

. 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

患者数、患者分布、患者状況、治療状況等の実態把握のためのアンケート調査による疫学調査

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、一次調査を行った。

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全国アンケート調査を行う。

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。また、今回、TAFRO 症候群研究班の協力の下 TAFRO 症候群についても調査対象とした。

2) 一次調査：

下記の診断基準を参考に、2019 年 1 月 1 日～2019 年 12 月 31 日の 1 年間の、各病院におけるキャッスルマン病および TAFRO 症候群の受診患者数（初診・再診を問わず、すべてのキャッスルマン病・TAFRO 症候群患者が対象）を葉書に記入の上、返送を依頼。該当する患者がいない場合も、全国の患者数推計に必要であり、「1. なし」にの報告を頂くこととした。

3) 診断基準

キャッスルマン病

キャッスルマン病の診断基準

（臨床血液 2017;58(2):97-107、Mod Rheumatol. 2018 Jan;28(1):161-167）

A および B を満たすものをキャッスルマン病と診断する。

A 以下の 2 項目を満たす。

- 1 腫大した（長径 1 cm 以上の）リンパ節を認める。
- 2 リンパ節の病理組織所見が下記のいずれかのキャッスルマン病の組織像に合致する。

- 1) 硝子血管型
- 2) 形質細胞型
- 3) 硝子血管型と形質細胞型の混合型
- 4) 過剰血管型
- 5) 形質芽球型

B リンパ節腫大の原因として、以下の疾患が除外できる。

- 1 悪性腫瘍
 血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、濾胞樹状細胞肉腫、腎がん、悪性中皮腫、

肺がん、子宮頸がんなど。

2 感染症

非結核性抗酸菌症、ねこひっかき病、リケッチア感染症、トキソプラズマ感染症、真菌性リンパ節炎、伝染性単核球症、慢性活動性 EB ウイルス感染症、急性 HIV 感染症など。

3 自己免疫疾患

SLE、関節リウマチ、シェーグレン症候群など。

4 その他の類似した症候を呈する疾患

IgG4 関連疾患、組織球性壊死性リンパ節炎、サルコイドーシス、特発性門脈圧亢進症など。

TAFRO 症候群

TAFRO 症候群 診断基準 2015

(臨床血液 2016;57(10):2029-2037、Int J Hematol. 2016 Jun;103(6):686-92)

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

原因不明の発熱 (37.5 以上) または 炎症反応陽性 (CRP 2 mg/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

自己免疫性疾患: 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)

4) 調査対象機関の選定と送付

1 . 全国の病院が対象

2 . 抽出率は全体で約 20%

3 . 抽出は層化無作為抽出とし、層は 8 つ

大学医学部・医科大学附属病院・特定機能病院
抽出率 100% : 82

500 床以上の一般病院 抽出率 100% : 213

400 ~ 499 床の一般病院 抽出率 80% : 184

300 ~ 399 床の一般病院 抽出率 40% : 147

200 ~ 299 床の一般病院 抽出率 20% : 88

100 ~ 199 床の一般病院 抽出率 10% : 124

99 床以下の一般病院 抽出率 5% : 164

4 . から で 1002 病院。

5 . 2 病院閉院あり、全部で 1000 病院への送付となった。

5) 一次調査、回答結果

1000 病院の内、330 病院より回答あり。回収率: 33.0%

患者さんがおられると回答いただいたのは 116 病院

キャスルマン病: 293 名、疑い: 37 名、計 330 名

TAFRO 症候群: 81 名、疑い: 22 名、計 103 名

キャスルマン病の疑い比率: 11%、TAFRO 症候群の疑い比率: 21%

患者数最多 (疑い含む):

キャスルマン病: 27 名 (確診 20/疑い 7)、18 名 (確診 12/疑い 6)。

TAFRO 症候群: 9 名 (確診 7/疑い 2)、5 名 (確診 4/疑い 1)

病態群	抽出					Castleman病				TAFRO症候群			
	病態数	抽出数	抽出率	各病態での抽出率	抽出率	疑い例	合計	計標上の患者数	疑い例	合計	計標上の患者数		
特定機能病院	82	82	41	50.0%	50.0%	86	4	90	180	25	4	29	58
500床以上	213	213	68	31.9%	31.9%	122	25	147	460	35	13	48	150
400~499床	230	184	60	32.6%	26.1%	56	2	58	222	16	3	19	73
300~399床	367	147	56	38.1%	15.3%	20	4	24	157	5	1	6	39
200~299床	439	88	24	27.3%	5.5%	5	1	6	110	0	1	1	18
100~199床	1238	124	46	37.1%	3.7%	4	1	5	135	0	0	0	0
1~99床	3279	164	35	21.3%	1.1%	0	0	0	0	0	0	0	0
総計	5848	1002	330	32.9%	5.6%	293	37	330	1264	81	22	103	339

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 . 回答率が低率ではあるが、現在の全国の患者数として Castleman 病患者 1264 人、TAFRO 症候群患者 339 人が推定値として得られた。

2 . Castleman 病診断での疑い例は 11%、TAFRO 症候群での疑い例は 21%であり、Castleman 病に比較すると TAFRO 症候群での診断困難例が多いことが推測された。

E. 結論

今回の全国調査により、Castleman 病、TAFRO 症候群の患者数の概数が得られた。今後、以下の調査の継続が必要と考えられる。

- 1 . 未回答施設への再依頼
- 2 . 症例回答いただいた施設への二次調査
- 3 . 一次調査から患者数の再推計、二次調査から臨床像の集積、把握

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なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Clinicopathologic characteristics of 342 patients with multicentric Castleman disease in Japan.

Murakami M, Johkoh T, Hayashi S, Ohshima S, Mizuki M, Nakatsuka SI, Tomobe M, Kuroyanagi K, Nakasone A, Nishimoto N.

Mod Rheumatol. 2020 Jan 22:1-9.

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）
 中山 健夫（京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野）

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、重要臨床課題に対応する Clinical Questions を設定してシステムティック・レビューを行い、推奨案を決定したほか、治療アルゴリズムを含む診療ガイドライン案を作成した。今後、関連諸学会の承認を経て一般公開の予定である。

A. 研究目的

キャッスルマン病は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、公益財団法人日本医療機能評価機構が推進する 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、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申告 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。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、外部評価、パブリックコメント募集、日本血液学会および日本リウマチ学会の審議・承認を経て、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、前年度までに 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 部分の草案の作成を行っていた。本年度は診断基準と臨床的分類基準、及び重症度分類についての見直し、重要臨床課題と 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・推奨案の作成、特発性多中心性キャスルマン病（特定不能型）については治療アルゴリズムの作成を行った。

2019 年 9 月にはワーキングの案がほぼ固まり、

統括委員会へ送付した。同時期より 4 名の外部評価者とキャスルマン病患者会に査読を依頼しコメントをいただいた。2019 年 12 月 2 日に統括委員会における承認をいただき、2020 年 1 月から日本血液学会内でのパブリックコメントを募集するとともに日本リウマチ学会における審査を依頼した。本報告者作成時現在、日本リウマチ学会から指摘された問題点について修正を行い再審査依頼中である。

D. 考察

キャ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 準拠を目指していること、希少疾患ゆえにエビデンス・レベルの高い研究が少ないこと、TAFRO 症候群の位置づけや混合型組織像の概念など国際的なコンセンサスが不十分な事項もあることなどのために、当初の計画以上に時間を要している。現在、各関連学会の審査段階であり、近日中の公開を目指している。

E. 結論

わが国におけるキャ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進めてきた。近日中にガイドラインが一般公開される見込みであるが、その後もさらなるエビデンスの集積による改訂作業を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) Masaki Y, Kawabata H, Takai K, Tsukamoto N, Fujimoto S, Ishigaki Y, Kurose N, Miura K, Nakamura S, Aoki S, Japanese TSRT: 2019 Updated diagnostic criteria and disease severity classification for TAFRO syndrome. *Int J Hematol.* 2020, 111(1):155-158.

2) Kurose N, Guo X, Shioya A, Mizutani KI, Kumagai M, Fujimoto S, Kawabata H, Masaki Y,

Takai K, Aoki S, Nakamura S, Yamada S: The potential role of follicular helper T cells in idiopathic multicentric Castleman disease with and without TAFRO syndrome. *Pathol Res Pract.* 2019, 215(10):152563.

3) Fujimoto S, Sakai T, Kawabata H, Kurose N, Yamada S, Takai K, Aoki S, Kuroda J, Ide M, Setoguchi K, Tsukamoto N, Iwao-Kawanami H, Kawanami T, Mizuta S, Fukushima T, Masaki Y: Is TAFRO syndrome a subtype of idiopathic multicentric Castleman disease? *Am J Hematol.* 2019, 94(9):975-983.

4) Masaki Y, Kawabata H, Fujimoto S, Kawano M, Iwaki N, Kotani T, Nakashima A, Kurose N, Takai K, Suzuki R, Aoki S: Epidemiological analysis of multicentric and unicentric Castleman disease and TAFRO syndrome in Japan. *J Clin Exp Hematop.* 2019, 59(4):175-178.

5) 正木 康, 藤本 信, 黒瀬 望, 川端 浩: 指定難病最前線(Volume 83) 特発性多中心性キャッスルマン病. *新薬と臨牀.* 2019, 68(4):505-509.

6) 正木 康, 藤本 信, 黒瀬 望, 川端 浩: 多中心性 Castleman 病の病態解明と治療の進歩. *血液内科.* 2019, 79(3):385-389.

2. 学会発表

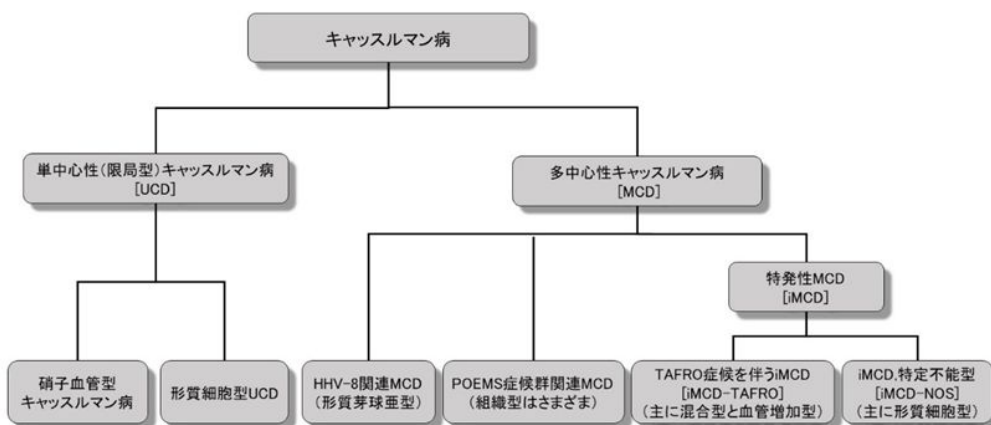
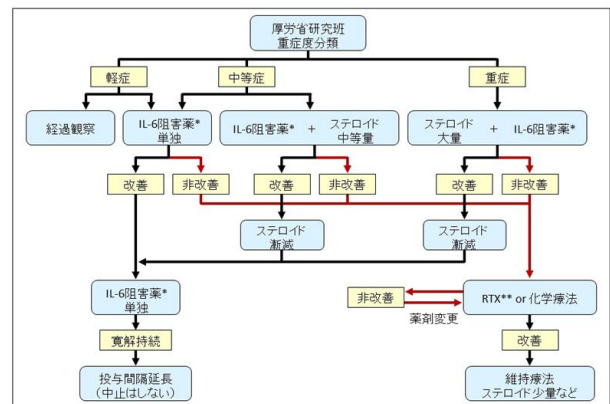
1) 川端浩, 黒瀬望, 藤本信乃, 正木康史, 古賀智裕, 川上純, 北脇年雄, 高折晃史, 吉藤元, 三森経世, 吉崎和幸: キャッスルマン病: 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都, 2019,

2) 正木康史, 川端浩, 高井和江, 塚本憲史, 藤本信乃, 石垣靖人, 黒瀬望, 中村栄男, 青木定夫: TAFRO 症候群: 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都, 2019,

3. ホームページ上での公開

1) 厚生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>

図 iMCDに対する薬物治療のフローチャート



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 多中心性キャスルマン病(MCD)/TAFRO 症候群(TAF-S)と POEMS 症候群(PS)と IgG4 関連疾患(IgG4RD)と異同について、診断基準の妥当性や症例の病態解析により検討を行った。また MCD の 1 病型と捉えられることのある TAF-S の臨床像の解析を行い MCD との差異を検討し、さらにリンパ節腫大の有無による TAF-S 症例の病態の差に関する解析を行った。

PS では、末梢神経障害と M 蛋白の存在が診断のための本質的な病態であり、MCD 様のリンパ節所見の有無は疾患の本態にはかかわらない。IgG4RD では、明確な診断基準が確立されており MCD のような炎症所見がないことが特徴であった。したがって、MCD/TAF-S と PS、IgG4RD の鑑別困難は少ない。TAF-S でリンパ節組織像が得られた場合 MCD に類似していることは明らかであるが、臨床像や検査所見で両者は大きく異なる。また、リンパ節腫大の有無によって TAF-S の病態に明らかに差がないことが明らかで、TAF-S は独立した疾患単位と考えられた。

A. 研究目的

非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示す多中心性キャスルマン病(MCD)、TAFRO 症候群(TAF-S)と、鑑別が問題になる POEMS 症候群(PS)、IgG4 関連疾患(IgG4RD)との異同、鑑別点を明らかにする。また、類似した組織像を示すことから MCD の 亜型と捉えられることの多い TAF-S の位置づけを明確にする。

B. 研究方法

PS、IgG4RD の診断基準や症例報告の検討を行い、MCD/TAF-S との鑑別点を明確にするとともに、MCD/TAF-S の後方視的研究の登録症例を用い、iMCD、TAF-S で MCD 様の組織像が得られたもの、TAF-S で MCD 様の組織像が得られないものの 3 群の病態を比較検討した。さらに、実臨床での TAF-S の実態を明らかにするために、日本血液学会関東甲信越地方会幹事施設に、TAF-S に関するアンケ

ート調査を実施した。

「(倫理面への配慮)」

新たに個人情報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

今回の検討で、MCD/TFS と POEMS 症候群、IgG4 関連疾患との鑑別診断はほぼ明らかになり、基本的には PS、IgG4RD の診断基準や特徴的な臨床所見に注目することで、MCD/TAF-S とは異なる疾患であることが明確になった。

IgG4RD は、すでに明確に疾患概念が確立し、明確な診断基準が示されている。IgG4 の高値は MCD でもときに認められるが、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。海外の研究者にも CRP が陽性になるような IgG4D はな

いというコンセンサスが得られた。

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ことが混乱を助長している。PS において、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。PS においては、末梢神経障害が診断の根幹をなすものであり、MCD では一般に末梢神経障害を認めないことから、臨床像に大きな違いがある。また、PS においては M 蛋白が検出されることが多く、その点で MCD とは異なる。

一方 TAF-S と MCD はリンパ節の病理所見で鑑別することは困難なことがある。海外では TAF-S は特発性(i)MCD の 1 病型と考えられることが多い。実際 TAF-S は、リンパ節組織像が得られた場合 MCD と類似していることから、国内でも iMCD の 1 病型とする考え方がある。しかし、30%以上の症例ではリンパ節腫大が確認されないことに注意が必要である。MCD は慢性の疾患であるのに対し、TAF-S は急速進行性で生命にかかわる疾患である。検査所見でも MCD の特徴的な所見である多クローン性高ガンマグロブリン血症は TAF-S で認めることはない。TAFRO 研究グループの多施設後視共同研究に登録された 220 例を TAFRO 研究班の診断基準に従って分類したところ、87 例は A 群；iMCD(TAF-S なし)、63 例は B 群 iMCD with TAF-S、19 例が C 群 TAF-S(iMCD なし)であった。この 3 グループについて、臨床所見や検査所見などを比較したところ、A 群は他の群に比較したところ大きな差異を認めしたが、B 群と C 群に有意な際は全く認めなかった。したがって、リンパ節の所見が iMCD に類似していたとしても、B 群は iMCD とは異なる疾患であり、リンパ節腫大の有無にかかわらず B 群と C 群は同一の疾患と考えるのが妥当と考えられた。

TAF-S に関する実臨床下における症例調査では、現在詳細を解析中であるが、リンパ節腫大の有無において臨床像や検査所見、治療効果に大きな差はない結果が得られており、TAF-S において MCD に類似した組織所見が得られることは、PS 同様『偶然』にすぎず、疾患の本質とはかかわらない所見と考えられた。

以上のことより、TAF-S は独立した疾患単位と結論できる。

発表論文

Masaki Y, Kawabata H, Takai K, Tsukamoto N, Fujimoto S, Ishigaki Y, Kurose N, Miura K, Nakamura S, Aoki S; Japanese TAFRO Syndrome Research Team. 2019 Updated diagnostic criteria and disease severity classification for TAFRO syndrome. *Int J Hematol.* 111(1):155-158, 2020.

Masaki Y, Kawabata H, Fujimoto S, Kawano M, Iwaki N, Kotani T, Nakashima A, Kurose N, Takai K, Suzuki R, Aoki S. Epidemiological analysis of multicentric and unicentric Castleman disease and TAFRO syndrome in Japan. *J Clin Exp Hematop.* 59(4):175-178, 2019.

Kurose N, Guo X, Shioya A, Mizutani KI, Kumagai M, Fujimoto S, Kawabata H, Masaki Y, Takai K, Aoki S, Nakamura S, Yamada S. The potential role of follicular helper T cells in idiopathic multicentric Castleman disease with and without TAFRO syndrome. *Pathol Res Pract.* 215(10):152563, 2019.

Fujimoto S, Sakai T, Kawabata H, Kurose N, Yamada S, Takai K, Aoki S, Kuroda J, Ide M, Setoguchi K, Tsukamoto N, Iwao-Kawanami H, Kawanami T, Mizuta S, Fukushima T, Masaki Y. Is TAFRO syndrome a subtype of idiopathic multicentric Castleman disease? *Am J Hematol.* 94(9):975-983, 2019.

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(3):410-413, 2019.

TAFRO症候群と類縁疾患の鑑別

	TAFRO症候群	多中心型キャスルマン病	POEMS症候群
発熱	++	+	+
浮腫	++	-/+	++
胸水・腹水	++	-/+	++
リンパ節腫大	+/-	+	+
肝脾腫	+	+	+
内分泌異常	-	-	+
多発性神経炎	-	-	+
M蛋白血症	-	-	+
多クローン性高ガンマグロブリン血症	通常なし	あり、著明	単クローン性
血小板数	減少	増加または減少	増加
骨髄線維化	あり	なし	なし
腎障害	高度	あり	?
血清マーカー	一定せず	IL-6	VEGF

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

Castleman-Kojima disease (iMCD-TAFRO) の国際診断基準に向けて

研究分担者 岩城憲子 金沢大学附属病院 血液内科

共同研究者 伊豆津 宏二^{*}、川野 充弘^{**}、佐藤 康晴^{***}、竹内 賢吾^{****}、中村 直哉<sup>**
***</sup>
^{*}国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科、^{**}金沢大学附属病院リウマチ・
膠原病内科、^{***}がん研究会がん研究所 病理部、^{****}岡山大学医学部病態検査学講座 岡山
大学大学院保健学研究科、^{*****}東海大学医学部基盤診療学系病理診断学

研究要旨 2010 年血小板減少(thrombocytopenia)、全身性浮腫(anasarca)、発熱(fever)、骨髄巨核球増加と骨髄線維症(reticulin fibrosis)、肝脾腫とリンパ節腫脹(organomegaly)を来し、既知の疾患概念に該当しない原因不明の全身性炎症性所見を呈した症例が、TAFRO 症候群と仮称され本邦から報告された。「TAFRO」とは、その特徴的な臨床所見の頭文字を取った造語であり、その病因は不明である。

診断に関して、疾患特異的マーカーは存在しない。これまでにリンパ節病理所見に基づいた iMCD-TAFRO (idiopathic multicentric Castleman disease with TAFRO symptom) 診断基準案や、病理診断を必須としない臨床所見・検査結果を重視した診断基準案があるが、国際的に共通する診断基準案はない。これまでに提案された 2 つの診断基準案をもとに、2019 年 5 月までに TAFRO 症候群として報告された症例を検討することで、国際的に承認される診断基準をあらたに作成、提案する。

A. 研究目的

idiopathic multicentric Castleman disease with TAFRO symptom (iMCD-TAFRO) は現時点において診断基準案があるのみで、国際的に共通する診断基準案はない。iMCD-TAFRO の病因や治療に関するガイドライン作成のためにも国際的に承認される診断基準を作ることが急務である。

B. 研究方法

病理専門医、血液専門医、リウマチ専門医、腎臓専門医からなる国際診断基準検討小班を結成した。これまでに報告されている診断基準案の妥当性を評価するため、2019 年 5 月までに pub med もしくは医中誌で「TAFRO」とキーワード検索し、解析できる英文・和文症例報告について検討した

C. 研究結果

解析できる英文・和文症例報告は 67 本、77 例であった。うち、膠原病や腫瘍性病変を有すると判断される 19 症例を除外し 58 例で検討した。

表 1 . に添付する国際診断基準について提案し、班員で検討した。

D. 考察

iMCD-TAFRO における診断基準の確立の難しさは、以下に代表されるこの疾患群の特徴のためと考えられる。

- 1 . 診断特異的マーカーがないこと
- 2 . 特に発症時に高度血小板減少を伴うためリンパ節生検や腎生検、肝生検といった侵襲的な検査が行いにくいこと。
- 3 . 生検すべきリンパ節のサイズが小さいこ

と。

これらを踏まえ、非特異的症候のみを挙げ診断基準とすると特に悪性リンパ腫を含めた悪性腫瘍や膠原病、感染症を除外する事が不十分となる危険がある。

E. 結論

これまでの診断基準案を踏まえて、報告されiMCD-TAFROの症例報告をもとに新たな診断基準を作成、検討した。リンパ節を含む組織生検行われぬ場合、特に各種膠原病疾患や悪性リンパ腫を含む腫瘍性病変を見落とす可能性が高く、治療方針や予後に大きく関与することから出来る限り生検を積極的に行うことが必要である。また、症例蓄積による疾患特異的マーカーの確立が求められる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

今後、特に膠原病を含む鑑別診断、病理診断の意義について検討し、可能であれば最終的に班として、さらに国際的な診断基準を確立する。成果については英文論文にて発表する。

1. 論文発表
2. 学会発表

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
特記事項なし

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

中央病理診断センター活動

研究分担者 中村 栄男*、黒瀬 望**、加留部 謙之輔***

共同研究者 佐藤 康晴****、竹内 真衣*****

*名古屋大学 臓器病態診断学、**金沢医科大学 臨床病理学、

琉球大学 医学研究科、*岡山大学 保健学研究科、

*****久留米大学 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 症候群を伴う / 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。更に、胚中心における濾胞ヘルパー T 細胞 (Tfh) の減少が TAFRO 症候群の発症に関与している可能性を明らかにした。中央病理診断会を開催し、病理医間のコンセンサスを得た。

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 症候群を伴う / 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。更に、各病理医間のコンセンサスを得るため、中央病理診断会を開催した。

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

2018 年度は、病理診断センターの設立に際し、事務局の体制を整備した。さらに Castleman/TAFRO 症候群の中央病理診断に必要なエントリーシートを作成した。2019 年度は、Castleman/TAFRO 症候群 (除外されるべき疾患を含む) の未染色標本が、全国の医療施設から金沢医科大学の中央病理診断センターに集められ、新規に登録された。免疫染色・特殊染色を用いながら、病理組織診断を行い、最終的な病理診断報告書を各施設に送付した。

TAFRO 症候群を伴う / 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症候群を伴う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、胚中心内の系球体様血管の増生、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症候群を伴う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症候群を伴う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。更に、TAFRO症候群を伴わないiMCDと比べて、TAFRO症候群を伴うiMCDは、胚中心内のTfhの数が有意に減少していることを明らかにした。TAFRO症候群を伴ったiMCDはTh1優位の免疫反応が惹起されている可能性が示唆された。

中央病理診断会では、各病理医が代表的な症例を持ち寄り、討議した。TAFRO症候群を伴ったiMCDは、過剰血管型の組織像を呈する事に対し、コンセンサスが得られた。しかしながら、混合型、形質細胞型の組織像を呈する場合は、背景に膠原病を合併していることが多く、慎重に診断すべきとの意見が出た。

D. 考察

TAFRO症候群を伴う/伴わないiMCDの節性病変、節外性病変を解析する事で、iMCDとTAFRO症候群の病因の一端を明らかにした。

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り、今後も更なる症例の集積と解析が必要と思われた。

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.
- 4) **Kurose N**, Mizutani K, 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*, 152563, 2019
- 5) Fujimoto S, Sakai T, Kawabata H, **Kurose N**, Yamada S, Takai K, Aoki S, Kuroda J, Ide M, Setoguchi K, Tsukamoto N, Iwao-Kawanami H,

Kawanami T, Mizuta S, Fukushima T, Masaki Y : Is TAFRO syndrome a subtype of idiopathic multicentric Castleman disease?, *Am J Hematol.*, 94:975-983, 2019.

6) Masaki Y, Kawabata H, Fujimoto S, Kawano M, Iwaki N, Kotani T, Nakashima A, Kurose N, Takai K, Suzuki R, Aoki S : Epidemiological analysis of multicentric and unicentric Castleman disease and TAFRO syndrome in Japan, *J Clin Exp Hematopathol.*, 59:175-178, 2019

7) Masaki Y, Kawabata H, Takai K, Tsukamoto N, Fujimoto S, Ishigaki Y, Kurose N, Miura K, Nakamura S, Aoki S : Japanese TAFRO Syndrome Research Team. 2019 Updated diagnostic criteria and disease severity classification for TAFRO syndrome. *Int J Hematol.*, 111:155-158, 20202. 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

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（地域中核病院構想）

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 希少疾患であるキャスルマン病、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地域中核病院を、12 施設選定した。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。研究班、地域中核病院、地域連携施設間で連絡を取り合うメーリングリストを作成し、UMIN（大学病院医療情報ネットワーク）に登録した。このネットワークは、難治患者の医療連携や、新しい知見に関する情報共有に活用した。また研究班のメンバーが主導する臨床試験に関しても、このネットワークを介して研究班と地域中核病院・地域連携施設の間で情報共有を行った。

A. 研究目的

希少疾患であるキャスルマン病、TAFRO 症候群の患者が日本のどの地域に居住していても、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とした。全国を 8 地域に分け、その地域ごとの診療体制を整え研究班と密に連絡をとることにより、キャスルマン病、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。次に日本血液学会の疾患登録、研究班や患者会からのキャ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依頼書を送付した。

C. 研究結果

依頼書を送付し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 施設であった。

キャスルマン病、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、研究班の間で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、班会議や研究会の日程を連絡し、班会議に参加していた

だいた。

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、また研究班会議の案内や班会議の議事録を送付することにより、キャッスルマン病、TAFRO 症候群に関する最新の情報を共有した。また患者側から診療に関する相談があった場合は、研究班から地域中核病院または地域連携施設に連絡を取り、医療施設を紹介することが可能となった。

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研究班に相談できる体制を構築する、3) 患者から医療相談できる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、研究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たと考える。

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

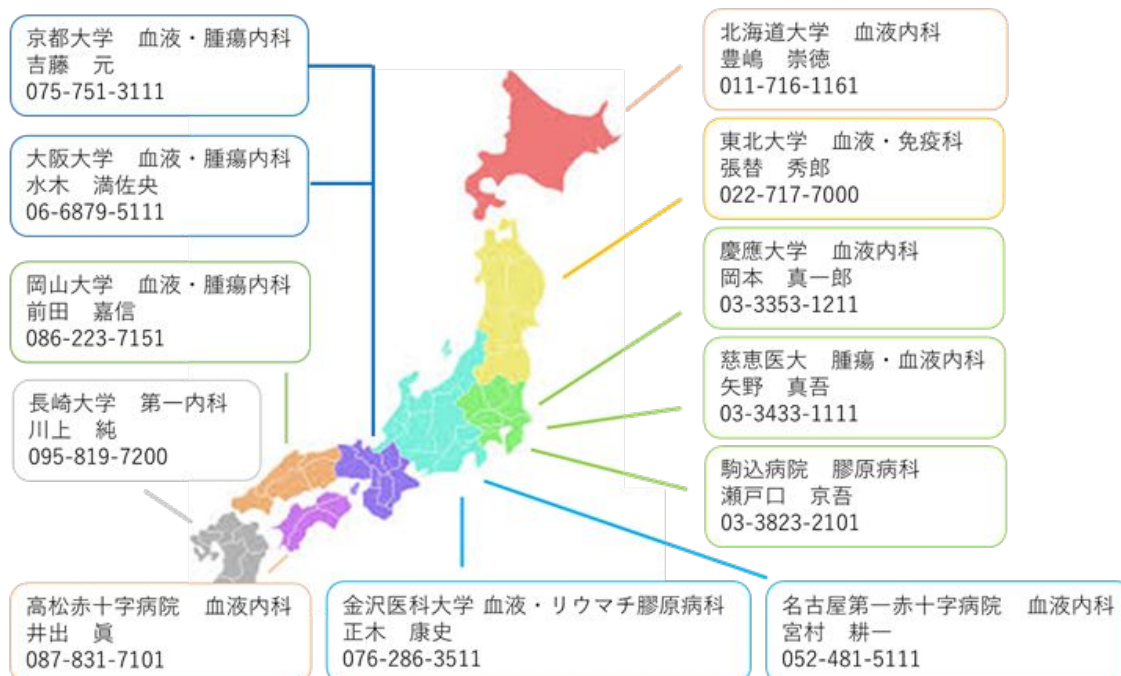
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

キャッスルマン病・TAFRO症候群の地域中核病院



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

国際キャッスルマン病臨床ネットワーク（CDCN）との連携

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****

* 大阪大学産業科学研究所

**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

キャッスルマン病は 1956 年に提唱された比較的新しい良性のリンパ増殖性疾患である。2012 年に CDCN(Castleman Disease Collaborative Network)が結成され、当研究班の吉崎 和幸（大阪大学）および井出 眞（高松赤十字病院）は当初から参加し国際診断基準、治療ガイドラインに日本の意見を反映させた。国際診断基準あるいは治療ガイドラインに日本から参加するという目的は達したが、日本独自の情報発信はまだ不十分であり、引き続き連携を強めていく必要がある。

A. 研究目的

キャッスルマン病は 1956 年に提唱された比較的新しい良性のリンパ増殖性疾患である。従来研究や診療の中心となる学会や組織は存在しなかったが 2012 年に国際研究機関である

CDCN(Castleman Disease Collaborative Network)が設立され、キャッスルマン病についてのデータ収集、サンプル解析を行なっている。これについて現在までの日本との関わりと将来的な方針を検討する。

B. 研究方法

2012 年に CDCN が発足し日本よりは吉崎和幸（大阪大学）、井出 眞（高松赤十字病院）の 2 名が主要メンバーとして参加した。主な討議には参加できるため、これによりキャッスルマン病の診断基準、治療ガイドライン、治験などに日本の

意見を反映させる事が可能になった。現在の主要メンバーは 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、世界共通の診断・治療アルゴリズムの作成などを試みている。

C. 研究結果

キャッスルマン病の診断は従来病理所見のみによっており、治療についても確定したものはなかった。2017 年に CDCN で国際診断基準が作成され(Fajgenbaum DC Blood,2017)、引き続き 2018 年に治療ガイドラインが公開された(van Rhee F, Blood 2018)。治療ガイドラインについては日本で使用されている Tocilizumab が取り入れられて、国際的にも妥当なものとなっている。また CDCN の活動の紹介のため日本語論文 1 報を作成した(井出, 成人病と生活習慣病 2018)。治療ガイドラ

インに Tocilizumab が記載された事により使用頻度が増加する事が予想された。そのため解説のため日本語論文1報を作成している(井出 他, リウマチ科 2018)。

2019年の活動としては、診断基準の再検討によりキャッスルマン病の組織所見を有する結核症例を報告した(Ide et al, Int J Hematol. 2019)。また CDCN の国際治療アルゴリズムの日本語解説を報告している(井出, 香川県内科医会誌 2019)。また現在問題となっている TAFRO 症候群とキャッスルマン病の異同についても検討している(Fujimoto S, et al. Am J of Hematol. 2019)。

今後の活動として治療症例の集積が進むに従って抗 IL-6 療法に抵抗するキャッスルマン病の存在が明らかとなり、CDCN および本研究班で抗 IL-6 療法抵抗性キャッスルマン病に対して mTOR 阻害剤 (rapamycin) の治験が計画された。アメリカと日本で同様の治験が計画された事もあり、両計画の調整を行なった。また患者サイドより Tocilizumab の海外での使用状態についての調査要望があり、これについて CDCN の主要メンバーに対してアンケート調査を行なった。結果についてはホームページなどで公表予定である。

D. 考察

当研究班の活動として CDCN と共同し、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および治療ガイドラインを作成する事ができた。しかし、本研究班で CDCN との連携について、一定の成果は達成できたが、日本からのサンプルや情報の発信についてはまだ不十分であると考え。サンプル輸送についても、一度試みられたが輸送の問題をクリアできなかった。引き続き試行していきたい。

E. 結論

本研究班で CDCN と共同してキャッスルマン病に対する診断基準、治療アルゴリズムを作成し

た。一定の成果とはなかったが、今後とも CDCN と緊密に連携し活動を進めていきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

1. 論文発表

1. Tuberculous lymphadenitis mimicking Castleman disease-like histological features

Ide M, Yokoyama T, Ogino T.

International Journal of Hematology(IJH).

109:245-246.2019.

2. Is TAFRO syndrome a subtype of idiopathic multicentric Castleman disease?

Fujimoto S, Sakai T, Kawabata H, Kurose N, Yamada

S, Takai K, Aoki S, Kuroda J, Ide M, Setoguchi K,

Tsukamoto N, Iwao-Kawanami H, Kawanami T,

Mizuta S, Fukushima T, Masaki Y.

Am J Hematol.94:975-983.2019.

3. キャッスルマン病治療アルゴリズムについて

高松赤十字病院 血液内科 井出 眞

香川県内科医会誌.55; 3-11.2019.

2. 学会発表

1. Evaluation of Japanese and international diagnostic criteria for idiopathic Castleman disease

Makoto Ide

61 th American Society of hematology Annual meeting(電子版抄録のみ)

2. キャッスルマン病 14 症例の検討

井出 眞, 福本 哲也, 脇 房子, 大野 博文, 大西 宏明

第 117 回 日本内科学会総会(2020) 開催中止で抄録のみ

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

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

中央病態解析センター活動

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 キャッスルマン病（CD）と TAFRO 症候群（TAFRO）の病態には不明な点が多い。また、希少疾患であるので単一施設での解析には限界があり、本研究班では中央病態センターを設置して、CD と TAFRO の症例を集積し、病態解析を進めることを目的とした。長崎大学病院リウマチ・膠原病内科が申請した“キャッスルマン病/TAFRO 症候群およびその関連疾患におけるバイオマーカー解析”を中心に、それに“キャッスルマン病の疫学診療実態調査に関する研究”（大阪大学医学部附属病院）と“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”（金沢医科大学）に協力していただく体制とした。フローサイトメトリー解析、サイトカインプロファイリング解析、次世代シーケンス解析、多項目サイトカイン・ケモカイン解析の情報が集まりつつあり、今後は、情報の難病プラットフォームへの登録と国際キャッスルマン病研究ネットワーク（Castleman Disease Collaborative Network：CDCN）との国際共同研究基盤の形成も目指す。

A. 研究目的

キャッスルマン病（CD）と TAFRO 症候群（TAFRO）の病態には不明な点が多い。また、希少疾患であるので単一施設での解析には限界があり、本研究班では中央病態センターを設置して、CD と TAFRO の症例を集積し、病態解析を進めることを目的とした。

B. 研究方法

長崎大学病院リウマチ・膠原病内科が申請した“キャッスルマン病/TAFRO 症候群およびその関連疾患におけるバイオマーカー解析（UMIN000034188、承認番号 長崎大学病院 18070916-6、研究責任者川上 純 長崎大学医歯薬学総合研究科リウマチ・膠原病内科学、試験デザイン：コホート研究でキャッスルマン病、TAFRO 症候群の患者および両疾患と臨床的鑑別が困難な症例で 150 例を目標）”を中心とし、それに“キャッスルマン病の疫学診療実態調査に関する研究（UMIN000035088、承認番号 大阪大学医学部附属病院 15431-3、研究責任者水木 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、試験デザイン：後ろ向き多施設観察調査研究でキャッスルマン病 300 例を目標）、“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、承認番号 金沢医科大学 E183、研究責任者正木 康史 金沢医科大学血液免疫内科学、試験デザイン：後ろ向き多施設観察調査研究で協力が得られる全国施設からの TAFRO 症候群とキャッスルマン病の集積を目標）”に協力していただく体制とした。

C. 研究結果

キャッスルマン病/TAFRO 症候群およびその関連疾患におけるバイオマーカー解析情報を提供していただく協力施設数は 50 である。フローサイトメトリー解析が実施された 16 例、サイトカインプロファイリング解析が実施された 6 例の情報を収集した。19 例のキャッスルマン病患者の血清中の 60 項目のサイトカイン・ケモカインをトシリズマブ治療

前後で測定し、リウマチ患者のトシリズマブ治療前後の変化と比較しつつ、部分的最小二乗回帰法により解析した。探索的に別申請において次世代シーケンス解析が実施された 13 例の情報も収集した。まだ症例数が少なく確定的な判断は出来ないが、健常人との差異、病型による差異、および治療による変動が示唆された。

D. 考察

中央病態センターにおける情報収集が開始され、フローサイトメトリー解析情報、サイトカインプロファイリング解析情報、多項目サイトカイン・ケモカイン解析および次世代シーケンス解析情報が集まりつつある。今後は症例数を集積し、統計学的な解析に繋げる。

E. 結論

中央病態センターにおける情報収集は、CD と TAFRO の病態解析と理解に有益であることが示唆された。今後、症例数を集積するとともに、これら情報を難病プラットフォームに登録することを計画する。また、CDCN と協働し、国際共同研究基盤の形成も目指す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Endo Y, Koga T, Kawakami A, et al. Paediatric-onset haploinsufficiency of A20 associated with a novel and de novo nonsense TNFAIP3 mutation. *Rheumatology*. 2020 Mar.
- 2) 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 May; 98(18):e15237.
- 3) 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.

- 4) 古賀智裕, 住吉玲美, 川上 純. I キャッスルマン病 3. 病因、病態. キャッスルマン病、TAFRO 症候群. フジメディカル出版. 2020 年 1 月
- 5) 古賀智裕, 住吉玲美, 川上 純. その他 3. 病因、病態探索. キャッスルマン病、TAFRO 症候群. フジメディカル出版. 2020 年 1 月
2. 学会発表
 - 1) 古賀智裕, 住吉玲美, 川上 純, 吉崎和幸. 特発性多中心性キャッスルマン病の病態解明へのアプローチと今後の展望. 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都市. 2019/4/15-4/17.
 - 2) 松下雄太, 岩永 希, 大塚瑞奈, 川原知瑛子, 寶來吉朗, 和泉泰衛, 藤川敬太, 三浦史郎, 伊藤正博, 川上 純. 当院で経験したTAFRO症候群4例. 第58回九州リウマチ学会. 長崎市. 2019/9/7-9/8.
 - 3) 遠藤友志郎, 古賀智裕, 住吉玲美, 古川かおり, 川上 純. 多中心性キャッスルマン病における自己炎症疾患関連遺伝子の検討. 第58回九州リウマチ学会. 長崎市. 2019/9/7-9/8
 - 4) 宇野賀津子, 吉崎和幸, 谷川真理, 藤宮仁. キャッスルマン病, 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. 神戸市. 2019/8/2-8/3.
 - 5) Uno K, Yoshizaki K, Tanigawa M, Fujimiya H. Using Partial Least Squares Regression 2 Analysis of Serum Cytokine and Chemokine Patterns to classify Castleman's disease, Rheumatoid Arthritis and Healthy Subjects. 7th Annual Meeting of The International Cytokine, Vienna, 2019/10/20-10/23
 - 6) Uno K, Yoshizaki K. Partial Least Squares Regression 2 analysis of serum cytokine and chemokine patterns reveals the disease characteristics of Castleman's disease and Rheumatoid arthritis. 第48回日本免疫学会学術集会. 浜松市. 2019/12/11-11/13

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

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 日本血液学会と日本リウマチ学会が連携し、キャッスルマン病（CD）と TAFRO 症候群（TAFRO）の啓蒙を図った。方法は学術集会でのシンポジウムや教育講演の実施、および、研究班で作成された診療ガイドラインの学会における承認を目標とした。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実施された（台風 19 号で通常開催は出来なかった）。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。本研究班で作成されたキャッスルマン病診療ガイドラインであるが、日本血液学会と日本リウマチ学会の各々で、評価中である。

A. 研究目的

キャッスルマン病（CD）と TAFRO 症候群（TAFRO）の啓蒙には、これら疾患の診療の中心となる日本血液学会、日本リウマチ学会が本研究班と協働し、これら疾患の学会や学会員への周知を図り、本研究班で作成したガイドラインを各々の学会において承認を得ることは、極めて重要である。今回、学術集会でのシンポジウムや教育講演の実施、学会誌を介しての情報の提供、研究班で作成された診療ガイドラインの学会における承認を目標とした。

B. 研究方法

学術集会でのシンポジウムや教育講演の実施においては、日本血液学会では岡本 真一郎が、日本リウマチ学会では川上 純が中心となって計画した。研究班で作成された診療ガイドラインの学会における承認は、各々の学会のプロセスに則った。

C. 研究結果

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実施された（台風 19 号で通常開催は出来なかった）。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。本研究班で作成されたキャッスルマン病診療ガイドラインであるが、日本血液学会と日本リウマチ学会の各々で、評価中である。

D. 考察

日本血液学会と日本リウマチ学会において CD の教育講演とシンポジウムが開催され、学会や学会員への周知は図られたと思われる。本研究班で作成されたキャッスルマン病診療ガイドラインは、日本血

液学会と日本リウマチ学会の各々で評価中であるが、いくつかのコメントを頂いており、これに対するリバイスが必要と思われる。また、キャッスルマン病診療ガイドラインが上市された後は、このガイドラインの両学会における機関誌への公表も考慮する。

E. 結論

日本血液学会と日本リウマチ学会における CD と TAFRO の周知は進んできた。今後はこれらを逐次進めるとともに、両学会で評価中のキャッスルマン病診療ガイドラインを、学会からいただいたコメントも参考にしながら、改良する。キャッスルマン病診療ガイドラインの両学会における機関誌への公表も考慮し、かつ、今後の定期的な改定も必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 6) Endo Y, Koga T, Kawakami A, et al.
Paediatric-onset haploinsufficiency of A20 associated with a novel and de novo nonsense TNFAIP3 mutation. Rheumatology. 2020 Mar.
- 7) 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 May; 98(18):e15237.
- 8) 古賀智裕, 住吉玲美, 川上 純. I キャッスルマン病 3. 病因、病態. キャッスルマン病、TAFRO 症候群. フジメディカル出版. 2020 年 1 月
- 9) 古賀智裕, 住吉玲美, 川上 純. その他 3. 病因、病態探索. キャッスルマン病、TAFRO 症候群. フジメディカル出版. 2020 年 1 月

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

グループメンバー（分担者）川端 浩¹、青木定夫²、石垣靖人³、岩城恵子⁴

共同研究者 三浦勝浩⁵、塚本憲史⁶、山本 洋⁷、高井和江⁸、伊豆津宏二⁹、中村直哉¹⁰

黒瀬 望¹¹、藤本信乃¹

²新潟薬科大学薬学部臨床薬学研究室、³金沢医科大学総合医学研究所、

⁴金沢大学血液内科学、⁵日本大学医学部血液膠原病内科学、

⁶群馬大学医学部附属病院腫瘍センター、⁷信州大学医学部内科学第一教室、

⁸新潟市民病院内科、⁹国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科、

¹⁰東海大学病理診断学、¹¹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, Ferritin, 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、現在論文化した。

TAFRO 症候群の診断基準・重症度分類・治療指針の見直しについても議論したが、まだ初回が 2015 年作成で作成後間もなくようや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ため、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改訂に留め、症例が更に蓄積され、それらを元に議論を重ねた上で、必要な点は改訂する予定とする。マイナーな改訂点は以下である。

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。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

多中心性 Castleman 病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多中心性 Castleman 病に類似するも、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多中心性 Castleman 病に類似するも、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 上にて公開し論文化した；

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

今後には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、データのみならず検体を収集し、病因病態解析も行う予定である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Masaki Y, Kawabata H, Takai K, Tsukamoto N, Fujimoto S, Ishigaki Y, Kurose N, Miura K, Nakamura S, Aoki S & Japanese TAFRO syndrome research team. 2019 updated diagnostic criteria and disease severity classification

- for TAFRO syndrome. *Int J Hematol*. 111(1), 155-158. doi: 10.1007/s12185-019-02780-1.
2. Masak Y, Kawabata H, Fujimoto S, Kawano M, Iwaki N, Kotani T, Nakashima A, Kurose N, Takai K, Suzuki R, Aoki S. Epidemiological analysis of multicentric and unicentric Castleman disease and TAFRO syndrome in Japan. *J Clin Exp Hematop*. 2019 Nov 8. 59(4):175-178. doi: 10.3960/jslrt.19021.
3. Terao C, Ota M, Iwasaki T, Shiokawa M, Kawaguchi S, Kuriyama K, Kawaguchi T, Kodama Y, Yamaguchi I, Uchida K, Higasa K, Yamamoto M, Kubota K, Yazumi S, Hirano K, Masaki Y, Maguchi H, Origuchi T, Matsui S, Nakazawa T, Shiomi H, Kamisawa T, Hasebe O, Iwasaki E, Inui K, Tanaka Y, Ohshima K, Akamizu T, Nakamura S, Nakamura S, Saeki T, Umehara H, Shimosegawa T, Mizuno N, Kawano M, Azumi A, Takahashi H, Mimori T, Kamatani Y, Okazaki K, Chiba T, Kawa S, Matsuda F, on behalf of the Japanese IgG4-Related Disease Working Consortium. IgG4-related disease in the Japanese population: a genome-wide association study. *Lancet Rheumatol* 2019 August 6, 2019. [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30006-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30006-2)
4. Fujimoto S, Sakai T, Kawabata H, Kurose N, Yamada S, Takai K, Aoki S, Kuroda J, Ide M, Setoguchi K, Tsukamoto N, Iwao-Kawanami H, Kawanami T, Mizuta S, Fukushima T, Masaki Y. Is TAFRO syndrome a subtype of idiopathic multicentric Castleman disease? *Am J Hematol*. 2019;94:975- 983. doi: 10.1002/ajh.25554.
5. Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawanami T, Sakai T, Fujita Y, Iwao H, Miki M, Masaki Y, Okazaki T, Ishigaki Y, Kawano M, Yamada K, Matsui S, Saeki T, Kamisawa T, Yamamoto M, Hamano H, Origuchi T, Hirata S, Tanaka Y, Tsuboi H, Sumida T, Okazaki K, Tanaka M, Chiba T, Mimori T, Umehara H. Impaired expression of innate immunity-related genes in IgG4-related disease: A possible mechanism in the pathogenesis of IgG4-RD. *Mod Rheumatol*. 2019 Jul 11:1-7. doi: 10.1080/14397595.2019.1621475.
6. Fujimoto S, Sakai T, Kawabata H, Kurose N, Yamada S, Doai M, Matoba M, Kawanami H, 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*, 2017 Dec;96(50):e9220. doi: 10.1097/MD.00000000000009220.
7. 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.
8. Kurose N, Guo X, Shioya A, Mizutani KI, Kumagai M, Fujimoto S, Kawabata H, Masaki Y, Takai K, Aoki S, Nakamura S, Yamada S. The potential role of follicular helper T cells in idiopathic multicentric Castleman disease with and without TAFRO syndrome. *Pathol Res Pract*. 2019 Oct;215(10):152563. doi: 10.1016/j.prp.2019.152563. Epub 2019 Jul 26.

9. 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.
10. 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.
11. 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
12. 正木康史, 藤本信乃, 黒瀬 望, 川端 浩. 特発性多中心性キャスルマン病. *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.
13. 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
14. 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
15. 正木康史. 唾液腺リンパ腫の病態. *血液内科* 76(3):298-303,2018
16. 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.
17. 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. *キャスルマン病診療の参照ガイド*. *臨床血液* 58(2):97- 107,2017
18. 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
19. 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.

20. 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.

21. 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。多発肝腫瘍を呈し、肝悪性腫瘍との鑑別に苦慮した多中心性キャスルマン病の一例。臨床血液 58(6):630-636,2017

22. 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.

23. 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 Castleman 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

1. 特許取得

1) 正木康史、石垣靖人。IgG4関連疾患診断用マーカー及びその利用(特許第5704684号「出願番号特願2010-194326」)・平成27年3月6日「出願年月日 平成22年8月31日」/平成31年3月5日 特定承継による本権の移転

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。