

症例報告

新規疾患：TAFRO 症候群の一例

多根総合病院 総合診療内科
鈴木 智詞 濱 典男

要 旨

症例は73歳男性。2015年6月下旬より下腿浮腫が出現し、両側胸水貯留あり、ともに利尿剤抵抗性であった。血小板減少、傍大動脈リンパ節腫脹、発熱、腎障害などからTAFRO症候群であると診断した。血小板減少症に対しγグロブリン大量投与、原病に対しステロイドパルス療法、免疫抑制療法を行ったが奏功せず、9月某日死亡された。TAFRO症候群は緩徐な経過をとるものが多いとされているが、急速に病状が悪化し死にいたる症例もある。

Key words：TAFRO 症候群；血小板減少症；腎不全

緒 言

TAFRO 症候群は血小板減少、全身性浮腫、発熱、骨髄線維化もしくは腎機能障害、臓器腫大を主要兆候とする疾患である。Castleman's disease の1型型と考えられているが、症例数もかなり少なく、その原因などは未だ明らかになっていない。

症 例

患 者：73歳男性

主 訴：下腿浮腫 労作時呼吸困難

既往歴：肺結核 痔核

現病歴：2015年6月下旬より下腿浮腫に気づいた。8月下旬より労作時呼吸困難が出現し体重も10kg増加を認めたため8月31日に当院内科外来を受診した。浮腫が著明で、両側胸水を認め、同日入院となった。

嗜好歴：喫煙なし、飲酒 ビール1缶、日本酒1合

来院時身体所見：血圧 130/80mmHg、心拍数 78 整、体温 37.1度、貧血なし、黄疸なし、頸部リンパ節腫脹なし、甲状腺腫なし、肺野 清、心音 純、雑音なし、腹部平坦、軟、下腿浮腫+

検査成績：血液、生化学、検尿、内分泌、免疫学的検査(表1, 2)、胸部Xp：心拡大なし、両側胸水貯留(図1)、ECG：異常なし、心エコー：EF78%、心嚢水

表1 血液検査所見

生化学			末梢血		
TP	6.0	g/dl	WBC	4.5	10 ³ /μl
Alb	3.0	g/dl	RBC	391	10 ⁴ /μl
T-Bil	0.8	mg/dl	Hb	12.3	g/dl
AST	21	IU/l	Plt	5.5	10 ⁴ /μl
ALT	14	IU/l	検尿		
LDH	187	IU/l	タンパク	(-)	
ALP	414	IU/l	潜血	(-)	
γ-GTP	101	IU/l			
T-Cho	98	g/dl			
TG	48	mg/dl			
UA	3.7	mg/dl			
BUN	13.9	mg/dl			
Cre	0.69	mg/dl			
Na	139	mEq/l			
K	4.8	mEq/l			
Cl	106	mEq/l			
血糖	100	g/dl			
CRP	6.4	g/dl			
PT(Sec)	14.2	秒			
PT(%)	66.1	%			
PT(INR)	1.4				
APTT(Sec)	39	秒			

表 2 血液検査所見

内分泌		
TSH	2.1	μ IU/ml
FT4	0.78	ng/ml
BNP	141	pg/ml
免疫		
抗核抗体		
C3	70	mg/dl
C4	15	mg/dl
sIL2R	736	U/ml
IgG	1148	mg/dl
IgM	42	mg/dl
PR3-ANCA	< 1	
MPO-ANCA	< 1	
PA-IgG	213(< 46)	ng/107cell
抗血小板抗体	(-)	
抗カルジオリピン抗体	(-)	
IL-6	9(< 8)	pg/ml
VEGF	70.6(< 38.3)	pg/ml
腫瘍マーカー		
CEA	0.8	ng/ml
AFP	3.8	ng/ml
CA19-9	< 2	U/ml
SCC 抗原	0.7	ng/ml
NSE	12.5	ng/ml
SYFRA21-1	1.5	ng/ml
ProGRP	32.5	pg/ml
T-SPOT	(-)	

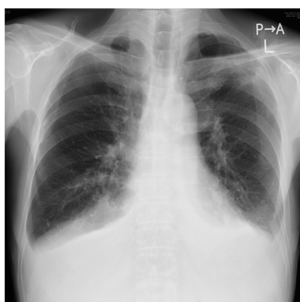


図 1 来院時胸部

少量，下大静脈拡大，腹部エコー：大動脈周囲に多数のリンパ節腫大，Douglas 窩に腹水少量，肝腫大なし，脾腫なし，胸部 CT：両側胸水，陳旧性炎症を疑わせる索条影，腹部 CT：傍大動脈に多数のリンパ節腫大，腹水少量（図 2），PETCT：リンパ節に集積なし（図 3）

入院後経過：微熱が持続しており，炎症反応は高値を示した．胸膜炎の疑いで胸水穿刺を施行し，漏出性胸水が疑われた．細胞診も陰性であった．心不全

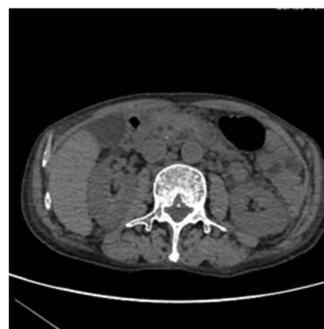


図 2 腹部 CT にて傍大動脈リンパ節の腫脹を認める



図 3 PET では明らかな悪性を疑う所見なし

なく，低アルブミン血症もなかった．フロセミド 40mg/日投与していたが，胸水貯留は持続した．血小板減少に関しては，特発性血小板減少性紫斑病（ITP）が疑われたが，抗血小板抗体陰性であり，PAIgG 高値をみとめた．抗リン脂質抗体症候群も否定的であった．腹部リンパ節腫脹に関しては，悪性リンパ腫や癌のリンパ節転移が疑われたが，腫瘍マーカーは陰性であり，可溶性 IL2 レセプターは軽度高値を示した．リンパ増殖性疾患の疑いで骨髓穿刺を施行したが，悪性像はなく巨核球は減少しており ITP を疑わせる所見であった．また PETCT では集積は認めなかった．原因不明の胸水，リンパ節腫脹，血小板減少症，発熱より Multicentric Castleman's disease (MCD)，その 1 亜型である TAFRO 症候群が鑑別にあがった．IL-6 は増加なく，VEGF は高値であり TAFRO 症候群がより考えられた．腎機能が徐々に悪化していた．

血小板は徐々に減少し，1 万近くになったため血小板輸血施行したが血小板増加は軽度であり末梢での破壊が疑われた．ITP と判断し γ グロブリン大量投与開始したが，血小板増加は軽度であった．次にメチルプレドニゾロン 1000mg でパルス療法後，プレドニゾロン 60mg/日 + シクロスポリン 300mg/日にて治療開始した．（図 4）血小板は 1 万を維持し，腎

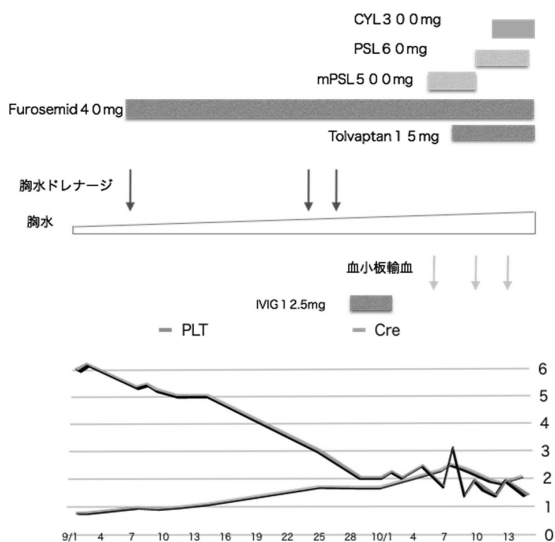


図4 入院後経過

機能は改善傾向であったが、突然徐脈かつ意識レベルの低下を認め、死亡した。

考 察

TAFRO 症候群は MCD の 1 病型として認知されつつある疾患概念である。

CD とは 1956 年に Castleman らが報告した良性のリンパ節腫脹に特徴づけられる疾患である。組織型は Hyaline-vascular type と Plasma cell type, mixed type, plasmablastic type に分けられる。注意すべきは、このような組織型は体中のどこかで産生されたサイトカインに反応した非特異的なもので、感染症 (EB ウィルス, HIV 感染症, ヘルペスウィルス, サイトメガロウィルス), 膠原病, 腫瘍性疾患 (リンパ腫, 骨髄腫) にみられるものである。Unicentric CD (UCD) は限局したリンパ節腫脹で全身症状なく, Multicentric CD (MCD) は全身性のリンパ節腫脹で, 発熱, 肝脾腫, 浮腫などの症状を呈し, 全身性炎症疾患である。MCD は欧米では HIV, human herpes virus-8 (HHV-8) 感染に伴うものが多く予後は不良であるが, 本邦では HIV 感染によるものは少ない。

病因については不明であるが, 次の仮説が考えられている。

①全身炎症性疾患仮説: 自己抗体による抗原提示細胞の刺激や IL-6 などのサイトカイン産生細胞の遺伝子変異を介した自己免疫/自己炎症機序。②傍腫瘍症候群仮説: リンパ節内あるいは節外の腫瘍細胞による異所性サイトカイン産生。③ウィルス感染仮説¹⁾。

検査所見としては貧血, 血沈亢進, CRP 高値, IL-

6, VEGF 高値, 赤血球抗体, 血小板抗体, 低アルブミン, たんぱく尿, 多クローン性形質細胞増殖, 多クローン性高 γ グロブリン血症, 血小板増多, 減少を呈する。MCD は慢性で緩徐な経過を辿る例が多いが, 胸腹水, 血小板減少, 腎機能障害をともなった例では急速に進行し生命が脅かされることが多いと報告している²⁾。

2010 年に高井らは, MCD の 1 病型として発熱, 胸腹水, 肝脾腫と軽度の骨髄線維化と治療抵抗性の血小板減少を呈する 3 症例を報告し, TAFRO 症候群という仮称が提唱された³⁾。その症状により, T: thrombocytopenia (血小板減少), A: anasarca (全身性浮腫), F: fever (発熱), R: reticulin fibrosis (骨髄線維化) もしくは renal dysfunction (腎機能障害), O: organomegaly (臓器腫大) をきたす疾患である。

臓器腫大にはリンパ節腫大も含まれるが, 腫大は軽度のことが多い。その後平成 27 年度厚生労働科学研究難治性疾患政策研究事業: TAFRO 症候群研究班で確立した「TAFRO 症候群診断基準 2015」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と, 小項目: ①リンパ節生検で Castleman 病様所見②骨髄線維化骨髄巨核球増多③軽度の臓器肥大④進行性の腎障害のうち 2 項目以上を満たすものを TAFRO 症候群と定義した。現在 76 例の登録が行われているところである⁴⁾。

免疫学的異常をともなうことがあり, PAIgG が上昇するため, ITP が疑われることがある。また非特異的な抗核抗体が陽性のこともあり, SLE などの膠原病を除外する必要がある。血清 IL-6 は上昇しないか軽度の上昇にとどまる。血清 VEGF は上昇している例もある⁵⁾。最近, 岩井らは 25 例の TAFRO 症候群をまとめ, 腹痛をきたす例が多く, ALP の上昇を認め, 急性腎不全をきたす例が多く, MCD に見られる高 γ グロブリン血症は 1 例もなかったと報告している⁶⁾。当初ステロイドで治療を始めた 23 例のうち 12 例は治療に反応なくさらなる治療が必要であったと報告している。

MCD 同様緩徐な経過をとる例が多く, 高容量のステロイド治療, トシリズマブ (抗 IL-6 レセプター抗体) に感受性がある例が多いが, 急速に悪化する例も多く報告されており, それらの症例に対する治療法のコンセンサスはない。

血清 IL-6 の上昇がある例ではトシリズマブの投与が望ましく⁷⁾, IL-6 が上昇していない例や, トシリズマブの効果を認めない例では抗 CD20 抗体であるリ

ツキシマブの有効性が確認されている⁸⁾。またステロイド治療に続いてシクロスポリンによる免疫抑制療法が効果があったとの報告がある^{9,10)}。

今回の症例では、ステロイドパルス療法にひき続きシクロスポリンの投与をおこなったが、血小板数、胸水に改善はみられず、急死した。

結 語

TAFRO 症候群であると考えられる非常に稀な症例を経験した。TAFRO 症候群は治療に反応せず、急速に病態が悪化する例がある。

文 献

- 1) Fajgenbaum DC, van Rhee F, Nabel CS : HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease : novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. *Blood*, 123 : 2924-2933, 2014
- 2) Kawabata H, Kadowaki N, Nishikori M, et al. : Clinical Features and Treatment of Multicentric Castleman's Disease : A Retrospective Study of 21 Japanese Patients at a single Institute. *J Clin Exp Hematop*, 53 : 69-77, 2013
- 3) Takai K, Nikkuni K, Shibuya H, et al. : Thrombocytopenia with mild bone marrow fibrosis accompanied by fever, pleural effusion, ascites and hepatosplenomegaly. *Rinsho Ketsueki*, 51 : 320-325, 2010
- 4) 藤本信乃, 川端 浩, 小西 順, 他 : 「新規疾患 : TAFRO 症候群疾患概念確立のための多施設共同後方視的調査研究」中間解析結果. *日リンパ網内系会誌*, 56 : 111, 2016
- 5) 青木定夫 : TAFRO 症候群の病態と治療. *血液内科*, 70 (2) : 223-228, 2015
- 6) Iwaki N, Fajgenbaum DC, Nabel CS, et al. : Clinicopathologic analysis of TAFRO syndrome demonstrates a distinct subtype of HHV-8-negative multicentric Castleman's disease. *Am J Hematol*, 91 (2) : 220-226, 2016
- 7) Kawabata H, Kotani S, Matsumura Y, et al. : Successful Treatment of a Patient with Multicentric Castleman's Disease who Presented With Thrombocytopenia, Ascites, Renal Failure and Myelofibrosis Using Tocilizumab, an Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody. *Intern Med*, 52 : 1503-1507, 2013
- 8) 小澤孝幸, 小杉 智, 鬼頭真衣子, 他 : Rituximab が著効した TAFRO 症候群と思われる Castleman 病類似症例. *臨血*, 55 (3) : 350-355, 2014
- 9) Konishi Y, Takahashi S, Nishi K, et al. : Successful treatment of TAFRO syndrome, a variant of multicentric castleman's disease, with cyclosporine A : possible pathogenetic contribution of interleukin-2. *Tohoku J Exp Med*, 236 (4) : 289-295, 2015
- 10) Inoue M, Ankou M, Hua J, et al. : Complete resolution of TAFRO syndrome after immunosuppressive therapies using corticosteroids and cyclosporin A : A case report. *J Clin Exp Hematop*, 53 : 95-99, 2013