

. 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 大阪大学産業科学研究所 招へい教授

研究要旨 研究最終年として以下の項目について目標を設定し、研究を行い、検討しすべての項目において達成を目指した。即ち 参照ガイドは、より信頼性の高い診療ガイドラインの策定を目指し、そのための組織を構築し、班として策定した。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 は、微少改訂とした（正木分担員担当）、青木分担員を中心に 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。続いて検討会を継続する。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のため一次アンケート調査を行った。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した。本年は運用化された。患者会のに、TAFRO 患者の参加を承認した。キャッスルマン病が 2018 年 331 番目の指定難病に認められた。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策定した。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AMED 申請項目の中から IL-6 阻害治療以外の mTOR 阻害による画期的な治療の開発を企画し、ノーベルファーマ社の参加を得た。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 年目から開始予定された。2 年目としてはかなり研究が進み、かなりの項目において達成済みとまった。

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
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
黒瀬望：金沢医科大学、准教授
岩城憲子：金沢大学附属病院 助教
加留部謙之輔：琉球大学医学部 教授

研究協力者

生島壮一郎：日本赤十字社医療センター、部長
 伊豆津宏二：国立がん研究センター中央病院、科長
 乳原善文：虎の門病院、部長
 川野充弘：金沢大学附属病院、講師
 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
 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
 佐藤康晴：岡山大学医学部、教授
 上甲剛：関西労災病院、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
 高橋令子：北野病院、副部長
 竹内賢吾：がん研究会がん研究所、部長
 塚本憲史：群馬大学医学部附属病院、センター長
 土田壮一：金沢医科大学図書館、課長
 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
 中村直哉：東海大学医学部、教授
 中山健夫：京都大学、教授
 西田純幸：大阪大学、助教
 藤倉雄二：防衛医科大学校、講師
 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
 森毅彦：慶應義塾大学、准教授
 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：大阪大学産業科学研究所、招へい研究員
 谷川美紀：(株)メディタクト、研究員
 山本祥子：大阪大学産業科学研究所、事務補佐員

A. 研究目的

キャッスルマン病並びに TAFRO 症候群の類似性、異同性を統一的に検討し、診療ガイドライ

ン、治療アルゴリズム等を策定して、鑑別診断を策定することを基本目的とした。我が国の診療体制を確立し、令和元年に実質的活動を行う。両疾患共リンパ節の病理診断が可能になるよう、中央病理診断センターを確立し、令和元年には全国から要望のあった病理診断を行う。全国に地域中核病院と関連診療施設を設置し、本疾患の全国規模の診療体制を可動する。

従来、診療参照ガイドであったため、平成 30 年に MINDS に準拠したガイドラインの作成を準備し、令和元年中に策定する。TAFRO 症候群については、TAFRO が 2010 年に提唱されたばかりであるが、令和元年に班の統一見解を目指す。

上記 2 疾患には、IgG4 関連疾患、POEMS 症候群等の類縁疾患があり、平成 30 年に前述 2 班の協力により、4 疾患合同検討会議を開催した。令和元年も同会議を開催し、4 疾患の鑑別診断を構築する。また、令和元年の関連学会の血液学会とリウマチ学会にて教育講演又はシンポジウムで発表の機会が与えられた。国外との研究は、ペンシルバニア大学の Castleman Disease Collaborative Network (CDCN) と共同で令和元年には、国際的な疫学調査研究に貢献する予定である。令和元年には世界で初めて我国で国際会議を提唱し、令和 2 年に開催予定とする。新しいエビデンスに基づく研究成果を収集するため中央病態情報センターを設立する。

研究成果の証としてキャッスルマン病関連成書の発行を予定する。また、最近の疫学調査のため、患者治療を行っている医療施設にアンケート調査を依頼する。

B. 研究方法

I. キャッスルマン病

1. 患者数の決定（岡本、水木、川端、吉崎）

令和元年 9 月に大病院、中病院、小病院、計 1000 施設に手紙方法にてアンケート調査を行った。一般的統計処理に準じて統計学的に満足な方法を行った。一次調査の結果の後、詳細な患者データは 2 次調査で行う。

2. キャッスルマン病診療ガイドラインの策定（川端、矢野、石垣、青木）

MINDS に準拠した方法で行った。即ち研究班でガイドライン統括委員会を発足し、研究協力を主体としてガイドライン作成ワーキンググループを組織した。作成素案は専門外部評価委員の評価を受け、修正後統括委員会にて承認をうけた。この案を日本血液学会、リウマチ学会に提出された。パブリックコメントをうけた後、再度修正し、統括委員会にはかって最終化とする。

3. 中央病理診断センターの設立（中村(栄)、黒瀬、正木、加留部、佐藤、岩城）

研究班の病理研究分担、協力者を中心に検討したが、診断するためには相応の予算を要す。しかし班にはその余裕がないため、金沢医大臨床病理学教室の施設、設備を利用させていただいた。また、依頼施設からの実費をお願いし運営費とした。

4. 医療体制の確立（矢野、吉崎）

拠点病院を地域中核病院と名義変更した。100前後の関連施設を設置し、意見の交換が可能になった。一部では患者の紹介、病理検査が可能になった。

5. 国際連携の確立（井出、吉崎、川上）

米国ペンシルバニア大学の Castleman Collaborative Network (CDCN) の Scientific Advisory Board (SAB) のメンバーとして年 4 回のミーティングに参加している。SAB を通して、第 1 回目の国際キャスルマン病シンポジウムの開催を提案し、2020 年 4 月に開催することとなった。しかし、新型コロナウイルスの感染拡大（COVID-19）のため、2021 年 9 月に延期した。

6. AMED 研究への展開（川上、古賀、宇野、吉崎）

アクテムラによる IL-6 阻害による治療ばかりでなく、これに不十分症例にたいする治療法を提唱し、mTOR 阻害のラパマイシン治療を計画し、AMED に申請し採択された。同時に臨床ばかりでなく病態の把握も必要となったため、長崎大学に中央病態情報センターを設立した。

II. TAFRO 症候群

1. 患者数の決定（正木、川端、青木、高井）

UMIN00002809(後方指摘登録研究)以来患者

数調査を行っていなかったが、令和元年 9 月にキャスルマン病に対する疫学調査と一致してアンケート調査を行った。また石川県内での疫学調査を行った。

2. 診療ガイドラインのマイナー改訂（正木、川端、青木、高井）

前回のガイドライン以後著変がないため、マイナー改訂にとどめることにした。

3. 中央病理診断センターの設立（中村(栄)、黒瀬、佐藤、加留部）

研究班の目的の一つである。中央病理診断センターの設立に協力した。特に TAFRO 症候群研究を進めている金沢医大臨床病理学教室の協力を得たので設立可能の目安をつけられた。

4. 病理学的検討会

TAFRO では特に iMCD との相異相同及び類縁疾患との鑑別を病理学的に検討することが望まれ令和 2 年 1 月 11 日に検討会が開催された。

C. 研究結果

I. キャスルマン病

1. 患者概数の決定

令和元年 9 月に医療施設、大病院、中病院、小病院毎に統計処理法に基づいた数を選定し全国に当該疾患診療の有無のアンケートを依頼した。結果 1264 人と推定された。

2. MINDS に準拠した、キャスルマン病診療ガイドライン(案)を令和 2 年 1 月に策定した。ガイドライン統括委員会及びガイドライン作成ワーキンググループを組織化し検討した。各論として、疾患概念、疫学、臨床像、病理所見、分類診断基準に加えて、重症度分類、活動性評価基準（CHAP スコア）を決定し、治療及び予後を記載した。さらに関連疾患として、TAFRO、POEMS、IgG4-RD 等に提言された項目に対応した。

3. 血液学会、リウマチ学会等関連学会からは上記ガイドラインの承認を両学会に求め、血液学会からは承認されたが、リウマチ学会からは改訂が求められた。

4. 指定難病データベースの各種データベースへの資料提供については調整中。

5. 血液学会、リウマチ学会における教育講演が

予定された。しかし台風のため中止となった。リウマチ学会はシンポジウムが行われた。

6. 中央病理診断センターは平成 30 年に設立したが、実質活動として金沢医科大学臨床病理学教室の多大な助力によって設立した。特に班としての資金が乏しいため、患者又は依頼施設からの検査料によって成立している。
7. キャッスルマン病を我国いずれの地域においても診療可能な体制を構築した。患者情報の導線を確立した。
8. 米国ペンシルバニア大学の国際キャッスルマン病ネットワーク (Castleman Collaborative Net Work, CDCN) に参画し、国際診断基準、治療アルゴリズム策定に関与した。CDCN の研究、患者レジストリーへの参画も行えるようにした。
9. キャッスルマン病患者会に TAFRO 症候群患者も参画できるようにした。
10. 患者会活動の中の疾患講演、個人指導、個人相談は継続している。
11. AMED 実用化研究として、キャッスルマン病の mTOR 阻害の新たな自主臨床治療研究を開始した。
12. 病因・病態研究の進歩の状態を把握するため、中央病態情報センターを確立した。
13. 啓発事業と、今までの研究のまとめのため、我が国初めてのキャッスルマン病・TAFRO 症候群の成書を 8 月発行予定とした。コロナウィルス感染のため延期されている。
14. 第一回国際キャッスルマン病シンポジウム (1st ISCD-2020) を 4 月開催予定でしたが、2021 年 9 月に延期された。

II. TAFRO 症候群

1. 患者概数

2017 年終了予定とした多施設共同後方視的研究 (UMIN000011509) を 2020 年 12 月 31 日まで延長した。また、キャッスルマン病と共に TAFRO も一次アンケートを行った。

2. TAFRO 症候群の診断基準、重症度分類は 2015 年版が普及過程のため、現時点ではマイナー改訂とした。

3. 血液学会では教育講演を予定されたが、台風のため中止となった。リウマチ学会ではキャッ

スルマン病と共にシンポジウムで概要を発表した。

4. 研究班主体の中央病理診断センターを金沢医大、臨床病理学教室の支援をうけて設立した。
5. キャッスルマン病の全国医療体制に TAFRO も加わった。
6. キャッスルマン病患者会に TAFRO 患者も参画した。
7. 患者会において、TAFRO について教育講演を行うと共に患者相談に応じた。
8. 病態把握を要するため研究班に中央病態情報センターを設立した。
9. 今までの情報、研究成果の発表の 1 つとして、キャッスルマン病・TAFRO 症候群の成書を 2020 年内に発刊する予定であるが、コロナウィルス感染のため延期の可能性もある。
10. 第 1 回国際キャッスルマン病シンポジウムに概要、病理等を発表する。4 月開催予定であったが、2021 年 9 月になった。

D. 考察

1. 政策への活用提供

- 1) 厚労省 難治性疾患政策研究班に対して、キャッスルマン病、TAFRO 症候群の新しい情報を提供し、調査研究の意義を理解して頂く。
- 2) 厚労省難病センターに情報を提供し、指定難病の 1 つとして市民に提供する資料となる。また、一般的に顕在化する。
- 3) 厚労省による各都道府県に設定する拠点病院構想に対して、班で設立した地域中核病院構想に基づく全国医療体制が対応し得る。
- 4) MINDS に則った診療ガイドラインの策定により、厚労省が目指す一般医の日常診療に適切な指導方針を提供するものとなる。

2. 一般医・専門医への活用提供

- 1) 今回策定された MINDS に則った診療ガイドラインは、従来不明とされていた、キャッスルマン病、TAFRO 症候群の診療、特に診断、治療を行うにあたり、指針を提供するものできわめて有効とな

る。

- 2) 本疾患の病理像は診断には中心的な項目であるが、一般の病理医でも困難な症例があり、診断には困っている。この度設立された中央病理診断センターはこれを解決するもので適切な診断が可能となる。
 - 3) 全国的診療体制を地域中核病院及びその関連医療施設にて確立された。このことによって全国いずれの地方においても、希少疾患であっても診療することが出来るようになった。また、研究班から末梢医療施設、並びに医療施設から中央研究班へと情報交換が可能になり、スムーズな診療が可能となった。
3. 我が国の研究の向上への活用提供
- 1) 地域中核病院構想の構築により、全国の患者分布、診療状況を把握することが出来、患者レジストリーを構築することができると同時に治療の向上のためにも有用なシステムとなる。
 - 2) 診療ガイドラインの策定により、今までの研究のまとめとなると共に、新たなエビデンスを得て、次のステップへの向上が望める。この策定は TAFRO 症候群に対してもガイドライン作成のよい手本となり、TAFRO の診療ガイドラインの策定を容易にすることができる。
 - 3) CDCN への参加、協力は国際的な我が国の位置を高めるもので、このたび第 1 回国際キャッスルマン病シンポジウムが我が国で開催されることは、その裏付けである。今後更に CDCN との協力を強め研究、調査に貢献できる。一部アジア、オセアニア諸国との研究、勉強会の発足も企画され、ますます日本の活力の重要性が望まれている。
 - 4) 中央病態情報センターを設立は、本疾患の病態解析の重要性を示すもので、各研究者が行っている研究を集約させ、班員に情報を共有し更なる病態解明に寄与するものである。その一つに AMED 助成による mTOR 抑制のラパマイシン

(シロリムス)の臨床研究が開始されると共に、新しいエビデンスが明らかとなり、診断マーカーの発見にもつながると考えられる。また、キャッスルマン病と TAFRO 症候群、IgG4-RD、POEMS 症候群との相異、相同も明らかにすることができる。

4. 患者への活用提供

- 1) 331 番目の指定難病に承認され、患者の経済的負担が軽減されたばかりでなく、患者の発掘にも貢献された。更に一般市民、臨床医、研究者への啓発に多大な影響を与えた。
- 2) 患者教育、個別相談の継続は患者の知識の向上、患者の問題の解決に貢献している。
- 3) 患者人口の把握により、本疾患群の医療の位置づけ理解を高めている。

E. 結論

基本目標として、キャッスルマン病並びに TAFRO 症候群の類似性、異同性を統一的に検討し、診療ガイドライン、治療アルゴリズム等を策定し、鑑別診断を確立することとした。3 年間研究の 3 年目になるので、多くの項目において達成済になるよう研究努力され、ほとんどの項目において達成された。ただ一部未達成となったものもあったが、次研究班に受け継がれることとなった。

1. CD 及び TAFRO 患者数と状況把握

一次調査が開始され、年度内に集計された。この結果解析は未定であるが、次期班において二次調査が開始される予定である。

2. CD 及び TAFRO の診療体制の確立

全国の地域中核病院、その医療関連施設の体制を確立した。本年は班からの情報を各関連施設に伝達することができ、一方関連施設から、班へ患者の紹介、患者相談があった。

3. 多中心キャッスルマン病の 331 番目の指定難病承認

2017 年 331 番目の指定難病に承認され、一般医に対して、多大な啓蒙となり、全国にキャッ

スルマン病、TAFRO が知られるようになった。また、患者の経済負担が軽減された。このことにより、キャスルマン病患者のトシリズマブ治療が増加し、コントロールも良好となった。

4. 患者会との連携強化

患者会とは毎年勉強会、個別相談会を行い連携しているが、指定難病となったこと、国際キャスルマン病の参加、TAFRO 患者の参加により、より強固な連携がえられた。

5. キャスルマン病の MINDS に準拠した診療ガイドラインの策定（班として承認）

参照ガイドを改訂し、より信頼性の高い診療ガイドライン、重症度分類、治療アルゴリズムを策定した。血液学会で承認されたが、リウマチ学会では多少の改訂が求められている。

6. 中央病理診断センターの確立

診断困難な疾患群の中で病理学的検索はその中心である。このため信頼できる病理診断が求められていた。本年班において病理医を中心として中央病理診断センターが設立された。この設立に金沢医大の臨床病理学講座に御協力を頂いた。

7. 国際的活動

国際的に唯一の研究組織である Castleman diseases Collaborative Network (CDCN) の中心的メンバーである Scientific Advisory Board のメンバーとして参画し、国際診断基準、治療アルゴリズム策定に貢献した。更に臨床、基礎研究に情報、資料の提供を可能にした。更に国際的情報交換、共同研究のため、世界で初めて第 1 回の国際キャスルマン病シンポジウム (1st ISCD-2020) を我が国の大阪で 2020 年 4 月に開催することが決定された。その準備中に COVID-19 の感染拡大のため、延期を余儀なくされ、2021 年 9 月に開催されることとなった。同時にアジア太平洋諸国との連携強化のため第一回のミーティングも行われる予定であったが、これも延期となった。参加国は日本、韓国、中国、香港、シンガポール、タイ、ニュージーランド、オーストラリアでアメリカはオブザーバーの参加を予定している。

8. キャスルマン病の類縁疾患である TAFRO 症候群、IgG4-RD、POEMS 症候群との連携

と鑑別診断

領域別研究班であることから、本研究は必須で、IgG4-RD、POEMS 症候群の研究班と連携して、4 疾患合同検討会議を開催した。本年も引き続き行う予定であったが、国際シンポの 1st ISCD でも検討することとなったので、中断した。今後復活する予定である。

9. AMED による実用化研究の参画

キャスルマン病の主たる治療は IL-6 を阻害する抗 IL-6 受容体抗体であるが、これにても十分にコントロールできない症例もみられる。このためそれを補完する新たな治療薬の開発が望まれ、このたび mTOR を阻害するラパマイシン (シロリムス) による自主治療研究を AMED に申請した。その結果採択されたため、準備期間を経て開始された。しかし COVID-19 の影響のため、中断を余儀なくされている。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

藤原寛, 吉崎和幸. 特発性多中心キャスルマン病. SRL 宝函 Vol. 40, No2 2019.7. 36-40.

2. 学会発表

1. Kazuyuki Yoshizaki (Kazuyuki Yoshizaki, Kazuko Uno, Tsutomu Takeuchi, Keisuke Izumi, Mitsuhiro Iwahashi, Hitoshi Fujimiya) Pretreatment prediction of individual outcome of rheumatoid arthritis patient

2. to Infliximab therapy using serum biomarkers and clinical data. EULAR 2019.6.12-15. Madrid. Spain

3. 吉崎和幸(宇野賀津子、吉崎和幸、谷川美紀、藤宮仁) キャスルマン病、リウマチ、健常人：サイトカイン・ケモカインパターンによる疾患特性から疾患分類への挑戦. 第 84 回日本インターフェロンサイトカイン学会. 2019.8.2-3

4. 神戸国際会議場 兵庫

5. Kazuyuki Yoshizaki. Study on Castleman disease in Japan. Castleman disease partners:

6. multidisciplinary collaboration to improve patient care. 2019.10.26. Chicago, USA
7. Kazuyuki Yoshizaki. Epidemiological, Clinical, and Pathogenical research on Castleman disease in Osaka Univ. Joint Symposium in Bangkok, Mahidol Univ, and Osaka Univ, 2019.12.2. Bangkok, Thailand

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