

. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総括研究報告書

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

研究代表者 吉崎和幸 大阪大学大学院情報科学研究科 招へい教授

研究要旨 このたび領域別研究として、キャッスルマン病（CD）、TAFRO 症候群（TAFRO）そして、IgG4-関連疾患や POEMS 症候群などの類縁疾患調査研究班が発足し、本格的にこの分野での研究が我が国で開始された。CD、TAFRO いずれもいまままで研究がなされていないので、鑑別診断が困難で、情報が乏しく、患者のみならず医師ですら認知度が低い。2年目として以下の項目について目標を設定し、研究を行い、検討し一部は結果を示した。即ち 参照ガイドは現時点で関連学会の血液学会、リウマチ学会で認められているが、より信頼性の高い診療ガイドラインの策定を開始することになり、そのための組織を構築する。特に川端分担員が担当した、重症度分類を確認すると共に活動性評価基準を策定した。TAFRO についても2～3年にかけて改訂する（正木分担員担当）。青木分担員を中心にしてCD、TAFRO、IgG4-RD、POEMS の相違鑑別診断に向けて、IgG4-RD 及び POEMS 班から参加して頂き総合討論を行った。今後拡大し検討会を継続する。岡本、水木分担員を中心に我が国の CD、TAFRO 患者数及び疫学調査を継続する。

矢野分担員によって、どの地域においても診療が出来、情報を共有することができるように全国8ブロックに分け拠点病院を設立し、更に関連施設約100施設を設定した。ただし、厚労省難病疾患事業として都道府県に拠点病院を設定予定されているため、本研究班の「拠点病院」名を地域中核病院と変更する。患者会の発足後、TAFRO 患者の参加を要請し、会として承認された。キャッスルマン病が2018年長年の念願であった指定難病に参画を認められた。班と関連学会との連携強化を行うため、血液学会には岡本分担員が、リウマチ学会には川上分担員が専任となった。このことにより、学会員に広く啓発すると共に疫学調査に協力を要請する。吉崎、井出分担員は、国際キャッスルマン病臨床ネットワーク(CDCN)に継続参加し、国際診断ガイドライン、重症度分類を策定した。また治療アルゴリズムも検討中である。厚労省は難病の実用化研究の併設も期待され、当班としては2つの項目を検討している。AMED 申請項目の中から第1はIL-6 阻害治療以外の画期的な治療の開発、第2は診療ガイドライン等の更なる信頼度の向上のため、病因、病態研究を行い、新たなエビデンスを求め、疾患特異的マーカーの発見を追求する。このため、班員ばかりでなく理研の小安重夫先生、九大の新納宏昭先生、関西医大の松田達志先生、そして大阪大学未来医療開発部の先生、更にはノーベルファーマ社の方々の参加を予定している。2年目において川上分担員を主任研究員としてAMEDの支援の下に「ラパマイシンによるIL-6 阻害抵抗性患者に対する新規治療研究」が認められ3年目から開始予定である。

2年目としてはかなり研究が進んだが、次年度は継続検討を要する項目、治療指針、治療ガイドラインの策定等、多岐に亘る研究に対し更に研究推進し、当初予定全項目の達成を目指す。

研究分担者

岡本真一郎：慶應義塾大学、教授
 水木満佐央：大阪大学、准教授
 青木 定夫：新潟薬科大学、教授
 川端 浩：金沢医科大学、特任教授
 正木康史：金沢医科大学、教授
 中村 栄男：名古屋大学、教授
 小島 勝：獨協医科大学、教授
 矢野真吾：東京慈恵会医科大学、教授
 川上純：長崎大学、教授
 宇野賀津子：(公財)ルイ・パストゥール医学研究センター、室長
 石垣 靖人：金沢医科大学、教授
 井出眞：日本赤十字社高松赤十字病院、部長
 研究協力者
 生島壮一郎：日本赤十字社医療センター、部長
 上田恭典：倉敷中央病院、部長
 川野充弘：金沢大学附属病院、講師
 鬼頭昭彦：京都大学医学部附属病院、講師
 黒瀬望：金沢医科大学、講師
 古賀智裕：長崎大学、助教
 小島俊行：日本赤十字社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、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、センター長
 角田慎一郎：住友病院、部長
 徳嶺進洋：市立伊丹病院、部長
 中世古知昭：国際医療福祉大学医学部、主任教授
 西田純幸：大阪大学、助教
 藤原寛：淀川キリスト教病院、副院長
 松井祥子：富山大学、教授
 三浦勝浩：日本大学、センター長
 水谷実：松阪中央総合病院、部長
 村山 真一：(株)メディタクト、代表取締役社長
 山本洋：信州大学、准教授
 吉藤元：京都大学、助教
 事務局
 伊東大貴：大阪大学大学院情報科学研究科、招へい研究員
 谷川美紀：(株)メディタクト、研究員
 山本祥子：大阪大学大学院情報科学研究科、事務補佐員

A. 研究目的

原因不明の稀少病、キャッスルマン病(CD)、TAFRO 症候群は医師ですら認知度が低く、病態解析が不十分であり、類縁疾患の IgG4 関連疾患(IgG4-RD)あるいは POEMS 症候群等との鑑別も容易ではない。本研究はできる限り早期に正しい診断が出来る体制、および診断後は身近な医療機関で適切な医療を受けることができる体制を構築し、地域で安心して療養しながら暮らしを続けられるように支援することを目的とする。このため我国における患者数の把握、診療実態の把握を行い、疾患の診断基準を決定し、診療ガイドラインを作成し、重症度分類に基づく治療アルゴリズムを確立する。このことにより、患者に最適な有効治療を提供し得る成果を期待する。

B. 研究方法

1. キャッスルマン病(CD)及び TAFRO 症候群(TAFRO)の患者数(岡本、水木、角田)

従来の調査より暫定的に CD は 1500 名、TAFRO は 500 名としたが、2018 年 CD が指定難病と認定されたため、顕在化され増加すると考えられる。すでに大阪大学の倫理委員会の許可がえられているので班員診療施設ばかりでなく、地域中核病院及び関連施設、更に血液学会やリウマチ学会の学会員に対するアンケート調査を行なう予定である。現在アンケート調査の項目を検討している。

2. CD、TAFRO の我が国における拠点病院構想(矢野、塚本、瀬戸口、山本(洋)、上田)

全国を 8 ブロックに分割し、ブロック拠点病院 11 施設を選定した。更に各拠点病院により連携施設約 113 施設を特定した。連絡はメールで、所属の担当医と行っている。なお、拠点病院を地域中核病院と変更した。

3. CD 指定難病承認(吉崎、岡本、川端、正木、川上)

指定難病として最後の条件である関連学会による CD、TAFRO の診断基準、診療参照ガイド、重症度分類の了解を得た。血液学会としては学会誌「臨床血液」に、リウマチ学会としては学会誌「Modern Rheumatology」に掲載を確定した。

その後、条件を満足したので 2017 年 10 月に指定難病検討委員会に申請し、331 番目として承認された。

4. キャスルマン病患者会への支援（吉崎、岡本、川端、松井、高井、藤原、徳嶺、水谷）

平成 28 年 4 月に前疾患別研究班開始と共に、患者会発足への支援を行なった。患者会代表及び組織委員候補者を選定し予備患者会で代表並びに運営委員を選定し暫定委員とし、2016 年総会において承認された。その後患者会に対して増員援助すると共に勉強会、講演、更に治療相談を会の依頼に応じて対応した。毎年の総会毎及び勉強会に参加した。TAFRO 患者も患者会に参画する。

5. CD、TAFRO の診断基準、診療ガイドライン、重症度分類、病型分類の策定（川端、岡本、正木、青木、中塚、小島、吉崎）

2016 年、2017 年にはじめて診断基準、診療参照ガイド、重症度分類等が疾患別研究班で策定されたばかりである。ただちに新たなエビデンスが得られないため継続的に症例を検討し、治療経過からエビデンスを得ることとする。また、画期的なエビデンスを得るには病態、特に IL-6 による病態機序、及び IL-6 以外の病態機序の検討を要し、このため AMED を利用した解析を行うことを目標とすることとした。

一方国際的診断基準、病型分類の確立のためには CDCN の主要メンバー Scientific Advisory Board (SAB)の一員として吉崎、井出が検討に参加した。

6. CD、TAFRO の病理診断基準の決定と中央病理診断センターの設立（中村、小島、中塚、黒瀬）

CD の病理診断はほぼ確定されているが、TAFRO については確定されていない。腫大リンパ節が認められ病理検索可能な場合は CD の所見に類似するものがあるが、血管新生が著明で形質細胞浸潤が少ない。しかしこれとても個々の所見に変位が多いため確定されていない。ましてやリンパ節腫大のみられない症例については、CD との相異同について議論を要すところである。本年は TAFRO が CD の一亜型であるのか、別疾患で CD 類似病理を示す疾患であるのかを病理グループばかりでなく班員全体で検討する。

当班が CD、TAFRO の診断に責任を持つならば、当班員による中央病理診断センターを設立し、他施設による病理診断を最終確定する。このため、病理標本のセンターへの送付方法、特殊染色法の確立、標本所見の解析方法、そして合議診断の確

立法を検討する。本センター設立には、金沢医科大学病院病理部の多大な協力による。また、その努力により黒瀬望先生を

7. 国際キャスルマン病臨床ネットワーク（Castleman Disease Collaborative Network(CDCN)との協力（吉崎、井出、水木、村山）

CDCN との協力については、本年は大別して 3 方法がある。第 1 は CDCN による患者サンプルを用いた病因、病態解析である。第 2 は診療ガイドライン、治療アルゴリズム策定のための討議と決定である。第 3 は IL-6 阻害に続く新たな治療法の確立である。第 1 については我国から海外へのサンプル、情報流出の問題を解決しなければならない。第 2 については井出、吉崎が SAB メンバーで検討し、前者は Blood に投稿、後者はほぼ確立されつつある。第 3 については、IL-6 阻害治療で抵抗性の患者に mTOR 阻害剤を投与し、改善したので、共同治療研究を模索する。

8. CD、TAFRO とその類縁疾患である IgG4-関連疾患及び POEMS 症候群との異同を検討（青木、川端、正木、黒瀬、小島、高井、石垣、松井、瀬戸口、生島、鬼頭、吉崎）

領域別の本班としては本項目は主たる新たな研究項目である。このため、初年度としては CD と TAFRO の相違を検討したが、本年は CD、TAFRO に加えて IgG4-RD、POEMS との異同を検討する。このため、青木を中心として、IgG4-RD 班の梅原先生を介して、川野先生、POEMS 班の中世古先生に接触し、初年度は第 2 回目の班会議に特別検討会を開催することとした、次年度から、同様の検討会を班会議とは別に開催を予定している。

9. 難治性疾患実用化研究事業との連携（吉崎、村山、川端、正木、川上、古賀、角田、小島、宇野、黒瀬、小安、松田、新納）

難治性実用化研究事業を行うため、2 つの AMED 研究事業への課題が提案された。第 1 は疾患レジストリーに基づく新しい治療の開発であるが、村山が原案を作成し、川端、正木、角田、吉崎が参加することとなった。目的は IL-6 阻害治療に続く新たな治療薬の開発で、mTOR 阻害の Rapamycin による治療。第 2 は、現存する診療参照ガイドをより信頼性のあるガイドラインにす

るため、病因、病態を解析し、新たなエビデンスを得る。このため、mTOR 解析のため理研の小安先生、関西医大の松田先生を、そして腫大リンパ節が病態の中心と考えられるので、免疫不全マウスにリンパ節導入し、キャッスルマン病類似病態の作成を九大の新納先生を共同研究者とした。上記 2 課題を申請する。

C. 研究結果

1. キャッスルマン病及び TAFRO 症候群の患者数

多中心性キャッスルマン病は「アクテムラ特定使用成績調査」等により、また 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により概ね 1500 人となるが、患者のみならず医師における認知度の低さから、過少評価されている可能性がある。平成 30 年 4 月から「キャッスルマン病」が指定難病として 331 番目に追加されたことによって、患者は顕在化し増加すると考えられる。

2. キャッスルマン病、TAFRO 症候群の我が国における拠点病院構想

キャッスルマン病、TAFRO 症候群で早期に診断され、身近な医療機関で適切な医療を受けられるような診療体制を全国規模で確立した。即ち、全国を 8 ブロックに分割し、ブロック診療拠点病院を 11 施設選定した。拠点病院の役割は、1) 研究班で行う臨床研究、調査研究、ガイドラインの作成などに関わり、本班のキャッスルマン病、TAFRO 症候群の医療の向上を牽引し、2) 地域の医療機関との連携による患者診療を指導する。3) 研究班と情報交換を行う。現時点で地域連携医療施設は 100 施設を越えた。即ち、北海道地方(7)、東北地方(4)、関東地方(23)、中部地方(14)、近畿地方(15)、中国地方(4)、四国地方(4)、九州地方(7)である。なお、平成 30 年度より設立された厚労省難病の医療提供体制による都道府県診療連携拠点病院との連携を強化し、キャッスルマン病、TAFRO 症候群の中心的診療を荷なう。ところで、厚労省による都道府県の拠点病院と本研究班が構築してきた拠点病院と紛らわしいため、今後は本研究班の拠点病院の名称を「キャッスルマン病診療地域中核病院(案)」に変更する。

3. キャッスルマン病の指定難病承認

指定難病の条件は 1) 原因不明で継続的治療を要す。2) 患者数が 1% 未満、3) 診療ガイドライン、重症度分類が策定され、そして 4) 関連学会が 3) を承認していることである。1)2) は元来クリアされているため、3) を班で策定した。ただ診療参照ガイドにとどまった。しかし関連学会である血液学会の学会誌「臨床血液」に、リウマチ学会の学会誌「Modern Rheumatology」に掲載が許可され、学会として承認された。以上、指定難病の条件を満足したため、平成 29 年 11 月に指定難病検討委員会で討議承認され、結果、平成 30 年 4 月から、今まで 330 疾患であったところ 331 番目として指定難病として実施開始された。このことによってキャッスルマン病は認知度が上昇すると考えられる。また生涯治療を要す患者の医療費が軽減されることとなった。特に有効治療薬のトシリズマブ(抗 IL-6R 抗体、アクテムラ)が高額であることから、患者にとっても保健行政上においても、恩恵があたえられた。

4. キャッスルマン病患者会への支援

患者会発足に班として援助し、平成 28 年 2016 年 8 月患者会は発足した。当初患者会は未熟のため、事務局を当班の事務局においた。発足 1 年で会員 67 名となった。2018 年には 150 名を越え、事務局も患者組織内に移動した。班と患者会は診療情報を交換すると共に、班員による患者教育、個別指導、講演を担当した。昨年からは TAFRO の患者が参加し、講演も TAFRO についても行った。

5. キャッスルマン病、TAFRO 症候群の診断基準、診断参照ガイド、病型分類、重症度分類の策定

2017 年我が国独自の暫定的なキャッスルマン病の診療参照ガイド、診断基準、臨床的病型分類、重症度分類、疾患活動性評価基準(CHAP Score)を策定した。今後さらなる検討を行いより信頼性の高い、診断ガイドライン等を策定する。TAFRO 症候群においても、上記諸項目は班として策定されているが、確信性の高い上記諸項目の改訂を要する。キャッスルマン病の診療参照ガイドの見直し、重症度分類を再検討し、参照ガイドを信頼性の高い診療ガイドライン策定に向かったの策定委員体制案が提出され、川端分担員が中心となる

ことが決められた。しかし、参加資格基準委員の利益相反の有無の確定を要することが明らかとなった。ただちに日本医学会利益相反委員会の曽根三郎委員長に相談した。TAFRO については正木分担員から、ただちに変更するのではなく2~3年検討することとなった。

国際的な診断基準、病理所見に基づく診断分類、臨床的病型分類等の確立のため、2015年 Philadelphia で開催された Castleman Disease Collaborative Network(CDCN)の総会において、我が国案を提示し検討された。2016年 Orland での CDCN 総会で我が国案は、基本的には CDCN で討議された案と合致するものであったが、我が国独自の判断による基準と多少相異なる項目もあり、今後検討を要す。2017年 Atlanta で開催された CDCN 総会で国際基準は決定された。ただ、国際的には TAFRO は iMCD の重症亜型とされたが、本邦では討議の余地があるとされている。当国際基準は雑誌 Blood に掲載され、著者名に班員2名も含まれている。

6. キャッスルマン病、TAFRO 症候群の病理診断基準と中央病理診断センターの設立

キャッスルマン病の診断には基本的に腫大リンパ節の特有な病理所見で決定される。また TAFRO 症候群は臨床所見により診断され、リンパ節腫大が認められる場合はキャッスルマン病に類似の特徴的な病理像を呈す。即ち、キャッスルマン病の場合は病理所見により、ヒアリン血管型と形質細胞型、それと両者の所見を有す中間型に分類される。TAFRO 症候群の場合は高血管新生に少数の形質細胞の浸潤が認められる。しかしながら反応性のリンパ節病理像がみられる疾患との鑑別が困難である。

一般に上記に診断可能な病理医が少なく、鑑別診断のためには専門病理医によらねばならない場合が少なくない。このため、当班としては中央病理診断センターを設立し、病理担当医による責任ある診断を提供するシステムを構築した。即ち、各施設で該当疾患として、あるいは診断困難な症例の組織、標本を再確認すると共に、新たに特殊染色を行い、確定する。ただ予算上十分な体制、手法がとれないため、将来充実する予定である。

7. 国際キャッスルマン病臨床ネットワーク

(Castleman Disease Collaborative Network(CDCN) との Collaboration について

現時点で唯一の国際キャッスルマン病研究組織 (CDCN) の中核 Scientific Advisory Board(SAB)メンバーの一員として CDCN 活動に一翼を荷なった。即ち年4回の SAB ミーティングで3回はテレビ会議、1回は総会で一同に会した。総会には患者団体も出席し、医師と患者との交流があり、平成29年度は米国 Atlanta で12月に CDCN 総会と SAB ミーティングに参加した。本年初めて数本のポスター発表があり討論された。

8. キャッスルマン病、TAFRO 症候群とその類縁疾患である IgG4-関連疾患及び POEMS 症候群との異同検討

この度領域別研究班として発足した当班にとって最も重要な検討テーマである。年度内に何度か検討したが、1月開催の班会議で今年度検討内容の発表があった。続いて青木分担員による座長のもと、CD、TAFRO、IgG4-RD、POEMS 総合討論が催された。IgG4-RD 班から金沢大学の川野充弘先生(研究協力者)、POEMS 班から国際福祉医療大学の中世古知昭先生が、CD 及び TAFRO の病理所見について黒瀬研究協力員が話題提供を行った。今回は初会のため、各疾患のアウトライン及びリンパ節病理像の共通性を提示され、今後各疾患の臨床、病態、病理についての合同検討会を開催し、CD、TAFRO とその他の疾患について鑑別診断、病態異同を明確にすることとなった。

9. 難治性疾患実用化研究事業との連携

難病克服プロジェクトには、我が国政策研究事業の推進のため、難治性疾患実用化研究事業との連携が求められている。このため2つのAMED研究事業への研究が提案された。

第1は、疾患レジストリーに基づく新しい治療の開発である。MCD に対して現行の IL-6 阻害療法は有効であるものの、効果不十分例、あるいは IL-6 で説明できない症状、所見があり、IL-6 以外の病態の存在が示唆される。そこで IL-6 阻害以外の治療が望まれる。最近米国において、IL-6 阻害無効で mTOR 阻害の Rapamycin (ライパマイシン)による治療で有効な患者が見いだされた。そこで我々はライパマイシンによる治療を提案し、AMED へ医師主導による治療研究を申請予定した。班員以外

に大阪大学の未来医療開発部、ラパマイシン発売元のノーベルファーマ社との協力が了解された。第2は、現存する診療参照ガイドでは不十分で信頼性を向上しなければならない。このため、MCDの病因、病態の解明を要する。前述の如く、IL-6以外の病態に mTOR シグナルの関与が示唆されたので、班員に加えて九州大学の新納宏昭先生、理研の小安重夫先生、関西医大の松田達志先生の参加を要請し了解された。これも申請を予定した。

D. 考察

1. キャッスルマン病の患者数

疫学調査することにより患者の顕在化が認められ、増加が考えられる。また、指定難病に加わったことにおいても、本症の存在が知られ増加するであろう。CDのみならず TAFRO についても同様に顕在化すると考えられる。

2. キャッスルマン病の拠点病院の構想

吉崎班と診療推進拠点病院が連携を取り合うことができるようになったため、本邦におけるキャッスルマン病診療体制を構築することが可能となる。また地域連携病院約 113 施設を抽出し、診療推進拠点病院と連携がとれるように診療体制が整備された。

キャッスルマン病の患者が日本のどの地域においても適切な医療を受けられるような機能的にも診療体制を構築する。診療体制を整えることにより、キャッスルマン病医療の均てん化を目指し、また当研究班の研究を全国規模で行えるようにする。診療推進拠点病院の役割は、吉崎班と連携をとり、我国のキャッスルマン病医療の向上を牽引する。地域の医療関係から紹介されたキャッスルマン病患者の受け入れ、または地域の連携病院への紹介を行う。地域の連携病院の指導的役割を担う。地域の医療関係からセカンドオピニオンの受け入れ体制を整える。以上の活動は平成 29 年度の新研究班で開始した。本構想は、厚労省による都道府県の難病拠点病院との連携をスムーズにする。

3. キャッスルマン病患者会への支援

平成 27 年 8 月 1 日にキャッスルマン病患者会が正式に発足した。TAFRO の患者も入会可とした。研究班の班員 7 名が患者会顧問就任した。患

者会は会員を増加し、平成 29 年末で会員 150 名を越えた。また、更に指定難病の承認のため嘆願書の集積に協力し、平成 30 年 4 月から指定難病として実質的に承認された。患者会と研究班は相互に連携・協力しあうことによって、患者の QOL の向上、診療体制や疾患に関する情報の共有、疫学研究、病態研究、さらには治療法の開発まで、互いの目的を効率的に遂行していくことができるものと期待される。今後も運営に関する助言や講演会の講師を務めるなど、患者会の活動を多面的に支援する。

4. キャッスルマン病の診断基準・臨床的病型分類・重症度分類の策定

前研究班は、診断基準、臨床的分類基準、及び重症度分類の策定を行った。これをふまえて、診療の参照ガイドを策定した。わが国におけるキャッスルマン病の診断基準・臨床的病型分類・重症度分類の案を日本血液学会と日本リウマチ学会で認定可能にすることができ、平成 28 年度中に血液学会において承認され、「臨床血液」の 2 月号に掲載された。リウマチ学会に対しては「Modern Rheumatology」に投稿し、承認された。TAFRO についても血液学会で承認された。多中心性キャッスルマン病については、米国の医療関係者を中心とした Castleman Disease Collaborative Network (CDCN) による国際的な診断基準・重症度分類案を参考に改正する。結局、我国におけるキャッスルマン病の臨床研究や診療に貢献するものと期待される。さらに信用度の高い診療ガイドライン策定に向けて検討している。

5. キャッスルマン病の病理診断基準と病理中央診断システムの構築

キャッスルマン病の病理診断基準を当研究班で策定した。構築した病理中央診断システムを活用して、疫学的調査の根幹となるキャッスルマン病の病理診断を的確に行っていくとともに病理診断基準の一般への普及活動も図っていくべきと考えられる。今年度、中央病理診断センターを設立したが、活動は次年度開始とした。

6. 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

International Castleman Disease Diagnostic Criteria Meeting において CDCN の考える診断基準の議論

に参加した。その結論は Blood に掲載された。重症度分類については日本側の presentation の後、臓器障害を取り入れた新たな重症度分類が CDCN より示され現在検討中である。平成 28 年の総会においては、吉崎が我国の CD 研究班を紹介し、川端が TAFRO 症候群を概説し、西本が CD の Tocilizumab による治療を紹介した。また治療アルゴリズムについても検討している。今後 CDCN における日本の立場の重要性をアピールする予定である。次第に立場の向上がみられる。

7. サイトカインの多項目同時測定によるキャッスルマン病の病態の解析

Human Cytokine/Chemokine Panel 1、IL-18、sCD54、sCD106 を用いた解析では、健常人と FMF 発作期、また、FMF 発作期と非発作期において鑑別に重要な因子が同定された。活動性 RA でも多くの因子が健常人より有意に高値であり、治療前後での推移を検討中である。Human T cell Panel では IgG4-RD と健常人を比較検討中である。本研究により CD の治療マーカー、CD の病態解析、CD の治療予測等を検討する。キャッスルマン病特有の発現パターンが抽出された場合は、その機序を、マイクロ RNA アレイなどを用いて、明らかにする。キャッスルマン特異マーカーの抽出の可能性がでてきた。

8. TAFRO 症候群と多中心性 Castleman 病との異同

TAFRO 症候群例では、多中心性 Castleman 病に比べ Hb, CRP, Creatinine, LDH, ALP, Ferritin 値が優位に高く、血小板数は優位に低かった。また、腎機能低下、胸水、腹水を認めた。そのほかに、TAFRO 症候群は、経過が急性～亜急性であること、リンパ節腫大があっても小さい事などの特徴があり、リンパ節生検所見は Castleman 病に類似するものも見つけられ、両者の異同については今後、両研究班で合同会議を開催し、統合へ向けての検討がなされる方向となった。

9. CD、TAFRO、その類縁疾患である IgG4-RD、POEMS との相異同、鑑別診断

平成 29 年 1 月開催の班会議において、領域別研究班として類縁疾患の IgG4-RD 班、POEMS 班との第 1 回の総合討論会を行い、今後この検討継続が認められた。特に IgG4-RD からは川野先生が

POEMS からは中世古先生が話題提供され、この分野での総合討論の必要性が認められた。

10. AMED 研究推進

CD、TAFRO いずれもその病因、病態も大部分が不明である。このため、臨床的に診療ガイドラインとしても不十分なものしかできない。そこで、病因、病態を解析し、新しいエビデンスを得ることによって、より信頼性の高いガイドラインが策定可能であると考えられる。班員ばかりでは十分な研究ができないため、理研の小安重夫先生、関西医大の松田達志先生、九州大学の新納宏昭先生を加えて研究する予定である。更には、AMED の別の申請項目である新しい治療薬の開発に対して、IL-6 阻害に代わる mTOR 阻害のラパマイシンによる臨床治療研究を提案している。

E. 結論

領域別研究組織として初年度であるため、従来の疾患別研究としての継続研究に加えて、CD、TAFRO、その類縁疾患を総合的にとらえて各疾患の相同、相異を検討し、適切な鑑別診断が可能とする研究を開始した。CD、TAFRO 特異的な研究の継続もあれば、研究項目の中には、類縁疾患も包含した従来に項目及び新たな項目を加えて研究を開始した。

1. CD 及び TAFRO の患者数については、本年度倫理委員会の許可が得られたので、疫学調査を通して推定する。

2. CD 及び TAFRO の拠点病院構想はほぼ確定し、8 ブロックに 11 拠点病院、その関連施設 113 施設を特定し、全国いずれの地域においても対応できる体制となった。今後は運用の充実を計る。なお、拠点病院の名称を「キャッスルマン病診療地域中核病院」に変更し、厚労省の都道府県の難病拠点病院と連携を密にする。

3. キャッスルマン病が 2017 年（平成 29 年）指定難病として 331 番目に追加された。実際の運用は 2018 年 4 月からとなった。このことにより、患者に対して経済的に恩恵が与えられた。また、認知度の向上につながり、患者発掘に貢献となる。

4. 患者会の発足及び毎年の援助に助力している。参加数は 150 を超え、CD ばかりでなく、TAFRO の患者も参加した。講演、勉強会、相談会に班員

が協力している。

5. キャッスルマン病の診療参照ガイドが一昨年に策定され関連学会の血液学会、リウマチ学会に承認された。しかし、信頼度の高いガイドライン策定に向けて作成委員会を構成している。TAFROについても策定されたばかりであり、新たなガイドラインの作成にスター等した。

6. CD、TAFRO の病理診断基準を確定したが、リンパ節肥大のない TAFRO について、位置付けも含め、今後も検討を要す。各施設で CD、TAFRO と診断されても、時に異なる場合も認められるため、最終診断のため当班の病理専門医による、中央病理診断センターの確立をスタートした。

7. CDCN の中核メンバー (SAB) として、国際的に診断基準、治療アルゴリズムに策定に関与した。診断基準 Blood に掲載され、著者の中に 2 人の班員が含まれた。CDCN の研究、患者情報レジストリーへの参加は検討中である。

8. CD、TAFRO、IgG4-RD、POEMS 等類縁疾患との相同、異同の検討は、領域別研究班となった当班の最も重要な新たな検討研究事項である。当年度として、CD と TAFRO の相異を検討すると共に、IgG4-RD、POEMS の総合討論会を青木分担員司会の下に行った。特に IgG4-RD 班からは川野先生 (金沢大学) POEMS 班から中世古先生 (国際医療福祉大学三田病院) に各疾患について話題提供していただいた。今後このような検討会を継続的に開催することとなった。

9. 難治性疾患実用化研究事業を当班を母体として 2 件行うこととなった。第 1 は患者レジストリーに基づいて IL-6 阻害剤の欠点を補う新しい治療法の開発を模索した。その例として mTOR 阻害の Rapamycin による治療法を提案した。第 2 は、未熟な診療参照ガイドや重症度分類を信頼度の高いものとするため、病態・病因解析を行い、そこで得られたエビデンスに基づいた診療ガイドライン等の策定を目指すこととなった。疾患特異マーカーを発見することも目指す。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yoshizaki K, Murayama S, Ito H, Koga T. The Role

of Interleukin-6 in Castleman Disease.

Hematology/Oncology Clinics of North America.

2018 Feb; 32(1):23-36. Doi:

10.1016/j.hoc.2017.09.003.

- 2) 角田 慎一郎, 吉崎和幸. Castleman 病の診断と治療の進歩 (特集 多発性骨髄腫 : 基礎・臨床研究の最新動向) -- (特論). 日本臨床 = Japanese journal of clinical medicine 2018-07;76(7), 1256-1261.
- 3) 井出眞, 横山倫子, 吉崎和幸. キャッスルマン病におけるトシリズマブの使い方と注意点. リウマチ科. 2018-08; 60(2):124-132.
- 4) Koga T, Sumiyoshi R, Kawakami A, Yoshizaki K. A benefit and the prospects of IL-6 inhibitors in idiopathic multicentric Castleman's disease. Mod Rheumatol. 2018 Oct 4: 1-9.
- 5) van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, Fosså A, Srkalovic G, Ide M, Munshi N, Schey S, Streetly M, Pierson SK, Partridge HL, Mukherjee S, Shilling D, Stone K, Greenway A, Ruth J, Lechowicz MJ, Chandrakasan S, Jayanthan R, Jaffe ES, Leitch H, Pemmaraju N, Chadburn A, Lim MS, Elenitoba-Johnson KS, Krymskaya V, Goodman A, Hoffmann C, Zinzani PL, Ferrero S, Terriou L, Sato Y, Simpson D, Wong R, Rossi JF, Nasta S, Yoshizaki K, Kurzrock R, Uldrick TS, Casper C, Oksenhendler E, Fajgenbaum DC. International, Evidence-based Consensus Treatment Guidelines for Idiopathic Multicentric Castleman Disease. Blood. 132:2115-2124;2018.
- 6) Ogata A, Kato Y, Higa S, and Yoshizaki K. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: A comprehensive review. Modern Rheumatology. 2018 Nov 14:1-29. Epub 2018 Nov 14.
- 7) 吉崎和幸. 「緒言」『新たに追加された指定難病キャッスルマン病を理解する』成人病と生活習慣病. 2018 Vol.48 No.12, 1289-1290.
- 8) 矢野真吾・吉崎和幸・瀬戸口京吾. 「鼎談 キャッスルマン病を理解しよう」『新たに追加された指定難病キャッスルマン病を理解する』成人病と生活習慣病. 2018 Vol.48 No.12, 1291-1302.

2. 学会発表

- 1)吉崎和幸. 希少難病キャスルマン病の病因、病態解析の開始. 病因研究会. 別府. 2018.3.10
- 2)Kazuyuki Yoshizaki. 40 years of IL-6 from discovery to blocking therapy. Korean College of Pediatric Clinical Immunology Symposium. Seoul. 2018.5.12
- 3)吉崎和幸. 関節リウマチにおける治療効果予測 (Precision Medicine) を目指して Multi-Plex assay に基づく結果より . 第 35 回日本臨床リウマチ学会. 虎ノ門ヒルズフォーラム 東京. 2018.11.24

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし