

.班会議・検討会議

第1回班会議プログラム・抄録集

平成 30 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

プログラム

大阪大学銀杏会館 大会議室 平成 30 年 6 月 9 日（土）

(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

* AMED 研究オブザーバー（ 1名）

松田 達志(関西医科大学 附属生命医学研究所)

* IgG4-RD, POEM, SLE 疾患オブザーバー（ 5名）

中世古 知昭（国際医療福祉大学 三田病院）、東 光久（福島県立医科大学 白河総合診療
アカデミー）、並河 明雄（NTT 東日本関東病院 高血圧腎臓内科）、能登原 憲司（倉敷中
央病院 病理診断科）、高橋 令子（野崎徳洲会病院 膠原病内科）

* 臨床研究関連オブザーバー（ 5名）

三村 正文（ノーベルファーマ株）、清水 健次（ノーベルファーマ株）

田中 友希夫（大阪大学医学部附属病院 未来医療センター）、飛田 英祐（大阪大学医学部
医療データ科学寄附講座）、山口 勇太（大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器免疫内科）

* キャスルマン病患者会（ 2名）

永見 健治、永田 洋子

研究発表 第1部（9:30 12:15）

9:30 ~10:00

平成 30 年度研究概要・・・・・・・・・・・・・・・・吉崎 和幸

10:00 ~10:15

CD、TAFRO、IgG4-RD、POEMS 類縁疾患について・・・・・・・・青木 定夫

10:15 ~12:15 総合討論・・・・・・・・座長 青木 定夫

CD、TAFRO、IgG4-RD、POEMS の病態整理と鑑別診断

症例発表者

コメンテーター

・東 光久（CD、POEMS）

・中世古 知昭（POEMS）

・並河 明雄（TAFRO、POEMS）

・川野 充弘（IgG4-RD）

・能登原 憲司（IgG4-RD、病理）

昼食（12:15 ~13:00）

研究発表 第2部（13:00 14:45）

13:00 ~13:30

CD の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン、治療指針、

治療ガイドの策定と改訂・・・・・・・・・・・・・・・・川端 浩

13:30 ~14:00

TAFRO の症候群臨床研究継続と診断基準改訂について・・・・・・・・正木 康史

14:00 ~ 14:15

CDCNによる治療アルゴリズムの提示と討議点 井出 眞

14:15 ~ 14:30

血液学会、リウマチ学会との連携の強化 岡本 真一郎 (代、吉崎)

懇談 (14:30 ~ 15:30)

途中より指定難病患者申請状況の件など提示

研究発表 第3部 (15:30 ~ 17:15)

15:30 ~ 16:15

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、村山 真一

2) CDのラパマイシン治療 三村 正文、村山 真一

16:15 ~ 16:25

拠点病院体制(キャスルマン病地域中核病院体制)の確立活動

. 矢野 真吾 (代、吉崎)

16:25 ~ 16:35

病理中央診断センター設立に関して 中村 栄男 (代、吉崎)

16:35 ~ 16:50

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)

16:50 ~ 17:05

患者会の活動、今後の方針 患者会

17:05 ~ 17:20

班のHP作成と分担 村山 真一

17:20 ~ 17:30

事務連絡 山本 祥子

17:30 閉会

平成 30 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

平成 30 年度 第 1 回 研究班会議
(大阪大学銀杏会館 大会議室 平成 30 年 6 月 9 日)

抄録集

1. 「CD、TAFRO、IgG-4、POEMS について」 ... p.38 青木 定夫
2. 「CD の診断基準、重症度分類、診断ガイドライン、治療指針、治療ガイドの策定、改定」 ... p.39 川端 浩
3. 「TAFRO 症候群臨床研究継続と診断基準改訂について」 ... p.40 正木 康史
4. 「CDCN による治療アルゴリズムの提示と討議点」 ... p.41 井出 眞
5. 「AMED 等申請」 ... p.42 村山 真一
6. 「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」 ... p.43 水木 満佐央

平成 30 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

抄録

[演題名] CD、TAFRO、Ig G-4、POEMS について

[研究発表者] 氏名： 青木定夫

[研究分担/協力者] 氏名：川端浩、正木康史、水木満佐央、中村栄男、吉崎和幸 / 瀬戸口京吾、鬼頭昭彦、山本洋、高井和江、松井祥子、角田慎一郎、生島壮一郎、川野充弘、吉藤元

[目的] CD、TAFRO、Ig G-4、POEMS の病理像と臨床所見の確認と、境界例として報告されている症例についての情報を収集し、これらの関連と鑑別診断を明らかにする。

[方法] 症例報告において、鑑別診断に苦慮したという症例を収集し、その病理所見や臨床像について情報を集め、疾患概念や診断上の問題点を明らかにする。

[結果および考察]

TAFRO 症候群が CD の特殊な病型なのか、異なる疾患なのか、もっとも大きな問題である。今日 TAFRO 症候群とされる発端の報告の 3 症例の特徴は以下のとおりである。共通点として、発熱、全身浮腫と胸腹水、肝脾腫、リンパ節腫脹、高度の血小板減少、骨髄巨核球増加と軽度の骨髄線維症が認められる。いずれも非特異的な所見で既知の単一疾患に該当せず、確定診断にいたっていない。これらはリンパ節腫脹、肝脾腫とも軽度でリンパ増殖性疾患としての特徴に乏しく、骨髄生検、肝生検(症例 1, 2)、摘出脾(症例 2)、リンパ節生検(症例 3)ともにリンパ腫細胞の増殖や血球貪食性組織球の増加は認めなかった(高井ほか;臨床血液 51:320~ 325, 2010)。

この最初の報告では、組織診断が試みられているが、病的と思われるリンパ節を生検できたのは 1 例のみで、他の例ではリンパ節腫大は軽度で生検できるような大きさではなかったという点に注意すべきである。これまでの TAFRO の研究は、本報告の症例 3 のように組織所見が CD に類似していたという点に着目し、CD と診断されている症例についてリンパ節の所見から再検討されているのがほとんどである。病的と認識できないほどのリンパ節腫大しかない TAFRO 症例と、CD と同じような組織所見を示す TAFRO 症例が同一疾患のスペクトラムに含まれるのかについては、検討がなされていない。

TAFRO の診断基準は、おもに臨床的所見から診断することを目的として作られており、これを用いて診断する場合は、CD を含めて典型例では鑑別に困ることはあまりない。症例報告において非典型例、境界例と思われる例を収集すると、「POEMS 症候群との鑑別に苦慮した TAFRO 症候群の一例」「HIV/HHV8 陰性で POEMS 症候群を伴う多中心性キャッスルマン病に対する bortezomib と dexamethasone 併用療法による治療の奏効」の報告が目撃された。また典型的な CD を認識するうえで、病理学的に IgG 4 関連疾患の病理と CD との鑑別の確認も重要と思われた。以上の発表に対する討論を通じて、診断上の問題点を明らかにしたい。

[結論] リンパ節病変を伴わない TAFRO 症候群に位置づけの検討、病態が非典型的で鑑別診断が困難である症例・病態が重複する症例の検討による診断法の確立が、解決すべき課題である。

平成 30 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

抄録

[演題名]

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

[発表者]

川端 浩 (金沢医科大学)

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。

研究方法

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。 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。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。

進捗状況

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 (特に疾患活動性の評価基準)、CDCN による論文 (Blood. 2017;129:1646-57) の内容紹介 (特に病理組織学的分類) 指定難病としての iMCD の情報 (特に医療費助成の要件としての重症度) 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。重症度分類については、当班からの基準と、厚労省の基準の間に不一致があり、早急な統一が求められる。

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班員間での協議を行っている。

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、診療アルゴリズムを含めた診療のガイドラインの策定を進めていく。

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ている。

平成 30 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

抄録

[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、藤本信乃、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 症候群は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が確立されていないため、今後も議論を重ね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、これまでに 224 例が登録されている。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前回班会議で議論した以下の事項で異論が出なかったため確定とする；すなわち、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症例もあるため「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。以前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] 当面は TAFRO 症候群の診断基準・重症度分類・治療指針 2015 年版を継続使用し、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。今後、前方視研究を開始予定である。

平成 30 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

抄録

[演題名] CDCN による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 血液内科

[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

**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] 2017 年に国際診断基準についての論文 “ International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease Blood 2017 129:1646-1657 ” を発表した事に続き、CDCN では治療アルゴリズムの策定のため 2017 年 8 月より議論を開始している。今年 2018 年 3 月 5 日にインターネットを介しての電子会議が開催され、続いて E-mail による議論を続けた。

[結果および考察] インターネット上の電子会議、および E-Mail による議論は一応の着地点を得て Frits van Rhee (アーカンソー大学) を筆頭著者として “ International, evidence-based consensus treatment guidelines for the management of unicentric and idiopathic multicentric Castleman Disease ” の題名で Journal of Clinical Oncology に 2018 年 4 月に投稿された。共著者として日本からは吉崎 和幸 (大阪大学)、佐藤康晴 (岡山大学)、井出 眞 (高松赤十字病院) が参加している。この治療ガイドラインでは、現在までに報告された iMCD に対する治療法をメタ解析し、従来行われていた抗がん剤などの治療の有効性を評価している。その結果により、Evidence Level に応じた治療を考察している。今回の治療アルゴリズムは重症度に応じて抗 IL-6 療法 (Tocilizumab, Siltuximab) を First Choice とし、抗がん剤による化学療法の役割は限定的なものとなっている。

[結論] 現時点では投稿中であるが、採用されれば日本の影響が大きな国際ガイドラインが世界的に使用される事となる。

平成 30 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

抄録

[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

[研究分担/協力者] 氏名： 西田純幸、松田達志、古賀智裕、三村正文、清水健次、飛田英祐、田中友希夫、田畑知沙

[目的] 1) 九州大学、新納弘明先生のご協力の下、ヒト化マウスに患者リンパ節を移植・生着させることで、キャッスルマン病モデルマウスを創出することを目指す。また、得られたサンプルを関西医科大学、松田達志先生のご協力の下で解析し、mTORC1 経路と IL-6 経路とのクロストークを明らかにし、キャッスルマン病におけるシロリムスの作用機序を解明する。 2) 経口投与可能でより経済的なラパマイシン/シロリムスによるキャッスルマン病治療の実現に向けて、AMED の支援を受け、医師主導治験を行うことを目指す。

[方法] 1) 細胞レベル及び動物モデルにおける病因・病態検索を行う体制を構築する。 2) ARO 機能を有する大阪大学未来医療センターおよび国内でのシロリムスの適応拡大に初めて成功したノーベルファーマ株式会社と協力体制を構築し、AMED 募集への申請を行う。

[結果および考察] 1) 九州大学、新納弘明先生および関西医科大学、松田達志先生との面談を実施し、今後の協力体制を構築中である。松田先生には、これまでのご研究から得られた mTORC1 経路と IL-6 経路との相互作用についての考察をまとめて頂いた。 2) ノーベルファーマ社および未来医療センターの協力者に参加を頂き、5/22 日にプロトコル検討会を開催し、改訂版プロトコルについて、大筋の合意を得た。直近では、AMED より 2 つ申請可能な募集が出ており、「革新的医療シーズ実用化研究事業」「臨床研究中核病院の機能を活用した若手研究者によるプロトコル作成研究」については長崎大学、古賀智裕先生に研究代表者となって頂き申請を行う。また、「臨床研究・治験推進研究事業」「医療費適正化に資する医薬品開発を目指す臨床研究・医師主導治験の推進」については、シロリムスのアクテムラに対する医療経済上の優位性を正確に算出する事で臨みたい。

[結論] 1) 本研究についても申請可能なグラントがあれば積極的に応募していく 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、治療ナイーブ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 30 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

抄録

[演題名] 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

[研究発表者] 氏名： 水木満佐央

[研究分担/協力者] 氏名： 岡本真一郎、角田慎一郎

データベース作りに関して

既存のもの（正木先生の作成された TAFRO 症候群のもの、ACCELERATE registry）

登録時は同じ情報量を持っていた方が良い？

患者登録時のデータはしっかりと情報収集した方が良いが、収集項目が多いと手間がかかるため登録患者数が減る、欠損データが増えてしまうなどの問題もでる。

病理診断をどうするか（全例中央で検証するかどうか）

将来的なことを考えて検体保存（血液）を中央管理とするかどうか

フォローは手間を取らない項目に絞って極力データ漏れのないようにする

CHAP スコアのために PS は入れないといけない。

重症度分類のために心不全の評価（心エコーでの EF とか）、アミロイドの沈着についての項目を入れないといけない。

1) ACCELERATE registry

ペンシルベニア大学とヤンセンが作成

ネット上で完結する。

初回は 30 分、以後 3 ヶ月毎でその際は 5 分程度。

5 ページの内容でチェックリストからボックスを選択する。

薬剤の副作用の評価のみ自由記載

主な内容

生年月日、人種、性別、発病日、診断日、診断時の年齢、生検施行日、受診日

生存の有無（亡くなった場合は死亡日）

臨床診断（UCD、MCD、その他）

病理診断（HV、PC、Mix）HHV-8 の有無、HIV の有無

FDG-PET

臨床症状（発熱、リンパ節腫脹、脾腫、耳鼻咽喉症状、呼吸器症状、浮腫、皮膚、血管腫、網状皮斑、関節痛、成長障害、過粘調、血球貪食）

合併症（天疱瘡、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少性紫斑病、好中球減少

神経障害、特発性閉塞性細気管支炎・器質化肺炎、腎症、微小血管障害、骨髄線維症、

POEMS、TAFRO、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、高 IgG4 血症、肺へモ

ジデローシス、大血管障害、硬化性骨病変）

CD 診断時の腫瘍病変（カボジ肉腫、非ホジキンリンパ腫、PLNP、ホジキンリンパ腫、

濾胞樹状細胞腫瘍、癌)

治療内容

Steroid、Rituximab、Siltuximab、Tocilizumab など 28 薬剤での治療の有無と効果
 フォローとして長期での反応性、継続中止についてチェックボックスで記載
(用量は記載せず)

2) TAFRO 症候群との関係(UMIN000011809)

既に正木先生を中心に作成されたデータ収集が行われている。

全身症状 ; 発熱、盗汗、体重減少、体重増加、ECOGのPerformance status、
身体所見 ; 表在リンパ節腫大、扁桃腫大、甲状腺腫大、肝腫大、脾腫大、全身性浮腫 (胸水、
 腹水)

検査データ ; 尿蛋白、尿潜血、尿糖、円柱尿

RBC、Hb、Ht、MCV、WBC (Neut、Lymp、Eos)、PLT

LDH、AST、ALT、GTP、ALP、T-bil、D-bil、BUN、Cr、eGFR、Amylase、CPK、CRP、TP、A1b、
 gamma g lobur ins、Na、K、Cl、補正 Ca、T-Chol、TG、HbA1c (NGSP、JDS)、HCV 抗体、HBs 抗原、
 HBs 抗体、HBc 抗体、HIV 抗体、HHV-8 抗体、HTLV 1 抗体、

EBV (VCA-IgG、VCA-IgM、EA-IgG、EA-IgM、EBNA、EBV-DNA)

リウマトイド因子、**抗核抗体** (陽性の場合は pattern)、抗 DNA 抗体、

抗 ds-DNA 抗体、抗 SS-A/Ro 抗体、抗 SS-B/La 抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA

抗血小板抗体、PAIgG、抗 GP IIb/IIIa 抗体、**抗カルジオリピン抗体、**

抗 CL-GPI 抗体、ループスアンチコアグラント、直接・間接 Coombs

抗甲状腺抗体、その他の自己抗体 :

IgG、IgA、IgM、IgE、IgG4、M 蛋白の有無 **直接抗グロブリン試験**、**aDesmoglein**

C3、C4、CH50、KL-6、**CD4**、**CD19**

血清 IL-6 (胸水 / 腹水中 IL-6)、**血清 VEGF** (胸水 / 腹水中 VEGF)、**血清 IL-10**

ACE、sIL-2R、**Ferritin**、Haptoglobin、クリオグロブリン

HHV-8 DNA、**HIV RNA**、**cART(yes no)**

上記ゴシック調太字が ACCELERATE registry での項目でイタリック (青字) が TAFRO のレジス
 トリーになく ACCELERATE registry にある項目です。

画像検査 ; ¹⁸FDG-PET 所見 (集積部位、SUVmax)、

他、画像所見 (CT、Ga-scan など)

病理検査所見 ; リンパ節生検 (部位 / 所見)

骨髄穿刺生検 ; 骨髄穿刺 ; dry tap の有無、骨髄生検所見 (線維化の有無)

その他の病理検査

治療 ; 治療開始までの期間、ステロイド、その他の免疫抑制剤、tocilizumab、血漿交換 / 免疫
 吸着療法等、これらの治療の有効性

キャスルマン病データベース (案)

年齢

性別 (男、女)

生年月日

診断日

病理診断名 (HV、PC、Mixed)

病理診断者 (自施設、中央)

病型分類 (UCD、MCD、HHV-8 関連、特発性)

一般状態 (PS1、2、3、4)

CHAP score

罹病期間 (最初に医療機関を受診してから専門病院にかかるまで)

治療開始日

治療薬 (PSL、TCZ、RTX、PSL+TCZ、PSL+RTX、免疫抑制剤、その他、未治療)

治療開始時投与量、フォロー時の投与量

治療反応性 (PD、MR、PR、CR)

臓器障害 (リンパ節腫大、扁桃腺、甲状腺、肺、心、消化管、腎、肝脾腫、眼、神経、皮膚、骨、全身浮腫 (胸水、腹水))

臨床症状 (発熱、盗汗、体重変化、リンパ節腫脹、脾腫、耳鼻咽喉症状、呼吸器症状、浮腫、皮膚、血管腫、網状皮斑、関節痛、成長障害、過粘調、血球貪食)

合併症 (天疱瘡、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少性紫斑病、好中球減少神経障害、特発性閉塞性細気管支炎・器質化肺炎、腎症、微小血管障害、骨髓線維症、POEMS、TAFRO、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、高 IgG4 血症、肺ヘモジデロシス、大血管障害、硬化性骨病変)

CD 診断時の腫瘍病変 (カポジ肉腫、非ホジキンリンパ腫、PLNP、ホジキンリンパ腫、濾胞樹状細胞腫瘍、癌)

一般尿検査

血液検査

血算、フィブリノーゲン、総蛋白、アルブミン、BUN、Cr、eGFR、UA、AST、ALT、LDH、ALP、CRP、血沈

IgG、IgM、IgA、IgE、IgG4、抗核抗体、クームス試験、免疫電気泳動

sIL-2R、IL-6、VEGF

KL-6、SP-D、BNP、血清アミロイド蛋白 A

TSH、FT3、FT4

胸部 CT、呼吸機能検査

心エコー (EF、心のう水)

腎生検、組織診断名

消化管生検 組織診断名

病理組織でアミロイドの診断の有無

第2回班会議プログラム・抄録集

平成 30 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
(大阪大学産業科学研究所 講堂 平成 31 年 2 月 9 日(土))
9:00 17:30

プログラム

(進行係__村山、書記__谷川)

9:00 ~ 9:30

- ◆開会のあいさつ：経過説明 吉崎 和幸
- ◆平成 31 年度新入班員承認

研究発表 前半(9:30 12:00)

9:30 ~ 10:00

- 平成 30 年度研究報告概要 吉崎 和幸

10:00 ~ 10:30

- CD、TAFRO、IgG4-RD、POEMS 合同検討会議報告 青木 定夫

10:30 ~ 11:00

- 難病プラットフォーム指導によるキャッスルマン病レジストリに則った疫学調査の開始と患者レジストリの作成 岡本 真一郎、水木 満佐央、角田 慎一郎

11:00 ~ 11:30

- Minds に準拠したキャッスルマン病の診療ガイドラインの策定 川端 浩

11:30 ~ 12:00

- TAFRO 症候群の継続的後方視研究による発症患者数の概算、診療ガイドラインの改正及びキャッスルマン病との異同 正木 康史

昼食(12:00 ~ 12:45)

研究発表 後半(12:45 16:10)

12:45 ~ 13:00

- キャッスルマン病・TAFRO 症候群中央病病理診断センターの人的、機能的確立 黒瀬 望

13:00 ~ 13:15

- 我が国のキャッスルマン病・TAFRO 症候群診療体制の確立と実質的相互機能 矢野 真吾、(代、吉崎 和幸)

13:15 ~ 13:30

CDCN を介する国際研究の参画 井出 眞
 1) 国際診断基準、国際診療ガイドライン、国際治療指針への参画 (済)
 2) CDCN ACCELERATE 患者レジストリへの参画の具体的方策
 3) CDCN による諸研究への参画の具体的方策
 我が国独自の研究との調和

13:30 ~ 14:00

実用化研究、AMED によるキャッスルマン病の新治療法 (ラパマイシンによる
 トシリズマブ効果不十分患者に対する臨床治療研究) の開始に向けて
 川上 純

14:00 ~ 14:30

キャッスルマン病のエビデンス創出、病因、病態研究へのアプローチ
 古賀 智裕、宇野 賀津子

Coffee break 14:30 ~ 15:00

15:00 ~ 16:10

キャッスルマン病、TAFRO 症候群の臨床症状と治療の検討
 座長 川端 浩

◆キャッスルマン病

肺障害 (LIP) 上甲 剛 (近畿中央病院 放射線診断科)
 腎障害 (乳原 善文 虎の門病院 リウマチ膠原病科)
 癌 (合併、頻発) 塚本 憲史
 血液検査 上田 恭典

◆TAFRO 症候群

肺障害 山本 洋
 胸水、腹水 山本 洋
 血小板減少 上田 恭典
 腎障害 (乳原 善文 虎の門病院 リウマチ膠原病科)
 骨髄 上田 恭典

16:10 ~ 16:25

患者会の活動、今後の方針 患者会

16:25 ~ 16:40

班の HP 作成と分担 村山 真一

16:40 ~ 16:50

事務連絡 山本 祥子

16:50 ~ 17:00 閉会の辞

17:00 ~ 17:30 懇談（時間的余裕のある先生）
平成30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回研究会議
（大阪大学産業科学研究所 講堂 平成31年2月9日（土））
9:00 17:30

抄録集

抄録もくじ

- 10:00 ~ 10:30
CD、TAFRO、IgG4-RD、POEMS 合同検討会議報告・・・p.51・青木 定夫
- 10:30 ~ 11:00
難病プラットフォーム指導によるキャッスルマン病レジストリに則った疫学調査の開始と患者レジストリの作成・・・岡本 真一郎、水木 満佐央、角田 慎一郎
- 11:00 ~ 11:30
Minds に準拠したキャッスルマン病の診療ガイドラインの策定・・・p.52・川端 浩
- 11:30 ~ 12:00
TAFRO 症候群の継続的後方視研究による発症患者数の概算、診療ガイドラインの改正
及びキャッスルマン病との異同・・・p.56・正木 康史
- 12:45 ~ 13:00
キャッスルマン病・TAFRO 症候群中央病病理診断センターの人的、機能的確立・・・p.57・黒瀬 望
- 13:00 ~ 13:15
我が国のキャッスルマン病・TAFRO 症候群診療体制の確立と実質的相互機能
・・・p.58・矢野 真吾、（代、吉崎 和幸）
- 13:15 ~ 13:30
CDCN を介する国際研究の参画・・・p.59・井出 眞
- 13:30 ~ 14:00
実用化研究、AMED によるキャッスルマン病の新治療法（ラパマイシンによるトシリズマブ効果
不十分患者に対する臨床治療研究）の開始に向けて・・・p.60・川上 純

14 : 00 ~ 14 : 30

キャッスルマン病のエビデンス創出、病因、病態研究へのアプローチ

・・・・・・・・・・・・・・・・ p.61・古賀 智裕、宇野 賀津子

15 : 00 ~ 16 : 10

キャッスルマン病、TAFRO 症候群の臨床症状と治療の検討・・・・・・・・・・・・・・・・座長 川端 浩

キャッスルマン病

肺障害 (LIP)・・・・・・・・・・・・・・・・ p.62・上甲 剛 (近畿中央病院 放射線診断科)

腎障害・・・・・・・・・・・・・・・・ p.63・(乳原 善文 虎の門病院 リウマチ膠原病科)

癌 (合併、頻発)・・・・・・・・・・・・・・・・ p.67・塚本 憲史

血液検査・・・・・・・・・・・・・・・・ p.68・上田 恭典

TAFRO 症候群

肺障害・・・・・・・・・・・・・・・・ p.69・山本 洋

胸水、腹水・・・・・・・・・・・・・・・・ 山本 洋

血小板減少・・・・・・・・・・・・・・・・ p.70・上田 恭典

腎障害・・・・・・・・・・・・・・・・ (乳原 善文 虎の門病院 リウマチ膠原病科)

骨髄・・・・・・・・・・・・・・・・ p.71・上田 恭典

16 : 10 ~ 16 : 25

患者会の活動、今後の方針・・・・・・・・・・・・・・・・ p.72・患者会

16 : 25 ~ 16 : 40

班のHP作成と分担・・・・・・・・・・・・・・・・ p.73・村山 真一

平成 30 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
抄録

[演題名] CD、TAFRO、IgG4-RD、POEMS 合同検討会議報告

[研究発表者] 氏名：青木定夫

[研究分担/協力者] 氏名：川端浩、正木康史、水木満佐央、吉崎和幸、中村栄男

[目的] 鑑別が問題になる類縁疾患の専門家が意見を交換することにより、疾患の病態の理解を含めるとともに解決すべき問題点を抽出する

[方法] 2018 年 12 月 8 日に、IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究班、神経免疫班・POEMS 症候群グループ、キャッスルマン病・TAFRO・その類縁疾患調査研究班の合同検討会議を行った。プログラムは、TAFRO 症候群の疾患概念の紹介 病理所見 症例検討、をおもな検討課題とし、さらに MCD と IgG4RD の皮膚病変、TAFRO 症候群の病変に関する講演と、Castleman 病合併 POEMS 症候群と非合併例の比較に関する追加発言であった。最後に総合討論で、これまでに明らかにされたこと、および今後の検討課題について意見を出し合った。

[結果および考察] 非常に密度の高い討論ができ、大変意義深い会議であった。本検討会議での主な議論と関連した報告を私なりにまとめると、以下のようになる。

- 1 . 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。
- 2 . TAFRO 症候群と MCD はリンパ節の病理所見で鑑別することは困難である。また海外では TAFRO は iMCD の 1 病型と考えられている。この点については、TAFRO に特徴的な病理所見があるという報告もあり、さらなる検討が必要である。また高井らの発端例のようにリンパ節病変が明らかでない TAFRO もあり、MCD 様の病理所見を示す TAFRO と同一疾患であるのか臨床像や病態の比較検討が必要である。
- 3 . POEMS 症候群において MCD の合併(?)が診断基準に組み込まれているが、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い。POEMS は神経障害が必須であり、その点で MCD とは異なると現時点では考えられている。
- 4 . TAFRO の腎病変は、管内増殖性病変であることが特徴的である。これは鑑別に有用な可能性がある。しかし、特異的な腎病変はないという報告もあり、さらなる検討が必要である。

[結論] 4 疾患合同検討会議における議論は、現状の把握と課題の確認に有意義な知見をもたらした。参加者や開催時期などを検討し、今後も同様な会議の開催を続けていきたい。またこの場で確認された課題の解決のための検討を早急に進める必要がある。

Minds に準拠したキャッスルマン病の診療ガイドラインの策定

ワーキンググループ委員長 金沢医科大学 血液免疫内科学 川端 浩

当研究班の前身である「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」では、診断基準案と重症度分類案を含めたキャッスルマン病診療の参照ガイドを作成し、和文（臨床血液 58: 97-107, 2017）および英文（Fujimoto S, et al. Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan. Mod Rheumatol 28: 161-167, 2018.）で公表した。

本研究班では現在、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 に準拠した形での、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策定に向けて作業中である。この中では特に、わが国におけるキャッスルマン病の大多数を占め、厚生労働省の指定難病となった特発性多中心性キャッスルマン病の治療アルゴリズムの策定に重点を置く予定である。

前回の班会議以降の進捗状況

- 2018年6月 研究班 HP 用の、参照ガイド小改訂案の作成（川端）
- 2018年7月21日 Minds ガイドラインライブラリのレジストリ依頼
- 2018年10月3日 日本医療機能評価機構の個別相談会（矢野、井出、川端）
- 2018年10月 作成委員選定のための COI 調査
- 2018年12月 ワーキンググループ選定と、スコープ部分の草案の作成

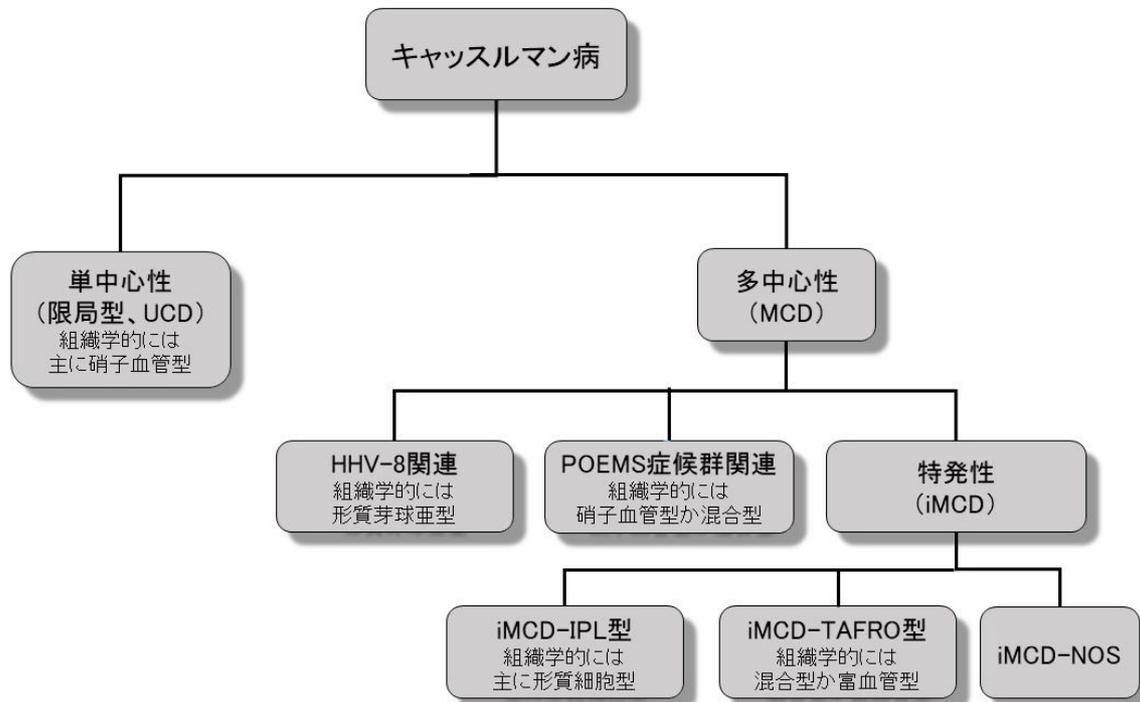
今後のタイムスケジュール

- 2019年2月 本班会議においてクリニカルクエスチョンズを確定
- 2019年2月 システマティックレビュー作業開始
- 2019年5月 推奨と治療アルゴリズムの作成作業
- 2019年6 - 7月 草案の策定と、統括委員会での承認
- 2019年7月 ホームページ上でのパブリックコメントの募集
- 2019年9月 各学会の診療委員会の査読（「臨床血液」への投稿？）
- 2020年3月 ガイドラインの公開

1. 病理組織型 Hypervascular type の和訳 富血管型でよいか？
過血管型、血管豊富型、血管増加型、血管増生型

2. . . iMCD の中で、TAFRO と non-TAFRO (IPL 型) を分けて考えるべきではないか？

- iMCD-TAFRO 型、iMCD-特発性形質細胞性リンパ節症 (IPL) 型、iMCD-分類不能型 (NOS) に分類。
- IPL の定義として iMCD の定義を満たし、かつ、CRP 1 mg/dL 以上、血小板 15 万以上、IgG 2500 mg/dL 以上としてはどうか？



IPL と TAFRO の比較 (Fujimoto et al. submitted.)

	iMCD-NOS (n=87) ほとんどが IPL	TAFRO-iMCD (n=63)
Age (years)	50 (39-59)	49 (44-63)
Male:female ratio	48:39	36:27
Fever (temperature >37.5 ° C)	31%	97%
Splenomegaly	67%	71%
Anasarca	11%	100%
WBC (× 1000/ μ L)	7.7 (6.0-9.1)	9.3 (7.1-13.0)
Hb (g/dL)	9.8 (8.3-11)	9.6 (7.4-11.6)
PLT (× 1000/ μ L)	337 (264-413)	33 (17-56)
BUN (mg/dL)	12 (10-16)	31 (20-60)
Creatinine (mg/dL)	0.7 (0.6-0.91)	1.5 (1.1-2.4)
Total protein (g/dL)	9.9 (8.8-10.6)	5.7 (5.1-6.3)
ALB (g/dL)	2.8 (2.4-3.2)	2.3 (1.9-2.7)
CRP (mg/dL)	7.7 (4.5-11.5)	16.1 (6.3-21.7)
LDH (IU/L)	120 (97-158)	207 (176-280)
ALP (IU/L)	279 (219-393)	537 (375-1,108)
IgG (mg/dL)	4,905 (3,510-6,113)	1,345 (1,091-1,778)
IL-6 (pg/mL)	21 (10-42)	26 (15-40)
sIL2R (U/mL)	1,450 (1,084-2,232)	1,669 (1,070-2,490)
FDP (μ g/mL)	4 (2.4-7.1)	23.9 (13.9-45.8)

中央値 (25%-75%)

3 .Clinical Questions の選定

「キャスルマン病の診断に IL-6 の測定は有用か？」

「UCD の治療として外科治療（摘出術）は推奨されるか？」

「切除不能な UCD に免疫抑制療法は推奨されるか？」

「切除不能な UCD に塞栓術や放射線治療は推奨されるのか？」

「経過観察あるいはステロイド単独治療中の iMCD-NOS（IPL 型 iMCD）において、トシリズマブ治療に移行する指標は何か？」

「中等症以上で未治療の iMCD-NOS（IPL 型 iMCD）患者にはどういった治療が推奨されるか？」

「中等症以上で未治療の iMCD-NOS（IPL 型 iMCD）の治療として副腎皮質ステロイドは推奨されるか？」

「中等症以上で未治療の iMCD-NOS（IPL 型 iMCD）の治療としてトシリズマブは推奨されるか？」

「中等症以上で未治療の iMCD-NOS（IPL 型 iMCD）の治療として免疫抑制薬（シクロスポリンなど）は推奨されるか？」

「中等症以上で未治療の iMCD-NOS（IPL 型 iMCD）の治療としてリツキシマブは推奨されるか？」

「トシリズマブ不応または不耐容の中等症以上の iMCD-NOS（IPL 型 iMCD）患者にはどういった治療が推奨されるか？」

「TAFRO 型 iMCD 患者にはどういった治療が推奨されるか？」

「POEMS 症候群関連 MCD にはどういった治療が推奨されるか？」

「HHV-8 関連 MCD 患者にはどういった治療が推奨されるか？」

「平成 30 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」

抄録

[演題名] TAFRO 症候群の継続的後方視研究による発症患者数の概算、診療ガイドラインの改正及びキャッスルマン病との異同

[研究発表者] 正木康史

[研究分担/協力者] 青木定夫、黒瀬 望、藤本信乃、川端 浩、高井和江、岩城憲子、
川野充弘、鈴木律朗

[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 症候群は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が確立されていないため、今後も議論を重ね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 日まで延長し継続した。発症者数の概算を行う必要があり、石川県における発症数をもとに、定点観測法により推定する予定である。

[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、これまでに 225 例が登録されている。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はマイナーな変更にと留め、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前回班会議で議論し異論が出なかったため確定とする；すなわち、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」「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。重症度スコアは、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」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。発症者数の概算は石川県内にて発症した TAFRO 症候群、キャッスルマン病症例は、金沢大学病院、金沢医科大学病院、石川県立中央病院へ全て受診するものと仮定し、石川県の人口から概算する定点観測法を行う予定で、現在各病院での発症数を調査中である。

[結論] 当面は TAFRO 症候群の診断基準・重症度分類・治療指針 2015 年版を継続使用し、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、前方視研究を開始予定で、バイオバンク化し各疾患の典型例および境界症例数のデータおよび検体を収集し、より疾患特異的なバイオマーカーを探索する。バイオマーカーの確立により各疾患の異同を検証したい。

平成 30 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

抄録

[演題名] キャッスルマン病・TAFRO 症候群中央病病理診断センターの人的、機能的確立

[研究発表者] 氏名： 黒瀬 望 (金沢医科大学 臨床病理学)
中村栄男 (名古屋大学 臓器病態診断学)

[研究分担/協力者] 氏名：

[目的]

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。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]

診療拠点病院の担当医が、臨床情報と病理標本(未染色標本 20 枚)を病理診断センター(金沢医科大学)に送付する。病理組織診断に必要な特殊染色・免疫染色は金沢医科大学病院・病院病理部が施行する。HE 標本と免疫染色の一部は、バーチャルスライドに取り込む。病理診断結果は金沢医科大学病院の「病理検査依頼書」に記載され、担当医に報告する。病理診断料は、後日、Cast leman/TAFRO 研究班に請求する。臨床情報と病理組織標本は金沢医科大学で管理し、データベースに蓄積する。また、年 1 回、臨床病理検討会を開催する。

残余未染色標本に対し、免疫染色、insitu 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。

[結果]

病理診断センターの設立に必要となる、パソコン、ハードディスク、CD-R、事務物品を購入し、事務員 1 名・技能員 1 名を配置した。さらに患者の臨床情報を記入するエントリーシートを作成した。

[結論]

本年度は、病理診断センターの本格的な稼働を目指す。症例を集積するために、研究班班員や患者会と密な連携をとり、ホームページを充実させる必要がある。また、病理診断に必要な抗体や試薬、ガラス標本の保管庫といった物品の新規購入が必要である。併せて、病理診断料、臨床病理検討会の開催費用も確保したい。

平成 30 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

抄録

[演題名] 我が国のキャッスルマン病・TAFRO 症候群診療体制の確立と実質的相互機能

[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] 本邦在住のキャッスルマン病または TAFRO 症候群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、医療の均てん化を推進し、診療体制を構築する。

[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・TAFRO 症候群診療の中心的役割を担う医療機関を、地域中核病院として選定した。また各地域で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、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依頼した。

[結果および考察] 地域中核病院は、北海道ブロック：北海道大学 (血液内科)、東北ブロック：東北大学 (血液・免疫科)、関東ブロック：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)、中部ブロック：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)、近畿ブロック：京都大学 (血液内科)、大阪大学 (血液・腫瘍内科)、四国ブロック：高松赤十字病院 (血液内科)、中国ブロック：岡山大学 (血液・腫瘍内科)、九州ブロック：長崎大学 (第一内科)で構成される。地域連携施設は、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 236 施設を選出した。これらの施設にアンケート調査を行い、114 施設から回答をいただいた。さらに具体的な担当医の選出などを依頼したところ、67 施設 (北海道 6 施設、東北 3 施設、関東 19 施設、中部 12 施設、近畿 15 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、地域中核病院は 12 施設、地域連携施設は 67 施設となる。

がん診療や HIV/エイズ診療は、がん対策基本法やエイズ予防指針などの法律に沿って講じられている。よって、がん診療連携拠点病院やエイズ診療拠点病院は、拠点病院の募集に対して各施設が応募し、都道府県により各都道府県内の中から選定される。一方、キャッスルマン病・TAFRO 症候群診療の地域中核病院の 12 施設のうち 6 施設は吉崎班のメンバー施設であるが、メンバー以外の 6 施設と地域連携施設は、吉崎班が依頼し、承諾を得たものである。厚生労働省の定める指針に従って整備されたがん診療連携拠点病院やエイズ診療拠点病院とは性質が異なる。

診療体制を構築するために、3 つの課題があると考え。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) 診療ガイドラインを作成する、3) 患者から診療相談を受ける体制を整えていく必要がある。

[結論] キャッスルマン病・TAFRO 症候群の地域中核病院を 12 施設、地域連携施設を 67 施設選定した。吉崎班、地域中核病院、地域連携施設の連携を密にすることにより、本邦におけるキャッスルマン病・TAFRO 症候群に対する医療の均てん化が期待できる。

平成 30 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

抄録

[演題名] CDCN を介する国際研究の参画

[研究発表者] 氏名：井出 眞

[研究分担/協力者] 氏名：川端 浩、研究協力者 角田 慎一郎、古賀 智裕

[目的] Castleman 病研究の国際団体である Castleman disease collaborative Network(CDCN) の研究事業に参加し日本よりの情報を発信する。

[方法] CDCN の行う診断基準策定、治療ガイドラインの決定の議論に参加する。また CDCN ACCELERATE 患者レジストリに参加し、行っている諸研究にサンプルを提供、あるいは研究分担を行う。

[結果および考察]

1)国際診断基準、国際診療ガイドライン、国際治療指針への参画

A)Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al.International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. Blood. 2017;129:1646-1657.

B) van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. Blood. 2018;132:2115-2124.

上記 2 論文で吉崎 和幸 井出 眞を共同著者として発表済み。

2) CDCN ACCELERATE 患者レジストリへの参画の具体的方策

現在 Castleman 病の経過の調査を目的とした CDCN の患者登録システムである ACCELERATE が CDCN ホームページより登録できる(名前 電話番号 電子メールアドレスなど)。患者本人及び死亡患者の家族の登録や、患者の同意を得た上での医師の登録も可能である。現在の登録者数は患者自身による登録が 31 症例、医師による登録が 239 症例(内 176 症例が診断基準に合致)である。(未発表データ)

3) CDCN による諸研究への参画の具体的方策 我が国独自の研究との調和

現在 CDCN では諸研究のため血清サンプル(発症時、治療後)、リンパ節などの組織の凍結標本、あるいは浮遊細胞などを募集している。アメリカ国外からの郵送も可能だが、そのまま送った場合サンプルが利用されるのみとなる場合もある。また日米で同様の研究を行った場合、データが 2 重となる問題もありそうだ。また CDCN で新たな手法による Castleman 病のモデルマウスの作成に成功しており、供与が受けられる可能性もある。

[結論] Castleman 病の国際研究の可能性についてさらに推進していきたい。

平成 30 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

抄録

[演題名]

実用化研究、AMED によるキャッスルマン病の新治療法（ラパマイシンによるトシリズマブ効果不十分患者に対する臨床治療研究）の開始に向けて

[研究発表者] 氏名：川上 純¹

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

[研究分担/協力者] 氏名：古賀 智裕^{1,2}、吉崎 和幸³、岡本 真一郎⁴、緒方 篤⁵、矢野 真吾⁶、川端 浩⁷、角田 慎一郎⁸、新納 宏昭⁹、吉藤 元¹⁰

²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

³大阪大学 ⁴慶應義塾大学 ⁵NTT 西日本大阪病院 ⁶東京慈恵会医科大学

⁷金沢医科大学 ⁸住友病院 ⁹九州大学 ¹⁰京都大学

[目的] 特発性多中心性キャッスルマン病（iMCD）は指定難病として認定され、トシリズマブ（TCZ）治療の有用性は明らかとなったが、アンメット・メディカルニーズとして、TCZ 以降のセカンドライン薬の確立が喫緊の課題である。セカンドライン薬としては化学療法薬が経験的に用いられているが、有効性に加え、強い副作用も懸念されている。患者リンパ節および血漿プロテオミクス解析から、iMCD においては mTOR 経路の活性化が強く示唆され、今回、mTOR 阻害剤シロリムス（ラパマイシン）に着目し、医師主導治験に向けての準備を開始した。

[方法] 難病情報センター（指定難病 331）において副腎皮質ステロイドと TCZ による治療は推奨されているが、TCZ 効果不十分例については言及出来ていない。そこで TCZ 効果不十分の iMCD 患者を対象とする計画を立案し、2018 年 11 月 20 日における PMDA との対面助言を経て、2019 年度 AMED 臨床研究・治験推進研究事業 疾患登録システム（患者レジストリ）を活用した医薬品の実用化を目指す研究 医師主導治験（ステップ 2）（一次公募）に申請した。

[結果および考察] iMCD の疾患活動性を CHAP スコアおよびそれを構成する各項目で評価することを考案し、本研究班における TCZ 加療中の iMCD 患者の CHAP スコアを評価し、CHAP スコアが約 30%の患者で残存することが明らかとなった。対面助言においては 16 週間の二重盲検平行群間比較試験とその後の非盲検単群継続試験、および、治験適格患者の選択と評価を CHAP スコアおよびそれを構成する各項目で評価することにおいて、合理性受け入れ可能との回答を得た。2019 年 1 月 31 日に AMED ヒアリングを受けた。

[結論] TCZ 効果不十分の iMCD に対するシロリムスの医師主導治験を計画し、その準備を進めている。

平成 30 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

抄録

[演題名] キャッスルマン病のエビデンス創出、病因、病態研究へのアプローチ～血清アレイと T 細胞サブセット解析を用いたバイオマーカーの同定

[研究発表者] 氏名： 古賀智裕、宇野賀津子

[研究分担/協力者] 氏名：住吉玲美、川上 純、吉崎和幸

[目的]

iMCD は、IL-6 の産生異常、リンパ節の腫大を伴う慢性炎症疾患であり、適切な治療を行わなければ、臓器障害や二次性アミロイドーシスを併発し、生活の質 (QOL) の低下や生命予後の短縮をきたす。iMCD の病態は未解明であり、診断および予後予測に有用なバイオマーカーはほとんどない。本研究の目的は、iMCD 患者の治療反応性を規定するバイオマーカーを同定することである。

[方法]

2009 年以降に長崎大学および関連施設で診断された iMCD 患者のうち、血清を確保できた症例に対して RayBio Label-based (L-Series) Human Antibody Array L-507 を用い、網羅的血清蛋白の解析を行った。また、患者末梢血より単離した PBMC を T 細胞、B 細胞、単球の各種表面マーカーで染色し、末梢血のフローサイトメトリー解析を行った(長崎大学病院倫理委員会承認済)。また、ルイ・パストゥール医学研究センターにて Bio-PlexGroup I 27-plex Panel、Bio-Plex Inflammation Panel 1 37-plex、MILLIPLEX MAP Kit:Human Soluble Cytokine Receptor Panel を用いた Multi-plex によるサイトカイン・ケモカインプロファイルの測定を行った。

[結果および考察]

血清蛋白の解析では、TCZ 治療後に SAA や S100、Tarc などの蛋白の減少率が大きかった。治療前の末梢血 T 細胞のフローサイトメトリー解析では、iMCD 患者で Effector Memory T 細胞の割合が多い傾向があり、Th2 は多く、Th17 は少なかった。Multi-plex によるサイトカイン・ケモカインプロファイル解析にて、RA、MCD、健常人における特性が明らかとなった。

[結論]

血清蛋白アレイ、末梢血フローサイトメトリー解析に加えて、Multi-plex によるサイトカイン・ケモカインプロファイルの測定も疾患特性を知るに有効である。すでに関節リウマチと iMCD 患者の血清中のサイトカイン・ケモカインプロファイルの相違が明らかになりつつある。さらに TAFRO などの症例を加える中でそれぞれの疾患の特徴や、疾患の中での臨床症状による相違やサブグループの存在なども明らかにすることが可能と考えられる。

平成 30 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

抄録

[演題名] キャッスルマン病、TAFRO 症候群の臨床症状と治療の検討；キャッスルマン病：肺病変

[研究発表者] 氏名： 上甲 剛

[研究分担/協力者] 氏名：上甲 剛

[目的] キャッスルマン病の肺病変を画像診断を中心に解説し、IgG4 症候群の肺病変との異同にも言及すること

[方法] 自著、参考文献よりキャッスルマン病の肺病変及びその IgG4 症候群の肺病変との異同を自験例を用いて解説する

[結果および考察] 広義間質（リンパ路）を中心に波及するキャッスルマン病の肺病変は現行の定義では肺胞隔壁を病変の首座とするリンパ球性間質性肺炎(lymphoid interstitial pneumonia;LIP)ではなく、びまん性リンパ系過形成（diffuse lymphoid hyperplasia; DLH）と呼ばれる。画像診断上の特徴としては小葉間隔壁の肥厚や気管支血管束の肥厚、小葉中心性分岐粒状影といった広義間質肥厚を反映する所見に加えて嚢胞形成も特徴的である。この嚢胞はDLHによる elastolytic な変化により組織破壊がおり、その後 check valve formation により嚢胞径は拡大する。IgG4 症候群と Castleman 病は 3 割ほどで overlap するとされるが、画像所見の多くは重複するが、IgG4 症候群では器質化を反映する単発の結節、腫瘤や consolidation というキャッスルマン病にはみられない特徴がある。本項ではキャッスルマン病の肺病変と IgG4 の異同を自験例の画像と病理像との 1 対 1 の対比の元で解説する。

平成 30 年度 非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャスルマン病、
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

抄録

特発性多中心性 Castleman 病，TAFRO 症候群による腎障害

虎の門病院腎センター内科・リウマチ膠原病内科，乳原善文，水野裕基，澤直樹

(要約)

TAFRO 症候群に伴う腎病変には次のような特徴が見られる。臨床的には胸水や腹水貯留を伴う全身浮腫と腎機能低下の両者が急速進行性に見られるが、尿蛋白量は通常 1g/day 以下であること。利尿剤の使用に抵抗性を示すことが多く、透析療法が選択されても浮腫の除去が難しいことが多い。治療が奏功した症例では尿中への塩分の排泄量が増えることから、尿中への塩分排泄低下が本症のむくみやすい原因かもしれない。腎臓の組織学的特徴は光学顕微鏡では膜性増殖性糸球体腎炎 (membranoproliferative glomerulonephritis(MPGN))、管内増殖性腎炎 (Endocapillary proliferative glomerulonephritis) や血栓性微小血管障害症 (thrombotic microangiopathy: TMA) という病理診断名がつけられてきたが、その実態はメサンギウム融解、内皮細胞の増生、内皮下領域の浮腫性病変、新生基底膜様病変の増築に伴う二重化現象を特徴とする内皮細胞障害が主体であり、糸球体糸球壁基底膜の断裂、上皮細胞の融合像 (foot process fusion or effacement) や脱落といった上皮細胞障害が乏しいこと。血栓形成の糸球体内での確認が得られにくく、免疫蛍光染色や電子顕微鏡検査で免疫沈着物が見られないことが特徴である (1, 2)。TAFRO 症候群を伴わない MCD の腎病変については AA-amyloidosis, IgA 腎症、腎硬化症等の報告があるが TMA 所見の報告もある (3, 4, 5)。

特発性多中心性 Castleman 病 iMCD による腎障害

MCD による腎障害について 21% -54%程度合併し^{1) 2)}、MCD に腎生検を施行した報告からは多彩な糸球体腎炎を発症する。フランスからの 19 例の症例集積研究³⁾では、47.4%が糸球体糸球壁の血管内皮障害や糸球体基底膜の二重化といった TMA 様変化や膜性増殖性糸球体腎炎で、21.1%がアミロイドーシスであった。一方、中国の単一施設からの 76 例の Castleman 病の報告⁴⁾では、25%に腎障害を認め、そのうち 95%で蛋白尿、74%で血尿、63%で急性腎不全を認めた。そのうち 25%で緊急透析が必要であった。体液貯留傾向を認めた症例は 19 例中 16 例認めた (11 例が腹水あるいは胸水貯留、5 例で心嚢水貯留)。腎生検を施行した 11 例中 10 例で多彩な糸球体病変を認め、そのうち 6 例で電子顕微鏡で高電子沈着物のない糸球体基底膜の肥厚、二重化、糸球体内血栓、内皮細胞腫大といった血栓性微小血管障害 thrombotic microangiopathy(TMA)様の病理像を認めた。また、3 症例で半月体形成性糸球体腎炎を、1 例で間質性腎炎を認めた。治療に対する反応は良好で腎症を合併した症例のうち 75%が改善し、末期腎不全となった症例は 16%であった。この報告では腎障害を来した症例で 10 万/μL の血小板減少を合併した症例が優位に多く TAFRO 症候群の合併も疑われる。また、興味深いことに、当報告では腎生検で証明されたアミロイドーシスはなく、1 例のみ皮膚アミロイドーシスを合併していた。過去の症例報告では腎アミロイドーシスは 40%程で、実際の大規模コホートでは発症頻度は低い可能性が示唆される。そのほか

系球体病変として、MCDにANCA関連血管炎⁵⁾や抗系球体基底膜抗体⁶⁾の合併した半月体形成性系球体腎炎も報告され、一部の症例ではIgA腎症の関与も示唆されている。治療の第一選択は抗IL-6モノクローナル抗体(situximab (Sylvant®))、抗IL-6受容体抗体(tocilizumab(アクテムラ®))だが、situximabはFDAでは承認され第一選択薬として推奨されているが本邦での適応はなくtocilizumab 8mg/kgを2週間毎に投与し、場合によってはステロイドを併用する⁷⁾。MCDで末期腎不全に至った後にMCDで腎移植を施行した2例の報告があり、Murakamiらの報告⁸⁾では通常の腎移植後の免疫抑制でMCDの再発がなく、拒絶反応がないと報告されている。一方、MCDによるIgA腎症あるいはAAアミロイドーシスにより末期腎不全に至った症例に対しtocilizumab投与を継続したまま腎移植を施行し、術後も治療を継続することでiMCDの活動性上昇や移植腎拒絶はなく予後良好な経過をたどっている症例を報告した⁹⁾。

TAFRO症候群による腎障害

TAFRO症候群については2018年末までに60症例が英文誌で報告がされており、そのうち腎組織の評価を腎生検、剖検で行ったのは11症例¹⁰⁻²⁰⁾存在する。尿検査上、潜血反応陽性となる症例もみられるが、沈査の血尿はあったとしても軽度で赤血球円柱など細胞性円柱がみられることはない。また、一部の症例でネフローゼレベルの蛋白尿を呈すること^{15,17)}があるが、gCre換算で0.5gから1g程度で軽度である。また、腎機能障害が血液透析を必要とする高度なものから、腎機能正常まで様々である。Igawaらの報告²²⁾によるとTAFRO症候群における腎障害は約55.6%に合併するとされている。診断時には腎機能障害は軽度だが、治療の過程で急激な浮腫の増悪により腎代替療法を必要とする症例も存在するため、入院後に利尿薬や点滴調整により、適切な血圧・体重管理が求められる。

腎病理組織については当院で施行した5例を含めて表3の通りである。蛍光抗体法での免疫複合体の沈着や電子顕微鏡で高電子密度沈着物が明らかでない血管内皮障害が特徴的で、メサンギウム融解を伴う管内増殖性腎炎、血栓性微小血管障害(TMA)などと報告されている。腎生検のタイミング、すなわち診断・治療前、治療後にも関わらず、高度の血管内皮障害による形態学的変化、内皮腫大、係蹄腔狭小化、内皮の脱落、基底膜の二重化が共通している(図2)。一部の症例で、免疫複合体沈着が示唆された剖検症例の報告¹⁴⁾があるが、結核性腹膜炎の合併が示唆され、純粋にTAFRO症候群による系球体性変化かどうか判断が困難である。また、TMAと指摘されている報告もあるが、当院の症例では係蹄内に血栓を指摘された症例はなかった。

治療反応性については、病態からはiMCDの亜型としてもTAFRO症候群が位置づけられていることからiMCDに準じて治療が推奨される。ステロイド治療だけで速やかに腎機能が改善し、浮腫、血小板減少の改善がみられる症例もある一方で、ステロイドパルス療法を併用したtocilizumab、rituximabなどの生物学的製剤を必要とする重症例も存在する。これまでの報告ではSS-A抗体陽性例ではステロイド単独で速やかに改善する報告が多い。前述の通り、高度の免疫抑制状態となるため、致命的な感染症には注意しながら治療することが望ましい。治療中の合併症として感染症のほかに、当科で経験したTAFRO症候群では出血合併症が3例で認められた。血小板数2万/ μL 以上を維持していたにもかかわらず、出血合併症を発症し、血小板数以外の原因が疑われる。症例2においても脳出血、消化管出血、腹壁出血などの出血合併症を経験し、症例3では経過中に2度の治療脳出血した。急性期の腎生検の適応については慎重に検討すべきである。また、Coutierらが報告²³⁾や症例5ではPRESの合併もあり治療開始後も慎重な経過観察が必要である。

iMCD と TAFRO の臨床所見

	iMCD	TAFRO
文献	36)	22)
全身浮腫(胸腹水)	13%	100%
血小板減少	17%	100%
臓器腫大	19%	88.9%
リンパ節腫脹	100%	94.4%
腎障害	19-54%	55.6%
神経障害	NA	NA
内分泌異常	NA	NA
M 蛋白陽性	NA	NA
皮膚所見	NA	NA
腎生検所見	血管内皮障害、AA アミロイドーシス、 半月体形成性糸球体腎炎	血管内皮障害、MPGN 様変化、 TMA 様変化

TAFRO症候群の腎所見（文献より）									
著者	文献	年齢	性別	検体	人種	光学顕微鏡所見	蛍光抗体法	電子顕微鏡所見	腎生検所見
Tadokoro et al	20)	70	男性	剖検	日本人	異常なし	N.D.	N.D.	
Tanaka et al	21)	70	男性	腎生検	日本人	MPGN様変化（分葉状変化、血栓なし）、間質浮腫、尿管は異常なし	陰性	血管内皮の浮腫、EDDを伴わない内皮下浮腫、FPEなし。	
Jose et al	22)	61	女性	腎生検	白人	メサンギウム拡大とGBM二重化を伴うTMA	N.D.	N.D.	
Louis et al	23)	67	男性	腎生検	白人	係蹄壁の肥厚、内透明膜の肥厚、免疫複合体沈着のないメサンギウム増殖	N.D.	N.D.	
Hashimoto et al	24)	69	男性	剖検	日本人	MPGN様変化	C1q, IgM係蹄壁に沿った沈着	EDD沈着を伴う内皮下腔の拡大	
Nakamori et al	25)	54	女性	腎生検	日本人	内皮下浮腫、間質線維化と尿管委縮	陰性	内皮浮腫、EDD陰性	
Ito et al	26)	76	女性	腎生検	日本人	糸球体分葉化、基底膜二重化、メサンギウム増殖、係蹄内、間質へのM 浸潤	陰性	FPE, Mesangium陥入、内皮下腔拡大、M 潤、EDD陰性	
Noda et al	27)	79	女性	腎生検	日本人	びまん性全節性期待膜二重化とメサンギウム融解	陰性	内皮下腔拡大	
Ozeki et al	28)	51	女性	腎生検	日本人	TMA様変化、メサンギウム融解、基底膜二重化、著明な内皮細胞腫大を伴う分葉状変化	陰性	血管内皮細胞の浮腫、内皮下腔拡大、EDD陰性	
Furuto et al	29)	55	女性	腎生検	日本人	GBM二重化を伴う分葉状変化、斑状の尿管委縮を伴う間質線維化とリンパ球浸潤	一部でIgMの顆粒状沈着	メサンギウム陥入を伴うGBMの二重化(一部で)、EDDなし一部でFPE消失	
Noda Narita et al	30)	症例1	女性	腎生検	日本人	管内増殖性糸球体腎炎	IgA, IgM, C3のメサンギウム、係蹄への軽度沈着	内皮細胞剥離、内皮細胞変性、EDD陰性	
Mizuno et al	31)	症例2	男性	腎生検	日本人	TMA様変化	陰性	内皮細胞腫大、EDD陰性	
not published	症例3	53	男性	腎生検	日本人	TMA	陰性	内皮細胞腫大、EDD陰性	
not published	症例4	60	女性	腎生検	日本人	TMA	陰性	内皮細胞腫大、EDD陰性	
not published	症例5	34	男性	腎生検	日本人	TMA、血管内皮障害、尿管間質の空胞上変化	陰性	内皮細胞腫大、血管内腔狭小化、EDD陰性	

平成 30 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

抄録

[演題名] Castleman 病と癌

[研究発表者] 氏名： 塚本憲史

[研究分担/協力者] 氏名： 塚本憲史

[目的]

癌は Castleman 病の診断時に除外すべき疾患に挙げられている。また、癌の合併は、Castleman 病の予後に大きく影響する。癌の合併頻度、臨床上の問題点を明らかにする。

[方法]

当院で診断した Castleman 病 16 例を対象に、癌の合併の有無、有の場合はその内容について調べるとともに、文献的に癌の発生頻度、予後に与える影響について考察を加えた。

[結果および考察]

検討した 16 例のうち癌を合併したのは 1 例であった。その内訳は、MALT リンパ腫で、その 2 年前に乳癌の手術歴があった。MALT リンパ腫に対しては外科的切除を行ない経過観察中である。癌の発生頻度に関して、HHV-8 ウイルス陽性例では、Kaposi 肉腫、primary effusion lymphoma (PEL)、diffuse large B-cell lymphoma, NOS などの B 細胞性リンパ腫の合併頻度が多く、リツキシマブ併用化学療法を行っても、HHV-8 ウイルス陽性例の予後は、陰性例よりも不良である。一方、HHV-8 ウイルス陰性例では、Castleman 病患者での癌の発生頻度が年齢補正の対象と比べて約 3 倍高い後方視的研究結果がある。その内訳は、血液腫瘍、固形癌がほぼ半々であり、癌合併例の 2 年生存率は、非合併例より約 20% 低い。Castleman 病様症状やリンパ節病変を惹起している可能性、逆に、炎症が長期間続くことが腫瘍化に関与した可能性も否定できない。また、Castleman 病に癌を合併した場合、リンパ節転移の有無、数によって癌の臨床病期が変わり、治療方針に影響する可能性がある。FDG-PET は癌の広がりを調べるのに有用だが、Castleman 病でも SUVmax 4-5 程度の集積があるとの報告もあり、その鑑別は困難である。

[結論] 当

院で経験した Castleman 病 16 例のうち、悪性腫瘍を合併したのは 1 例であった。一般に Castleman 病での癌合併率は HHV-8 陽性例、陰性例ともに高く、予後に影響する。しかし、国内症例についての情報は乏しく、今後明らかにすべき課題の一つであろう。

平成 30 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

抄録

[演題名] キャッスルマン病、TAFRO 症候群の臨床症状と治療の検討
キャッスルマン病 血液検査

[研究発表者] 氏名： 上田恭典

[研究分担/協力者] 氏名：

[目的] キャッスルマン病の診断時の血液検査所見を把握し、

[方法]

倉敷中央病院で経験した、キャッスルマン病、TAFRO 症候群確診例の、病理診断時の検査結果を検討する。

[結果および考察]

倉敷中央病院で病理診断されたキャッスルマン (iMCD) 19 例の血液検査結果について、がん
に併存したキャッスルマン病 3 例、診断基準を満たす TAFRO 症候群 11 例と比較検討した。iMCD
例は、男性 13 例女性 6 例、平均値で Hb10.1g/dl、PLT31.9 万/ μ l、CRP5.69 mg/dl、Alb2.9 mg /
dl、LDH167IU/ l、ALP327IU/L、IgG3991 mg/dl、IgE2231IU/ l、Ferritin 229ng/ ml IL6 48. 4pg/
ml

TAFRO 症候群では、男性 4、女性 7、平均値で Hb14.1g/dl、PLT6.5 万/ μ l、CRP14 .84 mg
/dl、Alb2.2 mg / dl、LDH244IU/ l、ALP653IU/L、 IgG1139 mg/dl、IgE154IU/ l、Ferritin 563ng/
ml IL6 32. 3pg/ ml で、キャッスルマン病例では、TAFRO 症候群例に比して、PLT、IgG、IgE、
Alb が高値であった。

リンパ節病理所見は類似しているものの、血液検査上、キャッスルマン病と TAFRO 症候群は
異なった病像を呈する。

[結論]

疾患の特徴的な検査所見を把握し、キャッスルマン病、TAFRO 症候群を疑い、組織診断を行う必要
がある。

平成 30 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

抄録

[演題名] TAFRO 症候群の肺障害と胸水、腹水の所見について

[研究発表者] 氏名： 山本 洋（信州大学医学部 内科学第一教室）

[研究分担/協力者] 氏名：山本 洋（信州大学医学部 内科学第一教室）

[目的] TAFRO 症候群の胸部病変、胸水、腹水について、現段階で分かっていることを明らかにする。

[方法] TAFRO 症候群の胸部病変、胸水、腹水について、自験例と金沢医科大学：正木先生らのグループが集積されたデータ、および文献から集めたデータに関して分析する。

[結果および考察]

TAFRO 症候群で特徴的な前縦隔病変を呈する症例があることを、我々は初めて報告した。その後、Kiguchi らが TAFRO 症候群 11 例の胸部 CT 所見を検討し、7 例(64%)の症例に“ matted ” appearance を呈する前縦隔病変が認められたことを報告した。病理組織学的には、胸腺の過形成やリンパ球、形質細胞浸潤を伴った線維化と考えられているが、その機序は不明である。また、同報告の中で胸水、腹水は全例にみられたが、肺野病変が認められたのは 0 例であった。TAFRO 症候群の胸部病変として最も多くみられるのは胸水で、次いで多いのは前縦隔病変であると考えられた。

胸・腹水に関しては、血清と胸・腹水の両方で IL-6 と VEGF(vascular endothelial growth factor) を測定された TAFRO 症候群の 10 症例（胸腹水の VEGF は 2 例欠損）について検討した。ほとんどの症例で、胸・腹水中の IL-6、VEGF は血清中よりも高値であった。TAFRO 症候群では上昇した VEGF や IL-6 などのサイトカインが炎症や血管透過性を誘導し、胸・腹水を惹起している可能性が考えられた。

[結論]

TAFRO 症候群の胸部では、胸水に次いで前縦隔病変を高率に合併するが、肺野病変は稀である。TAFRO 症候群の胸・腹水中の IL-6、VEGF は血清中よりも高値で、これらが血管透過性を誘導して胸水、腹水を惹起している可能性がある。

平成 30 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

抄録

[演題名] キャッスルマン病、TAFRO 症候群の臨床症状と治療の検討
TAFRO 症候群 血小板減少

[研究発表者] 氏名： 上田恭典

[研究分担/協力者] 氏名：

[目的] TAFRO 症候群のキャッスルマン病に比較した時の大きな特徴である血小板減少について検討する

[方法] 倉敷中央病院で診断された、TAFRO 症候群 11 症例の血小板数について、病理診断がなされた時点での血小板関連の検査結果を中心に検討する。

[結果および考察]

診断時の血小板数の平均値は 6.5 万/ μ l で、全例治療前に 10 万/ μ l 未満の時期があった。治療経過の中で、全例基準値下限である 16 万/ μ l まで回復した。PAI gG の平均値は、201ng/ 10^7 cell と著明に上昇、2 例のみの測定であるが IPF は 23.4% と高値であった。骨髄生検での巨核球過形成、過分葉や IPF 高値等からは、血小板減少の機序として何らかの破壊の亢進が想定される。もはや免疫性血小板減少症のマーカーとしては用いられないものの、PAI gG の著明高値が IgG の上昇のない状態で生じており、病態と関連している可能性がある。また、血小板数の一過性の低下は治療経過の中で、全例基準値の範囲内まで回復しており、繊維化についても、一過性である可能性が高い。その機序について、サイトカイン等の検討が望まれる。

[結論]

TAFRO 症候群での血小板減少は、何等かの機序での一過性の破壊の亢進による可能性が高い。線維化の機序とともに、検討を進める必要がある。

平成 30 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

抄録

[演題名] キャッスルマン病、TAFRO 症候群の臨床症状と治療の検討
TAFRO 症候群 骨髄所見

[研究発表者] 氏名： 上田恭典

[研究分担/協力者] 氏名：

[目的] TAFRO 症候群の骨髄像

[方法] 倉敷中央病院で、診断基準 2015 に従って診断された、TAFRO 症候群 11 例のうち骨髄生検を行った例について骨髄生検像を中心に検討した

[結果および考察]

骨髄生検では、正もしくは過形成髄で、巨核球系は過形成を呈し、巨核球は過分葉を呈すとともに、核網は明るい。MF-1-2 相当の線維化を示す例があるが、明らかな線維化は認められない例もある。骨髄穿刺は、dry Tap 例も存在し、細胞数、巨核球数も、繊維化の影響による吸引困難例も予想されるため、得られる情報は多くない。

[結論]

TAFRO 症候群を疑う患者では、骨髄生検による骨髄病理像と、リンパ節生検による病理像確認が重要である。

2018年度 第2回研究班会議 CD患者会アワー

キャッスルマン病患者会の活動、今後の方針他

顧問の先生はじめ研究班の皆様方の多大なご努力により、指定難病認定を受けられましたことは、患者会として感謝の念に堪えません。本当にありがとうございます。

2019年度も「会員の交流会、医療講演会の開催」を継続実施し、本疾患の更なる認知度と会員の皆様の疾患に対する理解向上の一助となるよう活動を進めてまいります。

医療講演会・交流会を通じて、自分の難病が未来に向かって進んでいることを確信しその目を未来に向けた、前向きに病気治療に取り組む気持ちの醸成、そんな胸の高鳴りを同病者で分かちあえる人間性をも構築できるようにするのが目的です。

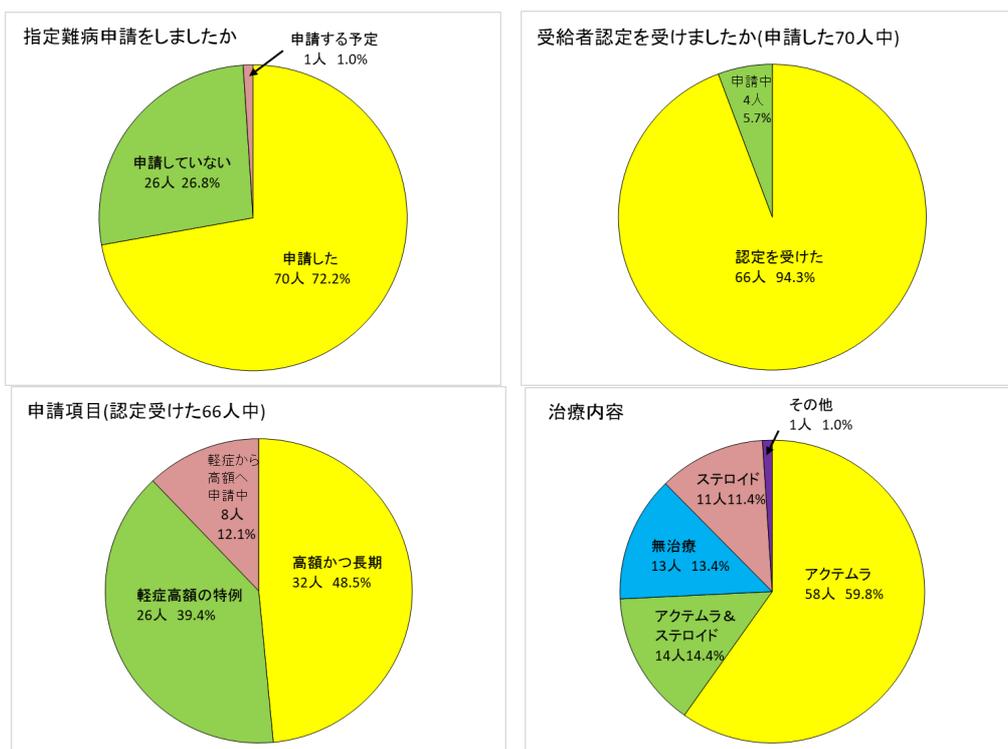
➤主な活動予定

2019年度 総会・医療講演会・交流会日程

2019年6月23日(日) 大阪大学銀杏会館第一会議室

詳細は後日別途ご案内申し上げます。

➤指定難病を受けての患者会アンケート結果(回答者97名); ご参考



以上

平成 30 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

抄録

[演題名] 班の HP 作成と分担

[研究発表者] 氏名： 村山 真一

[研究分担/協力者] 氏名： 青木 定夫、川上 純、川端 浩、正木 康史、岡本 真一郎、水木 満佐央、西田 純幸、中村 栄男、黒瀬 望、中塚 伸一、矢野 真吾、井出 眞、小島 俊行、高井 和江、村山 真一、古賀 智裕

[目的]

HP を通じて、キャッスルマン病・TAFRO・その類縁疾患調査研究班（略称）の活動を紹介し、関係する医療従事者および患者の理解促進を図る。

[方法]

分担者の先生方に、それぞれの研究テーマについてご執筆頂いた。英語翻訳については、事務局で下訳を行い、先生方に修正・最終確認をお願いした。

[結果および考察]

キャッスルマン病・TAFRO・その類縁疾患調査研究班（略称）の活動を紹介する HP を作成し、作年 11 月 13 日に公開した。英語版も同時に公開し、世界に向けて発信することにも成功した。また、問い合わせフォームを通じて、本研究班の活動及び対象疾患に関する質問・問い合わせに対する対応を図れるようにした。

[結論]

本研究班の活動について HP を介して知ることができるようになり、コミュニケーションの幅が広がることを期待される。

キャッスルマン病・TAFRO症候群・
IgG4-RD・POEMS症候群
4 疾患合同検討会議

プログラム・抄録集

キャスルマン病・TAFRO症候群・IgG4-RD・POEMS症候群
4 疾患合同検討会議

プログラム・抄録

記

開催日:2018年12月8日(土)10:00-17:40

会 場:大阪大学産業科学研究所講堂
大阪府茨木市美穂ヶ丘8-1

会 長:吉崎和幸 (大阪大学大学院情報科学研究科)

世話人:青木定夫 (新潟薬科大学薬学部 病態生理学)

主催

IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究班
神経免疫班・POEMS 症候群グループ
キャスルマン病・TAFRO・その類縁疾患調査研究班(略称)

お問い合わせ先

キャスルマン病・TAFRO・その類縁疾患調査研究班(略称)

研究代表者 吉崎和幸

TEL:06-6877-5737

プログラム

10:00-10:10

開会挨拶・参加者紹介 吉崎和幸

10:10-10:30

Session

司会:都立駒込病院膠原病科 瀬戸口京吾

『TAFRO 症候群 -疾患概念と課題-』

新潟市民病院血液内科 高井和江

10:30-12:30

Session (病理) (各パート 30 分)

司会 東海大学医学部基盤診療学系病理診断学 中村直哉

『多中心性キャスルマン病と TAFRO 症候群の病理』

金沢医大臨床病理学 黒瀬望

『IgG4 関連疾患と多中心性キャスルマン病』

倉敷中央病院病理診断科 能登原憲司

『POEMS 症候群の病理(骨髄所見を含めて)』

久留米大学医学部病理学 竹内真衣

『病理総合討論』

ディスカッサー:久留米大学医学部病理学 大島孝一

琉球大学医学部細胞病理学 加留部謙之輔

~ 休憩 ~ 12:30-12:45

12:45-13:15

ランチョンセミナー

司会 大阪大学大学院情報科学研究科 吉崎和幸

『多中心性キャスルマン病と IgG4 関連疾患の皮膚病変』

京都大学大学院医学研究科皮膚科学 鬼頭昭彦

13:15-13:35

Session

司会 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 川野充弘

『TAFRO 症候群の腎病理』

虎ノ門病院 リウマチ膠原病科 乳原善文

13:35-16:20

Session (症例検討) (発表 10 分・討論 20 分) * 境界症例、診断に苦慮した症例

司会 新潟薬科大学病態生理学 青木定夫

『トシリズマブにより肺障害と末梢神経障害の改善がみられた、

Castleman 病に合併した POEMS 症候群』

東京女子医大血液内科 篠原明仁

『分類困難な高 グロブリン血症をきたした 1 例』

倉敷中央病院病理診断科 能登原憲司

倉敷中央病院血液内科 上田敦志

倉敷中央病院放射線診断科 小山貴

『IgG4 が異常高値を示した重症キャスルマン病と考えられた一例』

国際医療福祉大血液内科 中世古知昭

～休憩～ 15:05-15:20

『高度な好酸球増多と TAFRO 症候群の特徴を呈した全身性エリテマトーデス』

市立吹田市民病院 血液内科 徳永正浩

『貧血、多発リンパ節腫脹を認め、病理組織より

IgG4 関連疾患疑いとして紹介となり、血液検査データからは

Castleman 病として経過観察中 5 年目に悪性リンパ腫を呈した 1 例』

都立駒込病院膠原病科 瀬戸口京吾

16:20-16:50

Session (追加発言) (発表 20 分・討論 10 分)

司会 国際医療福祉大血液内科 中世古知昭

『Castleman 病合併 POEMS 症候群 13 症例の検討: 非合併 100 症例との比較』

千葉大学脳神経内科 水地 智基

16:50-17:30

Session (最終総合討論) 司会 新潟薬科大学病態生理学 青木定夫

鑑別診断のための問題点

今後の研究の方向性

その他

17:30 閉会挨拶 吉崎和幸

抄録

10:10-10:30 **Session**

『TAFRO 症候群 -疾患概念と課題-』

新潟市民病院血液内科 高井和江 p.79

10:30-12:30 **Session (病理)**

『多中心性キャスルマン病と TAFRO 症候群の病理』

金沢医大臨床病理学 黒瀬望 p.80

『IgG4 関連疾患と多中心性キャスルマン病』

倉敷中央病院病理診断科 能登原憲司 p.81

『POEMS 症候群の病理(骨髄所見を含めて)』

久留米大学医学部病理学 竹内真衣 p.82

『病理総合討論』

ディスカッサー:久留米大学医学部病理学 大島孝一

琉球大学医学部細胞病理学 加留部謙之輔

12:45-13:15 **ランチョンセミナー**

『多中心性キャスルマン病と IgG4 関連疾患の皮膚病変』

京都大学大学院医学研究科皮膚科学 鬼頭昭彦 p.83

13:15-13:35 **Session**

『TAFRO 症候群の腎病理』

虎ノ門病院 リウマチ膠原病科 乳原善文 p.84

13:35-16:20 **Session (症例検討)**

『トシリズマブにより肺障害と末梢神経障害の改善がみられた、

Castleman 病に合併した POEMS 症候群の一例』

東京女子医大血液内科 篠原明仁 p.85

『分類困難な高 グロブリン血症をきたした 1 例』

倉敷中央病院病理診断科 能登原憲司

倉敷中央病院血液内科 上田敦志

倉敷中央病院放射線診断科 小山貴 p.86

『IgG4 が異常高値を示したが、重症キャスルマン病と考えられた一例』

国際医療福祉大血液内科 中世古知昭 p.87

『高度な好酸球増多と TAFRO 症候群の特徴を呈した全身性エリテマトーデス』

市立吹田市民病院 血液内科 徳永正浩 p.88

『貧血、多発リンパ節腫脹を認め、病理組織より IgG4 関連疾患疑いとして紹介となり、

血液検査データからは Castleman 病として経過観察中 5 年目に悪性リンパ腫を呈した 1 例』

都立駒込病院膠原病科 瀬戸口京吾 p.89

16:20-16:50 **Session (追加発言)**

『Casleman 病合併 POEMS 症候群 13 症例の検討:非合併 100 症例との比較』

千葉大学脳神経内科 水地 智基 p.90

4 疾患合同検討会議 抄録

[演題名] TAFRO 症候群 疾患概念と課題

[発表者] 高井和江(新潟市民病院 血液内科)

[協力者] 正木康史、川端 浩、小島 勝、青木定夫、黒瀬 望、藤本信乃、中村栄男、他

[疾患概念]

TAFRO 症候群は、明らかな原因なしに急性あるいは亜急性に、発熱、全身性浮腫、血小板減少を来し、腎障害、臓器腫大(肝脾腫、リンパ節腫大)などを伴う全身炎症性疾患である。既知の単一疾患に該当せず、2010年 Thrombocytopenia, Anasarca, Fever, Reticulin fibrosis of bone marrow, Organomegaly より TAFRO 症候群(仮称)として報告した。リンパ節生検の病理は Castleman 病様の像を呈し、臨床像も一部は多中心性 Castleman 病に重なるが、本疾患特有の所見も多く、異同に関しては現時点で不明である。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、治療抵抗例も存在し、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である。2015年厚労科学研究 難治性疾患政策研究事業研究班にて診断基準・重症度分類・治療指針が策定された。

[診断基準]

・必須項目 3 項目 + 小項目 2 項目以上を満たす場合 TAFRO 症候群と診断する。

・ただし、悪性リンパ腫などの悪性疾患を除外する必要があり、生検可能なリンパ節がある場合は、生検するべきである。

1. 必須項目

体液貯留(胸・腹水、全身性浮腫)

血小板減少(10 万 / μ l 未満): 治療開始前の最低値(治療開始後減少例もあり、要検討)

原因不明の発熱(37.5 以上)または炎症反応陽性(CRP2mg/dl 以上)

2. 小項目

リンパ節生検で Castleman 病様(Castleman-like)の所見

骨髓線維化(細網線維化)または骨髓巨核球増多

軽度の臓器腫大(肝・脾腫、リンパ節腫大)

進行性の腎障害

3. 除外すべき疾患

悪性腫瘍: 悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、中皮腫など

自己免疫疾患: 全身性エリテマトーデス(SLE), ANCA 関連血管炎など

感染症: 抗酸菌感染、リケッチア感染、ライム病、重症熱性血小板減少症候群(SFTS)など

POEMS 症候群

IgG4 関連疾患

肝硬変

血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)/溶血性尿毒症症候群(HUS)

[検討課題]

1. TAFRO 症候群は MCD の 1 亜型か独立疾患か? MCD の診断にはリンパ節生検が必須

2. リンパ節生検困難例(30%)があり、かつ TAFRO 症候群に特異的なリンパ節病理組織像は?

3. TAFRO 症候群に特異的なマーカー(サイトカイン、自己抗体)は存在するか?

4. 腎障害機序(腎病理像)、心筋症、縦隔病変、胆のう炎などとの関連、病態の解析

5. 重症度分類と治療戦略: 重症例に対する最適な併用療法プロトコルは?

4疾患合同検討会議 抄録

[演題名] 多中心性キャスルマン病と TAFRO 症候群の病理

[発表者] 氏名: 黒瀬 望 (金沢医科大学 臨床病理学)

[協力者] 氏名: 藤本信乃, 川端 浩, 正木康史 (金沢医科大学 血液免疫内科学)

高井和江 (新潟市民病院血液内科)

青木定夫 (新潟薬科大学病態生理学)

中村栄男 (名古屋大学大学院医学系研究科病理学)

山田壮亮 (金沢医科大学 臨床病理学)

[目的]

多中心性キャスルマン病と TAFRO 症候群の病理組織学的差異を明らかにする

[方法]

TAFRO 症候群を合併した特発性多中心性キャスルマン病(iMCD)のリンパ節病変(n=37)と、TAFRO 症候群の合併がない iMCD のリンパ節病変(n=33)を用いて、臨床病理学的に比較・検討した。

[結果および考察]

病理組織学的に、TAFRO 症候群を合併した iMCD は、形質細胞型(n = 3)、混合型(n=28)、富血管型(n=6)の像を示し、TAFRO 症候群の合併がない iMCD は、形質細胞型(n = 24)、混合型(n=9)、富血管型(n=0)の像を示した。

TAFRO 症候群の合併がない iMCD と比較し、TAFRO 症候群の合併がある iMCD では、リンパ濾胞の萎縮が目立ち、濾胞間距離の拡大、胚中心内における系球体様血管の出現頻度が増加していた。加えて、IgG4 陽性形質細胞数と CD38 陽性形質細胞数は前者と比較し、後者で有意に減少していた。

[結論]

TAFRO 症候群の合併がない iMCD と比較し、TAFRO 症候群の合併がある iMCD では、様々な病理組織学的差異が認められた。しかしながら、iMCD と TAFRO 症候群の病理像の極一部を明らかにしたに過ぎず、今後更なる検討が必要である。

4 疾患合同検討会議 抄録

[演題名] IgG4 関連疾患と多中心性キャスルマン病

[発表者] 氏名: 能登原憲司(倉敷中央病院 病理診断科)

[協力者]

IgG4 関連疾患の特徴について病理像を中心に解説し、多中心性キャスルマン病(MCD)との鑑別について述べる。

IgG4 関連疾患の特徴として、1) IgG4 の異常(血清 IgG4 高値、病変内における多数の IgG4 陽性細胞の浸潤)、2) 腫瘤形成・臓器腫大・肥厚性病変といった腫瘍を思わせる画像所見・肉眼像、3) 多臓器病変の形成、4) ステロイドの良好な反応性、5) 特徴的な組織像(花筵状線維化、閉塞性静脈炎)が挙げられる。腫瘍との鑑別を要する点で、IgG4 関連疾患は特異な炎症性疾患である。

IgG4 関連疾患発見のきっかけとなった腓病変(1型自己免疫性腓炎)を例に挙げると、腫瘤形成・臓器腫大の原因は腓辺縁の肥厚性炎症性病変(画像診断でいう capsule-like rim)、小葉の腫大、腓管上皮周囲の肥厚性病変、細動脈の肥厚性病変、神経周囲の肥厚性病変など、様々な微小構造の腫大・肥厚の集合からなる。高度な炎症細胞浸潤にもかかわらず、実質の変性や壊死は乏しく構築も保たれているため、炎症消退後には病変局所は修復されやすい。したがって、高度の組織障害を伴う炎症を見た場合、IgG4 関連疾患は考えにくい。

特徴的な組織像である花筵状線維化や閉塞性静脈炎は、臓器により、また好発する臓器においても症例により、みられないことがある。また近年増加した針生検では、これらの所見を同定することは困難である。したがって、花筵状線維化や閉塞性静脈炎に基づかない組織診断の方法を模索する必要がある。その際に、前述のような臓器内での病変分布の特徴は参考になる。

IgG4 関連疾患において、リンパ節は特徴的な組織所見を欠く代表的な臓器である。さらに、リンパ節病変の中には非 IgG4 関連疾患であるにも関わらず多数の IgG4 陽性細胞、高い IgG4/IgG 陽性細胞比がみられるケースが存在する。そのため、現在ではリンパ節生検で IgG4 関連疾患を病理学的に診断することはできないとされている。ただ、リンパ節腫大のみからなる IgG4 関連疾患はほとんど存在せず、臨床上大きな問題とはなっていない。もしもリンパ節腫脹の原因検索を目的に行われたリンパ節生検の所見が IgG4 関連疾患を疑わせるものであった場合、画像を含めた臨床的検索をリコメンドするのが妥当であろう。

MCD においても多数の IgG4 陽性細胞、IgG4/IgG 陽性細胞比高値を認めるケースが知られ、IgG4 関連疾患と MCD のリンパ節病変を IgG4 の免疫染色だけで鑑別することはむずかしい。組織学的鑑別点として、MCD では濾胞間に成熟した形質細胞が集簇性にみられるのに対し、IgG4 関連疾患では多彩な細胞が存在する点が挙げられる。さらに、臨床像、画像所見を踏まえると両者の鑑別は多くの場合可能である。リンパ節外においては、IgG4 関連疾患では花筵状線維化をきたすのに対し、肺を代表とする MCD の病変では dense な線維化をきたしやすく、両者の鑑別点となる。

4 疾患合同会議抄録

演題名: POEMS 症候群の病理

発表者: 竹内 真衣

協力者: 大島 孝一

概要: POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes) syndrome (別名: クロウ・深瀬症候群) は単クローン性の形質細胞増殖をベースに多発神経炎をはじめとした多彩な症状を呈する疾患である。POEMS 症候群の重要な鑑別診断として monoclonal gammopathy of uncertain significance (MGUS)、IgM 産生型多発性骨髄腫、形質細胞腫、lymphoplasmacytic lymphoma などの IgM 産生形質細胞腫瘍が挙げられる。これらの疾患を鑑別するため、POEMS 症候群の診断では骨髄生検が推奨される。骨髄生検で単クローン性の形質細胞増殖が認められない例もあり、過去の報告では約 1/3 の症例でクローナルな形質細胞を指摘できないとされている。POEMS 症候群の骨髄に特徴的な所見としては巨核球の過形成やクラスタリング、リンパ球集簇と形質細胞の rimming が報告されており、90%以上の症例で軽鎖制限が鎖に偏っていることが知られている。POEMS 症候群では vascular endothelial growth factor (VEGF) の上昇が認められ、形質細胞から産生される VEGF が多彩な臨床症状の原因と考えられている。POEMS 症候群の形質細胞は免疫染色で VEGF 陽性となるという報告があり診断の一助になる可能性があるが、染色条件の精度管理が重要になると思われる。

リンパ節など骨髄以外の病理検体では形質細胞腫やキャッスルマン病などの病理組織像が観察されることが多く、POEMS 症候群に特異的な病理形態像は十分に知られていない。POEMS 症候群とキャッスルマン病の関係は複雑であり、キャッスルマン病の中に多発性神経炎を合併する症例が存在する。これらの症例では浮腫やモノクローナルな鎖の軽鎖制限など POEMS 症候群に類似した所見が見られることもある。一方で、モノクローナルな形質細胞が確認された POEMS 症候群の背景に通常のキャッスルマン病の病理所見が認められることがあり、両者にはオーバーラップする点が見られる。

以上より、POEMS 症候群の病理組織像は他の疾患と比較して特異的な所見が少なく、キャッスルマン病など他の疾患とオーバーラップする臨床像や組織像が多い。臨床所見、画像検査所見、検体検査、病理検査の全てを総合し判断する必要がある。自験例を含め報告する。

4 疾患合同検討会議 抄録

[演題名] 多中心性キャスルマン病と IgG4 関連疾患の皮膚病変

[発表者] 氏名: 鬼頭昭彦

多中心性キャスルマン病および IgG4 関連疾患ではしばしば皮膚病変がみられることが知られています。生じる皮膚病変としてさまざまなものが記載されていますが、多中心性キャスルマン病や IgG4 関連疾患の病態そのものによって生じる皮膚病変(特異疹)と、関連はあってもあくまで合併にすぎない皮疹(非特異疹)があまり整理されていないようです。まずこの点を整理してお話したいと思います。

もう一点触れたい問題として、皮膚科領域を中心に報告されている systemic plasmacytosis(あるいは cutaneous and systemic plasmacytosis)という疾患概念と多中心性キャスルマン病の異同があります。皮膚科医は以前から、皮膚形質細胞増多症 cutaneous plasmacytosis の症例のなかでリンパ節腫脹をはじめとする全身症状をともなう症例を systemic plasmacytosis と診断してきました。おそらく多くは多中心性キャスルマン病と同一の病態ではないかと思われます。実際「systemic plasmacytosis は HHV-8 陰性多中心性キャスルマン病の variant の1つ」という考え方も提唱されていますが、まだ完全に受け入れられているとは言えない状況です。この考え方に基づけば、全身症状を伴わない皮膚形質細胞増多症は、キャスルマン病の皮膚限局型という捉え方もできます。今後の症例の集積や病態解明のためには、この点もふまえた疾患概念や病名の整理と統一が必要ではないかと考えています。

4疾患合同検討会議 抄録

虎の門病院腎センター内科・リウマチ膠原病内科

乳原善文, 水野裕基, 渡邊駿, 澤直樹,

TAFRO 症候群は T (thrombocytopenia, 血小板減少), A(anasarca including pleural effusion and ascites, 全身浮腫 胸水・腹水), F(fever 発熱), R(renal insufficiency 腎機能障害, reticulin fibrosis 骨線維症), O (organomegaly including hepatosplenomegaly and lymphadenopathy 肝脾腫とリンパ節腫大を含む臓器腫大)で定義される疾患単位である。これまで当疾患についてのリンパ節や骨髄所見についての解析はなされてきたが、腎病変の詳細は明らかでなかった。今回当院で腎生検にて診断された腎病変について解析した。診断時の年齢は中央値 53 歳(34-84), 男 4, 女 3, 血小板数は 4.1 万(1.1-6.0), Cre 1.17(0.77-5.71), 尿蛋白は 1 例が 3.7g/day(症例 4)であったが他の 6 例は 1g/day 以下, 尿沈渣は 3 例が 11-30/HPF 以上, 4 例は 1-4/HPF 以下であった。腎生検所見は 7 例全例で光顕上内皮細胞障害とメサンギオ融解を伴った管内増殖性腎炎像を呈し, 電顕でも同様の像を呈したが上皮細胞足突起の癒合像は乏しく, 高電子密度沈着物はなく, 蛍光でも有意所見なし。上皮細胞に VEGF の陽性像が見られた。1 例では全身浮腫が強く一時的に透析療法が施行されたが, ステロイド治療が奏功し腎機能の正常化が得られた時点で腎生検がされたが他症例と同様な高度な管内増殖性腎炎像が確認された。蛋白尿を認めた症例 4 においてはステロイド治療のみで改善が得られたが, 4 例はステロイド治療のみでは治療効果が得られずトシリズマブにて奏功。1 例はステロイド治療に奏功したが減量過程で再発してトシリズマブにて奏功。1 例はステロイド+トシリズマブにて効果が十分でなく, 最終的にはリツキシマブが奏功した。(結果)7 例の TAFRO 症例の腎病変の特徴は高度の内皮障害を伴った管内増殖性病変(TMA-like)であると推察された。

4 疾患合同検討会議 抄録

[演題名] トシリツマブにより肺障害と末梢神経障害の改善がみられた、Castleman 病に合併した POEMS 症候群の一例

[発表者] 篠原 明仁

[協力者] 糸井覚、竜崎理子、梅田美紀、大嶋祥子、長内聡子、飯塚有希、渡邊彩、田中紀奈、石山みどり、風間啓至、萩原将太郎、吉永健太郎、志関雅幸、田中淳司
所属: 東京女子医科大学 血液内科

[背景] Castleman 病と POEMS 症候群は類似した病像を呈することがあり、経過の中で合併と診断される症例も報告されている。しかし、その診断や治療法は未だ確立されていない。

[症例] 症例は 41 歳女性、X-11 年貧血を主訴に当院を受診した。初診時に高ガンマグロブリン血症、CT で両側肺野のすりガラス影(GGO)、縦隔/腋窩/鼠径部リンパ節腫大(最大径 3cm)および脾腫を認めた。右腋窩リンパ節生検行い病理学的に形質細胞の浸潤がみられ多中心性 Castleman 病(plasma cell type)と診断された。呼吸機能検査で肺拡散能の軽度低下がみられたが自覚症状なく経過観察となっていた。

X-3 年に労作時呼吸困難が出現し prednisolone (PSL) 投与で改善がみられたが、PSL 漸減とともに再燃し胸部 CT でも肺野全体に GGO が増悪し低酸素血症を呈していたため入院となった。同時期に左下垂足が出現し歩行が困難となっていた。神経伝導速度検査では、腓骨神経と腓腹神経の伝導速度の低下がみられた。M 蛋白陰性であったが血清 VEGF は 1430pg/ml と上昇し、脾腫・血小板増多・多発ニューロパチーを認めたことから POEMS 症候群の合併例と診断した。Tocilizumab を開始し約 1 ヶ月後に低酸素血症の改善がみられ、治療 2 ヶ月後には安静時の酸素投与が不要となり退院した。退院後約 1 年間同治療を継続したところ下垂足の改善がみられ PSL 減量可能となった。また治療後の VEGF は 500pg/ml 程度にまで低下していた。

[考察] M 蛋白陰性であることは非典型的であるが、VEGF 上昇を伴い運動障害優位の多発末梢神経障害を呈したことから、Castleman 病に合併した POEMS 症候群と診断した。Tocilizumab を導入したところ、肺障害と神経障害の改善がみられ VEGF も低下した。治療後 2 年の現在でも寛解が維持され tocilizumab が有効と考えられた。

[結論] Castleman 病と POEMS 症候群の合併例では、tocilizumab が両疾患の症候・臓器障害を改善する可能性がある。

4疾患合同検討会議 抄録

[演題名]分類困難な高 グロブリン血症をきたした 1 例

[発表者]氏名：倉敷中央病院病理診断科 能登原憲司
倉敷中央病院放射線診断科 小山貴
倉敷中央病院血液内科 上田敦志

[症例]67 歳女性。

[経過]4 年前に全身倦怠感、腹痛、黄疸を主訴に当院消化器内科を受診し、肝酵素上昇、好酸球上昇、IgE 高値、IgG4 高値を認め急性肝炎と診断されたが、急性肝炎の原因となるウイルス学的、血清学的所見がなく最終的に特発性好酸球増加症として PSL30 mg/日 で加療が開始された。その後症状改善し1 年ほどで PSL は Off、その後関節リウマチが疑われ、メトトレキサートが開始された。その後外来で経過観察をされていたが再度肝胆道系酵素や IgG 増加傾向となり、下痢症状や倦怠感も持続したため精査目的に入院とした。

(検査所見)(入院時)(血算)MCV 97.2 fL, Hb 9.6 g/dL, WBC $10.6 \times 10^3 / \mu\text{L}$, (Neutro 38.0 %, Eos 47.0 %, Lymph 13.0 %, Mono 2.0 %, Plasma 様細胞 3%)PLT $12.8 \times 10^4 / \mu\text{L}$ (生化学)CRP 1.64 mg/dL 総蛋白 11.1 g/dL(M 蛋白 IgG- ,), アルブミン 1.7 g/dL, ChE 62 U/L, T-BIL 4.7 mg/dL, D-BIL 4.0 mg/dL, AST(GOT) 43 U/L, ALT(GPT) 30 U/L, LD 138 U/L, ALP 290 U/L, -GT 21 U/L, クレアチン 0.67 mg/dL, 尿素窒素 11 mg/dL, Ca(Alb 補正)10.0 mg/dl, T-Cho 61 mg/dL(自己抗体/補体)ANCA <20 倍, DNA 抗体 RIA 9.7 IU/mL, RNP 抗体 8.0 INDEX, Sm 抗体 <5.0 INDEX, SS-A 抗体 <5.0 INDEX, Scl-70 抗体 <5.0 INDEX ASMA20 倍 AMA M2 抗体:陰性 C3 49.6 mg/dL, C4 5.6 mg/dL (免疫グロブリン) IgG 6967 mg/dL(IgG1 2450.0 mg/dL, IgG2 3610.0 mg/dL, IgG3 29.5 mg/dL, IgG4 4710.0 mg/dL), IgA 94.5 mg/dL, IgM 30.3 mg/dL IgE 107IU/mL,(尿検査)U-TP/C 0.23 g/g・Cr, U- 2MG/Cr 1774 $\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$, NAG/C 11.0 IU/g・Cr, 潜血 (1+), RBC 1-4/HPF, WBC 5-9/HPF

[画像所見]入院後の CT では以前の CT では認められなかった著明な肝脾腫が出現しており、肝臓の門脈周囲には浮腫が見られた。胆嚢は全周性の壁肥厚と造影効果の増強が認められたが、非特異的な所見と考えられた。その他の腹部臓器、肺野を含めて有意な異常所見は認められなかった。有意な size ではないものの鎖骨上窩に小リンパ節の集簇を認めたことより、超音波ガイド下にリンパ節の生検が施行された。

[病理所見]リンパ節の構造は保たれ、血管と形質細胞の増加がみられた。形質細胞は polyclonal で、多数(>100/hpf)の IgG4 陽性細胞の出現と IgG4/IgG 陽性細胞比高値を認めた。同時期に行われた骨髓生検でも polyclonal な形質細胞増加がみられた。1 年前に腎生検が施行されており、糸球体の腫大と内皮の腫大が著明で、1 か所に浸出性変化がみられた。蛍光抗体法はすべて陰性で、また間質性腎炎の所見はなかった。1 年前に行われた唾液腺生検では導管周囲へのリンパ球集簇がみられたが、非特異的な変化と考えられ、IgG4 関連唾液腺炎にみられる小葉内の炎症細胞浸潤は乏しかった。

[考察]高ガンマグロブリン血症、特に IgG4 の著明高値を認めており IgG4 関連疾患を疑ったが、特徴的な画像所見、病理所見に乏しく、診断確定はできなかった。最終的に PSL を再導入し現在まで症状は落ち着いている。本例の診断について議論したい。

4疾患合同検討会議 抄録

[演題名] IgG4 が異常高値を示したが、重症キャスルマン病と考えられた一例

[発表者] 氏名： 中世古知昭 国際医療福祉大学医学部血液内科

[緒言] キャスルマン病と IgG4 関連症候群は多彩な症状を呈し、しばしば鑑別が困難である。今回、著明な高 IgG4 血症を認めたと、重症キャスルマン病と考えられた症例を経験したので報告する。

[症例] 65 歳、男性。2012 年にくも膜下出血、小脳梗塞を発症し長期療養中であり、頻回に誤嚥性肺炎を来し、COPD も認め呼吸器内科に通院していた。2017 年 3 月頃から微熱、全身倦怠感、食欲不振、体重減少があり、貧血、高ガンマグロブリン血症、CRP 高値を認め、同年 9 月に血液内科を紹介受診した。初診時、TP 9.3 g/dL, Alb 2.1 g/dL, CRP 5.2 mg/dL, IgG 5031 mg/dL, IgA 203 mg/dL, IgM 86 mg/dL, WBC 8270/μL, Hb 10.4 g/dL, PLT 7.6 万/μL, Fer 1089 ng/mL, FLC- 395 mg/L, 388 mg/L, / 1.0, であり、多クローン性高ガンマグロブリン血症であったが、血清 IgG4 3120 mg/dL と異常高値であった。FDG-PET/CT では脾腫と骨髄に集積亢進を認め、全身のリンパ節に軽度の集積亢進を認めたが生検可能な病変はなかった。骨髄では形質細胞を 10% 認めた。組織学的診断はないが、IgG4 関連症候群を疑い、PSL 10mg を開始した所、自覚症状の改善と検査値の改善を得た。その後 PSL を漸減していた所、2018 年 6 月に入り症状の再燃、貧血、血小板減少の進行を来し、入院となった。

入院時 TP 6.5 g/dL, Alb 1.7 g/dL, CRP 10.2 mg/dL, WBC 8340/μL, Hb 9.1 g/dL, PLT 2.2 万/μL, Fer 1276 ng/mL, 末梢血中にマクロファージが散見され、骨髄では形質細胞 3.2%、血球貪食像を伴うマクロファージの増殖を認めた。血清 IL-6 47.1 pg/mL と高値であり、組織学的診断はないが、重症キャスルマン病に伴う血球貪食症候群を疑い、PSL 1mg/kg, リメタゾン 5mg 3 日間 x2 投与するも改善なく、アクテムラ 8 mg/kg を投与した。その後全身状態の改善が得られ、数日で CRP 陰性化した。しかし、アクテムラ投与開始後 6 日目に軽度の腹痛を訴え、腹部 X 線撮影を行っている間に急変し、直ちに心肺蘇生を行うも永眠された。剖検を施行した所、縦郭に 1 cm 大の腫大したリンパ節を複数認め、軽度の脾腫を認めたほか、大腸が全体に拡張し粘膜の菲薄化、出血が見られたが、腸管動脈血栓症による虚血性腸炎は否定的であった。現在病理最終報告を待っている所である。

[考察] 2017 年のキャスルマン病診療の参照ガイドによれば、高ガンマグロブリン血症にともなって血清 IgG4 高値や組織中 IgG4 陽性細胞増多を示すことがあり、その際に発熱、CRP 高値、小球性貧血、血小板増多などの高 IL-6 血症に伴う反応が認められる場合は、IgG4 関連疾患よりもキャスルマン病の可能性を強く考える、とされている。また、キャスルマン病重症例の診断基準の一つとして、輸血不応または輸血依存性の血小板減少があげられている。本症例は初発時より著明な高 IgG4 血症を認めたと、明らかな IgG4 関連症候群と診断できる病変はなく、経過中に症状の増悪とともに血小板減少、IL-6 高値が判明したため、重症キャスルマン病を疑った。アクテムラ投与開始後症状の改善傾向が得られたが、残念ながら急変して死亡された。最終的に確定診断に至っていないが、このように高 IgG4 血症、高 IL-6 血症を来し、臨床的に重症キャスルマン病と考えられる症例があり、更なる診断基準の検討が必要である。

4疾患合同検討会議 抄録

[演題名] 高度な好酸球増多と TAFRO 症候群の特徴を呈した全身性エリテマトーデス

[発表者] 氏名: 徳永 正浩

[症例] 症例は 76 歳女性。発熱と掻痒感を伴う出血性皮疹に加え、高度の血小板減少を指摘され当院に入院となった。貧血や著明な好酸球増多、ALP・CRP・可溶性 IL-2 受容体の上昇、抗核抗体と Coombs 試験陽性を認め、CT 上胸腹水・腹腔内リンパ節腫脹・肝脾腫を指摘された。PDGF・FGF 受容体遺伝子の再構成を伴う造血器腫瘍、感染症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、悪性リンパ腫(特に血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫)、および何らかの全身性炎症性疾患を当初鑑別に挙げた。PDGF・FGF 受容体遺伝子の再構成や感染巣を認めず、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症にも該当せず、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫または全身性炎症性疾患と考えた。ステロイド単剤投与のみで長期寛解を維持したことからリンパ腫としては非典型的経過であり、炎症性疾患、中でも特徴的な病像から TAFRO 症候群を疑った。この診断には SLE の除外が必須であり、保存血清中の抗 ds-DNA 抗体を検査したところ陽性であったことなどから最終的に SLE の診断に至った。典型的症状を欠き、好酸球増多など多彩な血球異常を呈した稀な例である。

4疾患合同検討会議 抄録

[演題名] 貧血、多発リンパ節腫脹を認め、病理組織よりIgG4 関連疾患疑いとして紹介となり、血液検査データからは Castleman 病として経過観察中 5 年目に悪性リンパ腫を呈した 1 例

[発表者]氏名：瀬戸口京吾

[協力者]氏名：

症例は 61 歳男性。200X 年より蕁麻疹あり。健康診断で貧血、高 グロブリン血症を指摘され、A 病院受診。グロブリンにクローナリティを認めないものの、両頸部、両腋窩、左上縦隔、腹腔、骨盤内、両鼠径にリンパ節腫脹を認め、リンパ節生検を行ったところ、IgG4 関連疾患を疑われ、200X+2 年当院紹介となる。当院初診時の採血では IgG5875 mg/dL, IgA1009 mg/dL, IgM111 mg/dL, IgE14957.2IU/mL, IgG4 1480 mg/dL であったが、CRP7.91mg/dL と炎症反応が亢進していることは IgG4 関連疾患らしくなかった。当院でリンパ節生検を再確認し、IgG4 陽性形質細胞の比率が 40%以上を越え、Castleman 病 (IPL) 類似の組織像であった。貧血を認め病変部位が全身性の多発リンパ節腫脹で、通常 IgG4 関連疾患で生じやすい病変部位には認めなかったため、Castleman 病として経過観察をしていた。

200X+7 年排尿障害が出現し、PSA は 0.8927mg/mL と低値であったが、尿閉となり B 大学病院で尿道バルーン留置となった。同院での MRI では著名な前立腺腫大を認め、IgG4 関連疾患、Castleman 病、悪性リンパ腫が疑われたため、当院入院となった。入院後前立腺生検を行ったところ、核形不整の目立つ中型から大型の腫瘍細胞が筋線維の混じる線維束間にびまん性に浸潤しており、免疫染色等の結果からびまん性大型 B 細胞リンパ腫の診断となった。腫瘍内科に転科し化学療法 (R-CHOP) を行い尿閉は改善しバルーンカテーテルは抜去可能となった。退院後外来で化療継続中であるが、高 グロブリン血症、炎症反応、貧血も改善傾向を示した。

4疾患合同検討会議 抄録

[演題名] Castleman 病合併 POEMS 症候群 13 症例の検討:非合併 61 症例との比較

[発表者]氏名: 水地智基

[協力者]氏名: 桑原聡、三澤園子

[目的]

POEMS (Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes) 症候群は単クローン性の形質細胞増殖を背景に、多発ニューロパチーを中心とした様々な全身症状を呈する希少難治性疾患である。その病態は不明な点が多いが、POEMS 症候群の 10-20%程度に Castleman 病が合併する事が知られており、両者は類縁疾患と考えられている。Castleman 病を合併した POEMS 症候群は、単クローン性の形質細胞増殖なくして発症し得るとされており、通常の POEMS 症候群と異なる病態が存在している可能性がある。本研究は、Castleman 病合併 POEMS 症候群の臨床的特徴を、非合併例との比較により明らかにする事を目的とした。

[方法]

当施設で治療した POEMS 症候群連続症例を対象とし、後ろ向きカルテ調査を行った。リンパ節組織診で Castleman 病と診断された症例を Castleman 病合併症例、リンパ節組織診で Castleman 病が否定された症例及びリンパ節腫大のない症例を非合併症例と定義し、両者の臨床的特徴や治療反応性について比較・検討した。

[結果および考察]

全 106 症例中、Castleman 病合併 13 症例 (12%)、非合併 61 症例が同定された。その他 32 症例はリンパ節腫大を認めたが、組織診がなされていないため、Castleman 病合併の有無は不明であった。Castleman 病合併症例は非合併症例と比較して、若年発症 (中央値 49 歳 vs 59 歳: $P=0.02$)、神経障害が軽度 (介助歩行の割合 23% vs 75%: $P<0.001$)、免疫調整薬 (主にサリドマイド) への反応が良好 (症状が改善した割合 90% vs 50%: $P=0.03$)、等の特徴があった。また、POEMS 症候群は一般的に多血症を呈する事が多いが、Castleman 病合併症例は貧血を呈する傾向が強かった。5 年生存率は Castleman 病合併症例と非合併症例でそれぞれ 88%、86%であった ($P=0.17$)。既報告では、Castleman 病合併 POEMS 症候群は、非合併例と比較して予後不良とされている。一方、本検討において両者の予後に差はなく、治療への反応は Castleman 病合併症例の方が良好であった。本研究の妥当性は症例数を増やして検証する必要があるが、特にサリドマイド療法により寛解を得られた症例が多かった点は特筆すべきであり、Castleman 病合併 POEMS 症候群は、サリドマイド療法の積極的適応になるかもしれない。

[結論]

当施設で治療した Castleman 病合併 POEMS 症候群は、若年発症、軽症、免疫調整薬によく反応する、といった臨床的特徴を有していた。