

令和2年度厚生労働科学科研費補助金
難治性疾患政策研究事業
総括研究報告書

キャッスルマン病、TAFRO症候群、類縁疾患の診療ガイドラインの策定や
更なる改良に向けた国際的な総意形成を踏まえた調査研究

研究代表者 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 教授

研究分担者	古賀智裕	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・助教
	佐藤俊太郎	長崎大学病院・助教
	青木定夫	新潟薬科大学薬学部・教授
	中村直哉	東海大学医学部基盤診療学系・教授
	井出 眞	高松赤十字病院第二血液内科・部長
	水木満佐央	大阪大学医学部附属病院・准教授
	正木康史	金沢医科大学医学部・主任教授
	石垣靖人	金沢医科大学総合医学研究所生命科学研究領域・教授
	山田壮亮	金沢医科大学医学部・教授
	森 毅彦	慶應義塾大学血液内科・准教授
	矢野真吾	東京慈恵会医科大学医学部医学科・教授
	澤 直樹	虎の門病院分院腎センター内科・部長
	佐藤康晴	岡山大学学術研究院保健学域・教授
	岩城憲子	金沢大学医薬保健研究域医学系・助教

研究要旨

キャッスルマン病、TAFRO 症候群、類縁疾患を包括する診療ガイドラインの作成、新たな指定難病としての TAFRO 症候群の申請、キャッスルマン病と TAFRO 症候群の診療情報の難病プラットフォームへの登録、キャッスルマン病患者会との協働、キャッスルマン病と TAFRO 症候群の研究における国際協調と国際的なガイドラインの編纂を研究目的とする。そのために、1.診療ハード（地域中核病院、中央病理診断センター、中央病態解析センター）の連携強化、2.診療情報の難病プラットフォームへの登録 3.難病における国際協調、4.ガイドライン作成と患者会との協働の 1-4.の研究実施内容を設定した。令和2年度の研究活動により、1.については、キャッスルマン病/TAFRO 症候群の新たなバイオマーカー候補や臨床像の詳細が明らかとなり、病理解析体制も整備された。2.診療情報の難病プラットフォームへの登録については、準備は完了し、1.の診療ハードの連携強化の実績から、全国から早期の登録が大いに見込まれる。3.難病における国際協調については、国際キャッスルマン病研究ネットワーク（Castleman Disease Collaborative Network : CDCN)連携、およびその情報の患者会への伝達も問題なく実施できることが確認された。令和3年9月（15-17日）に開催する第一回国際キャッスルマン病シンポジウムを通じて、更なる連携が図られることが見込まれる。4.ガイドライン作成と患者会との協働については、吉崎研究班で骨子を作成したキャッスルマン病の診療ガイドラインは、日本血液学会、日本リウマチ学会の承認を経て、令和2年11月に初版を完成し、本研究班のHPに掲載した。研究班が収集項目などについてコメントさせていただいた患者会が計画した実態調査も患者会による集計は終わり、令和3年度の報告が待たれ、キャッスルマン病患者会医療講演会もコロナ禍においてのWEB形式でも問題なく実施できることが確認された。診療ガイドラインについては、初版で言及出来なかった TAFRO 症候群であるが、まだ十分なエビデンスが構築されていない。そこで京都大学中山教授から suggestion をいただき、future research question、good practice points での体裁を考えている。TAFRO 症候群の指定難病申請への準備を進める。

A.研究目的

キャッスルマン病、TAFRO 症候群、類縁疾患を包括する診療ガイドラインの作成、新たな指定難病としての TAFRO 症候群の申請、キャッスルマン病と TAFRO 症候群の診療情報の難病プラットフォームへの登録、キャッスルマン病患者会との協働、キャッスルマン病と TAFRO 症候群の研究における国際協調と国際的なガイドラインの編纂を研究目的とする。

そのために、1.診療ハード（地域中核病院、中央病理診断センター、中央病態解析センター）の連携強化、2.診療情報の難病プラットフォームへの登録、3.難病における国際協調、4. ガイドライン作成と患者会との協働の 1.-4.の研究実施内容を設定した。

B.研究方法

1.診療ハード（地域中核病院、中央病理診断センター、中央病態解析センター）の連携強化について：①令和2年度にキャッスルマン病患者会が実施中の患者実態調査（約150名に紙媒体で配布）における調査項目について、地域中核病院のメンバー（本研究班の分担者/協力者を含む）で内容を確認し（患者会から依頼あり）、特に治療薬についてコメントをさせていただいた。その中でもトシリズマブ（TCZ）は第一に挙げられており、全国の地域中核病院における TCZ 治療中の iMCD 患者の疾患活動性について、AMED トシリズマブ効果不十分の特発性多中心性キャッスルマン病に対するシロリムスの医師主導治験班との共同で実施した。②TAFRO 症候群については金沢医科大学 正木康史教授を中心に全国の地域中核病院からの情報を集約した。③病理解析体制は、東海大学 中村直哉教授を中心に、コロナ禍における病理診断システムを構築した。④病態解析体制は、血清タンパク質とゲノムの情報を解析した。

2.診療情報の難病プラットフォームへの登録については、難病プラットフォーム事務局との WEB 面

談、班内の数度におたるメール会議と WEB による全体班会議で、内容を設定した。

3.難病における国際協調については、CDCN との情報交換、CDCN との協働による第一回国際キャッスルマン病シンポジウムの開催形態と日程の確定を行なった。

4.ガイドライン作成と患者会との協働については、キャッスルマン病の診療ガイドライン初版の完成と公表、患者会が計画した実態調査への協力、コロナ禍での医療講演会の開催を計画した。

（倫理面への配慮）

今年度の研究成果は、キャッスルマン病の疫学診療実態調査に関する研究（UMIN000035088、承認番号 大阪大学医学部附属病院15431-3、研究責任者水木 満佐央 大阪大学医学部附属病院化学療法部/血液・腫瘍内科、キャッスルマン病/TAFRO症候群およびその関連疾患におけるバイオマーカー解析（UMIN000034188、承認番号 長崎大学病院 18070916-6、研究責任者川上 純 長崎大学医歯薬学総合研究科リウマチ・膠原病内科学、新規疾患；TAFRO症候群の疾患概念確立のための多施設共同後方視的研究（UMIN000011809、承認番号 金沢医科大学E183、研究責任者正木 康史 金沢医科大学血液免疫内科学、から得られた。

C. 研究結果

1.診療ハード（地域中核病院、中央病理診断センター、中央病態解析センター）の連携強化について：①AMED トシリズマブ効果不十分の特発性多中心性キャッスルマン病に対するシロリムスの医師主導治験班との共同で実施した調査は、令和2年度は7月と10月に実施し、10月の調査では TCZ 治療中 56 例において、当研究班が提唱した疾患活動性の CHAP（CRP、Hb、Albumin、Physician global assessment）スコアで1以上（疾患活動性が残存）が19例（34%）であった。②TAFRO 症候群は正木 康史教授を中心に全国の地域中核病院からの情報を集積し、治療と経過に関する情報の

ある 81 例の TAFRO 症候群患者が抽出され、初期治療としては、4 例で TCZ、9 例で多剤併用化学療法が行われ、残りの 68 例では副腎皮質ステロイドによる治療が行われていた。副腎皮質ステロイドによる初期治療を受けた患者のうち、47 例では二次治療として免疫抑制療法が行われ、これらより iMCD と TAFRO 症候群の病像の差異が治療経過からも明らかとなり、TAFRO 症候群においても有効な薬剤 (TCZ 以外の) の必要性が示唆され (この結果からは RTX の可能性が示唆された)、解析した症例の約 3 割が 1 年以内に死亡し、死亡原因の半数強が感染症であった。③病理解析体制は東海大学 中村 直哉を中心に、コロナ禍における病理診断システムを以下のように構築し、運用を開始した。

- 1) 登録施設から東海大学へ病理標本を直接送付
- 2) 東海大学でバーチャルスライドにとりこみ、データを保存
- 3) バーチャルスライドを「病理学会病情報ネットワークセンター」の (クローズ) クラウドにアップ
- 4) 病理担当者 (佐藤康晴: 岡山大学、黒瀬 望: 金沢医療センター、中村 直哉: 東海大学) による web 閲覧
- 5) 病理中央診断会議を開催 (メールもしくは Web 会議)
- 6) 班会議の臨床病理 Web 検討会を開催

の運用で、1 例、運用に支障がないことを確認した。④病態解析体制は、血清タンパク質解析における網羅的な評価で、TCZ 治療反応を認めた iMCD で Insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) の低下 (上位 25 分子として) があり、これは ELISA を用いての iMCD-NOS 8 例、iMCD-TAFRO 6 例での評価でも同様で、ELISA において IGFBP-1 は iMCD-TAFRO において高値であるとのデータが得られた。ゲノム解析は、31 遺伝子のパネルを用いて iMCD 14 例が評価され、家族性地中海熱遺伝

子 (MEFV 遺伝子) の変異および多型情報が 9 例に検出され、その中の 1 例は TCZ の有効性に乏しく canakinumab にスイッチされ奏功していた。

2. 診療情報の難病プラットフォームへの登録について: バイオレポジトリ用途として血清とゲノムを収集することも含め、難病プラットフォームへの登録準備は完了した。対象は各機関において診療情報がある MCD と TAFRO 症候群 (全症例) とした。

3. 難病における国際協調について: CDCN とは定期的に情報を交換し、CDCN のキャッスルマン病に関する open letter は研究班全体で本邦での状況を踏まえて和訳し、キャッスルマン病患者会に伝達した (患者会 HP に和訳して掲載)。CDCN との共同での第一回国際キャッスルマン病シンポジウムを令和 2 年 4 月 3-5 日に開催予定としたが、COVID-19 感染拡大で延期とした。9 月開催を目指したがこちらも延期し、令和 3 年 9 月 (15-17 日) に、開催形態を hybrid もしくは完全 WEB (まだいずれかは未定) で開催を決定した。

4. ガイドライン作成と患者会との協働について: 吉崎研究班で骨子を作成したキャッスルマン病の診療ガイドラインは、日本血液学会、日本リウマチ学会の承認を経て、令和 2 年 11 月に初版を完成し、本研究班の HP に掲載した。患者会との協働については、患者会 HP へ上述の open letter の和訳文を掲載した (先述)。患者会が実施した患者実態調査は患者会による調査票の回収とデータ集積は完了し、患者会が令和 3 年度に成果物を公表予定であるが、今後の班研究の方向性に極めて重要な内容が述べられている。また、キャッスルマン病患者会医療講演会を令和 3 年 1 月 17 日に WEB で開催し (AMED トシリズマブ効果不十分の特発性多中心性キャッスルマン病に対するシロリムスの医師主導治験班との共同)、約 60 名の参加者で、非常に活発な discussion がなされた。

D. 考察

1. 診療ハード（地域中核病院、中央病理診断センター、中央病態解析センター）の連携強化について：臨床情報と解析情報を増やすことで、MCDとTAFRO症候群の病像や新たなバイオマーカーが明らかとなり、ガイドラインに反映させることが可能と考えられる。病理解析の運用も問題なく実施できることが確認された。

2. 診療情報の難病プラットフォームへの登録：難病プラットフォームへの登録準備は完了し、1.の診療ハードの連携強化の実績から、全国から早期の登録が大いに見込まれる。

3. 難病における国際協調：CDCNとの連携、およびその情報の患者会への伝達も問題なく実施できることが確認された。令和3年9月（15-17日）に開催する第一回国際キャッスルマン病シンポジウムを通じて、更なる連携が図られることが見込まれる。

4. ガイドライン作成と患者会との協働：患者会が計画した実態調査も患者会による集計は終わり、令和3年度の報告が待たれ、キャッスルマン病患者会医療講演会もコロナ禍においてのWEB形式でも問題なく実施できることが確認された。診療ガイドラインについては、初版で言及出来なかったTAFRO症候群であるが、まだ十分なエビデンスが構築されていない。

E. 結論

診療ハードの連携強化、診療情報の難病プラットフォームへの登録、難病における国際協調、ガイドライン作成と患者会との協働は順調に進んでいる。それらを統合し、研究目的である、キャッスルマン病、TAFRO症候群、類縁疾患を包括する診療ガイドラインの作成、新たな指定難病としてのTAFRO症候群の申請、キャッスルマン病とTAFRO症候群の診療情報の難病プラットフォームへの登録、キャッスルマン病患者会との協働、キャッスルマン病とTAFRO症候群の研究における国際協調と国際

的なガイドラインの編纂は達成可能と考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・川端 浩, 藤本信乃, 吉藤 元, 黒瀬 望, 山田壮亮, 矢野真吾, 川上 純, 吉崎和幸, 正木康史. キャッスルマン病の診断と治療のガイドライン. 血液内科. 2020;82(3):394-401.

・Endo Y, Koga T, Otaki H, Sasaki D, Sumiyoshi R, Furukawa K, Tanaka Y, Katsunori Y, Kawakami A. Idiopathic multicentric Castleman disease with novel heterozygous Ile729Met mutation in exon 10 of familial Mediterranean fever gene. Rheumatology (Oxford). 2020;23:keaa269.

・Endo Y, Koga T, Umeda M, Furukawa K, Takenaka M, Kawakami A. Successful canakinumab treatment for activated innate response in idiopathic Castleman's disease with multiple heterozygous MEFV exon 2 variants. Clin Immunol. 2020;219:108547.

・住吉玲美, 川上 純ほか. 生物学的製剤適性使用ガイド 病態理解に沿った治療選択. IL-6阻害薬・キャッスルマン病. 合同会社クリニコ出版. 2021

・Fujimoto S, Kawabata H, Sakai T, Yanagisawa H, Nishikori M, Nara K, Ohara S, Tsukamoto N, Kurose N, Yamada S, Takai K, Aoki S, Masaki Y. Optimal treatments for TAFRO syndrome: a retrospective surveillance study in Japan. Int J Hematol. 2020;24.

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

・Nishimura Filiz M, Igawa T, Gion Y, Tomita S, Inoue D, Izumozaki A, Ubara Y, Nishimura Y, Yoshino T, Sato Y. Pulmonary Manifestations of Plasma Cell Type

Idiopathic Multicentric Castleman Disease: A Clinicopathological Study in Comparison with IgG4-Related Disease. *J Pers Med*. 2020;10(4):269.

• Fajgenbaum DC, Wu D, Goodman A, Wong R, Chadburn A, Nasta S, Srkalovic G, Mukherjee S, Leitch H, Jayanthan R, Ferrero S, **Sato Y**, Schey S, Dispenzieri A, Oksenhendler E, Zinzani PL, Lechowicz MJ, Hoffmann C, Pemmaraju N, Bagga A, Fossa A, Lim MS, van Rhee F. Insufficient evidence exists to use histopathologic subtype to guide treatment of idiopathic multicentric Castleman disease. *Am J Hematol*. 2020;95(12):1553-1561.

• Kawano M, **Sato Y**, David C Fajgenbaum. Comment on: HHV-8-negative multicentric Castleman disease patients with serological, histopathological and imaging features of IgG4-related disease: reply. *Rheumatology(Oxford)*. 2020;30:keaa754.

• Yu L, Shi M, Cai QQ, Strati P, Hagemeister F, Zhai QL, Li L, Fan X, Li J, Sun R, Zhang S, Yang H, Wang Z, Qian W, Iwaki N, **Sato Y**, Zhang L, Li J, Oksenhendler E, Xu-Monette ZY, Young KH. A Novel Predictive Model for Idiopathic Multicentric Castleman Disease: The International Castleman Disease Consortium Study. *Oncologist*. 2020;25(11):963-973.

• Kawano M, Hara S, Yachie A, Inoue D, **Sato Y**, Fajgenbaum DC. HHV-8-negative multicentric Castleman disease patients with serological, histopathological and imaging features of IgG4-related disease. *Rheumatology(Oxford)*. 2020;9.

• Hasegawa K, Hanayama Y, Obika M, Miyoshi T, Ogawa H, Kondo E, Kataoka H, **Sato Y**, Otsuka F. Clinical and biochemical characteristics of patients having general symptoms with increased serum IgG4. *Mod Rheumatol*. 2020;30(4):721-728.

• Satou A, Notohara K, Zen Y, Nakamura S, Yoshino T, Okazaki K, **Sato Y**. Clinicopathological differential diagnosis of IgG4-related disease: A historical overview and a proposal of the criteria for excluding mimickers

of IgG4-related disease. *Pathol Int*. 2020;70(7):391-402.

• Han Y, Igawa T, Ogino K, Nishikori A, Gion Y, Yoshino T, **Sato Y**. Hemosiderin deposition in lymph nodes of patients with plasma cell-type Castleman disease. *J Clin Exp Hematop*. 2020;60(1):1-6.

• Van Rhee F, Oksenhendler E, Srkalovic G, Voorhees P, Lim M, Dispenzieri A, **Ide M**, et al. International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease. *Blood Adv*. 2020;3(4):6039-6050.

• 佐々木祥, **中山健夫**. GRADEシステムによる診療ガイドライン. *腫瘍内科*. 2020;26(3):341-346.

• Mizuno H, **Sawa N**, Watanabe S, Ikuma D, Sekine A, Kawada M, Yamanouchi M, Hasegawa E, Suwabe T, Hoshino J, Takaichi K, Kinowaki K, Fujii T, Ohashi K, Nagata M, Yamaguchi Y, Ubara Y. The Clinical and Histopathological Feature of Renal Manifestation of TAFRO Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2020;5(8):1172-1179.

2. 学会発表

• 善利麻理子, 比嘉真理子, 一城貴政, 土方麻衣, 高橋宏行, 石井壽晴, 仲里朝周, 黒瀬 望, **正木康史**, 弘世貴久. TAFRO症候群の発症3年前に多中心性Castleman病様リンパ増殖性疾患が存在していた1例(口頭). 第665回日本内科学会関東地方会. 2020/12/12 東京.

• 砂川 滉, **井出 眞**, 他. 顔面・軀幹に多発する紅斑から特発性多中心性キャスルマン病の診断に至った1症例(口頭). 第72回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 2020/10/24 愛媛

• **正木康史**, 黒瀬 望, 藤本信乃, 川端 浩, **石垣靖人**, 高井和江, 三浦勝浩, 塚本憲史, 中村栄男, **青木定夫**. 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(口頭). 第60回日本リンパ網内系学会. 2020/8/20 WEB

• 住吉玲美, **古賀智裕**, 梅津彩香, 原 万怜, 道辻 徹, 西畑伸哉, 辻 良香, 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. 特発性多中心性キャッスルマン病
/TAFRO 症候群患者を対象とした末梢血 T 細胞サ
ブセットの解析 (口頭). 第 64 回日本リウマチ学
会総会・学術集会. 2020/8/17 WEB

・正木康史, 川端 浩, 高井和江, 塚本憲史, 藤本信
乃, 石垣靖人, 黒瀬 望, 中村栄男, 青木定夫.

シンポジウム膠原病の難治性病態に対する新規治
療戦略 TAFRO症候群 (口頭). 第64回日本リウマ
チ学会総会・学術集会. 2020/8/17 WEB

・正木康史. Castleman病/TAFRO症候群と検査 (口
頭). 第21回日本検査血液学会学術集会. 2020/7/12
WEB

・井出 眞,他. キャッスルマン病14症例の検討 (ポ
スター). 第117回日本内科学会総会. 2020/4/10
WEB

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし