

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

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研究

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 吉崎 和幸

平成30（2019）年 3月

# 目 次

## ・総括研究報告

研究代表者 吉崎 和幸..... 1

## ・分担研究報告

1. 血液学会、リウマチ学会との連携..... 10

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）

2. キャッスルマン病の疫学診療実態調査に関する疾患レジストリ構築の検討.....12

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）

3. CD、TAFRO、POEMS、IgG-4等の類縁疾患の関連、鑑別診断..... 14

青木 定夫（新潟薬科大学大学薬学部薬学科金沢医科大学医学部血液免疫内科学）

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、および、  
診療ガイドラインの策定・改訂..... 17

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先進予防医学共同専攻）

5. TAFRO症候群の診断基準・重症度分類の検証と疫学的検討..... 20

正木 康史（金沢医科大学血液免疫内科学）

6. TAFRO症候群を伴った/伴わない特発性多中心性  
Castelman病の節性・節外性病変の解析..... 24

中村 栄男（名古屋大学臓器病態診断学）

7. 地域中核病院体制の確立と運営..... 26

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先進予防医学共同専攻）

青木 定夫（新潟薬科大学薬学部病態生理学）

8 . CD、TAFRO のエビデンス創出、病態検討：中央病態解析センター設立に向けて .....	28
---	----

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（公益財団法人レイ・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）

9 . CDCN を介する国際研究の参画 .....	31
----------------------------	----

井出 眞（日本赤十字社高松赤十字病院）

#### ．班会議・検討会議

・ 第 1 回班会議プログラム・抄録集 .....	33
・ 第 2 回班会議プログラム・抄録集 .....	46
・ 4 疾患合同検討会議プログラム・抄録集 .....	74

#### ．研究成果の刊行に関する一覧表

・ 書籍 .....	91
・ 雑誌 .....	94

#### ．その他

・ 研究担当表 .....	96
・ 研究班名簿 .....	97

## . 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 大阪大学大学院情報科学研究科 招へい教授

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。2年目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 参照ガイドは現時点で関連学会の血液学会、リウマチ学会で認められているが、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。特に川端分担員が担当した、重症度分類を確認すると共に活動性評価基準を策定した。TAFRO についても2~3年にかけて改訂する(正木分担員担当)。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、IgG4-RD 及び POEMS 班から参加して頂き総合討論を行った。今後拡大し検討会を継続する。岡本、水木分担員を中心に我が国の CD、TAFRO 患者数及び疫学調査を継続する。

矢野分担員によって、どの地域においても診療が出来、情報を共有することができるように全国8ブロックに分け拠点病院を設立し、更に関連施設約100施設を設定した。ただし、厚労省難病疾患事業として都道府県に拠点病院を設定予定されているため、本研究班の「拠点病院」名を地域中核病院と変更する。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。キャッスルマン病が2018年長年の念願であった指定難病に参画を認められた。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、学会員に広く啓発すると共に疫学調査に協力を要請する。吉崎、井出分担員は、国際キャッスルマン病臨床ネットワーク(CDCN)に継続参加し、国際診断ガイドライン、重症度分類を策定した。また治療アルゴリズムも検討中である。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の参加を予定している。2年目において川上分担員を主任研究員としてAMEDの支援の下に「ラパマイシンによるIL-6阻害抵抗性患者に対する新規治療研究」が認められ3年目から開始予定である。

2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し、当初予定全項目の達成を目指す。

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  
 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  
 中世古知昭：国際医療福祉大学医学部、主任教授  
 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：(株)メディタクト、代表取締役社長  
 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：大阪大学大学院情報科学研究科、招へい研究員  
 谷川美紀：(株)メディタクト、研究員  
 山本祥子：大阪大学大学院情報科学研究科、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、2018 年 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、地域中核病院及び関連施設、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。なお、拠点病院を地域中核病院と変更した。

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 月に前疾患別研究班開始と共に、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。TAFRO 患者も患者会に参画する。

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)の一員として吉崎、井出が検討に参加した。

6. CD、TAFRO の病理診断基準の決定と中央病理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、当班員による中央病理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。本センター設立には、金沢医科大学病院病理部の多大な協力による。また、その努力により黒瀬望先生を

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曽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名も含まれている。

#### 6. キャッスルマン病、TAFRO 症候群の病理診断基準と中央病理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、当班としては中央病理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、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。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。地域の連携病院の指導的役割を担う。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、中央病理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、中央病理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) Yoshizaki K, Murayama S, Ito H, Koga T. The Role

of Interleukin-6 in Castleman Disease.

Hematology/Oncology Clinics of North America.

2018 Feb; 32(1):23-36. Doi:

10.1016/j.hoc.2017.09.003.

- 2) 角田 慎一郎, 吉崎和幸. Castleman 病の診断と治療の進歩 (特集 多発性骨髄腫 : 基礎・臨床研究の最新動向) -- (特論). 日本臨床 = Japanese journal of clinical medicine 2018-07;76(7), 1256-1261.
- 3) 井出眞, 横山倫子, 吉崎和幸. キャッスルマン病におけるトシリズマブの使い方と注意点. リウマチ科. 2018-08; 60(2):124-132.
- 4) Koga T, Sumiyoshi R, Kawakami A, Yoshizaki K. A benefit and the prospects of IL-6 inhibitors in idiopathic multicentric Castleman's disease. Mod Rheumatol. 2018 Oct 4: 1-9.
- 5) van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, Fosså A, Srkalovic G, Ide M, Munshi N, Schey S, Streetly M, Pierson SK, Partridge HL, Mukherjee S, Shilling D, Stone K, Greenway A, Ruth J, Lechowicz MJ, Chandrakasan S, Jayanthan R, Jaffe ES, Leitch H, Pemmaraju N, Chadburn A, Lim MS, Elenitoba-Johnson KS, Krymskaya V, Goodman A, Hoffmann C, Zinzani PL, Ferrero S, Terriou L, Sato Y, Simpson D, Wong R, Rossi JF, Nasta S, Yoshizaki K, Kurzrock R, Uldrick TS, Casper C, Oksenhendler E, Fajgenbaum DC. International, Evidence-based Consensus Treatment Guidelines for Idiopathic Multicentric Castleman Disease. Blood. 132:2115-2124;2018.
- 6) Ogata A, Kato Y, Higa S, and Yoshizaki K. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: A comprehensive review. Modern Rheumatology. 2018 Nov 14:1-29. Epub 2018 Nov 14.
- 7) 吉崎和幸. 「緒言」『新たに追加された指定難病キャッスルマン病を理解する』成人病と生活習慣病. 2018 Vol.48 No.12, 1289-1290.
- 8) 矢野真吾・吉崎和幸・瀬戸口京吾. 「鼎談 キャッスルマン病を理解しよう」『新たに追加された指定難病キャッスルマン病を理解する』成人病と生活習慣病. 2018 Vol.48 No.12, 1291-1302.

##### 2. 学会発表

- 1)吉崎和幸. 希少難病キャスルマン病の病因、病態解析の開始. 病因研究会. 別府. 2018.3.10
- 2)Kazuyuki Yoshizaki. 40 years of IL-6 from discovery to blocking therapy. Korean College of Pediatric Clinical Immunology Symposium. Seoul. 2018.5.12
- 3)吉崎和幸. 関節リウマチにおける治療効果予測 ( Precision Medicine ) を目指して Multi-Plex assay に基づく結果より . 第 35 回日本臨床リウマチ学会. 虎ノ門ヒルズフォーラム 東京. 2018.11.24

#### 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 慶應義塾大学医学部  
 川上 純 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学共同専攻  
 中村 栄男 名古屋大学大学院医学系研究科  
 青木 定夫 新潟薬科大学薬学部  
 共同研究者 角田 慎一郎 住友病院  
 瀬戸口 京吾 東京都立駒込病院

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

### A. 研究目的

iMCDとTAFROは血液内科とリウマチ・膠原病内科が診療を担当することが多く、「キャッスルマン病診療の参照ガイド」(臨床血液:日本血液学会)、「Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan」(Mod Rheumatol:日本リウマチ学会)が学会誌に報告されている。今回は各々の学会員への啓蒙を主目的に、各々の学術集会における企画を進めた。

### B. 研究方法

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

### C. 研究結果

本研究班に関連する4疾患合同検討会議が2018

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

### D. 考察

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

### E. 結論

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

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

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

*Medicine*. 2019 Mar.

2. Koga T, Sumiyoshi R, Kawakami A, Yoshizaki K.  
 A benefit and the prospects of IL-6 inhibitors in  
 idiopathic multicentric Castleman's disease. *Mod*  
*Rheumatol*. 2018 Oct 4: 1-9.

#### 2. 学会発表

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

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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)

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

## キャッスルマン病の疫学診療実態調査に関する 疾患レジストリ構築の検討

研究分担者 水木満佐央 大阪大学医学部附属病院化学療法部/血液・腫瘍内科

### 研究要旨

キャッスルマン病は、慢性的にリンパ節が腫大する疾患である。未だに病因や病態が不明で、膠原病や悪性疾患などにも属さない希少性難病であり、一般臨床での認知度は低く、未診断のまま適切な治療が行われずにいる患者が多く存在している。本疾患は、本研究班での調査、研究がなされるまでは、体系的・疫学的な研究が行なわれておらず、実態が把握されていなかったが、本研究班により診断方法、重症度判定、治療アルゴリズムが確立されつつあるところである。病理所見以外特異所見が現在のところ見出されていないことが、診断が困難であることの一因であり、診断上特異所見や検査所見を発見することが重要な課題である。また重症度分類、治療方法についてはガイドラインを作成しているが、本ガイドラインのエビデンスの確定はこれからの研究によるものであり、体系的、継続的な疫学調査が必須となる。これらの課題を解決するために本調査の計画を立案した。

### A. 研究目的

患者の身体所見、検査所見、治療方法、生活状態などの実態把握、予後調査、今後の臨床試験への展開をするために疾患レジストリ構築を行う。

### B. 研究方法/C.研究結果

#### 1) 対象：

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

#### 2) 収集情報：

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

#### 3) 疾患レジストリ

##### ① 難病プラットフォームへの登録

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

難病プラットフォームに登録を行った。

##### ② レジストリの目的

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

##### ③レジストリの構築・運用の要件と現状（難病プラットフォーム）

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

##### ④難病プラットフォームでの横断的基盤情報の集積と支援

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



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 新潟薬科大学大学薬学部薬学科

共同研究者 川端 浩\*、正木康史\*、中村栄男\*\*、水木満佐央\*\*\*

\*金沢医科大学医学部医学科、\*\*名古屋大学大学院医学系医学研究科、

\*\*\*京都大学医学部附属病院化学療法部

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

### A. 研究目的

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

### B. 研究方法

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

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

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

2)これらの疾患について、専門家による疾患概念

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

「(倫理面への配慮)」

新たに個人情報を収集するものではないので、特段の配慮を要さない。

### C. 研究結果

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

②

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

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

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

**D. 考察**

以上の結果から、TAF-S や MCD と PS, IgG4RD の鑑別には、大きな問題はなく、担当医がそれぞれの疾患の病態を理解し、診断基準を参照することで、診断は可能と思われる。

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

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

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

**E. 結論**

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

**F. 健康危険情報**

とくになし。

**G. 研究発表**

**1. 論文発表**

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

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

3) Masaki Y, Kawabata H, Takai K, Kojima M, Tsukamoto N, Ishigaki Y, Kurose N, Ide M, Murakami J, Nara K, Yamamoto H, Ozawa Y, Takahashi H, Miura K, Miyauchi T, Yoshida S, Momoi A, Awano N, Ikushima S, Ohta Y, Furuta N, Fujimoto S, Kawanami H, Sakai T, Kawanami T, Fujita Y, Fukushima T, Nakamura S, Kinoshita T,

Aoki S.: Proposed diagnostic criteria, disease severity classification and treatment strategy for TAFRO syndrome, 2015 version. Int J Hematol. 103:686-92,2016.

## 2. 学会発表

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

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

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

### 3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

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

分担研究報告書

## キャッスルマン病の診断基準、臨床的病型分類、重症度分類、および、診療ガイドラインの策定・改訂

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

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

### A. 研究目的

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

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

### B. 研究方法

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

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

(倫理面への配慮)

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

### C. 研究結果と進捗状況

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

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

### D. 考察

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

### E. 結論

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

### F. 健康危険情報

なし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Fujimoto S, Sakai T, Kawabata H, Kurose N, Yamada S, Doai M, Matoba M, Iwao-Kawanami H, Kawanami T, Mizuta S, Fukushima T, Mizumaki H, Yamaguchi M, Masaki Y: A case of osteosarcoma manifesting systemic inflammation and histological features mimicking plasma cell-type Castleman disease. *Intern Med.* in press,

2) 川端浩, 藤本信乃, 坂井知之, 岩男悠, 河南崇典, 藤田義正, 福島俊洋, 水田秀一, 正木康史: キャッスルマン病. *Progress in Medicine.* 2018, 38(12):1283-1288.

3) 川端浩, 藤本信乃, 坂井知之, 岩男悠, 河南崇典, 藤田義正, 福島俊洋, 水田秀一, 正木康

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

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

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

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

## 2. ホームページ上での公開

1) 厚労省難治性疾患領域別調査研究 非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究班: キャッスルマン病の治療指針. <https://castleman.jp/guidelines.html>

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし。

### 2. 実用新案登録

なし。

### 3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)

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

## TAFRO 症候群の診断基準・重症度分類の検証と疫学的検討

研究分担者 正木康史<sup>1</sup> <sup>1</sup>金沢医科大学血液免疫内科学

共同研究者 青木定夫<sup>2</sup>、高井和江<sup>3</sup>、黒瀬 望<sup>4</sup>、藤本信乃<sup>1</sup>、川端 浩<sup>1</sup>

<sup>2</sup>新潟薬科大学薬学部臨床薬学研究室、<sup>3</sup>新潟市民病院内科、

<sup>4</sup>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,  $\gamma$ -GTP, T-bil, Feritin, FDP, D dimer, FDP は TAFRO 群で優位に高値であった。さらに「リンパ節病理のない TAFRO 症候群」と「リンパ節病理があり MCD の組織像を呈する TAFRO 症候群」はほぼ同一の疾患スペクトラムであるのに対し、「TAFRO 症候群を呈さない MCD」は全く異なった臨床像であることが判明し、現在論文投稿中である。

TAFRO 症候群の診断基準・重症度分類・治療指針 2015 年版の見直しについても議論したが、まだ作成後間もなく普及してきた段階であり、また十分なバリデーションも行われていない段階であり、改訂するには早計との意見でコアメンバーは合意した。したがってしばらくはマイナーな変更にとどめ、症例が更に蓄積され、それらを元に議論を重ねた上で、必要な点は改訂する予定とする。マイナーな改訂点は以下である。①診断基準の必須項目としての血小板減少は治療開始前の最低値を 10 万/ $\mu$ 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/ $\mu$ l 未満と変更する。②重症度スコアが低い場合；体液貯留、血小板減少、発熱/CRP 上昇、腎障害から成るスコア；0~2 → 診断基準を満たさず としていた部分を削除し、軽症 (grade 1) ~ 最重症 (grade 5) の 5 段階のみの記載とする。

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

#### D. 考察

MCD の多くが慢性の経過をとるのに対して、TAFRO 症候群は急性あるいは亜急性の転帰をとる。

TAFRO 症候群では、ステロイドや cyclosporin A などの免疫抑制剤、tocilizumab, rituximab などの有効例が報告されるも、様々な治療に抵抗性の症例も存在し、全身症状の悪化が急速なため、迅速かつ的確な診断と治療が必要な疾患である。TAFRO 症候群は病理組織像の一部が MCD に類似するも、全く異なった疾患単位である。

#### E. 結論

TAFRO 症候群は病理組織像の一部が MCD に類似するも、全く異なった疾患単位である。疾患の理解が不十分なうちに診断基準を頻回に変更する事は好ましくなく、当面は TAFRO 症候群の診断基準・重症度分類・治療指針 2015 年版を継続使用する。診断基準・重症度分類についてはマイナー改訂を行い、HP 上にて公開した；

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

今後データが蓄積され議論が煮詰まった段階で、必要性があれば改訂していく。今後は前方視研究を計画し、データのみならず検体を収集し、病因病態解析も行なう予定である。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

Pathol Res Pract. 2018 Dec 26. pii:

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

10.1016/j.prp.2018.12.025.

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

lymphoma involving large blood vessels. Pathol

- Int. 2019 Feb;69(2):97-103. doi:  
10.1111/pin.12751. Epub 2019 Jan 23.
3. Fujimoto S, Sakai T, Kawabata H, Kurose N, Yamada S, Doai M, Matoba M, Kawanami HI, Kawanami T, Mizuta S, Fukushima T, Mizumaki Y, Yamaguchi M, Masaki Y. A case of osteosarcoma manifesting systemic inflammation and histological features mimicking plasma cell type Castleman disease. Intern Medicine, 2019, in press
4. 正木康史、藤本信乃、黒瀬 望、川端 浩. 特発性多中心性キャッスルマン病. 新薬と臨床 J.NewRem.&Clin 68(4)77-81(505-509). 2019
5. Fujimoto S, Koga T, Kawakami A, Kawabata H, Okamoto S, Mizuki M, Yano S, Ide M, Uno K, Yagi K, Kojima T, Mizutani M, Tokumine Y, Nishimoto N, Fujiwara H, Nakatsuka S, Shiozawa K, Iwaki N, Masaki Y, Yoshizaki K. Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan. Mod Rheumatol.28 (1) 161-167, 2018.  
doi: 10.1080/14397595.2017.1366093.
6. Iida S, Wakabayashi M, Tsukasaki K, Miyamoto K, Maruyama D, Yamamoto K, Takatsuka Y, Kusumoto S, Kuroda J, Ando K, Kikukawa Y, Masaki Y, Kobayashi M, Hanamura I, Asai H, Nagai H, Shimada K, Tsukamoto N, Inoue Y, Tobinai K. Bortezomib plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. Cancer Science 2018, in press.  
DOI:10.1111/cas.13550
7. 川端 浩、藤本信乃、坂井知之、藤田義正、福島俊洋、正木康史. MDS と鉄代謝. Pharma Medica 36(2)51-55, 2018
8. 正木康史. 唾液腺リンパ腫の病態. 血液内科 76(3):298-303, 2018
9. Masaki Y, Matsui S, Saeki T, Tsuboi H, Hirata S, Izumi Y, Miyashita T, Fujikawa K, Dobashi H, Susaki K, Morimoto H, Takagi K, Kawano M, Origuchi T, Wada Y, Takahashi N, Horikoshi M, Ogishima H, Suzuki Y, Kawanami T, Kawanami Iwao H, Sakai T, Fujita Y, Fukushima T, Saito M, Suzuki R, Morikawa Y, Yoshino T, Nakamura S, Kojima M, Kurose N, Sato Y, Tanaka Y, Sugai S, Sumida T. A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. Mod Rheumatol. 2017 Sep;27(5):849-854. doi:  
10.1080/14397595.2016.1259602. Epub 2016 Dec 15.
10. 吉崎和幸、岡本真一郎、川端 浩、水木満佐央、川上 純、正木康史、矢野真吾、井出 眞、宇野賀津子、八木克巳、小島俊行、水谷 実、徳嶺進洋、西本憲弘、藤原 寛、中塚伸一、塩沢和子、岩城憲子、古賀智裕. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)キャッスルマン病の疫学診療実態調査と患者団体支援体制の構築に関する調査研究班. キャッスルマン病診療の参照ガイド. 臨床血液 58(2):97- 107, 2017
11. 河南崇典、河南(岩男)悠、正木康史. IgG4 関連疾患のプロテオーム解析. 臨床免疫・アレルギー科 67(4):343-348, 2017
12. Miura K, Konishi J, Miyake T, Makita M, Hojo A, Masaki Y, Uno M, Ozaki J, Yoshida C, Niiya D, Kitazume K, Maeda Y, Takizawa J, Sakai R, Yano T, Yamamoto K, Sunami K, Hiramatsu Y, Kazutoshi Aoyama, Tsujimura H, Murakami J, Hatta Y, Kanno M. A Host-Dependent Prognostic Model for Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Oncologist. 2017 Apr 13. pii: theoncologist.2016-0260. doi:  
10.1634/theoncologist.2016-0260.
13. Tomita N, Yokoyama M, Yamamoto W, Watanabe R, Shimazu Y, Masaki Y, Tsunoda S, Hashimoto C, Murayama K, Yano T, Okamoto R, Kikuchi A, Tamura K, Sato K, Sunami K, Shibayama H, Takimoto R, Ohshima R, Takahashi H, Moriuchi Y, Kinoshita T, Yamamoto M, Numata A, Nakajima H, Miura I, Takeuchi K. The Standard International Prognostic Index for Predicting

the Risk of CNS Involvement in DLBCL without Specific Prophylaxis. *Leuk Lymphoma*. 2017 Jun 8:1-8. doi: 10.1080/10428194.2017.1330541.

14. 植木俊充、那須野将、貝梅紘子、廣島由紀、住昌彦、渡辺正秀、井上大、正木康史、佐藤康晴、小島勝、小林光. 多発肝腫瘤を呈し、肝悪性腫瘍との鑑別に苦慮した多中心性キャッスルマン病の一例. *臨床血液* 58(6):630-636, 2017

15. Egami Y, Narushima Y, Ohshima M, Yoshida A, Yoneta N, Masaki Y, Itoh K. Human recombinant Fab fragment from combinatorial libraries of a B cell lymphoma patient recognizes core protein of chondroitin sulfate proteoglycan 4. *J Biochem* 163(1)61-68, 2017.

16. 北澤淳一、玉井佳子、藤田 浩、牧野茂義、正木康史、大本英次郎、小田秀隆、中村 弘、二木敏彦、黒田 優、立花直樹、松下 正. 在宅赤血球輸血ガイド. *日本輸血細胞治療学会誌* 63(5):664-673, 2017

## 2. 学会発表

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

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

3. 正木康史. 21 世紀に本邦より発信された疾患概念 ; IgG4 関連疾患と TAFRO 症候群. *Castleman 病および類縁疾患を考える会*. 東京. 2018 年 10 月 22 日

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

5. 正木康史. 多クローン性高ガンマグロブリン血症を呈する疾患の鑑別～IgG4 関連疾患、多中心性 Castleman 病など～ (特別講演). 第 57 回日本臨床検査医学会東海・北陸支部総会、第 336 回日本臨床化学会東海・北陸支部例会 連合大会. 金沢. 2018 年 3 月 11 日 (日)

6. 正木康史. 21 世紀に本邦より発信された疾患 ;

IgG4 関連疾患と TAFRO 症候群. 血液内科セミナー. 愛知. 2017 年 11 月 9 日 (木)

7. 正木康史. 日常診療で出くわすかもしれない血液免疫内科疾患のトピックス～血管内リンパ腫、IgG4 関連疾患、TAFRO 症候群～. 舞鶴高齢者トータルケア疾患懇話会. 舞鶴. 2017 年 9 月 28 日 (木)

8. 正木康史. Castleman 病と TAFRO 症候群. 日本内科学会 北陸支部第 72 回生涯教育講演会 (特別講演). 金沢. 2017 年 9 月 3 日 (日)

9. 藤本 信乃, 川端 浩, 岩男 悠, 坂井知之, 河南崇典, 藤田義正, 福島俊洋, 正木康史. 多中心性キャッスルマン病様の全身徴候と組織所見を呈した骨肉腫の一例. 日本内科学会北陸地方会. 富山. 2017 年 6 月 18 日 (日)

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

## H. 知的財産権の出願・登録状況

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



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

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)

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

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

研究分担者 中村 栄男 (名古屋大学 臓器病態診断学)

共同研究者 黒瀬 望 (金沢医科大学 臨床病理学)

**研究要旨** 特発性多中心性 Castleman 病 (iMCD)、TAFRO 症候群およびその類縁疾患は、その病理組織像の類似性、希少性のため、専門外の病理医には診断が困難であることが多い。各疾患の患者が適切な診断と治療を受けることができるように、これらの疾患を専門とする病理医のボードによる中央病理診断センターを構築し、診断的意義のある組織学的因子の解明、疾患の病理発生、病態解明を目的に、TAFRO 症候群を伴った/伴わない iMCD のリンパ節病変を臨床病理学的に解析し、その節外病変についても検討した。これらの組織所見は TAFRO 症候群の臨床病態と密接に関係していると考えられた。今後も更なる症例の集積と解析が必要と考えられた。

### A. 研究目的

近年、特発性多中心性 Castleman 病 (iMCD) とオーバーラップする予後不良な臨床徴候、TAFRO 症候群が日本から報告された。iMCD、TAFRO 症候群およびその類縁疾患は、その病理組織像の類似性、希少性のため、専門外の病理医には診断が困難であることが多い。各疾患の患者が適切な診断と治療を受けることができるように、これらの疾患を専門とする病理医のボードによる中央病理診断センターを構築し、診断的意義のある組織学的因子の解明、疾患の病理発生、病態解明を目的に、TAFRO 症候群を伴った/伴わない iMCD のリンパ節病変を臨床病理学的に解析し、その節外病変についても検討した。

### B. 研究方法

金沢医科大学を中心とする「TAFRO 症候群の疾患概念確立のための多施設共同後方視的研究」は金沢医科大学倫理委員会の承認を既に得ている。

### C. 研究結果

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

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

#### D. 考察

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

#### E. 結論

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

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

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

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

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

##### 2. 学会発表

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

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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし。

##### 2. 実用新案登録

なし。

##### 3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)

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

## 地域中核病院体制の確立と運営

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

**研究要旨** キャッスルマン病、TAFRO 症候群の患者が日本のどの地域にいても、適切な医療を受けられる診療体制を構築することを目的に、地域中核病院と地域連携施設を設置した。全国を 8 地域に分け、各地域に中心的役割を担う医療機関として、12 施設の地域中核病院を選定した。また地域中核病院と連携を取りながら診療を行う地域連携施設を 67 施設に依頼した。地域ごとに吉崎班—地域中核病院—地域連携施設間のメーリングリストを作成し、UMIN (大学病院医療情報ネットワーク) に登録した。キャッスルマン病、TAFRO 症候群に関する情報や最新の論文は、電子メールで地域中核病院と地域連携施設に送付し、情報の共有を図っている。

### A. 研究目的

キャッスルマン病、TAFRO 症候群の患者さんが日本のどの地域にいても、適切な医療が受けられる診療体制を構築することを目的としている。全国を 8 地域に分け、その地域ごとの診療体制を整え吉崎班と密に連絡を取ることで、キャッスルマン病、TAFRO 症候群医療の均てん化を目指す。

### B. 研究方法

全国を 8 地域に分けて、各地方にキャッスルマン病、TAFRO 症候群の地域中核病院を担う 12 施設を選定した。そして、日本血液学会の疾患登録、吉崎班や患者会からのキャッスルマン病診療情報などから、地域中核病院と連携を取りながら地域ごとにキャッスルマン病、TAFRO 症候群の診療を行う地域連携施設の候補施設をリストアップした。全国から 236 施設が候補となり、それぞれの施設に対して、地域連携施設に関するアン

ケート調査を行った。

### C. 研究結果

アンケート書を送った地域連携施設候補の 236 施設のうち 135 施設 (57%) から回答があり、67 施設 (28%) から承諾を得た。詳細は、北海道地方 6 施設、東北地方 3 施設、関東地方 19 施設、中部地方 12 施設、近畿地方 15 施設、中国地方 3 施設、四国地方 3 施設、九州地方 6 施設である。

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

催する班会議や研究会の日程を連絡し、参加を呼びかけている。

#### D. 考察

本研究ではメーリングリストを活用して、キャッスルマン病、TAFRO 症候群に関する情報を提供し、また吉崎班会議の案内や班会議の議事録の送付を行うことにより、キャッスルマン病、TAFRO 症候群に関する最新の情報の共有が容易となった。また患者側から診療に関する相談があった場合は、吉崎班から地域中核病院または地域連携施設に連絡を取ることで、最適な医療を提供することが可能になった。

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

#### E. 結論

キャッスルマン病、TAFRO 症候群の診療体制を確立するため、全国から地域中核病院を 12 施設と地域連携施設 67 施設を選定し、連携体制を構築した。地域中核病院－地域連携施設－吉崎班のネットワークを構築することにより、どの地域に居住していても最適な医療が受けられるような診療連携体制が整備されつつある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

成人病と生活習慣病 48 巻 12 号 頁 1360-1364

2018 年

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

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

分担研究報告書

## CD、TAFRO のエビデンス創出、病態検討：中央病態解析センター設立に向けて

研究分担者 川上 純 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学共同専攻

宇野 賀津子（公財）ルイ・パストゥール医学研究センター

石垣 靖人 金沢医科大学総合医学研究所

共同研究者 古賀 智裕 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子標的医学研究センター

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

### A. 研究目的

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

### B. 研究方法

末梢血免疫細胞のイムノフェノタイピングは、

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

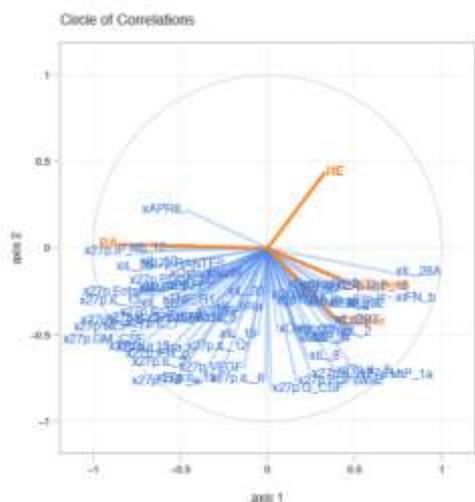
さらに Bio-plex Pro™ Human Cytokine 27-plex、Human Inflammation Assay kit (計 59 項目) にて、iMCD 患者のトシリズマブ (TCZ) 治療前後でのこれらサイトカイン・ケモカインの値と、同じ TCZ 治療対象であるリウマチ患者の治療前サイトカイン・ケモカインの値と健常人の値と比較した。Partial Least Squares Regression (PLS 回帰分析) 法で解析し、各群の特徴を明らかにした。

### C. 研究結果

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

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

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



治療前iMCDと近い状態にあった。

#### D. 考察

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

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

#### E. 結論

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

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

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

3. Koga T, Sumiyoshi R, Kawakami A, Yoshizaki K. A benefit and the prospects of IL-6 inhibitors in idiopathic multicentric Castleman's disease. *Mod Rheumatol*. 2018 Oct 4: 1-9.

##### 2. 学会発表

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

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業)

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

## CDCN を介する国際研究の参画

研究分担者 井出 眞 高松赤十字病院 血液内科

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

\* 大阪大学大学院情報科学研究科

\*\*金沢医科大学 血液・リウマチ膠原病科

\*\*\*住友病院膠原病リウマチ内科

\*\*\*\*長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

### 研究要旨

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

### A. 研究目的

国際キャッスルマン病研究団体である

CDCN(Castleman Disease Collaborative Network)と協同し、国際治療アルゴリズムを作成した。また CDCN で進められている、キャッスルマン病についてのデータ収集、サンプル解析について日本がどう関わっていくかを調整していく。

### B. 研究方法

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

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

### C. 研究結果

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

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

#### D. 考察

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

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

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

#### E. 結論

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

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

##### 1. 論文発表

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

Blood. 132:2115-2124;2018.

2.キャッスルマン病におけるトシリズマブの使い方と注意点

リウマチ科. 60:124-132;2018.

3.日本における国際キャッスルマン病研究団体(CDCN)との連携について

成人病と生活習慣病.48(12):1365-1369;2018.

4.Tuberculous lymphadenitis mimicking Castleman disease-like histological features

International Journal of Hematology(IJH).

109:245-246;2019.

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

.班會議・検討會議

## 第1回班会議プログラム・抄録集

平成 30 年度 厚生労働省科学研究 難治性疾患等政策研究事業  
領域別研究

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

第 1 回研究班会議

プログラム

大阪大学銀杏会館 大会議室 平成 30 年 6 月 9 日（土）

(進行係\_\_村山、書記\_\_山本)

9:00 ~9:15

開会のあいさつ：経過説明・・・・・・・・・・・・・・・・吉崎 和幸  
ご挨拶 文：武村 真治様（国立保健医療科学院 研究事業推進官）披露

9:15 ~9:30

自己紹介

\* AMED 研究オブザーバー（ 1名）

松田 達志(関西医科大学 附属生命医学研究所)

\* IgG4-RD, POEM, SLE 疾患オブザーバー（ 5名）

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

\* 臨床研究関連オブザーバー（ 5名）

三村 正文（ノーベルファーマ株）、清水 健次（ノーベルファーマ株）

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

\* キャスルマン病患者会（ 2名）

永見 健治、永田 洋子

研究発表 第1部（9:30 12:15）

9:30 ~10:00

平成 30 年度研究概要・・・・・・・・・・・・・・・・吉崎 和幸

10:00 ~10:15

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

10:15 ~12:15 総合討論・・・・・・・・・・・・・・・・座長 青木 定夫

CD、TAFRO、IgG4-RD、POEMS の病態整理と鑑別診断

症例発表者

コメンテーター

・東 光久（CD、POEMS）

・中世古 知昭（POEMS）

・並河 明雄（TAFRO、POEMS）

・川野 充弘（IgG4-RD）

・能登原 憲司（IgG4-RD、病理）

昼食（12:15 ~13:00）

研究発表 第2部（13:00 14:45）

13:00 ~13:30

CD の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン、治療指針、

治療ガイドの策定と改訂・・・・・・・・・・・・・・・・川端 浩

13:30 ~14:00

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

14:00 ~ 14:15

CDCNによる治療アルゴリズムの提示と討議点・・・・・・・・・・井出 眞

14:15 ~ 14:30

血液学会、リウマチ学会との連携の強化・・・・・・・・・・岡本 真一郎（代、吉崎）

**懇談（14:30 ~ 15:30）**

途中より指定難病患者申請状況の件など提示

**研究発表 第3部（15:30 ~ 17:15）**

15:30 ~ 16:15

AMED等申請・・・・・・・・・・村山 真一

1) CDのエビデンス解析（エビデンス創出）・・・・・・・・松田 達志、村山 真一

2) CDのラパマイシン治療・・・・・・・・三村 正文、村山 真一

16:15 ~ 16:25

拠点病院体制(キャスルマン病地域中核病院体制)の確立活動

・・・・・・・・・・矢野 真吾（代、吉崎）

16:25 ~ 16:35

病理中央診断センター設立に関して・・・・・・・・中村 栄男（代、吉崎）

16:35 ~ 16:50

患者数、患者分布、患者状況、治療情况等の実態把握のためのアンケート調査による

疫学調査の経過及び倫理委員会への要望と実情・・・・・・・・岡本 真一郎（代、水木 満佐央）

16:50 ~ 17:05

患者会の活動、今後の方針・・・・・・・・・・患者会

17:05 ~ 17:20

班のHP作成と分担・・・・・・・・・・村山 真一

17:20 ~ 17:30

事務連絡・・・・・・・・・・山本 祥子

17:30 閉会

平成 30 年度 非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、  
TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、  
診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究

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

## 抄録集

1. 「CD、TAFRO、IgG-4、POEMS について」 ... p.38 青木 定夫
2. 「CD の診断基準、重症度分類、診断ガイドライン、治療指針、治療ガイドの策定、改定」 ... p.39 川端 浩
3. 「TAFRO 症候群臨床研究継続と診断基準改訂について」 ... p.40 正木 康史
4. 「CDCN による治療アルゴリズムの提示と討議点」 ... p.41 井出 眞
5. 「AMED 等申請」 ... p.42 村山 真一
6. 「患者数、患者分布、患者状況、治療情况等の実態把握のためのアンケート調査による疫学調査の経過及び倫理委員会への要望と実情」 ... p.43 水木 満佐央

平成 30 年度 非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、  
TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、  
診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究

抄録

[ 演題名 ] CD、TAFRO、Ig G-4、POEMS について

[ 研究発表者 ] 氏名： 青木定夫

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

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

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

[ 結果および考察 ]

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

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

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

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

平成 30 年度 非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、  
TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、  
診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究

抄録

[ 演題名 ]

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

[ 発表者 ]

川端 浩 (金沢医科大学)

**研究目的**

医師、看護師、検査技師、薬剤師、放射線技師などの医療従事者を対象として、キャッスルマン病の診療において医療上参考になる基本情報を提供するために、エビデンスに基づいた診療のガイドラインを策定する。

**研究方法**

2017 年に公表した「キャッスルマン病診療の参照ガイド (臨床血液. 2017;58:97-107)」について、最新の情報を踏まえた小改訂をおこなう。 Medical Information Network Distribution Service (MINDS) の手法に準拠して、エビデンスに基づくキャッスルマン病の診療ガイドラインを策定する。Clinical Questions については、既報論文のシステマティック・レビューを行う。

**進捗状況**

さしあたって更新すべき情報として、当研究班による論文 Mod Rheumatol. 2018, 28(1):161-167 の内容 (特に疾患活動性の評価基準)、CDCN による論文 (Blood. 2017;129:1646-57) の内容紹介 (特に病理組織学的分類) 指定難病としての iMCD の情報 (特に医療費助成の要件としての重症度) を抽出した。当班のHPが稼働次第、「診療の参照ガイド」のダウンロードを可能にし、さらに上記の追加内容についてもファイルにまとめてダウンロード可能にする。重症度分類については、当班からの基準と、厚労省の基準の間に不一致があり、早急な統一が求められる。

MINDS に準拠した診療ガイドライン策定については、組織構成、COI 管理、外部評価の方法について班員間での協議を行っている。

ガイドラインでとりあげるべき Clinical Questions については、初発 iMCD に対する最適な治療法についての 1 項目のみとすることとし、診療アルゴリズムを含めた診療のガイドラインの策定を進めていく。

ガイドラインの前半部分にあたるスコープについては、キャッスルマン病の皮膚病変、呼吸器病変の総説について、それぞれの専門家に依頼している。

平成 30 年度非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、  
TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、  
診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究

抄録

[ 演題名 ] TAFRO 症候群臨床研究継続と診断基準改訂について

[ 研究発表者 ] 氏名：正木康史

[ 研究分担/協力者 ] 氏名：青木定夫、黒瀬 望、藤本信乃、川端 浩、高井和江

[ 目的 ] TAFRO 症候群は 2010 年に高井らが提唱した新たな疾患概念である。我々は平成 27 年度厚生労働科学研究 難治性疾患政策研究事業；新規疾患；TAFRO 症候群の確立のための研究班の議論により、TAFRO 症候群の診断基準・重症度分類・治療指針 2015 年版を提唱し論文化した。一方、Iwaki らは、臨床所見のみならず病理所見も必須とする別の診断基準案を公表した。TAFRO 症候群は未成熟な疾患概念であり、その診断は徴候の寄せ集めから成り、疾患特異的なバイオマーカーが確立されていないため、今後も議論を重ね改善していく必要がある。

[ 方法 ] 以前より行なっている「新規疾患；TAFRO 症候群の疾患概念確立のための多施設共同後方視的研究 (UMIN000011809)」は 2017 年 12 月 31 日を登録終了日と当初設定していたが、登録期間を 2020 年 12 月 31 日まで延長し継続した。さらにコアメンバーによる会議およびメール会議にて、改訂につき議論した。

[ 結果および考察 ] 後方視登録研究には、TAFRO 症候群、TAFRO 症候群以外の多中心性 Castleman 病、あるいはそれらと鑑別を要する症例など、これまでに 224 例が登録されている。TAFRO 症候群の診断基準・重症度分類・治療指針 2015 年版の見直しについてはマイナーな変更留め、症例が更に蓄積され、それらを元に議論を重ねた上で、必要な点は改訂する予定とする。マイナーな改訂点は前回班会議で議論した以下の事項で異論が出なかったため確定とする；すなわち、診断基準の必須項目としての血小板減少は治療開始前の最低値を 10 万/ $\mu$ l 未満と規定していたが、ステロイド治療など開始時は十分あった血小板数が、治療開始後に減少し基準を満たす症例もあるため「骨髄抑制性の治療なしで」血小板数の最低値を 10 万/ $\mu$ l 未満と変更する。以前の厚労省からの評価結果で「重症度スコアが低い場合に「診断基準を満たさず」という判定とするのは、他疾患との整合性が取れていないため、再検討してほしい」というコメントがあったため、この点は、体液貯留、血小板減少、発熱/CRP 上昇、腎障害から成るスコア；0~2 診断基準を満たさず としていた部分を削除し、スコア 3 以上で軽症 (grade 1) ~ 最重症 (grade 5) の 5 段階のみの記載とする。

[ 結論 ] 当面は TAFRO 症候群の診断基準・重症度分類・治療指針 2015 年版を継続使用し、今後にデータが蓄積され議論が煮詰まった段階で、必要性があれば改訂していく。今後、前方視研究を開始予定である。

平成 30 年度 非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、  
TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、  
診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究

抄録

[ 演題名 ] CDCN による治療アルゴリズムの提示と討議点

[ 研究発表者 ] 氏名：井出 眞 高松赤十字病院 血液内科

[ 研究分担/協力者 ] 氏名：吉崎 和幸\* 川端 浩\*\* 角田 慎一郎\*\*\* 古賀 智裕\*\*\*\*

\* 大阪大学産業科学研究所

\*\*金沢医科大学

\*\*\*住友病院膠原病リウマチ内科

\*\*\*\*長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

[ 目的 ] 国際キャッスルマン病研究団体である CDCN(Castleman Disease Collaborative Network)と協同し、診断および治療方法を厚生省研究班の作業と擦り合わせ、相互に矛盾なく統一されたものとする。また CDCN で進められている、Castleman 病についてのデータ収集、サンプル解析について日本がどう関わっていくかを調整していく。

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

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

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

平成 30 年度 非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、  
TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、  
診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究

抄録

[ 演題名 ] AMED 等申請「1) CD のエビデンス解析 (エビデンス創出)、2) CD のラパマイシン治療」

[ 研究発表者 ] 氏名： 村山 真一

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

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

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

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

[ 結論 ] 1) 本研究についても申請可能なグラントがあれば積極的に応募していく 2) 本医師主導治験は慢性炎症疾患に対するラパマイシン治療の本邦初の試みとなるので、魅力的な提案であり実現可能であると考えられる。また、ラパマイシン治療が治療効果不十分例に対する併用薬としてのみならず、治療ナイーブの患者に対する第一選択薬となることが期待される。

平成 30 年度 非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、  
TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、  
診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究

抄録

[ 演題名 ] 患者数、患者分布、患者状況、治療情况等の実態把握のためのアンケート調査による疫学調査の経過及び倫理委員会への要望と実情

[ 研究発表者 ] 氏名： 水木満佐央

[ 研究分担/協力者 ] 氏名： 岡本真一郎、角田慎一郎

データベース作りに関して

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

登録時は同じ情報量を持っていた方が良い？

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

病理診断をどうするか（全例中央で検証するかどうか）

将来的なことを考えて検体保存（血液）を中央管理とするかどうか

フォローは手間を取らない項目に絞って極力データ漏れのないようにする

CHAP スコアのために PS は入れないといけない。

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

1 ) ACCELERATE registry

ペンシルベニア大学とヤンセンが作成

ネット上で完結する。

初回は 30 分、以後 3 ヶ月毎でその際は 5 分程度。

5 ページの内容でチェックリストからボックスを選択する。

薬剤の副作用の評価のみ自由記載

主な内容

生年月日、人種、性別、発病日、診断日、診断時の年齢、生検施行日、受診日

生存の有無（亡くなった場合は死亡日）

臨床診断（UCD、MCD、その他）

病理診断（HV、PC、Mix）HHV-8 の有無、HIV の有無

FDG-PET

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

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

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

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

ジデローシス、大血管障害、硬化性骨病変）

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

**濾胞樹状細胞腫瘍、癌)**

**治療内容**

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

2 ) TAFRO 症候群との関係(UMIN000011809)

既に正木先生を中心に作成されたデータ収集が行われている。

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

検査データ ; 尿蛋白、尿潜血、尿糖、円柱尿

RBC、Hb、Ht、MCV、WBC (Neut、Lymp、Eos)、PLT

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

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

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

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

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

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

抗甲状腺抗体、その他の自己抗体 :

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

C3、C4、CH50、KL-6、**CD4**、**CD19**

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

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

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

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

画像検査 ; <sup>18</sup>FDG-PET 所見 (集積部位、SUVmax)、

他、画像所見 (CT、Ga-scan など)

病理検査所見 ; リンパ節生検 (部位 / 所見)

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

その他の病理検査

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

キャスルマン病データベース (案)

年齢

性別 (男、女)

生年月日

診断日

病理診断名 (HV、PC、Mixed)

病理診断者 (自施設、中央)

病型分類 (UCD、MCD、HHV-8 関連、特発性)

一般状態 (PS1、2、3、4)

CHAP score

罹病期間 (最初に医療機関を受診してから専門病院にかかるまで)

治療開始日

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

治療開始時投与量、フォロー時の投与量

治療反応性 (PD、MR、PR、CR)

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

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

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

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

一般尿検査

血液検査

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

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

sIL-2R、IL-6、VEGF

KL-6、SP-D、BNP、血清アミロイド蛋白 A

TSH、FT3、FT4

胸部 CT、呼吸機能検査

心エコー (EF、心のう水)

腎生検、組織診断名

消化管生検 組織診断名

病理組織でアミロイドの診断の有無

## 第2回班会議プログラム・抄録集

平成 30 年度 厚生労働省科学研究 難治性疾患等政策研究事業 領域別研究  
「非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、  
TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、  
診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究」

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

プログラム

(進行係\_\_村山、書記\_\_谷川)

9:00 ~ 9:30

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

研究発表 前半(9:30 12:00)

9:30 ~ 10:00

- 平成 30 年度研究報告概要 . . . . . 吉崎 和幸

10:00 ~ 10:30

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

10:30 ~ 11:00

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

11:00 ~ 11:30

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

11:30 ~ 12:00

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

昼食(12:00 ~ 12:45)

研究発表 後半(12:45 16:10)

12:45 ~ 13:00

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

13:00 ~ 13:15

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

**13:15 ~ 13:30**

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

**13:30 ~ 14:00**

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

**14:00 ~ 14:30**

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

**Coffee break 14:30 ~ 15:00**

**15:00 ~ 16:10**

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

◆キャッスルマン病

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

◆TAFRO 症候群

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

**16:10 ~ 16:25**

患者会の活動、今後の方針 . . . . . 患者会

**16:25 ~ 16:40**

班の HP 作成と分担 . . . . . 村山 真一

**16:40 ~ 16:50**

事務連絡 . . . . . 山本 祥子

**16:50 ~ 17:00 閉会の辞**

17:00 ~ 17:30 懇談（時間的余裕のある先生）  
平成30年度 厚生労働省科学研究 難治性疾患等政策研究事業 領域別研究  
「非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、  
TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、  
診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究」

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

### 抄録集

#### 抄録もくじ

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

14 : 00 ~ 14 : 30

キャッスルマン病のエビデンス創出、病因、病態研究へのアプローチ

・・・・・・・・・・・・・・・・ p.61・古賀 智裕、宇野 賀津子

15 : 00 ~ 16 : 10

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

キャッスルマン病

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

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

癌 (合併、頻発)・・・・・・・・・・・・・・・・ p.67・塚本 憲史

血液検査・・・・・・・・・・・・・・・・ p.68・上田 恭典

TAFRO 症候群

肺障害・・・・・・・・・・・・・・・・ p.69・山本 洋

胸水、腹水・・・・・・・・・・・・・・・・ 山本 洋

血小板減少・・・・・・・・・・・・・・・・ p.70・上田 恭典

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

骨髄・・・・・・・・・・・・・・・・ p.71・上田 恭典

16 : 10 ~ 16 : 25

患者会の活動、今後の方針・・・・・・・・・・・・・・・・ p.72・患者会

16 : 25 ~ 16 : 40

班のHP作成と分担・・・・・・・・・・・・・・・・ p.73・村山 真一

平成 30 年度 非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、  
TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、  
診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究  
抄録

[ 演題名 ] CD、TAFRO、IgG4-RD、POEMS 合同検討会議報告

[ 研究発表者 ] 氏名：青木定夫

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

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

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

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

- 1 . IgG4RD は、すでに明確に疾患概念が確立している。IgG 4 の高値は MCD でも認められるが、IgG4RD では炎症所見がなく鑑別が問題になることはあまりない。海外でも CRP が陽性になるような IgG4D はないという理解が進んでいる。
- 2 . TAFRO 症候群と MCD はリンパ節の病理所見で鑑別することは困難である。また海外では TAFRO は iMCD の 1 病型と考えられている。この点については、TAFRO に特徴的な病理所見があるという報告もあり、さらなる検討が必要である。また高井らの発端例のようにリンパ節病変が明らかでない TAFRO もあり、MCD 様の病理所見を示す TAFRO と同一疾患であるのか臨床像や病態の比較検討が必要である。
- 3 . POEMS 症候群において MCD の合併( ? )が診断基準に組み込まれているが、MCD の有無で病態に若干の差があるものの予後との関連は明確ではない。POEMS は神経障害が必須であり、その点で MCD とは異なると現時点では考えられている。
- 4 . TAFRO の腎病変は、管内増殖性病変であることが特徴的である。これは鑑別に有用な可能性がある。しかし、特異的な腎病変はないという報告もあり、さらなる検討が必要である。

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

Minds に準拠したキャッスルマン病の診療ガイドラインの策定

ワーキンググループ委員長 金沢医科大学 血液免疫内科学 川端 浩

当研究班の前身である「キャッスルマン病の疫学診療実態調査と患者団体支援体制の構築に関する調査研究班」では、診断基準案と重症度分類案を含めたキャッスルマン病診療の参照ガイドを作成し、和文（臨床血液 58: 97-107, 2017）および英文（Fujimoto S, et al. Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan. Mod Rheumatol 28: 161-167, 2018.）で公表した。

本研究班では現在、できる限り公益財団法人日本医療機能評価機構が推進する MINDS に準拠した形での、エビデンスに基づくキャッスルマン病診療のガイドライン策定に向けて作業中である。この中では特に、わが国におけるキャッスルマン病の大多数を占め、厚生労働省の指定難病となった特発性多中心性キャッスルマン病の治療アルゴリズムの策定に重点を置く予定である。

前回の班会議以降の進捗状況

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

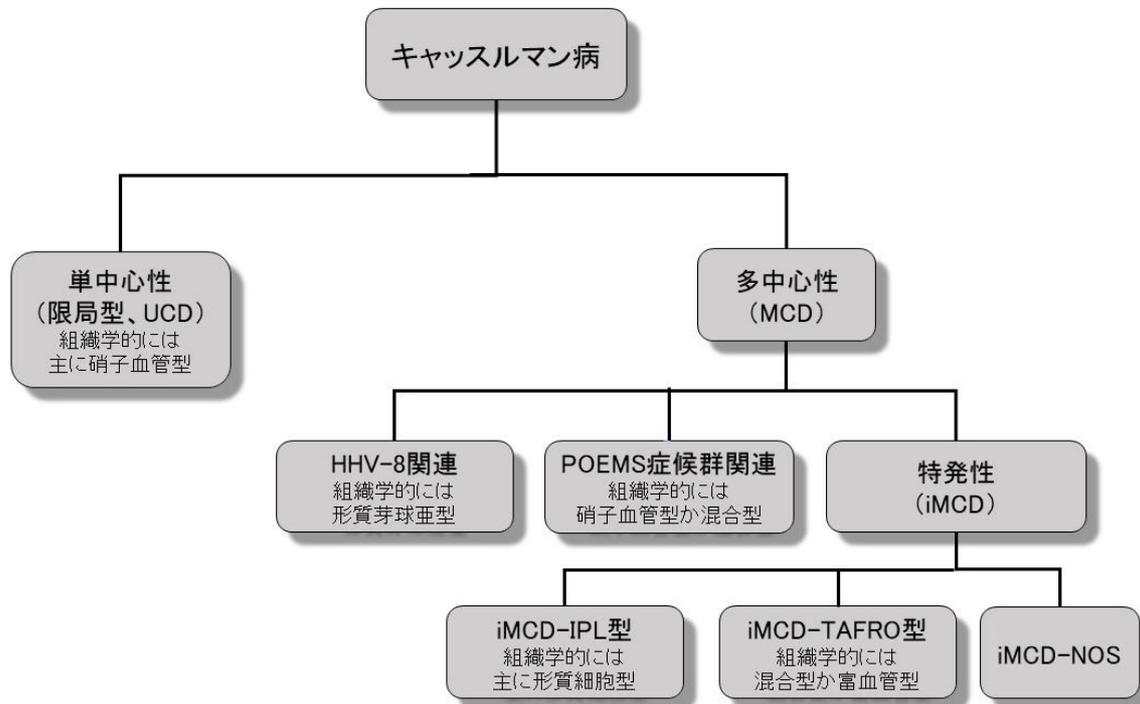
今後のタイムスケジュール

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

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

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

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



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

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

中央値 (25%-75%)

### 3 . Clinical Questions の選定

「キャスルマン病の診断に IL-6 の測定は有用か？」

「UCD の治療として外科治療（摘出術）は推奨されるか？」

「切除不能な UCD に免疫抑制療法は推奨されるか？」

「切除不能な UCD に塞栓術や放射線治療は推奨されるのか？」

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

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

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

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

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

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

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

「TAFRO 型 iMCD 患者にはどういった治療が推奨されるか？」

「POEMS 症候群関連 MCD にはどういった治療が推奨されるか？」

「HHV-8 関連 MCD 患者にはどういった治療が推奨されるか？」

「平成 30 年度非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、  
TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、  
診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究」

抄録

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

[ 研究発表者 ] 正木康史

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

[ 目的 ] TAFRO 症候群は 2010 年に高井らが提唱した新たな疾患概念である。我々は平成 27 年度厚生労働科学研究 難治性疾患政策研究事業；新規疾患；TAFRO 症候群の確立のための研究班の議論により、TAFRO 症候群の診断基準・重症度分類・治療指針 2015 年版を提唱し論文化した。一方、Iwaki らは、臨床所見のみならず病理所見も必須とする別の診断基準案を公表した。TAFRO 症候群は未成熟な疾患概念であり、その診断は徴候の寄せ集めから成り、疾患特異的なバイオマーカーが確立されていないため、今後も議論を重ね改善していく必要がある。

[ 方法 ] 以前より行なっている「新規疾患；TAFRO 症候群の疾患概念確立のための多施設共同後方視的研究 (UMIN000011809)」は 2017 年 12 月 31 日を登録終了日と当初設定していたが、登録期間を 2020 年 12 月 31 日まで延長し継続した。発症者数の概算を行う必要があり、石川県における発症数をもとに、定点観測法により推定する予定である。

[ 結果および考察 ] 後方視登録研究には、TAFRO 症候群、TAFRO 症候群以外の多中心性 Castleman 病、あるいはそれらと鑑別を要する症例など、これまでに 225 例が登録されている。TAFRO 症候群の診断基準・重症度分類・治療指針 2015 年版の見直しについてはマイナーな変更留め、症例が更に蓄積され、それらを元に議論を重ねた上で、必要な点は改訂する予定とする。マイナーな改訂点は前回班会議で議論し異論が出なかったため確定とする；すなわち、診断基準の必須項目としての血小板減少は「治療開始前の最低値を 10 万/ $\mu$ L 未満」「骨髄抑制性の治療なしで血小板数の最低値を 10 万/ $\mu$ L 未満」と変更。重症度スコアは、体液貯留、血小板減少、発熱/CRP 上昇、腎障害から成るスコア；「0~2 診断基準を満たさず」を削除し、スコア 3 以上で軽症 (grade 1) ~ 最重症 (grade 5) の 5 段階のみの記載とする。発症者数の概算は石川県内にて発症した TAFRO 症候群、キャッスルマン病症例は、金沢大学病院、金沢医科大学病院、石川県立中央病院へ全て受診するものと仮定し、石川県の人口から概算する定点観測法を行う予定で、現在各病院での発症数を調査中である。

[ 結論 ] 当面は TAFRO 症候群の診断基準・重症度分類・治療指針 2015 年版を継続使用し、今後データが蓄積され議論が煮詰まった段階で、必要性があれば改訂していく。今後、前方視研究を開始予定で、バイオバンク化し各疾患の典型例および境界症例数のデータおよび検体を収集し、より疾患特異的なバイオマーカーを探索する。バイオマーカーの確立により各疾患の異同を検証したい。

平成 30 年度 非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、  
TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、  
診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究

抄録

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

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

[ 研究分担/協力者 ] 氏名：

[ 目的 ]

キャッスルマン病、TAFRO 症候群およびその類縁疾患は、その病理組織像の類似性、希少性のため、専門外の病理医には診断が困難であることが多い。各疾患の患者が適切な診断と治療を受けることができるように、これらの疾患を専門とする病理医のボードによる中央病理診断を行う。また、これらの希少疾患に対し、診断的意義のある組織学的因子の解明、疾患の病理発生、病態解明を目的として、集積された病理検体の残余を用いて病理学的検索を行う。

[ 方法 ]

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

残余未染色標本に対し、免疫染色、insitu hybridization 等の病理学的検索を行う。対象となる物質は、本疾患群の診断的価値が高いと推測される表面マーカー、血管内皮マーカー、ウイルス関連分子、あるいは病態解明につながると推測されるサイトカイン関連分子等である。

[ 結果 ]

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

[ 結論 ]

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

平成 30 年度 非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、  
TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、  
診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究

抄録

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

[ 研究発表者 ] 氏名： 矢野真吾

[ 研究分担/協力者 ] 氏名： 吉崎和幸、川上純、青木定夫、水谷実、三浦勝浩、塚本憲史

[ 目的 ] 本邦在住のキャッスルマン病または TAFRO 症候群の患者がどの地域に居住していても安心して最適な医療が受けられるよう、医療の均てん化を推進し、診療体制を構築する。

[ 方法 ] 全国を 8 地域 (北海道、東北、関東、中部、近畿、中国、四国、九州)に分け、各地域にキャッスルマン病・TAFRO 症候群診療の中心的役割を担う医療機関を、地域中核病院として選定した。また各地域で地域中核病院と連携を取りながら診療を行う地域連携施設を、日本血液学会の血液疾患症例登録データなどを参考にして選出し依頼した。

[ 結果および考察 ] 地域中核病院は、北海道ブロック：北海道大学 (血液内科)、東北ブロック：東北大学 (血液・免疫科)、関東ブロック：慶應義塾大学 (血液内科)、都立駒込病院 (膠原病科)、東京慈恵会医科大学 (腫瘍・血液内科)、中部ブロック：金沢医科大学 (血液・リウマチ膠原病科)、名古屋第一赤十字病院 (血液内科)、近畿ブロック：京都大学 (血液内科)、大阪大学 (血液・腫瘍内科)、四国ブロック：高松赤十字病院 (血液内科)、中国ブロック：岡山大学 (血液・腫瘍内科)、九州ブロック：長崎大学 (第一内科)で構成される。地域連携施設は、日本血液学会の血液疾患症例登録データなどを参考にして 236 施設を選出した。これらの施設にアンケート調査を行い、114 施設から回答をいただいた。さらに具体的な担当医の選出などを依頼したところ、67 施設 (北海道 6 施設、東北 3 施設、関東 19 施設、中部 12 施設、近畿 15 施設、中国 3 施設、四国 3 施設、九州 6 施設)から担当医の紹介があった。よって現時点で、地域中核病院は 12 施設、地域連携施設は 67 施設となる。

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

診療体制を構築するために、3 つの課題があると考え。1) 全国の医師にキャッスルマン病・TAFRO 症候群の知識を広める、2) 診療ガイドラインを作成する、3) 患者から診療相談を受ける体制を整えていく必要がある。

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

平成 30 年度 非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、  
TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、  
診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究

抄録

[ 演題名 ] CDCN を介する国際研究の参画

[ 研究発表者 ] 氏名：井出 眞

[ 研究分担/協力者 ] 氏名：川端 浩、研究協力者 角田 慎一郎、古賀 智裕

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

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

[ 結果および考察 ]

1)国際診断基準、国際診療ガイドライン、国際治療指針への参画

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

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

上記 2 論文で吉崎 和幸 井出 眞を共同著者として発表済み。

2) CDCN ACCELERATE 患者レジストリへの参画の具体的方策

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

3) CDCN による諸研究への参画の具体的方策 我が国独自の研究との調和

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

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

平成 30 年度 非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、  
TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、  
診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究

抄録

[ 演題名 ]

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

[ 研究発表者 ] 氏名：川上 純<sup>1</sup>

<sup>1</sup>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<sup>1,2</sup>、吉崎 和幸<sup>3</sup>、岡本 真一郎<sup>4</sup>、緒方 篤<sup>5</sup>、矢野 真吾<sup>6</sup>、川端 浩<sup>7</sup>、角田 慎一郎<sup>8</sup>、新納 宏昭<sup>9</sup>、吉藤 元<sup>10</sup>

<sup>2</sup>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

<sup>3</sup>大阪大学 <sup>4</sup>慶應義塾大学 <sup>5</sup>NTT 西日本大阪病院 <sup>6</sup>東京慈恵会医科大学

<sup>7</sup>金沢医科大学 <sup>8</sup>住友病院 <sup>9</sup>九州大学 <sup>10</sup>京都大学

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

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

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

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

平成 30 年度 非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、  
TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、  
診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究

抄録

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

[ 研究発表者 ] 氏名： 古賀智裕、宇野賀津子

[ 研究分担/協力者 ] 氏名：住吉玲美、川上 純、吉崎和幸

[ 目的 ]

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

[ 方法 ]

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

[ 結果および考察 ]

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

[ 結論 ]

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

平成 30 年度 非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、  
TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、  
診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究

抄録

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

[ 研究発表者 ] 氏名： 上甲 剛

[ 研究分担/協力者 ] 氏名：上甲 剛

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

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

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

平成 30 年度 非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャスルマン病、  
TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、  
診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究

抄録

特発性多中心性 Castleman 病，TAFRO 症候群による腎障害

虎の門病院腎センター内科・リウマチ膠原病内科，乳原善文，水野裕基，澤直樹

(要約)

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

特発性多中心性 Castleman 病 iMCD による腎障害

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

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

### TAFRO症候群による腎障害

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

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

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

iMCD と TAFRO の臨床所見

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

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

平成 30 年度 非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、  
TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、  
診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究

抄録

[ 演題名 ] Castleman 病と癌

[ 研究発表者 ] 氏名： 塚本憲史

[ 研究分担/協力者 ] 氏名： 塚本憲史

[ 目的 ]

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

[ 方法 ]

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

[ 結果および考察 ]

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

[ 結論 ] 当

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

平成 30 年度 非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、  
TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、  
診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究

抄録

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

[ 研究発表者 ] 氏名： 上田恭典

[ 研究分担/協力者 ] 氏名：

[ 目的 ] キャッスルマン病の診断時の血液検査所見を把握し、

[ 方法 ]

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

[ 結果および考察 ]

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

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

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

[ 結論 ]

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

平成 30 年度 非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、  
TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、  
診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究

抄録

[ 演題名 ] TAFRO 症候群の肺障害と胸水、腹水の所見について

[ 研究発表者 ] 氏名： 山本 洋（信州大学医学部 内科学第一教室）

[ 研究分担/協力者 ] 氏名：山本 洋（信州大学医学部 内科学第一教室）

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

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

[ 結果および考察 ]

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

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

[ 結論 ]

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

平成 30 年度 非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、  
TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、  
重症度分類の改正、診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究

抄録

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

[ 研究発表者 ] 氏名： 上田恭典

[ 研究分担/協力者 ] 氏名：

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

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

[ 結果および考察 ]

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

[ 結論 ]

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

平成 30 年度 非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、  
TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正、  
診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究

抄録

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

[ 研究発表者 ] 氏名： 上田恭典

[ 研究分担/協力者 ] 氏名：

[ 目的 ] TAFRO 症候群の骨髄像

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

[ 結果および考察 ]

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

[ 結論 ]

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

2018年度 第2回研究班会議 CD患者会アワー

キャッスルマン病患者会の活動、今後の方針他

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

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

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

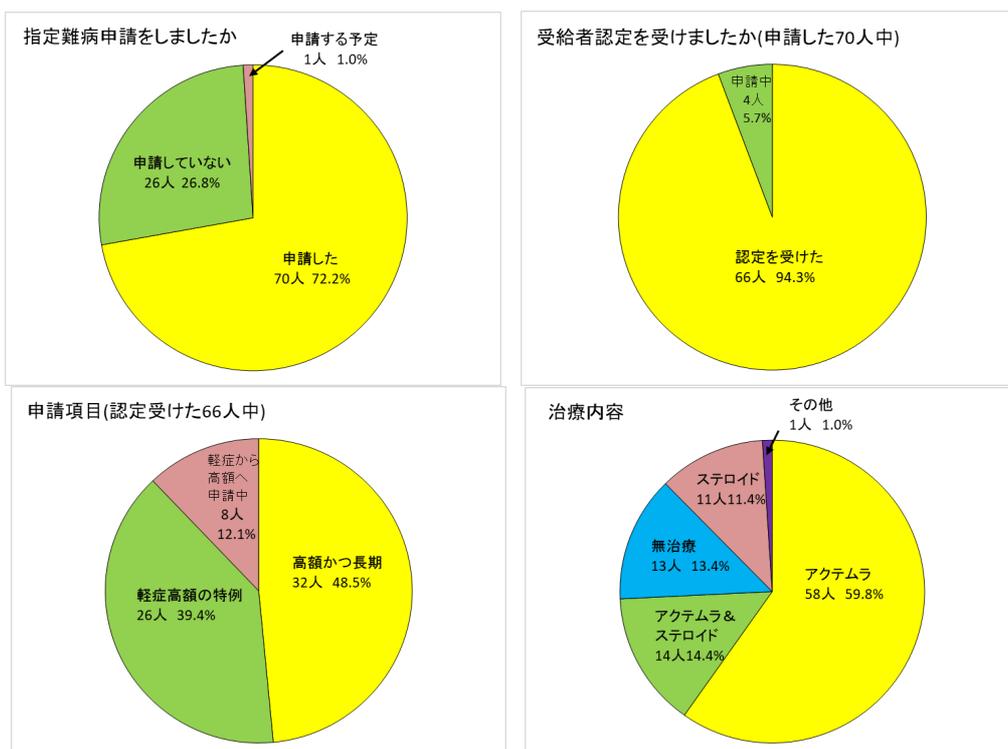
➤主な活動予定

2019年度 総会・医療講演会・交流会日程

2019年6月23日(日) 大阪大学銀杏会館第一会議室

詳細は後日別途ご案内申し上げます。

➤指定難病を受けての患者会アンケート結果(回答者97名); ご参考



以上

平成 30 年度 非癌、慢性炎症性リンパ節・骨髄異常を示すキャッスルマン病、  
TAFRO 症候群その類縁疾患の診断基準、重症度分類の改正  
、診断・治療のガイドラインの策定に関する調査研究

抄録

[ 演題名 ] 班の HP 作成と分担

[ 研究発表者 ] 氏名： 村山 真一

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

[ 目的 ]

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

[ 方法 ]

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

[ 結果および考察 ]

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

[ 結論 ]

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

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

プログラム・抄録集

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

プログラム・抄録

記

開催日:2018年12月8日(土)10:00-17:40

会 場:大阪大学産業科学研究所講堂  
大阪府茨木市美穂ヶ丘8-1

会 長:吉崎和幸 (大阪大学大学院情報科学研究科)

世話人:青木定夫 (新潟薬科大学薬学部 病態生理学)

主催

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

お問い合わせ先

キャッスルマン病・TAFRO・その類縁疾患調査研究班(略称)

研究代表者 吉崎和幸

TEL:06-6877-5737

プログラム

10:00-10:10

開会挨拶・参加者紹介 吉崎和幸

10:10-10:30

Session

司会:都立駒込病院膠原病科 瀬戸口京吾

『TAFRO 症候群 -疾患概念と課題-』

新潟市民病院血液内科 高井和江

10:30-12:30

Session (病理) (各パート 30 分)

司会 東海大学医学部基盤診療学系病理診断学 中村直哉

『多中心性キャスルマン病と TAFRO 症候群の病理』

金沢医大臨床病理学 黒瀬望

『IgG4 関連疾患と多中心性キャスルマン病』

倉敷中央病院病理診断科 能登原憲司

『POEMS 症候群の病理(骨髄所見を含めて)』

久留米大学医学部病理学 竹内真衣

『病理総合討論』

ディスカッサー:久留米大学医学部病理学 大島孝一

琉球大学医学部細胞病理学 加留部謙之輔

~ 休憩 ~ 12:30-12:45

12:45-13:15

ランチョンセミナー

司会 大阪大学大学院情報科学研究科 吉崎和幸

『多中心性キャスルマン病と IgG4 関連疾患の皮膚病変』

京都大学大学院医学研究科皮膚科学 鬼頭昭彦

13:15-13:35

Session

司会 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 川野充弘

『TAFRO 症候群の腎病理』

虎ノ門病院 リウマチ膠原病科 乳原善文

13:35-16:20

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

司会 新潟薬科大学病態生理学 青木定夫

『トシリズマブにより肺障害と末梢神経障害の改善がみられた、

Castleman 病に合併した POEMS 症候群』

東京女子医大血液内科 篠原明仁

『分類困難な高 グロブリン血症をきたした 1 例』

倉敷中央病院病理診断科 能登原憲司

倉敷中央病院血液内科 上田敦志

倉敷中央病院放射線診断科 小山貴

『IgG4 が異常高値を示した重症キャスルマン病と考えられた一例』

国際医療福祉大血液内科 中世古知昭

～休憩～ 15:05-15:20

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

市立吹田市民病院 血液内科 徳永正浩

『貧血、多発リンパ節腫脹を認め、病理組織より

IgG4 関連疾患疑いとして紹介となり、血液検査データからは

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

都立駒込病院膠原病科 瀬戸口京吾

16:20-16:50

**Session (追加発言)** (発表 20 分・討論 10 分)

司会 国際医療福祉大血液内科 中世古知昭

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

千葉大学脳神経内科 水地 智基

16:50-17:30

**Session (最終総合討論)** 司会 新潟薬科大学病態生理学 青木定夫

鑑別診断のための問題点

今後の研究の方向性

その他

17:30 閉会挨拶 吉崎和幸

抄録

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

『TAFRO 症候群 -疾患概念と課題- 』

新潟市民病院血液内科 高井和江 p.79

10:30-12:30 **Session (病理)**

『多中心性キャスルマン病と TAFRO 症候群の病理』

金沢医大臨床病理学 黒瀬望 p.80

『IgG4 関連疾患と多中心性キャスルマン病』

倉敷中央病院病理診断科 能登原憲司 p.81

『POEMS 症候群の病理(骨髄所見を含めて)』

久留米大学医学部病理学 竹内真衣 p.82

『病理総合討論』

ディスカッサー:久留米大学医学部病理学 大島孝一

琉球大学医学部細胞病理学 加留部謙之輔

12:45-13:15 **ランチョンセミナー**

『多中心性キャスルマン病と IgG4 関連疾患の皮膚病変』

京都大学大学院医学研究科皮膚科学 鬼頭昭彦 p.83

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

『TAFRO 症候群の腎病理』

虎ノ門病院 リウマチ膠原病科 乳原善文 p.84

13:35-16:20 **Session (症例検討)**

『トシリズマブにより肺障害と末梢神経障害の改善がみられた、

Castleman 病に合併した POEMS 症候群の一例』

東京女子医大血液内科 篠原明仁 p.85

『分類困難な高 グロブリン血症をきたした 1 例』

倉敷中央病院病理診断科 能登原憲司

倉敷中央病院血液内科 上田敦志

倉敷中央病院放射線診断科 小山貴 p.86

『IgG4 が異常高値を示したが、重症キャスルマン病と考えられた一例』

国際医療福祉大血液内科 中世古知昭 p.87

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

市立吹田市民病院 血液内科 徳永正浩 p.88

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

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

都立駒込病院膠原病科 瀬戸口京吾 p.89

16:20-16:50 **Session (追加発言)**

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

千葉大学脳神経内科 水地 智基 p.90

4 疾患合同検討会議 抄録

[演題名] TAFRO 症候群 疾患概念と課題

[発表者] 高井和江(新潟市民病院 血液内科)

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

[疾患概念]

TAFRO 症候群は、明らかな原因なしに急性あるいは亜急性に、発熱、全身性浮腫、血小板減少を来し、腎障害、臓器腫大(肝脾腫、リンパ節腫大)などを伴う全身炎症性疾患である。既知の単一疾患に該当せず、2010年 Thrombocytopenia, Anasarca, Fever, Reticulin fibrosis of bone marrow, Organomegaly より TAFRO 症候群(仮称)として報告した。リンパ節生検の病理は Castleman 病様の像を呈し、臨床像も一部は多中心性 Castleman 病に重なるが、本疾患特有の所見も多く、異同に関しては現時点で不明である。ステロイドや cyclosporin A などの免疫抑制剤、tocilizumab, rituximab などの有効例が報告されるも、治療抵抗例も存在し、全身症状の悪化が急速なため、迅速かつ的確な診断と治療が必要である。2015年厚労科学研究 難治性疾患政策研究事業研究班にて診断基準・重症度分類・治療指針が策定された。

[診断基準]

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

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

1. 必須項目

体液貯留(胸・腹水、全身性浮腫)

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

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

2. 小項目

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

骨髓線維化(細網線維化)または骨髓巨核球増多

軽度の臓器腫大(肝・脾腫、リンパ節腫大)

進行性の腎障害

3. 除外すべき疾患

悪性腫瘍: 悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、中皮腫など

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

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

POEMS 症候群

IgG4 関連疾患

肝硬変

血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)/溶血性尿毒症症候群(HUS)

[検討課題]

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

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

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

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

5. 重症度分類と治療戦略: 重症例に対する最適な併用療法プロトコルは?

4疾患合同検討会議 抄録

[演題名] 多中心性キャスルマン病と TAFRO 症候群の病理

[発表者] 氏名: 黒瀬 望 (金沢医科大学 臨床病理学)

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

高井和江 (新潟市民病院血液内科)

青木定夫 (新潟薬科大学病態生理学)

中村栄男 (名古屋大学大学院医学系研究科病理学)

山田壮亮 (金沢医科大学 臨床病理学)

[目的]

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

[方法]

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

[結果および考察]

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

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

[結論]

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

## 4 疾患合同検討会議 抄録

[演題名] IgG4 関連疾患と多中心性キャスルマン病

[発表者] 氏名: 能登原憲司(倉敷中央病院 病理診断科)

[協力者]

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

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

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

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

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

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

## 4 疾患合同会議抄録

演題名: POEMS 症候群の病理

発表者: 竹内 真衣

協力者: 大島 孝一

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

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

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

4 疾患合同検討会議 抄録

[演題名] 多中心性キャスルマン病と IgG4 関連疾患の皮膚病変

[発表者] 氏名: 鬼頭昭彦

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

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

4疾患合同検討会議 抄録

虎の門病院腎センター内科・リウマチ膠原病内科

乳原善文, 水野裕基, 渡邊駿, 澤直樹,

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

#### 4 疾患合同検討会議 抄録

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

[発表者] 篠原 明仁

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

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

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

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

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

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

4疾患合同検討会議 抄録

[演題名]分類困難な高 グロブリン血症をきたした 1 例

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

[症例]67 歳女性。

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

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

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

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

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

4疾患合同検討会議 抄録

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

[発表者] 氏名： 中世古知昭 国際医療福祉大学医学部血液内科

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

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

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

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

4疾患合同検討会議 抄録

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

[発表者]氏名:徳永 正浩

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

4疾患合同検討会議 抄録

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

[発表者]氏名：瀬戸口京吾

[協力者]氏名：

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

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

#### 4疾患合同検討会議 抄録

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

[発表者] 氏名: 水地智基

[協力者] 氏名: 桑原聡、三澤園子

[目的]

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

[方法]

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

[結果および考察]

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

[結論]

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

## .研究成果の刊行一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
井出眞、 横山倫子、 吉崎和幸	キャッスルマン病 におけるトシリズ マブの使い方と注 意点	リウマチ科 編集委員会	リウマチ科	科学評論 社	東京	2018年 8月	第60巻・ 第2号  124-132
角田慎一 郎、 吉崎和幸	Castleman病の診 断と治療の進歩		日本臨牀	(株)日本臨 牀社	東京	2018年 7月	第76巻・ 第7号  1256-1261
矢野慎吾、 吉崎和幸	キャッスルマン病 を理解しよう	成人病と生 活習慣病編 集委員会	成人病と生活 習慣病	(株)東京医 学社	東京	2018年 12月	第48巻・ 第12号  1291-1302
藤田進也、 岡本真一 郎	キャッスルマン病 の疾患概念と疫学	成人病と生 活習慣病編 集委員会	成人病と生活 習慣病	(株)東京医 学社	東京	2018年 12月	第48巻・ 第12号  1303-1307
古賀智裕、 川上純	キャッスルマン病 の病因・病態	成人病と生 活習慣病編 集委員会	成人病と生活 習慣病	(株)東京医 学社	東京	2018年 12月	第48巻・ 第12号  1309-1313
中里宣正、 小島勝	キャッスルマン病 のリンパ節組織像	成人病と生 活習慣病編 集委員会	成人病と生活 習慣病	(株)東京医 学社	東京	2018年 12月	第48巻・ 第12号  1315-1318
川端浩、 藤本信乃、 坂井和之、 岩男悠、 河南崇典、 藤田義正、 福島俊洋、 水田秀一、 正木康史	キャッスルマン病 の診断の進め方	成人病と生 活習慣病編 集委員会	成人病と生活 習慣病	(株)東京医 学社	東京	2018年 12月	第48巻・ 第12号  1319-1324
水木満佐 央	キャッスルマン病 の重症度分類	成人病と生 活習慣病編 集委員会	成人病と生活 習慣病	(株)東京医 学社	東京	2018年 12月	第48巻・ 第12号  1325-1330
角田慎一 郎	特発性中心性キャ ッスルマン病の臨 床像	成人病と生 活習慣病編 集委員会	成人病と生活 習慣病	(株)東京医 学社	東京	2018年 12月	第48巻・ 第12号  1331-1337

生島壮一郎	多中心性キャッスルマン病の肺病変	成人病と生活習慣病編集委員会	成人病と生活習慣病	(株)東京医学社	東京	2018年12月	第48巻・第12号 1338-1343
水谷実	特発性多中心性キャッスルマン病の治療と予後	成人病と生活習慣病編集委員会	成人病と生活習慣病	(株)東京医学社	東京	2018年12月	第48巻・第12号 1345-1348
瀬戸口京吾	単中心性(限局型)キャッスルマン病	成人病と生活習慣病編集委員会	成人病と生活習慣病	(株)東京医学社	東京	2018年12月	第48巻・第12号 1349-1355
古賀智裕、川上純	キャッスルマン病に対する新たな治療法の開発	成人病と生活習慣病編集委員会	成人病と生活習慣病	(株)東京医学社	東京	2018年12月	第48巻・第12号 1356-1359
矢野真吾	本邦におけるキャッスルマン病の診療体制の構築	成人病と生活習慣病編集委員会	成人病と生活習慣病	(株)東京医学社	東京	2018年12月	第48巻・第12号 1360-1364
井出眞	日本における国際キャッスルマン病研究団体(CDCN)との連携について	成人病と生活習慣病編集委員会	成人病と生活習慣病	(株)東京医学社	東京	2018年12月	第48巻・第12号 1365-1369
正木康史、藤本信乃、黒瀬望、川端浩	TAFRO症候群とキャッスルマン病	成人病と生活習慣病編集委員会	成人病と生活習慣病	(株)東京医学社	東京	2018年12月	第48巻・第12号 1371-1376
青木定夫	IgG4関連疾患とキャッスルマン病	成人病と生活習慣病編集委員会	成人病と生活習慣病	(株)東京医学社	東京	2018年12月	第48巻・第12号 1377-1382
永井友莉恵、堺田恵美子、中世古知昭	POEMS症候群とキャッスルマン病	成人病と生活習慣病編集委員会	成人病と生活習慣病	(株)東京医学社	東京	2018年12月	第48巻・第12号 1383-1389
正木康史、藤本信乃、黒瀬望、川端浩	特発性多中心性キャッスルマン病		新薬と臨床	医薬情報研究所	東京	2019年4月	第68巻・第4号 77-81

川端浩, 藤本信乃, 坂井知之, 岩男悠, 河南崇典, 藤田義正, 福島俊洋, 水田秀一, 正木康史	キャッスルマン病		Progress in Medicine	(株)ライ フ・サイ エンス	東京	2018年 12月	第38巻・ 第12号 1283-1288
藤本信乃, 川端浩, 正木康史, 高井和江, 塚本憲史, 石垣靖人, 黒瀬望, 小島勝, 中村栄男, 木下朝博, 青木定夫	AFRO症候群の治 療戦略 後方視的 多施設共同研究の 解析	小松則夫	臨床血液	一般社団 法人日本 血液学会	東京	2018年 9月	第59巻・ 第9号 1490-
黒瀬望, 藤本信乃, 川端浩, 正木康史, 高井和江, 青木定夫, 小島勝, 中村栄男, 山田壮亮	TAFRO症候群を 伴う/伴わない特発 性多中心性Castle man病の節性病変 の臨床病理学的な 比較とその節外性 病変の検討		日本リンパ網 内系学会会誌	一般社団 法人日本 リンパ網 内系学会	東京	2018年 5月	第58巻・s uppl 123
中山瞳, 菊池拓, 安部涼平, 戸澤圭一, 綿貫慎太 郎, 清水隆之, 三ツ橋雄 之, 村田満, 岡本真一 郎, 森毅彦	Tocilizumabが奏 効した多中心性Ca stleman病合併Ev ans症候群	小松則夫	臨床血液	一般社団 法人日本 血液学会	東京	2018年 9月	第59巻・ 第8号 997-1001

## 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
Makoto Ide, Kazuyuki Yoshizaki, et. al.	International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease	Blood	132	2115-2124	July 2018
Makoto Ide, Tomoko Yokoyama, Tetsuro Ogino	Tuberculous lymphadenitis mimicking Castleman disease-like histological features	International Journal of Hematology	109	245-246	March 2019
Koga T, Kawakami A, Yoshizaki K. et. al.	A benefit and the prospects of IL-6 inhibitors in idiopathic multicentric Castleman's disease.	Mod Rheumatol.	29(2)	302-305	March 2019
Nakatsuka Y, Handa T, Uno K, et.al.	Serum matrix metalloproteinase levels in polymyositis /dermatomyositis patients with interstitial lung disease.	Rheumatology (Oxford)			March 2019
Koga T, Kawakami A, et. al.	Rheumatoid arthritis-like active synovitis with T cell activation in a case of idiopathic multicentric Castleman disease: A case report.	Medicine			March 2019
Kurose N, Nakamura S, Kawabata H, Masaki Y, Aoki S, et. al.	The clinicopathological comparison among nodal cases of idiopathic multicentric Castleman disease with and without TAFRO syndrome.	Hum Pathol.	77	130-138	July 2018
Kurose N, Nakamura S, Kawabata H, Masaki Y, Takai K, Aoki S, Kojima M, et. al.	An extranodal histopathological analysis of idiopathic multicentric Castleman disease with and without TAFRO syndrome.	Pathol Res Pract.	215	410-413	March 2019

Koga T, Sumiyoshi R, Kawakami A, Yoshizaki K.	A benefit and the prospects of IL-6 inhibitors in idiopathic multicentric Castleman's disease.	Mod Rheumatol	29(2)	302-305	March 2019
Kurose N, et. al.	Remission of Refractory Ascites and Discontinuation of Hemodialysis after Additional Rituximab to Long-term Glucocorticoid Therapy in a Patient with TAFRO Syndrome.	Intern Med.	57	1433-1438	May 2018
Kurose N, Masaki Y, et. al.	Intravascular large B-cell lymphoma involving large blood vessels.	Pathol Int.	69(2)	97-103	February 2019
Kawabata H, Kurose N, Masaki Y, et. al.	A case of osteosarcoma manifesting systemic inflammation and histological features mimicking plasma cell type Castleman disease.	Intern Medicine			in press 2019
Fujimoto S, Koga T, Kawakami A, Kawabata H, Okamoto S, Mizuki M, Yanase 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
Masaki Y, et. al.	Bortezomib plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma.	Cancer Science			in press 2018
Yoshifuji H, et. al.	TAFRO syndrome complicated with occlusion of multiple cerebral arteries.	Mod Rheumatol Case Reports	Vol.2	214-220	May 2018

.その他

## 研究担当表

	研究内容	リーダー	分担者	協力者
1	CD、TAFRO、POEMS、IgG-4等の類縁疾患の関連、鑑別診断	青木	川端、正木、吉崎	瀬戸口、鬼頭、山本、高井、松井、角田、生島
			中村	川野、吉藤、中世古
2	CDの診断基準、重症度分類、診断ガイドライン、治療指針、治療ガイドの策定、改定	川端	石垣、井出、川上、小島勝	鬼頭、藤原、上田、西田
3	TAFROの診断基準、重症度分類、診断ガイドライン、治療指針、治療ガイドの策定、改定	正木	川端、石垣、青木、小島勝	三浦、山本、高井
4	疫学調査 患者数 患者、治療と重症度 アンケート調査	岡本	水木(代)、石垣(代)、青木、井出、宇野	徳嶺、瀬戸口、小島俊、塚本、角田
5	病理診断センター活動	中村	小島勝	黒瀬
6	連携の会、診療体制の確立	矢野	川上、青木	三浦、水谷、塚本
7	血液学会、リウマチ学会との連携 アンケート調査協力 啓発	岡本	川上(代)、中村、青木	角田、瀬戸口
8	国際キャスルマン病 臨床ネットワーク(CDCN)との連携	井出	川端、吉崎	角田、古賀
9	個別研究 免疫異常	川上	青木、宇野、石垣、吉崎	古賀
	治験	正木	吉崎	
10	患者会との連携、 指定難病承認活動	吉崎	井出、矢野	水谷、小島俊
11	ホームページ	村山	川端、川上、吉崎	山本祥(事務局)
12	AMED	村山	吉崎、川上、川端、正木、宇野	西田、古賀、川野、吉藤

## 研究班名簿

区分	氏名	所属機関	職名	メール	住所	TEL/FAX
研究代表者	吉崎 和幸	大阪大学大学院 情報科学研究科	招へい 教授	kyoshi@sanke n.osaka-u.a c.jp	〒567-0047 茨木市美穂ヶ丘8-1 大阪大学産業科 学研究所 第1研究 棟 F272	TEL: 06-6877-5737 090-8885-2693
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	saoki@nupal s.ac.jp	〒956-8603 新潟市秋葉区東島2 65番地1	TEL: 0250-25-5153
	石垣 靖人	金沢医科大学総 合医学研究所	教授	ishigaki@kan azawa-med.a c.jp	〒920-0293 石川県河北郡内灘 町大学1-1	TEL: 076-286-2211 (代表)
	井出 眞	日本赤十字社 高松赤十字病院	第二血 液内科 部長	makoto13@smi le.ocn.ne.jp	〒760-0017 高松市番町4丁目1 番3号	TEL: 087-831-7101
	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	kazukouno@lo uis-pasteur. or.jp	〒606-8225 京都市左京区田中 門前町103-5	TEL: 075-791-7725
	岡本 真一郎	慶應義塾大学医 学部	教授	okamoto@a7.k eio.jp	〒160-8582 東京都新宿区信濃 町35	TEL: 03-3353-1211 内線62294
	川上 純	長崎大学大学院 医歯薬学総合研 究科	教授	atsushik@nag asaki-u.ac.j p	〒852-8501 長崎県長崎市坂本1 -7-1	TEL: 095-819-7260
	川端 浩	金沢医科大学	特任教 授	hkawabat@kan azawa-med.a c.jp	〒920-0293 石川県河北郡内灘 町大学1-1	TEL: 076-286-2111 (代表)
	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	snakamur@me d.nagoya-u.a c.jp	〒466-8550 名古屋市昭和区鶴 舞町65番地	TEL: 052-744-2896 052-744-25 82
	正木 康史	金沢医科大学	教授	yasum@kanaza wa-med.ac.jp	〒920-0293 石川県河北郡内灘 町大学1-1	TEL: 076-286-3511
水木 満佐央	大阪大学医学部 附属病院化学療 法部	准教授	mizuki@bl do n.med.osaka- u.ac.jp	〒565-0871 吹田市山田丘2-15	TEL: 06-6879-5111 内線3871	
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	yano@jikei.a c.jp	〒105-8461 東京都港区西新橋3 -25-8	TEL: 03-3433-1111	
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	s-ikushima@a b.auone-net. jp	〒150-8935 東京都渋谷区広尾4 -1-22 日本赤十字 社医療センター	TEL: 03-3400-1311 FAX: 03-3409-1604

上田 恭典	倉敷中央病院 血液内科	主任部長	ueda-y@kchne t.or.jp	〒710-0052 岡山県倉敷市美和1 -1-1	TEL: 086-422-0210 (代表) FAX: 086-422-6433
川野 充弘	金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科	講師	sk33166@gmail.com	〒920-8641 石川県金沢市宝町1 3-1	TEL: 076-265-2253 (直通) FAX: 076-234-4251
鬼頭 昭彦	京都大学医学部 附属病院	皮膚科 講師	tndr4ever@gmail.com	〒606-8507 京都府京都市左京 区聖護院川原町54	TEL: 075-751-3111 (代表)
黒瀬 望	金沢医科大学 臨床病理学	講師	k-nozomu@kan azawa-med.ac.jp	〒920 - 0293 石川県河北郡内灘 町大学1-1	TEL: 076-286-3511 FAX: 076-286-2339 内5377
古賀 智裕	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科	助教	tkoga@nagasaki-u.ac.jp	〒852-8501 長崎県長崎市坂本1 -7-1	TEL: 095-819-7262
小島 俊行	名古屋第一赤十字病院	救急部 副部長	tkojima@nagoya-1st.jrc.or.jp	〒453-0046 名古屋市中村区道 下町3-35	TEL: 052-481-5111 (代表) FAX: 052-482-7733
瀬戸口 京吾	都立駒込病院 膠原病科	膠原病 科医長	setoguch@cic k.jp	〒113-8677 東京都文京区本駒 込三丁目18番22号	TEL: 03-3823-2101 (代表)
高井 和江	新潟市民病院 臨床検査科	医師	k-takai@hosp.niigata.niigata.jp	〒950-1197 新潟県新潟市中央 区鐘木463-7	TEL: 025-281-5151
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	tsukamoto@gunma-u.ac.jp	〒371-8511 群馬県前橋市昭和 町三丁目39番15号	TEL: 027-220-8529 FAX: 027-220-8609
角田 慎一郎	住友病院 膠原病 リウマチ内科	主任部長	tsunoda-shinichi@sumitomo-hp.or.jp	〒530-0005 大阪市北区中之島5 丁目3番20号	TEL: 06-6443-1261 (大代表)
徳嶺 進洋	市立伊丹病院 血液内科	診療部 長	yukitokumine@gmail.com	〒664-8540 兵庫県伊丹市昆陽 池1丁目100番地	TEL: 072-777-3773 (代表) FAX: 072-781-9888
中世古 知昭	国際医療福祉大学 医学部 血液内科学 国際医療福祉大学 三田病院	主任教授	cnakaseko@iuhw.ac.jp	〒286-8686 千葉県 成田市公津の杜4-3 〒108-8329 東京都 港区三田1-4-3 (病院)	TEL: 0476-20-7701 FAX: 0476-20-7702 TEL: 03-3451-8121 (病院)
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	sumiyuki-n@imed3.med.osaka-u.ac.jp	〒565-0871 大阪府吹田市山田 丘2-2	TEL: 06-6879-3831 FAX: 06-6879-3839
藤原 寛	淀川キリスト教 病院	副院長・医務 部統括 室長	a104109@ych.or.jp	〒533-0024 大阪市東淀川区柴 島1丁目7番50号	TEL: 06-6322-2250 (代表) FAX: 06-6326-1064
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	smatsui@med.u-toyama.ac.jp	〒930-8555 富山市五福3190	TEL: 076-445-6911 FAX: 076-445-6908

研究協力者	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	miura.katsuh iro@nihon-u. ac.jp	〒173-8610 東京都板橋区大谷 口上町30-1	TEL: 03-3972-8111 FAX: 03-3972-2893
	水谷 実	松阪中央総合病 院	血液内 科部長	m-mizutani@m ch.miekosei. or.jp	〒515-8566 三重県松阪市川井 町字小望102	TEL: 0598-21-5252 (代表) FAX: 0598-21-9555
	村山 真一	株式会社メディ タクト	代表取 締役社 長	murayama@med itakt.com	〒567-0047 茨木市美穂ヶ丘8-1 大阪大学産業科 学研究所 第1研究 棟 F272	TEL: 06-6374-5303 FAX: 06-6374-5305
	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	yama5252@shi nshu-u.ac.jp	〒390-8621 長野県松本市 旭3- 1-1	TEL: 0263-37-2631 FAX: 0263-36-3722
	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)	yossii@kuhp. kyoto-u.ac.j p	〒606-8501 京都市左京区吉田 近衛町	TEL:075-751-4380 FAX:075-751-4338
事務局	伊東 大貴	大阪大学大学院 情報科学研究科	招へい 研究員	h.ito@sanke n.osaka-u.a c.jp	〒567-0047 茨木市美穂ヶ丘8-1 大阪大学産業科 学研究所 第1研究 棟 F272	TEL: 06-6879-4738
	山本 祥子	大阪大学大学院 情報科学研究科	事務補 佐員	s-yamamoto@s anken.osaka- u.ac.jp	〒567-0047 茨木市美穂ヶ丘8-1 大阪大学産業科 学研究所 第1研究 棟 F272	TEL: 06-6879-4738

(五十音順)

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院情報科学研究科長

氏名 尾上 孝雄



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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、TAFTRO 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院情報科学研究科・招へい教授  
(氏名・フリガナ) 吉崎 和幸 ・ ヨシザキ カズユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名

慶應義塾大学

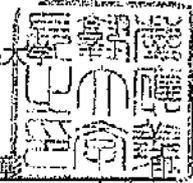
所属研究機関長

職名

学長

氏名

長谷山 彰



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 （所属部局・職名） 慶應義塾大学医学部・教授  
（氏名・フリガナ） 岡本 真一郎・オカモト シンイチロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究費が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口をチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

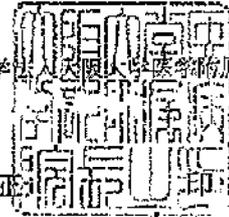
2019年3月28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学医学部附属病院

所属研究機関長 職名 病院長

氏名 木村 正



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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、TAFTRO 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・准教授  
(氏名・フリガナ) 水木 満佐央・ミズキ マサオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。  
（※3）廃止前の「医学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。  
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

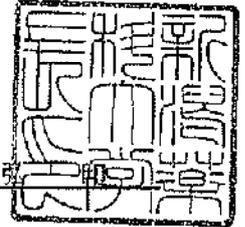
平成31年 4月 15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 新潟薬科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 寺田



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 薬学部 教授  
(氏名・フリガナ) 青木 定夫 (アオキ サダオ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

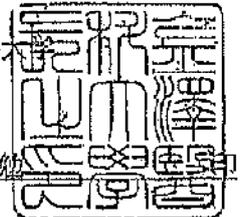
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月13日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 金沢医科大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 神田 亨勉



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 総合医学研究所・教授  
(氏名・フリガナ) 石垣 靖人・イシガキ ヤスヒト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	金沢医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

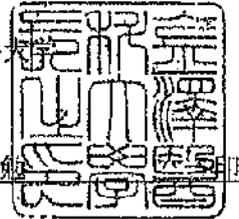
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月13日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 金沢医科大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 神田 享勉



次の職員の前記平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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、TAIRO 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 血液免疫内科学・特任教授  
(氏名・フリガナ) 川端 浩 ・カワバタ ヒロシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	金沢医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

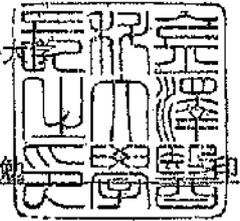
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 13日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 金沢医科大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 神田 享範



次の職員の前記平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部署・職名) 血液免疫内科学・教授  
(氏名・フリガナ) 正木 康史・マサキ ヤスフミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	金沢医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし、一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

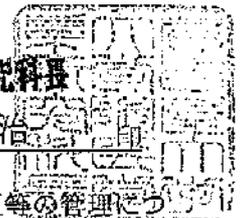
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 4月 22 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 **名古屋大学**  
 所属研究機関長 職名 **大学院医学系研究科長**  
 氏名 **門松 健治**



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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（H29-難治等（難）一般-019）
3. 研究者名（所属部局・職名） 名古屋大学大学院医学系研究科 臓器病態診断学 教授  
 （氏名・フリガナ） 中村 栄男 ナカムラ シゲオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月30日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 獨協医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 吉田 謙一郎



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 ・ 教授  
(氏名・フリガナ) 小島 勝 ・ コジマ マサル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「医学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・ 該当する口をチェックを入れること。  
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 2月22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京慈恵会医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 松藤 千弥

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 矢野 真吾 (ヤノ シンゴ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京慈恵会医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

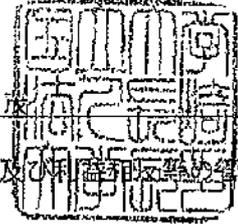
平成31年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 河野 康 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 （所属部局・職名）大学院医歯薬学総合研究科・教授  
（氏名・フリガナ）川上 純・カワカミ アツシ
- 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年4月30日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公財) ルイ・パストゥール医学研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 吉川 敏一



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 研究課題名 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、TAFTRO 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 基礎研究部 IFN・生体防御研究室 室長  
(氏名・フリガナ) 宇野 賀津子

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合はその理由: 大阪大学に委託)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: 大阪大学)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口をチェックを入れること。・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 高松赤十字病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 網谷良一



次の職員の前記平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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（H29-難治等(難)一般-019）
3. 研究者名 （所属部署・職名）第二血液内科・部長  
（氏名・フリガナ）井出 眞・イデ マコト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合はその理由：規定策定のためには委員会の設置が必要であるが候補となる人材がないため)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：大阪大学)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

（留意事項） ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。