。

我々の診断基準は臨床所見だけでも診断可能で, 病理所見は小項目の一つにとどめた。これは, 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からである。一方, Iwakiらは病理所見を必須とする診断基準を公表している<sup>7)</sup>。病理側からは, 臨床所見の寄せ集めのみでは様々な鑑別疾患が紛れるという危惧をいただくのは当然である。しかしながら, 比較的小さく, その他の非特異的リンパ節腫大と鑑別が困難な TAFRO 症候群のリンパ節病理所見に, どこまで診断の重みを置くか, どこまで特異的で他の疾患と差別化しうるかは, 今後多数例を検討して検証する必要がある。

2015年度版の診断基準・重症度分類・治療指針の2015年度版を, ホームページ上 (<https://www.facebook.com/CastlemanTAFRO>) に公開し, また論文化した<sup>5,6)</sup>。現在, 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)」にて症例登録を行っている。これまでに TAFRO 症候群と MCD を合わ

せ約 200 例の登録が集まってきており、今後も症例の蓄積を続けるとともに、集まったデータをもとに、TAFRO 症候群と MCD の異同の解析、TAFRO 症候群内における治療反応性の解析などを行う。平成 28 年度の班会議では、臨床-病理中央診断会を開催し、TAFRO 症候群、MCD およびそれらとの境界領域の症例の病理所見を多数供覧し、それらの異同・差異を検討した。

さらに今後は前方視的研究も開始し、臨床データのみならず血液や組織の検体を収集し、病因病態の解析を始める予定である。病因病態の解析から、今までの対症療法主体の治療から、根本的な治療指針を開発していく必要がある。

## B 指針

本疾患は歴史が浅いため、まとまった治療研究はまだ存在しない。症例報告や経験レベルでありエビデンスのレベルは低いが、いくつかの知見が徐々に集積しつつある。

臨床的には本疾患の経過は急性から亜急性に病初期に悪化傾向を示し、早期に臨床的な判断を迫られることが多い。まず一般的に行われる治療は副腎皮質ステロイドホルモンの大量療法 (prednisolone 1 mg/kg/日の初期投与量) あるいはパルス療法 (methyl-prednisolone 1,000 mg/日, 3日間点滴投与) であり、大量ステロイド療法だけでも十分な治療効果が得られ改善する症例も一部存在する。しかしながら、多くの症例はステロイド療法のみでは一時的な改善にとどまり、漸減とともに再増悪する傾向があり、何らかの二次治療を要する。二次治療として比較的多く使用されるのは、シクロスポリン A、トシリズマブ、リツキシマブであり、これらは既にいくつか症例報告として論文化されており、血小板減少に対してはトロンボ

**表 3 TAFRO 症候群 治療指針 2015 (文献 6 表 3 より引用)**

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 (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 Castleman 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。



ポエチン受容体作動薬 (romiplostim, eltrombopag) の有効例もある。他にはサリドマイド、レナリドミド、シクロホスファミド、血漿交換、CHOP療法などの多剤併用化学療法の有効例の報告もある。

これらの症例報告レベルの知見と経験をもとに、厚生省研究班として治療指針の2015年度版も作成した(表3)<sup>5,6)</sup>。ただし、現時点ではエビデンスレベルは低いことにご留意いただきたい。

## C エビデンス・根拠となった臨床研究の問題点と限界

症例報告レベルにとどまる。今後には後方視的登録症例の解析、さらに前方視的治療研究を行いエビデンスを高める努力が必要である。

## D (本邦の) 患者に適応する際の注意点

TAFRO症候群として保険承認のある薬物はないため、個々の病態に対して慎重に投与可能な薬物を決定する必要がある。

## E コメント

TAFRO症候群はまれで多くの例は重篤な経過をたどり、その診療には高額の医療費を要する。今後は「Castleman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、研究と患者支援体制の確立に努めていく。

### ◆文献

- 1) 高井和江, 新國公司, 渋谷宏行, 他. 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: 320-5.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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 Jun; 103: 686-92. doi: 10.1007/s12185-016-1979-1. Epub 2016 Mar 18.
- 6) 正木康史, 川端 浩, 高井和江, 他. 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 (in press). 2016.

- 7) 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: 220-6.

〈正木康史 藤本信乃 川端 浩〉