

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)

非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究
 分担研究報告書

血液学会、リウマチ学会との連携

研究分担者 岡本真一郎¹、川上 純²

¹ 慶應義塾大学医学部血液内科

² 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学共同専攻リウマチ・膠原病内科学分野
 共同研究者 青木定夫³、中村栄男⁴、角田慎一郎⁵、川端 浩⁶

³ 新潟薬科大学薬学部病態生理学

⁴ 名古屋大学大学院医学系研究科 臓器病態診断学

⁵ 住友病院膠原病リウマチ内科

⁶ 金沢医科大学血液免疫内科学

研究要旨 本研究班から「キャッスルマン病診療の参照ガイド」(臨床血液：日本血液学会)、「Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan」(Mod Rheumatol：日本リウマチ学会)が報告され、指定難病認定に向けたキャッスルマン病の診断基準、臨床的病型分類、重症度分類が示された。今後、継時的な改訂が必要であるが、これら疾患の啓蒙や均質な医療の提供には、各学会の連携や学会会員への周知が必須となり、それらに向けた今後の方法を考察した。

A. 研究目的

キャッスルマン病 (CD) および TAFRO 症候群 (TAFRO) の診断基準、臨床的病型分類、重症度分類の策定は、本疾患の啓蒙や均質な医療の提供に必須である。本研究班から「キャッスルマン病診療の参照ガイド」(臨床血液：日本血液学会)、「Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan」(Mod Rheumatol：日本リウマチ学会) が報告され、特発性多中心性 CD (iMCD) については平成 30 年度から指定難病に認定された。今後も日本血液学会や日本リウマチ学会を中心とした、各専門学会間の連携と学会会員への効率的な情報の提供が必須であるが、その方法を考察した。

B. 研究方法

「キャッスルマン病診療の参照ガイド」、 「Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan」の publication process を参考に、日本血液学会および日本リウマチ学会を中心とした連携と各専門学会会員への周知などの方法を考察した。

(倫理面への配慮)

上記の研究は当該施設の臨床研究倫理委員会の承認および文書での研究への同意を得ている。

C. 研究結果

臨床血液およびMod Rheumatolへの掲載過程では、通常のレビュープロセスを経て、掲載された。まずは臨床血液に、その後にMod Rheumatolに掲載されたが、その過程において、各々の編集委員会には同時掲載の意義や重要性を説明し、publication policyを遵守し、了解を得、受理された。Mod Rheumatolへの投稿に当たっては、当研究班で集積したデータを追加で反映させた。今後は改訂版を随時作成する必要があるが、その場合は学会のHPを介してのパブリックコメントを反映させるのが良いかもしれない。また、各学会誌でのレビュー・総説の掲載や学術集会、および関連する学会の学術集会における特別企画やシンポジウムを提示し、学会会員への最新情報の提供を図ることも有益と考えられた。

D. 考察

臨床血液：日本血液学会およびMod Rheumatol：日本リウマチ学会への掲載は、各々の編集委員会とも連携し、短期間に、キャスルマン病の診断基準、臨床的病型分類、重症度分類の情報を、各々の学会会員に提示することができた。今後はさらなる発展を図る。

E. 結論

学会誌への掲載において、血液学会、リウマチ学会との連携や各学会会員への周知における第一段階はクリアしたと思われる。今後は改定時における情報の周知と共有、およびレビュー・総説の掲載や学術集会における特別企画やシンポジウムなどを通じて、より有機的な充実を図りたい。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujimoto S, Koga T, Kawakami A, Kawabata H, Okamoto S, Mizuki M, Yano S, Ide M, Uno K, Yagi K, Kojima T, Mizutani M, Tokumine Y, Nishimoto N, Fujiwara H, Nakatsuka SI, Shiozawa K, Iwaki N, Masaki Y, Yoshizaki K.

Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan. Mod Rheumatol. 2018 Jan;28(1):161-167.

- 2) Koga T, Fujimoto S, Kawakami A, Kawabata H, Masaki Y, Kishimoto T, Yoshizaki K. Therapeutic outlook for Castleman's disease: Prospects for the next decade. Expert Opinion on Orphan Drugs. 2017. 5:8, 633-640.
- 3) Kikuchi T, Shimizu T, Toyama T, Abe R, Okamoto S. Successful Treatment of TAFRO Syndrome with Tocilizumab, Prednisone, and Cyclophosphamide. Intern Med. 2017 Aug 15;56(16):2205-2211.
- 4) Sasaki T, Akiyama M, Kaneko Y, Mori T, Yasuoka H, Suzuki K, Yamaoka K, Okamoto S, Takeuchi T. Distinct features distinguishing IgG4-related disease from multicentric Castleman's disease. RMD Open. 2017 Jul 18;3(1):e000432.

2. 学会発表

- 1) 藤本信乃, 川端浩, 坂井知之, 藤田義正, 福島俊洋, 正木康史, 黒瀬望, 新規疾患；TAFRO症候群疾患概念確立のための多施設共同後方視的研究協力施設。TAFRO症候群と鑑別を要した膠原病10症例の検討。第29回中部リウマチ学会。金沢。平成29年9月8日
- 2) 高谷亜由子, 來留島章太, 道辻 徹, 辻 創介, 清水俊匡, 福井翔一, 梅田雅孝, 西野文子, 中島好一, 寶來吉朗, 古賀智裕, 川尻真也, 岩本直樹, 荒牧俊幸, 井川 敬, 一瀬邦弘, 平井康子, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純. 経時的に症状が出現し TAFRO症候群の診断に至った2症例。第61回日本

リウマチ学会総会・学術集会. 福岡. 平成 29
年 4 月 20 日

2. 実用新案登録

なし。

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。

3. その他

なし

(資料) 平成 29 年度の成果と今後の展望：まとめ

平成29年度の成果と今後の展望:まとめ

[方法、結果および考察]「キャッスルマン病診療の参照ガイド」、「Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan」の掲載で、血液学会、リウマチ学会との連携や各学会会員への周知における第一段階はクリアしたと思われる。今後はこのpublication processを参考に、両学会におけるHPへの掲載(基準などの改定時におけるパブリックコメントも含む)、学会誌へのレビュー・総説の掲載、年次学術集会における発表(シンポジウムや特集の企画なども含む)などを図る予定である。

[結論]特発性多中心性キャッスルマン病は平成30年度から指定難病に認定される。今後は日本血液学会や日本リウマチ学会における種々の広報手段を活用して、両学会を中心とした各専門学会間の連携や学会会員への正確な情報の周知を計画し、より有機的な充実を図りたい。

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)

非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究
 分担研究報告書

キャッスルマン病の疫学診療実態調査に関する 研究計画案の策定

研究分担者 水木満佐央 大阪大学医学部附属病院化学療法部/血液・腫瘍内科

研究要旨

キャッスルマン病は、慢性的にリンパ節が腫大する疾患である。未だに病因や病態が不明で、膠原病や癌などにも属さず疾患概念すら確立されていない希少性難病であり、認知度は低く専門医はほとんどいない。2005年にIL-6レセプター阻害薬(トシリズマブ)の有効性が示されたが一部の患者にのみ有効であり、高額でさらに生涯に亘り頻回に静注を余儀なくされるため、日常生活に支障が生じ経済的にも大きな負担となっている。本疾患は体系的・疫学的な研究が行なわれておらず、実態が把握されておらず、診断のためのリンパ節の生検を施行する医師も限られている。病理所見以外特異所見が現在のところ見出されていないため、診断基準も確立されず診断上特異所見や検査所見を発見することが重要な課題である。このため疫学調査が必須となる。これらの課題を解決するために本調査の計画を立案した。

A. 研究目的

患者の身体所見、検査所見、治療方法、生活状態などの実態を把握し、その規定因子を明らかにして疾患の診断基準・治療指針の確立を行う。

B. 研究方法

1) 対象:

Castleman Disease と診断された例。ヒアリン血管型、形質細胞型及び中間型を含む。形質細胞型はHHV8陽性・陰性を問わない。

2) 収集情報:

臨床症状、検査値、治療内容、亜分類、病態解析に必須の血中サイトカイン等とする。また、経済的問題などの生活状態の内容も収集する。

3) 検査・調査項目

(臨床データ)

- ・年齢、性別、家族歴、既往歴、飲酒、喫煙歴
- ・自覚症状
- ・発熱、全身倦怠感、易疲労感、体重減少、盗汗、リンパ節腫脹、皮疹、腹満、浮腫、息切れ、貧血、呼吸困難感、出血傾向、精神的問題の有無など
- ・理学的所見
- ・血液検査: 血球数、止血検査、肝機能、腎機能、

血清学的検査(CRP、血清蛋白分画、IgG、IgA、IgM、IgE、IgG4、 β 2ミクログロブリン、血清アミロイドA、自己抗体関連検査、KL-6など)、内分泌関連検査、感染症関連検査(HBV、HCV、HTLV-I、HIV、HHV-8など)、腎機能検査(クレアチニン、尿タンパク、eGFR)

- ・心電図検査、心臓超音波検査
- ・画像検査(胸部X線、全身CT検査など)
- ・リンパ節組織検査
- ・骨髄穿刺もしくは生検検査(TAFROを疑う場合は生検が望ましい)
- ・血中サイトカイン関連検査(sIL-2R、IL-6、VEGFなど)・薬物治療内容
- ・臨床経過: 診断後6ヶ月、1年後の症状、理学的所見、検査結果(追加調査項目)(成人例において同意取得後に行う)
- ・血清・血漿のマルチサスペンションアレイ、antibody array
- ・生検組織アレイ
- ・経済的負担: 年間の医療費、疾患による休業に伴う給与の減額について調査する。
- ・精神的問題: Hospital Anxiety and Depression

(HAD) Scale にて評価する。

(中央病理診断)

①中央病理診断

各医療機関の担当医が、患者の臨床情報と病理標本(既染標本と未染標本)を病理診断センター(金沢医科大学臨床病理学教室)に送付し、データベースに登録する。病理所見もデータベースに蓄積し、臨床情報とともに、臨床病理学的検討に供される。

②診断の残余検体を用いた病理学的検索

残余未染色標本に対し、免疫染色、in situ hybridization等の病理学的検索を行う。

4) 症例数及び設定根拠

目標症例数：臨床データ収集は300例、追加調査項目については100例にて行う。

予定症例数の設定根拠：本疾患は、希少病であり患者数は我国では約1,500名と言われているが、医師の認知度の低さのため実態は不明である。このため目標症例数の設立は困難であるが、一応300名のデータ集積を目標とする。追加調査項目を含む臨床データ収集は、研究責任施設及び研究協力者の施設で診療中の患者について行い、臨床データのみ収集は研究責任施設及び研究協力者の施設の関連施設の診療されている患者について行う。本300例には、「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)」の研究において集積された multicentric Castleman 病の症例を含む。

5) 倫理的事項

本研究に関与するすべての者は、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」など以下の指針に従って、本研究を実施する。

①インフォームド・コンセント

追加調査項目を含む調査については、担当医師は倫理審査委員会の承認が得られた説明文書を対象患者に配布し必要に応じ説明文書を用いて説明し、同意を得る。

②インフォームド・コンセントを省略する場合

臨床データのみの既存情報の収集については、インフォームド・コンセントを省略する。

・研究組織に属する各研究機関においては、本研究の情報を、各施設の診療科のホームページ等上

で公開し、研究対象者が参加することを拒否できるようにする。

・本研究の研究組織に所属しない施設(研究組織に所属する各研究機関の関連施設等)から、臨床データのみの既存情報(匿名化されている)の提供を頂く場合は、該当医療機関の長に既存情報を提供する等の内容を把握できるよう通知を行なう。

③個人情報の保護

研究に関するデータを取り扱う際は、患者の個人情報保護に最大限の努力を払う。

C. 研究結果

2017/03/27 大阪大学医学部附属病院 観察研究倫理審査委員会、研究継続の承認(研究期間2016/03/09~2019/03/31)。

D. 考察

1. 疫学調査については、「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班による全国疫学調査マニュアルに準じた調査が必要となる。

2. CDCNへの情報提供はインフォームドコンセントのある例のみの情報提供となる。ゲノムデータ解析を含む試料提供についてはゲノム審査委員会での倫理審査が必要となる。

E. 結論

本研究は患者診療と治療の実態を把握し、疾患の分類・診断の確立、有効な治療法の普及および治療指針の確立を目指すとともにキャッスルマン病の診療ガイドラインの作成を目的とするものである。

F. 健康危険情報

健康被害に対する補償

この研究は観察研究であり、被験者に対する侵襲は採血のみで軽微である。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)

非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究
 分担研究報告書

「CD、TAFRO、POEMS、I g G-4 等の類縁疾患の関連、鑑別診断」

研究分担者 青木定夫 新潟薬科大学薬学部病態生理学研究室

共同研究者 正木康史 金沢医科大学医学部血液免疫内科、

研究要旨 キャッスルマン病 (CD) と TAFRO 症候群の診断基準の妥当性を検証し、両疾患の関連・異同と鑑別が問題になる疾患との関連を明らかにすることを目的に研究を進めている。そのために①CD、TAFRO として後方視研究に登録された疾患の臨床像と組織標本が得られるものについては組織像の検討を行い診断の再検討を行う、②再診断を行った症例の臨床所見、病理所見の特徴を明らかにする、③CD、TAFRO との鑑別が問題になる POEMS 症候群、IgG4 関連疾患 (RD) の病態と病理学的特徴を再確認し CD、TAFRO との相違点を明確にすることをやっている。その結果、CD、TAFRO は重なり合う点が少ないからあるが、TAFRO は CD を臨床面から診断しているわけではなく独立した疾患単位である可能性が高いこと、POEMS、IgG4RD では病理像は CD と区別できない症例が存在するという問題は残るが、多くの場合鑑別可能であることが明らかになったと考えられる。

A. 研究目的

キャッスルマン病 (CD) と TAFRO 症候群の診断基準の妥当性を検証し、両疾患の関連・異同と鑑別が問題になる疾患との関連を明らかにする

B. 研究方法

①CD、TAFRO として後方視研究に登録された疾患の臨床像と組織標本が得られるものについては組織像の検討を行い診断の再検討を行う。後方視研究については登録施設での倫理審査で承認を得ている。

②再診断を行った症例の臨床所見、病理所見の特徴を明らかにする。

③CD、TAFRO との鑑別が問題になる POEMS 症候群、IgG4 関連疾患 (RD) の病態と病理学的特徴を再確認し CD、TAFRO との相違点を明確にする。

C. 研究結果

①②臨床病理症例検討会/中央診断会を平成 30 年 1 月に実施した。TAFRO は、臨床的に診断されるが、病理組織には一定の特徴はあるものの病

理所見からは CD との鑑別は困難であった。しかしながら臨床病態には両者に大きな差があることが明らかになった。

③平成 30 年 2 月にパネルディスカッションを行った。POEMS や IgG4-RD は、臨床的に診断が可能である。しかし組織学的には CD と鑑別がつかない症例が存在することが明らかにされた。

D. 考察

TAFRO は独立した疾患である可能性が高い。POEMS や IgG4RD では CD と同様の組織所見を示す例があること、TAFRO では病理所見では CD と鑑別が困難であり、診断の境界領域に存在する症例があり、その位置づけの解明がなお課題である。

E. 結論

典型例では CD、TAFRO と関連疾患の異同は明らかであるが、非典型例の解析はなお課題である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文、学会発表投稿中。

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)

非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究
 分担研究報告書

CD の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン治療指針、診療ガイドの策定、改訂

研究分担者 川端浩*、石垣靖人**、井出眞***、川上純****、小島勝*****、中塚伸一*****

*金沢医科大学血液免疫内科学、**金沢医科大学総合医学研究所、***日本赤十字社高松赤十字病院血液内科、****長崎大学大学院医歯薬学総合研究科リウマチ・膠原病内科学分野、*****獨協医科大学病理診断学、*****大阪国際がんセンター病理・細胞診断科

共同研究者 鬼頭昭彦*、生島壮一郎**、藤原寛***、上田泰典****、吉藤元*****

*京都大学医学研究科皮膚科、**伊藤忠テクノソリューションズ株式会社、***淀川キリスト教病院呼吸器内科、****倉敷中央病院血液内科、*****京都大学医学研究科臨床免疫学

研究要旨 本研究は、医療従事者を対象として、キャッスルマン病の診療において医療上参考になる基本情報を提供するために、エビデンスに基づいたガイドラインを策定することを目的としている。本年度は、2017年に公表した「キャッスルマン病診療の参照ガイド(臨床血液. 2017;58:97-107)」について、改訂すべき事項を整理した。班のホームページが稼働次第、掲載する予定である。診療ガイドライン策定については、組織構成、COI管理、外部評価の方法について班員間で協議を行った。ガイドラインでとりあげるべき Clinical Questions については、初発の特発性多中心性キャッスルマン病に対する最適な治療法についての1項目のみとすることとした。ガイドラインの前半部分にあたるスコープについては、改訂作業を開始した。今後、提案されている診断基準や重症度分類の妥当性の検証や、キャッスルマン病の診療アルゴリズムを含めた診療のガイドラインの策定作業を進めていく予定である。

A. 研究目的

医師、看護師、検査技師、薬剤師、放射線技師などの医療従事者を対象として、キャッスルマン病の診療において医療上参考になる基本情報を提供するために、エビデンスに基づいた診療のガイドラインを策定する。

(MINDS) の手法に準拠して、エビデンスに基づくキャッスルマン病の診療ガイドラインを策定する。Clinical Questions については、既報論文のシステマティック・レビューを行う。

B. 研究方法

① 2017年に公表した「キャッスルマン病診療の参照ガイド(臨床血液. 2017;58:97-107)」について、最新の情報を踏まえた小改訂をおこなう。② Medical Information Network Distribution Service

C. 研究結果

「キャッスルマン病診療の参照ガイド」について、さしあたって更新すべき情報として、当研究班による論文 Mod Rheumatol. 2018, 28(1):161-167 の内容の一部(日本における特発性多中心性キャッスルマン病(iMCD)の臨床像および疾患活動性スコア CHAP score の記載)、CDCN による論文

(Blood. 2017;129:1646-57) の内容紹介 (CDCN 提唱の病型分類、病理組織学的分類、診断基準)、指定難病としての iMCD の情報 (厚労省による診断基準、医療費助成の要件) を抽出した。当班の HP が稼働次第、「診療の参照ガイド」のダウンロードを可能にし、さらに上記の追加内容についてもファイルにまとめてダウンロード可能にすることとした。

MINDS に準拠した診療ガイドライン策定については、現在、組織構成、COI 管理、外部評価の方法について班員間での協議を行っている。協議の中で、キャッスルマン病が希少疾患であり、エビデンスレベルの高い臨床研究が極めて少ないために、MINDS に準拠した診療ガイドラインの策定が妥当かどうかについて議論があった。その結果、MINDS に準拠して策定する場合、ガイドラインでとりあげるべき Clinical Questions については、初発 iMCD に対する最適な治療法についての 1 項目のみとすることとした。ガイドラインの前半部分にあたるスコープについては、キャッスルマン病の皮膚病変、呼吸器病変の総説について、それぞれの専門家に依頼した。

D. 考察

2017 年にわれわれは「キャッスルマン病診療の参照ガイド」にてキャッスルマン病の診断基準と重症度分類を提案し、同年、米国を中心とした国際研究グループは iMCD に絞った診断基準を公表した。これらの妥当性の検証や、キャッスルマン病の診療アルゴリズムを含めた診療のガイドラインの策定が求められており、その作業を進めている。

E. 結論

診療の参照ガイドに追加すべき情報をとりまとめ、ガイドラインのスコープ部分の改訂作業を開始した。準備段階であるが、HP 公開後は寄せられたパブリックコメントも踏まえて、重症度分類の検証や治療指針アルゴリズムの策定を含めて、エビデンスに基づく診療ガイドラインを策定していく予定としている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Fujimoto S, Koga T, Kawakami A, Kawabata H, Okamoto S, Mizuki M, Yano S, Ide M, Uno K, Yagi K, Kojima T, Mizutani M, Tokumine Y, Nishimoto N, Fujiwara H, Nakatsuka SI, Shiozawa K, Iwaki N, Masaki Y, Yoshizaki K: Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan. Mod Rheumatol. 2018, 28(1):161-167.

2. 学会発表

藤本信乃, 川端浩, 坂井知之, 藤田義正, 福島俊洋, 正木康史, 黒瀬望, 新規疾患 ; TAFRO 症候群疾患概念確立のための多施設共同後方視的研究協力施設. TAFRO 症候群と鑑別を要した膠原病 10 症例の検討. 第 29 回中部リウマチ学会. 金沢. 平成 29 年 9 月 8 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

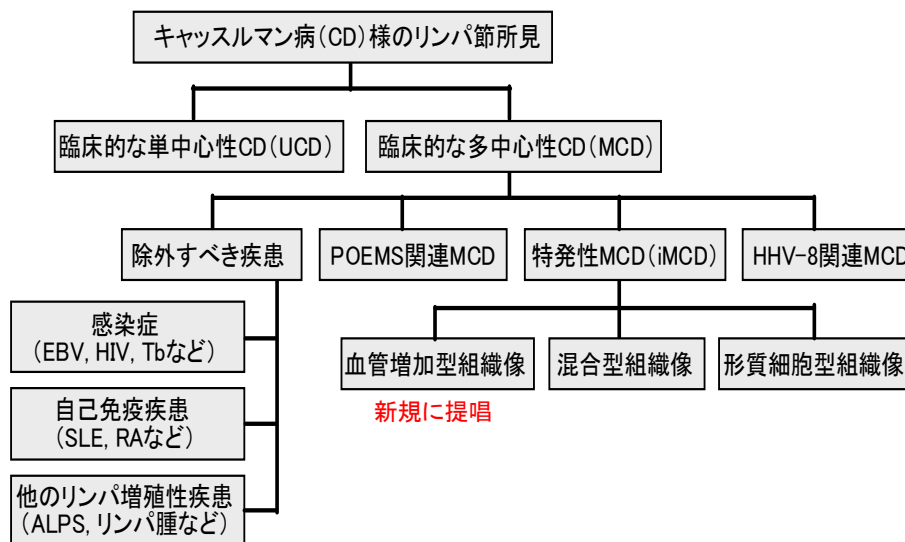
(資料) CD の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン治療指針、診療ガイドの策定、改訂

疾患活動性の評価のためのCHAPスコア

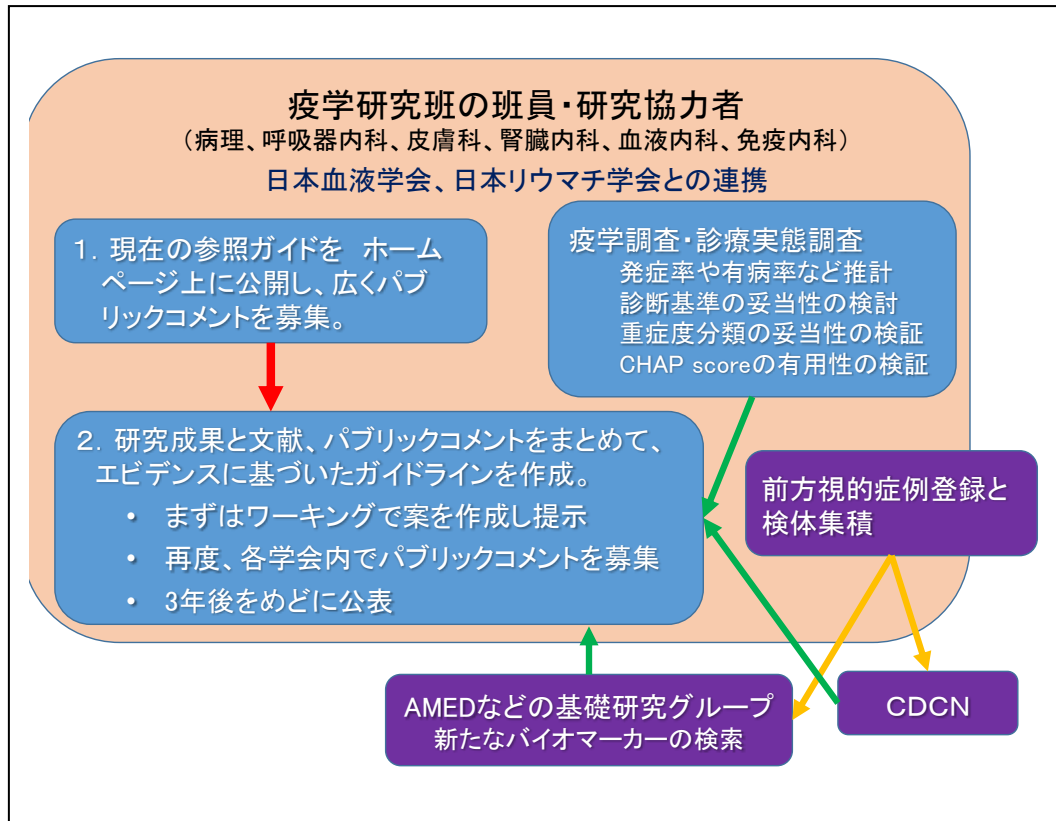
Score	0	1	2	3	4
CRP (mg/dL)	<1	≥1, <5	≥5, <10	≥10, <20	≥20
Hb (g/dl)	≥12	<12, ≥10	<10, ≥8	<8	Transfusion dependent
Albumin (g/dL)	≥3	<3, ≥2.5	<2.5, ≥2	<2, ≥1.5	<1.5
P. S. (ECOG)	0	1	2	3	4

Mod Rheumatol. 2018, 28(1):161-167

CDCNIによるキャッスルマン病の分類



Fajgenbaum DC, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. Blood. 2017;129:1646-57.



厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)

非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究
分担研究報告書

TAFRO 症候群臨床研究と診断基準・重症度分類改訂の検討

研究分担者 正木康史¹、川端 浩¹、石垣靖人²、青木定夫³、中塚伸一⁴、小島 勝⁵

共同研究者 三浦勝浩⁶、山本 洋⁷、高井和江⁸、黒瀬 望⁹、藤本信乃¹

¹金沢医科大学医学部血液免疫内科、²金沢医科大学総合研究所、

³新潟薬科大学薬学部臨床薬学研究室、⁴関西労災病院病理診断科、

⁵獨協医科大学病理診断学、⁶日本大学医学部血液膠原病内科、

⁷信州大学学術研究院医学系医学部内科学第一、⁸新潟市民病院内科、

⁹金沢医科大学臨床病理学

研究要旨 以前より行なっている「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)」は 2017 年 12 月 31 日を登録終了日と当初設定していたが、登録期間を 2020 年 12 月 31 日まで延長し継続する事とした。さらにコアメンバーによる会議およびメール会議にて、診断基準などの改訂につき議論した。疾患の理解が不十分なうちに診断基準を頻回に変更する事は好ましくなく、当面は TAFRO 症候群の診断基準・重症度分類・治療指針 2015 年版を継続使用する。今後データが蓄積され議論が煮詰まった段階で、必要性があれば改訂していく。

A. 研究目的

TAFRO 症候群は 2010 年に高井らが提唱した新たな疾患概念である。我々は平成 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班の議論により、TAFRO 症候群の診断基準・重症度分類・治療指針 2015 年版を提唱し論文化した。TAFRO 症候群自体が未だ未成熟な疾患概念であり、その診断は徴候の寄せ集めから成り、疾患特異的なバイオマーカーも確立されていないため、今後も議論を重ねよりよいものに改善していく必要がある。

B. 研究方法

以前より行なっている「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)」は 2017 年 12 月 31 日を登録終了日と当初設定していたが、登録期間を 2020 年 12 月 31 日まで延長し継続する事とした。

さらにコアメンバーによる会議およびメール会議にて、診断基準・重症度分類・治療指針などの改訂につき議論した。

(倫理面への配慮)

本研究は介入を行わない後方視的な観察研究であり、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針として、「臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年厚生労働省告示第 415 号)」を遵守し、ヘルシンキ宣言に基づき倫理的に科学的に実施している。

C. 研究結果

後方視登録研究には、TAFRO 症候群、TAFRO 症候群以外の多中心性 Castleman 病、あるいはそれらと鑑別を要する症例など 220 例が登録された。TAFRO 群と多中心性 Castleman 病群の比較において、PLT, IgG, Albumin は TAFRO 群で優位に低値、CRP, Creatinine, LDH, ALP, γ -GTP, T-bil, Ferritin,

FDP, D dimer, FDPはTAFRO群で優位に高値であった。

TAFRO 症候群の診断基準・重症度分類・治療指針 2015 年版の見直しについて議論したが、まだ作成後間もなく、改訂するには早計という意見が多かった。したがってしばらくはマイナーな変更に留め、症例が更に蓄積され、それらを元に議論を重ねた上で、必要な点は改訂する予定とする。マイナーな改訂点は以下である。①診断基準の必須項目としての血小板減少は治療開始前の最低値を 10 万/ μ l 未満と規定していたが、ステロイド治療など開始時は十分あった血小板数が、治療開始後に減少し基準を満たすようになる症例もあることから、「骨髄抑制性の治療なしで」血小板数の最低値を 10 万/ μ l 未満と変更する。②以前の研究班の厚労省からの評価結果で、「重症度スコアが低い場合に「診断基準を満たさず」という判定とするのは、他疾患との整合性が取れていないため、再検討してほしい」というコメントがあったため、この点は、体液貯留、血小板減少、発熱/CRP 上昇、腎障害から成るスコア; 0~2 → 診断基準を満たさず としていた部分を削除し、スコア 3 以上で軽症 (grade 1) ~最重症 (grade 5) の 5 段階のみの記載とする。

D. 考察

多中心性 Castleman 病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多中心性 Castleman 病に類似するも、経過が急性~亜急性で、腫大するリンパ節も小さく、 γ 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、異なった疾患単位と考えられる。

E. 結論

疾患の理解が不十分なうちに診断基準を頻回に変更する事は好ましくなく、当面は TAFRO 症候

群の診断基準・重症度分類・治療指針 2015 年版を継続使用する。今後データが蓄積され議論が煮詰まった段階で、必要性があれば改訂していく。今後は前方視研究を計画し、データのみならず検体を収集し、病因病態解析も行なっていく必要がある。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujimoto S, Koga T, Kawakami A, Kawabata H, Okamoto S, Mizuki M, Yano S, Ide M, Uno K, Yagi K, Kojima T, Mizutani M, Tokumine Y, Nishimoto N, Fujiwara H, Nakatsuka S, Shiozawa K, Iwaki N, Masaki Y, Yoshizaki K. Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan. *Mod Rheumatol*. 28 (1) 161-167, 2018.

doi: 10.1080/14397595.2017.1366093.

2. Iida S, Wakabayashi M, Tsukasaki K, Miyamoto K, Maruyama D, Yamamoto K, Takatsuka Y, Kusumoto S, Kuroda J, Ando K, Kikukawa Y, Masaki Y, Kobayashi M, Hanamura I, Asai H, Nagai H, Shimada K, Tsukamoto N, Inoue Y, Tobinai K. Bortezomib plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer Science* 2018, in press. DOI:10.1111/cas.13550

3. 川端 浩, 藤本信乃, 坂井知之, 藤田義正, 福島俊洋, 正木康史. MDS と鉄代謝. *Pharma Medica* 36(2)51-55, 2018

4. 正木康史. 唾液腺リンパ腫の病態. *血液内科* 76(3):298-303, 2018

5. Masaki Y, Matsui S, Saeki T, Tsuboi H, Hirata S, Izumi Y, Miyashita T, Fujikawa K, Dobashi H, Susaki K, Morimoto H, Takagi K, Kawano M, Origuchi T, Wada Y, Takahashi N, Horikoshi M, Ogishima H, Suzuki Y, Kawanami T, Kawanami Iwao H, Sakai T, Fujita Y, Fukushima T, Saito M,

- Suzuki R, Morikawa Y, Yoshino T, Nakamura S, Kojima M, Kurose N, Sato Y, Tanaka Y, Sugai S, Sumida T. A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*. 2017 Sep;27(5):849-854. doi: 10.1080/14397595.2016.1259602. Epub 2016 Dec 15.
6. 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。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調査研究班。キャッスルマン病診療の参照ガイド。臨床血液 58(2):97-107, 2017
7. 河南崇典、河南（岩男）悠、正木康史。IgG4関連疾患のプロテオーム解析。臨床免疫・アレルギー科 67(4):343-348, 2017
8. Miura K, Konishi J, Miyake T, Makita M, Hojo A, Masaki Y, Uno M, Ozaki J, Yoshida C, Niiya D, Kitazume K, Maeda Y, Takizawa J, Sakai R, Yano T, Yamamoto K, Sunami K, Hiramatsu Y, Kazutoshi Aoyama, Tsujimura H, Murakami J, Hatta Y, Kanno M. A Host-Dependent Prognostic Model for Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Oncologist*. 2017 Apr 13. pii: theoncologist.2016-0260. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0260.
9. Tomita N, Yokoyama M, Yamamoto W, Watanabe R, Shimazu Y, Masaki Y, Tsunoda S, Hashimoto C, Murayama K, Yano T, Okamoto R, Kikuchi A, Tamura K, Sato K, Sunami K, Shibayama H, Takimoto R, Ohshima R, Takahashi H, Moriuchi Y, Kinoshita T, Yamamoto M, Numata A, Nakajima H, Miura I, Takeuchi K. The Standard International Prognostic Index for Predicting the Risk of CNS Involvement in DLBCL without Specific Prophylaxis. *Leuk Lymphoma*. 2017 Jun 8:1-8. doi: 10.1080/10428194.2017.1330541.
10. 植木俊充、那須野将、貝梅紘子、廣島由紀、住昌彦、渡辺正秀、井上大、正木康史、佐藤康晴、小島勝、小林光。多発肝腫瘍を呈し、肝悪性腫瘍との鑑別に苦慮した多中心性キャッスルマン病の一例。臨床血液 58(6):630-636, 2017
11. Egami Y, Narushima Y, Ohshima M, Yoshida A, Yoneta N, Masaki Y, Itoh K. Human recombinant Fab fragment from combinatorial libraries of a B cell lymphoma patient recognizes core protein of chondroitin sulfate proteoglycan 4. *J Biochem* 163(1)61-68, 2017.
12. 北澤淳一、玉井佳子、藤田 浩、牧野茂義、正木康史、大本英次郎、小田秀隆、中村 弘、二木敏彦、黒田 優、立花直樹、松下 正。在宅赤血球輸血ガイド。日本輸血細胞治療学会誌 63(5):664-673, 2017
13. Masaki Y, Kawabata H, Takai K, Kojima M, Tsukamoto N, Ishigaki Y, Kurose N, Ide M, Murakami J, Nara K, Yamamoto H, Ozawa Y, Takahashi H, Miura K, Miyauchi T, Yoshida S, Momoi A, Awano N, Ikushima S, Ohta Y, Furuta NI, Fujimoto S, Kawanami HI, Sakai T, Kawanami T, Fujita Y, Fukushima T, Nakamura S, Kinoshita T, Aoki S. Proposed diagnostic criteria, disease severity classification and treatment strategy for TAFRO syndrome, 2015 version. *Int J Hematol*. 2016 Jun;103(6):686-92.
14. 正木康史、川端 浩、高井和江、塚本憲史、藤本信乃、石垣靖人、黒瀬 望、小島 勝、中村栄男、木下朝博、青木定夫、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
15. Fujita Y, Fujii T, Shimizu H, Sato T, Nakamura T, Iwao H, Nakajima A, Miki M, Sakai T, Kawanami T, Tanaka M, Masaki Y, Fukushima T, Okazaki T, Umehara H, Mimori T. Isolation of vascular smooth muscle antigen-reactive CD4(+) $\alpha\beta$ Th1 clones that induce pulmonary vasculitis in MRL/Mp-Fas(+/+) mice. *Cell Immunol*. 2016 May;303:50-4.
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 正木康史、藤本信乃、河南 (岩男) 悠、坂井知之、河南崇典、藤田義正、川端 浩、福島俊洋. IgG4 関連疾患の診断と治療. 金医大誌 41:67-72, 2016
23. 正木康史、河南 (岩男) 悠、坂井知之、藤田義正、菅井 進. 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.
24. 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
25. Satoh-Nakamura T, Kurose N, Kawanami T, Nakamura T, Iwao-Kawanami H, Nakajima A, Miki M, Sakai T, Fujita Y, Tanaka M, Fukushima T, Masaki Y. CD14⁺ 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
26. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, Chari S, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart P, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Lohr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahashi H, Takahira M, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster GJ, Witzig T, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, and Stone JH. International consensus guidance statement on the treatment of IgG4-related disease. Arthritis Rheum 2015 Jul;67(7):1688-99. doi: 10.1002/art.39132.
27. Nakajima A, Masaki Y, Nakamura T, Kawanami T, Ishigaki Y, Takegami T, Kawano M, Yamada K, Tsukamoto N, Matsui S, Saeki T, Okazaki K, Kamisawa T, Miyashita T, Yakushijin Y, Fujikawa K, Yamamoto M, Hamano H, Origuchi T, Hirata S, Tsuboi H, Sumida T, Morimoto H, Sato T, Iwao H, Miki M, Sakai T, Fujita Y, Tanaka M, Fukushima T, Okazaki T, Umehara H. Decreased expression of innate immunity-related genes in peripheral blood mononuclear cells from patients with IgG4-related disease. PLoS One. 2015 May 14;10(5):e0126582. doi:10.1371/journal.pone.0126582. eCollection 2015.
28. 正木康史、清水啓智、中村 (佐藤) 智美、中村拓路、中島章夫、河南 (岩男) 悠、河南崇典、山田和徳、濱口儒人、川野充弘、福島俊洋. 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
29. Sakai T, Masaki Y, Otsuki N, Sakamaki I, Kishi S, Miyazono T, Urasaki Y, Murakami J, Satoh T, Nakamura T, Iwao H, Nakajima A, Kawanami T, Miki M, Fujita Y, Tanaka M, Fukushima T, Okazaki T, Ueda T. 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 (2015) 32:232. DOI 10.1007/s12032-015-0677-9

30. Yoshida H, Yasuda N, Hayashi T, Tsuji K, Wato M, Gamoh S, Shimizutani K, Akio Tanaka A, Masaki Y, Morita S. A case of probable IgG4-related disease involving the unilateral trigeminal nerve of the cheek region. Oral Radiol (2015) 31:193- 198

2. 学会発表

1. 正木康史. 多クローン性高ガンマグロブリン血症を呈する疾患の鑑別～IgG4 関連疾患、多中心性 Castleman 病など～ (特別講演). 第 57 回日本臨床検査医学会東海・北陸支部総会、第 336 回日本臨床化学会東海・北陸支部例会 連合大会. 金沢. 2018 年 3 月 11 日 (日)

2. 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. 血液内科セミナー. 愛知. 2017 年 11 月 9 日 (木)

3. 正木康史. 日常診療で出くわすかもしれない血液免疫内科疾患のトピックス～血管内リンパ腫、IgG4 関連疾患、TAFRO 症候群～. 舞鶴高齢者トータルケア疾患懇話会. 舞鶴. 2017 年 9 月 28 日 (木)

4. 正木康史. Castleman 病と TAFRO 症候群. 日本内科学会 北陸支部第 72 回生涯教育講演会 (特別講演). 金沢. 2017 年 9 月 3 日 (日)

5. 藤本 信乃, 川端 浩, 岩男 悠, 坂井知之, 河南崇典, 藤田義正, 福島俊洋, 正木康史. 多中心性キャスルマン病様の全身徴候と組織所見を呈した骨肉腫の一例. 日本内科学会北陸地方会. 富山. 2017 年 6 月 18 日 (日)

6. Masaki Y. Clinicopathologic manifestations of multi centric Cattleman disease or TAFRO syndrome. Korean Society of Experimental Hematology (KSEH). (Seoul) 2017 年 6 月 3 日 (土)

7. 正木康史. キャスルマン病と 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)

8. 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)

9. 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

10. 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)

11. 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)

12. 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)

13. 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)

14. 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)

15. 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)

16. 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)

17. 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

18. 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」

19. 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)
20. 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; のと血液疾患地域包括ケア研究会. 能登. 2016 年 2 月 14 日 (日)
21. 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ろう. 金沢. 2016 年 1 月 17 日 (日)
22. 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)
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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
29. Masaki Y. A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid treatment for patients with untreated

IgG4-related disease. 13th Internatinal Sjögren's syndrome symposium. Bergen, Norway. 2015 年 5 月 21 日

30. 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

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

特になし。

3. その他

特になし。

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)

非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究
 分担研究報告書

キャッスルマン病、TAFRO 症候群およびその類縁疾患に対する中央病理診断と診断精度向上、病態解明を目的とした病理学的研究

研究分担者 中村栄男*、小島勝**、中塚伸一*** *名古屋大学大学院医学系研究科臓器病態診断学・人体病理学、**獨協医科大学病理診断学、***大阪国際がんセンター病理・細胞診断科
 共同研究者 黒瀬望 金沢医科大学臨床病理学

研究要旨 キャッスルマン病、TAFRO 症候群およびその類縁疾患は、その病理組織像の類似性、希少性のため、専門外の病理医には診断が困難であることが多い。これらの疾患の患者が適切な診断と治療を受けられるように、病理中央診断システムを立ち上げる。中央病理診断の必要な症例の臨床情報と病理標本を病理診断センターに送付し、リンパ増殖性疾患、免疫異常を専門とする複数の病理医による病理ボードが一定の診断基準の下、中央病理診断を行う。症例を多数集積することにより、診断困難であったこれらの希少疾患群に対する、診断的価値の高い新しい臨床病理学的因子の解明を期待する。また、診断の残余検体を用いて各種マーカー、分子の発現情報を得ることにより、疾患の病理発生、病態解明を目指す。

A. 研究目的

①キャッスルマン病、TAFRO 症候群およびその類縁疾患は、その病理組織像の類似性、希少性のため、専門外の病理医には診断が困難であることが多い。各疾患の患者が適切な診断と治療を受けられるように、これらの疾患を専門とする病理医のボードによる中央病理診断を行う。

②また、これらの希少疾患に対し、診断的意義のある組織学的因子の解明、疾患の病理発生、病態解明を目的として、集積された病理検体の残余を用いて病理学的検索を行う。

B. 研究方法

①中央病理診断

キャッスルマン病、TAFRO 症候群の中央病理診断を希望する担当医が、患者の同意を取得したうえで患者の臨床情報と病理標本を病理診断センターに送付し、データベースに登録する。病理標本には診断に必要な追加染色が施され、バーチャルスライドに画像を取り込む。病理ボードの委員

はオンラインによるバーチャルスライドの病理画像の閲覧、もしくは郵送による病理標本の回覧を行う。委員はメール等で討議を行い、最終病理診断を行う。病理診断は診断センターから担当医に報告され、データベースに登録される。

病理所見もデータベースに蓄積し、臨床情報とともに、臨床病理学的検討に供される。

②診断の残余検体を用いた病理学的検索

残余未染色標本に対し、免疫染色、*in situ* hybridization 等の病理学的検索を行う。対象となる物質は、本疾患群の診断的価値が高いと推測される表面マーカー、血管内皮マーカー、ウイルス関連分子、あるいは病態解明につながると推測されるサイトカイン関連分子等である。

(倫理面への配慮)

本研究は、参加施設の既存検体(残余検体)を用いるものであり、介入を伴わない。症例の登録にあたっては、説明同意文書を用いて患者の同意を得る。また、本研究を施行するにあたり、患者

の臨床情報、病理標本は匿名化された状態で取り扱い、個人情報の流出を防止する。

C. 研究結果

現在、中央病理診断システムの稼働に向けて、態勢を準備中である。参加施設の倫理委員会への申請が承認された後、各施設にエントリーシート、説明同意書を配布し、中央病理診断をスタートさせる。類縁疾患を含め、年間 30-50 件程度の登録を見込む。

D. 考察

①中央病理診断

専門化された病理ボードによる中央診断を行うことにより、精度の高い病理診断を行うことができる。結果として、患者に適切な治療が供与される。また、症例を多数集積することにより、診断困難であったこれらの希少疾患群に対する、診断的価値の高い新しい臨床病理学的因子の解明が期待される。

②診断の残余検体を用いた病理学的検索

臨床情報とひも付けられた症例の各種マーカー、分子の発現情報を得ることにより、新しい診断的価値のある組織学的因子、治療反応性の指標の解明が期待される。また、疾患の病理発生、病態についても情報が得られる可能性がある。

E. 結論

病理中央診断はキャッスルマン病、TAFRO 症候群の適切な診断、治療を行う上で重要であるだけでなく、これらの疾患の病理発生、病態を解明する上で有用な情報を蓄積し得る。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

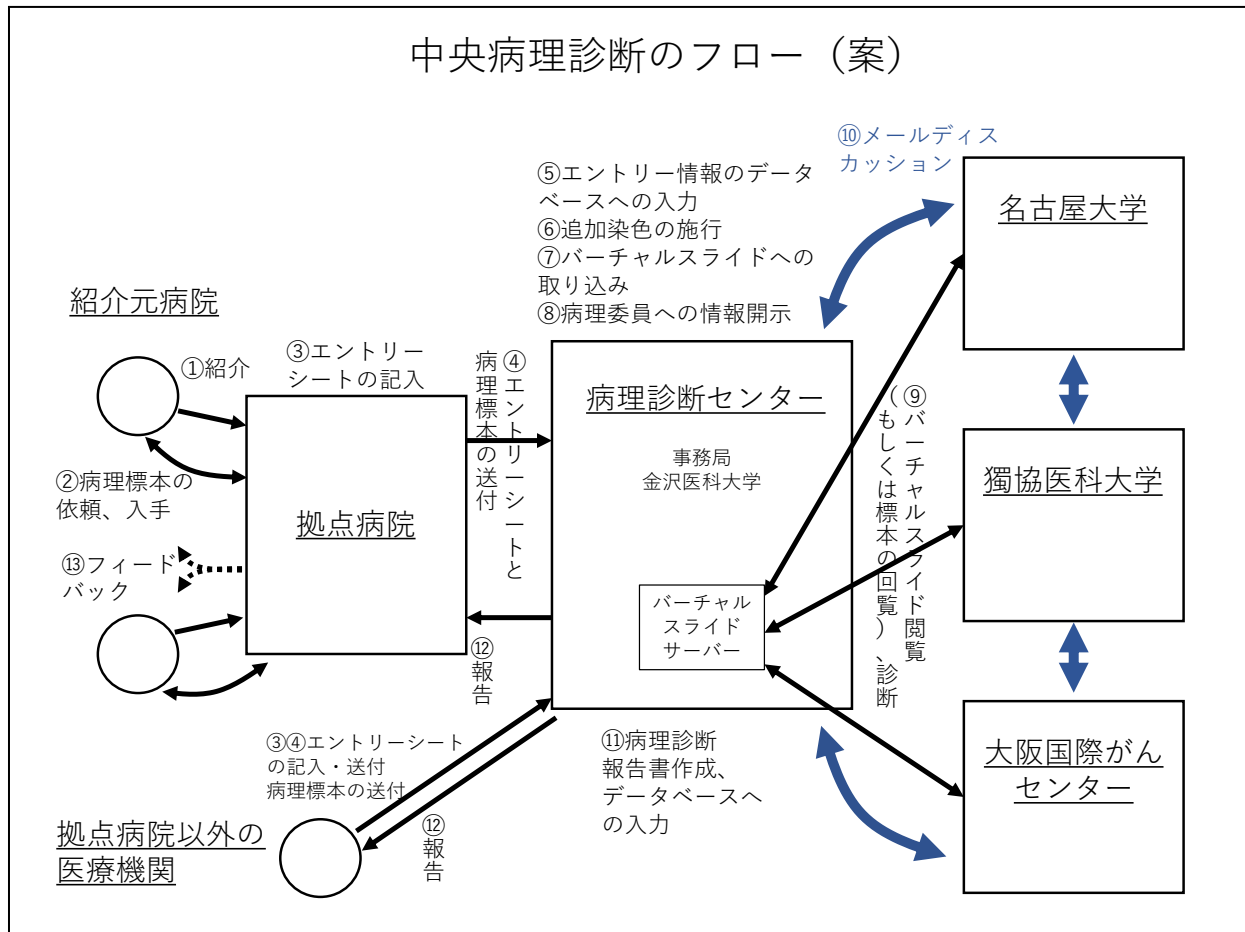
2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

(資料) 中央病理診断のフロー (案)



厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)

非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究
 分担研究報告書

診療体制の確立

研究分担者 矢野真吾 東京慈恵会医科大学医学部腫瘍・血液内科

共同研究者 吉崎和幸¹、岡本真一郎²、川端浩³、水木満佐央⁴、川上純⁵、正木康史⁶、井出眞⁷、宇野賀津子⁸、青木定夫⁹、中村栄男¹⁰、小島勝¹¹、石垣靖人¹²、中塚伸一¹³

¹大阪大学産業科学研究所第3研究部門医薬品化学研究分野、²慶應義塾大学医学部血液内科、³金沢医科大学大学医学部血液・リウマチ膠原病科、⁴大阪大学医学部化学療法部、⁵長崎大学医学部病院第一内科、⁶金沢医科大学医学部血液・リウマチ膠原病科、⁷日本赤十字社高松赤十字病院血液内科、⁸ルイ・パストゥール医学研究センター基礎研究部、⁹新潟薬科大学薬学部血液内科、¹⁰名古屋大学大学院医学系研究科臓器病態診断学、¹¹獨協医科大学医学部病理学、¹²金沢医科大学総合医学研究所細胞生物学、¹³大阪国際がんセンター病理・細胞診断科

研究要旨 キャッスルマン病患者さんが日本のどの地域にいても、適切な医療を受けられる診療体制を構築することを目的に、全国を 8 地域に分け、各地域にキャッスルマン病診療推進拠点病院を定めた。次に診療推進拠点病院と連携をとりながらキャッスルマン病の診療を行う地域連携施設を 65 施設選定した。また各地域のメーリングリストを作成した。

(倫理面への配慮)

患者さんに介入する研究ではないため、倫理面の問題は生じない。

A. 研究目的

キャッスルマン病の患者さんが日本のどの地域にいても、適切な医療を受けられる診療体制を構築することである。全国を 8 地域に分け、その地域ごとの診療体制を整え吉崎班と密に連絡を取ることで、キャッスルマン病医療の均てん化を目指す。

B. 研究方法

全国を 8 地域に分けて、各地方にキャッスルマン病の診療推進拠点病院を担う 11 施設を選定した。日本血液学会の疾患登録、吉崎班や患者会からのキャッスルマン病診療情報などから、診療推進拠点病院と連携を取りながら地域ごとにキャッスルマン病の診療を行う地域連携施設の候補施設をリストアップした。全国から 236 施設がリストアップされ、それぞれの施設に対して、地域連携施設に関するアンケート調査を行った。

C. 研究結果

アンケート書を送った236施設のうち135施設(57%)から回答があり、65施設(28%)で地域連携施設としての役割を承諾していただいた。詳細は、北海道地方 6施設、東北地方 3施設、関東地方 19施設、中部地方 12施設、近畿地方 13施設、中国地方 3施設、四国地方 3施設、九州地方 6施設であった。

次に診療拠点推進病院 11 施設、地域連携施設 65 施設を各地域でメーリングリストを作成した。平成 29 年度第 2 回の班会議の準備に向けて疾患のアンケート調査を、メーリングリストを介して行い、16 施設から回答をいただいた。

D. 考察

メーリングリストを活用して、キャッスルマン

病に関する情報の提供、吉崎班会議の案内、班会議の議事録の配布などを行い、キャッスルマン病に関する最新の情報の共有が容易となった。また患者側から診療に関する相談があった場合は、診療推進拠点病院と地域連携施設が連絡を取り合い、患者どの地域に居住していても最適な医療が受けられるよう、キャッスルマン病の診療連携体制を整えていくことが可能になったと考える。

E. 結論

キャッスルマン病の診療体制を確立するため、全国から診療推進拠点病院を 11 施設と診療連携施設 65 施設を選定し、連携体制を構築した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

(資料) キャッスルマン病の診療体制の確立に向けて

キャッスルマン病の診療体制の確立に向けて

東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科
矢野 真吾

本邦におけるキャッスルマン病・TAFRO症候群診療の拠点病院

京都大学 血液・腫瘍内科
川端 浩
075-751-3111

大阪大学 血液・腫瘍内科
水木 満佐央
06-6879-5111

岡山大学 血液・腫瘍内科
前田 嘉信
086-223-7151

長崎大学 第一内科
川上 純
095-819-7200

高松赤十字病院 血液内科
井出 眞
087-831-7101

金沢医科大学 血液・リウマチ膠原病科
正木 康史
076-286-3511

北海道大学 血液内科
豊嶋 崇徳
011-716-1161

東北大学 血液・免疫科
張替 秀郎
022-717-7000

慶應大学 血液内科
岡本 真一郎
03-3353-1211

慈恵医大 腫瘍・血液内科
矢野 真吾
03-3433-1111

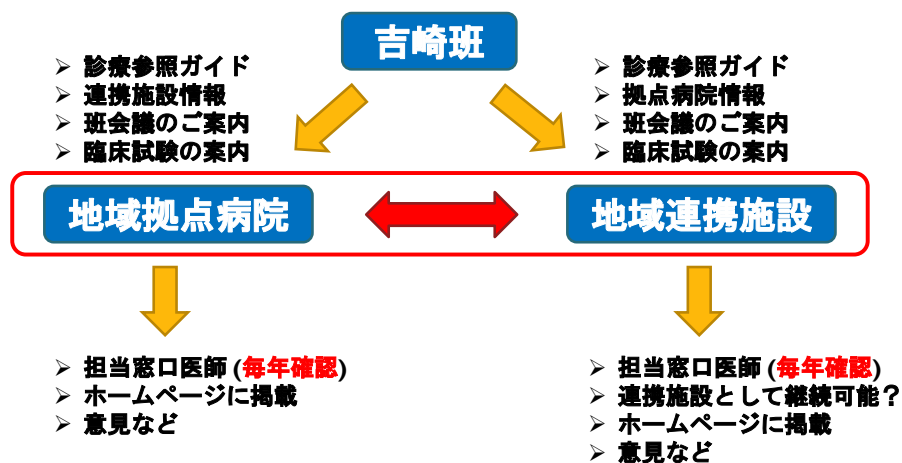
駒込病院 膠原病科
瀬戸口 京吾
03-3823-2101

名古屋第一赤十字病院 血液内科
宮村 耕一
052-481-5111

この1年の活動

- 吉崎班の情報、日本血液学会疾患登録、アクテムラ使用情報などから全国の連携施設の候補に手紙を送付。
- 診療参照ガイドなど同封し、再度手紙を送付。
- メールアドレスの返答のあった施設 → **65**施設
- 各地域ごとにメーリングリストを作成
- IgEのアンケートを送付 → **16**施設から回答あり

地域拠点病院と地域連携施設



厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)

非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、TAFRO 症候群その類縁疾患の診断
基準、重症度分類の改正、診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究
分担研究報告書

CD、TAFRO のエビデンス創出、病態検討

研究分担者 川上 純¹、宇野賀津子²

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学共同専攻リウマチ・膠原病内科学分野

²公益財団法人 ルイ・パストゥール医学研究センター

共同研究者 古賀智裕³

³長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子標的医学研究センター

研究要旨 キャッスルマン病 (CD)、TAFRO 症候群 (TAFRO) のエビデンス創出、病態検討は、本疾患の啓蒙や均質な医療の提供に必須であり、それには本研究班で集積した検体を用いた解析が重要である。今年度は CD 検体、特に指定難病に認定された特発性多中心性 CD (iMCD) を対象に、本研究班で既に集積された血液検体に着目し、iMCD の血液バイオマーカー解析を進めた。

A. 研究目的

キャッスルマン病 (CD) の診断基準、臨床的病型分類、重症度分類の策定は、本疾患の啓蒙や均質な医療の提供に必須である。本研究班の川端浩が中心となり、「キャッスルマン病診療の参照ガイド」が作成され (臨床血液: 日本血液学会)、それに追加情報を加え、Mod Rheumatol (日本リウマチ学会) に「Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan」として掲載された。今後はこれらに定められた診断基準および重症度基準を反映するバイオマーカーの抽出が、今後の CD と TAFRO 症候群 (TAFRO) の精密医療の推進にはきわめて重要と思われる。そこで本年度は、指定難病に認定された特発性多中心性 CD (iMCD) を対象に、本研究班で既に集積された血液検体に着目し、iMCD の血液バイオマーカー解析を進めた。

B. 研究方法

本研究班で既に集積された iMCD の血清検体 [トシリズマブ (TCZ) の治療前後での比較を含む] を用い、1. Bio-PlexGroup I 27-plex Panel および Bio-Plex Inflammation Panel での 60 バイオマーカー
2. RayBio Antibody Array (L-507) での 507 バイオマーカー
を解析した。

(倫理面への配慮)

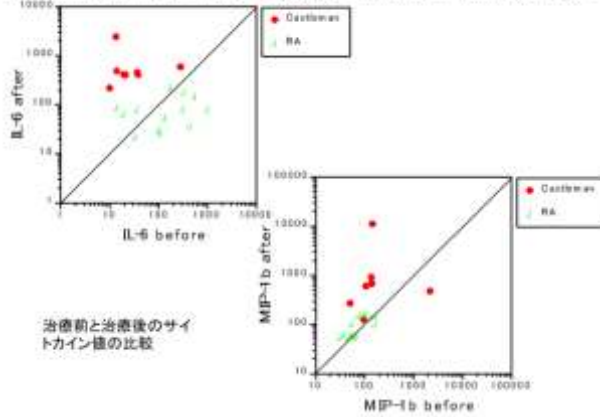
上記の研究は当該施設の臨床研究倫理委員会の承認および研究への同意を得ている。

C. 研究結果

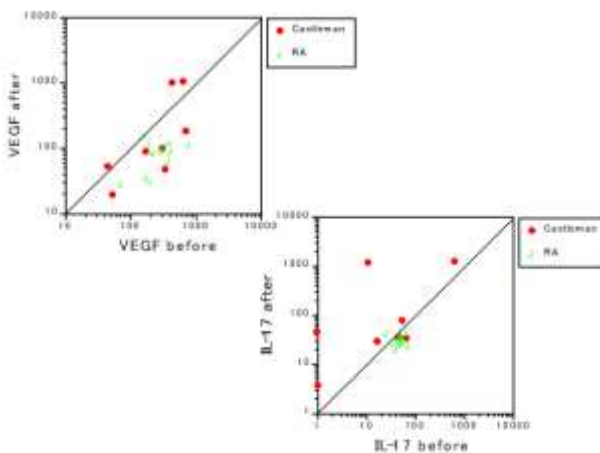
1. Bio-PlexGroup I 27-plex Panel および Bio-Plex Inflammation Panel での 60 バイオマーカー :
関節リウマチ (RA) 患者と比較検討したが、iMCD 患者は IL-8, MIP-1beta, Chitinase-3, IFN-alpha2, IL-19, IL-20, IL-22, IL-35, Osteopontin, TWEAK が RA 患者に比べても高い傾向

が認められたが、RA患者で高いIL-4, IL-10, IL-13, IFN-gamma, FGF, G-CSF, TNF-alphaはiMCD患者では健常人レベルであり、両疾患で明らかにサイトカイン・ケモカインレベルは異なっていた。また、TCZ治療後、RA患者では一過性にIL-6、MIP-1alpha,

図1. iMCDとRA: TCZ治療前後のバイオマーカーの動態
Bio-PlexGroup I 27-plex PanelおよびBio-Plex Inflammation Panelを用いた解析



治療前と治療後のサイトカイン値の比較

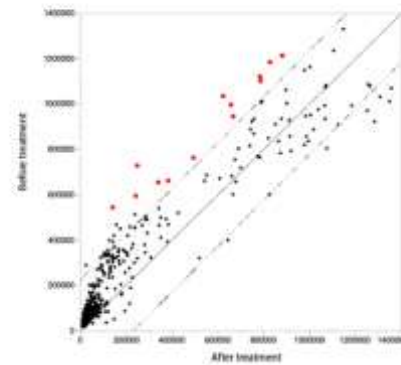


MIP1-beta等は上昇しても、その後低下したがMCD患者では高いままであった (図1)。

2. RayBio Antibody Array (L-507) での507バイオマーカーでの507バイオマーカー :

TCZで治療された3症例 (トシリズマブ治療前後) と健常人2名の血清を解析した。今回は分子名の提示は避けるが、TCZ治療で明らかに減少する分子群と明らかに上昇する分子群があることが判明した (図2)。

図2. iMCD: TCZ治療前後のバイオマーカーの動態
RayBio Antibody Array (L-507) を用いた解析



D. 考察

TCZはRAおよびiMCDに有効であるが、Bio-PlexアッセイではTCZ治療においては変動するサイトカイン・ケモカイン動態は異なることが示唆され、また、より網羅的に解析が可能なRayBioアッセイでは、iMCDにおいて、TCZで発現が減少もしくは上昇する分子群があることが明らかとなった。

E. 結論

血液バイオマーカーの解析は、iMCDの診断や重症度の把握に有用であることが示唆された。より多数のiMCDおよびTAFROの治療前後のバイオマーカー動態を評価することにより、疾患分類に役立ち、さらにはこれら疾患の精密医療の実現や病因に迫ることが期待される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 5) **Koga T**, Migita K, Sato T, Sato S, Umeda M, Nonaka F, Fukui S, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Masumoto J, Agematsu K, Yachie A, Yoshiura KI, Eguchi K, **Kawakami A**. MicroRNA-204-3p inhibits lipopolysaccharide-induced cytokines in familial Mediterranean

fever via the phosphoinositide 3-kinase γ pathway. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Dec 25.

- 6) **Koga T**, Kawashiri SY, Migita K, Sato S, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Nonaka F, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Masumoto J, Agematsu K, Yachie A, Eguchi K, **Kawakami A**. Comparison of serum inflammatory cytokine concentrations in familial Mediterranean fever and rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol*. 2017 Sep 2:1-3.

2. 学会発表

- 3) **Uno K**. Grouping of subjects based on Immune Status using IFN/Cytokine production tests and serum cytokine/chemokine values using non-negative matrix factorization analysis. 第46回日本免疫学会. 仙台. 平成29年12月12日
- 4) 吉崎和幸, 宇野賀津子, 岩橋充啓. RA治療における治療前血清バイオマーカーを用いた効果予測の確立. 第32回日本臨床リウマチ学会. 神戸. 平成29年12月20日
- 5) Yoshizaki K, **Uno K**. Changes in Serum Cytokine and chemokine in Multicentric Castleman's disease after Tocilizumab IL-6 blocking Therapy. *Cytokines* 2017,

October 29–November 2, 2017, in Kanazawa, Japan.

- 6) **Uno K**, Shimada Y, Tsubokura M, Ozaki A, Fujimiya H, Oikawa T. Grouping of subjects based on Immune Status using IFN/Cytokine production tests and serum cytokine/chemokine values using non-negative matrix factorization analysis. *Cytokines* 2017, October 29–November 2, 2017, in Kanazawa, Japan.
- 7) 高谷亜由子, 來留島章太, 道辻 徹, 辻 創介, 清水俊匡, 福井翔一, 梅田雅孝, 西野文子, 中島好一, 寶來吉朗, **古賀智裕**, 川尻真也, 岩本直樹, 荒牧俊幸, 井川 敬, 一瀬邦弘, 平井康子, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, **川上 純**. 経時的に症状が出現し TAFRO 症候群の診断に至った 2 症例. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 福岡. 平成 29 年 4 月 20 日

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。

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)

非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、TAFRO 症候群その類縁疾患の診断
基準、重症度分類の改正、診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究
分担研究報告書

国際キャッスルマン病臨床ネットワーク(CDCN)との Collaboration について

研究分担者 井出 眞 高松赤十字病院 血液内科

共同研究者 川端 浩*

研究協力者 角田 慎一郎**、古賀 智裕***、

*金沢医科大学 特任教授、**住友病院 膠原病リウマチ科、

*** 長崎大学医歯薬総合研究科

研究要旨 国際キャッスルマン病研究団体である CDCN(Castleman Disease Collaborative Network)と協同し、診断基準の策定に参加した。この成果は“International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease”の題名で Blood 129:1646-1657, 2017.に掲載されている。引き続き CDCN と共同で治療アルゴリズムの策定に入っており、今年中には論文化される予定である。

A. 研究目的

唯一の国際キャッスルマン病研究団体である CDCN(Castleman Disease Collaborative Network)と協同し、診断基準および治療アルゴリズムを厚生省研究班の作業と擦り合わせ、相互に矛盾なく統一されたものとする。また CDCN で進められている、キャッスルマン病についてのデータ収集、サンプル解析について日本がどう関わっていくかを調整していく。

B. 研究方法

2015 年病理および臨床の診断基準の策定を試みた International Castleman Disease Diagnostic Criteria Meeting (2015 年 11 月 20-21 日) が、ペンシルバニア大学医学部で開催された。この結果は“International, evidence-based consensus diagnostic

criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease”の題名で Blood 2017 129:1646-1657) に掲載されている。

引き続き、各国で行われている治療法を集約し、治療アルゴリズムを策定する作業に入っている。

吉崎 和幸、井出 眞は 2017 年 12 月 9 日の 6th Annual “Accelerating Research & Treatments for Castleman Disease” Working Dinner at ASH および CDCN Scientific Advisory Board meeting at ASH (Atlanta America)に参加し CDCN メンバーと意見交換をした。特に CDCN で進めているキャッスルマン病患者の治療アルゴリズムについての議論に参加した。キャッスルマン病の治療はステロイド、抗 IL-6 療法を中心に各国で行なわれているが、

使用されている薬剤が異なるため議論が必要である事が確認された。

C. 研究結果

国際診断基準が論文化された事に伴い 6th Annual “Accelerating Research & Treatments for Castleman Disease” Working Dinner at ASH ではポスター・セッションが行われた。日本からは Tuberculous lymphadenitis mimicking Castleman disease-like histological features と題した発表を行いキャスルマン病の鑑別診断についての議論を行った。

治療アルゴリズムについては、現在各国とインターネットを介して治療アルゴリズムについての討議を進めている。現時点でほぼ固まりつつある。

D. 考察

現在までにキャスルマン病診療で、明らかなエビデンスを持った治療は少ない。このため症例数の少なさもあり、世界的にも治療は各施設でまちまちであった。しかし現在は抗 IL-6 療法が治療の中心となる事は、世界的にもほぼ一致している。我が国では Tocilizumab が 2005 年から一般診療に用いられており、この分野をリードしてきた。近年 Siltuximab も開発されアメリカを中心として実臨床で使用され、治療選択の幅が広がっている。今後従来用いられてきたステロイド、抗がん剤治療の位置付けも合わせて、治療法の整理が必要となる。現在 CDCN と協議しており、近日論文化できると思われる。

E. 結論

今後世界のどこでも使用可能な、治療アルゴリズムを作成できる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease *Blood* 129:1646–1657 2017

2. 学会発表

Tuberculous lymphadenitis mimicking Castleman disease-like histological features

6th Annual “Accelerating Research & Treatments for Castleman Disease at ASH (Atlanta America)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

(資料) CDCN による iMCD の診断基準

CDCNによるiMCDの診断基準

I. 大基準(1,2の両方を必須とする)

- 1.リンパ節の病理所見がiMCDと一致する事
- 2.2領域以上におよぶリンパ節腫大(短径 1cm以上)

II. 小基準(11項目のうち少なくとも2項目を満たし、その内ひとつは検査所見である事)

検査所見

1. CRPの上昇(10mg/L=1mg/dlを越える) ESRの促進(15mm/時)を越える
2. 貧血(男性:Hb 12.5 g/dl 女性:Hb 11.5 g/dl未満)
3. 血小板減少(15万/μl未満)または血小板増多(40万/μlを越える)
4. 低アルブミン血症(3.5g/dl未満)
5. 腎機能低下[eGFR 60ml/min/1.73m²未満]または蛋白尿(150mg/24時間または10mg/dl)
6. 多クローン性高ガンマグロブリン血症(総ガンマグロブリン量またはIgG 1700mg/dlを越える)

臨床所見

1. 身体所見: 寝汗、38度以上の発熱、体重減少または倦怠感(CTCAE lymphoma scoreで2以上のB症状)
2. 肝腫大または/および脾腫
3. 体液貯留、全身浮腫、腹水または胸水
4. 皮膚症状(erythematous cherry hemangiomasまたはviolaceous papules)
5. リンパ球性間質性肺炎

III: 除外診断(iMCD類似疾患を除外するのは必須)

感染症

1. HHV-8感染症(感染の確定は血中HHV-8(PCR)、HHV-8関連MCDは免疫組織科学によるLANA-1染色で診断する)
2. EBV関連リンパ増殖性疾患(例: 伝染性単核球症 慢性活動性EBV感染症 血中EBV viral load検出不能でも除外診断は可能)
3. 感染症によるリンパ節腫脹(例: 急性または活動性CMV、トキソプラズマ、HIV、結核感染症)

自己免疫または自己炎症性疾患(自己免疫疾患の診断基準を満たす事が必要 自己抗体陽性のみは除外されない)

1. 全身性エリトマトーシス
2. 関節リウマチ
3. 成人Still病
4. 若年性関節リウマチ
5. 自己免疫性リンパ増殖症候群

悪性リンパ増殖性疾患(悪性リンパ増殖性疾患はiMCD診断と同時または診断以前に確定されているもの*)

* 診断後に悪性リンパ増殖性疾患が合併してくる事はある

1. 悪性リンパ腫(ホジキンおよび非ホジキンリンパ腫)
2. 多発性骨髄腫
3. primary lymph node plasmacytoma
4. 濾胞性樹状細胞肉腫
5. POEMS症候群

参考所見(診断には不必要)

IL-6、可溶性IL-2レセプター、VEGF、IgA、IgE、LDH、および/もしくはβ₂-ミクログロブリンの上昇
 骨髄の線維化(特にTAFRO症候群で参考になる)

iMCDにともなう合併症: 腫瘍随伴性天疱瘡、bronchiolitis obliterans organizing pneumonia(BOOP)、自己免疫性血球減少症、多発神経炎(POEMS症候群を除く)、系球体腎炎、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍

Fajgenbaum DC Blood 2017
井出により改変 *訳注

診断: 大基準2項目と小基準を満たした時iMCDと診断できる