

06_TAFRO

TAFRO

Image

第6回

TAFRO症候群

監修 正木 康史 先生 金沢医科大学 血液免疫内科学 教授

このシリーズでは、『血液内科医が外来で遭遇しうる疾患』をコンパクトに紹介します。
第6回はTAFRO症候群について、金沢医科大学の正木 康史先生に解説いただきました。

SUMMARY

- TAFRO症候群は、急性あるいは亜急性に、発熱、全身性浮腫（胸腹水貯留）、血小板減少をきたし、腎障害、貧血、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。
- TAFRO症候群は2010年に提唱された新たな疾患概念であり、リンパ節組織像はキャッスルマン病様の所見を呈するものの、TAFRO症候群の臨床像は多中心性キャッスルマン病とは異なっており、独立した疾患であると考えられている。
- 2015年にTAFRO症候群の診断基準が策定され、現在も様々な研究が継続されている。

1. TAFRO症候群とは

2010年、新潟市民病院の高井らは「発熱、胸腹水、肝脾腫を伴い、骨髄に軽度の線維化を認める血小板減少症」の3例を報告し、この中でTAFRO症候群という新たな疾患概念を提唱した¹。TAFRO症候群はThrombocytopenia（血小板減少症）、Anasarca（全身浮腫、胸腹水）、Fever（発熱）、Reticulin fibrosis（骨髄のレチクリン線維症と巨核球の増勢）、Organomegaly（肝脾腫やリンパ節腫大などの臓器腫大）からなる造語である。高井らの報告した3例のうち1例は、リンパ節生検においてキャッスルマン病様の所見を呈していた。以後も同様の報告が相次いだことから、日本国内で症例経験のある研究者を中心に検討会が行われた。平成27（2015）年度には厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）に「新規疾患概念：TAFRO症候群の確立のための研究」が採択され、本疾患の研究体制が整備された。研究班では全国から集った研究者ら（血液内科医、リウマチ膠原病内科医、呼吸器内科医、病理医、放射線診療医、基礎研究者）が議論を重ね、本疾患の診断基準、重症度分類及び治療指針を策定した^{2,3}。なお、本診断基準は2019年に一部改訂され、

「TAFRO症候群 診断基準2015（2019マイナー改訂版）」としてその内容が公表されている^{4,5}。

この診断基準では、3つの必須項目（①体液貯留、②血小板減少、③原因不明の発熱または炎症反応陽性）を定めており、さらに4つの小項目（①リンパ節生検でキャッスルマン病様の所見、②骨髄線維化または骨髄巨核球増多、③軽度の臓器腫大、④進行性の腎障害）を設けている。そして、必須項目3項目+小項目2項目以上を満たす場合、TAFRO症候群として診断が可能とされている。なお、臨床診断のみでは様々な鑑別疾患が紛れ込む可能性があり、除外診断が重要であるが、TAFRO症候群ではリンパ節腫大が小さい症例や、全身浮腫によってリンパ節生検が困難な場合も多い。また後述するように、急速に全身症状が悪化する症例もみられ、迅速な診断と治療が必要である。これらの理由から、リンパ節生検については小項目としたうえで、生検は可能であれば実施すべきという趣旨の記載となっている。疾患概念の項には「TAFRO症候群症例の一部はリンパ節腫大が小さいかほとんど目立たないことがあり、また血小板減少に伴う出血傾向や著明な全身浮腫のためリンパ節生検が行えない症例も多い。本診断基準ではそのような実情を考慮し、リンパ節生

Image

検を必須とはしていない。ただし、悪性リンパ腫などの悪性疾患を除外するために、生検可能なリンパ節がある場合は生検するべきである」と記載されている(表1)。

2. 多中心性キャッスルマン病 (MCD)

1956年、米国のCastlemanらが前縦隔腫瘍で特徴的な病理組織像を呈した症例を報告した⁶。その後様々

な類似例が報告され、キャッスルマン病はいくつかの亜型に分類されるようになった⁷。キャッスルマン病は病理組織分類では硝子血管型 (hyaline-vascular type: HV) と形質細胞型 (plasma-cell type: PC) 及び混合型に分類される。また、臨床的分類では単発性(限局型)と多発性(全身型)に大別される。単発性のものの多くはHV型であり、全身症状を伴わず外科切除のみで治癒し、これは独立した疾患単位である。一方、多発性の多くはPC型あるいは混合型であり、多彩な臨床症

表1 TAFRO症候群 診断基準2015 (2019マイナー改訂版)

【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(胸水・腹水貯留)、血小板減少をきたし、腎障害、貧血、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年高井らによりThrombocytopenia (血小板減少症)、Anasarca (全身浮腫、胸腹水)、Fever (発熱、全身炎症)、Reticulin fibrosis (骨髄の細胞線維化、骨髄巨核球増多)、Organomegaly (臓器腫大; 肝脾腫、リンパ節腫大)よりTAFRO症候群(仮称)として報告され、その後に類似例の報告が相次いでいる。ステロイドや免疫抑制剤、抗IL-6受容体抗体、抗CD20抗体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症候群としてリンパ節生検された症例のリンパ節組織像はキャッスルマン病様の像を呈するが、臨床像は典型的な特発性多中心性キャッスルマン病とは大きく異なり、独立した疾患と考える専門家が多数。TAFRO症候群症例の一部はリンパ節腫大が小さいかほとんど目立たないことがあり、また血小板減少に伴う出血傾向や著明な全身浮腫のためリンパ節生検が行えない症例も多い。本診断基準ではそのような実情を考慮し、リンパ節生検を必須とはしていない。ただし、悪性リンパ腫などの悪性疾患を除外するために、生検可能なリンパ節がある場合は生検するべきである。(※いずれも本邦未承認)

【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。

1. 必須項目……………①体液貯留(胸・腹水、全身性浮腫)
②血小板減少(10万/μL未満) …骨髄抑制性の治療のない状態で
③原因不明の発熱(37.5℃以上)または炎症反応陽性(CRP 2mg/dL以上)
2. 小項目……………①リンパ節生検でキャッスルマン病様の所見
②骨髄線維化(細胞線維化)または骨髄巨核球増多
③軽度の臓器腫大(肝・脾腫、リンパ節腫大)
④進行性の腎障害
3. 除外すべき疾患……①悪性腫瘍: 悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、中皮腫など
②自己免疫性疾患: 全身性エリテマトーデス(SLE)、シェーグレン症候群、ANCA関連血管炎など
③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
④POEMS症候群
⑤肝硬変
⑥血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)/溶血性尿毒症症候群(HUS)

参考事項

- TAFRO症候群では、多クローン性高γグロブリン血症はまれである。IgGが3,000mg/dLを超えることはまれであり、超えている症例はむしろIMCDの重症型を考慮する。
- 明らかなMタンパクは認めない。Mタンパクを認める症例は、POEMS症候群との鑑別が問題となる。POEMS症候群では多発ニューロパチーが必須であり、その有無が鑑別のために重要である。
- 血清LDHは低下～正常値内にとどまる症例が多く、増加することはまれである。LDHが増加している症例は悪性リンパ腫の可能性が高く、可溶性IL-2レセプターなどその他の腫瘍マーカー、画像所見の再確認が必要である。特に血管内大細胞型B細胞リンパ腫(IVLBCL)は同様の徴候を呈しうするため、可能性が否定できなければ積極的に骨髄穿刺・生検、ランダム皮膚生検を行うことを推奨する。
- 血清ALPは高値を呈する例が多い。
- 肝脾腫はCT画像で評価できる程度のもので多く、巨大なものは悪性リンパ腫などを疑う所見である。
- リンパ節腫大は直径1.5cm未満程度のもので多く、大きなリンパ節病変は悪性リンパ腫などを疑う所見である。
- 現時点ではキャッスルマン病は「除外すべき疾患」としない。
- 免疫性血小板減少症(ITP)も、現時点では「除外すべき疾患」とはしない。
- 自己免疫疾患の除外鑑別のために、RF、抗核抗体、抗SS-A抗体、MPO-ANCA (P-ANCA)、PR3-ANCA (C-ANCA) は検索すべきであり、必要に応じてその他の特異的自己抗体を追加検索する。
- 結核など抗酸菌感染症の除外も重要である。結核感染症を除外するため、結核菌特異的インターフェロン-γ産生能(クオンティフェロン®)あるいはT-SPOT法、胸水中ADA測定などを推奨する。
- 胸水や腹水穿刺では著明な全身浮腫に伴い、基準上は漏出性と判断される例も多い。しかし、胸水や腹水中のIL-6、VEGFなどのサイトカインは血中濃度よりも高値を示し、漿膜炎が起こっている根拠と考えられている。(IL-6、VEGF測定は保険未承認)

SLE: systemic lupus erythematosus, ANCA: anti-neutrophil cytoplasmic antibody (抗好中球細胞質抗体), SFTS: severe fever with thrombocytopenia syndrome, POEMS: polyneuropathy (多発神経炎), organomegaly (臓器腫大), endocrinopathy (内分泌異常), monoclonal protein (Mタンパク血症), skin change (皮膚症状), IVLBCL: intravascular large B-cell lymphoma, TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura, HUS: hemolytic-uremic syndrome, IMCD: idiopathic multicentric Castleman disease (特発性多中心性キャッスルマン病), ITP: immune thrombocytopenia (文獻5, 一部改変)

Image

状、組織像、経過を示す。多発性症例はmulticentric Castleman disease: MCD (多中心性キャッスルマン病) と称されるが、かつて欧米で報告されたMCDの多くはHIV感染に関連するものであった。HIV陽性MCD症例のほとんどはヒトヘルペスウイルス8 (HHV-8) が陽性であり、HHV-8によりインターロイキン6 (IL-6) が高発現する。IL-6はB細胞の分化促進・形質細胞増殖、多クローン性高γグロブリン血症や、VEGF産生誘導による血管新生、骨髄における巨核球分化促進・血小板増多を惹起する。さらに、IL-6の過剰産生によって、肝臓ではCRPなどの急性期炎症蛋白が増加する。また、ヘプシジン産生が誘導され、消化管の鉄再吸収の抑制と網内系の鉄利用阻害により小球性貧血を生じる。

一方、本邦におけるMCD症例のほとんどは、HIV、HHV-8のいずれも陰性である^{8,9}。HIVやHHV-8が陰性であるにもかかわらず、高IL-6血症に基づく多クローン性高γグロブリン血症、著明な炎症反応や発熱、貧血、血小板増多などの全身症状を呈するリンパ増殖性疾患である点は欧米のMCDと共通している。しかし、欧米のMCD症例の多くが様々な感染症や、カポジ肉腫及びB細胞性リンパ腫などの合併により急速で致死的な臨床経過をたどるのに対して、本邦のMCDは緩慢な経過を示し、カポジ肉腫やB細胞性リンパ腫への移行がみられることは少なく、その予後は良好であるとされる^{9,10}。

近年まで、欧米ではHIV陰性、HHV-8陰性のMCDの存在はほとんど無視されてきた。しかし2014年にFajgenbaumらは、米国における年間1,000例程度のMCD発症のうち半数程度がHHV-8陰性と推定されるとして、これらHHV-8陰性のMCDを特発性MCD (idiopathic MCD: iMCD) と命名した¹¹。本邦におけるMCD症例の多くは、iMCDに分類されるものと現在では考えられる。

キャッスルマン病は病理診断名であり、長らく診断基準が定められていなかったが、本邦でも2017年に「キャッスルマン病診療の参照ガイド」が作成された^{12,13}。このガイドラインは日本血液学会及び日本リウマチ学会の審査と承認を経て、2020年に「キャッスルマン病診療ガイドライン (令和2年度初版)」として公開されている¹⁴。また、キャッスルマン病の国際的イニシアティブであるThe Castleman Disease Collaborative Network (CDCN) によりiMCDの診断基準が策定されている¹⁵。

3. TAFRO症候群は特発性多中心性キャッスルマン病 (iMCD) の一部か否か?

TAFRO症候群では全身浮腫や血小板減少による出血傾向、リンパ節腫大が小さいことなどにより、リンパ節生検が実施できない症例も多いものの、リンパ節生検が実施された症例では、TAFRO症候群の病理組織像はiMCDに類似しており、重複する特徴を示す。しかし、TAFRO症候群の臨床像は典型的なiMCDとは異っており、現在では、TAFRO症候群はiMCDからは独立した疾患であると考え専門家が多い。本邦におけるiMCD症例は多クローン性高γグロブリン血症、多発性リンパ節腫大、強い炎症反応、貧血、血小板増多などを伴い、緩徐で慢性の経過を示す。一方、TAFRO症候群では多くの症例でγグロブリン値は正常または減少しており、血小板は減少、リンパ節腫大は小さいか不明瞭であり、胸腹水貯留を含む全身浮腫は著明である (表2)¹⁶。

本邦におけるTAFRO症候群の症例についてデータを収集した「新規疾患: TAFRO症候群の疾患概念確立のための多施設後方視的研究 (UMIN00011809)」におけるデータベースを用い、iMCDとTAFRO症候群の異同が検討された¹⁷。この研究では、TAFRO症候群の臨床的特徴を明らかにするため、登録症例を「他に特定されないiMCD (not otherwise specified: NOS-iMCD)」A群、「MCDの病理組織像を有するTAFRO (TAFRO-iMCD)」(B群)、「MCDの病理組織像を有さないTAFRO (TAFRO-w/op-iMCD)」(C群)の3群に分け、レトロスペクティブな解析が行われた。その結果、A群に比してB及びC群は発熱、全身浮腫、腎障害を有する症例の割合及び死亡率が高かった。臨床検査値では、BUN、クレアチニン、CRP、ALP、γ-GTP、Dダイマー、フィブリノゲン・フィブリン分解産物 (FDP) がA群に比してB及びC群では高かった一方で、血小板数、総蛋白、アルブミン濃度については、A群に比してB及び

表2 TAFRO症候群と特発性多中心性キャッスルマン病 (iMCD) の差異

	TAFRO症候群	iMCD
疾患概念・診断	臨床徴候	病理診断
臨床経過	急性～亜急性	慢性 (緩慢)
リンパ節腫大	小さい～目立たない	大きい
血小板数	減少	増加 (ときに減少)
体液貯留	著明	ときに認める
血清γグロブリン	正常～むしろ減少	著増
ALP, γ-GTP	増加	正常
FDP, Dダイマー	増加	正常
腎機能障害	あり	正常

iMCD: idiopathic multicentric Castleman disease
(文献16より作成)

Image

C群は低かった。また、血清IgG、IgA、IgM値はA群がB及びC群に比して高かった。なお、TAFRO症候群と診断された症例では診断後24ヵ月以内に約3分の1が死亡していた。B群とC群でカプランマイヤー法による全生存期間（OS）に差はみられなかったが、A群は10年後も90%以上の症例が生きていた。これらの結果は、TAFRO症候群の臨床像がiMCDとは大きく異なること、また、TAFRO症候群では迅速な診断と治療の必要性がきわめて高いことを示しているといえる。

4. TAFRO症候群の重症度分類と 予後予測スコアリングシステム

TAFRO症候群の重症度については、診断基準の重要項目のうち、体液貯留、血小板減少、原因不明の発熱・炎症反応高値、腎障害の4項目を各3点満点とし、軽症（grade 1）、中等症（grade 2）、やや重症（grade 3）、重症（grade 4）、最重症（grade 5）の5段階とされている（表3）。本重症度分類は、疾患活動性スコアとしても使用できる²⁻⁵。

最近、前述の「新規疾患：TAFRO症候群の疾患概念確立のための多施設後方視的研究」に登録された83

症例についての単変量解析及び多変量解析から、60歳以上及びDダイマー 18μg/dL以上の症例で生命予後不良であることが示され、この結果を基にTAFRO症候群の予後予測スコアリングシステム（prognostic scoring system for TAFRO syndrome: TS-PSS）が開発された¹⁸。TS-PSSによりTAFRO症候群の患者は高リスク、中間リスク、低リスクの3つに層別されるが、その妥当性については、独立した患者コホートにおける今後のさらなる研究が必要である。

5. 現在の研究体制 ～今後に向けて～

TAFRO症候群は2010年に報告された新たな疾患概念であるが、それ以前も同様の症例は存在していたはずであり、そのような症例に遭遇した医師は診断に苦慮していたのではないかと考えられる。

平成27（2015）年度から2年間活動したTAFRO症候群研究班及びキャスルマン病研究班は、平成29（2017）年度に「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」班として統合され、さらに、令和2（2020）年度からは厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「キャスルマン病、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」として活動を継続している。キャスルマン病、TAFRO症候群ともに、その病態解明や治療法確立に向けて臨床研究を積み重ねていくことが求められている。

文 献

1. 高井和江ほか。臨床血液 2010; 51: 320-325.
2. Masaki Y, et al. Int J Hematol 2016; 103: 686-692.
3. 正木康史ほか。臨床血液 2016; 57: 2029-2037.
4. Masaki Y, et al. Int J Hematol 2020; 111: 155-158.
5. キャスルマン病研究班ホームページ（2022年3月閲覧）：
<https://castleman.jp/guidelines.html#r2>
6. Castleman B, et al. Cancer 1956; 9: 822-830.
7. Frizzera G. Semin Diagn Pathol 1988; 5: 346-364.
8. Suda T, et al. Pathol Int 2001; 51: 671-679.
9. Kojima M, et al. Int J Surg Pathol 2008; 16: 391-398.
10. Kojima M, et al. Int J Surg Pathol 2004; 12: 25-30.
11. Fajgenbaum DC, et al. Blood 2014; 123: 2924-2933.
12. Fujimoto S, et al. Am J Hematol 2019; 94: 975-983.
13. 吉崎和幸ほか。臨床血液 2017; 58: 97-107.
14. キャスルマン病研究班ホームページ（2022年3月閲覧）：
https://castleman.jp/content/files/guideline_20201118.pdf
15. Fajgenbaum DC, et al. Blood 2017; 129: 1646-1657.
16. Masaki Y, et al. Ann Hematol 2022; 101: 485-490.
17. Fujimoto S, et al. Mod Rheumatol 2018; 28: 161-167.
18. Kawabata H, et al. Int J Hematol 2021; 114: 179-188.

表3 TAFRO症候群 重症度分類2015
(2019マイナー改訂版)

症候毎にスコアをつけ、その合計点にて分類する。 本重症度分類は、疾患活動性スコアとしても使用できる。
①体液貯留…合計3点満点 画像上で明らかな胸水：1点 画像上で明らかな腹水：1点 身体所見上明らかな全身性浮腫（圧痕+）：1点
②血小板減少…3点満点 血小板数（最小値）10万/μL未満：1点 血小板数（最小値）5万/μL未満：2点 血小板数（最小値）1万/μL未満：3点
③原因不明の発熱・炎症反応高値…3点満点 発熱 37.5℃以上38.0℃未満 または CRP 2mg/dL以上、10mg/dL未満：1点 発熱 38.0℃以上39.0℃未満 または CRP 10mg/dL以上、20mg/dL未満：2点 発熱 39.0℃以上 または CRP 20mg/dL以上：3点
④腎障害…3点満点 GFR 60mL/min/1.73m ² 未満：1点 GFR 30mL/min/1.73m ² 未満：2点 GFR 15mL/min/1.73m ² 未満または血液透析を要する：3点
以上、①～④で合計12点満点とし 0～4：軽症（grade 1） 5～6：中等症（grade 2） 7～8：やや重症（grade 3） 9～10：重症（grade 4） 11～12：最重症（grade 5）

（文献5）



Source URL:

https://www.pro.novartis.com/jp-ja/support/lecture/hem_mailservice/raredisease_tafro