

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 慶應義塾大学医学部
川上 純 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
中村 栄男 名古屋大学大学院医学系研究科
青木 定夫 新潟薬科大学薬学部
共同研究者 角田 慎一郎 住友病院
瀬戸口 京吾 東京都立駒込病院

研究要旨 特発性多中心性キャッスルマン病(iMCD)とTAFRO 症候群(TAFRO)の啓蒙について、日本血液学会と日本リウマチ学会で実践中である。本研究班に関連する4疾患合同検討会議が2018年12月8日に大阪大学で開催され、iMCDとTAFROの病態や相違点が議論された。これらを受けて、日本血液学会においては、第81回日本血液学会学術集会において(2019年10月)、教育講演EL2-2Eで、キャッスルマン病についての教育講演が予定されている。日本リウマチ学会においては、第63回日本リウマチ学会・学術集会において(2019年4月)、シンポジウム21-新たな指定難病と類縁疾患:リンパ増殖性疾患の鑑別診断と治療-が開催された。今後も両学会が中心となり、疾患の啓蒙を続ける予定である。

A. 研究目的

iMCDとTAFROは血液内科とリウマチ・膠原病内科が診療を担当することが多く、「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)が学会誌に報告されている。今回は各々の学会員への啓蒙を主目的に、各々の学術集会における企画を進めた。

B. 研究方法

日本血液学会は岡本 真一郎が窓口で、また、日本リウマチ学会は川上 純が窓口となり、学術集会での企画を担当した。

C. 研究結果

本研究班に関連する4疾患合同検討会議が2018

年12月8日に大阪大学で開催され、iMCDとTAFROの病態や相違点が議論された。これらを受けて、日本血液学会においては、第81回日本血液学会学術集会において(2019年10月)、教育講演EL2-2Eで、キャッスルマン病についての教育講演が予定されている。日本リウマチ学会においては、第63回日本リウマチ学会・学術集会において(2019年4月)、シンポジウム21-新たな指定難病と類縁疾患:リンパ増殖性疾患の鑑別診断と治療-が開催された。

D. 考察

日本血液学会と日本リウマチ学会において、各々の学術集会(総会)で教育講演もしくはシンポジウムを開催し、学会員への啓蒙が進んだと考えられる。

E. 結論

今回(2019年度の各々の学術集会における企画)の なし
 内容と参加した学会員の評価を参考に、より有効な
 啓蒙方法を検討する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Otsuka M, Koga T*, Sumiyoshi R, Koike Y,
 Furukawa K, Okamoto M, Endo Y, Tsuji S, Takatani
 A, Shimizu T, Igawa T, Kawashiri SY, Iwamoto N,
 Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Niino
 D, Kawakami A. Rheumatoid arthritis-like active
 synovitis with T cell activation in a case of idiopathic
 multicentric Castleman disease: A case report.

Medicine. 2019 Mar.

2. 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.

2. 学会発表

1. 江口瑞奈, 古賀智裕, 住吉玲美, 岡本百々子,
 遠藤友志郎, 辻 創介, 高谷亜由子, 清水俊匡, 井
 川 敬, 川尻真也, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 玉井慎美,
 中村英樹, 折口智樹, 川上 純. 関節リウマチ様の
 多関節炎で発症した特発性中心性キャッスルマン病
 の一例. 第 56 回九州リウマチ学会. 佐賀.
 2018/9/1-9/2.

2. 住吉玲美, 古賀智裕, 江口端奈, 岡本百々子,
 遠藤友志郎, 辻 創介, 高谷亜由子, 井川 敬, 清
 水俊匡, 川尻真也, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 玉井慎
 美, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純. トシリズマブ抵
 抗性の特発性多中心性キャッスルマン病に対し、シ
 ロリムスの短期間投与が奏功した一例. 福岡.
 2019/3/9-3/10.

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

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 疾患レジストリ構築の検討

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、膠原病や悪性疾患などにも属さない希少性難病であり、一般臨床での認知度は低く、未診断のまま適切な治療が行われずにいる患者が多く存在している。本疾患は、本研究班での調査、研究がなされるまでは、体系的・疫学的な研究が行なわれておらず、実態が把握されていなかったが、本研究班により診断方法、重症度判定、治療アルゴリズムが確立されつつあるところである。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ことが、診断が困難であることの一因であり、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。また重症度分類、治療方法についてはガイドラインを作成しているが、本ガイドラインのエビデンスの確定はこれからの研究によるものであり、体系的、継続的な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把握、予後調査、今後の臨床試験への展開をするために疾患レジストリ構築を行う。

B. 研究方法/C.研究結果

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) 疾患レジストリ

① 難病プラットフォームへの登録

厚生労働省の「難治性疾患政策研究事業」は、難病の診療体制の構築、疫学研究、普及啓発、診断基準・診断ガイドラインの作成、小児成人期以降医療などを推進し、関連研究やデータベースなどとの連携を図っており、そのレジストリ研究の

難病プラットフォームに登録を行った。

② レジストリの目的

キャッスルマン病の自然歴調査、患者数や患者分布の把握、疫学研究、試料採取、バイオマーカーの探索、遺伝子解析研究、登録患者への情報提供、主治医への情報提供

③ レジストリの構築・運用の要件と現状 (難病プラットフォーム)

- ・長期的かつ安定した運営を実現する制度設計
- ・法令、指針、規定等に基づく情報の取得、利活用および蓄積される情報の品質保証
- ・難病研究班ごとに独自の患者レジストリが構築され、各班ごとの難病患者の情報集積とレジストリを利用した疾患解析が行われている。
- ・個々の研究班でのレジストリ構築は負担となる。

④ 難病プラットフォームでの横断的基盤情報の集積と支援

- ・難治性疾患政策研究事業・実用化研究事業の研究班の臨床情報、生体試料情報、ゲノム情報を横断的集積の場を提供

- ・研究班の負担軽減に資する支援体制
- ・他の難病関連情報（臨個票など）の連結による悉皆性の向上を図る。
- ・集約した情報の横断的解析を可能とし、データの二次活用を促す。

⑤レジストリの分類

種別	登録主体	臨床情報	生体試料	ゲノム情報
Case I-A	患者	+	-	-
Case I-B		+	+	-
Case I-C		+	+	+
Case II-A	医師	+	-	-
Case II-B		+	+	-
Case II-C		+	+	+

レジストリの登録主体は患者とし、臨床情報生体試料、ゲノム情報を集積する Case I-C として登録を行う。

⑥研究フロー図（難病プラットフォーム提供標準文書、同意文書より）



研究事務局と患者さん自身とのやりとりで登録、同意、調査、追跡調査が行われることが特徴であり、登録の漏れがなくなり、継続性が保たれる。

⑦登録標準項目（難病プラットフォーム提供標準

標準項目一覧	
標準項目 登録時に必須で、登録標準項目に属する項目	
個人情報	<ul style="list-style-type: none"> ① 氏名（姓、名、フリガナ） ② 性別 ③ 年齢 ④ 生年月日 ⑤ 住所（〒、都道府県、市区町村、番地） ⑥ 電話番号 ⑦ Eメール
臨床情報	<ul style="list-style-type: none"> ① 病歴 ② 診断 ③ 検査結果 ④ 治療 ⑤ 経過 ⑥ 転院 ⑦ 死亡
生体試料	<ul style="list-style-type: none"> ① 血液 ② 尿 ③ 唾液 ④ 皮膚 ⑤ 毛髪 ⑥ 汗 ⑦ 排泄物 ⑧ その他
ゲノム情報	<ul style="list-style-type: none"> ① 全ゲノム ② 全エクソーム ③ 特定の遺伝子領域 ④ その他
その他	<ul style="list-style-type: none"> ① 研究参加の経緯 ② 研究参加の意向 ③ 研究参加の経緯 ④ 研究参加の意向 ⑤ その他

文書より）
必須項目には、個人情報が含まれる。登録される患者さんの重複を防ぐために必要である。標準項目に加えて、研究班独自で集積する情報を設定する。

5) 倫理的事項

2018/10 /26 大阪大学医学部附属病院 観察研究倫理審査委員会、研究継続および疾患レジストリへの二次利用についての修正を承認（研究期間 2016 / 03/09～2023/03/31 ）。

D. 考察

1. 難病プラットフォームを利用した Case I-C でのレジストリ構築にあたっては、ゲノム情報を含む個人情報の収集を行うこととなり、難病プラットフォームを運営する京都大学での中央倫理審査が望ましい。

2. 難病プラットフォーム利用にあたっては費用負担の点でその利用範囲の検討を要する。

E. 結論

難病プラットフォームとの連携のもとにキャッスルマン病疾患レジストリ構築を進める。

F. 健康危険情報

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

水木満佐央：キャッスルマン病の重症度分類. 成人病と生活習慣病 48 : 1325-1330, 2018

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、IgG-4 等の類縁疾患の関連、鑑別診断

研究分担者 青木定夫 新潟薬科大学大学薬学部薬学科

共同研究者 川端 浩*、正木康史*、中村栄男**、水木満佐央***

*金沢医科大学医学部医学科、**名古屋大学大学院医学系医学研究科、

***京都大学医学部附属病院化学療法部

研究要旨 多中心性キャッスルマン病 (MCD) と TAFRO 症候群(TAF-S)の病態生理の解析を行い、TAF-S が MCD の特殊な病型であるのか、両者が異なる疾患であるのかを明らかにし、明確な診断法の確立し治療ガイドラインの作成のための研究を行った。後方視研究で得られた病理所見と臨床像の解析と、鑑別が問題となる POEMS 症候群 (PS) や IgG4 関連疾患 (IgG4RD) との異同についても検討するため、症例の収集と研究班の専門医による討論を行った。PS, IgG4RD は、その診断基準や臨床像、病態から鑑別は比較的容易と考える。MCD と TAF-S はリンパ節の病理所見からは鑑別が難しいが、臨床像が大きく異なるため実臨床では診断には困難はない。病理所見を参考にしながら病理が得られない症例でも診断が可能で、現行の診断基準は現時点ではきわめて有用と考える。病因や病態の本態における両者の鑑別には、TAF-S 特異的なバイオマーカーの検索が急務である。

A. 研究目的

多中心性キャッスルマン病 (MCD) と TAFRO 症候群(TAF-S)の病態生理の解析を行い、TAF-S が MCD の特殊な病型であるのか、両者が異なる疾患であるのかを明らかにし、明確な診断法の確立し治療ガイドラインの作成を行う。

B. 研究方法

① これまでに後方視研究で集積された、MCD.TAF-S 関連疾患の病理所見、臨床像を比較し、その特徴を明らかにした。

②MCD.TAF-S と鑑別が問題となる POEMS 症候群 (PS) や IgG4 関連疾患 (IgG4RD) との異同についても検討するため、以下のプロジェクトを行った。

1)MCD,TAF-S と PS, IgG4RD と鑑別が問題になった症例、境界例、合併例などの論文や学会発表を集積し、著者と直接討論した。

2)これらの疾患について、専門家による疾患概念

や病理所見、病態に関する情報提供の機会を設けるため、MCD,TAF-S と PS,IgG4RD の研究班の joint meeting を開催し、問題点について意見交換を行った。

「(倫理面への配慮)」

新たに個人情報を収集するものではないので、特段の配慮を要さない。

C. 研究結果

①TAF-S は MCD の種々の組織亜型に合併し、病理診断名というよりは臨床診断名とすべきである。リンパ節の病理所見で、濾胞の萎縮、濾胞間距離の開大、胚中心内の糸球体様血管増生は TAF-S に多く見られる所見である。MCD 様の病理所見を示した TAF-S の予後は不良であった。一方、TAF-S として報告されている症例の 1/3 はリンパ節腫大がないか極めて小さく病的と思われない腫大しかない。リンパ節腫大の有無で、TAF-S の予後に差があるかどうかは不明である。

②

・IgG4RD は、すでに明確に疾患概念が確立している。IgG 4 の高値は MCD でも認められるが、IgG4RD では炎症所見がなく鑑別が問題になることはあまりない。海外でも CRP が陽性になるような IgG4D はないという理解が進んでいる。TAF-S とは臨床像が大きく異なり鑑別は問題にならない。

・TAF-S と MCD はリンパ節の病理所見のみで鑑別することは困難であり、診断には正木らの作成した基準³⁾が広く用いられていた。

・PS において MCD の合併 (MCD 様の病理所見) が診断基準に組み込まれている。MCD の有無で病態に若干の差があるものの予後との関連は明確ではなかった。PS は末梢神経障害が必須であり、その点で MCD とは明確に異なり、M 蛋白の存在も MCD や TAF-S との鑑別に有用であった。

D. 考察

以上の結果から、TAF-S や MCD と PS, Ig G4RD の鑑別には、大きな問題はなく、担当医がそれぞれの疾患の病態を理解し、診断基準を参照することで、診断は可能と思われる。

一方、TAF-S と MCD の関係、異同についてはなお課題が残る。海外の総説では TAFRO は特発性(idiopathic, i)MCD の 1 病型と記載されている。しかし、そもそも高井らの発端例のようにリンパ節病変が明らかでない TAF-S があり、MCD 様の病理所見を示す TAF-S と同一疾患であるのか、さらなる臨床像や病態の比較検討が必要である。現時点では、リンパ節病理所見が得られた場合の所見も診断基準に含めている正木らの基準が、臨床現場ではきわめて有用性が高いと考える³⁾。これは、PS の診断基準と同じ視点からの診断アプローチであり、汎用性も高い。これらの検討から得られた TAF-S と iMCD, PS との関係を図 1 のように提案する。

TAF-S と MCD は、臨床所見や検査成績から大きな差があり、リンパ節所見だけからの診断という方法論を避ければ十分鑑別が可能である。PS、TAF-S, MCD ではそれぞれ MCD 様の病理所見を示すが、そのことで共通の原因でおこるとは考えられず、それぞれ独立した疾患とするべきである。今後 TAF-S の独立性を明確にするためにも、バイ

オマーカーの抽出が必要である。また、SLE などの自己免疫疾患で、TAF-S に矛盾しない所見を示した場合は、原疾患の診断基準を尊重すべきであくまで除外診断となることを確認すべきであろう。

E. 結論

MCD, TAF-S との鑑別が問題となる PS, IgG4RD は、後 2 者の診断基準や臨床像、病態から鑑別は比較的容易と考える。MCD と TAF-S はリンパ節の病理所見からは鑑別が難しいが、臨床像が大きく異なるため実臨床では診断には困難はない。病理所見を参考にしながら病理が得られない症例でも診断が可能な、現行の診断基準は現時点ではきわめて有用と考える。病因や病態の本態における両者の鑑別には、TAF-S 特異的なバイオマーカーの検索が急務である。

F. 健康危険情報

とくになし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kurose N, Mizutani KI, Kumagai M, Shioya A, Guo X, Nakada S, Fujimoto S, Kawabata H, Masaki Y, Takai K, Aoki S, Kojima M, Nakamura S, Kida M, Yamada S.: An extranodal histopathological analysis of idiopathic multicentric Castleman disease with and without TAFRO syndrome. *Pathol Res Pract.* 215:410-413, 2019.

2) Kurose N, Futatsuya C, Mizutani KI, Kumagai M, Shioya A, Guo X, Aikawa A, Nakada S, Fujimoto S, Kawabata H, Masaki Y, Takai K, Aoki S, Kojima M, Nakamura S, Yamada S.: The clinicopathological comparison among nodal cases of idiopathic multicentric Castleman disease with and without TAFRO syndrome. *Hum Pathol.* 77:130-138, 2018.

3) 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 N, Fujimoto S, Kawanami H, 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. 103:686-92,2016.

2. 学会発表

1) 藤本 信乃, 川端 浩, 正木 康史, 高井 和江, 塚本 憲史, 石垣 靖人, 黒瀬 望, 小島 勝, 中村 栄男, 木下 朝博, 青木 定夫.: TAFRO症候群の治療戦略 後方視的多施設共同研究の解析(Seeking optimal treatment for TAFRO syndrome: A retrospective study from a multicenter registry). (英語)(, 第80回日本血液学会抄録) 臨床血液. 59:1490(2018.09)

2) 黒瀬 望, 藤本 信乃, 川端 浩, 正木 康史, 高井 和江, 青木 定夫, 小島 勝, 中村 栄男, 山田 壮亮: TAFRO症候群を伴う/伴わない特発性多中心性Castleman病の節性病変の臨床病理学的な比較とその節外性病変の検討.(第58回日本リンパ網内系学会抄録) 日本リンパ網内系学会会誌.58:123(2018.05)

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

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班

分担研究報告書

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、および、診療ガイドラインの策定・改訂

研究分担者 川端 浩（金沢医科大学血液免疫内科学）
 石垣 靖人（金沢医科大学総合医学研究所）
 井出 眞（日本赤十字社 高松赤十字病院）
 川上 純（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科）
 研究協力者 上田 恭典（倉敷中央病院血液内科）
 鬼頭 昭彦（京都大学医学部附属病院皮膚科）
 藤原 寛（淀川キリスト教病院呼吸器内科）
 西田 純幸（大阪大学大学院呼吸器・免疫内科学）
 吉藤 元（京都大学医学部附属病院免疫・膠原病内科）

研究要旨 キャッスルマン病の診断基準、臨床的病型分類基準、および重症度分類は、全国疫学調査や臨床研究を遂行するにあたって基本となる事項である。また、希少疾患であり認知度の低いキャッスルマン病の全国の医療関係者へ啓発は急務である。本研究では、本班の前身となる「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」が策定し公表した「キャッスルマン病診療の参照ガイド」について改訂作業を行い、可能な限り Minds に準拠した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ことを目標として作業を進めている。当該年度には、臨床的病型分類、および重症度分類等の小改訂について、研究班のホームページ上で公開し、学術雑誌上などでの啓発活動を行った。

A. 研究目的

キャッスルマン病は原因不明の難治性のリンパ増殖性疾患であり、適切な治療を行わなければ患者の QOL 低下や生命予後の短縮につながる病態を呈する。しかしながら、希少疾患のために世界的にみてもエビデンス・レベルの高い臨床研究が極めて少なく、医療者の間でもその認知度が低い。これに対して、2015 年に活動を開始した厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）の「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」では、本疾患の診断基準案と重症度分類案を策定し、2017 年に「キャッスルマン病診療の参照ガイ

ド」として公表し（臨床血液 58: 97-107, 2017）、その後、英文でも学術雑誌上に公表した（Mod Rheumatol 28: 161-167, 2018）。本研究は、キャッスルマン病の診療上のさまざまな問題点に対してエビデンスに基づいた現時点での妥当な診療方針を提示するため、Minds に可能な限り準拠した形でこれを改訂し、公表することを目的としている。

B. 研究方法

本研究班では、できる限り公益財団法人日本医療機能評価機構が推進する Minds に準拠した形で、エビデンスに基づくキャッスルマン病診療の

ガイドラインを策定する。まず、班員、研究協力者のなかから COI に基づいてワーキンググループを組織し、すでに上梓されている「キャッスルマン病診療の参照ガイド」をたたき台として分担執筆とピア・レビューによって Scope 部分を作成する。診断基準、臨床的分類基準、及び重症度分類についても見直しを行う。多中心性キャッスルマン病については、米国や欧州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・重症度分類案などを参考に修正を行う。同時に、臨床上問題となる Clinical Questions を拾い上げ、PubMed および医学中央雑誌インターネット版などを検索データベースとし、英語および日本語の文献を検索する。検索は担当委員が行うが、この過程は図書館員の協力も仰ぐ。必要に応じて二次資料および用手検索で抽出した文献も追加する。集まった文献をもとにシステマティック・レビューを行い、ワーキンググループ内で推奨を決定する。出来上がったガイドライン案は班員を主体とする統括委員会の承認を経て研究班のホームページ上で公開し、パブリックコメントを募る。これをもとに、ふたたびワーキンググループ内で修正を行い統括委員会の承認を経て、日本血液学会および日本リウマチ学会の診療委員会の審議を経て、学術雑誌上および研究班のホームページ上で公開する。診療ガイドラインは、その後も数年ごともしくは新知見が得られる都度、後継の研究組織で改訂を行っていく。

(倫理面への配慮)

専門家の意見の収集と文献調査による研究であり、直接患者情報を取り扱わないので、個別の患者に対する倫理的な問題は生じ得ない。

C. 研究結果と進捗状況

ガイドライン策定に関する進捗状況は、Minds ガイドライン・ライブラリのレジストリ依頼、日本医療機能評価機構の個別相談会、委員選定のための COI 調査、ワーキンググループ選定、分担執筆とピア・レビューによる Scope 部分の草案の作成、Clinical Questions の確定、システマティック・レビューのための文献検索作業まで進んでいる。

その中で、診断基準、臨床的分類基準、及び重症度分類については若干の見直しを行った。これらの小改訂については本研究班のホームページ上で公開している。また、日本血液学会の学会誌「臨床血液」に上梓した「キャッスルマン病診療の参照ガイド」については、研究班のホームページからのリンクによって無料で一般公開した。

D. 考察

本年度は、指定難病に加えられたことと、最近の CDCN の論文等から臨床的病型分類や重症度分類などをふくめた診療の参照ガイドの小改訂を行い、その内容をホームページ上で公表した。キャッスルマン病診療の指針となるべき正式なガイドラインの策定については、Minds 準拠のために多くのステップにおいて時間を要しているが、着実に進んでいる。

E. 結論

わが国におけるキャッスルマン病の臨床研究や診療に資するために、本疾患の診断基準、臨床的病型分類、重症度分類の見直しと、治療アルゴリズムおよび診療ガイドラインの策定作業を継続して進めていく予定である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujimoto S, Sakai T, Kawabata H, Kurose N, Yamada S, Doai M, Matoba M, Iwao-Kawanami H, Kawanami T, Mizuta S, Fukushima T, Mizumaki H, Yamaguchi M, Masaki Y: A case of osteosarcoma manifesting systemic inflammation and histological features mimicking plasma cell-type Castleman disease. *Intern Med.* in press,
- 2) 川端浩, 藤本信乃, 坂井知之, 岩男悠, 河南崇典, 藤田義正, 福島俊洋, 水田秀一, 正木康史: キャッスルマン病. *Progress in Medicine.* 2018, 38(12):1283-1288.
- 3) 川端浩, 藤本信乃, 坂井知之, 岩男悠, 河南崇典, 藤田義正, 福島俊洋, 水田秀一, 正木康

史: キャッスルマン病の診断の進め方. *成人病と生活習慣病*. 2018, 48(12):1319-1324.

4) Kurose N, Mizutani KI, Kumagai M, Shioya A, Guo X, Nakada S, Fujimoto S, Kawabata H, Masaki Y, Takai K, Aoki S, Kojima M, Nakamura S, Kida M, Yamada S: An extranodal histopathological analysis of idiopathic multicentric Castleman disease with and without TAFRO syndrome. *Pathol Res Pract*. 2019, 215(3):410-413.

5) Kurose N, Futatsuya C, Mizutani KI, Kumagai M, Shioya A, Guo X, Aikawa A, Nakada S, Fujimoto S, Kawabata H, Masaki Y, Takai K, Aoki S, Kojima M, Nakamura S, Yamada S: The clinicopathological comparison among nodal cases of idiopathic multicentric Castleman disease with and without TAFRO syndrome. *Hum Pathol*. 2018, 77: 130-138.

6) Iwasaki T, Nakamura Y, Nakayama S, Koita N, Maki T, Iemura Y, Haga H, Okada T, Akizuki S, Kuramoto N, Murakami K, Nakashima R, Yoshifuji H, Mimori T, Ohmura K: TAFRO syndrome complicated with occlusion of multiple cerebral arteries. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2018, 2:214-220 77: 130-138.

2. ホームページ上での公開

1) 厚労省難治性疾患領域別調査研究 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班: キャッスルマン病の治療指針. <https://castleman.jp/guidelines.html>

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。

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 症候群の診断基準・重症度分類の検証と疫学的検討

研究分担者 正木康史¹ ¹金沢医科大学血液免疫内科学

共同研究者 青木定夫²、高井和江³、黒瀬 望⁴、藤本信乃¹、川端 浩¹

²新潟薬科大学薬学部臨床薬学研究室、³新潟市民病院内科、

⁴金沢医科大学臨床病理学

研究要旨 TAFRO 症候群は、2010 年に本邦より発信された新たな疾患概念である。TAFRO のリンパ組織の病理像が多中心性 Castleman 病 (MCD) に類似する事から、MCD の特殊型と位置づけられる事もあった。全国的な多施設共同後方視的調査登録研究 (UMIN000011809) で後方視登録を行い、多数 (225 例) の症例が登録されており、このデータをもとに、TAFRO と MCD との独立性や異同を検証した。TAFRO の病理像についても、Kurose らが論文化した。典型的な MCD と TAFRO は臨床像が全く異なる。MCD の経過は多くが慢性に経過し、多クローン性高ガンマグロブリン血症を来し大きなリンパ節病変を認めるのに対し、TAFRO の経過は急性・亜急性であり、高ガンマグロブリン血症は軽度あるいは正常で、リンパ節も大きなものは認めない。TAFRO では全身状態が急速に重篤化するため、迅速かつ的確な診断と治療が必要である。多数例の比較の結果、「リンパ節病理のない TAFRO 症候群」と「リンパ節病理があり MCD の組織像を呈する TAFRO 症候群」はほぼ同一の疾患スペクトラムであるのに対し、「TAFRO 症候群を呈さない MCD」は全く異なった臨床像であることが判明し、現在論文投稿中である。また、TAFRO 症候群の診断基準・重症度分類は 2015 年度版が普及してきたところであり、現在改訂することは混乱の元となるため現時点ではマイナー改訂に留める。

A. 研究目的

新規疾患 TAFRO 症候群の多中心性 Castleman 病との異同・差異を明確にし、TAFRO 症候群の診断基準・重症度分類 2015 の検証と、治療ガイドライン作成を目指す。

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。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。

また TAFRO 症候群の、石川県内 (金沢大学病院、石川県立中央病院、金沢医科大学病院) の発症例数から、日本全体における症例数を定点観測法にて推察した。

(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計 226 例が登録されており、現在も登録継続中である。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, Feritin, FDP, D dimer, FDP は TAFRO 群で優位に高値であった。さらに「リンパ節病理のない TAFRO 症候群」と「リンパ節病理があり MCD の組織像を呈する TAFRO 症候群」はほぼ同一の疾患スペクトラムであるのに対し、「TAFRO 症候群を呈さない MCD」は全く異なった臨床像であることが判明し、現在論文投稿中である。

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も議論したが、まだ作成後間もなく普及してきた段階であり、また十分なバリデーションも行われていない段階であり、改訂するには早計との意見でコアメンバーは合意した。したがってしばらくはマイナーな変更にとどめ、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重症度スコアが低い場合；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、軽症 (grade 1) ~ 最重症 (grade 5) の 5 段階のみの記載とする。

また石川県内の発症例数から日本における症例数を定点観測法にて調べたところ、TAFRO 症候群の日本での年間発生症例数は 110~502 人 (人口 100 万人あたり 0.9~4.9 人)、有病者数は 1,320~6,020 と推定された。

D. 考察

MCD 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 症候群は病理組織像の一部が MCD に類似するも、全く異なった疾患単位である。

E. 結論

TAFRO 症候群は病理組織像の一部が MCD に類似するも、全く異なった疾患単位である。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。診断基準・重症度分類についてはマイナー改訂を行い、HP 上にて公開した；

<https://www.facebook.com/CastlemanTAFRO/>

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う予定である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kurose N, Mizutani KI, Kumagai M, Shioya A, Guo X, Nakada S, Fujimoto S, Kawabata H, Masaki Y, Takai K, Aoki S, Kojima M, Nakamura S, Kida M, Yamada S. An extranodal histopathological analysis of idiopathic multicentric Castleman disease with and without TAFRO syndrome.

Pathol Res Pract. 2018 Dec 26. pii:

S0344-0338(18)31509-7. doi:

10.1016/j.prp.2018.12.025.

2. Sato S, Teshima S, Nakamura N, Ohtake T, Kikuchi J, Kishi H, Nomura K, Kurose N, Masaki Y, Tamaru J. Intravascular large B-cell

lymphoma involving large blood vessels. Pathol

- Int. 2019 Feb;69(2):97-103. doi:
10.1111/pin.12751. Epub 2019 Jan 23.
3. Fujimoto S, Sakai T, Kawabata H, Kurose N, Yamada S, Doai M, Matoba M, Kawanami HI, Kawanami T, Mizuta S, Fukushima T, Mizumaki Y, Yamaguchi M, Masaki Y. A case of osteosarcoma manifesting systemic inflammation and histological features mimicking plasma cell type Castleman disease. Intern Medicine, 2019, in press
4. 正木康史、藤本信乃、黒瀬 望、川端 浩. 特発性多中心性キャッスルマン病. 新薬と臨床 J.NewRem.&Clin 68(4)77-81(505-509). 2019
5. 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.
6. 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
7. 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
8. 正木康史. 唾液腺リンパ腫の病態. 血液内科 76(3):298-303, 2018
9. 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.
10. 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
11. 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
12. 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.
13. 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.

14. 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. 多発肝腫瘤を呈し、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

15. 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.

16. 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

2. 学会発表

1. 正木康史. 新たな指定難病と類縁疾患リンパ増殖性疾患の鑑別診断と治療 (シンポジウム 21) TAFRO 症候群. 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都. 2019 年 4 月 17 日

2. 正木康史. 21 世紀に本邦より発信された新たな疾患～IgG4 関連疾患と TAFRO 症候群～. *Hematology Forum* 2019. 沖縄. 2019 年 2 月 22 日

3. 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. *Castleman 病および類縁疾患を考える会*. 東京. 2018 年 10 月 22 日

4. 正木康史. 新しい病気～IgG4 関連疾患と TAFRO 症候群～. 第 19 回神奈川県シェーグレン症候群研究会. 横浜. 2018 年 3 月 29 日

5. 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)

6. 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)

7. 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)

8. 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)

9. 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. 多中心性キャッ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)

10. 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)

H. 知的財産権の出願・登録状況

図1. 多中心性キャッスルマン病(MCD)からみたTAFRO症候群の位置づけ



TAFRO症候群のうち、MCDに類似した組織像を取るものをTAFRO関連MCDとする。これは、POEMS症候群のうちMCD様の組織を取るものをPOEMS関連MCDとするのと同じ関係である。TAFROがMCDの一類型とするは機とは異なる。

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 症候群を伴った/伴わない特発性多中心性 Castleman 病の節性・節外性病変の解析

研究分担者 中村 栄男 (名古屋大学 臓器病態診断学)

共同研究者 黒瀬 望 (金沢医科大学 臨床病理学)

研究要旨 特発性多中心性 Castleman 病 (iMCD)、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センターを構築し、診断的意義のある組織学的因子の解明、疾患の病理発生、病態解明を目的に、TAFRO 症候群を伴った/伴わない iMCD のリンパ節病変を臨床病理学的に解析し、その節外病変についても検討した。これらの組織所見は TAFRO 症候群の臨床病態と密接に関係していると考えられた。今後も更なる症例の集積と解析が必要と考えられた。

A. 研究目的

近年、特発性多中心性 Castleman 病 (iMCD) とオーバーラップする予後不良な臨床徴候、TAFRO 症候群が日本から報告された。iMCD、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センターを構築し、診断的意義のある組織学的因子の解明、疾患の病理発生、病態解明を目的に、TAFRO 症候群を伴った/伴わない iMCD のリンパ節病変を臨床病理学的に解析し、その節外病変についても検討した。

B. 研究方法

金沢医科大学を中心とする「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」は金沢医科大学倫理委員会の承認を既に得ている。

C. 研究結果

TAFRO 症候群を伴った/伴わない iMCD のリンパ節病変 70 症例を臨床病理学的に解析し、その節外病変(腎臓・骨髄・肺・皮膚・胸腺)についても検討した。リンパ節病変は、病理組織学的に形質細胞型 (PC)、混合型 (mixed)、過剰血管型 (hyper-V) の 3 型に分類される。TAFRO 症候群を伴わない iMCD と比較して、TAFRO 症候群を伴った iMCD はリンパ濾胞 (LF) がより萎縮し、リンパ濾胞間距離の開大、胚中心内の糸球体様血管の増生、濾胞樹状細胞の増加がみられた。加えて hyper-V は、LF の萎縮と濾胞間血管が特に高度であった。mixed において、TAFRO 症候群を伴った iMCD は、伴わない iMCD に比べ、血清 IL-6 値が有意に高かった。更に、TAFRO 症候群を伴わない iMCD と比べて、TAFRO 症候群を伴った iMCD は、IgG4 陽性、CD38 陽性形質細胞数が有意に低下していた。腎臓では IL-6 陽性のメサングウム細胞の有意な増殖がみられ、膜性増殖性糸球体腎炎を

思わせる組織所見が得られた。骨髄では核異型を伴う巨核球の増生がみられ、線維化の程度が有意に増加していた。

D. 考察

本研究で得られた病理組織学的所見は TAFRO 症候群の臨床病態と密接に関係していると考えられた。TAFRO 症候群の病態の解明に向け、今後も更なる症例の集積と解析が必要であると思われた。

E. 結論

希少な iMCD、TAFRO 症候群およびその類縁疾患を中央病理診断センターに集積することで、その病理組織学的所見を明らかにすることが可能となった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) **Kurose N**, Futatsuya C, Mizutani KI, Kumagai M, Shioya A, Guo X, Aikawa A, Nakada S, Fujimoto S, Kawabata H, Masaki Y, Takai K, Aoki S, Kojima M, **Nakamura S**, Yamada S. The clinicopathological comparison among nodal cases of idiopathic multicentric Castleman disease with and without TAFRO syndrome. *Hum Pathol.* 2018; 77: 130-138.

2) **Kurose N**, Mizutani KI, Kumagai M, Shioya A, Guo X, Nakada S, Fujimoto S, Kawabata H, Masaki Y, Takai K, Aoki S, Kojima M, **Nakamura S**, Kida M, Yamada S. An extranodal histopathological analysis of idiopathic multicentric Castleman disease with and without TAFRO syndrome. *Pathol Res Pract.* 2019; 215: 410-413.

3) Tsurumi H, Fujigaki Y, Yamamoto T, Iino R, Taniguchi K, Nagura M, Arai S, Tamura Y, Ota T, Shibata S, Kondo F, **Kurose N**, Masaki Y, Uchida S.

Remission of Refractory Ascites and Discontinuation of Hemodialysis after Additional Rituximab to Long-term Glucocorticoid Therapy in a Patient with TAFRO Syndrome. *Intern Med.* 2018; 57: 1433-1438.

2. 学会発表

1) **黒瀬 望**, ニッ谷 千鶴, 水谷 謙一, 熊谷 泉那, 塩谷 晃広, 郭 シン, 相川 あかね, 中田 聡子, 藤本 信乃, 川端 浩, 正木 康史, 高井 和江, 青木 定夫, 小島 勝, **中村 栄男**, 山田 壮亮: TAFRO 症候群を伴った/伴わない特発性多中心性 Castleman 病の節性病変の臨床病理学的な比較検討, 第 58 回日本リンパ網内系学会総会(名古屋)2018

2) **黒瀬 望**, ニッ谷 千鶴, 水谷 謙一, 熊谷 泉那, 塩谷 晃広, 郭 シン, 相川 あかね, 中田 聡子, 藤本 信乃, 川端 浩, 正木 康史, 高井 和江, 青木 定夫, 小島 勝, **中村 栄男**, 山田 壮亮: TAFRO 症候群を伴った/伴わない特発性多中心性 Castleman 病の節性病変の臨床病理学的な比較検討, 第 107 回日本病理総会(札幌)2018

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。

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

地域中核病院体制の確立と運営

研究分担者 矢野真吾 東京慈恵会医科大学医学部
 川上 純 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
 青木定夫 新潟薬科大学薬学部病態生理学
 研究協力者 三浦勝浩 日本大学医学部
 水谷 実 松坂中央総合病院
 塚本憲史 群馬大学医学部

研究要旨 キャッスルマン病、TAFRO 症候群の患者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、地域中核病院と地域連携施設を設置した。全国を 8 地域に分け、各地域に中心的役割を担う医療機関として、12 施設の地域中核病院を選定した。また地域中核病院と連携を取りながら診療を行う地域連携施設を 67 施設に依頼した。地域ごとに吉崎班—地域中核病院—地域連携施設間の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。キャッスルマン病、TAFRO 症候群に関する情報や最新の論文は、電子メールで地域中核病院と地域連携施設に送付し、情報の共有を図っている。

A. 研究目的

キャッスルマン病、TAFRO 症候群の患者さんが日本のどの地域にいても、適切な医療が受けられる診療体制を構築することを目的としている。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、TAFRO 症候群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、TAFRO 症候群の地域中核病院を担う 12 施設を選定した。そして、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、地域中核病院と連携を取りながら地域ごとにキャッスルマン病、TAFRO 症候群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 施設が候補となり、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地域連携施設候補の 236 施設のうち 135 施設 (57%) から回答があり、67 施設 (28%) から承諾を得た。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 15 施設、中国地方 3 施設、四国地方 3 施設、九州地方 6 施設である。

キャッスルマン病、TAFRO 症候群診療を網羅的に行うため、地域中核病院—地域連携施設—吉崎班のネットワークを構築した。各施設との連絡は主に電子メールを介して行っており、ブロックごとに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。キャッスルマン病、TAFRO 症候群の診療に関する情報や最新の論文は、電子メールで地域中核病院と地域連携施設に送付し、情報の共有を図っている。また地域中核病院と地域連携施設に、吉崎班が主

催する班会議や研究会の日程を連絡し、参加を呼びかけている。

D. 考察

本研究ではメーリングリストを活用して、キャッスルマン病、TAFRO 症候群に関する情報を提供し、また吉崎班会議の案内や班会議の議事録の送付を行うことにより、キャッスルマン病、TAFRO 症候群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、吉崎班から地域中核病院または地域連携施設に連絡を取ることで、最適な医療を提供することが可能になった。

今後さらに改善すべき課題は、1) 全国の医師にキャッスルマン病、TAFRO 症候群の知識を広める、2) キャッスルマン病、TAFRO 症候群の診療に関する疑問点を主治医から吉崎班に相談できる体制を構築する、3) 患者が医療相談を受けやすい体制を整えることなどが挙げられる。

E. 結論

キャッスルマン病、TAFRO 症候群の診療体制を確立するため、全国から地域中核病院を 12 施設と地域連携施設 67 施設を選定し、連携体制を構築した。地域中核病院－地域連携施設－吉崎班のネットワークを構築することにより、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な診療連携体制が整備されつつある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

成人病と生活習慣病 48 巻 12 号 頁 1360-1364

2018 年

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

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：中央病態解析センター設立に向けて

研究分担者 川上 純 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

宇野 賀津子（公財）ルイ・パストゥール医学研究センター

石垣 靖人 金沢医科大学総合医学研究所

共同研究者 古賀 智裕 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 特発性多中心性キャッスルマン病 (iMCD) と TAFRO 症候群 (TAFRO) の病態を免疫細胞のイムノフェノタイピングと血清バイオマーカーの側面から評価した。研究班で集積した患者検体において末梢血 CD4 陽性 T 細胞のイムノフェノタイピングでは iMCD 患者では健常人と比較して Th17 と Th2 が高く、特にトシリズマブ (TCZ) で疾患活動性が残存しシロリムスを導入した 1 例では Th17 が高値を示し、シロリムスで炎症反応が低下すると Th17 も低下した。血清での Bio-plex Pro™ Human Cytokine assay と Milliplex® MAP Human Cytokine/Chemokine panel 1 での 42 因子では (治療前)、iMCD 患者では健常人と比較して IL-6、IL-17、IL-4、IL-5、VEGF 高値を、また、RayBio Label-based (L-Series) Human Antibody Array L-507 では TCZ 治療で有意に変動する血清バイオマーカーが確認された。更に Bio-plex Cytokine/Chemokine panel および inflammation panel による iMCD 患者、リウマチ患者と健常人の血清中の Cytokine/Chemokine の測定結果を、Partial Least Squares Regression 法により、各患者群での疾患特性を明らかにする試みを行い、3 者を明確に分類出来た。以上より、iMCD と TAFRO のみならず類縁疾患において、疾患特性、病態評価にはイムノフェノタイピング及び血清バイオマーカーが有効であることが示唆された。

A. 研究目的

iMCD と TAFRO の疾患特性を明らかにし、その共通点、相違点、重症度評価のために、エビデンスに立脚した測定系およびその特異的バイオマーカーの創出は不可欠である。今回、研究班で集積した患者検体における末梢血免疫細胞のイムノフェノタイピングと血清バイオマーカーの解析を行う。解析系の確立と、ここで開発した手法を、広く全国から収集された iMCD と TAFRO 類縁疾患検体を測定することにより、病理学的診断に加えて新たなバイオマーカーの探索を行い、新たな疾患分類の助けとなる指標を見いだすために、患者血液を用いた検討を実施することが目的である。

B. 研究方法

末梢血免疫細胞のイムノフェノタイピングは、

NIH の Human Immunology Project の標準化 protocol に則り解析された結果を評価した。血清バイオマーカーは Bio-plex Pro™ Human Cytokine assay、Milliplex®MAP Human Cytokine/Chemokine panel 1、RayBio Label-based (L-Series) Human Antibody Array L-507 で解析された結果を評価した。

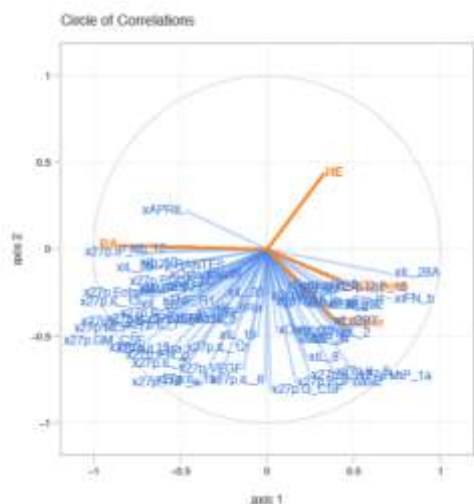
さらに Bio-plex Pro™ Human Cytokine 27-plex、Human Inflammation Assay kit (計 59 項目) にて、iMCD 患者のトシリズマブ (TCZ) 治療前後でのこれらサイトカイン・ケモカインの値と、同じ TCZ 治療対象であるリウマチ患者の治療前サイトカイン・ケモカインの値と健常人の値と比較した。Partial Least Squares Regression (PLS 回帰分析) 法で解析し、各群の特徴を明らかにした。

C. 研究結果

免疫フェノタイピング (iMCD 4名、健常人 10名) : iMCD 患者では健常人と比較して Th17 と Th2 が高く、特に TCZ で疾患活動性が残存しシロリムスを導入した 1 例では Th17 が高値を示しシロリムスで炎症反応が低下すると Th17 も低下した。

血清バイオマーカー : Bio-plex Pro™ Human Cytokine assay、Milliplex® MAP Human Cytokine/ Chemokine panel 1 (iMCD 6名、健常人 133名) では、iMCD 患者では健常人と比較して IL-6、IL-17、IL-4、IL-5、VEGF が高値を示した。RayBio Label-based (L-Series) Human Antibody Array L-507 (iMCD 3名 TCZ 治療前後、健常人 3名) では、TCZ 治療で有意に変動する血清バイオマーカーが検出された。

また、Bio-plex Pro™ Human Cytokine 27-plex、Human Inflammation Assay kitによる測定 (iMCD 治療前20名、TCZ治療後17名、バイオ製剤治療前リウマチ患者52名、健常人31名)結果を、PLS回帰分析したところ、健常人に比較してリウマチ患者とiMCD患者は明確に分類出来た。リウマチを特徴付けるマーカーとしては、IL-10、IL-12p70、IP-10、Eotaxin等が、治療前iMCDではIL-8、MIP-1 α 、MMP-1、Osteopontin等が高いことが明らかにされ、IL-6、IL-1 β 、IL-19等は両者で高かった。治療後iMCDはやや健常人に近づいたものの、



治療前iMCDと近い状態にあった。

D. 考察

現時点では Preliminary の少数例の評価ではあるが、免疫フェノタイピングや血清バイオマ

ーカーの測定は、iMCD と TAFRO の疾患分類や病態評価に有用である可能性が示唆された。

E. 結論

免疫フェノタイピングと血清バイオマーカーは、iMCD と TAFRO の病態、重症度、治療反応性の評価に有用な情報をもたらすと考えられた。今後は研究班で構築したレジストリを活用し、さらに追加解析検体を評価し、今回得られたデータを基に更に各疾患分類に有用なバイオマーカーを明らかにする予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Otsuka M, Koga T*, Sumiyoshi R, Koike Y, Furukawa K, Okamoto M, Endo Y, Tsuji S, Takatani A, Shimizu T, Igawa T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Niino D, Kawakami A. Rheumatoid arthritis-like active synovitis with T cell activation in a case of idiopathic multicentric Castleman disease: A case report. *Medicine*. 2019 Mar.

2. Nakatsuka Y, Handa T, Uno K, et.al. Serum matrix metalloproteinase levels in polymyositis /dermatomyositis patients with interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Mar 8

3. 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.

2. 学会発表

1. 江口瑞奈, 古賀智裕, 住吉玲美, 岡本百々子, 遠藤友志郎, 辻 創介, 高谷亜由子, 清水俊匡, 井川 敬, 川尻真也, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純. 関節リウマチ様の多関節炎で発症した特発性中心性キャッスルマン病の一例. 第 56 回九州リウマチ学会. 佐賀. 2018/9/1-9/2.

2. 住吉玲美, 古賀智裕, 江口端奈, 岡本百々子, 遠藤友志郎, 辻 創介, 高谷亜由子, 井川 敬, 清

水俊匡, 川尻真也, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純. トシリズマブ抵抗性の特発性多中心性キャスルマン病に対し、シロリムスの短期間投与が奏功した一例. 福岡. 2019/3/9-3/10.

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

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

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

CDCN を介する国際研究の参画

研究分担者 井出 眞 高松赤十字病院 血液内科

共同研究者 氏名：吉崎 和幸* 川端 浩** 角田 慎一郎*** 古賀 智裕****

* 大阪大学大学院情報科学研究科

**金沢医科大学 血液・リウマチ膠原病科

***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

研究要旨

キャッスルマン病の診断は従来病理組織診断のみに拠っていたが、2017 年に CDCN(Castleman Disease Collaborative Network)から国際診断基準が提出された。これに続いて CDCN により 2018 年に治療方針を決定する治療アルゴリズムが作成された。第一選択としては抗 IL-6 療法で、現在存在する Tocilizumab と Siltuximab のいずれを用いても良い事とした。従来用いられる事が多かった悪性リンパ腫や多発性骨髄腫の治療に準ずる多剤併用化学療法は、第2選択以降としている。また稀少疾患であるため重症例では当初よりエキスパートへのコンサルテーションが推奨された。筆者らはこの治療アルゴリズムの作成に関わり、できる限り日本の治療方針が取り入れられる様に努めた。

A. 研究目的

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、国際治療アルゴリズムを作成した。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

2017 年に CDCN よりキャッスルマン病の国際診断基準が発表された。これに続いて 2018 年には国際治療アルゴリズムの策定に進んだ。キャッスルマン病の治療方針は専門家間では抗 IL-6 療法を行う事でほぼ一致しているが、具体的にどの治療薬をどの順番で使用するかは決定されていない。このため CDCN のメンバーを中心とした、10 カ国 (アメリカ、日本、中国、フランス、イ

ギリス、ドイツ、イタリア、カナダ、ノルウェー、ニュージーランド) 42 人でインターネットを介した意見交換を行い、世界共通の治療アルゴリズムの作成を試みた。

C. 研究結果

世界的に抗 IL-6 療法を第一選択にする事については大きな異論は出なかった。しかし抗 IL-6 療法に使用される治療薬は日本では Tocilizumab がアメリカでは Siltuximab が多く使われており、また HHV-8 陽性キャッスルマン病で第一選択となる Rituximab の位置づけも議論となった。また従来使用されていた抗がん剤などによる化学療法の適応についても検討された。このためキャッスルマン病を重症例と非重症例に分類し、それぞれについて治療アルゴリズムを組み立てる事とした。重症例については Siltuximab と Tocilizumab

のどちらを使用しても良い事とし、Rituximab については効果が抗 IL-6 療法に比べて効果が劣る事から第一選択としては軽症例に限る事とした。また稀少疾患であるため重症例では当初よりエキスパートへのコンサルテーションが推奨された。また抗がん剤などの使用は難治例に短期間の使用に限る事としている。この結果は論文として発表された(論文発表 1.Blood 2018)。またこの過程で蓄積された Tocilizumab 治療の見解は別に論文とした(論文発表 2. リウマチ科 2018)。

D. 考察

CDCN と共同し(論文発表 3.成人病と生活習慣病 2018)、国際的に使用可能なキャッスルマン病治療アルゴリズムを作成する事ができた。しかし日本でよく使用されているステロイドの単独療法が記載されなかった。また Silotuximab、Tocilizumab との併用薬あるいは、他の免疫調節薬との併用についてはデータ不足でアルゴリズム内に位置づけする事ができなかった。また抗 IL-6 療法抵抗キャッスルマン病について抗がん剤などによる化学療法を記載したが、難治例に対する対応を十分示す事はできなかった。これらの留意点から厚生労働省研究班(吉崎班)では日本版の治療アルゴリズムを検討中である。

最近のキャッスルマン病のトピックスとしてリンパ球のT細胞クローンが関与している可能性が考えられている。この治療アルゴリズムでもT細胞の阻害剤である Sirolimus については付言されているが、これも根拠は症例報告のみである。以前より CDCN では Sirolimus の臨床試験を計画しているが、現在厚生労働省研究班(吉崎班)でも、抗 IL-6 療法抵抗キャッスルマン病に対する治療計画が進行中である。できる限り両計画を調整し、新規治療につなげたいと考えている。また昨年 CDCN と共同で作成したキャッスルマン病の国際診断基準を再検討し、感染症などでキャッス

ルマン病類似の組織像を示す症例についての検討も予定している(論文発表 4. IJH 2018)。

E. 結論

キャッスルマン病に対して、CDCN と共同して国際治療アルゴリズムを作成した。Tocilizumab など日本での治療法が採り入れられるように留意したが、日本での使用に便利な様に現在日本版の治療アルゴリズムも検討中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

1. 論文発表

1.International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease.

Blood. 132:2115-2124;2018.

2.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. 60:124-132;2018.

3.日本における国際キャッスルマン病研究団体(CDCN)との連携について

成人病と生活習慣病.48(12):1365-1369;2018.

4.Tuberculous lymphadenitis mimicking Castleman disease-like histological features

International Journal of Hematology(IJH).

109:245-246;2019.

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