

令和4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	長崎大学病院・講師
	住吉玲美	長崎大学病院・助教
	佐藤俊太郎	長崎大学病院・助教
	有馬和彦	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 公衆衛生学・准教授
	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・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・教授
	山田壮亮	金沢医科大学医学部・教授
	金子祐子	慶應義塾大学医学部・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	国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科・医員

研究要旨

研究の効率的な遂行を目的に、項目 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、項目 2. 診療情報の難病プラットフォームへの登録、項目 3. 難病における国際協調、項目 4. ガイドライン作成や患者会との協働の 4 項目を掲げ、研究を遂行した。項目 1. と項目 2. については、難治性疾患実用化研究事業 統合レジストリを活用したキャッスルマン病・TAFRO 症候群における精密医療基盤の構築を目指す実用化研究班（課題管理番号：22ek0109589h0001）との協働のもと、難病プラットフォームに統合する作業に着手し、R4 年度から、登録を開始した（難病プラットフォーム：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【RADDAR-J[77]】）。令和 4 年度末までに、地域中核病院を中心に、50 例が登録されている。中央病理診断センターは診断困難例の病理診断を担当し、令和 4 年度は 12 例を新たに実施した。中央病態解析センターは項目 3. について、国際キャッスルマン病研究ネットワーク（Castleman Disease Collaborative Network: CDCN）とのデータの国際間比較を担当し、CDCN が提案したキャッスルマン病を腫脹リンパ節領域数で分類する新たな基準案の本邦症例での適合を評価し、令和 4 年 12 月 12 日の S Scientific Advisory Board (SAB) ミーティング (WEB) ミーティングで提示し、CDCN とディスカッションした。項目 4. のガイドラインの作成は TAFRO 症候群の診療ガイドライン第一版の完成を目指し、TAFRO 症候群の診断・評価と TAFRO 症候群の治療・予後テーマとしての CQ を策定し、PICO を考案中である。また、患者会との協働で開催する患者会員参加型の医療講演会は WEB 形式で令和 4 年 11 月 5 日に開催したが、この活動は製薬企業の関心も惹き、令和 4 年 11 月 5 日には 2 社が参加した。

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。

そのために以下の 4 項目：項目 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、項目 2. 診療情報の難病プラットフォームへの登録、項目 3. 難病における国際協調、項目 4. ガイドライン作成や患者会との協働を掲げ、研究を遂行した。

B.研究方法

項目 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

項目 2. 診療情報の難病プラットフォームへの登録
難治性疾患実用化研究事業 統合レジストリを活用したキャッスルマン病・TAFRO 症候群における精密医療基盤の構築を目指す実用化研究班（課題管理番号：22ek0109589h0001）との協働のもと、難病プラットフォームに統合する作業に着手し、R4 年度から、登録を開始した（難病プラットフォーム：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【RADDAR-J[77]】）。

中央病理診断センターは分担研究者の中村 直哉、佐藤 康晴、山田壮亮、研究協力者の黒瀬 望、西村 碧 フィリーズがチームで担当し、中央病理診断の運用を評価した。

中央病態解析センターは項目 3. について、国際キャッスルマン病研究ネットワーク（Castleman Disease Collaborative Network：CDCN）とのデータの国際間比較を担当し、全国から多中心性キャッスルマン病（MCD）疑い 442 例のデータを令和 4 年 9 月 30 日までに収集し、解析した。

項目 3. 難病における国際協調

国際キャッスルマン病研究ネットワーク（CDCN）との連携が重要であり、令和 4 年度は、令和 4 年 7 月 1 日、12 月 12 日、令和 5 年 2 月 24 日の 3 回が開催された。令和 4 年 7 月 1 日の SAB において、CDCN から、キャッスルマン病を腫脹リンパ節領域数で分類する新たな基準案が示されたので、本邦症例での適合を評価し、令和 4 年 12 月 12 日の S Scientific Advisory Board（SAB）ミーティング（WEB）ミーティングで提示し、CDCN とディスカッションした。

項目 4. ガイドライン作成や患者会との協働

TAFRO 症候群の診療ガイドライン第一版の完成を目指し、TAFRO 症候群の診断・評価と TAFRO 症候群の治療・予後をテーマとしての CQ を策定し、PICO を考案することにした。また、患者会との協働で開催する患者会員参加型の医療講演会は、令和 4 年度も WEB 形式での開催を計画した。

（倫理面への配慮）

厚労政策研究班が担当するキャッスルマン病における難病プラットフォーム（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【RADDAR-J[77]】）であるが、これに統合する本研究チームのレジストリ-1[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）]、レジストリ-2[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）]、レジストリ-3[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）]と AMED 医師主導治験班における治験適格症例調査のレジストリ情報からも情報を得た。

C. 研究結果

項目 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

項目 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は令和4年度から開始された。令和4年度末までに、地域中核病院を中心に、18施設から中央倫理委員会（京都大学）の承認が得られ、50例が登録されている。

中央病理診断センターは診断困難例の病理診断を担当し、令和4年度は12例を新たに実施した。

中央病態解析センターは項目 3. について、CDCN とのデータの国際間比較を担当し、CDCN が提案したキャッスルマン病を腫脹リンパ節領域数で分類する新たな基準案の本邦症例での適合を評価し、令和4年12月12日のSABミーティング（WEB）ミーティングで提示し、CDCN とディスカッションした。研究結果は項目 3. に述べる。

項目 3. 難病における国際協調

令和4年7月1日のSABにおいて、CDCN から、キャッスルマン病を腫脹リンパ節領域数で分類する新たな基準案が示された。これは米国のキャッスルマン病レジストリである ACCEKERATE レジストリにおいて、HHV8 感染が確認されない151名のキャッスルマン病疑い群を解析し、腫脹リンパ節領域数が多いと TAFRO 徴候陽性率が上昇し、この患者群のみを多中心性（特発性多中心性キャッスルマン病）とし、治療強化の対象とする試みと思われる。しかしながら本邦のデータとはかなり乖離があることが予想されたので、AMED 研究班と協働し、急遽、難病プラットフォームに登録予定の患者さんを含め、全国から442例のデータを令和4年9月30日までに収集し、解析した。275名においてデータセットが揃っており、それでは、TAFRO 徴候は103名（37.％）に認められたが、腫脹リンパ節領域数と TAFRO 徴候には有意な関連はなかった。また、リンパ節病理分類においても、特に形質細胞型と硝子血管型の陽性率において、米国と日本で顕著な差異を認めた。以上を令和4年12月12日のSABミーティング（WEB）ミーティングで提示し、CDCN とディスカッションした。現状では継続審議となっている。

項目 4. ガイドライン作成や患者会との協働

ガイドライン作成では、京都大学大学院医学研究科健康情報学 中山 健夫教授に入っていただき、TAFRO 症候群の診療ガイドライン第一版の完成を目指している。令和5年2月4日の班会議において、暫定的に、以下の①から⑩のCQを提示した。

- ① TAFRO 症候群に特徴的な臨床徴候は何か？ キャッスルマン病と共通する臨床徴候は何か？
- ② TAFRO 症候群に特徴的な血液検査所見は何か？ キャッスルマン病と共通する血液検査所見は何か？
- ③ TAFRO 症候群の診断および評価に有用な検査は何か？
- ④ TAFRO 症候群の重症度・疾患活動性をどのように評価するか？
- ⑤ TAFRO 症候群に副腎皮質ステロイド薬は有効か？
- ⑥ TAFRO 症候群にトシリズマブは有効か？
- ⑦ TAFRO 症候群にリツキシマブは有効か？
- ⑧ TAFRO 症候群にシクロスポリンは有効か？
- ⑨ TAFRO 症候群の病態改善を期待できる治療はその他に何かあるか？
- ⑩ TAFRO 症候群の予後を規定する因子、予測する因子はあるか？

ここでは、①から⑩の内容は妥当であるが、①から④と⑩は背景疑問、⑤から⑨を前景疑問に対するCQとすることも提案され、現在、考察中である。前年の報告書に述べたように TAFRO 症候群の指定難病への申請準備も開始しており、それには TAFRO 症候群の診療ガイドライン第一版の完成がとても重要である。

患者会との医療講演会（完全 WEB、Zoom）は、令和4年11月5日に実施した。今回は患者会からの要望に応じた講演内容とパネルディスカッションを重視し、非常に好評であった。この双方向性の活動はガイドラインにも反映可能と思われるが、製薬企業の関心も惹き、令和4年11月5日には2社が参加した。

D. 考察

上述の4つの項目に関する研究で、a. 診療ガイドライ

ン（初版）の改訂の開始：TAFRO 症候群バージョンを編纂、b. TAFRO 症候群の指定難病への申請準備の開始、c. 難病プラットフォーム登録システムの運用、d. 病理診断システムの運用（中央病理診断センター）、e. リポジトリの運用（中央病態解析センター）、f. CDCN との情報交換と協調、g. キャッスルマン病患者会医療講演会の開催の目標は、令和 4 年度中に達成されたと考えられる。

E. 結論

上述の 4 つの項目に関する研究は順調に進捗している。これらの活動により、①臨床実地で臨床医が診療に苦慮している TAFRO 症候群に対する診療ガイドラインの作成・公開と指定難病への申請 ②世界最大規模のキャッスルマン病、TAFRO 症候群、類縁疾患における質の高いコホートの構築 ③診断困難症例に対するリンパ節病理診断の補助 ④患者会員参加型の医療講演会を介しての疾患理解の啓蒙と社会貢献 ⑤CDCN と国際的な重要臨床課題を共有しレジストリとリポジトリの整備も含めた国際共同研究基盤の醸成 が大いに期待される。

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

1. **古賀智裕**, 住吉玲美, 細萱直希, **川上 純**. キャッスルマン病・TAFRO症候群レジストリ研究. リウマチ科. 2023; 64(9): 499-502.
2. **Masaki Y**, Ueda Y, Yanagisawa H, Arita K, Sakai T, Yamada K, Mizuta S, Fukushima T, Takai K, **Aoki S**, Kawabata H. TAFRO Syndrome: A Disease Requiring Immediate Medical Attention. Intern Med. 2023; 62(1): 27-32.
3. Kawanishi M, Kamei F, Sonoda H, Oba M, Fukunaga S, Egawa M, Koyama T, **Sato Y**, Tanabe K, Ito T. Utility of renal biopsy in differentiating idiopathic multicentric Castleman disease from IgG4-related disease. CEN Case Rep. 2023; 12(2): 242-248.
4. **佐藤康晴**. idiopathic plasmacytic lymphadenopathy (IPL) が世界に認められるとき. 病理と臨床. 2023; 41(1): 100-102.
5. Sumiyoshi R, **Koga T**, **Kawakami A**. Candidate Biomarkers for Idiopathic Multicentric Castleman Disease. J Clin Exp Hematop. 2022 Jun;62(2):85-90.

6. Nakayama Y, Mizuno H, **Sawa N**, Suwabe T, Yamanouchi M, Ikuma D, Hasegawa E, Hoshino J, Sekine A, Oba Y, Kono K, Kinowaki K, Ohashi K, Suzuki K, **Sato Y**, Shimizu A, Yamaguchi Y, Ubara Y. A Case of Adolescent-onset TAFRO Syndrome with Malignant Nephrosclerosis-like Lesions. Intern Med. 2022 Online ahead of print.
7. 西村碧フィリーズ, 錦織亜沙美, **佐藤康晴**. Castlemann病の歴史的背景とunicentric Castleman disease. 病理と臨床. 2022; 40(11): 1121-1127.
8. 西村碧フィリーズ, 錦織亜沙美, **佐藤康晴**. Idiopathic multicentric Castleman diseaseの分類と臨床病理学的特徴. 病理と臨床. 2022; 40(11): 1128-1133.
9. Nakayama Y, Mizuno H, Sawa N, Suwabe T, Yamanouchi M, Ikuma D, Hasegawa E, Hoshino J, Sekine A, Oba Y, Kono K, Kinowaki K, Ohashi K, Suzuki K, **Sato Y**, Shimizu A, Yamaguchi Y, Ubara Y. A Case of Adolescent-onset TAFRO Syndrome with Malignant Nephrosclerosis-like Lesions. Intern Med. 2022; Online ahead of print.
10. Liu W, Cai Q, Yu T, Strati P, Hagemester FB, Zhai Q, Zhang M, Li L, Fang X, Li J, Sun R, Zhang S, Yang H, Wang Z, Qian W, **Iwaki N**, **Sato Y**, Oksenhendler E, Xu-Monette ZY, Young KH, Yu L. Clinical characteristics and outcomes of Castleman disease: a multicenter Consortium study of 428 patients with 15-year follow-up. Am J Cancer Res. 2022; 12(9): 4227-4240.
11. Nishikori A, Nishimura MF, Nishimura Y, Otsuka F, Maehama K, Ohsawa K, Momose S, **Nakamura N**, **Sato Y**. Idiopathic plasmacytic lymphadenopathy forms an independent subtype of idiopathic multicentric Castleman disease. Int J Mol Sci. 2022; 23(18): 10301.
12. Nishimura Y, Nishimura MF, Fajgenbaum DC, van Rhee F, **Sato Y**, Otsuka F. Global public awareness of Castleman disease and TAFRO syndrome between 2015 and 2021: A Google Trends analysis. eJ Haem. 2022; 3(3): 748-753.
13. Nishimura MF, Nishimura Y, Nishikori A, Yoshino T, **Sato Y**. Historical and pathological overview of Castleman disease. J Clin Exp Hematop. 2022; 62(2): 60-72.
14. Nishimura Y, Nishimura MF, **Sato Y**. International definition of iMCD-TAFRO: future perspectives. J Clin Exp Hematop. 2022; 62(2): 73-78.
15. **Ide M**, Ohnishi H, Fukumoto T, Ohno H, Yokoyama T. Re-evaluation of rituximab therapy for idiopathic Castleman disease: Retrospective study from a single-center experience. J Clin Exp Hematop. 2022; 108(4): 354-355.
16. Inano T, Yasuda H, Tsukune Y, Wali N, Saeki H, Kajino K, Hino O, **Masaki Y**, Komatsu N. Abnormal exacerbation of moderately differentiated gastric adenocarcinoma in a patient with TAFRO syndrome: an impaired tumor immunity? Case Rep Oncol. 2022; 15(1): 7-11.
17. Yanagisawa H, Kawabata H, Ueda Y, Arita K, Iwano-Kawanami H, Sakai T, Kawanami T, Yamada K, Mizuta S, Fukushima T, **Masaki Y**. Prognostic impacts of serum levels of C-reactive protein, albumin

- n, and total cholesterol in patients with myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol.* 2022; 116(1): 81-88.
18. Miyazaki K, Suzuki R, Oguchi M, Taguchi S, Amai J, Maeda T, Kubota N, Maruyama D, Terui Y, Sekiguchi N, Takizawa J, Tsukamoto H, Murayama T, Ando T, Matsuoka H, Hasegawa M, Wada H, Sakai R, Kameoka Y, Tsukamoto N, Choi I, **Masaki Y**, Shimada K, Fukuhara N, Utsumi T, Uoshima N, Kagami Y, Asano N, Ejima Y, Katayama N, Yamaguchi M. Long-term outcomes and central nervous system relapse in extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Hematol Oncol.* 2022; 40(4): 667-677.
- 2) 学会発表
1. 錦織亜沙美, 西村碧フィリーズ, **佐藤康晴**. 特発性多中心性キャッスルマン病におけるIgG4陽性細胞の検討. 第14回IgG4関連疾患学会学術集会. 口頭. 石川. 2023/3/4
 2. 東谷 雅人, **井出 眞**, 他. TAFRO 症候群と診断し様々な免疫抑制療法を行ったが、致死的経過を辿った 一部検例. 第52回日本腎臓学会西部学術大会. 口頭. WEB開催. 2022/11/18-11/19
 3. 錦織亜沙美, 西村碧フィリーズ, 前濱かんな, **佐藤康晴**. リンパ腫およびリンパ増殖性疾患への分子病理学的アプローチ. 第61回日本臨床細胞学会秋期大会. 口頭. 宮城. 2022/11/6
 4. 加藤可那, **澤 直樹**, 他. 多彩な腎病理像を示した特発性多中心性キャッスルマン病の一例. 第52回日本腎臓学会東部学術大会. 口頭. 東京. 2022/10/23
 5. 米沢正貴, 後藤佐和子, 後藤 慧, **正木康史**, 他. Rothmund-Thomson症候群に合併した特発性多中心性Castleman病(iMCD)の1例. 第52回日本腎臓学会東部学術集会. ポスター. 東京. 2022/10/22
 6. 吉村祐輔, **澤 直樹**, 他. 約2.5年間の無再発期間を経て再発したTAFRO症候群の一例. 第52回日本腎臓学会東部学術集会. 口頭. 東京. 2022/10/22
 7. 錦織亜沙美, **佐藤康晴**. 特発性多中心性キャッスルマン病からみるIgG4 関連疾患の病因論的アプローチ. 第30回日本シェーグレン症候群学会学術集会. 口頭. 石川. 2022/9/17
 8. 錦織亜沙美, 前川倅希奈, 西村碧フィリーズ, **佐藤康晴**. IL-6蛋白発現による特発性多中心性キャッスルマン病 (iMCD) の分類. 第62回日本リンパ網内系学会学術集会・総会. ポスター. 埼玉. 2022/6/25
 9. **川上 純**, **古賀智裕**, 住吉玲美, 清水俊匡, 細萱直希, 森本心平, **正木康史**, **矢野真吾**, 清水隆之, 吉崎和幸, 水木満佐央, 中村直哉, 佐藤康晴, 新納宏昭. キャッスルマン病・TAFRO症候群のレジストリ研究. 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会. シンポジウム. 横浜 (ハイブリッド開催). 2022/4/25-4/27
 10. Sumiyoshi R, **Koga T**, Koto S, Kurushima S, Tsuji Y, Michitsuji T, Umeda M, **Kawakami A**. Identification of pathways that discriminate between TAFRO type and NOS type in idiopathic multicentric Castleman's disease. 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会. ワークショップ. 横浜 (ハイブリッド開催). 2022/4/25-4/27
 11. 前川倅希奈, 錦織亜沙美, 前濱かんな, 木山仁, 吉田紗弥子, 江草侑厘安, 藤田梓, 西村碧フィリーズ, **佐藤康晴**. 形質細胞型特発性多中心性キャッスルマン病におけるIL-6免疫染色の検討. 第111回日本病理学会総会. 口頭. 兵庫. 2022/4/16
 12. 西村碧フィリーズ, 錦織亜沙美, 西村義人, 吉野正, **佐藤康晴**. 硝子血管型単中心性キャッスルマン病の臨床病理学的特徴～過去20年間の後方視的検討～. 第111回日本病理学会総会. ポスター. 兵庫. 2022/4/16
- 3) 書籍
1. **正木康史**. 血液・造血器の疾患 17-10. 白血球疾患 17-10-1. 総論. 内科学 第12版. P97-100. 2022年
 2. **正木康史**. Castleman病/TAFRO症候群. 専門医のための血液病学. P260-263. 2022年
 3. **古賀智裕**, 住吉玲美, **川上 純**. キャッスルマン病の病因・病態. キャッスルマン病, TAFRO症候群. フジメディカル出版. P13-19. 2022年.
 4. **水木満佐央**. キャッスルマン病の疫学, 発生率, 統計的事項 1)全国調査. キャッスルマン病, TAFRO症候群. フジメディカル出版. P20-24. 2022年.
 5. **正木康史**, 川端 浩, 川野充弘, **岩城憲子**, 鈴木律朗. キャッスルマン病の疫学, 発生率, 統計的事項 2)定点観測 (石川県). キャッスルマン病, TAFRO症候群. フジメディカル出版. P25-28. 2022年.
 6. **佐藤康晴**. キャッスルマン病の病理. キャッスルマン病, TAFRO症候群. フジメディカル出版. P29-35. 2022年.
 7. **正木康史**, 黒瀬 望, 川端 浩. キャッスルマン病の関連疾患 4)その他の疾患 腫瘍, 膠原病. キャッスルマン病, TAFRO症候群. フジメディカル出版. P134-141. 2022年.
 8. **青木定夫**. TAFRO症候群の定義, 概念. キャッスルマン病, TAFRO症候群. フジメディカル出版. P144-149. 2022年.
 9. **石垣靖人**, 中村有香. TAFRO症候群の病因解明に向けて. キャッスルマン病, TAFRO症候群. フジメディカル出版. P150-154. 2022年.
 10. 黒瀬 望, **山田壮亮**. TAFRO症候群の病理-リンパ節病変-. キャッスルマン病, TAFRO症候群. フジメディカル出版. P155-159. 2022年.
 11. 黒瀬 望, **山田壮亮**. TAFRO症候群の検査成績 2)リンパ節外病変 ①TAFRO症候群の病理-骨髄病変-. キャッスルマン病, TAFRO症候群. フジメディカル出版. P168-170. 2022年.
 12. **古賀智裕**, 住吉玲美, **川上 純**. キャッスルマン病およびTAFRO症候群の病因・病態探索に向けた試み. キャッスルマン病, TAFRO症候群. フジメディカル出版. P212-216. 2022年.
 13. **矢野真吾**. 本邦のキャッスルマン病の診療体制. キャッスルマン病, TAFRO症候群. フジメディカル出版. P221-225. 2022年.
 14. **井出 眞**. 国際キャッスルマン病研究組織(CDCN). キャッスルマン病, TAFRO症候群. フジメディカル出版. P226-231. 2022年.

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