ステロイドおよびシクロスポリンが有用であったTAFRO症候群の1例

森澤 紀彦¹⁾²⁾
安達 章子³⁾

佐藤 博之¹⁾
佐藤 順一¹⁾

松山 桃子¹⁾
横尾 隆²⁾

林 直美¹⁾²⁾
雨宮 守正¹⁾

要旨

TAFRO症候群は、血小板減少 (thrombocytopenia)、腔水症 (anasarca)、発熱 (fever)、骨髄線維症 (myelofibrosis)、腎機能障害 (renal dysfunction)、臓器腫大 (organomegaly) を特徴とする。症例は66歳、男性。7カ月前に血小板数減少を指摘され、約1カ月前より腹痛、胸腹水貯留が生じた。前医入院後に腎機能障害が出現し、当院転院となり、TAFRO症候群と診断した。比較的急峻な経過を辿るもステロイドおよびシクロスポリンによる治療で改善した。血小板減少を伴う腎機能障害の鑑別にTAFRO症候群を挙げるのが肝心である。

〔日内会誌 105 : 2432~2440, 2016〕

ポイント

- ・腎機能障害と血小板減少を伴う疾患として、TAFRO症候群を鑑別に挙げるのが重要である。
- ・TAFRO症候群は、急峻な経過を辿ることも多く、早期の診断・治療が重要である。
- ・治療法は確立されていないが、初期治療としてステロイドが用いられる。

Key words

TAFRO症候群, Castleman-Kojima Disease, 血小板減少, 腎機能障害, リンパ節腫大

はじめに

TAFRO症候群は、血小板減少 (thrombocytopenia)、腔水症 (anasarca)、発熱 (fever)、腎機能障害 (renal insufficiency)、臓器腫大 (organomegaly) を呈する疾患¹⁾で、2010年に初めて高井らによって提唱された²⁾。多中心性Castleman病の一亜系とされる³⁾が、位置づけは確立されていない。原因は依然不明であり、治療に関しても確立はされていないが、ステロイドにて初期治療を施行している報告が散見され、難治例に対しては、トシリズマブ・リツキシマブ・シ

クロスポリン (ciclosporin A : CsA) などの有効例の報告もみられる。今回、我々は、メチルプレドニゾロン (methyl prednisolone : mPSL) ミニパルス施行後、プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 0.5 mg/kg/日による治療で、臨床症状の速やかな改善を認めたが、血小板数の改善は乏しく、CsA追加にて血小板数の改善を認めたTAFRO症候群の1例を経験した。診断に至った経緯と治療に関して文献的考察を加えて報告する。

〔第622回関東東地方会 (2016/03/12) 推薦〕〔受稿2016/07/16, 採用2016/09/05〕

¹⁾さいたま赤十字病院内科, ²⁾東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科, ³⁾さいたま赤十字病院病理診断科

Case Report : Usefulness of the treatment with corticosteroids and ciclosporin A for TAFRO syndrome.

Norihiko Morisawa¹⁾²⁾, Hiroyuki Satoh¹⁾, Momoko Matsuyama¹⁾, Naomi Hayashi¹⁾²⁾, Akiko Adachi³⁾, Jun-ichi Satoh¹⁾, Takashi Yokoo²⁾ and Morimasa Amemiya¹⁾ : ¹⁾Department of Internal Medicine, Saitama Red Cross Hospital, Japan, ²⁾Division of Nephrology and Hypertension, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, Japan and ³⁾Department of Pathology, Saitama Red Cross Hospital, Japan.

図1 A：胸腹部単純CT検査，B：Gaシンチグラフィ検査
A：赤色で囲った領域に軽度腫大（最大短径15 mm）した縦隔リンパ節が散見される。胸腹水貯留を認める。
B：黄色で囲った領域では，左側優位に両側肺門部リンパ節への集積を認める。

症例

患者：66歳，男性．主訴：浮腫，体重増加．
現病歴：年に1回の健診を受けており，当院転院7カ月前の健康診断で初めて血小板減少を指摘されたが，自覚症状はなく，受診しなかった．健診時の体重は61 kgであった．転院の約1カ月前に腹痛が生じ，前医を受診した．血液検査や上下部消化管内視鏡検査，腹部超音波検査，MRCP（magnetic resonance cholangiopancreatography）など施行したが，軽度の胆嚢壁肥厚を認めるほかは有意な所見を認めなかった．経過中に浮腫および胸腹水貯留を認めたため，転院1週間前に前医入院となった．入院後に37.5℃の発熱，食欲低下および体重増加，腎機能障害を呈したことから，当院転院となった．既往歴：結腸憩室炎，高尿酸血症．家族歴：悪性腫瘍，腎疾患含め，特記すべき事項なし．生活歴：茨城県出身．飲酒：ウイスキー1杯/日，喫煙歴：20本/日×30年間，50歳で禁煙．身体所見：意識は清明，身長164.2 cm，体

重68.7 kg．体温37.5℃．心拍115/分，整．血圧114/77 mmHg．体表リンパ節触知せず．胸腹部に特記すべき異常所見を認めず．四肢・体幹に非圧痕性浮腫を認める．血管腫を右背部に2個認める以外には，肢端紅痛症や剛毛はなく，明らかな神経学的異常所見を認めず．当院転院時内服薬：アセトアミノフェン400 mg（発熱時・疼痛時頓用）．検査所見：前医初診時の検査所見：Hb 17.4 g/dl，白血球9,500/ μ l，血小板6.9万/ μ l．Alb 4.5 g/dl，BUN 12.6 mg/dl，Cr 1.01 mg/dl，AST 25 U/l，ALT 30 U/l，LD 218 U/l，ALP 347 U/l， γ -GTP 45 U/l，CRP 0.83 mg/dl，尿中RBC 0～1/1視野，尿蛋白（－），尿円柱（－）．当院入院時：白血球9,020/ μ l，血小板3.2万/ μ l，BUN 25 mg/dl，Cr 1.44 mg/dl，LD 230 U/l，ALP 1,373 U/l， γ -GTP 352 U/l，CRP 12.5 mg/dl，尿中RBC 5～9/1視野，変形RBC（－），尿蛋白0.19 g/gCr，顆粒円柱（4+）．前医入院中に施行した胸腹部単純CT検査：軽度腫大したリンパ節が縦隔に散見された．その他の領域では明らかなリンパ節腫大は認めな

かった。胸腹水貯留，皮下浮腫著明であった（図1A）。

一口メモ ALPは高値，LDは正常範囲内，腎機能障害，尿蛋白は陰性，軽度の縦隔リンパ節腫大を認めた。

臨床経過

前医入院中に施行された胸腹部単純CT検査にて縦隔リンパ節の軽度腫大（径1.5 cm）が散見されたことから，悪性リンパ腫なども念頭に置いて検査を行った。当院入院時および追加した検査所見を表に示す。ALP， γ -GTPの著明な高値に関しては薬剤性障害を疑い，内服薬中止とし，発熱およびCRP上昇に関しては感染併発の可能性も考え，メロペネム2 g/日による抗菌薬治療を開始した。第5病日にGaシンチグラフィ検査を施行し，左優位の両側縦隔リンパ節に集積を認めた（図1B）。血小板数は低値であり，第8病日に血小板10単位輸血後，超音波気管支鏡下針生検を施行した。検体不十分であり，組織診は評価困難であったが，細胞診で悪性疾患は否定的であった。

一口メモ 体表から容易に採取できる領域に，腫大したリンパ節はなく，Gaシンチグラフィで集積した縦隔リンパ節に対して生検を施行した。検体不十分であったが，リスクも考え，再検査は行わなかった。

第9病日に骨髓生検を施行した結果，NCC 2.7 万/ μ l，MgK 15.6/ μ l，低形成骨髓であり，骨髓線維症および巨核球増加を認めた（図2）。第12病日に胸水・腹水穿刺を施行し，淡黄色透明な検体が得られ，細胞診はclass II，培養は陰性，漏出性胸腹水であった。第16病日から体重増加が顕著になり，腹水穿刺で1回3~4 l排液を行うも，体重増加傾向は続いた（図3A）。当院入院時よりアセトアミノフェンを中止したが，ALP値の改善は乏しく，肝障害精査および肝原発悪性リンパ腫除外目的で，第18病日に経頸静脈的肝生検を施行した。

一口メモ 血小板数<6万/ μ l，腹水のある症例では経皮的肝生検は相対禁忌であり，経頸静脈的肝生検を選択した。

結果，悪性所見はなく，肝小葉・門脈域にリンパ球主体の炎症細胞浸潤および門脈域の線維性拡大を認め，非特異的肝炎の所見であった。

一口メモ 胸腹水の細胞診，骨髓生検，リンパ節生検，肝生検施行し，いずれも悪性疾患は否定的であった。

POEMS症候群（P（polyneuropathy，多発神経炎），O（organomegaly，臓器腫大），E（endocrinopathy，内分泌障害），M（M-protein，M蛋白），S（skin changes，皮膚症状），悪性腫瘍，感染症，自己免疫性疾患，IgG4関連疾患などを除外し，TAFRO症候群診断基準¹⁾では必須項目3項目，および小項目4項目中，病理所見以外の3項目を満たしており，また，川端らの提唱したTAFRO症候群診断基準⁴⁾では，11項目中，抗核抗体および病理所見以外の9項目を満たしていたことから，TAFRO症候群と診断した。

一口メモ TAFRO症候群の診断基準¹⁾

必須項目（3項目全てを満たす）：①腔水症，②血小板減少症（治療前値<10万/ μ l），③全身性炎症反応（37.5℃以上の不明熱，CRP $\geq$ 2 mg/dl）

小項目（2項目以上を満たす）：①リンパ節生検でCastleman病様の所見，②骨髓線維化または骨髓巨核球増加，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

除外すべき疾患：悪性腫瘍，自己免疫性疾患，感染症，POEMS症候群，IgG4関連疾患，肝硬変，血栓性血小板減少性紫斑病，溶血性尿毒症症候群

尿蛋白の出現や腎機能障害の進行，呼吸困難の出現を認め，第23病日からmPSL mini pulse療法（mPSL 500 mg/日を3日間）を施行し，後療法としてPSL 30 mg/日（0.5 mg/kg/日）を開始した。

表 当院入院時および追加した検査結果

<血算>		<生化学>		<生化学>		<生化学>	
WBC	9,720 / μ l	AST	30 U/l	FT4	1.15 ng/dl	Cu	174 μ g/dl
Seg	62 %	ALT	18 U/l	TSH	2.15 μ IU/ml	Zn	40 μ g/dl
Eos	4 %	ALP	1,373 U/l	Fe	16 μ g/dl	葉酸	4.5 ng/ml
Bas	0 %	ALP1	30 %	TIBC	180 μ g/dl	ACE	5.8 IU/l
Mon	14 %	ALP2	66 %	Ferri	325 ng/ml	VitB1	28 ng/ml
Lym	20 %	ALP3	4 %	CRP	12.5 mg/dl	VitB12	587 pg/ml
Atyp.Ly	0 %	LDH	230 U/l	PCT	≥ 0.5 pg/ml	ヒアルロン酸	4,240 ng/ml
RBC	454万 / μ l	LDH1	15 %	β -Dグルカン	<6 pg/ml	IV型コラーゲン	473 ng/ml
Hb	13.7 g/dl	LDH2	37 %	IgG	881 mg/dl	総胆汁酸	4.1 μ mol/l
Hct	40.3 %	LDH3	29 %	IgA	363 mg/dl	抗ミトコンドリアM2抗体	(-)
MCV	88.8 fl	LDH4	11 %	IgM	187 mg/dl	T-SPOT	(-)
MCHC	34 %	LDH5	8 %	IgG4	13.7 mg/dl	C7-HRP	(-)
%Reti	11.5 ‰	γ -GTP	352 U/l	P-ANCA	<0.5 U/ml	<尿検査>	
PLT	5.2万 / μ l	T-Bil	0.8 mg/dl	C-ANCA	<0.5 U/ml		
<凝固>		D-Bil	0.5 mg/dl	抗GBM抗体	<2.0 U/ml	比重	1.017
		Amy	55 U/l	クリオグロブリン (-)		pH	5
PT	12.5 sec	TP	6.3 g/dl	抗核抗体	<40 倍	Pro	(1+)
PT%	73 %	Alb	2.4 g/dl	LAC	1.08	Glu	(-)
PT-INR	1.12	UN	25 mg/dl	中和前	44.9 sec	Ket	(-)
APTT	41.2 sec	Cr	1.44 mg/dl	中和後	41.7 sec	BLD	(1+)
Fib	621 mg/dl	eGFR	39.1 ml/min/1.73 m ²	抗CL β 2GPI	<1.2 U/ml	URO	(1+)
FDP	25 μ g/ml	UA	11.7 mg/dl	RF	12 IU/ml	RBC	5~9 /HPF
直接Coombs	(-)	CK	28 U/l	C3	164 mg/dl	変形RBC	(-)
間接Coombs	(-)	Na	141 mmol/l	C4	35 mg/dl	WBC	1~4 /HPF
<感染症>		K	4.2 mmol/l	CH50	63.8 U/ml	顆粒円柱	(4+)
		Cl	106 mmol/l	PAIgG	294 ng/10 ⁷ cells	u-Osm	501 mOsm/kg
HBs-Ag	(-)	Ca	8.9 mg/dl	抗H.pylori-IgG	<3 U/ml	u-prot	47 mg/dl
HBs-Ab	(-)	Mg	2.1 mg/dl	s-Osm	289 mOsm/l	u-Cr	242.8 mg/dl
HBc-Ab	(-)	P	4.8 mg/dl	免疫電気泳動	(-)	Bense-Jones蛋白	(-)
HCV-Ab	(-)	TC	149 mg/dl	血清IL-6	26.1 pg/ml	<蓄尿検査>	
HIV1, 2-Ab	(-)	HDL-C	23 mg/dl	血清VEGF	1,010 pg/ml		
HHV-8	(-)	TG	155 mg/dl	CEA	0.8 ng/ml	u-prot	225 mg/day
HTLV-1	(-)	BS	107 mg/dl	CA19-9	2.8 U/ml	u-Cr	1.04 g/day
RPR	(-)	HbA1c (NGSP)	6.2 %	sIL2-R	1,480 U/ml	尿量	500 ml
TP-Ab	(-)					24hrCCr	39.8 ml/min

一口メモ PSL初期投与量に関するエビデンスは確立していないが、1 mg/kg/日が主に用いられている。本症例では病理所見が得られていなかったこと、および過度の免疫抑制を懸念して0.5 mg/kg/日で開始した。

PSL開始後、速やかに発熱・食欲低下・炎症反応は改善し、体重増加・腎機能障害も改善を

認めた(図3)。一方で、血小板数の低下傾向はなくなったものの、依然として1万/ μ l程度で推移したため、第61病日からCsA 175 mg/日(3 mg/kg/日)を開始し、PSL 25 mg/日に減量した。CsA追加後、速やかに血小板数の改善を認め、第95病日に退院した。外来通院してお

図2 骨髓生検

A：骨髓の弱拡大（×10），B：骨髓の強拡大（×40）

骨髓は低形成性であり，黒丸で囲った部分をB（×40）へと拡大した．Bでは巨核球の増加が認められる．

C，D：骨髓は断片化しており，渡銀染色（D）で細網線維の増生を認める．

り，CsA，PSL漸減中である（図4）．血清IL（interleukin）-6値は正常範囲内で推移するものの，血清VEGF（vascular endothelial growth factor）は再度上昇を認めており，注意深く経過観察している．

考察

TAFRO症候群は中高年に好発し，女性に多いと報告されている⁴⁾．重度の血小板低下症を呈することも稀ではなく，腫大したリンパ節や腎障害，肝障害の精査で生検を考慮すべきだが，侵襲性の観点から実施困難であることも少なくない．本症例においても，血小板数1～2万/ μ lで推移しており，腎生検は施行できず，また，腫大したリンパ節は体表近くには認めなかったことから，診断に有用なリンパ節生検を得るこ

とができなかった．診断に体腔液中のIL-6やVEGF濃度が有用であったと報告⁵⁾もあるが，本症例では検査しなかった．

血小板減少症および腎障害を呈する代表的な疾患として，血栓性微血管障害症が考えられるが，本症例では溶血所見は認めておらず，否定的と考えた．また，多発性神経炎やM蛋白，皮膚所見が得られず，POEMS症候群としては非典型的であり，各種検査により悪性疾患や自己免疫性疾患を除外し，TAFRO症候群と診断した．PSLを用いた治療報告例が多く，本症例もPSL治療を選択したが，病理所見が得られていなかったことや過剰な免疫抑制を懸念し，0.5 mg/kg/日換算で開始した．Allegra Aらの文献⁶⁾では，TAFRO症候群の血小板減少に対してCsAの有効性が示されている．我々も同様に使用したところ，血小板数は速やかに改善した．今後，PSL

図3 入院後経過①

A: 体重, 血小板数, CRPの推移: 入院後体重は増加傾向を示し, 腹水穿刺で1回3~4 l/抜くも体重管理は困難であったが, ステロイド治療後体重は発病前のレベルまで改善した。

B: Alb, Cr, u-protの推移: ステロイド治療に伴い, 尿蛋白, 腎機能, Albは改善を認めた。また, 治療前後でVEGF, IL-6の値も改善を認めた。

図4 入院後経過②

の効果不十分な症例にはCsAの投与は検討するに値すると思われた。

TAFRO症候群は病勢も強く、早期診断・治療が重要であるが、まだ報告も少なく、疾患概念も普及しているとはいえない。本症例のように、腹痛を症状として訴える例が散見されるが、TAFRO症候群との関連は不明である。現在、金沢医科大学を中心として、TAFRO症候群の多施設共同後方視的研究が進行しており、病態解明が期待される。

ドによる治療を行い、臨床症状や炎症反応、腎機能障害の改善を認めたが、血小板の改善は乏しかった。CsAを追加したところ、血小板数も改善傾向を認めた。現時点で再燃なく経過しており、CsAおよびPSLを漸減中である。TAFRO症候群の中には急峻な経過をたどる例もあり、腎障害および血小板減少症の患者を診た場合、血栓性微小血管症以外の鑑別の1つとして挙げる事が重要である。

最終診断

→ TAFRO症候群

おわりに

今回、我々はTAFRO症候群に対し、ステロイ

謝辞：高橋正憲先生、甲嶋洋平先生、松島秀和先生（以上、さいたま赤十字病院内科）、高橋大輔先生（東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科）、伊豆津宏二先生（虎の門病院血液内科）、正木康史先生（金沢医科大学病院血液免疫内科学教室）には、診断、治療に関してご助言をいただきました。この場を借りて深謝申し上げます。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Masaki Y, et al : Proposed diagnostic criteria, disease severity classification and treatment strategy for TAFRO syndrome, 2015 version. *Int J Hematol* 103 : 686–692, 2016.
- 2) 高井和江, 他 : 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. *臨床血液* 51 : 320–325, 2010.
- 3) Masaki Y, et al : Japanese variant of multicentric Castleman's disease associated with serositis and thrombocytopenia—a report of two cases : is TAFRO syndrome (Castleman- Kojima disease) a distinct clinicopathological entity? *J Clin Exp Hematop* 53 : 79–85, 2013.
- 4) Kawabata H, et al : Castleman-Kojima disease (TAFRO syndrome) : a novel systemic inflammatory disease characterized by a constellation of symptoms, namely, thrombocytopenia, ascites (anasarca), microcytic anemia, myelofibrosis, renal dysfunction, and organomegaly : a status report and summary of Fukushima(6 June, 2012) and Nagoya meetings (22 September, 2012). *J Clin Exp Hematop* 53 : 57–61, 2013.
- 5) Iwaki N, et al : Atypical hyaline vascular-type Castleman's disease with thrombocytopenia, anasarca, fever, and systemic lymphadenopathy. *J Clin Exp Hematop* 53 : 87–93, 2013.
- 6) Allegra A, et al : Castleman-Kojima disease (TAFRO syndrome) in a Caucasian patient : a rare case report and review of the literature. *Blood Cells Mol Dis* 55 : 206–207, 2015.

症例掲載施設紹介

さいたま赤十字病院

当院は、1934年に日本赤十字社埼玉支部療院として開院し、東北・上越・北陸などの新幹線、JR各線や私鉄が接続する全国有数のターミナル駅である大宮駅から徒歩10分のところにあります。

2017年1月に、スポーツイベントやコンサートなどが行われる「さいたまスーパーアリーナ」のある「さいたま新都心」へ、さいたま新都心医療拠点整備により、当院と埼玉県立小児医療センターが併設で移転します。新築移転により、高度救命救急センターとして救命救急医療機能の強化、総合周産期母子医療センター機能など高度医療の充実が図られます。

新病院では、質の高い医療の提供、職員が快適に働ける環境などをコンセプトとし、地域完結型医療の実現に向けて中核病院としての機能を整備し、教育・研修体制の充実により、医療人の育成・確保に努め、チーム医療を実践できる組織体制の構築などが図られます。

【病床数・医師数】

病床605床

医師173名（常勤医153名、研修医20名）

【診療科】

総合臨床内科、消化器内科、呼吸器内科、血液内科、糖尿病内分泌内科、膠原病リウマチ科、腎臓内科、神経内科、循環器内科 など30診療科

【診療内容】

当院は、救命救急センターを併設し、災害拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域医療支援病院などの役割を担い、高度急性期病院として診療を行っています。がん診療では、地域

がん診療連携拠点病院として、大学病院に引けをとらない高度な医療を提供しています。

【臨床研修病院として～研修指導医から～】

埼玉県は人口に対する医師の数が少ないため、多数で幅の広い症例の受け持ちをすることになります。そして、当番にあたった夜には、当院自慢の救急外来での任務が待っています。また、新しい専門医制度の基幹病院として名乗りをあげており、総合内科的な研修から、専門的な研修まで幅広く対応が可能です。診療科同士の垣根も低いとため、多くの医師は研修医の質問に対して気軽に応じてくれます。このような環境の中で、量も質も兼ね備えた、充実した研修生活が可能です。

ホームページ

<http://www.saitama-med.jrc.or.jp/>

文責：雨宮 守正