

TAFRO 症候群

TAFRO syndrome

正木 康史
中村 拓路清水 啓智
三木 美由貴

中村(佐藤) 智美

Key words : 血小板減少, 体腔液貯留, 多中心性 Castleman 病, インターロイキン 6, ¹⁸FDG-PET

1 新規疾患概念：TAFRO 症候群

2010年に高井らは、「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」という3症例を報告し、新たな疾患概念：TAFRO 症候群を提唱した¹⁾。T(thrombocytopenia: 血小板減少), A(anasarca: 全身浮腫—体腔液貯留), F(fever: 発熱), R(reticulin fibrosis: 骨髄巨核球増加と骨髄線維症), O(organomegaly: 臓器腫大)と徴候の英単語頭文字をつなげた造語である。高井らは、これらの症例を既知の疾患概念にあてはまらない、免疫異常を背景にした全身性炎症性疾患と推察した。

また、ほぼ同時期にKojimaらが、胸腹水を伴った7例の多中心性 Castleman 病(multicentric Castleman's disease: MCD)を報告した²⁾。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。このような症例の頻度は高くないものの、各施設で苦勞した類似例を経験していることが多く、経験のある血液内科医と病理医が集まり、Castleman-Kojima(TAFRO 症候群)研究会議が、2012年9月22日と2013年1月5日の2回にわたり名古屋で開催され、全国の血液内科医および病理医が類似症例37

例を持ち寄り議論した³⁻⁶⁾。

2 特発性多中心性 Castleman 病(iMCD)と TAFRO 症候群

Castleman 病は 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腫との鑑別が強調され、報告された概念である。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。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⁷⁾。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。

欧米で報告される多発性の症例は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(HHV8)が陽性であり、HIV陰性例でも4割程度にHHV8陽性とされる。一方、本邦で報告される症例は、HIVもHHV8もほとんど陰性である。しかし、いずれの場合も高インター

Yasufumi Masaki, Hironori Shimizu, Tomomi Nakamura(Satoh), Takuji Nakamura, Miyuki Miki: Hematology and Immunology, Kanazawa Medical University 金沢医科大学 血液免疫内科学

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。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^{5,6)}。しかしながら日本のMCD患者の大部分は高IL-6症候群であるが、HIVもHHV8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^{7,8)}。本邦のMCDはMoriらによってIPL(idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia)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は欧米のMCD症例に比べて有意に予後が良好であることが示された⁸⁾。

最近まで欧米ではHIV、HHV8陰性のMCDはほとんど無視されてきた。しかし2014年、Fajgenbaumらによって欧米のMCD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HHV8陰性の症例であり、彼らはHHV8陰性MCDを特発性MCD(idiopathic MCD: iMCD)と命名した⁹⁾。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。

TAFRO症候群は典型的なMCDとの異同が問題であり、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タンパク)、S(skin changes: 皮膚症状)症候群、および全身性エリテマトーデスなどの自己免疫性疾患との鑑別が重要である¹⁻⁶⁾。また、当初はTAFRO症候群と診断されていた症例の経過中に、悪性リンパ腫が見つかった例が散見されている。癌やリンパ腫などの腫瘍細胞が様々なサイトカインを産生し、TAFRO様の全身症状を呈する可能性があり、この点でも鑑別診断が非常に重要である。MCDやTAFRO症候群では¹⁸FDG-PETでの集積が比較的弱いのが特徴であり、¹⁸FDG-PETで強い集積を認める場合は何らかの悪性腫瘍が絡んでいる可能性も高く、その部位の生検を行い診断に努めるべきである。

高井らの報告で組織が生検されたものは、組織像がMCDに類似しており、またその後のCastleman-Kojima(TAFRO症候群)研究会議でもリンパ節生検の行われた症例の多くは混合型MCDの組織像を呈していた。その結果、TAFROはiMCDの特殊型に位置づけられ、Fajgenbaumらの総説でもそう記載されている。しかし、TAFRO症候群の多くはリンパ節腫大が小さいかあるいは認めず、血小板減少が著明で出血傾向が強く、全身状態不良で侵襲的な組織生検が困難で病理組織学的検討が行われていない例も存在する。したがって、TAFROとiMCDは異なった疾患スペクトラムの可能性もある。

3 TAFRO症候群の特徴

2回にわたり行われた検討会では類似症例37例が集められ、臨床的ならびに病理学的な特徴につき議論が交わされた¹⁻⁶⁾。

37症例の年齢は21-78歳(中央値52歳、平均51.9歳)。性差は、女性(24例)が男性(13例)の約2倍。血小板減少を有する症例は特発性血小板減少性紫斑病と診断されていた例もあった。

検討の結果、TAFRO症候群では以下の所見が多く認められた。

- (1) 全身性炎症：血清CRP著明高値
- (2) 多漿膜炎(胸膜炎/腹膜炎)：胸水、腹水、全身性浮腫
- (3) 血球異常：血小板減少、小～正球性貧血
- (4) 骨髓線維症：骨髓穿刺dry tap、骨髓生検でレチクリン線維化と巨核球増生
- (5) 腎機能障害：腎前性あるいは腎性
- (6) 血清生化学所見の異常：ALP上昇、LDH減少
- (7) 免疫異常：リウマトイド因子、抗核抗体、PAIgG、抗甲状腺抗体、クームス試験などの陽性例の報告あり。ただし、疾患特異的自己抗体なし。
- (8) 多クローン性高ガンマグロブリン血症はまれで軽度：血清IgG値は2,000mg/dL以下の例がほとんど
- (9) 血清および胸腹水のIL-6、VEGF高値

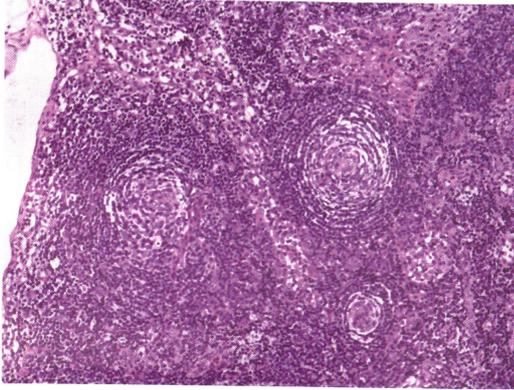


図1 TAFRO症候群症例のリンパ節生検像

萎縮した胚中心を伴うリンパ濾胞が増生し、幅広い同心円状のマントル層を伴う。細血管の増生も目立つ。混合型 Castleman 病の組織像を呈している。

(胸腹水中>血清)

(10) HHV8, HIV および EBV は検出されない。

(11) リンパ節腫大：全体的に軽度； ϕ 1.5 cm 以内

(12) ^{18}F FDG-PET で腫大リンパ節への ^{18}F FDG 集積は比較的弱い(悪性リンパ腫や IgG4 関連疾患などに比べ軽度の集積)

(13) リンパ節は組織学的には多くは混合型、一部に HV 型の Castleman 病の組織像を呈する(図1)。萎縮した胚中心を伴うリンパ濾胞が増生。多くの濾胞は小硝子血管型あるいは類上皮型で、幅広い同心円状のマントル層を伴う。形質細胞の免疫グロブリン軽鎖はポリクローナル。重鎖は IgG, IgA 優位だが IgM も存在。

(14) 治療反応性と予後：多くの症例は長期間緩慢な臨床経過をとり、大量ステロイド療法、cyclosporin A などの免疫抑制剤、抗 IL-6 レセプター抗体(tocilizumab)などの治療に反応するが寛解する例は少ない。また、一部の症例は急激に悪化し、1割程度は致死的な経過をとっている。治療法に関して現時点でのコンセンサスはない。

4 MCD と TAFRO 症候群の発症要因は？

欧米の MCD では、HHV8 ウイルス感染による viral IL-6(vIL-6)発現の結果、高 IL-6 症候群が発症する^{5,6)}。高 IL-6 は VEGF 産生を誘導し血管新生が起こり、B 細胞分化促進から形質細胞増殖および多クローン性高ガンマグロブリン血症が起こり、骨髄における骨髄巨核球分化促進から血小板増多が起こる。肝臓における急性炎症性タンパク；CRP, fibrinogen, SAA などが増加し、さらには肝臓で hepcidin 産生が誘導され消化管の鉄再利用の抑制と網内系の鉄リサイクルの減少の結果から貧血が起こる(図2)。

TAFRO 症候群は既知の自己免疫疾患やリンパ増殖性疾患なしに発症する全身性炎症性疾患であり、骨髄、胸膜、腹膜、腎臓、肝臓、リンパ節などを障害する。本疾患の原因は現時点では不明である。一部の MCD は、自己免疫疾患に関連したリンパ増殖性疾患などの二次性 MCD 病も包含し、さらに今回の TAFRO 症候群もこの一部と考えることもできる。一般的な MCD では IL-6 過剰で多くの所見は説明できるものの、TAFRO 症候群における胸腹水や血小板減少はそれだけでは説明し難い所見である。IL-6 やそれに引き続く VEGF 増加のみならず、さらに別のヒットとそれに伴う異常を考慮する必要がある(図2)。

TAFRO 症候群は、MCD の一部として考えてよいか？(図3) MCD から進展した病態と考えるべきか(図2)、あるいは別の鑑別すべき病態か？何を契機に進展したのか？腫瘍性、自己免疫性、感染性、あるいはそれ以外、どのような疾患カテゴリーに分類されるか？など、まだ解明すべき点が多く残された未成熟な疾患概念である。

5 TAFRO 症候群に対する今後の課題と展望

TAFRO 症候群はまれで単一施設の検討では限界があり、多施設共同研究による症例蓄積を

HIV 感染 → 免疫不全 → HHV8 感染 → HHV8 vIL-6 発現

→ IL-6 異常産生亢進

↓ 日本型 iMCD

→ ・ VEGF 産生誘導 → 血管新生
 ・ B 細胞分化促進 → 形質細胞増多
 高γグロブリン血症
 ・ 骨髄巨核球分化促進 → 血小板増加
 ・ 肝: 急性期タンパク産生促進; CRP, fibrinogen, SAA など
 ヘプシジン産生誘導
 → 腸管からの鉄吸収抑制
 網内系鉄リサイクル低下 → 貧血

→ 別のヒット! IL-6/VEGF 以外の炎症性サイトカインの惹起
 → 胸腹水, 血小板減少; TAFRO 症候群?

図2 多中心性 Castleman 病 (hyper IL-6 症候群) と TAFRO 症候群の推察される病態(文献⁵⁾の Table 1 より改変)

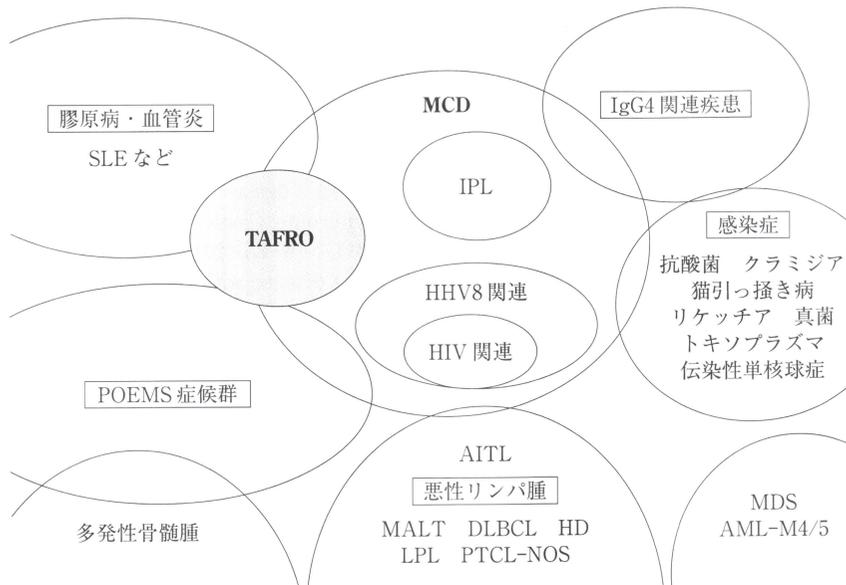


図3 多中心性 Castleman 病と関連疾患(文献³⁾の Figure 6 より改変)

MCD: 多中心性 Castleman 病, TAFRO: thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulin fibrosis, organomegaly. IPL: idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia. SLE: 全身性エリテマトーデス, POEMS: polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes. AITL: 血管免疫芽球形 T 細胞リンパ腫, DLBCL: びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫, MALT: 粘膜関連リンパ組織由来の辺縁帯由来 B 細胞リンパ腫, HD: ホジキンリンパ腫, LPL: リンパ形質細胞性リンパ腫, PTCL-NOS: 末梢性 T 細胞性リンパ腫, 非特定.

行う必要がある. 本疾患の疾患概念としての独立性とその特徴を, 類似症例の検討から形成するべきである. そのため, 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) (<https://www.facebook.com/CastlemanTAFRO>)を行い, 2015年12月まで症例を募っている. TAFRO 症候群とそのほかの iMCD 症例, 類似症例などを幅広く登録

いただき検討する予定である。

また、「新規疾患概念：TAFRO 症候群の確立のための研究」(申請者：正木康史)は平成 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)に採択された。同時に採択された「キヤ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」(申請者：吉崎和

幸)とともに、本領域の臨床知見を収集し、診断基準や治療指針の確立、病因病態の解明を行う必要がある。類似の症例を御経験の施設には、是非とも後方視研究に登録いただき、本邦発の新たな疾患概念の確立に御一助いただければ幸いである。

文 献

- 1) 高井和江ほか：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。臨床血液 **51**(5)：320-325, 2010.
- 2) Kojima M, et al: Multicentric Castleman's disease representing effusion at initial clinical presentation: clinicopathological study of seven cases. *Lupus* **20**: 44-50, 2011.
- 3) Kawabata H, 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* **53**(1): 57-61, 2013.
- 4) Takai K, et al: Thrombocytopenia with reticulin fibrosis accompanied by fever, anasarca and hepatosplenomegaly: a clinical report of five cases. *J Clin Exp Hematop* **53**(1): 63-68, 2013.
- 5) Masaki Y, 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* **53**(1): 79-85, 2013.
- 6) Iwaki N, et al: Atypical hyalin vascular-type Castleman's disease with thrombocytopenia, anasarca, fever, and systemic lymphadenopathy. *J Clin Exp Hematop* **53**(1): 87-93, 2013.
- 7) Frizzera G: Castleman's disease and related disorders. *Semin Diagn Pathol* **5**: 346-364, 1988.
- 8) Kojima M, et al: Clinical implications of idiopathic multicentric Castleman's disease among Japanese. A report of 28 cases. *Int J Surg Pathol* **16**: 391-398, 2008.
- 9) Fajgenbaum D, et al: HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. *Blood* **123**: 2924-2933, 2014.