

## IV. その他資料



平成 29 年度 厚生労働省科学研究 難治性疾患等政策研究事業 領域別研究  
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

第 1 回研究班会議

(大阪大学産業科学研究所 大会議室 平成 29 年 6 月 10 日)

プログラム

(進行係\_\_村山、書記\_\_山本)

**11 : 30 ~11 : 45**

開会のあいさつ・研究班設立の経緯説明・・・吉崎和幸

ご挨拶 文：武村真治様（国立保健医療科学院 研究事業推進官）披露

(配布資料 1)

**11 : 45 ~12 : 15** (昼食を配布)

班研究者紹介、その他参加者紹介・・・吉崎和幸 (配布資料 2)

自己紹介

(配布資料 3—出席者名簿)

\* 研究代表者

\* 研究分担者 (10 名)

\* 研究協力者 (7 名)

\* オブザーバー

\* キャッスルマン病患者会 (3 名)

\* 事務局

**12 : 15 ~12 : 30**

休憩

**12 : 30 ~** 研究班の目標、討議 (議長\_\_吉崎) (配布資料 4)

**12 : 30 ~13 : 00**

① 代表からの提案・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・吉崎和幸

**13 : 00 ~13 : 15**

② CD、TAFRO、POEMS、IgG-4 等の類縁疾患の位置付けと鑑別診断の確定のための方  
針・・・・・・・・・・・・・・・・小島勝 (代、中村栄男)

**13 : 15 ~13 : 30**

③ CD の診断基準、重症度分類、診断ガイドラインの改訂と治療指針、治療ガイドの策  
定・・・・・・・・・・・・・・・・川端浩

**13 : 30 ~13 : 45**

- ④ TAFRO の診断基準、重症度分類、診断ガイドラインの改訂と治療指針、治療ガイドの策定 . . . . . 正木康史

**13 : 45 ~14 : 00**

- ⑤ 患者数、患者分布、患者状況、治療情况等の実態把握のためのアンケート調査による疫学調査 . . . . . 岡本真一郎 (代、水木満佐央)

**14 : 00 ~14 : 15**

- ⑥ 病理診断の確立のための中央病理診断センター設立案及び具体的検討方法 . . . . . 中村栄男、小島勝

**14 : 15 ~14 : 30**

- ⑦ 拠点病院構想に基づく我が国の診療体制の確立に向けて一拠点病院連携の会発足案 . . . . . 矢野真吾

**14 : 30 ~14 : 45**

- ⑧ 血液学会、リウマチ学会との連携の強化 . . . . 岡本真一郎 (代、川上純)

**14 : 45 ~15 : 00**

- ⑨ 国際キャスルマン病臨床ネットワーク (CDCN) との連携 . . 井出眞

**15 : 00 ~15 : 15**

- ⑩ CD、TAFRO の疾患概念の追求 . . . . 宇野賀津子、川上純(代、古賀智裕)、小島勝

**15 : 15 ~15 : 30**

- ⑪ AMED への申請 . . . . . 吉崎和幸 (代、村山真一)

**15 : 30 ~15 : 45**

- ⑫ 患者会活動の援助 . . . . . 吉崎和幸

**15 : 45 ~15 : 50**

患者会の活動、今後の方針と班への要望 . . . . . 代表 福島かおり

**15 : 50 ~15 : 55**

事務局からの事務連絡 . . . . . 山本祥子

・ 研究班の連絡方法・討議方法 (e-mail、テレビ会議等) および 連絡先一覧

(配布資料 2)

- ・ HP の作成、報告、及び 協力依頼
- ・ 平成 29 年度 中間報告提出 (10 月)
- ・ 平成 29 年度 第 2 回研究班会議の日程

日時 : 平成 30 年 1 月 20 日(土)11 : 00 ~16 : 00

会場 : 大阪大学 银杏会館(大会議室)

**15 : 55 ~16 : 00**

閉会の辞・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・吉崎和幸

**16 : 00 終了**

平成 29 年度 厚生労働省科学研究 難治性疾患等政策研究事業 領域別研究  
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

## 第 2 回研究班会議

(大阪大学銀杏会館 大会議室 平成 30 年 1 月 20 日 (土))

## プログラム

(進行係\_\_村山、書記\_\_山本)

### 9 : 00 ~ 9 : 15

開会のあいさつ：経過説明・・・吉崎和幸

ご挨拶 文：武村真治様（国立保健医療科学院 研究事業推進官）披露

### 9 : 15 ~ 9 : 30

自己紹介

\* 研究代表者

\* 研究分担者 ( 10 名)

\* 研究協力者 ( 12 名)

\* 拠点病院担当者 (班員以外) ( 1 名)

\* AMED・関連疾患オブザーバー ( 6 名)

\* キャッスルマン病患者会 ( 3 名)

\* 事務局

### 研究成果発表 前半 (9 : 30—12 : 30)

#### 9 : 30 ~ 10 : 00

平成 29 年度成果概要・・・・・・・・・・・・・・・・吉崎和幸

#### 10 : 00 ~ 10 : 30

CD の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの改訂と治療アルゴリズムの策  
定・・・・・・・・・・・・・・・・川端浩

#### 10 : 30 ~ 11 : 00

TAFRO の診断基準、重症度分類、診断ガイドラインの改訂と治療アルゴリズムの策  
定・・・・・・・・・・・・・・・・正木康史

**11 : 00 ~11 : 30**

CDCNによる国際診断基準、重症度分類、治療アルゴリズムの提示と討議

点 . . . . . 井出眞

**11 : 30 ~11 : 45**

血液学会、リウマチ学会との連携の強化と学会認定にむけて . . . 岡本真一郎

(代、川上純)

**昼食 (11 : 45 ~12 : 30)**

**総合討論 (12 : 30 ~13 : 30)** . . . . . 座長 青木定夫

CD、TAFRO、IgG-4、POEMS の病態整理と鑑別診断

| <u>話題提供者</u>        | <u>パネルディスカッション</u> |
|---------------------|--------------------|
| ・ POEMS (中世古知昭)     | → 中世古知昭            |
| ・ IgG4-RD (川野充弘)    | → 松井祥子             |
| ・ CD、TAFRO 病理 (黒瀬望) | → 黒瀬望              |
| ・ CD、TAFRO 臨床       | → 川端浩、正木康史         |

**研究成果発表 後半 (13 : 30 ~16 : 30)**

**13 : 30 ~14 : 00**

CD、TAFRO のエビデンス創出、病態検討 . . . 1) 川上純、古賀智裕

. . . . 2) 宇野賀津子、吉崎和幸

**14 : 00 ~14 : 30**

AMED 等申請 . . . . . 村山真一

1) CD のエビデンス解析 (エビデンス創出) . . . 松田達志 (補足)

2) CD のラパマイシン治療 . . . . . 村山真一

**14 : 30 ~14 : 45**

中央病理診断センター設立とその活動 . . . . . 中村栄男 (代、中塚伸一)

**14 : 45 ~15 : 00**

拠点病院体制の確立と活動 . . . . . 矢野真吾

**休憩 15 : 00 ~15 : 15**

**15 : 15 ~15 : 30**

患者数、患者分布、患者状況、治療情况等の実態把握のためのアンケート  
調査による疫学調査の経過及び倫理委員会への要望と実情 . . . . 岡本真一郎  
(代、水木満佐央)

**15 : 30 ~15 : 45**

CDCN 研究に対する対応 . . . . . 吉崎和幸  
ACCELERATE (Patient Registration)  
HUNT I , II , SPEED, etc. studies

**15 : 45 ~16 : 00**

患者会活動の援助と班からの要望 . . . . . 吉崎和幸

**16 : 00 ~16 : 15**

患者会の活動、今後の方針と班への要望 . . . . . 患者会

**16 : 15 ~16 : 30**

班の HP 作成と分担 . . . . . 村山真一

事務連絡 16 : 30 ~16 : 45 . . . . . 山本祥子

歓談会 16 : 45 ~18 : 00

**18 : 00**

閉会

## 【演題名】キャッスルマン病の診療ガイドライン策定に向けて

グループメンバー：本研究班員および研究協力者全員

【研究発表者】川端 浩（金沢医科大学）

【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キャッスルマン病の診療のガイドラインを策定する。

【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 (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。

【結果および考察】「キャッスルマン病診療の参照ガイド」について、更新すべき情報として、当研究班による論文 *Mod Rheumatol.* 2017;1-7 の内容（日本における 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（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）がある。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、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、組織構成、COI 管理、外部評価の方法について検討中である。ガイドラインの前半部分にあたるスコープに記載するための、皮膚病変、呼吸器病変の総説についてはそれぞれの専門家に依頼した。ガイドラインでとりあげるべき Clinical Questions について、検討中である。

【結論】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の策定にむけた準備を行っている。

**【演題名】 TAFRO 症候群臨床研究継続と診断基準改訂について**

**【研究発表者】** 氏名：正木康史

**【研究分担/協力者】** 氏名：青木定夫、黒瀬 望、川端 浩、高井和江

**【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。一方、Iwaki らは、臨床所見のみならず病理所見も必須とする別の診断基準案を公表した。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。

**【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、改訂につき議論した。

**【結果および考察】** 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 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/ $\mu$ 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事から、「骨髄抑制性の治療なしで」血小板数の最低値を 10 万/ $\mu$ 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。

**【結論】** 疾患の理解が不十分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。今後に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。

平成 29 年度 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

**【演題名】 CDCN による国際診断基準、重症度分類、治療アルゴリズムの提示と討議点**

**【研究発表者】** 氏名： 井出 眞  
高松赤十字病院

**【研究分担/協力者】** 氏名： 吉崎 和幸\* 川端 浩\*\* 角田 慎一郎\*\*\* 古賀 智裕\*\*\*\*  
\* 大阪大学産業科学研究所 生体分子制御科学研究分野  
\*\*金沢医科大学  
\*\*\*住友病院膠原病リウマチ内科  
\*\*\*\*長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

**【目的】**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、診断および治療方法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、Castleman 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。

**【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。これに参加し日本の診断基準や分類法などについて説明し、その後の論文化に参加し最終的に Blood 誌に掲載された。引き続き CDCN では治療アルゴリズムの策定を開始しており、8 月 17 日および 11 月 17 日にインターネットを介しての Meeting が開催された。また吉崎 和幸、井出 眞 は 6<sup>th</sup> Annual “Accelerating Research & Treatments for Castleman Disease” Working Dinner at ASH (2017 年 12 月 9 日)および CDCN Scientific Advisory Board meeting at ASH(2017 年 12 月 10 日) (Atlanta America)に参加し CDCN メンバーと治療アルゴリズムについて対面で意見交換をした。

**【結果および考察】**当初の CDCN の治療アルゴリズムの原案では、アメリカで開発された Siltuximab のみが First line の治療として提示されていた。これに対して日本及びフランスなどで広く使われている Tocilizumab を併記する様に求め、採用されている。また古典的な治療薬としてステロイドを治療アルゴリズムに採用する様に求めた。現在 Rituximab や抗がん剤の化学療法の併用などについても議論が進んでいる。

**【結論】**現時点では CDCN 治療アルゴリズムは完成しておらず、治療基盤が違う日本の意見が導入され国際的に有用なものとなる様に努めたい。

平成 29 年度 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

## 【演題名】 血液学会、リウマチ学会との連携の強化と学会認定に向けて

### 【研究発表者】

氏名：岡本真一郎<sup>1</sup>

<sup>1</sup>慶應義塾大学医学部血液内科

氏名：川上 純<sup>2</sup>

<sup>2</sup>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

【目的】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。これを受けて、今後の学会員への周知などの方法を考察した。

【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 publication process を参考に、両学会において HP への掲載、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)などを通じての啓蒙を図る予定である。

【結論】キャッスルマン病は平成 30 年度から指定難病と認定される予定であり、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、両学会員への正確な情報の周知を計画する。

平成 29 年度 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

**【演題名】 CD、TAFRO のエビデンス創出、病態検討**

**【研究発表者】**氏名：川上 純<sup>1</sup>

<sup>1</sup>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

**【研究分担/協力者】**氏名：古賀智裕<sup>2</sup>、藤本信乃<sup>3</sup>、川端 浩<sup>3</sup>、正木康史<sup>3</sup>

<sup>2</sup>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

<sup>3</sup>金沢医科大学血液免疫内科学

**【目的】**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)、「Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan」(Mod Rheumatol) 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。今回、キャッスルマン病の病態解析の一環として、キャッスルマン病のバイオマーカー解析を試みた。

**【方法】**アレイキットの中から検出できる分子数、信頼性、簡便性などから 507 種類の分子発現を評価できる RayBio Antibody Array (L-507) を用い、特発性多中心性キャッスルマン病と診断されトシリズマブで加療された 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。

**【結果および考察】**トシリズマブ治療後に著明な低下/上昇を認めるサイトカインの候補が明らかとなった。これらのサイトカイン(結果は班会議時に供覧)に関しては ELISA 法にて検証予定とする。今後、TAFRO や他の炎症性疾患でも同様の検討を行い、キャッスルマン病に特異的なバイオマーカーの同定を試みる。

**【結論】**キャッスルマン病でトシリズマブの治療により変動するサイトカインの候補を同定したが、多数例での検討が必要である。

**【演題名】多中心型キャッスルマン病とリウマチのトシリズマブ治療時のサイトカイン・ケモカイン動態と疾患特性の検討**

**【研究発表者】** 氏名：宇野賀津子（公財）ルイ・パストゥール医学研究センター

**【研究分担/協力者】** 氏名：吉崎和幸 大阪大学・産業科学研究所

**【目的】** リウマチ(RA)とキャッスルマン病(MCD)は病因、病態の異なる疾患であるが、共に血清中に高レベルの IL-6 が存在し、トシリズマブ治療が有効である点で共通点がある。そこで両疾患患者の特性を明らかにするために、治療前および治療後の血中サイトカイン・ケモカイン動態を多項目ビーズアレイ法で測定し、MCD と強く関連するサイトカイン・ケモカインの検討をするとともに、トシリズマブ治療前後での、サイトカイン・ケモカインの変動について検討し、疾患特異性マーカーや治療効果予測マーカーを検討した。

**【方法】** RA と MCD 患者のトシリズマブ治療前と治療前後の血清中サイトカイン・ケモカインを測定した。Bio-PlexGroup I 27-plex Panel:および Bio-Plex Inflammation Panel で約 60 項目測定し、治療前のそれぞれの血中サイトカイン・ケモカイン等の疾患の特徴について、比較検討した。また一部の検体では治療前後の変化についても検討した。

**【結果および考察】** 両疾患の治療前のサイトカイン・ケモカインを測定したところ、両疾患で IL-2, IL-6, IL-8, Eotaxin, BAFF, CD163, Chitinase-3, IFN- $\alpha$ 2, IL-19, IL-20, IL-22, IL-35, MMP-3, Osteocalcin, Osteopontin, 等が健常人比べて上昇していた。RA 患者では健常人に比較し更に IL-1 $\beta$ , ILRa, IL-4 等測定した多くのサイトカイン・ケモカインが高かった。一方、MCD 患者は IL-8, MIP-1 $\beta$ , Chitinase-3, IFN- $\alpha$ 2, 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 MCD 患者では健常人レベルで有り、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、トシリズマブ治療後、RA 患者では一過的に IL-6, MIP-1 $\alpha$ , 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。このように、治療前のサイトカイン・ケモカインのパターンやトシリズマブ治療後の一部のサイトカイン・ケモカイン動態は両疾患で大きく異なっていた。血中の多項目のサイトカイン・ケモカインの検討は、患者分類、治療効果の予測判定に有用であると考えられた。

**【結論】** 今後、より多数の MCD および TAFRO 病の治療前のサイトカイン・ケモカインレベルや治療前後の動態を測定することにより、疾患分類に役立ち、さらには病因にせまることが出来ると期待される。

**【演題名】 AMED 等申請「1) CD のエビデンス解析（エビデンス創出）、2) CD のラパマイ  
シン治療」**

**【研究発表者】** 氏名： 村山 真一

**【研究代表者/分担/協力者】** 氏名： 1) 吉崎和幸／川上純、川端浩、小安重夫、藤宮仁／水木満  
佐央、西田純幸、村山真一、伊東大貴、吉藤元、古賀智裕、松田達志、新納宏昭、青木定夫、宇  
野 賀津子、中塚伸一、黒瀬望 2) 吉崎和幸／川上純、正木康文、吉藤元／水木満佐央、西田純  
幸、伊東大貴、村山真一、飛田英祐、古賀智裕、黒瀬望、矢野真吾

**【目的】** 1) 新たな情報がなければエビデンス創出は不可能のため、病因・病態を解析すると共  
に IL-6 以外の病態に mTOR が関与すると考え、mTOR 阻害のラパマイシン治療の結果も参考と  
する。 2) ラパマイシンがシルツキシマブ（抗 IL-6 抗体）治療抵抗性のキャッスルマン病患者  
に対して有効性を示したとの、CDCN による症例報告を受けて、キャッスルマン病治療への更  
なるラパマイシンの積極利用も可能ではないかと考え、本邦におけるキャッスルマン病治療薬と  
してラパマイシンの医師主導治験実施を計画した。AMED の研究費を獲得し、キャッスルマン  
病に対するラパマイシンの適応拡大を目指した医師主導治験を実施するため。

**【方法】** 1) 病因・病態検索として患者リンパ節導入マウスの病態解析を行う。また 2) の研究結  
果を考察する。 2) ノーベルファーマ社、PMDA、大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部、と  
の面談の実施、及び AMED への申請。拠点病院、協力病院の医師に対する治療法選択状況およ  
びその治療法の効果に関するアンケート調査を実施。

**【結果および考察】** 1) 全く不明であるので現時点ではコメントできない。 2) 日本でリンパ節脈  
管症（LAM）へのラパマイシンの適応拡大に成功したノーベルファーマ社との協議を経て治験  
薬の提供についての同意を得た。次に、PMDA の RS 戦略相談にて本治験計画の説明を行い、今  
後の方針に関する助言を得た。そして、大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部とも相談し、  
今後の協力体制の構築について確認した。以上を経て、AMED 難治性疾患実用化研究事業「診  
療に直結するエビデンス創出研究」および臨床研究・治験推進事業「疾患登録システム（患者レ  
ジストリ）を活用した医薬品開発を目指す臨床研究・医師主導治験の推進」と革新的医療シーズ  
実用化研究事業「臨床研究中核病院を活用する革新的医療シーズの実用化に関する研究」に対  
して申請を行った。第一弾のアンケート調査（全 86 症例）の結果、未治療で経過観察中の患者が  
全体の 22% であり（Mod. Rheumat. の論文では Mild のケースで 15% であった）、この内不十分  
例は 19% であった。TCZ 治療中の患者は全体の約 53% であった。これらの結果から、（TCZ）治療  
ナীবの患者に対しラパマイシンを投与する試験が実施可能であることが分かった。

**【結論】** 1) 今後得られる新しい解析により得られる情報からエビデンスが創出される。 2) 本医  
師主導治験は慢性炎症疾患に対するラパマイシン治療の本邦初の試みとなるので、魅力的な提案  
であり実現可能であると考えられる。また、ラパマイシン治療が治療効果不十分例に対する併用  
薬としてのみならず、治療ナীবの患者に対する第一選択薬となることが期待される。

平成 29 年度 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

**【演題名】 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**

**【研究発表者】** 氏名：中塚 伸一（大阪国際がんセンター病理・細胞診断科）

**【研究分担/協力者】** 氏名：中村栄男、小島勝、黒瀬望

**【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ることができるように、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。

**【方法】**

①中央病理診断

診療拠点病院の担当医が、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。病理委員はオンラインでバーチャルスライドの病理画像を閲覧し、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診療拠点病院の担当医に報告され、紹介元にフィードバックされる。

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。

**【期待される結果】**

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、希少疾患を多数集積することにより、診断困難であったこれらの疾患群に対する新しい診断的価値のある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。

**【演題名】 拠点病院連携の会、診療体制の確立**

**【研究発表者】** 氏名：矢野真吾

**【研究分担/協力者】** 氏名：吉崎和幸、川上純、青木定夫、水谷実、三浦勝浩、塚本憲史

**【目的】** キャッスルマン病は希少疾患であるため、キャッスルマン病に対して適切な診療を行う医療機関は限られている。そのため本邦のキャッスルマン病の患者がどの地域に居住していても安心して最適な医療が受けられるよう、キャッスルマン病の診療体制を構築する必要がある。

**【方法】** 全国を 8 地域 (北海道、東北、関東、中部、近畿、中国、四国、九州) に分け、各地域にキャッスルマン病診療の中心的役割を担う医療機関を、診療推進拠点病院として選定する。また各地域で診療推進拠点病院と連携を取りながら診療を行う地域連携施設を、日本血液学会の血液疾患症例登録データなどを参考にして選出し、その役割を吉崎班から依頼する。吉崎班、診療推進拠点病院、地域連携施設が連携を取ることで全国 8 地域における診療体制を整える。

**【結果】** 全国から、北海道大学 (血液内科)、東北大学 (血液・免疫科)、慶應義塾大学 (血液内科)、都立駒込病院 (膠原病科)、東京慈恵会医科大学 (腫瘍・血液内科)、金沢医科大学 (血液・リウマチ膠原病科)、名古屋第一赤十字病院 (血液内科)、京都大学 (血液・腫瘍内科)、大阪大学 (血液・腫瘍内科)、高松赤十字病院 (血液内科)、岡山大学 (血液・腫瘍内科)、長崎大学 (第一内科) の 12 施設に診療推進拠点病院を依頼した。診療推進拠点病院は、1) 吉崎班で実施する臨床研究を共同で行う、2) 地域連携施設と連携しキャッスルマン病医療の均てん化を推進する、3) 各地域でキャッスルマン病診療の指導をする、4) セカンドオピニオンを受け入れるなどを行う。次に地域連携施設の候補として、236 施設を選出した。これらの施設にアンケートを行い、114 施設が地域連携施設の役割を引き受けると回答した。さらに具体的な担当医の選出などを依頼したところ、66 施設 (北海道 6 施設、東北 3 施設、関東 20 施設、中部 12 施設、近畿 13 施設、中国 3 施設、四国 3 施設、九州 6 施設) から担当医の紹介があった。よって現時点での診療推進拠点病院は 12 施設、地域連携施設は 66 施設となる。

**【今後の予定】** 今年度の上半期の成果として、1) 地域連携施設を 66 の施設に依頼した、2) 吉崎班、診療推進拠点病院、地域連携施設が連絡を取り合うメーリングリストを作成し、UMIN (大学病院医療情報ネットワーク) に登録した、3) 診療推進拠点病院、地域連携施設に対して、吉崎班で作成した「キャッスルマン病診療の参照ガイド」を配布し、キャッスルマン病診療の質の向上に努めたなどが挙げられる。今後下半期は、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を提供していく。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構築していく。一方現在の課題として、1) 診療推進拠点病院の横の繋がりが十分ではない、2) 診療推進拠点病院と地域連携施設との連携体制が十分ではない、3) キャッスルマン病の医療水準に施設間で差があるなどがある。そのため今年度中に、診療推進拠点病院間の連携、診療推進拠点病院と地域連携施設間の連携を強化する必要がある。来年度は、診療推進拠点病院と地域連携施設のキャッスルマン病診療レベルのさらなる向上を図り、全国で高水準の医療が提供できる体制を整備していく。

平成 29 年度

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名簿

| 区分    | 氏名     | 所属機関                                    | 職名                        |
|-------|--------|---|---------------------------|
| 研究代表者 | 吉崎 和幸  | 大阪大学大学院情報科学研究科<br>産業科学研究所               | 招へい教授                     |
| 研究分担者 | 青木 定夫  | 新潟薬科大学薬学部病態生理学                          | 薬学部・教授                    |
|       | 石垣 靖人  | 金沢医科大学総合医学研究所                           | 教授                        |
|       | 井出 眞   | 日本赤十字社 高松赤十字病院                          | 第二血液内科部長                  |
|       | 宇野 賀津子 | (公財)ルイ・パストゥール医学研究センター                   | 基礎研究部<br>IFN・生体防御研究室<br>長 |
|       | 岡本 真一郎 | 慶應義塾大学医学部大学院                            | 教授                        |
|       | 川上 純   | 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科                        | 教授                        |
|       | 川端 浩   | 金沢医科大学                                  | 特任教授                      |
|       | 小島 勝   | 獨協医科大学                                  | 教授                        |
|       | 中塚 伸一  | 地方独立行政法人大阪府立病院機構<br>大阪国際がんセンター 病理・細胞診断科 | 病理・細胞診断科<br>主任部長          |
|       | 中村 栄男  | 名古屋大学大学院医学系研究科<br>臓器病態診断学               | 教授                        |
|       | 正木 康史  | 金沢医科大学                                  | 教授                        |
|       | 水木 満佐央 | 大阪大学医学部附属病院化学療法部                        | 准教授                       |
|       | 矢野 真吾  | 東京慈恵会医科大学 内科学講座 腫瘍・血液内科                 | 教授                        |

|       |  |                             |                      |
|-------|--|-----------------------------|----------------------|
| 研究協力者 | 生島 壮一郎                                 | 日本赤十字社医療センター 呼吸器内科          | 呼吸器内科部長職務代理/呼吸器内科副部長 |
|       | 上田 恭典                                  | 倉敷中央病院 血液内科                 | 主任部長                 |
|       | 川野 充弘                                  | 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科          | 講師                   |
|       | 鬼頭 昭彦                                  | 京都大学医学部附属病院                 | 皮膚科講師                |
|       | 黒瀬 望                                   | 金沢医科大学 臨床病理学                | 講師                   |
|       | 古賀 智裕                                  | 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科            | 助教                   |
|       | 小島 俊行                                  | 名古屋第一赤十字病院                  | 救急部副部長               |
|       | 瀬戸口 京吾                                 | 都立駒込病院膠原病科                  | 膠原病科医長               |
|       | 高井 和江                                  | 新潟市民病院                      | 副院長                  |
|       | 塚本 憲史                                  | 群馬大学医学部附属病院<br>腫瘍センター       | 腫瘍センター長              |
|       | 角田 慎一郎                                 | 住友病院膠原病リウマチ内科               | 主任部長                 |
|       | 徳嶺 進洋                                  | 市立伊丹病院血液内科                  | 診療部長                 |
|       | 西田 純幸                                  | 大阪大学大学院 医学系研究科<br>呼吸器・免疫内科学 | 助教                   |
|       | 藤原 寛                                   | 淀川キリスト教病院                   | 副院長・医務部統括室長          |
|       | 松井 祥子                                  | 富山大学保健管理センター                | 教授・保健管理センター長         |
| 三浦 勝浩 | 日本大学医学部血液膠原病内科<br>日本大学医学部附属板橋病院 腫瘍センター | 腫瘍センター長                     |                      |

|       |       |  |          |
|-------|-------|--|----------|
| 研究協力者 | 水谷 実  | 松阪中央総合病院   | 血液内科部長   |
|       | 村山 真一 | インタープロテイン株式会社 事業開発本部 事業戦略部                           | 研究員      |
|       | 山本 洋  | 信州大学学術研究院医学系 医学部内科学第一教室(信州大学医学部附属病院 呼吸器・感染症・アレルギー内科) | 准教授      |
|       | 吉藤 元  | 京都大学大学院医学研究科 内科学講座臨床免疫学                              | 助教(院内講師) |
| 事務局   | 伊東 大貴 | 大阪大学産業科学研究所 生体分子制御科学研究分野                             | 招へい研究員   |
|       | 山本 祥子 | 大阪大学産業科学研究所 生体分子制御科学研究分野                             | 事務補佐員    |