

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

平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 吉崎 和幸

平成30（2018）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

研究代表者 吉崎和幸	1
------------------	---

II. 分担研究報告

1. 血液学会、リウマチ学会との連携.....	11
-------------------------	----

岡本真一郎

慶應義塾大学医学部血液内科

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リウマチ・膠原病内科学
分野

(資料) 平成29年度の成果と今後の展望：まとめ

2. キャッスルマン病の疫学診療実態調査に関する研究計画案の策定	14
--	----

水木満佐央

大阪大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

3. 「CD、TAFRO、POEMS、I g G-4 等の類縁疾患の関連、鑑別診断」	16
--	----

青木定夫

新潟薬科大学薬学部病態生理学研究室

4. CD の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン治療指針、診療ガイドの策定、 改訂.....	18
---	----

川端浩

金沢医科大学血液免疫内科学

(資料) CDの診断基準、重症度分類、診療ガイドライン治療指針、診療ガイドの策定、
改訂

5. TAFRO 症候群臨床研究と診断基準・重症度分類改訂の検討.....	22
---------------------------------------	----

正木康史
金沢医科大学医学部血液免疫内科

6. キャッスルマン病、TAFRO 症候群およびその類縁疾患に対する中央病理診断と診断精度向上、病態解明を目的とした病理学的研究..... 28

中村栄男
名古屋大学大学院医学系研究科臓器病態診断学・人体病理学
小島勝
獨協医科大学病理診断学
中塚伸一
大阪国際がんセンター病理・細胞診断科
(資料) 中央病理診断のフロー (案)

7. 診療体制の確立 31

矢野真吾
東京慈恵会医科大学医学部腫瘍・血液内科
(資料) キャッスルマン病の診療体制の確立に向けて

8. CD、TAFRO のエビデンス創出、病態検討 35

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リウマチ・膠原病内科学
分野
宇野賀津子
公益財団法人 ルイ・パストゥール医学研究センター

9. 国際キャッスルマン病臨床ネットワーク (CDCN) との Collaboration について 38

井出 眞
高松赤十字病院 血液内科
(資料) CDCN による iMCD の診断基準

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 41

IV. その他資料

・第1回班会議プログラム	45
・第2回班会議プログラム・抄録集.....	48
・班構成員.....	60

I . 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生体分子制御科学研究分野、特任教授

研究要旨 このたび領域別研究として、キャッスルマン病 (CD)、TAFRO 症候群 (TAFRO) そして、IgG4-関連疾患や POEMS 症候群などの類縁疾患調査研究班が発足し、本格的にこの分野での研究が我が国で開始された。CD、TAFRO いずれもいままで研究がなされていないので、鑑別診断が困難で、情報が乏しく、患者のみならず医師ですら認知度が低い。初年度として以下の項目について目標を設定し、研究を行い、検討し一部は結果を示した。即ち①現時点で関連学会の血液学会、リウマチ学会に認められた参照ガイドであるが、より信頼性の高い診療ガイドラインの策定を開始することになり、そのための組織を構築する。②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。③TAFRO についても 2~3 年にかけて改訂する (正木分担員担当)。④青木分担員を中心にして CD、TAFRO、IgG4-RD、POEMS の相違鑑別診断に向けて総合討論を IgG4-RD 及び POEMS 班から参加して頂き行った。今後拡大し検討会を継続する。⑤岡本、水木分担員を中心に我が国の CD、TAFRO 患者数をつづけて調査する。⑥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」名を変更する。⑦患者会の発足後、TAFRO 患者の参加を要請し、会として承認された。⑧キャッスルマン病が長年の念願であった指定難病に 2018 年参加を認められた。⑨班と関連学会との連携強化を行うため、血液学会には岡本分担員が、リウマチ学会には川上分担員が専任となった。このことにより、学会員に啓発すると共に疫学調査に協力を要請する。⑩吉崎、井出分担員は、国際キャッスルマン病臨床ネットワーク (CDCN) に継続参加し、国際診断ガイドライン、重症度分類を策定した。また治療アルゴリズムも検討中である。⑪厚労省は難病の実用化研究の併設も期待され、当班としては 2 つの項目を検討している。AMED 申請項目の中から第 1 は IL-6 阻害治療以外の画期的な治療の開発、第 2 は診療ガイドライン等の更なる信頼度の向上のため、病因、病態研究を行い、新たなエビデンスを求め、疾患特異的マーカーの発見を追求する。このため、班員ばかりでなく理研の小安重夫先生、九大の新納宏昭先生、関西医大の松田達志先生、そして大阪大学未来医療開発部の先生、更にはノーベルファーマ社の方々参加を予定している。一年目としてはかなり研究が進んだが、次年度は継続検討を要する項目、治療指針、治療ガイドラインの策定等、多岐に亘る研究に対し更に研究推進を要す。

研究分担者

岡本真一郎：慶應義塾大学、教授
 水木満佐央：大阪大学、准教授
 青木 定夫：新潟薬科大学、教授
 川端 浩：金沢医科大学、特任教授
 正木康史：金沢医科大学、教授
 中村 栄男：名古屋大学、教授
 小島 勝：獨協医科大学、教授
 中塚 伸一：地方独立行政法人大阪府立病院機構
 大阪国際がんセンター、主任部長
 矢野真吾：東京慈恵会医科大学、教授
 川上純：長崎大学、教授
 宇野賀津子：(公財) ルイ・パストゥール医学研
 究センター、室長
 石垣 靖人：金沢医科大学、教授
 井出眞：日本赤十字社高松赤十字病院、部長
 研究協力者
 生島壮一郎：日本赤十字社医療センター、部長
 上田恭典：倉敷中央病院、部長
 川野充弘：金沢大学附属病院、講師
 鬼頭昭彦：京都大学医学部附属病院、講師
 黒瀬望：金沢医科大学、講師
 古賀智裕：長崎大学、助教
 小島俊行：日本赤十字社名古屋第一赤十字病院救
 急部、副部長
 瀬戸口京吾：都立駒込病院膠原病科、医長
 高井和江：新潟市民病院、副院長
 塚本憲史：群馬大学医学部附属病院、センター長
 角田慎一郎：住友病院、部長
 徳嶺進洋：市立伊丹病院、部長
 西田純幸：大阪大学、助教
 藤原寛：淀川キリスト教病院、副院長
 松井祥子：富山大学、教授
 三浦勝浩：日本大学、センター長
 水谷実：松阪中央総合病院、部長
 村山 真一：インタープロテイン(株)、研究院
 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生体分子制御
 科学研究分野、招へい研究員
 山本祥子：大阪大学産業科学研究所生体分子制御
 科学研究分野、事務補佐員

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

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

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

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

3. CD 指定難病承認(吉崎、岡本、川端、正木、川上)

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

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

4. キャッスルマン病患者会への支援(吉崎、

岡本、川端、松井、高井、藤原、徳嶺、水谷)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

難治性実用化研究事業を行うため、2 つの AMED 研究事業への課題が提案された。第 1 は疾患レジストリーに基づく新しい治療の開発であるが、村山が原案を作成し、川端、正木、角田、吉崎が参加することとなった。目的は IL-6 阻害治療に続く新たな治療薬の開発で、mTOR 阻害の Rapamycin による治療。第 2 は、現存する診療参照ガイドをより信頼性のあるガイドラインにするため、病因、病態を解析し、新たなエビデンスを得る。このため、mTOR 解析のため理研の小安先生、関西医大の松田先生を、そして腫大リンパ

節が病態の中心と考えられるので、免疫不全マウスにリンパ節導入し、キャッスルマン病類似病態の作成を九大の新納先生を共同研究者とした。上記2課題を申請する。

C. 研究結果

1. キャッスルマン病及び TAFRO 症候群の患者数

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

2. キャッスルマン病、TAFRO 症候群の我が国における拠点病院構想

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

3. キャッスルマン病の指定難病承認

指定難病の条件は 1) 原因不明で継続的治療を要す。2) 患者数が 1%未満、3) 診療ガイドライン、

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

4. キャッスルマン病患者会への支援

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

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

2017 年我が国独自の暫定的なキャッスルマン病の診療参照ガイド、診断基準、臨床的病型分類、重症度分類、疾患活動性評価基準(CHAP Score)を策定した。今後さらなる検討を行いより信頼性の高い、診断ガイドライン等を策定する。TAFRO 症候群においても、上記諸項目は班として策定されているが、確信性の高い上記諸項目の改訂を要する。キャッスルマン病の診療参照ガイドの見直し、重症度分類を再検討し、参照ガイドを信頼性の高い診療ガイドライン策定に向かったの策定委員体制案が提出され、川端分担員が中心となることが決められた。しかし、参加資格基準委員の利益相反の有無の確定を要することが明らかとなった。ただちに日本医学会利益相反委員会の曾

根三郎委員長に相談した。TAFRO については正木分担員から、ただちに変更するのではなく2~3年検討することとなった。

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

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

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

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

7. 国際キャッスルマン病臨床ネットワーク (Castleman Disease Collaborative Network(CDCN)との Collaboration について

現時点で唯一の国際キャッスルマン病研究組織

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

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

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

9. 難治性疾患実用化研究事業との連携

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

第1は、疾患レジストリーに基づく新しい治療の開発である。MCD に対して現行の IL-6 阻害療法は有効であるものの、効果不十分例、あるいは IL-6 で説明できない症状、所見があり、IL-6 以外の病態の存在が示唆される。そこで IL-6 阻害以外の治療が望まれる。最近米国において、IL-6 阻害無効で mTOR 阻害の Rapamycin (ライパマイシン)による治療で有効な患者が見いだされた。そこで我々はライパマイシンによる治療を提案し、AMED へ医師主導による治療研究を申請予定した。班員以外に大阪大学の未来医療開発部、ライパマイシン発売元のノーベルファーマ社との協力が了解された。第2は、現存する診療参照ガイドでは不十分で信

頼性を向上しなければならない。このため、MCDの病因、病態の解明を要する。前述の如く、IL-6以外の病態に mTOR シグナルの関与が示唆されたので、班員に加えて九州大学の新納宏昭先生、理研の小安重夫先生、関西医大の松田達志先生の参加を要請し了解された。これも申請を予定した。

D. 考察

1. キャッスルマン病の患者数

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

2. キャッスルマン病の拠点病院の構想

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

キャッスルマン病の患者が日本のどの地域においても適切な医療を受けられるような機能的にも診療体制を構築する。診療体制を整えることにより、キャッスルマン病医療の均てん化を目指し、また当研究班の研究を全国規模で行えるようにする。診療推進拠点病院の役割は、①吉崎班と連携をとり、我国のキャッスルマン病医療の向上を牽引する。②地域の医療関係から紹介されたキャッスルマン病患者の受け入れ、または地域の連携病院への紹介を行う。③地域の連携病院の指導的役割を担う。④地域の医療関係からセカンドオピニオンの受け入れ体制を整える。以上の活動は平成 29 年度の新研究班で開始した。本構想は、厚労省による都道府県の難病拠点病院との連携をスムーズにする。

3. キャッスルマン病患者会への支援

平成 27 年 8 月 1 日にキャッスルマン病患者会が正式に発足した。TAFRO の患者も入会可とした。研究班の班員 7 名が患者会顧問就任した。患者会は会員を増加し、平成 29 年末で会員 150 名を越えた。また、更に指定難病の承認のため嘆願書の集積に協力し、平成 30 年 4 月から指定難病

として実質的に承認された。患者会と研究班は相互に連携・協力しあうことによって、患者の QOL の向上、診療体制や疾患に関する情報の共有、疫学研究、病態研究、さらには治療法の開発まで、互いの目的を効率的に遂行していくことができるものと期待される。今後も運営に関する助言や講演会の講師を務めるなど、患者会の活動を多面的に支援する。

4. キャッスルマン病の診断基準・臨床的病型分類・重症度分類の策定

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

5. キャッスルマン病の病理診断基準と病理中央診断システムの構築

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

6. 国際キャッスルマン病臨床ネットワーク (CDCN) との Collaboration について

International Castleman Disease Diagnostic Criteria Meeting において CDCN の考える診断基準の議論に参加した。その結論は Blood に掲載された。重症度分類については日本側の presentation の後、臓器障害を取り入れた新たな重症度分類が CDCN

より示され現在検討中である。平成 28 年の総会においては、吉崎が我国の CD 研究班を紹介し、川端が TAFRO 症候群を概説し、西本が CD の Tocilizumab による治療を紹介した。また治療アルゴリズムについても検討している。今後 CDCN における日本の立場の重要性をアピールする予定である。次第に立場の向上がみられる。

7. サイトカインの多項目同時測定によるキャッスルマン病の病態の解析

Human Cytokine/Chemokine Panel 1、IL-18、sCD54、sCD106 を用いた解析では、健常人と FMF 発作期、また、FMF 発作期と非発作期において鑑別に重要な因子が同定された。活動性 RA でも多くの因子が健常人より有意に高値であり、治療前後での推移を検討中である。Human T cell Panel では IgG4-RD と健常人を比較検討中である。

本研究により CD の治療マーカー、CD の病態解析、CD の治療予測等を検討する。キャッスルマン病特有の発現パターンが抽出された場合は、その機序を、マイクロ RNA アレイなどを用いて、明らかにする。キャッスルマン特異マーカーの抽出の可能性がでてきた。

8. TAFRO 症候群と多中心性 Castleman 病との異同

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

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

平成 29 年 1 月開催の班会議において、領域別研究班として類縁疾患の IgG4-RD 班、POEMS 班との第 1 回の総合討論会を行い、今後この検討継続が認められた。特に IgG4-RD からは川野先生が POEMS からは中世古先生が話題提供され、この分野での総合討論の必要性が認められた。

10. AMED 研究推進

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

E. 結論

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

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

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

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

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

5. キャッスルマン病の診療参照ガイドが一昨年に策定され関連学会の血液学会、リウマチ学会に

承認された。しかし、信頼度の高いガイドライン策定に向けて作成委員会を構成している。TAFROについても策定されたばかりであり、新たなガイドラインの作成にスター等した。

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

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

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

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

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1)吉崎和幸, 宇野賀津子, 岩橋充啓, 山名二郎, 山名征三, 八木克巳 「RA 治療効果予測マーカーの探索 (Detection of Prediction markers on the onset for RA therapy)」, アレルギーの臨床(The

Allergy in Practice). 2017;35(5)No.499: 74-77.

2)Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, Frank D, Wu D, Srkalovic G, Simpson D, Liu AY, Menke D, Chandrakasan S, Lechowicz MJ, Wong RS, Pierson S, Paessler M, Rossi JF, Ide M, Ruth J, Croglio M, Suarez A, Krymskaya V, Chadburn A, Colleoni G, Nasta S, Jayanthan R, Nabel CS, Casper C, Dispenzieri A, Fosså A, Kelleher D, Kurzrock R, Voorhees P, Dogan A, Yoshizaki K, van Rhee F, Oksenhendler E, Jaffe ES, Elenitoba-Johnson KS, Lim MS. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. Blood. Mar 2017;129(12):1646-1657. 査読有

3)Koga T, Fujimoto S, Kawakami A, Kawabata H, Masaki Y, Kishimoto T, Yoshizaki K. Therapeutic outlook for Castleman's disease: prospects for the next decade. Expert Opinion on Orphan Drugs. 2017 Jul ; 5(8):633-640. 査読有

4)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 SI, 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. Sep 2017; 7:1-7. 査読有

5)Yoshizaki K, Murayama S, Ito H, Koga T. The Role of Interleukin-6 in Castleman Disease. Castleman Disease. Hematology/Oncology Clinics of North America. Feb 2018; 32(1):23-36. 査読有

6)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: キャッスルマン病診療の参照ガイド. 臨床血液. 2017 58: 97-107.

2. 学会発表

1)吉崎和幸. 関節リウマチの治療前バイオマーカーによる最適治療薬の選択. 第 55 回 広島リウマチ研究会. 広島. 2017.9.2

2)Kazuyuki Yoshizaki and Kazuko Uno. Changes in

Serum Cytokines and Chemokines in Multicentric Castleman Disease after Tocilizumab IL-6 Blocking Therapy. ICIS2017 The 5th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society. Kanazawa. 2017.10.29-11.2

3)吉崎和幸(宇野賀津子、岩橋充啓) . RA 治療戦略における治療前血清バイオマーカーを用いた効果予測の確立. 日本臨床リウマチ学会. 神戸. 2017.12.2-3

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

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)

非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究
 分担研究報告書

血液学会、リウマチ学会との連携

研究分担者 岡本真一郎¹、川上 純²

¹ 慶應義塾大学医学部血液内科

² 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
 共同研究者 青木定夫³、中村栄男⁴、角田慎一郎⁵、川端 浩⁶

³ 新潟薬科大学薬学部病態生理学

⁴ 名古屋大学大学院医学系研究科 臓器病態診断学

⁵ 住友病院膠原病リウマチ内科

⁶ 金沢医科大学血液免疫内科学

研究要旨 本研究班から「キャッスルマン病診療の参照ガイド」(臨床血液：日本血液学会)、「Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan」(Mod Rheumatol：日本リウマチ学会)が報告され、指定難病認定に向けたキャッスルマン病の診断基準、臨床的病型分類、重症度分類が示された。今後、継時的な改訂が必要であるが、これら疾患の啓蒙や均質な医療の提供には、各学会の連携や学会会員への周知が必須となり、それらに向けた今後の方法を考察した。

A. 研究目的

キャッスルマン病 (CD) および TAFRO 症候群 (TAFRO) の診断基準、臨床的病型分類、重症度分類の策定は、本疾患の啓蒙や均質な医療の提供に必須である。本研究班から「キャッスルマン病診療の参照ガイド」(臨床血液：日本血液学会)、「Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan」(Mod Rheumatol：日本リウマチ学会) が報告され、特発性多中心性 CD (iMCD) については平成 30 年度から指定難病に認定された。今後も日本血液学会や日本リウマチ学会を中心とした、各専門学会間の連携と学会会員への効率的な情報の提供が必須であるが、その方法を考察した。

B. 研究方法

「キャッスルマン病診療の参照ガイド」、 「Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan」の publication process を参考に、日本血液学会および日本リウマチ学会を中心とした連携と各専門学会会員への周知などの方法を考察した。

(倫理面への配慮)

上記の研究は当該施設の臨床研究倫理委員会の承認および文書での研究への同意を得ている。

C. 研究結果

臨床血液およびMod Rheumatolへの掲載過程では、通常のレビュープロセスを経て、掲載された。まずは臨床血液に、その後にMod Rheumatolに掲載されたが、その過程において、各々の編集委員会には同時掲載の意義や重要性を説明し、publication policyを遵守し、了解を得、受理された。Mod Rheumatolへの投稿に当たっては、当研究班で集積したデータを追加で反映させた。今後は改訂版を随時作成する必要があるが、その場合は学会のHPを介してのパブリックコメントを反映させるのが良いかもしれない。また、各学会誌でのレビュー・総説の掲載や学術集会、および関連する学会の学術集会における特別企画やシンポジウムを提示し、学会会員への最新情報の提供を図ることも有益と考えられた。

D. 考察

臨床血液：日本血液学会およびMod Rheumatol：日本リウマチ学会への掲載は、各々の編集委員会とも連携し、短期間に、キャッスルマン病の診断基準、臨床的病型分類、重症度分類の情報を、各々の学会会員に提示することができた。今後はさらなる発展を図る。

E. 結論

学会誌への掲載において、血液学会、リウマチ学会との連携や各学会会員への周知における第一段階はクリアしたと思われる。今後は改定時における情報の周知と共有、およびレビュー・総説の掲載や学術集会における特別企画やシンポジウムなどを通じて、より有機的な充実を図りたい。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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 SI, 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. 2018 Jan;28(1):161-167.

- 2) Koga T, Fujimoto S, Kawakami A, Kawabata H, Masaki Y, Kishimoto T, Yoshizaki K. Therapeutic outlook for Castleman's disease: Prospects for the next decade. Expert Opinion on Orphan Drugs. 2017. 5:8, 633-640.
- 3) Kikuchi T, Shimizu T, Toyama T, Abe R, Okamoto S. Successful Treatment of TAFRO Syndrome with Tocilizumab, Prednisone, and Cyclophosphamide. Intern Med. 2017 Aug 15;56(16):2205-2211.
- 4) Sasaki T, Akiyama M, Kaneko Y, Mori T, Yasuoka H, Suzuki K, Yamaoka K, Okamoto S, Takeuchi T. Distinct features distinguishing IgG4-related disease from multicentric Castleman's disease. RMD Open. 2017 Jul 18;3(1):e000432.

2. 学会発表

- 1) 藤本信乃, 川端浩, 坂井知之, 藤田義正, 福島俊洋, 正木康史, 黒瀬望, 新規疾患；TAFRO症候群疾患概念確立のための多施設共同後方視的研究協力施設。TAFRO症候群と鑑別を要した膠原病10症例の検討。第29回中部リウマチ学会。金沢。平成29年9月8日
- 2) 高谷亜由子, 來留島章太, 道辻 徹, 辻 創介, 清水俊匡, 福井翔一, 梅田雅孝, 西野文子, 中島好一, 寶來吉朗, 古賀智裕, 川尻真也, 岩本直樹, 荒牧俊幸, 井川 敬, 一瀬邦弘, 平井康子, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純. 経時的に症状が出現し TAFRO症候群の診断に至った2症例。第61回日本

リウマチ学会総会・学術集会. 福岡. 平成 29
年 4 月 20 日

2. 実用新案登録

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし。

3. その他

なし

(資料) 平成 29 年度の成果と今後の展望：まとめ

平成29年度の成果と今後の展望:まとめ

[方法、結果および考察]「キャッスルマン病診療の参照ガイド」、「Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan」の掲載で、血液学会、リウマチ学会との連携や各学会会員への周知における第一段階はクリアしたと思われる。今後はこのpublication processを参考に、両学会におけるHPへの掲載(基準などの改定時におけるパブリックコメントも含む)、学会誌へのレビュー・総説の掲載、年次学術集会における発表(シンポジウムや特集の企画なども含む)などを図る予定である。

[結論]特発性多中心性キャッスルマン病は平成30年度から指定難病に認定される。今後は日本血液学会や日本リウマチ学会における種々の広報手段を活用して、両学会を中心とした各専門学会間の連携や学会会員への正確な情報の周知を計画し、より有機的な充実を図りたい。

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)

非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究
 分担研究報告書

キャッスルマン病の疫学診療実態調査に関する 研究計画案の策定

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、膠原病や癌などにも属さず疾患概念すら確立されていない希少性難病であり、認知度は低く専門医はほとんどいない。2005 年に IL-6 レセプター阻害薬 (トシリズマブ) の有効性が示されたが一部の患者にのみ有効であり、高額でさらに生涯に亘り頻回に静注を余儀なくされるため、日常生活に支障が生じ経済的にも大きな負担となっている。本疾患は体系的・疫学的な研究が行なわれておらず、実態が把握されておらず、診断のためのリンパ節の生検を施行する医師も限られている。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ため、診断基準も確立されず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。このため疫学調査が必須となる。これらの課題を解決するために本調査の計画を立案した。

A. 研究目的

患者の身体所見、検査所見、治療方法、生活状態などの実態を把握し、その規定因子を明らかにして疾患の診断基準・治療指針の確立を行う。

B. 研究方法

1) 対象:

Castleman Disease と診断された例。ヒアリン血管型、形質細胞型及び中間型を含む。形質細胞型は HHV8 陽性・陰性を問わない。

2) 収集情報:

臨床症状、検査値、治療内容、亜分類、病態解析に必須の血中サイトカイン等とする。また、経済的問題などの生活状態の内容も収集する。

3) 検査・調査項目

(臨床データ)

- ・年齢、性別、家族歴、既往歴、飲酒、喫煙歴
- ・自覚症状
- ・発熱、全身倦怠感、易疲労感、体重減少、盗汗、リンパ節腫脹、皮疹、腹満、浮腫、息切れ、貧血、呼吸困難感、出血傾向、精神的問題の有無など
- ・理学的所見
- ・血液検査: 血球数、止血検査、肝機能、腎機能、

血清学的検査 (CRP、血清蛋白分画、IgG、IgA、IgM、IgE、IgG4、 β 2 ミクログロブリン、血清アミロイド A、自己抗体関連検査、KL-6 など)、内分泌関連検査、感染症関連検査 (HBV, HCV, HTLV-I, HIV, HHV-8 など)、腎機能検査(クレアチニン、尿タンパク、eGFR)

- ・心電図検査、心臓超音波検査
- ・画像検査 (胸部 X 線、全身 CT 検査など)
- ・リンパ節組織検査
- ・骨髄穿刺もしくは生検検査 (TAFRO を疑う場合は生検が望ましい)
- ・血中サイトカイン関連検査 (sIL-2R、IL-6、VEGF など)・薬物治療内容
- ・臨床経過: 診断後 6 ヶ月、1 年後の症状、理学的所見、検査結果 (追加調査項目) (成人例において同意取得後に行う)
- ・血清・血漿のマルチサスペンションアレイ、antibody array
- ・生検組織アレイ
- ・経済的負担: 年間の医療費、疾患による休業に伴う給与の減額について調査する。
- ・精神的問題: Hospital Anxiety and Depression

(HAD) Scale にて評価する。

(中央病理診断)

①中央病理診断

各医療機関の担当医が、患者の臨床情報と病理標本(既染標本と未染標本)を病理診断センター(金沢医科大学臨床病理学教室)に送付し、データベースに登録する。病理所見もデータベースに蓄積し、臨床情報とともに、臨床病理学的検討に供される。

②診断の残余検体を用いた病理学的検索

残余未染色標本に対し、免疫染色、in situ hybridization等の病理学的検索を行う。

4) 症例数及び設定根拠

目標症例数：臨床データ収集は300例、追加調査項目については100例にて行う。

予定症例数の設定根拠：本疾患は、希少病であり患者数は我国では約1,500名と言われているが、医師の認知度の低さのため実態は不明である。このため目標症例数の設立は困難であるが、一応300名のデータ集積を目標とする。追加調査項目を含む臨床データ収集は、研究責任施設及び研究協力者の施設で診療中の患者について行い、臨床データのみの収集は研究責任施設及び研究協力者の施設の関連施設の診療されている患者について行う。本300例には、「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)」の研究において集積された multicentric Castleman 病の症例を含む。

5) 倫理的事項

本研究に関与するすべての者は、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」など以下の指針に従って、本研究を実施する。

①インフォームド・コンセント

追加調査項目を含む調査については、担当医師は倫理審査委員会の承認が得られた説明文書を対象患者に配布し必要に応じ説明文書を用いて説明し、同意を得る。

②インフォームド・コンセントを省略する場合

臨床データのみの既存情報の収集については、インフォームド・コンセントを省略する。

・研究組織に属する各研究機関においては、本研究の情報を、各施設の診療科のホームページ等上

で公開し、研究対象者が参加することを拒否できるようにする。

・本研究の研究組織に所属しない施設(研究組織に所属する各研究機関の関連施設等)から、臨床データのみの既存情報(匿名化されている)の提供を頂く場合は、該当医療機関の長に既存情報を提供する等の内容を把握できるよう通知を行なう。

③個人情報の保護

研究に関するデータを取り扱う際は、患者の個人情報保護に最大限の努力を払う。

C. 研究結果

2017/03/27 大阪大学医学部附属病院 観察研究倫理審査委員会、研究継続の承認(研究期間2016/03/09~2019/03/31)。

D. 考察

1. 疫学調査については、「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班による全国疫学調査マニュアルに準じた調査が必要となる。

2. CDCN への情報提供はインフォームド Consentのある例のみの情報提供となる。ゲノムデータ解析を含む試料提供についてはゲノム審査委員会での倫理審査が必要となる。

E. 結論

本研究は患者診療と治療の実態を把握し、疾患の分類・診断の確立、有効な治療法の普及および治療指針の確立を目指すとともにキャッスルマン病の診療ガイドラインの作成を目的とするものである。

F. 健康危険情報

健康被害に対する補償

この研究は観察研究であり、被験者に対する侵襲は採血のみで軽微である。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)

非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究
 分担研究報告書

「CD、TAFRO、POEMS、IgG4 等の類縁疾患の関連、鑑別診断」

研究分担者 青木定夫 新潟薬科大学薬学部病態生理学研究室

共同研究者 正木康史 金沢医科大学医学部血液免疫内科、

研究要旨 キャッスルマン病 (CD) と TAFRO 症候群の診断基準の妥当性を検証し、両疾患の関連・異同と鑑別が問題になる疾患との関連を明らかにすることを目的に研究を進めている。そのために①CD、TAFRO として後方視研究に登録された疾患の臨床像と組織標本が得られるものについては組織像の検討を行い診断の再検討を行う、②再診断を行った症例の臨床所見、病理所見の特徴を明らかにする、③CD、TAFRO との鑑別が問題になる POEMS 症候群、IgG4 関連疾患 (RD) の病態と病理学的特徴を再確認し CD、TAFRO との相違点を明確にすることをやっている。その結果、CD、TAFRO は重なり合う点が少ないからあるが、TAFRO は CD を臨床面から診断しているわけではなく独立した疾患単位である可能性が高いこと、POEMS、IgG4RD では病理像は CD と区別できない症例が存在するという問題は残るが、多くの場合鑑別可能であることが明らかになったと考えられる。

A. 研究目的

キャッスルマン病 (CD) と TAFRO 症候群の診断基準の妥当性を検証し、両疾患の関連・異同と鑑別が問題になる疾患との関連を明らかにする

B. 研究方法

①CD、TAFRO として後方視研究に登録された疾患の臨床像と組織標本が得られるものについては組織像の検討を行い診断の再検討を行う。後方視研究については登録施設での倫理審査で承認を得ている。

②再診断を行った症例の臨床所見、病理所見の特徴を明らかにする。

③CD、TAFRO との鑑別が問題になる POEMS 症候群、IgG4 関連疾患 (RD) の病態と病理学的特徴を再確認し CD、TAFRO との相違点を明確にする。

C. 研究結果

①②臨床病理症例検討会/中央診断会を平成 30 年 1 月に実施した。TAFRO は、臨床的に診断されるが、病理組織には一定の特徴はあるものの病

理所見からは CD との鑑別は困難であった。しかしながら臨床病態には両者に大きな差があることが明らかになった。

③平成 30 年 2 月にパネルディスカッションを行った。POEMS や IgG4-RD は、臨床的に診断が可能である。しかし組織学的には CD と鑑別がつかない症例が存在することが明らかにされた。

D. 考察

TAFRO は独立した疾患である可能性が高い。POEMS や IgG4RD では CD と同様の組織所見を示す例があること、TAFRO では病理所見では CD と鑑別が困難であり、診断の境界領域に存在する症例があり、その位置づけの解明がなお課題である。

E. 結論

典型例では CD、TAFRO と関連疾患の異同は明らかであるが、非典型例の解析はなお課題である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文、学会発表投稿中。

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)

非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究
 分担研究報告書

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

研究分担者 川端浩*、石垣靖人**、井出眞***、川上純****、小島勝*****、中塚伸一*****

*金沢医科大学血液免疫内科学、**金沢医科大学総合医学研究所、***日本赤十字社高松赤十字病院血液内科、****長崎大学大学院医歯薬学総合研究科リウマチ・膠原病内科学分野、*****獨協医科大学病理診断学、*****大阪国際がんセンター病理・細胞診断科

共同研究者 鬼頭昭彦*、生島壮一郎**、藤原寛***、上田泰典****、吉藤元*****

*京都大学医学研究科皮膚科、**伊藤忠テクノソリューションズ株式会社、***淀川キリスト教病院呼吸器内科、****倉敷中央病院血液内科、*****京都大学医学研究科臨床免疫学

研究要旨 本研究は、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ガイドラインを策定することを目的としている。本年度は、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、改訂すべき事項を整理した。班のホームページが稼働次第、掲載する予定である。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協議を行った。ガイドラインでとりあげるべき Clinical Questions については、初発の特発性多中心性キャッスルマン病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た。ガイドラインの前半部分にあたるスコープについては、改訂作業を開始した。今後、提案されている診断基準や重症度分類の妥当性の検証や、キャッスルマン病の診療アルゴリズムを含めた診療のガイドラインの策定作業を進めていく予定である。

A. 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。

(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。

B. 研究方法

① 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。② Medical Information Network Distribution Service

C. 研究結果

「キャッスルマン病診療の参照ガイド」について、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 の内容の一部(日本における特発性多中心性キャッスルマン病(iMCD)の臨床像および疾患活動性スコア CHAP score の記載)、CDCN による論文

(Blood. 2017;129:1646-57) の内容紹介 (CDCN 提唱の病型分類、病理組織学的分類、診断基準)、指定難病としての iMCD の情報 (厚労省による診断基準、医療費助成の要件) 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こととした。

MINDS に準拠した診療ガイドライン策定については、現在、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。協議の中で、キャッスルマン病が希少疾患であり、エビデンスレベルの高い臨床研究が極めて少ないために、MINDS に準拠した診療ガイドラインの策定が妥当かどうかについて議論があった。その結果、MINDS に準拠して策定する場合、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た。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た。

D. 考察

2017 年にわれわれは「キャッスルマン病診療の参照ガイド」にてキャッスルマン病の診断基準と重症度分類を提案し、同年、米国を中心とした国際研究グループは iMCD に絞った診断基準を公表した。これらの妥当性の検証や、キャッスルマン病の診療アルゴリズムを含めた診療のガイドラインの策定が求められており、その作業を進めている。

E. 結論

診療の参照ガイドに追加すべき情報をとりまとめ、ガイドラインのスコープ部分の改訂作業を開始した。準備段階であるが、HP 公開後は寄せられたパブリックコメントも踏まえて、重症度分類の検証や治療指針アルゴリズムの策定を含めて、エビデンスに基づく診療ガイドラインを策定していく予定としている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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 SI, 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. 2018, 28(1):161-167.

2. 学会発表

藤本信乃, 川端浩, 坂井知之, 藤田義正, 福島俊洋, 正木康史, 黒瀬望, 新規疾患 ; TAFRO 症候群疾患概念確立のための多施設共同後方視的研究協力施設. TAFRO 症候群と鑑別を要した膠原病 10 症例の検討. 第 29 回中部リウマチ学会. 金沢. 平成 29 年 9 月 8 日

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

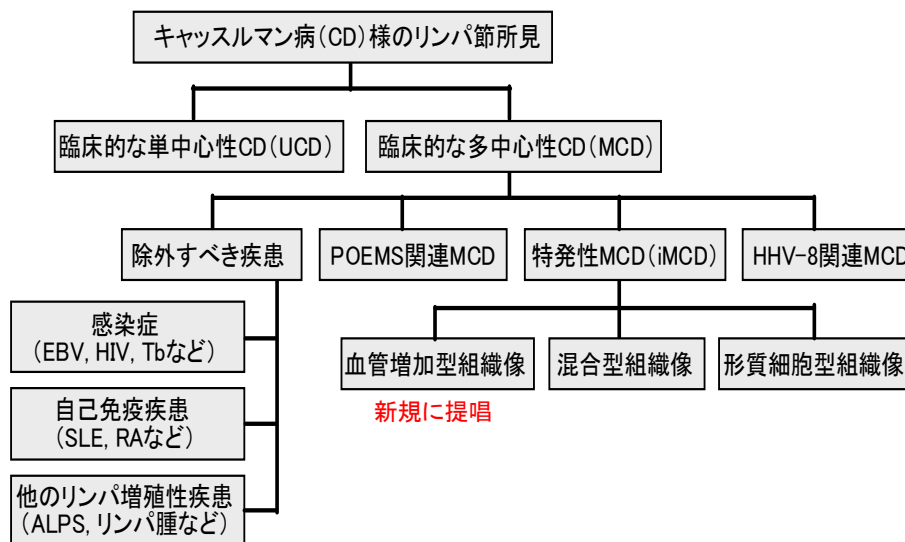
(資料) CD の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン治療指針、診療ガイドの策定、改訂

疾患活動性の評価のためのCHAPスコア

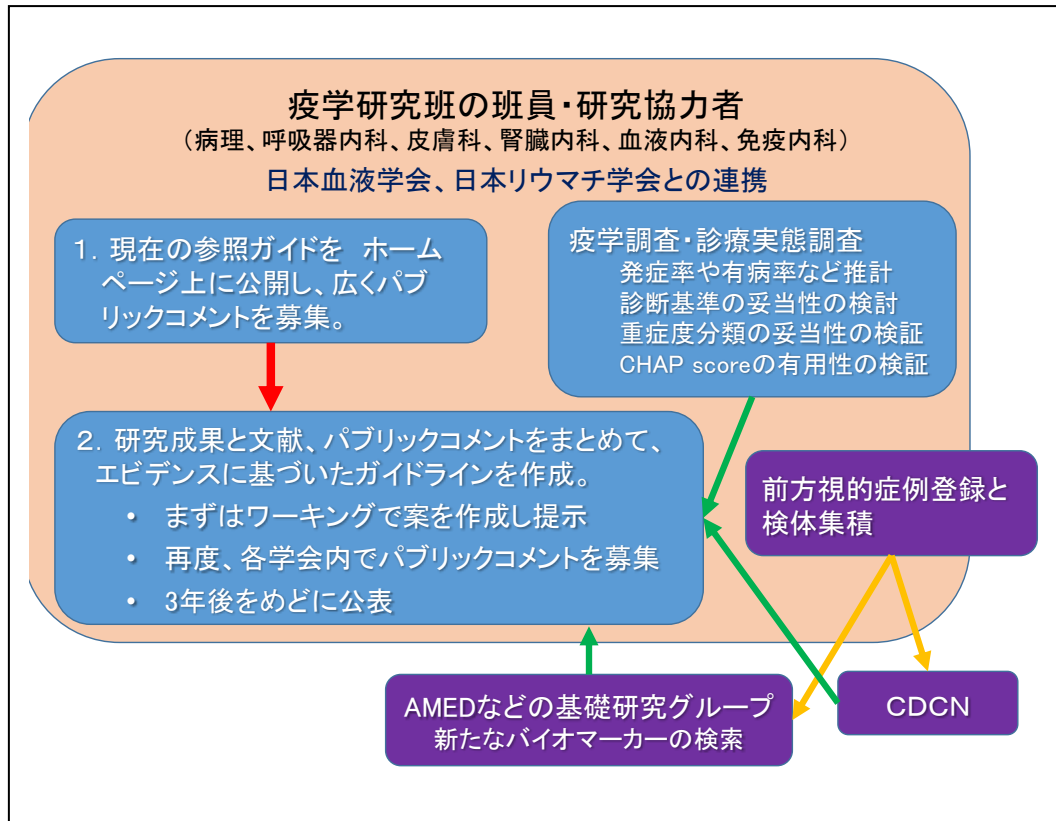
Score	0	1	2	3	4
CRP (mg/dL)	<1	≥1, <5	≥5, <10	≥10, <20	≥20
Hb (g/dl)	≥12	<12, ≥10	<10, ≥8	<8	Transfusion dependent
Albumin (g/dL)	≥3	<3, ≥2.5	<2.5, ≥2	<2, ≥1.5	<1.5
P. S. (ECOG)	0	1	2	3	4

Mod Rheumatol. 2018, 28(1):161-167

CDCNIによるキャッスルマン病の分類



Fajgenbaum DC, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. Blood. 2017;129:1646-57.



厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)

非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究
分担研究報告書

TAFRO 症候群臨床研究と診断基準・重症度分類改訂の検討

研究分担者 正木康史¹、川端 浩¹、石垣靖人²、青木定夫³、中塚伸一⁴、小島 勝⁵

共同研究者 三浦勝浩⁶、山本 洋⁷、高井和江⁸、黒瀬 望⁹、藤本信乃¹

¹金沢医科大学医学部血液免疫内科、²金沢医科大学総合研究所、

³新潟薬科大学薬学部臨床薬学研究室、⁴関西労災病院病理診断科、

⁵獨協医科大学病理診断学、⁶日本大学医学部血液膠原病内科、

⁷信州大学学術研究院医学系医学部内科学第一、⁸新潟市民病院内科、

⁹金沢医科大学臨床病理学

研究要旨 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。さらにコアメンバーによる会議およびメール会議にて、診断基準などの改訂につき議論した。疾患の理解が不十分なうちに診断基準を頻回に変更する事は好ましくなく、当面は TAFRO 症候群の診断基準・重症度分類・治療指針 2015 年版を継続使用する。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。

A. 研究目的

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。TAFRO 症候群自体が未だ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も確立されていないため、今後も議論を重ねよりよいものに改善していく必要がある。

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。

さらに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。

(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 220 例が登録された。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。

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議論したが、まだ作成後間もなく、改訂するには早計という意見が多かった。したがってしばらくはマイナーな変更で留め、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。①診断基準の必須項目としての血小板減少は治療開始前の最低値を 10 万/ μ l 未満と規定していたが、ステロイド治療など開始時は十分あった血小板数が、治療開始後に減少し基準を満たすようになる症例もあることから、「骨髄抑制性の治療なしで」血小板数の最低値を 10 万/ μ l 未満と変更する。②以前の研究班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。

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、迅速かつ的確な診断と治療が必要な疾患である。TAFRO 症候群は臨床像や病理組織像の一部が多中心性 Castleman 病に類似するも、経過が急性~亜急性で、腫大するリンパ節も小さく、 γ グロブリンも増加せず、腎機能障害、血小板減少 (DIC 傾向)、肝胆道系酵素上昇などを伴い、異なった疾患単位と考えられる。

E. 結論

疾患の理解が不十分なうちに診断基準を頻回に変更する事は好ましくなく、当面は TAFRO 症候

群の診断基準・重症度分類・治療指針 2015 年版を継続使用する。今後データが蓄積され議論が煮詰まった段階で、必要性があれば改訂していく。今後は前方視研究を計画し、データのみならず検体を収集し、病因病態解析も行なっていく必要がある。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.

2. 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

3. 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

4. 正木康史. 唾液腺リンパ腫の病態. *血液内科* 76(3):298-303, 2018

5. 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.
6. 吉崎和幸、岡本真一郎、川端 浩、水木満佐央、川上 純、正木康史、矢野真吾、井出 眞、宇野賀津子、八木克巳、小島俊行、水谷 実、徳嶺進洋、西本憲弘、藤原 寛、中塚伸一、塩沢和子、岩城憲子、古賀智裕。厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）キャッスルマン病の疫学診療実態調査と患者団体支援体制の構築に関する調査研究班。キャッスルマン病診療の参照ガイド。臨床血液 58(2):97-107, 2017
7. 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
8. 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.
9. 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.
10. 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ッスルマン病の一例。臨床血液 58(6):630-636, 2017
11. 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.
12. 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
13. Masaki Y, Kawabata H, Takai K, Kojima M, Tsukamoto N, Ishigaki Y, Kurose N, Ide M, Murakami J, Nara K, Yamamoto H, Ozawa Y, Takahashi H, Miura K, Miyauchi T, Yoshida S, Momoi A, Awano N, Ikushima S, Ohta Y, Furuta NI, Fujimoto S, Kawanami HI, Sakai T, Kawanami T, Fujita Y, Fukushima T, Nakamura S, Kinoshita T, Aoki S. Proposed diagnostic criteria, disease severity classification and treatment strategy for TAFRO syndrome, 2015 version. *Int J Hematol*. 2016 Jun;103(6):686-92.
14. 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、小島 勝、中村栄男、木下朝博、青木定夫、平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金（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。新規疾患；TAFRO 症候群の診断基準・重症度分類・治療指針。臨床血液。第 78 回日本血液学会学術集会「教育講演」号。臨床血液 57；195-203（2029 - 2037）2016
15. Fujita Y, Fujii T, Shimizu H, Sato T, Nakamura T, Iwao H, Nakajima A, Miki M, Sakai T, Kawanami T, Tanaka M, Masaki Y, Fukushima T, Okazaki T, Umehara H, Mimori T. Isolation of vascular smooth muscle antigen-reactive CD4(+) $\alpha\beta$ Th1 clones that induce pulmonary vasculitis in MRL/Mp-Fas(+/-) mice. *Cell Immunol*. 2016 May;303:50-4.
16. 正木康史。新たな指定難病としての IgG4 関

- 連疾患. 臨床免疫・アレルギー科 65(1):28-34, 2016
17. 正木康史. (特集; IgG4 関連疾患の病因・病態を考える) IgG4 関連リンパ節炎から 分子リウマチ治療 9(1):17-20, 2016
18. 正木康史. IgG4 関連疾患の管理と治療における国際コンセンサス -日本人臨床医にも妥当で有用か?- リウマチ科 55(2):221-226, 2016
19. 正木康史、藤本信乃. TAFRO 症候群. 臨床免疫・アレルギー科 65(6):604-607, 2016
20. 正木康史. IgG4 関連疾患の治療の最前線-日米における診断と治療の違いを中心に. 医学のあゆみ 258(3)217-222, 2016
21. 正木康史、黒瀬 望. IgG4関連疾患と間違っ
てはいけない疾患. 肝胆膵 73(4):585-590, 2016
22. 正木康史、藤本信乃、河南 (岩男) 悠、坂井知之、河南崇典、藤田義正、川端 浩、福島俊洋. IgG4 関連疾患の診断と治療. 金医大誌 41:67-72, 2016
23. 正木康史、河南 (岩男) 悠、坂井知之、藤田義正、菅井 進. シェーグレン症候群とリンパ増殖性疾患. リウマチ科 56(5):452-457, 2016.
24. 正木康史. IgG4 関連疾患をどのように治療しているか. アレルギーの臨床 36(13):(1255)41-(1258)44, 2016
25. Satoh-Nakamura T, Kurose N, Kawanami T, Nakamura T, Iwao-Kawanami H, Nakajima A, Miki M, Sakai T, Fujita Y, Tanaka M, Fukushima T, Masaki Y. CD14⁺ follicular dendritic cells in lymphoid follicles may play a role in the pathogenesis of IgG4-related disease. Biomedical Res (Tokyo) 36(2) 143-153, 2015
26. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, Chari S, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart P, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Lohr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahashi H, Takahira M, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster GJ, Witzig T, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, and Stone JH. International consensus guidance statement on the treatment of IgG4-related disease. Arthritis Rheum 2015 Jul;67(7):1688-99. doi: 10.1002/art.39132.
27. Nakajima A, Masaki Y, Nakamura T, Kawanami T, Ishigaki Y, Takegami T, Kawano M, Yamada K, Tsukamoto N, Matsui S, Saeki T, Okazaki K, Kamisawa T, Miyashita T, Yakushijin Y, Fujikawa K, Yamamoto M, Hamano H, Origuchi T, Hirata S, Tsuboi H, Sumida T, Morimoto H, Sato T, Iwao H, Miki M, Sakai T, Fujita Y, Tanaka M, Fukushima T, Okazaki T, Umehara H. Decreased expression of innate immunity-related genes in peripheral blood mononuclear cells from patients with IgG4-related disease. PLoS One. 2015 May 14;10(5):e0126582. doi:10.1371/journal.pone.0126582. eCollection 2015.
28. 正木康史、清水啓智、中村 (佐藤) 智美、中村拓路、中島章夫、河南 (岩男) 悠、河南崇典、山田和徳、濱口儒人、川野充弘、福島俊洋. IgG4 関連疾患の診断と治療～IgG4 関連皮膚病変も含めて～. 日本皮膚アレルギー接触性皮膚炎学会雑誌 Vol.9 No.4(Serial No.42):212-217, 2015
29. Sakai T, Masaki Y, Otsuki N, Sakamaki I, Kishi S, Miyazono T, Urasaki Y, Murakami J, Satoh T, Nakamura T, Iwao H, Nakajima A, Kawanami T, Miki M, Fujita Y, Tanaka M, Fukushima T, Okazaki T, Ueda T. Prospective clinical study of R-CMD therapy for indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma from

the Hokuriku Hematology Oncology Study Group. Medical Oncol (2015) 32:232. DOI 10.1007/s12032-015-0677-9

30. Yoshida H, Yasuda N, Hayashi T, Tsuji K, Wato M, Gamoh S, Shimizutani K, Akio Tanaka A, Masaki Y, Morita S. A case of probable IgG4-related disease involving the unilateral trigeminal nerve of the cheek region. Oral Radiol (2015) 31:193- 198

2. 学会発表

1. 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)

2. 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)

3. 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)

4. 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)

5. 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)

6. Masaki Y. Clinicopathologic manifestations of multi centric Cattleman disease or TAFRO syndrome. Korean Society of Experimental Hematology (KSEH). (Seoul) 2017 年 6 月 3 日 (土)

7. 正木康史. キャスルマン病と TAFRO 症候群の診断と治療. 北日本血液研究会学術集会. 札幌. 2016 年 11 月 25 日 (金)

8. 正木康史. 世界の診断基準とスタンダード治

療. 第 31 回日本臨床リウマチ学会. 特別企画「IgG4 関連疾患の世界トップレベル」. 東京. 2016 年 10 月 30 日 (日)

9. 正木康史. ベーチェット病の病態と治療について. ベーチェット病の講演会と療養相談会. 富山. 2016 年 10 月 29 日

10. 正木康史. 教育講演「新たな疾患概念—TAFRO 症候群—」. 第 78 回日本血液学会学術集会. 横浜. 2016 年 10 月 14 日 (金)

11. 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. 第 12 回日本橋血液交流会 NEXT (Nihonbashi Exchange Meeting on Hematology T) 東京. 2016 年 9 月 29 日 (木)

12. 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. 札幌シェーグレン勉強会. 札幌. 2016 年 9 月 16 日 (金)

13. 正木康史. イブニングセミナー講演「指定難病としての SS&IgG4～患者さんとともに～」第 25 回日本シェーグレン症候群学会. 東京. 2016 年 9 月 9 日 (金)

14. 正木康史. TAFRO 症候群の診断基準・診療ガイドラインの作成. 第 56 回日本リンパ網内系学会総会. 熊本. 2016 年 9 月 3 日 (土)

15. 正木康史. 血液の病気～貧血の話～. 平成 28 年度 シェーグレンの会 中部ブロックミニ集会. (金沢) 2016 年 7 月 9 日 (土)

16. 正木康史. 集中治療管理が必要となりそうな血免の病気 ～血管内リンパ腫、IgG4 関連疾患、TAFRO 症候群～. 第 21 回 金沢医科大学麻酔科同門会. 金沢. 2016 年 5 月 21 日 (土)

17. 正木康史. 特別講演 新規疾患：TAFRO 症候群の診断基準と治療指針の作成. 第 31 回悪性リンパ腫治療研究会. 富山. 2016 年 4 月 23 日

18. 正木康史. IgG4 関連疾患に対する前方視的多施設共同治療研究～病理中央診断後の解析～. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 Workshop 49 「IgG4 関連疾患 3」

19. 正木康史. IgG4 関連疾患の診断と治療. 第 5 回兵庫・大阪シェーグレンフォーラム. 大阪. 2016 年 3 月 12 日 (土)
20. 正木康史. 悪性リンパ腫の治療. 市民公開講座「血液の病気と共に生きていくために」主催; のと血液疾患地域包括ケア研究会. 能登. 2016 年 2 月 14 日 (日)
21. 正木康史. 悪性リンパ腫の治療. 北國健康生きがい支援事業. 平成 27 年度・第 2 回金沢医科大学プログラム ※がんプロ、がん拠点病院運営委員会共催 ◇テーマ: がん治療の進歩と患者・家族のサポートを知ろう. 金沢. 2016 年 1 月 17 日 (日)
22. 正木康史. IgG4 関連疾患; 21 世紀に入り本邦より発信された新たな疾患概念. 第 70 回 岐阜呼吸器疾患研究会. 岐阜. 2015 年 11 月 7 日 (土)
23. 正木康史. IgG4 関連疾患の診断と治療 ~シェーグレン症候群との違いを中心に~. 平成 27 年度 東海・北陸地区リウマチ教育研修会. 福井. 2015 年 11 月 11 日
24. 正木康史. IgG4 関連疾患の診断と治療. 日本内科学会信越支部 第 53 回信越支部生涯教育講演会. 新潟. 2015 年 10 月 11 日
25. 正木康史. IgG4 関連疾患に対する前方視的多施設共同治療研究. 日本シェーグレン症候群学会. 岡山. 2015 年 9 月 19 日
26. 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. Meet the Expert in Hematology. 横浜. 2015 年 7 月 18 日
27. 正木康史. IgG4 関連疾患に対する第 II 相多施設共同前方視的治療研究. 第 55 回日本リンパ網内系学会総会. 岡山. 2015 年 7 月 11 日
28. 正木康史. IgG4 関連疾患の診断と治療. 北陸皮膚免疫セミナー. 金沢. 2015 年 6 月 27 日
29. Masaki Y. A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid treatment for patients with untreated

IgG4-related disease. 13th Internatinal Sjögren's syndrome symposium. Bergen, Norway. 2015 年 5 月 21 日

30. Masaki Y. Retrospective analysis of patients with a novel Japanese variant of multicentric Castleman disease associated with anasarca and thrombocytopenia; TAFRO syndrome. 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 名古屋. 2015 年 4 月 25 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1) 正木康史 (他 3 名、2 番目). 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」

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)

非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究
 分担研究報告書

キャッスルマン病、TAFRO 症候群およびその類縁疾患に対する中央病理診断と診断精度向上、病態解明を目的とした病理学的研究

研究分担者 中村栄男*、小島勝**、中塚伸一*** *名古屋大学大学院医学系研究科臓器病態診断学・人体病理学、**獨協医科大学病理診断学、***大阪国際がんセンター病理・細胞診断科
 共同研究者 黒瀬望 金沢医科大学臨床病理学

研究要旨 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。これらの疾患の患者が適切な診断と治療を受けられるように、病理中央診断システムを立ち上げる。中央病理診断の必要な症例の臨床情報と病理標本を病理診断センターに送付し、リンパ増殖性疾患、免疫異常を専門とする複数の病理医による病理ボードが一定の診断基準の下、中央病理診断を行う。症例を多数集積することにより、診断困難であったこれらの希少疾患群に対する、診断的価値の高い新しい臨床病理学的因子の解明を期待する。また、診断の残余検体を用いて各種マーカー、分子の発現情報を得ることにより、疾患の病理発生、病態解明を目指す。

A. 研究目的

①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。

②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。

B. 研究方法

①中央病理診断

キャッスルマン病、TAFRO 症候群の中央病理診断を希望する担当医が、患者の同意を取得したうえで患者の臨床情報と病理標本を病理診断センターに送付し、データベースに登録する。病理標本には診断に必要な追加染色が施され、バーチャルスライドに画像を取り込む。病理ボードの委員

はオンラインによるバーチャルスライドの病理画像の閲覧、もしくは郵送による病理標本の回覧を行う。委員はメール等で討議を行い、最終病理診断を行う。病理診断は診断センターから担当医に報告され、データベースに登録される。

病理所見もデータベースに蓄積し、臨床情報とともに、臨床病理学的検討に供される。

②診断の残余検体を用いた病理学的検索

残余未染色標本に対し、免疫染色、*in situ* 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。

(倫理面への配慮)

本研究は、参加施設の既存検体(残余検体)を用いるものであり、介入を伴わない。症例の登録にあたっては、説明同意文書を用いて患者の同意を得る。また、本研究を施行するにあたり、患者

の臨床情報、病理標本は匿名化された状態で取り扱い、個人情報の流出を防止する。

C. 研究結果

現在、中央病理診断システムの稼働に向けて、態勢を準備中である。参加施設の倫理委員会への申請が承認された後、各施設にエントリーシート、説明同意書を配布し、中央病理診断をスタートさせる。類縁疾患を含め、年間 30-50 件程度の登録を見込む。

D. 考察

①中央病理診断

専門化された病理ボードによる中央診断を行うことにより、精度の高い病理診断を行うことができる。結果として、患者に適切な治療が供与される。また、症例を多数集積することにより、診断困難であったこれらの希少疾患群に対する、診断的価値の高い新しい臨床病理学的因子の解明が期待される。

②診断の残余検体を用いた病理学的検索

臨床情報とひも付けられた症例の各種マーカー、分子の発現情報を得ることにより、新しい診断的価値のある組織学的因子、治療反応性の指標の解明が期待される。また、疾患の病理発生、病態についても情報が得られる可能性がある。

E. 結論

病理中央診断はキャッスルマン病、TAFRO 症候群の適切な診断、治療を行う上で重要であるだけでなく、これらの疾患の病理発生、病態を解明する上で有用な情報を蓄積し得る。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

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。

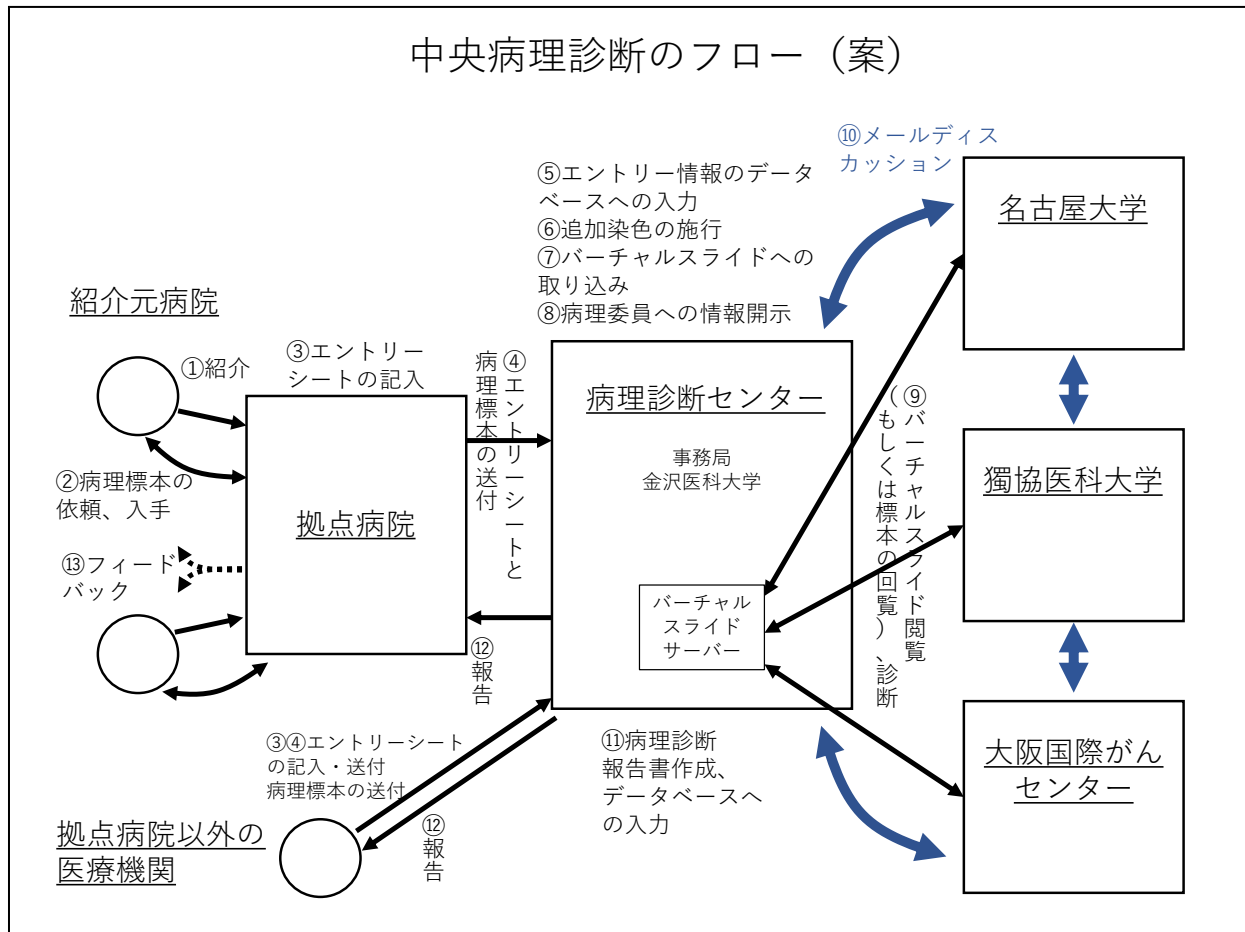
2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

(資料) 中央病理診断のフロー (案)



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

診療体制の確立

研究分担者 矢野真吾 東京慈恵会医科大学医学部腫瘍・血液内科

共同研究者 吉崎和幸¹、岡本真一郎²、川端浩³、水木満佐央⁴、川上純⁵、正木康史⁶、井出眞⁷、宇野賀津子⁸、青木定夫⁹、中村栄男¹⁰、小島勝¹¹、石垣靖人¹²、中塚伸一¹³

¹大阪大学産業科学研究所第3研究部門医薬品化学研究分野、²慶應義塾大学医学部血液内科、³金沢医科大学大学医学部血液・リウマチ膠原病科、⁴大阪大学医学部化学療法部、⁵長崎大学医学部病院第一内科、⁶金沢医科大学医学部血液・リウマチ膠原病科、⁷日本赤十字社高松赤十字病院血液内科、⁸ルイ・パストゥール医学研究センター基礎研究部、⁹新潟薬科大学薬学部血液内科、¹⁰名古屋大学大学院医学系研究科臓器病態診断学、¹¹獨協医科大学医学部病理学、¹²金沢医科大学総合医学研究所細胞生物学、¹³大阪国際がんセンター病理・細胞診断科

研究要旨 キャッスルマン病患者さん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、全国を 8 地域に分け、各地域にキャッスルマン病診療推進拠点病院を定めた。次に診療推進拠点病院と連携をとりながらキャッスルマン病の診療を行う地域連携施設を 65 施設選定した。また各地域のメーリングリストを作成した。

(倫理面への配慮)

患者さんに介入する研究ではないため、倫理面の問題は生じない。

A. 研究目的

キャッスルマン病の患者さん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である。全国を 8 地域に分け、その地域ごとの診療体制を整え吉崎班と密に連絡を取ることで、キャッスルマン病医療の均てん化を目指す。

B. 研究方法

全国を 8 地域に分けて、各地方にキャッスルマン病の診療推進拠点病院を担う 11 施設を選定した。日本血液学会の疾患登録、吉崎班や患者会からのキャッスルマン病診療情報などから、診療推進拠点病院と連携を取りながら地域ごとにキャッスルマン病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 施設がリストアップされ、それぞれの施設に対して、地域連携施設に関するアンケート調査を行った。

C. 研究結果

アンケート書を送った236施設のうち135施設(57%)から回答があり、65施設(28%)で地域連携施設としての役割を承諾していただいた。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 13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。

次に診療拠点推進病院 11 施設、地域連携施設 65 施設を各地域でメーリングリストを作成した。平成 29 年度第 2 回の班会議の準備に向けて疾患のアンケート調査を、メーリングリストを介して行い、16 施設から回答をいただいた。

D. 考察

メーリングリストを活用して、キャッスルマン

病に関する情報の提供、吉崎班会議の案内、班会議の議事録の配布などを行い、キャッスルマン病に関する最新の情報の共有が容易となった。また患者側から診療に関する相談があった場合は、診療推進拠点病院と地域連携施設が連絡を取り合い、患者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、キャッスルマン病の診療連携体制を整えていくことが可能になったと考える。

E. 結論

キャッスルマン病の診療体制を確立するため、全国から診療推進拠点病院を 11 施設と診療連携施設 65 施設を選定し、連携体制を構築した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

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

(資料) キャッスルマン病の診療体制の確立に向けて

キャッスルマン病の診療体制の確立に向けて

東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科
矢野 真吾

本邦におけるキャッスルマン病・TAFRO症候群診療の拠点病院

京都大学 血液・腫瘍内科
川端 浩
075-751-3111

大阪大学 血液・腫瘍内科
水木 満佐央
06-6879-5111

岡山大学 血液・腫瘍内科
前田 嘉信
086-223-7151

長崎大学 第一内科
川上 純
095-819-7200

高松赤十字病院 血液内科
井出 眞
087-831-7101

金沢医科大学 血液・リウマチ膠原病科
正木 康史
076-286-3511

北海道大学 血液内科
豊嶋 崇徳
011-716-1161

東北大学 血液・免疫科
張替 秀郎
022-717-7000

慶應大学 血液内科
岡本 真一郎
03-3353-1211

慈恵医大 腫瘍・血液内科
矢野 真吾
03-3433-1111

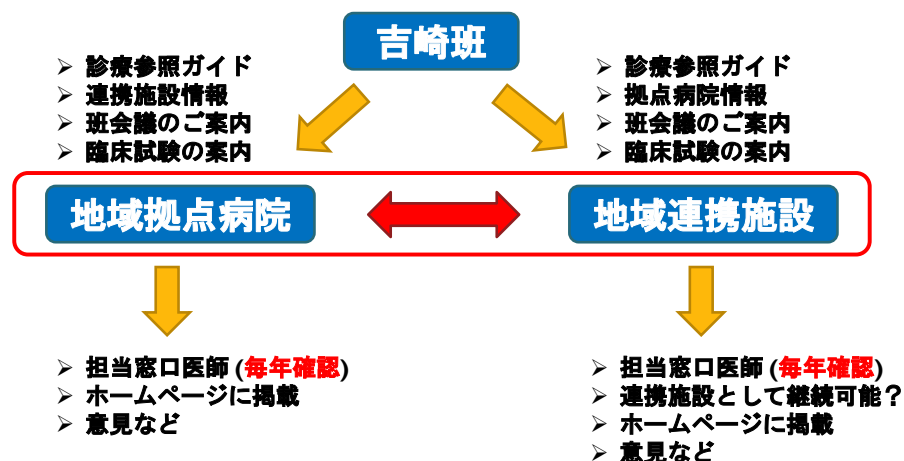
駒込病院 膠原病科
瀬戸口 京吾
03-3823-2101

名古屋第一赤十字病院 血液内科
宮村 耕一
052-481-5111

この1年の活動

- 吉崎班の情報、日本血液学会疾患登録、アクテムラ使用情報などから全国の連携施設の候補に手紙を送付。
- 診療参照ガイドなど同封し、再度手紙を送付。
- メールアドレスの返答のあった施設 → **65**施設
- 各地域ごとにメーリングリストを作成
- IgEのアンケートを送付 → **16**施設から回答あり

地域拠点病院と地域連携施設



厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)

非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、TAFRO 症候群その類縁疾患の診断
基準、重症度分類の改正、診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究
分担研究報告書

CD、TAFRO のエビデンス創出、病態検討

研究分担者 川上 純¹、宇野賀津子²

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

²公益財団法人 ルイ・パストゥール医学研究センター

共同研究者 古賀智裕³

³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)、TAFRO 症候群 (TAFRO) のエビデンス創出、病態検討は、本疾患の啓蒙や均質な医療の提供に必須であり、それには本研究班で集積した検体を用いた解析が重要である。今年度は CD 検体、特に指定難病に認定された特発性多中心性 CD (iMCD) を対象に、本研究班で既に集積された血液検体に着目し、iMCD の血液バイオマーカー解析を進めた。

A. 研究目的

キャッスルマン病 (CD) の診断基準、臨床的病型分類、重症度分類の策定は、本疾患の啓蒙や均質な医療の提供に必須である。本研究班の川端浩が中心となり、「キャッスルマン病診療の参照ガイド」が作成され (臨床血液: 日本血液学会)、それに追加情報を加え、Mod Rheumatol (日本リウマチ学会) に「Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan」として掲載された。今後はこれらに定められた診断基準および重症度基準を反映するバイオマーカーの抽出が、今後の CD と TAFRO 症候群 (TAFRO) の精密医療の推進にはきわめて重要と思われる。そこで本年度は、指定難病に認定された特発性多中心性 CD (iMCD) を対象に、本研究班で既に集積された血液検体に着目し、iMCD の血液バイオマーカー解析を進めた。

B. 研究方法

本研究班で既に集積された iMCD の血清検体 [トシリズマブ (TCZ) の治療前後での比較を含む] を用い、1. Bio-PlexGroup I 27-plex Panel および Bio-Plex Inflammation Panel での 60 バイオマーカー
2. RayBio Antibody Array (L-507) での 507 バイオマーカー
を解析した。

(倫理面への配慮)

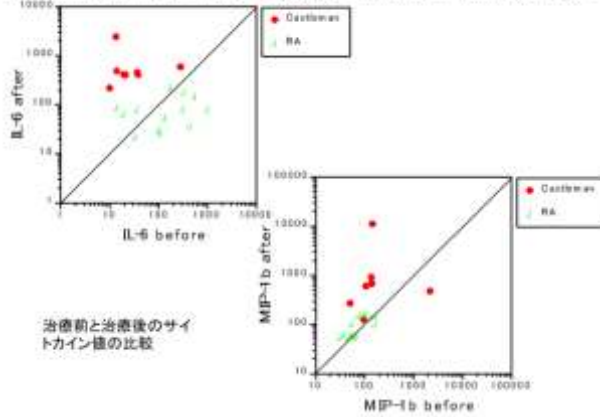
上記の研究は当該施設の臨床研究倫理委員会の承認および研究への同意を得ている。

C. 研究結果

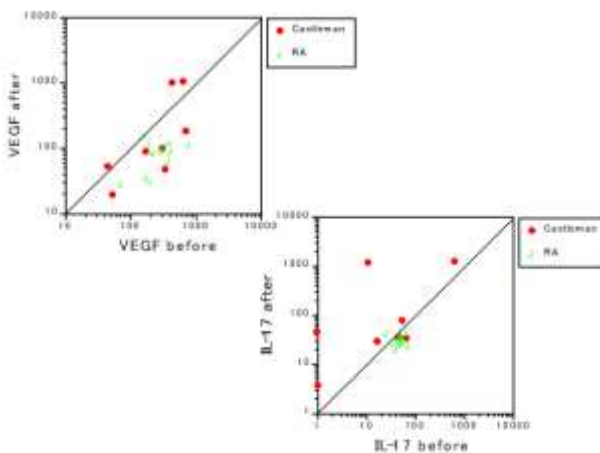
1. Bio-PlexGroup I 27-plex Panel および Bio-Plex Inflammation Panel での 60 バイオマーカー :
関節リウマチ (RA) 患者と比較検討したが、iMCD 患者は IL-8, MIP-1beta, Chitinase-3, IFN-alpha2, IL-19, IL-20, IL-22, IL-35, Osteopontin, TWEAK が RA 患者に比べても高い傾向

が認められたが、RA患者で高いIL-4, IL-10, IL-13, IFN-gamma, FGF, G-CSF, TNF-alphaはiMCD患者では健常人レベルであり、両疾患で明らかにサイトカイン・ケモカインレベルは異なっていた。また、TCZ治療後、RA患者では一過性にIL-6、MIP-1alpha,

図1. iMCDとRA: TCZ治療前後のバイオマーカーの動態
Bio-PlexGroup I 27-plex PanelおよびBio-Plex Inflammation Panelを用いた解析



治療前と治療後のサイトカイン値の比較

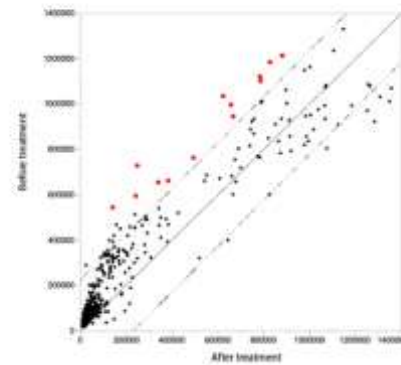


MIP1-beta等は上昇しても、その後低下したがMCD患者では高いままであった (図1)。

2. RayBio Antibody Array (L-507) での507バイオマーカーでの507バイオマーカー :

TCZで治療された3症例 (トシリズマブ治療前後) と健常人2名の血清を解析した。今回は分子名の提示は避けるが、TCZ治療で明らかに減少する分子群と明らかに上昇する分子群があることが判明した (図2)。

図2. iMCD: TCZ治療前後のバイオマーカーの動態
RayBio Antibody Array (L-507) を用いた解析



D. 考察

TCZはRAおよびiMCDに有効であるが、Bio-PlexアッセイではTCZ治療においては変動するサイトカイン・ケモカイン動態は異なることが示唆され、また、より網羅的に解析が可能なRayBioアッセイでは、iMCDにおいて、TCZで発現が減少もしくは上昇する分子群があることが明らかとなった。

E. 結論

血液バイオマーカーの解析は、iMCDの診断や重症度の把握に有用であることが示唆された。より多数のiMCDおよびTAFROの治療前後のバイオマーカー動態を評価することにより、疾患分類に役立ち、さらにはこれら疾患の精密医療の実現や病因に迫ることが期待される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 5) **Koga T**, Migita K, Sato T, Sato S, Umeda M, Nonaka F, Fukui S, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Masumoto J, Agematsu K, Yachie A, Yoshiura KI, Eguchi K, **Kawakami A**. MicroRNA-204-3p inhibits lipopolysaccharide-induced cytokines in familial Mediterranean

fever via the phosphoinositide 3-kinase γ pathway. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Dec 25.

- 6) **Koga T**, Kawashiri SY, Migita K, Sato S, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Nonaka F, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Masumoto J, Agematsu K, Yachie A, Eguchi K, **Kawakami A**. Comparison of serum inflammatory cytokine concentrations in familial Mediterranean fever and rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol*. 2017 Sep 2:1-3.

2. 学会発表

- 3) **Uno K**. Grouping of subjects based on Immune Status using IFN/Cytokine production tests and serum cytokine/chemokine values using non-negative matrix factorization analysis. 第46回日本免疫学会. 仙台. 平成29年12月12日
- 4) 吉崎和幸, 宇野賀津子, 岩橋充啓. RA治療における治療前血清バイオマーカーを用いた効果予測の確立. 第32回日本臨床リウマチ学会. 神戸. 平成29年12月20日
- 5) Yoshizaki K, **Uno K**. Changes in Serum Cytokine and chemokine in Multicentric Castleman's disease after Tocilizumab IL-6 blocking Therapy. *Cytokines* 2017,

October 29–November 2, 2017, in Kanazawa, Japan.

- 6) **Uno K**, Shimada Y, Tsubokura M, Ozaki A, Fujimiya H, Oikawa T. Grouping of subjects based on Immune Status using IFN/Cytokine production tests and serum cytokine/chemokine values using non-negative matrix factorization analysis. *Cytokines* 2017, October 29–November 2, 2017, in Kanazawa, Japan.
- 7) 高谷亜由子, 來留島章太, 道辻 徹, 辻 創介, 清水俊匡, 福井翔一, 梅田雅孝, 西野文子, 中島好一, 寶來吉朗, **古賀智裕**, 川尻真也, 岩本直樹, 荒牧俊幸, 井川 敬, 一瀬邦弘, 平井康子, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, **川上 純**. 経時的に症状が出現し TAFRO 症候群の診断に至った 2 症例. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 福岡. 平成 29 年 4 月 20 日

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

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

国際キャッスルマン病臨床ネットワーク(CDCN)との Collaboration について

研究分担者 井出 眞 高松赤十字病院 血液内科

共同研究者 川端 浩*

研究協力者 角田 慎一郎**、古賀 智裕***、

*金沢医科大学 特任教授、**住友病院 膠原病リウマチ科、

*** 長崎大学医歯薬総合研究科

研究要旨 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、診断基準の策定に参加した。この成果は“International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease”の題名で Blood 129:1646-1657, 2017.に掲載されている。引き続き CDCN と共同で治療アルゴリズムの策定に入っており、今年中には論文化される予定である。

A. 研究目的

唯一の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、診断基準および治療アルゴリズム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、キャッスルマン病についてのデータ収集、サンプル解析について日本がどう関わっていくかを調整していく。

B. 研究方法

2015 年病理および臨床の診断基準の策定を試みた International Castleman Disease Diagnostic Criteria Meeting (2015 年 11 月 20-21 日) が、ペンシルバニア大学医学部で開催された。この結果は“International, evidence-based consensus diagnostic

criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease”の題名で Blood 2017 129:1646-1657) に掲載されている。

引き続き、各国で行われている治療法を集約し、治療アルゴリズムを策定する作業に入っている。

吉崎 和幸、井出 眞は 2017 年 12 月 9 日の 6th Annual “Accelerating Research & Treatments for Castleman Disease” Working Dinner at ASH および CDCN Scientific Advisory Board meeting at ASH (Atlanta America)に参加し CDCN メンバーと意見交換をした。特に CDCN で進めているキャッスルマン病患者の治療アルゴリズムについての議論に参加した。キャッスルマン病の治療はステロイド、抗 IL-6 療法を中心に各国で行なわれているが、

使用されている薬剤が異なるため議論が必要である事が確認された。

C. 研究結果

国際診断基準が論文化された事に伴い 6th Annual “Accelerating Research & Treatments for Castleman Disease” Working Dinner at ASH ではポスター・セッションが行われた。日本からは Tuberculous lymphadenitis mimicking Castleman disease-like histological features と題した発表を行いキャスルマン病の鑑別診断についての議論を行った。

治療アルゴリズムについては、現在各国とインターネットを介して治療アルゴリズムについての討議を進めている。現時点でほぼ固まりつつある。

D. 考察

現在までにキャスルマン病診療で、明らかなエビデンスを持った治療は少ない。このため症例数の少なさもあり、世界的にも治療は各施設でまちまちであった。しかし現在は抗 IL-6 療法が治療の中心となる事は、世界的にもほぼ一致している。我が国では Tocilizumab が 2005 年から一般診療に用いられており、この分野をリードしてきた。近年 Siltuximab も開発されアメリカを中心として実臨床で使用され、治療選択の幅が広がっている。今後従来用いられてきたステロイド、抗がん剤治療の位置付けも合わせて、治療法の整理が必要となる。現在 CDCN と協議しており、近日論文化できると思われる。

E. 結論

今後世界のどこでも使用可能な、治療アルゴリズムを作成できる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease *Blood* 129:1646–1657 2017

2. 学会発表

Tuberculous lymphadenitis mimicking Castleman disease-like histological features

6th Annual “Accelerating Research & Treatments for Castleman Disease at ASH (Atlanta America)

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

(資料) CDCN による iMCD の診断基準

CDCNによるiMCDの診断基準

I. 大基準(1,2の両方を必須とする)

- 1.リンパ節の病理所見がiMCDと一致する事
- 2.2領域以上におよぶリンパ節腫大(短径 1cm以上)

II. 小基準(11項目のうち少なくとも2項目を満たし、その内ひとつは検査所見である事)

検査所見

- 1.CRPの上昇(10mg/L=1mg/dlを越える) ESRの促進(15mm/時)を越える
- 2.貧血(男性:Hb 12.5 g/dl 女性:Hb 11.5 g/dl未満)
- 3.血小板減少(15万/μl未満)または血小板増多(40万/μlを越える)
- 4.低アルブミン血症(3.5g/dl未満)
- 5.腎機能低下[eGFR 60ml/min/1.73m²未満]または蛋白尿(150mg/24時間または10mg/dl)
- 6.多クローン性高ガンマグロブリン血症(総ガンマグロブリン量またはIgG 1700mg/dlを越える)

臨床所見

- 1.身体所見:寝汗、38度以上の発熱、体重減少または倦怠感(CTCAE lymphoma scoreで2以上のB症状)
- 2.肝腫大または/および脾腫
- 3.体液貯留、全身浮腫、腹水または胸水
- 4.皮膚症状(erythematous cherry hemangiomasまたはviolaceous papules)
- 5.リンパ球性間質性肺炎

III: 除外診断(iMCD類似疾患を除外するのは必須)

感染症

- 1.HHV-8感染症(感染の確定は血中HHV-8(PCR)、HHV-8関連MCDは免疫組織科学によるLANA-1染色で診断する)
- 2.EBV関連リンパ増殖性疾患(例:伝染性単核球症 慢性活動性EBV感染症 血中EBV viral load検出不能でも除外診断は可能)
- 3.感染症によるリンパ節腫脹(例:急性または活動性CMV、トキソプラズマ、HIV、結核感染症)

自己免疫または自己炎症性疾患(自己免疫疾患の診断基準を満たす事が必要 自己抗体陽性のみは除外されない)

- 1.全身性エリトマトーシス
- 2.関節リウマチ
- 3.成人Still病
- 4.若年性関節リウマチ
- 5.自己免疫性リンパ増殖症候群

悪性リンパ増殖性疾患(悪性リンパ増殖性疾患はiMCD診断と同時にまたは診断以前に確定されているもの*)

* 診断後に悪性リンパ増殖性疾患が合併してくる事はある

- 1.悪性リンパ腫(ホジキンおよび非ホジキンリンパ腫)
- 2.多発性骨髄腫
3. primary lymph node plasmacytoma
- 4.濾胞性樹状細胞肉腫
5. POEMS症候群

参考所見(診断には不必要)

IL-6、可溶性IL-2レセプター、VEGF、IgA、IgE、LDH、および/もしくはβ₂-ミクログロブリンの上昇
 骨髄の線維化(特にTAFRO症候群で参考になる)

iMCDにともなう合併症:腫瘍随伴性天疱瘡、bronchiolitis obliterans organizing pneumonia(BOOP)、自己免疫性血球減少症、多発神経炎(POEMS症候群を除く)、系球体腎炎、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍

Fajgenbaum DC Blood 2017
井出により改変 *訳注

診断: 大基準2項目と小基準を満たした時iMCDと診断できる

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fajgenbaum DC, Ide M, Yoshizaki K, et.al.(他 30 名、12 番目、28 番目)	International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease.	Blood	129(12)	1646-1657	2017
Koga T, Fujimoto S, Kawakami A, Kawabata H, Masaki Y, Kishimoto T, Yoshizaki K.	Therapeutic outlook for Castleman's disease: prospects for the next decade.	Expert Opinion on Orphan Drugs	5(8)	633-640	2017
Kikuchi T, Shimizu T, Toyama T, Abe R, Okamoto S.	Successful Treatment of TAFRO Syndrome with Tocilizumab, Prednisone, and Cyclophosphamide.	Intern Med	56(16)	2205-2211	2017
Sasaki T, Akiyama M, Kaneko Y, Mori T, Yasuoka H, Suzuki K, Yamaoka K, Okamoto S, Takeuchi T.	Distinct features distinguishing IgG4-related disease from multicentric Castleman's disease.	RMD Open	3(1)	e000432	2017
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
Koga T, Kawakami A. et.al. (他 17 名、筆頭、19 番目)	Comparison of serum inflammatory cytokine concentrations in familial Mediterranean fever and rheumatoid arthritis patients.	Scand J Rheumatol	2	1-3	2017

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 SI, 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
Yoshizaki K, Murayama S, Ito H, Koga T.	The Role of Interleukin-6 in Castleman Disease.	Hematology/ Oncology Clinics of North America.	32(1)	23-36	2018
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
正木康史	唾液腺リンパ腫の病態.	血液内科	76(3)	298-303	2018
<u>Masaki Y,</u> <u>Matsui S,</u> <u>Kawano M,</u> <u>Nakamura S,</u> <u>Kojima M,</u> et.al. (他 30 名、筆頭、 2 番目、13 番目、 29 番目、30 番 目)	A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease.	Mod Rheumatol.	27(5)	849-854	2017

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Koga T.</u> <u>Kawakami A.</u> et.al. (他 18 名、 筆頭、20 番目)	MicroRNA-204-3p inhibits lipopolysaccharide-induced cytokines in familial Mediterranean fever via the phosphoinositide 3-kinase γ pathway.	Rheumatology(Oxford)	57(4)	718-726	2018

IV. その他資料

平成 29 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

(大阪大学産業科学研究所 大会議室 平成 29 年 6 月 10 日)

プログラム

(進行係__村山、書記__山本)

11 : 30 ~11 : 45

開会のあいさつ・研究班設立の経緯説明・・・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

(配布資料 1)

11 : 45 ~12 : 15 (昼食を配布)

班研究者紹介、その他参加者紹介・・・吉崎和幸 (配布資料 2)

自己紹介

(配布資料 3—出席者名簿)

* 研究代表者

* 研究分担者 (10 名)

* 研究協力者 (7 名)

* オブザーバー

* キャッスルマン病患者会 (3 名)

* 事務局

12 : 15 ~12 : 30

休憩

12 : 30 ~ 研究班の目標、討議 (議長__吉崎) (配布資料 4)

12 : 30 ~13 : 00

① 代表からの提案・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・吉崎和幸

13 : 00 ~13 : 15

② CD、TAFRO、POEMS、IgG-4 等の類縁疾患の位置付けと鑑別診断の確定のための方
針・・・・・・・・・・・・・・・・小島勝 (代、中村栄男)

13 : 15 ~13 : 30

③ CD の診断基準、重症度分類、診断ガイドラインの改訂と治療指針、治療ガイドの策
定・・・・・・・・・・・・・・・・川端浩

13 : 30 ~13 : 45

- ④ TAFRO の診断基準、重症度分類、診断ガイドラインの改訂と治療指針、治療ガイドの策定 正木康史

13 : 45 ~14 : 00

- ⑤ 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 岡本真一郎 (代、水木満佐央)

14 : 00 ~14 : 15

- ⑥ 病理診断の確立のための中央病理診断センター設立案及び具体的検討方法 中村栄男、小島勝

14 : 15 ~14 : 30

- ⑦ 拠点病院構想に基づく我が国の診療体制の確立に向けて一拠点病院連携の会発足案 矢野真吾

14 : 30 ~14 : 45

- ⑧ 血液学会、リウマチ学会との連携の強化 岡本真一郎 (代、川上純)

14 : 45 ~15 : 00

- ⑨ 国際キャッスルマン病臨床ネットワーク (CDCN) との連携 井出眞

15 : 00 ~15 : 15

- ⑩ CD、TAFRO の疾患概念の追求 宇野賀津子、川上純(代、古賀智裕)、小島勝

15 : 15 ~15 : 30

- ⑪ AMED への申請 吉崎和幸 (代、村山真一)

15 : 30 ~15 : 45

- ⑫ 患者会活動の援助 吉崎和幸

15 : 45 ~15 : 50

患者会の活動、今後の方針と班への要望 代表 福島かおり

15 : 50 ~15 : 55

事務局からの事務連絡 山本祥子

・ 研究班の連絡方法・討議方法 (e-mail、テレビ会議等) および 連絡先一覧

(配布資料 2)

・ HP の作成、報告、及び 協力依頼

・ 平成 29 年度 中間報告提出 (10 月)

・ 平成 29 年度 第 2 回研究班会議の日程

日時 : 平成 30 年 1 月 20 日(土)11 : 00 ~16 : 00

会場 : 大阪大学 银杏会館(大会議室)

15 : 55 ~16 : 00

閉会の辞・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・吉崎和幸

16 : 00 終了

平成 29 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

(大阪大学銀杏会館 大会議室 平成 30 年 1 月 20 日 (土))

プログラム

(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

* 研究代表者

* 研究分担者 (10 名)

* 研究協力者 (12 名)

* 拠点病院担当者 (班員以外) (1 名)

* AMED・関連疾患オブザーバー (6 名)

* キャッスルマン病患者会 (3 名)

* 事務局

研究成果発表 前半 (9 : 30—12 : 30)

9 : 30 ~ 10 : 00

平成 29 年度成果概要・・・・・・・・・・・・・・・・吉崎和幸

10 : 00 ~ 10 : 30

CD の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの改訂と治療アルゴリズムの策
定・・・・・・・・・・・・・・・・川端浩

10 : 30 ~ 11 : 00

TAFRO の診断基準、重症度分類、診断ガイドラインの改訂と治療アルゴリズムの策
定・・・・・・・・・・・・・・・・正木康史

11 : 00 ~11 : 30

CDCNによる国際診断基準、重症度分類、治療アルゴリズムの提示と討議

点 井出眞

11 : 30 ~11 : 45

血液学会、リウマチ学会との連携の強化と学会認定にむけて . . . 岡本真一郎

(代、川上純)

昼食 (11 : 45 ~12 : 30)

総合討論 (12 : 30 ~13 : 30) 座長 青木定夫

CD、TAFRO、IgG-4、POEMS の病態整理と鑑別診断

<u>話題提供者</u>	<u>パネルディスカッション</u>
・ POEMS (中世古知昭)	→ 中世古知昭
・ IgG4-RD (川野充弘)	→ 松井祥子
・ CD、TAFRO 病理 (黒瀬望)	→ 黒瀬望
・ CD、TAFRO 臨床	→ 川端浩、正木康史

研究成果発表 後半 (13 : 30 ~16 : 30)

13 : 30 ~14 : 00

CD、TAFRO のエビデンス創出、病態検討 . . . 1) 川上純、古賀智裕

. . . . 2) 宇野賀津子、吉崎和幸

14 : 00 ~14 : 30

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 (補足)

2) CD のラパマイシン治療 村山真一

14 : 30 ~14 : 45

中央病理診断センター設立とその活動 中村栄男 (代、中塚伸一)

14 : 45 ~15 : 00

拠点病院体制の確立と活動 矢野真吾

休憩 15 : 00 ~15 : 15

15 : 15 ~15 : 30

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)

15 : 30 ~15 : 45

CDCN 研究に対する対応 吉崎和幸
ACCELERATE (Patient Registration)
HUNT I , II , SPEED, etc. studies

15 : 45 ~16 : 00

患者会活動の援助と班からの要望 吉崎和幸

16 : 00 ~16 : 15

患者会の活動、今後の方針と班への要望 患者会

16 : 15 ~16 : 30

班の HP 作成と分担 村山真一

事務連絡 16 : 30 ~16 : 45 山本祥子

歓談会 16 : 45 ~18 : 00

18 : 00

閉会

【演題名】キャッスルマン病の診療ガイドライン策定に向けて

グループメンバー：本研究班員および研究協力者全員

【研究発表者】川端 浩（金沢医科大学）

【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キャッスルマン病の診療のガイドラインを策定する。

【方法】 ① 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。② 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。

【結果および考察】「キャッスルマン病診療の参照ガイド」について、更新すべき情報として、当研究班による論文 *Mod Rheumatol.* 2017;1-7 の内容（日本における iMCD の臨床像および疾患活動性スコア CHAP score の記載）、CDCN による論文 *Blood.* 2017;129:1646-57 の内容（CDCN 提唱の病型分類、病理組織学的分類、診断基準）、指定難病としての iMCD の情報（厚労省による診断基準、医療費助成の要件）がある。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、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こととした。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検討中である。ガイドラインの前半部分にあたるスコープに記載するための、皮膚病変、呼吸器病変の総説についてはそれぞれの専門家に依頼した。ガイドラインでとりあげるべき Clinical Questions について、検討中である。

【結論】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の策定にむけた準備を行っている。

【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、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 症候群自体が未だ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も確立されていないため、今後も議論を重ねよりよいものに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 日まで延長し継続する事とした。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 220 例が登録された。

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議論したが、まだ作成後間もなく、改訂するには早計という意見が多かった。したがってしばらく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以下である。①診断基準の必須項目としての血小板減少は治療開始前の最低値を 10 万/ μ l 未満と規定していたが、ステロイド治療など開始時は十分あった血小板数が、治療開始後に減少し基準を満たすようになる症例もある事から、「骨髄抑制性の治療なしで」血小板数の最低値を 10 万/ μ l 未満と変更する。②以前の研究班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】 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。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。

平成 29 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

【演題名】 CDCN による国際診断基準、重症度分類、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

【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 生体分子制御科学研究分野
**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】2015 年病理および臨床の診断基準の策定を試みた International Castleman Disease Diagnostic Criteria Meeting (2015 年 11 月 20-21 日) が、ペンシルバニア大学医学部で開催された。これに参加し日本の診断基準や分類法などについて説明し、その後の論文化に参加し最終的に Blood 誌に掲載された。引き続き CDCN では治療アルゴリズムの策定を開始しており、8 月 17 日および 11 月 17 日にインターネットを介しての Meeting が開催された。また吉崎 和幸、井出 眞 は 6th Annual “Accelerating Research & Treatments for Castleman Disease” Working Dinner at ASH (2017 年 12 月 9 日)および CDCN Scientific Advisory Board meeting at ASH(2017 年 12 月 10 日) (Atlanta America)に参加し CDCN メンバーと治療アルゴリズムについて対面で意見交換をした。

【結果および考察】当初の CDCN の治療アルゴリズムの原案では、アメリカで開発された Siltuximab のみが First line の治療として提示されていた。これに対して日本及びフランスなどで広く使われている Tocilizumab を併記する様に求め、採用されている。また古典的な治療薬としてステロイドを治療アルゴリズムに採用する様に求めた。現在 Rituximab や抗がん剤の化学療法の併用などについても議論が進んでいる。

【結論】現時点では CDCN 治療アルゴリズムは完成しておらず、治療基盤が違う日本の意見が導入され国際的に有用なものとなる様に努めたい。

平成 29 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

【演題名】 血液学会、リウマチ学会との連携の強化と学会認定に向けて

【研究発表者】

氏名：岡本真一郎¹

¹慶應義塾大学医学部血液内科

氏名：川上 純²

²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

【目的】本研究班から「キャッスルマン病診療の参照ガイド」(臨床血液：日本血液学会)、「Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan」(Mod Rheumatol：日本リウマチ学会) が報告され、指定難病認定に向けたキャッスルマン病の診断基準、臨床的病型分類、重症度分類が示された。これを受けて、今後の学会員への周知などの方法を考察した。

【方法、結果および考察】「キャッスルマン病診療の参照ガイド」、「Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan」の publication process を参考に、両学会において HP への掲載、年次学術集会における発表(シンポジウムや特集の企画なども含む)などを通じての啓蒙を図る予定である。

【結論】キャッスルマン病は平成 30 年度から指定難病と認定される予定であり、今後は日本血液学会や日本リウマチ学会における種々の広報手段を活用して、両学会員への正確な情報の周知を計画する。

平成 29 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

【演題名】 CD、TAFRO のエビデンス創出、病態検討

【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²、藤本信乃³、川端 浩³、正木康史³

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金沢医科大学血液免疫内科学

【目的】本研究班から「キャッスルマン病診療の参照ガイド」(臨床血液)、「Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan」(Mod Rheumatol) が報告され、指定難病認定に向けたキャッスルマン病の診断基準、臨床的病型分類、重症度分類が示された。今回、キャッスルマン病の病態解析の一環として、キャッスルマン病のバイオマーカー解析を試みた。

【方法】アレイキットの中から検出できる分子数、信頼性、簡便性などから 507 種類の分子発現を評価できる RayBio Antibody Array (L-507) を用い、特発性多中心性キャッスルマン病と診断されトシリズマブで加療された 3 症例(トシリズマブ治療前後)と健常人 2 名の血清を解析した。

【結果および考察】トシリズマブ治療後に著明な低下/上昇を認めるサイトカインの候補が明らかとなった。これらのサイトカイン(結果は班会議時に供覧)に関しては ELISA 法にて検証予定とする。今後、TAFRO や他の炎症性疾患でも同様の検討を行い、キャッスルマン病に特異的なバイオマーカーの同定を試みる。

【結論】キャッスルマン病でトシリズマブの治療により変動するサイトカインの候補を同定したが、多数例での検討が必要である。

【演題名】多中心型キャッスルマン病とリウマチのトシリズマブ治療時のサイトカイン・ケモカイン動態と疾患特性の検討

【研究発表者】 氏名：宇野賀津子（公財）ルイ・パストゥール医学研究センター

【研究分担/協力者】 氏名：吉崎和幸 大阪大学・産業科学研究所

【目的】 リウマチ(RA)とキャッスルマン病(MCD)は病因、病態の異なる疾患であるが、共に血清中に高レベルの IL-6 が存在し、トシリズマブ治療が有効である点で共通点がある。そこで両疾患患者の特性を明らかにするために、治療前および治療後の血中サイトカイン・ケモカイン動態を多項目ビーズアレイ法で測定し、MCD と強く関連するサイトカイン・ケモカインの検討をするとともに、トシリズマブ治療前後での、サイトカイン・ケモカインの変動について検討し、疾患特異性マーカーや治療効果予測マーカーを検討した。

【方法】 RA と MCD 患者のトシリズマブ治療前と治療前後の血清中サイトカイン・ケモカインを測定した。Bio-PlexGroup I 27-plex Panel:および Bio-Plex Inflammation Panel で約 60 項目測定し、治療前のそれぞれの血中サイトカイン・ケモカイン等の疾患の特徴について、比較検討した。また一部の検体では治療前後の変化についても検討した。

【結果および考察】 両疾患の治療前のサイトカイン・ケモカインを測定したところ、両疾患で IL-2, IL-6, IL-8, Eotaxin, BAFF, CD163, Chitinase-3, IFN- α 2, IL-19, IL-20, IL-22, IL-35, MMP-3, Osteocalcin, Osteopontin, 等が健常人比べて上昇していた。RA 患者では健常人に比較し更に IL-1 β , ILRa, IL-4 等測定した多くのサイトカイン・ケモカインが高かった。一方、MCD 患者は IL-8, MIP-1 β , Chitinase-3, IFN- α 2, IL-19, IL-20, IL-22, IL-35, Osteopontin, TWEAK が RA 患者に比べても高い傾向が認められたが、RA 患者で高い IL-4, IL-10, IL-13, IFN- γ , FGF, G-CSF, TNF- α は MCD 患者では健常人レベルで有り、両疾患で明らかにサイトカイン・ケモカインレベルは異なっていた。また、トシリズマブ治療後、RA 患者では一過的に IL-6, MIP-1 α , MIP1- β 等は上昇しても、その後低下したが MCD 患者では高いままであった。このように、治療前のサイトカイン・ケモカインのパターンやトシリズマブ治療後の一部のサイトカイン・ケモカイン動態は両疾患で大きく異なっていた。血中の多項目のサイトカイン・ケモカインの検討は、患者分類、治療効果の予測判定に有用であると考えられた。

【結論】 今後、より多数の MCD および TAFRO 病の治療前のサイトカイン・ケモカインレベルや治療前後の動態を測定することにより、疾患分類に役立ち、さらには病因にせまることが出来ると期待される。

**【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

【研究代表者/分担/協力者】 氏名： 1) 吉崎和幸／川上純、川端浩、小安重夫、藤宮仁／水木満
佐央、西田純幸、村山真一、伊東大貴、吉藤元、古賀智裕、松田達志、新納宏昭、青木定夫、宇
野 賀津子、中塚伸一、黒瀬望 2) 吉崎和幸／川上純、正木康文、吉藤元／水木満佐央、西田純
幸、伊東大貴、村山真一、飛田英祐、古賀智裕、黒瀬望、矢野真吾

【目的】 1) 新たな情報がなければエビデンス創出は不可能のため、病因・病態を解析すると共
に IL-6 以外の病態に mTOR が関与すると考え、mTOR 阻害のラパマイシン治療の結果も参考と
する。 2) ラパマイシンがシルツキシマブ（抗 IL-6 抗体）治療抵抗性のキャッスルマン病患者
に対して有効性を示したとの、CDCN による症例報告を受けて、キャッスルマン病治療への更
なるラパマイシンの積極利用も可能ではないかと考え、本邦におけるキャッスルマン病治療薬と
してラパマイシンの医師主導治験実施を計画した。AMED の研究費を獲得し、キャッスルマン
病に対するラパマイシンの適応拡大を目指した医師主導治験を実施するため。

【方法】 1) 病因・病態検索として患者リンパ節導入マウスの病態解析を行う。また 2) の研究結
果を考察する。2) ノーベルファーマ社、PMDA、大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部、と
の面談の実施、及び AMED への申請。拠点病院、協力病院の医師に対する治療法選択状況およ
びその治療法の効果に関するアンケート調査を実施。

【結果および考察】 1) 全く不明であるので現時点ではコメントできない。2) 日本でリンパ節脈
管症（LAM）へのラパマイシンの適応拡大に成功したノーベルファーマ社との協議を経て治験
薬の提供についての同意を得た。次に、PMDA の RS 戦略相談にて本治験計画の説明を行い、今
後の方針に関する助言を得た。そして、大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部とも相談し、
今後の協力体制の構築について確認した。以上を経て、AMED 難治性疾患実用化研究事業「診
療に直結するエビデンス創出研究」および臨床研究・治験推進事業「疾患登録システム（患者レ
ジストリ）を活用した医薬品開発を目指す臨床研究・医師主導治験の推進」と革新的医療シーズ
実用化研究事業「臨床研究中核病院を活用する革新的医療シーズの実用化に関する研究」に対
して申請を行った。第一弾のアンケート調査（全 86 症例）の結果、未治療で経過観察中の患者が
全体の 22% であり（Mod. Rheumat. の論文では Mild のケースで 15% であった）、この内不十分
例は 19% であった。TCZ 治療中の患者は全体の約 53% であった。これらの結果から、(TCZ) 治療
ナীবの患者に対しラパマイシンを投与する試験が実施可能であることが分かった。

【結論】 1) 今後得られる新しい解析により得られる情報からエビデンスが創出される。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、治療ナীব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 29 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

【演題名】 キャッスルマン病、TAFRO 症候群およびその類縁疾患に対する中央病理診断と診断精度向上、病態解明を目的とした病理学的研究

【研究発表者】 氏名：中塚 伸一（大阪国際がんセンター病理・細胞診断科）

【研究分担/協力者】 氏名：中村栄男、小島勝、黒瀬望

【目的】

- ①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。
- ②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】

①中央病理診断

診療拠点病院の担当医が、患者の臨床情報と病理標本を病理診断センターに送付し、データベースに登録する。病理標本には診断に必要な追加染色が施され、バーチャルスライドに画像を取り込む。病理委員はオンラインでバーチャルスライドの病理画像を閲覧し、討議を行い、最終病理診断を行う。病理診断は診断センターから診療拠点病院の担当医に報告され、紹介元にフィードバックされる。

病理所見もデータベースに蓄積し、臨床情報とともに、臨床病理学的検討に供される。

②診断の残余検体を用いた病理学的検索

残余未染色標本に対し、免疫染色、*in situ 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。

【期待される結果】

①中央病理診断

専門化された病理ボードによる中央診断を行うことにより、精度の高い病理診断を行うことができる。結果として、患者に適切な治療が供与される。また、希少疾患を多数集積することにより、診断困難であったこれらの疾患群に対する新しい診断的価値のある臨床病理学的因子の解明が期待される。

②診断の残余検体を用いた病理学的検索

臨床情報とひも付けられた症例の各種マーカー、分子の発現情報を得ることにより、新しい診断的価値のある組織学的因子、治療反応性の指標の解明が期待される。また、疾患の病理発生、病態についても情報が得られる可能性がある。

【演題名】 拠点病院連携の会、診療体制の確立

【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】 キャッスルマン病は希少疾患であるため、キャッスルマン病に対して適切な診療を行う医療機関は限られている。そのため本邦のキャッスルマン病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、キャッスルマン病の診療体制を構築する必要がある。

【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診療の中心的役割を担う医療機関を、診療推進拠点病院として選定する。また各地域で診療推進拠点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、その役割を吉崎班から依頼する。吉崎班、診療推進拠点病院、地域連携施設が連携を取ることで全国 8 地域における診療体制を整える。

【結果】 全国から、北海道大学 (血液内科)、東北大学 (血液・免疫科)、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)、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)、京都大学 (血液・腫瘍内科)、大阪大学 (血液・腫瘍内科)、高松赤十字病院 (血液内科)、岡山大学 (血液・腫瘍内科)、長崎大学 (第一内科)の 12 施設に診療推進拠点病院を依頼した。診療推進拠点病院は、1) 吉崎班で実施する臨床研究を共同で行う、2) 地域連携施設と連携しキャッスルマン病医療の均てん化を推進する、3) 各地域でキャッスルマン病診療の指導をする、4) セカンドオピニオンを受け入れるなどを行う。次に地域連携施設の候補として、236 施設を選出した。これらの施設にアンケートを行い、114 施設が地域連携施設の役割を引き受けると回答した。さらに具体的な担当医の選出などを依頼したところ、66 施設 (北海道 6 施設、東北 3 施設、関東 20 施設、中部 12 施設、近畿 13 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。よって現時点での診療推進拠点病院は 12 施設、地域連携施設は 66 施設となる。

【今後の予定】 今年度の上半期の成果として、1) 地域連携施設を 66 の施設に依頼した、2) 吉崎班、診療推進拠点病院、地域連携施設が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、3) 診療推進拠点病院、地域連携施設に対して、吉崎班で作成した「キャッスルマン病診療の参照ガイド」を配布し、キャッスルマン病診療の質の向上に努めたなどが挙げられる。今後下半期は、メーリングリストを活用して、キャッスルマン病に関する情報の提供、吉崎班会議の案内、班会議の議事録の配布などを行い、キャッスルマン病に関する最新の情報を提供していく。また患者側から診療に関する相談があった場合は、診療推進拠点病院と地域連携施設が連絡を取り合い、患者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、キャッスルマン病の診療連携体制を構築していく。一方現在の課題として、1) 診療推進拠点病院の横の繋がりが十分ではない、2) 診療推進拠点病院と地域連携施設との連携体制が十分ではない、3) キャッスルマン病の医療水準に施設間で差があるなどがある。そのため今年度中に、診療推進拠点病院間の連携、診療推進拠点病院と地域連携施設間の連携を強化する必要がある。来年度は、診療推進拠点病院と地域連携施設のキャッスルマン病診療レベルのさらなる向上を図り、全国で高水準の医療が提供できる体制を整備していく。

平成 29 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名簿

区分	氏名	所属機関	職名
研究代表者	吉崎 和幸	大阪大学大学院情報科学研究科 産業科学研究所	招へい教授
研究分担者	青木 定夫	新潟薬科大学薬学部病態生理学	薬学部・教授
	石垣 靖人	金沢医科大学総合医学研究所	教授
	井出 眞	日本赤十字社 高松赤十字病院	第二血液内科部長
	宇野 賀津子	(公財)ルイ・パストゥール医学研究センター	基礎研究部 IFN・生体防御研究室 長
	岡本 真一郎	慶應義塾大学医学部大学院	教授
	川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科	教授
	川端 浩	金沢医科大学	特任教授
	小島 勝	獨協医科大学	教授
	中塚 伸一	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪国際がんセンター 病理・細胞診断科	病理・細胞診断科 主任部長
	中村 栄男	名古屋大学大学院医学系研究科 臓器病態診断学	教授
	正木 康史	金沢医科大学	教授
	水木 満佐央	大阪大学医学部附属病院化学療法部	准教授
	矢野 真吾	東京慈恵会医科大学 内科学講座 腫瘍・血液内科	教授

研究協力者	生島 壮一郎	日本赤十字社医療センター 呼吸器内科	呼吸器内科部長職務代理/呼吸器内科副部長
	上田 恭典	倉敷中央病院 血液内科	主任部長
	川野 充弘	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科	講師
	鬼頭 昭彦	京都大学医学部附属病院	皮膚科講師
	黒瀬 望	金沢医科大学 臨床病理学	講師
	古賀 智裕	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科	助教
	小島 俊行	名古屋第一赤十字病院	救急部副部長
	瀬戸口 京吾	都立駒込病院膠原病科	膠原病科医長
	高井 和江	新潟市民病院	副院長
	塚本 憲史	群馬大学医学部附属病院 腫瘍センター	腫瘍センター長
	角田 慎一郎	住友病院膠原病リウマチ内科	主任部長
	徳嶺 進洋	市立伊丹病院血液内科	診療部長
	西田 純幸	大阪大学大学院 医学系研究科 呼吸器・免疫内科学	助教
	藤原 寛	淀川キリスト教病院	副院長・医務部統括室長
	松井 祥子	富山大学保健管理センター	教授・保健管理センター長
三浦 勝浩	日本大学医学部血液膠原病内科 日本大学医学部附属板橋病院 腫瘍センター	腫瘍センター長	

研究協力者	水谷 実	松阪中央総合病院	血液内科部長
	村山 真一	インタープロテイン株式会社 事業開発本部 事業戦略部	研究員
	山本 洋	信州大学学術研究院医学系 医学部内科学第一教室(信州大学医学部附属病院 呼吸器・感染症・アレルギー内科)	准教授
	吉藤 元	京都大学大学院医学研究科 内科学講座臨床免疫学	助教(院内講師)
事務局	伊東 大貴	大阪大学産業科学研究所 生体分子制御科学研究分野	招へい研究員
	山本 祥子	大阪大学産業科学研究所 生体分子制御科学研究分野	事務補佐員